BUKU AJAR

ILMU PENYAKIT DALAM

Edisi Keenam

Jilid I

Editor

Siti Setiati
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Idrus Alwi
Konsultan Kardiologi
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Aru W. Sudoyo
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Marcellus Simadibrata K.
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Bambang Setiyohadi
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Ari Fahrial Syam
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

InternaPublishing
Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam
Diponegoro 71 Jakarta Pusat

EDITOR

Dewan editor
Ketua: Siti Setiati
Anggota: Idrus Alwi, Aru W. Sudoyo, Marcellus Simadibrata, Bambang Setyohadi, Ari Fahrial Syam,

Editor topik
Arif Mansjoer, Arina Widya Murni, Ceva W. Pitoyo, C. RinaldiLesmana, Esthika Dewiasty, Dante Saksono Harbowono, Dyah Purnamasari, Erni Juwita Nelwan, Hamzah Shatri, Ika Prasetya Wijaya, Ikhwan Rinaldi, Imam Effendi, M. Begawan Bestari, Nafrialdi, Teguh Haryono Karjadi, Parlindungan Siregar, Purwita W. Laksmi, Ryan Ranitya, PN. Harijanto, Rudy Hidayat, Sally Aman Nasution, Teguh Haryono Karjadi, Trijuli Edi Tarigan,

Editor Pelaksana
Gunawan, Hayatun Nufus, Alvina Widhani, Rahma Safitri, Yusuf Bahasoan, Aulia Rizka, Iin Anugrahini
Dewi Marthalena, Indra Wijaya

Sekretariat
Nia Kurniasih, Edy Supardi, Hari Sugianto, Zikri Anwar, Sudiariandini Sudarto, Sandi Saputra

210 mm x 275 mm
45 + 1423 halaman

ISBN : 978-602-8907-49-1 (jil.1)

Diterbitkan pertama kali oleh:
InternaPublishing
Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam
Jl. Diponegoro 71 Jakarta Pusat 10430
Telp. : 021-3193775 Faks. : 021-31903776
Email : pipfkui@yahoo.com

Cetakan Pertama, Juli 2014

KATA PENGANTAR

Pembaca yang budiman,

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan kesehatan dan kesempatan, sehingga proses revisi Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi ke VI ini dapat selesai.

Setelah 4 tahun tidak direvisi, dengan bangga kami menghadirkan kembali kehadapan anda Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam edisi ke VI yang merupakan penyempunaan dari buku ajar edisi sebelumnya.

Buku ini telah mengalami perubahan yang cukup signifikan di dalam hal penulisan, pengelompokan tulisan, dan judul-judul tulisan, yang diharapkan dapat digunakan secara mudah dalam praktik sehari-hari.Hal ini kami upaya terusdalam rangka penyempurnaan dan memberikan kemudahan bagi para pembaca.

Pengelompokan tulisan/pembaban dalam buku di mulai dari filsafat ilmu penyakit dalam, dasar-dasar ilmu penyakit dalam, ilmu diagnostik fisis, pemeriksaan penunjang yang terdiri atas pemeriksaan laboratorium, elektrokardiografi dan radiodiagnostik Penyakit Dalam, dan seterusnya. Jumlah bab dalam buku ini sebanyak 43 bab terdiri atas 567 judul dengan jumlah artikel baru dan revisi kurang lebih sebanyak 195 judul. Beberapa naskah barudanupdate adalah *Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury,* Karsinoma Esofagus, Karsinoma Ovarium, *Anti-Aging,* Gangguan Sensorik Khusus pada Lansia, Kesehatan Hiperbarik, Kesehatan Wisata, Pengawasan Antenatal, keganasan pada kehamilan, Kedokteran Nuklir, Dasar-dasar CT/MSCT,MRI, MRCP dan lain-lain. Buku ajar edisi VI ini terdiri atas 4120 halaman isi yang kami bagi menjadi 3 jilid.

Seperti pada buku sebelumnya, buku ini tetap melibatkan penulis para ahli ilmu penyakit dalam di Departemen Ilmu Penyakit Dalam dari berbagai fakultas kedokteran di seluruh Indonesia,dan para ahli dari bidang ilmu lain yang terkait seperti ahli Patologi Klinik, Neurologi, Radiologi, Kebidanan dan lain-lain.

Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam ini, kami yakini dapat dijadikan sebagai rujukan oleh para dokter umum, dokter spesialis, dan mahasiswa kedokteran baik di institusi pendidikan kedokteran maupun di klinik-klinik rawat jalan dan rawat inap di rumah sakit. Dengan adanya revisi yang memberikan informasi terbaru dan data cukup banyak, diharapkan akantetap relevan dengan perkembangan di bidang ilmu penyakit dalam saat ini maupun di bidang Kedokteran umumnya.

Tim editor mengucapkan terimakasih kepada Ketua Pengurus Besar Perhimpunan Dokter SpesialisPenyakit Dalam Indonesia (PB.PAPDI) yang tetap percaya memberikan tugas terhormat ini kepada kami. Juga kepadapenulis dari berbagai fakultas kedokteran di seluruh negeri, Tim editor bidang ilmu, tim editor pelaksana, dan tim sekretariat InternaPublishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Jakarta, dan kepada semua pihak yang telah meluangkan waktu disela-sela kesibukannya menulis dan mengedit buku ini.

Masukan dan saran positif sangat kami hargai guna penyempurnaan buku ini dimasa mendatang.

Terimakasih dan selamat membaca....

Jakarta, Juli 2014

Prof. Dr. dr. Siti Setiati, MEpid, Sp.PD, KGer

Ketua Tim Editor

SAMBUTAN KETUA UMUM PB PAPDI

Assalamu'alaikum wr.wb.

Sejawat Yang Terhormat.

Pertama-tama kita panjatkan puji syukur kehadirat Tuhan YME bahwa Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam telah mencapai edisi yang keenam, sehingga buku yang telah banyak dibaca ini senantiasa mengikuti perkembangan mutakhir di bidang Ilmu Penyakit Dalam.

Ilmu kedokteran termasuk Ilmu Penyakit Dalam dengan berbagai ruang lingkupnya terus berkembang seiring dengan banyaknya penelitian baik penelitian dasar maupun uji klinis sampai perkembangan teknologi di bidang Penyakit Dalam, sehingga kita harus senantiasa meng*update* pengetahuan kita berdasarkan *evidence based,* agar dapat memberikan penatalaksaaan terbaik kepada pasien sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi yang ada.

Ada makna khusus dari keberadaan buku ini yang perlu digaris bawahi, yaitu: Ilmu Penyakit Dalam masih tetap utuh dengan semua subdisiplin yang bernaung di bawahnya, yaitu Alergi dan Imunologi, Gastroenterologi, Geriatri, Ginjal dan Hipertensi, Hematologi dan Onkologi, Hepatobilier, Kardiologi, Metabolik dan Endokrin, Pulmonologi, Psikosomatik, Reumatologi dan Penyakit Tropik dan Infeksi. Pendekatan holistik yang menjadi falsafah dasar cabang utama dan tertua Ilmu Kedokteran ini menjadi landasan bagi semua cabang-cabang ilmu kedokteran lainnya, dan untuk Indonesia hal ini menjadi lebih penting karena luasnya wilayah serta besarnya populasi yang harus dijangkau.

Selain itu keterlibatan dan partisipasi begitu banyaknya anggotaPerhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam (PAPDI) dalam penulisan buku ini, merupakan sesuatu yang membahagiakan dan membanggakan bagi para pengurusnya, karena menunjukkan tidak hanya kebersamaan tetapi juga suatu tekad besar untuk berjalan bersama mencerdaskan bangsa.

Para penulis Buku Ajar Penyakit Dalam ini adalah para anggota PAPDI dari seluruh Indonesia yang ditunjuk tim editor dan telah meluangkan waktunya di sela-sela kesibukan masing-masing. Tidaklah mudah untuk menyusun suatu makalah yang akan digunakan sebagai rujukan oleh calon-calon dokter dan spesialis, dan tidak ringan bagi para editor untuk mengirim kritik serta saran dalam perjalanan merealisasikan buku ajar ini. Untuk itu saya sebagai Ketua Umum menyampaikan penghargaan yang tinggi serta terimakasih yang sebesar-besarnya.

Saya yakin buku ini dapat menjadi rujukan yang baik bagi para mahasiswa kedokteran, dokter umum, calon Dokter/Dokter Spesialis Penyakit Dalam maupun dokter dari keahlian lainnya. Dengan membaca buku ajar ini diharapkan kemampuan sejawat akan meningkat baik dalam teori maupun keterampilan sehingga pelayanan pada pasien pun akan meningkat kualitasnya.

Sekali lagi saya mengucapkan selamat atas terbitnya buku ajar edisi keenam ini, semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNya pada kita semua dalam upaya memberikan pelayanan yang terbaik pada masyarakat, bangsa dan negara. Amin.

Jakarta, Juli 2014

Ketua

Prof DR. Dr. Idrus Alwi, SpPD-KKV, FINASIM, FACP, FACC, FESC, FAPSIC

KONTRIBUTOR

Prof. Dr. dr. A HARRYANTO REKSODIPUTRO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. ACHMAD RUDIJANTO,Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK.Universitas Brawijaya, Malang – JawaTimur

dr. A. MADJID, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular, Bagian Fisiologi,
FK. USU/RSUP. Dr. Pringadi Medan

Prof. Dr. dr. A. GUNTUR HERMAWAN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Subbagian Penyakit Tropik Infeksi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Surakarta/RSUD Dr. Moewardi, Solo

dr. A. MUIN RACHMAN, Sp.PD
Konsultan Kardivaskular
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. A. SANUSI TAMBUNAN, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. H. A. AZIZ RANI, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi Hepatologi
Divisi Gastroenterologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. A. NURMAN, Ph.D, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RSAL Mintoharjo, Jakarta

Prof. dr. A.R. NASUTION, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. ABDULMUTHALIB, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. ABIDIN WIDJANARKO, Sp.PD
Konsultan Hematologi Onkologi Medik
Divisi Hematologi Onkologi Medik,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
RS. Kanker Dharmais, Jakarta

Prof. Dr. dr. ABDUL HALIM MUBIN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNHAS/RSUP Dr.Wahidin S, Makassar

dr. ADIWIJONO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

dr. AGUS P. SAMBO, Sp.PD
Bagian Penyakit Dalam,
FK. UNHAS/RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

dr. AGUS S.WASPODO, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. AGUNG PRANOTO, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK.UNAIR/RSUP. Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. Dr. H. AHMAD A ASDIE, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSU Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. AHMAD FAUZI, Sp.PD
Divisi Gastroenterologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. AHMAD RASYID, SpPD
Konsultan Pulmonologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK.UNSRI/RSUP. Muh. Husin, Palembang

dr. ADE JEANNE D. L. TOBING,Sp.KO
Program Studi Ilmu Kedokteran Olahraga
Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.

dr. ADIYO SUSILO, Sp.PD
Divisi Tropik Infeksi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. AIDA LYDIA, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. H. AKMAL SYA'RONI, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam,
FK UNSRI/RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang

dr. ALI DJUMHANA, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RSUP. Hasan Sadikin, Bandung

Prof. dr. ALI GHANIE, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RS Dr. Moh.Hoesin Palembang

Prof. dr. H. ALI SULAIMAN, Ph.D, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/
RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo
Jakarta

dr. ALWI SHIHAB, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang

dr. ALWINSYAH, Sp.PD
Divisi Pulmonologi dan Alergi-Imunologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan

dr. AMAYLIA OEHADIAN, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. AMC KARENA-KAPARANG, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Sam Ratulangi/RSU Malalayang, Manado

dr. AMI ASHARIATI, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Lab. Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

dr. ANDI FACHRUDDIN BENYAMIN,Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNHAS/RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

dr. ANDRI SANITYOSO SULAIMAN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/
RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. ANDRI M T LUBIS, Sp OT
Departemen Orthopaedi dan Traumatologi
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Dr. ANDREAS ARIE,Sp.PD
Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUD. Dr. Kariadi, Semarang

dr. ANNA UYAINAL Z.N.,Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Divisi Pulmonologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

dr. ARI BASKORO, Sp.PD
Divisi Alergi Imunologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

Dr. dr. ARI FAHRIAL SYAM, Sp.PD, MMB
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. ARIF MANSJOER, Sp.PD, KIC
Unit Pelayanan Jantung Terpadu
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. ARINA WIDYA MURNI, SpPD
Konsultan Psikosomatik
Subbagian Psikosomatik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. Univ. Andalas/ RS. Dr. M. Djamil
Padang – Sumatra Barat

dr. ARMEN AHMAD, Sp. PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Departemen Ilmu Penyakit dalam
FK.Univ. Andalas/RSUP. Dr. M. Djamil, Padang

dr. ARNADI TASLIM, Sp.PD
RS. Krakatau Steel Cilegon
Jawa Barat

Dr. dr. ARU W. SUDOYO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. ARYA GOVINDA, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. ARYANTO SUWONDO, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo,Jakarta

Prof. Dr. dr. ASKANDAR TJOKROPRAWIRO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. dr. ASMAN MANAF, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAND/RS Dr. M. Djamil, Padang

dr. ASRIL BAHAR, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi-Konsultan Geriatri
Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. ASRUL HARSAL, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. AULIA RIZKA, Sp.PD
Divisi Geriatri
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. AZHAR TANDJUNG, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi-Konsultan Pulmonologi Divisi
Pulmonologi dan Alergi Imunologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSUD Dr. Pringadi-RSUP.H.Adam Malik, Medan

Prof. dr. B. FANANI LUBIS, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK USU/RS Dr. Pringadi,
Medan

dr. B.J. WALELENG, Sp.PD
Subbagian Gastroenterologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRAT/RSUP Malalayang, Manado

dr. B. P. PUTRA SURYANA, Sp.PD
Konsultan Reumatologi Seksi Reumatologi
Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RS Dr. Saiful Anwar, Malang

dr. BAMBANG IRAWAN M, Sp.PD
SMF Penyakit Dalam
FK. UGM/RSUP. Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. BAMBANG KARSONO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

dr. BAMBANG SETIYOHADI, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN. Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. BAMBANG SIGIT RIYANTO, Sp.PD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. BANTAR SUNTOKO, SpPD
Konsultan reumatologi
Subbagian Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK.UNDIP/RSUP. Dr. Kariadi, Semarang

Prof. dr. BOEDHI DARMOJO, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Prof. dr. BARWANI HISYAM, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Divisi Pulmonologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP. Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. BENY GHUFRON, Sp.PD
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK. Universitas Brawijaya, Malang

dr. BIRRY KARIM, Sp.PD
Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. BLONDINA MARPAUNG, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSUD. Dr. Pringadi-RSUP. H. Adam Malik, Medan

Prof. Dr. dr. ASMAN BOEDISANTOSO R, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. BOWO PRAMONO, SpPD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Penyakit Dalam
FK. UGM/ RSUP.Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. dr. BOEDIWARSONO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Lab. Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNAIR/RS. Dr. Soetomo, Surabaya

dr. BUDI DARMAWAN MACHSOOS, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

dr. BUDI MULJONO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RS Dr. Moh. Hoesin, Palembang

dr. BUDI SETIAWAN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. BUDI WIWEKO, Sp.OG
Konsultan Obseteri Ginekologi
Divisi Immunoendokrinologi Reproduksi
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. BUDIMAN DARMO WIDJOJO, Sp.PD
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. BUDIONO, Sp.PD
Divisi Pulmonologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. C. SINGGIH WAHONO,Sp.PD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Prof. Dr. dr. CATHARINA SUHARTI, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

dr. CEVA WICAKSONO PITOYO, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. CHAIRUL BAHRI, Sp.PD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam ,
FK USU/RS Dr. Pringadi, Medan

dr. CHAIRUL EFFENDI, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi
Subbagian Alergi Imunologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

dr. CHANDRA IRWANADI MOHANI,Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Subbagian Ginjal Hipertensi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

dr. CANDRA WIBOWO, Sp.PD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Sam Ratulangi/RSU Malalayang, Manado

dr. CARTA A. GUNAWAN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik dan Infeksi
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNMUL/RSUD A. Wahab Sjahranie, Samarinda

dr. CHARLES LIMANTORO, Sp.PD
Divisi Kardiologi
Departemen Penyakit Dalam
FK. UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang

dr. CHAIDIR ARIF MOCHTAR, Ph.D, Sp.U
Divisi Urologi
Departemen Ilmu Bedah
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. CHUDAHMAN MANAN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. CLEOPAS MARTIN RUMENDE, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. COSPHIADI IRAWAN, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Dr. dr. CZERESNA HERIAWAN SOEJONO, Sp.PD, MEpid
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Dr. dr. DADANG MAKMUN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Prof. Dr. dr. DALDIYONO HARDJODISASTRO, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Dr. DANTE SAKSONO HARBUWONO, PhD, SpPD
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Prof. dr. DASNAN ISMAIL, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Prof. dr. DAULAT MANURUNG, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

dr. DEDDY N.W. ACHADIONO, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. DEWI I
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

dr. DEWA PUTU, Sp.PD
Subbagian Geriatri, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. dr. DHARMEIZAR, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

dr. DHARMIKA DJOJONINGRAT, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Dr. dr. DIANA AULIA, Sp.PK
Departemen Patologi Klinik
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Prof. Dr. dr. DINA JANI MAHDI, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi
Divisi Alergi Imunologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. DJOKO WAHONO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Prof. dr. DJOKO WIDODO, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. DJONI DJUNAEDI, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Dr. dr. DJUMHANA ATMAKUSUMA,Sp.PD
Konsultan Hematologi Onkologi Medik
Divisi Hematologi Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

dr. DODY RANUHARDY, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. DONO ANTONO, Sp.PD
Divisi Kardiologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. DONI PRIAMBODO WITJAKSONO, Sp.PD
Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. DJOKO H. HERMANTO, Sp.PD
Subbagian Hematologi Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNBRAW/RSUP. Dr. Saiful Anwar, Malang

dr. DYAH PURNAMASARI, Sp.PD
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. DWIANA OCVIYANTI, SpOG
Konsultan Obstetri Ginekologi
Departemen Obstetri Ginekologi
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof.dr. DWI SUTANEGARA, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RSUP. Sanglah Denpasar, Bali

dr. E.N. KELIAT, Sp.PD
Divisi Pulmonologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSUD.Dr. Pringadi-RSUP.H.Adam Malik,
Medan

Prof. dr. EDDY SOEWANDOJO SOEWONDO, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Lab. Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD Dr.Sutomo, Surabaya

Prof. dr. EDWARD STEFANUS TEHUPEIORY, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Subbagian Reumatologi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNHAS/RSUP. Dr. Wahidin S. Makassar

dr. EDY MART SALIM, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi,
Subbagian Alergi Imunologi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH, Palembang

dr. EKA GINANJAR, Sp.PD
Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. EKO BUDIONO, Sp.PD
Divisi Pulmonologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. ELIAS PARDJONO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. Dr. dr. ENDANG SUSALIT, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. ENDAY SUKANDAR, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Subbagian Ginjal Hipertensi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RSUP. Hasan Sadikin, Bandung

dr. ERNI JUWITA NELWAN, Sp.PD
Subbagian Tropik Infeksi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. ERWANTO BUDI W., Sp.PD
Konsultan Alergi Immunologi
RSUD. Marzuki Mahdi, Bogor

dr. ESTHIKA DEWIASTY, Sp.PD
Divisi Geriatri
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. EVY YUNIHASTUTI, Sp.PD
Divisi Alergi Imunologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

dr. F. SUMANTO PADMOMARTONO, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Dr. FARIDIN, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Subbagian Reumatologi,Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Hasanuddin, Makasar

dr. FREDDY SITORUS,Sp.S
Departemen Neurologi
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. GATOET ISMANOE, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RS Dr. Sjaiful Anwar Malang

dr. GATOT SOEGIANTO, Sp.PD
Subbagian Alergi Imunologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUP Dr. Soetomo. Surabaya

dr. GINOVA NAINGGOLAN, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. GRISKALIA CHRISTINE, SpPD
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RS. Tarakan, Jakarta

Prof. dr. H. SOEMARSONO, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. H.A. FUAD BAKRY F, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang

Prof. Dr. H.A.M.Akil, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu PenSimonyakit Dalam
FK UNHAS/RSUP Dr. Wahidin S. Makassar

dr. H.E. MUDJADDID, Sp.PD
Konsultan Psikosomatik
Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. H. HANUM NASUTION, Sp.PD
Kansultan Psikosomatik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSU Dr. Pringadi, Medan

Prof. dr. H.M.S. MARKUM, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. HADI HALIM, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RS Dr. Moh. Hoesin, Palembang

dr. HADI MARTONO, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang

dr. HADI YUSUF, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Subbagian Tropik Infeksi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RS. Hasan Sadikin, Bandung

dr. HAMZAH SHATRI, Sp.PD, MEpid
Konsultan Psikosomatik
Divisi Psikosomatik,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. HANAFI B. TRISNOHADI, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. HANDONO KALIM, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Bagian Patologi Klinik, Bagian Penyakit Dalam
FK Univ. Brawaijaya/RS, Syaiful Anwar, Malang

dr. HANS SALONDER, Sp.PD
Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Sam Ratulangi/RSU Malalayang, Manado

Prof. dr. HARIONO ACHMAD, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RSUD. Dr. Sjaiful Anwar, Malang

dr. HARAKATI WANGI, Sp.PD
Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK.UGM/RS. Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. HARLINDA HAROEN, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRAT/RSUP Malalayang, Manado

dr. HARRINA E. RAHARDJO, Ph.D, Sp.U
Divisi Urologi
Departemen IlmuBedah
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. HARI HENDARTO, Ph.D, Sp.PD
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri, Syarif Hidayatullah, Jakarta

Prof. Dr. dr. HARRY ISBAGIO, Sp.PD
Konsultan Reumatologi-Konsultan Geriatri
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. HEMI SINORITA, SpPD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Penyakit Dalam
FK. UGM/ RSUP.Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. dr. HARUN RASYID LUBIS, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSU Dr. Pringadi, Medan

Prof. Dr. dr. HENDROMARTONO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

dr. HENI RETNOWULAN, Sp.PD
Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/ RSUP Dr Sardjito,
Yogyakarta

Prof. dr. HERDIMAN T. POHAN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. HERI FADJARI, Sp.PD
Konsultan Hematologi Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RS Hasan Sadikin, Bandung

dr. HERMASYAH, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSU Dr. Moh. Hoesin, Palembang

Prof. dr. HERNOMO KUSUMOBROTO, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUP Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. Dr. dr. HERU SUNDARU, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi
Divisi Alergi Imunologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. HILMAN TADJOEDIN, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. HIRLAN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUD Dr. Kariadi, Semarang

dr. IDA AYU RATIH WULANSARI MANUABA, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Bagian Penyakit Dalam
FK.UDAYANA/ RSUP. Sanglah, Denpasar – Bali

dr. I GDE RAKA WIDIANA, Sp.PD
Divisi Ginjal Hipertensi
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RS Sanglah, Bali

dr. I DEWA PUTU PRAMANTARA, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Bagian Penyakit Dalam
FK. UGM/ RSUP. Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. IGP SUKA ARYANA, Sp.PD
Divisi Geriatri
Bagian/SMF IlmuPenyakitDalam
FK.UNUD/RSUP. Sanglah, Denpasar - Bali

dr. I KETUT AGUS SOMIA, Sp.PD
Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar - Bali

dr. I KETUT SUEGA, Sp.PD
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Bagian/SMF Penyakit Dalam
FK Udayana/RS Sanglah Denpasar, Bali

Prof. Dr. dr. I MADE BAKTA, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar, Bali

dr. I NYOMAN SUARJANA,Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. Univ. LambungMangkurat/ RSUD Ulin Banjarmasin – Kalimantan Selatan

dr. I WAYAN MURNA Y., SpRad
Konsultan Radiologi
Departemen Radiologi
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. IAN EFFENDI N. Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RS. Moh. Hoesin, Palembang

dr. IBNU PURWANTO, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam, FK UGM/RSUP Dr. Sardjito,
Yogyakarta

Prof. Dr. dr. IDRUS ALWI, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. INDAH SUCI WIDYAHENING, M.Epid
Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas
FK. Universitas Indonesia, Jakarta

Dr. IKA PRASETYA WIJAYA, Sp.PD
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. IKA TRISNAWATI, Sp.PD
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK. UGM/RSUP. Dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. IKHWAN RINALDI, Sp.PD
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. IMAM EFFENDI, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. IMAM SUBEKTI, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Divisi Metabolik Endokrin,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. IMAN SUPANDIMAN, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam ,
FK UNPAD/RS. Hasan Sadikin, Bandung

dr. IMAM PARSUDI, SpPD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu PenyakitDalam
FK.Diponegoro/ RSUP. Dr. Kariadi, Semarang

Dr. dr. INA S. TIMAN,Sp.PD
Konsultan Patologi Klinik
Departemen Patologi Klinik
RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. INTAN AIRLINA FEBILIAWATI
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. IRIS RENGGANIS, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi
Divisi Alergi Imunologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. IRSAN HASAN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Hepatologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. IRZA WAHID,Sp.PD
Subagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNAND/RS Dr. M. Djamil, Padang

Prof. dr. ISKANDAR ZULKARNAEN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. ISWAN A. NUSI, Sp.PD
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNAIR/RSUP Dr. Soetomo, Surabaya

dr. ISWARI SETYANINGSIH, PhD, Sp.A (K)
Lembaga Eijkman
FK.Universitas Indonesia, Jakarta

dr. IWANG GUMIWANG, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
RSU. Persahabatan, Jakarta

Dr. dr. JAN S. PURBA, PhD
Konsultan Neurologi
Departemen Neurologi
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. JEFFREY A.ONGKOWIJAYA,Sp.PD
Divisi Reumatologi
SMF/Bag Ilmu Penyakit Dalam
FK. Univ.Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr RD Kandou,
Manado

dr. JODI SIDHARTA LOEKMAN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNUD/RSUP Sanglah, Denpasar-Bali

Dr. dr. JOHAN KURNIANDA, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK. UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. Dr. dr. JOHAN S. MASJHUR, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNPAD/RS Hasan Sadikin, Bandung

dr. JOHANES PURWOTO,Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik Diabetes
RS. Gading Pluit, Jakarta

Prof. dr. JOHN M.F. ADAM, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Divisi Endokrin dan Metabolik, Bagian Penyakit Dalam
FK Univ. Hasanuddin/RS Dr. Wahidin S, Makasar

Dr. dr. JOEWONO SOEROSO, MSc, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Lab. UPF Penyakit Dalam
FK. UNAIR/RSUD Dr. Sutomo, Surabaya

Prof. dr. JOSE ROESMA, PhD, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. YULIASIH, Sp.PD
Konsultan Reumatologi,
Subbagian Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. dr. JULIUS, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Padang

dr. JULIUS DANIEL TANASALE,Sp.PD
Divisi Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNUD/RSUP. Sanglah Denpasar - Bali

Dr. KAHAR KUSUMAWIDJAJA,Sp.Rad
Konsultan Radiologi Nuklir
Departemen Radiologi, Subbagian Radiologi Nuklir
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. KAREL PANDELAKI, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRAT/RSUP, Manado

Prof. Dr. dr. KARMEL L. TAMBUNAN, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. KARNEN G. BRATAWIJAYA, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi
Divisi Alergi Imunologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. KARTIKA WIDAYATI TAROENO-HARIADI, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. KASIM RASJIDI, Sp.PD
Konsultan Kardiologi
Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. KETUT SUEGA, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika,Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNAND/RSUP Sanglah, Denpasar-Bali

Prof. Dr. dr. KETUT SUWITRA, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi Bagian
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali

dr. KHIE CHEN, Sp.PD
Konsultan Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

dr. KRIS PRANARKA, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP. Dr. Kariadi, Semarang

Dr. dr. KUNTJORO HARIMURTI, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. KUSWORINI HANDONO, Sp.PK
Konsultan Patologi Klinik
Bagian Patologi Klinik FK Univ. Brawijaya, Malang

Prof. dr. LAURENTIUS A. LESMANA, PhD, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. LAILA NURANA. SpOG
Konsultan Obstetri Ginekologi
Departemen Obstetri Ginekologi
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. LANIYATI HAMIJOYO, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Departement Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNPAD/RS Hasan Sadikin, Bandung

Dr. dr. LEONARD NAINGGOLAN, Sp.PD
Konsultan Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. LENY PUSPITASARI, Sp.PD
Divisi Tropik Infeksi
Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK. Universitas Brawijaya/RS. Saiful Anwar, Malang

dr. LESTARININGSIH, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Subbagian Ginjal Hipertensi
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

dr. LINDA K. WIJAYA, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
RS. Pantai Indah Kapuk - Jakarta

Prof. dr. LINDA W.A. ROTTY, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRAT/RSUP Malalayang, Manado

Dr. dr. LUCKY AZIZA BAWAZIER, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkumo, Jakarta

dr. LUTHFAN BUDI PURNOMO, SpPD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Penyakit Dalam
FK. UGM/ RSUP.Dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. dr. LUGYANTI SUKRISMAN, Sp.PD
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkumo, Jakarta

Prof. dr. LUKMAN HAKIM MAKMUN, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkumo, Jakarta

dr. LUKMAN HAKIM ZAIN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSUP H. Adam Malik, Medan

dr. M. ADI FIRMANSYAH,Sp.PD
Divisi Gastroenterologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. M. TANTORO HARMONO, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRAT/RSUD Dr. Muwardi, Surakarta

dr. M. DARWIN PRENGGONO, Sp.PD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNLAM/RSUD. Ulin, Banjarmasin

dr. MUHAMMAD DIAH, Sp.PD
Divisi Kardiologi, Bagian Penyakit Dalam
FK. UNSRI/RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang

Prof. dr. M.YUSUF NASUTION, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Instalasi Hemodialisa SMF Penyakit Dalam
FK. USU/RSUP H. Adam Malik, Medan

dr. MADE PUTRA SEDANA, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi
Medik Lab. Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNAIR/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. dr. MARCELLUS SIMADIBRATA K, Ph.D, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkumo, Jakarta

dr. MARSELINO RICHARDO, Sp.PD
Divisi Reumatologi
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. MARULAM M. PANGGABEAN, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkumo, Jakarta

dr. MARUHUM B. MARBUN, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkumo, Jakarta

Prof.dr. MARZUKI SURYAATMADJA, Sp.PK
Departemen Patologi Klinik
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkumo, Jakarta

dr. MEDDY SETIAWAN, Sp.PD
Bagian Penyakit Dalam
FK. Univ. Brawijaya, Malang

dr. MEDIARTY SYAHRIR, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNSRI/RS Dr. Moh. Hoesin, Palembang

Prof. dr. MOCHAMMAD SJA'BANI, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi,
Divisi Ginjal Hipertensi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. MOEFRODI WIRJOATMODJO, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Lab. Ilmu Penyakit Dalam
FK. UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. Dr. dr. MOHAMMAD YOGIANTORO, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi,
Divisi Ginjal Hipertensi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. Airlangga/RS Dr. Sutomo Surabaya

Dr. dr. MUHAMAD YAMIN, Sp.JP
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. MUHAMMAD A. SUNGKAR, Sp.PD
Divisi Kardiologi,
Departemen Penyakit Dalam
FK. UNDIP/RS. dr. Kariadi Semarang

dr. MUHADI, Sp.PD
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. MURDANI ABDULLAH, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. H. MURNIZAL DAHLAN, Sp.B
Konsultan Bedah Vaskular,
Divisi Bedah Vaskular
Departemen Bedah
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. NAFRIALDI, Ph.D,Sp.PD
Departemen Farmakologi
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. NAJIRMAN, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Padang

Dr. NANANG SUKMANA, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi
Divisi Alergi Imunologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. NANNY NM. SOETEDJO,Sp.PD
Divisi Endokrinologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK.UNPAD/RSUP. Hasan Sadikin, Bandung

Prof. Dr. dr. NASRONUDIN,Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Subbagian Tropik Infeksi Bagian Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

dr. NASRUL JUBIR, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Padang

Prof. Dr. dr. NELLY TENDEAN WENAS, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRAT/RSUP Malalayang, Manado

dr. NIKO ADHI HUSNI, SpPD
Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/ RSUP Dr Sardjito, Yogyakarta

dr. NOTO DWIMARTUTI, Sp.PD
Divisi Geriatri,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. NINA KEMALA SARI, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. NINIEK BUDIARTI BURHAN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNBRAW/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Prof. dr. NIZAM OESMAN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUP Dr. Soetomo, Surabaya

DR. Dr. NOORWATI SUTANDYO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. NUGROHO PRAYOGo, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. NOROYONO WIBOWO, SpOG
Konsultan Obstetri Ginekologi
Departemen Obstetri Ginekologi
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo,Jakarta

Prof. dr. NURHAY ABDURACHMAN, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. NURUL AKBAR, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. NUZIRWAN ACANG, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Padang

dr. NYOMAN ASTIKA, Sp.PD
Instalasi Geriatri,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RS Sanglah Denpasar - Bali

Drs. NYOMAN GDE SURYADHANA
Bagian Gigi Mulut,
FKG Univ. Indonesia, Jakarta

Dr. dr. NYOMAN KERTIA, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. dr. OK MOEHAD SYAH, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSUP H. Adam Malik, Medan

Prof. dr. PANGARAPEN TARIGAN, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSUP H. Adam Malik, Medan

dr. PANGESTU ADI, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUP Dr. Soetomo, Surabaya

dr. PANJI IRANI FIANZA, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Penyakit Dalam
FK Univ. Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Dr. dr. PARLINDUNGAN SIREGAR, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi,
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

Prof. dr. PASIYAN RAHMATULLAH, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi,
Divisi Pulmonologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Prof. Dr. dr. PAULUS WIYONO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. PERNODJO DAHLAN, Sp.PD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSU Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. Dr. dr. PG KONTHEN, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi
Subbagian Alergi Imunologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo,Surabaya

dr. PN. HARRYANTO, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
RSU Bethesda, Tomohon, Sulawesi Utara

dr. POERNOMO BUDI SETIAWAN, Sp.PD
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. Dr. dr. PRADANA SOEWONDO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. PRANAWA, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi
Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

dr. PROBOSUSENO, Sp.PD
Subbagian Geriatri
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. F.X. PRIDADY, Sp.PD
Unit Penyakit Dalam
RSAB. Harapan Kita, Jakarta

dr. PRINGGODIGDO NUGROHO,Sp.PD
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. PRIMAL SUDJANA, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Subbagian Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. PUDJI RUSMONO Adi, Sp.PD
Konsultan Kardiologi
Subbagian Kardiologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. PURWITA W. LAKSMI, Sp.PD
Divisi Geriatri,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. PUTUT BANYUPURNAMA, Sp.PD
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. dr. R.A. TUTY KUSWARDHANI, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Instalasi Geriatri, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RS. Sanglah Denpasar - Bali

Prof. Dr. dr. RR. DJOKOMOELJANTO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Prof. dr. R.H.H. NELWAN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. RAHMAT HAMONANGAN, Sp.PD
Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. RACHMAT SOELAEMAN, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Unit Penelitian Kesehatan
FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. H. RAHMAT SUMANTRI, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. RAWAN BROTO, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. REJEKI ANDAYANI RAHAYU, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Dr. RENNY ANGGIA JULIANTI, SpOG
Departemen Obstetri Ginekologi
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. RESTI MULYA SARI, Sp.PD
Divisi Hematologi Onkologi Medik
RS Kanker Dharmais, Jakarta

dr. RESTU PASARIBU, Sp.PD
Divisi Ginjal Hipertansi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RS Moh. Hoesin, Palembang

dr. RIA BANDIARA, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Departemen ilmu Penyakit Dalam
FK. UNPAD/RS. Hasan Sadikin, Bandung

dr. RIARDY PRAMUDYO, Sp.PD

Konsulatan Reumatologi
Sub Unit Reumatologi,
Lab/UPF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Prof. Dr. dr. RIFAI AMIRUDIN, Sp.PD

Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNHAS/RSUP Dr. Wahidin S, Makasar

Dr. dr. RINO A.GANI, Sp.PD

Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Hepatologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. RIRIN H, Sp.Gk

Instalasi Gizi
RS. Kanker Dharmais, Jakarta

dr. RIZASYAH DAUD, Sp.PD

Konsultan Reumatologi, RS. Azra, Bogor

dr. RIZKA HUMARDEWAYANTI ASDIE, Sp.PD

Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. R.M. SURYOANGGORO, Sp.PD

Divisi Reumatologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. RONALD A. HUKOM, Sp.PD

Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. RONALD IRWANTO, Sp.PD

Konsultan Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. RUBIN G. SURACHNO,Sp.PD

Konsultan Ginjal Hipertensi
Departemen ilmu Penyakit Dalam
FK. UNPAD/RS. Hasan Sadikin, Bandung

dr. RUDI HIDAYAT, Sp.PD

Divisi Reumatologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo,Jakarta

dr. RUDI PUTRANTO, Sp.PD

Divisi Psikosomatik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. RUDI WISAKSANA, Sp.PD

Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK . UNPAD/RS Hasan Sadikin, Bandung

Prof. Dr. dr. RULLY M.A. ROESLI, PhD, Sp.PD

Konsultan Ginjal Hipertensi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. ROSE DINDA, SpPD

Subbagian Geriatri
SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK Univ. Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Pandang

dr. RYAN RANITYA, Sp.PD

Konsultan Kardiologi
Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. S.A. ABDURACHMAN, Sp.PD

Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
F K UNPAD/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. S. BUDIHALIM, Sp.PD

Divisi Psikosomatik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. SAHARMAN LEMAN, Sp.PD

Konsultan Kardiovaskular
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Pandang

dr. SIMON SALIM,Sp.PD

Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. SYAIFUL AZMI, Sp.PD

Bagian Ginjal Hipertensi
FK. Univ. Andalas/RSUP. Syaiful Jamil, Padang

dr. SALLY AMAN NASUTION, Sp.PD

Divisi Kardiologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. SAMSURIDJAL DJAUZI, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi,
Divisi Alergi Imunologi ,Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo,Jakarta

dr. SANDRA SINTHYA LANGOW, Sp.PD
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. SARWONO WASPADJI, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. SAWITRI DARMIATI, Sp.Rad (K)
Departemen Radiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo - JaKarta

dr. SHINTA O. WARDHANI, Sp.PD
Subbagian Hematologi Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNBRAW/RSUP. Dr. Saiful Anwar, Malang

Dr. SHOFA CHASANI, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, Semarang

dr. SHUFRIE EFFENDY, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. SIDARTAWAN SOEGONDO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. SITI NURDJANAH, Sp.PD, M.Kes.
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. Dr. dr. SITI SETIATI, MEpid, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. SITI ANNISA NUHONNI, SpRM
Konsultan Rehabilitasi Medik
Pusat Rehabilitasi Medik
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof.dr. SJAHARUDDIN HARUN, Sp.PD
Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. SLAMET SUYONO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. SOEBAGYO LOEHOERI, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. Dr. SOEBANDIRI, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. Dr. dr. SOEHARYO HADISAPUTRO, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, Semarang

Prof. dr. SOENARTO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Prof. Dr. dr. SOEWIGNJO SOEMOHARDJO, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RSU. Mataram

dr. STEPHANUS GUNAWAN, Sp.PD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
RSU. Mataram

dr. SRI MURTIWI, Sp.PD
Divisi Endokrinologi dan Metabolisme
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK.UNAIR/RSU Dr.Soetomo, Surabaya

dr. SRI AGUSTINI, Sp.PD
Divisi Hematologi Onkologi Medik
RS Kanker Dharmais, Jakarta

dr. SUBAGIJO ADI, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK.UNAIR/RSUP. Dr. Soetomo, Surabaya

dr. SUDIRMAN KATU, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNHAS/RS. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

dr. SUDARTO, Sp.PD
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNSRI/RSUP. Muh. Husin, Palembang

dr. SUGIANTO, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

dr. SUGIYONO SOMOASTRO, Sp.PD
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. SUMARTINI DEWI, Sp.PD
Konsultan reumatologi
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK.Univ. Padjadjaran/RSUP Dr.Hasan Sadikin, Bandung

dr. D. SUKATMAN,Sp.PD
Divisi Psikosomatik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. SUHARDI DARMO A. Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Subbagian Ginjal Hipertensi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. SOEHARYO HADISAPUTRO, SpPD
Sub Departemen Infeksi Tropik
Departemen Penyakit Dalam
FK. UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang

Prof. DR. Dr. SUHARDJONO, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi,
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

DR. Dr. SUHENDRO, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr, Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. DR. Dr. SUJONO HADI, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNPAD/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. SUKAMTO KOESNO, Sp.PD
Divisi Alergi Imunologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. SUMARDI, Sp.PD
Divisi Pulmonologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. SUMARIYONO, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. SUPARTONDO, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik Diabetes
Konsultan Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. SURADI MARYONO, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRAT/RSUD Dr. Muwardi, Surakarta

Dr. dr. SUYANTO SIDIK, Sp.PD
RSAL. Mintohardjo, Jakarta

dr. SUYONO, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi, Semarang

dr. SUSYANA TAMIN, Sp.THT
Divisi Endoskopi Bronkoesofagologi
Departemen THT
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. SUZANNA IMANUEI,Sp.PK
Departemen Patologi Klinik
FKUI/RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. SYADRA BARDIMAN RASYAD, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Subbagian Gastroenterologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang

dr. SYAFII PILIANG, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RS Dr. Pringadi, Medan

Prof. dr. SYAFRIL SYAHBUDDIN, Sp.PD
Konsultan Endokrinologi Metabolik dan Diabetes
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAND/RSUP Dr. M. Djamil, Padang

Dr. dr. SYAKIB BAKRI, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNHAS/RSU Dr. Wahidin S, Makasar

dr. TITIES INDRA, Sp.PD
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RS. Tarakan, Jakarta

Prof. Dr. dr. T. SANTOSO, Sp.PD, FACC, FESC
Konsultan Kardiovaskular,
Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN-CM, Jakarta

dr. TARMIZI HAKIM, SpB, SpBTKV(K)
FK. Universitas Indonesia
RS. Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta

Dr. dr. TAUFIK INDRAJAYA, Sp.PD
Sub Divisi Kardiologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNSRI/RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang

dr. TEGUH H. KARJADI, Sp.PD
Konsultan Alergi Imunologi
Divisi Alergi Imunologi Dept. Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof.Dr. dr. TEGUH A.S RANAKUSUMA,Sp.S
Konsultan Neurologi,
Departemen Neurologi
FKUI/RSUPN. Dr. Cipto Mangunkumo, Jakarta

dr. TOMMY DHARMAWAN
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS. Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta

dr. TJOKORDA GDE DHARMAYUDA, Sp.PD
Subbagian Hematologi-Onkologi Medik
SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNUD/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali

dr. TJOKORDA RAKAPUTRA, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNUD/RSUP Sanglah, Denpasar-Bali

dr. TRIJULI EDI TARIGAN, Sp.PD
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. TRINUGROHO HERI FADJARI, Sp.PD
Sub Bagian Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. TRIWIBOWO, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. dr. TUTI PARWATI MERATi, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali

dr. ANNA UJAINAH ZAINI NASIR, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Divisi Pulmonologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. UMAR ZAIN, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK USU/RSU H.Adam Malik, Medan

dr. UNGGUL BUDIHUSODO, Sp.PD
Konsultan Gastroenterologi-Hepatologi
Divisi Hepatologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. USMAN HADI, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Subbagian Penyakit Tropik dan Infeksi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo, Surabaya.

dr VINA YANTI SUSANTI, Sp.PD
Sub. Bagian Reumatologi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UGM/RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

Prof. dr. WASILAH ROCHMAH, Sp.PD
Konsultan Geriatri
Subbagian Geriatri,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. WIDAYAT DJOKO S., Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Divisi Tropik Infeksi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. WIGUNO PRODJOSUDJADI, PhD, Sp.PD
Konsultan Ginjal Hipertensi
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. WIDI ATMOKO
Divisi Urologi
Departemen Ilmu Bedah
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. YALDERA UTAMI
Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo,Jakarta

dr. YENNY DIAN ANDAYANI, Sp.PD
Konsultan Hematologi Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNSRI/RSU Dr. Moh.Hoesien Palembang

dr. YOGA I. KASJMIR, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. YOSIA GINTING, Sp.PD
Konsultan Penyakit Tropik Infeksi
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK. USU/RSU H.Adam Malik, Medan

dr. ZAKIFMAN JACK, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. ZAINAL SAFRI, Sp.PD
Divisi Kardiologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK. USU/RSUP H.Adam Malik, Medan

Prof. dr. ZUBAIRI DJOERBAN, Sp.PD
Konsultan Hematologi-Onkologi Medik
Divisi Hematologi-Onkologi Medik
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. ZUL DAHLAN, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNPAD/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. ZULKHAIR ALI, Sp.PD
Divisi Ginjal Hipertensi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK. UNSRI/RS. Moh.Hoesin, Palembang

Prof. Dr. dr. ZULJASRI ALBAR, Sp.PD
Konsultan Reumatologi
Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. ZULKARNAIN ARSYAD, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Univ. Andalas/RSUP. Dr. M. Djamil, Padang

Dr. dr. ZULKIFLI AMIN, Sp.PD
Konsultan Pulmonologi
Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR TIM EDITOR iii
SAMBUTAN KETUA PB PAPDI v
KONTRIBUTOR vii
DAFTAR ISI xxvii

JILID I

BAB 1. FILSAFAT ILMU PENYAKIT DALAM

1. PENGEMBANGAN ILMU DAN PROFESI PENYAKIT DALAM 1
Samsuridjal Djauzi

2. PERKEMBANGAN ILMU PENYAKIT DALAM SEBAGAI SUATU DISIPLIN ILMU 4
Nurhay Abdurrahman

3. MASA DEPAN ILMU PENYAKIT DALAM DAN SPESIALIS PENYAKIT DALAM 7
Wiguno Prodjosudjadi

4. PENDEKATAN HOLISTIKDI BIDANG ILMU PENYAKIT DALAM 13
H.M.S. Markum, E. Mudjaddid

5. EMPATI DALAM KOMUNIKASI DOKTER-PASIEN 16
Samsuridjal Djauzi, Supartondo

6. TATA HUBUNGAN DOKTER DENGAN PASIEN 18
Achmad Rudijanto

7. PRAKTIK ILMU PENYAKIT DALAM : RANTAI KOKOH *COST-EFFECTIVENESS* 22
Supartondo

8. PRAKTIK KEDOKTERAN BERBASIS BUKTI DI BIDANG ILMU PENYAKIT DALAM 25
Indah S. Widyahening, Esthika Dewiasty, Kuntjoro Harimurti

9. CATATAN MEDIK BERDASARKAN MASALAH (CMBM=POMR) 29
Parlindungan Siregar

BAB 2. DASAR-DASAR ILMU PENYAKIT DALAM

10. GENETIKA MEDIK DAN BIOLOGI MOLEKULAR 33
Bambang Setiyohadi, Nyoman Gde Suryadhana

11. DASAR-DASAR FARMAKOLOGI KLINIK 56
Nafrialdi

12. NEUROSAINS DAN PENYAKIT ALZHEIMER 66
Jan S. Purba

13. PSIKONEUROIMUNOENDOKRINOLOGI 80
E. Mudjaddid, Hamzah Shatri, R. Putranto

14. IMUNOLOGI DASAR 83
Karnen Garna Baratawidjaja, Iris Rengganis

15. INFLAMASI 93
Soenarto

16. APOPTOSIS 109
Kusworini Handono, Beny Ghufron

17. KEDOKTERAN REGENERATIF: PENGENALAN DAN KONSEP DASAR 120
Ketut Suastika

BAB 3. ILMU DIAGNOSTIK FISIS

18. ANAMNESIS 125
Supartondo, Bambang Setiyohadi

19. PEMERIKSAAN FISIS UMUM DAN KULIT 129
Bambang Setiyohadi, Imam Subekti

20. PEMERIKSAAN TORAKS DAN PARU 154
Cleopas Martin Rumende

21. PEMERIKSAAN JANTUNG 166
Simon Salim, Lukman H. Makmun

22. PEMERIKSAAN ABDOMEN 191
Marcellus Simadibrata K

23. PEMERIKSAAN FISIS INGUINAL, ANOREKTAL DAN GENITALIA 197
Rudi Hidayat

24. ANAMNESIS DAN PEMERIKSAAN FISIS PENYAKIT MUSKULOSKELETAL 201
Harry Isbagio, Bambang Setiyohadi

BAB 4. PEMERIKSAAN PENUNJANG DI BIDANG ILMU PENYAKIT DALAM

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

25. BIOKIMIA GLUKOSA DARAH, LEMAK, PROTEIN. ENZIM DAN NON-PROTEIN NITROGEN 213
Suzanna Imanuel

26. PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA KELAINAN PANKREAS 227
Ina S. Timan

27. URINALISIS 231
Diana Aulia, Aida Lydia

28. PEMERIKSAAN TINJA 243
Diana Aulia

29. TES FUNGSI GINJAL 250
Aida Lydia, Pringgodigdo Nugroho

30. TES PENANDA DIAGNOSTIK JANTUNG 255
Marzuki Suryaatmadja

31. TES FUNGSI PENYAKIT HIPOFISIS 263
John MF. Adam

32. TES FUNGSI PENYAKIT KELENJAR ADRENAL 266
John MF Adam

33. ANALISIS CAIRAN 270
Ina S. Timan

34. PENANDA TUMOR DAN APLIKASI KLINIK 282
Ketut Suega

ELEKTROKARDIOGRAFI

35. ELEKTROKARDIOGRAFI 295
Sunoto Pratanu, M. Yamin, Sjaharuddin Harun

36. ELEKTROKARDIOGRAFI PADA UJI LATIH JANTUNG 312
Ika Prasetya Wijaya

37. PEMANTAUAN IRAMA JANTUNG (*HOLTER MONITORING*) 317
M. Yamin, Daulat Manurung

RADIODIAGNOSTIK PENYAKIT DALAM

38. RADIOLOGI JANTUNG 321
Idrus Alwi

39. PEMERIKSAAN RADIOGRAFI ABDOMEN POLOS, OMD, USUS HALUS DAN ENEMA BARIUM 326
I Wayan Murna Y.

40. UROFLOWMETRI DAN PIELOGRAFI INTRAVENA 334
Chaidir Arif Mochtar, Harrina E. Rahardjo, Widi Atmoko

41. DASAR-DASAR CT/MSCT, MRI, DAN MRCP 343
Sawitri Darmiati

42. KEDOKTERAN NUKLIR ATAU RADIO NUKLIR DAN PET-CT 347
Kahar Kusumawidjaja337

43. RADIOGRAFI MUSKULOSKELETAL 356
Zuljasri Albar

44. PEMERIKSAAN DENSITOMETRI TULANG 363
Bambang Setiyohadi

BAB 5. ENDOSKOPI

45. ESOFAGOGASTRODUODENOSKOPI 371
Ari Fahrial Syam

46. PEMERIKSAAN ENDOSKOPI SALURAN CERNA 374
Marcellus Simadibrata K

47. EKOKARDIOGRAFI TRANSESOFAGEAL (ETE) 380
Lukman H. Makmun

48. BRONKOSKOPI 383
Bambang Sigit Riyanto, Ika Trisnawati M

49. *FLEXIBLE ENDOSCOPIC EVALUATION OF SWALLOWING* (FEES) 391
Susyana Tamin

50. ARTROSKOPI 397
Andri M T Lubis

51. ULTRASONOGRAFI ENDOSKOPIK 402
Marcellus Simadibrata K

BAB 6. NUTRISI KLINIK

52. DASAR-DASAR NUTRISI KLINIK PADA PROSES PENYEMBUHAN PENYAKIT 405
Daldiyono, Ari Fahrial Syam

53. METABOLISME NUTRISI 410
Nanny NM Soetedjo

54. PENILAIAN STATUS GIZI 420
Tri Juli Edi Tarigan, Yaldiera Utami

55. NUTRISI ENTERAL 427
Marcellus simadibrata K

56. NUTRISI PARENTERAL: CARA PEMILIHAN, KAPAN, DAN BAGAIMANA 432
Imam Subekti

57. GANGGUAN NUTRISI PADA USIA LANJUT 441
Nina Kemala Sari

58. DUKUNGAN NUTRISI PADA PASIEN KRITIS 448
Arif Mansjoer

59. TERAPI NUTRISI PADA PASIEN KANKER 455
Noorwati Sutandyo

60. MALNUTRISI 461
Ari Fahrial Syam

61. MALNUTRISI DI RUMAH SAKIT 465
Siti Setiati, Rose Dinda

BAB 7. ALERGI & IMUNOLOGI KLINIK

62. PROSEDUR DIAGNOSTIK PENYAKIT ALERGI 473
Azhar Tanjung, Evy Yunihastuti

63. ASMA BRONKIAL 478
Heru Sundaru, Sukamto

64. ASMA AKIBAT KERJA 489
Teguh H. Karjadi

65. URTIKARIA DAN ANGIOEDEMA 495
Ari Baskoro, Gatot Soegiarto, Chairul Effendi, PG.Konthen

66. RINOSINUSITIS ALERGI 504
Heru Sundaru, Erwanto Budi Winulyo

67. ALERGI MAKANAN 508
Iris Rengganis, Evy Yunihastuti

68. ALERGI OBAT 513
Samsuridjal Djauzi, Heru Sundaru, Dina Mahdi, Nanang Sukmana

69. VASKULITIS 519
Nanang Sukmana

70. PENYAKIT KOMPLEKS IMUN 525
Eddy Mart Salim, Nanang Sukmana

BAB 8. PENYAKIT TROPIK DAN INFEKSI

71. DEMAM : TIPE DAN PENDEKATAN 533
R.H.H. Nelwan

72. DEMAM BERDARAH DENGUE 539
Suhendro, Leonard Nainggolan, Khie Chen, Herdiman T. Pohan

73. DEMAM TIFOID 549
Djoko Widodo

74. DEMAM KUNING *(YELLOW FEVER)* 559
Primal Sudjana

75. AMEBIASIS 562
Eddy Soewandojo Soewondo

76. DIARE AKUT KARENA INFEKSI 570
Erni Juwita Nelwan

77. DISENTRI BASILER 574
Rizka Humardewayanti Asdie Nugroho, Harakati Wangi, Soebagjo Loehoeri

78. ROTAVIRUS 581
Niniek Budiarti Burhan, Dewi I

79. KOLERA 588
H. Soemarsono

80. MALARIA 595
Paul N. Harijanto

81. MALARIA BERAT 613
Iskandar Zulkarnain, Budi Setiawan,
Paul N. Harijanto

82. TOKSOPLASMOSIS 624
Herdiman T. Pohan

83. LEPTOSPIROSIS 633
Umar Zein

84. TETANUS 639
Gatoet Ismanoe

85. DIFTERI 643
Armen Ahmad

86. PENYAKIT CACING YANG DITULARKAN
MELALUI TANAH 651
Herdiman T. Pohan

87. ANTRAKS 656
Hadi Jusuf

88. BRUSELOSIS 660
Akmal Sya'roni

89. PENYAKIT PRION 665
A. Nugroho, Paul N. Harijanto

90. TRYPANOSOMIASIS 672
Niniek Burhan

91. INFEKSI NOSOKOMIAL 682
Djoko Widodo, Ronald Irwanto

92. SEPSIS 692
A. Guntur Hermawan

93. PEMAKAIAN ANTIMIKROBA SECARA
RASIONAL DI KLINIK 700
R.H.H. Nelwan

94. RESISTENSI ANTIBIOTIK 705
Usman Hadi

95. INFEKSI JAMUR 711
Nasronudin

BAB 9. VIROLOGI

96. INFLUENZA BURUNG *(AVIAN INFLUENZA)* 721
Leonard Nainggolan, Cleopas Martin Rumende,
Herdiman T. Pohan

97. INFLUENZA DAN PENCEGAHANNYA 725
R.H.H. Nelwan

98. *SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME* (SARS) 728
Khie Chen, Cleopas Martin Rumende

99. MUMPS 735
Carta A. Gunawan

100. HERPES SIMPLEKS 739
Soeharyo Hadisaputro

101. RABIES 746
I Ketut Agus Somia

BAB 10. HELMINTIASIS, MIKOSIS, DAN PARASITOSIS EKSTERNAL

102. KANDIDIASIS 755
Erni Juwita Nelwan

103. INFEKSI *PNEUMOCYSTIS* 763
Rudi Wisaksana

104. FILARIASIS 769
Herdiman T. Pohan

105. *SOIL TRANSMITTED HELMINTHS* 776
Carta A. Gunawan 766

106. TAENIASIS 783
I Made Bakta

107. SISTOSOMIASIS (*BILHARZIASIS*) 789
A. Halim Mubin

108. CACING HATI 796
Yosia Ginting

BAB 11. PENYAKIT AKIBAT HUBUNGAN SEKSUAL

109. SIFILIS 803
Rudi Wisaksana

110. GONORE 812
Gatoet Ismanoe

111. ULKUS MOLE (***CHANCROID***) 819
Usman Hadi

112. TRIKOMONIASIS 822
I Ketut Agus Somia

113. GRANULOMA INGUINALE (DONOVANOSIS) 828
Rizka Humardewayanti Asdie Nugroho, Harakati Wangi

114. *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* (HPV) 834
Carta A. Gunawan

115. URETRITIS NON-GONOKOKAL 840
Gatoet Ismanoe

116. VULVOVAGINITIS 844
Doni Priambodo Wijisaksono

117. *PELVIC INFLAMMATORY DISEASE* (PID) 855
Niniek Budiarti Burhan, Leny Puspitasari

BAB 12. TUBERKULOSIS

118. TUBERKULOSIS PARU 863
Zulkifli Amin, Asril Bahar

119. PENGOBATAN TUBERKULOSIS MUTAKHIR 873
Zulkifli Amin, Asril Bahar

120. TUBERKULOSIS PERITONEAL 882
Lukman Hakim Zain

BAB 13. INFEKSI HIV DAN AIDS

121. HIV/AIDS DI INDONESIA 887
Zubairi Djoerban, Samsuridjal Djauzi

122. VIROLOGI HIV 898
Nasronudin

123. IMUNOPATOGENESIS INFEKSI HIV 902
Tuti Parwati Merati

124. GEJALA DAN DIAGNOSIS HIV 910
Erni J Nelwan, Rudi Wisaksana

125. KEWASPADAAN UNIVERSAL PADA PETUGAS KESEHATAN HIV/AIDS 916
Julius Daniel Tanasale

126. KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS B (VHB) 920
Agus K. Somia, Erni J. Nelwan, Rudi Wisaksana

127. RESPONS IMUN INFEKSI HIV 924
Tuti Parwati Merati, Samsuridjal Djauzi

BAB 14. IMUNISASI

128. DASAR-DASAR IMUNISASI 933
Sukamto Koesnoe, Samsuridjal Djauzi

129. PROSEDUR IMUNISASI 939
Sukamto Koesnoe, Teguh H. Karyadi, Iris Rengganis

130. IMUNISASI DEWASA 951
Erwanto Budi Winulyo

131. VAKSINASI PADA KELOMPOK KHUSUS 958
Evy Yunihastuti

BAB 15. TRAUMATOLOGI MEDIK

132. *HEAT STROKE* 963
Budiman Darmo Widjojo

133. HIPERTERMIA 968
Budiman Darmo Widjojo

134. HIPOTERMIA 973
Budiman Darmo Widjojo

135. SINDROM TERMAL DAN SENGATAN LISTRIK 979
Budiman Darmo Widjojo

BAB 16. TOKSIKOLOGI

136. DASAR-DASAR PENATALAKSANAAN KERACUNAN 985
Djoko Widodo, Sudirman Katu

137. KERACUNAN INSEKTISIDA 1016
Widayat Djoko, Sudirman Katu

138. KERACUNAN JENGKOL 1034
Rudi Wisaksana

139. KERACUNAN ALKOHOL 1037
I Ketut Agus Somia

140. KERACUNAN OBAT 1046
A. Guntur Hermawan

141. INTOKSIKASI NARKOTIKA (OPIAT) 1054
Nanang Sukmana

142. KERACUNAN LOGAM BERAT 1060
Usman Hadi

143. KERACUNAN KARBON MONOKSIDA 1065
Nasronudin

144. MEROKOK DAN KETERGANTUNGAN NIKOTIN 1071
Budiman Darmo Widjojo

145. KERACUNAN BAHAN KIMIA, OBAT DAN MAKANAN 1078
Widayat Djoko, Djoko widodo

BAB 17. TOKSINOLOGI

146. PENATALAKSANAAN GIGITAN ULAR BERBISA 1085
Djoni Djunaedi

147. SENGATAN SERANGGA 1091
Budiman Darmo Widjojo

148. SENGATAN DAN GIGITAN HEWAN AIR BERACUN 1094
Adityo Susilo, Erni J Nelwan

149. PENATALAKSANAAN KERACUNAN BISA KALAJENGKING 1100
Djoni Djunaedi

BAB 18. KARDIOLOGI

150. PENGANTAR DIAGNOSIS EKOKARDIOGRAFI 1107
Ali Ghanie

151. PEMERIKSAAN KARDIOLOGI NUKLIR 1118
Ika Prasetya Wijaya

152. PENYADAPAN JANTUNG *(CARDIAC CATHETERIZATION)* 1121
Hanafi B. Trisnohadi

153. GAGAL JANTUNG 1132
Marulam M. Panggabean

154. GAGAL JANTUNG AKUT 1136
Daulat Manurung, Muhadi

155. GAGAL JANTUNG KRONIK 1148
Ali Ghanie

156. EDEMA PARU AKUT 1154
Zainal Safri

157. DEMAM REUMATIK DAN PENYAKIT JANTUNG REUMATIK 1162
Saharman Leman

158. STENOSIS MITRAL 1171
Taufik Indrajaya, Ali Ghanie

159. REGURGITASI MITRAL 1180
Birry Karim, Daulat Manurung

160. STENOSIS AORTA 1188
Marulam M. Panggabean, Birry Karim

161. REGURGITASI AORTA 1192
Saharman Leman, Birry Karim

162. PENYAKIT KATUP PULMONAL 1198
Muhammad A Sungkar, Andreas Arie

163. PENYAKIT KATUP TRIKUSPID 1204
Ali Ghanie

164. ENDOKARDITIS 1208
Idrus Alwi

165. MIOKARDITIS 1222
Idrus Alwi, Lukman H. Makmun

166. KARDIOMIOPATI 1233
Sally Aman Nasution

167. PERIKARDITIS 1238
Marulam M. Panggabean

168. HIPERTENSI PULMONAR PRIMER 1241
Muhammad Diah, Ali Ghanie

169. KOR PULMONAL KRONIK 1251
Sjaharuddin Harun, Ika Prasetya Wijaya

170. PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL PADA DEWASA 1254
Ali Ghanie

171. PENYAKIT JANTUNG HIPERTENSI 1265
Marulam M. Panggabean

172. PENYAKIT JANTUNG TIROID 1268
Charles Limantoro

173. PENYAKIT JANTUNG PADA USIA LANJUT 1277
Lukman H. Makmun

174. MANIFESTASI KLINIS JANTUNG PADA PENYAKIT SISTEMIK 1279
Idrus Alwi

175. PENYAKIT JANTUNG PADA PENYAKIT JARINGAN IKAT 1285
Idrus Alwi

176. PENYAKIT JANTUNG DAN OPERASI NON JANTUNG 1299
Sjaharuddin Harun, Abdul Madjid

177. SINKOP 1315
Kasim Rasjidi, Sally Aman Nasution

BAB 19. ELEKTROFISIOLOGI DAN ARITMIA

178. ELEKTROFISIOLOGI 1325
M. Yamin, Sjaharuddin Harun, Lukman H. Makmun

179. MEKANISME DAN KLASIFIKASI ARITMIA 1334
A. Muin Rachman

180. GANGGUAN IRAMA JANTUNG YANG SPESIFIK 1357
Hanafi B. Trisnohadi

181. FIBRILASI ATRIAL 1365
Sally Aman Nasution, Ryan Ranitya, Eka Ginanjar

182. ARITMIA SUPRA VENTRIKULAR 1380
Lukman H. Makmun

183. ARITMIA VENTRIKEL 1385
M. Yamin, Sjaharuddin Harun

184. BRADIKARDIA 1395
M. Yamin, A. Muin Rachman

185. KARDIOVERSI 1400
M. Yamin, A. Muin Rachman

186. PACU JANTUNG SEMENTARA 1402
A. Muin Rachman, Eka Ginanjar

187. PACU JANTUNG MENETAP (PERMANEN) 1414
M. Yamin

JILID II

BAB 20. PENYAKIT JANTUNG KORONER

188. PENCEGAHAN DAN PENATALAKSANAAN ATEROSKLEROSIS 1425
Pudji Rusmono Adi

189. ANGINA PEKTORIS STABIL (APS) 1436
Eka Ginanjar, A. Muin Rachman

190. ANGINA PEKTORIS TAK STABIL/INFARK MIOKARD AKUT TANPA ELEVASI ST 1449
Hanafi B. Trisnohadi, Muhadi

191. INFARK MIOKARD AKUT DENGAN ELEVASI ST 1457
Idrus Alwi

192. ANTITROMBOTIK, ANTIKOAGULAN DAN TROMBOLITIK PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER 1475
Iwang Gumiwang, Ika Prasetya W, Dasnan Ismail

193. INTERVENSI KORONER PERKUTAN 1480
T. Santoso

194. OPERASI PINTAS KORONER 1491
Tarmizi Hakim, Tommy Dharmawan

BAB 21. PENYAKIT VASKULAR

195. DIAGNOSIS PENYAKIT VASKULAR 1501
Dono Antono, Rachmat Hamonangan

196. ANEURISMA AORTA 1507
Refli Hasan

197. PENYAKIT ARTERI PERIFER 1516
Dono Antono, Dasnan Ismail

198. PENYAKIT VASKULAR SPLANGNIK 1527
Syadra Bardiman Rasyad

199. ISKEMIA MESENTERIKA 1543
Murdani Abdullah, Charles Limantoro, Intan Airlina Febiliawanti

200. PENYAKIT SEREBROVASKULAR SERANGAN OTAK-*BRAIN ATTACK : TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS* (TIA)- *REVERSIBLE ISCHEMIC NEUROLOGIC DEFISIT* (RIND)-STROKE 1555
Freddy Sitorus dan Teguh A.S Ranakusuma

201. VASKULITIS RENAL 1567
Aida Lydia

202. PENYAKIT PEMBULUH GETAH BENING 1574
Rachmat Hamonangan, Simon Salim

BAB 22. RESPIROLOGI

203. MANIFESTASI KLINIK DAN PENDEKATAN PADA PASIEN DENGAN KELAINAN SISTEM PERNAPASAN 1583
Zulkifli Amin

204. OBSTRUKSI SALURAN PERNAPASAN AKUT 1590
Bambang Sigit Riyanto, Heni Retno Wulan, Barmawi Hisyam

205. PNEUMONIA 1608
Zul Dahlan

206. PNEUMONIA BENTUK KHUSUS 1620
Zul Dahlan

207. PENYAKIT MEDIASTINUM 1625
Zulkifli Amin

208. PENYAKIT-PENYAKIT PLEURA 1630
Hadi Halim

209. PNEUMOTORAKS 1640
Barmawi Hisyam, Eko Budiono

210. ABSES PARU 1651
Ahmad Rasyid

211. PENYAKIT PARU KARENA JAMUR 1658
Azhar Tanjung, E.N. Keliat

212. PENYAKIT PARU INTERSTISIAL 1665
Ceva Wicaksono Pitoyo

213. PENYAKIT PARU KARENA MIKOBAKTERIUM ATIPIK 1673
Azhar Tanjung, E.N Keliat

214. FIBROSIS KISTIK (***CYSTIC FIBROSIS***) 1677
Alwinsyah A, E.N. Keliat, Azhar Tanjung

215. BRONKIEKTASIS 1682
Pasiyan Rahmatullah

216. TROMBOEMBOLI PARU 1690
Pasiyan Rahmatullah

217. *SLEEP APNEA* (GANGGUAN BERNAPAS SAAT TIDUR) 1700
Sumardi, Barmawi Hisjam, Bambang Sigit Riyanto, Eko Budiono

218. PNEUMONITIS DAN PENYAKIT PARU LINGKUNGAN 1705
Pasiyan Rahmatullah

219. TRANSPLANTASI PARU 1724
Zulkifli Amin

BAB 23. GASTROENTEROLOGI

220. PENDEKATAN KLINIS PENYAKIT GASTROINTESTINAL 1729
Dharmika Djojoningrat

221. PENYAKIT MULUT 1737
Marcellus Simadibrata

222. AKALASIA 1743
H.A. Fuad Bakry F

223. PENYAKIT REFLUKS GASTROESOFAGEAL 1748
Dadang Makmun

224. STRIKTUR ESOFAGUS 1757
Marcellus Simadibrata

225. PENYAKIT TROPIK INFEKSI GASTROINTESTINAL 1762
Marcellus Simadibrata, Achmad Fauzi

226. GASTRITIS 1768
Hirlan

227. INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI* DAN PENYAKIT GASTRODUODENAL 1772
A. Aziz Rani, Achmad Fauzi

228. TUKAK GASTER 1781
Pengarapen Tarigan

229. TUKAK DUODENUM 1792
H.A.M. Akil

230. DISMOTILITAS GASTROINTESTINAL 1798
Marcellus Simadibrata

231. DISPEPSIA FUNGSIONAL 1805
Dharmika Djojoningrat

232. MALABSORPSI 1811
Ari Fahrial Syam

233. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASE* 1814
Dharmika Djojoningrat

234. *IRRITABLE BOWEL SYNDROME* 1823
Chudahman Manan, Ari Fahrial Syam

235. KOLITIS INFEKSI 1827
Nizam Oesman

236. KOLITIS RADIASI 1836
Dadang Makmun

237. PENDEKATAN TERKINI POLIP KOLON 1838
Murdani Abdullah, M. Adi Firmansyah

238. PANKREATITIS AKUT 1852
A. Nurman

239. PANKREATITIS KRONIK 1861
Marcellus Simadibrata K

240. PENYAKIT DIVERTIKULAR 1864
H.A.M. Akil

241. HEMOROID 1868
Marcellus Simadibrata

242. PENGELOLAAN PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN ATAS 1873
Pangestu Adi

243. PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH (HEMATOKEZIA) DAN PERDARAHAN SAMAR (*OCCULT*) 1881
Murdani Abdullah

244. GANGGUAN MOTILITAS SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH 1888
Marcellus Simadibrata

245. NYERI ABDOMEN AKUT 1896
Daldiyono, Ari Fahrial Syam

246. DIARE AKUT 1899
Marcellus Simadibrata K, Daldiyono

247. PENDEKATAN DIAGNOSTIK DIARE KRONIK 1909
Marcellus Simadibrata K

248. ILEUS PARALITIK 1924
Ali Djumhana, Ari Fahrial Syam

BAB 24. HEPATOLOGI

249. FISIOLOGI DAN BIOKIMIA HATI 1927
Rifai Amirudin

250. PENDEKATAN KLINIS PADA PASIEN IKTERUS 1935
Ali Sulaiman

251. KELAINAN ENZIM PADA PENYAKIT HATI 1941
Nurul Akbar

252. HEPATITIS VIRAL AKUT 1945
Andri Sanityoso, Griskalia Christine

253. HEPATITIS B KRONIK 1963
Soewignjo Soemohardjo, Stephanus Gunawan

254. HEPATITIS C 1972
Rino A. Gani

255. SIROSIS HATI 1978
Siti Nurdjanah

256. ASITES 1984
Hirlan

257. KOMA HEPATIK 1987
Nasrul Zubir

258. ABSES HATI AMUBA 1991
Iswan A.Nusi

259. ABSES HATI PIOGENIK 1996
B.J. Waleleng, N.T. Wenas, L. Rotty

260. PERLEMAKAN HATI NON ALKOHOLIK 2000
Irsan Hasan

261. HEPATOTOKSISITAS IMBAS OBAT 2007
Putut Bayupurnama

262. HIPERBILIRUBINEMIA NONHEMOLITIK FAMILIAL 2013
A. Fuad Bakry

263. KOLESISTITIS 2017
F.X. Pridady

264. PENYAKIT BATU EMPEDU 2020
Laurentius A. Lesmana

265. TINDAKAN INTERVENSI PADA PENYAKIT HATI 2026
Agus Sudiro Waspodo

266. BIOPSI HATI 2029
Agus Sudiro Waspodo

267. TRANSPLANTASI HATI 2033
Andri Sanityoso Sulaiman, Tities Indra

BAB 25. NEFROUROLOGI

268. PEMERIKSAAN PENUNJANG PADA PENYAKIT GINJAL 2047
Imam Effendi, H.M.S. Markum

269. EDEMA PATOFISIOLOGI DAN PENANGANAN 2059
Ian Effendi, Restu Pasaribu

270. SINDROM POLIURIA 2065
Shofa Chasani

271. GLOMERULONEFRITIS 2072
Wiguno Prodjosudjadi

272. SINDROM NEFROTIK 2080
Aida Lydia, Maruhum B. Marbun

273. NEFROPATI IGA 2088
Lestariningsih

274. NEFRITIS HEREDITER 2096
Jodi Sidharta Loekman

275. AMILOIDOSIS GINJAL 2098
M. Rachmat Soelaeman

276. PENYAKIT GINJAL DIABETIK 2102
Harun Rasyid Lubis

277. GANGGUAN GINJAL IMBAS OBAT 2106
Syaiful Azmi

278. PENYAKIT TUBULOINTERSTISIAL 2112
I Gde Raka Widiana

279. BATU SALURAN KEMIH 2121
Mochammad Sja'bani

280. INFEKSI SALURAN KEMIH PASIEN DEWASA 2129
Enday Sukandar

281. HIPERTROFI PROSTAT BENIGNA (HPB) 2137
Shofa Chasani

282. GANGGUAN GINJAL AKUT (*ACUTE KIDNEY INJURY*) 2147
Rubin G Surachno, Ria Bandiara

283. PENYAKIT GINJAL KRONIK 2159
Ketut Suwitra

284. GANGGUAN GINJAL AKUT 2166
H.M.S. Markum

285. SINDROM HEPATORENAL 2176
Ian Effendi N, Zulkhair Ali

286. SINDROM KARDIORENAL 2184
Dharmeizar

287. HEMODIALISIS; PRINSIP DASAR DAN PEMAKAIAN KLINIKNYA 2192
Suhardjono

288. DIALISIS PERITONEAL 2197
Imam Parsudi, Parlindungan Siregar, Rully M.A. Roesli

289. HIPERALDOSTERONISME PRIMER 2203
Ginova Nainggolan

290. FEOKROMOSITOMA 2206
Imam Effendi

291. TERAPI PENGGANTI GINJAL AKUT (*ACUTE RENAL REPLACEMENT THERAPY)* 2210
Rully M.A. Roesli

292. TRANSPLANTASI GINJAL 2227
Endang Susalit

293. GANGGUAN KESEIMBANGAN AIR DAN ELEKTROLIT 2241
Parlindungan Siregar

BAB 26. HIPERTENSI

294. PENDEKATAN KLINIS HIPERTENSI 2259
Mohammad Yogiantoro

295. HIPERTENSI PRIMER 2284
Chandra Irwanadi Mohani

296. HIPERTENSI PADA PENYAKIT GINJAL MENAHUN 2294
M. Rachmat Soelaeman

297. KRISIS HIPERTENSI 2300
Jose Roesma

298. HEMATURIA 2302
Lestariningsih

299. PROTEINURIA 2306
Lucky Aziza Bawazier

BAB 27. DIABETES MELITUS

300. DIABETES MELITUS DI INDONESIA 2315
Slamet Suyono

301. DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI DIABETES MELITUS 2323
Dyah Purnamasari

302. FARMAKOTERAPI PADA PENGENDALIAN GLIKEMIA DIABETES MELITUS TIPE 2 2328
Sidartawan Soegondo

303. TERAPI NONFARMAKOLOGI PADA DIABETES MELITUS 2336
Askandar Tjokroprawiro, Sri Murtiwi

304. INSULINOMA 2347
Asman Manaf

305. INSULIN : MEKANISME SEKRESI DAN ASPEK METABOLISME 2350
Asman Manaf

306. HIPOGLIKEMI: PENDEKATAN KLINIS DAN PENATALAKSANAAN 2355
Asman Manaf

307. KOMPLIKASI KRONIK DIABETES: MEKANISME TERJADINYA, DIAGNOSIS, DAN STRATEGI PENGELOLAAN 2359
Sarwono Waspadji

308. KAKI DIABETES 2367
Sarwono Waspadji

309. KETOASIDOSIS DIABETIK 2375
Tri Juli Edi Tarigan

310. KOMA HIPEROSMOLAR HIPERGLIKEMIK NONKETOTIK 2381
Pradana Soewondo

311. NEFROPATI DIABETIK 2386
Hendromartono

312. NEUROPATI DIABETIK 2395
Imam Subekti

313. RETINOPATI DIABETIK 2400
Karel Pandelaki

314. KARDIOMIOPATI DIABETIK 2408
Alwi Shahab

315. KOMPLIKASI KRONIK DM: PENYAKIT JANTUNG KORONER 2414
Alwi Shahab

316. DIABETES MELITUS PADA USIA LANJUT 2420
Wasilah Rochmah

317. DIABETES MELITUS GESTASIONAL 2426
John M.F. Adam, Dyah Purnamasari

318. DIABETES MELITUS DALAM PEMBEDAHAN 2432
Supartondo

BAB 28: ENDOKRINOLOGI

319. DIABETES INSIPIDUS 2437
Asman Boedi Santoso Ranakusuma, Imam Subekti

320. TUMOR HIPOFISIS 2442
Pradana Soewondo

321. HIPOTIROID 2448
Achmad Rudijanto

322. NODUL TIROID 2455
Johan S. Masjhur

323. GONDOK ENDEMIK 2464
Bowo Pramono, Luthfan Budi Purnomo, Hemi Sinorita

324. KARSINOMA TIROID 2471
Imam Subekti

325. SINDROM CUSHING DAN PENYAKIT CUSHING 2478
Tri Juli Edi Tarigan

326. GANGGUAN KORTEKS ADRENAL 2484
Soebagijo Adi, Agung Pranoto

327. GANGGUAN PERTUMBUHAN 2514
Syafril Syahbuddin

328. NEOPLASMA ENDOKRIN MULTIPEL 2518
Ketut Suastika

329. AMENOREA 2524
Budi Wiweko

BAB 29. SINDROM METABOLIK, DISLIPIDEMIA, OBESITAS

330. SINDROM METABOLIK 2535
Sidartawan Soegondo, Dyah Purnamasari

331. PRE DIABETES 2544
Dante Saksono Harbuwono

332. DISLIPIDEMIA 2549
John MF. Adam

333. OBESITAS 2559
Sidartawan Sugondo

BAB 30. HEMATOLOGI

334. HEMOPOESIS 2571
Soebandiri

335. PENDEKATAN TERHADAP PASIEN ANEMIA 2575
I Made Bakta

336. PERAN *FLOW CYTOMETRIC IMMUNOPHENOTYPING* DI BIDANG KEGANASAN HEMATOLOGI DAN ONKOLOGI 2583
Cosphiadi Irawan, Zubairi Djoerban

337. ANEMIA DEFISIENSI BESI 2589
I Made Bakta, Ketut Suega, Tjokorda Gde Dharmayuda

338. ANEMIA MEGALOBLASTIK 2600
Shufrie Effendy

339. ANEMIA HEMOLITIK IMUN 2607
Kartika Widayati Taroeno-Hariadi, Elias Pardjono

340. ANEMIA HEMOLITIK NON IMUN 2614
Ikhwan Rinaldi, Aru W. Sudoyo

341. DASAR-DASAR THALASSEMIA: SALAH SATU JENIS HEMOGLOBINOPATI 2623
Djumhana Atmakusuma, Iswari Setyaningsih

342. THALASSEMIA: MANIFESTASI KLINIS, PENDEKATAN DIAGNOSIS, DAN THALASSEMIA INTERMEDIA 2623
Djumhana Atmakusuma

343. *PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA* (PNH) 2639
Made Putra Sedana

344. ANEMIA PADA PENYAKIT KRONIS 2642
Iman Supandiman, Heri Fadjari

345. ANEMIA APLASTIK 2646
Abidin Widjanarko, Aru W. Sudoyo, Hans Salonder

346. HIPERSPLENISME 2657
Mediarty Syahrir

347. POLISITEMIA VERA 2663
M. Darwin Prenggono

348. LEUKEMIA MIELOBLASTIK AKUT 2671
Johan Kurnianda

349. LEUKEMIA GRANULOSITIK KRONIK 2678
Heri Fadjari, Lugyanti Sukrisman

350. LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT 2683
Panji Irani Fianza

351. LEUKEMIA LIMFOSITIK KRONIK 2693
Linda W.A. Rotty

352. MIELOMA MULTIPEL DAN PENYAKIT GAMOPATI LAIN 2700
Mediarty Syahrir

353. SINDROM DISMIELOPOETIK 2711
Ami Ashariati

354. MIELOFIBROSIS 2715
Suradi Maryono

355. TRANSPLANTASI SEL PUNCA/ INDUK DARAH 2728
A. Harryanto Reksodiputro

356. SEL PUNCA *(STEM CELL)* DAN POTENSI KLINISNYA 2735
Cosphiadi Irawan 2687

357. HEMOFILIA A DAN B 2742
Linda W.A. Rotty

BAB 31. HEMOSTASIS DAN TROMBOSIS

358. DASAR-DASAR HEMOSTASIS 2751
C. Suharti

359. PATOGENESIS TROMBOSIS 2760
Karmel L. Tambunan

360. TROMBOSITOSIS ESENSIAL 2767
Irza Wahid

361. PENYAKIT VON WILLEBRAND 2772
Sugianto

362. PURPURA TROMBOSITOPENIA IMUN 2778
Ibnu Purwanto

363. KOAGULASI INTRAVASKULAR DISEMINATA 2789
Catharina Suharti

364. FIBRINOLISIS PRIMER 2796
Boediwarsono

365. GANGGUAN HEMOSTASIS PADA SIROSIS HATI 2800
Karmel L. Tambunan

366. GANGGUAN HEMOSTASIS PADA DIABETES MELITUS 2807
Andi Fachruddin Benyamin

367. KONDISI HIPERKOAGULABILITAS 2809
Hilman Tadjoedin

368. TROMBOSIS VENA DALAM DAN EMBOLI PARU 2818
Lugyanti Sukrisman

369. TROMBOSIS PADA KANKER 2823
Cosphiadi Irawan

370. PENGGUNAAN OBAT-OBATAN ANTIKOAGULAN ANTITROMBOLITIK, TROMBOLITIK DAN FIBRINOLITIK 2828
Soenarto

371. PEMAKAIAN DAN PEMANTAUAN OBAT-OBATAN ANTITROMBOSIS 2834
Nusirwan Acang

JILID III

BAB 32. IMUNOHEMATOLOGI DAN TRANSFUSI DARAH

372. DASAR-DASAR TRANSFUSI DARAH 2839
Zubairi Djoerban

373. DARAH DAN KOMPONEN: KOMPOSISI, INDIKASI DAN CARA PEMBERIAN 2844
Harlinda Haroen

374. PENCEGAHAN DAN PENANGANAN KOMPLIKASI TRANSFUSI DARAH 2852
M. Tamtoro Harmono

375. AFERESIS DONOR DAN TERAPEUTIK 2859
Ronald A. Hukom

BAB 33. ONKOLOGI MEDIK UMUM

376. DASAR-DASAR BIOLOGIS LIMFOPROLIFERATIF 2863
Amaylia Oehadian, Trinugroho Heri Fadjari

377. PENDEKATAN DIAGNOSTIK TUMOR PADAT 2870
Budi D Machsoos, Djoko H Hermanto, Shinta O Wardhani

378. SITOGENETIKA 2877
Aru W. Sudoyo

379. PRINSIP DASAR TERAPI SISTEMIK PADA KANKER 2882
Abdulmuthalib

380. TEKNIK-TEKNIK PEMBERIAN KEMOTERAPI 2890
Adiwijono

381. TERAPI HORMONAL PADA KANKER 2907
Noorwati Sutandyo

382. TERAPI BIOLOGI PADA KANKER 2916
Johan Kurnianda

383. PENGOBATAN SUPORTIF PADA PASIEN KANKER 2921
A. Harryanto Reksodiputro

384. PENANGGULANGAN NYERI PADA KANKER 2938
Asrul Harsal

385. NETROPENIA FEBRIL PADA KANKER 2942
Dody Ranuhardy, Resti Mulya Sari

386. SINDROM PARANEOPLASTIK 2951
Sugiyono Somoastro, Abdulmuthalib

387. PENATALAKSANAAN METASTASIS KANKER KE TULANG 2954
Nugroho Prayogo

388. PENATALAKSANAAN PASIEN KANKER TERMINAL DAN PERAWATAN DI RUMAH HOSPIS 2960
Asrul Harsal

389. ASPEK SELULAR DAN MOLEKULAR KANKER 2964
Bambang Karsono

390. TEKNIK-TEKNIK BIOLOGI MOLEKULAR DAN SELULAR PADA KANKER 2968
Bambang Karsono

BAB 34. ONKOLOGI MEDIK KHUSUS

391. LIMFOMA NON-HODGKIN (LNH) 2975
A. Harryanto Reksodiputro, Cosphiadi Irawan

392. PENYAKIT HODGKIN 2987
Rachmat Sumantri

393. KARSINOMA NASOFARING 2992
Zakifman Jack

394. KANKER PARU 2998
Zulkifli Amin

395. TUMOR JANTUNG 3008
Idrus Alwi

396. KARSINOMA ESOFAGUS 3012
Zakifman Jack, Resti Mulya Sari

397. TUMOR GASTER 3018
Julius

398. TUMOR KOLOREKTAL 3023
Murdani Abdullah

399. KANKER PANKREAS 3032
Yenny Dian Andayani

400. KARSINOMA HATI 3040
Unggul Budihusodo

401. KARSINOMA OVARIUM 3047
Dody Ranuhardy, Resti Mulya Sari

402. KARSINOMA SERVIKS 3052
Hilman Tadjoedin, Sri Agustini

BAB 35. REUMATOLOGI

403. INTRODUKSI REUMATOLOGI 3063
A.R. Nasution, Sumariyono

404. PENERAPAN *EVIDENCE-BASED MEDICINE* DALAM BIDANG REUMATOLOGI 3070
Joewono Soeroso

405. METROLOGI DALAM BIDANG REUMATOLOGI 3075
Rizasyah Daud

406. STRUKTUR SENDI, OTOT, SARAF DAN ENDOTEL VASKULAR 3080
Sumariyono, Linda K. Wijaya

407. IMUNOGENETIKA PENYAKIT REUMATIK 3093
Joewono Soeroso

408. ARTROSENTESIS DAN ANALISIS CAIRAN SENDI 3099
Sumariyono

409. PEMERIKSAAN *C-REACTIVE PROTEIN,* FAKTOR REUMATOID, AUTOANTIBODI DAN KOMPLEMEN 3105
Arnadi, NG Suryadhana, Yoga I Kasjmir

410. NYERI 3115
Bambang Setiyohadi, Sumariyono, Yoga I. Kasjmir, Harry Isbagio, Handono Kalim

411. NYERI TULANG 3127
Bambang Setiyohadi

412. ARTRITIS REUMATOID 3130
I Nyoman Suarjana

413. ARTRITIS REUMATOID JUVENIL (ARTRITIS IDIOPATIK JUVENIL/ ARTRITIS KRONIS JUVENIL) 3151
Yuliasih

414. SINDROM SJOGREN 3160
Yuliasih

415. SPONDILITIS ANKILOSA 3167
Jeffrey A.Ongkowijaya

416. ARTRITIS PSORIATIK 3173
Zuljasri Albar

417. *REACTIVE ARTHRITIS* 3176
Rudi Hidayat

418. HIPERURISEMIA 3179
Tjokorda Raka Putra

419. ARTRITIS PIRAI (ARTRITIS GOUT) 3185
Edward Stefanus Tehupeiory

420. KRISTAL ARTROPATI NON GOUT 3190
Faridin HP

421. OSTEOARTRITIS 3197
Joewono Soeroso, Harry Isbagio, Handono Kalim, Rawan Broto, Riardi Pramudiyo

422. REUMATIK EKSTRAARTIKULAR 3210
Blondina Marpaung

423. NYERI SPINAL 3217
Yoga I. Kasjmir

424. FIBROMIALGIA DAN NYERI MIOFASIAL 3227
O.K. Moehad Sjah

425. ARTRITIS SEPTIK 3233
Najirman

426. OSTEOMIELITIS 3243
Deddy N.W. Achadiono, Marselino Richardo

427. SINDROM VASKULITIS 3254
Laniyati Hamijoyo

428. SKLEROSIS SISTEMIK 3277
Laniyati Hamijoyo

429. NEOPLASMA TULANG DAN SENDI 3287
Edward Stefanus Tehupeiory

430. OPIOID, ANTI DEPRESAN DAN ANTI KONVULSAN PADA TERAPI NYERI 3291
Riardi Pramudiyo

431. GANGGUAN MUSKULOSKELETAL AKIBAT KERJA 3296
Zuljasri Albar

432. SINDROM FIBROSIS 3300
Sumartini Dewi

433. OBAT ANTI INFLAMASI NONSTEROID 3308
Najirman

434. TERAPI KORTIKOSTEROID DI BIDANG REUMATOLOGI 3315
Jeffrey A.Ongkowijaya, AMC Karema-K

435. *DISEASE MODIFYING ANTI RHEUMATIC DRUGS* (DMARD) 3319
Hermansyah

436. AGEN BIOLOGIK DALAM TERAPI PENYAKIT REUMATIK 3325
B.P. Putra Suryana

BAB 36. LUPUS ERITEMATOSUS DAN SINDROM ANTIBODI ANTIFOSFOLIPID

437. IMUNOPATOGENESIS LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK 3331
I Nyoman Suarjana

438. AUTOANTIBODI PADA LUPUS ERITEMATOSUS 3346
Laniyati Hamijoyo

439. GAMBARAN KLINIK DAN DIAGNOSIS LUPUS ERITEMATOSIS SISTEMIK 3351
Bantar Suntoko

440. DIAGNOSIS DAN PENGELOLAAN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK 3360
Yoga I Kasjmir, Kusworini Handono, Linda Kurniaty Wijaya, Laniyati Hamijoyo, Zuljasri Albar, Handono Kalim, Hermansyah Nyoman Kertia, Deddy Nur Wachid Achadiono, Ida Ayu Ratih Wulansari Manuaba, Sumartini Dewi, Jeffrey Arthur Ongkowijaya,Harry Isbagio, Bambang Setyohadi, Nyoman Suarjana

441. DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN NEFRITIS LUPUS 3378
Dharmeizar, Lucky Aziza Bawazier

442. DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN NEURO-PSIKIATRI SISTEMIK LUPUS ERITEMATOSUS 3384
Linda Kurniaty Wijaya

443. KELAINAN HEMATOLOGI PADA LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK 3392
Zubairi Djoerban

444. SINDROM ANTIFOSFOLIPID ANTIBODI 3398
Sumartini Dewi

445. SINDROM ANTIBODI ANTIFOSFOLIPID: ASPEK HEMATOLOGIK DAN PENATALAKSANAAN 3410
Shufrie Effendy

446. DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN SINDROM ANTIFOSFOLIPID KATASTROFI 3419
Laniyati Hamijoyo

BAB 37. PENYAKIT SKELETAL

447. STRUKTUR DAN METABOLISME TULANG 3423
Bambang Setiyohadi

448. PERAN ESTROGEN PADA PATOGENESIS OSTEOPOROSIS 3440
Bambang Setiyohadi

449. FRAGILITAS SKELETAL DAN OSTEOPOROSIS 3448
Bambang Setiyohadi

450. PENDEKATAN DIAGNOSIS OSTEOPOROSIS 3454
Bambang Setyohadi

451. PENATALAKSANAAN OSTEOPOROSIS 3458
Bambang Setyohadi

452. OSTEOPOROSIS AKIBAT GLUKOKORTIKOID 3465
B.P. Putra Suryana

453. OSTEOPOROSIS PADA LAKI-LAKI 3471
B.P. Putra Suryana

454. OSTEOPOROSIS AKIBAT INFLAMASI 3476
Bambang Setiyohadi

455. PERAN LATIHAN DALAM TERAPI OSTEOPOROSIS 3485
Siti Annisa Nuhonni

456. PENYAKIT TULANG METABOLIK NON OSTEOPOROSIS 3488
Bambang Setiyohadi

457. OSTEOMALASIA 3501
Nyoman Kertia

458. PENYAKIT PAGET 3505
Nyoman Kertia

459. PENYAKIT JARINGAN IKAT HEREDITER 3510
Faridin HP

460. DISPLASIA TULANG DAN SENDI 3517
Nyoman Kertia

BAB 38. PENYAKIT OTOT DAN SARAF

461. STRUKTUR DAN FUNGSI OTOT 3523
Sandra Sinthya Langow

462. MIOPATI INFLAMATIF 3529
Bambang Setiyohadi

463. MIOPATI METABOLIK 3533
Bambang Setiyohadi

464. MIOPATI LAIN 3537
Bambang Setiyohadi

465. NYERI NEUROPATIK 3541
Joewono Soeroso, Nyoman Kertia, Vina Yanti Susanti

466. NEUROPATI KOMPRESI 3549
Bambang Setyohadi

467. *COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME* 3553
Yoga I Kasjmir

468. RHABDOMYOLISIS 3560
RM Suryo Anggoro KW

BAB 39. PSIKOSOMATIK

469. KEDOKTERAN PSIKOSOMATIK: PANDANGAN DARI SUDUT ILMU PENYAKIT DALAM 3565
S.Budihalim, E. Mudjaddid

470. GANGGUAN PSIKOSOMATIK: GAMBARAN UMUM DAN PATOFISIOLOGINYA 3569
E. Mudjaddid, Hamzah Shatri

471. KETIDAKSEIMBANGAN VEGETATIF 3574
S. Budihalim, D. Sukatman, E. Mudjaddid

472. PSIKOFARMAKA DAN PSIKOSOMATIK 3578
E. Mudjaddid, S. Budi Halim, D. Sukatman

473. PEMAHAMAN DAN PENANGANAN PSIKOSOMATIK GANGGUAN ANSIETAS DAN DEPRESI DI BIDANG ILMU PENYAKIT DALAM 3581
E. Mudjaddid

474. GANGGUAN PSIKOSOMATIK SALURAN CERNA 3585
Arina Widya Murni

475. DISPEPSIA FUNGSIONAL 3593
E. Mudjaddid

476. SINDROM KOLON IRITABEL 3595
E. Mudjaddid

477. ASPEK PSIKOSOMATIK HIPERTENSI 3599
S. Budi Halim, D. Sukatman, Hamzah Shatri

478. GANGGUAN JANTUNG FUNGSIONAL 3602
Hamzah Shatri

479. ASPEK PSIKOSOMATIK PADA GANGGUAN IRAMA JANTUNG 3607
S. Budi Halim, D. Sukatman, Hamzah Shatri

480. SINDROM HIPERVENTILASI 3610
E. Mudjaddid, Rudi Putranto, Hamzah Shatri

481. ASPEK PSIKOSOMATIK PADA ASMA BRONKIAL 3613
E. Mudjaddid

482. GANGGUAN PSIKOSOMATIK PADA PENYAKIT REUMATIK DAN SISTEM MUSKULOSKLETAL 3616
D. Sukatman, S. Budi Halim, Rudi Putranto, Hamzah Shatri

483. FIBROMIALGIA 3620
E. Mudjaddid

484. NYERI PSIKOGENIK 3623
Hamzah Shatri, Bambang Setiyohadi

485. SINDROM LELAH KRONIK 3628
Hamzah Shatri, E. Mudjaddid

486. MIGREN DAN SAKIT KEPALA 3632
Ahmad H. Asdie, Pernodjo Dahlan

487. PSIKOSOMATIK PADA KELAINAN TIROID 3636
R. Djokomoeljanto

488. ASPEK PSIKOSOMATIK PASIEN DIABETES MELITUS 3639
E. Mudjaddid, Rudi Putranto

489. GANGGUAN PSIKOSOMATIK OBESITAS 3643
Hamzah Shatri, Rudi Putranto, Z. Arsyad, S. Syahbuddin

490. GANGGUAN MAKAN PASIEN PSIKOSOMATIK 3647
Hamzah Shatri, Hanum Nasution

491. GANGGUAN SEKSUAL PSIKOSOMATIK 3651
R. Sutadi, Rudi Putranto, Hamzah Shatri, E. Mudjaddid

492. GANGGUAN TIDUR PASIEN PSIKOSOMATIK 3657
Hanum Nasution

493. GANGGUAN PSIKOSOMATIK SALURAN KEMIH 3660
S. Budi Halim, D. Sukatman, Hamzah Shatri

494. ASPEK PSIKOSOSIAL AIDS 3662
Samsuridjal Djauzi, Rudi Putranto, E. Mudjaddid

495. MASALAH PSIKOSOMATIK PASIEN KANKER 3664
Zubairi Djoerban, Hamzah Shatri

BAB 40. GERIATRI DAN GERONTOLOGI

496. PROSES MENUA DAN IMPLIKASI KLINIKNYA 3669
Siti Setiati, Kuntjoro Harimurti, Arya Govinda R

497. IMUNOSENESENS 3680
Siti Setiati, Aulia Rizka

498. REGULASI SUHU PADA USIA LANJUT 3686
Siti Setiati, Nina Kemala Sari

499. GANGGUAN SENSORIS KHUSUS PADA USIA LANJUT 3694
IGP Suka Aryana

500. ANTI-AGING 3700
Siti Setiati, Aulia Rizka

501. PENGKAJIAN PARIPURNA PADA PASIEN GERIATRI 3705
Czeresna H Soejono

502. PEDOMAN MEMBERI OBAT PADA PASIEN GERIATRI SERTA MENGATASI MASALAH POLIFARMASI 3714
Supartondo, Arya Govinda Roosheroe

503. SARKOPENIA 3717
Siti Setiati, Noto Dwimartutie

504. KERAPUHAN DAN SINDROM GAGAL PULIH 3725
Siti Setiati, Aulia Rizka

505. DIZZINESS PADA LANJUT USIA 3731
Probosuseno, Niko Adhi Husni, Wasilah Rochmah

506. GANGGUAN KESEIMBANGAN, JATUH, DAN FRAKTUR 3743
Siti Setiati, Purwita W. Laksmi

507. IMOBILISASI PADA USIA LANJUT 3758
Siti Setiati, Arya Govinda Roosheroe

508. ULKUS DEKUBITUS 3764
Rose Dinda Martini

509. INKONTINENSIA URIN DAN KANDUNG KEMIH HIPERAKTIF 3771
Siti Setiati, I Dewa Putu Pramantara

510. KONSTIPASI DAN INKONTINENSIA ALVI 3782
Kris Pranarka, Rejeki Andayani R

511. IATROGENESIS 3790
R.A. Tuty Kuswardhani

512. SINDROM DELIRIUM (*ACUTE CONFUSIONAL STATE*) 3795
Czeresna H.Soejono

513. DEMENSIA 3801
Wasilah Rochmah, Kuntjoro Harimurti

514. DEPRESI PADA PASIEN USIA LANJUT 3810
Czeresna H. Soejono, Probosuseno, Nina Kemala Sari

515. DEHIDRASI DAN GANGGUAN ELEKTROLIT 3817
R.A. Tuty Kuswardhani, Nina Kemala Sari

516. GANGGUAN TIDUR PADA USIA LANJUT 3823
Rejeki Andayani Rahayu

517. PENYAKIT PARKINSON 3834
Rejeki Andayani Rahayu

518. PENATALAKSANAAN STROKE OLEH INTERNIS BERDASARKAN BUKTI MEDIS (EBM) 3847
H. Hadi Martono

519. HIPERTENSI PADA USIA LANJUT 3855
Suhardjono

520. PENATALAKSANAAN INFEKSI PADA USIA LANJUT SECARA MENYELURUH 3859
Rejeki Andayani Rahayu, Asril Bahar

521. KEGAWATDARURATAN PADA PASIEN GERIATRI 3867
Lukman H. Makmun

522. ASUHAN PADA KONDISI TERMINAL 3871
Supartondo

523. ELDERLY MISTREATMENT/ SALAH PERLAKUAN TERHADAP ORANG TUA 3874
Supartondo, Nina Kemala Sari

524. SISTEM PELAYANAN PARIPURNA GERIATRI 3879
RA. Tuty Kuswardhani

525. GERONTOLOGI DAN GERIATRI DI INDONESIA 3885
R. Boedhi Darmojo

BAB 41. KESEHATAN POPULASI KHUSUS

526. KESEHATAN KELUARGA 3897
Bambang Setiyohadi

527. KESEHATAN REMAJA 3915
Bambang Setiyohadi

528. KESEHATAN PEREMPUAN 3929
Siti setiati, Purwita W. Laksmi

529. DASAR-DASAR PENYAKIT AKIBAT KERJA 3942
Teguh H. Karjadi, Samsuridjal Djauzi

530. KESEHATAN OLAHRAGA 3945
Ade Jeanne D.L.Tobing

531. KESEHATAN WISATA 3951
Ketut Suastika

532. OKSIGEN HIPERBARIK 3959
Suyanto Sidik

533. KESEHATAN HAJI 3969
Ari Fahrial Syam

534. PELAYANAN KESEHATAN MEDIS PADA KEADAAN BENCANA 3973
Murdani Abdullah, Mohammad Adi Firmansyah

535. PUASA DAN IMPLIKASI BAGI KESEHATAN 3982
Murdani Abdullah, Aida Lydia, Trijuli Edi Tarigan, Muhadi, Noroyono, M. Adi Firmansyah

BAB 42. PENYAKIT SISTEMIK PADA KEHAMILAN

536. PENGAWASAN ANTENATAL 3989
Dwiana Ocviyanti

537. FARMAKOTERAPI PADA KEHAMILAN 3997
Nafrialdi

538. HIPERTENSI PADA KEHAMILAN 4005
Suhardjono

539. KEHAMILAN PADA PENYAKIT JANTUNG 4009
Sally Aman Nasution, Ryan Ranitya

540. PENYAKIT GINJAL DAN KEHAMILAN 4018
Jose Roesma

541. PENYAKIT HATI PADA KEHAMILAN 4020
Hariono Achmad

542. TROMBOSITOPENIA PADA WANITA HAMIL 4026
Yenny Dian Andayani

543. KEHAMILAN PADA LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK 4031
Yuliasih

544. KEGANASAN PADA KEHAMILAN 4038
Laila Nuranna, Renny Anggia Julianti

BAB 43. KEGAWATDARURATAN MEDIK

545. PENGKAJIAN AWAL KEGAWATDARURATAN MEDIS 4049
Arif Mansjoer

546. REHIDRASI 4052
Rizka Humardewayanti Asdie, Doni Priambodo Witjaksono, Soebagjo Loehoeri

547. TERAPI OKSIGEN 4061
Anna Uyainah Z.N.

548. BANTUAN HIDUP DASAR 4066
Arif Mansjoer

549. *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* (ARDS) 4072
Zulkifli Amin, Johanes Purwoto

550. DUKUNGAN VENTILATOR MEKANIK 4080
Ceva W. Pitoyo, Zulkifli Amin

551. GAGAL NAPAS AKUT 4089
Zulkifli Amin, Johanes Purwoto

552. KEGAGALAN MULTI ORGAN (DISFUNGSI ORGAN MULTIPEL) 4099
Aryanto Suwondo

553. SEPSIS 4108
A. Guntur H.

554. SYOK KARDIOGENIK 4115
Idrus Alwi, Sally Aman Nasution

555. SYOK HIPOVOLEMIK 4122
Ika Prasetya Wijaya

556. PENATALAKSANAAN SYOK SEPTIK 4125
Khie Chen, Herdiman T. Pohan

557. RENJATAN ANAFILAKTIK 4130
Iris Rengganis, Heru Sundaru, Nanang Sukmana, Dina Mahdi

558. DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN SINDROM LISIS TUMOR 4135
Zakifman Jack

559. KEGAWATAN ONKOLOGI DAN SINDROM PARANEOPLASTIK 4137
Aru W. Sudoyo, Sugiyono Somoastro

560. HEMOPTISIS 4143
Ceva W. Pitoyo

561. PENATALAKSANAAN PERDARAHAN VARISES ESOFAGUS 4147
Hernomo Kusumobroto

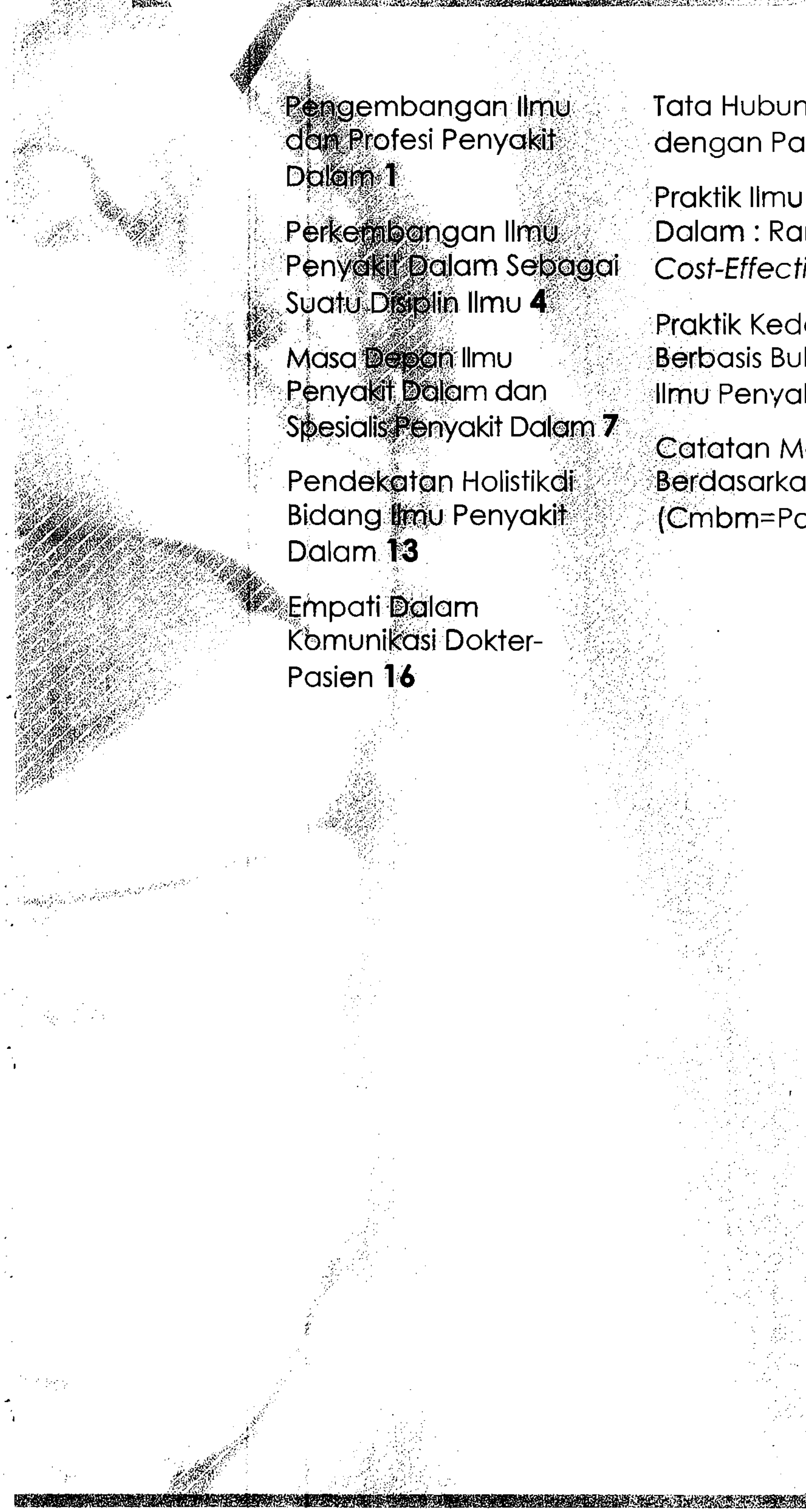
562. TROMBOSIS ARTERIAL TUNGKAI AKUT 4157
Murnizal Dahlan

563. PENATALAKSANAAN UMUM KOMA 4159
Budiman

564. ASIDOSIS LAKTAT 4164
Pradana Soewondo, Hari Hendarto

BAB 1

FILSAFAT ILMU PENYAKIT DALAM



Pengembangan Ilmu dan Profesi Penyakit Dalam **1**

Perkembangan Ilmu Penyakit Dalam Sebagai Suatu Disiplin Ilmu **4**

Masa Depan Ilmu Penyakit Dalam dan Spesialis Penyakit Dalam **7**

Pendekatan Holistikdi Bidang Ilmu Penyakit Dalam **13**

Empati Dalam Komunikasi Dokter-Pasien **16**

Tata Hubungan Dokter dengan Pasien **18**

Praktik Ilmu Penyakit Dalam : Rantai Kokoh *Cost-Effectiveness* **22**

Praktik Kedokteran Berbasis Bukti di Bidang Ilmu Penyakit Dalam **25**

Catatan Mecik Berdasarkan Masalah (Cmbm=Pomr) **29**

1

PENGEMBANGAN ILMU DAN PROFESI PENYAKIT DALAM

Samsuridjal Djauzi

PENDAHULUAN

Ilmu kedokteran terus berkembang. Salah satu perkembangan yang terjadi adalah terbentuknya percabangan ilmu kedokteran. Jika ilmu kedokteran semula merupakan seni menyembuhkan penyakit (*the art of healing*) yang dilaksanakan oleh dokter yang mampu melayani pasien yang menderita berbagai penyakit, maka kemudian sesuai dengan kebutuhan, ilmu kedokteran bercabang menjadi cabang bedah dan medis. Percabangan ini sudah terjadi cukup lama yaitu sejak abad kedelapan sebelum masehi. Percabangan bedah memungkinkan pendalaman ilmu untuk mendukung layanan bedah sedangkan medis melayani ilmu yang mendukung layanan non-bedah. Selanjutnya terjadi percabangan lagi, medis bercabang menjadi ilmu penyakit dalam dan ilmu kesehatan anak. Istilah penyakit dalam pertama kali digunakan oleh Paracelsus pada tahun 1528. Percabangan ilmu kedokteran ternyata tidak hanya sampai disitu, namun terus terjadi percabangan baru sesuai dengan kebutuhan pelayanan di masyarakat. Percabangan ilmu memungkinkan terjadinya pendalaman yang amat bermanfaat untuk pengembangan ilmu dan keterampilan yang pada akhirnya dapat digunakan untuk meningkatkan mutu pelayanan. Namun selain manfaat yang dipetik dari percabangan ilmu kedokteran, kita juga menghadapi tantangan bahwa percabangan ilmu dapat memecah ilmu kedokteran menjadi kotak-kotak yang kurang mendukung ilmu kedokteran sebagai kesatuan. Untuk itu, perlu disadari bahwa percabangan ilmu kedokteran haruslah mendukung kesatuan ilmu kedokteran sendiri. Selain itu, juga harus disadari bahwa layanan yang terkotak akan meningkatkan biaya kesehatan dan menjadikan pasien kurang diperlakukan sebagai manusia yang utuh.

ILMU PENYAKIT DALAM

Sebagai salah satu cabang ilmu kedokteran, ilmu penyakit dalam mempunyai nilai dan ciri yang merupakan jati dirinya. Sudah tentu ilmu penyakit dalam memiliki nilai bersama yang merupakan nilai inti ilmu kedokteran yang sarat dengan nilai-nilai kemanusiaan, bebas dari diskriminasi serta melaksanakan praktik kedokteran dengan penuh rasa tanggung jawab. Nilai tersebut diamalkan dalam melaksanakan profesi penyakit dalam. Namun karena ilmu penyakit dalam mendukung layanan spesialis penyakit dalam yang menyediakan layanan spesialis untuk orang dewasa secara berkesinambungan, maka salah satu nilai penting yang dijunjung dalam layanan spesialis penyakit dalam adalah nilai yang mewarnai layanan yang komprehensif berupa penyuluhan, pencegahan, diagnosis, terapi dan rehabilitasi. Layanan yang komprehensif ini memungkinkan seorang dokter spesialis penyakit dalam untuk menatalaksana baik penyakit akut maupun penyakit kronik. Selain itu pendekatan dalam penatalaksanaan penyakit adalah pendekatan holistik yang berarti memandang pasien secara utuh dari segi fisik, psikologis dan sosial. Pendekatan ini memungkinkan dokter untuk memandang pasien sebagai manusia dengan berbagai persoalan tidak hanya terbatas pada persoalan biologik semata. Nilai lain yang dimiliki oleh ilmu penyakit dalam adalah keinginan untuk mengikuti perkembangan ilmu dan kebutuhan masyarakat. Keterampilan kognitif merupakan kemampuan yang penting dalam ilmu penyakit dalam. Berbagai penemuan baru dalam ilmu kedokteran merupakan masukan yang berharga dalam mengamalkan keterampilan kognitif ini. Selain itu, ilmu penyakit dalam tanggap pada masalah kesehatan baik masalah kesehatan individu maupun masyarakat. Meningkatnya populasi usia tua misalnya merupakan contoh yang memerlukan tanggapan ilmu penyakit dalam. Dalam pelayanan spesialis penyakit dalam diperlukan kemampuan untuk mengkoordinasi agar pasien dapat dilayani secara tepat guna dan berhasil guna. Keterampilan ini menghendaki kemampuan memimpin (*leadership*). Dengan demikian, nilai-nilai yang diamalkan oleh dokter spesialis penyakit dalam adalah nilai untuk mendukung layanan yang komprehensif dan berkesinambungan dengan pendekatan holistik, nilai untuk tanggap terhadap persoalan kesehatan masyarakat serta nilai kepemimpinan dan profesionalisme. Nilai-nilai ini bukanlah nilai yang baru, namun perlu dimiliki oleh dokter spesialis penyakit dalam agar dapat melaksanakan perannya sebagai dokter spesialis penyakit dalam yang baik.

PROFESI SPESIALIS PENYAKIT DALAM DI INDONESIA

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) merupakan salah satu perhimpunan profesi yang tertua di Indonesia. Perhimpunan ini lahir pada 16 Nopember 1957 di Jakarta. Dalam perkembangan keprofesian, PAPDI berusaha secara aktif untuk mengembangkan layanan kesehatan yang dibutuhkan oleh masyarakat Indonesia. Sumbangan tersebut dapat berupa pendidikan dokter spesialis penyakit dalam serta pemikiran-pemikiran untuk dapat mewujudkan layanan kesehatan yang diperlukan oleh masyarakat. PAPDI bersama perhimpunan profesi lain berusaha juga untuk meningkatkan mutu layanan kesehatan di Indonesia. Dalam mewujudkan layanan kesehatan yang dapat meningkatkan taraf kesehatan masyarakat Indonesia, PAPDI menerapkan nilai-nilai yang dianut dan berlaku dalam pengembangan ilmu penyakit dalam. Ini berarti PAPDI menerapkan layanan yang bersifat komprehensif dengan pendekatan holistik serta merupakan layanan yang berkesinambungan. Adakalanya seorang dokter spesialis penyakit dalam melayani pasiennya sejak pasien masih berusia muda sampai pasien tersebut berusia lanjut, layanan yang lamanya puluhan tahun dan berkesinambungan. Dalam mengamati masalah kesehatan di Indonesia, PAPDI memandang perlunya ditumbuhkan perilaku sehat dalam kehidupan sehari-hari. Upaya pencegahan penyakit menular akan lebih murah dan lebih mudah dilaksanakan daripada terapi. Karena itu, meski sebagian besar waktu dokter spesialis penyakit dalam digunakan dalam penatalaksanaan pasien secara individu, namun dokter spesialis penyakit dalam perlu menyediakan waktu cukup untuk penyuluhan penyakit, baik untuk individu maupun masyarakat luas. Pemahaman mengenai latar belakang sosial pasien memungkinkan seorang dokter spesialis penyakit dalam untuk memilih tindakan diagnostik dan terapi yang sesuai dengan kemampuan pasien dan keluarga. Dalam berbagai kesempatan kuliah Prof. Dr. Supartondo, salah seorang spesialis penyakit dalam senior di Jakarta, mengungkapkan layanan kesehatan yang diberikan tanpa mempertimbangkan *cost effectiveness* merupakan layanan yang kurang etis.

MASA DEPAN SPESIALIS PENYAKIT DALAM

Di tingkat global dewasa ini tumbuh kesadaran untuk menggalakkan kembali layanan yang komprehensif dan pendekatan holistik. Pengalaman Amerika Serikat yang menghabiskan dana amat banyak dalam memberikan layanan kesehatannya, ternyata menghasilkan indikator kesehatan masyarakat yang lebih buruk daripada Jepang dan Swedia, sehingga menyadarkan para pakar kesehatan di sana bahwa layanan terkotak harus dikembalikan pada layanan komprehensif. Spesialisasi penyakit dalam yang semula dianggap berada pada masa redup sekarang menjadi bersinar kembali karena nilai yang dianut oleh spesialis penyakit dalam jika diamalkan dengan baik akan mendukung layanan yang lebih manusiawi, lebih hemat, dan lebih tepat guna.

Slamet Sujono mengemukakan perlunya reorientasi layanan kesehatan di Indonesia agar Indonesia tidak mengulangi kembali pengalaman Amerika Serikat.

PERSYARATAN MENJADI DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM

Indonesia membutuhkan banyak dokter spesialis penyakit dalam. Dokter spesialis penyakit dalam berperan penting dalam meningkatkan taraf kesehatan masyarakat. Mahasiswa kedokteran yang senang mengikuti perkembangan ilmu kedokteran, yang menonjol dalam keterampilan kognitif, bersedia menjadi sahabat pasien, yang mau menyediakan waktu untuk penyuluhan serta bersedia melakukan layanan yang komprehensif, bersifat holistik dan berkesinambungan, serta mampu mengkoordinasikan layanan kesehatan untuk pasiennya, merupakan calon spesialis penyakit dalam yang baik. Bersama dengan profesi lain, dokter spesialis penyakit dalam mudah-mudahan akan dapat mewujudkan masyarakat Indonesia yang berperilaku sehat dan mencapai taraf kesehatan yang baik. Untuk itu Indonesia memerlukan banyak dokter spesialis penyakit dalam.

REFERENSI

Abdurrachman N. Jati diri dokter spesialis penyakit dalam Indonesia. 2000 (tidak dipublikasikan).

Bryan CS. Association of professors of medicine: general internal medicine as a 21st century specialty: perspective of community-based chairs of medicine. Am J Med. 1995;99:1-3.

Kucharz JE. Internal medicine: yesterday, today, and tomorrow Part I. origin and development: the historical perspective. Eur J Intern Med. 2003;14:205-8.

Lindgren S, Kjellstrom. Future development of general internal medicine: a Swedish perspective. Eur J Intern Med. 2001;12:464-9.

Myerburg RJ. Departments on medical specialties: a solution for the divergent mission of internal medicine? N Engl J Med. 1994;330:1453-6.

SGIM task force. The future of general internal medicine. J Gen Intern Med. 2004;19(1):69-77.

Suyono S. Pidato wisuda guru besar: Quo vadis penyakit dalam suatu renungan di awal abad ke 21. 2003.

2

PERKEMBANGAN ILMU PENYAKIT DALAM SEBAGAI SUATU DISIPLIN ILMU

Nurhay Abdurrahman

PENDAHULUAN

Ilmu adalah kumpulan pengetahuan, namun tidak semua kumpulan pengetahuan adalah ilmu. Kumpulan pengetahuan untuk dapat dinamakan ilmu dengan disiplin tersendiri harus memenuhi syarat atau kriteria tertentu. Syarat yang dimaksud adalah harus adanya objek materi dan objek forma dari kumpulan pengetahuan itu yang tersusun secara sistematis.

Objek materi adalah sesuatu hal yang dijadikan sasaran pemikiran, yaitu sesuatu yang dipelajari, dianalisis dan diselidiki menurut metode yang berlaku dan disepakati dalam keilmuan, sehingga dapat tersusun secara sistematis dengan arah dan tujuan tertentu secara khusus memenuhi persyaratan epistemiologi.

Objek materi mencakup segala sesuatu baik hal-hal yang kongkrit (misalnya manusia, hewan, tanaman atau benda-benda lain di alam raya sekitar kita), ataupun hal-hal yang abstrak (misalnya: ide-ide, nilai-nilai, atau hal kerohanian atau fenomena-fenomena yang substantif lainnya).

Objek forma dibentuk oleh cara dan **sudut pandang** atau peninjauan yang dilakukan oleh seseorang yang memelajari atau peneliti terhadap objek materi dengan prinsip-prinsip ilmiah yang digunakan untuk mendapatkan esensi dari penelitiannya, secara sistematis sehingga mendekati hakikat sesuatu kebenaran mengenai objek materinya.

Objek forma dari sesuatu ilmu, tidak hanya memberi keutuhan tertentu yang substantif dan sistematis (*body of knowledge*), tetapi pada saat yang sama juga membedakannya dari berbagai ilmu dalam bidang-bidang lain. Sebagai contoh: anatomi manusia adalah ilmu yang memelajari struktur organ-organ manusia, sedangkan fisiologi manusia adalah ilmu yang memelajari fungsi organ-organ manusia. Kedua macam ilmu itu mempunyai objek materi yang sama, akan tetapi berbeda dalam objek formanya. Jadi sebuah disiplin ilmu harus memiliki objek forma dan objek materi sehingga dapat dipelajari dengan seksama.

Objek materi bersama dengan objek forma menjadi bagian mutlak dari keberadaan atau dikenal sebagai "*raison d'etre*" dari suatu ilmu pengetahuan. Dapat juga dikatakan dalam bahasa yang lebih sederhana: bahwa sesuatu yang secara ontologis dapat diakui keberadaannya karena dikenal eksistensinya secara substantif atas pengetahuan dan pengalaman; bersamaan dengan esensinya sebagai ciri-ciri yang bersifat unik (*unique*) dan universal yang dapat disebut sebagai jati diri disiplin keilmuannya. Jadi dapat dipahami bahwa secara fenomonologis keberadaan ilmu pengetahuan seperti uraian di atas adalah suatu kenyataan.

Dari segi keilmuan, ilmu penyakit dalam mempunyai dasar metodologi yang khusus, dengan paradigma yang bersifat holistik, integratif, dan komprehensif, sedemikian rupa mampu untuk menjamin dalam memberikan penyelesaian yang lebih tuntas mengenai pelayanan medis pada kasus pasien dewasa seutuhnya.

Pada kenyataannya semua sistem organ tubuh (menjadi objek ilmu penyakit dalam), karena fungsinya terkait, saling berpengaruh satu sama lain, dan pandangan ini adalah tumpuan pokok profesi ilmu penyakit dalam untuk memberikan pelayanan medis yang optimal pada pasien dewasa.

Profesi dalam pelayanan ilmu penyakit dalam bermula dari pelayanan klinis yang paling sederhana secara holistik, lambat laun pelayanan medis klinis tersebut berkembang secara intregratif dengan tetap berdasar pada keterkaitannya secara holistik dalam penanggulangan pasien dewasa.

Adapun pengelolaan tiap sistem organ, masing-masing menjadi pendukung pada pelayanan yang holistik yang harus dikuasai oleh seorang ahli ilmu penyakit dalam, agar pelayanan medisnya tetap komprehensif dan optimal.

INTERNAL MEDICINE

Internal Medicine is a scientific discipline encompassing the study of diagnosis and treatment of non-surgical diseases of adolescent and adult patients. Intrinsic to the discipline are the tenets of profesionalism and humanistic values.

Mastery of internal medicine requires not only comprehensive knowledge of the pathophysiology, epidemiology, and natural history of disease processes but also acquisition of skills in medical interviewing, physical examination, humanistic relation with patients and procedural competency (William N Kelly and Joel D.Howell. in Kelly's Text Book of Internal Medicine).

The core paradigm of Internal Medicine are the presenting symptoms and signs then proceeds in a logical fashion using pathophysiology as the basis for the developing symptoms and signs complex holistically, supported by apropriate competencies of diagnostic and therapeutical procedures into a known disease entity, which, after all as way of clinical thinking is the very basis of Internal Medicine. (Harrison's: Principles of Internal Medicine).

Ilmu penyakit dalam (IPD) keberadaannya sebagai disiplin ilmu yang unik memelajari ilmu kedokteran dengan sudut pandang klinis (*clinical thinking*) dan holistik yang bersifat humanistis sebagai objek forma, sedangkan objek materinya adalah manusia dewasa secara utuh dengan keterkaitan seluruh sistem organ tubuh yang mengalami gangguan. Atas dasar pandangan ini dapatlah dikatakan bahwa keunikan atas dasar klinis dan humanistis merupakan karakteristik IPD. Ilmu penyakit dalam mempunyai sasaran sebagai objek materi yaitu "si pasien dewasa" dan bertujuan untuk penyembuhan yang optimal penyakit secara utuh. Hal ini menjadi salah satu dasar profesionalisme bagi para penyandang ahli penyakit dalam sebagai misi IPD, terhadap pasien dewasa seutuhnya.

Yang dibutuhkan dari seseorang yang profesional dalam bidang pekerjaannya adalah pertama-tama kemampuan (kompetensi) untuk melihat masalah secara utuh, kemudian dapat merinci masalahnya secara terkait untuk dapat diatasi secara optimal. Dari tinjauan ini IPD, nyata atas **dasar jati dirinya** telah memenuhi kriteria keilmuannya dalam bidang kedokteran.

Sejarah ilmu kedokteran klinik, sejak awal menggambarkan bahwa IPD adalah induk atau pokok batang (*science tree*) dari semua cabang subspesialisasinya yang mencakup: pulmonologi, kardiologi, endokrinologi, hematologi, nefrologi, alergi-imunologi, reumatologi, hepato-gastroenterologi, ilmu penyakit tropik, geriatri, dan ilmu psikosomatik. Pada dasarnya setiap cabang subspesialisasi tersebut lahir dari pelayanan internistis, sehingga wajar seorang internis tidak dapat melepaskan salah satu cabang dari keilmuannya secara integral. Di samping kemampuan seperti tersebut di atas IPD merupakan perpaduan yang harmonis antara *science and art* dalam bidang kedokteran, sehingga senantiasa bermanfaat bagi kesejahteraan manusia seutuhnya.

Kedudukan manusia dalam ikatan dengan ilmu pengetahuan adalah sebagai subjek, yaitu manusia dengan segenap akal-budi dan nalurinya menjadi pengolah atau peneliti dalam bidang ilmu pengetahuan, sedangkan objek ilmu pengetahuan harus tetap terbuka, baik objek materi maupun objek formanya, sehingga ilmu pengetahuan tetap berkembang secara wajar dan diolah secara sistematis dan metodologis dalam mencapai sasarannya yang bermanfaat bagi kemanusiaan.

Sewajarnya bagi suatu ilmu pengetahuan selalu menuntut perkembangan yang berkesinambungan dan pendalaman ilmunya serta teknologinya yang terkait yang menghasilkan diversifikasi ilmu pengetahuan tersebut secara wajar. Akan tetapi dalam perkembangannya senantiasa harus tetap dicegah terjadinya fragmentasi dari IPD tersebut, agar misi keilmuannya tidak hilang-lenyap. Hal ini sangat penting bagi ilmu kedokteran, khususnya IPD karena berkenaan dengan kemaslahatan manusia secara keseluruhan.

Selain itu, ahli IPD tetap diperlukan untuk kelangsungan pendidikan dokter umum (S1), sedang pendidikan ilmu penyakit dalam (Sp1) tetap memerlukan ahli-ahli ilmu penyakit dalam yang telah memperdalam keahliannya secara khusus dalam bidang subspesialisasi dari ilmu penyakit dalam (Sp2).

Kejelasan tentang objek forma dan objek materi dari kumpulan pengetahuan mengenai penyakit dalam (*internal diseases*) sebagaimana uraian di atas, membuktikan suatu kenyataan bahwa eksistensi ilmu penyakit dalam adalah suatu disiplin ilmu yang memenuhi kriteria keberadaan ilmu pengetahuan itu dengan objek materi dan objek formanya tersendiri. Selain hal tersebut ini, baik secara empiris maupun teoritis telah memperkuat pandangan bahwa IPD telah benar-benar senantiasa membuktikan kemanfaatannya bagi kemaslahatan manusia atas dasar misi dan visi yang harus dipelihara pengembangannya.

Dalam memelihara keberadaan serta integritas dan pengembangan disiplin ilmu penyakit dalam (IPD) terutama visi dan misi harus dijaga dan dipelihara keutuhannya. Semua subspesialitas dari IPD menjadi komponen atau unsur cabang ilmu penyakit dalam, yang satu sama lain terkait dan tidak dapat dipisahkan baik dalam disiplin keilmuan, pendidikan maupun dalam praktik pelayanan medis/klinis pada orang dewasa dengan penekanan pada pandangan holistik dan sikap humanistis (termasuk *medical ethics*) yang juga menjadi esensi dari IPD.

Untuk hal ini dapat diambil contoh dari ketentuan dan langkah *American Board of Internal Medicine* yang berlaku hingga kini di Amerika. Demikianlah jati diri dari IPD yang senantiasa harus dipertahankan keutuhannya dengan misi dan visi seperti uraian di atas.

Menjadi tanggung jawab dan tantangan di masa datang bagi para ahli ilmu penyakit dalam untuk memertahankan integritas ilmu penyakit dalam sebagai suatu disiplin Ilmu yang utuh untuk selamanya.

Para ahli ilmu penyakit dalam harus tetap berusaha mengembangkan secara wajar ilmu kedokteran dengan bertitik tolak pada *science tree* ilmu kedokteran dengan percabangannya dari ilmu kedokteran, yaitu bahwa semua kemajuan setiap subspesialitasnya dari ilmu penyakit dalam adalah *continuum* dari Ilmu Penyakit Dalam, dengan kata lain adalah kelanjutan dari perkembangan ilmu penyakit dalam. Dari perkembangan ini dapat dipahami bahwa pendidikan kelanjutan dari IPD adalah tingkat konsulen dari salah satu subspesialitas ilmu penyakit dalam (Sp2), yang dalam pelayanan atau profesinya di bidang medis tetap memelihara integritas ilmu penyakit dalam.

3

MASA DEPAN ILMU PENYAKIT DALAM DAN SPESIALIS PENYAKIT DALAM

Wiguno Prodjosudjadi

Perkembangan ilmu penyakit dalam tidak terlepas dari pengaruh perubahan yang terjadi di berbagai negara maju. Seperempat akhir abad ke-20, kesemrawutan dan disfungsi pelayanan kedokteran yang terjadi di Amerika berdampak menurunnya keinginan mengikuti pendidikan ilmu penyakit dalam. Pada periode yang sama perkembangan spesialisasi pendukung misalnya anestesi, radiologi dan patologi serta kecenderungan pendidikan sub-spesialisasi semakin meningkat. Perkembangan tersebut akan berpengaruh pada pelayanan, pendidikan dan penelitian ilmu penyakit dalam.

Disfungsi pelayanan dapat dilihat sebagai tantangan dan pemacu untuk mengadakan inovasi ilmu penyakit dalam. Diskusi masa depan ilmu penyakit dalam mempunyai rentang waktu yang relatif pendek hanya dalam beberapa tahun. Perubahan jangka panjang yang terkait dengan demografi, teknologi dan lingkungan sosial ikut menentukan perkembangan dan pelayanan kedokteran.

Berbagai hal yang terkait dengan masa depan ilmu penyakit dalam mulai dipertanyakan. Praktisi ilmu penyakit dalam sepakat untuk memberikan pelayanan dengan kualitas tinggi dalam hubungannya dengan pasien. Masalah yang membuat ketidakpuasan dokter dan pasien merupakan beban yang tidak pernah ada akhirnya.

MASA DEPAN ILMU PENYAKIT DALAM

Di Amerika, *Society of General Internal Medicine* (SIGM) bertanggung jawab memperbaiki pelayanan, pendidikan dan penelitian ilmu penyakit dalam. Perbaikan pelayanan dilakukan dengan mempertegas ranah dan mengubah paradigma ilmu penyakit dalam. Perubahan paradigma ditujukan untuk meningkatkan dan memperbaiki pelayanan. Keadaan ini sejalan dengan pesan Francis Peabody bahwa "*The secret of the care of the patient is in caring for the patient*". Dengan memperbaiki pelayanan akan dapat mengarahkan perkembangan ilmu penyakit dalam dan menuntun upaya terbaik untuk kepentingan pasien dan masyarakat.

Pendidikan spesialisasi ilmu penyakit dalam, sub-spesialisasi, tantangan kedokteran yang berkelanjutan dan pelayanan pasien berpengaruh pada perkembangan ilmu penyakit dalam dan spesialis penyakit dalam. Kualitas pelayanan spesialis penyakit dalam juga mencerminkan tingkat perkembangan ilmu penyakit dalam.

Pendidikan Spesialisasi Penyakit Dalam

Pendidikan spesialisasi penyakit dalam menghasilkan dokter spesialis penyakit dalam atau internis yang mempunyai kemampuan dalam pemeliharaan kesehatan orang dewasa (*doctors for adults*). Membedakan internis dengan spesialis lain dapat dilihat dari nilai inti (*core value*) yang dikuasainya. Nilai inti terdiri atas kompetensi untuk mendapatkan dan membagi pengetahuan (*acquiring and sharing knowledge*), serta kepemimpinan dan profesionalisme. Nilai inti merupakan kekuatan dari ilmu penyakit dalam yang diuraikan dalam berbagai kompetensi.

Perubahan waktu rawat inap, peningkatan pelayanan unit intensif, pelayanan diagnostik di luar rumah sakit dan pergeseran populasi pasien akan memengaruhi pendidikan spesialisasi ilmu penyakit dalam. Keterlibatan residen penyakit dalam pada kegiatan diagnostik dan pengobatan akan berkurang dengan pemendekan waktu rawat inap akibat pembatasan pihak asuransi atau pihak ketiga sebagai pembayar. Keadaan ini juga dapat

Tabel 1. Nilai-nilai Utama Dalam Ilmu Penyakit Dalam Umum

Nilai-nilai utama	**Nilai Utama Terkait dan Kompetensi**	
*Keahlian tinggi dalam merawat pasien dewasa**		
Mencari dan membagi pengetahuan	*Menyediakan perawatan longitudinal, komprehensif dan berpusat pada pasien* *Mengobati penyakit kompleks dan kronik* *Melakukan koordinasi perawatan dalam system kesehatan* *Berkomitmen terhadap hasil yang berkualitas* *Berkomitmen untuk melakukan perawatan preventif* *Keahlian tinggi dalam kedokteran geriatri* *Praktek pencegahan penyakit yang berbasis bukti dan melakukan promosi kesehatan* Menggunakan keahlian komunikasi yang baik Membina hubungan dokter-pasien yang bersifat personal dan berkelanjutan Kepekaan dan kompetensi budaya Pengetahuan yang luas dan dalam	*Mempraktekkan kedokteran (pengetahuan) berbasis bukti* *Tantangan intelektual* *Manajemen informasi* *Edukasi* *Komitmen terhadap pembelajaran sepanjang hidup* *Memberikan edukasi kepada pasien, kaum professional lain dan anak magang (trainee).* *Kemampuan adaptasi* *Pengetahuan baru, penyakit baru, pengobatan, teknologi, teknologi informasi, keragaman budaya dan komunikasi*
Kepemimpinan	Memahami konteks Komitmen terhadap kualitas, perbaikan kualitas dan kebaikan untuk masyarakat	
Profesionalisme	Altruisme Akuntabilitas Aksesbilitas Komitmen terhadap kesempurnaan	Tugas dan layanan Kemuliaan dan Integritas Menghargai orang lain Kesetaraan

*Huruf yang dicetak miring menandakan nilai utama dan kompetensi yang secara khusus membedakan ilmu penyakit dalam umum

menghalangi kesempatan peserta didik untuk mengenal pasien, kebiasaan dan keluarganya dengan lebih baik.

Pergeseran populasi pasien usia lanjut mengubah sarana pendidikan. Residen penyakit dalam akan lebih sering mengelola kasus geriatri disertai penyakit kronis, melibatkan multi organ dan kondisi kecacatan. Pengetahuan patofisiologi dan perubahan siklus kehidupan dewasa harus dikuasai di samping keterampilan pengelolaan pasien. Penyebaran *human immunodeficiency virus* (HIV) yang mulai marak juga berpengaruh pada komposisi pasien sebagai sarana pendidikan. Pengetahuan infeksi HIV serta keterampilan diagnostik dan pengobatan merupakan kompetensi yang diperlukan.

Ilmu penyakit dalam yang luas dan mendalam dibutuhkan bagi internis umum yang akan melakukan pelayanan primer. Keterampilan dasar sub-spesialis ilmu penyakit dalam dan keterampilan umum lainnya perlu juga untuk dikuasai. Internis umum diharapkan dapat memberikan pelayanan bernilai tinggi, menyeluruh, jangka panjang dan mengkoordinasi pengobatan yang kompleks. Keterampilan melakukan pelayanan rawat jalan dan rawat inap kedua-duanya harus dikuasai selama dalam pendidikan.

Pencapaian ilmu penyakit dalam secara luas dan mendalam sulit dilaksanakan apalagi bersifat penguasaan (*mastery*). Penguasaan satu bidang ilmu dengan mendalam dapat dicapai sebagai tambahan untuk kepentingan pelayanan. Latihan pengelolaan praktik dan kepemimpinan kurang didapat selama pendidikan sehingga keterampilan berkembang tidak sesuai harapan. Pelayanan berorientasi komunitas (*community-oriented*) dan berdasar rumah sakit (*hospital-based*) juga berpengaruh pada pendidikan spesialisasi ilmu penyakit dalam. Keberhasilan pendidikan spesialisasi ilmu penyakit dalam bergantung pada penguasaan keterampilan rawat jalan. Untuk mendapatkan pengalaman yang nyata dan luas diperlukan latihan di berbagai rumah sakit. Perawatan di rumah sakit akan memberikan kesempatan residen penyakit dalam terpajan dengan kemajuan teknologi, sumber pengelolaan dan pengalaman konsultasi medik.

Sub-spesialisasi Penyakit Dalam

Persepsi dan sikap masyarakat serta pandangan profesi ikut menentukan perkembangan ilmu pengetahuan. Keahlian satu area bidang kedokteran secara mendalam, misalnya hematologi atau onkologi-medik mendapat perhatian dan pengakuan lebih dibanding keahlian yang bersifat umum. Keadaan ini dapat merupakan pemicu muncul dan berkembangnya pendidikan sub-spesialiasi ilmu penyakit dalam. Sub-spesialisasi ilmu penyakit dalam Indonesia mulai berkembang tahun 1970-an, diawali pendidikan hematologi pada 1963. Kurikulum sub-spesialisasi ilmu penyakit dalam disusun oleh PAPDI (Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia) pada tahun 2002 dan direvisi 2005. Sub-spesialisasi di lingkungan Kolegium Ilmu Penyakit Dalam (KIPD) meliputi alergi-imunologi, gastro-enterologi, geriatri, ginjal-hipertensi, hepatologi, hematologi-onkologi medik, kardiovaskular, metabolik-endokrin, psikosomatik, pulmunologi, rematologi dan tropik-infeksi.

Munculnya spesialisasi dan sub-spesialisasi didorong oleh perkembangan ilmu atau dari berbagai penemuan dan penelitian biomedik. Pandangan praktik klinik yang menggantungkan pada keahlian sub-spesialistik juga akan berpengaruh. Kapasitas internis umum dalam pengelolaan penyakit serius dan kompleks yang berkurang akibat pengetahuan dasar klinik yang semakin berkembang, juga berpengaruh pada perkembangan sub-spesialisasi.

Sub-spesialisasi ilmu penyakit dalam menyebabkan kecenderungan fragmentasi pelayanan dan difusi tanggung jawab pasien. Penggunaan alat dan teknologi canggih pada diagnosis dan pengobatan membuat pelayanan mahal, sulit terjangkau bagi yang kurang beruntung, membosankan dan kurang manusiawi. Ketergantungan kemajuan teknologi akan mendorong terjadinya rujukan tambahan ke sub-spesialis lain sehingga biaya semakin melonjak. Hubungan dokter pasien menjadi renggang dan keterampilan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemikiran analitis secara bertahap makin terasa tidak akurat, tidak efisien dan menyita banyak waktu.

Kebutuhan pelayanan bergeser ke populasi usia lanjut dengan penyakit kronik, yang melibatkan multi organ atau kombinasi berbagai penyakit. Untuk melakukan pendekatan menyeluruh, dibutuhkan pengetahuan dan keterampilan yang luas dan mendalam, tidak terbatas pada sub-spesialisasi tertentu. Internis umum telah dididik dan dilatih keterampilan dasar sub-spesialisasi dan terbiasa menghadapi pasien dengan masalah kompleks. Pelayanan internis sub-spesialis faktanya belum terbukti secara meyakinkan selalu menghasilkan luaran lebih baik dibanding pelayanan internis umum.

Peran dan tanggung jawab internis umum pada pelayanan dipertanyakan di era perkembangan sub-spesialis. Internis umum diharapkan berperan sebagai pengelola sumber daya yang terbiasa dengan epidemiologi klinik dan membuat keputusan serta evaluasi dan pengelolaan yang bijaksana. Sebagai pengelola informasi klinik, internis diharapkan dapat memanfaatkan data elektronik dan berkomunikasi dengan teknik modern. Di sisi lain, internis sub-spesialis diperlukan untuk memberikan nasehat formal dan informal, konsultasi medik dan menerima pelimpahan tanggung jawab perawatan atau pelayanan. Selain sebagai praktisi klinis, internis sub-spesialis diharapkan berperan sebagai ilmuwan kedokteran dasar dan peneliti untuk mengembangkan ilmu.

Tantangan Berkelanjutan

Pengobatan pasien keadaan terminal, penghentian resusitasi, transplantasi organ, terapi gen, penelitian sel punca (*stem cells*), perkembangan *human genome* dan teknologi *cloning* masih merupakan masalah yang belum terselesaikan. Masalah tersebut akan merupakan tantangan berkelanjutan dan akan berpengaruh terhadap perkembangan ilmu penyakit dalam.

Internis umum memiliki kisaran pelayanan yang luas pada populasi dewasa dan beberapa isu belum dapat dipraktikkan. Pelayanan menggunakan teknologi canggih dapat memperluas kisaran pelayanan dan memunculkan masalah baru, misalnya etika.

Keahlian menghadapi masalah kesehatan dan sosial, misalnya penyalahgunaan obat, kesehatan kerja dan lingkungan kesehatan, dan penyebaran HIV dibutuhkan oleh internis umum. Kerjasama dengan berbagai sumber komunitas diperlukan untuk meyakinkan bahwa pasien akan mendapat pelayanan dan dimonitor dengan baik.

Pelayanan Penyakit Dalam

Pelayanan internis umum dapat mecerminkan tingkat perkembangan ilmu penyakit dalam dan spesialis penyakit dalam. Faktor yang terkait dengan sumber daya, kompetisi dalam pelayanan, pembiayaan dan pembayaran kembali pelayanan serta pengaturan praktik akan berpengaruh pada kualitas pelayanan.

Sumber Daya Pelayanan

Sumber daya atau tenaga berhubungan erat dengan jumlah waktu yang dimanfaatkan pada pelayanan. Spesialis penyakit dalam perempuan cenderung menggunakan waktu yang terbatas untuk praktik dan merawat pasien. Keadaan ini berakibat keterlaksanaan dan kualitas pelayanan menjadi berkurang terutama pada daerah dengan keterbatasan tenaga. Data Kolegium Ilmu Penyakit Dalam (KIPD) menunjukkan bahwa peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) perempuan dari tahun ke tahun semakin meningkat jumlahnya. Dengan demikian prediksi ketersediaan spesialis penyakit dalam perempuan akan semakin bertambah. Mengingat kebutuhan pelayanan spesialis penyakit dalam masih akan terus berlanjut dan distribusi yang belum merata masalah ketenagaaan ini perlu menjadi pertimbangan.

Kompetisi Pelayanan

Internis umum yang melakukan pelayanan primer akan berkompetisi dengan sesama internis dan dokter keluarga yang saat ini belum banyak tersedia. Internis umum yang melakukan pelayanan di perkotaan akan berkompetensi dengan internis sub-spesialis. Jumlah internis sub-spesialis tidak lebih dari 25% seluruh internis umum dan sebagian melakukan praktik penyakit dalam umum.

Kompetisi tersebut dapat mendorong internis umum untuk mempersempit keahliannya dengan menyediakan pelayanan khusus dan terbatas. Kenyataan menunjukkan sebagian besar masyarakat masih membutuhkan pelayanan internis umum. Pengembangan internis sub-spesialis masa depan perlu diatur dan disesuaikan dengan kebutuhan pelayanan agar tidak terjadi tumpang tindih tanggung jawab dengan internis umum.

Pembiayaan dan Pembayaran Kembali

Pembiayaan dan pembayaran kembali akan terkait dengan masalah pada pelayanan spesialis penyakit dalam. *Managed care* mengontrol pembiayaan dengan menggunakan manajer kasus (*case manager*) yang dapat menilai dengan tepat kebutuhan dan akses pelayanan rumah sakit. Dengan keterampilan diagnostik dan konsultan, internis umum cocok bertindak sebagai manajer kasus.

Pembayaran kembali pelayanan menggunakan alat akan mendapat penghargaan lebih, dibanding pelayanan non-prosedural seperti yang dilakukan internis umum. Pelayanan internis sub-spesialis pada umumnya dengan menggunakan alat sehingga mendapat penghargaan lebih tinggi. Keadaan ini sesuai dengan survei yang dilakukan pada 100 internis umum dan 89% menyatakan berminat melanjutkan pendidikan sub-spesialisasi.

Pembayaran kembali pelayanan prosedural yang lebih tinggi menimbulkan keinginan internis umum untuk menguasai keterampilan tindakan sub-spesialistik tertentu. Hal ini mengakibatkan kecenderungan untuk mempersempit kisaran pelayanan penyakit dalam. Untuk mencukupi pelayanan pada sebagian besar masyarakat masih dibutuhkan internis umum. Perlu dipikirkan bahwa pembayaran kembali dapat diberikan lebih tinggi kepada internis yang bersedia melakukan pelayanan penyakit dalam umum.

Perlindungan kesehatan yang dilakukan oleh JPKM, ASKES dan ASTEK menggunakan *managed care* walaupun masih dalam jumlah kecil. Sebagai payung jaminan kesehatan masyarakat diperlukan pengembangan Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN) yang sampai sekarang masih bermasalah.

Pengaturan Praktik

Pengaturan praktik dilakukan oleh Konsil Kedokteran Indonesia (KKI) untuk dapat memberikan kepastian hukum bagi pasien dan dokter. Surat Tanda Registrasi (STR) harus dimiliki setiap dokter yang melakukan praktik kedokteran. Surat Tanda Registrasi mengatur kewenangan sesuai kompetensi yang dimiliki seperti tercantum pada Sertifikat Kompetensi (SK).

Spesialis penyakit dalam dapat melakukan praktik sesuai dengan kompetensi internis umum. Resertifikasi kompetensi penyakit dalam dilakukan KIPD dan STR wajib diperbaharui kembali setiap 5 tahun sekali oleh KKI. Pendidikan sub-spesialisasi ilmu penyakit dalam belum disahkan secara institusional. Konsil Kedokteran Indonesia belum memberikan STR sesuai kualifikasi internis sub-spesialis. Keadaan ini menguntungkan bagi internis sub-spesialis karena dapat melakukan praktik penyakit dalam umum dan sebaliknya dirasakan meningkatkan kompetisi pelayanan internis umum.

MASA DEPAN SPESIALIS PENYAKIT DALAM

Perkembangan ilmu penyakit dalam dan perubahan pendidikan spesialisasi berpengaruh pada spesialis penyakit dalam. Pendidikan spesialisasi penyakit dalam diarahkan untuk mengikuti perkembangan ilmu penyakit dalam. Pergeseran lingkungan kedokteran akan mengubah komposisi pasien sebagai sarana pendidikan sehingga memengaruhi mutu lulusannya. Pelayanan internis umum harus disesuaikan dengan harapan masyarakat, baik jenis maupun kualitasnya.

Internis umum yang melakukan pelayanan primer perlu mendapat apresiasi karena mempunyai kemampuan menganalisis dan mengatasi masalah sulit dan komplek yang melibatkan berbagai organ. Kebutuhan pelayanan penyakit dalam meningkat dan bergeser ke jangka panjang dan rawat jalan. Pelayanan akan didominasi penyakit kronik termasuk jantung, diabetes, artritis, paru, gangguan neuro-degeneratif dan pengobatan farmakologik. Kompetensi pengelolaan geriatri menjadi relevan dan penting dikuasai untuk memenuhi sebagian besar kebutuhan pelayanan.

Pengelolaan pasien telah bergeser ke pelayanan yang dapat memonitor perkembangan dan meningkatkan luaran (*outcomes*). Pelayanan internis umum ditujukan untuk meningkatkan pencapaian luaran, selain kontribusinya pada kesehatan masyarakat. Pelayanan diharapkan dapat menyeluruh dan efisien dengan luaran yang dapat dimonitor secara rutin dan teratur. Keterampilan komunikasi harus dikuasai internis umum selain penguasaan ilmu penyakit dalam yang luas dan mendalam. Pada pengelolaan pasien dengan penyakit yang kompleks, kemampuan berkomunikasi dengan internis sub-spesialis atau spesialis lain diperlukan. Keterampilan mengintegrasikan berbagai rekomendasi ke dalam rencana pelayanan dan kemampuan berperan sebagai barometer kualitas (*quality accountable physician)* perlu pula dikuasai.

Internis umum diharapkan mempunyai sifat seperti internis sub-spesialis yang berkeinginan mengelola pasien dengan masalah sulit dan praktik berdasar ilmiah. Keahlian pengelolaan pasien baik di praktik maupun rumah sakit harus sama efektifnya dikuasai termasuk keadaan emergensi, kronik dan tahap pemulihan. Internis umum perlu menguasai keterampilan konsultasi medik dan merujuk untuk meningkatkan kualitas pelayanan. Sistem rujukan antara internis umum dan internis sub-spesialis dapat terjadi secara timbal balik. Internis umum dapat diminta mengelola pasien dengan masalah yang melibatkan berbagai organ atau konsultan pasien dengan diagnosis yang belum jelas.

IMPLIKASI PERKEMBANGAN ILMU PENYAKIT DALAM

Perkembangan ilmu penyakit dalam berpengaruh pada pelayanan, pendidikan dan penelitian ilmu penyakit dalam.

Pengaruh pada Pelayanan

Pelayanan di negara maju telah bergeser dari autonomi menjadi pelayanan dalam tim. Di kota besar dan perawatan rumah sakit pada pasien dengan penyakit sulit dan kompleks dibutuhkan pelayanan tim. Keadaan ini didorong oleh harapan pasien terhadap pelayanan sub-spesialistik dan tersedianya tenaga sub-spesialis dan spesialis lain. Pendapat yang menyatakan bahwa internis umum dapat melakukan pelayanan semua pasien tanpa atau sedikit sekali merujuk agaknya mulai bergeser. Pelayanan sulit dilakukan dengan sempurna pada semua pasien karena spektrum penyakit yang semakin luas. Untuk mendapatkan pelayanan terbaik diperlukan kerjasama antara internis umum, internis sub-spesialis dan spesialis lain.

Kebutuhan pelayanan sebagian besar masyarakat ditujukan untuk pencegahan dan pengobatan serta mengurangi penderitaan jasmani dan rohani. Agar pelayanan dapat berkualitas, menyeluruh, jangka panjang dan mengkoordinasi pengobatan yang kompleks dibutuhkan internis umum dengan penguasaan keterampilan teknik, ilmu pengetahuan yang luas dan mendalam. Kemampuan aplikasi ilmu kedokteran berdasar bukti (*evidence-based medicine*) mutlak bagi internis umum. Keterampilan dalam bidang informasi, tata kelola dan kepemimpinan juga dibutuhkan. Internis umum harus bersikap pro-aktif dan terbuka terhadap keterlibatan pasien pada pelayanan kesehatan dirinya agar lebih bertanggung jawab. Keterampilan interpersonal dan komunikasi efektif kepada pasien dan tenaga kesehatan lain sangat dibutuhkan dan dihargai.

Kemajuan teknologi genetika dan biologi molekular dapat mempermudah dan memperkuat diagnosis dan pengobatan. *Genetic mapping* dan *computer-assisted imaging* mendiagnosis secara lebih rinci dan akurat. Penyakit yang semula dengan pengobatan paliatif memungkinkan untuk disembuhkan dengan transplantasi gen, imunoterapi target tepat (*precisely targeted immunotherapy*) atau obat yang terancang (*tailored drugs*). Perkembangan teknologi lanjut menguntungkan internis umum karena diagnosis dan pengobatan menjadi kurang invasif.

Pendidikan Spesialisasi

Pendidikan spesialisasi ilmu penyakit dalam bertujuan memproduksi internis umum yang berpotensi majemuk dan siap melakukan pelayanan dimanapun. Kemampuan internis umum merupakan gabungan pengetahuan dasar kedokteran dan aspek humanisme disamping keterampilan pengelolaan pasien. Pengetahuan dasar seperti biologi, epidemiologi, farmakologi klinik dan teknologi kedokteran harus selalu diperbaharui karena perkembangannya begitu cepat.

Standar pendidikan dan kompetensi harus secara konsisten dan sistematik dievaluasi. Program residensi perlu diperbaharui dan disusun kembali agar dimungkinkan pencapaian penguasaan ilmu pengetahuan yang luas dan mendalam. Keterampilan tambahan misalnya informasi, tata kelola dan kepemimpinan tim juga diperlukan. Dalam melakukan inovasi perlu dipertimbangkan transisi epidemiologi, munculnya *emerging* dan *re-emerging diseases* serta terjadinya perubahan lingkungan kedokteran.

Latihan keterampilan pelayanan jangka panjang dan rawat jalan harus diutamakan dalam rancangan pengajaran. Rancangan pengajaran harus memperlihatkan kompetensi diagnostik dan pengobatan yang berkembang secara dramatis dan perubahan organisasi dan pelayanan kesehatan yang harus dikuasai. Area kompetensi ditentukan sesuai peran dan tanggung jawab internis umum di tempat tugasnya. Kompetensi umum yang harus dikuasai meliputi pelayanan pasien, pengetahuan kedokteran, pembelajaran berdasar praktik, keterampilan komunikasi efektif dan interpersonal, profesionalisme dan praktik berdasarkan sistem. Kompetensi yang belum dikuasai dapat dilatihkan pada perkembangan profesional berkelanjutan (*continuing professional development*).

Penelitian Ilmu Penyakit Dalam

Penelitian nasional perlu ditinjau kembali sehingga hasilnya bermanfaat untuk memperbaiki sebagian besar kesehatan masyarakat. Penelitian biologi molekular yang semakin berkembang belum dapat memberikan keuntungan langsung dalam meningkatkan kesehatan. Penelitian diarahkan untuk membantu mengaplikasikan kemajuan teknologi demi keuntungan pelayanan. Pertimbangan ini didasarkan pada kebutuhan pelayanan yang didominasi oleh penyakit kronik yang melibatkan berbagai organ.

Penelitian harus dikembangkan dengan topik yang meliputi pelayanan praktik, tata kelola, transparansi catatan medik dan meningkatkan hubungan dokter pasien. Metode penelitian harus lebih bervariasi termasuk *trial* randomisasi dan non-randomisasi, *quasi-experimental* dan studi deskriptif masing-masing disesuaikan dengan masalahnya. Penelitian harus juga mengikuti perkembangan ilmu penyakit dalam misalnya model pelayanan terbaru atau meningkatkan perbaikan praktik penyakit dalam. Penelitian untuk dapat memperbaiki citra internis umum, memberikan pelayanan menyeluruh dan berkelanjutan harus terus dilakukan.

REFERENSI

Fletcher RH, Fletcher SW. Editorials. What is the future of internal medicine? Ann Intern Med. 1993; 119: 1144-45

Hemmer PA, Costa ST, DeMarco DM, Linas SL, Glazier DC, Schuster BL. APM perspective. Predicting, preparing for creating the future: what will happen to internal medicine? Am J Med. 2007; 120(12): 1091-96

Kalra SP, Anand AC, Shahi BN. The relevance of general medicine today: role of super-specialist vis-à-vis internist. JIACM. 2003; 4(1): 14-7

Langdon LO, Toskes PP, Kimball HR and the American Board of Internal Medicine Task Force on Subspecialty Internal medicine. Position Paper. Future role and training of intenal medicine subspecialist. Ann Intern Med. 1996; 124: 686-91

Larson EB, Fihn SD, Kirk LM, et al. Health policy. The future of general internal medicine. Report and recommendations from the Society of General Internal Medicine (SGIM) Task Force on the domain of general internal medicine. J Gen Intern Med. 2004; 19: 69-77

Meyers FJ, Weinberger SE, Fitzgibbons JP, Glassroth J, Duffy FD, Clayton CP and the Alliance for Academic Internal Medicine Education Redesign Task Force. Redesigning residency training in internal medicine: The consensus report of the Alliance for Academic Internal Medicine Education Redesign Tak Force. Acad Med. 2007; 82:1211-19

Rudijanto A. Special Article. The competency of internists in holistic global care to support healthy Indonesia 2010. Acta Med Indones-Indones J Intern Med 2006; 328: 226-30

Sox HC, Jr., Scott HD, Ginsburg JA. Position Paper. The role of the future general internist defined. American College of Physicxians. Ann Intern Med. 1994; 121: 616-22

Stone RS, Bateman KA, Clementi AJ, et al. Council Report. The Future of general internal medicine. Council on long range planning and development in cooperation with the American College Physicians, the American Society of Internal Medicine and Society of General Internal Medicine. JAMA. 1989; 262: 2119-24

Sudoyo AW. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Halo Internis. Internis Umum vs Subspesialis. Highlight Juni 2011. www.pbpapdi.org

Undang Undang Republik Indonesia No. 29 Tahun 2004, tentang Praktik Kedokteran. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

4

PENDEKATAN HOLISTIK DI BIDANG ILMU PENYAKIT DALAM

H.M.S. Markum, E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Pendekatan holistik dalam menangani berbagai penyakit di bidang kedokteran konsep dasarnya sudah diterapkan sejak perkembangan ilmu kedokteran itu sendiri.

Konsep dasar ini bertumpu pada anggapan bahwa manusia adalah suatu kesatuan yang utuh, terdiri atas badan dan jiwa, yang satu sama lainnya tidak bisa dipisahkan. Selain itu, manusia adalah makhluk sosial yang setiap saat berinteraksi dengan manusia lain dan lingkungannya di mana dia berada.

Adanya dikotomi antara badan dan jiwa dalam menangani pasien agaknya lebih merupakan akibat dari perkembangan ilmu kedokteran yang tidak seimbang antara kemajuan yang dicapai di bidang fisik seperti patologi-anatomi, biokimiawi, biologi dan sebagainya dibandingkan dengan kemajuan di bidang non-fisik. Oleh karena itu, kita harus mundur dulu jauh ke belakang mengingat kembali beberapa ratus tahun sebelum masehi pada saat Sokrates dan Hipokrates meletakkan dasar pendekatan holistik yang menyatakan bahwa selain faktor fisik, faktor psikis sangat penting pada kejadian dan perjalanan penyakit seorang pasien.

Ucapan Socrates (400BC) yang sangat populer adalah: *"As it is not proper to cure the eyes without the head; nor the head without the body; so neither it is the proper to cure the body without the soul".*

Tidaklah etis seorang dokter mengobati mata tanpa melihat kepala dan tidak etis bila mengobati kepala tanpa mengindahkan badannya, lebih-lebih sangatlah tidak etis bila mengobati badannya tanpa mempertimbangkan jiwanya.

Sedangkan Hipocrates menekankan pentingnya pendekatan holistik dengan mengatakan: *"in order to cure the human body, it is necessary to have a knowledge of the whole of things".*

Dalam perkembangan, konsep kedokteran dasar tersebut mengalami pasang-surut sesuai dengan pengaruh alam pikiran para ahli pada zamannya. Pada abad pertengahan konsep dan cara berpikir para ahli kedokteran banyak dipengaruhi oleh alam pikiran fisika dan biologi semata. Pendekatan pada orang sakit semata-mata adalah pendekatan somatis saja.

Pada saat itu, pengetahuan tentang sel menonjol dan mengalami perkembangan pesat, karenanya pandangan para ahli hanya ditujukan pada bidang selular semata tanpa mengindahkan faktor-faktor lain seperti faktor psikis, sehingga pada zaman ini seolah-olah dokter bertindak sebagai "mekanik" yang memerbaiki bagian-bagian "kendaraan" yang rusak.

Pada masa ini kita mengenal sarjana Virchow (1812-1902) seorang ahli patologi anatomi yang memperkenalkan teori patologi selular dengan dogmanya *omnis cellula et cellula*. Dengan sendirinya pada masa ini yang menonjol adalah anggapan bahwa manusia sakit disebabkan oleh karena selnya yang sakit. Manusia hanya dipandang sebagai kumpulan sel belaka.

Kemajuan di bidang patologi-anatomi serta patofisiologi berikutnya, mendorong para ahli untuk berpikir menurut organ tubuh dan sistem. Masa inipun agaknya belum memandang manusia secara utuh. Timbulnya beberapa macam cabang ilmu spesialistis menurut sistem yang ada dalam tubuh seperti kardiovaskular, paru-paru, urogenital, gastrointestinal dan sebagainya, walaupun memang pada gilirannya nanti pendekatan secara sistem di atas bermanfaat pada peningkatan mutu pelayanan. Pendekatan menurut organ dan sistem kenyataannya tidak selalu memberikan hasil yang memuaskan. Banyak pasien yang tidak merasakan adanya kesembuhan setelah mendatangi beberapa ahli sesuai dengan organ tubuh yang dideritanya. Keluhan-keluhan fisik tetap saja tidak berkurang. Sejalan dengan kenyataan tersebut para ahli kedokteran mulai menengok kembali sisi lain, yaitu semua aspek yang memengaruhi segi kehidupan manusia termasuk aspek psikis.

Di pihak lain, dalam perkembangan ilmu kedokteran para ahli psikoanalisis menemukan dan menekankan kembali pentingnya peranan faktor-faktor psikis dan lingkungan dalam kejadian dan perjalanan suatu penyakit. Bahkan kemudian para ahli yakin bahwa patologi suatu penyakit tidak hanya terletak pada sel atau jaringan saja tetapi terletak pada organisme yang hidup, dan kehidupan tidak ditentukan oleh faktor biologis semata, tetapi erat sekali hubungannya dengan faktor-faktor lingkungan yaitu bio-sosio-kultural dan bahkan agama. Inilah konsep yang memandang manusia/orang sakit secara utuh dan paripurna (holistik).

Faktor-faktor fisik, psikis dan lingkungan masing-masing mempunyai inter-relasi dan interaksi yang dinamis dan terus-menerus, yang dalam keadaan normal atau sehat ketiganya dalam keadaan seimbang. Jika ada gangguan dalam satu segi maka akan memengaruhi pula segi yang lain dan sebaliknya. Jadi jelaslah bahwa setiap penyakit memiliki aspek fisik, psikis dan lingkungan bio-sosio-kultural dan agama. Dengan demikian, konsep monokausal suatu penyakit sudah tidak dianut lagi.

Pendekatan yang demikian semakin dirasa perlu, karena pendekatan semata-mata hanya dari sudut fisik saja baik secara teknis, mekanis, biokimia dan fisiologis ternyata dirasakan semakin tidak banyak menolong pasien dengan memuaskan, terutama pada pasien-pasien dengan penyakit yang tergolong gangguan fungsional.

Dengan perkataan lain, seorang dokter sebagai manusia yang sarat dengan segala pengetahuan yang dimilikinya secara timbal balik mengobati pasien, pasien juga sebagai manusia dengan segala aspeknya yang harus dipertimbangkan, dan tidaklah semata hanya memandang pasien sebagai "sosok tubuh" yang tidak berdaya, tergolek di tempat tidur, atau melulu hanya melihat "penyakit"nya saja.

Kemajuan yang pesat di bidang ilmu kedokteran termasuk pengetahuan tentang biomolekular, rekayasa genetik, dan kemajuan di bidang teknologi kedokteran (baik untuk diagnostik maupun terapeutik) yang semakin canggih di satu pihak membawa dunia kedokteran ke dalam era baru yang semakin maju. Di pihak lain, seiring dengan merebaknya globalisasi, kemajuan-kemajuan yang dicapai tadi sering pula menimbulkan malapetaka, misalnya dengan pemanfaatan teknologi kesehatan yang tidak pada tempatnya atau makin banyaknya praktik-praktik yang tergolong "mal praktik" yang dilakukan oleh oknum tenaga kesehatan atau dokter yang tidak bertanggung jawab.

Disinilah dalam kaitannya dengan pendekatan holistik tadi perlunya diperhatikan masalah "etika", moral dan agama. Kemampuan menggunakan alat canggih serta kepandaian pemanfaatan laboratorium yang memadai sebagai modal dasar untuk melakukan terapi, belumlah cukup untuk menjadi dokter yang baik. Kombinasi antara pengetahuan medik, intuisi dan pertimbangan-pertimbangan yang matang adalah "seni" dalam bidang kedokteran yang diperlukan sebagai modal dalam praktik. Memang benar sekali bahwa *medicine science and art.*

Dalam kaitannya dengan masalah etika kedokteran, maka yang harus diperhatikan adalah hak dan kewajiban dokter di satu sisi, dan di sisi lain adalah hak dan kewajiban pasien. Hak-hak pasien dalam hukum kedokteran bertumpu dan berdasarkan atas dua hak azasi manusia, yaitu: 1). Hak atas pemeliharaan kesehatan (*The right to health care*); 2). Hak untuk menentukan nasib sendiri (*The right to self determination*)

Pasien berhak untuk menerima atau menolak tindakan pengobatan sesudah ia memperoleh keterangan yang jelas. *Informed consent* adalah persetujuan pasien atas tindakan setelah sebelumnya diinformasikan terlebih dahulu secara jelas dan bukan hanya sekedar memperoleh tanda tangan pasien. Inilah hak untuk menentukan nasib sendiri.

Bagaimanakah pendekatan holistik yang menjunjung tinggi etik ini di masa yang akan datang dengan kemajuan ilmu kedokteran yang semakin pesat dan juga semakin merebaknya arus globalisasi ? Jawabannya tentu merupakan tantangan besar yang harus dihadapi secara arif dan bijaksana oleh para praktisi di bidang medik. Sebagai ilustrasi, terdapat beberapa pertanyaan yang belum terjawab, yang merupakan tantangan di masa yang akan datang:

- Apa yang akan dilakukan terhadap kelebihan *frozen embryo* yang belakangan dilaporkan tersimpan di laboratorium ?
- Bagaimana menyikapi keabadian benda-benda biologis seperti sperma, yang saat ini sudah bisa dilakukan ?
- Bagaimana segi-segi hukum yang mengatur tentang inseminasi buatan, serta bagaimana akibat yang mungkin terjadi di masa datang ?
- Bagaimana pendekatan kepada sejumlah pasien hepatitis B karier yang masih harus melakukan aktivitas kerjanya dan bagaimana anggapan lingkungan sekelilingnya ?
- Bagaimana perlakuan terhadap pasien dengan HIV positif ?

Nampaknya pada masa yang akan datang masih diperlukan produk hukum dan perundang-undangan dengan tetap bersumber dan mengindahkan segi-segi hukum dan sendi agama.

Perkembangan di bidang biologi molekular telah membawa dunia kedokteran maju dengan pesat, baik dalam segi diagnostik maupun terapi. Belakangan misalnya telah dikembangkan terapi gen. Pada bulan September 1990 yang lalu Michael Bleese dan kawan-kawan, telah memulai melakukan terapi gen terhadap pasien Ashanti berusia 4 tahun, yang menderita *Several Combined Immunodeficiency* (SCID) dan berhasil membuat pasien lebih kebal dari serangan infeksi hingga pasien berumur 9 tahun saat dilaporkan oleh *Scientific American*. Beberapa penyakit lain yang mungkin dapat diperbaiki oleh terapi gen ini misalnya leukemia, limfoma malignum, fibrosis kistik, artritis reumatoid, AIDS, dan sebagainya. Ini merupakan harapan baru, namun yang harus tetap diingat adalah bahwa yang dihadapi dalam hal ini bukanlah sel, tetapi manusia sebagai kumpulan sel yang segi-segi lainnya tetap harus dipertimbangkan.

MANFAAT PENDEKATAN HOLISTIK

Sudah tidak dapat disangkal lagi bahwa pendekatan secara holistik dalam penanganan berbagai kasus harus senantiasa dilakukan. Pendekatan holistik yang dimaksud sekali lagi ditekankan ialah, pendekatan yang memerhatikan semua aspek yang memengaruhi segi kehidupan pasien. Tidak hanya memandang segi fisik-biologi saja, tetapi juga mempertimbangkan segi-segi psikis, sosial, ekonomi, budaya dan lingkungan yang memengaruhi pasien serta menjunjung tinggi norma-norma, etika dan agama.

Dengan berdasarkan pengertian seperti di atas, maka pendekatan holistik akan memberikan banyak manfaat, antara lain:

Pendekatan hubungan antara dokter dengan pasien. Dengan demikian, persoalan penyakit atau pasien menjadi transparan. Hal ini berarti menjunjung tinggi hak dan kewajiban pasien. Akibat yang menguntungkan adalah mempermudah rencana tindakan atau penanganan selanjutnya. Hubungan yang baik antara dokter dengan pasien akan mengurangi ketidakpuasan pasien. Selanjutnya tentu akan mengurangi tuntutan-tuntutan hukum pada seorang dokter.

Pendekatan holistik yang menjunjung tinggi norma, etika dan agama membuahkan pelayanan yang lebih manusiawi serta menempatkan hak pasien pada porsi yang lebih baik.

Dari segi pembiayaan akan tercapai *cost-effectiveness*, hemat dan mencapai sasaran. Dalam kaitan ini, maka konsultasi yang tidak dianggap perlu akan berkembang. Pemakaian alat canggih yang berlebihan dan tidak perlu juga akan berkurang. Untuk kelainan yang bersifat fungsional misalnya dengan pendekatan holistik tidak lagi harus menjalani pemeriksaan penunjang yang berlebihan. Pemakaian obat-obat yang bersifat "multi farmasi" yang biasanya didapatkan pasien dari beberapa spesialisasi yang terkait dengan penyakitnya akan bisa dikurangi sedikit mungkin.

Dalam bidang pendidikan jelas pendekatan holistik harus sudah ditekankan sejak awal sebagai bekal, baik selama menempuh pendidikan maupun pada saat sang dokter terjun ke masyarakat. Dengan bekal pendekatan holistik bagi dokter yang sedang menempuh pendidikan maka jalan pikirannya tidak menjadi terkotak-kotak, misalnya hanya berpikir menurut cabang ilmu yang sedang ditekuni.

REFERENSI

Anderson WP. Gene therapy. Scientific American.1995;September. p. 96-9.

Horton R. What to do with spare embryos. Lancet. 1996;347:1-2.

Isselbacher KJ, Braunwald E. The practice of medicine. In: Isselbacher KJ, editor. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p. 1-6.

Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. Clinical ethics. 2nd ed. New York: Macmillan Publishing ; 1996.

Kaplan HI. History of psychosomatic medicine. In: Kaplan HI, ed. Comprehensive textbook of psychiatry. 5th ed.Baltimore: William and Wilkins; 1989. p. 1155-60.

Lo B. Ethical issues in clinical medicine. In: Isselbacher KJ, editor. Harrison's principles of internal medicine. 13th edition. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p. 6-8.

Maranto G. Embryo overpopulation. Scientific American.1996.p.12-6.

Oken D. Current theoretical concepts in psychosomatic medicine. In: Kaplan HI, editor. Comprehensive textbook of psychiatry. 5th ed. Baltimore: William and Wilkins; 1989. p.1160-9.

Samil RS. Hak serta kewajiban dokter dan pasien. In: Tjokronegoro A, ed. Etika kedokteraan Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1994. p. 42-9.

5

EMPATI DALAM KOMUNIKASI DOKTER-PASIEN

Samsuridjal Djauzi, Supartondo

PENDAHULUAN

Komunikasi dokter pasien merupakan landasan utama dalam proses diagnosis, terapi, rehabilitasi, dan pencegahan penyakit. Agar komunikasi dapat berjalan baik, maka kedua belah pihak baik dokter maupun pasien perlu memelihara agar saluran komunikasi dapat terbuka lebar. Dari pihak dokter saluran komunikasi akan terbuka jika dokter bersedia mendengarkan secara aktif dan mempunyai empati, sedangkan dari segi pasien, saluran komunikasi akan terbuka lebar jika pasien mempunyai motivasi untuk sembuh (atau diringankan penderitaannya) serta percaya kepada dokternya. Unsur kepercayaan pasien terhadap dokter tidak hanya akan terpelihara jika pasien yakin atas kemampuan dokter dalam mengobatinya, namun tak kalah pentingnya pasien juga perlu yakin dokter akan memegang rahasia yang diungkapkannya kepada dokter. Rahasia pribadi pasien diungkapkan kepada dokter dengan harapan akan membantu dokter mencapai diagnosis penyakit secara tepat atau memilih tindakan terap yang sesuai. Begitu besar kepercayaan pasien kepada dokter, rahasia pribadinya itu hanya diungkapkan kepada dokter saja, bahkan seringkali tidak diungkapkan kepada keluarga dekat atau sahabat sekalipun. Karena itulah dokter perlu menjaga kepercayaan pasien dengan menyimpan rahasia tersebut dengan baik. Kewajiban dokter untuk menjaga rahasia telah dilaksanakan sejak zaman Hipocrates dan sampai sekarang masih terpelihara baik. Namun dalam era informasi dewasa ini, sering kali dokter didesak oleh berbagai pihak untuk membuka rahasia dokter dengan alasan untuk kepentingan umum. Hendaknya dokter dapat berpegang teguh pada sumpahnya untuk menjaga kerahasiaan pasien agar kepercayaan pasien tetap terjaga.

KETERAMPILAN KOMUNIKASI DAN EMPATI

Manusia sudah berlatih berkomunikasi sejak lahir bahkan sekarang ini banyak pendapat yang mengemukakan janin dalam kandungan juga sudah mampu berkomunikasi. Dengan demikian, mahasiswa kedokteran diharapkan sudah mampu berkomunikasi dengan baik. Keterampilan yang sudah dipunyai mahasiswa kedokteran tersebut akan merupakan modal utama dalam meningkatkan keterampilan berkomunikasi dengan pasien. Namun setiap individu mengalami perjalanan hidup yang berbeda mulai masa kecil, masa sekolah dan pergaulan di luar sekolah. Pengalaman hidup tersebut akan memengaruhi keterampilan komunikasi seseorang. Jadi keterampilan komunikasi mahasiswa kedokteran dapat berbeda-beda. Padahal dalam melaksanakan pekerjaannya sebagai dokter kelak, keterampilan komunikasi merupakan salah satu syarat yang penting untuk dikuasai. Karena itulah dalam pendidikan kedokteran, keterampilan komunikasi perlu dilatih. Keterampilan ini dapat dilatih dalam bentuk kegiatan kurikuler. Namun peningkatan keterampilan ini dapat didukung melalui kegiatan mahasiswa di luar kampus. Pengalaman dalam mengikuti kegiatan organisasi mahasiswa, organisasi sosial di masyarakat secara berkesinambungan dapat mempercepat penumbuhan empati pada mahasiswa kedokteran.

Di negeri Timur, termasuk Indonesia, keterampilan komunikasi non verbal amat penting. Bahkan sering lebih penting daripada komunikasi verbal. Dokter di Indonesia perlu melatih diri untuk dapat membaca bahasa tubuh pasiennya agar dapat memahami pesan yang disampaikan pasien melalui bahasa tubuh tersebut. Dalam masyarakat majemuk di Indonesia, terdapat berbagai suku yang mempunyai aneka ragam budaya. Keanekaragaman budaya suku di Indonesia ini perlu dipahami terutama bagi dokter yang akan bertugas di daerah.

Perkembangan teknologi dapat mempermudah komunikasi. Namun dalam konteks dokter-pasien, hubungan tatap muka tak dapat digantikan begitu saja dengan teknologi canggih yang ada. Hubungan dokter-pasien secara pribadi masih tetap cara terbaik untuk komunikasi pasien-dokter.

EMPATI

Seperti juga keterampilan komunikasi, maka kemampuan empati seseorang tumbuh sejak kecil. Beruntunglah mereka yang tumbuh dalam keluarga yang menumbuhkan empati pada anak-anak. Namun tidak semua orang memperoleh pendidikan untuk berempati pada orang lain. Empati diperlukan untuk meningkatkan komunikasi dengan pasien. Dokter yang mampu merasakan perasaan pasiennya serta mampu pula menanggapinya akan lebih berhasil berkomunikasi dengan baik dengan pasien. Empati juga dapat dilatih dan ditingkatkan. Masyarakat tidak hanya mengharapkan dokter mampu mengobati pasien dengan cara mutakhir, teliti, dan terampil, tapi juga berharap dokter mampu mendengarkan, menghormati pendapat pasien, berlaku santun dan penuh pertimbangan. Dengan demikian, dokter diharapkan mampu berkomunikasi dengan baik serta memberi nasehat tanpa menggurui.

Kesediaan untuk menghargai pendapat orang lain dan menghormati nilai-nilai yang dianut pasien perlu ditumbuhkan. Kesediaan ini amat penting dalam masyarakat Indonesia yang mempunyai banyak suku dan beraneka ragam budaya. Dokter hendaknya tidak memaksakan nilai yang dianutnya kepada pasien. Meski dokter berkewajiban menumbuhkan perilaku sehat, namun kewajiban tersebut disertai dengan menghargai pendapat orang lain dan penuh pertimbangan.

Penggunaan teknologi canggih berdampak pada biaya kesehatan yang meningkat tajam. Padahal sebagian besar masyarakat Indonesia belum mampu untuk membiayai biaya kesehatan yang mahal tersebut. Rasa empati dokter akan menyebabkan dia berhati-hati memilih pemeriksaan diagnostik maupun terapi yang dapat dipikul oleh pasien atau keluarganya.

KOMUNIKASI, EMPATI, DAN ETIKA KEDOKTERAN

Sebagian besar pelanggaran etika yang terjadi adalah akibat dokter tidak terampil berkomunikasi dan kurang mempunyai empati. Bahkan di Amerika Serikat, latihan keterampilan komunikasi yang diadakan secara rutin pada pertemuan tahunan dokter spesialis ilmu penyakit dalam, diharapkan dapat menurunkan tuntutan terhadap dokter.

Dalam era berlakunya Undang-Undang Praktik Kedokteran di Indonesia (2004) yang memungkinkan dokter dituntut baik secara perdata maupun pidana oleh pasien, maka keterampilan komunikasi serta rasa empati diharapkan akan dapat meningkatkan mutu hubungan dokter-pasien di Indonesia. Hubungan dokter-pasien yang baik akan menimbulkan suasana saling membantu dan bersahabat menuju keberhasilan pengobatan. Kita harus menghindari hubungan dokter-pasien menjadi hubungan produsen dan konsumen. Profesi kedokteran perlu mengembangkan terus kemampuan anggotanya untuk berkomunikasi dan mempunyai empati. Dengan demikian kita tak akan terperangkap pada praktik kedokteran defensif yang amat mahal dan tak akan dapat dijangkau oleh sebagian besar masyarakat kita.

REFERENSI

Mc Manus IC. Teaching communication sills to clinical students. BMJ. 1993;306:1322-7.

Guwandi J. Tindakan medik dan tanggung jawab produk medik. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1993.

Samil RS. Etika kedokteran Indonesia, edisi kedua. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharja; 2001.

Supartondo. Pidato Ilmiah. Dokter Indonesia menghadapi tuntutan pasca 2000. Disampaikan pada peringatan ulang tahun ke-70 Prof Supartondo. Ruang Kuliah Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 22 Mei 2000.

Supartondo. Menghadapi milenium ketiga, siapkan dokter Indonesia? Acta Med Indones. 2000;32:200.

Szasc T, Hollender M. The basic models of the doctor-patients relationship. Arch Intern Med. 1956;97:585-92.

6

TATA HUBUNGAN DOKTER DENGAN PASIEN

Achmad Rudijanto

PENDAHULUAN

Profesi kedokteran memiliki tempat yang khusus di masyarakat. Kepercayaan terhadap kemampuan dokter dalam pemecahan masalah kesehatan telah diterima dengan baik. Meskipun demikian, seiring dengan pengetahuan dan kemampuan ekonomi pasien serta akses informasi yang semakin baik, seringkali pasien atau keluarga berupaya mendapatkan opini kedua bagi masalah kesehatan yang terjadi.

Ilmu kedokteran merupakan salah satu cabang ilmu pengetahuan tersendiri. Ilmu pengetahuan sangat terkait dengan data hasil pengamatan dan berbagai pengukuran yang dilakukan. Berdasarkan ilmu pengetahuan kedokteran yang dimiliknya, seorang dokter yang kompeten, memahami betul tentang tanda dan gejala penyakit, menyimpulkan masalah kesehatan atau diagnosis penyakit yang terjadi, serta menangani masalah atau penyakit dengan tuntas. Data tentang tanda dan gejala, diperoleh dari hasil pengamatan dan pengukuran. Ilmu kedokteran meskipun merupakan salah satu cabang ilmu pengetahuan yang menerapkan metode ilmiah dalam penyelesaian masalah pasien yang dihadapi, tetap saja memiliki keterbatasan. Khususnya dalam menangani pasien yang mempunyai keinginan pribadi, budaya, kepercayaan, kebebasan memilih, dan rasa tanggung jawab, termasuk tanggung jawab terhadap dirinya sendiri, yang lebih merupakan masalah kualitatif, dan terkadang sangat subjektif. Dengan demikian, dalam upaya penanganan masalah kesehatan atau penyakit yang ada, berbagai aspek temuan pada pasien harus mendapatkan perhatian yang baik, tidak hanya pada aspek kuantitatif namun juga aspek kualitatif. Penerapan ilmu kedokteran merupakan gabungan antara penerapan ilmu pengetahuan sekaligus seni (*art*), yang berarti penerapan ilmu dan teknolgi kedokteran (aspek kuantitatif) pada subjek manusia yang bukan hanya mengalami masalah fisiologis semata, tetapi sekaligus juga mempunyai keyakinan, kehendak dan kemauan untuk memilih bagi dirinya sendiri (aspek kualitatif) dan sangat terkait dengan humanisme, etik dan ilmu pengetahuan sosial.

Masyarakat umum dan kelompok profesi kedokteran pada umumnya menghendaki penerapan profesionalisme dan etika kedokteran dengan standar tinggi, yang merupakan dasar tata hubungan dokter dengan pasien.

Tata hubungan dokter dengan pasien, termasuk keluarga dan lingkungan yang lebih luas telah mengalami perubahan yang cukup besar. Disamping keharusan setiap dokter untuk selalu meningkatkan profesionalisme pada dirinya, sekaligus juga tetap menghormati otonomi pasien untuk menetapkan pilihannya dalam program diagnosis dan terapi yang akan dilaksanakan. Dokter dituntut untuk menghormati setiap kehidupan manusia mulai dari konsepsi sampai akhir hayatnya.

Pasien telah memercayakan pemecahan masalah kesehatan yang dihadapinya kepada dokter. Sebagai jawabannya dokter harus selalu berupaya menyelesaikan masalah kesehatan pasien yang ditanganinya dengan sepenuh hati dan dengan segala kemampuan yang dimilikinya dengan dilandasi etika yang baik sehingga kepercayaan pada dokter akan muncul dengan sendirinya.

DEFINISI TATA HUBUNGAN DOKTER DENGAN PASIEN

Tata hubungan dokter-pasien merupakan suatu hubungan yang spesifik antara dokter dengan pasien terkait masalah kesehatan yang ada pada pasien dan memerlukan bantuan dokter guna memecahkan dan menyelesaikan masalah tersebut.

Hubungan dokter dengan pasien yang baik, dan didasari oleh etika kedokteran merupakan landasan utama dari praktik kedokteran. Deklarasi Genewa mengatakan bahwa kesehatan pasien merupakan pertimbangan utama bagi seorang dokter, sedangkan di dalam etik kedokteran internasional dikatakan bahwa seorang dokter harus memerhatikan penuh kepentingan pasien dengan menerapkan seluruh kemampuan yang dimiliknya.

Dokter harus selalu sadar bahwa pasien merupakan seorang manusia utuh, meskipun masalah kesehatan yang ada dapat saja muncul sebagai kelainan fisik. Pasien bukanlah kasus mati atau hanya merupakan penyakit yang perlu ditangani. Seorang pasien merupakan seorang manusia yang memerlukan perhatian dan mempunyai kehendak. Tata hubungan pasien-dokter yang ideal didasari pada pemahaman terhadap pasien, saling percaya dan berkomunikasi dengan cara yang baik

PRINSIP DASAR TATA HUBUNGAN DOKTER DENGAN PASIEN

Inti pelayanan kesehatan terdapat pada tata hubugan yang baik dan sehat antara dokter dengan pasien dengan tetap menjaga martabat pasien. Tata hubungan ini termasuk saling memberi, jujur, menjaga rahasia dan saling percaya. Kepentingan pasien untuk mendapat pelayanan yang prima seharusnya merupakan tanggung jawab utama seorang dokter, dengan memberikan perawatan, membantu mengurangi gejala, membantu mendapatkan kesembuhan dan menghindari kecacatan sebaik mungkin.

OTONOMI DAN RAHASIA KEDOKTERAN PASIEN

Pada sebagian besar pertemuan antara seorang dokter dengan pasien untuk kepentingan konsultasi atau memeriksakan diri, pada umumnya pasien datang dengan kesadaran yang baik dan tanpa paksaan. Namun demikian, dokter harus menyadari bahwa pasien mempunyai hak otonomi dalam mengambil keputusan untuk program penatalaksanaan bagi dirinya.

Konsultasi yang efektif didasari oleh komunikasi yang baik untuk memberikan informasi terkait dengan kesehatan pasien dengan bahasa yang mudah dimengerti. Informasi yang diberikan sesuai status kesehatan pasien termasuk perjalanan serta keadaan penyakit yang diderita, pilihan rencana pemeriksaan dan terapi yang akan dilakukan serta untung rugi masing-masing pilihan. Dengan demikian, pasien mampu mengambil keputusan yang terbaik bagi dirinya sendiri. Komunikasi dilakukan dengan cara yang baik, sopan, terbuka, dalam suasana yang menyenangkan, menghargai pendapat pasien sehingga menciptakan rasa percaya, nyaman dan aman bagi pasien. Hal ini merupakan kewajiban etik penting yang perlu dipahami seorang dokter.

Pemberian otonomi kepada pasien untuk memilih program pengobatan sudah menjadi hal yang seharusnya dilakukan. *American Medical Association* menyatakan bahwa dasar utama tata hubungan dokter dengan pasien adalah pemberian kebebasan kepada pasien untuk menentukan pilihan terkait program kesehatan yang direkomendasikan oleh dokter. Mungkin pasien akan menerima atau bahkan menolak anjuran program pengobatan yang ditawarkan. Pasien merupakan orang dewasa yang telah mampu menetapkan pilihan atau keputusan secara mandiri. Mempunyai kebebasan untuk menentukan prioritas yang perlu didahulukan untuk dirinya dan mungkin saja prioritas utamanya bukan pemecahan masalah medis yang sedang dihadapi.

Di sisi lain, seorang dokter harus memahami tentang rahasia kedokteran, tentang hal-hal yang diketahuinya dari seorang pasien dan merupakan rahasia yang tidak dapat dibuka untuk setiap orang. Hanya orang yang berhak secara hukum yang boleh mengetahui rahasia kedokteran seorang pasien.

PERUBAHAN PARADIGMA TATA HUBUNGAN DOKTER DENGAN PASIEN

Meskipun telah terjadi berbagai kemajuan dan perubahan, hubungan yang sangat khusus antara dokter dengan pasien sebagian masih tetap berlangsung seperti semula, suatu hubungan dari atasan kepada bawahan dan dokter dianggap selalu tahu tentang segalanya. Dalam hal ini dokter mengambil suatu keputusan dan pasien harus mengikuti apa yang telah ditetapkan. Dokter seolah hanya bertanggung jawab kepada dirinya sendiri, kolega seprofesi dan Tuhan. Pola hubungan yang demikian semakin lama semakin berubah.

Pada masa kini, dengan semakin bertambah luasnya pengetahuan pasien, serta adanya tuntutan etik dan peraturan yang berlaku, model tata hubungan dokter-pasien yang paternalistik tersebut semakin banyak dipermasalahkan. Tuntutan tanggung jawab bukan hanya datang dari diri dokter sendiri dan kolega, akan tetapi juga dari pasien, pihak ketiga seperti rumah sakit atau organisasi yang terlibat dalam penanganan kesehatan pasien seperti asuransi. Tuntutan tanggung jawab juga terhadap hukum atau peraturan yang berlaku. Dengan banyaknya tanggung jawab tersebut, sering menjadi permasalahan yang kompleks.

Sesungguhnya, tidak ada pemisahan yang mutlak antara paternalisme dan otonomi terkait tata hubungan dokter dengan pasien. Yang terpenting adalah motivasi untuk memberikan pelayanan terbaik bagi pasien sesuai kompetensi yang dimiliki.

Pemahaman otonomi pasien didasari kesadaran bahwa pasien sendirilah yang bertanggung jawab atas pilihan bagi kehidupan pribadinya. Apabila seorang dokter telah menetapkan program penatalaksanaan masalah kesehatan bagi seorang pasien, selanjutnya perlu menjelaskan secara terperinci tentang berbagai alternatif penanganan termasuk untung dan rugi masing-masing pendekatan serta besar biaya yang harus ditanggung. Pendekatan yang mengedepankan pemberian pelayanan terbaik bagi pasien dengan memberikan penjelasan yang lengkap tentang program yang akan dijalankan bagi kepentingan pasien akan memberikan keuntungan dalam menerapkan otonomi, memberi kesempatan kepada pasien untuk memilih yang terbaik bagi dirinya sesuai keadaan atau kemampuan pasien

Pendekatan yang lebih etis dan efektif yakni dengan meningkatkan kemampuan pasien untuk memilih yang tepat bagi dirinya dengan memerhatikan pandangan dan keyakinan pasien.

KONSULTASI MEDIK DAN RUJUKAN

Seringkali dokter menghadapi kesulitan dalam memecahkan masalah kesehatan pasien yang kompleks. Dalam hal ini dokter tidak perlu ragu untuk melakukan konsultasi atau merujuk pasien kepada kolega lain yang lebih berkompeten demi kepentingan pasien. Konsultasi kepada sejawat yang tidak kompeten akan merugikan bahkan membahayakan pasien. Dalam keadaan tertentu konsultasi perlu dilakukan kepada beberapa kolega lain dari bidang yang berbeda. Konsultasi merupakan tindakan untuk meminta kolega lain memberikan pendapat tentang identifikasi serta penanganan masalah kesehatan bagi kepentingan pasien.

Rujukan berarti menyerahkan penatalaksanaan pasien kepada kolega lain secara penuh. Penanganan selanjutnya bagi pasien menjadi tangung jawab kolega yang diserahi dan dokter yang merujuk melepaskan diri dari penanganan pasien selanjutnya.

Baik dalam hal berkonsultasi maupun melakukan rujukan dokter harus tahu benar tentang keterbatasan kompetensi yang dimilikiya, dan melakukan konsultasi atau rujukan pada waktu yang tepat. Sebelum melakukan konsultasi atau rujukan, perlu berkomunikasi dengan pasien dan meminta persetujuannya untuk tindakan rujuk atau konsultasi tersebut.

KONFLIK KEPENTINGAN

Pada saat tertentu, seorang dokter yang harus bertanggung jawab kepada pasien, sekaligus juga bertangung jawab kepada pihak ketiga (rumah sakit dan instansi kesehatan, asuransi, pejabat kepolisian, pejabat lembaga permasyarakatan maupun keluarga). Pada saat tersebut, sering dokter berada pada situasi ganda dan menimbulkan konflik kepentingan.

Keadaan lain yang sering menimbulkan konflik kepentingan yakni bila terdapat benturan antara kepentingan organisasi komersial (perusahaan farmasi) pada satu sisi dengan kepentingan pasien dan/atau masyarakat pada sisi yang lainnya.

Kode Etik Kedokteran Internasional menyatakan bahwa seorang dokter terutama harus mengutamakan kepentingan dan rahasia pasiennya. Tantangan terutama terkait dengan cara melindungi kepentingan pasien dari tekanan pihak ketiga.

PEMUTUSAN HUBUNGAN DOKTER DENGAN PASIEN

Terkadang rasa saling percaya yang seharusnya terjadi antara dokter dengan pasien mengalami masalah sehingga hubungan profesional antara dokter dengan pasien tidak dapat diteruskan. Menurunnya kualitas hubungan dapat terjadi secara bertahap atau terjadi mendadak dengan berbagai alasan. Alasan dapat berupa diskriminasi, hubungan emosional yang kurang harmonis, terkait tindakan kriminal seperti permintaan narkoba, dan lain-lain. Namun demikian, terdapat beberapa masalah yang tidak boleh dipergunakan sebagai alasan untuk pemutusan hubungan. Masalah-masalah tersebut antara lain keluhan pasien terhadap pelayanan kesehatan atau pengobatan yang sebelumnya telah disetujui bersama kemudian pasien menolak untuk dilanjutkan.

Pemutusan hubungan sebaiknya dihindari, dan hanya dilakukan apabila setelah diberikan penjelasan yang memadai, tetap tidak dapat dipertahankan. Diperlukan pengetahuan yang baik dari dokter tentang cara dan kapan waktu yang tepat untuk pemutusan hubungan, sehingga pemutusan hubungan dapat berlangsung dengan baik dan tidak saling merugikan.

Sebelum menghentikan hubungan dengan pasien, dokter harus yakin bahwa apa yang dilakukan adalah hal yang terbaik bagi kedua belah pihak dengan alasan yang benar, dilakukan secara adil, terbuka serta dipersiapkan dengan baik. Perlu memberikan penjelasan yang cukup tentang keputusan yang diambil serta alasan pemutusan hubungan profesional tersebut. Satu hal yang sangat penting dan perlu dijaga adalah penanganan masalah kesehatan pasien tidak boleh terputus sehingga merugikan pasien. Pastikan sebelum pemutusan hubungan, pasien tersebut telah mendapatkan penanganan yang memadai dari dokter lainnya. Sertakan catatan medik yang telah dibuat, selengkap mungkin kepada dokter baru yang melanjutkan penanganan pasien.

KESIMPULAN

Tata hubungan dokter dengan pasien merupakan hal yang sangat penting dalam mencapai pemecahan masalah kesehatan pasien. Tata hubungan yang berjalan dengan baik akan menimbulkan kepercayaan yang tinggi dari seorang pasien kepada dokter yang merawatnya, serta sangat membantu dalam pemecahan masalah kesehatan pasien. Dalam hal ini dokter dituntut untuk mampu:

- Menjadikan penanganan pasien menjadi perhatian utama
- Selalu berupaya melindungi dan meningkatkan status kesehatan pasien dan masyarakat
- Memberikan pelayanan praktik kedokteran dengan standar yang tinggi, melalui:
    - Peningkatan keilmuan dan keterampilan secara berkelanjutan
    - Mengenal secara baik keterbatasan kemampuan yang dimiliki dan bekerja dalam batas kemampuan terbaiknya
    - Bekerjasama dengan kolega dengan kemampuan yang terbaik untuk kepentingan pasien
- Menangani pasien sebagai manusia seutuhnya serta menghormati keputusan pasien
    - Menangani pasien dengan sopan dan penuh perhatian
    - Menghormati hak pasien dan menjaga rahasia pasien
- Selalu berupaya bekerjasama dengan pasien
    - Dengarkan pendapat pasien dan tanggapilah apa yang menjadi perhatian dan pilihan pasien secara proporsional
    - Berikan informasi yang cukup kepada pasien tentang sesuatu yang ditanyakan dengan menggunakan bahasa yang mudah dimengerti oleh pasien
    - Hormati hak pasien untuk memilih keputusan yang akan diambil setelah dokter memberikan penjelasan yang cukup tentang berbagai pilihan untuk pengobatan
    - Bantulah pasien dalam menjalani program pengobatan, selalu menjaga dan memperbaiki tingkat kesehatan pasien.
- Jujur, terbuka dan bekerja sepenuh hati
    - Menangani tepat waktu dengan cara yang benar apabila terlihat adanya kemungkinan timbul risiko
    - Jangan melakukan diskriminasi baik terhadap pasien maupun kolega
    - Jangan abaikan kepercayaan pasien atau masyarakat pada profesi dokter

REFERENSI

Chin JJ. Doctor-patient relationship: from medical paternalism to enhanced autonomy. Singapore Med.J 2002 Vol 43(3) : 152-155

Council on ethical and judicial affairs (CEJA). Current opinions. Chicago: American Medical Association, 1990.

Devettere RJ. Practical decision making in health care ethics: cases and concepts. 2nd Ed. Washington DC: Georgetown University Press, 2000.

Gross RJ, Kammere WS. General medical consultation service: the role of the internist. In: Medical Consultation - Role of Internist on Surgical, Obstetric, and Psychiatric Services. Williah and Wlkins - London, 1985. p.: 1-5

General Medical Council. Good Medical Practice, 2009

Hin CC. Medical Ethics and Doctor-Patient Relationship. SMA News 2002, Vol 34: 6-8

Koh D. Good medical practice for occupational physician. Occup Environ Med. 2003: 60:1-2

The Editors. The practice of medicine. In: The Harrison Principles of Internal Medicine, 18th ed, New York;Mc Graw Hill. 2012. p.2-9

Tor PC. New challenges facing the doctor-patient relationship in the next millennium. Singapore Med J.2001; 42(12) : 572-5.

World Medical Association (WMA). Medical Ethic Manual, 2nd Edition, 2009

7

PRAKTIK ILMU PENYAKIT DALAM : RANTAI KOKOH *COST-EFFECTIVENESS*

Supartondo

PENDAHULUAN

Umur harapan hidup di berbagai kawasan dunia bertambah, karena turunnya angka kematian anak dan ibu.

Penduduk makin berubah, artinya jumlah golongan usia lanjut bertambah, juga karena jumlah golongan usia muda berkurang akibat turunnya angka kelahiran. Ini terjadi di Barat.

Meskipun kondisi lingkungan hidup berbeda, di Indonesia jumlah penduduk usia lanjut juga bertambah. Sekarang jumlah penduduk yang berumur 60 tahun, lebih dari 19 juta orang.

Mereka ini, daya cadangan tubuhnya memang berkurang, rawan sakit dan mungkin menggunakan biaya kesehatan yang sangat besar. Biaya ini, yang harus digunakan secara adil dan merata untuk semua golongan umur masyarakat, harus dipertimbangkan oleh petugas kesehatan (terutama dokter) bila mereka melayani pasien. Gagasan ini sama dengan pendapat Kwik Kian Gie tentang PDB (produk domestik bruto).

PEMERIKSAAN, PENETAPAN MASALAH KESEHATAN DAN PENGELOLAANNYA

Pada seorang pasien, cara pemeriksaan baku berpangkal dari keluhan yang ditelusuri, penyebabnya sesuai dengan hipotesis yang dipikirkan. Tanya jawab mungkin menghasilkan perubahan hipotesis sehingga akhirnya ditemukan penyebab yang tepat.

Dalam proses ini akan terungkap perjalanan penyakit sejak awal. Biasanya pemeriksaan laboratorium atau pencitraan (radiologi, MRI, dan sebagainya) diperlukan untuk mendukung hipotesis ini.

Pemilihan jenis pemeriksaan penunjang perlu dilakukan dengan cermat, supaya tidak ada tindakan yang berlebihan atau membahayakan, juga pada tahap pengobatan kemudian.

Inilah yang disebut *cost-effectiveness*, yaitu: menetapkan pilihan cerdas (segi teknik diagnosis dan terapi) yang paling tepat untuk pasien dan keadaan klinik tertentu.

Perkembangan teknologi medik sangat pesat sehingga dokter memang dituntut memilih sesuatu yang berguna dalam penetapan masalah pasien yang dihadapi. Berbagai panduan telah dikembangkan oleh perhimpunan profesi dan institusi pelayanan kesehatan untuk memberikan pengarahan.

Panduan seperti ini merupakan kerangka untuk: 1). mengelola pasien dengan masalah kesehatan (termasuk diagnosis dan gejala) tertentu, 2). melindungi pasien, khususnya mereka yang tidak dapat memanfaatkan kemudahan pelayanan kesehatan, supaya tidak mendapat pelayanan di bawah tingkat baku, 3). membela pemberi layanan yang teliti terhadap tuntutan hukum yang tak berdasar, 4). mencegah penggunaan fasilitas kesehatan secara berlebihan sehingga merugikan masyarakat.

Pengelolaan masalah kesehatan kemudian harus dinilai **hasilnya**. Tentu saja keberhasilan dipastikan secara **objektif**.

Demam tifoid, hipertensi, diabetes dapat ditegaskan tanda-tanda kesembuhan atau pengendaliannya. Tetapi kita tidak boleh lupa bahwa pasien merupakan kesatuan **bio (logi) – psiko (logi) – sosial** sehingga segi **subjektif** yang menyertai kelainan di atas juga perlu diperhatikan.

Inilah cara **pendekatan terpadu** yang didambakan seorang pasien. Cara pendekatan ini digunakan oleh setiap dokter, supaya pasien mendapat **layanan yang bermutu.**

Pada masalah kesehatan yang tidak sederhana (keganasan misalnya) suatu tim dokter akan bekerja sama, setidaknya untuk memberikan **asuhan** yang mengutamakan **kualitas hidup**.

INSTITUSI PELAYANAN KESEHATAN

Dokter yang dibekali dengan panduan yang telah dibahas tadi, tentu saja bekerja dalam suatu sistem yang biasanya terdiri dari sistem pelayanan primer (puskesmas, praktik mandiri)-sekunder (rumah sakit pemerintah, swasta)-tersier (rumah sakit khusus, menggunakan teknologi tinggi).

Sistem pelayanan ini tentu berjalan baik dengan tersedianya sumber daya manusia dan dana cukup. Komunikasi di abad 21 menambah pengetahuan kita tentang berbagai cara pengobatan baru.

Dianjurkan menjawab tiga pertanyaan lebih dahulu untuk menanggapi cara pengobatan baru: 1). Apakah cara baru ini lebih unggul secara bermakna dibanding cara yang dipakai sekarang; 2). Berapa biayanya dan apakah ekonomis; 3). Berapa jumlah pasien yang memerlukannya serta siapa yang menanggung biaya.

Dokter di klinik harus memerhatikan pertanyaan pertama, namun sebaiknya tidak terlibat di segi ekonominya.

Jika hasil cara pengobatan baru lebih baik, tetapi biayanya lebih tinggi, diperlukan cost-effectiveness *analysis*, yang menghitung jumlah dana untuk mendapatkan manfaat lebih, dibanding cara lama. Manfaat ini dapat berupa penambahan jumlah pasien yang terselamatkan dengan cara diagnosis baru atau peningkatan jumlah tahun umur dengan cara pengobatan baru. Hasil analisis ini dapat mendukung usul dari dokter di klinik. Pertanyaan ketiga perlu dijawab oleh penyangga dana dan ahli analisis kebijakan kesehatan.

ETIK PROFESI DAN KURIKULUM PENDIDIKAN DOKTER

Pembahasan tentang pemeriksaan pasien, penetapan masalah kesehatan, pilihan pemeriksaan penunjang dan pengobatan ternyata membentuk rantai kokoh, sehingga penerapan konsep *cost-effectiveness* berkaitan dengan penerapan etik profesi, bukan semata-mata keterampilan teknik.

Kedua butir ini jelas harus ada dalam kurikulum pendidikan dokter kita. Kalau memang sudah ada, pelatihannya harus ditingkatkan. Tetapi bila belum tercantum, diperlukan reformasi kurikulum.

Akan semakin nyata, bahwa keterpaduan antara tiga unsur: perhimpunan profesi-institusi pendidikan dokter-sistem pelayanan kesehatan diperlukan untuk mencapai taraf kesehatan yang direncanakan.

DOKTER DAN TARAF KESEHATAN MASYARAKAT

Bahwa dokter dengan kemampuannya dan nalurinya tetap merupakan unsur dari suatu kesatuan, tampak dari Laporan Pembangunan Manusia 2003 yang dikeluarkan oleh Program Pembangunan Perserikatan Bangsa-Bangsa.

Sangat mencemaskan bahwa Indeks Pembangunan Manusia Indonesia turun dari 0,684 ke 0,682 dan peringkat turun dari urutan 110 ke 112 dari 175 negara. Walaupun Indonesia mencapai kemajuan dalam upaya mengurangi jumlah orang miskin sejak 13 tahun lalu, indikator lain seperti kekurangan gizi, kematian ibu melahirkan, pelayanan imunisasi, persalinan, sanitasi belum banyak berubah.

Ketidakberdayaan dokter tergambar dari komentar Kwik Kian Gie: "Pertumbuhan ekonomi tinggi tidak berarti jika tidak dinikmati secara merata" dan Chatib Basri: " Manusia miskin, kelaparan dan sakit bukan karena tidak ada makanan, tetapi karena tidak ada akses (hak perolehan) untuk mendapat makanan. Dan ini tugas negara (daerah)".

Sejak 1 Maret 2005 pemerintah RI menetapkan kenaikan harga BBM yang diperkirakan menghasilkan Rp 20 triliun untuk alokasi program pendidikan dan kesehatan 36 juta orang miskin.

Informasi non medik lain seperti pencapaian pendidikan dasar, pelestarian lingkungan dan sebagainya mungkin menambah pemberdayaan dokter.

KESIMPULAN

Berangkat dari himbauan menggunakan konsep *cost-effectiveness* dalam tugas dokter, rantai berikut bertambah panjang dan sangat berguna dalam pengembangan diri dokter sebagai intelektual : kurikulum (pelatihan intensif dan bermutu) - etik profesi (pemantauan bermakna) - layanan medik (penataran berkala dan penyuluhan sesuai masalah di lapangan seperti DBD) - informasi non medik nasional (gambaran utuh tentang warga).

REFERENSI

Indeks Pembangunan Manusia memburuk. Kompas, 10 Juli 2003.

Kadarisman (2003) Interaksi gaya hidup sehat dan perlindungan ekonomi. (tidak diterbitkan)

Kwik Kian Gie. Apakah resep IMF mesti baik ? Kompas, 12 Juli

2003.

Mark, DB Economic issues in clinical medicine. In: E.Braunwald et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill.2001.P.17-18.

Mulyani S (Kepala Bappenas), Kompas, 4 Maret 2005.

Supartondo. Pendekatan klinik pasien geriatri di rawat jalan dan di rawat inap. In Prosiding T.I. Geriatri. Supartondo dkk (eds). Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI.2002.P.18-21.

Supartondo (1997). Cost-effectivesness dalam tindak medik. Kuliah dalam acara Orientasi Tatalaksana RS Pendidikan / FKUI oleh Diklat RS Dr Cipto Mangunkusumo 18-20 Juni 1997.

The practice of medicine. In: E. Braunwald et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine.15th ed.New York: Mc Graw-Hill.2001.p.2-4.

Vergrijzing dalam Inleiding Gerontologie en Geriatrie, ed. F. Eulderink dkk. hal. 7, Bohn Stafleu Van Loghum, Houten / Zaventem 1993.

8

PRAKTIK KEDOKTERAN BERBASIS BUKTI DI BIDANG ILMU PENYAKIT DALAM

Indah S. Widyahening, Esthika Dewiasty, Kuntjoro Harimurti

PENDAHULUAN

Tuntutan agar profesi kesehatan mengambil keputusan klinis berdasarkan bukti terbaik saat ini semakin meningkat. Praktik kedokteran berbasis bukti (*evidence based practice*) didefinisikan sebagai penyelesaian masalah klinis dengan menggabungkan antara hasil penelitian (*evidence*) terbaik yang tersedia dan pengalaman klinis seorang dokter dengan tetap mempertimbangkan nilai-nilai pasien.[1] Melalui pendekatan ini, upaya seorang dokter untuk menyelesaikan masalah pasiennya menimbulkan kebutuhan akan informasi terkait masalah klinis maupun kesehatan lainnya. Hal ini akhirnya akan mendorong pembelajaran mandiri sepanjang hayat.

Penelitian di bidang kedokteran berkembang dengan sangat cepat. Hal yang saat ini dianggap sebagai tindakan terbaik dalam praktik bisa saja berubah satu tahun bahkan satu bulan kemudian. Pendekatan kedokteran berbasis bukti memudahkan seorang dokter untuk melakukan praktiknya sesuai dengan perkembangan terkini di bidang kedokteran.[2]

Dalam berhubungan dengan pasien maupun keluarganya, seorang ahli penyakit dalam seringkali dihadapkan pada pertanyaan terkait masalah diagnosis, prognosis maupun terapi. Agar bisa memberikan penatalaksanaan yang optimal bagi pasien, praktik kedokteran berbasis bukti mengharuskan agar keputusan klinis yang diambil tidak hanya didasarkan pada bukti yang diperoleh dari hasil penelitian namun juga pengalaman klinis yang dimiliki oleh seorang dokter dengan mempertimbangkan nilai-nilai maupun pilihan pasien. Pengalaman klinis yang mencakup keterampilan dalam melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisiS memegang peranan yang penting dalam penatalaksanaan pasien. Namun demikian, saat ini seorang ahli penyakit dalam juga dituntut terampil melakukan langkah-langkah praktik kedokteran berbasis bukti dan pelatihan praktik kedokteran berbasis bukti sudah dimasukkan dalam kurikulum pendidikan seorang ahli penyakit dalam [2] maupun kurikulum pendidikan kedokteran di seluruh dunia.[3]

LANGKAH-LANGKAH PRAKTIK KEDOKTERAN BERBASIS BUKTI

Terdapat lima langkah dalam praktik kedokteran berbasis bukti,[1] yaitu:

Langkah Pertama: Menyusun Pertanyaan Klinis

Saat berhadapan dengan pasien dengan kondisi klinis tertentu, bisa saja timbul beberapa pertanyaan terkait masalah yang dihadapi oleh pasien saat ini. Pertanyaan klinis merupakan formulasi masalah dalam bentuk pertanyaan yang terstruktur yang bisa dicari jawabannya. Hal ini merupakan langkah pertama yang sangat penting untuk dikuasai dalam praktik kedokteran berbasis bukti. Pertanyaan klinis yang baik harus terformulasi secara jelas, fokus pada masalah dan bisa dicari jawabannya dengan penelusuran literatur. Pertanyaan klinis yang baik harus terdiri atas empat (atau setidaknya tiga) komponen penting di bawah ini:[4]

a. Pasien atau problem yang dihadapi;
b. Intervensi atau pajanan yang dipikirkan;
c. Pembanding atas intervensi maupun pajanan (jika ada);
d. *Outcome* atau hasil yang diharapkan atau ingin di-capai.

Keempat komponen tersebut dikenal sebagai PICO (pasien atau problem, intervensi atau pajanan, *comparison*/pembanding dan *outcome*) atau PIO (pasien atau problem, intervensi atau pajanan, dan *outcome*).

Ilustrasi kasus di bawah ini disajikan sebagai contoh agar dapat lebih mudah memahami pengunaan keempat komponen tersebut.

Seorang pasien laki-laki berusia 55 tahun dengan diabetes melitus. Pasien juga mengalami hipertensi, sehingga bila ditambah dengan faktor usianya saat ini, anda menganggap pasien tersebut memiliki risiko yang tinggi terhadap penyakit kardiovaskular. Anda mempertimbangkan untuk meresepkan aspirin sebagai upaya pencegahan primer terhadap penyakit kardiovaskular.

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, komponen utama pertanyaan klinis adalah sebagai berikut,

a. Pasien atau problem: pasien laki-laki berusia 55 tahun dengan diabetes melitus dan hipertensi.
b. Intervensi: aspirin.
c. Pembanding: tanpa aspirin.
d. *Outcome*: pencegahan primer terhadap kejadian penyakit kardiovaskular.

Dengan demikian, pertanyaan klinis yang timbul adalah sebagai berikut:

"Pada pasien dengan risiko penyakit kardiovaskular yang tinggi, apakah pemberian aspirin dapat mencegah timbulnya penyakit kardiovaskular?"

Langkah Kedua: Mencari Bukti yang Relevan

Setelah pertanyaan klinis diformulasikan, langkah selanjutnya adalah mencari bukti pada literatur yang dapat menjawab pertanyaan tersebut. Bukti tersebut dapat diperoleh dari berbagai sumber informasi. Buku teks yang biasa digunakan sebagai sumber informasi seringkali tidak memuat informasi yang terbaru sedangkan jurnal kedokteran tradisional (dalam bentuk cetak) juga tidak disusun secara teratur sehingga memudahkan pencarian informasi.[4] Strategi lain dalam memperoleh informasi adalah bertanya pada sejawat maupun ahli. Namun jawaban yang kita peroleh dari mereka seringkali bervariasi.

Database literatur yang tersedia secara online saat ini merupakan sumber informasi yang sangat penting dalam praktik kedokteran berbasis bukti karena memungkinkan pencarian terhadap ribuan artikel dalam banyak jurnal secara cepat. Keterampilan untuk melakukan pencarian literatur secara efektif melalui database tersebut sangat penting dalam praktik kedokteran berbasis bukti. Saat ini, dapat dipastikan bahwa hampir semua ahli penyakit dalam di Indonesia memiliki akses internet. Walaupun ketersediaan akses terhadap literatur melalui internet masih dianggap sebagai kendala dalam praktik kedokteran berbasis bukti di Indonesia dan negara berkembang lainnya,[5] sesungguhnya saat ini sudah cukup banyak tersedia database literatur kedokteran yang bisa diakses tanpa biaya. Mengingat negara Indonesia memiliki wilayah yang sangat luas, pencarian literatur melalui internet merupakan upaya yang lebih praktis untuk mengikuti perkembangan informasi dibanding mengikuti pertemuan ilmiah yang membutuhkan waktu dan biaya yang tidak sedikit. Namun demikian diperlukan keterampilan agar dapat memperoleh artikel yang berguna untuk menjawab pertanyaan dalam waktu singkat. Keterampilan ini bisa didapat melalui pelatihan.

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, dihasilkan beberapa kata kunci yaitu:

Diabetes, aspirin, pencegahan primer, penyakit kardiovaskular (beserta sinonimnya seperti penyakit jantung koroner atau stroke).

Penting diingat bahwa sebagian besar informasi yang tersedia di internet menggunakan bahasa Inggris sehingga untuk melakukan pencarian literatur kata kunci di atas perlu diterjemahkan ke dalam bahasa Inggris sebagai berikut:

Diabetes, aspirin, primary prevention, cardiovascular diseases (sinonim: *coronary diseases, coronary arterial diseases, stroke*)

Langkah selanjutnya dalam pencarian literatur adalah memilih database *online* yang tepat. Walaupun cukup banyak database yang tersedia, namun sebagai langkah awal Cochrane library dan MEDLINE sudah cukup memadai untuk digunakan. Cochrane library (www.thecochranelibrary.com) adalah database yang dikelola oleh Cochrane collaboration dan terdiri atas database review sistematis (*Cochrane Database of Systematic Review* - CDSR), database abstrak review mengenai efektivitas suatu intervensi (*Database of abstracts of reviews of effectiveness* - DARE) dan database register uji klinis (*Cochrane controlled trials register*). Cochrane collaboration adalah suatu lembaga internasional yang berupaya untuk menyusun, memelihara dan menyebarluaskan review sistematis mengenai intervensi kedokteran maupun kesehatan. Walaupun tidak seluruh artikel penuh (full paper) pada Cochrane library bisa diakses secara gratis, namun seringkali abstrak yang tersedia sudah cukup memadai untuk menjawab pertanyaan klinis.

MEDLINE merupakan database yang dikelola oleh *National Library of Medicine* Amerika Serikat dan saat ini merupakan database yang paling sering digunakan di seluruh dunia untuk melakukan pencarian literatur. MEDLINE dapat diakses secara gratis melalui PUBMED (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) walaupun tidak seluruh artikel penuh (full paper) bisa diperoleh secara gratis.

Untuk bisa melakukan pencarian literatur pada Cochrane library maupun MEDLINE, perlu pemahaman mengenai prinsip penggabungan kata kunci. Penggabungan kata kunci dilakukan dengan menggunakan "AND" dan "OR" sebagai perintah penggabungan. Dalam penggabungan dua kata kunci, AND digunakan untuk memperoleh artikel yang mengandung kedua kata kunci tersebut, sedangkan OR digunakan untuk memperoleh artikel yang mengandung salah satu kata kunci tersebut.

Contoh sederhana penggabungan kata kunci untuk melakukan pencarian literatur terhadap pertanyaan klinis di atas adalah sebagai berikut:

(1). diabetes
(2). aspirin
(3). *primary prevention*
(4). *cardiovascular OR coronary OR coronary-arterial OR stroke*
(5). (1) AND (2) AND (3) AND (4).

Pencarian melalui PUBMED pada 27 November 2012 menghasilkan sitasi cukup banyak (690 sitasi). Hasil pencarian pada PUBMED tesebut dapat dikurangi dengan menggunakan pembatasan (limit). Contohnya adalah membatasi agar hanya artikel berbentuk review sistematis yang diperoleh, mengingat review sistematis saat ini dianggap sebagai artikel yang memiliki tingkat kebenaran tertinggi. Contoh yang lain adalah membatasi agar hanya artikel yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir yang diperoleh.

Langkah Ketiga: Menilai Bukti Secara Kritis

Setelah bukti/literatur yang relevan diperoleh, langkah selanjutnya adalah melakukan penilaian terhadap validitas (tingkat kebenaran) dan manfaat klinis literatur tersebut. Walaupun artikel penelitian sangat banyak dihasilkan, namun kualitasnya bervariasi. Penggunaan bukti yang tidak benar dalam praktik tidak saja dapat membahayakan pasien namun juga menyia-nyiakan sumber daya yang terbatas. Tingkat validitas, besarnya manfaat dan sejauh mana dapat diterapkan merupakan tiga hal penting yang harus dinilai dari suatu artikel penelitian. Tingkat validitas menunjukkan seberapa besar penelitian tersebut bebas dari bias.[6]

Keterampilan untuk melakukan penilaian kritis terhadap artikel penelitian juga perlu dipelajari secara khusus melalui pelatihan. Penilaian kritis bisa dilakukan dengan menggunakan berbagai alat yang mudah diperoleh melalui internet, salah satu contohnya adalah yang dikembangkan oleh Oxford Center for Evidence Based Medicine.[7] Penilaian kritis terhadap artikel penelitian mengenai diagnosis, prognosis, terapi atau review sistematis memerlukan alat yang berbeda.

Langkah 4: Menerapkan bukti

Setelah kita meyakini bahwa bukti yang kita miliki valid dan bermanfaat, langkah berikutnya adalah menggunakan bukti tersebut dalam penatalaksanaan pasien. Penerapan bukti harus disertai dengan keterampilan klinis yang memadai dan memperhatikan kondisi maupun nilai-nilai yang dimiliki seorang pasien. Agar bisa mengambil keputusan dengan tepat, informasi mengenai efektivitas dan risiko suatu tindakan perlu didiskusikan dengan pasien maupun keluarganya. Dengan demikian penatalaksanaan benar-benar mencerminkan penggabungan ketiga komponen praktik kedokteran berbasis bukti. Selain itu, pengambilan keputusan klinis juga harus memperhatikan faktor biaya dan ketersediaan intervensi yang direncanakan di rumah sakit atau tempat praktik.

Langkah 5: Evaluasi kinerja dalam penerapan praktik kedokteran berbasis bukti

Masing-masing langkah dalam praktik kedokteran berbasis bukti (menyusun pertanyaan yang bisa dicari jawabannya, mencari bukti yang relevan secara cepat, menilai bukti secara kritis, menerapkan bukti yang diperoleh dengan keterampilan klinis dan nilai-nilai pasien) yang sudah dijalankan perlu dievaluasi secara teratur agar dapat dicapai efektivitas yang optimal. Upaya ini perlu direncanakan dengan baik sehingga peningkatan kualitas penatalaksanaan pasien dapat tercapai.

KESIMPULAN

Praktik kedokteran berbasis bukti merupakan tuntutan yang tidak bisa dihindari oleh seorang ahli penyakit dalam saat ini. Keterampilan untuk menerapkan hal tersebut perlu diperoleh melalui pelatihan baik pada masa residensi maupun dengan mengikuti pendidikan kedokteran berkelanjutan.

REFERENSI

1. Dawes M, Summerskill W, Glasziou P, Cartabellotta A, Martin J, Hopayian K, et al. Sicily statement of evidence-based practice. BMC Medical Education. 2005;5(1). Epub 5 January 2005.
2. Holmboe ES, Bowen JL, Green ML, Gregg J, DiFrancesco L, Reynolds E, et al. Reforming Internal Medicine Residency Training; A Report from the Society of General Internal Medicine's Task Force for Residency Reform. J Gen Intern Med 2005;20:1165-72.
3. Crilly M, Glasziou P, Heneghan C, Meats E, Burls A. Does the current version of 'Tomorrow's Doctors' adequately support the role of evidence-based medicine in the undergraduate curriculum? Medical Teacher. 2009;31:938-44.
4. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach It. 4 ed. Oxford: Elsevier Limited; 2010.
5. Zaidi Z, Iqbal M, Hashim J, Quadri M. Making Evidence-based Medicine (EBM) doable in developing countries: A locally-tailored workshop for EBM in a Pakistani institution. Education for Health. 2009;22(1).
6. Health information research unit McMaster University. The Hedges Project 2004 [updated September 9, 2005; cited 2011 May 31, 2011]; Available from: http://hiru.mcmaster.ca/

hiru/hedges/indexHIRU.htm.

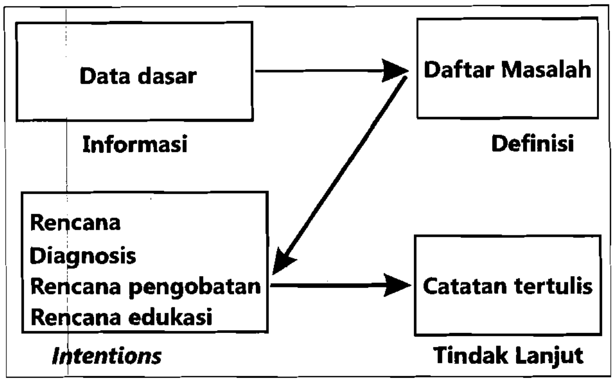
7. University of Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Critical Appraisal. [updated 29 March 2012; cited 2011 6 May 2012]; Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157.

9

CATATAN MEDIK BERDASARKAN MASALAH (CMBM=POMR)

Parlindungan Siregar

Catatan Medik (*Medical Record*), sesuai dengan namanya, merupakan catatan tertulis semua data pasien yang diperoleh dari wawancara (anamnesis), pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang beserta data yang diperoleh selama pemantauan (*progress notes*) dalam harian, mingguan, atau bulanan. Dalam dunia kedokteran, catatan medik menyangkut beberapa kepentingan seperti: a) Fungsi komunikasi bagi dokternya sendiri; b) Fungsi komunikasi bagi petugas kesehatan lainnya; c) Kepentingan kualitas pelayanan (*quality assurance*); d) Kepentingan penelitian; e) Kepentingan bagi pasien; f) Kepentingan hukum. Berdasarkan kepentingan-kepentingan ini, maka catatan medik yang baik adalah catatan yang dilakukan sebaik dan selengkap mungkin.



Gambar 1. Langkah-langkah penyusuran CMBM berdasarkan *the four boxes* of Dr. Weed

PROBLEM ORIENTED MEDICAL RECORD (POMR)

POMR atau CMBM (Catatan Medik Berdasarkan Masalah), merupakan sistem catatan medik yang dipelopori oleh Dr. Larry Weed yang terkenal dengan *The Four Boxes of Dr. Weed* seperti terlihat pada gambar 1.

CMBM atau POMR ini merupakan catatan medik yang dilakukan dokter terhadap seorang **pasien baru.** Berdasarkan empat kotak Dr. Weed di atas, CMBM dimulai dengan pengumpulan data dasar yang diperoleh dari wawancara (anamnesis), pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang serta kemudian dirangkum dalam resume singkat. Data dasar tersebut kemudian didefinisikan dalam bentuk Daftar Masalah (*Problem List*). Daftar masalah memiliki satu atau lebih masalah, yang kemudian pada tiap masalah dilakukan pengkajian. Berdasarkan pengkajian ini kemudian ditetapkan rencana (*Plan*) berupa rencana diagnostik, rencana pengobatan, dan rencana edukasi setiap daftar masalah. Sebelum masuk ke kotak keempat Dr. Weed, dituliskan simpulan dan kemudian prognosis kasus yang dihadapi. Kotak keempat Dr. Weed ini adalah membuat catatan tertulis (*Progress Notes*) selama masa tindak lanjut (*follow up*) yang dituliskan dalam bentuk laporan SOAP (*subjective symptom, objective symptom, assesment, planning).*

DATA DASAR

Anamnesis

Keluhan utama : keluhan yang membuat pasien merasa perlu untuk meminta pertolongan.

Riwayat penyakit sekarang : riwayat penyakit yang dimulai dari akhir masa sehat hingga saat datang meminta pertolongan. Pada keadaan penyakit-penyakit kronik (misalnya diabetes melitus/DM, hipertensi, sirosis hati), riwayat penyakit dimulai dari episode terakhir masa merasa sehat.

Hal hal lain yang dituliskan setelah alinea 'akhir masa sehat' di atas, adalah :

1. Episode-episode yang terjadi sebelum episode terakhir.
2. Riwayat penyakit kronik lain yang juga diderita pasien, namun tidak berkaitan dengan keluhan utama. Misalnya selain keluhan utama berkaitan dengan DM, pasien juga mengidap penyakit asma bronkial kronik.

Riwayat penyakit dahulu : riwayat penyakit yang pernah diderita pasien, akan tetapi saat ini **sudah sembuh**.

Contoh: hepatitis akut, malaria, gastroenteritis dan lain-lain.

Riwayat penyakit dalam keluarga : Riwayat penyakit yang pernah atau masih ada di dalam keluarga baik segaris maupun di luar garis turunan.

Pemeriksaan Fisis

Tanda klinis yang diperoleh setelah dilakukan pemeriksaan jasmani.

Pemeriksaan Penunjang

Hasil pemeriksaan yang ada, pada saat CMBM dibuat.

Resume

Ringkasan dari anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang yang dituliskan dalam bentuk berita singkat dengan jumlah baris kurang dari 6 baris.

Daftar Masalah

Bagaimana membentuk daftar masalah?

Daftar masalah dapat bersifat:

- Biologik
- Psikologik
- Sosial
- Demografik

Daftar masalah dibentuk dari atau dapat terdiri atas:

- Gejala (anamnesis)
- Tanda (pemeriksaan jasmani dan pemeriksaan penunjang)
- Sintesis gejala dan tanda sehingga membentuk diagnosis berupa penyakit atau sindroma.

Daftar masalah yang dibentuk seorang dokter sangat dipengaruhi oleh tingkat pengetahuan ilmu kedokteran dan pengalaman dalam dunia kedokteran. Pada tingkat yang rendah mungkin hanya mampu menuliskan gejala atau tanda saja. Pada tingkat yang tinggi sudah mampu menuliskan sintesis dalam bentuk penyakit atau sindroma.

Dalam menuliskan sintesis tidak dibutuhkan seluruh gejala dan tanda yang lengkap sempurna, akan tetapi cukup dengan gejala dan tanda utama yang khas pada penyakit atau sindroma tersebut.

Pada dasarnya dalam membentuk daftar masalah langkah pertama yang dianjurkan adalah mencoba menuliskan hasil sintesis terlebih dahulu, baru pada langkah selanjutnya menuliskan gejala atau tanda yang tidak dapat disintesis lagi, menjadi masuk di dalam daftar masalah.

Bila ada satu gejala atau tanda yang bersifat darurat atau memerlukan perhatian khusus untuk dievaluasi lebih lanjut, gejala dan tanda tersebut dapat kita keluarkan dari penyakit atau sindroma yang bersangkutan untuk menjadi nomor masalah tersendiri. Misalnya daftar masalah no. 1 adalah Hematemesis-Melena dan no.2 adalah Sirosis Hati. Hematemesis melena merupakan bagian dari sirosis hati, akan tetapi karena bersifat darurat serta membutuhkan perhatian khusus, maka dapat menjadi daftar masalah tersendiri.

Penting diketahui bahwa tidak boleh satupun gejala atau tanda yang ada, tidak dimasukkan dalam daftar masalah. Seluruh gejala dan tanda harus masuk di dalam daftar masalah, apakah itu masuk dalam nama penyakit atau nama sindroma atau berdiri sendiri di dalam daftar masalah.

Perlu juga menjadi perhatian bahwa sebaiknya tidak menuliskan penyebab (*et causa*) dari masalah di dalam daftar masalah karena hal ini akan dibahas di dalam pengkajian.

PENGKAJIAN (*ASSESMENT*)

Setiap nomor dalam daftar masalah harus kita kaji dengan baik dan sempurna. Tujuan kita untuk menuliskan pengkajian yang baik dan sempurna adalah agar kita mampu menuliskan rencana (diagnostik, pengobatan, edukasi) yang baik dan sempurna pula.

Dari hasil pengkajian inilah kita dapat menilai, apakah dokter yang membuatnya mumpuni, baik dalam pengetahuan maupun pengalaman ilmu kedokteran yang dimiliki.

Seorang dokter seharusnya berpikir sebagaimana seorang *Grand Master* Catur melakukan pengkajian dalam permainan caturnya. Seorang *Grand Master* Catur dituntut untuk memikirkan baik langkah-langkah catur lawan maupun dirinya sendiri 10, 20, 30 langkah ke depan bahkan lebih, agar ia dapat mengalahkan lawannya.

Langkah yang dapat kita lakukan dalam menuliskan pengkajian antara lain :

- Tuliskan alasan-alasan mengapa kita menetapkan masalah yang tertulis dalam daftar masalah tersebut.

- Tuliskan etiologi masalah yang ditetapkan beserta alasan ilmiah mengapa etiologi tersebut dipikirkan, dari yang paling mungkin sampai kepada yang paling sedikit kemungkinannya.
- Tuliskan diagnosis banding dari masalah yang ditetapkan beserta alasan ilmiah mengapa diagnosis banding tersebut dipikirkan, dari yang paling mungkin sampai kepada yang paling sedikit kemungkinannya.
- Tuliskan komplikasi-komplikasi dari masalah yang ditetapkan yang kita ketahui dari literatur atau buku teks.
- Hal-hal lain yang dianggap perlu untuk menyempurnakan pengkajian.

RENCANA DIAGNOSTIK

Bila kita telah menuliskan pengkajian dengan sebaik-baiknya, pastilah kita juga mampu menuliskan rencana diagnostik yang baik. Salah satu cara untuk menilai apakah pengkajian kita sudah baik atau tidak adalah dengan melihat apakah dalam rencana diagnostik kita tertulis rencana yang tidak memiliki kaitan dengan apa yang kita tuliskan dalam kajian kita. Bila ada, sudah dapat dipastikan bahwa pengkajian yang kita lakukan belum begitu baik. Sebagai contoh, misalnya daftar masalah yang kita tetapkan adalah :

- Melena
- Sirosis hati

Dalam pengkajian yang kita lakukan kita hanya menuliskan bahwa penyebab melena adalah pecahnya varises esofagus atau disebabkan oleh gastropati hipertensi portal. Kemudian dalam rencana diagnostik tertulis :

- Endoskopi
- Hemostasis lengkap

Dalam pengkajian kita tidak menyinggung soal kelainan hemostasis sebagai penyebab, sedang dalam rencana diagnostik kita meminta pemeriksaan untuk kelainan hemostasis. Ini yang dimaksudkan bahwa pengkajian yang kita lakukan belum begitu baik.

Dalam rencana diagnostik kita tuliskan seluruh rencana pemeriksaan yang ada kaitannya dengan kajian masalah mulai dari yang paling kuat indikasinya sampai dengan yang paling lemah indikasinya. Dalam pelaksanaannya kita harus mempertimbangkan beberapa hal. Misalnya untuk satu masalah kita telah rencanakan 10 macam pemeriksaan. Apakah kesepuluh rencana tersebut kita kerjakan? Jawabannya bisa ya, bisa tidak.

Dalam melaksanakan pemeriksaan tersebut ada tiga hal yang harus kita perhatikan :

- Apakah indikasi pemeriksaan kuat atau tidak (berdasarkan urutan dari 10 rencana kita).
- Apakah fasilitas pemeriksaan ada atau tidak
- Apakah dana yang dimiliki pasien mencukupi atau tidak.

RENCANA PENGOBATAN

Sama halnya dengan rencana diagnostik, dalam rencana pengobatan kita menuliskan urutan rencana pengobatan yang akan kita laksanakan berkaitan dengan kajian kita, mulai dari yang paling penting sampai kepada yang kurang penting. Dalam pelaksanaannya kita juga harus memerhatikan faktor-faktor kekuatan indikasi, keterdesakan, fasilitas pengobatan dan kemampuan dana yang dimiliki pasien.

RENCANA EDUKASI

Tujuan edukasi adalah :

- Agar pasien dan keluarga mengetahui gambaran penyakit yang diderita.
- Agar pasien dan keluarga mengerti tindakan diagnostik yang kita lakukan dan risiko serta keuntungan yang diperoleh bila pemeriksaan dilakukan.
- Agar pasien dan keluarga mengerti tindakan pengobatan serta risiko atau keuntungan pengobatan yang dilakukan.
- Agar pasien dan keluarga mengetahui komplikasi dan prognosis penyakit yang diderita.

KESIMPULAN

Menyimpulkan secara singkat permasalahan kasus yang dihadapi. Misalnya: pria, 45 tahun dengan permasalahan sirosis hati dan komplikasi hematemesis melena.

PROGNOSIS

Akhir dari catatan ini kita harus menuliskan prognosis dari kasus baru yang kita periksa.
Prognosis dipengaruhi oleh :

- Berat ringan kasus
- Sosial ekonomi pasien

Prognosis dapat dibagi lagi atas :

- Ad Vitam
- Ad Sanationam
- Ad Functionam

TINDAK LANJUT (*PROGRESS NOTES*)

Soap

Sesuai dengan kotak keempat Dr. Weed, dibuat tindak lanjut secara tertulis yang dilakukan selama pasien dalam pengawasan, baik rawat inap maupun rawat jalan. Setiap butir dari daftar masalah, dibuat tindak lanjut secara tertulis misalnya:

Daftar masalah no. 1:
S:
O:
A:
P:

Daftar masalah no. 2:
S:
O:
A:
P:

Daftar masalah no. 3 dan seterusnya.
S:
O:
A:
P:

Subjective symptom :

- Temuan klinik (dari anamnesis) yang ada pada pasien berkaitan dengan butir daftar masalah yang telah ditetapkan serta berkaitan dengan hal-hal yang telah dibahas dalam pengkajian (etiologi, diagnosis banding, komplikasi).
- Temuan klinik baru yang timbul tetapi tidak berkaitan dengan butir-butir daftar masalah yang telah ditetapkan.

Objective symptom :

- Temuan klinik (dari pemeriksaan fisik dan penunjang) yang ditemukan berkaitan dengan tiap butir dari daftar masalah yang ditetapkan serta berkaitan dengan hal hal yang telah dibahas dalam pengkajian setiap butir dari daftar masalah (etiologi, diagnosis banding, komplikasi).
- Temuan klinik baru yang ditemukan tetapi tidak berkaitan dengan butir-butir daftar masalah yang telah ditetapkan.

Assesment :

Pengkajian terhadap data yang ada pada *subjective* dan *objective symptom* yang diperoleh pada saat itu, kemudian menyimpulkannya apakah ada perbaikan atau perburukan, apakah masalah yang ditetapkan sudah dapat dibuktikan kebenaran ilmiahnya, atau butir masalah tersebut sudah dapat diselesaikan atau tidak.

Selain itu, perlu dilakukan pengkajian terhadap tanda klinik baru tidak berkaitan dengan daftar masalah yang telah ditetapkan, apakah kemungkinan-kemungkinan masalah baru yang akan ditetapkan, apakah kemungkinan-kemungkinan penyebabnya, dan apakah kemungkinan-kemungkinan komplikasi yang akan ditimbulkan oleh masalah baru ini.

Planning :

Berdasarkan pengkajian yang dilakukan, maka ditetapkan urutan rencana pemeriksaan yang perlu dilakukan lagi dalam rangka pembuktian kebenaran ilmiah dari butir daftar masalah yang ditetapkan, serta pengobatan yang belum dan perlu dilaksanakan.

Menetapkan rencana diagnostik dan rencana pengobatan bagi masalah baru, etiologi dan komplikasi yang mungkin timbul.

RESUME DAFTAR MASALAH

Bagian ini merupakan tabel yang berisikan semua masalah, baik aktif maupun inaktif. Masalah aktif adalah masalah yang diagnostiknya belum selesai dan masih dalam pengawasan/pengobatan baik saat ini maupun pada saat yang akan datang. Masalah inaktif adalah masalah yang diagnostiknya sudah terselesaikan dan tidak perlu pengawasan atau pengobatan lagi saat ini. Contoh tabel seperti di bawah ini:

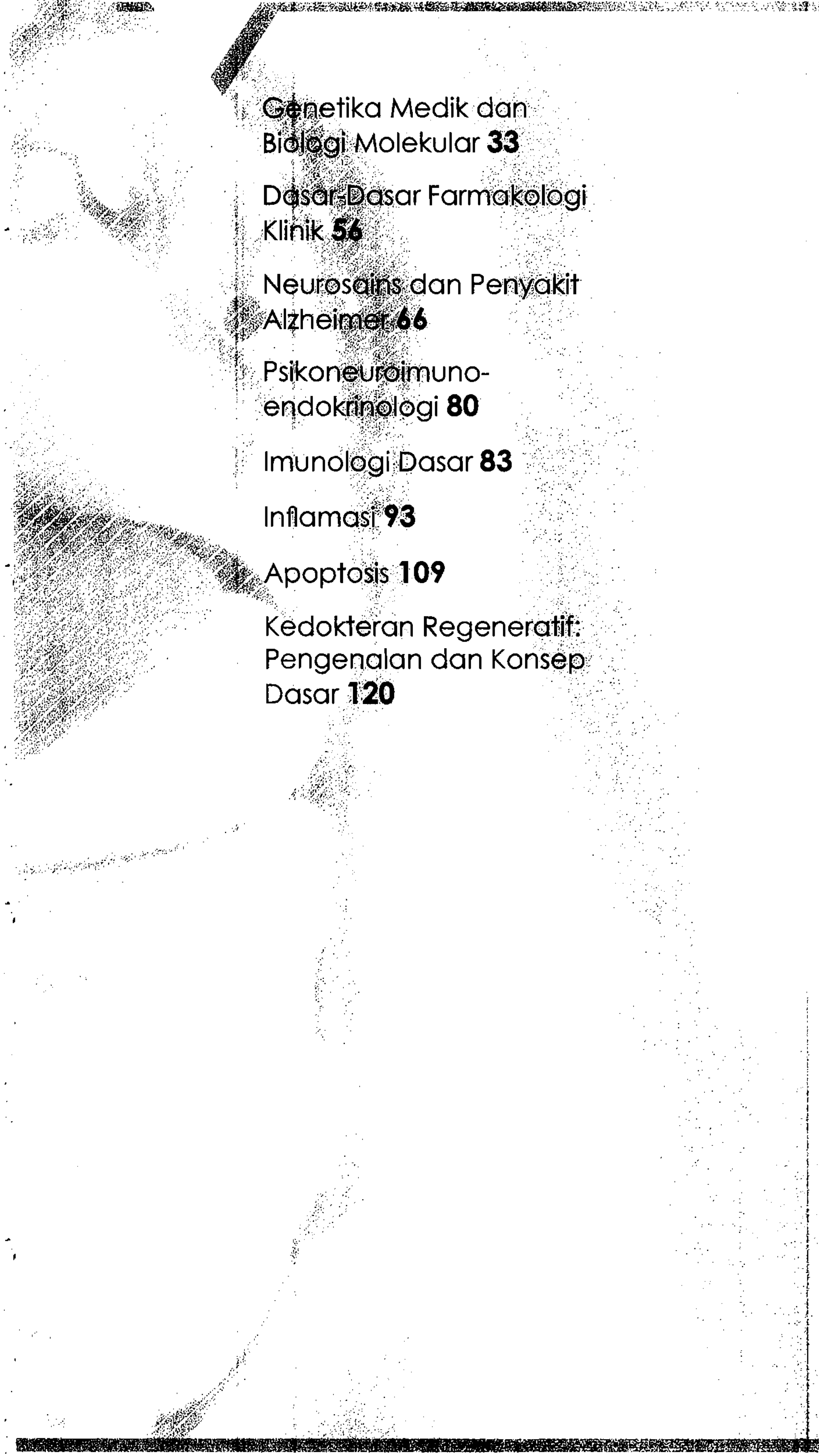
No	Daftar Masalah	Aktif	Inaktif
		Tanggal	Tanggal
1	Asma Bronkial	2005	
2	Diabetes Melitus	2000	
3	Ulkus Pedis Sinistra		1 Nopember 2011

REFERENSI

Bowen JL. Educational Strategies to Promote Clinical Diagnostic Reasoning. N Engl J Med. 2006; 355:2217-25.
Salmon P, Rappaport A, Bainbridge M, Hayes G, Williams J. Primary Health Care Specialist Group of the British Computer Society. Taking the problem oriented medical record forward. Proc AMIA Annu Fall Symp. 1996:463-7.
Weed LL. The Importance of Medical Records. Canadian Fam Physician. 1969; 15 (12):23-25
Weed LL. Medical Records That Guide and Teach. N Engl J Med 1968; 278:593-600.
Weed LL. Medical Records That Guide and Teach. N Engl J Med. 1968; 278:652-657

BAB 2

DASAR-DASAR ILMU PENYAKIT DALAM



Genetika Medik dan Biologi Molekular **33**

Dasar-Dasar Farmakologi Klinik **56**

Neurosains dan Penyakit Alzheimer **66**

Psikoneuroimuno-endokrinologi **80**

Imunologi Dasar **83**

Inflamasi **93**

Apoptosis **109**

Kedokteran Regeneratif: Pengenalan dan Konsep Dasar **120**

10

GENETIKA MEDIK DAN BIOLOGI MOLEKULAR

Bambang Setiyohadi, Nyoman Gde Suryadhana

Genetika adalah ilmu yang mempelajari sebab, perkembangan dan pewarisan perbedaan sifat individu; sedangkan genetika medik adalah cabang genetika yang mempelajari pewarisan dan efek gen pada berbagai penyakit. Di dalam genetika, susunan gen pada individu disebut *genotip* sedangkan apa yang tampak pada individu disebut *fenotip*. Fenotip merupakan interaksi antara genotip dan lingkungan. Prinsip pewarisan sifat mahluk hidup pertama kali diterangkan oleh Gregor Mendel pada tahun 1865. Dengan latar belakang matematika dan biologi yang dimilikinya, Mendel melakukan percobaan-percobaan yang sangat berbeda dengan yang dilakukan oleh orang lain sebelumnya. Mendel berusaha menyelidiki semua sifat menurun secara serentak tetapi hanya dibatasi oleh satu sifat saja. Mendel juga melakukan penelitian dengan sampel yang besar sehingga ia mampu menafsirkan hasil penelitiannya secara matematika.

Berdasarkan hasil penelitiannya, Mendel membuat beberapa postulat sebagai berikut: 1). Setiap sifat organisme dikendalikan oleh sepasang faktor keturunan yang disebut *gen*, satu berasal dari induk jantan dan satu berasal dari induk betina. Setiap pasang gen mungkin terdiri dari 2 gen yang sama yang disebut *homozigot* atau 2 gen yang berbeda yang disebut *heterozigot*; 2). Tiap pasangan gen menunjukkan bentuk alternatif sesamanya, misalnya bulat dengan kisut, tinggi dengan pendek, botak dan berambut dan sebagainya. Kedua bentuk alternatif tersebut disebut *alel*; 3). Bila alel yang mengendalikan suatu sifat tertentu pada individu terdiri dari gen-gen yang berbeda, maka pengaruh 1 gen akan terlihat lebih menonjol (*dominan*) sedangkan pengaruh gen yang lain akan tersembunyi (*resesif*); 4). Individu murni akan memiliki 2 alel yang sama, dominan semua atau resesif semua. Alel dominan akan ditandai oleh huruf besar, sedangkan alel resesif ditandai oleh huruf kecil; 5). Pada waktu gametogenesis, pasangan gen yang mengendalikan suatu sifat tertentu akan berpisah, sehingga setiap gamet hanya mengandung hanya mengandung salah satu gen dari pasangan alel ter-sebut. Pada proses fertilisasi, faktor-faktor tersebut akan berpasangan secara acak.

Pada penelitian selanjutnya Morgan mendapatkan bahwa gen-gen menempati lokus tertentu yang khas didalam kromosom. Kromosom adalah benang-benang pembawa sifat keturunan yang terdapat di dalam inti sel yang pertama kali diidentifikasi oleh Flemming pada tahun 1877. Pada tahun 1956, Tjio dan Levan mendapatkan bahwa manusia memiliki 46 kromosom, 23 kromosom berasal dari ayah dan 23 berasal dari ibu. Sepasang kromosom merupakan homolog sesamanya, yaitu mengandung lokus gen-gen yang bersesuaian yang disebut alel. Bila pada lokus yang sama terdapat lebih dari satu alel, maka disebut *alel ganda*, misalnya golongan darah manusia sistem ABO. Gen merupakan satuan informasi genetik yang berfungsi mengatur perkembangan dan metabolisme pada individu serta menyampaikan informasi genetik kepada generasi berikutnya.

Pada tahun 1903, Sutton mendapatkan kesesuaian antara perilaku kromosom pada proses mitosis dan meiosis dengan hipotesis Mendel. Mitosis adalah pembelahan sel somatik (sel badan) yang berlangsung dalam 4 tahap, yaitu profase, metafase, anapase dan telofase. Fase antara 2 mitosis disebut interfase. Sedangkan meiosis adalah pembelahan sel yang terjadi pada gametogenesis. Beberapa hasil pemikiran Sutton adalah:1). Pada akhir meiosis, jumlah kromosom yang masuk kedalam sel sperma maupun ovum tepat separuh dari jumlah kromosom yang ada didalam sel-sel tubuh; 2). Pada fertilisasi, sel sperma dan ovum yang masing-

masing memiliki seperangkat kromosom (*haploid*) *akan* mengembalikan jumlah kromosom dalam individu baru menjadi dua perangkat (*diploid*); 3). Setiap kromosom tetap memiliki bentuk dan identitas yang sama walaupun telah melalui berbagai proses mitosis dan meiosis yang tak terhingga banyaknya; 4). Selama meiosis, tiap pasang kromosom memisah secara bebas terhadap kromosom pasangannya.

Pada tahun 1944, Oswald Avery, Colin McLeod dan Mc Lyn McCarty menunjukkan bahwa asam nukleat merupakan agen pembawa informasi herediter dan pada tahun 1953 James Watson, ahli Biokimia Amerika Serikat, dan Francis Crick, ahli biofisika Inggris, mendapatkan bentuk tangga terpilin (*double helix*) dari asam deoksiribonukleat (DNA).

Selain inti sel, ternyata mitokondria juga memiliki kromosom sendiri yang diturunkan dari ibu ke anak-anaknya. Struktur DNA mitokondria yang terdiri dari untai ganda berbentuk lingkaran tertutup dengan urutan nekleotidanya secara lengkap telah didskripsikan oleh Anderson pada tahun 1981. Mutasi kromosom mitokondria pertama kali dilaporkan pada tahun 1988 pada neuropati optik Leber (*maternally type of blindness*).

Pada tahun 1989, penelitian besar-besaran mengenai genom manusia dilaksanakan melalui *Human Genom Project* (HUGO *project*) dipimpin oleh James Watson, penerima hadiah Nobel dan salah satu penemu struktur DNA. Melalui proyek ini, diharapkan manusia dapat memahami dirinya, melalui pemetaan urutan pasangan basa pembawa sifat yang terdapat didalam 46 kromosom manusia. Hal ini sangat penting untuk mengetahui keterlibatan gen sebagai faktor predisposisi yang menentukan kerentanan atau ketahanan terhadap suatu penyakit.

Dalam menyikapi kelainan herediter, beberapa hal sering disalahartikan, misalnya: 1). Tidak ditemukannya kelainan bawaan pada anggota keluarga yang lain dianggap bahwa kelainan bawaan tersebut bukan kelainan genetik, atau sebaliknya; 2). Setiap keadaan yang terdapat pada bayi baru lahir selalu dianggap kelainan bawaan; 3). Keadaan fisik dan mental ibu hamil akan menyebabkan malformasi janin yang dikandungnya; 4). Penyakit genetik tidak dapat diobati; 5). Bila hanya laki-laki atau perempuan saja yang terkena suatu penyakit, maka penyakit tersebut dianggap terpaut-seks (*sex-linked*); 6). *Pada risiko 1:4, dianggap 3 anak berikutnya* akan terbebas dari kelainan.

Studi Genetika Kedokteran, dikembangkan melalui berbagai pendekatan, yaitu: 1). Studi *ginealogik*, yaitu studi kejadian (prevalensi) suatu keadaan variasi dari situasi normal (rata-rata) pada suatu keluarga yang dibandingkan dengan populasi umumnya yang kemudian dituangkan dalam bentuk *pedigre* (silsilah) sehingga dapat diketahui interaksi suatu gen dalam keluarga; 2). Studi pada anak kembar; 3). Percobaan pada binatang dan proses pengembangbiakan (*breeding*). Model hewan coba sangat penting untuk menunjukkan model pewarisan dan kadang-kadang dapat menerangkan patogenesis penyakit yang sedang diteliti.

POLA PENURUNAN SIFAT DALAM KELUARGA

Ciri Bawaan yang Menurun pada Anak

Karakter dominan, yaitu ciri yang diturunkan dari salah satu orang tua secara utuh.

Karakter semi-dominan (campuran), yaitu ciri bentuk tengah yang diwariskan dari kedua orang tuanya. Misalnya rambut ikal pada anak berasal dari rambut lurus dan keriting kedua orang tuanya.

Karakter kodominan (mozaik), yaitu ciri yang tampil utuh sendiri-sendiri (dominan) berupa gabungan kedua sifat orang tuanya, misalnya mewarisi gigi besar dari pihak ibu dan rahang kecil dari pihak ayah, sehingga menghasilkan bentuk gigi berjejal. Bila kualitas karakter yang diwariskan persis sama dengan kedua orang tuanya, maka disebut *karakter parental.*

Perkembangan berlebihan, yaitu bila sifat yang diturunkan jauh lebih buruk atau jauh lebih baik daripada karakter yang *dimiliki kedua orang tuanya. Keadaan ini* biasanya berhubungan dengan potensi faktor lingkungan dan biasanya bersifat *poligen*.

Mutasi spontan, yaitu perubahan sifat yang sama sekali tidak ditemukan pada orang tuanya atau nenek moyangnya dan tidak secara langsung dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Biasanya mutasi disebabkan oleh faktor yang langsung mempengaruhi gen, misalnya radiasi sinar-X, radioaktif atau infeksi virus.

Ciri yang Tidak Selalu Menurun pada Anak

Karakter resesif, yaitu ciri yang hanya muncul bila kedua orang tuanya memiliki gen resesif tersebut. Sifat ini akan tetap laten dari generasi ke generasi berikutnya.

Karakter yang didapat, merupakan ciri yang berkembang pada anak akibat pengaruh lingkungan dan tidak melibatkan faktor gen, sehingga tidak diwariskan ke generasi berikutnya.

Gen terpaut (*linkage*), yaitu sifat tertentu yang berhubungan dekat satu sama lain akan diwariskan sebagai satu kesatuan.

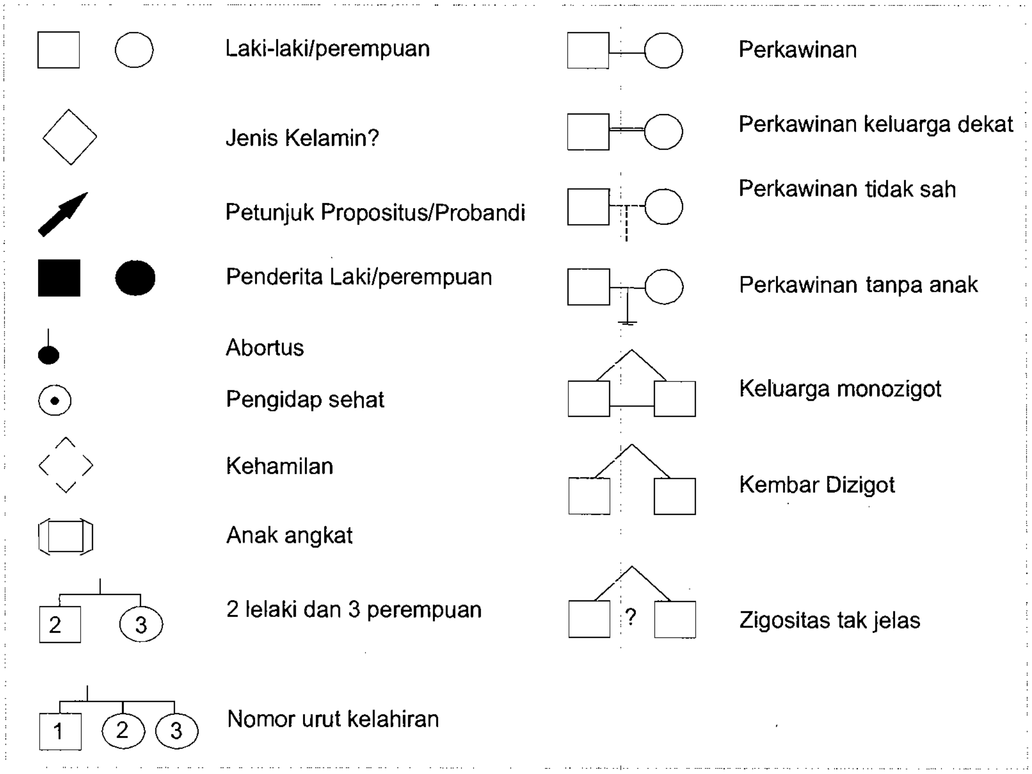
Variasi Ekspresi Gen

Penetrasi, yaitu bila ekspresi suatu gen tidak sepenuhnya muncul pada seorang individu seperti yang diharapkan.

Ekspresifitas, yaitu perbedaan fenotip yang muncul pada setiap individu dari suatu gen tunggal tertentu.

GENOTIP DAN FENOTIP

Genotip adalah informasi genetik yang dimiliki oleh individu, sedangkan *fenotip* adalah bentuk struktural atau biokimia atau fisiologik yang terlihat yang dipengaruhi oleh genotip dan faktor lingkungan. Himpunan gen yang lengkap pada suatu individu yang berperan mengendalikan seluruh metabolisme sehingga individu tersebut dapat hidup dengan sempurna disebut *genom*. Genom manusia terdiri dari 38.000 gen yang tersusun dalam lokus-lokus gen di kromosom. Gen merupakan unit hereditas individu yang sangat berperan pada proses penurunan sifat. Sel somatik (badan) memiliki 2 kopi gen yang lengkap (2N) yang disebut *diploid*, yang berasal dari ayah dan ibu, sedangkan sel germinal (spermatozoa dan ovum) hanya memiliki 1 kopi gen yang komplit (N) dan disebut *haploid*. Bentuk pasangan alternatif dari gen yang menempati satu lokus pada kromosom disebut *alel*. Alel dapat bersifat polimorfik. Karena individu hanya memiliki 2 kopi kromosom, yaitu 1 kopi dari ayah dan 1 kopi dari ibu, maka setiap individu hanya memiliki 2 alel pada satu lokus, walaupun di dalam populasi dapat ditemukan bermacam-macam alel untuk lokus tersebut. Misalnya terdapat 3 alel untuk apolipoprotein E (Apo-E), yaitu APOE2, APOE3 dan APOE4, sehingga seorang individu hanya akan memiliki genotip APOE3/4 atau APOE4/4 atau varian lainnya. Alel yang normal atau umum didapatkan di dalam populasi disebut *wild type*. Bila alel pada 1 lokus bersifat identik, maka disebut *homozigot*, sedangkan bila berbeda disebut *heterozigot*. Laki-laki yang mengalami mutasi gen pada kromosom X atau perempuan yang kehilangan salah satu lokus gen pada kromosom X disebut *hemizigot*. Kelompok alel yang terangkai bersama pada 1 lokus gen disebut *haplotip*, misalnya bermacam-macam alel pada lokus antigen HLA. Beberapa mutasi yang berbeda pada 1 lokus gen dapat menghasilkan fenotip yang sama; hal ini disebut *heterogenitas alelik*, misalnya beberapa mutasi yang berbeda pada lokus gen b-globin akan menyebabkan 1 kelainan yang sama, yaitu talasemia-b. Sedangkan mutasi pada alel yang menghasilkan lebih dari 1 macam fenotip, disebut *heterogenitas fenotipik*, misalnya mutasi pada gen *miosin VIIA*, akan menghasilkan 4 kelainan yang berbeda, yaitu *autosomal recessive deafness DFNB2, autosomal dominant nonsyndromic deafness DFNA 11, Usher 1B syndome (congenital deafness, retinitis pigmentosa)*, dan *an atypical variant of Usher's syndrome*. Contoh lain adalah


Laki-laki/perempuan
Jenis Kelamin?
Petunjuk Propositus/Probandi
Penderita Laki/perempuan
Abortus
Pengidap sehat
Kehamilan
Anak angkat
2
3
2 lelaki dan 3 perempuan
1
2
3
Nomor urut kelahiran
Perkawinan
Perkawinan keluarga dekat
Perkawinan tidak sah
Perkawinan tanpa anak
Keluarga monozigot
Kembar Dizigot
?
Zigositas tak jelas

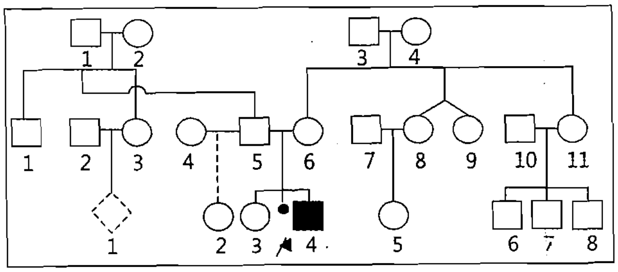
Gambar 1. Simbol dalam pedigre

mutasi pada gen FGFR2 yang akan menghasilkan fenotip *sindrom Crouzon (sinostosis kraniofasial)* atau sindrom *Pfeiffer (akrosefalopolisindaktili)*. Keadaan lain adalah bila mutasi pada beberapa lokus genetik menghasilkan fenotip yang sama, yang disebut *heterogeneitas lokus* atau *heterogeneitas nonalelik*, misalnya *osteogenesis imperfekta* yang dapat dihasilkan oleh mutasi 2 gen prokolagen yang berbeda yaitu COL1A1 dan COL1A2 yang juga terletak pada 2 kromosom yang berbeda.

PEDIGRE

Pedigre adalah diagram silsilah keluarga dan hubungan antar anggota keluarga yang menggambarkan anggota-anggota keluarga yang terserang penyakit atau kondisi medik tertentu. Untuk mengevaluasi individu dengan kelainan genetik, maka harus dibuat pedigre minimal dari 3 generasi. Individu yang pertama kali diketahui menderita kelainan genetik disebut *propositus* (*proband*). Anggota keluarga yang memiliki setengah dari material genetik yang dimilki oleh proband dan disebut *first degree relatives*, misalnya saudara laki-laki atau perempuan, anak-anak dan orang tua. Sedangkan anggota keluarga yang memiliki seperempat material genetik yang dimilki oleh proband, disebut *second degree relatives*, misalnya kakek, nenek, cucu, paman, bibi, kemenakan.

Dalam pedigre, laki-laki selalu diletakkan di kiri perempuan dan anggota keluarga yang satu generasi diletakkan pada tingkat horizontal yang sama. Masing-masing generasi akan diberikan nomor Romawi mulai dari generasi yang tertua yang tertera dalam pedigre tersebut, sedangkan anggota keluarga dalam satu generasi diberi nomor Arab dengan penomoran mulai dari anggota keluarga yang tertera paling kiri. Pada waktu membuat pedigre, dianjurkan mulai dari generasi yang terakhir kemudian diurut ke generasi sebelumnya.



Gambar 2. Contoh pedigre keluarga

TEORI SEL

Dalam biologi moderen, teori sel terdiri dari 4 pernyataan, yaitu: 1). Sel merupakan unit terkecil kehidupan; 2). Sel merupakan unit struktural dan fisiologik semua mahluk hidup; 3). Sifat-sifat organisme tergantung pada sifat individual selnya; 4). Sel berasal dari sel pula (*omnis cellula e cellula*) dan kesinambungan sifatnya diturunkan melalui materi genetik yang dikandungnya.

Dalam garis besarnya, sel dapat dibagi kedalam 2 kelompok, yaitu sel prokariotik dan eukariotik. Sel *prokaryotik* tidak memiliki membran inti, sehingga material inti termasuk DNA menempati ruang di dalam sitoplasma yang disebut *nukleoid*. Mahluk hidup yang bersifat prokariotik adalah bakteri, ganggang biru dan mikoplasma. Sedangkan mahluk hidup lain, seperti protozoa, ganggang lain, metafita maupun metozoa memiliki sel yang bersifat eukariotik, yaitu memiliki membran inti yang jelas.

Sel eukariotik memiliki struktur yang lebih kompleks dibandingkan dengan sel prokariotik. Sel eukariotik memiliki pembungkus yang disebut membran sel yang tersusun atas 2 lapisan lipid dengan protein pada beberapa tempat dan berfungsi untuk menyaring keluar masuknya zat-zat keluar dan ke dalam sel. Di dalam membran plasma, terdapat sitoplasma, yaitu cairan sel yang berperan sebagi media semua aktivitas fisiologis dan biokimia sel. Di dalam sel terdapat struktur penguat yang disebut mikrotubulus yang tersusun atas protein tubulin, aktin dan miosin yang berperan pada perubahan bentuk sel, pemisahan kromosom ke kutub sel pada waktu mitosis dan kontraksi otot. Selain itu di dalam sel juga terdapat struktur endomembran yang terdiri dari membran inti, retikulum endoplasma dan kompleks Golgi. Struktur ini berperan pada sintesis, transportasi dan ekskresi berbagai substansi didalam sel. Organel sel yang lain adalah mitokondria dan kloroplas yang berfungsi pada produksi energi intrasel; serta lisosom yang berfungsi pada pencernaan intrasel.

Organel sel yang berperan pada biosintesis protein adalah ribosom. Ribosom tersusun atas sejumlah besar protein dan molekul panjang RNA yang disebut *RNA ribosomal* (rRNA). Ribosom eukariotik memiliki koefisien sedimentasi *80 Svedberg* (80 S) dan terdiri dari 2 sub unit yang masing-masing memiliki koefisien sedimentasi 40 S dan 60 S. Subunit 40 S yang lebih kecil tersusun atas 18 S-rRNA dan 30-40 molekul protein, sedangkan subunit 60 S terdiri dari 5 S-rRNA, 5,8 S-rRNA, 28 S-rRNA dan 40-50 molekul protein. Di dalam sel yang menjalankan biosintesis protein secara intensif, ribosom-ribosom tersusun saling berderetan membentuk *polisom*.

PEMBELAHAN SEL

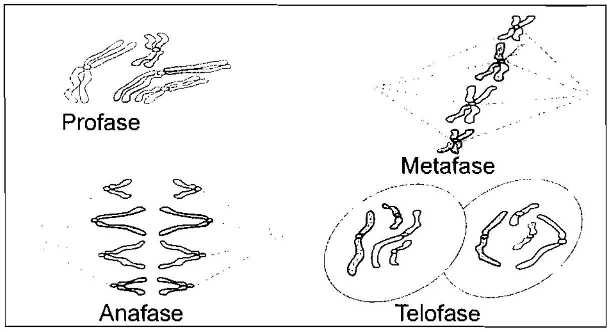
Mahluk hidup multiselular berkembang dari pembelahan sel telur yang telah dibuahi spermatozoa yang disebut *zigot*. Semua sel memiliki siklus hidup yang terdiri dari fase pembelahan (*mitosis*) dan fase diantara 2 mitosis yang disebut *interfase*. Pada interfase, terdapat fase sintesis DNA yang disebut fase S. Pada fase ini, struktur inti sel akan terlihat jelas yang terdiri dari membran inti, plasma inti (*nukleoplasma, karyoplasma*), *kromatin* dan anak inti (*nukleolus*), sedangkan kromosom tidak terlihat strukturnya. Duplikasi kromosom terjadi juga pada fase S, sehingga pada waktu mitosis, masing-masing kromosom anak akan terbagi sama rata pada kedua sel anak, sehingga jumlah kromosom sel anak hasil mitosis akan sama dengan jumlah kromosom sel induk sebelum mitosis. Mitosis terbagi atas beberapa fase, yaiti profase, metafase, anafase dan telofase. Pada profase, kromosom akan terpilin seperti spiral dan mulai tampak secara mikroskopik, sedangkan membran inti dan nukleolus menghilang. Pada metafase, struktur kromosom mulai tampak jelas bentuknya dan tersusun pada bidang ekuatorial sel. Sentromer kromosom, akan melekat pada mikrotubulus yang akan menarik benang-kromatid ke kutub sel pada fase berikutnya. Pada anafase, kromosom akan mem-belah secara longitudinal pada aksisnya membentuk 2 benang kromatid, kemudian masing-masing kromatid akan tertarik ke kutub sel. Pada telofase, membran inti dan nukleolus akan terbentuk kembali mengelilingi kromatid yang telah terpisah di kutub sel, dilanjutkan dengan duplikasi sentriol dan pembagian sitoplasma, sehingga terbentuk 2 sel anak dengan jumlah kromosom sama dengan jumlah kromosom induknya (*diploid*, 2N).

Pada *gametogenesis*, terjadi pembelahan sel yang disebut meiosis. Pada meiosis akan terjadi 2 pembelahan sel yang berturutan dan hasil akhir dari meiosis adalah 4 sel anak dengan jumlah kromosom setengah dari jumlah kromosom sel induk sebelum meiosis. Pada spermatogenesis, hasil dari meiosis adalah 4 spermatozoa haploid, sedangkan pada oogenesis akan dihasilkan 1 ovum haploid dan 3 *polar body* yang haploid. Pada meiosis terjadi peristiwa penting, yaitu pindah silang (*crossing over*) antar pasangan kromosom homolog sehingga akan menghasilkan kombinasi gen yang baru pada kromosom tersebut. Pada peristiwa pindah silang, 2 kromatid yang homolog akan saling bersilangan, membentuk *kiasmata*, kemudian akan terjadi pemisahan longitudinal kedua kromatid tersebut pada titik kias matanya dan terbentuk kromatid baru dengan susunan gen yang baru. Seringkali, gen-gen yang letak lokusnya berdekatan dalam 1 kromosom, cenderung selalu memisah bersama-sama pada waktu meiosis, keadaan ini disebut *pautan* (*linkage*). Ada 2 kelainan yang berhubungan dengan meiosis, yaitu *gagal berpisah* (*nondisjunciion*) dan *anaphase lag*. *Non-disjunction* adalah kegagalan berpisah dari kromosom pada anafase, sehingga kedua kromatid hanya bergerak ke 1 kutub dan menghasilkan 1 sel anak dengan 2 kopi kromosom dan 1 sel anak tanpa kopi kromosom. Sedangkan *anaphase lag* adalah hilangnya 1 kromatid karena gagal bergerak cepat ke salah satu kutub sel pada anafase, sehingga akan menghasil 1 sel anak dengan 1 kopi kromosom dan 1 sel anak tanpa kopi kromosom.

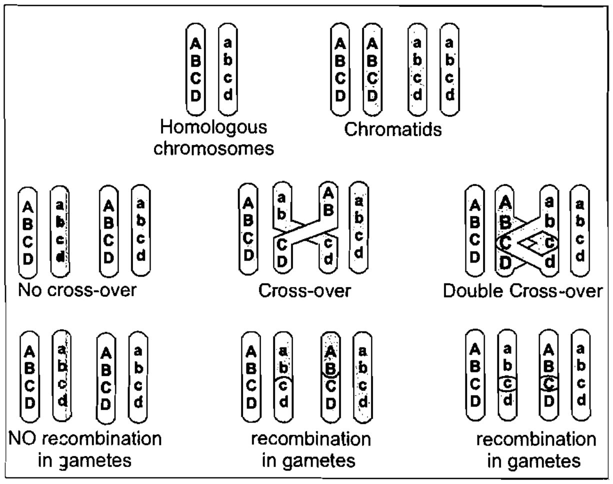
ASAM NUKLEAT

Bahar dasar inti sel adalah nuleoprotein yang dibangun oleh senyawa protein dan asam nukleat. Ada 2 macam asam nukleat yang berperan pada hereditas yaitu *Asam deoksiribonuleat* (DNA) dan *Asam ribo-nukleat* (RNA). Keduanya bertanggung jawab terhadap biosintesis protein dan mengontrol sifat-sifat keturunan.

Struktur molekular DNA pertama kali ditemukan oleh Watson dan rick yang digambarkan sebagai tangga yang berpilin (*double helix*) yang sangat panjang dimana dua tiang tangganya merupakan gugusan gula ribosa dan fosfat, sedangkan anak tangganya merupakan pasangan basa nitrogen yaitu purin dan pirimidin. Basa purin yang membentuk DNA adalah adenin (A) dan guanin (G), sedangkan basa pirimidin yang membentuk DNA adalah sitosin (C) dan timin (T). Pasangan basa nitrogen pada molekul DNA selalu sama, yaitu A melekat pada T atau



Gambar 3. Mitosis



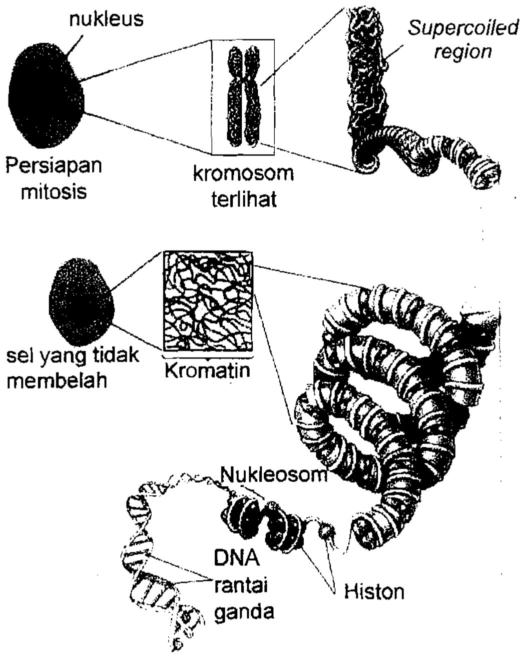
Gambar 4. Pindah silang (*crossing over*) dan rekombinasi genetik

G melekat pada C. Basa nitrogen dari satu rantai akan berpasangan dengan basa nitrogen dari ratai yang lain dengan ikatan hidrogen. Urutan dan pengulangan basa-basa yang berpasangan itu tidak tetap dan sangat spesifik bagi setiap gen. Struktur yang dibangun oleh gula dan basa nitrogen yang terikat pada gulanya disebut *nukleosida*, sedangkan penambahan gugus fosfat pada gula dari nukleosida tersebut akan membentuk nukleotida.

Struktur molekular RNA hampir sama dengan DNA, tetapi hanya terdiri dari 1 rantai yang tidak panjang. Selain itu gula pada RNA adalah ribosa dan basa T digantikan oleh basa Urasil (U). Ada 5 macam RNA, yaitu *messenger RNA* (mRNA), *transfer RNA* (tRNA), *ribosomal RNA* (rRNA), *heterogenous RNA* (hnRNA) dan *small nuclear RNA* (snRNA).

Messenger RNA (mRNA) disintesis di dalam nukleus dan merupakan duplikat dari salah satu rantai DNA dan berfungsi membawa informasi genetik dari DNA pada proses biosintesis protein. Pada mRNA, tersusun basa nitrogen yang merupakan duplikasi dari basa nitrogen pada rantai DNA. Tiap 3 basa nitrogen merupakan kode genetik yang menentukan jenis asam amino tertentu yang harus disusun untuk membentuk suatu protein. Ketiga basa nitrogen tersebut disebut *kodon*.

Transfer RNA (tRNA) juga disintesis secara langsung dengan cetakan DNA. Pada tiap tRNA melekat asam amino tertentu. Pada sisi lain dari tRNA tersusun 3 basa nitrogen tertentu sesuai dengan jenis asam amino yang diangkut oleh tRNA tersebut yang disebut *antikodon*.



Gambar 5. Struktur kromatin, kromosom dan rantai ganda DNA

Ribosomal RNA (rRNA) disintesis di dalam nukleolus kemudian dilepas kedalam sitoplasma dan menetap di ribosom, berfungsi membantu biosintesis protein.

Heterogenous RNA (hnRNA) merupakan prekursor mRNA yang memiliki berat molekul tinggi.

Small nuklear RNA (smRNA) terdapat di dalam nukleus, terdiri dari 6 tipe yaitu U_1 – U_6 dan berperan pada pemutusan intron dari hnRNP dan penyatuan ekson sehingga terbentuk RNAyang matang.

REPLIKASI DNA, TRANSKRIPSI DAN TRANSLASI

Fase antara 2 mitosis disebut fase istirahat (*interfase*). Pada fase ini, sel melakukan aktivitas fisiologik normalnya, termasuk mempesiapkan mitosis berikut-nya. Interfase dapat dibagi atas fase-fase G_0, G_1, S dan G_2. Pada fase G_0, sel melakukan fungsi-fungsi yang tidak berhubungan dengan mitosis. Persiapan mitosis dilakukan pada fase S, di mana terjadi duplikasi kromosom, replikasi DNA dan

Tabel 1. Kode Genetik dengan Kodon pada mRNA

Basa	**Basa Kedua**				**Basa**
Pertama	**U**	**C**	**A**	**G**	**Ketiga**
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C
	UUA Leu	UCA Ser	UAA Stop	UGA Stop	A
	UUG Leu	UCG Ser	UAG Stop	UGG Trp	G
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU Ile	ACU Thre	AAU Asn	AGU Ser	U
	AUC Ile	ACC Thr	AAA Asn	AGC Ser	C
	AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A
	AUG Met*	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G

Keterangan :

Ala	Alanin (A)	Leu	Leusin (L)
Arg	Arginin (R)	Lys	Lisin (K)
Asn	Arparagin (N)	Met	Metionin (M)
Asp	Asam Aspartat (D)	Phe	Fenilalanin (F)
Cys	Sistein (C)	Pro	Prolin (P)
Gln	Glutamin (Q)	Ser	Serin (S)
Glu	Asam Glutamat (E)	Thr	Treonin (T)
Gly	Glisin (G)	Trp	riptofan (W)
His	Histidin (H)	Tyr	Tirosin (Y)
Ile	Isoleusin (I)	Val	Valin (V)

Stop : kodon pengakhir (*stop codon*) untuk sintesis protein pada rantai DNA/mRNA

* : kodon awal (*star codont*) untuk sintesis protein pada rantai DNA/mRNA

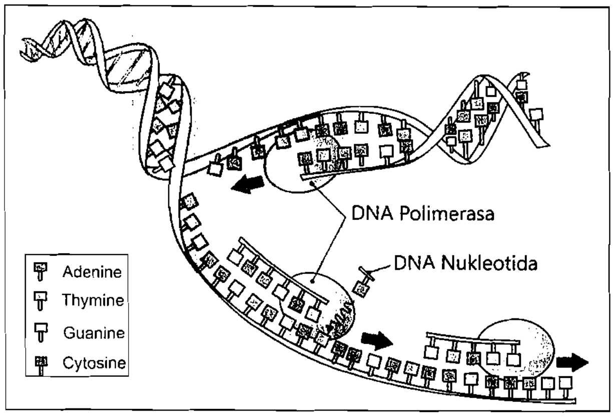
sintesis protein histon. Histon merupakan protein inti sel tempat perlekatan gulungan rantai DNA yang membentuk kromosom.

Replikasi DNA terjadi menjelang mitosis dan meiosis, tujuannya adalah membuat salinan informasi genetik didalam inti sel sehingga hasil dari mitosis dan meiosis adalah sel-sel yang memiliki informasi genetik yang sama dengan sel induknya.

Untuk replikasi DNA, dibutuhkan 4 macam nukleotida, yaitu : 1). Deoksiadenosin trifosfat (gula deoksiribosa + adenin + trifosfat); 2). Deoksiguanosin trifosfat (gula deoksiribosa + guanin + trifosfat); 3). Deoksisitidin trifosfat (dula deoksiribosa + sitosin + trifosfat); 4). Deoksitimidin trifosfat (gula deoksiribosa + timin + trifosfat).

Selain itu juga dibutuhkan berbagai enzim, yaitu : 1). Helikase, berfungsi membuka rantai ganda DNA menjadi rantai tunggal DNA; 2). *Single strand binding-protein* (SSB), berfungsi mencegah terurainya rantai tunggal DNA yang akan berfungsi sebagai cetakan DNA baru; 3). Topoisomerase, berfungsi mengendorkan tegangan yang ada pada lilitan rantai ganda DNA; 4). Polimerase DNA, berfungsi untuk mengikat dan menggabungkan nukleotida; 5). Ligase DNA, berfungsi menutup bagian-bagian rantai tunggal DNA yang baru terbentuk.

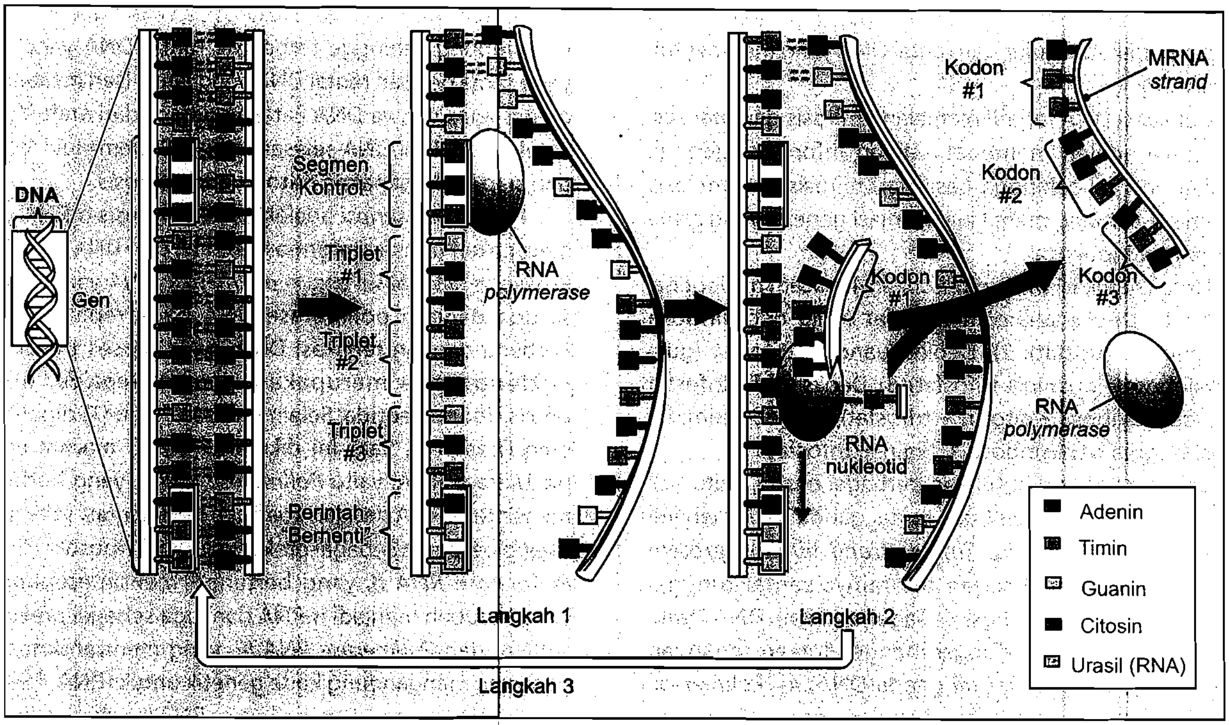
Replikasi DNA dimulai dengan lepasnya ikatan hidrogen lemah antara pasagan basa nitrogen pada masing-masing rantai DNA, sehingga kedua rantai DNA tersebut terpisah. Kemudian molekul polimerase DNA melekat pada basa nitrogen yang terlepas dan memulai pengikatan basa nitrogen tersebut dengan nukleotida DNA yang larut didalam nukleoplasma sesuai dengan basa nitrogen pada rantai tunggal DNA lama yang berfungsi sebagai cetakan, yaitu A akan melekat pada T, G pada C, T pada A dan C pada G. Kemudian gugus 3'-OH dari nukleotida dari DNA yang baru terbentuk bereaksi secara nukleofilik dengan residu a-fosfat dari nukleotida baru yang ditambahkan membentuk ikatan diester fosfat. Setelah itu enzim polimerase DNA akan bergeser ke bagian berikutnya dari DNA cetakan dan proses seperti di atas berulang kembali. Nukleotida DNA tersebut saling bersambung sehingga terbentuk rantai DNA yang baru yang sama dengan rantai DNA yang lama. Dari mekanisme di atas jelas bahwa DNA cetakan dibaca dari arah 3' -- 5'. Setelah replikasi DNA selesai, maka sel memasuki fase G_2 dan siap melaksanakan mitosis atau meiosis.



Gambar 6. Replikasi DNA

Proses *transkripsi* adalah proses sintesis mRNA yang merupakan transfer informasi genetik dari DNA ke mRNA. Proses ini dikatalisis enzim *polimerase RNA* yang bekerja serupa dengan polimerase DNA pada replikasi DNA. Berbeda dengan replikasi DNA, pada proses transkripsi, nukleotidanya merupakan *ribo-nukleotida*, bukan deoksiribonukleotida. Selain itu basa Timin (T) digantikan oleh Urasil (U). Saat ini diketahui ada 3 macam enzim polimerase RNA, yaitu *Polimerase RNA I,* yang berfungsi mensintesis RNA dengan koefisien sedimentasi sebesar 45 S yang berperan sebagai prekursor 3 RNA ribosom (rRNA); *Polimerase RNA II*, yang berfungsi mensintesis hnRNA yang berubah menjadi mRNA dan juga sebagai prekursor snRNA; dan *Polimerase RNA III,* yang mentranskripsikan gen yang mengandung kode genetik untuk tRNA, 5S-RNA dan snRNA tertentu. Dari prekursor RNA ini, akan terbentuk RNA yang berfungsi setelah melalui pematangan RNA.

Setiap rantai DNA terdiri dari beribu-ribu gen yang tergulung padat dan terikat pada protein histon untuk mencegah aktifasinya. Sebelum gen tersebut teraktifasi, maka gulungannya harus dilepas dari histon dan ikatan hidrogen diantara basa nitrogennya juga harus dilepas. Kemudian enzim polimerasi RNA akan melekat pada segmen awal dari gen tersebut yang merupakan daerah promotor (*elemen kontrol*) yang disebut *kotak TATA*, yaitu suatu potongan rangakaian basa pendek yang kaya akan basa A dan T. Pada daerah tersebut melekat faktor transkripsi yang dapat mengatur proses transkripsi, antara lain protein-protein yang disebut *faktor transkripsi basal* yang akan melekat pada elemen kontrol bersama enzim poli-merase RNA. Setelah proses *inisiasi* maka polimerase RNA akan bergerak dengan arah 5'®3' dan dimulai proses *transkripsi*. Enzim polimerase RNA akan memisahkan bagian pendek rantai ganda menjadi rantai tunggal DNA kemudian memulai ikatan hidrogen antar basa nitrogen pada rantai DNA dengan nukleotida komplemen didalam nukleoplasma, yaitu A dengan U, C dengan G, U dengan A dan G dengan C. Nukleotida yang dilekatkan oleh polimerase RNA adalah nukleotida yang spesifik untuk rantai RNA, sehingga terhadap Adenin (A) pada rantai DNA, polimerase RNA tidak akan melekatkan Timin (T) tetapi melekatkan Urasil (U). Proses pembentukan rantai RNA akan berhenti pada segmen *stop command* pada rantai DNA, dimana baik enzim polimerase RNA maupun rantai mRNA yang telah terbentuk akan terlepas dari rantai DNA dan proses transkripsi berakhir. Kemudian kedua rantai DNA yang semula berpisah akan menyatu kembali.



Gambar 7. Transkripsi

RNA yang disintesis masih besifat imatur (disebut *hnRNA)*, karena juga mengandung segmen *noncoding* yang tidak dibutuhkan untuk biosintesis protein, oleh sebab itu harus dilakukan *editing* dulu sehingga menjadi mRNA yang siap untuk sintesis suatu protein. Segmen *noncoding* yang disebut *intron* akan diputus, kemudian sisanya yaitu segmen yang diperlukan untuk sintesis protein yang disebut *ekson* akan disatukan kembali dan keluar dari inti sel masuk kedalam sitoplasma. Proses pemutusan intron dan penyatuan kembali ekson disebut *splicing* RNA yang dikatalisis oleh kompleks RNA-protein *small nuclear ribonucleoprotein particles* (snRNP). Ada 5 macam snRNP, yaitu *U1, U2, U4, U5* dan *U6*, yang masing-masing terdiri dari 1 molekul snRNA dan beberapa protein.

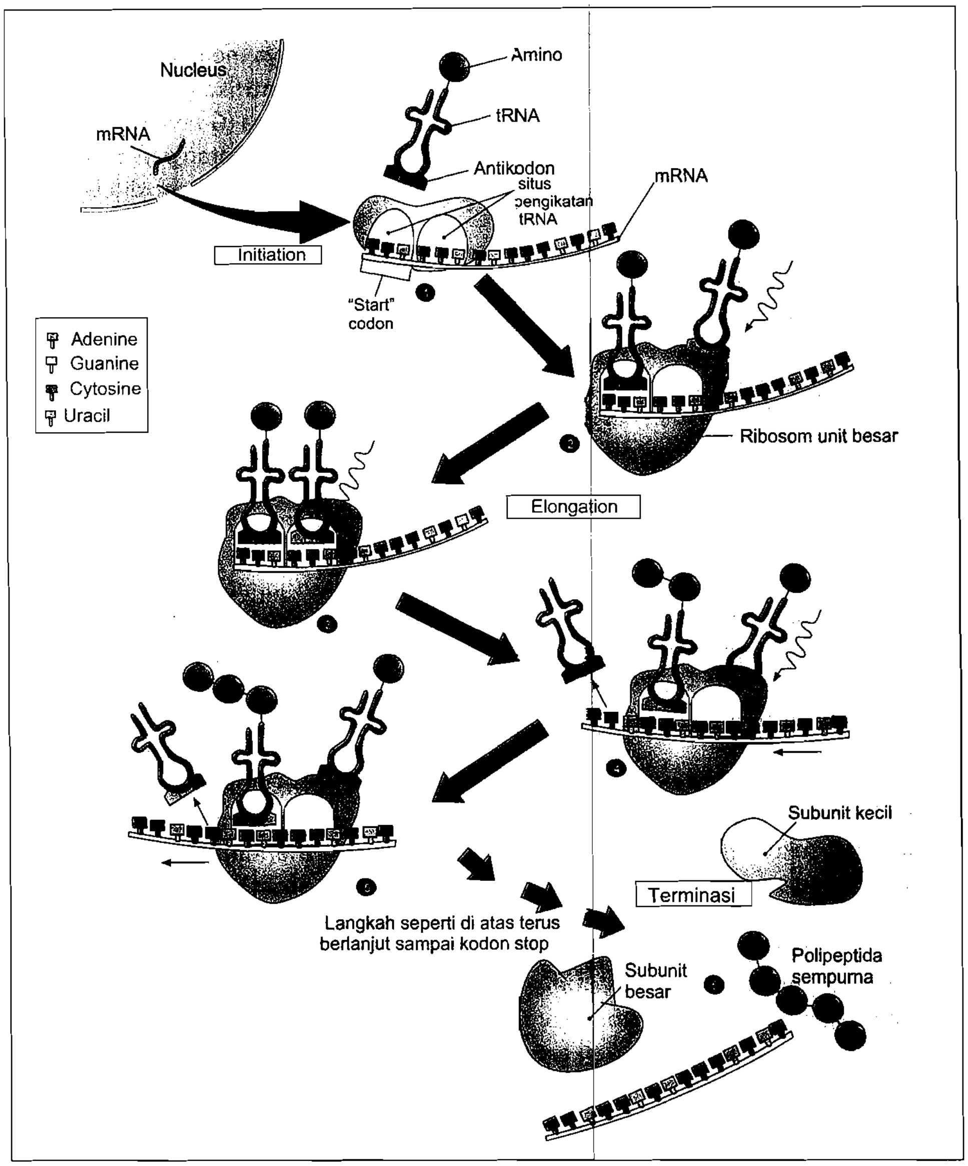
Proses *translasi* adalah biosintesis protein melalui konstruksi berbagai asam amino menjadi polipeptida fungsional sesuai dengann informasi genetik yang dibawa oleh mRNA. Pada biosintesis protein, terlibat mRNA, tRNA, rRNA dan ribosom. TRNA adalah molekul RNA kecil yang mampu mengenali kodon mRNA tertentu melalui basa komplementernya yang disebut *antikodon*. Pada ujung 3' tRNA terikat asam amino tertentu yang sesuai dengan kodon mRNA yang merupakan kode genetik untuk biosintesis protein tertentu. Proses translasi terdiri dari beberapa fase, yaitu *inisiasi, elongasi* dan *terminasi.*

Fase *inisiasi* dimulai ketika rantai mRNA melekat pada subunit kecil ribosom. Kodon awal (*start codon*) pada mRNA selalu AUG yang akan mengikat tRNA dengan antikodon UAC yang membawa asam amino metionin. Metionin ini kemudian akan dilepas setelah protein yang utuh terbentuk. Setelah ikatan ini terbentuk, maka subuni terbesar ribosom akan bergabung sehingga rantai mRNA akan terletak pada celah antara subunit besar dan kecil dari ribosom.

Pada fase *elongasi*, tRNA kedua dengan antikodon dan asam amino yang sesuai dengan kodon pada mRNA di sebelah kodon awal akan melekat dilanjutkan dengan penglepasan tRNA dengan asam amino yang dibawanya oleh enzim yang dikeluarkan oleh subunit besar ribosom dan pengikatan asam amino tersebut dengan asam amino yang dibawa oleh tRNA sebelumnya dengan ikatan peptida. Kemudian ribosom akan bergerak ke kodon berikutnya untuk melanjutkan proses elongasi. Asam amino yang dibawa oleh tRNA berikutnya juga akan saling berikatan sehingga membentuk polipeptida yang utuh.

Pada fase *terminasi* dimana ribosom mencapai *kodon stop* (UAA, UAG atau UGA), yaitu pada akhir rantai mRNA, maka ribosom akan terlepas dari rantai mRNA dan meninggalkan polipeptida yang telah sempurna disintesis, sedangkan mRNA akan dipecah menjadi nukleotida yang akan mengalami daur ulang.

Dari penjelasan pada gambar 8, jelas bahwa gen sangat penting untuk menentukan jenis protein yang harus disintesis. Bila terjadi *mutasi* (perubahan gen) sehingga terjadi perubahan basa nitrogen pada rantai DNA maka protein yang disintesis juga dapat salah sehingga akan terjadi kelainan metabolisme, karena protein yang disintesis pada umumnya adalah enzim


Nucleus
mRNA
Amino
tRNA
Antikodon
situs pengikatan tRNA
mRNA
Initiation
"Start" codon
Adenine
Guanine
Cytosine
Uracil
Ribosom unit besar
Elongation
Subunit kecil
Terminasi
Langkah seperti di atas terus berlanjut sampai kodon stop
Subunit besar
Polipeptida sempurna

Gambar 8. Biosintesis protein

yang sangat penting untuk proses metabolisme. Substansi yang dapat menyebabkan mutasi disebut *mutagen.* Mutasi merupakan salah satu faktor yang menentukan proses *evolusi biologik.* Bila tingkat mutasi suatu sel sangat tinggi, seringkali menyebabkan kematian sel tersebut, sehingga sel memiliki mekanisme reparasi yang dapat memperbaiki perubahan-perubahan DNA akibat mutasi.

Mutasi dapat terjadi secara spontan atau akibat mutagen eksternal, yaitu *mutagen fisik* dan *mutagen kimia.* Yang termasuk *mutagen fisik* adalah radiasi, baik radiasi oleh *sinar pengion* maupun *sinar ultra violet.* Sedangkan yang termasuk *mutagen kimia* adalah *asam nitrit, metilnitrosamin, zat karsinogenik (penyebab kanker),* dan sebagainya. Asam nitrit akan menyebabkan deaminasi basa sehingga mengubah sitosin menjadi urasil dan adenin menjadi inosin, akibatnya pada replikasi selanjutnya akan terjadi perubahan susunan basa yang bersifat permanen.

Untuk mengatasi kerusakan DNA akibat mutasi, maka sel memiliki *mekanisme reparasi.* Salah satu mekanisme itu adalah dengan melakukan *eksisi* pada kedua sisi bagian DNA yang berubah oleh enzim *nuklease,* kemudian dengan bantuan urutan basa pada untai DNA yang berlawanan, bagian yang dipotong tadi akan diisi kembali oleh *polimerase DNA* kemudian celah potongan pada kedua sisi tersebut akan ditutup oleh *ligase DNA.* Mekanisme lain adalah melalui *reaktifasi cahaya,* di mana dimer timin sebagai hasil mutasi oleh sinar ultraviolet akan diikat oleh *fotoliase* yang dapat memecah dimer timin menjadi timin tunggal bila terkena cahaya. Mekanisme reparasi yang lain adalah melalui *rekombinasi,* dimana DNA yang berubah tidak direplikasikan dan diisi oleh untaian DNA yang direplikasikan secara tepat.

KROMOSOM

Kromosom adalah benang-benang pembawa sifat keturunan yang berada didalam inti sel. Kromosom pertama kali ditemukan oleh Flemming pada tahun 1877. Gen yang merupakan materi pembawa sifat keturunan terletak di dalam lokus-lokus didalam kromosom. Kromosom tersusun atas rantai DNA yang panjang yang terpilin rapat pada protein inti yan disebut *histon*. Bagian rantai DNA yang mengelilingi histon membentuk kompleks bersama histon yang disebut *nukleosom*. Histon merupakan protein kecil yang bersifat alkalis yang banyak mengandung arginin dan lisin. Karena bersifat alkalis, histon akan terikat erat pada DNA yang bersifat asam. Ada 5 macam protein histon, yaitu H1, H2A, H2B, H3 dan H4. Histon H2A, H2B, H3 dan H4 merupakan histon utama yang dibalut 200 pasangan basa DNA dalam 1¾ putaran membentuk kompleks *nukleosom;* sedangkan histon H1, terletak di atas nukleosom dan berfungsi mengikat 1 nukleosom dengan nukleosom lain. Di dalam nukleosom, histon H2A, H2B, H3 dan H4 membentuk *oktamer*, yang terdiri dari tetramer H3 dan H4 di intinya dan 2 dimer H2A-H2B pada kedua permukaannya.

Selain histon, didalam inti sel juga terdapat protein inti yang lain yang disebut *protein nonhiston,* misalnya protein struktural, enzim dan faktor transkripsi.

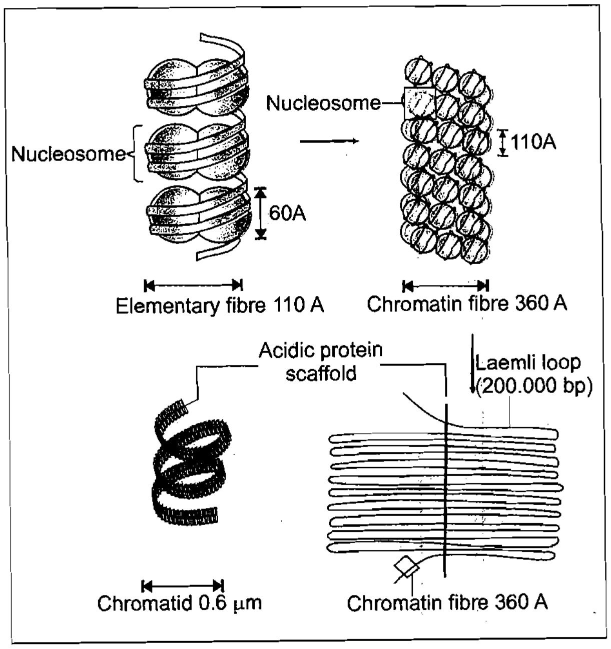
Kromosom terdiri dari 2 bagian yang sama dan paralel satu sama lain yang disebut *kromatid*. Di dalam kromatid terdapat 2 pita berbentuk spiral yang disebut *kromonema*. Bagian ujung-ujung dari kromosom disebut *telomer* yang berfungsi menjaga agar ujung-ujung kromosom tidak saling melekat. Kedua kromatid dihubungkan satu sama lain oleh *sentromer*. Menurut letak sentromernya, kromosom dapat dibagi atas: *a). Metasentris,* yaitu bila letak sentromer tepat ditengah-tengah kromosom; *b). Submetasentris,* bila letak sentromer kearah salah satu ujung kromosom, sehingga kromosom terbagi 2 tidak sama panjang; *c). Akrosenris,* bila letak sentromer hampir di salah satu ujung kromosom; *d). Telosentris,* bila letak kromosom di salah satu ujung kromosom.

Adanya perbedaan letak sentromer, akan membagi kromosom menjadi 2 lengan, yaitu lengan pendek yang disebut lengan p dan lengan panjang yang disebut lengan q. Pada waktu proses mitosis dan meiosis, maka sentromer akan membelah sehingga masing-masing kromatid dapat ditarik ke kutub sel pada anafase. Dalam keadaan normal, sentromer akan membelah secara longitudinal, sehingga tiap anak kromosom akan terdiri dari kromatid yang memiliki gen yang sama dengan kromosom induknya. Tetapi pada sel-sel yang mengalami radiasi, pembelahan sentromer dapat terjadi secara transversal, sehingga akan dihasilkan bentuk isokromosom, yaitu kromosom anak yang hanya terdiri dari 2 lengan pendek atau 2 lengan panjang, sehingga kedua lengannya memiliki gen-gen yang sama.

Untuk identifikasi kromosom, dapat dilakukan pewarnaan Giemsa (*G-banding*) sehingga kromosom akan menunjukkan gambaran pita-pita horizontal spesifik yang menetap, sehingga dapat ditetapkan nomenklaturnya. Selain itu, kromosom pada metafase dapat disusun dalam format baku mulai dari kromosom yang terpanjang sampai yang terpendek dan diakhiri dengan kromosom seks. Format ini disebut *karyotip*.

Pada tahun 1956, Tjio dan Levan mendapatkan bahwa jumlah kromosom manusia adalah 46 buah (23 pasang) yang terbagi atas 2 tipe kromosom, yaitu : *a). Autosom,* berjumlah 44 kromosom (22 pasang); *b). Kromosom seks,* berjumlah 2 kromosom (1 pasang) yang menentukan jenis kelamin seseorang. Kromosom seks pada laki-laki adalah XY, sedangkan pada perempuan adalah XX.

Penulisan jumlah kromosom menggunakan sistem tertentu yang dimulai dengan jumlah kromosom, karakteristik kromosom seks, diikuti dengan kode kelainan kromosom bila ada. Lengan pendek kromosom diberi kode p, sedangkan lengan panjang diberi kode q. Kode +/- dimuka nomor kromosom menunjukkan bertambah/berkurangnya kromosom pada nomor yang bersangkutan, sedangkan kode +/- setelah nomor kromosom menunjukkan bertambah/berkurangnya bagian kromosom nomor tersebut. Kromosom pada laki-laki normal ditulis 46,XY; sedangkan pada perempuan normal menjadi 46,XX. Bila karena satu dan lain hal terjadi kelebihan atau kekurangan kromosom seks maka dapat dituliskan seperti 45,XO; 47,XXX; 47, XXY; 47,XYY. Pada Penderita sindrom down didapatkan jumlah 3 kromosom



Gambar 9. Nukleosom

no 21 (trisomi), ditulis 47,XX,+21, sedangkan pasien dengan 1 kromosom no 21 (monosomi) ditulis 45,XX,-21. Individu dengan karyotip 46,XY,18q- menunjukkan laki-laki dengan kromosom no 18 yang kehilangan lengan panjangnya.

DETERMINASI SEKS

Ada beberapa beberapa hal yang harus diperhatikan pada determinasi seks (penentuan jenis kelamin), yaitu kromosom seks, gonad, morfologi genitalia eksterna, morfologi genitalia interna, hormon seks, asuhan seks (peran orang tua yang akan menentukan perilaku seseorang tergantung pada jenis kelaminnya) dan perilaku sesuai dengan jenis kelaminnya. Kromosom seks menentukan jenis kelamin secara genetis dan sampai saat ini dikenal beberapa tipe penentuan jenis kelamin menurut kromosom seks, yaitu tipe *XY, XO, ZW, ZO* dan *ploidi*.

Tipe XY, didapatkan pada manusia dan lalat *Drosophila melanogaster*. Pada tipe XY, individu betina akan memiliki kromosom seks XX, sedangkan individu jantan memiliki kromosom sex XY.

Tipe XO, ditemukan pada banyak serangga, dimana serangga betina akan memiliki kromosom XX, sedangkan serangga jantan memiliki kromosom XO.

Tipe ZW ditemukan pada beberapa burung, kupu-kupu dan beberapa jenis ikan. Disini, individu jantan akan bersifat homozigot, yaitu memiliki kromosom ZZ, sedangkan individu betina memiliki kromosom heterozigot, yaitu ZW.

Tipe ZO dimiliki oleh unggas, yaitu ayam dan itik, dimana unggas betina akan memiliki kromosom ZO, sedangkan unggas jantan memiliki kromosom ZW.

Tipe ploidi dimiliki oleh serangga yang dapat melakukan *partenogenesis*, yaitu sel telur yang dapat membentuk makhluk hidup baru tanpa dibuahi spermatozoa. Pada keadaan ini, individu haploid akan berjenis kelamin jantan, sedangkan individu diploid akan berjenis kelamin betina.

Selain dengan menentukan kromosom seks, determinasi seks juga dapat dilakukan dengan memeriksa *kromatin seks*. Ada 2 macam kromatin seks, yaitu *kromatin X* dan *kromatin Y*.

Kromatin X, merupakan pemunculan kromosom X yang tidak aktif. Pada perempuan yang memiliki 2 kromosom X, akan memiliki 1 kromatin X yang menunjukkan bahwa 1 kromosom X adalah kromosom yang aktif, sedangkan 1 kromosom X yang lain tidak aktif. Bila seseorang memiliki 2 kromatin X, maka berarti individu tersebut memiliki 3 kromosom X yang terdiri dari 1 kromosom X yang aktif dan 2 kromosom X yang tidak aktif. Kromatin X akan tampak sebagai *badan Barr* pada sediaan hapus mukosa pipi atau pemukul genderang pada lekosit polimorfonuklear yang tampak pada sediaan hapus darah tepi.

Kromatin Y merupakan bagian dari lengan panjang kromosom Y yang tampak lebih terang berfluoresensi dibandingkan bagian lain dari kromosom Y atau kromosom yang lain. Pemeriksaan kromatin Y dapat dilakukan pada semua sel, tetapi biasanya diambil dari sediaan hapus pipi atau sedian hapus darah tepi.

Determinasi seks, kadang-kadang tidak sempurna, seperti pada keadaan *Interseks* atau *Hermafroditisme* (Yunani: *Hermes*: dewa pencipta atletik; *Aphroditus*: dewi percintaan). Ada 2 macam hermafrodit, yaitu:

- *Hermafroditisme sejati,* yaitu bila individu tersebut memiliki baik jaringan testes maupun ovum. Pada keadaan ini, sulit menentukan jenis kelamin secara anatomis, sehingga harus dilakukan pemeriksaan kromosom seks dan kromatin seks.
- *Pseudohermafroditisme,* yaitu bila individu tersebut hanya memiliki testes atau ovum saja, tetapi rudimenter. Ada 2 macam:
  - *Pseudohermafroditisme laki-laki,* genotip 46 XY, memiliki testes, tetapi genitalia eksternal tidak berkembang. Contoh: mosaikisme sindrom Turner (45,XO/46,XY)
  - *Pseudohermafroditisme perempuan,* genotip 46,XX, memiliki ovarium, genitalia eksternal mengalami virilisasi. Contoh: hiperplasia adrenal kongenital (defsiensi 11-hidroksilase atau 21-hidroksilase), androgen atau progesteron maternal, kelainan lokal.

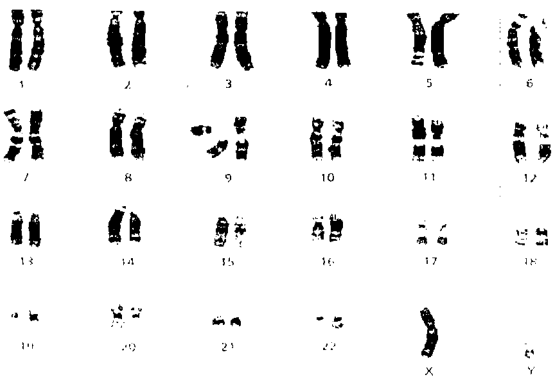
KELAINAN MONOGEN

Kelainan monogen adalah kelainan pada 1 gen sehingga menimbulkan perubahn pada hanya 1 fenotip. Kelainan ini relatif lebih mudah dikenali dibandingkan kelainan *poligen*.

Ada beberapa kelainan monogen, yaitu kelainan yang diturunkan secara *autosom dominan, autosom resesif, rangkai-X dominan, rangkai-X resesif* dan *rangkai-Y*.

Pada kelainan monogen yang diturunkan secara *autosom dominan*, kelainan akan bermanifestasi baik dalam keadaan gen tersebut dominan homozigot maupun heterozigot, sedangkan individu yang memiliki gen resesif homozigot akan normal. Contoh kelainan yang diturunkan secara autosom dominan adalah *akondroplasia*, yang bersifat letal bila dalam keadaan homozigot; *otosklerosis dominan, hiperkolesterolemia familial, penyakit ginjal polikistik pada dewasa, penyakit Huntington, neurofibromatosis tipe I, distrofi miotonik, poliposis koli* dan sebagainya.

Ciri-ciri kelainan yang diturunkan secara autosom dominan: a). Kelainan terlihat pada setiap generasi dan diturunkan secara vertikal; b). Pada 1 generasi, jumlah



Gambar 10. Karyotipe laki-laki normal

Gambar 11. Karyotip perempuan normal

pasien dan jumlah individu yang normal sama jumlahnya; c). Perbandingan pasien laki-laki dan perempuan sama jumlahnya.

Pada kelainan monogen yang diturunkan secara *autosom resesif*, manifestasinya hanya akan tampak bila gen tersebut dalam keadaan homozigot. Dalam keadaan heterozigot, kelainan ini tidak akan tampak karena tertutup oleh gen yang dominan. Oleh sebab itu kelainan ini dapat tersembunyi sampai beberapa generasi sampai terjadi perkawinan dengan sesama pengemban gen resesif tersebut. Ekspresi gen ini akan dipercepat bila terjadi perkawinan sepupu. Contoh helainan yang diturunkan secara autosom resesif adalah *albinisme, hemokromatosis, fibrosis kistik, fenilketonuria* dan lain sebagainya.

Ciri-ciri kelainan yang diturunkan secara autosom resesif: a). Kelainan tidak terlihat pada setiap generasi; b). Orang tua secara klinik normal; c). Pasien dapat aki-laki atau perempuan; d). Bila pasien menikah dengan orang normal homozigot, maka semua anaknya akan menjadi pembawa heterozigot, tetapi secara klinis normal; e). Bila pasien menikah dengan orang normal heterozigot, maka separuh anak-anaknya akan menjadi pasien, dan separuh lagi normal; f). Bila 2 pasien homozigot menikah, maka semua anaknya akan menjadi pasien; g). Bila 2 orang normal heterozigot menikah, maka 25% anaknya akan menjadi pasien homozigot, 25% homozigot normal dan 50% heterozigot normal.

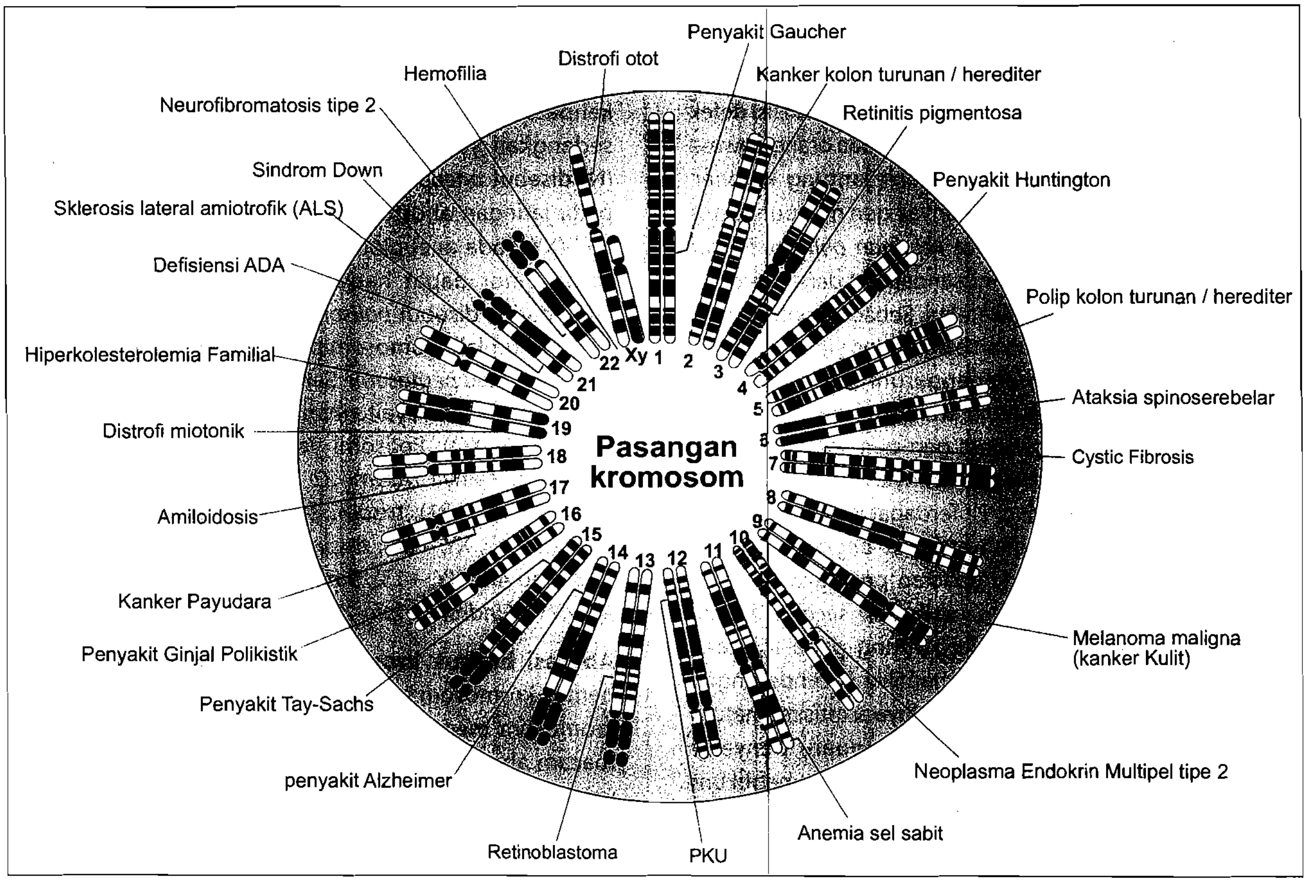
Kelainan monogen yang diturunkan secara *rangkai-X dominan,* jarang ditemukan dan disebabkan oleh gen dominan yang terletak di kromosom-X. Kelainan ini memiliki ciri-ciri sebagai berikut: a). Perempuan akan terserang lebih banyak 2 kali dibandingkan laki-laki; b). Perempuan heterozigot akan menurunkan gen tersebut pada kedua jenis kelamin anak-anaknya dengan perbandingan 1:1; c). Laki-laki hemizigot hanya akan menurunkan gen tersebut ke anak perempuannya dan tidak ke anak laki-lakinya; d). Ekspresi klinisnya bervariasi, biasanya laki-laki hemizigot akan menunjukkan gambaran klinis yang lebih berat dibandingkan perempuan heterozigot.

Contoh kelainan yang diturunkan secara rangkai-X dominan adalah *vitamin D-resistant rickets.* Pada beberapa keadaan, kelainan yang diturunkan secara rangkai-X dominan dapat menyebabkan letal pada laki-laki hemizigot, sehingga tidak ada pasiennya yang laki-laki.

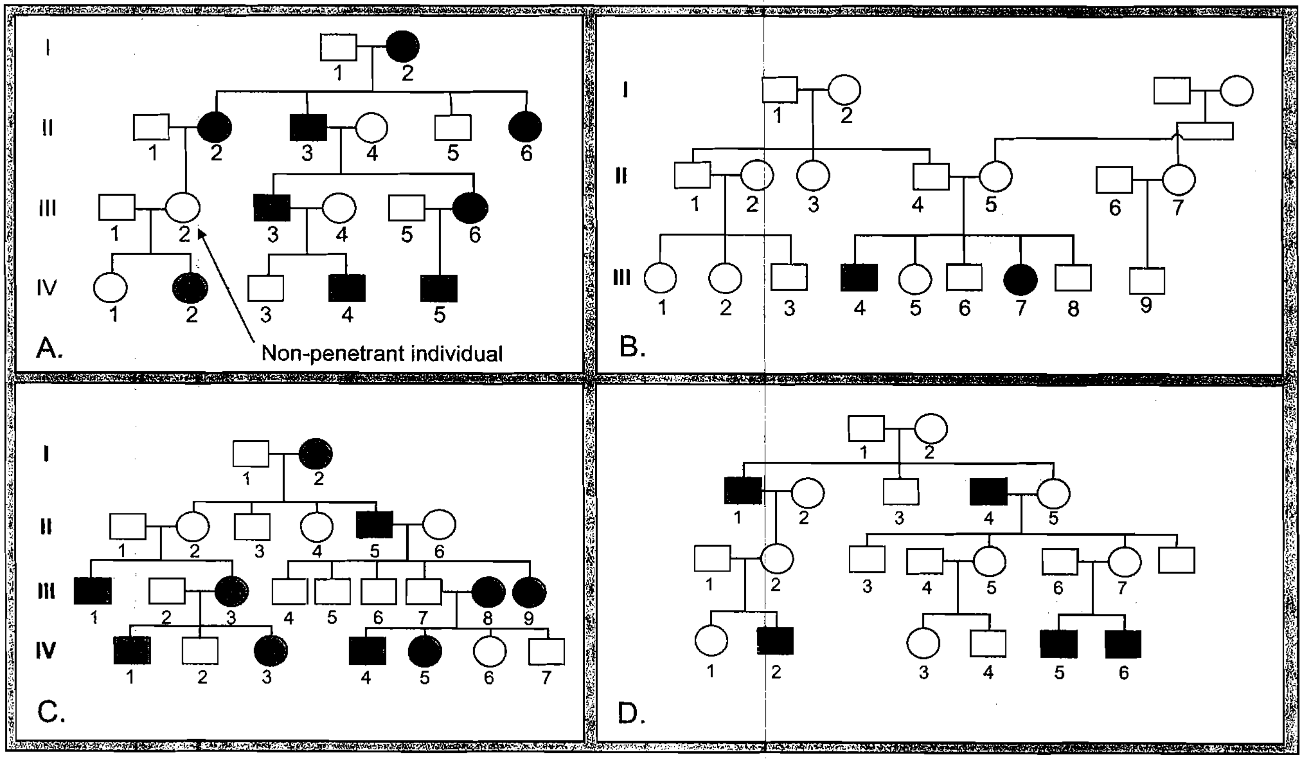
Kelainan monogen yang diturunkan secara *rangkai-X resesif,* disebabkan oleh gen resesif yang terletak di kromosom-X. Pada perempuan, bila didapatkan gen resesif pada salah satu kromosom-X nya, maka secara klinis dapat dalam keadaan normal, karena ekspresi gen tersebut tertutup oleh gen dominan pada kromosom-X yang satunya lagi, tetapi bila gen resesif ini terdapat pada kromosom-X pada laki-laki, maka ekspresinya akan muncul. Contoh kelainan yang di-turunkan secara rangkai-X resesif adalah *butawarna merah-hijau, hemofilia, defisiensi G6PD* dan *distrofi muskular Duchene.*

Ciri-ciri kelainan yang diturunkan secara rangkai-X resesif adalah: a). Kelainan ini akan diekspresikan secara penuh pada laki-laki hemizigot; b).Perempuan heterozigot biasanya normal, kadang-kadang dapat menunjukkan kelainan yang ringan; c). Perempuan heterozigot akan menurunkan gen tersebut ke separuh anak laki-lakinya, sedangkan separuh anak laki-lakinya yang lain normal; d). Anak perempuan dari perempuan heterozigot, separuhnya bersifat pembawa heterozigot, sedangkan separuhnya bersifat normal; e). Seluruh anak perempuan dari pasien laki-laki yang menikah dengan perempuan normal adalah pembawa, sedangkan anak laki-lakinya normal (*no father-to-son transmission*); f). Pernikahan antara pasien laki-laki dan perempuan heterozigot akan memberikan separuh pasien perempuan homozigot, separuh anak perempuan pembawa heterozigot, separuh pasien laki-laki dan separuh anak laki-laki normal.

Kelainan monogen yang diturunkan secara *rangkai-Y,* akan diturunkan dari ayah kepada semua anak laki-lakinya, sedangkan anak perempuannya dalam keadaan normal. Contoh kelainan ini adalah *hipertrikosis,* yaitu tumbuhnya rambut yang panjang pada daun telinga.


Penyakit Gaucher
Distrofi otot
Hemofilia
Kanker kolon turunan / herediter
Neurofibromatosis tipe 2
Retinitis pigmentosa
Sindrom Down
Penyakit Huntington
Sklerosis lateral amiotrofik (ALS)
Defisiensi ADA
Polip kolon turunan / herediter
Hiperkolesterolemia Familial
Ataksia spinoserebelar
Distrofi miotonik
Cystic Fibrosis
Pasangan kromosom
Amiloidosis
Kanker Payudara
Melanoma maligna (kanker Kulit)
Penyakit Ginjal Polikistik
Penyakit Tay-Sachs
Neoplasma Endokrin Multipel tipe 2
penyakit Alzheimer
Anemia sel sabit
Retinoblastoma
PKU
Xy 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

Gambar 12. Peta kromosom manusia


A.
I
II
III
IV
Non-penetrant individual
B.
C.
D.

Gambar 13. (a) Pedigre autosomal-dominan; (b) Pedigre autosomal-resesif; (c) Pedigre X-linked-dominan; (d) Pedigre X-linked-resesif

KELAINAN POLIGEN (MULTIFAKTORIAL)

Pada umunya beberapa kelainan kongenital (seperti defek *neural tube*, labioskiziz, palatoskizis, labiopalatoskizis, defek dinding jantung) dan beberapa kelainan pada orang dewasa (diabetes melitus, hipertensi, penyakit jantung koroner, skizofrenia) diturunkan melalui banyak gen maupun faktor lingkungan. Kelainan ini disebut *kelainan poligen*. Faktor predisposisi genetik kelainan ini sangat luas dan heterogen dan sebagian besar belum diketahui. Sebagai contoh, pada DM tipe 2, diketahui melibatkan banyak gen yang berperan, seperti gen-gen yang mempengaruhi perkembangan atau fungsi pulau Langerhans pankreas; gen-gen yang berperan pada *glucose sensing*; gen-gen yang berperan pada sensitivitas insulin dan sebagainya.

Ciri-ciri kelainan poligen: 1). Terdapat kesamaan angka kejadian (sekitar 3-5%) diantara *first degree relatives*. Walaupun demikian tidak didapatkan peningkatan risiko pada anggota keluarga yang lebih dari *second degree relatives;* 2). Risiko kejadian tergantung pada insidens penyakit; 3). Beberapa penyakit memiliki kecenderungan predileksi jenis kelamin tertentu, misalnya artritis reumatoid lebih banyak ditemukan pada perempuan, penyakit Hirschsprung lebih banyak pada laki-laki, ulkus peptikum lebih banyak pada laki-laki, stenosis pilorus banyak pada laki-laki, sedangkan dislokasi sendi panggung kongenital juga banyak ditemukan pada perempuan. Risiko anak-laki-laki yang ibunya menderita stenosis pilorus infantil adalah 18%, sedangkan bila hanya ayahnya yang menderita kelainan yang sama, risiko anak laki-lakinya hanya 5 %; 4). Risiko saudara kembar identik untuk mendapatkan kelainan yang sama adalah kurang dari 100%, tetapi jauh lebih banyak dibandingkan risiko yang dimilki oleh saudara kembar non-identik atau saudara lainnya;5). Risiko kejadian akan makin meningkat bila didapatkan kejadian yang menyerang lebih banyak anggota keluarga. Misalnya risiko kejadian labioskizis maupun palatoskizis hanya 4% untuk pasangan yang memiliki 1 anak yang terserang labioskizis atau palatoskizis; tetapi risiko tersebut akan menjadi 9% bila ada 2 anak yang terserang; 6). Risiko kejadian akan makin tinggi bila kelainan semakin berat. Seorang anak yang menderita penyakit Hirschsprung yang panjang akan memiliki saudara yang berisiko lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang menderita penyakit Hisrchsprung lebih pendek.

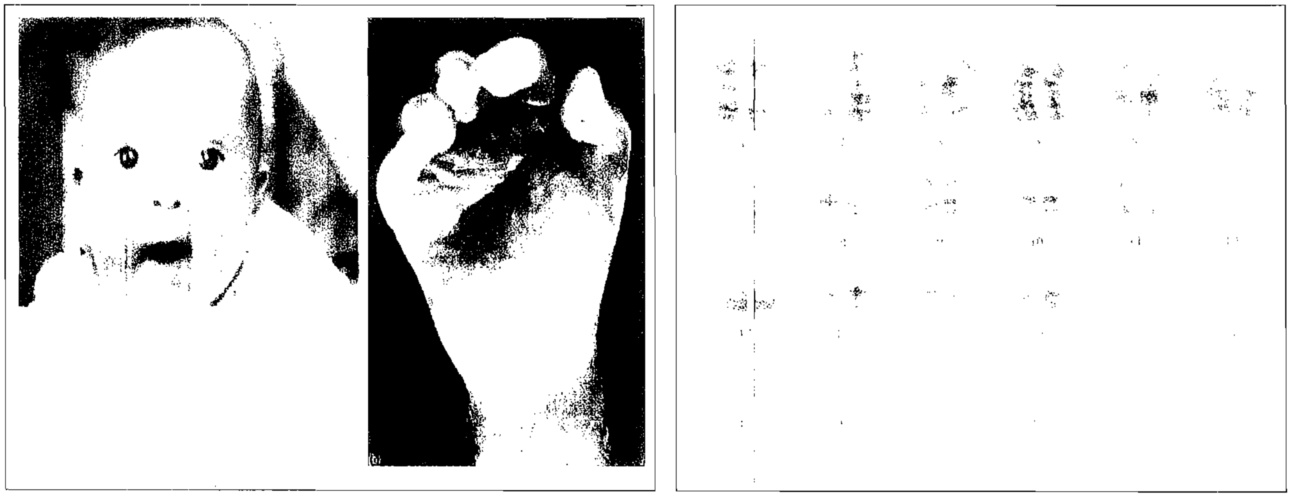
ABERASI KROMOSOM

Aberasi kromosom adalah penyimpangan keadaan normal kromosom. Ada beberapa jenis aberasi kromosom, yaitu *aberasi numerik kromosom, aberasi bentuk kromosom* dan *aberasi mosaik kromosom*.

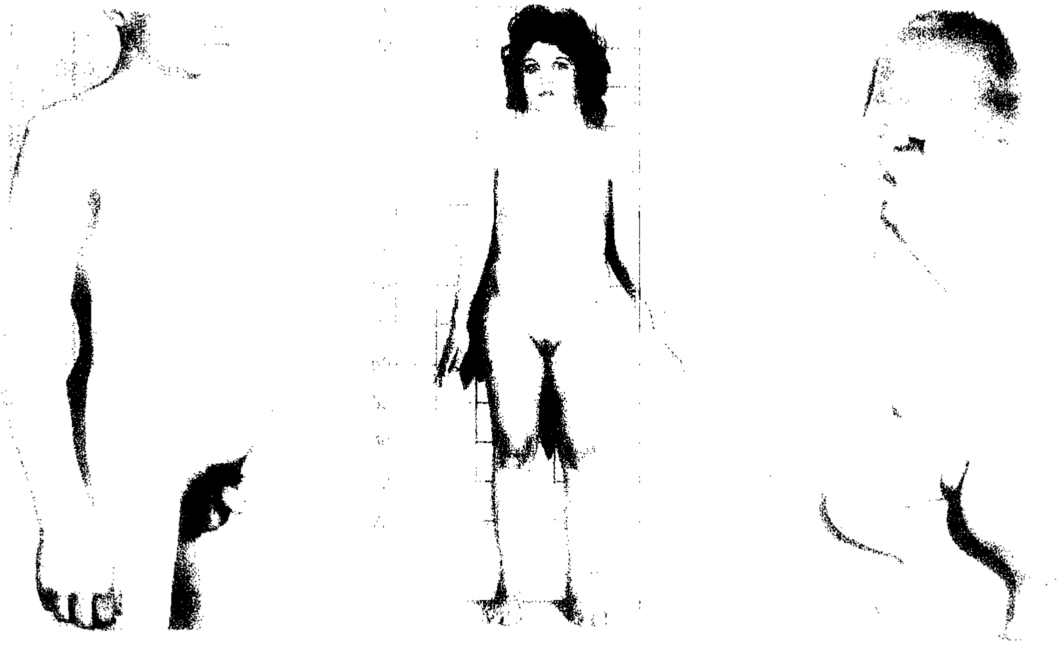
Aberasi numerik kromosom adalah penyimpangan jumlah kromosom sehingga jumlah kromosom seseorang tidak 46. Aberasi numerik kromosom dapat merupakan kelipatan dari keadaan haploid (N), disebut *euploidi* sedangkan yang bukan merupakan kelipatan haploid (N) disebut *aneuploidi*. Euploidi yang pernah ditemukan pada jaringan abortus adalah *triploidi*, contoh 69, XXX; 69, XXY. Pada aneuploidi, jumlah kromosom pada salah satu nomor dapat hanya 1, disebut *monosomi*, atau lebih dari 2, disebut *polisomi*. Polisomi dapat dibagi atas *trisomi* (jumlah kromosom pada salah satu nomor ada 3), *tetrasomi* atau *pentasomi*. Sampai saat ini, hanya dikenal 1 macam monosomi, yaitu *monosomi kromosom X* (*Sindrom Turner;* 45, XO). Polisomi yang banyak dikenal adalah trisomi, misalnya *trisomi 21* (*Sindrom Down;* 47, XX+21 atau 47, XY, +21), *trisomi 18* (*Sindrom Edwards;* 47, XX, +18 atau 47, XY, +18), *trisomi 13* (*Sindrom Patau;* 47, XX, +13 atau 47, XY, +13), *Sindrom Klinefelter* (47, XXY atau 47, XYY), *Sindrom triplo-X* (47, XXX).

Aberasi bentuk kromosom, adalah perubahan pada bentuk kromosom sehingga salah satu atau kedua lengan kromosom memendek atau memanjang. Ada beberapa macam aberasi bentuk kromosom, yaitu: *1). Delesi* (del), yaitu pemendekan lengan kromosom, misalnya 46, XY, del (5) (p25) (*cri du chat syndrome*), artinya pada kromosom nomor 5 telah terjadi kehilangan bagian pada lokasi pita p25; del (13) (q14), yaitu delesi kromosom 13 pada lokasi pita q14 yang menyebabkan retinoblastoma; *2). Adisi*, yaitu bertambah panjangnya lengan kromosom, baik karena pemindahan materi genetik dari kromosom lain (*translokasi*), atau duplikasi materi genetik yang ada pada kromosom tersebut. 3). *Kromosom cincin* (*ring chromosome*, r), yaitu adanya delesi pada ujung lengan pendek dan lengan panjang kromosom, kemudian kedua ujung tersebut bersatu. Contoh: 46, XY, r(3) (p26®q29); 4). *Isokromosom*(i), yaitu kromosom yang kedua lengannya sama-sama panjang atau sama-sama pendek. Contoh : 46, XX, i(Xq); 5). *Duplikasi* (dup), yaitu bagian dari kromosom memiliki gen-gen yang berulang. Kromosom yang mengalami duplikasi akan berakibat letal pada manusia, walaupun berada dalam keadaan heterozigot. Duplikasi pada bagian kecil dari kromosom disebut *mikroduplikasi*, yang dalam keadaan heterozigot dapat menyebabkan kelainan tertentu, misalnya Sindrom Beckwith-Wiedermann yang terjadi akibat duplikasi kromosom 11 pada lokasi pita p15 [dup(11)(p15)] dan sindrom Charcot-Marie-Tooth tipe 1A (CMT1A) yang terjadi akibat duplikasi kromosom 17 pada lokasi pita p11.2 [dup(17)(p11.2)]; *6). Inversi* (inv), yaitu bila sebagian dari kromosom mengalami rotasi 180° sehingga urutan gennya terbalik. Ada 2 macam inversi, yaitu *inversi parasentris*, bila sentromer berada di luar bagian yang mengalami inversi;

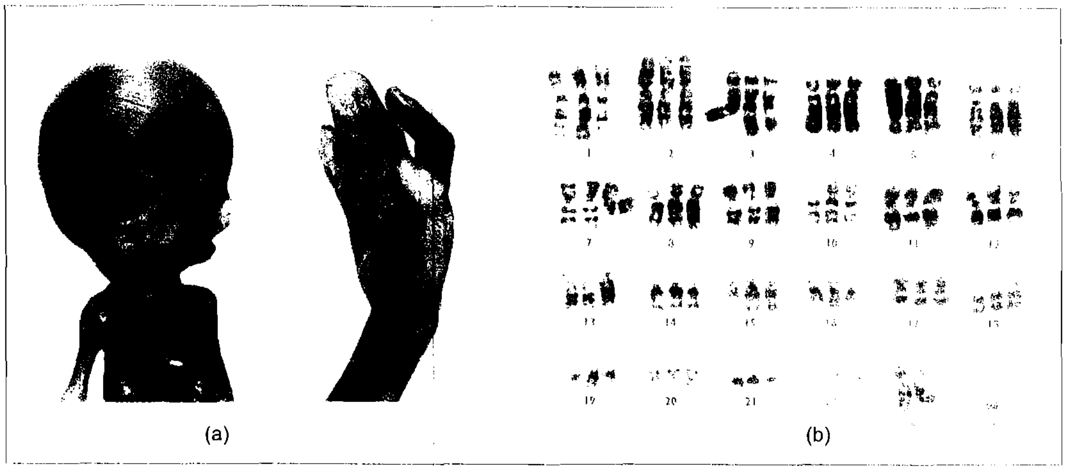
dan *inversi perisentris,* bila sentromer berada di dalam bagian yang mengalami inversi. Contoh : 46,XY,inv(3)(q26q29), yaitu inversi parasentris pada kromosom 3 pada lokasi antara pita q26 dengan q29; dan 46,XY,inv(11)(p15q14), yaitu invesi perisentris kromosom 11 pada lokasi antara pita p15 dengan q14; 7). *Translokasi* (t), yaitu bila sebagian dari suatu kromosom pindah ke kromosom lain. Perpindahan ini dapat besifat *resiprokal* (berpindah tempat) atau tidak resprokal. Translokasi juga dapat terjadi dengan penggabungan 2 kromosom akrosentrik sehingga membentuk 1 kromosom yang utuh; translokasi ini disebut *translokasi Robertson* atau *fusi sentrik.* Contoh: 46,XY,t(9;22)(q34,q11), yaitu translokasi sebagian segmen kromosom 9 ke kromosom 22, yang dikenal sebagai *kromosom Philadelphia* (*kromosom Ph'*), yang didapatkan pada pasien lekemia granulositik kronik; dan 46, XX, t(13;14) (p11,q11), yaitu fusi sentrik kromosom 13 dan 14; *8).* *Insersi* (ins), yaitu salah satu bentuk translokasi, dimana potongan kromosom berpindah menyelip diantara pita-pita kromosom yang ada atau kromosom lainnya.



Gambar 14. Trisomi 21: (a). Wajah dan lipatan palmar tunggal; (b) Karyotip


(a) (b) (c)

Gambar 15. (a) Sindrom Klinefelter; (b) Sindrom Turner; (c)Trisomi 13



Gambar 16. Triploidi (a) Disproporsi kepala dan badan, sindaktili; (b) Kariotip

Contoh: 46, XY, ins (1;5) (q31;q13), artinya delesi pada pita q13 kromosom 1 yang mengalami insersi pada pita q13 kromosom 5.

Aberasi mosaik kromosom adalah keadaan dimana sel-sel pada satu tubuh memiliki pola kromosom yang berlainan. Contoh: 46,XX/45,XO, berarti pada tubuh individu tersebut terdapat 2 jenis sel yang beda kromosomnya, yaitu 46,XX dan 45,XO. Seseorang dengan genotip 45,XO/46,XX/47,XXY, berarti memiliki 3 jenis sel yang berbeda kromosomnya.

Kelainan kromosom yang lain adalah *fragile site, disomi uniparental* dan *genomic imprinting.*

Fragile site adalah bagian kromosom yang cenderung terlepas dari kromosom induknya. Contoh yang spesifik adalah *Fragile X syndrome* dimana *fragile site* terletak pada kromosom X pada lokasi pita q27.3. Kelainan ini akan memiliki fenotip laki-laki dengan retardasi mental. Gejala klinik yang lain adalah *makroorkidisme,* dan wajah yang khas yang menunjukkan muka yang panjang, rahang yang prominen dan telinga yang besar. Pada perempuan heterozigot, akan mengakibatkan retardasi mental pada berbagai tingkatan.

Disomi uniparental terjadi bila pasangan kromosom pada 1 individu dengan jumlah kromosom yang sama berasal dari 1 induk. Bila kedua kromosom tersebut identik, maka disebut *isodisomi uniparental,* sedangkan bila kedua pasangan komosom tersebut berbeda, tetapi berasal dari 1 induk, maka disebut *heterodisomi uniparental.* Fenotip akibat kelainan ini tergantung dari banyak hal, misalnya kromosom yang terlibat, keadaan kedua orang tua dan apakah bentuknya isodisomi atau heterodisomi. Disomi uniparental maternal pada kromosom 2, 7, 14, 15 dan disomi uniparental paternal pada kromosom 6, 11, 15, 20 berhubungan dengan fenotip gangguan pertumbuhan dan tingkah laku.

Kelainan kromosom yang lain adalah *genomic imprinting,* dimana fenotip sangat tergantung pada orang tua yang membawa gen atau segmen kromosom tersebut. Keadaan ini didapatkan pada *Prader-Willi Syndrome* (PWS) dan *Angelman Syndrome* (AS). Pada PWS, 60% kasus mengalami disomi uniparental maternal pada kromosom 15 (kehilangan kromosom 15 paternal), sedangkan 5% kasus AS mengalami disomi uniparental paternal pada kromosom 15 (kehilangan kromosom 15 maternal). Dengan demikian kelainan ini hanya diturunkan dari salah satu orang tua yang kebetulan memiliki gen pada kromosom 15 yang mengekspresikan kelainan. Walaupun kromosom tempat lokus gen tersebut sama, tetapi fenotipnya berbeda. Bila diturunkan dari maternal, maka akan timbul fenotip PWS, yang ditandai oleh obesitas, hipogonadisme, dan retardasi mental dari ringan sampai sedang; sedangkan bila diturunkan dari paternal akan menimbulkan fenotip AS, yang ditandai oleh mikrosefali, gaya berjalan taksik, kejang dan retardasi mental berat. Kedua jenis kelamin dapat terserang dengan frekuensi yang sama.

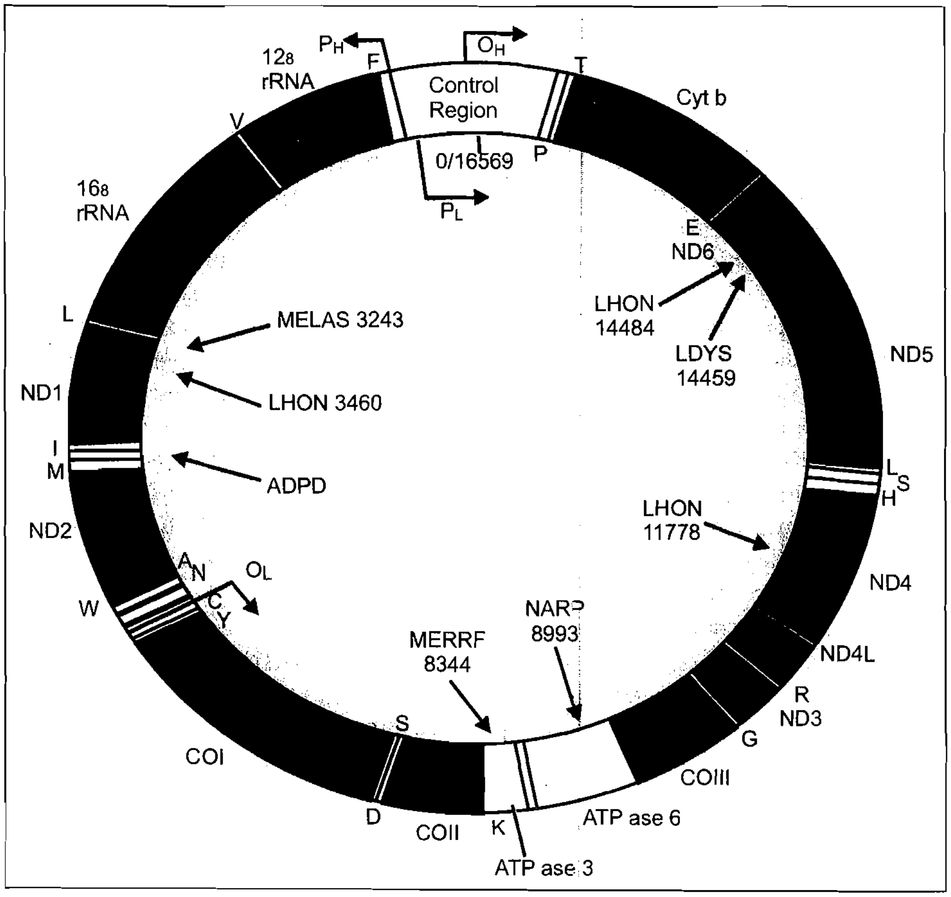
GENETIKA MITOKONDRIA

Ada 2 organel sel yang memiliki DNA sendiri selain inti sel, yaitu *plastida,* pada sel tumbuh-tumbuhan dan *mitokondria* pada semua sel eukariotik.

Mitokondria diduga merupakan hasil *endosimbiosis* sel prokariotik (bakteri) dengan sel eukaryot yang merupakan sel hospes. Ukuran mitokondria hanya sebesar bakteri dan merupakan 25% dari volume sel, karena pada setiap sel eukaryot ditemukan sekitar 2000 mitokondria.

Mitokondria merupakan organel penghasil energi secara biokimiawi dalam bentuk ATP melalui *fosforilasi oksidatif* yang sangat efisien, dimana pada orang dewasa, dihasilkan 1 kg ATP/kgBB/hari. Di dalam mitokondria terjadi perubahan asam piruvat menjadi asetil-KoA, daur asam sitrat, rantai pernapasan, penghancuran asam lemak melalui oksidasi-b, dan sebagian daur urea. Selain itu, mitokondria juga berperan pada apoptosis sel yang bersangkutan melalui penglepasan sitokrom-c dan homeostasis ion Ca^{2+}.

Mitokondria memiliki 2 membran, yaitu membran luar dan membran dalam. Ruang diantara membran luar dan membran dalam disebut ruang antar membran. Membran bagian dalam berlipat-lipat mengelilingi ruang matriks yang disebut krista. Adanya krista membuat permukaannya menjadi luas dan meningkatkan kemampuannya dalam memproduksi ATP. Membran luar mitokondria mengandung sejumlah protein yang disebut *porin* yang berperan membentuk pori-pori kecil yang memungkinkan molekul-molekul berukuran ≤ 5kDa lolos dan masuk ke dalam ruang antar membran. Sebaliknya membran dalam bersifat *impermeabel*, sehingga molekul-molekul tersebut tidak dapat masuk ke dalam matriks mitokondria. Kandungan protein membran dalam mitokondria sangat tinggi, sekitar 21% total protein mitokondria, sedangkan kandungan protein membran luar hanya 6%. Berdasarkan fungsinya, protein membran dalam mitokondria dalapat dibagi dalam 3 kelompok, yaitu enzim dan komponen rantai pernapasan, pengemban spesifik yang mengatur transpor metabolit keluar masuk matriks mitokondria melalui membran dalam; dan *ATP sintase* yang berperan pada produksi ATP di dalam matriks mitokondria. Rantai respirasi terdiri dari 4 kompleks multipeptida dan 2 pengangkut elektron yang bebas bergerak, yaitu *ubikuinon (Koenzim Q, CoQ)* dan *sitokrom c*. Keempat kompleks enzim rantai pernapasan adalah *Kompleks I (NADH-ubikuinon oksidoreduktase); Kompleks II (suksinat-ubikuinon reduktase); Kompleks III (ubikuinol-sitokrom c oksidoreduktase);* dan *Kompleks IV (sitokrom oksidase)*. Kompleks enzim rantai pernapasan bersama dengan pengangkut elektron dan ATP sintase bersama-sama menyusun *sistem fosforilasi oksidatif*. Bahan makanan (karbohidrat, lemak, protein) akan diuraikan melalui asetil-KoA untuk menghasilkan molekul berenergi tinggi NADH dan suksinat. Keduanya akan mengalami serangkaian reaksi oksidasi dan melepaskan energi yang akan dimanfaatkan oleh ATP sintase utntuk membentuk



Gambar 17. DNA Mitokondria. A=Alanin; R=Arginin; N=Asparagin; D=Asam Aspartat; C=Sistein; Q=Glutamin; E=Asam Glutamat; G=Glisin; H=Histidin; I=Isoleusin; L=Leusin; K=Lisin; M=Metionin; F=Fenilalanin; S=Serin; T=Treonin; W=Triptofan; Y=Tirosin; V=Valin

1 molekul ATP dari 1 molekul ADP dan fosfat inorganik. Oksidasi tiap molekul NADH akan menghasil 3 molekul ATP, sedangkan oksidasi tiap molekul suksinat hanya akan menghasilkan 2 molekul ATP.

Seperti dijelaskan di muka, mitokondria memiliki DNA sendiri yang diwariskan secara maternal. Di dalam ovum terdapat ratusan ribu DNA mitokondria (*mtDNA*), sedangkan didalam spermatozoa hanya terdapat kurang dari 100. Pada fertilisasi, hampir tidak ada mtDNA spermaotozoa yang masuk ke dalam ovum, sehingga seorang ibu akan mewariskan mtDNA ke seluruh keturunannya dan anak perempuannya akan mewariskan mtDNA tersebut ke generasi ber-ikutnya. Dengan demikian mtDNA bersifat haploid karena tidak terjadi rekombinasi DNA. Berbeda dengan DNA inti, ekspresi mtDNA berlangsung di dalam mitokondria dan mRNA mitokondria tidak mengandung intron.

Mitokondria memiliki kemampuan untuk men-sintesis beberapa proteinnya sendiri karena memiliki mtDNA dan ribosom mitokondria sendiri. Walaupun demikian, sebagian besar protein mitokondria disandi oleh DNA inti dan disintesis di dalam ribosom bebas di dalam sitoplasma dan diimpor ke dalam mitokondria. Sebaliknya, tidak ada protein yang disandi di dalam mitokondria diekspor untuk berfungsi di luar mitokondria. Mekanisme impor protein dari luar mitokondria ke dalam mitokondria merupakan proses yang kompleks. Protein tersebut harus dikenal dulu oleh reseptor di membran luar mitokondria, kemudian dalam keadaan tidak melipat dituntun oleh peptida sinyal, melintasi kedua membran mitokondria. Di dalam matriks mitokondria, peptida sinyal akan di-putus oleh suatu peptidase, kemudian protein tersebut melipat menjadi bentuk yang siap berfungsi.

Pada sel yang sama seringkali ditemukan campuran antara mtDNA yang normal dan yang termutasi (*heteroplasmik*). Laju mutasi mtDNA jauh lebih tinggi dibandingkan dengan DNA inti sel karena mekanisme reparasi mtDNA terbatas, mtDNA tidak memiliki histon yang berfungsi sebagai pelindung dan mitokondria memiliki kandungan radikal bebas yang tinggi.

MtDNA memiliki rantai ganda (rantai H dan rantai L) yang berbentuk lingkaran tertutup berukuran 16.569 pb yang menyandi 13 polipeptida sistem rantai pernapasan, 2 rRNA (12 S dan 16 S) dan 22 tRNA yang diperlukan untuk biosintesis protein mitokondria. Ketigabelas polipeptida sistem pernapasan terdiri dari 7 polipeptida kompleks I (ND1 [NADH dehidrogenase 1, ubikuinon 1], ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 dan ND6); 1 protein kompleks III (*sitokrom b*); 3 polipeptida kompleks IV (*sitokrom c oksidase 1* [COI], *sitokrom c oksidase 2* [COII], *sitokrom c oksidase 3* [COIII]) dan 2 ATP sintase (ATP6 dan ATP8).

Sedangkan tRNA yang disandi oleh mtDNA adalah Phe-tRNA, Val-tRNA, Leu-tRNA, Ile-tRNA, Gln-tRNA, f-Met-tRNA, Ala-tRNA, Asn-tRNA, Cys-tRNA, Tyr-tRNA, Trp-tRNA, Ser-tRNA, Asp-tRNA, Lys-tRNA, Gly-tRNA, Arg-tRNA, His-tRNA, Glu-tRNA, Thr-tRNA dan Pro-tRNA. Pada mtDNA terdapat daerah yang tidak menyandi protein yang disebut *D-loop* (*displacement loop*) sepanjang 1122 pb, yang dibatasi oleh gen Phe-tRNA dan Pro-tRNA, dan berperan pada regulasi replikasi dan transkripsi genom mitokondria. Pada pembelahan sel, mitokondria juga akan membelah dan mendistribusikan genomnya secara merata kepada kedua anak organel yang baru terbentuk.

Kelainan pada mitokondria akan mempengaruhi biosintesis enzim yang dibutuhkan untuk fosforilasi oksidatif sehingga cadangan ATP menurun, peningkatan radikal bebas dan induksi apoptosis. Sebagian besar sindrom klinik akibat kelainan mitokondria akan menyebabkan miopati, kardiomiopati dan ensefalopati karena jaringan-jaringan tersebut membutuhkan ATP yang tinggi. Beberapa zat kimia juga dapat berrpengaruh pada fungsi mitokondria, misalnya antiretroviral azidotimidin (AZT) akan menyebabkan deplesi mtDNA otot sehingga menimbulkan miopati mitokondrial didapat, KCN di dalam singkong dapat menghambat sitokrom c oksidase, asam bongkrek di dalam tempe bongkrek dapat menghambat *Adenin Nucleotide Transporter* (ANT), kloramfenikol dapat menghambat rantai respirasi dan sintesis protein mitokondria.

Mutasi pada mtDNA juga akan menyebabkan beberapa kelainan, terutama kelainan neuromuskular yang disebut *sitopati* atau *miopati mitokondrial*, misalnya MELAS *syndrome* (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes*), LHON (*Lebers Hereditary Optic Neuropathy*), CPEO (*Chronic Progressive External Ophthalmoplegia*), *Kern-Sayre Syndrome* (*CPEO, retinitis pigmentosa, blok atrioventrikular*), MERRF *syndrome* (*Myoclonic Epilepsy Ragged Red Fibres*), MMC (*Maternally inherited Myopathy and Cardiomyopathy*), NARP (*Neurogenic muscular weakness with Ataxia and Retinitis Pigmentosa*), *Pearson Syndrome* (kegagalan sumsum tulang dan pankreas), ADMIMY (*Autosomal Dominant Inherited Mitochondrial Myopathy with Mitochondrial deletion*).

IMUNOGENETIKA

Sistem imun berfungsi untuk melindungi tubuh dari antigen asing, baik protein, polisakarida atau asam nukleat yang masuk ke dalam tubuh. Ada 2 sistem imun, yaitu sistem imun selular dan sistem imun humoral. Sistem imun selular dilakukan oleh *limfosit T*, baik *limfosit T*-penolong (*T-helper, CD4*), *limfosit T-supresor* (CD8), maupun limfosit *T-sitotoksik* (CD8); sedangkan sistem imun humoral dilakukan oleh berbagai antibodi (*imunoglobulin, Ig*) yang dihasilkan oleh tubuh sebagai respons terhadap masuknya antigen ke dalam tubuh.

Imunoglobulin (Ig) merupakan protein yang terdiri dari 2 rantai berat dan 2 rantai ringan yang identik yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Ada 5 kelas Ig, yaitu IgG, IgM, IgA, IgD dan IgE. Pada umunya kelima kelas Ig memiliki rantai ringan yang sama, yaitu rantai *kappa* (k) dan *lambda* (l), tetapi rantai beratnya berbeda-beda, yaitu rantai g untuk IgG, rantai m untuk IgM, rantai a untak IgA, rantai d untuk IgD dan rantai e untuk IgE. Tiap rantai Ig memiliki 3 daerah, yaitu daerah V pada ujung N, daerah J (*junctional*) dan daerah C (*constant*). Pada rantai berat juga terdapat daerah D (*diversity*) yang terletak diantara daerah V dan J. Gen-gen untuk rantai k terletak didalam lengan pendek kromosom 2, sedangkan gen rantai l terletak di kromosom 22 dan gen untuk rantai berat terletak di kromosom 14. Gen-gen tersebut pada umumnya merupakan kelompok gen (*cluster*). Kelompok gen rantai berat terdiri dari 200 gen V, 50 gen D, 6 gen J dan 1 atau lebih gen C untuk setiap kelas Ig. Berbagai kombinasi dari gen-gen tersebut dapat terjadi, sehingga terdapat lebih dari 12.000 kemungkinan kombinasi VDJ. Kelompok gen untuk rantai k dan l terdiri dari 200 gen V, 4 gen J, 1 gen C dan tidak terdapat gen D. Setiap sel plasma hanya memproduksi 1 kombinasi VJC, baik untuk rantai k atau l, tetapi tidak keduanya.

Sistem imun selular (limfosit T), mengenal antigen melalui reseptor pada permukaan limfosit T yang disebut *reseptor sel T* (TCR). Sebagaimana Ig, terdapat 2 rantai pada masing-masing TCR, yaitu rantai a dan b. Gen untuk rantai a terdapat pada kromosom 14, sedangkan gen untuk rantai b terdapat pada kromosom 7. Sama halnya dengan Ig, gen-gen untuk rantai a dan b juga merupakan kelompok, yaitu 50 gen V dan 50 gen J untuk rantai a dan 80 gen V, 1 atau 2 gen D dan 13 gen J untuk rantai b.

Sistem imun lain yang berperan pada presentasi antigen yang juga diturunkan adalah *Major Histocompatibility Complex* (MHC) yang merupakan kelompok gen yang polimorfik pada lengan pendek kromosom 6. Kelompok gen MHC dibagi atas 3 kelas, yaitu kelas I yang mengekspresikan *Human Leucocyte Antigen* (HLA) A, B dan C; kelas II yang mengekspresikan HLA DR, DQ dan DP; dan kelas III yang mengekspresikan sistem komplemen termasuk C2, C4A, C4B dan properdin (Bf). Selain itu lokus untuk gen defisiensi 21-hidroksilase yang berperan pada hiperplasia adrenal kongenital juga terdapat pada kelompok ini. Beberapa antigen HLA, ternyata berhubungan erat dengan timbulnya penyakit tertentu, misalnya HLA B27 dengan ankilosing spondilitis dan sindrom Reiter, HLA DR4 dengan artritis reumatoid, HLA DR2 dengan sklerosis multipel, HLA DR3 dan B8 dengan miastenia gravis, HLA DR7 dengan psoriais dan sebagainya.

Aspek imunogenetik lain didalam tubuh adalah golongan darah. Sampai saat ini dikenal sekitar 400 golongan darah, tetapi yang penting adalah sistem ABO dan Rhesus (Rh). Sistem ABO mengenal 4 fenotip golongan darah tergantung kandungan antigen pada sel darah merah individu, yaitu A, B, O dan AB. Golongan darah A memiliki antigen A pada per-mukaan sel darah merahnya dan IgM anti B didalam serumnya; golongan darah B memiliki antigen B pada permukaan sel darah merahnya dan IgM anti A di dalam serumnya; golongan darah AB memiliki antigen A dan B pada permukaan sel darah merahnya, tetapi tidak memiliki baik anti A maupun anti B didalam serumnya; sedangkan golongan darah O tidak memilki antigen, tetapi memiliki IgM anti A dan anti B di dalam serumnya. Gen sistem ABO terletak dekat ujung lengan panjang kromosom 9 dan dikenal 3 alel, yaitu I^A, I^B dan i, sehingga terdapat kemungkinan 6 genotip, yaitu I^AI^A dan I^Ai untuk golongan darah A; I^BI^B dan I^Bi untuk golongan darah B; I^AI^B untuk golongan darah AB; dan ii untuk golongan darah O. Gen I^A dan I^B bersifat kodominan, sedangkan gen i bersifat resesif terhadap I^A dan I^B.

Pada sistem ABO, juga dikenal adanya *antigen H* yang dikendalikan oleh *gen H* dominan dan alelnya *h* resesif. Individu dengan golongan darah A, B, AB dan O selalu memiliki gen H, sehingga dengan demikian akan memproduksi antigen H. Individu yang memiliki genotip *hh homozigot*, tidak akan memproduksi antigen A, B dan H, sehingga darahnya tidak akan bereaksi dengan anti A, anti B maupun anti H, sebaliknya di dalam tubuhnya ditemukan ketiga antibodi tersebut. Hal ini akan menyulitkan bila individu tersebut memerlukan transfusi darah, karena harus dicarikan darah dari individu dengan genotip hh. Genotip hh ini disebut *golongan darah Bombay* yang sangat jarang ditemukan.

Aspek genetik golongan darah sistem Rhesus lebih kompleks daripada sistem ABO, karena walaupun hanya didapatkan 2 fenotip, yaitu Rh + dan Rh-, ternyata didapatkan banyak alel yang menentukan sistem Rh. Wiener mengemukakan minimal ada 10 alel yang menentukan golongan Rh yang menempati 1 lokus di kromosom 1, yaitu alel R^z, R^1, R^2 dan R^0 yang menentukan Rh +; dan alel r^y, r', r" dan r yang menentukan Rh -. Peneliti lain, yaitu Fisher mengemukakan minimal ada 3 pseudoalel yang berangkai amat berdekatan yang menentukan golongan Rh, yaitu D, d, C, c, E dan e. Individu yang memiliki gen dominan D, akan memiliki Rh +, sedangkan bila tidak ada gen D, akan memiliki Rh -, walaupun memiliki gen dominan C dan E. Di dalam populasi, golongan Rh + menunjukkan persentase yang lebih tinggi di-bandingkan Rh -. Saat ini dikenal 3 antibodi untuk golongan Rh, yaitu anti-D, anti-C dan anti-E.

Di dalam klinik, sitem Rh akan menimbulkan problem bila terjadi perkawinan antara laki-laki Rh +

homozigot dengan perempuan Rh -. Bila si perempuan mengandung, maka anaknya akan memiliki golongan darah Rh + heterozigot. Dalam hal ini, eritrosit anak yang mengandung antigen Rh akan merangsang pembentukan anti Rh didalam tubuh ibu. Pada kehamilan berikutnya, akan terulang kembali janin di dalam kandungannya memiliki Rh +. Anti Rh dari tubuh ibu akan masuk ke tubuh janin dan bereaksi dengan antigen Rh di permukaan eritrosit janin, sehingga timbul hemolisis dan di dalam tubuh janin akan ditemukan banyak eritroblas. Keadaan ini disebut *inkompatibilitas sistem Rhesus* atau *eritroblastosis foetalis*.

Pada transplantasi jaringan atau organ, aspek imunogenetik harus diperhatikan dengan baik. Jaringan atau organ transplan yang berasal dari tubuh resipien sendiri disebut *autograf;* bila berasal dari saudara kembar yang identik disebut *isograf;* bila berasal dari individu lain yang satu spesies disebut *alograf;* dan bila berasal dari spesies lain disebut *xenograf.* Penolakan jaringan atau organ transplan pada transplantasi dengan autograf atau isograf tidak menjadi problem yang terlalu serius karena secara genetik baik donor maupun resipien (penerima) identik, tetapi bila transplantasi dilakukan dengan xenograf maka penolakan terhadap jaringan atau organ transplan selalu terjadi. Pada transplantasi dengan alograf, rejeksi akan terjadi bila jaringan donor dan resipien tidak *matching* dan tidak diberikan imunosupresan.

Transfusi darah adalah salah satu bentuk transplantasi jaringan. Sebelum dilakukan transfusi darah, maka tipe golongan ABO dan Rhesus baik dari donor maupun resipien harus diperiksa. Sebaiknya transfusi darah dilakukan pada golongan darah yang sama, tetapi dalam keadaan darurat, dapat dipertimbangkan pemberian dari golongan darah lain selama dipertimbangkan kesesuaian jenis antigen donor dan antibodi resipien. Golongan darah A, hanya dapat menerima darah dari golongan darah A dan O; golongan darah B hanyak dapat menerima darah dari golongan B dan O; golongan darah AB dapat menerima darah dari semua golongan; sedangkan golongan darah O hanya dapat menerima darah dari golongan O. Karena golongan darah AB dapat menerima darah dari semua golongan tetapi tidak dapat menjadi donor untuk golongan darah lain selain AB, maka disebut *resipien universal;* sebaliknya golongan darah O dapat menjadi donor untuk semua golongan darah, tetapi hanya dapat menerima darah dari golongan O saja, maka disebut *donor universal.*

GENETIKA KANKER

Timbulnya kanker dipengaruhi oleh faktor genetik maupun karsinogen dari luar. Bukti bahwa kanker memiliki faktor genetik berasal dari observasi bahwa karsinogen menyebabkan mutasi DNA; pasien kanker menunjukkan abnormalitas kromosom; dan pada beberapa kanker yang jarang, ditemukan faktor-faktor herediter. Ada 2 tipe gen yang berperan pada timbulnya kanker, yaitu *gen supresor tumor* dan *onkogen.*

Gen supresor tumor berfungsi menyandi protein yang penting untuk mengatur siklus sel. Bila protein ini tidak diproduksi, maka akan terjadi proliferasi selular yang tidak terkontrol. Contoh klasik kanker yang timbul akibat hilangnya gen supresor tumor adalah retinoblastoma. Pada retinoblastoma, gen supresor tumornya terdapat pada lengan panjang kromosom 13 (13q14) dan diturunkan secara autosomal dominan. Contoh lain adalah poliposis koli adenomatosa yang terjadi akibat mutasi gen p53 pada kromosom 17p.

Onkogen adalah gen yang berperan atas timbulnya kanker. Misalnya onkogen *ras* yang berasal dari virus sarkoma Rous yang menyebabkan sarkoma pada ayam. Pada umumnya setiap onkogen virus (*v-onc*) berasal dari rekombinasi gen (DNA) normal hospes dengan genom (RNA) virus (*retrovirus*). Saat ini telah diketahui banyak onkogen selular (*c-onc*) yang bersifat normal yang dapat diaktifkan oleh mutasi gen maupun mutasi kromosom sehingga menyebabkan timbulnya kanker. Hasil mutasi kromosom yang khas ditemukan pada *kromosom Philadelphia* (Ph') yang menyebabkan *lekemia granulositik kronik* LGK). Kromosom Philadelphia adalah kromosom 22 yang lebih pendek dari kromosom 22 yang normal yang terjadi akibat translokasi sebagian segmen kromosom 9 ke kromosom 22 [t(9;22)(q34,q11)], sehingga *onkogen ABL* (*c-abl*) yang seharusnya terletak pada lengan panjang kromosom 9 (9q34) berpindah ke lengan panjang kromosom 22 (22q11) yang merupakan tempat gen BCR. Protein yang dihasilkan oleh hibrid gen BCR/ABL pada sel-sel LGK ternyata bertanggungjawab terhadap transformasi neoplastik sel-sel tersebut. Contoh lain adalah *limfoma Burkit* yang juga berhubungan dengan translokasi kromosom, sehingga *onkogen MYC* (*c*-myc) yang seharusnya terletak pada lengan panjang kromosom 8 (8q24) berpindah ke lengan panjang kromosom 14 (14q32) dan diaktifkan oleh gen rantai berat Ig yang berlokasi sama di 14q32. Pada *leukemia mieloblastik akut, onkogen MOS* (*c-mos*) yang seharusnya terletak pada lengan panjang kromosom 8 (8q22) mengalami translokasi ke lengan panjang kromosom 21 (21q22).

EVALUASI KLINIK

Anamnesis yang baik sangat penting untuk mendiagnosis penyakit genetik, terutama anamnesis penyakit dalam keluarga yang berhubungan dengan kelainan yang

Tabel 2. Deskripsi Gambaran Dismorfik

Terminologi	Pengertian
Hipertelorisme	Jarak antar-pupil lebih dari normal
Hipotelorisme	Jarak antar-pupil kurang dari normal
Telekantus	Jarak kantus medial lebih dari normal, tetapi jarak antar-pupil normal
Low set ears	Batas atas perlekatan daun telinga di bawah garis antar-kantus pada posisi kepala tegak
Mongoloid slant	Kantus lateral lebih tinggi dari kantus medial
Antimongoloid slant	Kantus medial lebih tinggi dari kantus lateral
Brushfield spots	Bercak-bercak pada iris (20% pada bayi normal)
Simian crease	Garis melintang tunggal pada telapak tangan
Scrotal tongue	Lidah besar, kasar dan bercelah-celah
Epicanthic fold	Lipatan kulit pada kantus medial
Brakisefali	Panjang anteroposterior kepala lebih pendek
Dolikosefali	Panjang anteroposterior kepala lebih panjang
Webbed neck	Lipatan kulit berbentuk segitiga yang terbentang dari telinga sampai ke akromion
Shiled like chest	Dada berbentuk perisai dengan puting susu yang letaknya berjauhan

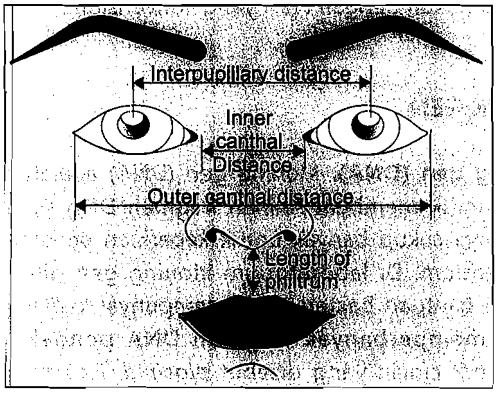
ditemukan pada *proband*. Silsilah keluarga (*pedigre*) harus dapat dibuat sebaik-baiknya sehingga dapat ditentukan apakah kelainan tersebut memilki aspek genetik atau tidak.

Setelah anamnesis, maka pemeriksaan fisik yang lengkap juga harus dilakukan, terutama untuk mencari gambaran *dismorfik* yang spesifik untuk suatu kelainan genetik (tabel 2). Tinggi badan saat berdiri dan duduk, berat badan dan panjang tangan harus diukur. Demikian juga jarak antar-pupil, jarak antar-kantus medial dan jarak antar-kantus lateral, lingkar kepala (oksipitofrontal) dan panjang telinga juga harus diukur. Volume testes harus diukur dengan *orkidometer Prader.*

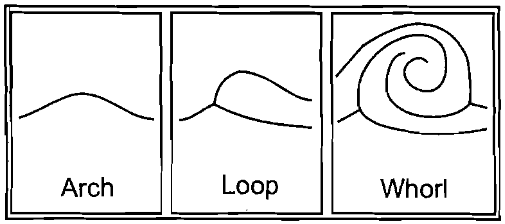
Yang tidak kalah pentingnya adalah pemeriksaan sidik jari (*dermatoglifik*) karena pasien dengan kelainan genetik memiliki pola sidik jari tertentu. Menurut sistem Galton, dikenal 3 pola dasar sidik jari, yaitu *lengkung (arch), sosok (loop)* dan *lingkaran (whorl)*. Pada bentuk *loop* jika bagian yang terbuka menuju ke arah ujung jari, maka disebut *radial loop,* sedangkan bila bagian yang terbuka menuju ke arah pangkal jari, disebut *ulnar loop.* Penghitungan banyaknya rigi dilakukan dari *triradius* sampai ke pusat pola sidik jari. *Triradius* adalah titik-titik dimana rigi-rigi menuju ketiga arah dengan sudut 120°. Karena bentuk *arch* tidak memiliki triradius, maka riginya tidak dapat dihitung dan dinyatakan sebagai 0-0. Bentuk *loop* hanya memiliki satu triradius, sehingga dinyatakan sebagai 1 angka dan 1 nol, misalnya 16-0; sedangkan bentuk *whorl* memiliki 2 triradius, sehingga penghitungan riginya dinyatakan dalam 2 angka, misalnya 14-10. Untuk mendapatkan jumlah penghitungan rigi, maka rigi dari semua jari harus dijumlahkan. Perempuan rata-rata memiliki rigi 127, sedangkan laki-laki 144.

ANALISIS KROMOSOM

Secara teoritis, pemeriksaan kromosom dapat dilakukan dari sel-sel yang berasal dari semua jaringan yang sedang mengalami mitosis dan dihentikan proses mitosisnya pada stadium metafase. Tetapi pada kenyataannya hanya beberapa jaringan yang dapat digunakan untuk analisis kromosom, yaitu amniosit, vili korionik, sel-sel darah, sumsum tulang dan fibroblas kulit. Sampel yang berasal dari vili korionik, sel darah dan sumsum tulang hanya memerlukan pemrosesan selama 1-3 hari, sedangkan sel-sel dari jaringan lain membutuhkan waktu lebih lama yang mencapai 1-3 minggu. Sel yang akan dianalisis kromosomnya dibiak kemudian dihentikan mitosisnya pada stadium metafase atau prometafase dengan menggunakan *vinblastin, kolkisin* atau *kolsemid* (analog kolkisin). Kemudian dilakukan pewarnaan (*banding*) sehingga dapat dianalisis jumlah kromosom dan kelainan struktural kromosom pada individu tersebut. Setiap kromosom terdiri dari *sentromer* dan *telomer. Sentromer* adalah konstriksi primer kromosom yang membagi



Gambar 18. Dismorfologi wajah



Gambar 19. Pola dermatoglifi

kromosom atas lengan p (lengan pendek) dan lengan q (lengan panjang), sedangkan *telomer* adalah bagian ujung dari masing-masing lengan kromosom.

Pewarnaan kromosom (*banding*) mulai berkembang sejak 1969 yang sangat membantu identifikasi kromosom. Teknik *banding* yang pertama kali berkembang adalah *Q-banding* yang menggunakan pewarnaan Quinacrine kemudian dilanjutkan dengan menggunakan mikroskop fluoresensi. Kemudian berkembang *G-banding* yang menggunakan pewarnaan Giemsa dan dilanjutkan dengan pemeriksaan dengan menggunakan mikroskop cahaya. Hasil dari teknik *banding* adalah pita-pita melintang (*band*) yang berselang-seling gelap dan terang pada benang-benang kromosom. *Q-band* biasanya sama dengan *G-band*; yang banyak dan rutin dilakukan adalah *G-banding*.

Dengan berkembangnya sitogenetika mlolekular, maka pada akhir 1980 dikembangkan teknik *fluorescence in situ hybridization* (FISH) yang hampir sama dengan teknik hibridisasi DNA. Disini digunakan *probe* yang dilabel dengan hapten kemudian dilakukan pewarnaan dan diperiksa di bawah mikroskop fluoresensi. Teknik FISH memungkinkan deteksi kelainan struktural kromosom secara lebih tepat, seperti delesi, duplikasi, rekombinasi bahkan mikrodelesi. Berbeda dengan teknik analisis kromosom secara konvensional, FISH dapat dilakukan baik pada stadium metafase maupun interfase. Bahkan berbagai teknik tambahan juga dapat dilakukan, seperti *multicolor FISH* (m-FISH), *comparative genomic hybridization* (CGH) dan *fiber FISH.* Pada *fiber FISH,* kromosom diregangkan dengan berbagai teknik sehingga resolusinya lebih baik di-bandingkan dengan FISH yang konvensional.

TEKNIK GEN

Kloning gen (DNA). Kloning gen (DNA) adalah suatu usaha untuk membuat salinan fragmen DNA sehingga jumlahnya cukup banyak untuk keperluan penelitian di laboratorium. Di laboratorium kloning gen dilakukan dengan bantuan bakteri yang mempunyai kemampuan untuk memperbanyak fragmen DNA pendek yang berbentuk cincin yang disebut *plasmid.* Fragmen gen yang akan dikloning, dipotong dari DNA asalnya dengan menggunakan enzim *endonuklease restriksi,* kemudian disisipkan pada cincin plasmid yang juga telah dipotong dan tempat pemotongan akan ditutup oleh enzim *ligase DNA* sehingga terbentuk plasmid dengan kombinasi gen yang baru (*rekombinan*). Kemudian bakteri akan dibiak sehingga terjadi perbanyakan bakteri bersama dengan plasmidnya. Untuk memastikan bahwa hanya bakteri yang mengandung rekombinasi DNA yang melakukan perbanyakan, maka digunakan bakteri yang memiliki plasmid yang resisten terhadap antibiotika tertentu, sehingga dengan pemberian antibiotika tersebut, bakteri yang lain akan mati dan yang tertinggal hanyalah bakteri yang mengandung rekombinasi gen yang akan dikloning. Setelah perbanyakan cukup, plasmid akan diisolasi dari sel bakteri inang, kemudian dilakukan pemotongan dengan enzim endonuklease restriksi sehingga didapatkan fragmen DNA dimaksud dalam jumlah yang banyak.

Tabel 3. Pola Dermatoglifik Beberapa Kelainan Genetik

Kelainan	Pola Dermatoglifik
Trisomi 18	*Arches, Simian crease*
Sindrom Turner	*Whorl predominan*
47,XXY	*Arches*
5p-	*Arches, Simian crease (90%)*
Trisomi 13	*Arches, Simian crease (60%)*
Trisomi 21	*Ulnar loop, Simian crease (50%)*

Hibridisasi asam nukleat. Hibridisasi asam nukleat adalah penggabungan antara 2 rantai tunggal asam nukleat komplementer yang dapat terdiri dari 2 rantai tunggal DNA atau 2 rantai tunggal RNA atau rantai tunggal DNA dengan rantai tunggal RNA. Teknik ini digunakan untuk mendeteksi urutan nukleotida yang spesifik dari molekul DNA atau RNA dengan menggunakan suatu pelacak DNA. Untuk mendeteksi suatu molekul asam nukleat dalam suatu campuran yang mempunyai urutan komplementer dengan pelacaknya, maka dilakukan dulu elektroforesis gel untuk memisahkan molekul DNA atau RNA yang akan dilacak dari larutannya. Setelah itu dilakukan pemindahan molekul DNA dari gel ke kertas nitro-selulosa dengan teknik *Southern blot* atau molekul RNA dari gel ke kertas nitroselulosa dengan teknik *Northern blot.* Teknik *blot* merupakan teknik pemindahan molekul atau fragmen DNA atau RNA atau protein dari gel ke kertas nitroselulosa, karena gel mudah rusak dan sulit diproses lebih lanjut. Teknik Southern blot pertama kali ditemukan oleh Prof. Ed Southern. Selain Southern blot dan Northern blot, juga dikenal teknik *Western blot,* dimana yang dipindahkan dari gel ke kertas nitroselulosa adalah protein.

***Polymerase chain reaction* (PCR).** PCR merupakan suatu teknik penggandaan fragmen DNA secara eksponensial secara in vitro, sehingga tidak dibutuhkan enzim restriksi, vektor maupun sel inang seperti halnya pada kloning DNA. Pada reaksi ini dibutuhkan target DNA, sepasang primer, keempat deoksinukleosida trifosfat dalam jumlah yang banyak, polimerase DNA yang termostabil, larutan penyangga (bufer) dan alat *thermo cycler.* DNA target adalah DNA yang akan diamplifikasi yang ukurannya kurang dari 700-1000 pasangan basa (bp), tetapi yang efisien adalah antara 100-400 bp. DNA primer adalah oligonukleotida yang masing-masing akan terhibridisasi dengan salah satu rantai DNA yang akan diamplifikasi pada sisi yang berbeda. Proses PCR berlangsung beberapa siklus, tergantung jumlah amplifikasi DNA yang diinginkan. Pertama-tama, DNA rantai ganda akan didenaturasi dengan pemanasan kemudian dilanjutkan dengan hibridisasi primer pada sekuens DNA yang telah dikenal oleh primer tersebut yaitu dari ujung 5' ke 3' dan ujung 3' ke 5' dari masing-masing primer akan berhadapan. Kemudian Polimerase DNA akan mulai melakukan sintesis DNA komplementer dari ujung 3' masing-masing primer tersebut sehingga pada akhir siklus I, akan dihasilkan 4 rantai tunggal DNA. Pada siklus II, keempat rantai tunggal DNA tadi akan melakukan hibridisasi dengan primer lagi dan sintesis DNA komplementer kembali terjadi sehingga pada akhir siklus II akan dihasilkan 8 rantai tunggal DNA, dimana 2 rantai DNA produk akan berukuran pendek yang dibatasi oleh jarak antara pasangan primer yang digunakan. Demikianlah siklus ini berulang dan pada setiap siklus akan dihasilkan rantai DNA yang 2 kali lipat rantai DNA pada siklus sebelumnya sehingga akhirnya didapatkan fragmen DNA yang diinginkan dalam jumlah yang banyak. Proses pemanasan dan pendinginan yang berulang secara siklik berlangsung otomatis di bawah pengawasan komputer dengan menggunakan alat *thermo cycler.*

Restriction fragment length polymorphism **(RFLP).** Meskipun lebih dari 50.000-100.000 gen manusia telah berhasil ditentukan lokasinya pada kromosom, tetapi masih banyak kecacatan gen belum dapat dipetakan karena tidak adanya penanda yang spesifik. Pada kebanyakan kasus, produk gen mutan yang bertanggungjawab atas terjadinya penyakit genetik tidak dapat dilakukan melalui cara klasik yang mengandalkan ciri keterkaitan gen (*linkage*). Tetapi dengan berkembangnya teknologi DNA rekombinan telah didapatkan cara baru pemetaan keragaman alel tanpa memperhitungkan lagi produk gennya. Cara ini akan dapat mengungkapkan terjadinya mutasi satu basa saja yang dapat mengubah fungsi pengenalan enzim restriksinya. Hal ini memungkinkan pendeteksian keanekaan panjang fragmen DNA yang diwariskan secara kodominan. Bentuk variasi alel (polimorfisme) yang dapat dimunculkan disebut *Restriction Fragment Length Polimorphism* (RFLP). Pemetaan kelainan genetik menggunakan teknik RFLP tergantung pada kedekatan keterkaitan RFLP dengan gen acat yang hendak dipetakan. Begitu ditetapkan adanya faktor gen dari suatu penyakit, maka dilanjutkan dengan analisis RFLP untuk menentukan kemungkinan adanya variasi alel dari lokus pengemban gen tersebut.

Penggunaan teknik RFLP dalam upaya pemetaan gen merupakan terobosan dan mengantisipasi munculnya gen-gen baru.

REFERENSI

Connor JM, Ferguson-Smith MA. Essential Medical Genetic. 4th ed. Blackwell Science, London, 1995.

Cox TM, Sinclair J. Molecular Biology in Medicine. 1st ed. Blackwell Science, London, 1997

Martini FH, Ober WC, Garrison CW. Development and Inheritance, In: Martini FH, Ober WC, Garrison CW (eds). Fundamental of Anatomy and Physiology. 3rd ed. Prentice-Hall International Inc, New Jersey, 1995:1134-41.

Marzuki S, Artika I M, Sudoyo H et al. Eijkman Lecture Serries I: Mitochondrial Medcine. Lembaga Eijkman, Jakarta 2003: 1-90.

11

DASAR-DASAR FARMAKOLOGI KLINIK

Nafrialdi

PENDAHULUAN

Farmakologi klinik merupakan cabang ilmu farmakologi yang mempelajari berbagai aspek yang berkaitan dengan penggunaan obat pada manusia. Kajian ini penting sebagai dasar ilmiah penggunaan obat demi mendapatkan efektivitas optimal dengan efek samping seminimal mungkin.

Setiap individu memberi respons yang bervariasi terhadap pemberian obat, baik respons terapeutik maupun efek samping. Hal ini berkaitan dengan adanya variasi pada profil farmakokinetik dan farmakodinamik pada seseorang. Untuk mendapatkan hasil pengobatan yang optimal dengan efek samping sekecil mungkin, seorang dokter perlu memahami prinsip-prinsip farmakokinetik dan farmakodinamik obat dalam keadaan normal maupun dalam kondisi patologi, serta perlu memahami interaksi obat. Farmakokinetik menekankan bahasan pada proses yang dialami obat mulai masuk ke dalam tubuh sampai dieliminasi/diekskresi, sedangkan farmakodinamik menekankan bahasan pada pengaruh obat terhadap tubuh, mencakup efek terapi dan efek samping obat.

PRINSIP FARMAKOKINETIK

Pada umumnya obat yang masuk ke dalam tubuh akan menjalani empat proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi/ekekresi.

Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam sirkulasi sistemik untuk selanjutnya didistribusikan ke tempat kerja obat. Hampir semua cara pemberian obat akan melibatkan proses absorpsi, kecuali beberapa cara seperti intravena, intraarterial, antraartikuler, dan intratekal.

Proses utama pada absorpsi adalah transport obat melintasi membran biologik yang dapat berupa membran epitel saluran cerna, saluran napas, endotel pembuluh darah, mukosa, bahkan melalui permukaan kulit. Transport obat melintasi membran sebagian besar terjadi secara difusi pasif, namun dapat juga terjadi secara transport aktif.

Difusi pasif. Kecepatan dan kelengkapan absorpsi dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain sifat fisikokimia obat (kelarutan dalam air dan dalam lemak, pH obat, ukuran molekul), pH lingkungan, luas permukaan absorpsi, waktu transit usus, sirkulasi darah di mukosa usus, dan ada atau tidaknya bahan lain (makanan atau obat) yang mempengaruhi kelarutan obat dan mempengaruhi kecepatan absorpsi.

Sifat Fisikokimia Obat

Kelarutan obat

Sebelum obat diabsorpsi di saluran cerna, terlebih dahulu obat mengalami desintegrasi. Obat bentuk tablet yang terlalu keras akan sulit mengalami desintegrasi dan absorpsinya akan tertunda. Sebaliknya obat tablet yang rapuh akan cepat mengalami desintegrasi. Setelah mengalami desintegrasi, obat akan dilarutkan dalam lemak atau dalam air, atau keduanya. Umumnya suatu obat memiliki derajad kelarutan air dan lemak yang berbeda-beda. Obat yang larut lemak (lipofilik) akan mudah melintasi membran mukosa saluran cerna, sedangkan obat yang larut air (hidrofilik) akan sulit melintasi membrane mukosa saluran cerna.

Pengaruh pH terhadap absorpsi2

Obat umumnya bersifat asam atau basa lemah yang dalam air akan mengalami ionisasi dengan derajad ionisasi yang bervariasi. Bentuk non ion lebih mudah larut dalam lemak (lipofilik) dan mudah melintasi membran biologik (mudah didiabsorpsi). Sebaliknya bentuk ion akan lebih mudah larut dalam air (hidrofilik), dan lebih sulit menembus membran biologik. Derajad ionisasi obat ditentukan oleh konstanta ionisasi (pKa obat) dan pH lingkungan. pKa adalah nilai pH dimana terjadi keseimbangan antara bentuk ion dan bentuk non ion. Bila pH dalam saluran cerna sama dengan pKa suatu obat, maka 50% obat tersebut akan berada dalam bentuk ion dan 50% lagi bentuk non ion. Sedangkan bila pH saluran cerna tidak sama dengan pKa obat, maka keseimbangan bergeser mengikuti rumus Handerson-Hasselbalch.

Obat basa dalam lingkungan asam (lambung) akan mengalami ionisasi, sehingga absorpsi dalam lambung sangat terbatas. Obat ini selanjutnya akan terus ke usus halus dengan pH yang lebih tinggi (+ 6), sehingga derajad ionisasi akan berkurang dan absorpsi terjadi lebih cepat dan lebih lengkap.

Obat bentuk asam dalam lambung hampir tidak mengalami ionisasi, sehingga absorpsi dalam lambung terjadi dengan cepat. Namun karena permukaan lambung relatif kecil, absorpsi biasanya tidak lengkap. Obat akan terbawa oleh gerakan peristalsis ke arah distal (duodenum dan usus halus), dimana obat asam akan mengalami ionisasi lebih banyak sehingga absorpsinya sebenarnya lebih lambat. Namun karena permukaan usus halus sangat luas (+ 200 m2) maka akhirnya absorpsi lengkap terjadi di usus halus.[1,3]

Implikasi klinis peranan pH:

Beberapa obat dapat meningkatkan pH lambung seperti antasida, antagonis histamin 2 seperti simetidin, ranitidin, famotidin, dan penghambat pompa proton seperti omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, dll. Obat-obat tersebut akan meningkatkan derajad ionisasi obat bentuk asam sehingga mengurangi kecepatan absorpsinya di lambung. Sedangkan absorpsi obat bentuk basa dalam lambung akan meningkat.

Selain melalui perubahan pH, minum dua jenis obat atau lebih secara bersamaan dapat menimbulkan interaksi berupa ikatan langsung dan mempengaruhi kecepatan absorpsi salah satu atau kedua obat tersebut. Misalnya, antasid dan sukralfat akan berikatan dengan kuinolon dan menghambat absorpsinya; preparat besi membentuk kelat dengan tetrasiklin sehingga absorpsi keduanya akan terhambat.

Keberadaan makanan pada umumnya memperlambat absorpsi obat, namun untuk obat tertentu yang larut lemak, dapat terjadi peningkatan absorpsi, dan untuk sebagian lain tidak terjadi perbedaan. Untuk beberapa anti jamur golongan azol dan griseofulvin, serta beberapa β-bloker (propranolol, alprenolol, oksprenolol, metoprolol), keberadaan makanan justru akan mempercepat absorpsi.[2,4]

Transport aktif.[1,2,4]

Selain transport obat lintas membran secara difusi pasif, pada membrane sel di berbagai organ terdapat system transport aktif. Dikenal dua jenis transporter yang penting, yaitu transporter effluks yang mencegah masuknya obat ke dalam sel, dan transporter *uptake*, yang membantu masuknya obat ke dalam sel.

1. Transporter effluks disebut juga dengan ABC-transporter (ATP-Binding Cassette) yang menggunakan ATP sebagai sumber energi untuk mendorong obat ke luar sel. Ada 2 macam ABC-transporter:
   - P-glikoprotein (P-gp), yang disandi oleh gen *human multidrug resistance 1* (MDR 1) dan bekerja ter-utama untuk kation organik dan zat netral hidrofobik dengan BM 200 – 1800 Dalton.
   - Multidrug Resistance Proteins (MRP) 1-7 : untuk anion organik yang hidrofobik, dan konyugat.
2. Transporter untuk uptake obat, membantu masuknya obat ke dalam sel. Sistem ini tidak menggunakan ATP, tapi bekerja berdasarkan gaya elektrokemikal:
   - OATP (*Organic anion transporting polypeptide*): bersifat polispesifik dan bekerja untuk anion organik, kation organik besar, dan zat netral, yang hidrofobik, serta konyugat.
   - OAT (*Organic anion transporter*) 1-4 : untuk anion organik yang lipofilik.
   - OCT (*Organic cation transporter*) 1-2 : untuk kation kecil yang hidrofilik.

Transporter efflux dan *uptake* umumnya berada bersama-sama di mukosa usus, di bagian basolateral sel hati dan kanalikuli biliaris, di membrane sisi lumen tubulus ginjal (P-gp dan MRP) dan membrane basolateral (OATP, OAT, OCT). Hasil akhir dari system yang berlawanan ini ditentukan oleh jenis substrat dan dominasi system yang ada.

Sedangkan di organ tertentu hanya terdapat transporter efluks (P-gp dan MRP di sawar darah otak, p-gp di sawar uri dan sawar testis).

Implikasi Klinis:

Obat tertentu merupakan substrat dari sistem transporter, sebagian merupakan inhibitor, dan sebagian lagi merupakan inducer. Pemberian dua atau lebih obat secara bersamaan potensil menimbulkan interaksi absorpsi melalui system transporter ini. Contoh:

1. Digoksin adalah substrat P-gp, sedangkan Kuinidin atau verapamil adalah substrat dan sekaligus penghambat P-gp, maka pemberian bersama digoksin dengan kuinidin atau verapamil akan meningkatkan kadar plasma digoksin, karena hambatan P-gp di usus dan ginjal.
2. Loperamid merupakan substrat P-gp, sedangkan kuinidin adalah substrat dan penghambat P-gp, jika

diberikan bersama maka kadar loperamid dalam otak meningkat, karena hambatan P-gp di sawar darah otak, sehingga terjadi depresi pernapasan.

3. Jus grapefruit, jeruk, apel adalah penghambat OATP, jika diberikan bersama feksofenadin yang merupakan substrat OATP, maka bioavailabilitas feksofenadin akan menurun karena hambatan OATP di usus.

Metabolisme lintas pertama (first pass effect, presystemic elimination)

Obat yang diberikan per oral akan melintasi epitelium saluran cerna, sistem portal, dan hepar, sebelum memasuki sirkulasi sitemik. Pada setiap tahap tersebut dapat terjadi metabilisme yang mengurangi jumlah obat yang memasuki sirkulasi sitemik. Hal ini disebut sebagai metabolisme lintas pertama. Tergantung dari jenis obat, metabolisme lintas pertama dapat terjadi di mukosa usus dan di hepar.1,

Lidokain merupakan contoh obat yang diabsorpsi lengkap di mukosa usus, tapi mengalami metabolisme lintas pertama yang sangat ekstensif di hepar, sehingga obat ini harus diberikan secara intravena. Nitrat organik dan antagonis kalsium juga merupakan obat yang mengalami metabolisme lintas pertama yang cukup ekstensif sehingga bioavailabilitas setelah pemberian per oral sangat berkurang.

Pemberian obat secara sublingual merupakan salah satu cara menghindari metabolism lintas pertama karena obat akan masuk ke Vena cava dan terus ke jantung sebelum melewati hepar. Dalam keadaan darurat nitrat organik dan antagonis kalsium sering diberikan secara sublingual untuk mendapatkan efek yang segera. Hanya obat-obat yang sangat larut lemak yang efektif pada pemberian sublingual. Untuk obat tertentu yang tidak mengalami metabolisme lintas pertama seperti kaptopril, tidak terdapat bukti yang jelas keunggulan pemberian secara sublingual.

Distribusi[1 3,5]

Distribusi obat dari kompartemen sentral ke jaringan atau dari ekstra- ke intra-sel dapat terjadi secar difusi pasif atau dengan mekanisme transport aktif. Sebagian obat terdistribusi secara cepat ke tempat kerjaya sehingga ekuilibrasi antara kadar dalam plasma dan di jaringan terjadi dengan cepat. Model kinetik ini disebut sebagai model satu kompartemen. Untuk obat tertentu dengan model dua atau tiga kompartemen, seperti digoksin, amiodaron, distribusi terjadi secara lambat dan kadar di jaringan target meningkat pelan-pelan bersamaan dengan penurunan kadar dalam plasma. Keseimbangan terjadi setelah beberapa jam.

Ikatan Protein Plasma

Obat berada dalam sirkulasi darah dalam bentuk terikat pada protein plasma, atau terlarut bebas dalam air. Hanya obat bebas yang dapat berdifusi ke ke tempat kerjanya di jaringan/ sel. Sedangkan obat yang terikat protein plasma untuk sementara akan tetap berada dalam sirkulasi. Dikenal beberapa jenis protein pengikat obat: Albumin yang terutama mengikat sebagian besar obat-obatan yang bersifat asam dan netral, α1glikoprotein yang terutama mengikat obat basa, dan globulin yang mengikat hormon khusus (CBG, corticosteroid binding globulin, SSBG, seks steroid binding globulin). Derajat ikatan obat pada protein plasma dipengaruhi berbagai faktor antara lain bentuk molekul, muatan, pH, dan lain-lain.

Ikatan obat pada protein plasma bersifat reversibel, artinya setiap saat terdapat molekul obat yang terikat dan terlepas dari protein plasma, namun perbandingan bentuk terikat dan bentuk bebas akan dipertahankan relatif konstan. Bila dosis obat ditambah sampai tercapai titik jenuh, maka porsi obat bebas akan meningkat tajam. Sebaliknya, bila kadar protein plasma rendah sehingga tidak mampu menampung obat yang ada, maka porsi obat bebas juga akan meningkat.

Obat pada Keadaan Hipoalbuminemia

Keadaan hipoalbuminemia berat dapat berpengaruh terhadap kinetika dan dinamika serta efek samping obat. Hal ini berlaku untuk obat dengan derajad ikatan protein yang tinggi dan obat dengan batas keamanan (margin of safety) yang sempit. Untuk obat dengan ikatan protein yang tinggi (>85%), misalnya seftriakson, NSAID, sulfonilurean, warfarin, dll, penurunan kadar protein plasma akan meningkatkan porsi obat bebas secara signifikan dengan konsekuensi peningkatan efek obat dan sekaligus risiko efek samping. Namun dari sisi lain, terjadi perubahan farmakokinetik yang dapat mengurangi risiko toksisitas. Peningkatan porsi obat bebas akan mempercepat metabolisme dan eliminasi, sehingga waktu paruh obat menjadi lebih pendek.[2,4,]

Sedangkan untuk obat dengan ikatan protein yang rendah, maka penurunan kadar protein plasma tidak terlalu banyak mempengaruhi kadar obat bebas. Selain itu, bila batas keamanan lebar, maka penigkatan kadar obat bebas biasanya tidak menimbulkan efek samping yang bermakna secara klinis.

Mengingat proses eliminasi obat dalam keadaan hipoalbuminemia berat juga lebih cepat, maka diperlukan frekuensi pemberian yang lebih sering, dengan dosis yang lebih rendah.

Interaksi pada Ikatan Protein

Beberapa obat dapat berkompetisi dalam ikatan pada protein. Obat yang bersifat lipofilik umumnya terikat lebih kuat dan dapat menggeser obat yang hidrofilik yang ikatannya pada albumin relatif lebih lemah. Penggeseran akan bermakna secara klinis bila obat yang digeser memenuhi syarat berikut:

- Ikatan protein tinggi (> 85%). Bila ikatan protein tinggi, maka kadar obat bebas rendah, akibatnya pergeseran sedikit saja sudah meningkatkan jumlah obat bebas secara bermakna.
- Volume distribusi kecil (< 0.15 L/kg), yaitu untuk obat yang terutama terakumulasi dalam sirkulasi. Penggeseran obat ini akan memberikan peningkatan kadar plasma yang cukup bermakna.
- *Margin of safety* (batas keamanan) sempit, sehingga peningkatan kadar plasma yang relatif kecil sudah bermakna secara klinik.

Sebagai contoh: NSAID (terutama fenilbutazon) adalah obat asam yang pada dosis terapi telah menjenuhkan ikatan pada site I albumin plasma. Jika diberikan bersama warfarin, yang juga obat asam dan juga terikat pada site I albumin plasma (99%), maka fenilbutazon akan menggeser warfarin dari ikatannya dengan albumin, dan warfarin bebas yang meningkat akan menimbulkan perdarahan. Fenilbutazon juga akan menggeser sulfonilurea dari ikatannya dengan albumin plasma, dan kadar bebas sulfonilurea akan meningkat dan dapat menimbulkan hipoglikemia.[1,4,7]

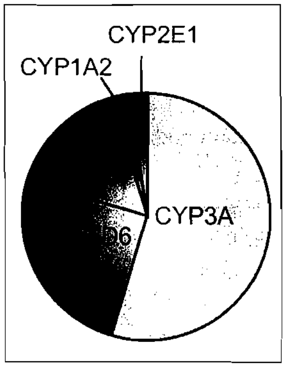
Metabolisme

Sebagian besar metabolisme obat terjadi di hepar, dan sebagian lain dapat terjadi di ginjal, epitel saluran cerna, paru, dan plasma. Metabolisme obat di hepar terjadi dalam dua tahap. Tahap I mengubah obat menjadi bentuk yang lebih polar dan mudah diekskresi melalui urin, sedangkan metabolisme tahap II berfungsi merangkaikan metabolit dengan gugus tertentu seperti glucoronil, asetil, sulfat, dan lain-lain yang menambah polaritas obat dan lebih memper-mudah eliminasi. Hal ini terutama terjadi bila metabolit I belum bisa diekskresi.

Pada umumnya metabolisme mengubah obat menjadi tidak aktif. Namun sebagian obat menghasilkan metabolit yang masih aktif seperti N-asetil prokainamid (NAPA) yang merupakan metabolit aktif prokainamid. Untuk obat yang bersifat *prodrug*, metabolisme ini mengubah bentuk inaktif menjadi bentuk aktif, misalnya perubahan enalapril menjadi enalaprilat, hormon steroid, vitamin D, dll.

Proses utama selama metabolisme fase I adalah oksidasi yang dikatalisis oleh superfamili enzim sitokrom P-450 (CYP) monooksigenase, atau disebut juga mixed function oxidase (MFO). Dikenal berbagai isoenzim ini anatara lain CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP1A2, dan CYP2E1. CYP3A4 merupakan sitokrom yang terbanyak di hepar dan usus dan merupakan enzim yang memetabolisme sebagian besar obat.[1,2,5,7]

Di samping enzim-enzim mikrosomal tersebut di atas, ada beberapa enzim penting yang terdapat dalam sitosol hati yang berperan penting pada metabolism fase II, misalnya sulfotransferase (SULT), glutation-S-transferase (GST), metilftransferase (MT), dan N-asetiltransferase (NAT1 dan NAT2). NAT2 berperan penting pada asetilasi berbagai obat seperti INH, dapson, hidralazin, prokainamid, sulfadimidin, dan sulfapiridin.



Gambar 1. Proporsi obat yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom P-450.

Obat atau makanan tertentu dapat menghambat atau merangsang aktivitas enzim sitokrom. Penghambat enzim akan menurunkan metabolisme obat substrat enzim yang bersangkutan sehingga kadarnya meningkat dan potensil terjadi toksisitas. Sebaliknya penginduksi enzim akan mempercepat metabolism dan menurunkan kadar obat yang menjadi substrat enzim tersebut dengan konsekwensi kegagalan terapi. Gambar 1 menampilkan beberapa obat yang mempengaruhi enzim sitokrom P-450.

Polimorfisme Genetik

Aktivitas CYP3A4 sangat bervariasi antar individu, tapi distribusinya bersifat unimodal (tidak menunjukkan polimorfisme) yang menunjukkan bahwa variasi ini tidak berkaitan dengan gen CYP3A4. CYP2D6 merupakan enzim terpenting kedua. Polimorfisme genetik ditemukan pada enzim CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 dan NAT2.

Populasi terbagi dalam dua atau lebih subpopulasi dengan aktivitas enzim yang berbeda. Dalam hal enzim CYP, genotip populasi terbagi menjadi *extensive metabolizers* (EM) dan *poor metabolizers (*PM), sedangkan untuk enzim NAT2, rapid acetylators (RA) dan *slow acetylators* (SA). Sebagian populasi Asia merupakan ekxtensive metabolizer. Frekuensi PM pada keturunan Asia Tenggara untuk enzim CYP2D6 hanya sekitar 1-2%, untuk enzim CYP2C19 sekitar 15-25%, sedangkan untuk enzim NAT2 antara 5-10%. Frekuensi PM pada populasi dunia untuk enzim CYP2C9 antara 2-10%. Kelompok *poor metabolizer* membutuhkan dosis obat yang jauh lebih rendah untuk obat-obat yang merupakan substrat dari enzim yang bersangkutan. Penghambat enzim yang poten dapat mengubah seseorang dengan genotip EM menjadi fenotip PM.1-5

Ekskresi dan Eliminasi[1-3,6]

Ginjal merupakan organ terpenting dalam ekskresi obat dan xenobiotik lain. Selain itu, eliminasi juga dapat terjadi melalui hepar, sistem bilier dan saluran cerna, melalui kulit, saluran napas, dan ASI.

Ekskresi melalui ginjal melibatkan 3 proses, yakni filtrasi glomerulus, sekresi aktif di tubulus proksimal dan reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus. Fungsi ginjal mengalami kematangan pada usia 6-12 bulan, dan setelah dewasa menurun 1% per tahun.

Filtrasi glomerulus menghasilkan ultrafiltrat, yakni plasma minus protein, jadi semua obat bebas akan keluar dalam ultrafiltrat sedangkan yang terikat protein tetap tinggal dalam darah.

Sekresi aktif dari dalam darah ke lumen tubulus proksimal terjadi dengan bantuan transporter membran P-glikoprotein (P-gp) dan MRP (*multidrug-resistance protein*) yang terdapat di membran sel epitel tubulus. MRP untuk anion organik dan konyugat (misalnya. penisilin, probenesid, glukuronat, sulfat dan konyugat glutation), dan P-gp untuk kation organik dan zat netral (mis. kuinidin, digoksin). Pada terapi gonore dengan golongan penisilin sering ditambahkan probenesid yang berfungsi menghambat sekresi aktif golongan penisilin di tubulus ginjal karena ber-kompetisi untuk transporter MRP.

Reabsorpsi pasif terjadi di sepanjang tubulus untuk bentuk nonion obat yang larut lemak. Oleh karena derajat ionisasi bergantung pada pH larutan, maka hal ini dimanfaatkan untuk mempercepat ekskresi ginjal pada keracunan suatu obat asam atau obat basa. Pada keracunan obat asam seperti fenobarbital atau salisilat diberikan $NaHCO3$ untuk membasakan urin agar ionisasi meningkat sehingga bentuk nonion yang akan direabsorpsi akan berkurang dan bentuk ion yang akan diekskresi meningkat. Pada keracunan obat basa seperti amfetamin diberikan $NH4Cl$ untuk meningkatkan ekskresinya. Ekskresi melalui ginjal akan berkurang pada gangguan fungsi ginjal.

Selain ekskresi melalui ginjal, jalur ekskresi obat yang kedua penting adalah melalui empedu ke dalam usus dan keluar bersama feses. Transporter membran P-gp dan MRP terdapat di membran kanalikulus sel hati dan mensekresi

Tabel 1. Substrat, Penghambat dan Penginduksi Beberapa Enzim Sitokrom dan NAT[1]

Enzim	Substrat	Penghambat	Penginduksi
CYP3A4	terfenadin, astemizol, lidokain, quinidin,diltiazem, verapamil, simvastatin, atorvastatin, siklosporin, eritromisin, claritromisin, kortisol, deksametason estrogen, tamoksifen, ritonavir, nelfinavir, cisaprid, dapson, sildenafil, finasterid	ketokonazol, itrakonazol eritromisin, klaritromisin ritonavir, nelfinavir diltiazem, verapamil simetidin	fenobarbital, fenitoin rifampin, deksametason, St. John's wort
CYP2D6	amitriptilin, impiramin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sertralin, trazodon, nefazodon haloperidol, flufenazin, morfin, kodein, tramadol, dekstrometorfan, metoprolol, karvedilol	kuinidin, simetidin paroksetin, fluoksetin haloperidol, flufenazin	– (relatif resisten terhadap induksi)
CYP2C8	amodiakuin, klorokuin, paklitaksel, amiodaron ibuprofen, diklofenak, repaglinid, rosiglitazon	trimetoprim, gemfibrozil ketokonazol	rifampin, deksametason fenobarbital
CYP2C9	S-warfarin, fenitoin, tolbutamid, glipizid, losartan, irbesartan, diklofenak, ibuprofen, fluvastatin	fluvoksamin, fluoksetin flukonazol, fluvastatin simetidin, fenilbutazon	barbiturat, fenitoin rifampin
CYP2C19	S-mefenitoin, proguanil, omeprazol, lansoprazol moklobemid, barbiturat	fluvoksamin, fluoksetin omeprazol, lansoprazol simetidin, ketokonazol	rifampin, prednison barbiturat, fenitoin
CYP1A2	teofilin, kafein, parasetamol, antipirin, R-warfarin, takrin, klozapin, haloperidol fluvoksamin	fluvoksamin siprofloksasin, ofloksasin simetidin, ketokonazol eritromisin, klaritromisin	asap rokok, daging panggang arang kubis, rifampin, omeprazol fenobarbital, fenitoin
CYP2E1	parasetamol, etanol halotan, enfluran	disulfiram	etanol (kronik), INH
NAT2	INH, dapson, hidralazin, prokainamid, sulfadimidin, sulfapiridin		

aktif obat-obat dan metabolit ke dalam empedu. MRP berperan untuk anion organik dan konyugat (glukuronat dan konyugat lain), dan P-gp untuk kation organik, steroid, kolesterol dan garam empedu.

PARAMETER FARMAKOKINETIK

Beberapa faktor fisiologi dan patologi mempengaruhi keberadaan dan farmakokinetik obat dalam tubuh. Tiga faktor utama adalah bioavailabilitas, volume distribusi, waktu paruh (T1/2),dan klirens. Waktu paruh eliminasi (T1/2) ditentukan oleh hubungan antara klirens dan volume distribusi.

Bioavailabilitas[1-3]

Bioavailabilitas menunjukkan fraksi dari dosi obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk aktif. Bila obat dalam bentuk aktif diberikan secara intravena, maka bioavailabilitas adalah 100%. Tapi bila obat yang diberikan adalah bentuk yang belum aktif, maka bioavailabilitasnya adalah fraksi dari obat yang dikonversi menjadi bentuk aktif. Bila obat diberikan per oral, maka bioavailabilitsnya ditentukan oleh jumlah obat yang dapat menembus dinding saluran cerna (diabsorpsi), dikurangi jumlah yang mengalami eliminasi presistemik di mukosa usus dan hepar.

Biovailabilitas obat digambarkan dalam bentuk AUC (area under the curve), yaitu luas area di bawah kurva kadar plasma obat terhadap waktu, dibanding-kan dengan AUC obat tersebut bila diberikan secara intravena. Ini disebut sebagai bioavailabilitas absolut. Sedangkan bioavailabilitas relatif merupakan perbandingan AUC suatu obat dibandingkan dengan AUC produk original, yang diberikan dengan cara yang sama.

Biaoavailabilitas absolut = AUC oral/AUC iv

Bioavailabilitas relatif = AUC oral produk x / AUC oral obat standar

Bioavailabilitas ditentukan oleh kadar obat dan lamanya obat berada dalam darah.

Volume Distribusi (Vd)[1,2,4]

Parameter ini menggambarkan luasnya distribusi obat di luar sirkulasi sistemik. Vd merupakan volume teoritis/imajinatif bila obat terdistribusi ke jaringan dengan kadar plasma. Jadi Vd tidak identik dengan volume penyebaran sesungguhnya atau volume anatomik. Untuk obat yang berada dalam darah dan tidak terdistribusi, maka Vd-nya mendekati volume plasma, sedangkan untuk obat yang didistribusikan secara luas, Vd-nya bisa sangat besar.

Vd = jumlah obat / kadar plasma

Untuk obat yang didistribusi secara luas di jaringan sehingga kadar plasmanya rendah memiliki Vd yang besar sekali (mis. Digoksin, amiodaron), sedangkan obat yang terikat kuat pada protein plasma akan memiliki Vd yang kecil (mis. Warfarin, salisilat, tolbutamid).

Waktu paruh eliminasi (T1/2)

Waktu paruh adalah waktu yang diperlukan untuk turunnya kadar obat dalam plasma atau serum menjadi separuh dari kadar sebelumnya. Untuk obat dengan kinetika linear (*first order*), waktu paruh merupakan bilangan konstan dan tidak terpengaruh oleh besarnya dosis, interval pemberian, dan kadar plasma maupun cara pemberian.

Bersihan Total (*Total Body Clearance*= Cl)1-4

Klirens total adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh seluruh tubuh, sedangkan klirens organ adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat per satuan waktu oleh suatu organ. Parameter ini menunjukkan kemampuan tubuh untuk mengeliminasi obat. Untuk obat dengan kinetika first order, Cl merupakan bilangan konstan pada kadar obat yang biasa ditemukan dalam klinik.

$$\mathbf{Cl} = \frac{\textbf{Laju eliminasi oleh seluruh tubuh}}{\textbf{kadar obat dalam plasma}}$$

Bersihan total merupakan hasil penjumlahan bersihan dari berbagai organ dan jaringa tubuh, terutana ginjal dan hepar.

$$\mathbf{Cl = Clrenal + Clhepar + Cllain\text{-}lain}$$

Bersihan hepar: adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat persatuan waktu oleh hepar (ml/menit). Pada orang normal, bersihan hepar paling banyak dipengaruhi oleh enzim hepar yang sangat bervariasi antar individu akibat variasi genetik. Di samping itu, ada juga pengaruh induksi dan hambatan enzim oleh obat lain. Selain itu, afinitas (kuatnya ikatan) dan aviditas (besarnya ikatan) obat pada protein plasma juga mempengaruhi berihan hepar, karena hanya obat yang berhasil lepas dari ikatan proteinlah yang akan mengalami metabolisme. Pada keadaan sirosis terjadi penurunan bersihan hepar akibat berkurangnya enzim metabolisme. Selain itu, berkurangnya aliran darah ke hepar akibat aliran pintas juga mengurangi bersihan hepar untuk suatu obat.

Bersihan ginjal: adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat persatuan waktu oleh ginjal (ml/menit).

Laju ekskresi obat oleh ginjal merupakan resultante dari ekskresi ditambah sekresi, dikurangi reabsorpsi:

$$\text{Cl ginjal} = \frac{\text{Laju eliminasi oleh ginjal}}{\text{Kadar obat dalam plasma}} = \frac{\text{Laju filtrasi + sekresi - reabsorpsi}}{\text{Kadar plasma}}$$

Laju filtrasi obat ditentukan oleh aliran darah ginjal, fungsi ginjal dan ikatan obat pada protein plasma. Laju sekresi ditentukan oleh aliran darah ginjal dan ada atau tidaknya kompetisi dengan zat lain. Sedangkan ikatan protein plasma tidak banyak mempengaruhi sekresi karena proses ini bersifat aktif. Sedangkan laju reabsorpsi ditentukan oleh kelarutan bentuk nonion dalam lemak, pH urin, dan lajualiran urin.

Untuk obat dengan sekresi tinggi (mis. Penisilin G), maka klirens ginjal terutama ditentukan oleh aliran darah ginal, dan tidak banyak dipengaruhi oleh ikatan protein plasma maupun insufisiensi ginjal yang ringan. Sebaliknya, untuk obat yang terutama dieliminasi dengan cara filtrasi (digoksin, gentamisin), maka besihan ginjal banyak dipengaruhi oleh ikatan protein plasma dan fungsi filtrasi, tapi tidak terlalu banyak dipengaruhi oleh aliran darh ginjal. Pada orang normal, bersihan ginjal banyak dipengaruhi oleh pH urin, terutam untuk obat-obat yang bersifat asam atau basa lemah.

PENYESUAIAN DOSIS PADA GAGAL GINJAL

Untuk menghindari terjadinya intoksikasi akibat akumulasi obat pada gagal ginjal, diperlukan pertimbangan yang sangat hati-hati sebelum memberikan obat. Beberapa hal yang perlu diperhatikan antara lain:

- Berikanlah obat sesedikit mungkin dan dengan indikasi yang kuat.
- Hindarkan pemakaian obat yang bersifat nefrotoksik.
- Pilihlah obat yang ekskkresinya bukan melalui ginjal.

Dosis Awal

Dosis awal pada umumnya dapat diberikan dengan dosis biasa, agar dicapai kadar terapi dengan cepat. Hal ini tertama diperlukan pada penyakit yang perlu segera diatasi, misalnya pada keadaan asma, gagal jantung, atau pada infeksi berat. Dosis awal umumnya tidak perlu diturunkan, kecuali untuk obat dengan indeks terapi yang sempit.

Dosis Penunjang

Penyesuaian dosis penunjang secara garis besar dilakukan dengan berbagai cara yaitu:

- Dosis diturunkan, tapi interval pemberian tetap.
- Dosis tetap dengan interval pemberian diperpanjang
- Pemberian infus kontinyu.

Penyesuaian dosis dapat dilakukan dengan tiga cara;

1. Menggunakan tabel.
   Dalam praktek sehari-hari, sering digunakan tabel yang mencantumkan penyesuaian besarnya dosis atau penyesuaian intervel pemberian bila dosis awal tidak berubah. Table ini diambil dari literature atau dari brosur obat yang disediakan oleh pihak industri farmasi. Tabel berikut mencantumkan beberapa contoh penyesuaian dosis obat yang didasarkan pada nilai klirens kratinin, atau informasi yang sejenis yang tersedia pada brosur obat. Dengan semakin banyaknya obat baru tidak mungkin menyediakan tabel yang memuat semua obat. Untuk penyesuaian dosis biasanya dapat dilihat data dalam brosur masing-masing obat. Cara ini merupakan cara yang paling mudah dan praktis.[8,9]
2. Menghitung berdasarkan klirens obat di ginjal
   Tergantung dari nilai CCT ukur, maka penyesuaian dosis dapat dilakukan menggunakan perhitungan berikut:
   Dosis rf = Cl rf / Cl total x Dosis normal
   Di mana Dosis rf merupakan dosis obat pada gagal ginjal, Clrf = klirens obat pada gagal ginjal, Cl total = klirens renal + klirens non renal dalam keadaan normal (Cl total = Cl renal + Cl nonrenal). Cl renal = klirens obat melalui ginjal dalam keadaan normal, dan Cl nonrenal adalah klirens obat melaui jalan selain ginjal.
   Untuk parameter Cl renal dan Cl nonrenal dapat dilihat dalam tabel

$$\mathrm{Cl\ rf} = \left(\frac{\mathrm{CCT\ ukur}}{100} \times \mathrm{Cl}_{\mathrm{renal}}\right) + \mathrm{Cl}_{\mathrm{nonrenal}}$$

Misal untuk gentamisisn dengan Cl renal 78 ml/min dan Cl nonrenal 3 ml/min, maka Cl total = 81 ml/min. Bila CCT ukur 12 ml/min., maka Cl rf = 78 x (12/100) + 3 = 12,4 ml/min.
Maka dalam keadaan gagal ginjal dengan CCT ukur 12 ml/min, maka penyesuaia dosis adalah sebagai berikut:

Dosi rf = 12,4/81 x dosis normal = 0,15 x dosis lazim

Dapat juga diberikan dosis lazim dengan interval pemberian 6,66 x intervel normal.
Cara ini lebih rumit dan memerlukan menghitung setiap kali, sehingga jarang digunakan.

INTERAKSI OBAT

Pemberian dua obat atau lebih dapat menimbulkan interaksi. Walaupun dalam kenyataannya sangat sulit untuk menghindari kombinasi obat, tapi harus disadari bahwa semakin banyak jumlah obat yang dikonsumsi semakin besar risiko interaksi. Interaksi dapat menyebabkan meningkatnya efek suatu obat atau meningkatkan efek samping, tapi dapat juga mengurangi efek terapi sehingga menyebabkan kegagalan terapi. Oleh sebab itu, interaksi obat harus menjadi perhatian setiap dokter.

Tabel 2. Penyesuaian Dosis Obat Berdasarkan Derajat Kerusakan Ginjal

	Laju Filtrasi Glomerulus mL/min		
Obat	**>50**	**10-50**	**< 10**
Alopurinol	Tidak berubah	50%	30%
	24 jam	24-36 jam	48-72 jam
Siprofloksasin	Tidak berubah	50-75%	50%
Simetidin	Tidak berubah	75%	50%
Digoksin	Tidak berubah	25-75%	10-25%
Flukonazol	24 jam	24-48 jam	48-72 jam
Gentamisin	60-90%	30-70%	20-30%
	8-12 jam	12 jam	24 jam
Litium	Tidak berubah	50-75%	25-50%
Penisillin G	Tidak berubah	75%	25-50%
	6-8 jam	8-12 jam	12-66 jam
Primidon	8	8-12 jam	12-24 jam
Prokainamid	4-6 jam	6-12 jam	8-24 jam
Tobramisin	60-90%	30-70%	20-30%
	8-12 jam	12 jam	24 jam
Vankomisin	24-72 jam	12 jam	24 jam

Interaksi dapat terjadi di luar tubuh, yang disebut sebagai interaksi farmaseutik. Contohnya adalah interaksi antara dua preparat injeksi yang dicampur dalam satu spuit, yang menimbulkan presipitasi atau perubahan warna. Misanya antara penisilin dengan vitamin C, antara gentamisin dengan karbenisilin. Selain itu, yang lebih sering adalah interaksi antara obat dengan pelarut, seprti amfoterisin yang mengalami presipitasi dalam larutan fisiologis dan dalam ringer laktat.[1,5]

Interaksi yang lebih sering adalah yang terjadi dalam tubuh. Interaksi dalam tubuh dapat dibagi dalam dua kelompok besar yaitu interaksi farmakokinetik dan interaksi farmakodinamik.

Interaksi Farmakokinetik

1. Interaksi dalam absorpsi

   Interaksi dalam absorpsi dapat terjadi akibat beberapa mekanisme, antara lain:

   - Interaksi akibat ikatan dua jenis obat.

     Misalnya antara antasida dengan obat lain seperti tetrasiklin, aspirin, kuinolon, eritromisin, Fe, dll, sehingga mengganggu absorpsi obat yang kedua.
   - Interaksi akibat perubahan pH lambung.

     Misalnya NaHCO3 yang meningkatkan pH lambung dan mangakibatkan peningkatan disolusi salisilat sehingga kecepatan absorpsi salisilat meningkat. Sebaliknya vitamin C menurunkan pH lambung dan meningkatkan absorpsi Fe.
   - Perubahan waktu pengosongan lambung.

     Misalnya antikolinergik memperlambat waktu pengosongan lambung dan memberi kesempatan absorpsi lebih banyak pada obat lain seperti digoksin, sehingga bioavailabilitas digoksin meningkat. Sebaliknya untuk obat yang diabsorpsi terutama di usus halus seperti parasetamol, diazepam, propranolol, fenilbutazon, levodopa, perlambatan transit usus memperlambat absorpsi, sehingga bioavailabilitas obat-obat ini akan menurun.

     Metoklopramid yang mempercepat transit usus akan meningkatkan absorpsi parasetamol, diazepam, levodopa, dan propranolol. Sebaliknya absorpsi digoksin jadi lebih lambat.[1,4,5]
   - Perubahan flora usus.

     Antibiotika spektrum luas dapat membasmi flora normal sehingga sintesis vitamin K berkurang, dan dapat meningkatkan toksistas warfarin. Selain itu, pemecahan sulfasalazin oleh flora normal jga berkurang sehingga efektivitas sulfasalazin berkurang. Metabolisme levodopa yang sebagiannya dilakukan oleh flora normal juga terpengaruh sehingga bioavailabilitas levodpa meningka.

2. Inter aksi dalam distribusi

   - Interaksi ini umumya terjadi karena satu obat menggeser obat lain dari ikatan protein plasma. Hal ini terutama berlaku untuk obat dengan ikatan protein plasma yang tinggi. Misalnya warfarin yang terikat luas tapi lemah pada albumin akan mudah digeser oleh AINS yang terikat kuat pada albumin. Interaksi ini mengakibatkan kadar warfarin bebas akan meningkat, sehingga meningkatkan risiko perdarahan. Penggeseran oleh AINS ini juga berlaku untuk obat lain seperti antidiabetik oral, walaupun secara klinis interaksi ini jarang menimbulkan hipoglikemia yang signifikan. Interaksi ini lebih nyata pada penderita dengan hipoalbuminemia.

- Antara digoksin dan kuinidin terjadi kompetisi untuk ikatan di jaringan dengan akibat meningkatnya kadar plasma digoksin.
- Dalam keadaan hiperbilirubinemia, pemberian obat seperti AINS dapat meningkatkan kadar bilirubin bebas dan meningkatkan risiko terjadinya kern ikterus. Pemberian seftriakson yang memiliki ikatan protein plasma yang tinggi juga berisiko menggeser ikatan bilirubin, sehingga seftriakson tidak dianjurkan dalam keadaan ini. Sebaliknya, sefotaksim dan seftazidim yang sedikit terikat pada protein plasma lebih aman dalam keadaan hperbilirubinemia.

3. Interaksi dalam metabolisme
   - Obat-obat tertentu bersifat merangsang dan yang lain menghambat aktivitas enzim sitokrom P-450 di hepar. Rifampisin, fenobarbital, fenitoin, merupakan perangsang kuat enzim sitokrom P450 dan pemberiannya akan mempercepat metabolisme obat lain yang dimetablisme oleh sitokrom P-450.
   - Eritromisin, simetidin, ketokonazol merupakan menghambat sitokrom P450 dan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat lain dan meningkatkan risiko tosisitas.
   - Alkohol dan fenobarbital mengalami autoinduksi sehingga bahan ini akan dimetaolisme dengan kecepatan yang makin meningkat. Hal ini menerangkan fenomena toleransi yang terjadi pada alkoholisme dan pada penderita yang mendapat terapi fenobarbital jangka panjang.
4. Interaksi dalam eliminasi
   - Probenesid menghambat sekresi penisilin, melalui tubuli ginjal sehingga sering digunakan untuk memperpanjang efek terapi penisilin. Probenesid juga menghambat eliminasi rifampisin dan indometasin melalui empedu sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas rifampisin dan indometasin. Selain itu, probenesid juga menghambat sekresi metotreksat, furosemid, indometasin, dapson melalui ginjal.
   - Pirazinamid bersifat menghambat ekskresi asam urat di ginjal sehingga obat ini dapat menyebabkan eksaserbasi artritis gout.
   - Bikarbonat menyebabkan alkalinisasi urin dan mempercepat ekskresi obat asam seperti salisilat dan fenobarbital melalui ginjal. Sebaliknya, alkalinisasi urin akan memperlambat bersihan obat basa seperti amfetamin, efedrin, kuinidin, dll.

Interaksi Farmakodinamik[5,7]

1. Interaksi di tingkat reseptor. Interaksi farmakodinamik dapat terjadi di tingkat reseptor dan di luar reseptor.

Tabel 3. Obat-obat dengan Risiko Interaksi

Obat A	**Obat B**	**Mekanisme**	**Efek**
Antasid	Tetrasiklin, kolestiramin, digoksin	Hambatan absorpsi obat B	Bioavailabilitas B ↓
PPI, antihistamin 2	Ketokonazol	Perubahan pH lambung	Absorpsi obat A ↓
Rifampisin, karbamazepin, barbiturat, fenitoin	Warfarin, kuinidin, siklosporin, losartan	Induksi CYP	Bioavailailitas B ↓
Antidepresan trisiklik, fluoksetin, kuinidin	b-bloker, kodein	Hambatan CYP2D6	Efek β-bloker ↑, efek kodein ↓
Simetidin	Warfarin, teofilin, fenition	Hambatan CYP	Efek B ↑
Ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, Ca-antagonis, ritonavir	Statin, siklosporin, sisaprid, terfenadin, indinavir	Hambatan CYP3A	Efek/toksisitas B↑
Alupurinol	Azatioprin, 6-MP	Hambatan Xantin oksidase	Efek/ toksisitas B↑
Amiodaron	Warfarin, digoksin, kuinidin	Hambatan CYPs	Tosiitas B ↑
Gemfibrozil, fibrat	Statin	Hambatan CYP3A	Rabdomiolisis
Kuinidin, amiodaron, verapamil, siklosporin, itrakonazol, eritromisin	Digoksin	Hambatan glikoprotein-P	Toksisitas B ↑
Fenilbutazon, probenesid, salisilat	Penisilin, metotreksat	Hambtan sekresi tubulus	Bioavailabilitas penisilin ↑

Interaksi di tingkat reseptor dapat bersifat antagonistik seperti yang terjadi antara propranolol dengan epinefrin, prazosin dengan epinefrin, antara morfin dengan nalokson, dan lain-lain.

2. Interaksi fisiologik dapat terjadi tanpa interaksi langsung di tingkat reseptor. Misalnya interaksi antara β-bloker dengan digoksin, β–bloker dengan verapamil yang dapat menyebabkan blok AV dan bradikardi berat. Antara analgesik dengan hipnotik-sedatif atau opiat dapat terjadi reaksi sinergistik yang saling memperkuat efek. Amfoterisin dan furosemid dapat menyebabkan hipokalemia dan meningkatkan risiko tosisitas digoksin, antara antihipertensi dengan obat-obat simpatomimetik, dan lain-lain.

REFERENSI

1. Setiawati A. Farmakokinetik klinik. Dalam: Ganiswarna SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwantyastuti, Nafrialdi, editors. Farmakologi dan Terapi. 4th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI;1995. p. 811-9.
2. Holford NHG. Pharmacokinetics & Pahrmacodynamic, Rational dosing and the time course of drug action. In: Katzung BG.Basic and Clinical Pharmacology. 7th ed. Boston:McGraw-Hill; 2004. p.34-50
3. Wilkinson GR. Pharmacokinetics. The dynamic of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.3-30.
4. Roden DM. Principles of Clinical Pharmacology. In: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16ed. International, edition: McGrw-Hill; 2005. p.13-25.
5. Setiawati A. Interaksi obat. Dalam: Ganiswarna SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwantyastuti, Nafrialdi, editors. Farmakologi dan Terapi. 4th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI;1995. p. 800-10
6. Sitar DS. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamic. In: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, editors. Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p.1207-22.
7. Oates JA, Wilkinson GR. Principle of drug therapy. In: Fauci, Braunwald, Isselbacher, Bernett WM. Guide to drug dosage in renal failure. In. Speight TM, Holford NHG. Avery's drug treatment. 4th ed. Adis International; 1997. P. 1725-56.
8. Detti L. Nomogram method of dose estimation in renal failure. In. Speight TM, Holford NHG. Avery's drug treatment. 4th ed. Adis International; 1997. p. 1757-60.
9. Matzke GR, Frye RF. Drug therapy individualization for patients with renal insufficiency. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach. 7th ed. MacGraw Hill; 2008. p. 833-44.

12

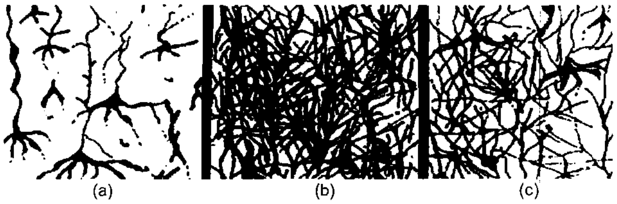
NEUROSAINS DAN PENYAKIT ALZHEIMER

Jan S. Purba

PENDAHULUAN

Neurosains adalah ilmu yang mempelajari fisiologi dan patologi dalam hal struktur, fungsi, pertumbuhan dan degenerasi dari sistem susunan saraf yang kesemuanya ini berhubungan dengan pembentukan perilaku dan proses belajar. Komponen perilaku dan proses belajar baik itu dalam keadaan sehat dan patologi berhubungan erat dengan kondisi biokimiawi yang ada di otak yang disebut dengan neurotransmiter. Neurotransmiter terdidi dari 2 kelompok yakni yang termasuk ke dalam kelompok inhibitorik dan eksitatorik. Neurotransmiter ini dihasilkan oleh sekelompok neuron yang berada di nukleus tertentu.

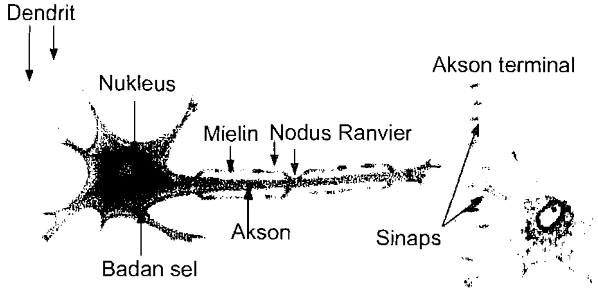
Dalam tahap awal perkembangan fungsi otak masih terbatas dalam peran kontrol motorik dan sensorik. Untuk selanjutnya pertumbuhan berikutnya menyangkut perkembangan kelompok limbik yang berperan dalam kontrol emosi, memori dan bioritmis. Perkembangan ini diakhiri dengan berperannya neokorteks atau juga yang disebut dengan otak yang berperan dalam fungsi kognitif, bahasa serta inteligensia.[1] Otak mengalami perubahan baik struktur maupun fungsional sesuai penggunaannya. Sel otak yang disebut dengan neuron berhubungan satu dengan yang lain melalui dendrit.



a. baru lahir ; b. umur 7 tahun; c. umur 15 tahun

Gambar 1. Kepadatan sinaptik dari neuron

Gambar 2 menjelaskan komunikasi antar neuron terdapat di sinapsis. Komunikasi neuron ini bisa berlangsung melalui neurotransmitter yang di sekresi ke ruang sinapsis oleh ujung akson di presinapsis. Neurotransmiter ini akan berganbung dengan reseptornya yang ditemukan di pos-sinapsis di dendrite dari neuron berikutnya mengakibatkan terjadinya metabolisme dari neuron penerima mneurotransmiter tersebut



Gambar 2. Komunikasi antar neuron

Otak terdiri dari sekitar 10 milliar neuron dan dari seluruh neuron ini mempunyai sekitar 1 trillion kontak. Kesemuanya ini akan berperan dalam melakukan fungsi otak. Jika kontak satu dengan lainnya akibat beberapa penyebab misalnya stroke, epilepsi akibat fokus, autoimun seperti multipel sklerosis yang ditemuka di otak ataupun akibat degenerasi otak maka fungsi otak baik motorik maupun sensorik atau fungsi kognisi akan menjadi terganggu. Hidup dalam keadaan sehat berarti konektivitas antar neuron tidak terganggu.

NEUROSAINS DAN DEMENSIA ALZHEIMER

Jumlah penderita demensia di negara yang sedang berkembang saat ini semakin meningkat sejalan dengan peningkatan angka harapan hidup. Penyakit Alzheimer adalah penyakit degenerativ yang progresif, merupakan penyebab sindroma demensia. Untuk pertamakalinya ditemukan oleh Alois Alzheimer tahun 1906, seorang

Neurolog dan Psikiater Jerman pada pasien berusia 51 tahun dengan keluhan, paranoid, kehilangan ingatan, disorientasi dan halusinasi. Pada penelitian postmortem ditemukan *senile plaques* (SP) dan *neurofibrillaty tangles* (NFT) serta hiperfosforialse tau di korteks serebral. Patogenesis penyakit ini sangat kompleks dalam keterkaitan fisiopatologi dengan melekular, serta selular. Neuron di neokorteks, hipokampus, amigdala dan basal forebrain sistem kholinergik adalah bagian yang berperan di region otak dalam menjalankan fungsi memori.

Penderita ini biasanya ditemukan pada usia lanjut, akan tetapi bisa juga pada umur yang muda. Tanda klinis yang utama adalah kehilangan memori, penurunan fungsi kognitif yang pada akhirnya menyebabkan kehilangan kemampuan untuk mengurus diri sendiri. Keadaan ini berdampak pada ketergantungan hidup sehari-hari baik dari keluarga maupun pendamping.

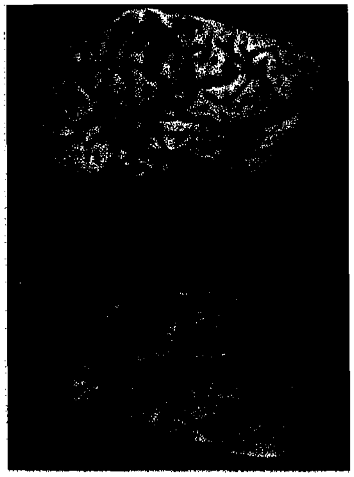
Gambar 3. Alois Alzheimer (1864-1915), Auguste Deter, 51 tahun

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi penderita penyakit Alzheimer di dunia tahun 2006 ditemukan sekitar 26.6 juta. Sejalan dengan peningkatan angka harapan hidup di berbagai negara jumlah ini diperkirakan menjadi empat kali lipat tahun pada 2050 [2]. Penderita demensia di negara yang sedang berkembang saat ini juga cenderung semakin meningkat. Dari studi epidemiologi di sejumlah Negara di Asia dan sekitarnya ditemukan 24.3 juta penduduk penderita demensia dan akan mencapai 65 juta pada 2050 [2,3]. Wanita berisiko yang lebih tinggi untuk mengidap penyakit Alzheimer dibanding pria. Penelitian secara prospektif yang dilakukan pada1458 kasus di Kabupaten dan Kotamadya Bogor pada tahun 1996 [4], ditemukan penderita demensia sebanyak 0.94%. Angka ini menunjukan jumlah penderita demensia didaerah tersebut yang berpenduduk 4.2 juta diperkirakan mencapai 40.000 orang.

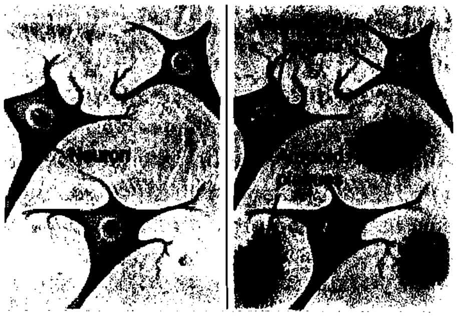
NEUROPATOLOGI

Secara makro-anatomi otak penderita Alzheimer memperlihatkan atrofi berupa pelebaran dari sulkus dan ventrikel serta penipisan dari girus yang mengakibatkan penurunan berat otak. Penurunan berat otak ini bisa mencapai lebih dari 35%.[5]

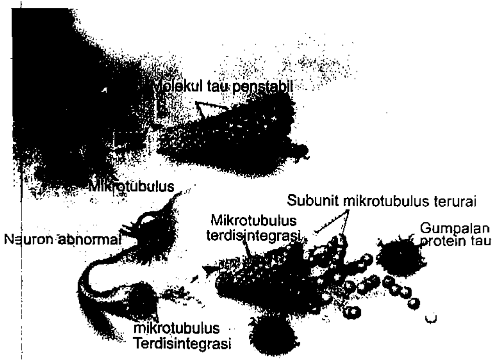


Gambar 4. Atas : otak penderita penyakit Alzheimer, bawah: otak sehat

Pemeriksaan histopatologis ditemukan deposisi ekstraselular Aβ, *neurofibrillary tangles* (NFT) penyebab disfungsi dari sinapsis yang bisa berlanjut pada kematian neuron terutama di hipokampus.[5, 6, 7]



Neuron normal Penyakit Alzheimer



Molekul tau penstabil
Mikrotubulus
Neuron abnormal
Subunit mikrotubulus terurai
Mikrotubulus terdisintegrasi
Gumpalan protein tau
mikrotubulus Terdisintegrasi

Formasi dari NFT

Gambar 5.

Selain NFT, ditemukan juga penumpukan plaks Aβ. Penumpukan plaks Aβ bisa diakibatkan oleh disfungsi reseptor vaskular sauar darah otak. Akibat disfungsi vaskular ini maka pelepasan Aβ ke sirkulasi darah akan terganggu. Reseptor di sauar darah otak bertanggung jawab terhadap keluar masuknya Aβ dari cairan interstisial ke pembuluh darah dan sebaliknya adalah *lipoprotein receptor-related protein* (LRP)m dan *receptor for advanced glycation end product* (RAGE). LPP adalah protein yang mempunyai densitas rendah akan memediasi Aβ dari otak ke pembuluh darah sementara RAGE berfungsi sebaliknya. Interaksi antara Aβ dengan LRP dan RAGE akan menentukan komunikasi kapiler dengan Aβ, endositosis dan transitosis sepanjang sauar darah otak menuju pembuluh darah dan sebaliknya.[8,9] Selain gangguan reseptor di sauar darah otak penumpukan Aβ bisa juga diakibatkan pembentukan Aβ yang berlebihan akibat gangguan mutasi secara genetik dari peptida amiloid yang berasal dari APP .[10,11] Kalsium merupakan mediator aktivitas elektrik dari neuron melalui reseptor *N-methyl D-aspartate* (NMDA). Perubahan keseimbangan kalsium akan mempengaruhi metabolisme APP yang berperan dalam pembentukan Aβ. Hubungan antara reseptor glutamate dan kalsium dengan reseptor NMDA melalui sekresi neuronal Aβ akan mengambil bagian dalam proses plastisitas sinapsis, regulasi gen serta kematian neuron. Plastisitas sinapsis diartikan penyesuaian kapasitas sinapsis untuk merespons aktivitas neuron dalam tujuan proses pembelajaran ataupun memori dalam hal ini metabolisme neuron itu sendiri. Keberadaan Aβ akan menurunkan kapasitas plastisitas sinapsis. Hal ini terjadi karena Aβ menurunkan transmisi dari signal sepanjang sinapsis. [12,13]

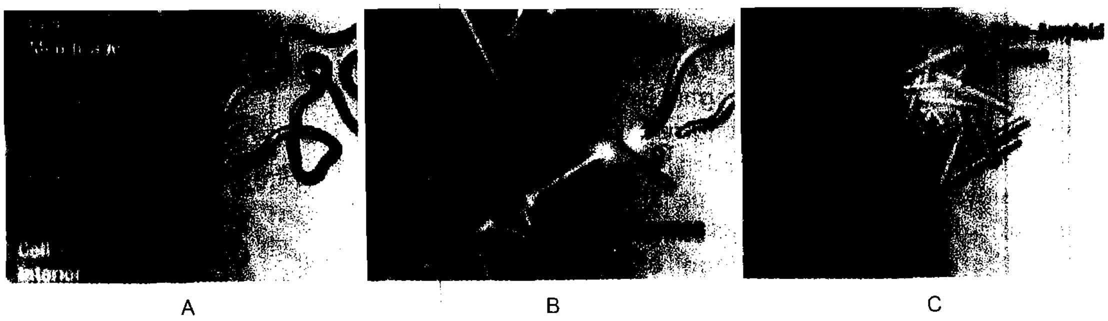
Peningkatan aktivitas reseptor NMDA melalui aktivasi ekstra sinaptik akan meningkatkan sekresi alfa-sekretase serta memodifikasi APP untuk memicu peningkatan produksi Aβ.[13] Peningkatan produksi Aβ juga merupakan faktor stimulus terhadap proses inflamasi pada penyakit Alzheimer.[14] Penumpukan Aβ di otak dapat memicu kerusakan neuron lain karena bersifat toksik. Plaks amiloid ini juga bisa merusak neuron kolinergik di *basal forebrain* yakni di nukleus basalis Meynert (nbM) lokasi neuron penghasil neurotransmiter asetilkholin sehingga mengakibatkan gangguan memori.[15] Gangguan kognitif diakibatkan menurunnya asetilkholin ke jaras kolinergik menuju regio kortikolimbik akibat penumpukan Aβ dilokasi tersebut.[16]

Amiloid beta (Aβ)

Amiloid-beta merupakan kelompok protein endogen dan disekresi sebagai produksi metabolisme neuron. Secara fisiologik Aβ sebagaimana kelompok protein neuromodulator lainnya berperan untuk menjamin fungsi otak dalam mentransfer informasi antar neuron di sinaptik misalnya dalam proses belajar dan memori. [17] Ini dibuktikan dari data penelitian yang menunjukkan bahwa sekresi Aβ mengakibatkan peningkatan aktivitas sinapsis. Jika produksi Aβ di inhibisi atau ditiadakan misalnya akibat pemberian obat anti Aβ maka komunikasi neuron akan terganggu.[17]

Pembentukan plaks ini akan mengganggu kerja neuron terutama di hipokampus dan kortkes serebral

Pada orang sehat kadar sekresi Aβ diatur melalui proses umpan balik. Pada penyakit Alzheimer kemungkinan adalah tidak adanya reaksi umpan balik sehingga produksi Aβ diproduksi tanpa adanya inhibisi. Hal ini menimbulkan penumpukan sebagai plaks amiloid. Sekitar 90% dari Aβ yang disekresi dari neuron berasal dari APP adalah dalam kelompok Aβ-40 dan sisanya sebanyak 10% dalam bentuk larutan protein Aβ-42 dan Aβ-43. Kelompok Aβ-42 dan Aβ-43 sangat fibrilogenik, dalam bentuk penumpukan agregat dan neurotoksis. Jika terjadi penumpukan Aβ menjadi plaks amiloid maka sistem imun mendefinisikannya sebagai zat toksik mengakibatkan aktivasi dari mikroglia.[18,19]



Amyloid precursor protein (APP) adalah prekursor menjadi plaks amiloid

a. APP menerobos sel membran keluar neuron
b. Enzim memotong molekul APP menjadi fragmen protein dan amiloid-beta
c. Fragmen amiloid-beta yang terpotong berkumpul besama dan membentuk plaks

Gambar 6. Plaks Aβ

Peran Sistem Imun

Proses inflamasi berperan utama dalam patologi penyakit Alzheimer. Peningkatan produksi Aβ protein akan mengaktivasi sistem imun bawaan. Aktivasi sistem imun pada penyakit ini merupakan reaksi tubuh untuk memproteksi otak secara utuh .[14] Pembentukan plaks amiloid yang terusmenerus dan dipihak lain adanya gangguan reseptor di sauar darah otak maka penumpukan amiloid berupa plaks tidak bisa dihindarkan. Keberadaan plaks amiloid di otak dianggap sebagai proinflamasi yang menstimulasi mikroglia dan asrosit menjadi aktif seperti interleukin-1β (IL-1β), *tumor necrosis factor*-α (TNF-α), dan interferon- β, disekitar plaks amiloid. Peningkatan ini diduga mempercepat pembentukan TNF.[20,21] Pada tikus percobaan proinflamasi sitokin dapat mentriger dan mempercepat proses neurodegenerasi.[22] Peneliti Forlenza et al. (2009) [23] menemukan peningkatan IL-1β pada MCI yang berarti petanda proses neurodegeneratif menuju proses terjadinya penyakit Alzheimer.

Aktivasi Mikroglia

Mikroglia adalah bagian dari sistem imun dalam susunan saraf pusat [24]. Dalam keadaan normal, mikroglia berada dalam keadaan istirahat dan menjadi aktif jika ada infeksi atau kerusakan saraf.[24,25] Mikroglia berkesanggupan untuk mensekresi *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), interleukin-1-beta (IL-1β), dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNFα) yang digunakan dalam menghadapi masuknya benda patogen di otak. Di sisi lain zat-zat tersebut juga bisa bersifat neurotoksik penyebab kerusakan neuron seperti pembentukan plaks yang juga berperan sebagi trigger immunologik yang selanjutnya kembali mengaktifkan mikroglia [24]. Aktivasi mikroglia ini dibutuhkan untuk tujuan pembersihan penumpukan Aβ melalui proses fagositosis dengan menggunakan *Toll-like receptor* 4 (TLR4).[26]

Aktivasi Astrosit

Astrosit bagian dari sel yang berperan dalam mempertahankan homeostasis di otak dalam hal memfungsikan reseptor yang berhubungan dengan sistem imun bawaan termasuk reseptor T limfosit.[27,28,29] Pada otak penderita penyakit Alzheimer ditemukan astrosit yang reaktif dan terintegrasi dengan komponen plaks neuritik begitu juga dengan plaks Aβ serta disekitar pembuluh darah di otak.[30, 31, 32] Astrosit berreaksi melalui kontak langsung dengan zat imunogen seperti lipopalisakharida (LPS) melalui imunomediator seperti TNF-α.[33, 34]

GEJALA DAN TANDA PENYAKIT ALZHEIMER

Demensia merupakan suatu sindroma klinis ditandai oleh gangguan fungsi kognitif berupa penurunan daya ingat (memori), penurunan fungsi intelektual yang menyebabkan perubahan perilaku (American Psychiatric Association, 1994).[35] Gangguan fungsi kognitif sebenarnya merupakan bagian dari proses penuaan. Petersen et al. (1999)[36] dalam penelitiannya menemukan adanya stadium transisi antara usia lanjut sehat dengan penyakit demensia yang disebut dengan *mild cognitive impairment* (MCI). Gangguan kognitif pada proses penuaan yang sehat dapat dibedakan dengan yang patologis dengan menggunakan test neuropsikologis dengan menggunakan *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD)[37] atau dengan menggunaan test skrining untuk kognitif *The Montreal Cognitive Assessment Battery* (MoCA) yang hampir mirip dengan MMSE.[3] Pada penderita MCI ditemukan penurunan fungsi kognitif yang tidak ditemukan pada penuaan normal dengan umur yang sama. Aktivitas sehari-hari dalam stadium MCI masih normal walaupun keluhan memori sudah mulai muncul. Sekitar 10-15% pederita MCI terutama tipe amnestik bisa berkembang ke stadia prodromal penyakit Alzheimer sementara pada proses penuaan normal diperkirakan hanya 1-2% (Nassreddine et al., 2005)[36, 38,39]. Diperkirakan sekitar 12% penderita MCI akan berkembang ke stadia prodromal penyakit Alzheimer dalam jangka waktu 1 tahun. Angka ini akan meningkat menjadi 20% dalam jangka waktu 3 tahun[40] untuk selanjutnya bisa mencapai sekitar 50% pada 5 tahun berikutnya.[35] Gangguan neuropsikiatrik yang muncul pada MCI berkisar antara 43-59% [41] dan simptom yang sama ditemukan pada penderita stadium awal dari penyakit Alzheimer.[42,43]

Menyikapi stadium MCI beberapa faktor risiko perlu ditelusuri termasuk penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, penyakit serebrovaskular, fibrilasi atrium, perokok berat serta diabetes melitus.[44, 45] Mengenali faktor risiko dan stadium transisi ini penting karena menyangkut strategi penanggulangan terhadap demensia penyakit Alzheimer.[46] Penanggulangan secara dini diharapkan dapat memperlambat proses penyakit dan ataupun bisa memproteksi kematian neuron.

ETIOLOGI

Etiologi penyakit Alzheimer sampai sekarang belum diketahu dengan pasti. Namun dari sejumlah penelitian baik secara epidemiologik maupun neurobiologik ditemukan berbagai faktor yang berkaitan dengan proses penuaan, pengaruh zat toksik seperti aluminium, logam berat, hiper – hipotiroid, diabetes, autoimun dan proses inflamasi. Proses inflamasi ini distimulasi oleh penumpukan Aβ protein.[47, 48] Selain itu radikal bebas, trauma kapitis serta stres dan depresi berat yang berkepanjangan juga diduga berperan sebagai faktor penyebab penyakit Alzheimer.[49,50]

Selain itu faktor pendidikan juga berperan dalam kejadian ini. Hal ini ditemukan oleh beberapa peneliti bahwa orang yang berpendidikan tinggi mempunyai kapasitas otak yang jauh lebih besar (misalnya dendrite dengan demikian sinapsis di korteks lebih banyak) dibanding dengan yang berpendidikan rendah yang berarti lebih resisten terhadap kematian sel-sel. Penemuan ini didukung juga oleh peneliti Graves dkk. (1994).[51]

Faktor genetik dikaitkan dengan kelainan pada kromosom 1, 14, 19, 21 penyebab penyakit Alzheimer.[52, 53] Kelainan pada kromosom 21 menyangkut aktivitas produksi *amyloid precurson protein* (APP) yang bisa mencapai antara 50-100% ditemukan pada penderita muda dibawah 65 tahun. Selain produksi APP yang berlebihan bisa juga diakibatkan kerusakan pada proses pembentukann APP yang sering ditemukan pada kelainan autosomal akibat mutasi dari gen APP dan presenil 1 dan 2 yang berperan dalam aktivitas sekretase pada kromosom 1 dan kromosom 14.[52,53]

DIAGNOSIS

Seperti disebut di atas demensia merupakan sindroma yang dapat diakibatkan oleh beberapa faktor dan jenis penyakit. Dalam menegakkan diagnosis klinik dibutuhkan tahapan seperti di bawah ini:

a. Diagnosis diferensial dengan penuaan normal
b. Diagnosis diferensial dengan beberapa faktor dan penyakit penyebab demensia.

Dalam menentukan diagnosis perlu pemeriksaan neurologis, internistis dan pemeriksaan neuropsikologis termasuk depresi dengan menggunakan CERAD atau MoCA. Pemeriksaan penunjang seperti MRI, darah lengkap, defiensi vitamin B12, hipotiroid juga perlu dilakukan. Selain itu juga yang perlu mendapat perhatian adalah faktor genetis dan sosial serta penggunaan obat-obatan.[54]

Gangguan neurologis yang sering ditemukan antara lain meningkatnya tonus otot, mioklonus, gangguan motorik demikian juga munculnya refleks primitif dalam *criteria probable Alzheimer's Disease* (*the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorder Association* (NINCDS-ADRDA).[55] Gangguan ini bisa disebabkan oleh degenerasi dan kerusakan neuron di beberapa nukleus seperti di substansia nigra, neuron aminergi di batang otak seperti LC, rafe dorsalis dan neuron di korteks dan hipokampus serta korteks lobus frontalis. Berat ringannya gangguan klinis ini bergantung pada tingkat kerusakan neuron-neuron di areal tersebut. Selain NINCDS-ADRDA dapat juga digunakan *National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignetment en Neurosciences* (NINDS-AREN).[56] NINDS-AREN in kecuali untuk demensia penyakit Alzheimer juga sangat sensitif untuk demensia vaskular.[56]

Gejala MCI sangat perlu diperhatikan karena penyandang MCI mempunyai risiko untuk demensia Alzheimer. Gejala awal ini dimulai dari permasalahan belajar, gangguan berbahasa dan gangguan intelektual. Pada stadium terminal bisa ditemukan mutismus, inkontinensia urin dan fekal.[57] Pada stadium ini kehidupan sehari-hari sudah mulai bergantung pada bantuan orang lain. Dari hasil penelitian ternyata adanya kebersaman antara gangguan visual berupa Gangguan visual sering ditemukan pada penderita penyakit Alzheimer berupa penurunan ketajaman visus dan gangguan persepsi benda tiga dimensi serta persepsi gerak.[58,59] Demikian juga gangguan berbahasa termasuk afasia, apraksia disertai demensia.[60] Kematian pada umumnya terjadi dalam batas waktu 6 sampai 7 tahun sesudah menderita penyakit tersebut. Delapanpuluh persen (80%) dari jumlah kematian pada penderita penyakit Alzheimer disebabkan oleh pneumonia dan gangguan sirkulasi seperti dehidrasi.[61]

Pemeriksaan penunjang dengan *computer tomography* (CT), *electroencephalography* (EEG) bertujuan untuk membedakan etiologi diakibatkan oleh gangguan vaskular seperti multi infark demensia (MID) atau degenerasi jaringan otak yang nantinya berkaitan dengan terapi dan prognosis dari sindroma tersebut.[56, 62]

Penggunaan metode imaging seperti *Positron Emission Tomography* (PET) bertujuan untuk melihat metabolisme glukose di regional serebral (rCMRGlu) dengan memberi suntikan *18F-2-fluoro-2-deoxyglucose* (FDG). Reduksi rCMRGlu pada umumnya ditemukan di daerah parietal, temporal dan frontal. Demikian juga halnya dengan pemeriksaan melalui *Single Photon Emission Computed Tomogrphy* (SPECT) dan pemeriksaan laboratorium lainnya. Menegakkan diagnosa klinik yang tepat sangat penting untuk membedakan jenis demensia yang reversibel ataupun ireversibel.

Pemeriksaan laboratorium untuk Aß42 di CSF menunjukkan keakuratan sebanyak 55% dengan sensivitas yang mencapai 85% dan spesifitas sebanyak 86%. Sedangkan pemeriksaan tau protein bisa mencapai 65%. Kombinasi kedua pemeriksaan ini bisa mencapai 85-90%.[63]

Diagnosa klinik hanyalah menyebutkan *probable Alzheimer's disease* yang bisa mencapai 85-90%.[64] Sementara diagnose penyakit Alzheimer yang definitif harus didasari oleh hasil pemeriksaan jaringan otak (postmortum).[65,66]

PEMERIKSAAN BIOMARKER

Sejauh ini diketahui bahwa elemen yang ditemukan di

CSF pada penyakit Alzheimer adalah kelainan dalam komposisi total tau (T-tau), *phospho*-tau (P-tau), dan fragmen 42-asam amino dari Aβ (Aβ-42).[67] T-Tau adalah petanda aktivitas degenerasi akson di korteks [68,69,70]. P-Tau memberi gambaran patologi terbentuknya NFT [71,72], sementara Aβ-42 merupakan petanda patologi plaks. [2,73,74] Kesemuanya petanda bisa digunakan utuk mendiagnosis penyakit Alzheimer secara laboratorium mulai dari prediksi AD pada MCI dengan tingkat sensivitas mencapai 75%-95% [67]. Kekuatan pemeriksaan ini di prediksi sangat optimal dalam populasi umum dan MCI secara kohort. [75]

PENYAKIT ALZHEIMER DAN KATARAK

Penelitian epidemiologik dan pemeriksaan klinik serta biokimiawi menunjukan adanya persamaan proses terjadinya katarak dengan penyakit Alzheimer dalam hal etiologi dan mekanisme perjalanan penyakit. Gangguan visual sering ditemukan pada penderita penyakit Alzheimer berupa penurunan ketajaman visus dan gangguan persepsi benda tiga dimensi serta persepsi gerak.[58,59] Penderita penyakit Alzheimer selain menderita glaukoma juga sering menunjukan degenerasi n.optikus serta kehilangan sel di ganglia retinalis.[76,77] Selain itu ditemukan kehilangan bentuk dan karakter dari lapisan jaringan saraf retinal, penyempitan dari vena untuk selanjutnya penurunan dari aliran darah dari retina ke vena pada fase awal dari penyakit Alzheimer.[76] Dari pemeriksaan neuro-optalmologi penderita penyakit Alzheimer oleh Rizzo et al., (1992) [78] ditemukan bahwa gangguan visual pada penyakit Alzheimer didominasi oleh patologi pada kortek asosiasi dibandingkan dengan gangguan pada retina atau n. optikus. Amstrong, (1996) [79] menemukan densitas plaks dan tangles secara spesifik pada penderita penyakit Alzheimer di areal korteks visual primer (girus lingualis dan kunealis). Selanjutnya ditemukan bahwa densitas plaks dan NFT di girus kunealis lebih padat dibandingkan di girus lingualis. Pembentukan plaks amiloid di otak diduga dimulai sebelum onset demensia, dan prosesnya melibatkan profil lipid LDL, APOEe4, Aβ yang dapat diperiksa di plasma darah, cairan mata dan lensa mata. Komorbiditas katarak dan penyakit Alzheimer dalam hal pembentukan APP, Aβ, presenilin juga terekspresi di lensa mata. Goldstein et al. (2003) [80] mengidentifikasi penumpukan Aβ pada katarak lensa supranuklear yang merupakan tanda awal terjadinya proses patologi penyakit Alzheimer [81,82,83].

Wostyn et al. (2009) [77] menemukan tekanan cairan otak (*cerebrospinal fluid*, CSF) yang menurun di trans-laminar kribrosa pada penderita penyakit Alzheimer mencapai sekitar 33% lebih rendah dari normal. Diduga penurunan tekanan CSF ini pada penyakit Alzheimer memberi peluang terjadinya glaukoma.[77]

IMPLIKASI DETEKSI DINI SEBAGAI STRATEGI PENANGANAN PENYAKIT ALZHEIMER

Strategi penanganan penyakit Alzheimer dimulai dari pengenalan proses patologi seperti formasi dan penumpukan protein Aβ sebagai plaks amiloid. Plaks amiloid di hipokampus dan korteks akan mengakibatkan kematian neuron sehingga jaras sekresi asetilkholin (ACh) yang berasal dari nukleus basalis Meynert (nbM) menuju korteks akan terreduksi. Reduksi ini bisa mencapai 30-90% [84,85]. Pemberian ACh atau ACh-esterase inhibitor tujuan terapi adalah untuk meningkatkan kembali kadar ACh di sinapsis.

Akumulasi Aβ di otak terjadi selain peningkatan produksi Aβ juga akibat adanya kerusakan reseptor pada sauer darah otak sehingga Aβ tidak dapat di sekresi atau sangat terbatas ke sirkulasi umum. Kelainan ini mengakibatkan kadar Aβ di sirkulasi menurun sementara di likuor meningkat. Gangguan di sauar darah otak mungkin diakibatkan proses inflamasi Aβ pada epitel vaskular darah di otak yang berdampak terhadap kerusakan reseptor NMDA. Kejadian patologi ini mengakibatkan akumulasi Aβ berupa formasi plaks berdampak pada gangguan sistem imun di otak. Dari berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) berisiko rendah untuk mendapatkan penyakit Alzheimer.[86,87] Pengguna NSAID dengan target enzim cyclooxygenase (COX) menurunkan prevalensi kejadian penderita Alzheimer. [88,89,90] Penurunan prevalensi ini bisa diakibatkan oleh efek NSAID terhadap proses inflamasi di vaskular serta peran nitrik oksida pada mikroglia untuk memfagositosis Aβ dalam penanggulangan demensia Alzheimer[91]. Dari teori ini muncul bahwa pemberian NSAID juga berperan dalam menginhibisi proses kelanjutan patologi penyakit Alzheimer.

Strategi lain menyangkut menghambat formasi plaks amiloid adalah dengan menginhibisi pembentukan Aβ dari APP melalui pemberian gamma-secretase inhibitor. Enzim gamma-secretase berperan untuk memecah APP menjadi Aβ. Pemberian inhibitor gamma sekretase diharapkan dapat menekan reseptor NMDA untuk selanjutnya mencegah pembentukan plaks amiloid. Strategi ini juga masih dalam penelitian lanjut. Penemuan memantine sebagai antagonist glutamat didasari atas proses patologi terhadap reseptor NMDA.[92,93]

Penggunaan terapi imunologik juga bermanfaat untuk meningkatkan proses fagositosis mikroglai terhadap Aβ [19]. Lesi yang spesifik pada otak penderita penyakit Alzheimer adalah NTF dalam bentuk fosforilase dari mikrotubuler tau.[94] Ekspresi *tau* sangat tinggi di jaringan yang non-mielinase akson kortikal terutama diregio korteks limbik termasuk hipokampus yang berperan dalam konsolidasi memori.[95] Hiperfosforilase dari tau menyebabkan kerusakan protein di mikrotubuli sehingga menyebabkan kerusakan akson.[96] Atas dasar ini salah satu strategi penanggulangan adalah obat yang bekerja dalam menginhibisi proses hiperfosforilase misalnya inhibisi enzimatis taukinase atau *tau* agregasi.[19]

Sel glia berperan untuk membebaskan agregasi protein termasuk penumpukan Aβ melalui reseptor Fc dengan cara fagositosis. Selain itu kesanggupan sel glia sebagai sistem imun bawaan (*innate immunity*) untuk memfagosit serta menyingkirkan keberadaan Aβ, juga sel glia berperan untuk memproteksi kematian neuron pada penderita Alzheimer.[97,98,99]

Strategi lain yang masih dalam penelitian adalah penggunaan faksin bertujuan untuk mengaktifkan humoral dan selular imunitas. Aktivasi imunitas humoral dan selular diharapkan dapat menstimulasi proses fagositosis terhadap Aβ ataupun imunoglobulin melalui reseptor Fc. Dengan melakukan imunisasi imunogen- Aβ sebagai tindakan imunisasi aktif diharapkan otak dapat menghasilkan *antibody* untuk menurunkan kadar Aβ di otak. Pada hewan percobaan dan percobaan klinik (*clinical trials*) dengan vaksin Aβ menunjukan terjadinya penurunan jumlah atau kadar amiloid yang diduga lewat peningkatan proses fagositosis Aβ oleh mikroglia.[100] Tindakan ini ternyata mengurangi plaks di otak pada hewan percobaan. Pada percobaan di klinik ternyata pada beberapa penderita muncul aktivasi dari sel T terhadap imunogen-Aβ.

STRATEGI TERAPI DEMENSIA ALZHEIMER

Beberapa diantaranya adalah

1. Strategi untuk menginhibisi enzim protease sehingga tidak terbentuknya amiloid-beta dari APP
2. Mencegah proses oligomerisasi dari amiloid-beta di korteks serebral
3. Penggunaan anti-inflamasi seperti NSAID untuk menghindarkan reaksi inflamasi terhadap plaks amiloid di korteks serebral
4. Menjaga keseimbangan kolesterol. Penggunaan obat menurunkan kadar kolesterol ternyata menurunkan insidensi penderita Alzheimer misalnya dengan penggunaan statin
5. Pemberian obat-obat seperti *nerve growth factor* (NGF) neurotrofik untuk menjaga dan mempertahankan kondisi sehat dari neuron
6. Penggunaan antioksidan (vitamin) untuk mempertahankan kehidupan dari mitochondria.

Penanganan penyakit Alzheimer membutuhkan paket secara komprehensif mencakup terapi farmakologik dan non-farmakologik. Ke dalam terapi non-farmakologik termasuk terapi Psikososial yang melibatkan anggota keluarga. Tujuan utama adalah memperbaiki secara keseluruhan fungsi metabolisme neuron, mencegah kerusakan atau juga menghambat proses kematian dari neuron yang masih sehat. Untuk tujuan memperbaiki metabolisme neuron dapat dilakukan dengan terapi farmaka berupa obat-obat neurotrofik. Sementara untuk menghindarkana kerusakan neuron dapat dilakukan dengan menghindarkan zat-zat yang sifatnye toksik ataupun juga menghindarkan stimulasi eksitatorik yang berlebihan dan berkepanjangan dan menekan serta menetralisir radikal bebas. Dengan demikian diharapkan mitokhondria dapat terhindar dari gangguan toksik. Selain itu dalam mengoptimalkan kondisi si penderita penanggulangan penyakit lain seperti diabetes, kardiovaskular, dan infeksi perlu di garisbawahi. Masalah yang menyangkut simptoma nonkognitif seperti agitasi, paranoid depresi juga tentunya harus tidak diabaikan karena penyakit ini bisa menyesatkan penilayan terhadap fungsi kognitif.

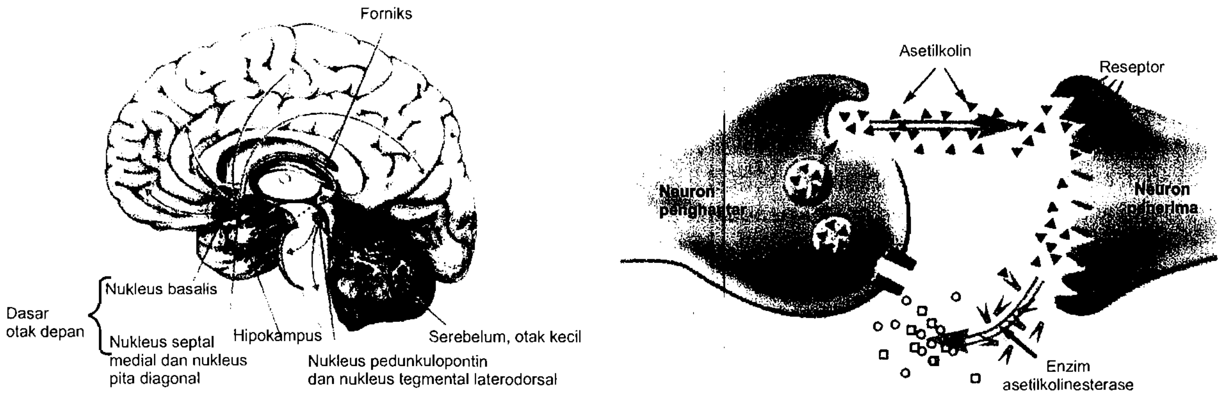
Faktor-faktor lain yang harus diperhatikan dalam pemberian terapi farmaka pada kelompok usia lanjut adalah yang menyangkut fungsi organ seperti ginjal. Demikian juga halnya dengan munurunnya fungsi metabolisme hati. Oleh sebab itu pemberian obat-obat yang dapat mengganggu fungsi kognitif seperti antihistaminika, antidepresi, benzodiazepin, penggunaan opioid dalam pengobatan nyeri harus ekstra hati-hati.

TERAPI FARMAKOLOGIK

Terapi Inhibitorik Kolinesterase

Beberapa penelitian menemukan reduksi ACh pada penderita Alzheimer bisa mencapai 30-90% di otak terutama di areal prefrontal korteks dan hipokampus.[101,102] Dengan demikian tujuan utama terapi inhibitorik kholinesterase adalah meningkatkan kembali kadar asetilkholin di sinapsis dengan mencegah pemecahan asetilkholin di sinapsis. Degenerasi neuron kolinergik di NBM beserta reseptor baik muskarinik maupun nikotinik menyebabkan menurunnya aktivitas metabolisme neuron di hipokampus dan korteks pada penderita penyakit Alzheimer. ACh yang berasal dari NBM (lihat gambar di bawah) ditransportasikan sepanjang akson ke korteks frontalis, parietal, oksipital dan ke lobus temporal di hipokampus.[103,104]

a. ACh yang berasal d ari NBM ditransportasikan ke korteks frontalis, parietal, oksipital dan lobus temporal hipokampus
b. ACh dari presinaptik masuk ke sinapsis dan akan berikatan dengan reseptornya di post sinapsis


Forniks
Nukleus basalis
Dasar otak depan
Nukleus septal medial dan nukleus pita diagonal
Hipokampus
Serebelum, otak kecil
Nukleus pedunkulopontin dan nukleus tegmental laterodorsal
Asetilkolin
Reseptor
Neuron penghantar
Neuron penerima
Enzim asetilkolinesterase

Gambar 7.

Donepezil

Donepezil hidroklorida yang berformula $C_{24}H_{29}NO_3HCl$ dengan berat molekul 415.96 merupakan generasi kedua dari kelompok inhibitorik kholin esterase termasuk dalam golongan selektif *piperidine-based ChE inhibitor* dengan waktu paroh sekitar 70 jam yang berarti juga ikatan protein tinggi di plasma yang bisa mencapai sekitar 96%. Presentasi ikatan yang tinggi dengan protein di plasma tentu juga berdampak pada interaksi dengan obat lain. Donepezil mempunyai efek yang minimal terhadap BuChE. Pemberian donepezil akan meningkatkan kadar ACh dengan demikian memperbaiki fungsi kolinergik. Dalam pemberiannya tidak membutuhkan penyesuaian dosis pada penderita ginjal dan hepar walaupun obat ini dieliminasi lewat ginjal dan proses biotransformasi melalui sistem sitokrom 450. Dosis 5 mg / hari dapat ditingkatkan menjadi 10 mg / hari setelah 4 minggu. Dalam uji klinik ditemukan perbaikan fungsi kognitif tergantungdosis. Dosis 10 mg membuktikan perbaikan yang signifikant dibanding dengan pemberian 5 mg diamati pada minggu ke 12, 16 dan minggu ke 18. Konsentrasi yang maksimal di sirkulasi tercapai setelah 3-4 jam. Pemberian donepezil pada penderita ringan sampai moderat (MMSE 10 sampai 26) selama 15 minggu membuktikan perbaikan kemampuan kognitif dan perbaikan kondisi umum [105,106]. Hal ini juga ditemukan dengan pemberian donepezil pada demensia vaskular.[107] Di samping itu dikatakan juga bahwa donepezil kemungkinan besar berperan juga sebagai neuroprotektor. Sifat neuroprotektor ini telah dibuktikan oleh peneliti Hasimoto et al. (2005) [108] dalam penelitiannya (*prospective cohort study*) yang menemukan efek perlambatan atrofi hipokampus.

Rivastigmine

Rivastigmine juga merupakan generasi kedua dan termasuk dalam kelompok karbamat ChEI. Dalam pemberian singel dosis konsentrasi maksimum di plasama sudah tercapai antara 1 sampai 2 jam dan dapat bertahan sampai 10 jam. Rivastigmine menginhibisi AChE dan BuChE. Rivastigmine menghambat AChE di kortek dan hipokampus jauh lebih banyak dibanding AChE di jaras kortikoserebelaris yang bersinapsis di pons dan

Tabel Terapi

MOA	**Cholinesterase Inhibitors**			**NMDA-Receptor Antagonist**
Drug	**Donepezil**	**Galantamine**	**Rivastigmine**	**Memantine**
	Mild-moderate AD;severe AD	Mild-moderate AD	Mild-moderate AD	Moderate-severe AD
Initial dose	Tablet:5 mg qd	Tablet/oral solution:4 mg bid ER capsule: 8 mg qd	Capsule/oral solution: 1.5 mg bid Patch: 4.6 mg qd	Tablet/oral solution: 5 mg qd
Maximal dose	Tablet:10 mg qd	Tablet/oral solution:12 mg bid ER capsule: 24 mg qd	Capsule/oral solution: 6 mg bid Patch: 9.5 mg qd	Tablet/oral solution: 10 mg bid

ER = extended-release; MOA = mechanism of action; NMDA = N-methyl-D-aspartate
Dikutip dari National Institute on Aging. Alzheimer's disease medications. November 2008. NIH Publication No. 08-3431. Available at:http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/medicationsfs.htm. Accessed July 24, 2009.

jaras striatum yang berkaitan dengan sistem respiratorik serta ektrapiramidal.[109] AChE pada manusia terdiri dari beberapa bentuk. Di antaranya jenis monometrik (G1) ditemukan sekitar 90% di intraseluler/plasmasel dan dalam fraksi tetrametrik (G4) sekitar 60-90% fraksi yang ditemukan di ektraseluler dan membran sel. AChE dalam bentuk G4 ini akan menurun sejalan proses penuaan dan sangat drastis pada penyakit Alzheimer. Sebaliknya G1 hampir tidak menurun dalam proses penuaan. Diduga ikatan dengan G1 inilah merupakan penyebab efek samping terapi AChEI.[110]

Rivastigmine berikatan dengan AChE inhibitor dalam bentuk G4 (di plasma sel). Ikatan ini sangat penting karena dalam proses penuaan dan pada penyakit Alzheimer bentuk G1 AChE hampir tidak menurun sementara dalam bentuk G4 terus menurun. Oleh sebab itu proses pengikatan terhadap enzim ini menentukan efisiensi dari AChE inhibitor. Pemberian rivastigmine tidak ditemukan gangguan pencernaan dan jantung. Selain itu tidak berinteraksi dengan metabolit dari obat-obat lain, cepat dan komplit di eleminasi melalui ginjal.[111] Dosis dimulai 1.5 mg 2 b.i.d dan dapat ditingkatkan menjadi 3-6 mg / b.i.d. Pemberian sekitar 15 minggu pada penderita Alzheimer ringan sampai moderat (MMSE 10-26) ternyata sudah memperbaiki fungsi kognitif dan kondisi umum dalam kehidupan sehari-hari [109, 112]. Jika dianggap perlu maka dosis ini tentunya bisa ditingkatkan menjadi 6-12 mg b.i.d.

Galamtamine

Hasil dari beberapa penelitian menemukan bahwa reseptor nikotinik asetilkholin (nAChRs) berperan dalam menentukan fungsi kognitif, perilaku, fungsi motorik begitu juga terhadap fungsi sirkulasi dan pembuluh darah di otak. [113,114,115] Selain untuk mengatur sekresi ACh juga berperan dalam mengatur sekresi neurotransmiter lainnya seperti glutamat, GABA, serotonin dan dopamin lewat masuknya ion kalsium kedalam neuron.[116, 117] Pada penyakit neurodegenerative seperti penyakit Alzheimer ditemukan juga penurunan sekresi beberapa neurotransmiter seperti noradrenalin dan defisiensi enzim untuk sintesa noradrenalin di LC, 5-HT, somatostatin.

Penelitian posmortem pada penderita Alzheimer ditemukan penurunan jumlah reseptor nACh di hipokampus yang merupakan karakteristik gangguan fungsi memori serta proses belajar pada penderita Alzheimer [115,118].

Galantamine termasuk pada generasi kedua dari kelompok inhibitorik kholin esterase yang sifatnya selektif dan reversibel. Galantamine berpotensi meningkatkan fungsi kholinergik melalui 2 mekanisme yakni: a) inhibisi terhadap AChE, b) modulasi reseptor nikotinik. Memodulasi reseptor nACh secara alosterik akan menstimulasi pembentukan ACh serta perbaikan kualitas dan fungsi dari reseptor tersebut di sinapsis .[119] Inhibisi terhadap AChE merupakan salah satu strategi untuk meningkatkan kadar ACh di sinapsis. Sifat sebagai modulator alosterik ini hanya dimiliki oleh galantamine yang tidak dimiliki oleh obat yang tergolong pada AChEstrase lainnya.

Efek Samping Inhibitorik Kolinesterase

Beberapa efek samping yang sering ditemukan antara lain rasa mual, muntah, diare, anoreksia, agitasi, insomnia, *dizziness* dan dispepsia.

Memantine

Memantine adalah antagonist NMDA yang digunakan untuk terapi penyakit Alzheimer. Pada penderita penyakit Alzheimer ditemukan peningkatan glutamat di sinapsis. Peningkatan ini bisa diakibatkan oleh penurunan pengambilan kembali (*re-uptake*) ataupun akibat sekresi yang bertambah atau juga keberadaan reseptor endogen glutamat di sekitar neuron.[120] Glutamat merupakan neurotransmiter yang secara fisiologis dibutuhkan sebagai mediator komunikasi antar neuron melalui reseptor NMDA. Namun dengan stimulasi yang berlebihan dapat merusak neuron melalui penumpukan kalsium di neuron. Penumpukan ini mengakibatkan kematian neuron yang disebut *excitotoxicity* termasuk juga neuron penghasil asetil-kolin (ACh) di NBM.[121] Pengobatan dengan glutamat antagonist ternyata dapat mengurangi perburukan secara klinis penderita AD pada stadium ringan dan moderat .[122] Dari hasil beberapa trials ternyata memantine secara klinis mempunyai kemampuan dalam hal memperbaiki fungsi baik kognitif maupun intelektual dalam jangka pengobatan selama 12 minggu. Pengobatan yang berlangsung satu tahun menyimpulkan perbaikan kondisi (*quality of life*). Perbaikan kondisi ini diukur atas dasar perbaikan fungsi kognitif, ketidak tergantungan dengan pihak pasangan ataupun keluarga.[123]

Anti Inflamasi

Strategi lain yang menarik perhatian adalah dengan menekan proses inflamasi misalnya pemberian obat-obat *non-steroid anti-inflammatory* (NSAD) seperti *indomethacin*, jenis-jenis salisilat seperti aspirin bisa mengkoreksi ß-amiloid sebelum terjadi proses kerusakan di neuron.[124,125] Kerugiannya bahwa obat-obat ini bisa menimbulkan ulserasi lambung.

Antio ksidan

Gangguan pada jaras oksidatif diperkirakan merupakan bagian yang berperan dalam etiologi penyakit Alzheimer dan demensia vaskular. Ini disebabkan karena zat oksidatif yang berlebihan akan mengganggu keseimbangan antara generasi *reactive oxygen species* (ROS) dengan antioksidan dalam sel. Pada hakekatnya fungsi normal dari neuron tergantung pada kandungan respirasi aerobik yang tinggi yang dapat menghindarkan efek dari oksidatif yang berlebihan seperti hidrogen peroksida dan zat radikal superoksida terhadap kerusakan neuron. Radika bebas, bisa mengakibatkan modifikasi oksidatif asam nuklein, protein dan lipid, meningkatkan sensibilitas sampai disfungsi mengakibatkan kematian sel. Mekanisme protektif antioksidan seperti vitamin C, vitamin E dan glutation terletak pada kesanggupan untuk mereduksi kerusakan neuron tersebut.[126] Kegiatan metabolisme yang tinggi dari neuron menyebabkan meningkatnya konsentrasi *polyunsaturated fatty acid* dan relatif menurunnya kapasitas antioksidan sehingga kerentanan neuron terhadap zat oksidati semakin meningkat. Kerusakan oksidatif termasuk peroksidasi lipid mengakibatkan perobahan struktur dan fungsi dari membrana beserta organela yang ada dalam sel itu sendiri. Hal inilah yang terjadi pada penyakit Alzheimer dimana ditemukan meningkatnya pertanda kerusakan oksidatiF.[127,128] Atas dasar ini beberapa tindakan alternatif dalam memperlambat progresivitas penyakit Alzheimer adalah dengan pencegahan kerusakan neuron yang diakibatkan oleh zat-zat yang bersifat sebagai oksidan. Ada kemungkinan bahwa neuron penderita penyakit Alzheimer lebih sensitif terhadap perubahan kadar monoamine oksidase (MAO). Pemberian inhibitor (MAOI) dapat menekan pembentukan osidativ yang berlebihan dengan demikian menghindarkan pembentukan radikal bebas [129]. Dengan pemberian antioksidan kerusakan sel atau endotel bisa dihindarkan. [130,131,132]

Pemberian vitamin seperti vitamin C, vitamin E dan glutation seperti yang disebut diatas bisa menghentikan pembentukan peroksidase lipid (Behl et al., 1992) dan ini dianggap bermanfaat terhadap demensia dan penyakit Alzheimer.[133,134,135]

Idebenone yang mempunyai struktur hampir sama dengan *coenzyme-*Q_{10} bukan hanya bekerja secara *long acting* ChEI juga bekerja sebagai anti oksidan.[136] Idebenone bisa menekan peroksidase lipid melalui kerjanya sebagai anti aoksidan. Idebenone juga bekerja untuk memproteksi sifat toksik akibat glutamat begitu juga pengaruh toksik dari β-amiloid di neuron hipokampus serta meningkatkan kadar dari hormon pertumbuhan (NGF) di otak [137,138]. *Coenzyme-*Q_{10} (ubiquinone) berguna memperbaiki fungsi mitokondria yang menurun akibat zat-zat radikal bebas.[139]

Piracetam

Obat-obat piracetam bisa memproteksi neuron dari hipoksia serta menstimulasi metabolisme kegiatan sel-sel otak [140]. Piracetam adalah salah satu dari kelompok nootropik. Piracetam dan obat lain yang berasal dari grup ini seperti oksirasetam dan paramirasetam adalah derivat dari GABA, yang tidak menunjukkan kegiatan yang sama dengan GABA dan berinteraksi dengan sistem neurotransmiter tanpa melalui reseptor.[141] Diketahui bahwa piracetam memperbaiki fluiditas dari dinding mitochondria di otak mengakibatkan perbaikan fungsi mitochondria tersebut termasuk meningkatkan sintese ATP. Perbaikan fungsi dari mitochondria mengakibatkan perbaikan kognitif. Hl ini sudah disebut oleh peneliti sebelumnya dimana penggunaan pirasetam sangat luas pada penderita stroke, trauma kapitis dan demensia pasca stroke. Penelitian Croisile et al. (1993)[142] membuktikan bahwa pemberian pirasetam dalam jangka waktu panjang dengan dosis tinggi akan memperlambat progresivitas gangguan kognisi pada penyakit Alzheimer

TERAPI NON-FARMAKOLOGIK

Pada penyakit Alzheimer ditemukan penurunan kegiatan metabolisme neuron. Dengan restorasi kegiatan neuron diharapkan akan dapat memperbaiki kondisi beberapa jenis neurotransmiter lainnya. Atas dasar ini diharapkan neuron terstimulasi dan menjadi aktif kembali dalam proses metabolisme. Kalau dikatakan bahwa proses pengaktifan kembali kegiatan metabolisme yang menurun maka diharapkan tanda-tanda seperti gangguan ingatan dapat diperbaiki kembali. Beberapa hasil penelitian yang mendukung hipotese ini antara lain dengan penggunaan *Trans-cutaneus Electric Nerve Stimulation* (TENS).[143,144,145]

Penggunaan terapi cahaya berkaitan dengan gangguan fungsi dari nucleus suprakhiasmatikus (SCN). Dengan terapi cahaya (*light therapy*) diharapkan dapat menstimulasi neuron di SCN [146,147]. SCN menerima input cahaya melalui retina. Terapi cahaya ini memungkinkan aktivasi kembali sel-sel di SCN yang bertanggungjawab terhadap irama sirkadian yang sangat terganggu pada penyakit Alzheimer.

REFERENSI

1. Kandel, Eric, James Schwartz, and Thomas Jessel. *Principles of Neural Science.* 4th ed. New York : McGraw-Hill; 2000.
2. Brookmeyer R, Johnson D, Ziegler-Graham K, Arrigh HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alz Dementia* 2007; 3: 186-91.
3. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 809-15.
4. Purba J.S. D emensia dan penyakit Alzheimer, Etiopatologi dan Terapi. Edisi 2. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2006.
5. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. Eur Neurol. 1993; 33: 403–8.
6. Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, et al. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. *Proc Nat Acad Sci.* 2009;106: 4012-7
7. Heinonen O, Soininen H, Sorvari H, et al. Loss of synaptophysin-like immunoreactivity in the hippocampal formation

is an early phenomenon in Alzheimer's disease. Neuroscience. 1995; 64: 375–84.

8. Crossgrove JS, Li GJ, Zheng W. The choroid plexus removes beta-amyloid from brain cerebrospinal fluid. Exp Biol Med (Maywood). 2005; 230; 771-6.
9. Herz J. LRP: a bright beacon at the blood-brain barrier. J Clin Invest 2003; 112: 1483–5.
10. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002; 297: 353–6.
11. Wisniewski T, Ghiso J, Frangione B. Alzheimer's disease and soluble A beta. Neurobiol Aging 1994; 15: 143–52.
12. Lesné S, Ali C, Gabriel C, Croci N, MacKenzie ET, Glabe CG, Plotkine M, Marchand-Verrecchia C, Vivien D, Buisson A. NMDA receptor activation inhibits alpha-secretase and promotes neuronal amyloid-beta production. J Neurosci. 2005; 25: 9367-77.
13. Bordji K, Becerril-Ortega J, Nicole O, Buisson A. Activation of extrasynaptic, but not synaptic, NMDA receptors modifies amyloid precursor protein expression pattern and increases amyloid-ß production. J. Neurosci. 2010; 30: 15927-42.
14. Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. Prog Neurobiol. 2009; 87: 181-94.
15. López-Hernández GY, Thinschmidt JS, Morain P, et al. Positive modulation of alpha7- nAChR responses in rat hippocampal interneurons to full agonists and the alpha-selective partial agents, 40H-GTS-21 and S 24795. *Neuropharmacology* 2009; 56: 821-30.
16. Mega MS. The cholinergic deficit in Alzheimer's Disease impact on cognition, behavior and function. Int J Neuropharmacol. 2000; 3: 3-12.
17. Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E and Slutsky I. Amyloid-b as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses Nature. Neuroscience. 2009; 12: 1567 - 76.
18. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2010; 362: 329-344
19. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, et al. Beyond the neurotransmitter-focused approach in treating Alzheimer's disease: drugs targeting beta-amyloid and tau protein. Aging Clin Exp Res. 2009; 21: 386-406.
20. Hayes A, Thaker U, Iwatsubo T, Pickering- Brown SM, Mann DM' Pathological relationships between microglial cell activity and tau and amyloid beta protein in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 2002; 331: 171–4.
21. Tarkowski E, Liljeroth AM, Minthon L, Tarkowski A, Wallin A, Blennow K: Cerebral pattern of pro- and anti-inflammatory cytokines in dementias. Brain Res Bull 2003; 61: 255–60.
22. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. Biol Psychiatry 2009; 65: 304–12.
23. Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, et al. Increased Serum IL-1β Level in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009; 28: 507-12.
24. Graeber MB. Changing face of microglia. Science. 2010; 330: 783-8.
25. Fuhrmann M, Bittner T, Jung CK, et al. Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease. Nat Neurosci 2010; 13: 411-3.
26. Tahara K, Kim HD, Jin JJ, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Role of toll-like receptor signalling in Abeta uptake and clearance. Brain. 2006 ; 129: 3006 -19.
27. Haydon PG. Neuroglial networks: neurons and glia talk to each other. Curr Biol. 2000; 10: R712–4.
28. Sofroniew MV, Bush TG, Blumauer N, Lawrence K, Mucke L, Johnson MH. Genetically-targeted and conditionally-regulated ablation of astroglial cells in the central, enteric and peripheral nervous systems in adult transgenic mice. Brain Res. 1999; 835: 91–5.
29. Farina C, Aloisi F, Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. Trends Immunol. 2007; 28: 138–45.
30. Shao Y, Gearing M, Mirra SS. Astrocyte-apolipopro-tein E associations in senile plaques in Alzheimer disease and vascular lesions: a regional immunohis-tochemical study. J Neuropathol Exp Neurol. 1997; 56: 376–81.
31. Marshak DR, Pesce SA, Stanley LC, Griffin WS. Increased S100 beta neurotrophic activity in Alzheimer's disease temporal lobe. Neurobiol Aging. 1992; 13: 1–7.
32. Meda L, Baron P, Scarlato G. Glial activation in Alzheimer's disease: the role of Abeta and its associated proteins. Neurobiol Aging. 2001; 22: 885–893.
33. Chung IY, Benveniste EN. Tumor necrosis factor-alpha production by astrocytes. Induction by lipopolysaccharide, IFN-gamma, and IL-1 beta. J Immunol. 1990; 144: 2999–3007.
34. Bsibsi M, Bajramovic JJ, Van Duijvenvoorden E, Persoon C, Ravid R, Van Noort JM, Vogt MH. Identification of soluble CD14 as an endogenous agonist for Toll-like receptor 2 on human astrocytes by genome-scale functional screening of glial cell derived proteins. Glia 2007; 55: 473–482.
35. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
36. Petersen RC, Smith GE, Kokmen E. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999; 46: 303-8.
37. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, Tariot PN, Silverman JM, Clark CM, Welsh-Bohmer KA, Heyman A. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. Alzheimers Dement. 2008; 4: 96-109.
38. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 695-9.
39. Palmer K, Wang HX, Backman L, Winglad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older person : results from the Kungsdholmen Project. Am J Psychiatry. 2002; 159: 436-442.
40. Wolf H, Grundwald M, Ecke GM, et al. The prognosis to mild cognitive impairment in the elderly. J Neural Transm Supp. 1998; 54: 31-50.
41. Lopez OL, Becker JT, Sweer RA. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. Neurocase. 2005; 11: 65-71.
42. Cumming JL. Behavioral and neuropsychiatric outcomes in Alzheimer' disease. CNS Spectr 2005; 10 (Supp 18): 22-25.
43. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Windblad B, Baeckman L, Fratilioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. Neurology. 2007; 68: 1596-1602.
44. Di Carlo A, Baldereschi A, Amaducci L, et a. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Geriatr Soc. 2000; 48: 775-82.
45. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. Neurology. 2001; 56: 1683-9.
46. Ficker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly predictors of dementia. Neurology. 1991; 41: 1006-9.
47. Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha Modulation for Treatment of Alzheimer's Disease: A 6-Month Pilot Study. Medscape Gen Med. 2006; 8: 25.
48. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, et al. Inflammatory markers

and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. Neurology. 2008; 70: 1222-3.

49. Purba JS, Hoogendijk WJG, Hofman MA, Swaab DF. Increased number of vasopressin and oxytocin expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. Arch Gen Psychiatr. 1996; 53: 137-43.
50. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol Psychiatry. 2000; 48: 721-31.
51. Graves AB, Mortimer JA, Kramer J et al. Head size as a risk factor for cognitive impairment in elderly Japanese-Americans. Neurobiol Aging. 1994; 15: S72.
52. Mullan M. Familial Alzheimer's disease: second gene locus located. BMJ. 1992; 305: 1108-9.
53. Schellenberg GD, Boehnke M, Wijsman EM, et al. Genetic association and linkage analysis of the locus and familial Alzheimer's disease. Ann Neurol 1992; 31: 223-7.
54. Van Crevel H. Clinical approaching to dementia. In: Swaab DF, Fliers E, Mirmiran M, Van Gool WA, Van Haaren FPAJ (Eds.). Aging of Brain and Senile Dementia. Progress in Brain Res 1986, vol. 70. Elsevier, Amsterdam, p. 3-14.
55. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Standlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology. 1984; 34: 939-44.
56. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology .1993; 43: 1194-8.
57. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative disease. Am J Psychiatr. 1982; 137: 1136-9.
58. Mendez MF, Cherrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. Percept Mot Skills. 1996; 83: 987-995.
59. Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. Neurology. 1995; 45: 68-74.
60. Green J, Morris JC, Sandson J, McKeel DWJr, Miller JW. Progressive aphasia: a precursor of global dementia?. Neurology 1990; 40: 423-9.
61. Gustafson L, Brun A, Johanson A, Passant U and Reisberg J. Early clinical manifestations and course of Alzheimer's disease related to regional cerebral blood flow and neuropathology. In: Iqbal K, Mortimer JA, Windblad B and Wisniewski HM (Eds.). Research Advances in Alzheimer's disease and related disorders. John Wiley & Sons, Chichester 1995: p. 209-218.
62. McKeith IG, Bartholomew PH, Irvine EM, et al. Single photon emission computerized tomography in elderly patients with Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Br J Psychiatry 1993; 163: 597-603.
63. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoniu A, et al. Improved discrimination of AD patients using β-amyloid (1-42) and tau level in CSF. Neurology. 1999; 52: 1555-62.
64. Growdon JH. Advance in the diagnosis of Alzheimer's disease. In: Iqbal K, Mortimer JA, Windblad B and Wisniewski HM (eds.). Research Advances in Alzheimer's disease and related disorders. John Wiley & Sons, Chichester. 1995; p. 139-153.
65. Duykaerts C, Delaere P, Hauw JJ, et al. Rating of the lesions in senile dementia of the Alzheimer type: concordance between laboratories. J Neurol Sci. 1990; 97: 295-323.
66. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD) Part II. Standarization of the Neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology. 1991; 41: 479-486.
67. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2010; 6: 131-144.
68. Samgard K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. Int J Geriatr Psychiatry. 2010; 25: 403-10.
69. Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APO epsilon4/epsilon4 genotype. Dement Geriatr Cogn Disord 2009; 27: 458-64.
70. Buerger K, Ewers M, Andreasen N, et al. Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: a comparative CSF study. Neurology 2005; 65: 1502-3.
71. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain 2006; 129: 3035-3041.
72. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. Arch Neurol .2009; 66: 382-9.
73. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. Ann Neurol. 2006; 59: 512-9.
74. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2008; 29: 1456-65.
75. Mattsson N, Zetterberg H. Future screening for incipient Alzheimer's disease - the influence of prevalence on test performance. Eur Neurol. 2009; 62: 200-3.
76. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. N Engl J Med 1986; 315: 485-487.
77. Wostyn P, K Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease and glaucoma: Is there a causal relationship? Br J Ophthalmol. 2009; 93:1557-9.
78. Rizzo JF, 3rd, Cronin-Golomb A, Growdon JH, et al. Retinocalcarine function in Alzheimer's disease: a clinical and electrophysiological study. Arch Neurol 1992; 49: 93-101. 54. Armstrong RA. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. Optom Vis Sci 1996; 73: 677-682.
79. Armstrong RA. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. Optom Vis Sci 1996; 73: 677-682.
80. Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA. Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. Lancet 2003; 361:1258-1265.
81. Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. Invest Ophthal Visual Science 2007; 48: 2285-9.
82. Donnelly RJ, Friedhoff AJ, Beer B, Blume AJ, Vitek MP. Interleukin-1 stimulates the beta-amyloid precursor protein promoter. Cell Mol Neurobiol 1990; 10: 485-95.
83. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. Neurology 2003; 60:1089-93.
84. Salehi A, Lucassen PJ, Pool CW, Gonatas NK, Ravid R, Swaab DF. Decreased neuronal activity in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease as suggested by the size of the Golgi apparatus. Neurosci 1994; 59: 871-80.
85. Swaab DF, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Kremer HPH, Ravid R, Van de Nes JAP. Tau and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease. Brain Res 1992; 590: 239-49.
86. de Craen A.J., Gussekloo J.,Vrijsen B., et al. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. Am J Epidemiol 2005; 161:114-120.
87. Douglas W, Lih-Fen L. Anti-inflammatory and Immune

Therapy for Alzheimer's Disease: Current Status and Future Directions. Current Neuropharmacol 2007; 5: 232-43.

88. in t'Veld B, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2001; 345:1515-21.
89. Szekely CA, Green RC, Breitner JC, et al. No advantage of A beta 42-lowering NSAIDs for prevention of Alzheimer dementia in six pooled cohort studies. Neurology 2008; 70: 2291-8.
90. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller AJ, Eikelenboom P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease. Curr Drug Targets 2003; 4: 461-8.
91. Jantzen PT, Connor KE, DiCarlo G, et al. Microglial activation and beta -amyloid deposit reduction caused by a nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mice. J Neurosci 2002; 22: 2246–54.
92. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease - a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotoxicity Res 2000; 2: 85-97.
93. Wenk GL, Danysz W and Mobley SL. MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. Eu J Pharmac Env Tox Pharmacol 1995; 293: 267-70
94. Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. Exp Gerontol 2010; 45: 30-40.
95. Trojanowski JQ, Schuck T, Schmidt ML, Lee VM. Distribution of tau proteins in the normal human central and peripheral nervous system. J Histochem Cytochem 1989; 37: 209-15.
96. Lovestone S, Reynolds CH. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. Neuroscience 1997; 78: 309-24.
97. El Khoury J, Toft M, Hickman SE, Means TK, Terada K, Geula C, Luster AD. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease. Nat Med 2007; 13: 432–8.
98. Weiner HL, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. Nat Rev Immunol 2006; 6: 404–16.
99. Streit WJ. Microglia and neuroprotection: implications for Alzheimer's disease. Brain Res Brain Res Rev 2005; 48: 234–9.
100. Morgan D. Immunotherapy for Alzheimer's Disease (Key Symposium). *J Intern Med* 2011; 269: 54–63.
101. Swaab DF, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Kremer HPH, Ravid R, Van de Nes JAP. Tau and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease. Brain Res 1992; 590: 239-49.
102. Salehi A, Lucassen PJ, Pool CW, Gonatas NK, Ravid R, Swaab DF. Decreased neuronal activity in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease as suggested by the size of the Golgi apparatus. Neurosci 1994; 59: 871-80.
103. Katzman R. Education and prevalence of dementia and Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43: 13-20. Ott A, Breteler MMB, Van Harskamp F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia association with education. The Rotterdam study. BMJ 1995; 310: 970-3.
104. Terry RD, Katzman R. Senile dementia of the Alzheimer type: defining a disease. In: Bick KL, Katzman R, Terry RD (Eds). Alzheimer Disease. Raven Press Ltd. New York 1994 pp.51-84.
105. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of US multi centre randomized, double-blind, placebo controlled trial. The donepezil Study Group. Dementia 1996; 7: 293-03.
106. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15 week, double-blind, placebo controlled study. The donepezil Study Group. Arch Intern Med 1998; 158: 1021-31.
107. MendezMF, Younesi FL, Perryman KM. Use of donepezil for vascular dementia: preliminary clinical experience. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999; 11: 268-70.
108. Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakao Y, Yasuda M, Mori E. Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease?. Am J Psychiatry 2005; 162: 676-82.
109. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. BMJ 1999; 318: 633-8.
110. Mesulam MM, Geula C. Butyrylcholinestrase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. Ann Neurol 1994; 36: 722-7.
111. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 242-47.
112. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate) a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychopharmacol 1998; 1: 55-65.
113. Maelicke A. Allosteric modulations of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. Dementia Geriatr Cogn Disord 2000; (Supp):S1: 11-8.
114. Newhouse PA, Potter A, Levin ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases : implications for therapeutics. Drugs and Aging 1997; 11: 206-28.
115. Newhouse PA, Kelton M. Nicotinic systems in central nervous system disease : degenerative disorders and beyond. Pharm acta Helv 2000; 72: 91-101.
116. Alkondon M, Rocha ES, Maeliecke A and Albuquerque EX. Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. α-Bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors in olfactory bulb neurons and presynaptic modulation of glutamate release. J Pharmacol Exp Ther 1996; 278: 1460-71.
117. Santos MD, Alkondon M, Pereire EFR, et al. The nicotinic allosteric potentiating ligand galantamine facilitates synaptic transmission in the mammalian central nervous system. Mol Pharmacol 2002; 61: 1222-34.
118. Perry EK, Morris CM, Court JA, et al. Alteration in nicotinic binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease : possible index of early neuropathology. Neuroscience 1995; 64: 385-95.
119. Schrattenholz A, Pereira EFR, Roth U, et al. Agonist responses of neuronal nicotinic acetyl choline receptors are potentiated by a novel class of allosterically acting ligands. Mol Pharmacol 1996; 49: 1-6.
120. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease - a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotoxicity Res 2000; 2: 85-97.
121. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as final common pathway for neurologic disorders. N Eng J Med 1994; 330: 613-622.
122. Reisberg B, Doody R, Stoeffler A, Schmitt F, Ferris S, Moebius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. NEngl J Med 2003; 348: 1333-41.
123. Jőnsson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. Am J Geriat Pharmacother 2005; 3: 77-86.
124. Eikelenboom P, Zhans SS, Van Gool WA, Allosp D. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci 1994; 15: 447-50.
125. McGeer PL, McGeer EG. The Inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative disease. Brain Res 1995; 21: 195-218.

126. Irizarry MC and Hyman BT. Brain isoprostanes. A marker of lipid peroxidation and oxidative stress in AD. Neurology 2003; 61: 436-7.
127. Floyd RA. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. Proc Soc Exp Biol Med 1999; 222: 236-45.
128. Perry G, Nonomura A, Hirai K, et al. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases?. Free Radic Biol Med 2002; 33: 1475-9.
129. Smith CD, Carney JM, Starke-Reed PE, et al. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and Alzheimer disease. Proc Nat Acad Sci USA 1991; 88: 10540-3.
130. Behl C, Davis JB, Cole GM, Schubert D. Vitamin E protect nerve cells from amyloid beta protein toxicity. Biochem Biophys Res Commun 1992; 186: 944-50.
131. Multhaup G, Schliksupp A, Hesse L, et al. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease in the reduction of copper (II) to copper (I). Science 1996; 271: 1406-9.
132. Thomas T, Thomas D, McLendon C, Sutton T, Mullan M. ß-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. Nature 1996; 380: 168-71.
133. Irizarry MC and Hyman BT. Brain isoprostanes. A marker of lipid peroxidation and oxidative stress in AD. Neurology 2003; 61: 436-7.
134. McGeer PL, McGeer EG. The Inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative disease. Brain Res 1995; 21: 195-218.
135. Morris M, Beckett L, Scheer P, et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident AD. Alzheimer Dis Assoc Disord 1998; 12: 121-6.
136. Gillis JC, Benefield P, McTavish D. Idebenone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in age -related cognitive disorders. Drugs Aging 1994; 5: 133-52.
137. Nitta A, Hasegawa T, Nabeshima T. Oral administration of idebenone, a stimulator of NGF synthesis, recovers reduced NGF content in aged rat brain. Neurosci Lett 1993; 1163: 219-22.
138. Nitta A, Murakami Y, Furukawa Y, et al. Oral administration of idebenone induced nerve growth factor in the brain and improves learning and memory in basal forebrain-lesioned rat. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1994; 349: 401-7.
139. Beal MF. *Coenzyme* Q_{10} as potential treatment for neurodegenerative disease. The first Conference of the International *Coenzyme* Q_{10} Association. Boston USA, May 21-24, 1998, Abstract, p. 52-3.
140. 140. Leuner K, Kurz C, Guidetti G, Orgogozo JM, Müller WE. Improved Mitochondrial Function in Brain Aging and Alzheimer Disease - the New Mechanism of Action of the Old Metabolic Enhancer Piracetam Front Neurosci 2010; 4: 44-60.
141. Benešová O. Neuropathobiology of senile dementia and mechanism of action of nootropic drugs. Drugs Aging 1994; 4: 285-303.
142. Croisile B, Trillet M, Fondarai J, et al. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43: 301-5.
143. Scherder EJA, Bouma A, Steen AM. Effects of simultaneously applied short-term transcutaneus electrical nerve stimulation and tactile stimulation on memory and affective behavior of patients with probable Alzheimer's disease. Behav Neurol 1995; 8: 3-13.
144. Scherder EJA, Bouma A, Steen AM. Effects of short-term transcutaneus electrical nerve stimulation on memory and affective behavior of patients with probable Alzheimer's disease. Behav Brain Res 1995a; 67: 211-21.
145. Scherder EJA, Bouma A, Steen AM, Swaab DF. Peripheral stimulation in Alzheimer's disease a meta-analysis. Alzheimer's Research 1995; 1: 183-4.
146. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, et al. Morning bright light therapy for sleep and behaviors in elderly patients with dementia. Acta Psychiat Scand 1994; 89: 1-7.
147. Van Someren EJW, Mirmiran M, Swaab DF. Non-pharmacological treatment of sleep and wake disturbances in aging and Alzheimer's disease: chronobiological perspectives. Behav Brain Res 1993; 57: 235-53.

13

PSIKONEUROIMUNOENDOKRINOLOGI

E. Mudjaddid, Hamzah Shatri, R. Putranto

Sistem saraf otonom-vegetatif memiliki fungsi mengatur dan mempertahankan homeostasis terhadap gangguan yang mungkin timbul baik akibat faktor lingkungan, psikis atau terhadap penyakit. Sistem saraf otonom–vegetatif terdiri atas sentra-sentra vegetatif di korteks serebri, mesensefalon dan diensefalon, nuklei vegetatif di medula oblongata, medula spinalis dan ganglia parasimpatik di saraf perifer. Serat saraf simpatik dan parasimpatik memasuki sistem organ perifer. Sistem limbik yang berperan dalam integrasi emosi berhubungan dengan hipotalamus sebagai pusat sistem saraf otonom-vegetatif dan berhubungan dengan sistem lain seperti korteks serebri sebagai pusat intelektualitas, formasio retikularis yang mengatur kesadaran dan irama tidur serta hipofisis sebagai pusat endokrin. Jadi terdapat hubungan antara pusat vegetatif, kesadaran dan endokrin yang saat ini dikenal sebagai psikoneuroendokrinologi.

Psikoneuroendokrinologi meneliti perubahan sistem endokrin yang disebabkan oleh stres psikis. Beberapa penelitian baik pada binatang maupun pada manusia membuktikan bahwa stres psikis ataupun perubahan emosi dapat mempengaruhi fungsi sistem hormonal misalnya peningkatan produksi katekolamin, bertambahnya sekresi *Adrenocorticotropin hormone* (ACTH) yang mengakibatkan bertambahnya sekresi steroid dari korteks anak ginjal, kenaikan produksi hormon pertumbuhan, prolaktin dan sebagainya, ataupun sebaliknya produksi hormon bukan meningkat tetapi menurun. Dikenal juga istilah somatopsikis psikosomatik, yaitu terjadinya perubahan-perubahan fungsi psikis pada hampir semua penyakit endokrin seperti terjadinya kecemasan pada hipertiroidisme atau sebaliknya terdapat gejala-gejala depresi pada pasien hipotiroid.

Dalam ilmu kedokteran psikosomatik, paradigma baru mengenai *mind-body connection* (hubungan psikis dan fisik), berkembang sejak Cohen dan Adler pada tahun 1975 menemukan bahwa imunosupresi dapat terjadi akibat perubahan tingkah laku. Sejak itu diperkenalkan istilah psikoneuroimunologi.

Baik psikoneuroendokrinologi maupun psikoneuroimunologi merupakan suatu rangkaian proses yang terkait satu sama lain sehingga kemudian dikenal istilah psikoneuroimunoendokronologi.

PSIKONEUROENDOKRINOLOGI

Neurosekresi sebagai dasar neuroendokrinologi ialah kemampuan sel-sel neuron tertentu yang berada di hipotalamus dan hipofisis untuk mengeluarkan zat-zat sekresi yang memiliki sifat-sifat hormon, kemudian mengalirkan zat-zat tersebut ke organ-organ sasaran melalui darah. Sel-sel peptidergis di hipotalamus dipengaruhi oleh sel-sel otak yang lain, sebagai lazimnya, melalui berbagai jenis transmiter di sinaps. Sistem neurosekresi terpenting berada di neuro-hipofisis (lobus posterior) dan adenohipofisis (lobus anterior).

Hipofisis posterior berisi vasopresin dan oksitosin, yang dibuat di hipotalamus kemudian dialirkan melalui neuro-sekresi ke hipofisis posterior.

Hipofisis anterior menyimpan *ACTH, STH, TSH, LH* dan prolaktin. Sekresi hormon-hormon ini dikontrol oleh hipotalamus dengan mengalirkan hormon-hormon hipofisiotrop dari hipotalamus ke hipofisis anterior. Hormon-hormon hipofisiotrop ialah: *TRH, luteotrop releasing hormone, growth hormone releasing hormone, GNRH,* dan sebagainya.

Stres psikis mempengaruhi fungsi endokrin, telah dikemukakan oleh Cannon. Stimulasi emosional menimbulkan perubahan fisiologis melalui sistem endokrin, yaitu kelenjar adrenal. Dalam keadaan stimulasi yang hebat, pada aktivitas fisis (latihan), keadaan demam atau infeksi, pola reaksi tersebut mulai bekerja. Akibatnya tercapailah kompleks penyesuaian yang luas dan terintegrasi, yang menggerakkan sumber energi badan dengan melibatkan sistem saraf otonom dan sistem endokrin.

Pola yang dilukiskan Cannon ini, bersifat adaptif, karena seringkali timbul dalam keadaan darurat, keadaan luka-luka dan sebagainya untuk menyiapkan organisme mengatasi situasi-situasi tersebut. Perubahan-perubahan yang terjadi sebagian besar mengenai sistem kardiovaskular, respirasi, kelenjar-kelenjar dan sistem-sistem lain. Dasar pola adaptif ini ialah sekresi kelenjar adrenal (suatu hormon), yang memperkuat dan mempertahankan reaksi emergensi, yang biasanya digerakkan terutama oleh sistem saraf simpatik. Kelenjar adrenal bekerja sama dengan sistem saraf simpatik melaksanakan pola respons fisiologis yang adaptif tersebut sehingga terjadi keadaan simpatikotoni.

Pola adaptif yang merupakan reaksi darurat sistem saraf simpatis ialah: 1).Produksi epinefrin (adrenalin) oleh kelenjar adrenal yang kemudian masuk aliran darah; 2). Epinefrin melepaskan glikogen di hati, kemudian berubah menjadi karbohidrat, masuk ke dalam aliran darah hingga meningkatkan kadar glukosa darah. Hal itu dibutuhkan untuk metabolisme energi; 3). Bronkioli paru melebar, hingga pernapasan dan ambilan oksigen lebih sempuma; 4). Irama jantung dan curah jantung naik, hingga sirkulasi darah meningkat. Hal itu dibutuhkan untuk suatu kerja fisik. 5). Vasodilatasi perifer, hingga darah dialirkan lebih banyak ke otot-otot perifer dan fungsi motorik menjadi optimal.

Pengetahuan kita mengenai faktor-faktor psikis yang menimbulkan penyakit endokrin masih sangat sedikit. Gangguan psikis yang sangat berat sekalipun, misalnya psikosis akut, belum diketahui menimbulkan reaksi endokrin yang jelas walaupun anatomis sel-sel peptidergis dapat dipengaruhi oleh rangsang-rangsang psikis melalui sel-sel neuron bagian otak yang lain. Beberapa penyakit endokrin yang sangat dipengaruhi faktor psikis memegang peranan penting antara lain adalah hipertiroidisme, diabetes melitus, anoreksia nervosa dengan amenorea fungsional, sindrom Cushing dan obesitas.

Sebaliknya, bermacam-macam hormon perifer mempengaruhi pusat saraf seperti hipotalamus dan sistem limbik, yang merupakan pusat sistem saraf otonom, sehingga dapat dimengerti mengapa setiap penyakit endokrin dapat menimbulkan gejala-gejala psikopatologis. Tidak jarang gejala-gejala psikis pada suatu penyakit endokrin lebih berat dari pada manifestasi gangguan keseimbangan hormonalnya sendiri.

PSIKONEUROIMUNOLOGI

Konsep utama psikoneuroimunologi adalah konsep hubungan antara sistem stres, sistem saraf (otonom), sistem imun serta sistem endokrin, sehingga lebih tepat disebut sebagai psikoneuroimunoendokrinologi. Respons imun dipengaruhi secara kimiawi oleh sistem saraf dan endokrin. Sebaliknya sistem endokrin dapat dipengaruhi oleh sistem imun secara kimiawi melalui zat kimia yang disekresikan oleh sistem imun. Hubungan antara stres, sistem adrenergik dan neuron di otak adalah suatu jaringan yang terjadi melalui komunikasi psikologis dan neurologis (gambar 1). Telah lama diketahui bahwa perubahan pada sistem adrenergik berperan dalam terjadinya depresi akibat stres. Hubungan antara sistem saraf pusat (SSP), endokrin dan imun sangat kompleks.

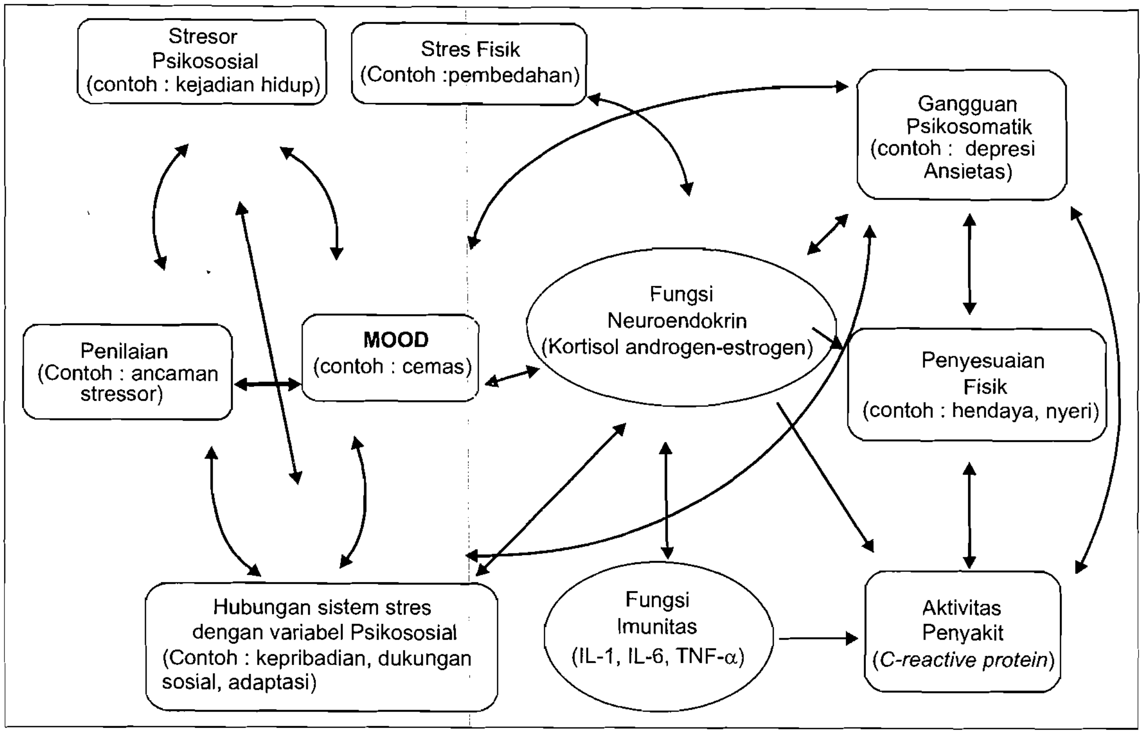
Hubungan SSP dengan *locus ceruleus* (LC) dalam berkomunikasi terjadi lewat 40.000 neuron melalui hipokampus, amigdala dan lobus limbik yang berperan dalam afek perasaan dan emosi serta berhubungan dengan korteks serebral yang mempengaruhi kognisi. LC terletak bilateral pada dorsal pons didekat dasar ventrikel keempat, dan merupakan sumber utama norepinefrin (NE). LC juga mempengaruhi dopamin, asetilkolin dan serotonin. Jaringan LC mempengaruhi hormon lewat hipotalamus.

Sistem limbik (emosi), hipotalamus (hormon) dan frontal korteks (pikiran abstrak dan afek) saling berhubungan. Neuropeptida yang mempengaruhi emosi (enkefalin dan b-endorphin) dilepas dari hipotalamus sedangkan hipofisis dan kelenjar adrenal mengawasi migrasi monosit sel imun. Monosit ini akan berubah menjadi makrofag bila meninggalkan sirkulasi menuju jaringan target untuk fagositosis.

Sel sekretoris di hipotalamus dimodulasi oleh persepsi stres, kemudian melepaskan neuropeptida ke hipofisis dan bagian lain di otak. Pesan ini memodulasi pengeluaran beberapa hormon seperti *adrenocorticotropin* (ACTH), yang mengaktifkan kortikosteroid di korteks adrenal. Secara bersamaan, neuron di hipotalamus membangkitkan sistem saraf simpatis pada saat stres dan dilepasnya katekolamin dari medula adrenal. Reseptor neuropeptida juga ditemukan pada sel imun. Sel imun mempunyai kemampuan belajar, mengingat kembali dan memproduksi neuropeptida lebih lanjut. Selain itu astrosit dapat menjadi perantara suatu respons imun di otak. Sitokin suatu protein yang mempengaruhi proliferasi limfosit juga mempengaruhi otak melalui kompleks reseptor. Jadi adanya gangguan satu sistem akan mempengaruhi sistem yang lain.

EFEK STRES TERHADAP SISTEM IMUN DAN PROSES INFLAMASI

Aktifasi aksis *Hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) oleh stres akan menyebabkan penghambatan pada respons


Stresor Psikososial (contoh : kejadian hidup)
Stres Fisik (Contoh :pembedahan)
Gangguan Psikosomatik (contoh : depresi Ansietas)
Penilaian (Contoh : ancaman stressor)
MOOD (contoh : cemas)
Fungsi Neuroendokrin (Kortisol androgen-estrogen)
Penyesuaian Fisik (contoh : hendaya, nyeri)
Hubungan sistem stres dengan variabel Psikososial (Contoh : kepribadian, dukungan sosial, adaptasi)
Fungsi Imunitas (IL-1, IL-6, TNF-α)
Aktivitas Penyakit (*C-reactive protein*)

Gambar 1. Hubungan fungsi psikoneuroimunoendokrin dengan stresor psikososial

imun inflamasi, karena seluruh komponen sistem imun dihambat oleh kortisol. Pada tingkat selular, terjadi gangguan pada fungsi dan lalu lintas lekosit, penurunan produksi sitokin dan mediator inflamasi lainnya. Hambatan tersebut terhadap organ target terjadi melalui efek antiinflamasi dan imunosupresi sebagai akibat efek hormon glukokortikoid. Efek ini terjadi saat istirahat (basal) dan selama stres inflamasi, saat konsentrasi glukokortikoid meningkat.

Hubungan yang luas antara anatomi, kimiawi dan molekular menyebabkan terjadinya komunikasi tidak hanya diantara mereka, tetapi juga antara sistem imun dan endokrin. Sistem adreno-medular atau eferen simpatis berperan penting dalam interaksi aksis HPA dan stres imun atau stres inflamasi, seperti hubungan antara sistem *Corticotropin Releasing Hormon* (CRH), transmisi humoral, sinyal saraf, dan organ limfoid melalui tempat inflamasi pada neuron simpatis postganglion. Sel imun dan asesori sel imun memiliki reseptor untuk merespons neurotransmiter, neuropeptida dan neuro-hormor yang disekresikan oleh neuron simpatis pascaganglion atau medula. Sel *mast* diaktifasi oleh produk neurohormon seperi CRH. Hal ini menjelaskan stres akut menginduksi keadaan alergi seperti asma dan dermatitis atau penyakit vaskular fungsional seperti sakit kepala migrain.

Sistem otonom dapat diaktifasi saat stres juga secara sistemik dapat terjadi pada imun humoral dengan menginduksi sekresi *interleukin6* (IL-6) ke dalam sirkulasi sistemik. Aktivitas IL-6 dihambat oleh sekresi glukokortikoid dan melalui penekanan sekresi TNF-α, dan IL-1 yang berperan penting dalam kontrol inflamasi.

Gambaran umum konsep psiko-neuro-imuno-endokrinologi ini lebih memudahkan dalam memahami gangguan psikosomatik pada penyakit endokrin maupun pada penyakit-penyakit inflamasi.

REFERENSI

Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosupression. Psychosom Med. 1975 ;37:333-40.

Assaad G. Psychosomatic disorder, theoritical and clinical aspect. Brunner/Mazel, Inc. 1996 :p29.

Budihalim S, Sukatman D. Ketidakseimbangan vegetatif, in Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam II edisi 3, Suyono S et al (eds). BP FKUI, Jakarta, 2001.

Chrousos GP, Gold PW. The concept of stress and stress system disorders : overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992 ; 9:1244-152.

Herbert TB, Cohen S. Stress and immunity in humans : A meta-analytic review. Psychosom Med. 1993; 55:364-79.

Kaye et al. Stress, Depression, and Psychoneuroimmunology. J Neurosc Nurs 32: 93-100, 2000.

O'Connor TM, HIloran DJ, Shanahan F. The stress response and HPA-axis: from molecule to melancholia. Q J Med. 2000; 93:323-33 .

Watkins A. Mind-Body Medicine: A Clinician's Guide to Psychoneuro immunology. Churchill Livingstone, 1997.

14

IMUNOLOGI DASAR

Karnen Garna Baratawidjaja, Iris Rengganis

PENDAHULUAN

Imunologi dasar pada tulisan berikut ini diuraikan dalam 3 bab, yaitu sistem iImun, antigen dan antibodi, dan reaksi hipersensitivitas.

SISTEM IMUN

Keutuhan tubuh dipertahankan oleh sistem pertahanan yang terdiri atas sistem imun nonspesifik (*natural/innate*) dan spesifik (*adaptive/acquired*). Komponen-komponen sistem imun nonspesifik dan spesifik terlihat dalam gambar 1.

SISTEM IMUN NONSPESIFIK

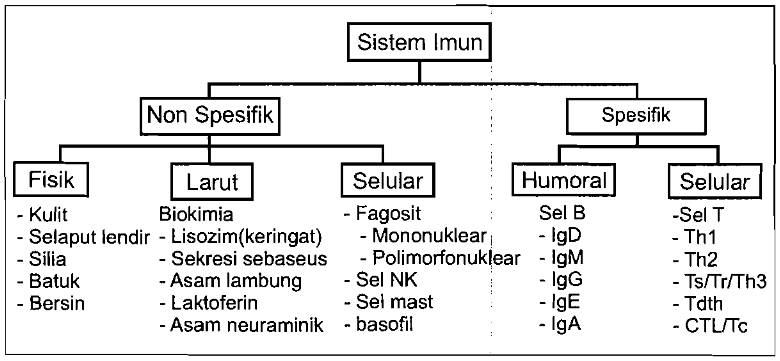
Sistem imun nonspesifik merupakan pertahanan tubuh terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroorganisme, karena sistem imun spesifik memerlukan waktu sebelum memberikan responsnya. Sistem tersebut disebut nonspesifik, karena tidak ditujukan terhadap mikroorganisme tertentu.

Pertahanan Fisik

Kulit, selaput lendir, silia saluran napas, batuk dan bersin dapat mencegah berbagai kuman patogen masuk ke dalam tubuh. Kulit yang rusak misalnya oleh luka bakar dan selaput lendir yang rusak oleh karena asap rokok akan meningkatkan risiko infeksi.

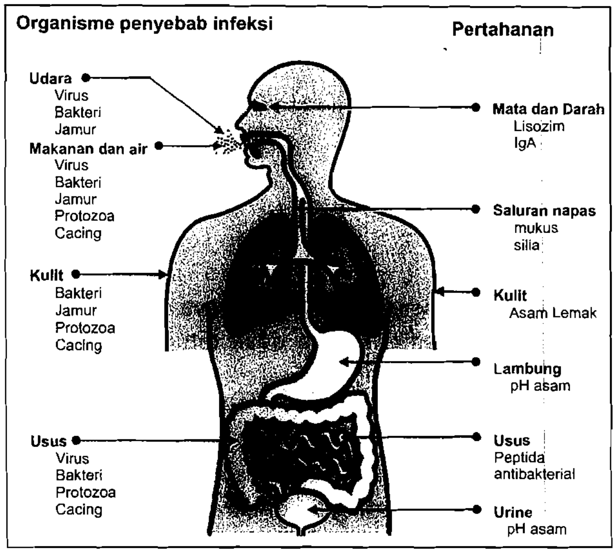
Pertahanan Larut

Pertahanan Biokimia. Bahan yang disekresi mukosa saluran napas, kelenjar sebaseus kulit, kelenjar kulit, telinga, spermin dalam semen merupakan bahan yang berperan dalam pertahanan tubuh. Asam hidroklorik dalam cairan lambung, lisosim dalam keringat, ludah, air mata dan air susu dapat melindungi tubuh terhadap kuman Gram positif dengan jalan menghancurkan dinding kuman tersebut. Air susu ibu mengandung pula laktoferin


Sistem Imun
Non Spesifik
Spesifik
Fisik
Larut
Selular
Humoral
Selular
- Kulit
- Selaput lendir
- Silia
- Batuk
- Bersin
Biokimia
- Lisozim(keringat)
- Sekresi sebaseus
- Asam lambung
- Laktoferin
- Asam neuraminik
- Fagosit
- Mononuklear
- Polimorfonuklear
- Sel NK
- Sel mast
- basofil
Sel B
- IgD
- IgM
- IgG
- IgE
- IgA
-Sel T
- Th1
- Th2
- Ts/Tr/Th3
- Tdth
- CTL/Tc

Gambar 1. Sistem Imun. NK= *Natural Killer;* Tdth = *T delayed type hypersensitivity;* CTL/Tc = *Cytotoxic T Lymphocyte/ T cytotoxic/ T cytolytic;* Ts = T supresor; Tr = T regulator dan asam neuraminik yang mempunyai sifat antibakterial terhadap E. coli dan stafilokok.

Lisozim yang dilepas makrofag dapat menghancurkan kuman negatif-Gram dengan bantuan komplemen. Laktoferin dan transferin dalam serum dapat mengikat zat besi yang dibutuhkan untuk hidup kuman pseudomonas (Gambar 2).


Organisme penyebab infeksi
Pertahanan
Udara
Virus
Bakteri
Jamur
Makanan dan air
Virus
Bakteri
Jamur
Protozoa
Cacing
Kulit
Bakteri
Jamur
Protozoa
Cacing
Usus
Virus
Bakteri
Protozoa
Cacing
Mata dan Darah
Lisozim
IgA
Saluran napas
mukus
silia
Kulit
Asam Lemak
Lambung
pH asam
Usus
Peptida antibakterial
Urine
pH asam

Gambar 2. Pertahanan eksternal tubuh

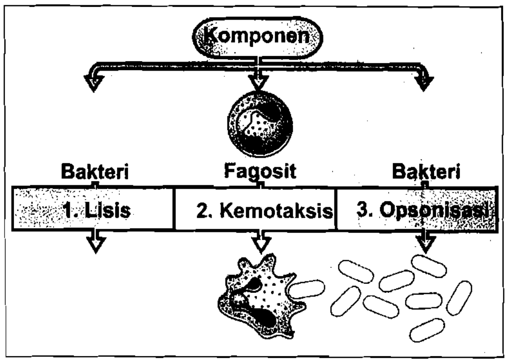
Udara yang kita hirup, kulit dan saluran cerna, mengandung banyak mikroba, biasanya berupa bakteri dan virus, kadang jamur atau parasit. Sekresi kulit yang bakterisidal, asam lambung, mukus dan silia di saluran napas membantu menurunkan jumlah mikroba yang masuk tubuh, sedang epitel yang sehat biasanya dapat mencegah mikroba masuk ke dalam tubuh. Dalam darah dan sekresi tubuh, enzim lisosom membunuh banyak bakteri dengan mengubah dinding selnya. IgA juga merupakan pertahanan permukaan mukosa.

Pertahanan Humoral

Komplemen. Komplemen mengaktifkan fagosit dan membantu destruksi bakteri dan parasit dengan jalan opsonisasi (Gambar 3).

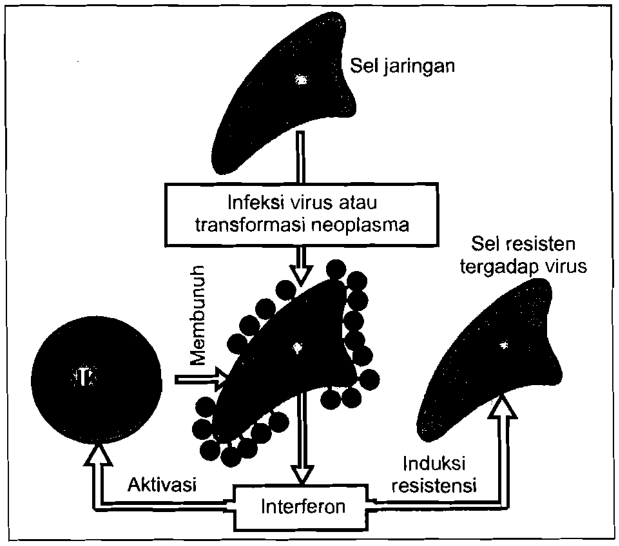
1. Komplemen dapat menghancurkan sel membran banyak bakteri (C8-9)
2. Komplemen dapat berfungsi sebagai faktor kemotaktik yang mengerahkan makrofag ke tempat bakteri (C5-6-7)
3. Komplemen dapat diikat pada permukaan bakteri yang memudahkan makrofag untuk mengenal (opsonisasi) dan memakannya (C3b, C4b).

   Kejadian-kejadian tersebut di atas adalah fungsi sistem imun nonspesifik, tetapi dapat pula terjadi atas pengaruh respons imun spesifik.


Komponen
Bakteri
Fagosit
Bakteri
1. Lisis
2. Kemotaksis
3. Opsonisasi

Gambar 3. Fungsi Komplemen

Interferon. Interferon adalah suatu glikoprotein yang dihasilkan berbagai sel manusia yang mengandung nukleus dan dilepas sebagai respons terhadap infeksi virus. Interferon mempunyai sifat antivirus dengan jalan menginduksi sel-sel sekitar sel yang telah terserang virus tersebut. Di samping itu, interferon dapat pula mengaktifkan *natural killer cell/* sel NK untuk membunuh virus dan sel neoplasma (Gambar 4).

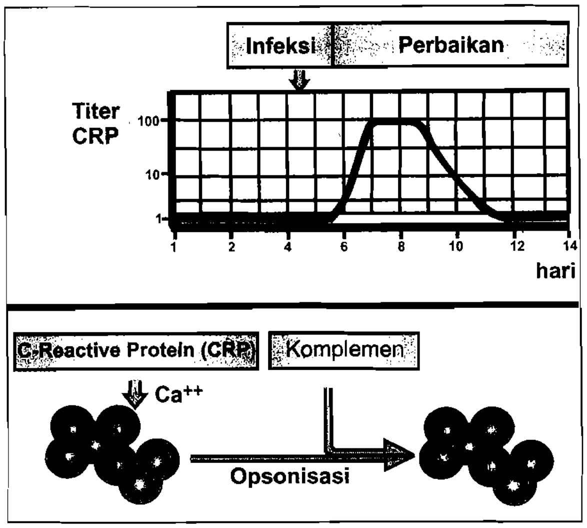

Sel jaringan
Infeksi virus atau transformasi neoplasma
Sel resisten tergadap virus
Membunuh
NK
Aktivasi
Induksi resistensi
Interferon

Gambar 4. Fungsi sel NK

Sel NK membunuh sel terinfeksi virus intraselular, sehingga dapat menyingkirkan reservoir infeksi.

Sel NK memberikan respons terhadap IL-12 yang diproduksi makrofag dan melepas IFN-γ yang mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba yang sudah dimakannya.

***C-Reactive Protein* (CRP).** CRP dibentuk tubuh pada infeksi. Peranannya ialah sebagai opsonin dan dapat mengaktifkan komplemen (Gambar 5).



Gambar 5. *C-Reactive Protein* (CRP)

Pertahanan Selular

Fagosit/makrofag, sel NK dan sel *mast* berperan dalam sistem imun nonspesifik selular.

Fagosit. Meskipun berbagai sel dalam tubuh dapat melakukan fagositosis, sel utama yang berperan pada pertahanan nonspesifik adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta sel polimorfonuklear seperti neutrofil. Kedua golongan sel tersebut berasal dari sel hemopoietik yang sama.

Fagositosis dini yang efektif pada invasi kuman, akan dapat mencegah timbulnya penyakit. Proses fagositosis terjadi dalam beberapa tingkat sebagai berikut: kemotaksis, menangkap, membunuh dan mencerna.

***Natural Killer cell* (sel NK)**. Sel NK adalah sel limfosit tanpa ciri-ciri sel limfoid sistem imun spesifik yang ditemukan dalam sirkulasi. Oleh karena itu disebut juga sel non B non T atau sel populasi ke tiga atau *null cell*. Morfologis, sel NK merupakan limfosit dengan granul besar, oleh karena itu disebut juga *Large Granular Lymphocyte*/LGL. Sel NK dapat menghancurkan sel yang mengandung virus atau sel neoplasma. Interferon mempercepat pematangan dan meningkatkan efek sitolitik sel NK.

Sel *mast*. Sel *mast* berperan dalam reaksi alergi dan juga dalam pertahanan pejamu yang jumlahnya menurun pada sindrom imunodefisiensi. Sel *mast* juga berperan pada imunitas terhadap parasit dalam usus dan terhadap invasi bakteri. Berbagai faktor nonimun seperti latihan jasmani, tekanan, trauma, panas dan dingin dapat pula mengaktifkan dan menimbulkan degranulasi sel *mast*.

SISTEM IMUN SPESIFIK

Berbeda dengan sistem imun nonspesifik, sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama timbul dalam badan yang segera dikenal sistem imun spesifik, akan mensensitasi sel-sel sistem imun tersebut. Bila sel sistem tersebut terpajan ulang dengan benda asing yang sama, yang akhir akan dikenal lebih cepat dan dihancurkannya. Oleh karena itu sistem tersebut disebut spesifik.

Sistem imun spesifik dapat bekerja sendiri untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya bagi badan, tetapi pada umumnya terjalin kerja sama yang baik antara antibodi, komplemen, fagosit dan antara sel T-makrofag. Komplemen turut diaktifkan dan ikut berperan dalam menimbulkan inflamasi yang terjadi pada respons imun.

Sistem Imun Spesifik Humoral

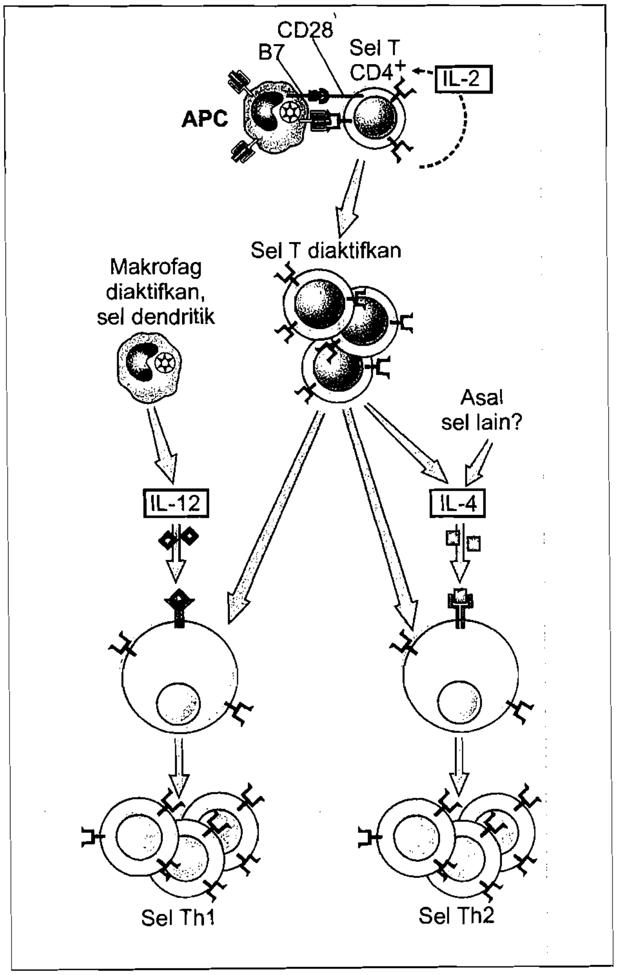
1. Sistem imun spesifik humoral. Berperan dalam sistem imun spesifik humoral adalah limfosit B atau sel B. Sel B tersebut berasal dari sel asal multipoten dalam sumsum tulang. Pada unggas sel asal tersebut berdiferensiasi menjadi sel B di dalam alat yang disebut Bursa Fabricius yang letaknya dekat *cloaca*. Bila sel B dirangsang benda asing, sel tersebut akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang dapat membentuk antibodi. Antibodi yang dilepas dapat ditemukan di dalam serum. Fungsi utama antibodi ialah mempertahankan tubuh terhadap infeksi bakteri, virus dan menetralisasi toksin.
2. Sistem imun spesifik selular. Berperan dalam sistem imun spesifik selular adalah limfosit T atau sel T. Fungsi sel T umumnya ialah:
   - membantu sel B dalam memproduksi antibodi
   - mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus
   - mengaktifkan makrofag dalam fagositosis
   - mengontrol ambang dan kualitas sistem imun

Sel T juga dibentuk dalam sumsum tulang, tetapi diferensiasi dan proliferasinya terjadi dalam kelenjar timus atas pengaruh berbagai faktor asal timus. Sembilan puluh sampai sembilan puluh lima persen semua sel timus tersebut mati dan hanya 5-10% menjadi matang dan meninggalkan timus untuk masuk ke dalam sirkulasi dan kelenjar getah bening. Fungsi utama sistem imun selular ialah pertahanan terhadap mikroorganisme yang hidup intraselular seperti virus, jamur, parasit dan keganasan. Berbeda dengan sel B, sel T terdiri atas beberapa sel subset seperti sel T naif, Th1, Th2, T *Delayed Type Hypersensitivity* (Tdth), *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) atau *T cytotixic* atau *T cytolytic (Tc)* dan T supresor (Ts) atau T regulator (Tr).

Sel T Naif (*virgin*). Sel T naif adalah sel limfosit yang meninggalkan timus, namun belum berdiferensiasi, belum pernah terpajan dengan antigen dan menunjukkan molekul permukaan CD45RA. Sel ditemukan dalam organ limfoid perifer. Sel T naif yang terpajan dengan antigen akan berkembang menjadi sel Th0 yang selanjutnya dapat berkembang menjadi sel efektor Th1 dan Th2 yang dapat dibedakan atas dasar jenis-jenis sitokin yang diproduksinya. Sel Th0 memproduksi sitokin dari ke 2 jenis sel tersebut seperti IL-2, IFN dan IL-4.

Sel T $CD4^+$ (Th1 dan Th2). Sel T naif $CD4^+$ masuk sirkulasi dan menetap di dalam organ limfoid seperti kelenjar getah bening untuk bertahun-tahun sebelum terpajan dengan antigen atau mati. Sel tersebut mengenal antigen yang dipresentasikan bersama molekul MHC-II oleh APC dan berkembang menjadi subset sel Th1 atau sel Tdth *(Delayed Type Hypersensitivity)* atau Th2 yang tergantung dari sitokin lingkungan. Dalam kondisi yang berbeda dapat dibentuk dua subset yang berlawanan (Gambar 6).

IFN-γ dan IL-12 yang diproduksi APC seperti makrofag dan sel dendritik yang diaktifkan mikroba merangsang diferensiasi sel $CD4^+$ menjadi Th1/Tdth yang berperan dalam reaksi hipersensitivitas lambat (reaksi tipe 4 Gell dan Coombs). Sel Tdth berperan untuk mengerahkan makrofag dan sel inflamasi lainnya ke tempat terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe lambat.



Gambar 6. Diferensiasi Sel Naif CD4 Menjadi Th1 dan Th2

Atas pengaruh sitokin IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 yang dilepas sel *mast* yang terpajan dengan antigen atau cacing, Th0 berkembang menjadi sel Th2 yang merangsang sel B untuk meningkatkan produksi antibodi. Kebanyakan sel Th adalah $CD4^+$ yang mengenal antigen yang dipresentasikan di permukaan sel APC yang berhubungan dengan molekul MHC-II.

Sel T $CD8^+$ *(Cytotoxic T Lymphocyte / CTL / Tcytotoxic / Tcytolytic/ Tc).* Sel T $CD8^+$ naif yang keluar dari timus disebut juga CTL/Tc. Sel tersebut mengenal antigen yang dipresentasikan bersama molekul MHC-I yang ditemukan pada semua sel tubuh yang bernukleus. Fungsi utamanya ialah menyingkirkan sel yang terinfeksi virus dengan menghancurkan sel yang mengandung virus tersebut. Sel CTL/Tc akan juga menghancurkan sel ganas dan sel histoimkompatibel yang menimbulkan penolakan pada transplantasi. Dalam keadaan tertentu, CTL/Tc dapat juga meng-hancurkan sel yang terinfeksi bakteri intraselular. Istilah sel T *inducer* digunakan untuk menunjukkan aktivitas sel Th dalam mengaktifkan sel subset T lainnya.

Sel Ts (T supresor) atau sel Tr (T regulator). Sel Ts (supresor) yang juga disebut sel Tr (regulator) atau Th3 berperan menekan aktivitas sel efektor T yang lain dan sel B. Menurut fungsinya, sel Ts dapat dibagi menjadi sel Ts spesifik untuk antigen tertentu dan sel Ts nonspesifik. Tidak ada petanda unik pada sel ini, tetapi penelitian menemukan adanya petanda molekul $CD8^+$. Molekul $CD4^+$ kadang dapat pula supresif.

Kerja sel T regulator diduga dapat mencegah respons sel Th1. APC yang mempresentasikan antigen ke sel T naif akan melepas sitokin IL-12 yang merangsang diferensiasi sel T naif menjadi sel efektor Th1. Sel Th1 memproduksi IFN-γ yang mengaktifkan makrofag dalam fase efektor. Sel T regulator dapat mencegah aktivasi sel T melalui mekanisme yang belum jelas (kontak yang diperlukan antara sel regulator dan sel T atau APC). Beberapa sel T regulator melepas sitokin imunosupresif seperti IL-10 yang mencegah fungsi APC dan aktivasi makrofag dan TGF-β yang mencegah proliferasi sel T dan aktivasi makrofag.

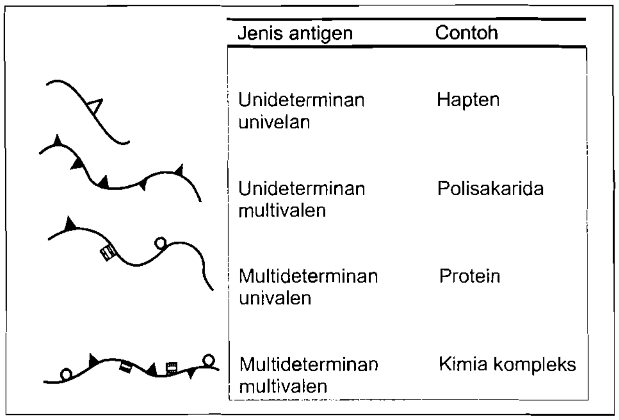
ANTIGEN DAN ANTIBODI

Antigen

Antigen poten alamiah terbanyak adalah protein besar dengan berat molekul lebih dari 40.000 dalton dan kompleks polisakarida mikrobial. Glikolipid dan lipoprotein dapat juga bersifat imunogenik, tetapi tidak demikian halnya dengan lipid yang dimurnikan. Asam nukleat dapat bertindak sebagai imunogen dalam penyakit autoimun tertentu, tetapi tidak dalam keadaan normal.

Pembagian Antigen

1. Pembagian antigen menurut epitop
    - Unideterminan, univalen. Hanya satu jenis determinan/epitop pada satu molekul.
    - Unideterminan, multivalen. Hanya satu jenis determinan tetapi dua atau lebih determinan tersebut ditemukan pada satu molekul.
    - Multideterminan, univalen. Banyak epitop yang bermacam-macam tetapi hanya satu dari setiap macamnya (kebanyakan protein).
    - Multideterminan, multivalen. Banyak macam determinan dan banyak dari setiap macam pada satu molekul (antigen dengan berat molekul yang tinggi dan kompleks secara kimiawi). (Gambar 7).



Jenis antigen	Contoh
Unideterminan univelan	Hapten
Unideterminan multivalen	Polisakarida
Multideterminan univalen	Protein
Multideterminan multivalen	Kimia kompleks

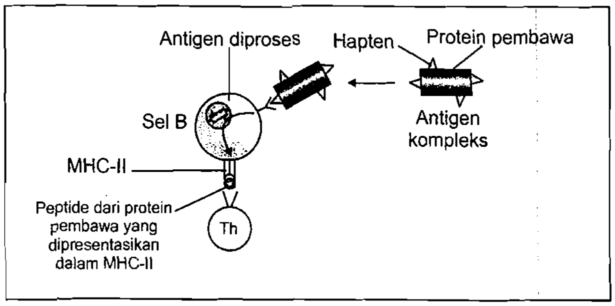
Gambar 7. Berbagai antigen dan epitop

2. Pembagian antigen menurut spesifisitas
    - Heteroantigen, yang dimiliki oleh banyak spesies
    - *Xenoantigen*, yang hanya dimiliki spesies tetentu
    - Aloantigen (isoantigen), yang spesifik untuk individu dalam satu spesies
    - Antigen organ spesifik, yang hanya dimiliki organ tertentu
    - Autoantigen, yang dimiliki alat tubuh sendiri
3. Pembagian antigen menurut ketergantungan terhadap sel T
    - T dependen, yang memerlukan pengenalan oleh sel T terlebih dahulu untuk dapat menimbulkan respons antibodi. Kebanyakan antigen protein termasuk dalam golongan ini
    - T independen, yang dapat merangsang sel B tanpa bantuan sel T untuk membentuk antibodi. Kebanyakan antigen golongan ini berupa molekul besar polimerik yang dipecah di dalam tubuh secara perlahan-lahan, misalnya lipopolisakarida, *ficoll*, dekstran, levan, flagelin polimerik bakteri
4. Pembagian antigen menurut sifat kimiawi
    - Hidrat arang (polisakarida). Hidrat arang pada umumnya imunogenik. Glikoprotein yang merupakan bagian permukaan sel banyak mikroorganisme dapat menimbulkan respons imun terutama pembentukan antibodi. Contoh lain adalah respons imun yang ditimbulkan golongan darah ABO, sifat antigen dan spesifisitas imunnya berasal dari polisakarida pada permukaan sel darah merah
    - Lipid. Lipid biasanya tidak imunogenik, tetapi menjadi imunogenik bila diikat protein pembawa. Lipid dianggap sebagai hapten, contohnya adalah sfingolipid
    - Asam nukleat. Asam nukleat tidak imunogenik, tetapi dapat menjadi imunogenik bila diikat protein molekul pembawa. DNA dalam bentuk heliksnya biasanya tidak imunogenik. Respons imun terhadap DNA terjadi pada pasien dengan Lupus Eritematosus Sistemik (LES)
    - Protein. Kebanyakan protein adalah imunogenik dan pada umumnya multideterminan dan univalen.

Imunogen dan Hapten. Antigen yang juga disebut imunogen adalah bahan yang dapat merangsang respons imun atau bahan yang dapat bereaksi dengan antibodi yang sudah ada tanpa memperhatikan kemampuannya untuk merangsang produksi antibodi. Secara fungsional antigen dibagi menjadi imunogen dan hapten. Bahan kimia ukuran kecil seperti dinitrofenol dapat diikat antibodi, tetapi bahan tersebut sendiri tidak dapat mengaktifkan sel B (tidak imunogenik). Untuk memacu respons antibodi, bahan kecil tersebut perlu diikat oleh molekul besar. Kompleks yang terdiri atas molekul kecil (disebut hapten) dan molekul besar (disebut *carrier* atau molekul pembawa) dapat berperan sebagai imunogen. Contoh hapten ialah berbagai golongan antibiotik dan obat lainnya dengan berat molekul kecil. Hapten biasanya dikenal oleh sel B, sedangkan molekul pembawa oleh sel T. Molekul pembawa sering digabung dengan hapten dalam usaha memperbaiki imunisasi. Hapten membentuk epitop pada molekul pembawa yang dikenal sistem imun dan merangsang pembentukan antibodi (Gambar 8).

Respons sel B terhadap hapten yang memerlukan protein pembawa *(carrier)* untuk dapat dipresentasikan ke sel Th.

Epitop. Epitop atau determinan antigen adalah bagian dari antigen yang dapat membuat kontak fisik dengan reseptor antibodi, menginduksi pembentukan antibodi; dapat diikat dengan spesifik oleh bagian dari antibodi atau oleh reseptor antibodi. Makromolekul dapat memiliki berbagai epitop yang masing-masing

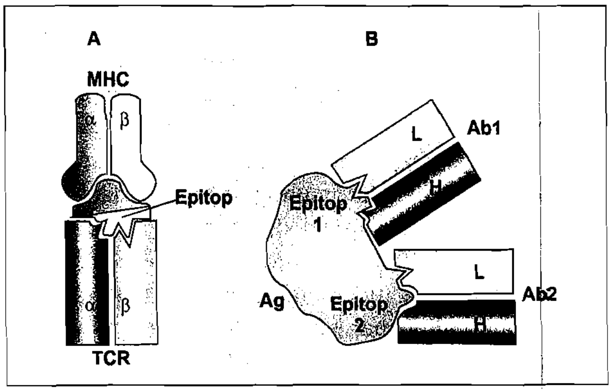


Gambar 8. Respons sel B terhadap hapten

merangsang produksi antibodi spesifik yang berbeda. Paratop ialah bagian dari antibodi yang mengikat epitop. Respons imun dapat terjadi terhadap semua golongan bahan kimia seperti hidrat arang, protein dan asam nukleat (Gambar 9).

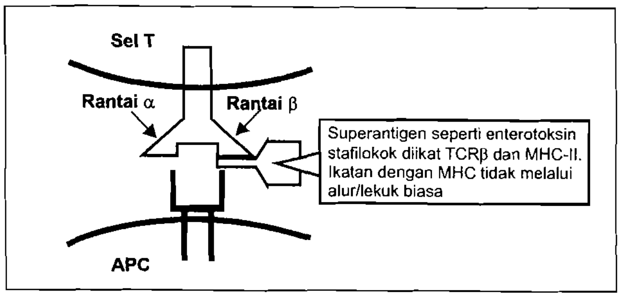
Lokasi epitop dan paratop (bagian dari antibodi) dalam interaksi antara antigen dan TCR dan reseptor sel B.

Epitop adalah bagian dari antigen yang membuat kontak fisik dengan reseptor Ab = antibodi; Ag = antigen.



Gambar 9. Epitop

Superantigen. Superantigen (Gambar 10) adalah molekul yang sangat poten terhadap mitogen sel T. Mungkin lebih baik bila disebut supermitogen, oleh karena dapat memacu mitosis sel CD4$^+$ tanpa bantuan *APC*. Superantigen berikatan dengan berbagai regio dari rantai β reseptor sel T. Ikatan tersebut merupakan sinyal poten untuk mitosis, dapat mengaktifkan sejumlah besar populasi sel T. Sampai 20% dari semua sel T dalam darah dapat diaktifkan oleh satu molekul superantigen. Contoh superantigen adalah enterotoksin dan toksin yang menimbulkan sindrom syok toksin yang diproduksi stafilokokus aureus. Molekul tersebut dapat memacu penglepasan sejumlah besar sitokin seperti IL-1 dan TNF dari sel T yang berperan dalam patologi jaringan lokal pada syok anafilaktik oleh stafilokokus.



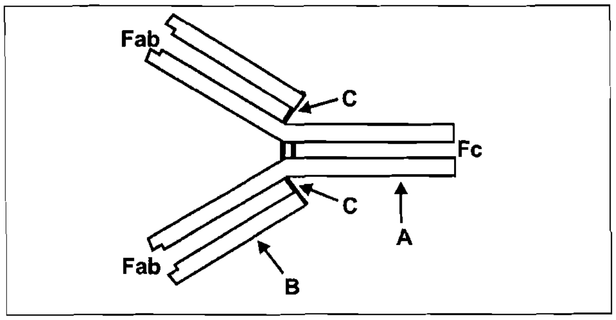
Superantigen seperti enterotoksin stafilokok diikat TCRβ dan MHC-II. Ikatan dengan MHC tidak melalui alur/lekuk biasa

Gambar 10. Superantigen

ANTIBODI

Antibodi atau imunoglobulin (Ig) adalah golongan protein yang dibentuk sel plasma (proliferasi sel B) setelah terjadi kontak dengan antigen. Antibodi ditemukan dalam serum dan jaringan dan mengikat antigen secara spesifik. Bila serum protein dipisahkan secara elektroforetik, Ig ditemukan terbanyak dalam fraksi globulin g meskipun ada beberapa yang ditemukan juga dalam fraksi globulin a dan b.

Semua molekul Ig mempunyai 4 polipeptid dasar yang teridiri atas 2 rantai berat (*heavy chain*) dan 2 rantai ringan (*light chain*) yang identik, dihubungkan satu dengan lainnya oleh ikatan disulfida (Gambar 11).



Gambar 11. Unit dasar antibodi

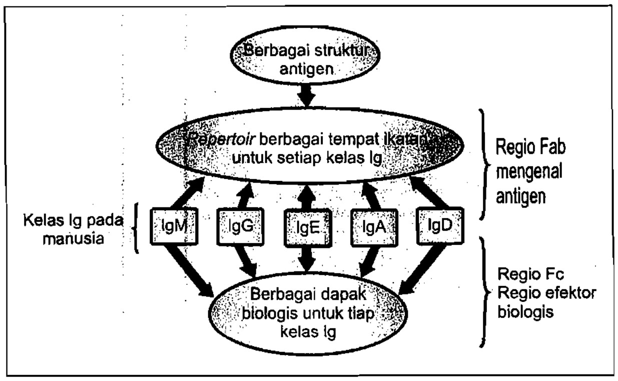
Unit dasar antibodi yang terdiri atas 2 rantai berat dan 2 rantai ringan yang identik, diikat menjadi satu oleh ikatan disulfida yang dapat dipisah-pisah dalam berbagai fragmen.

- A = rantai berat (berat molekul: 50.000-77.000)
- B = rantai ringan (berat molekul: 25.000)
- C = ikatan disulfida

Ada 2 jenis rantai ringan (kappa dan lambda) yang terdiri atas 230 asam amino serta 5 jenis rantai berat yang tergantung pada kelima jenis imunoglobulin, yaitu IgM, IgG, IgE, IgA dan IgD (Gambar 12).

IgG

IgG merupakan komponen utama (terbanyak) imunoglobulin serum, dengan berat molekul 160.000. Kadarnya


Berbagai struktur antigen
Repertoir berbagai tempat ikatan untuk setiap kelas Ig
Regio Fab mengenal antigen
Kelas Ig pada manusia
IgM
IgG
IgE
IgA
IgD
Berbagai dapak biologis untuk tiap kelas Ig
Regio Fc Regio efektor biologis

Gambar 12. Berbagai kelas antibodi

dalam serum yang sekitar 13 mg/ml merupakan 75% dari semua Ig. IgG ditemukan juga dalam berbagai cairan lain antaranya cairan saraf sentral (CSF) dan juga urin. IgG dapat menembus plasenta dan masuk ke janin dan berperan pada imunitas bayi sampai umur 6-9 bulan. IgG dapat mengaktifkan komplemen, meningkatkan pertahanan badan melalui opsonisasi dan reaksi inflamasi. IgG mempunyai sifat opsonin yang efektif oleh karena monosit dan makrofag memiliki reseptor untuk fraksi Fc dari IgG yang dapat mempererat hubungan antara fagosit dengan sel sasaran. Selanjutnya opsonisasi dibantu reseptor untuk komplemen pada permukaan fagosit. IgG terdiri atas 4 subkelas yaitu Ig1, Ig2, Ig3 dan Ig4. Ig4 dapat diikat oleh sel *mast* dan basofil.

IgA

IgA ditemukan dalam jumlah sedikit dalam serum, tetapi kadarnya dalam cairan sekresi saluran napas, saluran cerna, saluran kemih, air mata, keringat, ludah dan kolostrum lebih tinggi sebagai IgA sekretori (sIgA). Baik IgA dalam serum maupun dalam sekresi dapat menetralisir toksin atau virus dan atau mencegah kontak antara toksin/ virus dengan alat sasaran. sIgA diproduksi lebih dulu dari pada IgA dalam serum dan tidak menembus plasenta. sIgA melindungi tubuh dari patogen oleh karena dapat bereaksi dengan molekul adhesi dari patogen potensial sehingga mencegah adherens dan kolonisasi patogen tersebut dalam sel pejamu.

IgA juga bekerja sebagai opsonin, oleh karena neutrofil, monosit dan makrofag memiliki reseptor untuk Fca (Fca-R) sehingga dapat meningkatkan efek bakteriolitik komplemen dan menetralisir toksin. IgA juga diduga berperan pada imunitas cacing pita.

IgM

IgM (M berasal dari makroglobulin) mempunyai rumus bangun pentamer dan merupakan Ig terbesar. Kebanyakan sel B mengandung IgM pada per-mukaannya sebagai reseptor antigen. IgM dibentuk paling dahulu pada respons imun primer tetapi tidak berlangsung lama, karena itu kadar IgM yang tinggi merupakan tanda adanya infeksi dini.

Bayi yang baru dilahirkan hanya mempunyai IgM 10% dari kadar IgM dewasa oleh karena IgM tidak menembus plasenta. Fetus umur 12 minggu sudah dapat membentuk IgM bila sel B nya dirangsang oleh infeksi intrauterin seperti sifilis kongenital, rubela, toksoplasmosis dan virus sitomegalo. Kadar IgM anak mencapai kadar IgM dewasa pada usia satu tahun. Kebanyakan antibodi alamiah seperti isoaglutinin, golongan darah AB, antibodi heterofil adalah IgM. IgM dapat mencegah gerakan mikroorganisme patogen, memudahkan fagositosis dan merupakan aglutinator kuat terhadap butir antigen. IgM juga merupakan antibodi yang dapat mengikat komplemen dengan kuat dan tidak menembus plasenta.

IgD

IgD ditemukan dengan kadar yang sangat rendah dalam darah (1% dari total imunoglobulin dalam serum). IgD tidak mengikat komplemen, mempunyai aktivitas antibodi terhadap antigen berbagai makanan dan autoantigen seperti komponen nukleus. Selanjutnya IgD ditemukan bersama IgM pada permukaan sel B sebagai reseptor antigen pada aktivasi sel B.

IgE

IgE ditemukan dalam serum dalam jumlah yang sangat sedikit. IgE mudah diikat mastosit, basofil, eosinofil, makrofag dan trombosit yang pada permukaannya memiliki reseptor untuk fraksi Fc dari IgE. IgE dibentuk juga setempat oleh sel plasma dalam selaput lendir saluran napas dan cerna. Kadar IgE serum yang tinggi ditemukan pada alergi, infeksi cacing, skistosomiasis, penyakit hidatid, trikinosis. Kecuali pada alergi, IgE diduga juga berperan pada imunitas parasit. IgE pada alergi dikenal sebagai antibodi reagin.

REAKSI HIPERSENSITIVITAS

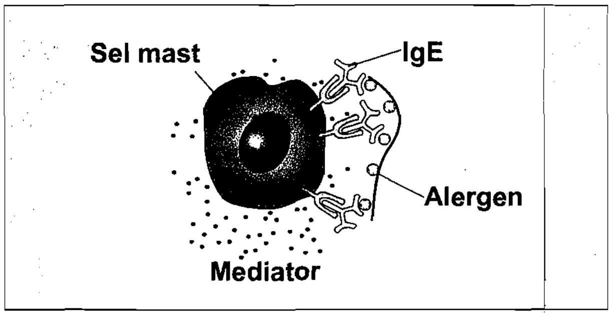
Hipersensitivitas adalah respons imun yang berlebihan dan yang tidak diinginkan karena dapat menimbulkan kerusakan jaringan tubuh. Reaksi tersebut oleh Gell dan Coombs dibagi dalam 4 tipe reaksi menurut kecepatannya dan mekanisme imun yang terjadi. Reaksi ini dapat terjadi sendiri-sendiri, tetapi di dalam klinik dua atau lebih jenis reaksi tersebut sering terjadi bersamaan.

Reaksi Tipe I atau Reaksi Cepat

Reaksi Tipe I yang disebut juga reaksi cepat, reaksi anfilaksis atau reaksi alergi dikenal sebagai reaksi yang segera timbul sesudah alergen masuk ke dalam tubuh.

Istilah alergi yang pertama kali digunakan Von Pirquet pada tahun 1906 diartikan sebagai "reaksi pejamu yang berubah" bila terjadi kontak dengan bahan yang sama untuk kedua kali atau lebih.

Antigen yang masuk tubuh akan ditangkap oleh fagosit, diprosesnya lalu dipresentasikan ke sel Th2. Sel yang akhir melepas sitokin yang merangsang sel B untuk membentuk IgE. IgE akan diikat oleh sel yang memiliki reseptor untuk IgE (Fce-R) seperti sel *mast*, basofil dan eosinofil. Bila tubuh terpajan ulang dengan alerger yang sama, alergen yang masuk tubuh akan diikat IgE (spesifik) pada permukaan sel *mast* yang menimbulkan degranulasi sel mast. Degranulasi tersebut mengeluarkan berbagai mediator antara lain histamin yang didapat dalam granul-granul sel dan menimbulkan gejala pada reaksi hipersensitivitas tipe I (Gambar 13).

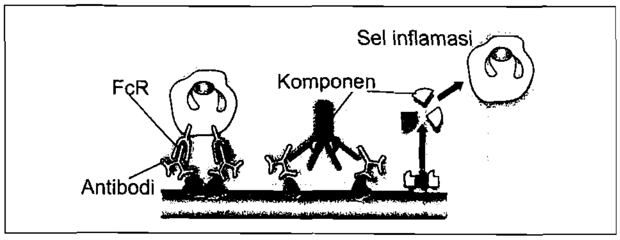


Gambar 13. Tipe I: Alergen, IgE, sel mast, mediator

Penyakit-penyakit yang timbul segera sesudah tubuh terpajan dengan alergen adalah asma bronkial, rinitis, urtikaria dan dermatitis atopik. Di samping histamin, mediator lain seperti prostagladin dan leukotrin (SRS-A) yang dihasilkan metabolisme asam arakidonat, berperan pada fase lambat dari reaksi tipe I yang sering timbul beberapa jam sesudah kontak dengan alergen.

Reaksi Tipe II atau Reaksi Sitotoksik

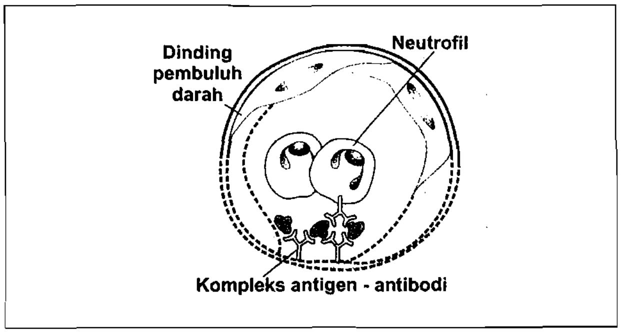
Reaksi tipe II yang disebut juga reaksi sitotoksik terjadi oleh karena dibentuk antibodi jenis IgG atau IgM terhadap antigen yang merupakan bagian sel pejamu. Ikatan antibodi dengan antigen yang merupakan bagian dari sel pejamu tersebut dapat mengaktifkan komplemen dan menimbulkan lisis (Gambar 14). Lisis sel dapat pula terjadi melalui sensitasi sel NK sebagai efektor *Antibody Dependent Cell Cytotoxicity* (ADCC). Contoh reaksi tipe II adalah destruksi sel darah merah akibat reaksi transfusi dan penyakit anemia hemolitik pada bayi yang baru dilahirkan dan dewasa. Sebagian kerusakan jaringan pada penyakit autoimun seperti miastenia gravis dan tirotoksikosis juga ditimbulkan melalui mekanisme reaksi tipe II. Anemia hemolitik dapat ditimbulkan oleh obat seperti penisilin, kinin dan sulfonamid.



Gambar 14. Tipe II: IgM, IgG terhadap permukaan sel atau antigen matriks ekstraselular

Reaksi Tipe III atau Reaksi Kompleks Imun

Reaksi tipe III yang juga disebut reaksi kompleks imun terjadi akibat endapan kompleks antigen-antibodi dalam jaringan atau pembuluh darah. Antibodi di sini biasanya jenis IgG atau IgM. Kompleks tersebut mengaktifkan komplemen yang kemudian melepas berbagai mediator terutama *macrophage chemotactic factor*. Makrofag yang dikerahkan ke tempat tersebut akan merusak jaringan sekitar tempat tersebut. Antigen dapat berasal dari infeksi kuman patogen yang persisten (malaria), bahan yang terhirup (spora jamur yang menimbulkan alveolitis ekstrinsik alergi) atau dari jaringan sendiri (penyakit autoimun). Infeksi tersebut disertai dengan antigen dalam jumlah yang berlebihan, tetapi tidak disertai dengan respons antibodi efektif. Pembentukan kompleks imun yang terbetuk dalam pembuluh darah terlihat pada Gambar 15.



Gambar 15. Reaksi Tipe III: Kompleks imun yang terdiri atas antigen dalam sirkulasi dan IgM atau IgG3 yang diendapkan dalam membran basal vaskular

Antigen (Ag) dan antibodi (Ab) bersatu membentuk kompleks imun. Selanjutnya kompleks imun mengaktifkan C yang melepas C_{3a} dan C_{5a} dan merangsang basofil dan trombosit melepas berbagai mediator antara lain histamin yang meningkatkan permeabilitas vaskular. Sebab-sebab reaksi tipe III dan alat tubuh yang sering merupakan sasaran penyakit kompleks imun terlihat pada Tabel 1.

Dalam keadaan normal kompleks imun dimusnahkan oleh sel fagosit mononuklear terutama dalam hati, limpa dan paru tanpa bantuan komplemen. Dalam proses

Tabel 1. Penyakit Kompleks Imun: Sebab, Antigen dan Tempat Kompleks Mengendap

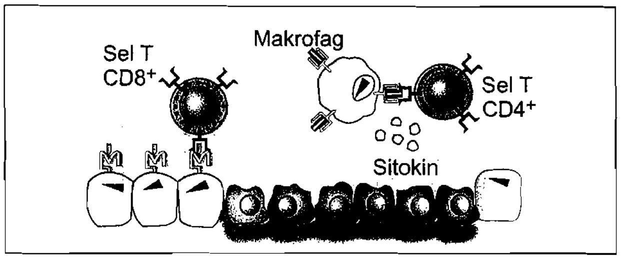
Sebab	Antigen	Tempat kompleks mengendap
Infeksi persisten	Antigen mikroba	Organ yang diinfeksi, ginjal
Autoimunitas	Antigen sendiri	Ginjal, sendi, pembuluh darah, kulit
Ekstrinsik	Antigen lingkungan	Paru

tersebut, ukuran kompleks imun merupakan faktor penting. Pada umumnya kompleks yang besar, mudah dan cepat dimusnahkan dalam hati. Kompleks yang larut terjadi bila antigen ditemukan jauh lebih banyak dari pada antibodi yang sulit untuk dimusnahkan dan oleh karena itu dapat lebih lama ada dalam sirkulasi. Kompleks imun yang ada dalam sirkulasi meskipun untuk jangka waktu lama, biasanya tidak berbahaya. Permasalahan akan timbul bila kompleks imun menembus dinding pembuluh darah dan mengendap di jaringan. Gangguan fungsi fagosit diduga dapat merupakan sebab mengapa kompleks imun sulit dimusnahkan.

Reaksi Tipe IV atau Reaksi Hipersensitivitas Lambat

Reaksi tipe IV yang juga disebut reaksi hipersensitivitas lambat, timbul lebih dari 24 jam setelah tubuh terpajan dengan antigen. Dewasa ini, reaksi Tipe 4 dibagi dalam *Delayed Type Hyper-sensitivity* yang terjadi melalui sel $CD4^+$ dan *T cell Mediated Cytolysis* yang terjadi melalui sel $CD8^+$ (Gambar 16).

***Delayed Type Hypersensitivity* (DTH).** Pada DTH, sel $CD4^+Th1$ yang mengaktifkan makrofag berperan sebagai sel efektor. $CD4^+Th1$ melepas sitokin (IFN-γ) yang mengaktifkan makrofag dan menginduksi inflamasi. Pada DTH, kerusakan jaringan disebabkan oleh produk makrofag yang diaktifkan seperti enzim hidrolitik, oksigen reaktif intermediet, oksida nitrat dan sitokin proinflamasi. Sel efektor yang berperan pada DTH adalah makrofag. Contoh-contoh reaksi DTH adalah sebagai berikut: 1). Reaksi tuberkulin. Reaksi tuberkulin adalah reaksi dermal yang berbeda dengan reaksi dermatitis kontak dan terjadi 20 jam setelah terpajan dengan antigen. Reaksi terdiri atas infiltrasi sel mononuklear (50% adalah limfosit dan sisanya monosit). Setelah 48 jam, timbul infiltrasi limfosit dalam jumlah besar sekitar pembuluh darah yang merusak hubungan serat-serat kolagen kulit. Bila reaksi menetap, reaksi tuberkulin dapat berlanjut menimbulkan kavitas atau granuloma. 2). Dermatitis kontak. Reaksi DTH dapat terjadi sebagai respons terhadap bahan yang tidak berbahaya dalam lingkungan seperti nikel yang menimbulkan dermatitis kontak. Dermatitis kontak dikenal dalam klinik sebagai dermatitis yang timbul pada kulit tempat kontak dengan alergen. Reaksi maksimal terjadi setelah 48 jam dan merupakan reaksi epidermal. Sel Langerhans sebagai *antigen presenting cell* (APC), sel Th1 dan makrofag memegang peranan pada reaksi tersebut. 3). Reaksi granuloma. Pada keadaan yang paling menguntungkan DTH berakhir dengan hancurnya mikrooorganisme oleh enzim lisosom dan produk makrofag lainnya seperti peroksid radikal dan superoksid. Pada beberapa keadaan terjadi hal sebaliknya, antigen bahkan terlindung, misalnya telur skistosoma dan mikobakterium yang ditutupi kapsul lipid. DTH kronis sering menimbulkan fibrosis sebagai hasil sekresi sitokin dan *growth factor* oleh makrofag yang dapat menimbulkan granuloma.



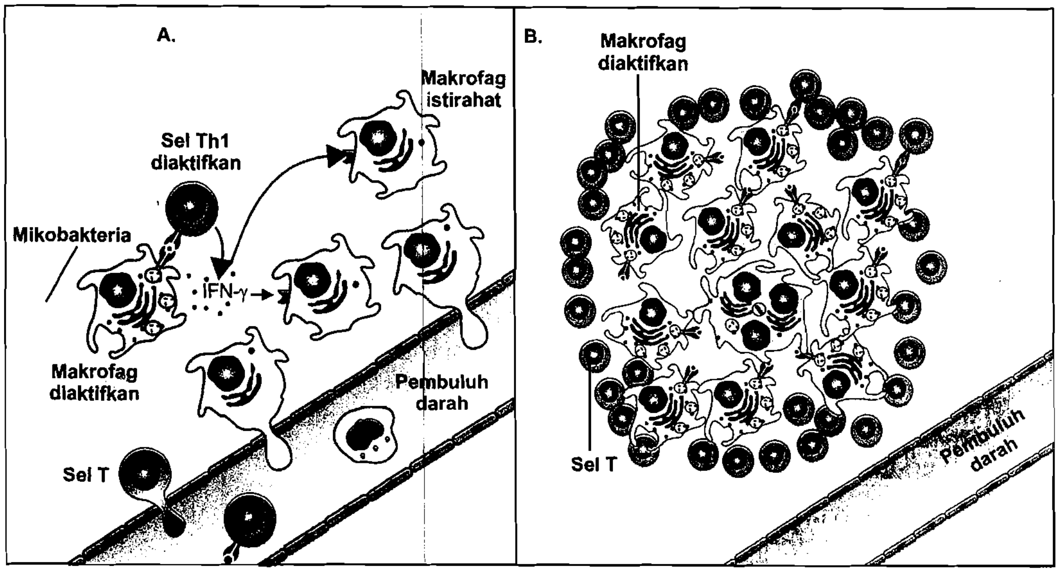
Gambar 16. Reaksi hipersensitivitas lambat

Reaksi granuloma merupakan reaksi tipe IV yang dianggap paling penting oleh karena menimbulkan banyak efek patologis. Hal tersebut terjadi oleh karena adanya antigen yang persisten di dalam makrofag yang biasanya berupa mikroorganisme yang tidak dapat dihancurkan atau kompleks imun yang menetap misalnya pada alveolitis alergik.

Reaksi granuloma terjadi sebagai usaha badan untuk membatasi kehadiran antigen yang persisten dalam tubuh, sedangkan reaksi tuberkulin merupakan respons imun selular yang terbatas. Kedua reaksi tersebut dapat terjadi akibat sensitasi terhadap antigen mikroorganisme yang sama misalnya M tuberkulosis dan M lepra. Granuloma terjadi pula pada hiper-sensitivitas terhadap zerkonium sarkoidosis dan rangsangan bahan non-antigenik seperti bedak (talcum). Dalam hal ini makrofag tidak dapat memusnahkan benda inorganik tersebut. Granuloma nonimunologis dapat dibedakan dari yang imunologis oleh karena yang pertama tidak mengandung limfosit.

Dalam reaksi granuloma ditemukan sel epiteloid yang diduga berasal dari sel-sel makrofag. Sel-sel raksasa yang memiliki banyak nukleus disebut sel raksasa Langhans. Sel tersebut mempunyai beberapa nukleus yang tersebar di bagian perifer sel dan oleh karena itu diduga sel tersebut merupakan hasil diferensiasi terminal sel monosit/ makrofag.

Granuloma imunologik ditandai oleh inti yang terdiri



Gambar 17. Pembentukan granuloma

atas sel epiteloid dan makrofag, kadang-kadang ditemukan sel raksasa yang dikelilingi oleh ikatan limfosit. Di samping itu dapat ditemukan fibrosis (endapan serat kolagen) yang terjadi akibat proliferasi fibroblas dan peningkatan sintesis kolagen. Pada beberapa penyakit seperti tuberkolusis, di bagian sentral dapat ditemukan nekrosis dengan hilangnya struktur jaringan (Gambar 17).

Sel TH1 berhubungan dengan tuberkulosis bentuk ringan oleh karena sitokin TH1 mengerahkan dan mengaktifkan makrofag (A), menimbulkan terbentuknya granuloma (B) yang mengandung kuman. Sel TH1 spesifik diaktifkan oleh kompleks peptida MHC dan melepas sitokin yang bersifat kemotaktik untuk berbagai sel, termasuk monosit/makrofag. Sitokin TH1 yang lain terutama IFN-γ, mengaktifkan makrofag di jaringan (A). Dalam bentuk kronik atau hipersensitivitas lambat, terjadi susunan sel-sel terorganisasi, yang spesifik dengan sel T di perifer dan mengaktifkan makrofag yang ada di dalam granuloma dan menimbulkan kerusakan jaringan (B). Beberapa makrofag berfusi menjadi sel datia dengan banyak nukleus atau berupa sel epiteloid.

T Cell Mediated Cytolysis. Dalam *T cell mediated cytolysis*, kerusakan terjadi melalui sel CD8$^+$/ *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL/Tc) yang langsung membunuh sel sasaran. Penyakit hipersensitivitas selular diduga merupakan sebab autoimunitas. Oleh karena itu, penyakit yang ditimbulkan hipersensitivitas selular cenderung terbatas kepada beberapa organ saja dan biasanya tidak sistemik. Pada penyakit virus hepatitis, virus sendiri tidak sitopatik, tetapi kerusakan ditimbulkan oleh respons CTL terhadap hepatosit yang terinfeksi.

Sel CD8$^+$ spesifik untuk antigen atau sel autologus dapat membunuh sel dengan langsung. Pada banyak penyakit autoimun yang terjadi melalui mekanisme selular, biasanya ditemukan baik sel CD4$^+$ maupun CD8$^+$ spesifik untuk *self* antigen dan kedua jenis sel tersebut dapat menimbulkan kerusakan.

REFERENSI

Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.
Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.
Altman LC, Becker JW, Williams PV. Allergy in primary care. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.
Anderson WL. Immunology. Madison: Fence Creek Publishing; 1999.
Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, Strom TB. Therapeutic immunology. 2nd edition. Oxford: Blackwell Science; 2001.
Baratawidjaja KB. Sistem imun. Imunologi dasar. Edisi ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004. p. 1-31.
Baratawidjaja KB. Sistem imun nonspesifik. Imunologi dasar. Edisi ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004. p. 32-50.
Baratawidjaja KB. Sistem imun spesifik. Imunologi dasar. Edisi ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004. p. 51-72.
Baratawidjaja KB. Antigen dan antibodi. Imunologi dasar. Edisi ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004. p.73-91.
Baratawidjaja KB. Reaksi hipersensitivitas. Imunologi dasar. Edisi ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004. p. 171-90.
Decker JM. Introduction to immunology. Oxford: Blackwell Science; 2000.
Kreier, JP. Infection, resistance and immunity. Edisi ke-2. An Arbor: Taylor and Francis; 2002.
Male D. Immunology, an illustrated outline. 3rd edition. London: M Mosby; 1998.
Playfair JHL, Lydyard PM. Medical immunology. 2nd Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
Roitt I, Rabson A. Really essential medical immunology. Oxford: Blackwell Science; 2000.

15

INFLAMASI

Soenarto

Istilah inflamasi yang berasal dari kata *inflammation* yang artinya radang, peradangan. Sedang istilah inflamasi sendiri asalnya dari bahasa latin yaitu: *Inflamation*: *Inflammare* yang artinya membakar. Inflamasi adalah respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi atau mengurung suatu agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu. Pada bentuk akut ditandai oleh tanda klasik yaitu: nyeri (dolor), panas (kalor), kemerahan (rubor), bengkak (tumor), dan hilangnya fungsi (fungsiolesa).

Secara histologis, menyangkut rangkaian kejadian yang rumit, yaitu mencakup dilatasi arteri, kapiler, dan venula, dan disertai peningkatan permeabilitas dari aliran darah, eksudasi cairan, termasuk protein plasma, dan migrasi leukosit ke dalam fokus peradangan.

Jadi dengan kata lain, inflamasi atau radang merupakan proses sentral dalam patogenesis dan juga merupakan suatu fungsi pertahanan tubuh terhadap masuknya organisme maupun gangguan lain. Peristiwa timbulnya inflamasi kini lebih dapat difahami dengan penemuan-penemuan berbagai macam zat yang merupakan mediator dalam peran sertanya mengatur, mengaktifkan sel-sel, baik dari darah maupun jaringan dan kemudian dapat timbul gejala dari jaringan yang menderita. Gejala akut yang klasik seperti tertera di atas. Dikenal adanya inflamasi akut, subakut dan kronis; dan bila dilihat dari proses timbulnya, maka ada yang disebabkan karena infeksi dan yang non infeksi.

Inflamasi, merupakan keadaan perubahan dinamik yang konstan, yaitu suatu reaksi dari jaringan hidup guna melawan berbagai macam rangsang. Peristiwa tersebut bercirikan adanya pancaran ke bawah (kaskade) dari sel-sel dan fenomena humoral.

Hampir semua kejadian inflamasi, termasuk yang dipengaruhi rangsang "non-antigenik", mempunyai komponen imunologik, dan ini difokuskan pada kaskade inflamasi pada target khusus, apakah waktunya diperpendek atau diperpanjang, dan mengurangi atau meniadakan intensitasnya.

Inflamasi secara normal adalah proses yang *self-limiting*, bila faktor-faktor yang mempengaruhi dapat dilenyapkan, maka inflamasi dapat hilang. Keadaan demikian merupakan rangkaian yang umum tampak pada peristiwa inflamasi akut. Inflamasi yang umum tampak pada peristiwa inflamasi akut. Inflamasi kronis tidak dapat dipungkiri karena faktor yang mula-mula ada tidak dapat dilenyapkan, karena mereka melengkapi lagi atau mengekalkan diri, atau melalui kegagalan dari mekanisme diri yang gagal dalam proses inflamasi. Kemudian proses inflamasi akan berubah bentuk dari mekanisme protektif, dan pada kebanyakan kasus menjadi kerusakan yang ireversibel dari jaringan normal.

RESPONS BAWAAN (ALAMI) DAN PENYESUAIAN (DIDAPAT)

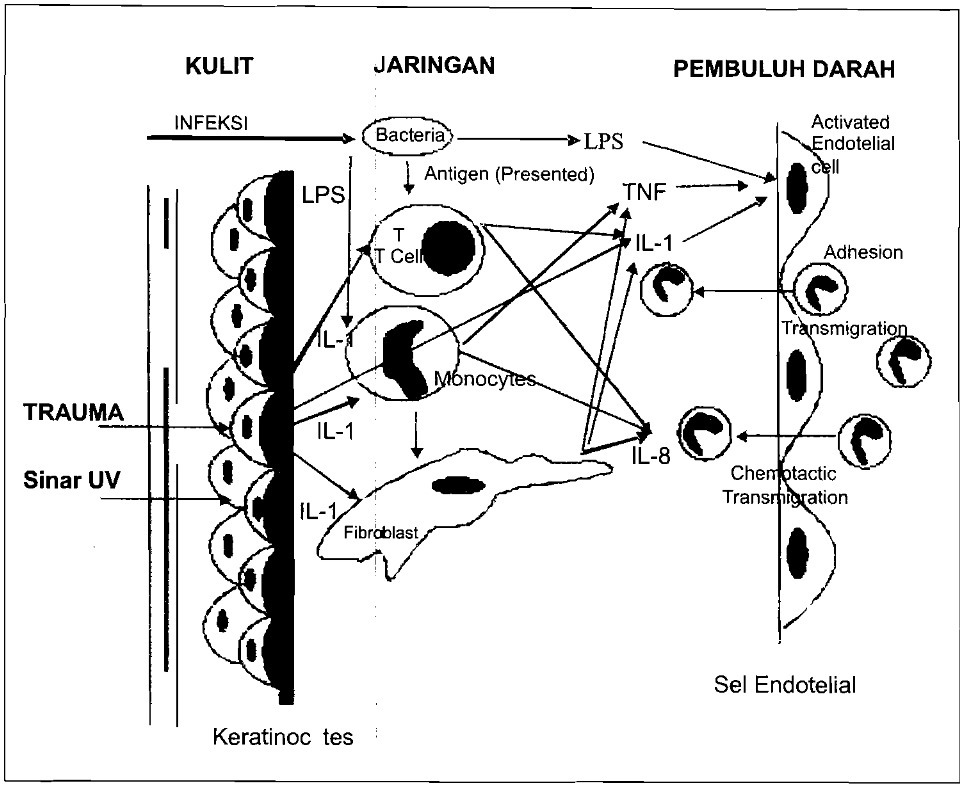
Terdapat dua bagian fungsi pertahan tubuh, yaitu sistem imun bawaan (tidak spesifik), dan penyesuaian (spesifik). tabel 1.

Masing-masing terdiri dari bermacam-macam sel dan faktor-faktor yang larut. Sel-sel dari respons bawaan adalah neutrofil fagositosis, dan makrofag, bersama-sama dengan basofil, sel-sel *mast*, eosinofil, trombosit, monosit dan sel-sel pembunuh alami [*Natural Killer* (NK) cells].

Sel-sel yang termasuk dalam fungsi penyesuaian adalah antibodi, imunoglobulin IgG, IgM, IgA, IgE dan IgD, yang dihasilkan oleh limfosit B dan sel plasma, dan limfokin-limfokin yang kebanyakan diproduksi oleh limfosit T. Sedangkan faktor yang bawaan yang larut adalah lisosim, interferon, sitokin, komplemen protein fase akut.

Tabel 1. Radang (Inflamasi) dan Respons Tubuh

	Alami (tak spesifik)	**Didapat (Penyesuaian Spesifik)**
Sel-sel	Netrofil	Sel B dan T
	Eosinofil	APC
	Basofil	Sel – sel dendritik
	Trombosit	Sel – sel Langerhans
	Makrofag	
	Monosit	
	Sel Mast	
	Sel NK	
Faktor-faktor yang larut	Lisozim sitokin	ANTIBODI
	INF	ANTIBODI
	komplemen	IgG dan subklas, Ig M
	Protein fase akut	Ig A, Ig E, Ig D
		Limfokin


KULIT
JARINGAN
PEMBULUH DARAH
INFEKSI
Bacteria
LPS
Activated Endotelial cell
Antigen (Presented)
LPS
TNF
T
T Cell
IL-1
Adhesion
Transmigration
IL-1
Monocytes
TRAUMA
IL-1
IL-8
Sinar UV
Chemotactic Transmigration
IL-1
Fibroblast
Sel Endotelial
Keratinoc tes

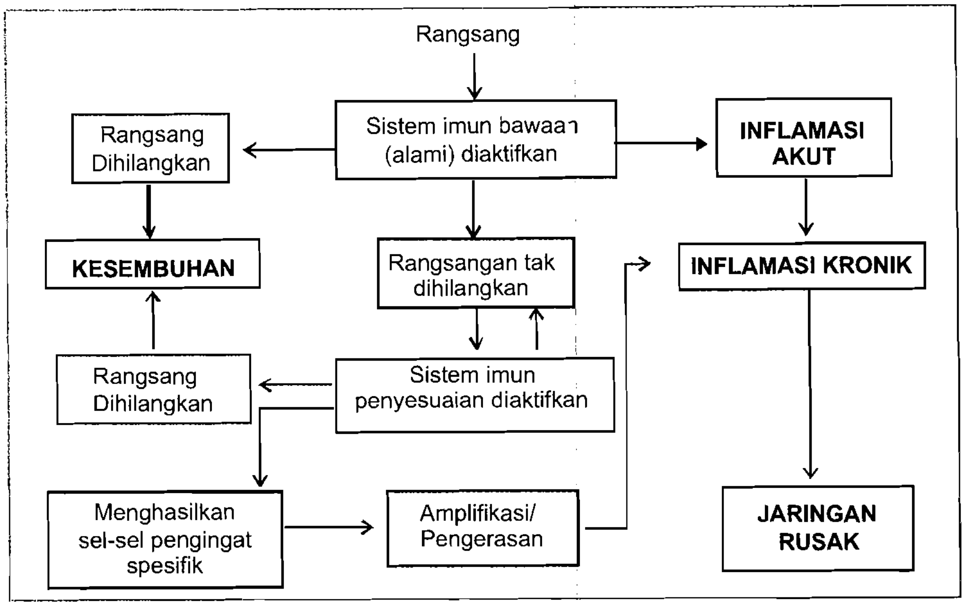
Gambar 1.

Respons bawaan merupakan garis pertahanan terhadap invasi ke jaringan oleh mikroorganisme dan berguna dalam pengenalan oleh antigen spesifik atau kemahiran dalam mengingat. Sedangkan sistem imun penyesuaian menggunakan ingatan untuk menjelaskan ke tingkat limfosit T dan B.

INFLAMASI AKUT DAN KRONIS

Jika kaskade inflamasi teraktifkan maka sistem bawaan dan penyesuaian berinteraksi guna mengatur perkembangan selanjutnya.

Bila faktor-faktor pemrakarsa telah menyingkirkan kasus-kasus inflamasi akut, dan jika respons bawaan gagal menyingkirkan faktor-faktor tersebut, baru respons penyesuaian diaktifkan. Hal ini akan menghasilkan pengeluaran dari pencetus inflamasi, dan kaskade dihilangkan. Inflamasi kronis terjadi bila faktor-faktor yang memprakarsai kaskade tersebut masih ada, atau bila kemampuan memadamkan tidak ada, maka akan terjadi kegagalan mekanisme guna melaksanakan tugas tersebut, hingga inflamasi berlanjut. Keadaan tersebut dapat digambarkan sebagai berikut;


Rangsang
Sistem imun bawaan (alami) diaktifkan
Rangsang Dihilangkan
INFLAMASI AKUT
KESEMBUHAN
Rangsangan tak dihilangkan
INFLAMASI KRONIK
Rangsang Dihilangkan
Sistem imun penyesuaian diaktifkan
Menghasilkan sel-sel pengingat spesifik
Amplifikasi/ Pengerasan
JARINGAN RUSAK

Gambar 2.

INFLAMASI DAN FAGOSITOSIS

Fagositosis dari mikroorganisme merupakan pertahanan alami tubuh yang utama guna membatasi pertumbuhan dan penyebaran dari bahan-bahan patogen. Sel-sel pemangsa dengan cepat menyerbu ke tempat infeksi yang bersamaan dengan permulaan dari inflamasi. Dengan memangsa mikroorganisme baik yang dilakukan oleh makrofag jaringan dan fagosit-fagosit yang sering berpindah memungkinkan guna membatasi kemampuan mikroba untuk menimbulkan penyakit. Famili dari molekul-molekul yang berkaitan, dinamakan *"collectins"*, *"Soluble defense collagens"*, atau *"pattern-recognition molecules"*, dijumpai dalam darah (*"mannose-binding lectins"*), dalam paru ("surfaktan protein A dan D"), dan demikian pula di lain-lain jaringan dan juga yang terikat pada karbohidrat di permukaan mikroba guna meningkatkan pembersihan oleh fagosit. Bakteri yang patogen tampaknya dimangsa terutama oleh neutrofil polimorfonuklear (PMN), sedangkan eosinofil sering dijumpai di tempat infeksi oleh protozoa atau parasit multiselular. Patogen yang mampu bertahan, akan dapat menghindari pembersihan oleh fagosit yang profesional, dan mampu membuat di permukaannya suatu molekul dengan berat molekul yang besar sebagai antigen polisakarid dipermukaannya. Kebanyakan bakteri yang patogen dapat membuat kapsul antifagositik.

Selain aktivasi dari fagosit-fagosit lokal di jaringan yang merupakan kunci tahap awal dari inflamasi dan migrasi dari fagosit-fagosit menuju tempat infeksi, namun kini banyak perhatian yang diarahkan pada faktor mikroba yang mengawali inflamasi. Dalam kaitan ini telah pula diteliti tentang struktur, mekanisme molekuler dan patogenesis mikroba. Dari studi yang telah dilakukan menyangkut interaksi Lipopolisakarid (LPS) dari bakteri gram negatif dan *glycosylphosphatidylinositol* (GPI) yang menonjol di membran protein CD14 yang terdapat di permukaan fagosit-fagosit profesional, termasuk makrofag yang beredar dan yang terikat di jaringan dan PMN.

Bentuk cair CD14 terdapat pula dalam plasma dan permukaan. Suatu protein plasma, "LPS *binding protein*" (LBP), mengirimkan LPS ke ikatan membran CD14 yang cair. Bentuk cairan CD14/ LPS/ LBP kompleks terikat pada banyak tipe sel dan dapat berada di dalam sel untuk mengawali respons selular terhadap mikroba yang patogen. Telah diketahui bahwa peptidoglikan dan asam *Lipoteichoic* dari bakteri gram positif dan produk sel permukaan dari mikobacteria dan spiroseta dapat berinteraksi dengan CD14. Tonjolan reseptor GPI tidak mempunyai daerah sandi di dalam sel, dan *"Toll-like receptors"* (TLRs) dari mamalia yang melangsungkan sandi guna mengaktifkan sel-sel akibat ikatan LPS. TLRs mengawali aktivitas selular lewat rangkaian molekul pembawa sandi, yang berperan pada translokasi inti dari faktor transkripsi NF-kB, suatu tombol induk guna menghasilkan sitokin-sitokin inflamasi yang penting seperti *Tumor necrosis Factor* α (TNFα) dan interleukin (IL)1.

Permulaan dari inflamasi dapat timbul tidak hanya dengan LPS dan peptidoglikan tapi juga oleh partikel virus dan lain-lain hasil mikroba seperti polisakarida, enzim-enzim, dan toksin. Bakteri flagela mengaktif-kan inflamasi dengan mengikatkan pada TLRs. Bakteri juga menghasilkan proporsi yang tinggi dari molekul DNA dengan residu GpG yang tak mengalami metilasi, yang mengaktifkan inflamasi melalui TLR9. TLR3 pengenal *double stranded*

RNA, suatu bentuk pengenal molekul yang dihasilkan oleh banyak virus selama siklus pembelahan. TLR1 dan TLR6 bersekutu dengan TLR2 guna meningkatkan pengenalan dari protein-protein mikroba yang mengalami asetilasi dan peptida-peptida.

Molekul mieloid diferensiasi faktor 88 (MyD88) adalah protein adaptor yang umum, yang terikat pada daerah sitoplasma dari semua TLRs yang dikenal dan juga pada reseptor-reseptor yang merupakan bagian dari IL-1 (IL-1 Rc) famili. Sejumlah studi menunjukkan bahwa "MyD88-*mediated transduction*" dari sandi dari TLRs dan IL-1Rc adalah keadaan yang kritis untuk resistensi bawaan terhadap infeksi.

FUNGSI BERBAGAI SEL

Fungsi dan kegiatan Makrofag, sel *mast*, neutrofil, limfosit dan *Antigen-Precenting cells* dalam proses inflamasi yaitu menangkap, menghalau, memangsa, membersihkan dan usaha menyingkirkan dari tempat di mana antigen tersebut ada dalam jaringan tubuh. Usaha tersebut dapat dilaksanakan karena sel-sel yang berfungsi melawan antigen atau patogen telah memiliki zat-zat yang ada dalam sel yang telah siap dibentuk sebelum ada rangsang atau pacu. Kemudian dapat dikeluarkan dan berfungsi dalam pertahanan tubuh guna mengatasi inflamasi, dengan zat atau bahan yang berfungsi sebagai mediator.

Sel-sel pemangsa (fagosit) merupakan per-tahanan dalam lini pertama guna membinasakan zat-zat patogen, dan yang berfungsi dalam hal ini termasuk makrofag dan neutrofil.

Sel-sel yang ada dalam tubuh dilengkapi dengan reseptor-reseptor yang ada di permukaan sel. Di samping itu dari sel-sel dilengkapi pula zat yang dapat dikeluarkan dengan fungsi untuk pengaktifan atau pemicu terhadap sel lain agar menjadi aktif. Zat-zat tersebut merupakan mediator.

Suatu contoh dari mediator sel *mast* manusia adalah;

Yang telah dibentuk sebelumnya dan mudah dikeluarkan yaitu: Histamin, faktor kemotaktik eosinofil, super oksida, alkil sulfatase A, elastase,b-heksosamidase, b-glukosamidase, b-galaktosid, enzim sebangsa kalikrein.

Yang dibentuk sebelumnya dan berkaitan dengan butir-butir yang ada yaitu: Heparin/Kondroitin sulfat E, Triptase (I, β/II, III, dan α), *Cymase*, Karboksipeptidase, Katepsin G, Superoksidase dismutase, Katalase

Yang baru terbentuk yaitu:Leukotrienes (LTC$_4$, LTD$_4$. LTE$_4$), *Platelet Activating factor* (PAF), Prostaglandin (PGD$_2$)

Sitokin-sitokin yang diturunkan/dihasilkan oleh se *mast*: Interleukin (IL) – 1a, -3, -4, -5, -6, -8, -13, -16,GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*), TNF-α (*Tumor Necroting Factor*-α), INF-γ (Interferon γ) termasuk "*immunomodulating*" bersama IL-10, IL-13

Kemokin-kemokin yang diturunkan/dihasilkan oleh sel *Mast*: RANTES (*Regulated upon Activation Normal Tcell Expressed and T-cell Secreted*), MCP-1 (*Monocyte-Chemoattractant Protein*), MIP-b(*Macrophage Inhibitory Protein*), MIP-1a, IL-16

Faktor penumbuh yang diturunkan oleh sel *mast:* VEGF, FGF, NGF, FGF-β, SCF

KEGIATAN PRODUK DARI SEL *MAST*

Seperti yang telah diungkap dalam proses inflamasi berbagai fungsi mediator pilihan yang memacu kegiatan yaitu: Histamin, Heparin, Triptase, Kimase, Prostaglandin, macam–macam Leukotrien (LTC$_4$, LTD$_4$, LTE$_4$), *Platelet Activating Factor* (PAF), Enzim semacam kalikrein, dan berbagai sitokin. Berbagai fungsi akan dibahas.

Histamin, kegiatannya menampilkan tiga respons dari Lewis yaitu: Vasodilatasi, kontraksi sel-sel endotel, dan meningkatkan permeabilitas.

- Aksi yang lain meliputi Refleks akson (H$_1$), Pruritus (H$_2$), aktivasi kondrosit (H$_2$), Regulasi dari mikro-sirkulasi sinovial, induksi dari P-selektin pada sel-sel endotel, dan pengeluaran Interleukin-11 (IL -11)

Heparin, Zat ini mempunyai efek: antikoagulasi; antikomplemen (C1q: C$_4$, C$_2$, C$_3$ aktivasi, C$_3$b & b *convertase*); memacu angiogenesis; meningkatkan aktivitas elastase; memodulasi hormon paratiroid kalsitonin guna mempengaruhi osteoporosis; memacu sintesis kolagenase; menghambat kolagenase yang diaktifkan; potensiasi ikatan fibronektin pada kolagen; proliferasi fibroblas, dan potensiasi dari *Fibroblast Growth Factor* (FGF)

Triptase. Zat ini merupakan pecahan dari substrat tripsin, dan berperan dalam inaktivasi fibrinogen dan kininogen dengan berat molekul tinggi, aktivasi dari *urinary-tipe plasminogen activator*, aktivasi dari "*Latent Synovial Collagenasse*" lewat konversi dari prostromelisin, degradasi dari *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP), bronkokonstriksi, memacu kemotaksis dari fibroblas, proliferasi sintesis kolagen, menginduksi proliferasi sel epitel, memacu pengeluaran IL-8, peningkatan ICAM-1, meningkatkan kemajuan migrasi dari sel endotel, dan pembentukan saluran vaskular.

Kimase, Zat ini bekerja memecah substrat kemotripsin, pengubahan dari angiotensin I ke II, memecah substansi membran basalis (Lasminin, kolagen tipe II, fibronektin, dan elastin), pemecahan dari pertemuan dermal-epidermal, mengadakan degradasi dari neuropeptide VIP dan substansi-P, memperbanyak pengaruh histamin dalam pengembangan jentera, mengubah endotelin-1 yang besar menjadi *"vasoactive endothelin-1"*, membebaskan aktivasi "Laten TGF-β" dari progelatinase b, meningkatkan sekresi dari kelenjar mukosa, memecah *"membrane-associated SCF"*

Prostaglandin Prostaglandin (PGD$_2$). Zat zat ini berfungsi sebagai: bronkonkonstriktor, kemoatraktan, penghambat agregasi trombosit, vasodilatasi, pontensiator dari LTC$_4$ pada vasa darah.

Berbagai Leukotrien (LTC$_4$, LTD$_4$, LTE$_4$). Berbagai zat ini berfungsi sebagai: *"Slow-Reacting Substance of anaphylaxis"*, pemacu kontraksi otot polos, vasodilator, pengaktifan sel endotel

PAF (*Platelet Activating Factor*), Zat ini berfungsi untuk mengaktifkan: neutrofil, trombosit, kontraksi otot polos, permiabilitas vaskular, kemotaksis untuk neutrofil dan eosinofil, guna menginduksi *immune complex-mediated vasculitis*.

Enzim sebangsa kalikrein, merupakan keturunan bradikinin

Sitokin Mempunyai Efek Imunologik dan Efek pada Jaringan Ikat

Pada keadaan tertentu sekresi sitokin tergantung pada pengeluaran histamin. *"Nuclear factor of Activated T-cells"* (NFAT-1), dan keluarga protein tersebut dalam mengatur peningkatan *"transcriptional cytokine"* dalam menanggapi terhadap "IgE *cross-Linking*" atau *SCF*. Stimulasi sel *Mast* pada *organ explant* atau *in vivo*, meng-akibatkan aktivasi sel endotelmikrovaskular, yang mengalami refleksi dengan adanya peningkatan E-selektin dan ICAM-1. Peningkatan aktivasi sel endotel dapat ditekan dengan cara menambahkan sebelumnya antibodi yang menetralisir terhadap TNF-α.

Seperti tertera di atas, sel *mast* juga mensintesis, menyimpan dan mengeluarkan VEGF dan βFGF, hal ini menambah pandangan bagaimana sel ini mempunyai kontribusi dalam *"Remodelling"* jaringan ikat. Di samping itu mempunyai implikasi pada penyakit-penyakit yang sering berhubungan dengan neovas-kularisasi. Sel *mast*, mampu menampilkan MHC II antigen pada permukaan selnya dan juga molekul tambahan seperti ICAM-1. Molekul permukaan ini memungkinkan interaksi yang produktif antara Limfosit dengan sel *mast*.

Jadi dengan menghasilkan macam-macam sitokin, akan mempunyai fungsi bermacam-macam terhadap respons biologis yang berkaitan dengan pertumbuhan, perbaikan dan inflamasi, serta mempunyai dampak pada macam-macam penyakit dari manusia.

Berbagai penggerak sel *mast* dapat dikelompokkan dalam dua bagian yaitu: respons imun alami/bawaan, dan respons imun didapat/penyesuaian.

Respons imun alami terdiri dari:

- Jalur yang tergantung pada IgE yaitu: alergen-alergen multivalen, *IgE Complexes, IgE Rheumatoid Factor,* Anti Fc$_E$ R$_1$ antibodies, *IgE-dependent HRF.*
- Jalur yang bebas dari IgE yaitu:
  - Macam-macam kemokin seperti *Monocyte Chemoatractant Protein* (MCP), MCP-1, MCP-2, MCP-3, *Regulated upon T-cell Activation Normal T-cell Expressed and Secreted* (RANTES), *Macrophage Inhibitory Protein* (MIP-1α, MIP-1β)
  - Endotelin-1
  - *Complement-derived peptides"* C$_3$a, C$_4$a, C$_5$a
  - Macam-macam Protease: "tripsin", "kemotripsin"
  - *Stem cell Factor* (SCF)
  - Kinin
  - Paratormon
  - Produk-produk degradasi kolagen
  - *Eosinophil-derived major basic protein*
  - Substansi P

Respons imun penyesuaian/didapat, terdiri dari zat-zat yang dibentuk guna melawan:

- Produk bakteri seperti lipopolisakarida, Fimbriae, Hemolisinis, Toksin.
- Parasit-parasit seperti *Schistosoma mansoni*
- Virus-virus seperti influenza-A
- TNF-α, IL-12

Lebih lanjut tentang keluarga sitokin dan keluarga reseptor sitokin dapat disimak pada tabel.

SITOKIN-SITOKIN DAN RESEPTOR-RESEPTOR SITOKIN

IL-1α, β, memiliki reseptor tipe 1 IL-IR dan tipe 2 IL-IR. Sitokin IL-1a,b dihasilkan oleh: monosit/makrofag, sel-sel B, fibroblas, sebagian besar sel-sel epitel termasuk epitel timus dan sel-sel endotil. Target sel yang dipengaruhi ialah semua sel. Dan aktivitas biologiknya meningkatkan pengaturan penampilan molekul adhesi.

IL-2, memiliki reseptor IL-2Rα,β, dan γ yang umum. Sitokin ini dihasilkan oleh sel-sel T. Target dari zat ini adalah sel-sel T, sel-sel B, dan sel-sel NK, monosit/makrofag. Dan aktivitas biologiknya ialah aktivasi sel T dan proliferasi, pertumbuhan sel B, proliferasi sel NK dan aktivasi, peningkatan aktivitas monosit/makrofag.

IL-3, memiliki reseptor IL-3R, dan β yang umum. Dihasilkan oleh sel-sel T, sel-sel NK, dan sel-sel *mast*. Sasaran targetnya ialah: monosit/makrofag, sel-sel *mast*, eosinofil, sel-sel pendahulu sumsum tulang. Dan aktivitas biologiknya yaitu memacu sel-sel pendahulu hematopoietik.

IL-4, memiliki reseptor IL-4 R α, dan β yang umum. Sitokin ini dihasilkan oleh: sel-sel T, sel-sel *mast* dan basofil. Sasaran target selnya adalah: sel-sel T, sel-sel B, sel-sel NK, monosit/makrofag, neutrofil, eosinofil, sel-sel endotel dan fibroblas. Sitokin ini berfungsi memacu " T_H2 *helper T-cell differentation* " dan proliferasi, memacu sel B klas Ig yang berubah ke IgG 1 dan IgE; bekerja anti-inflamasi terhadap sel-sel T dan monosit.

IL-5, memiliki reseptor IL-5Rα, dan β yang umum. Dihasilkan oleh sel-sel T, sel-sel *mast* dan eosinofil. Target selnya adalah eosinofil, basofil, dan murin sel-sel B. Sitokin ini mengatur migrasi eosinofil dan mengaktifkan.

Tabel 2. Keluarga Sitokin

Anggota Keluarga	Anggota
TNF	TNF-α, LT-α, LT-β, CD4oL, FasL, BAFF, TRAIL,RANKL, NGF, CD27-L, CD30L, OX-40L, 4-1 BBI, APRIL
IL-1	IL-1α, IL-1β, IL-IRa, IL-18, IL-IF5 sampai IL-1F10
IL-6	IL-6, LIF, OSM, IL-11, CNTF, CT-1, CLC
Ikatan sitokin sitokin adalah ikatan γ yang sering	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21
IL-10	IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, IL-29
IL-12	IL-12, IL-23, IL-27
IL-17	IL-17A, sampai IL-17F, IL-25
Sitokin sitokin Hematopoietik	SCF, IL-3, TPO, EPO, GM-CSF, G-CSF, M-CSF
Interferon (IFN)	IFN-α SUBFAMILY, IFN-β, IFN-γ
CXC Kemokines	CXCL1 sampai CXCL16
CC Kemokines	CCL1 sampai CCL 28
C Kemokines	XCL1, XCL2
CX3C Kemokines	CXC3CLI
TGF-β Superfamily	TGF-β, BMP family, activin, inhibin, MIS, noctal, leftys
Faktor-faktor penumbuh	PDGF, EGF, PGF, IGF, VEGF

APRIL, *A Proliferation-Inducing Ligand*; BAFF, *B-cell Activating Factor*, BMP, *Bone Morphogenitic Protein*; CLC, *Cardiotrophin-Like Cytokine*; CNTF, *Ciliary Neutrophic Factor*, CT, *Cardiotrophin*; EGF, *Epidermal Growth Factor*; ENA, *Epithelial Neutrophil Activating peptide*; EPO, *Erythropoietin*; FGF, *Fibroblast Growth Factor*;, G-CSF, *Granulocyte Colony Stimulating Factor*; GM-CSF, *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*;IFN, Interferon; IGF, *Insulin-Like Growth factor*, IL, Interleukin; IL-1Ra, Interleukin-1 *Receptor Antagonist*; L, *Ligand*; LIF, *Leukemia Inhitory Factor*, LT, *Lymphotoxin*; M-CSF, *Monocyte Colony Stimulating Factor*, MIS, *Mûllerian Inhibiting Substance*; NGF, *Nerve Growth Factor*, OSM, *Oncostatin-M*; PDGF, *Platelet Derive Growth Factor*, RANK, *Receptor Activator of Nuclear Factor* kB; SCF, *Stem Cell Factor*, TGF, *Transforming Growth Factor* TNF, *Tumor Necrosis Factor*, TPO, *Trombopoietin*; TRAIL, TNF-*Related Inducing Ligand*; VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*

Tabel 3. Keluarga Reseptor Sitokin

Keluarga Reseptor	Anggota	Gambaran Umum
IL-1R	IL-IR1, IL-IR II, IL-IRAcP, IL-18Rα, IL-18Rβ, TI/ST_2, IL-IRrp2	Daerah seperti Ig ekstraselular
Toll-Like R	TLR1-10	Daerah kaya leucine extrasel
TNFR	TNFR1, TNFR II, Fas CD 27, CD30, LTβR, NGFR, RANK,BAFFR, BCMA, TAC 1, TRAIL R1,2,3	Daerah kaya sistein ekstra-selular
Hemato-poietin R	IL-2R, IL-3R, IL-4R, IL-5R, IL-6R, IL-7R, IL-9R, IL-13R, IL-15R, G-CSFR, GM-CSFR, EPOR, TPOR	C-terminal W-S-X-W-S motifs
IFNR	IFR-α/β R, IFN-γ R, IL-10R,IL-19R,IL-20R, IL-22R, IL-24R	"Clustered four Cysteine"
Chemokine R	CXCR1-4, CCR1-8 CR, C3XCR	"Seven trans-membrane spanning domains"
TGF-β R	TGF-β R1, TGF-β RII, BMPR, Activin R	Serine-threonine kinase
Growth Factor R	EGFR,PDGFR, FGFR, M-CSFR (C-fms), SCFR (C-kit)	Tyrosine kinase

BAFF, *Bcell-Activating factor*; BCMA, *Bcell Maturation Antigen*; BMP, *Bone Morphologic Protein*; EGF, *Epidermal Growth Factor*, FGF, *Fibroblast Growth Factor*; G-CSF, *Granulocyte Colony Stimulating Factor*; GM-CSF, *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, IL, *Interleukin*; IL-1RacP, *Interleukin-Accessory Protein*; IL-1Rrp2, IL-1R *Related Protein*; M-CSF, *Monocyte Colony Stimulating Factor*, NGF, *Nerve Growth Factor*; PDGF, *Platelet Derive Growth Factor*, RANK, *Receptor Activator of Nuclear Factor* K B; SCF, *Stem Cell Factor*, TACI, *Transmembrane Activator and Calcium modulator and Cyclophilin Ligand Interactor*, TGF, *Transforming Growth Factor*, TLR, *Toll-Like Receptor*, TNF, *Tumor Necrosis Factor*, TPO, *Trombopoietin*; TRAIL, TNF-*Related Inducing Ligand*

IL-6, memiliki reseptor IL-6R, gp 130. Dihasilkan oleh: monosit/makrofag, sel-sel B, fibroblas kebanyakan epitelium termasuk epitel timus, dan sel-sel endotel. Target selnya adalah: sel-sel T, sel-sel B, sel-sel epitel, sel-sel hati, monosit/makrofag. Aktivitasnya ialah menginduksi untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel T dan sel B, pertumbuhan sel myeloma, dan pertumbuhan serta aktivasi osteoklas.

IL-7, memiliki reseptor IL-7 α, dan γ yang umum. Sitokin ini dihasilkan dari sumsum tulang, sel-sel epitel timus. Sasaran target selnya adalah: sel-sel T, sel-sel B, sel-sel sumsum tulang. Aktivitasnya untuk diferensiasi sel-sel pendahulu B, T dan NK serta mengaktifkan sel-sel T dan NK.

IL-8, reseptornya ialah CXCR1, CXCR2. Sebagai sumber penghasil adalah monosit/makrofag, sel-sel T, neutrofil, fibroblas, sel-sel endotel dan sel-sel epitel. Sebagai target selnya adalah: neutrofil, sel-sel T, monosit/makrofag, sel-sel endotel dan basofil.

Aktivitas biologiknya yaitu menyebabkan migrasi neutrofil, monosit, dan sel T, menyebabkan neutrofil melekat pada sel-sel endotel dan mengeluarkan histamin dari basofil; memacu angiogenesis; menekan proliferasi dari sel-sel pendahulu hati.

IL-10, memiliki reseptor IL-10R. Sebagai penghasil adalah: monosit/makrofag, sel-sel T dan B, keratinosit dan sel-sel *mast.*Target sel sasarannya adalah: monosit/ makrofag, sel-sel T dan B, sel-sel NK dan sel-sel *mast.* Aktivitas biologiknya ialah: menghambat produksi sitokin proinflamasi dari makrofag; mengurangi pemakaian sitokin klas II antigen, dan mengurangi peningkatan B7-1 dan B7-2, menghambat diferensiasi "T_H1 *helper T-cells*"; menghambat fungsi sel NK; memacu proliferasi dan fungsi sel *mast* dan aktivasi sel B dan diferensiasi.

IL-11, dengan reseptor IL-11R, gp 130. Berasal dari sel-sel stroma sumsum tulang. Target selnya adalah megakariosit, sel-sel B dan sel-sel hati. Aktivitas biologiknya ialah mempengaruhi pembentukan koloni, megakariosit dan pendewasaan; meningkatkan respons antibodi, memacu produksi protein fase akut.

IL-12, terdapat dua sub unit yaitu dengan berat 35-k Da dan 40-k Da. Reseptornya ialah IL-12R. Dihasilkan dari makrofag; sel-sel dendrit dan neutrofil yang diaktifkan. Sebagai target selnya adalah sel-sel T dan NK. Sedang aktivitas biologiknya mempengaruhi pembentukan T_H1 *helper T-cell* dan pembentukan *"lyphokine-activated killer cell"*; meningkatkan aktivitas CD_8 + CTL.

IL-13, reseptornya adalah IL-13/IL-4R. Dihasilkan oleh sel-sel T (TH_2). Sasaran targetnya ialah: monosit/makrofag, sel-sel B, sel-sel endotel dan keratinosit. Aktivitas biologiknya ialah: meningkatkan regulasi VCAM-1 dan ekspresi kemokin C-C pada sel-sel endotel; meningkatkan pengaturan aktivasi dan diferensiasi sel B; menghambat produksi sitokin proinflamasi dari makrofag.

IL-17, reseptornya ialah IL-17R. Dihasilkan oleh CD_4 + sel-sel T. Target selnya adalah: fibroblas, endotel dan epitel. Aktivitas biologiknya ialah meningkatkan sekresi sitokin yang memperkembangkan respons T_H1 yang predominan.

IL-18, dengan reseptor IL18 (IL-1R-*Related* Protein). Dihasilkan oleh keratinosit dan makrofag. Sebagai target selnya adalah sel-sel T, B, dan NK. Aktivitas biologiknya adalah meningkatkan pengaturan produksi IFN-γ, meningkatkan sitotoksisitas sel NK.

IFN–γ, dengan reseptor tipe-1 interferon. Dihasilkan oleh semua sel. Sebagai sel targetnya adalah semua sel. Dan aktivitas biologiknya yaitu: aktivitas antivirus; memacu sel T, makrofag dan aktivitas pengaturan ekspresi MHC klas I; digunakan untuk terapi terhadap virus dan kondisi autoimun.

IFN-β, dengan reseptor tipe-1 interferon. Dihasilkan oleh semua sel. Sel targetnya adalah semua sel. Aktivitas biologiknya sama dengan IFN-α.

IFN-γ, dengan reseptor tipe II. Dihasilkan oleh sel-sel T dan NK. Sel targetnya adalah semua sel. Aktivitas biologiknya adalah: mengatur aktivasi marofag dan sel NK; memacu sekresi imunoglobulin oleh sel-sel B; menginduksi antigen *"histocompatibility"* klas II; mengatur diferensiasi "T_H1 *cell*".

TNF-α, dengan reseptornya TNF-RI, TNF-RII. Sumber penghasilnya ialah: monosit/makrofag, sel-sel *mast*, basofil, eosinofil, sel-sel NK, sel-sel B, sel-sel T, Keratinosit, fibroblas, sel-sel epitel timus. Sel targetnya ialah: semua sel kecuali sel darah merah. Aktivitas biologiknya ialah: demam, anoreksia, syok, sindrom kebocoran kapiler, meningkatkan sitotoksisitas leukosit, meningkatkan fungsi sel NK, sintesis protein fase akut, induksi sitokin proinflamasi.

G-CSF, dengan reseptornya G-CSFR, dan gp 130. Sel-sel penghasilnya adalah: monosit/makrofag, fibroblas, sel-sel endotel, sel-sel epitel timus, sel-sel stroma. Sel targetnya adalah: sel-sel mieloid dan sel-sel endotel. Sedangkan aktivitas biologiknya ialah mengatur mielopoiesis; meningkatkan survival dan fungsi neutrofil; digunakan di klinik guna mengatasi neutropeni setelah kemoterapi dengan obat sitotoksik.

GM-CSF, dengan reseptornya GM-CSFR; dan β yang umum. Dihasilkan oleh: sel-sel T, monosit/makrofag, fibroblas dan sel-sel endotel. Tentang aktivitas biologisnya yaitu: mengatur mielopoiesis; meningkatkan aktivitas bakterisidal dan tumorisidal dari makrofag; mediator dari maturasi dan fungsi sel dendrit.

M-CSF, dengan reseptor M-CSFR (C-fims protoonkogen). Dihasilkan oleh: fibroblas, sel-sel endotel, monosit/ makrofag, sel-sel T, sel-sel B, sel-sel epitel termasuk epitel timus. Sel targetnya adalah monosit/makrofag. Aktivitas biologiknya mengatur produksi dan fungsi monosit/ makrofag.

Fraktalkin, dengan reseptornya CX3CRI. Dihasilkan oleh sel-sel endotel yang diaktifkan. Sel targetnya adalah: sel-sel NK, sel-sel T, monosit/makrofag. Aktivitas biologiknya adalah: *"Cell surface chemokine/mucin hybrid molecule"* yang berfungsi sebagai kemo-atraktan, aktivator leukosit, dan *cell adhesion molecule.*

Dari hasil penelitian dilaporkan bahwa mediator-mediator bioaktif pada sel *mast* hewan coba (tikus) yang diaktifkan akan menghasilkan:

- Mediator-mediator lipid yaitu : Leukotrien B4, Leukotrien C4, *Plateled-Activating Factor*, dan prostaglandin D2
- Mediator-mediator yang dibentuk sebelumnya dari sekresi granula yaitu: histamin, proteoglikans, Triptase dan Kimase, Karbopeptidase A.
- Sitokin sitokin yaitu : IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, IL-13, IL-1, INF-β, TNF-α

Dari ketiga kelompok mediator tersebut akan menimbulkan respons pada Leukosit, fibroblas, substrat dan mikrovaskular.

Dari respons leukosit, dapat mengadakan perlekatan, kemotaksis, produksi Ig E, proliferasi sel *mast*, aktivitas Eosinofil.

Dari respons Fibroblas, dapat mengadakan proliferasi, vakuolisasi, produksi *Globopentaosyl-ceramide*, produksi kolagen.

Dari respons substrat dapat mengadakan aktivasi matriks metaloprotease, aktivasi dari kaskade koagulasi.

Sedang dari respons mikrovaskular, dapat timbul permeabilitas venuler terganggu, perlekatan leukosit, konstriksi dan dilatasi.

Berikut ini akan disajikan bagaimana rangsang inflamasi memicu kegiatan leukosit, serta tabel interaksi molekul adhesi dari leukosit/sel endotel. Dan berikutnya adalah gambar neutrofil dan proses inflamasi.

KOMPONEN UTAMA DARI SISTEM IMUN BAWAAN DALAM MEMICU IMUNITAS ADAPTIF

Sel-sel sistem imun bawaan dengan peran utamanya dalam memicu imunitas adaptif tergantung pada tipe sel-sel yang berperan. Berikut ini akan dipaparkan macam-macam sel yang terlibat.

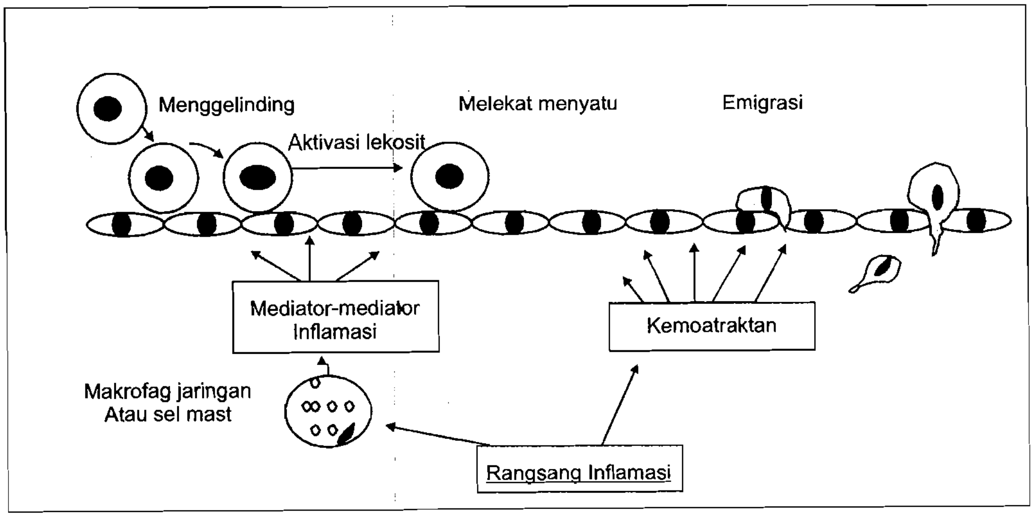
Sel-sel makrofag, peran utamanya dalam imunitas bawaan ialah: mengadakan fagositose dan membunuh bakteri, di samping itu menghasilkan peptide anti mikrobial; mengikat lipopolisakarida (LPS); dan menghasilkan sitokin sitokin inflamator.

Peran dalam imunitas adaptif yaitu menghasilkan interleukin (IL)1 *tumor necrosis factor* (TNF)α guna meningkatkan molekul-molekul adhesi limfosit dan kemokin untuk menarik *"antigen-spesific"* limfosit-limfosit; menghasilkan IL-12 guna menarik T_H1 *helper T-cell Responses*; meningkatkan pengaturan ikut memacu bersama molekul-molekul MHC guna memfasilitasi limfosit T dan B guna mengenali dan aktivasi ; sel-sel makrofag dan dendrit, setelah adanya isyarat dari LPS, dan meningkatkan pengaturan pacuan bersama molekul-molekul B7-1 (CD80) dan B7-2 (CD86) yang diperlukan guna menggiatkan dari sel-sel T *antigen-specific antipathogen*, dan selanjutnya juga protein-protein *Toll-like* pada sel-sel B dan sel-sel dendrit yang setelah terikat LPS menyebabkan CD80 dan CD86 pada sel-sel tersebut menyampaikan kepada sel T *antigenpresenting*.

Sel-sel dendritik plasmasitoid (DCs) dari garis keturunan Limfoid, peran utamanya ialah: menghasilkan sejumlah besar interferon (INF)a yang mempunyai aktivitas anti tumor dan anti virus, dan didapatkan dalam zona sel T dari organ-organ Limfoid; Sel-sel tersebut beredar dalam darah. IFN-a merupakan aktivator yang poten pada makrofag dan DSs yang dewasa guna memangsa patogen-patogen yang masuk dan menyampaikan antigen-antigen patogen kepada sel T dan sel B.

Terdapat dua tipe sel-sel dendritik mieloid, yaitu: yang diturunkan dari sel intersisial dan Langerhans.

DCs intersisial adalah penghasil kuat IL-2 dan IL-10 dan terletak di zone-zone sel T dari organ-organ Limfoid; dan sel-sel tersebut ada dalam darah, dan ada dalam sela-sela dari paru, jantung, dan ginjal; DCs Langerhans adalah penghasil kuat dari IL-12; dan letaknya di zone-zone sel T dari Limfonodi, epitel kulit, dan medula timus; dan beredar dalam darah. Peran utama dalam imunitas adaptif dari DCs interstiel adalah APC yang poten untuk sel-sel T dan yang pertama-tama mampu mengaktifkan sel B guna



Gambar 3.

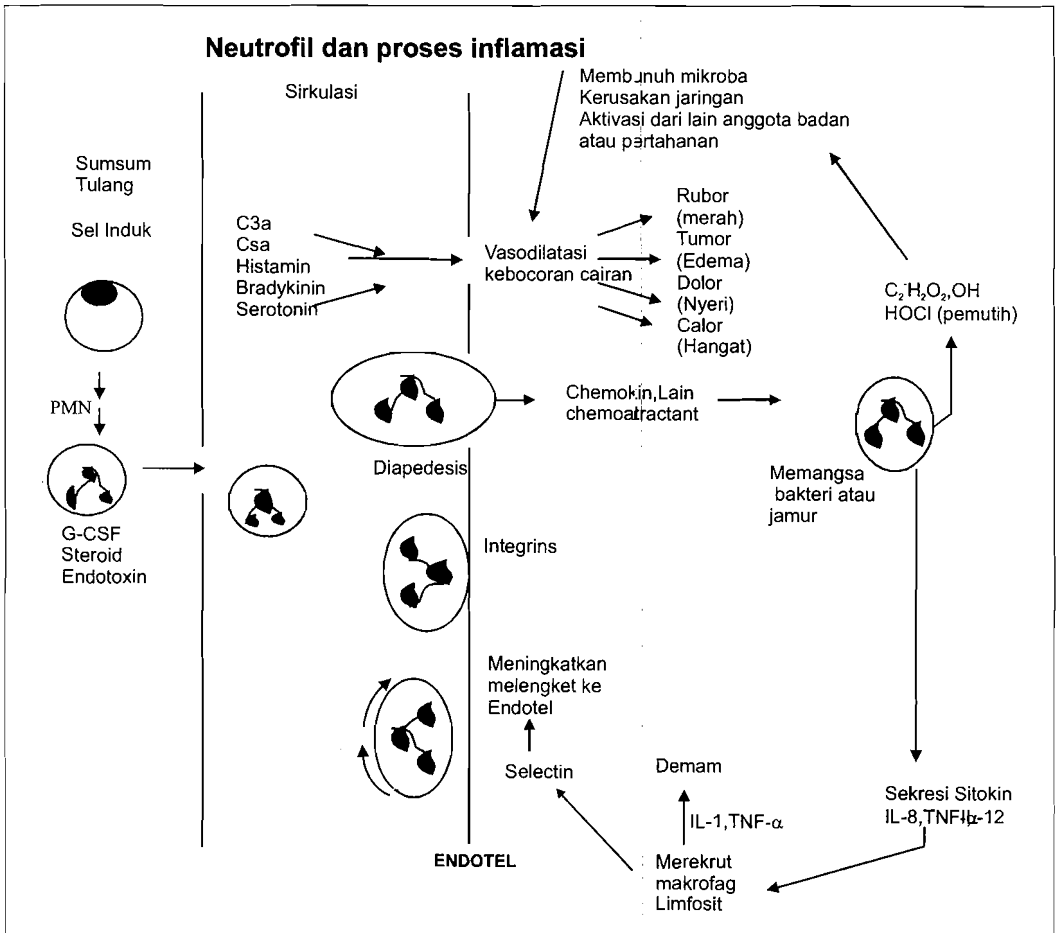
Tabel 4. Interaksi Molekul Adhesi dari Leukosit / Sel Endotelial

Interaksi	Molekul Adhesi Endotil	Molekul Adhesi Lekosit
Menggelinding	E-*selectin*	ESL-1[a]
	P-*selectin*	PSGL-1
	HA	CD44
	Tak diketahui	L-*selectin*
	VCAM-1	VLA-4
Melekat menyatu	ICAM-1	LFA-1, MaC-1
	ICAM-2	LFA-1
	VCAM-1	VLA-4
	HA	CD44
Emigrasi	ICAM-1	LFA-1, Mac-1
	ICAM-2	LFA-1
	VCAM-1	VLA-4
	PECAM-1	PECAM-1, Lain-lain?
	JAM	Pengikat (Ligand) multipel

menghasilkan antibodi; sedangkan DCs langerhans adalah APC yang poten untuk "*T cell priming*".

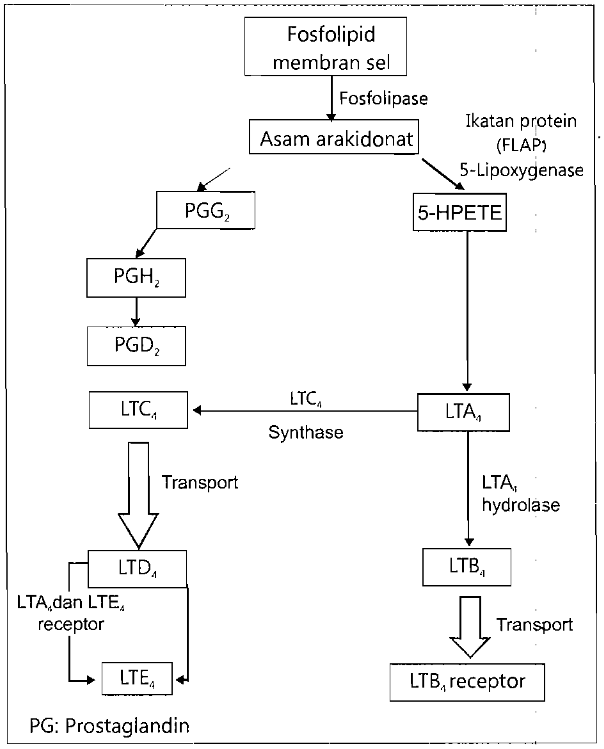
Sel-sel pembunuh alami/*natural killer (NK)cells.* Tugasnya membunuh sel-sel asing dan penjamu (*host*) yang memiliki kadar rendah dari "MHC + *self petides*". Menampilkan reseptor-reseptor yang menghambat fungsi NK dengan adanya penampilan yang banyak dari "*self*-MHC". Dalam peran utamanya sebagai imunitas adaptif, sel ini menghasilkan TNF-α dan IFN-γ yang merekrut TH_1 *helper* T *cells responses*.

Sel-sel NK-T, peran utamanya dalam imunitas bawaan merupakan limfosit-limfosit baik dari kedua sel T dan petanda permukaan NK yang dapat mengenali antigen Lipid yang ada dalam sel bakteri, misalnya *M.Tuberculosis* oleh molekul-molekul CDI dan kemudian membinasakan sel-sel *host* yang terinfeksi dengan bakteria intraselular tersebut. Peran utama dalam imunitas adaptif, sel-sel NK-T menghasilkan IL-4 guna merekrut "*TH_2 helper T-cell responses*", dan memproduksi IgG1 dan IgE.


Neutrofil dan proses inflamasi
Sirkulasi
Membunuh mikroba
Kerusakan jaringan
Aktivasi dari lain anggota badan atau pertahanan
Sumsum Tulang
Sel Induk
C3a
Csa
Histamin
Bradykinin
Serotonin
Vasodilatasi kebocoran cairan
Rubor (merah)
Tumor (Edema)
Dolor (Nyeri)
Calor (Hangat)
$C_2H_2O_2$,OH
HOCl (pemutih)
PMN
Chemokin,Lain chemoatractant
Diapedesis
Memangsa bakteri atau jamur
G-CSF
Steroid
Endotoxin
Integrins
Meningkatkan melengket ke Endotel
Selectin
Demam
IL-1,TNF-α
Sekresi Sitokin
IL-8,TNF-b-12
ENDOTEL
Merekrut makrofag Limfosit

Skema kejadian dalam hasil neutrofil, perekrutan dan inflamasi
Tanda Kardinal (rubor, tumor, calor, dolor)
PMN (polimorfonuclear)
SkeG-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor)

Gambar 4.


Fosfolipid membran sel
Fosfolipase
Asam arakidonat
Ikatan protein (FLAP)
5-Lipoxygenase
PGG_2
5-HPETE
PGH_2
PGD_2
LTC_4
LTC_4 Synthase
LTA_4
Transport
LTA_4 hydrolase
LTD_4
LTB_4
LTA_4dan LTE_4 receptor
Transport
LTE_4
LTB_4 receptor
PG: Prostaglandin

Gambar 5

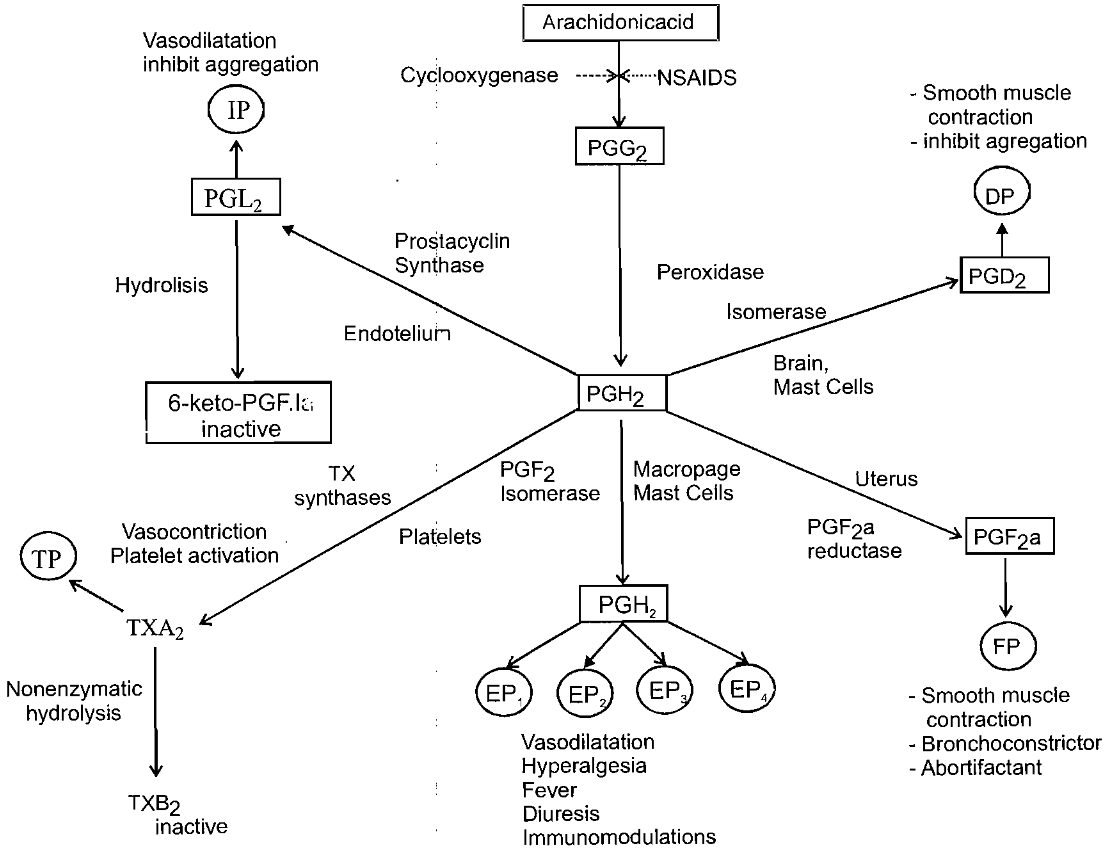
Neutrofil, peran utamanya dalam imunitas bawaan ialah memangsa dan membunuh bakteri, dan memproduksi peptida-peptida antimikrobial. Sedang peran utama dalam imunitas adaptif ialah menghasilkan *"Nitric Oxide Synthase"* dan *"Nitric Oxide"* yang menghambat apoptosis dan Limfosit-limfosit dan dapat memperpanjang respons imunitas adaptif.

Eosinofil, peran utamanya dalam imunitas bawaan ialah membunuh parasit-parasit yang masuk. Sedang peran utamanya dalam imunitas adaptif ialah menghasilkan IL-5 yang merekrut "Ig-*specific antibody responses*".

Sel-sel *mast* dan basofil, peran utamanya dalam imunitas bawaan ialah mengeluarkan TNF-α, IL-6, IFN-γ dalam merespons pada macam-macam dari "*bacterial* PAMPs" (*Pathogen-Associated Moleculer atterns*).

Dalam kaitannya dengan peran utama sebagai imunitas adaptif sel-sel tersebut menghasilkan IL-4 yang merekrut "*TH_2 helper cell Responses*" dan merekrut IgG1 dan *"IgE-spesific antibody Responses"*.

Sel-sel epitelial, peran utamanya dalam imunitas bawaan ialah memproduksi peptida-peptida anti-mikrobial; dan jaringan epitel spesifik menghasilkan mediator


Arachidonicacid
Cyclooxygenase
NSAIDS
PGG_2
Vasodilatation inhibit aggregation
IP
PGL_2
Hydrolisis
Prostacyclin Synthase
Endotelium
Peroxidase
6-keto-PGF.Iα inactive
- Smooth muscle contraction
- inhibit agregation
DP
PGD_2
Isomerase
Brain, Mast Cells
PGH_2
TX synthases
Vasocontriction Platelet activation
Platelets
TP
TXA_2
PGF_2 Isomerase
Macropage Mast Cells
Uterus
PGF_2a reductase
PGF_2a
FP
PGH_2
EP_1
EP_2
EP_3
EP_4
Nonenzymatic hydrolysis
TXB_2 inactive
Vasodilatation
Hyperalgesia
Fever
Diuresis
Immunomodulations
- Smooth muscle contraction
- Bronchoconstrictor
- Abortifactant

Gambar 6

dari imunitas bawaan lokal, misalnya sel-sel epitel paru memproduksi protein-protein surfaktan (protein-protein dalam keluarga *collectin*) yang mengikat dan memperkembangkan/ meningkatkan pembersihan dari mikroba yang masuk dalam paru.

Dalam aktivitas peran utama dalam imunitas adaptif, menghasilkan TGF-β yang memicu "IgA-*spesific antibody responses*".

PRODUK YANG DISEKRESI DARI EOSINOFIL

- Protein-protein dari granule terdiri atas *"major basic protein" eosinofil peroxidase, protein eosinofil cationic, neurotoxin* yang berasal dari eosinofil,β-*Glucuronidase*, asam fosfatase dan arilsulfatase B.
- Sitokin-sitokin, yaitu IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8,IL-10, IL-16, GM-CSF, RANTES, TNF-α, TGF-α, TGF-β, dan MIP.
- Mediator-mediator Lipid, yaitu leukotrien B_4 (Jumlahnya sedikit), leukotrien C_4, leukotrien C_5, 5 hidroksi 6,8,15-di HETE, 5-okso-15-hidroksi 6,8,11,13-ETE (*eicosatetraenoic acid*), Prostaglandin E_1 dan prostaglandin E_2, 6-keto-prostaglandin F_1, Troboksane $_2$, PAF (*platelet-activating factor*).
- Enzim-enzim: elastase, protein kristal Charcot-Leyden, kolagenase, g2-kd radikal.
- *Reactive oxygen intermediates : superoxide radical anion*, H_2O_2 dan *Hydroxy Radicals*.

EOSINOFIL KEMOATRAKTAN

Ini terdiri atas:

- Kemokin-kemokin yaitu Eotaksin, Eotaksin 2, Eotaksin 3, MCP_2, MCP_3, MCP_4, RANTES, MIPIa, IL-8.
- Sitokin-sitokin yaitu: IL-16, IL-12
- Primers yaitu: IL-3, IL-5, GM-CSF
- Mediator-mediator hormonal yaitu: PAF, C_5a, C_3a, LTB_4, LTD_4, D_1HETES dan Histamin.

Molekul-molekul adhesi adalah protein permukaan sel berfungsi ganda yang bertindak sebagai penengah interaksi baik antara sel dengan sel dan sel dengan matriks.

Di samping itu peranannya dalam pemeliharaan dari struktur jaringan dan keutuhan protein tersebut ikut serta dalam proses kegiatan selular seperti motilitas, memberi isyarat dan pengaktifan.

PROSTAGLANDIN PADA INFLAMASI KELUARGA PROSTAGLANDIN, LEUKOTRIEN DAN KOMPONEN YANG BERHUBUNGAN

Eikosanoid-20-*carbon essential fatty acid* yang berisi 3,4 atau 5 *double bound*:

- 8,11,14-*Eicosatrienoice acid* (*dihomo-g-linolenic acid*)
- 5,8,11,14-*Eicosatetraenoic acid* (= asam arakidonat)
- 5,8,11,14,17-*Eicosapentaenoic acid*

Asal asam arakidonat dari derivat makanan yang mengandung *linolic acid* (9,12-*oktadecadienoic acid*) atau dari konstituen makanan yang mengandung 5,8,11,14,17-*Eicosapentaenoic acid* yang terdapat banyak dalam minyak ikan.

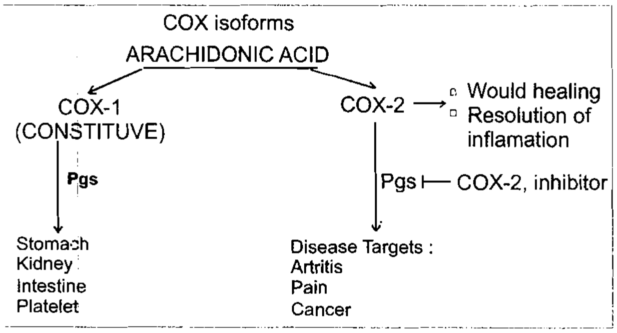
Arakidonat di esterifikasia fosfolipid dari membran sel atau lain kompleks lipids. Kadar arakidonat dalam sel sangat rendah, dari biosintesis dari eikosanoid terutama tergantung adanya arakidonat terhadap enzim-enzim *eichosanoid-synthese*, ini sebagai hasil dari pengeluaran dari simpanan sel-sel dari lipid oleh *acylhydiolases*, yang kebanyakan adalah fosfolipid A_2. Peningkatan biosintesis dari eikosanoid diatur dengan cermat dan tampaknya merupakan respons terhadap pengaruh yang sangat luas dari rangsangan fisik, kimiawi dan hormonal.

MACAM-MACAM POSTAGLANDIN

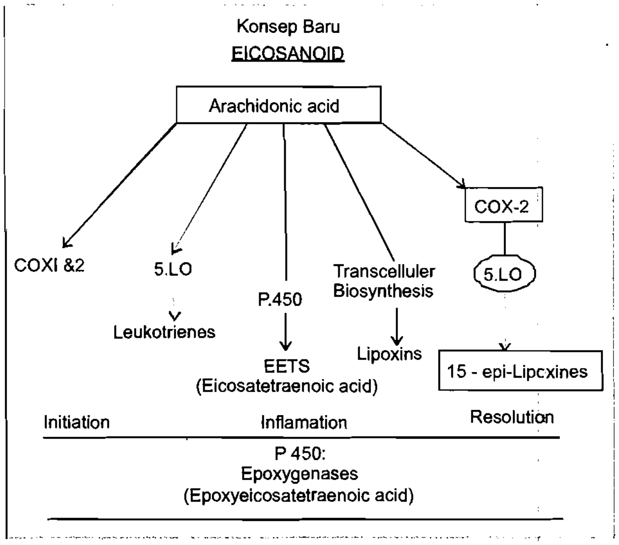
PGA, PGB, PGB adalah keton yang tak jenuh yang dihasilkan dari bentuk non enzimatik PGE selama prosedur ekstraksi; tampaknya zat tersebut ada secara biologik. Seri PGE dan D adalah hidroksiketones, sedangkan Fa prostaglandin adalah 1,3-diols. Zat-zat ini adalah produk dari prostaglandin G (PGG) dan H (PGH), *cyclic endoperoxides*. PGJ_2 dan komponen sekeluarga adalah hasil dari dehidrasi prostasiklin (PGI_2) memiliki struktur cincin ganda; termasuk cincin siklopentan, cincin kedua dibentuk oleh jembatan oksigen antara karbon 6 dan 9. Tromboksan (TX_3) terdiri atas 6 anggota cincin oksan di samping cincin siklopentan dari prostaglandin. Baik PGI_2 dan TX_3 adalah hasil dari metabolisme PGG dan PGH.

TROMBOSIT (*PLATELET*) DAN MEDIATOR-MEDIATOR INFLAMASI

Trombosit diturunkan dari megakariosit dalam sumsum



Gambar 7



Gambar 8

Tabel 5. Kerja Molekul-molekul yang Diturunkan dari Lipid pada Inflamasi

Gejala Utama	Mediator Lipid	Inhibitor Endogen
Nyeri dan hiperalgesia	PGE_2, LTB_4, PAF	
Kemerahan vasodilatasi)	PGE_2, PGL_2, LTB_4, L_xA_2, PAF	
Panas (lokan dan sistemik)	PGE_2, PGI_1, LTA_4, PAF	
Edema	PGE_2, LTB_4, LTC_4, LTD_4,LTE_4, PAF	Lipoksin, ATL

ATL : Aspirin – Triggered – Lipoxi
LT : Leukotrien
LX : Lipoksin
PAF : *Platelet Activating Factor,*
PG : Prostaglandin

tulang dan berfungsi untuk hemostatis, penyembuhan luka, dan respons selular terhadap jejas/trauma. Trombosit juga merupakan sel-sel efektor inflamasi. Baik PAF (*Platelet Activating Factor*) dan fragmen-fragmen kolagen menyebabkan kemotaksis trombosit ke daerah aktivasi endotelium atau daerah jejas/trauma dan hasil-hasil yang dikeluarkan setelah aktivasi, merekrut lain-lain sel dan mempunyai andil untuk meningkatkan reaksi inflamasi.

Trombosit akan menghasilkan zat yang bersifat kemoatraktan yaitu PAF dan kolagen. Di samping itu zat-zat yang berfungsi mengaktifkan seperti PAF, MBP, fibrinogen, trombin, CRP, Substansi P, IhgG, FceR II, komponen-komponen komplemen.

Mediator-mediator dalam granula trombosit menghasilkan ADP, serotonin, PF-4, V.WF, PLA_2, trombospodin dan tromboglobulin. Sitokin-sitokin yang dihasilkan yaitu: PDGF, FGF, TGF-β dan RANTES. Lain-lain mediator yang ada ialah: PGE, LTC_4, T_xA_2, 12.HETE, PAF, Faktor-faktor koagulasi, fibrinogen, fibronektin dan adenosin (periksa **tabel** dan **gambar)**

Dalam keadaan normal perlekatan trombosit ke protein matriks ekstraselular memerlukan faktor Von Willebrant (v WF) yang terikat pada glikoprotein trombosit Ib/1X dan menyampaikan sebagai jembatan molekuler antara trombosit dan kolagen subendotelial. Trombosit dapat pula diaktifkan melalui reseptor-reseptornya untuk IgG, IgE, PAF, C-*reactive protein* dan substansi P dan melalui komponen-komponen yang diaktifkan. Dengan diaktifkannya trombosit, akan mengeluarkan isi granuler yang memperkembangkan pembekuan dan lebih lanjut terjadi pengumpulan trombosit.

Berbagai macam dari protein dan mediator yang diturunkan dari lipid mempunyai aktivitas kemotaktik, proliferatif, trombogenik, dan proteolitik. Pacuan yang mengaktifkan trombosit guna mengadakan perlekatan dan degranulasi juga merupakan pemicu pengeluaran AA dari membran melalui PLA, yang memprakarsai sintesis dari TXA_2, lewat COX-1 dan produk dari *Lipoxygenase* 12-HETE yang kemudian dimetaboliser menjadi lipoksin.

Tabel 6. Fungsi Golongan Prostaglandin

Meningkatkan Proses Radang	Proses	Meredam Proses Radang
Pengaturan aliran darah dan pefusi organ	← →	PGE1, PGE2 menghambat produksi dari *macrophage migration inibiting factor* (MIF) oleh sel – sel T
Vasodilatasi (PGE2, pGI2, pgd2, PGII)	← →	PGE2 menghambat proliferasi limfosit T
	→	Menekan proliferasi sel sinovial
		Menekan pembentukan plasminogen
Meningkatkan permeabilitas vaskular (interaksi dengan Ca5, LTB4, dan Histamin)	← →	Menghambat produksi dari radikal oksigen dan pengeluaran enzim oleh neutrofil.
Potensiasi nyeri (interaksi Bradikinin)	←	
Mengaktifkan limfosit dan produksi dari limfokin PGI	←	
Agregasi trombosit. Pengeluaran PAF dan PGI2	←	
Desuppressor T suppressor cells dan meningkatkan RF Resopsi dari tulang	←	

Produk-produk dan granula-granula trombosit juga memprakarsai reaksi inflamasi lokal. Granula-granula padat berisi ADP, suatu agonis yang mengaktifkan ikatan fibrinogen dari trombosit pada sisi dari b_3 integrin glikoprotein II b/ IIIa, dan serotonin, suatu vasokonstriktor yang poten yang mengaktifkan neutrofil dan sel-sel endotelial.

Alfa granul berisi PF4 dan b-troboglobulin, yang mengaktifkan leukosit-leukosit mononuklir dan PMN dan juga tempat dihasilkan PDGF dan TGF-β, yang keduanya memacu proliferasi sel-sel otot polos dan fibroblas dan sangat penting dalam perbaikan jaringan dan angiogenesis. Di samping itu granul trombosit menghasilkan trombospodin yang memprakarsai neutrofil, faktor koagulasi F V, VII, vWF, fibrinogen dan fibronektin.

RESPONS PENYESUAIAN (ADAPTIF)

Limfosit bertanggung jawab untuk respons imun penyesuaian (adaptif). Limfosit pendahulu beredar dalam darah. Limfosit ini akan berkembang menjadi sel B dan sel T. Sel B yang awal melanjutkan pertumbuhannya dalam sumsum tulang. Sedang sel T yang awal berpindah ke timus. Pendahulu kedua tipe sel tersebut mengalami penyusunan ulang dari gen untuk membentuk reseptor-reseptor antigen. Reseptor-reseptor sel B dan sel T, keduanya *heterodimer*, yang terdiri dari dua ikatan yang berbeda, yaitu rantai ikatan disulfid, di mana sifat ikatannya dapat dikenal dari rangkaian protein sebagai hasil dari kombinasi yang tampak pada tingkat genetik. Bagian dari reseptor antigen yang akan meningkat pada antigen diturunkan dari dua atau tiga fragmen gen yaitu segmen yang berubah-ubah, yang aneka ragam dan pengikat.

Sel B dan T memiliki reseptor antigen yang spesifik. Pengenalan molekul untuk antigen pada sel-sel B adalah *membrane associated-immunoglobulin*, sedangkan reseptor antigen pada sel-sel T adalah molekul yang berbeda, yang bukan imunoglobulin. Bila diaktifkan oleh adanya antigen, maka sel-sel B berkembang menjadi antibodi yang menghasilkan sel-sel plasma, dan sel-sel yang memelihara ingatan pada antigen.

Sel-sel T juga berkembang menjadi sel-sel *effector* dan pengingat. Awal dari reaksi ini disebut respons primer. Berikutnya terdapat periode laten kurang lebih tujuh hari sebelum perkembangan lebih lanjut.

Sel T mempunyai beberapa sub-set. Ada beberapa sub-set sel T yang penting yang berpengaruh pada sel-sel T dan B terhadap antigen dan termasuk mengaktifkan makrofag. Ini adalah sel-sel *T helper* (penolong) yang memproses antigen T4 pada permukaannya dan membentuk T4H dan sel-sel *T suppressor* guna memiliki antigen T8 dan membentuk T8s. terdapat pula klas sel-sel T sitotoksik yang juga T8 positif. Dan kebanyakan respons antibodi pada antigen-antigen adalah sel T yang dependen, dan fungsi utama sel-sel T *helper* untuk menyediakan faktor yang diperlukan oleh sel B menjadi dewasa dan mensintesis antibodi.

Sel-sel penolong juga diperlukan guna mempengaruhi sel-sel T sitotoksik guna mengikat dan membunuh sel-sel yang terinfeksi dengan virus dan menyerang sel-sel tumor. Di samping itu sel-sel penolong mengaktifkan sel-sel supresor T dan sebaliknya menekan atau mengurangi regulasi oleh sel-sel tersebut. Sel-sel T yang merespons terhadap adanya antigen, akan mensekresi zat-zat yang menyampaikan pesan yang ada dalam sel dan ini disebut Limfokin yang berbeda dengan antibodi-antibodi yang dihasilkan oleh sel-sel B yang telah diaktifkan.

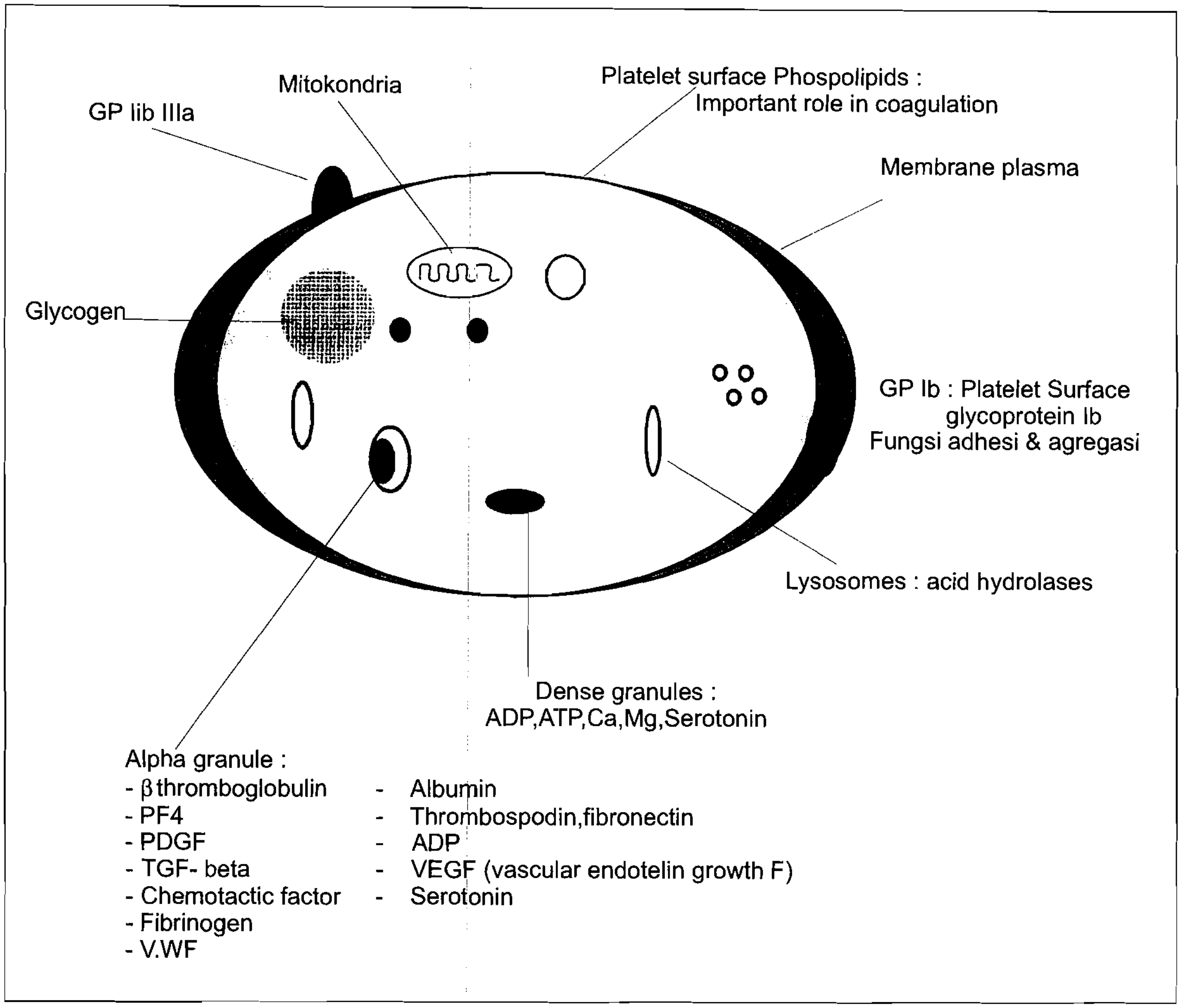
Limfokin-limfokin yang penting termasuk *interleukin* 2 (IL-2), *Gamma Interferon* (IFN γ), dan *Macrophage Inhibitor Factor* (MIF). MIF merangsang makrofag untuk melaksanakan fagositosis aktif dan sekaligus menghambat migrasi dari sel-sel tersebut dari daerah di mana sel-sel Th tertumpuk.

SEL-SEL T *SUPPRESSOR* DAN PENOLONG (*HELPER*)

IL-2 yang disekresi oleh sel-sel Th adalah faktor penumbuh yang memacu proliferasi dari sel-sel T sehingga mereka memproduksi *clone-clone* sel-sel antigen spesifik yang akan menjadi sel-sel sitoksik, penolong (*helper*), atau *suppressor*. Sel-sel T *suppressor* mengurangi pengaturan respons dari lain-lain sel-sel T dan B.

Ada pula anggapan bahwa prostaglandin-prostaglandin diturunkan sebagai bagian dari proses inflamasi dari fosfolipid-fosfolipid membran sel yang dapat mengurangi regulasi sel-sel T *suppressor*. Selanjutnya priksa tentang keluarga *prostaglandin* dan bagan tentang asam arakidonat. Sel-sel B, mempunyai petanda permukaan pada awal stadium akan menjadi dewasa. Langkah awal adalah pengaturan kembali gen-gen dari imunoglobulin rantai berat. Proses ini meliputi pecahan *"germline chromosome"* dan penggabungan dari V_H, D_H dan J_H, yang kemudian menjadi bentuk VDJH. Terakhir, terminal deoksitransferase (TdT) banyak terdapat dalam sel yang mengalami pengaturan ulang, dan menambah bahan dasar ekstra pada fragmen-fragmen sebelum diadakan rekombinasi. Hasilnya akan terbentuk banyak macam gen imunoglobulin dari macam-macam sel pelopor dari B.

Kemudian sel-sel yang berhasil membentuk protein ikatan-berat yang ditampilkan di permukaan sel, akan juga membentuk kompleks rantai-ringan. Kompleks ikatan berat dan ikatan ringan pada sel-sel B dan molekul


Mitokondria
GP Iib IIIa
Platelet surface Phospolipids :
Important role in coagulation
Membrane plasma
Glycogen
GP Ib : Platelet Surface
glycoprotein Ib
Fungsi adhesi & agregasi
Lysosomes : acid hydrolases
Dense granules :
ADP,ATP,Ca,Mg,Serotonin
Alpha granule :
- β thromboglobulin
- PF4
- PDGF
- TGF- beta
- Chemotactic factor
- Fibrinogen
- V.WF
- Albumin
- Thrombospodin,fibronectin
- ADP
- VEGF (vascular endotelin growth F)
- Serotonin

Gambar 9. Platelet/trombosit

Tabel 7. Mediator-Mediator Utama yang Diturunkan dari Trombosit Terhadap Respons Inflamasi Jaringan

Faktor yang Diturunkan dari Trombosit	Respons Inflamasi
• Thromboxane A_2 (Cyclooxgenase dependent)	• Vasokonstriksi, agregasi trombosit
• 12-L-hydroperoxyeicosatetraenoid acid (Lypoxygenase dependent)	• Vasokonstriksi, stimulasi dari leucocyte leukotriene B_4 synthesis, inhibisi cyclooxygenase
• 12-L-Hydroxyeicosatetraenoic acid (lypoxygenasedependent)	• Kemotaxis, stimulasi aktivasi monosit procoagulant
• Glycoprotein adhesif : Thrombospodin,	• Adhesi sel
• Faktor-faktor penumbuh : PDGF, VEGF, TGF-β (α-granules)	• Kemotaxis, fibrinogenesis, chondrogenesis, angiogenesis
• Platelet-spesific protein : β-Thrombo-modulin, PF_4 (α-granules)	• Aggregasi trombosit, kemotaxis
• Cationic protein : chemotactic factor, permeability factor (α-granules)	• Kemotaxis, permeabilitas vaskular, release histamin.
• Acid hydrolases (lysosomes)	• Memangsa jaringan
• Serotonin (dense granule)	• Vasokonstriksi, permeabilitas vaskular, fibrinogenesis

imunoglobulin yang lengkap pada sel B yang belum dewasa bersamaan dengan pasangan protein transmembran yang disebut Igá dan Igâ. Ini adalah molekul pembawa signal yang diperlukan guna seleksi yang positif dari sel-sel B guna dapat melewati titik-titik pemeriksaan.

Setelah diferensiasi sel B berlangsung, dan sel-sel yang bertahan hidup dalam proses seleksi akan keluar dari sumsum tulang sebagai sel yang terbentuk baru, kemudian sel B yang dewasa melakukan perjalanan ke limpa, dan masuk ke daerah PALS (*Periarteriolar lymphoid Sheath*), di mana sel-sel B. Antigen yang ada diangkut masuk dalam PALS, di mana telah ada kerja sama antara sel T dan sel B.

Sel B yang ada di daerah perbatasan kemudian masuk ke dalam pulpa merah lalu mengadakan diferensiasi menjadi plasmablas, yang dengan cepat mempunyai respons awal terhadap zat yang patogen. Disini terjadi kerja sama yang unik antara sel-sel T, B dan folikular dendritik. Sel B menyajikan pada sel T lewat MHC klas II yang ada pada sel B.Sel-sel B yang diaktifkan dapat menampilkan CD80 atau CD86 (B7.1 atau B7.2). Sel B yang demikian kini dapat menyampai-kan dua isyarat kepada sel T yaitu satu ikatan dari reseptor antigen sel T ke MHC klas II-peptid kompleks pada sel B, dan yang lain dengan mengikat CD28 pada sel T oleh CD80 dan CD86 pada sel B. Aktivasi dua isyarat demikian itu bermanfaat untuk meningkatkan kadr dari sekresi IL-2 dan proliferasi dari sel T.

Setelah cukup stimulasi, sel - sel B membelah diri jadi sel-sel plasma dan menghasilkan imunoglobulin yaitu IgG dengan subklas 1, 2, 3, 4; IgA dengan dua subklas; IgM, IgD, serta IgE. Pengatur molekul dari fungsi limfosit, dilakukan oleh reseptor-reseptor permukaan sel dan adanya interaksi antar sel.

Dengan adanya rangsangan awal, sel T menerima bantuan dalam menetapkan tipe sel efektor apa dari sel tersebut yang timbul. Pada tiap kasus, sel T menadi aktif dan menampilkan molekul permukaan yang baru, CD154 yang juga dikenal sebagai Pg39 atau CD40L. Ini adalah lawan reseptor untuk CD40, suatu keluarga dari reseptor TNFα *superfamily*, yang ada pada sel-sel B. Ikatan dari CD40 memungkinkan isyarat sehingga sel B dilindungi dari program kematian. Molekul baru CD80 dihasilkan dari ikatan CD154 pada CD40. CD80 merupakan lawan reseptor untuk CD28 pada sel T.

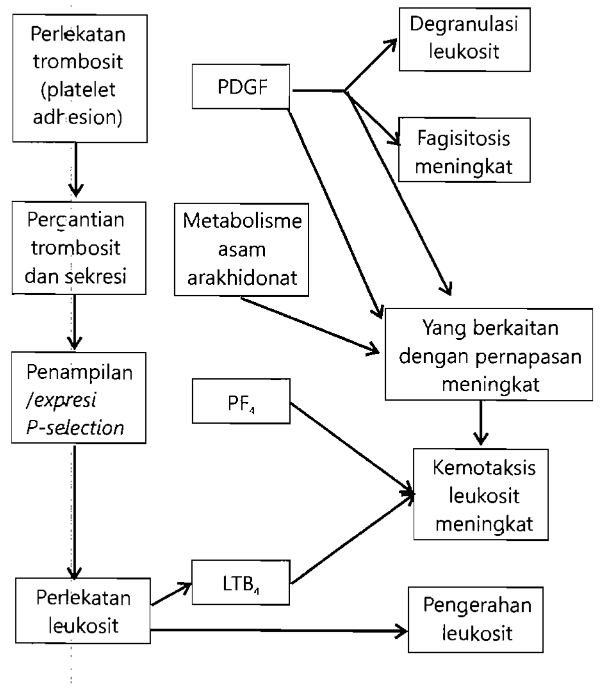
Ikatan CD40 pada sel B mempengaruhi peningkatan lain molekul pada sel B yaitu ikatan CD95 (CD154, Fas Ligand). Secara normal ikatan CD95 Ligand mempengaruhi kematian sel. Namun sel-sel B yang telah menerima isyarat dari reseptor seperti lewat CD40 akan dilindungi, bila tidak ia akan mati. Pada stadium akhir dalam aktivasi, ikatan dengan CD28 akan mengirim pesan ke sel T guna menampilkan CD152 (CTLA-4). Pada permukaan sel B dijumpai CD19 dan CD21. Di samping itu terdapat pula CD32 (Fc. Reseptor).

RESPONS INFLAMASI PADA SYOK

Aktivasi dari jaringan sistem mediator inflamasi yang sangat luas berperan dengan nyata dalam perkembangan syok dan mempunyai saham dalam menghasilkan jejas dan gangguan dari organ-organ.

Mediator-mediator humoral yang multipel diaktifkan selama syok dan kerusakan jaringan. Kaskade komplemen, diaktifkan melalui kedua jalur klasik dan alternatif, menghasilkan anafilaktoksin C3a dan C5a. Fiksasi komplemen secara langsung pada jaringan yang rusak dapat berkembang guna menyerang secara rumit C5-C9, selanjutnya mengakibatkan kerusakan sel. Pengaktifan kaskade koagulasi menyebabkan trombosis mikrovaskular, dengan akibat selanjutnya terjadi lisis utama pada peristiwa yang berulang dari iskemik dan reperfusi.

Komponen-komponen dari sistem koagulasi, seperti trombin, merupakan mediator proinflamasi yang poten. Yang mengakibatkan peningkatan dari molekul-molekul adhesi pada sel-sel endotel dan mengaktifkan neutrofil, utamanya pada kerusakan pada mikrovaskular. Koagulasi yang mengaktifkan kaskade kalikrein-kininogen, yang mempunyai andil pada kejadian hipotensi.


Perlekatan trombosit (platelet adhesion)
PDGF
Degranulasi leukosit
Fagisitosis meningkat
Percantian trombosit dan sekresi
Metabolisme asam arakhidonat
Yang berkaitan dengan pernapasan meningkat
Penampilan /expresi P-selection
PF$_4$
Kemotaksis leukosit meningkat
Perlekatan leukosit
LTB$_4$
Pengerahan leukosit

PDGF : Platelet Derive Growth Factor
PF4: Platelet Factor 4
LTBA : Platelet Factor 4

Gambar 10. Partisipasi trombosit pada awal kejadian radang

Sejumlah Ekosanoid suatu vasoaktif dan merupakan hasil dari imunomodulator dari metabolisme asam arakidonat yang termasuk pula turunan asal dari siklooksigenase juga prostaglandin dan tromboksan A_2, yang merupakan vasokonstriktor yang poten dan mempunyai andil pada hipertensi pulmonal dan nekrosis tubuler akut pada syok.

KESIMPULAN

Inflamasi adalah respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi atau mengurung suatu agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu. Pada bentuk akut ditandai adanya tanda klasik yaitu: dolor, kalor, rubor, tumor dan fungsiolesa.

Dikenal adanya inflamasi akut, subakut dan kronis. Inflamsi merupakan keadaan dinamik yang konstan yaitu suatu reaksi dari jaringan hidup guna melawan berbagai rangsangan. Dalam melawan inflamasi, dari tubuh memiliki respons alami dan penyesuaian. Yang alami (tidak spesifik) terdiri dari sel-sel: neutrofil, eosinofil, basofil, trombosit, makrofog, monosit, sel mast dan sel NK, serta faktor-faktor yang larut yang terdiri dari lisozim, sitokin, interferon, komplemen, dan protein fase akut.

Sedang yang penyesuaian yang bersifat spesifik terdiri dari sel B, sel T, *antigen presenting cell* (APC), sel-sel dendrit dan sel Langerhans, serta faktor-faktor yang larut seperti antibodi, imunoglobulin G (IgG) dengan subklasnya Ig M, Ig A, Ig E, Ig D dan limfokin.

Selain itu sel-sel yang ada memiliki pula reseptor di permukaan sel. Dengan demikian memudahkan cara kerja sel-sel tersebut.

Mediator inflamasi terdiri dari: komplemen, vasoaktif amin, *nitric oxide*, histamin, serotonin, adenosin, sistem pembekuan, bentuk O_2 yang diaktifkan, metabolisme asam arakidonat, prostaglandin,tromboksan A_2, dan leukotrien.

REFERENSI

Austen KF. Allergic, anaphylaxis, and systemic mastocytosis In: Harrison's principles of internal medicine.Mc Graw Hill. 16th Ed. Vol. II 2005: 1947-56

Bullard CD.Cell adhesion molecules in the rheumatic diseases In .p.477-8

Crow MK.Structure and function of macrophages and other antigen-presenting cells. In Arthritis and allud conditions Koopmen, Moreland. A Textbook of rheumatology. Lippincott Williams & Wilkins 15th Ed Vol. II, 2005: 305-26.

Carter RH Weaver CT.Structure and function of lymphocytes in.p.327-50.

Gruber B.L Kaplan AP.Mast cells, eosinophilis,and rheumatic diseases.in: ibid 375-409.

Gabay C.Cytokines and cytokine receptors In. ibid: 423.Weaver CT

Haynes BF, Fauci AS.Introduction to the immune sistem In.p.1907-30

Maier RV. Approach to the patient with shock inflammatory responses. In Harrison's principles of internal medicine. Mc Graw-Hill 16th. Vol II 2005: 1601-2.

Morrow JD, Roberts II LJ. Lipid derived autacoids. eicosanoids and platelet-activating factor .In: Goodman & Gilman's. the pharmacological basis of theurapeutics 10 th. edition; 2001.p.669-731

Philips MR Cronstein B.N.Structure and function of neutrophils. in. p. 351-73

Pier GB.Molucular mechanisms of microbial pathogenesis. In: Harrison's principles of internal medicine.16th Edition. Mc GrawHill;2005.p.700-6

Saleh MN Lobuglio AF.Platelets In: Rheumatic diseasesin : .p. 411-22.

16

APOPTOSIS

Kusworini Handono, Beny Ghufron

PENDAHULUAN

Rudolf Virchow seorang ahli patologi pada akhir tahun 1800 membahas tentang kematian sel dan jaringan sebagai sebuah proses pasif. Ketika seorang penderita infark miokard akut dilakukan otopsi maka daerah otot jantung yang terkena infark mengalami perubahan warna, kecerahan, dan tekstur. Sel dan mitokondrianya membengkak dan kehilangan integritas membran yang akhirnya melepaskan isi sel dan mencetuskan proses inflamasi. Andrew Wyllie. pada awal tahun 1972 berdasarkan studi pada perkembangan embrio (embriogenesis) mendapatkan bahwa morfogenesis bukan merupakan proses proliferasi saja tetapi beberapa sel menghancurkan dirinya sendiri dan membatasi pertumbuhannya. Mereka mendapati bahwa sel menjadi mengkerut, sitoplasma dan kromatin terkondensasi tanpa ada perubahan pada mitokondria dan tidak ada proses inflamasi. Membran sel tidak mengalami disintegrasi (lisis) tetapi membentuk badan-badan kecil yang akan di fagosit dan dihancurkan oleh makrofag atau sel tetangganya. Para ahli selanjutnya menyebut perubahan tersebut sebagai proses apoptosis yang dalam bahasa Yunani kuno berarti "daun gugur".[1]

Organisma multiselular hidup memerlukan keseimbangan antara proses proliferasi sel dan kematian sel. Ketidak seimbangan kedua proses tersebut berdampak pada timbulnya atau progresivitas berbagai penyakit. Secara umum sel-sel mengalami kematian melalui salah satu dari dua cara yang telah diketahui tergantung dari konteks dan penyebab kematiannya, yaitu nekrosis dan apoptosis. Nekrosis merupakan proses kematian sel yang terjadi secara akut akibat perubahan non fisiologis (misalnya infark jaringan pada stroke iskhemik atau karena efek toksin). Sel yang mengalami nekrosis akan membengkak dan lisis, mengeluarkan isi sitoplasma dan inti ke dalam lingkungan interseluler sehingga merangsang timbulnya keradangan. Walaupun nekrosis merupakan suatu respon yang penting pada kerusakan akut atau inflamasi jaringan tertentu, namun nekrosis bukan mekanisme kematian sel secara normal. Sampai awal tahun 1970-an, nekrosis merupakan satu-satunya cara kematian sel yang diketahui dengan jelas, sehingga menjadikan kematian sel nampak sebagai kejadian yang non fisiologis dan merugikan.[1,2]

Apoptosis merupakan proses kematian sel yang fisiologis dan terprogram. Berbeda dengan nekrosis yang merupakan proses patologis akibat jejas yang kuat atau zat toksik pada sel, apoptosis dimulai dari proses interaksi antara ligan-reseptor yang teregulasi dengan tepat dan dirangkai dengan proses fagositosis yang bertujuan mengeliminasi sel yang rusak atau sel normal yang tidak diperlukan lagi. Proses awal apoptosis ditandai dengan berkurangnya volume sel beserta intinya. Dengan menggunakan mikroskop cahaya akan tampak perubahan pada membran sel berupa pembentukan bula *(blebbing)*, kondensasi dan fragmentasi DNA. Walaupun secara in vitro apoptosis ditandai dengan fragmentasi sel akan tetapi secara in vivo sel-sel yang mengalami apoptosis biasanya hanya terlihat di dalam makrofag. Gambaran khas apoptosis berupa degradasi DNA kromosom oleh enzim endonuklease menjadi beberapa oligomer yang mengandung 180 pasang basa yang pada analisis gel tampak sebagai "*ladder*" DNA (tabel 1).[2,3]

APOPTOSIS PADA CAENORHABDITIS ELEGANS DAN MAMALIA

Pemahaman proses apoptosis diperoleh dari penelitian pada cacing nematoda Caenorhabditis elegans. Selama perkembangan hidupnya, cacing C elegans memproduksi

Tabel 1. Perbedaan Nekrosis dan Apoptosis

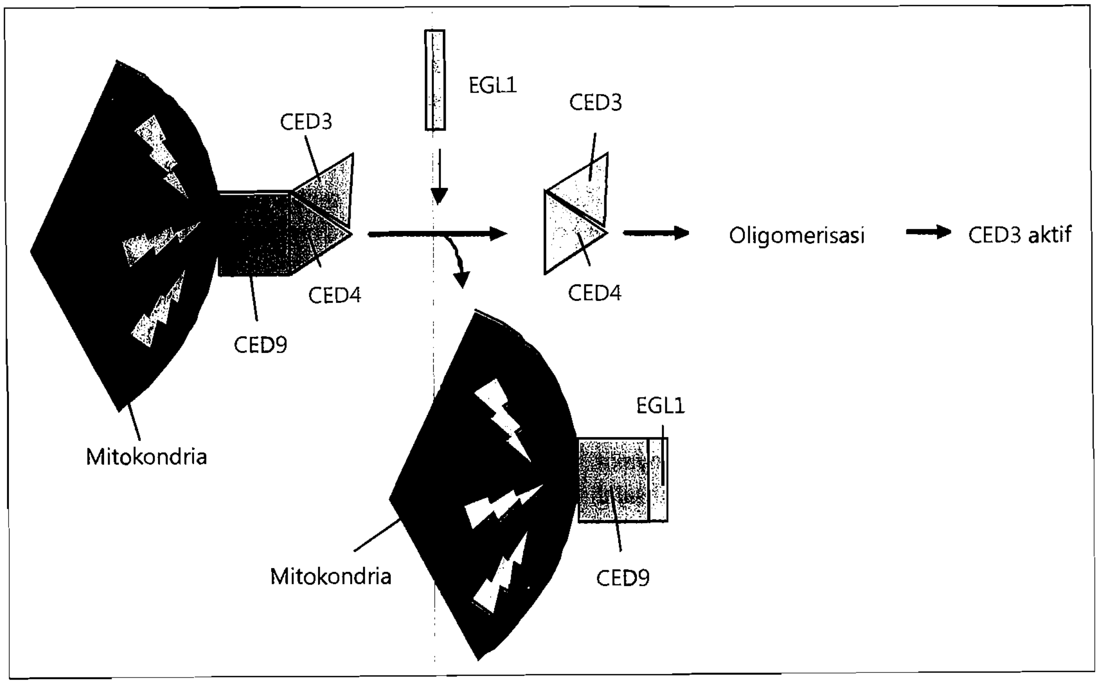
Gambaran	Nekrosis	Apoptosis
Rangsangan	Toksin, hipoksia, gangguan masif	Kondisi Fisiologis dan patologis
Histologi	Sel membengkak Kerusakan organel, Tanda-tanda kematian jaringan	Kondensasi kromatin Benda-benda apoptotik Kematian sel
Pola kerusakan DNA	Fragmen tidak beraturan	Potongan fragmen 180 pasangan basa
Membran plasma	Lisis	Utuh, menggelembung, Perubahan molekular
Fagositosis dari sel	Makrofag imigran	Sel sekitar
Reaksi jaringan	Keradangan	Tidak ada keradangan

sebanyak 1.090 sel di mana 131 sel akan mati. Sejumlah gen yang mengaktivasi dan meregulasi proses kematian sel ini telah di identifikasi. Menariknya, sebagian proses tersebut sama dengan yang ada di mamalia. Pada dasarnya C. elegans memiliki 4 macam gen yang menyandi apoptosis: ced-9, egl-1, ced-4, dan ced-3. Gen ced-9 bersifat mencegah apoptosis sedangkan egl-1, ced-4 dan ced-3 menyebabkan apoptosis. Ced-9 terikat pada membran luar mitokondria dan mengikat ced-4 dan ced-3. Ikatan ini menyebabkan ced-3 tidak aktif sehingga sel tetap hidup. Dengan adanya egl-1 maka komplek ikatan ced-4/ced-3 dengan ced-9 akan terlepas dan komplek ced-4/ced-3 mengalami oligomerisasi menjadi aktif dengan akibat kematian sel (Gambar 1).

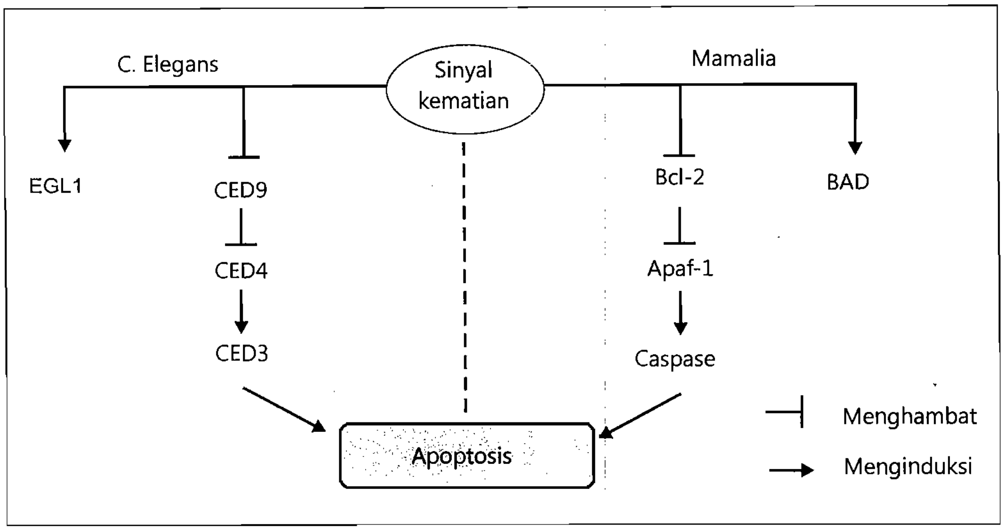
Gambar 1: Pada sel hidup, ced-4 dan ced-3 menjadi satu dalam bentuk monomer inaktif dengan ced-9. Apabila sel akan mengalami apoptosis domain BH3 dari egl-1 menyebabkan lepasnya ikatan ced-3 sehingga ced-3 mengalami oligomerisasi dan menjadi aktif.

Penelitian selanjutnya pada mamalia menunjukkan bahwa ced-9 secara struktur dan fungsi homolog dengan protein anti-apoptosis Bcl-2, egl-1 homolog dengan protein pro-apoptotic Bcl-2, ced-4 homolog dengan protein Apaf-1 sedangkan ced-3 homolog dengan famili caspase (Gambar 2).[4]

Gambar 2: Persamaan antar proses apoptosis pada C elegans dan mamalia. ced-9 homolog dengan protein Bcl-2, ced-4 homolog dengan Apaf-1 sedangkan



Gambar 1. Pada sel hidup, ced-4 dan ced-3 menjadi satu dalam bentuk monomer inaktif dengan ced-9. Apabila sel akan mengalami apoptosis domain BH3 dari egl-1 menyebabkan lepasnya ikatan ced-3 sehingga ced-3 mengalami oligomerisasi dan menjadi aktif.



Gambar 2: Persamaan antar proses apoptosis pada C elegans dan mamalia. ced-9 homolog dengan protein Bcl-2, ced-4 homolog dengan Apaf-1 sedangkan ced-3 homolog dengan caspase dengan hasil akhir sel mengalami apoptosis.

ced-3 homolog dengan caspase dengan hasil akhir sel mengalami apoptosis.

APOPTOSIS ATAS RANGSANGAN DARI LUAR

Apoptosis dapat dipicu melalui dua jalur molekuler yang berbeda yaitu melalui jalur reseptor kematian (jalur ekstrinsik) dan jalur mitokondria (jalur intrinsik). Tahap akhir dari kedua jalur tersebut adalah aktivasi berbagai protease intraseluler (terutama kelompok enzim proteolitik disebut caspases) dan endonuklease. Sebuah sel akan mengalami apoptosis atau tidak tergantung pada 2 macam sinyal yaitu (i) sinyal yang diperlukan untuk bertahan hidup (sinyal positif) dan (ii) sinyal yang menyebabkan kematian (sinyal negatif). Contoh sinyal positif antara lain faktor pertumbuhan (*growth factor*) pada neuron atau interleukin-2 (IL-2) pada limfosit. Sinyal negatif antara lain peningkatan kadar oksidan bebas dalam sel, kerusakan DNA, serta aktivator kematian seperti TNF-alfa, limfotoksin dan ligan Fas (FasL).

Proses menuju apoptosis atas rangsangan dari luar (jalur ekstrinsik) dapat dibagi menjadi lima langkah yaitu : (i) interaksi reseptor oleh ligannya (ii) keluarnya sitokrom c dari mitokondria (iii) aktivasi protease (caspase) (iv) pemecahan protein dan DNA (v) proses fagosit oleh makrofag atau sel tetangganya. Apoptosis diawali dengan interaksi ligan-reseptor yang memerlukan energi dan menghasilkan perubahan morfologi dalam sel. Terdapat beberapa macam reseptor kematian beserta ligannya (tabel 2).

Reseptor kematian adalah suatu reseptor pada permukaan sel yang mentransmisikan sinyal apoptosis setelah mengikat ligan kematian. Reseptor Fas dan reseptor TNF merupakan bagian integral dari membran protein dengan domains reseptor terletak dipermukaan sel. Ikatan reseptor tersebut dengan ligan kematian FasL dan TNF maka dalam beberapa detik akan mengaktivasi sistem caspase yang mengakibatkan kematian sel dalam beberapa jam. FasL merupakan protein yang diekspresikan oleh sel T sitotoksik untuk membunuh virus atau antigen yang berbahaya. Pada domain reseptor kematian yang berada di sitoplasma (*cytoplasmic domain*) terdapat struktur homolog yang disebut domain kematian (*death domain*), yang mampu menggerakkan mesin apoptosis.[5]

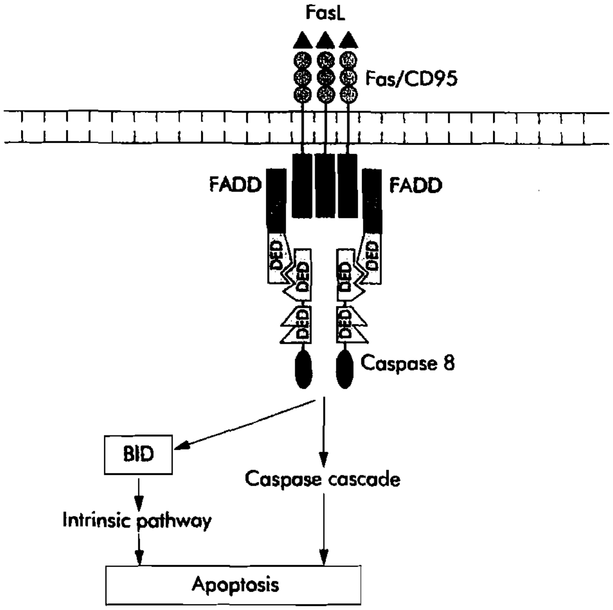
Tabel 2 : Berbagai Macam [illegible] Kematian dan Ligan Kematian Serta [illegible]

Reseptor Kematian	**Ligan Kematian**
• Fas/CD95/Apo1	• FasL/CD95L
• TNFR1/p55/CD120a	• TNF dan limfotoksin-α
• DR3/Apo3 atau TRAMP	• Apo3L atau TWEAK
• DR4, DR5/Apo2	• Apo2L atau TREAL
• CAR	• Tidak diketahui
Regulator Apoptosis	
• Keluarga Bcl-2	

APOPTOSIS MELALUI INTERAKSI RESEPTOR FAS (CD95) DAN LIGAN FAS (FASL).

Fas/CD95 dan FasL secara fisiologis berperan dalam apoptosis berbagai macam sel antara lain delesisel limfosit T matur di perifer, apoptosis sel yang terinfeksi virus atau sel kanker yang dilakukan oleh limfosit T sitoksik dan *natural killer cell* (sel NK) dan mematikan sel imun pada tempat tertentu seperti pada mata. Reseptor Fas/CD95 merupakan suatu molekul homotrimerik seperti anggota famili TNF yang lain.

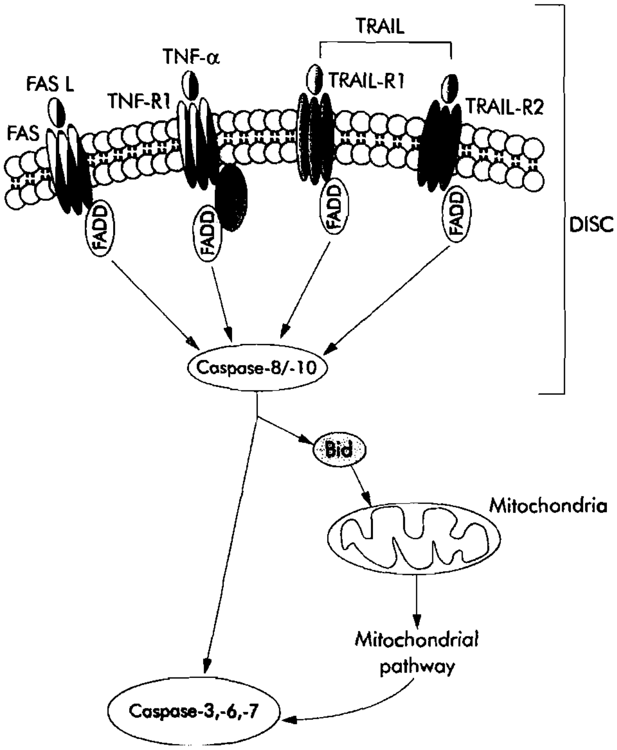
Pada reseptor Fas terdapat suatu segmen yang terdiri dari 90 asam amino yang disebut domain kematian yang mengawali proses apoptosis. Pada saat trimerisasi dengan FasL, domain kematian sitoplasma reseptor Fas membentuk *death inducing signal complex* (DISC). DISC bekerja pada *fas-associated death domain* (FADD atau MORTI) yang berfungsi sebagai protein adaptor dan meneruskan sinyal apoptosis dengan menarik FADD-*like interleukin-converting enzym* (FLICE/ICE/caspase 8). Selanjutnya caspase 8 akan mengaktifkan sistem caspase sampai terjadi apoptosis (Gambar 3).[6,7]



Gambar 3. Ligan Fas merupakan suatu molekul trimer yang bila berhubungan dengan reseptor Fas akan menyebabkan trimerisasi reseptor yang mengakibatkan pengelompokan *death domain* (DD) yang ada di dalam sel. Hal ini akan menyebabkan protein adaptor (FADD) berinteraksi lewat struktur yang homolog pada death domain. FADD memiliki *death affector domain* (DED) yang mampu mengikat pro-caspase 8 sehingga menjadi caspase 8 aktif.[7]

APOPTOSIS MELALUI INTERAKSI TNF DAN TNFR1, TRAIL DAN TRAIL- R1/2

Seperti telah dijelaskan di atas, jalur ekstrinsik diawali dengan interaksi famili reseptor kematian seperti reseptor *Tumor Necrosis Factor* 1 (TNF-R1), Fas/CD95 dan reseptor *TNF related inducing ligan* 1 dan 2 (TRAIL-R1 dan TRAIL-R2) dengan ligannya (TNF-α, Fas ligan (FasL)/ CD95L, TRAIL). TNF terutama di produksi oleh makrofag dan limfosit T sebagai respon adanya infeksi. Setelah berikatan dengan reseptor TNF (TNFR1), TNF meng-aktifkan NF-KB dan AP-1 sehingga terjadi induksi gen proinflamasi dan imunomodulator. Pada beberapa sel, TNF menyebabkan apoptosis apabila protein yang menekan proses apoptosis dihambat. Ekspresi protein supresor ini dikendalikan oleh NF-KB dan c-jun NH2 terminal kinase JNK/AP 1. Pada TNFR-1 juga terdapat protein yang mirip dengan domain kematian. Perbedaannya dengan Fas adalah adanya protein adaptor TRADD (*TNFR-1 associated death domain*) yang berinteraksi dengan FADD (Gambar 4).[8] Ikatan TRAIL dengan reseptornya yaitu TRAIL-R1 dan TRAIL-R2 yang tidak mempunyai protein adaptor langsung mengaktivasi caspase.

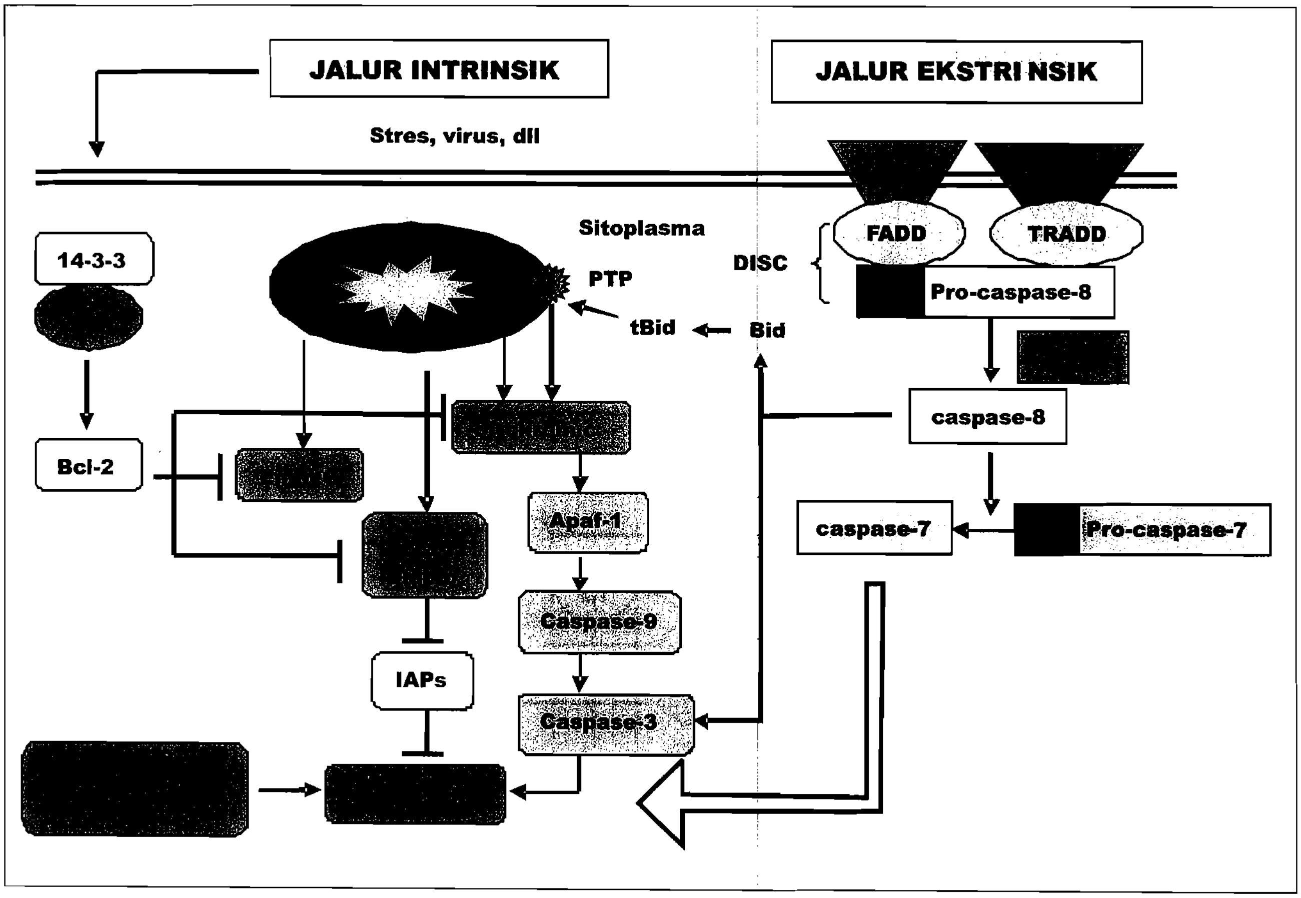


Gambar 4. Terikatnya TNF pada TNFR1 menyebabkan trimerisasi reseptor dan pengumpulan domain kematian intra sel. Selanjutnya akan tejadi ikatan dengan molekul adaptor TRADD (TNFR-associated death domain) melalui domain kematian. TRADD mempunyai kemampuan untuk mengikat berbagai macam protein termasuk FADD yang selanjutnya akan menarik dan mengaktifkan pro-caspase 8 (kiri). TRAIL (TNF-related inducing ligand) terikat pada reseptor TRAIL-R1/2 selanjutnya mengaktivasi caspase sehingga terjadi apoptosis [8].

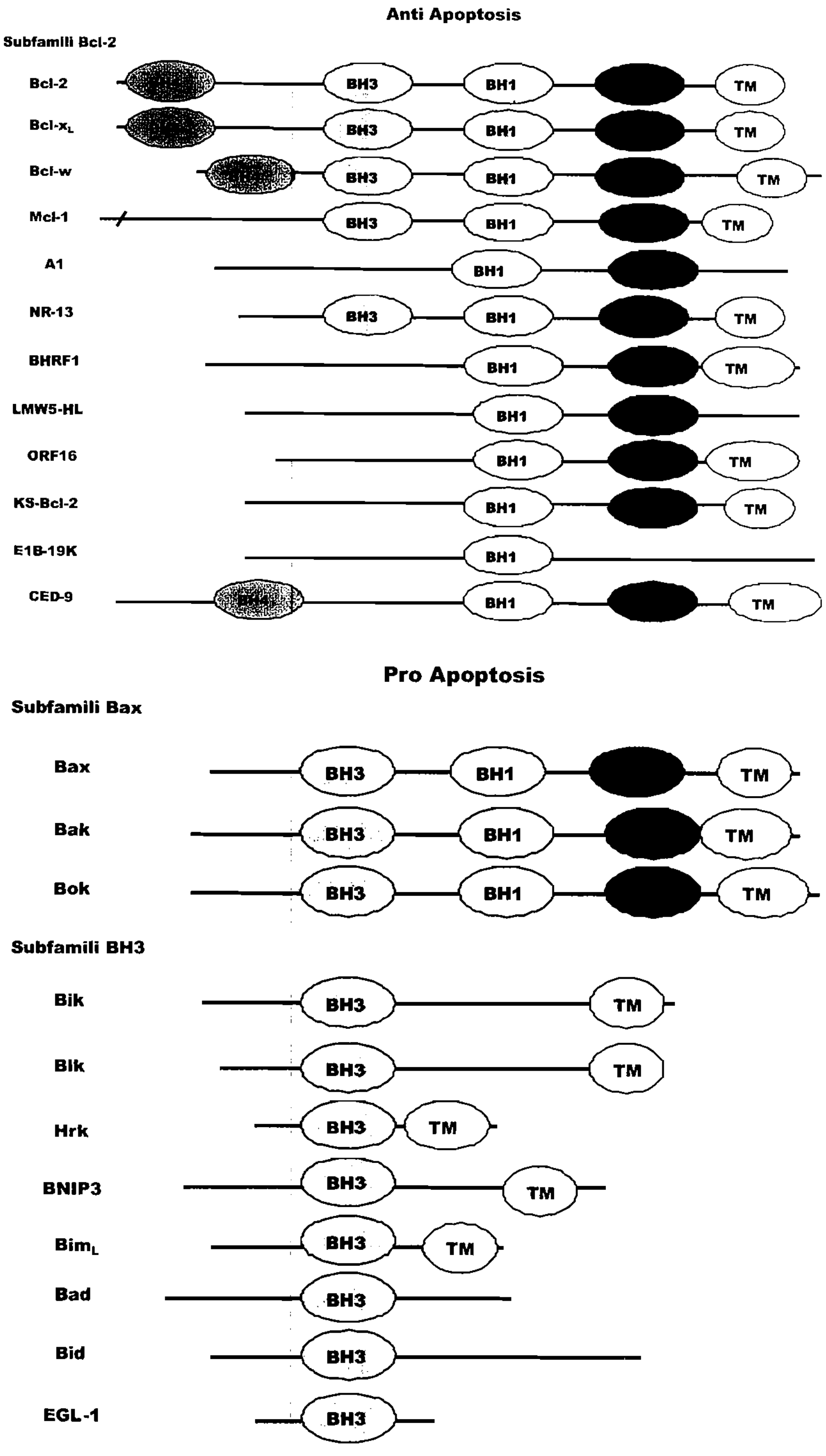
Ikatan ligan-reseptor menginduksi beberapa proenzymes (yaitu, procaspase-8 dan -10) pada domain intraselular untuk membentuk kompleks disebut sebagai DISC (*death inducing signalling complex*). Sinyal yang dihasilkan oleh DISC dan caspases aktif akan menyebabkan kematian sel, dan tergantung pada jenis sel, apakah memerlukan keterlibatan mitokondria atau tidak. Jalur intrinsik (jalur mitokondria) dipicu oleh sinyal ekstra-intraseluler yang berbeda, seperti iradiasi γ, stres oksidatif, bahan racun, intermediet reaktif metabolisme xenobiotik, berkurangnya faktor pertumbuhan, atau beberapa obat-obat kemoterapi yang menyebabkan disfungsi mitokondria. Akibatnya, arsitektur organel dan permeabilitas membran mitokondria mengalami perubahan, dan protein-protein mitokondria dilepaskan ke sitosol, termasuk sitokrom c, SMAC/ DIABLO (kedua aktivator berasal dari caspase mitokondria), faktor induksi apoptosis, dan endonuklease G, yang berkontribusi terhadap aktivasi protease dan degradasi kromatin. Jalur ekstrinsik dan intrinsik tidak bekerja sendiri-sendiri, karena beberapa sel, termasuk sel hepatosit dan cholangiosit, telah terbukti memerlukan keterlibatan mitokondria untuk memperkuat sinyal apoptosis dari reseptor kematian (gambar 5).[8]

PERAN FAMILI PROTEIN BCL- 2 PADA REGULASI APOPTOSIS

Penelitian tentang aktivasi dan supresi apoptosis ternyata telah diidentifikasi adanya famili protein lain yang mempengaruhi jalur sinyal kematian (*death signaling pathway*). Bcl-2 merupakan famili protein yang pertama kali ditemukan. Identifikasi selanjutnya didapatkan bahwa protein anti apoptosis Bcl-2 (subfamili Bcl-2) secara struktur dan fungsinya homolog dengan ced-9, sedangkan pro-apoptosis Bcl-2 (subfamili Bax dan BH3) homolog dengan egl-1 pada C elegan. Tampak pada gambar 6 bahwa Bcl-2 dan Bcl-XL mempunyai 4 domain BH1, BH2, BH3, dan BH4, Bax mempunyai domain BH1, BH2, BH3 tanpa BH4, sedangkan Bad dan Bid merupakan anggota subfamili BH3 hanya mempunyai domain BH3 saja. Pada Bcl-2 juga terdapat lokasi fosforilasi, dimerization domain dan domain *pore-forming* [9].



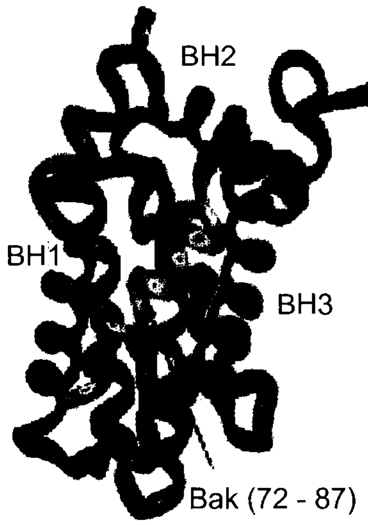
Gambar 5. Kerjasama jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik dalam memicu apoptosis. Interaksi ligan-reseptor menginduksi beberapa procaspase-8 dan -10 pada domain intraseluler untuk membentuk kompleks DISC (death inducing signalling complex) akan menyebabkan kematian sel. Jalur intrinsik dipicu oleh sinyal seperti stres oksidatif, virus dsb menyebabkan disfungsi mitokondria. Akibatnya, protein-protein mitokondria dilepaskan ke sitosol, termasuk sitokrom c, SMAC / DIABLO dan endonuklease G, yang berkontribusi terhadap aktivasi protease dan degradasi kromatin. Keterlibatan mitokondria diperlukan untuk memperkuat sinyal apoptosis dari reseptor kematian.


Anti Apoptosis
Subfamili Bcl-2
Bcl-2
Bcl-xL
Bcl-w
Mcl-1
A1
NR-13
BHRF1
LMW5-HL
ORF16
KS-Bcl-2
E1B-19K
CED-9
BH3
BH1
TM
BH4
Pro Apoptosis
Subfamili Bax
Bax
Bak
Bok
Subfamili BH3
Bik
Blk
Hrk
BNIP3
BimL
Bad
Bid
EGL-1

Gambar 6: Famili Bcl-2, terdiri dari subfamili Bcl-2, subfamili Bax dan subfamili BH3. Subfamili Bcl-2 bersifat anti-apoptosis sedangkan subfamili Bax dan BH3 bersifat pro-apoptosis.

Struktur kristal famili Bcl-2 memudahkan pemahaman akan fungsi yang dimiliki famili ini. Domain BH1,BH2 dan BH3 membentuk kantong (*"pocket"*) yang mengikat domain BH3 dari anggota famili lainnya. Tampak bahwa kantong yang dibentuk BH1,BH2, dan BH3 mengikat domain BH3 dari anggota famili lain, bak (Gambar 7). Dengan demikian maka protein-protein ini dapat membentuk homodimer atau heterodimer.[4]

Rasio antara subfamili anti-apoptosis Bcl-2 dengan subfamili pro-apoptosis Bcl-2 menentukan apakah sel

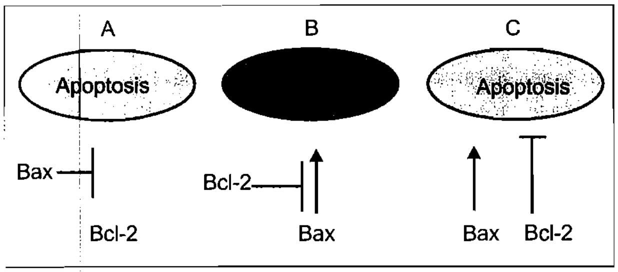


Gambar 7: Struktur kristal Bcl-2 yang terdiri dari domain BH1, BH2, BH3 yang membentuk kantong dan mengikat domain BH3 dari Bak[4].

akan mengalami apoptosis atau tidak. Studi dengan menggunakan X-ray kristalografi menunjukkan bahwa struktur kristal protein Bcl-2 sangat mirip dengan protein *pore-forming* dari bakteri. Dengan demikian dapat diartikan bahwa protein Bcl-2 bisa membuat lubang pada membran luar mitokondria sehingga sitokrom c dari dalam mitokondria terlepas ke sitoplasma. Kesimpulan ini didukung oleh bukti bahwa anggota protein Bcl-2 mempunyai *membrane anchors* pada C-terminus. Jadi protein anti-apoptosis Bcl-2 mencegah terlepasnya sitokrom c dari dalam membran mitokondria dengan membentuk ikatan homodimer dan dengan membentuk ikatan heterodimer dengan kelompok protein pro-apoptosis Bcl-2. Apabila terjadi perubahan keseimbangan antara pro-apoptosis dan anti-apoptosis maka Bax akan membentuk homodimer dan membuat lubang pada membran luar mitokondria sehingga sitokrom c terlepas ke dalam sitoplasma.

Rasio protein anti-apoptosis (contoh: Bcl-2) dan pro-apoptosis (contoh: Bax) memegang peran penting dalam mengawali atau menghambat apoptosis. Berbagai model yang ada tampak pada gambar 8.[5]

Model pertama mengatakan bahwa Bcl-2 menghambat apoptosis dan Bax menghilangkan hambatan apoptosis. Model kedua mengatakan bahwa Bax menginduksi apoptosis dan Bcl-2 menghambat proses ini sedangkan model ketiga mengatakan bahwa secara indipenden Bcl-2 menghambat apoptosis dan Bax menginduksi apoptosis. Tampaknya dari ketiga model yang ada, gabungan dari ketiga nya merupakan model yang lebih tepat.[5]



Gambar 8. Model hubungan antara Bcl-2 dan Bax dalam proses apoptosis. (A) Bcl-2 menghambat apoptosis dan Bax menghilangkan hambatan tersebut. (B) Bax menginduksi apoptosis dan Bcl-2 menghambat Bax. (C) Bcl-2 meng-hambat apoptosis dan Bax menginduksi apoptosis [5].

Rasio protein anti-apoptosis dan pro-apoptosis dikendalikan pada berbagai tingkat. Pada tingkat transkripsi, p53, suatu protein pengikat DNA akan mengaktifkan gen-gen terkait apoptosis Bax sehingga terjadi kelebihan Bax. Akibat kelebihan Bax maka terjadi homodimer Bax yang menyebabkan keluarnya sitokrom c dari mitokondria dan aktivasi *pro-apoptitic protease activating factor-1* (Apaf-1).

Mekanisme lain terjadi pada tingkat post-translasi di mana protein pro-apoptosis Bcl-2 (subfamili BH3) seperti pada Bad hanya mempunyai gugus BH3 saja. Oleh karena bentuk kantong dari protein Bcl-2 mengikat domain BH3, maka Bad dan Bcl-2 membentuk dimer melalui domain BH3 sehingga Bcl-2 tidak dapat mengikat Bax yang akhirnya terjadi Bax-Bax homodimer. Contoh lain untuk modifikasi pada tingkat post-translasi terjadi pada anggota subfamili BH3: Bid. Mekanisme yang terjadi diawali dengan terikatnya ligan Fas (FasL) pada reseptor kematian Fas yang mengakibatkan aktivasi caspase 8 pada plasma membran. Caspase-8 memecah bentuk tidak aktif Bid menjadi 2 yang salah satunya merupakan bentuk Bid aktif yang mempunyai BH3 domain. Aktif Bid bertranslokasi ke mitokondria dan menginduksi apoptosis. Bid aktif terikat pada Bax sehingga terjadi perubahan konformasi pada Bax sehingga sitokrom c terlepas dari mitokondria.[5]

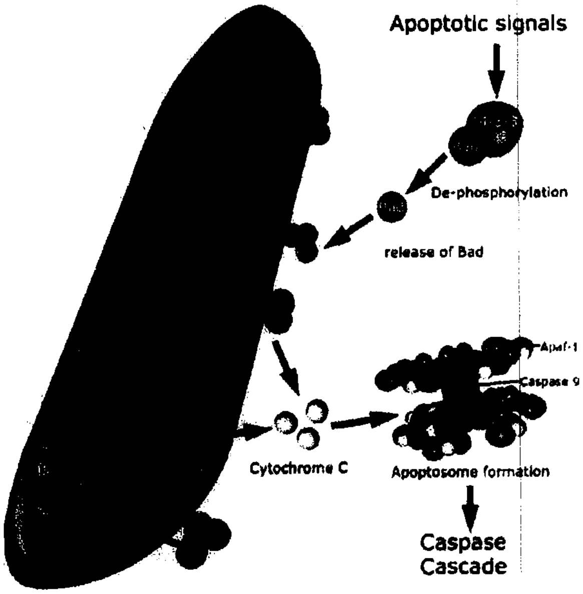
PERAN MITOKONDRIA DALAM MEKANISME APOPTOSIS

Mitokondria berperan penting didalam regulasi apoptosis. Beberapa mekanisme yang diketahui antara lain melalui lepasnya sitokrom c, hilangnya potensial transmembran mitokondria, gangguan oksidasi-reduksi (redoks) sel, dan peran protein bcl-2 pro dan anti apoptosis. Sitokrom c merupakan bagian integral dari rantai respirasi yang berada dan larut di antara membran luar dan membran dalam mitokondria.

Gangguan transport elektron dan metabolisme energi telah lama diketahui mempunyai peran di dalam apoptosis. Mitokondria adalah sumber utama anion superoksid dalam sel. Selama transfer electron kepada molekul oksigen sebanyak 1 sampai 5 % dari elektron tersesat dari rantai respirasi sehingga terbentuk $O2^{-}$. Dalam keadaan normal *reactive oxygen species* (ROS) mampu diatasi oleh *manganous superoxide dismutase*. Pada sel yang mengalami apoptosis terjadi produksi ROS yang berlebihan, sehingga mengakibat-kan kerusakan membran mitokondria yang berakhir dengan terlepasnya sitokrom c. Keadaan seperti ini terutama terjadi pada fase akhir apoptosis disertai dengan peningkatan kadar superoksid dan lipid peroksida.[10]

Famili protein anti-apoptosis Bcl-2 seperti Bcl-2, Bcl-XL terletak di membran luar mitokondria dan menghalangi apoptosis. Anggota pro-apoptosis Bcl-2 seperti Bad dan Bax juga bekerja melalui membran mitokondria dengan cara berinteraksi dengan Bcl-2 dan Bcl-XL atau secara langsung berinteraksi dengan membran mitokondria. Mitokondria berperan dalam apoptosis dengan cara melepaskan sitokrom c yang bersama-sama dengan Apaf-1, ATP dan pro-caspase 9 membentuk komplek apoptosome sehingga caspase 9 menjadi aktif yang selanjutnya mengaktifkan jalur caspase (Gambar 9).

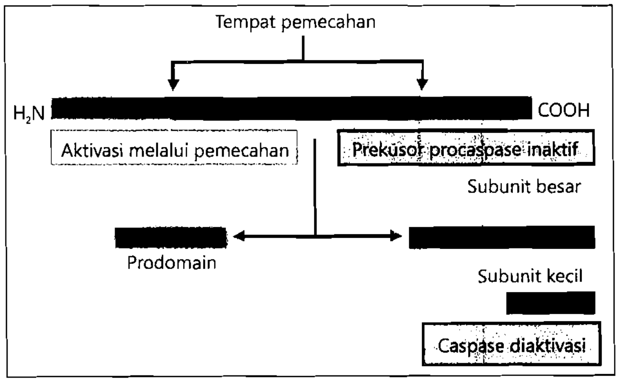
Seperti telah disebutkan sebelumnya bahwa Bax dan anggota protein Bcl-2 mempunyai kemiripan dengan protein *pore-forming* dari bakteri yang menyebabkan lubang pada membran luar mitokondria, akibatnya sitokrom c dan (AIF) terlepas dari dalam mitokondria ke sitosol. Bcl-2 dan dan Bcl-XL menghambat pembentukan lubang pada mitokondria. Protein Bax dan Bad juga dapat menyebabkan pembentukan *permeability transition* (PT) *pore* yang besar sehingga sitokrom c lepas ke dalam sitoplasma dan menyebabkan apoptosis. Berbagai macam stimulus untuk keluarnya sitokrom c dari mitokondria antara lain Bax, oksidan, kalsium yang berlebihan, ceramid dan caspase [5].



Gambar 9. Peran mitokondra dalam apoptosis adalah melalui keluarnya sitokrom c dari dalam mitokondria ke sitosol, yang bersama-sama dengan Apaf-1 dan ATP membentuk komplek dengan procaspase 9 yang menghasilkan aktivasi caspase 9 dan kaskade caspase [11].

AKTIVASI SISTEM CASPASE SEBAGAI EFEKTOR APOPTOSIS

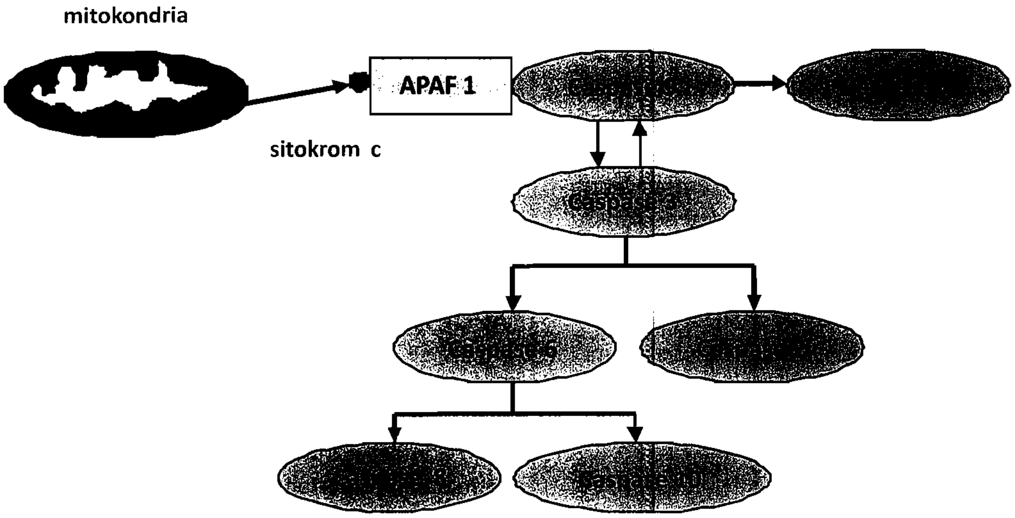
Caspase merupakan kelompok protein yang berfungsi sebagai efektor utama apoptosis. Caspase adalah suatu cysteine protease yang bekerja secara unik dengan cara memecah protein setelah residu asam aspartat. Secara alamiah enzim ini ada di dalam sel dalam bentuk zymogen. Zymogen dipecah menjadi bentuk enzim aktif dimana subunit besar dan subunit kecil bersama-sama membentuk heterodimer (gambar 10).



Gambar 10: Pada precursor procaspase terdapat tiga domain dasar yaitu : prodomain, subunit besar (p20) dan subunit kecil (p10).

Sampai saat ini dapat diidentifikasi tiga belas anggota caspase, yang pada prinsipnya dapat dibagi menjadi dua kelompok dasar yaitu caspase inisiator dan caspase efektor. Perbedaan pada caspase inisiator akan memberikan sinyal yang berbeda pula dalam menginduksi apoptosis. Yang termasuk caspase inisiator adalah caspase 8 yang berhubungan dengan apoptosis yang dicetuskan oleh reseptor kematian sedangkan caspase 9 berperan dalam apoptosis akibat agen sitotoksik.

Sinyal apoptosis melalui reseptor kematian akan mengaktivasi caspase inisiator seperti caspase 8 dan 9. Procaspase 9 berinteraksi dengan CARD domain *(caspase recruited domain)* pada Apaf-1 dan membutuhkan sitokrom c dan deoksiadenosin trifosfat. Aktivasi caspase 8 membutuhkan hubungan dengan kofaktor FADD melalui DED pada reseptor kematian Fas. Interaksi ini menyebabkan pemecahan dan aktivasi dari caspase inisiator. Caspase initiator selanjutnya akan mengaktifkan



Gambar 11. Caspase-9 matur akan memecah dan mengaktifasi caspase efektor seperti caspase 3 dan caspase 7. Selanjutnya caspase 3 akan memecah dan mengaktifkan caspase 6, caspase 2 dan memecah caspase inisiator caspase 9. Caspase 6 akan memecah dan mengaktifkan caspase 8 dan caspase 10. Aktivasi sistem caspase seperti ini dimaksudkan untuk menjamin bahwa kematian sel bersifat irreversibel.

kaskade caspase yang akhirnya mengaktifkan efektor caspase seperti caspase 3 dan caspase 6. Caspase-caspase ini selain dapat dihidrolisis oleh caspase lainnya, juga mampu melakukan autokatalisasi. Sebagai akibat dari aktifnya caspase efektor, maka akan terjadi pemecahan substrat inti sel seperti yang terlihat pada gambaran morfologis apoptosis (gambar 11).

KERUSAKAN INTI SEL SEBAGAI AKIBAT DARI AKTIVITAS CASPASE

Salah satu tanda penting apoptosis adalah dipecahnya DNA kromosom sepanjang 180 pasang basa menjadi unit-unit nukleosom. Degradasi DNA setelah terjadi aktivasi caspase pada apoptosis terjadi melalui berbagai macam cara antara lain:

Inaktivasi enzim untuk perbaikan DNA

Poly ADP-ribosa polymerase (PARP) merupakan enzim yang berperan dalam perbaikan DNA yang rusak dengan cara mengkatalisasi sintesa poly ADP-ribose. Kemampuan PARP untuk memperbaiki DNA yang rusak di hambat oleh caspase dengan cara memecah PARP.

Inaktivasi enzim untuk replikasi sel

DNA topoisomerase II merupakan enzim inti sel yang penting untuk replikasi dan perbaikan DNA. Caspase dapat menginaktivasi enzim ini sehingga terjadi kerusakan DNA.

Pemecahan protein penyusun inti

Lamin merupakan protein intra nuklear yang mempertahankan kerangka nukleus dan berfungsi sebagai mediator interaksi antara kromatin dan membran inti. Caspase 6 akan menyebabkan degradasi lamin sehingga terjadi kondensasi kromatin dan fragmentasi inti sel seperti yang tampak pada sel yang mengalami apoptosis.

Pemecahan DNA

Fragmentasi DNA menjadi unit-unit nukleosom disebabkan oleh enzim *caspase activated DNase* (CAD). Enzim ini tidak aktif apabila berikatan dengan ICAD (*inhibitor of CAD* atau *DNA fragmentation factor45*). Selama apoptosis ICAD dipecah oleh caspase 3 sehingga CAD terlepas dan DNA inti mengalami pemecahan yang cepat.

APOPTOSIS AKIBAT KEKURANGAN FAKTOR PERTUMBUHAN

Untuk mempertahankan hidup, beberapa sel tergantung pada sitokin atau faktor pertumbuhan. Apabila suatu limfosit tidak mendapatkan rangsangan dari faktor pertumbuhan maka protein pro-apoptosis Bcl-2 (subfamili Bax dan BH3) akan berpindah dari sitosol ke permukaan luar membran mitokondria dan merubah rasio anggota famili Bcl-2 yang pro-apoptosis dan anti-apoptosis. Akibatnya akan terjadi peningkatan permiabilitas membran mitokondria sehingga sitokrom c terlepas ke dalam sitosol dan akan mengaktivasi sistem caspase.[10]

Seperti yang terjadi pada protein pro-apoptotic Bcl-2 subfamili BH3, Bad. Suatu protein yang disebut Akt atau PKB akan diaktivasi oleh P13-K. Selanjutnya Akt akan memfosforilasi Bad. Ketika Bad sudah difosforilasi maka Bad akan terikat pada protein yang disebut 14-3-3 dan Bad berada tersebar di sitoplasma. Akibatnya Bad tidak dapat terikat pada Bcl-2 dan tidak terjadi apoptosis. Proses yang terjadi di atas dipengaruhi oleh *survival factor* interleukin-3 (IL-3). Apabila Bad mengalami defosforilasi oleh suatu *calcium-dependent phosphatase* (calcineurin) maka akan terjadi disosiasi Bad dari 14-3-3 dan Bad akan terikat pada Bcl-2 sehingga terjadi Bax-Bax homodimer. Perubahan ini akan meningkatkan permiabilitas membran mitokondria untuk sitokrom c dan selanjutnya akan mengaktivasi sistem kaspase seperti yang telah dijelaskan.

APOPTOSIS KARENA KERUSAKAN LANGSUNG PADA DNA

Sel yang terpapar bahan kemoterapi dan radiasi termasuk sinar ultraviolet akan mengalami kerusakan DNA dan dengan melibatkan *tumor supresor gene* (p53), maka sel akan mengalami apoptosis. Protein p53 adalah fosfoprotein inti yang penting untuk integritas DNA dan kendali pembelahan sel. Protein ini terikat pada rantai DNA yang spesifik dan meregulasi ekspresi berbagai gen pengatur pertumbuhan. Dalam keadaan normal gen p53 tidak aktif. Apabila ada kerusakan DNA, ekspresi protein p53 akan meningkat yang akan menyebabkan pertumbuhan sel terhenti dalam fase G1 untuk memberikan waktu bagi perbaikan DNA. Mekanisme untuk mengaktifkan sistem efektor kematian (caspase) sangat kompleks dan tampaknya diregulasi pada tingkat transkripsi.

Dalam keadaan normal, sel mempunyai kandungan protein p53 intrasel yang rendah. Apabila ada rangsangan seperti radiasi, sinar ultraviolet, hipoksia dan bahan mutagenik, maka konsentrasi protein ini akan meningkat secara cepat dengan waktu paruh yang makin panjang. Akumulasi protein p53 akan terikat pada DNA dan merangsang transkripsi beberapa gen yang menyandi berhentinya siklus sel dan apoptosis. Berhentinya siklus sel akibat pengaruh p53 terjadi pada saat akhir fase G1 akibat meningkatnya *cyclin-dependent kinase inhibitor p21*. Akibat peningkatan protein p53 juga terjadi peningkatan transkripsi GADD45 (*growth Arrest and DNA Damage*) yaitu suatu protein untuk perbaikan DNA. GADD45 juga menghambat siklus sel pada fase G1 dengan mekanisme yang belum diketahui.

Apabila perbaikan DNA berhasil maka akan terjadi peningkatan protein mdm2 yang akan terikat dan memberikan umpan balik negatif pada p53 sehingga p53 menjadi tidak aktif. Jika perbaikan DNA tidak berhasil, akan terjadi aktivasi gen yang mencetuskan proses apoptosis. Bax dan IGF-BP3 merupakan gen responsif p53 yang membawa pesan kematian untuk sel. Aktivasi Bax akan mengakibatkan apoptosis sedangkan IGF-BP3 akan terikat pada *insulin-like growth factor* (IGF) dan menyebabkan apoptosis akibat hambatan *IGF-mediated intracellular signaling* [10,12].

PROSES FAGOSITOSIS OLEH MAKROFAG PADA APOPTOSIS

Sel yang mengalami apoptosis mengekspresikan fosfatidilserin, trombospondin pada bagian luar membran sel. Pada sel normal distribusi fosfolipid asimetri pada membran sel dipertahankan oleh *adenosin triphosphat (ATP) dependent translokase*, yang secara spesifik mentransport aminofosfolipid dari luar ke dalam membran sel. Selama apoptosis, enzim tersebut mengalami *downregulasi* dan enzim scramblase teraktivasi, akibatnya fosfolipid berpindah dari dalam ke permukaan luar membran sel. Beberapa reseptor makrofag termasuk reseptor untuk fosfatidilserine, trombospondin dan glikoprotein yang telah kehilangan *terminal sialic residues* mengenali ligannya yang terdapat pada badan-badan apoptosis selanjutnya makrofag melakukan proses fagositosis tanpa mengeluarkan mediator keradangan ataupun menganggu jaringan sekitarnya.

Apoptosis mempunyai peran penting didalam mengatur jumlah cadangan sel T dan B. Pada individu muda hanya sekitar 2% dari sel induk T dan sel induk B yang berkembang secara normal, lainnya sebesar 98% dimusnahkan melalui mekanisme apoptosis selama perkembangannya.[13]

IMPLIKASI TERAPI PADA APOPTOSIS

Setelah 30 tahun ilmu apoptosis berkembang maka segi paling menarik adalah terdapatnya implikasi klinis tentang pentingnya kendali jumlah dan fungsi sel melalui keseimbangan antara sel yang mati dan sel yang hidup. Aktivasi proses apoptosis yang berlebihan akan menyebabkan penyakit yang berhubungan dengan berkurangnya sel seperti pada kelainan pertahanan tubuh (*immune defect*) pada AIDS dan penyakit neurodegeneratif. Sebaliknya, apoptosis yang kurang akan menimbulkan penyakit yang berhubungan dengan adanya akumulasi sel seperti pada kanker, penyakit inflamasi kronis dan autoimun. Kelainan imunitas pada AIDS adalah akibat menurunnya jumlah populasi sel T CD4+ secara drastis akibat apoptosis. Penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer's, Hutington's chorea, penyakit Parkinsons, dan *amyotrophic lateral sclerosis* yang ditandai dengan hilangnya sel saraf juga dapat diterangkan melalui proses apoptosis.[14]

Berbagai macam pendekatan terapi untuk menghentikan proses apoptosis yang berlebihan saat ini mulai banyak dibicarakan. Seperti yang telah dibahas sebelumnya bahwa enzim proteolitik caspase memegang peran penting pada apoptosis. Beberapa perusahaan farmasi sedang mengembangkan suatu caspase inhibitor yang kuat dan spesifik walaupun pemahamannya pada manusia masih dalam penelitian. Suatu caspase inhibitor nonspesifik yang diberikan secara invitro pada hewan coba (murine) tampaknya memberikan harapan yang menjanjikan. Pada penyakit limfoma tertentu pengobatan dengan mengunakan antisense oligonucleotide (yang menghambat transkripsi gen) ke Bcl-2 cukup mempunyai masa depan. Suatu sitokin yang menginduksi apoptosis dari famili TNF seperti TRAIL memberikan harapan untuk dipakai pada kanker kolon. Bukti-bukti baru menunjukkan bahwa sel normal dan sel kanker mempunyai kepekaan yang berbeda untuk mengalami apoptosis setelah dirangsang oleh TRAIL. Jadi apoptosis tidak lagi hanya sebagai suatu fenomena patologi tetapi mekanisme apoptosis sedang dipakai sebagai dasar untuk mengembangkan berbagai macam obat.[15]

KESIMPULAN

Apoptosis merupakan proses kematian sel terprogram yang tergantung energi, ditandai oleh gambaran morfologi dan biokimia yang spesifik di mana aktivasi caspase memainkan peran utama. Meskipun berbagai protein apoptotic kunci yang diaktivasi atau yang disupresi pada jalur apoptosis telah teridentifikasi, namun mekanisme molekuler bagaimana protein-protein tersebut bekerja tidak sepenuhnya dimengerti dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Kepentingan memahami mekanisme mesin apoptosis sangatlah penting mengingat program kematian sel merupakan komponen sehat atau sakit, yang dipicu oleh berbagai stimuli fisiologik atau patologik. Lebih lanjut keterlibatan secara luas apoptosis dalam patofiologi berbagai penyakit memungkinkan dilakukannya intervensi terapeutik pada beberapa tempat-tempat tertentu. Memahami mekanisme apoptosis dan beberapa variasi program kematian sel pada tingkat molekuler menghasilkan pengertian yang mendalam pada berbagai proses penyakit dan memungkinkan pengembangan strategi pengobatan yang lebih baik.

REFERENSI

1. John AR, Jock KF, Karla JH and Jeff BK. Apoptosis in the germ line. Reproduction. 2011;141:139-50.
2. Andrea V and Carlo CM. Apoptosis: small molecules have gained the license to kill. Endocrine-Related Cancer. 2010; 17:F37-F50.
3. Susan E. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. Toxicol Pathol. 2007;35:495-516.
4. Joslyn KB and Anthony L. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. J Cell Science. 2009;122:437-41.
5. Grant D and Ruth KM. Mechanisms by which Bak and Bax permeabilise mitochondria during apoptosis. J Cell Science. 2009;122:2801-8.
6. Kohlhaas SL, Craxton A, Sun XM, Pinkoski MJ, Cohen GM. Receptor mediated endocytocis is not required for tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) induced apoptosis. J Biol Chem. 2007;282(17):12831-41.
7. Watson AJM. Apoptosis and colorecatal cancer. GUT. J.Gastroenterol and Hepatol. 2004; 53:1701-9.
8. Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. GUT. J.Gastroenterol and Hepatol. 2005; 54:1024-1033.
9. Richard JY & Andreas S. The Bcl-2 protein family: opposing activities that mediate cell deat. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2008;9:47-59.
10. Lee HC and Wei YH. Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Mutation, and Apoptosis in Aging. Exp Biol Med. 2007;232:592-606.
11. Anonimus. Death Receptor In: Reproductive and Cardiovascular Disease Research Group. St George's Hospital Medical School, University of London. http://www.sghms.ac.uk/depts./immunology I-dash/apoptosis/signaling.html; 21th maret 2012.
12. Boris Z and Sten O. Carcinogenesis and apoptosis: paradigms and paradoxes. Carcinogenesis. 2006;27:1939-45.
13. Rahul K and Jim H. Dendritic Cell Apoptosis: Regulation of Tolerance versus Immunity. J Immunol. 2010;185:795-802.
14. Ghavami S, Hashemi M, Ande S R, Yeganeh B, et all. Apoptosis and cancer: mutations within caspase Genes. J Med Genet. 2009;46:497-510.
15. Ghafourifar P, Mousavizadeh K, Parihar MS, Nazarewicz RR, Parihar A, Zenebe WJ. Mitochondria in multiple sclerosis. Frontiers in Bioscience. 2008;13:3116-26.

17

KEDOKTERAN REGENERATIF: PENGENALAN DAN KONSEP DASAR

Ketut Suastika

PENDAHULUAN

Kedokteran regeratif (*regerative medicine*) merupakan bidang keilmuan yang relatif baru; dikembangkan oleh peneliti dari berbagai keilmuan, dengan tujuan sama yaitu memperbaiki kehidupan manusia dengan penyembuhan penyakit. Tubuh, kenyataannya ada bagian yang mati atau rusak dan perlu diperbaiki atau diganti. Perhatian utama kedokteran regeneratif ini adalah bahwa pada manusia suatu sel tunggal mempunyai potensi menjadi suatu badan dewasa. Masing-masing sel kita mempunyai potensi luarbiasa dalam bentuk laten. Para peneliti telah berusaha untuk mempelajari bagaimana mengidentifikasi molekul yang digunakan tubuh untuk terus tumbuh berkesinambungan. Dan kini telah dapat disolasi, dipelajari, dan dihasilkan bahan-bahan tersebut dalam jumlah tidak terbatas dan digunakannya untuk meregenerasi jaringan atau organ tubuh manusia.

Kedokteran regeneratif merupakan cara baru dalam pengobatan penyakit dengan menggunakan jaringan atau sel yang tumbuh secara khusus (termasuk sel punca), bahan yang dibuat di laboratorium, dan organ artifisial. Bidang ini merupakan keilmuan baru yang melibatkan berbagai keahlian seperti biologi, kimia, ilmu komputer, rekayasa, genetik, kedokteran, robotik, dan bidang lainnya untuk menemukan solusi dari masalah kedokteran yang dihadapi oleh manusia. Jadi, kedokteran regeneratif dapat didefinisikan sebagai berikut: "bidang interdisipliner baru dalam hal penelitian dan penerapan klinik yang terfokus pada perbaikan (*repair*), penggantian (*replacement*) atau regenerasi sel, jaringan atau organ untuk mengembalikan fungsinya yang terganggu akibat berbagai penyebab, termasuk kelainan kongenital, trauma dan penuaan".

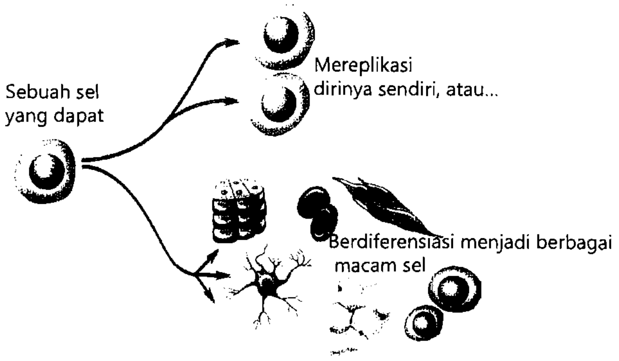
Selama lebih dari 140 tahun penelitian sel punca (*stem cell*) yang menjadi bagian dari biologi per-kembangan dan reproduktif telah dilakukan, namun masih sedikit perhatian terhadap hal ini dari komunitas kedokteran.Dengan makin berkembangnya ketertarikan dalam terapi selular untuk penyakit degeneratif dan kedokteran regeneratif, penelitian tentang biologi sel punca berkembang dengan pesat.Perkembangan selanjutnya ditandai oleh kejadian yang bermakna pada tahun 2007. Hadiah Nobel dalam bidang Fisiologi dan Kedokteran pada tahun 2007 diberikan kepada Mario Capecchi, Martin Evans, dan Oliver Smithies atas temuannya "dasar pengenalan modifikasi gen spesifik pada tikus dengan menggunakan sel punca embrionik". Hadiah tersebut menjadi tanda penting yang menandai pengembangan sel punca sebagai bahan penelitian dalam kedokteran modern.Arah baru utama biologi sel punca kini terbuka dan memungkinkan pengembangan sel "seperti-punca (*stem-like*)" pluripoten dan multipoten yang berasal dari sel bukan embryonik untuk berbagai aplikasi.Pentingnya sel punca di bidang kedokteran juga ditangkap oleh perkembangan yang cepat dalam bidang kedokteran regeneratif dan rekayasa jaringan fungsional.

SEL PUNCA

Fokus kedokteran regeneratif adalah sel manusia.Sel punca mempunyai potensi untuk berkembang menjadi tipe sel yang berbeda pada tubuh sepanjang kehidupan dan pertumbuhan dini. Jika sel punca membelah, masing-masing sel baru mempunyai potensi untuk tetap sebagai sel punca dan menjadi sel tipe lain yang mempunyai fungsi khusus, seperti sel otot, sel darah merah atau sel otak (gambar 1). Para peneliti kini banyak bekerja dengan dua macam sel punca, yaitu sel punca embryonik dan sel punca dewasa atau somatik.Dan belakangan dikembangkan sel punca pluripotent terinduksi.Pengembangan sel pluripotent ini menjadi menarik karena: adanya keterbatasan dalam pengembangan sel somatik dan penggunaan sel punca dari embryo manusia bukan sumber ideal dari segi teknik, dan menyisakan masalah etika dan moral.

Sel punca dapat digolongkan berdasarkan plastisitas dan sumbernya. Berdasarkan sumber atau tipenya sel punca dapat digolongkan menjadi: (1) sel punca embryonik (berasal dari bagian dalam blastosis); (2) sel punca dewasa (dari endodermal seperti sel punca epitel paru, mesodermal seperti sel punca hemato-poetik, ectodermal seperti sel punca saraf); (3) sel punca kanker (contohnya sel punca leukemia myeloid akut, sel punca tumor otak dan kanker payudara); dan (4) sel punca pluripotent terinduksi. Kalau melihat potensinya, sel punca digolongkan atas: sel totipoten (zigot, spora, morula; mempunyai potensi berkembang menjadi semua sel manusia, seperti sel otak, hati, darah atau jantung; dan dapat berkembang menjadi organisme fungsional keseluruhan); sel pluripoten (sel punca embryonik, kalus; sel ini dapat berkembang menjadi semua jaringan, tetapi tidak bisa berkembang menjadi organisme keseluruhan); sel multipoten (sel progenitor, seperti sel punca hematopoetik dan sel punca mesensimal; sel ini dapat berkembang menjadi rentang sel yang terbatas di dalam satu tipe jaringan); sel unipoten (sel prekursor).

Apakah yang dimaksud dengan sel punca?


Sebuah sel yang dapat
Mereplikasi dirinya sendiri, atau...
Berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel

Gambar 1. Sel punca.

Dikutip dari Katie PhD. http://www.katiephd.com/spray-on-some-stem-cells-and-grow-your-own-skin/.Diakses pada tanggal 23 November 2011.

SEL PUNCA EMBRYONIK

Sel punca pertama kali disebutkan di dalam literatur oleh biologis jerman Ernst Haeckel pada tahun 1868 untuk merujuk suatu asal uniseluler dari organisme multiseluler. Belakangan juga diterapkan untuk sel yang telah difertilisasi karena sel ini merupakan langkah pertama dalam menggenerasi sel totipotent dan pluripotent dan selanjutnya berkembang menjadi seluruh jaringan organisme.

Sel punca mempunyai kemampuan untuk memperbaharui diri dengan membelah diri asimetrik dan simetrik secara berulang, dan menjadi sel khusus yang berbeda yang akan membentuk aneka jaringan. Kemampuan diferensiasi menjadi berbagai jalur sel ini disebut sebagai pluripotensi dalam sel punca embryonik yang berasal dari blastosis. Sel ini dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel di dalam tubuh, sehingga mempunyai kemampuan untuk meregenerasi berbagai jaringan tubuh.

Para ahli sekarang bisa mengisolasi masa sel bagian dalam dari blastosit dan menumbuhkannya pada media khusus dan mereplikasi sel tersebut dalam suatu keadaan tidak berdeferensiasi.Dengan penambahan faktor pertumbuhan khusus, sel ini dapat dirangsang untuk berdeferensiasi menjadi berbagai tipe sel.Dari pertama kali dilakukan pada sel punca tikus dan kemudian pada manusia oleh Thompson dkk pada tahun 1998, telah menjadi daya tarik penggunaan sel punca embryonik manusia untuk terapi selular dalam regenerasi organ dan perbaikan jaringan dengan menyuntikkan sel secara langsung ke dalam organ atau jaringan yang rusak. Usaha ini mendapat tantangan dalam membuat sediaan sel punca yang aman secara klinik. Efikasi klinik transplantasi sel punca juga belum terwujud karena pemahaman yang belum baik tentang perilaku sel punca dalam mengendalikan regenerasi organ, kecuali pada keganasan hematologik.

SEL PUNCA DEWASA

Sel punca dewasa adalah sel tidak terdiferensiasi (*undifferentiated cell*) yang ditemukan diantara sel terdiferensiasi pada suatu jaringan atau organ yang dapat memperbaharui diri sendiri dan dapat berdiferensiasi menjadi beberapa atau keseluruhan tipe sel khusus dari jaringan atau organ. Peran utama sel punca dewasa pada organisme hidup adalah untuk mempertahankan atau memperbaiki jaringan. Sel punca dewasa juga disebut sel punca somatik atau nonembryonik, hal ini mengacu pada sel dari tubuh bukan sel germ, sperma atau telur.

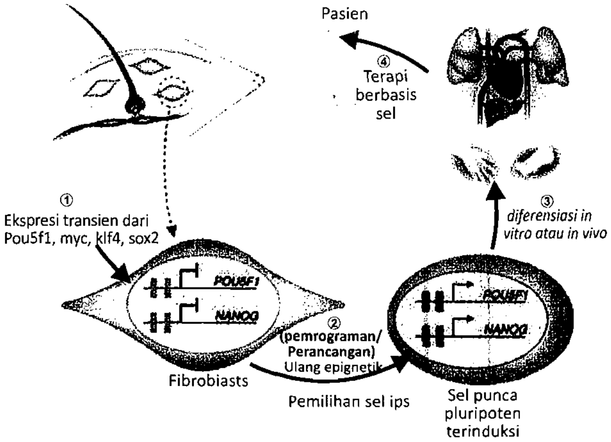
Pemanfaatan sel punca dewasa ini menarik perhatian peneliti, karena ternyata sel ini banyak ditemukan pada jaringan dewasa, seperti otak, sumsum tulang, darah tepi, pembuluh darah, otot skeletal, kulit, gigi, jantung, usus, hati, epitelium ovarium, dan testis. Suatu fakta, sel hematopoetik dewasa atau sel punca pembentuk darah (*blood-forming stem cell*) dari sumsum tulang telah digunakan untuk transplantasi selama 40 tahun.

Hanya sejumlah kecil sel punca dewasa ditemukan pada masing-masing jaringan, dan sekali dikeluarkan dari tubuh kapasitasnya untuk membelah adalah terbatas; hal ini menyulitkan dalam pengembangannya dalam jumlah besar. Para peneliti berusaha menemukan cara yang lebih baik untuk menumbuhkan sel punca dewasa dalam jumlah yang lebih banyak pada biakan sel dan memanipulasinya menjadi tipe sel khusus, sehingga dapat digunakan untuk mengobati injuri dan penyakit. Beberapa contoh penggunaannya adalah untuk meregenerasi tulang dari sel yang berasal dari stroma sumsum tulang, pengembangan sel penghasil insulin untuk penderita diabetes melitus tipe 1, dan perbaikan otot jantung yang rusak akibat serangan jantung dengan sel otot jantung.

SEL PUNCA PLURIPOTEN TERINDUKSI

Adanya implikasi etik, sosial dan politis penggunaan sel punca embrionik, maka dikembangkan alternatif sel punca lain yang berasal dari sel somatik. Takahashi dan Yamanaka pada tahun 2006 telah berhasil membuat sel seperti-punca embrionik dari fibroblast tikus, dengan menransfeksi 4 gen kritis retrovirus ke dalam sel fibroblast, yaitu Oct3/4, Klf4, Sox2, dan c-Myc. Sel tersebut kini disebut sel punca pluripotent terinduksi (*induced pluripotent stem* [iPS]*cells*), secara sistematik didentifikasi dari satu set 24 gen yang telah diketahui untuk mengatur siklus sel pada sel punca dan garis seluler lainnya. Dengan cara yang sama dalam waktu singkat sel iPS dapat dibuat dari fibroblast manusia. Temuan ini menjadi terobosan penting, mengingat sel iPS identik dengan sel punca embrionik yang kini dapat dibuat dari sel somatik tanpa menggunakan jaringan embryo atau fetal.

Tantangan berikutnya adalah bagimana membuat sel iPS dari sel matur yang berasal dari individu yang sakit untuk memahami lebih besar biologi dan jalur signaling yang berkontribusi terhadap patologi penyakit.Generasi sel iPS spesifik-penyakit telah menjadi kenyataan dan telah dilaporkan oleh kelompok dari Harvard.Di dalam publikasinya, Park dkk. Menemukan generasi sel iPS dari penderita dengan berbagai penyakit genetik dengan penurunan Mendelian atau kompleks; penyakit ini termasuk *adenosine deaminase deficiency-related severe combined immunodeficiency*, sindrom Shwachman-Bodian-Diamond, penyakit Gaucher tipe III, distrofi muskulorum Duchenne dan Becker, penyakit Parkinson, penyakit Huntington, diabetes mellitus tipe 1, sindrom Down /trisomi 21, dan pembawa keadaan sindrom Lesch-Nyhan. Sel iPS spesifik-penyakit seperti ini memberikan kesempatan yang baik untuk mengetahui pembentukan jaringan baik pada orang normal maupun patologik, yang selanjutnya bisa mendiagosis penyakitnya dan mengembangkan pengobatannya. Bagaimana sel punca pluripotent terinduksi dikembangkan dari sel fibroblast kulit, secara skematik dapat dilihat pada gambar 2.


Pasien
④ Terapi berbasis sel
① Ekspresi transien dari Pou5f1, myc, klf4, sox2
③ diferensiasi in vitro atau in vivo
POU5F1
NANOG
② (pemrograman/ Perancangan) Ulang epignetik
Fibrobiasts
Pemilihan sel ips
POU5F1
NANOG
Sel punca pluripoten terinduksi

Sel yang terdiferensiasi, seperti fibroblast pada kulit, terisolasi dan **(diprogram/dirancang)** ulang menjadi ipscs melalui introduksi dari beberapa gen, seperti pousf1 dan nanog. Selanjutnya, ipscs bisa diterima dan terdifierensiasi ulang menjadi sel dan jaringan regeneratif yang bersifat terapeutikal.

Gambar 2. Sel punca pluripotent terinduksi dari fibroblast kulit. (Dikutip dari Tsao, 2008).

SEL PUNCA KANKER

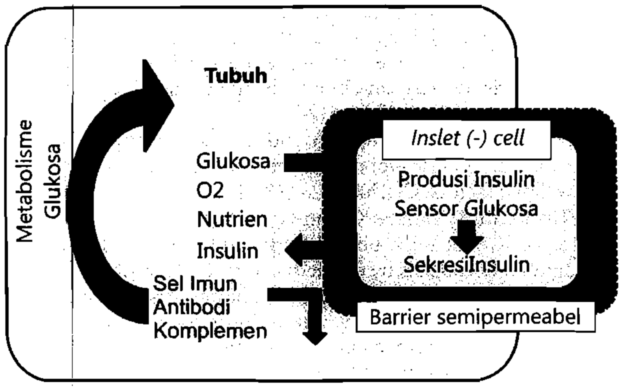
Kanker terjadi karena pembelahan sel yang cepat, abnormal dan tidak terkendali pada berbagai organ di dalam tubuh yang menyebabkan keganasan dan metastasis. Kelompok John Dick dari Universitas Toronto pertama kali mengusulkan keberadaan sel "seperti-punca" (*stem-like*) pada leukemia myeloid akut. Sel punca kanker adalah sel punca yang ada pada masa tumor, yang bisa berkembang menjadi berbagai tipe sel kanker. Berdasarkan hipotesis, asal tumor adalah sel punca kanker yang berkembang dengan proliferasi dan diferensiasi menjadi berbagai tipe sel. Jumlah sel punca kanker hanya bagian kecil dari masa tumor (sekitar 0.1-1% dari masa total) dan dapat dibedakan dari sel lain di dalam masa tumor dengan antigen permukaan khusus seperti CD34$^+$. Keunikan dari sel punca kanker dibandingkan dengan sel punca normal adalah bertumbuh diluar kendali.

Dengan kemoterapi kanker konvensional atau terapi radiasi, sel yang mengalami diferensiasi akan terbunuh, namun sel punca kanker karena kepuncaan-nya dan tidak aktif, tidak tersentuh dan bisa menghindar atau resitensi. Dan dipercaya bahwa sel punca kanker ini menjadi sumber benih kanker yang menyebabkan kekambuhan dan metastasis kanker. Berdasarkan konsep ini, induksi sel punca kanker agar berdiferensiasi akan menguntungkan dalam pengobatan kemoterapi; dengan demikian diharapkan adanya perbaikan angka harapan hidup penderita kanker.

JARINGAN BIOARTIFISIAL

Jaringan bioartifisial atau rekayasa jaringan meliputi rancangan, modifikasi, pertumbuhan, dan pemeliharaan jaringan hidup yang ditanam di dalam perancah (*scaffold*) alamiah atau sintetik untuk mampu melaksanakan fungsi biokimia kompleks, termasuk kendali adaptif dan penggantianjaringan hidup normal. Keilmuan ini awalnya karena adanya usaha untuk mencari terapi alternatif pada penderita dengan gagal organ terminal yang membutuhkan donor organ untuk pembedahan cangkok organ.Beberapa keadaan yang mendorong mengapa rekayasa jaringan ini menjadi tantangan dan penting: (1) keterbatasan fungsi biologis jaringan atau organ artifisial yang dibuat dari material buatan manusia saja; (2) kekurangan jaringan atau organ donor untuk cangkok organ; (3) perkembangan yang pesat dalam mekanisme regenerasi yang dibuat oleh ahli biologi molekuler; dan (4) pencapaian dalam bioteknologi modern untuk pembiakan jaringan dan produksi faktor pertumbuhan skala besar.

Arah ke depan area ini adalah bagaimana mengoptimalkan inplan dan menghasilkan alat nanobiologis yang akurat. Hal ini akan dicapai bila dibantu oleh 3 hal: (1) menggunakan material biomimetik nanostruktur yang dimanipulasi secara molekuler; (2) penerapan mikroelektronik dan nanoelektronikuntuk penginderaan (*sensing*) dan kendali; (3) penerapan pengantaran obat dan nanosistem medis untuk menginduksi, memelihara, dan mengganti fungsi yang hilang yang tidak dapat diganti dengan sel hidup dan untuk mempercepat regenerasi jaringan. Kini telah banyak diteliti dan dimanfaatkan kegunaan jaringan bioartifisial ini untuk menggantikan berbagai kelainan menetap organ-organ tubuh.Beberapa keuntungan dari jaringan bioartifisial ini adalah: tidak ditemukan penolakan, karena berasal dari jaringan autologous; potensi regenerasi dari jaringan hidup yang ditanam pada kasus injuri, operasi atau infeksi di kemudian harinya; dan potensi tumbuh dari implan jika ditanamkan pada anak-anak.Salah satu model skematik dari organ bioartifisial adalah pankreas bioartifisial seperti yang terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Gambar skematik pankreas bioartifisial (PBA) (Dikutip dari Sumi S. J hepatobiliary Pancreat Sci 2011; 18: 6-12).

Pengembangan jaringan bioartifisial ini secara prinsipnya melalui 3 langkah: (1) sel penderita (autologus) diambil dengan prosedur biopsy, kemudian sel diisolasi dan ditingkatkan jumlahnya di dalam laboratorium; (2) sel ditransfer ke dalam suatu struktur pembawa (matriks) yang berasal dari jaringan binatang dengan teknik khusus atau dari komponen buatan. Di dalam laboratorium, sel tumbuh pada matriks dan keseluruhannya mengawali jaringan bioartifisial autologus; (3) akhirnya, setelah tercapainya tingkat kematangan tertentu di laboratorium, jaringan bioartifisial ini ditanam sebagai jaringan pengganti ke tubuh penderita.Kini teknologi dasar untuk meningkatkan mutu dan ketersedian jaringan bioartifisial sudah sangat berkembang.Secara rinci dapat dibaca pada artikel yang ditulis oleh Kagami dan kawan2 pada buku *Regenerative Medicine and Tissue Engineering-Cells and Biomaterials* (2011).

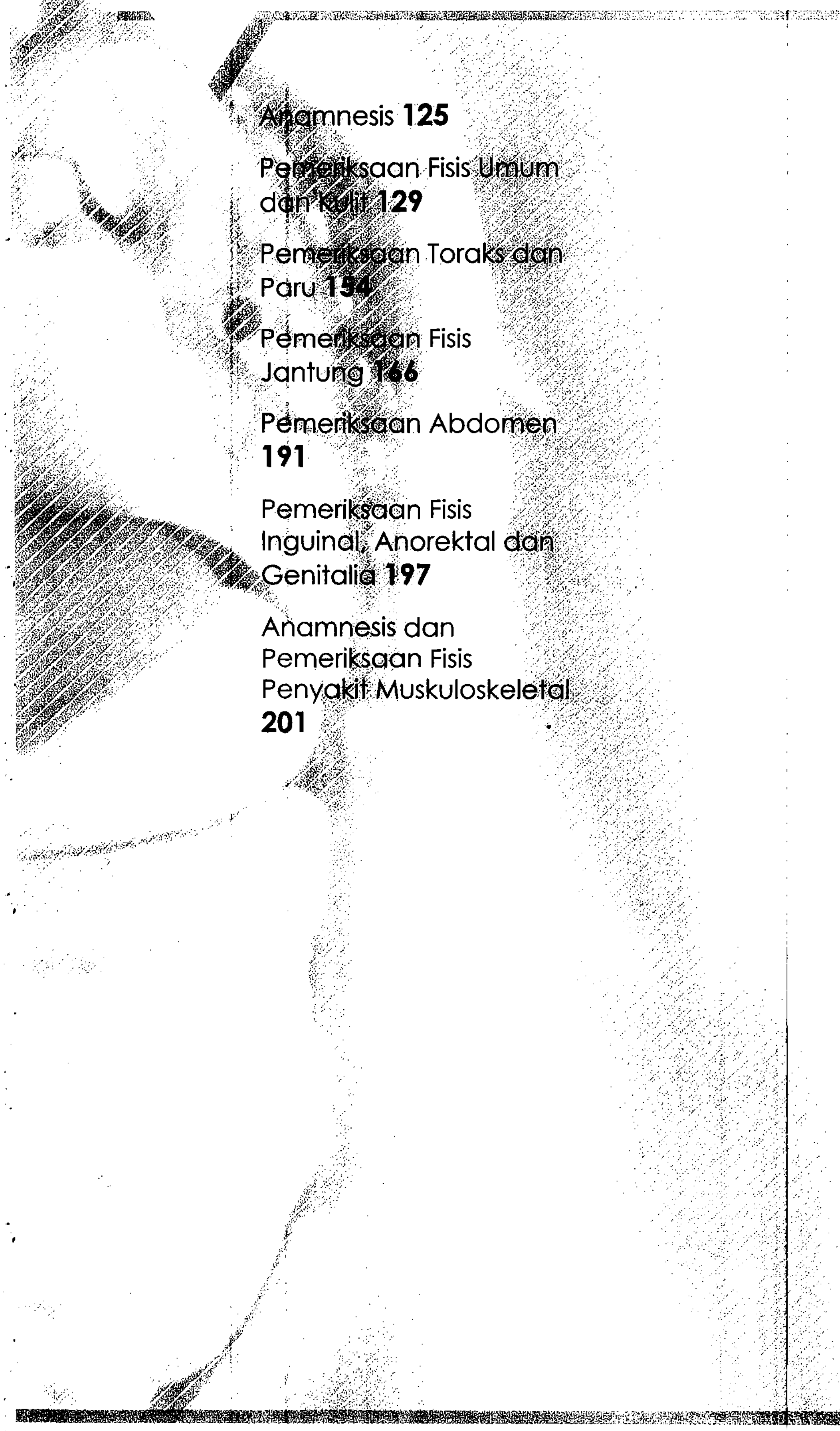
REFERENSI

1. Haseltine WA. The emergence of regenerative medicine: a new field and a new society. http://www.scienceboard.net/community/perspectives.5.htlm. Diakses pada tanggal 28 November 2011.
2. Hui H, Tang Y, Hu M, Zhao X. Stem cells: general features and charateristics. In Stem cells in clinic and research. Gholamrezanezhad A (Editor). Published by InTech, Rijeka, Croatia. 2011. Pp. 3-20.
3. Kagami H, Agata H, kato R, Matsuoka F, Tojo A. Fundamental technological developments required for increased avaibility of tissue engineering. In Regenrative medicine and tissue engineering-cells and biomaterials. Eberli D (Editor). Publish by In Tech, Rijeka, Croatia. 2011. Pp. 3-20.
4. Katie PhD. http://www.katiephd.com/spray-on-some-stem-cells-and-grow-your-own-skin/.Diakses pada tanggal 23 November 2011.
5. Manson C and Dunhill P. A brief definition of regenerative medicine.Regen Med 2008; 3: 1-5.
6. National Institute of Health.Stem cell basic.http://stemcells.nih.gov/info/ basics /basics10.asp. Accessed on November 23, 2011.
7. Nirmalanandhan VS and Sittampalam GS. Stem cells in drugs discovery, tissue engeneering, and regenerative medicine: Emerging opportunities and challenges. J Biomol Screen 2009; 14: 755-768.
8. Park IH, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura A, et al: Disease-specific induced pluripotent stem cells. Cell 2008;134:877-86.

9. Prokop A. Bioartificial organs in the twenty-first century: nanobiological devices. Ann N Y Acad Sci 2001; 944: 472-90.
10. Sumi S. Regenerative medicine for insulin deficiency: creation of pancreatic islets and bioartficial pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2011; 18(1): 612-.
11. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell2006;126:663-76.
12. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131:861-872.
13. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282:1145-7.
14. Tissue Engineering. http://www.bioartificial-organs.net/en/home/tissue-engineering.htlm. Diakses pada tanggal 28 November 2011.
15. Tsao H. J Wach Dermatol June 13, 2008. http://dermatology.jwatch.org/cgi/content/full/2008/613/1. Accessed on November 23, 2011.
16. Ueda M. Preface. In Applied tissue engineering.Ueda M (Editor). Published by Intech. Rijek, Croatia. 2011. Pp. VII-IX.

BAB 3

ILMU DIAGNOSTIK FISIS



Anamnesis **125**

Pemeriksaan Fisis Umum dan Kulit **129**

Pemeriksaan Toraks dan Paru **154**

Pemeriksaan Fisis Jantung **166**

Pemeriksaan Abdomen **191**

Pemeriksaan Fisis Inguinal, Anorektal dan Genitalia **197**

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis Penyakit Muskuloskeletal **201**

18

ANAMNESIS

Supartondo, Bambang Setiyohadi

Tidak seperti dokter hewan, maka seorang dokter "manusia" harus melakukan wawancara seksama terhadap pasien atau keluarga dekatnya mengenai masalah yang menyebabkan pasien mendatangi pusat pelayanan kesehatan. Wawancara yang baik seringkali dapat mengarahkan masalah pasien ke diagnosis penyakit tertentu. Di dalam Ilmu Kedokteran, wawancara terhadap pasien disebut *anamnesis*. Tehnik anamnesis yang baik disertai dengan *empati* merupakan seni tersendiri dalam rangkaian pemeriksaan pasien secara keseluruhan dalam usaha untuk membuka saluran komunikasi antara dokter dan pasien. Empati mendorong keinginan pasien agar sembuh karena rasa percaya kepada dokter. Penting diperhatikan bahwa fakta yang terungkap selama anamnesis harus dirahasiakan (Mc Kellar: Provacy Laws, 2002) meskipun di zaman yang modern ada beberapa bagian yang dapat dikecualikan.

Perpaduan keahlian *mewawancarai* dan pengetahuan mendalam tentang gejala (*symptom*) dan tanda (*sign*) dari suatu penyakit akan memberikan hasil yang memuaskan dalam menentukan diagnosis banding sehingga dapat membantu menentukan langkah pemeriksaan selanjutnya, termasuk pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis harus dilakukan secara tenang, ramah dan sabar, dalam suasana yang nyaman dan menggunakan bahasa yang mudah dimengerti oleh pasien. Sebelum melakukan anamnesis, perkenalkan diri dulu kepada pasien, dan tanyakan juga nama pasien secara baik; harap jangan salah menyebutkan nama pasien. Buatlah catatan penting selama melakukan anamnesis sebelum dituliskan secara lebih baik di dalam rekam medik pasien. Rekam medik adalah catatan medik pasien yang memuat semua catatan mengenai penyakit pasien dan perjalanan penyakit pasien. Anamnesis dapat langsung dilakukan terhadap pasien (*auto-anamnesis*) atau terhadap keluarganya atau pengantarnya (*alo-anamnesis*) bila keadaan pasien tidak memungkinkan untuk diwawancarai, misalnya keadaan gawat-darurat, afasia akibat strok dan lain sebagainya.

Dalam melakukan anamnesis, tanyakanlah hal-hal yang logik mengenai penyakit pasien, dengarkan dengan baik apa yang dikatakan pasien, jangan memotong pembicaraan pasien bila tidak perlu. Bila ada hal-hal yang tidak jelas atau pasien menceriterakan suatu hal secara tidak runut, maka tanyakanlah dengan baik agar pasien menjelaskan kembali. Selain melakukan wawancara (*verbal*), pada anamnesis juga harus diperhatikan sikap *non verbal* yang secara tidak sadar ditunjukkan oleh pasien. Sikap non-verbal seringkali mengungkapkan arti terpendam saat ekspresi wajah dan gerak tangan yang secara tidak sadar muncul, misalnya gelisah, mimik kesakitan, sedih, marah dan lain sebagainya. Anamnesis yang baik akan berhasil bila kita membangun hubungan yang baik dengan pasien, sehingga pasien merasa aman dan nyaman untuk menceritakan masalah penyakitnya dengan dokter.

Dalam melakukan wawancara, harus diperhatikan bahwa pengertian sakit (*illness*) sangat berbeda dengan pengertian penyakit (*disease*). Sakit (*illness*) adalah penilaian seseorang terhadap penyakit yang dideritanya, berhubungan dengan pengalaman yang dialaminya, bersifat subyektif yang ditandai oleh perasaan tidak enak. Sedangkan penyakit (*disease*) adalah suatu bentuk reaksi biologik terhadap suatu trauma, mikroorganisme, benda asing sehingga menyebabkan perubahan fungsi tubuh atau organ tubuh; yang bersifat obyektif. Tidak seluruh rasa sakit yang dialami oleh pasien merupakan tanda dari suatu penyakit, sebaliknya seringkali suatu penyakit juga dapat tidak memberikan rasa sakit pada pasien, sehingga seringkali diabaikan oleh pasien dan ditemukan secara kebetulan, misalnya pada waktu pasien melakukan *general check up*.

Anamnesis yang baik terdiri dari identitas, keluhan utama, riwayat penyakit sekarang, riwayat penyakit dahulu, riwayat obstetri dan ginekologi (khusus wanita), riwayat penyakit dalam keluarga, anamnesis berdasarkan sistem organ dan anamnesis pribadi (meliputi keadaan sosial ekonomi, budaya, kebiasaan, obat-obatan, dan lingkungan). Pada pasien usia lanjut perlu dievaluasi juga status fungsionalnya, seperti ADL (*activities of daily living*), IADL (*Instrumental activities of daily living*) (lihat bab Geriatri). Pasien dengan sakit menahun, perlu dicatat pasang-surut kesehatannya, termasuk obat-obatannya dan aktivitas sehari-harinya.

IDENTITAS

Identitas meliputi nama lengkap pasien, umur atau tanggal lahir, jenis kelamin, nama orang tua atau suami atau isteri atau penanggung jawab, alamat, pendidikan, pekerjaan, suku bangsa dan agama. Identitas perlu ditanyakan untuk memastikan bahwa pasien yang dihadapi adalah memang benar pasien yang dimaksud. Selain itu identitas ini juga perlu untuk data penelitian, asuransi dan lain sebagainya.

KELUHAN UTAMA (*CHIEF COMPLAINT*)

Keluhan utama adalah keluhan yang dirasakan pasien sehingga membawa pasien pergi ke dokter atau mencari pertolongan. Dalam menuliskan keluhan utama, harus disertai dengan indikator waktu, berapa lama pasien mengalami hal tersebut. Contoh: Buang air besar encer seperti cucian beras sejak 5 jam yang lalu.

Bila pasien mengatakan *"Saya sakit jantung"* atau *"Saya sakit maag"*, maka **ini bukan keluhan utama**. Seringkali keluhan utama bukan merupakan kalimat yang pertama kali diucapkan oleh pasien, sehingga dokter harus pandai menentukan mana keluhan utama pasien dari sekian banyak cerita yang diungkapkan. Hal lain yang juga harus diperhatikan adalah pasien seringkali mengeluhkan hal-hal yang sebenarnya bukan masalah pokok atau keluhan utama pasien tersebut, misalnya mengeluh lemas dan tidak nafsu makan sejak beberapa hari yang lalu, tetapi sesungguhnya ia menderita demam yang tidak diceritakan segera pada waktu ditanyakan oleh dokter.

RIWAYAT PENYAKIT SEKARANG

Riwayat perjalanan penyakit merupakan cerita yang kronologis, terinci dan jelas mengenai keadaan kesehatan pasien sejak sebelum sakit sampai pasien datang berobat. Keluhan utama ditelusuri untuk menentukan penyebab; tanya jawab diarahkan sesuai dengan *hipotesis* (dugaan) yang dapat berubah bila jawaban pasien tidak cocok. Diharapkan bahwa *hipotesis* akhir dapat dipastikan secepatnya. Perubahan hipotesis selama wawancara akan menghindari timbulnya diagnosis sementara dan diagnosis banding, yang dimasa lalu dibahas pada penetapan masalah, yaitu pada akhir pemeriksaan, sebelum pengobatan. Hipotesis akan memberikan pengarahan yang diperkuat dengan hasil pemeriksaan jasmani. Ketelitian seluruh pemeriksaan memberikan gambaran lengkap mengenai masalah pasien. Berdasarkan anamnesis yang baik, dapat diputuskan dengan cermat jenis pemeriksaan penunjang yang diperlukan oleh pasien untuk menambah kepastian diagnosis.

Riwayat perjalanan penyakit disusun dalam bahasa Indonesia yang baik sesuai dengan apa yang diceritakan oleh pasien, tidak boleh menggunakan bahasa kedokteran, apalagi melakukan interpretasi dari apa yang dikatakan oleh pasien. Dalam mewawancarai pasien gunakanlah kata tanya *apa, mengapa, bagaimana, bilamana,* bukan pertanyaan tertutup sehingga pasien hanya dapat menjawab *ya* dan *tidak,* kecuali bila akan memperjelas sesuatu yang kurang jelas. Pasien harus dibiarkan bercerita sendiri dan jangan terlalu banyak disela pembicaraannya.

Dalam melakukan anamnesis, harus diusahakan mendapatkan data-data sebagai berikut :

1. Waktu dan lamanya keluhan berlangsung,
2. Sifat dan beratnya serangan; misalnya mendadak, perlahan-lahan, terus menerus, hilang timbul, cenderung bertambah berat atau berkurang dan sebagainya,
3. Lokasi dan penyebarannya; menetap, menjalar, berpindah-pindah,
4. Hubungannya dengan waktu; misalnya pagi lebih sakit dari pada siang dan sore, atau sebaliknya, atau terus menerus tidak mengenal waktu,
5. Hubungannya dengan aktivitas; misalnya bertambah berat bila melakukan aktivitas atau bertambah ringan bila beristirahat,
6. Keluhan-keluhan yang menyertai serangan; misalnya keluhan yang mendahului serangan, atau keluhan lain yang bersamaan dengan serangan,
7. Apakah keluhan baru pertama kali atau sudah berulang kali,
8. Faktor risiko dan pencetus serangan, termasuk faktor-faktor yang memperberat atau meringankan serangan,
9. Apakah ada saudara sedarah, atau teman dekat yang menderita keluhan yang sama,
10. Riwayat perjalanan ke daerah yang endemis untuk penyakit tertentu,

11. Perkembangan penyakit, kemungkinan telah terjadi komplikasi atau gejala sisa,
12. Upaya yang telah dilakukan dan bagaimana hasilnya, jenis-jenis obat yang telah diminum oleh pasien; juga tindakan medik lain yang berhubungan dengan penyakit yang saat ini diderita.

Setelah semua data terkumpul, usahakan untuk membuat diagnosis sementara dan diagnosis banding. Bila mungkin, singkirkan diagnosis banding, dengan menanyakan tanda-tanda positif dan tanda-tanda negatif dari diagnosis yang paling mungkin.

RIWAYAT PENYAKIT DAHULU

Bertujuan untuk mengetahui kemungkinan adanya hubungan antara penyakit yang pernah diderita dengan penyakitnya sekarang. Tanyakan pula apakah pasien pernah mengalami kecelakaan, menderita penyakit yang berat dan menjalani perawatan di rumah sakit, operasi tertentu, riwayat alergi obat dan makanan, lama perawatan, apakah sembuh sempurna atau tidak. Obat-obat yang pernah diminum oleh pasien juga harus ditanyakan; termasuk steroid, dan kontrasepsi. Riwayat transfusi, kemoterapi, dan riwayat imunisasi juga perlu ditanyakan. Bila pasien pernah melakukan berbagai pemeriksaan, maka harus dicatat dengan seksama, termasuk hasilnya, misalnya gastroskopi, *Papanicolaou's smear*, mamografi, foto paru-paru dan sebagainya.

RIWAYAT OBSTETRI

Anamnesis terhadap riwayat obstetri harus ditanyakan pada setiap pasien wanita. Tanyakan mengenai menstruasinya, kapan menars, apakah menstruasi teratur atau tidak, apakah disertai rasa nyeri atau tidak. Juga harus ditanyakan riwayat kehamilan, persalinan dan keguguran.

ANAMNESIS SISTEM ORGAN (*SYSTEMS REVIEW*)

Anamnesis sistem organ bertujuan mengumpulkan data-data positif dan negatif yang berhubungan dengan penyakit yang diderita pasien berdasarkan sistem organ yang terkena. Anamnesis ini juga dapat menjaring masalah pasien yang terlewat pada waktu pasien menceritakan riwayat penyakit sekarang.

1. **Kepala:** sefalgia, vertigo, nyeri sinus, trauma kapitis
2. **Mata:** visus, diplopia, fotofobia, lakrimasi
3. **Telinga:** pendengaran, tinitus, sekret, nyeri
4. **Hidung:** pilek, obstruksi, epistaksis, bersin,
5. **Mulut:** geligi, stomatitis, salivasi
6. **Tenggorok:** nyeri menelan, susah menelan, tonsilitis, kelainan suara
7. **Leher :** pembesaran gondok, kelenjar getah bening
8. **Jantung:** sesak napas, ortopneu, palpitasi, hipertensi
9. **Paru :** batuk, dahah, hemoptisis, asma
10. **Gastrointestinal:** nafsu makan, defekasi, mual, muntah, diare, konstipasi, hematemesis, melena, hematoskezia, hemoroid,
11. **Saluran kemih:** nokturia, disuria, polakisuria, oliguria, poliuria, retensi urin, anuria, hematuria,
12. **Alat kelamin:** fungsi seksual, menstruasi, kelainan ginekologik, *good morning discharge*
13. **Payudara:** perdarahan, *discharge*, benjolan
14. **Neurologis :** kesadaran, gangguan saraf otak, paralisis, kejang, anestesi, parestesi, ataksia, gangguan fungsi luhur,
15. **Psikologis:** perangai, orientasi, ansietas, depresi, psikosis
16. **Kulit:** gatal, ruam, kelainan kuku, infeksi kulit
17. **Endokrin:** struma, tremor, diabetes, akromegali, kelemahan umum
18. **Muskuloskeletal:** nyeri sendi, bengkak sendi, nyeri otot, kejang otot, kelemahan otot, nyeri tulang, riwayat *gout*

RIWAYAT PENYAKIT DALAM KELUARGA

Penting untuk mencari kemungkinan penyakit herediter, familial atau penyakit infeksi. Pada penyakit yang bersifat kongenital, perlu juga ditanyakan riwayat kehamilan dan kelahiran.

RIWAYAT PRIBADI

Riwayat pribadi meliputi data-data sosial, ekonomi, pendidikan dan kebiasaan. Pada anak-anak perlu juga dilakukan anamnesis gizi yang seksama, meliputi jenis makanan, kuantitas, dan kualitasnya. Perlu ditanyakan pula apakah pasien mengalami kesulitan dalam kehidupan sehari-hari seperti masalah keuangan, pekerjaan dan sebagainya. Kebiasaan pasien yang juga harus ditanyakan adalah kebiasan merokok, minum alkohol, termasuk penyalahgunaan obat-obat terlarang (narkoba). Pasien-pasien yang sering melakukan perjalanan juga harus ditanyakan tujuan perjalanan yang telah dilakukan untuk mencari kemungkinan tertular penyakit infeksi tertentu di tempat tujuan perjalanannya. Bila ada indikasi, riwayat perkawinan dan kebiasaan seksualnya juga harus ditanyakan. Yang tidak kalah penting adalah anamnesis mengenai lingkungan tempat tinggal, termasuk keadaan rumah, sanitasi, sumber air minum, ventilasi, tempat pembuangan sampah dan sebagainya. Pada pasien-pasien dengan kecenderungan ansietas dan depresi, harus dilakukan anamnesis psikologik secara khusus.

REFERENSI

1. Supartondo. rekam medik berorientasi masalah (RMOM):. Dalam Ikut berperan dalam perubahan kurikulum FKUI, pemikiran dan pandangan dalam bidang pendidikan kedokteran, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta 2006: 33-63.
2. Epstein O, Perkin GD, Cookson J, de Bono DP. Clinical examination. 3rd ed. Mosby, Edinburg, 2003.
3. Delph MH, Manning RT. Major's physical diagnosis. An Introduction to Clinical Process. 9th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1981.
4. Talley N, O'Connor S. Pocket Clinical Examination. 2nd ed. Elsevier Australia, NSW, 2004.
5. Lamsey JSP, Bouloux PMG. Clinical examination of the patient. 1st ed. Buttorsworsh, London, 1994.
6. Bates B, Bikcley LS, Hoekelman RA. A Guide to Physical examination and History Taking. 6th ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1995:123-30.
7. Wahidiyat I, Matondang C, Sastroasmoro S. Diagnosis Fisis pada Anak. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta, 1989.

19

PEMERIKSAAN FISIS UMUM DAN KULIT

Bambang Setiyohadi, Imam Subekti

Pemeriksaan fisis mempunyai nilai yang sangat penting untuk memperkuat temuan-temuan dalam anamnesis. Teknik pemeriksaan fisis meliputi pemeriksaan secara visual atau pemeriksaan pandang (*Inspeksi*), pemeriksaan melalui perabaan (*Palpasi*), pemeriksaan dengan ketokan (*Perkusi*) dan pemeriksaan secara auditorik dengan menggunakan stetoskop (*Auskultasi*). Sikap sopan santun dan rasa hormat terhadap tubuh dan pribadi pasien yang sedang diperiksa harus diperhatikan dengan baik oleh pemeriksa. Hindarkan segala tindakan yang dapat mengakibatkan rasa malu atau rasa tidak nyaman pada diri pasien. Sebaliknya pemeriksa juga tidak boleh bersikap kaku dan canggung, karena akan mengurangi kepercayaan pasien terhadap pemeriksa. Hindarkan membuka pakaian pasien yang tidak diperlukan. Periksalah pasien secara sistematik dan senyaman mungkin, mulai melihat keadaan umum pasien, tanda-tanda vital, pemeriksaan jantung, paru, abdomen dan ekstremitas. Pemeriksaan pada daerah sensitif, misalnya payudara, anorektal dan urogenital sebaiknya dilakukan atas indikasi.

KEADAAN UMUM

Sebelum melakukan pemeriksaan fisis, dapat diperhatikan bagaimana keadaan umum pasien melalui ekspresi wajahnya, gaya berjalannya dan tanda-tanda spesifik lain yang segera tampak begitu kita melihat pasien, (eksoftalmus, cusingoid, parkinsonisme dan sebagainya). Keadaan umum pasien dapat dibagi menjadi tampak sakit ringan, sakit sedang, atau sakit berat. Keadaan umum pasien seringkali dapat menilai apakah keadaan pasien dalam keadaan darurat medis atau tidak.

Hal lain yang segera dapat dilihat pada pasien adalah keadaan gizi dan habitus. Pasien dengan berat badan dan bentuk badan yang ideal disebut memiliki habitus *atletikus;* pasien yang kurus memiliki habitus *astenikus;* dan pasien yang gemuk memiliki habitus *piknikus*. Keadaan gizi pasien juga harus dinilai, apakah kurang, cukup atau berlebih.

Berat badan dan tinggi badan juga harus diukur sebelum pemeriksaan fisik dilanjutkan. Dengan menilai berat badan dan tinggi badan, maka dapat diukur Indeks Massa Tubuh (IMT), yaitu berat badan (kg) dibagi kuadrat tinggi badan (cm). IMT 18,5-25 menunjukkan berat badan yang ideal, bila IMT < 18,5 berarti berat badan kurang, IMT > 25 menunjukkan berat badan lebih dan IMT >30 menunjukkan adanya obesitas.

KESADARAN

Kesadaran pasien dapat diperiksa secara inspeksi dengan melihat reaksi pasien yang wajar terhadap stimulus visual, auditorik maupun taktil. Seorang yang sadar dapat tertidur, tapi segera terbangun bila dirangsang. Bila perlu, tingkat kesadaran dapat diperiksa dengan memberikan rangsang nyeri.

TINGKAT KESADARAN

Kompos mentis, yaitu sadar sepenuhnya, baik terhadap dirinya maupun terhadap lingkungannya. Pasien dapat menjawab pertanyaan pemeriksa dengan baik.

Apatis, yaitu keadaan di mana pasien tampak segan dan acuh tak acuh terhadap lingkungannya.

Delirium, yaitu penurunan kesadaran disertai kekacauan motorik dan siklus tidur bangun yang terganggu. Pasien tampak gaduh gelisah, kacau, disorientasi dan meronta-ronta.

Somnolen (letargia, obtundasi, hipersomnia), yaitu keadaan mengantuk yang masih dapat pulih penuh bila dirangsang, tetapi bila rangsang berhenti, pasien akan tertidur kembali.

Sopor (stupor), yaitu keadaan mengantuk yang dalam. Pasien masih dapat dibangunkan dengan rangsang yang kuat, misalnya rangsang nyeri, tetapi pasien tidak terbangun sempurna dan tidak dapat memberikan jawaban verbal yang baik.

Semi-koma (koma ringan), yaitu penurunan kesadaran yang tidak memberikan respons terhadap rangsang verbal, dan tidak dapat dibangunkan sama sekali, tetapi refleks (kornea, pupil) masih baik. Respons terhadap rangsang nyeri tidak adekuat.

Koma, yaitu penurunan kesadaran yang sangat dalam, tidak ada gerakan spontan dan tidak ada respons terhadap rangsang nyeri.

SINKOP

Sinkop adalah penurunan kesadaran sementara (*transient*) yang biasanya berhubungan dengan penurunan aliran darah di otak. Sinkop dapat berhubungan dengan kolaps postural dan dapat membaik sendiri tanpa gejala sisa. Sinkop dapat terjadi tiba-tiba tanpa gejala yang mendahului, atau dapat juga didahului oleh gejala presinkop seperti nyeri kepala, pusing, kelemahan umum, muntah, penglihatan kabur, tinitus atau berkeringat.

Sinkop harus dibedakan dengan serangan *epileptik*. Serangan *epileptik* biasanya timbul tanpa penyebab yang khas dan tidak dipengaruhi oleh posisi pasien, tetapi pasien akan merasakan sensasi abnormal sebelumnya yang disebut aura, misalnya halusinasi, mencium bau yang aneh dan sebagainya; sedangkan sinkop seringkali didahului oleh penyebab tertentu, misalnya nyeri akut, ansietas, bangun dari posisi berbaring atau duduk. Pasien sinkop biasanya menunjukkan gejala perifer pucat (palor) sedang serangan epileptik seringkali disertai *sianosis*. Penurunan kesadaran akibat epilepsi biasanya lebih lama dibandingkan penurunan kesadaran akibat sinkop.

Penyebab sinkop dalam garis besarnya dapat dibagi 3, yaitu kelainan tonus vaskular atau *volume* darah (termasuk sinkop *vasovagal* dan *hipotensi ortostatik*), kelainan kardiovaskular (aritmia, infark miokardial) dan kelainan serebrovaskular. Kelainan lain yang juga dapat menyebabkan sinkop adalah hipoksia, anemia, hipoglikemia, ansietas atau reaksi histeris.

SKALA KOMA GLASGOW

Skala koma Glasgow merupakan ukuran perkembangan tingkat kesadaran yang menilai 3 komponen, yaitu membuka mata, respons verbal (bicara) dan respons motorik (gerakan). Secara lengkap, skala tersebut tercantum pada tabel 1.

Tabel 1. Skala Koma Glasgow

Parameter	**Nilai**
a. Membuka mata	
- Spontan	4
- Terhadap perintah (suruh pasien membuka mata)	3
- Dengan rangsang nyeri(tekanan pada saraf supraorbita atau kuku jari)	2
- Tidak ada reaksi(dengan rangsang nyeri)	1
b. Respons verbal (bicara)	
- Baik, tak ada disorientasi (dapat menjawab dengan kalimat yang baik)	5
- Kacau (*confused*) (dapat bicara, tetapi terdapat disorientasi waktu dan tempat)	4
- Tidak tepat (dapat mengucapkan kata-kata, tetapi tidak berupa kalimat, dan tidak tepat)	3
- Mengerang (tidak mengucapkan kata, hanya mengerang)	2
- Tidak ada jawaban	1
c. Respons motorik (gerakan)	
- Menurut perintah	6
- Mengetahui lokasi nyeri	5
- Reaksi menghindar	4
- Reaksi fleksi (dekortikasi) (rangsang nyeri memberikan respons fleksi siku)	3
- Reaksi ekstensi (deserebrasi) (rangsang nyeri memberikan respons ekstensi siku)	2
- Tidak ada reaksi (rangsang nyeri tidak memberikan respons apapun)	1

Nilai maksimal adalah 15, sedangkan nilai minimal adalah 3 (koma)

MATI BATANG OTAK

Akhir dari berbagai kelainan struktural dan metabolik yang menyerang otak adalah kerusakan otak yang permanen yang menghasilkan koma yang dalam sehingga fungsi respirasi harus dibantu dengan alat. Terdapat bukti-bukti yang menguatkan bahwa bila fungsi batang otak telah berhenti maka kemungkinan pasien akan pulih sangat kecil sekali. Oleh sebab itu penilaian terhadap kemungkinan telah terjadi mati batang otak sangat penting untuk menentukan apakah dukungan alat penyambung hidup masih akan diberikan atau tidak. Penilaian mati batang otak harus dilakukan secermat mungkin untuk menghindari berbagai penyebab koma yang bersifat reversibel, misalnya koma akibat obat-obatan atau metabolik. Biasanya penentuan mati batang otak dilakukan setelah 24 jam keadaan pasien dipertahankan dan tidak menunjukkan gejala perbaikan. Kematian batang otak harus dilakukan oleh beberapa dokter dan dilakukan evaluasi beberapa kali, misalnya setiap 2, 3, 6 atau 12 jam, di mana pasien tidak mendapatkan obat penekan saraf pusat atau pelemas otot atau obat yang menyebabkan hipotermia. Adapun tanda-tanda mati batang otak adalah: 1). Refleks pupil. Gunakan lampu senter untuk mengonfirmasikan bahwa refleks pupil terhadap cahaya negatif; 2). Refleks kornea. Gunakan kapas yang halus dan secara hati-hati usap pada bagian lateral kornea, pada mati batang otak tidak didapatkan refleks kornea; 3). Refleks vestibulo-okuler. Dilakukan hanya bila membran timpani utuh dan tidak ada serumen. Dengan menggunakan kateter, masukkan 50 ml air es ke dalam liang telinga luar, pada mati batang otak tidak akan ditemukan deviasi okuler. Ulangi tes pada telinga yang lain; 4). Respons motorik pada saraf otak. Dilakukan dengan cara memberikan respons nyeri pada glabela dan pasien tidak menunjukkan respons; 5). Respons trakeal. Rangsang palatum atau trakea dengan kateter isap dan pasien tidak menunjukkan respons apapun; 6). Reaksi pernapasan terhadap hiperkapnia. Berikan 95% O_2 dan 5% CO_2 melalui respirator sehingga PCO_2 mencapai 6,0 kPa (40 mmHg), kemudian lepaskan respirator, tapi berikan oksigen 100% lewat kateter trakea 6 L/menit, perhatikan apakah timbul respons pernapasan pada waktu PCO_2 mencapai 6,7 kPa (50 mmHg).

TANDA-TANDA VITAL

Suhu

Suhu tubuh yang normal adalah 36°-37°C. Pada pagi hari suhu mendekati 36°C, sedangkan pada sore hari mendekati 37°C. Pengukuran suhu di rektum lebih tinggi 0,5°-1°C dibandingkan suhu mulut dan suhu mulut 0,5°C lebih tinggi dibandingkan suhu aksila. Pada keadaan demam, suhu akan meningkat, sehingga suhu dapat dianggap sebagai termostat keadaan pasien. Suhu merupakan indikator penyakit, oleh sebab itu pengobatan demam tidak cukup hanya memberikan antipiretika, tetapi harus dicari apa etiologinya dan bagaimana menghilangkan etiologi tersebut.

Selain diproduksi, suhu juga dikeluarkan dari tubuh, tergantung pada suhu disekitarnya. Bila suhu sekitar rendah, maka suhu akan dikeluarkan dari tubuh melalui *radiasi* atau *konveksi*; sedangkan bila suhu sekitar tinggi, maka suhu akan dikeluarkan dari tubuh melalui *evaporasi (berkeringat)*. Tubuh dapat mengatur pengeluaran suhu dari tubuh melalui peningkatan aliran darah ke permukaan tubuh (kulit) sehingga suhu dapat diangkut ke perifer oleh darah dan dikeluarkan. Cara lain adalah dengan *evaporasi* (berkeringat yang diatur oleh saraf simpatik dan sistem vagus).

Suhu diatur oleh pusat suhu di otak, yaitu hipotalamus, di *tuber senereum* melalui proses fisik dan kimiawi. Pada binatang percobaan yang dipotong hipotalamusnya, maka suhu tubuhnya akan berubah-ubah sesuai dengan suhu lingkungannya; keadaan ini disebut *poikilotermis*. Bila suhu tubuh tidak dapat dipengaruhi oeh suhu lingkungan, maka disebut *homoeotermis*.

Untuk mengukur suhu tubuh, digunakan termometer demam. Tempat pengukuran suhu meliputi rektum (2-5 menit), mulut (10 menit) dan aksila (15 menit). Di rumah sakit, suhu tubuh diukur berulang kali dalam waktu 24 jam, kemudian dibuat grafik. Stadium peningkatan suhu dari suatu penyakit disebut *stadium prodromal*, sedangkan stadium penurunan suhu disebut *stadium rekonvalesensi*. Selain membuat grafik suhu, maka frekuensi nadi juga harus diukur. Pada demam tifoid didapatkan *bradikardia relatif*, di mana kenaikan suhu tidak diikuti kenaikan frekuensi nadi yang sesuai. Biasanya, setiap kenaikan suhu 1°C akan diikuti kenaikan frekuensi nadi 10 kali per-menit. Pada keadaan syok, frekuensi nadi meningkat, tapi suhu tubuh menurun; keadaan ini disebut sebagai *crux mortis*.

Bila dinilai lebih lanjut, grafik suhu dapat dibagi atas 3 stadium, yaitu *stadium inkrementi, stadium fastigium* dan *stadium dekrementi. Stadium inkrementi* adalah stadium di mana suhu tubuh mulai meningkat, dapat perlahan-lahan atau mendadak; biasanya akan diikuti oleh rasa letih, lemah, muntah dan anoreksia. *Stadium fastigium* adalah puncak dari demam. Ada beberapa macam demam berdasarkan stadium *fastigium*nya, yaitu: a). *Febris kontinua*, yaitu bila variasi suhu kurang dari 1°C, terdapat pada pneumonia dan demam tifoid; b). *Febris remiten*, bila variasi suhu 1°C; c). *Febris intermiten*, yaitu bila variasi suhu lebih dari 1°C, sehingga kadang-kadang suhu terendah dapat mencapai suhu normal. Keadaan ini dapat ditemukan pada malaria, tuberkulosis milier dan endokarditis bakterialis; d). *Tipus inversus*, yaitu bila didapatkan suhu pagi meningkat, sedangkan suhu siang dan sore menurun. Keadaan ini dapat ditemukan pada tuberkulosis paru dengan prognosis yang buruk.

Stadium dekrementi adalah stadium turunnya suhu tubuh yang tinggi. Bila suhu turun secara mendadak disebut *krisis*, sedangkan bila suhu turun perlahan disebut *lisis*. Bila suhu yang sudah mencapai normal meningkat kembali, maka disebut *residif*, sedangkan bila suhu meningkat sebelum turun sampai batas normal disebut *rekrudensi.* Bila grafik suhu bergelombang sedemikian rupa sehingga didapatkan 2 puncak gelombang dengan variasi diantara 1-3 minggu, maka disebut *febris undulans*, misalnya didapatkan pada limfoma Hodgkin, kolesistitis dan pielonefritis.

Tekanan Darah

Tekanan darah diukur dengan menggunakan *tensimeter (sfigmomanometer)*, yaitu dengan cara melingkarkan manset pada lengan kanan 1½ cm di atas fossa kubiti anterior, kemudian tekanan tensimeter dinaikkan sambil meraba denyut A. Radialis sampai kira-kira 20 mmHg di atas tekanan sistolik, kemudian tekanan diturunkan perlahan-lahan sambil meletakkan stetoskop pada fossa kubiti anterior di atas A. Brakialis atau sambil melakukan palpasi pada A. Brakialis atau A. Radialis. Dengan cara palpasi, hanya akan didapatkan tekanan sistolik saja. Dengan menggunakan stetoskop, akan terdengar denyut nadi *Korotkov,* yaitu:

- *Korotkov I,* suara denyut mulai terdengar, tapi masih lemah dan akan mengeras setelah tekanan diturunkan 10-15 mmHg; fase ini sesuai dengan *tekanan sistolik,*
- *Korotkov II*, suara terdengar seperti bising jantung (*murmur*) selama 15-20 mmHg berikutnya,
- *Korotkov III*, suara menjadi kecil kualitasnya dan menjadi lebih jelas dan lebih keras selama 5-7 mmHg berikutnya,
- *Korotkov IV,* suara akan meredup sampai kemudian menghilang setelah 5-6 mmHg berikutnya,
- *Korotkov V,* titik di mana suara menghilang; fase ini sesuai dengan *tekanan diastolik*.

Perbedaan antara tekanan sistolik dan diastolik disebut *tekanan nadi.* Bila terdapat kelainan jantung atau kelainan pembuluh darah, maka tekanan darah harus diukur baik pada lengan kanan maupun lengan kiri, bahkan bila perlu tekanan darah tungkai juga diukur. Faktor-faktor yang turut mempengaruhi hasil pengukuran tekanan darah adalah lebar manset, posisi pasien dan emosi pasien. Dalam keadaan normal, tekanan sistolik akan turun sampai 10 mmHg pada waktu inspirasi. Pada *tamponade perikardial* atau asma berat, penurunan tekanan sistolik selama inspirasi akan lebih dari 10 mmHg.

Nadi

Pemeriksaan nadi biasanya dilakukan dengan melakukan palpasi A. Radialis. Bila dianggap perlu, dapat juga dilakukan di tempat lain, misalnya A. Brakialis di fosa kubiti, A Femoralis di fosa inguinalis, A. Poplitea di fosa poplitea atau A. Dorsalis pedis di dorsum pedis. Pada pemeriksaan nadi, perlu diperhatikan frekuensi denyut nadi, irama nadi, isi nadi, kualitas nadi dan dinding arteri.

Frekuensi nadi yang normal adalah sekitar 80 kali permenit. Bila frekuensi nadi lebih dari 100 kali per menit, disebut *takikardia (pulsus frequent)*; sedangkan bila frekuensi nadi kurang dari 60 kali per-menit, disebut *bradikardia (pulsus rarus).* Bila terjadi demam, maka frekuensi nadi akan meningkat, kecuali pada demam tifoid, frekuensi nadi justru menurun dan disebut *bradikardia relatif.*

Irama denyut nadi harus ditentukan apakah teratur (*reguler*) atau tidak teratur (*ireguler*). Dalam keadaan normal, denyut nadi akan lebih lambat pada waktu ekspirasi dibandingkan pada waktu inspirasi; keadaan ini disebut sinus aritimia. Pada keadaan *fibrilasi atrium*, denyut nadi sangat ireguler, frekuensinya juga lebih kecil dibandingkan dengan frekuensi denyut jantung; keadaan ini disebut *pulsus defisit.* Pada gangguan hantaran jantung (aritmia), dapat terjadi 2 denyut nadi dipisahkan oleh interval yang panjang, keadaan ini disebut *pulsus bigeminus.* Bila tiap 3 denyut nadi dipisahkan oleh interval yang panjang, maka disebut *pulsus trigeminus.* Kadang-kadang, dapat teraba *ekstrasistole,* yaitu denyut nadi datang lebih dulu dari seharusnya yang kemudian juga diikuti oleh interval yang panjang. Pada keadaan demam, misalnya demam tifoid, dapat ditemukan nadi dengan 2 puncak yang disebut *dicrotic pulse (bisferiens)*; sedangkan pada stenosis aorta, akan didapatkan *anacrotic pulse*, yaitu puncak nadi yang rendah dan tumpul. Pada kelainan jantung koroner, dapat ditemukan *pulsus alternans,* yaitu denyut nadi yang kuat dan lemah terjadi secara bergantian.

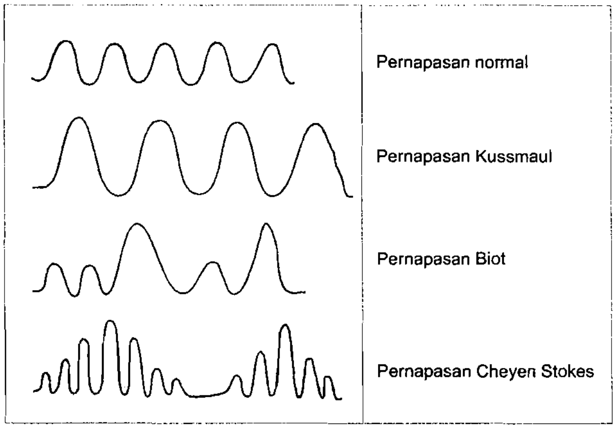
Isi nadi dinilai apakah cukup, kecil (*pulsus parvus*) atau besar (*pulsus magnus*). Pulsus parvus didapatkan pada keadaan perdarahan, infark miokardial, efusi peri-kardial dan stenosis aorta, sedangkan pulsus magnus didapatkan pada keadaan demam atau pada keadaan sedang bekerja keras. Pengisian nadi juga harus dinilai apakah selalu sama (*ekual*) atau tidak sama (*anekual*). Pada inspirasi, denyut nadi akan lebih lemah dibandingkan dengan pada waktu ekspirasi, karena pada waktu inspirasi darah akan ditarik ke rongga toraks; keadaan ini disebut *pulsus paradoksus.* Bila denyut nadi melemah hanya pada waktu inspirasi dalam dan kembali normal pada akhir inspirasi, maka disebut *pulsus paradoksus dinamikus.* Bila denyut nadi melemah pada seluruh fase inspirasi dan baru kembali normal pada awal ekspirasi, misalnya pada perikarditis konstriktif, maka keadaan ini disebut *pulsus paradoksus mekanikus.*

Kualitas nadi, tergantung pada tekanan nadi. Bila tekanan nadi besar maka pengisian dan pengosongan nadi akan berlangsung mendadak, dan disebut *pulsus celer* (*abrupt pulse*), sedangkan sebaliknya bila pengisian dan pengosongan berlangsung lambat, disebut *pulsus tardus* (*plateau pulse*), misalnya pada stenosis aorta.

Kualitas dinding arteri, juga harus dinilai dengan seksama. Pada keadaan aterosklerosis, biasanya dinding arteri akan mengeras. Demikian juga pada arteritis temporalis.

Frekuensi Pernapasan

Dalam keadaan normal, frekuensi pernapasan adalah 16-24 kali per menit. Bila frekuensi pernapasan kurang dari 16 kali per menit, disebut *bradipneu*, sedangkan bila lebih dari 24 kali permenit, disebut *takipneu*. Pernapasan yang dalam disebut *hiperpneu*, terdapat pada pasien asidosis atau anoksia; sedangkan pernapasan yang dangkal disebut *hipopneu*, terdapat pada gangguan susunan saraf pusat. Kesulitan bernapas atau sesak napas disebut *dispneu*, ditandai oleh pernapasan cuping hidung, retraksi suprasternal, dapat disertai sianosis dan takipneu. Pada pasien gagal jantung, akan didapatkan sesak napas setelah pasien tidur beberapa jam, biasanya pada malam hari, disebut *paroxysmal nocturnal dyspneu*. Pada pasien gagal jantung atau asma bronkiale, seringkali pasien akan mengalami sesak napas bila berbaring dan akan lebih nyaman bila dalam posisi tegak (berdiri atau duduk); keadaan ini disebut *ortopneu*. Sifat pernapasan pada perempuan biasanya *abdomino-torakal*, yaitu pernapasan torakal lebih dominan, sedangkan pada laki-laki *torako-abdominal*, yaitu pernapasan abdominal lebih dominan. Pada keadaan asidosis metabolik, akan didapatkan pernapasan yang dalam dan cepat, keadaan ini disebut pernapasan *Kussmaul*. Pada kerusakan otak, dapat ditemukan irama pernapasan *Biot* atau pernapasan *Cheyne-Stokes*. Pernapasan *Biot* adalah pernapasan yang tidak teratur irama dan amplitudonya dengan diselingi periode henti napas (*apneu*), sedangkan pernapasan *Cheyne-Stokes*, adalah irama pernapasan dengan amplitudo yang mula-mula kecil, kemudian membesar dan mengecil kembali dengan diselingi periode apneu. Pada *pleuritis sika* (Schwarte) akan didapatkan *asimetri* pernapasan, di mana dinding toraks kiri dan kanan tidak bergerak secara bersamaan selama inspirasi dan ekspirasi.



Gambar 1. Tipe-tipe pernapasan

TANDA RANGSANG MENINGEAL

Perangsangan meningeal (selaput otak) dapat terjadi bila selaput otak meradang (meningitis) atau terdapat benda asing di ruang subaraknoid (misalnya perdarahan subaraknoid). Seringkali perangsangan meningeal juga disertai dengan kekakuan punggung sehingga kepala dan punggung melekuk ke belakang (ekstensi) dan disebut *opistotonus*. Tanda-tanda spesifik perangsangan meningeal meliputi *Kaku kuduk, Tanda Lasegue, Tanda Kernig, Tanda Brudzinski I, Tanda Brudzinski II.*

Kaku Kuduk (*nuchal rigidity*), merupakan gejala yang sering didapatkan. Tangan pemeriksa diletakkan di bawah kepala pasien yang sedang berbaring, kemudian fleksikan kepala pasien semaksimal mungkin agar dagu menyentuh dada; bila terdapat tahanan, maka kaku kuduk positif. Pada pasien yang koma, kadang-kadang kaku kuduk menghilang atau berkurang. Kaku kuduk juga dapat positif pada keadaan miositis otot paraservikal, abses retrofaringeal atau artritis servikal.

Tanda Lasegue, diperiksa dengan cara pasien berbaring dengan kedua tungkai ekstensi; kemudian satu tungkai difleksikan pada sendi panggul (koksa), sementara tungkai yang satu lagi tetap ekstensi. Pada keadaan normal, tungkai yang difleksikan dapat mencapai sudut 70°; bila pasien sudah merasa nyeri sebelum mencapai sudut 70°, maka menunjukkan tanda Lasegue positif. Selain sebagai tanda perangsangan meningeal, tanda Lasegue juga dapat positif pada iskialgia, hernia nucleus pulposus (HNP) lumbal dan kelainan sendi panggul.

Tanda Kering, diperiksa dengan cara pasien berbaring dengan fleksi panggul 90°, kemudian sendi lutut diekstensikan sampai sudut antara tungkai bawah dan tungkai atas mencapai 135°. Bila sudut tersebut tidak tercapai menunjukkan tanda Kernig positif, yaitu terdapat perangsangan meningeal atau iritasi radiks lumbal. Pada rangsang meningeal, tanda Kernig akan positif bilateral, sedangkan pada iritasi radiks lumbal biasanya unilateral.

Tanda Brudzinski I (*Brudzinski's neck sign*), dilakukan dengan cara pasien berbaring dengan tungkai ekstensi, kemudian leher difleksikan sampai dagu menyentuh dada seperti memeriksa kaku kuduk; bila tanda Brudzinski I positif, maka pasien akan memfleksikan kedua lututnya. Sebelum pemeriksaan harus diperhatikan bahwa pasien tidak lumpuh.

Tanda Brudzinski II (*Brudzinski's contralateral leg sign*), diperiksa dengan cara membaringkan pasien dengan kedua tungkai ekstensi, kemudian salah satu tungkai diekstensikan pada sendi panggulnya, bila kemudian tungkai kontralateral ikut terfleksi, menunjukkan tanda Brudzinski II positif.

KULIT

Kualitas Kulit

Kelembaban kulit. Dapat dibagi atas *hiperhidrosis* dan *hipohidrosis*. Hiperhidrosis didapatkan pada hipertiroidisme, setelah serangan malaria, tuberkulosis (*keringat malam*) atau efek obat-obatan (salisilat); sedangkan hipohidrosis didapatkan pada miksedema, lepra (*anhidrosis* lokal, tanda *Gunawan*) dan obat-obatan (atropin).

Elastisitas kulit (turgor), diperiksa pada kulit dinding perut, di kulit lengan atau kulit punggung tangan, yaitu dengan cara mencubitnya. Turgor yang menurun didapatkan pada keadaan dehidrasi, kaheksia atau senilitas. Bila kehilangan elastisitas kulit hanya sebagian tanpa disertai perubahan berarti pada bagian kulit yang lain disebut *anetoderma*, misalnya pada striae gravidarum.

Atrofi kulit, yaitu penipisan kulit karena berkurangnya satu lapisan kulit atau lebih, sehingga kulit tampak pucat, turgornya menurun dan dalam keadaan yang berat, kulit teraba seperti kertas. Dapat disertai meningkatnya tegangan kulit, misalnya pada skleroderma (sklerosis sistemik) atau tanpa tegangan kulit, misalnya pada gangguan sirkulasi. Pada *sindrom Ehler-Danlos*, didapatkan atrofi kulit dengan turgor yang meninggi.

Hipertrofi kulit, yaitu penebalan kulit karena bertambahnya jumlah sel atau ukuran sel pada satu lapisan kulit atau lebih. Bila penebalan tersebut disertai dengan relief kulit yang bertambah jelas, maka disebut *likenifikasi*, misalnya pada neurodermatitis. Bila penebalan kulit terjadi pada lapisan korneum, maka disebut *hiperkeratosis*, sedangkan bila penebalan terdapat pada lapisan spinosum, maka disebut *akantosis*.

Warna Kulit

Melanosis, yaitu kelainan warna kulit akibat berkurang atau bertambahnya pembentukan pigmen melanin pada kulit. Bila produksi pigmen bertambah, maka disebut *hipermelanosis (melanoderma)*, sedangkan bila produksi pigmen berkurang disebut *hipomelanosis (leukoderma)*.

Albinisme (*akromia kongenital*), yaitu tidak adanya pigmen melanin di kulit, rambut dan mata, dapat bersifat parsial atau generalisata. Pasien biasanya sensitif terhadap cahaya.

Vitiligo, yaitu hipomelanosis yang berbatas jelas (*sirkumskripta*), biasanya disertai tepi yang hiperpigmentasi. Rambut di daerah vitiligo dapat tidak bewarna (*akromik*), dapat pula bewarna seperti biasa.

Piebaldisme (albinisme partial), yaitu bercak kulit yang tidak mengandung pigmen yang ditemukan sejak lahir dan menetap seumur hidup.

Palor, yaitu warna kulit kepucatan, yang dapat terjadi karena gangguan vaskularisasi (sinkop, syok) atau akibat vasospasme.

Ikterus, yaitu warna kekuningan; biasanya mudah dilihat di sklera. Ikterus akan mudah terlihat di bawah sinar matahari. Ada bermacam-macam ikterus, misalnya kuning seperti jerami (pada ikterus hemolitik, anemia pernisiosa); kuning kehijauan (pada ikterus obstruktif), kuning keabu-abuan (pada sirosis hepatis); kuning agak jingga (pada penyakit Weil).

Pseudoikterus (karotenosis), yaitu kulit bewarna kekuningan, tetapi sklera tetap normal; disebabkan oleh hiperkarotenemia, misalnya banyak makan wortel atau pepaya. Gejala ini akan hilang sendiri dengan memperbaiki dietnya.

Klorosis, yaitu warna kulit hijau kekuningan, biasanya terdapat pada orang yang tidak pernah terpapar sinar matahari (*green sickness*). Pada perempuan juga sering diakibatkan dilatasi pembuluh darah (*chlorosis cum rubra*).

Eritema, yaitu warna kemerahan pada kulit akibat vasodilatasi kapiler. Bila ditekan, warna merah akan hilang (*diaskopi positif*). Didapatkan pada berbagai infeksi sistemik, penyakit kulit dan alergi. Bila bersifat temporer, disebut *flushing*. Bila eritema hanya didapatkan di muka, maka disebut *eritema faciei*, misalnya pada demam tinggi, stenosis mitral, hipertensi, intoksikasi karbonmonoksida, plumbum. Pada perempuan yang berusia 40-60 tahun, dapat timbul eritema faciei yang disebut *rosacea*. Pada pasien sirosis hepatis, dapat didapatkan eritema pada permukaan tenar dan hipotenar telapak tangan yang disebut *eritema palmaris (palmar erythem)*. Eritema dengan bentuk yang beragam, timbul serentak dengan kecenderungan melebar ke perifer dan menipis ditengahnya disebut *eritema multiforma*. Bila eritema disertai nodus di bawah kulit, berukuran 2-4 cm dan nyeri, maka disebut *eritema nodosum*. Kedua jenis eritema tersebut dapat ditemukan pada sindrom Stevens-Johnson, lupus eritematosus, artritis reumatoid dan juga tuberkulosis. Pada penyakit jantung reumatik, dapat ditemukan eritema berbentuk cincin yang tidak menimbul dan tidak nyeri, disebut *eritema marginatum*.

Sianosis, yaitu warna biru pada kulit, karena darah banyak mengandung *reduced-Hb* (red-Hb). Penyebabnya bermacam-macam. Sianosis dapat bersifat umum (*sianosis sentral*), misalnya *sianosis pulmonal* (akibat gangguan ventilasi alveoli, misalnya pada Penyakit Paru Obstruktif Menahun/ PPOK) dan *sianosis kardial* (misalnya pada penyakit jantung kongenital). Sianosis juga dapat bersifat lokal (*sianosis perifer*), biasanya disebabkan oleh sirkulasi perifer yang buruk. Sianosis yang disebabkan meningkatnya kadar red-Hb disebut *sianosis vera*, sedangkan bila penyebabnya adalah peningkatan kadar sulf-Hb atau met-Hb, disebut *sianosis spuria* (palsu).

Kulit coklat, disebabkan peningkatan pigmen dalam kulit, misalnya akibat terlalu sering terpapar sinar matahari, atau pada penyakit Addison. Pada intoksikasi Arsen (*melanosis Arsen*) atau intoksikasi perak (*argirosis*), kulit akan bewarna coklat keabu-abuan.

Melasma (kloasma), yaitu pigmentasi kulit yang tak berbatas tegas, umumnya pada muka dan simetrik, disertai hiperpigmentasi areola payudara dan genitalia eksterna. Dapat bersifat idiopatik atau akibat kehamilan (*kloasma gravidarum*).

Poikiloderma *of civatte*, yaitu pigmentasi retikuler pada muka, leher, bagian atas dada dan bersifat simetrik. Terdapat pada keadaan menopause akibat gangguan endokrin.

Dermatografia, yaitu warna kemerahan yang menimbul akibat suatu iritasi, misalnya goresan benda tumpul. Gambaran ini akan hilang dalam 3-4 menit.

Café au lait patches, yaitu bercak-bercak bewarna seperti kopi dengan permukaan rata, dapat berukuran beberapa sentimeter, misalnya terdapat pada penyakit von Recklinghausen.

Efloresensi (Ruam)

A. Efloresensi Primer

Makula, yaitu perubahan warna semata-mata yang berbatas tegas (*sirkumskripta*),

Papula, yaitu benjolan padat berbatas tegas yang menonjol di permukaan kulit dengan ukuran *milier* (seujung jarum pentul), *lentikuler* (sebesar biji jagung) atau kurang dari 1 cm. Bila ukurannya lebih dari 1 cm (*numuler*) disebut *tuber*. Bila ukurannya lebih dari 1 cm dan permukaannya datar, disebut *plakat (plaque)*,

Nodus, yaitu benjolan padat berbatas tegas pada permukaan kulit yang letaknya lebih dalam dari papula, sehingga tidak menonjol. Bila ukurannya lebih kecil, maka disebut *nodulus*.

Urtika, yaitu edema setempat yang timbul mendadak dan hilang perlahan-lahan,

Vesikel, yaitu gelembung berisi cairan serosa yang mempunyai atap dan dasar, dengan ukuran kurang dari 1 cm. Bila berisi pus disebut *pustula* dan bila berisi darah disebut *vesikel hemoragik*,

Bula, yaitu gelembung berisi cairan serosa, mempunyai atap dan dasar, dengan ukuran lebih dari 1 cm. Bila berisi pus disebut *bula purulen*, dan bila berisi darah disebut *bula hemoragik*,

Kista, yaitu rongga berkapsul berisi cairan atau massa lunak.

B. Efloresensi Sekunder

Skuama, yaitu pengelupasan lapisan lapisan korneum. Bila pengelupasannya lebar seperti daun disebut *eksfoliasi*. Skuama yang berbentuk lingkaran (*circiner*) disebut *colorette*.

Krusta, yaitu cairan tubuh yang mengering di atas kulit. Bila berasal dari serum, maka warnanya kuning muda; bila berasal dari darah, warnanya merah tua atau hitam; bila berasal dari pus bewarna kuning tua atau coklat; dan bila berasal dari jaringan nekrotik bewarna hijau.

Erosi, yaitu hilangnya jaringan kulit yang tidak melampaui lapisan basal; pada permukaannya biasanya akan tampak serum,

Ekskoriasi, yaitu kehilangan jaringan kulit yang telah melewati lapisan basal; pada permukaannya tampak darah,

Ulkus, yaitu kehilangan jaringan kulit yang dalam sehingga tampak tepi, dinding, dasar dan isi,

Fisura (*rhagade*), yaitu belahan kulit tanpa kehilangan jaringan kulitnya,

Sikatriks, yaitu jaringan parut dengan relief tidak normal, permukaan licin mengkilat, adneksa kulit tidak ada. Bila tampak cekung disebut *sikatriks atrofik*, sedangkan bila menonjol disebut *sikatriks hipertrofik*,

Keloid, yaitu sikatriks hipertrofik yang pertumbuhannya melampaui batas luka.

Lesi Lain pada Kulit

Edema, adalah akumulasi eksesif dari cairan di dalam rongga-rongga jaringan yang jarang. Kulit yang edema, permukaannya akan mengkilat dan bila ditekan akan melekuk (*pitting*). Pada limfedema, misalnya filariasis, edemanya tidak melekuk bila ditekan (*non-pitting*), oleh sebab itu bukan merupakan edema sejati. Penyebab edema bermacam-macam, misalnya *ekstravasasi* (akibat tekanan intravaskular yang meningkat), *vaskulitis, alergi* (peningkatan permeabilitas kapiler akibat histamin), *tekanan koloid menurun* (misalnya akibat hipoproteinemia). Awal edema, seringkali tampak di daerah palpebra, disebut *edem palpebra*; biasanya didapatkan pada kelainan ginjal, seperti sindrom nefrotik. Bila edema bersifat merata di seluruh tubuh, disertai efusi pleural, asites dan kadang-kadang efusi perikardial, disebut edema anasarka.

Emfisema subkutis, adalah akumulasi udara atau gas pada jaringan kulit. Keadaan ini dapat menyertai pneumotoraks, pneumomediastinum atau tindakan yang mengenai kulit dan jaringan subkutis yang lama, misalnya trakeostomi, pemasangan WSD (*water sealed drainage*); atau dapat juga ditemukan pada *gas gangren*.

Pruritus, adalah rasa gatal tanpa kelainan kulit yang nyata. Dapat disebabkan oleh ikterus hemolitik, diabetes melitus yang tidak terkontrol, usia tua (*pruritus senilis*, terutama di daerah anogenital), penyakit kulit atau psikogenik. Kelainan kulit yang ditandai oleh rasa gatal dengan efloresensi papula dan bersifat kronik dan rekurens disebut *prurigo*.

Purpura, adalah ekstravasasi darah ke dalam kulit atau mukosa, sehingga bila ditekan maka warna kemerahannya tidak akan hilang (*diaskopi negatif*). Bila ukurannya sejarum pentul disebut *petekie*; bila ukurannya 2-5 mm, disebut *purpuric spot*; bila lebih besar lagi disebut *ekimoses*; dan bila lebih besar lagi sehingga menonjol di permukaan kulit, maka disebut *hematoma*. Purpura dapat disebabkan oleh trombositopenia (*purpura trombositopenik*), misalnya pada trombositopenia idiopatik (ITP), Lupus eritematosus sistemik (SLE), sepsis, leukemia dan sebagainya. Purpura dapat juga terjadi tanpa disertai oleh trombositopenia (*purpura non-trombositopenik*), misalnya pada purpura Henoch-Schonlein.

Xanthoma, adalah deposit lipid yang sirkumskripta dengan ukuran 1 mm-2 cm dengan warna merah kekuningan, berhubungan dengan gangguan metabolisme lipid yang dapat ditemukan di kulit, sarung tendon, dinding arteri, kelenjar getah bening dan kadang-kadang pada organ lain. Biasanya ditemukan di kelopak mata (*xanthoma palpebrarum*) atau telapak tangan (*xanthoma planum*) atau siku atau bokong (*xanthoma tuberosum*), atau pada sarung tendon Achiles (*xanthoma tendinosum*). Xanthoma dapat hilang timbul tergantung pada kadar lipid di dalam darah dan disebut *xanthoma eruptif*. Pada sindrom Hans-Schuller-Christian, xanthoma dapat ditemukan pada kornea dan mukosa, jarang ditemukan di kulit.

Komedon, yaitu gumpalan bahan sebasea dan keratin yang bewarna putih kehitaman yang menyumbat folikel pilosebasea. Penyakit kulit yang disebabkan penyumbatan folikel pilosebasea disebut *akne (jerawat)*. Bila akne timbul pada masa remaja dan dapat sembuh sendiri disebut *akne vulgaris*.

Miliaria, yaitu kelainan kulit akibat retensi keringat, ditandai adanya vesikel milier, berukuran 1-2 mm pada bagian badan yang banyak berkeringat. Pada keadaan yang lebih berat dapat timbul papul merah atau papul putih.

Angioma adalah tumor yang berasal dari sistem pembuluh darah (*hemangioma*) atau dari pembuluh limfe (*limfangioma*). Hemangioma yang berasal dari kapiler disebut *hemangioma kapilaris*, biasanya terdapat pada anak-anak, berwarna kemerahan, di daerah pangkal hidung, kelopak mata atas atau leher. Hemangioma yang lebih besar disebut *hemangioma kavernosa*, terdapat di kulit atau di bawah kulit, bersifat merata dan luas.

Teleangiektasis, adalah pelebaran pembuluh darah kapiler yang menetap di kulit.

Nevus pigmentosus, yaitu daerah hiperpigmentasi yang menetap, kadang-kadang disertai pertumbuhan rambut, nyeri dan ulserasi.

Spider naevi, adalah arteriol yang menonjol dan kemerahan serta bercabang-cabang dengan diameter 3-10 mm. Banyak didapatkan pada orang hamil, sirosis hepatis. Bila pusatnya ditekan dengan ujung yang runcing, maka cabang-cabangnya akan menghilang

Striae, adalah garis putih kemerahan dari daerah kulit yang atrofik yang dikelilingi oleh kulit yang normal. Banyak didapatkan pada perempuan hamil (striae gravidarum), orang gemuk dan sindrom Cushing.

Eksantema, adalah kelainan kulit yang timbul dalam waktu yang singkat yang biasanya didahului oleh demam, misalnya morbili. Eksantema yang berbentuk lentikuler disebut eksantema morbiliformis; bila berbentuk difus, berupa eritema numuler, dapat generalisata atau terlokalisir, disebut eksantema skarlatiniformis. Bila kelainan tersebut timbul pada mukosa, maka disebut enantema.

Gumma, adalah infiltrat lunak, berbatas tegas, kronik dan destruktif yang dikemudian hari dapat mengalami ulserasi dan membentuk ulkus gummosum. Kelainan ini hanya terdapat pada 4 penyakit kulit, yaitu sifilis, frambusia tropika, tuberkulosis kulit dan mikosis dalam.

KEPALA DAN WAJAH

Kepala

Untuk pemeriksaan kepala, pasien disuruh duduk dihadapan pemeriksa dengan mata pasien sama tinggi dengan mata pemeriksa. Bentuk dan ukuran kepala harus diperhatikan dengan seksama. Bila diameter kepala fronto-oksipital lebih besar daripada diameter bitemporal, maka disebut *dolikosefalus (kepala panjang)*, sedangkan bila diameter fronto-oksipital kurang lebih sama dengan diameter bitemporal disebut *brakisefalus (kepala bulat)*. Pada *hidrosefalus*, ukuran kepala sangat besar dibandingkan dengan ukuran muka dengan dahi menonjol sedangkan mata tampak tenggelam; sutura mudah teraba karena hubungan antara tulang-tulang kepala longgar; bila dilakukan perkusi akan terdengar seperti suara kendi yang retak (*crack pot sign*). Ukuran kepala yang kecil dengan dahi dan kalvaria kecil dan muka tampak seperti orang yang terbelakang mental disebut *mikrosefalus*. Penutupan sutura yang prematur seringkali menyebabkan kelainan bentuk kepala yang khas. Secara kolektif kelainan ini disebut *kraniosinostosis* atau *kraniostenosis*. Bila penutupan prematur terjadi pada sutura sagitalis maka akan timbul penonjolan di frontal dan oksipital dan kepala menjadi panjang dan sempit, disebut *skafosefali*. Bila penutupan prematur terjadi pada sutura koronal sehingga kepala menjadi tinggi dan kecil, disebut *akrosefali (kepala menara)*. Bila penutupan prematur hanya terjadi pada sutura koronal dan lambdoid pada satu sisi, maka akan terjadi kraniostenosis asimetrik yang disebut *plagiosefali*. Bila akrosefali disertai *sindaktili* (jari-jari melekat) yang berat, *hipertelorisme* (jarak kedua mata yang melebar), hipoplasi maksila, maka akan timbul *akrosefalosindaktili (sindrom Apert)*.Pada *sindrom Crouzon*, terjadi penutupan sutura sagital dan koronal sejak lahir disertai penutupan fontanel dan sutura frontalis yang prematur, hipertelorisme, hipoplasi maksila dan letak daun telinga yang rendah.

Pada kelainan vertebra servikalis, seringkali didapatkan posisi kepala yang terdorong ke depan, misalnya pada *Sindrom Klippel-Feil*. Pada pasien dengan *insufisiensi aorta* akan didapatkan gerak kepala mengangguk dan menengadah berulang-ulang (*to and fro bobbing*) seirama dengan denyut jantung; keadaan ini disebut *tanda Musset*.

Kemungkinan adanya benjolan di kepala juga harus dicari, yang sering didapatkan adalah kista aterom pada kulit kepala. Penonjolan pada glabela atau pertengahan dahi bawah yang berdenyut bila ditekan, dengan lubang didasarnya akibat cacat bawaan pada tulang, merupakan tanda dari *ensefalokel*.

Pada kelainan pembuluh darah, seringkali dapat didengar *bising kranial* pada auskultasi kepala, misalnya pada fistula arteriovenosa pembuluh darah serebral, aneurisma sakuler intrakranial, tumor otak dan sebagainya.

Rambut

Rambut merupakan salah satu adneksa kulit yang dapat ditemukan pada seluruh tubuh, kecuali telapak tangan, telapak kaki, kuku dan bibir. Kerontokan rambut disertai tidak tumbuhnya rambut (kebotakan) disebut *alopesia*. Bila alopesia mengenai seluruh tubuh, disebut *alopesia universalis*; bila hanya mengenai seluruh rambut kepala disebut *alopesia totalis* dan bila kebotakan timbul hanya setempat dan berbatas tegas disebut *alopesia areata*. Pada laki-laki sering didapatkan *alopesia androgenika*, ditandai oleh kerontokan rambut kepala secara bertahap mulai dari bagian verteks dan frontal pada awal umur 30 sehingga dahi menjadi terlihat lebar. Kerontokan rambut dapat juga tanpa disertai kebotakan, misalnya setelah pengobatan sitostatika; keadaan ini disebut *efluvium*.

Kelebatan rambut juga dapat bertambah. Bila rambut bertambah pada tempat-tempat yang biasa ditumbuhi rambut disebut *hipertrikosis*. Bila pertumbuhan rambut yang merupakan tanda seks sekunder, seperti kumis, janggul atau jambang tumbuh berlebihan pada perempuan dan anak-anak, maka disebut *hirsutisme*. Pada pasien *miksedema* akibat hipotiroidisme akan didapatkan rambut yang jarang, kasar, kering dan tampak tidak bercahaya.

Pigmen rambut juga dapat berkurang atau menghilang, sehingga akan timbul uban dan disebut kanitis. Kanitis dapat bersifat bawaan (misalnya pada pasien albino), atau akibat usia menua (*kanitis senilis*). Uban juga dapat timbul pada usia yang lebih muda, disebut kanitis prematur. Kadang-kadang didapatkan uban hanya pada jambul di dahi, disebut *white forelock*. Pada *Sindrom Warrdenburg*, didapatkan *white forelock*, tuli, alis mata lebat dan pangkal hidung yang lebar.

Wajah

Pucat, ikterus dan sianosis akan segera terlihat pada wajah pasien. Sianosis akan ditemukan pada pasien kelainan jantung bawaan dengan *shunt* dari kanan ke kiri, penyakit paru ostruktif menahun atau keadaan hipoksia lainnya.

Pasien lupus eritematosus akan menunjukkan gambaran eritema pada kedua pipinya yang disebut *ruam malar* atau *butterfly rash*. Pasien lepra juga akan menunjukkan wajah yang khas akibat infiltrasi subkutan pada dahi, pipi dan dagu disertai dengan pendataran dan pelebaran pada hidung sehingga wajah mirip dengan wajah singa dan disebut *facies leonina*.

Ekspresi wajah juga seringkali menunjukkan tanda yang khas. Pembesaran kelenjar adenoid akan menyebabkan ekspresi wajah dengan mulut tergantung menganga dan dagu sedikit ke belakang. Pasien yang dehidrasi akan menunjukkan ekspresi wajah seperti orang susah, mata cekung, kulit kering, telinga dingin yang disebut *fasies Hipocratic*. Pada pasien Parkinsonisme, tampak wajah tanpa ekspresi yang disebut *muka topeng*. Pada pasien skleroderma, akan tampak kulit yang menipis dan tegang sehingga pasien tidak dapat menutup mulut dan tidak dapat tersenyum. Pasien tetanus akan mengalami spasme tonik pada otot-otot wajah, sehingga alis terangkat, sudut mata luar tertarik ke atas dan sudut mulut tertarik ke samping membentuk wajah yang disebut *risus sardonikus (muka setan)*

Beberapa penyakit genetik, seperti sindrom Down, juga menunjukkan wajah yang tidak normal (*dismorfik*), misalnya *hipertelorisme* (jarak antara kedua pupil lebih dari normal, normal 3,5-5,5 cm), *telekantus* (kantus medial tertarik ke lateral) dan sebagainya.

Asimetri muka dapat ditemukan pada paralisis N. VII, misalnya pada *Bell's palsy*. Otot wajah yang terserang akan mengalami paralisis dan pasien tidak dapat bersiul.

Bila pasien diminta mengerutkan dahinya, maka dahi pada sisi yang lumpuh akan tetap rata. Mata pada sisi yang lumpuh juga tidak dapat menutup, sehingga kornea akan mengering yang bila didiamkan akan menyebabkan keratitis dan ulkus kornea.

Pada pasien *spasmofilia* akan didapatkan *tanda Chovstek*, yaitu kontraksi pada sudut mulut atau di sekitar mata bila dilakukan ketokan pada garis antara sudut mulut dengan telinga. Pada *tic fasialis,* didapatkan otot-otot wajah yang bergerak secara spontan tak terkendali.

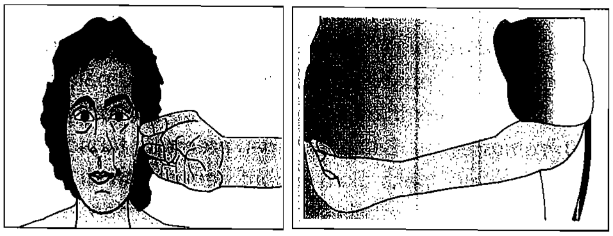
Sensibilitas wajah juga harus diperika untuk mengetahui fungsi sensorik N. Trigeminus (N. V). Bagian sensorik N V terdiri dari *ramus oftalmik,* yang mengurus sensibilitas dahi, mata, hidung, selaput otak, sinus paranasal dan sebagian mukosa hidung; *ramus maksilaris,* mengurus sensibilitas rahang atas, bibir atas, pipi, palatum durum, sinus maksilaris dan mukosa hidung; dan *ramus mandibularis,* yang mengurus sensibilitas rahang bawah, gigi bawah, bibir bawah, mukosa pipi, $^2/_3$ bagian depan lidah, sebagian telinga luar dan selaput otak. Gangguan refleks kornea, seringkali juga merupakan gejala dini gangguan N.V.

Mata

Pemeriksaan mata dapat dimulai dengan mengamati pasien waktu masuk ke ruang periksa, misalnya apakah pasien dibimbing oleh keluarganya, atau memegang satu sisi kepalanya (yang menunjukkan adanya nyeri kepala yang hebat), mata merah, atau mata berdarah.

Eksoftalmus, yaitu bola mata keluar karena fisura palpebra melebar, dapat dijumpai pada tirotoksikosis, trombosis sinus kavernosus atau tumor orbita. Pada aneurisma intrakranial atau fistula arteriovenosa kadang-kadang didapatkan *eksoftalmus yang berdenyut*, sedangkan pada *trombosis sinus kavernosus,* selain didapatkan eksoftalmus juga didapatkan edema di mata dan kelumpuhan otot mata. Ada beberapa pemeriksaan yang menyokong keberadaan eksoftalmus, yaitu: 1).*Tanda Stellwag*, yaitu mata jarang berkedip; 2). *Tanda von Graefe*, yaitu bila melihat ke bawah, palpebra superior tidak ikut turun sehingga sklera atas tampak seluruhnya; 3). *Tanda Moebius*, yaitu sukar melakukan atau menahan konvergensi; 4). *Tanda Joffroy*, yaitu jika melihat ke atas, dahi tidak berkerut; 5). *Tanda Rosenbach,* yaitu tremor pada palpebra bila mata ditutup.

Enoftalmus, yaitu bola mata tertarik ke dalam, biasanya didapatkan pada dehidrasi atau *sindrom Horner*. Sindrom Horner disebabkan oleh kerusakan saraf simpatis pada mata sehingga menimbulkan gejala *enoftalmus, ptosis ringan, miosis* (pupil mengecil), *vasodilatasi pembuluh darah kepala dan konjungtiva sisi ipsilateral, anhidrosis kepala dan muka sisi ipsilateral.*



Gambar 2. Tanda Chovstek dan tanda Trosseau

Gerak Bola Mata. Motilitas okuler perlu diperiksa untuk mencari kelainan pada N. III (okulopmotorius), N.IV (troklearis) dan N.VI (abdusen). Gerak bola mata yang normal adalah *gerak terkonjugasi* yaitu gerak bola mata kiri dan kanan yang selalu bersama-sama. Lirikan yang terkonjugasi dapat berlangsung cepat sebagai suatu respons terhadap stimulus visual di perifer yang mendadak disebut *saccade*. Pemeriksaan dapat juga dilakukan dengan menyuruh pasien mengikuti jari pemeriksa yang digerakkan ke lateral, medial, atas, bawah, atas lateral, medial bawah, atas medial dan bawah lateral sehingga terjadi lirikan mata yang mulus yang disebut *pursuit.* Perhatikan apakah bola mata pasien dapat mengikuti gerak jari pemeriksa dan apakah gerak bola matanya mulus atau kaku. Bila respons stimulus *saccade* dan *pursuit* tidak dapat dilakukan, dapat dilakukan *refleks okulosefalik (Doll's head manoevre),* yaitu dengan menyuruh pasien memfiksasi penglihatannya pada mata pemeriksa, kemudian pemeriksa memegang kepala pasien dan memutarnya pada bidang horizontal dan vertikal; bila pandangan pasien tidak berubah, tetap ke arah mata pemeriksa, maka respons pasien dikatakan baik. Pada waktu memeriksa gerak bola mata, tanyakan apakah pasien melihat kembar (*diplopia*) yang biasanya disebabkan kelumpuhan otot penggerak mata. Juga harus diperhatikan apakah ada *deviation conjugee*, yaitu mata selalu dilirikkan ke satu arah, tidak dapat dilirikkan ke arah lain; kadang-kadang kepala juga berdeviasi ke arah yang sama. *Deviation conjugee* biasanya disebabkan oleh lesi otak kortikal.

Strabismus, yaitu keadaan di mana mata tidak dapat digerakkan ke suatu arah, biasanya terjadi akibat kelumpuhan salah satu otot penggerak bola mata sehingga pasien akan mengalami *diplopia.* Berdasarkan penyebabnya, strabismus dapat dibagi 2, yaitu *strabismus konkomitans (non-paralitik),* disebabkan oleh kerusakan saraf penggerak mata dan sudut deviasi menetap pada semua lapang pandang; dan *strabismus inkomitans (paralitik)*, akibat kelumpuhan saraf penggerak bola mata dengan sudut deviasi yang tidak sama pada semua lapang pandang. Berdasarkan arah bola mata, strabismus juga dapat dibagi 2, yaitu *strabismus divergens (eksotrofia),* bila mata cenderung untuk melihat ke lateral; *strabismus konvergens (esotrofia),* bila mata cenderung melihat ke medial; *strabismus hipertrofia,* bila mata cenderung deviasi ke atas; dan *hipotrofia,* bila mata cenderung deviasi ke bawah.

Nistagmus, yaitu gerak bolak-balik bola mata yang involunter dan ritmik, dapat horizontal, vertikal atau rotatoir. Bila gerak bolak-balik bola mata tersebut sama cepatnya, disebut *nistagmus penduler*, dapat dijumpai pada pasien dengan visus buruk sejak bayi, kelainan makula, korioretinitis, albinisme dan lain sebagainya. Bila gerak bola mata memiliki komponen gerak cepat dan lambat, maka disebut *jerk nystagmus*. Arah nistagmus ditentukan oleh komponen gerak cepatnya, misalnya nistagmus horizontal kanan, maka komponen gerak cepatnya ke arah horizontal kanan. Untuk memeriksa adanya nistagmus, pasien disuruh melirik ke satu arah dan dipertahankan selama 5 detik, tetapi lirikannya jangan terlalu jauh, karena dalam keadaan normal juga dapat timbul nistagmus yang disebut *end position nystagmus*. Nistagmus akibat kelainan labirin atau N VIII akan disertai dengan *vertigo* dan disebut *nistagmus vestibuler* atau *nistagmus perifer.* Bila kelainan terletak di otak, maka akan timbul *nistagmus sentral,* yang dapat bersifat horizontal, vertikal atau rotatoar, tergantung letak lesinya. Bila nistagmus terjadi atau bertambah berat pada posisi kepala tertentu, maka disebut *nistagmus posisional.*

Palpebra. Kelainan palpebra harus diperhatikan dengan seksama. *Edema palpebra,* biasanya didapatkan pada sindrom nefrotik, penyakit jantung atau dakrioadenitis. Edema palpebra dapat juga berbatas tegas, biasanya akibat peradangan, misalnya *blefaritis* (radang palpebra), *dakriosistitis* (radang kelenjar air mata), *kalazion* (radang pada tarsus), *iridosiklitis (uveitis).* Bila tepi palpebra melipat ke arah luar, misalnya akibat senilitas, sikatriks atau tumor palpebra, maka disebut *ektropion;* sedangkan bila melipat ke dalam, terutama pada palpebra inferior, disebut *entropion.* Pada trakoma, entropion didapatkan pada palpebra superior. Bila palpebra tidak dapat menutup sempurna, disebut *lagoftalmus.* Bila palpebra superior tidak dapat diangkat, sehingga fisura palpebra menyempit, disebut *ptosis*, misalnya didapatkan pada kelumpuhan N III, miastenia gravis dan sindrom Horner. Bila palpebra superior tidak dapat diangkat karena bebannya, misalnya pada edema palpebra, enoftalmus atau ftisis bulbi, maka disebut *pseudoptosis.* Bila bulu mata tumbuh salah arah sehingga dapat melukai kornea, disebut *trikiasis.* Pada pasien dislipidemia, seringkali didapatkan deposit bewarna kekuningan pada palpebra yang disebut *xantelasma.* Pada radang palpebra (blefaritis), hipertiroidisme dan sindrom *Vogt-Koyanagi-Harada*, bulu mata dapat rontok dan disebut *madarosis.*

Sekresi Air Mata. Sekresi air mata dapat diuji dengan melakukan tes Schirmer I dan II. Tes Schirmer I bertujuan untuk memeriksa berkurangnya produksi air mata, misalnya pada *Sindrom Schogren (keratokonjungtivitis sika).* Disini digunakan sepotong kertas filter sepanjang 30 mm, di mana ujung yang satu diselipkan di forniks konjungtiva bulbi inferior dan ujung yang lain dibiarkan menggantung; bila setelah 5 menit kertas tidak basah menunjukkan sekresi air mata kurang. Bila bagian kertas yang basah kurang dari 10 mm, menunjukkan sekresi air mata terganggu, sedangkan bila lebih dari 10 mm menunjukkan hipersekresi air mata. Bila kertas yang basah kurang dari 10 mm, maka harus dilakukan tes Schirmer II, yaitu pada satu mata diteteskan anestesi lokal dan diletakkan kertas filter, kemudian hidung dirangsang dengan kapas selama 2 menit. Bila setelah 5 menit kertas filter tidak basah menunjukkan refleks sekresi gagal total, sedangkan bila setelah 5 menit kertas filter basah sampai 15 mm menunjukkan keadaan yang normal.

Konjungtiva. Konjungtiva adalah selaput mata yang melapisi palpebra (*konjungtiva tarsal superior dan inferior*) dan bola mata (*konjungtiva bulbi*). Pada keadaan anemia, konjungtiva akan tampak pucat (*anemik*). Pada radang konjungtiva (*konjungtivitis*), tampak konjungtiva bewarna merah, mengeluarkan air mata dan kadang-kadang sekret mukopurulen. *Trakoma* merupakan konjungtivitis yang disebabkan oleh *Chlamydia trachomatis.* Peradangan konjungtiva yang disertai neovaskularisasi disekitarnya, disebut *flikten.* Kadang-kadang didapatkan pelebaran arteri konjungtiva posterior yang disebut *injeksi konjungtival.* Bila pelebaran pembuluh darah terjadi pada pembuluh perikorneal atau arteri siliaris anterior, maka disebut *injeksi siliar;* sedangkan bila pelebaran pembuluh darah terjadi pada pembuluh episklera dan arteri siliaris longus disebut *injeksi episklera.* Peradangan konjungtiva seringkali disertai dengan perlekatan konjungtiva dengan kornea atau palpebra yang disebut *simblefaron.* Pada avitaminosis A (*xeroftalmia*) akan didapatkan *bercak Bitot,* yaitu bercak segitiga bewarna perak di kedua sisi kornea yang berisi epitel yang keras dan kering. Kadang-kadang didapatkan bercak degenerasi pada konjungtiva di daerah fisura palpebra yang berbentuk segitiga di bagian nasal dan temporal yang disebut *pinguekula.* Lesi lain pada konjungtiva adalah *pterigium,* yaitu proses proliferasi dengan vaskularisasi pada konjungtiva yang berbentuk segitiga yang meluas ke arah kornea. Selain itu juga terdapat lesi yang disebut *pseudopterigium,* yaitu perlekatan konjungtiva dengan kornea yang cacat yang biasanya terjadi pada penyembuhan ulkus kornea, sehingga letaknya tidak selalu pada fisura palpebra. Kerapuhan pembuluh darah konjungtiva, misalnya akibat umur, hipertensi, aterosklerosis atau akibat konjungtivitis hemoragik, atau akibat trauma atau batuk rejan, dapat terjadi perdarahan (*hematoma*) subkonjungtival.

Sklera. Perhatikan warna sklera dengan baik. Pada pasien kelainan metabolisme bilirubin, akan didapatkan sklera yang *ikterik* yaitu sklera yang bewarna kekuningan.

Sedangkan pada pasien osteogenesis imperfekta, akan didapatkan sklera yang bewarna biru (*blue sclerae*). Pada reaksi hipersensitivitas atau penyakit autoimun (Artritis Reumatoid, Lupus Eritematosus), dapat ditemukan *episkleritis* atau *skleritis*. *Episkleritis* adalah reaksi radang jaringan ikat vaskular yang terletak antara konjungtiva dan permukaan sklera, umumnya unilateral dengan rasa nyeri yang ringan. Sedangkan *skleritis* adalah radang sklera yang bersifat bilateral, ditandai mata merah berair, fotofobia dan penurunan visus, serta nyeri yang hebat yang menjalar ke dahi, alis dan dagu.

Kornea. Diameter kornea yang normal adalah 12 mm; bila ukurannya lebih disebut *makrokornea*, sedangkan bila ukurannya kurang disebut *mikrokornea*. Pada usia lanjut, seringkali didapatkan cincin putih kelabu yang melingkari bagian luar kornea yang disebut *arkus senilis*. Pada *penyakit Wilson (degenerasi hepatolentikuler)* akan didapatkan cincin lengkung hijau yang mengelilingi kornea yang disebut *cincin Kayser-Fleischer*. Pada trakoma, dapat ditemukan *pannus*, yaitu sel radang dengan pembuluh darah yang membentuk tabir pada kornea. Peradangan pada kornea (*keratitis*) seringkali mengakibatkan timbulnya *infiltrat* dan *ulkus kornea*. Infiltrat akan memberikan *uji plasido positif*, sedangkan ulkus kornea akan memberikan *uji fluoresein positif*. Pada xeroftalmia atau keratokonjungtivitis sika, dapat ditemukan keringnya permukaan kornea yang disebut *xerosis kornea*. Penyembuhan ulkus atau radang kornea akan meninggalkan sikatriks pada kornea sehingga kornea menjadi ireguler dan memberikan *tes plasido positif*. Bila sikatriks hanya berbentuk kabut halus disebut *nebula*; bila lebih jelas dan berbatas tegas disebut *makula*; dan bila bewarna putih padat disebut *leukoma*. Bila leukoma disertai penempelan iris pada permukaan belakang kornea, disebut *leukoma aderens*. Untuk menilai sensibilitas kornea yang merupakan fungsi dari N.V (trigeminus), dapat dilakukan *tes refleks kornea*, yaitu dengan cara menyuruh pasien melihat jauh ke depan, kemudian bagian lateral kornea diusap dengan kapas kering dan dilihat refleks mengedip, rasa nyeri dan mata berair. Bila tes ini positif, menunjukkan fungsi N.V baik.

Pupil. Bentuk pupil normal adalah bulat dengan ukuran normal adalah 4-5 mm pada penerangan sedang. Bila ukuran pupil lebih dari 5 mm disebut *midriasis*, sedangkan bila ukuran pupil kurang dari 2 mm disebut *miosis*; bila ukuran pupil sangat kecil disebut *pin point pupil*. Bila ukuran pupil kiri dan kanan sama disebut *isokor*, sedangkan bila tidak sama disebut *anisokor*. Posisi pupil normal adalah di tengah, bila letak pupil agak eksentrik, disebut *ektopia*. Refleks pupil dapat dilakukan dengan memberikan cahaya pada mata. Bila cahaya diarahkan langsung pada pupil dan memberikan hasil miosis, disebut *refleks pupil langsung*. Bila cahaya diarahkan pada pupil dan didapatkan miosis pupil kontralateral, disebut *refleks pupil tidak langsung*. Bila konyungtiva, kornea dan palpebra dirangsang, maka akan didapatkan miosis, keadaan ini disebut *refleks okulopupil*. Bila pasien diminta melihat jauh, lalu disuruh melihat tangannya sendiri pada jarak 30 cm dari matanya, maka akan timbul miosis; disebut *refleks akomodasi-konvergensi (refleks dekat)*. Bila reaktivitas pupil terhadap cahaya langsung dikalahkan oleh rangsang cahaya tidak langsung yang dapat diuji dengan menyinari mata kanan dan kiri berganti-ganti, disebut *pupil Marcus-Gunn*, yang didapatkan pada pasien neuritis optika, ablasi retina, atrofi papil saraf optik dan oklusi arteri retina sentralis. Reaksi pupil akan negatif pada keadaan ruptur sfingter, sinekua posterior, pangguan parasimpatis, atau akibat obat miotika dan midriatika atau pada kebutaan total. Pada *pupil Argyl Robeertson*, didapatkan refleks cahaya negatif, sedangkan refleks dekat positif kuat. Pada *sindrom Holmes-Ardy* akan didapatkan anisokori pupil, refleks pupil negatif, penglihatan kabur dan refleks tendon menurun.

Bilik mata depan (*kamera okuli anterior*). Diperiksa apakah dalam atau dangkal. Bilik mata yang dalam didapatkan pada keadaan *afakia (tanpa lensa)*, *miopia* dan *glaukoma kongenital*. Bilik mata depan dangkal didapatkan pada dislokasi *lensa*, *sinekia anterior* atau *glaukoma subakut*. Penimbunan sel radang pada bagian bawah bilik mata depan disebut *hipopion*, yang biasanya berhubungan dengan *ulkus kornea*, *uveitis berat*, *endoftalmitis* atau *tumor intraokuler*. Bila bilik mata depan berisi sel darah, maka disebut *hifema*, biasanya berhubungan dengan trauma mata atau hemofilia.

Lensa. Dalam keadaan normal lensa tidak bewarna (jernih). Kekeruhan lensa disebut *katarak*. Katarak kongenital dapat ditemukan pada infeksi rubela kongenital, toksoplasmosis, herpes simpleks dan sitomegalovirus. Untuk menilai derajat kekeruhan lensa, dapat dilakukan *tes bayangan iris*, yaitu dengan cara mengarahkan lampu senter ke arah pupil dengan sudut 45° dan dilihat bayangan iris pada lensa yang keruh; letak bayangan jauh dan besar, berarti *katarak imatur*; seangkan bila bayangan kecil dan dekat pupil, berarti *katarak matur*. Bila katarak mengalami degenerasi lanjut menjadi keras atau lembek dan mencair disebut *katarak hipermatur*.

Bila lensa mata diangkat, maka keadaan ini disebut *afakia* dan mata akan mengalami *hipermetropia tinggi*.

Tajam penglihatan (*acies visus*). Diperiksa dengan menggunakan *tabel Snellen* (untuk melihat jauh), atau *tabel Jagger* (untuk melihat dekat). Tajam penglihatan juga dapat diperiksa dengan menyuruh pasien menghitung jari pemeriksa pada jarak tertentu (normal jari pemeriksa masih terlihat sampai jarak 60 m) atau menyuruh pasien membaca huruf-huruf dalam buku. Bila penglihatan sempurna, maka proyeksi benda yang dilihat akan jatuh pada retina; keadaan ini disebut *mata emetropia.* Pada pelihat jauh (*mata hipermetropia*), proyeksi bayangan dari benda yang dilihat akan jatuh di belakang retina; sedangkan pada pelihat dekat (*mata miopia*), bayangan benda yang dilihat akan jatuh di depan retina. Pada orang tua akan terjadi gangguan akomodasi sehingga proyeksi bayangan dari benda yang dilihat akan jatuh di belakang retina; keadaan ini disebut *mata presbiopia.* Bila berkas sinar tidak difokuskan pada 1 titik di retina, tetapi pada 2 garis titik api yang saling tegak lurus, maka disebut *astigmatisme;* keadaan ini terjadi akibat kelainan lengkung permukaan kornea.

Penglihatan warna. Penglihatan warna diperankan oleh sel kerucut retina. Warna primer utama pada pigmen sel kerucut adalah merah, hijau dan biru. Orang yang memiliki ketiga pigmen sel kerucut, disebut *trikromat;* bila hanya 2 pigmen sel kerucut, disebut *dikromat;* dan bila hanya memiliki 1 pigmen sel kerucut disebut *monokromat* atau *akromatopsia.* Penglihatan warna-warna yang tidak sempurna disebut *buta warna,* yang dapat bersifat kongenital atau didapat akibat penyakit tertentu, misalnya buta warna *merah-hijau* dapat disebabkan oleh kelainan saraf optik, sedangkan buta warna *biru-kuning* dapat disebabkan oleh glaukoma atau kelainan retina. Untuk mengetahui defek penglihatan warna dapat dilakukan *tes Ishihara.*

Lapang pandang (*kampus visus*), yaitu kemampuan mata yang yang difiksasi pandangannya ke satu titik untuk melihat benda-benda disekitarnya. Lapang pandang dapat diperiksa dengan *tes konfrontasi, kampimetri, perimetri* atau *layar Byerrum.* Lapang pandang normal adalah 90° temporal, 50° kranial, 50° nasal dan 65° kaudal. Penyempitan lapang pandang sehingga tinggal separuh disebut *hemianopsia.* Pada waktu memeriksa lapang pandang, juga harus dicari adanya *skotoma,* yaitu daerah atau bercak yang tidak terlihat pada lapang pandang seseorang. Dalam keadaan normal, kita memiliki *bercak buta* yang disebut *skotoma fisiologik* yaitu bercak dimana bayangan benda yang dilihat jatuh pada bintik buta retina (*papila nervi optici*).

Funduskopi, yaitu pemeriksaan retina dengan menggunakan *oftalmoskop.* Pada waktu melakukan funduskopi, perhatikan warna retina yang kemerahan dengan pembuluh darahnya yang dapat menggambarkan keadaan pembuluh darah di seluruh tubuh. Perhatikan pula *fovea sentralis, daerah makula* dan *papila nervi optici.* Papila n. Optici berbentuk bulat, bewarna merah muda, berbatas jelas dengan *cupping* normal berukuran $^2/_5$ diameter papil. Perlu pula diperhatikan adanya *papil edema* (papil berbatas kabur, terdapat pada peninggian tekanan intra-kranial), *atrofi papil* (papil tampak pucat, mengecil dengan batas bertambah jelas), *kelainan vaskular* (akibat hipertensi, DM, trombosis), *kelainan retina yang lain (retinitis pigmentosa, ablasio retina).* Pada retinopati diabetik akan didapatkan mikroaneurisma, perdarahan retina, dilatasi pembuluh darah retina, eksudat, neovaskularisasi dan edema retina. Retinitis pigmentosa adalah kelainan genetik yang mengakibatkan degenerasi epitel retina terutama sel batang dan atrofi saraf optik dengan gambaran klinis yang khas tidak dapat melihat di malam hari dengan lapang pandang yang makin menyempit. *Ablasio retina* adalah lepasnya retina dari koroid yang biasanya berhubungan dengan trauma atau miopia atau degenerasi retina. Pasien ablasio retina akan mengeluh lapang pandang yang terganggu seperti melihat adanya tabir yang mengganggu lapang pandangnya dan pada funduskopi akan terlihat retina bewarna abu-abu dengan pembuluh darah yang terlihat terangkat dan berkelok-kelok.

Telinga

Untuk memeriksa telinga pasien, suruh pasien duduk dengan posisi badan agak condong sedikit ke depan dan kepala lebih tinggi sedikit dari kepala pemeriksa sehingga pemeriksa dapat melihat liang telinga luar dan membran timpani.

Pertama-tama, perhatikan daun telinga, kemudian bagian belakang telinga, daerah mastoid, adakah tanda peradangan atau sikatriks. Pada pasien yang diduga gout, daun telinga harus diperiksa dengan cermat untuk mencari kemungkinan adanya *tofus,* yaitu benjolan keras akibat penimbunan kristal monosodium urat. Untuk melihat liang telinga dan membran timpani, tarik daun telinga ke atas-belakang sehingga liang telinga lebih lurus. Bila terdapat serumen di dalam liang telinga, maka harus dibersihkan dulu dengan kapas, pengait atau pinset, tergantung konsistensinya. Setelah liang telinga bersih, perhatikan membran timpani, apakah masih utuh atau tidak, apakah sifat tembus sinar normal, adakah retraksi membran timpani yang menunjukkan perlekatan di telinga tengah. Adanya otitis media dengan supurasi akan menyebabkan membran timpani menonjol (*bulging*) ke arah telinga luar. Bila didiamkan saja, maka membran timpani dapat mengalami ruptur. Sekret yang keluar dari liang telinga disebut *otore.* Perhatikan apakah otore tersebut jernih, mukoid atau berbau. Bila otore bercampur darah harus dicurigai kemungkinan infeksi akut yang berat atau tumor, sedangkan bila jernih harus dicurigai kemungkinan likuor serebrospinal. Bila didapatkan nyeri telinga (*otalgia*), harus diperhatikan apakah nyeri berasal dari telinga atau merupakah nyeri pindah (*referred pain*) dari jaringan sekitarnya. Nyeri pada tarikan daun telinga menunjukkan tanda-tanda adanya *otitis eksterna;* sedangkan nyeri pada prosesus mastoideus menunjukkan adanya *mastoiditis,* yang seringkali merupakan komplikasi *otitis media.*

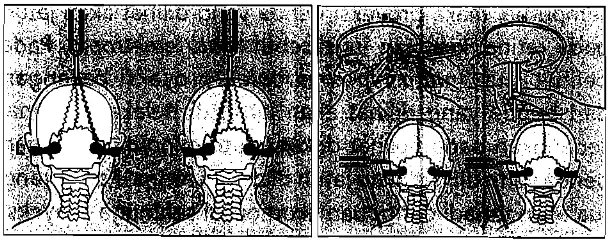
Untuk menilai fungsi pendengaran, dapat dilakukan tes pendengaran dengan cara tes berbisik dan tes garpu tala. Untuk pemeriksaan yang lebih khusus dapat dilakukan pemeriksaan audiometri. Gangguan pendengaran (*tuli*), dapat dibagi 2, yaitu *tuli konduktif*, akibat kelainan pada telinga luar dan telinga tengah; *tuli saraf (sensorineural)*, akibat kelainan pada koklea, N.VIII atau pusat pendengaran; dan *tuli campuran*. Pada pasien usia lanjut, seringkali didapatkan tuli saraf frekuensi tinggi yang dapat menyerang kedua telinga dan dapat dimulai pada usia 65 tahun; keadaan ini disebut *presbiakusis*.

Tes berbisik, merupakan pemeriksaan semi-kuantitatif, menentukan derajat ketulian secara kasar. Pemeriksaan harus dilakukan di ruangan yang tenang dengan panjang minimal 6 meter.

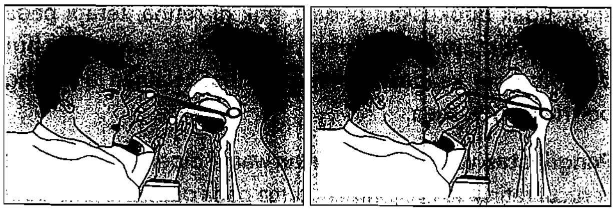
Tes penala merupakan tes kualitatif. Ada bermacam-macam tes penala, diantaranya *tes Rinne, tes Weber dan tes Schwabach*. **Tes Rinne** bertujuan untuk membandingkan hantaran melalui udara dan hantaran melalui tulang pada telinga yang diperiksa. Garpu tala digetarkan, kemudian tangkainya diletakkan di prosesus mastoideus; setelah tidak terdengar, garpu tala dipegang di depan telinga pada jarak 2,5 cm; bila masih terdengar, disebut *Rinne* (+),menunjukkan pendengaran yang normal atau adanya tuli saraf; dan bila tidak terdengar disebut *Rinne* (-), menunjukkan adanya tuli konduktif. **Tes Weber** bertujuan untuk membandingkan hantaran tulang telinga kiri dan kanan. Garpu tala digetarkan, kemudian tangkai garpu tala diletakkan di garis tengah kepala (verteks, dahi, di tengah-tengah gigi seri, dagu). Bila bunyi garpu tala terdengar lebih keras pada salah satu telinga, maka disebut Weber lateralisasi ke telinga tersebut. Bila bunyi garpu tala tidak dapat dibedakan apakah lebih keras ke arah satu telinga atau tidak, maka disebut *Weber tidak ada lateralisasi*. Pada tuli konduktif, akan terjadi *lateralisasi ke telinga yang sakit;* sedangkan pada tuli saraf akan terjadi *lateralisasi ke telinga yang baik*. **Tes Schwabach** bertujuan membandingkan fungsi pendengaran pasien dengan fungsi pendengaran pemeriksaan yang normal. Garpu tala digetarkan kemudian tangkainya diletakkan di prosesus masteoideus pasien sampai tidak terdengar lagi suaranya, kemudian dipindahkan ke prosesus mastoideus pemeriksa; bila pemeriksa masih dapat mendengar maka disebut *Schwabach memendek*. Bila pemeriksa juga tidak mendengar, maka pemeriksaan dibalik, mula-mula garpu tala yang telah digetarkan, tangkainya diletakkan di prosesus mastoideus pemeriksa, setelah tidak terdengar kemudian dipindahkan ke prosesus mastoideus pasien. Bila pasien masih dapat mendengar maka disebut *Schwabach memanjang;* bila pasien juga tidak juga mendengar, maka dikatakan *Schwabach sama dengan pemeriksa*.

Hidung

Hidung berfungsi sebagai jalan napas; pengatur kondisi udara pernapasan; penyaring udara; indra penghidu; resonansi suara; turut membantu proses bicara; dan refleks nasal. Pemeriksaan hidung meliputi pemeriksaan hidung bagian luar; *rinoskopi anterior; rinoskopi posterior;* dan bila diperlukan dilakukan *nasoendoskopi*. Lakukan pemeriksaan hidung kiri dan kanan. Pada pemeriksaan hidung luar, perhatikan bentuk luar hidung, apakah ada deviasi atau depresi septum, serta pembengkakan hidung. Pada pasien sifilis, sering terjadi erosi tulang hidung sehingga akan terbentuk hidung pelana yang khas. Pada *rinofima* hidung kelihatan berwarna merah, besar dan berbentuk seperti umbi. Pada pasien Lupus Eritematosus, khas tampak gambaran ruam kupu-kupu pada hidung yang sayapnya membentang sampai ke kedua pipi. Pemeriksaan rongga hidung disebut rinoskopi anterior, yaitu dengan menggunakan spekulum hidung. Pada pemeriksaan rongga hidung, perhatikan vestibulum nasi, septum bagian anterior, konka dan mukosa hidung. Perhatikan kemungkinan adanya polip nasi, yaitu kelainan mukosa hidung berupa massa lunak yang bertangkai, berbentuk bulat atau lonjong, bewarna putih kelabu dengan permukaan licin yang bening karena banyak mengandung cairan. Untuk melihat hidung bagian belakang, termasuk nasofaring, dilakukan pemeriksaan rinoskopi posterior, yaitu dengan menggunakan kaca nasofaring yang dilihat melalui rongga mulut. Pada rinoskopi posterior akan dapat terlihat koana, ujung posterior septum, ujung posterior konka, sekret yang keluar dari hidung ke *nasofaring* (post nasal drip), torus tubarius, osteium tuba dan *fossa Rosenmuller*. Hidung yang mengalami perdarahan disebut *epistaksis*. Epistaksis bukan merupakan suatu penyakit, tetapi merupakan gejala suatu penyakit, misalnya hipertensi, infeksi, neoplasma, kelainan darah, infeksi sistemik, perubahan tekanan atmosfer dan sebagainya.



Gambar 3. Tes Weber dan tes Rinne

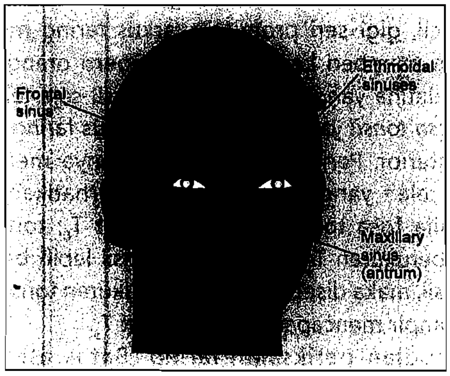


Gambar 4. Rinoskopi posterior dan laringoskopi indirek

Fungsi menghidu juga harus diperiksa, satu persatu untuk masing-masing lubang hidung dengan cara menutup 1 lubang hidung secara bergantian. Sebelum memeriksa fungsi menghidu, pastikan bahwa lubang hidung tidak meradang dan tidak tersumbat. Gunakan zat pengetes yang dikenal sehari-hari, misalnya kopi, jeruk, tembakau. Jangan menggunakan zat pengetes yang dapat merangsang mukosa hidung, seperti alkohol, mentol, cuka atau amoniak. Kemampuan menghidu secara normal disebut *normosmia*; bila kemampuan menghidu meningkat disebut *hiperosmia;* bila kemampuan menghidu menurun disebut *hiposmia;* dan bila kemampuan menghidu hilang disebut *anosmia.* Bila dapat menghidu, tetapi tidak dapat mengenal atau salah menghidu, maka disebut *parosmia.*

Sinus paranasal. Sinus paranasal adalah rongga-rongga di sekitar hidung dengan bentuk bervariasi yang merupakan hasil pneumatisasi tulang kepala. Ada 4 pasang sinus, yaitu *sinus maksilaris, sinus frontalis, sinus etmoidalis* dan *sinus sfenoidalis.* Semua sinus mempunyai muara (*ostium*) ke dalam rongga hidung. Muara sinus maksilaris, frontalis dan etmoidalis anterior terletak pada sepertiga tengah dinding lateral hidung yang memiliki struktur yang rumit yang disebut *kompleks osteo-meatal.* Fungsi sinus paranasal adalah sebagai pengatur kondisi udara pernapasan; penahan suhu; membantu keseimbangan suara; membantu resonansi suara; peredam perubahan tekanan udara; dan membantu produksi mukus untuk membersihkan rongga hidung. Untuk pemeriksaan sinus paranasal dilakukan inspeksi, palpasi dan transluminasi. Pada inspeksi, perhatikan adanya pembengkakan pipi dan kelopak mata bawah yang menggambarkan adanya sinusitis maksilaris akut; sedangkan pembengkakan pada kelopak mata atas menunjukkan sinusitis frontalis akut.

Nyeri tekan pada pipi dan nyeri ketok pada gigi menunjukkan adanya sinusitis maksilaris; sedangkan nyeri tekan pada bagian medial atap orbita menunjukkan adanya sinusitis frontalis; dan nyeri tekan daerah kantus medius menunjukkan adanya sinusitis etmoidalis. Pemeriksaan transluminasi digunakan untuk melihat adanya sinusitis maksilaris atau frontalis. Bila pada pemeriksaan transluminasi didapatkan gelap pada daerah infra-orbita menunjukkan kemungkinan sinus maksilaris terisi pus atau mukosa sinus maksilaris menebal atau terdapat neoplasma di dalam sinus maksila. Transluminasi sinus frontalis seringkali memberikan hasil yang meragukan, karena seringkali sinus frontalis tidak berkembang dengan baik. Bila dicurigai adanya kelainan pada sinus paranasal, dapat dilakukan pemeriksaan radiologi dengan posisi Waters, PA dan lateral. Bila hasil pemeriksaan radiologis meragukan dapat dilakukan pemeriksaan CT-scan sinus paranasal.



Gambar 5. Sinus paranasal

Mulut

Bibir dan mukosa mulut. Perhatikan warnanya, apakah pucat, merah atau sianosis. Bibir yang tebal terdapat pada pasien akromegali dan miksedema. Bibir yang retak-retak terdapat pada pasien demam dan avitaminosis. Luka pada sudut mulut menandakan adanya *ariboflavinosis.* Radang pada bibir disebut *keilitis.* Pada pasien morbili, dapat ditemukan *bercak Koplik*, yaitu bercak kecil, bewarna biru keputihan, dikelilingi oleh tepi yang merah, terdapat pada mukosa pipi yang letaknya berhadapan dengan gigi molar dekat muara kelenjar parotis. Pada pasien *Stomatitis aftosa* akan didapatkan 1-3 ulkus yang dangkal, berbentuk bundar, terasa nyeri dan tidak mengalami indurasi. *Oral thrush* akibat infeksi Candida albicans ditandai oleh bercak-bercak membran putih, menimbul, seperti sisa-sisa susu di mukosa mulut, bila dipaksa angkat akan timbul perdarahan. Pada *sindrom Peutz-Jeghers,* akan didapatkan bercak pigmentasi berbatas tegas bewarna kebiruan atau coklat pada mukosa bibir, mulut, hidung dan kadang-kadang di sekitar mata.

Gigi geligi. Perhatikan jumlah gigi, oklusi gigi dan adanya gigi berlubang (*karies).* Oklusi normal gigi terjadi bila barisan gigi pada rahang atas dan rahang bawah dapat saling menangkap secara tepat. Anomali kongenital atau fraktur rahang akan menyebabkan timbulnya *maloklusi.* Pada pasien sifilis kongenital, dapat ditemukan gigi seperti gergaji yang disebut *gigi Hutchinson.* Bila air minum banyak mengandung fluorida, maka gigi akan berlubang kecil-kecil dan berwarna kuning, disebut *fluorosis (mottled enamel).* Pada intoksikasi timah hitam, akan tampak *garis timah* bewarna kebiruan pada batas antara gusi dan gigi. Pada pemeriksaan gigi, juga harus diperhatikan keadaan gusi. Radang gusi disebut ginggivitis. Pada *pyorrhoea*, akan tampak gusi membengkak dan bila ditekan akan keluar nanah. Pada pasien leukemia monoblastik akut atau pasien yang mendapatkan pengobatan fenitoin akan didapatkan *hiperplasi gusi.* Kadang-kadang didapatkan neoplasia jinak gusi yang disebut *epulis.*

Lidah. Perhatikan ukuran lidah, apakah normal, lebih besar (*makroglosus)*, atau lebih kecil (*mikroglosus*). Kadang-kadang terdapat kelainan kongenital dimana lidah bercabang yang disebut *lingua bifida.* Pada parese N

XII, lidah akan membelok bila dikeluarkan. Pada kelainan *pseudobulbar,* pasien akan sukar menggerakkan dan mengeluarkan lidahnya. Lidah yang pucat menunjukkan adanya *anemia*, sedangkan lidah yang merah tua dan nyeri menunjukkan adanya *defisiensi asam nikotinat.* Pada keadaan *dehidrasi*, lidah akan tampak kering, sedangkan pada uremia lidah akan kering dan berwarna kecoklatan. Lidah yang kering dan kotor, dalam keadaan normal ditemukan pada perokok atau orang yang bernapas lewat mulut. Pada pasien demam tifoid akan didapatkan lidah yang kering dan kotor, tepi yang hiperemis dan tremor bila dikeluarkan perlahan-lahan. Lidah yang merah, berselaput tipis dengan papil yang besar-besar didapatkan pada pasien *demam skarlatina,* yang disebut *strawberry tongue.* Lidah yang licin karena atrofi papil disebut *lingua grabia,* didapatkan pada pasien anemia pernisiosa, *tropical sprue,* pelagra. Pada *leukoplakia*, lidah diselubungi oleh lesi-lesi yang keras, berwarna putih dan mengalami indurasi yang kelihatan seperti kerak dan sulit diangkat. Lidah pasien *angina Ludovici*, tampak meradang merah dan bengkak sehingga menonjol keluar dari mulut. Kadang-kadang pada lidah dapat ditemukan bercak-bercak seperti peta yang disebut *geographic tongue;* keadaan ini sering didapatkan pada pasien depresi dan tidak berbahaya. Lidah yang kelihatan aneh adalah *lidah skrotum*, yang memiliki alur-alur seperti skrotum. Kadang-kadang di bawah lidah di sisi frenulum didapatkan kista retensi yang transparan bewarna kebiruan yang disebut *ranula.*

Pada waktu memeriksa lidah, jangan lupa memeriksa fungsi pengecapan, dengan cara menaruh berbagai zat secara bergantian pada permukaan lidah, misalnya garam, gula, bubuk kopi dan sebagainya. Hilangnya fungsi pengecapan disebut *ageusia.*

Langit-langit (palatum). Pertama-tama, perhatikan apakah terdapat celah langit-langit (*palatoskizis*). Kadang-kadang pada garis tengah palatum didapatkan benjolan yang membesar seperti tumor yang disebut *torus palatinus).* Perhatikan juga lengkungan palatum durum, apakah simetris atau tidak. *Kelumpuhan palatum mole* seringkali merupakan gejala sisa dari difteri. Palatum dengan lengkung tinggi didapatkan pada pasien *sindrom Ehlers-Danlos, Marfan, Rubenstein-Taybi* dan *Trecher-Collins.*

Bau pernapasan (Halitosis, *foetor ex ore*). Bau napas *aseton* ditemukan pada pasien ketoasidosis diabetik atau pasien kelaparan (*starvation*). Pada pasien uremia, napas akan berbau *amoniak.* Pasien dengan abses paru-paru atau higiene mulut yang buruk akan memberikan bau napas yang busuk (*gangren*). Pasien ensefalopati hepatik akan menunjukkan bau napas yang apek yang disebut *fetor hepatikum.* Bau napas alkohol akan didapatkan pada pasien alkoholisme. Anak-anak yang menderita *fenilketonuria* akan memberikan bau napas seperti rumput kering yang baru disabit. Pasien kanker rongga mulut akan memberikan bau napas yang busuk yang sangat spesifik.

Angina plaut vincent (stomatitis ulseromembranosa), merupakan infeksi spirilum dan basil fusiformis di rongga mulut akibat kurangnya higiene mulut. Kelainan ini ditandai oleh demam yang tinggi dengan nyeri di mulut; bau mulut (*fetor ex ore);* mukosa mulut dan faring hiperemis dilapisi oleh membran putih keabuan di atas tonsil, uvula, faring dan gusi.

Faring dan Laring

Faring dan laring diperiksa bersama-sama dengan pemeriksaan mulut. Untuk memeriksa faring, tekan lidah ke bawah dengan penekan lidah, sehingga faring akan tampak. Perhatikan dinding belakang faring, apakah terdapat hiperemi yang biasanya berhubungan dengan infeksi saluran napas atas. Pada sinusitis, biasanya akan tampak *post nasal drips.* Pada anak-anak yang menderita difteria, akan didapatkan selaput putih pada dinding faring yang sulit diangkat, bila dipaksa diangkat akan timbul perdarahan; selaput ini disebut *pseudomembran.*

Selanjutnya, periksa nasofaring dengan cara menggunakan cermin laring yang menghadap ke atas yang ditempatkan di belakang palatum mole setelah lidah ditekan. Batas nasofaring adalah dasar tengkorak sampai palatum mole. Di anterior nasofaring adalah rongga hidung. Pada nasofaring bermuara saluran dari telinga tengah yang disebut *tuba Eustachius.*

Selanjutnya perhatikan tonsil. Tonsil adalah massa jaringan limfoid yang terdiri atas 3 macam, yaitu tonsil laringeal (adenoid), tonsil palatina, dan tonsil lingua yang ketiganya membentuk lingkaran yang disebut *cincin Waldeyer.* Adenoid merupakan massa jaringan limfoid yang terletak pada dinding posterior nasofaring. Pada anak-anak yang sering mengalami infeksi saluran napas atas, seringkali terjadi *hiperplasi adenoid* sehingga koana serta tuba Eustachius tertutup dan pasien bernapas melalui mulut. Pasien hiperplasi adenoid akan menunjukkan muka yang khas (*fasies adenoid)* yang ditandai oleh hidung yang kecil, gigi seri prominen, arkus faring menonjol, sehingga memberi kesan tampak seperti orang bodoh. Tonsil palatina yang biasa disebut tonsil saja terletak di dalam *fosa tonsil* yang dibatasi oleh arkus faring anterior dan posterior. Permukaan tonsil biasanya mempunyai banyak celah yang disebut *kriptus.* Perhatikan ukuran tonsil. Bila fosa tonsil kosong, disebut T_0; tonsil yang normal berukuran T_1; bila ukuran tonsil lebih besar dari fosa tonsil, maka disebut T_2; dan bila ukuran tonsil sangat besar hampir mencapai uvula, disebut T_3.

Kemudian periksalah laring. Batas atas laring adalah *epiglotis.* Untuk memeriksa laring, pegang lidah hati-hati dengan menggunakan kasa, kemudian tarik keluar perlahan-lahan, kemudian tempatkan cermin yang sebelumnya telah dipanaskan sedikit, menghadap ke bawah, di palatum mole, di depan uvula, gerakkan cermin hati-hati untuk melihat pita suara. Suruh pasien mengucapkan huruf "EEE", perhatikan gerak pita suara apakah simetris atau tidak.

Infeksi pada rongga mulut maupun saluran napas atas seringkali menyebabkan komplkasi *abses leher dalam*, yang terdiri dari *abses peritonsil (Quinsy), abses retrofaring, abses parafaring, abses submandibula* dan *angina Ludovici*.

Abses peritonsil (Quinsy), merupakan komplikasi tonsilitis akut, ditandai oleh demam yang tinggi, *odinofagia* (nyeri menelan), *otalgia* (nyeri telinga) pada sisi yang sama, *fetor ex ore* (mulut berbau), *muntah, rinolalia* (suara sengau), *hipersalivasi* (banyak meludah) dan *trismus* (sukar membuka mulut). Pada pemeriksaan akan tampak tonsil membengkak dan uvula terdorong ke sisi yang sehat.

Abses retrofaring, banyak didapatkan pada anak-anak di bawah 5 tahun.

Abses submandibula, ditandai oleh nyeri leher dan pembengkakan di bawah mandibula yang berfluktuasi bila ditekan.

Angina Ludovici, merupakan infeksi ruang submandibula yang ditandai oleh pembengkakan submandibula tanpa pembentukan abses, sehingga teraba keras.

LEHER

Bentuk Leher

Leher yang panjang terdapat pada orang-orang dengan bentuk badan *ektomorf, kahektis*, atau pasien tuberkulosis paru yang lama. Leher yang pendek dan gemuk terdapat pada orang dengan bentuk badan *endomorf*, obesitas, sindrom Cushing, miksedema, kretinisme. Leher bersayap (*webed neck*) terdapat pada pasien sindrom Turner.

Otot-otot leher. Dengan menyuruh pasien menengok ke kiri dan ke kanan, kita dapat memeriksa m. Sternokleidomastoideus. Bila pasien tidak dapat menengok, mungkin terdapat kelumpuhan otot ini.

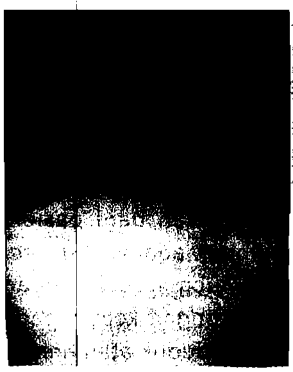
Otot lain yang juga harus diperiksa adalah m. Trapezius. Perhatikan keadaan otot ini dalam keadaan istirahat, perhatikan posisi bahu, apakah sama tinggi. Bila terdapat kelumpuhan m. Trapezius, maka bahu sisi yang lumpuh akan lebih rendah daripada bahu sisi yang sehat. Kemudian letakkan kedua tangan kita masing-masing pada bahu kiri dan kanan pasien; suruh pasien mengangkat bahunya dan kita tahan dengan tangan; bandingkan kekuatan otot itu kiri dan kanan.

Kontraksi otot leher yang berlebihan, akan mengakibatkan kepala dan leher berdeviasi dan berputar; keadaan ini disebut *tortikolis*.

Kelenjar getah bening leher. Hampir semua bentuk radang dan keganasan kepala dan leher akan melibatkan kelenjar getah bening leher. Bila ditemukan pembesaran kelenjar getak bening di leher, perhatikan ukurannya; apakah nyeri atau tidak; bagaimana konsistensinya, apakah lunak, kenyal atau keras; apakah melekat pada dasar atau pada kulit. Menurut *Sloan Kattering Memorial Cancer Center Classification*, kelenjar getah bening leher dibagi atas 5 daerah penyebaran, yaitu :

I. Kelenjar yang terletak di segitiga submental dan submandibula,
II. Kelenjar yang terletak di $^1/_3$ atas dan termasuk kelenjar getah bening jugularis superior, kelenjar digastrik dan kelenjar servikal posterior,
III. Kelenjar getah bening jugularis di antara bifurkasio karotis dan persilangan m. Omohioid dengan m. Sternokleidomastoideus dan batas posterior m. Sternokleidomasteoideus,
IV. Grup kelenjar getah bening di daerah jugularis inferior dan supraklavikula,
V. Kelenjar getah bening yang berada di segitiga posterior servikal.

Kelenjar tiroid. Tiroid diperiksa dengan cara inspeksi dan palpasi. Palpasi tiroid dilakukan dari belakang pasien, kemudian pasien disuruh menelan, bila yang teraba tiroid, maka benjolan tersebut akan ikut bergerak sesuai dengan gerak menelan.Pembesaran tiroid disebut *struma*. Perhatikan ukuran tiroid, konsistensinya, apakah noduler atau difus, adanya nyeri tekan. Kemudian lakukan auskultasi, bila terdengan bising (*bruit*), menunjukkan struma tersebut banyak vaskularisasinya. Struma yang noduler disebut *struma nodosa*; sedangkan struma yang difus disebut *struma difusa*. Berdasarkan fungsi tiroidnya, maka struma dengan gambaran tirotoksikosis disebut *struma toksik*; sedang struma yang tidak disertai tirotoksikosis, disebut *struma non-toksik*. Pada waktu melakukan auskultasi, dengarkan juga bising napas akibat sumbatan laring/trakea yang disebut *stridor*. Selain itu, lakukan juga perkusi sternum atas, bila terdengar suara



Gambar 6. *Webbed neck*

Gambar 7. Palpasi tiroid

redup mungkin didapatkan *struma retrosternal*. Kemudian suruh pasien mengangkat tangan ke atas kepala setinggi mungkin, bila timbul kemerahan atau sianosis pada muka, menujukkan adanya sumbatan akibat struma retrosternal, keadaan ini disebut *tanda Penberton*. Kadang-kadang di atas atau di bawah pertengahan korpus hioid terlihat benjolan di garis tengah yang ikut bergerak pada waktu proses menelan; benjolan ini merupakan sisa saluran turun tiroid dari pangkal lidah yang disebut *kista* atau *sinus duktus tiroglosus*.

Tekanan vena jugularis. Tekanan vena jugularis diperiksa pada posisi pasien berbaring telentang dengan kepala membentuk sudut 30° dengan bidang datar. Aturlah posisi kepala sedemikian rupa sehingga aliran vena jugularis tampak jelas. Tekanlah bagian distal vena jugularis (di bawah mandibula), tandai batas bagian vena yang kolaps. Kemudian buat bidang datar melalui angulus Ludovici, ukur jarak antara bidang tersebut dengan batas bagian vena yang kolaps. Bila jaraknya 2 cm, maka hal ini menunjukkan tekanan vena jugularis adalah 5-2 cm H_2O yang merupakan ukuran normal tekanan vena jugularis. Bidang datar yang dibuat melalui angulus Ludovici, merupakan bidang yang berjarak 5 cm di atas atrium kanan dan dianggap titik 5 + 0 cmH_2O. Pada pasien gagal jantung atau efusi perikardial, maka tekanan vena jugularis akan meningkat di atas 5 –2 cmH_2O.

Arteri karotis. Denyut nadi karotis menunjukkan gambaran denyut jantung yang lebih baik dibandingkan denyut arteri brakialis. Denyut arteri karotis kanan dapat diraba dengan menggunakan ibu jari tangan kiri yang diletakkan di samping laring dekat m. Sternokleidomastoideus. Selain itu juga dapat diraba dari belakang dengan menggunakan empat jari pemeriksa pada tempat yang sama. Pada stenosis aorta, denyut arteri karotis akan teraba lebih lemah daripada keadaan normal; sedangkan pada insufisiensi aorta, denyut arteri karotis akan teraba kuat dan keras.

Trakea. Perhatikan letak trakea, apakah di tengah atau bergeser atau tertarik ke samping. Untuk melakukan palpasi trakea, letakkan jari tengah tangan pemeriksa pada *suprasternal notch*, kemudian secara hati-hati geser jari tersebut ke atas dan agak ke belakang sampai trakea teraba. Bila trakea bergeser ke salah satu sisi, maka ruang di sisi kontralateral trakea akan lebih luas dibandingkan dengan ruang yang searah dengan pergeseran trakea. Lakukan pemeriksaan ini secara hati-hati, karena tidak menyenangkan bagi pasien. Pada *aneurisma aorta*, akan tampak adanya *tracheal tug*, yaitu tarikan-tarikan yang teraba sesuai dengan sistole jantung dengan sedikit dorongan keatas pada os krikoid; tampak jelas pada posisi duduk atau berdiri dengan sedikit menengadah.

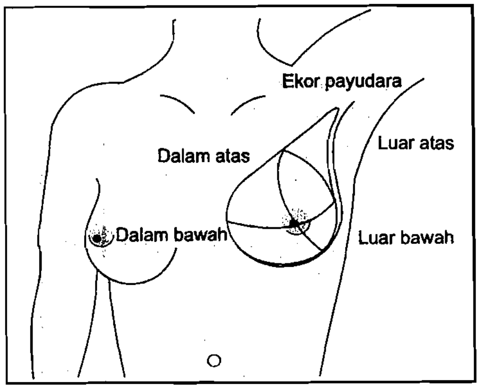
PAYUDARA

Payudara adalah organ khas hewan kelas Mammalia, termasuk manusia. Bentuk payudara pada perempuan seperti kuncup terletak pada hemitoraks kanan dan kiri mulai dari iga II-III di superior sampai iga VI-VIII di inferior; dan dari tepi sternum di medial sampai garis aksilaris anterior di lateral. Walaupun demikian, jaringan payudara dapat mencapai klavikula di superior dan m. Latisimus dorsi di lateral. Adakalanya kelenjar payudara sampai ke ketiak dan berhubungan dengan payudara unilateral dan disebut *mamma aberans*. Adakalanya terbentuk payudara tambahan di tempat lain, dapat lengkap, dapat pula hanya areola dan puting, dan selalu tumbuh pada *garis susu embrionik* yang berjalan dari aksila ke lipat paha unilateral. Parenkim payudara dibentuk oleh kurang lebih 15-20 lobus yang masing-masing mempunyai saluran tersendiri yang bermuara di puting susu. Tiap lobus terdiri dari lobulus-lobulus yang masing-masing terdiri dari 10-100 kelompok asini. Payudara dibungkus oleh fasia pektoralis superfisialis dan permukaan anterior dan posterior dihubungkan oleh *ligamentum Cooper* yang berfungsi sebagai penyangga.

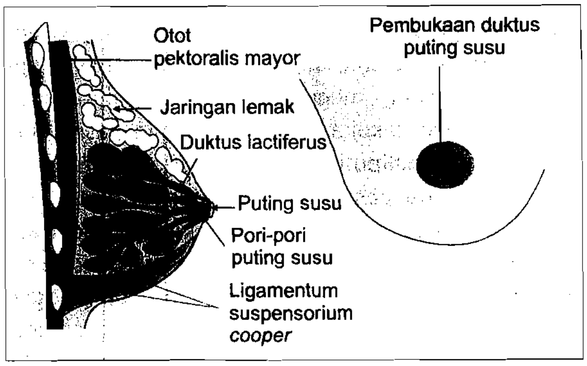
Pemeriksaan payudara. Pemeriksaan payudara harus dilakukan secara baik dan halus, tidak boleh keras dan kasar, apalagi bila ada dugaan keganasan karena kemungkinan akan menyebabkan penyebaran.

Inspeksi. Pasien duduk di muka pemeriksa dengan posisi sama tinggi dengan pemeriksa. Pertama kali posisi tangan pasien bebas di samping tubuhnya, kemudian tangan pasien diangkat ke atas kepala dan terakhir tangan pasien pada posisi di pinggang. Perhatikan simetri payudara kiri dan kanan, kelainan puting susu, letak dan bentuk puting susu, adakah retraksi puting susu, kelainan kulit, tanda-tanda radang, edem kulit sehingga memberi gambaran seperti kulit jeruk (*peau d'oranges*) yang berhubungan dengan adanya kanker payudara.

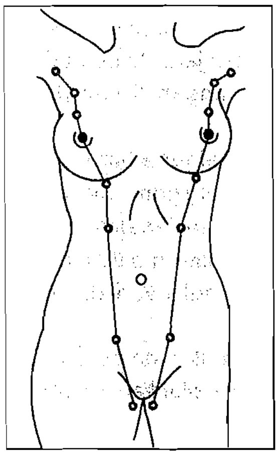
Palpasi. Dilakukan pada posisi pasien berbaring dan diusahakan agar payudara jatuh merata di atas bidang dada, bila perlu bahu atau punggung dapat diganjal dengan bantal kecil. Palpasi dilakukan dengan falang distal dan falang tengah jari II, III dan IV pemeriksa dan dilakukan secara sistematis mulai dari iga II sampai ke inferior di iga VI atau secara sentrifugal dari tepi ke sentral. Jangan lupa memeriksa puting susu dengan memegang puting susu di antara ibu jari dan jari telunjuk pemeriksa, perhatikan adakah cairan yang keluar dari puting susu (*nipple discharge*). Dalam keadaan normal cairan dapat keluar dari puting susu pada perempuan pada masa laktasi, perempuan hamil atau perempuan yang lama menggunakan pil kontrasepsi. Bila cairan yang keluar dari puting susu berdarah, harus dicurigai kemungkinan adanya *papiloma intraduktal* atau *papilokarsinoma*.


Ekor payudara
Dalam atas
Luar atas
Dalam bawah
Luar bawah

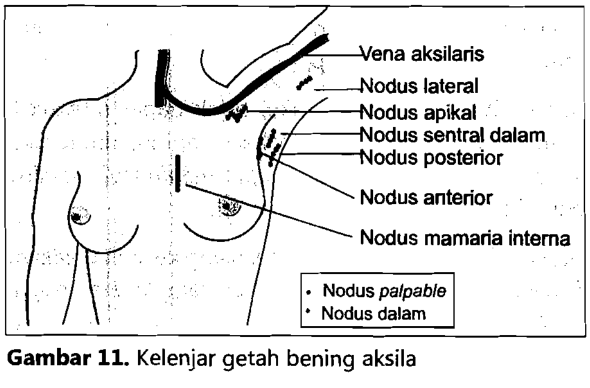
Gambar 8. Segmen payudara


Otot
pektoralis mayor
Pembukaan duktus
puting susu
Jaringan lemak
Duktus lactiferus
Puting susu
Pori-pori
puting susu
Ligamentum
suspensorium
cooper

Gambar 9. Struktur payudara



Gambar 10. Garis susu


Vena aksilaris
Nodus lateral
Nodus apikal
Nodus sentral dalam
Nodus posterior
Nodus anterior
Nodus mamaria interna
• Nodus palpable
• Nodus dalam

Gambar 11. Kelenjar getah bening aksila

Gambar 11. Palpasi payudara

Gambar 12. Palpasi puting susu

Pemeriksaan massa pada payudara. Bila ditemukan massa pada payudara, perhatikan letaknya, ukurannya, bentuknya, konsistensinya, adakah nyeri tekan atau tidak, apakah bebas atau terfiksir baik pada kulit maupun pada dasar, dan yang sangat penting adalah pembesaran kelenjar getah bening regional. Untuk menemukan adanya kanker payudara secara dini, Haagenson mengemukakan bahwa ada 5 kelompok perempuan yang memiliki risiko tinggi yang harus diperiksa secara rutin, yaitu: 1).Perempuan yang memiliki anggota keluarga menderita kanker payudara; 2).Perempuan yang menderita kista di kedua payudaranya; 3). Perempuan yang menderita kanker payudara pada 1 sisi; 4). Perempuan yang menderita perubahan-perubahan lobuler pada kedua payudaranya; 5).Perempuan yang mempunyai banyak papiloma di kedua payudaranya.

Kelenjar getah bening regional. Ada 3 kelompok kelenjar getah bening regional yang berhubungan dengan payudara, yaitu kelenjar getah bening aksila, kelenjar getah bening prepektoral dan kelenjar getah bening mamaria interna. Kelenjar getah bening aksila, terdiri dari 6 kelompok, yaitu : 1). Kelenjar getah bening mamaria eksterna, yang terletak pada tepi lateral m. pektoralis mayor sepanjang tepi medial aksila. Kelompok kelenjar ini dibagi 2, yaitu **kelompok superior**, yang terletak setinggi interkostal II-III; dan **kelompok inferior**, yang terletak setinggi interkostal IV, V dan VI; 2). Kelenjar getah bening skapula, terletak sepanjang vena subskapularis dan torakodorsalis, mulai dari percabangan v. aksilaris menjadi v. subskapularis, sampai ke tempat masuknya v. torakodorsalis ke dalam m. latisimus dorsi; 3). Kelenjar getah bening sentral, terletak di dalam jaringan lemak di pusat aksila, merupakan kelenjar yang terbanyak dan terbesar ukurannya dan paling mudah dipalpasi; 4). Kelenjar getah bening interpektoral (*Rotter's nodes*), terletak di antara m. pektoralis mayor dan minor, sepanjang rami pektoralis v.torakoakromialis; 5). Kelenjar getah bening v. aksilaris, terletak sepanjang v. aksilaris bagian lateral mulai dari tendon m.latisimus dorsi ke arah medial sampai percabangan v. aksilaris menjadi v. torakoakromialis; 6). Kelenjar getah bening subklavikula, terletak sepanjang v. aksilaris, mulai dari sedikit medial percabangan v. aksilaris menjadi v. torakoakromialis sampai v aksilaris menghilang di bawah tendon m. subklavius.

Kelenjar getah bening prepektoral, merupakan kelenjar tunggal yang terletak di bawah kulit atau di dalam jaringan payudara, di atas fasia pektoralis pada payudara kuadran lateral. *Kelenjar getah bening mamaria interna,* tersebar di sepanjang trunkus limfatikus mamaria interna, kira-kira 3 cm dari tepi sternum, di dalam lemak di atas fasia endotorasika pada sela iga.

Pemeriksaan kelenjar getah bening aksila. Dilakukan pada posisi pasien duduk, karena pada posisi ini fosa aksilaris menghadap ke bawah sehingga mudah diperiksa dan akan lebih banyak kelenjar yang dapat dicapai. Lengan pasien pada sisi aksila yang akan diperiksa diletakkan pada lengan pemeriksa sisi yang sama, kemudian pemeriksa melakukan palpasi aksila tersebut dengan tangan kontralateral. Pada posisi ini yang dipalpasi adalah kelenjar getah bening mamaria eksterna di bagian anterior dan di tepi bawah m. pektoralis mayor, kelenjar getah bening subskapularis di posterior aksila, kelenjar getah bening sentral di pusat aksila, dan kelenjar getah bening apikal di ujung atas fossa aksilaris. Pada palpasi dinilai jumlah kelenjar, ukuran, konsistensi, terfiksir atau tidak, adakah nyeri tekan atau tidak. Selain kelenjar getah bening aksila, juga harus diperiksa kelenjar getah bening supra dan infraklavikula.

Ginekomastia. Ginekomastia adalah pembesaran payudara pada laki-laki, biasanya berhubungan dengan hipogonadisme, sirosis hati, obat-obatan (spironolakton, digoksin, estrogen), tirotoksikosis, keganasan (bronkogenik, adrenal, testis). Pada palpasi, ginekomastia teraba sebagai massa jaringan di bawah puting dan areola payudara.

PUNGGUNG DAN PINGGANG

Pemeriksaan punggung dan pinggang harus dilakukan bila ditemukan adanya nyeri radikuler, deformitas tengkuk, punggung dan pinggang, nyeri di sekitar vertebra, gangguan miksi dan defekasi, serta kelemahan lengan dan tungkai.

Pemeriksaan punggung dan pinggang terdiri dari inspeksi, palpasi, gerakan dan refleks-refleks ekstremitas. Pada inspeksi, perhatikan sikap pasien, cara berjalan, posisi bahu, punggung, pinggang, lipatan gluteal dan lengkung vertebra. Pada palpasi, rabalah otot-otot paraspinal, prosesus spinosus, sudut ileo-lumbal, sendi sakro-iliakal dan cekungan pangkal paha. Pada pasien dengan dugaan peradangan ginjal, dapat dilakukan pukulan yang hati-hati di sudut kostovertebral, bila pasien merasa nyeri (*nyeri ketok kostovertebral*) menunjukkan adanya peradangan ginjal. Kemudian lakukan gerak aktif dan pasif tulang belakang yang meliputi fleksi ke anterior, ekstensi dan laterofleksi. Pada pasien Ankilosing spondilitis, akan didapatkan kekakuan tulang belakang yang dapat dinilai dengan melakukan *tes Schober*, yaitu dengan cara menentukan 2 titik yang berjarak 10 cm pada pinggang pasien di garis tengah (di atas vertebra lumbal), kemudian pasien disuruh membungkuk semaksimal mungkin, dalam keadaan normal kedua titik tersebut akan menjauh 5 cm sehingga jaraknya menjadi 15 cm. Bila terdapat kekakuan tulang belakang, maka pasien tidak dapat membungkuk secara maksimal dan jarak kedua titik tersebut tidak akan mencapai perpanjangan 5 cm; dikatakan *tes Schober positif.*

Sendi sakroiliakal juga harus diperiksa, karena pada ankilosing spondilitis sering disertai adanya *sakroiliitis.* Pemeriksaan sendi ini adalah dengan cara menekan kedua sisi pelvis ke bawah dalam posisi pasien berbaring telentang, bila timbul nyeri di bokong menunjukkan adanya sakroiliitis.

Selanjutnya, untuk mempelajari pemeriksaan tulang belakang secara rinci, silahkan membaca bab pemeriksaan reumatologi.

Beberapa Kelainan Tulang Belakang

Tortikolis, yaitu kepala dan leher berdeviasi dan berputar ke satu sisi secara menetap,

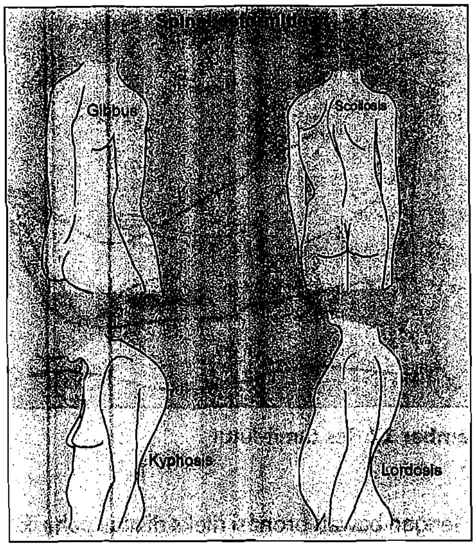
Kaku kuduk, yaitu leher kaku, tidak dapat ditekuk ke depan, ke belakang maupun ke samping, didapatkan pada pasien dengan *perangsangan meningeal*, misalnya meningitis, perdarahan subaraknoid,

Kifosis, yaitu lengkung tulang belakang ke arah belakang; **lordosis,** yaitu lengkung tulang belakang ke arah depan; dan **skoliosis**, yaitu lengkung tulang belakang ke arah samping,

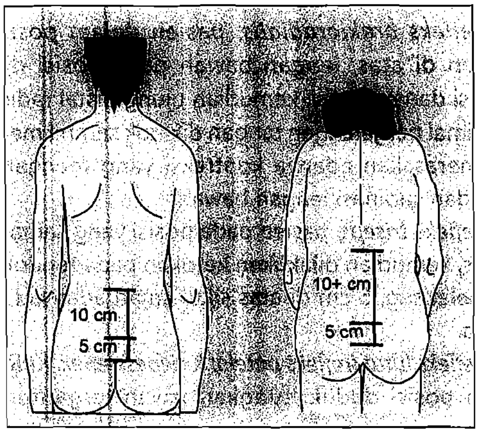
Gibbus, yaitu penonjolan tulang belakang karena korpus vertebra hancur, didapatkan pada pasien *spondilitis tuberkulosis*. Bila penonjolan tersebut runcing disebut *gibbus angularis*, sedangkan bila tidak bersudut disebut *gibbus arkuatus*.

Opistotonus, yaitu kontraksi otot-otot erektor trunci sehingga vertebra mengalami *hiperlordosis* (melekuk ke depan); keadaan ini didapatkan pada pasien tetanus,

Spina bifida, yaitu kelainan kongenital yang mengakibatkan arkus vertebra tidak terbentuk. Bila disertai penonjolan lunak (berisi meningen dan likuor serebrospinal), maka disebut *spina bifida sistika*, sedangkan bila tidak disertai penonjolan disebut *spina bifida okulta*.



Gambar 14. Deformitas tulang belakang



Gambar 15. Tes schober

EKSTREMITAS

Otot

Perhatikan **bentuk otot,** apakah *eutrofi* (normal), *hipertrofi* (membesar), atau *hipotrofi/atrofi* (mengecil). **Tonus otot** juga harus diperiksa secara pasif, yaitu dengan cara mengangkat lengan atau tungkai pasien, kemudian dijatuhkan. Pada keadaan *hipotonus*, anggota gerak tadi akan jatuh dengan cepat sekali, seolah tanpa tahanan. Tonus otot yang tinggi disebut *hipertonus (spastisitas)*. Spastisitas dapat diperiksa dengan cara memfleksikan atau mengekstensikan lengan atau tungkai, akan terasa suatu tahanan yang bila dilawan terus akan menghilang dan disebut *fenomena pisau lipat*. Selain spastisitas, juga terdapat *rigiditas* dimana pada pemeriksaan seperti spastisitas akan terasa tersendat-sendat dan disebut *fenomena roda bergerigi*.

Pemeriksaan otot yang lain adalah pemeriksaan kekuatan otot. Ada 5 tingkatan kekuatan otot, yaitu :

Derajat 5 : kekuatan normal, dapat melawan tahanan yang diberikan pemeriksa berulang-ulang,
Derajat 4 : masih dapat melawan tahanan yang ringan,
Derajat 3 : hanya dapat melawan gaya berat,
Derajat 2 : otot hanya dapat digerakkan bila tidak ada gaya berat,
Derajat 1 : kontraksi minimal, hanya dapat dirasakan dengan palpasi,tidak menimbulkan gerakan,
Derajat 0 : tidak ada kontraksi sama sekali

Sendi

Semua sendi pada ekstremitas harus diperiksa secara inspeksi, palpasi dan lingkup geraknya, termasuk sendi bahu, siku, pergelangan tangan, metakarpofalangeal, interfalang proksimal, interfalang distal, panggul, lutut, pergelangan kaki, metatarso falangeal. Untuk mempelajari pemeriksaan sendi secara rinci, silahkan membaca Bab Pemeriksaan Reumatologi.

Cara berdiri. Perhatikan cara berdiri pasien secara keseluruhan, adakah kelainan bentuk badan, asimetri atau deformitas. Pada posisi berdiri juga dapat dilakukan tes keseimbangan, yaitu *tes Romberg*, dengan cara pasien disuruh berdiri dengan kedua kaki rapat, kemudian disuruh menutup mata; bila pasien jatuh, maka dikatakan *tes Romberg positif*.

Cara berjalan. Pasien disuruh berjalan pada garis lurus, mula-mula dengan mata terbuka, kemudian dengan mata tertutup.

Langkah ayam, yaitu berjalan dengan mengangkat kaki setinggi mungkin supaya jari-jari kaki yang masih tertinggal menyentuh tanah dapat terangkat, kemudian pada waktu kaki dijatuhkan ke tanah, jari-jari kaki akan lebih dulu menyentuh tanah; kelainan ini terdapat pada pasien *polineuritis*.

Langkah mabuk, yaitu pasien berjalan dengan kedua kaki yang terpisah jauh (*wide based gait*), dan bila disuruh berjalan lurus, pasien akan terhuyung jatuh ke satu sisi; keadaan ini terdapat pada pasien *ataksia serebelar*.

Langkah menggeser, yaitu pasien berjalan dengan langkah pendek dan kaki menyeret tanah, hampir-hampir tak pernah terangkat; bila langkah makin cepat dan pendek, pasien cenderung terjatuh ke depan (*propulsion*) atau ke belakang (*retropulsion*); keadaan ini terdapat pada pasien *Parkinsonisme.*

Langkah spastik, yaitu pasien berjalan dengan cara melempar tungkainya keluar sehingga membentuk setengah lingkaran dan jari tetap menyentuh tanah dengan lengan serta tangan dan jari-jari ipsilateral dalam keadaan fleksi; keadaan ini terdapat pada pasien *paralisis spastik,* biasanya akibat strok.

Berjalan dengan mengangkat pinggul, terdapat pada pasien *poliomielitis.*

Gerakan spontan abnormal. *Tremor,* yaitu gerak involunter bolak-balik pada anggota tubuh, sehingga tampak seperti gemetar. Pada pasien Parkinsonisme, tremor ini kasar sehingga ibu jari bergerak-gerak seperti gerakan menghitung uang. Biasanya tremor tampak waktu istirahat dan hilang waktu bekerja.

Atetosis, yaitu gerakan involunter pada otot lurik yang terjadi pada bagian distal dan terjadi secara perlahan-lahan.

Khorea, yaitu gerakan involunter yang tidak teratur, tanpa tujuan, asimetrik, sekonyong-konyong, cepat dan sebentar.

Balismus, yaitu gerakan involunter yang sangat kasar, sebentar, berulang-ulang, dan kuat sehingga anggota tubuh seakan-akan berputar-putar tidak teratur.

Spasme, yaitu ketegangan otot yang menyebabkan pergerakan yang terbatas.

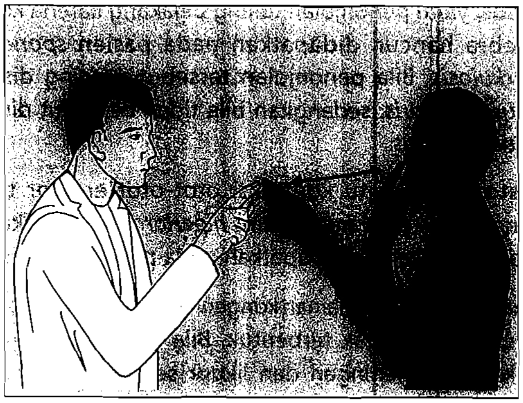
Tes koordinasi gerak. *Tes jari-hidung-jari,* yaitu pasien dengan lengan dan tangan ekstensi penuh, kemudian diminta menunjuk hidungnya sendiri dan jari pemeriksa secara bergantian; kemudian pemeriksa memindahkankan posisi jarinya ke berbagai tempat dan pasien diminta melakukan gerakan menunjuk jari-hidung-jari berulang-ulang dengan cepat,

Tes jari hidung, yaitu pasien pada posisi lengan dan tangan ekstensi diminta menunjuk hidungnya berulang-ulang, mula-mula lambat kemudian makin cepat.

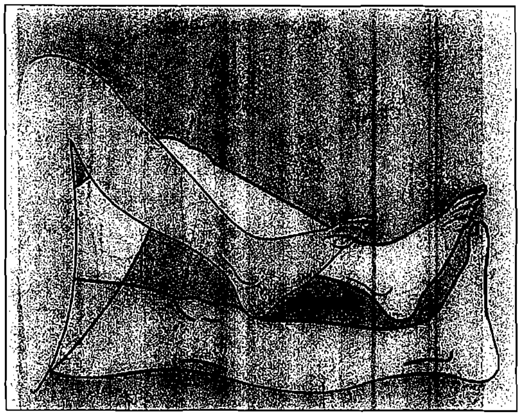
Tes pronasi-supinasi, yaitu pasien dalam posisi duduk, diminta meletakkan tangannya pada posisi pronasi di bagian distal pahanya; kemudian disuruh melakukan gerakan supinasi dan pronasi berulang-ulang dengan cepat.

Tes tumit-lutut, yaitu pasien dalam posisi berbaring diminta meletakkan tumit kanan di lutut kiri, kemudian disuruh menggeser tumit kanannya sepanjang tibia kiri ke arah dorsum pedis kiri berulang-ulang bergantian untuk kedua tungkai.

Refleks fisiologis. *Refleks biseps,* pasien dalam posisi duduk, lengan bawah pronasi rileks di atas paha, kemudian ibu jari pemeriksa menekan tendon biseps di atas fosa kubiti dan diketok, bila positif akan timbul fleksi lengan bawah.



Gambar 16. Tes jari-hidung-jari



Gambar 17. Tes tumit-lutut

Refleks brakioradialis, pasien dalam posisi sama dengan di atas, lengan bawah pada posisi di antara pronasi dan supinasi, kemudian ujung distal radius, 5 cm proksimal pergelangan tangan diketok sambil mengamati dan merasakan adanya kontraksi yang mengakibatkan fleksi dan supinasi lengan bawah.

Refleks triseps, pasien pada posisi yang sama dengan di atas, kemudian dilakukan ketokan pada tendon triseps dari belakang, 5 cm di atas siku, amati adanya kontraksi triseps.

Refleks lutut (refleks patela; Kniepessreflex, KPR), pasien dalam posisi duduk, tungkai bawah tergantung, atau pasien pada posisi tidur dengan posisi tungkai bawah rileks rileks difleksikan; kemudian dilakukan ketokan pada tendon patela, bila positif akan tampak ekstensi tungkai bawah atau kontraksi kuadriseps femoris.

Refleks Achiles (Achillespeesreflex), pasien dalam posisi duduk dengan kaki dorsifleksi maksimal secara pasif, kemudian dilakukan ketokan pada tendon Achiles, bila positif akan tampak kontraksi m. gastroknemius dan gerakan plantarfleksi.

Refleks kremaster, dilakukan pada posisi pasien telentang dengan paha sedikit abduksi, kemudian permukaan dalam paha di gores dengan benda tajam, bila posistif akan tampak kontraksi m. kremaster dan penarikan testis ke atas.

Refleks patologis. *Refleks Babinsky,* dilakukan dengan cara menggoreskan telapak kaki dengan benda runcing mulai dari tumit menuju ke pangkal ibu jari kaki, bila positif akan terjadi dorsofleksi kaki dengan pemekaran jari-jari kaki.

Refleks Chaddock, bila bagian bawah maleolus lateralis digoreskan kearah depan, akan timbul tanda Babinsky.

Refleks Oppenheim, tanda Babinsky akan ditimbulkan dengan cara mengurut permukan kulit di atas tibia dari lutut ke bawah.

Refleks Gordon, tanda Babinsky ditimbulkan dengan cara menekan m. gastroknemius.

Refleks Schaeffer, tanda Babinsky ditimbulkan dengan cara memijit tendon Achiles.

Refleks Rossolimo, yaitu bila bagian basis telapak jari-jari kaki diketok, maka bila positif akan timbul fleksi jari-jari kaki.

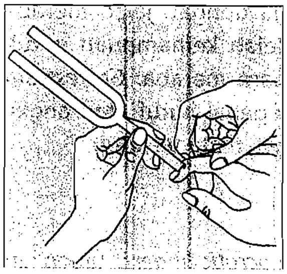
Refleks Mendel-Bechterew, sama dengan refleks Rossolimo, tapi ditimbulkan dengan cara mengetok bagian dorsal basis jari-jari kaki.

Refleks Hoffmann-Tromner, bila kuku jari telunjuk atau jari tengah dipetik, maka bila positif akan terlihat gerakan mencengkeram.

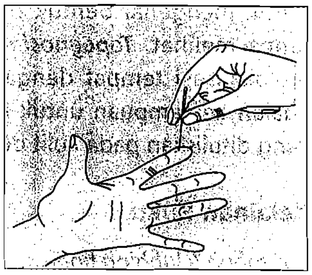
Refleks Leri, pergelangan tangan difleksikan maksimal, dalam keadaan normal siku akan fleksi, tetapi bila refleks ini positif, maka fleksi siku tidak akan terjadi.

Refleks Mayer, seperti refleks Leri, tetapi ditimbulkan dengan cara melakukan hiperhiperfleksi maksimal sendi metakarpofalangeal jari tengah.

Klonus, diperiksa dalam posisi tungkai pasien rileks, kemudian pemeriksa menyentak kaki ke arah dorsofleksi tiba-tiba, bila positif akan timbul gerakan plantar fleksi kaki tersebut berulang-ulang. Selain itu dapat juga dilakukan dengan mendorong patela secara tiba-tiba ke bawah, bila positif akan timbul gerakan patela ke atas yang berulang-ulang.



Gambar 18. Tes rasa getar



Gambar 19. Tes rasa nyeri

Sensibilitas

Hubungan manusia dengan dunia luar terjadi melalui reseptor sensorik, yaitu : 1). Reseptor eksteroseptif, yang merespons rangsang visual, pendengaran dan taktil; 2). Reseptor proprioseptif, yang menerima informasi mengenai posisi bagian tubuh atau tubuh di dalam ruangan; 3). Reseptor *interoseptif,* mendeteksi kejadian di dalam tubuh.

Pemeriksaan sensibilitas merupakan pemeriksaan yang tidak mudah dan sangat subyektif, bahkan kadang-kadang pasien meng-iya-kan apa yang disugestikan dokternya. Pada pemeriksaan sensibilitas eksteroseptif, diperiksa rasa raba, rasa nyeri dan rasa suhu. Untuk memeriksa **rasa raba,** digunakan sepotong kapas atau kain dengan ujung sekecil mungkin yang diusapkan pada seluruh tubuh pasien. **Rasa nyeri,** diperiksa dengan cara menusukkan jarum pada permukaan tubuh pasien. Pemeriksaan **rasa suhu** dilakukan dengan memeriksa *rasa panas* dan *rasa dingin,* yaitu dengan menggunakan tabung reaksi yang diisi air panas atau air dingin dan diusapkan ke seluruh tubuh pasien.

Pemeriksaan **rasa gerak** dan **rasa sikap** dilakukan dengan menggerak-gerakkan jari pasien secara pasif dan menanyakan apakah pasien merasakan gerakan tersebut dan kemana arahnya.

Pemeriksaan **rasa getar** dilakukan dengan cara menempelkan garpu tala yang telah digetarkan pada ibu jari kaki, maleolus lateral dan medial, tibia, spina iliaka anterior superior (SIAS), sakrum, prosesus spinosus vertebra, sternum, klavikula, prosesus stiloideus radius dan ulna serta jari-jari tangan.

Pemeriksaan **rasa tekan (rasa raba kasar),** dilakukan dengan cara menekan tendon atau kulit dengan jari atau benda tumpul. Tekanan tidak boleh terlalu kuat, karena akan menimbulkan nyeri.

Pemeriksaan **rasa nyeri dalam,** dilakukan dengan cara menekan otot atau tendon dengan keras, atau menekan bola mata atau menekan testis.

Nyeri

Nyeri adalah rasa dan pengalaman emosional yang tidak nyaman yang berhubungan atau potensial berhubungan dengan kerusakan jaringan seperti kerusakan jaringan. Nyeri merupakan sensasi dan reaksi terhadap sensasi tersebut. Nyeri dapat mengakibatkan *impairment* dan disabilitas. *Impairment* adalah abnormalitas atau hilang-nya struktur atau fungsi anatomik, fisiologik maupun psikologik. Sedangkan *disabilitas* adalah hasil dari *impairment,* yaitu keterbatasan atau gangguan kemampuan untuk melakukan aktivitas yang normal.

Persepsi yang diakibatkan oleh rangsangan yang potensial dapat menyebabkan kerusakan jaringan disebut *nosisepsi,* yang merupakan tahap awal proses timbulnya nyeri. Reseptor yang dapat membedakan rangsang noksius dan non-noksius disebut *nosiseptor*. Pada manusia, nosiseptor merupakan terminal yang tidak terdiferensiasi serabut a-delta dan serabut c. Serabut a-delta merupakan serabut saraf yang dilapisi oleh mielin yang tipis dan berperan menerima rangsang mekanik dengan intensitas menyakitkan, dan disebut juga *high-threshold mechanoreceptors*. Sedangkan serabut c merupakan serabut yang tidak dilapisi mielin.

Intensitas rangsang terendah yang menimbulkan persepsi nyeri, disebut *ambang nyeri*. Ambang nyeri biasanya bersifat tetap, misalnya rangsang panas lebih dari 50°C akan menyebabkan nyeri. Berbeda dengan ambang nyeri, *toleransi nyeri* adalah tingkat nyeri tertinggi yang dapat diterima oleh seseorang. Toleransi nyeri berbeda-beda antara satu individu dengan individu lain dan dapat dipengaruhi oleh pengobatan. Dalam praktek sehari-hari, toleransi nyeri lebih penting dibandingkan dengan ambang nyeri.

Alodinia adalah nyeri yang dirasakan oleh pasien akibat rangsang non-noksius yang pada orang normal, tidak menimbulkan nyeri. Nyeri ini biasanya didapatkan pada pasien dengan berbagai nyeri neuropatik, misalnya neuralgia pasca herpetik, sindrom nyeri regional kronik dan neuropati perifer lainnya.

Disestesi adalah adalah parestesi yang nyeri. Keadaan ini dapat ditemukan pada neuropati perifer alkoholik, atau neuropati diabetik di tungkai. Disestesi akibat kompresi nervus femoralis lateralis akan dirasakan pada sisi lateral tungkai dan disebut *neuralgia parestetika*.

Parestesi adalah rasa seperti tertusuk jarum atau titik-titik yang dapat timbul spontan atau dicetuskan, misalnya ketika saraf tungkai tertekan. Parestesi tidak selalu disertai nyeri; bila disertai nyeri maka disebut disestesi

Hiperpatia adalah nyeri yang berlebihan, yang ditimbulkan oleh rangsang berulang. Kulit pada area hiperpatia biasanya tidak sensitif terhadap rangsang yang ringan, tetapi memberikan respons yang berlebihan pada rangsang multipel. Kadang-kadang, hiperpatia disebut juga *disestesi sumasi*.

Hipoestesia adalah turunnya sensitivitas terhadap rangsang nyeri. Area hipoestesia dapat ditimbulkan dengan infiltrasi anestesi lokal.

Analgesia adalah hilangnya sensasi nyeri pada rangsangan nyeri yang normal. Secara konsep, analgesia merupakan kebalikan dari alodinia.

Anestesia dolorosa, yaitu nyeri yang timbul di daerah yang hipoestesi atau daerah yang didesensitisasi.

Neuralgia yaitu nyeri yang timbul di sepanjang distribusi suatu persarafan. Neuralgia yang timbul di saraf skiatika atau radiks S1, disebut *Skiatika*. Neuralgia yang tersering adalah neuralgia trigeminal.

Nyeri tabetik, yaitu salah satu bentuk nyeri neuropatik yang timbul sebagai komplikasi dari sifilis.

Nyeri sentral, yaitu nyeri yang diduga berasal dari otak atau medula spinalis, misalnya pada pasien stroke atau pasca trauma spinal. Nyeri terasa seperti terbakar dan lokasinya sulit dideskripsikan.

Nyeri pindah (*referred pain*) adalah nyeri yang dirasakan di tempat lain, bukan di tempat kerusakan jaringan yang menyebabkan nyeri. Misalnya nyeri pada infark miokard yang dirasakan di bahu kiri atau nyeri akibat kolesistitis yang dirasakan di bahu kanan.

Nyeri fantom yaitu nyeri yang dirasakan pada bagian tubuh yang baru diamputasi; pasien merasakan seolah-olah bagian yang diamputasi itu masih ada.

Substansi algogenik adalah substansi yang dilepaskan oleh jaringan yang rusak atau dapat juga diinjeksi subkutaneus dari luar, yang dapat mengaktifkan nosiseptor, misalnya histamin, serotonin, bradikinin, substansi-P, K^+, Prostaglandin. Serotonin, histamin, K^+, H^+, dan prostaglandin terdapat di jaringan; kinin berada di plasma; substansi-P berada di terminal saraf aferen primer; histamin berada di dalam granul-granul sel mast, basofil dan trombosit

Nyeri akut, yaitu nyeri yang timbul segera setelah rangsangan dan hilang setelah penyembuhan.

Nyeri kronik, yaitu nyeri yang menetap selama lebih dari 3 bulan walaupun proses penyembuhan sudah selesai.

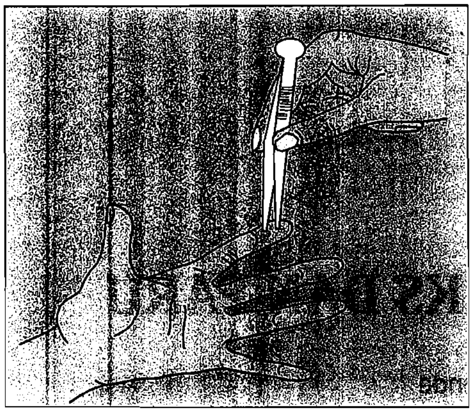
Rasa Somestesia Luhur

Rasa Somestesia luhur adalah perasaan yang mempunyai sifat diskriminatif dan bersifat tiga dimensi. Termasuk kelompok ini adalah *rasa diskriminasi, barognosia, stereognosia, topognosia, frafestesia.*

Rasa diskriminasi, adalah kemampuan untuk membedakan 2 titik yang berbeda pada tubuh. *Barognosia* adalah kemampuan untuk mengenal berat suatu benda yang dipegang dan membedakan berat suatu benda dengan benda yang lain. *Stereognosia* adalah kemempuan untuk mengenal bentuk benda dengan jalan meraba tanpa melihat. *Topognosia* adalah kemampuan untuk melokalisasi tempat dengan cara meraba. *Grafestesia* adalah kemampuan untuk mengenal huruf atau angka yang dituliskan pada kulit dengan mata tertutup.

Kelainan Kuku

Jari tabuh (clubbing fingers, Hippocratic fingers), ujung jari mengembung termasuk kuku yang berbentuk konveks;



Gambar 20. Tes rasa diskriminasi

terdapat pada penyakit paru kronik, kelainan jantung kongenital.

Koilonikia *(spoon nails)*, kuku tipis dan cembung dengan tepi yang mininggi; terdapat pada gangguan metabolisme besi, sindrom Plummer Vinsen.

Onikauksis, kuku menebal tanpa kelainan bentuk; terdapat pada akromegali, psoriasis.

Onikogrifosis, kuku berubah bentuk, menebal seperti cakar, biasanya disebabkan pemotongan kuku yang tidak teratur.

Anonikia, yaitu tidak tumbuhnya kuku, biasanya berhubungan dengan kelainan kongenital, iktiosis, infeksi berat dan fenomena Raynaud.

Onikoatrofi, yaitu kuku menjadi tipis dan lebih kecil; biasanya berhubungan dengan kelainan vaskular, epidermolisis bulosa dan liken planus.

Onikolisis, yaitu terpisahnya kuku dari dasarnya, terutama bagian distal dan lateral; biasanya berhubungan dengan infeksi jamur, trauma atau zat kimia. Bila disebabkan oleh infeksi *Pseudomonas aeruginosa*, maka warna kuku akan berubah menjadi hijau.

Pakionikia, yaitu penebalan lempeng kuku; biasanya berhubungan dengan hiperkeratosis dasar kuku.

Kuku psoriasis, yaitu kelainan kuku pada pasien psoriasis yang ditandai oleh warna kuku yang menjadi putih (*leukonikia*) dan adanya terowongan dan cekungan transversal (*Beau's* line) yang berjalan dari lunula ke arah distal sesuai dengan pertumbuhan kuku.

Paronikia, yaitu reaksi inflamasi yang meliputi lipatan kulit di sekitar kuku; biasanya disebabkan oleh infeksi bakteri atau jamur.

Onikomikosis, yaitu infeksi jamur pada kuku.

REFERENSI

Bates B, Bikcley LS, Hoekelman RA. A Guide to Physical examination and History Taking. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott ;1995.p.123-30.

Budimulja U. Morfologi dan cara membuat diagnosis. Dalam : Djuanda A, Hamzah M, Aisah S (editors). Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 4th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI:2005.p.34-42.p.

Delph MH, Manning RT. Major's physical diagnosis. An Introduction to Clinical Process. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1981.

Djuanda S. Hubungan kelainan kulit dan penyakit sistemik. Dalam : Djuanda A, Hamzah M, Aisah S (editors). Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. 4th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2005.p. 318-26

Epstein O, Perkin GD, Cookson J, de Bono DP. Clinical examination. 3rd ed. Edinburg, Mosby, 2003.

Ilyas S. Ilmu Penyakit Mata. Ed 3 cet 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2005.p.14-54.

Lamsey JSP, Bouloux PMG. Clinical examination of the patient. 1st ed. London: Buttorsworsh; 1994.

Lumbantobing SM. Neurologi Klinik. Pemeriksaan fisis dan mental. Cet 7. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2005.

Talley N, O'Connor S. Pocket Clinical Examination. 2nd ed. NSW, Elsevier Australia 2004.

Ramli M. Kanker Payudara. Dalam: Reksoprodjo S et al (eds). Kumpulan kuliah ilmu bedah. Jakarta: Bagian Bedah FKUI/RSCM, Jakarta; 1995.p.342-63.

Soepardiman L. Kelainan rambut. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S (eds). Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 4th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2005p.301-11.

Soepardiman L. Kelainan kuku. Dalam : Djuanda A, Hamzah M, Aisah S (eds). Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 4th ed. Jakarta :Balai Penerbit FKUI; 2005.p.312-7.

Supardi EA. Pemeriksaan telinga, hidung dan tenggorok. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N (eds). Buku ajar ilmu kesehatan telinga, hidung, tenggorok, kepala, leher. 5th ed. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2004.p.1-8.

Supartondo, Sulaiman A. Abdurrachman N, Hadiarto, Hendarwanto. Perut. Dalam: Sukaton U editor. Petunjuk tentang riwayat penyakit dan pemeriksaan jasmani. Jakarta. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Cetakan ke 2. 1986.

Wahidiyat I, Matondang C, Sastroasmoro S. Diagnosis fisis pada anak. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta, 1989.

20

PEMERIKSAAN TORAKS DAN PARU

Cleopas Martin Rumende

PENDAHULUAN

Walaupun teknologi kedokteran sudah sangat maju, namun anamnesis yang baik dan pemeriksaan fisis yang sistematis masih sangat diperlukan dalam mendiagnosis kelainan sistem respirasi. Banyak gangguan sistem pernapasan yang dapat ditegakkan diagnosisnya berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik serta pemeriksaan foto toraks dan pemeriksaan fungsi ventilasi yang sederhana.

Keluhan yang sering didapatkan pada penyakit paru dan saluran napas antara lain: batuk, banyak dahak, batuk darah, sakit dada, sesak napas, napas berbunyi, serta keluhan umum lainnya seperti demam, keringat malam, dan berat badan menurun.

Semua keluhan tersebut dapat juga terjadi walaupun tidak ada gangguan pada sistem pernapasan misalnya pada infark miokard akut dengan komplikasi edema paru didapatkan keluhan sakit dada, sesak napas dan napas berbunyi. Pada diabetes dengan komplikasi ketoasidosis didapatkan adanya sesak napas dan berat badan yang menurun. Beberapa penyakit saluran napas (misalnya pneumonia, asma, PPOK dan bronkiektasis) dapat menimbulkan gejala yang hampir sama yaitu batuk, berdahak dan sesak napas, namun masing-masing keluhan tersebut menunjukkan karakterisitik yang berbeda. Karena itu tidaklah cukup bila hanya menanyakan ada atau tidak adanya keluhan, dan setiap keluhan tersebut perlu diuraikan secara rinci mengenai awal mula keluhan, lamanya, progresivitas, faktor yang memperberat atau memperingan serta hubungannya dengan keluhan-keluhan lain.

BATUK

Batuk bisa merupakan suatu keadaan yang normal atau abnormal. Dalam keadaan abnormal penyebab tersering adalah infeksi virus yang umumnya bersifat akut dan *self-limiting*. Batuk berfungsi untuk mengeluarkan sekret dan partikel-partikel pada faring dan saluran napas. Batuk biasanya merupakan suatu refleks sehingga bersifat involunter, namun dapat juga bersifat volunter. Batuk yang involunter merupakan gerakan refleks yang dicetuskan karena adanya rangsangan pada reseptor sensorik mulai dari farings hingga alveoli.

Bunyi suara batuk dan keadaan-keadaan yang menyertainya dapat membantu dalam menegakkan diagnosis. Batuk ringan yang bersifat *non-explosive* disertai dengan suara parau dapat terjadi pada pasien dengan kelemahan otot-otot pernapasan, kanker paru dan aneurisma aorta torakalis yang mengenai nervus rekuren laringeus kiri sehingga terjadi paralisis pita suara. Pasien dengan obstruksi saluran napas yang berat (asma dan PPOK) sering mengalami batuk yang berkepanjangan disertai dengan napas berbunyi, dan kadang-kadang bisa sampai sinkope akibat adanya peningkatan tekanan intratorakal yang menetap sehingga menyebabkan gangguan aliran balik vena dan penurunan curah jantung. Batuk akibat adanya inflamasi, infeksi dan tumor pada laring umumnya bersifat keras, membentak dan nyeri serta dapat disertai dengan suara parau dan stridor. Batuk yang disetai dengan dahak yang banyak namun sulit untuk dikeluarkan umumnya didapatkan pada bronkiektasis. Batuk dengan dahak yang persisten tiap pagi hari pada seorang perokok merupakan keluhan khas bronkitis kronik. Batuk kering (non-produktif) disertai nyeri dada daerah sternum dapat terjadi akibat trakeitis. Batuk pada malam hari yang menyebabkan gangguan tidur dapat terjadi akibat asma. Batuk dapat disebabkan oleh adanya *occult gastro-oesophageal reflux* dan sinusitis kronik yang disertai dengan *post-nasal drip* dan umumnya timbul pada siang hari. Penggunaan *ACE inhibitor* untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung dapat menyebabkan batuk kering khususnya pada perempuan. Keadaan ini disebabkan karena adanya bradikinin dan *substance-P* yang normalnya didegradasi oleh *angiotensin-converting enzyme*. Batuk yang timbul pada saat dan setelah menelan cairan menunjukkan adanya gangguan neuromuskular orofaring. Paparan dengan debu dan asap di lingkungan kerja dapat menyebabkan batuk kronik yang berkurang selama hari libur dan akhir pekan.

SPUTUM (DAHAK)

Ada 4 jenis sputum yang mempunyai karakteristik yang berbeda :

Serous : - Jernih dan encer, pada edema paru akut.
- Berbusa, kemerahan, pada *alveolar cell cancer.*

Mukoid : - Jernih keabu-abuan, pada bronkitis kronik.
- Putih kental, pada asma.

Purulen : - Kuning, pada pneumonia,
- Kehijauan, pada bronkiektasis, abses paru.

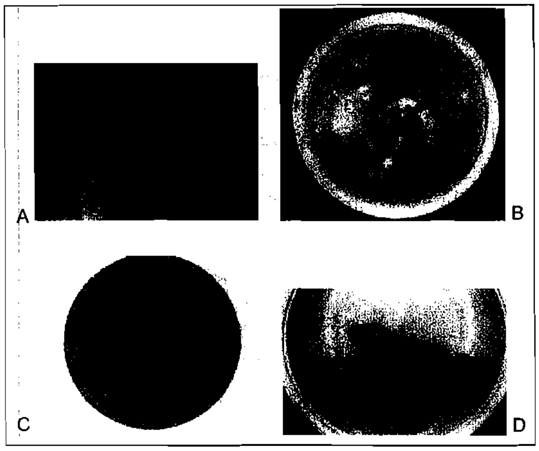
Rusty (Blood-stained): Kuning tua/coklat/merah-kecoklatan seperti warna karat, pada *Pneumococcal pneumonia* dan edema paru.

Hal-hal yang perlu ditanyakan lebih lanjut mengenai sputum adalah:

Jumlah. Produksi sputum purulen yang banyak dan dipengaruhi posisi tubuh khas untuk bronkiektasis. Produksi sputum purulen dalam jumlah besar yang mendadak pada suatu episode menunjukan adanya ruptur abses paru atau empiema ke dalam bronkus. Sputum encer dan banyak yang disertai dengan bercak kemerahan pada pasien dengan sesak napas mendadak menunjukan adanya edema paru. Sputum yang encer dan banyak bisa juga didapatkan pada *alveolar cell cancer.*

Warna. Warna sputum dapat membantu dalam menentukan kemungkinan penyebab penyakit. Sputum yang jernih atau mukoid selain didapatkan pada PPOK (tanpa infeksi) bisa juga ditemukan akibat adanya inhalasi zat iritan. Sputum kekuningan bisa didapatkan pada infeksi saluran napas bawah akut (karena adanya neutrofil aktif), dan juga pada asma (karena mengandung eosinofil). Sputum kehijauan yang mengandung neutrofil yang mati didapatkan pada bronkiektasis dan dapat membentuk 3 lapisan yang khas yaitu lapisan atas yang mukoid, lapisan tengah yang encer dan lapisan bawah yang purulen Sputum purulen biasanya berwarna kehijauan karena adanya sel-sel neutrofil yang lisis serta produk hasil katabolismenya akibat adanya enzim *green-pigmented enzyme verdoperoxidase*. Pada *pneumococcal pneumonia* stadium awal dapat ditemukan sputum yang berwarna coklat kemerahan akibat adanya inflamasi parenkim paru yang melalui fase hepatisasi merah. *Rusty (Blood-stained sputum)* menunjukan adanya hemoglobin/sel eritrosit. Sputum yang berbusa dengan bercak darah yang difus dapat terjadi pada edema paru akut (gambar 1).

Bau sputum. Sputum yang berbau busuk menunjukkan adanya infeksi oleh kuman-kuman anaerob dan dapat terjadi pada bronkiektasis dengan infeksi sekunder, abses paru dan empiema.



Gambar 1. Berbagai macam warna sputum. (A) Putih.(B) Kuning.(C) Hijau.(D) Rusty (merah kecoklatan).

Solid material. Pada asma dan *allergic broncho pulmonary aspergillosis* dapat terjadi akumulasi sekret yang kental pada saluran napas. Bila sekret ini dibatukkan keluar akan tampak struktur yang menyerupai cacing yang merupakan cetakan bronkus.

BATUK DARAH

Batuk darah (hemoptisis) terjadi karena adanya darah yang dikeluarkan pada saat batuk yang berasal dari saluran napas bagian bawah. Batuk darah dapat bervariasi jumlahnya mulai dari *blood-streaked sputum* hingga batuk darah masif. Hemoptisis dengan sputum purulen dapat terjadi pada bronkiektasis terinfeksi. Batuk darah masif yang potensial fatal sering didapatkan pada bronkiektasis, tuberkulosis dan kanker paru.

SAKIT DADA

Sakit dada dapat berasal dari dinding dada, pleura dan organ-organ mediastinum. Paru mendapatkan persarafan otonom secara eksklusif sehingga tidak dapat menjadi sumber nyeri dada. Nyeri dada harus diuraikan secara rinci yang mencakup lokasi nyeri serta penyebarannya, awal mula keluhan, derajat nyeri, faktor yang memperberat/ meringankan misalnya efek terhadap pernapasan dan pergerakan.

Sakit dada dapat berasal dari nyeri dinding dada, nyeri pleura dan nyeri mediastinum.

Nyeri Pleura

Karakteristik nyeri pleura yaitu bersifat tajam, menusuk dan semakin berat bila menarik napas atau batuk. Iritasi pleura parietal pada daerah 6 iga bagian atas dirasakan sebagai nyeri yang terlokalisir, sedangkan iritasi pada pleura parietal yang meliputi diafragma yang dipersarafi oleh nervus prenikus dirasakan sebagai nyeri yang menjalar ke leher atau puncak bahu. Enam nervus interkostalis bagian bawah mempersarafi pleura parietal bagian bawah dan lapisan luar diafragama sehingga nyeri pada daerah ini dapat menjalar ke abdomen bagian atas.

Nyeri Dinding Dada

Nyeri pada dinding dada dapat terjadi akibat adanya gangguan pada saluran napas maupun kelainan pada muskuloskeletal. Tidak jarang pasien dengan batuk atau sesak napas yang kronik (pasien asma dan PPOK) mengalami rasa nyeri yang difus. Ada beberapa gejala yang dapat membedakan antara nyeri pleura dan nyeri dada. Nyeri yang timbul mendadak dan terlokalisir setelah mengalami batuk-batuk yang hebat atau trauma langsung menunjukan adanya injuri pada otot-otot interkostal ataupun fraktur iga. Herpes zoster dan kompresi pada radiks nervus interkostalis dapat menyebabkan nyeri dada pada daerah yang sesuai dengan distribusi dermatom. Nyeri dada akibat kanker paru, mesotelioma dan metastase pada tulang umumnya bersifat tumpul, iritatif, tidak berhubungan dengan pernapasan dan semakin memberat secara progresif. Nyeri akibat *Pancoast* tumor pada apeks paru akibat erosi pada iga 1 sering kali menjalar ke lengan bagian medial akibat adanya invasi pada radiks pleksus brakhialis bagian bawah.

Nyeri Mediastinum

Nyeri mediastinum mempunyai ciri-ciri yaitu bersifat sentral atau retrostrenal serta tidak berkaitan dengan pernapasan ataupun batuk. Namun demikian nyeri yang berasal dari trakea dan bronkus akibat infeksi maupun iritasi oleh debu-debu iritan dapat dirasakan sebagai rasa panas pada daerah retrosternal, yang semakin berat bila pasien batuk. Nyeri tumpul yang bersifat progresif sehingga mengganggu tidur dapat terjadi akibat adanya keganasan pada kelenjar getah bening mediastinum atau akibat timoma. Tromboemboli paru masif yang menyebabkan peningkatan tekanan ventrikel kanan dapat menyebabkan nyeri sentral yang menyerupai iskemik miokard.

SESAK NAPAS

Orang yang sehat dalam keadaan normal tidak menyadari akan pernapasannya. Sesak napas (dispnea) merupakan keluhan subyektif yang timbul bila ada perasaan tidak nyaman maupun gangguan atau kesulitan lainnya saat bernapas yang tidak sebanding dengan tingkat aktivitas. Rasa sesak napas ini kadang-kadang diutarakan pasien sebagai kesulitan untuk mendapatkan udara segar, rasa terengah-engah atau kelelahan.

Saat anamnesis mengenai sesak napas ini harus ditanyakan mengenai awal mula keluhan, lamanya, progresivitas, variabilitas, derajat beratnya, faktor-faktor yang memperberat/memperingan dan keluhan yang berkaitan lainnya. Tentukan apakah sesak napas terjadi secara mendadak dan semakin memberat dalam waktu beberapa menit (misalnya akibat pneumotoraks ventil, emboli paru masif, asma, aspirasi benda asing), atau terjadi secara bertahap dan semakin memberat secara progresif dalam waktu beberapa jam atau hari (akibat pneumonia, asma, PPOK eksaserbasi akut) atau bahkan memberat dalam waktu beberapa minggu, bulan atau tahun (akibat efusi pleura, PPOK, TB paru ,anemia, gangguan otot-otot pernapasan). Sesak napas akibat gangguan psikis seringkali timbul mendadak dimana pasien mengeluh tidak dapat menghirup cukup udara, sehingga harus menarik napas dalam. Keluhan sesak ini dapat disertai dengan keluhan lainnya seperti pusing, kesemutan pada jari-jari dan sekitar mulut, dada rasa penuh dan walaupun jarang dapat disertai sinkop.

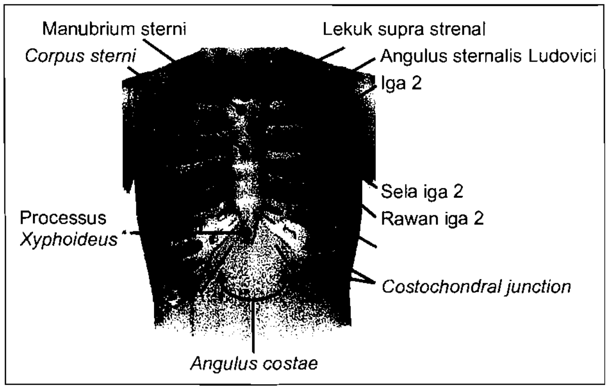
Keadaan atau aktivitas apa yang dapat menimbulkan sesak perlu diketahui, karena dapat memberi petunjuk akan kemungkinan penyebabnya. Sesak saat berbaring (ortopnea) seringkali didapatkan pada pasien dengan gagal jantung kiri dan pasien dengan kelelahan otot-otot pernapasan akibat keterlibatan diafragma. Namun demikian ortopnea ini dapat juga terjadi pada semua peyakit paru yang berat. Sesak yang menyebabkan pasien terbangun pada malam hari merupakan gejala khas asma dan gagal jantung kiri. Pasien asma umumya terbangun di antara jam 03.00-05.00 dan disertai dengan mengi. Sesak napas yang berkurang pada setiap akhir pekan atau pada saat hari libur menunjukan kemungkinan adanya asma akibat kerja. Pada asma perlu ditanyakan adanya paparan dengan alergen atau iritan yang kemungkinan sebagai pencetus sesak napas. Derajat beratnya sesak napas harus ditentukan berdasarkan kaitannnya dengan aktivitas sehari-hari.

NAPAS BERBUNYI (*WHEEZING*, MENGI)

Wheezing atau mengi adalah adalah bunyi siulan yang bernada tinggi yang terjadi akibat aliran udara yang melalui saluran napas yang sempit. Umumnya *wheezing* terjadi pada saat ekspirasi, namun pada keadaan yang berat dapat terdengar baik pada ekspirasi maupun inspirasi. Pasien sering menggambarkan *wheezing* sebagai bunyi yang mendesir akibat adanya sekret pada saluran napas atas. *Wheezing* yang timbul pada saat melakukan aktivitas merupakan gejala yang sering didapatkan pada pasien asma dan PPOK. *Wheezing* yang menyebabkan pasien terbangun pada malam hari didapatkan pada asma sedangkan *wheezing* yang timbul pada saat bangun pagi didapatkan pada PPOK.

PEMERIKSAAN FISIK PARU

Agar dapat melakukan pemeriksaan fisik paru dengan baik perlu dipelajari mengenai anatomi dinding dada dan paru (gambar 2).

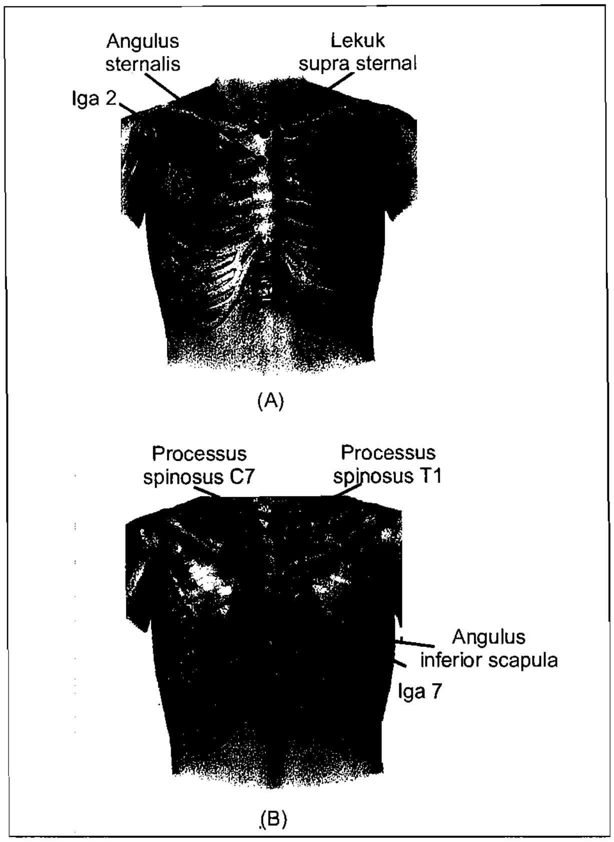


Gambar 2. Anatomi dinding dada dan paru

Menentukan Lokasi pada Dinding Dada

Lokasi kelainan pada dada dapat ditentukan dalam 2 dimensi yaitu sepanjang aksis vertikal dan sepanjang lingkar dada.

Penentuan lokasi bedasarkan aksis vertikal dilakukan dengan menghitung sela iga. Angulus sternalis Ludovici dapat digunakan sebagai pedoman dalam menghitung sela iga. Untuk mengidentifikasi angulus sternalis ini pertama-tama letakkan jari pada *suprasternal notch*, kemudian gerakan jari ke kaudal kira-kira 5 cm untuk mendapatkan angulus tersebut yang merupakan penonjolan (sudut) yang dibentuk oleh manubrium sterni dan corpus sterni. Dengan menggerakan jari ke arah lateral akan didapatkan perlengketan iga ke 2 pada sternum. Selanjutnya dengan menggunakan 2 jari dapat dihitung sela iga satu persatu dengan arah *oblique* seperti tampak pada gambar 3. Pada perempuan untuk menghitung sela iga maka payudara harus disingkirkan kearah lateral. Perhatikan bahwa tujuh rawan iga pertama melekat pada sternum sedangkan rawan iga ke- 8, 9 dan 10 melekat pada rawan iga yang berada di atasnya. Iga ke 11 dan 12 yang merupakan iga melayang bagian anteriornya tidak mengadakan perlekatan. Ujung rawan iga 11 biasanya dapat di raba pada daerah lateral, sedangkan ujung iga 12 pada daerah posterior.

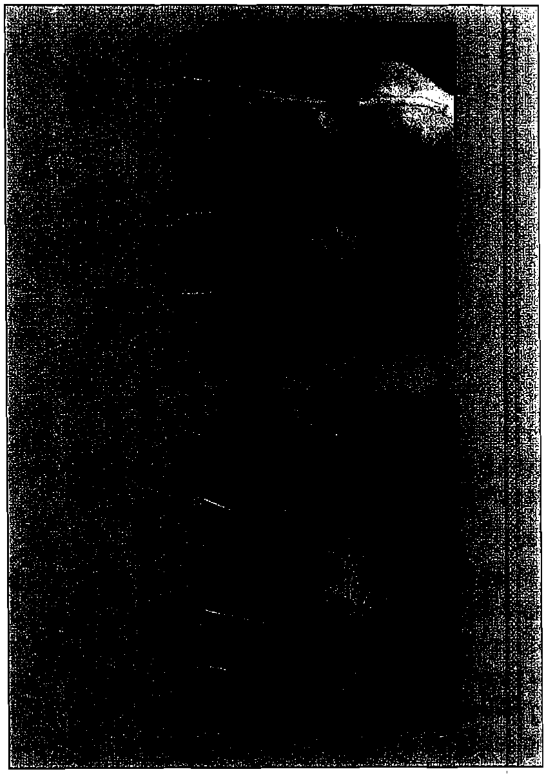


Gambar 3. Dinding dada bagian anterior (A) dan posterior (B)

Untuk menentukan lokasi kelainan pada dada bagian posterior dapat dilakukan beberapa cara yaitu: 1). Cara yang umum dilakukan yaitu dengan menggunakan pedoman *processus vertebrae prominens* (penonjolan *processus spinosus vertebrae cervical 7*). Dengan melakukan palpasi dapat dihitung *processus* yang ada di bawahnya khususnya pada tulang belakang yang lentur; 2). Untuk menentukan lokasi pada dada bagian posterior yaitu dengan menggunakan pedoman iga ke-12 sebagai titik awal penghitungan. Letakkan jari salah satu tangan pada tepi bawah iga 12, kemudian ke arah kranial dihitung sela iga seperti tampak pada gambar 3. Cara ini khususnya dapat membantu menentukan lokasi kelainan pada daerah dada posterior bagian bawah; 3). Cara lain yaitu dengan menggunakan angulus inferior skapula (yang biasanya terletak pada iga/sela iga 7) sebagai pedoman dalam penghitungan.

Untuk menetukan lokasi di sekitar lingkar dada digunakan beberapa garis vertikal seperti tampak pada Gambar 4 dan Gambar 5 yaitu:

- Garis midsternal: Garis vertikal yang melalui pertengahan sternum.
- Garis midklavikula: Garis vertikal yang melalui pertengahan klavikula
- Garis aksilaris anterior: Garis vertikal yang melalui lipat aksila anterior.
- Garis midaksilaris: Garis vertikal yang melalui puncak aksila.



Gambar 4. Garis-garis vertikal di sepanjang dinding dada bagian anterior (A) dan lateral (B)

Gambar 5. Dinding dada bagian posterior

- Garis aksilaris posterior: Garis vertikal yang melalui lipat aksila posterior.
- Garis skapularis: Garis vertikal yang melalui angulus inferior skapula.
- Garis vertebralis (Midspinalis): Garis vertikal yang melalui *processus spinalis vertebrae*.

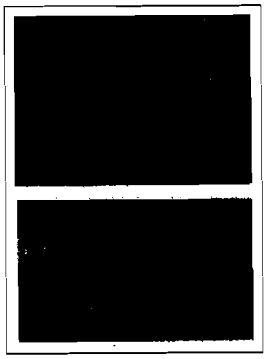
Teknik Pemeriksaan

Pemeriksaan dada dan paru bagian depan dilakukan pada pasien dengan posisi berbaring terlentang, sedangkan pemeriksaan dada dan paru belakang pada pasien dengan posisi duduk. Pada saat pasien duduk kedua lengannya menyilang pada dada sehingga kedua tangan dapat diletakkan pada masing-masing bahu secara kontralateral. Dengan cara ini kedua skapula akan bergeser ke arah lateral sehingga dapat memperluas lapangan paru yang diperiksa. Pakaian pasien diatur sedemikian rupa sehingga seluruh dada dapat diperiksa. Pada perempuan pada saat memeriksa dada dan paru belakang maka dada bagian depan ditutup. Pada pasien dengan keadaan umum yang lemah bila perlu dibantu agar bisa didudukkan sehingga dada bagian posterior dapat diperiksa. Bila hal ini tidak memungkinkan maka pasien dimiringkan ke salah satu sisi, kemudian ke sisi yang lainnya.

Sebelum melakukan pemeriksaan fisik paru maka dilakukan pengamatan awal untuk mengetahui adanya kelainan di luar dada yang mungkin berkaitan dengan penyakit paru. Selain itu juga diamati apakah ada suara-suara abnormal yang langsung terdengar tanpa bantuan stetoskop.

Kelainan pada ekstremitas yang berhubungan dengan penyakit paru seperti:

- Jari tabuh atau *clubbing* pada penyakit paru supuratif dan kanker paru (Gambar 6)
- Sianosis perifer (pada kuku jari tangan)menunjukkan hipoksemia
- Karat nikotin, pada perokok berat,
- Otot-otot tangan dan lengan yang mengecil karena penekanan nervus torakalis I oleh tumor di apeks paru (sindrom *Pancoast*).



Gambar 6. Jari tabuh

Kelainan pada daerah kepala yang berkaitan dengan kelainan pada paru yaitu:

- Sindrom Horner: Ptosis, miosis, enoftalmus dan anhidrosis hemifasialis
- Sianosis pada ujung lidah akibat hipoksemia.

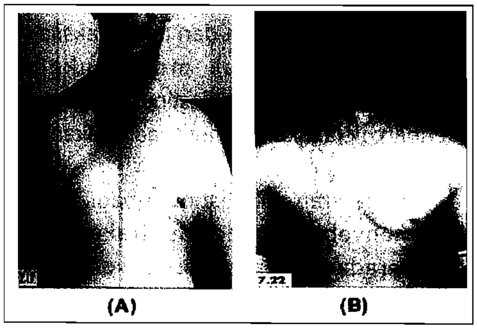
Di samping melihat keadaan-keadaan pada **gambar 6**, pemeriksaan hendaknya juga mendengar kelainan yang langsung dapat didengar tanpa bantuan alat pemeriksa, seperti:

- Suara mengi *(wheezing)*, suara napas seperti musik yang terdengar selama fase inspirasi dan ekspirasi karena terjadinya penyempitan jalan udara,
- Stridor, suara napas yang mendengkur secara teratur. Terjadi karena adanya penyumbatan daerah laring. Stridor dapat berupa inspiratoar atau ekspiratoar. Yang terbanyak adalah stridor inspiratoar, misalnya pada tumor, peradangan pada trakea, atau benda asing di trakea,
- Suara serak *(hoarseness)*, terjadi karena kelumpuhan pada saraf laring atau peradangan pita suara.

Setelah melakukan pengamatan awal dilakukan pemeriksaan fisik paru yang terdiri dari inspeksi, palpasi, perkusi dan auskultasi.

Inspeksi. Inspeksi dilakukan untuk mengetahui adanya lesi pada dinding dada, kelainan bentuk dada, menilai frekuensi, sifat dan pola pernapasan.

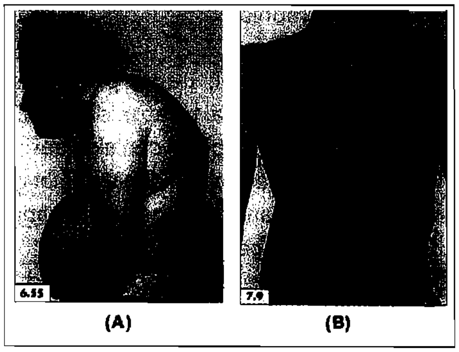
1. **Kelainan dinding dada.** Kelainan-kelainan yang bisa didapatkan pada dinding dada yaitu parut bekas operasi, pelebaran vena-vena superfisial akibat bendungan vena, spider naevi, ginekomastia tumor, luka operasi, retraksi otot-otot interkostal dan lain-lain (Gambar 7).



(A) (B)

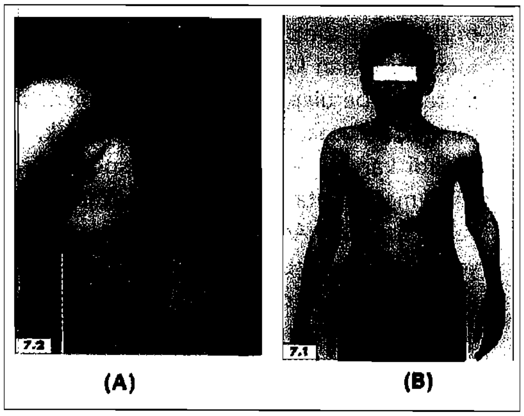
Gambar 7. Lesi pada dinding dada berupa parut bekas operasi (A) dan pelebaran vena-vena superfisial (B).

2. **Kelainan bentuk dada.** Dada yang normal mempunyai diameter latero-lateral yang lebih besar dari diameter anteroposterior.
   Kelainan bentuk dada yang bisa didapatkan yaitu:
   - Dada paralitikum dengan ciri-ciri:
     - Dada kecil, diameter sagital pendek.
     - Sela iga sempit, iga lebih miring, *Angulus costae* $<90^0$
     - Terdapat pada pasien dengan malnutrisi
   - Dada emfisema *(Barrel-shape)*:
     - Dada mengembang, diameter anteroposterior lebih besar dari diameter latero-lateral.
     - Tulang punggung melengkung (kifosis), *Angulus costae* $>90^0$
     - Terdapat pada pasien dengan bronkitis kronis, PPOK.
   - Kifosis: Kurvatura vertebra melengkung secara berlebihan ke arah anterior. Kelainan ini akan terlihat jelas bila pemeriksaan dilakukan dari arah lateral pasien (gambar 8 A).
   - Skoliosis: Kurvatura vertebra melengkung secara berlebihan ke arah lateral. Kelainan ini terlihat jelas pada pemeriksaan dari posterior (gambar 8 B).
   - *Pectus excavatum*: dada dengan tulang sternum yang mencekung ke dalam (gambar 9 A).
   - *Pectus carinatum (pigeon chest* atau dada burung); dada dengan tulang sternum menonjol ke depan (gambar 9 B).
3. **Frekuensi pernapasan.** Frekuensi pernapasan normal 14-20 kali per menit. Pernapasan kurang dari 14 kali per



(A) (B)

Gambar 8. Kelainan dinding dada berupa kifosis (A) dan skoliosis (B)

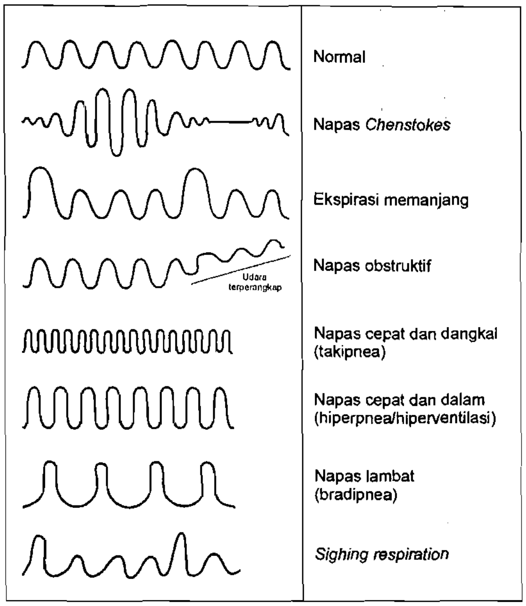


(A) (B)

Gambar 9. *Pectus excavatum* **(A) dan** *Pectus carinatum* **(B)**

menit disebut bradipnea, misalnya akibat pemakaian obat-obat narkotik, dan kelainan serebral. Pernapasan lebih dari 20 kali per menit disebut takipnea, misalnya pada pneumonia, ansietas, dan asidosis.

4. **Jenis pernapasan:**
   - Torakal, misalnya pada pasien sakit tumor abdomen, peritonitis umum.
   - Abdominal misalnya pasien PPOK lanjut,
   - Kombinasi (jenis pernapasan ini yang terbanyak). Pada perempuan sehat umumnya pernapasan torakal lebih dominan dan disebut torako-abdominal Sedangkan pada laki-laki sehat, pernapasan abdominal lebih dominan dan disebut abdomino-torakal. Keadaan ini disebabkan bentuk anatomi dada dan perut perempuan berbeda dari laki-laki. Perhatikan juga apakah terdapat pemakaian otot-otot bantu pernapasan misalnya pada pasien tuberkulosis paru lanjut atau PPOK. Di samping itu adakah terlihat bagian dada yang tertinggal dalam pernapasan dan bila ada, keadaan ini menunjukkan adanya gangguan pada daerah tersebut.
   - Jenis pernapasan lain yaitu *pursed lips breathing* (pernapasan seperti menghembus sesuatu melalui mulut, didapatkan pada pasien PPOK) dan pernapasan cuping hidung, misalnya pada pasien pneumonia.
5. **Pola Pernapasan**
   - Pernapasan normal: Irama pernapasan yang berlangsung secara teratur ditandai dengan adanya fase-fase inspirasi dan ekspirasi yang silih berganti. Pada gambar 10 dapat dilihat gambaran irama pernapasan yang normal dan abnormal.
   - Takipnea: napas cepat dan dangkal.
   - Hiperpnea/hiperventilasi: napas cepat dan dalam.
   - Bradipnea: napas yang lambat.
   - Pernapasan *Cheyne Stokes*: irama pernapasan yang ditandai dengan adanya periode apnea (berhentinya gerakan pernapasan) kemudian disusul periode hiperpnea (pernapasan mula-mula kecil amplitudonya kemudian cepat membesar dan kemudian mengecil lagi). Siklus ini terjadi berulang-ulang. Terdapat pada pasien dengan kerusakan otak, hipoksia kronik. Hal ini terjadi karena terlambatnya respons reseptor klinis medula otak terhadap pertukaran gas.
   - Pernapasan *Biot (Ataxic breathing)* : jenis pernapasan yang tidak teratur baik dalam hal frekuensi maupun amplitudonya. Terdapat pada cedera otak. Bentuk kelainan irama pernapasan tersebut, kadang-kadang dapat ditemukan pada orang normal tapi gemuk (obesitas) atau pada waktu tidur. Keadaan ini biasanya merupakan pertanda yang kurang baik.



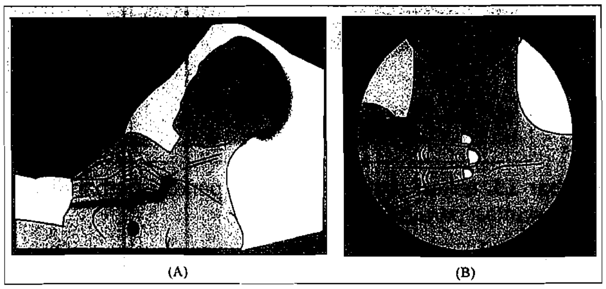
Gambar 10. Gambaran irama pernapasan yang normal dan abnormal

   - *Sighing respiration*: pola pernapasan normal yang diselingi oleh tarikan napas yang dalam.

Palpasi. Palpasi dinding dada dapat dilakukan pada keadaan statis dan dinamis.

1. Palpasi dalam keadaan statis. Pemeriksaan palpasi yang dilakukan pada keadaan ini adalah sebagai berikut:
   - Pemeriksaan kelenjar getah bening. Kelenjar getah bening yang membesar di daerah supraklavikula dapat memberikan petunjuk adanya proses di daerah paru seperti kanker paru. Pemeriksaan kelenjar getah bening ini dapat diteruskan ke daerah submandibula dan kedua aksila.
   - Pemeriksaan untuk menentukan posisi mediastinum. Posisi mediastinum dapat ditentukan dengan melakukan pemeriksaan trakea dan apeks jantung.
     - Pergeseran mediastinum bagian atas dapat menyebabkan deviasi trakea. Pemeriksa berada di depan pasien kemudian ujung jari telunjuk tangan kanan diletakkan pada *suprasternal notch* lalu ditekan ke arah trakea secara perlahan-lahan (gambar 11 A). Adanya deviasi trakea dapat di-ketahui dengan cara meraba dan melihat. Pergeseran ringan trakea ke arah kanan bisa didapatkan pada orang normal. Pergeseran trakea dapat juga terjadi pada kelainan paru yaitu akibat *scwarte atau* fibrosis pada apeks paru.
     - Jarak antara *suprasternal notch* dengan kartilago krikoid normal selebar 3-4 jari.

(gambar 11 B). Berkurangnya jarak ini menunjukkan adanya hiperinflasi paru. Pada keadaan hiperinflasi yang berat dapat terjadi *tracheal tug* yaitu pergerakan jari-jari (yang ada pada trakea) ke arah inferior pada setiap kali inspirasi.



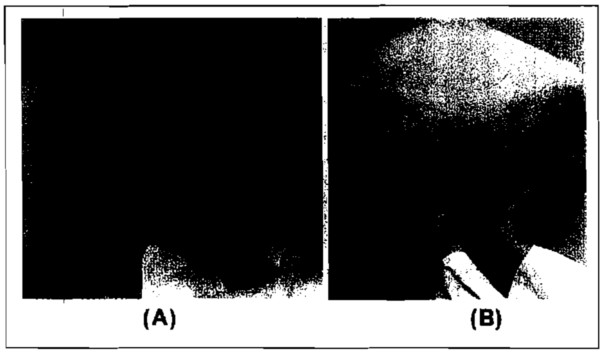
Gambar 11. Pemeriksaan trakea

- Deviasi pulsasi apeks jantung menunjukkan adanya pergeseran mediastinum bagian bawah. Perpindahan pulsasi apeks jantung tanpa disertai deviasi trakea biasanya disebabkan oleh pembesaran ventrikel kiri.dan walaupun lebih jarang bisa juga didapatkan pada skoliosis, kifoskoliosis atau pada *pectus excavatum* yang berat.
- Pemeriksaan palpasi selanjutnya diteruskan ke daerah dada depan dengan jari tangan untuk mengetahui adanya kelainan dinding dada misalnya tumor, nyeri tekan pada dinding dada, krepitasi akibat emfisema subkutis, dan lain-lain.

2. Palpasi dalam keadaan dinamis.

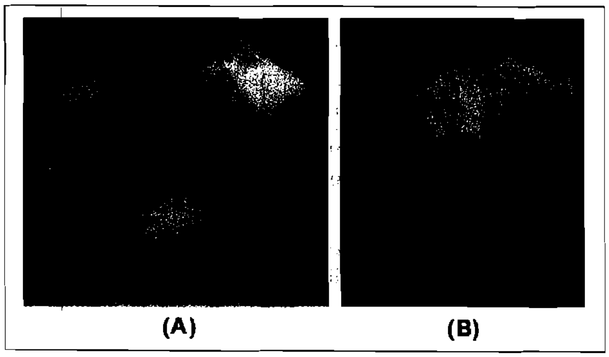
Pada keadaan ini dapat dilakukan pemeriksaan untuk menilai ekspansi paru serta pemeriksaan vokal fremitus.

- **Pemeriksaan ekspansi paru.** Dalam keadaan normal kedua sisi dada harus sama-sama mengembang selama inspirasi biasa maupun inspirasi maksimal. Pengembangan paru bagian atas dilakukan dengan mengamati pergerakan kedua klavikula. Berkurangnya gerakan pada salah satu sisi menunjukkan adanya kelainan pada sisi tersebut. Untuk menilai pengembangan paru bagian bawah dilakukan pemeriksaan dengan meletakkan kedua telapak tangan dan ibu jari secara simetris pada masing-masing tepi iga, sedangkan jari-jari lainnya menjulur sepanjang sisi lateral lengkung iga. Kedua ibu jari harus saling berdekatan atau hampir bertemu di garis tengah dan sedikit diangkat ke atas sehingga dapat bergerak bebas saat bernapas. Pada saat pasien menarik napas dalam kedua ibu jari akan bergerak secara simetris **(gambar 12)**. Berkurangnya ekspansi dada pada salah satu sisi akan menyebabkan gerakan kedua ibu jari menjadi tidak simetris dan ini memberikan petunjuk adanya kelainan pada sisi tersebut.
- **Pemeriksaan vokal fremitus.** Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara meletakkan kedua telapak tangan pada permukaan dinding dada, kemudian pasien diminta menyebutkan angka 77 atau 99, sehingga getaran suara akan lebih jelas. Rasakan dengan teliti getaran suara yang ditimbulkannya (gambar 12 A dan B).



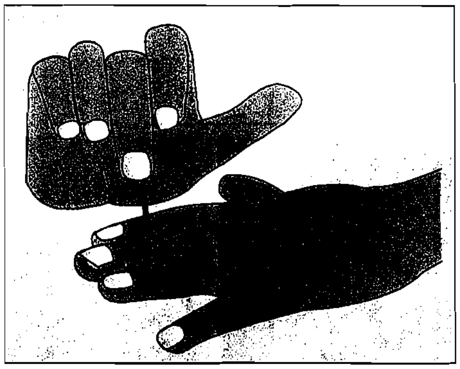
Gambar 12. Pemeriksaan palpasi paru bagian anterior (A) dan posterior (B).

Pemeriksaan ini disebut *tactile fremitus.* Bandingkan *tactile fremitus* secara bertahap dari atas ke tengah dan seterusnya ke bawah baik pada paru bagian depan maupun belakang (Gambar 13 A dan B). Pada saat pemeriksaan kedua telapak tangan harus selalu disilang secara bergantian. Hasil pemeriksaan fremitus ini dilaporkan sebagai normal, melemah atau mengeras. Fremitus yang melemah didapatkan pada penyakit empiema, hidrotoraks, atelektasis. Fremitus yang mengeras terjadi karena adanya infiltrat pada parenkim paru (misalnya pada pneumonia, tuberkulosis paru aktif).



Gambar 13. Lokasi untuk pemeriksaan vocal fremitus pada dada anterior (A) dan posterior (B)

Perkusi. Perkusi dilakukan dengan meletakkan telapak tangan kiri pada dinding dada dengan jari-jari sedikit meregang. Jari tengah tangan kiri tersebut ditekan ke dinding dada sejajar dengan iga pada daerah yang akan diperkusi. Bagian tengah falang medial tangan kiri tersebut kemudian diketuk dengan menggunakan ujung jari tengah tangan kanan, dengan sendi pergelangan tangan sebagai penggerak (Gambar 14). Jangan menggunakan poros siku, karena akan memberikan ketokan yang tidak seragam. Sifat ketokan selain didengar, juga harus dirasakan oleh jari-jari.



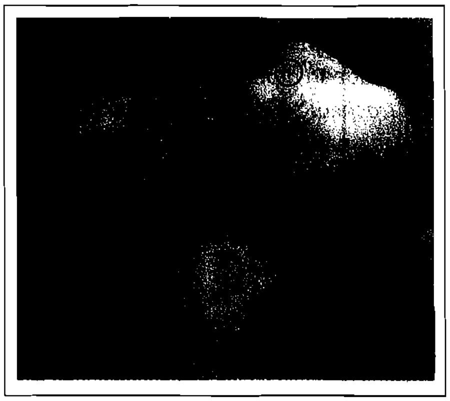
Gambar 14. Cara melakukan perkusi

Berdasarkan patogenesisnya bunyi ketukan yang terdengar dapat bermacam-macam yaitu: a). Sonor *(resonant):* terjadi bila udara dalam paru (alveoli) cukup banyak, terdapat pada paru yang normal; b). Hipersonor (*Hiperresonant)*: terjadi bila udara di dalam paru/dada menjadi jauh lebih banyak, misalnya pada emfisema paru, kavitas besar yang letaknya superfisial, pneumotoraks dan bula yang besar; c). Redup *(dull),* bila bagian yang padat lebih banyak daripada udara misalnya : adanya infiltrat/ konsolidasi akibat pneumonia, efusi pleura yang sedang. d). Pekak *(flat / stony dull)* : terdapat pada jaringan yang tidak mengandung udara di dalamnya, misalnya pada tumor paru, efusi pleura masif; e). Bunyi timpani: terdengar pada perkusi lambung akibat getaran udara di dalam lambung.

Pada paru bagian depan dilakukan pemeriksaan perkusi perbandingan secara bergantian kiri dan kanan (*zigzag*). (Gambar 15). Dalam keadaan normal didapatkan hasil perkusi yang sonor pada kedua paru.

Pemeriksaan lain yang dilakukan pada paru depan adalah perkusi untuk menentukan batas paru hati dan paru lambung.

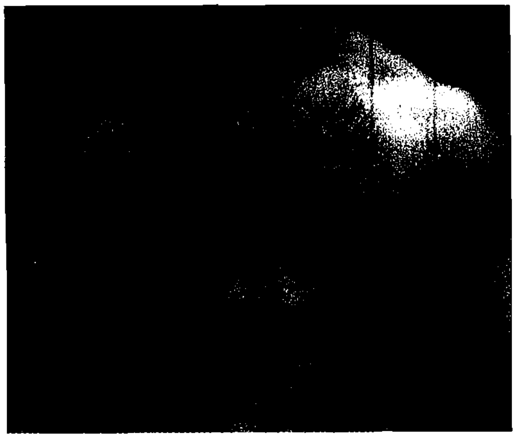
Untuk menentikan batas paru hati dilakukan perkusi sepanjang garis midklavikula kanan sampai didapatkan adanya perubahan bunyi dari sonor menjadi redup. Perubahan ini menunjukan batas antara paru dan hati. Tentukan batas tersebut dengan menghitung mulai dari sela iga ke 2 kanan, dan umumnya didapatkan setinggi sela iga ke 6. Setelah batas paru hati diketahui selanjutnya dilakukan tes peranjakan antara inspirasi dan ekspirasi. Pertama-tama pasien dijelaskan mengenai apa yang akan dilakukan, kemudian letakkan 2 jari tangan kiri tepat di bawah batas tersebut. Pasien diminta untuk menarik napas dalam dan kemudian ditahan, sementara itu dilakukan perkusi pada ke 2 jari tersebut. Dalam keadaan normal akan terjadi perubahan bunyi yaitu dari yang tadinya redup kemudian menjadi sonor kembali. Dalam keadaan normal didapatkan peranjakan sebesar 2 jari. (Gambar 16)



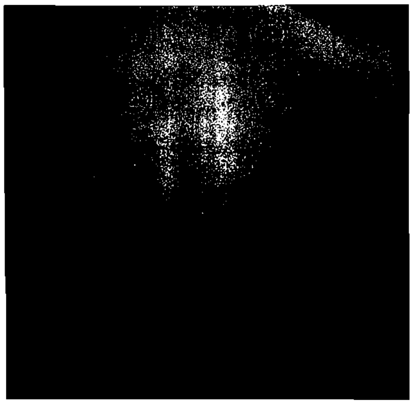
Gambar 15. Lokasi untuk melakukan perkusi perbandingan dan auskultasi paru depan

Untuk menentukan batas paru lambung dilakukan perkusi sepanjang garis aksilaris anterior kiri sampai didapatkan perubahan bunyi dari sonor ke timpani. Biasanya didapatkan setinggi sela iga ke-8. Batas ini sangat dipengaruhi oleh isi lambung.

Pada paru belakang dilakukan juga pemeriksaan perkusi perbandingan secara zigzag seperti tampak pada gambar 17. Selanjutnya untuk menentukan batas paru belakang bawah kanan dan kiri dilakukan dengan pemeriksaan perkusi sepanjang garis skapularis kanan dan kiri. Dalam keadaan normal didapatkan hasil perkusi yang sonor pada kedua paru.



Gambar 16. Pemeriksaan peranjakan paruh hati



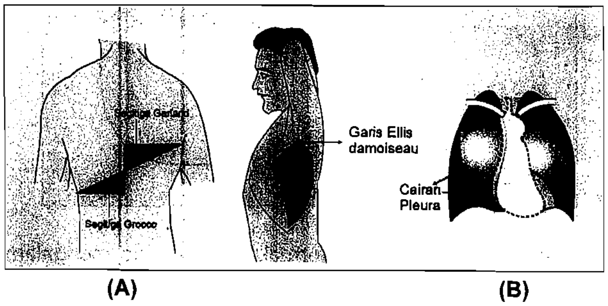
Gambar 17. Lokasi untuk melakukan perkusi perbandingan dan auskultasi paru belakang

Skapula sebaiknya dikesampingkan dengan cara meminta pasien menyilang kedua lengannya di dada. Biasanya batasnya adalah setinggi vertebrae torakalis 10 untuk paru kiri sedangkan paru kanan 1 jari lebih tinggi.

Daerah aksila dapat diperkusi dengan cara meminta pasien mengangkat tangannya ke atas kepala. Pemeriksa menaruh jari-jari tangan setinggi mungkin di aksila pasien untuk diperkusi. Perkusi pada daerah *Kronig* yaitu daerah supraskapula seluas 3 sampai 4 jari di pundak. Perkusi di daerah ini sonor. Hilangnya bunyi sonor pada daerah ini menunjukkan adanya kelainan pada apeks paru, misalnya tumor paru, tuberkulosis paru.

Bila ada cairan pleura yang cukup banyak akan didapatkan Garis *Ellis Damoiseau yaitu* garis lengkung konveks dengan puncak pada garis aksilaris media. Selain itu bisa didapatkan adanya segitiga *Garland* dan segitiga *Grocco*. Segitiga *Garland*: daerah timpani yang dibatasi oleh ver-tebra torakalis, garis *Ellis Damoiseau* dan garis horizontal yang melalui puncak cairan. Segitiga *Grocco*: daerah redup kontralateral yang dibatasi oleh garis vertebra, perpanjangan garis *Ellis Damoiseau* ke kontralateral dan batas paru belakang bawah. gambar 18).

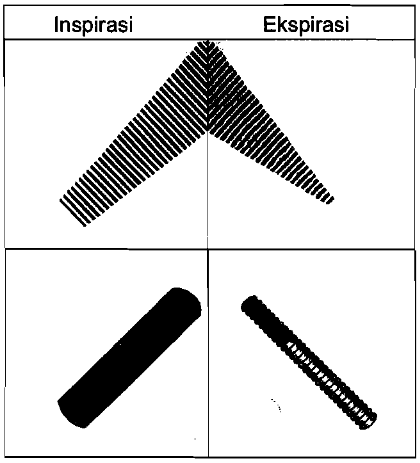
Auskultasi. Auskultasi merupakan pemeriksaan yang paling penting dalam menilai aliran udara melalui sistem trakeobronkial. Pemeriksaan auskultasi ini meliputi pemeriksaan suara napas pokok, pemeriksaan suara napas tambahan dan jika didapatkan adanya kelainan dilakukan pemeriksaan untuk mendengarkan suara ucapan atau bisikan pasien yang dihantarkan melalui dinding dada. Pola suara napas diuraikan berdasarkan intensitas, frekuensi serta lamanya fase inspirasi dan ekspirasi. Auskultasi dilakukan secara berurutan dan selang seling baik pada paru bagian depan maupun belakang (gambar 15 dan 17).



Gambar 18. Segitiga *Garland dan Grocco* (A) serta garis *Ellis Damoiseau* (B)

Suara napas pokok yang normal terdiri dari:

- Vesikular: suara napas pokok yang lembut dengan frekuensi rendah dimana fase inspirasi langsung diikuti dengan fase ekspirasi tanpa diselingi jeda, dengan perbandingan 3: 1 (Gambar 19). Dapat didengarkan pada hampir kedua lapangan paru.
- Bronkovesikular: suara napas pokok dengan intensitas dan frekuensi yang sedang, di mana fase ekspirasi menjadi lebih panjang sehingga hampir menyamai fase inspirasi dan diantaranya kadang - kadang dapat diselingi jeda. Dalam keadaan normal bisa didapatkan pada dinding anterior setinggi sela iga 1 dan 2 serta daerah interskapula.

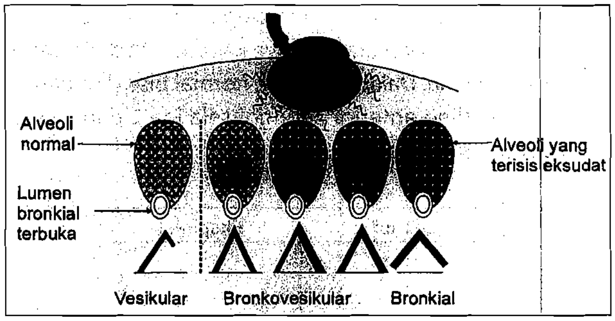


Gambar 19. Gambaran skematis suara napas vesikular (A) dan bronkial (B). perhatikan adanya jeda antara fase inspirasi dan fase ekspirasi.

- Bronkial: suara napas pokok yang keras dan berfrekuensi tinggi, dimana fase ekspirasi menjadi lebih panjang dari fase inspirasi dan diantaranya diselingi jeda. Terjadi perubahan kualitas suara sehingga terdengar seperti tiupan dalam tabung (Gambar 19). Dalam keadaan normal dapat didengar pada daerah manubrium sterni.
- Trakeal: suara napas yang sangat keras dan kasar, dapat didengarkan pada daerah trakea.
- Amforik: suara napas yang didapatkan bila terdapat

kavitas besar yang letaknya perifer dan berhubungan dengan bronkus, terdengar seperti tiupan dalam botol kosong.

Dalam keadaan normal suara napas vesikular yang berasal dari alveoli dapat didengar pada hampir seluruh lapangan paru. Sebaliknya suara napas bronkial tidak akan terdengar karena getaran suara yang berasal dari bronkus tersebut tidak dapat dihantarkan ke dinding dada karena dihambat oleh udara yang terdapat di dalam alveoli. Dalam keadaan abnormal misalnya pneumonia dimana alveoli terisi infiltrat maka udara di dalamnya akan berkurang atau menghilang. Infiltrat yang merupakan penghantar getaran suara yang baik akan menghantarkan suara bronkial sampai ke dinding dada sehingga dapat terdengar sebagai suara napas bronkovesikuler (bila hanya sebagian alveoli yang terisi infiltrat) atau bronkial (bila seluruh alveoli terisi infiltrat) (Gambar 20).



Gambar 20. Suara napas pokok dalam keadaan normal dan abnormal

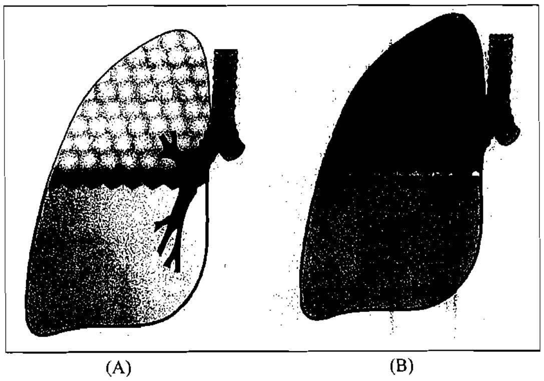
Suara napas tambahan terdiri dari:

- Ronki basah (*crackles* atau *rales*): Suara napas yang terputus-putus, bersifat *nonmusical*, dan biasanya terdengar pada saat inspirasi akibat udara yang melewati cairan dalam saluran napas. Ronki basah lebih lanjut dibagi menjadi ronki basah halus dan kasar tergantung besarnya bronkus yang terkena. Ronki basah halus terjadi karena adanya cairan pada bronkiolus, sedangkan yang lebih halus lagi berasal dari alveoli yang sering disebut krepitasi, akibat terbukanya alveoli pada akhir inspirasi. Krepitasi terutama dapat didengar fibrosis paru. Sifat ronki basah ini dapat bersifat nyaring (bila ada infiltrat misalnya pada pneumonia) ataupun tidak nyaring (pada edema paru).
- Ronki kering: Suara napas kontinyu, yang bersifat *musical*, dengan frekuensi yang relatif rendah, terjadi karena udara mengalir melalui saluran napas yang menyempit, misalnya akibat adanya sekret yang kental. *Wheezing* adalah ronki kering yang frekuensinya tinggi dan panjang yang biasanya terdengar pada serangan asma.
- Bunyi gesekan pleura (*Pleural friction rub*): Terjadi karena pleura parietal dan viseral yang meradang saling bergesekan satu dengan yang lainnya. Pleura yang meradang akan menebal atau menjadi kasar. Bunyi gesekan ini terdengar pada akhir inspirasi dan awal ekspirasi.
- *Hippocrates succussion*: suara cairan pada rongga dada yang terdengar bila pasien digoyang-goyangkan. Biasanya didapatkan pada pasien dengan hidropneumotoraks.
- *Pneumothorax click*: Bunyi yang bersifat ritmik dan sinkron dengan saat kontraksi jantung, terjadi bila didapatkan adanya udara di antara kedua lapisan pleura yang menyelimuti jantung.

Bunyi Hantaran Suara

Bila pada pemeriksaan auskultasi didapatkan adanya bising napas bronkovesikuler atau bronkial, maka pemeriksaan dilanjutkan untuk menilai hantaran bunyi suara. Stetoskop diletakkan pada dinding dada secara simetris, kemudian pasien diminta untuk mengucapkan sembilan puluh sembilan. Dalam keadaan normal suara yang dihantarkan ke dinding dada tersebut akan menjadi tidak jelas. Bila suara yang terdengar menjadi lebih jelas dan keras disebut bronkoponi. Pemeriksaan dengan cara ini disebut pemeriksaan *auditory fremitus*.

Pasien diminta juga untuk mengucapkan "*ee*", dimana dalam keadaan normal akan terdengar suara E panjang yang halus. Bila suara "*ee*" terdengar sebagai "*ay*" maka perubahan "E" menjadi "A" ini disebut egofoni, misalnya pada pneumonia. Pasien kemudian diminta untuk berbisik dengan mengucapkan kata sembilan puluh sembilan. Dalam keadaan normal suara berbisik itu terdengar halus dan tidak jelas. Bila suara berbisik tersebut menjadi semakin jelas dan keras disebut *whispered pectoriloquy* (Gambar 21).



Gambar 21. A. Paru yang normal. B. Paru yang mengalami pneumonia di mana seluruh udara dalam alveoli pada paru bagian atas menghilang akibat terisi oleh inflitrat sehingga bisa didapatkan adanya bronkofoni, egofoni dan *whispered pectoriloquy.*

REFERENSI

Bahar A, Suwondo A. Pemeriksaan fisis paru. Dalam: Markum HMS, ed. Penuntun anamnesis dan pemeriksaan fisis. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI;2005.p.103-23.

Bickley L, Szilagyi P. Bates B. Guide to Physical Examination and History Taking; 8th ed. Tokyo : Lippincott Willams & Willkins; 2003.p. 209-43.

Devereux G, Douglas G. The Respiratory System. In: Douglas G, Nicol F, Robertson C, ed. Macleod's Clinical Examination; 11th ed. Toronto: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. 124-52.p.

Hanley ME. The History & Physical Examination in Pulmonary Medicine. Dalam: Hanley ME, Welsh CH, ed. Current Diagnosis & Treatment in Pulmonary Medicine; Toronto: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003.p. 16-25.

Irwin RS. Symptoms of respiratory disease. ACCP Pulmonary Bord Review 2003; Northbrook: 2003.p. 327-54.

21

PEMERIKSAAN JANTUNG

Simon Salim, Lukman H. Makmun

PENDAHULUAN

Pemeriksaan kardiovaskular biasanya dilakukan karena berbagai alasan, antara lain[1]:

1. Untuk mengonfirmasi dan menilai adanya kecurigaan penyakit atau lesi pada jantung.
2. Adanya penemuan abnormal di jantung dalam pemeriksaan fisik (seperti murmur) atau hasil laboratorium (seperti hasil EKG, rontgen toraks, atau ekokardiogram yang abnormal).
3. Adanya gejala pada jantung (seperti dispneu, nyeri dada, atau sinkop).

ANAMNESIS

Anamnesis memiliki peranan penting dalam mendiagnosis penyakit kardiovaskular. Banyak gejala dapat bersumber dari kelainan kardiovaskular, seperti nyeri dada, berdebar-debar, sesak napas yang dipicu oleh aktivitas fisik, *orthopneu*, *paroxysmal nocturnal dyspnea* (PND), dan kaki bengkak (edema).[2] Keluhan lain yang biasanya juga dirasakan oleh pasien antara lain sinkop, fatigue (kelelahan), kebiruan, dan sianosis.[3]

Pertanyaan pada anamnesis sebaiknya membantu mengarahkan kepada diagnosis tertentu, sehingga gejala yang ditanyakan sebaiknya bersifat spesifik. Contoh pertanyaan yang dapat digunakan untuk sistem kardiovaskular antara lain:[2,4]

Nyeri Dada

- Apakah anda merasa nyeri atau perasaan tidak nyaman di bagian dada?
- Apakah nyerinya berhubungan dengan aktivitas?
- Aktivitas seperti apa yang memicu nyeri?
- Seberapa intens nyeri yang dirasakan jika diberikan penilaian 1–10?
- Apakah rasa nyeri menjalar ke leher, bahu, punggung, atau turun ke tangan?
- Apakah ada gejala penyerta seperti sesak napas, berkeringat, palpitasi, atau mual?
- Apakah rasa nyerinya sampai membangunkan waktu malam?
- Apakah yang biasanya dilakukan untuk membuat rasa nyerinya berkurang?

Berdebar-Debar

- Apakah anda menyadari detak jantung anda? Seperti apa? (minta pasien untuk mengetuk-ngetuk sesuai irama dengan jarinya)
- Apakah detak jantung anda cepat atau lambat? Teratur atau tidak? Berapa lama?
- Jika terdapat episode detak jantung yang terasa cepat, apakah mulai dan berhenti secara tiba-tiba atau bertahap?

Sesak napas

- Adakah anda merasa sesak saat beraktivitas? Seberapa berat aktivitas yang menimbulkan rasa sesak? (*dyspnea on effort*)
- Apakah anda dapat tidur telentang tanpa merasa sesak? Jika tidak, biasanya berapa bantal yang anda gunakan saat tidur? (*orthopneu*)
- Apakah anda pernah terbangun di malam hari karena sesak? Apakah disertai mengi atau batuk? (PND)

Edema

- Apakah anda pernah mengalami bengkak di pergelangan kaki? Kapan terjadinya? Apakah memburuk saat pagi atau malam? Apakah anda memakai sepatu terlalu sempit?
- Apakah anda bengkak di bagian tubuh lainnya?

Keluhan Lainnya

- Apakah anda pernah mengalami pingsan/gelap mata tanpa ada gejala pendahulu (tiba-tiba)? (serangan stokes adam)
- Apakah anda pernah mengalami pingsan/gelap mata saat aktivitas? (AS berat/kardiomiopati hipertropi)
- Apakah ada rasa nyeri di daerah tungkai bawah saat aktivitas? (klaudikasio)
- Apakah tangan atau kaki anda terasa dingin atau biru? (sianosis)
- Apakah anda pernah dikatakan menderita demam rematik, serangan jantung, atau tekanan darah tinggi?

PEMERIKSAAN FISIS

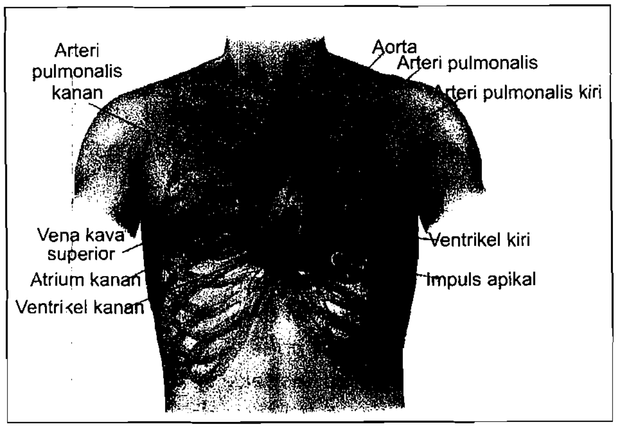
Pada saat melakukan pemeriksaan fisis kardiovaskular, pengetahuan mengenai anatomi dan fisiologi jantung serta sistem pembuluh darah harus diketahui dengan baik. Bagian-bagian jantung beserta posisi dari semua katup jantung harus diingat dengan benar.

Dua pertiga bagian jantung terletak di rongga dada kiri dan sepertiga sisanya terletak di sebelah kanan. Di bagian bawah berbatasan langsung dengan diafragma dan di bagian atas terdapat vena kava superior, aorta ascendens, dan arteri pulmonalis dengan percabangan kiri dan kanan. Sisi kanan jantung dibentuk oleh atrium kanan, sedangkan sisi kiri dibentuk oleh sebagian besar ventrikel kiri dan sisanya oleh atrium kiri. Atrium kiri dan ventrikel kiri dibatasi oleh pinggang jantung. Basis jantung mengarah ke superior dan posterior, setinggi iga ke 3 sebelah kanan. Sedangkan apeks jantung terletak di bagian anterior setinggi sela iga ke-5 bagian medial dari garis midklavikular sebelah kiri (Gambar 1).[5,6] Batas-batas jantung dijelaskan sebagai berikut[5-7] (Gambar 2):

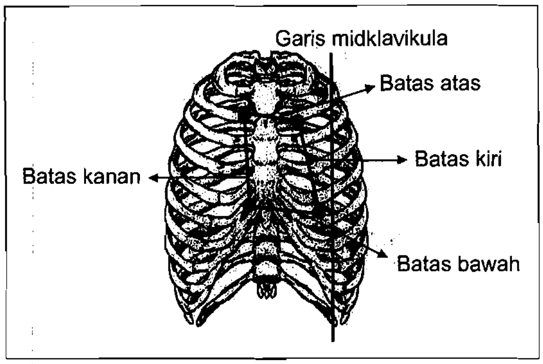
- Batas atas jantung: dimulai dari batas bawah tulang rawan iga ke-2 sebelah kiri ke batas atas tulang rawan iga ke-2 sebelah kanan.
- Batas bawah jantung: dimulai dari tulang rawan iga ke 6 kanan hingga ke apeks jantung di sela iga ke-5 garis midklavikula kiri.
- Batas kanan dan kiri jantung: mengikuti garis yang menghubungkan ujung kiri dan kanan batas atas dan bawah jantung. Batas kanan dan kiri jantung disebut juga batas pulmonal.

Dalam melakukan pemeriksaan fisik jantung secara akurat, pemeriksa harus memahami topografi dinding jantung dengan menggunakan patokan berupa garis-garis dan titik-titik tertentu. Patokan yang digunakan adalah sebagai berikut[2,3](Gambar 3):

- Sternum
- Klavikula



Gambar 1. Posisi jantung[8]



Gambar 2. Batas-batas jantung secara skematis

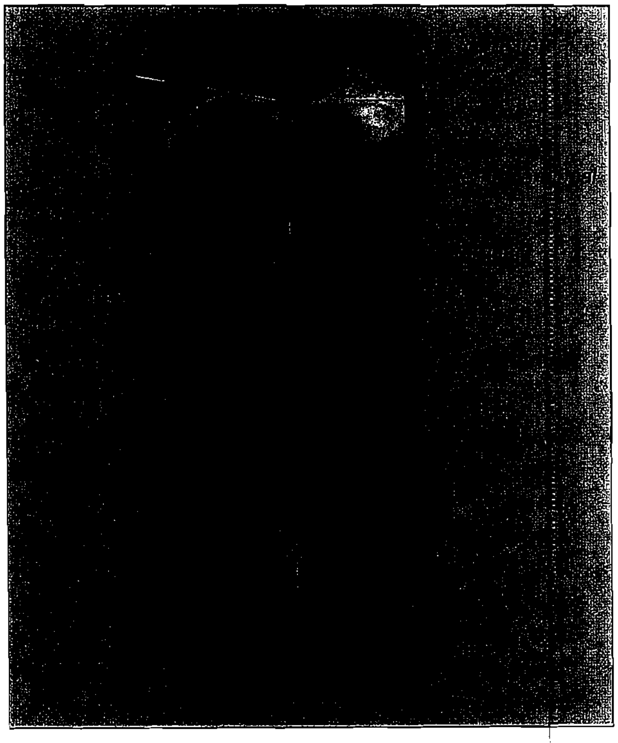
- *Suprasternal notch*, terletak di puncak sternum dan dapat dirasakan sebagai bagian terendah di dasar leher.
- *Sternomanubrial angle*, merupakan tulang yang menonjol yang terletak kira-kira 5 cm di bawah *suprasternal notch*. Titik ini disebut juga *angle of Louis*. Jika pemeriksa menggerakkan jarinya ke arah lateral, maka iga terdekat adalah iga ke 2 dan di bawahnya terdapat sela iga ke 2.
- Garis *midsternal* merupakan garis yang *precise*, dibentuk oleh garis tengah yang ditarik mulai dari manubrium sternum hingga *processus xyphoideus*.
- Garis *midclavicular* merupakan garis yang ditarik secara vertikal dari titik tengah klavikula dan terdiri atas garis *midclavicular* kiri dan kanan. Untuk menentukannya adalah dengan meraba keseluruhan tulang klavikula, kemudian tentukan titik tengahnya. Dari titik tengah ini ditarik garis lurus ke kaudal. Biasanya pada pria normal garis *midclavicula* ini melewati papila mammae.
- Garis aksila anterior adalah garis yang ditarik secara vertikal dari lipatan aksila anterior (massa otot yang membatasi aksila).
- Garis aksila posterior adalah garis yang ditarik secara

vertikal dari lipatan aksila anterior (massa otot yang membatasi aksila).

- Garis midaksila adalah garis yang ditarik dari puncak aksila, paralel dengan garis midsternal, dan berada di tengah antara garis aksila anterior dan garis aksila posterior.

Secara umum, pemeriksaan jantung meliputi[1, 3]:

- Keadaan umum: kesadaran, tinggi badan, berat badan, dan inspeksi pasien.
- Tanda-tanda vital: tekanan darah dan denyut arteri.
- Penilaian *jugular venous pulse*
- Pemeriksaan jantung: inspeksi, palpasi (meraba), perkusi (mengetuk-ngetuk dinding dada), dan auskultasi (mendengarkan bunyi-bunyi jantung).
- Pemeriksaan edema



Gambar 3 Garis dan titik patokan dalam pemeriksaan fisis jantung[2]

KEADAAN UMUM

Hal yang pertama kali harus dilakukan pemeriksa sebelum memeriksa jantung pasien adalah melakukan observasi keadaan umum pasien, misalnya apakah pasien tampak sesak, lemah atau pucat. Pemeriksaan keadaan umum ini juga dilakukan dengan memperhatikan kesadaran pasien, tinggi badan, berat badan, dan inspeksi pasien.

Kesadaran

Pasien dengan obesitas, polisitemia, *cor pulmonale*, atau hipertensi sistemik bisa mengalami *sleep apnea syndrome* yang ditandai dengan sering tidurnya pasien saat dianamnesis. [1]

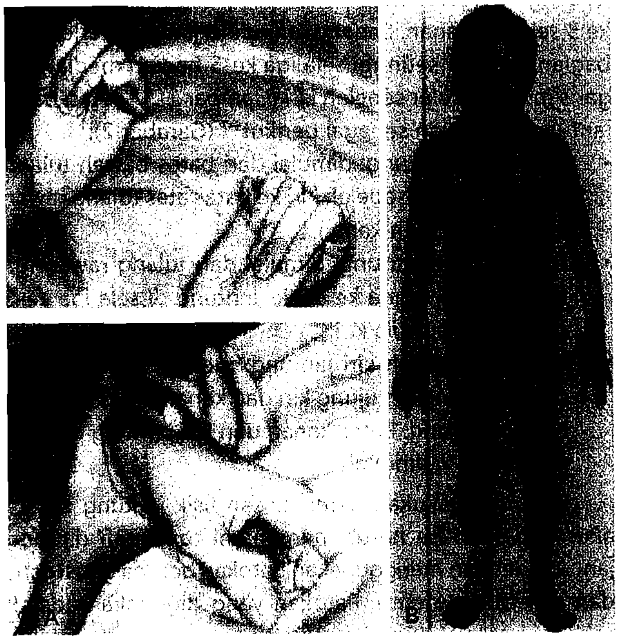
Tinggi badan

Pasien dengan sindrom Marfan biasanya memiliki regurgitasi aorta, aneurisma diseksi aorta, dan prolaps katup mitral. Ciri-ciri pasien dengan sindrom Marfan adalah: postur tinggi kurus, dengan panjang rentangan tangannya melebihi tingginya, *ectopia lentis* (pergeseran atau malposisi lensa mata), jari tangan yang panjang (Gambar 4A), sendi yang hiperekstensi, dan palatum yang tinggi.[1]

Pasien dengan sindrom Turner memiliki kecenderungan untuk mengalami *coarctation of aorta*. Ciri-ciri pasien dengan sindrom turner adalah: pasien perempuan, tinggi <5 kaki atau <152,4 cm, dengan *webbing* di leher, puting yang lebar, dan jari keempat yang panjang (Gambar 4B).[1]

Berat Badan

Menurut *World Health Organization* (WHO) *expert consultation*, orang Asia memiliki faktor risiko diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular pada orang yang memiliki indeks massa tubuh (IMT) dengan *cut-off point* yang lebih rendah dibandingkan standar IMT WHO. *Cut-off point* IMT untuk risiko yang diamati untuk populasi orang Asia bervariasi dari 22 kg/m^2 hingga 25 kg/m^2. Sedangkan untuk yang berisiko tinggi memiliki IMT bervariasi dari 26 kg/m^2 hingga 31 kg/m^2.[10] Obesitas yang terlokalisasi di



Gambar 4 (A) Pasien dengan sindrom Marfan (B) Pasien dengan sindrom Turner[9]

abdomen (tipe sentral) memiliki insidensi yang tinggi untuk terkena hipertensi dan diabetes. Pasien dengan asites juga harus dipikirkan kemungkinan memiliki penyakit hati, Ca ovarium pada wanita, atau gagal jantung kanan, namun gagal jantung kanan lebih jarang terjadi.[1]

Inspeksi Pasien

Inspeksi pasien dilakukan dengan memperhatikan kulit, jari dan kuku, dan kepala pasien.

Inspeksi Kulit

Inspeksi pada kulit dilakukan dengan memperhatikan warna kulit, merasakan suhu tubuh melalui kulit pasien, ada atau tidaknya *xanthomata* dan/atau *rash*.

Warna kulit. Perhatikan warna kulit pasien, apakah terdapat sianosis, anemia, *periodic facial flushing, jaundice*, atau *bronzed pigmentation*.[1, 3]

Sianosis adalah perubahan warna kulit menjadi kebiruan saat terjadi peningkatan konsentrasi deoksihemoglobin (2,38 g/dL) yang terakumulasi di darah arteri.[1-3] Sianosis sentral biasanya berhubungan dengan *clubbing* dan polisitemia, dan biasanya terlihat saat saturasi arteri kurang dari 80%. Sianosis sentral paling baik terlihat di bawah lidah. Sianosis sentral dapat terlihat pada pasien dengan *shunt* kanan-ke-kiri intrakardiak (misalnya pada *Tetralogy of Fallot*), fistula arterivena pulmonalis, atau *shunt* intrapulmonalis (misalnya pada COPD, infark pulmonalis). Sedangkan sianosis perifer terjadi karena redahnya output atau adanya obstruksi vena terlokalisasi. Sianosis perifer biasanya terlihat pada pasien dengan gagal jantung kongestif, penyakit Raynaud, atau obstruksi vena kava.[1]

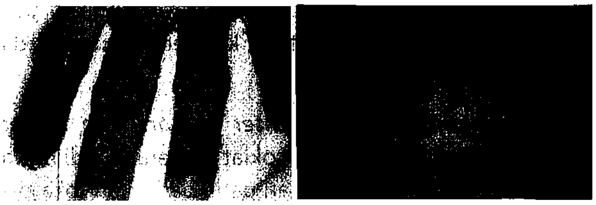
Anemia ditandai dengan pucat, paling baik dilihat dari konjungtiva. Anemia dapat terjadi pada aliran murmur pulmonalis, *bruit de diable*, *venous hum*, dan kegagalan *high-output*.[1]

Periodic flushing biasanya terlihat di kulit wajah, leher, dan dada dan dapat ditemukan pada pasien dengan sindrom karsinoid. Pasien dengan sindrom karsinoid memiliki insidensi tinggi terhadap regurgitasi trikuspid dan stenosis pulmonal.[1]

Jaundice terlihat kekuningan pada kulit, mukosa subglukosa, atau skiera. Biasanya dapat ditemukan pada pasien dengan 1) kongesti hati karena gagal jantung kanan, regurgitasi trikuspid, atau perikarditis konstriktif atau 2) hemolisis yang berhubungan dengan disfungsi katup prostetik.[1]

Suhu. Anemia berat, beriberi, dan tirotoksikosis cenderung membuat kulit terasa lebih hangat. Sedangkan pada klaudikasio intermiten biasanya kulit di ekstremitas bawah terasa lebih dingin jika dibandingkan dengan kulit di ekstremitas atas.[3]

Xanthomata. Xanthomata tendon merupakan sebuah massa yang keras dan berwarna kekuningan yang berisi sel *lipid-laden foam* dan biasanya ditemukan di tendon ekstensor dari jari. Xanthomata tendon merupakan pathognomonic untuk hiperkolestrolemia familial. Selain ditemukan di tendon, xanthomata juga bisa ditemukan di wajah dan perut dalam bentuk xanthomata eruptif (Gambar 5).[3]



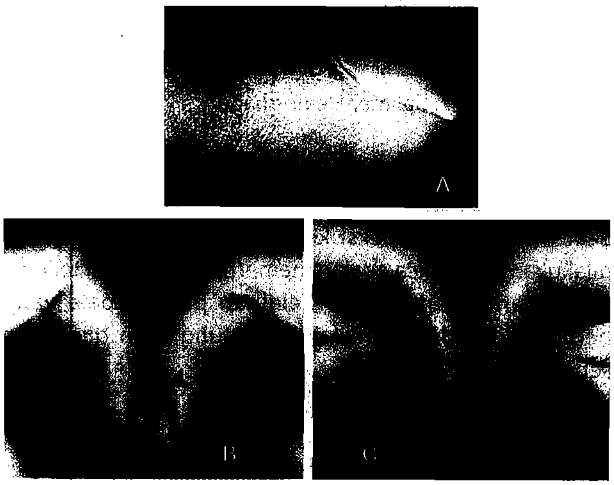
Gambar 5. Xanthomata tendon dan xanthomata eruptif pada abdomen[3]

Rash. Adanya eritema maginatum pada pasien demam dapat mengarah ke diagnosis demam rematik akut.[3]

Inspeksi Jari dan Kuku

Nyeri pada jari. Nodus osler adalah lesi yang nyeri yang muncul di lempeng jari pada pasien dengan endokarditis infektif.[3]

Clubbing finger. *Clubbing finger* adalah pembengkakan jaringan lunak pada bagian distal dari jari tangan atau kaki, di dasar kuku (gambar 6A).[2] *Clubbing finger* ditandai dengan hilangnya sudut normal antara kuku dengan



Gambar 6. (A) Hilangnya sudut normal antara kuku dengan lipatan kuku proksimal pada *clubbing finger*. Sudutnya meningkat hingga lebih dari 180°. (B) & (C) *Schamroth sign*. Pada kuku normal (B), saat didekatkan satu sama lain, akan terbentuk 'jendela' berbentuk diamond. Pada *clubbing finger* (C), hilangnya sudut antara kuku dengan lipatan kuku proksimal menyebabkan hilangnya 'jendela' tersebut.[8, 11]

lipatan kuku proksimal dan hilangnya 'jendela' yang terbentuk antara 2 jari yang didempetkan (Gambar 6B dan 6C).[1] Terdapat beberapa teori yang menjelaskan tentang terjadinya *clubbing finger*, antara lain vasodilatasi dengan peningkatan aliran darah ke bagian distal jari dan perubahan jaringan ikat akibat hipoksia, perubahan inervasi, genetik, atau *platelet derived growth factor* (PDGF) dari megakariosit dan kumpulan trombosit berukuran besar yang tidak dapat mencapai sirkulasi arteri perifer pada ujung jari.[2] *Clubbing finger* dapat ditemukan pada pasien dengan penyakit jantung kongenital sianotik dan endokarditis infektif.[1]

Splinter hemorrhage. *Splinter hemorrhage* terlihat sebagai garis tipis berwarna coklat kemerahan, di bawah kuku yang biasanya ditemukan pada pasien endokarditis infektif (Gambar 7).[3]

Gambar 7. Splinter Hemorrhage [3]

Inspeksi Kepala

Saat melakukan inspeksi kepala pasien, hal yang perlu dilakukan pemeriksa adalah memerhatikan wajah, telinga, mata, dan mulut pasien. Kelainan pada kepala yang berhubungan dengan kelainan jantung akan dijelaskan sebagai berikut.

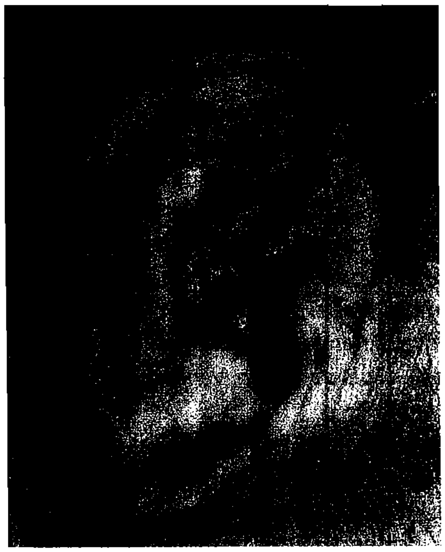
Wajah

Beberapa *facies* dikenal memiliki korelasi kuat dengan kelainan kardiovaskular. Pasien dengan *widely set eyes*, strabismus, *low-set ears*, *upturned nose*, dan hipoplasia mandibula berhubungan dengan terjadinya stenosis aorta supravalvular (Gambar 8).

Moon facies dengan jarak mata yang lebar mengarah ke stenosis pulmonal. Wajah tanpa ekspresi dengan

Gambar 8. Karakteristik pasien dengan stenosis aorta supravalvular[12]

kelopak mata yang bengkak dan hilangnya sepertiga luar alis terlihat pada pasien dengan hipotiroidisme yang biasanya juga menderita kardiomiopati. *Earlobe/diagonal crease* atau *Lichtstein's sign* (lipatan oblik dan biasanya bilateral) sering ditemukan pada pasien di atas 50 tahun yang menderita CHD signifikan (Gambar 9).[3]



Gambar 9. *Earlobe creases*[3]

Tipe facies lainnya yang berhubungan dengan kelaian kardiovaskular dijelaskan dalam tabel 1.

Mata

Beberapa kelainan di mata yang berhubungan dengan kelainan pada jantung, antara lain[3]:

- Xanthelasma (plak kekuningan di kelopak mata) meningkatkan kecurigaan terhadap adanya hiperlipoproteinemia.
- Arcus senilis (garis lengkung kelabu berada di sekeliling

Nama Facies	Deskripsi	Keterangan
Aortic face	Muka yang pucat dan "*sallow*".	Dapat ditemukan pada kondisi regurgitas aorta dini
De Musset's sign	Gerakan berdenyut dari kepala yang sinkron dengan setiap denyut nadi. Tanda ini biasanya ditemukan pada *stroke volume* yang tinggi.	Dapat ditemukan pada regurgitasi aorta dan sindrom jantung hiperkinetik. Varian lateral De Musset's karena regurgitasi trikuspid ke arah vena kava superior
Corvisart's facies	Muka yang bengkak dan sianosis, dengan kelopak mata yang *puffy* dan mata mengkilap.	Karakteristik pada regurgitasi aorta lanjut atau gagal jantung kongestif *full-blown*
Mitral facies[13]	Wajah dengan bagian pipi kemerahan (*malar flush*) dan bagian wajah lainnya (ujung hidung, daun telinga, dagu) berwarna kebiruan karena sianosis (akrosianotik). Wajah akrosianotik disebabkan karena desaturasi perifer akibat rendahnya curah jantung yang menetap.	Berhubungan dengan mitral stenosis. Pada keadaan gagal jantung kanan dan TR, juga ditemukan kulit yang sallow dan ikterik.

mata) meningkatkan kecurigaan terhadap adanya hiperkolesterolemia.

- Perdarahan konjungtiva dan Roth's spot sering terlihat pada endokarditis infektif.
- Hipertelorism berhubungan dengan penyakit jantung kongenital, terutama pada stenosis pulmonal dan stenosis aorta supravalvular.
- *Blue sclera* pada osteogenesis imperfecta berhubungan dengan regurgitasi aorta.
- Perpindahan lensa (*displacement of lens*) sering terlihat pada sindrom marfan, yang merupakan penyebab regurgitasi aorta.

Mulut

Kelainan di mulut yang biasanya berhubungan dengan kelainan pada jantung antara lain[1-3]:

- Sianosis sentral paling jelas terlihat di bibir, mukosa mulut, dan lidah. Sianosis bisa menjadi tanda-tanda adanya penyakit jantung pada seseorang, terutama penyakit jantung kongenital dengan shunting kanan-ke kiri.
- Lengkung arkus palatum yang tinggi biasanya berhubungan dengan penyakit jantung kongenital seperti pada prolaps katup mitral.
- Ptechiae di palatum juga sering dihubungkan dengan endokarditis infektif.

TANDA-TANDA VITAL

Penilaian tanda vital yang penting pada pasien dengan kecurigaan penyakit jantung atau yang memang sudah memiliki riwayat penyakit jantung adalah pengukuran tekanan darah dan denyut arteri.

Tekanan darah

Tekanan darah dapat diukur secara langsung dengan menggunakan kateter intra-arterial atau secara tidak langsung dengan *sphygmomanometer*. *Sphygmomanometer* terdiri atas sebuah manset terbuat dari karet yang bisa digembungkan, sebuah *bulb* terbuat dari karet unutk menggembungkan manset, dan sebuah manometer untuk mengukur tekanan di dalam manset.[3] Saat ini terdapat 3 jenis manometer yang banyak digunakan: merkuri, aneroid, dan hybrid.[14] Prinsip pengukuran menggunakan *sphygmomanometer* adalah mendeteksi muncul dan hilangnya suara *korotkoff* di atas arteri yang terkompres dengan menggunakan stetoskop. Suara *korotkoff* adalah suara bernada rendah yang berasal dari pembuluh darah yang berhubungan dengan turbulensi yang dihasilkan oleh arteri yang tersumbat sebagian oleh cuff.[3]

Pengukuran tekanan darah dimulai dengan pasien yang diminta beristirahat selama 5 menit, kemudian pemeriksa memilih ukuran manset yang tepat. *American Heart Association* (AHA) mengeluarkan rekomendasi ukuran manset agar mendapatkan hasil tekanan darah yang tepat.[15] Rekomendasi dari AHA untuk ukuran manset dijelaskan dalam tabel 2.

Ukuran lingkar tangan pasien	Ukuran manset yang direkomendasikan
22–26 cm	12 x 22 cm (dewasa kecil)
27–34 cm	16 x 30 cm (dewasa)
35–44 cm	16 x 36 cm (dewasa besar)
45–52 cm	16 x 42 cm (paha orang dewasa)
Neonatus atau bayi prematur	4 x 8 cm

Kemudian setelah pasien diistirahatkan, pasien diposisikan sedemikian rupa agar pemeriksa bisa mendapatkan hasil tekanan darah yang optimal. Rekomendasi AHA mengenai pengukuran tekanan darah dijelaskan dalam tabel 3.[4, 14, 15]

Rekomendasi	**Keterangan**
Pasien harus duduk dengan nyaman di kursi dengan sandaran, kaki menapak lantai (jangan disilang), dan lengan atas diperlihatkan.	Tekanan diastolik lebih tinggi pada posisi duduk, sedangkan tekanan sistolik lebih tinggi pada posisi supinasi. Punggung yang tidak bersandar dapat meningkatkan tekanan diastolik, sedangkan kaki yang disilangkan dapat meningkatkan tekanan sistolik.
Lengan pasien harus ditopang sejajar dengan jantung	Jika lengan atas di bawah batas atrium kanan, maka hasil pembacaan tekanan darah akan menjadi terlalu tinggi; jika lengan atas di atas batas jantung, maka hasil pembacaannya akan menjadi terlalu rendah. Jika lengan tidak ditopang dan dipegang/ditahan oleh pasien sendiri, tekanan akan lebih tinggi.
Bagian *bladder* dari manset harus melingkupi paling tidak 80% lingkar lengan pada orang dewasa. Bagian tengah manset diposisikan pada arteri brakialis, ikatan manset jangan terlalu kencang, dan batas bawah manset berada 2 cm di atas fossa cubiti, untuk memberi ruang peletakkan stetoskop.	Manset yang di bawah ukuran meningkatkan kesalahan dalam pengukuran
Letakkan kepala stetoskop (sebaiknya menggunakan bagian *bell*) di atas *fossa cubiti* daerah medial, di atas arteri brakialis (gambar 10). Kepala stetoskop sebaiknya tidak diselipkan di manset karena dapat mengacaukan bunyi. Manset dikembangkan secapatnya sampai 70 mmHg, lalu naik pelan-pelan sebanyak 10 mmHg hingga mencapai 20–30 mmHg di atas denyut nadi radialis hilang.	
Kemudian tekanan diturunkan perlahan dengan kecepatan 2 mmHg/detik sampai terdengar bunyi korotkoff.	Penurunan tekanan yang lebih cepat dari 2 mmHg per detik akan mengakibatkan tekanan sistolik terlihat lebih rendah dan tekanan diastolik terlihat lebih tinggi
Pada saat menurunkan tekanan *sphygmomanometer*, terdapat 5 fase suara, yaitu: 1. Fase 1: suara detak yang jelas, yang muncul seiring dengan munculnya denyut radialis 2. Fase 2: suara menjadi lebih halus dan panjang 3. Fase 3: suara menjadi lebih nyaring dan keras 4. Fase 4: suara menjadi rendah dan lebih halus 5. Fase 5: suara hilang sempurna. Merupakan fase terakhir terdengarnya suara. Bunyi yang pertama kali terdengar harus dicatat sebagai tekanan sistolik, sedangkan bunyi yang terakhir harus dicatat sebagai tekanan diastolik.	Tekanan darah sistolik adalah tekanan darah tertinggi yang timbul pada pembuluh darah arteri segera setelah ventrikel berkontraksi atau mengalami fase sistolik. Tekanan darah diastolik adalah tekanan darah terendah saat tekanan menurun selama fase diastolik ventrikel. Tekanan darah normal menurut JNC VII adalah sistolik < 120 mmHg dan diastolik <80 mmHg.
Setelah bunyi korotkoff menghilang, manset dikempiskan perlahan-lahan sebanyak 10 mmHg lagi, untuk mendeteksi kemungkinan kesalahan pendengaran, kemudian baru dikempiskan secara cepat. Pasien kemudian dipersilahkan istirahat selama 30 detik.	
Baik pasien maupun pemeriksa tidak boleh bicara selama pengukuran.	Berbicara selama pengukuran dapat mengakibatkan hasil yang menyimpang

Sumber: AHA

Gambar 10. Cara pengukuran tekanan darah menggunakan sphygmomanometer[2]

Tekanan darah sebaiknya diperiksa di kedua tangan, baik secara berurutan maupun bersama-sama. Pada keadaan normal, perbedaan pengukuran kurang dari 10 mmHg. Pada beberapa keadaan, terdapat hasil pengukuran tekanan darah yang abnormal. Berikut adalah beberapa kelainan pada jantung yang mempengaruhi hasil pengukuran tekanan darah.

Hipotensi Ortostatik

Untuk mengetahui adanya hipotensi ortostatik pada seseorang, harus dilakukan pengukuran tekanan darah dengan posisi yang berbeda: berbaring dan duduk/berdiri. Seseorang dikatakan memiliki hipotensi ortostatik jika terjadi penurunan tekanan darah sistolik sebanyak 20 mmHg dan/atau diastolik lebih dari 10 mmHg, terhadap respons perubahan posisi dari berbaring ke berdiri dalam 3 menit, disertai munculnya gejala pusing atau pingsan.[3, 11] Pada sebagian besar pasien hipotensi ortostatik juga disertai peningkatan denyut jantung.

Supravalvular Aortic Stenosis

Untuk mengetahui adanya supravalvular aortic stenosis, pemeriksa harus membandingkan tekanan darah kiri dan kanan tanpa membandingkan perubahan posisi. Pada pasien dengan stenosis aorta supravalvular, biasanya didapatkan lengan kanan hipertensi dan lengan kiri hipotensi dengan perbedaan lebih dari 10 mmHg di antara keduanya.[11]

Coarctation of Aorta

Kecurigaan adanya *coarctation of aorta* muncul jika didapatkan perbedaan tekanan darah di kaki dan di lengan, dimana tekanan darah sistolik di kaki lebih rendah dari tekanan darah sistolik di lengan dengan perbedaan minimal 20 mmHg.[3]

Pengukuran tekanan darah di paha/kaki prinsipnya sama dengan pengukuran tekanan darah di lengan. Untuk pengukuran tekanan darah di paha, manset diletakkan di sekeliling bagian posterior tengah paha dan stetoskop diletakkan di arteri fossa popliteal. Jika tidak terdapat manset paha, maka pengukuran dilakukan di bagian kaki dengan batas distal manset diletakkan di maleolus dan stetoskop diletakkan di arteri tibialis posterior atau dorsalis pedis.

Tamponade Jantung

Tamponade jantung dapat dicurigai pada pasien yang memiliki tekanan darah arteri rendah dan pulse yang cepat dan lemah. Ciri khas tamponade jantung adalah terjadinya pulsus paradoksus, yaitu turunnya tekanan darah secara berlebihan > 10 mmHg saat inspirasi. [11]

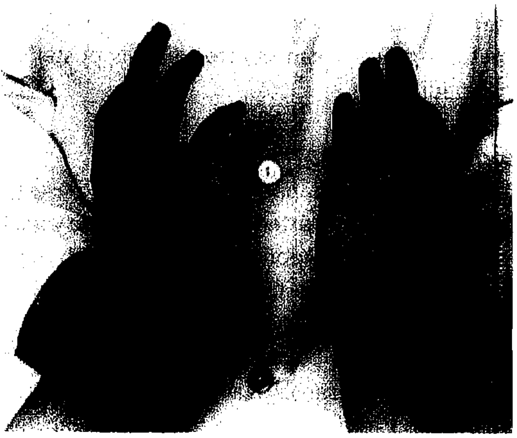
Untuk mengukur pulsus paradoksus, pasien diminta bernapas seperti biasanya. Naikan tekanan hingga tidak ada suara yang terdengar. Kemudian turunkan tekanan hingga terdengar suara yang muncul saat pasien ekspirasi. Catat tekanan tersebut. Kemudian tekanan diturunkan lagi secara perlahan hingga terdengar suara yang muncul saat pasien inspirasi. Catat tekanan tersebut. Seseorang dicurigai mengalami tamponade jantung jika perbedaan di antara kedua tekanan tersebut > 10 mmHg. [3]

Denyut Arteri

Pada saat pemeriksaan denyut arteri, ada 3 hal yang harus diperhatikan: 1) kecepatan dan irama jantung; 2) kontur denyut; 3) amplitudo denyut.[3]

Kecepatan dan Irama Jantung

Denyut jantung per menit dapat ditentukan secara cepat dengan menghitung denyut arteri perifer dari berbagai tempat. Tempat yang paling sering digunakan untuk menilai denyut arteri adalah arteri radialis.[2, 3] Pemeriksa meraba arteri radialis pasien dengan menggunakan jari kedua, ketiga, dan keempat. Jika iramanya regular dan kecepatannya normal, hitung denyut dalam 30 detik kemudian dikali 2 untuk mendapatkan jumlah denyut per menit.[2, 3] Frekuensi denyut jantung normal 60–100 denyut per menit. Namun, jika irama denyut tidak reguler, maka irama jantung harus dihitung selama 60 detik. Tentukan apakah ketidakteraturan denyutnya regular (regularly irregular) atau tidak regular (irregularly irregular). Irama yang regularly irregular merupakan denyut yang tidak regular namun memiliki pola tertentu. Sedangkan irregularly irregular tidak memiliki pola. Pada saat ketidakteraturan denyut terjadi, keberadaan aritmia patut dicurigai. Pada keadaan ini, denyut arteri mungkin tidak menggambarkan denyut jantung secara tepat. Pengukuran denyut jantung dan arteri harus dilakukan secara simultan dengan meletakkan stetoskop ke bagian apeks jantung dan meraba denyut arteri secara bersamaan. Jika ternyata kecepatan denyut jantung di apex lebih cepat dari denyut arteri, hal itu dinamakan pulsus defisit. Pada keadaan seperti itu, denyut jantung yang didengarkan di apeks jantunglah yang lebih akurat.



Gambar 11. Teknik pengukuran denyut arteri radialis[3]

Kontur dan Amplitudo Denyut

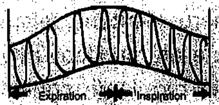
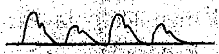
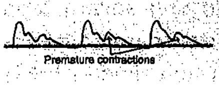
Kontur adalah bentuk dari gelombang. Biasanya digambarkan dengan kecepatan *upslope*, *downslope*, dan durasi dari gelombang. Pemeriksaan kontur dan amplitudo biasanya dilakukan di arteri karotid. Sebelum melakukan palpasi, sebaiknya pemeriksa mendengarkan ada atau tidaknya bruit. Jika ternyata terdengar bruit, maka jangan memalpasi arteri. Untuk memalpasi arteri karotid, letakkan jari telunjuk dan jari tengah di tiroid kartilago dan kemudian geser ke arah laterah antara trakea dan otot sternokleidomastoid. Palpasi sebaiknya dilakukan di leher bawah untuk menghindari penekanan terhadap sinus karotid yang dapat mengakibatkan refleks turunnya tekanan darah dan denyut jantung. Masing-masing arteri karotid harus dinilai secara terpisah dan tidak boleh diukur secara bersamaan.

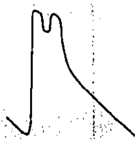
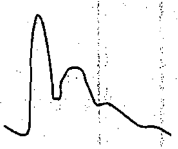
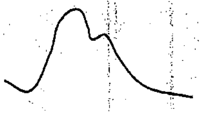
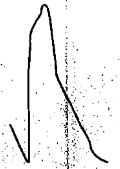
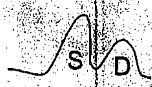
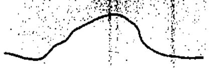
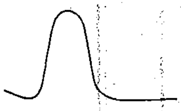
Gambar 12. Pengukuran denyut arteri karotid

Sumber: Video pemeriksaan fisik jantung IPD RSCM-FKUI

Untuk menilai kontur dan amplitudo, tangan pemeriksa menekan karotid arteri dengan cukup kuat sedemikian rupa sehingga terasa dorongan maksimal. Pada saat ini, gelombang biasanya bisa terlihat. Denyut nadi dapat digambarkan dengan normal, kurang, meningkat, atau *double-peaked*. Gelombang karotid normal biasanya memiliki gambaran yang halus, dengan *upstroke* yang lebih tajam dan lebih cepat dibandingkan dengan *downstroke*. Sedangkan denyut yang kurang biasanya kecil dan lemah. Denyut yang meningkat digambarkan dengan denyut yang besar, kuat, dan hiperkinetik. Denyut *double-peaked* memiliki perkusi yang mencolok dan gelombang tidal dengan atau tanpa gelombang dikrotik.[3]

Macam-macam istilah pulsus abnormal yang menggambarkan kelainan pada jantung dijelaskan dalam tabel 4.[2, 3, 11, 16, 17]

Nama Pulsus	**Definisi**	**Keterangan**
Pulsus paradoksus  	Penurunan tekanan darah sistolik lebih dari 10 mmHg saat inspirasi. Deteksi optimal pulsus ini biasanya membutuhkan *sphygmomanometer*, meskipun dapat pula hanya menggunakan palpasi (denyut menguat saat ekspirasi, dan melemah atau hilang saat inspirasi). Paling baik dideteksi pada arteri perifer.	Pulsus paradoksus dapat terpalpasi saat perbedaan tekanan melebihi 15-20 mmHg. Pulsus paradoksus tidak spesifik untuk tamponade perikardial dan bisa ditemukan pada keadaan lainnya seperti emboli paru, syok hemorrhagik, penyakit paru obstruktif berat, atau *tension pneumothoraks*.
Pulsus alternans 	Variabilitas dari *beat-to-beat* amplitudo pulse. Denyut teraba kuat dan lemah, bergantian dengan irama yang regular.	Pulsus alternans biasanya ditemukan pada pasien dengan gagal jantung kongestif dan kardiomiopati.
Pulsus bigemini  	Pulsus ini mirip dengan pulsus alternans, muncul dalam bentuk yang berpasangan, dengan kekuatan yang berbeda (denyut normal dan denyut akibat kontraksi prematur). Karena berhubungan dengan ekstrasistole maka iramanya ireguler.	Penyebabnya adalah denyut normal yang diikuti kontraksi prematur.

Pulsus bisferiens 	Peningkatan pulsus arteri dengan *double systolic peak*. Puncak pulsus pada sistolik teraba dua buah dengan kekuatan yang serupa, amplitudo yang tinggi dan kecepatan naik/turun yang cepat	Bisa ditemukan pada regurgitasi aorta, kombinasi stenosis dan regurgitasi aorta, pada kondisi *high output*.
Pulsus bifid 	Pulsus dengan 2 puncak. Pulsus ini dikarakteristikan dengan kontur *spike* dan *dome*. *Spike* terbentuk dari pengosongan ventrikel saat *early systolic* yang berlangsung dengan sangat cepat, kemudian diikuti fase pengosongan sistolik yang lebih lambat, membentuk gambaran *dome*. Perbedaannya dengan pulsus bisferiens adalah biasanya pulsus ini tidak terdeteksi saat pemeriksaan fisik di *bedside*, kecuali terdapat obstruksi *outflow* yang berat.	Pulsus klasik yang ditemukan pada kardiomiopati hipertropik obstruktif.
Pulsus hipokinetik 	Pulsus dengan amplitudo yang menghilang, dapat meliputi pulsus tardus dan pulsus parvus. Pulsus parvus: Pulsus dengan amplitudo yang rendah tanpa disertai perlambatan peningkatan puncak. Pulsus tardus: Pulsus dengan peningkatan (*upstroke*) puncak yang lambat.	Biasanya ditemukan pada keadaan yang membuat penurunan *stroke volume*, seperti hipovolemia, stenosis aorta, gagal ventrikel kiri, dan stenosis mitral.
Pulsus hiperkinetik/ celer 	Pulsus dengan amplitudo besar dan peningkatan yang cepat.	Amplitudo besar menunjukkan stroke volume yang besar, peningkatan yang cepat menggambarkan kecepatan kontraksi.
Pulsus dikrotik 	Pulsus dengan dua puncak, puncak pertama sistolik dan puncak kedua diastolik. Biasanya dapat dideteksi dari palpasi arteri karotid.	Pulsus dikrotik dapat ditemukan pada pasien muda dengan disfungsi miokardial berat, *stroke volume* yang rendah, dan resistensi sistemik yang tinggi.
Pulsus anakrotik 	Pulsus yang memiliki gambaran amplitudo yang kecil (parvus), *upstroke* yang lambat atau *slow rising pulse* (tardus) dengan *notch* ditermukan pada *ascending limb* (*anacrotic notch*). Pulsus ini disebut juga pulvus *parvus et tardus*.	Biasanya ditemukan pada stenosis aorta.
Pulsus Corrigan (*waterhammer*) 	Merupakan jenis pulsus yang mengembang saat sistolik dengan cepat dan tiba-tiba. Pulsus yang "melompat" (*bounding*) dan kolaps secara cepat.	Ditemukan pada regurgitasi aorta. Berhubungan dengan tanda De Musset atau Lincoln.
Pulsus durus	Pulsus yang sangat keras sehingga sulit dikompresi.	Ditemukan pada aterosklerosis dan dapat berhubungan dengan tanda Osler.

PENILAIAN TEKANAN VENA JUGULARIS

Pemeriksa, dalam hal ini dokter, harus memeriksa vena di leher untuk mendeteksi peningkatan tekanan vena sentral/ *central venous pressure* (CVP) dan mendeteksi kelainan spesifik dari bentuk gelombang vena, yang merupakan karakteristik dari aritmia dan beberapa kelainan katup, perikardium, dan miokardium.[18] CVP merupakan tekanan vena kava atau atrium kanan, yang dimana, saat tidak ada stenosis trikuspid nilainya sama dengan tekanan ventrikel kanan saat *end-diastolic*.[3]

Pemeriksaan tekanan vena paling baik dilihat dari pulsasi di vena jugularis interna, karena selain menggambarkan tekanan di atrium kanan, vena jugularis interna juga memberikan informasi mengenai bentuk gelombang. Pulsasi vena jugularis interna berada di bawah otot sternokleidomastoid. Pemeriksaan juga sebaiknya dilakukan dari sisi kanan pasien, karena vena di sebelak kanan memiliki rute langsung ke jantung, berbeda dari sebelah kiri yang harus melewati mediastinum terlebih dahulu sebelum mencapai jantung.

Jika pulsasi di vena jugularis interna tidak terlihat, maka pemeriksa dapat mencari vena jugularis eksterna.[2] Posisi vena jugularis eksterna menurun dari sudut mandibula hingga ke medial klavikula pada batas posterior otot sternokleidomastoid.[19] Meskipun vena jugularis eksterna lebih mudah untuk ditemukan, namun hasil yang digambarkannya kurang akurat.[3]

Menentukan Bentuk Gelombang Jugularis Interna

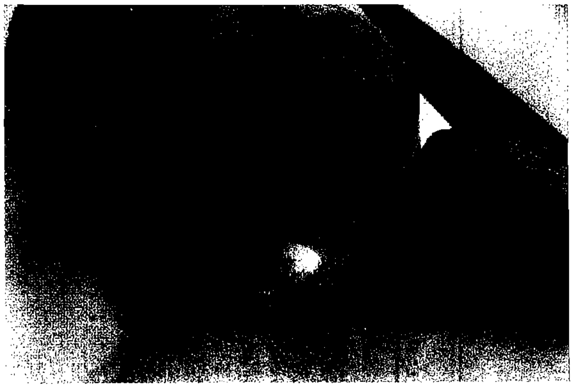
Untuk melihat bentuk gelombang jugular, pasien harus berbaring pada meja pemeriksaan yang datar tanpa bantal, sehingga leher pasien tidak fleksi dan mengganggu pulsasi.[3] Kemudian posisi pasien dielevasi sedemikian rupa sehingga pemeriksa dapat melihat ujung vena.[18] Namun, pada beberapa literatur, dinyatakan posisi pasien dielevasi 30 derajat[2] atau 45 derajat.[1] Semakin tinggi tekanan vena, semakin besar elevasi yang dibutuhkan; dan semakin rendah tekanan, semakin kecil elevasi yang dibutuhkan. Kepala pasien sebaiknya sedikit menengok ke arah kanan dan sedikit diturunkan untuk merelaksasikan otot sternokleidomastoid.[3]

Pemeriksa berdiri di sebelah kanan pasien, dengan tangan kanan memegang senter, diletakkan di atas sternum pasien dan senter menyinari sisi kanan leher pasien secara tangensial (Gambar 13). Dengan teknik seperti ini diharapkan bayangan dari pulsasi terbentuk di belakang pasien. Jika tidak terbentuk bayangan, pemeriksa sebaiknya menurunkan sudut kepala tempat tidur. Sebagai catatan, denyut jugular harus dibedakan dari denyut arteri karotid (tabel). Perbedaan yang paling mencolok di antara keduanya adalah karakter dari pergerakannya. Pulsasi vena memiliki pergerakan ke arah dalam atau menurun. Sebaliknya, pulsasi arteri memiliki pergerakan ke arah luar atau naik. Teknik tersebut ditampilkan dalam gambar berikut ini.[3]

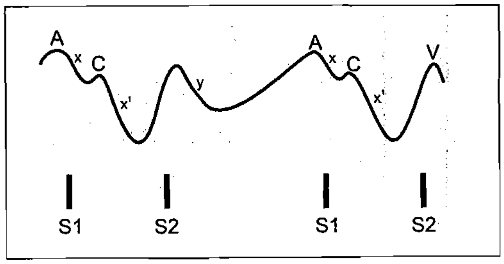
Karakteristik denyut atau pulsasi vena jugularis cukup sulit bahkan bagi yang sudah berpengalaman sekalipun. Terdapat 3 gelombang positif (A, C, dan V) dan 3 gelombang negatif (turunan x, x', dan y). Gelombang A menggambarkan kontraksi atrium kanan; turunan x menggambarkan relaksasi atrium kanan; gelombang C menggambarkan kontraksi ventrikel kanan dan penutupan katup trikuspidl turunan x' terjadi karena lantai dari atrium kanan bergerak ke bawah, menjauh dari vena jugular saat kontraksi ventrikel kanan; gelombang V menggambarkan pengisian atrium kanan; dan turunan y muncul saat pembukaan katup trikuspid di awal diastol, mengakibatkan atrium mengosongkan ke ventrikel dan tekanan vena menurun secara tiba-tiba.[18] Berikut adalah gambaran karakter normal pulsasi denyut vena jugularis (Gambar 14).

Tabel 5. Membedakan Pulsasi Jugularis Interna dan Karotid

Pulsasi Jugular Internal	**Pulsasi Karotid**
Jarang teraba	Teraba
Halus, bifasik, undulasi, biasanya dengan 2 elevasi dan 2 palung per denyut	Daya dorong yang kut dengan satu komponen outward
Pulsasi menghilang dengan tekanan ringan pada vena tepat di atas ujung sternal dari klavikula	Pulsasi tidak menghilang dengan penekanan
Tinggi dari pulsasi berubah dengan posisi, lebih turun saat pasien di posisi yang lebih tegak	Tinggi pulsasi tidak berubah dengan posisi
Tinggi pulsasi biasanya jatuh dengan inspirasi	Tinggi pulsasi tidak dipengaruhi inspirasi



Gambar 13. Teknis untuk melihat bentuk gelombang jugular[3]



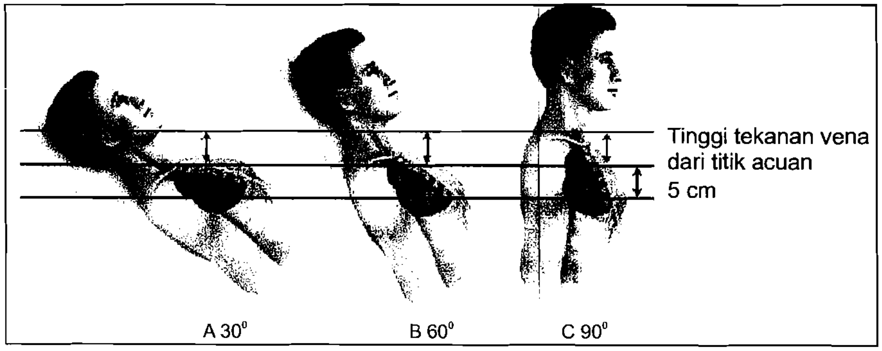
Gambar 14 Gelombang pulsasi vena[18]

Menilai Tekanan Vena Jugular/*Jugular Vein Pressure* (JVP)

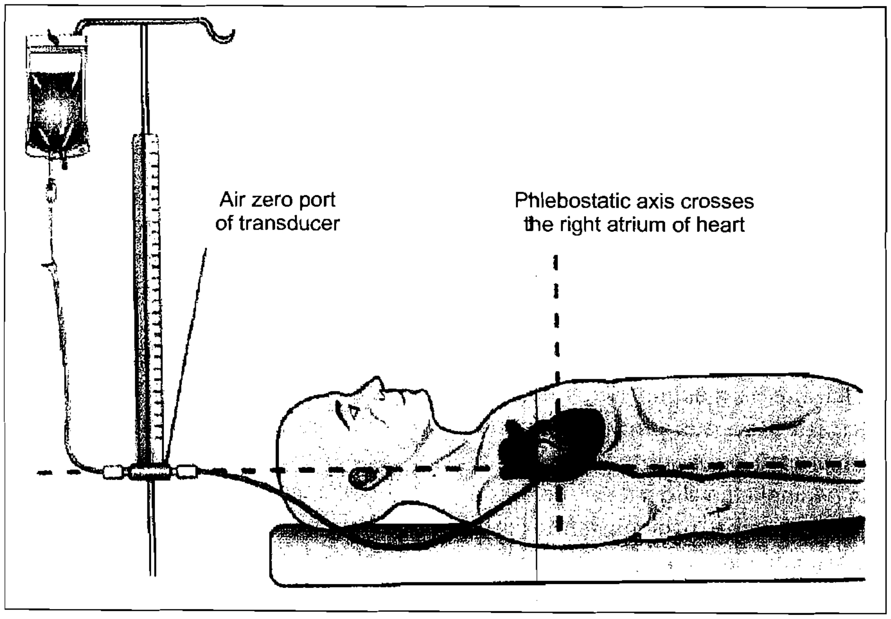
Atrium kanan normal berfungsi sebagai ruang kapasitansi. Tekanan atrium kanan rata-rata cukup rendah, yaitu kurang dari 5 mmHg.[1] Untuk menilai tekanan di sisi kanan jantung, pemeriksa harus terlebih dahulu menentukan *external reference level*, yaitu level titik nol. Hingga saat ini terdapat 2 titik referensi yang umum digunakan: sudut sternal/ manubriosternal dan sumbu *phlebostatic*. Pada metode sudut sternal, JVP sama dengan jarak vertikal antara titik vena leher paling atas ditambah 5 cm. Metode ini biasanya disebut "*method of Lewis*" (Gambar 15).[18] Lima sentimeter merupakan jarak dari sudut sternal ke titik tengah atrium pada manusia dengan ukuran dan bentuk dada normal dan dalam segala posisi.[2, 18] Sedangkan titik sumbu *phlebostatic* adalah titik tengah antara permukaan anterior dan posterior dada pada level ICS keempat (gambar 16). Sudut sternal merupakan titik referensi yang lebih baik untuk pemeriksaan di samping tempat tidur, karena dokter dapat menentukan lokasi sudut sternal lebih mudah dibandingkan sumbu *phlebostatic*.[18]

Untuk menentukan JVP, pertama-tama pemeriksa harus menentukan tinggi distensi vena dengan menandai puncak gelombang di pulsasi vena jugularis interna. Pemeriksa harus membuat garis horizontal imajiner ke arah sudut sternal. Kemudian pemeriksa mengukur jarak antara sudut sternal ke garis imajiner tersebut. Sudut elevasi kepala tempat tidur juga harus diperkirakan. McGee[18] dalam bukunya menyatakan bahwa pemeriksa dapat mengatur posisi pasien hingga vena di leher terlihat.

Pada beberapa keadaan, visualisasi ini dapat dibantu dengan membendung bagian bawah vena jugularis interna sehingga vena terisi penuh (Gambar 17A), kemudian dilanjutkan dengan membendung bagian atas vena jugularis interna di bawah mandibula (Gambar 17B), lalu lepaskan bendungan di bagian bawah (Gambar 17C). Vena akan kolaps setelah dilepaskan bendungan di bagian bawah, dan biasanya titik kolaps teratas akan lebih mudah tervisualisasi.

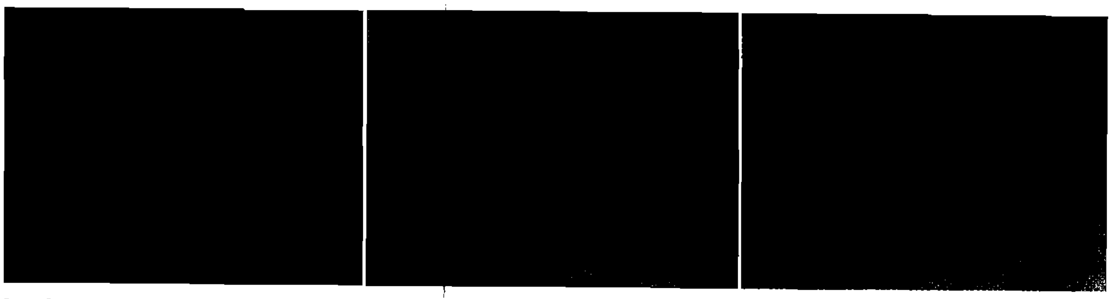


Gambar 15. Pengukuran tekanan vena menggunakan *method of Lewis*[8]


Air zero port of transducer
Phlebostatic axis crosses the right atrium of heart

Gambar 16. Pengukuran CVP menggunakan metode sumbu phlebostatic

Sumber: https://my.methodistcollege.edu/ICSFileServer/cp/pd/onl177/ONL177_print.html



Gambar 17. Langkah-langkah untuk mengidentifikasi titik kolaps (Sumber: Video pemeriksaan fisik umum IPD RSCM-FKUI)

Berdasarkan penjelasan di atas, CVP dikatakan meningkat apabila: 1) JVP melebihi 8 cm H2O menggunakan "method of Lewis" (>3 cm di atas sudut sternal + 5 cm), atau 2) lebih dari 12 cm H2O dengan menggunakan metode sumbu *phlebostatic*.[18]

Peningkatan JVP menggambarkan peningkatan tekanan *end-diastolic* ventrikel kanan dan penurunan *ejection fraction* ventrikel kanan, dan hal ini meningkatkan risiko kematian dari gagal jantung.

Evaluasi Refluks Abdominojugular

Tes ini dilakukan untuk menilai fungsi ventrikel kanan dan mendeteksi adanya gagal jantung ventrikel kanan subklinis, tricuspid regurgitasi, atau gagal jantung kiri simtomatik. Tes ini dilakukan dengan cara menekan abdomen untuk melihat distensi pada vena jugular. Prosedur pelaksanaannya adalah dengan pasien dibaringkan di tempat tidur dengan mulut terbuka dan diminta bernapas seperti biasa. Hal ini dilakukan untuk mencegah valsava maneuver yang nantinya membuat hasil pemeriksaan tidak akurat. Penekanan dilakukan pada perut bagian tengah selama 10–30 detik ke arah dalam dengan tekanan sebesar 8 kg.[1, 3, 4, 18] Penekanan dapat dibantu dengan meletakkan manset *sphygmomanometer* yang dikembangkan sebagian antara tangan pemeriksa dan abdomen pasien hingga mencapai tekanan 35 mmHg, setara dengan beban 8 kg.[4]

Penekanan harus dilakukan dengan gentle untuk menghindari rasa nyeri dan tidak nyaman kerena jika pasien merasakan nyeri, hasil pemeriksaan bisa menjadi *false positive*. Respon normal pada proses ini adalah terjadinya peningkatan distensi (sebanyak 4 cm H_20), baik pada vena jugular interna maupun eksterna, yang bersifat sementara (satu atau dua denyut) sebelum kembali menjadi normal atau di bawah normal. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan aliran darah dari vena splanchnic menuju jantung akibat peningkatan tekanan abdomen.[1, 18] Pemeriksaan ini dianggap positif (misalnya pada gagal ventrikel kanan atau peningkatan tekanan *pulmonary artery wedge*) jika ditemukan peningkatan JVP sepanjang penekanan abdomen dan turun secara cepat (minimal 4 cm) setelah penekanan di abdomen dilepas.

Sebelumnya pemeriksaan ini dinamakan refluks hepatojugular yang dikenalkan oleh Pasteur tahun 1885 sebagai tanda pathognomonic dari regurgitasi trikuspid. Namun, pada tahun 1925, dokter menyadari bahwa penekanan yang dilakukan di bagian abdomen manapun, tidak hanya hepar, akan memunculkan refluks ini.[18]

PEMERIKSAAN JANTUNG

Dalam melakukan pemeriksaan jantung, pasien sebaiknya berada dalam posisi telentang (supinasi), dengan bagian atas tubuh dinaikan sekitar 30°. Terdapat 2 posisi lainnya yang juga dibutuhkan dalam melakukan pemeriksaan jantung: 1) menghadap ke arah kiri (*left lateral decubitus*) dan 2) duduk dan menjorok ke depan. Pemeriksa berdiri di sisi kanan pasien.[2] Pemeriksaan jantung terdiri atas inspeksi, palpasi, perkusi, dan auskultasi.

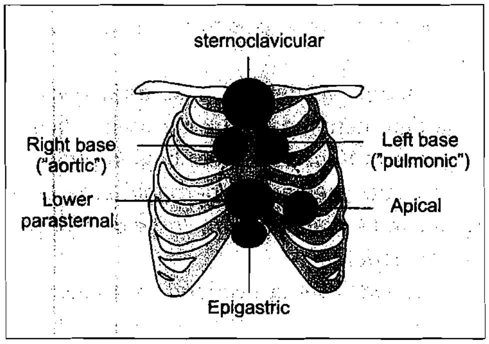
Inspeksi

Sebelum menilai kondisi jantung pasien, pemeriksa sebaiknya memerhatikan beberapa hal yang dapat dilihat dari dinding dada pasien, seperti pernapasan pasien, kelainan kulit atau tanda bekas operasi jantung, bentuk tulang punggung yang tidak normal (seperti kifoskoliosis) yang dapat mengubah posisi jantung, deformitas tulang berat yang dapat mengganggu fungsi paru, dan benjolan alat pacu jantung yang biasanya terletak di bawah muskulus pectoris kanan atau kiri. Selanjutnya pemeriksa harus memperhatikan lokasi apeks jantung atau *point of maximal impulse* (PMI).[2] Posisi apeks normal adalah sekitar 1 cm medial dari garis mid klavikula pada sela iga ke 5 sebelah kiri. Dalam melakukan inspeksi, sebaiknya pemeriksa menggunakan penerangan. Gunakan palpasi untuk mengonfirmasi karakteristik impuls apeks.[2]

Palpasi

Palpasi dilakukan untuk mengonfirmasi impuls apeks yang sebelumnya sudah dilihat saat inspeksi, dan mengevaluasi ventrikel kanan, arteri pulmonal, serta pergerakan ventrikel kiri.[2, 3]

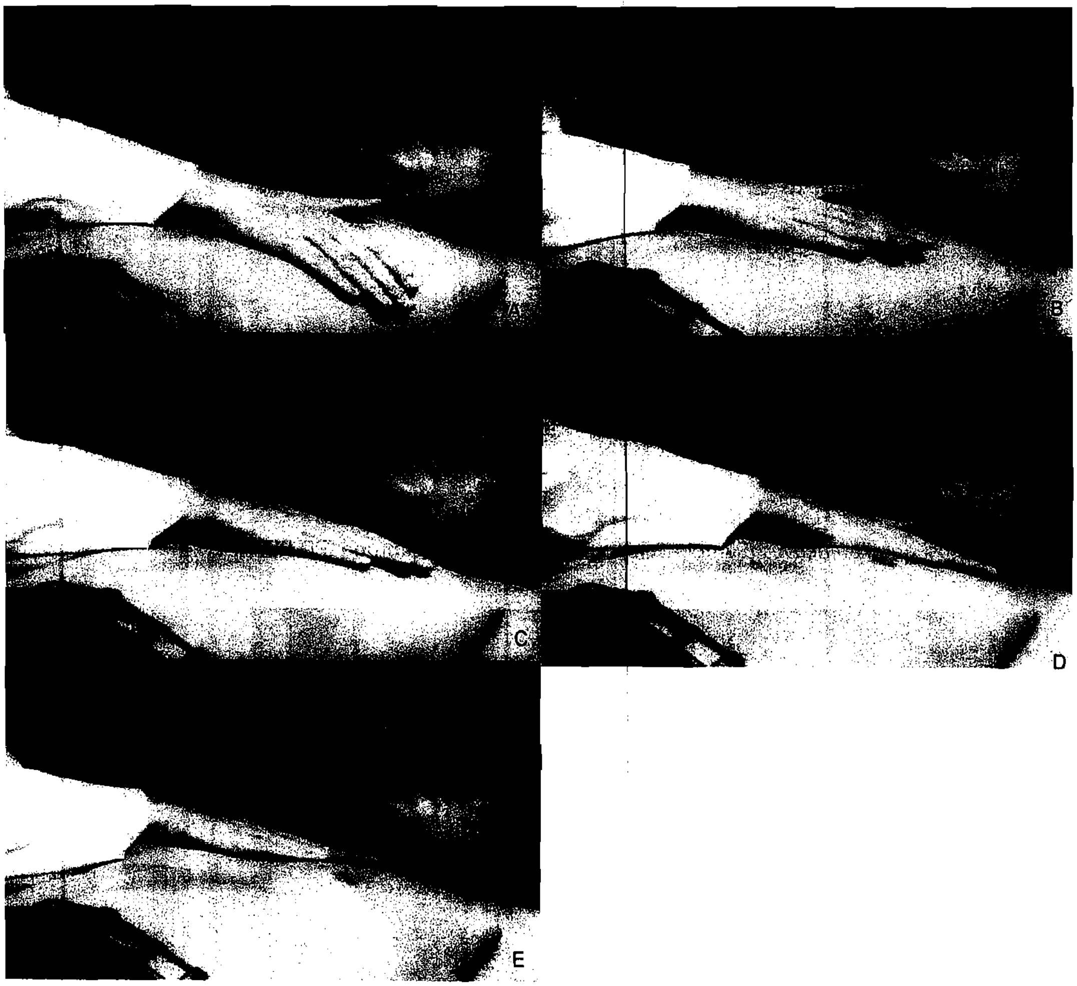
Palpasi dilakukan dengan menggunakan ujung-ujung jari atau telapak tangan, tergantung sensitivitasnya. Area yang digunakan untuk meraba pulsasi prekordial adalah area apeks, parasternal bawah, basis kiri (parasternal ICS kedua sebelah kiri, "area pulmonal"), basis kanan (parasternal ICS kedua sebelah kanan, "area aorta"), dan area sternoklavikular (Gambar 18).



Gambar 18. Lokasi pergerakan prekordial[18]

Pemeriksaan palpasi yang dilakukan meliputi:

- *Ictus cordis* atau *point of maximul impuls* (PMI)
  Ictus cordis merupakan pulsasi di apeks. Denyut apeks jantung harus dipalpasi dan ditentukan letak posisinya. Posisi denyut apeks jantung dapat bergeser dari normal jika terjadi pembesaran jantung, penyakit paru, aneurisma aorta, atau kelainan tulang. Luas daerah *ictus cordis* biasanya adalah sebesar koin. Untuk memeriksa *ictus cordis*, pemeriksa sebaiknya berdiri di sisi kanan pasien, dengan ukuran tempat tidur dibuat senyaman mungkin bagi pemeriksa. Pasien diposisikan supinasi atau *left lateral decubitus* (LLD). Dari literatur dinyatakan bahwa denyut apeks pada 20–40% orang dewasa teraba di posisi supinasi, sedangkan 50% teraba pada posisi LLD, terutama pada mereka yang kurus.[2] Gunakan ujung jari di daerah dada sela iga ke lima, garis midklavikula, karena daerah tersebut merupakan daerah yang paling sensitif (gambar 20). Jika impuls apeks tidak terasa,



Gambar 19. Letak palpasi pada pemeriksaan jantung. A) palpasi apeks; B) palpasi trikuspid; C) palpasi septal; D) palpasi pulmonal; E) palpasi aorta. (Sumber: Video pemeriksaan fisik jantung IPD RSCM-FKUI)

Gambar 20. Palpasi untuk memeriksa PMI (Sumber: Video pemeriksaan fisik jantung IPD RSCM-FKUI)

maka tangan pemeriksa pindah ke daerah apeks jantung. PMI biasanya sekitar 10 cm di garis midsternal dan diameternya tidak lebih dari 2–3 cm. [3]

- *Thrill*

  Thrill merupakan sensasi getaran superfisial yang dirasakan di kulit sekitar area turbulensi. *Thrill* paling baik dirasakan menggunakan kepala dari tulang metakarpal dibandingkan ujung jari. Tangan sebaiknya diletakkan dengan lembut ke kulit, karena jika terlalu kencang, maka *thrill* tidak akan terasa. *Thrill* terjadi karena adanya murmur yang minimal derajat 3. *Thrill* dibedakan menjadi *thrill* sistolik dan *thrill* diastolik tergantung di fase mana berada. *Thrill* sistolik merupakan *thrill* yang bersamaan dengan denyutan apeks jantung, sedangkan *thrill* diastolik merupakan *thrill* yang tidak bersamaan dengan denyutan apeks jantung. *Thrill* dapat terjadi pada pasien dengan stenosis aorta, *patent ductus arteriosus*, *ventricular septal defect*, dan stenosis mitral (jarang terjadi).[2]

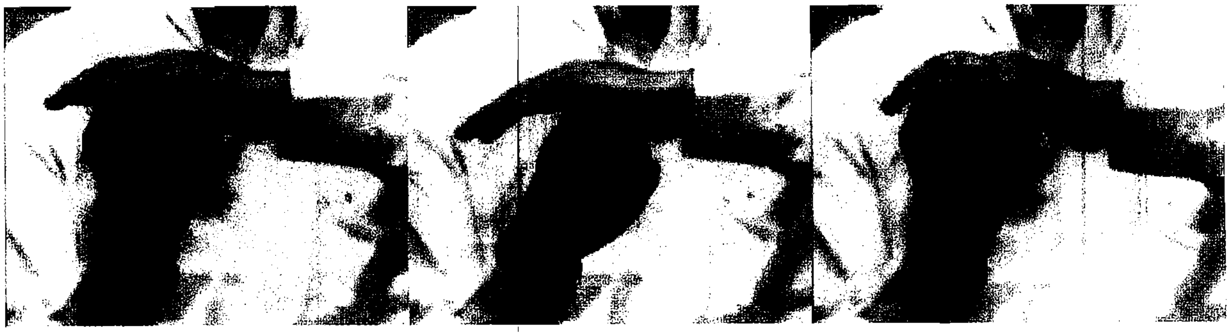
- Heaves

  Heaves merupakan denyut apeks jantung yang penuh tenaga dan menetap. Untuk merasakan *heaves* atau *lifts*, gunakan *fingerpads* atau bagian proksimal dari tangan untuk memalpasi berbagai area besar dari pergerakan ke arah luar (*any large area of sustained outward motion*).

  Heaves terjadi karena *overload* ventrikel kiri akibat berbagai kondisi yang meningkatkan laju pengisian ventrikel selama diastol yang terjadi setelah impuls utama ventrikel kiri. *Heaves* biasanya ditemukan pada pasien dengan stenosis aorta, hipertensi, insufisiensi mitral.

- Lifts

  Lifts yaitu rasa dorongan terhadap tangan pemeriksa (gambar 22). Hal ini terjadi karena adanya peningkatan tekanan di ventrikel, seperti pada stenosis mitral.



Gambar 21. Deskripsi gerakan *heaves* (Sumber: Video pemeriksaan fisik jantung IPD RSCM-FKUI)

Gambar 22. Deskripsi gerakan *lifts* (Sumber: Video pemeriksaan fisik jantung IPD RSCM-FKUI)

Perkusi

Perkusi merupakan metode pemeriksaan dengan cara mengetuk-ngetuk permukaan, dalam hal ini dinding dada, untuk menentukan struktur yang ada di bawahnya.[3] Dalam melakukan perkusi dada, pemeriksa meletakkan jari tengah tangan kiri di dinding dada pasien paralel dengan ruangan di antara tulang iga, sedangkan telapak dan keempat jari lainnya diangkat.[3] Tujuannya adalah supaya tidak meredam suara ketukan. Jari yang digunakan untuk mengetuk adalah jari tengah kanan dengan menggunakan ujungnya. Pada waktu pengetukan, sebaiknya pemeriksa menggerakkan sendi pergelangan tangannya, bukan sendi siku, untuk menghasilkan gerakan yang cepat dan tajam mengarah ke *terminal phalanx* (Gambar 23).[3]

Gambar 23. Teknik perkusi jantung (Sumber: Video pemeriksaan fisik jantung IPD RSCM-FKUI)

Perkusi jantung dilakukan di sela iga ke-3, 4, dan 5 (hingga sela iga ke 6 pada beberapa keadaan) dari garis aksila anterior kiri mengarah ke medial. Secara normal, akan terjadi perubahan nada dari *resonance* ke *dullness* di sekitar 6 cm lateral dari sisi kiri sternum. Nada *dullness* menandakan daerah jantung. Dalam menentukan kardiomegali, nada perkusi *dullness* lebih dari 10,5 cm pada sela iga ke-5 memiliki sensitivitas 94,4% dan spesifisitas 67,2% .

Teknik perkusi sebenarnya sudah digantikan oleh teknik palpasi dalam menentukan ukuran jantung.[2] Dalam sebuah literatur juga dinyatakan bahwa perkusi jantung hanya memiliki hubungan yang *moderat* dengan batas jantung yang sebenarnya.[18] Rata-rata kesalahan dalam menentukan batas jantung, baik batas jantung kiri maupun kanan, adalah sekitar 1–2 cm (standar deviasi ~ 1cm).[18]

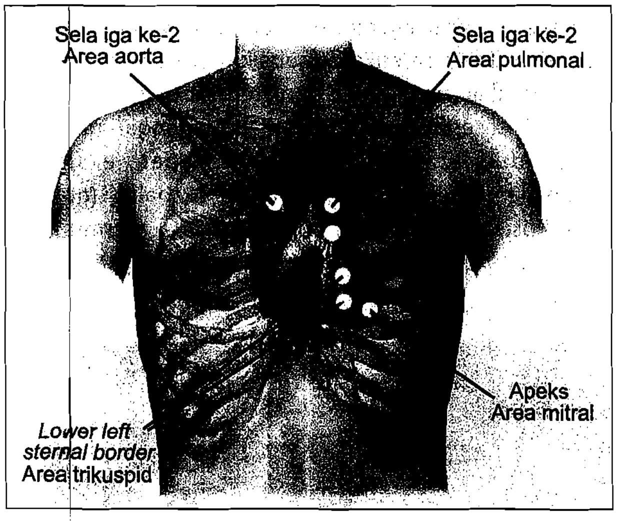
Auskultasi

Pemeriksaan auskultasi merupakan pemeriksaan fisik terpenting pada jantung.[2] Dengan auskultasi, pemeriksa dapat mendengarkan bunyi jantung, baik yang normal maupun tidak normal, serta bising jantung (murmur) bila ada kelainan di jantung. Pemeriksaan jantung dilakukan dengan alat stetoskop.

Untuk mendapatkan hasil auskultasi yang baik, pemeriksa harus melakukan pemeriksaan dalam ruangan yang tenang.[2,18] Auskultasi dilakukan untuk mengidentifikasi bunyi jantung S1 dan S2, suara tambahan pada sistol dan *diastol, serta murmur sistolik dan diastolik.*[2]

Lokasi titik pemeriksaan auskultasi adalah (Gambar 24):[2,18]

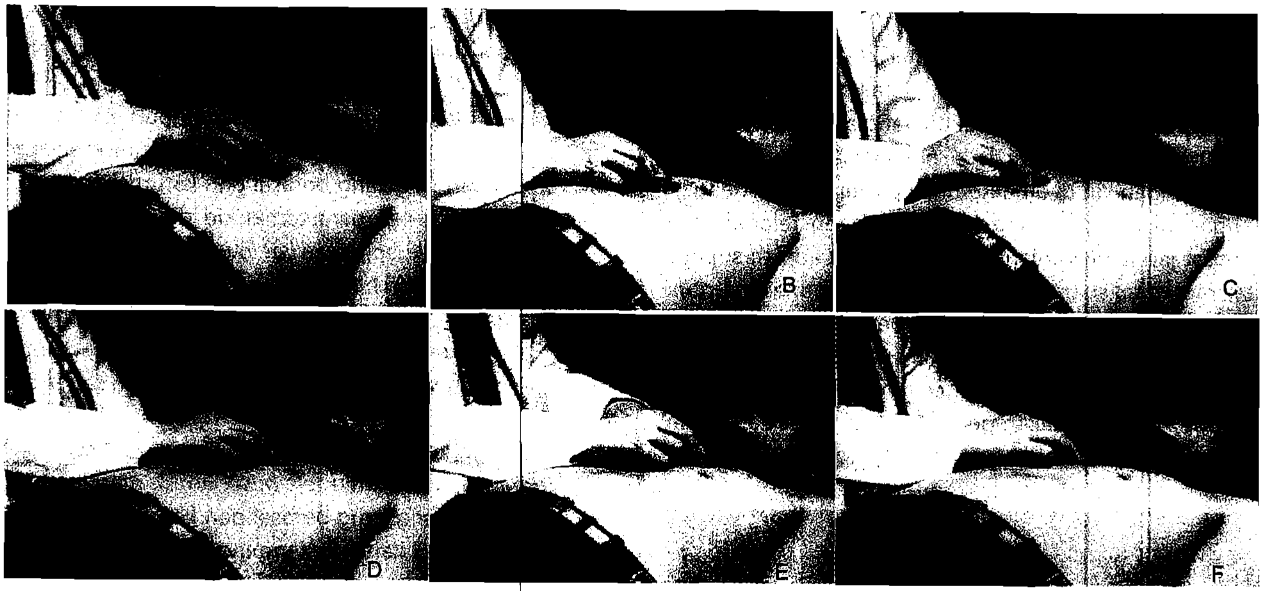
- Apeks, bagian paling lateral dari impuls jantung yang teraba atau disebut juga area mitral, untuk mendengar bunyi jantung yang berasal dari katup mitral
- Sela iga ke 4–5 parasternal kiri dan kanan, disebut juga area trikuspid atau *left lower sternal border*, untuk mendengarkan bunyi jantung yang berasal dari katup trikuspid
- Sela iga ke-3 kiri untuk mendengarkan bunyi patologis yang berasal dari septal bila ada kelainan seperti ASD atau VSD.
- Sela iga ke-2 kiri di samping sternum, disebut juga area pulmonal atau *left base*, untuk mendengarkan bunyi jantung yang berasal dari katup pulmonal.
- Sela iga ke-2 kanan di samping sternum, disebut juga area aorta atau *right base*, untuk mendengarkan bunyi jantung yang berasal dari katup.
- Arteri karotis kanan dan kiri untuk mendengarkan bila ada penjalaran murmur dari katup aorta ataupun kalau ada stenosis di arteri karotis sendiri.



Gambar 24. Lokasi titik pemeriksaan auskultasi jantung[2]

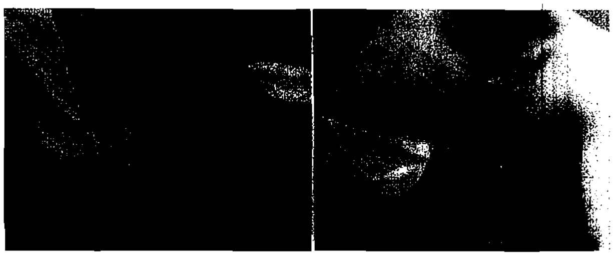
Pada pemeriksaan auskultasi, masing-masing sisi stetoskop memiliki fungsi yang berbeda. Bagian *bell* dari stetoskop berfungsi untuk amplikasi gelombang suara dan efektif untuk mendengarkan suara memiliki frekuensi rendah, seperti murmur diastolik jantung atau gallop. Sedangkan bagian diafrafma dari stetoskop lebih cocok untuk mendengarkan suara yang memiliki frekuensi tinggi, seperti murmur sistolik atau bunyi jantung IV.[18]

Selain posisi supinasi atau berbaring, terdapat beberapa manuver posisi lainnya yang dilakukan untuk mendapatkan hasil pemeriksaan auskultasi yang lebih baik pada beberapa keadaan. Posisi dekubitus lateral



Gambar 25. Lokasi auskultasi pada pemeriksaan fisik jantung. A) Apeks; B) Katup trikuspid kiri; C) Katup trikuspid kanan; D) Septal; E) Katup pulmonal; F) Katup aorta (Sumber: Video pemeriksaan fisik jantung IPD RSCM-FKUI)

kiri, yaitu dengan meminta pasien berbaring menghadap kiri, membuat ventrikel kiri lebih dekat ke dinding dada (gambar 26A). Posisi ini akan menonjolkan suara S3 dan S4 di sisi kiri dan suara murmur dari katup mitral, terutama stenosis mitral. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan dengan menggunakan bagian *bell* dari stetoskop. Posisi lainnya yaitu posisi tegak condong ke depan, dengan meminta pasien duduk agak condong ke depan, ekshalasi penuh dan kemudian berhenti saat ekshalasi (gambar 26B). Posisi ini akan menonjolkan suara murmur dari katup aorta, terutama murmur akibat regurgitasi katup aorta.[2, 3]



Gambar 26. Manuver posisi lain pada pemeriksaan auskultasi. (A) Posisi dekubitus lateral kiri. (B) Posisi tegak condong ke depan[2]

Bunyi Jantung Normal

Bunyi jantung normal terdiri atas bunyi jantung S1 dan S2. Di area apeks dan trikuspid, bunyi jantung S1 lebih keras daripada S2, sedangkan di area basal (pulmonal dan aorta), bunyi jantung S1 lebih lemah daripada S2. Bunyi jantung S1 merupakan suara yang dihasilkan dari penutupan katup mitral dan trikuspidal, sedangkan bunyi jantung S2 merupakan suara yang dihasilkan dari menutupnya katup aorta dan pulmonal. Untuk menentukan S1 adalah dengan meraba arteri radialis atau arteri karotis atau *ictus cordis*, dimana S1 sinkron dengan denyut arteri-arteri tersebut atau dengan denyut *ictus cordis*.

Fase antara S1 dan S2 disebut fase sistolik, sedangkan fase antara S2 dan S1 disebut fase diastolik. Fase sistolik lebih pendek daripada fase diastolik.

Bunyi Jantung S1

S1 tedengar baik dengan *bell* ataupun diafragma dari stetoskop. Frekuensi S1 lebih rendah dibandingkan S2, karena itulah biasanya S1 dideskripsikan dengan suara "lub" dan S2 dengan suara "dup".[18] S1 merupakan bunyi yang timbul bersamaan dengan denyutan arteri karotis. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa S1 merupakan suara yang dihasilkan dari penutupan katup mitral dan trikuspid.[18] Katup mitral menutup lebih cepat daripada katup trikuspid, namun biasanya hanya bisa terdengar satu bunyi jantung yang menandakan dimulainya fase sistolik ventrikel jantung.

Bunyi jantung S2

Pada orang muda normal, terdapat *splitting* normal bunyi jantung S2. Komponen pertama dari S2 adalah menutupnya katup aorta (A2), sedangkan komponen kedua adalah menutupnya katup pulmonal (P2). Saat inspirasi, interval A2 dan P2 terpisah sekitar 20–30 milidetik. Saat ekspirasi, pendengaran manusia hanya menangkap satu suara pada kebih dari 90% orang normal. Sedangkan pada saat inspirasi, pendengaran manusia dapat menangkap kedua komponen tersebut (*splitting* fisiologis pada 65–75% orang dewasa normal) atau tetap hanya menangkap satu suara. Semakin tua seseorang, S2 hanya terdengar sebagai satu suara.[18]

Bunyi Jantung Tambahan

Split

Splitting S1

Splitting S1 kadang bisa terdengar di batas kiri bawah sternum, ketika penutupan katup trikuspid tertunda karena RBBB.

Splitting S2

Splitting merupakan karakteristik dari S2 karena katup aorta dan pulmonal menutup di saat yang bervariasi mengikuti siklus respirasi. Splitting S2 dapat dibagi menjadi splitting fisiologis, *wide physiologic splitting, wide fixed splitting,*dan *paradoxical splitting atau reversed splitting* (Gambar 27).

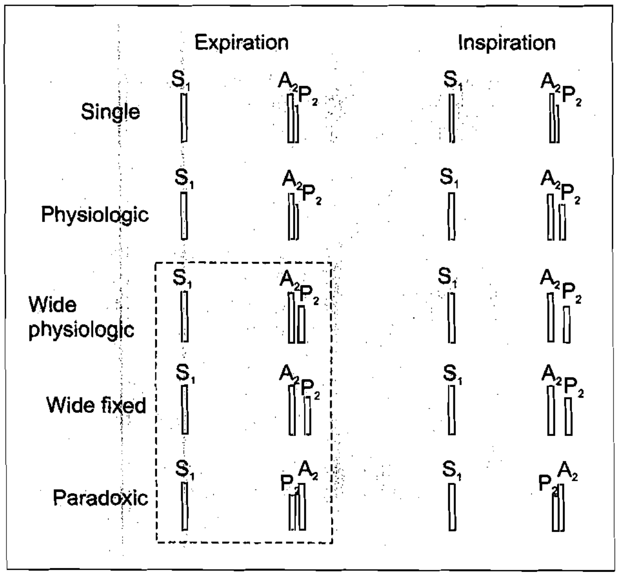
- *Splitting* fisiologis

  Pada *splitting* fisiologis, A2 dan P2 terpisah saat inspirasi karena inspirasi memperlambat P2. *Splitting* ini disebabkan karena pada saat inspirasi, aliran venous return ke ventrikel kanan bertambah sehingga penutupan katup pulmonal melambat, sedangkan aliran venous return ke jantung kiri, sehingga penutupan katup aorta bertambah cepat.
- *Wide physiologic splitting*

  Wide physiologic splitting berarti *splitting* yang terjadi selama inspirasi dan ekspirasi meskipun interval A2 dan P2 bertambah lebar saat inspirasi.
- *Wide Fixed Splitting*

  Wide fixed splitting berarti *splitting* yang terjadi selama inspirasi dan ekspirasi, namnun interval A2 dan P2 tetap konstan.
- *Paradoxical splitting* atau *reversed splitting*

  Paradoxical splitting berarti *splitting* yang terjadi saat ekspirasi dan menghilang saat inspirasi. Hal ini terjadi karena komponen S2 terbalik: A2 mengikuti P2 dan seiring P2 melambat saat inspirasi, suaranya muncul bersama. Sedangkan pada saat ekspirasi, penutupan katup pulmonal bertambah cepat sehingga semakin menjauh dari aorta.



Gambar 27. *Splitting* BJ II[18]

Bunyi Jantung S3

Bunyi jantung S3 yaitu bunyi jantung yang terdengar saat fase awal diastolik (*early diastole*), sekitar 0,12–0,18 setelah S2.[18] Bunyi S3 memiliki nada rendah dan tumpul (*dull*) atau halus.[2, 17] S3 dihasilkan akibat pengisian darah di ventrikel kiri dari atrium kiri yang berlangsung dengan cepat dan mendadak berhenti pada fase awal diastolik. S3 dianggap fisiologis jika ditemukan pada anak dan dewasa muda hingga usia 35–40.[2] S3 juga sering ditemukan pada kehamilan trimester akhir. Bunyi S3 patologis, atau disebut juga *ventricular gallop*, menyerupai S3 fisiologis. Jika bunyi S3 ditemukan pada pasien berusia di atas 40, maka hal itu hampir dipastikan patologis.[2] Bunyi S3 juga dianggap patologis jika disertai gejala.[17] Penyebab terjadinya S3 patologis antara lain penurunan kontraktilitas miokardium, gagal jantung kongesti, dan *overload* volume ventrikel, seperti pada kasus regurgitasi mitral atau trikuspid.[2]

Bunyi S3 yang berasal dari ventrikel kiri (*left-sided* S3) paling jelas terdengar di apeks dengan posisi dekubitus lateral kiri, sementara itu bunyi S3 dari ventrikel kanan (*right-sided* S3) paling jelas terdengar di *left lower sternal border*.[2, 17] Auskultasi bunyi S3 paling baik dilakukan dengan menggunakan bagian *bell* dari stetoskop.[2, 17]

Bunyi Jantung S4

Bunyi jantung S4 yaitu bunyi jantung yang terdengar sesaat sebelum S1, pada fase akhir diastolik (*late diastolic*) atau presistolik.[2, 17] Bunyi S4 memiliki nada rendah dan tumpul (*dull*) atau halus. S4 dihasilkan akibat kontraksi atrium yang lebih kuat dari biasanya untuk memompakan darah ke ventrikel yang mengalami peningkatan resistensi. Peningkatan resistensi di ventrikel mungkin terjadi karena adanya hipertropi atau fibrosis di ventrikel. Oleh karena itu, bunyi S4 dapat disebut juga *atrial gallop*. Bunyi S4 dapat ditemukan pada orang normal, terutama pada atlet profesional dan orang tua.[2] Beberapa keadaan lainnya yang dapat menyebabkan terbentuknya S4 antara lain hipertensi, stenosis aorta, *coarctation of aorta*, kardiomiopati hipertropi, penyakit arteri koroner, dan pemanjangan interval P-R.[17]

Mirip seperti bunyi S3, bunyi S4 yang berasal dari sisi kiri (*left-sided* S4) paling jelas terdengar di apeks dengan posisi dekubitus lateral kiri.[2] Sementara itu, bunyi S4 dari sisi kanan lebih jarang ditemukan, meskipun dapat ditemukan pada keadaan hipertensi pulmonal dan stenosis pulmonalis.[2] Auskultasi bunyi S3 paling baik dilakukan dengan menggunakan bagian *bell* dari stetoskop.[2]

Opening snap

Opening snap merupkan bunyi patologis yang keras, *snapping*, pendek, bernada tinggi dan biasanya ditemukan pada fase awal diastolik.[17] *Opening snap* terjadi akibat terbukanya katup mitral yang kaku dengan mendadak, oleh karena itu paling sering ditemukan pada kasus stenosis mitral. Pada pasien dengan stenosis trikuspid juga dapat terdengar *opening snap*, namun seluruh pasien tersebut biasanya juga memiliki stenosis mitral.[18] Makin dekat jarak *opening snap* dengan S2, makin berat derajat stenosis mitral.

Opening snap paling jelas terdengar di *lower left sternal border* dan paling baik jika menggunakan bagian diafragma dari stetoskop.

Aortic click

Aortic click adalah bunyi yang dihasilkan karena katup aorta yang membuka secara cepat dan didapat pada kelainan stenosis aorta.

Pericardial Rub

Pericardial rub didapat pada kasus perikarditis konstriktiva, terjadi gesekan antara perikard lapis viseral dan lapis parietal. Bunyi ini tidak dipengaruhi oleh pernapasan. Bunyinya kasar dan dapat didengar di area trikuspidal dan apikal dan bisa terdengar pada fase sistolik atau diastolik atau keduanya.

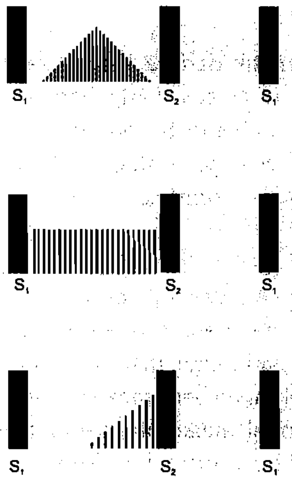
Bising Jantung atau Murmur

Pada tiap kali melakukan auskultasi pada titik-titik area, pemeriksa harus memperhatikan apakah terdapat bising jantung (murmur). Bila ada murmur, beberapa karakteristik yang harus diperhatikan antara lain waktu, bentuk, lokasi intensitas maksimal, penjalaran, dan intensitas.[2]

1. Waktu

   Berdasarkan waktu, murmur diklasifikasikan menjadi sistolik, diastolik, dan berkelanjutan (*continuous*).[2, 18] Murmur sistolik terjadi kapanpun dari S1-S2; Murmur diastolik terjadi kapanpun dari S2 hingga S1 setelahnya; Murmur berkelanjutan mulai saat sistol namun memanjang hingga melewati diastol.[18] Pemeriksa dapat memalpasi denyut karotid untuk menentukan waktu murmur. Murmur yang bertepatan dengan *upstroke* denyut karotid adalah sistolik.[2]

   Murmur sistolik diklasifikasikan menjadi *midsystolic*, *late systolic*, dan *holosystolic* (*pansystolic*) (gambar 28).[2] McGee[18] dalam bukunya juga menyertakan murmur *early systolic*. Murmur *early systolic* menyamarkan bunyi S1, namun mempertahankan S2. Murmur *midsystolic* mulai setelah bunyi S1 dan berhenti sebelum S2, sehingga suara jantung tidak disamarkan. Murmur *late systolic* biasanya mulai saat mic atau *late systole* dan berlangsung hingga S2, sehingga murmur *late systolic* menyamarkan bunyi S2, namun mempertahankan S1. Murmur *holosystolic* mulai dengan S1 dan berhenti saat S2, tanpa adanya gap antara murmur dan bunyi jantung. Oleh karena itu *holosystolic* menyamarkan baik S1 maupun S2.[2, 18]



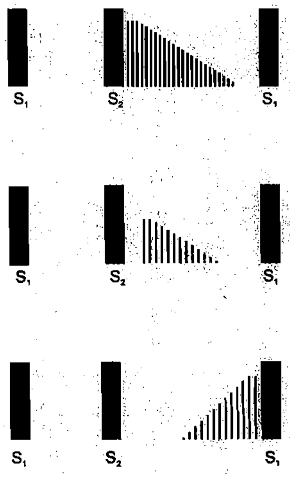
Murmur *midsystolic*
Biasanya ditemukan pada stenosis pulmonal, *atrial septal defect* (ASD), kardiomiopati hipertropik, stenosis aorta, dan disfungsi otot papillari.

Murmur *pansystolic*
Biasanya ditemukan pada regurgitasi mitral, *ventricular septal defect* (VSD), regurgitasi trikuspid (tekanan tinggi), dan stenosis aorta.

Murmur *latesystolic*
Biasanya ditemukan pada *mitral valve prolapse* (MVP) dan disfungsi otot papilari.

Gambar 28. Ilustrasi waktu murmur sistolik[2]

Murmur diastolik diklasifikasikan menjadi *early diastolic*, *mid diastolic*, dan *late diastolic* (*presystolic*) (Gambar 29).[2, 18] Murmur *early diastolic* mulai segera setelah bunyi S2, tanpa adanya gap, dan kemudian menghilang sebelum S1 selanjutnya. Murmur *mid diastolic* mulai tidak lama setelah bunyi S2. Bunyi murmur bisa menghilang atau menyatu dengan murmur late diastolic. Murmur *late diastolic* (*presystolic*) mulai di akhir diastolik dan biasanya berlangsung hingga S1.[2, 18]



Murmur *earlydiastolic*
Biasanya ditemukan pada regurgitas aorta, regurgitasi pulmonal (tekanan tinggi).

Murmur *middiastolic*
Biasanya ditemukan pada regurgitasi pulmonal (tekanan rendah).

Murmur *late diastolic (presystolic)*
Biasanya ditemukan pada stenosis mitral dan stenosis trikuspid.

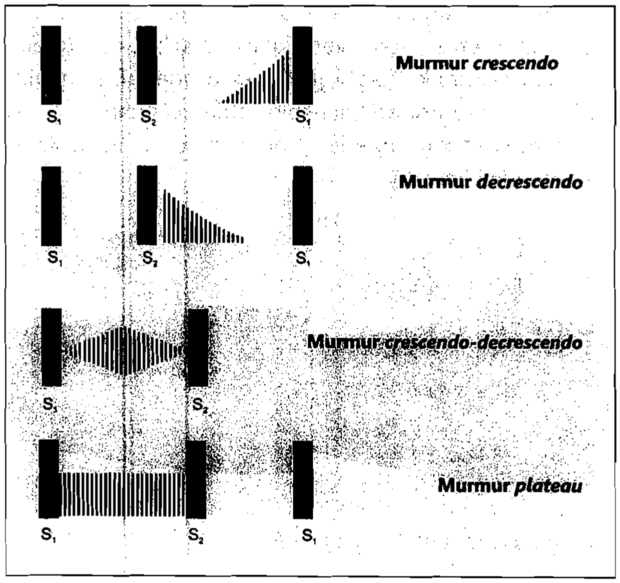
Gambar 29. Ilustrasi waktu murmur diastolik[2]

Murmur berkelanjutan (*continuous*) merupakan murmur yang dimulai saat sistol dan berlanjut tanpa jeda melewati S2 hingga melewati diastol. Murmur jenis ini biasanya terjadi pada pasien dengan *patent ductus arteriosus* (PDA), fistula arteriovena, *venous hum, mammary souffle*, dan *coarctation of aorta*

Khusus untuk murmur sistolik perlu diperhatikan bahwa tidak semuanya terjadi akibat dari kelainan organik katup jantung. Ada kemungkinan karena volume yang berlebihan, misalnya pada anemia berat dan perempuan hamil. Biasanya murmur sistolik ini halus dan terdengar pada semua ostia. Pembesaran ventrikel, biasanya pada ventrikel kanan akibat dilatasi sekunder karena stenosis mitral, terjadi pelebaran annulus trikuspidal sehingga akan terdengar arus regurgitasi pada katup trikuspidal. Pada tumor miksoma yang menutupi katup mitral akan menyebabkan terbentuknya murmur diastolik.

2. Bentuk

   Bentuk atau konfigurasi murmur ditentukan oleh intensitasnya. Bentuk murmur diklasifikasi menjadi murmur *crescendo* (semakin keras), *decrescendo* (semakin lembut/pelan), *crescendo-decrescendo* (intensitasnya meningkat di awal kemudian menurun), dan *plateau* (memiliki intensitas yang sama di sepanjang murmur) (Gambar 30).



Gambar 30. Ilustrasi bentuk murmur[2]

3. Lokasi intensitas maksimal

   Lokasi ini merupakan tempat dimana murmur berasal. Cari lokasi dengan mengeksplor area dimana pemeriksa mendengar murmur, misal pada sela iga atau posisi yang berhubungan dengan sternum, apeks, atau pada garis midsternal, midclavicular, atau aksilari.

   Bila pada apeks kurang keras, misal karena obesitas, pasien dapat dimiringkan ke kiri, sehingga murmur dapat terdengar lebih jelas. Untuk trikuspid, supaya lebih jelas, pasien disuruh bernapas dalam (inspirasi) kemudian tahan. Murmur jantung akan terdengar lebih keras pada inspirasi dan pada ekspirasi murmur akan melemah. Untuk mendengar murmur di katup aorta dan pulmonal, pasien disuruh duduk dengan stetoskop tetap di lokasi.

4. Penjalaran atau transmisi dari titik intensitas maksimal

   Penjalaran tidak hanya menggambarkan tempat murmur berasal namun juga intensitas dari murmur dan arah aliran darah. Periksa daerah di sekitar murmur dan tentukan lokasi dimana pemeriksa juga dapat mendengar murmur.[2] Misal pada kasus insufisiensi mitral akan terjadi penjalaran ke lateral dan ke aksila, sedangkan pada kasus *mitral valve prolapse* (MVP) tidak terjadi penjalaran murmur. Pada kasus dengan kelainan katup aorta, murmur akan menjalar ke arteri karotid, sehingga perlu dilakukan auskultasi pada karotis.

5. Intensitas

   Derajat intensitas murmur biasanya digambarkan dengan skala 6 poin, yaitu:[2, 3, 18]

   - Derajat 1 (intensitas paling rendah) terdengar samar-samar. Biasanya susah terdengar oleh pemeriksa yang tidak berpengalaman. Tidak disertai *thrill.*
   - Derajat 2 (intensitas rendah) terdengar halus, tapi langsung terdengar setelah stetoskop diletakkan di dada oleh pemeriksa yang tidak berpengalaman. Tidak disertai *thrill.*
   - Derajat 3(intensitas medium) terdengar agak keras. Tidak disertai *thrill.*
   - Derajat 4 (intensitas medium) terdengar keras. Namun, stetoskop harus kontak sempurna dengan kulit. Biasanya disertai *thrill.*
   - Derajat 5 (intensitas keras) terdengar sangat keras. Dapat terdengar dengan stetoskop sebagian dilepas dari dada. Biasanya disertai *thrill.*
   - Derajat 6 (intensitas paling keras) terdengar sangat keras; Dapat terdengar meskipun stetoskop tidak diletakkan di dinding dada. Biasanya disertai *thrill.*

6. Perubahan murmur akibat maneuver hemodinamik

   - Inspirasi

     Saat inspirasi, suara murmur yang berasal dari jantung kanan (baik stenosis maupun regurgitasi katup trikuspid dan pulmonalis) terdengar semakin keras karena pada saat inspirasi aliran balik vena ke jantung kanan meningkat. Sebaliknya, suara murmur dari jantung kiri terdengar lebih pelan karena aliran darah ke jantung kiri menurun.[4, 20]

- Manuver valsava

  Manuver ini menurunkan ukuran ventrikel kiri dan menurunkan aliran darah balik vena ke jantung kanan kemudian diikuti penurunan ke jantung kiri. Oleh karena itu, murmur yang berasal baik dari jantung kanan dan kiri (stenosis aorta, regurgitasi mitral, dan stenosis trikuspid) terdengar lebih pelan. Sementara itu, murmur akibat kardiomiopati obstruktif hipertropi, prolaps katup mitral, dan murmur diastolik stenosis mitral akan terdengar lebih keras.[20]

  Saat manuver valsava dilepaskan, aliran darah ke ventrikel kiri meningkat sehingga suara murmur akibat stenosis aorta, regurgitasi aorta (setelah 4 atau 5 denyut) dan regurgitasi ataupun stenosis pulmonal terdengar lebih keras. Sebaliknya, pada murmur akibat stenosis trikuspid, suara murmur terdengar lebih pelan.[20]

- Latihan isometrik

  Salah satu bentuk latihan isometrik adalah sit up dalam waktu 20 detik.[4] Latihan isometrik akan meningkatkan *afterload* dan resistensi arteri perifer sehingga membuat murmur akibat regurgitasi mitral, regurgitasi aorta, dan murmur diastolik stenosis mitral terdengar lebih keras.[20] Sedangkan, pada stenosis aorta, kardiomiopati obstruktif hipertropi, dan prolaps katup mitral, suara murmur akan terdengar lebih pelan. [20]

  Pada stenosis aorta, suara murmur terdengar lebih pelan karena adanya gradien tekanan yang menurun. Sedangkan pada kardiomiopati obstruktif hipertropi dan prolaps katup mitral murmur terdengar lebih pelan karena volume ventrikel yang meningkat.[4]

- Posisi berjongkok (*squatting*)

  Posisi ini membuat aliran balik vena ke jantung kanan menurun seiring dengan meningkatnya *afterload* dan resistensi perifer. Hal itu menyebabkan suara murmur akibat regurgitasi mitral, stenosis aorta, prolaps katup mitral, dan regurgitasi mitral, serta murmur diastolik stenosis mitral terdengar lebih keras. Sementara itu, murmur akibat kardiomiopati obstruktif hipertropik, prolaps katup mitral, atau disfungsi otot papilari akan terdengar lebih pelan.

Pemeriksaan Lainnya

Abdomen

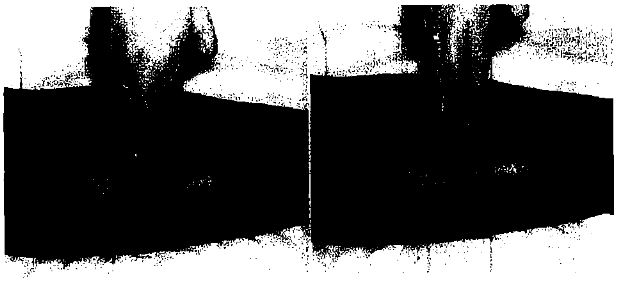
Pada abdomen, pemeriksaan fisis yang perlu dicari adalah ada atau tidaknya asites dan pembesaran hati. Kedua hal tersebut dapat terjadi akibat kongesti pada gagal jantung. Splenomegali kadang juga bisa ditemukan pada pasien dengan endokarditis infektif.

Ekstremitas

Edema

Saat tekanan vena perifer tinggi, seperti yang terjadi pada gagal jantung kongestif, tekanan di vena terdistribusi secara berkebalikan ke pembuluh darah kecil. Terjadi transudasi cairan ke jaringan sehingga volume cairan meningkat dan mengakibatkan edema yang *pitting*. Edema *pitting* dapat ditemukan dengan melakukan penekanan dengan jari ke daerah pretibial, kemudian ketika jari diangkat, angkat terlihat atau teraba lekukan bekas penekanan jari di daerah tersebut (Gambar 31). Jika pemeriksa menemukan edema *pitting*, sebaiknya pemeriksa juga membedakan antara *pitting* lambat dan cepat, karena masing-masing memiliki penyebab yang berbeda.

Edema *pitting* lambat (>40 detik) berhubungan dengan kadar albumin yang normal, sebaliknya edema *pitting* cepat (<40 detik) berhubungan dengan kadar albumin yang rendah.[4] Edema dengan kadar albumin yang normal terjadi karena adanya hipertensi sistem vena. Hipertensi sistem vena dapat disebabkan karena kelainan sistemik (gagal jantung kongestif, penyakit perikardial, regurgitasi trikuspid) atau kelainan regional (sindrom vena kava inferior, trombosis vena, insufisiensi vena tungkai bawah)



Gambar 31. Tes untuk edema *pitting*[3]

[illegible]

Penyakit	Gejala	Penampilan Umum	Tanda Vital	JVP	Prekord	Pemeriksaan fisis lainnya
Stenosis mitral	Gejala utama: Dispneu, palpitasi, *fatigue*, hemoptisis Gejala lain: nyeri dada, suara serak, stroke, dan kejang	Mitral Facies	Denyut radial: takikardia dan volume sedikit. Tekanan darah: normal atau sedikit rendah	JVP: Vena leher terdistensi jika terdapat gagal ventrikel kanan	I & Pa: Denyut di apeks *tapping*, terdapat *heave* di parasternal kiri pada pembesaran ventrikel kanan, dan diastolik *thrill* pada apeks. A: Bunyi jantung S1 mengeras, *opening snap* setelah suara ke 2, dan terdapat murmur middiastolik (bernada rendah, bergemuruh, terdengar di apeks) dan presistolik.	
Regurgitasi mitral	Gejala utama: kelemahan kronik dan mudah lelah (*fatigue*)	Sindrom Marfan	Denyut: takikardia dan tekanan *pulse* yang lebar		Pa: Apeks bergeser ke bawah dan ke arah luar, terdapat *thrill* sistolik. A: Bunyi S1 menghilang, bunyi S2 bervariasi, terdapat gallop S3 (pada kondisi yang berat), terdapat bunyi S4,*opening snap, pulmonary ejection sound*, terdapat murmur pansistolik (suara yang halus, *blowing, musical, honking*, terdengar di apeks, batas sternal kiri, aksila kiri, punggung, dengan *grade* 3/6 dan jarang terdapat *thrill*) dan mid diasrolik.	
Stenosistrikuspid	Gejala utama: lemah, rematik, getaran yang tidak nyaman di leher	Wajah yang *puffy*		Meningkat dan pada pasien dengan irama sinus, terlihat gelombang A yang jelas dan gelombang Y yang lambat	A: terdengar *opening snap* kira-kira 0,06 detik setelah penutupan katup pulmonalis. Murmur: presistolik dengan atau tanpa komponen mid diastolik.Karakteristik murmur presistolik: terdengar jelas pada area trikuspid di iga ke-4 batas sternal kiri, suaranya kasar dan bergemuruh, meningkat saat inspirasi napas cepat dalam, posisi supinasi, atau pengakatan kaki secara pasif.	Terdapat tanda-tanda kongesti: sirosis, hipertensi portal, splenomegali, asites, edema, *jaundice*, dan malnutrisi berat Edema tungkai
Regurgitasitrikuspid	Pasien dengan regurgitasi tricuspid bisa asimtomatik atau hanya muncul gejala yang samar-samar, seperti lemah dan *fatigue*. Gejala lain yang mungkin timbul: terlihat denyut aktif di vena leher, kurangnya output urin, pembengkakan abdomen, dan bengkak di betis, *ankle*, dan atau kaki.	De Musset's face/sign		Meningkat	Terdapat *splitting paradoxical*, S3 dengan murmur mid diastolik, dan pansistolik murmur	Edema *pitting* lambat akibat hipertensi sistem vena karena kelainan sistemik

Stenosis aorta	Pasien dengan stenosis aorta bisa asimtomatik hingga muncul gejala saat orifisium katup aorta menyempit hingga 1/3 dari ukuran normalnya. Gejala utama: nyeri dada, *exertional syncope, exertional dyspnea*, dan *sudden death*. Gejala lain: *fatigue*, palpitasi, gejala CNS pada orang tua, dan gangguanpenglihatan.	*Williams syndrome*: Retardasi fisik dan mental dengan karakter facies yang khas: *depressed nasal bridge* dan *coarse pouting lips*. Biasanya pada sindrom ini juga terdapat stenosis arteri pulmonalis perifer yang multipel.	Pulse: *anacrotic pulse* (amplitudo yang kecil, upstroke yang lambat atau *slow rising pulse*, dan prominen di brakialis dan karotid)	JVP bisa normal atau gelombang A terlihat jelas. Terdapat *bruit*.	I & Pa: *sustained, thrusting apex beat* merupakan karakteristik hipertropi ventrikel kiri. *Sistolic thrill* terpalpasi di sela ke 2 kanan. A: bunyi jantung S2 yang mengeras, bunyi S4 kiri, *splitting paradoxical* pada yang ringan dan *splitting wide persistent* pada yang berat, terdengar *early systolic ejection sound*.Murmur: *ejection systolic* yang terdengar pada area aorta (sela iga ke 2), batas sternal kiri, apeks, dan sepanjang arteri karotid dengan nada rendah, kasar, dan bergemuruh, bentuk *crescendo-decrescendo, grade* 3/6 pada obstruksi yang signifikan.	
Regurgitasi aorta	Gejala utama: palpitasi, *breathlessness, exertional chest pain*, dan gejala gagal ventrikel kiri (ketidaknyamanan abdomen dan edema tungkai). Gejala jika AR berat: Nyeri leher, nyeri abdomen, postural dizziness, berkeringat yang berlebihan di *trunk*	Sindrom Marfan: *Asthenic body*, ekstremitas yang panjang, arachnodactaly, subluksasi lensa. Terdapat blue sclera pada osteogenesis imperfecta. Corvisart's facies: Muka yang bengkak dan sianosis, dengan kelopak mata yang *puffy* dan mata mengkilap.	Beberapa karakteristik denyut padaregurgitasi aorta: **Pulsus Corrigan**: pulsasi karotid yang menonjol (*rapid upstroke* dan kolaps dengan cepat), *terlihat* pada pasien dengan AR berat. Pulsus Corrigan dinamakan juga *water hamer*. ***de Musset's sign***: *head bobbing* mengikuti denyut jantung. ***Traube's sign***: suara jantung *pistol-shot* yang terdengar di arteri femoral baik saat sistol maupun diastol. ***Muller's sign***: pulsasi sistolik di uvula. ***Duroziez's sign***: terdengar murmur sistolik di arteri femoral saat ditekan (kompres) secara proksimal dan murmur diastolik saat ditekan secara distal, atau murmur sistolik dan diastolik dengan peningkatan kompresi di arteri femoralis. ***Quincke's sign***: pulsasi kapiler yang terlihat di *nail bed*. ***Hill's sign***: tekanan sistolik manset popliteal melebihi tekanan sistolik manset brachialis (>60 mmHg). ***Becker's sign***: pulsasi arteri yang terlihat di arteri retinalis.	Suara murmur di leher yang mirirp venous hum Bunyi jantung S2 komponen aorta yang melemah galop S3 murmur early diastolik (berat)	I & Pa: denyut apeks bergeser ke arah inferior dan lateral. A: Bunyi jantung S2 komponen aorta melemah/menghilang, galop S3, systolic ejection click yang keras di sepanjang batas sternal kiri. Murmur: *early diastolic* yang terdengar di sela iga ke 2/ batas sternal kiri/apeks/batas sternal kanan dengan karakteristik frekuensi tinggi/lembut/blowing/ musical, *grade* 3/6. Biasanya juga terdengar murmur *systolic ejection* di basis dan *Austin Flint murmur*.	Edema tungkai

Stenosis pulmonalis	Gejala: *dyspnea on exertion*, angina, palpitasi, dan tanda-tanda gagal jantung kanan.	Pada stenosis pulmonalis kongenital biasanya terdapat tanda-tanda berikut: *Moon face* *Noonan's syndrome* Hipertelorisme Malformasi angiomatous di seluruh kulit	Gelombang A yang menonjol pada JVP	Pa: *thrill* sistolik pada area pulmonalis, *sustained parasternal heave* akibat hipertropi ventrikel kanan A: Hilangnya suara *pulmonic*, *wide split* S3, S4 di ventrikel kanan, terdapat *ejection systolic click*. Murmur: midsistolik yang terdengar di sela iga ke 2 di batas sternal kiri dan tidak menjalar, dengan bentuk *crescendo-decrescendo* grade 4/6.
	Biasanya tidak terdapat gejala awal hingga kondisi ini progresif menjadi gagal jantung yang memunculkan gejala nyeri dada, fatigue, *lightheadedness*, atau pingsan.			A: P2 menonjol pada pasien dengan regurgitasi pulmonalis akibat hipertensi, terdapat *wide splitting* S2, terdengar S3 dan S4 di sela iga ke 4 parasternal kiri. Murmur: *early diastolic* yang dapat didengar pada batas sternal kiri dengan nada tinggi, *blowing decrescendo*. Murmur ini disebut juga ***Graham Steel murmur***.

REFERENSI

1. Ranganathan N, Sivaciyan V, Saksena FB. The Art and Science of Cardiac Physical Examination. New Jersey: Humana Press; 2007.
2. Bickley LS, Szilagyl PG. Bates' Guide to Physical Examination and History Taking. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Swartz MH. Textbook of Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elseviers; 2010.
4. Ranitya R, Salim S, Alwi I. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis Kardiovaskular. In: Setiati S, Nafrialdi, Alwi I, Syam AF, Simadibrata M, editors. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis Komprehensif. Jakarta: Interna Publishing; 2013.
5. Roberts KP, Weinhaus AJ. Anatomy of the Thoracic Wall, Pulmonary Cavities, and Mediastinum. In: Iaizzo PA, editor. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. New York: Humana Press; 2005.
6. Weinhaus AJ, Roberts KP. Anatomy of the Human Heart. In: Iaizzo PA, editor. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. New York: Humana Press; 2005.
7. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of Anatomy and Physiology. 11th ed. Hoboken: Wiley; 2006.
8. Bickley LS, Szilagyl PG. Bates' Guide to Physical Examination and History Taking. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
9. Vulliamy DG. Turner's syndrome with coarctation of the aorta. Proc R Soc Med. 1953 Apr;46(4):279-80.
10. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004 Jan 10;363(9403):157-63.
11. Fang JC, O'Gara PT. The History and Physical Examination: An Evidence-Based Approach. In: Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
12. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. Circulation. 1961 Dec;24:1311-8.
13. Murthy PRK. Heart in Fours Cardiology for Residents and Practitioners. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Pub; 2013.
14. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Circulation. 2005 Feb 8;111(5):697-716.
15. Smith L. New AHA Recommendations for Blood Pressure Measurement2005 [cited 2014 Jan 23]: Available from: http://www.aafp.org/afp/2005/1001/p1391.html.
16. Morris DC. The Carotid Pulse. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston: Butterworths; 1990.
17. Mangione S. Physical Diagnosis Secrets. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2008.
18. McGee S. Evidence-Based Physical Diagnosis. 3rd ed Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
19. Applefeld MM. The Jugular Venous Pressure and Pulse Contour. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990.
20. Shea MJ. Cardiovascular Examination2013 [cited 2013 Feb 11]: Available from: http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular_disorders/approach_to_the_cardiac_patient/cardiovascular_examination.html.

22

PEMERIKSAAN ABDOMEN

Marcellus Simadibrata K

PENDAHULUAN

Pemeriksaan fisik abdomen atau perut merupakan bagian dari pemeriksaan fisik umum secara keseluruhan. Secara umum tujuan pemeriksaan abdomen yaitu untuk mencari atau mengidentifikasi kelainan pada sistem gastrointestinal, atau sistem organ lain yang terdapat di abdomen seperti sistem ginjal dan saluran kemih, atau genitalia/perineum (jarang). Sebelum melakukan pemeriksan fisik abdomen, sangat diperlukan anamnesis yang cermat untuk mendeteksi adanya kelainan sistem saluran cerna atau sistem lainnya di abdomen.

DEFINISI

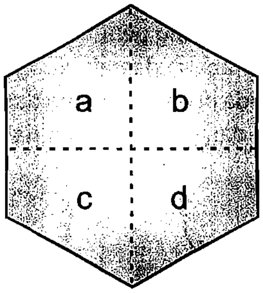
Abdomen didefinisikan sebagai suatu rongga dalam badan di bawah diafragma sampai dasar pelvis. Sedangkan yang dimaksud dengan pemeriksaan fisik abdomen yaitu pemeriksaan daerah abdomen atau perut di bawah arkus kosta kanan-kiri sampai garis lipat paha atau daerah inguinal.

Pembagian regional abdomen

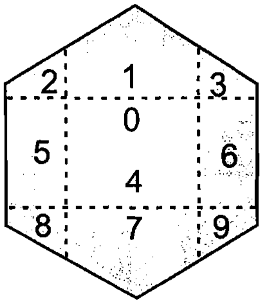
Ada beberapa cara untuk membagi permukaan dinding perut dalam beberapa regio

1. Dengan menarik garis tegak lurus terhadap garis median melalui umbilikus. Dengan cara ini dinding depan abdomen terbagi atas 4 kuadran atau lazim disebut sebagai berikut: a). Kuadran kanan atas, b).Kuadran kiri atas, c).Kuadran kiri bawah d). Kuadran kanan bawah

   Kepentingan pembagian ini yaitu untuk menyederhanakan penulisan laporan misal untuk kepentingan konsultasi atau pemeriksaan kelainan yang mencakup daerah yang cukup luas.[1]
2. Pembagian yang lebih rinci atau lebih spesifik yaitu dengan menarik dua garis sejajar dengan garis median dan dua garis transversal yaitu yang menghubungkan dua titik paling bawah dari arkus kosta dan satu garis lagi yang menghubungkan kedua spina iliaka anterior superior(SIAS). Berdasarkan pembagian yang lebih rinci tersebut permukaan depan abdomen terbagi atas 9 regio: 1. Regio epigastrium 2. Regio hipokondrium kanan 3. Regio hipokondrium kiri 4. Regio umbilikus 5. Regio lumbal kanan 6. Regio lumbal kiri 7. Regio hipogastrium atau regio suprapubik 8. Regio iliaka kanan 9. Regio iliaka kiri



Gambar 1. Pembagian daerah abdomen (4 kuadran)

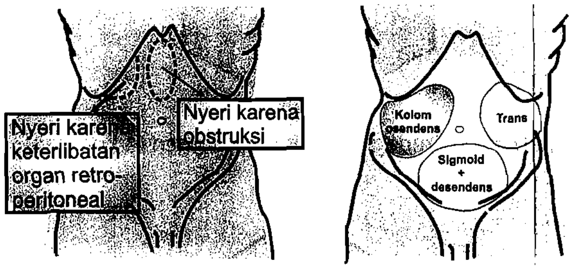


Gambar 2. Pembagian daerah abdomen (9 regio)

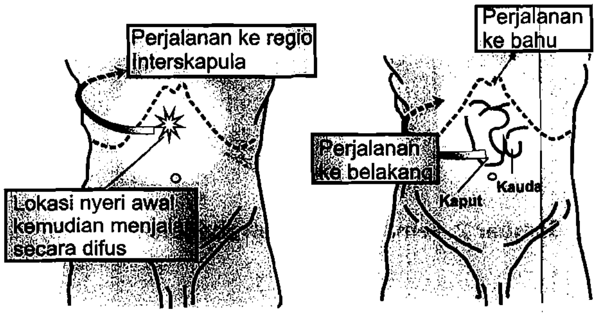
Kepentingan pembagian ini yaitu bila kita meminta pasien untuk menunjukkan dengan tepat lokasi rasa nyeri serta melakukan deskripsi penjalaran rasa nyeri tersebut. Dalam kondisi ini sangat penting untuk membuat peta lokasi rasa nyeri beserta penjalarannya, sebab sudah diketahui karakteristik dan lokasi nyeri akibat kelainan masing-masing organ intraabdominal berdasarkan hubungan persarafan viseral dan somatik.

Secara garis besar organ-organ di dalam abdomen dapat diproyeksikan pada permukaan abdomen walaupun tidak setepat dada antara lain:

a. hati atau hepar berada di daerah epigastrium dan di daerah hipokondrium kanan
b. lambung berada di daerah epigastrium
c. limpa berada di daerah hipokondrium kiri
d. kandung empedu atau vesika felea seringkali berada pada perbatasan daerah hipokondrium kanan dan epigastrium
e. kandung kencing yang penuh dan uterus pada orang hamil dapat teraba di daerah hipogastrium
f. apendiks berada di daerah antara daerah iliaka kanan, lumbal kanan dan bagian bawah daerah umbilikal.



NYERI BILIER NYERI KOLON

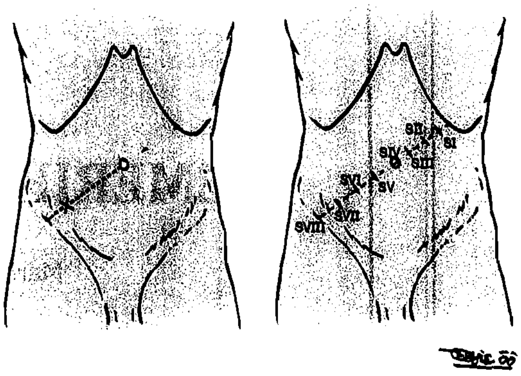

Perjalanan ke regio Interskapula
Lokasi nyeri awal kemudian menjalar secara difus
Perjalanan ke bahu
Perjalanan ke belakang
Kauda
Kaput

NYERI ULKUS NYERI PANKREAS

Gambar 3. Proyeksi nyeri organ pada dinding depan abdomen

Selain peta regional tersebut terdapat beberapa titik dan garis yang sudah disepakati:

1. Titik *Mc Burney*: yaitu titik pada dinding perut kuadran kanan bawah yang terletak pada 1/3 lateral dari garis yang menghubungkan SIAS dengan umbilicus. Titik *Mc Burney* tersebut dianggap lokasi apendiks yang akan terasa nyeri tekan bila terdapat apendisitis.
2. Garis *Schuffner*: yaitu garis yang menghubungkan titik pada arkus kosta kiri dengan umbilikus (dibagi 4) dan garis ini diteruskan sampai SIAS kanan yang merupakkan titik VIII. Garis ini digunakan untuk menyatakan pembesaran limpa.



Gambar 4. Penentuan titik Mc Burney(a) Penentuan garis Schuffner(b)

PEMERIKSAAN ABDOMEN

Pemeriksaan ini dilakukan dengan posisi pasien terlentang, kepala rata atau dengan satu bantal, dengan kedua tangan disisi kanan-kirinya. Usahakan semua bagian abdomen dapat diperiksa termasuk *xiphisternum* dan mulut hernia. Sebaiknya kandung kencing dikosongkan dulu sebelum pemeriksaan dilakukan. Pemeriksaan abdomen ini terdiri 4 tahap yaitu inspeksi, palpasi, perkusi dan auskultasi.

Pemeriksaan Inspeksi

Pemeriksaan ini dilakukan dengan melihat abdomen baik bagian depan ataupun belakang (pinggang). Inspeksi ini dilakukan dengan penerangan cahaya yang cukup sehingga dapat dicermati keadaan abdomen seperti simetris atau tidak, bentuk atau kontur, ukuran, kondisi dinding perut (kulit, vena, umbilikus, striae alba) dan pergerakan dinding abdomen.

Pada pemeriksaan tahap awal ini diperhatikan secara visual kelainan-kelainan yang terlihat pada abdomen seperti jaringan parut karena pembedahan, asimetri abdomen yang menunjukkan adanya masa tumor, striae, vena yang berdilatasi, *caput medusae* atau obstruksi vena kava inferior, peristalsis usus, distensi dan hernia.

Pada keadaan normal terlentang, dinding abdomen terlihat simetris. Bila ada tumor atau abses atau pelebaran setempat lumen usus membuat abdomen terlihat tidak simetris. Pada keadaan normal dan fisiologis, pergerakan dinding usus akibat peristaltik usus tidak terlihat. Bila terlihat gerakan peristaltik usus maka dapat dipastikan adanya hiperperistaltik dan dilatasi sebagai akibat obstruksi lumen usus. Obstruksi lumen usus ini dapat disebabkan macam-macam kelainan antara lain tumor, perlengketan, strangulasi dan skibala.

Bentuk dan ukuran abdomen dalam keadaan normal bervariasi tergantung habitus, jaringan lemak subkutan atau intraabdomen dan kondisi otot dinding abdomen. Pada keadaan starvasi bentuk dinding abdomen cekung dan tipis, disebut bentuk skopoid. Pada keadaan ini dapat terlihat gerakan peristaltik usus. Abdomen yang membuncit dalam keadaan normal dapat terjadi pada pasien gemuk. Pada keadaan patologis, abdomen membuncit disebabkan oleh ileus paralitik, ileus obstruktif, meteorismus, asites, kistoma ovarii, dan kehamilan. Tonjolan setempat menunjukkan adanya kelainan organ di bawahnya, misal tonjolan regio suprapubis terjadi karena pembesaran uterus pada wanita atau terjadi karena retensi urin pada pria tua dengan hipertrofi prostat atau wanita dengan kehamilan muda. Pada stenosis pilorus, lambung dapat menjadi besar sekali sehingga pada abdomen terlihat pembesaran setempat.

Pada kulit abdomen perlu diperhatikan adanya sikatriks akibat ulserasi pada kulit atau akibat operasi atau luka tusuk.

Adanya garis-garis putih sering disebut *striae alba* yang dapat terjadi setelah kehamilan atau pada pasien yang mulanya gemuk atau bekas asites. Striae kemerahan dapat terlihat pada sindrom *Cushing.* Pulsasi arteri pada dinding abdomen terlihat pada pasien aneurisma aorta atau kadang-kadang pada pasien yang kurus, dan dapat terlihat pulsasi pada epigastrium pada pasien insufisiensi katup trikuspidalis.

Kulit abdomen menjadi kuning pada berbagai macam ikterus. Adakah ditemukan garis-garis bekas garukan yang menandakan pruritus karena ikterus atau diabetes melitus.

Pelebaran vena terjadi pada hipertensi portal. Pelebaran disekitar umbilikus disebut kaput medusae yang terdapat pada sindrom Banti. Pelebaran vena akibat obstruksi vena kava inferior terlihat sebagai pelebaran vena dari daerah inguinal ke umbilikus, sedang akibat obstruksi vena kava superior aliran vena ke distal.

Pemeriksaan Auskultasi

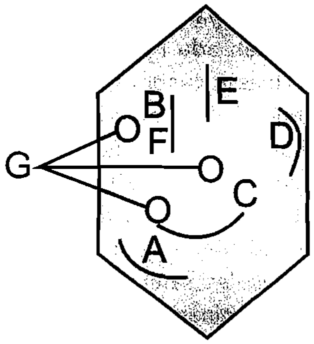
Pemeriksaan ini sekarang lebih banyak dilakukan para dokter setelah pemeriksaan inspeksi, sehingga gerakan dan bunyi usus tidak dipengaruhi pemeriksaan palpasi dan perkusi.

Pemeriksaan ini dilakukan untuk memeriksa:

- suara/bunyi usus: frekuensi dan *pitch* meningkat pada obstruksi, menghilang pada ileus paralitik
- *Succussion splash* – untuk mendeteksi obstruksi lambung.
- *Bruit* arterial
- *Venous hum* pada kaput medusa.

Dalam keadaan normal, suara peristaltik usus kadang-kadang dapat didengar walaupun tanpa menggunakan stetoskop, biasanya setelah makan atau dalam keadaan lapar. Dalam keadaan normal bising usus terdengar lebih kurang 3 kali permenit. Jika terdapat obstruksi usus, suara peristaltik usus ini akan meningkat, lebih lagi pada saat timbul rasa sakit yang bersifat kolik. Peningkatan suara usus ini disebut *borborigmi.* Pada keadaan kelumpuhan usus (paralisis) misal pada pasien pasca-operasi atau pada keadaan peritonitis umum, suara ini sangat melemah dan jarang bahkan kadang-kadang menghilang. Keadaan ini juga bisa terjadi pada tahap lanjut dari obstruksi usus dimana usus sangat melebar dan atoni. Pada ileus obstruksi kadang terdengar suara peristaltik dengan nada yang tinggi dan suara logam (*metallic sound*).

Suara sistolik atau diastolik atau murmur mungkin dapat didengar pada auskultasi abdomen. Bruit sistolik dapat didengar pada aneurisma aorta atau pada pembesaran hati karena hepatoma. Bising vena (venous hum) yang kadang-kadang disertai dengan terabanya getaran (*thrill*), dapat didengar di antara umbilikus dan epigastrium. Pada keadaan fistula arteriovenosa intraabdominal kadang-kadang dapat didengar suara murmur.



Gambar 5. Jaringan parut abdomen

Pemeriksaan Palpasi

Palpasi dinding abdomen sangat penting untuk menentukan ada tidaknya kelainan dalam rongga abdomen.

Palpasi dilakukan secara sistematis dengan seksama, pertama kali tanyakan apakah ada daerah-daerah yang nyeri tekan. Perhatikan ekspresi wajah pasien selama pemeriksaan palpasi. Sedapat mungkin seluruh dinding perut terpalpasi. Kemudian cari apakah ada pembesaran massa tumor, apakah hati, limpa dan kandung empedu membesar atau teraba. Pada pemeriksaan ginjal, dilakukan pemeriksaan *ballotement* (periksa apakah ginjal, *ballottement* positif atau negatif). Palpasi dilakukan dalam 2 tahap yaitu palpasi permukaan (*superficial*) dan palpasi dalam (*deep palpation*). Palpasi dapat dilakukan dengan satu tangan dapat pula dua tangan (*bimanual*) terutama pada pasien gemuk. Biasakan palpasi dengan seksama meskipun tidak ada keluhan yang bersangkutan dengan penyakit traktus gastrointestinal. Pasien diusahakan dalam posisi terlentang dengan bantal secukupnya, kecuali bila pasien sesak napas. Pemeriksa berdiri di sebelah kanan pasien, kecuali pada dokter yang kidal.

Palpasi permukaan

Posisi tangan menempel pada dinding perut. Umumnya penekanan dilakukan oleh ruas terakhir dan ruas tengah jari-jari, bukan dengan ujung jari. Sistematika palpasi dilakukan dengan hati-hati pada daerah nyeri yang dikeluhkan oleh pasien. Palpasi superfisial tersebut bisa juga disebut palpasi awal untuk orientasi sekaligus memperkenalkan prosedur palpasi pada pasien.

Palpasi dalam

Palpasi dalam dipakai untuk identifikasi kelainan/rasa nyeri yang tidak didapatkan pada palpasi permukaan dan untuk lebih menegaskan kelainan yang didapat pada palpasi permukaan dan yang terpenting yaitu untuk palpasi organ secara spesifik misalnya palpasi hati, limpa, dan ginjal. Palpasi dalam juga penting pada pasien yang gemuk atau pasien dengan otot dinding yang tebal.

Perinci nyeri tekan abdomen antara lain, berat ringannya, lokasi nyeri yang maksimal, apakah ada tahanan (peritonitis), apakah ada nyeri "*rebound*" bila tak ada tahanan. Perinci massa tumor yang ditemukan antara lain, lokasi, dan ukuran (diukur dalam cm), bentuk, permukaan (rata atau ireguler), konsistensi (lunak atau keras), pinggir (halus atau ireguler), nyeri tekan, melekat pada kulit atau tidak, melekat pada jaringan dasar atau tidak, dapat di"indent"(tinja "indentable")?, berpulsasi (misal aneurisma aorta), terdapat lesi-lesi satelit yang berhubungan (misal metastasis), transiluminasi (misal kista berisi cairan) dan adanya bruit. Pada palpasi hati, mulai dari fosa iliaka kanan dan bergerak ke atas pada tiap respirasi, jari-jari harus mengarah pada dada pasien. Pada palpasi kandung empedu, kandung empedu yang teraba biasanya selalu abnormal. Pada keadaan ikterus, kandung empedu yang teraba berarti bahwa penyebabnya bukan hanya batu kandung empedu tapi juga harus dipikirkan karsinoma pankreas. Pada palpasi limpa, mulai dekat umbilikus, raba limpa pada tiap inspirasi, bergerak secara bertahap ke atas dan kiri setelah tiap inspirasi dan jika tidak teraba, ulangi pemeriksaan pasien dengan posisi menyamping ke kiri, dengan pinggul kiri dan lutut kiri ditekuk. Pada palpasi ginjal, palpasi bimanual dan pastikan dengan pemeriksaan *ballottement.*

Usahakan dapat membedakan limpa dengan ginjal. Bila limpa, tak dapat mencapai bagian atasnya, bergerak dengan respirasi, redup-pekak pada perkusi, ada *notch* atau *incisura* limpa, negatif pada *ballottement.* Bila ginjal, dapat mencapai bagian atasnya, tidak dapat digerakkan (atau bergerak lambat), beresonansi pada perkusi, tidak ada *notch* atau *incisura* dan positif pada *ballottement.*

Pemeriksaan Perkusi

Perkusi abdomen dilakukan dengan cara tidak langsung, sama seperti pada perkusi di rongga toraks tetapi dengan penekanan yang lebih ringan dan ketokan yang lebih perlahan.

Pemeriksaan ini digunakan untuk:

- mendeteksi kandung empedu atau vesika urinaria, dimana suaranya redup/pekak
- menentukan ukuran hati dan limpa secara kasar
- menentukan penyebab distensi abdomen: penuh gas (timpani), massa tumor (redup-pekak) dan asites.

Perkusi abdomen sangat membantu dalam menentukan apakah rongga abdomen berisi lebih banyak cairan atau udara. Dalam keadaan normal suara perkusi abdomen adalah timpani, kecuali di daerah hati suara perkusinya adalah pekak. Hilangnya sama sekali daerah pekak hati dan bertambahnya bunyi timpani di seluruh abdomen harus dipikirkan akan kemungkinan adanya udara bebas didalam rongga perut, misal pada perforasi usus.

Dalam keadaan adanya asites/ cairan bebas di dalam rongga abdomen, perkusi di atas dinding perut mungkin timpani dan di sampingnya pekak. Dengan memiringkan pasien ke satu sisi, suara pekak ini akan berpindah-pindah (*shifting dullness*). Pemeriksaan *shifting dullness* sangat patognomonis dan lebih dapat dipercaya dari pada memeriksa adanya gelombang cairan. Suatu keadaan yang disebut fenomena papan catur (*chessboard phenomen*) dimana pada perkusi dinding perut ditemukan bunyi timpani dan redup yang berpindah-pindah, sering ditemukan pada peritonitis tuberkulosa.

Beberapa Cara Pemeriksaan Asites:

a. **Cara pemeriksaan gelombang cairan.**
Cara ini dilakukan pada pasien dengan asites yang cukup banyak dan perut yang agak tegang. Pasien dalam keadaan berbaring terlentang dan tangan pemeriksa diletakkan pada satu sisi sedangkan tangan lainnya mengetuk-ngetuk dinding perut pada sisi lainnya. Sementara untuk mencegah gerakan yang diteruskan melalui dinding abdomen sendiri, maka tangan pemeriksa lainnya (dapat pula dengan pertolongan tangan pasien sendiri) diletakkan di tengah-tengah perut dengan sedikit tekanan.

b. Pemeriksaan menentukan adanya redup yang berpindah (*shifting dullness*)

c. Untuk cairan yang lebih sedikit dan meragukan dapat dilakukan pemeriksaan dengan posisi pasien tengkurap dan menungging (*knee-chest position*). Setelah beberapa saat, pada daerah perut yang terendah jika pada saat diperkusi terdapat cairan akan terdengar bunyi redup.

d. Pemeriksaan *Puddle sign*

Seperti pada posisi *knee-chest* dan dengan menggunakan stetoskop yang diletakkan pada bagian perut terbawah didengar perbedaan suara yang ditimbulkan karena ketukan jari-jari pada sisi perut pada saat stetoskop digeserkan dari satu sisi ke sisi lainnya.

e. Pada pasien pada posisi tegak maka suara perkusi redup didengar di bagian bawah.

PEMERIKSAAN JASMANI ORGAN ABDOMEN

Hati

Pada inspeksi harus diperhatikan apakah terdapat penonjolan pada regio hipokondrium kanan. Pada keadaan pembesaran hati yang ekstrim (misal pada tumor hati) akan terlihat permukaan abdomen yang asimetris antara daerah hipokondrium kanan dan kiri.

Berikut ini adalah langkah-langkah pemeriksaan hati:

a. Posisi pasien berbaring terlentang dengan kedua tungkai kanan dilipat agar dinding abdomen lebih lentur. Dinding abdomen dilemaskan dengan cara menekuk kaki sehingga membentuk sudut 45-60°.

b. Pasien diminta untuk menarik napas panjang

c. Pada saat ekspirasi maksimal jari ditekan ke bawah, kemudian pada awal inspirasi jari bergerak ke kranial dalam arah parabolik.

d. Diharapkan, bila hati membesar akan terjadi sentuhan antara jari pemeriksa dengan hati pada saat inspirasi maksimal.

Palpasi dikerjakan dengan menggunakan sisi palmar radial jari tangan kanan (bukan ujung jari) dengan posisi ibu jari terlipat di bawah palmar manus. Lebih tegas lagi bila arah jari membentuk sudut 45° dengan garis median. Ujung jari terletak pada bagian lateral muskulus rektus abdominalis dan kemudian pada garis median untuk memeriksa hati lobus kiri.

Palpasi dimulai dari regio iliaka kanan menuju ke tepi lengkung iga kanan. Dinding abdomen ditekan ke bawah dengan arah dorsal dan kranial sehingga akan dapat menyentuh tepi anterior hati. Gerakan ini dilakukan berulang dan posisinya digeser 1-2 jari ke arah lengkung iga. Penekanan dilakukan pada saat pasien sedang inspirasi. Bila pada palpasi kita dapat meraba adanya pembesaran hati, maka harus dilakukan deskripsi sebagai berikut:

- Berapa lebar jari tangan di bawah lengkung iga kanan?
- Bagaimaan keadaan tepi hati. Misalnya tajam pada hepatitis akut atau tumpul pada tumor hati?
- Bagaimana konsistensinya? Apakah kenyal (konsistensi normal) atau keras (pada tumor hati)?
- Bagaimana permukaannya? Pada tumor hati permukaannya teraba berbenjol
- Apakah terdapat nyeri tekan. Hal ini dapat terjadi pada kelainan antara lain, abses hati, tumor hati. Selain itu pada abses hati dapat dirasakan adanya fluktuasi.

Pada keadan normal, hati tidak akan teraba pada palpasi kecuali pada beberapa kasus dengan tubuh yang kurus (sekitar 1 jari). Terabanya hati 1-2 jari di bawah lengkung iga harus dikonfirmasi apakah hal tersebut memang suatu pembesaran hati atau karena adanya perubahan bentuk diafragma (misal emfisema paru). Untuk menilai adanya pembesaran lobus kiri hati dapat dilakukan palpasi pada daerah garis tengah abdomen ke arah epigastrium. Batas atas hati sesuai dengan pemeriksaan perkusi batas paru hati (normal pada sela iga 6). Pada beberapa keadaan patologis misal emfisema paru, batas ini akan lebih rendah sehingga besar hati yang normal dapat teraba tepinya pada waktu palpasi. Perkusi batas atas dan bawah hati (perubahan suara dari redup ke timpani) berguna untuk menilai adanya pengecilan hati (misal sirosis hati). Pekak hati menghilang bila terjadi udara bebas di bawah diafragma karena perforasi. Suara bruit dapat terdengar pada pembesaran hati akibat tumor hati yang besar.

Limpa

Teknik palpasi limpa tidak berbeda dengan palpasi hati. Pada keadaan normal limpa tidak teraba. Limpa membesar mulai dari bawah lengkung iga kiri, melewati umbilikus sampai regio iliaka kanan. Seperti halnya hati, limpa juga bergerak pada saat inspirasi. Palpasi dimulai dari regio iliaka kanan, melewati umbilikus di garis tengah abdomen, menuju ke lengkung iga kiri. Pembesaran limpa diukur dengan menggunakan garis Schuffner, yaitu garis yang dimulai dari titik di lengkung iga kiri menuju ke umbilikus dan diteruskan sampai di spina iliaka anterior superior(SIAS) kanan. Garis tersebut dibagi menjadi 8 bagian yang sama.

Palpasi limpa juga dapat dipermudah dengan memiringkan pasien 45 derajat ke arah kanan (ke arah pemeriksa). Setelah tepi bawah limpa teraba, maka dilakukan deskripsi sebagai berikut:

- Berapa jauh dari lengkung iga kiri pada garis Schuffner (S-I sampai dengan S-VIII)?
- Bagaimana konsistensinya? Apakah kenyal (splenomegali karena hipertensi portal) atau keras seperti pada malaria?
- Untuk meyakinkan bahwa yang teraba itu adalah limpa, harus diusahakan meraba incisuranya.

Ginjal

Ginjal terletak pada daerah retroperitoneal sehingga pemeriksaan harus dengan cara bimanual. Tangan kiri diletakkan pada pinggang bagian belakang dan tangan kanan pada dinding abdomen bagian depan. Pembesaran ginjal(akibat tumor atau hidronefrosis) akan teraba di antara kedua tangan tersebut, dan bila salah satu tangan digerakkan akan teraba benturannya di tangan lain. Fenomena ini dinamakan *ballotement* positif. Pada keadaan normal pemeriksaan *ballottement* negatif.

Pemeriksaan Sudut Kostovertebral Pinggang

Pemeriksaan dilakukan dengan meletakkan telapak tangan kiri di sudut kostovertebral kanan atau kiri, lalu tangan kanan yang telah dikepalkan dipukulkan pada punggung tangan kiri. Bila pada pemeriksaan tersebut pasien mengeluh nyeri menunjukkan adanya infeksi pielonefritis akut.

Pemeriksaan Inguinal

Pada daerah inguinal kanan dan kiri dilakukan inspeksi, dan palpasi untuk menentukan adanya pembesaran kelenjar getah bening. Ditentukan ukuran pembesaran kelenjar getah bening serta diperiksa apakah terfiksir dengan dasarnya atau tidak. Diperiksa juga pemeriksaan untuk mendeteksi adanya hernia inguinal, dengan meletakkan telunjuk jari di inguinal media, kemudian pasien disuruh menarik napas dan mengedan. Bila teraba benjolan atau usus yang keluar di inguinal media, dapat dipastikan bahwa pasien mengalami hernia inguinal.

Perineum

Pemeriksaan abdomen akan lengkap dengan pemeriksan perineum dan colok dubur.

Untuk pemeriksaan ini penting dijelaskan terlebih dahulu pada pasien tentang tujuan dan manfaatnya.

Pasien berbaring dalam posisi lateral dekubitus kiri dengan kedua lutut terlipat kearah dada. Pemeriksa memakai sarung tangan. Dengan penerangan cahaya yang adekuat, bokong kanan pasien ditarik ke atas dengan menggunakan tangan kiri pemeriksa sehingga kita dapat melakukan inspeksi perineum dengan baik. Adanya hemoroid eksterna atau interna yang prolaps, fisura ani, jaringan parut, *perianal tags*, dermatitis, keganasan, ulkus, ataupun tumor dapat dinilai dengan baik.

Pemeriksaan Urogenital Eksterna

Pemeriksaan ini merupakan hal yang penting, walaupun agak sensitif karena harus mendapat ijin dari pasien apalagi bila dokter dan pasien berbeda kelamin. Bila ditemukan kelainan genital dapat dikonsulkan ke dokter kulit kelamin atau dokter kandungan pada penderita wanita. Yang perlu diperhatikan tentu semua kelainan bawaan, penyakit seksual dan lainnya dari genital eksterna.

Pemeriksaan Anorektal

Pemeriksaan ini terdiri dari inspeksi dan palpasi, serta pasien dalam posisi miring lateral dekubitus kiri.Pada pemeriksaan inspeksi diperhatikan kelainan anus misal adanya hemoroid eksterna, keganasan dan lain-lain. Pada palpasi dilakukan pemeriksaan colok dubur (digiti manual atau *rectal toucher*). Oleskan jari telunjuk tangan kanan yang telah memakai sarung tangan dengan jeli atau vaselin dan juga oleskan pada anus pasien. Beritahu pasien bahwa kita akan memasukkan jari ke dalam anus. Letakkan bagian palmar ujung jari telunjuk kanan pada tepi anus dan secara perlahan tekan agak memutar sehingga jari tangan masuk kedalam lumen anus. Masukkan lebih dalam secara perlahan-lahan sambil menilai apakah terdapat spasme anus (misalnya pada fisura ani), hemoroid interna beserta derajatnya, masa tumor, rasa nyeri, mukosa yang teraba ireguler, pembesaran prostat pada laki-laki atau penekanan dinding anterior oleh vagina/rahim pada wanita.Pada waktu jari telunjuk sudah dikeluarkan dari anus, perhatikan pada sarung tangan apakah terdapat darah (merah atau hitam), lendir ataupun feses yang menempel. Pada akhir pemeriksaan colok dubur jangan lupa membersihkan dubur pasien dari sisa jeli/kotoran dengan menggunakan kertas toilet.

REFERENSI

1. Djojoningrat D, Rani HAA, Daldiyono H. Pemeriksaan fisis abdomen. Dalam: Markum HMS editor. Anamnesis dan pemeriksaan fisis. Jakarta: Pusat penerbitan bagian ilmu penyakit dalam FKUI.Jakarta; 2000.p. 107-26.
2. Leung W-C. Clinical examination passing your medical finals. London Oxford University Press. 1996
3. Sidharta P. Pemeriksaan klinis umum. Cetakan ketiga. Jakarta. PT Dian Rakyat.1983.
4. Delp MH, Manning RT. Major's physical diagnosis. 8th edition Asian edition. WB Saunders Co. Tokyo Japan.1975.
5. Supartondo, Sulaiman A. Abdurrachman N, Hadiarto, Hendarwanto. Perut. Dalam: Sukaton U editor. Petunjuk tentang riwayat penyakit dan pemeriksaan jasmani. Jakarta. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Cetakan ke 2. 1986.p.55-63.
6. Lumley JSP, Bouloux PMG. Clinical examination of the patient. 1st edition. London. Butterworth. 1994.p. 110-30.
7. Bates B, Bickley LS, Hoekelman RA. A guide to physical examination and history taking 6th edition. Philadelphia. JB Lippincott. 1995.p. 331-60.
8. Examination of the Abdomen. Available from url: http://medinfo.ufl.edu/year1/bcs/clist/abdomen.html. Accessed 4 December 2011.
9. Abdominal Exam. Available from url: http://www.prohealthsys.com/physical/abdominal_exam.php. Accessed 5 december 2011.
10. PCM1: Abdominal Exam. Available from url: http://ohsubooks.com/objectives/index.php?title=PCM1:_Abdominal_Exam. Accessed 5 December 2011

23

PEMERIKSAAN FISIS INGUINAL, ANOREKTAL DAN GENITALIA

Rudi Hidayat

PENDAHULUAN

Anatomi inguinal

Inguinal atau daerah pangkal paha dikenali dari batas anatomisnya yaitu di antara spina iliaka superior anterior (SIAS), dan tuberositas pubis, serta adanya ligamen inguinal di antara keduanya. Kanalis inguinalis adalah saluran tempat berjalannya vas deferens dari skrotum ke rongga abdomen, dan terletak paralel dengan ligamen inguinal. Kejadian hernia banyak yang berkaitan dengan kanalis inguinalis ini. Selain itu banyak kelenjar limfe yang didapatkan di sekitar ligamen inguinal yang sering kali membesar dan nyeri jika didapatkan inflamasi dari ekstremitas bawah.[1]

Anatomi Anorektal

Rektum dan anus membentuk bagian paling akhir dari sistim saluran cerna/gastrointestinal. Saluran anus mempunyai panjang kira-kira 2,5-4 cm dan berujung di bagian posterior perineum. Ujung saluran anus tertutup oleh otot konsentrik yang melingkar, berupa sfingter internal dan eksternal. Sfingter internal adalah otot polos yang berada di bawah kendali saraf otonom involunter. Keinginan untuk defekasi muncul ketika rektum terisi feses yang menimbulkan rangsangan berupa relaksasi sfingter internal. Defekasi akhirnya dikendalikan oleh sfingter eksternal yang merupakan otot lurik di bawah kendali saraf volunter.[1,2]

Bagian dalam saluran anus terdapat jaringan mukosa yang kaya anastomosis vena dan dapat ditemukan melebar pada kondisi hemoroid interna. Sedangkan pada bagian bawah anus didapatkan pleksus vena yang dapat melebar pada kelainan hemoroid eksterna.[2] Rektum terletak superior dari anus dengan panjang saluran lebih kurang 12 cm. Bagian pangkalnya bersambung dengan kolon sigmoid, sedangkan bagian distalnya berbatasan dengan anus di *anorectal junction* yang mempunyai bentuk anatomi seperti gigi gergaji (*sawtooth-like*). Pada laki-laki, dinding posterior kelenjar prostat dapat dipalpasi dengan jari (pemeriksan dalam), dengan permukaan yang konveks, dan terdapat cekungan yang memisahkan lobus kiri dan kanan.[2]

Anatomi Genitalia Laki-Laki

Organ genitalia laki-laki tersusun dari penis, testis, epididimis, skrotum, kelenjar prostat dan vesikula seminalis. Penis terdiri dari dua korpus kavernosa di sisi dorsal dan satu korpus spongiosum di ventral yang berisi saluran uretra dan membentuk glans penis di distal. Kulit penis tipis dan longgar sehingga memungkinkan untuk ereksi, dengan warna yang lebih gelap dibandingkan warna kulit di tempat lain. Kulit penis yang menutupi glans penis disebut preputium (akan dipotong pada saat sirkumsisi). Di bagian preputium (jika tidak disirkumsisi) dapat ditemukan smegma, berupa bahan lemak yang padat berwarna putih yang merupakan hasil sekresi kelenjar sebaseus dan deskuamasi sel epitel glans penis. Skrotum juga ditutupi kulit yang lebih gelap. Organ ini terdiri dari dua ruangan yang dipisahkan oleh septum/sekat, dan masing-masing ruang terdiri dari testis, epididimis, korda spermatikus dan otot kremaster. Testis bentuk-nya oval dengan ukuran ± 4x3x2 cm, mempunyai fungsi untuk memproduksi spermatozoa dan hormon testosteron. Epididimis adalah saluran sperma dari testis, konsistensinya lunak dengan bentuk seperti tanda koma, berlokasi di sisi postero-lateral sedikit superior dari testis. Organ ini berfungsi sebagai tempat penyimpanan, pematangan dan transit sperma. Vas deferens (saluran sperma lanjutan epididimis) dimulai dari ekor epididimis, naik ke korda spermatikus melalui kanalis inguinalis dan menyatu dengan vesikula seminalis untuk membentuk duktus ejakulatorius. Kelenjar prostat terdapat di sekitar pangkal uretra pada leher kandung kemih, dengan ukuran kira-kira sebesar testis. Kelenjar ini memproduksi sebagian besar cairan yang akan membentuk cairan ejakulat bersama-sama dengan sperma yang akan diekskresikan lewat duktus ejakulatorius ke uretra. Selain itu juga didapatkan pertumbuhan rambut pubis di pangkal penis sebagai salah satu tanda seks sekunder, dengan ciri rambut yang berombak, kasar dan membentuk pola seperti *diamond* dari umbilikus ke anus.[1,2]

Anatomi Genitalia Perempuan

Organ genitalia perempuan dibedakan menjadi organ eksternal dan internal. Organ eksternal terdiri dari vulva yang meliputi mons pubis (area berambut dan berlemak di atas simfisis pubis), labia mayora dan labia minora. Area yang dibatasi labia minora disebut vestibule yang bagian posteriornya terdapat pintu masuk vagina (introitus vagina) yang biasa ditutupi himen (umumnya pada *virgin*). Perineum adalah area di antara introitus vagina dan anus. Saluran uretra terdapat di vestibule bagian anterior dengan dua kelenjar parauretral (*Skene's gland*) di kanan kirinya. Sedangkan kelenjar *Bartholini* terletak di kanan kiri dan posterior dari introitus vagina. Vagina menyerupai tabung berujung pada *fornix* anterior, posterior, dan lateral yang dipisahkan oleh serviks yaitu bagian bawah uterus yang menonjol ke vagina. Uterus adalah struktur fibromuskuler yang berbentuk seperti buah pear terbalik, terdiri dari korpus dan serviks. Tuba falopii yang terdapat di kanan kiri uterus menjadi saluran sel telur dari ovarium ke uterus.[1]

PEMERIKSAAN INGUINAL

Anamnesis

Pada anamnesis ditanyakan adakah benjolan yang membesar hilang timbul di daerah inguinal lateral maupun medial, yang menandakan kemungkinan adanya hernia inguinalis reponibilis, atau benjolan yang menetap dan disertai nyeri, yang menandakan adanya hernia inguinalis irreponibilis atau inkarserata. Benjolan-benjolan kecil yang menetap dengan atau tanpa nyeri, sering didapatkan sebagai limfadenopati inguinal akut atau kronik, akibat proses inflamasi/infeksi maupun keganasan.[1]

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan kemungkinan adanya hernia inguinalis dengan inspeksi dan palpasi daerah inguinal, yang perlu dikonfirmasi adanya bising usus pada benjolan tersebut. Benjolan yang bisa menghilang atau mengecil dengan posisi pasien yang terlentang, kemudian membesar dengan posisi berdiri dan/atau mengedan, menunjukkan *hernia reponibilis*. Adanya benjolan yang menetap dengan perubahan posisi harus dicurigai *hernia irreponibilis*, dan jika disertai nyeri maka menunjukkan adanya hernia inkarserata yang memerlukan tindakan segera. Pemeriksaan kelenjar limfe sepanjang inguinal harus dilakukan, dan jika ada maka harus diidentifikasi jumlah, ukuran, konsistensi, dapat digerakkan atau ada perlekatan, nyeri tekan dan tanda radang yang lain.[1]

PEMERIKSAAN ANOREKTAL

Anamnesis

Anamnesis yang penting meliputi perubahan kebiasaan defekasi yang dapat menunjukkan adanya gangguan fungsi dari saluran cerna, khususnya anorektal. Harus ditanyakan frekuensi defekasi, konsistensi dan adanya darah/lendir pada feses, perdarahan di anus, ada tidaknya gejala lain seperti inkontinensia, flatus, nyeri, mual, muntah dan kram perut. Selain itu perlu dijelaskan tentang onset dan durasi gejala serta hubungannya dengan makanan atau kondisi stres psikis, maupun hubungannya dengan obat-obatan yang dikonsumsi. Pada laki-laki ditanyakan juga gejala-gejala gangguan pada prostat seperti inkontinensia urin, urgensi, nokturia, gangguan aliran kencing, serta adanya riwayat pembesaran prostat atau prostatitis sebelumnya.Gejala-gejala sistemik yang menyertai harus juga dapat diidentifikasi, baik akibat penyakit akut seperti demam dan nyeri, maupun penyakit kronik seperti penurunan berat badan dan nafsu makan, maupun demam berkepanjangan. Riwayat penyakit sebelumnya maupun keluarga difokuskan pada riwayat penyakit infeksi, autoimun maupun keganasan di saluran cerna maupun di sistim organ lain. Berbagai faktor risiko untuk berbagai penyakit akut maupun kronik juga ditanyakan seperti kebiasaan diet, merokok, alkohol, aktivitas dan olahraga, ras/suku, gangguan hormon, dan lain-lain.[1,2]

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan anorektal secara umum dirasakan pasien sebagai pemeriksaan yang tidak menyenangkan, sehingga pemeriksaan ini tidak rutin dilakukan, kecuali ada indikasi. Pemeriksaan ini dapat dilakukan pada berbagai posisi pasien seperti *knee chest position*, berbaring miring ke kiri dengan fleksi pada persendian panggul dan lutut, atau posisi litotomi terutama pada wanita. Diawali dengan pemeriksaan daerah *sacrococcigeal* dan perianal. Diperiksa adakah kelainan kulit, jaringan parut, dan bengkak, nyeri tekan. Waspadai adanya kelainan seperti manifestasi jamur, cacing, abses perianal maupun fistula/fisura perianal. Pemeriksaan dilanjutkan ke daerah anus, dengan cara membuka celah di antara kedua pantat pasien, lalu dicari adanya fistula, fisura, prolaps rekti, hemoroid eksterna ataupun hemoroid interna yang sudah keluar. Pemeriksaan dalam dilakukan dengan jari telunjuk (bersarung tangan) yang sudah diberikan lubrikan/pelicin. Pasien diminta untuk rileks, kemudian jari pemeriksa masuk ke anus. Pasien diminta untuk mengkontraksikan sfingter anal eksterna, sehingga bisa dinilai tonusnya. Selanjutnya dinilai mukosa anus, adakah nyeri, benjolan yang teraba atau feses yang tertahan, dan harus dideskripsikan ukuran dan lokasinya. Palpasi dinding mukosa anterior dapat sekaligus menilai kelenjar prostat (pada laki-laki), baik ukuran, kontur, mobilisasi dan konsistensinya, juga adakah pembesaran atau nyeri tekan di lokasi tertentu. Prostat yang normal berdiameter lebih kurang 4 cm dengan konsistensi yang kenyal, halus, dan bisa sedikit digerakkan. Terdapat celah (sulcus) yang memisahkan kedua lobus yang simetris. Pembesaran prostat pertama kali bisa dideteksi dengan hilangnya celah ini, baik yang bersifat jinak maupun maligna. Pada pembesaran yang jinak biasanya konsistensi masih lunak, sedangkan konsitensi yang lebih keras bisa didapatkan pada keganasan, *prostatic calculi* ataupun fibrosis kronik.Sedangkan konsistensi yang lunak dengan fluktuasi harus dicurigai adanya abses prostat. Terakhir saat mengeluarkan jari (selesai pemeriksaan), feses yang menempel di jari pemeriksa dinilai warna dan konsistensi feses, dan apakah disertai darah.[1,2]

PEMERIKSAAN GENITALIA LAKI-LAKI

Anamnesis

Anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk sistim genitalia laki-laki sangat berhubungan dengan sistim saluran kemih. Pertanyaan yang diajukan antara lain tentang ada tidaknya kelainan anatomi seperti luka/ulkus, bengkak/edema, eritema dan kelainan kulit lainnya, sudahkah dilakukan sirkumsisi, ada tidaknya *discharge* dari uretra. Selanjutnya fungsi ereksi juga dievaluasi, baik lamanya, adakah kesulitan mempertahankan, dan kaitannya dengan hubungan seks, adanya nyeri (di penis atau skrotum), atau adanya perubahan bentuk penis saat ereksi. Fungsi seksual lain seperti ejakulasi dan orgasme, serta fertilitas juga menjadi data yang perlu digali. Selanjutnya fungsi berkemih juga ditanyakan apakah ada hambatan, retensi urin, disuria, polakisuria, dan hematuria serta adakah riwayat kencing disertai keluarnya batu. Beberapa pertanyaan yang berkaitan dengan faktor risiko infeksi organ urogenitalia seperti riwayat hubungan seks berganti-ganti pasangan, masturbasi, serta riwayat kesehatan pasangan seksualnya.[1,2]

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan daerah urogenitalia tidak rutin dilakukan kecuali ada indikasi, baik berupa keluhan atau ada kaitan dengan keluhan di tempat lain. Pemeriksaan inspeksi dan palpasi dilakukan mulai dari rambut pubis, dengan memperhatikan distribusi dan kelainan lainnya. Selanjutnya pemeriksaan penis mulai dari pangkal, batang dan glans penis, untuk mendapatkan tanda-tanda radang, ulkus atau nyeri tekan. Pada pasien yang tidak dilakukan sirkumsisi, diusahakan membuka preputium untuk mengevaluasi glans penis (inflamasi/balanitis, atau ulkus), serta ada tidaknya smegma. Selanjutnya diperhatikan meatus uretra eksterna dan mukosanya, adakah stenosis, ulkus, dan adakah *discharge* (jika perlu lakukan penekanan di glans penis).[1,2,3]

Pemeriksaan skrotum dimulai dari inspeksi dan palpasi kulit dan kelenjar sebaseus, serta rambut pubis. Dicari adakah pembengkakan, dan tanda radang yang lain termasuk nyeri tekan. Testis bisa diraba dengan menggunakan ibu jari dan dua jari lain kiri dan kanan, sehingga bisa merasakan bentuk dan ukuran testis, serta ada tidaknya pembengkakan dan nyeri tekan. Pembengkakan di skrotum selain testis dapat dibedakan dengan pemeriksaan transiluminasi, yaitu menyorotkan sinar dari *flashlight* dari belakang skrotum, pada ruangan yang gelap. Sinar kemerahan yang terlihat dari depan dianggap sebagai transiluminasi positif yang berarti adanya cairan serosa seperti hidrokel. Sedangkan pada jaringan padat seperti testis yang normal, tumor ataupun hernia, dan juga adanya cairan berupa darah akan memberikan hasil transiluminasi negatif.[1,2,3]

Kemungkinan adanya hernia diperiksa dengan cara inspeksi adakah benjolan di daerah kanalis inguinalis jika pasien berdiri dan diminta mengedan. Pemeriksaan selanjutnya dilakukan dengan palpasi jari yang dimasukkan lewat skrotum ke arah lateral atas menuju kanalis inguinalis. Pasien diminta mengedan atau batuk, jika terdapat hernia indirek maka ujung jari pemeriksa akan menyentuh jaringan yang viskus. Jika jaringan viskus tersebut dirasakan di sisi medial jari, maka kemungkinan terdapat hernia inguinalis direk. Jika hernia yang timbul adalah hernia skrotalis maka pembesaran di salah satu/kedua ruang skrotum akan nyata pada inspeksi.[1,2]

PEMERIKSAAN GENITALIA PEREMPUAN

Anamnesis

Anamnesis yang terkait genitalia perempuan meliputi siklus menstruasi, kehamilan, persalinan dan kontrasepsi, gejala vulvovaginal, dan fungsi seksual. Siklus menstruasi yang harus ditanyakan adalah usia awal menstruasi (*menarche*), pola dan keteraturannya, adakah gejala semacam nyeri atau rasa tidak nyaman saat menstruasi, dan periode menopause. Berbagai istilah yang berkaitan dengan siklus menstruasi antara lain amenorea primer dan sekunder, oligomenorea, polimenorea, dismenorea, maupun menoragia dan metroragia. Menopause biasanya terjadi pada akhir dekade keempat, dengan batasan tidak mendapatkan menstruasi minimal 12 bulan berturut-turut. Perdarahan pasca-menopause dan gejala-gejala lain seperti *hot flush*, banyak berkeringat dan gangguan tidur, harus ditanyakan. Keluhan lain yang harus juga mendapat perhatian adalah *premenstrual syndrome* (PMS), meliputi berbagai gejala ketegangan, kebingungan, iritabilitas, depresi, gangguan *mood*, penambahar berat badan, edema, dan sakit kepala. Riwayat kehamilan dan persalinan, termasuk abortus atau proses patologis yang lain (seperti gangguan metabolisme glukosa, atau gangguan pembekuan darah) harus ditanyakan. Gejala vulvovaginal yang umum adalah gatal dan *vaginal discharge*, yang harus dicari deskripsi tentang jumlah, warna, konsistensi dan bau. Ditanya pula apakah disertai gejala lain di vulva seperti nyeri dan gatal. Aktivitas seksual harus ditanyakan dengan hati-hati baik tentang kuantitas maupun kualitas, gejala yang mengganggu seperti nyeri (disparineu) maupun vaginismus yang mengganggu kualitas. Terakhir tentang riwayat atau ada tidaknya risiko penyakit menular seksual.[1]

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan daerah pelvis tidak rutin dilakukan, kecuali pada beberapa indikasi seperti gangguan menstruasi (amenorea, perdarahan berlebihan atau dismenorea, nyeri perut yang sulit dijelaskan, *vaginal discharge*). Dimulai dengan pemeriksaan eksterna, meliputi inspeksi dan palpasi mons pubis, labia mayora dan labia minora, *vestibule*, introitus vagina dan saluran uretra, serta kelenjar parauretral (*Skene's*) dan kelenjar Bartholini. Beberapa kelainan yang dapat ditemukan seperti edema, ekskoriasi, maupun tanda peradangan terutama di kelenjar-kelenjar. *Discharge* dari introitus vagina maupun saluran uretra eksterna mungkin bisa ditemukan. Pemeriksaan untuk organ genitalia internal bisa dilakukan dengan jari maupun dengan bantuan spekulum. Pemeriksaan dengan jari telunjuk dan jari tengah yang dimasukkan ke vagina, dan tangan yang lain di dinding abdomen, disebut juga sebagai pemeriksaan bimanual. Pada tehnik ini dapat dilakukan pemeriksaan palpasi dinding vagina, serviks, porsio, maupun uterus (bimanual) dan ovarium, berupa bentuk dan ukuran, maupun adanya nyeri atau benjolan/massa yang dapat teraba. Pada pemeriksaan dengan spekulum, kita dapat melihat dinding vagina, serviks serta portio, sekaligus dapat melakukan pengambilan sampel untuk berbagai pemeriksaan termasuk sitologi seperti pada pemeriksaan *papaniculou smear*.[1,3]

REFERENSI

1. Bickley LS. Bate's guide to physical examination and history taking. Lippincott : Williams & Wilkins;2007.p. 367-437.
2. Seidel HM, Ball JW, Dains JE, Benedict GW. Mosby's guide to physical examination. 6th ed. Philadelphia : Mosby Elsevier; 2006.p. 641-78.
3. Talley NJ, O'Connor S. Clinical examination : A systemic guide to physical examination. Sydney : Churchill Livingstone Elsevier;2010.p. 21521-.p.

24

ANAMNESIS DAN PEMERIKSAAN FISIS PENYAKIT MUSKULOSKELETAL

Harry Isbagio, Bambang Setiyohadi

TERMINOLOGI

Sebelum melangkah lebih lanjut sebaiknya terlebih dahulu dikenali berbagai terminologi yang sering digunakan dalam bidang penyakit muskuloskeletal. Hal ini diperlukan untuk kesamaan pengertian agar kita tidak rancu dalam menggunakannya.
Berbagai istilah yang perlu diketahui adalah :

- Artralgia: merupakan keluhan subyektif berupa rasa nyeri di sekitar sendi, pada pemeriksaan fisik tidak didapatkan kelainan.
- Artritis: kelainan sendi obyektif, berupa inflamasi sendi disertai tanda inflamasi yang lengkap (tumor, rubor, kalor, dolor, gangguan fungsi)
- Monoartritis: artritis yang hanya mengenai satu sendi saja.
- Oligo artritis/pausi-artikular: artritis yang menyerang 2 sampai 4 sendi atau kelompok sendi kecil. Dalam hal ini sendi interfalang distal = DIP, sendi interfalang proksimal = PIP, sendi metakarpofalangeal = MCP, sendi karpalis, sendi metatarsofalangeal = MTP dan sendi tarsalis merupakan kelompok sendi yang kecil yang dihitung sebagai satu sendi walaupun yang terserang beberapa sendi. Contoh bila yang diserang sendi PIP II, PIP III, PIP IV, dan PIP V baik secara serentak atau berurutan maka di hitung hanya sebagai satu sendi yang terserang.
- Poliartritis: artritis yang menyerang lebih dari 4 sendi atau kelompok sendi kecil.
- Sinovotis: inflamasi sinovia sendi yang klinis nyata
- Tenosinovitis: inflamasi sarung tendon
- Tendinitis: inflamasi tendon
- Bursitis : inflamasi bursa
- Entesopati: inflamasi atau kelainan entesis (tempat melekatnya ligamen, tendon, atau kapsul sendi ke periosteum tulang).

RIWAYAT PENYAKIT

Riwayat penyakit sangat penting dalam langkah awal diagnosis semua penyakit, termasuk pula penyakit muskuloskeletal. Sebagaimana biasanya diperlukan riwayat penyakit yang deskriptif dan kronologis; ditanyakan pula faktor yang memperberat penyakit dan hasil pengobatan untuk mengurangi keluhan pasien.

Umur

Penyakit muskuloskeletal dapat menyerang semua umur, tetapi frekuensi setiap penyakit terdapat pada kelompok umur tertentu. Misalnya osteoartritis lebih sering ditemukan pada pasien usia lanjut dibandingkan dengan usia muda. Sebaliknya lupus eritematosus sistemik lebih sering di temukan pada wanita usia muda dibandingkan dengan kelompok usia lainnya.

Jenis Kelamin

Pada penyakit muskuloskeletal perbandingan jenis kelamin berbeda pada beberapa kelompok penyakit. Pada tabel 2 dapat dilihat perbedaan tersebut.

Nyeri Sendi

Nyeri sendi merupakan keluhan utama pasien reumatik. Pasien sebaiknya diminta menjelaskan lokasi nyeri serta *punctum maximumnya*, karena mungkin sekali bila nyeri tersebut menjalar ke tempat jauh merupakan gejala yang disebabkan oleh penekanan radiks saraf. Penting untuk membedakan nyeri yang disebabkan perubahan mekanik dengan nyeri yang disebabkan inflamasi. Nyeri yang timbul setelah aktivitas dan hilang setelah istirahat serta tidak timbul pada pagi hari merupakan tanda nyeri mekanik. Sebaliknya nyeri inflamasi akan bertambah berat pada pagi hari saat bangun tidur dan disertai kaku sendi atau nyeri yang hebat pada awal gerak dan berkurang setelah melakukan aktivitas. Pada artritis reumatoid, nyeri yang paling berat biasanya pada pagi hari, membaik pada siang hari dan sedikit lebih berat pada malam hari. Sebaliknya pada osteoartritis nyeri paling berat pada malam hari, pagi hari terasa lebih ringan dan membaik pada siang hari. Pada artritis gout nyeri yang terjadi biasanya berupa serangan yang hebat pada waktu bangun pagi hari, sedangkan pada malam hari sebelumnya pasien tidak merasakan apa-apa, rasa nyeri ini biasanya *self limiting* dan sangat responsif dengan pengobatan. Nyeri malam hari terutama bila dirasakan seperti suatu regangan merupakan nyeri akibat peninggian tekanan intra-artikular akibat suatu nekrosis avaskular atau kolaps tulang akibat artritis yang berat. Nyeri yang menetap sepanjang hari (siang dan malam) pada tulang merupakan tanda proses keganasan.

[illegible] pada Berbagai [illegible]

	Usia Muda (2-25 th)	Usia pertengahan (30-50 th)	Usia lanjut (65+th)
Penyakit Still	+	+/-	-
Spondilitis ankilosis	++	+	-
Penyakit Reiter	++	+	-
Demam reumatik	++	+	-
Artritis pada kolitis ulseratif	+	++	+/-
Artritis septik			
• Gonokok	++	+	+/-
• Stafilokok dan infeksi lain	+	++	+++
Artritis gout	+/-	++	++
Lupus eritematosus sistemik	+++	++	+
Artritis reumatoid	++	++	++
Polimiositis	+	++	++
Skleroderma	+	++	++
SLE akibat obat	+	+	+++
Penyakit paget	-	+	++
Osteoartritis	-	+	+++
Polimialgia reumatika	-	-	++
Penyakit deposit kalsium pirofosfat	-	+	+++
Osteopenia			
Mestastasis	+	+/-	+++
karsinoma atau mieloma multipel	-	+	+++

- : hampir tak pernah terjadi; +/- : sangat jarang;
+ : jarang; ++ : sering terjadi; +++ : sering terjadi

Tabel 2. Perbedaan Jenis Kelamin pada Penyakit Muskuloskeletal

Artritis reumatoid	Pria < wanita (1 : 3)
Lupus eritematosus sistemik	Pria < wanita
Spondilitis ankilosis	Pria > wanita
Penyakit Reiter	Pria > wanita
Artritis psoriatik	Pria < wanita
Artropati intestinal	Pria = wanita
Artropati reaktif	Pria = wanita
Artritis gout	Pria > wanita
Osteoartritis koksae	Pria = wanita
Osteoartritis lutut dan tangan	Pria < wanita

Kaku Sendi

Kaku sendi merupakan rasa seperti diikat, pasien merasa sukar untuk menggerakan sendi (*worn off*). Keadaan ini biasanya akibat desakan cairan yang berada di sekitar jaringan yang mengalami inflamasi (kapsul sendi, sinovia, atau bursa). Kaku sendi makin nyata pada pagi hari atau setelah istirahat. Setelah digerak-gerakkan, cairan akan menyebar dari jaringan yang mengalami inflamasi dan pasien merasa terlepas dari ikatan (*wears off*). Lama dan beratnya kaku sendi pada pagi hari atau setelah istirahat biasanya sebanding dengan beratnya inflamasi sendi (kaku sendi pada artritis reumatoid lebih lama dari osteoartritis; kaku sendi pada artritis reumatoid berat lebih lama daripada artritis reumatoid ringan).

Bengkak Sendi dan Deformitas

Pasien yang sering mengalami bengkak sendi, ada perubahan warna, perubahan bentuk atau perubahan posisi struktur ekstremitas. Biasanya yang dimaksud pasien dengan deformitas ialah posisi yang salah, dislokasi atau sublukasi.

Disabilitas dan *Handicap*

Disabilitas terjadi apabila suatu jaringan, organ atau sistem tidak dapat berfungsi secara adekuat. *Handicap* terjadi bila disabilitas mengganggu aktivitas sehari-hari, aktivitas sosial atau mengganggu pekerjaan/jabatan pasien. Disabilitas yang nyata belum tentu menyebabkan *handicap* (seorang yang amputasi kakinya di atas lutut mungkin tidak akan mengalami kesukaran bila pekerjaan yang bersangkutan dapat dilakukan sambil duduk saja). Sebaliknya disabilitas ringan justru dapat mengakibatkan *handicap*.

Gejala Sistemik

Penyakit sendi inflamatoir baik yang disertai maupun tidak disertai keterlibatan multisistem lainnya akan mengakibatkan peningkatan reaktan fase akut seperti peninggian LED (laju endap darah) atau CRP (C-reactive protein). Selain itu akan disertai gejala sistemik seperti panas, penurunan berat badan, kelelahan, lesu dan mudah terangsang. Kadang-kadang pasien mengeluh hal yang tidak spesifik, seperti merasa tidak enak badan. Pada orang usia lanjut sering disertai gejala kekacauan mental.

Gangguan Tidur dan Depresi

Faktor yang berperan dalam gangguan pola tidur antara lain: nyeri kronik, terbentuknya reaktan fase akut, serta penggunaan obat anti inflamasi nonsteroid (indometasin). Pada artropati berat terutama pada *koksae* dan lutut akan berakibat gangguan aktivitas seksual yang akhirnya akan menimbulkan problem perkawinan dan sosial. Perlu diperhatikan pula adanya gejala depresi terselubung seperti retardasi psikomotor, konstipasi, mudah menangis dan sebagainya.

PEMERIKSAAN JASMANI

Pemeriksaan jasmani khusus pada sistem muskuloskeletal meliputi :

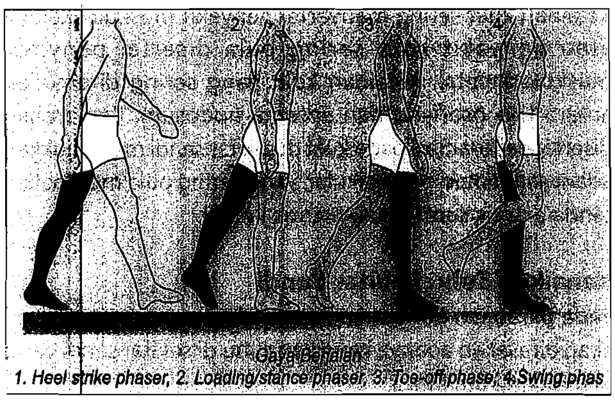
- Inspeksi pada saat diam / istirahat
- Inspeksi pada saat gerak
- Palpasi

Gaya Berjalan

Gaya berjalan yang normal terdiri dari 4 fase, yaitu *heel strike phase, loading/stance phase, toe off phase* dan *swing phase.* Pada *heel strike phase*, lengan diayun diikuti gerakan tungkai yang berlawanan yang terdiri dari fleksi sendi koksae dan ekstensi sendi lutut. Pada *loading/ stance phase*, pelvis bergerak secara simetris dan teratur melakukan rotasi ke depan bersamaan dengan akhir gerakan tungkai pada *heel strike phase*. Pada *toe off phase*, sendi koksae ekstensi dan tumit mulai terangkat dari lantai. Pada *swing phase* sendi lutut fleksi diikuti dorsofleksi sendi talokruralis.

Gaya berjalan yang abnormal:

- Gaya berjalan antalgik, yaitu gaya berjalan pada pasien artritis di mana pasien akan segera mengangkat tungkai yang nyeri atau deformitas sementara pada tungkai yang sehat akan lebih lama diletakkan di lantai; biasanya akan diikuti oleh gerakan lengan yang asimetri.
- Gaya berjalan Trendelenburg, disebabkan oleh abduksi *koksae* yang tidak efektif sehingga panggul kontra-lateral akan jatuh pada *swing phase.*
- *Waddle gait*, yaitu gaya berjalan Trendelenburg bilateral sehingga pasien akan berjalan dengan pantat bergoyang.
- Gaya berjalan histerikal/psikogenik, tidak memiliki pola tertentu.
- Gaya berjalan paraparetik spastik, kedua tungkai melakukan gerakan fleksi dan ekstensi secara kaku dan jari-jari kaki mencengkeram kuat sebagai usaha agar tidak jatuh.
- Gaya berjalan paraparetik flaksid (*high stepping gait=steppage gait*), yaitu gaya berjalan seperti ayam jantan, tungkai diangkat vertikal terlalu tinggi karena terdapat *foot drop* akibat kelemahan otot tibialis anterior.
- Gaya berjalan hemiparetik, tungkai yang parese akan digerakkan ke samping dulu baru diayun ke depan karena *koksae* dan lutut tidak dapat difleksikan.
- Gaya berjalan ataktik/serebelar *(broad base gait)*, kedua tungkai dilangkahkan secara bergoyang-goyang ke depan dan ditapakkan secara ceroboh di atas lantai secara berjauhan satu sama lain.
- Gaya berjalan parkinson (*stopping, festinant gait*), gerak berjalan dilakukan perlahan, setengah diseret, tertatih-tatih dengan jangkauan yang pendek-pendek. Tubuh bagian atas fleksi ke depan dan selama gerak berjalan, lengan tidak diayun.
- *Scissor gait*, yaitu gaya berjalan dengan kedua tungkai bersikap genu velgum sehingga lutut yang satu berada di depan lutut yang lain secara bergantian.


1
2
3
4
Gaya Berjalan
1. Heel strike phaser, 2. Loading/stance phaser, 3. Toe-off phase, 4.Swing phas

Gambar 1. Gaya berjalan

1. heel strike phase; 2. loading/stance phase;3. toe off phase; 4. swing phase

Sikap/Postur Badan

Perlu diperhatikan bagaimana cara pasien mengatur posisi bagian badan yang sakit. Sendi yang meradang biasanya mempunyai tekanan intraartikular yang tinggi, oleh karena itu pasien akan berusaha menguranginya dengan mengatur posisi sendi tersebut seenak mungkin, biasanya dalam posisi setengah fleksi. Pada sendi lutut sering diganjal dengan bantal. Pada sendi bahu (glenuhomeral) dengan cara lengan diaduksi dan endorotasi, mirip dengan waktu menggendong tangan dengan kain pada fraktur lengan. Sebaliknya bila dilakukan abduksi dan eksorotasi maka pasien akan merasa sangat kesakitan karena terjadi peningkatan tekanan intraartikular. Ditemukannya postur badan yang membengkok ke depan disertai pergerakan vertebra yang terbatas merupakan gambaran khas spondilitis ankilosa.

Deformitas

Walaupun deformitas sudah tampak jelas pada keadaan diam, tetapi akan lebih nyata pada keadaan gerak. Perlu dibedakan apakah deformitas tersebut dapat dikoreksi (misalnya disebabkan gangguan jaringan lunak) atau tidak dapat dikoreksi (misalnya restriksi kapsul sendi atau kerusakan sendi). Berbagai deformitas di lutut dapat terjadi antara lain genu varus, genu valgus, genu rekurvatum, subluksasi tibia posterior dan deformitas fleksi. Demikian pula deformitas fleksi di siku. Pada jaringan tangan antara lain *boutonniere finger, swan neck finger, ulnar deviation*, subluksasi sendi metakarpal dan pergelangan tangan. Pada ibu jari tangan ditemukan *unstable-Z-shaped thumbs*. Pada kaki ditemukan telapak kaki bagian depan melebar dan miring ke samping disertai subluksasi ibu jari kaki ke atas. Pada pergelangan kaki terjadi *valgue ankle*.

Perubahan Kulit

Kelainan kulit sering menyertai penyakit muskuloskeletal atau penyakit kulit sering pula disertai penyakit muskuloskeletal. Kelainan kulit yang sering ditemukan antara lain psoriasis dan eritema nodosum. Kemerahan disertai deskuamasi pada kulit di sekitar sendi menunjukkan adanya inflamasi periartikular, yang sering pula merupakan tanda artritis septik atau artritis kristal.

Kenaikan Suhu Sekitar Sendi

Pada perabaan dengan menggunakan punggung tangan akan dirasakan adanya kenaikan suhu di sekitar sendi yang mengalami inflamasi.

Bengkak Sendi

Bengkak sendi dapat disebabkan oleh cairan, jaringan lunak atau tulang. Cairan sendi yang terbentuk biasanya akan menumpuk di sekitar daerah kapsul sendi yang resistensinya paling lemah dan mengakibatkan bentuk yang khas pada tempat tersebut, misalnya :

- Pada efusi lutut maka cairan akan mengisi cekungan medial dan kantung suprapatelar mengakibatkan pembengkakan di atas dan sekitar patela yang berbentuk seperti ladam kuda.
- Pada sendi interfalang pembengkakan terjadi pada sisi posterolateral di antara tendon ekstensor dan ligamen kolateral bagian lateral.
- Efusi sendi glenohumeral akan mengisi cekungan segitiga di antara klavikula dan otot deltoid di atas otot pektoralis.
- Pada efusi sendi pergelangan kaki akan terjadi pembengkakan pada sisi anterior.

Bulge sign ditemukan pada keadaan efusi sendi dengan jumlah cairan yang sedikit dalam rongga yang terbatas. Misalnya pada efusi sendi lutut bila dilakukan pijatan pada cekungan medial maka cairan akan berpindah sendiri ke sisi medial. *Baloon sign* ditemukan pada keadaan efusi dengan jumlah cairan yang banyak. Bila dilakukan tekanan pada satu titik akan menyebabkan penggelembungan di tempat lain. Keadaan ini sangat spesifik pada efusi sendi. Pembengkakan kapsul sendi merupakan tanda spesifik sinovitis. Pada pembengkakan tergambar batas kapsul sendi, yang makin nyata pada pergerakan dan teraba pada pergerakan pasif.

Nyeri Raba

Menentukan lokasi nyeri raba yang tepat merupakan hal yang penting untuk menentukan penyebab keluhan pasien. Nyeri raba kapsular/artikular terbatas pada daerah sendi merupakan tanda artropati atau penyakit kapsular. Nyeri raba periartikular agak jauh dari batas daerah sendi merupakan tanda bursitis atau entesopati.

Pergerakan

Pada pemeriksaan perlu dinilai luas gerak sendi pada keadaan pasif dan aktif dan dibandingkan kiri dan kanan.

Sinovitis akan menyebabkan berkurangnya luas gerak sendi pada semua arah. Tenosinovitis atau lesi periartikular hanya menyebabkan berkurangnya gerak sendi pada satu arah saja. Artropati akan memberikan gangguan yang sama dengan sinovitis. Bila gerakan pasif lebih luas dibandingkan dengan gerakan aktif maka kemungkinan ada gangguan pula pada otot atau tendon. Nyeri gerak merupakan tanda diagnostik yang bermakna, nyeri ringan hingga sedang yang meningkat tajam bila dilakukan gerakan semaksimal mungkin sampai terasa tahanan disebut sebagai *stress pain*. Bila didapatkan *stress pain* pada semua arah gerak, maka maka keadaan tersebut merupakan tanda khas untuk gangguan yang berasal dari luar sendi (tenosinovitis). Nyeri yang dirasakan sama kualitasnya pada semua arah gerak sendi, lebih menunjukkan gangguan mekanik dari nyeri inflamasi. *Resisted active movement* merupakan suatu cara pemeriksaan untuk menemukan adanya gangguan periartikular. Pemeriksaan tersebut dilakukan dengan cara pasien melawan gerakan yang dilakukan oleh tangan pemeriksa, akibatnya terjadi kontraksi otot tanpa disertai gerakan sendi. Bila timbul rasa nyeri maka hal tersebut berasal dari otot, tendon, atau insersi tendon, misalnya pada:

- Tahanan pada aduksi sendi koksae yang mengakibatkan timbulnya rasa nyeri pangkal paha merupakan tanda tendinitis aduktor.
- Tahanan pada aduksi glenohumeral yang mengakibatkan timbulnya rasa nyeri pada lengan atas merupakan tanda gangguan otot suprasinatus dan lesi pada tendon.
- Tahanan pada ekstensi siku yang menyebabkan nyeri pada epikondilus lateralis merupakan tanda *tennis elbow.*

Sama halnya dengan di atas, pada *passive stress test,* bila pasien mengikuti gerakan tangan pemeriksa akan timbul rasa nyeri sebagai akibat regangan ligamen atau tendon, misalnya uji Finkelstein pada tenosinovitis De Quervain (*passive stress otot* abduktor polisis longus dan ekstensor polisis brevis menimbulkan rasa nyeri).

Krepitus

Krepitus merupakan bunyi berderak yang dapat diraba sepanjang gerakan struktur yang terserang. Krepitus halus merupakan krepitus yang dapat didengar dengan menggunakan stetoskop dan tidak dihantarkan ke tulang di sekitarnya. Keadaan ini ditemukan pada radang sarung tendon, bursa atau sinovia. Pada krepitus kasar, suaranya dapat terdengar dari jauh tanpa bantuan stetoskop dan dapat diraba sepanjang tulang. Keadaan ini disebabkan kerusakan rawan sendi atau tulang.

Bunyi Lainnya

Ligamentous snaps merupakan suara tersendiri yang keras tanpa rasa nyeri. Keadaan ini merupakan hal yang biasa terdengar di sekitar femur bagian atas sebagai *clicking hips. Cracking* merupakan bunyi yang diakibatkan tarikan pada sendi, biasanya pada sendi jari tangan, keadaan ini disebabkan terbentuknya gelembung gas intraartikular. *Cracking* tidak dapat diulang selama beberapa menit sebelum gas tersebut habis diserap. *Cloncking* merupakan suara yang ditimbulkan oleh permukaan yang tidak teratur (ireguler), suara ini ditemukan misalnya pada gesekan antara skapula dengan iga.

Atrofi dan Penurunan Kekuatan Otot

Atrofi otot merupakan tanda yang sering ditemukan. Pada sinovitis segera terjadi hambatan refleks spinal lokal terhadap otot yang bekerja untuk sendi tersebut. Pada artropati berat dapat terjadi atrofi periartikular yang luas. Sedangkan pada jepitan saraf, gangguan tendon atau otot terjadi atrofi lokal. Perlu dinilai kekuatan otot, karena ini lebih penting dari besar otot.

Ketidakstabilan/Goyah

Sendi yang tidak stabil/goyah dapat terjadi karena proses trauma atau radang pada ligamen atau kapsul sendi. Pada artropati dapat terjadi sendi goyah sebagai akibat kerusakan rawan sendi atau inflamasi kapsul atau ruptur ligamen/ perlu dibandingkan sendi yang goyah dengan sendi sisi lainnya.

Gangguan Fungsi

Fungsi sendi dinilai dengan observasi pada penggunaan normal; seperti bangkit dari kursi dan berjalan dapat digunakan untuk menilai sendi *koksae*, lutut dan kaki. Kekuatan genggam dan ketepatan menjepit benda halus untuk menilai tangan. Sedangkan aktivitas hidup sehari-hari (*activities of daily living* = ADL) seperti menggosok gigi, buang air besar, memasak dan sebagainya lebih tepat ditanyakan dengan kuesioner daripada diperiksa langsung.

Nodul

Nodul sering ditemukan pada berbagai artropati, umumnya ditemukan pada permukaan ekstensor (punggung tangan, siku, tumit belakang, sakrum). Nodul sering ditemukan pada artritis gout (tofi) dan artritis reumatoid (nodul reumatoid).

Perubahan Kuku

Perubahan kuku sering ditemukan pada penyakit muskuloskeletal, antara lain:

- Jari tabuh *(clubbing finger)* berhubungan dengan osteoartropati hipertrofik pulmoner dan fibrotik alveolitis.
- *Thimble pitting onycholysis* (lisis kuku berbentuk lubang) dan distrofi kuku berhubungan dengan artropati psoriatik dan penyakit Reiter kronik.
- Serpihan berdarah *(splinter haemorhages)* pada vaskulitis pembuluh darah kecil.

Lesi Membran Mukosa

Keadaan ini sering tanpa gejala (pada penyakit Reiter atau artropati reaktif) atau dengan gejala (lupus eritematosus sistemik, vaskulitis, sindrom Behcet). Perlu diperhatikan adanya ulkus pada oral, genital dan mukosa hidung, telangiektasia.

Gangguan Mata

Gangguan mata meliputi :

- Episkleritis dan skleritis pada artritis reumatoid, vaskulitis dan polikondritis.
- Iritis pada spondilitis ankilosis dan penyakit Reiter kronik.
- Iridosklitis pada artritis juvenil kronik jenis pausi-artikular.
- Konjungtivitis pada penyakit Reuter akut dan sindrom sika.

EVALUASI SENDI SATU PERSATU

Sendi Temporomandibular (*temporomandibular joint* = TMJ)

TMJ terletak di anterior liang telinga, dibentuk oleh kondilus mandibula dan fossa temporalis. Sendi ini dapat di palpasi dengan meletakkan jari di anterior liang telinga dan menyuruh pasien untuk membuka dan menutup mulut dan menggerakan mandibula ke lateral kiri dan kanan bergantian. Gerak vertikal TMJ dapat diukur dengan mengukur jarak gigi seri atas dan bawah pada pada waktu pasien membuka mulut secara maksimal, normal sekitar 3-6 cm. Berbagai artritis dapat mengenai TMJ, seperti artritis kronik juvenilis yang dapat menyebabkan pertumbuhan tulang mandibula terhenti dan mengakibatkan mikrognatia. Pada artritis yang berat, dapat dipalpasi dan pada auskultasi didapatkan bunyi krepitus atau *clicking.*

Sendi Sternoklavikular, Manubriosternal dan Sternokostal

Sendi sternoklavikular dibentuk oleh ujung medial klavikula dan kedua sisi batas atas sternum. Di keduanya terdapat sendi sternokostal I. Sendi manubriosternal terletak setinggi sendi sternokostal II. Sendi sternokostal III sampai dengan VII terletak sepanjang kedua sisi sternum di distal sendi sternokostal II. Dari ketiga sendi tersebut, hanya sendi sternoklavikular yang bersifat diartrosis, sedangkan sendi yang lain merupakan amfiartrosis atau sinkondrosis. Sendi sternoklavikular, berada tepat di bawah kulit, sehingga sinovitis pada sendi ini akan mudah dilihat dan dipalpasi. Sendi ini juga sering terserang spondilitis ankilosa, artritis reumatoid dan osteoartritis. Pada sendi sternokostal, sering didapatkan nyeri pada sendi tersebut atau rawan iga, keadaan ini disebut osteokondritis.

Sendi Akromioklavikular (*acromioclavicular joint* = ACJ)

ACJ dibentuk oleh ujung lateral klavikula dan tepi medial prosesus akromion skapula. Pada orang tua sering didapatkan penebalan tulang pada sendi ini. Nyeri lokal pada bahu bersamaan dengan aduksi lengan melewati depan dinding dada, menunjukkan adanya kelainan pada ACJ.

Sendi Bahu

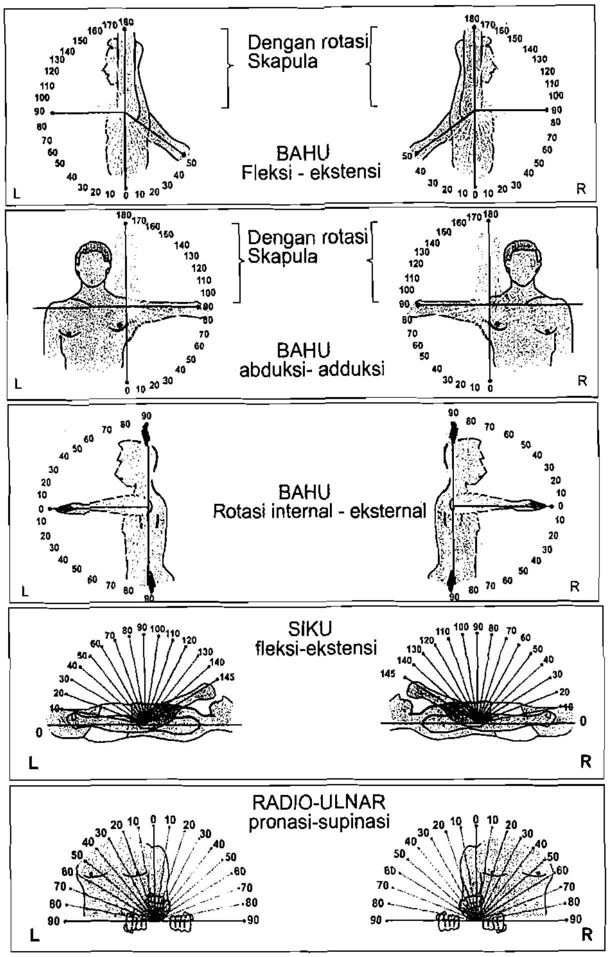
Sendi bahu merupakan sendi peluru yang dibentuk oleh kaput humeri dan fossa glenoid skapula. Nyeri pada bagian lateral sendi ini mungkin berasal dari bursa subdeltoid, sedangkan nyeri sepanjang kaput longus bisep biasanya berasal dari tendinitis bisipitalis. Efusi, bila terlihat, akan menggembung ke anterior. Palpasi sendi bahu dan struktur-struktur di sekitarnya harus di ikuti dengan pemeriksaan lingkup gerak sendi. Pertama kali, pemeriksa harus memeriksa kemungkinan cedera dan *rotator cuff.* Tendon yang membentuk *rotator cuff* terdiri dari ligamen supraspinatus, infraspinatus, teres minor dan subskapularis. Untuk mencari adanya lesi pada tendon-tendon bahu, dilakukan *resisted active movements* sendi bahu, yaitu tes Speed dan tes Yergasson untuk mencari lesi pada tendon bisep, *resisted active abduction* untuk mencari lesi pada tendon supraspinatus, *resisted active external rotation* untuk mencari lesi pada tendon infraspinatus dan teres minor dan *resisted active internal rotation* untuk mencari lesi pada tendon suskapularis.

Tes *Speed* dilakukan pada posisi siku ekstensi, kemudian pasien melakukan fleksi sendi bahu sementara pemeriksa menahannya. Tes ini positif bila pasien merasa nyeri pada bahunya. Pada tes Yergasson, siku pasien difleksikan 90°, kemudian pasien melakukan supinasi, sementara pemeriksa berusaha menahan agar supinasi tidak terjadi. Tes positif bila pasien kesakitan. Pada *resisted active abduction* pasien melakukan abduksi sendi bahu dan pemeriksa menahannya. Tes positif bila pasien kesakitan. Bila pasien nyeri pada lateral sendi bahu tetapi *resisted actived abduction* pasien tidak menimbulkan nyeri, maka nyeri berasal dari bursa subakromnion. Pada *resisted active external rotation* pasien melakukan rotasi eksternal sendi bahu dan pemeriksa menahannya. Tes positif bila pasien kesakitan, sedangkan *resisted active internal* rotation pasien melakukan rotasi internal sendi bahu dan pemeriksa menahannya. Tes positif bila pasien kesakitan. Selain kelainan di atas, juga harus dicari kemungkinan robekan *rotator cuff* yang dapat diperiksa dengan *drop-arm sign,* yaitu pasien tidak mampu menahan abduksi pasif 90° sendi bahu.

Sendi Siku

Sendi siku dibentuk oleh 3 sendi, yaitu *sendi humeroulnar* yang merupakan sendi engsel serta *sendi radiohumeral* dan *radioulnar proksimal* yang memungkinkan rotasi lengan bawah. Untuk memeriksa sendi siku, jempol pemeriksa diletakkan di antara epikondilus lateral dan lateral sulkus paraolekranon, sedangkan 1 atau 2 jari lainnya pada medial olekranon. Siku harus dalam keadaan santai, digerakkan fleksi, ekstensi dan rotasi secara pasif, dicari keterbatasan gerak dan krepitus. Bursitis olekranon, akan tampak dan teraba di atas olekranon, biasanya timbul setelah trauma atau akibat artritis. Pada siku pasien gout juga dapat timbul tofus. Nyeri pada epikondilus lateral dan medial menandakan adanya epikondilitis lateral (*tennis elbow*) dan epikondilitis medial (*golfer elbow*).

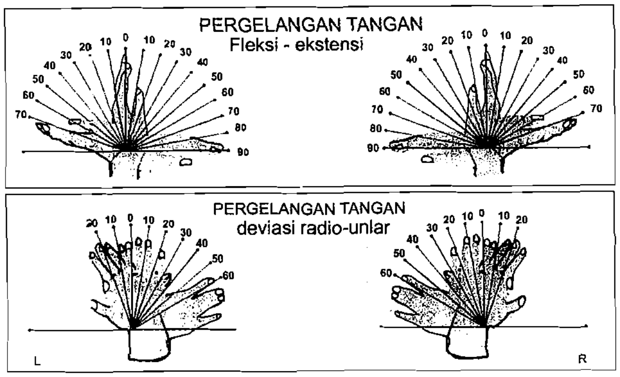
Dalam keadaan normal, sendi siku dapat difleksikan 150° - 160° dan ekstensi 0°. Gangguan ekstensi penuh menunjukkan tanda awal sinovitis. Hiperekstensi lebih dari 5° menunjukkan hipermobilitas.



Gambar 2. Gerak sendi siku

Pergelangan Tangan

Pergelangan tangan merupakan sendi yang kompleks. Tulang-tulang karpal, terdiri dari 8 tulang pendek skafoid, lunatum, trikuetrum, pisiform, trapezium, trapezoid, kapitatum dan hamatum. Kedelapan tulang tersebut, di proksimal bersendi dengan radius dan ulna, sedangkan di distal bersendi dengan tulang-tulang metakarpal. Tendon otot-otot fleksor longus tangan melewati bagian folar pergelangan tangan di dalam sarung tendon di bawah fleksor retinakulum (ligamen transversum karpal). Fleksor retinakulum dan dasar tulang-tulang karpal membentuk terowongan karpal. Nervus medianus melalui terowongan ini superfisial terhadap tendon fleksor. Aponeurosis palmar juga menyebar keluar ke daerah palma manus dari fleksor retinakulum. Pada kontraktur Dupuytren, aponeurosis palmar menebal dan kontraktur sehingga jari-jari terfleksi pada sendi metakarpal. Yang sering terkena adalah jari ketiga, disusul jari keempat dan kelima. Jari pertama dan kedua jarang terkena. Pada sisi dorsal pergelangan tangan, sering timbul pembesaran kistik yang disebut ganglion. Sinovitis pada pergelangan tangan, lebih mudah terlihat dari sisi dorsal, karena banyak tendon pada sisi polar yang tumpang tindih. Dalam keadaan normal, pergelangan tangan dapat difleksikan 80°-90°, ekstensi 70°, deviasi ulnar 50° dan deviasi radial 30°.



Gambar 3. Gerak pergelangan tangan

Sendi metakarpopalangeal, interfalang proksimal dan distal (*Metacarpophalangeal, proximal and distal interphalangeal joints* = MCP, PIP, DIP)

Jepitan nervus medianus pada terowongan karpal, akan menyebabkan *carpal tunnel syndrome*, yang dapat diketahui dengan melakukan perkusi nervus medianus pada retinakulum fleksor yang akan menyebabkan parestesia pada daerah yang dipersarafi nervus medianus, yaitu jempol, telunjuk dan jari tengah (tanda tinel). Palmar fleksi sendi pergelangan tangan selama 30-60 detik juga akan mencetuskan parestesi (*Phallen's wrist flexion sign*).

Pada tenosinovitis otot abduktor polisis longus dan ekstensor polisis brevis (*de quervain's stenosing tenosynovitis*), deviasi ulnar secara pasif dengan posisi jari-jari dalam keadaan fleksi akan menimbulkan nyeri pada daerah radial pergelangan tangan (tes Finkelstein).

Berbagai deformitas yang dapat terjadi antara lain adalah *squaring* pada tangan, akibat osteofitosis pada sendi karpometakarpal.

Sendi MCP, PIP dan DIP merupakan sendi engsel. Pada waktu jari-jari fleksi, dasar proksimal falang akan bergeser ke depan kaput metakarpal. Kulit pada permukaan palmar tangan cukup tebal yang menutupi lemak dan tulang metakarpal di bawahnya sehingga palpasi pada permukaan palmar tangan lebih sukar dibandingkan permukaan dorsal tangan.

Artritis reumatoid merupakan kelainan yang sering terjadi pada pergelangan tangan dan tangan yang di tandai oleh pembengkakan pada sendi interfalang proksimal menyebabkan jari berbentuk fusiformis; deviasi ulnar; deformitas *swan neck* yang merupakan fleksi kontraktur sendi MCP, hiperekstensi sendi PIP dan fleksi sendi DIP; dan deformitas *boutonniere* yang merupakan kontraktur fleksi sendi PIP dan hiper-ekstensi sendi. Selain itu dapat juga di temukan deformitas Z jari I yang merupakan kombinasi fleksi sendi metakarpofalangeal I dan hiperekstensi interfalang I. Pada osteoartritis tangan sering didapatkan adanya nodus Herberden pada sendi interfalang distal dan nodus Bouchard pada sendi interfalang proksimal.

Kelainan lain adalah jari teleskopik akibat resorpsi falang pada artritis psoriatik sehingga menimbulkan lipatan kulit yang konsentrik (*opera-glass hand* atau *la main en lorgnette*).

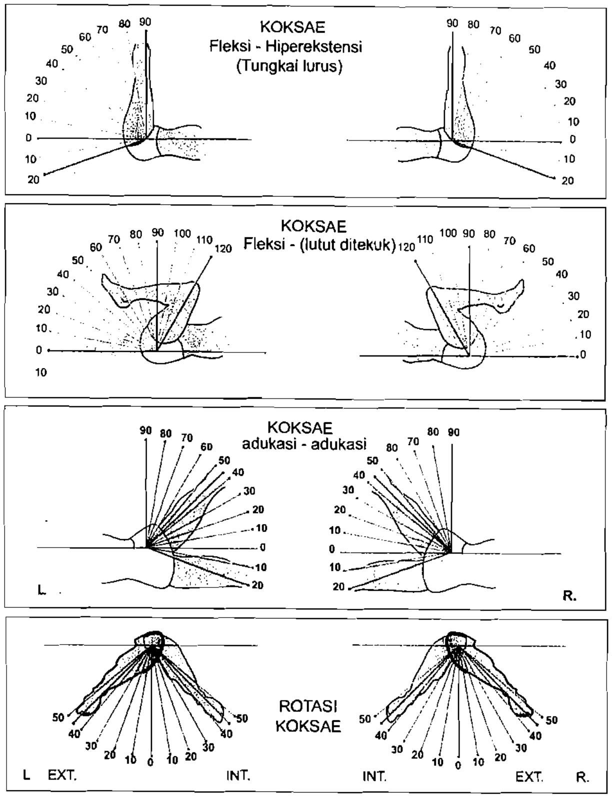
Selain kelainan sendi, kelainan pada kulit dan kuku juga harus diperhatikan, misalnya fenomena Reynaud, sklerodaktili pada sklerosis sistemik, onikolisis dan hiperkeratosis subungual yang khas untuk artritis psoriatik dan jari tabuh *(clubbing finger)* yang khas untuk osteoartritis hipertrofik.

Sendi Koksae

Sendi koksae dibentuk oleh kaput femoris dan asetabulum. Lingkup geraknya cukup luas, tapi tidak seluas sendi bahu. Stabilitas sendi dijaga oleh kapsul sendi yang kuat dan dikelilingi oleh berbagai ligamen seperti ligamen iliofemoral Bertini, ligamen pubofemoral dan ligamen iskiokapsular. Sendi koksae juga dikelilingi oleh otot-otot yang kuat. Otot fleksor yang utama adalah otot iliopsoas yang dibantu oleh otot sartorius dan rektus femoris. Aduksi koksae, dilakukan oleh otot-otot aduktor longus, brevis dan magnus dan dibantu oleh otot grasilis dan pektineus. Otot gluteus maksimus merupakan otot abduktor utama, sedangkan gluteus maksimus dan *harmstring muscle* merupakan otot ekstensor koksae.

Pemeriksaan koksae dimulai dengan mengamati pasien dalam keadaan berdiri di muka pemeriksa. Bila panggul terlihat miring, maka mungkin terdapat skoliosis, *anatomic leg-length discrepancy* atau kelainan koksae. Kontraktur koksae akan ditandai oleh deformitas abduksi dan aduksi. Pada kontraktur aduksi, pelvis akan miring ke atas pada sisi yang sehat, dan kedua tungkai ekstensi. Pasien dengan kelainan sendi koksae, akan memiliki 2 gaya berjalan yang abnormal yaitu gaya berjalan antalgik akibat nyeri pada koksae dan/atau gaya berjalan Trendelenburg pada kelemahan otot abduktor. Untuk menilai kelemahan otot abduktor gluteus medius, dapat dilakukan tes Trendelenburg, yaitu dengan menyuruh pasien berdiri pada sisi tungkai yang sakit; pada keadaan normal, otot abduktor akan menjaga agar pelvis tetap mendatar, bila pelvis pada sisi yang sehat jatuh, maka dikatakan tes positif dan terdapat kelemahan otot gluteus medius.

Pada posisi terlentang, kontraktur fleksi koksae dapat dilihat dari adanya lordosis lumbal dan pelvis yang miring sehingga tungkai tetap lurus pada meja pemeriksaan. Untuk menilai adanya kontraktur fleksi, dapat dilakukan tes Thomas, yaitu dengan memfleksikan tungkai yang sehat sehingga lordosis lumbal hilang, akibatnya tungkai yang sakit akan ikut fleksi. Pada posisi terlentang, juga dapat diukur *leg-length discrepancy*, yaitu pada posisi kedua tungkai ekstensi. *True leg-length discrepancy* diukur dari SIAS ke maleolus medialis dengan perbedaan yang dapat di toleransi adalah 1 cm atau kurang. Bila pelvis miring atau terdapat kontraktur abduksi atau aduksi, maka pengukuran dilakukan dari maleolus medial ke titik tubuh yang tetap, misalnya xifisternum dan hasilnya disebut *apparent leg-length discrepancy*. Lokasi nyeri pada sendi koksae sangat penting untuk menilai sumber nyeri. Nyeri pada daerah lateral, biasanya diakibatkan oleh bursitis trokanterik. Nyeri pada daerah anterior atau inguinal biasanya berasal dari bursitis iliopsoas, atau kelainan lain seperti hernia, aneurisma femoral atau abses psoas. Sedangkan nyeri di daerah posterior biasanya berasal dari sendi sakroiliaka, vertebra lumbal atau bursa iskial. Nyeri akibat kelainan sendi koksae biasanya terasa di daerah anterior atau inguinal.



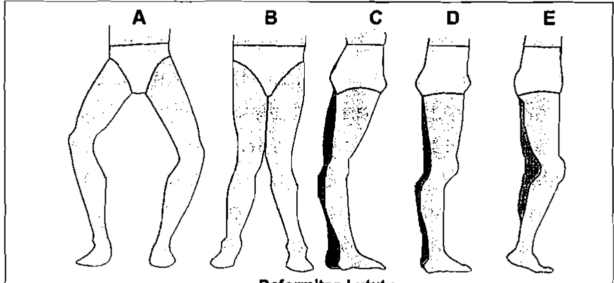
Gambar 4. Gerak sendi koksae

Untuk menilai secara cepat gerak sendi koksae, dapat dilakukan tes Patrick, yaitu dengan meletakkan tumit pada bagian medial lutut kontralateral, kemudian menekan lutut ke lateral menuju permukaan meja. Bila kedua lutut dalam keadaan fleksi 90° dan dilakukan prosedur yang sama, maka disebut tes Fabere.

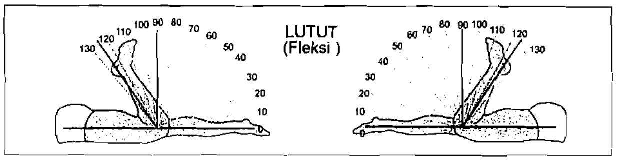
Sendi Lutut

Sendi lutut merupakan gabungan dari 3 sendi, yaitu patelofemoral, tibiofemoral medial dan tibiofemoral lateral. Pada sendi tibiofemoral, terdapat meniskus lateral dan medial. Sendi lutut diperkuat oleh kapsul sendi yang kuat, ligamen kolateral lateral dan medial yang menjaga kestabilan lutut agar tidak bergerak ke lateral dan medial; dan ligamen krusiatum anterior dan posterior yang menjaga agar tidak terjadi hiperfleksi dan hiperekstensi sendi lutut. Fleksi lutut, akan diikuti rotasi internal tibia, sedangkan ekstensi lutut akan diikuti rotasi eksternal femur. Patela mempunyai fungsi untuk memperbesar momen gaya pada waktu lutut ekstensi sehingga kerja otot quadriseps femoris tidak terlalu berat. Pada inspeksi lutut, harus diperhati-kan kemungkinan adanya genu varus, genu valgus dan genu rekurvatum. Pembengkakan di atas patela, biasanya berasal dari bursitis prepatelar, sedangkan sinovitis lutut biasanya lebih difus. Pembengkakan posterior di fossa poplitea, biasanya berasal dari kista baker. Nyeri pada sisi medial tibia di bawah sendi lutut, biasanya berasal dari bursitis anserin. Nyeri pada bagian bawah patela pada usia muda biasanya berasal dari sindrom Sinding-Larsen-Johansson, sedangkan pada usia yang lebih tua biasanya berasal dari tendinitis patelar (*jumper's knee*). Nyeri pada tuberositas tibia pada anak muda, biasanya disebabkan oleh epifisiolisis *(Osgood-Schlatter's disease)*

Pada waktu palpasi lutut, dapat teraba krepitus pada waktu lutut difleksikan atau diekstensikan. Hal ini menunjukkan kerusakan rawan sendi, misalnya pada osteoartritis. Selain itu, pada waktu palpasi juga dapat diperiksa adanya efusi sendi. Stabilitas ligamen kolateral dapat diperiksa dengan memfleksikan lutut 100°; kondilus femoral dipegang dengan tangan pemeriksa yang satu sementara tangan yang lain menggerakan tungkai bawah ke depan dan kebelakang. Untuk menilai stabilitas ligamen krusiatum, lutut di fleksikan 90°, kemudian tungkai bergerak (*drawer sign positif*), berarti sudah ada kelemahan ligamen krusiatum. Kerusakan meniskus dapat diperiksa dengan melakukan tes Mc-Murray, yaitu tungkai diekstensikan secara penuh, kemudian tangan pemeriksa yang satu menggenggam lutut pasien dengan posisi jempol pada 1 sisi dan jari-jari yang lain pada sisi yang satu lagi, kemudian tangan pemeriksa yang satu lagi memegang pergelangan kaki pasien. Pada posisi tungkai bawah rotasi eksterna 15°, bunyi snap yang teraba atau terdengar pada waktu tungkai bawah pasien di gerakkan dari posisi ekstensi ke fleksi 90° menunjukkan adanya robekan meniskus medial. Bunyi yang sama yang terdengar pada waktu tungkai bawah dirotasi internal 30° dan digerakkan dari fleksi ke ekstensi, menunjukkan robekan pada meniskus lateral.



Deformitas Lutut :
A. Genu Varus; B. Genu Valgus; C. Genu Rekurvatum;
D.Subluksasi tibia posterior; E Flaksi Menetap

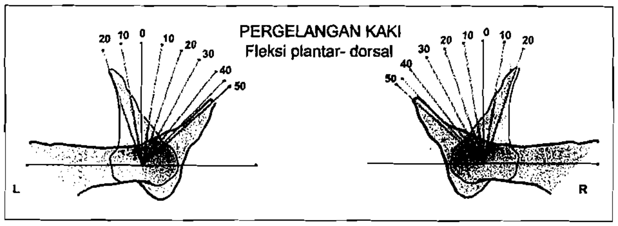


Gambar 5. Deformitas sendi lutut dan gerak sendi lutut

Pergelangan Kaki

Pergelangan kaki terdiri dari 2 sendi, yaitu sendi tibiotalar (*true ankle joint*) yang merupakan sendi engsel dengan pergerakan dorsofleksi dan plantar-fleksi, sedangkan sendi subtalar memungkinkan gerak inversi dan eversi dari kaki. Maleoli tibia dan fibula memanjang ke bawah, menutupi talus dari medial dan lateral dan memberikan kestabilan sendi pergelangan kaki. Kapsul sendi pergelangan kaki sangat kuat pada bagian posterior dan memungkinkan untuk pergerakan dorso dan plantar-fleksi.

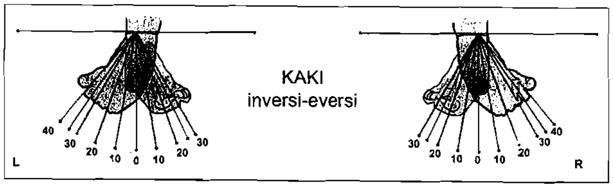
Pada bagian belakang sendi ini terdapat tendon achiles yang merupakan tendon otot gastroknemius dan soleus yang memanjang ke bawah dan berinsersi pada permukaan posterior os kalkaneus. Radang pada tendon ini, menyebabkan rasa nyeri bila banyak berjalan atau bila tendon itu di tekan atau penekanan pada insersinya di kalkaneus. Gerak plantar-fleksi dilakukan oleh otot gastroknemius dan soleus, dorso-fleksi oleh otot tibialis anterior, sedangkan inversi oleh otot tibialis posterior dan eversi oleh otot peroneus longus dan brevis.



Gambar 6. Gerak pergelangan kaki

Kaki

Yang dimaksud dengan kaki adalah *mid foot* yang terdiri dari 5 tulang-tulang tarsal selain talus dan kalkaneus dan *fore foot* yang terdiri dari tulang-tulang metatarsal dan jari-jari kaki. Kaki mempunyai struktur melengkung ke dorsal yang memungkinkan penyebaran berat badan ke kalkaneus di posterior dan ke-2 tulang sesamoid pada tulang metatarsal I dan kaput metatarsal II-V di anterior. Fungsi lengkung kaki adalah untuk menjaga fleksibilitas



Gambar 7. Kaki

kaki pada waktu berjalan dan berlari. Lengkung ini dapat betambah akibat kelainan neurologik dan disebut *pes cavus* atau berkurang dan disebut *pes planus*. Deformitas lain pada kaki adalah *hallux valgus*, *hammertoe deformity*, *mallet toe* dan *cock-up toe*. Hallux valgus adalah deviasi medial metatarsal sehingga kaki menjadi lebar dan kadang-kadang timbul bunion. Hammertoe deformity adalah hiperekstensi sendi metatarsofalangeal (MTP) diikuti fleksi sendi PIP. Deformitas fleksi sendi DIP manghasilkan *mallet toe*, sedangkan fleksi sendi PIP dan DIP yang diikuti ekstensi dan subluksasi plantar sendi MTP disebut *cock-up toe deformity*.

Nyeri pada tumit, sering disebabkan oleh plantar, spur, sedangkan peradangan pada MTP I, sering disebabkan oleh artritis gout.

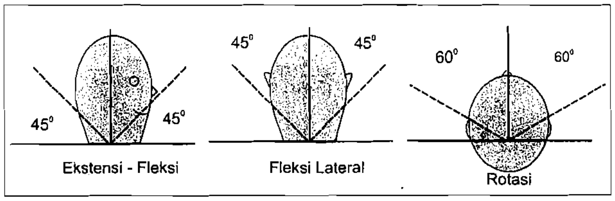
Vertebra

Vertebra harus diperiksa dalam posisi duduk atau berbaring telungkup, tetapi untuk menilai kesegarisan vertebra, pemeriksaan harus dilakukan dalam posisi berdiri. Kemiringan pelvis dan bahu mencurigakan ke arah kelainan kurvatura vertebra atau *leg-length discrepancy*. Otot-otot paraspinal harus selalu di palpasi untuk mencari adanya nyeri dan spasmus.

Gerak vertebra servikal, meliputi antefleksi 45°, ekstensi 50°-60°, laterofleksi 45° dan rotasi 50°-80°. Separuh dari fleksi dan ekstensi total servikal terjadi pada ketinggian oksiput C1, sedangkan sisanya terbagi rata pada C2-C7. Selain itu, separuh dari rotasi servikal terjadi pada sendi atlantoaksial (odontoid) sedangkan sisanya terbagi rata pada C2-C6. Pada laterofleksi, semua vertebra servikal mempunyai andil yang sama besar. Pemeriksaan khusus yang harus dilakukan vertebra servikalis adalah *foraminal compression test*, tes Valsava dan tes Adson. Tiga tes yang pertama digunakan untuk menilai adanya jepitan saraf. Pada *foraminal compression test*, leher dirotasi dan dilaterofleksi ke sisi yang sakit, kemudian kepala ditekan kebawah, bila ada jepitan saraf akan menimbulkan nyeri yang menjalar ke lengan atau sekitar skapula. Bila kepala distraksi ke atas (*distraction test*), nyeri akan berkurang. Pada *shoulder depression test*, 1 tangan pemeriksa diletakkan pada bahu dan tangan pemeriksa yang lain diletakkan pada kepala kemudian bahu di tekan ke bawah sedangkan kepala dilaterofleksi ke arah yang berlawanan, jepitan pada saraf servikal akan menyebabkan nyeri radikular atau parestesia. Tes Valsava digunakan untuk menilai adanya tumor intra tekal atau hernia nukleus pulposus. Pasien disuruh ekspirasi dalam keadaan glotis tertutup, adanya kelainan di atas akan menyebabkan nyeri yang menjalar ke dermatom yang sesuai. Tes Adson, digunakan untuk menilai adanya jepitan pada arteri subklavia. Pemeriksa melakukan palpasi pada denyut arteri radialis, kemudian pasien melakukan inspirasi maksimal sambil melakukan rotasi maksimal kepala ke sisi yang diperiksa, jepitan arteri subklavia akan menyebabkan denyut arteri radialis melemah atau menghilang.

Pada pemeriksaan vertebra lumbal, pasien sebaiknya disuruh melepaskan pakaiannya, sehingga dapat dinilai berbagai deformitas seperti lordosis lumbal, kifosis torak dan skoliosis. Gaya berjalan dan gerakan pinggul juga harus diperhatikan. Lingkup gerak tulang-tulang spinal, dapat dinilai dengan melakukan tes Schober, yaitu dengan menyuruh pasien melakukan antefleksi maksimal, kemudian ditentukan 4 titik mulai dari prominentia spinosus sakralis superior ke arah atas dengan jarak antara satu titik dengan titik lainnya masing-masing 10 cm. Kemudian pasien disuruh berdiri tegak dan jarak titik-titik tersebut diukur lagi, dalam keadaan normal akan terjadi pemendekan jarak titik-titik tersebut berturut-turut dari bawah ke atas adalah 50%, 40% dan 30%. Cara lain adalah dengan mengukur jarak C7-Th12 dan T12-S1 dalam keadaan berdiri tegak, kemudian pasien disuruh antefleksi maksimal, maka jarak C7-T12 akan memanjang 2-3 cm, sedangkan jarak T12 - S1 akan memanjang 7-8cm.

Untuk menilai iritasi radiks, dapat dilakukan tes Lasegue dan *Femoral nerve stretch test*. Tes Lasegue (SLR = *sraight leg raising*) merupakan tes yang sering dilakukan. Pasien disuruh berbaring telentang dalam keadaan santai, kemudian tungkai bawah difleksikan perlahan-lahan sampai 70° dengan lutut dalam keadaan ekstensi, catat sudut yang dicapai pada waktu pasien merasakan nyeri. Kemudian pasien disuruh memfleksikan lehernya sampai dagunya menyentuh dinding dada, atau secara pasif kakinya didorsofleksi-kan, nyeri yang timbul menandakan regangan dura, misalnya pada HNP sentral; bila nyeri tidak timbul, maka nyeri SLR diakibatkan oleh kelainan otot *harmstring*, atau nyeri dari daerah lumbal atau sakroiliakal. Bila pada waktu SLR dilakukan, timbul nyeri pada tungkai kontra lateral (*cross over sign* atau *well leg raises test*), menandakan adanya kompresi intratekal oleh

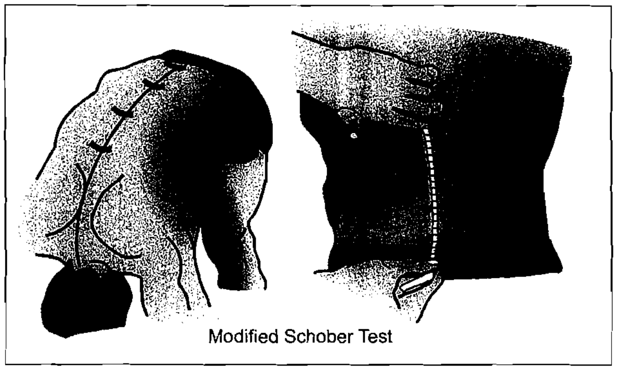


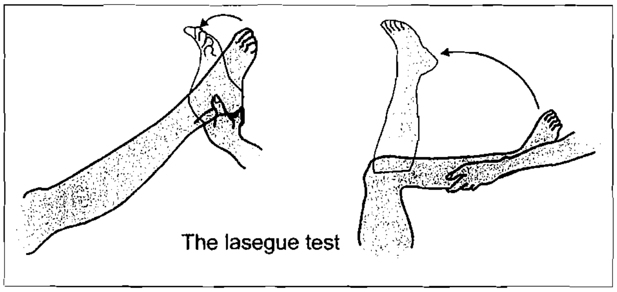
Gambar 8. Gerak servikal

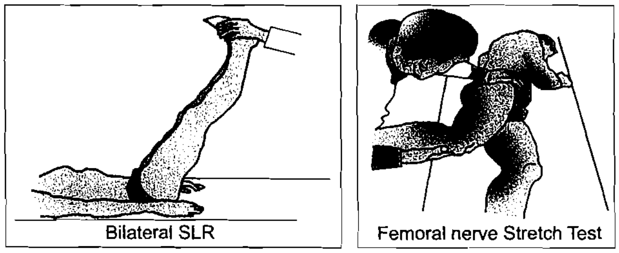
lesi yang besar. Bila kedua tungkai difleksikan bersama (SLR bilateral), nyeri yang timbul sebelum sudut mencapai 70° mungkin berasal dari sendi sakroiliaka, sedangkan bila nyeri timbul pada sudut 70° mungkin berasal dari daerah lumbal.

Pada femoral *nerve stretch test*, pasien disuruh berbaring pada sisi yang tidak sakit dengan koksae dan lutut sedikit fleksi, pinggang dan punggung lurus dan kepala difleksikan. Kemudian secara perlahan, fleksi lutut ditambah dan koksae diekstensikan. Bila timbul nyeri pada tungkai bagian anterior, menandakan adanya iritasi pada L2, L3 dan L4.

Sendi sakroiliaka juga harus diperiksa dengan seksama, karena pada spondiloartropati seronegatif, sering disertai sakroilitis. Pemeriksaan khusus untuk sendi ini adalah tes distraksi dan tes lutut ke bahu. Pada tes distraksi, kedua sisi pelvis ditekan ke bawah pada pasien dalam keadaan berbaring terlentang atau pada satu sisi, tes positif bila timbul nyeri. Pada tes lutut ke bahu, pasien dalam posisi berbaring terlentang, koksae difleksikan dan diaduksi, kemudian lutut difleksikan ke arah bahu kontralateral. Tes ini hanya bermakna bila lumbal dan koksae dalam keadaan normal.


Modified Schober Test


The lasegue test


Bilateral SLR

Femoral nerve Stretch Test

Gambar 9. *Schober test, Laseque test, Femoral Nerve Strech Test*

REFERENSI

Doherty M, Doherty J. Clinical examination rheumatology. London :Wolfe Publishing;1992.

Gattler RA, Scumacher HR. A practical handbook of joint fluid analysis. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.

Michet CJ, Hunder GC. Evaluation of the joint. In: Kelly WN, Haris JED. Ruddy S et al eds. Textbook of Rheumatology. 4th ed. Philadelphia :WB Saunders;1993.p.351-67..

Shmerling RH, Liang MH. Laboratory evaluation of rheumatic disease. In: Scumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ,eds. Primer on the rheumatic diseases. 10th ed. Arthritis Foundation. 1993.p.64:6.

BAB 4

PEMERIKSAAN PENUNJANG DI BIDANG IPD

Pemeriksaan Laboratorium

Biokimia Glukosa Darah, Lemak, Protein, Enzim dan Non-Protein Nitrogen **213**

Pemeriksaan Laboratorium pada Kelainan Pankreas **227**

Urinalisis **231**

Pemeriksaan Tinja **243**

Tes Fungsi Ginjal **250**

Tes Penanda Diagnostik Jantung **255**

Tes Fungsi Penyakit Hipofisis **263**

Tes Fungsi Penyakit Kelenjar Adrenal **266**

Analisis Cairan **270**

Penanda Tumor dan Aplikasi Klinik **282**

Elektrokardiografi

Elektrokardiografi **295**

Elektrokardiografi pada Uji Latih Jantung **312**

Pemantauan Irama Jantung *(Holter Monitoring)* **317**

Radiodiagnostik Penyakit Dalam

Radiologi Jantung **321**

Pemeriksaan Radiografi Abdomen Polos, OMD, Usus Halus dan Enema Barium **326**

Uroflowmetri dan Pielografi Intravena **334**

Dasar-dasar CT/MSCT, MRI, dan MRCP **343**

Kedokteran Nuklir atau Radio Nuklir dan PET-CT **347**

Radiografi Muskuloskeletal **356**

Pemeriksaan Densitometri Tulang **363**

25

BIOKIMIA GLUKOSA DARAH, LEMAK, PROTEIN, ENZIM DAN NON-PROTEIN NITROGEN

Suzanna Imanuel

Biokimia berupaya memberikan kajian tentang proses kimia yang terjadi pada makhluk hidup. Biokimia begitu luas sehingga dapat juga menyentuh aspek biologi sel, biologi molekular, genetika molekular, fisiologi, patologi dan ilmu klinik.[1] Glukosa, lemak, protein, enzim dan non-protein nitrogen yang akan dibahas secara ringkas dalam tulisan ini, merupakan analit yang memiliki arti klinik yang penting. Status metabolisme glukosa, lemak, protein, enzim dan non-protein nitrogen menunjukkan keadaan sistemik tubuh. Pemahaman tentang biokimia, fisiologi dan patofisiologi penting dalam upaya penyaring, penegakan diagnosis, penatalaksanaan, pemantauan dan prognosis penyakit.

METABOLISME GLUKOSA

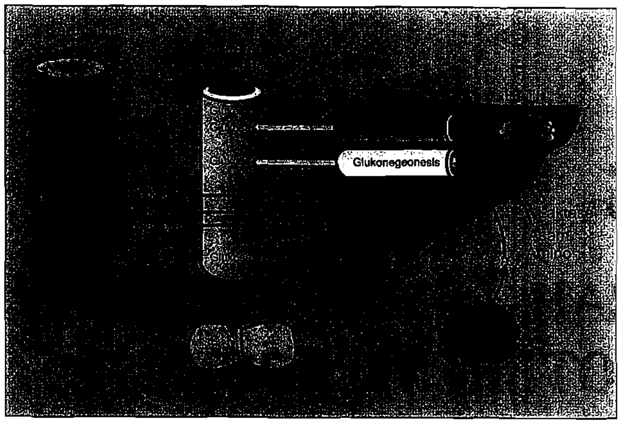
Karbohidrat adalah derivat aldehid atau derivat keton dari alkohol polihidroksi atau senyawa yang menghasilkan derivat ini pada hidrolisis. Istilah karbohidrat berhubungan dengan rumus kimia senyawa ini yang mengandung satu molekul air per satu atom karbon (rumus umum $Cx(H2O)y$).[2, 3] Karbohidrat sederhana seperti glukosa disebut monosakarida. Dua monosakarida yang dihubungkan dengan ikatan glikosidik membentuk disakarida. Lebih dari dua monosakarida yang dihubungkan dengan ikatan glikosidik membentuk polisakarida.[4]

Karbohidrat adalah sumber energi utama dalam metabolisme tubuh. Oksidasi glukosa melalui jalur glikolitik dan siklus asam trikarboksilat menghasilkan *adenosin trifosfat* (ATP) yang adalah sumber energi universal untuk reaksi biologik.[4] Gula ribosa dan deoksiribosa adalah komponen struktur utama asam deoksiribonukleat (DNA) dan asam ribonukleat (RNA).[2] Metabolisme glukosa-6-fosfat melalui *hexose monophosphat shunt* (HMP *shunt*) penting untuk menanggulangi stress oksidatif pada eritrosit. Metabolisme 1,2 difosfogliserat (1,3-DPG) melalui *Luebering-Rapoport shunt* juga penting untuk proses *transport* oksigen tubuh.[5]

Didalam mulut, ketika makanan dikunyah, makanan akan bercampur dengan enzim saliva yang menghidrolisis tepung menjadi disakarida maltosa, sukrosa dan laktosa. Enterosit pada vili usus halus mengandung empat enzim: laktase, sukrase, maltase dan α-dekstrinase. Enzim-enzim ini akan memecahkan disakarida laktosa, sukrosa dan maltosa termasuk juga polimer glukosa lainnya menjadi monosakarida. Laktosa dipecah menjadi satu molekul galaktosa, dan satu molekul glukosa. Sukrosa dipecah menjadi satu molekul fruktosa, dan satu molekul glukosa. Maltosa dan polimer glukosa lainnya diubah menjadi molekul-molekul glukosa. Hasil pencernaan karbohidrat berupa monosakarida diabsorpsi masuk sirkulasi portal.[6]

Di dalam hepatosit, glukosa akan mengalami serangkaian proses metabolisme yaitu glikogenesis, glikogenolisis dan glukoneogenesis. Glikogenesis adalah konversi glukosa menjadi glikogen sedangkan glikogenolisis adalah pemecahan glikogen menjadi glukosa. Pembentukan glukosa dari zat non-karbohidrat seperti asam amino, gliserol dan laktat disebut glukoneogenesis. Kemudian hati melepaskan monosakarida ke sirkulasi darah, hampir seluruhnya berupa glukosa. Glukosa di degradasi di dalam sel melalui proses glikolisis sebagai sumber energi utama untuk proses metabolisme (Gambar 1).[6]

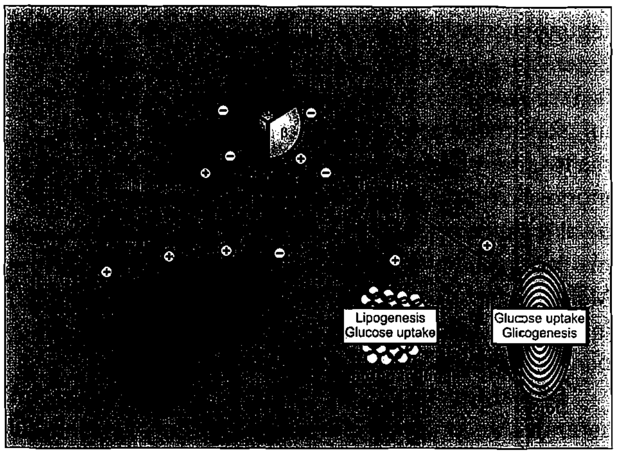
Hati, pankreas dan kelenjar endokrin lain ikut serta dalam pengaturan konsentrasi glukosa pada rentang tertentu. Pengaturan kadar glukosa darah terutama dilakukan oleh insulin dan glukagon yang diproduksi oleh



Gambar 1. Homeostasis glukosa[6]

pankreas. Kontrol juga dilaksanakan oleh hormon adrenal (epinefrin dan kortisol), hipofisis anterior (GH dan ACTH), tiroid (tiroksin) dan somatostatin (Gambar 2). [2, 3]

Insulin, diproduksi oleh sel beta pankreas, menyebabkan penurunan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan ambilan glukosa oleh jaringan otot dan lemak, meningkatkan glikogenesis dan lipogenesis, menghambat glukoneogenesis di hati, merangsang pembentukan protein dan menghambat pemecahan protein. Glukagon, diproduksi sel alfa *pankreas merangsang glikogenolisis, glukoneogenesis dan* lipolisis di hati. Epinefrin disekresi oleh medulla adrenal, menyebabkan glikogenolisis otot dan merangsang pengeluaran glukosa dari hati yang mengandung glikogen. Glukokortikoid meningkatkan glukoneogenesis. *Growth hormone* dan ACTH mengurangi ambilan glukosa oleh jaringan dan meningkatkan pengeluaran glukosa hati dan lipolisis. Hormon tiroid meningkatkan absorbsi glukosa, merangsang glikogenolisis dan meningkatkan degradasi insulin. [2]



Gambar 2. Pengaruh hormon pada metabolisme karbohidrat [2]

Transport glukosa ke dalam sel dibantu oleh protein *transporter*. Pada saluran usus halus dan ginjal *cotransporter* glukosa dan natrium berperan untuk ambilan glukosa dan galaktosa dari lumen. Pada permukaan sel terdapat *glucose transporters* (GLUTs). Distribusi GLUTs dan fungsi disajikan pada tabel 1.[7]

GLUTs berdasarkan kemiripan urutan asam amino dapat dibagi menjadi kelas I (GLUT 1-4), kelas II (GLUT 5,7,9,11), dan kelas III (GLUT 6,8,10,12). GLUT4 diketahui memiliki peran penting karena bergantung pada regulasi/ stimulasi insulin sehingga bersifat *rate limiting*. Insulin akan menyebabkan translokasi GLUT4 ke membran plasma untuk transport glukosa kedalam otot dan sel lemak.[7]

METABOLISME LEMAK

Lemak adalah substansi yang esensial bagi kehidupan manusia. Secara kimia, lemak (lipid) adalah senyawa yang menghasilkan asam lemak setelah hidrolisis atau suatu kompleks alkohol yang bergabung dengan asam lemak untuk membentuk ester.[8]

Beberapa fungsi lemak antara lain adalah untuk penyimpanan energi dan sumber bahan bakar metabolik, membantu pencernaan, sebagai hormon atau prekursor hormon, sebagai komponen fungsional dan struktural pada membran sel, membentuk insulasi untuk konduksi elektrik pada sel saraf, serta untuk mencegah kehilangan panas.[8]

[illegible] Transporter Glukosa[7]

Nama	Jaringan	Fungsi
GLUT1	Tersebar luas, terutama pada otak, ginjal, usus besar, jaringan fetal	Transpor glukosa basal
GLUT2	Hati, sel beta pankreas, usus halus, ginjal	Transpor glukosa non-rate limiting
GLUT3	Tersebar luas, terutama neuron, plasenta, testis	Transpor glukosa di neuron
GLUT4	Otot skeletal, otot jantung, jaringan lemak	Transpor glukosa distimulasi insulin
GLUT5	Usus halus, ginjal, otot, otak, jaringan lemak	Transpor fruktosa
GLUT6	Leukosit, otak	Transpor glukosa
GLUT7	Hati	Pelepasan glukosa dari retikulum endoplasma
GLUT8	Testis, blastokista, otak, otot, jaringan lemak	Transpor glukosa
GLUT11	Jantung, otot	Transpor glukosa
GLUT12	Otot, otot jantung, jaringan lemak dan payudara	Transpor glukosa

Karena lipid bersifat tidak larut pada lingkungan air, maka transport lipid dalam plasma terjadi melalui suatu bentuk kompleks makromolekul yang disebut lipoprotein. Sekitar 60% kolesterol total dalam plasma dari subjek berpuasa dibawa oleh LDL.[9] Partikel lipoprotein berbentuk sferis dan terdiri dari banyak molekul lemak dan protein [10], yang diikat oleh ikatan nonkovalen.[11] Lemak utama dari lipoprotein adalah kolesterol, trigliserida (TG) dan fosfolipid (PL). Struktur lipoprotein dikatakan terdiri dari lapisan luar hidrofilik dengan PL, kolesterol tak teresterifikasi, dan protein (apolipoprotein, apo), dengan inti lipid netral hidrofobik yang didominasi kolesterol ester (CE) dan TG. [11]

Lipoprotein mempunyai ciri fisika dan biokimiawi yang berbeda-beda karena mengandung proporsi lipid dan protein yang berbeda. Lipoprotein dapat dibedakan sesuai dengan mobilitas elektroforetik mereka (contohnya mobilitas α untuk HDL, dan β untuk LDL).[12, 13] Lipoprotein juga dikategorikan berdasarkan pada densitas mereka setelah ultrasentrifugasi, yaitu *chylomicrons* (CM), *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), dan *lipoprotein*(a) [Lp(a)]. [14]

CM (*chylomicron*)

CM adalah esensial dalam transport lipid eksogen. CM terutama terdiri dari trigliserida sedangkan komponen lain adalah kolesterol, fosfolipid dan apolipoprotein spesifik. Mantel permukaan CM terdiri dari PL, *free cholesterol* (FC), apoB-48, apoAI, apoA-II, and apoA-IV. Dalam keadaan puasa 10-12 jam, tidak ada CM yang ditemukan dalam darah orang normal. Adanya CM membuat serum terlihat keruh atau seperti susu.[10]

VLDL

Partikel VLDL terdiri dari trigliserida (55%), fosfolipid (12%), kolesterol (25%) dan protein (8%).[15] Bersama-sama CM, VLDL disebut sebagai *triglyceride-rich lipoprotein*. Pada dinding endotel, lipoprotein lipase (LPL) menghidrolisis VLDL sehingga mengeluarkan isi trigliseridanya dan menghasilkan IDL. [9]

IDL

Disebut juga VLDL *remnant* yaitu merupakan bentuk lanjut setelah VLDL dihidrolisis oleh LPL. Hidrolisis selanjutnya oleh lipase hepatik (LH) membuat partikel lipoprotein ini menjadi semakin kecil dan menjadi LDL.

LDL

LDL adalah produk hasil hidrolisis IDL, dimana 80% partikel terdiri dari lipid dan 20% protein. Kadar LDL dalam darah dikenal sebagai faktor penting dalam penyakit aterosklerotik. Ukuran partikel yang lebih kecil menyebabkan partikel ini lebih mudah masuk kebawah tunika intima pembuluh darah. Adanya faktor cedera endotel dibarengi dengan kolesterol LDL yang tinggi mempermudah terbentuknya aterosklerosis. *Stress* oksidatif bisa memodifikasi LDL menjadi LDL-teroksidasi dan/atau LDL-glikat. Bentuk-bentuk LDL termodifikasi ini mempunyai afinitas yang lebih rendah kepada reseptor LDL (LDL-R) dan dapat dikenali oleh makrofag sebagai benda asing sehingga mempermudah terbentuknya *foam cell*.

LDL beredar dalam sirkulasi selama ± 3 hari.[12] Kemudian LDL diambil oleh hepar dan sel perifer melalui LDL-R dimana protein LDL kemudian didegradasi dan kolesterol yang ada digunakan dalam metabolisme sel. Sekitar 33-66% LDL didegradasi melalui sistem LDL-R, sedangkan sisanya melalui sistem sel *scavenger*.[9]

HDL

Persentasi lipid dan protein pada HDL "dewasa" adalah sekitar 1:1 dan waktu paruh dalam plasma bervariasi 3,3 - 5,8 hari.[16] Fungsi HDL penting dalam transpor kolesterol balik dari jaringan perifer ke hepar. ApoA-I adalah protein struktural utama. Kadar HDL-C yang tinggi diasosiasikan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular.

Lipoprotein (a)

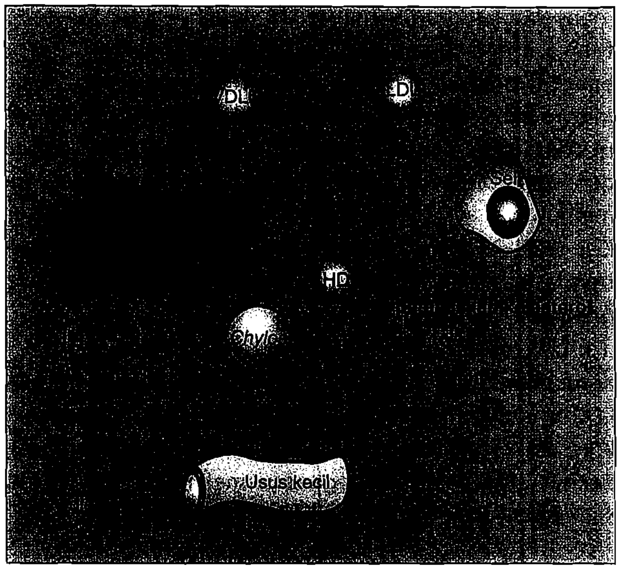
Lipoprotein (a) secara struktural berhubungan dengan LDL. Pada satu partikel Lp(a) terdapat satu apo(a), suatu protein yang kaya karbohidrat, dan satu apoB-100. Apo(a) terikat secara kovalen dengan apoB-100.[8]

Jalur Metabolisme Lipoprotein

Terdapat tiga jalur metabolisme lipoprotein yaitu jalur eksogen (diet), jalur endogen (hepatik) dan jalur transpor HDL (*reverse cholesterol transport*). Ketiga jalur ini saling berhubungan dan saling berinteraksi satu sama lain (Gambar 3). Melalui jalur eksogen, lemak dari makanan ditranspor oleh kilomikron menuju hati. Melalui jalur endogen, dari hati, lemak disekresikan dalam bentuk VLDL. *Lipoprotein lipase* (LPL) menghidrolisis lemak dari partikel VLDL sehingga partikelnya semakin menyusut menjadi IDL dan kemudian LDL. LDL kemudian kembali diambil oleh hati. Dalam sirkulasi sebagian kolesterol ditransfer oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP) dari LDL ke HDL. Selain itu kolesterol dari sel di transfer oleh *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) ke HDL yang kemudian diambil oleh hati.[8]

Dislipidemia

Abnormalitas kadar lipid plasma disebut dislipidemia.[18] Peningkatan kolesterol total atau kolesterol LDL tanpa peningkatan trigliserida disebut hiperkolesterolemia sedangkan peningkatan trigliserida



Gambar 3. Jalur transport lipoprotein[17]

disebut hipertrigliseridemia. Peningkatan kolesterol dan trigliserida disebut hiperlipidemia kombinasi. Kolesterol HDL yang rendah juga termasuk dislipidemia, baik K-HDL saja ataupun bersama-sama dengan abnormalitas lipid lainnya. Karena hubungan metabolik yang erat dengan trigliserida, peningkatan trigliserida seringkali disertai dengan K-HDL yang rendah. Hiperlipidemia dapat diklasifikasikan menurut fenotip menurut Fredrickson. Menurut etiologinya dapat diklasifikasikan dislipidemia primer (genetik) dan dislipidemia sekunder yaitu yang disebabkan oleh penyakit lain, obat-obatan atau faktor gaya hidup.[18]

Klasifikasi hiperlipidemia berdasarkan fenotip berguna sebagai pedoman untuk terapi tetapi tidak menentukan apakah hiperlipidemia yang terjadi adalah primer atau sekunder. Klasifikasi Fredrickson yang dikembangkan pada *National Institutes of Health* (NIH) Ameriksa Serikat dan kemudian diadopsi oleh WHO, disajikan pada tabel 2. Kadar K-HDL tidak disertakan dalam sistem klasifikasi ini.[18]

Hiperlipidemia sekunder adalah kelainan metabolisme lipid yang ditemukan bersamaan dengan penyakit metabolik atau organik yang mendasarinya. Keadaan yang sering ditemui dengan hiperlipidemia sekunder adalah diabetes melitus, penyakit tiroid, penyakit hati dan penyakit ginjal (Tabel 3).[8] Hiperlipidemia sekunder dapat diklasifikasikan juga menurut lipid yang dominan (Tabel 4) serta menurut fenotip (Tabel 5).[19]

Penilaian pola lipid untuk penyaring umumnya menggunakan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida. Untuk pola lipid yang lebih lengkap memeriksa K-total, trigliserida, K-HDL dan K-LDL. Pemeriksaan lainnya dapat dilakukan seperti pemeriksaan elektroforesis lipid, apoB, apo(a), dan lain-lain.

Banyak faktor dapat mempengaruhi pemeriksaan profil lipid. Sumber variasi preanalitik dapat berasal dari faktor biologik, gaya hidup, keadaan klinik serta teknik sampling (Tabel 6).[8] Faktor lingkungan/musim juga dilaporkan mempengaruhi hasil pemeriksaan terutama pada daerah dengan 4 musim.

Kolesterol Total

Nilai kolesterol lebih tinggi 8% pada musim dingin dibanding musim panas. Nilai kolesterol lebih rendah 5%

[illegible]

Tipe Fredrickson	Peningkatan lipoprotein	Kolesterol	Trigliserida	Serum puasa setelah 12 jam	Elektroforesis lipoprotein	% relatif
Normal		<220 mg/dL	<150 mg/dL	Jernih	Normal	
Tipe I	Kilomikron	<260 mg/dL	>1000 mg/dL	Supernatan terdapat lapisan mengambang seperti susu (milky). Infranatan jernih	Kilomikron pada *origin*, penurunan pita β, pre-β dan α.	<1%
Tipe IIa	LDL	>300 mg/dL	<150 mg/dL	Jernih	Peningkatan pita β	10%
Tipe IIb	LDL & VLDL	>300 mg/dL	150-300 mg/dL	Jernih atau keruh	Peningkatan pita β dan pre-β	40%
Tipe III	IDL	350 - 500 mg/dL	350 - 500 mg/dL	Keruh	Peningkatan pita β, pre-β, penurunan pita α.	<1%
Tipe IV	VLDL	<260 mg/dL	200-1000 mg/dL	Keruh atau seperti susu	Peningkatan pre-β, penurunan α	45%
Tipe V	VLDL & Kilomikron	>300 mg/dL	>1000 mg/dL	Lapisan mengambang seperti susu, infranatan keruh	Kilomikron pada asal, peningkatan pre-β	5%

[illegible]

Gangguan	Penyebab
Eksogen	Obat: kortikosteroid, isotretinoin, tiazid, antikonvulsan, β-bloker, steroid anabolik, beberapa kontrasepsi oral
	Alkohol
	Obesitas
Endokrin dan metabolik	Porfiria intermiten akut
	DM
	Hipopituitarisme
	Hipotiroidisme
	Lipodistrofi
	Kehamilan
Storage diseases	Penyakit penimbunan cystine
	Penyakit Gaucher
	Penyakit penimbunan glikogen
	Penyakit Tay-Sach *juvenile*
	Penyakit Niemann-Pick
	Penyakit Tay-Sach
Ginjal	Gagal ginjal kronik
	HUS (*hemolytic-uremic syndrome*)
	Sindrom nefrotik
Hati	Kolestasis intrahepatik benigna rekuren
	Atresia biliar kongenital
Akut dan transien	Luka bakar
	Hepatitis
	Trauma akut (pembedahan)
	Infark miokard
	Infeksi bakteri dan viral
Sebab lain	Anoreksia nervosa
	Starvasi
	Hiperkalsemia idiopatik
	Sindrom Klinefelter
	Progeria (Sindrom Hutchinson -Gilford)
	Lupus eritematosus sistemik
	Sindrom Werner

[illegible]

Hiperkolesterolemia	Hipertrigliseridemia
Hipotiroidisme	Diabetes melitus
Sindroma nefrotik	Obesitas
Disgammaglobulinemia	Pankreatitis
Porfiria	Gagal ginjal kronik
Penyakit hati	Disgammaglobulinemia
	Penyakit penimbunan glikogen

pada pasien duduk dibanding pasien berdiri, dan berbeda 10-15% pada pasien tidur dibanding pasien berdiri. Bila memakai sampel plasma, maka nilai kolesterol dari EDTA plasma harus dikali 1.03 nilai untuk mendapatkan nilai kolesterol serum yang ekuivalen.[16]

Peningkatan nilai kolesterol total serum dapat terjadi akibat hiperkolesterolemia idiopatik, hiperlipoproteinemia, obstruksi bilier, penyakit von Gierke, hipotiroidisme, nefrosis, penyakit pankreas (DM, total

[illegible]

	Tipe I	Tipe IIa/IIb	Tipe III	Tipe IV	Tipe V
DM	+		+	+	+
Obesitas				+	+
Penyakit hati obstruktif		+	+		
Insufisiensi renal		+		+	+
Konsumsi alkohol				+	+
Hipotiroidisme		+	+		
Disproteinemia	+	+	+		+
Lupus eritematosus	+		+		+
Mieloma		+	+		
Porfiria		+			
Sindrom Werner				+	

[illegible]

Sumber variasi	KT	TG	K-LDL	KHDL
Variasi biologik intraindividual	6,5%	23,7%	8,2%	7,5%
Sampling				
Tidak puasa	Tetap	++	-	-
Puasa terlalu panjang	++	+	+	-
Postur dari berdiri menjadi				
Tidur	-	- -	- -	- -
Duduk	-	-	-	-
Antikoagulan	-	-	-	-
Gaya hidup				
Diet				
Asam lemak jenuh	+	+	+	Tetap
MUFA	-	-	-	Tetap
PUFA	- -	Tetap	- -	-
Asupan kolesterol	+	Tetap	+	Tetap
Minyak ikan	Tetap	-	Tetap	Tetap
Kegemukan	+	++	+	-
Merokok	+	++	+	-
Latihan (berat)	-	-	-	+
Keadaan klinik				
Infark miokard				
24 jam	Tetap	Tetap	Tetap	Tetap
6 minggu	-	Tetap	-	-
Stroke	-	Tetap	-	Tetap
Hipertensi diuretik	+	++	-	-
Nefrosis	++	++	++	Tetap
Diabetes (resistensi insulin)	+	++	++	-
Infeksi	-	++	-	-
Kehamilan trimester kedua	+	++	+	Tetap
Transplantasi				
Siklosporin	++	+	++	-
Prednison	+	++	+	-

Keterangan: +, peningkatan minimal sampai moderat, ++, peningkatan moderat sampai tinggi, - , penurunan minimal sampai moderat, - -, penurunan moderat sampai berat.

pankreatektomi, pankreatitis kronik), kehamilan, dan obat-obatan.[20]

Trigliserida

Beberapa penyebab peningkatan trigliserida serum yaitu hiperlipidemia genetik, penyakit hati, sindrom nefrotik, hipotiroidisme, diabetes mellitus, alkoholisme, gout, pankreatitis, penyakit von Gierke, infark miokard akut, obat-obatan misalnya kontrasepsi oral, estrogen dosis tinggi, beta-bloker, hidroklorotiazid, steroid anabolik, kortikosteroid, serta gestasi.[20]

Trigliserida serum yang rendah dapat disebabkan oleh keadaan abetalipoproteinemia, malnutrisi, perubahan diet dalam 3 minggu, kehilangan berat badan, latihan fisik, obat-obatan e.g. bloker alfa-1 reseptor.[20]

Kolesterol HDL

Penyebab peningkatan K-HDL serum adalah latihan fisik, peningkatan bersihan trigliserida, konsumsi alkohol sedang, terapi insulin, terapi estrogen oral, penyakit lipid familial, hiperalfalipoproteinemia (kelebihan HDL), hipobetalipoproteinemia.

Penurunan K-HDL dapat terjadi karena stress dan penyakit seperti infark miokard akut, stroke bedah, trauma; starvasi, obesitas, kurang latihan fisik, merokok, diabetes melitus, hipotiroid dan hipertiroid, penyakit hepar akut dan kronik, nefrosis, uremia, anemia kronik dan penyakit mieloproliferatif, obat-obatan misalnya steroid anabolik, progestin, beta-bloker antihipertensi tiazida, neomisin, fenotiazin. Kadar HDL yang rendah dapat juga karena penyakit genetik seperti pada hipertrigliseridemia familial, hipoalfalipoproteinemia familial, penyakit Tangier homozigot, defisiensi LCAT dan penyakit '*fish eye*', penyakit Niemann-Pick nonneuropatik, defisiensi HDL dengan xantoma planar, defisiensi Apo A-I dan apo C-III varian I dan II.[20]

Kolesterol LDL

Seperti pengukuran kadar K-HDL, beberapa metode juga tersedia untuk penentuan K-LDL seperti metode ultrasentrifugasi (metode rujukan), elektroforesis lipoprotein, presipitasi, kalkulasi (rumus Friedewald) dan metode homogen direk.

Menurut Friedewald, dari nilai kolesterol total, K-HDL dan trigliserida dapat diperoleh nilai K-LDL dengan rumus:

K-LDL=total kolesterol-(K-HDL)- (trigliserida/5).

Kadar K-VLDL diperkirakan dari trigliserida yaitu trigliserida/5. Terdapat keterbatasan pada rumus ini sehingga rumus ini tidak akurat bila kadar trigliserida >400 mg/dL atau terdapat dislipoproteinemia, kelainan tipe I atau tipe III. Pada keadaan ini, diusulkan rumus deLong dimana Tg/6. Karena banyak ketidaktepatan dalam menentukan nilai K-LDL dengan rumus maupun metode tidak langsung, maka sekarang dianjurkan metode langsung homogen (*direct homogenous assays*).[21]

Penyebab peningkatan K-LDL antara lain adalah hiperkolesterolemia familial, hiperlipidemia kombinasi familial, diabetes mellitus, hipotiroidisme, sindroma nefrotik, gagal ginjal kronik, diet tinggi kolesterol total dan lemak jenuh, kehamilan, mieloma multipel, disgammaglobulinemia, porfiria, anorexia nervosa, serta obat-obatan seperti steroid anabolik, beta-bloker antihipertensi, progestin, karbamazepin. Penurunan K-LDL dapat terjadi karena penyakit berat, abetalipoproteinemia dan terapi estrogen oral. [20]

PROTEIN

Protein adalah senyawa organik yang terbanyak pada tubuh orang sehat. Lebih dari setengah berat kering sel tubuh manusia terdiri dari protein.[22] Protein adalah polimer asam amino yang diikat oleh ikatan peptida. Terdapat lebih dari 50.000 jenis protein manusia dengan 3000 – 4000 protein berbeda dalam satu sel dan 1400 jenis protein dalam serum.23 Asam amino diikat dengan ikatan kovalen membentuk peptida. Sebanyak 2-5 residu disebut oligopeptida, > 6 residu disebut polipeptida. Bila jumlah asam amino melebihi 40 residu (BM ~ 5 kDa), rantai telah membentuk protein. Tipikal protein terdiri dari 200-300 asam amino.

Klasifikasi

Protein dapat diklasifikasikan dalam dua kelompok utama yaitu kelompok protein sederhana (*simple*) dan terkonjugasi. Termasuk dalam protein sederhana adalah protein globular (albumin, globulin, histon, protamin) dan protein fibrosa (kolagen, elastin, keratin). Protein terkonjugasi terdiri dari dua komponen yaitu protein (disebut apoprotein) dan gugus prostetik nonprotein. Termasuk protein terkonjugasi/senyawa adalah nukleoprotein (DNA, RNA), mukoprotein, glikoprotein, lipoprotein, metaloprotein dan fosfoprotein.[9]

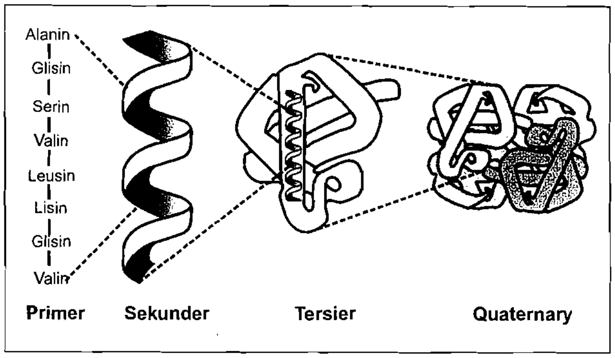
Struktur

Struktur protein dapat diuraikan dalam empat tingkat yaitu struktur primer, sekunder, tersier dan kuarterner.[9] Struktur primer dibentuk sesuai urutan asam amino pada rantai polipeptida (Gambar 4). Struktur sekunder berupa konformasi segmen rantai polipeptida dapat berupa α-heliks, pita-β, gulungan (*coils*) dan lekukan (*turns*). Struktur ini tergantung pada jumlah ikatan hidrogen dan disulfida pada molekul protein. Struktur tersier terbentuk berdasarkan susunan elemen sekunder dan interaksi antar elemen sehingga terbentuk struktur tiga dimensi yang karakteristik. Konformasi ini terbentuk oleh adanya ikatan elektrovalen, ikatan hidrogen, ikatan disulfida, gaya van der Waals dan interaksi hidrofobik. Struktur kuarterner adalah struktur molekul yang terdiri dari beberapa subunit sehingga terbentuk molekul protein yang lengkap.[23]

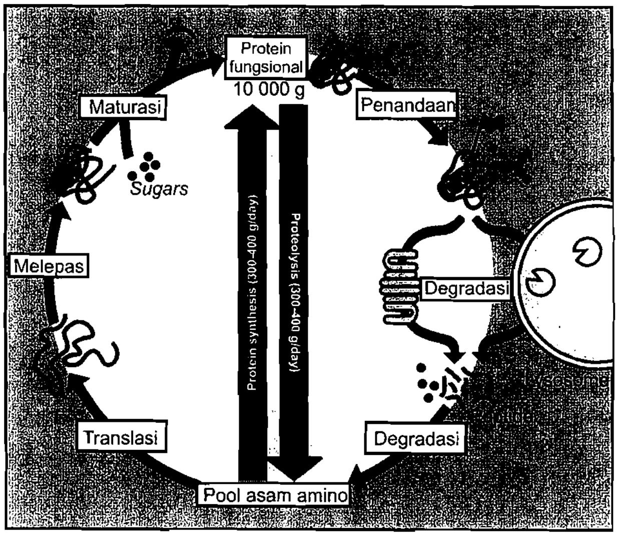
Sintesis, Metabolisme dan Degradasi

Proses sintesis protein dimulai dari transkripsi DNA di nukleus membentuk mRNA kemudian proses translasi mRNA menjadi rantai asam amino (polipeptida) oleh ribosom di sitosol (Gambar 5). Selama atau setelah proses translasi rantai polipeptida mengalami proses lipatan dan modifikasi menjadi protein matang dengan bantuan protein yang disebut *chaperone*. Protein pada ribosom dengan menempel pada retikulum endoplasma kasar yang kemudian digunakan atau dipindah dalam badan golgi untuk kemudian disekresikan melalui eksositosis keluar sel.[25]

Dalam keseimbangan, sintesis dan degradasi protein berkisar 300-400 g/hari. Di dalam sel, protein terus menerus mengalami pergantian (sintesis dan degradasi). Protein dari sirkulasi akan mengalami endositosis untuk didegradasi dalam sel. Degradasi protein dilaksanakan oleh protease. Protease lisosom (katepsin) mendegradasi protein yang masuk lisosom. Protein sitoplasmik yang akan diurai, diikat oleh ubiquitin yang berinteraksi dengan proteasom untuk mendegradasi protein. Produk degradasi berupa asam amino akan dimetabolisme untuk sintesis protein baru atau untuk menjadi sumber energi.[25]



Gambar 4. Struktur molekul protein[24]



Gambar 5. Sintesis dan degradasi protein[25]

Fungsi

Protein memiliki banyak fungsi dalam tubuh yaitu untuk fungsi katalisis, transpor molekul, struktural, kontraktil, nutrititif imunologik, hormonal, koagulasi, keseimbangan asam basa, tekanan onkotik dan sebagai reseptor. Fungsi dan contoh protein disajikan pada tabel 7.[26]

Protein Plasma

Sebagian besar protein plasma disintesis di hati kecuali imunoglobulin yang disintesis oleh sel B dan hormon oleh organ endokrin. Protein plasma tersebut disekresi oleh hepatosit ke ruang *Disse* dan masuk sirkulasi melalui sinusoid hati. Setelah bersirkulasi, kebanyakan protein plasma kehilangan asam sialat yang menjadi tanda bersihan dan degradasinya oleh hati.

Berdasarkan sifat elektroforetiknya protein plasma terdiri dari fraksi albumin dan prealbumin (RBP, transthyretin), alfa-1 (α1-antitripsin, α1-acid glycoprotein, α1-fetoprotein), alfa-2 (haptoglobin, α2-makroglobulin, seruloplasmin), beta-1 (transferrin, C4), beta-2 (C3, β2-mikroglobulin) dan gamma (IgG, IgA, IgM, CRP). Fungsi dan korelasi klinik beberapa protein plasma secara ringkas disajikan pada tabel 8.[27]

ENZIMOLOGI KLINIK

Enzim adalah polimer biologik yang mampu mengkatalisis reaksi kimia. Umumnya enzim adalah protein kecuali beberapa molekul RNA yang memiliki kapasitas katalitik.[28]

Struktur Molekular

Molekul enzim memiliki struktur primer, sekunder dan tersier sesuai karakteristik protein. Kebanyakan enzim juga memiliki struktur kuarterner. Struktur primer dibentuk sesuai urutan asam amino. Struktur sekunder berupa konformasi segmen rantai polipeptida apakah berupa α-heliks, pita-β, gulungan (*coils*) dan belokan-β (β-*turns*). Struktur tersier terbentuk berdasarkan susunan elemen sekunder dan interaksi antar elemen sehingga terbentuk struktur tiga dimensi yang karakteristik. Struktur kuarterner adalah struktur molekul yang terdiri dari beberapa subunit sehingga terbentuk molekul enzim yang lengkap dan fungsional. Enzim dengan struktur homomultimer terdiri dari beberapa subunit yang sama (misalnya LDH H4), sedangkan struktur heteromultimer terdiri dar subunit yang berbeda (misalnya CK-MB). Enzim dengan variasi struktur yang disebut isoenzim (misalnya CK-MM, CK-MB). Isoenzim memiliki struktur yang berbeda karena disandi oleh gen yang berbeda namun mengkatalisis reaksi karakteristik yang sama.[29]

Spesifitas dan Nomenklatur

Enzim hanya berikatan dengan substrat pada bagian spesifik (*active site*) sehingga reaksi yang terjadi adalah

[illegible]

Fungsi	Contoh
Katalisis	Enzim
Transport molekul	Transkortin (Cortisol), *thyroxin-binding-globulin* (tiroksin), albumin (asam lemak, bilirubin tak terkonjugasi, kalsium, hemoglobin (O_2, CO_2), lipoprotein (kolesterol, triasilgliserol).
Struktural	Kolagen pada tulang dan jaringan ikat, keratin pada kulit, rambut dan kuku. Protein juga membentuk struktur endoskelet selular. Kromosom mengandung histon untuk stabilisasi gulungan DNA.
Kontraktil	Aktin, miosin untuk kontraksi otot
Nutrisi	Albumin
Imunologik	Antibodi, interleukin
Regulasi/hormonal	Neurotransmiter, hormon: insulin, dll.
Koagulasi	Fibrinogen
Keseimbangan asam basa	Protein: komponen penyangga keasaman darah
Tekanan onkotik	Albumin
Reseptor	Reseptor estriol

[illegible] Plasma[27]

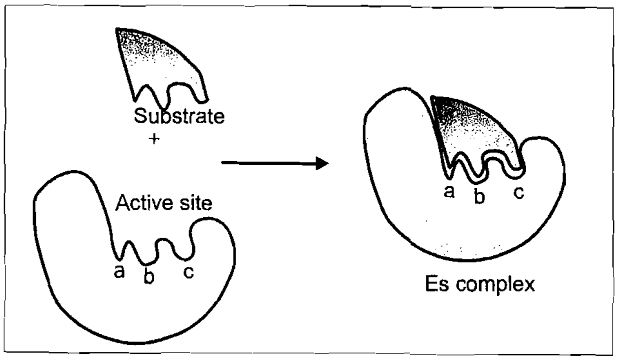
Protein	Fungsi	Meningkat	Menurun
Albumin	Protein transport, menjaga tekanan osmotik	Dehidrasi	Malnutrisi, malabsorpsi, sirosis hati, infeksi,eklampsia, sindrom nefrotik
α_1-antitripsin	Inhibitor protease	Inflamasi, stres, infeksi, infeksi tiroid	Defisiensi herediter, emfisema awal, *neonatal respiratory distress syndrome*, hipoproteinemia.
Haptoglobin	Mengikat hemoglobin bebas	Penyakit kolagen, infeksi, kerusakan jaringan, nefritis, kolitis ulseratif, neoplasia, obstruksi bilier	Hemolisis, reaksi transfusi, katup prostetik, penyakit hati, hematoma, perdarahan jaringan.
Seruloplasmin	Transport Cu, reaktan fase akut.	Kehamilan, tirotoksikosis, keganasan, reaksi radang akut, sirosis bilier, intoksikasi Cu.	Penyakit Wilson, fisiologi bayi ≤6 bln, sindroma nefrotik, kelaparan, sindrom Menkes.
Transferrin	Transport ion, reaktan fase akut	Anemia defisiensi besi	Sirosis hepatis
C3 & C4	Faktor komplemen	Reaksi fase akut	Penurunan C3 dengan C4 normal: aktivasi jalur alternatif (sepsis, endotoksin). Penurunan C4 dengan atau tanpa C3: aktivasi jalur klasik (LES, penyakit kompleks imun).
β_2-mikroglobulin	Permukaan leukosit	Limfoma, leukemia, mieloma, penyakit ginjal, rejeksi transplan ginjal, infeksi viral, radang kronik	Hipoproteinemia
Imunoglobulin	Antibodi	Hipergamma globulin poliklonal: infeksi, penyakit hati, penyakit kolagen. Monoklonal: mieloma, makroglobulinemia Waldenstrom, leukemia	Agamaglobulinemia kongenital, hipogammaglobulinemia transien, primer, sekunder (Hodgkin, limfosarkoma).
CRP	Pertahanan non-spesifik		

reaksi yang spesifik. Enzim juga bersifat stereoselektif karena asimetrisitas bagian aktifnya. Enzim hanya mengenali satu bentuk enantiomerik dari suatu substrat. Protease misalnya, hanya berikatan dengan polipeptida yang terdiri dari asam amino-L (tidak dengan asam amino-D). Enzim juga dapat menunjukkan spesifitas geometrik, misalnya fumarase, hanya bereaksi dengan fumarat (isomer *trans*) dan tidak dengan maleat (isomer *cis*).[30]

Enzim (E) bekerja melalui pembentukan kompleks enzim-substrat (ES). Substrat akan terikat di situs aktif pada enzim (**gambar 6**). Setelah itu terjadi transformasi substrat menjadi produk (P) dan enzim terlepas kembali:

$$E + S \leftrightarrow ES \rightarrow P + E$$

Berdasarkan tipe reaksinya, enzim diklasifikasikan dalam enam kelas yaitu oksidoreduktase, transferase, hidrolase, liase, isomerase dan ligase. Penamaan dan kode sistematik oleh the International *Union of Biochemistry* (IUB) menetapkan *Enzyme Commission* (EC) yaitu kode nomor enzim yang terdiri dari, kelas, sub kelas, sub-subkelas, dan nomor enzim dalam sub-subkelas. Misalnya kreatin kinase (kelas transferase, subkelas fosfotransferase, sub-subkelas grup nitrogenik atau akseptor) memiliki nama sistematik ATP: creatine N-phosphotransferase dengan nomor EC 2.7.3.2 [1, 29]



Gambar 6. Kompleks enzim substrat[30]

Aktivitas Enzim

Integritas struktur molekul enzim penting untuk aktivitas biologiknya. Kerusakan pada struktur (denaturasi) akan menyebabkan enzim kehilangan kemampuan biologiknya. Denaturasi dapat terjadi *reversibel* ataupun *ireversibel*. Beberapa keadaan dapat menyebabkan denaturasi enzim yaitu perubahan suhu, pH dan penambahan zat kimia tertentu. Inaktivasi oleh pemanasan terjadi umumnya pada suhu diatas 60°C. Lingkungan pH ekstrem menyebabkan perubahan konformasi molekul enzim. Penambahan zat tertentu seperti urea menyebabkan inaktivasi enzim karena mengganggu ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang membangun struktur molekul enzim.[29]

Beberapa enzim membutuhkan senyawa non-protein dengan berat molekul rendah untuk aktivitasnya. Senyawa yang berikatan lemah dengan enzim disebut *koenzim, sedangkan yang berikatan kuat disebut gugus* prostetik. Bentuk inaktif enzim (apoenzim) akan menjadi bentuk aktif (holoenzim) setelah berikatan dengan gugus prostetiknya.[29]

Laju reaksi enzimatik juga dapat dipengaruhi oleh suhu, keasaman dan adanya substansi lain yaitu inhibitor atau aktivator. Inhibitor dibagi atas tipe ireversibel dan reversibel. Inhibitor ireversibel berikatan kovalen dengan enzim sehingga metode fisik seperti dialisis, filtrasi gel, kromatografi tidak dapat memisahkannya. Inhibitor reversibel dapat berupa inhibitor kompetitif yang memiliki kemiripan struktural dengan substrat atau berupa inhibitor nonkompetitif yang berikatan dengan enzim pada lokasi yang berbeda dengan tempat ikatan enzim-substrat. Contoh inhibitor misalnya aspirin menginhibisi siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) yang memproduksi prostaglandin dan tromboksan, sehingga dapat menekan peradangan dan rasa sakit. Sianida yang merupakan inhibitor enzim ireversibel, yang bergabung dengan tembaga dan besi pada bagian aktif enzim sitokrom c oksidase dan menghambat respirasi sel.[29]

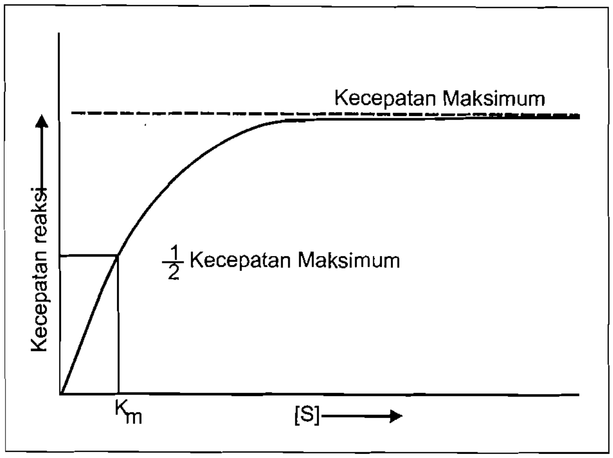
Aktivator enzim dapat meningkatkan laju reaksi dengan mendukung pembentukan konformasi paling aktif pada enzim atau pada substrat. Banyak enzim membutuhkan ion metal untuk stabilisasi struktur tersier dan kuarternernya untuk berfungsi lebih aktif. Aktivitas amilase akan meningkat tiga kali lipat dengan adanya aktivator yaitu Cl^-. Kreatinin kinase membutuhkan $Mg2^+$, sedangkan ALP membutuhkan $Mg2^+$ dan $Zn2^+$.[29]

Regulasi dan Kinetika Enzim

Regulasi enzim dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu pengaturan senyawa yang berikatan dengan bagian aktif enzim, perubahan konformasi enzim, perubahan jumlah enzim dan regulasi jalur metabolik.[25]

Pengaturan senyawa yang berikatan dengan enzim terkait dengan pengaturan konsentrasi substrat. Pada konsentrasi enzim konstan, penambahan kadar substrat akan meningkatkan terbentuknya produk sesuai laju reaksi orde satu (*first order kinetic*) pada kurva Michaelis-Menten (Gambar 7). Pada kadar substrat yang maksimal maka terjadi laju reaksi orde nol sehingga jumlah produk yang terbentuk menjadi konstan (*zero order kinetic*).[31]

Perubahan konformasi enzim termasuk regulasi alosterik, modifikasi kovalen, interaksi protein-protein dan pemecahan zimogen. Inhibitor atau aktivator tertentu menyebabkan perubahan konformasi alosterik enzim sehingga mempengaruhi bagian aktif enzim. Modifikasi kovalen seperti fosforilasi oleh protein kinase



Gambar 7. Kurva reaksi Michaelis-Menten[31]

atau defosforilasi oleh protein fosfatase menyebabkan perubahan konformasi pada bagian katalitik sehingga mempengaruhi aktivitas enzim.[25]

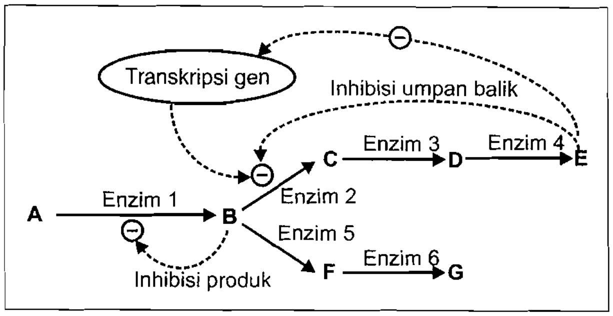
Perubahan konsentrasi enzim dapat melalui pengaturan sintesis enzim dengan induksi atau represi transkripsi gen atau melalui degradasi oleh proteosome dan *caspase*.[25]

Regulasi enzim dapat juga terjadi melalui regulasi jalur metabolik. Pola yang umum ditemukan adalah adanya satu enzim (*rate limiting enzyme*) yang diregulasi sintesisnya sehingga kadar enzim ini akan menentukan pembentukan produk akhir dari suatu jalur metabolik. Mekanisme lain adalah adanya melalui inhibisi umpan balik, regulasi balik oleh jalur metabolik oponen, atau kompartementasi enzim sehingga terjadi pembatasan akses enzim atau substrat.[25]

Enzim Dalam Darah

Secara klinis, perubahan aktivitas atau kadar enzim dalam darah dapat menjadi tanda status fisiologi atau patologi tubuh. Faktor yang mempengaruhi kadar enzim dalam darah adalah faktor masuknya enzim dari sel asal kedarah serta bagaimana enzim itu hilang dari darah.

Tiga mekanisme utama masuknya enzim kedalam darah yaitu bocornya membran sel, effluks enzim oleh sel yang rusak, dan perubahan produksi enzim. Kerusakan atau kematian sel menyebabkan kebocoran membran sel sehingga enzim intrasel keluar ke ekstrasel. Kecepatan effluks enzim setelah bocornya membran sel tergantung pada perbedaan kadar enzim intrasel dan ekstrasel, ukuran molekul, serta jalur pelepasan enzim kedalam darah. Lokasi intrasel enzim mempengaruhi kadarnya dalam darah. Enzim sitosolik lebih cepat masuk dalam darah dibanding enzim dalam struktur subselular seperti mitokondria. Enzim pada eksterior sel seperti γ-glutamil transferase (GGT) meningkat dalam darah karena adanya akumulasi garam empedu yang melepaskannya dari dinding hepatosit.



Gambar 8. Pola Regulasi jalur metabolik[25]

Faktor produksi enzim juga mempengaruhi kadar enzim dalam darah. Karena adanya pergantian sel menua maka secara normal terdapat enzim dengan kadar rendah dalam darah. Enzim yang diproduksi oleh lebih banyak sel (misalnya ALT oleh hepatosit) akan lebih cepat naik bila terjadi kerusakan organ itu dibandingkan enzim yang berasal dari organ dengan massa kecil seperti prostat. Induksi produksi enzim dapat meningkatkan kadarnya dalam darah. Peningkatan GGT dalam serum dapat terjadi karena induksi oleh barbiturat, fenitoin atau asupan etanol. Obstruksi bilier menyebabkan induksi sintesis ALP oleh hepatosit.[29] Peningkatan enzim mempunyai korelasi klinik dengan organ yang memproduksi enzim tersebut (Tabel 9).[29]

Waktu paruh enzim dalam plasma bervariasi dari beberapa jam sampai beberapa hari. Rerata waktu paruh enzim adalah 6 – 48 jam. Bersihan enzim dari darah umumnya melalui endositosis yang dimediasi reseptor pada sistem retikuloendotelial (hati, limpa, sumsum tulang) walaupun bersihan amilase dapat melalui ginjal. Perubahan struktur pada enzim, seperti *sialylation* pada ALP dari sel maligna menyebabkan penurunan bersihan ALP oleh reseptor galaktosil hepatosit sehingga kadarnya meningkat dalam darah.[29]

NON-PROTEIN NITROGEN

Istilah substansi nonprotein nitrogen (NPN) berasal dari masa lalu ketika penentuan kadar kelompok analit ini menggunakan metode yang mengharuskan protein disingkirkan dari serum sebelum dilakukan analisis. Dari setelah presipitasi dan filtrasi protein, konsentrasi total NPN filtrat diukur dengan fotometer setelah reaksi dengan reagen Nessler. Pemeriksaan total NPN telah diganti pemeriksaan komponen-komponennya. Terdapat sekitar 15 senyawa NPN namun yang memiliki arti klinik adalah ureum (45-50% dari NPN plasma), asam amino (25%), asam urat (10%), kreatinin (5%), kreatin (1-2%) serta amonia (0,2%).32 Berikut akan diuraikan tentang ureum, kreatinin dan asam urat.

Tabel 9. Sumber Enzim dan Korelasi Klinik[29]

Enzim	Sumber utama enzim dalam darah	Korelasi klinik
Alanin aminotransferase (ALT)	Hati, otot rangka	Penyakit parenkim hati
Alkali fosftatase (ALP)	Hati, tulang, mukosa intestinal, plasenta	Penyakit hepatobilier, penyakit tulang
Amilase	Kelenjar ludah, pankreas	Penyakit pankreas
Aspartat aminotransferase (AST)	Hati, otot rangka, jantung, eritrosit	Penyakit parenkim hati, penyakit otot, jantung
Kolinesterase (CHE)	Hati	Keracunan insektisida organofosfat, sensitivitas suksametonium, penyakit parenkim hati.
Kreatinin kinase (CK)	Otot rangka, jantung	Penyakit otot, infark jantung
γ-glutamil transferase (GGT)	Hati, ginjal	Penyakit hepatobilier
Laktat dehidrogenase (LDH)	Jantung, hati, otot rangka, eritrosit, trombosit, kelenjar getah bening	Hemolisis, penyakit parenkim hati, infark jantung
Lipase	Pankreas	Penyakit pankreas

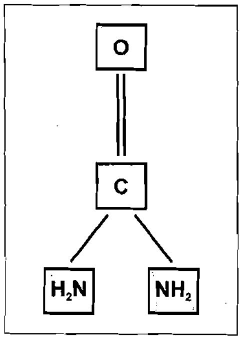
Ureum

Ureum CO[NH2]2, dalam bahasa Belanda: ureum, Inggris: urea, BM 60 Da adalah produk katabolisme protein utama yang diekskresi tubuh (Gambar 9). Protein mengalami proteolisis menjadi asam amino yang selanjutnya mengalami transaminasi dan deaminasi oksidatif menghasilkan amonia. Di hati amonia dikonversi menjadi ureum melalui aktivitas enzim-enzim pada jalur siklus urea.

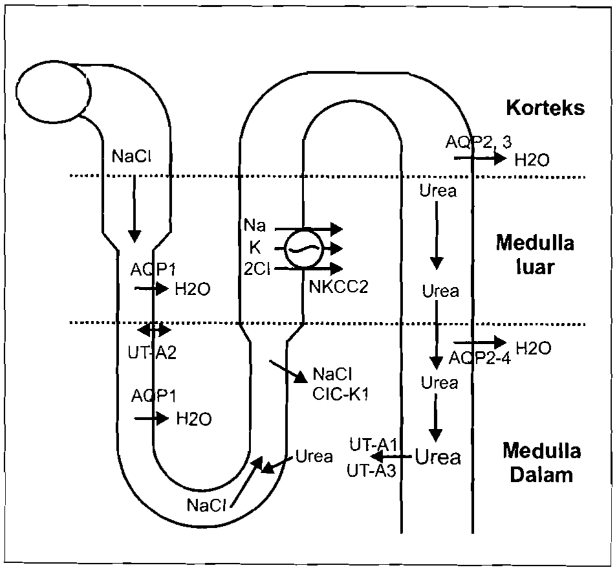
Lebih dari 90% ureum diekskresi melalui ginjal, selebihnya melalui saluran cerna dan kulit. Konsep lama menyatakan bahwa tidak ada sekresi atau absoprsi aktif urea pada tubulus ginjal, hanya ada difusi pasif. Namun penelitian mutakhir menemukan adanya transporter urea (UT-A1, UT-A3) pada tubulus kolligentes medulla bagian dalam (*inner medullary collecting duct*, IMCD) (**Gambar 10**). Transporter ureum dipengaruhi oleh antidiuretik hormon (ADH). ADH meningkatkan fosforilasi UT sehingga meningkatkan permeabilitas terhadap ureum.[33,35] Adanya transporter jelas menjelaskan akumulasi urea pada interstitium medula ginjal.[36]

Ureum serum sering digunakan untuk penilaian fungsi ginjal namun perlu diperhatikan bahwa konsentrasi ureum serum tidak hanya tergantung pada fungsi ginjal namun juga oleh produksi urea yang tergantung terutama pada asupan protein. Karena adanya reabsorpsi ureum, pemeriksaan klirens ureum kurang sesuai dengan laju filtrasi glomerulus. Jumlah ureum yang direabsorbsi tergantung pada volume vaskular efektif. Pada deplesi volume, terjadi peningkatan reabsorpsi ureum di tubulus proksimalis. Pada keadaan ginjal normal tanpa deplesi volume sirkulasi renal, klirens ureum sekitar 50% klirens kreatinin. Namun pada deplesi volume yang berat, klirens ureum menjadi lebih kecil sampai 10% klirens kreatinin. Namun, pada penyakit ginjal tahap akhir, klirens ureum menjadi prediktor laju filtrasi glomerulus yang lebih baik dari klirens kreatinin.[33]

Formula Cockroft-Gault tidak memasukkan ureum dalam perhitungan laju filtrasi glomerulus, tetapi ureum/BUN masuk dalam formula *Levey atau the Modification of Diet*



Gambar 9. Struktur ureum[32]



Gambar 10. Transport urea oleh transporter urea

UT: urea transporter, AQP: aquaporin, NKCC2: transporter Na,K, Cl.

in Renal Peningkatan kadar urea darah disebut azotemia. Pada kadar yang sangat tinggi dapat menyebabkan sindroma uremik. Peningkatan kadar ureum dapat terjadi prerenal, renal dan post renal. Penyebab prerenal dapat karena penurunan perfusi ginjal (gagal jantung kongestif, syok, perdarahan, dehidrasi), peningkatan katabolisme protein atau diet tinggi protein. Peningkatan renal karena penyakit ginjal seperti gagal ginjal, nefritis glomerular dan tubular nekrosis. Peningkatan kadar ureum postrenal dapat karena obstruksi saluran kemih misalnya oleh urolitiasis. Penurunan konsentrasi ureum dapat terjadi karena asupan protein rendah, muntah dan diare berat, penyakit hati dan kehamilan.[32]

Perlu diperhatikan bahwa laporan pemeriksaan laboratorium ureum bervariasi. Beberapa pihak melaporkan dalam *blood urea nitrogen* (BUN). BUN dikonversi menjadi ureum dengan faktor perkalian 2,14 (Ureum[mg/dL] = BUN[mg/dL] • 2,14).

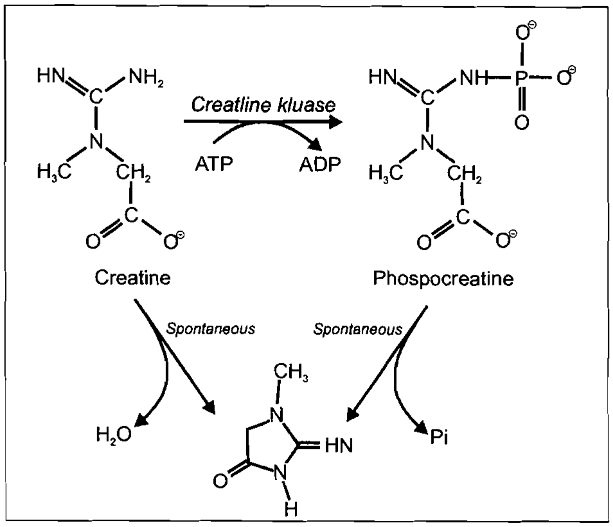
Rasio ureum/kreatinin (normal 40-100:1) atau rasio BUN/kreatinin (normal 10-20:1) dapat membantu membedakan azotemia prerenal. Gangguan prerenal akan menyebabkan rasio yang tinggi karena peningkatan ureum tanpa peningkatan kreatinin. Peningkatan rasio dengan peningkatan kreatinin umumnya ditemui pada gangguan postrenal. Rasio yang rendah ditemui pada penurunan produksi ureum misalnya karena asupan protein rendah, nekrosis tubular akut dan penyakit hati berat. [32]

Kreatinin

Kreatinin (BM 113 Da) terbentuk spontan dari kreatin dan kreatin fosfat di otot dan dieksreksikan ke plasma secara konstan (1%-2%/hari) sesuai massa otot. Konversi menjadi kreatinin lebih tinggi pada suhu tinggi dan pH rendah.[33] Kreatin disintesis di hati, ginjal dan pankreas dari arginin, glisin dan metionin. Dalam otot kreatin dikonversi menjadi kreatin fosfat (Gambar 11). Dehidrasi nonenzimatik ireversibel kreatin dan fosfokreatin menghasilkan kreatinin yang kemudian masuk sirkulasi dan diekskresi oleh ginjal. [37]

Kreatinin ditemukan pada semua cairan tubuh dan dibersihkan dari sirkulasi dengan filtrasi glomerulus. Hanya sedikit kreatinin direabsorpsi dan sejumlah kecil disekresi oleh tubulus proximalis. Terdapat variasi diurnal kadar kreatinin yaitu terendah pada jam 07.00 dan tertinggi pada jam 19.00 (20-40% lebih tinggi dari pagi hari) dengan variasi harian kadar kreatinin kurang dari 10% pada jam yang sama. [38, 39]

Bersihan (klirens) suatu substansi dari ginjal adalah jumlah substansi itu dibersihkan dari plasma oleh ginjal dalam unit waktu.[40] Pemeriksaan bersihan kreatinin merupakan cara sederhana dan cukup reliabel untuk menilai laju filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate*, GFR). Penentuan GFR dapat menggunakan substrat endogen (cystatin C, kreatinin, ureum, β-trace protein) ataupun substrat eksogen (inulin, *^{125}I-iothalamate, metastable technetium^{99}-labeled diethyle triamine pentaacetid acid* [^{99m}Tc-DTPA], chromium^{51}-*labeled ethylenediaminetetraacetic acid* [^{51}Cr-EDTA]).[33] Klirens suatu zat yang diukur dapat ditentukan dengan rumus:



Gambar 11. Interkonversi kreatin, kreatin fosfat dan kreatinin[37]

Klirens = U / B x V x f

U= kadar zat dalam urin
B= kadar zat dalam darah
V= diuresis dalam mL/menit
f= faktor luas permukaan tubuh

Untuk menghitung perkiraan/estimasi GFR berdasarkan kadar kreatinin, telah diajukan beberapa rumus berikut:

Formula Cockroft dan Gault (1976) masih disukai karena cara perhitungan yang mudah:

eGFR = ([140 - umur [thn]] x [berat badan [kg]]) /
(72 x Kreatinin Serum)
(x 0,85 bila wanita)

Formula Levey (formula MDRD dengan 6 variabel), laju filtrasi glomerulus (GFR):

eGFR = 170 x Kreatinin serum$^{-0,999}$ [mg/dL]
x Umur$^{-0,176}$
x [0,762 bila wanita]
x [1,180 bila kulit hitam]
x BUN$^{-0,170}$ [mg/dL]
x Albumin $^{+0,318}$ [g/dL]

Formula MDRD sederhana (4 variabel)[33] untuk metode selain metode *isotope dilution mass spectrometry* (IDMS):

eGFR = 186 x Kreatinin$^{-1,154}$ x Umur$^{-0,203}$ x 1,212 (kulit hitam) x 0,742 (wanita)

Formula MDRD sederhana (4 variabel)[33] untuk metode IDMS atau dikalibrasi ke IDMS:

eGFR = 175 x Kreatinin$^{-1,154}$ x Umur$^{-0,203}$ x 1,212 (kulit hitam) x 0,742 (wanita)

Formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)41:

eGFR= 141 x min(Kreatinin/k,1)a x max(Kreatinin/k,1)$^{-1,209}$ x 0,993Umur

x (1,018 wanita) x (1,159 (kulit hitam))

Dimana k=0,7 pada wanita, k=0,9 pada pria, a=-0,329 pada wanita, a=-0,411 pria, min=minimum kreatinin/k atau 1, max=maksimum kreatinin/ atau 1.

Formula Schwartz untuk anak[33]:

eGFR = 0,55 x tinggi (cm) / kreatinin serum (mg/dL)

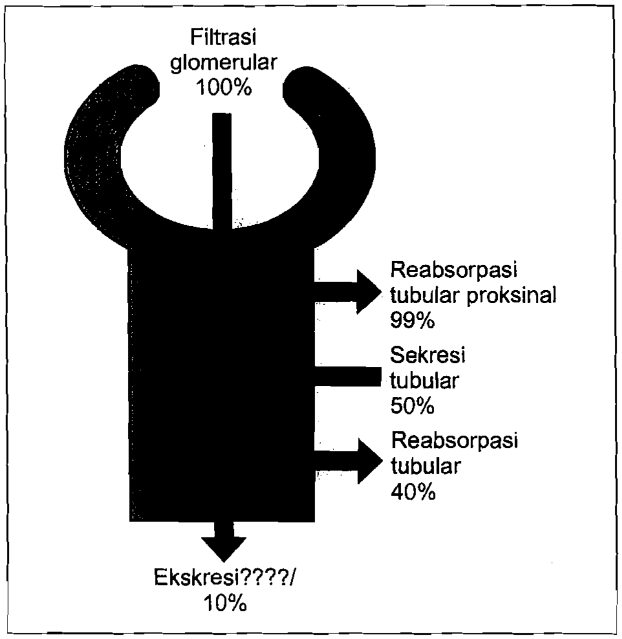
Modifikasi MDRD untuk formula Schwartz [33]:
eGFR (mL/min/1.73m2)=
39,1 (tinggi [m]] / Kreatinin^{0,516} [mg/dL]) x
(1,8 / cystatin C^{0,294} [mg/L])
(30 / BUN^{0,169} [mg/dL]) [1,099 pria]
(tinggi [m]/1,4)^{0,188}

Kreatinin kurang dipengaruhi oleh diet dibanding ureum, namun kreatinin dapat meningkat pada asupan daging yang cukup besar. Peningkatan kreatinin umumnya bila telah penurunan 50% fungsi ginjal. Peningkatan kreatinin ditemukan pada penyakit ginjal, obstruksi saluran kemih, rabdomiolisis, akromegali dan gigantisme. Setiap penurunan laju filtrasi glomerulus 50%, terjadi peningkatan kadar kreatinin serum sekitar dua kali lipat. Penurunan kreatinin ditemukan pada debilitasi dan penurunan massa otot misalnya pada distrofi muskular dan miastenia gravis. [27]

Asam Urat

Asam urat adalah senyawa nitrogenik (C5H4N4O/2,6,8-trihidroksipurin) yang merupakan produk akhir katabolisme purin nukleosida adenosin dan guanosin. Asam urat terutama dihasilkan oleh hati, 400 mg/hari dan 300 mg dari diet. Pada pria dengan diet bebas purin, total pool asam urat diperkirakan sekitar 1200 mg (wanita 600 mg), pada penderita artritis gout, pool asam urat diperkirakan >18.000 mg. Sekitar 75% asam urat diekskresi di ginjal dan 25% melalui saluran cerna. Dalam ginjal, asam urat seluruhnya melewati glomerulus, selanjutnya 98% mengalami reabsorpsi tubuli proksimal, sekresi tubuli distal dan reabsorpsi lagi pada tubuli distal. Total ekskresi asam urat adalah sekitar 10% dari jumlah yang difiltrasi (Gambar 12).[37, 42] Asam urat memiliki pKa 5,57 sehingga pada pH lebih rendah asam urat bersifat insolubel. Pada pH lebih tinggi, asam urat lebih mudah larut.

Hiperurisemia dapat terjadi primer atau sekunder. Hiperurisemia primer ditemukan dapat karena kombinasi overproduksi purin, 25% pasien dengan peningkatan aktivitas fosforibosilpirofosfat (PRPP)-amidotransferase (E.C.2.4.2.14), penurunan ekskresi urat oleh ginjal, dan peningkatan asupan purin. Peningkatan primer lain relatif jarang ditemui seperti pada sindroma Lesch-Nyhan (defisiensi hipoxantin-guanin fosforibosil transferase (HGPRT, E.C.2.4.2.8), mutasi PRPP sintase dan defisiensi glukosa-6-fosftase. Penyebab peningkatan sekunder misalnya asupan purin tinggi, peningkatan pergantian sel (misalnya leukemia), penyakit ginjal, obat diuretik. [37]



Gambar 12. Ekskresi asam urat di ginjal [42]

Hipourisemia dapat terjadi pada penyakit hati berat karena penurunan sintesis purin dan aktivitas xantin oksidase misalnya karena allopurinol dosis tinggi; gangguan reabsorpsi asam urat di tubuli ginjal misalnya pada sindroma Fanconi. Defisiensi xantin oksidase selain menyebabkan hipourisemia juga disertai dengan xantinuria.[37]

REFERENSI

1. Murray RK. Biochemistry and medicine. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Harper's illustrated biochemistry. 26th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 1-4.
2. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 337-901.
3. Freeman VS. Carbohydrates. In: Bishop ML, Duben-Engelkirk JL, Fody EP, editors. Clinical chemistry: principles, procedures, correlations. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 215-31.
4. Dods RF. Diabetes mellitus. In: Kaplan LA, Pesce AJ,

Kazmierczak SC, editors. Clinical chemistry: theory, analysis, correlation. 4th ed. St Louis: Mosby; 2003. p. 580-601.

5. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Essential haematology. 4th ed. Oxford: Blackwell science; 2001.
6. Gaw A, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Shepherd J. Clinical biochemistry: an illustrated colour text. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
7. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Sawyer BG, editors. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 6th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. p. 373-401.
8. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnosis. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2006. p. 903-81.
9. Kaplan LA, Naito HK, Pesce AJ. Classifications and descriptions of proteins, lipids and carbohydrates. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC, editors. Clinical chemistry: theory, analysis, correlation. 4th ed. St Louis: Mosby; 2003. p. 1024-42.
10. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2245-61.
11. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Dashti N. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. J Lipid Res. 2001;42(9):1346-67.
12. Havel RJ, Kane JP. Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2705-16.
13. Oncley J, Scatchard G, Brown A. Physical-chemical characteristics of the certain proteins of normal human plasma. J Phys Chem. 1947;51:184.
14. Roberts WL, McMillin GA, Burtis CA, Bruns DE. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 2251-318.
15. Mayne PD. Clinical chemistry in diagnosis and treatment. 6th ed. London: ELBS; 1994.
16. Naito HK. Lipids. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC, editors. Clinical chemistry: theory, analysis, correlation. 4th ed. St Louis: Mosby; 2003. p. 1030-35.
17. Sethi AA, Warnick GR, Remaley AT. Lipids and lipoproteins. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. Clinical chemistry: principles, procedures, correlations. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 328-55.
18. Carlson LA, Gotto AM, Illingworth DR. Current hyperlipidaemia. London: Science Press Ltd; 1999.
19. Assmann G. Lipid metabolism and atherosclerosis. Stuttgart: Central laboratory of the medical faculty University of Munster and Institute for arteriosclerosis research at the University of Munster - Schattauer; 1982.
20. Wallach JB. Interpretation of diagnostic tests. 6th ed. New York: Little, Brown & Co; 1996.
21. Suryaatmadja M. Pemeriksaan pola lipid dan penafsirannya. In: Suryaatmadja M, editor. Pendidikan Berkelanjutan Patologi Klinik 2002. Jakarta; 2002. p. 54-65.
22. Bhagavan NV. Medical biochemistry. 4th ed. San Diego: Harcourt/Academic Press; 2002.
23. Johnson AM. Amino acids, peptides and proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 533-95.
24. Tymchak LL. Amino acids and proteins. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. Clinical chemistry: principles, procedures, correlations. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 223-65.
25. Smith CM, Marks AD, Lieberman MA. Mark's basic medical biochemistry: a clinical approach. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
26. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of anatomy and physiology. 13th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2012.
27. Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's manual of diagnostic and laboratory tests. 4th ed. St. Louis: Mosby Inc.; 2010.
28. Rodwell VW, Kennellly PJ. Enzymes: mechanism of action. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Harper's illustrated biochemistry. 26th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 49-59.
29. Bais R, Panthegini M. Principles of clinical enzymology. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 191-218.
30. Pincus MR, Abraham Jr NZ. Clinical enzymology. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 273-95.
31. Rodwell VW, Kennellly PJ. Enzymes: kinetics. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Harper's illustrated biochemistry. 26th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 60-71.
32. Frank EL. Nonprotein nitrogen compounds. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. Clinical chemistry: principles, procedures, correlations. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 266-80.
33. Oh MS. Evaluation of renal function, water, electrolytes and acid base balance. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 169-92.
34. Fenton RA, Knepper MA. Urea and renal function in the 21st century: insights from knockout mice. J Am Soc Nephrol. 2007;18(3):679-88.
35. Pallone TL. Aquaporin 1, urea transporters, and renal vascular bundles. J Am Soc Nephrol. 2007;18(11):2798-800.
36. Sands JM, Blount MA, Klein JD. Regulation of renal urea transport by vasopressin. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2010;122:82-92.
37. Lamb EJ, Price CP. Creatinine, urea, and uric acid. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Sawyer BG, editors. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 6th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. p. 363-72.
38. Wilson DD. McGraw-Hill's manual of laboratory and diagnostic tests. New York: McGraw-Hill; 2008.
39. First MR. Renal function. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC, editors. Clinical chemistry: theory, analysis, correlation. 4th ed. St Louis: Mosby; 2003. p. 477-91.
40. Delaney MP, Price CP, Lamb EJ. Kidney function and disease. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Sawyer BG, editors. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 6th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. p. 631-54.
41. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.
42. Marshall WJ, Bangert SK. Clinical chemistry. 5th ed. Edinburgh: Mosby; 2004.

26

PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA KELAINAN PANKREAS

Ina S. Timan

PENDAHULUAN

Pankreas adalah suatu organ berukuran antara 12-20 cm pada orang dewasa, dengan berat 70-110 g. Pankreas adalah organ endokrin dan eksokrin. Sebagai organ eksokrin pankreas tersusun dari asinus dengan duktus intralobular yang akhirnya menjadi duktus pankreatik dan bermuara ke duodenum. Sekresi pankreas sebagai organ eksokrin adalah enzim digestif, cairan dan elektrolit serta bikarbonat. Sekresi pankreas ini dipengaruhi rangsangan hormon gastrin, sekretin dan kolesistokinin yang diproduksi oleh gaster dan duodenum. Sekresi pankreas sebagai kelenjar eksokrin terjadi baik dalam keadaan puasa (status interdigestif) hingga setelah makan (digestif). Sekresi sebelum makan dimulai segera setelah sistem gastrointestinal selesai mencerna makanannya. Sekresi interdigestif bersifat siklik mengikuti pola makan seseorang, dipengaruhi oleh *migrating myoelectric complex* (MMC), terdapat pola pengeluaran sekresi pankreas secara periodik tiap 60-120 menit disertai peningkatan aktivitas motorik di gaster dan duodenum. Pengeluaran sekret juga disertai sekresi bikarbonat dan garam empedu ke duodenum. Hal ini dipengaruhi oleh aktivasi sistim kolinergik dan dapat dihambat dengan pemberian antikolinergik. *Pancreatic polypeptide* dan motilin berperan dalam proses sekresi tersebut melalui pengaturan MMC.[1]

Sekresi pankreas terjadi melalui 3 fase yaitu sefalik, gastrik dan intestinal. Fase sefalik dipengaruhi oleh nervus vagus. Fase gastrik dimulai saat terdapat makanan yang masuk, pada saat ini terutama terjadi sekresi enzim dengan sedikit air dan bikarbonat. Pada waktu makanan dan getah lambung masuk ke duodenum terjadi sekresi melalui stimulan intraluminal melalui mekanisme neural dan humoral. Fase intestinal mulai saat khimus masuk ke duodenum, dimediasi oleh hormon dan reflek vagovagal. Sekretin akan mengakibatkan sekresi air dan bikarbonat serta enzim pankreas, jumlah yang deskresikan berbanding langsung dengan jumlah asam yang masuk ke duodenum. Sekretin akan bersinergi memperkuat kerja kolesistokinin dan asetilkolin. Asam lemak dengan rantai karbon lebih dari 8 dan asam empedu juga meningkatkan sekretin dan menambah sekresi getah pankreas. Bikarbonat bersifat alkali dan berfungsi menetralkan khimus yang asam dari lambung. Kolesistokinin adalah mediator humoral utama yang dipengarui makanan untuk mensekresi enzim digestif. Pankreas adalah produsen utama prekursor enzim pencernaan (zimogen) untuk lipid dan protein sedangkan enzim yang mencerna polisakarida terutama diproduksi oleh enterosit. Protease utama yang diproduksi pankreas adalah tripsinogen dan kemotripsinogen, enzim untuk mencerna lemak adalah lipase pankreas dan untuk mencerna karbohidrat adalah amilase pankreas. Pankreas juga mensekresi fosfolipase A2, lisofosfolipase dan kolesterol esterase. Bila zimogen berada di duodenum maka enzim enteropeptidase dari mukosa usus akan mengaktivasi tripsinogen menjadi tripsin, tripsin akan mengaktivasi tripsinogen kembali serta khemotripsinogen menjadi kemotripsin. Bila terjadi aktivasi zimogen di pankreas maka akan terjadi autodigesti dan autodegradasi jaringan pankreas dan mengakibatkan terjadinya pankreatitis. Sistim regulasi sekresi pankreas terjadi melalui inhibisi kolesistokinin yang dilakukan melalui glukagon, somatostatin, peptida YY. Regulasi juga terjadi melalui polipeptida pankreas (PP).[1,2]

PEMERIKSAAN FUNGSI SEKRETORIK PANKREAS

Beberapa jenis pemeriksaan dapat dilakukan untuk mengetahui fungsi pankreas, baik secara direk maupun dengan indirek. Pemerisaan direk meliputi pengukuran aktivitas sekretin dan atau kolesistokinin dengan mengukur terbentuknya bikarbonat dan enzim yang disekresi. Pemeriksaan ini dilakukan dengan bantuan intubasi atau endoskopi untuk mendeteksi disfungsi pankreas. Pemeriksaan indirek meliputi *Lundh test meal* dengan mengukur akitivitas tripsin setelah konsumsi makanan tertentu, pemeriksaan ini juga memerlukan intubasi atau endoskopi dan digunakan utuk mendeteksi disfungsi pankreas. [1]

Pemeriksaan yang tidak memerlukan intubasi atau endoskopi adalah dengan mengukur jumlah lemak tinja, pemeriksaan kemotripsin dan fekal elastase 1 (Elastase-1). Pemeriksaan NBT-PABA (bentiromida) serta fluoresein-dilaurat, *breath test*. Pemeriksaan lemak di tinja dilakukan dengan mengukur lemak tinja setelah mengkonsumsi sejumlah tertentu makanan, tes ini dianggap kurang spesifik untuk pankreas dan sudah tak digunakan lagi. Pengukuran pankreatik Elastase-1 tinja merupakan pemeriksaan yang dianggap baik untuk mendeteksi penurunan fungsi pankreas. Pemeriksaan NBT-PABA (bentiromida) serta fluoresein-dilaurat dianggap baik untuk mendeteksi keadaan gangguan pankreas yang sudah lanjut dan kurang sensitif pada disfungsi ringan.[1,2]

PANKREATITIS

Pankreatitis adalah inflamasi dari pankreas keadaan ini terjadi bila proenzim pankreas mengalami aktivasi bukan di duodenum tetapi di pankreas sendiri, terutama enzim tripsin yang dapat mengaktivasi enzim lain. Prosesnya dapat akut, berlangsung tiba-tiba atau bersifat kronik berlangsung tahunan. Penyebab pankreatitis beragam dengan berbagai gejala yang menyertainya.

Sebagian besar pankreatitis dihubungkan dengan adanya batu empedu dan alkohol, terutama di negara barat. Penyebab lain adalah peningkatan trigliserida plasma, penggunaan beberapa jenis obat, hiperkalsemia serta adanya infeksi bakterial maupun viral dan toksin, adanya trauma, pasca tindakan dan operasi serta berbagai kelainan bawaan.[1]

PANKREATITIS AKUT

Pankreatitis akut adalah suatu keadaan yang ditandai dengan terjadinya inflamasi akut dari parenkim pankreas dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi serta keadaan yang gawat darurat dengan mortalitas yang cukup tinggi. Terjadi aktivasi berbagai enzim pankreas yang akan mengakibatkan kerusakan fokal, menyeluruh dan nekrosis. Aktivitas lipase akan menyebabkan nekrosis jaringan lemak interstisium, peripankreas dan pembuluh darah. Kerusakan vaskuler pankreas akan menyebabkan terjadinya trombosis dan perdarahan disertai infiltrasi netrofil. Reaksi inflamasi dan nekrosis dapat meluas ke daerah sekitar pankreas. Baberapa sistem skoring digunakan untuk mengetahui keadaan pankreatitis akut dan prognosanya, seperti kriteria Ranson, Glasgow dan APACHE. [3,4]

Diagnosis pankreatitis diketahui dari pemeriksaan fisik, laboratorik serta radiologik. Peningkatan enzim amilase dan lipase yang tinggi merupakan petanda adanya pankreatitis akut. Untuk menilai pankreatitis sesuai kriteria di atas dibutuhkan berbagai parameter laboratorium. Pada penggunaan kriteria Glasgow kasus dianggap berat bila terdapat miniml 3 dari kriteria sebagai berikut : usia > 55 tahun, PO_2 < 60 mmHg, leukosit > 15.000/uL, kalsium < 2 mmol/L, urea > 16 mmol/L, lakktat dehidrogenase (LDH) > 600 IU/L, aspartat transaminase (AST) > 200 IU/L, albumin < 3,2 g/dL, glukosa > 10 mmol/L. [5,6]

Pada kriteria Ranson diperlukan data laboratorium setelah 48 jam seperti tertera pada tabel 1. Bila dijumpai > 3 kriteria pada Ranson maka dianggap prognosis kurang baik. Ranson > 8 dianggap terdapat nekrosis pankreas. Peningkatan nilai dianggap juga akan meningkatkan persentase kemungkinan mortalitas penderitanya. [5,7]

Penilaian menurut APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) meliputi penilaian adanya efusi pleura hemoragik, obesitas, hipotensi (sistolik < 90 mmHg) atau takikardia (> 130/menit), PO_2 < 60 mmHg, oliguria (< 50 mL/jam) atau peningkatan ureum/kreatinin, penurunan kalsium serum (<1.9 mmol/L) atau serum albumin (<3.2 g/dL). Nilai dengan skor > 8 dianggap mempunyai prognosis yang kurang baik. [4,6]

Tabel 1. Kriteria Ranson

Saat datang	**Setelah 48 jam**
Umur > 55 tahun	Penurunan hematokrit > 10%
Leukosit . 16.000/iL	BUN meningkat > 5 mg/dL
Laktat dehidrogenase (LDH) > 50 IU/L	Kalsium < 8 mg/dL
Aspartat transaminase (AST) > 250 IU/L	PaO_2 < 60 mmHg
Glukosa > 200 mg/dL	Defisit basa > 4 mg/dL, sekuestrasi cairan > 6 L

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium awal yang diperlukan adalah pemeriksaan amilase dan lipase darah, dapat juga dideteksi dalam urin. Amilase akan meningkat dalam waktu 2-12 jam setelah onset, mencapai puncaknya setelah 48 jam dan akan kembali normal setelah 3-5 hari. Dalam waktu yang lebih lambat amilase juga akan dijumpai peningkatannya di urin. Amilase yang meningkat hingga 3 kali batas atas normal disertai kelainan fisik yang mendukung dianggap sebagai pemeriksaan yang memastikan adanya pankreatitis akut dengan nilai *positive predictive value* mendekati 100%. Pemeriksaan amilase lebih banyak tersedia dibandingkan lipase, pemeriksaan lipase tidak mudah dilakukan dan distandarisasi, bila pemeriksaan lipase memungkinkan untuk diperiksa maka lipase dianggap lebih spesifik. Lipase akan meningkat 4-8 jam setelah onset dan mencapai puncaknya pada 24 jam, dan bertahan lebih lama dibandingkan amilase yaitu 8-14 hari. Terdapat beberapa keadaan yang dapat mengakibatkan peningkatan amilase darah antara lain kolesistitis akut, obstruksi duktus bilier, perforasi gaster dan intestin, apendisitis akut, kehamilan ektopik, mumps, keganasan paru, insufisiensi ginjal, makroamilasemia ketoasidosis diabetik, dan berbagai keadaan lainnya. [2,3]

Pemeriksaan lain yang diperlukan untuk memperkirakan berat ringannya pankreatitis, perjalanan penyakit atau prognosisnya yaitu : pemeriksaan hematologi lengkap, ureum, kreatinin, AST, ALT, fosfatase alkali, gama glutamil transferase (GGT), bilirubin, protein total - albumin, glukosa, kalsium, pemeriksaan gas darah, elektrolit, LDH. Untuk mengetahui derajat inflamasi-infeksi dilakukan pemeriksaan C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), interleukin-6, TNF-alfa dan komplemen. Pemeriksaan CRP dan PCT merupakan parameter yang peningkatannya digunakan untuk memonitor apakah penderita mengalami infesi berat sistemik, akan terjadi kegagalan organ dan jatuh ke *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Peningkatan hematokrit dan CRP dihubungkan dengan terjadinya nekrosis. Bila dicurigai timbulnya *disseminated intravascular coagulation* (DIC) maka perlu dilakukan pemeriksaan hemostasis lengkap dan D-Dimer. Untuk mencari penyebab infeksi dapat dilakukan pemeriksaan mikrobiologik. [5,7]

PANKREATITIS KRONIK

Pankreatitis kronis ditandai dengan terjadinya destruksi progresif ireversibel dari pulau-pulau dan jaringan asinar pankreas dan akhirnya menimbulkan inflamasi menahun dan fibrosis. Pada keadaan ini terjadi penurunan produksi enzim pankreas sehingga digesti nutrien tidak berjalan dengan baik di usus, akan terjadi maldigesti serta malabsorpsi pada penderitanya. Keluhan pada penderita adalah adanya penurunan berat badan, timbulnya diabetes melitus serta steatorea. Prognosis dari pankreatitis kronis sangat bervariasi tergantung dari penanganan penyebabnya. Seringkali pada pemeriksaan dijumpai aktivitas amilase dan lipase yang normal, pada keadaan eksaserbasi dapat dijumpai sedikit peningkatan. Diagnosis ditegakkan berdasar pemeriksaan fisik, radiologik dan adanya sedikit intoleransi terhadap glukosa karena juga ada disfungsi dari fungsi endokrin pankreas. Pada keadaan maldigesti yang berlanjut maka akan dijumpai penurunan albumin serum. [2,8]

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Dapat dilakukan pemeriksaan amylase dan lipase serum, tetapi umumnya tidak dijumpai adanya peningkatan. Adanya maldigesti dapat diketahui dari penurunan protein dan albumin serum, adanya malabsorpsi dari pemeriksaan tinja lengkap. Untuk pemeriksaan yang dianggap lebih spesifik dapat dilakukan pemeriksaan fekal elastase-1, kadarnya akan menurun bila terdapat insufisiensi pankreas sejalan dengan derajat kerusakan yang ada. Dapat pula dilakukan pemeriksaan tripsinogen di serum. Untuk kerusakan pada endokrin pankreas dapat dilakukan pemeriksaan gula darah puasa/ 2 jam post prandial tes toleransi glukosa atau HbA1c. Bila diduga penyebabnya adalah autoimun maka dapat dilakukan pemeriksaan komplemen, immunoglobulin, ANA, CRP dan faktor rheumatoid.[2,8,9]

FIBROKISTIK PANKREAS

Kelainan fibrokistik pankreas adalah suatu kelainan herediter resesif autosomal yang lebih sering diumpai di etnik Eropa. Kelainan ini ditandai dengan sekresi abnormal berbagai organ eksokrin seperti pankreas, kelenjar liur, peritrakheal dan peribronkial, kelenjar lakrimalis, kelenjar di intestin dan duktus biliaris serta berbagai organ lain. Gangguan pada kelenjar di intestin mengakibatkan terjadinya ileus mekonium pada bayi saat baru lahir. Pada masa kanak-kanak dijumpai adanya gangguan pertumbuhan akibat malabsorpsi sedangkan pada masa yang lebih dewasa dijumpai adanya penyakit paru kronis.[2,10,11]

Gangguan yang terjadi adalah gangguan transpor sodium dan klorida melalui epitelium sehingga terbentuk sekret dan mukus yang kental sekali. Fibrokistik pankreas disebabkan oleh mutasi gen untuk protein *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Gen ini berperan pada regulasi komponen sekret dari berbagai organ tubuh. Pada keadaan tertentu akibat malabsorpsi mungkin terjadi gangguan malabsorpsi vitamin K dan berakibat pada gangguan hemostasis terutama pada anak.[11]

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan gen membutuhkan fasilitas laboratorium yang canggih untuk mencari mutasi pada gen CFTR. Cara yang lebih umum untuk mengetahui adanya kelainan ini dapat dilakukan pemeriksaan kadar Na dan Cl dalam keringat. Dengan adanya kemajuan tekhnologi pemeriksaan pada keringat dapat dilakukan dengan alat otomatik sama seperti pemeriksaan elektrolit dari serum.

Pada anak bila ditemukan kadar klorida > 60 meq/L sebanyak 2 kali berturut-turut dianggap terdapat fibrokistik pankreas. Kadar antara 40-60 meq/L dianggap *borderline* dan kadar < 40 meq/L dianggap negative. Kadar pada wanita dewasa bervariasi, puncaknya adalah 5-10 hari sebelum haid, yaitu sedikit di bawah 65 meq/L. Pada laki-laki dewasa kadarnya berfluktuasi sekitar 70 meq/L. Bila di suatu negara dijumpai cukup banyak fibrosis kistik maka dapat dilakukan pemeriksaan penapisan pada bayi baru lahir (*newborn screening)* dengan menggunakan kertas saring. Bila dicurigai infeksi berulang dapat dilakukan pemeriksaan biakan dan resistensi.[2,12]

REFERENSI

1. Pandol SJ. Pancretic physiology and secretory testing. In Feldman MF, Friedman LS, Sleisinger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. Eds. 7th ed. Saunders, Philadelphia 2002:pp.871-80.
2. Bluth MH, hardin RE, Tenner S, Zenilman ME, Theattre GA. Laboratory diagnosis of gastrointestinal and pancreatic disorders. In McPherson & Pincus: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Eds 21st. W B Saunders Company, Philadelphia 2006:pp1421-9.
3. Dimagno EP, Chari S. Acute pancreatitis. In Feldman MF, Friedman LS, Sleisinger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. Eds. 7th ed. Saunders, Philadelphia 2002:pp.913-41.
4. Blamey SL, Imrie CW, O'Neil J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut 1984;25:1340-6.
5. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK Guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005;54(suppl III):iii1-9.
6. Moore EM. A useful mnemonic for severity stratification in acute pancreatitis. Ann R Coll Surg Engl 2000;82:16-7.
7. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J gastroenterol 2006;101:2379-400.
8. Frosmark CE. Chronic pancreatitis. In Feldman MF, Friedman LS, Sleisinger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. Eds. 7th ed. Saunders, Philadelphia 2002:pp.943-69.
9. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med 1995;332:1482-90.
10. Whitcomb DC. Hereditary and childhood disorders of the pancreas, including cystic fibrosis. In Feldman MF, Friedman LS, Sleisinger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. Eds. 7th ed. Saunders, Philadelphia 2002:pp.881-906.
11. Rowe SM, Miller S, Sorcher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005;352:1992-2001.
12. WangL, Freedman SD. Laboratory test for the diagnostic of cystic fibrosis. Am J Clin Pathol 2002;117(suppl1):S109-115.

27

URINALISIS

Diana Aulia, Aida Lydia

PENDAHULUAN

Pemeriksaan urin dapat memberikan banyak informasi tentang keadaan fisiologi dan patologi tubuh. Pemeriksaan urin memberikan informasi tentang keadaan sistemik secara umum maupun lebih khusus pada keadaan ginjal dan saluran kemih.

Sejarah pemeriksaan urin telah ada sejak Hippocrates, Aristoteles dan Mesir kuno. Namun, uroskopi menggunakan labu urin pertama kali dipublikasikan oleh Johannes de Ketham (*Fasciculus Medicinae*) pada tahun 1491, terutama melihat warna urin.[1]

Pemeriksaan urinalisis saat ini terdiri dari pemeriksaan makroskopik, mikroskopik/ sedimen dan kimia urin. Pemeriksaan kimia urin dapat dikerjakan menggunakan carik celup, yang terdiri dari pemeriksaan pH, berat jenis, protein, glukosa, keton, eritrosit, bilirubin, urobilinogen, nitrit, dan leukosit. Pemeriksaan sedimen urin dikerjakan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi partikel yang tidak larut dalam urin secara mikroskopik. Cara baru menggunakan alat otomatis untuk pemeriksaan partikel urin berdasarkan *flowcytometry*.

PERSIAPAN PASIEN

Pasien perlu diinformasikan tentang jenis pemeriksaan dan syarat spesimen yang diinginkan. Untuk menghindari kontaminasi urin, perlu dilakukan pembersihan sekitar uretra sebelum urin dikumpulkan. Tabel 1 menyajikan tipe spesimen urin dan cara pengambilannya. Hubungan seksual perlu dihindari satu hari sebelum pengambilan urin untuk menghindari peningkatan protein, sel atau kontaminasi oleh semen. Menstruasi dapat mengkontaminasi urin. Kehamilan dapat menyebabkan pyuria fisiologik.[2]

SPESIMEN

Untuk mendapatkan spesimen yang benar-benar menunjukkan keadaan pasien, perlu diperhatikan beberapa aspek yaitu waktu dan periode pengumpulan, makanan dan obat-obatan yang dimakan pasien, serta cara pengambilan.

Spesimen yang didapat harus ditampung dalam wadah yang bersih dan kering. Tutup wadah tidak mudah bocor, dengan bukaan minimal 5 cm. Wadah urin harus dilabel dengan baik. Spesimen harus dikirim segera ke laboratorium dan dilakukan pemeriksaan sebelum 2 jam, jika terjadi keadaan-keadaan dimana urin tidak dapat diperiksa dalam waktu kurang dari 2 jam, maka perlu pengawetan urin. Tabel 2 menunjukkan beberapa keuntungan dan kerugian pengawet urin.

PEMERIKSAAN MAKROSKOPIK

Pemeriksaan makroskopik terutama melihat warna dan partikel yang terlihat dalam urin. Tabel 3 menunjukkan penyebab perubahan warna urin. Kekeruhan urin dapat disebabkan oleh keadaan patologik misalnya karena adanya eritrosit, leukosit, bakteri, jamur, sel epitel, kristal abnormal, cairan limfa maupun lemak. Penyebab kekeruhan non patologik dapat berupa sel epitel skuamosa, mukus, semen, kontaminasi fekal, kontras media radiografik, bedak ataupun krim vaginal.[4]

Urin normal beraroma khas akibat adanya asam volatil. Urin tanpa bau dapat dijumpai pada nekrosis tubular. Bau pada urin dapat disebabkan oleh keadaan patologik atau masalah pengelolaan spesimen urin. Bau busuk dapat dijumpai pada infeksi saluran kemih. Bau seperti buah dapat dijumpai pada ketonuria. Penyakit asam amino dapat memberikan bau spesifik seperti bau tikus (fenilketonuria),

Tabel 1. Tipe dan Cara Pengambilan Spesimen Urin[3]

Tipe spesimen	Cara Pengambilan Spesimen	Untuk Pemeriksaan
Sewaktu	Urin diambil ketika akan dilakukan pemeriksaan	Pemeriksaan rutin
Pagi	Sebelum tidur berkemih, kemudian urin pagi pertama ditampung (sehingga urin telah berada di kandung kemih selama 8 jam)	Pemeriksaan rutin Pemeriksaan kehamilan Pemeriksaan protein ortostatik
Puasa	Urin pagi pertama ditampung setelah puasa dalam jangka waktu tertentu	Pemantauan diabetes
2 jam postprandial	Urin diambil setelah 2 jam puasa	Pemantauan diabetes Tes glukosa
Tes toleransi glukosa (GTT)	Urin dikumpulkan bersamaan dengan pengambilan sampel darah selama GTT. Jumlah spesimen tergantung lamanya tes, biasanya terdiri dari urin puasa, ½,1,2,3 jam atau ditambah 4,5,6 jam.	Tes toleransi glukosa Keton (Dilaporkan bersama dengan hasil tes darah)
24 jam	Hari I, jam 7 pagi pasien berkemih, urin dibuang. Setelah itu semua urin ditampung sampai jam 7 pagi hari II, pasien berkemih dan urin ditampung.	Pemeriksaan kimia kuantitatif (misal: kreatinin urin)
Kateterisasi	Urin dalam keadaan steril dikumpulkan dengan kateter melalui uretra ke kandung kemih	Kultur bakteri
Midsteram clean-catch	Meatus uretra dan sekitarnya dibersihkan dengan antiseptik ringan, misal: heksaklorofen/betadin untuk wanita dan benzalkonium/alkohol untuk laki-laki. Pasien disuruh membuang urin pertama, kemudian urin selanjutnya ditampung pada wadah steril	Skrining rutin Kultur bakteri (lebih tidak invasif daripada kateterisasi)
Aspirasi suprapubik	Urin didapatkan langsung dari kandung kemih melalui aspirasi	Sitologi Kultur bakteri
3 Gelas (3 porsi)	Pasien diminta untuk menampung urin pagi pertama dengan cara: Urin pertama 20-30 ml Urin kedua ditampung pada saat tengah berkemih Urin ketiga ditampung menjelang akhir berkemih	Infeksi prostat
Spesimen pediatrik	Urin didapatkan dengan cara menempelkan kantong plastik khusus (*urinal bag*) pada alat genital, kateterisasi, supra pubik aspirasi	Pemeriksaan rutin Kultur bakteri

tengik/anyir (tirosinuria), sirup maple, kubis (malabsorpsi metionin), keringat (asam isovalerik/glutarik), ikan busuk (trimetilaminuria).[5]

PEMERIKSAAN MIKROSKOPIK

Evaluasi mikroskopik urin dilakukan melalui evaluasi sedimen dari hasil sentrifugasi 12 mL urin. Tabel 4 dan Tabel 5 memberikan ringkasan dan gambaran unsur-unsur pada pemeriksaan sedimen urin.

UNSUR ORGANIK

Epitel

Epitel normal hanya sedikit dijumpai pada sedimen urin, jumlahnya dapat meningkat pada keadaan radang. Jenis epitel yang dapat dijumpai pada sedimen urin adalah epitel transisional, epitel gepeng dan epitel tubuli ginjal.

Epitel transisional melapisi pelvis ginjal hingga uretra bagian proksimal. Epitel ini berukuran 2-4 kali leukosit, bentuk bulat seperti buah pir. Epitel gepeng melapisi uretra bagian distal dan vagina, berbentuk gepeng, besar, tepi tidak beraturan dengan inti kecil. Epitel tubuli ginjal berukuran sedikit lebih besar dari limfosit, inti bulat dan besar, dapat bentuk gepeng, kubus atau lonjong. Peningkatan jumlah epitel tubuli dapat dijumpai pada kerusakan tubulus ginjal seperti pada pielonefritis, nekrosis tubulus akut, intoksikasi salisilat, reaksi penolakan transplantasi ginjal.

Eritrosit

Eritrosit normal pada sedimen urin hanya 0-1/LPB. Pada urin yang encer (hipotonik) eritrosit akan menggembung sedangkan urin yang pekat (hipertonik) eritrosit akan mengkerut. Eritrosit yang menggembung dapat sulit dibedakan dengan leukosit. Untuk membedakannya

Tabel 2. Pengawet Urin

Pengawet	Keuntungan	Kerugian	Informasi tambahan
Pendinginan	Tidak mengganggu tes kimia	Peningkatan berat jenis Presipitat fosfat dan urat amorf	Dapat mencegah pertumbuhan bakteri selama 24 jam
Timol (1 butir untuk urin 24 jam)	Baik menyimpan glukosa dan sedimen	Menganggu tes presipitasi asam untuk protein Kadar tinggi dapat menggangu tes O-toluidin.	
Asam borat	Menyimpan protein dan elemen yang terbentuk dengan baik Tidak menganggu dengan analisis rutin selain pH	Jumlah banyak dapat menyebabkan presipitat kristal	Menjaga pH berkisar 6.0 Bakteriostatik (tidak bakterisidal) pada 18g/l; dapat digunakan untuk transpor kultur Menganggu analisis obat dan hormon
Formalin atau formaldehid 40% (1-2 ml untuk urin 24 jam)	Sangat baik untuk pemeriksaan sedimen	Menganggu pemeriksaan reduksi *cuprum* Menyebabkan *clumping* sedimen	Penampung untuk hitung sel dapat dinaikkan dengan formalin untuk penyimpanan sel dan *casts* lebih baik
Kloroform	Tidak ada	Tenggelam pada dasar spesimen, mengganggu analisis sedimen	Dapat menyebabkan perubahan sel
Toluen (2-5 ml untuk urin 24 jam)	Tidak menganggu tes rutin	Mengambang pada permukaan spesimen dan berikatan pada pipet dan bahan tes	
Sodium fluorida	Mencegah glikolisis Baik untuk menyimpan analisis obat	Menghambat strip reagen untuk pemeriksaan glukosa, darah, dan leukosit	Tidak akan menganggu tes heksokinase untuk glukosa Sodium benzoat lebih baik digunakan dibanding fluorida
Fenol (1 tetes/ons spesimen)	Tidak mempengaruhi tes rutin	Menyebabkan perubahan bau	
Commercial preservative tablet	Nyaman digunakan ketika pendinginan tidak memungkinkan Konsentrasi dikontrol untuk meminimalkan gangguan	Dapat mengandung satu atau lebih pengawet diatas termasuk sodium fluorida	Teliti komposisi tablet untuk menentukan kemungkinan efek pada pemeriksaan
Urin C + S Transporkit (Becton Dikinson)	Urinalisis dan kultur dapat dilakukan pada saat bersamaan	Menurunkan pH	Pengawet: asam Borat

tambahkan beberapa larutan asam asetat 2%, eritrosit akan pecah sedangkan leukosit tidak. Eritrosit perlu dibedakan dengan sel ragi dan tetesan lemak. Sel ragi berbentuk oval dan mempunyai tunas (*budding*), dinding selnya tampak seperti 2 lapis.

Morfologi eritrosit dapat memberikan petunjuk apakah hematuria glomerular atau ekstraglomerular. Pada hematuria glomerular ditemukan eritrosit dismorfik >70%. Eritrosit berbentuk akantosit >5% mungkin disebabkan oleh glomerulonefritis. Hematuria glomerular juga sering ditandai dengan ditemukannya silinder eritrosit dan proteinuria. Hematuria dengan eritrosit eumorfik terutama berasal dari saluran kemih bawah dapat disebabkan oleh tumor, batu atau infeksi.[6]

Leukosit

Pada keadaan normal ditemukan leukosit 0-5/LPB. Pada urin yang hipotonik dan basa, leukosit akan membengkak dan pecah. Pada urin yang hipertonik, leukosit akan mengkerut. Peningkatan jumlah leukosit dapat ditemukan pada keadaan infeksi seperti pielonefritis, sistitis, uretritis, maupun pada keadaan lain seperti: glomerulonefritis, dehidrasi, demam, SLE.

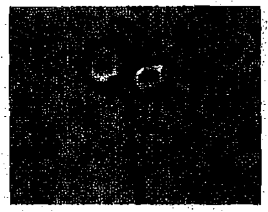
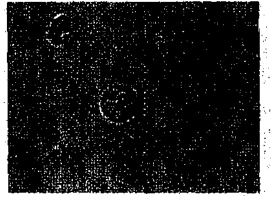
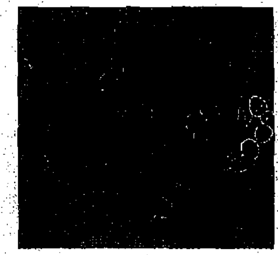
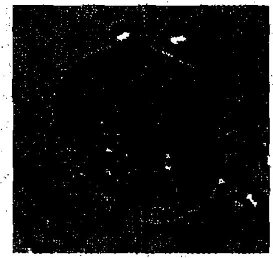
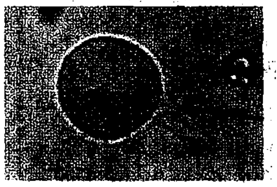
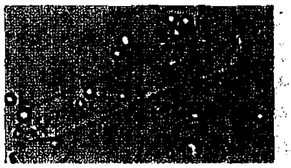
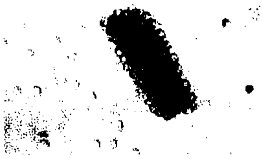
Silinder

Terbentuk di tubulus distalis dan tubulus kontortus. Silinder ini memberikan gambaran mikroskopik mengenai keadaan nefron. Faktor-faktor penunjang untuk terbentuknya silinder antara lain berkurangnya aliran urin, suasana asam, urin yang pekat, dan proteinuria.

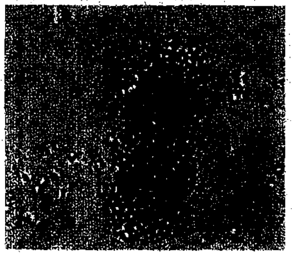
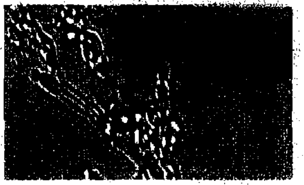
Tabel 3. Warna Urin

Warna urin	**Penyebab**	**Korelasi klinik**
Tidak berwarna	Konsumsi cairan	Biasanya diamati dengan spesimen sewaktu
Kuning/*Straw*	Poliuria atau diabetes insipidus	Peningkatan volume urin 24 jam
Kuning pucat	Diabetes melitus	Peningkatan berat jenis dan tes glukosa positif
Kuning Gelap	Urin terkonsentrasi	Normal setelah berolahraga dan spesimen pagi hari
Amber		
Oranye		Dehidrasi dari demam atau luka bakar
	Bilirubin	Busa kuning waktu dikocok dan tes kimia bilirubin positif
		Tes bilirubin negatif dan kemungkinan floresensi hijau
	Akriflavin	Larut dalam petroleum eter
	Wortel /vitamin A	Obat untuk infeksi saluran kemih
	Piridium	Dapat mempunyai busa oranye dan pigmen oranye yang dapat menganggu pembacaan strip reagen
		Antibiotik diberikan untuk infeksi saluran kemih
	Nitrofurantoin	
Kuning hijau Kuning coklat	Bilirubin teroksidasi menjadi biliverdin	Busa berwarna dalam urin asam dan false negatif pada tes kimia untuk bilirubin
Hijau	Infeksi pseudomonas	Kultur urin positif
Biru-hijau	Amitriptilin	Antidepresan
	Metokarbamol	Relaksan otot
	Klorets	
	Indikan	Infeksi bakteri
	Biru metilen	
	Fenol	Ketika teroksidasi
Merah muda Merah	Sel darah merah	Spesimen keruh dengan tes kimia positif untuk darah dan sel darah terlihat pada mikroskop
	Hemoglobin	Spesimen jernih dengan tes kimia positif; plasma mungkin merah
		Urin jernih dengan tes kimia positif; plasma tidak berwarna
	Mioglobin	Tersedia tes identifikasi yang spesifik
		Tes kimia darah negatif
	Porfirin	Dideteksi dengan tes skrining Watson-Schwartz atau floresensi dibawah sinar ultraviolet
		Urin alkali pada orang yang dicurigai dengan kelainan genetik
		Spesimen keruh dengan sel darah merah, mukus, dan bekuan
		Antikoagulan
	Beets	
	Kontaminasi menstruasi	
	Fenomendione	
Coklat Hitam	Sel darah merah teroksidas menjadi methemoglobin	Terlihat pada urin asam setelah berdiri; tes kimia untuk darah positif
	Methemoglobin	Hemoglobin denaturasi
	Asam homogen (alkaptonuria)	Tampak urin basa setelah berdiri; terdapat tes spesifik
	Melanin atau melanogen	Urin menggelap setelah berdiri dan bereaksi terhadap nitropruside dan ferri clorida
	Derivat fenol	Menganggu pemeriksaan reduksi cuprum
	Argirol (antiseptik)	Warna menghilang dengan ferri klorida
	Metildopa atau levodopa	Antihipertensi
	Metronidazol	Flagyl, menggelap pada saat dibiarkan

Tabel 4. Unsur Organik pada Pemeriksaan Mikroskopik

Unsur	Keterangan	Gambar	Sumber
Eritrosit	Tanpa inti, bulat, bikonkaf		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Leukosit	Ukuran sekitar 2 kali eritrosit, dengan inti/sitoplasma granular		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Epitel			
Skuamosa	Ukuran besar, 5-7x eritrosit, sitoplasma tipis, inti kecil		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Transisional	Ukuran 4-6x eritrosit, bentuk sferis, inti bulat, kadang terdapat dua inti.		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Renal	Ukuran 3-5x eritrosit, bentuk polihedral/memanjang, sitoplasma granular, inti bulat, sukar terlihat tanpa pewarnaan.		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Silinder	Seperti silinder dengan sisi paralel, batas jelas.		
Hialin	Tidak berwarna, homogen, semitransparan		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Eritrosit	Berisi eritrosit		Fogo[7]

[illegible] Pemeriksaan Mikroskopik

Unsur	Keterangan	Gambar	Sumber
Leukosit	Berisi leukosit		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Epitel Granular	Berisi epitel Isi granular, dapat terlihat sel sisa		McPherson[3]
Mikroba			
Bakteri	Bentuk cocci, batang		Mundt[8]
Jamur/ragi	Mirip eritrosit, dengan *budding*, pseudohifa.		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM

Jenis-jenis silinder urin adalah sebagai berikut:

a. Silinder hialin
   Silinder yang paling sering terbentuk, sebagian besar terdiri dari protein *Tamm-Horsfall*, tidak berwarna, homogen, transparan. Normal 0-2/LPK, dan dapat dijumpai pada urin normal.
b. Silinder eritrosit
   Menandakan adanya hematuria. Dijumpai pada keadaan-keadaan yang menyebabkan kerusakan glomerulus, atau kapiler ginjal seperti pada glomerulonefritis akut, trauma ginjal, infark ginjal, sindrom *Goodpasture* yang terdiri dari perdarahan paru, glomerulonefritis dan adanya antibodi membrana basalis. Silinder eritrosit mudah dikenali karena refraktil dan warnanya bervariasi dari kuning hingga coklat.
c. Silinder leukosit
   Ditemukannya silinder leukosit di urin menandakan infeksi atau inflamasi pada nefron. Leukosit yang paling sering dijumpai membentuk silinder ialah netrofil. Bila terjadi degenerasi sel terbentuklah silinder berbutir yang dapat dijumpai pada pielonefritis kronik dan glomerulonefritis kronik.
d. Silinder berbutir/granula halus
   Berasal dari degenerasi silinder leukosit dan agregasi protein serum ke dalam mukoprotein. Bila stasis berlangsung lama maka butir kasar akan berubah menjadi butir halus. Dijumpai pada penyakit ginjal tahap lanjut.
e. Silinder lilin
   Berasal dari silinder berbutir halus yang mengalami degenerasi lebih lanjut. Bersifat refraktil dengan tekstur yang kaku sehingga mudah mengalami fragmentasi ketika melewati tubulus. Bentuknya tidak teratur, dan kadang-kadang terlihat sebagai "*cork-*

screw" appearance*. Dijumpai pada keadaan gagal ginjal kronik, nefropati diabetik, amiloidosis ginjal.

f. Silinder epitel
   Terbentuk dari deskuamasi sel-sel epitel tubuli ginjal. Dijumpai pada degenerasi dan nekrosis tubulus ginjal misalnya pada infeksi virus (hepatitis, sitomegalo), reaksi penolakan transplantasi ginjal.

g. Silinder lemak
   Mengandung butir-butir lemak bebas yang merupakan degenerasi lemak dari epitel tubuli dan *oval fat bodies*. Dijumpai pada sindrom nefrotik, glomerulonefritis kronik, dan LES.

Mikroba

Bakteri, parasit dan jamur dapat ditemukan dan membantu menegakkan diagnosis infeksi saluran kemih.

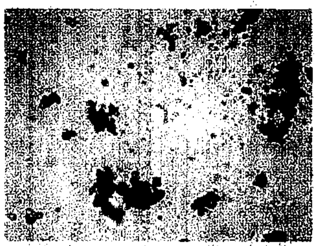
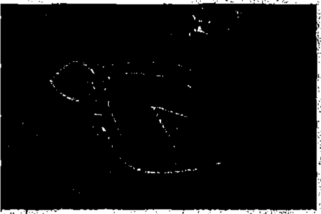
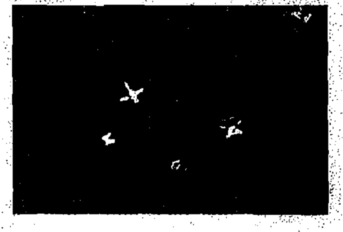
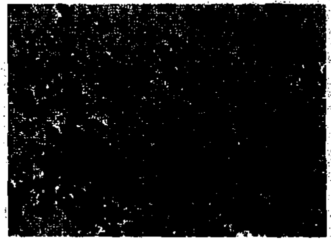
Unsur Anorganik

Dalam keadaan normal dapat ditemukan unsur anorganik berupa kristal kalsium oksalat, kristal tripel fosfat, urat amorf dan fosfat amorf. Dalam keadaan patologis dapat ditemukan kristal kolesterol, kristal sistin atau kristal leusin.

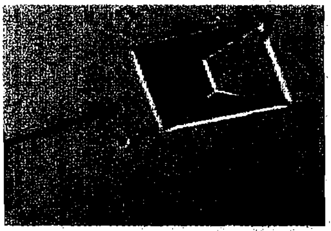
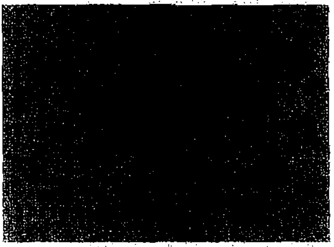
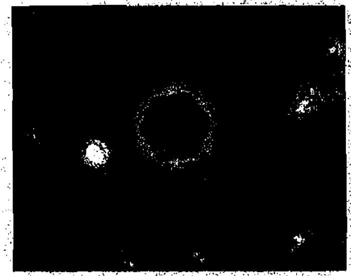
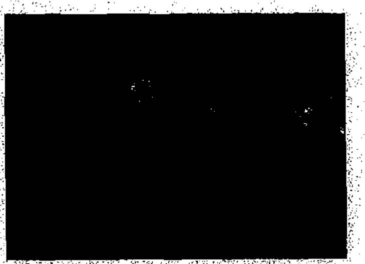
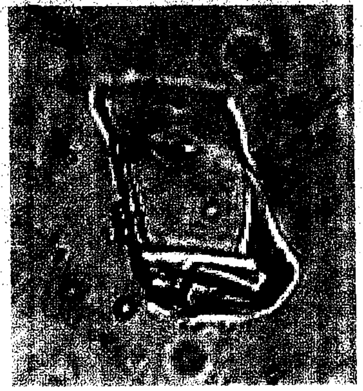
PEMERIKSAAN KIMIA URIN

Pemeriksaan kimia urin dilakukan dengan menggunakan uji carik celup, biasanya terdiri dari 10 parameter yaitu berat jenis, pH, darah, protein, glukosa, keton, bilirubin, urobilinogen, leukosit esterase dan nitrit. Tabel 6 secara ringkas menunjukkan makna klinis pemeriksaan kimia pada uji carik celup urin.

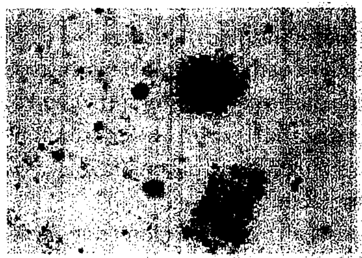
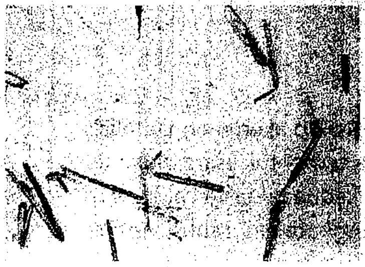
Tabel 5. Unsur Anorganik pada Pemeriksaan Mikroskopik

Unsur	Keterangan	Gambar	Sumber
Urin asam			
Urat amorf	Granulasi kuning kemerahan, seperti debu bata		Strasinger[4]
Asam urat	Bentuk oval dengan ujung tajam, seperti lemon atau tong.Patologik pada bahan segar.		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Kalsium oksalat	Bentuk seperti amplop		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Urin basa			
Fosfat amorf	Bentuk bulat halus		Simerville[9]

[illegible] Pemeriksaan Mikroskopik

Unsur	Keterangan	Gambar	Sumber
Tripel fosfat	Bentuk seperti tutup peti		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM
Kalsium karbonat	Granul halus seperti barbel/ dumbbell		Strasinger[4]
Sistin	Heksagon, tipis, berlaminasi		Siegenthaler[6]
Tirosin	Seperti jarum halus, tanpa warna		Strasinger[4]
Leusin	Sferis, kuning, seperti minyak, pada urin asam		Siegenthaler[6]
Kolesterol	Seperti lembar heksagonal rata dengan tepi bertakik		Departemen Patologi Klinik FKUI/RSUPNCM

[illegible]

Unsur	Keterangan	Gambar	Sumber
Bilirubin	Seperti jarum, coklat kemerahan, seperti rumpun/ sferis		Mundt[8]
Hemosiderin	Granul kasar, kuning-coklat dalam keadaan bebas atau dalam sel/silinder		McPherson[3]
Ampicillin	Seperti jarum, panjang, halus, tidak berwarna		Strasinger[8]

Berat Jenis

Pemeriksaan berat jenis pada carik celup didasarkan pada perubahan konstanta disosiasi (pKa) dari polielektrolit (methylvinyl ether maleic anhydride). Polielektrolit yang terdapat pada carik celup akan mengalami ionisasi, menghasilkan ion hidrogen (H+). Ion H+ yang dihasilkan tergantung pada jumlah ion yang terdapat dalam urin. Pada urin dengan berat jenis yang tinggi, ion H+ yang dihasilkan lebih banyak, sehingga pH pada pad carik celup menjadi asam dan menyebabkan perubahan warna indikator *bromthymol blue*. *Bromthymol blue* akan berwarna biru tua hingga hijau pada urin dengan berat jenis rendah dan berwarna hijau kekuning-kuningan jika berat jenis urin tinggi.[4]

pH

Pemeriksaan pH menggunakan indikator ganda (*methyl red* dan *bromthymol blue*), akan terjadi perubahan warna sesuai pH yang berkisar dari jingga hingga kuning kehijauan dan biru. Kisaran pemeriksaan pH meliputi pH 5.0 sampai 8.5 dengan interval 0,5.8

Protein

Prinsip pemeriksaan protein dengan carik celup adalah "*protein error of indicators*". Fenomena ini berarti bahwa perubahan warna pada indikator pH tertentu berbeda antara urin yang mengandung protein dengan urin yang tidak mengandung protein. Tanpa adanya dapar, jika tidak terdapat protein, indikator seperti *tetrabromphenolblue* akan berwarna biru pada pH 4, tetapi jika terdapat protein, akan terjadi perubahan warna menjadi biru pada pH 3. Dengan adanya dapar asam yang mempertahankan pH 3, indikator *tetrabromphenol blue* akan berwarna kuning jika tidak ter-dapat protein dan akan berubah warna menjadi hijau sampai biru sesuai dengan konsentrasi protein dalam spesimen. Hasilnya dilaporkan sebagai negatif, *trace*, 1+ (30 mg/dL), 2+ (100 mg/dL), 3+ (300 mg/dL) atau 4+ (2000 mg/dL). Pemeriksaan ini dipengaruhi oleh pH urin yang sangat basa (pH 9), yang tidak dapat diatasi sistem dapar, sehingga pH pada uji carik celup berubah dan mempengaruhi hasil pembacaan protein. Penting diketahui bahwa uji carik celup terutama untuk mendeteksi albumin urin. Sensitivitas reagen uji carik celup untuk deteksi protein bervariasi pada 5–30 mg/dL.[8] Adanya protein Bence Jones dicurigai apabila pada tes dipstik negatif (terutama mendeteksi albumin), akan tetapi pada pemeriksaan proteinuria kuantitatif ditemukan protein dalam jumlah berlebihan. Untuk mendeteksi adanya *Immunoglobulin light chain* diperlukan tes imunofiksasi.[9]

Tabel [illegible]. Makna Klinis Pemeriksaan Uji Carik Celup Urin[5]

Pemeriksaan	Makna klinis
Berat jenis	Diabetes insipidus, isosthenuria (kehilangan kemapuan konsentrasi tubular)
pH	Kemampuan ginjal untuk ekskresi asam, disfungsi tubular distal, pH rendah pada asidosis, tinggi pada alkalosis dan infeksi saluran kemih
Darah	Perdarahan saluran kemih karena trauma atau iritasi, infeksi kandung kemih, glomerulonefritis, pielonefritis, luka bakar, tumor, paparan bahan kimia, reaksi transfusi, menstruasi, mioglobin
Protein	Kerusakan membran glomerular, defek reabsorpsi tubular, protein Bence Jones, nefropati diabetik, peningkatan transien karena demam, latihan fisik, dehidrasi, fase akut penyakit, kehamilan, proteinuria ortostatik/postural
Glukosa	Diabetes melitus, kehamilan, defek reabsorpsi tubular
Keton	Diabetes melitus, diet, kelaparan
Bilirubin	Kerusakan hati, obstruksi saluran empedu
Urobilinogen	Kerusakan hati, hemolisis, porfirinuria
Leukosit esterase	Infeksi saluran kemih: sistitis, pielonefritis
Nitrit	Sistitis, pielonefritis

Glukosa

Glukosa oksidase pada uji carik celup akan mengkatalisis reaksi oksidasi glukosa sehingga terbentuk asam glukonat dan hidrogen peroksida. Enzim kedua pada uji carik celup adalah peroksidase yang mengkatalisis reaksi antara hidrogen peroksida dengan kalium iodida. Kalium iodida akan teroksidasi membentuk senyawa yang berwarna dari biru muda, hijau sampai coklat tua. Hasilnya dilaporkan sebagai negatif, *trace* (100 mgldL), 1+ (250 mg/dL), 2+ (500 mg/dL), 3+ (1000 mg/dL) atau 4+ (>2000'mg/dL). Hasil negatif palsu dapat disebabkan oleh zat yang mengganggu reaksi enzimatik atau zat reduktor, seperti asam askorbat, asam homogentisat, aspirin dan levodopa. Sensitivitas reagen uji carik celup untuk deteksi glukosa bervariasi pada 50 – 150 mg/dL.[8]

Keton

Uji ini didasarkan pada reaksi antara asam asetoasetat dalam urin dengan senyawa nitroprusida. Warna yang dihasilkan adalah coklat muda jika tidak terjadi reaksi dan ungu untuk hasil yang positif. Hasilnya dilaporkan sebagai negatif, ***trace*** (5 mg/dL), 1+ (15 mg/dL), 2+ (40 mg/dL), 3+ (80 mg/dL) atau 4+ (160 mg/dL). Sensitivitas reagen uji carik celup untuk deteksi keton bervariasi pada 5 – 10 mg/dL.[8]

Darah

Reagen pada uji carik celup urin dapat mendeteksi eritrosit, hemoglobin bebas dan mioglobin. Eritrosit intak akan lisis pada *test pad*. Hemoglobin dan mioglobin memiliki aktivitas pseudoperoksidase yang akan bereaksi dengan H_2O_2 menghasilkan O_n. O_n akan mengoksidasi substrat kromogen sehingga terjadi perubahan warna kromogen dari kuning hingga biru gelap. Hasilnya dilaporkan sebagai negatif, non-*hemolyzed trace* (10 eritrosit/μL, *hemolyzed trace*, 1+ (25 eritrosit/μL), 2+ (80 eritrosit/μL) atau 3+ (200 eritrosit/μL). Sensitivitas carik celup bervariasi pada 5-20 eritrosit/μL atau 0,05-0,3 mg/dL hemoglobin.[5] Penting untuk diingat hasil positif juga bisa ditemukan pada keadaan dimana tidak ada eritrosit, seperti pada hemoglobinuria akibat hemolisis intravaskular, mioglobinuria.[9]

Bilirubin

Reaksi bilirubin dengan senyawa *diazotized dichloroaniline* dalam suasana asam kuat akan menghasilkan suatu kompleks yang berwarna coklat muda hingga merah coklat. Hasilnya dilaporkan sebagai negatif, 1+ (0,5 mg/dL), 2+ (1 mg/dL) atau 3+ (3 mg/dL). Sensitivitas reagen uji carik celup untuk deteksi bilirubin bervariasi pada 0,2 – 1 mg/dL.[8]

Nitrit

Nitrat yang terdapat dalam urin akan mengalami reduksi oleh bakteri yang mempunyai reduktase menghasilkan nitrit. Perubahan menjadi nitrit ini memerlukan waktu sekurangnya 4 jam. Nitrit yang terbentuk akan bereaksi dengan asam p-arsanilat, membentuk senyawa diazonium yang bergabung dengan senyawa 1,2,3,4-*tetrahydrobenzo*(h)*quinolin* dalam suasana asam, sehingga pita yangberwarna putih akan berubah menjadi merah muda. Derajat warna merah muda yang bagaimanapun dapat diartikan sebagai reaksi yang positif. Hasilnya dilaporkan sebagai negatif atau positif. Faktor yang mempengaruhi adalah diet yang tidak mengandung nitrat, antibiotika yang menghambat metabolisme bakteri dan reduksi nitrit menjadi nitrogen. Bakteri penyebab infeksi saluran kemih yang menghasilkan nitrit adalah E. coli, Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella dan Proteus sp. Untuk reduksi nitrat menjadi nitrit, urin harus terpapar bakteri saluran kemih selama minimal 4 jam. Sensitivitas reagen uji carik celup untuk deteksi nitrit bervariasi pada 0,05 – 0,1 mg/dL.[8]

Urobilinogen

Uji ini didasarkan pada modifikasi uji reaksi Ehrlich, *p-diethylaminobenzaldehyde* bereaksi dengan urobilinogen urin dalam suasana asam kuat menghasilkan warna berkisar dari jingga sampai merah tua. Sensitivitas reagen uji carik celup untuk deteksi urobilinogen umumnya pada 0,2 EU.[5] Hasilnya dilaporkan dalam Ehrlich Units (EU), yaitu 0,2 EU, 1 EU, 2 EU, 4 EU atau 8 EU. 1 EU sebanding dengan 16 µmol/L.

Leukosit Esterase

Pemeriksaan ini menunjukkan adanya reaksi esterase granulosit yang menghidrolisis derivat ester naftil. Naftil yang dihasilkan, bersama dengan garam diazonium akan menghasilkan warna ungu. Hasilnya dilaporkan sebagai negatif, *trace* (15 leukosit/µL), 1+ (70 leukosit/µL), 2+ (125 leukosit/µL) atau 3+ (500 leukosit/µL). Sensitivitas reagen uji carik celup untuk deteksi leukosit bervariasi pada 5 – 20 leukosit/µL.[8]

PENYEBAB POSITIF PALSU DAN NEGATIF PALSU

Faktor tertentu dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan urinalisis sehingga perlu evaluasi teliti untuk interpretasi urinalisis. Tabel 7 menyajikan faktor yang dapat menyebabkan hasil palsu pada pemeriksaan uji carik celup urin.

POLA HASIL URINALISIS PADA BEBERAPA KEADAAN

Pada infeksi saluran kemih sering ditemukan nitrit positif, jumlah leukosit meningkat, bakteri positif. Pada pielonefritis dapat ditemukan silinder leukosit. Mikrohematuria sering dijumpai dengan proteinuria ringan, eritrosit eumorfik atau sebagian dismorfik dan tanpa peningkatan leukosit. Pada sindrom nefrotik ditemukan proteinuria masif, silinder hialin, silinder lilin, droplet lemak, oval fat bodies dan silinder lemak. Pada sindrom nefritik ditemukan protein (++) sampai (+++), hemoglobin positif, eritrosit dismorfik, akantosit dan silinder eritrosit. Pada nekrosis tubular akut ditemukan glukosuria ringan, silinder kasar dan silinder epitel. Pada nefritis tubulointerstisial akut ditemukan proteinuria ringan, leukosituria, silinder leukosit, eritrosituria, eosinofiluria. Tabel 8 menunjuk-kan perbandingan tanda pada beberapa keadaan glomerulopati.[6]

Tabel 7. Faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan Carik Celup Urin

Pemeriksaan	Positif palsu	Negatif palsu
Bilirubin	Piridium	Klorpromazin, selenium
Darah	Dehidrasi, latihan fisik, hemoglobinuria, darah menstruasi, mioglobinuria	Captopril, peningkatan berat jenis, pH <5,1, proteinuria, vitamin C
Glukosa	Keton, levodopa	Peningkatan berat jenis, asam urat, vitamin C
Keton	Urin asam, peningkatan berat jenis, mesnex, fenolftalein, metabolit levodopa	Keterlambatan pemeriksaan urin
Leukosit esterase	Kontaminasi	Peningkatan berat jenis, glikosuria, ketonuria, proteinuria, obat oxidator (sefaleksin, nitrofurantaoin, tetrasiklin, gentamisin), vitamin C
Nitrit	Kontaminasi, paparan carik celup pada udara, fenazopiridin	Peningkatan berat jenis, peningkatan urobilinogen, bakteria nitrit reduktase negatif, pH<6.0, vitamin C
Protein	Urin alkali atau terkonsentrasi, fenazopiridin, senyawa amonia	Urin asam atau terdilusi, protein selain albumin
Berat jenis	Larutan dextran, pewarna radiologi, proteinuria	Urin alkali
Urobilinogen	Peningkatan nitrit, fenazopiridin	

Tabel 8. Perbandingan Glomerulopati[6]

Glomerulopati	**Temuan**
Sindrom nefritik akut	Hematuria dengan eritrosit dismorfik (akantosit), silinder eritrosit, proteinuria Tanda gagal ginjal akut, hipertensi, edema
Sindrom nefrotik	Proteinuria >3,5 g/24jam, lipiduria Edema hipoalbuminemia, hiperlipidemia, tendensi trombosis dan infeksi
Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)	Hematuria (*moderate-severe*), proteinuria Gagal ginjal dengan kehilangan fungsi 50% dalam beberapa hari, minggu,bulan, hipertensi
Asimptomatik	Hematuria atau proteinuria terisolasi
Glomerulonefritis kronik	Temuan urin nonspesifik

REFERENSI

1. Turgeon ML. Linne & Ringsrud>s Clinical Laboratory Science. 6th ed. Maryland Heights: Elsevier Mosby; 2012. p. 358-436.
2. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand J Lab Invest. 2000;60:1-96.
3. McPherson RA, Ben-Ezra J. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. Henry>s clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 445-79.
4. Strasinger SK, Di Lorenzo MS. Urinalysis and body fluids. 5th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2008.
5. Sawyer B. Urinalysis and body fluid analysis. In: Hubbard JD, editor. A concise review of clinical laboratory science. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 313-59.
6. Siegenthaler W. Siegenthaler's differential diagnosis in internal medicine. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 831-41.
7. Fogo AB, Neilson EG. Atlas of urinary sediments and renal biopsies. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. Harrison>s principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. e53-60.
8. Mundt LA, Shanahan K. Graff>s textbook of urinalysis and body fluids. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
9. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. Am Fam Physician. 2005;71(6):1153-62.

28

PEMERIKSAAN TINJA

Diana Aulia

Pemeriksaan tinja biasanya terdiri dari pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik ditambah pemeriksaan kimia, hematologi, imunologi, dan mikrobiologi. Pemeriksaan kimia dapat terdiri dari pemeriksaan pH, lemak, karbohidrat, tripsin, elastase, serta osmolalitas. Pemeriksaan hematologi berupa pemeriksaan darah samar dan uji Apt. Pemeriksaan imunologik misalnya deteksi toksin Clostridium dan alfa-1 antitripsin. Pemeriksaan mikrobiologik dan parasitologi untuk deteksi mikroba dan parasit dalam tinja.

PEMERIKSAAN TINJA RUTIN

Persiapan dan Pengumpulan Bahan

Tinja untuk pemeriksaan sebaiknya yang berasal dari defekasi spontan. Jika pemeriksaan sangat diperlukan, boleh juga sampel tinja diambil dengan jari bersarung dari rektum. Tinja hendaknya diperiksa dalam keadaan segar; kalau dibiarkan mungkin sekali unsur-unsur dalam tinja itu menjadi rusak. Wadah sebaiknya yang terbuat dari kaca atau dari bahan lain yang tidak dapat ditembus seperti plastik. Wadah harus bermulut lebar. Jika akan memeriksa tinja, pilihlah bagian dengan kemungkinan terbesar terdapat kelainan misalnya bagian yang bercampur darah atau lendir.[1]

Makroskopik

Warna. Warna tinja yang dibiarkan di udara menjadi lebih tua karena terbentuk lebih banyak urobilin dari urobilinogen yang diekskresikan lewat usus. Urobilinogen tidak berwarna sedangkan urobilin berwarna coklat tua. Warna kuning bertalian dengan susu, jagung, obat santonin, atau bilirubin yang belum berubah. Warna abu-abu mungkin disebabkan oleh karena tidak ada urobilin dalam saluran makanan dan hal itu didapat pada ikterus obstruktif atau pada pemakaian garam barium pada pemeriksaan radiologik. Warna merah muda biasanya oleh perdarahan yang segar di bagian distal, mungkin pula oleh makanan seperti bit. Warna coklat dihubungkan dengan perdarahan proksimal atau dengan makanan, seperti coklat atau kopi. Warna hitam disebabkan oleh karbomedisinalis, obat-obatan yang mengandung besi, atau melena.[1]

Bau. Bau normal tinja disebabkan oleh indol, skatol, dan asam butirat. Tinja menjadi lindi oleh karena pembusukan protein yang tidak dicerna dan kemudian dirombak oleh flora usus. Tinja dapat berbau asam karena peragian zat gula yang tidak dicerna seperti pada diare. Tinja dapat berbau tengik karena perombakan zat lemak dengan pelepasan asam lemak.

Konsistensi. Tinja normal agak lunak dan berbentuk. Pada diare, konsistensi tinja menjadi sangat lunak atau cair, sedangkan pada konstipasi didapat tinja keras. Peragian karbohidrat dalam usus menghasilkan tinja yang lunak dan bercampur gas. Tinja lengket dapat disebabkan karena banyak mengandung lemak (*steatorrhea*).[1, 2]

Lendir. Adanya lendir berarti rangsangan atau radang dinding usus. Kalau lendir itu hanya didapat di bagian luar tinja, lokasi iritasi mungkin di usus besar. Apabila lendir bercampur dengan tinja, lokasi iritasi mungkin sekali di usus kecil. Pada disentri, intususepsi, dan ileokolitis mungkin didapat lendir saja tanpa tinja. Kalau lendir berisi banyak leukosit, terdapat nanah pada feses.[1]

Darah. Perhatikan apa darah segar (merah terang), coklat atau hitam, serta apakah bercampur baur atau hanya di bagian luar tinja saja. Makin proksimal terjadinya perdarahan, makin bercampur darah dengan tinja dan makin hitam warnanya. Jumlah darah yang besar mungkin disebabkan oleh ulkus, varises dalam esofagus, karsinoma, atau hemoroid.

Parasit. Parasit bentuk dewasa seperti cacing ascaris, *ancylostoma*, mungkin terlihat.

Mikroskopik

Pemeriksaan mikroskopik dilakukan dengan cara memeriksa sejumlah kecil suspensi tinja. Secara kualitatif dapat dinilai adanya leukosit serta sisa makanan yang tidak tercerna dengan baik seperti lemak, serat daging, dan serat tumbuhan.[2]

Untuk mencari protozoa dan telur cacing, dapat dipakai larutan eosin 1-2% sebagai bahan pengencer tinja atau juga larutan lugol 1-2%. Selain itu, larutan asam asetat 10% dipakai untuk melihat leukosit lebih jelas, sedangkan untuk melihat unsur-unsur lain larutan garam 0,9% yang sebaiknya dipakai untuk pemeriksaan rutin. Sediaan hendaknya tipis agar unsur-unsur jelas terlihat dan dapat dikenal.[1]

Leukosit. Leukosit lebih jelas terlihat kalau tinja dicampur dengan beberapa tetes larutan asam asetat 10%. Kalau hanya dilihat beberapa dalam seluruh sediaan, tidak ada artinya.1 Adanya leukosit lebih dari 1–3/lapangan pandang besar (lpb) menunjukkan suatu keadaan inflamasi. Untuk meningkatkan kemampuan identifikasi leukosit pada sediaan basah, dapat dilakukan pewarnaan dengan Wright atau biru metilen.[2]

Eritrosit. Pada tinja normal tidak terlihat eritrosit.[3] Eritrosit hanya terlihat kalau terdapat lesi abnormal pada kolon, rektum atau anus.

Lemak. Adanya peningkatan lemak dalam tinja secara makroskopik, dapat dipastikan dengan pemeriksaan mikroskopik menggunakan zat warna Sudan III, Sudan IV, atau Oil Red O. Lemak tampak sebagai globul berwarna oranye sampai merah.[2]

Pada keadaan normal dijumpai <100 globul/lpb dengan ukuran globul <4 µm atau sekitar separuh ukuran eritrosit. Peningkatan jumlah dan ukuran globul yang besar mencapai 40–80 µm, menandakan suatu steatorrhea.[2,4]

Penilaian terhadap hasil pemeriksaan lemak tinja pada kedua kaca obyek bermanfaat dalam membedakan maldigesti dengan malabsorpsi. Jumlah lemak netral pada kaca obyek pertama disertai peningkatan jumlah lemak total pada kaca obyek kedua menunjukkan suatu malabsorpsi. Sebaliknya, peningkatan jumlah lemak netral, menandakan suatu maldigesti.[2,4]

Serat sisa makanan. Untuk melihat adanya serat sisa makanan, baik serat daging atau serat tumbuhan, dilakukan pemeriksaan suspensi tinja dengan larutan eosin 10% dalam alkohol. Beberapa penelitian menunjukkan korelasi yang baik antara ditemukannya peningkatan jumlah serat daging dengan maldigesti. Pada keadaan normal tidak ditemukan serat daging dalam tinja dan bisa dijumpai 1–4 serat tumbuhan/lpb.[2]

Sel epitel. Sel epitel dari dinding usus bagian distal dapat ditemukan dalam keadaan normal. Jumlah epitel bertambah banyak kalau ada perangsangan atau peradangan dinding usus itu.

Kristal. Kristal-kristal umumnya tidak bermakna. Pada tinja normal dapat ditemukan kristal tripelfosfat, kalsiumoksalat, dan asam lemak. Kelainan mungkin dijumpai kristal *Charcot-Leyden* dan kristal hematoidin.

Telur dan jentik cacing. *Ascaris lumbricoides, Necator americanus, Enterobius vermicularis, Trichiuris trichiura, Strongyloides stercoralis*, termasuk genus cestoda dan trematoda mungkin didapatkan pada pemeriksaan tinja.

PEMERIKSAAN KIMIA TINJA

Keasaman Tinja (pH)

Pemeriksaan pH tinja berhubungan dengan konsumsi serat, produksi asam lemak rantai pendek dan rantai panjang, serta dikaitkan kepentingannya dengan kanker kolon. Telah dilaporkan hubungan antara pH alkali tinja dengan penurunan asam lemak rantai pendek terutama asam butirat. Peningkatan pH tinja disertai berkurangnya asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acid*/SCFA) menunjang adanya proses pencernaan yang tidak sempurna.[2]

Pemeriksaan Lemak Tinja 72 Jam (Kuantitatif)

Bahan pemeriksaan berupa kumpulan tinja 72 jam (minimal 150g tinja). Pasien harus mendapat asupan 70-100 g lemak per hari selama 4 hari sebelum dan selama pemeriksaan. Dapat dilakukan metode gravimetrik atau titrimetrik. 5 Metode titrasi Van de Kamer sering digunakan. [6]

Interpretasi. Rentang rujukan total lipid normal <20 mmol/24 jam7 atau <6 g/24 jam. Dikatakan steatorea bila kadar lemak >6 g/24 jam.5,8 Bila berdasarkan asupan lemak, kadar normal lemak tinja berkisar pada 4–6% dari lemak yang dimakan. [5]

Pemeriksaan ini baik untuk mendeteksi steatorea namun nonspesifik karena tidak dapat memberi informasi penyebab steatorea.[5] Steatorea dapat disebabkan oleh penyakit pankreas, bilier, atau intestinal. Pengumpulan bahan yang inadekuat dapat menyebabkan kegagalan dalam mendeteksi steatorea.[7]

Pemeriksan Karbohidrat (Uji Reduksi - *Clinitest*)

Peningkatan konsentrasi karbohidrat dapat dideteksi dengan uji reduksi cuprum. Uji reduksi cuprum dapat dilaksanakan dengan menggunakan tablet *Clinitest* (*Miles Diagnostics*). Bahan berupa satu bagian tinja yang diemulsikan dalam 2 bagian air.

Hasil berupa adanya zat pereduksi 0,5 g/dL mengindikasikan adanya intoleransi karbohidrat.[6] Pada anak dianjurkan disertai dengan pemeriksaan pH. pH normal tinja berkisar pada 7–8. Peningkatan peng-gunaan karbohidrat oleh flora usus akan menurunkan pH menjadi <5,5 pada intoleransi karbohidrat. [6]

Pemeriksaan Tripsin

Tidak adanya enzim tripsin untuk pencernaan protein dapat dideteksi dengan uji penyaring menggunakan kertas film. Adanya tripsin akan menyebabkan digesti gelatin pada kertas film dan meninggalkan daerah bening.

Bahan harus diperiksa dalam 30 menit karena aktivitas tripsin menurun dengan cepat. Selain itu, aktivitas proteolitik oleh bakteri dari tinja lama dapat juga menyebabkan positif palsu.[6] Tidak adanya digesti gelatin mengindikasikan defisiensi tripsin yang dapat dihubungkan dengan adanya insufisiensi pankreas.[6]

Pemeriksaan Elastase Tinja

Elastase-1 pankreas merupakan enzim pankreas yang dapat dijumpai utuh di tinja sehingga dapat menggambarkan fungsi eksokrin pankreas. Pemeriksaan ini dianggap mempunyai korelasi yang baik dengan uji bentiromida dan mempunyai sensitivitas lebih baik dari pemeriksaan amilase dan lipase dalam darah untuk mendeteksi penurunan fungsi eksokrin pankreas. [9]

Pemeriksaan elastase tinja dapat membantu membedakan fibrosis kistik dan insufisiensi pankreas pada anak. Elastase-1 yang amat rendah ditemukan pada berbagai genotip CFTR dengan kadar enzim tidak terdeteksi (<15 µm/g tinja) pada genotip ΔF508 homozigot. Elastase tinja yang rendah (<200 µg/g tinja) setelah umur 4 minggu mengindikasikan adanya insufisiensi pankreas. Pemeriksaan elastase-1 tinja juga memiliki sensitivitas tinggi dalam deteksi pankreatitis kronik berat dan sedang pada orang dewasa, walaupun kurang spesifik.[10]

Fecal osmotic (osmolal) gap

Osmolalitas air tinja normal adalah seperti serum (290 mOsm/kg). *Fecal osmolal gap* (FOG) menyatakan perbedaan antara osmolalitas tinja normal teoritis dengan kontribusi ion Na dan K. Kadar Na dan K diperiksa dari supernatan emulsi tinja setelah sentrifugasi. FOG dihitung dengan rumus: [10]

$$\text{FOG} = 290 - [2\ (\text{Na+} + \text{Ka+tinja})]$$

Nilai FOG >50 mOsm/kg konsisten dengan diare osmotik seperti pada malabsorpsi karbohidrat atau diare yang diinduksi magnesium. Sebaliknya, FOG <50 mOsm/kg menunjukkan diare sekretorik. [10]

Osmolalitas Ukur dan Osmolalitas Hitung

Untuk membedakan diare sekretorik dengan diare osmotik, dapat juga dilihat perbedaan osmolalitas hitung dan osmolalitas ukur. Osmolalitas hitung didapatkan dari rumus:

$$\text{Osmolalitas hitung} = 2 \times (\text{Na+}_{\text{tinja}} + \text{K+}_{\text{tinja}})$$

Bila perbedaan antara osmolalitas ukur dengan osmolalitas hitung lebih dari 20 mOsm per kg, kemungkinan adalah diare osmotik.[2,4]

PEMERIKSAAN HEMATOLOGIK

Pemeriksaan Darah Samar Tinja

Pada keadaan normal, kurang dari 2,5 mL darah/hari keluar bersama tinja, yang setara dengan 2 mg hemoglobin per gram tinja. Pemeriksaan darah samar tinja berdasarkan atas aktivitas pseudoperoksidase hemoglobin yang bereaksi dengan hidrogen peroksida untuk mengoksidasi suatu indikator tidak berwarna menjadi komponen yang berwarna. Sebagai indikator, dapat digunakan benzidin, orthotoluidin, dan guaiac. Saat ini benzidine sudah jarang digunakan karena bersifat karsinogenik.[2]

Prinsip pemeriksaan darah samar tinja berdasarkan pseudoperoksidase-peroksidase adalah:[11]

$$\underset{\text{(tidak berwarna)}}{H_2O + \text{Indikator}} \xrightarrow[\text{atau peroksidase}]{\text{Pseudoperoksida}} \underset{\text{(berwarna)}}{\text{Oksidase indikator} + H_2O}$$

Reaksi oksidasi ini sensitif untuk mendeteksi adanya darah. Namun demikian, adanya zat lain dalam tinja seperti mioglobin, klorofil yang berasal dari sayuran, serat hewan, dan beberapa bakteri usus dapat menyebabkan reaksi positif palsu. Oleh sebab itu, interpretasi hasil pemeriksaan darah samar harus dilakukan dengan hati-hati pada orang tanpa pembatasan diet tertentu.[2]

Tabel 1. Faktor yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan Darah Samar[11]

Positif Palsu	Negatif Palsu
Warna merah dari daging atau ikan	Vitamin C > 500 mg/hari
Sayuran, seperti *lturnips* (lobak), brokoli, *Cauliflower* (kembang kol), *horseradish*,	Terlalu banyak tinja dipakai
Buah, seperti *cantaloupe* (melon), pisang, pear, plum	Terlalu sedikit tinja dipakai
Peroksidase bakteri usus	Kontaminasi dengan zat kimia dari toilet
Obat, seperti aspirin, obat yang merangsang saluran cerna dan preparat besi	

Uji Apt

Uji Apt berdasarkan sifat hemoglobin fetal yang tahan terhadap alkali sehingga bahan pemeriksaan yang mengandung darah neonatus dengan penambahan larutan NaOH 0,25 mol/L akan berwarna *pink*, sedangkan HbA yang didapat dari darah ibu tidak tahan larutan alkali akan berubah menjadi warna kuning kecoklatan. Sebelum melakukan pemeriksaan Apt, perlu dilakukan uji saring darah samar dari bahan pemeriksaan. Bila bahan pemeriksaan menunjukkan darah samar positif, berarti bahan pemeriksaan tersebut mengandung darah dan pemeriksaan Apt diteruskan. Pemeriksaan darah samar negatif berarti bahan pemeriksaan tersebut tidak mengandung darah sehingga pemeriksaan Apt tidak perlu dilakukan.

PEMERIKSAAN IMUNOLOGI

Deteksi Antigen Toksin *Clostridium difficile*

Tes ini diindikasikan pada pasien dengan diare dan telah menggunakan antibiotik lebih 5 hari. Pada pasien imunokompromais pemeriksaan ini dapat dilakukan walaupun pasien tidak menerima antibiotika.

Infeksi *Clostridium difficile* dapat terjadi pada penderita imunokompromais atau yang sedang menggunakan antibiotik spektrum luas seperti klindamisin, ampisilin, dan sefalosporin. Infeksi terjadi karena penurunan jumlah flora normal usus sehingga terjadi pertumbuhan *C. difficile* yang berlebihan. Diare karena *C. difficile* biasanya bersifat cair dan volume banyak. Gejala biasanya muncul 4-10 hari setelah dimulainya terapi antibiotika.

Clostridium difficile melepaskan toksin yang menyebabkan nekrosis epitel kolon. Deteksi toksin pada tinja menegakkan diagnosis enterokolitis oleh *Clostridium*. Toksin *Clostridia* dapat dideteksi dengan teknik *imunoassay*. [12]

Alfa-1 antitripsin

Protein alfa-1 antitripsin (α1AT) adalah glikoprotein dengan berat molekul 54.000 yang disintesis di hati dan akan keluar melalui tinja bila terdapat enteropati hilang protein (EHP).[10] Protein α1AT stabil dan tidak rusak oleh enzim pankreas sehingga dianggap mencerminkan kehilangan protein endogen melalui saluran cerna.

Alfa-1 antitripsin dapat diperiksa kadarnya dengan menggunakan metode imunologik seperti *radial immunodiffusion* atau ELISA. Kadar normalnya yaitu <54 mg/dL. [9]

Beberapa peneliti menggunakan bersihan AT sebagai penanda relaps klinik penderita penyakit Crohn. Pada *cut-off* 120 mL/hari dikatakan ditemukan nilai prediktif negatif 94% untuk terjadinya relaps dalam 6 bulan kedepan, tetapi dengan sensitivitas hanya 50%. Bersihan AT dihitung dengan rumus sebagai berikut:[10]

$$\text{Bersihan AT (mL/hari)} = \frac{\text{(berat tinja [g/hari] x konsentrasi AT tinja [mg/kg])}}{\text{Konsentrasi AT serum [mg/L]}}$$

PEMERIKSAAN MIKROBIOLOGI BAHAN TINJA [14]

Gambaran Umum

Pemeriksaan mikrobiologik tinja dilakukan untuk mencari bakteri penyebab diare, infeksi parasit, dan penyakit lain yang menyebabkan perubahan pada tinja. Bahan tinja yang diperiksa sebaiknya dalam keadaan segar.

Pengumpulan Spesimen Tinja

Tinja dikumpulkan dalam wadah yang bersih (steril), dengan mulut yang lebar, dan penutup yang kuat. Wadah ini dapat pula digunakan untuk pemeriksaan langsung beberapa virus seperti *Norwalk, rotavirus*, dan *adenovirus*. Wadah ini tidak boleh mengandung pengawet, detergen, atau ion logam. Kontaminasi dengan urin harus dihindarkan. Jika dicurigai adanya parasit intestinal seperti *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia* atau spesies *Cryptosporidium*, sebagian dari spesimen tinja ini dapat ditambahkan pengawet seperti *polyvinyl alcohol* dan formalin 10%. Spesimen tinja harus segera diperiksa dalam waktu kurang dari 2 jam. Bila tidak memungkinkan, dapat digunakan media transport. *Media transport Cary-Blair* cocok untuk semua kuman enterik patogen (*Salmonella, Shigella, Yersinia spp* dan *Campylobacter*), sedangkan media cair pepton alkali cocok untuk *Vibrio spp* (1 mL spesimen dalam 10 mL cairan alkali pepton steril).

Pada beberapa keadaan diperlukan pengumpulan spesimen dengan cara usap rektal, terutama pada bayi baru lahir. Dikarenakan beberapa strain dari spesies Shigella rentan terhadap pendinginan dan pemanasan, maka usap rektal lebih efektif untuk kuman ini. Pada usap rektal ini harus dihindarkan kontak langsung dengan material tinja dalam rektum. Usap rektal ini harus segera diinokulasikan pada media kultur atau dimasukkan ke dalam media transport untuk mencegah pengeringan. Usap rektal juga digunakan untuk diagnosa infeksi gonococcal pada rektal dan deteksi *Clostridium difficile* pada penderita yang dirawat di rumah sakit.

Tinja harus segera diperiksa dan dikultur setelah pengambilan. Tinja yang masih hangat sangat baik untuk melihat tropozoit motil pada penderita yang dicurigai amebiasis. Tinja yang sudah dingin akan menurunkan pH tinja sehingga dapat menghambat pertumbuhan beberapa spesies *Shigella* dan *Salmonella*.

Pemeriksaan mikroskopik langsung atau dengan pewarnaan dari emulsi tinja untuk menilai adanya leukosit, ragi atau parasit, dan komponen atipikal lainnya (darah, mukus, lemak). Adanya leukosit tidak dapat dinilai dari spesimen tinja pada media transport, yang dibekukan atau disimpan dalam lemari es atau dari usap rektal. Emulsi tinja dapat dibuat dengan media cair untuk kultur, larutan garam fisiologis, atau air: 1 atau 2 tetes diletakkan di atas gelas objek dan dipakai kaca penutup.

Jika pemeriksaan tidak dapat segera dilakukan, maka harus digunakan pengawet. Buffer natrium fosfat atau kalium fosfat dan gliserol dapat digunakan untuk bakteri patogen. *Polyvinyl alcohol* dapat digunakan untuk parasit dan telurnya.

Media untuk Kultur Tinja

Media kultur tinja yang biasa digunakan adalah agar Mac Conkey atau agar EMB, agar *Xylose-lysine-deoxycholate* (XLD) atau agar *Hektoen Enteric* (HE), *GN enricment broth*, dan *Campy-Bap* untuk menumbuhkan spesies *Campylobacter*.

Kombinasi agar Mac Conkey, agar HE, dan *GN enrichment broth* paling sering digunakan untuk kultur tinja. Sebagai tambahan, dapat digunakan media agar *phenylethyl alcohol* (PEA) atau agar *colistin-nalidixic acid* (CAN) untuk menumbuhkan *staphylococci* atau ragi dari spesimen tinja neonatus atau penderita yang memakai antibiotika jangka panjang. Media selektif seperti agar *Wilson-Blair bismuth sulfite* digunakan untuk menumbuhkan *Salmonella typhi*. Agar sorbitol MacConkey banyak digunakan untuk identifikasi strain *E. coli enterohaemorrhagic* O157:H7 (sorbitol negatif dan terlihat koloni yang tidak berpigmen). Untuk menumbuhkan *C. Difficile*, dapat digunakan agar *cycloserine cefoxitin egg yolk fructose* (CCFA).

Pemeriksaan mikrobiologi membutuhkan waktu sekitar empat hari. Pemeriksaan mikrobiologi tinja hari ke-1:[14]

1. Makroskopik: warna, konsistensi tinja, ada tidaknya mukus, darah, pus, cacing. Tinja normal berwarna coklat dengan konsistensi berbentuk atau *semiformed*. Tinja bayi kuning kehijauan dan *semiformed*.
2. Pemeriksaan mikroskopik :
   Rutin :
   - Sediaan salin dan eosin untuk mencari parasit. Sediaan eosin jangan terlalu tebal supaya tampak amuba atau kista. Amuba dan kista dapat dideteksi dengan sediaan eosin: latar belakang warna merah, sedangkan kista dan amuba tidak berwarna. Jika kista tampak, konfirmasi dengan satu tetes larutan iodin pada sediaan salin. Iodin akan mewarnai inti dan vakuola glikogen kista, tapi tidak mewarnai badan kromatoid kista *E. histolytica*.

   Tambahan :
   - Sediaan biru metilen untuk mencari leukosit tinja jika tinja tidak berbentuk. Leukosit tinja: cari sel MN dan PMN (sel pus). Sel pus berhubungan dengan bakteri yang menyebabkan inflamasi usus besar, seperti *Shigella, Salmonella* (kecuali *S. typhi*), dan *Campylobacter*. Banyak sel pus juga ditemukan pada kolitis ulseratif. Sel pus yang sedikit pada disentri amuba dan infeksi yang disebabkan *strain invasive E. coli* (EIEA). Tidak ada atau sedikit pada infeksi *toxigenic E. coli* (ETEC), diare rotavirus dan kolera. SelMN terutama ditemukan pada tifoid dan beberapa infeksi parasit termasuk disentri amuba.
   - Hapusan *basic fuchsin* untuk mencari *Campylobacter* bila tinja tidak berbentuk dan atau terdapat darah, pus, atau mukus. *Campylobacter* tampak sebagai bakteri yang kecil licin, berbentuk spiral, sering seperti sayap burung camar, bentuk S, atau bentuk spirochaeta pendek.
   - Motilitas dan tes imobilisasi slide jika dicurigai kolera. Periksa kultur *vibrio* dalam larutan alkali pepton. Sediaan terbaik diperiksa dengan mikroskop lapangan gelap. Jika motilitas khas tampak pada pemeriksaan kultur *vibrio*

Tabel 2. Bakteri Komensal dan Patogen dalam Saluran Cerna

Kuman Patogen		Kuman Komensal	
Gram positif	**Gram negatif**	**Gram positif**	**Gram negatif**
Clostridium perfringens (tipe A dan C)	*Shigella sp*	*Enterococci*	*Escherichia coli*
		Annaerobic streptococci	*Proteus*
Clostridium difficile	*Salmonella sp*	*Lactobacilli*	*Enterobacter*
Bacillus cereus(toksin)	*Escherichia coli* (ETEC,EIEC,EPEC)	*Clostridia*	*Hafnia*
			Citrobacter
S. aureus (toksin)	*Vibrio cholerae O1*		*Providenncia*
	Vibrio sp lain		*Morganella*
	Yersinia enterocolitica		*Serratia*
			Klebsiella
			Bacteroides sp
			Pseudomonas aeroginosa

dalam larutan alkali pepton, berikan 1 tetes antisera polivalen *V. cholerae O group 1*. Bila menjadi tidak bergerak dalam 5 menit, kuman tersebut kemungkinan *V. cholerae O1*. Tapi jika tidak,diagnosis kolera belum dapat disingkirkan karena kadang-kadang *V. cholerae O1* tidak menggumpal dengan antisera polivalen *V. cholerae O group 1* menggunakan cara tersebut.

3. Kultur

Jika tinja berbentuk atau *semiformed*, buat suspensi tebal dalam 1 mL larutan pepton steril.

Rutin:

- Agar *Xylose lysine deoxycholate* (XLD) dan kaldu selenite, diinkubasi 24 jam, 37 °C. Agar XLD merupakan media selektif untuk yang direkomendasikan untuk isolasi *Salmonellae* dan *Shigellae* dari spesimen tinja, mengandung indikator merah fenol. Basa warna merah, asam warna kuning, pH media 7,4. *Shigellae* membentuk koloni merah karena tidak memfermentasi laktosa, sukrosa, atau xylosa. *Salmonella* juga membentuk koloni merah, walaupun memfermentasi xylosa karena memecah lisin yang menghasilkan basa. H2S dihasilkan dengan tengah koloni warna hitam. Beberapa strain *Proteus, Arizona,* dan *Edwardsiella* membentuk koloni merah dengan bagian tengah hitam. Spesies *E. coli, Enterobacter,* dan beberapa *Enterobacter* lain menghasilkan koloni kuning karena mem-fermentasi karbohidrat.

  Selenite F broth merupakan media selektif dan *enrichment* untuk *salmonellae.*

Tambahan:

- Media *Campylobacter*: jika pasien di bawah 2 tahun atau dicurigai *Campylobacter enteritis*. Inkubasi dalam *candle jar* 42°C 24 jam atau 37°C 48 jam.
- Larutan alkali pepton dan agar TCBS: jika kolera atau keracunan makanan *V. parahaemolyticus* dicurigai. Inokulasi dalam larutan pepton alkali, inkubasi 35-37°C 5-8 jam. Subkultur ke agar TCBS (tiosulfat sitrat bile salt sukrosa), inkubasi 35-37°C 24 jam. *V. cholerae* juga dapat tumbuh pada suhu kamar.
- Agar Mac Conkey atau SS jika dicurigai *Yersinia enterocolitica*. Inkubasi secara aerob suhu kamar 48 jam.
- Investigasi enteritis yang disebabkan *patogenik E. coli*
- Investigasi keracunan makanan yang disebabkan *clostridia, S. aureus, B. cereus.*

Pemeriksaan hari ke-2, dan seterusnya: [14]

Kultur:

Rutin:

- Kultur agar XLD dan larutan selenite. *Shigellae* dan *Salmonella typhi* menghasilkan koloni merah 1-2 mm pada agar XLD, juga beberapa strain *Proteus, Edwardsiella, Arizona. E. coli, Serratia, Citrobacter, Klebsiella* dan beberapa strain *Proteus* berwarna kuning.

Tambahan :

- Kultur media *Campylobacter. C. jejuni* dan *C. coli* menghasilkan koloni nonhemolitik. Jika ada pertumbuhan, lanjutkan dengan melakukan tes oksidase dan katalase. *Campylobacter* kedua tes tersebut positif. Kemudian periksa hapusan *basic fuchsin* dan sediaan salin. Jika mikroaerofilik, oksidase dan katalase positif, bentuk spiral dan aktif bergerak diidentifikasi sebagai *Campylobacter.*
- Kultur agar TCBS. *V. cholerae* memfermentasi sukrosa dan menghasilkan koloni kuning 2-3 mm dan media warna kuning. Dengan inkubasi diperpanjang (48 jam atau lebih) koloni menjadi hijau. *V. parahaemolyticus* tidak memfermentasi sukrosa dan menghasilkan koloni hijau biru, 2-3 mm pada agar TCBS. *V.mimicus* juga tidak memfermentasi sukrosa. Spesies *Aeromonas* dan *enterococci* menghasilkan koloni kuning kecil. Strain Proteus menghasilkan koloni kuning atau kehijauan dengan bagian tengah hitam. Beberapa strain Pseudomonas membentuk koloni hijau kecil. Isolasi dicurigai *V. cholerae O1* bila fermentasi sukrosa, oksidase positif, Gram negatif, dan aglutinasi antisera polivalen *V. cholerae O1*. *V. parahaemolyticus* dicurigai bila tidak memfermentasi sukrosa, oksidase positif Gram negatif, tidak tumbuh pada larutan pepton tanpa NaCl atau NaCl 10 %, tapi tumbuh di NaCl 8%. Bila tumbuh di larutan pepton tanpa NaCl, tapi tidak tumbuh di NaCl 8% dan 10% dicurigai *V. mimicus.*
- Kultur agar Mac Conkey atau SS pada suhu kamar. Setelah inkubasi 24-48 jam 20-28°C, kebanyakan strain *Y. enterocolitica* menghasilkan koloni kecil 0,5-1 mm tidak memfermentasi laktosa. Isolasi dicurigai *Y. enterocolitica* jika motil pada suhu 20-28°C tapi non motil pada suhu 35-37°C, urease positif fenilalanin deaminase negatif, oxidase negatif, pada KIA basa asam tanpa gas dan tanpa H_2S. Kebanyakan strain menunjukkan pewarnaan bipolar.

REFERENSI

1. Gandasoebrata R. Penuntun laboratorium klinik. Jakarta: Dian Rakyat. 1984. p.180-5.
2. Sukartini N. Update analisis tinja [Naskah Lokakarya B]. Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2005. Jakarta: Departemen Patologi Klinik FKUI / RSUPN Cipto Mangunkusumo. 2005.
3. Wallach JB. Interpretation of diagnostic tests. 8th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
4. Brunzel NA. Fundamentals of urine body fluid analysis. 2nd ed. Philadelphia : Saunders. 2004.
5. Jacobs DS, Kasten BL, DeMott WR, Wolfson WL. Laboratory test handbook. 2nd ed. Baltimore: Lexi-Comp Inc. Williams & Wilkins. 1990.
6. Strasinger SK. Urinalysis and body fluids. 3rd ed. Philadelphia: F.A.Davis Company; 1994.
7. McPherson J, editor. Manual of use and interpretation of pathology tests. 2nd ed. Sydney: The Royal College of Pathologists of Australasia. 1997.
8. Tietz NW. Pancreatic function and intestinal absorption. In: Tietz NW, editor. Fundamentals of clinical chemistry. Philadelphia: W.B. Saunders co. 1970. p. 806-32.
9. Timan IS. Malabsorpsi dan diare [Naskah Lokakarya B]. Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2005. Jakarta: Departemen Patologi Klinik FKUI / RSUPN Cipto Mangunkusumo.
10. Hill PG. Gastric, pancreatic and intestinal function. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006. p. 1849-89.
11. Wirawan R. Pemeriksaan darah dalam tinja [Naskah Lokakarya B]. Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2005; Jakarta: Departemen Patologi Klinik FKUI / RSUPN Cipto Mangunkusumo.
12. Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's manual of diagnostic and laboratory tests. 2nd ed. St. Louis: Mosby Inc.. 2002.
13. C. difficile toxin A+B antigen detection microwell ELISA [package insert]. Calabasas: Diagnostic Automation, Inc. 2004.
14. Cheesbrough M. Medical laboratory manual of tropical countries. Oxford: Butterworth Heinemann. 1984.
15. Frankel S, Reitman S, Sonnenwirth AC. Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis. 7th ed ed. St. Louis: CV Mosby. 1970.
16. Mac Faddin JF. Biochemical test for identification of medical bacteria. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999.
17. Communicable Disease Surveillance and Response Vaccines and Biological WHO. Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. Geneva: WHO. 2003.

29

TES FUNGSI GINJAL

Aida Lydia, Pringgodigdo Nugroho

Sebelum membahas tes fungsi ginjal, sebaiknya kita bahas sedikit mengenai fisiologi normal ginjal. Ginjal melakukan beberapa proses penting:

- Ginjal mempunyai peranan dalam memelihara lingkungan ekstraseluler yang dibutuhkan sel untuk berfungsi secara adekuat. Hal tersebut dicapai dengan ekskresi sisa produk metabolisme (seperti urea, kreatinin, dan asam urat) dan dengan mengatur ekskresi air dan elektrolit agar sesuai dengan asupan dan produksi endogen. Ginjal dapat mengatur secara mandiri ekskresi air dan solut seperti natrium, kalium dan hidrogen, dengan cara mengubah reabsorpsi dan sekresi di tubulus.
- Ginjal mempunyai fungsi sekresi hormon yang berperan dalam mengatur hemodinamik renal dan sistemik (renin, prostaglandin, dan bradikinin), produksi sel darah merah (eritropoietin), dan metabolisme kalsium, fosfor dan tulang (1,25-dihydroxy-vitamin D3 atau kalsitriol).

Pada pasien dengan penyakit ginjal, beberapa atau semua fungsi tersebut dapat menurun atau sama sekali tidak berfungsi. Sebagai contoh, pasien dengan Diabetes Insipidus Nefrogenik mempunyai penurunan kemampuan untuk mengkonsentrasikan urin, tetapi fungsi lainnya normal. Sedangkan pada pasien dengan Penyakit Ginjal Tahap Akhir, semua fungsi ginjal dapat terganggu secara signifikan, sehingga menyebabkan retensi toksin uremia, gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit yang nyata, anemia, dan gangguan mineral dan tulang.

Pada saat penyakit ginjal didiagnosis, adanya disfungsi atau derajat gangguan fungsi dan kecepatan progresi perlu dinilai, dan penyakit yang mendasarinya didiagnosis. Walaupun anamnesis dan pemeriksaan fisik penting, tetapi informasi yang berguna didapat dari estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan pemeriksaan sedimen urin. Estimasi LFG digunakan di klinik untuk menilai derajat gangguan ginjal dan untuk mengikuti perjalanan penyakit ginjal, tetapi LFG tidak memberikan informasi mengenai penyebab penyakit ginjal. Bab ini akan membahas perihal penilaian LFG.

LAJU FILTRASI GLOMERULUS

Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) merupakan produk dari rata-rata laju filtrasi setiap nefron, unit filtrasi ginjal, dikalikan dengan jumlah nefron di kedua ginjal. Pemeriksaan ini masih merupakan indikator fungsi ginjal yang terbaik. Untuk setiap nefron, filtrasi dipengaruhi oleh aliran plasma, perbedaan tekanan, luas permukaan kapiler dan permeabilitas kapiler.

Nilai laju filtrasi glomerulus bergantung pada jenis kelamin, usia, ukuran tubuh, aktivitas fisik, diet, terapi farmakologi dan keadaan fisiologis tertentu seperti kehamilan. Untuk wanita, nilai laju filtrasi glomerulus yang normal adalah 120 ml/menit per 1,73 m2, sedangkan untuk pria nilai normalnya adalah 130 ml/menit per 1,73 m2. Laju filtrasi glomerulus bervariasi sesuai dengan ukuran tubuh, sehingga perlu disesuaikan dengan area permukaan tubuh, yaitu 1,73 m2. Walaupun telah disesuaikan dengan area permukaan tubuh, LFG diperkirakan 8% lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Setelah usia 40 tahun, LFG menurun sebanyak 0,75 ml/menit tiap tahunnya. Selama kehamilan, LFG meningkat sebanyak 50% pada trimester pertama dan kembali normal setelah melahirkan. LFG memiliki variasi diurnal dan 10% lebih rendah pada tengah malam dibandingkan sore hari.

PENGUKURAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS

Laju filtrasi glomerulus tidak dapat diukur secara langsung, oleh karena itu untuk menentukan nilai LFG dilakukan pengukuran terhadap klirens urin dari suatu petanda filtrasi tertentu.

Konsep Klirens

Klirens suatu zat didefinisikan sebagai volume plasma yang dibersihkan dari suatu petanda filtrasi dengan cara ekskresi per satuan waktu. Klirens suatu zat x (Cx) dapat dihitung dengan rumus Cx = Ax/Px dimana Ax adalah jumlah x yang dibersihkan dari plasma, Px adalah rerata konsentrasi plasma, dan Cx disebutkan dalam satuan volume per waktu. Klirens suatu zat x adalah jumlah klirens urin dan klirens ekstrarenal. Untuk zat yang dieliminasi melalui ginjal dan jalur ekstrarenal, klirens plasma lebih tinggi dari klirens urin.

Klirens Urin

Klirens urin adalah istilah yang diperkenalkan oleh Homer Smith untuk menilai LFG. Jumlah suatu zat x yang diekskresikan di urin dapat dihitung sebagai produk laju aliran urin (V) dan konsentrasi urin (Ux). Sehingga, klirens urin didefinisikan sebagai berikut:

Cx =(Ux.V)/Px

Ekskresi suatu zat dalam urin bergantung pada filtrasi di glomerulus, sekresi tubulus dan reabsorbsi tubulus. Suatu zat yang dapat difiltrasi namun tidak disekresi atau direabsorbsi oleh tubulus adalah petanda filtrasi yang ideal karena klirens zat tersebut di urin dapat digunakan untuk mengukur LFG. Untuk zat-zat tertentu yang dapat difiltrasi dan juga disekresikan oleh tubulus, klirens lebih tinggi dari LFG, sedangkan untuk zat yang terfiltrasi dan direabsorbsi kembali, nilai klirens lebih rendah dibandingkan LFG. Pengukuran klirens urin memerlukan pengumpulan urin dalam waktu tertentu untuk mengukur volume urin, dan konsentrasi urin dan plasma dari petanda filtrasi. Perhatian khusus diperlukan untuk mencegah pengumpulan urin yang tidak komplit, yang akan mempengaruhi akurasi penghitungan klirens.

Klirens Plasma

Klirens plasma menghindari perlunya pengumpulan urin dalam waktu tertentu pada pengukuran klirens urin. LFG dihitung dari klirens plasma (Cx) setelah injeksi intravena bolus petanda filtrasi eksogen. Klirens (Cx) dihitung dari jumlah petanda yang diberikan (Ax) dibagi dengan konsentrasi plasma (Px). Sama seperti klirens urin, klirens plasma dari suatu zat bergantung pada filtrasi glomerulus, sekresi dan reabsorpsi tubulus serta eliminasi ekstrarenal. Laju filtrasi glomerulus diukur dari klirens plasma dengan rumus sebagai berikut :

Cx = Ax/Px

Petanda Filtrasi Eksogen

Inulin merupakan suatu polimer fruktosa berukuran 5200 dalton dan klirensnya merupakan standar baku emas untuk mengukur laju filtrasi glomerulus. Nilai klirens inulin pada dewasa muda yang sehat sekitar 127 ml/menit per 1,73 m2 untuk pria dan 118 ml/menit per 1,73 m2 untuk wanita. Metode yang digunakan untuk menilai klirens inulin memerlukan infus inulin secara IV yang terus menerus serta pengumpulan urin yang membutuhkan waktu cukup lama. Karena sulitnya teknik ini, dan juga pengukuran inulin membutuhkan pemeriksaan kimia yang cukup rumit, maka klirens inulin tidak digunakan secara umum pada praktek klinis untuk menilai fungsi ginjal. Teknik ini biasanya digunakan sebagai suatu alat penelitian. Selain itu, inulin juga mahal dan sulit untuk didapatkan.

Selain inulin, petanda eksogen lain yang dapat digunakan antara lain iothalamate, iohexol, ethylenediaminetetraacetic acid, and diethylenetriaminepentaacetic acid. Pengukuran klirens menggunakan petanda eksogen masih sangat mahal, kompleks dan sulit untuk dilakukan di praktek klinis.

Petanda Filtrasi Endogen

Terdapat beberapa jenis petanda endogen yang dapat digunakan untuk menilai laju filtasi glomerulus antara lain urea, kreatinin dan sistatin C. Urea dan kreatinin paling sering digunakan karena mudah didapatkan. Sistatin C merupakan petanda baru yang cukup menjanjikan untuk menilai laju filtrasi glomerulus.

Kreatinin. Kreatinin merupakan suatu asam amino endogen yang memiliki berat molekul 113 dalton dan difiltrasi secara bebas oleh glomerulus. Zat ini adalah hasil katabolisme otot dari kreatinin dan kreatinin fosfat melalui proses dehidrasi nonenzimatik. Laju produksi kreatinin sesuai dengan jumlah massa otot di tubuh yang dapat diperkirakan dari usia, jenis kelamin, ras dan ukuran tubuh. Sumber lain kreatinin adalah kreatinin yang berasal dari daging yang dimakan dan suplemen kreatinin. Kreatinin juga terdapat dalam sekresi intestin, dan dapat didegradasi oleh bakteri usus. Pada keadaan laju filtrasi glomerulus yang turun, rute eliminasi kreatinin ekstrarenal ini turut meningkat. Antibiotik dapat meningkatkan kadar serum kreatinin dengan cara menghancurkan flora normal usus, sehingga mengganggu eliminasi kreatinin ekstrarenal.

Penggunaan kreatinin sebagai petanda untuk mengukur laju filtrasi glomerulus memiliki beberapa keuntungan seperti pemeriksaannya murah dan mudah didapatkan. Kreatinin dilepaskan ke sirkulasi secara konstan, zat ini tidak terikat pada protein dan secara bebas difiltrasi melewati membran glomerulus. Zat ini tidak direabsorbsi di tubulus dan hanya sebagian kecil yang disekresikan lewat tubulus.

Beberapa obat seperti *trimetophrim* dan *cimetidine* merupakan penghambat kompetitif sekresi kreatinin dan menurunkan klirens kreatinin. Obat-obatan ini akan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum tanpa mempengaruhi laju filtrasi glomerulus.

Klirens kreatinin dapat diukur dengan pengukuran ekskresi kreatinin dalam urin 24 jam dan pengukuran tunggal kadar kreatinin serum. Pada pengukuran seperti ini, ekskresi kreatinin sekitar 20-25 mg/kg BB per hari untuk laki-laki dan 15-20 mg/kgBB per hari untuk wanita. Klirens kreatinin secara sistematis *overestimate* laju filtrasi glomerulus karena adanya sekresi kreatinin dari tubulus. Dahulu, jumlah kreatinin yang diekskresikan dari tubulus relatif kecil yaitu sekitar 10%-15%, namun dengan adanya pemeriksaan yang lebih akurat diperkirakan nilai yang diekskresikan tersebut lebih besar. Pada keadaan nilai laju filtrasi glomerulus yang rendah, jumlah kreatinin yang diekskresikan oleh sekresi tubulus melebihi jumlah kreatinin yang difiltrasi.

- **Pemeriksaan Kreatinin**

  Metode yang paling banyak digunakan untuk pemeriksaan kreatinin adalah metode Jaffe (metode alkalin pikrat) yang didasarkan pada reaksi dari kreatinin dan alkalin pikrat. Berbagai kromogen selain kreatinin dapat menganggu pemeriksaan, dan menyebabkan kesalahan pada sekitar 20% subjek. Keton, glukosa, fruktosa, protein, urea dan asam askorbat dapat beraksi pula dengan pikrat, sehingga menyebabkan peningkatan kadar kreatinin palsu. Tanpa menghilangkan kromogen non-kreatinin, nilai normal kreatinin dengan metode Jaffe adalah 1,6-1,9 mg/dl untuk orang dewasa. Sedangkan, saat kromogen non-kreatinin dihilangkan, maka nilai normal kreatinin sekitar 1,2-1,4 mg/dl. Kadar untuk wanita 0,1-0,2 mg/dL lebih rendah.

  Kreatinin dapat pula diukur secara enzimatik menggunakan *creatinine amidohydrolase* atau *creatinine iminohydrolase*. Pengukuran secara enzimatik ini tidak mendeteksi kromogen selain kreatinin, sehingga nilai kreatinin yang ditujukan lebih rendah dibandingkan dengan metode Jaffe.

Rumus untuk Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Menggunakan Kreatinin Plasma

Laju filtrasi glomerulus dapat diprediksi dari kadar serum kreatinin menggunakan rumus yang memiliki variabel antara lain usia, jenis kelamin, ras, ukuran tubuh. Berbagai rumus telah dibuat untuk mengukur laju filtrasi glomerulus seakurat mungkin, namun masih saja ditemui berbagai keterbatasan terutama untuk pasien-pasien yang diamputasi, memiliki ukuran tubuh yang lebih besar atau lebih kecil dari rata-rata, pasien dengan *muscle wasting syndrome* ataupun pasien dengan diet daging yang lebih tinggi atau lebih rendah dari rata-rata.

Rumus Cockcroft-Gault

Rumus ini pertama kali dikembangkan pada tahun 1973 dari data 249 laki-laki dengan klirens kreatinin berkisar antara 30-130 ml/menit. Rumus Cockcroft-Gault mengestimasi klirens kreatinin berdasarkan usia, jenis kelamin, berat badan dan kadar serum kreatinin. Untuk wanita, formulasi ini disesuaikan dengan asumsi kadar kreatinin pada wanita 15% lebih rendah karena jumlah massa otot.

$$\text{Ccr(ml/min)} = \frac{\{[(140-\text{usia (thn)}) \times \text{berat badan (kg)}] \times 0.85 \text{ (jika perempuan)}\}}{([\text{Kreatinin serum (mg/dl)} \times 72])}$$

Keterbatasan yang dimiliki oleh rumus ini adalah 1). Rumus ini kurang akurat untuk LFG di atas 60 ml/menit. 2). Rumus ini lebih memperhitungkan klirens kreatinin daripada laju filtrasi glomerulus, sehingga dapat terjadi overestimasi LFG. 3). Pemeriksaan yang digunakan untuk mengukur kadar kreatinin saat membuat rumus ini adalah dengan pemeriksaan lama, sehingga tidak dapat dikalibrasikan dengan metode pemeriksaan kreatinin terbaru.

Berbagai obat diekskresikan oleh ginjal dan harus dilakukan penyesuaian dosis saat laju filtrasi glomerulus menurun. Rumus Cockcroft-Gault telah digunakan secara luas untuk penyesuaian dosis obat tersebut.

Rumus Studi *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)

Rumus MDRD dikembangkan pada tahun 1999 dengan menggunakan data dari 1628 pasien dengan penyakit ginjal kronik. Rumus ini awalnya menggunakan enam variabel yang kemudian direvisi menjadi empat varibel yaitu kadar serum kreatinin, usia, jenis kelamin dan ras. Rumus ini telah divalidasi untuk pasien dengan penyakit ginjal diabetik, resipien transplan ginjal serta untuk pasien dengan ras Afrika-Amerika. Validitas rumus ini independen terhadap etiologi penyakit ginjal kronik. Pada tahun 2004, *The National Kidney Disease Education Program of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* merekomendasikan penggunaan rumus ini untuk memprediksi nilai laju filtrasi glomerulus.

LFG (ml/min/1.73 m^2) = 186 × Scr (mg/dl)–1,154 × Umur–0,203 × 0,742 (jika perempuan) × 1,210 (jika ras Afrika-Amerika)

Rumus ini memiliki beberapa keunggulan, antara lain tidak membutuhkan tinggi atau berat badan dan telah divalidasi untuk resipien transplan ginjal maupun ras Afrika Amerika.

Rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)

Rumus baru CKD-EPI dibuat berdasarkan data subyek yang banyak dari studi dengan karakteristik populasi yang beragam, pasien dengan atau tanpa penyakit ginjal kronik, diabetes dan pasien transplantasi. Rumus ini masih menggunakan empat variabel rumus MDRD tetapi menggunakan model hubungan antara LFG dan kreatinin serum yang berbeda. Model yang berbeda ini secara sebagian memperbaiki underestimasi LFG pada nilai yang lebih tinggi yang didapatkan pada rumus MDRD. Sehingga rumus CKD-EPI sama akuratnya dengan rumus MDRD pada LFG dibawah 60 ml/min per 1,73 m2 dan lebih akurat pada nilai LFG yang lebih tinggi.

LFG (ml/min/1.73 m^2) = 141 × min(Scr/κ,1) x max(Scr/κ,1)1,209 × 0,993umur × 1,018 (jika perempuan) × 1,157 (jika ras Afrika-Amerika)

Rumus ini dapat memberikan estimasi LFG pada seluruh kisaran nilai LFG tanpa bias yang bermakna. Beberapa penulis berpendapat bahwa rumus CKD-EPI sebaiknya digunakan di klinik untuk menggantikan rumus MDRD.

Urea. Urea adalah suatu molekul dengan berat molekul 60 d, dihasilkan dari katabolisme protein oleh hati. Beberapa faktor yang meningkatkan produksi urea meliputi peningkatan jumlah protein dalam tubuh akibat hiperalimentasi ataupun reabsorbsi darah setelah terjadinya perdarahan gastrointestinal. Infeksi, penggunaan kortikosteroid atau kemoterapi juga meningkatkan produksi urea. Penurunan produksi urea terjadi pada keadaan malnutrisi berat dan penyakit liver. Kadar urea serum mempunyai peran yang terbatas untuk menilai LFG disebabkan banyaknya variabel non-LFG yang berpengaruh, terutama pembentukannya dan reabsorpsinya di tubulus.

Urea difilrasi secara bebas oleh glomerulus dan direabsorbsi kembali secara pasif di nefron proksimal dan distal. Penurunan perfusi ginjal seperti pada keadaan kekurangan cairan dan keadaaan antidiuresis, meningkatkan reabsorpsi urea. Akibat reabsorpsi tubulus ini, klirens urin urea menunjukkan nilai estimasi LFG yang lebih rendah.

Sistatin C. Sistatin C adalah suatu asam amino dengan berat molekul 13kD, inhibitor cysteine proteinase yang dapat difiltrasi secara bebas di glomerulus. Seluruh sel berinti memproduksi substansi ini dan laju produksinya relatif konstan dari usia 4 bulan hingga 70 tahun. Zat ini sedang dikembangkan sebagai pengganti serum kreatinin untuk memprediksi laju filtrasi glomerulus. Setelah difiltrasi, sistatin C direabsorbsi seluruhnya dan dikatabolisme oleh sel epitel tubulus. Oleh karena itu, ditemukannya sistatin C di dalam urin dapat digunakan sebagai penanda kerusakan dari sel epitel tubulus dalam hal ini sel tubulus proksimal ginjal. Pembentukan sistatin C tidak terlalu bervariasi antara satu individu ke individu yang lainnya bila dibandingkan dengan kreatinin. Laju produksi sistatin C tidak dipengaruhi oleh faktor massa otot, jenis kelamin dan juga ras. Dari beberapa penelitian didapatkan inflamasi, jaringan lemak, penyakit tiroid, keganasan tertentu dan penggunaan kortikosteroid dapat meningkatkan kadar sistatin C.

Terdapat dua jenis pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menilai sistatin C yaitu *particle enhanced turbidimetric immunoassay* (PETIA) dan *particle-enhanced nephelometric immunoassay* (PENIA). Beberapa penelitian terakhir membandingkan kadar serum kreatinin dan sistatin C sebagai prediktor fungsi ginjal. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa Sistatin C jauh lebih baik dibandingkan kreatinin. Walaupun demikian, sistatin C masih mahal dan belum terlalu banyak digunakan.

Pada populasi tertentu seperti pada anak-anak, orang tua, pasien transplantasi, pasien dengan penyakit neuromuskular atau liver serta individu dengan nilai LFG yang tinggi, sistatin C dapat memprediksi fungsi ginjal dengan lebih baik. Pasien dengan gagal ginjal akut, kadar serum sistatin C meningkat lebih cepat dibandingkan serum kreatinin. Walaupun demikian, masih dibutuhkan lebih banyak data untuk menyatakan bahwa sistatin C lebih akurat dalam mendeteksi perubahan fungsi ginjal.

APLIKASI KLINIS ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS

Estimasi laju filtrasi glomerulus diperlukan untuk mendeteksi, evaluasi dan penatalaksanaan penyakit ginjal kronik. Penggunaan kadar serum kreatinin saja untuk menilai laju filtrasi glomerulus tidak menunjukkan hasil yang memuaskan, dan dapat menyebabkan keterlambatan dalam mendeteksi penyakit ginjal kronik serta pengklasifikasian derajat penyakit ginjal kronik.

Rumus yang digunakan untuk mengestimasi laju filtrasi ginjal menggunakan kadar serum kreatinin masih mempunyai kekurangan, terutama untuk pasien yang memiliki permasalahan dengan jumlah massa otot. Pada keadaan seperti ini, pengukuran laju filtrasi glomerulus menggunakan petanda eksogen atau klirens urin lebih akurat.

Pada gangguan ginjal akut terdapat keterlambatan sebelum terjadi peningkatan kadar serum petanda filtrasi endogen akibat perlunya waktu untuk retensi. Sebaliknya, setelah terjadi perbaikan LFG, terdapat keterlambatan penurunan kadar serum petanda akibat perlunya waktu untuk ekskresi petanda yang tadinya teretensi. Walaupun begitu, perubahan estimasi LFG pada keadaan akut dapat berguna sebagai indikator besar dan arah perubahan LFG.

REFERENSI

Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function: Serum creatinine; BUN; and GFR. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Stevens LA, Shastri S, Levey AS. Assesment of Renal Function. In:Floege J, Johnson R, Feehally J (Ed), Comprehensive Clinical Nephrology 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2010.

McPherson RA, Pincus MR. Henry`s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods 21st edition. Philadelphia: WB Saunders; 2007.

Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assesing Kidney Function: Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. N Engl J Med 2006. 354:2473-83.

Levey A, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et. Al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med. 2003: 139; 137-47.

Stevens L, Levey A. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. J Am Soc Nephrol 2009. 20: 2305–13.

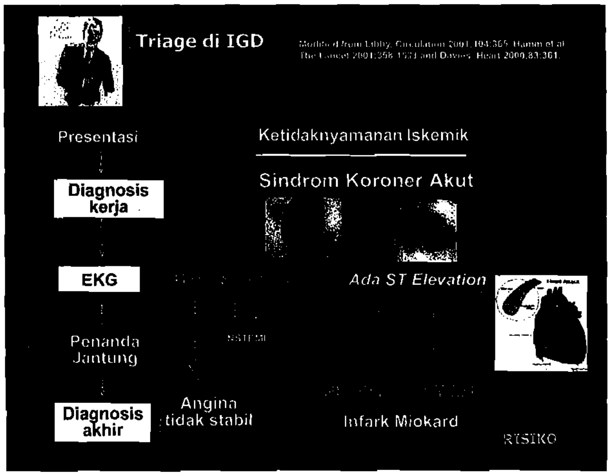
30

TES PENANDA DIAGNOSTIK JANTUNG

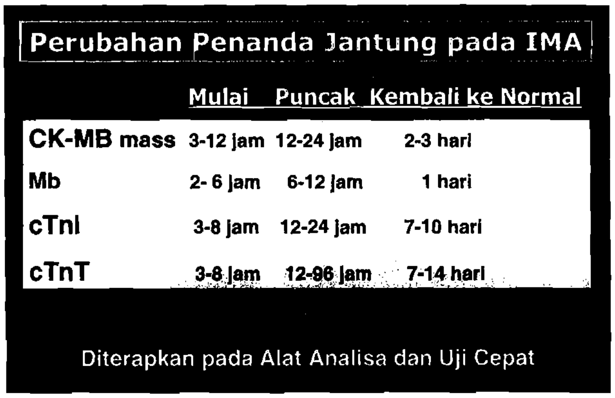
Marzuki Suryaatmadja

PENDAHULUAN

Penemuan peningkatan kadar serum glutamate *oxaloacetate transferase* (SGOT) atau *aspartate transaminase* (AST) dalam darah yang berasal dari 2 orang pasien dengan infark miokard akut (IMA) oleh Wroblewski dan La Due pada tahun 1954 yang dilaporkan dalam jurnal *Science* telah membuka era baru yaitu enzimologi diagnostik dimana peningkatan kadar/aktivitas enzim dalam darah menunjukkan adanya kerusakan sel/organ tertentu. Penemuan AST dilanjutkan dengan enzim *lactate dehydrogenase* (LDH) dan *hydroxybutyrate dehydrogenase* (HBDH), kemudian *creatine kinase* (CK) total dengan isoenzim creatine kinase-MB (CKMB) sebagai penanda enzim untuk infark miokard akut. Pada kriteria WHO untuk diagnosis IMA pada tahun 1978, penanda jantung yang dianjurkan adalah peningkatan CK dan CKMB (sebagai baku emas) pada 2 hari pertama sakit dan juga LDH dan HBDH bila pasien datang lambat, lewat 2 hari setelah serangan, sesuai dengan pola perubahan keaktifan (kadar) enzim-enzim tersebut. Sebagai penanda biokimia jantung, kemudian dari penanda enzim diperluas dengan berbagai protein seperti myoglobin, troponin (TnT dan TnI), *heart fatty acid binding protein* (HFABP), dan lain-lain. Pada tahun 2000 para *cardiologist* telah memilih troponin sebagai baku emas baru penanda IMA dan ditegaskan kembali pada tahun 2007.[1,4]


Triage di IGD
Modified from Libby, Circulation 2001;104:365. Hamm et al The Lancet 2001;358:1533 and Davies. Heart 2000;83:361.
Presentasi
Ketidaknyamanan Iskemik
Sindrom Koroner Akut
Diagnosis kerja
EKG
Ada ST Elevation
NSTEMI
Penanda Jantung
Diagnosis akhir
Angina tidak stabil
Infark Miokard
RISIKO

Gambar 1. Triage diagnosis sindrom koroner akut berdasarkan ESC (2001)

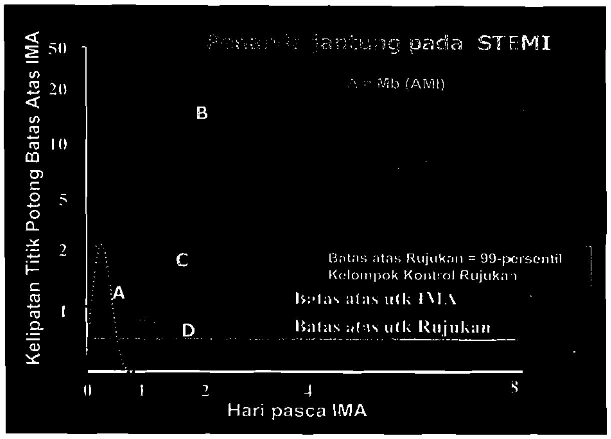

Perubahan Penanda Jantung pada IMA

	Mulai	Puncak	Kembali ke Normal
CK-MB mass	3-12 jam	12-24 jam	2-3 hari
Mb	2- 6 jam	6-12 jam	1 hari
cTnI	3-8 jam	12-24 jam	7-10 hari
cTnT	3-8 jam	12-96 jam	7-14 hari

Diterapkan pada Alat Analisa dan Uji Cepat

Gambar 2. Perubahan kadar penanda jantung pada IMA.

Selain sebagai penanda nekrosis miokard, ada banyak penanda biokimia lain yang berkaitan dengan berbagai proses penyakit kardiovaskular (PKV) seperti dislipidemia sebagai penanda pembentukan aterosklerosis, *c-reactive protein* (CRP) sebagai penanda inflamasi dan risiko, ketidakstabilan plak, iskemia, ruptur plak, fungsi trombosit dan hemostasis, dan *B-natriuretic peptide* (BNP) dan *N-terminal B-natriuretic peptide* (NT-BNP) sebagai



Gambar 3. Grafik Perubahan Kadar Penanda Jantung pada STEMI.

penanda stres hemodinamik. Pendekatan ini dikenal sebagai penanda ganda (*multi markers*). Kini penanda biokimia kardiovaskular telah manjadi bagian dari penatalaksanaan pasien dengan penyakit kardiovaskular untuk pencegahan primer, diagnosis dini dan pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular, juga untuk prognosis dan stratifikasi risiko.[5]

Oleh karena penanda untuk diagnosis IMA pada pasien yang masuk ke instalasi gawat darurat (IGD) atau *emergency room* (ER) dengan sindrom koroner akut (SKA) amat penting dan diperlukan hasilnya secepatnya maka pemeriksaan penanda jantung khususnya untuk deteksi nekrosis miokard dapat dikerjakan di laboratorium pusat atau di laboratorium satelit atau di tempat dengan menggunakan alat *point-of-care testing* (POCT).

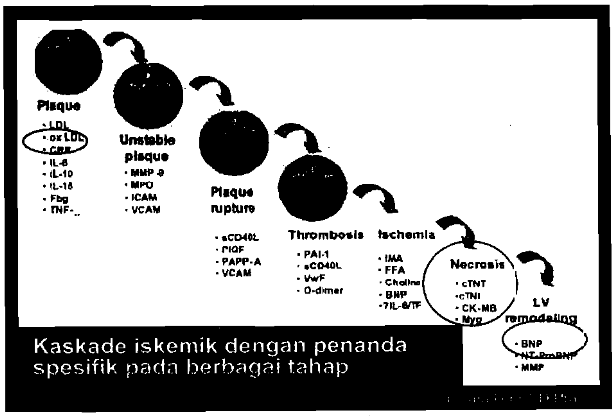
Pada makalah ini akan dibahas secara singkat beberapa penanda jantung seperti hsCRP, CK dan CK-MB, troponin, hs-troponin, HFABP, dan BNP/ NT-BNP. Juga akan dibahas metoda pemeriksaan penanda-penanda tersebut.

METODE PEMERIKSAAN PENANDA JANTUNG

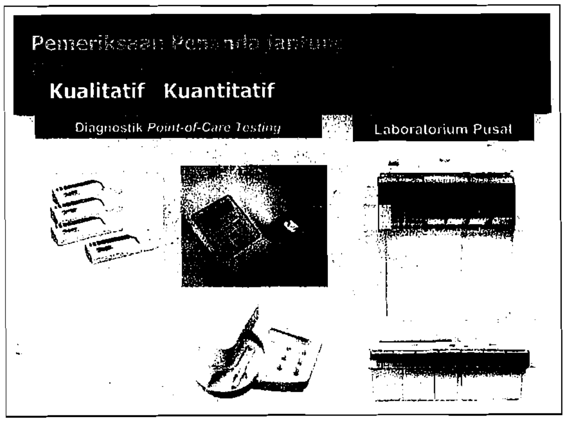
Pada awalnya pemeriksaan keaktifan CK dan CK-MB dilakukan dengan cara fotometris. Kemudian CK-MB juga diperiksa dengan metoda imunologis (*immunoassay*), yang berdasarkan reaksi antigen-antibodi, sebagai CK-MB mass. Dengan pengembangan penanda-penanda dari enzim ke protein/peptida maka umumnya dipergunakan cara imunologis, misalnya imunoturbidimetri, imunonefelometri, *enzyme-link-immuno-sorbent-assay* (ELISA), *enzyme-immunoassay* (EIA), *micro-particle-enzyme-immunoassay* (MEIA), elektrokemiluminesen (*electrochemiluminescent-immunoassay* = ECLIA), dll. Oleh karena diperlukan kecepatan hasil pemeriksaan penanda jantung pada SKA maka dikembangkan uji cepat yang dikenal sebagai *point-of-care-testing* (POCT). Uji ini dapat dikerjakan di tempat pasien, kebanyakan dengan metoda imunokromatografi, yang menggunakan reagen kering. Pada permulaan cara ini memberikan hasil kualitatif (positif atau negatif) karena dibaca ada-tidaknya garis pada daerah uji. Kemudian cara ini dikembangkan menjadi kuantitatif (hasil berupa angka kadar) dengan bantuan alat pembaca.

Bahan untuk pemeriksaan dengan cara imunokromatografi biasanya dengan darah utuh, sedangkan untuk fotometris dan *immunoassay* biasanya dengan serum atau plasma heparin, atau EDTA atau sitrat.

Dengan demikian terdapat pilihan pemeriksaan dikerjakan di Laboratorium pusat atau di laboratorium satelit atau setempat, dan dikerjakan dengan cara *immunoassay* atau uji cepat POCT. Keterbatasan pemeriksaan POCT adalah kinerja analitiknya (ketelitian, kepekaan dan batas deteksi) yang umumnya kurang baik dibandingkan dengan metoda di laboratorium pusat yang menggunakan *immunoassay* dengan reagen kimia basah. Keunggulan pemeriksaan POCT adalah terutama faktor kecepatan (waktu periksa sampai hasil = *turn-around-time*) dan kemudahan pengerjaannya.


Plaque
• LDL
• ox LDL
• CRP
• IL-6
• IL-10
• IL-18
• Fbg
• TNF-
Unstable plaque
• MMP-9
• MPO
• ICAM
• VCAM
Plaque rupture
• sCD40L
• PIGF
• PAPP-A
• VCAM
Thrombosis
• PAI-1
• sCD40L
• VwF
• D-dimer
Ischemia
• IMA
• FFA
• Choline
• BNP
• ?IL-6/TF
Necrosis
• cTNT
• cTNI
• CK-MB
• Myg
LV remodeling
• BNP
• NT-ProBNP
• MMP
Kaskade iskemik dengan penanda spesifik pada berbagai tahap

Gambar 4. Pendekatan Kelainan Jantung Iskemik dengan Banyak Penanda Jantung pada berbagai tahap perubahan.


Pemeriksaan Penanda Jantung
Kualitatif Kuantitatif
Diagnostik Point-of-Care Testing
Laboratorium Pusat

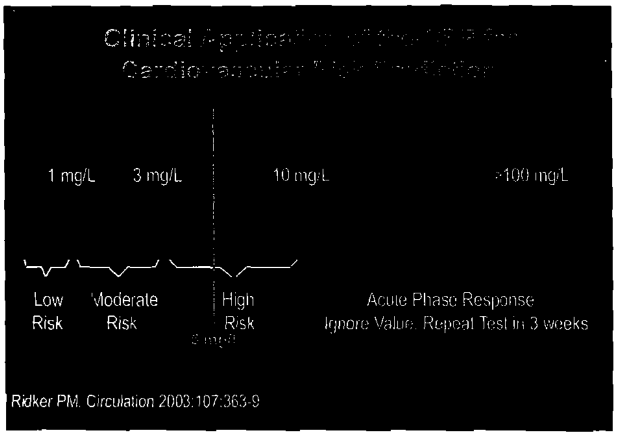
Gambar 5. Pemeriksaan Penanda jantung dengan cara kualitatif dan kuantitatif menggunakan alat *Point-of-care Testing* dan Alat otomatis di Laboratorium Pusat.

HIGH SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN (HSCRP)

CRP berupa molekul 105 kilo Dalton (kD), yang terdiri dari 5 rantai polipeptida yang identik yang membentuk suatu cincin. Sebagai protein fase akut (PFA) klasik, CRP diproduksi di hati, yang paling pertama kadarnya meningkat dengan cepat selama proses inflamasi. Kompleks CRP mengaktifkan sistem komplemen, dimulai dengan C1q, kemudian CRP mengawali opsonisasi dan fagositosis sel penyerang tetapi fungsi utamanya adalah mengikat dan mendetoksifikasi bahan toksik endogen yang diproduksi sebagai hasil dari kerusakan jaringan.[6]

Beberapa penelitian telah menyimpulkan bahwa CRP pada kadar rendah, yang diperiksa dengan metoda khusus, (*high sensitive* CRP) merupakan penanda yang memprediksi risiko penyakit jantung koroner pada seseorang yang tampak sehat dan sebagai indikator prognosis kekambuhan. Peningkatan kadar CRP tidak spesifik dan penafsirannya harus dilakukan bersama riwayat klinis lengkap Beberapa pedoman telah diterbitkan oleh *the American Heart Asssociation* (AHA) dan *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) di Amerika Serikat mengenai penggunaan tes hsCRP pada penilaian risiko kardiovaskular. Pengujian risiko tidak boleh dilakukan bila terdapat indikasi infeksi, inflamasi sistemik, dan trauma. Hasil pemeriksaan hsCRP >10 mg/L yang menetap dan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya harus dinilai untuk penyebab bukan kardiovaskular. Pengukuran harus dilakukan pada pasien dengan keadaan metabolik stabil dan dibandingkan dengan data sebelumnya. Secara optimal, diambil rerata kadar hsCRP dari 2 nilai yang diukur terpisah dalam jangka waktu 2 minggu. Parameter hsCRP ini tidak disarankan untuk menggantikan faktor risiko kardiovaskular tradisional. Penapisan pada populasi orang dewasa tidak dianjurkan. Penatalaksanaan Sindrom Koroner Akut (SKA) tidak boleh tergantung semata pada hasil hsCRP dan juga penerapan cara pencegahan sekunder tidak boleh hanya berdasarkan kadar hsCRP tetapi harus berdasarkan penilaian risiko global. Pemantauan pengobatan tidak boleh didasarkan pada pengukuran hsCRP secara serial.

Pengukuran kadar hsCRP dapat dilakukan dengan banyak metoda, umumnya secara *immunoassay* misalnya nefelometri, turbidimetri dan aglutinasi. Nilai rujukan CRP yang dianut ada beberapa versi satuan, yaitu <0,5 mg/dL menurut IFCC/CRM 4780, atau <5,0 mg/L atau <47,6 nmol/L; sekarang ini umumnya dipakai <5,0 mg/L. Untuk hsCRP, berdasarkan rekomendasi CDC/AHA untuk penilaian risiko penyakit kardiovaskular, kadar berturut-turut < 1,0; 1.0-3.0; dan 3.0-10.0 mg/L ditafsirkan memberikan risiko relatif berturut-turut rendah, sedang, dan tinggi. Kadar hsCRP yang lebih tinggi lebih besar kemungkinan mendapat infark miokard dan penyakit vaskular perifer berat. Namun kadar hsCRP >10 mg/L perlu diulang dalam jangka waktu 2 minggu untuk menyingkirkan pengaruh inflamasi akut.[6,10]



Ridker PM. Circulation 2003;107:363-9

Gambar 6. Penafsiran kadar *high sensitivity*-C *Reactive Protein* sebagai prediktor risiko kardiovaskular.

CREATINE KINASE (CK)

Dahulu enzim ini dinamakan creatine phospho-kinase (CPK) namun sekarang dikenal sebagai creatine kinase (CK). Enzim ini ditemukan pada awal tahun 1960-an, terdapat di otot jantung, otot rangka, otak dan beberapa organ lain. Pada tahun 1970-an dengan penemuan isoenzim maka CK sebagai enzim dimerik dapat dibedakan dalam 4 bentuk, yaitu isoenzim sitosolik CK-MM (tipe otot / *muscle type*), CK-BB (tipe otak / *brain type*), CK-MB, dan isoenzim mitokondrial. Oleh karena itu CK total tidak spesifik sebagai penanda miokard. Pada pemeriksaan keaktifan CK total dengan cara fotometris, nilai rujukan (tergantung metodik) umumnya <190 U/L untuk laki-laki dan <167 untuk perempuan.

CREATINE KINASE- ISOENZIM MB (CK-MB)

CK-MB adalah isoenzim CK yang terdapat terutama (15-20%) di miokard dan sedikit di otot rangka (terutama pada atlit). Pada IMA, CK-MB dideteksi dalam darah 3-8 jam setelah timbulnya gejala jantung dan masih dapat dideteksi selama beberapa waktu tergantung dari perjalanan kelainan. CK-MB juga dapat dideteksi pada kelainan di luar jantung misalnya pada rhabdomiolisis dan strok. Dalam lingkup diagnostik laboratorium, penetapan CK total dan troponin dapat membantu membedakan gambaran klinis tersebut. Kepekaan (*sensitivity*) penetapan CK-MB tergantung dari waktu pengambilan sampel darah.

Karena itu penting pemantauan dengan pemeriksaan ulang/ serial. Diagnosis IMA didasarkan pada 3 temuan, yaitu CK total >190 U/L, CK-MB >24 U/L dan rasio CK-MB/ CK total >6% (umumnya 6-25%).

Pemeriksaan CK-MB dapat dilakukan dengan beberapa cara. Ada yang berdasarkan keaktifannya sebagai enzim (CK-MB *act*), ada pula sebagai massa (CK-MB *mass*). Pengukuran CK-MB berdasarkan keaktifannya dilakukan dengan fotometer, biasanya dengan cara *immunoinhibition*, dan hasilnya dinyatakan secara kuantitatif dengan nilai rujukan <25 U/L. Pengukuran CK-MB berdasarkan massanya, dengan uji cepat kualitatif atau kuantitatif dan dengan cara *elektrokemiluminesen immunoassay*, dengan nilai rujukan <72 ng/mL untuk laki-laki dan <58 ng/mL untuk perempuan. Untuk diagnosis penafsiran hasil harus selalu dilakukan dengan mempertimbangkan riwayat sakit, pemeriksaan klinis dan temuan lain.11

MIOGLOBIN (MG)

Mioglobin merupakan protein sitoplasmik dalam otot lurik jantung dan skelet, ikut berperan pada angkutan oksigen di dalam miosit dan juga sebagai penampung oksigen. Berat molekul mioglobin 17,8 kD, cukup kecil, yang memungkinkannya untuk lewat dengan cepat ke sirkulasi setelah adanya kerusakan miosit. Penetapan mioglobin dalam serum penting untuk diagnosis IMA, reinfark dini, dan reperfusi yang berhasil pasca terapi lisis. Kadarnya sudah meningkat sekitar 2 jam setelah timbul gejala. Oleh karena itu mioglobin digolongkan sebagai penanda dini untuk IMA. Tergantung dari tindakan reperfusi pengobatan yang dilakukan, kadar mioglobin serum mencapai puncak 4-12 jam setelah mulainya infark dan turun ke tingkat normal setelah kira-kira 24 jam. Kadar mioglobin juga meningkat pada kerusakan otot skelet dan gangguan berat fungsi ginjal.

Pemeriksaan mioglobin dapat dilakukan dengan cara cepat kualitatif atau kuantitatif dengan cara *immunoassay*. Bahan pemeriksaan dapat berupa darah utuh untuk cara imunokromatografi, dan serum atau plasma heparin, EDTA atau sitrat untuk *immunoassay*. Nilai rujukan sekitar 28-72 ng/mL pada laki-laki dan 25-58 ng/mLpada perempuan, menggunakan cara kemiluminesen. Nilai rujukan mungkin berbeda berdasarkan metoda dan populasi. Tiap laboratorium disarankan untuk menetapkan nilai rujukannya sendiri dengan populasi setempat.[12]

TROPONIN (TN)

Troponin merupakan komponen aparatus kontraktil otot lurik, sebagai protein pengatur kunci. Troponin dapat dibedakan antara jenis T, I , dan C; yang penting untuk diagnostik jantung adalah Troponin T (TnT) dan Troponin I (TnI). Meskipun fungsi Troponin sama pada semua otot lurik, TnT dan TnI yang berasal dari otot jantung/ miokardium dapat dibedakan dari yang berasal dari otot skelet dengan menggunakan antibodi monoklonal, dikenal sebagai cTnT dan cTnI. Berat molekul cTnT, 39,7 kD sedangkan cTnI 23,9 kD. Keduanya bersifat spesifik dan sensitif untuk kerusakan miokardium. Pada IMA, kadar cTnT serum meningkat sekitar 3-4 jam setelah gejala jantung dan dapat tetap tinggi sampai 14 hari, sedangkan kadar cTnI mulai meningkat sekitar 3-6 jam setelah timbul gejala, mencapai puncaknya pada 12-16 jam, dan dapat menetap selama 4-9 hari. cTnT merupakan penanda prognosis bebas (*independent*) yang dapat memprediksi akibat jangka dekat, sedang, dan lama pasien dengan SKA, juga berguna untuk mengenal pasien yang mendapat manfaat dari terapi antitrombotik.

Komisi bersama dari *the European Society of Cardiology* (ESC), dan *the American College of Cardiology* (ACC) telah mendefinisi ulang IMA yaitu IMA didiagnosis bila kadar cardiac Troponin di atas 99 %-til batas rujukan (dari populasi sehat) pada keadaan klinis iskemia akut. Pada kadar tersebut ketidaktelitian (*imprecision*), dinyatakan dengan koefisien variasi (CV), untuk tiap tes harus ≤10 %.[13] Oleh karena itu pasien dengan SKA didiagnosis IMA (STEMI atau NSTEMI) bila cTn dan / atau CK-MB meningkat dan angina tidak stabil (*unstable* angina = UA) bila cTn dan CK-MB masih dalam batas rujukan. Berdasarkan definisi ulang tersebut telah diterbitkan beberapa pedoman.[14]

Perlu diketahui bahwa kenaikan Tn oleh karena jejas miokard juga dijumpai pada gagal jantung kongestif, kardiomiopati, miokarditis, kontusio jantung, transplantasi jantung, disfungsi ventrikel kiri pada renjatan septik, terapi intervensi seperti bedah jantung, PTCA, dan kardiotoksisitas oleh karena obat. Tn dapat mendeteksi infark mikro miokard. Oleh karena itu kadar Troponin yang meningkat mengindikasikan jejas miokardial tetapi tidak sinonim dengan mekanisme iskemik dari jejas. Peningkatan kadar cTnT dilaporkan pula pada pasien dengan gagal ginjal, emboli paru, strok, bedah bukan jantung, juga pada rhabdomiolisis, dan polimiositis.

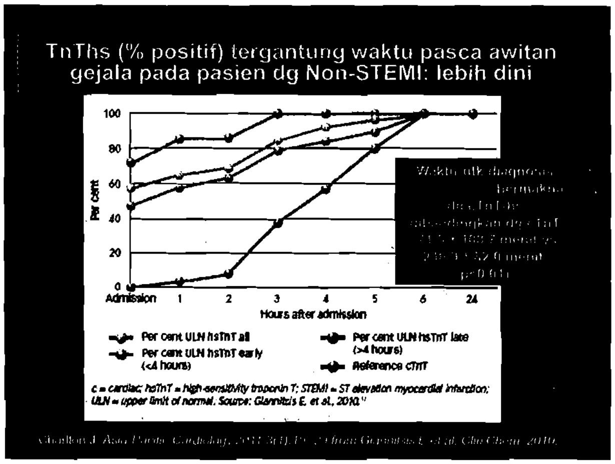
Bahan pemeriksaan dapat berupa darah utuh, serum atau plasma heparin, EDTA, atau sitrat. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan uji cepat dan dapat pula dengan metoda *immunoassay*. Nilai rujukan dengan metoda elektrokemiluminesen untuk cTnT < 0,010 µg/L, sedangkan untuk cTnI <0,160 µg/L. Karena kinetik pelepasan cTn maka hasil rendah pada pemeriksaan pada jam-jam pertama dari awitan gejala belum dapat menyingkirkan diagnosis IMA dan perlu dipantau secara serial.[15,16]

TROPONIN HIGH SENSITIVE (HSTROPONIN)

Pada diagnosis NSTEMI penting sekali pemeriksaan penanda nekrosis jantung. Menurut definisi universal yang baru, IMA didiagnosis bila didapatkan peningkatan kadar cTn di atas 99%-til batas rujukan (dari populasi sehat) bersama dengan adanya bukti iskemia miokardium (gejala, perubahan EKG, atau pencitraan). Definisi ini memerlukan pemeriksaan troponin dengan ketidaktelitian, dinyatakan dengan CV, yang ≤10 % pada kadar di nilai batas rujukan tersebut. Pada pedoman yang baru cTn juga merupakan penanda jejas miokardium yang disukai untuk diagnosis dan pengobatan NSTEMI.[17,18]

Kadar rendah cTnT dapat dideteksi pada pasien dengan keadaan klinis stabil seperti pasien dengan gagal jantung baik yang iskemik maupun yang tidak iskemik, berbagai bentuk kardiomiopati, gagal ginjal, sepsis, dan diabetes. Peningkatan kadar cTnT berhubungan dengan beratnya penyakit arteri koroner dan hasil buruk tidak tergantung pada kadar *natriuretic peptide*. Kadar rendah troponin T merupakan prediktor bebas (*independent*) dari kejadian kardiovaskular termasuk timbul dan kekambuhan fibrilasi atrium.[19]

Pemeriksaan hsTnT menggunakan cara *immunoassay* kemiluminesen dengan 2 jenis antibodi monoklonal yang khusus ditujukan pada jantung Troponin T manusia, mengenali 2 epitop di bagian tengah, yaitu asam amino 125-131 dan 136-147. Selain pengembangan cTnT juga ada pengembangan hsTnI dengan nilai rujukan tersendiri. Bahan pemeriksaan dapat serum atau plasma EDTA, atau heparin. Nilai rujukan menggunakan cara kemiluminesen pada nilai batas 9 %-til adalah hsTnT 14 ng/L (atau pg/mL) dengan 95 % *confidence interval* 12,7-24,9 ng/L (pg/mL). Kadar terendah dengan CV 10 %, sebagaimana persyaratan Universal definition, adalah 13 ng/L (pg/mL).20-21 Dengan kepekaan hsTroponin yang jauh lebih baik daripada Troponin generasi sebelumnya maka diagnosis IMA dapat ditegakkan lebih dini.[22,23]

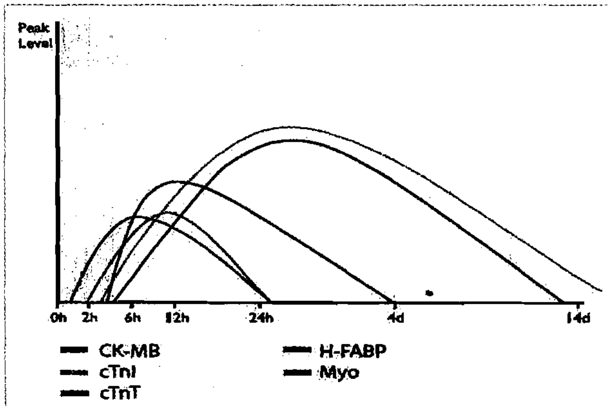


Gambar 7. Perubahan kadar hs-Troponin T dan cTroponin T pada pasien dengan Non-STEMI.

HEART FATTY ACID BINDING PROTEIN (HFABP)

Protein pengikat asam lemak kardiak ini ditemukan pada tahun 1988, merupakan protein sitoplasma terdiri dari 132 residu asam amino dengan berat molekul 15kD, berikatan dengan asam lemak rantai panjang dan berperan penting intraseluler sebagai pembawa asam lemak masuk ke mitokhondria. Selain di jantung FABP juga dapat ditemukan di jaringan lain seperti usus dan hati. FABP yang berasal dari jantung, HFABP, dapat dibedakan dari yang lain dan diukur tersendiri menggunakan antibodi monoklonal.[24]

Setelah serangan iskemia miokard, kadar asam lemak intraseluler mulai meningkat secara bermakna dalam 20-45 menit, terakumulasi di jaringan miokardium dan hal ini dihubungkan dengan terjadinya aritmia, peningkatan ukuran infark miokardium dan penurunan kontraktilitas miokardium. Pada keadaan iskemia, HFABP penting untuk mencegah kerusakan jaringan. Pada IMA, HFABP dilepaskan ke aliran darah oleh miosit yang rusak dan secara cepat dibersihkan dari darah oleh filtrasi ginjal. Kadar HFABP plasma/ serum dilaporkan meningkat di atas nilai rujukan dalam 1,5-3 jam pertama dari permulaan infark, dan kembali normal dalam 24 jam. McCann dkk mendapatkan bahwa pengukuran HFABP dalam serum penderita dengan nyeri dada iskemik akut pada waktu awal akan membantu diagnosis dini IMA dan melengkapi pengukuran Troponin T kardiak (cTrop-T). Untuk penderita yang datang dalam 4 jam dari mulainya gejala, kepekaan (*sensitivity*) HFABP lebih tinggi secara bermakna dibandingkan cTrop-T tetapi spesifisitasnya (71%) lebih rendah daripada cTrop-T (95%).[25]



Penanda Jantung Infark Miokard:
HFABP, Mioglobin lebih cepat daripada CK-MB, cTnI, cTnT

Gambar 8. Penanda jantung infark miokard

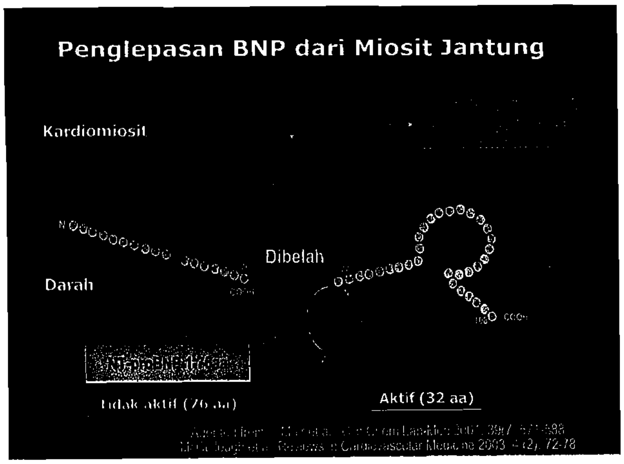
Pemeriksaan HFABP dapat dilakukan dengan uji cepat baik kualitatif maupun kuantitatif. Bahan pemeriksaan berupa darah utuh ataupun serum atau plasma heparin. Nilai rujukan pada individu yang sehat kadar HFABP relatif rendah, yaitu ≤ 6 ng/ml.[26,27]

B-NATRIURETIC PEPTIDE

Kelompok peptida natriuretik terdiri dari natriuretik A (A-type natriuretic peptide atau dahulu dikenal sebagai atrial natriuretic peptide = ANP), natriuretik B (B-type natriuretic peptide atau dahulu dikenal sebagai brain natriuretic peptide = BNP) dan C-type natriuretic peptide (CNP). ANP dan BNP merupakan antagonis pengaruh sistem renin-angiotensin-aldosteron dengan kerjanya sebagai diuretik/ natriuretik dan vasodilator terhadap keseimbangan elektrolit dan cairan.[28]

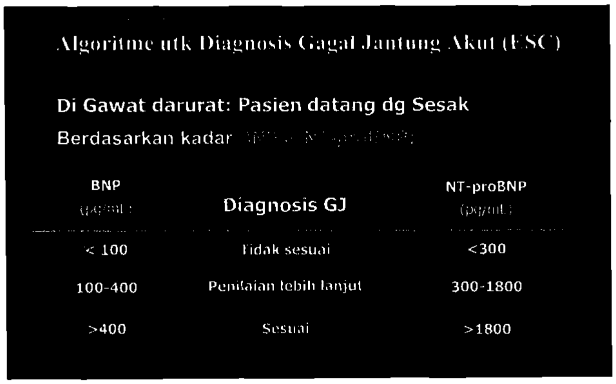
Disfungsi jantung terjadi dan berkembang mulai dari tanpa gejala sampai yang berat. Klasifikasi yang dianut umumnya mengacu kepada *New York Heart Asociation* (NYHA) yang membagi dalam kelas 1-4 berdasarkan beratnya gangguan. Pada subyek dengan disfungsi ventrikel kiri, terjadi peningkatan kadar proBNP yang terdiri dari 108 asam amino, yang disekresi terutama dari ventrikel. ProBNP tersebut kemudian dibelah secara enzimatik menjadi fragmen aktif BNP (asam amino 77-108) dan fragmen tidak aktif NT-proBNP (asam amino 1-76).[28]

Berdasarkan banyak penelitian dinyatakan bahwa NT-proBNP dapat dipergunakan untuk diagnostik dan prognostik kelainan disfungsi ventrikel kiri. Fisher dkk menyimpulkan bahwa pada pasien gagal jantung kongestif, nilai NT-proBNP di atas median menunjukkan 53% kematian dalam 1 tahun dibandingkan 11% bila nilainya di bawah median.[29] Penelitian GUSTO IV menunjukkan NT-proBNP merupakan prediktor bebas terkuat untuk kematian dalam 1 tahun bagi pasien dengan SKA.[30] Parameter ini juga berguna untuk membedakan penyebab kardiak dari non-kardiak dan membantu mengenali subyek dengan disfungsi ventrikel kiri. *Task Force* dari ESC untuk diagnosis dan pengobatan gagal jantung kronis menganjurkan dalam pedoman yang diterbitkannya bahwa BNP dan NT-proBNP mungkin paling bermanfaat secara klinis untuk menyingkirkan diagnosis gagal jantung berdasarkan nilai prediktif negatif yang amat tinggi dan konsisten.[31] Perubahan kadar NT-proBNP dapat dipergunakan untuk menilai keberhasilan pengobatan pasien dengan disfungsi ventrikel kiri, juga baik untuk menilai remodeling vaskular dan membantu prosedur rehabilitasi perorangan. Kadar NT-proBNP juga mewakili fungsi jantung dan mengindikasikan peningkatan risiko retensi cairan pada pasien yang direncanakan untuk diberikan obat yang potensial kardiotoksik atau intervensi yang menyebabkan retensi cairan atau *volume overload*, misalnya penghambat COX-2, dan NSAID.



Gambar 9. Penglepasan B-Natriuretic Peptide (BNP dan NT-proBNP) pada Rangsangan Ventrikel.

Pemeriksaan BNP dapat ditujukan kepada fragmen aktif BNP atau fragmen tidak aktif NT-proBNP. Penggunaan

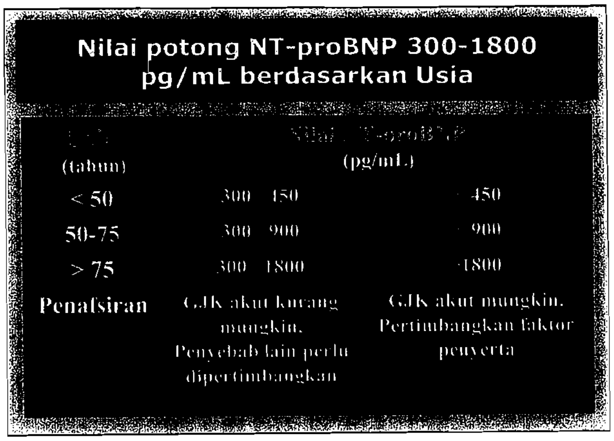

Algoritme utk Diagnosis Gagal Jantung Akut (ESC)

Di Gawat darurat: Pasien datang dg Sesak

Berdasarkan kadar [illegible]

BNP (pg/mL)	Diagnosis GJ	NT-proBNP (pg/mL)
< 100	Tidak sesuai	<300
100-400	Penilaian lebih lanjut	300-1800
>400	Sesuai	>1800

Gambar 10. Algoritme Diagnosis Gagal Jantung dengan BNP dan NT-proBNP.


Nilai potong NT-proBNP 300-1800 pg/mL berdasarkan Usia

Usia (tahun)	Nilai NT-proBNP (pg/mL)	
< 50	300 450	450
50-75	300 900	900
> 75	300 1800	1800
Penafsiran	GJK akut kurang mungkin. Penyebab lain perlu dipertimbangkan	GJK akut mungkin. Pertimbangkan faktor penyerta

Gambar 11. Nilai Potong NT-proBNP berdasarkan Usia pasien.

keduanya sebagai penanda jantung sejajar hanya nilai rujukannya berbeda dengan beberapa perbedaan sifat. Pemeriksaan menggunakan cara *immunoassay*. Bahan pemeriksaan berupa serum atau plasma heparin dan EDTA.[32]

Nilai rujukan untuk BNP dan NT-proBNP berbeda, berdasarkan metodik dan pabrik pembuat reagen serta populasi yang diteliti. Selalu dianjurkan agar tiap pusat/ RS menetapkan nilai rujukannya sendiri. Beberapa penelitian dengan cara kemiluminesen mendapatkan nilai batas 125 pg/mL untuk NT-proBNP; kadar <125 pg/mL menyingkirkan disfungsi jantung dengan tingkat kepastian tinggi pada pasien tersangka gagal jantung dengan sesak, sedangkan kadar >125 pg/mL mungkin mengindikasikan disfungsi jantung dan berkaitan dengan peningkatan risiko penyulit jantung seperti infark miokard, gagal jantung dan kematian. Gustafsson dkk mendapatkan pada 721 pasien dengan gagal jantung stabil dibandingkan dengan 2264 orang kelompok rujukan bahwa nilai batas 125 pg/mL memberikan kepekaan (*sensitivity*) 88% dan kekhasan (*specificity*) 92%, nilai prediktif positif (NPP) 80,6% dan nilai prediktif negatif (NPP) 96,7%.[33,34]

REFERENSI

1. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH. Proposals from IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD): recommendations on use of biochemical markers of cardiac damage in acute coronary syndromes. Scan J Clin Lab Invest, Supplementum, 1999; 230:103-12.
2. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000; 21:1502-13.
3. Apple FS, Wu AHB. Myocardial infarction redefined: Role of cardiac troponin testing. Clin Chem 2001; 47: 377-9.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38.
5. de Lemos J. Cardiovascular biomarkers for acute coronary syndromes Using a multi-marker strategy. Emerg Med Critical Rev 2006; 20-22.
6. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. et al. C-Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Eng J Med 2000; 342 (112); 836-43.
7. Ridker PM. Clinical application of C-Reactive Protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511.
9. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Eng J Med 2004; 350 (14): 1387-97.
10. Cobas. CRPHS Tina-quant a Cardiac C-reactive Protein (lLatex) high sensitive. 2009-02 V 16 English, Roche Diagnostics, 2009.
11. Cobas. CK-MB. CK-MB - the MB isoenzyme of creatine kinase. Ref 11821598 322, 2010-08, V 12 English, Roche Diagnostics, 2010.
12. Cobas. Myoglobin. Ref 12178214 122, 2010-07, V 13 English. Roche Diagnostics, 2010.
13. Alpert JS, Thygessen K. Myocardial infarction redefined - A consensus document of the joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. JACC 2000; 36: 959-69.
14. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendation. Circulation 2000; 102: 1193-1209.
15. Cobas. Troponin T. Troponin T, cardiac T. Ref 04491815 190, 2010-11, V 6 English. Roche Diagnostics, 2010.
16. Cobas. Troponin I. Ref 05094810 190, 2010-02, V 3 English. Roche Diagnostics, 2010.
17. The Task Force for the diagnosis and treatment of Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosi and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndrome. Eur Heart J 2007; 28: 1598-1660.
18. Thygessen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/HWHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38.
19. Rossing P, Jorsal A, Tamow L, Parving HH. Plasna hs-Troponin T predicts cardiovascular and all cause mortality as well as deterioration in kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy. Abstract EASD 2008.
20. Cobas. Troponin T hs.05092744 190, 2011-02, V 4 English. Roche Diagnostics, 2011.
21. White HD. Higher sensitivity troponin levels in the community: what do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? Am Heart J 2010; 159: 933-6.
22. Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: Update 2010. Am Heart J 160(4):583-94
23. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. Clin Chem 2010; 56: 254-61.
24. Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, et al, for the EMMACE-2 Investigators. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. J. Am. Coll. Cardiol 2007;50: 2061-7.
25. McCann CJ, Glover BM, Menown IBA, et al. Novel biomarker in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac Troponin T. Eur Heart J. 2008;29:2843-50.
26. Cavus U, Coskun F, Yavuz B et al. Heart type fatty acid binding protein can be a diagnostic marker in acute coronary syndromes. J Nat Med Ass. 2006;98:1067-70.
27. Azzazy HM, Pelsers MMAL, Cristenson RH. Unbound free fatty acid and heart type fatty acid binding protein: diagnostic assay and clinical application. Clin Chem.2006;52:19-29.
28. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. J Lab Clin Med 1999; 134: 437-44.

29. Fisher C et al. NT-proBNP predicts prognosis in patients with chronic heart failure. Heart 2003; 89: 879-81.
30. James SK, Lindbäck J, Tillyet J, al. NT-proBNP and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. GUSTO IV substudy. Circulation 2003; 108: 275-81.
31. Remme WJ, Swedberg K. The European Society of Cardiology Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
32. Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully automated electrochemiluminescent assay for the N-termoinal fragment of the proo-peptide odf brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. Clin Chem Lab Med 2004; 42: 37-44.
33. Cobas. proBNP II, N-terminal pro B-type natriuretic peptide. Ref 04842464 190, 2010-05, V 5 English. Roche Diagnostics, 2010.
34. Gustafsson F, Badskjaer J, Hansen FS, et al. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiographyHeart Drug 2003; 3: 141-6.

31

TES FUNGSI PENYAKIT HIPOFISIS

John MF. Adam

PENDAHULUAN

Kelenjar hipofisis terdiri atas tiga bagian yaitu hipofisis bagian depan (*anterior*), hipofisis bagian tengah (*intermediate*), dan hipofisis bagian belakang (*posterior*). Hipofisis bagian depan mengeluarkan lima jenis hormon yaitu somatotropin, corticotropin atau *adrenocorticotropic hormone* (ACTH), tirotropin, gonadotropin yaitu *follicle-stimulating hormone* dan *luteinizing hormone,* serta prolaktin. Hipofisis posterior menghasilkan dua hormon yaitu vasopresin dan oksitosin. Oleh karena banyaknya hormon dengan fungsi yang berbeda yang dihasikan oleh kelenjar hipofisis, maka tes fungsi penyakit hipofisis akan berbeda untuk tiap penyakit.

Perlu diingat bahwa sebagian besar dari penyakit hipofisis adalah suatu tumor yang menghasilkan hormon. Oleh karena itu, selain tes fungsi hormon, sangat dibutuhkan pemeriksaan pencitraan seperti *CT-scan* dan MRI. Pada makalah ini hanya akan dibahas mengenai tes fungsi endokrin penyakit akromegali, prolaktinoma, dan diabetes insipidus.

AKROMEGALI

Penyakit akromegali adalah suatu tumor yang menghasilkan hormon tumbuh yang berlebihan pada usia dewasa. Secara klinis akromegali dapat didiagnosis dengan mudah. Pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis akromegali tidak hanya sekadar mendiagnosis penyakit tersebut tetapi juga dibutuhkan untuk menentukan apakah penyakit tersebut masih aktif atau tidak.

Pemeriksaan Hormon Tumbuh

Hormon tumbuh dapat diperiksa dengan dua cara yaitu kadar homon pada keadaan puasa dan dengan melakukan tes supresi glukosa.[1] Pada orang normal kadar hormon tumbuh sekitar 1,5 ng/mL. Pada akromegali kadar hormon tumbuh pada keadaan puasa meningkat sampai >10 ng/mL. Oleh karena sekresi hormon tumbuh pada akromegali terjadi episodik, maka pemeriksaan hormon tumbuh perlu dilakukan beberapa kali.

Pemeriksaan tes supresi glukosa disebut juga tes toleransi glukosa menggunakan beban glukosa 100 mg. Tes supresi glukosa merupakan tes yang mudah dilakukan dan spesifik untuk diagnosis akromegali. Dalam keadaan puasa penderita diberikan minum glukosa 100 gram, kemudian setelah satu jam diperiksa kadar hormon tumbuh. Pada orang sehat kadar hormon tumbuh akan menurun dan meningkat kembali seiring dengan meningkatnya kadar glukosa plasma. Tes supresi glukosa pada orang sehat akan menurunkan kadar hormon tumbuh >1 ng/mL. Sebaliknya pada akromegali penurun hormon tumbuh tidak lebih dari 1 ng/mL.

Pemeriksaan IGF-1 (*insulin-like growth factor*)

Kadar IGF-1 berkaitan dengan sekresi hormon tumbuh dan meningkat pada akromegali. Oleh karena itu, pemeriksaan ini spesifik untuk diagnosis akromegali.[2] Seperti sudah disebutkan sebelumnya, pemeriksaan pencitraan penting sekali selain menentukan besarnya tumor, juga menentukan lokalisasi tumor untuk menentukan tindakan bedah.

PROLAKTINOMA

Prolaktinoma adalah tumor hipofisis yang menghasilkan hormon prolaktin. Prolaktinoma merupakan tumor hipofisis yang paling sering ditemukan. Dari semua tumor hipofisis, prolaktinoma diperkirakan sekitar 40% dari semua tumor hipofisis.[3] Gambaran klinis yang khas adalah adanya galaktore yang disertai dengan disfungsi seksual seperti amenorea pada wanita dan impotensi pada pria. Kadar hormon prolaktin yang normal, pada wanita < 25 ug/L dan pria < 20 ug/L1.

Meningkatnya kadar hormon prolaktin dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu pada wanita hamil dan beberapa obat seperti obat antidepresi (*tricyclic inhibitor* MAO) dan antihipertensi seperti verapamil. Oleh karena itu, diagnosis prolaktinoma berdasarkan meningkatnya kadar hormon prolaktin hanya dapat ditegakkan setelah menyingkirkan semua penyebab sekunder. Hal yang paling penting untuk mendiagnosis prolaktinoma adalah gambaran klinis, khususnya galaktore, hiperprolaktinemi, dan hasil pencitraan adanya tumor hipofisis.[3]

DIABETES INSIPIDUS

Diabetes insipidus adalah penyakit yang ditandai oleh jumlah air seni yang berlebihan yang bersifat hipotonik dan disebabkan oleh kurang/ tidak adanya hormon vasopressin atau respons terhadap hormon vasopressin yang tidak adekuat. Jumlah air seni >4 liter sehari patut dicurigai adanya diabetes insipidus.[4] Dikenal empat bentuk diabetes insipidus yaitu.[5]

1. Diabetes insipidus hipotalamik (diabetes insipidus sentral) sebagai akibat berkurangnya atau tidak adanya hormon vasopresin
2. Diabetes insipidus nefrogenik disebabkan oleh respons ginjal terhadap hormon vasopresin yang menurun.
3. Diabetes insipidus pada kehamilan yang disebabkan oleh metabolisme hormon vasopresin yang berlebihan dan bersifat sementara.
4. Diabetes insipidus dikenal dengan polidipsia primer sebagai akibat minum yang berlebihan.

Mendiagnosis diabetes insipdus tidak terlalu sulit, cukup dengan mengukur jumlah urin selama 24 jam. Yang sulit adalah membedakan jenis diabetes insipidus, terutama untuk membedakan antara polidipsi primer dan penyebab diabetes insipidus lainnya. Untuk itu, pada saat ini yang dianggap sebagai tes diagnostik terbaik adalah tes dehidrasi, pemeriksaan kadar vasopressin plasma, dan respons terhadap suntikkan desmopresin.[6]

Urutan tes yang dibutuhkan untuk mendiagnosis diabetes insipidus adalah sebagai berikut:

Tes dehidrasi.[5,7]

- Penderita ditimbang dan sekaligus diambil contoh darah untuk pemeriksaan kadar sodium dan osmolalitas plasma
- Penderita dipuasakan dan kemudian jumlah air seni ditakar setiap jam untuk pemeriksaan osmolalitas.
- Apabila jumlah air seni mencapai 1 liter maka perlu ditimbang berat badan. Apabila air seni tampung mempunyai osmolalitas <10% dan berat badan menurun >2% dari awalnya, maka perlu diperiksa kadar sodium dan osmolalitas plasma. Tes dehidrasi dihentikan apabila berat badan penderita menurun sampai 3 kg.

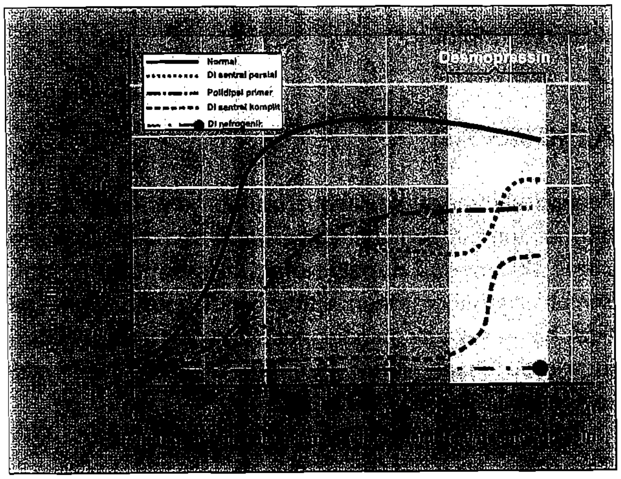
Tes desmopresin

- Tes dehidrasi dilanjutkan dengan tes desmopresin yaitu penderita diberikan suntikan 2 µg desmopressin, dan setelah 2 jam diukur kembali jumlah air seni dan pemeriksaan osmolalitas.

Pemeriksaan kadar vasopresin plasma

Bagaimana menginterpretasi hasil tes di atas.

1. Polidipsi primer
   Jumlah air seni menurun dan osmolalitas urin meningkat, serta tidak bereaksi dengan pemberian desmopresin
2. Diabetes insipidus hipotalamik
   Konsentrasi air seni tidak berubah atau sedikit sekali. Osmolalitas air seni meningkat setelah pemberian desmopresin. Selain itu, yang paling penting adalah pemeriksaan kadar vasopresin darah rendah, bahkan tidak terdeteksi
3. Diabetes insipidus nefrogenik
   Sama halnya dengan diabetes insipidus hipo-talamik, konsentrasi air seni tidak berubah. Berbeda dengan diabetes insipidus hipotalamik, pada diabetes insipidus nefrogenik osmolalitas air seni tidak meningkat setelah pemberian desmopresin. Penting sekali untuk mendiagnosis diabetes insipidus nefrogenik adalah pemeriksaan kadar vasopresin darah yang sangat meningkat.



Gambar 1. Perubahan osmolalitas air seni pada diabetes insipidus yang berbeda selama tes dehidrasi dan pemberian desmopresin.[8]

REFERENSI

1. Javorsky BR, Aron DC, Finding JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's: Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. McGraw-Hill; 2011. p. 65 - 114.
2. Melmed S, Kleinberg D, Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. William Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 175 - 228.
3. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. Acta Endcrinol Metab N Am 2008; 37: 67 - 9.
4. Loh JA, Verbalis JG. Disorders of and salt metabolism associated with pituitary disease. In: Barkan AL, ed. Endocrinol and Metab Clin of North America. Philadelphia: Saunders Company.; 2008; 37. p. 213-34.
5. Robinson AG, Verbalis JG. Posterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.; 2011. p. 291-323.
6. Robinson AG. The Posterior Pituitary (Neurohypophysis). In Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's : Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. McGraw-Hill.; 2011. p. 115 - 128.
7. Victorina WM, Rydstedt LL, Sowers JR. Clinical disorders of vasopressin. In: Lavin N, ed. Manual of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2002. p. 68-82.
8. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten D. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann Int Med 1970; 73: 721 - 9.

32

TES FUNGSI PENYAKIT KELENJAR ADRENAL

John MF Adam

PENDAHULUAN

Kelenjar adrenal atau suprarenal terdiri atas dua bagian yaitu bagian korteks dan medula yang masing-masing mengeluarkan hormon yang berbeda. Sama halnya dengan penyakit kelenjar hipofisis, pemeriksaan pencitraan sangat berperan untuk diagnosis penyakit kelenjar adrenal. Pembahasan mengenai tes fungsi kelenjar adrenal hanya akan dibatasi pada sindrom Cushing, penyakit Addison, aldosteronisme primer, dan feokromositoma.

SINDROM CUSHING

Sindrom Cushing adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan hormon glukokortikoid. Sindrom Cushing dibagi atas dua jenis yaitu, a) sindrom Cushing akibat ACTH yang meningkat (*ACTH dependent*) yang terdiri atas penyakit Cushing akibat adenoma hipofisis (sekitar 80% dari semua sindrom Cushing) dan akibat neoplasma bukan dari kelenjar hipofisis (*ectopic ACTH*), b) sindrom Cushing bukan akibat kadar hormon ACTH yang meningkat (*ACTH independent*), termasuk disini adenoma neoplasma/ karsinoma adrenal, hiperplasi noduler, dan iatrogenik akibatkortikosteroid berlebihan.[1]

Mendiagnosis sindrom Cushing secara klinik mudah karena tidak tergantung dari penyebabnya dan mempunyai gambaran klinis yang khas. Pemeriksaan untuk mendiagnosis sindrom Cushing harus dilakukan secara bertahap yaitu
a) skrining untuk menentukan apakah betul sindrom Cushing, disebut juga tes skrining, dan b) apabila tes skrining positif, maka dilanjutkan dengan tes untuk menentukan penyebab sindrom Cushing.[2] Skrining untuk menentukan sindrom Cushing dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu peneriksaan kadar kortisol dari air liur, pemeriksaan kadar kortisol air seni 24 jam, dan tes supresi deksametason. Menurut Nieman dan kawan-kawan[3], untuk membuktikan adanya sindrom skrining sebaiknya menggunakan dua tes skrining yang berlainan (lihat gambar 1).

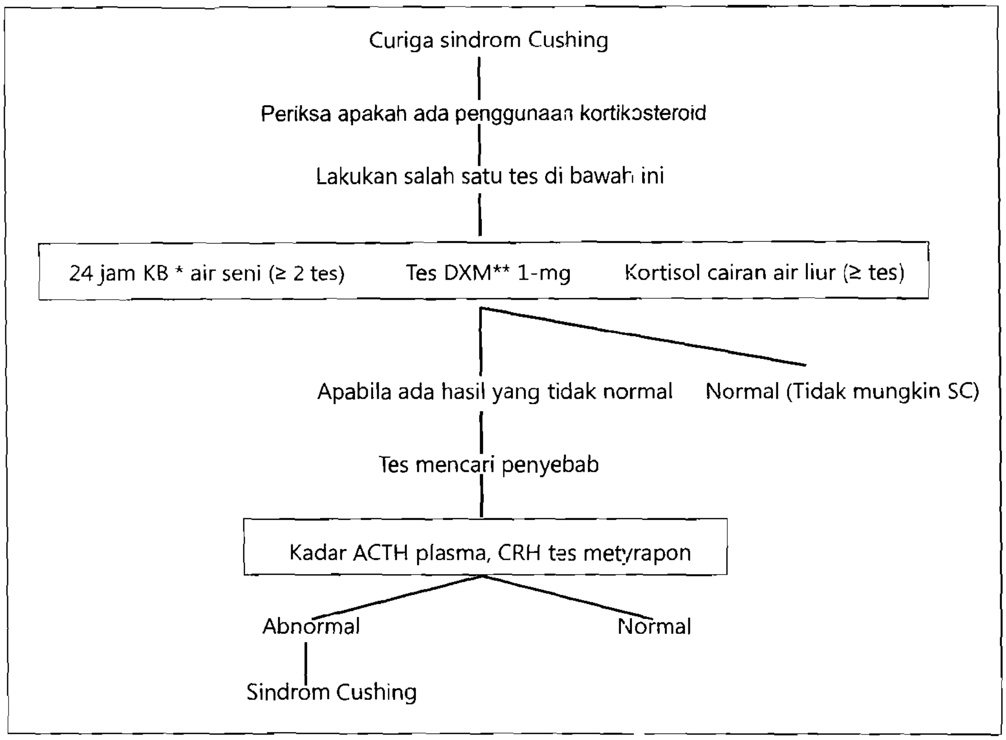
Cara skrining untuk mendiagnosis adanya sindrom Cushing

1. Pemeriksaan kadar kortisol cairan liur
   Kadar kortisol cairan liur yang diambil pada jam 23.00. Pemeriksaan ini biasanya dilakukan dua hari berturut-turut.[4]
2. Pemeriksaan kadar kortisol bebas di air seni 24 jam
   Kadar kortisol diperiksa dari air seni 24 jam. Pada orang sehat kadar kortisol air seni 24 jam <50 μg/ 24 jam. Apabila ditemukan angka yang lebih tinggi, kemungkinan besar orang tersebut menderita sindrom Cushing[1]
3. Pemeriksaan tes supresi deksametason
   Penderita diberikan deksametason 1 mg pada jam 23.00, kemudian pada pagi harinya diperiksa kadar kortisol plasma. Pada orang sehat kadar kortisol plasma pagi hari setelah pemberian dexametason akan menurun tetapi tidak lebih dari 1,8 μg/dl.[1]

Tes untuk membedakan penyebab sindrom Cushing

Pemeriksaan kadar ACTH plasma

Pemeriksaan kadar ACTH plasma pagi hari penting sekali untuk membedakan antara sindrom Cushing yang tergantung pada kadar ACTH (*ACTH dependent Cushing*) dan sindrom Cushing yang tidak tergantung pada ACTH (*ACTH independent Cushing*). Kadar ACTH plasma normal <5 pg/mL. Pada umumnya apabila ditemukan kadar ACTH yang tinggi >10 pg/mL menunjukkan sindrom Cushing tergantung ACTH. Walaupun bukti klinis memperlihatkan kadar ACTH plasma jauh lebih tinggi pada tumor ektopik


Curiga sindrom Cushing
Periksa apakah ada penggunaan kortikosteroid
Lakukan salah satu tes di bawah ini
24 jam KB * air seni (≥ 2 tes)
Tes DXM** 1-mg
Kortisol cairan air liur (≥ tes)
Apabila ada hasil yang tidak normal
Normal (Tidak mungkin SC)
Tes mencari penyebab
Kadar ACTH plasma, CRH tes metyrapon
Abnormal
Normal
Sindrom Cushing

*KB = kortisol bebas
**DXM = deksametason

Gambar 1. Alur cara skrining untuk menentukan ada tidaknya sindrom Cushing (modifikasi). [1,3]

dibandingkan adenoma hipofisis, masih perlu tes lain yang membedakan antara keduanya. Dalam hal demikian pemeriksaan pencitraan sangat berperan.

Tes *Corticotropin-Releasing Hormone* (*CRH-test*)[2]

Pemeriksaan ini dilakukan untuk membedakan antara tumor ektopik dan tumor hipofisis. Tes dilakukan dengan memberikan suntikkan intravena CRH sebanyak 1 µg/kg berat badan pada pagi hari. Sebelum tes dilaksanakan, diperiksa terlebih dahulu kadar ACTH dan kortisol plasma puasa, kemudian diambil kadar ACTH dan kortisol setiap 15 menit selama satu atau dua jam. Pada orang sehat setelah suntikan CRH, kadar ACTH dan kortisol akan meningkat masing-masing 15% dan 20%. Pada penyakit Cushing kadar ACTH plasma akan meningkat >505 pg/ml dan kortisol >20%, sedang pada tumor ektopik tidak ada perubahan.

Tes *metyrapon*[2]

Metyrapon menghambat enzim *11b-hydroxylase* yang berperan pada jalur pembentukkan kortisol sehingga kadar kortisol plasma menurun. Sebagai akibat dari menurunnya kortisol plasma, maka akan terjadi mekanisme balik merangsang hipofisis melepaskan ACTH. *Metyrapon* secara suntikkan intravena setiap 4 jam selama 24 jam. Pada penyakit Cushing kadar ACTH plasma akan meningkat, sedangkan pada tumor ektopik tidak.

Inferior petrosal sinus sampling (IPPS) [2]

Manfaat tes ini untuk membedakan antara penyakit Cushing dan tumor ektopik apabila dengan pemeriksaan di atas dan pencitraan MRI belum dapat membedakan antara keduanya. Darah vena dari kedua bagian hipofisis mengalir melalui *inferior petrosal sinus*. Dengan menggunakan kateter diambil contoh darah dari inferior petrosal sinus. Pada ektopik tumor maka rasio ACTH antara kadar dari IPPS dan kadar plasma vena kurang dari 1,4:1,0 sedang pada penyakit Cushing rasio tersebut lebih tinggi yaitu lebih tinggi dari 2:1.

PENYAKIT ADDISON

Penyakit Addison dikenal juga dengan nama insufisiensi adrenokortikal primer, disebabkan oleh berbagai penyebab antara lain penyakit autoimun, perdarahan adrenal, dan infeksi seperti tuberkulosis. Pemeriksaan yang penting untuk menegakkan diagnosis penyakit Addison adalah[1]:

1. Pemeriksan elektrolit yaitu kadar sodium rendah (90%) sedang kadar potassium meningkat (65%).
2. Tes stimulasi ACTH1
   Tes ini digunakan sebagai tes skrining untuk membuktikan apakah ada insufisiensi adrenal. Pada orang sehat pemberian suntikkan ACTH akan

meningkatkan kadar kortisol, sedangkan pada penyakit Addison tidak. Tes ini untuk membuktikan adanya insufisiensi adrekortikal, tetapi tidak untuk membedakan sebab primer atau sekunder.

3. Kadar ACTH plasma[1]

Setelah tes stimulasi ACTH perlu dibedakan antara penyebab primer/ penyakit Addison dan penyebab sekunder maka dilakukan pengukuran kadar ACTH puasa. Pada penyebab primer kadar ACTH plasma puasa sangat meningkat mencapai >52 pg/mL, sedangkan pada penyebab sekunder kadar ACTH plasma puasa tetap normal yaitu 10 pg/mL bahkan dapat lebih rendah.

ALDOSTERONISME PRIMER

Sindrom aldosteronisme primer ditandai oleh adanya hipertensi, supresi aktivitas plasma renin, dan meningkatnya kadar aldosteron plasma. Dikenal dua bentuk aldosteronisme primer yaitu akibat suatu adenoma (sindrom Conn) dan hiperaldosteronisme idiopatik bilateral. Pendekatan diagnosis aldosteronisme primer terdiri atas tiga tahap yaitu tes skrining, tes konfirmasi, dan tes untuk mendeteksi penyebab.[5,6]

Tes Skrining

Adanya aldosteronisme primer harus dipikirkan pada keadaan-keadaan: hipertensi disertai hipokalemia, hipertensi yang resistan terhadap pengobatan dua atau tiga jenis obat, penderita hipertensi usia muda yaitu <30 tahun, dan hipertensi berat. Walaupun tidak semua aldosteronisme primer ditemukan hipokalemia, tetapi adanya hipokalemi harus dilanjutkan dengan pemeriksaan kadar konsentrasi aldosteron plasma (KAP) dan aktivitas renin plasma (ARP), biasanya diambil pada pagi hari antara jam 8.00 – 10.00.

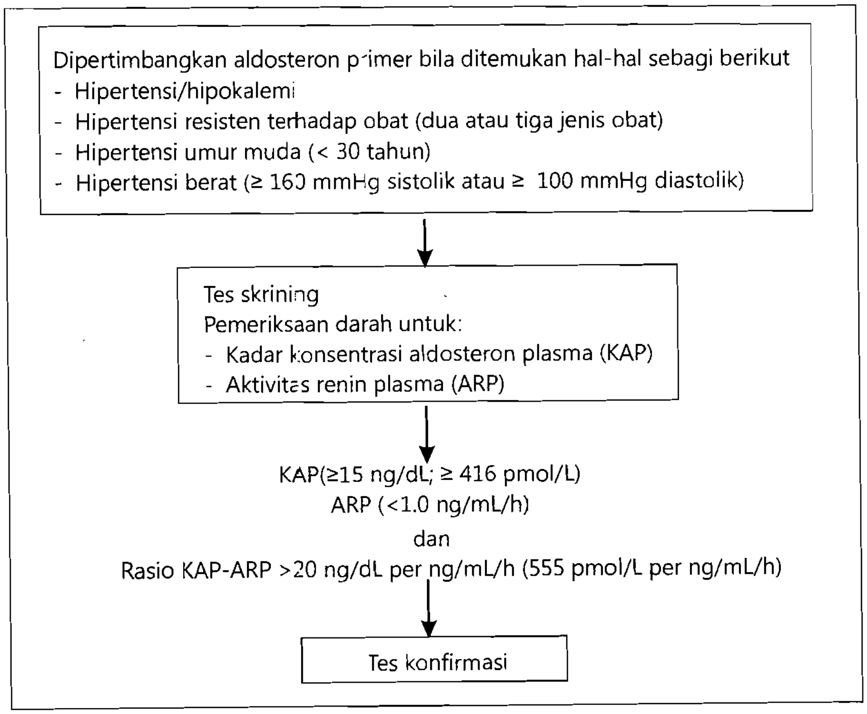
Adanya kadar KAP yang tinggi biasanya >15 ng/dL, dan ARP rendah yaitu <1,0 ng/mL menunjang aldosteronisme primer. Bila dilakukan rasio KAP-ARP maka rasio >20 ng/dL per ng/mL dianggap sangat mencurigakan adanya aldoteronisme primer (gambar 2). Pada keadaan demikian perlu dilanjutkan dengan tes konfirmasi .

Tes Konfirmasi

Dikenal dua jenis tes konfirmasi yaitu tes dengan sodium oral dan tes infus salin intravena. Pada prinsipnya kedua tes itu untuk mengukur kadar aldosteron di urin dan plasma. Pada orang normal pemberian sodium akan menurunkan kadar aldosteron air seni atau plasma sedang pada hiperaldosteronisme primer tidak terjadi supresi aldosteron

Tes Mencari Penyebab

Untuk mencari penyebab penting sekali pemeriksaan pencitraan untuk mengetahui adanya adenoma. Tes yang lebih sulit adalah dengan mengambil contoh darah dari masing-masing vena adrenal kanan dan kiri. Tes ini dimaksud untuk membedakan apakah penyakit bersifat unilateral atau bilateral.



Dipertimbangkan aldosteron primer bila ditemukan hal-hal sebagi berikut
- Hipertensi/hipokalemi
- Hipertensi resisten terhadap obat (dua atau tiga jenis obat)
- Hipertensi umur muda (< 30 tahun)
- Hipertensi berat (≥ 160 mmHg sistolik atau ≥ 100 mmHg diastolik)

Tes skrining
Pemeriksaan darah untuk:
- Kadar konsentrasi aldosteron plasma (KAP)
- Aktivitas renin plasma (ARP)

KAP(≥15 ng/dL; ≥ 416 pmol/L)
ARP (<1.0 ng/mL/h)
dan
Rasio KAP-ARP >20 ng/dL per ng/mL/h (555 pmol/L per ng/mL/h)

Tes konfirmasi

Gambar 2. Tes skrining untuk mendeteksi aldosteronisme primer.[5]

FEOKROMOSITOMA

Feokromositoma adalah tumor yang berasal dari medula adrenal. Sama halnya dengan penyakit endokrin lainnya pada feokromositoma didahului dengan tes skrining barulah dengan tes konfirmasi, selain pemeriksaan pencitraan.

Tes skrining

Tes skrining yang paling banyak dan yang paling baik adalah pemeriksaan metanefrin di air seni 24 jam ataupun kadar dalam plasma.[7,8]

Tes lama yaitu *vanilylmandilic acid* (VMA) di air seni saat ini jarang digunakan lagi.

Tes Konfirmasi

Tes supresi dengan menggunakan klonidin. Klonidin adalah suatu obat antihipertensi yang menekan sekresi norepinefrin dari saraf simpatik. Dengan demikian, kadar norepinefrin dan normetanefrin akan menurun dalam plasma. Pada penderita feokromositoma, normetanefrin berasal dari tumor dengan demikian pemberian klonidin tidak akan memengaruhi kadar normetanefrin dalam darah

REFERENSI

1. Carroll TB, Aron DC, Finding JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's : Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. McGraw-Hill. 2011. p. 285-327.
2. Stewart PM, Krone NP. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. p. 479-543.
3. Nieman LK. The diagnosis of Cushing synfrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guide line. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526.
4. Raff H, Finding JW. A physiological approach to diagnosis of Cushing's syndrome. Ann Intern Med 2003; 138:980-91.
5. Young William F, Jr. Endocrine hypertension. In Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's : Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. McGraw-Hill. 2011. p. 329-44.
6. Young William F, Jr. Endocrine hypertension. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. p. 545-77.
7. Sowers KM, Sowers JR. Pheocromocytomas. In: Lavin N, ed. Manual of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. p. 68-82.
8. Fitzgerald PA. Adrenal Medulla and paraganglia. In Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's: Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. McGraw-Hill. 2011. p. 345-93.

33

ANALISIS CAIRAN

Ina S. Timan

Dalam berbagai rongga tubuh seperti rongga peritoneal, pleura serta perikardial, terdapat sejumlah kecil cairan yang terletak di antara 2 membran, yaitu membran viseralis dan parietalis. Membran viseralis melapisi organ terkait yang ada dalam rongga sedangkan membran parietalis melapisi rongga tersebut. Cairan yang terletak dalam rongga tersebut disebut sebagai cairan serosa yang berfungsi sebagai pelumas antar 2 permukaan membran untuk mempermudah pergerakan organ dalam rongga tersebut. Dalam keadaan normal hanya terdapat sejumlah kecil cairan karena produksi cairan dan reabsorpsinya berjalan dengan seimbang. Bila terjadi ketidakseimbangan maka akan terdapat peningkatan jumlah cairan tersebut, efusi cairan yang berlebih itu dapat berupa cairan transudat atau eksudat.[1]

ASITES

Asites berasal dari kata Yunani "*askos*" yang berarti kantong, asites diartikan sebagai terkumpulnya cairan bebas secara patologik di rongga peritoneum. Asites menandakan suatu proses yang serius dan sebagian besar diakibatkan oleh proses kronis pada hati dan merupakan tanda adanya kerusakan hati lanjut. Asites seringkali dijumpai pada sirosis hati mengikuti terjadinya hipertensi portal. Selain itu, asites juga dijumpai pada penderita tumor atau keganasan seperi karsinomatosis peritoneal, keganasan hati, limfoma yang dapat mengakibatkan terjadinya asites khilus, gagal jantung atau kelainan ginjal. Asites juga dapat disebabkan oleh kelainan bilier atau pankreas, pascapembedahan abdomen serta infeksi. Peritonitis bakterialis spontan merupakan suatu keadaan yang dapat menyertai asites yang telah ada. Sebagian besar penderita dengan asites juga menderita sirosis. Di Amerika penyebab sirosis tersering yang dilaporkan adalah infeksi hepatitis, steatohepatitis alkoholik dan non alkoholik. Sebagian kecil asites disebabkan oleh proses nonhepatik dengan retensi cairan. [1,2]

Terdapat beberapa teori terjadinya asites, terutama pada penderita sirosis hati. Teori yang digunakan saat ini umumnya adalah gabungan dari berbagai teori sebelumnya, yaitu adanya dilatasi arterial perifer. Sebelumnya dikenal adanya teori *underfill* dan *overflow*. Prosesnya dimulai dengan terjadinya hipertensi portal, peningkatan tekanan portal di atas *critical threshold* akan menyebabkan peningkatan *local splanchnic vasodilators*, terutama nitrit oksida, yang berakibat terjadinya vasodilatasi arteriolar splanchnic. Hal itu akan menyebabkan peningkatan tekanan di kapiler, peningkatan permeabilitas, dan penurunan volume arteri efektif. Akibatnya akan terjadi peningkatan produksi cairan limf dan kompensasi berupa aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS), susunan saraf simpatis dan hipersekresi dari hormone antidiuretik sehingga akhirnya terbentuk asites.[1,3]

Asites ringan mungkin tidak terlihat, tetapi asites berat akan tampak sebagai distensi abdomen dan penderitanya mengeluh adanya rasa pertambahan beban di perut dan sesak. Pada pemeriksaan fisik asites dapat dideteksi dengan terlihatnya pembesaran abdomen, adanya *shifting dullness,* dan *fluid thrill* daerah abdominal. Terdapat 3 gradasi asites, yaitu tahap 1 hanya dapat dideteksi dengan pemeriksaan ultrasonografi (USG) dan *computerized tomography scanning* (CT-scan), tahap 2 dideteksi dengan adanya pembesaran abdomen pada saat berbaring dan shifting dullness, dan tahap 3 jelas terlihat pembesaran dan adanya *fluid thrill*.[1]

Cairan asites diperoleh dengan melakukan pungsi parasentesis. Parasentesis dilakukan untuk mencari penyebab asites, melakukan analisis terhadap cairan yang diperoleh, mendeteksi adanya infeksi dini, serta sebagai bagian dari terapi. Parasentesis sebaiknya dilakukan pada semua penderita pada saat awitan asites serta semua penderita asites yang di rawat inap. Parasentesis juga perlu diulang bila diduga terjadi infeksi dengan berbagai gejala yang timbul (rasa sakit di abdomen, peningkatan suhu tubuh, ensefalopati, hipotensi, gagal ginjal, leukositosis, dan lainnya). Kontraindikasi parasentesis antara lain adalah koagulopati berat, terdapatnya fibrinolisis atau DIC (*disseminated intravascular coagulation*).[1]

Cairan asites dapat digolongkan menjadi cairan transudat dan eksudat. Umumnya untuk membedakannya dilakukan pemeriksaan SAAG (*serum asites albumin gradient*). Bila SAAG tinggi (>1,1 g/dL) dianggap asites adalah transudat, disebabkan oleh hipertensi portal Jika SAAG rendah (<1,1 g/dL) dianggap eksudat dan penyebabnya bukan hipertensi portal. Penyebab dari transudasi (SAAG tinggi) terutama adalah sirosis, gagal jantung, oklusi vena, perikarditis serta malnutrisi. Penyebab dari adanya cairan eksudat (SAAG rendah) antara lain adalah keganasan (primer atau metastasis), infeksi (tuberkulosis, spontaneous bacterial peritonitis/ SBP), pankreatitis, sindrom nefrotik serta berbagai kelainan lain.[1,3]

PEMERIKSAAN CAIRAN ASITES

Bahan Pemeriksaan

Bahan pemeriksaan yang diperlukan adalah minimal sekitar 10 -20 mL untuk pemeriksaan hitung sel, kimiawi, serta biakan mikrobiologi. Bila akan melakukan pemeriksaan sitologi untuk mendeteksi adanya keganasan, maka ditambah dengan minimal sejumlah sama. Sebaiknya sejak awal cairan sudah terbagi menjadi 4 penampung, untuk hitung sel sebaiknya digunakan tabung steril dengan antikoagulan cair (tabung K_3EDTA, Na-sitrat atau heparin) untuk menghindari terjadinya bekuan. Untuk pemeriksaan kimia dapat dikirim tanpa antikoagulan sedangkan untuk biakan dilakukan pengiriman dengan penampung steril atau menggunakan botol biakan darah (Bactec). Pemeriksaan cairan asites meliputi pemeriksaan makroskopik, mikroskopik, kimiawi, enzim, serologi, imunologi, mikrobiologi serta pemeriksaan khusus lainnya.[1,2]

Pemeriksaan Makroskopik

Penilaian meliputi warna cairan, kejernihan, adanya bekuan serta hal lain yang mungkin ada. Pada cairan transudat cairan tampak kekuningan, jernih tanpa adanya bekuan atau darah. Warna menjadi lebih tua pada eksudat dan bila terdapat netrofilia. Warna kemerahan disebabkan adanya darah, dapat berupa asites hemoragik attau akibat prosedur parasentesis. Bila disebabkan asites hemoragik maka warna cairan di semua tabung penampung sama, sedangkan bila akibat trauma pungsi maka pada tabung yang awal akan mengandung lebih banyak darah. Trauma pungsi dapat mengakibakan timbulnya bekuan bila tidak digunakan penampung dengan antikoagulan. Warna merah muda dapat disebabkan oleh jumlah eritrosit >10.000/uL, sedangkan jumlah eritrosit yang lebih sedikit sering tidak menimbulkan warna, kadang dapat sedikit memberi kekeruhan. Bila jumlah eritrosit >20.000/uL maka cairan akan tampak kemerahan. Bila dijumpai cairan dengan warna kemerahan umumnya dicurigai adanya riwayat perdarahan sebelumnya, trauma, atau keganasan.[1,2]

Kekeruhan disebabkan oleh jumlah sel yang meningkat (>1.000/uL), warna dapat menjadi sangat keruh bila jumlah sel >5.000/uL. Cairan asites dengan warna keruh juga dapat diakibatkan oleh adanya lipid, bervariasi dari kekeruhan ringan hingga keruh seperti susu. Kekeruhan biasa disebabkan oleh peningkatan trigliserida antara 200-1.000 mg/dL. Pada sebagian besar penderita sirosis umumnya cairan hanya mempunyai kekeruhan yang sangat ringan. Warna kuning tua-kecoklatan pada cairan asites dapat diakibatkan peningkatan bilirubin, umumnya bila terdapat perlukaan pada saluran bilier.[1,4,5]

Pemeriksaan Mikroskopik

Pemeriksaan mikroskopik meliputi hitung sel dan hitung jenis sel. Sel yang dilaporkan adalah jumlah leukosit, bila jumlah eritrosit cukup banyak maka jumlahnya juga dilaporkan. Sebaiknya cairan diperiksa sebelum 1 jam sejak pungsi, sebelum terjadi perubahan sel. Pemeriksaan hitung sel dan hitung jenis sel dapat dilakukan dengan alat hitung otomatik atau dilakukan secara manual menggunakan kamar hitung. Bila dalam cairan terdapat bekuan maka jumlah sel yang dihitung jumlahnya akan berkurang dan tidak mengggambarkan jumlah yang sebenarnya karena sebagian terperangkap dalam bekuan tersebut. Pada pemeriksaan cairan asites sebaiknya juga disertai dengan contoh darah dengan antikoagulan K_3EDTA untuk melakukan perbandingan bila terjadi pungsi traumatik atau bila dijumpai adanya sel abnormal seperti blas. Pemeriksaan hitung jenis sebaiknya menggunakan sediaan yang dibuat dengan sitospin sehingga penyebaran dan morfologi sel tetap baik. Sediaan hitung sel dipulas dengan pewarnaan *Wright* dan dilakukan hitung sel dengan membedakan sel PMN (polimorfonuklear) dan MN (mononuklear). Bila terdapat banyak variasi sel lain maka dilakukan hitung jenis leukosit sama seperti hitung jenis sel darah. [2,4]

Pada cairan transudat akibat sirosis umunya dijumpai jumlah sel <500/uL, jumlahnya dapat agak meningkat bila penderita sedang mendapat diuretik. Dominasi sel terutama adalah limfosit, jumlah PMN biasa <250/uL dan jumlah ini dianggap sebagai batas *cut off* dalam menentukan adanya infeksi. Pada proses inflamasi dan infeksi akan terjadi peningkatan jumlah sel. SBP merupakan penyebab tersering kenaikan jumlah sel total maupun PMN. Jumlah PMN pada SBP dapat mencapai 70% jumlah total sel. Pada tuberkulosis dan karsinomatosis peningkatan sel umumnya didominasi sel limfosit atau MN. Pada pemeriksaan hitung jenis dapat dijumpai sel lain seperti mesotel, makrofag, sel plasma, eosinofil serta sel atau kelompok sel yang berbentuk tidak beraturan dan dicurigai ganas. [2, 4,5]

Pemeriksaan Kimiawi

Dahulu penentuan transudat dan eksudat dilakukan dengan pemeriksaan Rivalta, yaitu meneteskan 1 tetes cairan ke dalam larutan akuadestilata yang diasamkan. Bila pada tes Rivalta terbentuk kekeruhan maka dianggap cairan mengandung banyak protein dan merupakan eksudat. Selain itu, dilakukan juga dengan pemeriksaan kadar protein cairan. Bila kadar protein total < 2.5 g/dL maka cairan tersebut dianggap transudat. Kedua cara ini sudah jarang digunakan. Untuk menentuan pakah cairan asites tergolong transudat dan eksudat digunakan modifikasi dari kriteria *Light*. Untuk itu dilakukan pemeriksaan kadar protein, glukosa, dan LDH dari cairan dan serum kemudian dihitung rasionya. Kriteria Light yang dimodifikasi menggunakan kriteria yang sama dengan cairan pleura, yaitu cairan dianggap eksudat bila rasio protein cairan/serum >0,5, rasio glukosa cairan/serum >0,6, dan LDH cairan/serum >0.6. Atau kadar LDH cairan >200 U/L. Terdapat modifikasi dari beberapa peneliti yang menambahkan pemeriksaan rasio kolesterol cairan/ serum >0,3 agar pemeriksaan lebih sensitif dan spesifik untuk membedakan antara transudat dan eksudat. Cairan berupa eksudat bila kadar kolesterol cairan > 60 mg/dL. Bila digunakan gabungan antara rasio protein dan LDH maka pemeriksaan dianggap mempunyai sensitivitas 100% dan spesifisitas 71%. Bila cairan hemoragik maka harus hati-hati dalam menggunakan pemeriksaan LDH sebagai salah satu criteria menentukan eksudat.[4,5,6,7]

Pemeriksaan lain yang digunakan untuk membedakan transudat dan eksudat adalah perhitungan SAAG. SAAG dihitung dengan rumus sebagai berikut: kadar albumin serum – kadar albumin cairan asites. Bila SAAG tinggi (> 1,1 g/dL) dianggap transudat dan bila SAAG rendah (<1,1 g/dL) dianggap eksudat. Pemeriksaan SAAG mempunyai ketepatan hingga 97% untuk mendeteksi adanya hipertensi portal.[1,3,4]

Beberapa pemeriksaan tambahan dapat dilakukan pada keadaan tertentu. Bila dicurigai adanya proses pada pankreas maka dilakukan pemeriksaan amilase. Pada transudat karena sirosis tanpa komplikasi, kadar amilase sekitar 50 U/L, tetapi dalam keadaan pankreatitis akut atau perforasi intestinal, amilase akan meningkat >2000 U/L. Bila dicurigai adanya perforasi kandung empedu atau salurannya, maka dapat ditemukan kadar bilirubin cairan yang lebih besar dibanding kadar bilirubin serum. Pada dugaan adanya khilus dilakukan pemeriksaan kolesterol dan trigliserida cairan dibandingkan terhadap serum. Bila terdapat kontaminasi dengan khilus maka kadarnya meningkat melebihi kadar dalam serum. Pemeriksaan pH cairan < 7,3 lebih mengarah pada eksudat.[1]

Pemeriksaan lain yang juga sering dilakukan pada penderita dengan asites adalah pemeriksaan hematologi lengkap, hemostasis termasuk D-Dimer dan elektrolit. Beberapa peneliti juga memeriksa penanda tumor dari cairan asites, yaitu AFP dan CEA, atau ADA untuk deteksi M. *tuberculosis*. [1,3,6]

Pemeriksaan Mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi meliputi pemeriksaan terhadap sediaan langsung dan biakan resistensi. Sediaan langsung dipulas dengan pewarnaan Gram atau pewarnaan untuk bakteri tahan asam (Ziehl Neelsen) atau pemeriksaan PCR untuk *M. tuberculosis*.[1]

Pemeriksaan Sitologi

Pemeriksaan sitologi cairan asites dipulas dengan Hematoksilin eosin atau pulasan Papanicolaou. Pemeriksaan terutama digunakan untuk mencari adanya keganasan baik primer atau metastases.[1,2]

REFERENSI

1. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In Feldman MF, Friedman LS, Sleisinger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. Eds. 7th ed. Saunders, Philadelphia 2002:pp.1517-41.
2. Thrall MJ, Giampoli EJ. Routine review of ascites fluid from patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma is a low-yield procedure: An observational study. CytoJournal 2009, 6:16-8.
3. Glickman RM. Abdominal swelling and ascites. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrisons principles of internal medicine. 16th ed New York, McGraw Hill, 2005;pp.243-6.
4. More KP, Wong F, Gines P, bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, et all. The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. Hepatologi 2003;38:258-66.
5. Kuiper JJ, De Man RA, Buuren HR. Review article: management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 26 (Suppl 2), 183-193.
6. Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med,2002; 346:1971-7.
7. Paramothayan NS, Barron J. New criteria for the differentiation between transudates and exudates. J Clin Pathol 2002;55:69-71.

CAIRAN PLEURA

Cairan pleura terletak dalam rongga pleura yang dibatasi oleh lapisan mesotelium pleura viseralis dan parietalis. Rongga pleura dalam keadaan normal mengandung sedikit cairan yang berfungsi sebagai pelumas pergesekan ke dua membran tersebut. Cairan pleura berasal dari filtrasi kapiler dari pleura parietalis, diproduksi secara terus menerus sesuai dengan tekanan hidrostatik, tekanan onkotik plasma, serta permeabilitas kapiler. Cairan ini akan diabsorpsi kembali melalui saluran limf dan venula dari pleura viseralis. Bila terjadi ketidakseimbangan antara produksi cairan yang berlebih terhadap kemampuan reabsorpsinya maka akan terjadi akumulasi cairan dan disebut sebagai efusi pleura. Umumnya cairan ini akan dibedakan menjadi cairan transudat dan eksudat. [1,2]

Transudat biasanya terjadi bilateral karena gangguan sistemik yang mengakibatkan peningkatan tekanan hidrostatik atau adanya penurunan tekanan onkotik plasma. Penyebab efusi pleura dengan cairan transudat, antara lain: gagal jantung, sirosis hepatis, sindrom nefrotik dan hipoproteinemia. Eksudat lebih sering terjadi unilateral dihubungkan dengan gangguan lokal atau setempat yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler atau gangguan resorpsi limfatik. Penyebab cairan eksudat, antara lain: infeksi (pneumonia, tuberkulosis, virus), neoplasma, limfoma, metastasis keganasan, mesotelioma, infark pulmoner dan berbagai proses inflamasi, lupus eritematosus sistemik dan kelainan reumatoid. Cairan juga bisa berasal dari luar rongga pleura, antara lain pada pankreatitis, ruptur esophagus dan urinothoraks.[1,3]

Kelainan pada pleura seringkali sukar ditentukan penyebabnya, begitu pula efusi pleura kadang sukar diketahui penyebabnya. Pemeriksaan cairan pleura akan membantu mengetahui penyebabnya, membedakan adanya inflamasi, infeksi, serta keganasan yang menyebabkan efusi pleura atau efusi parapneumonik. Terdapat beberapa jenis obat yang dapat menyebabkan efusi pleura seperti amiodaron, nitrofurantoin, fenitoin, metotreksat, penisilinamin, siklofosfamid. Efusi pleura dapat berlanjut menjadi empiema, patogen yang sering berperan adalah tuberkulosis, kuman anaerob, dan jamur. Empiema juga dapat menyertai keganasan paru, limfoma, atau metastasis endobronkhial dan dapat berlanjut menjadi piothoraks. Untuk deteksi kecurigaan ini perlu dilakukan pemeriksaan radiologik.[3,4]

Efusi parapneumonik adalah suatu efusi pleura yang disebabkan oleh pneumonia (baik *community acquired pneumonia* hingga *nosocomial pneumonia*) atau abses paru, dan biasanya menyebabkan efusi pleura eksudatif. Efusi parapneumonik dibedakan menjadi 3 bentuk, yaitu bentuk parapneumonik tanpa komplikasi, dengan komplikasi, dan empiema. Pada empiema cairan keruh agak putih kekuningan kental, berisi sisa sel yang rusak serta fibrin. [5,6]

PEMERIKSAAN CAIRAN PLEURA

Bahan Pemeriksaan

Bahan pemeriksaan berupa caian pleura diperoleh dengan melakukan thorakosentesis. Pungsi dilakukan di bagian belakang rongga pleura di daerah interkostal 6, 7, atau 8 pada garis midaksila. Akhir-akhir ini dianjurkan untuk melakukan torakosentesis selain atas dasar pemeriksaan fisik juga dengan bantuan ultrasonografi (USG), terutama pada efusi yang tidak terlalu banyak untuk menghindari terjadinya komplikasi serta kegagalan. Penggunaan USG juga dianggap sebagai standard dalam melakukan torakosentesis pada efusi parapneumonik serta pada pemasangan drainase. [1,3]

Sama seperti pada pengambilan bahan pemeriksaan untuk cairan lain, sebaiknya digunakan 3 buah penampung, yaitu untuk pemeriksaan kimiawi dan imunologi, tabung dengan antikoagulan K_3EDTA atau heparin untuk hitung dan analisis sel serta tabung steril atau tang biakan (misalnya botol Bactec, atau media aerob dan anaerob lain) untuk pemeriksaan mikrobiologi. Seringkali antikoagulan mutlak diperlukan karena terdapat kemungkinan terbentuknya bekuan setelah pungsi cairan pleura karena kadar fibrinogen atau proteinnya yang tinggi.Hal itu akan mengakibatkan jumlah sel atau hitung jenisnya tak dapat dilakukan. Untuk analisis cairan pleura juga diperlukan contoh sampel darah K_3EDTA dan darah beku untuk perhitungan rasio dalam menentukan jenis cairan transudat atau eksudat. Biasanya pada thorakosentesis dapat diperoleh cukup banyak cairan. Sebaiknya cairan tersebut dikirim cukup banyak jumlahnya ke laboratorium untuk dianalisis baik sitologi maupun mikrobiologi.[2,3]

Pemeriksaan analisis cairan pleura yang dilakukan meliputi protein total, laktat dehidrogenase (LDH), albumin, amilase, pH dan glukosa, hitung sel dan diferensiasinya serta sitologi. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan mikrobiologi termasuk pewarnaan Gram, ADA, dan PCR untuk mengetahui adanya tuberkulosis. Kriteria yang digunakan untuk membedakan antara transudat dan eksudat menggunakan kriteria Light yang dimodifikasi, yaitu dianggap eksudat bila rasio protein cairan/serum >0,5, rasio LDH cairan dan darah >0,6, dan kadar LDH cairan 2/3 jumlahnya di nilai batas atas LDH serum atau dianalisis pula kadar kolesterol hasilnya >45 mg/dL. [2,3]

Kriteria Light dianggap relatif baik untuk menentukan transudat dan eksudat, meskipun dari beberapa laporan terdapat ketidaksesuaian. Pada keadaan tersebut perlu dilakukan pemeriksaan albumin cairan dan serum. Bila perbedaan antara albumin cairan dan serum >1.2 g/dL maka dianggap cairan tersebut transudat. Bila dianggap perlu dapat dilakukan pemeriksaan bilirubin cairan, lalu dibandingkan dengan kadarnya di serum. Dianggap transudasi bila perbandingannya <0,6.[1,4,5]

Tabel 1 . Perbedaan Transudat dan Eksudat

Parameter	Transudat	Eksudat
Warna	jernih	keruh
Berat jenis	< 1.015	> 1.015
Protein total	< 3.0 g/dL	< 3.0 g/dL
Rasio protein cairan/serum	< 0.5	> 0.5
LDH (Laktat Dehidrogenase)	< 200 IU	> 200 IU
Rasio LDH cairan/serum	< 0.6	> 0.6
Jumlah sel	< 1000 uL	> 1000 uL
Bekuan spontan	Tak ada	Kemungkinan ada
Kolesterol cairan	< 55 mg/dL	> 55 mg/dL

Umumnya perbandingan protein dan LDH cairan terhadap serum merupakan parameter yang cukup baik untuk membedakan antara transudat dan eksudat. Parameter yang digunakan untuk criteria Light adalah rasio protein cairan/serum >0,5, LDH cairan/serum 0,6 dan LDH cairan > 2/3 batas atas nilai normal LDH serum . Beberapa peneliti juga menambahkan parameter kolesterol, gradien albumin dan pH untuk memperbaiki sensitivitas dan spesifisitasnya terutama pada penderita yang mendapat diuretika.[4,5]

Pemeriksaan Makroskopik

Sama seperti pada cairan serosa lain dilakukan penilaian terhadap warna cairan, kejernihan, adanya bekuan serta kelainan lain yang mungkin tampak. Pada cairan pleura jenis transudat, cairan akan tampak kekuningan, jernih tanpa adanya bekuan atau darah. Warna menjadi lebih tua pada eksudat dan bila terdapat peningkatan jumlah sel, misalnya pada infeksi. Warna kemerahan disebabkan hemothoraks atau trauma pada saat pungsi cairan. Trauma pungsi dapat mengakibatkan timbulnya bekuan bila mengandung cukup banyak fibrinogen sehingga sebaiknya digunakan penampung dengan antikoagulan. Untuk membedakan antara hemothoraks pada perdarahan dengan trauma maka dilakukan pemeriksaan hematokrit cairan dan darah, bila hematokrit cairan menyerupai hematokrit darah maka dianggap terdapat hemothoraks karena cairan yang terkumpul berasal dari perdarahan. Pada perdarahan kronik akan terjadi efusi juga secara kronik sehingga hematokrit akan menjadi lebih rendah. Cairan pleura yang keruh hingga berbentuk pus dapat disebabkan oleh adanya infeksi atau empiema. Cairan pleura yang sangat keruh seperti susu umumnya diakibatkan adanya khilus akibat perlukaan pada duktus thoraksikus atau merupakan pseudokhilus yang dijumpai pada proses inflamasi kronis. Untuk membedakan adanya khilus dilakukan ekstraksi dengan eter, bila terbentuk cairan yang jernih maka cairan tersebut adalah khilus. Bila cairan yang mengandung khilus diwarnai dengan Sudan III akan tampak positif sedangkan pada pseudokhilus akan negatif. Cairan pada khilothoraks mengandung trigliserida yang meningkat tertapi tidak mengandung kristal kolesterol.[2,3]

Pemeriksaan Mikroskopik

Pada pemeriksaan mikroskopik dilakukan hitung sel. Jumlah sel >1000/uL dianggap meningkat. Dilakukan hitung jenis untuk melihat adanya sel mononuklear (MN) yang terdiri dari limfosit dan monosit, serta sel polimorfonuklear (PMN) yang berupa neutrofil. Pada infeksi tuberkulosis akan dijumpai dominasi limfosit dan disertai adanya sel plasma, sedangkan dominasi neutrofil dijumpai pada infeksi bakteri lain. Limfositosis juga dapat dijumpai pada keganasan, limfoma, sarkoidosis, khilothoraks dan penyakit rheumatoid. Eosinofil dapat meningkat pada keganasan, efusi parapenumonik, asbestosis, infark pneumonik, serta infeksi parasit. Eosinofil perlu dilaporkan bila jumlahnya mencolok. Pada parapneumonik dan empiema dapat dijumpai peningkatan jumlah sel dengan morfologi sel yang degeneratif, dan seringkali sudah sukar dikenali.[1,3]

Pada cairan pleura juga dapat dijumpai sel lain seperti mesotel, makrofag, serta sel ganas. Mesotel berasal dari lapisan membran pleura. Mesotel yang reaktif berwarna lebih tua, dapat mempunyai inti lebih dari satu dan biasanya dijumpai pada inflamasi. Mesotel yang berkelompok perlu dibedakan dengan sel ganas. Pada penyakit lupus eritematosus sistemik dapat dijumpai adanya sel LE di cairan pleura. Selain sel pada cairan yang dicurigai juga perlu dilakukan pemeriksaan sitologi untuk mencari sel abnormal seperti adanya keganasan atau metastasis sel ganas. Sel ganas umumnya memiliki membran sel yang iregular, sitolpasma dan inti yang mengalami *moulding*. Perlu dibedakan antara mesotelioma dengan adenokarsinoma. Dijumpainya sel mesotelioma yang tak beraturan atau menampakkan morfologi yang abnormal perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan sitologi untuk kecurigaan mesotelioma maligna. [2,3]

Pemeriksaan Kimiawi

Cairan pleura berasal dari hasil ultrafiltrasi plasma oleh karena itu komposisinya menyerupai plasma. Selain parameter protein dan LDH untuk membedakan transudat dan eksudat,parameter lain yang diperiksa adalah glukosa, pH dan amilase. Penurunan kadar glukosa dijumpai pada infeksi, tuberkulosis, serta inflamasi akibat rheumatoid arthritis. Bila terdapat penurunan pH menjadi <7,2 dicurigai adanya pneumonia sedangkan pH >7.4 sering dijumpai pada keganasan. Bila pH sangat rendah perlu dicurigai adanya perforasi pada esofagus sehingga terjadi percampuran dengan getah lambung yang asam. Peningkatan amilase dihubungkan dengan adanya proses kelainan pada pankreas, umumnya dilakukan pemeriksaan amilase bila penyebab efusi pleura belum diketahui. Bila dijumpai pH <7,28 dianjurkan untuk melakukan *drainase*, begitu pula pada hasil glukosa cairan <40 md/dL atau rasio cairan/serum glukosa < 0,4 dengan LDH >1000 IU/L.[1,5]

Pemeriksaan serologi

Pemeriksaan serologi dilakukan untuk membedakan adanya keganasan, membedakan inflamasi dan infeksi. Dapat dilakukan pemeriksaan *carcinoembyonic antigen* (CEA), komplemen, *antinuclear antibody* (ANA), immunoglobulin serta pemeriksaan lain yang dianggap perlu. Pemeriksaan *adenosine deaminase activity* (ADA) dengan hasil > 30 U/L dianggap menyokong adanya infeksi *Mycobakterium* tuberkulosis. [1,2]

Pemeriksaan Mikrobiologi

Sama seperti pada cairan serosa lain, pemeriksaan mikrobiologi meliputi pemeriksaan terhadap sediaan langsung dan biakan resistensi mikroorganisme dan terhadap kuman tuberkulosis. Sediaan langsung dipulas dengan pewarnaan Gram atau pewarnaan untuk bakteri tahan asam (Ziehl Neelsen) atau pemeriksaan PCR untuk *M. tuberculosis*. Aspirasi yang berupa pus menandakan terdapatnya empiema, bila penderita telah mendapat terapi antibiotika sebelumnya maka mungkin saja hasil kultur tidak tumbuh mikroorganisme. Untuk meningkatkan hasil biakan sebaiknya cairan harus segera dimasukkan ke dalam botol inokulasi untuk biakan dengan segera.[1,6]

REFERENSI

1. Knight AJ, Kjeldsberg CR. Cerebrospinal, Synovial, and Serous Body Fluids. In McPherson & Pincus: Henry>s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Eds 21st. W B Saunders Company, Philadelphia 2006:pp1393-9.
2. Strasinger SK. Urinalysis and body fluids. 3rd ed FA Davis Co, Philadelphia 1994:pp.171-8.
3. Brunzel NA. Urine and body fluid analysis. 2nd ed. Saunders Philadelphia 2004:pp.361-9.
4. Heffner JE, Highland K, Brown LK. A meta-analysis derivation of continous likehood ratios for diagnosing pleural fluid exudates. Am J respire Crit Care med 2003;167:1591-9.
5. Orts D, Fernandez C, candeira CMSR, Hernandez L, Brufao SR. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusion? Chest 2002;122:1524-9.
6. Sahn SA. Diagnosis and management of parapneumonic effusion and empyema. CID 2007;45:1480-6.

CAIRAN PERIKARDIAL

Cairan perikardial adalah cairan yang berada dalam rongga perikardium, yaitu rongga yang dibatasi oleh membran perikardial viseralis dan parietalis. Dalam keadaan normal hanya terdapat sejumlah kecil cairan, yaitu antara 10-50 mL. Efusi perikardial sebagian besar diakibatkan oleh gangguan permeabilitas membran akibat infeksi, keganasan atau gangguan metabolik yang akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara produksi dan reabsorpsi. Peningkatan jumlah cairan atau efusi tersebut akan mengakibatkan peningkatan tekanan intraperikardial dan akan mengganggu kerja jantung karena terjadi kompresi. Bila jumlah cairan cukup banyak akan terjadi tamponade jantung. Jenis efusi perikardial dapat berupa transudat, eksudat dan hemoragik.[1,2]

Cairan transudat dapat disebabkan oleh gagal jantung, sindrom nefrotik, myxedema atau kelainan metabolik. Cairan eksudat dapat disebabkan infeksi antara lain tuberkulosis dan empiema. Cairan sangat keruh atau hemoragik dapat dijumpai pada keganasan, trauma, aneurisma, pasca operasi dan akibat obat antikoagulan). Adanya efusi perikardial dapat dideteksi dengan mendeteksi keluhan sakit dada, rasa tekanan, pemeriksaan fisik, elektrokardiografi serta radiologik. [1,3]

PEMERIKSAAN CAIRAN PERKARDIAL

Bahan Pemeriksaan

Bahan pemeriksaan berasal dari pungsi daerah perikardial, perikardiosentesis. Dianjurkan untuk melakukan tindakan ini dengan bantuan radiologik dan setelah itu memasang drain untuk beberapa saat. Sama seperti pada pengambilan bahan pemeriksaan untuk cairan lain, sebaiknya digunakan 3 buah penampung, yaitu untuk pemeriksaan kimiawi dan imunologi, tabung dengan antikoagulan K_3EDTA atau heparin untuk hitung dan analisis sel, serta tabung steril atau media biakan (misalnya botol Bactec, atau media aaerob dan anaerob lain) untuk pemeriksaan mikrobiologi. Seringkali antikoagulan mutlak diperlukan karena terdapat kemungkinan terbentuknya bekuan setelah pungsi caran perikardia karena kadar fibrinogen atau proteinnya yang tinggi. Hal itu akan mengakibatkan jumlah sel atau hitung jenisnya tak dapat dilakukan. Untuk analisis cairan juga diperlukan contoh sampel darah K_3EDTA dan darah beku untuk perhitungan rasio dalam menentukan jenis cairan transudat atau eksudat.[1,3]

Pemeriksaan Makroskopik

Sama seperti pada cairan serosa lain dilakukan penilaian terhadap warna cairan, kejernihan, adanya bekuan serta kelainan lain yang mungkin tampak. Pada cairan cairan perikardia jenis transudat cairan akan tampak kekuningan, jernih tanpa adanya bekuan atau darah. Warna menjadi lebih tua pada eksudat dan bila terdapat peningkatan jumlah sel, misalnya pada infeksi atau keganasan. Warna yang bercampur agak kemerahan disebabkan kerusakan membran pada trauma pungsi, infeksi tuberkulosis atau keganasan. Trauma pungsi juga mengandung cukup banyak fibrinogen sehingga sebaiknya digunakan penampung dengan antikoagulan agar tak terbentuk bekuan yang akan mengganggu hitung sel dan hitung jenis sel. Warna yang sangat merah dapat diakibatkkan adanya trauma berat, luka tusuk jantung serta penggunaan antikoagulan yang tak terkontrol. Cairan yang keruh seperti susu dapat disebabkan tercemar dengan khilus.[1,2]

Pemeriksaan Kimiawi

Pemeriksaan yang dilakukan adalah melihat perbandingan antara kadar cairan terhadap serum (rasio) antara protein, albumin, glukosa, LDH, kolesterol serta berat jenis dan SAAG. Pada efusi perikardial juga digunakan kriteria Light, dianggap terdapat transudat bila rasio protein <0,5 dengan rasio LDH <0,6 atau LDH <200 IU/L dan SAAG <1.2 g/dL, kolesterol < 60 mg/dL. Penurunan glukosa berhubungan dengan adanya infeksi bakterial. Berat jenis <1.015 dianggap transudat, pH pada kelainan non-inflamasi adalah 7.42 ± 0.06 dan pada inflamasi pH sekitar 7.06. [4,5]

Pemeriksaan Mikroskopik

Pemeriksaan mikroskopik meliputi hitung sel dan hitung jenis sel. Sel yang dilaporkan adalah jumlah leukosit, bila jumlah eritrosit cukup banyak maka jumlahnya juga dilaporkan. Bila jumlah leukosit >1000/uL maka dianggap terdapat infeksi. Bila pada hitung jenis dijumpai banyak neutrofil dianggap infeksi kemungkinan endokarditis bakterial. Perlu diamati juga adanya sel ganas serta sel abnormal lainnya. Jumlah eritrosit yang sangat banyak > 10.000/uL dianggap terdapat kemungkinan trauma atau keganasan. [2,4]

Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi dilakukan untuk membedakan adanya infeksi dan keganasan. Pemeriksaan *Adenosine deaminase activity* (ADA) dengan hasil >30 U/L dianggap menyokong adanya infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Dapat dilakukan pemeriksaan *carcinoembyonic antigen* (CEA), serologi untuk infeksi jamur, PCR untuk *M. tuberculosis* serta pemeriksaan lain yang dianggap perlu. [1,4,5]

REFERENSI

1. Strasinger SK. Urinalysis and body fluids. 3rd ed FA Davis Co, Philadelphia 1994:pp.171-8.

2. Brunzel NA. Urine and body fluid analysis. 2nd ed. Saunders Philadelphia 2004:pp.361-9.
3. Knight AJ, Kjeldsberg CR. Cerebrospinal, Synovial, and Serous Body Fluids. In McPherson & Pincus: Henry>s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Eds 21st. W B Saunders Company, Philadelphia 2006:pp1393-9.
4. Burgess LJ, Reuter H, taljaard JJF, Doubell AF. Role of biochemical test in the diagnosis of large perikardial effusions. Chest 2002;121:495-9.
5. Seferovic PM, Ristic AD, Erbel M, Reinmuller R, Adler Y, Tomkowski WZ, et all. Guidelines on the diagnosis and management of perikardial diseases. Executive summary. Eur Heart J 2004;25:587-610.

CAIRAN OTAK

Cairan otak diproduksi di pleksus koroideus dan diabsorpsi di vilus arakhmoid. Setiap hari akan diproduksi sejumlah 20 mL cairan serebrospinalis dan total volume cairan di ruang tersebut pada orang dewasa berkisar antara 140-170 mL dan 10-60 mL pada neonatus. Produksi cairan terjadi melalui proses ultrafiltrasi akibat tekanan hidrostatik sepanjang kapiler koroidal serta transpor aktif sel epitelnya. Cairan otak berfungsi sebagai pembawa nutrisi ke jaringan saraf, membawa sisa hasil metabolisme sel, membentuk bantalan untuk menjaga otak serta medulla spinalis dari trauma. Lapisan sel yang melapisi rongga cairan terdiri dari endotel kapiler dan pleksus koroid. Antar sel terdapat suatu *tight junction* yang akan menghambat makromolekul seperti protein, lipid dan molekul lain untuk masuk ke dalamnya. Hal ini dikenal sebagai *blood brain barrier* atau sawar otak. Komposisi cairan otak tidak sama seperti plasma karena adanya transpor aktif dari beberapa substansi.[1,2]

PEMERIKSAAN CAIRAN OTAK

Bahan Pemeriksaan

Cairan otak biasa diperoleh dengan pungsi lumbal, sisternal atau lateral servikal. Untuk pungsi lumbal dilakukan antara vertebra lumbal 3-4 atau lumbal 4-5. Tindakan harus hati-hati dan memperhatikan tekanan intrakranial serta tak boleh mencederai jaringan saraf. Sebaiknya digunakan manometer utuk mengukur tekanan sebelum dilakukan pengambilan cairan otak. Dalam keadaan normal pada dewasa tekanan berkisar antara 90-180 mm, dapat mencapai 250 mm pada pasien obese. Peningkatan tekanan >250 mm air dapat disebabkan oleh meningitis, perdarahan intrakranial dan tumor. Bila tekanan >200 mm maka sebaiknya maksimal hanya dikeluarkan 2 mL cairan saja. Pengambilan cairan harus dihentikan bila tekanan menurun sebesar 50% dari tekanan awal. Penurunan tekanan dapat dijumpai pada blok spinal-subarakhnoid, dehidrasi, kolaps sirkulasi, dan kebocoran cairan otak. Penurunan tekanan secara cepat dapat mengakibatkan herniasi. Umumnya dapat dikeluarkan sekitar 10-20 mL cairan pada dewasa. Sebaiknya klinisi mengetahui jumlah minimal yang diperlukan untuk melakukan seluruh analisis yang diperlukan. Pada analisis cairan otak diperlukan sampel darah K_3EDTA dan darah beku yang diambil sekitar 2 jam sebelumnya untuk pembanding serta perhitungan rasio berbagai parameter.[1,3]

Spesimen biasa ditampung dalam 3 tabung sesuai urutan pengambilan. Tabung pertama digunakan untuk pemeriksaan kimiawi dan serologi, tabung ke-2 digunakan untuk biakan mikrobiologi, dan tabung ke-3 untuk hitung sel. Cairan otak harus segera dibawa ke laboratorium karena sel yang terkandung di dalamnya mudah mengalami degradasi setelah 30 menit.[1,2]

Pemeriksaan Cairan Otak

Pemeriksaan cairan otak meliputi pemeriksaan makroskopik, mikroskopik, kimiawi, serologi, imunologi, mikrobiologi serta pemeriksaan khusus lainnya.

Pemeriksaan Makroskopik

Pada pemeriksaan makroskopik dilaporkan warna, kejernihan serta kelainan lain yang tampak seperti adanya bekuan, endapan, serta keadaan lainnya. Cairan otak normal tak berwarna dan jernih seperti air. Cairan berwarna kemerahan dan sedikit keruh bila terdapat perdarahan, kekeruhan dapat disebabkan juga oleh peningkatan jumlah leukosit. Cairan sangat keruh atau seperti susu dapat disebabkan peningkatan protein atau lipid di dalamnya. Warna xantokhrom dapat disebabkan oleh perdarahan dan kemudian terjadi degradasi eritrosit. Warnanya bervariasi dari agak merah muda (oksihemoglobin), agak jingga akibat hemolisis atau kekuningan akibat perubahan oksihemoglobin mejadi bilirubin. Penyebab warna xantokhrom lain adalah peningkatan kadar bilirubin, pigmen karoten, peningkatan protein yang tinggi, pigmen melanoma serta juga dapat dijumpai pada fungsi hati yang kurang baik pada neonatus.[1-3]

Warna kemerahan pada cairan otak harus dibedakan apakah berasal dari trauma pungsi atau memang terdapat perdarahan otak. Pada perdarahan akibat trauma pungsi maka jumlah darah tidak homogen pada ketiga tabung. Tabung pertama akan mengandung lebih banyak darah dibandingkan tabung ke tiga3. Cairan dengan trauma pungsi cenderung lebih sering membentuk bekuan. Warna xantokhrom seringkali disebabkan adanya perdarahan yang telah berlangsung lebih dari 2 jam sebelumnya. Kontaminasi dengan darah hingga 200-300 uL darah seringkali masih menampakkan cairan yang jernih.[3,4]

Pemeriksaan Mikroskopik

Pemeriksaan mikroskopik meliputi hitung sel dan hitung jenis sel. Sel yang dilaporkan adalah jumlah leukosit, bila jumlah eritrosit cukup banyak maka jumlahnya juga dilaporkan. Sebaiknya cairan diperiksa sebelum 30 menit dari sejak pungsi, sebelum terjadi lisis dari sel. Pada pemeriksaan cairan otak sebaiknya juga disertai contoh darah dengan antikoagulan K_3EDTA untuk melakukan perbandingan bila terjadi trauma pungsi atau bila dijumpai adanya sel abnormal seperti blas. Cairan otak dewasa normal mengandung 0-5 sel/ uL, pada anak jumlahnya lebih tinggi, pada neonatus dapat mencapai 30 sel/uL. Pemeriksaan jumlah sel umumnya tak dapat mengunakan alat hitung otomatik dan untuk menghitungnya digunakan kamar hitung konvensional.[2,3]

Pemeriksaan hitung jenis sebaiknya menggunakan sediaan yang dibuat dengan alat sitospin sehingga penyebaran dan morfologi sel tetap baik. Sediaan hitung sel dipulas dengan pewarnaan Wright dan dilakukan hitung sel dengan membedakan sel PMN (polimorfonuklear) dan MN (mononuklear). Bila terdapat banyak variasi sel lain maka dilakukan hitung jenis leukosit sama seperti hitung jenis sel darah. Sel yang sering dijumpai adalah sel limfosit dan monosit (MN) dan kadang dapat dijumpai netrofil (PMN). Pada anak lebih sering dijumpai limfosit sedang pada orang dewasa monosit. Pada inflamasi dan infeksi akan terjadi peningkatan jumlah leukosit dan bila jumlahnya sangat meningkat disebut sebagai pleositosis. Dapat dijumpai adanya eosinofil, sel plasma, dan makrofag. Sel abnormal yang dapat dijumpai, antara lain sel ganas, sel granulosit imatur hingga sel blas pada leukemia. Bila peningkatan sel didominasi oleh PMN maka dicurigai adanya meningitis yang disebabkan oleh bakterial dan bila dominasinya MN maka dugaannya meningitis viral, tuberkulosa atau parasitik. Pada sklerosis multipel dijumpai dominasi limfosit dengan jumlah sel kurang dari 25 sel/uL. Adanya makrofag yang memfagositosis eritrosit menandakan kemungkinan riwayat perdarahan sebelumnya atau adanya sepsis. Peningkatan eosinofil sering dijumpai sebagai reaksi terhadap adanya parasit serta *intracranial shunt malformation*. Adanya limfosit reaktif dan limfosit berbentuk plasmositoid dijumpai pada infeksi viral serta sklerosis multipel. Pada hitung jenis juga perlu dilaporkan pula benda lain seperti adanya bakteri intraseluler, jamur, ragi, dan *Cryptococcus*. Untuk konfirmasi adanya *Cryptococcus* dapat dilakukan pembuatan sediaan basah dengan pulasan tinta India, terlihat gambaran yang khas berupa lingkaran halo tak berwarna dari kapsulnya.[2-4]

Pemeriksaan Kimiawi Cairan Otak

Pemeriksaan kimiawi yang sering dilakukan adalah pemeriksaan protein total, glukosa, dan elektrolit. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan albumin, fraksi protein seperti transferin, imunoglobulin, elektroforesis protein untuk melihat fraksinya. Dalam keadaan normal cairan otak hanya sedikit sekali mengandung protein karena cairan tersebut merupakan ultrafiltrasi selektif dari plasma. Jumlah protein normal berkisar antara 15-45 mg/dL, jumlah yang sedikit lebih tinggi dijumpai pada bayi dan orang tua. Umumnya fraksi protein yang dapat dijumpai sama dengan fraksi protein plasma, kekhususan pada cairan otak adalah adanya protein tau. pada analisis pemeriksaan cairan otak sebaiknya disertakan juga sampel dari serum agar dapat dilakukan perbandingan.[2]

Pemeriksaan protein total cairan otak dilakukan dengan reaksi warna atau dengan metode turbidimetri. Hasil pemeriksaan protein yang sedikit meningkat dapat disebabkan oleh rembesan protein susunan saraf pusat tetapi peningkatan protein yang nyata menandakan adanya kerusakan pada sawar otak, produksi imunoglobulin pada sistem saraf pusat, berkurangnya bersihan protein, serta degenerasi dari susunan saraf pusat. Penyebab tersering dari kerusakan sawar otak adalah karena meningitis dan perlukaan yang mengakibatkan perdarahan. Beberapa kelainan neurologis juga dapat mengakibatkan peningkatan protein. Pungsi cairan otak traumatik juga akan menyebabkan peningkatan protein cairan disertai adanya peningkatan jumlah komponen selnya. Dapat dilakukan koreksi hasil pada pungsi traumatik bila pengiriman cairan otak disertai dengan pengiriman sampel darah dengan antiakoagulan dan serum.[1]

Selain pemeriksaan protein total cairan otak, juga dapat dilakukan pemeriksaan fraksi protein seperti pemeriksaan albumin, IgG serta pemeriksaan elektroforesis protein untuk melihat fraksi lainnya. Pemeriksaan ini dilaporkan dalam bentuk rasio terhadap kadarnya dalam serum. Pemeriksaan tersebut dilakukan untuk menunjang diagnosis adanya berbagai kelainan neurologis. Pada penderita slerosis multipel akan dijumpai peningkatan fraksi IgG. Untuk membedakan apakah peningkatan tersebut merupakan produksi dari susunan saraf pusat maka dihitung rasio antara IgG/albumin dan IgG indeks.

IgG indeks= (IgG cairan/serum)/(albumin cairan/ albumin serum)

Dalam keadaan normal IgG indeks lebih kecil dari 0,6 sedangakan pada multiple sclerosis IgG indeks > 0,77. Selain itu pada elektroforesis dapat dijumpai adanya band oligoklonal yang tidak dijumpai dalam serum penderitanya. Band oligoklonal dapat pula dijumpai pada beberapa kelainan lain seperti AIDS, tetapi band ini dapat dijumpai juga di serum. Pada penderita sklerosis dapat dilakukan monitoring kadar *myelin basic protein* (MBP) yang ada dalam cairan otak. Protein ini juga dilaporkan meningkat pada sindrom Guillian-Barre.[1,2]

Fraksi protein lain yang dapat dianalisis adalah α-$_2$-makroglobulin (A2M) yang meningkat pada kerusakan sawar otak dan meningitis, β_2-mikroglobulin (B2M) yang meningkat pada leukemia leptomeningeal, C reaktif protein (CRP) untuk membedakan meningitis bakterial dan viral, Fibronektin yang peningkatannya digunakan sebagai petanda prognosis buruk pada leukemia limfositik akut anak, beta amiloid protein 42 - atau protein sebagai petanda pada Alzheimer dan protein 14-3-3 sebagai petanda ensefalopati spongiform seperti penyakit Creutzfeldt-Jacob. Beta 1 transferin suatu isoform transferin sering digunakan sebagai petanda rinorea dan otorea.[2,4]

Pemeriksaan Glukosa Cairan

Glukosa masuk dalam cairan otak melalui transpor selektif dengan kadar sekitar 60-70% kadar glukosa serum, yaitu sekitar 50-80 mg/dL. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar glukosa serum secara bersamaan, dengan pengambilan bahan darah 2 jam sebelum dilakukan pungsi cairan otak. Pemeriksaan glukosa harus segera dilakukan setelah pungsi agar tidak terjadi penurunan kadarnya. Hasil pemeriksaan kadar galukosa yang tinggi hampir selalu diakibatkan karena kadarnya dalam serum yang meningkat. Kadar glukosa yang lebih rendah berguna untuk menentukan penyebab meningitis. Penurunan yang lebih nyata dijumpai pada meningitis bakterial terutama bila disertai dengan peningkatan PMN. Bila penurunan disertai peningkatan limfosit maka lebih dicurigai adanya meningitis tuberkulosa.[1,3]

Pemeriksaan Kimiawi Lain

Selain protein dan glukosa dapat pula dilakukan pemeriksaan kadar laktat, elektrolit, enzim, dan glutamat. Laktat dalam cairan otak berkisar antara 10-22 mg/dL, kadar di cairan otak sering tidak berhubungan dengan kadarnya di plasma. Peningkatan laktat cairan dikaitkan dengan adanya hipoksia jaringan otak serta hal lain yang menyebabkan gangguan sirkulasi darah dan transpor oksigen ke otak, hidrosefalus, perdarahan, edema otak serta meningitis. Peningkatan laktat yang berkepanjangan menandakan prognosis yang buruk. [1,3]

Kadar elektrolit cairan otak yang sering diminta adalah Na, K dan Cl, tetapi selain itu dapat dilakukan analisis terhadap Ca, Mg, CO2 dan osmolalitasnya. Kadar substansi tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Berbagai enzim dapat diperiksa di cairan otak seperti adenosin deaminase (ADA) yang peningkatannya dikaitkan dengan infeksi tuberkulosis. Enzim kreatinin kinase (CK) yang peningkatannya sering dijumpai pada infark otak, hidrosefalus, perdarahan serta tumor. CK-BB isoenzimnya yang khas untuk otak meningkat 6 jam setelah terjadinya infark otak. Enzim laktat dehidrogenase (LDH) terutama isoenzim LDH 1 dan 2 mempunyai aktivitas tinggi di jaringan otak. Pemeriksaan ini digunakan untuk membedakan trauma pungsi yang tak menampakkan peningkatan LDH dengan perdarahan intrakranial. LDH juga digunakan utuk membedakan meningitis bakterial dan viral. Kadarnya pada meningitis bakterial > 40U/L.[4-6]

Tabel 1. Kadar Elektrolit Cairan Otak[1]

Elektrolit	Kadar	Satuan
Natrium	135–150	mEq/L
Kalium	2.6–3.0	mEq/L
Khlorida	115–130	mEq/L
Kalsium	2.0–2.8	mEq/L
Magnesium	2.4–3.0	mEq/L
Fosfor	1.2–2.0	mg/dL
Laktat	10–22	mg/dL
CO2	20-25	mEq/L
Osmolalitas	280–300	mOsm/L

Pemeriksaan Mikrobiologi Cairan Otak

Pemeriksaan digunakan untuk mencari penyebab infeksi. Bahan pemeriksaan harus ditampung dalam botol penampung steril serta dikirim secepatnya ke laboratorium. Tidak diperkenankan untuk menyimpan bahan tersebut di lemari es karena akan mengganggu pertumbuhan kuman tersebut. Dapat dilakukan pemeriksaan sedian langsung yang dipulas dengan pewarnaan Gram atau BTA serta pemeriksaan dengan tinta India. Untuk deteksi mikroorganisme dan jamur juga dapat menggunakan pemeriksaan imunologi. Pemberian antibiotik sebelum dilakukan kultur akan mengurangi kemungkinan tumbuhnya mikroorganisme.[3]

REFERENSI

1. Knight AJ, Kjeldsberg CR. Cerebrospinal, Synovial, and Serous Body Fluids. In McPherson & Pincus: Henry>s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Eds 21st. W B Saunders Company, Philadelphia 2006:pp1393-9.
2. Strasinger SK. Urinalysis and body fluids. 3rd ed FA Davis Co, Philadelphia 1994:pp.135-51.
3. Brunzel NA. Urine and body fluid analysis. 2nd ed. Saunders Philadelphia 2004:pp.325-41.
4. Deisenhammer F, Bartosb A, Egga R, Gilhusc NE, Giovannonid G, Rauere S, Sellebjerg F. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task Force. European Journal of Neurology 2006, 13: 913–22.
5. Lolli F, Franchiotta D. Standardization of procedures and methods in neuroimmunology from the Italian Association of Neuroimmunology. http://www.aini.it/files/pdf/48094.pdf. Retrieved March 2012.
6. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebral Fluid Analysis. Am fam Physician 2003:68;1103-8.

CAIRAN SENDI

Cairan sendi atau cairan sinovial adalah cairan kental yang terdapat di rongga sendi. Cairan sendi berasal dari ultrafiltrasi plasma melalui membran sinovial ditambah dengan sekresi sel sinovial berupa suatu mukopolisakarida yang mengandung asam hialuronat dan protein. Ultrafiltrasi tidak bersifat selektif, kecuali untuk protein bermolekul besar, sehingga dalam keadaar normal komposisi cairan sendi menyerupai komposisi plasma. Cairan sinovial membawa nutrisi bagi sendi, terutama di permukaan yang bergerak. Dalam keadaan normal cairan sinovial berjumlah < 3.5 mL, jumlahnya akan meningkat bila terjadi inflamasi dan infeksi serta proses lain di sendi. Cairan synovial berada di setiap sendi tetapi untuk mengambil sampel cairan biasa dilakukan pungsi dari sendi lutut. Analisis cairan sendi dilakukan untuk mencari penyebab kelainan yang ada.[1,2]

PEMERIKSAAN CAIRAN SENDI

Bahan Pemeriksaan

Bahan pemeriksaan berupa caian sinovial diperoleh dengan melakukan arthrosentesis, aspirasi dengan jarum di rongga sendi. Arthrosentesis dilakukan paling sering di sendi lutut. Sebaiknya bahan aspirasi ditampung dalam 3 buah tabung, yaitu untuk pemeriksaan kimiawi dan imunologi, tabung dengan antikoagulan K3EDTA cair atau heparin untuk hitung dan analisis sel serta tabung steril atau media inokulasi (misalnya botol Bactec, atau media aerob dan anaerob lain) untuk pemeriksaan mikrobiologi. Seringkali mutlak diperlukan antikoagulan karena terdapat kemungkinan terbentuknya bekuan setelah aspirasi karena kadar fibrinogen yang tinggi. Hal ini akan mengakibatkan jumlah sel atau hitung jenisnya tak dapat dilakukan. Untuk analisis cairan sinovial juga diperlukan contoh sampel darah beku dan kadang darah dengan K3EDTA.[1,2]

Pemeriksaan cairan sendi meliputi pemeriksaan makroskopik, mikroskopik, viskositas, identifikasi kristal, kimiawi, sero-imunologi dan mikrobiologi.

Pemeriksaan Makroskopik

Pada cairan sinovia dilakukan penilaian terhadap warna cairan, kejernihan, adanya bekuan serta kelainan lain yang mungkin tampak. Pada keadaan normal, cairan akan tampak kuning muda, jernih tanpa adanya bekuan atau darah. Warna menjadi lebih tua bila terdapat inflamasi, infeksi dengan peningkatan jumlah sel. Warna kemerahan disebabkan trauma pada saat pungsi cairan atau gangguan koagulasi. Trauma pungsi dapat mengakibakan timbulnya bekuan bila mengandung cukup banyak fibrinogen sehingga sebaiknya digunakan penampung dengan antikoagulan. Cairan sendi yang keruh hingga berbentuk pus dapat disebabkan oleh adanya leukosit yang meningkat. Cairan pleura yang sangat keruh seperti susu umumnya diakibatkan adanya kristal.[2,3]

Pemeriksaan Viskositas

Cairan sendi lebih kental karena adanya polimerisasi asam hialuronat. Arthritis akan menyebabkan viskositas berkurang. Pemeriksaan viskositas dilakukan dengan cara, antara lain melihat kemampuan cairan sendi meregang bila diteteskan. Dalam keadaan normal panjangnya dapat mencapai 4-6 cm. Dapat juga dinilai dengan *mucin clot test*, kemampuan cairan untuk membentuk bekuan yang baik pada pH asam. Dilaporkan sebagai bekuan yang baik, sedang, buruk serta tidak membentuk bekuan.[2,3]

Pemeriksaan Mikroskopik[2,4]

Cairan sendi kadang terlalu kental sehingga terdapat kesulitan untuk melakukan hitung sel serta hitung jenis selnya. Dilakukan hitung leukosit dan eritrosit serta sel lain yang banyak dijumpai. Hitung sel harus segera dilakukan <1 jam pasca aspirasi karena setelah itu netrofil akan mengalami degenerasi dan menyebabkan jumlahnya berkurang. Dalam keadaan normal dapat dijumpai hitung sel leukosit <200 sel/uL. Jumlah leukosit akan sangat meningkat hingga 100.00 sel/uL pada infeksi berat.

Pada hitung jenis cairan sendi normal dijumpai predominasi sel mononuklir seperti limfosit, monosit makrofag, dan sel sinovial. Jumlah netrofil < 25% jumlah sel total. Peningkatan jumlah netrofil menandakan adanya arthritis septik, sedangkan peningkatan sel mononuklear menandakan adanya proses non-inflamasi. Perlu dilaporkan adanya eosinofil, sel LE (Lupus eritematosus), sel Reiter dan sel RA (rheumatoid arthritis) atau adanya Ragosit. Untuk memperoleh gambaran dan penyebaran yang baik, maka pembuatan sediaan hitung jenis dilakukan dengan mengunakan sitosentrifugasi. Pada trauma juga dapat dijumpai adanya butir lemak.

Pada pemeriksaan mikroskopik juga diperlukan identifikasi kistal untuk mendiagnosis adanya *crystal induced arthritis*. Pemeriksaan kristal harus dilakukan sesegera mungkin karena kristal mudah berubah dengan adanya perubahan suhu atau pH. Bila cairan sendi disimpan di lemari es akan terjadi peningkatan kristal monosodium uratnya. Kristal yang umum dijumpai dalam cairan sendi adalah monosodium urat (asam urat) yang dijumpai pada gout, sedangkan kristal kalsium pirofosfat dijumpai pada *pseudogout*. Selain itu juga dapat dijumpai kristal kolesterol, apatit, kalsium oksalat serta kristal kortikosteroid pada penderita yang diberi injeksi kortikosteroid. Bila pada aspirasi menggunakan sarung tangan yang mengandung bedak kadang dapat dijumpai artefak kristal talkum. Bila kristal didiamkan lama dalam udara terbuka dapat terbentuk tambahan kistal kalsium fosfat.

Pemeriksaan Kimiawi

Cairan sendi berasal dari hasil ultrafiltrasi plasma oleh karena itu komposisinya menyerupai plasma. Dilakukan analisis glukosa cairan, laktat, protein dan asam urat. Kadar glukosa cairan menurun pada arthritis septik atau adanya infeksi. Dalam keadaan normal perbedaan glukosa cairan dan plasma tidak lebih dari 10 mg/dL. Pemeriksaan laktat dengan hasil <7,5 mmol/L dianggap dapat menyingkirkan adanya arthritis septik, sedangkan kadar >7,5 mmol/L dapat dijumpai pada arthritis septik atau arthritis rheumatoid. Pada keadaan normal, protein molekul besar tidak difiltrasi sehingga kadar protein normal <3 g/dL. Peningkatan protein dijumpai pada inflamasi atau keadaan hemoragik. Pemeriksaan asam urat cairan dilakukan untuk mengetahui peningkatannya terutama bila kristal urat tak dapat ditemukan secara mikroskopik.[1,3]

Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi dilakukan untuk mengetahui adanya proses imunologik dan inflamasi. Pemeriksaan terhadap faktor rheumatoid dapat dilakukan di cairan maupun plasma, begitu juga pemeriksaan untuk serologi terhadap lupus eritematosus. Pemeriksaan CRP, prokalsitonin, komplemen cairan serta berbagai sitokin dilakukan untuk mengetahui adanya proses septik dan imunologik. [4,5]

Pemeriksaan Mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi meliputi pemeriksaan tuntuk mencari penyebab inflamasi dan infeksi. Pemeriksaan dilakukan terhadap sediaan langsung dan biakan resistensi mikroorganisme, baik terhadap kuman tuberkulosis, jamur, viral maupun bakteri lain. Sediaan langsung dipulas dengan pewarnaan Gram atau pewarnaan untuk bakteri tahan asam (Ziehl Neelsen) atau pemeriksaan PCR untuk *M. tuberculosis*. Untuk meningkatkan hasil biakan sebaiknya cairan harus segera dimasukkan ke dalam botol inokulasi untuk biakan dengan segera. Kadang dilakukan inokulasi untuk mencari *Neisseria* dan *Hemophilus*. [2,4,5]

REFERENSI

1. Knight AJ, Kjeldsberg CR. Cerebrospinal, Synovial, and Serous Body Fluids. In McPherson & Pincus: Henry>s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Eds 21st. W B Saunders Company, Philadelphia 2006:pp1393-9.
2. Strasinger SK. Urinalysis and body fluids. 3rd ed FA Davis Co, Philadelphia 1994:pp.171-8.
3. Brunzel NA. Urine and body fluid analysis. 2nd ed. Saunders Philadelphia 2004:pp.361-9.
4. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory test in septic arthritis. Emerg Med J 2007;24:75-7.
5. Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence based diagnostics: Adult Septic arthritis. Acad Emerg med 2011;781-96.

34

PENANDA TUMOR DAN APLIKASI KLINIK

Ketut Suega

PENDAHULUAN

Deteksi tumor fase awal merupakan masalah yang penting bagi para klinisi (*oncologist*) oleh karena pada fase inilah terapi diharapkan memberikan hasil maksimal. Seperti diketahui penyebab primer dan faktor yang mengawali proses karsinogenesis adalah adanya defek pada proto-onkogen, gen supresor dan beberapa gen esensial lainnya. Defek tersebut tidak saja dianggap sebagai faktor patogenetik tapi juga sebagai penanda tumor oleh karena faktor yang terdeteksi pada cairan biologis tubuh merupakan petunjuk adanya pertumbuhan tumor.[1,2] Penanda tumor (PT) adalah suatu molekul,substansi atau proses yang dapat diukur dengan suatu pemeriksaan *(assay)* baik secara kualitatif maupun kuantitatif pada kondisi pra-kanker dan kanker. Penanda tumor sendiri dapat berupa DNA, mRNA, protein, atau bagian dari protein (seperti proses dari proliferasi, angiogenesis, apoptosis, dan lainnya). Penanda tumor dapat ditemukan dalam darah dan urin penderita. Disamping itu jaringan, air ludah, cairan tubuh dan sel sendiri dapat dipakai sebagai bahan untuk pemeriksaan PT.3-6

Ada banyak jenis PT, beberapa diantaranya hanya diproduksi oleh satu jenis tumor sedang ada PT yang sama dibuat oleh beberapa jenis tumor. Perkembangan dibidang pemeriksaan PT sangat pesat dan beberapa pemeriksaan yang canggih dan baru seperti DNA *microarrays*, *serial analysis of gene expression (SAGE)* dan *mass spectrometry*, studi *proteomics* untuk mengetahui susunan protein dari setiap sel, terus dikembangkan walupun beberapa diantaranya hanya digunakan untuk keperluan riset saja.[3,7,8] Namun demikian sampai saat ini belum ditemukan suatu PT yang betul-betul ideal untuk satu jenis kanker. Di klinik PT digunakan tidak saja sebagai proses skrining diagnosis dan monitoring, akhir-akhir ini PT juga digunakan untuk meramalkan toksisitas terhadap pengobatan. [9-13]

Jenis Pemeriksaan

Banyak jenis pemeriksaan *(assays)* yang dapat dipakai untuk mendeteksi PT (seperti pada tabel 1), akan tetapi *immunoassay* merupakan teknik pemeriksaan yang paling sering digunakan oleh karena menghasilkan akurasi dan presisi yang baik *(sensitivity dan specivity)*. Interpretasi hasil akhir pemeriksaan PT lebih disukai yang memakai sistem otomatis dibandingkan dengan identifikasi visual. Sebagian besar laboratorium klinik pemeriksaan PT memakai sistem otomatis. Banyak jenis *immunoassays* yang ada sehingga pemilihan sistem yang terbaik menjadi pekerjaan yang cukup sulit. Demikian halnya belum ada standardisasi hasil sehingga tak jarang hasil pemeriksaan dengan sistem yang sama pada satu jenis PT bisa berbeda. Tergantung dari jenis molekul PT diperiksa, apakah DNA, RNA, protein atau molekul lainnya. PT yang sama misalnya: HER2/neu apakah yang diperiksa ekspresi gennya, RNA ataukah proteinnya, akan memberikan interpretasi klinik yang berbeda walaupun dikerjakan dengan sistem yang sama. Oleh karena itu setiap *assay* yang dipakai harus dievaluasi performannya baik aspek teknis, klinis, operasional dan aspek ekonomi-nya. Dari aspek teknis yang perlu diperhatikan adalah sensitifitas, spesifisitas, akurasi, kualitas, stabilitas kalibrasi dan lain-lain. Aspek klinik yang paling perlu diperhatikan adalah akurasi diagnostik dari alat tersebut sudah dievaluasi dengan nilai referensi dan oleh hasil penelitian tentang penyakit dimana PT tersebut terbukti. Oleh karenanya kualitas (*quality assurance*) dari pemeriksaan tersebut harus sudah terpenuhi (baik *preanalytic, analytic dan post analytic*). Beberapa faktor yang bisa mempengaruhi performa *assay* antara lain: preparasi sampel dan bahan, fiksasi, antigen yang digunakan, spesifisitas antibodi, reaksi immunohistokimia dan aspek visualisasinya, referensi dan kontrol, presisi, interpretasi dan pelaporan.[14-16]

Beberapa tehnik prosedur yang berbeda akan bisa menyebabkan seberapa baik hasil pemeriksaan tersebut sesuai dengan kondisi biologis dan klinis dari pasien tersebut. Oleh karenanya aspek tehnik ini harus dimengerti untuk masing – masing jenis PT dan penggunaan kliniknya. Sebagai contoh: mutasi p53 bisa terdeteksi dengan analisis sekuensial, bisa dengan *single-strand conformational polymorphism screening of DNA*, atau dengan *immunohistochemical analyisis of tissue for p53 protein*. Masing-masing jenis analisis ini akan memberikan hasil yang berbeda tergantung dari penggunaan klinis dan p53 tersebut sebagai faktor prognostik. Demikian pula, satu jenis reagen yang dipakai untuk berbagai jenis *assay* yang berbeda akan memberikan hasil yang berbeda pula. Suatu jenis antibodi monoklonal yang diperiksa dengan tehnik imunohistokimia untuk memeriksa ekspresi antigen, atau diperiksa dengan teknik ELISA untuk mengukur secara kuantitatif antigen yang sama. Kedua tehnik ini akan memberikan hasil analisis yang berbeda dan berbeda pula interpretasi klinisnya.[14-17]

Oleh karena itu jaminan kualitas suatu alat pemeriksaan PT adalah mendeteksi PT dengan reliabilitas, validitas, dan efikasi yang baik di dalam perannya dalam setiap aspek penatalaksanaan peng-obatan pasien. Hal ini meliputi aspek preanalitik dan post analitik, yaitu mulai dan mempersiapkan bahan yang memiliki standar pemeriksaan termasuk mencatat beberapa kondisi klinis seperti penyakit hati dan ginjal yang akan mempengaruhi hasi, metode dan standardisasi dari alat yang bersangkutan, sampai prosentase dalam interpretasi hasil serta penggunaannya didalam penatalaksanaan pasien.[9,15,16]

IDENTIFIKASI PENANDA TUMOR

Sejarah perkembangan PT dimulai sejak ditemukannya pertama kali oleh Henry Bence-Jones pada tahun 1846 endapan protein dalam kencing yang diasamkan dari seorang penderita mieloma multipel dan sampai saat ini masih digunakan sebagai salah satu tanda adanya imunoglobulin rantai ringan, dan sejak saat itu telah ditemukan makin banyak PT yang potensial.[3,4]

Tidak seperti penemuan obat-obat baru sampai pada pengesanannya sebagai obat standar, sudah ditentukan tata cara penangannya, prosedur untuk pemeriksaan PT mulai dari penelitian laboratorium sampai aplikasi klinik belum ditentukan dengan jelas. Untuk mengatasi hal ini *National Cancer Institute* merekomendasikan suatu strategi untuk menentukan suatu PT. Penanda biologis dengan potensi diagnostik dan prediktif tersebut mula-mula akan diperiksa pada fase I yang terdiri dari *pilot study*. Pada fase ini metode yang dipakai tersebut akan dites menggunakan material baik yang berasal dari jaringan normal maupun jaringan tumor untuk mengetahui perubahan kadar molekul yang bersangkutan. Apabila pemeriksaan cukup meyakinkan baik secara kualitatif maupun kuantitatif, kemudian dilakukan studi fase II yang merupakan studi retrospektif dengan menggunakan sampel klinik yang sudah ditentukan untuk mendapatkan nilai klinik PT yang potensial. Setelah itu akan diikuti dengan fase III dengan studi komfirmasi menggunakan sekelompok pasien dan fase IV yang merupakan fase validasi kadar PT dengan melakukan studi terbuka pada banyak institusi seperti pada trial klinik.[14,19-21]

Tabel 1. Molekul atau Bahan yang Dapat atau Memungkinkan untuk Diukur Alat Ukur Serta Kelainannya sebagai Petanda Tumor (dikutip : 14)

Molekul atau proses apa yang diukur?	Kelainan apa yang dapat dideteksi dalam pengukuran?	Bagaimana bentuk pengukuran?	Apa reagen yang digunakan?	Bagaimana persyaratannya?	Apa yang dipertimbangkan sebagai hasil positif?
Gen	Amplifikasi, delesi, mutasi, dll	*Southern*, CDGE, SSCPE, PCR/ sekuens, dll	*Probe*(panjang penuh, pasrial, sekuens primer, dll)	*Stringency*, dll	Tergantung tes, kemungkinan beragam
RNA	Ekspresi berlebihan, mutasi, dll	*Nothern*, *reverse* PCR, hibridisasi *in situ*	Sama dengan di atas	Sama dengan di atas	Sama dengan di atas
Produk (protein, karbohidrat, lemak, dll)	Ekspresi berlebihan, glikosilasi abnormal, lokasi seluler abnormal, dll	ELISA, EIA, RIA, IRMA, imunohisto-kimia (imunoperoksidase, fluoresensi, dll)	Antibodi poliklonal, antibody monoklonal, ligan, dll	Konsentrasi dari reagen, langsung vs tidak langsung, dll	Sama dengan di atas
Proses (pertumbuhan pembuluh darah, respon seluler, dll)	Munculnya pembuluh darah baru, peningkatan respon seluler, dll	Imunopatologi, pengukuruan seluler *in vitro*, dll	Kemungkinan beragam	Sama dengan di atas	Sama dengan di atas

CDGE =continues denaturation gel electrophoresis; SSCPE=single-strand conformational polymorphism electrophoresis; PCR= polymerase chain reaction; ELISA= enzyme-linked immunosorbent assay; EIA= enzyme-linked immunoassay; RIA= radioimmunoassay; IRMA= immune-radiomimetic assay.

Salah satu langkah penting untuk identifikasi dan memastikan manfaat suatu PT adalah merancang suatu bentuk tersendiri yang layak dan sesuai. Salah satu format yang baik untuk tersebut adalah yang dirancang oleh ASCO yang disebut TMUGS (*The Tumor Marker Utility Grading System*). Masing-masing PT ditentukan penggunaan kliniknya berdasarkan LOE (*Level of evidence*), dimana LOE I merupakan PT yang didukung oleh desain yang terbaik, sedangkan LOE V merupakan PT yang dukungan buktinya paling minimal. Sesuai dengan sistem ini, PT ideal seharusnya didukung oleh rancangan disain studi yang prospektif, dengan kekuatan (*power*) yang memadai, terandomisasi dan secara spesifik menilai aspek penggunaan dari PT yang diperiksa, apakah sebagai penanda prognosis, prediktif atau lainnya.[14,17,21]

Demikian halnya dalam melaporkan hasil studi perlu dilakukan strandardisasi mengenai elemen yang penting dari sebuah PT yaitu: kegunaan kliniknya, kekuatan dari PT yang bersangkutan dan reliabilitasnya. Untuk ini telah dikembangkan suatu format laporan yang disebut REMARK (*reporting recommendation for tumor marker prognostic studies*) oleh NCI-EORTC. Dalam *guidelines* ini perlu di tetapkan tujuan dari studi, identifikasi dengan jelas populasi pasien dan kontrol, *end-point* dari studi dan faktor - faktor pengganggu yang potensial yang mungkin ada (3,22).

Penanda tumor yang ideal adalah PT yang sangat spesifik artinya dia hanya ada pada tumor tersebut dan juga perlu sensitifitas `yang tinggi artinya dapat mendeteksi tumor pada kondisi pra-kanker. Akan tetapi sampai saat ini belum ada satupun PT yang ideal dan pemeriksaan hanya satu jenis PT tidak dapat dipakai sebagai pegangan untuk diagnosis suatu tumor oleh karena: 1. kadar PT dapat meningkat pada penderita tanpa kanker; 2. kadar PT tidak meningkat pada setiap penderita kanker, lebih-lebih pada kanker stadium dini; 3. banyak PT meningkat kadarnya pada berbagai jenis tumor. Akan tetapi kadar PT akan sangat berguna apabila digunakan bersama-sama dengan pemeriksaan rontgen dan tes darah lainnya untuk menegakkan diagnosis kanker pada individu yang diketahui mempunyai risiko tinggi untuk kanker.[4,23]

JENIS PETANDA TUMOR

Banyak macam penggolongan yang dapat ditemukan mengenai jenis dan macam PT, tapi pada dasarnya ada 5 jenis PT yaitu :

1. Enzim. Beberapa enzim yang terdapat di beberapa jaringan kadarnya akan meningkat dalam plasma bila terjadi keganasan yang melibatkan jaringan tersebut. Beberapa contoh enzim yang kadarnya meningkat pada kasus keganasan adalah asam fosfatase, alkali fosfatase, amilase, kreatin kinase, gamma glutamyl transferase, laktat dehidrogenase, dan deoksinukleotidil transferase.
2. Reseptor jaringan. Reseptor jaringan merupakan protein yang berkaitan dengan membran sel. Reseptor ini berikatan dengan hormon dan faktor pertumbuhan serta mempengaruhi kecepatan pertumbuhan tumor. Beberapa reseptor petanda tumor yang penting adalah reseptor estrogen reseptor progesteron, reseptor interleukin-2, dan *epidermal growth factor receptor* (EGFR).
3. Antigen. Antigen onkofetal adalah protein yang terbuat dari gen yang memiliki aktivitas tinggi saat masa pertumbuhan fetal, namun berfungsi sangat minimal saat masa setelah kelahiran. Petanda tumor yang penting dalam kelompok ini adalah alfa feto protein (AFP), antigen karsinoembrionik (CEA), antigen spesifik prostat (PSA), cathespin D, HER-2/neu, CA-125, CA-19-9, CA-15-3, dan lainnya.
4. Onkogen. Beberapa petanda tumor adalah produk dari onkogen, yang merupakan gen yang berperan aktif dalam masa fetal dan mencetuskan pertumbuhan tumor saat gen ini teraktivasi pada sel matur. Beberapa onkogen penting contohnya adalah BRAC-1, myc, p53, gen RB (retinoblastoma), dan kromosom Philadelphia.
5. Hormon. Kelompok terakhir dari petanda tumor ini, termasuk kelompok hormon yang secara normal disekresi oleh jaringan yang mengalami perubahan malignansi, di mana hormon ini juga diproduksi oleh jaringan yang secara normal tidak menghasilkan hormon (produksi ektopik). Beberapa hormon yang terkait dengan proses malignansi adalah *adrenal cortico tropic hormon* (ACTH), kalsitonin, katekolamin, gastrin, *human chorionic gonadotropin* (hCG) dan prolaktin.

Keuntungan dari penggunaan petanda tumor: [4,29]

- Memberikan lebih banyak informasi tentang penyakit dan memungkinkan untuk penyesuaian pengobatan yang digunakan, termasuk dalam mencapai peningkatan efikasi dan *survival*.
- Mencegah efek samping dari pemberian terapi yang tidak diperlukan.
- Melakukan cara diagnostik yang kurang invasif.
- Meningkatkan kualitas hidup
- Mengurangi biaya

Kelemahan yang potensial dari menggunakan petanda tumor[4,29]

- Variasi hasil dan juga interpretasinya dari berbagai metode pemeriksaan
- Rendahnya reliabilitas
- Protein dan atau protein yang dimodifikasi sangat

bervariasi pada tiap individu, diantara beberapa tipe sel, dan bahkan pada sel yang sama sekalipun yang mengalami stimulus yang berbeda atau stadium penyakit yang berbeda. Jadi sangat sulit untuk mengetahui apakah nilai/ kadar yang diperoleh dari individu adalah sesuatu yang akurat dan nilai/ kadar pada tiap pasien yang menunjukkan adanya suatu abnormalitas.

- Sel normal seperti sel kanker memproduksi banyak petanda tumor.
- Petanda tumor tidak selalu muncul pada kanker stadium awal.
- Petanda tumor dapat muncul pada kondisi non malignansi.
- Pasien dengan kanker biasa saja tidak mengalami peningkatan petanda tumor pada sampel darahnya.
- Bahkan pada petanda tumor kadarnya tinggi, petanda tumor belum tentu cukup spesifik untuk mengkonfirmasi keberadaan suatu kanker.

PENANDA TUMOR SPESIFIK

Human Chorionic Gonadotropin (HCG)

HCG dalam keadaan normal disekresikan oleh jaringan plasenta dan mencapai kadar tertinggi pada umur kehamilan 60 hari. Hormon ini terdiri dari 2 subunit yaitu *alpha subunit* dan *beta subunit*, dengan *half-life* sekitar 12-24 jam. Kadar normal HCG adalah 1-5 ng/ml dan sedikit meningkat pada wanita post menopause (sampai 10 ng/ml). Kadar yang tinggi dari HCG dapat ditemukan pada kehamilan mola, korio karsinoma. Peningkatan kadar HCG dapat juga dijumpai pada adenokarsinoma pankreas, tumor sel islet, kanker usus kecil dan besar, hepatoma, lambung, paru, ovarium, payudara dan kanker ginjal. Untuk pemeriksaan penanda tumor biasanya diperiksakan HCG intak dan *beta subunit* HCG karena ada jenis tumor yang hanya memproduksi subunit beta saja (25,30,31).

Alpha fetoprotein (AFP)

AFP akhir-akhir ini diperiksa dengan *immunometric assay* dengan menggunakan antibodi monoklonal atau poliklonal dan hasilnya dikalibrasi dengan standar internasional (IS) 72/225. AFP biasanya didapatkan pada fetus yang sedang tumbuh, bayi baru lahir dan wanita hamil, mempunyai kadar tertinggi sekitar 15 ug/l setelah tahun pertama dari kehidupan dan akan meningkat pada kelainan hati dan keganasan lainnya. Protein ini diproduksi oleh hati bayi dan *yolk sac*. Peningkatan kadar AFP lebih dari 100 ng/ml paling sering dijumpai pada kanker sel germinal dan kanker hati primer, akan tetapi juga meningkat pada kanker lambung, kolon, pankreas dan paru yaitu sekitar 20%[26]. Kadar AFP dijumpai lebih tinggi pada 2/3 penderita kanker hepatoseluler. Kadar normal AFP tidak lebih dari 20 ng/ml, kadarnya meningkat sesuai dengan peningkatan ukuran tumor.

Carcino Embryonic Antigen (CEA)

CEA diproduksi selama perkembangan bayi dan setelah lahir produksi CEA akan berhenti dan tak terdeteksi pada orang dewasa normal. CEA ditemukan pertama kali pada adenokarsinoma kolon pada tahun 1965. CEA dimetabolisme di hepar dengan *half-life* sekitar 1-8 hari. Beberapa penyakit hati dan obstruksi biliaris akan menghambat klirensnya sehingga akan terjadi peningkatan kadar CEA.[27] CEA adalah PT yang digunakan untuk penderita dengan kanker kolorektal. Kadar diatas 5 u/ml sudah dianggap abnormal. Kadar yang tinggi juga dijumpai pada kanker paru, payudara, pankreas, tiroid, hati, serviks dan kandung kemih. Dalam kondisi normal kadar CEA meningkat pada perokok. Kadar CEA akan meningkat setelah kankernya sendiri terdeteksi sehingga CEA tidak digunakan sebagai alat diagnostik.

Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3 pertama kali digunakan pada kanker payudara. Kadarnya hanya meningkat kurang lebih 10% pada kasus yang dini tapi akan meningkat sampai 75% pada kanker yang sudah lanjut. Kadar normal CA 15-3 adalah sekitar 25 U/ml, dan kadar setinggi 100 U/ml bisa dideteksi pada wanita yang tidak menderita kanker. CA 15-3 juga meningkat pada kanker lainnya seperti kanker pankreas, paru, ovarium dan hati. Pada hepatitis dan sirosis juga ditemukan kadar CA 15-3 yang meningkat [28].

Cancer Antigen 125 (CA 125)

CA 125 adalah PT standar untuk kanker epitelial ovarium. Kadar referensi yang banyak dianut adalah 0-35 ku/L, namun hampir 99% wanita normal *post-menopause* mempunyai kadar < 20 kU/L. Kadar antara 100 kU/L dan lebih dapat dijumpai pada wanita premenopause pada saat menstruasi.[17] Lebih dari 90% penderita mempunyai kadar CA 125 lebih dari 30 u/ml apabila kanker sudah lanjut. Akan tetapi masalahnya banyak wanita dengan kadar > 30 u/ml tidak didapatkan dengan kanker ovarium. Kadar yang tinggi juga ditemukan pada wanita dengan endometriosis, pada kanker paru dan individu yang mempunyai kanker sebelumnya.[4] Kadar CA 125 yang meningkat juga ditemukan pada kondisi non malignan seperti penyakit hati, fibroid, kista ovarium, dan peritonitis.[4,30,31]

Cancer Antigen 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9 dijumpai pada epitel lambung bayi, saluran usus halus dan hati serta pankreas bayi serta pada serum penderita dengan keganasan. Kadar abnormal CA 19-9 adalah diatas 37 u/ml. CA 19-9 juga dapat meningkat pada kanker saluran cerna jenis lainnya seperti kanker duktus biliaris. Kadar yang meningkat juga dapat dilihat pada hepatitis, sirosis, pankreatitis dan kelainan saluran cerna lainnya. Keadaan ikterus akan mempengaruhi spesifisitas` CA 19-9, karena pada kondisi dengan ikterus didapatkan kadar CA 19-9 yang meningkat sehingga CA 19-9 kurang sensitif dalam mendeteksi kanker pankreas fase awal dan hanya 55% penderita kanker pankreas dengan kadar CA 19-9 yang tinggi apabila masa tumor < 3 cm. [32]

Prostate Spesific Antigen (PSA)

Dalam kondisi normal kadar PSA < 3 ng/ml pada laki dewasa. *Prostate Spesific Antigen* diproduksi di sel prostat dan kadar diatas 4 ng/ml ditemukan pada penyakit prostat baik kasus malignan maupun kasus jinak seperti prostat hiperplasia. *Prostate Spesific Antigen* satu-satunya PT yang sudah diakui sebagai alat skrining untuk kanker prostat. Pemeriksaan PSA terdiri dari *PSA free* dan *PSA act* yang merupakan kompleks antara PSA dengan *alpha-1 antichymotrypsin*. *PSA act* merupakan rasio antara total PSA dengan *PSA free*, dan digunakan untuk membedakan antara kasus jinak seperti prostat hipertrofi dengan kanker prostat. Kadar dibawah 4 ng/ml menunjukan tidak adanya lesi malignan sedang kadar diatas 10 ng/ml menandakan lesi kanker, sedang nilai antara 4-10 ng/ml merupakan area abu-abu yang masih memerlukan pemeriksaan tambahan atau PSA serial. Kadar *PSA free* yang meningkat jarang diikuti oleh adanya kanker, dan kadar *PSA free* lebih besar 25% dari total PSA umumnya merupakan lesi jinak. Dibawah 15% kemungkinan suatu kanker meningkat diatas 20% dan apabila < 10% maka kemungkinan kanker meningkat menjadi sekitar 30-60%.[4] Umumnya kadar diatas 4 ng/ml mengharuskan tindakan biopsi prostat dan kadar > 20 ng/ml menunjukkan kanker sudah menyebar dan biasanya tidak bisa disembuhkan.[4,31-32]

Banyak faktor lain yang mempengaruhi kadar PSA yaitu umur tua akan cenderung mempunyai kadar yang lebih tinggi. Demikian pula pada penderita BPH *(benign prostate hypertrophy)*. Kadar PSA berkorelasi linier dengan pertumbuhan tumor, makin besar jaringan tumor makin tinggi peningkatan kadar PSA .

Beta 2-Microglobulin (β2M)

β2M merupakan protein yang berhubungan dengan membran luar dari banyak sel termasuk sel limfosit. Dia merupakan unit kecil dari molekul *MHC* klas I dan dia diperlukan untuk transport rantai berat klas I dari retikulum endoplasmik ke permukaan sel. Pada kadar yang kecil β2M dapat ditemukan pada serum, urin dan cairan spinal orang normal. β2M meningkat pada lekemia limfoblastik akut, lekemia kronik, mieloma multipel dan beberapa limfoma. Pada pakreatitis juga didapatkan kadar β2M yang meningkat. Pada mieloma multipel β2M sangat baik untuk menentukan prognosis. Penderita dengan kadar > 3 ng/ml akan mempunyai prognosis yang lebih jelek.[4,30,31]

Cancer Antigen 27.29 (CA 27.29)

CA ini juga dipakai untuk kanker payudara, akan tetapi dia tidak lebih baik dari pada CA 15-3. Akan tetapi dia lebih jarang positif pada individu yang sehat. Kadar normal biasanya kurang dari 38-40 u/ml. Penanda ini ternyata juga dapat meningkat pada kanker yang lain.[4]

HER-2/ neu (c-erbB-2)

HER-2/neu merupakan penanda yang ditemukan pertama kali pada sel kanker payudara dan dapat dilepaskan ke sirkulasi darah. Protein ini dijumpai pada permukaan sel epitel dan berfungsi sebagai reseptor untuk faktor pertumbuhan sel. Pada sel kanker protein ini akan kehilangan respon normalnya untuk faktor regulator lainnya sehingga akan menyebabkan kontrol regulasi terhadap suatu sel hilang dan timbulah kanker. *HER-2/neu* juga dapat dijumpai pada kanker lain. Umumnya penanda ini tidak diperiksa melalui darah tapi memeriksa sel kankernya dengan menggunakan *immunohistochemistry* atau pewarnaan khusus pada jaringan kankernya. Kadar normal dalam darah adalah dibawah 450 fmol/ml. [34,35]

Lipid Associated Sialic Acid in Plasma (LASA-P)

LASA-P telah diteliti sebagai penanda pada kanker ovarium dan kanker lainnya. Namun belum menunjukkan mafaat yang besar sehingga penggunaannya sudah mulai ditinggalkan.[4]

NMP22

NMP22 merupakan protein yang ditemukan pada urin penderita kanker kandung kemih. Awalnya digunakan untuk *follow-up* pasien dengan kanker kandung kemih untuk menghindari pemeriksaan sistoskopi yang berulang. Pemeriksaan ini sudah mulai ditinggalkan karena tidak sensitif.[4,30,31]

Neuron Spesific Enolase (NSE)

NSE disekresi oleh sel saraf dan sel neuroendokrin susunan saraf pusat dan tepi. Peningkatan kadar NSE > 12 ng/ml biasanya dianggap abnormal. NSE kadang dipakai untuk kanker paru khususnya pada kanker sel kecil. Protein ini didapatkan lebih baik dari pada CEA untuk *follow-up* pasien kanker sel kecil. Penanda ini juga ditemukan pada beberapa tumor neuroendokrin yaitu karsinoid, neuroblastoma, kanker medula tiroid, tumor Wilm's dan *pheochromocytoma*.[36,37]

Thyroglobulin (hTG)

Thyroglobulin diproduksi oleh kelenjar tiroid dan kadarnya meningkat pada kelainan tiroid. Apabila kanker tiroid telah diangkat dan kadar *thyroglobulin* meningkat diatas 10 ng/ml maka dapat diduga terjadi kekambuhan. Kadar ini juga dapat diikuti untuk mengevaluasi hasil terapi pada kanker tiroid yang metastase. Kadar hTG yang meningkat juga dapat dijumpai pada tumor Wilm's.[4]

S-100

S-100 berhubungan dengan melanoma malignan. Pada studi awal diketahui terjadi peningkatan pada hampir semua penderita dengan melanoma malignan. Hal ini sedang diteliti dan tes pemeriksaan *S-100* masih pelajari.[4]

Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4)

CA 72-4 merupakan tes yang relatif baru untuk kanker ovarium dan kanker yang berasal dari saluran cerna. Tidak lebih baik dari CA 125 tapi dapat menambahkan nilai diagnosis dan hal ini masih dalam penelitian lanjutan.[4]

Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC)

SCC pertama kali di identifikasi pada kanker serviks. Ini merupakan penanda dari kanker sel sqmumous yang dapat terjadi pada serviks, kepala dan leher, paru dan kulit. Kadar dari SCC dapat dipakai membantu menetapkan stadium dari karsinoma dan menentukan respon terapi. [4,36,37]

Beberapa pemeriksaan penanda lainnya dapat digunakan sebagai petunjuk adanya lesi kanker, seperti misalnya pemeriksaan metabolit katekolamin pada kasus neuroblastoma, hormon adrenokortikotropik dan anti-diuretik hormon pada kasus kanker paru sel kecil. *Alpha 2 macroglobulin* dapat berikatan dengan PSA dan kompleks ini dapat digunakan pada kanker prostat. Kadar feritin yang tinggi juga dihubungkan dengan beberapa jenis kanker seperti kanker testis, neuroblastoma, limfoma Burkitt's, leukemia dan kanker laring. Pada kanker nasofaring didapatkan bahwa *DNA EBV* (*Epstein Barr Virus*) dalam plasma dapat digunakan sebagai PT baik sebelum , selama maupun sesudah terapi diberikan.[38]

APLIKASI KLINIK PENANDA TUMOR

Penggunaan PT di klinik ditujukan terutama untuk mendapat informasi tambahan yang dapat mempengaruhi penatalaksanaan suatu penyakit. Penanda tumor akan sangat berguna dalam evaluasi dan penatalaksanaan beberapa kondisi klinik seperti penentuan risiko suatu tumor, skrining tumor, diferensial diagnosis, menentukan prognosis dan monitoring perjalanan suatu tumor. Berdasarkan aspek klinik penggunaan PT dibedakan menjadi penanda untuk skrening dan diagnosis, prognosis, prediktif, monitoring, dan penanda toksisitas.[3,13,17,39]

Penanda Skrining

Penanda ini merupakan bagian dari penanda diagnosis. Hal yang penting diperhatikan pada penanda ini adalah sensitivitas dan spesifisitas dari PT dalam menunjang diagnosis. Untuk dapat berfungsi sebagai penanda yang dapat mengenal tumor pada fase awal maka PT yang bersangkutan harus mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Namun demikian, tergantung dari jenis tumor tingkat sensitivitas dan spesifisitasnya dapat bervariasi. Sebagai contoh skrining untuk tumor kolon memerlukan spesifisitas yang tinggi oleh karena semua penderita dengan tes positif akan menjalani pemeriksaan kolonoskopi suatu prosedur invasif dan mahal. Sebaliknya pada kanker payudara walaupun dengan spesifisitas yang tidak terlalu tinggi asalkan disertai dengan sensitivitas tinggi tetap dapat diterima karena akan dilanjutkan dengan pemeriksaan *mammography* yang dianggap murah dan lebih mudah. Hal ini akan mengurangi jumlah penderita yang menjalani pemeriksaan sekaligus memastikan mereka yang dengan tes positif (sensitivitas) harus menjalani pemeriksaan lanjutan. Di samping hal itu, prevalensi kanker yang bersangkutan juga dapat menyebabkan tingkat spesifisitas suatu tes dapat diterima sebagai tes skrining. Seperti misalnya penelitian pada kelompok penderita dengan risiko tinggi maka hasil nilai prediksi positif akan tinggi, oleh karena hasil positif palsu lebih banyak pada populasi yang tidak diteliti. Akan tetapi perlu diingat bahwa disini sensitivitas tidak mempunyai pengaruh yang besar dan hal ini dapat diatasi misalnya dengan melakukan pemeriksaan PT lain yang tidak ada hubungannya dengan PT yang pertama.[3]

Sampai saat ini hanya ada 2 jenis PT yang diterima sebagai tes skrining yaitu PSA, yaitu suatu PT untuk mendiagnosis kanker prostat dan pemeriksaan hemoglobin pada feses untuk skrining kanker kolon. PSA mempunyai sensitivitas yang tinggi tapi spesifisitas yang kurang. Hal ini dapat diterima karena pemeriksaan biopsi prostat dianggap prosedur yang relatif mudah. Namun demikian banyak usaha baru yang dilakukan dalam rangka menemukan suatu bahan lain yang dapat dikombinasikan dengan PSA untuk meningkatkan spesifisitas. Suatu kit pemeriksaan darah tersamar pada feses dengan spesifisitas yang tinggi telah dipasarkan walaupun sensitivitasnya masih belum maksimal.[3,4,13]

Salah satu kesulitan tes skrining ini adalah tingkat kepatuhan pasien. Untuk meningkatkan kepatuhan penderita syarat tes skrining haruslah tidak terlalu invasif dan prosedur yang tidak rumit sehingga bisa mudah dikerjakan. Di samping tentu saja hasil pemeriksaan PT yang bersangkutan akan membawa keuntungan yang lebih pada penderita yaitu tingkat kesembuhan yang tinggi.

Penanda Prognostik

Penanda ini akan memberikan informasi mengenai hasil pengobatan dan juga tentang tingkat keganasan dari tumornya. Umumnya penanda ini dievaluasi pada saat pemberian terapi pertama pada masing individu. Salah satu contoh PT yang dapat memberikan informasi prognosis yang banyak digunakan di klinik adalah uPA (*urokinase-type plasminogen activator*) dan PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type-1*) pada kanker payudara. PT ini merupakan yang pertama dilakukan validasi dengan *level of evidence* yang tinggi. Kombinasi kedua PT ini dapat menggambarkan prognosis penderita dengan kanker payudara berdasarkan *risk-group* nya khususnya pada kasus yang *node-negative*. Penanda lainnya yang juga mendapat validasi dan evaluasi yang konsisten sebagai penanda prognosis adalah *proliferation marker thymidine labelling index* juga untuk kanker payudara. [13,39]

Beberapa hal yang perlu untuk diperhatikar sebelum menetapkan suatu PT sebagai penanda prognosis adalah PT ini sebaiknya hanya dievaluasi pada pasien yang tidak menerima terapi sistemik setelah pemberian terapi loko-regional, oleh karena pemberian terapi sistemik akan mempengaruhi perjalanan penyakit secara signifikan. Hal yang kedua adalah PT yang berkaitan langsung dengan perjalanan dari suatu tumor tidak akan memberi manfaat klinik. Manfaat dari penanda prognosis dan juga lainnya tergantung dari apakah hasilnya akan mempengaruhi penatalaksanaan selanjutnya. Misalnya pada pasien dengan kemampuan yang sangat terbatas tentunya penentuan prognosis tidak akan memberikan manfaat maksimal.[3,13]

Penanda Prediktif

Penanda prediktif memprediksi respon terapi sedangkan penanda prognostik memprediksi terjadinya kekambuhan atau progresi dari penyakitnya. Akan tetapi banyak penanda mempunyai kedua sifat tersebut. Pada kanker payudara, penanda yang banyak diteliti sebagai penanda prediktif adalah reseptor hormon steroid. ER (*estrogen receptor*) dan PgR (*progesterone receptor*) dapat memprediksi respon terapi hormonal. Penderita yang berespon dengan dengan terapi hormonal mempunyai korelasi positif dengan kadar ER pada tumor primer dan pada kasus yang lanjut. Keberhasilan terapi lebih banyak dijumpai pada kasus dengan tumor dengan kadar ER dan PgR yang tinggi.[13]

Selama hampir 20 tahun keberadaan dari ER dan PgR pada tumor primer merupakan petunjuk utama bagi para klinisi untuk mengobati kanker yang *recurrent* dengan terapi hormonal. Akan tetapi status reseptor hormonal ini tidak sepenuhnya dapat memprediksi mana pasien yang akan memberi respon ataukah resisten dengan terapi hormonal. Pada pemberian terapi hormonal *adjuvant* pada kanker payudara dengan ER positif hanya memberi respon sekitar 20-25% saja. Oleh karena itu banyak para sarjana masih meneliti *biological predictive marker* yang lainya sebagai target potensial di masa depan seiring dengan berkembangnya teknologi pemeriksaan yang makin canggih.[3,40]

Penanda Monitoring

Penanda ini dapat digunakan pada beberapa keadaan. Pertama, PT yang sudah baku dapat dipakai untuk memonitor manfaat atau respon terapi yang diberikan. Artinya perubahan dari status penyakitnya juga diikuti dengan perubahan dari kadar PT. Juga dapat digunakan sebagai alat *follow-up* setelah pemberian terapi awal dengan tujuan melihat onset timbulnya dan beratnya *recurrent disease*. Pengukuran kadar PT untuk evaluasi terapi sering dipakai sebagai *surrogate end point* dari manfaat terapi tersebut. PT jenis ini jelas sangat bermanfaat untuk pergantian dan pemilihan terapi lainnya apabila tidak dijumpai adanya respon terhadap terapi yang diberikan atau adanya toksisitas obat sehingga penderita terhindar dari paparan obat terlalu lama.[4]

Pada penderita kanker sel germinal, alpha fetoprotein dan HCG dipakai sebagai alat monitor dari keberhasilan terapi. Sedang pada pasien dengan kanker saluran cerna CEA dan CA 19-9 digunakan sebagai alat untuk mengetahui kekambuhan penyakit setelah terapi awal. Hal yang sama pada kanker ovarium, CA 125 umumnya dipakai untuk mengetahui adanya proses kekambuhan. Namun perlu untuk diingat, agar PT klas ini mempunyai manfaat klinik yang jelas, harus dapat dibuktikan bahwa dengan dilakukannya deteksi dini akan meningkatkan kemampuan hidup penderita. Pada kanker payudara ternyata tidak didapatkan manfaat dengan mengukur kadar PT secara reguler pada *follow-up* setelah terapi primer sehingga pemeriksaan PT pada fase ini tidak direkomendasikan walaupun hasil yang didapatkan dapat merupakan alat monitor yang berguna selama terapi sistemik pada kanker payudara yang mengalami kekambuhan.[4,13]

Penanda Toksisitas

Kemoterapi adalah obat yang dikenal toksik terhadap tubuh. Seperti halnya dengan penanda lainnya,pada pasien yang mendapatkan kemoterapi tentunya akan lebih menguntungkan apabila ditemukan penanda khusus yang bisa menentukan efek toksik dari kemoterapi yang diberikan. Sampai saat ini hanya ditemukan 2 jenis penanda toksisitas yaitu TMPT (*Thiopurine Methyltrasfrase*)untuk memprediksi toksisitas thiopurine dan *UDP-Glucorunosyl transferase 1A1* (UGT 1A1) yang memprediksi adanya toksisitas dari pemakaian irinotecan. Beberapa penanda lainnya seperti DPD (*dehydropyrimidine dehydrogenase*) sedang dalam evaluasi untuk memprediksi toksisitas 5 FU, namun belum dipakai dalam klinik.[13]

PENANDA TUMOR DAN KAITAN DENGAN KANKER

Banyak jenis PT yang tersedia secara komersial akan tetapi tidak semuanya bermanfaat secara klinik. Ada juga PT yang hanya digunakan oleh para peneliti di dalam riset saja sehingga tidak tersedia di laboratorium komersial dan hanya apabila diketahui mempunyai nilai klinik maka PT yang bersangkutan akan dapat diperiksakan pada laboratorium klinik. Untuk idealnya, nilai referensi untuk masing-masing jenis TM dengan tehnik pemeriksaan yang dipakai harus dicantumkan oleh karena adanya variasi hasil diantara beberapa metode assay yang ada *(between method variation)*.

Penanda Tumor pada Kanker Hati

Banya kasus kanker hati stadium awal adalah asimtomatik, dan kanker hati lebih sering terlambat terdiagnosis sehingga kesembuhan sukar didapatkan. Oleh karena sangat raional pemeriksaan reguler dengan USG hati ditambah pemeriksaan PT untuk mendeteksi fase awal dari suatu kanker hati. Pada kanker hati AFP merupakan PT yang paling banyak digunakan di klinik. Direkomendasikan pemeriksaan AFP dan USG abdominal setiap 6 bulan pada mereka yang dengan risiko tinggi seperti penderita sirosis hati olehkarena hepatitis Bdan C. Kadar > 20ug/L dan dengan tendensi meningkat mengharuskan pemeriksaan lanjutan walaupun hasil USG negatif (LOE III). Pasien dengan risiko tinggi dengan kadar AFP yang tetap meningkat dan adanya nodul < 1cm maka dilakukan monitoring dengan interval 3 bulan. Apabila nodul 1-2 cm maka pemeriksaan seperti MRI dan CT scan diperlukan, dan kalau nodul tersebut sesuai dengan kanker hati maka masih dibutuhkan biopsi jaringan hati. Akan tetapi bila nodul > 2cm dan AFP > 200 ug/L dengan gambaran nodul yang sesuai maka diagnosis kanker hati dapat ditegakkan tanpa harus biopsi (LOE III). AFP juga bisa dipakai sebagai faktor prognosis dimana kadar yang tinggi mencerminkan prognosis yang jelek (LOE IV). pemeriksaan AFP untuk monitoring setelah terapi reseksi atau transpantasi, terapi ablatif dan terapi paliatif untuk monitoring rekurensi dilakukan dengan interval 3 bulan dalam 2 tahun pertama kemudian selanjutnya tiap 6 bulan (LOE IV).Menurut guideline NACB , AFP merupakan satu-satunya PT yang direkomendasikan secara klinik untuk kanker hati, baik sebagai skrening dan awal diagnosis pada group pasien dengan risiko tinggi, prognosis, dan monitoring setelah pengobatan dengan LOE III-IV.

PT yang baru seperti DCP (Des-y-Carboxy-Prothombin) danGPC-3(Glypican-3) cukup menjajnjikan tapi sumbangannya untuk pengobatan yang ada masih belum diketahui sehingga diperlukan studi lanjutan. Beberapa PT yang lain seperti soluble NH2 fragment, IsO-yGTP, CK18,CK19 ,Alpha Fucosyl transferase, plasma proteosome dan lainnya masih dalam proses evaluasi.[43]

Penanda tumor pada Kanker Kandung Kemih

Sampai saat ini belum ada PT yang direkomendasikan penggunaan klinik secara regular pada kasus dengan kanker kandung kemih, termasuk apakah dipakai untuk diferensial diagnosis, prognosis stadium penyakit maupun untuk monitoring. Belum ada studi prospektif yang mendapatkan validasi penggunaan PT yang diajukan walaupun sudah disetujui oleh FDA seperti BTA-STAT dan TRAK, NMP22, *Immunocyt test*, maupun *Urovysion test*. Namun demikian BTA (*bladder tumor antigen*) banyak dijumpai pada urin penderita dengan kanker kandung kemih. Dan bersama dengan NMP 22 digunakan sebagai tes untuk memonitor rekurensi kanker. Hal ini belum banyak digunakan ,masih dilakukan studi lanjutan. Akan tetapi banyak ahli masih menganggap sitoskopi lebih baik dari pada penanda ini.[4] Tes BTA hanya disetujui oleh FDA apabila dikombinasikan dengan sistoskopi untuk monitoring keberadaan kanker [43,44]

Penanda Tumor pada Kanker Servik

Pada kanker servik tipe skuamus PT yang terbaik adalah SCC (*squamous cell carcinoma*) antigen, dimana konsentrasinya dalam serum berkorelasi dengan stadium tumor, ukuran tumor, residual tumor, progresivitas tumor dan *survival* . Pada tipe adenokarsinoma servik, dapat dipergunakan CEA dan CA 125 walaupun masih memerlukan studi lanjutan untuk komfirmasi penggunaannya. Penggunaan TM sebagai penanda skrening atau diagnosis kanker servik tidak dianjurkan (LOE III) berdasarkan *guideline* NACB. Akan tetapi kadar SCC sebelum pengobatan dapat memberikan informasi tambahan karena kadar yang tinggi mencerminkan adanya keterlibatan kelenjar getah bening dan membutuhkan pengobatan ajuvan (LOE IV/V). Demikian pula kadar SCC yang tinggi merupakan faktor prognosis yang independen, namun pengaruhnya tehadap rencana pengobatan belum konsisten, sehingga belum direkomendasikan sebagai tindakan yang rutin pada wanita dengan kanker servik (LOE III). Kadar SCC setelah pengobatan berkorelasi kuat dengan perjalanan klinik pasien dengan kanker servik tipe skuamosa akan tetapi tidak ada bukti kuat bahwa penangan awal akan memperbaiki hasil terapi sehingga penggunaan TM ini untuk monitoring belum direkomendasikan dalam praktik sehari-hari (LOE III). Beberapa TM yang lain seperti baik CA 125, CEA dan *Cytokeratins* masih memerlukan studi tambahan sebelum bisa dipakai dalam klinik (LOE III-IV).[43]

Penanda Tumor pada Kanker Lambung

Beberapa jenis PT pada kanker lambung seperti CEA, Ca

19-9, CA 72.4, *Cytokeratins* tidak direkomendasikan untuk skrining dan diagnosis kanker lambung (LOE III). Faktor prognosis yang paling penting yang mempengaruhi survival penderita kanker lambung adalah luasnya dan stadium kliniknya. Akan tetapi belum ada PT yang mempunyai nilai prognosis yang independen pada kanker lambung sehingga penggunaan klinik PT pada kanker lambung tidak direkomendasikan (LOE III-IV). Demikian halnya pada proses monitoring terhadap respon pengobatan tidak direkomendasikan pemeriksaan rutin CEA dan CA 19-9, walaupun beberapa studi mendapatkan pemeriksaan CEA dan CA 19-9 pada penderita yang di *follow-up* mampu memberikan manfaat dalam hal deteksi awal rekurensi dari tumornya.[43]

Penanda Tumor pada Kanker Testis

PT pada kanker testis mempunyai peran penting dalam penatalaksanaannya yaitu dalam hal diagnosis, penentuan stadium dan penilaian risiko, evaluasi respon terapi dan deteksi dini dari proses kekambuhannya Bahkan peningkatan kadar PT cukup kuat untuk memulai terapi. AFP, βhCG dan LDH merupakan beberapa PT pada kanker testis yang cukup penting peranannya di klinik. Pada sebagian kanker testis yang seminoma, LDH dan βhCG merupakan PT yang penting, sedang pada yang non seminoma sering dijumpai peningkatan dari ketiga PT tersebut. Beberapa PT yang lain pada kanker testis hanya mempunyai nilai yang terbatas seperti NSE, PLAP, CD 30, cKIT dan lainnya. Apabila dicurigai keberadaan dari kanker testis pemeriksaan βhCG, LDH dan AFP sebelum tindakan merupakan sesuatu yang diwajibkan (LOE II). Menurut *the International Germ Cell Consenssus Classification* pemeriksaan βhCG, LDH dan AFP diharuskan pada penetuan stadium klinik dan penilaian risiko dari kanker testis (LOE I). Apabila kadar PT ini meningkat sebelum terapi maka dilakukan pemeriksaan mingguan sampai kadar PT tersebut normal. Kadar yang tinggi setelah terapi menandakan adanya sisa dari tumornya dan dilakukan pemeriksaan tambahan untuk menyingkirkan keberadaannya (LOE II). Pemeriksaan serial ketiga PT ini direkomendasikan walaupun kadarnya tidak meningkat sebelum terapi oleh karena adanya perubahan ekspresi dari PT selama pengobatan. Oleh karena kadar basal dari PT ini bervariasi, sangat individual, maka adanya peningkatan lebih bermakna klinik dibanding kadar absolut. Mengingat adanya pengaruh yang non spesifik (hipogonadism iatrogenik) maka peningkatan kadar yang sekali harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan ulang (LOE II). Peningkatan kadar AFP, βhCG dan LDH dapat ditemukan pada kondisi non kanker maupun pada kanker non testis sehingga hal ini harus tetap menjadikan pertimbangan dalam menginterpretasi hasil pemeriksaan PT tersebut.[33]

Penanda Tumor pada Kanker Prostat

Pengobatan yang optimal pada kanker prostat memerlukan pemeriksaan PSA pada semua kondisi kelianan prostat. Pemeriksaan isoform dari PSA juga diperlukan pada kondisi tertentu. Sampai saat ini hanya pemeriksaan PSA dan isoform nya yang direkomendasikan pada kanker prostat dan diperlukan pada semua kondisi kelainan prostat (LOE III). Oleh karena adanya kontroversi tentang penggunaan PSA untuk mendeteksi tumor yang kecil, menurunkan batas PSA dibawah 4 ug/L akan meningkatkan sensitivitas akan tetapi menurunkan spesifisitas kecuali disertai dengan pemeriksaan lain yang dapat meningkatkan spesifisitasnya. Sebaliknya meningkatkan batas PSA diatas 4 ug/L akan menurunkan sensitivitas sehingga banyak kasus yang justru akan mendapatkan manfaat dari terapi awal akan terlewatkan. Oleh karenanya nilai referensi dari PSA sebaiknya berdasarkan kelompok umur penderita (LOE: expert opinion). Kadar total dari PSA dalam serum mempunyai korelasi dengan kadar PSA bebas (free PSA) dan PSA-ACT, dimana kadar fPSA berkisar antara 5-40% dari total PSA. Beberapa pemeriksaan komposit PSA ditujukan untuk meningkatkan spesifisitas PSA untuk mendeteksi fase awal dari kanker prostat, seperti PSA *density*, PSA *velocity*, PSA *doubling time*, *percent free* PSA (%fPSA). Pemakaian %fPSA direkomendasikan sebagai bagian dari usaha untuk membedakan antara pasien kanker prostat dengan kelainan yang jinak. Keputusan klinik sebaiknya divalidasi untuk setiap kombinasi antara fPSA dan PSA total. Penggunaan PSA sebagai alat skrining pada populasi masih belum bisa direkomendasikan sampai hasil dari studi ERSPC di Eropa yang merupakan studi prospektif randomisasi mendukung hal tersebut. PSA direkomendasikan sebagai alat monitoring status penyakit setelah pengobatan (LOE III). Pemeriksaan PSA dilakukan sebelum dilakukan manipulasi pada prostat dan beberapa minggu setelah prostattitis. Beberapa PT lainnya seperti PCA-3, AMACR ,hK2, P27, PTEN, Ki67, PSCA dan lainnya masih dilakukan eksplorasi kegunaannya di klinik.[33,45]

Penanda Tumor pada Kanker Kolorektal

Walaupun pembedahan merupakan terapi kuratif pilihan, tidak jarang sekitar 40-50% penderita kanker kolorektal akan mengalami relaps atau metastasis. Dalam rangka deteksi awal ini pemeriksaaan PT (misalnya CEA) merupakan salah satu PT yang dianggap cukup penting dalam penatalaksanaan kanker ini. Pemeriksaan CEA tidak bisa digunakan sebagai skrining untuk mendeteksi fase awal kanker kolorektal pada populasi sehat (LOE IV/V), akan tetapi kadar CEA preoperatif dapat digunakan bersama sama dengan faktor lainnya untuk perencanaan tindakan pembedahan, namun tidak untuk menentukan perlunya pemberian kemoterapi ajuvan. Kadar > 5 ug/L menandakan adanya kemungkinan metastasis jauh (LOE III). CEA diperiksa setiap 3 bulan selama 3 tahun sejak diagnosis kanker kolorektal stadium II dan III ditegakkan, kalau pasien yang bersangkutan akan menjalani pembedahan atau mendapat terapi sistemik untuk kasus metastasis (LOE I). Pada kasus yang berat yang mendapatkan terapi kemoterapi sistemik, kadar CEA harus diperiksa rutin, dan peningkatan > 30% menandakan adanya progresivisitas penyakit (LOE III). Sedang untuk PT yang lain seperti CA 19-9, Ca 242, TIMP-1*(tissue inhibitor of metalloproteinases type 1)* tidak direkomendasi untuk pemeriksaan rutin pada kanker kolorektal (LOE III/IV). Beberapa PT yang berasal dari jaringan seperti TS, MSI, DCC, uPA, PAI-1, p53 tidak dianjurkan untuk kanker ini. Akan tetapi PT K-Ras mutation memberikan manfaat tambahan untuk memprediksi respon terapi dengan anti-EFGR.

NACB juga merekomendasikan, pasien dengan umur 50 tahun atau lebih melakukan skrining test untuk kanker kolorektal. Oleh karena metode yang paling efektif belum diketahui maka pilihannya tergantung pada risiko terkena kanker, ketersediaan alat, dan pengalaman personal dari klinisi. FOBT *(fecal occult blood test)* merupakan test yang telah teruji baik untuk skrining kanker kolorektal (LOE I) akan tetapi pemeriksaan DNA pada fekal juga merupakan pilihan yang baik. Disamping itu sekrining genetik untuk kanker kolorektal harus disertai dengan anamnesis keluarga yang lengkap. Sebelum dilakukan pemeriksaan genetik, keluarga harus mendapatkan konseling yang memadai. Untuk mereka yang dicurigai dengan poliposis adenoma familial, pemeriksaan genetic bisa untuk konfirmasi diagnosis dan untuk menilai risiko pada anggota keluarga yang lain (LOE : *Expert opinion*). Pada individu yang ditemukan dengan MSI (*microsatellite instability*) yang tinggi uji genetik untuk mengetahui mutasi MLH1, MSH2, MSH6, atau PMS2, harus dikerjakan (LOE III/IV). [33,42,46]

Penanda Tumor pada Kanker Payudara

Terapi utama pada kanker payudara yang lokal adalah pembedahan atau radiasi. Setelah terapi primer, hampir semua pasien dengan tumor yang invasif akan membutuhkan terapi ajuvan baik kemoterapi maupun hormonal ataupun kombinasi hormonal dan kemoterapi. Namun demikian tidak semua pasien ini akan sembuh dengan terapi tersebut sehingga diperlukan beberapa PT yang *reliable* baik untuk prognosis maupun prediktif yang menuntun pemilihan pengobatan yang lebih baik.

Pemeriksaan yang rutin untuk reseptor estrogen dan progesteron pada kasus kanker payudara yang baru merupakan suatu keharusan sesuai dengan rekomendasi dari NACB, EGTM, ESMO dan St.Gallen Consenssus Panel. Tujuan utama pemeriksaan ini adalah untuk menentukan pasien-pasien kanker payudara yang mungkin berespon dengan terapi hormonal (LOE I). Kalau dikombinasikan dengan beberapa prognostik faktor seperti stadium tumor, derajat tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, maka penggunaan reseptor estrogen dan progesteron dapat dipakai untuk menentukan prognosis jangka pendek pada pasien kanker payudara yang baru terdiagnosis (LOE III).

Disamping itu HER-2 juga harus diperiksa terutama pada pasien dengan kanker payudara yang invasif, dimana tujuannya adalah untuk menseleksi pasien yang akan mendapat terapi trastuzumab (LOE I). Pemeriksaan HER-2 ini juga menetukan pasien yang akan mendapat manfaat dari kemoterapi ajuvan yang mengandung regimen antrasiklin (LOE II/III).

Penanda uPA dan PAI-1 digunakan di klinik untuk memilah pasien yang tidak akan mendapat kemo terapi ajuvan atau hanya mendapat manfaat minimal dari kemoterapi ajuvan. PT ini harus diperiksa dengan standar ELISA, menggunakan bahan dari jaringan tumor yang segar atau sedian beku yang segar (LOE I).

Untuk PT yang lain seperti CEA, CA 15-3 dan BR 27.29 tidak rutin digunakan untuk deteksi dini rekurensi atau metastasis pada kasus asimtomatik, namun demikian masih diijinkan sepanjang ada persetujuan dari pasien yang bersangkutan (LOE III). Apabila dikombinasikan dengan pemeriksaan radiologi dan klinik kedua, PT dan CEA mungkin bisa digunakan untuk monitoring kemoterapi pada pasien yang *advance*. Dan kadar meningkat pada pasien – pasien yang *non-assessable* menunjukan adanya progresifvitas penyakit (LOE III).

Pemeriksaan mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 mungkin berguna untuk menentukan wanita yang berisiko tinggi untuk menderita kanker payudara atau kanker ovarium pada kelompok keluarga dengan risko tinggi. Mereka-mereka ini harus di lakukan skrining sejak umur 25-30 tahun, namun strategi pemeriksaannya dan surveilans nya belum bisa ditentukan karena kekurangan data. Pada mereka yang melakukan pemeriksaaan BRCA diperlukan konseling genetik yang baik. (LOE ;expert opinion). Pemeriksaan Oncotype DX merupakan faktor prediktor yang meramalkan rekurensi pada kasus yang kelenjar getah beningnya negatif dan reseptor estrogennya positif dan sedang mendapatkan terapi tamoksifen. Pasien dengan prediksi hasil yang baik tentu bisa dihindarkan dari pemberian ajuvan kemoterapi (LOE II/III). Pasien dengan *oncotype* DX juga bisa diramalkan mendapat manfaat dari ajuvan kemoterapi (CMF) pada kasus dengan *node-negative* dan reseptor estrogen positif (LOE III) (33,42,47).

Penanda Tumor pada Kanker Ovarium

Karsinoma ovarium menurut FIGO dan WHO dibagi menjadi 5 jenis: serous, musinus, endometroid, *clear cell*, transisional. Untuk mencari PT yang efektif diperlukan pemahaman tentang kejadian molekular dari kanker ovarium. Dari beberapa PT yang ada pada kanker ovarium, CA 125 merupakan PT yang paling banyak dipelajari. Untuk pemeriksaan CA 125 analisanya harus dikerjakan segera setelah bahan disentrifugasi dan bahan tersebut disimpan pada suhu 4°C (1 – 5 hari) atau -20°C (2 minggu – 3 bulan) atau -70°C untuk penyimpanan jangka panjang. Akan tetapi CA 125 ini tidak direkomendasikan untuk skrining pada wanita yang tidak mempunyai gejala. CA 125 ini direkomendasikan bersama-sama dengan sonografi transvagina untuk deteksi awal dari kanker ovarium pada wanita dengan riwayat keluarga (LOE III). CA 125 ini juga direkomendasikan sebagai data tambahan untuk membedakan apakah masa serviks itu ganas ataupun jinak terutama pada wanita-wanita postmenopause (LOE III/IV). Demikian pula pemeriksaan kadar CA 125 bisa dipakai untuk memonitor respon kemoterapi. Sampe pertama diambil 2 minggu sebelum terapi dan selanjutnya pada 2 atau 4 minggu selama pengobatan dan dengan interval 2 - 3 minggu selama *follow-up*. Metode pemeriksaannya harus sama dan pasien yang mendapat terapi anti CA 125 tidak bisa dievaluasi (LOE I/II). Khususnya pemeriksaan CA 125 pada saat *follow-up* untuk kasus-kasus dimana kadar awal CA 125nya meningkat. Evaluasi bisa dilakukan setiap 2 – 4 bulan selama 2 tahun dan kemudian dikurangi (LOE III). Untuk menentukan prognosis kanker ovarium pemeriksaan CA 125 bisa dilakukan oleh karena baik kadar preoperatif dan postoperatif akan menentukan dimana peningkatan yang menetap menunjukan prognosis yang jelek (LOE III).

Beberapa PT yang potensial juga dilaporkan pada penderita kanker ovarium baik yang ditemukan pada cairan tubuh maupun jaringan walaupun PT ini menjanjikan sebagai PT yang baru untuk skrining, diagnosis, monitoring, masih belum jelas apakah PT ini mempunyai manfaat klinik. PT ini anatara lain : *the kallikrein family*, osteopontin prostasin, TPA (*tissue polypeptide antigen*), LPA (*lysophospatidic acid*), TATI (*tumor associated trypsin inhibitor*), CEA, CASA, hCG, HER-2, dan lainnya.[33]

Penanda Tumor pada Kanker Paru

Berdasarkan perilaku klinik dan sensitivitas yang berbeda terhadap kemoterapi dan radioterapi kanker paru dibedakan menjadi dua golongan besar yaitu kanker paru sel kecil (*small cell lung carcinoma* SCLC) dan kanker paru bukan sel kecil (*non-small cell lung carcinoma* NSCLC). Untuk mendiagnosis kanker paru disamping pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium serta radiologi penunjang lainnya, pemeriksaan PT juga mempunyai peran yang cukup potensial baik untuk diagnosis maupun stadium kanker. Beberapa PT yang sering didapatkan pada kanker paru seperti NSE (*neuron specific enolase*), CEA, cytokeratin-19 (CYFRA 21-1), ProGRP, SCCA (*squamous cell carcinoma antigen*).

Sampai saat ini masing-masing PT seperti NSE,SCCA, CYFRA, CEA maupun ProGRP belum direkomendasikan penggunaannya sebagai alat skrining untuk kanker paru baik pada populasi sehat maupun mereka yang berisiko seperti perokok. Pada kasus-kasus yang tidak operabel tapi tidak ada hasil histologi maka peningkatan kadar NSE dan ProGRP menunjukkan lebih kearah kanker paru sel kecil, sedang peningkatan kadar SCCA lebih kearah kanker paru bukan sel kecil. CEA dan CYFRA 21-1 dapat diukur kadarnya selama terapi sistemik pada kanker paru bukan sel kecil dan kadar NSE dan ProGRP selama terapi sistemik pada kanker paru sel kecil, untuk melihat respon terapi dan progresifitas penyakit. Yang lebih penting pemeriksaan serial dari PT yang sesuai akan banyak membantu menilai keberhasilan pengangkatan tumor dan mendeteksi rekurensi awal. Pemeriksaan serial ini mengharuskan setiap PT yang diperiksa memakai satu jenis metode pemeriksaan yang sama. NSE direkomendasikan penggunaannya untuk diferensiasi tumor paru dimana kadar yang tinggi menunjukkan tumor yang kita hadapi adalah kanker paru sel kecil. Pada kadar yang tinggi juga membantu meramalkan prognosis yang jelek baik pada SCLC maupun NSCLC (LOE III). NSE juga dipakai untuk monitoring hasil terapi pada SCLC. CYFRA banyak dipakai untuk menilai prognosis dimana kadar yang tinggi meramalkan prognosis yang jelek pada NSCLC stadium awal maupun lanjut (LOE I-II), disamping juga dipergunakan untuk monitoring terapi pada kasus NSCLC yang lanjut (LOE III). ProGRP juga dipakai untuk prediksi prognosis dan monitoring hasil terapi pada SCLC (LOE III) Kadar SCCA yang tinggi menunjukkan probabilitas yang lebih besar pada kanker paru bukan sel kecil terutama sel skuamosa (LOE III).[37]

KESIMPULAN

PT adalah alat yang penting bagi para klinisi untuk membantu memberikan informasi mengenai deteksi awal suatu tumor, estimasi prognosis pasien, memprediksi respon terapi dan monitoring penyakit. Namun sebuah PT sebelum diakui bermanfaat secara klinik harus melalui suatu studi validasi dan penilaian kualitas pada beberapa tingkatan. Suatu penanda harus terbukti memberi manfaat lebih pada penderita, meningkatkan kualitas dan menurunkan biaya perawatan penderita sebelum di aplikasikan dalam praktek klinik sehari-hari. Ada banyak jenis penanda dan manfaatnya akan lebih baik apabila dilakukan pemeriksaan serial dan kombinasi dibandingkan hanya dengan pemeriksaan tunggal. Yang perlu juga diperhatikan adalah kualitas dan prosedur dari pemeriksaan, karena pemeriksaan dengan metode yang lain akan mendapatkan hasil yang beda sehingga perlu dilakukan standarisasi. Dengan perkembangan teknologi kedokteran yang pesat diharapkan di masa depan suatu penanda yang ideal bisa ditemukan yaitu penanda yang dengan sensitivitas dan spesifitas tinggi, mudah dan murah pemeriksaannya.

REFERENSI

1. Lichtenstein AV, Potapova GI. Genetic Defects as Tumor Markers. Moleculer Biology 2003;37:159-69.
2. Bartels CL, Tsongalis GJ. MicroRNAs: Novel biomarkers for human cancer. Clinical Chemistry 2009;55(4):623-31.
3. Schrohl AS, Holten-Andersen M, Sweep F, Schmitt M, Harbeck N, Foekens J, et al. Tumor Markers from Laboratory to Clinical Utility. Review. Molecular & cellular proteomics 2.6 2003: 378-87.
4. American Cancer Society. Tumor Markers. Available at: http://www.cancer.org.. Accessed 15/10/11.
5. Lindblom A, Liljegren A. Tumour Markers in Malignancies. Clinical Review. BMJ 2000;320:424-7.
6. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ching SL, Hammond E, Hayes DF, et al. National Academy clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. Clinical chemistry 2008;54(8):e1-10.
7. Hermeking H. Serial Analysis of Gene Expression and Cancer. Current Opinion in Oncology 2003;15:44-49.
8. Srinivas PR, Verma M, Zhao Y, Srivastava. Proteomics for Cancer Biomarker Discovery. Clin Chem 2002;48:1160-9.
9. Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. Cancer Diagnostic: Review. Clin Chem 2002;48:1151-9.
10. Duffy MJ. Predictive markers in breast and other cancer: a review. Clinical Chemistry 2005;51(3):494-503.
11. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clinical Chemistry 2006;52(3):345-51.
12. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W. Identification of clinically useful cancer prognostic factors: what are we missing? Journal of The Cancer Institute 2005;97(14):1023-4.
13. Duffy MJ, Crown J. A personal approach to cancer treatment : how biomarkers can help . Clinical chemistry 2008;54:1774-78
14. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor Marker Utility Grading System: a Framework to Evaluate Clinical Utility of Tumor Markers. Special Article. J Natl Cancer Inst 1996;88:1456-66.
15. Sturgeon CM. Limitation of assay techniques for tumor markers. In : Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK, eds. Tumor markers : physiology, pathobiology, technology and clinical applications. AACC press, USA, 2002 p. 65-80
16. Hammond EH. Quality control and standardization for tumor markers. In : Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK, eds. Tumor markers : physiology, pathobiology, technology and clinical applications. AACC press, USA, 2002 p. 25-32
17. Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring and treatment of primary and metastatis breast cancer. The oncologist 2006; 11: 541-52.
18. Buckhaults P, Rago C, StCroix B. Secreted and Cell Surface Genes Expressed in Benign and Malignant Colorectal Tumors. Cancer Res. 2001; 61: 6996-01
19. Cordon-Cordo C. p53 and RB: Simple Interesting Correlates or Tumor Markers of Critical Predictive Nature? J Clin Oncol 2004;22:975-7.
20. Kyzas PA, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. Quality of reporting of cancer prognostic marker studies: association with reported prognostic effect. J Natl Cancer Inst 2007;99:236-43.
21. Saegent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol 2005;23:2020-7.
22. McShane LM, Altman DG, Sanuerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK). Journal of the National Cancer Institute 2005;97(16):1180-4.
23. Phillips L. Tumor Markers. Available at: http://www.google.com. Accessed 31/01/05.
24. Kobayashi T, Kawakubo T. Prospective Investigation of Tumor markers and Risk Assessment in Early Cancer Screening. Available at: http://www.google.com. Accessed 04/02/05.
25. European Group on Tumor Markers . Tumour Markers in Germ Cell Cancer-EGTM Recommendations. Available at: http://www.google.com. Accessed 04/02/05.
26. Smith JF. Tumor Markers. Available at: http://www.google.com. Accessed 15/01/05.
27. Norderson NJ. Tumor Markers. Available at: http://www.google.com. Accessed 04/02/05.
28. Sidransky D. Emerging molekuklar markers of cancer. Nature Rev. Cancer 2002; 2: 210-19
29. CISN. How do tumor markers work ? Available at : http://cisncancer.org/research/new_treatment/tumor_markers .Accessed at 10/23/201.
30. Cigna Healthcare Coverage Position. Tumor markers for diagnosis and management of cancer. Available at : http://www.slideshow.net.section_index.html. Accessed at 11/28/2011.
31. AETNA. Clinical Policy Bulletin : Tumor markers. Availbel at : // C:/Users/INTERNA/Documents/TM/TM policy.html.
32. European Group on Tumor Markers . Tumour Markers in Gastrointestinal Cancers-EGTM Recommendations. Available at: http://www.google.com. Accessed 04/02/05.
33. Sturgeon CM, Diamandis EP. Laboratory Medicine Practice Guidelines . Use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. National Academy of Clinical Biochemistry
34. Varsney D, Zhou YY, Giller SA, Alsabel R. Determination of HER-2 status and Chromosome 17 Polysomy in Breast Carcinoma Comparing Hercep test and Pathvysion. Am.J Clin Pathol. 2004; 121: 70-77
35. Baselga J. Is Circulating HER-2 More Than Just a Tumor Marker? Editorial. Clin Cancer Res 2001;7:2605-7.
36. European Group on Tumor Markers . Tumour Markers in Lung Cancer-EGTM Recommendations. Available at: http://www.google.com. Accessed 04/02/05.
37. Stieber P, Hatz R, Holdenreider S, Molina R, Nap M, vanPawel J, et.al. Guideline for the use of tumor marker in lung cancer. availble at : www.google.com. Accessed at 11/25/2011
38. Shoterlersuk K, Khorpraset C, Sakdikul S, Pornthanakasem W, Voravud N, Mutirangura A. Epstein-Barr Virus DNA in Serum/Plasma as a Tumor Marker for Nasopharyngeal Cancer. Clin Cancer Res 2000;6:1046-51.
39. Harbech N, Kates RE, Schmit HM. Clinical relevance invasion factors Urokinase type Plasminogen Activator and Plaminogen Activator Inhibitor type-1 for individualized therapy decision in primary breast cancer is greatest when used in combination. J Clin.Oncol.2002; 19: 1000-07
40. European Group on Tumor Markers . Tumour Markers in Breast Cancer-EGTM Recommendations. Available at: http://www.google.com. Accessed 04/02/05.

41. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Frische H, Jessup JM, et al. 2000 Update of Recommendation for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Asco Special Article. J Clin Oncol 2001;19:1865-78.
42. Smith RA, Cokkinides V, Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowich CD, et al. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. Ca Cancer J Clin 2002;52:8-22.
43. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hoffmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K,et al. National Academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. Clinical Chemistry 2010;56(6):e1-e48.
44. Wang XS, Zhang Z, Wang HC, Cai JL, Xu QW, Li MQ. Rapid identification of uca1 as a very sensitive and spesific unique marker for human bladeer carcinoma. Clin Cancer Res 2006;12(16):4851-56
45. Sardana G, Dowell B, Diamandis EP. Emerging Biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. Clinical Chemistry 2008;54(12):1951-60.
46. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS,et al,. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. Journal of Clinical Oncology 2006;24(33):5313-27.
47. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al,. American Society of Clinical Oncology 2007 for the use of tumor markers in breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2007;25(33):5287-312.

35

ELEKTROKARDIOGRAFI

Sunoto Pratanu, M. Yamin, Sjaharuddin Harun

PENDAHULUAN

Sejak Einthoven pada tahun 1903 berhasil mencatat potensial listrik yang terjadi pada waktu jantung berkontraksi, pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) menjadi pemeriksaan diagnostik yang penting. Saat ini pemeriksaan jantung tanpa pemeriksaan EKG dianggap kurang lengkap. Beberapa kelainan jantung sering hanya diketahui berdasarkan EKG saja. Tetapi sebaliknya juga, jangan memberikan penilaian yang berlebihan pada hasil pemeriksaan EKG dan mengabaikan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Keadaan pasien harus diperhatikan secara keseluruhan, misalnya umur, jenis kelamin, berat badan, tekanan darah, obat-obat yang diminum, dan sebagainya. EKG adalah pencatatan grafis potensial listrik yang ditimbulkan oleh jantung pada waktu berkontraksi.

KONSEP DASAR ELEKTROKARDIOGRAFI

Sifat-sifat Listrik Sel Jantung

Sel-sel otot jantung mempunyai susunan ion yang berbeda antara ruang dalam sel (intraselular) dan ruang luar sel (ekstraselular). Dari ion-ion ini, yang terpenting ialah ion Natrium (Na^+) dan ion Kalium (K^+). Kadar K^+ intraselular sekitar 30 kali lebih tinggi dalam ruang ekstraselular daripada dalam ruang intraselular.

Membran sel otot jantung ternyata lebih permeabel untuk ion negatif daripada untuk ion Na^+. Dalam keadan istirahat, karena perbedaan kadar ion-ion, potensial membran bagian dalam dan bagian luar tidak sama. Membran sel otot jantung saat istirahat berada pada keadaan polarisasi,dengan bagian luar berpotensial lebih positif diban dingkan dengan bagian dalam. Selisih potensial ini disebut **potensial membran,** yang dalam keadaan istirahat berkisar -90 mV. Bila membran otot jantung dirangsang, sifat permeabel membran berubah sehingga ion Na^+ masuk ke dalam sel, yang menyebabkan potensial membran berubah dari -90 mV menjadi +20 mV (potensial diukur intraselular terhadap ekstraselular). Perubahan potensial membran karena stimulus ini disebut **depolarisasi.** Setelah proses depolarisasi selesai, maka potensial membran kembali mencapai keadaan semula, yang disebut proses **repolarisasi.**

Potensial Aksi

Bila kita mengukur potensial listrik yang terjadi dalam sel otot jantung dibandingkan dengan potensial di luar sel, pada saat sel mendapat stimulus, maka perubahan potensial yang terjadi sebagai fungsi dari waktu, disebut potensial aksi. Kurva potensial aksi menunjukkan karakteristik yang khas dan dibagi menjadi 4 fase yaitu:

Fase 0: awal potensial aksi yang berupa garis vertikal ke atas yang merupakan lonjakan potensial hingga mencapai +20 mV. Lonjakan potensial dalam daerah intraselular ini disebabkan oleh masuknya ion Na+ dari luar ke dalam sel.

Fase 1: masa repolarisasi awal yang pendek, di mana potensial kembali dari +20 mV mendekati 0 mV.

Fase 2: fase datar di mana potensial berkisar pada 0 mV. Dalam fase ini terjadi gerak masuk dari ion Ca^{++} untuk mengimbangi gerak keluar dari ion K^+.

Fase 3: masa repolarisasi cepat dimana potensial kembali secara tajam pada tingkat awal yaitu fase 4.

Sistem Konduksi Jantung

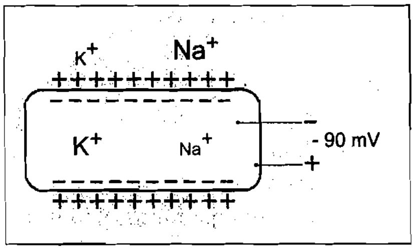
Pada umumnya, sel otot jantung yang mendapat stimulus dari luar, akan menjawab dengan timbulnya potensial aksi, yang disertai dengan kontraksi, dan kemudian repolarisasi yang disertai dengan relaksasi. Potensial aksi dari satu sel otot jantung akan diteruskan ke arah sekitarnya, sehingga sel-sel otot jantung di sekitarnya akan mengalami juga proses eksitasi, kontraksi, dan relaksasi. Penjalaran peristiwa listrik ini disebut konduksi.

Berlainan dengan sel-sel jantung biasa, dalam jantung terdapat kumpulan sel-sel jantung khusus yang mempunyai sifat dapat menimbulkan potensial aksi sendiri tanpa adanya stimulus dari luar. Sifat sel-sel ini disebut sifat automatisitas. Sel-sel ini terkumpul dalam suatu sistem yang disebut sistem konduksi jantung.

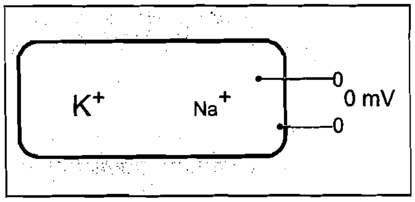
Sistem konduksi jantung terdiri atas :

Simpul Sinoatrial (sering disebut nodus sinus, disingkat sinus). Simpul ini terletak pada batas antara vena kava superior dan atrium kanan. Simpul ini mempunyai sifat automatisitas yang tertinggi dalam sistem konduksi jantung.

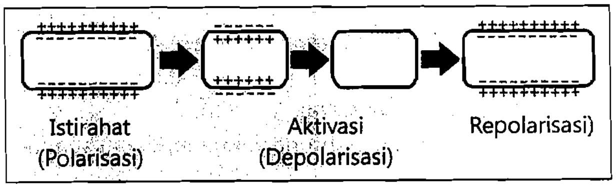
Sistem konduksi intraatrial. Akhir-akhir ini dianggap bahwa dalam atrium terdapat jalur-jalur khusus sistem konduksi jantung yang terdiri dari 3 jalur internodal yang menghubungkan simpul sino-atrial dan simpul atrio-ventrikular, dan jalur Bachman yang menghubungkan atrium kanan dan atrium kiri.



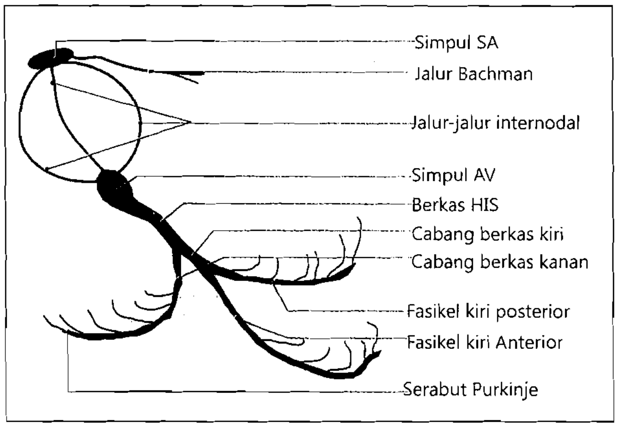
Gambar 1. Sel otot jantung dalam keadaan istirahat, membran sel dalam keadaan polarisasi



Gambar 2. Sel otot jantung mengalami aktivasi, membran sel dalam keadaan depolarisasi



Gambar 3. Proses aktivasi otot jantung. Suatu stimulus listrik menyebabkan aktivasi yang disusul dengan repolarisasi



Gambar 4. Sistem konduksi jantung

Simpul ario-ventrikular (sering disebut nodus atrioventrikular disingkat nodus). Simpul ini terletak di bagian bawah atrium kanan, antara sinus koronarius dan daun katup trikuspid bagian septal.

Berkas His. Berkas His adalah sebuah berkas pendek yang merupakan kelanjutan bagian bawah simpul atrioventrikular yang menembus anulus fibrosus dan septum bagian membran. Simpul atrioventrikular bersama berkas His disebut penghubung atrio-ventrikular.

Cabang berkas. Ke arah distal, berkas His bercabang menjadi dua bagian, yaitu cabang berkas kiri dan cabang berkas kanan. Cabang berkas kiri memberikan cabang-cabang ke ventrikel kiri, sedangkan cabang berkas kanan bercabang-cabang ke arah ventrikel kanan.

Fasikel. Cabang berkas kiri bercabang menjadi dua bagian, yaitu fasikel kiri anterior dan fasikel kiri posterior.

Serabut purkinje. Bagian terakhir dari sistem konduksi jantung ialah serabut-serabut Purkinje, yang merupakan anyaman halus dan berhubungan erat dengan sel-sel otot jantung.

Pengendalian Siklus Jantung

Pengendali utama siklus jantung ialah simpul sinus yang mengawali timbulnya potensial aksi yang diteruskan melalui atrium kanan dan kiri menuju simpul AV, terus ke berkas His, selanjutnya ke cabang berkas kanan dan kiri, dan akhirnya mencapai serabut-serabut Purkinje.

Impuls listrik yang diteruskan melalui atrium menyebabkan depolarisasi atrium, sehingga terjadi sistol atrium. Impuls yang kemudian mencapai simpul AV, mengalami perlambatan konduksi, sesuai dengan sifat fisiologis simpul AV. Selanjutnya, impuls yang mencapai serabut-serabut Purkinje akan menyebabkan kontraksi otot-otot ventrikel secara bersamaan sehingga terjadi sistol ventrikel.

Karena merupakan pengendali utama siklus jantung, simpul sinus disebut pemacu jantung utama.

Gambaran Siklus Jantung pada Elektrokardiogram

Elektrokardiogram (EKG) adalah rekaman potensial listrik yang timbul sebagai akibat aktivitas jantung. Yang dapat direkam adalah aktivitas listrik yang timbul pada waktu otot-otot jantung berkontraksi. Sedangkan potensial aksi pada sistem konduksi jantung tak terukur dari luar karena terlalu kecil.

Rekaman EKG biasanya dibuat pada kertas yang berjalan dengan kecepatan baku 25 mm/detik dan defleksi 10 mm sesuai dengan potensial 1 mV. Gambaran EKG yang normal menunjukkan bentuk dasar sbb:

Gelombang P. Gelombang ini pada umumnya berukuran kecil dan merupakan hasil depolarisasi atrium kanan dan kiri.

Segmen PR. Segmen ini merupakan garis isoelektrik yang menghubungkan gelombang P dan gelombang QRS.

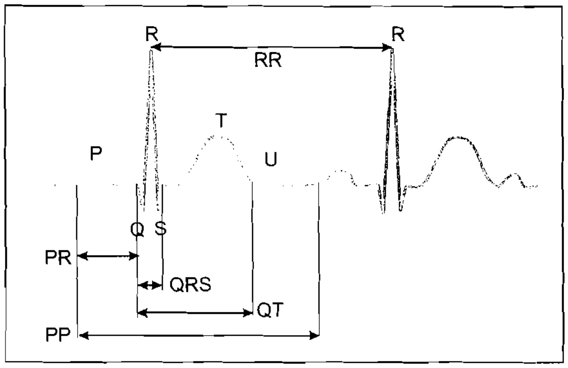
Gelombang Kompleks QRS. Gelombang kompleks QRS ialah suatu kelompok gelombang yang merupakan hasil depolarisasi ventrikel kanan dan kiri. Gelombang kompleks QRS pada umumnya terdiri dari gelombang Q yang merupakan gelombang ke bawah yang pertama, gelombang R yang merupakan gelombang ke atas yang pertama, dan gelombang S yang merupakan gelombang ke bawah pertama setelah gelombang R.

Segmen ST. Segmen ini merupakan garis isoelektrik yang menghubungkan kompleks QRS dan gelombang T.

Gelombang T. Gelombang T merupakan potensial repolarisasi ventrikel kanan dan kiri.

Gelombang U. Gelombang ini berukuran kecil dan sering tidak ada. Asal gelombang ini masih belum jelas.

Gelombang yang merupakan hasil repolarisasi atrium sering tak dapat dikenali karena berukuran kecil dan biasanya terbenam dalam gelombang QRS. Kadang-kadang gelombang repolarisasi atrium ini bisa terlihat jelas pada segmen PR atau ST, dan disebut gelombang Ta.

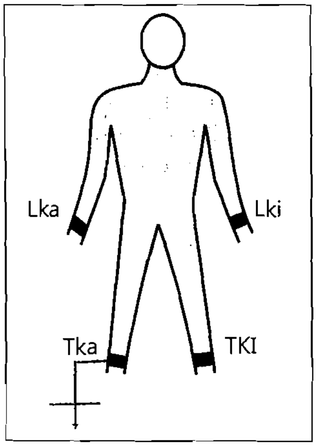


Gambar 5. Bentuk dasar EKG dan nama-nama interva

Sandapan-sandapan pada Elektrokardiografi

Untuk membuat rekaman EKG, pada tubuh dilekatkan elektroda-elektroda yang dapat meneruskan potensial listrik dari tubuh ke sebuah alat pencatat potensial yang disebut elektrokardiograf. Pada rekaman EKG yang konvensional dipakai 10 buah elektroda, yaitu 4 buah elektroda ekstremitas dan 6 buah elektroda prekordial. Elektroda-elektroda ekstremitas masing-masing dilekatkan pada: lengan kanan (LKa), lengan kiri (LKi), tungkai kanan (TKa), tungkai kiri (TKi).

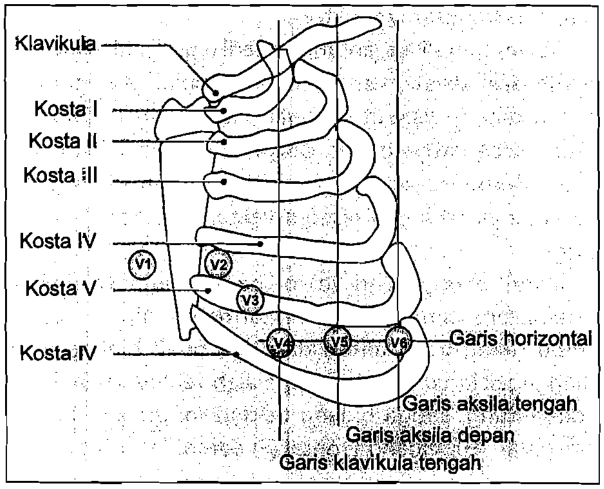
Elektroda TKa selalu dihubungkan dengan bumi untuk menjamin potensial nol yang stabil.



Gambar 6. Elektroda-elektroda ekstremitas

Elektroda-elektroda prekordial diberi nama-nama V1 sampai V6, dengan lokalisasi sebagai berikut :

V1 : garis parasternal kanan, pada interkostal IV
V2 : garis parasternal kiri, pada interkostal IV,
V3 : titik tengah antara V2 dan V4,
V4 : garis klavikula tengah, pada interkostal V,
V5 : garis aksila depan, sama tinggi dengan V4,
V6 : garis aksila tengah, sama tinggi dengan V4 dan V5.



Gambar 7. Elektroda-elektroda prekordial

Kadang- kadang diperlukan elektroda-elektroda prekordial sebelah kanan, yang disebut V3R, V4R, VSR dan V6R yang letaknya berseberangan dengan V3, V4, V5 dan V6.

Sandapan Standard Ekstremitas

Dari elektroda-elektroda ekstremitas didapatkan 3 sandapan dengan rekaman potensial bipolar yaitu :

- I = Potensial LKi -Potensial LKa
- II = Potensial LKa -Potensial TKi
- III = Potensial TKi -Potensial LKi

Untuk mendapatkan sandapan unipolar, gabungan dari sandapan I, II dan III disebut **Terminal Sentral** dan dianggap berpotensial nol. Bila potensial dari suatu elektroda dibandingkan dengan terminal sentral, maka didapatkan potensial mutlak elektroda tersebut dan sandapan yang diperoleh disebut sandapan unipolar.

Sandapan-sandapan berikut ini semuanya adalah sandapan unipolar yaitu:

Sandapan prekordial. Sesuai dengan nama-nama elektrodanya, sandapan prekordial disebut: V1, V2, V3, V4, V5, dan V6.

Sandapan ekstremitas unipolar. Sandapan ini menunjukkan potensial mutlak dari masing-masing ekstremitas, yaitu :

- aVR = Potensial LKa
- aVL = Potensial LKi
- aVF = Potensial Tungkai

KONSEP VEKTOR PADA ELEKTROKARDIOGRAFI

Karena gaya listrik mempunyai besar dan arah, maka ia adalah sebuah vektor. Suatu vektor dapat dinyatakan dengan sebuah anak panah dengan arah anak panah menunjukkan arah vektor dan panjang anak panah menyatakan besarnya vektor.

Dalam satu siklus jantung, terjadi gaya listrik pada saat depolarisasi atrium, ventrikel, dan repolarisasi ventrikel. Pada rekaman disebut sebagai gelombang P, QRS dan T. Yang sebenarnya gelombang P, QRS, dan T ini adalah vektor-vektor ruang yang selalu berubah-ubah besar dan arahnya sehingga disebut vektor P, vektor QRS, dan vektor T.

Untuk mempelajari vektor pada umumnya dipakai suatu sistem sumbu. Untuk vektor ruang. dipakai sistem sumbu ruang yang terdiri dari tiga buah bidang yang saling tegak lurus. Untuk mempelajari vektor-vektor listrik pada jantung, ketiga bidang berikut ini dipilih : bidang Horisontal. (H), bidang Frontal (F) dan bidang Sagital (S). Untuk keperluan elektrokardiografi yang konvensional, cukup dipakai dua bidang saja yaitu bidang H dan bidang F.

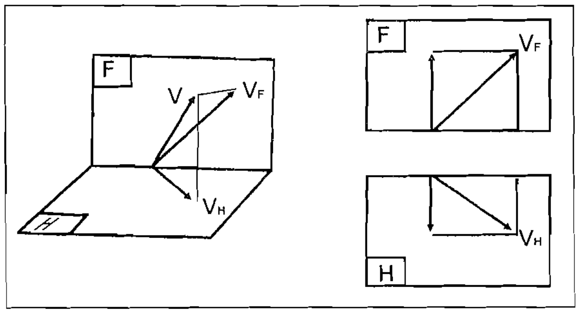
Selanjutnya vektor-vektor yang proyeksinya pada bidang F dan H dapat diproyeksikan lagi pada garis-garis sumbu yang dibuat pada bidang F dan bidang H.

Dari sandapan-sandapan konvensional, ternyata sandapan-sandapan yang diperoleh itu terletak dalam bidang frontal dan bidang horizontal sebagai berikut :

I. Pada bidang frontal: I, II, III, aVR, aVL, aVF
II. Pada bidang horisontal : V1, V2,V3,V4, V5, V6

SISTEM SUMBU PADA BIDANG FRONTAL

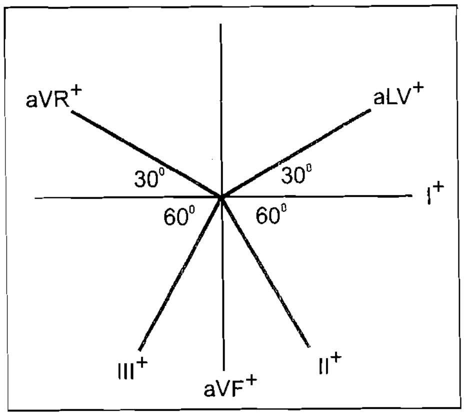
Sesuai dengan nama sandapan, maka sumbu-sumbu pada bidang frontal disebut sumbu I, II, III, aVR, aVL, dan aVF.



Gambar 9. Sistem sumbu pada bidang frontal

Penelitian menunjukkan bahwa letak sumbu-sumbu itu ialah sebagai berikut :

0 = pusat jantung
I = garis mendatar 00
II = membuatsudut 60^0 dengan I, searah jarum jam,yaitu $+60^0$
III = $+120^0$
aVR = -150^0
aVL = -30^0
aVF = $+90^0$

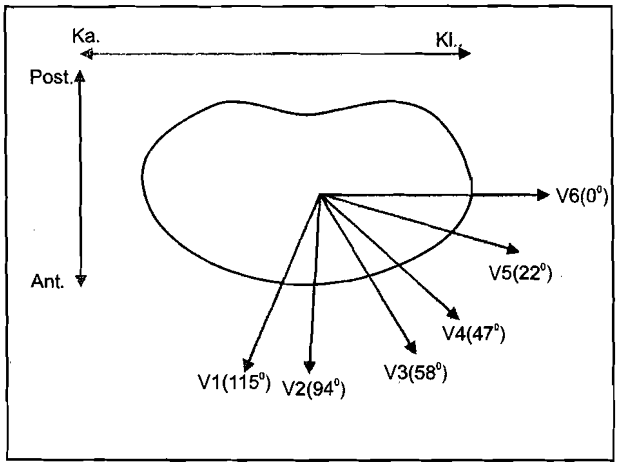


Gambar 9. Sistem sumbu pada bidang frontal

SISTEM SUMBU PADA BIDANG HORISONTAL

Sesuai dengan nama sandapan, maka sumbu- sumbu pada bidang horisontal disebut sebagai berikut :

V6 = garis mendatar 0^0
V5 = $+22^0$
V4 = $+47^0$
V3 = $+58^0$
V2 = $+94^0$
V1 = $+115^0$



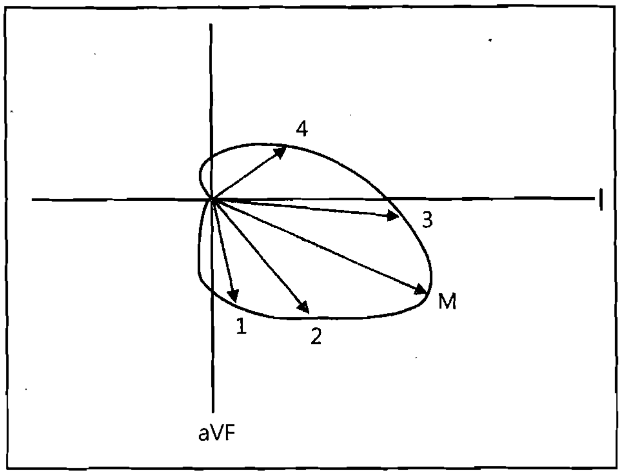
Gambar 10. Sistem sumbu pada bidang horisontal

Bila selama siklus jantung kita tinjau vekltor-vektor listrik yang timbul, maka selama depolarisasi atrium, terjadi vektor P dalam ruang yang dimulai dari nol, muncul dengan besar dan arah yang berubah-ubah dan akhirnya menjadi nol lagi. Bila vektor P ini diproyeksikan pada bidang H dan bidang F, maka terdapat garis tertutup yang mulai dari titik awal 0 dan kembali lagi pada titik 0. Garis tertutup yang menggambarkan perjalanan dari vektor P ini disebut bulatan P.

Jadi depolarisasi atrium menghasilkan bulatan P pada bidang F dan juga pada bidang H. Demikian juga selama depolarisasi ventrikel, timbul bulatan QRS pada bidang F dan bidang H. Pada repolarisasi dari ventrikel timbul juga bulatan T.

Dari ketiga bulatan vektor itu, bulatan vektor QRS ialah yang terpenting dan terbesar ukurannya.

Suatu vektor yang menjalani bulatan vektor, besar dan arahnya selalu berubah-ubah. Tetapi selama perubahan itu, dapat ditentukan satu vektor yang merupakan rata-rata atau sumbu listrik. Secara pendekatan, sumbu listrik ialah vektor yang membagi bulatan vektor menjadi dua yang sama. Sumbu listrik merupakan sifat penting dari masing-masing ruang jantung.



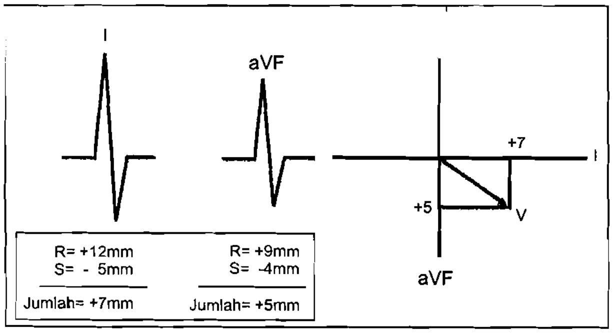
Gambar 11. Bulatan vektor QRS pada bidang F. 1, 2, 3, dan 4 adalah beberapa kedudukan vektor dalam perjalanannya membentuk bulatan QRS. M adalah vektor rata-rata atau sumbu listrik

SUMBU LISTRIK VEKTOR QRS

Sumbu listrik vektor QRS dapat disingkat dengan sumbu QRS saja. Sumbu QRS dapat ditentukan dari hasil rekaman EKG konvensional.

Menentukan Sumbu QRS pada Bidang Frontal

Dari 6 sandapan yang ada pada bidang F, 2 sandapan sudah cukup untuk menentukan sumbu QRS. Untuk praktisnya penentuan sumbu QRS dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain : 1). Pilih 2 sandapan yang termudah yaitu saling tegak lurus misalnya I dan aVF. Tentukan jumlah aljabar defleksi pada masing-masing sandapan dan gambarkan sebagai vektor pada masing-masing sumbu. Dari kedua vektor ini dapat dibuat resultante yang menggambarkan sumbu QRS; 2). Pilihlah (bila ada) satu sandapan yang mempunyai jumlah aljabar defleksi nol (defleksi positif sama dengan defleksi negatif). Maka sumbu QRS adalah tegak lurus pada sandapan ini.



Gambar 12. Menentukan sumbu listrik QRS pada bidang frontal dengan menggunakan sandapan I dan aVF. V adalah sumbu QRS

Dalam menentukan arah sumbu QRS, dapat ditinjau salah satu dari sandapan lainnya, untuk memilih satu dari dua arah.

Untuk lebih tepatnya, yang diukur bukan tingginya defleksin, tetapi dari luas area yang berada di bawah defleksi itu.

Kelainan Sumbu QRS pada Bidang Frontal

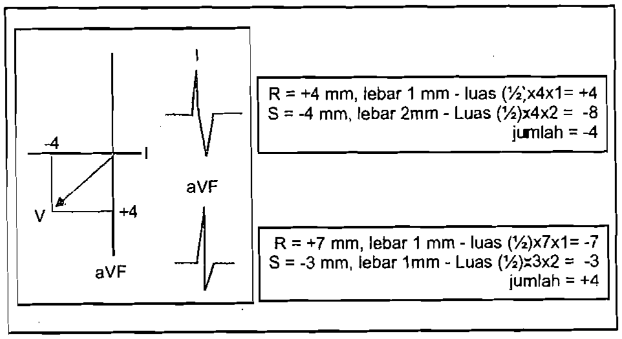
Sumbu QRS pada bidang frontal yang dianggap normal bervariasi antara -300 hingga +90^0.

1. Sumbu QRS antara -30° hingga -90^0 disebut deviasi sumbu ke kiri (DSKi)
2. Sumbu QRS antara +90^0 hingga -180^0 disebut deviasi sumbu ke kanan (DSKa)
3. Sumbu QRS antara +180^0 hingga -90^0 disebut sumbu superior.

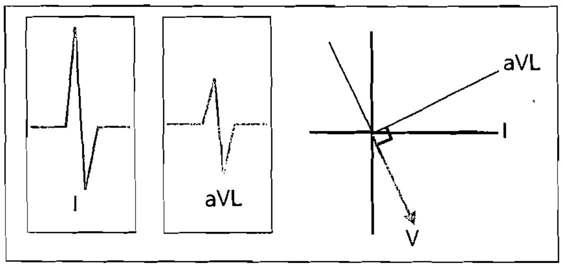
Menentukan Sumbu QRS pada BIdang Horisontal

Pada dasarnya menentukan sumbu QRS pada bidang horisontal adalah sama dengan sumbu QRS pada bidang frontal. Yang umum dipakai ialah cara II, yaitu mencari sandapan yang jumlah aljabar defleksinya nol. Dari sini didapatkan arah vektor yaitu tegak lurus pada sadapan ini. Suatu kebiasaan, bahwa sumbu QRS pada bidang horisontal tidak dinyatakan dalam derajat, tetapi cukup ditentukan sadapan yang tegak lurus pada sumbu itu. Jadi cukup ditentukan sadapan yang mempunyai jumlah aljabar defleksi nol. Sadapan ini disebut daerah transisi pada bidang prekordial.

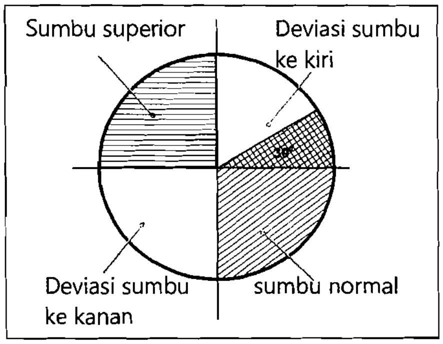
Dianggap bahwa daerah transisi yang normal ialah V3 dan V4. Bila daerah transisi berpindah ke arah jarum jam (dilihat dari arah tungkai), misalnya di V5 atau V6, maka dikatakan bahwa sumbu QRS mengalami rotasi searah jarum jam. Bila daerah transisi berpindah ke arah V2, maka dikatakan terjadi rotasi lawan arah jarum jam.


I
-4
I
V
+4
aVF
aVF
R = +4 mm, lebar 1 mm - luas (½)x4x1= +4
S = -4 mm, lebar 2mm - Luas (½)x4x2 = -8
jumlah = -4
R = +7 mm, lebar 1 mm - luas (½)x7x1= -7
S = -3 mm, lebar 1mm - Luas (½)x3x2 = -3
jumlah = +4

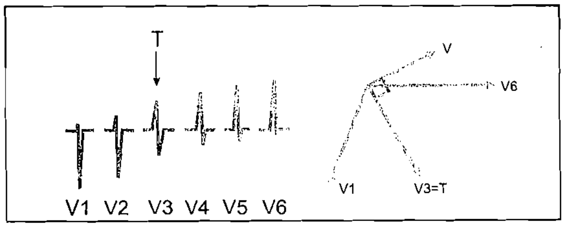
Gambar 13. Seperti pada gambar 12, tetapi lebar defleksi tidak sama, yaitu di sandapan I. Di sini dipakai perhitungan luas. Karena bentuk segitiga, maka luas defleksi ialah 12/ x tinggi x lebar. Faktor 12/ dapat dihilangkan karena yang dipakai adalah perbandingan



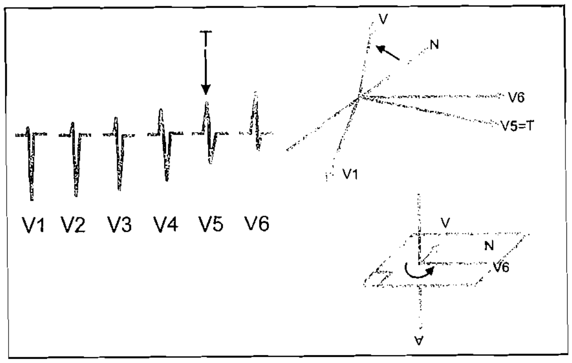
Gambar 14. Menentukan sumbu listrik QRS pada bidang frontal dengn mencari sandapan yang jumlah defleksinya nol, dalam contoh ini aVL. Maka sumbu listrik ialah tegak lurus pada aVL. Selanjutnya untuk menentukan arah ke atas atau ke bawah, diperhatikan jumlah defleksi pada I; karena defleksinya positif, maka arah sumbu ialah ke kanan



Gambar 15. Kelainan sumbu QRS pada bidang frontal. Sumbu listrik yang mendekati 0^0 sering disebut "jantung horisontal" yang mendekati 90^0 disebut "jantung vertikal"



Gambar 16. Sumbu listrik QRS pada bidang horisontal yang normal. Dari sandapan-sandapan prekordial ditentukan sandapan yang jumlah defleksinya nol, dalam hal ini didapatkan V3. Maka sumbu listrik QRS ialah tegak lurus pada V3. V3 disebut daerah transisi (T)



Gambar 17. Sumbu listrik QRS pada bidang horisontal. Daerah transisi di V5, yang menunjukkan rotasi searah jarum jam

SUMBU LISTRIK VEKTOR P

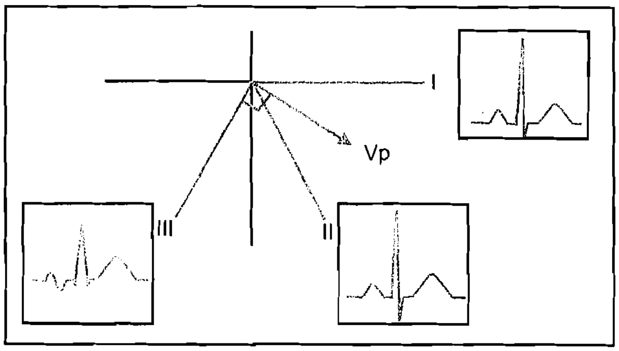
Cara menentukan sumbu P pada dasarnya sama dengan penentuan sumbu QRS. Karena defleksi gelombang P kecil, maka cara menentukan sumbu P sering tak bisa terlalu tepat, dan biasanya dipakai cara II.

Sumbu P pada Bidang Frontal

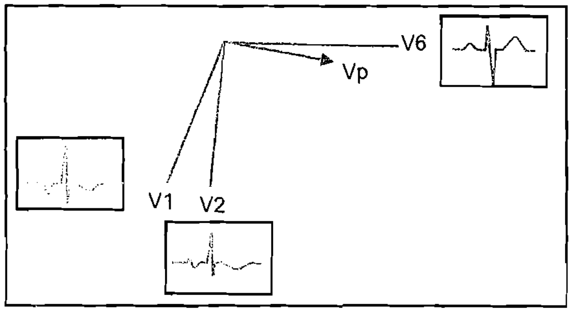
Gelombang P yang berasal dari simpul sinus mempunyai sumbu yang bervariasi antara 0 hingga $+75^0$. Gelombang P yang berasal dari penghubung AV mempunyai sumbu antara 180^0 dan -90%. Dikatakan sumbu P ini mempunyai arah lawan-arus. Gelombang P yang berasal dari atrium, arahnya tergantung dari letak pemacu ektopik di atrium. Sering sumbunya mempunyai arah antara $+90^0$ dan 180^0.

Sumbu P pada Bidang Horisontal

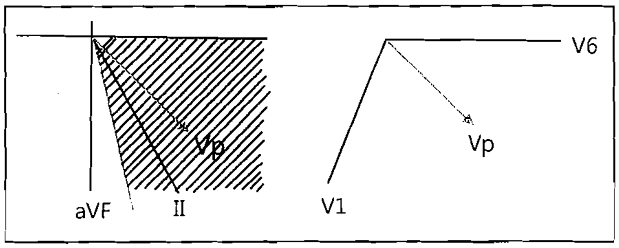
Gelombang P yang berasal dari simpul sinus mempunyai sumbu yang arahnya sekitar di tengah-tengah antara V1 dan V6. Sumbu P yang bukan berasal dari simpul sinus mempunyai arah yang tergantung dari letak pemacu ektopik dari gelombang P.



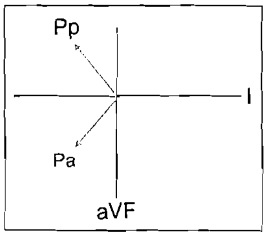
Gambar 18. Menentukan vektor P pada bidang frontal. Karena total defleksi nol terdapat pada sandapan III, maka vektor P harus tegak lurus pada sandapan III dan arahnya ke kanan, karena total defleksi di sandapan I iaalah positif



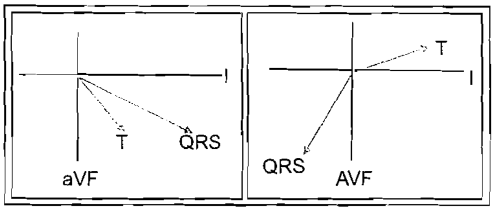
Gambar 19. Menentukan vektor P pada bidang horisontal. Karena total defleksi nol terdapat pada V2, maka vektor P harus tegak lurus pada V2 dan arahnya searah dengan V6, karena defleksi P pada V6 positif



Gambar 20. Vektor P sinus. Pada bidang frontal: antara 0^0-75^0. Pada bidang horisontal: antara V1 dan V6



Gambar 21. Sumbu P bukan dari sinus, pada bidang frontal. Sumbu P dari penghubung AV (Pp), mempunyai arah lawan arus, yaitu berlawanan dengan arah sumbu P dari sinus. Sumbu P dari atrium (Pa), sering mempunyai arah antara 90^0-180^0



Gambar 22. Sumbu T yang normal mempunyai arah yang hampir sama dengan sumbu QRS. Bila ada gangguan konduksi intraventrikular, maka sumbu T juga berubah, yang disebut perubahan T yang sekunder. Dalam hal ini sumbu T dan sumbu QRS berlawanan arah

Sumbu Listrik Gelombang T

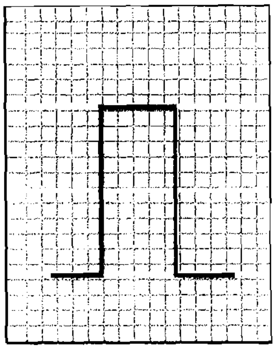
Pada umumnya sumbu vektor T jarang diperhatikan karena morfologi gelombang T mempunyai ciri-ciri khas di luar sumbu vektornya. Secara umum dapat dikatakan bahwa sumbu T yang normal lebih kurang mempunyai arah yang sama dengan sumbu QRS.

Bila ada kelainan depolarisasi ventrikel, gelombang T mengalami kelainan juga, yang disebut kelainan gelombang T yang sekunder. Dalam hal ini T adalah terbalik dibanding defleksi QRS, atau vektor T dan vektor QRS berlawanan arah.

INTERPRETASI ELEKTROKARDIOGRAM

Bila kita membuat rekaman sebuah elektrokardiogram, pada awal rekaman kita harus membuat kalibrasi, yaitu satu atau lebih defleksi yang sesuai dengan 1 milivolt (mV). Secara baku, defleksi 10 mm sesuai dengan 1 mV. Kecepatan kertas perekam secara baku adalah 25 mm/dt.

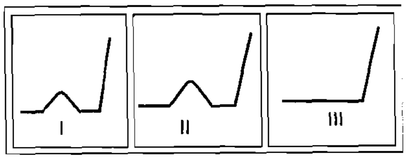
Garis rekaman mendatar tanpa ada potensi listrik disebut garis isoelektrik. Defleksi yang arahnya ke atas disebut defleksi positif dan yang ke bawah disebut defleksi negatif.



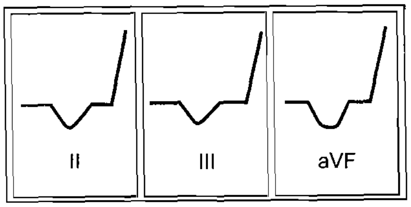
Gambar 23. Kalibrasi standard: Defleksi 10 mm = 1 mV, kecepatan kertas 25 mm/detik. 1 mm = 0,04 detik. 5 mm = 0,20 detik, 10 mm =0,40 detik

Gelombang P

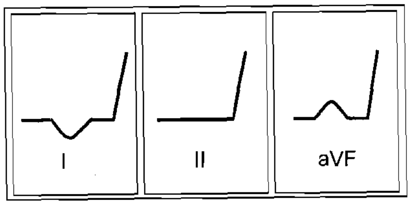
Gelombang P ialah defleksi pertama siklus jantung yang menunjukkan aktivasi atrium. Gelombang P bisa positif, negatif, bifasik, atau bentuk lain yang khas.



Gambar 24. Gelombang P sinus, dengan sumbu +30°



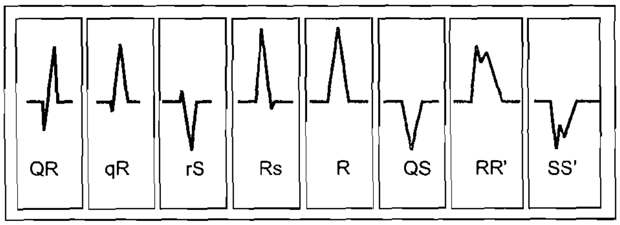
Gambar 25. Gelombang P dari penghubung AV, dengan sumbu -100°



Gambar 26. Gelombang P dari atrium dengan sumbu +1500

Gelombang Kompleks QRS

Kompleks ini menunjukkan depolarisasi ventrikel. Istilah-istilah tentang bagian-bagian kompleks QRS ialah : 1). Gelombang Q yaitu defleksi negatif pertama; 2). Gelombang R yaitu defleksi positif pertama. Defleksi berikutnya disebut gelombang R', R" dan seterusnya; 3). Gelombang S yaitu defleksi negatif pertama setelah R. Gelombang S berikutnya disebut S', S" dan seterusnya.



Gambar 27. Istilah-istilah untuk berbagai bentuk gelombang kompleks QRS

QRS yang monofasik terdiri dari satu defleksi saja yaitu R atau defleksi tunggal negatif yang disebut QS. Untuk defleksi yang lebih dari 5 mm, dipakai huruf-huruf besar Q, R dan S. Sedangkan untuk defleksi yang kurang dari 5 mm dipakai huruf kecil q,r, dan s.

Gelombang T

Gelombang ini menunjukkan repolarisasi ventrikel. Gelombang T bisa positif, negatif atau bifasik.

Gelombang U

Gelombang U adalah gelombang kecil yang mengikuti gelombang T yang asalnya tidak jelas.

Pengukuran Waktu

Penentuan frekuensi. Frekuensi jantung (atrial atau ventrikular) dapat dihitung berdasarkan kecepatan kertas. Karena kecepatan kertas ialah 25 mm/detik, maka kertas menempuh 60 x 25 mm = 1500 mm dalam 1 menit. Jadi frekuensi jantung adalah1500 yaitu sama dengan jarak siklus dalam mm (yaitu jarak R-R atau P-P).

Penentuan interval-interval. Untuk pengukuran suatu interval, maka dengan kecepatan baku 25 mm/detik terdapat 1 mm = 1/25 detik = 0,04 detik, atau 5 mm = 0,20 detik.

Interval PR : interval PR diukur dari awal gelombang P hingga awal kompleks QRS. Interval QRS : interval ini diukur dari awal kompleks QRS hingga akhir dari kompleks QRS. Interval QT : Interval ini diukur dari awal QRS hingga akhir dari gelombang T.

ELEKTROKARDIOGRAM NORMAL

Gelombang P

Bentuk gelombang P pada sandapan konvensional dapat diperoleh dengan I,II dan aVF dan negatif di aVR. Sedangkan di aVL dan III bisa positif, negatif, atau bifasik.

Pada bidang horisontal biasanya bifasik atau negatif di V1 dan V2, dan positif di V3 hingga V6.

Gelombang P dari sinus yang normal tidak lebih lebar dari 0,11 detik dan tingginya tak melebihi 2,5 mm.

Kompleks QRS

Impuls listrik yang datang dari simpul AV melanjutkan diri melalui berkas His. Dari berkas His ini keluar cabang awal yang mengaktivasi septum dari kiri ke kanan. Ini mengawali vektor QRS yang menimbulkan gelombang Q di I, II, III, aVL, V5 dan V6, tergantung dari arah vektor awal tersebut.

Selanjutnya impuls berlanjut melalui cabang berkas kiri (CBKi), cabang berkas kanan (CBKa), dan mengaktivasi ventrikel kiri dan kanan. Karena dinding ventrikel kanan jauh lebih tipis daripada ventrikel kiri, maka gaya listrik yang ditimbulkan ventrikel kiri jauh lebih kuat dari pada ventrikel kanan.

Gambaran kompleks QRS pada bidang horisontal yang normal mempunyai corak khas. Sandapan V1 dan V2 terletak paling dekat dengan ventrikel kanan sehingga disebut kompleks ventrikel kanan. Di sini gaya listrik dari ventrikel kanan menimbulkan gelombang R yang selanjutnya diikuti gelombang S yang menggambarkan gaya listrik dari ventrikel kiri. Sebaliknya, sandapan V5 dan V6 paling dekat dengan ventrikel kiri sehingga sandapan ini disebut kompleks ventrikel kiri. Di sini gelombang Q menggambarkan aktivasi ventrikel kanan atau septum, sedangkan gelombang R menggambarkan aktivasi ventrikel kiri. Dengan demikian gambaran kompleks QRS pada bidang horisontal ialah gelombang R meningkat dari V1 ke V6, sedangkan gelombang S mengecil dari V1 ke V6.

Gelombang T

Pada orang dewasa, biasanya gelombang T adalah tegak di semua sandapan kecuali di aVR dan V1.

Gelombang U

Gelombang U biasanya tegak dan paling besar terdapat di V2 dan V3. Sering gelombang U tak jelas karena bersatu dengan gelombang T.

Nilai Normal untuk Interval-Interval

Interval PR (durasi) : kurang dari 0,12 detik
Interval PA : 0, 12 -0,20 detik
Interval QRS (durasi) : 0,07 -0, 10 detik

Interval QT

Interval ini tergantung dari frekuensi jantung, yang dapat ditentukan dengan suatu rumus atau tabel. Untuk praktisnya, diberikan 3 nilai sebagai berikut: frekuensi 60/menit : 0,33-0,43 detik, 80 kali/menit: 0.29-0,38 detik, dan 100 kali/menit :0,27-0,35 detik.

ABNORMALITAS ATRIUM

Akhir-akhir ini dianggap bahwa konduksi impuls dari simpul sinus ke arah simpul AV melibatkan jalur-jalur khusus yaitu jalur-jalur internodal. Sedangkan atrium kiri dicapai melalui jalur Bachman. Bila terjadi gangguan konduksi intra-atrial, maka bentuk gelombang P mengalami kelainan yang disebut abnormalitas gelombang P. Abnormalitas gelombang P tidak selalu disebabkan pembesaran atau hipertrofi atrium seperti yang dianggap di masa lalu. Aktivasi atrium kanan terjadi lebih dulu daripada atrium kiri sehingga suatu abnormalitas gelombang P dapat menunjukkan suatu abnormalitas atrium kiri atau abnormalitas atrium kanan. Dalam hal ini "abnormalitas" merupakan kelainan konduksi dengan atau tanpa pembesaran atau hipertrofi.

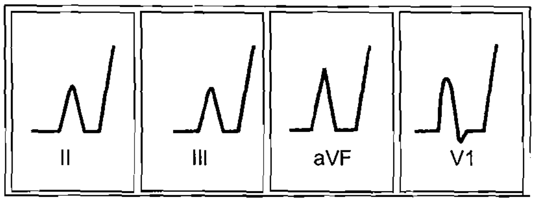
Abnormalitas Atrium Kanan (AAKa)

Tinjauan vektor :

1. Pada bidang frontal: sumbu P bergeser ke arah kanan
2. Pada bidang horisontal : sumbu P bergeser ke arah lawan jarum jam.

Kriteria EKG untuk AAKa :

1. P tinggi dan lancip di II, III dan aVF : tinggi ≥ 2,5 mm dan interval ≥ 0,11 detik
2. Defleksi awal di V1 ≥1,5 mm. Bentuk gelombang P pada AAKa sering disebut *P pulmonal*



Gambar 28. Abnormalitas atrium kanan

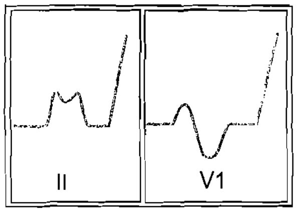
Abnormalitas Atrium Kiri (AAKi)

Tinjauan vektor :

1. Pada bidang frontal: sumbu P bergeser ke arah kiri
2. Pada bidang horisontal : sumbu P bergeser ke arah jarum jam.

Kriteria EKG untuk AAKi :
Interval P di II melebar (≥ O, 12 detik). Sering gelombang P berlekuk, karena mempunyai 2 puncak. Defleksi terminal V1 negatif dengan lebar ≥ 0,04 detik dan dalam ≥ 1 mm.

Kriteria ini disebut kriteria Morris. Bentuk P pada AAKi sering disebut *p mitral*.



Gambar 29. Abnormalitas atrium kiri

HIPERTROFI VENTRIKEL

Hipertrofi Ventrikel Kiri (HVKi)

Hipertrofi ventrikel kiri memberikan tanda-tanda yang cukup jelas pada EKG. Meskipun demikian, akurasinya tak dapat dianggap mutlak.

Berbagai kriteria telah disusun untuk mempertinggi sensitivitas dan spesifisitas diagnosis HVKi pada EKG. Tinjauan vektor pada HVKi :

- Pada umumnya vektor QRS membesar dalam ukurannya.
- Penebalan septum menyebabkan vektor QRS awal membesar, sehingga terlihat gelombang Q yang lebih dalam di I,II,III, aVL, V5 dan V6, dan gelombang R yang lebih besar di V1.
- Pada sumbu QRS terjadi pergeseran sebagai berikut : 1). Pada bidang frontal: sumbu QRS bergeser ke arah kiri; 2). Pada bidang horisontal: sumbu QRS bergeser ke arah lawan jarum jam.

Waktu Aktivasi Ventrikel

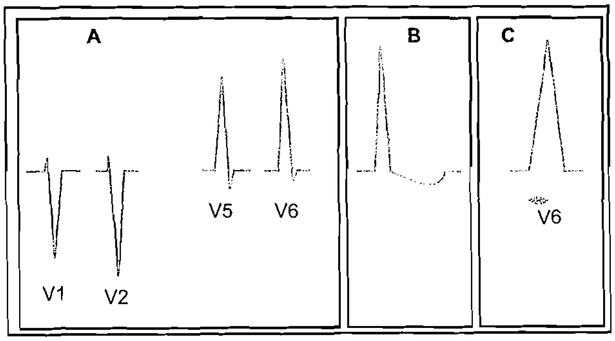
Waktu yang berlangsung antara awal QRS hingga puncak gelombang R disebut Waktu Aktivasi Ventrikel (WAV). Defleksi tajam ke bawah yang mulai dari puncak R disebut defleksi intrinsikoid. WAV menggambarkan waktu yang diperlukan untuk depolarisasi masa otot jantung yang ada di bawah elektroda prekordial. Jadi makin tebal otot jantung (ventrikel), makin panjang waktu yang diperlukan untuk depolarisasi. Dengan demikian WAV memanjang pada HVKi.

Kriteria EKG untuk HVKi

1. Kriteria Voltase : Voltase ventrikel kiri meninggi
   Ada macam-macam kriteria dan dapat dipilih salah satu yaitu :

1. R atau S di sandapan ekstremitas ≥ 20 mm, atauS di kompleks VKa ≥ 25 mm. atau R di kompleks VKi ≥ 25 mm, atau S di VKa + R di VKi ≥ 35 mm.
2. Depresi ST dan invesi T di kompleks VKi Ini sering disebut *strain pattern*
3. AAKi
4. Sumbu QRS pada bidang frontal ≥ -15^0
5. Interval QRS atau WAV di kompleks VKi memanjang:
   * Interval QRS ≥ 0,09 detik
   * WAV ≥ 0,04 detik '1

Beberapa catatan tentang HVKi antara lain : 1). Gambaran HVKi pada EKG terutama berkorelasi dengan masa otot ventrikel kiri, dan kurang berkorelasi dengan tebal otot atau volumenya; 2). Pada HVKi yang disebabkan karena beban volume, gambaran EKG terutama menunjukkan aktivasi septal awal yang menonjol, yaitu adanya gelombang Q di I, aVL,V5 dan V6, dan gelombang R yang menonjol di V1 dan V2; 3). Pada HVKi yang disebabkan karena beban tekanan, gambaran EKG terutama menunjukkan R yang tinggi disertai depresi ST dan inversi T pada sandapan ventrikel kiri (V5 dan V6).



Gambar 30. Hipertrofi ventrikel kiri, beberapa kriteria:

A. Kriteria voltase: S di V1, V2, yang dalam dan R di V5, V6 yangtinggi
B. Depresi ST dan inversi T di V6 (V5)
C. Waktu aktivasi ventrikel memanjang di V6 (V5)

Hipertrofi Ventrikel Kanan (HVKa)

Karena dinding ventrikel kanan jauh lebih tipis dari pada dinding ventrikel kiri, maka HVKa baru nampak pada EKG bila HVKa sudah cukup menonjol untuk dapat mempengaruhi gaya-gaya listrik ventrikel kiri yang besar.

Tinjauan vektor :

1. Pada bidang frontal: sumbu QRS bergeser ke kanan
2. Pada bidang horisontal : sumbu QRS bergeser searah jarum jam.

Kriteria EKG untuk HVKa :

1. Rasio R/S yang terbalik :

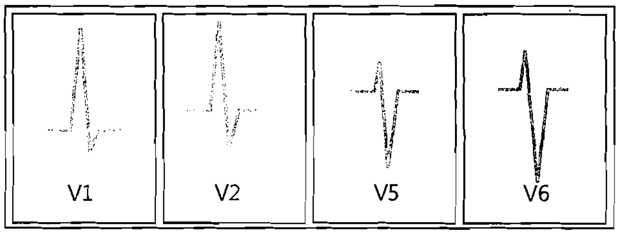
- R/S di V1 > 1
- R/S di V6 < 1

2. Sumbu QRS pada bidang frontal yang bergeser ke kanan, meskipun belum mencapai DSKa.
3. Beberapa kriteria tambahan yang tidak begitu kuat, misalnya: WAV di VI ≥ 0,035 detik, depresi ST dan inversi T di V1, S, di I,II, dan III.

Beberapa catatan tentang HVKa :

1. Diagnosis HVKa pada EKG mempunyai sensitivitas yang rendah tapi spesifisitas yang tinggi.
2. Kriteria EKG untuk HVKa yang paling kuat ialah rasio R/S di VI.

Berdasarkan konfigurasi QRS di V1, maka HVKa dibagi menjadi 3 tipe: 1). Tipe A: di sini terdapat R yang tinggi. Sering disertai depresi ST dan inversi T di V1 dan V2. Tipe ini menunjukkan beban tekanan yang tinggi; 2). Tipe B: di sini terdapat bentuk RS, yang menunjukkan HVKa yang sedang; 3). Tipe C: di sini terdapat bentuk rsR', yang merupakan blok cabang berkas kanan yang inkomplit. Bentuk ini biasanya menunjukkan adanya hipertrofi jalur keluar dari ventrikel kanan.



Gambar 31. Hipertrofi ventrikel kanan. Kriteria terpenting: rasio R/S terbalik di V1 (V2) dan V6 (V5)

DEFEK KONDUKSI INTRA VENTRIKULAR

Gangguan penghantaran impuls melalui suatu jalur disebut blok. Yang dimaksudkan dengan konduksi intraventrikular ialah konduksi melalui cabang berkas kanan (CBKa), cabang berkas kiri (CBKi), fasikel-fasikel dan serabut-serabut Purkinje.

Menurut tempatnya, blok intraventrikular dapat dibagi :

- Blok Cabang Berkas Kanan (BCBKa)
- Blok Cabang Berkas Kiri (BCBKi)
- Blok Intraventrikular Nonspesifik
- Blok Fasikular : 1). Blok fasikular kiri anterior; 2). Blok fasikular kiri posterior.

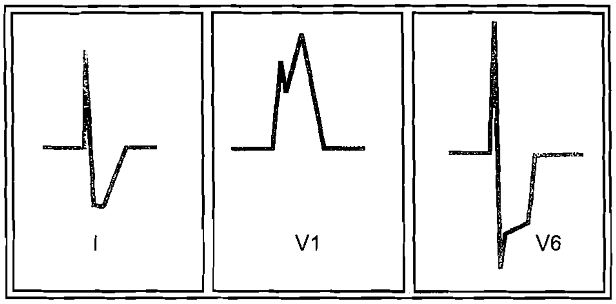
Blok Cabang Berkas Kanan (BCBKa)

Bila CBKa mengalami blok, maka depolarisasi ventrikel kanan mengalami kelambatan, dan septum mengalami depolarisasi disusul oleh ventrikel kiri lebih dulu. Pada fase yang terakhir, vektor berasal dari ventrikel kanan, yang mengarah ke depan (pada bidang H) dan ke kanan (pada bidang F).

Dari sini didapatkan gambaran EKG pada BCBKa : 1). Interval QRS memanjang ≥ 0,10 detik; 2). S yang lebar di I dan V6; 3). R' yang lebar di V1.

Bila interval QRS 0,10-0,12 detik, maka disebut BCBKa inkomplit.

Bila interval QRS ≥ 0, 12 detik, maka disebut BCBKa komplit.



Gambar 32. Blok cabang berkas kanan. QRS melebar, S yang lebar dan dalam di I dan V6 (V5), dan berbentuk RR' di V1 (V2)

Blok Cabang Berkas Kiri (BCBKi)

Bila CBKi mengalami blok, maka depolarisasi ventrikel kiri mengalami kelambatan. Pada awal depolarisasi ventrikel, QRS inisial menggambarkan depolarisasi ventrikel kanan dan septum, kemudian menyusul depolarisasi ventrikel kiri. Jadi pada BCBKi vektor terminal berasal dari ventrikel kiri yang kuat, yang bergeser ke arah kiri (pada bidang F) dan ke arah belakang (pada bidang H).

Dari sini didapatkan gambaran EKG pada BCBKi :

1. Interval QRS melebar ≥ 0,10 detik
2. Gelombang R yang lebar, sering berlekuk di I, V5 dan V6, dengan WAV > 0,08 detik
3. rS atau QS di V1, disertai rotasi searah jarum jam.

Bila interval QRS 0,10-0,12 detik, maka disebut BCBKi inkomplit

Bila interval QRS ≥ 0,12 detik, maka disebut BCBKi komplit.

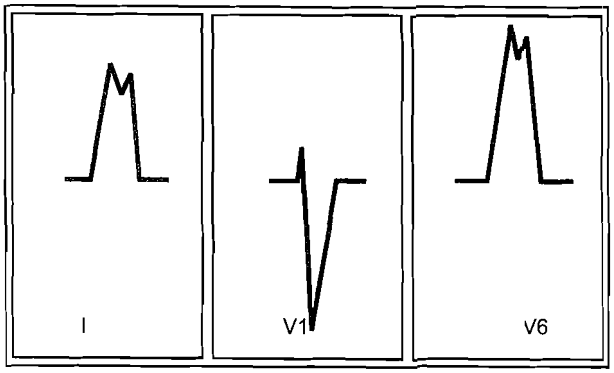
Blok Intraventrikular Nonspesifik

Istilah ini dipakai bila interval QRS melebar (> 0,10 detik) tetapi tidak khas untuk BCBKa atau BCBKi.

Blok Fasikular

Blok Fasikular sering disebut juga hemiblok.

Blok fasikular kiri anterior. Fasikel kiri anterior menghantarkan impuls dari puncak septum ke muskulus papilaris anterior. Bila terjadi blok pada jalur ini, maka

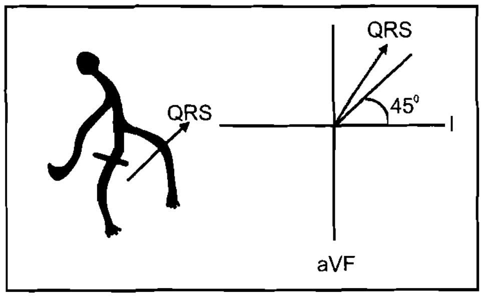


Gambar 33. Blok cabang berkas kiri. QRS yang melebar, bentuk R di I dan V6 (V5), dan S yang dalam di V1 (V2, V3)

bagian posterior-inferior mengalami depolarisasi lebih dulu dari pada bagian anterior-superior.

Vektor QRS awal selama 0,02 detik mengarah ke bawah dan ke kanan, sehingga terbentuk r kecil di II, III, dan aVF, dan q kecil di 1, aVL dan kadang-kadang di V5 dan V6. Vektor QRS awal selama 0,04 detik mengarah ke kiri dan ke atas, sehingga terbentuk R tinggi menyusul q di 1, dan aVL, dan S dalam menyusul r di II,III, dan aVF (bentuk QI-SIII). Sumbu QRS mengalami deviasi ke kiri hingga > -45^0

Sebagai ringkasan, gambaran EKG pada 81ok Fasikular Kiri anterior ialah : 1).Interval QRS sedikit memanjang 0,09- 0,11 detik; 2). Sumbu QRS deviasi ke kiri > -45^0. Ini disebut kriteria yang paling kuat; 3). Di I dan aVL terdapat R tinggi, dengan atau tanpa q; 4). Di II,III dan aVF terdapat rS, dengan S yang dalam.



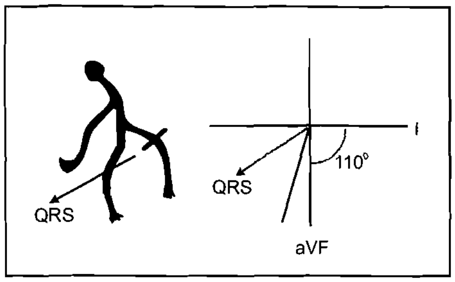
Gambar 34. Blok fasikular kiri anterior. Tanda terpenting ialah sumbu QRS pada bidang frontal: deviasi ke kiri lebih dari -45^0

Blok fasikular kiri posterior. Fasikel kiri posterior menghantarkan impuls dan CBKi ke muskulus papilaris posterior dari ventrikel kiri. Suatu blok pada jalur ini mengakibatkan bagian anterior-superior dari ventrikel kiri mengalami depolarisasi lebih dahulu dari pada bagian posterior-inferior.

Vektor QRS awal selama 0,02 detik mengarah ke kiri dan superior, sehingga terbentuk r kecil di I dan aVL, dan 1 kecil di II,III, dan aVF. Vektor QRS awal selama 0,06 detik mengarah ke bawah, sehingga terbentuk R tinggi di II, III, dan aVF dan S di I dan aVL.Sumbu QRS bergeser ke kanan $\geq$ +110^0.

Sebagai ringkasan, gambaran EKG pada blok fasikular kiri posterior ialah :

- Interval QRS memanjang 0,09 -0,11 detik
- Sumbu QRS bergeser ke kanan $\geq$ + 110°
- rS di 1 dan aVL
- R di II, III dan aVF. Blok Fasikular Kiri Posterior jauh lebih jarang dari pada blok fasikular kiri anterior.



Gambar 35. Blok fasikular kiri posterior. Tanda terpenting ialah sumbu QRS pada bidang frontal: deviasi ke kanan lebih dari +110^0, tanpa adanya penyebab lain dari deviasi sumbu ke kanan

Sindrom Pre-eksitasi

Sindrom pre-eksitasi ialah suatu sindrom EKG di mana ventrikel mengalami depolarisasi lebih awal dari biasa. Hal ini disebabkan karena adanya jalur-jalur lain di samping jalur-jalur pada sistem konduksi jantung. Jalur-jalur ini disebut jalur-jalur aksesori.

Ada 3 macam jalur aksesori, yaitu : 1). Jalur Kent. Jalur ini ialah yang terpenting di antara jalur-jalur aksesori. Jalur ini menghubungkan atrium langsung dengan ventrikel, tanpa melalui simpul -AV. Jalur ini menembus cincin AV di tempat-tempat yang berbeda. 2). Jalur James. Jalur ini berawal dari atrium dan berakhir di berkas His. 3). Jalur Mahaim. Jalur ini berawal di berkas His dan berakhir di ventrikel.

Jalur-jalur aksesori dianggap sebagai kelainan kongenital dan terdapat pada 1-2 permil dari populasi umum. Jalur aksesori bisa bersifat non fungsional pada waktu lahir dan manifes pada masa kanak atau dewasa.

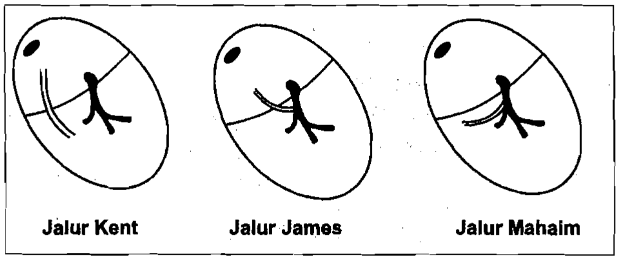
GAMBARAN EKG PADA SINDROM PRE-EKSITASI

Pre-eksitasi pada Jalur Kent

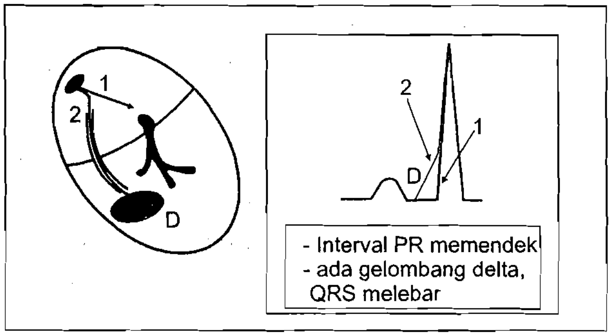
Pre-eksitasi pada jalur Kent disebut juga sindrom *Wolff Parkinson White* (WPW).

Gambaran EKG pada sindrom WPW menggambarkan kompleks fusi antara aktivasi ventrikel melalui jalur normal dan melalui jalur aksesori. Impuls dari atrium yang melalui jalur Kent lebih cepat sampai di ventrikel karena tidak melewati simpul AV yang mempunyai sifat memperlambat impuls. Impuls yang melalui jalur Kent ini mengawali depolarisasi ventrikel di suatu tempat di ventrikel, yang menyebabkan timbulnya suatu gelombang khas pada awal kompleks QRS, yang disebut gelombang delta.

Gelombang delta merupakan bagian landai pada awal kompleks QRS. Adanya gelombang delta ini menyebabkan kompleks QRS melebar. Waktu konduksi atrio-ventrikular yang memendek menyebabkan interval PR yang memendek. Dengan demikian gambaran EKG pada sindrom W-P-W ialah: 1). Interval PR memendek ≤ 0,12 detik; 2). Adanya gelombang delta; 3). Kompleks QRS melebar (karena gelombang delta).



Gambar 36. Jalur-jalur aksesori



Gambar 37. Pre-eksitasi pada jalur Kent: sindrom WPW. Impuls dari sinus menempuh dua jalur: jalur 1 ialah jalur normal, jalur 2 melalui jalur Kent. Impuls yang melalui jalur 2 mencapai ventrikel lebih awal dan mengaktivasi suatu daerah D di ventrikel, yang pada EKG menggambarkan gelombang delta (D). Aktivasi ventrikel melalui jalur 2 menyusul sehingga bentuk akhir EKG ialah fusi antara aktivasi melalui jalur 1 dan jalur 2

Meskipun letak jalur Kent sangat bervariasi, pada garis besarnya dapat dibedakan 2 tipe, yaitu :

Sindrom W-P-W tipe A. Di sini jalur Kent terletak di sebelah kiri, sehingga aktivasi dini terjadi di ventrikel kiri. Gambaran EKG menyerupai bentuk BCBKa, dengan R yang tinggi di V1 dan V2.

Sindrom WPW tipe B. Di sini jalur Kent terletak di sebelah kanan, sehingga aktivasi dini terjadi di ventrikel kanan. Gambaran EKG menyerupai bentuk BCBKi, dengan defleksi QRS yang negatif di V1 dan V2.

Pre-eksitasi pada Jalur James

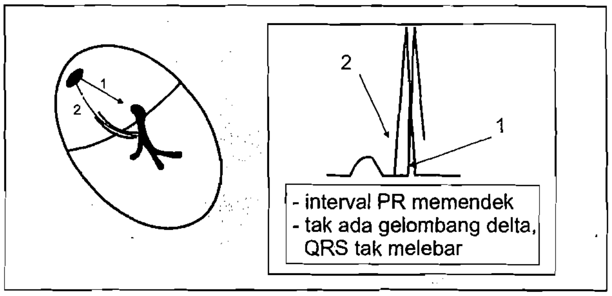
Pre-eksitasi pada jalur James disebut juga sindrom *Lown-Ganong-Levine* (L-G-L). Gambaran EKG pada sindrom L-G-L menggambarkan interval PR yang memendek karena impuls yang melalui jalur ini mencapai ventrikel lebih cepat karena tidak diperlambat oleh simpul-AV. Tetapi aktivasi ventrikel ini berpangkal dari berkas His sehingga jalur aktivasi ini tidak berbeda dari aktivasi normal. Ini menghasilkan kompleks QRS yang normal, tanpa gelombang delta.

Dengan demikian gambaran EKG pada sindrom L-G-L ialah : 1). Interval PR memendek (0,12 det); 2). Tak ada gelombang delta, kompleks QRS normal.

Pre-eksitasi pada Jalur Mahaim

Karena jalur Mahaim dimulai dari berkas His, maka interval PR tidak terpengaruh. Jalur Mahaim mengawali aktivasi pada sebagian ventrikel, sehingga terjadi gelombang delta.

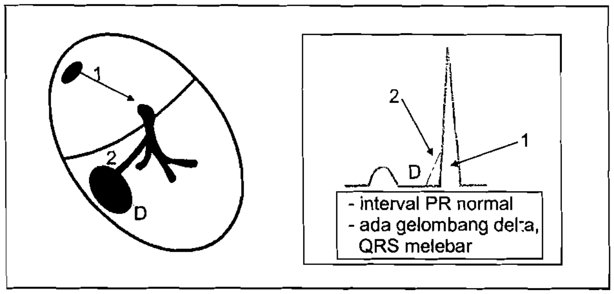
Dengan demikian gambaran EKG pada sindrom pre-eksitasi melalui jalur Mahaim ialah: 1). Interval PR normal; 2). Terdapat gelombang delta, kompleks QRS melebar.



Gambar 38. Pre-eksitasi jalur James: Sindrom Lown Ganong Levine. Impuls dari sinus menempuh dua jalur: jalur 1 ialah jalur normal, jalur 2 melalui jalur James. Impuls melalui jalur 2 mencapai berkas His lebih awal karena tidak mengalami perlambatan di simpul AV, sehingga interval PR memendek, sedangkan bentuk kompleks QRS normal. Aktivasi melalui jalur 2 tak mempunyai efek karena ventrikel dalam periode refakter mutlak

PENYAKIT JANTUNG KORONER

Elektrokardiografi ialah sarana diagnostik yang penting untuk penyakit jantung koroner.Yang dapat ditangkap oleh EKG ialah kelainan miokard yang disebabkan oleh terganggunya aliran koroner.

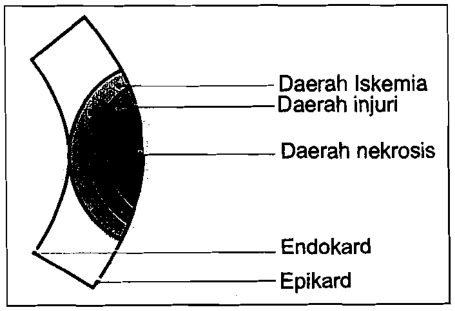


Gambar 39. Pre-eksitasi jalur Mahaim. Impuls dari sinus hingga simpul AV berjalan biasa, sehingga tak ada pengaruh terhadap interval PR. Impuls melali jalur 2 yang berawal dari berkas His, mencapai suatu daerah D di ventrikel (sedikit) lebih awal dari pada aktivsi ventrikel melalui jalur biasa (1), sehingga pada EKG terdapat gelombang delta. Selanjutnya terjadi fusi dari aktivasi melalui kedua jalur tersebut

Terganggunya aliran koroner menyebabkan kerusakan miokard yang dapat dibagi menjadi 3 tingkat: 1). Iskemia, kelainan yang paling ringan dan masih reversibel; 2). Injuri, yaitu kelainan yang lebih berat, tetapi masih reversibel; 3). Nekrosis, yaitu kelainan yang sudah ireversibel, karena kerusakan sel-sel miokard sudah permanen.

Masing-masing kelainan ini mempunyai ciri-ciri yang khas pada EKG. Pada umumnya iskemia dan injuri menunjukkan kelainan pada proses repolarisasi miokard, yaitu segmen ST dan gelombang T.

Nekrosis miokard menyebabkan gangguan pada proses depolarisasi, yaitu gelombang QRS.



Gambar 40. Berbagai derajat iskemia pada infar miokard

Iskemia

Depresi ST. Ini ialah ciri dasar iskemia miokard. Ada 3 macam jenis depresi ST, yaitu : a). Horisontal, b). Landai ke bawah, c). Landai ke atas

Yang dianggap spesifik ialah a dan b. Depresi ST dianggap bermakna bila lebih dari 1 mm, makin dalam makin spesifik.

Inversi T. Gelombang T yang negatif (vektor T berlawanan arah dengan vektor QRS) bisa terdapat pada iskemia miokard, tetapi tanda ini tidak terlalu spesifik. Yang lebih spesifik ialah bila gelombang T ini simetris dan berujung lancip.

Inversi U. Gelombang U yang negatif (terhadap 1) cukup spesifik untuk iskemia miokard.

Injuri

Ciri dasar injuri ialah elevasi ST dan yang khas ialah konveks ke atas. Pada umumnya dianggap bahwa elevasi ST menunjukkan injuri di daerah subepikardial, sedangkan injuri di daerah subendokordial menunjukkan depresi ST yang dalam.

Nekrosis

Ciri dasar nekrosis miokard ialah adanya gelombang Q patologis yaitu Q yang lebar dan dalam, dengan syarat-syarat: lebar ≥ 0,04 detik dalam ≥4 mm atau ≥ 25% tinggi R

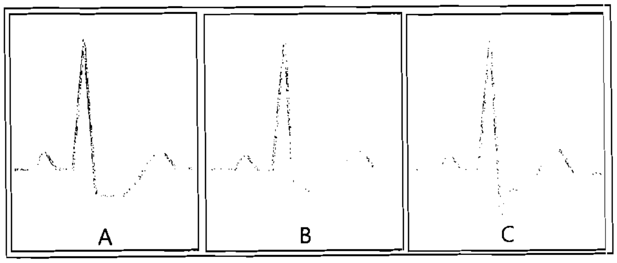
Lokalisasi Dinding Ventrikel pada EKG

Karena iskemia miokard sebagian besar mengenai ventrikel kiri, maka adalah penting untuk menentukan lokalisasi bagian-bagian dinding ventrikel kiri pada EKG.

Pada umumnya dipakai istilah-istilah sebagai berikut:

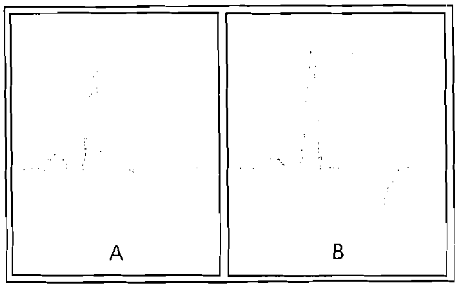
1. Daerah anteroseptal : V1 -V4
2. Daerah anterior ekstensif : V1-V6, I dan aVL
3. Daerah anterolateral: V4-V6, I dan aVL
4. Daerah anterior terbatas : V3-V5
5. Daerah inferior: II, III dan aVF
6. Daerah lateral tinggi : I dan aVL
7. Daerah posterior murni memberikan bayangan cermin dari V1, V2 dan V3 terhadap garis horisontal.

Proyeksi dinding-dinding ventrikel kanan pada umumnya terlihat pada V4R-V6R. Sering bersamaan dengan II,III, dan aVF.



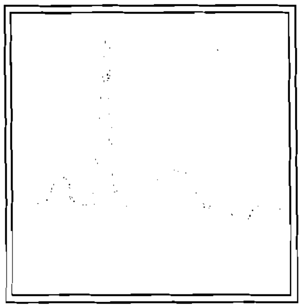
Gambar 41. Depresi ST pada iskemia miokard

a. Depresi ST horisontal, spesifik untuk iskemia
b. Depresi ST landai ke bawah, spesifik untuk iskemia
c. Depresi ST landai ke atas, kurang spesifik untuk iskemia

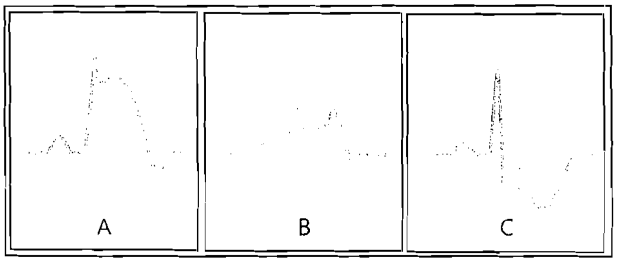


Gambar 42. Depresi T pada iskemia miokard

a. Inversi T pada umumnya kurang spesifik untuk iskemia
b. Inversi T yang berujung lancip dan simetris (seperti ujung anak panah), spesifik untuk iskemia

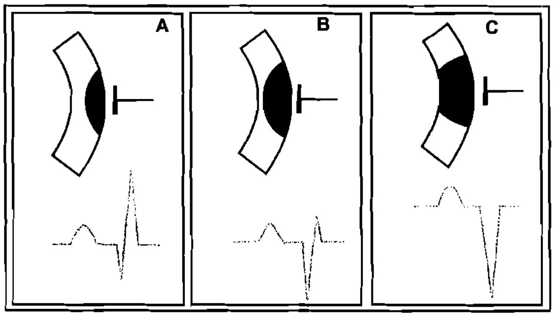


Gambar 43. Inversi U, cukup spesifik untuk iskemia



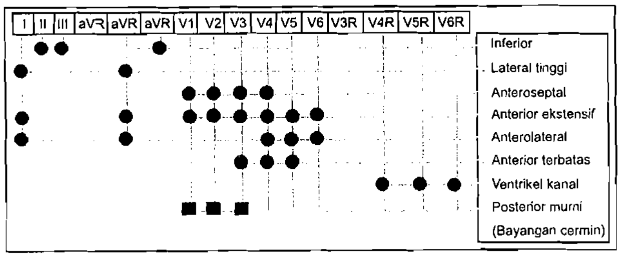
Gambar 44. Injuri miokard

a. Elevasi ST cembung ke atas, spesifik untuk injuri (epikard)
b. Elevasi ST cekung ke atas, tidak spesifik
c. Depresi ST yang dalam, menunjukkan injuri sub-endokardial

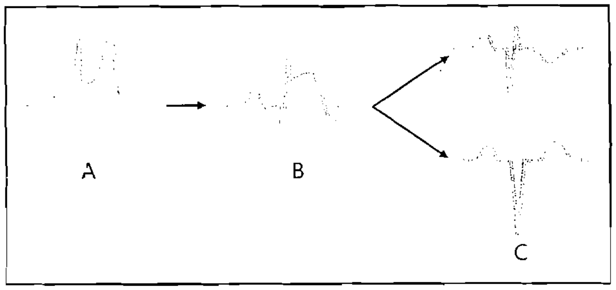


Gambar 45. Nekrosis miokard. Pada umumnya dianggap: Q menunjukkan tebalnya nekrosis, R menunjukkan sisa miokard yang masih hidup

a. Bentuk qR: nekrosis dengan sisa miokard sehat yang cukup
b. Bentuk Qr: nekrosis tebal dengan sisa miokard sehat yang tipis
c. Bentuk QS: nekrosis seluruh tebal miokard, yaitu transmura


I
II
III
aVR
aVR
aVR
V1
V2
V3
V4
V5
V6
V3R
V4R
V5R
V6R
Inferior
Lateral tinggi
Anteroseptal
Anterior ekstensif
Anterolateral
Anterior terbatas
Ventrikel kanal
Posterior murni
(Bayangan cermin)

Gambar 46. Lokalisasi dinding ventrikel pada EKG



Gambar 47. Gambaran EKG pada infark miokard akut : evolusi

a. Fase hiperakut
b. Fase ovulasi lengkap
c. Fase infark lama

GAMBARAN EKG PADA INFARK MIOKARD AKUT

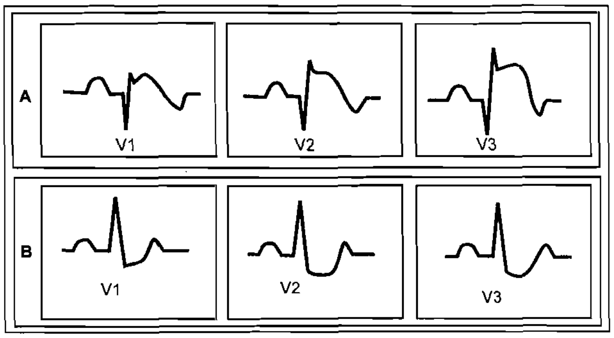
Umumnya pada infark miokard akut terdapat gambaran iskemia, injuri dan nekrosis yang timbul menurut urutan tertentu sesuai dengan perubahan-perubahan pada miokard yang disebut evolusi EKG. Evolusi terdiri dari fase-fase sebagai berikut:

Fase awal atau fase hiperakut: 1). Elevasi ST yang nonspesifik, 2).T yang tinggi dan melebar.

Fase evolusi lengkap : 1). Elevasi ST yang spesifik, konveks ke atas, 2). T yang negatif dan simetris, 3). Q patologis.

Fase infark lama: 1). Q patologis, bisa QS atau Qr. 2). ST yang kembali iso-elektrik, 3). T bisa normal atau negatif

Beberapa catatan tentang EKG pada infark miokard : 1). Timbulnya kelainan-kelainan EKG pada infark miokard akut bisa terlambat, sehingga untuk menyingkirkan diagnosis infark miokard akut, diperlukan rekaman EKG serial; 2). Fase evolusi berlangsung sangat bervariasi, bisa beberapa jam hingga 2 minggu. Bila elevasi ST bertahan hingga 3 bulan, maka dianggap telah terjadi aneurisma ventrikel; 3). Selama evolusi atau sesudahnya, gelombang Q bisa hilang sehingga disebut infark miokard non-Q. Ini terjadi 20-30% kasus infark miokard; 4). Gambaran infark miokard subendokardial pada EKG tidak begitu jelas dan memerlukan konfirmasi klinis dan laboratoris. Pada umumnya terdapat depresi ST yang disertai inversi T yang dalam yang bertahan beberapa hari; 5). Pada infark miokard pada umumnya dianggap bahwa Q menunjukkan nekrosis miokard, sedangkan R menunjukkan miokard yang masih hidup, sehingga bentuk Qr menunjukkan infark non-transmural sedangkan bentuk QS menunjukkan infark transmural. Pada infark miokard non-Q, berkurangnya tinggi R menunjukkan nekrosis miokard; 6). Pada infark miokard dinding posterior murni, gambaran EKG menunjukkan bayangan cermin dari infark miokard anteroseptal terhadap garis horisontal, jadi terdapat R yang tinggi di V1, V2, V3 dan disertai T yang simetris.



Gambar 48. Contoh lokasi infark miokard

a. Infark akut anteroseptal
b. Infark akut posterior murni

ANEKA KELAINAN ELEKTROKARDIOGRAFI

Hiperkalemia

Bila kadar kalium darah meningkat, berturut-turut akan nampak kelainan: 1).T menjadi tinggi dan lancip, 2). R menjadi lebih pendek, 3). QRS menjadi lebar, 4). QRS bersatu dengan T, sehingga segmen ST hilang, 5). P mengecil dan akhirnya menghilang.

Hipokalemia

Bila kadar kalium darah menurun, berturut-turut akan tampak kelainan-kelainan: 1). U menjadi prominen, 2).T makin mendatar dan akhirnya terbalik, 3). Depresi ST, 4). Interval PR memanjang. Sering U yang prominen dikira T sehingga seolah-olah interval QT memanjang.

Hiperkalsemia

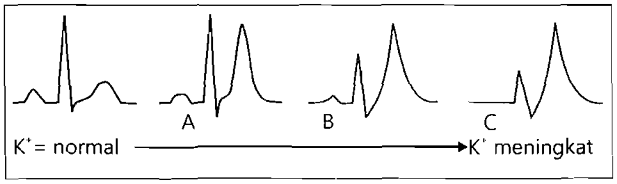
Kelainan EKG yang terpenting ialah interval QT yang memendek.

Hipokalsemia

Kelainan EKG yang terpenting ialah perpanjangan segmen ST, sehingga interval QT memanjang.

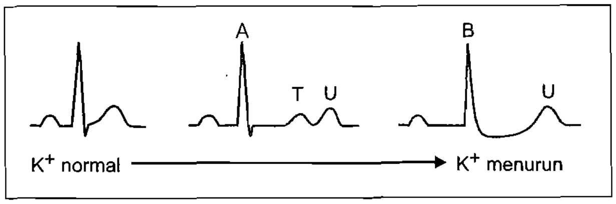
Digitalis

Digitalis dapat mempengaruhi bentuk QRS-T, yang disebut efek digitalis: 1). Memperpendek interval QT, 2). Depresi ST, mulai dengan menurun landai disusul bagian akhir yang naik dengan curam. 3). Sering menjadi rendah. Selain itu bisa terjadi gangguan pembentukan dan penghantar impuls.



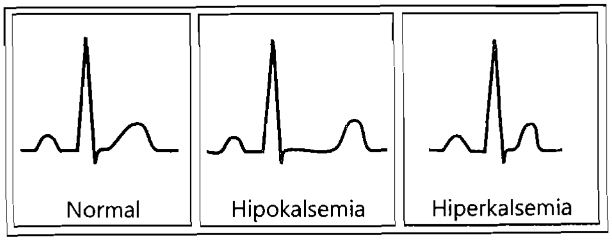
Gambar 49. Gambaran EKG pada hiperkalemia. Bila kadar K^+ makin meningkat:

a. T meninggi dan lancip, R menjadi pendek
b. QRS melebar dan bersatu dengan T
c. P merendah dan hilang



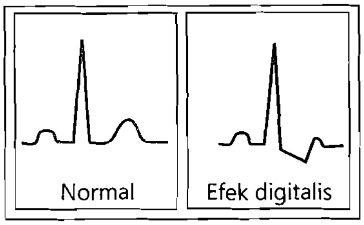
Gambar 50. Gambaran EKG pada hipokalemia. Bila K^+ makin menurun:

a. U prominen, T mendatar
b. Depresi ST, T terbalik, PR memanjang

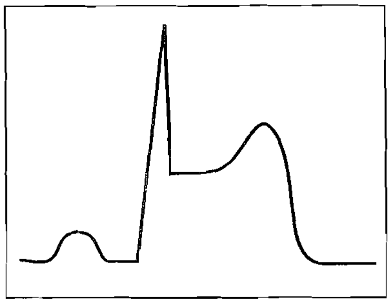


Gambar 51. Gambaran EKG pada hipo dan hiperkalsemia

Hipokalsemia : QT memanjang terutama karena perpanjangan ST
Hiperkalsemia : QT memendek, terutama karena pemendekan ST



Gambar 52. Efek digitalis. QT yang memendek, depresi ST yang menurun landai dan kemudian naik dengan curam dan T yang rendah



Gambar 53. Perikarditis akut. Elevasi ST kurang dari 5 mm, bentuk cekung ke atas, tidak timbul Q

PERIKARDITIS

Pada perikarditis, biasanya teriadi peradangan pada epikard, sehingga gambaran EKG menyerupai gambaran iniuri pada epikard berupa elevasi ST. Pada perikarditis yang hanya sedikit menimbulkan peradangan pada epikard maka EKG bisa normal.

Kelainan EKG yang khas untuk perikarditis ialah sebagai berikut:

1. Elevasi segmen ST : a). Biasanya luas kecuali V1 dan aVR, b).Bentuk konkaf ke atas, c). Kurang dari 5 mm
2. T menjadi terbalik, terutama setelah segmen ST kembali ke garis isoelektrik.
3. Tidak timbul Q.

Pada efusi perikardial, tanpa adanya peradangan epikardial, tidak terdapat elevasi ST. Dalam hal ini gambaran EKG hanya menunjukkan voltase yang rendah pada QRS dan T.

Mengenai gambaran EKG pada kelainan irama jantung (aritmia) dibahas khusus pada topik khusus di bagian lain buku ini.

REFERENSI

Arrhytmia -a Guide to Clinical Electrocardiology. Erik Sandoe, Bjarne Sigurd. Publishing Partners Verlags GmbH., 1991.

Arrhytmia. Diagnosis and Management. Erit Sandoe, Bjarne Sigurd Fachmed AG-Verlag fur Fach-medien, 1984.

Castellanos A, Kessler KM, Meyerburg RJ. The resting electrocardiogram. In: Hurst, The Heart, Eight Edition, McGraw-Hilll nc. 1994, 321-52,

Fish C. Electrocardiography and vectocardiog- raphy. In: Braunwald, Heart Disease, Fourth Edition, WB Saunders Company. 1992: 116-60.

Hein J.J. Wellens, Mary B. Conover. The ECG in Emergency Dedsion Making WB. Saunders Com- pany.1992.

Mark Silverman E. Myerburg RJ. Willis HurstJW. Electrocardiography, Basic Concepts and Clinical Application. McGraw-Hill Book Company, 1983.

Thomas Bigger, J.Jr. The electrical activity of the heart. In :Hurst .The Heart, , Eight Edition, 1994: 645-57.

Waldo AL, Wit AL. Mechanism of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In: Hurst, The Heart, Eight Edition, McGraw-Hilllnc. 1994: 656-97.

WHO ISFC Task Force. Classification of cardiac arrhytmias and conduction disturbances. Am Heart J, 1979; 98(2): 263-7.

WHO/ISFCTaskForce. Definition of terms related to cardiac rhytm. Am Heart J, 1978; 95(6): 796-806.

36

ELEKTROKARDIOGRAFI PADA UJI LATIH JANTUNG

Ika Prasetya Wijaya

PENDAHULUAN

Uji latih jantung dengan menggunakan treadmil sering dikenal dengan tes treadmil. Uji latih ini sudah sering dilakukan sebagai cara untuk mengetahui adanya gangguan pada pembuluh darah koroner, gangguan irama serta menjadi bahan referensi untuk pemeriksaan lanjutan untuk mengetahui adanya kelainan jantung. Ada dua cara yang dikenal sebagai uji latih yakni dengan treadmil atau dengan sepeda ergometri.

Sebelum pelaksanaan tes semua alat dan perlengkapan guna tindakan kedaruratan harus tersedia dalam jangkauan tenaga pelaksana. Defibrilator, oksigen dan obat-obat untuk mengatasi terjadinya gangguan pada jantung merupakan hal yang wajib tersedia. Tenaga yang melaksanakan harus mengerti tatalaksana tindakan kedaruratan kardiak dan sudah menjalani pelatihan sebelumnya.

Alat treadmil sebaiknya mempunyai jalur aman di sisinya untuk menjaga keamanan pasien. Lengan pasien juga harus bebas dari alat agar mudah dilakukan pemeriksaan tekanan darah oleh pemeriksa.

PERSIAPAN SEBELUM TES

Pasien disarankan untuk tidak makan, minum dan merokok dua jam sebelum tes. Lakukan anamnesis tentang riwayat penyakit pasien dan kemampuan aktivitas fisik pasien terakhir untuk melengkapi status. Laksanakan pemeriksaan awal dalam keadaan istirahat pada pasien dalam posisi yang nyaman. Semua ini untuk mengetahui apakah pasien memiliki gejala yang menjadi kontraindikasi mutlak maupun relatif tes ini. (Tabel 1).

Tabel 1. Kontraindikasi Uji Latih Jantung

Mutlak
- Infark miokard akut dalam 2 hari
- Angina tak stabil yang risiko tinggi
- Aritmia jantung tak terkontrol dengan gejala dan gangguan hemodinamik
- Stenosis aorta berat dengan gejala
- Infark paru atau emboli paru akut
- Perikarditis atau miokarditis akut
- Diseksi aorta akut

Relatif
- Stenosis di pembuluh koroner left main
- Penyakit jantung katup stenosis yang sedang
- Gangguan elektrolit
- Hipertensi berat
- Takiaritmia dan bradiaritmia
- Kardiomiopati hipertrofi dan bentuk lain hambatan aliran ke luar jantung
- Gangguan fisik dan mental yang mengganggu jalannya pemeriksaan
- Blok atrioventrikular derajat tinggi

Pelaksana tes wajib pula mengetahui obat-obat yang dikonsumsi pasien sebelum melaksananakan tes. Penggunaan obat penghambat ß sebaiknya tidak dihentikan bila memang sangat diperlukan pasien walau dapat mempengaruhi hasil tes. Persiapan juga dilakukan terhadap kebersihan kulit agar tidak menimbulkan banyak artefak pada rekaman EKG.

Pemeriksaan EKG 12 lead wajib dilakukan sebelum tes baik pada posisi berbaring dan berdiri. Pemasangan elektroda sebaiknya menghindari daerah lengan agar tidak menimbulkan gangguan rekaman. Jadi elektrode lengan sebaiknya diletakkan di bahu, elektroda hijau (*ground*) di spina pinggang dan untuk kaki kanan di bawah umbilikus, atau modifikasi lainnya.

PELAKSANAAN TES

Komplikasi dapat diketahui segera bila kita tetap melakukan pengawasan pada tekanan darah, mengawasi hasil rekaman EKG, bertanya pada pasien tentang gejala yang dialami dan gejala keletihan dan melakukan penilaian terhadap semua gejala atau tanda yang muncul saat tes. Selama tes berlangsung sebaiknya lengan pasien tidak memegang dengan kencang pada tempat pegangan agar tidak menimbulkan hasil yang tidak sesuai dengan kemampuan pasien.

Target frekuensi nadi sebaiknya tidak terlalu bergantung pada umur agar tidak mengacaukan kemampuan yang dimiliki pasien, karena kemampuan yang ada bersifat individual. Walau demikian sebagai patokan pencapaian kerja fisik dapat digunakan. Kapan kita melakukan penghentian tes dapat dilihat di tabel 2.

Tabel 2. Indikasi Menghentikan Uji Latih

Mutlak

- Tekanan darah sistolik turun drastis > 10 mmHg dari hasil pemeriksan sebelum uji latih disertai bukti lain adanya gejala iskemia
- Angina sedang ke berat
- Gejala sistem saraf meningkat (seperti ataksia, mengantuk dan gejala sinkop)
- Tanda rendahnya perfusi (sianosis dan pucat)
- Sulit untuk evaluasi EKG dan tekanan darah
- Pasien meminta berhenti
- Takikardia ventrikel menetap
- Elevasi ST (>1.0 mm) tanpa ada diagnosis gelombang Q (selain lead V1atau aV)

Relatif

- Tekanan darah sistolik turun drastis > 10 mmHg dari hasil pemeriksaan sebelumnya namun tanpa disertai gejala iskemia
- Perubahan ST dan QRS seperti menurunnya ST (>3 mm penurunan segmen ST baik horisontal maupun *downsloping*) atau perubahan aksis tetap
- Aritmia selain aritmia ventrikel sustained t
- Hipertensi berat
- Takiaritmia dan bradiaritmia
- Lemas, sesak napas, timbul mengi, kram kaki atau gejala klaudikasio
- Terjadi *bundle branch block* pada konduksi intraventrikular yang tidak dapat dibedakan dengan takikardia ventrikel
- Nyeri dada yang meningkat
- Hipertensi yang meningkat

Untuk mengetahui kemampuan pasien sesungguhnya, dapat digunakan skala Borg.

FASE PEMULIHAN SETELAH TES

Setelah mencapai kemampuan maksimal, maka pasien diminta untuk berhenti secara teratur. Setelah alat teadmil berhenti sempurna, pasien tetap menggerakkan kakinya seperti jalan di tempat dengan santai. Hal ini untuk mengurangi terjadinya perubahan gambaran EKG. Setelah dianggap cukup, pasien duduk atau dapat pula berbaring sambil tetap dilakukan pengawasan dan rekaman 10 detik pertama setelah kaki berhenti. Pengawasan pasca tes dilakukan selama 5 menit walau terkadang dilakukan lebih lama sampai gejala atau gambaran perubahan EKG berkurang atau hilang.

Tabel 3.

15-Grade Scale		**I,II-Grade Scale**	
6		0	*Nothing*
7	*Very, very light*	0.5	*Very, very weak (just..*
8		1	*Very weak*
9	*Very light*	2	*Weak (light)*
10		3	
11	*Fairly light*	4	*Somewhat strong*
12		5	*Strong (..)*
13	*Somewhat hard*	6	
14		7	*Very strong*
15	*Hard*	8	
16		9	
17		10	*Very, very strong* (hampir maksimum)
18			
19	*Very, very hard*		Maksimum
20			

* From berg GA. Med Sport. 1982;14:377-381. Reproduced with permission

PROTOKOL YANG DIGUNAKAN

Ada beberapa macam protokol. Yang sering digunakan adalah protokol Bruce dan Naughton. Pada metode Bruce, selama menjalani uji latih, pasien akan mendapatkan beban dari alat dengan menaikkan ban berjalan beberapa derajat disertai penambahan kecepatan setiap peningkatan stage. Metode Naughton hanya ada peningkatan kecepatan perlahan saja.

FREKUENSI NADI

Target denyut jantung yang akan dicapai sebaiknya bukan menjadi masalah untuk tidak memastkan bahwa hasil tes tidak dapat diolah. Semua hasil tes disimpulkan sesuai dengan gejala atau gambaran rekaman yang terjadi selama pelaksanaan tes.

PEMULIHAN DENYUT JANTUNG

Denyut Jantung atau frekuensi nadi akan berkurang dengan cepat setelah tes dihentikan. Apabila berkurangnya denyut jantung kurang dari 20 kali/menit pada menit pertama dan kedua, maka ini menjadi prediktor meningkatnya risiko kematian.

TEKANAN DARAH

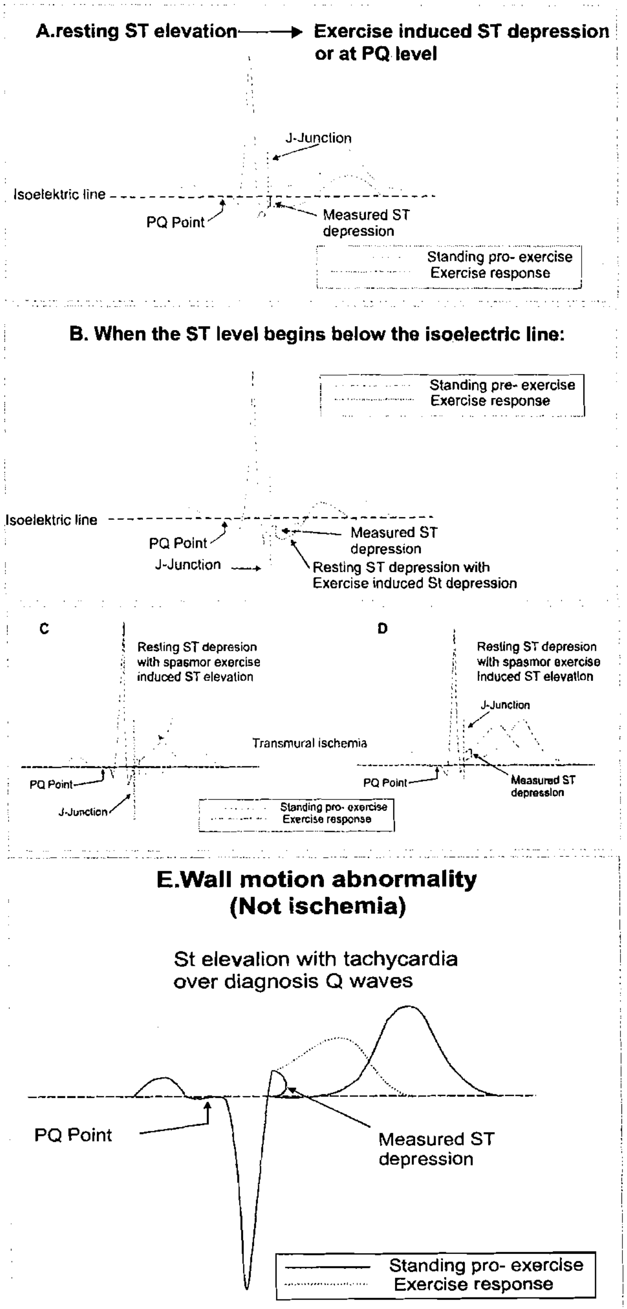
Tekanan darah sistolik seharusnya naik saat tes berlangsung. Bila terjadi penurunan tekanan darah di bawah tekanan darah sebelum tes, bisa menjadi kriteria yang diwaspadai. Bila terjadi aktivitas yang menyebabkan terjadinya hipotensi, maka dianggap terjadi disfungsi ventrikel kiri, iskemia atau obstruksi aliran keluar. Peningkatan tekanan darah yang cepat saat tes berlangsung menjadi penilaian adanya kemungkinan timbulnya iskemia.

KAPASITAS FUNGSIONAL

Kemampuan mencapai kapasitas maksimal saat aktivitas menjadi salah satu penilaian. Untuk mengetahui dapat disesuaikan dengan skala MET. (Tabel 4).

Tabel 4. Kapasitas Latihan yang Ekuivalen dengan Nilai MET

1 MET	istirahat
2 METs	Setara berjalan dengan kecepatan 2 mil/ jam
4 METs	Setara berjalan dengan kecepatan 4 mil/ jam
<5 METs	Prognosis buruk: puncakkebutuhan untuk aktivitas dasar sehari-hari
10 METs	prognosis dengan terapi medis sama baiknya dengan operasi pintas arteri koroner
13 METs	prognosis baik terlepas dari respon latihan lain
18 METs	Atlet ketahanan lebih
20 METs	Atlet kelas dunia


A.resting ST elevation → Exercise induced ST depression or at PQ level
J-Junction
Isoelektric line
PQ Point
Measured ST depression
Standing pro- exercise
Exercise response
B. When the ST level begins below the isoelectric line:
Standing pre- exercise
Exercise response
Isoelektric line
PQ Point
J-Junction
Measured ST depression
Resting ST depression with Exercise induced St depression
C
Resting ST depresion with spasmor exercise induced ST elevation
PQ Point
J-Junction
D
Resting ST depresion with spasmor exercise Induced ST elevation
J-Junction
Transmural ischemia
PQ Point
Measured ST depression
Standing pro- exercise
Exercise response
E.Wall motion abnormality (Not ischemia)
St elevation with tachycardia over diagnosis Q waves
PQ Point
Measured ST depression
Standing pro- exercise
Exercise response

Gambar 1. Berbagai profil/ depresi segmen ST yang sesuai dengan iskemia dan non iskemia

INTERPRETASI EKG

Depresi ST segmen menunjukkan iskemia subendokardial. Digunakan gambaran pada lead V5, serta II dan aVF. Gambaran EKG pada kemampuan maksimal (*excercise maximal*) dan masa 3 menit saat *recovery* menjadi waktu yang perlu diwaspadai.

Aktivitas tes yang menimbulkan elevasi atau depresi segmen ST menunjukkan adanya iskemia. Elevasi menggambarkan terjadinya iskemia transmural yang bersifat aritmogenik, biasa berhubungan dengan spasme dan lesi yang jelas pada arteri. Elevasi juga bisa menjadi patokan lokasi lesi. Depresi biasanya berhubungan dengan iskemia subendokardial yang tidak aritmogenik dan tidah berhubungan dengan spasme maupun lokasi lesi.

Uji latih jantung juga dapat menimbulkan timbulnya aritmia. Yang sering terjadi adalah kontraksi ventrikular prematur (PVC). Biasa terjadi pada orang usia lanjut dengan penyakit kardiovaskular, PVC saat istirahat maupun akibat iskemia. Baik akibat aktivitas maupun istirahat, PVC menjadi prediktor timbulnya perburukan.

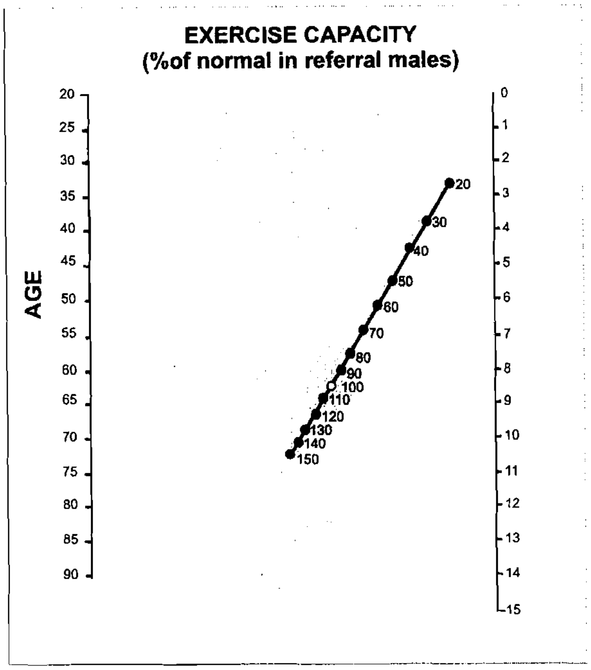
SKOR TES AKTIVITAS

ACC/AHA menganjurkan untuk menggunakan skor guna meningkatkan kemampuan tes untuk mencapai hasil yang sesuai denga keadaan penyakit pasien. Dapat digunakan nomogram berikut. (Gambar 2).

Skor yang sering digunakan adalah skor Duke's

Skor treadmil= lama *excercise* (5 kali deviasi ST (4 kali indeks angina TM)

Lama *excercise* dalam menit, deviasi ST dalam mm dan indeks angina TM (treadmil) adalah: 0 untuk tidak ada angina, 1 untuk angina yang tidak mempengaruhi *excercise*, 2 untuk angina yang menyebabkan hambatan *excercise*. Bila skor kurang atau sama dengan -11 maka risiko meningkat. Sedangkan skor lebih atau sama dengan +5 risiko rendah.



Gambar 2. Normogram kapasitas latihan pada pria dewasa normal

Sebelum melakukan tes aktivitas sebaiknya kita mengetahui kira-kira pasien perlu menjalani pemeriksaan angiografi atau tidak. Untuk menilainya dapat digunakan tabel berikut. Bila pasien telah menjalani uji latih jantung maka untuk tindakan lanjut yang diperlukan pasien dapat diprediksi melalui tabel-tabel di bawah ini:

Variabel	Lingkari Jawaban	Jumlah	Tes Pendahuluan
[redacted]	[redacted]	[redacted]	<9 = Kemungkinan rendah 9-15 = Kemungkinan menengah >15 = Kemungkinan Tinggi
Status estrogen	Positif = -3		
	Negatif = 3		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Obesitas	Ya = 1		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Hiperkolesterolemia	Ya = 1		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Merokok	Ya = 1		
	Total Skor		

Variabel	**Lingkari Jawaban**	**Jumlah**	**Wanita**
[redacted]	[redacted]		<37 = Kemungkinan rendah 37-57 = Kemungkinan menengah >57 = Kemungkinan Tinggi
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
Deprsi segmen ST setelah aktivitas	1 -2 mm =6		
	>2 mm =10		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
Riwayat angina	Pasti/tipikal =10		
	Murgkin/atipikal =6		
	Nyeri non jantung =2		
[redacted]	[redacted]		
Diabetes?	Ya =10		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
Status Estrogen	Positif =-5, Negatif=5		
	Total skor:		

Variabel	**Lingkari Jawaban**	**Jumlah**	**Pria**
[redacted]	[redacted]	[redacted]	<40 = Kemungkinan rendah 40-60 = Kemungkinan menengah >60 = Kemungkinan Tinggi
Deprsi segmen ST setelah aktivitas	1 -2 mm =15		
	>2 mm =25		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
Riwayat angina	Pasti/tipikal =5		
	Mungkin/atipikal =3		
	Nyeri non jantung =1		
[redacted]	[redacted]		
Diabetes?	Ya =5		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
	Total skor::		

REFERENSI

Chaitman BR. Exercise stress testing. Dalam Braunwald's et al editor. Heart disease, a textbook of cardivascular medicine. Edisi 7. New York. 2005. 153-85

Engel G et al. ECG exercise testing. Dalam: Fuster V et al editor. Hurst's the heart. Edisi 11. New York, McGraw-Hill. 2004: 467-80.

37

PEMANTAUAN IRAMA JANTUNG *(HOLTER MONITORING)*

M. Yamin, Daulat Manurung

PENDAHULUAN

Ada tiga hal penting yang harus diketahui oleh seorang dokter yang dihadapkan pada kasus gangguan irama jantung (aritmia) yaitu jenis aritmia, gejala yang berkaitan dengan aritmia tersebut, dan penyebab atau penyakit yang mendasarinya. Rekaman EKG permukaan 12 sandapan sering tidak dapat memberikan informasi tersebut secara lengkap. Untuk tujuan ini pemantauan irama jantung ambulatori yang non-invasif (*Holter Monitoring*) telah digunakan secara luas. Selain untuk mendeteksi aritmia HM kerap dipakai untuk membantu diagnosis penyebab sinkop. Teknik ini pertama kali diperkenalkan oleh Holter pada tahun 1950-an.

Komponen pada Holter Monitoring (HM) terdiri dari alat perekam (*recorder*) 24 jam yang berbentuk kaset, penanda waktu internal, catatan aktivitas dan gejala, dan tombol penanda gejala (*symptom-indicator button*). Sistem ini dihubungkan dengan elektrode dua sadapan untuk mendapatkan gambaran EKG yang optimal.

HM biasanya digunakan pada pasien dengan gejala aritmia yang muncul setiap hari karena hanya dipasang selama 24 jam. Untuk pasien dengan aritmia yang jarang (muncul dalam dua atau tiga hari sekali), digunakan modifikasi HM yaitu alat perekam kejadian (*event recorder*) yang merekam EKG secara terus-menerus pada pita dan hanya kejadian 30 sampai 90 detik terakhir yang dapat diputar ulang. Saat pasien merasakan gejala aritmia maka ia dapat mengaktifkan tombol dan menghentikan rekaman serta mengirim data melalui telepon ke pusat penerima data. Modifikasi HM yang tercanggih adalah ILR (*implanttable loop recorder*) yang ditanam di bawah kulit seperti pacu jantung. Alat ini merekam EKG secara berkesinambungan selama 24 jam dan menghapusnya kembali. Bila pasien mengalami gejala maka dapat dilakukan interogasi dengan alat khusus yang disebut *programmer*. ILR dapat dipakai selama satu tahun. Alat ini bermanfaat untuk diagnosis aritmia yang sangat jarang muncul yang biasanya disertai sinkop.

INDIKASI

Indikas penggunaan HM adalah:

- Menilai gejala yang mungkin berkaitan dengan aritmia:
  - Pasien dengan sinkop atau *near-syncope* yang tidak dapat diterangkan atau gejala pusing dengan penyebab yang tidak jelas
  - Pasien dengan palpitasi berulang dan tidak dapat diterangkan
- Menilai Terapi antiaritmia
- Menilai fungsi alat pacu jantung dan *implantable cardioverter defibrillator* (ICD)

INTERPRETASI

Beberapa hal penting yang harus diperhatikan dalam interpretasi hasil HM adalah aritmia muncul intermiten, variasi diurnal terhadap irama jantung, adanya pengaruh aktivitas fisik dan tekanan emosi (*stress emotional*) terhadap aritmia.

Hasil rekaman data dianalisis secara otomatis oleh komputer. Teknisi akan membantu pelacakan (*scanning*) dan menyunting data. Sistem komputer akan menghitung laju jantung, *premature atrial* dan *ventricular beat*, dan takikardia lainnya.

Dokter yang melakukan penafsiran harus mengaitkan data rekaman dengan gambaran klinis dan gejala yang dirasakan pasien. Sering didapatkan kelainan irama pada pasien dengan jantung normal dan tidak bergejala seperti sinus bradikardia berat (laju nadi kurang dari 40 x/menit), *sinus pause, premature atrial* dan *ventricular beat*, bahkan blok atrioventrikular tipe Wenckebach (terutama saat tidur). Adanya sinus aritmia dan sinus bradikardia berat dalam keadaan istirahat pada atlit terlatih adalah normal. Sebaliknya bila didapatkan irama sinus normal pada saat pasien merasakan gejala yang berat maka harus dipikirkan penyebab non-aritmia.

Jenis aritmia yang ditemukan dapat dikelompokkan ke dalam tiga kategori berikut ini:

- Risiko tinggi:
  - Takikardia ventrikel
  - Fibrilasi ventrikel
  - Blok AV total dengan *escape beat* yang tidak memadai
  - Wolf-Parkinson-White dengan konduksi cepat saat fibrillasi atrial (AF)
- Risiko sedang:
  - *Premature Ventricular Contraction* (PVC) kompleks yang disertai penyakit jantung
  - Blok AV derajat 2
  - Blok AV derajat 3 dengan *escape beat* yang memadai
- Risiko rendah
  - *Premature atrial complex*
  - PVC
  - Disfungsi sinus node
  - Takikardia supraventrikel
  - Blok AV derajat 1
  - PVC kompleks tanpa kelainan jantung

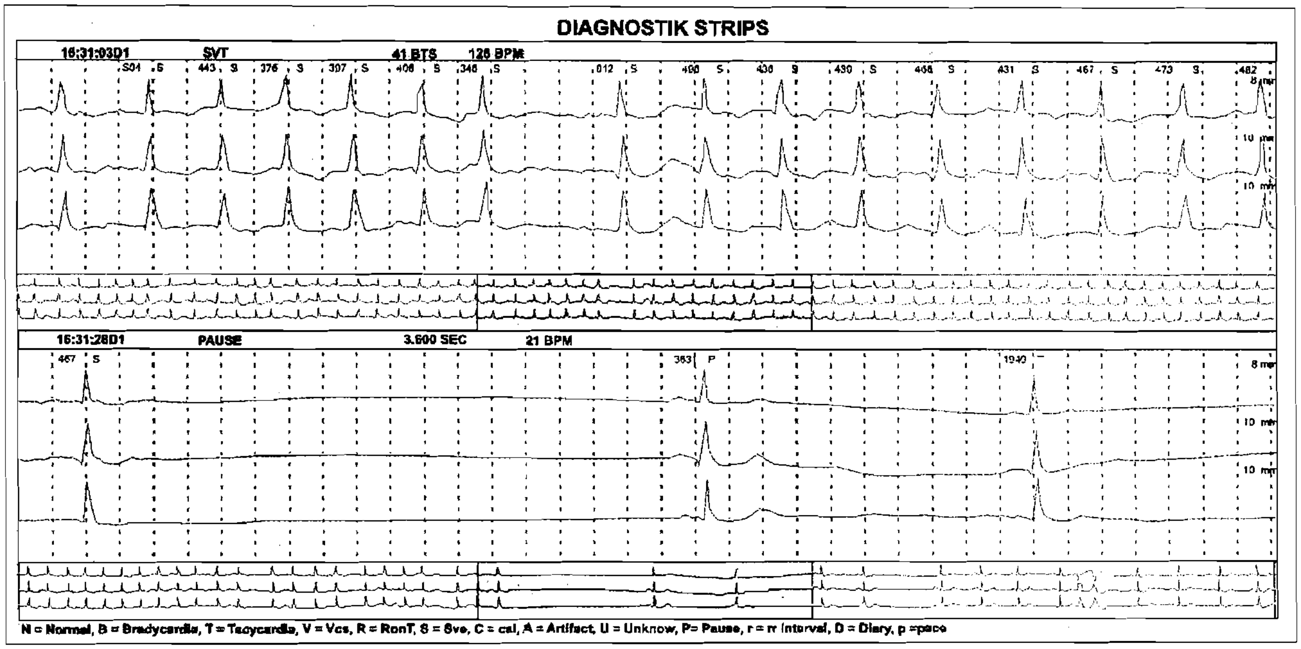
Setelah menentukan jenis aritmia yang didapat, langkah selanjutnya adalah mencari gejala yang berkaitan dengan aritmia tersebut. Secara umum gejala yang dikeluhkan pasien adalah palpitasi, pusing, hampir pingsan, dan kehilangan kesadaran (sinkop). Aritmia yang disertai kehilangan kesadaran menandakan adanya gangguan hemodinamik. Bradiaritmia atau takiaritmia seperti ini berisiko tinggi untuk terjadinya kematian mendadak. Gejala tersebut dikelompokkan menjadi:

1. Risiko tinggi: hampir pingsan, pingsan, dan *aborted sudden death*
2. Risiko sedang: pusing, palpitasi berat, perburukan gejala gagal jantung
3. Risiko rendah: pusing ringan, palpitasi.

Gambar 1 memperlihatkan rekaman HM pada pasien dengan keluhan utama berdebar dan hampir pingsan.

Data berikutnya yang harus dicari adalah penyakit yang mendasari aritmia tersebut. Ditemukannya PVC kompleks pada pasien dengan jantung normal tidak memberikan nilai prognostik yang bermakna. Sebaliknya PVC kompleks pada pasien dengan penurunan fungsi ventrikel kiri memberikan implikasi yang bermakna untuk terjadinya kematian mendadak.

Dengan semua informasi di atas maka dapat ditentukan strategi penanganan yang tepat: menghilangkan gejala atau mencegah kematian mendadak.


DIAGNOSTIK STRIPS
16:31:03D1 SVT 41 BTS 126 BPM
16:31:28D1 PAUSE 3.600 SEC 21 BPM
8 mm
10 mm
10 mm
N = Normal, B = Bradycardia, T = Tacycardia, V = Vcs, R = RonT, S = Sve, C = cal, A = Artifact, U = Unknow, P= Pause, r = rr interval, D = Diary, p =pace

Gambar 1. Rekaman Holter monitoring pada pasien dengan keluhan utama palpitasi dan hampir pingsan. Terekam aritmia berupa fibrilasi atrial dan henti sinus (*sinus arrest*).

KESIMPULAN

Diagnosis aritmia tidak selalu dapat ditegakkan dengan rekaman EKG permukaan sesaat. Apalagi untuk menghubungkan antara aritmia dengan gejala yang dirasakan pasien. *Holter Monitoring* (HM) merupakan alat sederhana yang bersifat noninvasif yang dapat memberikan jalan keluar atas kesulitan tersebut.

Interpretasi hasil HM harus dilakukan secara holistik dengan mengintegrasikan gejala, jenis aritmia yang ditemukan, dan penyakit/kelainan jantung yang mendasarinya. Berdasarkan itu dilakukan stratifikasi risiko rendah, sedang, dan tinggi. Penanganan aritmia secara umum diarahkan untuk mengurangi gejala dan mencegah kematian mendadak akibat aritmia fatal.

REFERENSI

Dougherty AH and Naccarelli GV. Noninvasive evaluation in patient with cardiac arrhythmias. In: Vlay SC. A practical approach to cardiac arrhythmias. 2nd Ed, Liitle, Brown and Company, 1996

Fogoros RN. Electrophysiologic testing. 3rd Ed, Blackwell Science, 1999

Lee H. Ambulatory electrocardiography and electrophysiology testing. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Heart diease: a textbook of cardiovascular medicine.7th Ed, Elsevier Sauders, 2005.

Wrought RA and Wagner GS. Electrocardiographic monitoring. In:Waught RA, Ramo BW, Wagner GS (Eds). Cardiac arrhythmias: a practical guide for clinician. 2nd Ed, FA Davis Company, 1994.

38

RADIOLOGI JANTUNG

Idrus Alwi

RADIOLOGI DADA NORMAL

Pada pembacaan foto *rontgen* dada, pendekatan secara sistematis penting untuk dilakukan, dimulai dari penilaian anatomi dan selanjutnya fisiologi. Pendekatan ini tentu saja didasarkan pada pemahaman mengenai apa yang dimaksud dengan normal.

Pada pemeriksaan *rontgen* dada posterio-arterior (PA) yang baku, diameter keseluruhan jantung yang normal adalah kurang dari setengah diameter tranversal toraks. Jantung pada daerah toraks kisarannya tiga perempat ke kiri dan seperempat ke kanan dari tulang belakang. Area mediastinum lebih sempit. Biasanya aorta *descendens* dapat didefinisikan dari arkus ke kubah diafragma di sisi kiri. Di bawah arkus aorta, dapat dilihat hilus pulmonal, sedikit lebih tinggi pada bagian kiri dibandingkan dengan bagian kanan. Pada foto lateral, arteri pulmonalis utama kiri dapat terlihat superior dan posterior dibandingkan dengan yang kanan. Pada penampakan frontal sekaligus lateral, aorta asendens (akar aorta) biasanya terhalang oleh arteri pulmonalis utama dan kedua atrium. Lokasi *pulmonary outflow tract* biasanya jelas pada foto lateral.

RUANG JANTUNG DAN AORTA

Pada pandangan PA, kontur bagian kanan mediastinum berisi atrium kanan, aorta asendens dan vena kava. Ventrikel kanan, setengahnya menutupi ventrikel kiri pada penampakan frontal sekaligus lateral. Atrium kiri terdapat inferior dari hilus pulmonal kiri. Pada kondisi normal, terdapat cekungan pada tingkat ini, yaitu pada *left atrial appendage*. Atrium membentuk sebagian atas kontur osterior jantung pada foto lateral namun tak dapat dipisahkan dari ventrikel kiri. Ventrikel kiri membentuk apeks jantung pada pandangan frontal seperti halnya sloping bagian inferior mediastinum pada foto lateral.

Jantung mudah dibedakan dari paru-paru karena jantung lebih mengandung darah dengan densitas air lebih besar dibandingkan dengan udara. Karena darah melemahkan *x-ray* lebih kuat dibandingkan dengan udara, jantung relatif tampak berwarna putih (namun kurang putih dibandingkan dengan tulang) dan paru-paru relatif hitam (kurang hitam dibandingkan dengan ujung-ujung film di mana tidak ada jaringan yang menghalangi). Bantalan lemak dengan ketebalan yang berbeda mengelilingi apeks jantung. Lemak memiliki kepadatan yang lebih besar dibandingkan dengan udara dan sedikit lebih kecil dibandingkan dengan darah. Kantong perikardium tidak dapat didefinisikan secara normal. Pinggiran dari siluet jantung biasanya cukup tajam namun konturnya tidak tajam secara keseluruhan. Meskipun waktu pajanan terhadap sinar x sangat singkat (kurang dari 100 milidetik), biasanya terdapat gerakan jantung yang cukup mengakibatkan agak buramnya siluet tersebut. Jika sebagian pinggiran jantung tidak bergerak, seperti dalam kasus aneurisma ventrikel kiri, pinggirannya nampak tajam. Arkus aorta biasanya terlihat, karena aorta mengalirkan darah secara posterior dan dikelilingi oleh udara. Sebagian besar aorta desendens juga dapat terlihat. Posisi dan ukuran masing-masing dapat dievaluasi dengan mudah pada pandangan frontal dan lateral.

PARU DAN VASKULARISASI PARU

Ukuran paru-paru bervariasi sesuai dengan fungsi inspirasi, usia, bentuk tubuh, kandungan air, dan proses-proses patologis intrinsik. Dengan adanya peningkatan disfungsi ventrikular kiri, cairan interstisial dalam paru-paru meningkat dan ekspansi paru-paru menurun. Di sisi lain, paru-paru nampak lebih besar dan lebih gelap jika disertai penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dengan pembentukan bula. Jika ekspansi paru-paru menurun, jantung nampak sedikit lebih besar meskipun jantung sebenarnya tidak berubah ukurannya. Namun, ukuran jantung tersebut tidak melebihi setengah diameter transversal dada pada foto PA yang berkualitas baik kecuali jika benar-benar ada kardiomegali. Penting untuk diingat bahwa pembesaran yang nyata kemungkinan disebabkan oleh pembesaran jantung secara keseluruhan, pelebaran satu ruang jantung atau lebih, atau cairan perikardial. Pada pasien-pasien dengan PPOK, jantung seringkali nampak berukuran kecil atau normal pada kondisi disfungsi jantung.

Pada subjek normal, arteri pulmonalis biasanya dapat terlihat dengan mudah pada hilus dan secara bertahap berkurang pada daerah yang lebih perifer. Arteri-arteri pulmonalis kanan dan kiri utama biasanya tak dapat diidentifikasi secara terpisah, karena mereka terletak dalam mediastinum. Jika paru-paru diandaikan terbagi menjadi tiga bagian, arteri utama berada di bagian sentral, arteri-arteri kecil yang mudah dibedakan dengan jelas di zona tengah, dan arteri-arteri kecil dan arteriol yang biasanya di bawah batas resolusi pada zona luar. Pada kondisi baku, pandangan frontal berdiri, arteri-arteri pada zona yang lebih rendah terlihat lebih besar dibandingkan dengan yang berada di zona yang lebih tinggi, pada jarak yang sama dari hilus. Tampilan tersebut berhubungan dengan efek gravitasi pada sirkulasi paru-paru bertekanan rendah yang normal. Hal tersebut terjadi demikian, jika gravitasi mengarah pada volume intravaskular yang sedikit lebih besar pada dasar paru-paru dibandingkan dengan pada zona-zona yang lebih tinggi. Sudut yang dibuat oleh paru-paru dengan diafragma biasanya sangat tajam dan dapat ditandai dari dua sisi pada penampakan frontal dan lateral. Kontur yang dibentuk oleh vena kava inferior dengan jantung terlihat jelas pada foto lateral. Jika posisi pasien diletakkan pada sisinya dengan sisi kiri menghadap film, bagian kanan relatif sedikit diperbesar dibandingkan dengan yang kiri.

VARIASI NORMAL

Variabel anatomis dan penuaan yang menyebabkan penurunan *compliance* paru merupakan tantangan dalam evaluasi foto *rontgen* dada. Aorta dan pembuluh darah besar biasanya menyempit serta menjadi lebih berliku (*tourtuous*) dan lebih jelas seiring bertambahnya usia, mengarah pada pelebaran mediastinum superior. Jantung nampak lebih besar karena penurunan *compliance* paru. Namun, kecuali jika memang ada penyakit jantung, jantung ukurannya kurang dari setengah diameter transversal dada pada pandangan PA. Pasien yang obes lebih mungkin memiliki derajat hambatan ekspansi paru-paru maksimal, sehingga mungkin akan membuat jantung normal nampak sedikit lebih besar. Pasien dengan pektus ekskavatum memiliki diameter AP jantung yang menyempit, sedangkan diameter transversal meningkat, sehingga jantung mungkin nampak membesar pada penampakan frontal, namun diameter AP yang sempit yang terlihat pada penampakan lateral dapat menjelaskan hal ini. Kifosis atau skoliosis juga dapat menyebabkan jantung atau mediastinum nampak abnormal. Oleh karena itu, penting untuk memeriksa tulang belakang dan struktur tulang lainnya secara sistematis saat memerhatikan radiografi dada.

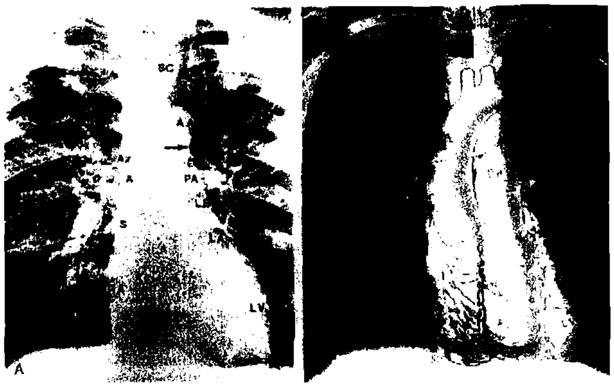
EVALUASI FOTO *RONTGEN* DADA PADA PENYAKIT JANTUNG

Penyakit kardiovaskular menyebabkan perubahan yang beragam dan kompleks pada gambar foto *rontgen* dada. Kardiomegali secara keseluruhan dapat ditentukan dengan akurat pada pandangan frontal dengan mencatat apakah diameter jantung melebihi setengah diameter toraks atau tidak. Kardiomegali paling sering terlihat karena kardiomiopati iskemia yang mengikuti infark miokard. Dalam penilaian foto *rontgen* dada secara sistematis, langkah pertama adalah menetapkan tipe film apa yang akan dievaluasi-PA dan lateral, PA saja, atau AP (entah portabel atau satu diambil dalam pandangan AP karena pasien tidak mampu berdiri). Langkah berikutnya adalah menentukan apakah foto-foto sebelumnya tersedia untuk perbandingan.

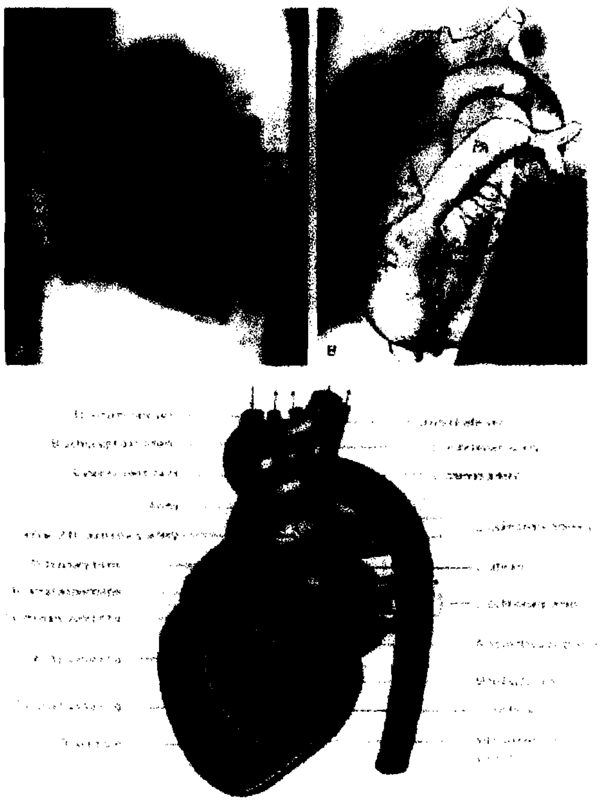
PARU DAN VASKULARISASI PARU

Pemeriksaan terhadap pola vaskularisasi paru merupakan hal yang sulit namun sangat penting. Pemeriksaan tersebut bervariasi tergantung posisi pasien (berdiri versus berbaring) dan berubah secara mendasar sesuai dengan penyakit paru yang mendasarinya. Cara terbaik untuk menilai vaskularisasi paru adalah dengan memerhatikan zona tengah paru-paru (misalnya sepertiga dari paru-paru, di antara daerah hilus dan daerah perifer lateral) dan membandingkan daerah pada lapangan paru atas dengan daerah yang lebih rendah pada jarak yang sebanding dari hilus. Pembuluh darah harus lebih besar pada paru-paru bagian bawah namun berbeda dengan jelas pada zona-zona atas dan bawah. Pada kondisi normal, pembuluh-pembuluh menyempit dan bercabang-cabang dan sulit ditemukan pada sepertiga luar dari paru-paru. Dalam kondisi normal tak terlihat di dekat pleura.

Pada pasien dengan *high-output state* (misalnya kehamilan, anemia berat seperti pada penyakit *sickle*



Gambar 1. A). Proyeksi frontal jantung dan pembuluh darah; B). Gambar garis pada proyeksi frontal menunjukkan hubungan katup jantung, cincin, dan sulci ke garis mediastinal. A= *ascending aorta*; AA= *aortic arch*; Az= *azygous vein*; LA= *left atrial appendage*; LB= *left lower border of pulmonary artery*; LV= *left ventricle*; PA= *main pulmonary artery*; RA= *right atrium*; S= *superior vena cava*; SC= *subclavian artery*



Gambar 2. A). Radiografi dada lateral; B). Gambaran anatomis ruang jantung dan pembuluh darah; C). Diagram proyeksi lateral pada ruang jantung, cincin katup dan sulci

cell, hipertiroidisme) atau *shunt* kiri ke kanan, karena aliran arteri pulmonalis meningkat, pembuluh-pembuluh pulmonalis dapat terlihat lebih jelas dibandingkan dengan biasanya pada paru-paru perifer. Pada keadaan tekanan arteri pulmonalis yang meningkat, batas-batas pembuluh menjadi tidak jelas, pembuluh-pembuluh pada zona rendah menyempit dan yang berada pada zona lebih tinggi membesar, serta pembuluh-pembuluh menjadi lebih jelas ke arah pleura, pada sepertiga luar paru-paru. Dengan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri (*left ventricular end-diastolic pressure* =LVEDP) atau *left atrial pressure* yang meningkat, edema interstisial meningkat dan akhirnya muncul edema paru. Biasanya terdapat korelasi pola vaskular paru dan *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP). Pada PCWP yang lebih kecil dari 8 mm Hg, pola vaskular adalah normal. Sementara PCWP meningkat menjadi 10 sampai 12 mm Hg, diameter pembuluh-pembuluh pada zona lebih rendah nampak sebanding atau lebih kecil dari pembuluh-pembuluh pada zona yang lebih tinggi. Pada tekanan 12 sampai 18 mmHg, batas-batas pembuluh menjadi lebih buram secara bertahap karena meningkatnya ekstravasasi cairan ke dalam interstisium. Efek ini terkadang mudah dikenali sebagai *Kerley B lines*, yang horizontal, basis pada pleura, dan densitas linier perifer. Bersamaan dengan meningkatnya PCWP melebihi 18 sampai 20 mmHg, muncul edema paru dengan adanya cairan interstisial dalam jumlah cukup untuk mengakibatkan gambaran *bat wing* perihilar. Gambaran khas tersebut dapat berubah untuk beberapa hal. Pada pasien fibrosis paru luas atau bula multipel, terdapat pola vaskular abnormal pada *baseline* dan jika terdapat peningkatan PCWP, tak ada perubahan yang dapat diprediksi. Pada pasien gagal jantung kronis, terdapat perubahan-perubahan kronis pada pola vaskular paru yang tidak berhubungan dengan perubahan yang muncul pada pasien dengan tekanan ventrikel kiri yang normal pada *baseline*.

RUANG-RUANG JANTUNG DAN PEMBULUH BESAR

Evaluasi terhadap jantung harus dilakukan secara sistematis. Setelah menilai ukuran keseluruhan dan pola vaskular paru sebagai cerminan dari status fisiologis jantung bagian kiri, selanjutnya ruang jantung harus diperiksa. Seperti telah disebutkan, tidak mungkin untuk menunjukkan ruang jantung dengan jelas pada sebuah foto *rontgen* dada normal. Pada penyakit valvular yang didapat dan pada banyak jenis penyakit jantung kongenital, ditemukan pembesaran ruang jantung.

ATRIUM KANAN

Pembesaran atrium kanan biasanya tak pernah berdiri sendiri, (*isolated*) kecuali bila terdapat atresia trikuspid kongenital atau kelainan Ebstein, namun keduanya jarang terjadi meskipun pada kelompok usia anak. Atrium kanan dapat melebar pada kasus hipertensi pulmonal atau regurgitasi trikuspid, namun pelebaran ventrikel kanan biasanya melebihi atau menghalangi atrium. Kontur atrium kanan bergabung dengan vena kava superior, arteri pulmonalis utama kanan dan ventrikel kiri.

VENTRIKEL KANAN

Tanda klasik pembesaran ventrikel kanan adalah jantung "*boot-shaped*" dan pemenuhan (*filling in*) ruang ucara retrosternal. Pemenuhan tersebut disebabkan oleh pergeseran letak tranversal apeks ventrikel kanan saat ventrikel kanan melebar. Karena pada orang dewasa ventrikel kanan jarang melebar tanpa pelebaran ventrikel kiri secara bersamaan, bentuk *boot* ini seringkali tidak jelas. Bentuk tersebut paling sering terlihat pada penyakit jantung kongenital, biasanya pada tetralogi *Fallot*. Bersamaan dengan melebarnya ventrikel kanan, ventrikel tersebut meluas secara superior juga secara lateral dan posterior, memenuhi ruang udara retrosternal. Ajaran yang klasik adalah pada foto *rontgen* dada lateral, pada pasien normal densitas jaringan lunak terbatas pada kurang dari sepertiga jarak dari *suprasternal notch* sampai ke ujung *xyphoid*. Jika jaringan lunak tersebut memenuhi lebih dari setengah jarak ini, hal tersebut merupakan indikasi pembesaran bilik kanan yang dapat dipercaya.

Pembesaran ventrikel kanan paling sering citemukan pada penyakit katup mitral, setelah terjadi hipertensi pulmonal. Yang lebih jarang adalah karena hipertensi pulmonal primer.

ATRIUM KIRI

Terdapat beberapa tanda klasik yang menunjukkan pembesaran atrium kiri. Yang pertama adalah pelebaran *left atrial appendage* di mana biasanya tampak sebagai cembungan fokal. Dalam keadaan normal, terdapat cekungan di antara arteri pulmonalis utama kiri dan batas kiri ventrikel kiri pada penampakan frontal. Yang kedua, dikarenakan lokasinya, bersamaan dengan membesarnya atrium kiri, hal tersebut akan mengangkat *left main stem bronchus* sehingga akan melebarkan sudut karina. Yang ketiga bersamaan dengan membesarnya atrium kiri secara posterior, hal tersebut mungkin menyebabkan membengkoknya aorta torakalis tengah sampai yang rendah ke arah kiri. Pembengkokan ini dapat dibedakan dari liku (*tourtuous*) yang terlihat pada aterosklerosis, yang melibatkan aorta torasik desendens pada bagian atasnya atau keseluruhan. Selanjutnya, dengan pembesaran atrium kiri yang khas, densitas ganda dapat dilihat pada pandangan frontal, karena atrium kiri memberikan proyeksi secara lateral ke arah kanan juga secara posterior dan dikelilingi oleh paru-paru. Yang terakhir, pada foto lateral, pembesaran atrium kiri nampak sebagai tonjolan khas yang mengarah ke posterior.

Pembesaran atrium kiri yang terbatas pada orang dewasa paling sering terlihat pada stenosis mitral, dan pembesaran atrium kiri merupakan ciri penyakit katup mitral. Pada stenosis mitral, atrium kiri membesar, terdapat bukti redistribusi vaskular paru (seringkali dengan *Kerley B lines*), dan pada akhirnya terdapat pembesaran ventrikel kanan. Ventrikel kiri tetap berukuran normal. Pada regurgitasi mitral, atrium dan ventrikel kiri keduanya bertambah besar karena meningkatnya aliran. Redistribusi vaskular paru lebih bervariasi pada regurgitasi mitral dibandingkan dengan stenosis mitral, seperti halnya pelebaran ventrikel kanan.

VENTRIKEL KIRI

Pembesaran ventrikel kiri dicirikan dengan kontur apeks yang jelas dan mengarah ke bawah, yang dibedakan dari pergeseran letak transversal seperti yang terlihat pada pembesaran ventrikel kanan. Kontur keseluruhan jantung biasanya juga membesar, meskipun hal ini tidak spesifik. Selain itu, penting mengevaluasi ventrikel kiri pada posisi lateral, di mana tampak sebagai tonjolan posterior, di bawah anulus mitral. Pembesaran ventrikel kiri fokal pada orang dewasa paling sering terlihat pada insufisiensi aorta atau regurgitasi mitral (dengan pelebaran atrium kiri). Pelebaran ventrikel kiri lebih jarang pada stenosis aorta, meskipun hal tersebut dapat terjadi, bersamaan dengan gagal jantung kongestif.

ARTERI PULMONALIS

Arteri pulmonalis utama dapat terlihat abnormal pada banyak keadaan. Pada stenosis pulmonal, arteri pulmonalis utama dan arteri pulmonalis kiri melebar. Pelebaran ini dianggap disebabkan oleh efek jet melalui katup stenotik. Pembesaran ini dapat terlihat dengan hilus kiri yang jelas pada penampakan frontal dan *prominent pulmonary outflow tract* pada penampakan lateral. Penting untuk diingat bahwa katup pulmonal berada lebih tinggi dan perifer daripada *outflow tract* dibandingkan dengan katup aorta. Katup tersebut juga terletak di depan katup aorta pada pandangan lateral.

AORTA

Pada foto dada frontal, pelebaran aorta terlihat sebagai tonjolan mediastinum tengah ke arah kanan. Juga terdapat sebuah tonjolan pada anterior mediastinum pada pandangan lateral, di belakang dan superior terhadap *pulmonary outflow tract*. Pelebaran *aortic root* paling sering terlihat pada hipertensi sistemik lama yang tak terkontrol. Pembesaran *aortic root* juga ditemukan pada penyakit katup aorta.

Pada stenosis aorta, biasanya terdapat pelebaran fokal *aortic root* yang seringkali jelas, dan seringkali tanpa disertai pembesaran ventrikel kiri. Ventrikel kiri biasanya menjadi hipertrofi sebagai respons terhadap peningkatan resistensi *outflow* dibandingkan dengan melebar seperti yang terjadi sebagai respons terhadap peningkatan volume aliran yang terjadi karena insufisiensi aorta. Penebalan dinding ventrikel pada hipertrofi dapat dilihat dengan pemeriksaan ekokardiografi, CT atau MRI, namun ventrikel mungkin tampak normal pada pemeriksaan foto *rontgen* dada walaupun terdapat stenosis katup aorta berat. Pada keadaan di mana sudah terjadi dekompensasi ventrikel kiri, terdapat pembesaran *aortic root* dan ventrikel kiri.

Pada regurgitasi aorta, keterlibatan aorta biasanya lebih difus dibandingkan dengan stenosis aorta dan lebih mudah terlihat. Pada regurgitasi aorta murni, atrium kiri biasanya tidak membesar. Namun, seiring dengan waktu, mungkin muncul pelebaran anulus mitral sekunder terhadap pelebaran ventrikel kiri dengan hasil regurgitasi mitral dan pelebaran atrium kiri. Meskipun regurgitasi aorta secara klasik muncul pada demam reumatik (dengan penyakit katup mitral yang terkait), defek kongenital, atau penyakit katup degeneratif, mungkin juga disebabkan oleh penyakit pada *aortic root*, termasuk *cystic medial necrosis*, dengan atau tanpa sindrom Marfan. Pada *cystic medial necrosis*, keterlibatannya difus, dan biasanya terdapat pelebaran aorta pada tingkatan katup setidaknya melalui arkus. Pada sifilis tersier, (kasusnya sudah sangat jarang), penemuan khasnya adalah pelebaran khas aorta dari akar sampai ke arkusnya, namun mendadak menjadi normal diameternya pada tingkatan ini. Pelebaran aneurisma aorta asendens juga terjadi pada *cystic medial necrosis*. Kelainan aorta lainnya, seperti diseksi akut atau kronis dan ruptur traumatik atau pseudoaneurisma, lebih baik dilihat dengan CT.

PLEURA DAN PERIKARDIUM

Perikardium jarang dapat dibedakan pada pemeriksaan foto *rontgen* dada. Terdapat dua keadaan di mana perikardium dapat dilihat. Pada efusi berat, perikardium viseral dan parietal akan terpisah. Karena terdapat bantalan lemak yang berhubungan dengan masing-masing, terkadang mungkin untuk membedakan dua garis *lucent* yang paralel pada foto lateral, biasanya pada daerah puncak (apeks) jantung, dengan kepadatan (cairan) di antaranya. Biasanya, siluet jantung tersebut memiliki bentuk "*water bottle*" jika terdapat efusi perikard berat, namun bentuk seperti itu sendiri tidak memastikan diagnostik.

Kalsifikasi pleura sekaligus perikard dapat muncul, namun seringkali tidak jelas. Kalsifikasi perikardial berhubungan dengan riwayat perikarditis dan paling sering berhubungan dengan tuberkulosis dan juga karena etiologi lainnya, seperti infeksi viral, biasanya tipis dan linear serta mengikuti kontur perikardium. Karena kalsifikasi tersebut tipis, hal tersebut seringkali hanya terlihat pada satu sisi.

REFERENSI

Bettmann MA. The chest radiograph in cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders;2005.p.271-86.

Boxt LM. Radiology of the right ventricle. Radiol Clin North Am. 1999;37:379.

Lipton MJ, Coulden R. Valvular heart disease. Radiol Clin North Am. 1999;37:31.

Murray JG, Brown AL, Anagnostou EA, et al. Widening of the tracheal bifurcation of chest radiographs:value as a sign of left atrial enlargement.AJR. 1995;164:1089.

Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ et al: Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. Am J Med. 2002;112:437.

39

PEMERIKSAAN RADIOGRAFI ABDOMEN POLOS, OMD, USUS HALUS DAN ENEMA BARIUM

I Wayan Murna Y.

PENDAHULUAN

Sejak ditemukan sinar X oleh Prof. W.C. Roentgen pada tahun 1895, ilmu radiologi telah berkembang pesat dan diterima sebagai metode pencitraan untuk mengidentifikasi berbagai jenis penyakit. Saat ini kemajuan teknologi telah membawa ilmu radiologi berkembang lebih jauh, bukan hanya menggunakan sinar pengion dan energi foton, tetapi juga menggunakan gelombang suara, energi magnetik, dan zat radioaktif.[1]

Walaupun terdapat perkembangan dan kemajuan yang sangat canggih dari alat-alat radiologi yang ada saat ini, pemeriksaan radiologi konvensional sederhana masih memegang peranan penting untuk mengetahui dan menggambarkan struktur anatomi dan fungsi dari saluran pencernaan.

RADIOGRAFI ABDOMEN POLOS

Radiografi abdomen atau foto polos abdomen (sering disebut sebagai BNO) merupakan pemeriksaan radiologi awal yang sangat sederhana, namun sangat berperanan untuk pemeriksaan radiologi berikutnya, seperti pemeriksaan traktus digestivus atau traktus urinarius dengan kontras media. Pemeriksaan foto polos abdomen juga merupakan pemeriksaan yang sangat penting pada kasus-kasus kegawatdaruratan seperti kasus akut abdomen.[1,2,3]

Foto polos abdomen sering memberikan informasi penting sebelum pemeriksaan berikutnya dilakukan, seperti :

- Batu radiopak pada traktus urinarius, saluran empedu dan pankreas
- Benda asing radiopak pada saluran pencernaan atau intrabdomen
- Massa tumor yang berdensitas jaringan lunak atau yang berkalsifikasi
- Ileus
- Meteorismus
- Asites
- Pneumoperitoneum, dan lain-lainnya.

Pada beberapa kasus foto polos abdomen memberikan gambaran spesifik yang bisa dipakai sebagai petunjuk untuk menegakkan diagnosis. Tetapi sering pula didapatkan gambaran radiologi yang tidak spesifik bahkan dapat "menyesatkan", sehingga pada kasus tersebut diperlukan pemeriksaan radiologi dengan modalitas lain seperti pemeriksaan dengan menggunakan kontras media, ultrasonografi (USG), *computed tomography* (CT-scan), *magnetic resonance imaging (MRI),* radiologi intervensi, ataupun kedokteran nuklir.[1,2,3]

Teknik Pemeriksaan Foto Polos Abdomen

Sebaiknya foto polos abdomen dilakukan dalam beberapa posisi, agar interpretasi foto dapat dilakukan dengan lebih tepat.[1,2,3]

Sebagai foto standar adalah foto abdomen polos posisi tidur terlentang (*supine*) dengan arah sinar vertikal dan foto toraks posisi tegak (*erect*) dengan arah sinar horisontal. Tetapi, pada kasus akut abdomen orang dewasa, harus dilakukan pemeriksaan dalam 3 posisi, sebagai berikut:

1. Posisi pasien tidur terlentang dengan arah sinar *roentgen* vertikal dari anterior (AP),
2. Posisi pasien tegak, atau apabila kondisi pasien tidak memungkinkan dapat dilakukan posisi *semirecumbent* (setengah duduk), dengan arah sinar *roentgen* horisontal dari anterior (AP),
3. Posisi pasien tidur miring ke kiri (*left lateral decubitus/ LLD*), dengan arah sinar roentgen horizontal dari anterior (AP).

Batas-batas foto, harus mencakup seluruh abdomen yaitu dinding abdomen lateral kanan-kiri, diafragma kanan-kiri, dan simfisis pubis.

Evaluasi Foto Polos Abdomen

Sebaiknya penilaian foto dilakukan secara sistematis sehingga tidak ada bagian yang terlewatkan. Hal-hal yang dinilai pada foto polos abdomen, adalah:

a. Posisi terlentang:
   - Dinding abdomen, yang penting yaitu: lemak preperitoneal kanan dan kiri apakah baik atau menghilang.
   - Garis psoas kanan dan kiri: apakah baik, menghilang atau adanya perlembungan (*bulging*).
   - Batu radiopak, kalsifikasi atau benda asing yang radiopak.
   - Kontur ginjal kanan-kiri.
   - Gambaran udara usus :
     - normal
     - pelebaran lambung, usus halus, kolon
     - distribusi dari usus-usus yang melebar
     - keadaan dinding usus
     - jarak antara 2 dinding usus yang berdampingan
   - Kesuraman yang dapat disebabkan oleh cairan di luar usus atau massa tumor.

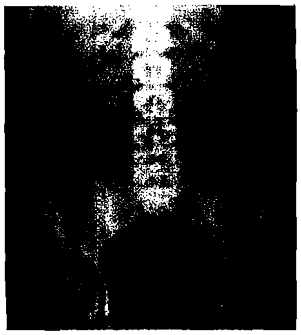
b. Posisi duduk/setengah duduk (*semirecumbent*):
   - Gambaran udara-cairan (*air-fluid level*) di lumen usus atau di luar usus, misalnya abses
   - Gambaran udara bebas di bawah diafragma
   - Gambaran cairan di rongga pelvis atau abdomen

c. Posisi tidur miring ke kiri (LLD):
   - Hampir sama seperti pada posisi duduk, hanya saja udara bebas letaknya antara hati dengan dinding abdomen atau antara pelvis dengan dinding abdomen.

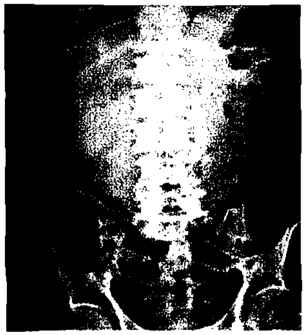
PEMERIKSAAN OMD

Pada saluran pencernaan atas yang meliputi esofagus, lambung dan duodenum, pemeriksaan konvensional yang dilakukan adalah esofagografi (*barium swallow*) dan maagduodenografi (*barium meal*) atau yang biasa disingkat menjadi OMD (oesofagomaagduodenografi). Pemeriksaan ini sebaiknya menggunakan fluoroskopi yaitu alat *roentgen* yang mengeluarkan sinar x terus menerus dan *real time* untuk dapat mengamati pergerakan organ di layar monitor.

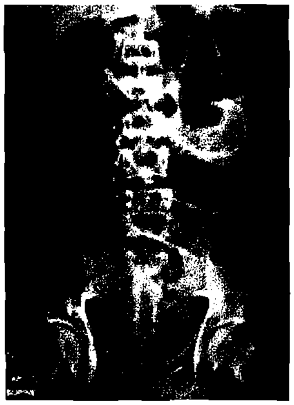
Pemeriksaan OMD ini umumnya menggunakan media kontras positif seperti barium sulfat yang dicampur dengan air sehingga membentuk suspensi, dapat dilakukan dengan teknik kontras tunggal (*single contrast*) atau kontras ganda (*double contrast*).[4,5]



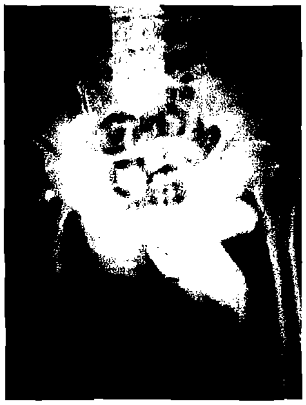
Gambar 1 Foto polos abdomen normal



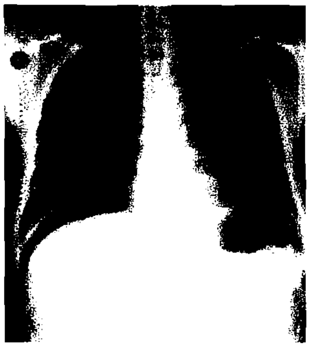
Gambar 2. Tumor berdensitas jaringan lunak di abdomen sisi kanan



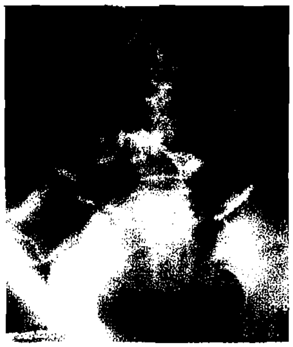
Gambar 3. Foto polos abdomen normal



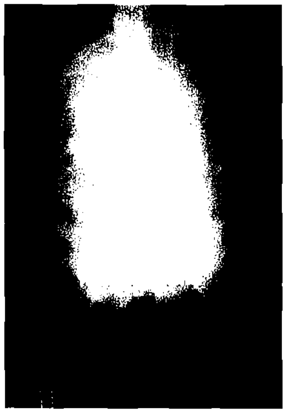
Gambar 4. Udara usus di skrotum, pasien dengan hernia skrotalis



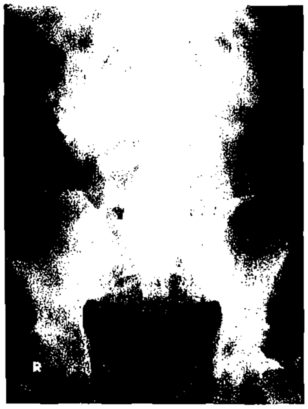
Gambar 5. Udara bebas di bawah diafragma menunjukkan adanya pneumoperitoneum (perforasi usus)



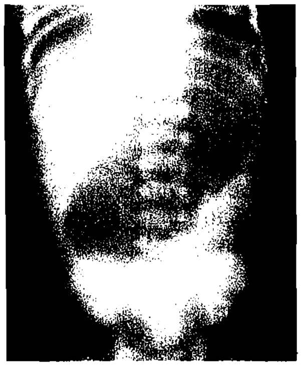
Gambar 6. *Rigler sign* pada pneumoperitoneum



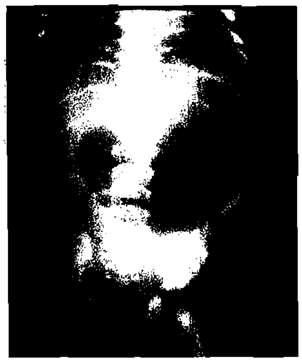
Gambar 7. Tumor berkalsifikasi intrabdomen



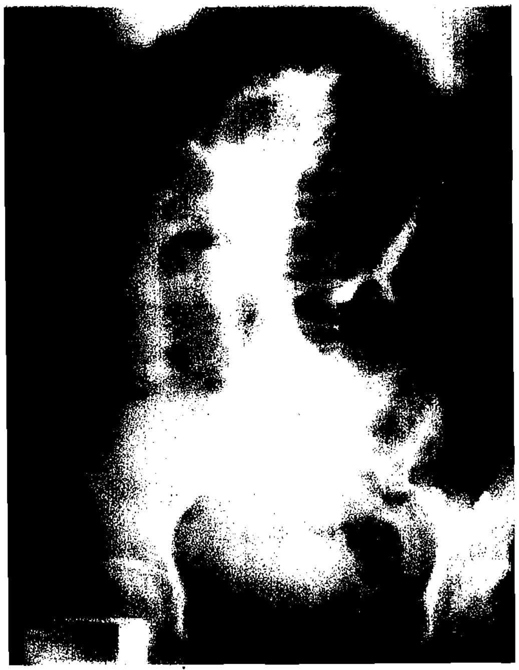
Gambar 8. Batu rad opak ginjal kanan



Gambar 9. *Single bubble sign* pada atresia pilorus



Gambar 10. *Double bubble sign* pada atresia duodenum



Gambar 11 .*Obstruksi usus besar oleh tumor di kolon desendens distal (tanda panah*

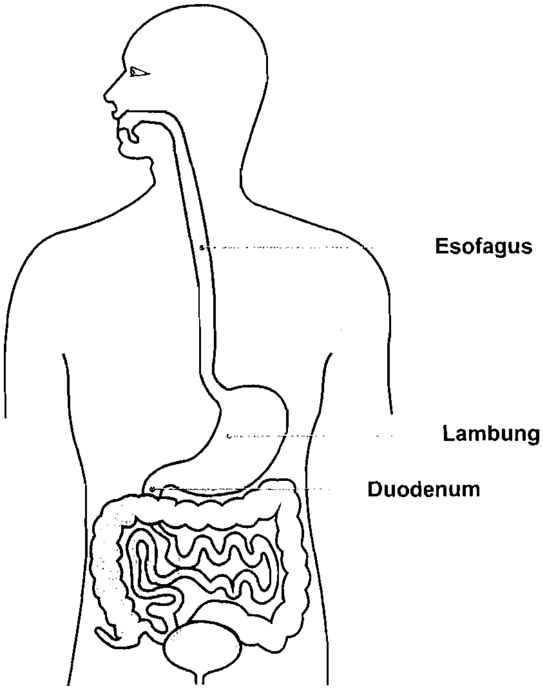
Indikasi dan kontra-indikasi pemeriksaan OMD.

Pemeriksaan OMD dapat membantu mendeteksi adanya kelainan-kelainan anatomi dan fungsi organ seperti:[5,6]

- Akalasia
- Barret's esofagus
- Refluks gastroesofageal (GERD)
- *Hypertrophyc pyloric stenosis* (HPS)
- Ulkus
- Skar atau striktur yang menyebabkan
- penyempitan lumen
- Hernia hiatal
- Divertikula
- Varises esofagus
- Gastritis
- Tumor (jinak/ ganas)
- Bezoar
- Benda asing

Pemeriksaan OMD dilakukan pada pasien dengan keluhan dan gejala seperti nyeri abdomen, mual, muntah, kesulitan menelan, refluks gastroesofagus, penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya, dan lain-lain yang berhubungan dengan saluran cerna atas.

Kontraindikasi pemeriksaan OMD yaitu apabila terdapat sensitivitas terhadap media kontras, adanya aspirasi pulmonal dan kerusakan integritas dinding saluran cerna. [4,5,6,7]



Gambar 12. Anatomi esofagus, lambung dan duodenum

Persiapan Pemeriksaan OMD

Pasien diberikan penjelasan singkat tentang tujuan pemeriksaan, prosedur pemeriksaan dan lamanya waktu yang dibutuhkan untuk pemeriksaan OMD ini. Pasien diharuskan puasa karena saluran cerna bagian atas harus kosong sama sekali dari makanan atau sisa makanan pada saat pemeriksaan dilakukan. Umumnya puasa dilakukan selama 8 jam sebelum pelaksanaan pemeriksaan, yaitu pasien tidak diijinkan makan atau minum. Selama waktu ini pasien juga dilarang merokok dan mengunyah permen karet karena dapat meningkatkan sekresi asam lambung dan air liur yang dapat menghambat penempelan barium ke mukosa lambung.

Apabila pernah mengalami alergi terhadap obat-obatan atau terhadap makanan tertentu, maka pasien harus memberitahukan kepada dokter radiologi, karena barium dapat menyebabkan alergi walaupun kejadiannya sangat jarang. Perempuan yang sedang hamil harus memberitahukan kepada dokter radiologi karena fetus dalam perkembangannya sangat sensitif terhadap radiasi sinar x. Obat-obatan anti alergi dan alat-alat untuk tindakan emergensi juga harus tersedia di ruang pemeriksaan OMD ini untuk mengatasi apabila terjadi reaksi hipersensitivitas.[4,5,6]

Teknik pemeriksaan OMD

Pemeriksaan OMD dilakukan oleh spesialis radiologi atau radiografer di rumah sakit atau pusat pelayanan rawat jalan.

Posisi pasien duduk atau berdiri di depan sebuah mesin sinar x kemudian diberikan minum cairan warna putih yaitu suspensi barium. Barium ini akan melapisi permukaan dalam (mukosa) saluran pencernaan bagian atas sehingga menyebabkan kelainan yang ada di permukaan saluran cerna terlihat lebih jelas pada sinar x. Fluoroskopi atau video sinar x digunakan untuk melihat pergerakan cairan barium melalui esofagus, lambung dan duodenum.

Selanjutnya, posisi pasien diubah menjadi posisi berbaring di atas meja sinar x, bila perlu perut pasien ditekan-tekan atau meminta pasien untuk mengubah posisi menjadi posisi miring kanan atau kiri dan tengkurap, agar seluruh mukosa saluran cerna atas dapat dilapisi oleh barium. Beberapa gambar tambahan diambil pada posisi ini untuk mendapatkan gambar dari sudut pandang yang berbeda, karena sering lesi kecil yang saling tumpang tindih dengan organ lainnya menjadi tidak terdeteksi. Setelah pemeriksaan selesai, foto radiografi yang didapat akan dianalisis oleh spesialis radiologi untuk menentukan kelainan-kelainan yang ada pada organ tersebut.[4,5,6]

Ada 2 teknik pemeriksaan OMD ini, yaitu teknik kontras tunggal (*single contrast*) dan teknik kontras ganda (*double contrast*). Teknik kontras tunggal merupakan teknik yang relatif mudah dikerjakan, karena pasien hanya minum suspensi barium, kemudian gambar-gambar diambil saat saluran cerna atas sudah terisi oleh barium.[7]

Sedangkan teknik kontras ganda adalah kombinasi antara cairan barium dan udara yang menyebabkan mukosa dapat terlihat lebih rinci. Teknik ini relatif lebih sulit dilakukan karena selain minum barium, pasien juga diberikan udara melalui granul *effervescent* pembentuk gas. Kristal *effervescent* ini diminum bersamaan dengan cairan barium dan akan aktif membentuk gas ketika bercampur dengan cairan barium. Gas menyebabkan lambung distensi dan memperluas permukaan lambung yang dilapisi barium sehingga akan memperlihatkan detil-detil lapisan lambung tersebut. Beberapa gambar dalam posisi yang berbeda diambil untuk dianalisis lebih lanjut.[7]

Komplikasi Pemeriksaan OMD

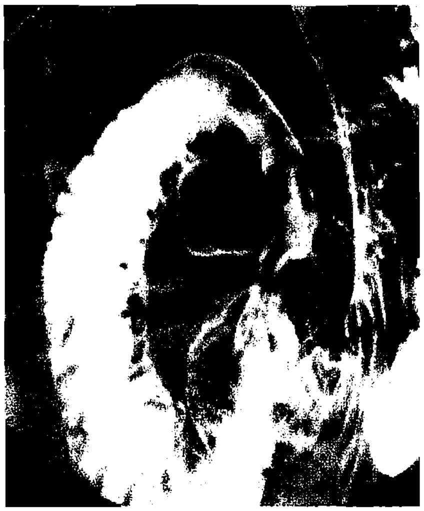
Komplikasi yang paling sering terjadi setelah pemeriksaan OMD ini adalah konstipasi ringan karena dalam beberapa jam setelah pemeriksaan OMD, barium akan keluar lewat feses. Akibat pemberian gas yang cukup banyak maka pasien akan merasa kembung.

Cairan barium sangat jarang menyebabkan obstruksi usus. Untuk mencegah terjadinya konstipasi atau obstruksi usus, maka setelah pemeriksaan OMD ini, pasien harus minum banyak air untuk membantu mengeluarkan barium dari saluran cerna.

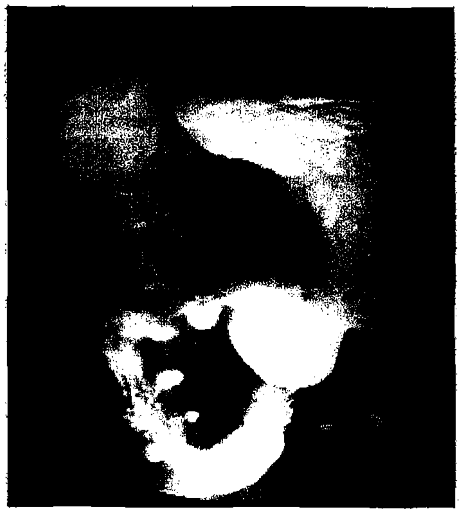
Meskipun jarang terjadi, barium juga dapat menyebabkan reaksi alergi, yang dapat diobati dengan antihistamin. Beberapa cairan barium mengandung perasa, yang juga dapat menyebabkan reaksi alergi. Risiko kerusakan jaringan akibat radiasi sinar x setelah pemeriksaan OMD ini adalah rendah.

Gambar 13. Esofagogram normal

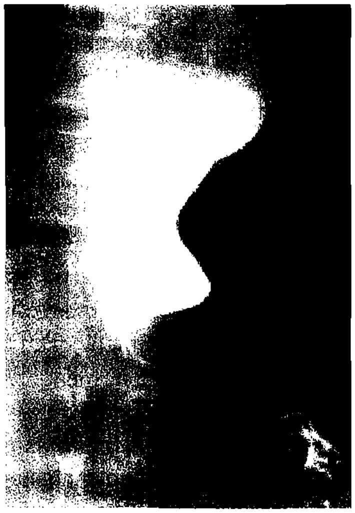
Gambar 14. Radiografi gaster normal



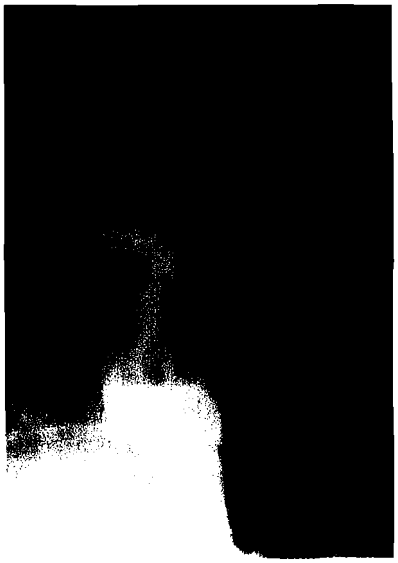
Gambar 15. Radiografi duodenum normal



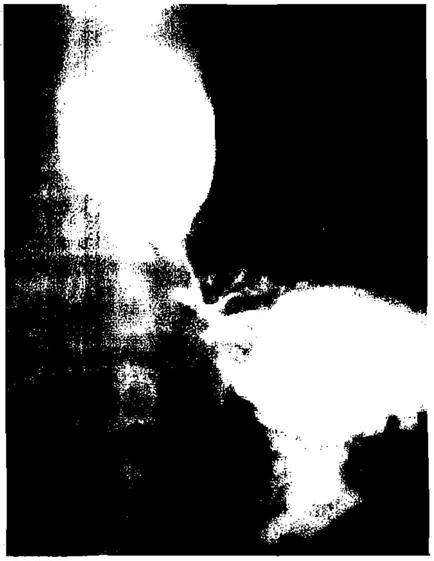
Gambar 16. Divertikulosis duodenum



Gambar 17. Akalasia esofagus. Esofagus distal menyerupai ekor tikus

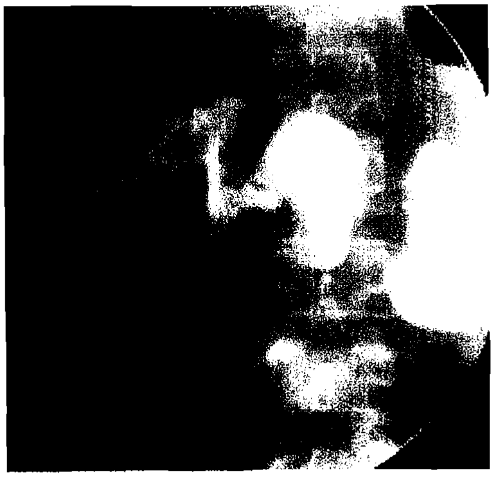


Gambar 18. Tumor esofagus



Gambar 19. Tumor *oesophago-gastric junction*

Gambar 20. Ulkus gaster benigna, tampak gambaran seperti bintang di mukosa lambung (tanda panah).



Gambar 21. Tumor duodenum

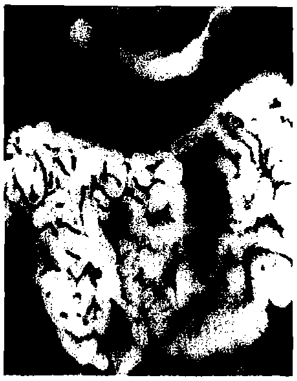
PEMERIKSAAN RADIOLOGI USUS HALUS

Barium *FollowThrough*

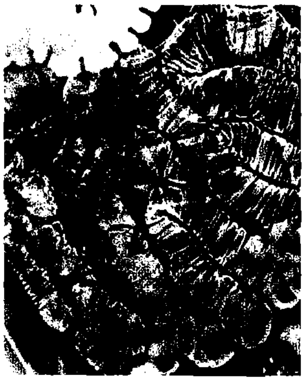
Pemeriksaan ini sangat mudah dan sederhana. Setelah pasien menelan suspensi barium sekitar 200-500 cc, pasien terlentang di atas meja pemeriksaan kemudian perjalanan barium diawasi dengan pesawat fluoroskopi sampai kontras memasuki sekum. Radiografi serial diambil untuk dokumentasi, seperti foto 5 menit setelah minum barium, 10 menit, 20 menit, dan seterusnya sampai barium mengisi sekum. Waktu pengisian usus halus sampai mencapai sekum dihitung (*transit time*) dan foto-foto serial dievaluasi apakah terdapat kelainan sepanjang usus halus. Di samping mengetahui kelainan secara anatomis, pemeriksaan ini juga dapat mengetahui pergerakan (peristaltik) usus halus di bawah fluoroskopi. Persiapan sebelum pemeriksaan sama seperti OMD, yaitu pasien puasa agar usus halus bersih dari sisa makanan. Pemeriksaan *barium follow through* ini disebut juga sebagai pemeriksaan enema kontras tunggal (*single contrast*) usus halus.[2,8]

Enteroclysis

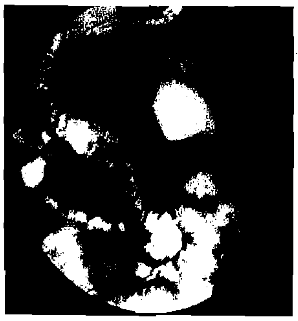
Sebelum dilakukan pemeriksaan *enteroclysis* maka terlebih dahulu dipasang kateter dari hidung sampai duodenum (*nasogastric tube*) yang panjangnya sekitar 135 cm. Ujung kateter ditempatkan di duodenum distal atau di duodenum bagian ke-3. Selanjutnya kontras barium dimasukkan melalui kateter ini untuk mengisi usus halus. Untuk mengembangkan usus halus maka dipompakan udara atau irigasi dengan cairan metil selulosa ke dalam usus, sehingga tercapai distensi usus halus. Pemeriksaan ini juga disebut sebagai enema usus halus kontras ganda. Kelebihan pemeriksaan ini dibandingkan dengan barium *follow through* adalah terlihatnya mukosa usus dengan lebih detil dan memungkinkan mendeteksi lesi lesi kecil intralumen. Foto-foto radiologi yang diperoleh dari pemeriksaan *enteroclysis* ini diperiksa oleh dokter spesialis radiologi untuk menentukan ada tidaknya kelainan.[2,8]



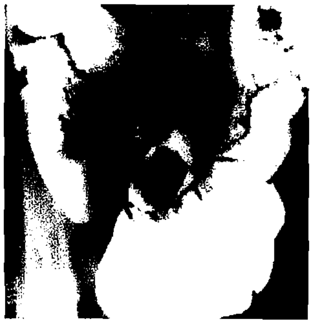
Gambar 22. *Barium follow through*, gambaran usus halus normal



Gambar 23. *Enteroclysis*, gambaran usus halus normal



Gambar 24. Divertikel besar dari usus halus



Gambar 25. Polip usus halus

PEMERIKSAAN RADIOLOGIK KOLON: ENEMA BARIUM

Pemeriksaan enema barium yang dikenal juga dengan istilah *colon in loop* adalah pemeriksaan radiografi dari usus besar (kolon dan rektum) menggunakan suspensi barium sulfat sebagai media kontras.[3,9]

Persiapan Pasien

Keberhasilan pemeriksaan ini sangat tergantung pada kebersihan saluran cerna. Banyak cara yang dilakukan untuk mencapai kebersihan saluran cerna. Pola makan diubah menjadi makanan dengan konsistensi lunak, rendah serat, dan rendah lemak. Di samping itu, pasien harus minum sebanyak-banyaknya agar tinja tetap lembek. Pencahar yang digunakan biasanya bertindak meningkatkan ekskresi fekal dan air dengan merangsang peristaltik usus. Pencahar hanyalah sebagai pelengkap saja dan biasanya diberikan pada beberapa keadaan pasien seperti orang tua, pasien rawat baring yang lama, dan sembelit kronis.

Lamanya persiapan berkisar antara 1 sampai 2 hari, tergantung pada keadaan dan klinis pasien. Di samping itu, dapat pula dilakukan tindakan untuk membersihkan feses dari kolon dan rektum dengan cara enema air (klisma) atau pemberian supositoria per rektal.

Indikasi Enema Barium [3,9]

- Identifikasi dan evaluasi inflamasi usus pada *inflammatory bowel diseases* (IBD), seperti kolitis ulseratif atau penyakit *Crohn*.
- Mencari penyebab kelainan struktur kolon seperti daerah penyempitan (striktur) atau kantongan (divertikel) pada dinding usus.
- Untuk terapi intususepsi ileokolik yang sering terjadi pada anak-anak berupa protrusi usus halus ke kolon.
- Evaluasi keluhan yang berhubungan dengan saluran cerna, seperti nyeri, darah dalam feses, atau perubahan kebiasaan buang air besar.
- Evaluasi masalah anemia atau penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.
- Adanya riwayat keganasan pada pasien ataupun keluarga pasien.

Kontraindikasi

- Pemeriksaan ini tidak boleh dilakukan pada perempuan hamil, bila terdapat kecurigaan adanya perforasi usus, megakolon toksik, pasca pemeriksaan kolonoskopi atau setelah dilakukan biopsi kolon dalam waktu dekat, atau pasien diketahui alergi terhadap kontras barium.

Komplikasi

- Ujung kateter enema atau distensi kolon yang berlebihan dapat menyebabkan perforasi rektum atau kolon sehingga dapat terjadinya infeksi lokal (abses) atau infeksi luas (peritonitis). Hal tersebut biasanya terjadi karena tekanan yang tinggi saat memasukkan barium atau memang ada kelemahan dinding kolon seperti pada penyakit *ulcerative colitis* atau *Crohn's disease*.
- Kadang-kadang barium yang tersisa mengeras menyebabkan konstipasi berat (impaksi) atau obstruksi akibat terjadinya *barium stone* (*bariocolith*). Barium juga dapat menyebabkan inflamasi yang disebut barium granuloma.

Teknik Pemeriksaan[3,7,9]

Pemeriksaan enema barium ada dua tipe:

- Enema barium kontras tunggal (*single contrast*), yaitu hanya menggunakan bahan kontras barium saja sebagai media kontras positif.
- Enema barium kontras ganda (*double contrast*), yaitu menggunakan kontras barium dan gas (udara) sebagai kontras negatif. Udara akan menyebabkan kolon dilatasi sehingga dapat memberikan gambaran lebih baik yang memungkinkan lesi-lesi berukuran kecil dapat terlihat (seperti polip, striktur, inflamasi dan karsinoma yang berukuran kecil).

Prosedur pemeriksaan adalah seperti berikut: setelah persiapan pasien dianggap cukup baik dengan mengevaluasi foto polos abdomen yang telah dibuat sebelumnya, pasien dalam posisi tidur miring kiri di atas meja pemeriksaan, kemudian dimasukkan tuba enema ke dalam rektum. Balon kecil pada tuba enema dikembangkan untuk menahan supaya tuba tidak keluar dari anus dan mencegah kontras mengalir keluar dari anus saat pemeriksaan berlangsung. Selanjutnya dimasukkan suspensi kontras barium berbentuk cair sampai mengisi seluruh kolon. Aliran barium diamati di monitor di bawah tuntunan pesawat *roentgen* fluoroskopi. Selama pemeriksaan, posisi pasien dan meja pemeriksaan diubah-ubah agar kontras barium dapat mengisi seluruh kolon sampai sekum. Setelah kontras barium mengisi seluruh kolon sampai sekum, udara sebagai kontras negatif dimasukkan untuk mengembangkan usus sehingga didapatkan gambar *double contrast*. Radiografi diambil dalam beberapa posisi untuk mendapatkan gambar yang terbaik dan terjelas. Foto-foto tersebut dievaluasi lebih lanjut apakah ada kelainan pada kolon dan rektum.

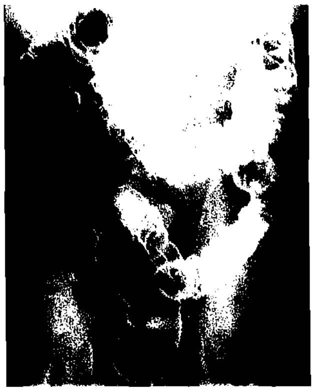
Selesai pemeriksaan, tuba enema dilepaskan. Pasien kemudian buang air besar agar barium keluar sebanyak-banyaknya. Apabila diperlukan, dapat dilakukan pengambilan gambar pasca-evakuasi.

Evaluasi Hasil Pemeriksaan Enema Barium

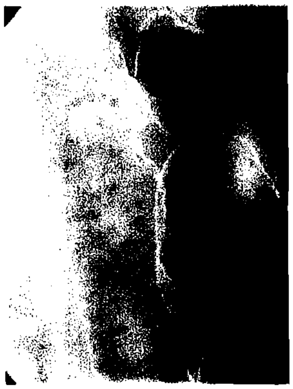
Hasil normal adalah kalau kontras barium mengisi kolon secara merata mulai dari rektum sampai sekum dan menunjukkan gambaran mukosa, bentuk serta posisi kolon yang normal, dan tidak ada hambatan aliran kontras.[3,9]

Gambaran kolon yang abnormal dapat merupakan tanda-tanda penyakit seperti:

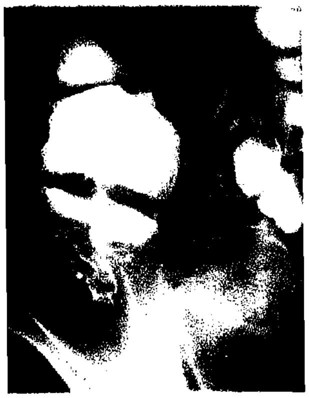
- Apendisitis akut
- Kolitis karena penyakit Crohn atau kolitis ulseratif
- Karsinoma kolorektal
- Polip kolorektal
- Divertikulitis
- Volvulus
- Penyakit Hirschsprung
- Obstruksi usus
- Intususepsi, dll



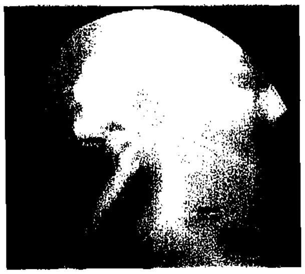
Gambar 26. Enema barium yang menunjukkan kolon normal



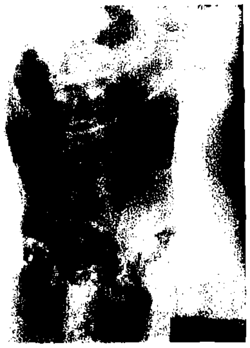
Gambar 27. Multipel poliposis kolon



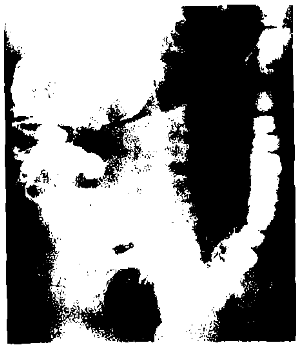
Gambar 28. Tumor sekum



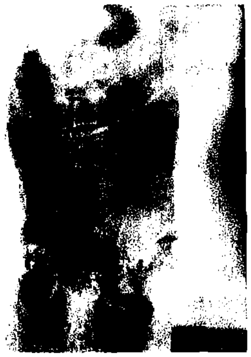
Gambar 29. Fistula rekto-vagina



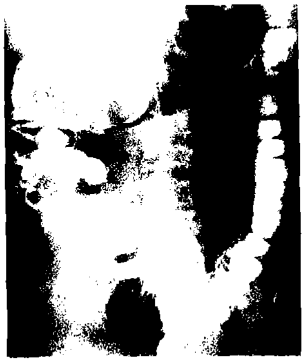
Gambar 30. Penyakit Chron's



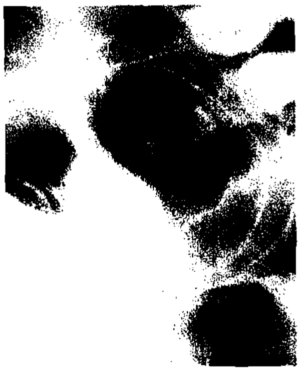
Gambar 31. Kolitis radiasi



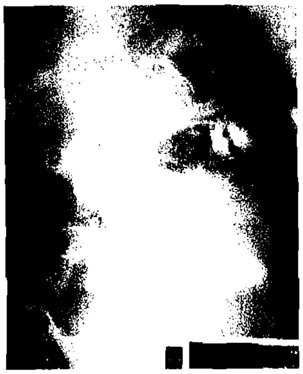
Gambar 32. Pankolitis, pada penyakit colitis ulseratif.



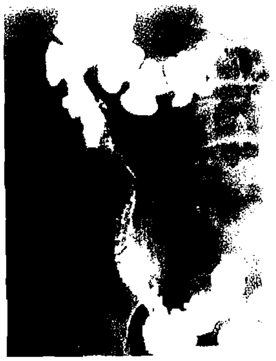
Gambar 33. Intususepsi. *Coiled spring appearance* di kolon asendens.



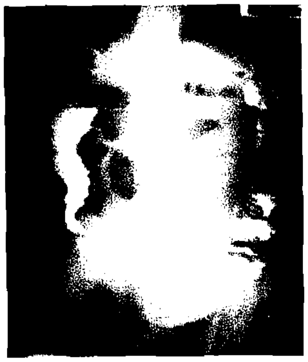
Gambar 34. Polip bertangkai yang tampak pada posisi en profile.



Gambar 35 Tumor rektum. Tampak gambaran *apple core* pada foto lateral rektosigmoid.



Gambar 36. Kolitis tuberkulosis. Tampak keterlibatan sekum dan ileum terminal.



Gambar 37. Metastasis karsinoma mammae ke kolon

REFERENSI

Davis M, Houston JD. Fundamentals of Gastrointestinal Radiology. W.B. Saunders Company 2002.

Halligan S. The small bowel and peritoneal cavity. In: Sutton D,eds. Textbook of Radiology and Imaging. 7thed. Elsevier Churchill Livingstone, 2006.p.615-34.

Halligan S. The large bowel. In: Sutton D,eds. Text book of Radiology and Imaging, 7thedition, Elsevier Churchill Livingstone 2006; chap 21, pp 635-62.

Chapman AHA. The salivary glands, pharynx and oesophagus. In: Sutton D,eds.Textbook of Radiology and Imaging. 7thed. Elsevier Churchill Livingstone, 2006.p 533-74.

Sugino Y. Diseases of the oesophagus, stomach and duodenum. In: Peh WCG, Hiramatsu Y,eds. The Asian-Oceanian Textbook of Radiology. Singapore: TTG Asia Media Pte Ltd, 2003.p 677-92.

Chapman AHA. The stomach and duodenum. In: Sutton D,eds. Textbook of Radiology and Imaging. 7thed. Elsevier Churchill Livingstone. 2006.p 575-613.

Levin MS, Rubesin SE, Laufer I. Double Contrast Gastrointestinal Radiology. 3rded. W.B. Saunders Company, 2000.

Corr PD. Diseases of the Small Bowel. In: Peh WCG, Hiramatsu Y (ed). The Asian-Oceanian Textbook of Radiology. Singapore: TTG Asia Media Pte Ltd, 2003.p 693-701.

Abdullah BJJ, Kumar G. Diseases of the colon and rectum. In: Peh WCG, Hiramatsu Y,eds. The Asian-Oceanian Textbook of Radiology. Singapore: TTG Asia Media Pte Ltd, 2003.p.703-32.

40

UROFLOWMETRI DAN PIELOGRAFI INTRAVENA

Chaidir Arif Mochtar, Harrina E. Rahardjo, Widi Atmoko

PENDAHULUAN

Keluhan di bidang urologi, khususnya keluhan seputar proses berkemih, merupakan hal yang sering ditemukan di klinik. *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS) merupakan kumpulan keluhan yang terdiri dari keluhan iritatif (frekuensi, urgensi, disuria, nokturia) dan keluhan obstruktif (berkemih yang tidak lampias, mengedan, *terminal dribbling, hesitancy*, pancaran urin yang lemah, dan pancaran urin yang terputus-putus). Pada tahun 2008, dari jumlah populasi di dunia (4,3 miliar penduduk) ditemukan 45,2% mengalami salah satu gangguan LUTS. Dan pada tahun 2018, diperkirakan angka ini akan naik menjadi 63,6%. Kondisi ini paling tinggi dialami di Asia.[1]

Dengan semakin meningkatnya jumlah manusia lanjut usia (lansia) di Indonesia maka jumlah kasus urologipun akan meningkat, sehingga diperlukan pemeriksaan-pemeriksaan diagnostik yang tepat. Pemeriksaan uroflowmetri dan Pyelografi Intravena (*Intravenous Pyelography* = IVP) merupakan sebagian pemeriksaan di bidang urologi yang sering dikerjakan. Pada artikel ini akan dijelaskan detail dari kedua pemeriksaan tersebut.

UROFLOWMETRI

Pendahuluan

Uroflowmetri merupakan salah satu metode dalam pemeriksaan urodinamik. Uroflowmetri menggunakan alat yang sederhana dan non-invasif yang berguna untuk mengukur laju pancaran berkemih. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan lini pertama ketika menjumpai pasien dengan dugaan disfungsi saluran kemih bawah. Dengan pemeriksaan yang sederhana ini, tenaga medis dapat memperoleh informasi yang bersifat obyektif dan kuantitatif dalam usaha untuk mengerti keluhan pada fase pengisian dan fase berkemih pasien.[2-4]

Prinsip Kerja Pemeriksaan

Uroflowmetri dilakukan dengan meminta pasien untuk berkemih ke dalam suatu cerobong yang terhubung dengan instrumen pengukur elektronik. Alat pengukur ini akan mengkalkulasi jumlah urin yang diproduksi sejak mulainya berkemih sampai selesai. Hasil pengukuran ini akan diplot ke grafik aksis x dan aksis y dimana laju pancaran (ml/s) sebagai ordinat dan waktu sebagai absis.[4]

Laporan uroflowmetri dideskripsikan dengan pola dan pancaran. Pola dapat bersifat kontinyu atau intermiten. Kurva pancaran kontinyu adalah ketika keseluruhan proses berkemih selesai saat laju pancaran mencapai angka 0 untuk yang pertama kali setelah mulai berkemih. Pola ini dideskripsikan sebagai kurva atau dapat berfluktuasi ketika terdapat puncak pancaran yang multipel selama pancaran berkemih yang kontinyu. Kurva pancaran intermiten adalah ketika kurva dua kali atau lebih mencapai angka 0 sebelum proses berkemih selesai.[4]

Beberapa terminologi pancaran yang digunakan pada pemeriksaan uroflowmetri antara lain:[3,4]

a. **Laju pancaran** (*flow rate*) : volume urin yang dikeluarkan melalui uretra per satuan waktu. Laju pancaran dinyatakan dalam satuan milliliter per detik (ml/s). Informasi dasar yang dapat berpengaruh pada laju pancaran antara lain jumlah total urin yang dikeluarkan, kondisi lingkungan serta posisi pasien saat berkemih. Perlu diperhatikan juga apakah pengisian kandung kemih berjalan secara normal atau pasien menggunakan diuretik, atau apakah pada kandung kemih sedang terpasang kateter (baik melalui uretra maupun suprapubik).
b. **Laju pancaran maksimum** (*maximum flow rate* / Qmax) : laju pancaran yang paling maksimum setelah artefak terkoreksi.
c. **Volume berkemih** (*voided volume* / VV) : jumlah total urin yang keluar melalui uretra

d. **Lama pancaran** (*flow time/* TQ) : lama pancaran yang diukur secara aktual. Ketika pancaran terpotong atau bersifat intermiten, selang interval antar pancaran tidak diukur
e. **Laju pancaran rata-rata** (*average flow rate/ Qave*) : volume berkemih (*voided volume*) dibagi dengan lama pancaran (*flow time*)
f. **Lama berkemih** (*voiding time*) : total durasi berkemih, termasuk ketika terjadi interupsi. Ketika berkemih tidak terganggu oleh interupsi, lama berkemih sama dengan lama pancaran.
g. **Lama waktu mencapai pancaran maksimum** (*time to maximum flow/ TQmax*) : lama waktu dari awal berkemih sampai pancaran maksimum tercapai. Pada pasien dengan pancaran yang kontinyu atau tidak ada interupsi, *TQmax* biasanya terletak di sepertiga awal, baik pada pasien yang normal maupun pada pasien dengan obstruksi berkemih, karena pemanjangan lama berkemih pada pasien dengan obstruksi saluran kemih terjadi karena pemanjangan dari penurunan grafik pancaran berkemih (setelah pancaran maksimum tercapai).

Laporan uroflowmetri minimal harus terdiri dari laju pancaran maksimum, volume berkemih, dan residu urin.[5]

Indikasi dan Kontraindikasi

Uroflowmetri merupakan pemeriksaan skrining yang baik pada pasien dengan LUTS. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk memeriksa adanya kemungkinan obstruksi *outlet* kandung kemih dan dapat memberikan bantuan dalam memberikan petunjuk mengenai kontraktilitas otot detrusor. Pemeriksaan ini dapat dilakukan pada semua usia dan kedua jenis kelamin pasien.[3]

Anak. Uroflowmetri merupakan pemeriksaan skrining pada semua anak dengan kondisi neurologi normal dengan adanya kemungkinan gangguan obstruksi *outlet* kandung kemih.[3]

Perempuan. Ketika diperlukan pembedahan pada kasus inkontinensia stress, uroflowmetri menunjukkan fungsi detrusor yang normal bila laju pancaran urinnya normal. Laju pancaran urin yang menurun dapat menjadi suatu tanda adanya masalah berkemih pasca operasi. Pada perempuan tua, uroflowmetri dapat digunakan untuk mengeksklusi residu urin, yang dapat menjadi penyebab infeksi saluran kemih rekuren.[3]

Pria. Uroflowmetri merupakan pemeriksaan skrining untuk pria pada semua usia dengan keluhan yang mengarah ke obstruksi *outlet* kandung kemih (*Bladder Outlet Obstruction* = BOO). Pemeriksaan ini juga dapat digunakan pada pria dengan keluhan klasik yang minim, seperti pada infeksi saluran kemih yang rekuren, dan juga pada pria dengan LUTS.[3]

Kelebihan dan Kekurangan

Pemeriksaan uroflowmetri mempunyai beberapa keterbatasan. Pancaran berkemih yang rendah dapat disebabkan tidak hanya obstruksi outlet, akan tetapi juga bisa disebabkan karena adanya gangguan kontraktilitas detrusor ataupun rendahnya volume berkemih. Hanya dengan membaca kurva uroflowmetri, tenaga medis tidak dapat membedakan antara obstruksi outlet kandung kemih dan gangguan kontraktilitas detrusor. Selain itu, obstruksi outlet kandung kemih dan gangguan kontraktilitas detrusor terdapat pada keadaan yang dinamakan *high flow urethral obstruction* dimana sebenarnya tekanan detrusor tinggi sekali walaupun pada uroflowmetrinya tidak ditemukan kelainan.[3,4]

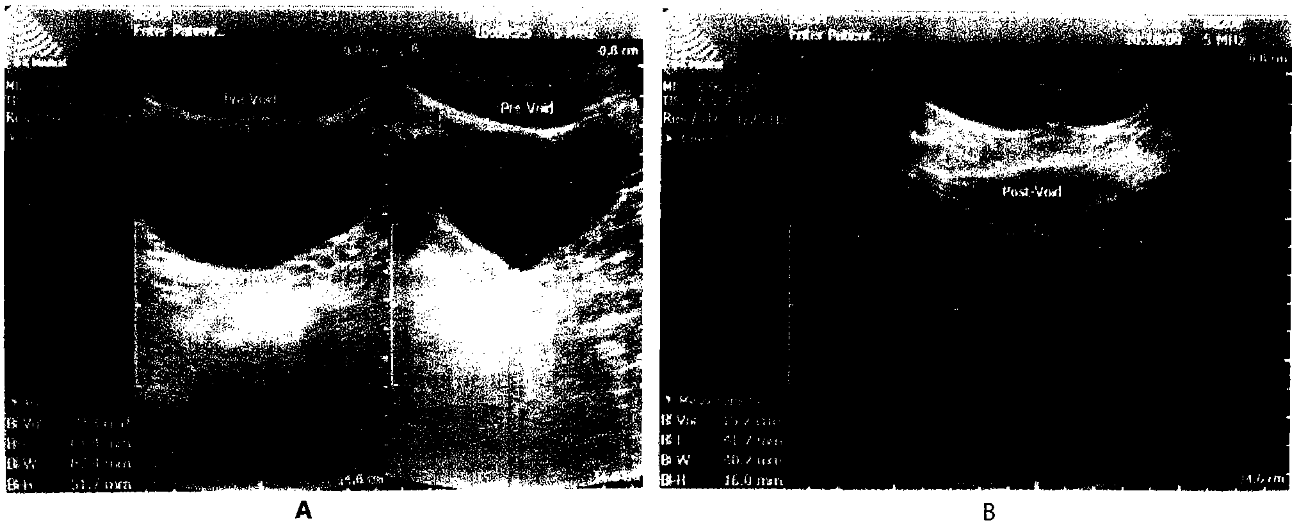
Akan tetapi, uroflowmetri masih menjadi modalitas sangat berguna untuk menilai kualitas berkemih seseorang. Dengan volume berkemih yang cukup (>150 ml), uroflowmetri merupakan pemeriksaan skrining yang sangat bermanfaat. Pada pria dengan gangguan LUTS, pancaran berkemih yang rendah dapat disebabkan oleh obstruksi uretra pada 65% kasus dan gangguan kontraktilitas detrusor pada 35% kasus.[6]

Teknik/Persiapan Pemeriksaan

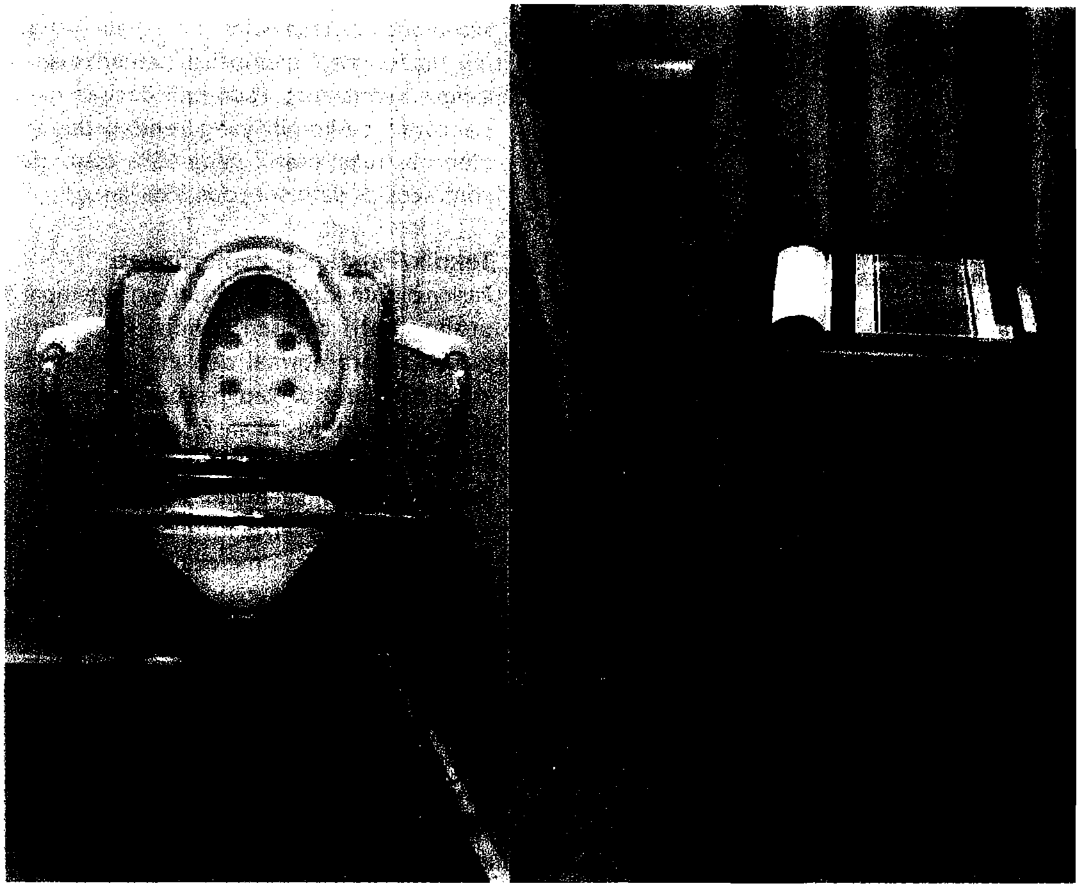
Pasien diinstruksikan untuk datang ke tempat pemeriksaan uroflowmetri dengan kondisi kandung kemih yang penuh secara normal dan menunggu sampai timbul keinginan untuk berkemih sebelum mulai berkemih pada alat uroflowmetri. Akan tetapi, biasanya pasien tidak melakukan hal ini, sehingga ketika pasien datang (dan berkemih di kamar mandi karena mereka tidak dapat menahannya), pasien diinstruksikan untuk minum sampai satu liter air sampai mereka merasakan sensasi seperti yang mereka alami ketika ingin berkemih secara normal kemudian dilakukan pemeriksaan USG kandung kemih untuk mengetahui jumlah urin di dalamnya. Bila sudah ≥ 150 ml pasien boleh berkemih di alat uroflowmetri bila rasa ingin berkemihnya sudah kuat. Setelah selesai berkemih, dilakukan pemeriksaan USG kandung kemih kembali untuk mengukur volume residu urin pasca berkemih (*post void residual urine volume*) (gambar 1). Contoh klinik uroflowmetri dapat dilihat dari gambar 2.[3]

Gambaran Normal

Pada gambaran yang normal, kurva laju pancaran urin berbentuk genta (Gambar 3). Laju pancaran urin maksimum dicapai pada sepertiga awal dan 5 detik setelah pancaran berkemih dimulai. Laju pancaran urin dipengaruhi oleh volume berkemih. Otot detrusor ketika meregang ke titik tertentu akan memberikan performa yang optimal, akan



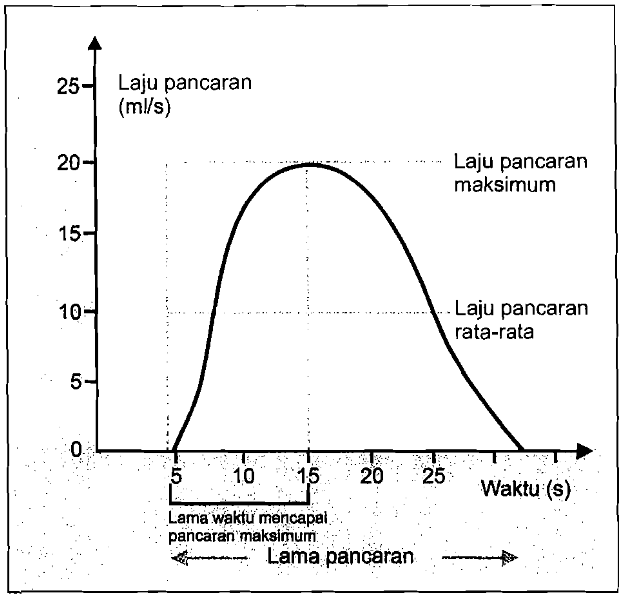
Gambar 1. A. Pemeriksaan USG kandung kemih sebelum berkemih. B. Pemeriksaan USG kandung kemih setelah berkemih



Gambar 2. Klinik uroflowmetri

tetapi apabila meregang terlalu banyak akan menjadi tidak efisien. Pada volume berkemih lebih dari 400 ml, efisiensi otot detrusor akan menurun dan Qmax akan menurun.[2,3]

Laju pancaran urin mencapai angka tertinggi dan dapat dipercaya pada kisaran volume berkemih antara 200 ml sampai 400 ml. Pada kisaran ini, laju pancaran urin cenderung konstan. Pada kenyataannya, definisi normal pada pemeriksaan uroflowmetri dapat dengan beberapa cara. Cara termudah adalah dengan menggunakan nilai minimal laju pancaran sesuai dengan jenis kelamin dan usia (tabel 1).[3]



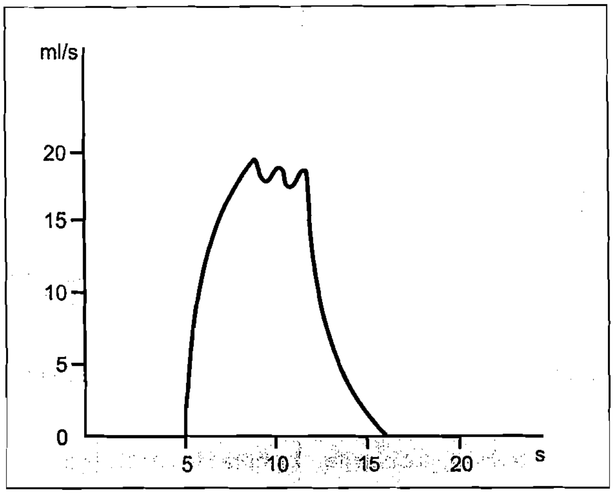
Gambar 3. Gambaran normal uroflowmetri

Tabel 1. Laju Pancaran Maksimum Terendah Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, dan Volume Berkemih Minimum[3]

Usia (tahun)	Volume berkemih minimum (ml)	Pria (ml/s)	Perempuan (ml/s)
4-7	100	10	10
8-13	100	12	15
14-45	200	21	18
46-65	200	12	15
66-80	200	9	10

Gambaran Kelainan yang Dapat Ditemui

Laju pancaran tergantung dari interaksi antara dorongan mengeluarkan urin (kontraksi detrusor ditambah adanya tekanan dari abdomen) dan resistensi uretra.[2-4]



Gambar 4. Kurva pancaran berkemih "supranormal" pada overaktivitas detrusor[3]

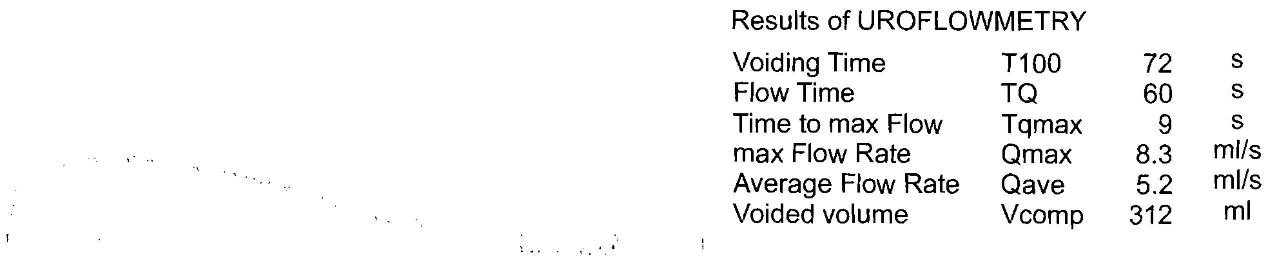
Kurva Pancaran Kontinyu

Overaktivitas Detrusor

Laju pancaran maksimum yang sangat tinggi dapat terjadi pada pasien dengan overaktivitas detrusor. Terjadi peningkatan yang cepat pada laju pancaran dalam waktu yang singkat (1 sampai 3 detik) (gambar 4). Peningkatan yang cepat pada laju pancaran terjadi karena kontraksi detrusor sudah membuka lebar leher kandung kemih terlebih dahulu sehingga menurunkan resistensi uretra.[2-5]

Obstruksi *Outlet* Kandung Kemih

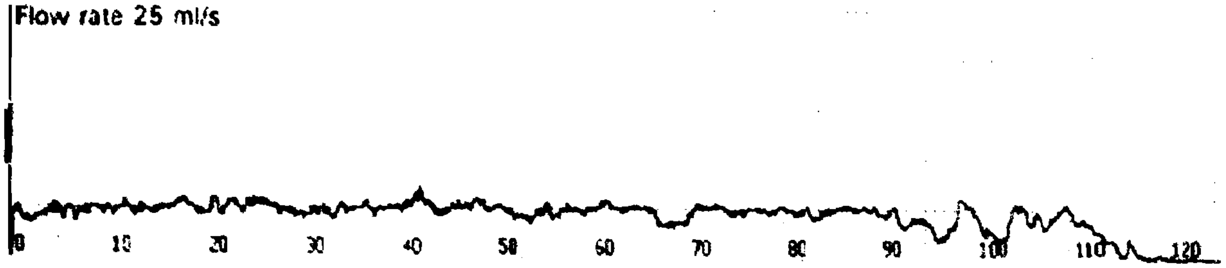
Kurva pancaran pada pasien obstruksi dicirikan dengan rendahnya laju pancaran maksimum dan rendahnya laju pancaran rata-rata, dengan laju pancaran urin rata-rata lebih tinggi dibandingkan setengah nilai laju pancaran maksimum. Laju pancaran urin maksimum dicapai lumayan cepat (3-10 detik), akan tetapi laju pancaran menurun secara perlahan (Gambar 5).[2-5]



Results of UROFLOWMETRY

Voiding Time	T100	72	s
Flow Time	TQ	60	s
Time to max Flow	Tqmax	9	s
max Flow Rate	Qmax	8.3	ml/s
Average Flow Rate	Qave	5.2	ml/s
Voided volume	Vcomp	312	ml

Gambar 5. Kurva pancaran berkemih pada obstruksi *outlet* kandung kemih



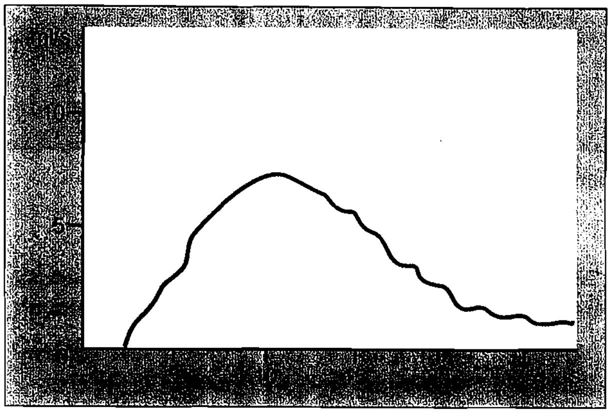
Gambar 6. Kurva pancaran pada pasien 50 tahun dengan riwayat striktur uretra (Qmax = 5 ml/s)

Obstruksi dapat bersifat "kompresif", contohnya pada hiperplasia prostat jinak, atau "konstriktif" pada striktur uretra. Kedua tipe ini memberikan gambaran yang berbeda pada kurva. Tipe obstruksi "konstriktif" memberikan gambaran "plateau" dengan sedikit perubahan pada laju pancaran urin dan perbedaan yang tidak terlalu besar antara Qmax dan Qave (Gambar 6).[2-3]

Pada obstruksi "kompresif", sepertiga awal kurva akan terlihat seperti normal, walaupun Qmax akan menurun. Bagian akhir dari kurva akan memanjang dan terlihat seperti ekor (Gambar 5).[2-3]

Detrusor Underactivity

Diagnosis ini dapat dicurigai jika pada kurva pancaran terdapat gambaran simetris dengan laju pancaran maksimum yang rendah (Gambar 7). Karakteristik *detrusor underactivity* adalah waktu mencapai laju pancaran maksimum yang sangat bervariasi, dan laju pancaran maksimum biasanya dapat tercapai pada pertengahan kurva. Karena variasi kurva yang cukup luas, kelainan bisa tumpang tindih dengan kelainan obstruksi, sehingga diagnosis kelainan *detrusor underactivity* hanya bisa bersifat sebagai diagnosis dugaan. Diagnosis pasti dapat ditentukan melalui pemeriksaan urodinamik *pressure-flow*.[2-5]

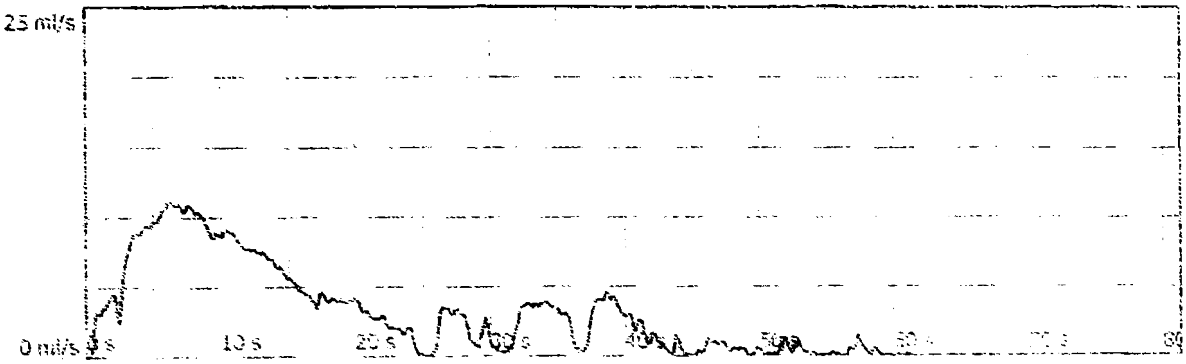


Gambar 7. Kurva pancaran berkemih pada *detrusor underactivity*

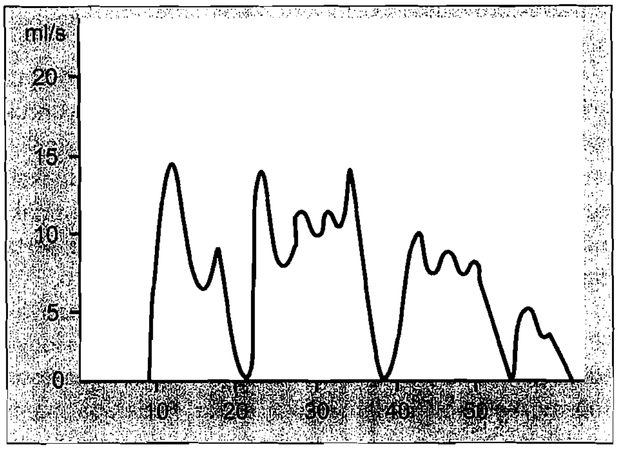
Kurva Pancaran Intermiten

Mengedan

Beberapa pasien memiliki kebiasaan menggunakan otot diafragma dan abdomennya untuk meningkatkan pancaran urin. Kebiasaan ini akan membentuk kurva yang intermiten (Gambar 8). Gambaran kurva pada keadaan ini sangat bervariasi dan dapat terjadi bersamaan dengan



Gambar 8. Mengedan membentuk gambaran kurva yang intermiten



Gambar 9. Perubahan kurva pancaran yang disebabkan karena artefak "cruising". Perubahan laju pancarannya cepat dan bersifat bifasik

adanya obstruksi dan/ atau kelainan kontraksi detrusor. Pemeriksaan lebih lanjut dengan urodinamik *pressure-flow* dapat dilakukan untuk memastikan diagnosis.[2,3]

Artefak

"Cruising"

Keadaan ini biasanya dilakukan oleh pasien pria dimana pasien menggerakkan arah jatuhnya urin di dalam cerobong uroflowmetri. "Puncak" pancaran terjadi ketika pasien menggerakkan arah jatuhnya ke urin mendekati tempat keluarnya di dalam cerobong tersebut (Gambar 9). Gambaran "lembah" terjadi ketika pasien menggerakkan lagi arah jatuhnya urin menjauhi tempat keluarnya urin.[3]

"Squeezing"

Beberapa pria memiliki kebiasaan menekan ujung penisnya ketika berkemih (Gambar 10). Kebiasaan ini menimbulkan gambaran dengan banyak puncak pada kurva pancaran berkemih. Artefak ini tidak dapat dideteksi oleh mesin uroflowmetri sehingga harus diperiksa secara manual oleh tenaga medis.[3]

PIELOGRAFI INTRAVENA INTRAVENA (*INTRAVENOUS PYELOGRAPHY* = IVP)

Pendahuluan

Sejak dulu pielografi intravena (IVP) merupakan modalitas pencitraan primer untuk mengevaluasi saluran kemih. Saat ini, berbagai modalitas pencitraan lainnya seperti ultrasonografi (USG), CT-Scan, dan MRI sudah mulai banyak digunakan untuk mengatasi keterbatasan IVP dalam mengevaluasi penyakit saluran kemih. Sama halnya seperti IVP, modalitas-modalitas tersebut juga memiliki kekurangan. Kemampuan dalam menganalisis pemeriksaan IVP dengan mengkombinasikannya dengan modalitas pemeriksaan lainnya merupakan kemampuan yang penting dalam mendiagnosis kelainan pada saluran kemih.[7,8]

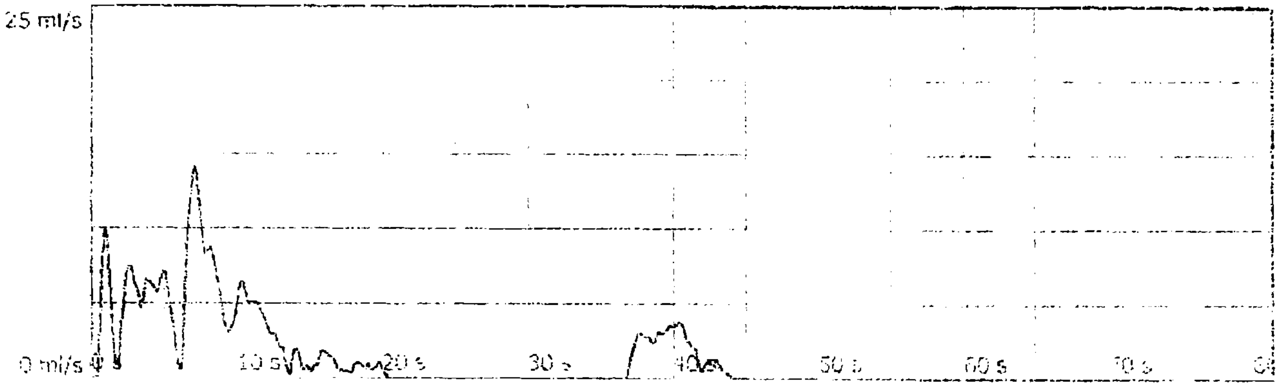
Prinsip Kerja

IVP merupakan pemeriksaan yang menggunakan *X-ray* untuk melihat kelainan pada ginjal, ureter, kandung kemih, dan uretra. Saluran kemih tidak dapat diperlihatkan dengan jelas oleh foto *X-ray* yang biasa. Dengan IVP, bahan kontras dimasukkan melalui vena. Kontras akan mengalir melalui pembuluh darah dan terkonsentrasi di ginjal, setelah itu kontras akan turun ke ureter dengan urin yang dihasilkan oleh ginjal. Bahan kontras akan terdeteksi oleh *X-ray* sehingga struktur ginjal, ureter, dan kandung kemih dapat terlihat dengan jelas (berwarna putih) pada foto *X-ray* (Gambar 11).[8]

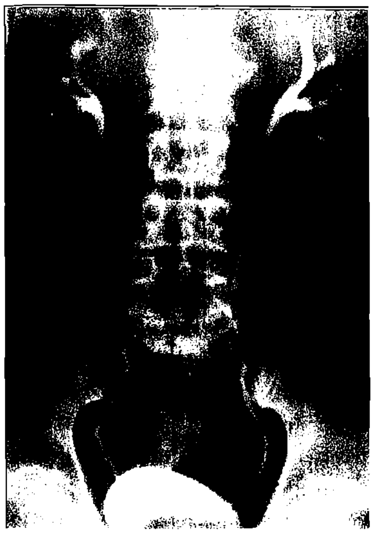
Indikasi dan Kontraindikasi

Pemeriksaan IVP diindikasikan pada keadaan untuk:[9]

a. Melihat sistem pelviokalises ginjal dan ureter
b. Menginvestigasi lokasi obstruksi ureter
c. Memberikan gambaran opak sistem pelviokalises ketika



Gambar 10. Gambaran artefak "squeezing" pada kurva pancaran



Gambar 11. Gambaran normal IVP

dilakukan *extracorporeal shock wave lithotripsy* atau saat akses perkutan ke dalam sistem pelviokalises

d. Menilai fungsi ginjal pada evaluasi pasien tidak stabil (di atas meja operasi)
e. Melihat anatomi ginjal dan ureter pada keadaan khusus (contoh: ptosis ginjal, setelah transureteroureterostomi, setelah diversi urin)

Kontraindikasi IVP menurut *American College of Radiology* tahun 2009 antara lain:[10]

a. Terdapat kontraindikasi relatif pada penggunaaan *high-osmolality iodinated contrast media* (HOCM) pada pasien dengan mieloma multipel, *sickle cell disease*, dan feokromositoma
b. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang membutuhkan terapi medikasi spesial dan regimen hidrasi
c. Hamil

Kelebihan dan Kekurangan

Seperti sudah dijelaskan sebelumnya bahwa setiap pemeriksaan memiliki keterbatasannya, IVP memiliki keunggulan tersendiri. Saluran kemih tidak divisualisasikan secara luas dengan pemeriksaan USG. CT-scan tidak dapat memberikan gambaran anatomi yang cukup detail untuk mengevaluasi kelainan neoplasma uroepitelial yang kecil/halus atau penyakit sistem pelviokalises lainnya.[11,12] MRI tidak dapat memperlihatkan kalsifikasi atau tidak dapat memperlihatkan keadaan urotelial dengan resolusi yang baik untuk melihat kelainan yang halus.[7]

Teknik/Persiapan

Sebelum dilakukan pemeriksaan IVP ada beberapa tahapan yang harus dilakukan. Persiapan saluran cerna diperlukan agar dapat membantu memvisualisasi seluruh ureter dan sistem pelviokalises. Pembersihan saluran cerna dilakukan dengan memberikan cairan bersih 12 sampai 24 jam sebelum pemeriksaan serta pemberian enema 2 jam sebelum pemeriksaan.[7,10]

Sebelum diberikan zat kontras, pemeriksaan foto BNO atau KUB (*kidney, ureter, bladder*) dilakukan untuk memperlihatkan regio dari ginjal, keseluruhan pelvis, sampai simfisis pubis. Foto ini dapat memeriksa apakah persiapan pembersihan saluran cerna cukup atau tidak, mengkonfirmasi apakah posisi pasien sudah benar, serta dapat melihat batu ginjal atau batu kandung kemih.[7,13,14]

Kontras diinjeksi secara bolus atau drip sebanyak 50 sampai 100 mL. Bahan kontras yang dipakai biasanya adalah *low osmolality contrast media* (LOCM) dengan dosis 300 mg/kg berat badan atau 1 ml/kg. Beberapa menit setelah injeksi, fase nefrografik memperlihatkan gambaran parenkim ginjal. Beberapa tomogram ginjal dapat dilakukan untuk memperjelas visualisasi parenkim ginjal. Foto berikutnya diambil 5 menit setelah injeksi kontras dan dilakukan pengambilan foto tambahan berikutnya dengan interval 5 menit. Pada menit ke-5 setelah injeksi, sistem pelviokalises dapat terlihat dan fase pielografik dapat terlihat.[10] Kompresi abdomen dapat dilakukan untuk memvisualisasi ureter lebih baik. Kompresi cukup penting dilakukan jika kontras yang digunakan memiliki nilai osmolar yang rendah karena diuresis osmosis dan distensi sistem pelviokalises tidak sebaik jika menggunakan kontras yang tinggi nilai osmolarnya. Kontraindikasi dilakukannya kompresi abdomen antara lain adanya bukti obstruksi pada foto menit ke-5, aneurisma aorta atau massa abdomen lainnya, riwayat operasi abdomen, nyeri abdomen yang berat, dugaan adanya trauma saluran kemih, dan adanya diversi urin atau transplantasi ginjal. Lima menit setelah kompresi abdomen dilakukan, foto dapat diambil untuk melihat sistem pelviokalises lebih jelas lagi.[7,10]

Lima belas menit setelah pemberian kontras, foto diambil untuk memperlihatkan saluran ureter-kandung kemih. Flouroskopi dapat digunakan untuk memastikan seluruh lumen ureter dapat terlihat. Jika flouroskopi tidak tersedia, posisi oblik dapat dilakukan.[15] Manuver gravitasi seperti posisi tengkurap atau oblik dapat membantu memvisualisasi ureter yang tidak terlihat karena ureter akan "tergantung" dalam posisi ini. Pada kasus yang demikian, foto *delayed* juga dapat dilakukan sampai opasifikasi obstruksi terjadi atau sampai ditentukan bahwa ekskresi ginjal terganggu yang dapat menyebabkan tidak terjadinya opasifikasi.[7,10,13,14]

Jika ada kemungkinan mengarah ke kelainan kandung kemih, foto *delayed* dapat membantu distensi kandung kemih. Selain itu foto oblik, tengkurap, atau pasca berkemih dapat digunakan untuk mengevaluasi *filling defect* pada kandung kemih. Foto pasca berkemih dilakukan untuk mengevaluasi adanya obstruksi *outlet*, pembesaran prostat, divertikel, dan *bladder filling defects* termasuk batu dan kanker urotelial.[7,10]

Secara singkat prosedur pemeriksaan IVP dapat dilihat di tabel 2.

Tabel 2. Prosedur Pemeriksaan IVP[7,13]

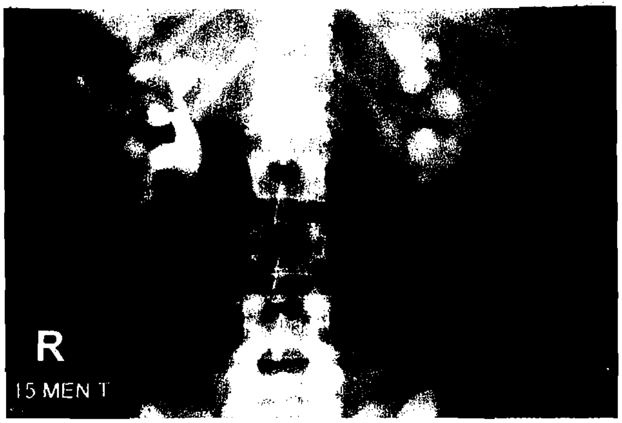
Langkah	Deskripsi
1	Pencitraan awal: foto BNO Tambahan: foto oblik, tomogram ginjal
2	Pemberian bahan kontras dengan injeksi bolus atau drip
3	Fase nefrografik (didapatkan 1 sampai 3 menit setelah pemberian bahan kontras) Tambahan: foto nefrografik oblik, nefrotomogram oblik
4	Radiografi KUB (didapatkan 5 menit setelah pemberian bahan kontras)
5	Kompresi abdomen (dilakukan segera setelah foto menit ke-5)
6	Fase pielografik (5 menit setelah kompresi, 10 menit setelah pemberian bahan kontras) Tambahan: foto oblik, tomogram ulangan
7	Fase ureter-kandung kemih (didapatkan 15 menit setelah pemberian bahan kontras dan segera setelah kompresi abdomen dilepas) Tambahan: flouroskopi ureter, foto posisi tengkurap, foto oblik, foto *delayed*
8	Fase kandung kemih Tambahan: foto *delayed*, oblik, tengkurap, atau pasca berkemih

Interpretasi Pemeriksaan

Parenkim ginjal dapat dilihat pada fase nefrografik IVP. Kontur keseluruhan ginjal harus diperiksa, dan nefrotomografi dapat dilakukan untuk melihat parenkim ginjal lebih jelas. Kontur ginjal harus halus dan simetris. Fase nefrografik yang baik memerlukan pancaran pembuluh darah ke ginjal yang cukup, fungsi ekskresi parenkim ginjal yang baik tanpa obstruksi, dan pancaran vena yang normal. Ukuran ginjal juga dapat diperiksa saat fase nefrografik. Ginjal yang normal berukuran 9 sampai 13 cm pada panjang sefalokaudal, dengan ginjal kiri lebih besar 0,5 cm dibandingkan ginjal kanan dan ginjal pada pria lebih besar dibandingkan ginjal perempuan. Banyak metoda dalam pengukuran ginjal, akan tetapi kesimetrisan ukuran ginjal harus diperhatikan. Ukuran ginjal kanan lebih besar ≥ 1,5 cm dibandingkan ginjal kiri atau ginjal kiri ≥ 2 cm lebih besar dibandingkan ginjal kanan merupakan suatu tanda adanya kelainan.[7,13,14]

Obstruksi ringan dan sedang diindikasikan dengan gambaran halus pada margin forniks (Gambar 12). Obstruksi yang lama dan yang lebih berat akan menimbulkan hilangnya impresi papiler dan kaliks yang *clubbing*.[7,13]

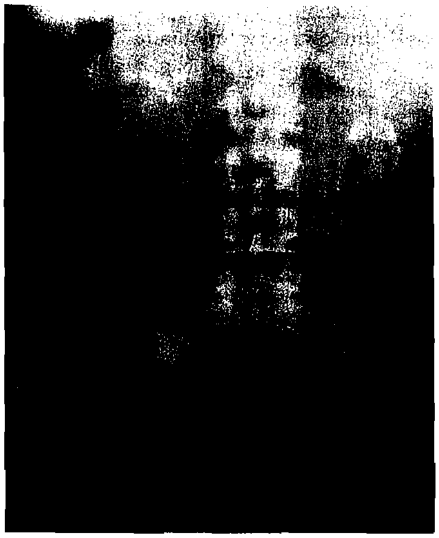
Penebalan parenkim ginjal disertai dengan distorsi pada sistem kaliks mengarah ke adanya suatu massa. Massa juga dapat membentuk "double contour" pada foto. Tidak adanya fase nefrografik dapat mengarah ke kista ginjal. Ditemukannya gambaran massa pada pemeriksaan IVP memerlukan konfirmasi dengan pemeriksaan lainnya. USG digunakan saat dugaan mengarah ke kista, sedangkan CT-scan digunakan saat dugaan mengarah ke massa yang solid.[7,13,14]



Gambar 12. Hidronefrosis. Terdapat gambaran parenkim yang tipis dengan gambaran "clubbing" pada kaliks

Posisi ginjal juga harus diperhatikan saat membaca hasil IVP. Perubahan pada aksis dan posisi dapat merupakan tanda adanya massa abdomen atau retroperitoneal, perubahan ukuran viseral, atau kelainan ginjal kongenital. Pada kondisi *horseshoe kidney* terdapat perubahan aksis dan posisi ginjal.[7]

Pada pengisian ureter, adanya gambaran *standing column* bahan kontras pada ureter menunjukkan adanya obstruksi (Gambar 13) atau ileus ureter (dilatasi non-



Gambar 13. Dilatasi sistem pelviokalises. Gambaran foto menit ke-15 memperlihatkan *standing column* bahan kontras dari *ureteropelvic junction* sampai *ureterovesical junction* kiri. Batu terdapat di *ureterovesical junction*

obstruktif berkaitan dengan inflamasi, tingginya pancaran urin (diuresis, diabetes insipidus), atau reflux). Diameter ureter > 8 mm merupakan kriteria dilatasi yang pasti menurut beberapa penulis.[7]

Pada foto menit ke-15 sampai menit ke-30, kandung kemih biasanya sudah terisi penuh. Ketika kandung kemih terisi penuh, kontras intralumen akan berbentuk bulat dan dengan batas yang halus dan dinding kandung kemih yang tidak terlalu terlihat. Posisi dan bentuk buli juga perlu diperhatikan apakah terdapat distorsi atau tidak karena penekanan dari massa.[7]

Penebalan dinding kandung kemih dan gambaran bahan kontras lumen yang iregular berkaitan dengan *filling defect* yang merupakan tanda obstruksi outlet kandung kemih karena penyakit prostat. Kontur abnormal karena divertikulum juga dapat terlihat. Foto pengisian kandung kemih disertai foto pasca berkemih merupakan pemeriksaan yang paling sensitive untuk mengevaluasi *filling defects*. Foto oblik dapat digunakan untuk memastikan bahwa gambaran *filling defects* tidak disebabkan karena gas enterik. Foto pasca berkemih juga berguna untuk mengevaluasi pasien dengan dilatasi saluran kemih bagian atas. Adanya gambaran dilatasi yang persisten menunjukkan obstruksi yang menetap.[7,13,14]

REFERENSI

1. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. BJU International. 2011;108:1132-8.
2. Schafer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. Neurourol. Urodynam. 2002;21:261-74.
3. Abrams P. Uroflowmetry. In: Abrams P. Urodynamics Third Edition. London: Springer; 2006. p. 20-38.
4. Blaivas J, Chancellor MB, Weiss J, Verhaaren M. Uroflowmetry. In: Blaivas J, Chancellor MB, Weiss J, Verhaaren M. Atlas of Urodynamics Second Edition. New York: Blackwell Publishing; 2007. p. 37-45.
5. Kelly CE, Krane RJ. Current concepts and controversies in urodynamics. Current Urology Reports 2000;1:217-226.
6. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. J Urol. 2001;166:910-913.
7. Amis ES Jr. Epitaph for the urogram (editorial). Radiology 1999;213:639-40.
8. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RF. Intravenous urography: technique and interpretation. RadioGraphics 2001;21:799-824.
9. Fulgham PF, Bishoff JT. Urinary Tract Imaging: Basic Principles. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology 10th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 105.
10. [Guideline] ACR Practice Guideline for the Performance of Excretory Urography, Accessed December 14 2010.
11. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. J Urol. 2010;183(1):48-55.
12. Becker JA, Pollack HM, McClennan BL. Urography survives (letter). Radiology 2001; 218:299-300.
13. Friedenberg RM, Harris RD. Excretory urography in the adult. In: Pollack HM, McClennan BL, Dyer R, Kenney PJ, editors. Clinical urography. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 147-257.
14. Dunnick NR, Sandler CM, Newhouse JH, Amis ES Jr. Textbook of uroradiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
15. Katzberg RW. Iodinated contrast media for urological imaging. In: Pollack HM, McClennan, Dyer R, Kenney PJ, editors. Clinical urography. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 19-66.

41

DASAR-DASAR CT/MSCT, MRI, DAN MRCP

Sawitri Darmiati

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu teknologi dan komputer yang pesat berdampak luas terhadap perkembangan ilmu radiologi. Perkembangan ini juga mencakup peranti keras, peranti lunak, pesawat serta *post processing*, sehingga dihasilkan pencitraan multidimensi yang berperan penting dalam menegakkan diagnosis dan penatalaksanaan pasien termasuk evaluasi hasil terapi. *Computed Tomography* (CT), *Multislice Computed Tomography* (MSCT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) serta *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography* (MRCP) termasuk modalitas radiologi yang menggunakan instrumen-instrumen di atas. Perkembangan kemampuan dalam rekonstruksi pencitraan secara komputerisasi menghasilkan gambar yang mempermudah proses analisis dan interpretasi. Bab ini membahas modalitas tersebut di atas sebagai dasar dalam penerapan klinis.

COMPUTED TOMOGRAPHY (CT)/ *MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY* (MSCT)

Computed Tomography (CT) merupakan pemeriksaan radiologi yang non invasif, tetapi dengan meningkatnya kualitas pencitraan (*imaging*) yang dihasilkan, penggunaan CT juga semakin meningkat. Pemeriksaan ini menggunakan meja pemeriksaan yang bergerak melalui *scanner* berbentuk bulat. Di dalam *scanner*, *emitter* sinar x akan berputar di sekitar pasien pada potongan aksial dan sinar ini akan dideteksi oleh detektor yang terletak dalam *scanner* tersebut juga. MSCT menggunakan multidetektor sehingga dihasilkan potongan gambar lebih banyak pada saat yang sama, potongan gambar yang lebih tipis,[1] serta waktu pemeriksaan dan rekonstruksi yang lebih singkat. MSCT menghasilkan gambar 3 dimensi yang dapat memperlihatkan organ atau kelainan dari berbagai sudut sesuai dengan kebutuhan.[2]

Keuntungan lain MSCT dibandingkan dengan CT ialah mampu mengurangi artefak akibat gerakan pasien, terutama pada pasien trauma, nyeri hebat atau pada pasien anak. Kelebihan lain ialah meningkatkan manfaat penggunaan kontras media[2], seperti pada pencitraan hepar bifasik, karena pada 75% kasus tumor hepar tampak pada fase arteri, sedangkan 25% baru tampak pada *portal phase*. Oleh karena itu, untuk mengetahui kelainan di hepar dianjurkan untuk menggunakan pemeriksaan bifasik.[3] Selain itu, pencitraan pankreas bifasik juga dapat dilakukan dengan MSCT.

Kerugian MSCT terletak pada lebih banyaknya radiasi yang diterima pasien[2], karena itu perlu dipertimbangkan pemakaian CT untuk penapisan. Prinsip ALARA (*as low as reasonable achievable*) yaitu menggunakan radiasi serendah mungkin tetapi dengan kualitas gambar yang optimal harus selalu diperhatikan.

American College of Radiology (ACR)[4] menyarankan indikasi pemeriksaan CT abdomen dan pelvis untuk antara lain :

- Evaluasi nyeri abdomen, pinggang dan pelvis, massa ginjal dan adrenal, massa abdomen atau pelvis termasuk massa ginekologis, serta kelainan traktus urinarius dengan CT urografi.
- Evaluasi keganasan primer atau sekunder, penyakit hepar difus dan sistem bilier, termasuk CT kolangiografi.
- Evaluasi tumor setelah operasi, mendeteksi kelainan setelah operasi abdomen dan pelvis.
- Evaluasi proses inflamasi di abdomen dan pelvis termasuk penyakit inflamasi usus, infeksi usus serta komplikasinya, dengan atau tanpa CT enterografi.
- Evaluasi kelainan vaskular abdomen dan pelvis, CT angiografi non- invasif untuk melihat kelainan aorta dan cabang-cabangnya, serta venografi.

- Evaluasi trauma abdomen dan pelvis, obstruksi usus halus dan usus besar, kelainan kongenital organ abdomen atau pelvis, pre atau post-transplantasi.
- Konfirmasi kelainan modalitas radiologis lain atau hasil laboratorium.
- Pedoman pemeriksaan atau terapi intervensional pada abdomen atau pelvis.
- Deteksi kanker dan polip kolon dengan CT kolonografi, CT *planning* untuk radiasi dan kemoterapi, serta evaluasi respons tumor terhadap terapi.

CT/MSCT dengan Kontras :

- Kontras intraluminal gastrointestinal dapat diberikan secara oral, per rektal atau melalui *nasograstric tube* bila tidak ada kontraindikasi.
- Kontras intravena pada pemeriksaan CT diberikan bila tidak ada kontraindikasi.[4] Pemberian kontras harus selalu mempertimbangkan kemungkinan terjadinya *contrast-medium-induced nephropathy* (CIN), karena itu harus selalu dicantumkan hasil kreatinin pasien untuk penghitungan laju filtrasi glomerulus (LFG).[5] Thomsen dkk[5] menyatakan risiko terjadinya CIN ditemukan pada 0,6% pasien dengan LFG > 40 ml/menit dan 4,6% pada pasien dengan LFG < 40 ml/menit tetapi > 30 ml/menit, serta 7,8% pada pasien dengan GFR < 30 ml/menit.

American College of Radiology (ACR)[6] menyarankan indikasi pemeriksaan CT toraks termasuk :

- Evaluasi kelainan yang ditemukan pada pemeriksaan toraks foto atau secara klinis diduga ada kelainan.
- *Staging* dan *follow up* keganasan paru atau organ toraks lainnya, serta deteksi metastasis.
- Evaluasi kecurigaan kelainan dinding toraks, kelainan vaskular toraks, penyakit pleura, kelainan kongenital toraks, dan trauma.
- Evaluasi dan *follow up* penyakit traktus respiratorius dan pasien pasca-operasi.
- CT *planning* untuk radioterapi.
- Evaluasi emboli paru[6].
- *Cardiac* CT untuk melihat kelainan di pericardium, ruang jantung, pembuluh darah besar, fungsi jantung dan katup jantung, evaluasi arteri dan vena koronaria, miokardium ventrikel, serta kalsifikasi.[7]

Tidak ada kontraindikasi absolut untuk pemeriksaan CT scan abdomen dan pelvis, namun pemeriksaan ini harus dipertimbangkan pada pasien hamil atau diduga hamil.[4,6] Demikian pula tidak ada kontraindikasi absolut untuk pemeriksaan CT toraks, risiko dan keuntungan harus dipertimbangkan pada saat pemberian kontras intravena.[6]

Data pasien, gejala atau riwayat penyakit serta diagnosis kerja sangat penting dicantumkan dalam permintaan pemeriksaan, sehingga dapat digunakan sebagai informasi dasar dalam menganalisis dan menginterpretasi gambar yang diperoleh.[4,6]

MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)

Magnetic Resonance Imaging merupakan pemeriksaan radiologi yang menggunakan medan magnet untuk mendeteksi nukleus hidrogen. Kelebihan MRI dibandingkan dengan CT adalah pemeriksaan MRI dapat dilakukan terhadap 3 potongan, yaitu aksial, koronal, dan sagital, sedangkan pada CT untuk memperoleh potongan koronal dan sagital dilakukan rekonstruksi pada *post processing.*

American College of Radiology (ACR)[8] menganjurkan pemeriksaan MRI abdomen dengan indikasi tersebut di bawah ini:

- Tumor atau infeksi pankreas, kelainan pankreas yang tidak dapat diidentifikasi oleh pemeriksaan radiologis lain, obstruksi atau dilatasi serta kelainan duktus pankreatikus, *follow up* terapi.
- Kelainan lien yang tidak dapat diidentifikasi oleh pemeriksaan radiologis lain, evaluasi lien asesorius serta kelainan lien yang difus.
- Kelainan ginjal yang tidak dapat diidentifikasi oleh pemeriksaan radiologis lain, deteksi tumor ginjal termasuk vena renalis dan vena kava inferior, evaluasi traktus urinarius (MR urografi) dan retroperitoneal, *follow up* terapi.
- Deteksi *pheochromocytoma* dan adenoma adrenal fungsional.
- Evaluasi kelainan vaskular intraabdominal.
- Deteksi dan evaluasi tumor, batu kandung empedu, kelainan kongenital dan duktus biliaris, dilatasi duktus biliaris, *staging cholangiocarcinoma.*
- Evaluasi tumor traktus gastrointestinal, *staging* karsinoma rektum, proses inflamasi usus dan mesenterium, nyeri abdomen misalnya apendisitis pada pasien hamil.
- Deteksi dan evaluasi tumor primer atau metastasis di peritoneum atau mesenterial.
- Deteksi cairan intraabdominal dan kelainan ekstraperitoneal.
- Sebagai pemeriksaan alternatif CT untuk mengurangi dampak radiasi pada evaluasi abdomen perempuan hamil atau anak-anak atau terdapat kontraindikasi kontras media yang mengandung yodium.[8]
- Deteksi dan evaluasi lesi fokal di hepar, untuk melihat spesifikasi lesi hepar seperti kista, lemak, hemangioma, karsinoma hepar, metastasis, *focal nodular hyperplasia,* dan adenoma hepatik.
- Evaluasi kelainan kongenital, infeksi, kelainan lain di hepar dan vaskular termasuk *Budd-Chiari.*

- Evaluasi kelainan di hepar pada pasien dengan kelainan hasil pemeriksaan radiologis lain atau laboratorium
- Evaluasi donor hepar potensial.[9]
- Evaluasi penyakit jantung didapat seperti kardiomiopati, fibrosis dan infark miokard, iskemia miokard kronis, sindrom koroner akut, massa kardiak, penyakit perikardium, kelainan katup jantung, penyakit arteri koroner, dan kelainan vena pulmonalis.
- Kelainan jantung kongenital seperti *congenital shunts*, kelainan perikardium, kelainan jantung kongenital yang kompleks, kelainan katup kongenital, kelainan vaskular ekstrakardiak.[10]

Kontras yang digunakan pada pemeriksaan MRI umumnya merupakan turunan gadolinium dan biasanya digunakan untuk kasus inflamasi/infeksi atau tumor. Pemberian kontras harus selalu mempertimbangkan kemungkinan terjadinya *nephrogenic systemic fibrosis* (NSF), karena itu harus selalu dicantumkan hasil kreatinin pasien untuk penghitungan laju filtrasi glomerulus (LFG). ACR menganjurkan untuk dapat mendeteksi risiko tinggi terjadinya NSF pada pasien dengan LFG < 30 ml/min atau trauma ginjal akut.[11]

Kontraindikasi pemeriksaan ini antara lain : peralatan elektronik ferromagnetik yang ditanam di dalam tubuh seperti *pacemaker, defibrillators, cochlear implants*[1], *clips*[12] dll, serta klaustrofobia yang berat.[1] Sampai saat ini belum diketahui efek negatif terhadap fetus.[12]

MAGNETIC RESONANCE CHOLANGIO-PANCREATOGRAPHY (MRCP)

Magnetic resonance cholangio pancreatography (MRCP) merupakan pemeriksaan yang tidak invasif[13] untuk mengevaluasi sistem bilier dan duktus pankreatikus.[14]

Bila pemeriksaan klinis, ultrasonografi atau laboratorium tidak menunjukkan kelainan yang spesifik untuk melihat obstruksi sistem bilier, umumnya dilakukan pemeriksaan *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography* (ERCP). Pemeriksaan ini selain membutuhkan sedasi, dapat mengakibatkan pankreatitis akut.[13] Meskipun demikian, ERCP tetap merupakan pilihan utama untuk terapi intervensi.[14] Keunggulan lain MRCP ialah tidak menggunakan radiasi, tidak tergantung kepada operator, serta dapat mendeteksi kelainan ekstra duktal. Kerugian MRCP adalah tidak dapat mendeteksi kelainan duktus intrahepatik perifer, pankreatitis, dan rendahnya deteksi kelainan duktus kecil, karena itu masih tetap dianjurkan dilakukan ERCP pada pasien dengan obstruksi bilier dan pada pasien yang membutuhkan tindakan intervensi.[15]

Indikasi MRCP antara lain :

- Batu kandung empedu dengan pankreatitis, nyeri kandung empedu dengan kemungkinan kecil batu duktus bilier, pseudokista pankreas, trauma prankeas, pankreatitis berulang.
- Evaluasi pankreatikobilier daerah proksimal obstruksi yang tidak dapat dicapai oleh ERCP, atau pada pasien dengan kontraindikasi ERCP.
- Kelainan anatomi atau kongenital traktus pankreatikobilier
- Pasien dengan riwayat ERCP dan masih membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut.[14]

KESIMPULAN

CT/MSCT jelas mempunyai keunggulan dalam menegakkan diagnosis dan penatalaksanaan pasien, tetapi tetap harus dipertimbangkan pajanan radiasi yang diterima pasien, sehingga bila diagnosis telah dapat ditegakkan dengan pemeriksaan yang menggunakan radiasi pada pasien lebih rendah seperti radiografi, USG, MRI, atau Kedokteran Nuklir, maka CT tidak perlu dilakukan.

Data pasien, gejala atau riwayat penyakit serta diagnosis kerja sangat penting dicantumkan dalam permintaan pemeriksaan, sehingga dapat digunakan sebagai informasi dasar dalam menganalisis dan menginterpretasi gambar yang diperoleh.

REFERENSI

1. Pretorius ES, Solomon JA. Introduction to ultrasound, CT, and MRI. In Radiology Secrets. 2nd ed. Mosby Elsevier. 2006. p.15-22
2. Cahir JG, Freeman AH, Courtney HM. Multislice CT of the abdomen. BJR. 2004; 77: S64-73.
3. Gibson J. Spiral CT of the liver : is biphasic or triphasic scanning the routine in your department ? 24 Desember 2011. Diunduh dari: http://imaging-radiation-oncology.advanceweb.com/article.
4. ACR-SPR practice guideline for the performance of computed tomography (CT) of the abdomen and Computed Tomography (CT) of the pelvis. Practice Guideline (Resolution 32). 2011. 25 Desember 2011. Diunduh dari: http://www.acr.org/SecondaryMainMenu Categories/quality_safety/guidelines/pediatric/CT_Abdomen_pelvis.pdf.
5. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT—a pooled analysis of two randomized trials. Abstract. *Eur Radiol* 2009; 19 (4):891-7.
6. ACR practice guideline for the performance of pediatric and adult thoracic computed tomography (CT). Practice Guideline (Resolution 23). 2008. 25 Desember 2011. Diunduh dari: http://www.acr.org/secondarymainmenucategories/quality_safety/guidelines/ pediatric/CT_thoracic.aspx.
7. ACR-NASCI-SPR practice guideline for the performance and interpretation of cardiac computed tomography (CT). Practice Guideline (Resolution 38). 2011. 25 Desember 2011 Diunduh

dari: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/ pediatric/CT_cardiac.pdf.

8. ACR practice guideline for the performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the abdomen (excluding the liver). Practice Guideline (Resolution 16). 2010. 26 Desember 2011. Diunduh dari : http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/ guidelines/dx/gastro/mri_abdomen.aspx.
9. ACR practice guideline for the performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Liver . Practice Guideline (Resolution 14). 2010. 26 Desember 2011 Diunduh dari: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/dx/gastro/ mri_liver.aspx.
10. ACR-NASCI-SPR practice guideline for the performance and interpretation of cardiac magnetic resonance imaging (MRI). Practice Guideline (Resolution 25). 2011. 26 Desember 2011. Diunduh dari: http://www.acr.org/secondarymainmenucategories/quality_safety/ guidelines/dx/cardio/mri_cardiac.aspx.
11. ACR Committee on drugs and contrast media. Nephrogenic systemic fibrosis. In: ACR Manual on Contrast Media Version 7. 2010. p49-55. 26 Desember 2011 Diunduh dari: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/contrast_manual/ FullManual.aspx.
12. ACR practice guideline for performing and interpreting Magnetic Resonance Imaging (MRI). Practice Guideline (Resolution 19). 2011. 26 Desember 2011. Diunduh dari: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/med_phys/ mri.aspx.
13. Taylor ACF, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond PV. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. Gastrointestinal endoscopy. 2002; 55(1): 17-22.
14. MR Cholangiopancreatography (MRCP) in Abdomen Imaging Guidelines . MedSolutions.Inc. 2010. p 29. 26 Desember 2011. Diunduh dari : http://www.tmhp.com/RadiologyClinicalDecisionSupport/2010/ABDOMEN%20 Imaging%20 GUIDELINES%202010.
15. Vitellas KM, Keogan MT, Spritzer CE, Nelson RC. MR cholangiopancreatography of bile and pancreatic duct abnormalities with emphasis on the single-shot fast spin echo technique. Radiographics. 2000; 20: 939-57.

42

KEDOKTERAN NUKLIR ATAU RADIO NUKLIR DAN PET-CT

Kahar Kusumawidjaja

PENDAHULUAN

Radio nuklir merupakan salah satu bagian dari disiplin ilmu radiologi yang memanfaatkan radio nuklid buatan (radio-isotop buatan) untuk keperluan diagnostik, terapi, dan penelitian. Radio farmaka adalah gabungan antara radio nuklid dengan senyawaan yang dapat membawa radiofarmaka tersebut menuju ke organ yang ingin dilakukan pemeriksaan. Beberapa radio nuklid dapat digunakan untuk terapi, baik untuk tujuan terapi kuratif maupun untuk terapi paliatif suatu keganasan. Selain itu, radio nuklid kadang-kadang digunakan untuk terapi kasus yang bukan keganasan seperti penyakit hipertiroidi dan artritis. Radio farmaka dapat diberikan pada pasien melalui parenteral (IV; intra-arteri), intra-tekal, intra-dermal/subkutis, perfusi, dan ventilasi/inhalasi. Syarat suatu radiofarmaka perlu diperhatikan. Harus dipilih radio farmaka yang memberikan radiasi sekecil mungkin, dengan memilih radio nuklid yang memiliki waktu paruh yang singkat, makin singkat waktu paruh makin kecil radiasinya. Syarat lain adalah tidak toksik, tidak memengaruhi metabolisme tubuh yang fisiologis, serta mudah dan cepat diekskresikan.

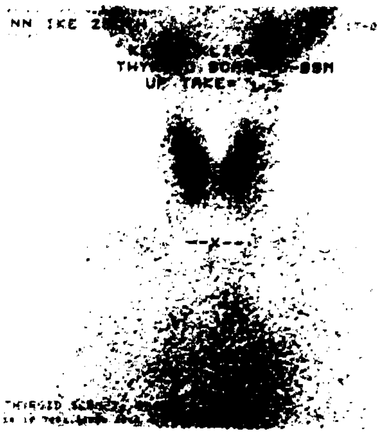
Pesawat yang dipakai adalah gamma kamera (*plannar*), *SPECT-CT* dan *PET-CT*. Sinar gamma yang dipancarkan dari organ yang telah banyak mengandung radiofarmaka direkam oleh kollimator pesawat berupa denyutan elektrik. Makin besar pancaran radiasi, makin tinggi denyutan elektrik. Denyutan elektrik tersebut diperkuat oleh perangkat elektronik yang kemudian dijelmakan sebagai pencitraan atau dalam grafik atau besaran aktivitas dalam *counts*/menit. Dengan perkembangan kecanggihan pesawat seperti *SPECT-CT* dan *PET-CT* maka hasil pemeriksaan kedokteran nuklir menjadi lebih sensitif, lebih spesifik, dan akurat.

Beberapa pemeriksaan pencitraan radionuklid sering dilakukan seperti tiroid, paru, ginjal, tulang, jantung, dan lain-lain. Meskipun saat ini sudah ada pemeriksaan radiologi yang canggih seperti *CT scan*, MRI dan USG, tetapi semua ini merupakan pencitraan anatomik, dimana kelainan dapat dideteksi setelah ada perubahan morfologi-anatomi sedangkan pemeriksaan radionuklid lebih banyak menilai fungsi suatu organ dan dapat mendeteksi lebih awal bila sudah terjadi kelainan metabolisme sel, sebelum terjadi perubahan morfologi-anatomi. Hal ini penting untuk mendeteksi suatu keganasan baik primer maupun sekunder lebih dini.

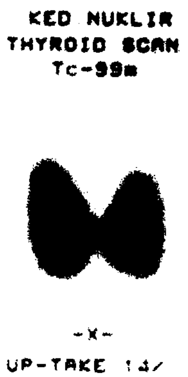
TIROID[1]

Kelenjar tiroid terdiri atas 2 lobus kanan dan kiri yang dihubungkan oleh isthmus. Besar kedua lobus antara 3-4 cm kali 1,5-2 cm. Pemeriksaan tiroid dilakukan dengan *tiroid scan* dan uji penangkapan radio nuklid. Umumnya pemeriksaan tiroid menggunakan radio nuklid 99mTc-perteknetat intravena antara 1-2 mCi, selanjutnya 10-15 menit pasca-injeksi dilakukan pemindaian. Pemeriksaan tiroid dapat pula dengan pemberian Na-I131 per-oral sebanyak 50 uCi, kemudian dilakukan pemeriksaan 24 jam setelah pemberian. Uji penangkapan radio nuklid dilakukan untuk mengetahui daya tangkap kelenjar tiroid, namun tidak dapat mengetahui kadar hormon hasil sintesis dalam tiroid. *Tiroid scan* dapat menilai besar dan bentuk kedua lobus, (Gambar 1), lokasi kelenjar tiroid (termasuk tiroid ektopik), penyebaran aktivitas kedua lobus, struma difusa (Gambar 3; Gambar 4), serta menentukan sifat nodul apakah suatu "cold nodule" (Gambar. 4), atau *"hot nodule"* (Gambar 5). Selain itu, *tiroid scan* juga dapat untuk menilai hasil operasi total pada karsinoma tiroid jenis papiliforum dan folikular berdiferensiasi baik, serta mencari lesi metastasis.

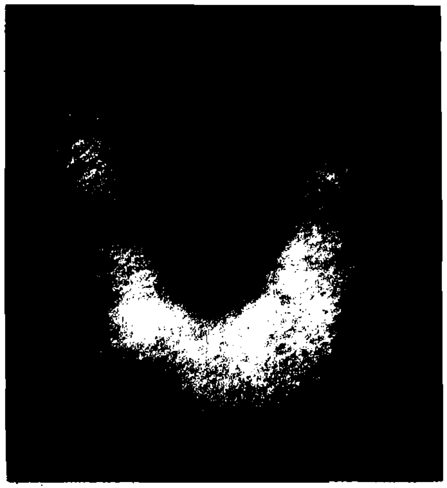
Pengobatan karsinoma tiroid dapat berupa pengobatan tambahan dan pengobatan pada lesi metastasis contoh pengobatan non-keganasan adalah kasus hipertiroid yang gagal dengan pengobatan medikamentosa dan menolak untuk dilakukan operasi.



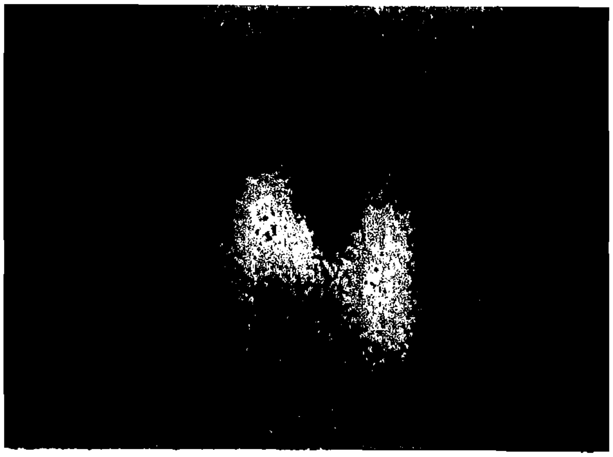
Gambar 1. Sidik tiroid normal



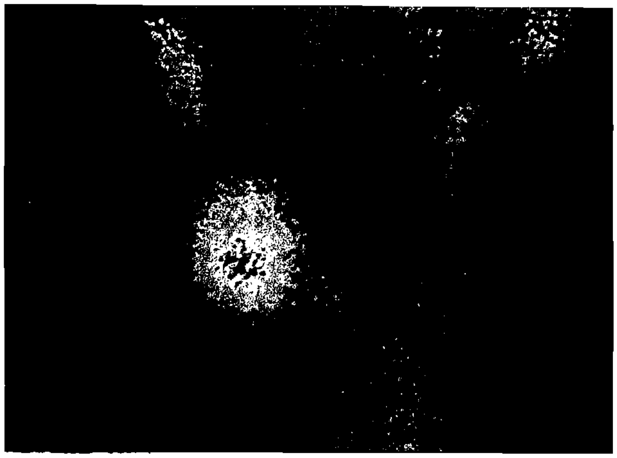
Gbr 2. Struma difusa pada sidik tiroid



Gambar. 3. Struma difusa yang menjalar ke retro-sternal



Gambar. 4. Nodul dingin /*cold nodule* di lobus kanan bawah

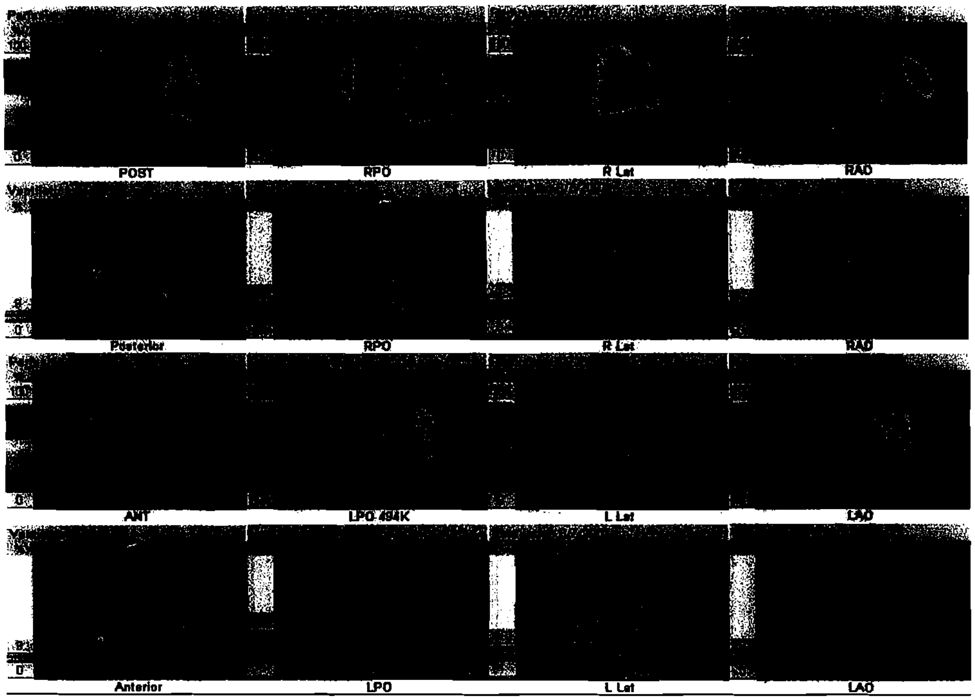


Gambar 5 . nodul panas/*hot nodule* di lobus kanan

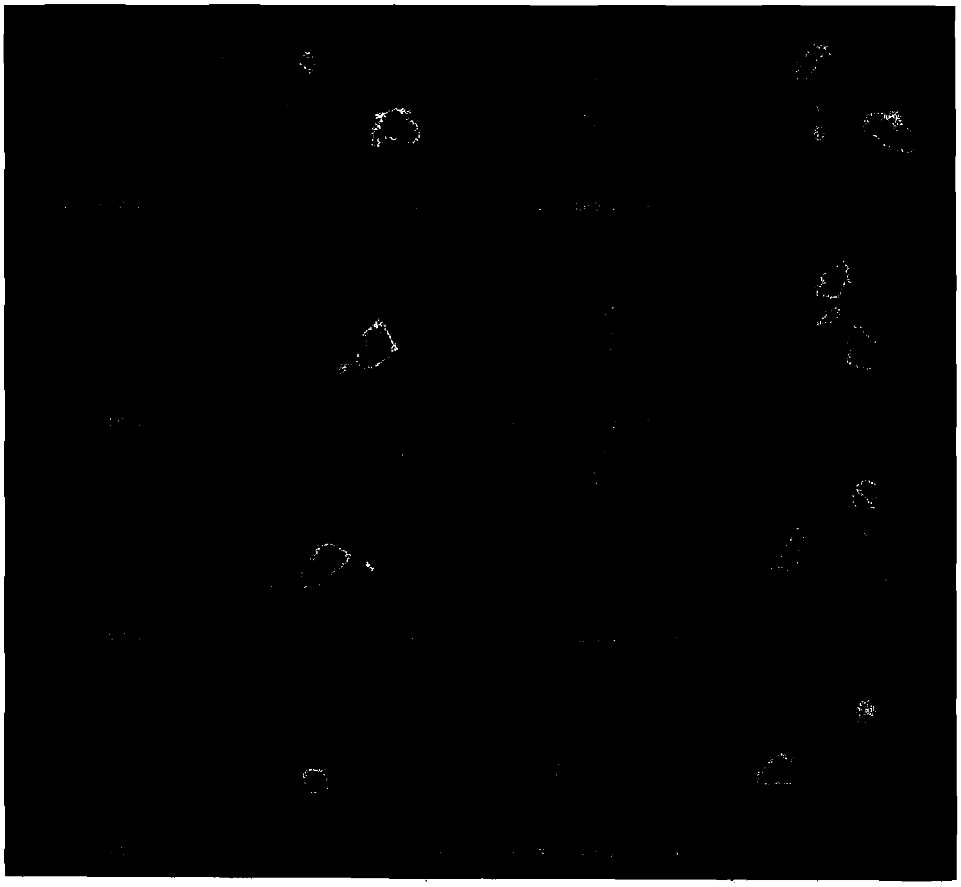
PARU[2]

Pemeriksaan radionuklir pada penyakit paru terdiri atas sidik perfusi dan sidik ventilasi (inhalasi) (Gambar 6). Pemeriksaan tersebut bermanfaat untuk menilai kasus emboli paru dan gangguan fungsi pernapasan (emfisema paru atau penyakit paru obstruksi menahun/PPOK/COPD). Kasus emboli paru akan menunjukkan suatu luput aktivitas secara segmental atau lobaris pada sidik perfusi, namun sidik ventilasi biasanya normal (Gambar 7), sedangkan kasus emfisema atau PPOK memberikan gambaran penyebaran aktivitas inhomogen atau berbercak pada sidik perfusi atau ventilasi (Gambar 8).

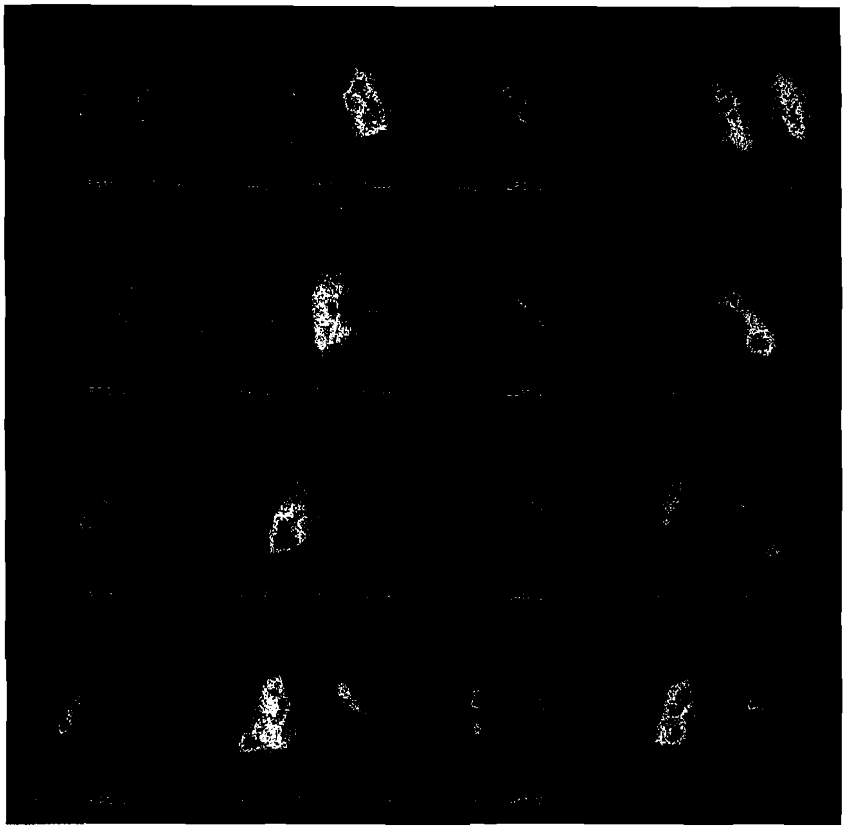
Pada kasus keganasan, penggunaan sidik perfusi atau ventilasi kurang bermanfaat, tetapi pemeriksaan hibrid atau gabungan pemeriksaan sidik *PET* dan *CT*


POST
RPO
R Lat
RAD
Posterior
RPO
R Lat
RAD
ANT
LPO 494K
L Lat
LAO
Anterior
LPO
L Lat
LAO

Gambar 6. Sidik perfusi (baris I, III) dan sidik ventilasi (baris II, IV)normal.



Gambar. 7. Emboli paru multipel terlihat pada sidik perfusi, sedangkan sidik ventilasi normal

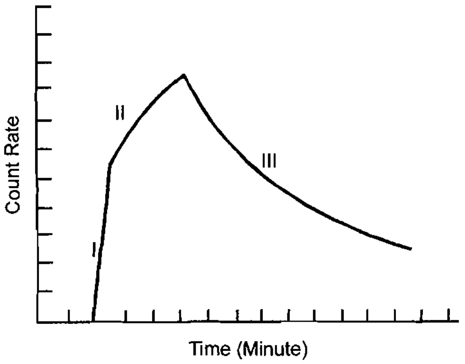


Gambar 8. PPOK tampak inhomogen baik pada sidik perfusi maupun sidik ventilasi.

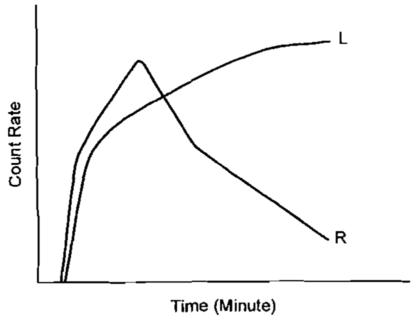
dapat membedakan proses keganasan dari proses jinak atau jaringan parut, selain itu dapat ditentukan *staging* lebih tepat dan mencari lesi metastasis lebih akurat, serta menilai hasil terapi (operasi, radiasi, dan kemoterapi).

GINJAL[3]

Fungsi tiap ginjal dapat dinilai secara kualitatif dan kuantitatif. Penilaian kualitatif melalui kurva renogram yang terdiri atas 3 fase, fase I: fase vaskular/perfusi, fase II: fase sekresi/akumulasi dan fase III: fase ekskresi (Gambar 9). Fase vaskular menilai vaskularisasi ke area kedua ginjal, fase sekresi menilai fungsi parenkim ginjal atau fungsi nefron, sedangkan fase ekskresi menilai kelancaran ekskresi apakah ada obstruksi masing masing ginjal (Gambar 10). Penilaian kuantitatif dapat menentukan fungsi absolut nilai GFR (*glomular filtration rate*) dan ERPF (*effective renal plasma flow*) kedua ginjal secara terpisah. Sidik renal bermanfaat menilai bentuk dan besar kedua ginjal (Gambar 11), kerusakan parenkim ginjal (pyelonefritis kronis, gambar. 12), lokasi ginjal (ektopik, **gambar** 14), kelainan kongenital (*horse kidney*). Radionuklir dapat pula menilai hasil ginjal pencangkokan mengenai hasil vaskularisasi ke ginjal transplan (Gambar 15), atau terjadi penolakan (*rejection*).

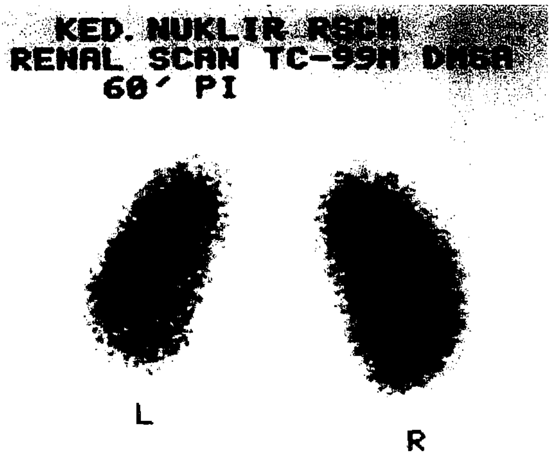


Gambar. 9. Kurva renogram normal, terdiri atas 3 fase

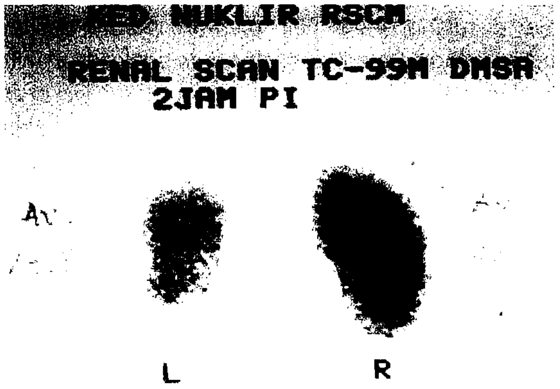


he regnogram pattern in patien with unilateral obstructive
T side) showing an absent third phase

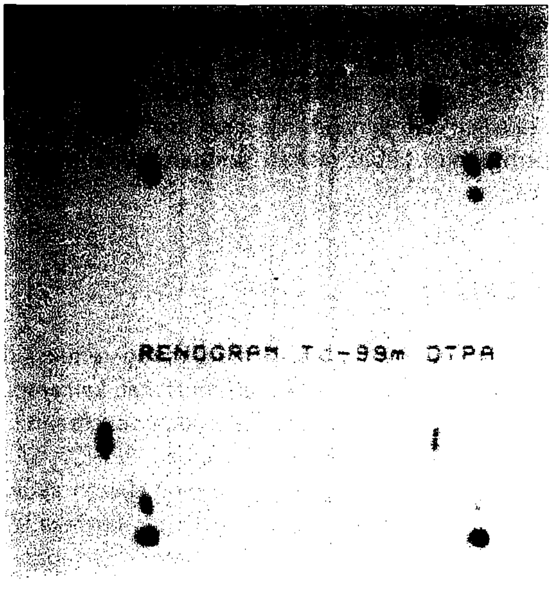
Gambar 10. Kurva renogram ginjal kiri menunjukkan obstruksi


KED. NUKLIR RSCM
RENAL SCAN TC-99M DMSA
60' PI
L
R

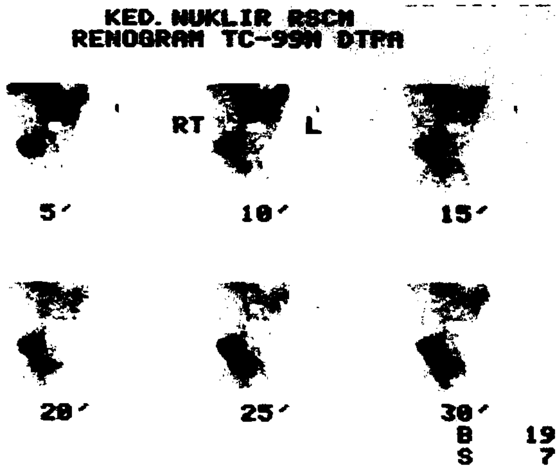
Gambar. 11. Gambaran normal sidik ginjal dengan 99mTc-DMSA


KED NUKLIR RSCM
RENAL SCAN TC-99M DMSA
2JAM PI
L
R

Gambar 12. Sidik ginjal menunjukkan kerusakan parenkim ginjal kiri (pielo-nefritis kronis)

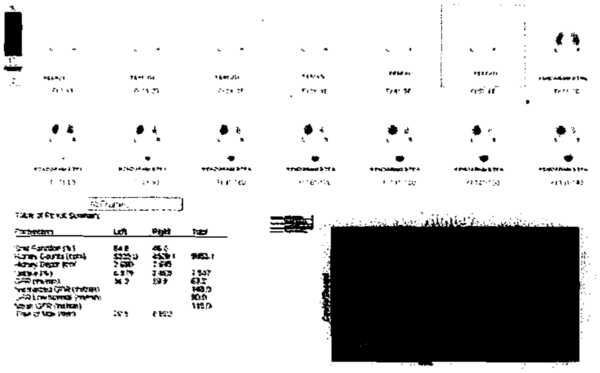

RENOGRAM TC-99m DTPA

Gambar. 13. Ektopik ginjal kanan yang berada di rongga pelvis

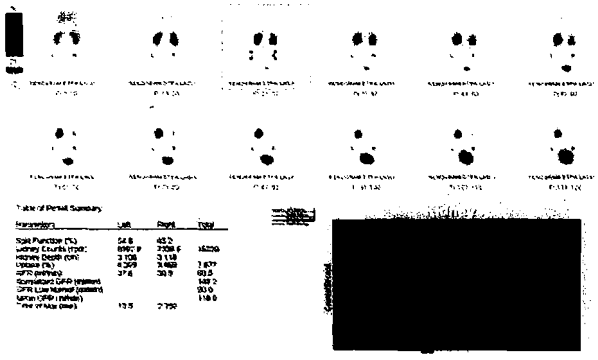

KED. NUKLIR RSCM
RENOGRAM TC-99M DTPA
RT
L
5'
10'
15'
20'
25'
30'
B 19
S 7

Gambar 14. Sidik ginjal transplantasi yang berhasil

Radiofarmaka untuk kurva renogram menggunakan 131I-hippuran atau 99mTc-MAG3, radiofarmaka untuk GFR dengan 99mTc-DTPA, dan ERPF dengan 99mTc-MAG3, sedangkan untuk sidik renal dengan 2-5 mCi 99mTc-DMSA. Evaluasi pencangkokan ginjal dapat menggunakan fungsi GFR atau ERPF.



Gambar 15. Kurva renogram kiri menunjukkan kurva obstruksi (kurva merah)



Gambar. 16. Setelah pemberian diuretika intravena. tampak kurva renogram kiri menurun tajam, berarti suatu obstruksi fungsional, bukan obstruksi mekanik (batu/stenosis)

Renografi Diuretik[4]

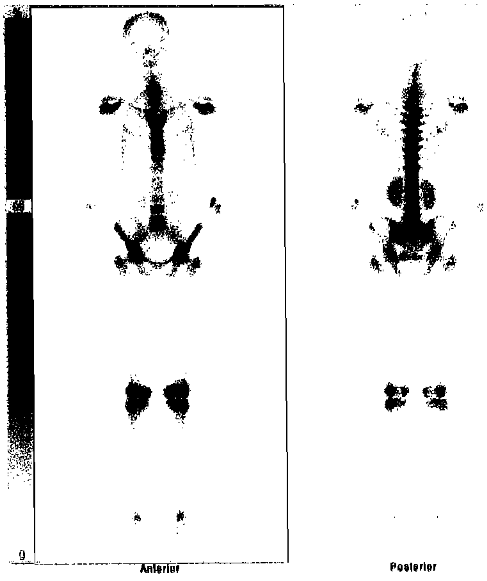
Pemeriksaan gabungan antara renografi dengan pemberian obat diuretika (biasanya diberikan furosemid intravena) untuk membedakan antara suatu kurva renogram obstruksi fungsional dengan obstruksi mekanik (batu; stenosis ureter).

Uji Kaptopril Renografi[5]

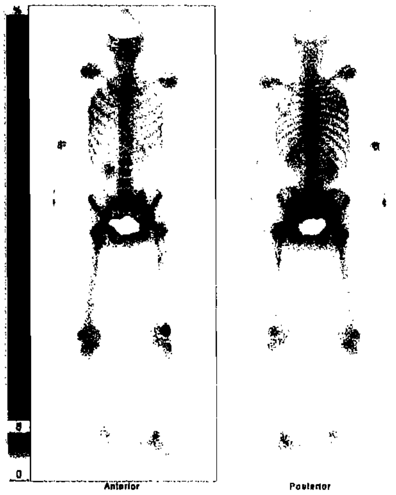
Pemeriksaan ini untuk membedakan suatu hipertensi renalis dari hipertensi non-renal dengan menilai efek pemberian kaptopril (25-50 mg kaptopril per-oral 1 jam sebelum dilakukan pemeriksaan) terhadap fungsi ginjal (GFR/ERPF). Bila setelah pemberian kaptopril terjadi penurunan fungsi (GFR/ERPF), maka hipertensi disebabkan oleh ginjal.

TULANG[6]

Pemeriksaan radionuklir tulang terutama untuk mendeteksi lesi metastasis dengan 99mTc-MDP (*methylene diphosphonate*). Sidik tulang normal memberikan gambaran aktivitas merata pada tulang (Gambar 17), hasil positif lesi metastasis tulang hanya berguna untuk metastasis tulang jenis osteoblastik (Gambar 18), sedangkan osteolitik tidak akan menangkap radiofarmaka tersebut. Pendeteksi metastasis tulang jauh lebih sensitif bila dibandingkan foto konvensional. Selain mendeteksi lesi metastasis tulang, kadang-kadang dengan pemeriksaan 3 fase *bone scan* dapat membedakkan suatu lesi ganas atau jinak di jaringan lunak atau tulang. Tiga fase tersebut terdiri atas fase perfusi, fase *blood pool* dan fase *bone scan* atau *late scan*. Bila ketiga fase menunjukkan aktivitas yang tinggi, sangat mungkin lesi tersebut merupakan lesi ganas primer di tulang, sedangkan bila fase perfusi dan fase *blood pool* tinggi, tetapi fase *bone scan* tidak ada aktivitas maka dapat dikatakan lesi tersebut merupakan lesi primer jaringan lunak yang ganas. Tiga fase *bone scan* dapat pula digunakan untuk membedakan suatu lesi ganas dari suatu proses inflamasi, yaitu bila aktivitas ketiga fase tidak begitu tinggi, keadaan tersebut kemungkinan merupakan proses inflamasi.



Gambar 17. Sidik tulang yang normal



Gambar 18. Sidik tulang dengan tanda metastasis tulang torakal dan tulang pelvis

JANTUNG[7]

Pemeriksaan radionuklir jantung dapat menentukan *stroke volume* (ventrikulografi) dengan perhitungan penentuan aktivitas saat sistol dan diastol, tetapi lebih penting adalah sintigram miokard dengan 201Tl atau 99mTc-sestamibi. Pemeriksaan ini dapat menentukan bagian miokard yang mengalami area injuri atau iskemi dan infark. Saat ini penting dilakukan untuk pengobatan penanaman sel punca (*stem cell*) dimana area injuri dan iskemi memberi kemungkinan keberhasilan dengan penanaman sel punca.

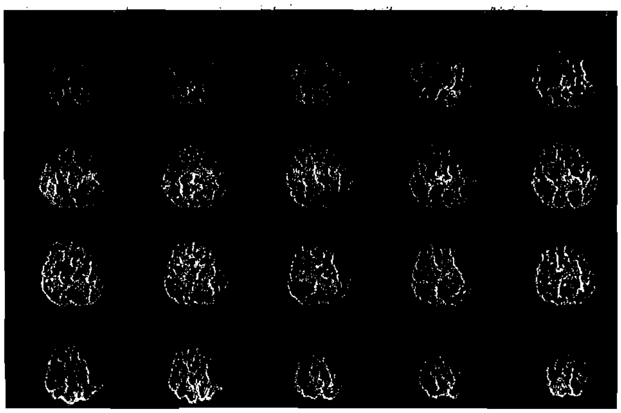
SEREBRAL[8]

Pencitraan fungsional otak merupakan refleksi dari gambaran fungsi biokimiawi, fisiologis atau kemampuan elektrik dari sel neuron otak. Kemajuan pencitraan otak saat ini dengan teknik *SPECT-CT* dan *PET-CT*. *SPECT* serebral normal menggambarkan penyebaran aktivitas yang simetris, dimana bagian aktivitas korteks lebih tinggi dibandingkan daerah *white matter* (Gambar. 19). Radiofarmaka untuk *SPECT* yang sering dipakai adalah

99mTc-DTPA dan 99mTc-HMPAO, sedangkan PET dipakai 18F-FDG. Peran klinik pemeriksaan pencitraan ini meliputi kelainan serebro-vaskular (infark), demensia, kejang (epilepsi), psikiatri, sedangkan pada kasus trauma CT lebih berperan karena mudah, lebih cepat, lebih sensitif, dan spesifik. *SPECT* terutama berperan untuk kasus infark, tumor, demensia, dan mencari fokus epileptikus. *PET* terutama untuk kasus onkologi, membedakan tumor jinak dari ganas mencari lesi metastasis, residu, dan residif. Fokus epileptikus lebih sensitif, akurat dan spesifik dengan PET-CT.

Hasil pencitraan *SPECT* pada kasus infark, demensia, dan tumor memberikan gambaran lesi hipo-non aktif (Gambar 20), sedangkan kasus epilepsi saat iktal memberikan gambaran lesi hiperaktif. Hasil *PET* pada lesi ganas memberikan gambaran hipermetabolik, sedangkan infark, demensia dan fokus epileptikus (inter-iktal) memberikan lesi hipo-non hipermetabolik.

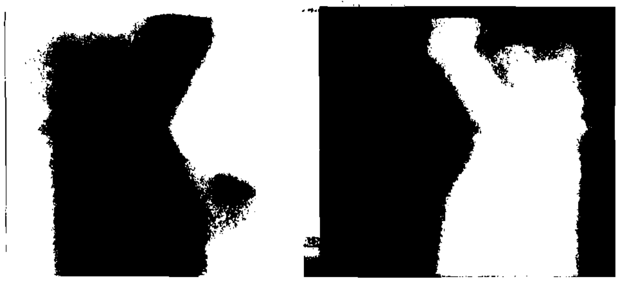
Gambar. 19. Pada sidik cerebral normal, penyebaran aktivitas kanan kiri simetris



Gambar 20. Pada demensia berat, penyebaran rendah dan inhomogen

SINTIMAMMOGRAFI [9]

Sintimammografi merupakan salah satu metoda pemeriksaan radio nuklir untuk mendeteksi keganasan payudara dengan radio farmaka 99mTc-Sestamibi (*methoxyisobtylisonitrile*) intravena. (Gambar. 21). Hasil pemeriksaan ini lebih sensitif, spesifik, dan akurat dibandingkan modalitas radiologi konvensional. Sensitivitas 86-95% untuk tumor payudara yang teraba dan 60-91% untuk tumor payudara yang tidak teraba, dengan spesivitas 62-93%.

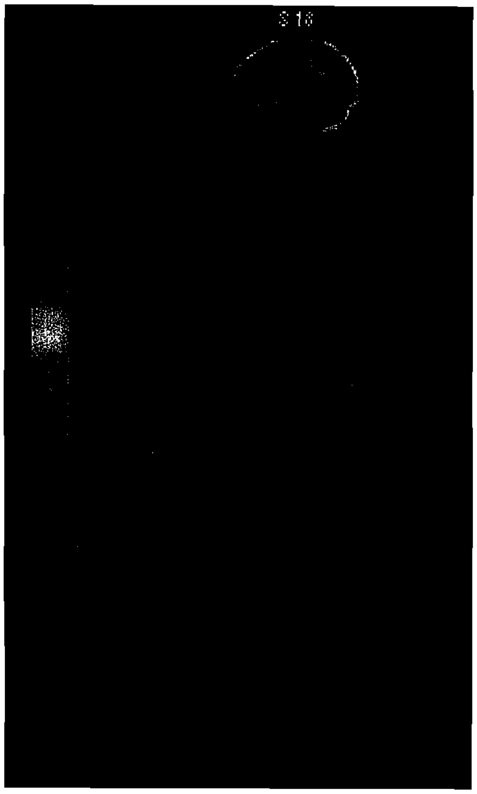


Gambar. 21. Sintimammogram, tampak lesi keganasan di payudara kanan

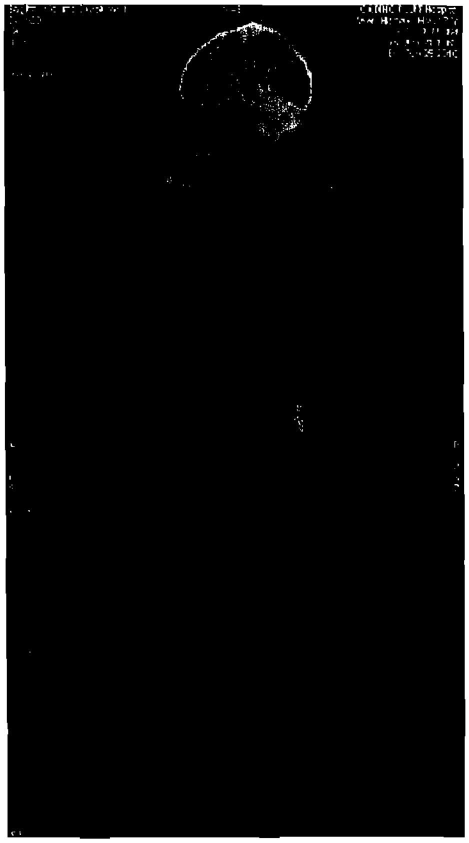
PET DAN PET-CT [10; 11]

Positron emission tomography (PET scan) memanfaatkan radio nuklid yang memancarkan elektron positron yang akan mengalami suatu proses annihilisasi dengan elektron negatif menghasilkan pancaran foton dengan energi yang cukup tinggi (511 kev, dibandingkan dengan 99mTc hanya 140 kev). Radionuklid positron merupakan hasil siklotron. Pada umumnya radionuklid positron mempunyai waktu paruh yang singkat. Radionuklid yang sering dipakai adalah 18F dengan waktu paruh 110 menit. Selain itu, dipakai juga C, N, O. Farmaka yang dipakai adalah FDG (fluor-dextro-glucose) dan diikat dengan 18F. Radiofarmaka ini mempunyai sifat kimia yang sama dengan glukosa yang dipakai untuk metabolisme fisiologis, hanya FDG akan terikat oleh sel ganas lebih banyak dan retensi FDG sel ganas lebih lama dibandingkan dengan sel normal. Sifat-sifat ini karena sel ganas mempunyai reseptor khusus dan terjadi neo-angiogenesis.

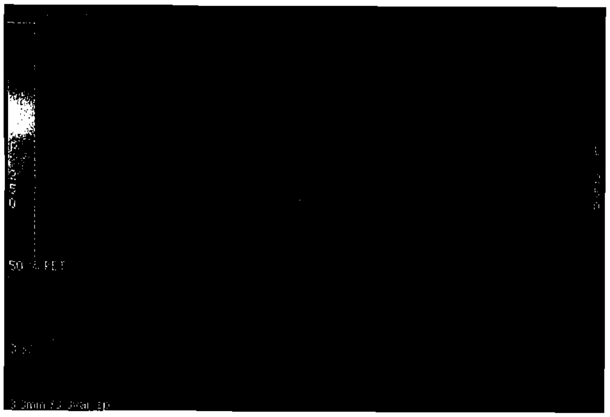
Keunggulan PET adalah dapat mendeteksi sel ganas lebih sensitif tetapi kurang spesifik dan lokalisasi secara anatomik. Dengan kemajuan teknologi, gabungan *PET* dan CT *scan* menjadi selain lebih sensitif, lebih spesifik dan akurat menentukan lokasi terjadi lesi patologis (Gambar 22, 23, 24, 25, 26). Keunggulan lain dari *PET-CT* adalah membedakan antara keganasan dan jinak, membedakan jaringan ikat dari residif atau residu, menentukan *staging* lebih tepat dan *restaging*, mencari lesi metastasis yang sulit ditemukan dengan pemeriksaan pencitraan lain (Gambar 27), menilai kemajuan pengobatan (Gambar 28) pasca operasi atau radiasi dan kemoterapi, serta dapat pula memantau residif suatu keganasan (Gambar 29).



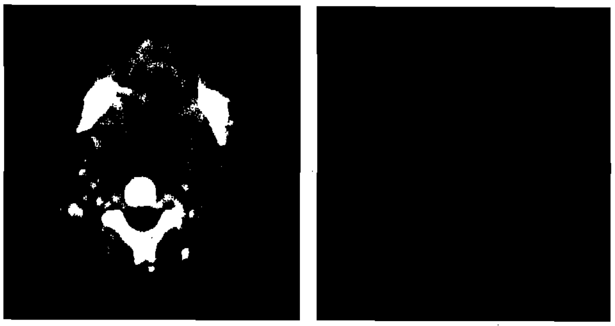
Gambar.22. Ca.serviks dini, apusan PAP negatif



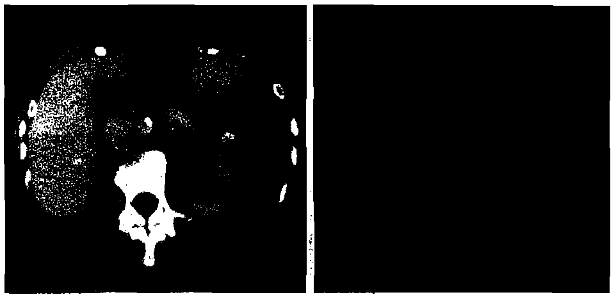
Gambar 23. Metastasis medula spinalis yang sulit dideteksi dengan pemeriksaan lain



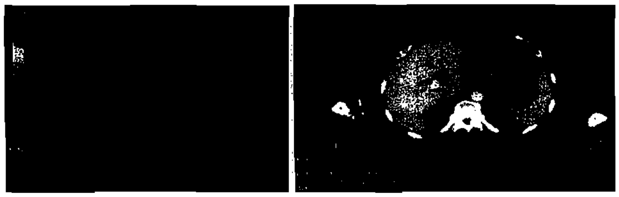
Gambar 24. Nodul soliter ganas paru yang sudah melibatkan kelenjar getah bening



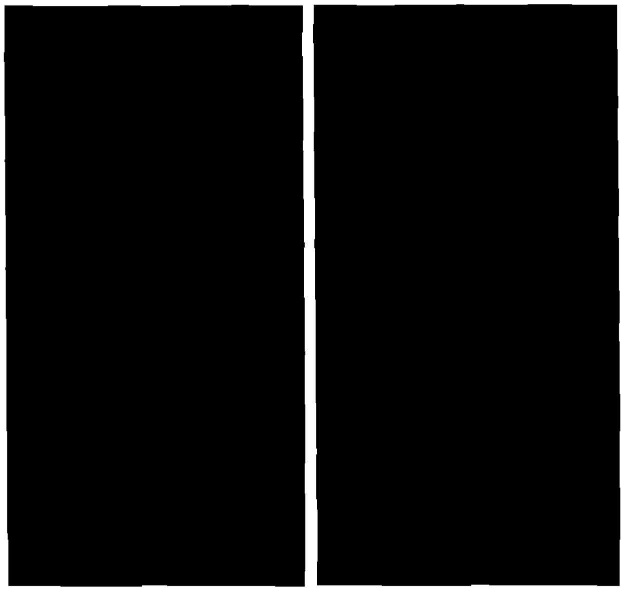
Gambar. 25. Keganasan kelenjar *saliva* parotis kiri



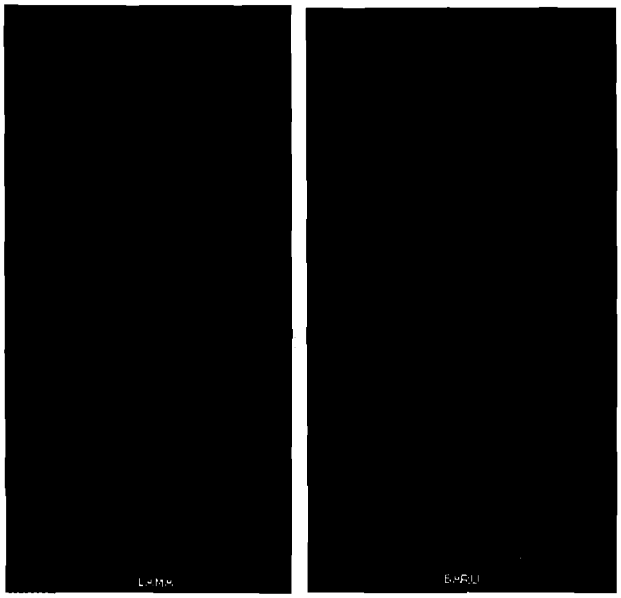
Gambar. 26. Keganasan pankreas yang tidak terdeteksi dengan CT



Gambar. 27. Lesi metastasis supra-renal kanan kiri dengan mudah terdeteksi dengan PET-CT



Gambar 28. Menilai hasil terapi pada limfoma maligna dimana penyakit tidak aktif lagi



Gambar. 29. Kekambuhan pada limfoma maligna, aktivitas KGB para-aorta timbul lagi

Kekurangan pemeriksaan PET-CT adalah bila lesi tidak ada aktivitas (hipermetabolik), meskipun suatu keganasan dan organ yang aktif sering memberikan gambaran hipermetabolik yang dapat keliru suatu proses ganas seperti korteks otak, miokard, dinding usus terutama bagian sekum dan rekto-sigmoid. Pada pasien dengan kadar glukosa darah tinggi sering memberikan hasil negatif. Demikian pula pada pasien pasca-radiasi, pasca-kemoterapi, serta pasca operasi. Dalam keadaan tersebut, perlu diberikan jeda waktu cukup untuk dapat dilakukan pemeriksaan PET-CT, agar hasil pemeriksaan PET-CT dapat memberikan hasil yang tepat.

REFERENSI

1. Martin P.Sandler, Willian H.Martin, Tana A. Power. Thyroid imaging. In: M.P. Sandler, R.E.Coleman, F.J. Th.Wacker et.al. 3th ed. Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore: Williams & Williams. 1996.p. 911-36.
2. H.Dirk Sosman, Ronald D.Neuman, Alexander Gott Schath in, M.P.Sandler, R.E. Coleman, F.J.Th.Wacker et.al. 3th ed. Diagnostic Nuclear medicine. Baltimore: Willians & Williams. 1996. p585-99.
3. Michelle G.Campbell, Thomas A. Power. In: M.P.Sandler, R.E.Coleman, F.J.Th.Wacker et.al. 3th ed. Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore: Williams & Williams, 1996. p. 477-88
4. E.Edmund Kim, Bruce J.Barron, Lamk M.Lamki et.al. Genitourinary Nuclear Medicine I. In: M.P.Sandler, R.E.Coleman, F.J.Th.Wacker et.al. 3th ed. Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore: Williams & Williams, 1966. p. 1196-98.
5. Bruce J.Barron, Lamk M.Lamki, E.Edmund Kim, Genitourinary Nuclear Medicine II. In: M.P. Sandler, R.E.Coleman, F.J.Th.Wacker et.al. 3th ed. Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore:Williams & Williams, 1966. p. 1209-17.
6. Martin Charson, Manuel L.Brown, Primary and metastic bone disease. In: M.P.Sandler, R.E.Coleman, F.J.Th.Wacker et.al. 3th ed. Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore: Williams & Williams, 1966.p. 649-64.
7. Marvin W.Kronenberg, Lewis C.Becker, General concepts of ventricular function, myocardial perfusion and exercise physiology relevant to nuclear cardiology. In: M.P.Sandler, R.E.Colemen, F.J.Th.Wacker et.al. 3th.ed. Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore: Williams & Williams, 1966. p. 396-99.
8. Chales R.Noback, David L., Daniels, et.al. Normal and correlative anatomy. In: Ronald L.van Heertum, Ronald S.Tikofsky, Cerebral SPECT imaging, 2nd.ed.New York: Raven press, 1995.p. 31-40.
9. John Buscomge, Jonathan Hill, Santilal Parbhoo, Scintimammography. A Guide to good practice.Birmingham: Gibbs Associates limited, 1998.
10. Todd M.Blodgett, Alex Ryan, Marios Papachristou. Introduction to Pet/CT imaging. In: Blodgett, Ryan Almusa, Papachristou et.al. Specialty Imaging Pet/CT, 1st.ed. Canada: Amirsys, 2009. p. 1-6.
11. Stefano Fanti, Mohsan Farsad, Lunigi Mansi. Contrast enhanced CT in PET-CT (PET-CECT). In: Atlas of PET-CT, A guide qiucke to image interpretation. Berlin: Heidelberg, Springer, 2009 .p. 25-39.

43

RADIOGRAFI MUSKULOSKELETAL

Zuljasri Albar

PENDAHULUAN

Teknik pencitraan dapat membantu penegakkan diagnosis, memungkinkan penilaian aktivitas/beratnya penyakit, distribusi penyakit, respons terhadap pengobatan secara objektif, menilai komplikasi dan kelainan ekstra-artikuler, serta meningkatkan pemahaman baru tentang proses penyakit. Beberapa pemeriksaan pencitraan yang penting dalam bidang reumatologi ialah foto polos, tomografi, *computerized tomography* (CT-scan), *magnetic resonance imaging* (MRI), *ultrasound, radionuclide imaging*, artrografi, pengukuran densitas tulang, dan angiografi.

Oleh karena itu diperlukan pengetahuan dasar tentang keuntungan dan keterbatasan pemeriksaan di atas, sehingga dapat diketahui pemeriksaan mana yang paling tepat dan paling *cost-effective*. Di bawah ini akan dibicarakan teknik pencitraan dasar dengan melihat aspek spasial dan resolusi (yang menentukan struktur mana yang dapat dilihat dengan baik), dosis radiasi terhadap pasien, kemudahan didapat, tingkat keahlian yang diperlukan untuk menginterpretasikan hasil pemeriksaan, serta pemakaian spesifik dalam menilai keluhan dan gejala muskuloskeletal.

RADIOGRAFI KONVENSIONAL

Secara tradisional, pemeriksaan radiografi konvensional merupakan langkah pertama dalam evaluasi radiologik pasien dengan kecurigaan artritis. Selain peranannya dalam penegakkan diagnosis dan memastikan adanya artritis, radiologi konvensional juga digunakan dalam memantau progresivitas penyakit serta efikasi pengobatan.

Resolusi spasialnya tinggi, sehingga detil trabekula dan erosi kecil tulang dapat dilihat dengan baik. Jika diperlukan, resolusi dapat ditingkatkan dengan teknik pembesaran. Resolusi kontrasnya memang tidak sebaik *CT-scan* atau MRI. Keterbatasan ini terutama dirasakan jika kita ingin mengevaluasi jaringan lunak.

Sensitivitasnya yang rendah terhadap kontras jaringan lunak tidak memungkinkan kita melihat secara langsung jaringan sinovium yang meradang, rawan sendi, edema sumsum tulang, meniskus, ligamen dan tendon periartikular. Radiografi konvensional hanya dapat menunjukkan erosi tulang dan penyempitan celah sendi yang merupakan akibat lanjut yang ireversibel dari sinovitis. Peranannya dalam menilai aktivitas penyakit sangat terbatas.

Pemeriksaan radiografi konvensional atau sering juga disebut foto polos merupakan titik tolak sebagian besar pemeriksaan pencitraan penyakit-penyakit reumatik walaupun mungkin setelah itu akan dilakukan pemeriksaan MRI. Meskipun foto polos merupakan sarana yang berguna untuk menilai pengaruh massa jaringan lunak terhadap tulang yang berdekatan atau untuk mendeteksi kalsifikasi dalam jaringan lunak, teknik ini tidak cocok untuk mengevaluasi jaringan lunak.

Dosis radiasi yang dihasilkan pada pemeriksaan struktur perifer seperti tangan dan kaki relatif rendah, sehingga pemeriksaan serial dapat dilakukan tanpa harus kuatir terhadap radiasi yang berlebihan. Di lain pihak, pemeriksaan terhadap struktur sentral seperti vertebra lumbal dan bagian lain tubuh mengakibatkan radiasi dosis tinggi terhadap pasien. Kedekatan dengan kelenjar kelamin dan sumsum tulang meningkatkan potensi timbulnya efek yang merugikan terhadap penderita. Sedapat mungkin daerah panggul perempuan hamil atau yang masih dapat hamil tidak terkena radiasi. Demikian juga radiasi terhadap anak-anak hendaklah diusahakan seminimal mungkin. Jika pada pasien ini memang diperlukan pemeriksaan radiologik, ahli fisika radiasi dapat menghitung dosis radiasi minimum yang diperlukan untuk pemeriksaan pencitraan. Prinsip dasar ini berlaku untuk semua jenis pemeriksaan pencitraan.

Kelebihan radiografi konvensional ialah tidak mahal, mudah diperoleh sehingga tetap merupakan andalan dalam pemeriksaan radiologi dasar pada artritis. Di samping itu, pengetahuan tentang kelainan radiologi (konvensional) pada bermacam-macam penyakit reumatik sudah banyak diketahui dan sudah tersebar luas.

TOMOGRAFI

Teknik ini sangat berguna untuk pemeriksaan daerah dengan anatomi yang kompleks, dimana struktur yang berhimpitan akan mengaburkan gambaran anatomi. Biayanya hampir sama dengan *CT-scan*. Resolusi struktur tulang sedikit lebih baik, sedangkan visualisasi jaringan lunak jauh lebih buruk. Dosis radiasi lebih tinggi daripada *CT-scan*. Dalam praktek, teknik ini telah digantikan oleh *CT-scan*.

COMPUTED TOMOGRAPHY (CT)

Sejak perkembangannya pada awal 1970-an, CT telah diterapkan secara luas pada hampir semua cabang radiologi dan efektif menggantikan tomografi konvensional. Keunggulan utama *CT-scan* dibandingkan dengan radiografi konvensional ialah resolusi kontras yang lebih besar, penampakan bayangan yang secara potong lintang serta kesanggupan membentuk bayangan pada bidang yang berbeda-beda. Sifat dasarnya yang tomografik memungkinkan visualisasi lebih baik pada sendi yang struktur anatominya kompleks atau yang disamarkan oleh struktur lain seperti sendi sakroiliaka, subtalar, dan sternoklavikular.

Peranan CT dalam evaluasi kelainan sendi sakroiliaka telah diselidiki dalam berbagai penelitian. Gambaran CT sendi sakroiliaka biasanya dianggap lebih konsisten dan sensitif untuk melihat perubahan patologik awal dibandingkan dengan radiografi konvensional. CT juga dapat membantu dalam aspirasi sendi sakroiliaka dan suntikan kortikosteroid intra-artikular.

Walaupun CT menawarkan kontras yang jelas antara tulang dengan jaringan lunak di sekitarnya dan sangat baik untuk mengevaluasi struktur tulang dan kalsifikasi, sensitivitasnya terhadap kontras jaringan lunak relatif kurang baik dan tidak cukup untuk melihat struktur intra-artikular. Sampai batas tertentu, keterbatasan CT dalam mengevaluasi rawan sendi, jaringan sinovium, dan ligamen dapat diatasi dengan menyuntikkan kontras mengandung yodium, udara, atau kedua-duanya ke dalam sendi (artrografi CT). Penerapan lain penggunaan CT dalam pencitraan di bidang reumatologi ialah evaluasi preoperatif pasien dengan kelainan sendi yang akan menjalani operasi.

Meskipun relatif mahal, *CT-scan* lebih murah daripada MRI. Resolusi spasial lebih baik daripada MRI, tetapi lebih buruk daripada foto konvensional. *CT-scan* dapat memperlihatkan kelainan jaringan lunak lebih baik daripada foto konvensional, walaupun tidak sebaik MRI. CT tersebar luas dan banyak dokter dapat membaca hasil fotonya.

CT-scan merupakan teknik yang sangat baik untuk mengevaluasi penyakit degeneratif diskus intervertebralis dan kemungkinan herniasi diskus pada orang tua. Penekanan tulang pada kanalis spinalis dan foramen intervertebralis lebih mudah dievaluasi daripada MRI. Mielografi CT dan *CT-scan* dengan bahan kontras intravena merupakan teknik tomografi lain yang digunakan untuk mengevaluasi penyakit diskus intervertebralis dan kelainan vertebra lain. MRI lebih disukai sebagai pilihan kedua - setelah foto polos - untuk menyelidiki penyakit diskus intervertebralis, tetapi *CT-scan* merupakan alternatif yang baik dan mungkin bermanfaat pada situasi dimana keterangan lebih lanjut tentang osteofit sangat diperlukan. *CT-scan* juga bermanfaat untuk mengevaluasi struktur di daerah dengan anatomi yang kompleks dimana struktur yang saling berhimpitan menyulitkan pandangan pada foto konvensional. Misalnya koalisi talokalkaneus yang tidak dapat dilihat pada foto konvensional, sakroiliitis (terutama yang disebabkan infeksi) dan kolaps kaput femoris akibat osteonekrosis yang memerlukan penggantian sendi atau (*joint replacement*). Sendi sternoklavikula yang sangat sulit dilihat dengan foto konvensional, cukup jelas terlihat dengan *CT-scan*.

Dosis radiasi *CT-scan* relatif lebih tinggi dibandingkan dengan satu foto konvensional pada daerah yang sama. Dosis radiasi ini sebanding jika diperlukan beberapa foto konvensional pada satu daerah. Akibatnya, dosis radiasi lebih rendah daripada tomografi konvensional pada banyak keadaan.

Berhubung sejumlah penyakit reumatik berkaitan dengan kelainan paru-paru, cukup beralasan bahwa pemeriksaan *CT-scan* dengan resolusi tinggi pada paru-paru dapat memperlihatkan detil penyakit yang tidak dapat dilihat dengan *CT-scan* irisan tebal. Terlihatnya infiltrat <*ground glass*> menunjukkan proses aktif yang mungkin memberikan respon terhadap pengobatan.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)

MRI menghasilkan pencitraan tomografi tubuh dengan kualitas tinggi pada setiap bidang. MRI merupakan satu-satunya modalitas pencitraan yang secara langsung dapat memperlihatkan komponen tulang, rawan sendi, dan jaringan lunak pada sendi sekaligus. Keunikan MRI berasal dari kontras jaringan lunaknya yang sangat baik. Pada dekade yang lalu, penerapan MRI dalam penilaian artritis meningkat dengan pesat baik dalam praktik klinik maupun dalam penelitian. Berbagai faktor berperan dalam hal ini, termasuk diantaranya ketersediaan alat, perbaikan resolusi dan perkembangan baru sekuens MRI untuk mengevaluasi jaringan yang berbeda-beda.

MRI membawa keuntungan besar bagi pencitraan muskuloskeletal karena kesanggupannya untuk memperlihatkan struktur jaringan lunak yang tidak dapat diperlihatkan oleh pemeriksaan radiologi konvensional. Teknik ini memperoleh informasi struktur berdasarkan densitas proton dalam jaringan dan hubungan proton ini dengan lingkungan terdekatnya. MRI dapat memberi penekanan pada jaringan atau status metabolik yang berbeda-beda. Dengan perkataan lain, pencitraan yang berbeda dapat diperoleh dari tempat anatomi yang sama dengan mengubah parameter tertentu.

MRI relatif lebih mahal daripada pemeriksaan pencitraan lain, terutama karena harga peralatan dan waktu yang diperlukan untuk melakukan pemeriksaan. Di masa depan, perlu dipertimbangkan pengurangan sekuens pencitraan sehingga dapat menurunkan biaya pemeriksaan. Juga perlu dikembangkan sekuens pencitraan yang lebih cepat, yang dapat mengurangi waktu dan biaya MRI, di samping memungkinkan studi dinamika gerakan sendi.

MRI bebas dari bahaya ionisasi akibat radiasi, suatu keuntungan besar dalam memeriksa bagian sentral tubuh dimana pemeriksaan radiologi menimbulkan dosis radiasi yang tinggi. Meskipun demikian, ada juga beberapa bahayanya. Medan magnet yang kuat dapat menggerakkan obyek metal seperti logam asing dalam mata, menyebabkan gangguan alat pacu jantung, memanaskan bahan logam sehingga menimbulkan luka bakar, dan menarik bahan logam ke dalam magnet. Bahan logam yang berdekatan dengan medan magnet juga dapat memengaruhi kualitas pencitraan MRI. Karena itu, operator MRI harus menyaring pasien dan pengunjung lain dengan teliti. Kadang-kadang penderita kurang cocok dengan gadolinium, suatu bahan kontras yang digunakan pada pemeriksaan MRI. Selain itu, pasien perlu dilengkapi dengan proteksi telinga karena pengaktifan medan magnet menimbulkan bising.

Struktur jaringan lunak sendi seperti meniskus dan ligamen krusiatum lutut dapat diperlihatkan dengan jelas. Jaringan sinovium juga dapat dilihat, terutama dengan menggunakan bahan kontras paramagnetik intravena seperti gadolinium. Demikian juga kelainan lain seperti efusi sendi, kista poplitea, ganglioma, kista meniskus dan bursitis dapat dilihat dengan jelas dan intergritas tendon dapat dinilai. MRI makin populer untuk mengevaluasi ligamen antara tulang-tulang karpal dan fibrokartilago trianguler.

Kalsifikasi jaringan ikat terlihat tidak sebaik foto biasa karena pancaran sinyal yang rendah. Mula-mula diduga bahwa tulang yang juga mempunyai pancaran sinyal yang rendah akan menimbulkan masalah. Tetapi karena sumsum tulang mempunyai sinyal tinggi, MRI menjadi sangat sensitif untuk mendeteksi kelainan tulang. Dalam praktik, mikrofraktur akibat trauma atau stres yang sering disebut *bone bruises*, tidak dikenal sebelum MRI. Sekarang, keberadaan mikrofraktur ini penting untuk diketahui. Sebagai contoh, kebanyakan nyeri yang menyertai robekan meniskus akut mungkin disebabkan oleh mikrofraktur yang ditemukan bersama-sama. Ketika mikrofraktur menyembuh, nyeri hilang walaupun robekan meniskus masih ada. Penemuan ini mempunyai pengaruh penting dalam pengobatan. Ini juga membantu menerangkan mengapa MRI lutut pada usia tua sering menunjukkan robekan meniskus yang asimtomatik. Mikrofraktur juga mempunyai hubungan erat dengan cedera ligamen.

Setelah foto polos, MRI merupakan cara yang bagus untuk memelajari tulang belakang dan isinya, seperti pada kasus tersangka herniasi diskus intervertebralis, terutama pada pasien muda karena tidak menimbulkan ionisasi.

MRI merupakan sarana terbaik untuk mendiagnosis osteonekrosis. Osteonekrosis dapat menyerupai penyebab lain nyeri sendi, terutama sendi panggul. Pada masa awal penyakit, foto polos tidak menunjukkan kelainan. MRI juga merupakan cara terbaik untuk mengevaluasi luasnya neoplasma jaringan lunak dan tulang, dan telah menggantikan *CT-scan* dalam hal ini, meskipun foto polos tetap merupakan cara terbaik untuk mendiagnosis tumor tulang. *CT-scan* mungkin juga bermanfaat dalam mengidentifikasi karakteristik kalsifikasi matriks yang akan membantu diagnosis jenis tumor.

MRI sensitif terhadap adanya infeksi tulang karena perubahan sinyal sumsum tulang. Ini merupakan pilihan yang baik untuk mengevaluasi daerah tertentu yang diduga terkena osteomielitis, meskipun *radionuclide bone scan* lebih disukai untuk penilaian proses hematogenik yang multifokal. MRI juga dapat mengidentifikasi abses jaringan lunak.

Kelainan otot seperti robekan dan memar dapat diidentifikasi dengan MRI. Aktivitas masing-masing otot selama gerakan sendi dapat dipelajari dengan memerhatikan perubahan sinyal yang terjadi selama aktivitas otot. MRI merupakan pemeriksaan terpilih untuk mengevaluasi osteokondritis disekans, jika kita ingin mengetahui apakah sebuah fragmen tulang terlepas atau tidak.

Perubahan rawan sendi dapat dilihat dengan MRI. Tetapi harus diingat bahwa penemuan kelainan minimal hanya bermanfaat secara klinis jika hal ini mengubah pengobatan yang diberikan. Pengobatan medikamentosa biasanya diteruskan sampai diperlukan penggantian sendi, yang dapat didiagnosis dengan foto polos biasa.

MRI menawarkan beberapa kelebihan dibandingkan dengan radiografi konvensional dan pemeriksaan klinis dalam mengevaluasi AR awal. MRI sanggup memerlihatkan sinovitis inflamatif dengan atau tanpa kontras. MRI dapat menemukan erosi tulang pada AR awal sebelum erosi ini terlihat pada radiografi konvensional. Edema sumsum tulang merupakan penemuan penting lain dari MRI yang berkaitan dengan artritis inflamatif dan diduga merupakan pendahulu erosi tulang. Informasi berharga yang diberikan MRI ini dapat digunakan untuk memperbaiki ketepatan diagnosis, memperkirakan prognosis dan memantau efektivitas pengobatan dalam praktik klinik.

Dalam waktu dekat diperkirakan MRI akan berperan penting sebagai petanda prognosis dan juga sebagai alat pengukur luaran dalam penanganan AR. Tetapi, untuk mencapai keadaan ini diperlukan pengembangan lebih lanjut dalam hal studi longitudinal dan standardisasi protokol *scanning MRI*, nomenklatur dan sistem skor agar *reproducible* dan dapat dipercaya.

Penerapan klinis lain MRI pada artritis inflamatif yang telah digunakan secara luas ialah untuk mengevaluasi berbagai komplikasi yang mungkin timbul akibat penyakit atau pengobatannya, seperti robekan tendon, fraktur minimal, osteonekrosis, dan kompresi batang otak atau sumsum tulang belakang.

Pada saat ini kekurangan utama MRI ialah biayanya yang tinggi dan ketersediaannya yang masih terbatas. MRI memerlukan waktu pemeriksaan yang lebih lama dibandingkan dengan sebagian besar modalitas pencitraan lain. Pasien harus tidak bergerak selama prosedur pemindaian karena gerakan akan membuat kualitas gambaran yang diperoleh kurang baik. MRI dikontraindikasikan pada pasien dengan alat pacu jantung, implan koklear, dan benda asing intraokular atau ditempat lain.

Pada keadaan tertentu, MRI merupakan pilihan pertama yang *cost effective* dalam menilai sendi lutut dimana diduga terdapat kerusakan internal, karena artroskopi terbukti tidak perlu pada sebagian besar kasus.

SINTIGRAFI

Peranan sintigrafi dalam evaluasi berbagai macam kelainan sendi masih terbatas. Sintigrafi dengan *99m Tc-diphosphonates* merupakan cara yang lebih sensitif untuk menemukan penyakit sendi inflamatif dibandingkan dengan radiografi konvensional.

Teknik ini merupakan cara yang mudah untuk melihat pola keterlibatan sendi dan keadaan aktivitas penyakit. Sintigrafi setelah pemberian intravena beberapa bahan seperti *99m technisium metilen difosfat* (99mTc MDP) untuk pemindaian tulang, *99mTc sulphur colloid* untuk pemindaian sumsum tulang, galium sitrat (*67Ga citrate*) dan lekosit yang diberi label dengan Indium (*111In-labeled WBCs*) berguna untuk mengevaluasi berbagai macam kelainan muskuloskeletal. Biaya pemeriksaannya hampir sama dengan *CT-scan* dan dosis radiasinya sebanding dengan pemeriksaan *CT-scan* abdomen.

Sintigrafi tulang yang negatif dapat mengeksklusi artritis aktif pada penderita dengan poliartralgia persisten. Di samping itu, sintigrafi merupakan cara yang nyaman untuk menelisik seluruh tulang dalam hal luas serta distribusi penyakit sendi. Kekurangan utamanya ialah bahwa *bone scan* dengan 99mTc-MDP tetap positip dalam jangka waktu lama setelah sinovitis mereda dan hasilnya tidak spesifik.

Beberapa teknik baru sintigrafi seperti *radiolabeled cell determinant 4 (CD4), E-selectin antibodies, cytokines, and somatostatin receptor imaging, and 99mTc-immunoglobulin G (IgG) scintigraphy* sedang diteliti kegunaannya untuk menilai aktivitas penyakit. Laporan sementara menunjukkan bahwa dibandingkan dengan *bone scan* konvensional, sintigrafi 99mTc-IgG lebih spesifik dalam mendeteksi aktivitas sinovitis dan dapat membedakan berbagai derajat aktivitas penyakit pada AR.

Sintigrafi cukup sensitif untuk menemukan banyak proses penyakit, dan seluruh tubuh dapat diperiksa sekaligus. Tetapi teknik ini tidak spesifik karena sejumlah proses penyakit dapat menyebabkan akumulasi radionuklid. Jika terdapat daerah dengan ambilan (*uptake*) yang meningkat, sering diperlukan pemeriksaan tambahan seperti pemeriksaan radiologik untuk meningkatkan spesivisitas guna mengidentifikasi jenis kelainan. Pada situasi klinis dimana kelainan tulang tidak jelas, pemindaian tulang mungkin berguna untuk menyingkirkan penyakit.

Sendi yang mengalami proses inflamasi atau degeneratif menunjukkan *uptake* yang meningkat dan dapat memetakan luas penyakit dalam 1 kali pemeriksaan. Secara umum hal ini tidak selalu berguna, tetapi mungkin bermanfaat pada keadaan tertentu. Misalnya pada pasien dengan artritis inflamasi dan kelainan yang luas pada pemeriksaan radiologik, sintigrafi dapat membantu menentukan daerah dimana terdapat inflamasi aktif. Pemindaian tulang merupakan pilihan yang masuk akal untuk penemuan dini osteonekrosis jika tidak ada MRI. Pemindaian tulang juga dapat mendeteksi cedera akibat stres, seperti avulsi tendon, fraktur akibat stres, dan *shin splints* yang kadang-kadang menyerupai keluhan artritis.

Dalam hal penilaian fraktur minimal tulang dan nekrosis avaskular tulang terkait penyakit sendi, MRI lebih sensitif dan spesifik dibandingkan dengan *bone scan*.

ULTRASONOGRAFI

Perkembangan mutakhir teknologi US telah memperluas penerapan US muskuloskeletal. Ditemukannya *transducer linear* resolusi tinggi telah memungkinkan pencitraan panorama tendon, otot, dan pembuluh darah. Pencitraan 3 dimensi memungkinkan *multiplanar reformatting*, memungkinkan visualisasi optimal pada bidang tertentu yang mungkin tidak dapat dicapai secara langsung.

Keuntungan US adalah sifatnya yang noninvasif, mudah dibawa, relatif murah dan tidak ada radiasi. Kelemahan utamanya ialah bahwa gelombang US tidak dapat menembus tulang; atas dasar alas an ini,tulang dan struktur dibawah tulang tidak dapat dilihat. Disamping itu, evaluasi struktur intraartikular menjadi terbatas, bergantung kepada tercapai tidaknya struktur tersebut oleh berkas sonografi. Hanya sebagian rawan sendi, jaringan sinovium dan ligament intraartikular yang dapat diperiksa.

Salah satu penerapan US muskuloskeletal yang telah digunakan secara luas ialah dalam evaluasi robekan *rotator cuff*. Setiap tendon yang terletak pada tempat yang dapat diakses oleh berkas US dapat diperiksa terhadap robekan, tenosinovitis dan subluksasi atau dislokasi. Kesanggupan US untuk memeriksa secara *real-time* memungkinkan evaluasi dinamika tendo.

Karena cairan merupakan penghantar baik untuk suara/gelombang, penumpukan cairan seperti kista Baker, bursitis dan ganglion dapat dilihat dengan mudah melalui US. US juga dapat memberikan panduan untuk melakukan aspirasi, biopsi dan suntikan intraartikular obat anestetik atau steroid.

Potensi penerapan US dalam evaluasi AR telah mulai dimanfaatkan. Penelitian telah menunjukkan bahwa sistem skoring dalam penilaian sinovitis penderita AR berdasarkan suatu *reference atlas* mempunyai nilai intra dan *interrater reliability* yang tinggi.

US Doppler dengan atau tanpa kontras merupakan metode yang potensial untuk menilai aktifitas sinovitis pada AR dengan jalan mengukur perubahan vaskularisasi membran sinovium. Juga telah diperlihatkan efikasi US resolusi tinggi dalam menemukan erosi tulang pada sendi kecil penderita AR awal.

USG memberikan informasi unik dengan menimbulkan gambaran berdasarkan lokasi interface akustik dalam jaringan. Relatif murah, mudah didapat dan bebas dari bahaya radiasi. Resolusi spatial sama dengan *CT-scan* dan MRI, bergantung kepada transducer. Tetapi resolusi dibatasi oleh dalamnya jaringan yang diperiksa. Resolusi jauh lebih baik pada jaringan superfisial.

Salah satu kekurangan USG ialah ketergantungannya kepada operator. Seorang peneliti tidak selalu dapat mengulang hasil pemeriksaan peneliti lain. Karena USG tidak memiliki gambaran potong lintang yang lengkap untuk menentukan orientasi, sulit bagi orang yang tidak hadir pada waktu pemeriksaan dilakukan menginterpretasikan hasil pemeriksaan orang lain.

Pada beberapa pusat pemeriksaan telah terbukti bahwa USG dapat mendeteksi robekan *rotator cuff* dengan tepat. Hasilnya juga baik dalam mengevaluasi penumpukan cairan seperti efusi sendi, kista poplitea dan ganglioma, sehingga dapat dipakai untuk menuntun aspirasi cairan sendi maupun ditempat lain. Tendon yang terletak superfisial seperti tendon Achiles dan patela dapat diperiksa untuk kemungkinan adannya robekan.

USG sangat baik untuk membedakan tromboflebitis dengan pseudotromboflebitis. Dengan teknik *real-time* dan penekanan, trombosis vena dan kista poplitea dapat diidentifikasi.

USG tampak menjanjikan untuk evaluasi osteoporosis. Hantaran gelombang melalui tulang memberikan informasi tentang struktur mikrotrabekula yang berkaitan dengan kekuatan tulang, tetapi tidak dapat dinilai langsung dengan teknik radiografi. Informasi ini saling melengkapi dengan informasi tentang komposisi mineral tulang dalam mengevaluasi risiko fraktur pada penderita. USG juga telah dipakai untuk menilai sifat permukaan rawan sendi.

ARTROGRAFI

Pada artrografi, materi kontras yang radioopak disuntikkan kedalam sendi, kadang-kadang disertai udara (*double-contrast arthrography*) untuk melihat batas-batas/tepi struktur intraartikular dan kapsul sendi. Dahulu, artrografi sering digunakan untuk mengevaluasi jejas rawan sendi, meniskus, ligamen dan *rotator cuff*, serta sebagai pemeriksaan penunjang pada monoartritis. Pada masa sekarang, prosedur ini telah digantikan oleh modalitas pencitraan lain lain, terutama MRI.

Biaya pemeriksaan lebih mudah daripada *CT-scan* atau MRI dan dapat dilakukan jika tersedia fluoroskopi. Tetapi kemungkinan masuknya bakteri ke dalam sendi atau adanya reaksi terhadap bahan kontras atau anestesi lokal harus dipertimbangkan, meskipun komplikasi ini sangat jarang.

Salah satu alasan utama melakukan artrografi ialah untuk memeriksa struktur dalam sendi seperti meniskus sendi lutut yang tak dapat dilihat dengan pemeriksaan radiologi konvensional. Sekarang struktur ini sudah dapat dilihat secara non-invasif dengan MRI. Meskipun demikian, masih ada hal tertentu yang memerlukan artrografi.

Artrografi konvensional - menggunakan bahan kontras yang mengandung yodium, baik sendiri maupun dikombinasikan dengan udara - dapat dengan tepat mendeteksi robekan total *rotator cuff*. *CT-scan* dapat ditambahkan pada artrogram udara-kontras (artrografi CT), memberikan hasil yang sangat baik untuk memelajari labrum glenoidalis yang sebanding dengan - atau mungkin lebih baik daripada - MRI.

Artrogram lutut dapat memastikan diagnosis kista poplitea dan memungkinkan dilakukannya suntikan steroid pada waktu yang sama. Teknik ini merupakan pengganti yang tepat untuk mengevaluasi meniskus pada penderita klaustrofobia atau penderita yang ukuran badannya menyebabkan pemeriksaan MRI tidak mungkin dilakukan.

Artrografi pergelangan tangan sangat baik untuk mengevaluasi integritas fibrokartilago trianguler, ligamen antara os skafoid dan os lunatum serta ligamen antara os lunatum dan os trikuetrum. Dalam keadaan ini, sebagian besar klinikus lebih menyukai artrografi daripada MRI. Artrografi MRI dilakukan dengan mengembangkan sendi bahu memakai bahan kontras larutan encer Gadolinium. Teknik ini telah dipelajari dengan mendalam dan mungkin meningkatkan ketepatan diagnosis robekan labrum glenoidalis dan *rotator cuff*.

Artrografi dengan kontras digunakan untuk memastikan lokasi jarum intraartikuler setelah aspirasi cairan sendi dari sendi yang diduga terinfeksi. Artrografi merupakan satu-satunya cara yang dapat diandalkan untuk memastikan asal spesimen.

DENSITOMETRI TULANG

Densitometri tulang digunakan terutama untuk mengevaluasi osteoporosis. Dua teknik yang akurat dan telah dipergunakan secara luas ialah *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA) dan *quantitative computed tomography* (QCT).

DEXA menggunakan berkas sempit sinar-X yang mengubah energi. Sebuah reseptor yang sensitif mendeteksi fraksi sinar-X yang melintasi tubuh, yang menghasilkan profil jumlah radiasi yang didefleksikan oleh tubuh. Karena karakteristik absorpsi tulang dan jaringan lunak tidak sama pada tingkat energi sinar x yang berbeda-beda, jumlah radiasi yang diabsorpsi oleh tulang dapat dihitung. Dari hasil ini, jumlah tulang pada jalur sinar x pada setiap titik sepanjang penyidik dapat ditentukan.

DEXA relatif murah dan radiasinya rendah. Jadi merupakan pilihan yang baik untuk pemeriksaan yang harus diulang-ulang. Setiap bagian tubuh dapat diperiksa. Telah dibuat nilai standar untuk vertebra lumbal dan bagian proksimal femur, yang merupakan bagian yang paling banyak dipelajari.

QCT menyidik beberapa vertebra lumbal bersama-sama dengan sebuah fantom yang berisi materi yang *bone-equivalent* dengan konsentrasi yang berbeda-beda. Dari nilai konsentrasi materi dan pengaruhnya terhadap pengurangan CT dibuat sebuah kurva standar, dan kemudian densitas tulang pada setiap lokasi yang disidik ditentukan dengan merujuk ke kurva standar. Biaya pemeriksaannya sedang dan dosis radiasi cukup rendah, meskipun tidak serendah DEXA. Keuntungan teknik ini ialah dapat mengevaluasi bagian tengah vertebra karena korteks dan bagian posterior vertebra tidak diukur. Bagian trabekular lebih cepat terpengaruh dibandingkan dengan korteks pada waktu terjadi kehilangan massa tulang.

ANGIOGRAFI

Angiografi berguna dalam mendiagnosis penyakit reumatik dimana terdapat komponen vaskular. Pada poliarteritis nodosa, adanya aneurisma kecil yang multipel pada arteri viseral yang berukuran sedang merupakan gambaran yang penting. Pada lupus eritematosus sistemik, angiografi mungkin bermanfaat dalam mendiagnosis keterlibatan susunan saraf pusat.

Biaya angiografi lebih tinggi daripada MRI dan merupakan prosedur invasif. Sebaiknya hanya dilakukan pada situasi tertentu dimana cara lain tidak dapat memberikan data diagnostik yang diperlukan.

Teknik pencitraan lain yang kadang-kadang dipakai misalnya :

1. Sialografi : untuk memerlihatkan pengaruh sindrom sika terhadap kelenjar ludah dan membedakannya dengan sumbatan mekanik akibat batu kelenjar ludah.
2. Tenografi : untuk memerlihatkan ruptur tendon atau massa akibat hipertrofi sinovium.
3. Mielografi, radikulografi, *ascending lumbar venography*, dan diskografi: untuk menilai nyeri pinggang atau penyakit reumatik pada vertebra serfikal.
4. Termografi : dasarnya ialah pancaran panas infra-merah dari kulit di atas tulang dan sendi. Aktivitas sinovitis dan respons terhadap pengobatan dapat dilihat dan diukur.

Teknik ini juga dapat digunakan untuk menyelidiki aliran darah perifer yang berkurang misalnya pada fenomena Raynaud dan peningkatan aliran darah pada tulang, misalnya pada penyakit Paget.

PEMILIHAN PEMERIKSAAN PENCITRAAN

Hampir semua pemeriksaan pencitraan sebaiknya dimulai dengan foto polos. Sering pemeriksaan foto polos ini saja sudah cukup. Jika diperlukan informasi diagnostik lain yang mungkin akan mengubah tindakan klinis, MRI sering merupakan pilihan kedua. Dalam banyak kasus, hasil pemeriksaan MRI harus dikorelasikan dengan foto polos karena MRI tidak dapat memerlihatkan kalsifikasi atau erosi ringan pada korteks.

Penelitian MRI akhir-akhir ini menunjukkan bahwa sering terdapat kelainan anatomi yang tidak berkaitan dengan keluhan. Karena itu gejala klinis dan kelainan pencitraan harus dinilai bersama-sama. Pemeriksaan pencitraan sebaiknya tidak dilakukan, kecuali jika mereka mempunyai potensi untuk menjawab pertanyaan klinis.

Pada kebanyakan kasus, pemeriksaan pencitraan yang biayanya murah sudah dapat memberikan informasi yang diperlukan untuk mengambil keputusan klinis. Jika foto polos bahu memerlihatkan subluksasi kaput humeri ke atas dan menyentuh bagian inferior akromion, klinikus dapat memastikan - tanpa pemeriksaan MRI - bahwa *rotator cuff* telah robek dan atrofi. Foto lutut anteroposterior dan posteroanterior (fleksi) dalam keadaan berdiri baru dapat memerlihatkan kelainan jika rawan sendi sudah habis, tetapi tidak dapat memerlihatkan erosi minimal yang tampak pada MRI.

Akhirnya, sangat penting bagi klinikus untuk bekerja sama dengan ahli radiologi untuk memutuskan dengan tepat apa yang diharapkan dari pemeriksaan pencitraan, lalu menetapkan pemeriksaan apa yang dipilih untuk memperoleh informasi tersebut. MRI dapat memberikan banyak informasi dari beragam struktur, sehingga pemeriksaan MRI secara mendalam mungkin tepat pada penyakit sendi yang membingungkan. Pada situasi lain, pemeriksaan MRI standar atau pemeriksaan pencitraan lain yang lebih sederhana mungkin dapat memberikan informasi diagnostik yang spesifik dalam waktu yang lebih singkat dengan biaya yang lebih murah.

REFERENSI

Bellamy N, Buchanan WW : Clinical evaluation in the rheumatic diseases.In Koopman WJ (Ed.) Arthritis and allied conditions A textbook of Rheumatology. 13th ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1997, Vol. I, Ch. 3, p 47-70.

Katthagen B-D: Ultrasonography of the shoulder. Thieme Med Publ Inc., New York, 1990.

Marcelis S, Daenen B, Ferrara MA: Peripheral Musculoskeletal Ultrasound Atlas. (Edited by Dondelinger RF), Thieme Med Publ Inc., New York, 1996.

Peterfy CG, Genant HK : Magnetic resonance imaging in arthritis. *Dalam* Koopman WJ (Ed.) Arthritis and allied conditions - A textbook of Rheumatology. 13th ed., Williams and Wilkins, 1997, Baltimore, Vol. I, Ch. 6, p 115-149.

Resnic D, Yu JS, Sartoris D : Diagnostic tests and procedures in rheumatic diseases - Imaging. *Dalam* Kelley WN et al (Eds.) Textbook of rheumatology. 5th ed., WB Saunders Co., 1997, Vol. 1, Sec. V, Ch. 42, p 626-86.

Scott Jr WW : Imaging techniques. *Dalam* Klippel JH (Ed.) Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, Atlanta, GA, 11th ed, 1997, p 106-15.

Van Holsbeeck M, Introcaso JH : Musculoskeletal Ultrasound. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1991.

Hammer HB, Bolton-King P, Bakkeheim P, et al. Examination of intra and interrater reliability with a new ultrasonographic reference atlas for scoring of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70(11):1995-8.

44

PEMERIKSAAN DENSITOMETRI TULANG

Bambang Setiyohadi

Osteoporosis adalah kelainan skeletal sistemik yang ditandai dengan *compromised bone strength* sehingga tulang mudah fraktur. Osteoporosis merupakan keadaan yang sering didapatkan karena setelah menopause, seorang wanita akan kehilangan hormon estrogen di dalam tubuhnya dan proses resorpsi tulang menjadi tidak terkendali dan tidak dapat diimbangi oleh proses formasi tulang. Di Amerika, 44 juta penduduknya mengalami osteoporosis atau densitas massa tulang yang rendah. Osteoporosis merupakan keadaan yang serius karena akan mengakibatkan fraktur dan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Diagnosis osteoporosis sangat mudah dilakukan, yaitu dengan cara mengukur densitas massa tulang (*Bone Mineral Density,* BMD) dan osteoporosis akan dapat dideteksi lebih dini sebelum fraktur terjadi. Pengobatan osteoporosis juga tersedia lengkap saat ini yang dapat menurunkan risiko fraktur sampai 50%.

Densitometri tulang merupakan teknik non-invasif yang dapat mengukur kepadatan tulang. Ada bermacam-macam teknik densitometri mulai dari yang sederhana sampai yang canggih. Saat ini yang banyak digunakan adalah teknik *Dual X-ray Absorptiometry* (DXA).

TEKNIK DENSITOMETRI

Sebelum membicarakan DXA secara lebih detil, ada baiknya dibicarakan dulu berbagai teknik densitometri secara garis besar yang meliputi teknik radiografik, *single energy densitometry, dual energy densitometry, quantitative computed tomography,* dan *quantitative ultrasound.*

Teknik radiografik. Berkembang sebelum densitometer kuantitatif berkembang seperti saat ini. Teknik ini membandingkan gambaran tulang pada film radiografik yang lebih terang dibandingkan dengan sekitarnya yang lebih gelap. Pada tulang yang mengalami demineralisasi, gambarannya akan lebih gelap mendekati gambaran jaringan lunak. Walaupun demikian, dibutuhkan kehilangan massa tulang minimal 30% agar didapatkan gambaran yang jelas pada pemeriksaan radiologik konvensional. Karena metode ini tidak sensitif, maka dikembangkan metode pengukuran secara radiologik, yaitu dengan cara *absorpsiometri radiografik (fotodensitometri)* dan *radiogrametri.* Pada teknik absorpsiometri radiografik, keabu-abuan gambaran radiografik dikalibrasi dengan menggunakan potongan alumunium atau hidroksiapatit yang berbentuk baji yang diletakkan di permukaan film dan difoto bersama dengan objeknya. Sedangkan teknik radiogrametri mengukur ketebalan korteks tulang pada film, biasanya diambil tulang-tulang tangan, humerus atau radius. Yang tersering diambil adalah pada mid-metakarpal II.

Single Energy Densitometry. Teknik ini menggunakan gelombang radiasi yang melalui lengan bawah distal dan dibandingkan antara radiasi yang dipancarkan oleh alat (radiasi insidens) dengan radiasi yang keluar setelah melalui objek (disebut radiasi tarnsmisi) sehingga didapatkan penipisan radiasi (atenuasi) karena diserap oleh obyek tersebut. Makin tinggi mineralisasi tulang, makin besar atenuasinya. Densitas massa tulang diukur dengan cara membagi *bone content* (sesuai dengan atenuasi) dengan area tulang yang diukur. Walaupun demikian, cara ini memiliki beberapa kelemahan, misalnya :

1. Teknik ini membutuhkan isotop radioaktif sebagai sumber radiasi yang harganya mahal dan dapat menghasilkan eror pada pengukuran bila sumber tersebut diganti. Karena itu, teknik ini disebut juga *Single Photon Absorptiometry* (SPA).
2. Teknik ini tidak praktis, karena objek yang akan diukur harus direndam dalam air dengan tujuan untuk menghilangkan absorpsi radiasi pada jaringan lunak

yang akan mengganggu pengukuran densitas tulang. Oleh sebab itu, teknik ini hanya dapat mengukur densitas tulang perifer, seperti lengan bawah distal atau tumit dan tidak dapat digunakan untuk mengukur densitas tulang aksial.

Dengan berkembangnya teknik radiologik, maka penggunaan isotop sebagai sumber radiasi akhirnya diganti dengan sinar-X dan teknik ini disebut *Single X-ray Absorptiometry* (SXA).

Dual Energy Absorptiometry. Menggunakan 2 energi radiasi sehingga pengaruh jaringan lunak dapat dieliminir. Semula sumber energi yang digunakan adalah isotop sehingga teknik ini disebut *Dua Photon Absorptiometry* (DPA), kemudian sumber energinya diubah menjadi sinar-X dan teknik ini disebut *Dual X-ray Absorptiometry* (DXA). Teknik DXA inilah yang saat ini banyak digunakan, karena dapat mengukur densitas tulang di daerah lumbal, femur proksimal, lengan bawah, dan bahkan seluruh tubuh (*total body*). Dengan perkembangan teknologi, digunakan teknik *fan beam geometry* yang dapat meningkatkan waktu *scanning*.

Quantitative Computed Tomography (QCT), merupakan satu-satunya teknik non-invasif yang dapat mengukur densitas tulang secara 3 dimensi. Hasil dari teknik QCT adalah densitas volumetrik (dalam gram/cm^3). QCT sangat baik digunakan untuk mengukur densitas tulang belakang dan sementara ini belum dapat digunakan untuk mengukur area yang lain. Walaupun demikian, QCT membutuhkan radiasi yang besar dibandingkan dengan DXA, karena DXA hanya membutuhkan radiasi 1-5 mSv, sedangkan QCT membutuhkan radiasi sampai 60 mSv.

Quantitative Ultrasound (QUS). Dengan menggunakan teknik ultrasonografik, dapat diukur densitas tulang, tetapi terbatas pada tulang-tulang perifer, misalnya tumit, jari atau lengan bawah. Walaupun demikian, sampai saat ini tidak jelas, struktur tulang yang mana yang diukur dengan teknik ini, mungkin ukuran trabekula atau ukuran kristal atau struktur lainnya. Walaupun teknik ini sangat menjanjikan karena ukurannya yang kecil, waktu *scanning* yang relatif cepat dan tidak ada radiasi, tetapi presisinya buruk dan akurasinya juga diragukan bila dibandingkan dengan teknik sinar-X, sehingga sementara ini hanya digunakan untuk penapisan massal dan belum digunakan untuk patokan terapi.

DXA

DXA merupakan teknik BMD yang banyak dipakai secara luas. Di Amerika sendiri saat ini terdapat sekitar 10.000 alat DXA. Di Indonesia terdapat sekitar 15 alat DXA yang tersebar di Jakarta, Bandung, Semarang, Surabaya, Balikpapan, dan Makassar. DXA merupakan baku emas untuk pengukuran BMD yang dapat mengukur tulang-tulang sentral (aksial) yang meliputi tulang belakang dan femur proksimal; serta tulang-tulang perifer seperti lengan bawah, bahkan dapat mengukur BMD seluruh tubuh (*total body*). Data epidemiologik osteoporosis dengan menggunakan DXA juga sudah banyak dipublikasikan dan secara in vitro diketahui berkorelasi baik dengan kekuatan tulang. Tujuan pengukuran BMD adalah untuk mendiagnosis osteoporosis, memprediksi risiko fraktur dan memonitor terapi.

Pada pengukuran BMD dengan DXA, akan didapatkan nilai BMD areal (dalam satuan gr/cm^2), *T-score* dan *Z-score*. *T-score* adalah perbandingan nilai BMD pasien dengan rerata BMD orang muda normal dan dinyatakan dalam skor simbang baku; sedang *Z-score* membandingkan nilai BMD pasien dengan rerata BMD orang seusia pasien, juga dinyatakan dalam skor simpang baku.

Pada pengukuran BMD spinal (tulang belakang), maka semua L1-L4 harus diukur rerata BMDnya, kecuali bila terdapat perubahan struktur atau artefak pada ruas vertebra yang bersangkutan. Dalam hal ini, gunakan 3 ruas vertebra bila 4 ruas tidak mungkin, atau 2 ruas bila 3 ruas tidak mungkin, tetapi tidak dapat diukur bila hanya digunakan 1 ruas vertebra. Selain itu, pengukuran spinal lateral juga tidak dapat digunakan untuk diagnosis, kecuali untuk pemantauan, karena memiliki presisi yang lebih buruk dibandingkan dengan BMD spinal PA, tetapi memiliki respons yang baik terhadap pengobatan. Pada penyakit degeneratif (osteoartritis) lumbal atau adanya fraktur pada ruas-ruas tulang lumbal, akan menyebabkan BMDnya lebih tinggi, sehingga dalam hal ini ruas-ruas lumbal yang mengalami penyakit degeneratif atau mengalami fraktur tidak dapat ikut dinilai untuk mendiagnosis osteoporosis. Beberapa artefak lain yang juga dapat mengganggu penilaian BMD spinal adalah kalsifikasi aorta, laminektomi, fusi spinal, kontras gastrointestinal, tablet kalsium, batu ginjal atau kandung empedu, kalsifikasi pankreas, alat-alat metal yang diimplan ke dalam tubuh, kancing baju, dompet, perhiasan, dan lain sebagainya.

Pada BMD panggul, dapat dipilih apakah akan diukur sisi kiri atau kanan, karena tidak ada perbedaan BMD yang bermakna. Dari ROI ini yang dapat digunakan untuk diagnosis adalah BMD yang terendah dari *femoral neck, total proximal femur,* atau trokanter. *Ward's area* tidak boleh digunakan untuk diagnosis osteoporosis karena akan didapatkan hasil positif palsu, karena area Ward pada hasil DXA hanya menunjukan area kecil di leher femur yang terendah BMDnya dan tidak sesuai dengan area Ward secara anatomis. Selain itu, BMD pada *Ward area* memiliki presisi dan akurasi yang buruk dan tidak termasuk dalam kriteria WHO. Pengukuran rata-rata BMD panggul kiri dan kanan juga tidak perlu dilakukan, karena tidak ada data yang menggambarkan rerata nilai tersebut lebih baik untuk diagnosis osteoporosis.

Secara rutin, untuk diagnosis osteoporosis cukup dilakukan BMD pada ROI spinal dan femur proksimal. Walaupun demikian, bila kedua ROI tersebut tidak dapat dinilai atau pada keadaan sangat obes atau pada pasien hiperparatiroidisme, dapat dilakukan pengukuran BMD pada lengan bawah. Berbeda dengan lumbal maupun femur proksimal, BMD lengan bawah merupakan prediktor yang baik untuk menilai densitas tulang kortikal. Pada ROI ini, pilihlah ROI 33% radius (kadang-kadang disebut 1/3 radius) pada lengan bawah non-dominan. Kriteria WHO tidak boleh digunakan untuk menilai BMD perifer, kecuali pada ROI 33% radius. BMD perifer juga tidak dapat

Tabel 1. Indikasi Pemeriksaan BMD

- Perempuan berusia di atas 65 tahun
- Perempuan pasca menopause berusia < 65 tahun dengan faktor risiko
- Laki-laki berumur 70 tahun atau lebih
- Orang dewasa dengan fraktur fragilitas
- Orang dewasa dengan risiko fraktur panggul, misalnya tinggi badan > 5 ft 7 in, berat badan < 127 lb, riwayat merokok, riwayat maternal dengan fraktur panggul
- Orang dewasa dengan penyakit atau kondisi yang berhubungan dengan densitas massa tulang yang rendah atau kehilangan massa tulang, misalnya hiperparatiroidisme, sindrom malabsorpsi, hemigastrektomi, hipertiroidisme, dan sebagainya
- Orang dewasa yang minum obat-obatan yang potensial menyebabkan densitas massa tulang rendah atau kehilangan massa tulang, misalnya glukokortikoid, anti konvulsan, heparinisasi kronik, dan sebagainya
- Setiap orang yang dipertimbangkan memerlukan terapi farmakologik untuk osteoporosis
- Seseorang dalam terapi osteoporosis, untuk memantau efek pengobatan
- Seseorang yang terbukti mengalami kehilangan massa tulang yang karena satu dan lain hal sehingga tidak mendapatkan terapi, walaupun sesungguhnya membutuhkan terapi

Tabel 2. T-score dan Z-score

$$T\text{-score} = \frac{\text{BMD pasien - rerata BMD orang dewasa muda}}{\text{1 SD rerata BMD orang dewasa muda}}$$

$$Z\text{-score} = \frac{\text{BMD pasien - rerata BMD orang seusia pasien}}{\text{1 SD rerata BMD orang seusia pasien}}$$

Z-score yang rendah (< -2,0) mencurigakan ke arah kemungkinan osteoporosis sekunder, walaupun tidak ada data pendukung. Selain itu, setiap pasien harus dianggap menderita osteoporosis sekunder sampai terbukti tidak ada penyebab osteoporosis sekunder.

Tabel 3. *Region of Interest* (ROI)

Bagian-bagian tulang yang diukur (*Region of Interest, ROI*):

1. Tulang belakang (L1-L4)
2. Panggul
    - *Femoral neck*
    - *Total femoral neck*
    - Trokanter
3. Lengan bawah (33% radius), bila :
    - Tulang belakang dan/atau panggul tak dapat diukur
    - Hiperparatiroidisme
    - Sangat obes

Dari ketiga lokasi tersebut, maka nilai *T-score* yang terendah yang digunakan untuk diagnosis osteoporosis

Tabel 4. Klasifikasi Diagnostik Osteoporosis (WHO *study group* 1994)

Klasifikasi	*T-score*
Normal	-1 atau lebih besar
Osteopenia	Antara -1 dan -2,5
Osteoporosis	-2,5 atau kurang
Osteoporosis berat	-2,5 atau kurang dan fraktur fragilitas

Tabel 5. Tindakan Berdasarkan Hasil *T-score*

T-score	Risiko fraktur	Tindakan
> +1	Sangat rendah	• Tidak ada terapi • Ulang densitometri tulang bila ada indikasi.
0 s/d +1	Rendah	• Tidak ada terapi • Ulang densitometri tulang setelah 5 tahun
-1 s/d 0	Rendah	• Tidak ada terapi • Ulang densitometri tulang setelah 2 tahun
-1 s/d -2,5	Sedang	• Tindakan pencegahan osteoporosis • Ulang densitometri tulang setelah 1 tahun
<-2,5 tanpa fraktur	Tinggi	• Tindakan pengobatan osteoporosis • Tindakan pencegahan dilanjutkan • Ulang densitometri tulang dalam 1-2 tahun
<-2,5 dengan fraktur	Sangat tinggi	• Tindakan pengobatan osteoporosis • Tindakan pencegahan dilanjutkan • Tindakan bedah atas indikasi • Ulang densitometri tulang dalam6 bulan -1 tahun

digunakan untuk memantau hasil terapi, kecuali untuk menilai risiko fraktur.

ROI lain yang dapat dinilai pada pemeriksaan BMD adalah *total body*. BMD *total body* sangat baik untuk menilai tulang kortikal, karena 80% rangka manusia terdiri atas tulang kortikal. Kadang-kadang BMD *total body* juga digunakan untuk menilai komposisi tubuh, misalnya *lean body mass*, persentase lemak tubuh. Dalam hal yang terakhir ini diperlukan piranti lunak yang khusus dan standardisasi tersendiri yang biasanya sudah disediakan oleh pabrik yang memproduksi mesin BMD yang bersangkutan. BMD *total body* juga menjadi pilihan ROI untuk menilai densitas tulang anak-anak di bawah umur 20 tahun, selain BMD lumbal.

Nilai *T-score* -2,5 atau kurang, tidak selalu menunjukkan osteoporosis, karena pada osteomalasia juga akan memberikan hasil *T-score* yang rendah. Selain itu, diagnosis osteoporosis juga dapat ditegakkan walaupun *T-score* lebih besar dari -2,5, misalnya bila didapatkan fraktur vertebra atraumatik. Pada pengguna glukokortikoid jangka panjang (>6 minggu) atau dosis tinggi (dosis prednison >7,5 mg/hari), maka terapi dapat dimulai bila nilai *T-score* -1,5 atau lebih rendah. Selain itu nilai *T-score* yang rendah juga tidak berhubungan dengan penyebab osteoporosis, sehingga harus dilakukan evaluasi terhadap kemungkinan adanya faktor risiko osteoporosis yang mungkin membutuhkan penatalaksanaan tersendiri. *Setiap pasien osteoporosis harus dianggap menderita osteoporosis sekunder sampai dapat disingkirkan semua kemungkinan penyebab osteoporosis yang diderita pasien, apalagi bila didapatkan Z-score -2 atau lebih rendah.*

Mengapa untuk diagnosis osteoporosis digunakan *T-score* dan bukan *Z-score* ?

Nilai *T-score* berhubungan dengan kekuatan tulang dan risiko fraktur. Bila digunakan nilai *Z-score* untuk diagnosis osteoporosis maka akan didapatkan banyak hasil negatif palsu walaupun terdapat fraktur fragilitas dan osteoporosis tidak akan makin meningkat dengan bertambahnya umur.

PREDIKSI RISIKO FRAKTUR

Sampai saat ini masih diperdebatkan, apakah BMD yang rendah merupakan prediktor fraktur fragilitas yang penting. Beberapa faktor risiko fraktur yang lain yang juga harus diperhatikan adalah tinggi badan >5 ft 7 in, berat badan <127 lb, merokok dan riwayat maternal dengan fraktur panggul. Setiap penurunan BMD 1 SD identik dengan peningkatan risiko fraktur relatif sebesar 1,9-3,0. Tetapi hal ini juga ditentukan oleh umur pasien, karena ternyata umur di atas 60 tahun merupakan faktor risiko fraktur tersendiri yang tidak tergantung pada BMD. Pasien berumur 80 tahun dengan *T-score* –1,9 akan memiliki risiko fraktur yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien berumur 50 tahun dengan *T-score* yang sama. Data risiko fraktur pada orang berusia lanjut ternyata hampir sama pada semua lokasi tulang walaupun lokasi yang diukur dan mesin yang digunakan berbeda. Oleh sebab itu, hasil BMD yang rendah pada satu lokasi tulang sudah menunjukkan penurunan BMD pada tulang-tulang yang lain. Kekecualian hanyalah pada prediksi risiko fraktur panggul, karena yang nilai prediksinya paling tinggi hanya BMD pada *femoral neck.*

Saat ini diketahui bahwa faktor *kekuatan tulang* memegang peran yang sangat penting sebagai faktor risiko fraktur akibat osteoporosis. Ada 2 variabel yang harus diperhitungkan yang menentukan kekuatan tulang, yaitu *kuantitas tulang* dan *kualitas tulang.* Kuantitas tulang meliputi *ukuran tulang* dan *densitas tulang*, sedangkan kualitas tulang meliputi *bone turnover, arsitektur tulang, akumulasi kerusakan tulang, derajat mineralisasi* dan *kualitas kolagen* pada jaringan tulang tersebut.

DIAGNOSIS OSTEOPOROSIS PADA PEREMPUAN PRA-MENOPAUSAL, LAKI-LAKI, DAN ANAK-ANAK

Kriteria klasifikasi diagnosis osteoporosis tidak dapat digunakan untuk kelompok perempuan pramenopausal sehat (umur 20 tahun sampai usia menopause), laki-laki, dan anak-anak.

Pada perempuan pra-menopausal, tidak ada data hubungan BMD dengan risiko fraktur sebagaimana didapat pada perempuan pasca menopause. Oleh sebab itu, adanya fraktur pada perempuan pramenopausal yang disertai BMD yang rendah sudah cukup untuk mendiagnosis osteoporosis. Dalam hal ini, nilai *Z-score* lebih memiliki nilai diagnostik daripada *T-score*. Selain itu, osteoporosis pada perempuan premenopausal juga dapat didiagnosis bila didapatkan BMD yang rendah dengan penyebab osteoporosis sekunder, misalnya pengguna steroid jangka panjang, pengguna anti konvulsan, hipogonadisme, hiperparatiroidisme, dan sebagainya.

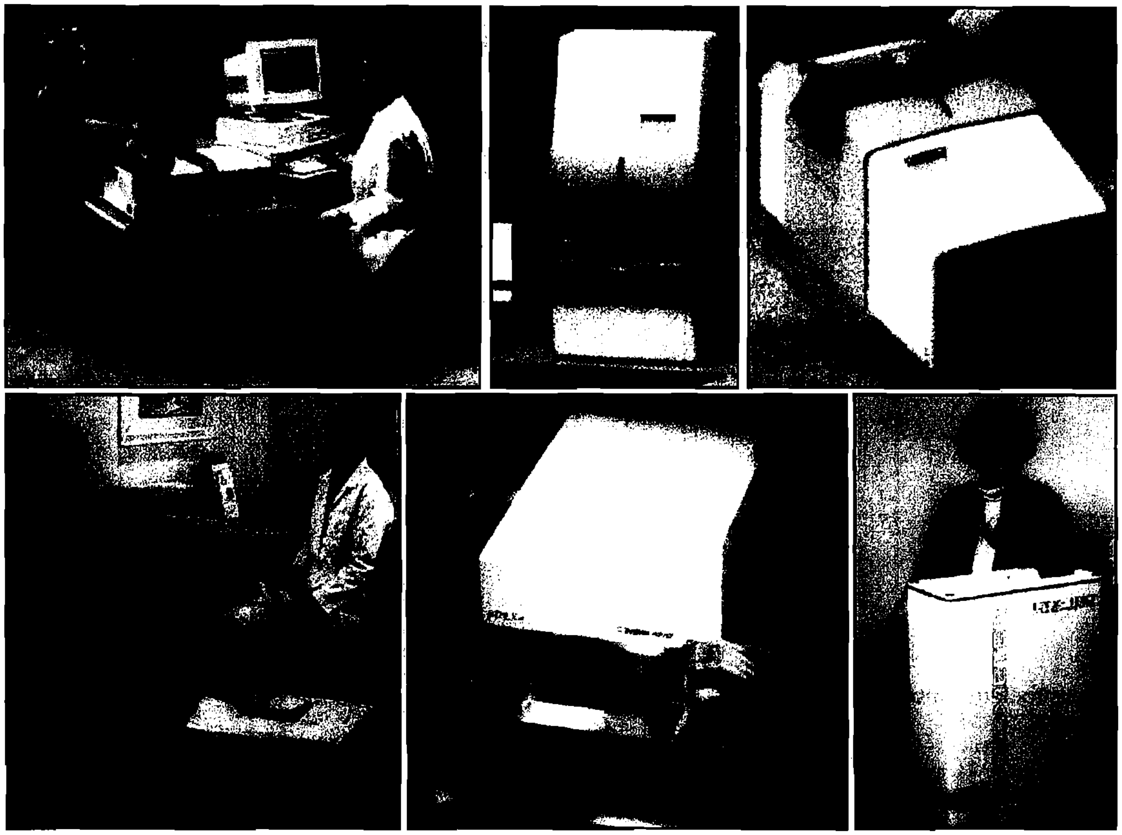
Pada laki-laki yang berumur 65 tahun atau lebih atau laki-laki yang berumur 50-64 tahun dengan faktor risiko osteoporosis, maka nilai *T-score* dapat digunakan untuk mendiagnosis osteoporosis dan osteoporosis didiagnosis bila didapatkan nilai *T-score* –2,5 atau lebih rendah. Pada laki-laki yang berumur 20-50 tahun atau laki-laki yang berumur 50-64 tahun tetapi tidak memiliki faktor risiko osteoporosis, maka tidak dapat digunakan *T-score* untuk mendiagnosis osteoporosis. Dalam hal ini, sama halnya dengan diagnosis osteoporosis pada perempuan pramenopausal, dimana nilai *Z-score* lebih berkorelasi dengan risiko fraktur daripada nilai *T-score*. Walaupun demikian, nilai-nilai ini masih memerlukan standardisasi lebih lanjut. Diagnosis osteoporosis pada laki-laki yang berumur <50 tahun tidak dapat hanya didasarkan pada nilai BMD. Bila didapatkan risiko osteoporosis sekunder pada laki-laki pada setiap umur, maka diagnosis osteoporosis dapat ditegakkan secara klinis.

Pada anak-anak, baik laki-laki maupun perempuan yang berumur <20 tahun, nilai *T-score* tidak dapat digunakan untuk diagnosis osteoporosis, sebagai gantinya digunakan nilai *Z-score*. Selain itu, diagnosis osteoporosis pada anak-anak tidak boleh hanya didasarkan pada nilai BMD. Terminologi BMD rendah pada anak-anak ditetapkan bila nilai *Z-score* <-2,0. Selain itu ROI yang dianjurkan pada anak-anak adalah lumbal dan *total body*. Penggunaan nilai BMD untuk prediksi fraktur pada anak-anak sampai saat ini masih belum ditentukan.

BMD SERIAL

BMD serial dilakukan untuk menentukan bilamana terapi osteoporosis dapat dimulai pada pasien-pasien dengan risiko kehilangan massa tulang yang bermakna atau terdapat indikasi untuk terapi osteoporosis. Selain itu, BMD serial juga dapat menilai respons terhadap terapi osteoporosis. Dalam hal ini, pada pasien-pasien yang tidak memberikan respons yang baik terhadap pengobatan, dapat dilakukan re-evaluasi terhadap terapi yang diberikan atau evaluasi terhadap kemungkinan adanya penyebab osteoporosis sekunder yang harus diterapi secara terpisah. Interval BMD serial tergantung pada keadaan klinik pasien. Pada pasien yang baru mendapatkan terapi atau baru diubah terapinya, maka BMD ulangan dapat dilakukan setiap tahun dan bila hasilnya sudah menetap, maka dapat dilakukan BMD serial tiap 2 tahun. Pada pasien-pasien dengan risiko kehilangan massa tulang yang besar, seperti pada pengguna steroid, maka BMD serial dapat dilakukan lebih cepat, misalnya setiap 6 bulan.

Untuk melakukan BMD serial, setiap Pusat BMD harus menentukan *Least Significant Change* (LSC). Selain itu, setiap pergantian sistem DXA atau perubahan operator BMD, juga harus dihitung presisinya. Bila perubahan BMD serial sama atau lebih dari LSC yang telah dihitung, maka perubahan tersebut dianggap bermakna. Pada BMD



Gambar 1. Macam-macam alat densitometri

serial, yang dibandingkan adalah nilai BMD areal, bukan nilai *T-score*. Selain itu, BMD yang dilakukan dengan alat yang berbeda tidak dapat dibandingkan, karena mungkin berbeda sumber energinya, berbeda kalibrasinya, berbeda detektornya, dan berbeda ROInya.

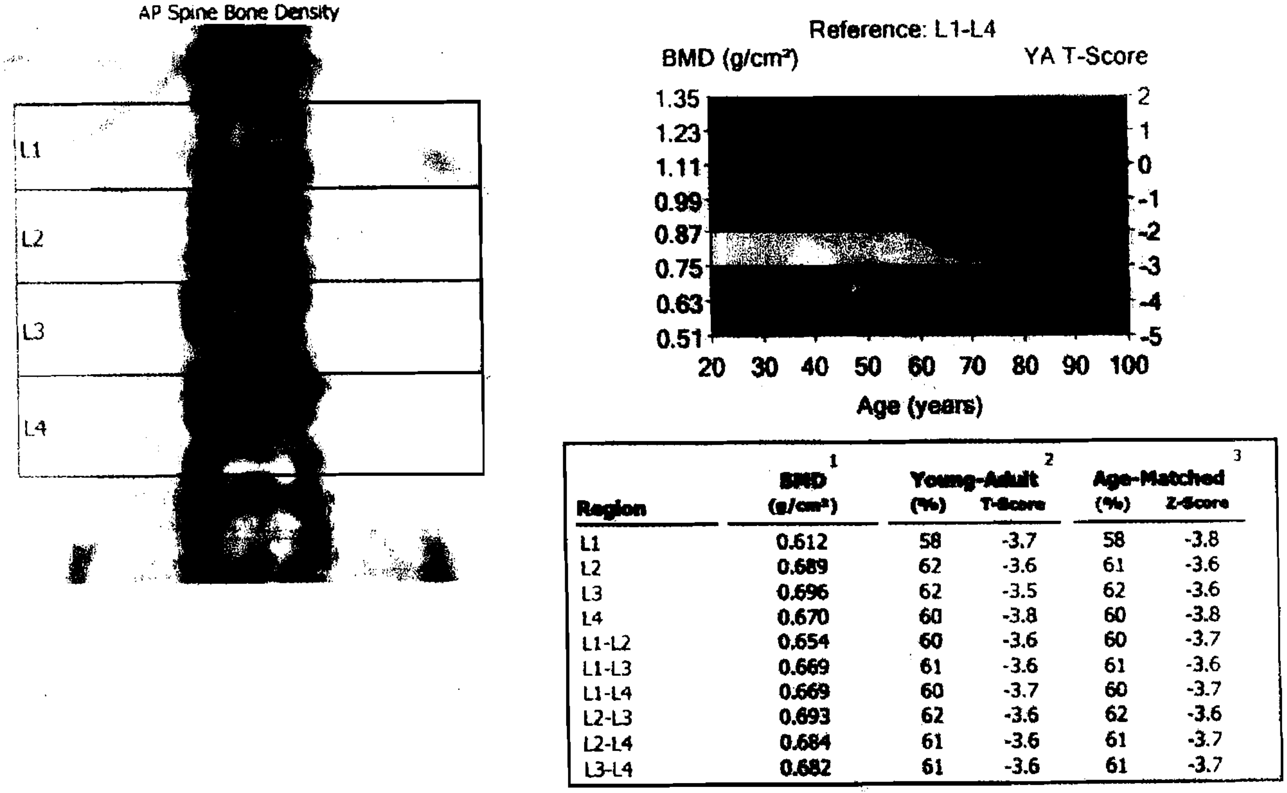
PELAPORAN BMD

Pelaporan hasil pemeriksaan BMD awal dan BMD ulangan berbeda dan harus diperhatikan baik oleh operator, analis yang mengevaluasi hasil BMD maupun dokter yang membaca hasil BMD tersebut.

Pelaporan BMD awal harus meliputi data demografik (umur, jenis kelamin, ras, tinggi badan, berat badan), dokter yang meminta pemeriksaan BMD, dokter yang membaca hasil pemeriksaan BMD, indikasi pemeriksaan, status menopause pasien, alat BMD yang digunakan, hasil BMD yang meliputi ROI, BMD areal dalam gr/cm^2, *T-score, Z-score*, kriteria diagnostik WHO, risiko fraktur, anjuran evaluasi medik untuk mencari kemungkinan penyebab osteoporosis sekunder, anjuran untuk BMD ulangan berikutnya.

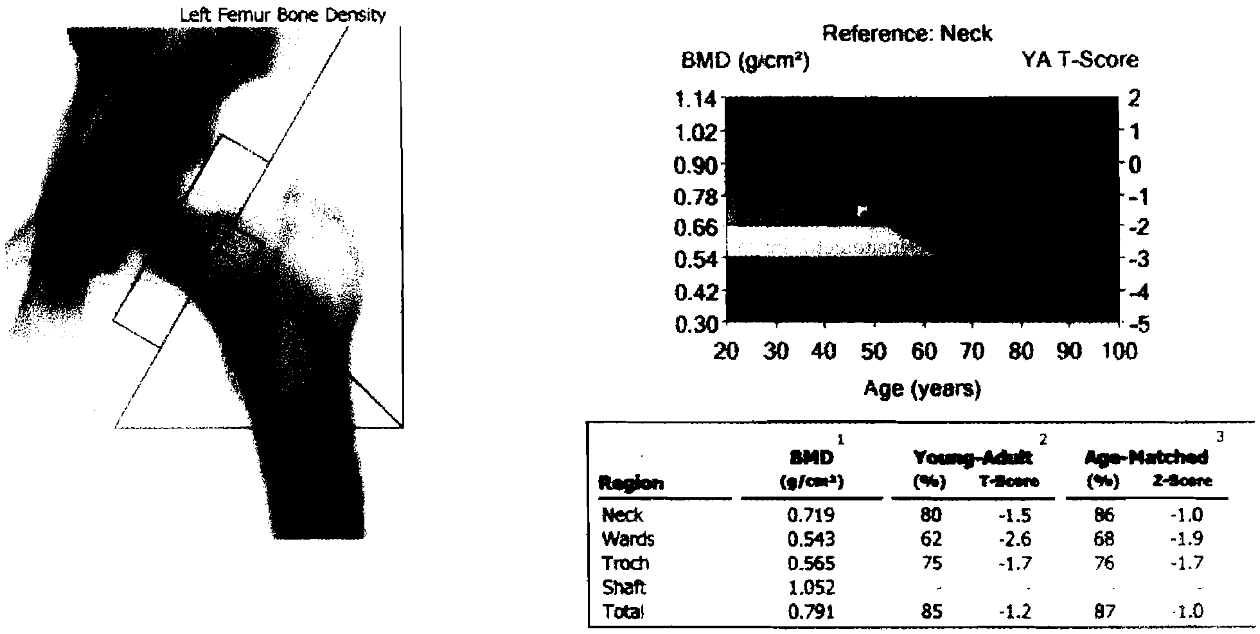
Pada pelaporan BMD ulangan (serial) harus dicantumkan ROI yang sebelumnya dan berikutnya yang dibandingkan, nilai LSC di Pusat BMD tersebut, pelaporan adanya perubahan yang bermakna atau tidak, baik dalam g/cm^2 maupun dalam%, dan anjuran untuk pemeriksaan BMD berikutnya.

Selain itu, pada pelaporan BMD juga dapat dicantumkan rekomendasi untuk menyingkirkan kemungkinan etiologi osteoporosis sekunder, evaluasi laboratorium, identifikasi faktor risiko fraktur dan kehilangan massa tulang yang cepat, evaluasi radiologik, tindakan pencegahan umum dan anjuran terapi.



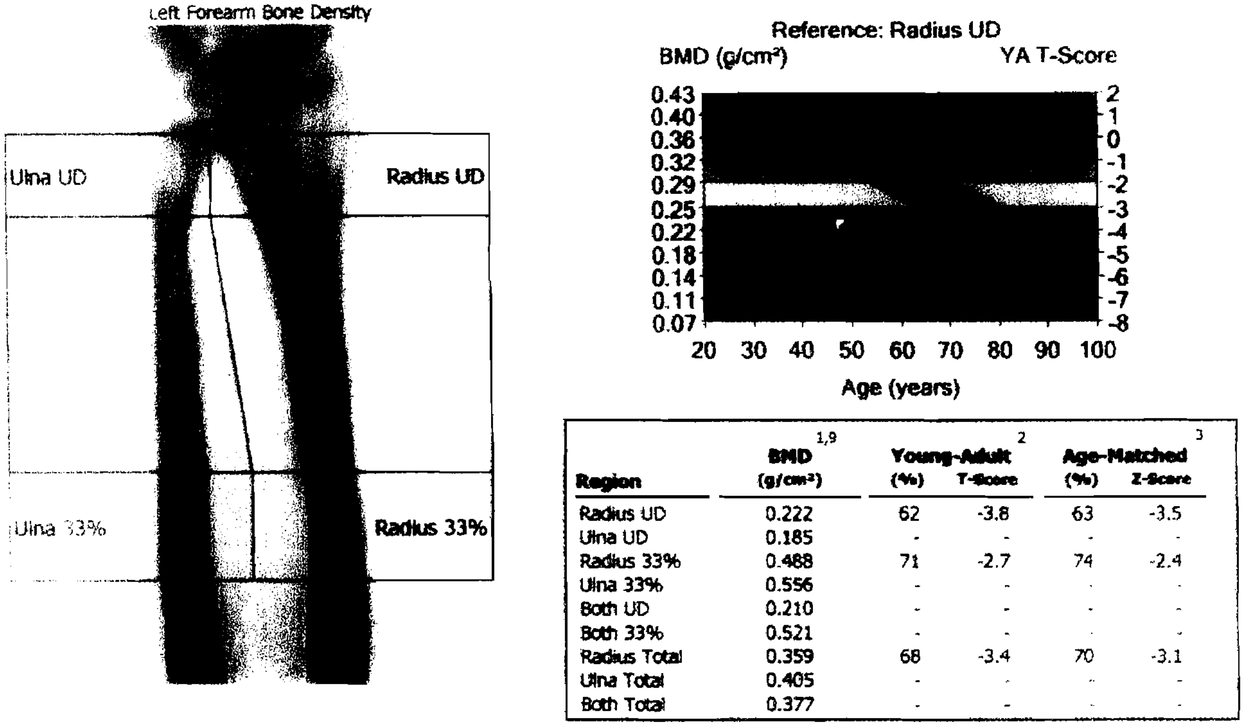
Region	BMD[1] (g/cm^2)	Young-Adult[2] (%)	T-Score	Age-Matched[3] (%)	Z-Score
L1	0.612	58	-3.7	58	-3.8
L2	0.689	62	-3.6	61	-3.6
L3	0.696	62	-3.5	62	-3.6
L4	0.670	60	-3.8	60	-3.8
L1-L2	0.654	60	-3.6	60	-3.7
L1-L3	0.669	61	-3.6	61	-3.6
L1-L4	0.669	60	-3.7	60	-3.7
L2-L3	0.693	62	-3.6	62	-3.6
L2-L4	0.684	61	-3.6	61	-3.7
L3-L4	0.682	61	-3.6	61	-3.7

Gambar 2. Densitometri lumbal


Left Femur Bone Density
Reference: Neck
BMD (g/cm²)
YA T-Score
1.14
1.02
0.90
0.78
0.66
0.54
0.42
0.30
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
20 30 40 50 60 70 80 90 100
Age (years)

Region	BMD¹ (g/cm²)	Young-Adult² (%)	Young-Adult² T-Score	Age-Matched³ (%)	Age-Matched³ Z-Score
Neck	0.719	80	-1.5	86	-1.0
Wards	0.543	62	-2.6	68	-1.9
Troch	0.565	75	-1.7	76	-1.7
Shaft	1.052	-	-	-	-
Total	0.791	85	-1.2	87	-1.0

Gambar 3. Densitometri panggul


Left Forearm Bone Density
Ulna UD
Radius UD
Ulna 33%
Radius 33%
Reference: Radius UD
BMD (g/cm²)
YA T-Score
0.43
0.40
0.36
0.32
0.29
0.25
0.22
0.18
0.14
0.11
0.07
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
20 30 40 50 60 70 80 90 100
Age (years)

Region	BMD¹,⁹ (g/cm²)	Young-Adult² (%)	Young-Adult² T-Score	Age-Matched³ (%)	Age-Matched³ Z-Score
Radius UD	0.222	62	-3.8	63	-3.5
Ulna UD	0.185	-	-	-	-
Radius 33%	0.488	71	-2.7	74	-2.4
Ulna 33%	0.556	-	-	-	-
Both UD	0.210	-	-	-	-
Both 33%	0.521	-	-	-	-
Radius Total	0.359	68	-3.4	70	-3.1
Ulna Total	0.405	-	-	-	-
Both Total	0.377	-	-	-	-

Gambar 4. Densitometri lengan bawah

REFERENSI

Bonnick SL. Bone Densitometry in Clinical Practice: Application and Interpretation. New Jersey,Humana Press, 1998, .

Bonnick SL, Faulkner KG, Miller PD, McClung MR. ISCD Certification Course Clinical Track: Learning objectives, Core teaching points and Suggested readings. International society of Clinical Densitometry, 2000.

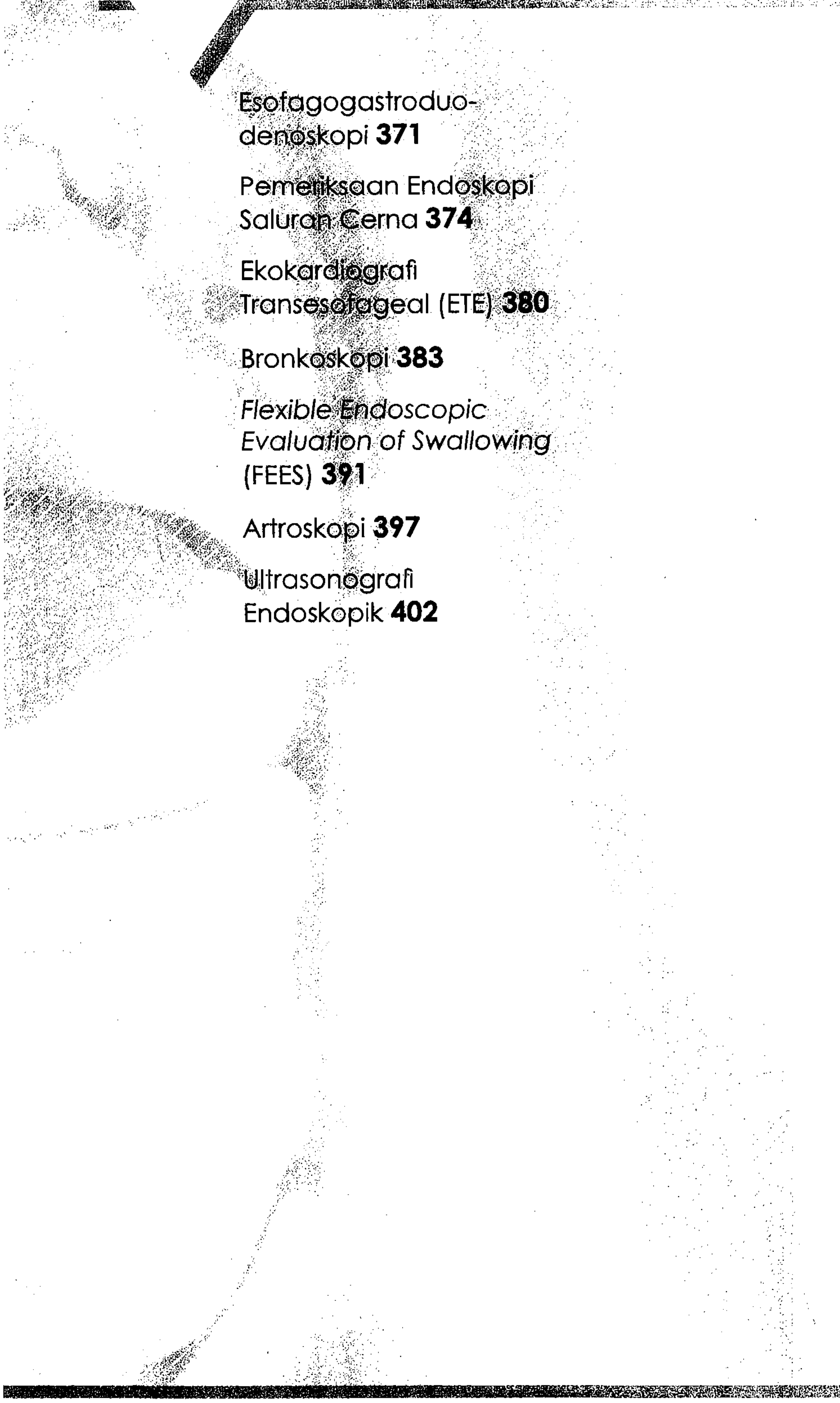
Faulkner KG. Clinical Use of Bone Densitometri. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis, vol 2, 2nd edition. San Diego, Academic Press, 2001.p.433-58.

Kanis JA. Assessment of fracture risk: who should be screened ? In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic one Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. Washington DC ,American Society of Bone and mineral Research, 2003.p.316-22.

Miller PD, Bonnick SL. Clinical application of bone densitometry. In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic one Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Washington 'DC,American Society of Bone and mineral Research, 1999.p.152-9.

BAB 5

ENDOSKOPI



Esofagogastroduodenoskopi **371**

Pemeriksaan Endoskopi Saluran Cerna **374**

Ekokardiografi Transesofageal (ETE) **380**

Bronkoskopi **383**

Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES) **391**

Artroskopi **397**

Ultrasonografi Endoskopik **402**

45

ESOFAGOGASTRODUODENOSKOPI

Ari Fahrial Syam

PENDAHULUAN

Pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi (EGD) merupakan pemeriksaan yang perlu dilakukan untuk mengevaluasi saluran cerna atas. Dengan pemeriksaan EGD kita dapat melihat secara detail struktur mukosa saluran cerna khususnya saluran cerna atas.

Berbagai kelainan yang dapat ditemukan pada pemeriksaan EGD antara lain adanya mukosa yang hiperemis, erosi, ulserasi; dan berbagai bentuk tumor dari polip kecil, polip sesil, polip bertangkai sampai kanker. Besar kecilnya varises dapat dinilai baik pada esofagus dan gaster. Adanya perubahan anatomi berupa stenosis atau penyempitan juga dapat dinilai.

Tindakan esofagogastroduodenoskopi (EGD) merupakan tindakan yang aman walaupun pernah dilaporkan komplikasi serius pada tindakan tersebut antara lain aspirasi pada saat terjadinya perdarahan saluran cerna atas, perforasi pada esofagus, gaster atau duodenum pada endoskopi terapeutik. Selain itu perlu juga menjadi perhatian adanya efek samping penggunaan sedasi berupa gangguan kardiovaskuler selama tindakan EGD.[1]

Saat ini ada 2 macam pendekatan pemeriksaan EGD yaitu melalui transnasal atau melalui transoral. Perbedaan mendasar dari kedua pemeriksaan ini adalah pemeriksaan EGD pada teknik transoral skup masuk melalui rongga mulut sedangkan pada teknik transnasal skup masuk melalui lubang hidung. Oleh karena itu maka skup untuk transnasal mempunyai diameter jauh lebih kecil dibandingkan skup yang dari mulut. Dengan diameter yang lebih kecil maka skup transnasal ini lebih nyaman dibandingkan skup yang biasanya digunakan untuk EGD.

Pendekatan pemeriksaan endoskopi melalui transnasal pertama kali diperkenalkan oleh Shaker tahun 1994, sejak saat itu berbagai penelitian melaporkan efektivitas penggunaan endoskopi melalui transnasal tersebut. Berbagai kelemahan dari skup yang kecil ini diupayakan untuk diperbaiki terutama mengenai kemampuan untuk melakukan biopsi dengan skup yang diameternya lebih kecil. Sampai pada akhirnya alat EGD yang saat ini ada dipasaran mempunyai kualitas lebih baik dan mampu mengambil hasil biopsi walaupun menggunakan skup yang kecil dengan cukup adekuat.[2]

TEKNIK MELAKUKAN EGD

Tujuan pemeriksaan EGD adalah untuk melihat lumen saluran cerna atas dan daerah sekitarnya melalui skup endoskopi. Pemeriksa harus melihat dengan jelas dan mengetahui arah dari skup tersebut. Posisi pasien pada waktu dilakukan endoskopi adalah pada posisi miring serta sudah terpasang *mouthpiece* dan penyangga gigi sehingga skup tidak tergesek dengan gigi saat masuk. Pada saat sudah melalui lidah dan menuju hipofaring posisi ujung skup tetap berada di tengah menuju sfingter krikofaringeal. Kemudian pasien diminta untuk menelan dan diharapkan ujung skup akan meluncur ke esofagus proksimal. Biasanya para endoskopis akan memilih untuk mengontrol endoskopi (antara lain tombol udara, air dan penghisap) dalam satu tangan yaitu tangan kiri. Sedangkan tangan kanan akan mengarahkan masuknya skup dan mengendalikan arah skup ke kanan dan ke kiri atau ke atas dan ke bawah. [3]

Setelah skup melewati esofagus (biasanya esofagus berada 20-40 cm dari gigi insisivus) selanjutnya skup menuju gaster. Pada saat masuk gaster, udara diinsuflamasi ke dalam gaster sehingga struktur dapat terlihat dengan jelas. Skup kemudian diarahkan menuju korpus, antrum dan kita dapat mengamati pilorus. Pilorus diperhatikan apakah membuka dan menutup atau tetap terbuka (*pyloric gapping*). Setelah itu skup diarahkan menuju duodenum, bulbus, *post bulber* dan *duodenum pars desendens*. Kemudian skup ditarik kembali menuju gaster dan dilakukan posisi *U turn* yaitu ujung skup diputar 180 derajat. Posisi retrofleksi ini bertujuan untuk melihat fundus dan kardia gaster. Salah satu kelebihan dari endoskopi adalah kita bisa melakukan biopsi, dimana forsep biopsi akan masuk melalui *channel* biopsi.

INDIKASI ESOFAGOGASTRODUODENOSKOPI

Beberapa indikasi pemeriksaan EGD yaitu dispepsia (baik berupa nyeri ulu hati maupun gejala mual dan muntah), disfagia, refluks esofagus/GERD, evaluasi adanya tumor baik yang ditemukan saat pemeriksaan fisik maupun berdasarkan hasil evaluasi radiologi, evaluasi *drug induced injury*, evaluasi benda asing, evaluasi ulkus peptikum serta evaluasi hematemesis melena. (lihat **tabel 1**)[4]

Selain untuk pemeriksaan diagnostik, EGD juga dapat digunakan untuk tindakan terapeutik; antara lain ligasi varises esofagus, *sklerosing* varises esofagus/fundus/kardia. Dengan EGD kita juga dapat melakukan penyuntikan adrenalin, kliping, koagulasi baik dengan *heat probe* maupun dengan argon plasma, esofagogastroduodenoskopi juga dapat digunakan untuk melakukan tindakan bedah minimal seperti polipektomi, *endoscopic mucosal resection* (EMR) dan juga *endoscopic submucosal disection* (ESD). Selain itu EGD juga dapat digunakan untuk melakukan dilatasi esofagus (baik dengan balon maupun dengan businasi), dilatasi stenosis pilorus dan juga pemasangan *stent* baik pada esofagus maupun duodenum.

Berbeda dengan pemeriksaan EGD transoral, EGD transnasal mempunyai indikasi yang lebih terbatas. Hal ini disebabkan karena skup yang digunakan lebih kecil sehingga terdapat keterbatasan untuk melakukan evakuasi darah atau sisa makanan.

Beberapa indikasi pemeriksaan endoskopi transnasal yaitu dispepsia (baik berupa nyeri ulu hati maupun gejala mual dan muntah), disfagia, refluks esofagus/GERD, evaluasi adanya tumor baik yang ditemukan saat pemeriksaan fisik maupun berdasarkan hasil evaluasi radiologi.

Selain untuk pemeriksaan diagnostik, endoskopi transnasal ini dapat digunakan untuk pemasangan *naso gastric tube* (NGT) melalui endoskopi dengan diameter skup yang lebih kecil. Adanya stenosis atau penyempitan lumen yang tidak dapat dilalui oleh skup dengan diameter 10 mm yang biasa terdapat pada EGD transoral dapat dijangkau dengan skup transnasal.

KONTRAINDIKASI ESOFAGOGASTRO DUODENOSKOPI

Kontraindikasi tindakan EGD antara lain infark miokard akut, serangan asma bronkial akut, gagal jantung kongestif berat serta keadaan hemodinamik tidak stabil.

Secara umum kontraindikasi pemeriksaan EGD transnasal lebih sedikit. Pasien dengan gagal jantung relatif dapat dilakukan EGD transnasal. Pasien juga tidak terlalu traumatik saat dilakukan pemeriksaan EGD transnasal.

Esofagogastroduodenoskopi transnasal tidak diindikasi untuk evaluasi perdarahan saluran cerna atas. Seperti yang telah disebutkan di atas karena diameter yang kecil maka otomatis saluran untuk penghisap (*suction*) juga kecil sehingga tidak dapat digunakan untuk evakuasi darah.

Tabel 1. Indikasi Esofagogastroduodenoskopi

Dispepsia atau refluks esofagus yang tidak respons dengan obat
Mual dan muntah yang persisten.
Disfagia dan odinofagia.
Hematemesis atau melena.
Cepat kenyang atau anoreksia dengan penurunan berat badan.
Nyeri dada tanpa kelainan jantung.
Defisiensi besi dengan hasil kolonoskopi normal.
Riwayat Menelan zat kaustik.
Curiga malabsorbsi (untuk biopsi usus halus).
Gagal terjadinya penurunan berat badan atau kenaikan berat badan kembali setelah operasi obesitas.
Evaluasi abnormalitas dari pemeriksaan *barium meal*.
  Lesi berbentuk massa.
  Fold atau lekukan yang abnormal.
  Ulkus besar pada esofagus dan gaster.
  Deformitas atau jaringan parut pada pasien yang bergejala.
Skrining kanker.
  Barrett's Esofagus.
  Poliposis familial.
  Tindak lanjut polip gaster adenomatosus.
  Akalasia yang tidak diobati dengan adekuat.
Endoskopi terapeutik.
  Kontrol perdarahan.
  Ligasi/*sklerosing* varises.
  Dilatasi striktur atau stoma yang menyempit.
  Gastrostomi perendoskopi.
  Polipektomi.
  Stent tumor esofagus.
  Laser atau kauterisasi tumor.
  Mengeluarkan benda asing.
  Penempatan *tube feeding* di duodenum.
Tindak lanjut endoskopi.
  Evaluasi ulkus esofagus dan gaster.
  Evaluasi sklerosis varises.
  Evaluasi laser atau kauterisasi tumor.
  Memindahkan gastrostomi.

Jika dipaksakan tentu akan terjadi penyumbatan.

Adanya masalah pada rongga hidung seperti polip yang besar atau mukosa hidung yang rapuh dan mudah berdarah merupakan hal yang tidak memungkinkan untuk dilakukan tindakan endoskopi melalui transnasal ini. Kegagalan yang sering terjadi dalam melakukan pemeriksaan endoskopi transnasal ini antara lain kesulitan saat skup ini melalui rongga hidung karena adanya perubahan anatomi dari rongga hidung tersebut.

PENGALAMAN TEKNIK TRANSNASAL

Saat ini alat EGD sudah tersedia di beberapa RS di Jakarta. Sampai saat ini sudah puluhan kasus saluran cerna atas kami evaluasi dengan pemeriksaan transnasal.

Dibandingkan dengan EGD transoral, pemeriksaan EGD transnasal ini tetap dapat mengevaluasi mukosa dan struktur saluran cerna atas, serta mengidentifikasi varises esofagus, erosi, hiperemis dan ulkus peptikum dengan jelas.

Kelebihan EGD transoral dibandingkan dengan EGD transnasal, pasien biasanya merasa lebih nyaman selama dilakukanya pemeriksaan. Bahkan karena *skup* ini melalui lubang hidung, pasien dapat berbicara dan berkomunikasi dengan pemeriksa selama tindakan dilakukan. Hal ini tidak mungkin dilakukan jika kita menggunakan EGD transoral. Selama tindakan pasien juga tidak memerlukan sedasi sehingga efek samping yang bisa timbul akibat penggunaan sedasi tidak terjadi karena selama pemeriksaan endoskopi transnasal ini pasien tetap dalam keadaan sadar.

Penelitian yang dilakukan oleh Murata dkk, melibatkan 124 pasien dimana 64 pasien dilakukan EGD transoral dan 60 pasien sisanya dilakukan EGD transnasal membuktikan bahwa pasien yang menjalani teknik transnasal merasa lebih nyaman dibandingkan dengan teknik transoral. [6]

Kelebihan lain EGD transnasal selain kenyamanan bagi pasien, risiko tersedak dan kerusakan alat akibat tergigit juga dapat dihindari. [7]

Biopsi merupakan hal penting yang perlu dilakukan selama tindakan EGD jika memang ada indikasi. Tindakan biopsi terutama ditujukan untuk mengambil sampel biopsi untuk pemeriksaan kuman *H.pylori*. Sampai sejauh ini sampel yang diambil melalui saluran (*channel)* biopsi pada *skup* EGD transnasal cukup adekuat untuk dinilai oleh ahli patologi. Hal ini juga dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Al Karawi dkk, yang membandingkan hasil biopsi pasien yang dilakukan melalui transnasal dengan melalui oral. Ternyata pemeriksaan dengan EGD transnasal dapat dilakukan secara sukses baik untuk pemeriksaan diagnostik maupun untuk pengambilan sampel untuk evaluasi histopatologi.

Efek samping yang dapat terjadi melalui pemeriksaan transnasal ini adalah timbulnya epistaksis walaupun efek samping yang terjadi ini ringan. Dengan mengistirahatkan pasien maka epistaksis dapat berhenti spontan.

PENUTUP

Pemeriksaan endoskopi saluran cerna atas (esofagogastroduodenoskopi/EGD) merupakan pemeriksaan utama untuk mengevaluasi adanya kelainan pada mukosa saluran cerna atas. Selain untuk tujuan diagnostik, EGD dapat digunakan juga untuk terapeutik dan tindak lanjut pengobatan.

REFERENSI

1. Thompson AM, Wright DJ, Murray W, Ritchie GL, Burton HD, Stonebridge PA: Analysis of 153 deaths after upper gastrointestinal endoscopy: room for improvement? Surg Endosc. 2004;18:22-5
2. Shaker R. Unsedated transnasal pharhyngooesophagogastroduodenoscopy (T-EGD): technique. Gastrintest Endosc. 1994;40:346-8.
3. Tytgat GJ. Upper Gastrointestinal Endoscopy. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, et al., eds. Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003
4. Morrissey JF, Reichelderfen M. Gastrointestinal endoscopy. N Engl J Med. 1991;325:1143.
5. Al-Karawi MA, Sanai FM, Al-Madani A, Kfoury H, Yasawy MI, Sandokji A. Comparison of peroral versus ultrathin transnasal endoscopy in the diagnosis of upper gastrointestinal pathology. Annals S Medicine. 2000;20:328-30.
6. Murata A, Akahoshi K, Sumida Y, Yamamoto H. Nakamura K, Nawata H. Prospective randomized trial of transnasal versus peroral endoscopy using an ultrathin videoendoscope in unsedated patients. J Gastroenterol Hepatol. 2007;24:482-5.
7. Campo R, Monsterrat A, Brullet E. Transnasal gastroscopy compared to conventional gastroscopy: a randomized study of feasibility, safety and tolerance. Endoscopy. 1998;30:448-52.

46

PEMERIKSAAN ENDOSKOPI SALURAN CERNA

Marcellus Simadibrata K

PENDAHULUAN

Pemeriksaan endoskopi pada awalnya merupakan pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis kelainan-kelainan organ di dalam tubuh. Bidang ilmu gastroenterologi dan hepatologi berkembang sangat pesat dengan ditemukannya alat endoskopi, terlebih dengan ditemukannya alat endoskop lentur (*flexible endoscope/fiberscope*) dan *video endoscope* (*skop Evis*).

Dengan ditemukannya skop lentur pandang samping (*side view*) dapat dilakukan pemeriksaan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) untuk mendiagnosis kelainan bilier, dan pankreas. Untuk mendiagnosis kelainan hati, peritoneum, dan rongga abdomen dikembangkan pemeriksaan peritoneoskopi.

Perkembangan mutakhir terbaru, untuk memeriksa kelainan di usus halus telah ditemukan dan dikembangkan pemeriksan endoskopi yang tidak menggunakan selang endoskop tetapi dengan kapsul, sehingga disebut endoskopi kapsul.

Dengan pemeriksaan endoskopi ini kelainan-kelainan di saluran antara lain esofagus, gaster, duodenum, jejunum, ileum, kolon, saluran bilier, pankreas, dan hati dapat dideteksi lebih mudah dan tepat. Dalam perkembangannya, selain digunakan untuk diagnostik, alat endoskop juga dipakai untuk tindakan terapeutik antara lain skleroterapi/ ligasi varises, hemostatik perendoskopik pada perdarahan akut, terapi laser, polipektomi perendoskopik pada perdarahan akut, skleroterapi atau ligasi hemoroid, sfingterotomi papila vateri, ekstraksi batu bilier perendoskopik waktu ERCP, pemasangan *stent* bilier/pankreas waktu ERCP, dilatasi stenosis saluran cerna dan lain sebagainya.

DEFINISI

Endoskop yaitu suatu alat yang digunakan untuk memeriksa organ di dalam tubuh manusia visual dengan cara mengintip melalui alat tersebut (*rigid/fiber–scope*) atau langsung melihat pada layar monitor (skop Evis), sehingga kelainan yang ada pada organ tersebut dapat dilihat dengan jelas.

Pemeriksaan endokopi adalah pemeriksaan penunjang yang memakai alat endoskop untuk mendiagnosis kelainan-kelainan organ di dalam tubuh antara lain saluran cerna, saluran kemih, rongga mulut, rongga abdomen, dan lain-lain.

Esofagoskopi yaitu pemeriksaan endoskopi untuk mendiagnosis kelainan di esofagus. Gastroskopi yaitu pemeriksaan endoskopi untuk mendiagnosis kelainan di gaster/lambung. Duodenoskopi yaitu pemeriksaan endoskopi untuk mendiagnosis kelainan di duodenum. Enteroskopi yaitu pemeriksaan endoskopi untuk mendiagnosis kelainan di usus halus. Kolonoskopi yaitu pemeriksaan endoskopi untuk mendiagnosis kelainan di kolon/usus besar. Endoskopi kapsul yaitu pemeriksaan endoskopi menggunakan endoskop berbentuk kapsul untuk mendiagnosis kelainan di usus halus.

JENIS ENDOSKOPI

- Endoskopi kaku (*rigid scope*)
- Endoskopi lentur (*fiber cope*)
- Video endoscope (*Evis scope*)
- Endoskop kapsul (*capsule endoscope*)

SEJARAH ILMU ENDOSKOPI SALURAN CERNA

Sejarah di Luar Negeri

- Periode I, yaitu periode endoskop kaku atau *straight rigid tubes*, antara tahun 1795-1932.
- Periode II, yaitu periode setengah lentur atau *semiflexible tube endoscopy*, antara tahun 1932-1958.
- Periode III , yaitu periode endoskop lentur atau *flexible endoscope*, yang diawali pada tahun 1958. Sejak itu perkembangan endoskopi maupun gastroenterologi terasa sekali sangat pesat.

Sejak ditemukannya endoskop serat optik, diproduksi juga enteroskop serat optik yang panjang yang dapat memeriksa kelainan-kelainan di usus halus. Beberapa senter di Jepang mengawali pemeriksaan *push enteroscopy* menggunakan enteroskop tersebut untuk memeriksa usus halus, yang lalu diikuti oleh beberapa negara maju lainnya. Setelah era video endoskopi, enteroskopi diproduksi sesuai sistem video endoskopi. Akhir-akhir ini di Jepang dibuat lagi enteroskop memakai balon yang disebut *double balloon enteroscope* untuk memeriksa kelainan usus halus.

Sejak tahun 2000 ditemukan dan dikembangkan pemeriksaan endoskopi kapsul tanpa selang dan tanpa kabel, menggunakan kapsul endoskop yang digunakan untuk memeriksa kelainan usus halus.

Sejarah di Dalam Negeri

Perkembangan endoskop di Indonesia hampir mirip dengan perkembangan di luar negeri, yaitu juga diawali dengan endoskop kaku.

Endoskop kaku yang pernah dipakai yaitu rektosigmoidoskop yang semula banyak dipakai di bidang bedah. Pang pada tahun 1958 memelopori penggunaan laparaskop kaku di Indonesia. Endoskop setengah lentur pertama kali pada tahun 1967 digunakan di Indonesia oleh Simadibrata. Selanjutnya dilaporkan hasil pemeriksaan gastroskop lentur (Olympus GTFA) oleh Supandiman d Bandung (tahun 1971). Sejak itu makin banyak laporan hasil pemakaian endoskop lentur di Indonesia, apalagi setelah didirikan Perhimpunan Endoskopi Gastrointestinal Indonesia (PEGI) pada tahun 1974 yang diketuai oleh Pang.

Kolonoskopi lentur digunakan pertama kali sejak Oktober 1973 oleh Hilmy dkk. Tindakan polipektomi endoskopk juga dilaporkan Hilmy dkk tahun 1978. Skleroterapi endoskopik juga sudah dikembangkan di Indonesia dilaporkan pertama kali oleh Hilmy dkk (1984). Pemasangan prostesis esofagus pertama kali dilaporkan Simadibrata R. Tindakan dilatasi esofagus dengan Savary dilaporkan oleh Rani AA dan Chudahman Manan dkk. *Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography* (ERCP) diagnostik dan terapeutik dilaporkan pertama kali oleh Lesmana L dkk. Terapi Laser parendoskopi dikembangkan pertama kali oleh Daldiyono H. Ligasi varises esofagus dilaporkan oleh Hermono H dan dan Rani AA. Ligasi ganda varises esofagus dilaporkan oleh Hermono H dan Simadibrata M. Tindakan *Percutaneus Endoscopic Gastrostomy* (PEG) dilakukan oleh Hermono H dan Chudahman Manan.

Pemeriksaan usus halus proksimal dan ileum terminal dengan kolonoskop pediatrik yang dimodifikasi dan kolonoskopi panjang dikembangkan Simadibrata M sejak tahun 1997.

Sesudah itu pemeriksaan enteroskopi (*push enteroscopy*) untuk pemeriksaan usus halus secara lengkap mulai dilakukan dan dikembangkan Bambang Handana dkk di Jakarta.

Endoskopi kapsul mulai diperkenalkan dan dilakukan di Jakarta Indonesia sejak tahun 2004, yang digunakan untuk memeriksa kelainan-kelainan di usus halus.

JENIS PEMERIKSAAN ENDOSKOPI SALURAN CERNA BAGIAN ATAS

Diagnostik

- Esofagogastrosduodenoskopi dan biopsi.
- Jejunoskopi dan biopsi
- Enteroskopi dan biopsi
- Endoskopi kapsul

Terapeutik

- skleroterapi dan ligasi varises esofagus
- skleroterapi histroakril varises lambung
- hemostatik endoskopik perdarahan non varises: adrenalin + etoksisklerol, *berryplast*, koagulasi elektrik, *bipolar probe, endosclips* dan lain-lain.
- polipektomi polip esofagus-gaster-duodenum
- *endoscopic mucosal resection* (EMR)
- terapi laser untuk tumor, perdarahan dan lain-lain.
- dilatasi esofagus: dengan busi *Hurst* atau *Savary-Guillard*
- pemasangan *stent* esofagus
- pemasangan *percutaneus endoscopic gastrostomy* (PEG)
- pemasangan selang makanan/NGT-*flocare* per-endoskopik

JENIS PEMERIKSAAN ENDOSKOPI SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH

Diagnostik

- Enteroskopi dan biopsi

- Kapsul endoskopi
- Ileo-kolonoskopi & biopsi
- Rektosigmoidoskopi & biopsi
- Anoskopi

Terapeutik
- skleroterapi dan ligasi hemoroid
- hemostatik endoskopik perdarahan non varises: adrenalin + *aethoxyscerol, berryplast, electric coagulation, bipolar probe, endosclips* dll.
- polipektomi polip kolon
- *endoscopic mucosal resection* (EMR)
- terapi laser untuk tumor, perdarahan dll.
- dilatasi striktur/ stenosis kolon
- pemasangan *stent* kolon

ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIO PANCREATOGRAPHY (ERCP)

Diagnostik

Melihat duktus bilier, sistikus, kandung empedu dan duktus pankreatikus

Terapeutik
- pemasangan *stent* bilier dan *stent* pankreas
- sfingterotomi atau papilotomi endoskopik
- ekstraksi batu atau cacing dari saluran empedu.
- pemasangan *nasal biliary drainage* (NBD)

PERITONEOSKOPI

Diagnostik
- melihat kelainan peritoneum dan hati

Terapeutik
- untuk mengambil batu kandung empedu dan kolesisektomi dikembangkan tindakan laparaskopik kolesisektomi yang memakai peralatan peritoneoskopi tersebut.

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI ENDOSKOPI SALURAN CERNA

Indikasi pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas (SCBA):

- Untuk melihat langsung abnormalitas yang didapatkan pada pemeriksaan radiologis yang meragukan atau tidak jelas, atau untuk menentukan dengan lebih pasti/ tepat kelainan radiologis yang didapatkan pada esofagus, lambung atau duodenum
- Pasien dengan gejala menetap (disfagia, nyeri epigastrium, muntah-muntah) yang pada pemeriksaan radiologis tidak didapatkan kelainan.
- Bila pemeriksaan radiologis mencurigai suatu kelainan misalnya tukak, keganasan atau obstruksi pada esofagus; indikasi endoskopi untuk memastikan lebih lanjut lesi tersebut dan membuat pemeriksaan fotografi, biopsi, atau sitologi.
- Perdarahan akut saluran cerna bagian atas memerlukan pemeriksaan endoskopi secepatnya dalam waktu 24 jam untuk mendapatkan diagnosis sumber perdarahan yang paling tepat.
- Pemeriksaan endoskopi yang berulang-ulang diperlukan juga untuk memantau penyembuhan tukak yang jinak dan pada pasien-pasien dengan tukak yang dicurigai kemungkinan adanya keganasan (deteksi dini karsinoma lambung)
- Pada pasien pascagastrektomi dengan gejala/keluhan saluran cerna bagian atas diperlukan pemeriksaan endoskopi karena interpretasi radiologis biasanya sulit; iregularitas dari lambung dapat dievaluasi paling baik dengan visualisasi langsung melalui endoskopi.
- Pasien sindrom dispepsia dengan usia lebih dari 45 tahun atau di bawah 45 tahun dengan "tanda bahaya", pemakaian obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) dan riwayat kanker pada keluarga. Yang dimaksud dengan tanda bahaya yaitu muntah-muntah hebat, demam, hematemesis, anemia, ikterus dan penurunan berat badan.
- Prosedur terapeutik seperti polipektomi, pemasangan selang makanan (*nasogastric tube*), dilatasi pada stenosis esofagus atau akalasia, dan sebagainya.

Kontraindikasi pemeriksaan endoskopi SCBA:

1. Kontraindikasi absolut :
   - pasien tidak kooperatif atau menolak prosedur pemeriksaan tersebut setelah indikasinya dijelaskan secara penuh.
   - Renjatan berat karena perdarahan dan sebab lain.
   - Oklusi koroner akut
   - Gagal jantung berat
   - Koma
   - Emfisema dan penyakit paru obstruktif berat
   - Pada keadaan-keadaan tersebut, pemeriksaan endoskopi harus ditunda dulu sampai keadaan penyakitnya membaik.
2. Kontraindikasi relatif :
   - Luka korosif akut pada esofagus, aneurisma aorta, aritmia jantung berat.
   - Kifoskoliosis berat, divertikulum Zenker, *osteofit bear* pada tulang servikal, struma besar. Pada keadaan tersebut, pemeriksaan endoskopi harus dilakukan dengan hati-hati dan "halus".

- Pasien gagal jantung
- Penyakit infeksi akut (misal pneumonia, peritonitis, kolesistitis).
- Pasien anemia berat misal karena perdarahan, harus diberi transfusi darah terlebih dulu sampai Hb sedikitnya 10 g/dl.
- Toksemia pada kehamilan terutama bila disertai hipertensi berat atau kejang-kejang.
- Pasien pascabedah abdomen yang baru.
- Gangguan kesadaran.
- Tumor mediastinum.

Indikasi pemeriksaan endoskopi kapsul:

- Perdarahan saluran cerna atas dan bawah yang disebabkan kelainan usus halus
- Diare kronik yang disebabkan kelainan usus halus

Kontra indikasi pemeriksaan endoskopi kapsul:

- Obstruksi saluran cerna
- Stenosis/ striktur saluran cerna

Indikasi pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian bawah (SCBB):

- Mengevaluasi kelainan yang didapat pada hasil pemeriksaan enema barium misal striktur, gangguan pengisian (*filling defect*) menetap.
- Perdarahan rektum yang tidak dapat diterangkan penyebabnya. Selain itu bila darah samar positif atau perdarahan nyata, indikasi mutlak kolonoskopi.
- Penyakit radang usus besar (Crohn, kolitis ulserosa, kolitis mikroskopik)
- Keganasan dan polip dalam kolon (ditegakkan dengan biopsi histopatologi)
- Evaluasi diagnosis keganasan rektum atau kolon yang ditegakkan sebelumnya.
- Kolonoskopi pascabedah; evaluasi anastomosis.
- Surveilens, pada kelompok resiko tinggi (misal pada kolitis ulseratif) dan pemantauan sesudah pembuangan polip atau kanker.
- Prosedur terapeutik seperti polipektomi, pengambilan benda asing, dan lain-lain
- Penelitian evaluasi penyakit kolon pada pasien dengan anemia yang tidak dapat diterangkan penyebabnya, penurunan berat badan, adenokarsinoma metastatik dengan lesi primer yang kecil.

Kontraindikasi pemeriksaan endoskopi SCBB:

- Setiap proses peradangan akut dan berat seperti kolitis ulseratif, penyakit Crohn atau kolitis iskemik, kolitis radiasi. Pada keadaan akut dan berat dapat timbul perforasi.
- Divertikulitis akut dengan gejala-gejala sistemik. Nyeri hebat pada abdomen, peritonitis (bahaya perforasi).
- Infark jantung baru dan gangguan kardiopulmoner berat.
- Kehamilan trisemester pertama, penyakit peradangan panggul.
- Penyakit anal atau perianal akut.
- Dugaan perforasi kolon atau belum lama menjalani operasi kolon.
- Aneurisma aorta abdominal atau aneurisma iliakal.
- Nyeri perut, demam, distensi perut dan adanya penurunan tekanan darah sewaktu pembersihan kolon.

Indikasi pemeriksaan ERCP :

- Ikterus dengan penyebab tidak jelas.
- Batu saluran empedu.
- Keganasan pada sistem hepatobilier dan pankreas.
- Pankreatitis kronik.
- Tumor pankreas, termasuk kista.
- Diabetes mellitus, dengan nyeri perut atau berat badan menurun, untuk menyingkirkan pankreatitis atau karsinoma.
- Divertikel duodenum sekitar papil.
- Metastasis tumor ke sistem bilier atau pankreas.
- Nyeri perut bagian atas, tanpa kelainan pada pankreas, lambung, duodenum dan hati.
- *Gallstone pankreatitis.*

Kontraindikasi pemeriksaan ERCP :

- Sesuai dengan kontraindikasi pemeriksaan endoskopi SCBA.
- Keadaan umum lemah atau buruk.
- Alergi kontras yodium.

Indikasi pemeriksaan laparaskopi/ peritoneoskopi:

- Memeriksa hati dan melakukan biopsi terpimpin pada penyakit yang diduga setempat atau difus, termasuk evaluasi *filling defect* pada pemeriksaan pencitraan hati dan limpa.
- Memeriksa kandung empedu untuk kemungkinan penyakit atau pembesaran yang disebabkan oleh penyumbatan pada duktus koledokus.
- Menetapkan etiologi tumor abdomen.
- Menilai kemungkinan operasi pasien tumor ganas dan menentukan adanya metastasis.
- Menetapkan etiologi asites, terutama yang resisten terhadap pengobatan.
- Evaluasi nyeri abdomen yang gambaran klinisnya tidak jelas, termasuk nyeri daerah pelvis yang mungkin disebabkan radang. Atau penyakit lain atau adhesi dengan peritoneum atau organ lain.
- Evaluasi organ dalam pelvis.
- Menentukan stadium penyakit Hodgkin dan limfoma lain.

Kontraindikasi pemeriksaan peritoneoskopi:

- Kelainan pembekuan darah
- Pasien tidak kooperatif

- Penyakit kardiopulmoner berat
- Asites yang amat besar
- Hernia diafragmatika atau dinding abdomen
- Obstruksi usus
- Keadaan obesitas berat
- Pemeriksa yang belum memiliki pengalaman

Penyulit Komplikasi

1. Pemeriksaan endoskopi SCBA :
    - Reaksi terhadap obat-obatan: koma karena diazepam, gangguan pernapasan.
    - Pneumonia aspirasi
    - Perforasi
    - Perdarahan
    - Gangguan kardiopulmoner
    - Penularan infeksi
    - *Instrumental impaction.*
2. Pemeriksaan endoskopi SCBB:
    - Gangguan kardiovaskuler dan pernapasan
    - Perforasi kolon
    - Perdarahan
    - Reaksi vasovagal
    - Distensi pascakolonoskopi
    - Flebitis
    - Infeksi
    - Volvulus
    - Efek samping biopsi : perforasi, perdarahan, infeksi dll.
3. Pemeriksaan ERCP :
    - perdarahan
    - perforasi
    - pembentukan kista submukosa duodenum
    - infeksi : kolangitis supuratif akut, kista pankreas terinfeksi, sepsis, pankreatitis akut.
    - Sepsis dan kematian.
4. Laparaskopi/peritoneoskopi :
    - Yang berhubungan dengan pneumoperitoneum (emfisema subkutan-mediastinum, perdarahan tempat sayatan, pneumotoraks, renjatan, henti jantung, tertusuknya organ dalam abdomen, emboli udara, nyeri abdomen dan bahu, hernia diafragmatika atau dinding abdomen).
    - Yang berhubungan dengan laparaskopi (nyeri waktu menggerakkan trokar, nyeri waktu *skup* mengenai peritoneum parietal, perdarahan organ atau tumor yang terkena *skup*, perforasi usus, emboli udara, merembesnya cairan asites dari sayatan dinding abdomen).
    - Yang berhubungan dengan tindakan biopsi (perdarahan, nyeri, peritonitis empedu).

HASIL PEMERIKSAAN ENDOSKOPI SALURAN CERNA DI RSUPN-CIPTO MANGUNKUSUMO

Dari kasus-kasus dispepsia yang dilakukan pemeriksaan endoskopi SCBA didapatkan kelainan yang sering yaitu gastritis diikuti gastritis erosif, duodenitis. Dari kasus-kasus perdarahan SCBA yang dilakukan pemeriksaan EGD didapatkan penyebab yang sering yaitu pecah varises esofagus diikuti kombinasi kelainan SCBA, gastritis erosif, gastropati hipertensi portal.

Kelainan yang sering ditemukan pada pemeriksaan kolonoskopi yaitu hemoroid diikuti, polip, kolorektal, kolitis infektif, kanker kolorektal.

Hasil pemeriksaan endoskopi tersebut dapat dilihat pada tabel 1, 2, dan 3.

Tabel 1. Jenis dan Prevalensi Penyakit Saluran Cerna Bagian Atas (SCBA) Kasus Dispepsia pada Tahun 1994 Divisi Gastroenterologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPNCM

Jenis Penyakit	Persentase(%)
Normal	28
Gastritis	29
Gastritis erosive	15,67
Duodenitis	7,67
Esofagitis	5,83
Gastritis refluks empedu	4,5
Tukak duodenum	3,5
Tukak lambung	2,2
Gastropati hipertensi portal	1,2
Tumor gaster	1
Sliding hernia	0,66
Kandidiasis esofagus	0,5
Tumor esofagus	1
Atrofi gaster	1

Dikutip dari Daldiyono H

Tabel 2. Jenis dan Prevalensi Penyebab Perdarahan dengan Endoskopi SCBA Divisi Gastroenterologi Tahun 1996-1998

Jenis Penyakit	Persentase (%)
Pecah varises esofagus	27,2
Kombinasi kelainan-kelainan	22,1
Gastritis erosif	19,0
Gastropati hipertensi portal	11,7
Ulkus duodenum	5,7
Ulkus gaster	5,5
Pecah varises lambung	1,8
Karsinoma duodenum	1,1
Karsinoma gaster	0,9
Esofagitis erosive	0,7
Ulkus esofagus	0,4
Duodenitis erosif	0,2
Polip gaster	0,2
Angiodisplasia/hemangioma	0,2
Tak ditemukan kelainan	3,3

Dikutip dari Simadibrata M, Rani AA

Tabel 3. Jenis dan Prevalensi Penyakit Saluran Cerna Bagian Bawah (SCBB) Hasil Kolonoskopi Tahun 1996

Jenis penyakit	**Persentase(%)**
Normal	12,70
Hemoroid	25,75
Polip kolorektal	11,70
Kolitis infektif	10,70
Kanker kolorektal	9,03
Kolitis ulseratif	6,02
Kolitis nonspesifik	5,68
Divertikel kolon	4,68
Trikuriasis	3,67
Ileitis infektif	2,67
Tuberculosis kolon	2
Kolitis iskemik	1,67
Penyakit Crohn	1,33
Kolitis amebic	1,33
Kolitis radiasi	1

Dikutip dari Daldiyono

KESIMPULAN

Pemeriksaan endoskopi merupakan pemeriksaan penunjang yang penting dalam menegakkan diagnosis penyakit gastrointestinal, bilier dan hati. Pemeriksaan endoskopi harus selalu dipandang sebagai cabang ilmu kedokteran yang akan berkembang terus.

REFERENSI

Adler DG, Knipschield M, Gostout C. A Prospective comparison of capsule endoscopy and push enteroscopy in patients with GI bleeding of obscure origin(Abstract). Gastrointes Endosc 2004; 59(4). http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=searchDB& searchDB for: 1-2.

Chong AKH, Taylor A, Miller A, Hennessy O, Connell W, Desmond P. Capsule endoscopy vs push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease(Abstract). Gastrointes Endosc 2005; 61(2). http://www3.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action= searchDB&searchDB for: 1-2.

Daldiyono H. Aplikasi dan teknologi endoskopi dalam bidang gastroenterologi ilmu penyakit dalam. Pidato pada upacara pengukuhan sebagai guru besar tetap dalam ilmu penyakit dalam pada fakultas kedokteran universitas Indonesia. Jakarta. 20 September 1997.

Geng F, Swain P, Mills T. Wireless endoscopy. Gastrointest Endosc 2000; 51: 725-9.

Hadi S. Sejarah perkembangan endoskopi di luar negeri dan di Indonesia. Dalam: Hadi S, Thahir G, Daldiyono, Rani A, Akbara N eds. Endoskopi dalam bidan gastroenterohepatoogi. Perhimpunan Endoskopi Gastrointestinal Indonesia.Jakarta. Balai Penerbit FKUI. 1987.p. 1-7.

Iddan G, Meron G, glukhovsky A et.al. Wireless capsule endoscopy. Nature 2000; 25: 405-17.

Kasugai T. Endoscopic diagnosis in gastroenterology. 1st edition. Tokyo-NewYork. Igaku Shoin . 1982.p. 1-2.

Noer HMS. Laparoskopi. Dalam: Hadi A, Thahir G, Daldiyono, Rani A, Akbar N eds. Endoskopi dalam bidang gastroenterohepatologi. Perhimpunan endoskopi gastrointestinal Indonesia. Jakarta. Balai Penerbit FKUI. 1987.p. 243-55.

Nurman A. Persiapan dan perawatan pasien sebelum dan sesudah endoskopi. Dalam: Hadi S, Thahir G, Daldiyono, Rani A, Akbar N eds. Endoskopi dalam bidang gastroenterohepatologi. Perhimpunan endoskopi gastrointestinal Indonesia. Jakarta. Balai Penerbit FKUI. 1987.p. 29-45.

Rani AA, Manan C, Djojoningrat D, Simadibrata M. Sindrom dispepsia- Diagnosis dan penatalaksanaan dalam praktek sehari-hari(buku panduan diskusi). Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPNCM. April 1999.

Rani AA. Kolangio-pankreatografi retrograd endoskopik (KPRE=ERCP). Dalam Hadi S, Thahir G, Daldiyono, Rani A, Akbar N eds. Endoskopi dalam bidang gastroenterohepatologi. Perhimpuan Endoskopi Gastrointestinal Indonesia. Jakarta. Balai Penerbit FKUI 1987.p. 169-77

Rastogi A, Schoen RE, Slivka A. Diagnostik yield and clinical outcomes of capsul endoscopy(Abstract). Gastrointes Endosc 2004; 60(6). http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=searchDB& searchDB for: 1-2.

Sears DM, Avots-Avotins A, Culp K, Gavin MW. Frequency and Clinical outcome of capsule retention during capsule endoscopy for GI bleeding of obscure origin(Abstract). Gastrointes Endosc 2004; 60(5). http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action= searchDB&serachDB for: 1-2

Simadibrata M, Rani AA. Upper gastrointestinal bleeding. Abstracts for the 11th Asian Pacific Congress of Gastroenterology and the 8th Asian Pacific Congress of Digestive Endoscopy. Hongkong-China. March 10-14, 2000.p. B64(A212).

47

EKOKARDIOGRAFI TRANS ESOFAGEAL (ETE)

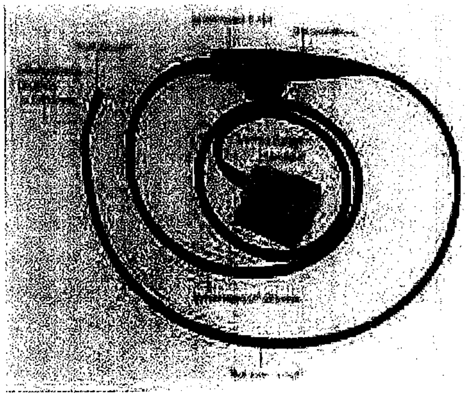
Lukman H. Makmun

PENDAHULUAN

Pemeriksaan Ekokardiografi Trans Esofageal (ETE) merupakan pemeriksaan lanjutan Ekokardiografi Trans Torakal (ETT). Letak perbedaan antara kedua cara pemeriksaan ini adalah pada ETE transduser diletakkan di belakang organ jantung dengan cara memasukkannya melalui esofagus seperti melakukan pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi. Hasil yang didapat ada ah gambaran (*imaging*) struktur jantung yang lebih jelas dibandingkan dengan hasil ekokardiografi trans torakal dengan transduser berukuran 5 MHz.

Transduser terletak pada ujung pipa fiber yang dapat diputar-putar dengan modus *biplane* atau *multiplane*. *Biplane* berarti transduser hanya dapat digerakkan untuk mendapatkan horizontal dan vertikal *view* saja yang berbeda 90°. Sedangkan pada *multiplane* dapat digerakkan secara bebas dalam perubahan setiap derajat sehingga didapat gambaran yang diinginkan oleh pemeriksa artinya dapat melihat *view* semua arah.

Dengan ETE ini sesuai dengan standar pemeriksaan ekokardiografi, dapat dilakukan Eko *color* dan *Dopler* untuk melihat dan mengukur *flow*.



Gambar 1 Gambar alat *probe* transduser

TEKNIK PEMERIKSAAN

Persiapan Alat

Alat transduser Trans Esofageal (*probe*) sebelumnya dibersihkan lebih dahulu dengan air kemudian disterilkan dalam cairan kimia (misal:Cidex) selama 20 menit. Seterusnya dibilas dengan air (biasanya dengan cairan infus dekstrosa) dan dikeringkan.

Disiapkan *Jelly xylocain* dan dengan kain kasa dioleskan pada *probe* mulai dari ujung sampai sepanjang 30-40 cm. Atau kalau memungkinkan dibuatkan sarung karet (seperti kondom panjang) untuk menyarungi *probe*; *jelly* dimasukkan ke dalam ujung sarung karet supaya terdapat kontak yang baik antara transduser dengan sarung karet dan pada bagian luar sarung karet diolesi juga jelly tadi untuk memudahkan masuknya *probe* ke dalam esofagus.

Elektroda EKG dipasang untuk melihat EKG di monitor mesin eko. *Probe* dihubungkan dengan mesin eko dan di set untuk pemeriksaan ETE.

Persiapan Pasien:

- Dilakukan pemeriksaan HBsAg bila alat TEE hanya ada satu, karena takut bahaya penularan. Kalau memungkinkan untuk pasien HBsAg digunakan sarung karet untuk *probe.*
- Pasien dipuasakan terlebih dahulu selama 6 jam supaya tidak muntah.

Cara Kerja

Pasien dibaringkan dengan posisi miring ke kiri, bagian atas badan agak tinggi, tanpa bantal dan leher diganjal dengan pengganjal. Gigi palsu dilepas dahulu. Faring disemprot dengan *Xylocain spray* beberapa kali. Bila pasien agak takut dapat disuntikkan midazolam (*DormicumR*) 0.07 – 0.1 mg/kgBB iv. Hati-hati pada pasien usia lanjut karena dapat terjadi depresi napas.

Pasien diminta menggigit *Mouth piece* disuruh gigit. Badan pasien bagian distal agak melengkung ke dalam dan kepala agak menekuk sehingga dapat melihat kakinya sendiri.

Probe diatur sehingga ujungnya agak fleksi (melekuk ke dalam) sesuai dengan bentuk faring dan ditahan. Gerakan menyamping *probe* supaya dikunci.

Probe dimasukkan secara perlahan ke dalam mulut, lidah pasien di dalam dan kalau perlu ditekan. Sesampainya *probe* di faring, kondisi fleksi *probe* yang tadi ditahan dengan tangan supaya dilepaskan sehingga *probe* tadi bebas dan menyesuaikan diri dengan bentuk keadaan esofagus. Pasien disuruh mengambil napas dalam supaya tenang dan disuruh menelan. Sambil pasien menelan, *probe* didorongkan perlahan dengan lembut ke dalam. Bila ada tahanan jangan dipaksakan, tetapi cabut sedikit, kemudian arah disesuaikan lagi. Biasanya kalau sudah melewati laring, *probe* dengan mudah dapat didorongkan ke distal esofagus. Kemudian dilihat melalui monitor posisi transduser.

Biasanya setelah melewati 30 cm, transduser sudah berada di belakang jantung. Bila lebih dalam lagi akan masuk ke dalam lambung dan akan terlihat ventrikel kanan dan kiri. Kemudian *probe* ditarik lagi sampai terlihat semua ruang jantung.

Dengan memanipulasi tombol pengarah, pemeriksa dapat mengamati bagian-bagian struktur jantung termasuk LAA (*Left Atrial Appendage*).

Setelah selesai pemeriksaan, *probe* ditarik pelan-pelan sambil melihat kembali struktur aorta. Kemudian pasien dipuasakan tidak makan dan minum selama 3 jam, karena efek *xylocain spray* tadi.

Gambar 2. Cara memasukkan alat *probe*

Indikasi:

Indikasi pemeriksaan ETE ini adalah untuk melihat struktur jantung dengan lebih jelas, yaitu:

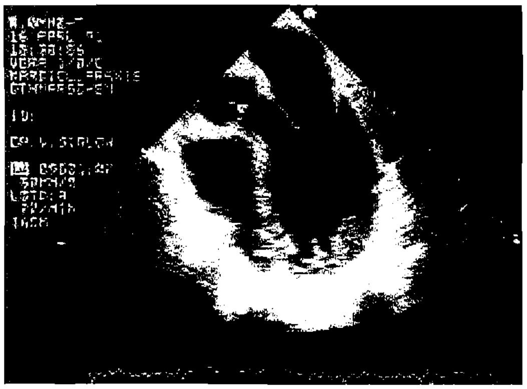
- dugaan trombus di LAA misal pada kasus strok non hemoragik
- dugaan trombus di ventrikel.
- ASD dan VSD dengan melihat aliran *shunt*.
- *Foramen ovale persistent*
- *Mitral valve prolaps* (MVP)
- Gambaran vegetasi pada katup.
- Fungsi protese katup
- Kelainan katup mitral, aorta, trikuspid
- Penonjolan foramen ovale pada strok non hemoragik
- Kelainan pada aorta torakalis, misal plak atau aneurisma.

Pada pasien obesitas, emfisema paru dan deformitas dada kadang-kadang sulit untuk mendapatkan gambaran struktur jantung dengan TTE biasa, karena itu diperlukan pemeriksaan dengan ETE ini untuk mendapatkan gambaran yang lebih jelas.

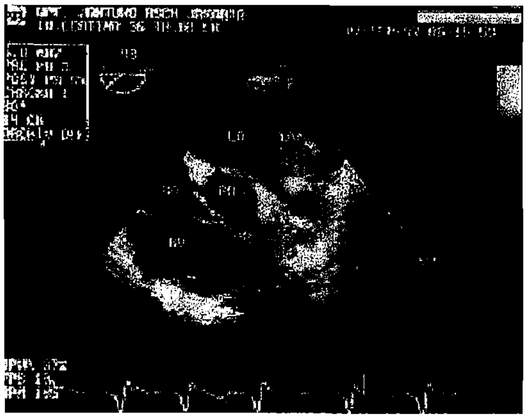
Kontraindikasi:

Kontraindikasi pemeriksaan ETE ini adalah sebagai berikut:

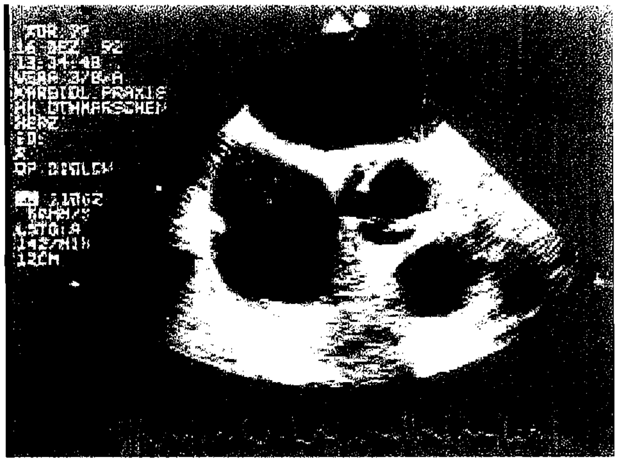
- kelainan esofagus
- aritmia berat
- trombo tes yang sangat rendah, takut bahaya perdarahan
- hipertensi maligna.



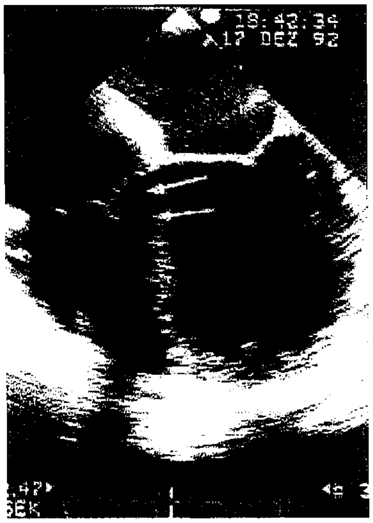
Gambar 3. Gambaran ETE dengan struktur jantung yang normal, di mana dimensi ruang-ruang jantungnya normal.



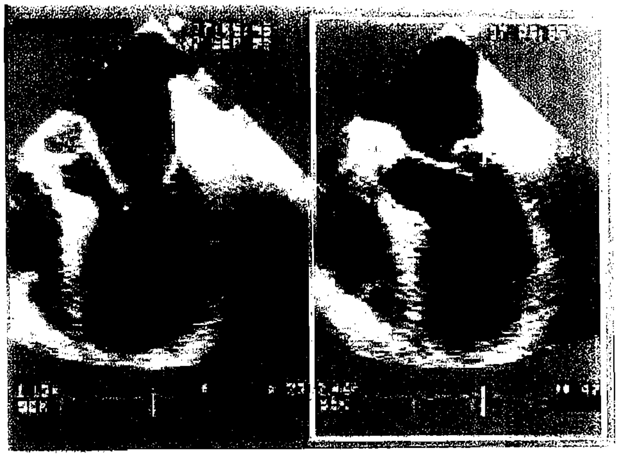
Gambar 4. Gambaran trombus di LAA, di mana di lokasi ini tidak bisa di deteksi dengan pemeriksaan TTE biasa. Keadaan patologis ini merupakan penyebab utama strok non hemoragik.



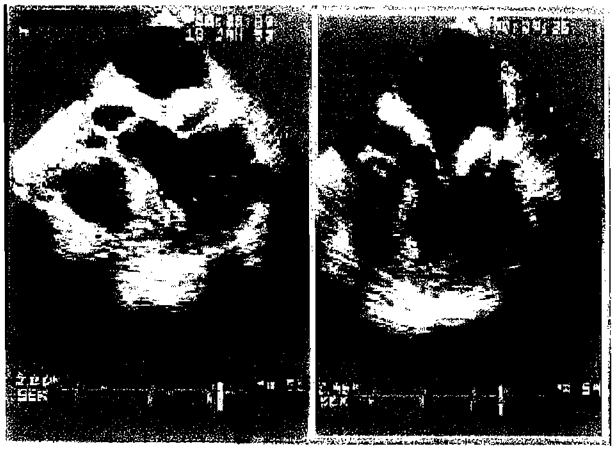
Gambar 5. Gambaran septum inter atrial, tampak intak dengan tidak ada defek.



Gambar 6. VSD. Tampak celah pada septum ventrikel. Kondisi seperti ini saat ini dapat dilakukan penutupan dengan teknik kateterisasi.



Gambar 7. MVP (*Mitral valve prolaps*) Di sini terlihat dengan jelas katup mitral tidak menutup dengan rapat.



Gambar 8. Tampak vegetasi pada daun katup trikuspid dan septum ventrikel.

Perlu diperhatikan kemungkinan terjadinya refleks vagal, sehingga perlu disiapkan juga sulfas atropin ampul.

Pemeriksaan ETE ini kurang nyaman bagi pasien karena harus menelan *probe*, meskipun sudah diberikan anestesi lokal.

REFERENSI

Hatle L, Angelsen B.Doppler Ultrasound in Cardiology. Philadelphia : Lea & Fabiger. 2nd ed.1985.

Oka Y., Konstadt SN.Clinical Transesophageal Ekokardiografi cardio graphy. Philadelphia Lippincott-Raven. 1996.

Siglow V.,Schofer J, Mathey D. Transoesophageale Ekocardiographie. Thieme Verlag Stuttgart.1993.

48

BRONKOSKOPI

Bambang Sigit Riyanto, Ika Trisnawati M

PENDAHULUAN

Sejarah Bronkoskopi

Bronkoskopi pertama kali dilakukan pada tahun 1867 oleh seorang dokter berkebangsaan Jerman, Gustav Killian. Jenis bronkoskopi yang dilakukan oleh dr Killian pada saat itu adalah tipe bronkoskopi *rigid/* kaku. Bronkoskopi serat optik fleksibel pertama kali dilakukan oleh Profesor Ikeda pada tahun 1960. Selama beberapa tahun setelahnya, berbagai teknologi baru telah dikembangkan dan diperkenalkan, seperti kamera video berwarna oleh Ikeda dan Ono pada tahun 1971, *bronchoalveolar lavage* (BAL) oleh Reynolds pada tahun 1974, endoskopi video oleh Ikeda pada tahun 1987, *stent* oleh Dumon pada tahun 1989 dan *Endobronchial Ultrasound* (EBUS) oleh Becker pada tahun 1999.[1]

Definisi Bronkoskopi

Bronkoskopi adalah teknik visualisasi untuk melihat bagian dalam saluran napas untuk tujuan diagnostik dan terapeutik. Sebuah alat (bronkoskop) dimasukkan ke dalam saluran napas, biasanya melalui hidung atau mulut, atau kadang-kadang melalui trakeostomi. Hal ini memungkinkan praktisi medis untuk memeriksa dan atau melakukan terapi untuk berbagai kelainan pada saluran napas pasien seperti masuknya benda asing, perdarahan, tumor, atau peradangan. Spesimen dapat diambil dari dalam paru-paru. Konstruksi bronkoskop beragam dari tabung logam yang kaku hingga jenis perangkat pencahayaan melekat pada instrumen fleksibel serat optik dengan peralatan video untuk melihat langsung ke dalam saluran napas pada saat yang sama *(real time)*. Area kerja seorang bronkoskopis meliputi daerah saluran pernapasan di bawah pita suara.[1,2]

INDIKASI DAN KONTRA-INDIKASI BRONKOSKOPI (DIAGNOSTIK DAN TERAPEUTIK)[1,2,3]

Indikasi bronkoskopi diagnostik adalah sebagai berikut[1,4]:

1. Riwayat penyakit pasien. Gejala-gejala penyakit yang dialami pasien dengan riwayat penyakit pasien sangatlah penting. Seorang dokter harus siap untuk memutuskan melakukan bronkoskopi hanya berdasarkan riwayat anamnesis pasien saja.
2. Hemoptisis yang sering atau berulang-ulang (namun sedikit) dengan atau tanpa tanda-tanda fisik atau penemuan radiologis yang abnormal.
3. Batuk yang baru dialami, tidak dapat dijelaskan penyebabnya dan persisten, dengan atau tanpa dahak. Yang jarang dikenali, namun penting, adalah perubahan dalam kebiasaan batuk yang sering tidak terlewatkan pada bronkitis kronis, dengan riwayat pasien sudah lama mengalami batuk dan berdahak. Karsinoma bronkial sering ditemukan dalam bentuk semacam ini.
4. Bersin yang onsetnya baru saja terjadi dan terus-menerus, secara khusus, yaitu adanya mengi unilateral yang tidak hilang dengan batuk atau, jika hilang, selalu muncul kembali di tempat yang sama.
5. Dispneu
6. Aspirasi. Kemungkinan terjadinya aspirasi benda asing, muntahan atau darah, terutama pada anak, tidak boleh dilupakan saat melakukan anamnesis.
7. Adanya perubahan radiologis.
    - Pneumonia persisten atau berulang
    - Kolaps pulmoner
    - Pembesaran bayangan hilus yang khas
    - Lebih banyak bayangan periferal, terutama jika terus-menerus, dan mengalami pembesaran.

   - Banyak informasi tentang segmen atau bronkus yang terlibat dapat diperoleh tanpa pemandangan langsung tumor itu sendiri.
8. Bermacam-macam indikasi lainnya
   - Efusi pleura (untuk mengetahui penyebabnya)
   - Pleuritik nyeri tanpa efusi
   - Bonkiektasis
   - Trauma dada berat
   - Menemukan sel ganas pada dahak, bahkan dalam ketiadaan gejala, tanda-tanda fisik atau perubahan radiologis.
9. Indikasi ekstra toraks.
   Jika terdapat manifestasi ekstra toraks yang tidak jelas penyebabnya, bronkoskopi harus dilakukan. Indikasi-indikasi tersebut diantaranya :
   - Limfadenopati pada leher atau ketiak
   - Eritema nodosum yang tidak dapat dijelaskan
   - Obstruksi vena kava superior
   - Osteoartropati paru hipertrofik dan/ atau jari-jari tabuh
   - Berbagai neuromiopati
   - Gangguan endokrin
   - Ginekomastia
   - Perubahan suara karena keterlibatan nervus laringeus kiri berulang akibat adanya penyakit intratorakal.
10. Trauma inhalasi

Beberapa indikasi bronkoskopi terapeutik:[1,4,6,13]

1. Aspirasi dan pengambilan benda asing
   Bronkoskopi memainkan peranan yang sangat penting dalam pengambilan benda asing. Biasanya, bronkoskopi rigid menjadi instrumen pilihan untuk pengambilan benda asing, namun kini penggunaan bronkoskopi serat optik fleksibel juga meningkat. Bronksokopi fleksibel memungkinkan akses yang lebih besar ke perifer dan dapat digunakan dengan mudah pada pasien dengan ventilator mekanik dan mereka yang lehernya tidak stabil. Berbagai instrumen yang digunakan untuk mengambil benda asing meliputi *snares* (semacam jerat operatif), kateter balon, keranjang pengambilan, dan forsep penggenggam.
2. Kontrol perdarahan
   Bronkoskopi berguna baik untuk diagnosis maupun tatalaksana gawat darurat pada hemoptisis. Diperlukan suatu instrumen dengan suatu saluran yang lebih besar, penggunaan bronkoskopi rigid lebih direkomendasikan. Beberapa perasat seperti penggunaan larutan salin es dan epinefrin, dapat dicoba. Kateter untuk tamponade pada tempat perdarahan, termasuk kateter balon Fogarty dapat dicoba. Visualisasi sumber perdarahan dan penggunaan fotokoagulasi laser juga dapat diusahakan.
3. Toilet pulmoner
   Membersihkan saluran bronkial dari sekresi yang disebut dengan *toileting*, merupakan aplikasi yang paling sering dari bronkoskopi terapeutik. Bronkoskop yang digunakan adalah yang memiliki pengisap berukuran besar, dan biasanya hal ini diperlukan di Unit Perawatan Intensif (*Intensive Care Unit/* ICU).
4. *Bronchoalveolar lavage* (BAL)
   Lavage seluruh paru pada pasien yang menderita *Pulmonary Alveolar Proteinosis* (PAP) memiliki peranan diagnostik maupun terapeutik.
5. Kolaps lobus
6. Intubasi
7. Pemeliharaan jalan napas
8. Tatalaksana jaringan endobronkial yang jinak maupun ganas
   - Kauter elektrik *(electrocautery)* dan koagulasi plasma argon
     Kauter elektrik dapat digunakan melalui saluran bronkoskop dalam mode kontak maupun non-kontak. Tindakan ini memiliki kelebihan dibandingkan laser karena waktu yang diperlukan untuk melakukan prosedur ini lebih singkat dan biayanya lebih murah. Indikasi untuk kauter elektrik meliputi terapi lesi jinak dan ganas, *debulking* tumor dan pengambilan jaringan granulasi, tatalaksana hemoptisis, kontrol hemostatik segera, dan koagulasi.
   - Fotoreseksi dengan laser
     Teknik fotoreseksi dengan laser digunakan pada lesi-lesi endobronkial obstruktif yang memungkinkan patensi jalan napas dan selanjutnya memungkinkan ventilasi terjadi pada paru bagian distal serta untuk drainase pada pneumonia pasca-obstruksi. Lesi lainnya yang ditatalaksana dengan fotoreseksi laser meliputi granuloma trakeal, stenosis trakeal, amiloidosis endobronkial dan *tracheopathia osteoplastica*.
   - Terapi fotodinamik
     Photosensitizers digunakan untuk menimbulkan nekrosis jaringan. Indikasi untuk tatalaksana ini meliputi tatalaksana kanker paru tahap awal atau paliatif dari karsinoma bronkogenik yang tidak dapat dioperasi yang menyebabkan obstruksi trakeobronkial.
   - *Cryotherapy Brachytherapy*
     Cryotherapy merupakan salah satu modalitas yang digunakan untuk tatalaksana lesi-lesi maligna di endobronkial. Prinsip tatalaksana ini yaitu menciptakan pendinginan secepat mungkin pada jaringan target untuk memprovokasi terjadinya pembekuan intraselular. Agen pembekuan yang digunakan adalah nitrogen cair, nitrous oksida

dan karbondioksida.

9. Penempatan katup endobronkial
   Reduksi volume paru dengan bronkoskopi menggunakan katup endobronkial untuk pasien-pasien dengan paru yang mengalami hiperinflasi pada emfisema heterogenik telah dicoba. Penggunaan katup endobronkial untuk tatalaksana kebocoran pulmoner persisten telah menunjukkan hasil yang efektif dan merupakan prosedur invasif minimal.
10. Termoplasti bronkial
11. Trauma dada
12. Pneumotoraks
13. Pemasangan *stent*
    Stent dipasang melalui bronkoskopi untuk melegakan obstruksi endoluminal. Baik bronkoskop fleksibel maupun *rigid* dapat digunakan untuk penempatan *stent.* Pasien dengan tumor saluran napas primer dapat memperoleh manfaat dari tatalaksana endoluminal dan pemasangan *stent*, jika operasi tidak diindikasikan pada pasien yang bersangkutan. Tumor lainnya yang muncul berdekatan dengan saluran napas dan menghasilkan obstruksi dengan cara invasi langsung atau kompresi ekstrinsik, juga dapat ditatalaksana paliatif dengan sukses dengan terapi endoluminal dikombinasikan dengan pemasangan *stent.* Pasien dengan stenosis trakeal pasca intubasi seringkali merupakan kandidat yang baik untuk dilatasi jalan napas dan pemasangan *stent.*
14. Dilatasi dengan balon
    Teknik ini digunakan untuk memastikan patensi jalan napas pada pasien-pasien dengan pneumonia retensi, atelektasis, abses paru atau stenosis simptomatis dari saluran bronkial.
15. Penutupan fistula
    Identifikasi fistula yang sulit dijangkau dengan menggunakan bronkoskop serat optik fleksibel dilakukan dengan insersi serial termasuk balon oklusif dan memeriksa apakah ada kebocoran udara. Berbagai pelapis/penutup seperti busa jel (*gel foam*), tambalan darah autologus (*autologous blood patches*), kriopresipitat dan nitrat perak dapat digunakan untuk menutup fistula. Hampir 83% dari fistula esofageal dapat dideteksi dengan bronkoskopi, tatalaksana selanjutnya dapat direncanakan dengan esofagoskopi konkomitan.

Kontraindikasi

Kontraindikasi absolut meliputi:[1,2,5,6]

1. Ketidakmampuan pasien untuk kooperatif dengan prosedur
2. Ketidakmampuan untuk menjalani anestesi umum (bila diperlukan) untuk memperoleh BLB
3. Status kardiovaskuler yang tidak stabil
4. Asma berat akut
5. Hipoksemia berat
6. Bronkoskopis atau tim bronkoskopis yang tidak cukup terlatih
7. Instrumen yang tidak memadai untuk melakukan prosedur
8. Aritmia yang mengancam jiwa yang tidak dapat diobati
9. Ketidakmampuan untuk memberikan oksigenasi pada pasien secara memadai selama prosedur dilakukan
10. Kegagalan pernapasan akut dengan hiperkapnia (kecuali pasien diintubasi dan dipasang ventilator)

Kontraindikasi relatif meliputi:[1,2,5,6]

1. Batuk yang tidak terkontrol selama prosedur
2. Diatesis perdarahan yang tidak ditatalaksana
3. Gagal ginjal tahap lanjut
4. Hipoksemia yang signifikan pada seorang pasien dengan paru tunggal
5. Perubahan bulosa yang ekstensif pada area yang akan dibiopsi
6. Ditemukannya tanda-tanda radiologis adanya malformasi vaskuler yang berdekatan dengan area yang akan dibiopsi
7. Pasien yang tidak kooperatif
8. Infark miokard baru *(recent miocardial infarct)*
9. Obstruksi trakea letak tinggi
10. Koagulopati yang tidak dapat dikoreksi
11. Biopsi transbronkial harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien dengan uremia, obstruksi vena kava superior, atau hipertensi pulmonal karena peningkatan risiko pendarahan. Namun demikian, inspeksi saluran napas pada pasien-pasien semacam ini tergolong aman.

JENIS-JENIS BRONKOSKOPI

Bronkoskopi fleksibel dan *rigid* adalah dua metode yang berbeda untuk mendapatkan akses dan memvisualisasikan saluran napas. Banyak terdapat pendapat bahwa bronkoskopi serat optik fleksibel telah menggantikan bronkoskopi kaku untuk hampir semua kepentingan diagnostik dan pada kebanyakan indikasi terapi.

Bronkoskopi Fleksibel[1,6,7,8,9]

Bronkoskopi serat optik fleksibel memiliki berbagai kelebihan dibandingkan dengan teknik bronkoskopi *rigid*, karena bronkoskopi fleksibel lebih mudah dimanipulasi, penggunaaannya sederhana, tidak memerlukan anestesi umum dan dapat dilakukan sebagai suatu prosedur di luar ruangan *(outdoor)*. Berbagai ukuran bronkoskop tersedia, yang mencakup bronkoskop ultra-tipis (untuk visualisasi saluran napas neonatus dan saluran napas berukuran kecil), bronkoskop pediatrik (diameter luar 2,8 mm dan saluran kerja 1,2 mm), bronkoskop dewasa (diameter luar berkisar antara 4,9 hingga 6,0 mm dan ukuran saluran setidaknya 2,0 mm) dan bronkoskop terapeutik (diameter luar 6,0 mm dan saluran kerja 2,8 mm). Bronkoskop video membantu dalam hal visualisasi lesi dan penyimpanan data.[1]

Sebuah bronkoskop serat optik fleksibel digunakan untuk memeriksa bronkus dan percabangan-percabangan bronkial dan pita suara (kecuali adanya kelumpuhan nervus laringeus berulang) sebelum operasi. Hal ini juga digunakan untuk diagnosis lesi endobronkial. Teknik tambahan seperti biopsi endobronkial dapat dilakukan untuk memperoleh spesimen dari tumor memperoleh paru endobronkial atau untuk mengambil sampel epitel saluran pernapasan yang abnormal. Penyikatan *(brushing)* bronkial dapat meningkatkan hasil diagnostik.

Pencucian bronkial dapat digunakan untuk memperoleh sitologi pada kasus-kasus yang dicurigai sebagai suatu keganasan dan juga berguna untuk diagnosis infeksi yang dicurigai, terutama TBC dan *Pneumonia carinii*. Bilasan bronkial dan jumlah sel mungkin berguna untuk mendapatkan diagnosis banding dari penyakit parenkim paru-paru (biopsi transbronkial dapat dilakukan untuk mendiagnosa penyakit parenkim paru-paru). Selain itu, aspirasi cairan getah bening transbronkial dapat dilakukan untuk menentukan stadium kanker paru-paru. Bronkoskopi serat optik fleksibel juga memungkinkan untuk dilakukannya aspirasi nanah dan sekret serta pengambilan benda asing.

Bronkoskop fleksibel yang tersedia saat ini hampir semua dilengkapi video berwarna yang kompatibel, dapat memfasilitasi visualisasi jalan napas dan mendokumentasikan temuan. Dalam kerangka diagnosa dan tatalaksana, bronkoskopi serat optik fleksibel memungkinkan untuk :

- Visualisasi jalan napas, termasuk bronkus subsegmental
- Pengambilan sampel sekresi pernapasan dan sel melalui pencucian bronkial, penyikatan, dan bilasan saluran napas perifer dan alveoli
- Biopsi struktur endobronkial, parenkim, dan mediastinum
- Kegunaan terapeutik meliputi penyedotan sekret yang sulit untuk dikeluarkan oleh pasien sendiri, penempatan *stent* endobronkial, pelebaran dan pemasangan balon pada stenosis jalan napas.

Bronkoskopi kaku (*rigid*)[1,2,5]

Berbagai prosedur terapi yang lebih luas dapat dilakukan dengan bronkoskopi kaku, namun diperlukan anestesi umum. Indikasinya meliputi hemoptisis masif, obstruksi jalan napas, dan terapi lokal untuk tumor yang menyerang saluran napas dan striktur (misalnya, *stenting*).

Bronkoskopi kaku sekarang digunakan hanya bila diperlukan peneropongan yang lebih lebar dan saluran untuk visualisasi yang lebih baik, serta instrumentasi seperti pada:

- Investigasi perdarahan paru berat (dimana bronkoskop kaku dapat mengidentifikasi sumber perdarahan dan, dengan saluran penghisapnya yang lebih besar, bisa lebih baik dalam mengaspirasi darah dan mencegah sesak napas)
- Melihat dan mengeluarkan benda asing yang teraspirasi pada anak kecil
- Melihat lesi endobronkial obstruktif (membutuhkan *debulking* laser atau penempatan *stent*)

EVALUASI PRA-TINDAKAN[8]

Sebelum prosedur, riwayat penyakit pasien yang menyeluruh dan pemeriksaan fisik yang teliti harus dilakukan. Untuk menentukan indikasi yang tepat, dokter harus memperoleh informasi mengenai terapi sebelumnya dan status kinerja saat ini. Tes laboratorium (misalnya hitung darah lengkap, elektrolit, profil koagulasi, elektrokardiogram, radiografik toraks) dianjurkan. Studi tambahan seperti *computed tomography (CT)*, tes fungsi paru, dan penilaian gas darah arteri mungkin diperlukan tergantung pada sifat prosedur yang akan dilakukan.

PROSEDUR[2]

Bronkoskopi harus dilakukan hanya oleh pulmonologis atau ahli bedah yang terlatih dalam suatu pengaturan *(setting)* yang terpantau/dapat dimonitor, biasanya pada suatu ruangan yang memang disediakan khusus untuk bronkoskopi, ruang operasi, atau ICU (untuk pasien dengan ventilator). Pasien harus puasa per oral selama minimal 4 jam sebelum bronkoskopi dan memiliki akses intravena, pemantauan tekanan darah intermitten, *pulse oxyimetry* yang terpasang kontinu, dan pemantauan jantung. Bantuan oksigen harus tersedia. Premedikasi dengan 0,01 mg/ kg IM atau IV untuk mengurangi sekresi dan tonus vagal umum dilakukan, meskipun praktik ini masih dipertanyakan dalam beberapa studi terbaru. Benzodiazepin kerja cepat, opioid, atau keduanya biasanya diberikan kepada pasien sebelum prosedur untuk mengurangi kecemasan, ketidaknyamanan, dan batuk. Faring dan pita suara dibius dengan nebulasi atau aerosol (1 atau 2%, maksimum 250 sampai 300 mg untuk pasien dengan berat badan 70 kg). Bronkoskop ini dilumasi dengan jeli dan melewati lubang hidung atau melalui mulut dengan penggunaan jalan napas oral atau gudel. Setelah memeriksa nasofaring dan laring, dokter melewatkan bronkoskop melalui pita suara selama inspirasi, ke dalam trakea dan kemudian lebih lanjut distal ke dalam saluran pernapasan.

PROSEDUR BRONKOSKOPI FLEKSIBEL[2,3,6,7]

Informed consent harus dilakukan dan pasien harus berpuasa selama 4 jam sebelum prosedur (mengingat berbagai komplikasi yang mungkin timbul pada prosedur yang membutuhkan anestesi umum).Pemantauan saturasi oksigen dan fasilitas anestesi sangat penting. Sedasi intravena biasanya dilakukan. Pemilihan obat bervariasi tergantung operator, yang biasa digunakan misalnya midazolam. Lidokain topikal disemprotkan ke dalam rongga hidung dan dibiarkan dalam waktu yang cukup memungkinkan untuk anestesi. Skup serat optik dimasukkan ke dalam hidung dan selanjutnya lidokain diberikan melalui lengan dari sisi skup untuk membius secara progresif area hipofaring, laring dan pita suara. Saat *scope* melewati trakea, seluruh percabangan trakeobronkial dapat divisualisasikan.

PROSEDUR BRONKOSKOPI *RIGID*[2,3,8]

Informed consent diperlukan sebelum prosedur. Pasien harus berpuasa semalam karena diperlukan anestesi umum untuk melakukan prosedur ini. Setelah anestesi umum diberikan, pasien berventilasi dengan inspirasi oksigen konsentrasi tinggi. Kedua mata ditutup dan leher diekstensikan. Alat bronkoskop kaku dimasukkan langsung melalui mulut dengan pengawasan langsung (harus dilakukan hati-hati supaya tidak melukai gusi atau gigi), melewati epiglotis dan pita suara dan masuk ke trakea. Jet ventilasi intermiten (melalui alat bronkoskop tersebut) diperlukan untuk mempertahankan pertukaran gas selama prosedur. Seluruh percabangan trakeobronkial dapat dilihat dan berbagai prosedur diagnostik dan terapi dapat dilakukan.

PEMANTAUAN[2,6]

Continuous pulse oxymetry dan prosedur pemantauan lainnya harus dilakukan sesuai dengan pedoman lokal mengenai sedasi dalam keadaan sadar. Meskipun anestesi lokal dan sedasi dalam keadaan sadar dapat dilakukan pada bronkoskopi fleksibel, ahli bronkoskopi intervensi harus siap untuk mengalihkan ke anestesi umum, jika keadaan mendesak dan memerlukan anestesi umum.

PENGAMBILAN SPESIMEN

Mendapatkan spesimen dari bronkus dan percabangan bronkial selama endoskopi adalah bagian penting dari diagnosis.

Spesimen dapat diambil sebagai berikut[4]:

1. Sekresi. Sekresi diambil dengan penghisapan secara lembut oleh alat bronkoskopi dan dikirim untuk uji mikroskopik rutin, kultur/ sensitivitas antibiotik, sitologi dan pemeriksaan spesifik lainnya. Cuci bronkial: larutan garam fisiologis *(normal saline)* disuntikkan melalui bronkoskop dan kemudian disedot dari saluran napas.
2. Bilasan bronkial. Jika kuantitas sekresi tidak memadai atau sangat tebal untuk diisap langsung, daerah tersebut dapat dilakukan bilasan dengan larutan garam fisiologis dan penghisapan dapat dilakukan. Sebanyak 50 sampai 200 mL larutan garam fisiologis steril dimasukkan ke dalam percabangan bronkoalveolar distal dan kemudian disedot keluar. Tindakan ini bertujuan untuk mengambil sel, protein, dan mikroorganisme yang terletak pada tingkat alveolar. Timbulnya area yang mengalami edema paru selama prosedur bilasan dilakukan dapat menyebabkan hipoksemia sementara.
3. Sikatan bronkial *(Scrappings/ bronchial brushing)*: sebuah sikat digerakkan maju melalui bronkoskop dan digunakan untuk mengikis lesi mencurigakan untuk mendapatkan sampel sel. Spesimen diperoleh dengan menggunakan penyeka, spons, kuas atau kuret dari daerah yang mencurigakan, terutama ketika tidak ada pertumbuhan yang terlihat.
4. Biopsi endobronkial. Forsep yang maju melalui bronkoskop dan saluran napas untuk mendapatkan sampel dari satu atau lebih tempat dalam parenkim paru.
5. Aspirasi jarum transbronkial. Sebuah jarum yang dapat ditarik dimasukkan melalui bronkoskop dan digunakan untuk pengambilan sampel untuk pembesaran kelenjar getah bening mediastinum atau massa. Pasien biasanya diberikan oksigenasi tambahan dan diamati selama 2 sampai 4 jam setelah prosedur. Pulihnya refleks muntah dan pemeliharaan saturasi oksigen tanpa bantuan oksigen dari luar adalah dua indeks utama pemulihan. Praktek standar adalah untuk mendapatkan foto rontgen dada posteroanterior paru setelah transbronkial biopsi untuk menyingkirkan pneumotoraks.
6. Biopsi paru transbronkial. Ini adalah salah satu cara paling aman untuk mendapatkan biopsi pada parenkim paru. Prosedur ini sangat membantu menjelaskan

penyakit yang telah menyebar dan menegakkan diagnosis lain, misalnya untuk kemungkinan infeksi *pneumocystis carinii* pada pasien imunosupresi. Pneumotoraks dan perdarahan adalah kemungkinan komplikasi yang bisa terjadi. Pneumotoraks mungkin memerlukan drainase. Perdarahan biasanya tidak parah dan berhenti dengan cara penyumbatan bronkus oleh alat bronkoskopi. Biopsi transbronkial biopsi dapat dilakukan tanpa panduan rontgen, tapi bukti mendukung adanya peningkatan hasil diagnostik dan insiden pneumotoraks yang lebih rendah ketika panduan fluoroskopik digunakan. Lesi harus didekati dengan ujung bronkoskop dan dapat tervisualisasi dengan baik. Biopsi dapat diambil dengan forsep pemukul (*punch*) atau forsep pemotong.

7. Biopsi lesi perifer. Prosedur ini dilakukan dengan anestesi umum. Dengan adanya *fibrescope* dan instrumen yang lembut, prosedur ini menjadi lebih nyaman dan aman.

KOMPLIKASI DAN EFEK PASCA BRONKOSKOPI[10,11,12]

Semua kasus benda asing harus diawasi siang dan malam oleh perawat khusus sampai semua bahaya komplikasi disingkirkan. Komplikasi jarang terjadi jika prosedur dikerjakan dengan hati-hati, tetapi jika sampai komplikasi terjadi, mungkin memerlukan penanganan segera.

Komplikasi yang serius jarang terjadi, perdarahan kecil dari sebuah tempat biopsi dan demam terjadi pada 10 sampai 15% pasien. Premedikasi dapat menyebabkan sedasi berlebihan dengan depresi pernapasan, hipotensi, dan aritmia jantung. Komplikasi yang jarang terjadi karena anestesi topikal dapat menyebabkan spasme laring, bronkospasme, kejang, methemoglobinemia dengan sianosis refraktorik, aritmia jantung atau henti jantung *(cardiac arrest)*.Bronkoskopi sendiri mungkin menyebabkan edema laring atau cedera kecil dengan suara serak, hipoksemia pada pasien dengan pertukaran gas terganggu, aritmia (paling sering kontraksi prematur atrium, denyut ventrikel prematur, atau bradikardia), dan, sangat jarang, penularan infeksi dari peralatan yang disterilkan secara sub-optimal. Kematian adalah 1 sampai 4 per 10.000 pasien. Orang tua dan pasien dengan komorbiditas serius (PPOK berat, penyakit arteri koroner, pneumonia dengan hipoksemia, kanker stadium lanjut, disfungsi mental) mempunyai risiko lebih besar. Biopsi transbronkial dapat menyebabkan pneumotoraks (2 sampai 5%) dan perdarahan yang signifikan (1 sampai 1,5%); kematian meningkat menjadi 12 per 10.000 pasien, tetapi melakukan bronkoskopi sesuai prosedur dapat menghindari kebutuhan untuk torakotomi.[2]

Reaksi Umum

Peningkatan suhu setelah bronkoskopi singkat yang dilakukan untuk menghilangkan benda asing metalik yang baru saja masuk biasanya tidak terjadi. Namun, jika sudah terdapat kondisi peradangan pada bronkus sebelum bronkoskopi, seperti misalnya penyebaran *laryngotracheobronchitis* purulen yang berhubungan dengan aspirasi biji kacang, atau dengan adanya abses paru dari benda asing yang telah lama masuk, maka peningkatan suhu skala sedang dapat terjadi.

Syok biasanya jarang terjadi. Pada anak-anak dapat dijumpai reaksi berupa tertidur nyenyak akibat kelelahan selama prosedur yang dikerjakan cukup lama.

Reaksi Lokal

Reaksi lokal biasanya menyebabkan suara sedikit serak dan akan menghilang dalam beberapa hari. Jika dispnea terjadi biasanya karena :

1. *Drowning*(terbenamnya) pasien dalam sekresi sendiri. Pasien yang terbenam dalam sekresinya sendiri karena akumulasi cairan di dalam bronkus terlihat paling sering pada anak-anak, dan dengan cepat dapat pulih.
2. Edema subglotis. Edema supraglotis jarang menyebabkan dispnea kecuali bila dikaitkan dengan nefritis tahap lanjut.
3. Edema laring. Edema subglotis merupakan komplikasi yang jarang terlihat kecuali pada anak di bawah 3 tahun. Edema subglotis yang terjadi dalam laring yang sebelumnya normal dapat merupakan akibat dari:
    - Penggunaan ukuran *tube (scope)* yang besar
    - Bronkoskopi yang lama.
    - Kesalahan posisi pasien, misalnya poros *tube* tidak pas pada trakea.
    - Trauma dari kekuatan yang tidak semestinya atau arah yang tidak benar saat insersi bronkoskop tersebut.
    - Manipulasi instrumen.
    - Trauma yang diderita saat dilakukan proses ekstraksi benda asing.

Komplikasi Bronkoskopi Fleksibel[3]

Komplikasi mayor relatif jarang, terjadi pada 1,7% kasus, meliputi kematian (0,1%), gangguan pernapasan, pneumonia dan obstruksi jalan napas. Komplikasi minor termasuk reaksi vasovagal, demam, aritmia jantung, perdarahan, mual dan muntah, dan afonia yaitu sebesar 6,5%. Prosedur tambahan seperti biopsi transbronkial membawa risiko tambahan pneumotoraks (10%).

Komplikasi Bronkoskopi *Rigid*[3]

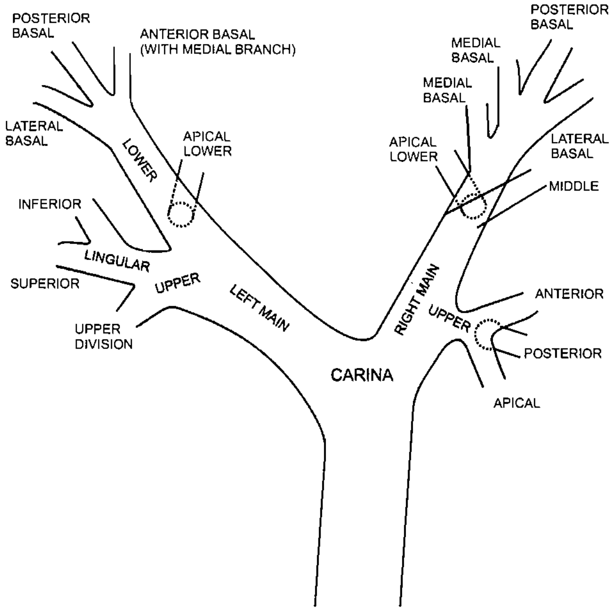
Cedera pada gusi, bibir, dan gigi dapat terjadi tetapi luka faring jarang terjadi. Perdarahan dapat terjadi akibat trauma pada jalan napas selama prosedur ini, tetapi perdarahan mayor jarang terjadi dan biasanya berhubungan dengan biopsi tumor vaskular. Barotrauma dari ventilasi jet dapat menghasilkan emfisema pasca bedah dan atau pneumotoraks.

Diagnosis Komplikasi

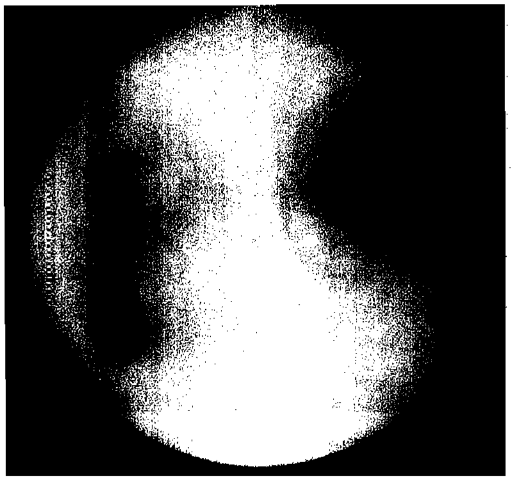
Diagnosis harus ditegakkan tanpa menunggu terjadinya sianosis yang mungkin tidak pernah muncul. Pucat, gelisah, bangkit setelah tidur beberapa menit, biasanya terjadi pada anak-anak dengan batuk berat yang ditandai dengan batuk, suara serak dan kesulitan bernapas. Kasus-kasus semacam ini tidak boleh lepas dari pengawasan dan bilamana diperlukan dapat dilakukan trakeostomi. Anak akan menjadi lelah dalam berjuang untuk mendapatkan udara dan akan menyerah dan dapat meninggal dunia. Peningkatan laju pernapasan karena "kelaparan" akan udara, pengumpulan cairan yang tidak dapat dikeluarkan karena gangguan motilitas glotis, sering disalahartikan sebagai suatu pneumonia. Banyak anak yang hidupnya bisa diselamatkan oleh trakeostomi telah meninggal dunia akibat diagnosis yang salah tersebut.

Terapi Apabila Terjadi Komplikasi[3]

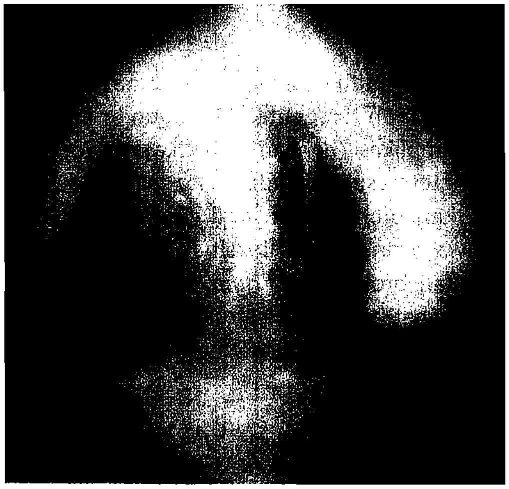
Intubasi merupakan prosedur terapi yang tidak begitu aman karena sekresi tidak dapat dengan mudah dikeluarkan melalui *tube* dan stenosis karena intubasi dapat terjadi. Trakeostomi yang rendah, yaitu sayatan trakea di bawah cincin kedua, adalah metode tatalaksana yang paling aman dan terbaik.


POSTERIOR BASAL
ANTERIOR BASAL (WITH MEDIAL BRANCH)
MEDIAL BASAL
POSTERIOR BASAL
MEDIAL BASAL
LATERAL BASAL
LOWER
APICAL LOWER
APICAL LOWER
LATERAL BASAL
MIDDLE
INFERIOR
LINGULAR
SUPERIOR
UPPER
LEFT MAIN
RIGHT MAIN
UPPER
ANTERIOR
UPPER DIVISION
POSTERIOR
CARINA
APICAL

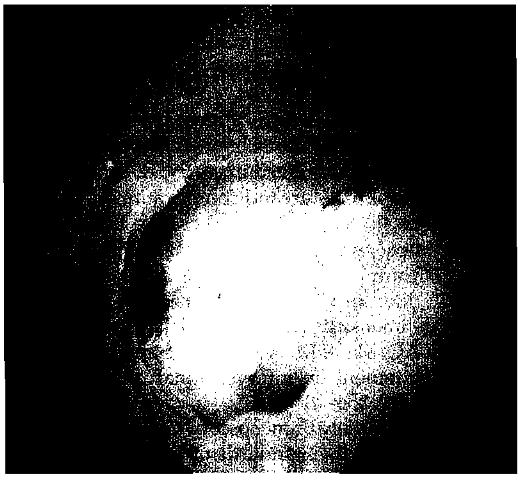
Gambar 1. Percabangan bronkial pada *bronchial tree* seperti yang tervisualisasi oleh seorang bronchoscopist yang mengoperasikan alat bronkoskop dari atas kepala seorang pasien yang terlentang.[4]



Gambar 2. Perubahan inflamatorik pada bronkitis kronis.[4]



Gambar 3.Perubahan inflamatorik pada tuberkulosis dengan suatu benang (*string*) sekret yang terlihat pada bronkus utama kanan.[4]



Gambar 4. Tampak tumor yang terdapat pada bronkus utama kiri. [4]

Gambar 5. Tampak pemasangan *stent* silikon Dumon secara bronkoskopik, dimana *stent* tersebut diinsersikan pada bronkus utama kiri[13].

KESIMPULAN

Bronkoskopi memiliki berbagai manfaat baik untuk diagnostik maupun terapeutik. Meskipun terkait dengan beberapa komplikasi (bahkan komplikasi mayor), namun prosedur ini termasuk prosedur yang relatif cukup aman jika dilakukan oleh tangan ahli. Terkadang terdapat klaim bahwa bronkoskopi fleksibel dapat sepenuhnya menggantikan bronkoskopi *rigid*, namun pendapat ini masih diperdebatkan. Kedua instrumen saling melengkapi: kelemahan dari satu alat mencerminkan keuntungan dari yang lain.

REFERENSI

1. Narashiman R, Gayathri AR. Bronchoscopy. Textbook of Pulmonary and Critical Care Medicine Vol.1, Chandigarh, India : Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD,2011.
2. Lechtzin N. Bronchoscopy. Bronchoscopy: Diagnostic Pulmonary Procedures. Merck Manual Professional, June, 2009 at http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/diagnostic_pulmonary_procedures/bronchoscopy/html
3. Sparsha. Bronchoscopy - Indications, Types, Procedure and Complications. India Study Channel, 2009 at http://www.indiastudychannel.com/resources/59512-Bronchoscopy-Indications,Types,ProcedureandComplications
4. Dalal DD, Vyas JJ. Diagnostic Bronchoscopy. Bombay Hospital Journal at http://www.bhj.org/journal/1999_4103_july99/reviews_537.htm
5. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, Diaz-Jimenez JP, Dumon JF, Edell E, Kovitz KL, Macha HN, Mehta AC, Marel M, Noppen M, Strausz J, Sutedja TG. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. Eur Respir J 2002; 19: 356-73
6. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 2001;56(suppl I): i1-i21.
7. Nickalls RWD. Fibreoptic bronchoscopy. Department of Anaesthesia, Nottingham University Hospitals, City Hospital Campus,Nottingham, UK, 2009.
8. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavvar M, Rintoul RC, Shah PL, Singh S, Slade MG, Woolley A. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. Thorax Journal , November 2011.
9. Haas AR, Vachani A, and Sterman DH. Advances in Diagnostic Bronchoscopy. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 589-97.
10. Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe Complications of Bronchoscopy. Respiration 2008;76:429-33.
11. Kaparianos A, Argyropoulou E,Sampsonas F,Zania A, Efremidis G, Tsiamita M, Spiropoulos K. Indications, results and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy: a 5-year experience in a referral population in Greece. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2008; 12: 355-63.
12. Suleman A, Ikramullah Q, Ahmed F, Khan MY. Indications and Complications of Bronchoscopy : An Experience of 100 Cases in A Tertiary Care Hospital. JPMI 2008; 22: 210-14
13. Madkour A. Principles of Interventional Therapeutic Bronchoscopy. Egyp J Bronchol. 2008 Vol 2, No 1,

49

FLEXIBLE ENDOSCOPIC EVALUATION OF SWALLOWING (FEES)

Susyana Tamin

PENDAHULUAN

Disfagia merupakan keluhan pasien yang harus ditanggapi dengan cermat. Kelainan kongenital, inflamasi, infeksi, trauma, kelainan endokrin, tumor, kelainan kardiovaskuler, kelainan neurologik dan penyebab iatrogenik seperti akibat operasi, kemoterapi, dan radiasi dapat menyebabkan keluhan disfagia.[2,3,4]

Kelainan yang tampak pada disfagia berbeda pada tiap fase menelan. Pada fase oral dapat ditemukan kelainan berupa 1) terkumpulnya makanan dalam rongga mulut, 2) kebocoran dari bibir, 3) kebocoran/ masuknya makanan ke faring sebelum refleks menelan timbul yang disebabkan oleh kelemahan dan buruknya koordinasi dari bibir, pipi, dan pangkal lidah (*preswallowing leakage*). 4) aspirasi makanan pada saat inspirasi, berkaitan dengan kebocoran makanan ke faring sebelum menelan. (*preswallowing aspiration*). 5) gangguan fungsi lidah oleh karena kelemahan bagian posterior, 6) gangguan inisiasi menelan oleh perubahan status mental dan kognitif yang meningkatkan risiko menumpuknya makanan dalam rongga mulut dan risiko aspirasi.

Pada fase faring terdapat 1) disfungsi palatum mole dan faring superior yang menyebabkan refluks ke nasofaring, 2) gangguan fungsi muskulus palatofaring, tirohioid dan elevasi os hioid menyebabkan berkurangnya elevasi laring dan faring, sehingga meningkatkan risiko aspirasi karena terganggunya pembukaan sfingter esofagus atas, 3) kelemahan muskulus konstriktor faring menyebabkan penumpukan sisa makanan (residu) di valekula dan sinus piriformis yang juga berisiko terjadi aspirasi saat menelan dan setelah proses menelan selesai. 4) gangguan relaksasi, distensibilitas, fibrosis, hiperplasia, atau hipertrofi muskulus krikofaring menyebabkan gangguan koordinasi menelan. Pada fase esofagus terdapat kelainan dinding esofagus atau kelainan struktur eksterna yang menghambat gerak makanan dalam esofagus dan kelemahan peristaltik esofagus.[1,5]

Berbagai kelainan neurologik dapat menyebabkan disfagia neurogenik, seperti penyakit Parkinson dimana dengan adanya degenerasi substansia nigra yang menimbulkan kekakuan dan tremor otot-otot. Hal ini dapat menyebabkan terjadi gangguan pada fase oral dan faring berupa penurunan kemampuan pergerakan lidah dan pangkal lidah. Sering pula ditemukan gangguan pada elevasi laring dan penutupan pita suara.[7]

Gangguan menelan pada pasien strok dibedakan berdasarkan lokasi lesi yang terjadi. Pasien strok dengan lesi pada korteks serebri kiri dapat mengalami gangguan menelan fase oral dengan keterlambatan waktu transit oral dan keterlambatan dalam memulai refleks menelan fase faring yang sering kali menimbulkan aspirasi. Strok korteks serebri kanan menimbulkan gambaran proses menelan yang berbeda, terlihat dengan berkurangnya tenaga dorongan otot-otot rongga mulut dan lambatnya refleks penutupan jalan napas, sering juga adanya disfagia apraksia. Disfagia apraksia berupa keterlambatan dalam memulai fase oral dengan tidak adanya pergerakan lidah saat makanan ada di mulut.[2]

Pada strok dengan lesi batang otak terlihat fase oral berjalan normal, tetapi terdapat gangguan memulai dan mengontrol neuromotor fase faring berupa gangguan pada pembukaan sfingter esofagus bagian atas dan gangguan proteksi jalan napas.[2,7]

Penelitian di Klinik Disfagia Terpadu Departemen THT FKUI RSCM pada 48 pasien strok, baik iskemik maupun hemoragik yang dilakukan pemeriksaan FEES, menemukan adanya *standing secretion* (56,3%), *preswallowing leakage*

(91,7%), residu (81,3%), penetrasi (72,9%), aspirasi (39, 6%) dan 73,7% diantaranya terjadi *silent aspiration*. Pasien dengan strok iskemik dan strok berulang mempunyai risiko aspirasi dan *silent aspiration* yang lebih tinggi.

Disfagia juga merupakan salah satu gejala yang ditimbulkan akibat kanker di daerah kepala dan leher. Gejala ini tergantung dari ukuran dan lokasi lesi. derajat dan perluasan dari tumor yang direseksi, rekonstruksi atau efek samping dari pengobatan. Pasien yang mendapat terapi radiasi mempunyai risiko gangguan menelan. Efek jangka pendek radiasi meliputi xerostomia, perdarahan, nyeri dan mukositis. Efek jangka panjang meliputi fibrosis, osteoradionekrosis, trismus, gangguan aliran darah, karies dentis dan gangguan sensasi pengecap.[4]

Wu[8] dalam penelitiannya menggunakan FEES untuk evaluasi perubahan fungsi menelan pada 31 pasien Karsinoma Nasofaring (KNF) setelah terapi radiasi. Kelainan yang paling banyak ditemukan adalah retensi faring (93,5%) yang berakibat tingginya insiden aspirasi pasca menelan (77,4%). Kelainan lain berupa atrofi lidah (54,8%), paralisis pita suara (29%), inkompeten velofaring (58%), *prematur leakage* (41,9%), hilang atau terlambatnya refleks menelan (87,1%), konstriksi faring yang buruk (80,6%), dan *silent aspirasi* (41,9%).

Penelitian lainnya di Klinik Disfagia Terpadu Departemen THT FKUI RSCM pada 39 pasien KNF pasca kemoradiasi yang dilakukan pemeriksaan FEES menemukan adanya *standing secretion* (92,4%), residu pada keseluruhan pasien, penetrasi (35,9%), aspirasi (10,3%), tetapi tidak ditemukan adanya *silent aspiration*. Terjadi pemanjangan pada fase oral dan fase faring dan pemberian makanan cair akan mempercepat proses menelan.

PRINSIP KERJA ALAT

Pemeriksaan FEES membutuhkan pemeriksa yang mahir dalam menggunakan endoskopi serat optik lentur, dan mempunyai pengetahuan yang baik mengenai anatomi kepala dan leher serta fisiologi proses menelan.

Alat yang digunakan berupa satu set alat nasofaringolaringoskop serat optik lentur teknologi videoskop ukuran ٣,٢ mm berikut dengan sumber cahaya xenon (*light source*) dan kamera video CCD, juga video monitor berwarna beserta alat perekam VCD ataupun DVD. Leonard[٦] menggunakan ٢ atau ٣ semprot anestesia topikal seperti lidokain ٪٤ dan sejumlah kecil *neosynephrine* (٪٠,٢٥) pada salah satu lubang hidung. Di Klinik Disfagia Terpadu Departemen THT FKUI RSCM, pemeriksaan FEES dilakukan tanpa menggunakan anestesi topikal untuk tetap mempertahankan sensasi di daerah orofaring, sehingga tidak akan mempengaruhi proses menelan. Endoskop yang digunakan hanya diberi jeli pelumas untuk mempermudah saat dimasukkan melalui hidung.[٩]

Survei yang dilakukan oleh Langmore pada tahun 1995 menemukan hanya 27 kasus dari 6000 prosedur FEES yang mengalami komplikasi. Adapun komplikasi yang bisa timbul pada pemeriksaan FEES adalah rasa tidak nyaman yang biasanya ringan dan sangat jarang ditemukan adanya epistaksis, respons vasovagal, alergi terhadap anestesi topikal dan laringospasme.[٢,٥]

Hal yang dapat dilakukan untuk mengurangi risiko tindakan ialah melakukan insersi endoskop secara hati-hati, membatasi penggunaan obat anestesi pada mukosa hidung dan menghindari penyemprotan pada laring atau melakukan tindakan tanpa penggunaan anestesi sama sekali.[٢,٥]

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI

Pemeriksaan FEES tidak mempunyai kontraindikasi mutlak. Beberapa keadaan yang dapat dipertimbangkan untuk tidak melakukan pemeriksaan FEES ialah adanya gangguan hemostasis, penurunan kesadaran, dan tanda vital yang tidak stabil.[6,9,10]

Indikasi FEES disesuaikan dengan informasi yang didapat dari pemeriksaan ini antara lain melihat adanya: 1) perubahan pada anatomi nasofaring, orofaring atau laring yang mempunyai pengaruh terhadap fungsi menelan 2) perubahan integritas sensorik dari struktur faring dan laring yang menyebabkan berkurangnya kemampuan refleks menelan dan refleks batuk 3) kemampuan pasien dalam memulai dan mempertahankan proteksi jalan napas dalam satu waktu tertentu yang bila menurun akan meningkatkan risiko terjadinya aspirasi 4) perbedaan kekuatan kontraksi dinding faring kiri dan kanan 5) kelelahan pada saat melakukan proses menelan berulang 6) rekaman pemeriksaan dapat dijadikan umpan balik bagi pasien dan keluarganya untuk mengetahui kelainan yang terjadi 7) pengaruh berbagai strategi dalam usaha untuk meningkatkan kemampuan menelan dapat langsung dinilai pengaruhnya terhadap kemampuan menelan pasien.[2,6]

KELEBIHAN DAN KEKURANGAN

Pemeriksaan FEES merupakan pemeriksaan yang tidak mahal dan dapat dilakukan dalam waktu singkat dan segera memberi hasil, bersifat tidak invasif dan tidak iritatif, menggunakan makanan normal dan dapat diulang sesering mungkin bila dibutuhkan.[2]

FEES mempunyai keterbatasan dibanding *videofluoroscopy*. Pemeriksaan ini tidak dapat melakukan evaluasi pembentukan bolus pada rongga mulut, antara lain tidak dapat melihat kemampuan pasien untuk membentuk dan menahan bolus di mulut, memindahkannya dari bagian anterior ke posterior rongga mulut dan pengiriman bolus ke faring. Kelemahan lainnya adalah tidak dapat melihat tingkatan konstriksi faring, pembukaan sfingter esofagus atas dan elevasi hioid/laring saat menelan.[6]

Kekurangan lain dari FEES, pada saat terjadi refleks menelan, secara bersamaan terjadi aproksimasi pangkal lidah dan faring yang mengaburkan visualisasi saat pemeriksaan (*white spot*). Penetrasi dan aspirasi bolus saat terjadi proses menelan tidak tervisualisasi, penilaian penetrasi dan aspirasi dilakukan sesaat setelah terjadi refleks menelan. Perhitungan waktu secara tepat seperti yang bisa diperoleh pada pemeriksaan radiologi, juga tidak didapat pada pemeriksaan FEES.[6]

TEKNIK DAN PERSIAPAN PEMERIKSAAN

Prosedur ini pertama kali diperkenalkan oleh Langmore pada tahun 2001. Pemeriksaan dilakukan dengan memasukkan nasofaringolaringoskop serat optik lentur melalui rongga hidung, melewati velum dan posisinya dipertahankan di atas epiglotis. Pemeriksaan FEES dapat memvisualisasi secara langsung faring dan laring setinggi plika vokalis. Makanan dan cairan dengan konsistensi dan jumlah tertentu dilihat saat melewati faring. Pada pemeriksaan ini dinilai segmen laringofaring pada saat sebelum dan sesudah proses menelan dan dapat mendeteksi adanya aspirasi dan *silent aspiration*. FEES menjadi pemeriksaan pilihan yang tepat untuk disfagia orofaring dimana sering terjadi gangguan fungsi pada fase oral dan fase faring.[5,6,9]

Protokol pemeriksaan saat ini merupakan modifikasi dari protokol awal oleh Bastian. Pemeriksaan dilakukan oleh ahli THT dan penilaian dilakukan bersama-sama dengan ahli Rehabilitasi Medik dan ahli Gizi. Pemeriksaan dapat dilaksanakan di sisi tempat tidur, dilakukan tanpa tindakan pembiusan dan dalam posisi pasien duduk tegak atau duduk miring 45°. Pemeriksaan FEES membutuhkan kerjasama pasien dalam mengikuti instruksi yang diberikan selama pemeriksaan. Proses menelan dievaluasi dengan memberikan 6 konsistensi makanan berupa cairan encer (*thin liquid*), cairan kental (*thick liquid*), bubur saring (*puree*), bubur nasi (*gastric rice/soft food*), bubur tepung (*havermouth*), dan biskuit. Semua konsistensi makanan kecuali biskuit diberi warna hijau atau biru untuk visualisasi yang lebih baik saat pemeriksaan.[5,6,9]

Tahap pemeriksaan pada modalitas ini dibagi menjadi 3 tahap: 1). Pemeriksaan sebelum pasien menelan *(preswallowing assessment)* untuk menilai fungsi muskular dari oromotor dan mengetahui kelainan fase oral dan fase faring 2). Pemeriksaan berlangsung dengan memberikan beberapa konsistensi makanan (*swallowing assessment*), dinilai kemampuan menelan pasien dan mengetahui konsistensi makanan yang paling aman bagi pasien, 3). Pemeriksaan terapi (*therapeutic assessment*) dengan mengaplikasikan berbagai perasat (*manuver*) dan posisi kepala, dinilai apakah terdapat peningkatan dalam kemampuan menelan.[5,6,9]

Pada tahap pertama, awalnya dilakukan evaluasi gerak lidah, elevasi palatum mole dan kemampuan otot bukal dan bibir untuk mengetahui kemampuan fungsi oromotor dari fase oral. Kemudian endoskop dimasukkan melalui kavum nasi sampai ke nasofaring dan pasien diminta menelan tanpa makanan (*dry swallow*) untuk menilai kerapatan penutupan velofaring (*velopharyngeal competence*) dan juga dinilai penutupan velofaring saat fonasi. Selanjutnya endoskop dimasukkan lagi sampai hipofaring agar dapat memvisualisasi struktur di bawah palatum mole. Pada posisi ini, dilakukan evaluasi pangkal lidah, valekula, sinus piriformis, dinding posterior faring, dan *postkrikoid*. Untuk evaluasi struktur laring, endoskop dimasukkan lagi lebih dalam, sehingga ujungnya berada setinggi epiglotis. Evaluasi dilakukan terhadap gerakan plika vokalis saat fonasi dan inspirasi, serta adanya akumulasi saliva atau sekret (*standing secretion*) pada daerah valekula, sinus piriformis kanan dan kiri dan juga postkrikoid. Kemudian dinilai pula adanya penetrasi dan aspirasi juga kemampuan refleks batuk.[7,1] Pemeriksaan tersebut merupakan pemeriksaan awal (*preswallowing assessment*) sebelum pemeriksaan inti.[5,6,9]

Pemeriksaan inti FEES berupa tes menelan dengan 6 konsistensi makanan seperti uraian di atas. Dimulai dengan memberikan 1 sendok bubur saring, pasien diminta menahannya dalam mulut kira-kira 10 detik untuk menilai adanya kebocoran fase oral (*premature oral leakage*) atau aspirasi sebelum menelan (*preswalllowing aspiration*). Kemudian pasien diminta menelan dan pada saat bersamaan gambaran visualisasi akan hilang sesaat, kurang dari satu detik (*white spot/blind spot*) karena kontraksi velofaring dan elevasi laring. Penilaian dilakukan sesaat sebelum dan sesudah momen ini. Penting dicatat adanya lateralisasi aliran makanan, penetrasi atau aspirasi, dan residu/sisa makanan pada valekula, sinus piriformis, pangkal lidah, dan *postkrikoid*. Bila terdapat residu, maka pasien diminta menelan lagi dan dinilai apakah dengan menelan berulang efektif untuk membersihkan residu. Apabila pasien mengeluh adanya regurgitasi, endoskop dapat dipertahankan lebih lama untuk melihat adanya regurgitasi setelah proses menelan berulang.[5,6,9]

Pemeriksaan dilanjutkan dengan pemberian bubur nasi dan dihentikan bila terdapat aspirasi. Respons terhadap aspirasi dan efektivitas refleks batuk dinilai. Bila terdapat aspirasi tanpa disertai refleks batuk menunjukkan adanya *silent aspiration* yang menyebabkan tingginya komplikasi terjadi infeksi paru (pneumonia). Bila tidak terdapat aspirasi, pemeriksaan dilanjutkan dengan 4 konsistensi makanan lainnya.

Terdapat 5 parameter FEES yang harus dinilai saat pemeriksaan seperti: 1) *preswallowing leakage*, 2) sensitivitas, 3) residu, 4) penetrasi dan 5) aspirasi.[10,11] *Preswallowing leakage*, didefinisikan sebagai bolus makanan yang masuk ke daerah hipofaring sebelum timbulnya refleks menelan. Adanya *preswallowing leakage* menyebabkan mudahnya terjadi aspirasi sebelum proses menelan.

Sensitivitas merupakan kemampuan sensori daerah hipofaring dilihat dari timbulnya refleks batuk atau pun mekanisme menahan bolus supaya tidak masuk laring yang merupakan kemampuan proteksi jalan napas.[10,11]

Residu merupakan bolus makanan yang tertinggal di hipofaring setelah terjadinya proses menelan. Hasil ukur residu berupa ringan bila terdapat sedikit sisa makanan pada satu/ beberapa lokasi seperti pangkal lidah, valekula, sinus piriformis, *post-krikoid*, sedang bila sedikit pada seluruh lokasi / banyak pada 1 lokasi, dan berat bila banyak pada beberapa lokasi/ seluruh lokasi.[10,11]

Penetrasi merupakan bolus makanan yang masuk ke dalam vestibulum laring saat atau setelah proses menelan terjadi dan dibagi dalam empat tingkatan yaitu 0 (tidak ada penetrasi), 1 (bolus di atas pita suara/ vestibulum laring, pasien merasakan dan dapat mengeluarkan bolus), 2 (bolus di atas pita suara/ vestibulum laring, pasien tidak merasakan), 3 (bolus di pita suara, pasien merasakan dan mengeluarkan bolus), 4 (bolus di pita suara, pasien tidak merasakan).[10,11]

Aspirasi bila bolus makanan masuk ke dalam subglotis saat atau setelah proses menelan terjadi. Terdapat empat tingkatan yaitu 0 (tidak ada aspirasi), 1 (ada aspirasi dan pasien mengeluarkan bolus secara spontan), 2 (ada aspirasi dan pasien berusaha mengeluarkan bolus akan tetapi tidak berhasil), 3 (ada aspirasi namun tidak ada usaha mengeluarkan bolus).[10,11]

Perubahan posisi kepala dan teknik lain yang membantu memperbaiki proses menelan dilakukan saat pemeriksaan tahap tiga. Hasil pemeriksaan direkam dalam komputer perekam data untuk bahan analisa selanjutnya.[5,6,9]

Tahap ke tiga merupakan pemeriksaan terapeutik, pasien diminta untuk menelan dengan posisi kepala tertentu atau melakukan perasat tertentu dalam usaha meningkatkan kemampuan menelan. Beberapa orang telah memperlihatkan bahwa dengan menolehkan kepala ke satu sisi, menundukkan dagu ke bawah atau memiringkan kepala ke belakang pada saat menelan dapat mencegah atau mengurangi terjadinya aspirasi. Sikap tubuh saat latihan menelan dapat mengurangi terjadinya aspirasi, mengurangi waktu transit oral dan faring dan juga mengurangi jumlah residu setelah menelan dibandingkan tanpa penyesuaian sikap tubuh. Beberapa penelitian membuktikan kegunaan sikap tubuh ini dilihat dari data yang diambil pada sekelompok pasien dengan gangguan menelan akibat kelainan neurologis, neuromuskular dan pasien keganasan kepala dan leher. Pasien-pasien tersebut dapat meningkatkan kecepatan menelan, mengurangi residu dan mengontrol terjadinya aspirasi. Penentuan sikap tubuh mana yang harus digunakan, (teknik mana dan kapan harus digunakan).[12,13] merupakan keputusan bersama yang ditunjang juga oleh hasil pemeriksaan,

Rehabilitasi perasat menelan dilakukan berdasarkan penggunaan konsistensi makanan dan cairan tertentu untuk melatih teknik menelan dan perasat *(manuver)* yang baik. Pasien diajarkan suatu perasat menelan yang bertujuan untuk meningkatkan kecepatan transportasi bolus melalui orofaring ke esofagus. Keuntungan teknik ini ialah dapat dilakukan tanpa makanan atau minuman dan efeknya dapat dilihat langsung melalui pemeriksaan FEES. Penggunaan perasat (*manuver*) berbeda-beda pada setiap individu tergantung dari penyebab gangguan menelan. Beberapa cara dapat dilakukan, seperti :

Perasat Supraglotik (*Supraglottic Swallow*)

Pasien diminta menelan makanan sambil menahan napas, dan batuk segera setelah menelan sebelum inspirasi yang kemudian dilanjutkan menelan lagi. Tujuannya untuk menutup plika vokalis dan membersihkan residu yang mungkin masuk ke laring. Perasat ini digunakan pada pasien dengan kelemahan pergerakan pita suara dan kelumpuhan pita suara, gangguan sensoris pada laring, pada pasien pasca-intubasi lama dan pasca-operasi laringektomi supraglotis.[12,13]

Perasat Super-Supraglotik (*Super-Supraglottic Swallow*)

Sama dengan perasat supraglotik dengan penambahan instruksi untuk menahan napas sedikit lebih lama dan lebih dalam (*manuver valsava*). Tindakan ini bertujuan untuk menambah penutupan plika vokalis atau membantu penutupan plika ariepiglotis dan bagian posterior plika vokalis. Donzeli dan Brodi seperti dikutip oleh Murry dan Carrau[15] menyatakan pada perasat ini terjadi penutupan laring yang lebih maksimal dan waktu menelan yang lebih cepat dibandingkan perasat supraglotis.[12,13]

Effortful Swallow

Pasien diminta menelan sambil menekan (*squeeze*) bolus dengan kuat menggunakan kekuatan otot pangkal lidah dan faring. Perasat ini lebih mudah untuk diinstruksikan terutama pada pasien dengan gangguan kognitif, anak-anak dan gangguan sensoris berat. Penekanan ini membantu pendorongan bolus ke hipofaring pada kelemahan pergerakan lidah. Perasat ini harus hati-hati apabila digunakan pada pasien dengan kelemahan penutupan pita suara.[12,13]

Tabel 1. Teknik Postural untuk Mengurangi atau Eliminasi Aspirasi dan Residu[12,13]

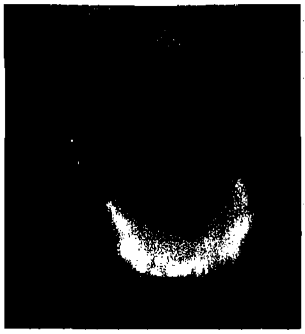
Kelainan	Aplikasi postural	Tujuan aplikasi postural
Pemanjangan waktu transit oral (berkurangnya propulsi bolus ke posterior oleh lidah)	kepala defleksi	Menggunakan gravitasi untuk membersihkan rongga mulut
Terlambatnya stimulasi fase faring (bolus melewati ramus mandibula tetapi fase faring tidak terpicu)	Dagu ke bawah (*chin down*)	Melebarkan valekula untuk cegah bolus masuk ke jalan napas; menyempitkan jalan masuk ke saluran napas, mengurangi risiko aspirasi
Berkurangnya gerak pangkal lidah ke posterior (residu di valekula)	Dagu ke bawah	Menekan pangkal lidah ke posterior ke arah dinding faring
Paralisis plika vokalis unilateral (aspirasi selama menelan)	Rotasi kepala ke sisi lesi	Menempatkan tekanan ekstrinsik pada kartilago tiroid, memperbaiki adduksi (penutupan) plika vokalis, dan mengarahkan bolus ke sisi lebih kuat
Berkurangnya penutupan bagian superior laring dan plika vokalis (aspirasi selama menelan)	Dagu ke bawah, rotasi kepala ke sisi lesi	Menempatkan epiglotis pada posisi lebih protektif; menyempitkan aliran masuk ke laring; memperbaiki penutupan plika vokalis dengan menggunakan tekanan ekstrinsik
Berkurangnya kontraksi faring (residu tersebar di faring)	Baring pada satu sisi	Eliminasi efek gravitasi terhadap residu di faring
Paresis faring unilateral (residu pada satu sisi faring)	Rotasi kepala ke sisi lesi	Eliminasi sisi paresis faring terhadap aliran bolus
Kelemahan unilateral oral dan faring pada sisi yang sama (residu di rongga mulut dan faring pada sisi sama	Kepala miring ke sisi lebih kuat	Mengarahkan bolus ke bawah pada sisi lebih sehat dengan gravitasi
Disfungsi krikofaring (residu di sinus piriformis)	Rotasi kepala	Menarik kartilago krikoid menjauhkan dari dinding faring posterior, mengurangi sisa tekanan pada sfingter krikofaring

Perasat Mendelsohn

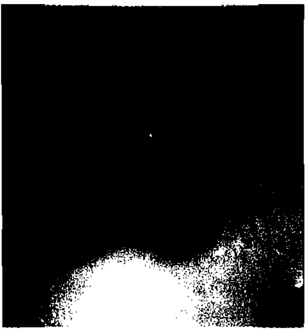
Perasat ini digunakan untuk mempermudah terbukanya otot sfingter esofagus atas. Pasien melakukan beberapa kali gerakan menelan sambil merasakan tonjolan tiroid terangkat. Kemudian pasien diminta menahan beberapa detik saat posisi tiroid terangkat (laring terelevasi). Laring yang dipertahankan saat elevasi akan mempermudah relaksasi sfingter esofagus atas sehingga dapat dilalui makanan. [12,13]

Perasat Menahan Lidah

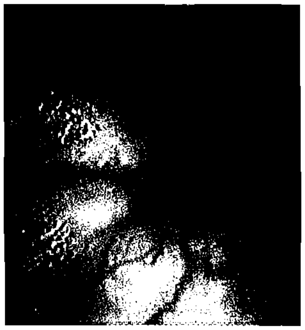
Pasien diminta untuk mengeluarkan lidah dan menahannya



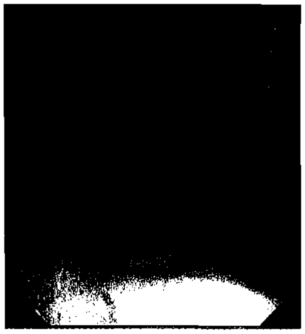
Gambar 3. Daerah hipofaring bebas dari residu



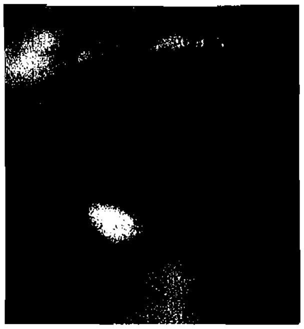
Gambar 4. Retrofleksi epiglotis saat menelan



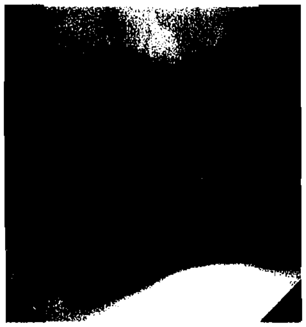
Gambar 1. Penutupan sfingter velofaring saat menelan



Gambar 2. Penutupan sfingter velofaring saat fonasi



Gambar 5. *Standing secretion* di hipofaring



Gambar 6. Residu makanan di valekula, sinus piriformis kanan/ kiri, dan postkrikoid

di antara kedua gigi (atas dan bawah) pada saat menelan. Tujuan perasat ini untuk meningkatkan tekanan pada saat terjadi kontak pangkal lidah dengan dinding faring. Perasat ini digunakan pada kelemahan lidah, pada pasien pasca-operasi regio mulut atau keganasan lidah.[12,13]

REFERENSI

1. Murry T, Carrau RL. Anatomy and Fuction of the Swallowing Mechanism. In: Murry T, Carrau RL, editors. Clinical Management of Swallowing Disorders. Second Edition. San Diego: Singular Publishing. 2006 p.19-33
2. Aviv JE, Murry T. FEESST Safety. In: Aviv JE, Murry T. editors. Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing with Sensory Testing. San Diego, Oxfrod: Plural Publishing Inc, 2005:p.88-95.
3. Mark L, Rainbow D. Subjective Assessment. In: Mark L, Rainbows D, editors. Working with Dysphagia. A Speech-mark Practical Therapy Manual. 1st ed. Oxon: Speechmark Publishing Ltd. 2001. p.35-72.
4. Murry T, Carrau RL. The abnormal Swallow : Conditions and Diseases In: Murry T, Carrau RL, editors Clinical Management of Swallowing Disorders. Second Edition. San Diego: Singular Publishing. 2006. p.37-80
5. Langmore SE, Aviv JN. Endoscopic Procedure to Evaluate Oropharyngeal Swallowing. In: Langmore SE, ed. Endoscopic Evaluation and Treatment of Swallowing Disorders. 1st ed. New York, Stuttgart: Thieme; 2001.p73-100.
6. Leonard R. Swallow Evalution with Flexible Videoendsocopy. In: Leonard R, Kendall K, editors. Dysphagia Assessment and Treatment Planning - A Team Approach. Second Edition. San Diego: Plural Publishing. 2008 p.161-80.
7. Aviv JE, Murry T. Cases. In: Aviv JE, Murry T. editors. Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing with Sensory Testing. San Diego, Oxfrod: Plural Publishing Inc, 2005:p.109-22.
8. Wu CH, Hsiao TY, Ko JY. Dysphagia after Radiotherapy: Endoscopic Examination of Swallowing in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:320-5
9. Tamin S, Ku PK, Cheung D. Assessment and management of dysphagia with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) and its future implementation in Indonesia. Otorhinolaringol.Indon.2004; 34 (4): 26-33
10. Tamin S. Disfagia orofaring. In: Iskandar N, Soepardi EA, Bashiruddin J, Restuti RD, editors: Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher. Edisi keenam. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007 p.281-4
11. Langmore SE. Scoring a FEES Examination. In: Langmore SE, ed. Endoscopic Evaluation and Treatment of Swallowing Disorders. 1st ed. New York, Stuttgart: Thieme; 2001.p101-43.
12. Murry T, Carrau RL. Non surgical Treatment of Swallowing Disorders. In: Murry T, Carrau RL, editors. Clinical Management of Swallowing Disorders. Second Edition. San Diego: Singular Publishing. 2006 p.139-67.
13. Mark L, Rainbow D. Pharyngeal State Management. In: Mark L, Rainbows D, editors. Working with Dysphagia. A Speechmark Practical Therapy Manual. 1st ed. Oxon: Speechmark Publishing Ltd. 2001. p.130-8.

50

ARTROSKOPI

Andri M T Lubis

PENDAHULUAN

Seiring dengan perkembangan teknik endoskopi maka saat ini banyak prosedur pembedahan yang sebelumnya memerlukan insisi atau luka yang besar menjadi jauh lebih minimal invasif. Endoskopi yang dipergunakan untuk daerah persendian disebut artroskopi. Profesor Kenji Takaji (1888-19663) dari Universitas Tokyo dianggap sebagai orang yang pertama kali mengaplikasikan prinsip-prinsip endoskopi pada sendi lutut, begitu pula dengan Severin Nordentoft. Sementara perintis bidang artroskopi lainnya adalah Eugen Bircher dan Michael Purman. Setelah Perang Dunia kedua, pengembangan teknik ini diteruskan oleh Masaki Watanabe dari Universitas Tokyo dan Robert W. Jackson dari Rumah Sakit Umum Toronto. Kemudian pada tahun 1974 didirikan *International Arthroscopy Association* (IAA) di Philadelphia dengan Profesor Watanabe sebagai ketua pertamanya. Saat ini organisasi tingkat dunia yang banyak berhubungan dengan artroskopi telah bertambah jumlahnya dan salah satu di antaranya adalah *International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthopaedic Sports Medicine* (ISAKOS). Di samping itu, *International Cartilage Repair Society* (ICRS) juga merupakan suatu wadah yang seringkali berkaitan dengan perkembangan artroskopi di dunia. Sedangkan di Asia telah berdiri organisasi *Asian Pacific Orthopaedic Society for Sport Medicine (APOSSM),* dan *Asian Arthroscopy Congress* (AAC). Perkembangan teknik dan alat artroskopi yang sangat pesat dalam dekade terakhir ini mengakibatkan semakin banyak prosedur yang dapat dilakukan dengan tindakan minimal invasif menggunakan bantuan artroskopi.

INSTRUMENTASI PADA ARTROSKOPI

Secara garis besar tindakan artroskopi memerlukan artroskop dengan diameter antara 2,7 sampai 7,5 mm. Sementara sudut inklinasi lensa artroskopi bagian distal bervariasi dari 10-120 derajat, namun yang terbanyak di pasaran adalah lensa dengan sudut 30 dan 70 derajat. Akan tetapi pada saat ini lebih dari 90% prosedur artroskopi dikerjakan dengan menggunakan artroskop 30 derajat. Alat-alat lain yang diperlukan dalam prosedur ini adalah sumber cahaya, layar monitor, motor unit untuk *shaver*, pompa air dan alat perekam. Selain itu terdapat pula instrumentasi khusus yang diperlukan untuk masing-masing indikasi pada prosedur artroskopi.

Gambar 1. Tindakan artroskopi pada sendi lutut. Luka yang diperlukan sangat kecil. Umumnya dibutuhkan sekitar 2 sampai 3 insisi kecil sebagai portal. Operator dapat melihat keadaan dalam sendi lutut melalui monitor.

INDIKASI-INDIKASI PROSEDUR ARTROSKOPI

Artroskopi saat ini dapat membantu tindakan pada berbagai sendi, dan prosedur ini sangat sering digunakan terutama pada sendi besar seperti sendi lutut dan sendi bahu. Artroskopi juga dapat digunakan pada sendi yang lebih kecil seperti sendi pergelangan kaki (*ankle*), sendi siku, sendi pergelangan tangan (*wrist*), dan kadang kala juga digunakan pada sendi panggul. Endoskopi juga dapat dipakai untuk membantu operasi tulang belakang, tetapi tidak akan dibahas pada bab ini.

Saat ini indikasi utama penggunaan alat artroskopi adalah untuk membantu penanganan operasi akibat cedera olah raga dan kecelakaan di samping penanganan masalah penyakit degeneratif. Oleh karena itu, di banyak negara, ahli ortopedi yang memfokuskan diri pada prosedur artroskopi disebut *sports surgeon*.

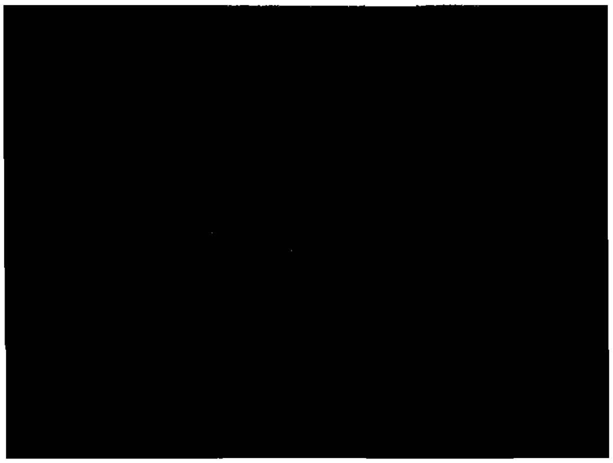
OSTEOARTRITIS

Pada awalnya tindakan *debridement arthroscopy* terutama pada sendi lutut sangat banyak dikerjakan dan merupakan salah satu prosedur yang paling sering dilakukan dalam bidang orthopaedi. *Debridement arthroscopy* pada mulanya dianggap mampu mengurangi keluhan pada osteoartritis khususnya pada sendi lutut dan mengurangi sel-sel peradangan, sitokin pro-inflamasi yang terdapat pada sendi lutut. Akan tetapi banyak penelitian terkini menunjukkan bahwa hasil *debridement arthroscopy* kurang lebih sama dengan placebo bahkan pada beberapa kasus lebih buruk daripada placebo. *American Academy of Orthopaedic Surgeon* (AAOS) maupun *International Society of Cartilage Repair* (ICRS) saat ini merekomendasikan *debridement arthroscopy* untuk osteoartritis hanya dilakukan apabila terdapat dua kelainan, yaitu ruptur meniskus atau terdapat *loose bodies* sehingga tindakan artroskopi dapat dipergunakan untuk melakukan menisektomi ataupun pengeluaran *loose bodies*. Akan tetapi osteoartritis perlu dibedakan dengan suatu keadaan berupa cedera kartilago. Cedera pada kartilago dapat berupa defek yang cukup dalam dan besar tetapi tidak meluas pada keseluruhan sendi lutut. Pada jenis masalah ini, dapat dilakukan penatalaksanaan mikrofraktur dengan bantuan artroskopi. Selain itu dapat pula dilakukan *mozaicplasty, autologous chondrocyte transplantation* maupun penatalaksanaan dengan sel punca, yang dalam pelaksanaannya dapat memanfaatkan artroskopi.

REKONSTRUKSI LIGAMENTUM PADA SENDI LUTUT

Pada sendi lutut terdapat empat ligamentum utama, yaitu ligamentum cruciatum anterior, ligamentum cruciatum posterior, ligamentum kolateral medial dan ligamentum kolateral lateral. Sebelum masuk dalam era artroskopi, apabila terjadi cedera maka rekonstruksi ligamentum-ligamentum tersebut harus dilakukan dengan teknik operasi terbuka. Pada umumnya, luka operasi pun besar karena beberapa ligamentum sulit dicapai, seperti misalnya ligamentum cruciatum, sehingga patella perlu didislokasikan untuk mencapai ligamentum tersebut. Sebagai akibatnya nyeri pasca operasi cukup hebat, luka insisi besar, dan fase pemulihan menjadi lebih lama. Dengan bantuan artroskopi maka insisi menjadi jauh lebih kecil, patella tidak perlu didislokasikan sehingga nyeri pasca operasi tidak terlalu berat dan rehabilitasi menjadi lebih cepat. Agar operasi menggunakan artroskopi ini dapat berjalan optimal maka penentuan portal menjadi sangat penting.

Gambar 2. Contoh *graft tendon semitendinosus* dan gracilis yang dapat dipakai sebagai tendon *graft* untuk rekonstruksi ligamentum krusiatum anterior maupun ligamentum krusiatum posterior



Gambar 3. Contoh luka insisi pada rekonstruksi ligamentum krusiatum anterior. Sekalipun pada pasien ini dilakukan rekonstruksi kedua *bundle* ligamentum krusiatum anterior, yaitu *bundle* anteromedial dan bundle posterolateral, akan tetapi hanya diperlukan tiga luka insisi untuk portal dan satu luka kecil untuk mengambil *graft*.

MENISEKTOMI DAN PERBAIKAN (*REPAIR*) MENISKUS

Pada sendi lutut terdapat dua menisci, yaitu meniskus medial yang lebih besar dan meniskus lateral yang lebih kecil. Meniskus tidak mempunyai perdarahan yang baik, sehingga sangat sulit sembuh bila terjadi robekan. Sebelum era artroskopi, apabila terjadi robekan pada meniskus hingga menimbulkan nyeri yang mengganggu, maka terpaksa dilakukan operasi terbuka dengan melakukan menisektomi total. Bahkan sekalipun robekan cuma sedikit, akan tetapi sering kali seluruh meniskus harus diangkat/ dibuang. Dengan bantuan artroskopi, ahli bedah orthopaedi dapat memilih bagian yang rusak dan membuang bagian tersebut saja. Dengan demikian pada cedera meniskus saat ini telah dapat dilakukan menisektomi subtotal bahkan menisektomi parsial.

Dilihat dari segi perdarahannya, meniskus dibagi dalam tiga zona, mulai dari perifer yaitu *red-red zone*, *red-white zone* dan *white-white zone*. *Red-red zone* merupakan area yang paling baik perdarahannya, sehingga apabila robekan terjadi pada zona ini maka dengan bantuan artroskopi dimungkinkan perbaikan dan penjahitan meniskus yang robek. Banyak penelitian membuktikan bahwa bila seseorang tidak mempunyai meniskus lagi, misalnya akibat menisektomi total, maka risiko terjadinya osteoartritis menjadi lebih besar. Bahkan pada penelitian osteoartritis pada hewan coba ditemukan bahwa apabila meniskus hewan coba tersebut diambil maka hewan tersebut akan mengalami osteoartritis.

MANFAAT LAIN PROSEDUR ARTROSKOPI PADA SENDI LUTUT

Selain hal-hal yang telah dikemukakan di atas, artroskopi juga bermanfaat dalam mengeluarkan *loose bodies* (benda lepas) di dalam sendi lutut, melakukan biopsi, terutama biopsi sinovium pada sendi lutut. Biopsi sinovium ini sering kali diperlukan untuk menunjang diagnosis suatu penyakit.

PEMANFAATAN ARTROSKOPI PADA SENDI BAHU

Artroskopi Diagnostik dan *Debridement*

Kadang kala diperlukan pemeriksaan artroskopi diagnostik untuk menunjang suatu diagnosis penyakit. Namun dengan adanya pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) maka pemanfaatan artroskopi untuk tujuan diagnostik semakin berkurang walaupun pencitraan MRI pada bahu lebih baik apabila menggunakan artrogram sehingga gambaran kelainan sendi bahu menjadi lebih jelas. Artroskopi mempunyai peran didalam melakukan pembersihan atau *debridement* pada sendi bahu, seperti pada kasus artritis sepsis, adanya *loose body* maupun untuk tindakan biopsi.

Penanganan Dislokasi Bahu Berulang

Seseorang yang mengalami dislokasi pada bahunya, akan mengalami robekan pada labrum glenoid yang disertai dengan mengendurnya kapsul bahu. Hal ini akan mengakibatkan dislokasi pada sendi bahu menjadi semakin mudah dan cenderung berulang. Dislokasi yang berulang ini akan mengakibatkan terdapatnya lesi Bankart, yang ditandai dengan robekan labrum dari glenoid di sisi anteroinferior terhadap glenoid sehingga kapsul sendi bahu pun menjadi semakin kendur. Pasien seperti ini memerlukan perbaikan melalui operasi yang dikenal sebagai *Bankart repair*. Teknik Bankart jauh lebih baik daripada teknik Bristow, karena teknik Bankart lebih fisiologis dan anatomis, sedangkan teknik Bristow dapat mengakibatkan berkurangnya gerakan rotasi eksterna sendi bahu pasca operasi. Dengan bantuan artroskopi maka operasi perbaikan lesi Bankart menjadi lebih mudah. Umumnya pada *Bankart repair* diperlukan tiga portal atau insisi saja, tanpa perlu memotong otot sama sekali. Dengan demikian alat teropong sendi dapat langsung mempunyai akses pada sendi bahu dan membantu operasi perbaikan. Otot subskapularis tidak perlu dibuka, seperti umumnya pada operasi konvensional tanpa bantuan artroskopi. Sementara itu, *anchor screw* dan benang juga dapat dengan lebih mudah diimplantasikan. Sebagai konsekuensinya, rehabilitasi akan lebih cepat dan baik. Oleh karena insisi tidak besar maka nyeri jauh lebih ringan dan secara kosmetik menjadi jauh lebih baik.

Penanganan Sindrom *Impingement*

Saat ini masalah degeneratif semakin banyak ditemukan di pelbagai negara dan akan menjadi masalah yang semakin meningkat sejalan dengan bertambahnya populasi usia lanjut. Pada populasi lanjut usia pada umumnya terjadi perubahan bentuk pada akromion skapula. Bigliani membagi bentuk akromion menjadi tiga tipe, yaitu datar, *curved* (melengkung) dan *hooked* (menyudut). Hal tersebut terjadi karena adanya pembentukan osteofit pada ujung akromion. Akromion yang berbentuk *curved* ataupun *hooked* mengakibatkan ruang subskromial menyempit. Sebagai akibatnya, otot-otot *rotator cuff* yang bergerak di bawahnya menjadi terjepit, terutama otot supraspinatus saat gerakan abduksi bahu. Hal tersebut dapat mengakibatkan rasa sakit, yang dikenal sebagai *pain arch syndrome*, yang ditandai oleh nyeri abduksi bahu, terutama pada 60 sampai 120 derajat.

Apabila penanganan konservatif, baik dengan pemberian antiinflamasi maupun fisioterapi, tidak menolong maka diperlukan tindakan pembedahan berupa *acromioplasty* atau dekompresi ruang subakromial. Walaupun prosedur tersebut dapat dilakukan dengan teknik operasi konvensional, akan tetapi tentunya akan lebih baik bila menggunakan bantuan artroskopi, karena luka yang jauh lebih kecil dan tidak banyak jaringan yang rusak.

Perbaikan Robekan Otot *Rotator Cuff*

Otot-otot *rotator cuff* merupakan otot-otot yang melakukan gerakan perputaran pada sendi bahu. Otot-otot tersebut adalah supraspinatus, infraspinatus, subskapularis dan teres minor. Seperti telah dikemukakan sebelumnya, sejalan dengan pertambahan usia, seseorang berisiko menderita *impingement* pada sendi bahunya. Akromion yang menjadi *curved* ataupun *hooked* dapat menjadi sangat tajam dan mengakibatkan iritasi terus menerus terhadap *rotator cuff* pada saat gerakan perputaran sendi bahu. Sebagai akibatnya, lama kelamaan otot-otot *rotator cuff* tersebut dapat putus. Pasien akan mengeluh nyeri dan terbatas gerakan pada sendi bahu.

Teknik operasi untuk perbaikan otot *rotator cuff* dapat dilakukan dengan operasi terbuka yang konvensional. Ada pula teknik yang disebut perbaikan terbuka mini (*mini open repair*), dimana dilakukan dekompresi subacromial atau acromioplasty dengan bantuan artroskopi dan selanjutnya perbaikan otot yang robek secara terbuka. Dengan kemajuan artroskopi yang sangat pesat maka saat ini telah dapat dilakukan pebaikan robekan otot *rotator cuff* sepenuhnya dengan bantuan artroskopi. Dengan demikian maka rehabilitasi pasca operasi menjadi lebih cepat dan nyeri lebih ringan.

Lesi Patologis Lain pada Sendi Bahu

Terdapat beberapa jenis lesi patologis lain yang dapat diperbaiki dengan bantuan artroskopi, yaitu antara lain:

Lesi SLAP (*Superior Labrum Anterior Posterior Lesion*), yang merupakan keadaan patologis dimana terjadi robekan labrum pada bagian superior glenoid, di sekitar lokasi origo kaput longus otot biceps brachii. Lesi ini jauh lebih mudah diperbaiki dengan bantuan artroskopi.

Bony Bankart yang merupakan variasi dari lesi Bankart, dimana terjadi robekan labrum pada sisi anterior inferior glenoid, akan tetapi terdapat pula fragmen tulang glenoid kecil yang pecah dan mengikuti labrum yang robek. Dengan bantuan artroskopi perbaikan cedera ini tidak memerlukan sayatan besar ataupun perobekan otot.

ALPSA (*Anterior Labrum Periosteal Sleeve Avulsion*). Lesi ini juga merupakan variasi lesi Bankart dimana terjadi robekan labrum di sisi anterior inferior glenoid, akan tetapi periosteum pada tulang glenoid juga tercabik dan mengikuti labrum yang robek.

PEMANFAATAN ARTROSKOPI PADA SENDI PANGGUL

Beberapa masalah pada sendi panggul dapat diatasi dengan bantuan artroskopi, antara lain pada pembersihan *loose bodies*, pembersihan osteofit yang mengganggu, robekan labral, peradangan sinovium dan cedera kartilago.

PEMANFAATAN ARTROSKOPI PADA SENDI KECIL

Pemanfaatan artroskopi pada sendi kecil memerlukan teropong (*scope*) yang lebih kecil. Begitu pula instrumentasi yang dipergunakan, semuanya berbeda dan menggunakan instrumen yang jauh lebih kecil dibandingkan prosedur pada sendi besar. Apabila menggunakan instrumen seperti pada sendi besar untuk penanganan sendi kecil, justru dapat mengakibatkan cedera pada sendi yang lebih kecil tersebut.

SENDI SIKU

Indikasi pemanfaatan artroskopi pada sendi siku antara lain untuk *debridement* sendi siku, pembersihan *loose bodies*, penanganan kekakuan sendi siku, penanganan *tennis elbow*, penanganan osteokondritis disekans, sinovektomi partial, penanganan pembebasan kontraktur, penanganan instabilitas ligamen serta membantu evaluasi patah tulang.

SENDI PERGELANGAN TANGAN

Indikasi pemanfaatan artroskopi pada sendi per-gelangan tangan antara lain untuk indikasi membantu diagnosis yang sulit dengan pemeriksaan radiologi, penanganan sindroma *carpal tunnel*, penanganan robekan kartilago triangular, penanganan robekan *scapholunate*, sinovektomi, pembersihan artritis septik, pengeluaran *loose bodies*, penanganan cedera kartilago sendi dan reseksi artroplasti.

SENDI PERGELANGAN KAKI

Indikasi pemanfaatan artroskopi pada sendi per-gelangan kaki antara lain untuk indikasi pembersihan *loose bodies* atau fragmen osteokondral, kondroplasti, sinovektomi, reseksi jaringan lunak pada sindroma impingement, pembersihan jaringan parut dan penanganan *osteochondritis dissecans* (OCD). Artroskopi juga dapat membantu prosedur artrodesis pergelangan kaki, sebagai alternatif prosedur artrodesis terbuka.

REFERENSI

1. Burkhart SS, Lo IKY, Brady P. A cowboy's guide to advanced shoulder arthroscopy. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2006.

2. Cho NS, Lubis AM, Ha JH, Rhee YG. Clinical results of arthroscopic Bankart repair with knot-tying and knotless suture anchors. Arthroscopy. 2006;22(12):1276-82.
3. Cole BJ, Sekiya JK. Surgical techniques of the shoulder, elbow, and knee in sports medicine. Philadelphia: Saunders (Elsevier Science USA); 2008.
4. Lubis AM, Sandhow L, Lubis VK, et al. Isolation and cultivation of mesenchymal stem cells from iliac crest bone marrow for further cartilage defect management. Acta Med Indones. 2011;43(3):178-84.
5. McGinty JB, Burkhart SS, Jackson RW, Johnson DH, Richmond JC, editors. Operative arthroscopy. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2003.
6. Miller MD, Howard RF, Plancher KD. Surgical atlas of sports medicine. Philadelphia: Saunders (Elsevier Science USA); 2003.
7. Moseley JB, O>Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 2002;347(2):81-8.
8. Pedowitz RA, O'Connor JJ, Akeson WH, editors. Daniel's knee injuries. Ligament and cartilage structure, function, injury, and repair. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2003.
9. Rockwood, Jr. CA, Matsen III FA, Wirth MA, Lippitt SB, editors. The shoulder. 3rd ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders (Elsevier Science USA); 2004.

51

ULTRASONOGRAFI ENDOSKOPIK

Marcellus Simadibrata K

PENDAHULUAN

Pemeriksaan ultrasonografi endoskopik (*Endoscopic ultrasonography*, EUS) digunakan untuk memeriksa mukosa/dinding saluran cerna bagian atas dan bawah serta organ-organ sekitarnya.[1] Pemeriksaan ini dapat mendiagnosis beberapa penyakit misal kelainan pankreas, saluran empedu, dan kandung empedu, pembesaran kelenjar getah bening karena berbagai penyebab misalnya metastase kanker .[1-3]

DEFINISI

Ultrasonografi endoskopik didefinisikan sebagai sebuah prosedur tindakan medik yang menggabungkan endoskopi dan ultrasonografi untuk mendapatkan gambaran dan informasi mengenai dinding saluran cerna, organ-organ dan jaringan di sekitarnya. Gelombang suara dikirim ke dinding saluran cerna melalui probe ultrasonografi yang melekat pada ujung endoskop. Kemudian pola ekho yang dibentuk oleh gelombang suara yang terefleksi diterjemahkan ke dalam gambar dinding saluran cerna oleh komputer.[4, 5]

INDIKASI

Indikasi EUS antara lain: menentukan stadium kanker esofagus-lambung-pankreas-rektum dan paru; mengevaluasi pankreatitis kronik dan tumor atau kista pankreas; memastikan kelainan saluran empedu termasuk batu pada saluran empedu atau kandung empedu; memastikan tumor saluran empedu, kandung empedu, atau hati; mempelajari otot-otot rektum bawah dan *anal canal* dalam mengevaluasi penyebab *fecal incontinence*; mempelajari lesi submukosa seperti nodul atau *bumps* yang bersembunyi di dalam dinding usus yang tertutup mukosa usus normal misal *Gastrointestinal stromal tumor*(GIST); mempelajari aliran darah di dalam pembuluh darah menggunakan ultrasonografi Doppler; dan mendapatkan contoh jaringan (aspirasi jarum halus/ FNA) dengan memasukkan jarum khusus, dalam bimbingan ultrasonografi ke dalam kelenjar limfe yang membesar atau curiga tumor untuk pemeriksaan patologi anatomi.[5, 6, 7]

KOMPLIKASI

Komplikasi EUS terjadi pada sekitar 1 diantara 2000 tindakan. Komplikasi yang timbul antara lain *hives*, ruam kulit atau mual akibat obat-obat yang dipakai selama pemeriksaan EUS. Komplikasi serius yang dapat terjadi tetapi jarang yaitu perforasi.[5]

PERSIAPAN EUS

Untuk pemeriksaan EUS saluran gastrointestinal atas, pasien harus puasa makan dan minum minimal 6 jam sebelumnya.[1, 5]

Untuk pemeriksaan EUS saluran gastrointestinal bawah (rektum dan kolon), pasien mengonsumsi cairan pembersih kolon atau diet cairan jernih dikombinasi dengan laksatif atau enema sebelum pemeriksaan.[1]

Kebanyakan obat yang dikonsumsi dapat diteruskan sampai hari pemeriksaan EUS. Tanyakan pada pasien obat-obat yang telah dikonsumsi. Obat-obat antikoagulan (warfarin atau heparin) dan klopidogrel harus distop sebelum prosedur. Insulin juga harus distop pada hari pemeriksaan EUS. Secara umum, obat aspirin dan OAINS (ibuprofen, naproxen, dan lain-lain) masih dapat dikonsumsi sebelum pemeriksaan EUS. Jika ada alergi terhadap lateks, harus hati-hati kemungkinan syok anafilaktik.[1] Harus ditanyakan apakah ada alergi obat atau bahan lain misal iodine atau *shellfish* pada anamnesis. Penyakit serius juga harus ditanyakan antara lain penyakit jantung, penyakit paru, diabetes melitus sebelum tindakan. Jika akan dilakukan aspirasi jarum halus, harus dilakukan pemeriksaan pembekuan darah. Harus ditanyakan apakah pasien memiliki penyakit gangguan perdarahan atau minum obat-obatan yang mengganggu pembekuan darah (seperti Coumadin) atau gangguan fungsi trombosit (seperti aspirin, Motrin, ibuprofen, Aleve dan OAINS lainnya). Antibiotik biasanya tidak diperlukan sehabis tindakan EUS, kecuali bila pasien memiliki penyakit katup jantung.

EUS dilakukan dengan bantuan sedasi, jadi pasien tidak dapat bekerja atau mengendarai mobil selama 24 jam. Setelah tindakan pasien harus ditemani orang lain untuk mengantarnya ke rumah.

KOMPLIKASI EUS

Komplikasi pemeriksaan EUS jarang didapatkan. Komplikasi yang didapatkan antara lain perdarahan akibat biopsi, sakit tenggorokan, efek samping terhadap obat sedatif, aspirasi isi lambung ke dalam paru, infeksi, komplikasi penyakit jantung/paru, dan perforasi (jarang). [1]

MACAM/TIPE EUS

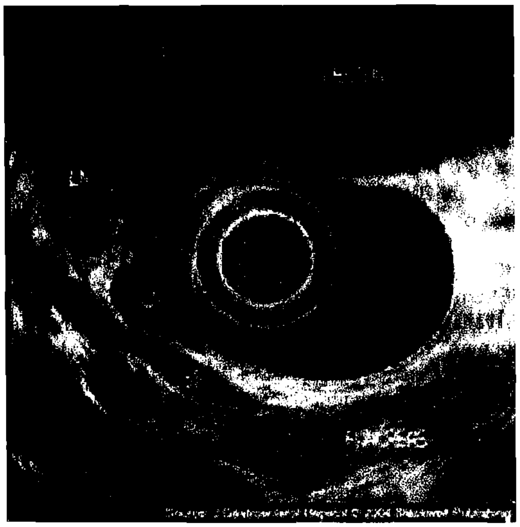
Menurut tujuan pemeriksaan, EUS dibagi 2 yaitu diagnostik dan terapeutik. Menurut jenisnya alat EUS dibagi menjadi EUS radial dan EUS linear. EUS radial lebih banyak dipakai untuk diagnostik kelainan saluran cerna, sedangkan EUS linear selain diagnostik dapat dipakai sebagai modalitas terapi untuk punksi cairan kista dan biopsi jarum halus(FNAB).[3](lihat gambar 1,2,3)

FREKUENSI EUS

Frekuensi probe EUS bervariasi dari 7,5 sampai dengan 12 MHz.[9]

KESIMPULAN

Ultrasonografi endoskopik (EUS) merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang berguna untuk menegakkan diagnosis dan terapi kelainan saluran cerna dan organ-organ disekitarnya.



Gambar 1 . EUS radial mendiagnosis tumor saluran cerna dan metastase kelenjar getah bening.

Gambar 2. Punksi pseudokista pankreas memakai EUS linear

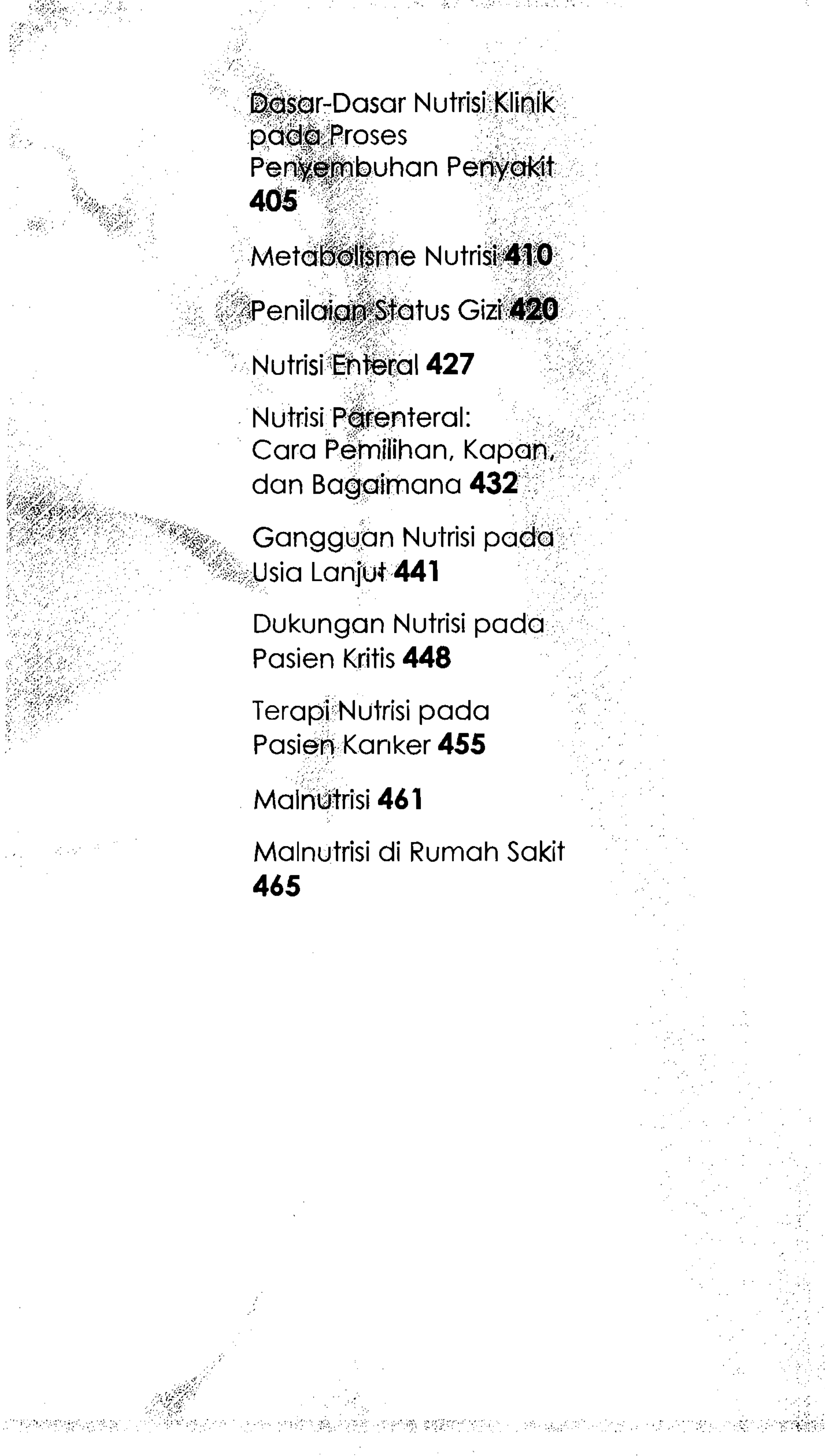
REFERENSI

1. Understanding EUS (Endoscopic Ultrasonography). Available from url: http://www.asge.org/patients/patients.aspx?id=380. Accessed 4 January 2012.
2. Skordilis P, Mouzas IA, Dimoulios PD, Alexandrakis G, Moschandrea J, Kouroumalis E. Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study. BMC Surg. 2002; 2: 1.
3. Saftoiu A, Cazacu SM. Linear Endoscopic Ultrasound Atlas. Accessed 5 January 2011Available from url: http://www.eusatlas.ro/..
4. Endoscopic ultrasonography (EUS). Accessed 19 January 2012. Available from url:http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/EUS
5. Endoscopic Ultrasound. Accessed 19 Januari 2012. Available from url: http://www.medicinenet.com/endoscopic_ultrasound/page2.htm.

6. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there Yet? J Pancreas(Online) 2004;5(1): 1-7.
7. Akahoshi K, Oya M. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach: How to manage? World J Gastrointes Endosc. 2010; 2(8): 271-7.
8. Yahoo Indonesia. Gambar Endosonography. Accessed 23 January 2012. Available from url://http://id.images.search.yahoo.com/search/images;_ylt=AhCI4o0XkE.e7LGns9dv.Lxuf445;_ylc=X1MDOTY1NjQwMDQ2BF9yAzIEZnIDeWZwLXQtNzEzBG5fZ3BzA.
9. EUS in Benign Pancreatic Disease. Accessed 19 January 2012. Available from url: http://www.eusimaging.com/reference/benign2.html
10. Irisawa A. Current role of radial and curved-linear arrayed EUS scopes for diagnosis of pancreatic abnormalities in Japan. Dig Endosc.2011; 23(Issue suppl s1): 9-11.

BAB 6

NUTRISI KLINIK



Dasar-Dasar Nutrisi Klinik pada Proses Penyembuhan Penyakit **405**

Metabolisme Nutrisi **410**

Penilaian Status Gizi **420**

Nutrisi Enteral **427**

Nutrisi Parenteral: Cara Pemilihan, Kapan, dan Bagaimana **432**

Gangguan Nutrisi pada Usia Lanjut **441**

Dukungan Nutrisi pada Pasien Kritis **448**

Terapi Nutrisi pada Pasien Kanker **455**

Malnutrisi **461**

Malnutrisi di Rumah Sakit **465**

52

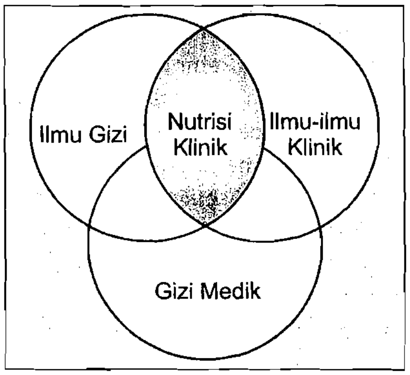
DASAR-DASAR NUTRISI KLINIK PADA PROSES PENYEMBUHAN PENYAKIT

Daldiyono, Ari Fahrial Syam

DEFINISI

Nutrisi Klinik merupakan bidang ilmu kombinasi (Integrasi) antara ilmu gizi dan ilmu tentang penyakit, terutama yang bersangkutan dengan proses penyembuhan.

Ilmu Gizi adalah ilmu yang mempelajari zat makanan (nutrisi) dalam kaitannya dengan pemeliharaan kesehatan, pencegahan dan penyembuhan penyakit, beserta proses pengolahan dan penyajian makanan. Berbagai terminologi sejenis.



Gambar 1. Kaitan antara ilmu gizi, gizi medik dan nutrisi klinik

NUTRISI KLINIK DALAM BIDANG PENYAKIT DALAM

Nutrisi klinik dalam bidang penyakit dalam adalah nutrisi untuk orang sakit khususnya dalam bidang ilmu penyakit yang berkaitan dengan proses penyembuhan, lebih tegasnya nutrisi berperan sebagai dasar proses penyembuhan.

Pada suatu proses penyembuhan dibutuhkan berbagai rangkaian reaksi kimiawi dan enzimatik. Agar proses penyembuhan tersebut dapat berjalan sesuai dengan apa yang diharapkan tergantung pula pada asupan makan termasuk asupan mineral, vitamin dan air.[1] Oleh karena itu apabila asupan makan dan minum tidak terpenuhi maka proses penyembuhan yang diharapkan tidak berjalan optimal seperti yang diharapkan (Gambar 2).

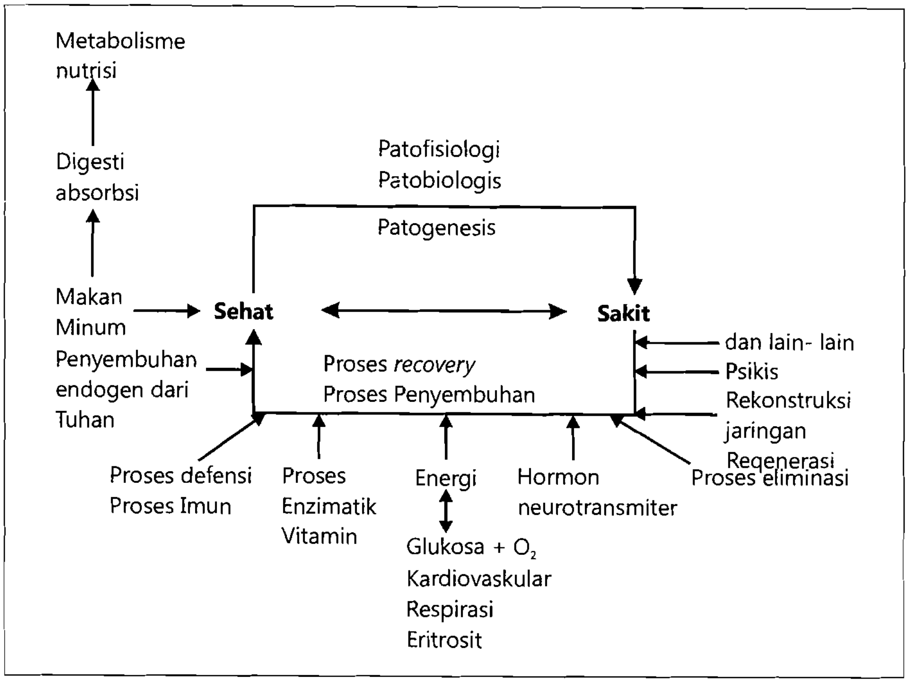
PROSES METABOLISME ZAT GIZI

Metabolisme zat gizi secara garis besar dapat dibagi menjadi 3 bagian besar yaitu pemecahan zat gizi untuk utilisasi, proses pembentukan energi dan regenerasi sel. (Gambar 3)

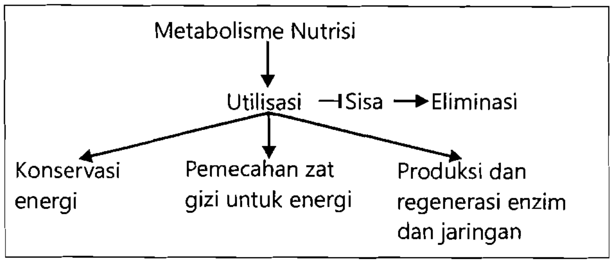
Untuk memahami metabolisme produksi jaringan dan proses regenerasi dapat disimak perubahan dari telur ke anak ayam. Dalam proses perubahan telur menjadi ayam dibutuhkan energi CO_2 dan O_2 dan proses pengeraman. Melalui proses metabolisme dalam telur putih dan kuning telur serta faktor genetik membentuk bagian-bagian dari organ tubuh dari anak ayam.

Karbohidrat. Metabolisme karbohidrat meliputi: 1). Pembentukan ATP melalui glukosa, galaktosa, dan fruktosa; 2). Membentuk Karboprotein; 3). Glukosa membentuk ribosa untuk sintesis asam nukleat; 4). Konservasi karbohidrat glikogen.[2]

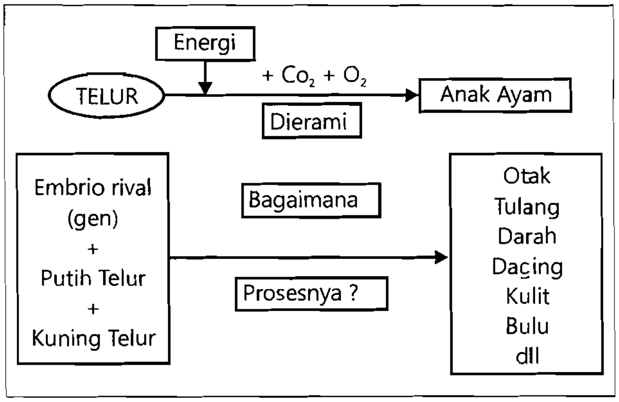
Protein, terdiri dari molekul-molekul besar dengan berat molekul yang bervariasi dari 1000 sampai lebih dari 1.000.000. Protein dapat dipecah melalui proses hidrolisis ke dalam bentuk-bentuk yang lebih sederhana yang kita kenal sebagai asam amino. Protein dipecah menjadi asam


Metabolisme nutrisi
Digesti absorbsi
Patofisiologi
Patobiologis
Patogenesis
Makan
Minum
Penyembuhan endogen dari Tuhan
Sehat
Sakit
Proses recovery
Proses Penyembuhan
dan lain- lain
Psikis
Rekonstruksi jaringan
Regenerasi
Proses eliminasi
Proses defensi
Proses Imun
Proses Enzimatik
Vitamin
Energi
Glukosa + O2
Kardiovaskular
Respirasi
Eritrosit
Hormon
neurotransmiter

Gambar 2. Kesatuan ilmu nutrisi klinik (*scientific entity of clinical nutrition*)


Metabolisme Nutrisi
Utilisasi
Sisa
Eliminasi
Konservasi energi
Pemecahan zat gizi untuk energi
Produksi dan regenerasi enzim dan jaringan

Gambar 3. Garis besar metabolisme zat gizi = nutris


Energi
+ Co2 + O2
TELUR
Anak Ayam
Dierami
Embrio rival (gen) + Putih Telur + Kuning Telur
Bagaimana
Prosesnya ?
Otak
Tulang
Darah
Daging
Kulit
Bulu
dll

Gambar 4. Problematik keilmuan produksi jaringan dan regenerasi dari zat gizi

amino dan sebaliknya asam amino bergabung membentuk protein. Ada 20 asam amino yang ditemukan dialam. Asam amino berikatan satu sama lain dalam molekul protein melalui ikatan Peptida (dipeptida), dimana gugus amino dari satu asam amino berikatan dengan gugus karboksil dari asam amino yang lain. Dipeptida saling berikatan membentuk polipeptida dan selanjutnya menjadi struktur protein.[3]

Lipid. Lipid selain berperan sebagai sumber energi juga mempunyai peran sebagai regulator metabolik. Metabolisme lipid untuk energi dari makanan. Trigliserida terdiri dari gliserol dan asam lemak. Gliserol akan dipecah menjadi gliserophosfat kemudian piruvat dan bentuk akhirnya asetil CoA yang masuk proses metabolisme melalui Siklus Krebs. Sedang asam lemak sendiri terdiri dari asam lemak esensial (Omega3, omega 6 dan Arakhidonat) yang dipecah menjadi Asetil CoA untuk memproduksi kolesterol.[4] Kolesterol sendiri mempunyai peran untuk pembentukan membran sel, sebagai bagian dari garam empedu untuk proses digesti lemak (emulsi lemak) dan peran kolesterol lain untuk membentuk berbagai hormon yang dibutuhkan oleh tubuh seperti kortisol, aldosteron, testosterone serta estrogen dan progesteron.

Air = Pembentuk tubuh terpenting dalam bentuk cair, 60% berat badan terdiri dari air. Air yang ada didalam tubuh terdapat pada intravaskular, intraselular, cairan interstitial. Air juga berperan sebagai pelarut untuk eliminasi zat sisa yang tak berguna *(end product).*

Mineral. Kalium dalam sel berperan untuk menjaga homeostasis keseimbangan elektorlit dan asam basa, Posfat berperan dalam pembentukan membran fosfolipid, sulfat untuk membentuk protein. Natrium sendiri merupakan salah satu elektrolit utama dalam tubuh berperan sebagai kation dan agen osmotik dari cairan ekstraselular.

Trace Element. Sejumlah elemen dengan jumlah sangat kecil dapat sangat dibutuhkan oleh tubuh karena sangat penting untuk proses tumbuh kembang dan menjaga kesehatan secara umum. Beberapa zat elemen penting antara lain Fe, Sulfur, Mn, Zn, Se dan I. Fe dibutuhkan untuk pembentukan hemoglobin. *Trace element* lain mempunyai peran pada reaksi enzimatik, sebagai antioksidan dan sebagai donor dan reseptor elektron.

Vitamin. Vitamin bekerja dalam proses enzimatik dalam semua metabolisme dan tiap vitamin berperan secara spesifik.

Enzim adalah katalisator dalam semua proses metabolisme yang terpenting adalah donor dan/ atau reseptor elektron.

Serat. Terdapat 2 jenis serat yang berperan dalam tubuh manusia , yaitu:

1). Serat kasar, panjang dan kuat (*Rough Fiber*). Tidak berubah selama pencernaan hanya hancur dalam proses pengunyahan, berguna untuk: a). Menahan air, b). Memberi volume feses agar berbentuk padat dan lunak, menyebabkan peregangan usus dan merangsang peristalsis, Contoh: selulose pada sayur dan buah;

2). Serat halus larut dalam air (*fine fibre water soluble*). Terdapat pada sayur dan buah yang lunak. Macam-macamnya: pektin, lignin dan laktulosa.

Berfungsi sebagai prebiotik memberi makanan bakteri yang baik dalam intestin dan kolon. Bakteri tersebut disebut probiotik yaitu Laktobasilus spp, Bifidobakteria spp, Enterobactericae spp.

Probiotik tersebut membentuk vitamin K, Biotin dan merangsang terbentuk zat imun. Selain itu serat halus dalam kolon difermentasi oleh probiotik menjadi asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acid*) yaitu asetat, propionat dan butirat. Asam lemak rantai pendek dikonsumsi kolonosit sebagai substrat energi yang utama. Jadi, hidupnya kolonosit tergantung pada prebiotik dan probiotik.

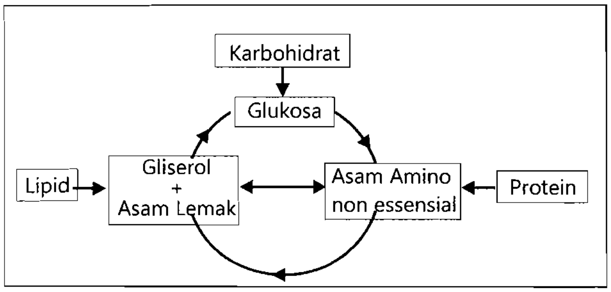
INTERAKSI DAN INTERRELASI

Interaksi dan interrelasi terjadi antara karbohidrat, lemak dan protein. Ada 2 jenis Interaksi dan Interrelasi : a). Saling menjadi; b). Konversi membentuk energi (Glukoneogenesis).

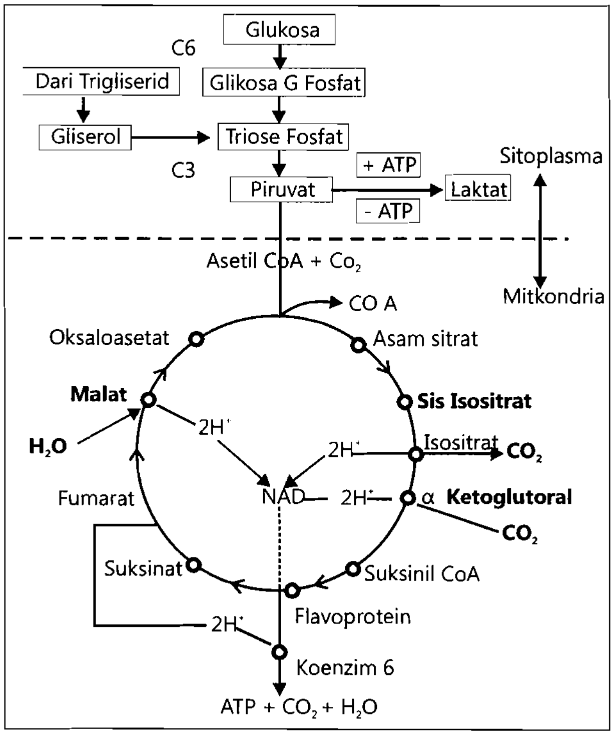
Metabolisme energi berpusat pada siklus Krebs atau siklus asam Sitrat. Sebagai awal metabolisme adalah masuknya piruvat kedalam mitokondria oleh enzim piruvat karboksilase menjadi Acetyl COA + CO_2.

Apabila persediaan piruvat (dari glukosa = 1 glukosa g 2 piruvat) atau kekurangan glukosa misalnya waktu puasa, starvesi/kelaparan), terjadilah apa yang disebut glukoneogenesis. Sebenarnya glukoneogenesis kurang tepat karena lipid dan asam amino untuk di rubah ke proses energi melalui berbagai jalur.

Keterkaitan ketiga unsur gizi utama ini yaitu karbohidrat, lemak dan protein tampak lebih jelas pada proses glukoneogenesis dan siklus Krebs. Penjabaran peristiwa tersebut adalah sebagai berikut:


Karbohidrat
Glukosa
Lipid
Gliserol + Asam Lemak
Asam Amino non essensial
Protein

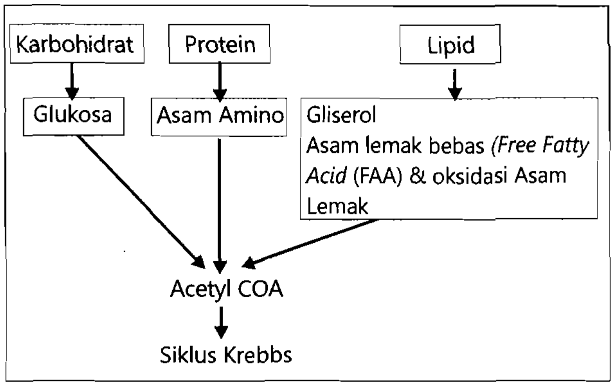
Gambar 5. Interaksi dan interrelasi


Glukosa
C6
Dari Trigliserid
Glikosa G Fosfat
Gliserol
Triose Fosfat
C3
+ ATP
Sitoplasma
Piruvat
Laktat
- ATP
Asetil CoA + Co₂
CO A
Mitkondria
Oksaloasetat
Asam sitrat
Malat
Sis Isositrat
H₂O
2H'
2H'
Isositrat
CO₂
Fumarat
NAD
2H'
α Ketoglutoral
CO₂
Suksinat
Suksinil CoA
Flavoprotein
2H'
Koenzim 6
ATP + CO₂ + H₂O

Gambar 6. Siklus Krebs + oksidatif fosforilasi perhatikan produksi CO_2 dan masuknya Oksigen

Karbohidrat

Molekul karbohidrat awal adalah amilum yang di dalam usus dipecah menjadi glukosa-fruktosa- galaktosa. Fruktosa menjadi fruktosa 6 fosfat masuk dalam rantai


Karbohidrat
Protein
Lipid
Glukosa
Asam Amino
Gliserol
Asam lemak bebas (Free Fatty Acid (FAA) & oksidasi Asam Lemak
Acetyl COA
Siklus Krebbs

Gambar 8. Garis besar interaksi karbohidrat --- protein---lipid dalam metabolisme energi

glukolisis. Galaktosa dalam hati diubah menjadi glukosa. Sehingga akhirnya dapat dipahami bahwa subtrat energi yang terpenting adalah glukosa.[2]

Lipid

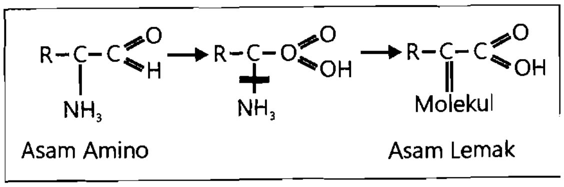
Lipid berasal dari kilomikron yang terdiri atas Trigliserid, fosfolipid dan apoprotein sebagai pembawa dalam plasma. Trigliseride yang berasal dari kilomikron oleh enzim lipoprotein lipase dari endothel di pecah menjadi gliserol dan asam lemak bebas. Gliserol masuk ke rantai glukolisis menjadi glisero fosfat kemudian menjadi piruvat.[4]

Asam Lemak Bebas (*Free Fatty Acid* =FFA) masuk ke sel setelah diaktifkan menjadi Asil CoA, kemudian masuk ke mitokondira dengan pembawanya *carnitine*. Dalam mitokondria asam lemak yang telah aktif berkat Co enzim A (Co A) dipotong secara berturut-turut dengan melepaskan asetil Co A lalu masuk ke dalam siklus Krebs. Jadi ada 2 jalur lipid menjadi energi, yang pertama melalui gliserol masuk ke rantai glukolisis dan kedua melalui oksidasi asam lemak membentuk Asetil Co A.

Protein

Protein disusun dari asam amino. Ada 2 jenis asam amino yaitu esensial (10 Asam Amino) yang harus di dapat dari makanan dan asam amino non esensial yang dapat di buat oleh tubuh dari asam amino yang lain (12 asam amino).[5] Masuknya asam amino ke dalam metabolisme energi melalui 3 tahap, yaitu:

1. Deaminasi


R–C–C=O, H
NH₃
R–C–O=O, OH
NH₃
R–C–C=O, OH
Molekul
Asam Amino
Asam Lemak

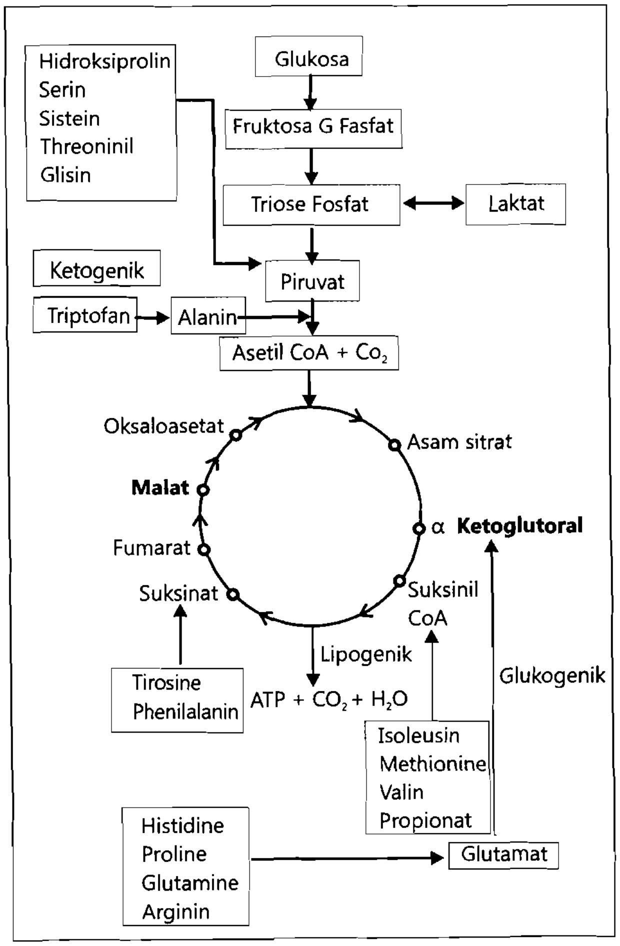
2. Degradasi menjadi karbohidrat. Ada 3 Jurusan, yaitu: glukogenik, lipogenik, ketogenik
3. Masuk kedalam salah satu rantai glukolisis atau ke dalam siklus Krebs.

KONSERVASI ENERGI

Konservasi energi dalam badan hanya ada 2 jenis, yaitu:

1. Glikogen. Disimpan dalam sel hati dan otot, karena itu ada gerakan glikogen hati dan glikogen rantai otot, yang merupakan rantai glukosa. Dalam keadaan puasa dimana tidak ada asupan karbohidrat, maka glikogen dimobilisasi. Peristiwa ini disebut Gluneo glikogeneoisis atau glukoneogenesis.[6]
2. Jaringan adiposa yang tidak lain adalah molekul trigliserid.

Glikogen dalam keadaan normal mampu mencukupi kebutuhan kalori selama 13 jam, sedangkan jaringan adiposa bisa sampai 40 hari baru habis. Tetapi bila berat badan turun sebanyak 20% akan terjadi banyak perubahan


Hidroksiprolin
Serin
Sistein
Threoninil
Glisin
Glukosa
Fruktosa G Fasfat
Triose Fosfat
Laktat
Ketogenik
Piruvat
Triptofan
Alanin
Asetil CoA + Co₂
Oksaloasetat
Asam sitrat
Malat
α Ketoglutoral
Fumarat
Suksinat
Suksinil CoA
Lipogenik
Tirosine
Phenilalanin
ATP + CO₂ + H₂O
Glukogenik
Isoleusin
Methionine
Valin
Propionat
Histidine
Proline
Glutamine
Arginin
Glutamat

Gambar 9. Masuknya asam amino dalam metabolisme energi struktur jaringan dan membran sel. Jadi batasan starvasi yang masih dapat ditolerir oleh badan adalah berkurangnya berat badan dalam waktu singkat sebanyak 20% dari berat badan.

KESIMPULAN

Nutrisi merupakan dasar bagi proses penyembuhan. Dalam proses penyembuhan tersebut berbagai reaksi enzimatik terjadi dan hal ini membutuhkan asupan nutrisi yang baik. Reaksi biokimiawi zat-zat nutrisi utama yaitu karbohidrat, protein dan asam amino dan lipid berlangsung sangat rumit. Ketiga unsur gizi utama tersebut dalam tubuh saling berinteraksi dan berinterelasi dalam rangka menghasilkan energi yang dibutuhkan oleh tubuh.

REFERENSI

1. Carpentier. Energy. In: Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters PB et al, eds. Basics in clinical nutrition. 2nd ed. Prague: Galen; 2000. p. 37-9.
2. Carpentier. Carbohydrate. In: Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters PB et al, eds. Basics in clinical nutrition. 2nd ed. Prague: Galen; 2000. p. 39-41.
3. Furst P. Protein and amino acids. In: Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters PB et al, eds. Basics in clinical nutrition. 2nd ed. Prague: Galen; 2000. p. 44-50.
4. Carpentier. Lipids. In: Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters PB et al, eds. Basics in clinical nutrition. 2nd ed. Prague: Galen; 2000. p. 41-4.
5. Fukagawa NK, Yu YM. Nutrition and Metabolism of Proteins and Amino Acids. In: Gibney MJ, New SAL, Cassidy A,Vorster HH. Introduction to Human Nutrition. 2nd ed. Oxford:Wiley Blackwell;2009. p. 49-73.
6. Mathers J, Wolever TMS. Digestion and Metabolism of Carbohydrate. In: Gibney MJ, New SAL, Cassidy A,Vorster HH. Introduction to Human Nutrition. 2nd ed. Oxford:Wiley Blackwell;2009. p. 74-85

53

METABOLISME NUTRISI

Nanny NM Soetedjo

PENDAHULUAN

Nutrisi adalah substansi organik yang dibutuhkan organisme yang berperan pada fungsi normal sistem tubuh, pertumbuhan, dan pemeliharaan kesehatan. Nutrisi didapat dari makanan dan cairan yang selanjutnya diasimilasi oleh tubuh.[1]

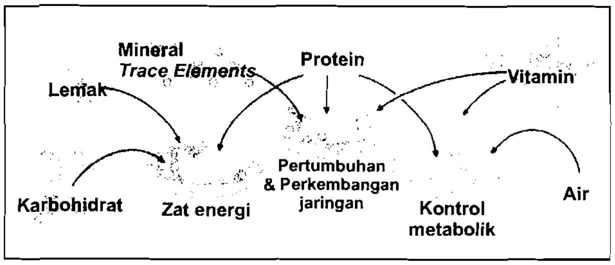
Diet adalah jumlah makanan yang dikonsumsi oleh seseorang atau organisme tertentu. Jenis diet sangat dipengaruhi oleh latar belakang asal individu atau keyakinan yang dianut masyarakat tertentu. Walaupun manusia pada dasarnya adalah *omnivora*, suatu kelompok masyarakat biasanya memiliki preferensi atau pantangan terhadap beberapa makanan.[1]

Gizi yang baik merupakan hal penting untuk kesehatan, pertumbuhan dan perkembangan yang optimal, serta pencegahan penyakit. Selama bertahun-tahun, orang-orang sudah menghargai pentingnya makanan yang baik untuk penyembuhan. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan gizi, kita sekarang dapat memahami bahwa zat gizi dan bahan makanan lainnya yang diperoleh ketika makan dapat kesehatan, mempertahankan keseimbangan metabolisme, dan memenuhi kebutuhan energi.[2]

METABOLISME NUTRISI

Metabolisme, secara singkat, adalah proses pengolahan (pembentukan dan penguraian) zat-zat yang diperlukan oleh tubuh agar dapat menjalankan fungsinya.[1]

Makanan manusia yang esensial terdiri dari 6 komponen utama yaitu 5 zat gizi (nutrien) utama dan air, dimana masing-masing mempunyai fungsi sendiri-sendiri seperti dapat dilihat pada gambar 1. Karbohidrat dan lemak merupakan sumber energi utama. Protein, vitamin, mineral dan *trace elements* sangat diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan jaringan. Air, protein dan vitamin diperlukan untuk mengatur metabolisme.[2]



Gambar 1. Proses metabolisme[2]

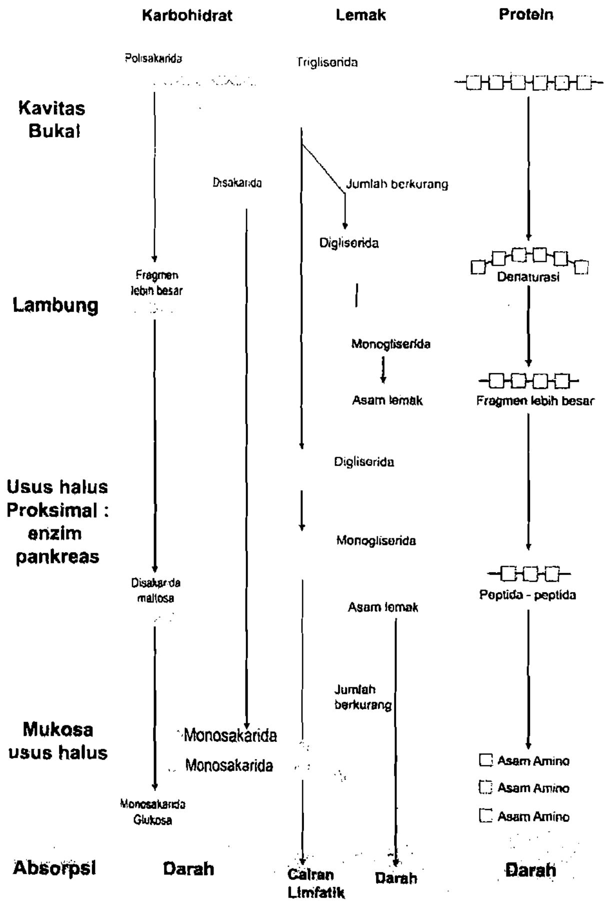
Zat gizi pembentuk energi seperti karbohidrat, lemak dan protein, dapat saling menggantikan fungsinya dalam membentuk energi jika salah satu zat gizi tersebut tidak ada. Vitamin, mineral dan *trace elements* tidak dapat digantikan fungsinya dengan yang lain sehingga kekurangan salah satu dari zat gizi tersebut akan menimbulkan kelainan yang spesifik. Kekurangan salah satu dari zat gizi ini akan mengganggu proses pertumbuhan pada manusia.[2]

Sebelum semua zat gizi ini dapat digunakan, tubuh memulai proses metabolisme dari proses digesti (pencernaan). Pada gambar 2, proses digesti dimulai dari kavitas bukal. Makronutrien (karbohidrat, protein dan lemak) memulai proses digesti di sini, enzim amilase yang dihasilkan kelenjar parotis memulai proses hidrolisis polisakarida dari karbohidrat menjadi disakarida. Pada bayi di kavitas bukal ini dihasilkan enzim lipase lingual yang memulai proses hidrolisis lemak. Pada orang dewasa proses ini terjadi di pankreas, sehingga proses hidrolisis lemak menjadi mutlak tugas pankreas. Semakin lama kita mengunyah di dalam kavitas bukal ini, semakin banyak enzim yang dihasilkan untuk menghidrolisis polisakarida, selain itu enzim ini berguna untuk memecah partikel trigliserida sehingga jumlah partikelnya berkurang (hal ini sering digunakan untuk orang-orang obesitas, pada obesitas dianjurkan mengunyah makanan lebih lama).[2,3]

Seperti kita lihat pada gambar 2, setelah kavitas bukal, di dalam lambung partikel trigliserida yang telah berkurang jumlahnya berubah menjadi digliserida, lalu menjadi monogliserida dan asam lemak. Protein mengalami proses denaturasi. Polisakarida menjadi fragmen yang lebih besar. Oleh karena lemak dan protein mengalami proses pemecahan di dalam lambung, maka konsep ini sering digunakan untuk membuat perut lebih kenyang dengan cara memperbanyak konsumsi protein dan lemak. Sedangkan karbohidrat tidak mengalami proses apapun di dalam lambung sehingga karbohidrat cepat menimbulkan rasa lapar, terutama karbohidrat simpleks.[2,3]

Setelah melewati lambung, makronutrien ini masuk ke dalam usus halus proksimal, dan disini enzim pankreas memegang peranan penting. Enzim pankreas menghidrolisis semua komponen makronutrien menjadi partikel yang bisa diabsorpsi oleh usus kecil.[2,3]

Setelah melewati proses digesti (Gambar 2) maka partikel zat gizi yang diabsorpsi usus kecil selanjutnya mengalami proses metabolisme. Karbohidrat dalam bentuk monosakarida (glukosa, galaktosa maupun fruktosa) yang masuk ke dalam pembuluh darah akan dikenali oleh reseptor pankreas sehingga merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas dan mengurangi sekresi glukagon. Perubahan hormon ini merangsang absorpsi glukosa ke dalam hepar, otot dan jaringan lemak untuk dirubah menjadi glikogen (Gambar 3).[4]

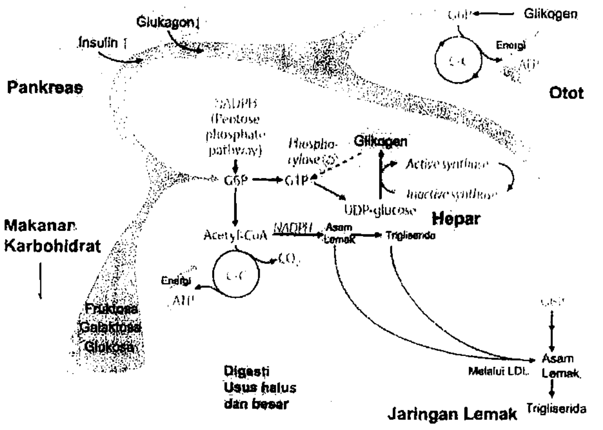

Karbohidrat
Lemak
Protein
Kavitas Bukal
Lambung
Usus halus Proksimal : enzim pankreas
Mukosa usus halus
Absorpsi
Polisakarida
Trigliserida
Disakarida
Jumlah berkurang
Digliserida
Fragmen lebih besar
Denaturasi
Monogliserida
Asam lemak
Fragmen lebih besar
Digliserida
Monogliserida
Disakarida maltosa
Asam lemak
Peptida - peptida
Jumlah berkurang
Monosakarida
Monosakarida
Monosakarida Glukosa
Asam Amino
Asam Amino
Asam Amino
Darah
Cairan Limfatik
Darah
Darah

Gambar 2. Prinsip digesti makronutrien[2]

Di dalam hepar, glukosa mengalami fosforilasi menjadi *glucose-6-phosphate* (G6P), oleh karena G6P tidak dapat dimetabolisme langsung menjadi energi, maka G6P dimetabolisme menjadi asam lemak dan trigliserida serta glikogen. Glikogen merupakan cadangan energi dan membutuhkan banyak kapasitas, hepar hanya dapat menampung 100g glikogen. Otot dapat menyimpan 0,5kg glikogen, akan tetapi glikogen otot tidak dapat dipecah menjadi glukosa yang masuk ke dalam pembuluh darah, glikogen otot hanya bisa dirubah menjadi glukosa yang digunakan oleh otot itu sendiri sebagai energi.[4,5]

Oleh karena tempat untuk menyimpan glikogen baik di hepar dan otot hanya sedikit maka semua karbohidrat yang dikonsumsi akan dikonversi dan disimpan dalam jaringan lemak.[4,5]

Protein merupakan komponen yang selalu seimbang antara pemecahan dan pembentukan. Untuk 100 g protein dari makanan yang diabsorpsi usus kecil, akan ditambahkan 70 g protein yang berasal dari endogen (tubuh sendiri) seperti sekresi lambung dan usus, enzim-enzim pencernaan dan sel-sel mati (gambar 4). Proses digesti dan absorpsi protein sangat efisien, hampir 95% diabsorpsi, hanya 10 g perhari yang keluar lewat feses. Setelah melalui proses hidrolisis sebanyak 150 g asam amino bebas dapat digunakan tubuh setiap harinya.[4]


Glukagon↓
Insulin↑
Pankreas
G6P
Glikogen
Energi
ATP
Otot
NADPH (Pentose phosphate pathway)
Phosphorylase
Glikogen
G6P
G1P
Active synthase
Inactive synthase
UDP-glucose
Hepar
Makanan Karbohidrat
Acetyl-CoA
NADPH
Asam Lemak
Trigliserida
CO2
Energi
ATP
Fruktosa
Galaktosa
Glukosa
Digesti Usus halus dan besar
G3P
Asam Lemak
Melalui LDL
Trigliserida
Jaringan Lemak

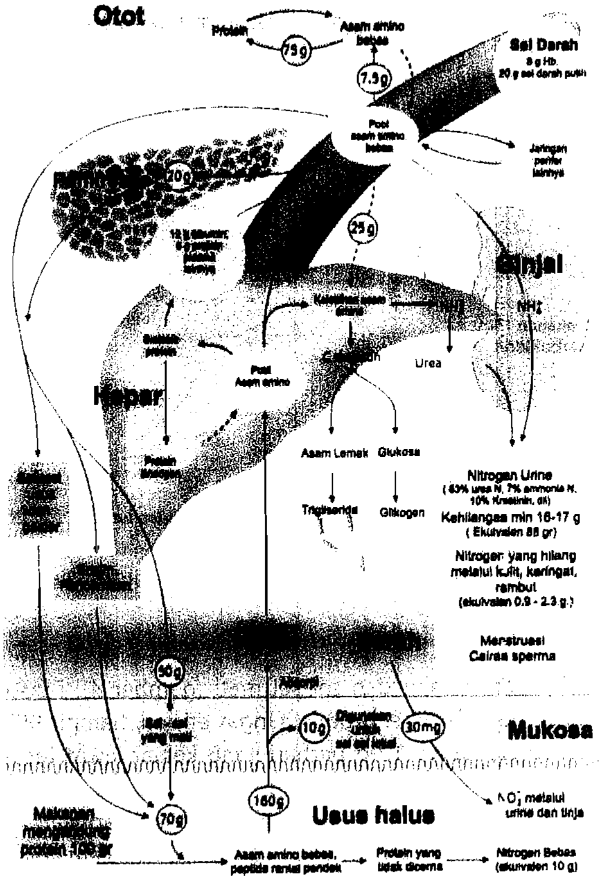
Gambar 3. Distribusi dan regulasi karbohidrat setelah absorpsi[4]

Asam amino bebas ini akan dihidrolisis ke dalam *amino acid pool* untuk membentuk berbagai macam asam amino (gambar 4). Asam amino ini sebanyak 70-80% ditemukan dalam otot, sedikit yang ada di dalam darah. Akumulasi intrasel asam amino bebas ini terjadi terus menerus secara konstan. Dari 90g protein berasal dari makanan, menghasilkan *turnover* protein sebanyak 300g perhari. Pada gambar 4, dari 75g protein yang didegradasi dan disintesis di otot, hanya 10% yang mengalami pertukaran antara otot dan plasma darah dalam pool asam amino bebas. Sisa mukosa usus, hasil sintesis dan degradasi protein plasma dan sel darah juga mempunyai kontribusi *turnover* protein.[4]

Kecepatan *turnover* protein dapat diukur dengan mengukur kecepatan *turnover* protein yang pendek hidupnya seperti prealbumin, di mana berguna untuk mendeteksi malnutrisi yang laten. Keseimbangan nitrogen (*nitrogen balance*) banyak digunakan untuk mengukur kecepatan turnover protein. Keseimbangan nitrogen merupakan homeostasis antara suplai dari makanan dengan yang dikeluarkan lewat urin dan feses, serta sebagian kecil melalui keringat, rambut, menstruasi atau cairan sperma (lihat gambar 4). Asupan energi sangat mempengaruhi keseimbangan nitrogen ini, pada kondisi kekurangan energi, penyakit berat, malnutrisi protein dan energi, proses sintesis protein berkurang sebaliknya proses degradasinya bertambah, sehingga menimbulkan keseimbangan nitrogen negatif.[4,6,7]

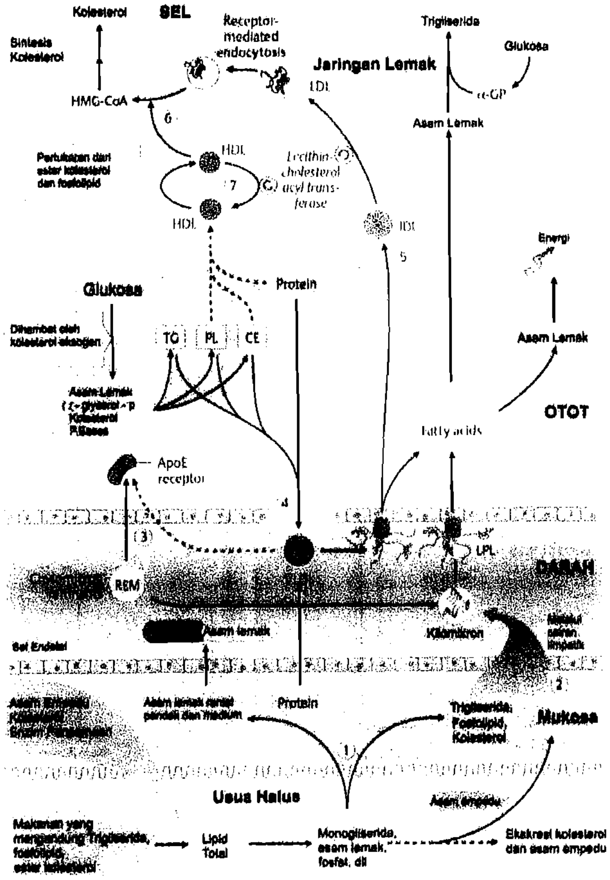
Pada gambar 2 lemak diabsorpsi di usus kecil, disini makanan yang mengandung lemak seperti trigliserida, fosfolipid, ester kolesterol mengalami hidrolisis sehingga yang dapat diserap dalam bentuk monogliserida, asam lemak dan fosfat (Gambar 5). Pada gambar 5 setelah lemak mengalami proses hidrolisis menjadi asam lemak rantai pendek dan medium, trigliserida, fosfolipid dan kolesterol (Gambar 5 no.1). Asam lemak rantai pendek dan medium di dalam darah akan diikat oleh albumin, sedangkan trigliserida, fosfolipid dan kolesterol akan dirubah menjadi klomikron pada sistem limfatik (Gambar 5 no.2). Kilomikron dapat ditemukan dalam darah setelah 1-2 jam kita makan. Kilomikron mempunyai paruh hidup hanya 4-5 menit, tetapi apabila makanan yang kita makan sangat tinggi lemak maka kilomikron bisa bertahan berjam-jam.[4,8]

Setelah kilomikron mengalami modifikasi oleh Lipoprotein Lipase (LPL) menjadi kilomikron remnant, maka kilomikron remnant akan diabsorpsi ke dalam hepar secara endositosis melalui reseptor ApoE (Gambar 5 no.3) dan mengalami metabolisme. Pada proses



Otot
Protein
Asam amino bebas
75g
7.5g
Sel Darah
8 g Hb
20 g sel darah putih
Pool asam amino bebas
Jaringan perifer lainnya
20g
25g
Ginjal
NH₄⁺
Urea
Pool Asam amino
Hepar
Asam Lemak
Glukosa
Trigliserida
Glikogen
Nitrogen Urine
(63% urea N, 7% ammonia N, 10% Kreatinin, dll)
Kehilangan min 16-17 g
(Ekuivalen 88 gr)
Nitrogen yang hilang melalui kulit, keringat, rambut
(ekuivalen 0.9 - 2.3 g.)
Menstruasi
Cairan sperma
50g
10g
30mg
Mukosa
160g
70g
Usus halus
NO₃⁻ melalui urine dan tinja
Makanan mengandung protein 100 gr
Asam amino bebas, peptida rantai pendek
Protein yang tidak dicerna
Nitrogen Bebas (ekuivalen 10 g)

Gambar 4. Metabolisme protein pada kondisi stabil[4]



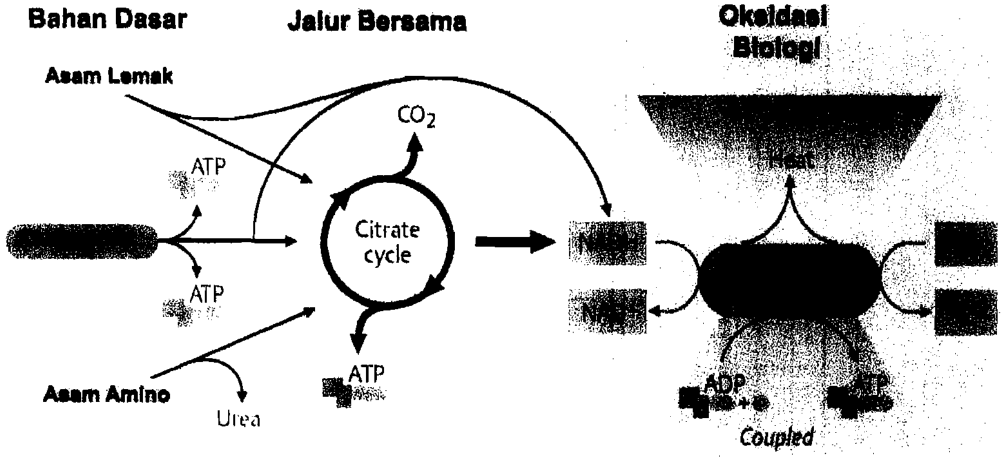
Kolesterol
SEL
Sintesis Kolesterol
Receptor-mediated endocytosis
Jaringan Lemak
LDL
HMG-CoA
6
Trigliserida
Glukosa
α-GP
Asam Lemak
HDL
Lecithin-cholesterol acyl transferase
Pertukaran dari ester kolesterol dan fosfolipid
7
HDL
IDL
5
Energi
Glukosa
Protein
Dihambat oleh kolesterol eksogen
TG
PL
CE
Asam Lemak
Kolesterol
Asam Lemak
OTOT
Fatty acids
ApoE receptor
4
3
LPL
REM
DARAH
Asam lemak
Kilomikron
Sel Endotel
Melalui cairan limpatik
2
Asam lemak rantai pendek dan medium
Protein
Trigliserida, Fosfolipid, Kolesterol
Mukosa
1
Usus Halus
Asam empedu
Makanan yang mengandung Trigliserida, fosfolipid, ester kolesterol
Lipid Total
Monogliserida, asam lemak, fosfat, dll
Ekskresi kolesterol dan asam empedu

Gambar 5. Metabolisme lemak postpandrial[4] metabolisme ini asam lemak,α-glycerol-P, dan kolesterol dihidrolisis menjadi komponen trigliserida (TG), fosfolipid (PL), kolesterol ester (CE) yang tetap akan berada dalam darah. Ketiga komponen ini juga dapat berasal dari glukosa kecuali jika ada kolesterol dari luar maka akan menghambat pem-bentukan glukosa menjadi asam lemak. Komponen lemak yang tidak dibutuhkan oleh hepar akan dikeluarkan dalam bentuk apoprotein dan dikeluarkan dalam darah sebagai *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) (gambar 5 no.4). VLDL ini dihidrolisis oleh LPL. VLDL mempunyai paruh hidup 1-3 jam, lebih lama daripada kilomikron.[4,8]

Asam lemak yang dibentuk oleh VLDL hasil hidrolisis LPL, disimpan sebagai trigliserida pada jaringan lemak atau sebagai sumber energi untuk otot. Sebagian asam lemak ini dirubah menjadi *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), lalu IDL ini oleh *Lecithin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) menjadi *Low Density Lipoprotein* (LDL) (gambar 5 no.5) melalui proses esterifikasi kolesterol. LDL ditangkap oleh hampir semua jaringan melalui *receptor-mediated endocytosis* dan merupakan suplai kebutuhan kolesterol untuk sel. Kecepatan turnover LDL lebih rendah daripada VLDL, dimana hanya 45% LDL dieliminasi setiap harinya. HDL mengambil kelebihan kolesterol ester dan fosfolipid dari sel tersebut (gambar 5 no.6) untuk dibawa kembali ke dalam hepar (gambar 5 no.7). HDL merupakan kunci utama untuk sistem transportasi lemak.[4,9]

Pada gambar 6, kita dapat melihat bahwa semua makronutrien dapat menghasilkan energi melalui siklus sitrat, penghasil energi utama adalah karbohidrat dan lemak. Pada tabel 1 kita dapat melihat secara ringkas makronutrien dan peranannya[9]

Pada gambar 7 kita dapat melihat peranan vitamin B dalam proses metabolisme. NAD dan NADP (niacin), TPP (*thiamin*), CoA (*panthothenic acid*), B12 (vitamin B12), FMN dan FAD (riboflavin), THF (asam folat) dan biotin berperan dalam membantu metabolisme baik melalui asetil-CoA dan siklus sitrat (*citrate cycle*). Hal ini membuktikan perlunya integrasi antara makronutrien dan mikronutrien (vitamin dan mineral) dalam mengatur proses metabolisme.[7,10]



Gambar 6. Produksi energi dari makronutrien[9]

Tabel 1. Peranan Makronutrien pada Proses Metabolisme[9]

Makronutrien	Menghasilkan Energi	Menghasilkan Glukosa	Menghasilkan Asam Amino dan Protein Tubuh	Menghasilkan Cadangan Lemak
Karbohidrat (glukosa)	Ya	Ya	Ya, ketika ada nitrogen, dapat menghasilkan asam amino nonesensial	Ya
Lemak (asam lemak)	Ya	Tidak	Tidak	Ya
Lemak (gliserol)	Ya	Ya, ketika karbohidrat tidak ada	Ya, ketika ada nitrogen, dapat menghasilkan asam amino esensial	Ya
Protein (asam amino)	Ya	Ya, ketika karbohidrat tidak ada	Ya	Ya

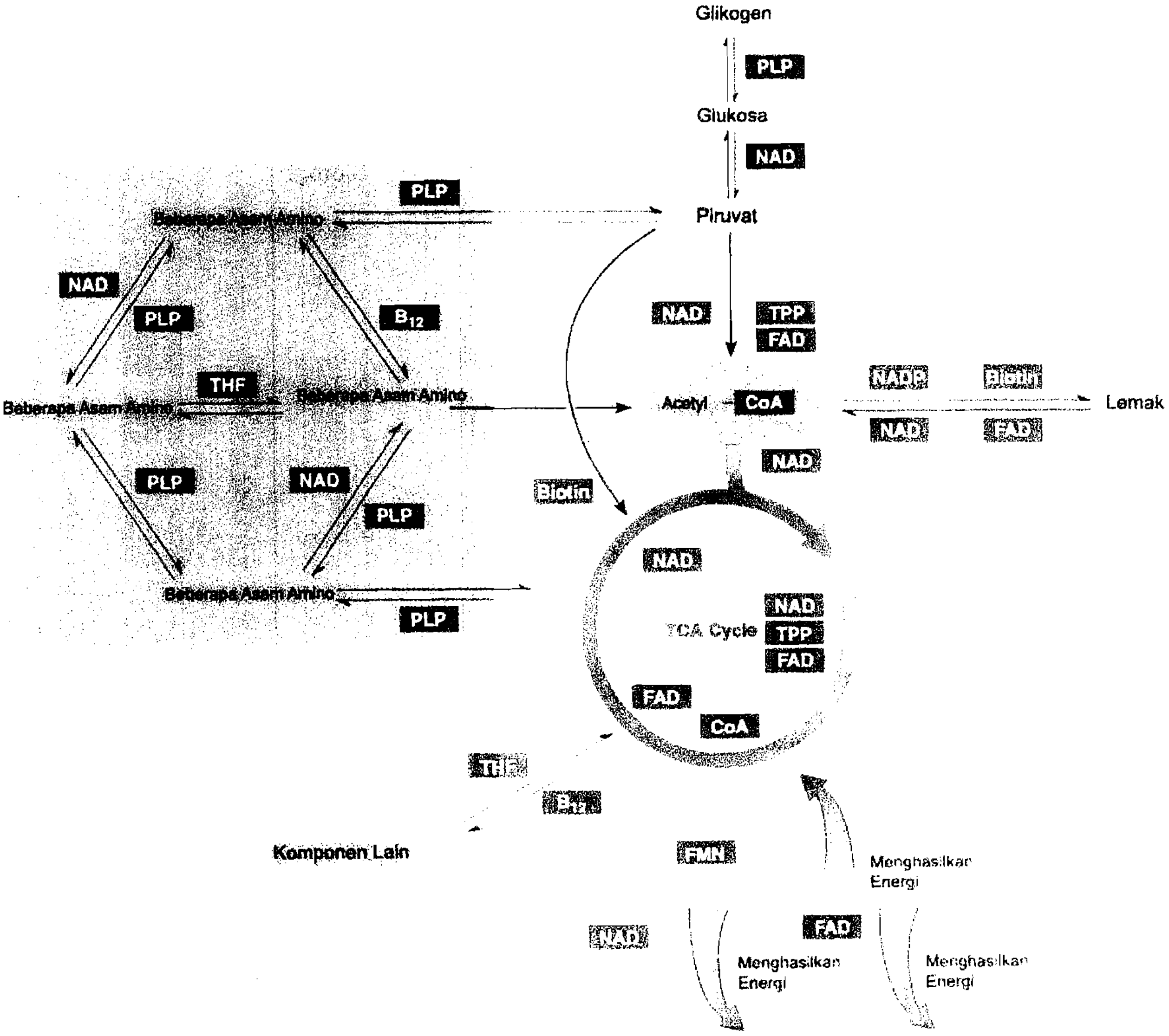
*semua komponen makronutrien apabila dikonsumsi dalam jumlah berlebih, maka akan berkontribusi ke jaringan lemak

Otak merupakan organ yang sangat sensitif dan sangat tergantung dengan glukosa untuk energinya. Oleh karena otak tidak dapat menyimpan cadangan energi untuk proses oksidasi maka otak merupakan organ yang harus disuplai glukosa secara konstan baik pada keadaan puasa atau starvasi, sehingga kadar gula darah harus dipertahankan pada kadar tertentu supaya otak mendapatkan suplai glukosa dan masih berfungsi. Otak menggunakan 120 gram glukosa setiap hari, selama keadaan puasa atau starvasi otak menggunakan benda keton sebagai penggantinya tetapi dalam jumlah tertentu.[2,7]

Otot menyimpan banyak cadangan glikogen, saat diperlukan seperti kondisi anaerob yaitu adanya aktivitas mendadak, maka cadangan glikogen ini akan dirubah menjadi *glucose-6-phosphate* yang akan dimetabolisme melalui jalur glikolitik, akan tetapi tidak dapat masuk ke pembuluh darah sebagai glukosa, karena glukosa ini hanya dipakai otot itu sendiri.[2]

Trigliserida yang disimpan dalam jaringan lemak merupakan sumber cadangan energi dalam tubuh manusia. Untuk mengesterifikasi asam lemak, jaringan lemak memerlukan pengaktifan gliserol. Enzim glisero-kinase digunakan untuk mengaktifkan gliserol. Gliserol yang dihasilkan selama proses hidrolisis trigliserida tidak dapat digunakan untuk membuat lemak yang baru. Untuk membuat lemak baru, gliserol yang aktif harus disediakan melalui proses glikolisis. Sintesis lemak di dalam sel hanya terjadi apabila tidak tersedia cukup glukosa, prinsip ini yang banyak digunakan diet-diet tertentu untuk menurunkan berat badan.[11]

Hepar merupakan organ yang mengontrol proses


Glikogen
PLP
Glukosa
NAD
Piruvat
PLP
Beberapa Asam Amino
NAD
PLP
B12
THF
Beberapa Asam Amino
Beberapa Asam Amino
PLP
NAD
PLP
Beberapa Asam Amino
PLP
NAD
TPP
FAD
Acetyl CoA
NADP
Biotin
Lemak
NAD
FAD
NAD
Biotin
NAD
NAD
TCA Cycle
TPP
FAD
FAD
CoA
THF
B12
Komponen Lain
FMN
Menghasilkan Energi
NAD
FAD
Menghasilkan Energi
Menghasilkan Energi

Gambar 7. Jalur metabolisme yang melibatkan vitamin[10]

Tabel 2. Jumlah Kalori yang Dihasilkan Makronutrien pada Organ Tubuh[2]

	Darah	Liver	Otak	Otot	Jaringan Lemak
Glukosa atau Glikogen	60 Kkal	390 Kkal	8 Kkal	1200 Kkal	90 Kkal
Trigliserida	45 Kkal	450 Kkal	0 Kkal	450 Kkal	135.000 Kkal
Protein	0 Kkal	390 Kkal	0 Kka	24.000 Kkal	37 Kkal

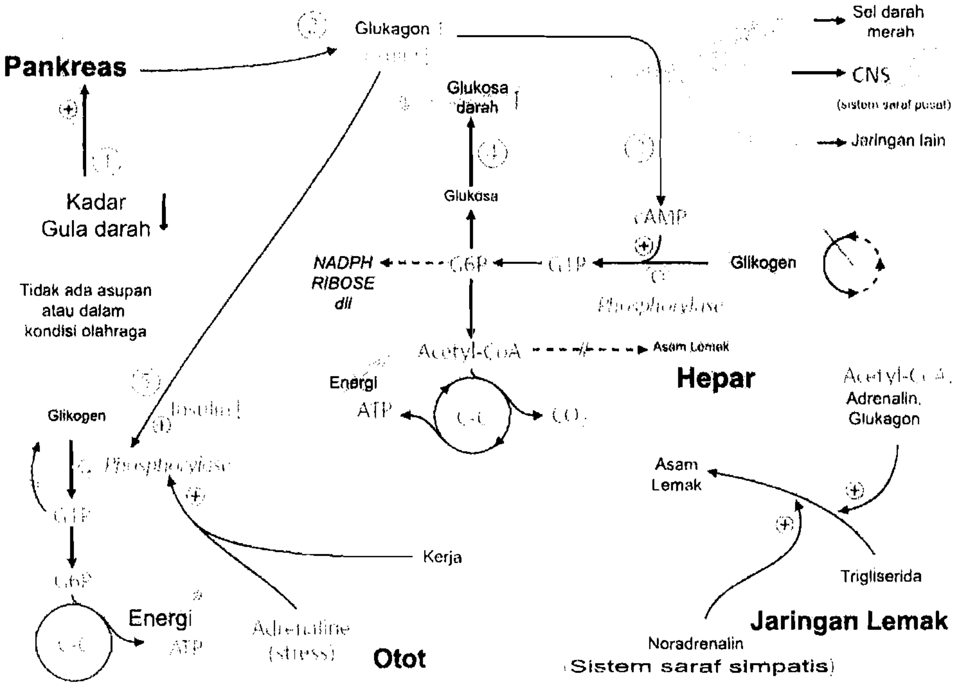
*kkal yang dihasilkan berdasarkan laki-laki dengan berat badan 70kg

metabolisme. Organ ini dapat mengambil sebanyak mungkin glukosa untuk disimpan dalam bentuk glikogen sehingga kadar gula darah stabil. Selama masih cukup suplai energi dan zat gizi, hepar dapat mensintesis asam lemak, dan mengesterifikasi ke dalam lipid lalu mengirim ke jaringan perifer sebagai lipoprotein.[7]

METABOLISME NUTRISI PADA KONDISI PUASA ATAU STARVASI

Dalam kondisi puasa atau starvasi lama, kadar glukosa dalam darah turun, sehingga regulasi hormon menjadi kebalikan daripada saat absorpsi, yaitu sekresi hormon glukagon akan naik dan sekresi hormon insulin akan menurun. Glukagon menstimulasi pemecahan glikogen hepar (glikogenolisis) dan meningkatkan aktivitas enzim untuk proses glukoneogenesis dari asam amino (Gambar 8). Semakin rendah kadar insulin plasma akan menyebabkan pemecahan glikogen otot menjadi glukosa yang digunakan sebagai sumber energi untuk otot tersebut. Katekolamin (adrenalin) yang dihasilkan saat aktivitas atau stres juga mempunyai efek yang sama. Peningkatan hormon glukagon juga membuat hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak. Selain hormon glukagon, *acetyl-CoA*, adrenalin dan sistem saraf simpatis juga merangsang proses hidrolisis trigliserida (Gambar 8).[4,5,11]

Pada gambar 9, selama masa starvasi atau puasa lama, hepar memecah protein menjadi asam amino (Gambar 9 no.1) yang digunakan untuk proses glukoneogenesis melalui siklus sitrat (*citrate cycle*) (Gambar 9 no.3) untuk mempertahankan kebutuhan glukosa dalam darah (Gambar 9 no.4). Sisa dari proses glukoneogenesis ini adalah urea yang dikeluarkan melalui ginjal dan dikeluarkan bersama urin (Gambar 9 no.2). Hepar juga memecah asam lemak menjadi *acetyl-CoA* (Gambar 9 no.5), tetapi *acetyl-CoA* ini tidak dapat masuk ke dalam siklus sitrat (Gambar 9 no.6) selama oksaloasetat yang dihasilkan asam amino masih tercukupi, sehingga *acetyl-CoA* yang dihasilkan dari pemecahan asam lemak ini digunakan untuk membentuk


Pankreas
Glukagon
Kadar Gula darah
Tidak ada asupan atau dalam kondisi olahraga
Glukosa darah
Glukosa
Sel darah merah
CNS
(sistem saraf pusat)
Jaringan lain
cAMP
Glikogen
NADPH
RIBOSE
dll
G6P
G1P
Phosphorylase
Acetyl-CoA
Asam Lemak
Energi
ATP
CO₂
Hepar
Acetyl-CoA,
Adrenalin,
Glukagon
Glikogen
Insulin
Phosphorylase
G1P
G6P
Energi
ATP
Adrenaline
(stress)
Kerja
Otot
Asam Lemak
Trigliserida
Jaringan Lemak
Noradrenalin
(Sistem saraf simpatis)

Gambar 8. Distribusi dan regulasi karbohidrat selama puasa atau starvasi[4] benda keton (Gambar 9 no.7), lalu oleh darah benda keton ini dibawa ke otak dan digunakan sebagai sumber energi oleh otak (Gambar 9 no.8).[4]

Cadangan lemak pada tubuh manusia cukup untuk memenuhi kebutuhan energi selama 2 bulan. Sedangkan protein hanya 3kg yang dapat digunakan dan hanya mencukupi kebutuhan glukosa susunan saraf pusat selama 15 hari. Setelah itu maka sumber energi utama yang digunakan adalah benda keton dari lemak. Protein yang dirubah menjadi asam amino sangat sedikit dikarenakan mekanisme ini merupakan proteksi tubuh untuk menghindari pemecahan protein lebih lanjut dari otot Sehingga mekanisme ini membuat manusia dapat bertahan sampai beberapa minggu pada keadaan puasa atau starvasi.[4]

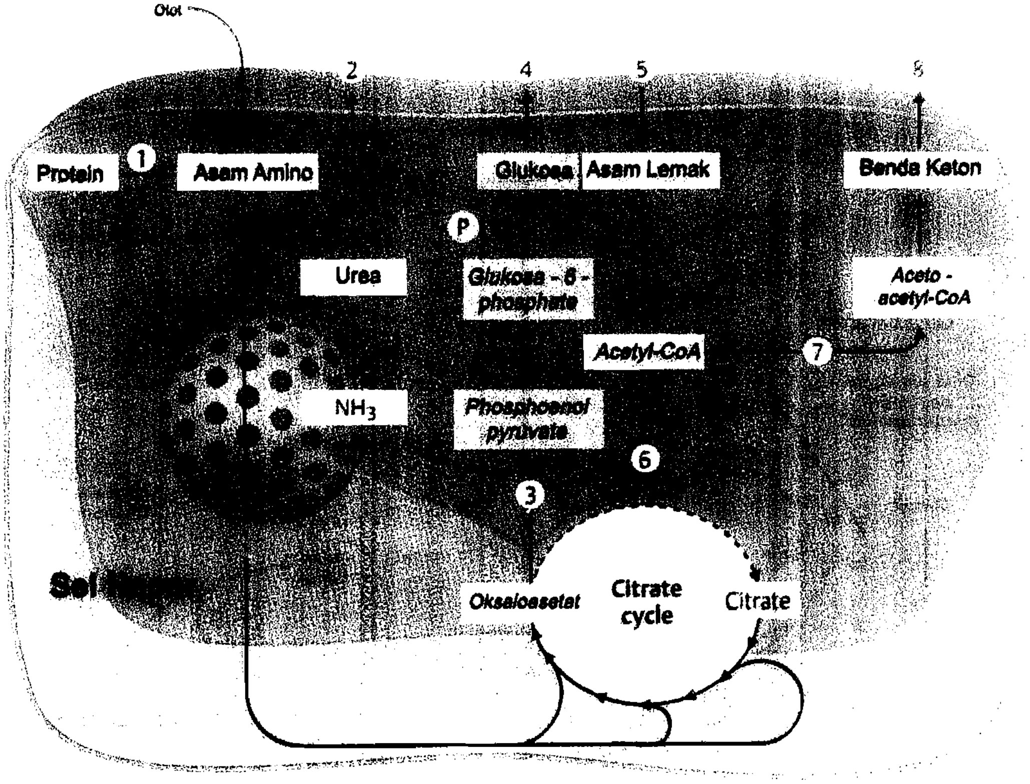
Pada gambar 10, dapat dilihat perbedaan antara hari ke-3 dan hari ke-40 di mana pada hari ke-3 glukosa merupakan sumber energi yang digunakan otak dibandingkan benda keton, terjadi pemecahan protein dalam otot dan pembentukan glukosa di hepar; sedangkan pada hari ke-40 benda keton merupakan sumber energi utama yang digunakan oleh otak, pemecahan protein dan pembentukan glukosa di hepar berkurang. Prinsip ini sering digunakan untuk jenis diet tertentu dalam menurunkan berat badan seperti diet atkins atau tiger diet, dimana pada fase pertama (kurang lebih 2 minggu) hanya mengkonsumsi protein dan lemak tanpa karbohidrat.[4]

Pada gambar 11 dan tabel 3 merupakan ringkasan proses metabolisme pada keadaan setelah makan dan pada keadaan puasa atau starvasi.[9,11]

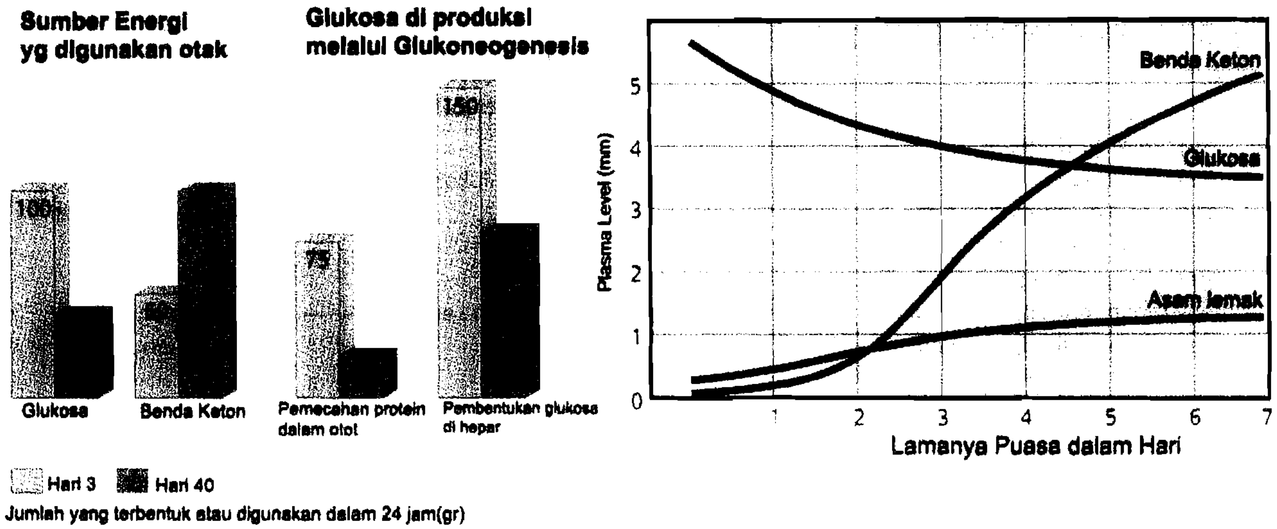
PENGARUH GENETIK TERHADAP METABOLISME NUTRISI

Nutritional genomics ("*nutrigenomics*") merupakan suatu perkembangan ilmu multidisiplin yang baru dalam bidang kedokteran dan penelitian. Pengetahuan tentang nutrigenomics terus meningkat sehingga menjadi suatu alat yang tangguh untuk para tenaga medis yang profesional dalam memelihara kesehatan manusia dan mencegah penyakit-penyakit kronis.[12]

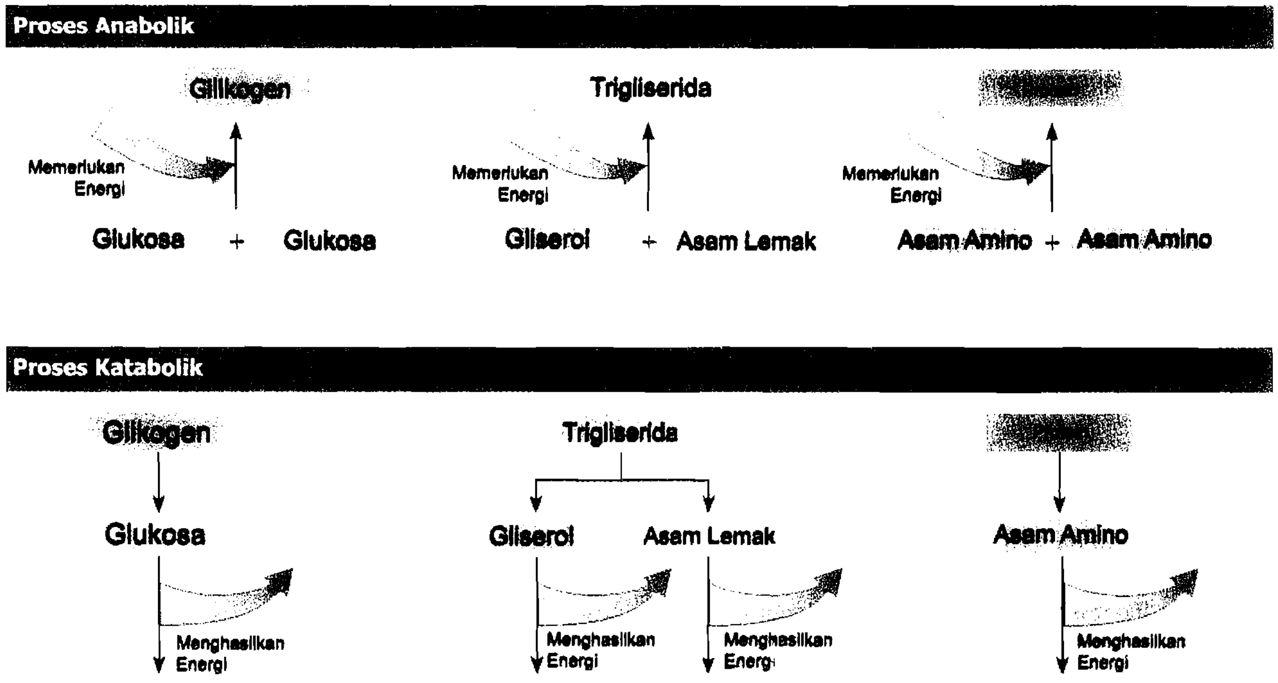
Nutrigenomics muncul dan sedang berkembang berdasarkan kemajuan teknologi biomedikal dan pengetahuan kita terus meningkat dalam dasar molekular dari interaksi-interaksi antara lingkungan dan genom manusia. *Nutrigenomics* adalah lahan pengetahuan yang dihasilkan oleh aplikasi tingkat tinggi dari *genomics tools* dalam penelitian nutrisi. Apabila dapat dimanfaatkan dengan bijaksana, maka hal tersebut akan meningkatkan pemahaman bagaimana nutrisi mempengaruhi jalur metabolisme dan pengontrolan homeostatis tubuh, bagaimana pengaturan ini terganggu pada awal tahap dari



Gambar 9. Proses Metabolisme di Hepar Selama Puasa atau Starvasi[4]



Gambar 10. Proses metabolisme selama puasa atau starvasi[4]


Proses Anabolik
Glikogen
Trigliserida
Memerlukan Energi
Memerlukan Energi
Memerlukan Energi
Glukosa + Glukosa
Gliserol + Asam Lemak
Asam Amino + Asam Amino
Proses Katabolik
Glikogen
Trigliserida
Glukosa
Gliserol
Asam Lemak
Asam Amino
Menghasilkan Energi
Menghasilkan Energi
Menghasilkan Energi
Menghasilkan Energi

Gambar 11. Proses anabolik dan katabolik[9]

suatu penyakit yang terkait dengan diet dan genotipe-genotipe mana yang peka terhadap penyakit-penyakit seperti itu.[13]

Pada akhirnya, *nutrigenomics* akan menghasilkan suatu strategi dalam melakukan intervensi yang efektif untuk mempertahankan homeostasis normal dan untuk mencegah penyakit-penyakit terkait dengan diet. Sebagai ringkasan nutrigenomik adalah bagaimana peranan gen mempengaruhi proses metabolisme nutrisi baik dari tahap digesti, metabolisme, hidrolisis dan sel.[13]

Apabila kita dapat melakukan pemetaan (*mapping*) gen pada seseorang maka kita bisa mengetahui makanan mana yang baik dan buruk untuk metabolisme, sehingga suatu saat kita dapat mencegah timbulnya penyakit dengan mengkonsumsi makanan yang sesuai dengan gen kita.[13]

Tabel 3. Kondisi *Feasting* dan *Fasting*[9]

Kondisi	Komponen yang dipecah	Hasil pemecahan di tubuh	Digunakan untuk
A. ***Feasting atau Overeat*** Suatu kondisi dimana seseorang mengalami kelebihan energi dari yang diperlukan, sehingga tubuh menyimpan kelebihan energi dalam bentuk glikogen (dalam jumlah kecil) dan lemak (dalam jumlah besar).	Karbohidrat →	Glukosa	→ Disimpan dalam bentuk glikogen di hepar dan otot → Disimpan dalam jaringan lemak
	Lemak →	Asam Lemak	→ Disimpan dalam jaringan lemak
	Protein →	Asam Amino	→ Disimpan dalam jaringan lemak → Nitrogen dikeluarkan di urin (urea) → Protein tubuh
B. ***Fasting*** Saat nutrient (zat gizi) tidak mencukupi kebutuhan energi (2-3 jam setelah makan), tubuh mulai memecah glikogen dan cadangan lemak sebagai sumber energi.	Cadangan glikogen di hepar dan otot* →	Glukosa	→ Energi untuk otak, susunan saraf pusat (SSP) dan sel darah merah → Energi untuk sel-sel lain - nya
	Cadangan jaringan lemak →	Asam Lemak	→ Energi untuk sel-sel lain - nya
C. **Apabila kondisi *Fasting* berlanjut terus** Setelah 24 jam starvasi, tubuh mulai memecah protein yang ada di otot dan jaringan lainnya menjadi asam amino untuk membentuk glukosa bagi otak dan SSP. Selain itu hepar mengkonversi lemak menjadi benda keton yang digunakan sebagai energi alternatif untuk otak sehingga pemecahan protein tubuh diperlambat.	Protein tubuh →	Asam Amino	→ Nitrogen dikeluarkan di urin (urea) → Glukosa → Energi untuk otak dan SSP; Energi untuk sel lainnya → Benda Keton → Energi untuk otak dan SSP; Energi untuk sel lainnya
	Jaringan lemak →	Asam Lemak	→ Benda Keton → Energi untuk sel lainnya

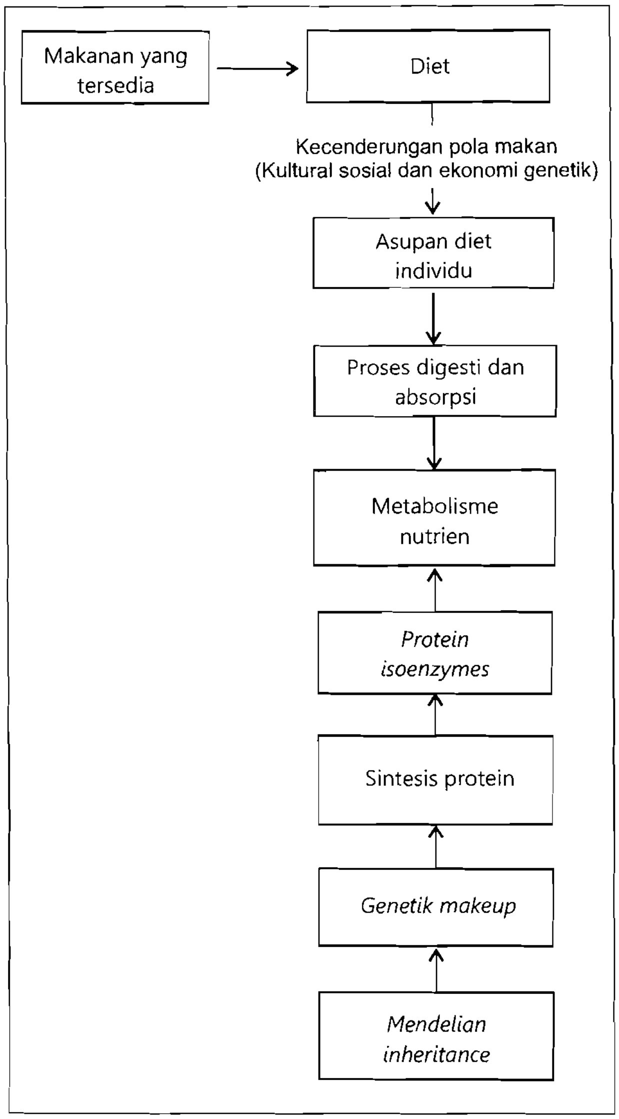
Glikogen dalam otot hanya menyediakan glukosa untuk otot dimana glikogen tersebut disimpan

KESIMPULAN

Ilmu gizi merupakan hal yang wajib dipahami semua dokter, karena gizi yang baik merupakan hal penting untuk kesehatan, pertumbuhan dan perkembangan yang optimal, dan pencegahan penyakit.

Proses metabolisme nutrisi dimulai dari digesti di mana semua makanan mengalami hidrolisis menjadi partikel yang bisa diserap oleh tubuh. Setelah itu pada saat setelah kita makan, maka semua komponen makanan akan mengalami metabolisme sesuai jenis komponennya. Intinya semua proses ini tujuan untuk menghasilkan energi dan menyimpan cadangan dalam tubuh (proses anabolik).

Pada keadaan puasa atau starvasi maka terjadi proses katabolik, di mana cadangan yang ada akan digunakan melalui proses glikogenolisis dan glukoneogenesis, untuk menghasilkan glukosa yang digunakan sebagai sumber energi. Selain itu pada kondisi tertentu benda keton akan digunakan sebagai sumber energi. Protein yang ada di dalam



Gambar 12. Peranan genetik terhadap metabolisme nutrien[14]

otot tidak dapat digunakan untuk sumber energi pada saat starvasi, oleh karena apabila terjadi starvasi maka glikogen dalam otot akan dipecah, dan energi yang dihasilkannya hanya dapat digunakan oleh otot itu sendiri.

Proses metabolisme nutrisi pada tubuh manusia saat ini menjadi hal yang menarik dalam ilmu gizi, oleh karena munculnya ilmu nutrigenomik, yaitu suatu disiplin ilmu yang mempelajari bagaimana pengaruh gen terhadap metabolisme nutrisi pada tubuh manusia, baik dari proses digesti sampai dengan pembentukan energi. Sehingga saat ini banyak para ilmuwan meneliti gen-gen yang berperan pada proses ini dan apakah bisa dilakukan *mapping* gen pada seseorang, apabila hal ini dapat dilakukan maka dapat dilakukan pencegahan terhadap suatu penyakit dengan mengkonsumsi makanan yang sesuai dengan gen kita.

REFERENSI

1. Sardesai VM. Introduction: fundamentals of nutrition. In: Introduction to clinical nutrition. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 1-15.
2. Biesalski HK, Grimm P. Introduction. In: Pocket atlas of nutrition. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 1-54.
3. Beyer PL. Digestion, absorption, transport, and excretion of nutrients. In: Mahan LK, Escott-stump S, eds. Krause's food, nutrition, and diet therapy. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 2-20.
4. Biesalski HK, Grimm P. The nutrients. In: Pocket atlas of nutrition. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 56-302.
5. Tappy L. Carbohydrate metabolism. In: Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, eds. Basics in clinical nutrition. 3rd ed. Prague: Galen; 2004. p. 66-71.
6. Deutz NEP. Protein and amino acid metabolism. In: Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, eds. Basics in clinical nutrition. 3rd ed. Prague: Galen; 2004. p. 78-82.
7. Berdaner CD. Nutritional biochemistry. In: Berdanier CD, Dwyer J, Feldman EB, eds. Handbook of nutrition and food. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 121-158.
8. Carpentier Y, Sobotka L. Lipid metabolism. In: Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, eds. Basics in clinical nutrition. 3rd ed. Prague: Galen; 2004. p. 72-8.
9. Rolfes SR, Pinna K, Whitney E. Metabolism: transformations and interactions. In: Understanding normal and clinical nutrition. 8th ed. Belmont: Wadsworth; 2009. p. 213-247.
10. Rolfes SR, Pinna K, Whitney E. The water soluble vitamins: B vitamins and vitamin C. In: Understanding normal and clinical nutrition. 8th ed. Belmont: Wadsworth; 2009. p. 323-366.
11. Ettinger S. Macronutrients: carbohydrates, proteins and lipids. In: Mahan LK, Escott-stump S, eds. Krause's food, nutrition, and diet therapy. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 37-74.
12. DeBusk RM. Introduction to nutritional genomics. In: Mahan LK, Escott-stump S, eds. Krause's food, nutrition, and diet therapy. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 390-406.
13. Lucock M. Molecular mechanisms of genetic variation linked to diet. In: Molecular nutrition and genomics, nutrition and the ascent of humankind. 1st ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2007. p. 19-39.
14. Eastwood M. Factors influencing how an individual metabolises nutrients. In: Principles of human nutrition. 1st ed. Edinburgh: Blackwell; 2003. p. 102-8.

54

PENILAIAN STATUS GIZI

Tri Juli Edi Tarigan, Yaldiera Utami

PENDAHULUAN

Status gizi tiap individu sangat dipengaruhi oleh asupan dan penggunaan zat-zat gizi oleh tubuhnya. Adanya ketidakseimbangan antara asupan dan penggunaan zat gizi tersebut dapat menyebabkan suatu kondisi yang disebut sebagai malnutrisi.[1] Kondisi malnutrisi didefinisikan sebagai suatu gangguan status gizi akut, subakut atau kronik, dimana terjadi defisiensi asupan gizi, gangguan metabolisme gizi, atau kelebihan zat gizi yang dapat atau tanpa disertai inflamasi yang berakibat terjadinya perubahan komposisi tubuh dan terganggunya fungsi. Hal ini dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien.[2] Oleh karena itu pencegahan terjadinya malnutrisi melalui penilaian status gizi sedini mungkin dianggap lebih efektif daripada bertindak setelah pasien mengalami kondisi malnutrisi.[1]

Menurut *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), penilaian status gizi merupakan suatu proses komprehensif dan teliti dalam menentukan status gizi melalui pengambilan data nutrisi dan medis, pemeriksaan fisik, pengukuran antropometri, status fungsional dan ekonomi, data laboratorium, mengestimasi kebutuhan nutrisi, dan rencana penatalaksanaan.[3] Hal ini bertujuan untuk mengidentifikasi pasien-pasien yang memiliki risiko malnutrisi terutama pasien dengan penyakit sistemik, untuk mencegah terjadinya kekurangan atau kelebihan nutrisi, yang mungkin akan berpengaruh terhadap prognosis.[1] Melalui adanya penilaian status gizi ini, akan dihasilkan suatu rekomendasi-rekomendasi untuk meningkatkan status gizi seperti misalnya perubahan diet, pemberian nutrisi enteral atau parenteral, penilaian medis lanjutan, atau saran untuk penapisan ulang.[3] Hal lain yang tidak kalah pentingnya adalah bahwa penilaian status gizi sebaiknya dilakukan oleh tim yang terkait.

METODE PENILAIAN STATUS GIZI

Pada dasarnya penilaian status gizi dapat dilakukan melalui dua metode, yaitu:[4,5]

1. Metode langsung
    - Penilaian klinis
    - Pengukuran antropometri
    - Pemeriksaan biokimia
    - Pemeriksaan biofisik
2. Metode tidak langsung
    - Survei konsumsi makanan
    - Statistik vital
    - Faktor ekologi

METODE LANGSUNG

Penilaian Klinis

Pemeriksaan klinis atau pemeriksaan fisik standar merupakan salah satu metode penting dalam menentukan status gizi suatu individu. Adapun keuntungan dari pemeriksaan ini adalah sangat mudah dan praktis untuk dilakukan terutama untuk mendeteksi secara cepat tanda-tanda klinis umum dari kekurangan salah satu atau lebih zat gizi. Selain itu, tidak mahal dan dapat dilakukan oleh petugas kesehatan manapun yang telah dilatih sebelumnya melalui pengawasan *supervisor*.[4]

Pemeriksaan ini dilakukan dengan menilai perubahan-perubahan yang dianggap berkaitan dengan kondisi malnutrisi dan dapat terlihat pada jaringan epitel permukaan tubuh terutama kulit, mata, rambut, dan mukosa oral atau pada organ-organ yang dekat dengan permukaan tubuh seperti kelenjar tiroid. [4,5]

Berikut adalah beberapa gambaran dari keadaan gangguan gizi pada organ-organ superfisial yang telah disebutkan di atas:[4]

Pemeriksaan klinis tersebut dapat memberikan informasi berharga kepada petugas kesehatan terutama di daerah-daerah yang memiliki angka kejadian malnutrisi cukup tinggi. Namun terdapat beberapa hal yang perlu diper-hatikan dalam melakukan pemeriksaan klinis, yaitu adanya kesalahan prosedur pemeriksaan dan bias dari petugas pemeriksa. Hal ini menjadikan pemeriksaan klinis kurang akurat bila dibandingkan dengan pemeriksaan meng-gunakan metode lainnya.

Selain itu, terdapat beberapa kondisi fisik yang tidak spesifik untuk suatu defisiensi nutrisi tertentu, melainkan terjadi karena adanya pengaruh faktor lingkungan. Sebagai contoh, stomatitis angular yang merupakan gejala dari ariboflavinosis dapat ditemukan pada populasi India akibat mengkonsumsi sejenis kacang yang banyak mengandung zat iritan. Contoh lain yaitu kondisi kulit kering yang identik dengan keadaan xerosis dapat ditemukan pada daerah dengan iklim panas, kering, berangin.[4]

Dalam praktek sehari-hari terdapat bermacam-macam instrumen yang dapat dipakai sebagai alat untuk melakukan penilaian gizi, di antaranya seperti yang tertera di tabel 2.

Pengukuran Antropometri

Pengukuran antropometri meliputi pengukuran berbagai macam dimensi dan komposisi tubuh untuk melihat apakah terdapat ketidakseimbangan asupan protein dan energi. Adanya ketidakseimbangan dapat dilihat melalui pola pertumbuhan fisik dan proporsi jaringan tubuh seperti lemak, otot, dan jumlah air dalam tubuh.[5] Hasil pengukuran menggambarkan status gizi saat ini dan tidak dapat membedakan apakah kondisi tersebut bersifat akut atau kronik.[4]

Antropometri sebagai indikator status gizi dapat dilakukan dengan mengukur beberapa parameter, yaitu berat badan, tinggi badan, lingkar kepala, lingkar lengan, lingkar pinggang, dan tebal lemak di bawah kulit.[5]

a. Berat badan[6]

Pengukuran berat badan dilakukan menggunakan timbangan *beam-balance* yang diletakkan pada permukaan datar dan keras serta dikalibrasi secara teratur (Gambar 1).

Apabila akan dilakukan pemantauan terhadap perubahan berat badan, maka sebaiknya penimbangan dilakukan pada waktu yang sama setiap harinya karena

Tabel 1. Manifestasi Defisiensi Zat Gizi pada Berbagai Bagian Tubuh

No.	Jaringan/Organ	Kondisi	Jenis Malnutrisi
1.	Rambut	Jarang, tipis	Defisiensi protein, zinc, biotin
		Mudah dicabut	Defisiensi protein
		Bercabang, keriting	Defisiensi vitamin A dan C
2.	Mulut	Glositis	Defisiensi Riboflavin, Niasin Asam folat, B12
		Gusi mudah berdarah	Defisiensi vitamin A, C, K, asam folat, niasin
		Stomatitis, angular *cheilosis,* fisura pada lidah	Defisiensi B2, B6, niasin
		Leukoplakia	Defisiensi vitamin A, B12, B kompleks, asam folat, niasin
		Mulut dan lidah kering	Defisiensi vitamin B12, B6, vit C, niasin, asam folat dan besi
3.	Mata	Rabun senja, eksoftalmia	Defisiensi vitamin A
		Silau, kabur, radang konjungtiva	Defisiensi vitamin B2, vitamin A
4.	Kuku	Bentuk kuku sendok	Defisiensi besi
		Garis transversal pada kuku	Defisiensi protein
5.	Kulit	Pucat	Defisiensi asam folat, besi, vitamin b12
		Hiperkeratosis folikuler	Defisiensi vitamin B dan vitamin C
		Flaking dermatitis	Defisiensi vitamin B2, vitamin A, zink, niasin
		Pigmentasi, deskuamasi	Defisiensi niasin
		Hematom, purpura	Defisiensi vitamin K, vitamin C, asam folat
6.	Kelenjar tiroid	Pembesaran kelenjar	Defisiensi iodin
7.	Sendi dan tulang		Defisiensi vitamin D

Tabel 2. Beberapa Instrumen Penilaian Status Gizi dan Parameter yang Dinilai

Instrumen	Antropometri atau Asupan	Keparahan Penyakit	Lain-lain (Gejala fisik atau psikis)
Birmingham Nutrition Risk Score.	Penurunan berat badan, IMT, nafsu makan, kemampuan makan	Faktor stres, (keparahan diagnosis)	
Malnutrition Screening Tool	Nafsu makan, berat badan turun tanpa disadari		
Malnutrition Universal Screening Tool	IMT, perubahan berat badan	Adanya penyakit akut	
Maastricht Index.	Persentase berat badan ideal	Albumin, prealbumin, hitung limfosit	
Nutrition Risk Classification	Berat badan turun, persentase berat badan ideal, asupan nutrisi		Fungsi gastrointestinal
Nutrition Risk Index	Berat badan sekarang dan sebelumnya	Albumin	
Nutrition Risk Screening 2002	Berat badan turun, IMT, asupan gizi	Diagnosis	
Prognostic Inflammatory and Nutritional Index		Albumin, prealbumin, C-reactive protein, a1-*acid glycoprotein*	
Prognostic Nutritional Index	Lipatan lengan trisep	Albumin, transferin, sensitivitas kulit	
Simple Screening Tool.	IMT, persentase kehilangan berat badan	Albumin	
Short Nutritional Assessment Questionnaire	Riwayat berat badan, nafsu makan, penggunaan suplemen ora atau NGT		
Nutritional Assessment Tool.			
Mini Nutritional Assessment	Tinggi, berat, lingkar lengan atas, lingkar betis, riwayat diet, nafsu makan, cara pemberian makanan	Albumin, prealbumin, kolesterol, hitung limfosit	persepsi diri mengenai nutrisi dan kesehatan
Subjective Global Assessment	Riwayat berat badan, riwayat diet	Diagnosis utama, tingkat stres	Gejala fisik (lemak subkutan, *ankle edema, sacral edema, ascites)*, kapasitas fungsional, gejala gastrointestinal

IMT, Indeks Massa Tubuh

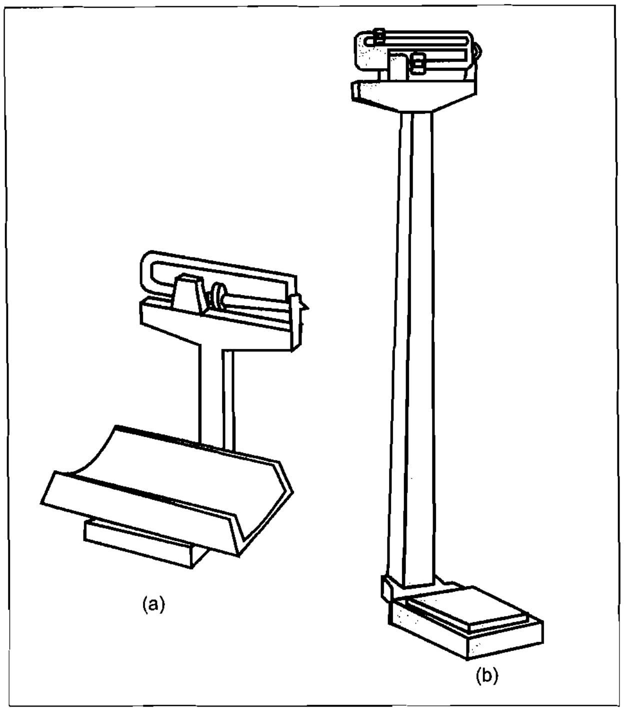
makanan, minuman, kondisi kandung kemih, bahkan gerakan usus dapat mempengaruhi hasil pembacaan. Apabila seseorang ditimbang berulang kali setiap hari, maka dapat terjadi fluktuasi berat badan sebesar +1,0 kg.

Seorang klinisi sangat tertarik untuk mengetahui interpretasi hasil pengukuran berat badan, apakah seseorang yang ditimbang tersebut mengalami kekurangan atau kelebihan berat badan, atau apakah seseorang tersebut mengalami kenaikan atau penurunan berat badan. Selain itu mereka juga tertarik untuk memperkirakan komponen tubuh mana yang mempengaruhi berat badan dan perubahan-perubahannya. Gambaran mengenai komposisi kompartemen tubuh orang dewasa sehat dapat dilihat pada gambar 2. Terdapat hubungan antara antropometri (bagian abu-abu), komposisi tubuh, dan cadangan energi.

Setelah dilakukan pengukuran berat badan, perlu dinilai apakah individu tersebut termasuk dalam batas berat badan normal atau apakah terlalu kurus/gemuk. Untuk mengetahui hal tersebut, perlu dilakukan pembandingan antara berat badan dengan tinggi badan.

b. Tinggi badan[6]

Pengukuran tinggi badan lebih sulit dibandingkan pengukuran berat badan. Untuk anak-anak dan dewasa harus berdiri pada lantai yang datar serta dibutuhkan dinding yang rata. Subjek harus berdiri tegak dengan bagian belakang kepala, bahu, dan bokong menyentuh dinding; tumit datar dan dirapatkan; bahu rileks; lengan di samping tubuh. Kepala dalam posisi tegak dan pandangan lurus ke depan serta batas mata sebelah bawah dalam posisi sejajar dengan meatus akustikus eksterna (*the Frankfurt*



Gambar 1. Timbangan bayi (a) dan timbangan anak-anak dan dewasa (b)

<table>
<tr><td colspan="6">Berat badan</td></tr>
<tr><td colspan="5">Massa bebas lemak</td><td>Lemak</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tulang</td><td colspan="2">Otot</td><td>Otot non skeletal jaringan lunak</td><td>Lemak</td></tr>
<tr><td>Mineral tulang</td><td colspan="2">Protein</td><td colspan="2">Air</td><td>Trisilgliserol</td></tr>
</table>

Gambar 2. Komposisi Kompartemen Tubuh

plane). Posisi pengukuran dapat dilihat pada gambar 3.

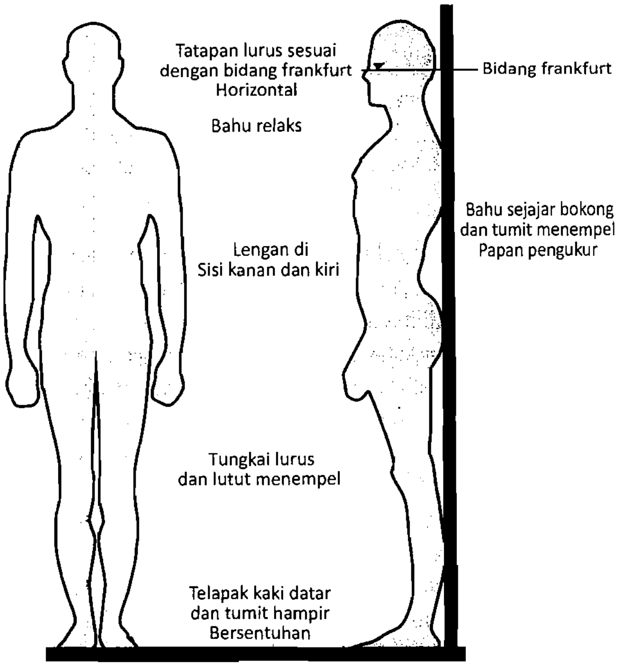
Pembacaan hasil sebaiknya dilakukan oleh dua orang untuk memperoleh hasil yang akurat. Terdapat variasi sirkadian pada tinggi badan seseorang di mana pada pagi hari biasanya lebih tinggi 1-2 cm sedangkan pada siang hari diskus intervertebra mengalami kompresi.

Untuk bayi atau balita yang belum dapat berdiri sempurna, pengukuran tinggi badan dilakukan dengan berbaring dalam posisi supinasi pada suatu papan pengukur. Hal ini membutuhkan dua orang pemeriksa untuk mempertahankan bayi atau balita tersebut dalam posisi yang tepat dan nyaman.

Pada orang dewasa yang mengalami deformitas (misalnya skoliosis) atau tidak dapat bangun dari tempat tidur, maka perkiraan tinggi badan ditentukan dengan mengukur *knee height*, *arm span*, atau *demispan*.

c. Interpretasi Indeks Massa Tubuh (IMT)[6]

Pengukuran IMT dilakukan dengan cara membandingkan berat badan dengan tinggi badan


Tatapan lurus sesuai dengan bidang frankfurt Horizontal
Bidang frankfurt
Bahu relaks
Bahu sejajar bokong dan tumit menempel Papan pengukur
Lengan di Sisi kanan dan kiri
Tungkai lurus dan lutut menempel
Telapak kaki datar dan tumit hampir Bersentuhan

Gambar 3. Posisi yang benar saat melakukan pengukuran tinggi badan

subjek. Metode ini dianggap paling praktis dalam menentukan apakah seseorang mengalami kekurangan atau kelebihan berat badan karena hanya memerlukan dua parameter yaitu berat badan (satuan kg) dan tinggi badan (satuan meter) serta perhitungan yang tidak rumit. Adapun cara menghitungnya adalah sebagai berikut:[1]

$$\text{IMT} = \text{BB}/(\text{TB})^2$$

WHO mengklasifikasikan hasil pengukuran IMT tersebut ke dalam beberapa kategori, yaitu:

IMT < 18,5 (BB kurang)
IMT 18,5-22,9 (BB Normal)
IMT 23-24,9 (BB lebih)
IMT 25-29,9 (Obese I)
IMT > 30 (Obese II)

Hasil IMT tersebut tetap perlu disesuaikan untuk berbagai kelompok etnik karena terdapat perbedaan komposisi tubuh.

d. Lingkar pinggang[5]

Pengukuran lingkar pinggang dilakukan pada level umbilikus saat akhir ekspirasi normal. Subjek berdiri tegak lurus dengan otot perut rileks, lengan di samping tubuh dan kaki dirapatkan. Pengukuran jaringan lemak abdomen ini dianggap berhubungan dengan kelebihan berat badan atau komplikasi metabolik lainnya. Hasil identifikasi risiko melalui metode ini sangat berbeda-beda untuk tiap populasi dan tergantung pada tingkat obesitas serta adanya

Tabel 3. Lingkar Pinggang dan kaitannya dengan Risiko Kardiometabolik

	Pria	Wanita
Level 1	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Level 2	≥ 120 cm	≥ 88 cm

faktor kardiovaskular lainnya. Rekomendasi WHO untuk lingkar pinggang populasi Asia Selatan dan Cina dapat dilihat pada tabel 3.[6]

Angka pada level 1 menunjukkan lingkar pinggang maksimum pada dewasa sedangkan angka pada level 2 menunjukkan adanya obesitas dan perlunya pengaturan berat badan untuk menurunkan risiko DM tipe 2 dan komplikasi kardiovaskular.

Pengukuran antropometri bersifat objektif dengan spesifitas dan sensitivitas tinggi, tidak mahal, dan mudah untuk dilakukan. Namun terdapat beberapa kelemahan yaitu dapat terjadi kesalahan pengukuran serta adanya kesulitan penentuan nilai standar (standar lokal versus standar internasional).[4]

Pemeriksaan Biokimia

Pemeriksaan biokimia merupakan pemeriksaan spesimen berupa darah, urin, tinja atau jaringan tubuh lainnya seperti rambut dan kuku secara laboratoris untuk menilai status mikronutrien suatu individu.[5,6] Berbeda dengan pegukuran antropometri, pemeriksaan ini terdiri atas berbagai macam jenis pemeriksaan yang memerlukan biaya cukup mahal untuk pengumpulan sampel dan penggunaan peralatan laboraturium serta reagen kimiawi. Selain itu juga dibutuhkan tenaga terlatih untuk mengerjakan pemeriksaan serta menginterpretasikan hasil pemeriksaan. Oleh karena itu, pemeriksaan biokimia perlu dilakukan berdasarkan kebutuhan klinis subjek sehingga dapat diperoleh hasil yang mendukung diagnosis.[6]

Beberapa tujuan pemeriksaan biokimia yaitu sebagai berikut:[5]

a. Untuk mengetahai adanya malnutrisi dengan tanda klinis yang tidak spesifik
b. Untuk memastikan diagnosis suatu penyakit
c. Untuk memantau pengaturan zat gizi pada perawatan intensif dengan nutrisi parenteral
d. Untuk diagnosis hematologi
e. Untuk mendeteksi adanya defisiensi mikronutrisi subklinis pada survei komunitas
f. Untuk pengukuran validitas asupan makanan
g. Untuk melihat hasil program edukasi nutrisi secara objektif
h. Untuk mendiagnosis kelebihan suplemen nutrisi

Pemeriksaan biokimia bersifat tepat dan akurat serta dapat mendeteksi adanya perubahan dini pada metabolisme tubuh meskipun belum ditemukan gejala klinis pada seseorang.[4] Beberapa serum protein yang bisa dipakai untuk penilaian status gizi di antaranya adalah albumin, transferin, prealbumin, retinol-binding protein, IGF-1, dan fibronektin.

Pemeriksaan Biofisik

Pemeriksaan ini dilakukan dengan melihat kemampuan fungsi suatu jaringan dan melihat perubahan struktur dari jaringan. Umumnya dapat digunakan dalam situasi tertentu seperti misalnya kejadian buta senja epidemik. Cara yang digunakan adalah tes adaptasi gelap.[5]

METODE TIDAK LANGSUNG

Survei Konsumsi Makanan

Metode ini dilakukan dengan cara menghitung jumlah dan jenis zat gizi yang dikonsumsi. Beberapa cara yang dapat dilakukan yaitu:[4,5]

a. *24 hours dietary recall*
  - Petugas kesehatan mengajukan pertanyaan mengenai makanan dan minuman apa saja yang dikonsumsi oleh subjek selama 24 jam terakhir.
  - Metode ini sangat cepat, mudah, dan tergantung pada ingatan subjek serta tidak dapat menggambarkan pola konsumsi subjek.

b. *Food frequency questionnaire*
  - Melalui metode ini, subjek diberikan suatu daftar jenis-jenis makanan beserta porsinya dan diminta untuk menandai jenis makanan yang biasa dikonsumsi per hari/minggu/bulan sekaligus berapa porsi yang biasa dikonsumsi.
  - Metode ini cukup praktis, mudah digunakan, dan tidak mahal.
  - Beberapa kelemahannya adalah daftar kuesioner cukup panjang, terdapat kemungkinan salah perkiraan porsi yang dikonsumsi, serta perlu adanya pembaharuan daftar makanan sesuai dengan perubahan pola makan subjek akibat adanya produk-produk makanan baru.

c. *Dietary history since early life*
  - Metode ini bersifat cukup akurat karena data yang dikumpulkan oleh petugas kesehatan mencakup detail mengenai pola, asupan makanan berupa jenis, jumlah, frekuensi, dan waktu makan subjek.

d. *Food dairy technique*
  - Melalui metode ini, subjek diminta untuk mencatat jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsinya secara langsung saat waktu makan.

  - Waktu pencatatan biasanya selama 1-7 hari.
  - Data yang diperoleh cukup detail, namun sulit untuk memastikan subjek benar-benar mengisi lembaran data setiap harinya.

e. *Observed food consumption*
  - Metode ini jarang digunakan namun sangat dianjurkan untuk penelitian karena melihat langsung apa yang dikonsumsi oleh subjek
  - Jenis makanan yang dikonsumsi subjek ditimbang dan porsinya dihitung sedemikian rupa
  - Sangat akurat namun cukup mahal dan memerlukan waktu serta tenaga.
  - Interpretasi data yang diperoleh dapat dilakukan secara kualitatif maupun kuantitatif. Metode kualitatif menggunakan piramida makanan dan membagi makanan ke dalam 5 kelompok seperti dalam gambar 4. Tentukan jumlah porsi konsumsi dari tiap grup dan bandingkan dengan jumlah minimal yang dibutuhkan oleh tubuh.[4]

Sedangkan pada metode kuantitatif, jumlah energi dan jenis zat nutrisi yang terkandung dalam tiap makanan yang dikonsumsi dihitung menggunakan tabel komposisi makanan dan dibandingkan dengan kebutuhan harian tubuh. Metode ini cukup mahal dan memerlukan waktu yang cukup lama, kecuali menggunakan komputerisasi.

Statistik Vital

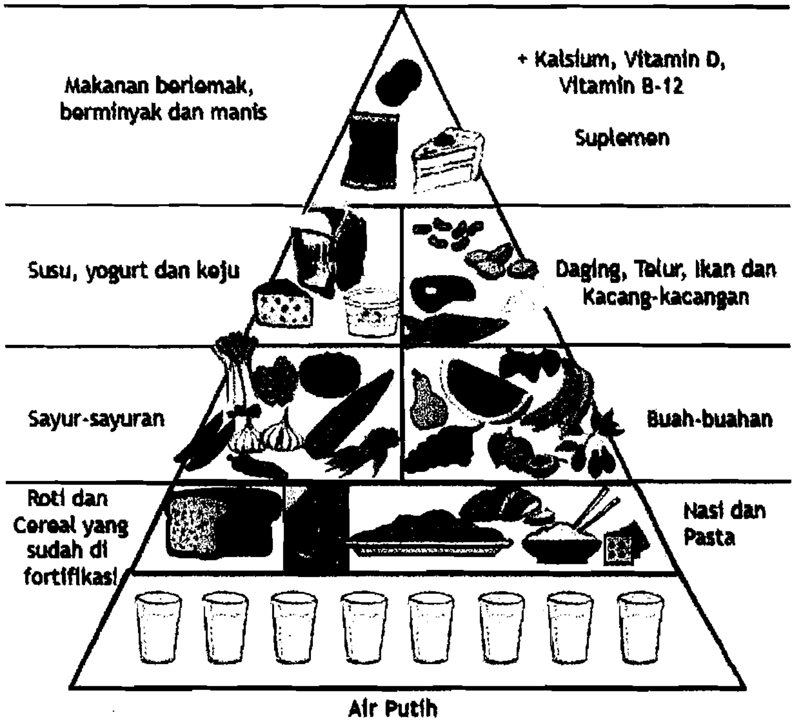
Metode ini dilakukan dengan cara menganalisis data statistik kesehatan seperti angka kematian berdasarkan umur, angka kesakitan dan kematian akibat penyebab tertentu dan data lainnya yang berhubungan dengan gizi.

Beberapa masalah yang muncul dalam penggunaan metode ini di antaranya adalah kesulitan pengumpulan data akibat tidak lengkapnya informasi yang tersedia di sarana kesehatan setempat serta masalah interpretasi data yang sering dipengaruhi oleh faktor-faktor sosio-ekonomi. Oleh karena itu, pengumpulan data statistik hanya dapat digunakan sebagai sumber rujukan mengenai status gizi suatu masyarakat dan tidak dapat dijadikan indikator dalam menentukan perencanaan program gizi suatu komunitas.[5]

Faktor Ekologi

Malnutrisi merupakan masalah ekologi sebagai hasil interaksi beberapa faktor fisik, biologis, dan lingkungan budaya. Jumlah makanan yang tersedia sangat tergantung dari keadaan ekologi seperti iklim, tanah, irigasi, penyimpanan dan transportasi bahan pangan serta kondisi ekonomi suatu populasi. Oleh karena itu, pengukuran faktor ekologi dipandang sangat penting untuk mengetahui penyebab malnutrisi di suatu masyarakat sebagai dasar untuk melakukan program intervensi gizi.[5]

Adapun faktor ekologi yang dianggap berpengaruh terhadap status gizi dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu:[5]


Makanan berlemak, berminyak dan manis
+ Kalsium, Vitamin D, Vitamin B-12
Suplemen
Susu, yogurt dan keju
Daging, Telur, Ikan dan Kacang-kacangan
Sayur-sayuran
Buah-buahan
Roti dan Cereal yang sudah di fortifikasi
Nasi dan Pasta
Air Putih

Gambar 4. Piramida makanan

a. Penyakit Infeksi

Terdapat hubungan antara infeksi bakteri, virus, maupun parasit dengan keadaan malnutris. Hal ini berhubungan dengan salah satu atau beberapa mekanisme patologi sebagai berikut:

- Kurang asupan gizi akibat hilangnya selera makan, gangguan penyerapan makanan, atau larangan konsumsi suatu jenis makanan pada penyakit tertentu.
- Hilangnnya zat gizi akibat muntah, diare, atau perdarahan ringan kronik.
- Meningkatnya kebutuhan zat gizi baik oleh host maupun organisme/parasit yang bertanggungjawab terhadap suatu penyakit tertentu.

b. Konsumsi makanan

Penilaian dilakukan oleh tim survei gizi yang mendatangi tiap rumah dan mencatat kuantitas seluruh makanan yang dikonsumsi dalam periode waktu tertentu serta mengukur jumlah porsi yang dihidangkan berdasarkan tabel komposisi makanan. Kemudian nilai yang diperoleh di-bandingkan dengan jumlah yang dibutuhkan oleh tubuh dan disesuaikan dengan umur, usia, berat badan, dan kondisi-kondisi lainnya seperti misalnya hamil atau menyusui. Hasil yang diperoleh secara keseluruhan pada suatu komunitas dapat dijadikan data pendukung untuk menentukan rencana program gizi selanjutnya.

c. Pengaruh budaya

Pengetahuan mengenai budaya setempat sangat penting untuk memahami etiologi dari suatu keadaan malnutrisi. Pola budaya ini meliputi *food attitude, disease causation, child rearing, dan food production.*

d. Faktor sosio-ekonomi

Kondisi sosio-ekonomi cukup sulit untuk dinilai karena kebanyakan orang tidak bersedia memberikan detail mengenai pendapatan dan kekayaan lainnya. Penilaian terhadap faktor sosio-ekonomi sebaiknya dilakukan secara terpisah dengan daftar sebagai berikut:

- Data sosial: populasi komunitas, susunan keluarga, pendidikan, perumahan, dapur, penyimpanan bahan makanan, persediaan air bersih, dan jamban
- Data ekonomi: pekerjaan, penghasilan keluarga, kekayaan materi, pengeluaran, dan harga pangan

e. Produksi pangan

Penilaian terhadap produksi pangan sangat penting untuk mengetahui bagaimana ketersediaan suatu bahan makanan dalam keluarga. Adapun aspek penting yang berkaitan dengan status gizi adalah persediaan pangan, metode pertanian, lahan pangan, ternak dan perikanan, keuangan, dan distribusi.

f. Pelayananan pendidikan dan kesehatan

Meskipun tidak berkaitan secara langsung dengan kondisi malnutrisi, namun data mengenai pelayanan pendidikan dan kesehatan mungkin diperlukan dalam mensukseskan program perbaikan gizi di suatu daerah.

REFERENSI

1. Seres, DS. Nutritional assessment: current concepts and guidelines for the busy physician. Practical gastroenterology 2003, 8:30-39.
2. A.S.P.E.N. Board of directors and clinical guidelines task force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN, 2002; 26(1 Supp).
3. Mueller, C., Compher, C., Ellen, D.M., et al., "A.S.P.E.N. Clinical guidelines for nutrition screening, assessment, and intervention in adults", JPEN, 2011: 35, 16-24
4. Elamin, Abdelaziz. Assessment of nutritional status. College of Medicine. Sultan Qaboos University, Oman. Powerpoint presentation.
5. Supariasa, I Dewa Nyoman, Bachyar Bakri dan Ibnu Fajar. Penilaian status gizi. EGC. Jakarta. 2001.
6. Truswell, Stewart. Assessment of nutritional status and biomarkers. In: Essential of human nutrition 2nd Edition. Oxford University Press. 2002.

55

NUTRISI ENTERAL

Marcellus simadibrata K

PENDAHULUAN

Saluran cerna berfungsi sebagai tempat masuknya makanan, mencerna makanan, dan mengabsorpsi sari makanan, elektrolit serta air. Nutrisi enteral merupakan makanan yang ditujukan masuk ke dalam saluran cerna melalui selang nasogastrik atau selang gastrostomi/jejunostomi atau langsung per oral bila pasien menginginkannya.[1,2] Nutrisi enteral atau per oral sangat penting untuk saluran cerna karena dapat mencegah atrofi villi usus, menjaga kelangsungan fungsi usus, enterosit, dan kolonosit. Levine telah mendemonstrasikan dalam penelitiannya pada tikus, bahwa nutrisi enteral lebih unggul dibandingkan parenteral dalam mempertahankan fungsi gastrointestinal.[2-4]

Beberapa penelitian melaporkan peran nutrisi enteral sebagai nutrisi pokok atau suplemen dalam memperbaiki status nutrisi pasien yang dirawat di bidang ilmu penyakit dalam atau perawatan intensif.

DEFINISI

Nutrisi enteral merupakan metoda pemenuhan zat gizi menggunakan saluran cerna, melalui bantuan alat selang makanan (nasogastrik, nasojejunal, gastrostomi, jejunostomi), bila pasien tak dapat makan atau asupan melalui mulut tidak mencukupi.[3,4]

KLASIFIKASI

Nutrisi enteral dapat dibagi atas nutrisi enteral komersial dan nutrisi enteral formula rumah sakit.[3,4,5] Nutrisi enteral komersial dapat dibagi atas:

1. Umum (*general*). Digunakan untuk pasien normal atau dengan gangguan protein utuh. Contoh susu sapi *full cream*, susu soya kacang kedelai.
2. Polimerik (*Purpose/intact*). Nutrisi ini memiliki kekentalan penuh (*full strength*): viskositasnya rendah, osmolaritas 300-500 mOsm/kg, 1-1,2 kkal/ml, bebas laktosa, protein 30-40 g/L, tidak mahal, dikenal juga sebagai makanan umum atau pengganti makanan. Contoh: entrasol/entramix, ensure, nutrison, parenteral.
3. Monomerik (*defined/hydrolyzed*). Nutrisi ini digunakan untuk pasien dengan gangguan saluran cerna yang membutuhkan nutrisi yang terhidrolisa untuk memperbaiki pencernaan, osmolaritas bergantung pada proses hidrolisisnya, 1-1,2 kkal/ml, bebas laktosa, protein 30-45 g/L, lebih mahal dibanding *general purposeformula*, disebut sebagai *chemically defined, peptide base, elemental* formula. Contoh: peptamen.
4. Semi elemental, digunakan untuk pasien dengan fungsi saluran cerna terbatas, mengandung asam amino bebas, sedikit lemak, sedikit residu, hiperosmolar, viskositas rendah 1 kkal/ml, protein 40 g/L, mahal, juga disebut sebagai formula asam amino bebas (*free aminoacid formula*). Contoh: Pepti-2000
5. Khusus penyakit tertentu, dibuat untuk keadaan disfungsi organ tertentu atau gangguan metabolik tertentu, kandungan nutrisinya biasa saja tidak lengkap, sebagian besar hiperosmolar. Produknya spesifik misal untuk gangguan hati, ginjal dan paru, intoleransi glukosa, gangguan fungsi imun, dan trauma , harganya mahal. Contoh untuk penyakit hati (mengandung BCAA): aminoleban EN, Falkamin; untuk penyakit ginjal: nephrisol; untuk penyakit diabetes melitus: diabetasol, dianeral; untuk konstipasi kronik: susu sereal energen dan lain-lain.
6. Rehidrasi, untuk pasien yang membutuhkan rasio yang optimal dari karbohidrat sederhana sampai elektrolit, untuk keperluan absorpsi karbohidrat dan elektrolit yang optimal dan juga rehidrasi diberikan: oralit, pharolit, *pocari-sweat* dan lain-lain.
7. Modular: formula yang mengandung komposisi zat

nutrisi yang terdapat pada formula komersil atau makanan. Formula ini berperan terhadap kadar elektrolit dan meningkatkan osmolaritas atau *renal solute road*, biaya mahal, membutuhkan teknik pencampuran yang aman, disebut formula modular.

8. Prebiotik dan probiotik: Susu/makanan cair yang mengandung serat untuk memacu pertumbuhan bakteri normal usus (misal vegeta dll.) atau yang mengandung bakteri normal usus antara lain *lactobacillus* (yakult mengandung *lactobacillus casei*)
9. Kombinasi cairan rehidrasi,elektrolit, karbohidrat dan BCAA: aminofluid oral. Digunakan untuk suplemen meningkatkan protein otot, memperbaiki keseimbangan nitrogen pasien ataupun orang normal.
10. Kombinasi nutrisi polimerik dan serat (FOS), misal Nutrensol

INDIKASI NUTRISI ENTERAL

Indikasi nutrisi enteral yaitu pada pasien dengan gangguan asupan melalui oral atau asupan oral tidak mencukupi antara lain pada:[3,4,5]

1. Penyakit neurologi dan psikiatri: strok (*cerebrovascular accidents*), neoplasma, trauma, inflamasi, penyakit demielinisasi, depresi berat, anoreksia nervosa, gagal untuk hidup.
2. Penyakit orofarings dan esofagus: neoplasma, inflamasi, trauma
3. Penyakit gastrointestinal: pankreatitis, penyakit usus inflamatorik, sindrom usus pendek, penyakit usus neonatus, malasbsorpsi, persiapan usus preoperatif, fistula
4. Lain-lain: luka bakar, kemoterapi, terapi radiasi, AIDS, transplantasi organ.

KONTRAINDIKASI NUTRISI ENTERAL

Kontraindikasi nutrisi enteral yaitu bila ada gangguan fungsi saluran cerna (misal perdarahan saluran gastrointestinal berat, vomitus persisten, ileus obstruktif, diare berat, enterokolitis berat).[6,7,8]

Keuntungan Nutrisi Enteral

Keuntungan nutrisi enteral yaitu : ekonomis, memacu sekresi hormon pencernaan, mencegah atrofi villi, menghambat pertumbuhan bakteri dan translokasi bakteri serta tidak memiliki risiko sepsis dan flebitis seperti pada nutrisi parenteral

Komplikasi Nutrisi Enteral

Komplikasi yang ditemukan pada pemberian nutrisi enteral antara lain : diare, hidrasi berlebih, muntah, hiperglikemia, konstipasi dan aspirasi.

PENILAIAN STATUS GIZI

Penilian status gizi pasien merupakan hal yang penting dalam menentukan kebutuhan nutrisi yang diperlukan. Penilaian status gizi antara lain, anamnesis riwayat diet, pengukuran antropometrik dan pemeriksaan laboratorium (biokimia).[1,2]

Pada anamnesis perlu dilakukan *food recall* dalam 24 jam, pola makan yang lazim dan frekuensi makan pasien, apa ada alergi, kegemaran makan, adanya intoleransi terhadap makanan, riwayat berat badan.

Pada pengukuran antropometrik diukur berat badan (kg), tinggi badan (cm), indeks masa tubuh (IMT), lingkar lengan atas (LLA), lipatan kulit triseps(LLT), rasio pinggang: panggul. Rumus IMT= berat badan(kg): tinggi badan (m)^2. nilai standar: < 20 *underweight*, 20-25 berat normal, 25-30

Tabel 1. Perbedaan Formula Nutrisi Enteral Komersial dengan Rumah Sakit

Nutrisi Enteral Formula Rumah Sakit	Nutrisi Enteral Formula Komersial
Kandungan Nutrien	
• Terbatas untuk pemenuhan kalori sedikit vitamin dan mineral	• Lebih Lengkap dalam kalori, karbohidrat, vitamin, tambahan vitamin mudah disesuaikan
• Bentuk kandungan nutriennya tertentu	• Nutriennya mudah disesuaikan dengan kebutuhan
Rasa	
• Kurang disukai	• Lebih disukai karena banyak rasa
Osmolaritas	
• Tidak terukur	• Terukur
• Hanya via bolus	• Bisa bolus, intermiten, kontinyu
Higienitas	
• Kurang terjamin	• Lebih terjamin
Kepraktisan	
Tidak dapat diberikan sewaktu-waktu	Dapat disajikan setiap saat
Lain-lain	
• Biaya operasi tinggi	• Biaya operasi rendah

overweight, >30 obes/gemuk. Rumus berat badan ideal (relatif) = 90% x (tinggi badan-100). nilai standar < 90% *underweight*, 90-110% berat normal, > 110% *overweight*, > 120% obes/gemuk.

Pemeriksaan laboratorium yang perlu dilakukan yaitu kadar elektrolit serum, indikator status cairan, indikator status mineral (zat besi dll), kadar vitamin/mikronutrien, keseimbangan nitrogen, prealbumin, albumin, transferin dan lain-lain.

Perhitungan Kebutuhan Kalori, Protein, Lemak dan Cairan - elektrolit

Perkiraan kebutuhan kalori basal: 25-35 kkal/kgBB/hari, wanita 25-30 kcal/kgBB/hari, pria 30- 35 kkal/kbBB/hari. Kebutuhan ini ditambah lagi bila ada kegiatan fisik, stres, infeksi dan lain-lain. Beberapa pusat penelitian memakai rumus Harris Benedict untuk mengukur kebutuhan kalori.

TEE = BEE x AF x SF (TEE=*total energy expenditure*; BEE = *basal energy expenditure*; AF = *activity factor; SF=stress factor*). Laki-laki: BEE= 66,47+ [13,75 x berat (kg] + [5,0 x tinggi (cm)] – [6,76 x usia (tahun)]. Wanita :BEE=655,1 + [9,56 x berat(kg)] + [1,85 x tinggi(cm)] – [4,68 x usia (tahun)].

Kebutuhan protein dewasa: 1g/kgBB/hari. Kebutuhan lemak = 20% dari total kalori, sebaiknya lemak tidak jenuh : jenuh = 2:1; dosis 1-3 g/kgBB/hari

Kebutuhan cairan: 25-40 ml/kgBB/hari; dewasa muda (16-30 tahun) kebutuhan 40 ml/kgBB/hari; dewasa rerata (25-55 tahun) kebutuhan 35 ml/kgBB/hari; usia tua (55-65 tahun) 30 ml/kgBB/hari; manula (>65 tahun) 25 ml/kgBB/hari.

Kebutuhan elektrolit: 1). Kebutuhan natrium: pada pasien muda (16-25 tahun)dan dewasa (25-55 tahun) yaitu 60-100 mmol/hari, pada pasien tua (56-65 tahun) > 60 mmol/hari dan pasien geriatri (> 65 tahun) > 50 mmol/hari. 2). Kebutuhan kalium: pada pasien muda (16-25 tahun) , dewasa (25-55 tahun) dan pasien tua (56-65 tahun) yaitu > 60 mmol/hari, sedangkan pada pasien geriatri (> 65 tahun) yaitu > 50 mmol/hari. 3). Kebutuhan kalsium: pada pasien muda (16-25 tahun), dewasa (25-55 tahun) dan pasien tua (56-65 tahun) yaitu 15 mEq/hari, sedangkan pada pasien geriatri (> 65 tahun) yaitu 10 mEq/hari. 4). Kebutuhan fosfat: pada pasien muda (16-25 tahun), dewasa(25-55 tahun pasien tua (56-65 tahun) dan geriatri(>65 tahun) yaitu 20-50 mmol/hari. 4. Kebutuhan magnesium: pada pasien muda(16-25 tahun), pasien dewasa(25-55 tahun), pasien tua(56-65 tahun) dan geriatri(> 65 tahun) yaitu 8-20 mEq/hari.

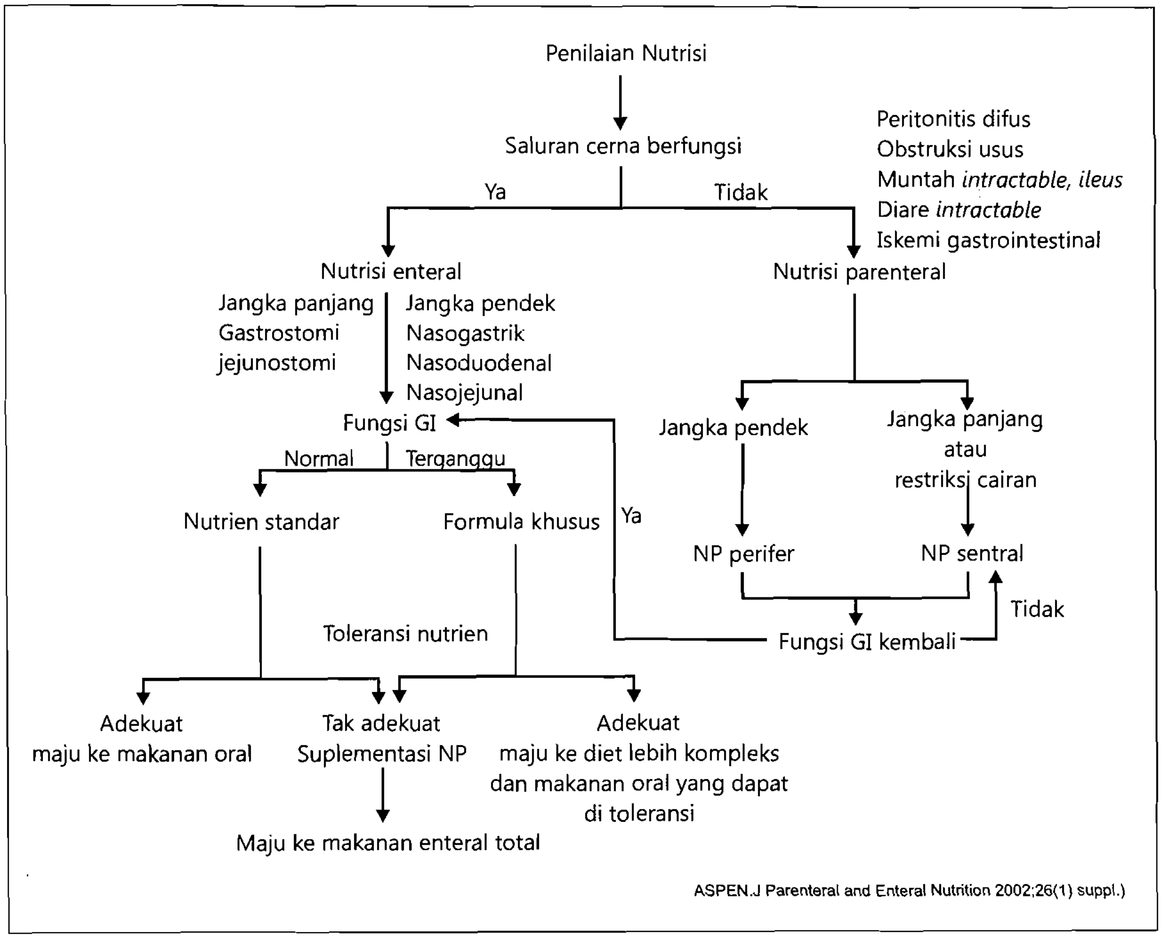
PRINSIP DAN JALUR PEMBERIAN NUTRISI

Pada penyakit saluran cerna di mana makanan tidak dapat masuk ke dalam saluran cerna atau memang harus dipuasakan per oral/enteral (misal pada disfagia, ileus, pankreatitis akut, operasi usus), nutrisi diberikan melalui parenteral. Sedangkan pada penyakit saluran cerna di mana nutrisi per oral/enteral masih dapat diberikan (misal dispepsia, sindrom usus iritabel, diare) sebaiknya diberikan per oral atau enteral atau dapat diberikan kombinasi oral/ enteral dengan parenteral pada tahap awal. Nutrisi enteral diberikan bila makanan tak dapat diberikan melalui mulut dan esofagus, jadi nutrisi diberikan melalui selang nasogastrik (pada stenosis/ striktur esofagus) atau melalui gastrostomi (pada stenosis/ striktur esofagus, kanker esofagus distal atau tumor lambung, obstruksi/stenosis pilorus, pankreatitis akut). (Gambar 1) [9]

PENGALAMAN PEMBERIAN NUTRISI ENTERAL PADA PASIEN DI RUANG RAWAT PENYAKIT DALAM

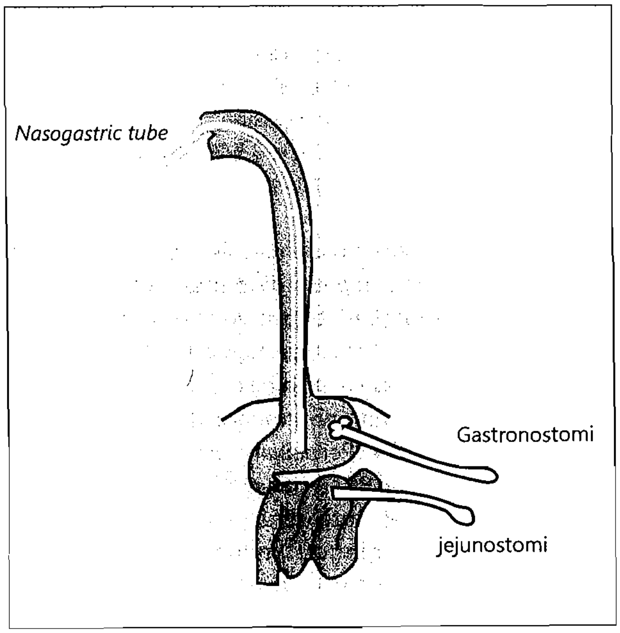
Enam belas pasien malnutrisi dengan penyakit dasar infeksi tuberkulosis paru, diberikan nutrisi enteral suplemen yang mengandung susu kedelai (Proten) 40 gram hari selama 2 minggu. Pasien-pasien tersebut tetap mendapat makanan standard rumah sakit. Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa susu kedelai sebagai suplemen dapat meningkatkan indeks masa tubuh (*Body Mass Index*=BMI) pada hari ke-7 dibanding hari ke-1: 14,6 ± 2,6 vs 14,1 ± 2,6 (p=0,010), tetapi tak bermakna pada hari ke 14 dibanding hari ke- 7: 14,9 ± 3,0 vs 14,6± 2,6 (p=0,06). Pemberian suplemen susu kedelai tersebut juga dapat meningkatkan kadar pre-albumin darah hari ke-7 dibanding hari ke-1, yaitu 0,130 ± 0,078 vs 0,108 ± 0,057(p=0,019), tapi tak bermakna pada hari ke-14 dibandingkan hari ke-7, yaitu 0,121 ± 0,068 vs 0,130 ± 0,078 (p=0,534). Yang jelas terlihat bahwa pemberian suplemen susu kedelai ini dapat memperbaiki keseimbangan nitrogen pasien-pasien malnutrisi pada hari ke-14 dibandingkan hari ke- 1: + 2,546 ± 4,976 vs – 4,062 ± 8,371. Tidak ditemukan efek samping pemberian susu tersebut.[8]

Sembilan puluh enam pasien sirosis hati dekompensata dengan ensefalopati hepatik diberikan nutrisi enteral mengandung *Branched-Chain Amino Acid* (BCAA) (Aminoleban EN) 1 *sachet* (50 gr) tiga kali sehari selama 6 bulan atau lebih. Dari penelitian ini didapatkan perbaikan rasio Fischer, perbaikan *performance Karnofsky* setelah pemberian susu BCAA. Perbaikan rasio Fischer adalah terjadinya peningkatan BCAA dan penurunan asam amino aromatik (AAA). Protein total serum pasien menunjukkan peningkatan sejak minggu kedua sampai bulan 3 pemberian susu BCAA tersebut. Efek samping didapat pada 20% kasus antara lain, distensi abdomen, diare, berkurangnya nafsu makan.[10,11,12]


Penilaian Nutrisi
Saluran cerna berfungsi
Ya
Tidak
Peritonitis difus
Obstruksi usus
Muntah *intractable, ileus*
Diare *intractable*
Iskemi gastrointestinal
Nutrisi enteral
Nutrisi parenteral
Jangka panjang
Gastrostomi
jejunostomi
Jangka pendek
Nasogastrik
Nasoduodenal
Nasojejunal
Fungsi GI
Normal
Terganggu
Nutrien standar
Formula khusus
Ya
Jangka pendek
Jangka panjang atau restriksi cairan
NP perifer
NP sentral
Tidak
Toleransi nutrien
Fungsi GI kembali
Adekuat maju ke makanan oral
Tak adekuat Suplementasi NP
Adekuat maju ke diet lebih kompleks dan makanan oral yang dapat di toleransi
Maju ke makanan enteral total

ASPEN.J Parenteral and Enteral Nutrition 2002;26(1) suppl.)

Gambar 1. Jalur pemberian nutrisi suportif khusus
(dikutip dari *the ASPEN. Clinical Pathways and Algorithms for Delivery of Parenteral and enteral nutrition support in adults*)[9]


Nasogastric tube
Gastronostomi
jejunostomi

Gambar 2.

IMUNONUTRISI

Beberapa studi mendapatkan hasil yang masih kontroversi dari pemberian imunonutrisi yang mengandung nutrien glutamin, arginin, omega-3 *fatty acids* dan nukleotida pada pasien-pasien infeksi dan berat. Banyak studi yang melaporkan efek baik dari imunonutrisi tersebut tapi ada studi-studi yang melaporkan tidak ada efeknya terutama pada pasien sangat berat dan kritis. Hal ini memerlukan penelitian atau studi lebih lanjut dan lebih dalam serta pasien yang lebih banyak.[11]

KESIMPULAN

Nutrisi enteral merupakan salah satu pemenuhan kebutuhan gizi pasien yang berguna untuk meningkatkan satus nutrisi dan mempercepat penyembuhan penyakit.

REFERENSI

1. Daldiyono, Dharmika, Simadibrata M, Syadra B. Nutrisi pada penyakit gastrointestinal(1). Dalam: Daldiyono-Thaha AH, editors. Kapita Selekta Nutrisi Klinik. 1998.p. 117-23.
2. Simadibrata M, Daldiyono. Nutrisi pada penyakit gastrointestinal(2). Dalam: Daldiyono-Thaha AH, editors. Kapita Selekta Nutrisi Klinik. 1998.p.124-35.
3. Rombeau JL.-Rolandelli RH. Eds. Clinical Nutrition Enteral and Tube Feeding.Philadelphia-London: WB Saunders Co; 1997.
4. Betzhold J, Howard L, Enteral nutrition and gastrointestinal disesases. In: Rombeau JL-Caldwell MD(eds). Enteral and Tube Feeding. Clinical Nutrition volume 1. Philadelphia-London-Toronto: WB Saunders; 1984.p. 338-61.
5. Marshall A, West S. Nutritional intake in the critically ill: improving practice through research. Aust Crit Care 2004; 17:6-8, 10-5.
6. Syam AF, Simadibrata M, Manan C, Daldiyono, Wirawan R, Helsi. A Randomized trial comparing the effect of soy protein diet supplement versus hospital standard supplement on clinical and laboratory parameters in malnutrition patients. Indones J Gastroenterol hepatol dig Endosc 2003;4:70-4.
7. Dervenis C. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis: future development. JOP.Jpancreas(online) 2004:5(2): 60-3.
8. PT. Otsuka Indonesia. Buku saku nutrisi klinik. Edisi 2. 2003.
9. ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric. ASPEN. J Parenteral and Enteral Nutrition 2002;26(1)suppl: 85A
10. Ichida T, Shibasaki K, Muto Y, Satoh S, Watanabe A, Ichida F. Clinical study of an enteral branched-chain amino acid solution in decompensated liver cirrhosis with hepatic encephalopathy. Nutrition 1995;11: 238-44.
11. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition(ASPEN). What is Enteral Nutrition. Available from url: http://www.nutritioncare.org/wcontent.aspx?id=266. Accessed 4 December 2011.
12. Choudry HA, Pan M, Karinch AM, Souba WW. Branched-Chain Amino Acid-enriched Nutritional Support in Surgical and Cancer patients. J. Nutri 2006;136: 314S-8S.

56

NUTRISI PARENTERAL: CARA PEMILIHAN, KAPAN, DAN BAGAIMANA

Imam Subekti

PENDAHULUAN

Diperkirakan sekitar 50% pasien yang dirawat di rumah sakit berisiko menjadi malnutrisi karena tidak mampu memenuhi kebutuhan kalori dan protein. Kondisi dengan penyakit tersebut menyebabkan pasien tidak mampu memetabolisasi nutrien secara efektif, pasien tidak mau makan (selera makan kurang) dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti lama rawat yang lebih panjang, dan sering kembali masuk ke rumah sakit. Salah satu aspek pengelolaan yang penting untuk proses pemeliharaan dan penyembuhan penyakit adalah nutrisi pasien. Oleh karena itu program nutrisi perlu disiapkan sejak pra-rawat, evaluasi selama rawat, dan program pasca rawat.[1,2]

Tubuh manusia membutuhkan makanan untuk hidup dan aktivitas. Zat kimia yang menyusun makanan manusia dalam jumlah besar adalah karbohidrat, lemak, dan protein, dikenal dengan istilah makronutrien. Makronutrien dibutuhkan tubuh untuk memenuhi kebutuhan energi dan pembentukan serta perbaikan struktur tubuh hingga dapat berfungsi semestinya. Kebutuhan energi tubuh dapat dibagi menjadi kebutuhan untuk memenuhi metabolisme basal; untuk aktivitas dan *specific dynamic effect*.

Kebutuhan nutrisi untuk orang sakit sering lebih besar, karena pada saat sakit terdapat peningkatan hormon stres yang memerlukan tambahan energi, misalnya pada keadaan infeksi atau keadaan yang memerlukan pengaturan makanan secara khusus. Pada keadaan-keadaan tersebut, untuk dapat memenuhi kebutuhan nutrisi, pasien harus tetap mendapat makanan baik secara enteral, disebut nutrisi enteral (NE) yaitu melalui selang nasogastrik atau secara parenteral, disebut nutrisi parenteral (NPE). Walaupun manfaat klinik yang didapat baik melalui NE maupun NPE boleh dikatakan setara, tetapi mengingat teknik NE kurang invasif dan lebih murah, maka bila masih memungkinkan teknik yang dipilih adalah NE. Tetapi dalam kondisi tertentu, di mana teknik NE tidak memungkinkan, NPE menjadi pilihan.

Namun demikian, perlu dipahami bahwa pemberian nutrisi dengan cara parenteral tidak dapat menggantikan fungsi alamiah usus, karena NPE merupakan jalan pintas sementara sampai usus dapat berfungsi normal kembali. Disadari bahwa harga NPE relatif mahal, tetapi jika digunakan dengan benar pada pasien yang tepat, pada akhirnya akan dapat dihemat banyak biaya yang semestinya keluar untuk obat-obatan dan waktu tinggal di rumah sakit.

Mengingat banyak hal yang perlu dipertimbangkan dalam pemberian NPE, makalah ini akan membahas tentang cara pemilihan, kapan dan bagaimana NPE itu diberikan.

PENGERTIAN

Yang dimaksud dengan terapi nutrisi parenteral ialah semua upaya pemberian zat nutrien melalui infus.Tujuan NPE tidak hanya untuk mencukupi kebutuhan energi basal dan pemeliharaan kerja organ, tetapi juga menambah konsumsi nutrisi untuk kondisi tertentu, seperti keadaan stres (sakit berat, trauma, operasi), untuk perkembangan dan pertumbuhan. Dengan pengertian tersebut, maka terapi NPE dapat dibagi menjadi 2 kategori, yaitu :

1. Terapi nutrisi parenteral parsial (suportif atau suplemen), diberikan bila:
   - Dalam waktu 5-7 hari pasien diharapkan mampu menerima nutrisi enteral kembali
   - Masih ada nutrisi enteral yang dapat diterima pasien NPE parsial ini diberikan dengan indikasi relatif.

2. Terapi nutrisi parenteral total, diberikan jika batasan jumlah kalori ataupun batasan waktu tidak terpenuhi. NPE total ini diberikan atas indikasi absolut.

INDIKASI

Pada dasarnya pemberian makan secara NE lebih dianjurkan dibanding NPE. Oleh karena itu, yang perlu ditentukan terlebih dulu ialah apakah memang ada atau tidak ada indikasi NPE.Nutrisi enteral berperan menjaga fungsi saluran cerna dan merangsang sistem imun saluran cerna. Dengan alasan tersebut, NE boleh diberikan pada pasien *critical ill*. Sedangkan PNE dapat bersifat imunosupresif dibanding NE karena tidak mempertahankan mukosa saluran cerna dan *gut-associated lymphoid tissue*. Namun, PNE merupakan alternatif pemberian makan bagi pasien yang tidak dapat memenuhi kebutuhan nutrisi melalui oral atau NE.

Secara umum, NPE diindikasikan pada pasien yang mengalami kesulitan mencukupi kebutuhan nutrisi untuk waktu tertentu. Tanpa bantuan nutrisi, tubuh memenuhi kebutuhan energi basal rata-rata 25-30 kkal/kgBB/hari. Jika cadangan habis, kebutuhan glukosa selanjutnya dipenuhi melalui proses glukoneogenesis, antara lain dengan lipolisis dan proteolisis 125-150 g/hari. Puasa lebih dari 24 jam menghabiskan glukosa darah (20 g), cadangan glikogen di hati (70 g) dan otot (400 g). Sedangkan cadangan energi lainnya, lemak (12.000 g), dan protein (6.000 g) habis dalam waktu kira-kira 60 hari.

Kondisi pasien yang memerlukan NPE adalah sebagai berikut:

- Pasien tidak dapat makan (obstruksi saluran pencernaan seperti striktur atau keganasan esofagus, atau gangguan absorbsi makanan)
- Pasien tidak boleh makan atau pasien post operasi (seperti fistula intestinal dan pankreatitis)
- Pasien tidak mau makan (seperti akibat pemberian kemoterapi)

Berdasarkan ASPEN *Guidelines (American Society of Parenteral & Enteral Nutrition)* 2002 terdapat beberapa indikasi pemberian nutrisi tambahan:

1. Nutrisi tambahan harus diberikan pada pasien yang tidak dapat memenuhi kebutuhan nutrisi melalui oral
2. Jika dibutuhkan pemberian nutrisi tambahan, NE lebih diutamakan dibanding NPE
3. Jika pemberian nutrisi tambahan diindikasikan, NPE digunakan pada pasien dengan gangguan saluran cerna atau tidak dapat memenuhi kebutuhan secara oral dan NE, seperti ileus paralitik, iskemi mesenterik, obstruksi usus, fistula saluran cerna (kecuali jika akses enteral diletakkan di distal fistula atau volume output<200 mL/hari), peritonitis difus, obstruksi intestinal, diare, dan iskemi saluran cerna.
4. Pemberian nutrisi tambahan dimulai pada pasien yang diperkirakan tidak dapat memenuhi kebutuhan secara oral selama 7-14 hari.

Nutrisi parenteral tidak dapat langsung diberikan pada keadaan:

- Pasien 24 jam pascabedah yang masih dalam Ebb phase, masa di mana kadar hormon stres masih tinggi. Sel-sel resisten terhadap insulin dan kadar gula darah meningkat. Pada fase ini cukup diberikan cairan elektrolit dan dekstrosa 5%. Jika keadaan sudah tenang yaitu demam, nyeri, renjatan, dan gagal napas sudah dapat diatasi, krisis metabolisme sudah lewat, maka NPE dapat diberikan dengan lancar dan bermanfaat. Makin berat kondisi pasien, makin lambat dosis NPE total (dosis penuh) dapat dimulai. Sebelum keadaan tenang (*flow phase*) tercapai, NPE total hanya menambah stres bagi tubuh pasien. Fase tenang ini ditandai dengan menurunnya kadar kortisol, katekolamin, dan glukagon.
- Pasien gagal napas (pO2 <80 dan pCO2 >50) kecuali dengan respirator. Pada pemberian NPE penuh, metabolisme karbohidrat akan meningkatkan produksi CO2 dan berakibat memperberat gagal napasnya.
- Pasien renjatan dengan kekurangan cairan ekstraselular
- Pasien penyakit terminal, dengan pertimbangan *cost-benefit*

Pasien Kritis

Sebuah penelitian multisenter membandingkan pemberian NE saja, NE dengan penambahan NPE dini, dan NE dengan penambahan NPE akhir. Pada pasien kritis, pemberian dini NE dan NPE memberikan hasil yang baik. Pemberian dini NE dalam 24-48 jam di ICU dapat meng-optimalisasi fungsi saluran intestinal, meningkatkan sistem imun dan mengurangi stresoksidatif. Tetapi NE saja tidak cukup memenuhi kebutuhan nutrisi. Diperlukan NPE pada fase awal pasien kritis, terutama pasien yang tergolong risiko tinggi yaitu pasien dengan IMT <20, disfungsi saluran intestinal persisten sebaiknya NPE mulai diberikan setelah 72 jam menggunakan NE. Pada kelompok yang mendapat NE dan penambahan NPE dini, didapatkan angka mortalitas yang lebih rendah, massa otot yang lebih baik, dan proses penyembuhan lebih cepat.

STRATEGI PEMBERIAN NPE

Sebelum memulai NPE, tahapan yang perlu dilakukan ialah:

1. Identifikasi status gizi
2. Menentukan problem nutrisi
3. Menghubungkan tujuan NPE dengan penyakit primernya
4. Menghitung kebutuhan nutrien per hari
5. Menyusun kebutuhan nutrien dengan preparat cairan yang tersedia
6. Menentukan cara pemasangan infus

Identifikasi Status Gizi

Identifikasi status gizi harus dilakukan sebelum memulai terapi NPE. Dengan mengetahui status gizi pasien, lebih-cukup atau kurang, dapat diputuskan saat mulai dan komposisi nutrisi yang akan diberikan. Pada pasien dengan gizi cukup, NPE baru dimulai pada hari ketiga, setelah Ebb phase dilewati.Bila gizi pasien kurang, NPE dimulai lebih awal yaitu setelah 24-48 jam.

Menentukan Problem Nutrisi

Pada tahap ini ditentukan sifat dukungan NPE yang akan diberikan, apakah untuk suportif (parsial) dan berapa lama, atau NPE total. Keputusan ini bergantung pada kondisi pasien:

- apakah bisa menerima makanan per oral penuh, sebagian atau sama sekali tidak bisa/ tidak diperbolehkan,
- berapa lama kondisi tersebut diperkirakan akan berlangsung.

Menghubungkan Tujuan Nutrisi Parenteral dengan Penyakit Primer

Keadaan seperti status gizi, proses katabolisme dan penyakit pasien mempengaruhi tujuan, saat mulai, dosis, jenis dan susunan nutrisi yang akan digunakan. Pasien dengan masalah khusus (gizi kurang, diabetes melitus, gangguan ginjal dan hati), maka NPE dapat diberikan lebih dini, yaitu setelah 24-48 jam. Juga, jenis penyakit, seperti gangguan hati atau ginjal misalnya, akan menentukan pilihan jenis formula maupun dosis yang akan dipakai.

Beberapa pertimbangan NPE pada pasien dengan gangguan khusus, seperti tersebut di bawah ini

a. Gangguan hati

Pasien dengan gangguan hati akut atau kronik mengalami penurunan kadar asam amino rantai cabang (AARC) dan peningkatan asam amino aromatik (AAA) di plasma dan otak. Laporan penelitian menyebutkan bahwa NPE dengan formula tinggi AARC dan rendah AAA memberikan imbangan nitrogen yang lebih baik, mengurangi risiko ensefalopati dan memperbaiki angka kelangsungan hidup pasien.

Peradangan hati akut dengan sebab apapun, akan didahului stadium preikterik yang ditandai dengan rasa mual yang sangat, nafsu makan menurun dan nyeri daerah epigastrium, sehingga memerlukan nutrisi parenteral.1 Pada saat awal di mana pasien menampakkan tanda-tanda dehidrasi, sebaiknya diberikan infus kristaloid, selanjutnya diberikan infus dekstrose 5-10%. Bila perlu dapat diselingi dengan cairan infus yang mengandung asam amino esensial yang cukup.

Pada gangguan hati kronik, seperti sirosis hati, umumnya nutrisi parenteral baru diberikan bila disertai komplikasi, misalnya asites masif, hematemesis melena, ensefalopati, dan formula cairan yang diberikan disesuaikan dengan masalah klinik yang dihadapi. Pada ensefalopati hepatik misalnya, langkah pertama yang penting ialah pemberian dekstrosa 10% atau maltosa 10% sebagai sumber kalori, koreksi gangguan keseimbangan elektrolit, dan langkah berikutnya ialah pemberian cairan kaya AARC. Tujuan pemberian AARC ialah mencegah masuknya AAA ke dalam jaringan otak, di samping untuk menurunkan katabolisme protein dan mengurangi konsentrasi amonia darah.

b. Gangguan ginjal

Pada pasien gagal ginjal, kekurangan air (dehidrasi) dan kekurangan garam adalah 2 kelainan yang sering ditemukan. Kelainan ini bersifat reversibel dan apabila koreksi tidak segera dilaksanakan, akan merupakan tahap pertama dari rangkaian kelainan yang akan menurunkan faal ginjal. Di samping itu, pada pasien gagal ginjal terdapat gangguan ekskresi nitrogen, sehingga pengurangan masukan protein akan memperbaiki keadaan. Yang harus diperhatikan ialah bagaimana caranya memberikan kalori yang cukup dengan diet rendah protein tanpa membuat pasien mengalami malnutrisi kalori-protein.

Pemberian nutrisi parenteral yang mengandung asam amino esensial dan glukosa pada gagal ginjal akut memberikan angka kelangsungan hidup lebih baik dibanding glukosa saja.

c. Diabetes melitus

Pada orang normal, NPE biasanya diberikan pada hari ketiga.Sedang pada pasien DM, karena umumnya mudah jatuh dalam keadaan hipokalorik, maka NPE pada pasien DM dimulai lebih dini. Syarat NPE pada DM ialah setelah kadar glukosa darah kurang dari 250 mg/dl. Bila kadar glukosa darah masih di atas angka tersebut dan harus segera mulai NPE, untuk menurunkan kadar glukosa dapat dilakukan regulasi cepat dengan insulin.

Menghitung Kebutuhan Nutrien Per hari

Dalam menghitung kebutuhan nutrien, di samping kebutuhan untuk keadaan sehat, juga perlu diperhitungkan kondisi penyakit yang mendasarinya.Kalori adalah unsur yang mutlak harus diberikan cukup.Sumber kalori yang utama dan harus selalu ada adalah glukosa. Otak dan eritrosit mutlak memerlukan glukosa ini setiap saat. Jika tidak tersedia cukup, tubuh melakukan glukoneogenesis dari substrat lain. Selain karbohidrat, sumber kalori yang lain ialah lipid. Untuk keperluan regenerasi sel, sintesis enzim dan protein diperlukan sumber protein, yaitu asam amino. Komponen nutrisi penting lainnya ialah vitamin yang larut lemak dan larut air, elektrolit, trace element. Albumin, insulin, dan obat-obatan lain mungkin diperlukan sesuai kondisi tertentu. Jenis nutrient yang dibutuhkan ialah sebagai berikut:

1. Cairan

   Pemenuhan kebutuhan cairan dipengaruhi oleh adanya penyakit yang mendasarinya, seperti gagal jantung, gangguan respirasi, ginjal dan hati. Kebutuhan cairan pasien dewasa pada umumnya berkisar 1-2,2 mL/kkal atau 20-50 mL/kgBB/hari, atau rata-rata 35 ml/kgBB. Bila terdapat kehilangan cairan yang abnormal, seperti diare atau muntah, cairan perlu ditambahkan sejumlah yang hilang tersebut.Bila terdapat demam, cairan ditambah sebanyak 150 mL/peningkatan 1°C. Dalam hal hilangnya cairan lambung, berarti juga hilangnya komponen mineral/elektrolit, maka perlu diperhitungkan dalam menentukan formula NPE.

2. Kalori

   Kebutuhan kalori secara sederhana dapat diperkirakan dari berat badan. Untuk menghitung *resting metabolic expenditure* (RME), rumus yang biasa digunakan ialah rumus Harris-Benedict:

   Laki-laki: RME (kkal/hari) = 66,5+13,8xBB (kg)+5xTB (cm) -6,8xUmur(th)

   Perempuan: RME (kkal/hari) = 655+9,6xBB (kg)+1,8xTB (cm) - 4,7xUmur (th)

   Di samping kebutuhan basal tersebut, tambahan kalori diperhitungkan bila menghadapi stres atau aktivitas, sebagai berikut:

   - 1,2 x RME, untuk kondisi tanpa stres
   - 1,5 x RME, untuk kondisi stres sedang seperti trauma dan operasi
   - 2,0 x RME, untuk kondisi stres berat seperti sepsis dan luka bakar > 40% permukaan tubuh

   Dalam pemberian NPE, tambahan kalori yang diperlukan untuk aktivitas (*energy expenditure of activity*/EEA) tidak perlu lagi, karena dalam RME kebutuhan untuk spesifik *dinamic action* sudah diperhitungkan.

   Untuk kepentingan praktis, mengingat rumus Haris Benedict rumit, Howard Lyn menyederhanakan perhitungan menjadi:

   - 25 kkal/kgBB, untuk kondisi tanpa stres
   - 30 kkal/kgBB, untuk stres ringan
   - 35 kkal/kgBB, untuk stres sedang
   - 40 kkal/kgBB, untuk stres berat

2.1. Sumber Kalori

Dua sumber utama kalori adalah karbohidrat dan lemak. Tetapi bila kebutuhan NPE hanya dipenuhi oleh karbohidrat, ada beberapa hal yang harus diperhatikan, terutama bila cairan dekstrosenya bersifat hipertonis, yaitu:

- trombosis
- meningkatkan kebutuhan insulin
- bahaya hipoglikemia bila infus dekstrose hipertonis dihentikan mendadak
- meningkatkan BMR
- meningkatkan produksi CO2

Untuk mengatasi keadaan ini, setengah sumber kalori nonprotein dapat digantikan dengan emulsi lemak karena produksi CO2 akan ditekan. Jangan menggunakan protein sebagai sumber energi, karena protein penting untuk regenerasi sel dan sintesis protein viseral seperti enzim, albumin, imunoglobulin.

2.2. Karbohidrat

- Glukosa

  Glukosa adalah karbohidrat pilihan untuk nutrisi parenteral, karena glukosa merupakan substrat paling fisiologis, secara natural ada dalam darah, banyak persediaan, murah, dapat diberikan dalam berbagai konsentrasi, dengan nilai kalori 4 kkal/g. Untuk dapat memberikan pengaruh maksimum terhadap keseimbangan nitrogen, minimal diperlukan 100-150 g glukosa. Kebutuhan tersebut juga digunakan untuk memenuhi energi yang diperlukan oleh susunan saraf pusat dan perifer, eritrosit, leukosit, fibroblas yang aktif dan fagosit tertentu yang menggunakan glukosa sebagai satu-satunya sumber energi.

  Untuk menghindari hiperglikemi yang tiba-tiba, peningkatan konsentrasi glukosa, misalnya dari 5% menuju 20% harus bertahap, (*start slow* ® *go slow*). Kecepatan infus yang dianjurkan ialah 6-7 mg/kgBB/menit. Beban glukosa akan merangsang pankreas mengeluarkan insulin. Pada keadaan produksi insulin menurun, seperti pada sepsis, infus glukosa yang berlebihan atau kecepatan infus lebih dari yang dianjurkan berakibat meningkatnya konsumsi oksigen, produksi dan konsumsi energi akibat lipogenesis, yang akan memperburuk keadaan. Bila terjadi hiperglikemia, untuk selanjut-nya lebih baik mengurangi kecepatan infus glukosa dibanding dengan pemberian insulin. Jika larutan glukosa diselingi cairan lain, besar kemungkinan kadar glukosa darah berfluktuasi karena *overshoot* insulin dari waktu ke waktu. Agar fluktuasi seminimal mungkin, larutan karbohidrat dibagi rata sepanjang 24 jam.

- Fruktosa
  Fruktosa merupakan sumber kalori yang potensial karena tidak memerlukan insulin untuk masuk ke dalam sel, lebih sedikit iritasi vena, dimetabolisasi lebih cepat di hati dan mempunyai efek hemat nitrogen lebih baik.Tetapi kebanyakan jaringan tidak menggunakan fruktosa secara langsung. Perubahan menjadi glukosa terutama terjadi dalam hati, dan jaringan hanya dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Kerugian lain penggunaan fruktosa ialah bila infus terlalu cepat atau berlebihan dapat menyebabkan asidosis laktat, hipofosfatemia, penurunan nukleotida adenin hati, peningkatan bilirubin dan asam urat.
- Gula alkohol (sorbitol dan xylitol)
  Jenis karbohidrat ini juga tidak memerlukan insulin untuk menembus dinding sel. Keduanya tidak dapat digunakan langsung sebelum diubah menjadi glukosa di hati.Mengingat adanya risiko asidosis laktat, peningkatan asam urat darah dan diuresis osmotik, gula alkohol ini tidak mempunyai keunggulan dibanding glukosa. Untuk mendapatkan efek positif, xylitol diberikan dalam kemasan kombinasi dengan glukosa dan fruktosa (GFX=Glukosa-Fruktosa-Xylitol) dengan perbandingan 4:2:1 yang dianggap ideal secara metabolik.
- **Maltosa**
  Maltosa memiliki beberapa keuntungan sebagai karbohidrat alternatif, terutama pada pasien DM, karena:
  - mengandung 2 molekul glukosa
  - tidak memerlukan insulin saat menembus dinding sel
  - Isotonis, sehingga dapat diberikan melalui vena perifer, dan dapat dicampur dengan cairan lain yang hipertonis (untuk menurunkan osmolaritas)

  Meskipun tidak memerlukan insulin untuk masuk sel, tetapi proses intraselular mutlak masih memerlukannya. Pemberian dosis yang aman dan efisien adalah 1,5 g/kgBB/hari. Infus yang berlebihan menyebabkan pemborosan melalui urin, bisa sampai ekskresi melebihi 25% dari maltosa yang diinfuskan.

2.3. Lemak

Selain karbohidrat, lemak juga berfungsi sebagai sumber energi dengan nilai 9 kkal/g, lebih tinggi nilai energinya per unit volume dibanding karbohidrat. Hati merupakan organ terpenting dalam metabolisme lemak, karena hati dapat menggunakan asam lemak sebagai sumber energi, sekaligus mensintesis asam lemak untuk penyimpanan energi. Lemak penting untuk integritas dinding sel, sintesis prostaglandin dan sebagai pelarut vitamin yang larut lemak. Nutrisi parenteral dengan kemasan bebas lemak untuk jangka lama menyebabkan defisiensi asam lemak esensial yang terlihat sebagai alopesia, dermatitis, perlemakan hati dan gangguan fungsi imunitas. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian emulsi lemak sebesar 30-40% dari kalori total merupakan jumlah yang optimal. Untuk mencegah defisiensi asam lemak esensial, perlu diberikan asam lemak esensial sebanyak 4-8% dari kalori total sehari.

Emulsi lemak 10% dan 20% tidak hipertonis, dapat diberikan melalui vena perifer. Kecepatan infus emulsi lemak tidak melebihi 0,5 g/kgBB/jam, sesuai dengan batas maksimal kemampuan ambilan lemak. Tiap 500 mL diberikan dalam waktu 6-8 jam, dapat diteteskan bersama karbohidrat dan asam amino.Sebagai sumber kalori, lemak perlu dikombinasi dengan kalori karbohidrat dalam perbandingan 1:1. Misalnya untuk 1200 kkal, diberikan 150g glukosa dan 70g lemak. Keuntungan kombinasi sumber kalori ini adalah dihindarkannya penyulit hiperosmolar dan hiper-glikemia. Mengingat harga emulsi lemak mahal untuk digunakan secara rutin, emulsi cukup diberikan sekali tiap minggu.

2.4. Protein

Asam amino yang menyusun protein hampir seluruhnya tergolong asam amino-a. Asam amino yang tidak disintesis tubuh disebut asam amino esensial.Asam amino diperlukan untuk regenerasi sel, pembentukan enzim dan sintesis protein somatik dan viseral, serta sintesis hormon peptida (insulin dan glukagon). Pemberiannya harus dilindungi kalori agar asam amino tersebut tidak dibakar menjadi energi (glukoneo-genesis). Jangan memberikan asam amino bila kebutuhan energi dasar belum dipenuhi. Untuk melindungi tiap gram nitrogen diperlukan 80-150 kkal karbohidrat (25 kkal per gram asam amino). Kalori yang berasal dari asam amino tidak ikut diperhitungkan sebagai sumber protein untuk kalori.Kebutuhan nitrogen berkisar 0,2g/kgBB/hari, setara dengan protein 1,25g/kgBB/hari, atau 1,5g/kgBB/hari asam amino. Kebutuhan ini akan berkurang pada keadaan gangguan fungsi ginjal dan hati dan meningkat pada keadaan katabolik. Kebutuhan protein pada keadaan katabolik bisa sampai 1,5g/kgBB/hari untuk menginduksi keseimbangan nitrogen positif dan membangun kembali massa tubuh yang normal.

Kebutuhan asam amino pada keadaan sepsis lebih tinggi lagi, 2-3g/kgBB/hari. Jika pasien sepsis tidak mendapat kalori eksogen, akan terjadi destruksi jaringan otot 750-1000 gram sehari. Namun pemberian protein yang dianjurkan cukup 1-1,5 g/kgBB/hari. Proteolisis akan mengganggu dan menghambat sintesis protein viseral 'waktu paruh pendek', terutama enzim-enzim di hati.

2.5. Elektrolit

Elektrolit merupakan komponen esensial pada NPE. Kebutuhan elektrolit pada NPE bervariasi, tergantung keadaan klinik. Umumnya kebutuhan dasar elektrolit per kgBB/hari pada dewasa adalah:

- Natrium (Na) : 1,0-2,0 mmol atau 100-200 mEq/hari
- Kalium (K) : 0,7-1 mmol atau 50-100 mEq/hari
- Kalsium (Ca) : 0,1 mmol atau 7,5-10 mEq/hari
- Magnesium (Mg) : 0,1 mmol atau 10-12 mEq/hari
- Fosfor (P) : 0,4 mmol atau 12-16 mEq/hari

Kalium merupakan elektrolit esensial untuk sintesis protein. Kebutuhan K biasanya lebih banyak pada awal-awal NPE(total), diduga karena disimpan dalam hati dan masuk ke dalam sel. Kebutuhan K meningkat pada saat terjadi masukan glukosa.

Kalsium diperlukan pada NPE jangka lama, di mana biasanya terdapat kehilangan Ca endogen akibat imobilisasi.Kalsium juga diperlukan lebih banyak pada pankreatitis.

Fosfor diperlukan untuk metabolisme tulang, sintesis jaringan dan fosforilasi ATP. Hipopospatemia dapat terjadi segera pada kemasan NPE tanpa P. Akibat yang berbahaya ialah menurunnya kadar eritrosit yang berakibat berkurangnya suplai O2 ke jaringan, otot menjadi lemah dan berpengaruh pada respirasi.

Magnesium penting dalam anabolisme dan pada sistem enzim, khususnya enzim yang berkaitan dengan aktivitas metabolik di otak dan hati. Kebutuhan meningkat pada keadaan diare, poliuria, pankreatitis dan keadaan hiperkatabolik. Kehilangan Mg paling banyak melalui cairan gastrintestinal.

2.6. Vitamin

Vitamin diperlukan untuk penggunaan komponen-komponen nutrisi. Defisiensi vitamin yang sering dilaporkan pada NPE total 1-2 minggu sampai 3 bulan ialah defisiensi asam folat dengan gambaran pansitopenia, defisiensi tiamin dengan gambaran ensefalopati, defisiensi vitamin K dengan gambaran hipoprotrombinemi. Kebutuhan vitamin yang diberikan melalui intravena lebih besar dibanding melalui oral, diduga akibat ekskresi melalui ginjal yang lebih besar. Sedangkan kelebihan vitamin A dan D dapat menyebabkan berturut-turut dermatitis eksfoliativa dan hiperkalsemia.

Kebutuhan vitamin yang direkomendasikan:

Vitamin A	1mg (3300 IU)
Vitamin D	5ug (200 IU)
Vitamin E	10ug (10 IU)
Vitamin C	100 mg
Asam Folat	400 ug
Nikotinamid	40 mg
Riboflavin	3,6 mg
Tiamin	3 mg
Piridoksin	4 mg
Sianokobalamin	5 ug
Asam Pantotenat	15 mg
Biotin	60 ug

2.6. Trace Element

Seng (Zn) merupakan unsur esensial dari berbagai enzim.Defisiensi Zn menyebabkan dermatitis dan penyembuhan luka lambat yang dapat terjadi dalam beberapa minggu. Defisiensi ini dapat dicegah dengan pemberian 3 mg Zn perhari, dan ada diare perlu tambahan 12 mg per hari setiap 1 liter cairan yang keluar.

Besi (Fe) penting untuk sintesis hemoglobin (Hb), sedang cadangan dalam tubuh sedikit.Tembaga (Cu) diperlukan untuk maturasi eritrosit dan metabolisme lipid.

Mangan (Mg) penting untuk metabolisme kalsium/ posfor, proses reproduksi dan pertumbuhan.

Kobalt (Co) merupakan unsur penting vitamin B-12.

Trace element yang direkomendasikan (ug/hari):

Seng	2500-6000
Tembaga	500-1500
Iodine	130-910
Mangan	150-800
Florid	950
Kromium	10-15
Selenium	200
Molibdenum	20

Menyusun Kebutuhan Nutrien dengan Kemasan yang Tersedia

Setelah berhasil menentukan kebutuhan nutrien per hari, kita dapat memilih kemasan infus yang sesuai dengan kebutuhan tersebut.

Nutrisi parenteral komersial yang dapat dipakai antara lain:

- Mengandung kalori karbohidrat saja,
- Dekstrose 5%; Dekstrose 10%; Dekstrose 40%
- Mengandung karbohidrat dan elektrolit,
- Triparen 1; Triparen 2; Triofusin E 1000;
- KA-EN 1B; KA-EN 3A/B
- Mengandung karbohidrat dan asam amino
- Aminovel 600; Aminofusin 1000; Pan Amin G; Kabiven Peripheral; Clinimix
- Mengandung lemak
- Intralipid 10%; Intralipid 20%; Ivelip 20%

Menentukan Cara Pemasangan Infus

Program nutrisi parenteral parsial untuk jangka pendek dapat diberikan melalui vena perifer, karena sebagian besar larutannya bersifat isotonis (osmolaritas <800 mOsm/kgBB).Vena perifer dapat menerima osmolaritas cairan sampai maksimal 900 mOsm. Makin tinggi osmolaritas (makin hipertonis) makin mudah terjadi kerusakan dinding vena perifer seperti tromboflebitis atau tromboemboli. Sedangkan NPE total yang diprogram untuk jangka panjang, harus diberikan melalui vena sentral karena larutannya bersifat hipertonis dengan osmolaritas >900 mOsm. Melalui vena sentral, aliran darah menjadi lebih cepat sehingga tidak sampai merusak dinding vena.

KOMPLIKASI

Komplikasi pemberian nutrisi pendukung dapat dikelompokkan menjadi 3, yaitu (tabel 1):

1. Metabolik
2. Mekanik
3. Infeksi

Komplikasi mekanik yang sering terjadi ialah akibat pemasangan kateter vena sentral. Oleh karena itu pemasangan vena sentral harus dikerjakan oleh dokter yang terampil untuk itu. Untuk mengatasi masalah ganguan keseimbangan cairan dan nutrisi, terapi NPE harus dimulai dengan dosis rendah (*start low*) dan dinaikkan secara perlahan (*go slow*), dengan pemantauan yang ketat.

Infeksi melalui kateter pada NPE jarang terjadi pada 72 jam pertama. Bila ada panas selama 72 jam pertama, harus dicari kemungkinan penyebab dari sumber lain. Untuk memastikan adanya infeksi melalui kateter harus dilakukan kultur mikroorganisme ujung kateter.

MONITORING

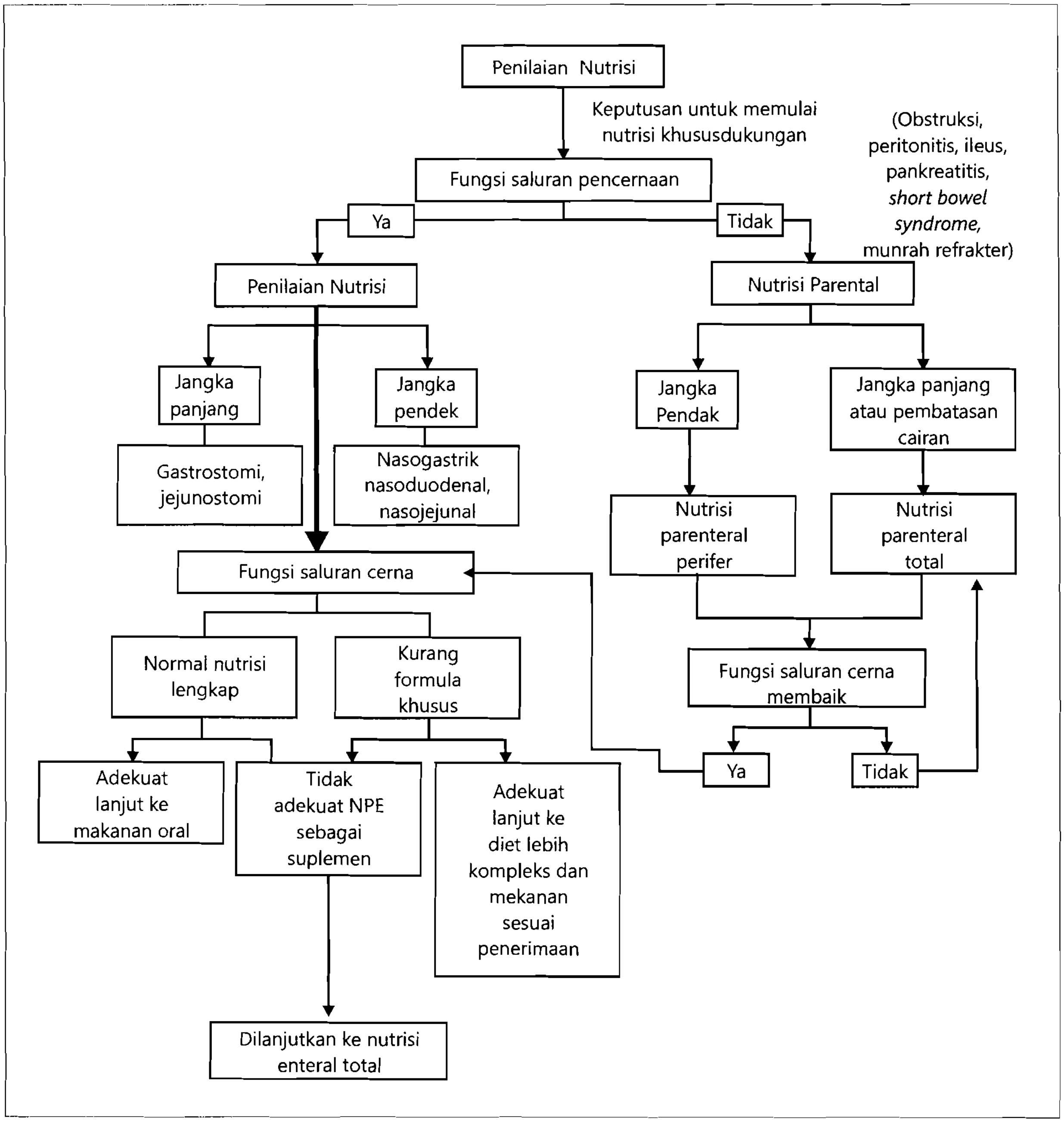
Peningkatan jumlah komplikasi metabolik pada pasien dengan NPE dapat terjadi karena monitoring NPE yang tidak adekuat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Inggris pada tahun 2011, sebanyak 46 % dari 211 pasien kurang mendapat monitoring yang adekuat,dan 49% pasien diantaranya memiliki komplikasi metabolik yang dapat dihindari (*avoidable metabolic complications*). Komplikasi yang dimaksud adalah hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperglikemi, aritmia, gagal jantung dan henti jantung mendadak. Penting untuk memahami potensi komplikasi metabolik yang dapat timbul pada pasien dengan NPE dan melakukan monitoring yang adekuat. Identifikasi dini dan penanganan komplikasi dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

Tabel 1. Komplikasi Nutrisi Pendukung

Metabolik	**Hepatobilier dan Gastrointestinal**	
		Steatosis, kolestasis, stasis kandung empedu dan kolelitiasis
		Atrofi gastrointestinal
		Hipersekresi asam lambung dan hiperasiditas
	Nutrisi	
		Overfeeding atau *underfeeding*; gangguan keseimbangan energi
		Gangguan keseimbangan glikemik
		Gangguan status hidrasi
		Ketidakseimbangan pH
		Ketidakseimbangan asam amino/amonia
		Gangguan vitamin, mineral, elektrolit
		Sindrom refeeding
	Jangka panjang	
		Metabolic bone disease
Mekanik	**Oklusi trombotik dan nontrombotik**	
		Flebitis
		Infiltrasi
		Efusi pleura
		Emboli kateter
		Malposisi kateter
		Pneumotoraks dan hematoraks
		Hidromediastinum
Infeksi	**Infeksi karena kateter**	
		Bakteri
		Jamur
		Translokasi bakteri intestinal dan pertumbuhan bakteri berlebihan
		Sepsis

KESIMPULAN

Nutrisi pasien merupakan salah satu aspek penting dalam pengelolaan penyakit.Namun disadari bahwa kondisi sakit menyebabkan pasien mengalami kesulitan dalam memenuhi kebutuhan nutrisi yang sering lebih banyak dari kebutuhan dalam keadaan biasa.


Penilaian Nutrisi
Keputusan untuk memulai nutrisi khususdukungan
Fungsi saluran pencernaan
Ya
Tidak
(Obstruksi, peritonitis, ileus, pankreatitis, *short bowel syndrome,* munrah refrakter)
Penilaian Nutrisi
Nutrisi Parental
Jangka panjang
Jangka pendek
Jangka Pendak
Jangka panjang atau pembatasan cairan
Gastrostomi, jejunostomi
Nasogastrik nasoduodenal, nasojejunal
Nutrisi parenteral perifer
Nutrisi parenteral total
Fungsi saluran cerna
Fungsi saluran cerna membaik
Normal nutrisi lengkap
Kurang formula khusus
Ya
Tidak
Adekuat lanjut ke makanan oral
Tidak adekuat NPE sebagai suplemen
Adekuat lanjut ke diet lebih kompleks dan mekanan sesuai penerimaan
Dilanjutkan ke nutrisi enteral total

Gambar 1. Algoritme pemberian dukungan nutrisi

Pada keadaan pasien tidak bisa makan, tidak boleh makan atau tidak mau makan, maka terapi nutrisi parenteral menjadi pilihan. Mengingat teknik NPE yang tidak mudah, komplikasi yang bisa terjadi, dan harga relatif mahal, perlu dipahami betul pemilihan pasien (tepat pasien), bagaimana menghitung kebutuhan nutrisi, kapan dimulai, berapa lama, dan bagaimana cara pemberiannya. Yang tidak kalah penting ialah pemantauan timbulnya komplikasi, sehingga secara keseluruhan akan memberikan hasil terapi nutrisi yang maksimal.

REFERENSI

1. ASPEN Board of Directors: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. JPEN. 1993;17.
2. Daldiyono, Darmawan I, Kadarsyah.Pencegahan malnutrisi di rumah sakit. Dalam Kapita Selekta Nutrisi Klinik. Seri 1. Daldiyono, Abd Razak Thaha (editor). PERNEPARI (Perhimpunan Nutrisi Enteral dan Parenteral Indonesia).1998:1-22.
3. Daldiyono.Terapi nutrisi parenteral dalam bidang ilmu penyakit dalam. Dalam: Daldiyono, Abd Razak Thaha (editor). Kapita Selekta Nutrisi Klinik. Seri 1.PERNEPARI (Perhimpunan Nutrisi Enteral dan Parenteral Indonesia). 1998:107-13.

4. Howard L. Enteral and Parenteral nutrition therapy. Dalam: KasperDL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editor). Harrison's Principles of Internal Medicine. Edisi 16, USA, McGraw HillCompanies, Inc 2005:415-22.
5. Jeejeebhoy KN. Nutrition in critical illness. Dalam: Stephen MA, Ake G, Peter RH (editor). Textbook of Critical Care II.Edisi 3. Philadelphia, USA, WB Saunders Company 1995:1106-15.
6. Kutsogannis J, Alberda C. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. Critical Care Med.2011;39:1-9.
7. Martin K, DeLegge M, Nichols M, Chapman E, Sollid R, Grych C. Assessing appropriate parenteral nutrition ordering practices in tertiary care medical centers. JPEN J Parenteral Enteral Nutr. 2011;35:122-30.
8. Phillips GD. Parenteral nutrition. Dalam: T.E. Oh (editor). Intensive Care Manual.Edisi 4. Oxford: Butterworth-Heinemann. 1997:724-32.
9. Rahardjo E. Pola umum pelaksanaan nutrisi parenteral (pertimbangan pengetrapan dalam sarana terbatas). Simposium Terapi Cairan III. Lab UPF Anestesiologi dan Penyakit Dalam FK Unair RSUD Dr. Sutomo Surabaya.1992:13-27.
10. Silberman H. Parenteral nutrition: general principles. Dalam Parenteral and Enteral Nutrition.Edisi 2. California USA: Appleton & Lange. 1989:189-222.
11. Tjokoprawiro A. Nutrisi parenteral pada diabetes melitus. Simposium Terapi Cairan III. Lab UPF Anestesiologi dan Penyakit Dalam FK Unair RSUD Dr. Sutomo Surabaya. 1992:29-54.

57

GANGGUAN NUTRISI PADA USIA LANJUT

Nina Kemala Sari

PENDAHULUAN

Sepanjang kehidupan, nutrisi merupakan penentu yang sangat penting terhadap kesehatan, fungsi fisis dan kognitif, vitalitas, kualitas hidup keseluruhan, dan panjangnya usia. Status nutrisi memiliki dampak utama pada timbulnya penyakit dan hendaya pada usia lanjut. Kecenderungan pola diet saat ini di negara-negara yang sedang berkembang adalah menuju diet tinggi lemak dan semakin halus yang ikut menambah risiko penyakit kronik. Pada saat yang sama, perubahan dan demografi menempatkan usia lanjut pada risiko ketidakamanan makanan dan malnutrisi.

Prevalensi malnutrisi meningkat seiring dengan timbulnya kelemahan dan ketergantungan fisis. Tentunya biaya kesehatan yang dikeluarkan akan bertambah dengan adanya problem malnutrisi. Pasien dengan penyakit gastrointestinal, respirasi, dan neurologis dengan mal-nutrisi perlu peningkatan konsultasi sejumlah 6%, mendapat lebih banyak obat sejumlah 9%, dan 26% mengalami perawatan lebih sering daripada mereka yang bergizi baik. Selain malnutrisi, obesitas dan defisiensi mikronutrien juga kerap terjadi pada populasi usia lanjut yang kemudian akan mencetuskan berbagai penyakit kronik.

TRANSISI NUTRISI

Penyebab kematian utama pada usia lanjut di seluruh dunia adalah penyakit vaskular dan penyakit kronik yang menyertainya. Upaya-upaya pencegahan penyakit-penyakit ini dilakukan melalui pola hidup sehat yang mencakup aktivitas fisis, diet bergizi, dan tidak merokok atau salah guna obat. Sayangnya, bersamaan dengan pesatnya peningkatan populasi usia lanjut, juga terdapat bukti perubahan perilaku dan pola aktivitas fisis yang meningkatkan risiko timbulnya penyakit kronik. Hal ini disebut transisi nutrisi yang terjadi demikian cepat di seluruh dunia. Ringkasan transisi nutrisi dari diet tinggi serat rendah lemak menjadi tinggi lemak hewani, gula, dan produk olahan pada masyarakat tradisional pedesaan yang bergeser menjadi seperti pola lingkungan perkotaan dapat dilihat pada bagan berikut.

KELEMAHAN NUTRISI (*NUTRITIONAL FRAILTY*)

Kelemahan nutrisi merujuk pada hendaya yang terjadi pada usia lanjut karena kehilangan berat badan fisiologis dan patologis yang tidak disengaja dan sarkopenia. Sarkopenia merupakan penurunan massa dan kekuatan otot yang mungkin terjadi pada usia lanjut sehat. Anoreksia pada usia lanjut merupakan penurunan fisiologis nafsu makan dan asupan makan yang menyebabkan kehilangan berat badan yang tidak diinginkan.

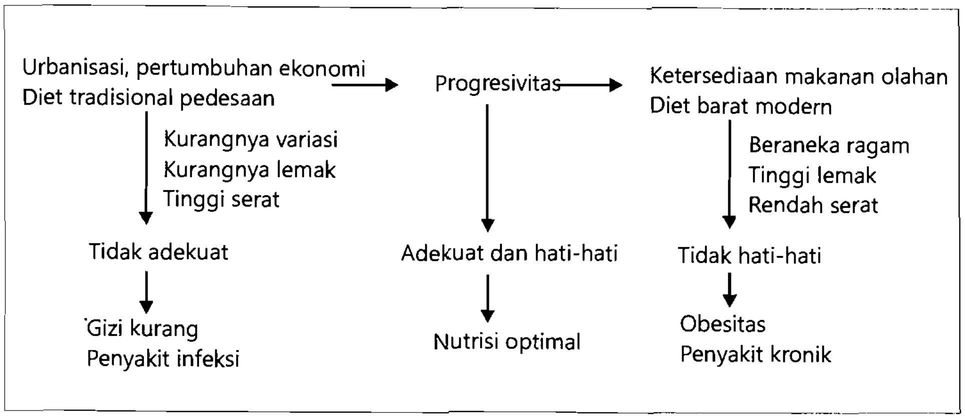
Pada gambar 2 dapat dilihat bagan kelemahan nutrisi pada usia lanjut yang disebabkan oleh faktor-faktor fisiologis dan nonfisiologis yang membentuk lingkaran spiral yang kian memperburuk status nutrisi dan berakhir pada kematian.

JENIS GANGGUAN NUTRISI PADA USIA LANJUT

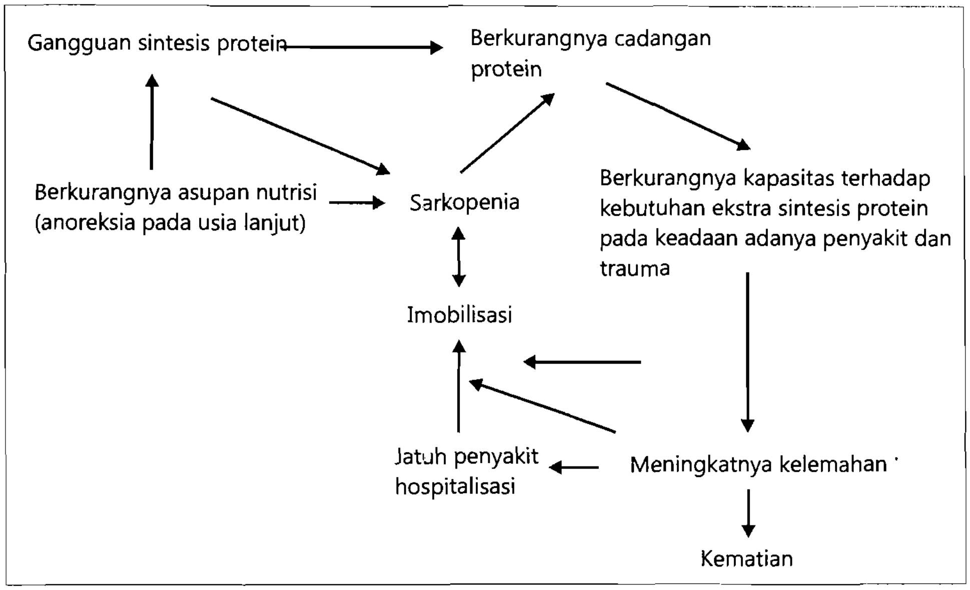
Malnutrisi Energi Protein

Malnutrisi energi protein adalah kondisi di mana energi dan atau protein yang tersedia tidak mencukupi kebutuhan metabolik. Malnutrisi energi protein dapat terjadi karena buruknya asupan protein atau kalori, meningkatnya kebutuhan metabolik bila terdapat penyakit atau trauma, atau meningkatnya kehilangan zat gizi.

Usia lanjut merupakan kelompok yang rentan terhadap malnutrisi. Banyaknya penyakit serta meningkatnya


Urbanisasi, pertumbuhan ekonomi
Diet tradisional pedesaan
Progresivitas
Ketersediaan makanan olahan
Diet barat modern
Kurangnya variasi
Kurangnya lemak
Tinggi serat
Beraneka ragam
Tinggi lemak
Rendah serat
Tidak adekuat
Adekuat dan hati-hati
Tidak hati-hati
Gizi kurang
Penyakit infeksi
Nutrisi optimal
Obesitas
Penyakit kronik

Gambar 1. Transisi nutrisi. Diadaptasi dari Informasi pada Studi Popkin, dkk dan Vorster, dkk.


Gangguan sintesis protein
Berkurangnya cadangan protein
Berkurangnya asupan nutrisi (anoreksia pada usia lanjut)
Sarkopenia
Berkurangnya kapasitas terhadap kebutuhan ekstra sintesis protein pada keadaan adanya penyakit dan trauma
Imobilisasi
Jatuh penyakit hospitalisasi
Meningkatnya kelemahan
Kematian

Gambar 2. Spiral menurun kelemahan nutrisi

hendaya berkaitan dengan indikator-indikator risiko nutrisi. Status nutrisi pasien usia lanjut yang dirawat atau baru keluar dari perawatan biasanya masih tetap buruk dan membutuhkan perhatian khusus di rumah. Penilaian status nutrisi sangat menentukan pada populasi ini karena terjadi kondisi kurang gizi progresif dan sering tidak terdiagnosis.

Data dari Poliklinik Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RS-Cipto Mangunkumo menunjukkan 9,4% pasien memiliki indeks masa tubuh < 18,5 kg/m^2 dan 3,5% dengan indeks masa tubuh < 17 kg/m^2. Bila menggunakan penapisan malnutrisi secara dini dengan Penilaian Nutrisi Mini (*Mini Nutritional Assessment*) ditemukan sebesar 29% pasien berisiko mengalami malnutrisi. Studi Lukito pada masyarakat ekonomi lemah di Jakarta mendapatkan sebanyak 26,6% memiliki indeks masa tubuh <18,5 kg/m^2, dan sebanyak 14,7% memiliki indeks masa tubuh <17 kg/m^2. Selain itu, kadar hemoglobin pada kelompok ini juga relatif rendah, sebanyak 25% pria dan 32% perempuan menderita anemia (sesuai kriteria WHO 1994, anemia bila kadar hemoglobin pada pria <13 mg/dl dan perempuan <12 mg/dl). Di ruang rawat akut ditemukan 40-55% usia lanjut menderita malnutrisi dan 23% menderita malnutrisi berat. Tingginya prevalensi malnutrisi pada usia lanjut mengingatkan perlunya penilaian status nutrisi secara rutin.

Status nutrisi memengaruhi berbagai sistem pada usia lanjut seperti imunitas, cara berjalan dan keseimbangan, fungsi kognitif, serta merupakan faktor risiko untuk timbulnya infeksi, jatuh, delirium, serta mengurangi manfaat pengobatan. Terdapat hubungan antara malnutrisi dengan mortalitas, lama rawat, banyaknya komplikasi, dan perawatan kembali.

Pada usia lanjut, stres ringan jangka pendek sudah dapat menyebabkan timbulnya malnutrisi energi protein. Karena itu, malnutrisi energi protein sering terjadi pada pasien usia lanjut yang menderita infeksi paru dan saluran kemih ringan dan sering ditemukan segera setelah prosedur operasi elektif.

Patofisiologi. Malnutrisi energi protein dapat terjadi sebagai akibat dari asupan yang tidak adekuat, atau berhubungan dengan mekanisme fisiologis penyakit yang memengaruhi metabolisme tubuh, komposisi tubuh, dan selera makan (contoh: kakeksia). Pada keadaan defisiensi kalori primer, tubuh beradaptasi dengan menggunakan cadangan lemak sambil menghemat protein dan otot. Perubahan fisiologis yang terjadi sering reversibel dengan kembalinya asupan dan aktivitas seperti biasa. Kakeksia dicirikan dengan tingginya respons fase akut yang berkaitan dengan peningkatan mediator-mediator inflamasi (seperti TNF-α dan interleukin-1) serta meningkatnya degradasi protein dan otot yang dapat pulih dengan membaiknya asupan. Meskipun kakeksia biasanya berhubungan dengan kondisi penyakit kronik spesifik (Contoh: kanker, infeksi, artritis inflamasi), keadaan ini dapat timbul pada usia lanjut tanpa penyakit yang jelas.

Presentasi klinis. Penilaian status nutrisi dengan antropometri standar, biokimia, dan pengukuran imunologis sangat kompleks.

Monitor ketat berat badan yang mencerminkan ketidakseimbangan antara asupan kalori dan kebutuhan energi, merupakan cara yang paling sederhana dan paling dapat dipercaya untuk menilai malnutrisi. Perubahan berat badan dinyatakan dalam persentase perubahan dibandingkan saat sebelum sakit. Kehilangan > 5% dari berat badan biasanya berkaitan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas. Bila kehilangan berat badan >10% biasanya berkaitan dengan penurunan status fungsional dan hasil pengobatan. Kehilangan berat badan 15-20% atau lebih biasanya secara tidak langsung menunjukkan terdapatnya malnutrisi berat. Pengukuran antropometri cadangan lemak (lipatan kulit) dan massa otot (lingkar lengan atas) dapat membantu penilaian mal-nutrisi namun variabilitas antar pemeriksa cukup besar. Meskipun kurang sensitif, evaluasi klinis kehilangan turgor kulit, adanya atrofi otot interosseus tangan dan otot temporalis kepala dapat menilai hilangnya lemak subkutan dan massa otot. Karena parameter-parameter ini dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor nonnutrisi, penilaian status nutrisi yang efektif membutuhkan data lengkap dari anamnesis, pemeriksaan fisis, dan biokimia. Meskipun tak ada kriteria definitif untuk klasifikasi derajat malnutrisi energi protein, bila berat badan turun >20% berat badan sebelum sakit, albumin serum kurang dari 2,1 mg/dl, dan transferin serum kurang dari 80 U/ul, biasanya telah terjadi malnutrisi berat.

Obesitas

Berat badan lebih per definisi adalah indeks massa tubuh > 25 kg/m2. Pasien disebut menderita obesitas bila indeks massa tubuh > 30 kg/m2. Terdapat kontroversi apakah pedoman ini bisa menjadi acuan pada usia lanjut juga. Data morbiditas memperlihatkan konsistensi antara risiko penyakit dan berat badan lebih namun data mortalitas kurang konsisten. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh kondisi kesehatan masing-masing individu. Pada individu yang lebih aktif, pedoman ini lebih sesuai namun pada usia lanjut yang lemah diperlukan pertimbangan berbeda.

Paralel dengan perubahan diet, terdapat peningkatan pesat prevalensi obesitas di seluruh dunia. Faktor-faktor yang berkaitan dengan obesitas di negara-negara yang sedang berkembang adalah urbanisasi, mortalitas bayi yang lebih rendah dan meningkatnya umur harapan hidup, mekanisasi dan tenaga kerja yang menggunakan lebih sedikit tenaga, televisi dan gaya hidup kurang gerak lainnya, serta pertumbuhan makanan cepat saji dengan diet padat energi.

Data dari Poliklinik Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RS. Cipto Mangunkusumo memperlihatkan sebanyak 54% pasien usia lanjut yang berobat jalan memiliki indeks massa tubuh > 25 kg/m^2. Sebanyak 10% pasien rawat jalan tersebut memiliki indeks massa tubuh lebih dari 30 kg/m^2. Bahkan di wilayah Jakarta dengan mayoritas penduduk berstatus sosioekonomi rendah, dalam studi Lukito, sebanyak 12,3% populasi usia lanjut memiliki indeks massa tubuh lebih dari 25.

Dengan meningkatnya usia, biasanya terjadi peningkatan massa lemak total serta berkurangnya massa tubuh kering dan massa tulang. Lemak terdistribusi secara sentral dengan pertambahan lemak viseral yang dicerminkan oleh lingkar pinggang. Bertambahnya berat badan dan massa lemak berkaitan dengan perubahan-perubahan metabolik dan fisiologis yang memengaruhi kesehatan dan fungsi fisis. Terdapatnya faktor-faktor risiko kardiovaskular berupa hipertensi, dislipidemia dan diabetes mencerminkan adanya peningkatan berat badan dan lemak tubuh. Pada tingkat yang lebih tinggi, lemak intraabdominal berhubungan dengan resistensi insulin yang dapat menimbulkan abnormalitas metabolik meskipun tidak terdapat kelebihan berat badan yang jelas.

Lemak juga berperan penting dalam promosi inflamasi. Lemak merupakan jaringan penyimpan energi aktif utama untuk produksi steroid seks dan metabolisme glukokortikoid. Saat ini diketahui bahwa jaringan lemak secara aktif memproduksi dan mensekresi sejumlah hormon dan protein, yang disebut adipokin yang memiliki efek lokal dan sistemik. Faktor-faktor ini mencakup leptin, angiotensin, resistin, adiponektin, plasminogen-activator inhibitor 1, dan sitokin IL-6 dan TNF-α. Banyak zat-zat ini berhubungan dengan morbiditas kardiovaskular, hendaya, atau risiko mortalitas. Keseimbangan antara kalori dan aktivitas tidak cukup lengkap untuk menjelaskan timbulnya perubahan komposisi tubuh pada usia lanjut. Di sisi lain, latihan daya tahan dapat meningkatkan kekuatan dan massa otot bahkan pada usia yang sangat lanjut, menunjukkan bahwa kehilangan massa otot untuk sebagian reversibel dan diperantarai oleh faktor-faktor biomekanik atau neurohumoral.

Berat badan lebih merupakan penyebab utama osteoartritis lutut dan panggul. Pada perempuan pasca menopause, kegemukan berkaitan dengan risiko kanker payudara dan kanker kolon. Kegemukan juga meningkatkan risiko diabetes dan penyakit jantung koroner. Risiko timbulnya hendaya juga berkaitan dengan kegemukan, terutama pada perempuan.

Defisiensi Vitamin dan Mineral

Tidak memadainya asupan mikronutrien sering terjadi pada usia lanjut, bahkan pada negara yang telah sangat maju, yang berkaitan dengan meningkatnya risiko penyakit kronik. Sebagai contoh, vitamin B-6, B-12, dan asam folat dibutuhkan untuk mencegah akumulasi homosistein, suatu asam amino yang secara konsisten berhubungan dengan risiko penyakit vaskular. Juga terdapat hubungan antara rendahnya konsentrasi vitamin B dan menurunnya fungsi kognitif. Data dari beberapa studi memperlihatkan bahwa kadar vitamin B yang rendah sering terjadi pada usia lanjut. Untuk Indonesia, studi Lukito pada 204 orang usia lanjut di kota Jakarta memperlihatkan sebanyak 36,6% subyek memiliki kadar tiamin (vitamin B1) rendah dan sebanyak 32,4% mengalami defisiensi vitamin B-12 (bila memakai cut-off point untuk usia lanjut, yang lebih tinggi, 258 pmol/L, sesuai saran Allen dan Casterline 1994 dan Lindenbaum 1994). Selain itu juga diperoleh data rendahnya status biokimia vitamin A dan asam folat.

Data ini terkait dengan rendahnya asupan zat gizi tertentu dalam pola makan sehari-hari. Asupan tiamin kurang dari setengah asupan harian yang dianjurkan yaitu 1,2 mg. Demikian pula asupan asam folat.

Terdapat beberapa bukti manfaat suplementasi vitamin pada fungsi kognitif dan penyembuhan ulkus. Pada sebuah studi, suplementasi mikronutrien oral dalam jumlah sedang (vitamin, copper, selenium, iodine, zink, dsb) memperbaiki skor tes fungsi kognitif sementara plasebo tidak memberikan efek pada kelompok sukarela usia lanjut sehat (usia 66-86 tahun). Pada Studi Kesehatan Perawat Longitudinal, informasi tentang penggunaan vitamin C dan E diperoleh tahun 1980 dan juga *follow-up* fungsi kognitif antara tahun 1995 dan 2000. Pada studi ini (usia 70-79 tahun), pengguna vitamin C dan E atau vitamin E saja memiliki nilai skor kognitif global yang lebih baik daripada yang tidak meminum vitamin atau yang hanya meminum vitamin C saja. Pada studi lain juga ditemukan bahwa penggunaan vitamin E dari makanan mungkin berkaitan dengan berkurangnya risiko Penyakit Alzheimer. Juga terdapat bukti bahwa suplemen vitamin C dan zink pada usia lanjut dengan ulkus dekubitus akan mempercepat penyembuhan luka.

Kalsium dan vitamin D juga merupakan zat gizi yang sangat perlu mendapat perhatian pada usia lanjut. Dengan bertambahnya usia, penurunan fungsi ginjal menyebabkan malabsorpsi kalsium dan meningkatnya kehilangan massa tulang. Kebutuhan akan vitamin D juga meningkat pada usia lanjut. Meskipun tinggal di negara tropis, seringkali para usia lanjut kurang terpajan sinar matahari daripada orang dewasa muda. Selain itu, pada proses menua, kemampuan kulit membentuk previtamin D-3 dari sinar ultraviolet berkurang. Rendahnya kadar kalsium dan vitamin D dalam diet mayoritas penduduk negara berkembang, bersama dengan perubahan pola makan dan aktivitas akan membuat osteoporosis sebagai masalah besar yang kian meningkat pada usia lanjut.

Dengan transisi nutrisi menuju diet tinggi lemak dan rendah serat, perlu dijaga dan ditingkatkan asupan buah, sayuran, dan biji-bijian utuh yang akan sangat membantu mengontrol peningkatan insidensi penyakit kronik.

Menariknya, kebutuhan terhadap zat besi dan vitamin A pada usia lanjut, lebih rendah daripada dewasa muda. Pada usia lanjut terdapat penurunan klirens vitamin A lewat hepar dan jaringan perifer lainnya. Cadangan zat besi pada usia lanjut terakumulasi dan tingginya kadar feritin serum berkaitan dengan makin besarnya risiko penyakit jantung koroner.

PENDEKATAN PRAKTIS PENILAIAN STATUS NUTRISI

Pertimbangan Umum Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

Perlu dicurigai adanya problem nutrisi bila terdapat penyakit-penyakit yang sering terkait dengan timbulnya malnutrisi seperti gangguan kognitif, gangguan miokard kronik, gangguan ginjal kronik, atau masalah paru, sindrom malabsorpsi, dan polifarmasi. Selain itu, bila terdapat riwayat anoreksia, rasa cepat kenyang, mual, perubahan pola defekasi, fatigue, apatis, atau hilangnya daya ingat, harus mendapat perhatian penuh. Temuan fisis yang menandakan adanya defisit nutrisi adalah kondisi gigi geligi yang buruk, keilosis, stomatitis angularis, dan glositis. Ulkus dekubitus atau lambatnya penyembuhan luka, edema, dan dehidrasi merupakan temuan fisis yang sering pada penderita malnutrisi berat. Umumnya, faktor-faktor risiko malnutrisi dapat dikategorikan menjadi gangguan yang menimbulkan anoreksia, asupan yang tidak adekuat, dan masalah sosial atau ekonomi. Faktor-faktor risiko malnutrisi tersebut dapat dilihat dalam tabel 1.

Seringkali kombinasi faktor-faktor risiko ini menyebabkan kehilangan berat badan pada usia lanjut, terutama mereka yang berusia 75 tahun lebih dan lemah. Penyebab-penyebab kehilangan berat badan yang sering terjadi dan dapat diatasi bisa diingat dengan istilah "*Meals on Wheels*" seperti terlihat dalam tabel 2.

TATALAKSANA PROBLEM NUTRISI PADA USIA LANJUT

Turunnya Berat Badan dan Berat Badan Kurang

Langkah awal adalah mengidentifikasi penyebab kehilangan berat badan yang dapat dikoreksi seperti penggunaan obat (digoksin, fluoksetin), tirotoksikosis, dan depresi. Bila penyebabnya adalah kurangnya asupan kalori, dapat diatasi dengan pemberian diet yang lebih enak bagi pasien, seringkali berupa diet tinggi lemak dan protein. Pada pasien-pasien ini risiko hiperkolesterol rendah. Makanan porsi kecil dan sering harus dianjurkan. Studi terbaru menunjukkan bahwa peningkatan asupan kalori dapat dicapai bila terapi nutrisi dibarengi dengan program olah raga/ aktivitas yang agresif dan proaktif.

Malnutrisi Energi Protein

Pada penderita dengan penyakit akut, perhatian pertama ditujukan untuk mengatasi problem akut tersebut seperti mengatasi infeksi, kontrol tekanan darah, dan menjaga kondisi keseimbangan metabolik, elektrolit, dan cairan. Setelah masalah akut teratasi, pasien diminta untuk secara sadar mengkonsumsi sebanyak mungkin makanan. Tujuannya adalah memberikan asupan kalori kira-kira 35 kkal/kgBB ideal. Karena biasanya hanya sekitar 10% orang tua yang mengkonsumsi cukup makanan untuk mengatasi defisiensinya maka perlu dilakukan upaya intervensi nutrisi yang lebih agresif. Sebagai patokan umum, dalam 48 jam pertama perawatan sudah diberikan asupan gizi adekuat. Pendekatan yang diambil tergantung kondisi klinis pasien, apakah memerlukan dukungan nutrisi jangka pendek atau jangka panjang. Bagi yang membutuhkan dukungan jangka pendek (kurang dari 10 hari), diberikan hiperalimentasi melalui vena perifer berupa larutan asam amino, dekstrosa 10%, dan intralipid.

Pemberian diet per NGT harus dihindari pada pasien usia lanjut dengan delirium mengingat risiko aspirasi dan tarikan selang oleh pasien. Bila pasien tidak delirium dapat diberikan diet per *flowcare*. Selang ini tidak meng-

Tabel 1. Penyebab Turunnya Berat Badan pada Usia Lanjut

Anoreksia
- Depresi
- Obat-obatan: digoksin, SSRI
- Penyakit: kanker, gagal organ kronik (jantung, ginjal, paru)
- Infeksi kronik: tuberkulosis
- Polimialgia reumatika dan penyakit vaskular kolagen lainnya
- Defisisiensi nutrisi spesifik yang mempengaruhi cita rasa
- dan selera: vitamin A, zink

Malabsorpsi
- Iskemi intestinal
- Penyakit seliak

Gangguan menelan
- Neurologis
- Kandidiasis esofagus
- Striktur jaringan
- Penyakit rongga mulut

Metabolik
- Penyakit tiroid
- Diabetes
- Penyakit hati
- Iskemi intestinal
- Iskemi intestinal
- Sosial
- Isolasi
- Kemiskinan
- Kelelahan pramurawat
- Terabaikan
- Kekerasan fisis
- Makanan tidak sesuai keinginan
- Pilihan makanan tidak memadai

Fisis
- Keterbatasan fisis sehingga tidak sanggup pergi
- berbelanja makanan atau buku masak
- Berkurangnya aktivitas

Tanpa sebab

Tabel 2. Penyebab Kehilangan Berat Badan

M	*Medication effects*
E	*Emotional problems*, terutama depresi
A	*Anorexia tardive (nervosa), alcoholism*
L	*Late-life paranoia*
S	*Swallowing disorders*
O	*Oral factors* (contoh: gigi palsu yang tidak pas, gigi berlubang)
N	*No money*
W	*Wandering and other dementia-related behaviours*
H	*Hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperpara-thyroidism, hypoadrenalism*
E	*Enteric problems* (contoh: malabsorpsi)
E	*Eating problems* (contoh: tidak mampu makan sendiri)
L	*Low-salt, low cholesterol diets*
S	*Social problems* (contoh: isolasi, tidak memperoleh makanan yang disukai), batu empedu.

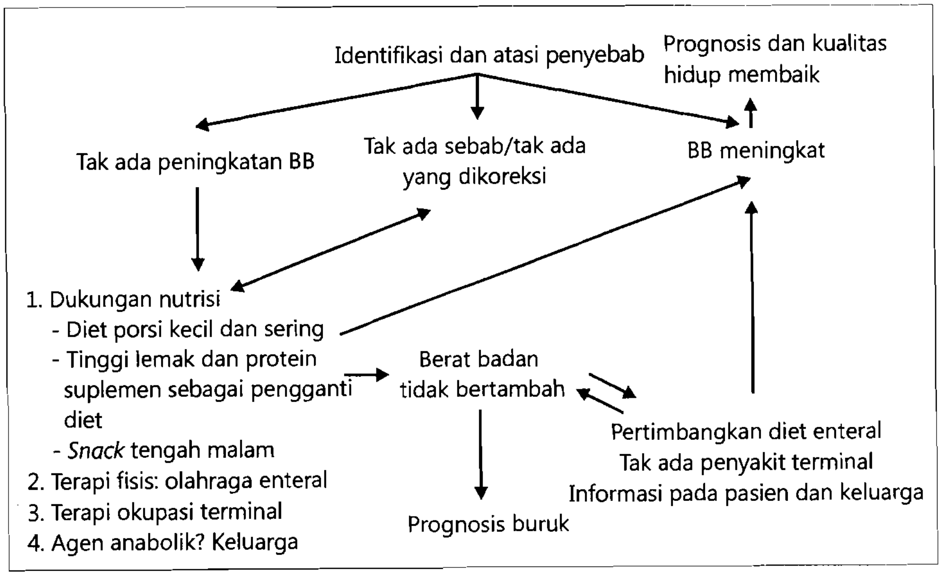
iritasi dan tidak terlalu mengganggu mobilitas atau kemampuan menelan makanan. Sangat penting untuk meyakini bahwa selang benar-benar telah masuk ke dalam lambung sebelum diet cair diberikan. Untuk pasien yang membutuhkan terapi nutrisi selama 6 minggu atau lebih dianjurkan pemberian melalui gastrostomi atau yeyunostomi. Diet cair harus mengandung tidak lebih dari 1 kkal/ml agar tidak terlalu kental dan dapat masuk ke selang dengan mudah. Diet cair *via flowcare* maupun gastrostomi diberikan dengan kecepatan 25 ml/jam. Kecepatan dapat ditingkatkan secara bertahap sehingga dalam waktu 48 jam kebutuhan kalori dan protein total harian dapat dipenuhi. Diet enteral memiliki efek samping utama yang harus diwapadai. Salah satu akibat tersering adalah retensi cairan berlebihan. Bila terapi nutrisi telah diberikan, akan diperoleh peningkatan berat badan dalam waktu 2-3 hari pertama yang mencerminkan adanya retensi cairan bila pertambahan berat badan berkaitan dengan penurunan bermakna kadar hemoglobin dan albumin serum. Bila hal ini terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dapat terjadi edema perifer atau bahkan gagal jantung. Pada kondisi ini diet dimodifikasi dalam bentuk yang lebih padat. Bila terjadi hiponatremia dan hipokalsemia, hipofosfatemia, dan berkurangnya kadar magnesium serum, waspadai timbulnya atau perburukan delirium. Masalah lain yang mungkin timbul dengan diet enteral ini adalah diare berat. Risiko diare dapat diminimalkan bila diet diberikan dalam infus lambat. Pemberian diet cair secara bolus melalui NGT pada usia lanjut akan meningkatkan risiko diare, muntah, serta pneumonia aspirasi.

Target utama rehabilitasi pada pasien geriatri adalah memperbaiki kemandirian fungsional dan meningkatkan kekuatan otot sehingga strategi yang bertujuan untuk memperbaiki massa otot sangatlah penting. Latihan fisis yang sesuai dapat dilakukan untuk tujuan ini. Sangatlah penting memahami perlunya pendekatan terpadu dalam tatalaksana malnutrisi pada usia lanjut. Intervensi nutrisi agresif hanya merupakan bagian dari strategi keseluruhan.

Obesitas

Tujuan program penurunan berat badan haruslah untuk mencapai penurunan berat badan sedang yang menyebabkan membaiknya status kesehatan. Upaya-upaya meningkatkan aktivitas fisis dan mengurangi asupan kalori lebih diutamakan daripada penggunaan obat. Terapi farmakologis harus dipertimbangkan bila tampaknya sulit untuk mengontrol akibat metabolik obesitas (contoh: hipertensi sulit terkontrol atau kontrol diabetes tidak adekuat untuk jangka lama) atau berada dalam keadaan dimana obesitas akan menimbulkan gangguan dalam mengatasi masalah kesehatan yang lain seperti operasi penggantian lutut.

Bila program penurunan berat badan diambil, penting diingat bahwa tulang dan otot akan turut berkurang selama periode penurunan berat badan. Orang tua mengalami kehilangan berat badan dalam proporsi sama dengan lemak dan otot seperti pada dewasa muda namun demikian karena mereka mulai dengan massa tubuh kering lebih sedikit, berlanjutnya penurunan berat badan akan menyebabkan penurunan berat di bawah ambang risiko fraktur serta hilangnya kekuatan otot. Perlu dilakukan upaya guna mencegah kehilangan massa tulang dan otot seperti latihan aerobik dan daya tahan atau terapi antiosteoporotik lainnya. Selain itu, restriksi kalori perlu ditambahkan guna memastikan asupan adekuat zat gizi dan vitamin selama periode diet.


Identifikasi dan atasi penyebab
Prognosis dan kualitas hidup membaik
Tak ada peningkatan BB
Tak ada sebab/tak ada yang dikoreksi
BB meningkat
1. Dukungan nutrisi
- Diet porsi kecil dan sering
- Tinggi lemak dan protein suplemen sebagai pengganti diet
- *Snack* tengah malam
2. Terapi fisis: olahraga enteral
3. Terapi okupasi terminal
4. Agen anabolik? Keluarga
Berat badan tidak bertambah
Pertimbangkan diet enteral
Tak ada penyakit terminal
Informasi pada pasien dan keluarga
Prognosis buruk

Gambar 3. Bagan tatalaksana rasional kehilangan berat badan pada usia lanjut

Perawatan usia lanjut juga membutuhkan identifikasi waktu-waktu yang paling mungkin menimbulkan risiko tinggi kehilangan berat badan, terutama massa tubuh kering. Hal ini mencakup saat terserang penyakit akut yang menyebabkan imobilisasi dan masa penyembuhan yang lama, perubahan pola aktivitas harian seperti memasuki masa pensiun, merawat pasangan atau teman yang sakit, atau trauma ringan seperti regangan atau keseleo yang membatasi aktivitas biasanya, atau obat-obat baru yang menghalangi aktivitas penuh akibat pengaruh sensoris atau kognitif seperti sedasi ringan atau instabilitas.

Anamnesis dan pemeriksaan fisis yang berhubungan dengan berat badan harus mencakup pengamatan kondisi-kondisi kesehatan yang berhubungan dengan berat badan, terutama yang dapat diatasi dengan penurunan berat badan seperti hipertensi, hiperlipidemia, diabetes tipe 2, artritis lutut dan panggul, serta penyakit vaskular perifer. Riwayat berat badan terperinci harus menjadi evaluasi awal pada semua pasien geriatri dan harus mencakup berat badan masa dewasa muda, usia pertengahan, berat badan maksimum dan minimum, serta perubahan berat akhir-akhir ini. Bila tak ada gangguan kognitif berat, riwayat berat badan yang dilaporkan akan cukup akurat. Bahkan pada pasien berat badan lebih, penurunan berat badan yang tak dapat dijelaskan harus menjadi perhatian khusus dan evaluasi seksama terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi seperti kondisi medis, psikologis, atau fungsional. Pencegahan pertambahan berat badan juga menjadi pertimbangan lain, terutama pada yang mengalami imobilisasi. Pasien harus didukung untuk melakukan aktivitas fisis teratur seperti latihan daya tahan dan peregangan. Aktivitas ini dapat dirancang sesuai tingkat latihan dan fungsi.

Kegemukan, bersamaan dengan abnormalitas metabolik atau kesulitan mengontrol gejala penyakit atau polifarmasi, membutuhkan program penurunan berat badan. Apakah program penurunan berat badan bermanfaat pada usia lanjut? Uji klinik memperlihatkan bahwa penurunan berat badan dapat dicapai dan menyebabkan perbaikan hipertensi, diabetes, serta gejala-gejala osteoartritis lutut.

Dukungan Nutrisi pada Pasien dengan Ulkus Dekubitus

Banyak hasil penelitian yang memperlihatkan bahwa terapi dan pencegahan defisiensi nutrisi dapat menurunkan risiko ulkus dekubitus dan membantu penyembuhan luka. Juga terdapat hasil studi yang menunjukkan bahwa penyembuhan ulkus dekubitus dapat dipercepat dengan pemberian zink dan vitamin C dosis besar. Selain itu asupan protein total juga berpengaruh. Pada studi terbaru terlihat peningkatan penyembuhan luka tekan pada pasien yang menerima formula tinggi protein di mana 25% kalori berasal dari protein dibandingkan yang hanya menerima 16% kalori yang berasal dari protein. Perbaikan terjadi pada 76% pasien dengan diet tinggi protein sedangkan pada pasien dengan diet protein lebih rendah, perbaikan hanya pada 36%.

Dukungan Nutrisi Enteral Jangka Panjang

Pada pasien imobilisasi, kebutuhan energi ditentukan secara eksklusif melalui laju metabolik istirahat. Pertambahan berat badan biasanya dicapai dengan pemberian 25 kkal/kgBB/hari. Jumlah ini harus ditambah bila terdapat penyakit akut seperti infeksi atau ulkus dekubitus. Diet protein diberikan sebanyak 20% dari total kalori. Kebutuhan cairan rata-rata 35 ml/kgBB/hari. Jika asupan cairan tidak terpenuhi, dehidrasi mudah terjadi yang selanjutnya akan menimbulkan keadaan kebingungan akut, dan cepat berkembangnya penyakit serius yang mengancam nyawa. Pasien dan keluarga harus diedukasi tentang pentingnya memelihara cairan yang adekuat setiap saat dan secara hati-hati memonitor asupan bila timbul gejala penyakit ringan atau jika kebutuhan cairan meningkat seperti pada keadaan demam. Pada pasien yang dirawat di rumah sakit, kemungkinan adanya kondisi kebingungan akut/delirium yang disebabkan oleh dehidrasi harus menjadi prioritas dalam daftar diagnosis banding. Dokter harus memastikan bahwa pasien mendapat akses adekuat terhadap cairan. Selain itu, asupan cairan total perlu secara hati-hati dimonitor dengan cara sering menimbang berat badan dan mengukur asupan dan keluaran.

REFERENSI

Alibhai Smh, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. CMAJ 2005; 172:6.

Azad N, Murphy J, Amos Ss, Tophan J. Nutrition Survey in an Elderly Population. CMAJ 1999; 161:5.

Bohmer T, Mowe M. The association between atrophic glossitis and protein-calorie malnutrition in old age. Age and Ageing 2000; 29.

Juguan Ja, Lukito W, Schultink W. Thiamin deficiency is prevalent in a selected group of urban Indonesian elderly people. J. Nutr 1999;129.

Lipschitz Da. Nutrition. In Geriatric Medicine, An Evidence-Based Approach, Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE (eds). Springer; 2003. p. 1009-21.

Soini H, Routasalo P, Lagstrom H. Characteristics of the Mini-Nutritional Assessment in elderly home-care patients. Eur J Clin Nut 2004; 58.

Sullivan Dh, Johnson Le. In Principles of geriatric medicine & gerontology, Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME (eds). McGraw-Hill; 2003. p. 1587-91.

Tucker Kl, Buranapin S. Nutrition and aging in developing countries. American Society for Nutritional Sciences 2001.

Vanes M-c, Hermann Fr, Gold G, Michel J-p, Rizzoli R. Does the Mini Nutritional Assessment predict hospitalisation outcomes in older people? Age and Ageing 2001; 30.

Visvanathan R, Newbury Jw, Chapman I. Malnutrition in older people, screening and management strategies. Australian Family Physician. 2004; 33:10.

58

DUKUNGAN NUTRISI PADA PASIEN KRITIS

Arif Mansjoer

PENDAHULUAN

Kondisi pasien kritis dapat terjadi pada berbagai kasus atau penyakit akut seperti trauma, luka bakar, operasi, atau infeksi berat. Proses terjadinya sangat cepat, berfluktuasi dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Keadaan ini memerlukan penanganan yang cepat dan tepat serta pengawasan yang ketat.

Kegagalan multiorgan sering terjadi pada keadaan ini dan tidak jarang membutuhkan dukungan sementara sebelum organ yang terganggu pulih seperti penggunaan ventilator sebagai alat bantu napas pada kasus gagal napas atau alat hemodialisis sebagai alat pengganti fungsi ginjal pada kasus gagal ginjal akut. Dukungan lainnya yang tak kalah pentingnya adalah dukungan nutrisi. Pada tulisan berikut ini akan dibahas tentang respons metabolik pada penyakit kritis dan tahapan-tahapan pemberian nutrisi pada pasien dengan penyakit kritis, yaitu: status nutrisi, masalah nutrisi, kebutuhan nutrisi, saat dan dosis pemberian, nutrisi enteral, dan nutrisi parenteral.

RESPONS METABOLIK PADA PENYAKIT KRITIS

Trauma, luka bakar, operasi, infeksi berat merupakan stres bagi tubuh. Tubuh akan memberikan respons metabolik yang menyebabkan hipermetabolisme, hiperkatabolisme. Pada awal adanya stres terjadi fase ebb (fase syok, fase resusitasi) dan diikuti fase flow (fase akut).

Pada fase ebb terjadi ketidakstabilan hemodinamik, tekanan darah menurun, curah jantung menurun, penggunaan O2 menurun, suhu tubuh rendah, serta terjadi peningkatan kadar glukagon, katekolamin, asam lemak bebas. Fase ini dapat terjadi hingga 12-24 jam dan terapi ditujukan untuk resusitasi cairan hingga hemodinamik stabil.

Pada fase selanjutnya, fase flow, terjadi hipermetabolisme, katabolisme, dan peningkatan penggunaan O2. Hal ini terjadi akibat pelepasan sitokin dan sinyal saraf aferen dan jaringan yang rusak. Fase ini merupakan fase respons metabolik yang mengubah penggunaan energi dan protein untuk menyelamatkan fungsi organ penting dan memperbaiki kerusakan jaringan. Substrat endogen secara aktif dilepas seperti glukosa dari glikogen, asam amino dari otot rangka, asam lemak dari jaringan adiposa. Pada fase inilah dukungan nutrisi diberikan.

Tabel 1. Perubahan Metabolik pada Awal Keadaan Kritis

	Fase Ebb	**Fase *Flow***
Glukosa darah	Meningkat	Normal atau sedikit meningkat
Asam lemak bebas	Meningkat	Normal atau sedikit meningkat
Insulin	Menurun	Normal atau meningkat
Katekolamin	Meningkat	Meningkat
Curah jantung	Menurun	Meningkat
Konsumsi oksigen	Menurun	Meningkat
Suhu tubuh	Menurun	Meningkat

PENGKAJIAN STATUS NUTRISI

Pengkajian status nutrisi merupakan hal yang penting selain pengkajian kondisi medis pasien. Tujuan dari pengkajian nutrisi adalah mengindentifikasi pasien yang mengalami atau memiliki risiko terjadinya malnutrisi, menentukan derajat malnutrisi pasien, dan memantau hasil dukungan nutrisi yang diberikan. Langkah awal pengkajian nutrisi adalah anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang.

Pada pasien kritis sering kali perlu dilakukan allo-anamnesis pada keluarga atau kerabat dekat. Hal yang perlu digali adalah riwayat penyakit saat ini dan sebelumnya, lama sakit, asupan nutrisi, dan adanya gejala gastro-intestinal seperti mual, muntah, atau diare. Perlu ditanyakan pula adanya riwayat penurunan berat badan yang sering menjadi penyebab malnutrisi. Malnutrisi adalah gangguan status nutrisi akibat kurangnya asupan nutrisi, terganggunya metabolisme nutrien, atau nutrisi berlebih. Faktor yang mengarahkan adanya malnutrisi adalah penurunan 10% atau lebih berat badan selama 6 bulan, penurunan 5% atau lebih berat badan selama 1 bulan, atau berat badan lebih atau kurang 20% dari berat badan ideal.

Pemeriksaan fisik yang penting adalah berat badan (BB), tinggi badan (TB), dan pemeriksaan antropometrik lain. Berdasarkan BB dan TB dapat ditentukan indeks massa tubuh (IMT), yaitu :

IMT= BB (dalam kilogram) / TB^2 (dalam meter)

Intepretasi	<18,5 kg/m2	BB kurang
	18,5 – 22,9 kg/m2	BB normal
	> 23,0 kg/m2	BB lebih
	23,0 – 24,9 kg/m2	+ dengan risiko
	25,0 – 29,9 kg/m2	+ obesitas I
	> 30 kg/m2	+ obesitas II

Pada pasien kritis sukar untuk melakukan pemeriksaan BB, TB, atau pemeriksaaan antopometrik sehingga data BB dan TB sering didapatkan dari menaksir atau menanyakan pada keluarga atau kerabat dekat. Kadar albumin, transferin, dan prealbumin yang diproduksi oleh hati merupakan penanda cadangan protein viseral dan juga merupakan indikator status gizi.

PENGKAJIAN MASALAH NUTRISI

Pada setiap pasien ditentukan dahulu permasalahan asupan nutrisi. Apakah pasien tidak dapat makan, tidak boleh makan, atau makan tidak adekuat sehingga tidak mencukupi kebutuhan. Apakah terdapat indikasi atau terdapat kontraindikasi pemberian nutrisi oral, enteral, atau parenteral. Kesadaran menurun pada pasien dengan penyakit kritis merupakan indikasi pemberian terapi nutrisi. Metoda yang dipilih adalah pemberian nutrisi enteral bila fungsi absorpsi saluran gastrointestinal baik. Namun bila saluran gastrointestinal tidak berfungsi, atau terdapat peritonitis difus, obstruksi usus, muntah-muntah, ileus paralitik, dan iskemia gastrointestinal maka dipilih metode pemberian nutrisi parenteral.

Perlu pula ditentukan perkiraan lamanya pasien akan membutuhkan dukungan nutrisi. Apakah keadaan kritis ini merupakan keadaan akut saja atau merupakan keadaan akut dari suatu penyakit kronik seperti keganasan. Apakah keadaan akut tersebut dapat menyebabkan gangguan proses pencernaan yang permanen.

Tabel 2. Status Nutrisi Berdasarkan Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan (satuan)	Waktu paruh (t 1/2)	Status nutrisi			
		Normal	**Deplesi ringan**	**Sedang**	**Berat**
Albumin (g/dL)	20 hari	> 3,5	2,8 - 3,5	2,2 - 2,8	< 2,2
Transferin (mg/dL)	9 hari	> 200	150 - 200	100 - 150	< 100
Prealbumin (mg/dL)	1-2 hari	> 18	10 - 18	5 - 10	< 5

PENENTUAN KEBUTUHAN NUTRISI

Pada pasien kritis, pemberian nutrisi hendaknya diberikan dalam 24-48 jam pertama namun hendaknya tidak saat pasien masih berada dalam fase ebb, syok, atau resusitasi. Kebutuhan kalori diberikan bertahap untuk menjaga toleransi penerimaan usus pada pemberian nutrisi enteral dan untuk menjaga agar keseimbangan nitrogen tidak terlalu negatif pada pemberian nutrisi parenteral. Pada hari pertama dapat diberikan 1/3 kebutuhan kalori, hari kedua ½ - 2/3 kalori, dan pada hari ketiga dapat diberikan dukungan nutrisi penuh.

Kebutuhan Kalori

Kebutuhan energi basal (*basal energy expenditure,* BEE) dapat dihitung dengan berbagai cara, salah satunya adalah dengan rumus Harris Bennedict yang ditentukan berdasarkan jenis kelamin, umur (U), berat badan (BB), dan tinggi badan (TB), yaitu

Laki-laki: BEE = 66,47 + (13,75 x BB) + (5,00 x TB)–(6,76 x U)
Perempuan : BEE = 655,2 + (9,56 x BB) + (1,7 x TB)–(4,77 x U)

Tabel 3. Nilai Faktor Aktivitas dan Stres

Faktor aktivitas	Faktor stres
Tirah baring. : 1,2	Bedah Minor : 1,1 - 1,3
Aktivitas : 1,3	
Demam : 1,13 tiap derajat di atas 37° C	Bedah mayor : 1,5
	Infeksi : 1,2 - 1,6
	Trauma : 1,1 - 1,8
	Sepsis : 1,4 - 1,9
	Luka bakar : 1,9 - 2,1

Langkah selanjutnya adalah menentukan kebutuhan energi total (*total energy expenditure*, TEE). Faktor-faktor seperti bedah, infeksi, trauma, atau stres lain menambah kebutuhan energi. Untuk menghitungnya digunakan rumus TEE = BEE x faktor stres x faktor aktivitas.

Rumus Harris Benedict dan faktor-faktornya pada literatur sangat bervariasi dan tidak praktis. Secara praktis, pada pasien kritis (hipermetabolisme) untuk mencari kebutuhan kalori total dapat digunakan rumus 20-25 kkal/kgBB/hari saat fase akut atau awal dari penyakit kritis. Sedangkan pada fase penyembuhan atau anabolik, kebutuhan kalori 25 – 30 kkal/kgBB/hari.

Karbohidrat, protein, dan lemak merupakan sumber kalori. Satu gram karbohidrat menghasilkan 4 kkal, 1 gram protein 4 kkal, dan 1 gram lemak 9 kkal. Pada terapi nutrisi kebutuhan kalori didapat dari karbohidrat dan lemak. Karbohidrat diberikan 60 – 70 % dari kebutuhan kalori total sedangkan lemak 30 – 40 % dari kebutuhan kalori total.

Pemberian karbohidrat akan meningkatkan produksi CO2. Hal ini dinilai dengan *respiratory quotient* (RQ) yaitu rasio produksi karbohidrat (VCO2) dan penggunaan O2 (VO2). Nilai ini bermanfaat dalam perencanaan pemberian nutrisi. Nilai normal RQ (0,7-1,2) dipengaruhi asupan lemak, protein, dan karbohidrat. Nilai RQ lemak 0,7, protein, 0,8, dan karbohidrat 1,0. Nilai RQ > 1,0 menggambarkan pemberian karbohidrat atau kalori yang berlebih sehingga produksi CO2 meningkat dan menyebabkan kesulitan penyapihan (*weaning*) dari ventilator. Berdasarkan hal tersebut maka pada kelainan paru persentase pemberian karbohidrat dikurangi sedangkan persentase lemak dinaikkan hingga 50%.

Hal-hal yang perlu diperhatikan dan dapat menyebabkan tidak tercapainya estimasi kebutuhan kalori adalah restriksi asupan cairan, intoleransi glukosa, gangguan fungsi ginjal, pengosongan lambung melambat atau berkurangnya absorpsi makanan di lambung, diare, atau puasa untuk persiapan tindakan. Kebutuhan minimal karbohidrat sejumlah 2 g/kg glukosa perhari. Kondisi hiperglikemia pun, kadar gula darah di atas 180 mg/dL, meningkatkan risiko mortalitas pada pasien kritis dan harus dicegah untuk mencegah komplikasi infeksi.

Kebutuhan Protein

Pada keadaan kritis kebutuhan protein berkisar 1,2-2,0 g/kgBB/hari. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (*chronic kidney disease*, CKD) yang tidak dilakukan dialisis kebutuhan protein 0,6-0,8 g/kgBB/hari, sedangkan bila dilakukan hemodialisis 1,2 g/kgBB/hari, peritoneal dialisis 1,2-1,3 g/kgBB/hari, atau hemofiltrasi kontinu 1,0 g/kgBB/hari. Sedangkan pada pasien cedera ginjal akut (*acute kidney injury*, AKI) pemberian asam amino esensial dan non-esensial harus seimbang. Pada pasien AKI dengan malnutrisi berat atau keadaan hiperkatabolik kebutuhan protein meningkat menjadi 1,5 – 1,8 g/kgBB/hari

Pada pasien sirosis hati terkompensasi dapat diberikan protein 1,0-1,2 g/kgBB/hari, sedangkan bila disertai malnutrisi dengan asupan tidak adekuat diberikan 1,5 g/kgBB/hari. Pada keadaan kronis tersebut tidak dilakukan pembatasan pemberian protein. Sedangkan pada keadaan akut yaitu ensefalopati hepatik pemberian protein dibatasi. Ensefalopati hepatik derajat I-II diberikan 0,5 g/kgBB/hari, selanjutnya dinaikkan menjadi 1,0-1,5 g/kgBB/hari. Jika terdapat intoleransi, pada pasien dapat diberikan protein nabati atau suplemen asam amino rantai cabang (*branch chain amino acid*, BCAA) yaitu isoleusin, leusin, valin. Pada ensefalopati hepatik derajat III-IV diberikan protein 0,5 – 1,2 g/kgBB/hari berupa asam amino yang terutama BCAA. Pada keadaan ensefalopati hepatik terjadi ketidakseimbangan BCAA dan asam amino aromatik dalam plasma maupun sistem saraf pusat yang bermanifestasi gangguan kesadaran.

Pada pasien kritis ada penelitian yang memberikan tambahan asam amino tertentu seperti glutamin, arginin, dll untuk meningkatkan imun. Pemberian imunonutrisi ini dapat dipertimbangkan. Pemberian asam amino seimbang untuk mencegah katabolisme pasien kritis juga telah dilaporkan.

Kebutuhan Cairan dan Elektrolit

Pasien kritis membutuhkan cairan yang berbeda-beda baik jumlah maupun kandungannya. Secara umum kebutuhan cairan adalah 30-40 ml/kgBB/hari atau 1-1,5 ml/kkal dari kalori yang diberikan. Kebutuhan elektrolit bervariasi tergantung keadaan klinis. Natrium, dalam tubuh manusia, merupakan kation utama pada cairan ekstraselular dan berperan dalam osmolalitas cairan. Kalium dibutuhkan dalam sintesis protein, yaitu 6 sebanyak mmol/g nitrogen dibutuhkan untuk metabolisme asam amino secara optimal. Kebutuhan kalium meningkat pada hari-hari pertama pemberian nutrisi parenteral total. Hal ini terjadi diduga karena penyimpanan awal dalam hati dan perpindahan ke dalam sel. Kebutuhan kalium meningkat saat terjadi masukan glukosa, sehingga perlu dilakukan pemantauan kalium pada peningkatan jumlah glukosa yang masuk agar tidak terjadi hipokalemia.

Suplemen kalsium diperlukan pada nutrisi parenteral jangka panjang karena kalsium endogen sering hilang akibat imobilisasi. Kalsium dibutuhkan pula pada kondisi lain seperti pankreatitis. Fosfat dibutuhkan untuk metabolisme tulang, sintesis jaringan, dan fosforilasi ikatan ATP. Hipofosfatemia terjadi pada awal pemberian nutrisi parenteral yang tidak mengandung fosfat. Hal yang berbahaya adalah penurunan kadar eritrosit sehingga terjadi penurunan suplai oksigen ke jaringan, kelemahan otot, dan dapat mengganggu respirasi.

Tabel 4. Kebutuhan Elektrolit Harian[4]

Elektrolit	Pemberian Enteral	Pemberian Parenteral
Natrium (Na).	500 mg (22 mEq/kg)	1 - 2 mEq/kg
Kalium (K)	2 g (51 mEq/kg)	1 - 2 mEq/kg
Klorida (Cl)	750 mg (21 mEq/kg)	Diberikan sesuai kebutuhan untuk mempertahankan keseimbangan asam basa bersama dengan asetat
Kalsium (Ca)	1200 mg (30 mEq/kg)	5 -7,5 mEq/kg
Magnesium (Mg)	420 mg (17 mEq/kg)	4 - 10 mEq/kg
Fosfor (P)	700 mg (23 mEq/kg)	20 - 40 mEq/kg

Magnesium penting pada proses anabolisme dan pada sistem enzim, khususnya yang melibatkan aktivitas metabolik otak dan hati. Kebutuhan magnesium meningkat pada keadaan diare, poliuria, pankreatitis, dan keadaan hipermetabolik.

Kebutuhan Vitamin dan Mineral

Vitamin dan mineral merupakan nutrien esensial yang berperan sebagai koenzim dan kofaktor dalam proses metabolisme. Defisiensi vitamin yang larut dalam air cepat terjadi. Pada pemberian nutrisi parenteral total selama beberapa minggu hingga 3 bulan sering terjadi defisiensi asam folat berupa pansitopenia, defisiensi tiamin berupa ensefalopati, dan defisiensi vitamin K berupa hipoprotrombinemia. Kebutuhan vitamin yang diberi secara intravena lebih besar dibanding dengan pemberian enteral.

Kromium (Cr) diperlukan untuk metabolisme glukosa normal. Tembaga (Cu) sangat penting untuk pematangan eritrosit dan metabolisme lemak. Iodin (I) dibutuhkan untuk sintesis tiroksin. Besi (Fe) penting untuk sintesis hemoglobin. Mangan (Mg) digunakan pada metabolisme kalsium/fosfor, proses reproduksi dan pertumbuhan. Molibdenum merupakan komponen pada oksidasi, sedangkan selenium pada glutation peroksidase. Zink merupakan bahan yang penting dalam pembuatan enzim. Defisiensi Zn dapat terjadi dalam beberapa minggu dengan manifestasi dermatitis dan luka yang lama sembuh.

Tabel 5. Kebutuhan Vitamin Harian[4]

Vitamin	Pemberian Enteral	Pemberian Parenteral
Tiamin .	1,2 mg	3 mg
Riboflavin	1,3 mg	3,6 mg
Niasin	16 mg	40 mg
Asam folat	400 ug	400 ug
Asam pantotenat	5 mg	15 mg
Vitamin B-6	1,7 mg	4 mg
Vitamin B-12	2,4 ug	5 ug
Biotin	30 ug	60 ug
Kolin	550 mg	Belum diketahui benar
Asam askorbat	90 mg	100 mg
Vitamin A	900 ug	1000 ug
Vitamin D	15 ug	5 ug
Vitamin E	15 mg	10 mg
Vitamin K	120 ug	1 mg

Tabel 6. Kebutuhan Trace Element[4]

Trace Element	Pemberian Enteral	Pemberian Parenteral
Kromium (Cr)	30 ug	10 - 15 ug
Tembaga (Cu)	0,9 mg	0,3 - 0,5 mg
Fluoride (F)	4 mg	Belum diketahui benar
Iodin (I)	150 ug	Belum diketahui benar
Besi (Fe)	18 mg	Tidak rutin diberikan
Mangan (Mg)	2,3 mg	60 - 100 ug
Molybdenum	45 ug	Tidak rutin diberikan
Selenium	55 ug	20 - 60 ug
Zink (Zn)	11 mg	2,5 - 5 mg

Contoh: Pada pasien kritis laki-laki 30 tahun dengan berat badan 50 kg diberikan dukungan nutrisi dasar, yaitu:

Kalori total = 30 kkal/kg x 50 kg = 1500 kkal
Glukosa = 60 % x 1500 kkal = 900 kkal
Lemak = 40 % x 1500 kkal = 600 kkal
Protein = 1,2 g/kgBB x 50 kg = 60 gram

Pada perhitungan di atas protein tidak diperhitungkan sebagai sumber kalori. Ada pula pendapat yang masih kontroversi untuk memasukkan protein dalam perhitungan jumlah total kalori.

NUTRISI ENTERAL

Nutrisi enteral adalah metode pemberian nutrien ke dalam saluran cerna (gastrointestinal) melalui pipa. Metode ini digunakan sebagai dukungan nutrisi pada pasien yang tidak mau, tidak boleh, atau tidak dapat makan sehingga makanan tidak dapat masuk secara adekuat, namun fungsi saluran gastrointestinal masih baik.

Keuntungan nutrisi enteral : 1) Nutrisi enteral bersifat fisiologis karena makanan dimasukkan ke dalam tubuh melalui saluran cerna yang normal sehingga fungsi dan struktur alat cerna tetap dipertahankan; 2) Nutrisi enteral lebih efektif menaikkan berat badan, keseimbangan nitrogen cepat menjadi positif, dan imunitas tubuh cepat meningkat; 3) Komplikasi pada nutrisi enteral lebih sedikit dibanding nutrisi parenteral; 4) Pada nutrisi enteral kebutuhan kalori tinggi lebih mudah dicapai; 5) Pemasangan NGT lebih mudah dilakukan baik oleh dokter maupun perawat; 6) Biaya nutrisi enteral lebih murah 10 - 20 kali dibanding nutrisi parenteral.

Syarat nutrisi enteral : 1) Cairan nutrisi enteral memiliki kepadatan kalori tinggi. Idealnya 1 kkal/ml, namun bila cairan perlu dibatasi maka dapat diberikan 1,5 – 2 kkal/ml; 2) Kandungan nutrisi harus seimbang, yaitu mengandung kebutuhan harian kalori, protein, elektrolit; 3) Cairan nutrisi enteral harus memiliki osmolalitas yang sama dengan osmolalitas cairan tubuh. Idealnya 350 – 400 mOsm; 4) Komponen bahan baku hendaknya mudah diresorpsi; 5) Nutrisi enteral tidak atau sedikit mengandung serat dan laktosa; 6) Nutrisi enteral yang bebas dari bahan-bahan yang mengandung purin dan kolesterol.

Indikasi nutrisi enteral adalah pasien tidak dapat makan secara adekuat namun fungsi gastrointestinal baik sehingga masih dapat mencerna dan mengabsorpsi makanan cair yang diberikan melalui pipa ke saluran gastrointestinal. Indikasi khususnya adalah: 1) Disfagia berat akibat obstruksi atau disfungsi orafaring atau esofagus; 2) koma atau delirium; 3) anoreksia persisten; 4) nausea atau muntah; 5) obstruksi gaster atau usus halus; 6) fistula pada usus halus distal atau kolon; 7) malabsorpsi berat; 8) aspirasi berulang; 9) penyakit atau kelainan yang membutuhkan cairan khusus; 10) peningkatan kebutuhan nutrisi yang tidak tercapat dengan nutrisi oral; 11) induksi pertumbuhan pada anak dengan penyakit Chron.

Indikasi lainnya adalah mempertahankan mukosa saluran gastrointestinal agar tetap baik dan mencegah atrofinya. Sedangkan kontraindikasi nutrisi enteral adalah pasien dengan obstruksi intestinal total, ileus paralitik, obstruksi pseudointestinal berat, diare berat, atau malabsorpsi berat.

Formula Makanan Enteral

Macam formula makanan enteral dapat berupa formula komersial atau formula rumah sakit. Formula komersial berupa bubuk atau cair dan dapat diberikan langsung melalui pipa ukuran kecil dengan risiko kontaminasi bakteri minimal. Sedangkan formula rumah sakit berupa makanan cair atau blender. Berdasarkan zat yang dikandungnya formula makanan enteral dapat dibedakan menjadi makanan blender (alami), cairan polimer, cairan monomer, dan cairan untuk kebutuhan metabolik khusus.

Pipa Nutrisi Enteral

Pipa nutrisi enteral berdasarkan cara masuknya terbagi menjadi dua, yaitu pipa nasoenterik dan pipa enterostomi. Pipa nasoenterik adalah pipa yang dimasukan melalui hidung (pipa nasogastrik, nasoenteral). Pipa ini digunakan untuk jangka pendek (kurang dari 4 minggu) karena komplikasi sedikit, relatif tidak mahal, dan mudah dipasang. Pipa ini juga digunakan sementara sebelum pipa enterostomi dipasang. Pipa enterostomi adalah pipa yang dimasukan melalui dinding abdomen (gastrostomi, duodenostomi, yeyunostomi). Pipa ini digunakan untuk jangka panjang (lebih dari 30 hari) atau diberikan bila terjadi obstruksi yang tidak memungkinkan masuknya pipa melalui nasal (hidung). Pemasangan pipa enterostomi dapat secara bedah (laparotomi, laparoskopi), radiologi, atau endoskopi. Cara terakhir inilah yang sering dipakai yaitu *percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG) dan *percutaneous endoscopic jejunostomy* (PEJ).

Pada pasien gawat darurat atau kritis, pipa yang sering digunakan adalah pipa nasogastrik (*nasogastric tube*, NGT). Pipa enterik memiliki ukuran yang bervariasi 8 – 16 French. Pipa yang kecil untuk jalur nasogastrik sedangkan pipa yang besar untuk jalur nasoduodenum dan nasoyeyunum. Prosedur pemasangan pipa nasogastrik

- Surat ijin tindakan (*inform consent*)
- Persiapan alat dan bahan
    - Pipa nasogastrik (NGT)
    - Pompa *Syringe* 50 ml
    - Jeli xilokain
    - Sarung tangan
- Prosedur pemasangan
    - Tentukan batas panjang pipa yang akan dimasukan
    - Berikan jeli xilokain pada ujung pipa
    - Masukan pipa melalui hidung
    - Bila pasien sadar, saat pipa akan memasuki esofagus minta pasien agar menelan agar pipa dapat masuk ke esofagus
    - Masukkan hingga mencapat batas yang telah ditentukan sebelumnya
    - Konfirmasi letak ujung pipa dengan metode auskultasi. Beberapa penulis menganjurkan konfirmasi secara radiologi.

Pemberian Nutrisi Enteral

Pada pasien kritis pemberian nutrisi enteral dini dilakukan dalam 24-72 jam. Pemberian ini ditujukan untuk memberi nutrisi untuk usus agar mukosa saluran cerna tetap utuh (intak). Kebutuhan nutrisi dapat diberikan bertahap hingga kebutuhan kalori total dapat tercapai pada hari ketiga. Saat memberikan nutrisi enteral hendaknya pasien pada posisi ½ duduk (elevasi 30-45 derajat).

Metode Pemberian

Ada dua metode pemberian nutrisi enteral, yaitu bolus dan kontinu. Metode bolus lebih singkat waktu pemberian, lebih nyaman bagi pasien, lebih mudah digunakan bila dibandingkan dengan metode kontinu. Metode bolus tidak membutuhkan pompa pengatur serta dapat diberikan melalui pipa suntik (*syringe*) dengan sedikit tekanan dan memanfaatkan gaya gravitasi.

Metode bolus digunakan bila ujung pipa berada di lambung (menggunakan pipa nasogastrik). Setelah cairan nutrisi di bolus ke dalam lambung, masuknya cairan ke dalam duodenum diatur oleh lambung dan sfinkter pilorus. Bila ujung pipa berada di duodenum atau yeyunum, cairan nutrisi harus diberikan secara kontinu baik dengan drip atau pompa pengontrol untuk menghindari distensi intestinal.

Pada metode bolus, kebutuhan nutrisi dibagi menjadi 6 kali pemberian 250 – 350 ml (tiap 3 – 5 jam). Pemberian makanan cair ini dilakukan selama 15 menit. Sebelum dan sesudah pemberian makanan, pipa nasogastrik dibilas dengan air 20 – 30 ml. Pemberian air setelah pemberian bertujuan mencegah dehidrasi hipertonik dan mencegah koagulasi protein pada pipa nasogastrik. Pada metode kontinu kecepatan pemberian dapat mencapai 150 ml/jam. Obat prokinetik seperti metoklopramid 4 x 10 mg intravena dapat diberikan bila terjadi intoleransi pemberian makanan yaitu, banyak residu di lambung atau muntah. Pemberian glutamin enteral dapat dipertimbangkan pada pasien luka bakar atau trauma.

Tabel 7. Komplikasi Pemberian Nutrisi Enteral

Pipa makanan
- Komplikasi akibat memasukkan pipa
  - Faringeal: trauma, perdarahan, perforasi daerah retrofaring, abses
  - Dada: perforasi esofagus, pneumomediastinum, pneumotoraks, perdarahan pulmonal, pneumonitis, efusi pleura, empiema
  - Abdomen: perforasi gaster, perforasi usus
- Gagal memasukkan pipa, pipa salah letak, atau pipa tersumbat
- Sinusitis
- Aerofagia

Makanan enteral
- Infeksi nosokomial dari makanan yang ter-kontaminasi bakteri
- Nausea, distensi abdomen, dan rasa tidak nyaman di perut
- Regurgitasi atau muntah
- Aspirasi makanan ke dalam paru-paru
- Diare
- Pseudoobstruksi intestinal
- Interaksi dengan obat enteral

Kandungan makanan
- Hiperglikemia
- Azotemia
- Hiperkarbia
- Gangguan elektrolit
- Kelainan defisiensi spesifik pada pemakaian jangka panjang

NUTRISI PARENTERAL

Nutrisi parenteral adalah metode pemberian nutrien ke dalam pembuluh darah. Indikasinya adalah mempertahankan dan memperbaiki status nutrisi dan metabolik pada pasien kritis yang dalam 3 (tiga) hari tidak akan dapat diatasi dengan nutrisi oral atau nutrisi enteral. Indikasi khusus lain nutrisi parenteral:

- Sindrom malabsorpsi (intestinal, tubulus renal, atau kombinasi) dengan banyak kehilangan cairan dan elektrolit yang tidak dapat diatasi dengan nutrisi oral atau enteral. Sindrom ini dapat terjadi pada:
  - *Short bowel syndrome* berat
  - Keadaan yang diinduksi infeksi, inflamasi, kelainan imunologi, obat, atau radiasi
  - Fistula gastrointestinal high output yang tidak dapat dilewati pipa enteral
  - Kelainan tubulus renal berat dengan banyak kehilangan cairan dan elektrolit.
- Gangguan motilitas
  - Ileus persisten (akibat pasca-operasi atau penyakit)
  - Pseudo-obstruksi intestinal berat
  - Muntah yang menetap dan berat akibat obat, tumor otak, atau penyakit lain (misalnya hiperemesis gravidarum)
- Obstruksi mekanik saluran cerna yang tidak segera diatasi secara bedah
- Masa perioperatif dengan malnutrisi berat
- Pasien kritis khususnya yang hipermetabolisme saat nutrisi enteral merupakan kontraindikasi atau telah gagal

Nutrisi parenteral dapat diberikan melalui vena perifer atau vena sentral. Pertimbangan pemilihan jalur pemberiannya adalah:

- Vena perifer
  - Asupan enteral terputus dan diharapkan dapat dilanjutkan kembali dalam 5-7 hari
  - Sebagai tambahan pada nutrisi enteral atau pada fase transisional hingga nutrisi enteral dapat memenuhi kebutuhan
  - Malnutrisi ringan hingga sedang, keperluan intervensi untuk mencegah deplesi
  - Keadaan metabolik normal atau sedikit meningkat
  - Tidak ada kegagalan organ yang memerlukan restriksi cairan
  - Osmolalitas cairan yang dapat diberikan kurang dari 900 mOsm
- Vena sentral
  - Tidak dapat mentoleransi asupan enteral lebih dari 7 hari
  - Keadaan metabolik sedang atau sangat meningkat
  - Malnutrisi sedang hingga berat dan tidak dapat diatasi dengan nutrisi enteral

- Gagal jantung, ginjal, hati, atau kondisi lain yang memerlukan restriksi cairan
- Akses vena perifer terbatas
- Memiliki akses vena sentral
- Osmolalitas cairan dapat lebih dari 900 mOsm

Tabel 8. Komplikasi Nutrisi Parenteral Total

Komplikasi pemasangan kateter vena sentral

- Segera terjadi: trauma (kerusakan arteri, vena, duktus torasikus, pleura, mediastinum, jantung, saraf), gagal atau salah posisi, emboli kateter atau *guide wire*, aritmia, emboli udara
- Terjadi kemudian: infeksi (septikemia, endokarditis), trombosis vena, tromboflebitis, emboli paru, oklusi kateter

Komplikasi infeksi dan sepsis: tempat masuknya kateter, kontaminasi cairan

Komplikasi metabolik: dehidrasi akibat diuresis, osmotik,koma hiperglikemik, hiperosmolar non-ketotik, hipoglikemia akibat pemberhentian nutrisi secara tiba-tiba, hipomagnesemia atau hipokalsemia atau hiperkalsemia, hiperfosfatemia atau hipofosfatemia, asidosis metabolik hiperkloremik, uremia, hiperamonemia, gangguan elektrolit, defisiensi mineral, defisiensi asam lemak esensial, hiperlipidemia

KESIMPULAN

Dukungan nutrisi pada pasien kritis diperlukan untuk menekan morbiditas dan mortalitas. Pengkajian status nutrisi dan kondisi pasien akan menentukan kebutuhan nutrisi pada pasien. Pilihan waktu pemberian dan jumlah nutrisi serta cara pemberian sangat tergantung pada kondisi pasien. Evaluasi pemberian nutrisi setiap hari sangat penting untuk menghindari terjadinya kekurangan pemberian makanan (*underfeeding*) atau kelebihan pemberian makanan (*overfeeding*).

REFERENSI

August D, Teitelbaum D, Albina J, Bothe A, Guenter P, Heitkemper M, et al. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN. 2002;26 (suppl):S1-S138.

Berger R, Adams L. Nutritional support in the critical care setting (part 1). Chest. 1989;96:139-50.

Chan S, McCowen KC, Blackburn GL. Nutrition Management in the ICU. Chest. 1999;115:S145-S8.

Daldiyono, Darmawan I, Kadarsyah. Pencegahan malhutrisi di rumah sakit. In: Daldiyono, Thaha AR, eds. Kapita selekta nutrisi klinik. Jakarta: PERNEPARI, 1998.p. 1-22.

Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN. 2003;27:355-73.

Malone AM. Methods of assessing energy expenditure in the intensive care unit. Nutr Clin Prac. 2002;17:21-8.

Mustafa I, Sutanto LB, Lukito W, Moenadjat Y, Oetoro S, George YWH, et al. Konsensus nutrisi enteral. Jakarta: Working Group on Metabolism and Clinical Nutrition, 2004.

Phillips GD. Parenteral nutrition. In: Oh TE, ed. Intensive care manual. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998.p. 724-32.

Shike M. Enteral Feeding. In: Shils ME, Olson JE, Shike M, Ross RC, eds. Modern nutrition in health and disease. 9th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 1999.p. 1643-56.

Shikora SA, Ogawa AM. Enteral nutrition and the critically ill. Postgrad Med J. 1996;72:395-402.

Smith MK, Lowry SF. The hypercatabolic state. In: Shils ME, Olson JE, Shike M, Ross RC, eds. Modern nutrition in health and disease. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Willian & Wilkins, 1999.p. 1555-68.

Susla GM. Nutritional support in the critically ill patient. ACCP critical care board review-course syllabus 2005. Illinois: American College of Chest Physicians, 2005.p. 205-17.

Tanra A. Dasar-dasar nutrisi enteral. In: Daldiyono, Thaha A, eds. Kapita selekta nutrisi klinik. Jakarta: PERNEPARI, 1998.p. 79-93.

Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al; European Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2006;25(2):210-23

Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al; European Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400.

Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al; European Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.

Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. N Engl J Med. 2009;361(11):1088-97.

Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med. 2011;365(6):506-17.

Brown RO, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support in adult acute and chronic renal failure. J Parenter Enteral Nutr. 2010;34(4):366-77.

Mueller C, Compher C, Ellen DM; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. J Parenter Enteral Nutr. 2011;35(1):16-24.

McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al; ASPEN Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. J Parenter Enteral Nutr. 2009;33(3):277-316.

59

TERAPI NUTRISI PADA PASIEN KANKER

Noorwati Sutandyo

PENDAHULUAN

Nutrisi merupakan bagian yang penting pada pelaksanaan kanker, baik pada pasien yang sedang menjalani terapi, pemulihan dari terapi, pada keadaan remisi maupun untuk mencegah kekambuhan. Status nutrisi pada pasien kanker diketahui berhubungan dengan respons terapi, prognosis dan kualitas hidup. Kurang lebih 30-87% pasien kanker mengalami malnutrisi yang berhubungan dengan kanker sebelum menjalani terapi. Insiden malnutrisi tersebut bervariasi tergantung pada asal kanker, misalnya pada pasien dengan kanker pankreas dan gaster mengalami malnutrisi sampai 85%, 66% pada kanker paru, dan 35% pada kanker payudara. Selain itu diperkirakan bahwa 20% pasien kanker meninggal tiap tahunnya akibat malnutrisi dan kakesia yang berhubungan dengan kanker atau disebut kakesia kanker.

Kanker merupakan masalah klinik yang paling sering dijumpai terutama pada pasien kanker stadium lanjut, dan memberi dampak negatif terhadap prognosis. Malnutrisi pada pasien kanker bukan hanya disebabkan oleh penurunan asupan makan saja tetapi juga karena tidak adanya respons adaptasi terhadap starvasi seperti pada orang normal, sehingga terjadi perubahan metabolisme.

Penyebab kakesia kanker belum dapat dipastikan, diperkirakan multifaktorial. Di samping anoreksia, peningkatan keluaran energi, perubahan metabolisme, jenis dan lokasi tumor yang menganggu saluran pencernaan dan jenis terapi kanker diperkirakan mempunyai peran dalam terjadinya kakesia kanker. Selain itu saat ini telah ditemukan adanya peranan berbagai sitokin terhadap kejadian anoreksia dan berbagai gangguan metabolisme yang kemudian mendasari kejadian kakesia kanker.

Kakesia kanker juga merupakan yang berpengaruh pada keberhasilan terapi medik termasuk radiasi dan kemoterapi. Selain mempengaruhi hasil pengobatan, kakesia tidak jarang menyebabkan kematian. Manajemen yang optimal untuk mengatasi kakesia kanker terdiri dari auspan nutrisi yang adekuat, *nutraceutical* dan obat-obatan. Pemberian nutrisi yang asekuat dapat membantu mengatasi kakesia dan oleh karenanya terapi nutrisi yang adekuat baik jumlah, komposisi maupun cara pemberian yang tepat harus dimulai sejak dini (sejak awal terdiagnosis).

KAKESIA KANKER

Kakesia secara umum dapat didefinisikan sebagai sindrom multifaktorial yang ditandai dengan penurunan berat badan yang berat, kehilangan massa otot dan lemak, dan peningkatan katabolisme protein akibat penyakit tertentu (*underlying disease*). Jadi kakesia merupakan akibat dari gabungan yang kompleks antara penyakit penyerta, perubahan metabolisme dan, pada beberapa kasus, pengurangan ketersedian nutrisi (karena kurangnya asupan makan, gangguan absorbsim dan kombinasi dari keadaan ini). Istilah kakesia berbeda dengan malnutrisi atau starvasi. Malnutrisi adalah keadaan status nutrisi dimana terdapat kekurangan atau kelebihan (ketidakseimbangan) energi, protein dan nutrient lainnya dan menyebabkan efek yang dapat diukur pada bentuk jaringan/tubuh (bentuk tubuh, ukuran dan komposisi) dan fungsi dan keluaran klinis. Meskipun masalah malnutrisi yaitu asupan yang tidak adekuat juga dijumpai pada kakesia dan berperan dalam patogenesis kakesia, namun penting untuk diingat tidak semua pasien malnutrisi adalah kakesia, dan semua pasien kakesia tanpa kecuali pasti malnutrisi

Diagnosis kakesia dapat ditegakkan jika ditemukan 3 dari 5 kondisi berikut penurunan berat badan sedikitnya 5% selama 12 bulan terakhir (atau BMI < 20 kg/m2), penurunan kekuatan otot, fatigue, anoreksia, indeks massa bebas lemak rendah, pemeriksaan laboratorium biokimia abnormal (peningkatan penanda inflamasi seperti CRP, IL-6; anemia; albumin rendah)

Berbagai faktor kakesia kanker telah lama dilaporkan, namun belum dapat dipastikan dan diduga penyebabnya multifaktorial yaitu menurunnya asupan nutrisi dan perubahan metabolisme di dalam tubuh. Menurunnya asupan nutrisi terjadi akibat menurunnya asupan makanan per oral (karena anoreksia, mual-muntah, perubahan persepsi rasa dan bau), efek lokal dari tumor (odinofagi, disfagia, obstruksi gaster/ intestinal, malabsorbsi, *early satiety*), faktor psikologis (depresi, ansietas), dan efek samping terapi.

Dahulu, pandangan klasik menyatakan bahwa kakesia kanker terjadi akibat ketidakseimbagnan energi, yaitu menurunnya asupan makanan dan meningkatnya konsumsi energi. Namun kini pandangan yang lebih modern menitikberatkan pada peran sitokin yang menyebabkan terjadinya anoreksia dan perubahan metabolisme lemak, protein, dan karbohidrat. Sitokin yang berperan dapat diproduksi dari tubuh (IL-1, IL-6, TNFα, IFNγ) dan dapat berasal dari sel kanker (PIF/ *proteolysis-inducing factor*, LMF/ *lipid mobilizing factor).*

ANOREKSIA

Anoreksia adalah menurunnya keinginan untuk makanan dan merupakan salah satu gejala paling sering pada kakesia kanker. Penyebab dan mekanisme anoreksia pada kanker sangat kompleks dan multifaktorial, bisa terjadi terjadi karena perubahan rasa kecap yang menyebabkan pasien menolak makanan tertentu, stres psikologis, efek samping terapi kanker maupun terjadi karena peran sitokin dalam regulasi makan di hipotalamus melalui jaras anoreksigenik dan oroksigenik yang melibatkan leptin dan neuropeptida Y.

Leptin adalah hormon yang disekresikan oleh jaringan adiposa yang berperan menstimulasi respons starvasi. Jika kadar leptin di otak rendah, maka akan meningkatkan aktivitas sinyal oroksigenik di hipotalamus yang akan menstimulasi keinginan untuk makan dan mensupresi *energy expenditure* serta menurunkan sinyal anoreksigenik. Sedangkan neuropeptida Y adalah peptida yang paling poten dalam menstimulasi keinginan makan dan terkait dengan jaras oroksigenik lainnya (seperti galanin, peptida opioid, *melanin-concentrating hormone*/MCH, oreksin, dan agouti-related peptida/ AGRP).

Pada kakesia kanker, peran sitokin dapat menstimulasi jaras anoreksigenik dalam jangka panjang. Interleukin-1, IL-6 dan TNFα dapat menstimulasi pelepasan leptin sehingga meningkatkan aktivitas jaras anoreksigenik. Selain itu beberapa sitokin dapat menembus blood brain barrier dan menginhibisi neuropeptida Y yang akan menginhibisi pula jaras oroksigenik. Serotonin juga mempunyai efek dalam terjadinya anoreksia pada kanker. Peningkatan level triptofan (prekursor serotonin) di plasma dan otak serta peningkatan IL-1 dapat meningkatkan aktivitas serotonergik.

PERUBAHAN METABOLISME

Metabolisme berkaitan erat dengan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Pada pasien kanker metabolisme zat tersebut mengalami perubahan dan berpengaruh pada terjadinya penurunan berat badan. Hipermetabolisme sering terjadi pada pasien kanker, peningkatan metabolisme ini sampai 50% lebih tinggi dibanding pasien bukan kanker. Tetapi peningkatan metabolisme tersebut tidak terjadi pada semua pasien kanker. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan metabolisme ini berhubungan dengan penurunan status gizi dan jenis serta besar tumor. Peningkatan metabolisme pada kanker kemungkinan akibat tubuh tidak mampu berdaptasi dengan asupan makan yang rendah. Pada orang normal kecepatan metabolisme menurun selama starvasi sebagai proses adaptasi normal tetapi pada pasien kanker proses tersebut tidak terjadi. Perbedaan antara gangguan metabolisme akibat starvasi dan kakesia kanker dapat dilihat pada tabel 1. Dan perubahan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak pada pasien kanker secara singkat dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1. Perbedaan Antara Gangguan Metabolisme Akibat Starvasi dan Kakesia Kanker

	Starvasi	**Kakesia kanker**
Metabolisme basal	N/↓	N/↑/↓
Peran mediator	-	+++
Ureagenesis hati	+	+++
Balans nitrogen negatif	+	+++
Glukoneogenesis	+	+++
Proteolisis	+	+++
Sintesis protein hati	+	+++

Tabel 2. Perubahan Metabolisme pada Pasien Kanker

Protein	Karbohidrat	Lemak
↑*turn-over*	Intoleransi glukosa	↑Lipolisis
↓Sintesis di otot	Resistensi insulin	↓Lipogenesis
↑Proteolisis di otot	Gangguan sekresi insulin	Hiperlipidemia
↑Sintesis di hati	↑Produksi glukosa	↑Asam lema bebas
Asam amino tidak normal	↑ Aktivitas siklus kori	↓Aktivitas lipoprotein lipase

Perubahan Metabolisme Karbohidrat

Perubahan metabolisme karbohidrat yang sering terjadi adalah intoleransi glukosa, diduga akibat dari peningkatan resistensi insulin dan pelepasan insulin yang tidak adekuat. Peningkatan resistensi insulin sepertinya dimediasi oleh sitokin seperti TNFα melalui fosforilasi reseptor insulin dan substrat reseptor insulin serta menurunkan ekspresi transporter glukosa (GLUT-4). Gangguan metabolisme karbohidrat yang lain yaitu terdapat peningkatan asam laktat. Sel kanker sangat membutuhkan glukosa sebagai sumber energi. Berbeda dengan sel normal, sel tumor mendapatkan energi dari metabolisme anaerob melalui siklus kori dan asam laktat sebagai produk akhir. Siklus kori merupakan siklus tidak efisien, karena untuk sintesis 1 molekul glukosa dibutuhkan 6 molekul ATP dan hanya 2 molekul ATP yang dihasilkan.

Perubahan Metabalisme Protein

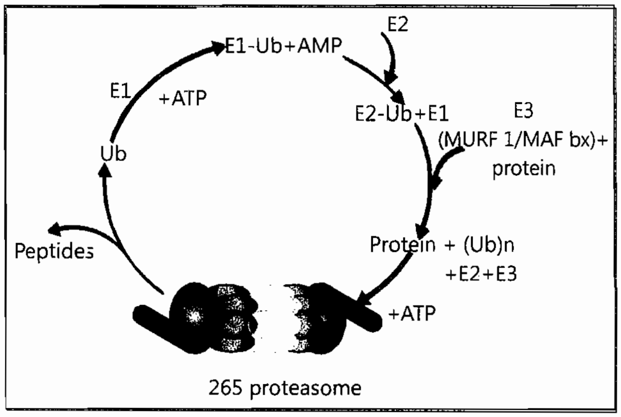
Metabolisme protein pada pasien kanker yaitu terjadi peningkatan protein *turn-over,* peningkatan sintesis protein di hati, penurunan sintesis protein di otot skelet dan peningkatan pemecahan protein otot yang berakibat terjadinya wasting. Deplesi massa otot skelet merupakan perubahan yang paling penting pada kakesia kanker. Massa otot dapat berkurang sekitar 75% ketika terjadi kehilangan berat badan sebesar 30% dan keadaan tersebut sangat dekat dengan kematian.

Degradasi protein pada otot akan melepaskan beberapa asam amino, khususnya alanin dan glutamin. Glutamin merupakan asam amino yang paling besar jumlahnya dan mempunyai beberapa fungsi. Salah satu fungsi penting glutamin adalah dipergunkan sel untuk membelah diri. Sel tumor banyak mempergunakan glutamin dan berkompetisi dengan sel normal. Dari beberapa penelitian pada kanker, terjadi penurunan glutamin baik pada sirkulasi maupun pada otot. Penurunan glutamin akan mempengaruhi fungsi organ terutama peningkatan permeabilitas di usus.

Mekanisme yang mendasari terjadinya degradasi protein ada 4 jaras yaitu lisosomal, caspases, Ca2+ dependent, dan ATP-ubiquitin-dependent. Semua jaras tersebut mungkin terlibat dalam patogenesis degrasasi protein otot pada kakesia kanker, namun jaras ATP-ubiquitin-dependent yang diketahui paling berperan. Pada jaras ini, protein akan berikatan dengan sebuah protein kecil, ubiquitin, dan terdegradasi di proteosom serta membutuhkan sedikitnya 6 ATP sebagai energi (Gambar 1). Proses ini juga dimediasi oleh sitokin seperti TNFα, IL-6 dan IFN γ.

Perubahan Metabolisme Lemak

Pada kakesia kanker terjadi deplesi jaringan lemak paling besar yaitu sekitar 85% baik melalui peningkatan lipolisis atau penurunan lipogenesis. Perubahan metabolisme lemak terjadi melalui peningkatan mobilisasi lipid, penurunan lipogenesis, dan penurunan aktivitas liprotein lipase (LPL).7 Beberapa penelitian menemukan adanya penurunan level LPL yang penting untuk sintesis trigeliserid, namun penelitian yang lain menemukan tidak ada perubahan pada total enzim LPL. Pada penelitian selanjutnya menemukan adanya peningkatan relatif level mRNA untuk hormone-sensitive lipase yang terlibat pada siklus kaskade lipolitik dependen AMP.



Gambar 1. Jaras ATP-ubiquitin-dependent.

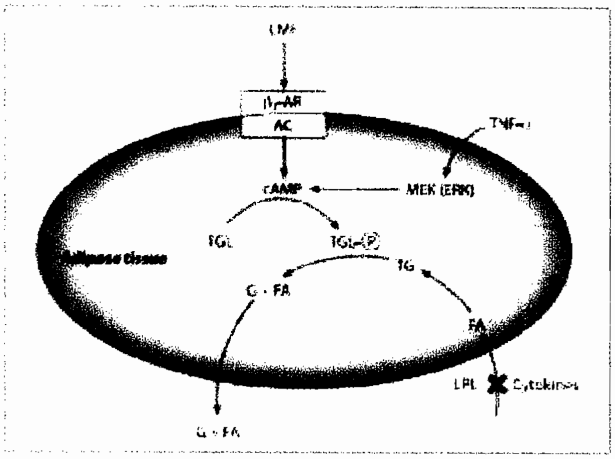
Pasien kanker mengalami *turn-over* gliserol dan asam lemak yang tinggi, dan peningkatan mobilisasi lipid sering terjadi bahkan sebelum terjadi penurunan berat badan. Terdapat beberapa bukti bahwa peningkatan mobilisasi asam lemak merupakan bagian dari peningkatan aktivitas reseptor adrenergik-β. Pasien kanker yang mengalami kehilangan berat badan juga mengalami peningkatan level katekolamin di urin dan plasma, peningkatan denyut jantung dan peningkatan oksidasi lemak.

Peran dari sitokin TNF-α, IL-6, IL-1α, IFN-γ adalah menghambat enzim LPL, sehingga lipogenesis juga terhambat. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa TNF-α dapat secara langsung menstimulasi lipolisis dengan cara mengaktivasi *mitogen-activated protein kinase* (MEK) dan *extracellular signal-related kinase* (ERK) serta dengan peningkatan AMP siklik intraselular. Sedangkan LMF (*lipid mobilizing factor*) yang ditemukan pada urin penderita kakesia kanker, secara langsung menstimulasi lipolisis melalui interaksi dengan adenilat siklase pada proses dependen GTP (Gambar 2).

TERAPI NUTRISI

Tujuan terapi nutrisi:

- Mempertahankan atau memperbaiki status gizi
- Mengurangi gejala sindrom kakesia kanker
- Mencegah komplikasi lebih lanjut yaitu deplesi sistem



Gambar 2. Proses sintesis dan pemecahan lipid di jaringan lemak.

imun, infeksi, atau sepsis akibat malnutrisi

- Memenuhi kecukupan mikronutrien

Penilaian Status Nutrisi

Penilaian status nutrisi pada pasien kanker bertujuan untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko untuk terjadinya komplikasi akibat malnutrisi dan menyusun pilihan intervensi nutrisi yang adekuat agar dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas. Sebuah penelitian menjunjukkan hampir 52% pasien malnutrisi tidak teridentifikasi dalam berdasarkan dokumentasi di rekam medis, yang menandakan bahwa masalah nutrisi sering terlewati oleh klinisi. Oleh karenanya strategi pertama yang dapat dilakukan adalah melakukan skrining status nutrisi secara rutin pada semua pasien kanker yang bertujuan untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami mal-nutrisi. Skrining status nutrisi dapat berupa anamnesis dan pemeriksaan fisik. Sedangkan pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk penilaian status nutrisi lebih lanjut. Untuk memudahkan klinisi, terdapat beberapa perangkat yang dapat digunakan untuk melakukan skrining dan penilaian status gizi khusus untuk pasien kanker yaitu *malnutrition screening tool* (MST) dan *patient generated-subjective global assessment.*

Anamnesis

Kehilangan berat badan yang tidak dikehendaki merupakan indikator kunci adanya malnutrisi pada pasien kanker. Laju kehilangan berat badan juga sangat penting. Pasien harus selalu ditanyakan berat badannya biasanya sebelum sakit, jika ditemukan adanya kehilangan berat badan yang tidak dikehendaki atau jika ada penurunan nafsu makan dari biasanya. Jika terjadi kehilangan berat badan lebih dari 5% dari berat badan biasanya (sebelum sakit) dalam 6 bulan, maka harus selalu dicurigai adanya kakesia terutama jika disertai dengan *muscle wasting*. Sedangkan jika kehilangan berat badan yang tidak dikehendaki sebanyak 10% menunjukkan adanya malnutrisi berat dan sindrom kakesia-anoreksia mulai ditegakkan.

Penilaian terhadap pola diet berupa asupan makanan dan minuman terakhir, asupan sebelumnya, dan segala perubahan yang terjadi. Informasi ini bisa didapatkan dengan pertanyaan mengenai hilangnya nafsu makan secara subyektif dan penurunan asupan makanan. Untuk mendapatkan data ini secara kuantitatif dapat dengan cara menanyakan nafsu makan mereka berdasarkan skor 0-7 (0= tidak ada nafsu makan, 1=nafsu makan sangat kecil, 2=nafsu makan kecil, 3=nafsu makan cukup, 4=nafsu makan baik, 5=nafsu makan sangat baik, 6=nafsu makan luar biasa, 7=selalu lapar).

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik secara umum dan pemeriksaan antropometri dilakukan keseluruhan meliputi berat badan, tinggi badan, tebal lemak subkutis, *wasting* jaringan, edema atau asites, tanda-tanda defisiensi vitamin dan mineral, serta status fungsional pasien. Harus diperhatikan apabila ditemukan adanya *muscle wasting* dan hilangnya jaringan lemak merupakan tanda lanjut dari malnutrisi.

Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium meliputi albumin, prealbumin, transferin, imbang nitrogen 24 jam, kadar Fe, pemeriksaan sistem imun yaitu limfosit total, fungsi hati dan ginjal, kadar elektrolit, dan mineral serum. Pemeriksaan *C reactive protein* (CRP) serum sebagai data dasar dapat mengidentifikasikan pasien yang mengalami penurunan status nutrisi. Hal ini berhubungan dengan adanya respons inflamasi aktif dan dikenali sebagai prekursor kakesia.[13,14]

KEBUTUHAN NUTRISI

Nutrisi yang diberikan harus berdasarkan kebutuhan nutrisi secara individual baik jumlah maupun komposisinya. Kebutuhan nutrisi pasien kanker sangat individual dan berubah-ubah dari waktu ke waktu selama perjalanan penyakit serta tergantung dari terapi yang dijalankan.

Kebutuhan Energi

Kebutuhan energi dapat ditentukan dengan menghitung keluaran energi basal atau laju metabolisme basal, menggunakan formula Harris-Benedict yang dimultiplikasikan dengan faktor aktivitas dan faktor stres. Secara umum dianjurkan kebutuhan energi dan protein sama dengan stres sedang, untuk tumor solid sekitar 0-20%. Metode lain untuk menghitung energi dengan cara yang lebih mudah dan praktis untuk digunakan di klinik adalah sebagai berikut: untuk mempertahankan status gizi, asupan kalori dianjurkan 25-35kal/kgBB sedangkan untuk menggantikan cadangan tubuh dianjurkan 40-50 kal/kgBB.

Kebutuhan Protein

Sebagian besar pasien kanker mempunyai imbang nitrogen yang negatif. Oleh karena itu dukungan nutrisi harus dapat memenuhi kebutuhan sintesa protein dan menurunkan degradasi protein. Kebutuhan protein untuk pasien kanker dengan adanya peningkatan kebutuhan atau pasien dengan hipermetabolisme atau *wasting* yang berat dianjurkan 1,5-2 g/kgBB.

Kebutuhan Lemak

Sedangkan kebutuhan lemak dapat diberikan antara 30-50% dari kebutuhan kalori total.

CARA PEMBERIAN NUTRISI

Terapi nutrisi teragantung dari kondisi pasien, status nutrisi, dan lokasi tumor serta insikasi terapi untuk pasien. Strategi dukungan nutrisi tergantung dari masalah nutrisi yang dihadapi dan derajat deplesi.

Nutrisi Oral

Bila memungkinkan nutrisi secara oral merupakan pilihan utama untuk dukungan nutrisi. Namun pada pasien kanker yang mengalami anoreksia, mual perubahan rasa kecap dan disfagia pemberian makanan per oral dapat menjadi masalah dan perlu perhatian khusus. Sebagian besar pasien dapat mentoleransi makanan dengan porsi kecil dan sering. Untuk dapat meningkatkan asupan makanan pasien dianjurkan mengkonsumsi makanan atau minuman berkalori tinggi. Pada pasien dengan gangguan menelan menelan, makanan dapat diberikan dalam bentuk lunak atau cair dengan suhu kamar atau dingin.

Nutrisi Enteral

Bila asupan nutrisi melalui oral tidak adekuat, maka pemberian nutrisi dilakukan dengan cara lain. Pasien kanker dengan fungsi saluran cerna yang masih baik, pemberian nutrisi enteral bisa melalui nasogastrik, lambung, duodenum, atau jejunum tergantung lokasi kanker, dan pemberiannya dapat dilakukan secara bolus, intermiten, atau kontinu. Nutrisi enteral berguna untuk menormalkan fungsi usus, lebih murah, kurang invasif dan kurang risiko dibanding parenteral.

Nutrisi Parenteral

Pemberian nutrisi parenteral pada pasien kanker memberikan risiko namun pada keadaan tertentu cara pemberian nutrisi ini perlu dipertimbangkan. Nutrisi parenteral dipertimbangkan bila fungsi saluran cerna tidak dapat digunakan atau jika terapi nutrisi enteral tidak dapat mencapai nutrisi yang adekuat. Nutrisi parenteral juga diperlukan untuk pasien yang tidak dapat mentolerir penggunaan saluran cerna akibat mual, muntah, obstruksi dan malabsorbsi. Pasien kanker yang mendapat nutrisi parenteral perlu dipantau dengan ketat untuk mencegah komplikasi.

KESIMPULAN

Hubungan antara kanker, asupan makan dan status nutrisi sangat kompleks. Status nutrisi pasien kanker diketahui berhubungan dengan respons terapi, prognosis dan kualitas hidup. Malnutrisi pada kakesia kanker merupakan keadaan yang paling sering ditemui dan memberi dampak yang negatif terhadap perjalanan penyakit, terapi dan prognosis. Penyebab kakesia kanker multifaktorial dan peranan sitokin sangat penting dalam menyebabkananoreksia dan perubahan metabolisme pada kanker. Skrining adanya malnutrisi secara dini dan terapi nutrisi yang adekuat dapat memberikan manfaat yang baik terhadap pasien yang menjalani terapi anti kanker. Terapi nutrisi yang diberikan harus sesuai dengan kebutuhan pasien baik jumlah, komposisi dan cara pemberiannya

REFERENSI

Barrera R. Nutritional support in cancer patients. JPEN 2002.
Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Wahnefried WD, Grant B, dkk. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: An American Cancer Society Guide for Informed Choices. CA Cancer J Clin 2006;56;323-53.
Heber D, Bowerman S. Nutritional and cancer treatment. Dalam: Berdanier CD, Dwyer J, Feldman EB. Tian J, Chen ZC, Hang LF. Effects of nutritional and phychological status in gastrointestinal cancer patients on tolerance of treatment. World J Gantroenterol 2007;13(30):4136-40
Tian J, Chen ZC, Hang LF. Effects of nutritional and phychological status in gastrointestinal cancer patients on tolerance of treatment. World J Gantroenterol 2007;13(30):4136-40
Heber D, Tchekmedyian NS. Cancer Anorexia and cachexia. Dalam: Heber D, Blackburn GL, Go VLW, Miller J editor. Nutritional oncology 2nd edition. USA: Elsevier. 2006
Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Fanelli FR. Therapy Insight: cancer anorexia-cachexia syndrome-when you eat is yourself. Nature Clin Prac Oncol 2006;2:158-64
Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin 2002;52:72-91
Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. J Support Oncol 2003;1:159-68
Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Liebermen MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. Ca Cancer J Clin 1998:48;69-80.
Shils ME, Shike M. Nutritional support the cancer patient. Dalam: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC editor. USA: Williams

& Wilkins a waverly company. 1994

Argiles JM, Busquets S, Carrasco RM, Soriano FJL. The role of cytokines in cancer cachexia. Dalam: Mantovani G. Cachexia and wasting: A modern approach. USA: Springer. 2006.

Muscaritoli M, Costelli P, Aversa Z, Bonetto A, Baccino FM, Fanelli FR. New strategies to overcome cancer cachexia: from molecular mechanisms to the 'parallel pathway'. Asia Pac J Clin Nutr 2008;17(S1):387-390.

Mantovani G, Madeddu C. Proinflammatory cytokines: Their role in multifactorial cancer cachexia. Dalam: Mantovani G. Cachexia and wasting: A modern approach. USA: Springer. 2006.

Madeddu C, Mantovani G. Immunological parameters of nutrition. Dalam: Mantovani G. Cachexia and wasting: A modern approach. USA: Springer. 2006.

Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, RivoryLP. Baseline Nutritional Assessment in Advanced Cancer Patients Receiving Palliative Chemotherapy. Nutrition and Cancer 2003;46:148-57

Bozetti F. Nutritional support in cancer. In: Sobotka L, Allison SP, Furs O, Meier R, Perkewics M, Soeters PB, Stanga Z, eds. Basic in clinical nutrition: edited for ESPEN courses 2nd ed. Prague, Czech Republic.2000;239-47

Bloch AS. Cancer. In: Matterresse LE, Gottschlich MM, eds. Contemporary nutrition support practice: A clinical guide 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1998;475-95

Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer Cachexia. Moleculer cancer 2003;2:36

Muscaritoli M, Molfino A, Gioia G, Laviano A, Fanelli FR. The "parallel pathway": a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. Intern Emerg Med 2011; 6(2):105-12.

Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. Cancer Manag Res 2010;2:27-38.

Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: medical management. Support Care Cancer 2010;18:1-9

Muscaritoli M, Anker SD, Argiles JAversa Z, Bauer JM. Biolo G, dkk. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interes Groups (SIG) "cachexxia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr 2010;29(2):154-9.

Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, dkk. Cachexia: A new definition. Clin Nutr 2008;27:793-9.

Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. Support care cancer 2010;18(Suppl 2):S17-S27.

60

MALNUTRISI

Ari Fahrial Syam

PENDAHULUAN

Pengertian malnutrisi sebenarnya meliputi dua hal yaitu nutrisi kurang dan nutrisi lebih. Yang akan dibahas lebih lanjut disini adalah malnutrisi karena undernutrisi. Jika melihat pengertian undernutrisi yang terjadi adalah asupan makanan kurang dari yang dibutuhkan pada seseorang yang berakibat terjadi berbagai gangguan biologi dari orang tersebut. Di dalam praktek sehari-hari baik pada pasien rawat jalan maupun rawat inap, terjadinya malnutrisi kadang kala tidak menjadi perhatian sehingga sering terjadi underdiagnosis. Keadaan ini tentunya akan menyebabkan kegagalan dalam proses penyembuhan pasien selanjutnya.

DEFINISI MALNUTRISI

Secara praktis pengertian malnutrisi adalah apabila terjadi penurunan berat badan lebih dari 10% dari berat badan sebelumnya dalam 3 bulan terakhir. Selain kriteria yang sering digunakan adalah apabila pada saat pengukuran berat badan kurang dari 90% berat badan ideal berdasarkan tinggi badan atau jika indeks massa tubuh (IMT) kurang dari 18,5.

PREVALENSI MALNUTRISI

Malnutrisi merupakan suatu keadaan umum yang kita jumpai pada pasien dengan penyakit kronik yang terjadi pada masyarakat atau pada penyakit baik akut maupun kronik pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Pada berbagai kelompok penyakit kronik dapat kita jumpai terjadi malnutrisi. Pada usia lanjut dapat mencapai 50%, pada penyakit paru kronis dapat mencapai 45%, pada penyakit *Inflammatory bowel diseases* (IBD) mencapai 80% sedang pada pasien dengan keganasan bahkan kejadian malnutrisi lebih tinggi lagi mencapai 85%. Beberapa keadaan yang berhubungan dengan terjadinya malnutrisi adalah menurunnya nafsu makan, terjadinya malabsorbsi, peningkatan pengeluaran misalnya adanya luka kronis, penurunan sintesis protein serta meningkatnya katabolisme.

KOMPLIKASI MALNUTRISI

Pada saat terjadinya malnutrisi seluruh organ akan mengalami penurunan massanya kecuali otak dimana malnutrisi tidak menyebabkan perubahan pada massanya. Pada saat malnutrisi akan terjadi proses penghancuran dari lean body mass untuk melepaskan asam amino untuk proses glukoneogenesis. Sebagaimana kita ketahui asam amino dan untuk protein penting dalam tubuh untuk sistem imunitas dan proses penyembuhan penyakit. Apabila keadaan ini berlangsung asam amino tubuh juga berkurang otot-otot paru juga mengalami kelemahan dan hasil akhirnya akan menyebabkan penurunan sistem imunitas dan pasien mudah terjadi pneumonia dan akhirnya kematian. Berbagai penelitian sudah membuktikan bahwa dalam keadaan malnutrisi seseorang akan mengalami penurunan mental, kekuatan ototnya menurun, fungsi jantung terganggu dan terjadi penurunan imunitas. Keadaan gangguan ini akan memperburuk keadaan sakit pasien dan mencegah proses penyembuhan dan akan berakibat terjadi komplikasi yang pada akhirnya akan memperburuk keadaan.

PENDEKATAN KLINIS MALNUTRISI

Pendekatan klinis malnutrisi meliputi anamnesis terutama tentang asupan nutrisi selama ini, pemeriksaan fisik terutama pengukuran antropometri dan pemeriksaan laboratorium yang berhubungan dengan status nutrisi pasien. Pemeriksaan khusus untuk menentukan status nutrisi seperti *Bioelectical Impedance Spectroscopy* (BIS) dan *energy expenditure*. Pendekatan yang akhir-akhir ini sering digunakan terutama untuk penelitian adalah dengan menggunakan *subjective global assessment* (SGA).

PENGUKURAN ANTROPOMETRI

Pengukuran berat badan merupakan pemeriksaan yang sering digunakan untuk mengetahui status nutrisi pasien. Perubahan berat badan yang mendadak menunjukkan perubahan balans cairan yang mendadak. Sedang perubahan berat badan jangka lama menunjukkan perubahan massa real jaringan tubuh. Setelah diketahui berat badan tentunya yang perlu dihitung selanjutnya adalah indeks massa tubuh. (IMT). IMT didapat perbandingan antara berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan kuadrat dalam meter. (lihat lihat pada rumus pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT).

Indeks massa tubuh (IMT) = berat badan (kg)/ (tinggi badan)2 (m2)

Berdasarkan IMT pasien tersebut dapat ditentukan status nutrisi pasien tersebut. Berbagai klasifikasi digunakan untuk menentukan status nutrisi seseorang yang sering digunakan adalah klasifikasi oleh WHO dimana nilai normal IMT adalah 18,5 sampai 22,9. (Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi Pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Orang Dewasa Asia (Klasifikasi WHO)

Klasifikasi	IMT (kg/m^2)
Underweight	<18,5
Normal	18,5-22,9
Overweight	/23
Berisiko	23-24,9
Obes I	25-29,9
Obes II	/30

Selain pemeriksaan berat badan, parameter antropometri lain yang digunakan yaitu pengukuran tebal lemak bawah kulit triseps (*Triceps skinfold thickness*/ TSF) dan pengukuran lingkar lengan atas/LLA (*Midarm circumference*/MAC). Pengukuran TSF dilakukan dengan menggunakan alat khusus. Pengukuran LLA dilakukan dengan menggunakan alat pengukur meteran yang terbuat umumnya dari kain atau nylon yang diletakan pada pertengahan lengan antara akromian dan olekranon. Pengukuran TSF untuk memperkirakan cadangan lemak jaringa sedang LLA untuk memperkirakan massa otot. Besaran standar untuk TSF orang dewasa laki-laki 12,5 mm sedang untuk perempuan 16,5 mm. Untuk lingkar lengan atas standar yang digunakan adalah 29,3 cm untuk dewasa laki-laki dan 28,5 untuk dewasa perempuan.

Pemeriksaan TSF dan LLA ini terutama ditujukan jika pengukuran berat badan tidak memungkinkan. Kedua pemeriksaan ini jika dilakukan secara bersamaan bertujuan untuk mengukur massa otot dan lemak. Dari hasil kedua pemeriksaan ini dapat dinilai luas otot tangan (arm muscle area/AMA) dengan menggunakan rumus Heymsfield (*modified*). Dengan menggunakan rumus Heymsfield (*modified*) kita dapat mengukur sebesar berat undernutrisi yang terjadi. Rumus untuk mengukur luas otot tangan:

AMA untuk laki-laki = $\frac{(MAC-pTSF)^2-10}{4p}$

AMA untuk perempuan = $\frac{(MAC-pTSF)^2-6,5}{4p}$

AMA= *arm muscle area* (cm2)
MAC= *mid arm circumference*/lingkar lengan atas (cm)
TSF = *triceps skin fold* (cm)

Selain pemeriksaan antropometri tersebut, secara umum kita juga dapat melihat pasien yang kekurangan berbagai zat nutrisi. Pemeriksaan tersebut meliputi pemeriksaan kulit, rambut, kuku. Membran mukosa dan sistem neurologi. Adanya edema perifer terutama pada ujung kaki dan tangan serta rambut yang mudah dicabut menunjukan adanya defisiensi protein.

Pemeriksaan kulit mungkin menemukan popular keratitis jika terjadi defisiensi vitamin A, perdarahan perfolikular karena defisiensi vitamin C, ekimosis karena difisiensi vitamin K dan hiperpigmentasi pada daerah kulit yang terpajan menunjukkan adanya defisiensi niasin.

Pemeriksaan konjungtiva yang pucat menunjukkan hemoglobin yang rendah dan hal ini bisa berhubungan dengan adanya defisinesi zat besi (Fe), ditemukannya Bitot spot menunjukkan defisiensi vitamin A yang berat, nistagmus dan paresis otot okular menunjukkan defisiensi thiamine. Pemeriksaan mulut mungkin menemukan stomatitis angular dan keilosis yang berhubungan dengan defisiensi riboflavin dan atau niasin, adanya glositis dengan permukaan lidah yang halus dan merah menujukkkan adanya defisiensi riboflavin, niasin, vitamin B12 atau defisiensi piridoksin. Sedang adanya perdarahan gusi yang hipertrofi berhubungan dengan defisiensi vitamin C. Gangguan neurology yang sering ditemukan adalah neuropati perifer yang berhubungan dengan difisiensi piridoksin atau vitamin E.

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang sering digunakan untuk mengevaluasi status nutrisi antara lain pemeriksaan albumin, prealbumin, transferin, kreatinin dan balans nitrogen.

Bioelectical Impedance Spectroscopy (BIS)

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengukur cairan tubuh total/total body water (TBW), cairan ekstraselular/ *extracellular water* (ECW) dan cairan intraselular/ intracellular water (ICW). Pemeriksaan ini didasarkan pada perbedaan hantaran dari berbagai jaringan tubuh. Jaringan seperti otot atau darah merupakan konduktor yang baik, sedang massa lemak, udara atau tulang merupakan konduktor yang buruk. Dengan mengetahui ECW, ICW dan TBW dapat dihitung *fat-free mass* (FFM), sedang fat mass didapat dari berat badan dikurangi FFM.

Pengeluaran Energi (*Energy expenditure*)

Pengeluaran energi basal/*Basal energy expenditure* (BEE) dapat diperhitungkan dengan menggunakan rumus Harris Benedict. Berdasarkan rumus ini diketahui bahwa BEE didapat dari *resting energy expenditure* (REE) sekitar 75% dari total energi), pengeluaran panas dari proses pencernaan (sekitar 10% dari total energi) dan aktivitas fisik (sekitar 15% dari total energi). Rumus Harris Benedict untuk penghitungan BEE yaitu:

Perempuan BEE (kkal/hari) =

655 + (9,6 X BB) + (1,8 X TB) – (4,7 X U)

Laki-laki BEE (kkal/hari) =

66 + (13,7 X BB) + (5 X TB) – (6,8 X U)

BEE : basal energy expenditure
BB : berat badan aktual dalam kg
T : tinggi dalam cm
U : umur dalam tahun

Melalui rumus ini dapat diperhitungan kebutuhan energi dari seseorang mengingat untuk menjaga BB tetap stabil energi yang dibutuhkan sesuai dengan energi yang dikeluarkan.

SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT

Metode lain yang sering digunakan untuk melakukan penilaian nutrisi adalah dengan menggunakan subjective global assessment SGA). Metode SGA yang telah tervalidasi ini dikembangkan oleh Destky. Sedang metode yang menyerupai SGA dan diperuntukkan untuk pasien usia lanjut adalah Mini Nutritional Assesment (MNA) yang dikembangkan oleh Vellas dan kawan-kawan. Metode SGA ini melakukan pendekatan penilaian nutrisi berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Anamnesis meliputi adanya perubahan badan, perubahan asupan makanan, keluhan gastrointestinal yang menetap selama 2 minggu, perubahan status fungsional dan penyakit yang berhubungan dengan kebutuhan nutrisi. Sedang pada pemeriksaan fisik dinilai berdsarkan adanya kehilangan lemak subkutan, kehilangan massa otot, adanya edema pada kaki, edema pada sacrum dan adanya asites.

Klasifikasi SGA terdiri dari kelas A, B dan C. Kelas A jika status nutrisi baik, kelas B jika malnutrisi sedang/moderat dan kelas C jika malnutrisi berat.

Penapisan Malnutrisi

Penapisan malnutrisi yang dilakukan sebaiknya dengan metode mudah dan cepat. Metode yang digunakan sebaiknya dapat mendeteksi seluruh pasien dengan risiko gangguan nutrisi. Ada empat hal untuk memprediksi kemungkinan terjadinya malnutrisi pada seseorang yaitu berat badan turun, asupan makan terakhir yang kurang, indeks massa tubuh saat diperiksa dan beratnya penyakit. Salah satu model yang digunakan untuk penapisan malnutrisi adalah yang digunakan oleh University hospital of Nottingham (Tabel 2).

Tabel 2. Penapisan Malnutrisi

A. Indeks massa tubuh (kg/m2)
  a. Lebih besar dari 20 = 0
  b. IMT 18-20 = 1
  c. IMT < 18 = 2
B. Besarnya penurunan berat badan yang tidak dikehendaki dalam 3 bulan terakhir
  a. Tidak ada = 0
  b. Kurang dari 3 kg = 1
  c. Lebih dari 3 kg = 2
C. Asupan makanan yang terganggu dalam satu bulan terakhir
  a. Tidak ada = 0
  b. ya = 1
D. Faktor stress dan beratnya penyakit
  a. Tidak ada = 0
  b. Moderate* = 1
  c. Berat** = 2

Penapisan = jika total skor 0-2 tidak perlu intervensi,jika total skor 3-4 diawasi dan dinilai dalam 1 minggu perawatan, jika > atau = 5 perlu intervensi nutrisi

*pembedahan minor tanpa komplikasi, infeksi ringan, penyakit kronis yang ringan, IBD, gagal ginjal kronis, diabetes melitus, penyakit paru obstruksi kronis (PPOK), sirosis hepatis.

** luka multiple, fraktur dan luka bakar multipel, trauma kepala, sepsis yang berat, kanker, disfagia berat, pankreatitis, bedah mayor, komplikasi pasca bedah.

KESIMPULAN

Malnutrisi adalah suatu keadaan klinis yang harus teridentifikasi sejak awal saat pasien bertemu dengan dokternya. Intervensi nutrisi harus dilakukan sejak awal jika didalam pnapisan awal terdeteksi adanya keadaan malnutrisi yang sedang atau berat. Penilaian malnutrisi meliputi anamnesis, pemeriksaan antropometri, laboratorium dan pemeriksaan khusus lainnya.

Sampai saat ini tidak ada gold standard untuk menentukan status nutrisi seseorang. Sebagian besar pendekatan penilaian nutrisi yang ada didasarkan beratnya penyakit dan telah tervalidasi berdasarkan *outcome* klinis dari pada parameter nutrisi yang spesifik.

REFERENSI

Alpers DH, Klein S. General nutritional principles. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW (eds). Textbook of Gastroenterology, 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins 1999.

Avunduk C. Manual of gastroenterology, Diagnosis and Therapy. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Barendregt K, Soeters B, Allison SP. Diagnosis of malnutrition. Screening and assessment. In Sobotka L. Allison SP, Fürst P et al.(editors). Basics in clinical nutrition. 2nd edition. Semily: House Galen.2000 p.29-36.

Campbell SE, Avenell A, Walker AE. Assessment of nutritional status in Hospital in-patients. Q J Med 2002;95:83-7.

Daldiyono H. Indikasi pemeberian nutrisi enteral dan parenteral. Dalam Sudoyo AW, Markum HMS, Setiati S, Alwi I, Gani RA, Sumaryono Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Penyakit Dalam. 1998. Jakarta Bag. IPD FKUI.p. 75-8.

Detsky AS, McLaughin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN 1987;11:8.

Dwyer. Nutritional Requirements and Dietary Assessment. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. (eds). Harrison's Principle of Internal Medicine. 14th edition. New York: McGraw-Hill. 2002. p. 451-54.

Halsted CH. Malnutrition and nutritional assessment. In In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. (eds). Harrison's Principle of Internal Medicine. 15th edition. New York: McGraw-Hill. 2002.p455-60.

Keusch GT. The History of Nutrition: Malnutrition, Infection and Immunity. Nutr. 2003; 133:336S-40S.

Meier R. Prevalence of Malnutrition. In Sobotka L. Allison SP, Fürst P et al.(editors). Basics in clinical nutrition. 2nd edition. Semily: House Galen.2000 p.19-21.

61

MALNUTRISI DI RUMAH SAKIT

Siti Setiati, Rose Dinda

PENDAHULUAN

Malnutrisi adalah suatu keadaan defisiensi, kelebihan atau ketidakseimbangan protein energi dan nutrien lain yang dapat menyebabkan gangguan fungsi pada tubuh. Malnutrisi yang terjadi di rumah sakit merupakan masalah penting, karena dapat menyebabkan berbagai komplikasi, lama rawat memanjang dan mortalitas meningkat. Malnutrisi juga meningkatkan risiko jatuh, infeksi, komplikasi pascaoperasi, ulkus dekubitus, penyembuhan luka lama, kelemahan otot dan gangguan fungsi pernapasan. Malnutrisi berhubungan dengan penurunan status fungsional.

Beberapa studi menunjukkan bahwa perburukan status nutrisi terjadi selama perawatan di rumah sakit dan berlanjut setelah pasien pulang. Prevalensi malnutrisi di rumah sakit cukup tinggi, namun masalah tersebut sering tidak terdeteksi dan tidak ditatalaksana dengan baik selama di rumah sakit. Hal ini disebabkan karena malnutrisi seringkali tidak terdeteksi sejak awal sehingga tidak ditatalaksana dengan baik.3,4 Pemeriksaan nutrisi rutin juga masih jarang dilakukan karena keterbatasan waktu dan kondisi pasien itu sendiri yang lemah (*frailty*). Penurunan fungsi kognitif pada orang usia lanjut menyebabkan informasi sulit didapat, kurangnya kesadaran tim medis tentang perlunya pengkajian nutrisi pada pasien usia lanjut juga sering terjadi. Selain itu, status nutrisi yang buruk pada usia lanjut berhubungan pula dengan beberapa faktor, termasuk penyakit kronik, pengobatan, oral higine buruk, isolasi, dan kemiskinan.

Berdasarkan skrining dengan *Mini Nutritional Assessment* (MNA) rata-rata prevalensi malnutrisi mencapai di atas 70%, dan yang berisiko malnutrisi 46%. Intan M (2001) melaporkan sebanyak 82% pasien yang dirawat di bangsal Geriatri RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo berisiko gizi kurang.

Pada usia lanjut dengan satu atau lebih masalah kesehatan, baik akut maupun kronik, pengkajian ulang (*reassessments*) keadaan status nutrisi harus sering dilakukan dan selanjutnya rencana asuhan nutrisi dapat diperbaiki bila diperlukan.

Tulisan ini akan membahas masalah malnutrisi, khususnya masalah kurang nutrisi (*undernutrition*) yang sering terjadi pada orang usia lanjut.

PATOFISIOLOGI

Malnutrisi protein energi terjadi karena asupan yang tidak adekuat (misalnya starvasi) atau berhubungan dengan penyakit yang diderita yang memengaruhi metabolisme, komposisi tubuh, dan nafsu makan (misalnya kaheksia).

Terdapat hubungan yang kompleks antara nutrisi, status kesehatan dan keluaran klinik. Mekanisme dapat terjadi melalui penurunan nafsu makan karena penyakit, perubahan proses menelan, maldigesti/malabsorpsi, dan hilangnya kemampuan makan itu sendiri. Kebutuhan nutrisi dan kemampuan memetabolisme nutrien dipengaruhi oleh banyak penyakit. Penyakit-penyakit akut dan kronik dapat menginduksi respon inflamasi, misalnya infeksi akut dan kronik, gagal jantung kongestif, penyakit paru kronik, kanker, gagal ginjal kronik stadium terminal, dan *rheumatoid arthritis.*

Dengan bertambah umur, respon inflamasi sering mengalami disregulasi sehingga terjadi peningkatan konsentrasi serum sitokin proinflamasi dan mediator inflamasi yang lain. Sitokin proinflamasi tersebut adalah interleukin (IL)-6, IL-1 (beta), *tumor necrosis factor* (TNF)-α dan IL-8. Fungsi sitokin ini sebagai perantara dan secara langsung menginduksi manifestasi klinik penyakit yang berhubungan dengan inflamasi termasuk penurunan berat badan.

Sitokin proinflamasi berperan dalam patogenesis terjadinya inflamasi kronik, misalnya anemia, hipoalbuminemia, dan kaheksia. Interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan TNF-α berperan pada berkurangnya *lean body mass,* jaringan lemak, dan massa tulang (karakteristik inflamasi yang menyebabkan kaheksia). Sitokin proinflamasi menimbulkan suatu kondisi katabolisme otot dengan cara menekan sintesis protein otot dan/ atau mempercepat kerusakan protein otot yang berasal dari makanan. Sitokin juga merangsang pelepasan kortisol yang mengakibatkan percepatan katabolisme otot. Pada usia lanjut keadaan kaheksia yang berhubungan dengan penyakit-penyakit kronik (kanker, infeksi) dapat berkembang tanpa dasar penyakit yang jelas.

EVALUASI

Pengkajian status nutrisi yang rutin dan rinci merupakan bagian dari pengkajian paripurna pada pasien geriatri, yang mutlak dilakukan pada pasien usia lanjut, meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan antropometrik, pemeriksaan penanda biokimiawi dan penilaian usia lanjut yang berisiko malnutrisi dengan menggunakan tools yang sudah divalidasi. Penilaian status nutrisi pada geriatri tidak mudah karena adanya perubahan komposisi tubuh terkait usia dan penurunan fungsi yang menyerupai perubahan akibat malnutrisi. Tidak seperti pada usia muda, pada usia lanjut tanda manutrisi dan malabsorpsi nutrient seringkali tidak jelas kecuali pada keadaan yang sangat berat.

Pengkajian nutrisi secara komprehensif meliputi:

1. Anamnesis:
   - Pengkajian penyebab berat badan turun/faktor risiko, pengkajian asupan makanan
2. Pemeriksaan antropometrik
3. Laboratorium

ANAMNESIS

Kadangkala sulit mendapatkan data yang akurat pada anamnesis pasien usia lanjut, disebabkan karena berkurangnya daya ingat, terjadi penurunan fungsi kognitif dan rasa takut. Oleh karena itu, aloanamnesis dengan pramurawat (*caregiver*) dan keluarga penting dilakukan.

Pada anamnesis dicari faktor risiko malnutrisi, misalnya: penurunan berat badan, riwayat penyakit kronik, riwayat obat-obatan, diet khusus, kesehatan mulut, depresi, keadaan status fungsional dan sosial, peminum alkohol. Perlu dicurigai adanya masalah nutrisi bila terdapat penyakit-penyakit yang sering terkait dengan timbulnya malnutrisi seperti gangguan kognitif, gangguan mobilisasi, gangguan miokard kronik, gangguan ginjal kronik, masalah paru, sindrom malabsorbsi, dan polifarmasi. Selain itu bila terdapat riwayat anoreksia, rasa cepat kenyang, mual, perubahan pola defeksi, fatique, apatis, atau hilangnya daya ingat, bahkan faktor sosial misalnya rasa kesepian, kemiskinan harus mendapat perhatian penuh dalam mendeteksi malnutrisi. Faktor-faktor risiko yang memengaruhi masalah nutrisi harus dicari dalam melakukan anamnesis.

Pasien usia lanjut yang dirawat karena kondisi medis akut atau masalah bedah sangat berisiko berkembang menjadi malnutrisi. Keadaan yang sering terjadi pada perawatan di rumah sakit yang memicu berkurangnya *lean/ total body mass* adalah tirah baring yang lama, inflamasi akut, dan asupan nutrisi yang tidak adekuat. Keadaan tersebut merupakan faktor risiko tinggi mortalitas. Oleh karena itu, pada orang usia lanjut yang dirawat di rumah sakit karena kondisi medis akut harus dilakukan anamnesis yang mendalam dan rinci untuk menemukan faktor risiko yang berkaitan dengan nutrisi.

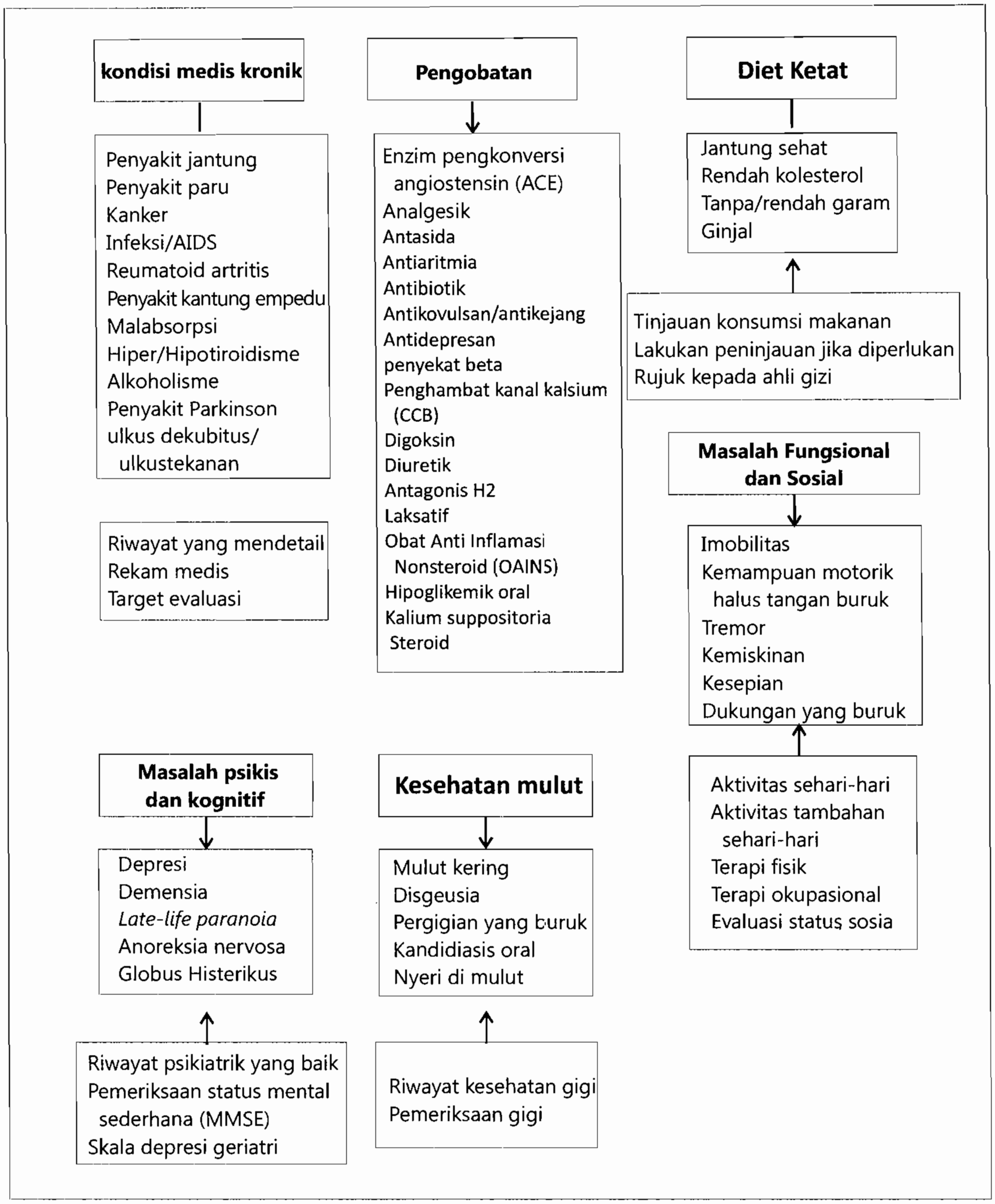
Penyakit-penyakit kronik yang memengaruhi status nutrisi, antara lain disfungsi pencernaan, sesak napas karena penyakit paru obstruktif kronik dan gagal jantung kongestif (mempengaruhi kemampuan menyiapkan dan asupan makanan), gangguan endokrinologi dapat meningkatkan metabolisme (hiperparatiroidisme) atau menurunkan nafsu makan (Pheokromasitoma).

Efek samping obat-obat yang diminum dapat merupakan penyebab utama penurunan berat badan, termasuk anamnesis obat-obat yang dibeli bebas, vitamin dan supplement nutrisi. Mekanisme dapat melalui penurunan nafsu makan, gangguan absorpsi nutrien.

Kualitas pengècap makanan menurun dengan bertambah umur. terutama jika ada riwayat merokok. Terjadi perubahan pada rasa dan bau. Jumlah papilla pengecap pada lidah menurun sejalan dengan umur. Yang pertama menurun adalah rangsang pengecap manis dan asin, makanan mulai terasa asam atau pahit, sehingga anamnesis pengecap rasa dan bau penting untuk ditanyakan.

Pada usia lanjut yang menderita penyakit kronis, misalnya hipertensi, diabetes melitus, gagal jantung, hiperurisemia pola diet sesuai yang dianjurkan dokter/ ahli gizi misalnya diet rendah garam, diet DM, diet jantung dan rendah purin. Hal tersebut dapat menurunkan asupan kalori yang meningkatkan risiko malnutrisi

Depresi dan demensia dapat menyebabkan penurunan berat badan pada usia lanjut. Demensia lanjut berhubungan dengan gangguan menelan. Keadaan lain yang memengaruhi status nutrisi pada usia lanjut adalah status fungsional yang rendah, kemiskinan, isolasi sosial, dan perlakuan salah pada usia lanjut (*elder abuse*)


kondisi medis kronik
Penyakit jantung
Penyakit paru
Kanker
Infeksi/AIDS
Reumatoid artritis
Penyakit kantung empedu
Malabsorpsi
Hiper/Hipotiroidisme
Alkoholisme
Penyakit Parkinson
ulkus dekubitus/ ulkustekanan
Riwayat yang mendetail
Rekam medis
Target evaluasi
Pengobatan
Enzim pengkonversi angiostensin (ACE)
Analgesik
Antasida
Antiaritmia
Antibiotik
Antikovulsan/antikejang
Antidepresan
penyekat beta
Penghambat kanal kalsium (CCB)
Digoksin
Diuretik
Antagonis H2
Laksatif
Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (OAINS)
Hipoglikemik oral
Kalium suppositoria
Steroid
Diet Ketat
Jantung sehat
Rendah kolesterol
Tanpa/rendah garam
Ginjal
Tinjauan konsumsi makanan
Lakukan peninjauan jika diperlukan
Rujuk kepada ahli gizi
Masalah Fungsional dan Sosial
Imobilitas
Kemampuan motorik halus tangan buruk
Tremor
Kemiskinan
Kesepian
Dukungan yang buruk
Aktivitas sehari-hari
Aktivitas tambahan sehari-hari
Terapi fisik
Terapi okupasional
Evaluasi status sosia
Masalah psikis dan kognitif
Depresi
Demensia
Late-life paranoia
Anoreksia nervosa
Globus Histerikus
Riwayat psikiatrik yang baik
Pemeriksaan status mental sederhana (MMSE)
Skala depresi geriatri
Kesehatan mulut
Mulut kering
Disgeusia
Pergigian yang buruk
Kandidiasis oral
Nyeri di mulut
Riwayat kesehatan gigi
Pemeriksaan gigi

Gambar 1. Rangkuman evaluasi klinik malnutrisi

PENGKAJIAN ASUPAN MAKANAN

Pengkajian asupan makanan secara terinci merupakan bagian yang krusial dalam pengkajian nutrisi, walaupun seringkali sulit didapat. Pengkajian asupan makanan ini dapat dilakukan bekerja sama dengan bagian gizi rumah sakit (dietisien yang terlatih).

Terdapat 4 cara untuk mendapatkan informasi asupan makanan:

1. *Food record*
   Pasien mencatat semua makanan dan minumanyang dikonsumsi dalam waktu 7 hari. Cara ini paling akurat dan praktis untuk mengumpulkan data, asalkan pasien kooperatif.
2. *Food-frequency questionnaire*
   Cara ini kurang akurat bila dibanding dengan *food record. Food Frequency Questionnaire* adalah untuk menilai perilaku makan dan mendapatkan

data kuantitas asupan makanan 1 bulan terakhir dengan cara menanyakan frekuensi, jumlah dan jenis makanan yang dikonsumsi dalam 1 minggu terakhir dengan bantuan *food model* sebagai panduan untuk membantu ingatan subyek. Selanjutnya, data yang diperoleh dalam ukutan rumah tangga (URT), dikonversikan dalam ukuran gram menggunakan daftar bahan makanan penukar dan dianalisis dengan program *nutrisurvey* 2005.

3. *24-hour recall*
   Pasien mengingat semua makanan yang dikonsumsi dalam 24 jam. Cara ini kurang akurat,tergantung ketrampilan penanya, keterbatasan daya ingat pada usia lanjut dan dipengaruhi variasi makanan dari hari ke hari.
4. Riwayat diet
   Riwayat diet diceritakan oleh pasien, yang dilakukan oleh dietisien yang terlatih
   Pengkajian asupan makanan tidak hanya ditanyakan pada saat sebelum pasien dirawat, tetapi juga perlu dikaji asupan makanan selama dalam perawatan. Dokter bersama ahli gizi dan perawat (sebagai bagian dari Tim Terpadu Geriatri) memantau perkembangan asupan makanan pasien yang dirawat setiap hari.

PEMERIKSAAN FISIK/ ANTROPOMETRIK

Nilai-nilai antropometrik berhubungan erat dengan nutrisi, lingkungan, kondisi sosiokultural, gaya hidup, status fungsional dan kesehatan. Pemeriksaan antropometrik merupakan hal esensial dalam penentuan malnutrisi pada evaluasi nutrisi geriatri.

Berat Badan, Tinggi Badan dan Indeks Massa Tubuh

Berat badan merupakan prediktor kuat morbiditas dan mortalitas pasien rawat inap. Berat badan cenderung meningkat hingga akhir usia 60 tahun dan selanjutnya menurun secara bertahap. Malnutrisi dapat terjadi pada usia lanjut yang *overweight*, yang perlu dicurigai bila ditemukan penurunan berat badan bermakna.

Pengukuran antropometrik pertama adalah mengukur tinggi badan dan berat badan kemudian mengukur indeks massa tubuh (IMT). Indeks massa tubuh dihitung dengan membagi berat badan (dalam kilogram) dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter persegi). Menurut *Nutritional Survey Initiative* (NSI) IMT normal 22-27, malnutrisi ringan IMT < 18,4 dan malnutrisi berat IMT < 16.

Pada saat mengukur tinggi badan seseorang berusia lanjut, perlu diingat bahwa dalam perjalanan usianya dapat terjadi pengurangan tinggi badan. Pengurangan tersebut dapat disebabkan oleh beberapa hal antara lain: berkurangnya komponen cairan tubuh sehingga diskus intervertebralis relatif kurang mengandung air sehingga menjadi lebih pipih; makin tua seseorang ada kecenderungan semakin kifosis sehingga tinggi tegak lurusnya berkurang, berkurang kekuatan otot dan perubahan postural. Penurunan tinggi badan tersebut akan memengaruhi hasil perhitungan IMT; oleh sebab itu dianjurkan menggunakan tinggi lutut (*knee height*) untuk menentukan secara pasti tinggi badan sesorang. Tinggi lutut tidak akan berkurang kecuali jika terdapat fraktur tungkai bawah. Dari tinggi lutut dapat dihitung tinggi badan sesungguhnya (lihat rumus)

$$\text{IMT} = \frac{\text{BB (Kg)}}{(\text{TB})^2(\text{meter})}$$

Tinggi badan (M) = 59,01 + (2,08 x tingi lutut)
Tinggi badan (F) = 75,00 + (1,91 x tinggi lutut) - (0,17 x umur)

Riwayat penurunan berat badan merupakan hal yang penting dalam anamnesis pasien usia lanjut. Berdasarkan data dari *Nutritional Screening Initiative* (NSI), penurunan berat badan > 5% dalam 1 bulan atau > 7,5% dalam 3 bulan, atau > 10% dalam 6 bulan dianggap bermakna. Beberapa studi menyatakan terdapat hubungan antara turunnya berat badan dengan peningkatan risiko mortalitas.

Pengukuran berat badan dilakukan dengan menggunakan timbangan yang dikalibrasi, dengan memakai pakaian ringan dan tanpa sepatu dengan mempertimbangkan beberapa faktor yang memengaruhi seperti edema, asites dan kehilangan anggota tubuh. Pada pasien yang tidak dapat berdiri pengukuran berat badan dilakukan dengan menggunakan *upright balance beam scale* atau *wheelchair scale*, pada pasien imobilisasi pengukuran dilakukan dengan menggunakan *bed scale*. Alat pengukur tersebut harus rutin dikalibrasi.

Pengukuran Tebal Lipatan Kulit dan Massa Otot

Persentase lemak pada orang tua lebih besar dibanding usia muda. Proses menua juga memengaruhi distribusi lemak dimana lemak pada tubuh dan intraabdomen meningkat sementara pada ekstremitas kurang. Pengukuran lingkar lengan atas (LLA) dan lipatan triceps berkorelasi dengan lemak tubuh pada orang usia lanjut dan merupakan perkiraan kasar simpanan lemak dan massa otot. Pemeriksaan lipatan kulit lebih sulit dilakukan dibanding pengukuran lingkar lengan atas dan butuh ketrampilan.

Pemeriksaan Penanda Biokimiawi

Selain untuk identifikasi malnutrisi, penanda biokimiawi dapat untuk mendeteksi defisiensi mikronutrien dan untuk monitor efikasi intervensi nutrisi. Beberapa penanda biokimia yang dipakai antara lain serum albumin, prealbumin, serum transferin, retinol binding protein dan IGF-1. Peneltian Kuzuya dkk menunjukkan bahwa serum albumin pada pasien dengan ADL rendah tidak berkorelasi dengan parameter nutrisi lain seperti antropometrik dan kuesioner SGA.

PENAPISAN STATUS NUTRISI

Beberapa instrumen telah dikembangkan untuk mendeteksi adanya malnutrisi, berupa kuesioner *self-assessment* maupun yang harus dikerjakan oleh tenaga medis, diantaranya :

Mini Nutritional Assessment (MNA)

MNA merupakan kuesioner yang terdiri atas 18 pertanyaan untuk menilai dan mendeteksi adanya risiko malnutrisi, terbagi menjadi menjadi 6 butir pertanyaan untuk skrining malnutrisi dan dilanjutkan dengan 12 pertanyaan *full* MNA untuk menilai status nutrisi. Pertanyaan pada MNA mencakup antropometrik (penurunan berat badan, IMT, LLA dan lingkar betis), asupan makanan (asupan makanan dan cairan, frekuensi makanan, dan kemampuan makan sendiri), penilaian global (gaya hidup, obat-obatan, mobilitas, ada tidaknya stres akut, demensia atau depresi) dan *self-assessment* (persepsi pasien tentang kesehatan dan nutrisi). Skor ^{3} 24 menunjukkan status nutrisi baik, skor 17-23,5 menunjukkan risiko malnutrisi dan skor < 17 menunjukkan malnutrisi. MNA selain mudah digunakan, tidak mahal, memiliki sensitivitas 96% dan spesifisitas 98%. Donini,dkk mendapatkan hasil sensitivitas dan spesifisitas MNA adalah 96% dan 98%. MNA telah divalidasi di berbagai negara dan berkorelasi dengan penilaian klinis dan indikator objektif status nutrisi lain seperti albumin dan IMT.

Uji keandalan di Perancis membandingkan MNA dengan klinis, skala ADL, penanda biokimiawi sesuai dengan klinis pada 89% responden sedangkan pengelompokkan berdasarkan MNA dengan penanda biokimiawi sesuai dengan klinis pada 88% responden.15 Neumann dkk melaporkan uji keandalan inter-rater pada pasien usia lanjut di bangsal rehabilitasi di Australia didapat hasil *interclass correlation coefficient* (ICC) 0,833 yang berarti memiliki korelasi baik sedangkan Bleda dkk di Spanyol mendapatkan nilai ICC 0,89.

Penelitian yang dilakukan Ellen S (2009) di RSCM pada 193 responden, mendapatkan penilaian status nutrisi berdasarkan skor total MNA memiliki nilai keterandalan yang cukup baik, dengan nilai ICC 0,794 dan 0,750 untuk inter dan intraobserver. Hal tersebut menunjukkan MNA memiliki keterandalan yang baik untuk menilai status gizi pada usia lanjut.

Kelebihan lain MNA adalah dapat mendeteksi orang usia lanjut dengan risiko malnutrisi sebelum tampak perubahan bermakna berat badan dan protein. Nilai MNA yang rendah merupakan prediktor lamanya perawatan dan mortalitas tinggi.

Subjective Global Assessment (SGA)

Instrumen ini memiliki sensitivitas 82% dan spesifisitas 72%. Studi kesahihan menunjukkan bahwa hasilnya tergantung pengalaman pelaksana dan sensitivitas tergantung tanda fisik mikronutrien yang umumnya

Tabel 1. Efek Usia dan Faktor Non-Nutrisi pada Penanda Biokimiawi Status Nutrisi

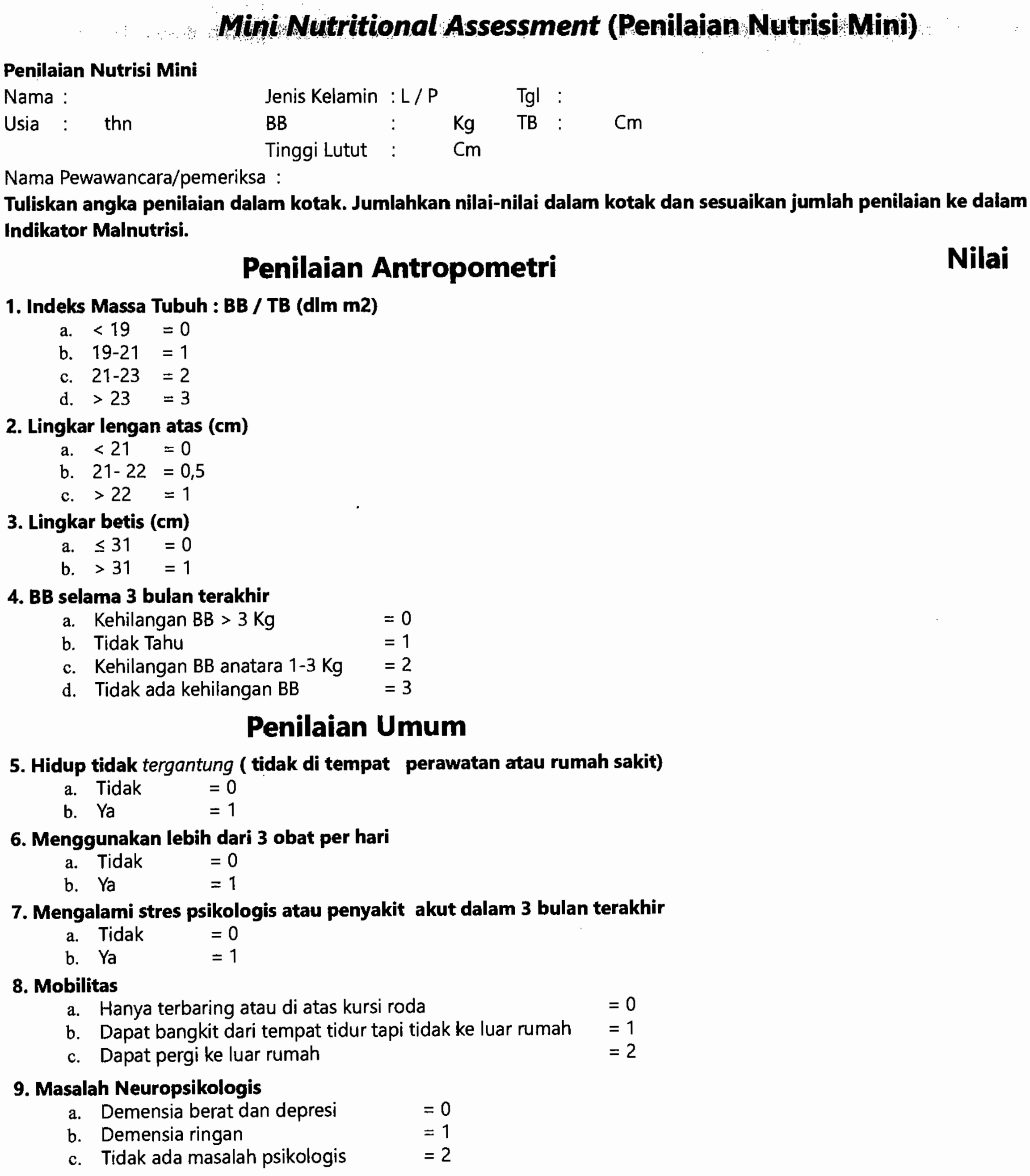
Pemeriksaan Biokimiawi	Waktu Paruh	Pengaruh Usia	Faktor Penyebab Peningkatan	Faktor Penyebab Penurunan
Albumin	18 hari	↓0,8 g/L per dekade	Panproteinemia	Gagal jantung Sindrom nefrotik Dialisis
Transferin	9 hari	Penurunan bertahap	Defisiensi besi Hepatitis akut Estrogen	Penyakit hati lanjut Sindrom nefrotik Neoplasma
Prealbumin	2 hari	Tidak ada perubahan bermakna	Gagal ginjal Steroid	Inflamasi Defisiensi besi
Retinol-binding Protein	12 jam	Pria ↓ Wanita ↑	Gagal ginjal *Acute liver injury*	Gagal hati lanjut Defisiensi vitamin A Hipotiroid
IGF-1	2-4 jam	↓35-60% (dekade 4-9)	Gagal ginjal	Gagal hati Inflamasi Stres
CRP	4-6 jam	Tidak ada perubahan	Trauma Sepsis	
Kolesterol		↑dekade 6-9Kemudian ↓	Hipotiroidisme	Penyakit hati
Kreatinin urin		↓	Diet tinggi protein	Gagal ginjal Steroid

baru nampak jelas pada keadaan lanjut, sehingga SGA tidak dapat dipakai untuk deteksi dini, *follow up* maupun monitor dukungan nutrisi

TATALAKSANA

Tatalaksana malnutrisi pada usia lanjut memerlukan pendekatan multidisiplin dengan kerjasama interdisiplin, yang melibatkan dokter, perawat, ahli gizi, dan keluarga atau pramurawat (*care giver*). Pengkajian paripurna yang meliputi pengkajian status nutrisi pada setiap pasien usia lanjut yang dirawat mutlak harus dilakukan agar diketahui dan dideteksi adanya malnutrisi atau risiko mengalami malnutrisi pada pasien-pasien tersebut. Selanjutnya tatalaksana dapat diterapkan sesuai dengan masalah yang dialami oleh pasien.

Tatalaksana meliputi tatalaksana umum, obat-obatan, dan dukungan nutrisi (*nutritional support*). Secara umum pasien dikelola berdasarkan penyakit dan atau masalah-



Mini Nutritional Assessment (Penilaian Nutrisi Mini)

Penilaian Nutrisi Mini

Nama : Jenis Kelamin : L / P Tgl :
Usia : thn BB : Kg TB : Cm
Tinggi Lutut : Cm
Nama Pewawancara/pemeriksa :

Tuliskan angka penilaian dalam kotak. Jumlahkan nilai-nilai dalam kotak dan sesuaikan jumlah penilaian ke dalam Skor Indikator Malnutrisi.

Penilaian Antropometri **Nilai**

1. Indeks Massa Tubuh : BB / TB (dlm m2)
a. < 19 = 0
b. 19-21 = 1
c. 21-23 = 2
d. > 23 = 3

2. Lingkar lengan atas (cm)
a. < 21 = 0
b. 21- 22 = 0,5
c. > 22 = 1

3. Lingkar betis (cm)
a. ≤ 31 = 0
b. > 31 = 1

4. BB selama 3 bulan terakhir
a. Kehilangan BB > 3 Kg = 0
b. Tidak Tahu = 1
c. Kehilangan BB anatara 1-3 Kg = 2
d. Tidak ada kehilangan BB = 3

Penilaian Umum

5. Hidup tidak *tergantung* (tidak di tempat perawatan atau rumah sakit)
a. Tidak = 0
b. Ya = 1

6. Menggunakan lebih dari 3 obat per hari
a. Tidak = 0
b. Ya = 1

7. Mengalami stres psikologis atau penyakit akut dalam 3 bulan terakhir
a. Tidak = 0
b. Ya = 1

8. Mobilitas
a. Hanya terbaring atau di atas kursi roda = 0
b. Dapat bangkit dari tempat tidur tapi tidak ke luar rumah = 1
c. Dapat pergi ke luar rumah = 2

9. Masalah Neuropsikologis
a. Demensia berat dan depresi = 0
b. Demensia ringan = 1
c. Tidak ada masalah psikologis = 2

Penilaian Diet

10. Nyeri tekan atau luka kulit
a. Ya = 0
b. Tidak = 1

11. Berapa banyak daging yang dimakan setiap hari?
a. 1x makan = 0
b. 2x makan = 1
c. 3x makan = 2

12 . Asupan protein terpilih
a. Minimal 1x penyajian produk-produk susu olahan (susu, keju, yoghurt, es krim, dll) per hari
  o Ya
  o Tidak
b. Dua atau lebih penyajian produk –produk kacang-kacangan (tahu, tempe, susu kedelai, dll) dan telur perminggu.
  o Ya
  o Tidak
c. Daging, ikan dan unggas tiap hari (ayam, sapi, kambing, kerbau, kerang-kerangan, teri, burung, dll).
  o Ya
  o Tidak

Untuk jawaban no. 1. 0
2. 0,5
3. 1

13. Konsumsi 2 atau **lebih penyajian sayuran atau buah-buahan per hari**
a. Tidak = 0
b. ya = 1

14. Bagaimana asupan makanan 5 bulan terakhir karena hilangnya nafsu makan, masalah pencernaan, atau kesulitan menelan.
a. Kehilangan nafsu makan yang berat = 0
b. Kehilangan nafsu makan sedang = 1
c. Tidak kehilangan nafsu makan = 2

15. Berapa banyak cairan (air, jus, kopi, teh, susu, dll) yang dikonsumsi per hari.
a. < 3 cangkir = 0
b. 3-5 cangkir = 1
c. > 5 cangkir = 2

16. Pola Makan
a. Tak dapat makan tanpa bantuan = 0
b. Dapat makan sendiri dengan sedikit kesulitan = 1
c. Dapat makan sendiri tanpa masalah = 2

Penilaian Diri

17. Apakah mereka tahu bahwa mereka memiliki masalah gizi?
a. Malnutrisi berat = 0
b. Tidak tahu atau malnutrisi sedang = 1
c. Tidak ada masalah gizi = 2

18.Dibandingkan dengan orang lain dengan usia yang sama, bagaimana mereka menilai kesehatan mereka sekarang?
a. Tidak baik = 0
b. Tidak tahu = 0,5
c. Baik = 1
d. Lebih baik = 2

Total Penilaian
(Maksimal 30 poin)

Skor Indikator Malnutrisi :
Skor 24 = gizi baik
Skor 17 – 23,5 = berisiko malnutrisi
Skor < 17 = malnutrisi

masalah yang diderita. Perlu dipahami, pada umumnya pasien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit mengalami berbagai macam penyakit (tidak satu penyakit) dan masalah kesehatan. Penyakit dan masalah kesehatan tersebut harus dikelola secara komprehensif dan terintegrasi oleh tim terpadu geriatri atau tim kesehatan yang terlibat, jangan sampai terjadi polifarmasi yang justru akan memperburuk kondisi pasien. Perlu dipertimbangkan semua jenis obat yang diberikan, efek sampingnya terhadap pasien, termasuk terhadap nafsu makan pasien yang mungkin sudah kurang baik.

Dukungan nutrisi amat penting diperhatikan dan dievaluasi secara seksama dan teratur selama perawatan. Cara pemberian nutrisi harus disesuaikan dengar kondisi pasien. Pada awal atau selama perawatan, pasien mungkin memerlukan nutrisi parenteral total, mungkin juga kombinasi nutrisi parenteral dan enteral, atau cukup nutrisi enteral atau nutrisi per oral, sangat tergantung paca situasi dan kondisi kesehatan pasien. Jumlah, jenis, kcmposisi nutrisi yang diberikan juga perlu diperhatikan dan dihitung dengan baik, apapun bentuk nutrisi yang diberikan.

KESIMPULAN

Malnutirisi khsusunya kurang nutrisi (*undernutrition*) di rumah sakit merupakan masalah yang sering dialami oleh pasien, khsusunya pasien berusia lanjut. Berbagai masalah kesehatan akut maupun kronik, gangguan fisik maupun mental psikologi-kognitif dapat memicu timbulnya masalah malnutrisi tersebut. Gangguan nutrisi tersebut akan berdampak buruk pada status kesehatan usia lanjut dan menimbulkan komplikasi yang meningkatkan lama penyembuhan, lama perawatan, mortalitas dan morbiditas. Utnuk itu, pengkajian paripurna yang meliputi pengkajian status nutrisi perlu dilakukan sejak dini, sejak awal pasien masuk rumah sakit dan secara berkala dikerjakan selama pasien dirawat hingga menjelang pemulangan pasien ke rumah. Pengkajian Nutrisi Mini (*Mini Nutritional assessment*) dapat digunakan untuk mengkaji status nutrisi pasien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit.

Tatalaksana yang komprehensif dan terintegrasi harus dilakukan pada semua pasien usia lanjut yang dirawat, termasuk tatalaksana nutrisinya. Untuk itu diperlukan kerjasama yang baik antar sesama petugas kesehatan yang terlibat, termasuk ahli gizi, dan juga yang ticak kalah penting adalah peran keluarga dan atau pramurawat selama perawatan berlangsung.

REFERENSI

Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease related malnutrition : an evidence basal approach to treatment. Oxford: CABI, 2003

Milne AC, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. Cocrane Datbase of systematic review 2005, Issue 1, Art No.: CD003288. pub2.

Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A. Evaluation of Mini-Nutritional Asessment for Japanese frail elderly. Nutrition 2005;21:498-503

Omran ML, Salem P. Diagnosing undernutrition. Clin Geriatr Med 2002; 18: 719-36.

Kagansky N, Berner Y. Koren-Morag N, Perlman L, Knobler H, Levy S. Poor nutritional habits are predictors of poor outcome in very old hospitalized patients. Am J Clin Nutr 2005;82:784-91.

Intan M. Studi pendahuluan indeks risiko gizi dan status gizi geriatri di instalasi rawat inap B dan poliklinik geriatri RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Akademi Gizi Yayasan RS MH Thamrin Jakarta, 2001:25

Wallace JI. Malnutrition and enteral/parenteral alimentation. In: Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. Editor : Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. 6th ed. Mc Graw Hill. 2009 :469-81

Sullivan HD, Johnson LE. Nutrition and aging. In: Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. Editor : Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. 6th ed. Mc Graw Hill. 2009 :439-57.

Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: hidtory, examination, body composition, and screening tools. Nutrition, 2000; 16: 50-63

USDA (United State Departement of Agricultural). Nutrient Data Bank System 2006, diunduh dari http:www.ars.usda.gov/ eservices/docs.htm/docid

Bales CW, Ritchie CS. The elderly. In : Modern nutrition in health and disease. 10th ed.Lippincott Willians & Wilkins. 2006: 843-57.

Garcia SC, Pena CG, Duque-Lopez MX, Cedillo TJ, Cortez-Nunez AR, Reyes-Beaman S. Anthropometric measures and nutritional status in a healthy elderly population. BMC Public Health 2007; 7:1-9

Kuzuya M, Izawa S, Enoki H, Okada K, Iguchi A. Is serum albumin a good marker for malnutrition in the physically impairment elderly ? Clin Nutr 2007; 26: 84-90

Donini LM, Savina C, Rosano A et al. J Nutr Health Aging 2003;7:282-93.

Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional assessment. Clin Ger Med 2002;18:737-57

Neumann SA, Miller MD, Daniels LA, Ahern M, Crotty M. Mini Nutritional Assessmrnt in geriatric rehabilitation: inter-rater reliability and relationship to body composition and nutritional biochemistry. Nutrition & Dieteticcs 2007;64:179-85

Bleda MJ, Bolibar I, Pares R, Salva A. Reliability of the mini nutritional assessment (MNA) in institutionalized elderly people. The Journal of Nutrition, Health & Aging 2002;6(2): 134-37.

Ellen S. Uji Keandalan Mini Nutritional Assessment untuk menilai status nutrisi pada usia lanjut. Tesis. Orogram Sudi Ilmu Penyakit Dalam FK UI 2009

Barraco F, Moreno JB, Borlenghi C, Aquino L. Subjective Global Assessment in the clinical setting. J Par Ent Nutr 2007;31: 406-9

BAB 7

ALERGI & IMONOLOGI KLINIK

Prosedur Diagnostik Penyakit Alergi **473**

Asma Bronkial **478**

Asma Akibat Kerja **489**

Urtikaria dan Angioedema **495**

Rinosinusitis Alergi **504**

Alergi Makanan **508**

Alergi Obat **513**

Vaskulitis **519**

Penyakit Kompleks Imun **525**

62

PROSEDUR DIAGNOSTIK PENYAKIT ALERGI

Azhar Tanjung, Evy Yunihastuti

PENDAHULUAN

Penyakit alergi merupakan kumpulan penyakit yang sering dijumpai di masyarakat. Diperkirakan 10-20% penduduk pernah atau sedang menderita penyakit tersebut. Alergi dapat menyerang setiap organ tubuh, tetapi organ yang sering terkena adalah saluran napas, kulit, dan saluran pencernaan. Samsuridjal dan kawan-kawan melaporkan penyakit alergi yang sering dijumpai di Bagian Penyakit Dalam RSCM Jakarta adalah asma, rinitis, urtikaria, dan alergi makanan. Di Medan, Tanjung A melaporkan bahwa manifestasi klinis pasien alergi saluran napas adalah rinitis 41,9%, asma 30,6%, asma dan rinitis 25%, serta batuk kronik 5%.

Agar penanganan pasien alergi lebih tepat dan terarah, diperlukan diagnosis tepat dan cepat supaya komplikasi dapat dihindari. Bila seorang pasien yang datang dengan kecurigaan menderita penyakit alergi, langkah pertama harus ditentukan terlebih dahulu apakah pasien memang menderita alergi. Selanjutnya baru dilakukan pemeriksaan-pemeriksaan dalam rangka mencari alergen penyebab, selain juga faktor-faktor non alergik yang mempengaruhi timbulnya gejala.

RIWAYAT PENYAKIT

Pada anamnesis umumnya ditanyakan hal-hal seperti berikut:

a. Kapan gejala timbul dan apakah mulainya mendadak atau berangsur. Umur permulaan timbulnya gejala dapat menuntun kita untuk membedakan apakah kondisi tersebut diperantarai IgE atau tidak. Sebagai contoh, lebih dari 90% pasien dengan gejala rinitis yang sudah muncul sebelum umur 10 tahun menunjukkan tes kulit yang positif, sedangkan pada pasien yang gejalanya timbul sesudah 40 tahun kurang dari 40% yang menunjukkan sensitivitas terhadap alergen.
b. Karakter, lama, frekuensi dan beratnya gejala. Urtikaria akut lebih mungkin disebabkan oleh alergen dibandingkan urtikaria yang kronik. Frekuensi dan beratnya gejala diperlukan untuk menentukan apakah diperlukan pengobatan terus-menerus atau hanya saat timbulnya gejala.
c. Saat timbulnya gejala. Apakah keluhan paling hebat di waktu pagi, siang, malam, atau tidak menentu. Alergi dapat intermiten, setiap tahun, atau berhubungan dengan musim. Di Indonesia, karena tidak ada musim gugur, semi, atau panas, keluhan lebih banyak menetap sepanjang tahun. Gejala yang menetap sepanjang tahun biasanya dihubungkan dengan aeroalergen seperti tungau debu rumah, kecoa, jamur, atau serpihan kulit binatang peliharaan.
d. Pekerjaan dan hobi. Keluhan pasien dapat saja timbul saat berada di rumah, di sekolah, atau di tempat kerja. Sekitar 5% kasus asma berhubungan dengan tempat kerja. Demikian juga dengan kejadian pajanan lateks, binatang percobaan, atau produk kimia di tempat kerja.
e. Bagaimana perjalanan penyakit dari permulaan sampai sekarang, apakah bertambah baik, tidak berubah, atau bertambah berat. Bagaimana pengaruh pengobatan sebelumnya.
f. Adakah jangka waktu paling lama tanpa serangan, bilamana dan di mana.
g. Apakah timbul keluhan setelah mengeluarkan tenaga.
h. Faktor-faktor yang mempengaruhi serangan penting ditanyakan dalam rangka penanganan pasien, misalnya faktor musim, faktor tempat, faktor hewan, faktor kelelahan, kurang tidur, pergantian cuaca, hawa

dingin, debu, makanan, obat, emosi, kehamilan, asap, bau-bauan, dan lain-lain.

i. Kebiasaan merokok, dan berapa batang sehari.

j. Dalam usaha mencari alergen, hubungan antara gejala alergi dengan waktu dan tempat sangat penting. Dengan mengenal timbulnya gejala pada waktu tertentu, kecurigaan akan penyakit alergi lebih dipertegas. Begitu juga halnya dengan faktor tempat. Dalam hal ini kita harus mempunyai pengetahuan dengan alergen sekeliling pasien.

   Untuk itu yang ditanyakan adalah tentang:
   - keadaan rumah, apakah sudah tua, masih baru, dan kelembabannya
   - kamar tidur, karena di tempat ini banyak dijumpai *D. pteronyssinus*
   - keadaan sekeliling pasien, apakah banyak hewan peliharaan seperti anjing, kucing, burung, dan sebagainya.

k. Pada pasien asma atau alergi saluran napas lain ditanyakan juga tentang dahak: jumlahnya (banyak, sedang, sedikit), warnanya (putih, kuning, hijau), kekentalan (encer, kental).

l. Pengaruh terhadap kualitas hidup. Apakah keluhan tersebut mempengaruhi pekerjaan, absens sekolah, mengganggu aktivitas olahraga atau hobi lainnya, atau mengganggu tidur.

m. Perlu juga ditanyakan riwayat alergi pada keluarga, apakah ada keluarga sedarah yang menderita asma, rinitis, eksim, alergi makanan, atau alergi obat.

PEMERIKSAAN FISIS

Pemeriksaan fisis yang lengkap harus dibuat, dengan perhatian ditujukan terhadap penyakit alergi bermanifestasi kulit, konjungtiva, nasofaring, dan paru. Kalau seseorang datang dengan keluhan hidung, maka perhatian lebih lanjut ditujukan lagi terhadap pemeriksaan hidung dan kerongkongan, baik dari luar maupun dari dalam rongga hidung.

Kulit

Seluruh kulit harus diperhatikan apakah ada peradangan kronik seperti ekskoriasi, bekas garukan terutama daerah pipi atau lipatan-lipatan kulit daerah fleksor. Kelainan ini mungkin tidak dikeluhkan pasien, karena dianggap tidak mengganggu ataupun tidak ada hubungan dengan penyakitnya. Lihat pula apakah terdapat lesi urtikaria, angioedema, dermatitis, dan likenifikasi.

Mata

Diperiksa terhadap hiperemia konjungtiva, edema, sekret mata yang berlebihan dan katarak yang sering dihubungkan dengan penyakit atopi, dan kadangkaladisebabkan pengobatan kortikosteroid dosis tinggi dalam jangka lama. Pada rinitis alergi dapat dijumpai *allergic shiners*, yaitu daerah di bawah palpebra inferior yang menjadi gelap dan bengkak

Telinga

Telinga tengah dapat merupakan penyulit penyakit alergi saluran napas, perlu dilakukan pemeriksaan membran timpani untuk mencari otitis media. Demikian juga dengan sinus paranasal berupa sinusitis yang dapat diperiksa secara palpasi dan transiluminasi.

Hidung

Pada pemeriksaan hidung bagian luar di bidang alergi ada beberapa tanda yang sudah baku, walaupun tidak patognomonik, misalnya: *allergic salute*, yaitu pasien dengan menggunakan telapak tangan menggosok ujung hidungnya ke arah atas untuk menghilangkan rasa gatal dan melonggarkan sumbatan; *allergic crease*, garis melintang akibat lipatan kulit ujung hidung; kemudian *allergic facies*, terdiri dari pernapasan mulut, *allergic shiners*, dan kelainan gigi-geligi.

Bagian dalam hidung diperiksa dengan menggunakan spekulum hidung dengan bantuan senter untuk menilai warna mukosa, jumlah dan bentuk sekret, edema, polip hidung, dan abnormalitas anatomi seperti deviasi septum.

Mulut dan Orofaring

Pemeriksaan ditujukan untuk menilai eritema, edema, hipertrofi tonsil, *post nasal drip*. Pada rinitis alergi, sering terlihat mukosa orofaring kemerahan, edema, atau keduanya. *Oral trush* juga perlu diperhatikan pada pasien yang menggunakan kortikosteroid inhalasi. Palatum yang cekung ke dalam, dagu yang kecil, serta tulang maksila yang menonjol kadang disebabkan oleh penyakit alergi yang kronik.

Dada

Diperiksa secara inspeksi, palpasi, perkusi, dan auskultasi, baik terhadap organ paru maupun jantung. Pada waktu serangan asma kelainan dapat berupa hiperinflasi, penggunaan otot bantu pernapasan dan mengi, sedangkan dalam keadaan normal mungkin tidak ditemukan kelainan.

Pemeriksaan Lain

Jangan lupa memeriksa tekanan darahnya, karena tekanan sistolik yang rendah (90-110 mmHg) sering dijumpai pada penyakit alergi. Pada pengguna kortikosteroid perlu dinilai *striae*, obesitas, miopati, hipertensi, dan efek samping kortikosteroid lainnya.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium hanya memperkuat dugaan adanya penyakit alergi, jadi tidak untuk menetapkan diagnosis. Selain itu, pemeriksaan laboratorium juga dipakai untuk pemantauan pasien, misalnya untuk menilai timbulnya penyulit penyakit dan hasil pengobatan.

Jumlah Leukosit dan Hitung Jenis Sel

Pada penyakit alergi jumlah leukosit normal, kecuali kalau disertai infeksi. Eosinofilia sering dijumpai tetapi tidak spesifik, sehingga dapat dikatakan eosinofilia tidak identik dengan alergi. Pada penyakit alergi, eosinofilia berkisar antara 5-15% beberapa hari setelah pajanan alergen, tetapi pada pasien dengan pengobatan kortikosteroid dapat timbul eosinopenia. Eosinofilia merupakan petanda hipersensitivitas dan beratnya hipersensitivitas tersebut. Selain itu harus dipikirkan penyakit lain, misalnya infeksi parasit, keganasan, imunodefisiensi, akibat radioterapi, penyakit jantung bawaan, dan lain-lain. Sel eosinofil normal, untuk dewasa 0-450 sel/mm^3.

Sel Eosinofil pada Sekret Konjungtiva, Hidung dan Sputum

Semasa periode simtomatik sel eosinofil banyak dalam sekret, tetapi kalau ada infeksi, sel neutrofil yang lebih dominan.

Serum IgE Total

Meningkatnya serum IgE total menyokong adanya penyakit alergi, tetapi sayang hanya didapatkan pada sekitar 60-80% pasien. Sebaliknya peningkatan kadar Ig E total ini juga dijumpai pada penyakit lain misalnya infeksi parasit, sirosis hati, monokleosis, penyakit autoimun, limfoma, HIV dan lain-lain. Oleh karena itu pemeriksaan serum Ig E total saat ini mulai ditinggalkan, kecuali pada: a) Ramalan alergi pada anak yang orang tuanya menderita penyakit alergi, b) Ramalan alergi pada anak dengan bronkiolitis, c) Membedakan asma dan rinitis alergik dengan non alergik, d). Membedakan dermatitis atopik dengan dermatitis lainnya, e). Diagnosis dan pengelolaan selanjutnya aspergilosis bronkopulmoner alergik.

Ig E Spesifik

Dilakukan untuk mengukur IgE terhadap alergen tertentu secara in vitro dengan cara RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*) atau ELISA (*Enzym Linked Immuno Sorbent Assay*). Keuntungan pemeriksaan Ig E spesifik dibandingkan tes kulit adalah risiko pada pasien tidak ada, hasilnya kuantitatif, tidak dipengaruhi obat atau keadaan kulit, alergen lebih stabil. Sedangkan kerugiannya adalah mahal, hasil tidak segera dapat dibaca, kurang sensitif dibanding tes kulit. Untuk alergi makanan, pemeriksaan ini kurang mendukung, bahkan jika dibandingkan tes kulit. Pemeriksaan ini dapat dipertimbangkan jika tes kulit tidak dapat dilakukan, misalnya pada penyakit kulit yang luas, pasien tidak dapat menghentikan pengobatan, atau pada kasus alergi berat.

TES KULIT

Tes kulit sebagai sarana penunjang diagnosis penyakit alergi, telah dilakukan sejak lebih 100 tahun yang lalu, karena cara pelaksanaannya cukup sederhana dan terbukti mempunyai korelasi yang baik dengan kadar IgE spesifik atau dengan tes provokasi. Tujuannya adalah untuk menentukan antibodi IgE spesifik dalam kulit pasien, yang secara tidak langsung menggambarkan adanya antibodi yang serupa pada organ yang sakit. Tes kulit hanya dilakukan terhadap alergen atau alergen-alergen lain yang dicurigai merupakan penyebab keluhan pasien dan terhadap alergen-alergen yang ada pada lingkungan pasien. Di bidang alergi, cara-cara tes kulit yang dilakukan adalah *prick test. scratch test, friction test, patch test* dan *intradermal test*. Di antara berbagai tes ini yang lebih disukai adalah cara *prick test*, karena mudah melakukannya, murah, spesifik dan aman. Menurut laporan yang ada di Indonesia, *prick test* ini hampir tidak pemah menimbulkan efek samping. *Patch test* biasanya dilakukan pada pasien dermatitis kontak. Selanjutnya yang dibicarakan adalah tes *prick* (tes tusuk) dan tes *patch* (tes tempel).

Tes Tusuk (*Prick Test*)

Mula-mula kulit bagian volar dari lengan bawah dibersihkan dengan alkohol, biarkan hingga kering. Tempat penetesan alergen ditandai secara berbaris dengan jarak 2-3 cm di atas kulit tersebut. Teteskan setetes alergen pada tempat yang disediakan, juga kontrol positif (larutan histamin fosfat 0.1%) dan kontrol negatif (larutan *phospate-buffered saline* dengan fenol 0.4%). Dengan jarum disposibel ukuran 26, dilakukan tusukan dangkal melalui masing-masing ekstrak yang telah diteteskan. Jarum yang digunakan harus baru pada tiap-tiap tusukan pada masing-masing tetesan untuk menjaga supaya alergen jangan tercampur. Tusukan dijaga jangan sampai menimbulkan perdarahan.

Pembacaan dilakukan setelah 15-20 menit dengan mengukur diameter bentol dan eritema yang timbul, juga pseudopoda yang terjadi. Hasil yang negatif, didapatkan bila hasil tes sama dengan kontrol negatif. Hasil tes positif dinilai berdasarkan bentol atau eritema dengan penilaian sebagai berikut:

- Hasil negatif = sama dengan kontrol negatif
- Hasil +1 = 25% dari kontrol positif
- Hasil +2 = 50% dari kontrol positif
- Hasil +3 = 100% dari kontrol positif
- Hasil +4 = 200% dari kontrol positif

Harus diingat sebelum melakukan tes kulit, pasien diminta menghentikan konsumsi beberapa obat. Sebagian besar antihistamin generasi pertama harus dihindari minimal 72 jam sebelum tes, sedangakan untuk antihistamin generasi kedua harus dihentikan minimal satu minggu sebelumnya. Pemakaian kortikosteroid sistemik jangka singkat dosis rendah (< 20 mg prednison) dihentikan 3 hari, dosis tinggi harus dihentikan 1 minggu. Sedangkan pemakaian kortikosteroid jangka lama perlu dihentikan minimal 3 minggu sebelum dapat dilakukan tes. Untuk kortikosteroid topikal cukup dihentikan 1 hari menjelang tes. Obat lain yang juga harus dihindari adalah antidepresan trisiklik (1-2 minggu sebelum tes) dan beta adrenergik (1 hari sebelumnya). Teofilin, obat-obat simpatomimetik, dan sodium kromoglikat karena tidak menghalangi reaksi tes kulit, tidak perlu dilarang.

Tes Tempel (*Patch Test*)

Dilakukan dengan cara menempelkan suatu bahan yang dicurigai sebagai penyebab dermatitis alergi kontak. Jika pada penempelan bahan kulit menunjukkan reaksi, mungkin pasien alergi terhadap bahan tersebut, ataupun bahan atau benda lain yang mengandung unsur tersebut.

Bahan dan konsentrasi yang sering digunakan pada tes tempel adalah benzokain 5%, merkapto benzotiazol 1%, kolofoni 20%, p.fenilendiamin 1%, imidazolidinil urea 2%, sinamik aldehid 1%, lanolin alkohol 30%, karbamiks 3%, neomisin sulfat 20%, tiuran miks 1%, etilendiamin dihidroklorid 1%, epoksi resin 1%, quatemium 15,2%, p.tert butifenol formaldehid resin 1%, merkapto mix 1%, *black rubber mix* 0,6%, potasium dikronat 0,25%, balsam of Peru 25%, nikel sulfat 2,5%.

Cara melakukan tes tempel yaitu bahan-bahan yang akan dites ditaruh pada kertas saring, yang diletakkan di atas lembaran impermeabel. Kemudian ditempelkan pada kulit dengan plester. Tempat pemasangan bisa di punggung.

Pembacaan dilakukan setelah 48 jam. Sesudah plester dilepas kemudian pasien diminta menunggu selama ½-1 jam, dengan maksud menghilangkan adanya faktor tekanan pada kulit. Sebaiknya pembacaan diulangi 96 jam sesudah pemasangan tes karena reaksi alergi muncul lebih jelas sesudah 96 jam.

- 0 = tidak ada reaksi
- +/- = eritema ringan, meragukan
- 1+ = reaksi ringan (eritema dengan edema ringan)
- 2+ = reaksi kuat (papular eritema dengan edema)
- 3+ = reaksi sangat kuat (vesikel atau bula)

TES PROVOKASI

Tes provokasi adalah tes alergi dengan cara memberikan alergen secara langsung kepada pasien sehingga timbul gejala. Tes ini hanya dilakukan jika terdapat kesulitan diagnosis dan ketidakcocokan antara gambaran klinis dengan tes lainnya. Tes provokasi yang dapat dilakukan adalah tes provokasi nasal, tes provokasi bronkial, tes provokasi konjungtival, tes eliminasi dan provokasi terhadap makanan.

Tes Provokasi Nasal

Pada tes ini alergen diberikan pada mukosa hidung baik dengan disemprotkan atau mengisap alergen yang kering melalui satu lubang hidung sedang lubang hidung yang lain ditutup. Tes dianggap positif bila dalam beberapa menit timbul bersin-bersin, pilek, hidung tersumbat, batuk, atau pada kasus yang berat menjadi gejala sama. Pada pemeriksaan mukosa hidung, tampak bengkak sehingga menyumbat rongga hidung.

Tes Provokasi Bronkial

Pasien asma umumnya mempunyai kepekaan yang berlebihan terhadap berbagai rangsangan, baik bersifat alergen maupun non alergen (kegiatan jasmani, bahan-bahan kimia, perubahan cuaca dan lain-lain). Untuk melakukan tes provokasi diperlukarin alat-alat yang cukup rumit, tenaga yang berpengalaman dan sebaiknya dilakukan di rumah sakit untuk menjaga kemungkinan terjadinya penyulit (obstruksi laring, trakea atau bronkus) dapat diatasi segera.

Banyak cara untuk menimbulkan serangan asma, tetapi yang paling sering dipahai adalah tes kegiatan jasmani (*exercise induced-asthma*), tes inhalasi antigen, tes inhalasi metakolin dan tes inhalasi histamin.

Tes kegiatan jasmani. Kegiatan jasmani dapat menimbulkan serangan asma. Sutopo dan kawan-kawan (1984) melaporkan 42% pasien asma memberikan tes kegiatan jasmani positif.

Tes inhalasi antigen. Pada tes ini diperlukan alat yang dapat menyemprotkan larutan yang mengandung antigen dalam jumlah yang tetap pada setiap semprotan (dosimeter) dan besar partikelnya harus sangat kecil antara 1-3 mikron.

Tes inhalasi histamin dan metakolin. Tes inhalasi histamin dan metakolin banyak dipakai untuk menentukan reaktivitas saluran napas., bahkan dianjurkan sebagai salah satu kriteria diagnosis asma. karena lebih 90% pasien memberikan reaksi yang kuat terhadap tes ini.

PEMERIKSAAN-PEMERIKSAAN LAIN

1. Spirometri, untuk menentukan obstruksi saluran napas baik beratnya maupun reversibilitasnya, serta untuk menilai hasil pengobatan asma (monitoring).
2. foto dada, untuk melihat komplikasi asma dan foto

sinus paranasal untuk melihat komplikasi rinitis. Bila ada kecurigaan rinitis akut maupun kronik maka diperlukan pemeriksaan *scanning* sinus.

3. Pemeriksaan tinja, untuk melihat cacing dan telurnya pada kasus urtikaria yang tidak bisa diterangkan, dan lain-lain.
4. Laju endap darah normal pada penyakit atopi. Kalau laju endap darah meninggi kemungkinan disertai infeksi.
5. Tes penglepasan histamin dari basofil
6. Anti-tripsin alfa 1.
7. IgG, IgA, tes kompleks imun dan stimulasi limfosit.

REFERENSI

Boguniewicz M, Beltrani VS. Atopic dermatitis and contact dermatitis. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J, editors. Manual of allergy and clinical immunology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.165-86.

Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for the study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Boschner BS, Holgate ST, Simmons FER, editors. Middleton's allergy: principles and practices. 6th edition. St Louis: Mosby-Year Book, Inc; 2003.p.632-43.

Durham SR, Church MK. Principles of allergy diagnosis. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editors. Allergy. 2nd edition. London: Mosby Int, Ltd; 2001. p. 3-16.

Fish JE. Peters SP. Bronchial provocation testing. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Boschner BS, Holgate ST, Simmons FER, editors. Middleton's allergy: principles and practices. 6th edition. St Louis: Mosby-Year Book, Inc; 2003. p. 657-67.

Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:S687-701.

Hamilton R. Laboratory tests for allergic and immunodeficiency diseases. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Boschner BS, Holgate ST, Simmons FER, editors. Middleton's allergy: principles and practices. 6th edition. St Louis: Mosby-Year Book, Inc; 2003.p.611-32.

Lachapelle JM, Maibach HI. Patch testing prick testing: a practical guide. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.

Li JT. Allergy testing. Am Fam Physician. 2002;66:621-4,6.

Rajakulasingam K. Nasal provocation testing. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Boschner BS, Holgate ST, Simmons FER, editors. Middleton's allergy: principles and practices. 6th edition. St Louis: Mosby-Year Book, Inc; 2003.p.644-56.

Ring J. Allergy diagnosis. In: Ring J, editor. Allergy in practice. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. p. 60-73.

Sanico AM, Bochner BS, Saini SS. Immediate hypersensitivity: approach to diagnosis. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J, editors. Manual of allergy and clinical immunology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.24-43.

Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Hornburger HA, Nelson HS, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:1077-84.

63

ASMA BRONKIAL

Heru Sundaru, Sukamto

PENDAHULUAN

Meskipun asma telah dikenal sejak ribuan tahun yang lalu, para ahli masih belum sepakat mengenai definisi penyakit tersebut. Dari waktu ke waktu definisi asma terus mengalami perubahan. Definisi asma ternyata tidak mempermudah membuat diagnosis asma, sehingga secara praktis para ahli berpendapat: asma adalah penyakit paru dengan karakteristik: 1). obstruksi saluran napas yang reversibel (tetapi tidak lengkap pada beberapa pasien) baik secara spontan maupun dengan pengobatan; 2). inflamasi saluran napas; 3). peningkatan respon saluran napas terhadap berbagai rangsangan (hipereaktivitas).

Obstruksi saluran napas ini memberikan gejala-gejala seperti batuk, mengi, dan sesak napas. Penyempitan saluran napas pada asma dapat terjadi secara bertahap, perlahan-lahan dan bahkan menetap dengan pengobatan tetapi dapat pula terjadi mendadak, sehingga menimbulkan kesulitan bernapas yang akut. Derajat obstruksi dipengaruhi oleh diameter lumen saluran napas, edema dinding bronkus, produksi mukus, kontraksi dan hipertrofi otot polos bronkus. Diduga baik obstruksi maupun peningkatan respon terhadap berbagai rangsangan didasari oleh inflamasi saluran napas.

PREVALENSI

Prevalensi asma dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain jenis kelamin, umur pasien, status atopi, faktor keturunan, serta faktor lingkungan. Pada masa kanak-kanak ditemukan prevalensi anak laki-laki berbanding anak perempuan 1,5:1, tetapi menjelang dewasa perbandingan tersebut lebih kurang sama dan pada masa menopause perempuan lebih banyak dari laki-laki. Umumnya prevalensi asma anak lebih tinggi dari dewasa, tetapi ada pula yang melaporkan prevalensi dewasa lebih tinggi dari anak. Angka ini juga berbeda-beda antara satu kota dengan kota yang lain di negara yang sama. Di Indonesia prevalensi asma berkisar antara 5 -7%.

KLASIFIKASI

Sangat sukar membedakan satu jenis asma dengan asma yang lain. Dahulu dibedakan asma alergik (ekstrinsik) dan non-alergik (intrinsik). Asma alergik terutama munculnya pada waktu kanak-kanak, mekanisme serangannya melalui reaksi alergi tipe I terhadap alergen. Sedangkan asma dikatakan asma intrinsik bila tidak ditemukan tanda-tanda reaksi hipersensitivitas terhadap alergen. Namun klasifikasi tersebut pada prakteknya tidak mudah dan sering pasien mempunyai kedua sifat alergik dan non-alergik, sehingga Mc Connel dan Holgate membagi asma dalam 3 kategori, yaitu: 1). asma ekstrinsik, 2). asma intrinsik, 3). asma yang berkaitan dengan penyakit paru obstruktif kronik. Selanjutnya Global Initiative for Asthma (GINA) mengajukan klasifikasi asma intermiten dan persisten ringan, sedang dan berat. Baru-baru ini, GINA melakukan klasifikasi asma menjadi 1). asma terkontrol, 2). asma terkontrol sebagian, dan 3). asma tidak terkontrol; berdasarkan gejala siang/ malam, aktivitas, pemakaian obat pelega, serta eksaserbasi.

PATOGENESIS

Sampai saat ini patogenesis dan etiologi asma belum diketahui dengan pasti, namun berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa dasar gejala asma adalah inflamasi dan respons saluran napas yang berlebihan.

Asma sebagai Penyakit Inflamasi

Asma saat ini dipandang sebagai penyakit inflamasi saluran napas. Inflamasi ditandai dengan adanya kalor (panas karena vasodilatasi), rubor (kemerahan karena vasodilatasi), tumor (eksudasi plasma dan edema), dolor (rasa sakit karena rangsangan sensoris), dan *functio laesa* (fungsi yang terganggu). Akhir-akhir ini syarat terjadinya radang harus disertai satu syarat lagi yaitu infiltrasi sel-sel radang. Ternyata keenam syarat tadi dijumpai pada asma tanpa membedakan penyebabnya baik yang alergik maupun non-alergik.

Seperti telah dikemukakan di atas baik asma alergik maupun non-alergik dijumpai adanya inflamasi dan hipereaktivitas saluran napas. Oleh karena itu paling tidak dikenal 2 jalur untuk mencapai kedua keadaan tersebut. Jalur imunologis yang terutama didominasi oleh IgE dan jalur saraf autonom. Pada jalur IgE, masuknya alergen ke dalam tubuh akan diolah oleh APC *(Antigen Presenting Cells* = sel penyaji antigen), untuk selanjutnya hasil olahan alergen akan dikomunikasikan kepada sel Th (T penolong). Sel T penolong inilah yang akan memberikan instruksi melalui interleukin atau sitokin agar sel-sel plasma membentuk IgE, serta sel-sel radang lain seperti mastosit, makrofag, sel epitel, eosinofil, neutrofil, trombosit serta limfosit untuk mengeluarkan mediator-mediator inflamasi. Mediator-mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin (PG), leukotrin (LT), *platelet activating factor* (PAF), bradikinin, tromboksan (TX) dan lain-lain akan mempengaruhi organ sasaran sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding vaskular, edema saluran napas, infiltrasi sel-sel radang, sekresi mukus dan fibrosis sub epitel sehingga menimbulkan hipereaktivitas saluran napas (HSN). Jalur non-alergik selain merangsang sel inflamasi, juga merangsang sistem saraf autonom dengan hasil akhir berupa inflamasi dan HSN.

Hipereaktivitas Saluran Napas (HSN)

Yang membedakan asma dengan orang normal adalah sifat saluran napas pasien asma yang sangat peka terhadap berbagai rangsangan seperti iritan (debu), zat kimia (histamin, metakolin) dan fisis (kegiatan jasmani). Pada asma alergik, selain peka terhadap rangsangan tersebut di atas pasien juga sangat peka terhadap alergen yang spesifik. Sebagian HSN diduga didapat sejak lahir, tetapi sebagian lagi didapat. Berbagai keadaan dapat meningkatkan hipereaktivitas saluran napas seseorang yaitu:

Inflamasi saluran napas. Sel-sel inflamasi serta mediator kimia yang dikeluarkan terbukti berkaitan erat dengan gejala asma dan HSN. Konsep ini didukung oleh fakta bahwa intervensi pengobatan dengan anti-inflamasi dapat menurunkan derajat HSN dan gejala asma.

Kerusakan epitel. Salah satu konsekuensi inflamasi adalah kerusakan epitel. Pada asma kerusakan bervariasi dari yang ringan sampai berat. Perubahan struktur ini akan meningkatkan penetrasi alergen, mediator inflamasi serta mengakibatkan iritasi ujung-ujung saraf autonom sering lebih mudah terangsang. Sel-sel epitel bronkus sendiri sebenarnya mengandung mediator yang dapat bersifat sebagai bronkodilator. Kerusakan sel-sel epitel bronkus akan mengakibatkan bronkokonstriksi lebih mudah terjadi.

Mekanisme neurologis. Pada pasien asma terdapat peningkatan respons saraf parasimpatis.

Gangguan intrinsik. Otot polos saluran napas dan hipertrofi otot polos pada saluran napas diduga berperan pada HSN.

Obstruksi saluran napas. Meskipun bukan faktor utama, obstruksi saluran napas diduga ikut berperan pada HSN.

PATOFISIOLOGI

Obstruksi saluran napas pada asma merupakan kombinasi spasme otot bronkus, sumbatan mukus, edema, dan inflamasi dinding bronkus. Obstruksi bertambah berat selama ekspirasi karena secara fisiologis saluran napas menyempit pada fase tersebut. Hal ini mengakibatkan udara distal tempat terjadinya obstruksi terjebak tidak bisa diekspirasi. Selanjutnya terjadi peningkatan volume residu, kapasitas residu fungsional (KRF). dan pasien akan bernapas pada volume yang tinggi mendekati kapasitas paru total (KPT). Keadaan hiperinflasi ini bertujuan agar saluran napas tetap terbuka dan pertukaran gas berjalan lancar Untuk mempertahankan hiperinflasi ini diperlukan otot-otot bantu napas.

Gangguan yang berupa obstruksi saluran napas dapat dinilai secara objektif dengan VEP1 (Volume Ekspirasi Paksa detik pertama) atau APE (Arus Puncak Ekspirasi), sedangkan penurunan KVP (Kapasitas Vital Paksa) menggambarkan derajat hiperinflasi paru. Penyempitan saluran napas dapat terjadi baik pada saluran napas yang besar, sedang, maupun kecil. Gejala mengi menandakan ada penyempitan di saluran napas besar, sedangkan pada saluran napas yang kecil gejala batuk dan sesak lebih dominan dibanding mengi.

Penyempitan saluran napas ternyata tidak merata di seluruh bagian paru. Ada daerah-daerah yang kurang mendapat ventilasi, sehingga darah kapiler yang melalui daerah tersebut mengalami hipoksemia. Penurunan PaO_2 mungkin merupakan kelainan pada asma sub-klinis. Untuk mengatasi kekurangan oksigen, tubuh melakukan hiperventilasi, agar kebutuhan oksigen terpenuhi. Tetapi akibatnya pengeluaran CO_2 menjadi berlebihan sehingga $PaCO_2$ menurun yang kemudian menimbulkan alkalosis respiratorik. Pada serangan asma yang lebih berat lagi banyak saluran napas dan alveolus tertutup oleh mukus sehingga tidak memungkinkan lagi terjadinya pertukaran gas. Hal ini menyebabkan hipoksemia dan kerja otot-otot pernapasan bertambah berat serta terjadi peningkatan produksi CO_2. Peningkatan produksi CO_2 yang disertai dengan penurunan ventilasi alveolus menyebabkan retensi CO_2 (hiperkapnia) dan terjadi asidosis respiratorik atau gagal napas. Hipoksemia yang berlangsung lama menyebabkan asidosis metabolik dan konstriksi pembuluh darah paru yang kemudian menyebabkan *shunting* yaitu peredaran darah tanpa melalui unit pertukaran gas yang baik, yang berakibat perburukan hiperkapnia. Dengan demikian penyempitan saluran napas pada asma akan menimbulkan hal-hal sebagai berikut: 1). Gangguan ventilasi berupa hipoventilasi. 2). Ketidakseimbangan ventilasi perfusi di mana distribusi ventilasi tidak setara dengan sirkulasi darah paru. 3). Gangguan difusi gas di tingkat alveoli.

Ketiga faktor tersebut akan mengakibatkan: hipoksemia, hiperkapnia, serta asidosis respiratorik pada tahap yang sangat lanjut.

GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis asma klasik adalah serangan episodik batuk, mengi, dan sesak napas. Pada awal serangan sering gejala tidak jelas seperti rasa berat di dada, dan pada asma alergik mungkin disertai pilek atau bersin. Meskipun pada mulanya batuk tanpa disertai sekret, tetapi pada perkembangan selanjutnya pasien akan mengeluarkan sekret baik yang mukoid, putih kadang-kadang purulen. Ada sebagian kecil pasien asma yang gejalanya hanya batuk tanpa disertai mengi, dikenal dengan istilah *cough variant asthma*. Bila hal yang terakhir ini dicurigai, perlu dilakukan pemeriksaan spirometri sebelum dan sesudah bronkodilator atau uji provokasi bronkus dengan metakolin.

Pada asma alergik, sering hubungan antara pemajanan alergen dengan gejala asma tidak jelas. Terlebih lagi pasien asma alergik juga memberikan gejala terhadap faktor pencetus non-alergik seperti asap rokok, asap yang merangsang, infeksi saluran napas ataupun perubahan cuaca.

Lain halnya dengan asma akibat pekerjaan. Gejala biasanya memburuk pada awal minggu dan membaik menjelang akhir minggu. Pada pasien yang gejalanya tetap memburuk sepanjang minggu, gejalanya mungkin akan membaik bila pasien dijauhkan dari lingkungan kerjanya, seperti sewaktu cuti misalnya. Pemantauan dengan alat *peak flow meter* atau uji provokasi dengan bahan tersangka yang ada di lingkungan kerja mungkin diperlukan untuk menegakkan diagnosis.

DIAGNOSIS

Diagnosis asma didasarkan pada riwayat penyakit, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Pada riwayat penyakit akan dijumpai keluhan batuk, sesak, mengi, atau rasa berat di dada. Tetapi kadang-kadang pasien hanya mengeluh batuk-batuk saja yang umumnya timbul pada malam hari atau sewaktu kegiatan jasmani. Adanya penyakit alergi yang lain pada pasien maupun keluarganya seperti rinitis alergi, atau dermatitis atopik membantu diagnosis asma. Gejala asma sering timbul pada malam hari, tetapi dapat pula muncul sembarang waktu. Adakalanya gejala lebih sering terjadi pada musim tertentu. Yang perlu diketahui adalah faktor-faktor pencetus serangan. Dengan mengetahui faktor pencetus kemudian menghindarinya, maka diharapkan gejala asma dapat dicegah.

Faktor-faktor pencetus pada asma yaitu:

- Infeksi virus saluran napas: influenza
- Pemajanan terhadap alergen tungau, debu rumah, bulu binatang
- Pemajanan terhadap iritan asap rokok, minyak wangi
- Kegiatan jasmani: lari
- Ekspresi emosional takut, marah, frustasi
- Obat-obat aspirin, penyekat beta, anti-inflamasi non-steroid
- Lingkungan kerja: uap zat kimia
- Polusi udara: asap rokok
- Pengawet makanan: sulfit
- Lain-lain, misalnya haid, kehamilan, sinusitis

Yang membedakan asma dengan penyakit paru yang lain yaitu pada asma serangan dapat hilang dengan atau tanpa obat, artinya serangan asma tanpa diobati ada yang hilang sendiri. Tetapi membiarkan pasien asma dalam serangan tanpa obat selain tidak etis, juga dapat membahayakan nyawa pasien. Gejala asma juga sangat bervariasi dari satu individu ke individu lain, dan bahkan bervariasi pada individu sendiri misalnya gejala pada malam hari lebih sering muncul dibanding siang hari.

PEMERIKSAAN FISIS

Penemuan tanda pada pemeriksaan fisis pasien asma, tergantung dari derajat obstruksi saluran napas.

Ekspirasi memanjang, mengi, hiperinflasi dada, pernapasan cepat sampai sianosis dapat dijumpai pada pasien asma. Dalam praktek jarang dijumpai kesulitan dalam membuat diagnosis asma, tetapi sering pula dijumpai pasien bukan asma mempunyai mengi, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Spirometri

Cara yang paling cepat dan sederhana untuk menegakkan diagnosis asma adalah melihat respons pengobatan dengan bronkodilator. Pemeriksaan spirometri dilakukan sebelum dan sesudah pemberian bronkodilator hirup *(inhaler* atau *nebulizer)* golongan adrenergik beta. Peningkatan VEP1 sebanyak ≥ 12% atau (≥ 200mL) menunjukkan diagnosis asma. Tetapi respons yang kurang dari 12% atau 200mL, tidak berarti bukan asma. Hal-hal tersebut dapat dijumpai pada pasien yang sudah normal atau mendekati normal. Demikian pula respons terhadap bronkodilator tidak dijumpai pada obstruksi saluran napas yang berat, oleh karena obat tunggal bronkodilator tidak cukup kuat memberikan efek yang diharapkan. Untuk melihat reversibilitas pada hal yang disebutkan di atas mungkin diperlukan kombinasi obat golongan adrenergik beta, teofilin dan bahkan kortikosteroid untuk jangka waktu pengobatan 2-3 minggu. Reversibilitas dapat terjadi tanpa pengobatan yang dapat dilihat dari hasil pemeriksaan spirometri yang dilakukan pada saat yang berbeda-beda misalnya beberapa hari atau beberapa bulan kemudian.

Pemeriksaan spirometri selain penting untuk menegakkan diagnosis, juga penting untuk menilai beratnya obstruksi dan efek pengobatan. Kegunaan spirometri pada asma dapat disamakan dengan tensimeter pada penatalaksanaan hipertensi atau glukometer pada diabetes melitus. Banyak pasien asma tanpa keluhan, tetapi pemeriksaan spirometrinya menunjukkan obstruksi. Hal ini mengakibatkan pasien mudah mendapat serangan asma dan bahkan bila berlangsung lama atau kronik dapat berlanjut menjadi penyakit paru obstruktif kronik.

Uji Provokasi Bronkus

Jika pemeriksaan spirometri normal, untuk menunjukkan adanya hipereaktivitas bronkus dilakukan uji provokasi bronkus. Ada beberapa cara untuk melakukan uji provokasi bronkus seperti uji provokasi dengan histamin, metakolin, kegiatan jasmani, udara dingin, larutan garam hipertonik, dan bahkan dengan aqua destilata. Penurunan VEP1 sebesar 20% atau lebih dianggap bermakna. Uji dengan kegiatan jasmani, dilakukan dengan menyuruh pasien berlari cepat selama 6 menit sehingga mencapai denyut jantung 80-90% dari maksimum. Dianggap bermakna bila menunjukkan penurunan APE (Arus Puncak Ekspirasi) paling sedikit 10%. Akan halnya uji provokasi dengan alergen, hanya dilakukan pada pasien yang alergi terhadap alergen yang diuji.

Pemeriksaan Sputum

Sputum eosinofil sangat karakteristik untuk asma, sedangkan neutrofil sangat dominan pada bronkhitis kronik. Selain untuk melihat adanya eosinofil, kristal *Charcot-Leyden,* dan *Spiral Curschmann;* pemeriksaan ini juga penting untuk melihat adanya miselium *Aspergillus fumigatus.*

Pemeriksaan Eosinofil Total

Jumlah eosinofil total dalam darah sering meningkat pada pasien asma dan hal ini dapat membantu dalam membedakan asma dari bronkitis kronik. Pemeriksaan ini juga dapat dipakai sebagai patokan untuk menentukan cukup tidaknya dosis kortikosteroid yang dibutuhkan pasien asma.

Uji Kulit

Tujuan uji kulit adalah untuk menunjukkan adanya antibodi IgE spesifik dalam tubuh. Uji ini hanya menyokong anamnesis, karena uji alergen yang positif tidak selalu merupakan penyebab asma, demikian pula sebaliknya.

Pemeriksaan Kadar IgE Total dan IgE Spesifik Dalam Sputum

Kegunaan pemeriksaan IgE total hanya untuk menyokong adanya atopi. Pemeriksaan IgE spesifik lebih bermakna dilakukan bila uji kulit tidak dapat dilakukan atau hasilnya kurang dapat dipercaya.

Foto Rontgen Dada

Pemeriksaan ini dilakukan untuk menyingkirkan penyebab lain obstruksi saluran napas dan adanya kecurigaan terhadap proses patologis di paru atau komplikasi asma seperti pneumotoraks, pneumomediastinum, atelektasis, dan lain-lain.

Analisis Gas Darah

Pemeriksaan ini hanya dilakukan pada asma yang berat. Pada fase awal serangan, terjadi hipoksemia dan hipokapnia ($PaCO_2$ < 35 mmHg) kemudian pada stadium yang lebih berat $PaCO_2$ justru mendekati normal sampai normo-kapnia. Selanjutnya pada asma yang sangat berat terjadinya hiperkapnia ($PaCO_2$ ≥ 45 mmHg), hipoksemia, dan asidosis respiratorik.

DIAGNOSIS BANDING DAN KOMPLIKASI ASMA

Diagnosis Banding

Bronkitis kronik. Bronkitis kronik ditandai dengan batuk kronik yang mengeluarkan sputum 3 bulan dalam setahun untuk sedikitnya 2 tahun. Penyebab batuk kronik seperti tuberkulosis, bronkitis atau keganasan harus disingkirkan dahulu. Gejala utama batuk disertai sputum biasanya didapatkan pada pasien berumur lebih dari 35 tahun dan perokok berat. Gejalanya dimulai dengan batuk pagi hari, lama kelamaan disertai mengi dan menurunnya kemampuan kegiatan jasmani. Pada stadium lanjut dapat ditemukan sianosis dan tanda-tanda kor pulmonal.

Emfisema paru. Sesak merupakan gejala utama emfisema. sedangkan batuk dan mengi jarang menyertainya. Pasien biasanya kurus. Berbeda dengan asma, pada emfisema tidak pernah ada masa remisi, pasien selalu sesak pada kegiatan jasmani. Pada pemeriksaan fisis ditemukan dada kembung, peranjakan napas terbatas, hipersonor, pekak hati menurun, dan suara napas sangat lemah. Pemeriksaan foto dada menunjukkan hiperinflasi.

Gagal jantung kiri akut. Dulu gagal jantung kiri akut dikenal dengan nama asma kardial, dan gejala yang timbul pada malam hari berupa *paroxysmal nocturnal dyspnoe.* Pasien tiba-tiba terbangun pada malam hari karena sesak, tetapi sesak menghilang atau berkurang bila duduk. Pada anamnesis dijumpai hal-hal yang memperberat atau memperingan gejala gagal jantung. Di samping ortopnea, pada pemeriksaan fisis ditemukan kardiomegali dan edema paru.

Emboli paru. Hal-hal yang dapat menimbulkan emboli antara lain adalah imobilisasi, gagal jantung dan tromboflebitis. Di samping gejala sesak napas, pasien batuk-batuk yang dapat disertai darah, nyeri pleura, keringat dingin, kejang, dan pingsan. Pada pemeriksaan fisis ditemukan adanya ortopnea, takikardia, gagal jantung kanan, *pleural friction,* irama derap, sianosis, dan hipertensi. Pemeriksaan elektrokardiogram menunjukkan perubahan antara lain aksis jantung ke kanan.

Penyakit lain yang jarang seperti: stenosis trakea, karsinoma bronkus, poliarteritis nodosa.

Komplikasi asma

1. Pneumotoraks
2. Pneumodiastinum dan emfisema subkutis
3. Atelektasis
4. Aspergilosis bronkopulmoner alergik
5. Gagal napas
6. Bronkitis
7. Fraktur iga

PENGOBATAN

Berdasarkan patogenesis yang telah dikemukakan, strategi pengobatan asma dapat ditinjau dari berbagai pendekatan. Seperti mengurangi respons saluran napas, mencegah ikatan alergen dengan IgE, mencegah penglepasan mediator kimia, dan merelaksasi otot-otot polos bronkus.

Mencegah Ikatan Alergen-IgE

Menghindari alergen, tampaknya sederhana, tetapi sering sukar dilakukan.

Hiposensitisasi, dengan menyuntikkan dosis kecil alergen yang dosisnya makin ditingkatkan diharapkan tubuh akan membentuk IgG *(blocking antibody)* yang akan mencegah ikatan alergen dengan IgE pada sel *mast.* Efek hiposensitisasi pada orang dewasa saat ini masih diragukan.

Mencegah Pelepasan Mediator

Premedikasi dengan natrium kromolin dapat mencegah spasme bronkus yang dicetuskan oleh alergen. Natrium kromolin mekanisme kerjanya diduga mencegah pelepasan mediator dari mastosit. Obat tersebut tidak dapat mengatasi spasme bronkus yang telah terjadi. oleh karena itu hanya dipakai sebagai obat profilaktik pada terapi pemeliharaan.

Natrium kromolin paling efektif untuk asma anak yang penyebabnya alergi. meskipun juga efektif pada sebagian pasien asma intrinsik dan asma karena kegiatan jasmani. Obat golongan agonis beta 2 maupun teofilin selain bersifat sebagai bronkodilator juga dapat mencegah penglepasan mediator.

Melebarkan Saluran Napas dengan Bronkodilator

Simpatomimetik: 1). Agonis beta 2 (salbutamol, ter-butalin, fenoterol, prokaterol) merupakan obat-obat terpilih untuk mengatasi serangan asma akut. Dapat diberikan secara inhalasi melalui MDI *(Metered Dosed Inhaler)* atau *nebulizer;* 2). Epinefrin diberikan sub-kutan sebagai pengganti agonis beta 2 pada serangan asma yang berat. Dianjurkan hanya dipakai pada asma anak atau dewasa muda.

Aminofilin dipakai sewaktu serangan asma akut. Diberikan dosis awal, diikuti dengan dosis pemeliharaan.

Kortikosteroid Sistemik. Tidak termasuk obat golongan bronkodilator tetapi secara tidak langsung, dapat melebarkan saluran napas. Dipakai pada serangan asma akut atau terapi pemeliharaan asma yang berat.

Antikolinergik (ipatropium bromida) terutama dipakai sebagai suplemen bronkodilator agonis beta 2 pada serangan asma.

Mengurangi Respons dengan Jalan Meredam Inflamasi Saluran Napas

Banyak peneliti telah membuktikan bahwa asma, baik yang ringan maupun yang berat, menunjukkan inflamasi saluran napas. Secara histopatologis ditemukan adanya infiltrasi sel-sel radang serta mediator inflamasi di tempat tersebut. Implikasi terapi proses inflamasi di atas adalah meredam inflamasi yang ada baik dengan natrium kromolin, atau secara lebih poten dengan kortikosteroid baik secara oral, parenteral, atau inhalasi seperti pada asma akut atau kronik.

Obat-obat anti-asma. Pada dasarnya obat-obat anti-asma dipakai untuk mencegah dan mengendalikan gejala asma. Fungsi penggunaan obat anti-asma antara lain :

Pencegah *(controller)* yaitu obat-obat yang dipakai setiap hari, dengan tujuan agar gejala asma persisten tetap terkendali. Termasuk golongan ini yaitu obat-obat anti-inflamasi dan bronkodilator kerja panjang *(long acting)*. Obat-obat anti-inflamasi khususnya kortikosteroid hirup adalah obat yang paling efektif sebagai pencegah. Obat-obat antialergi, bronkodilator atau obat golongan lain sering dianggap termasuk obat pencegah. Hal ini sebenarnya kurang tepat, karena obat-obat tersebut mencegah dalam ruang lingkup yang terbatas misalnya mengurangi serangan asma, mengurangi gejala asma kronik, memperbaiki fungsi paru, menurunkan reaktivitas bronkus dan memperbaiki kualitas hidup. Obat antiinflamasi dapat mencegah terjadinya inflamasi serta mempunyai daya profilaksis dan supresi. Dengan pengobatan antiinflamasi jangka panjang, ternyata perbaikan gejala asma, perbaikan fungsi paru serta penurunan reaktivitas bronkus lebih baik bila dibandingkan bronkodilator.

Termasuk golongan obat pencegah adalah kortikosteroid hirup, kortikosteroid sistemik, natrium kromolin, natrium nedokromil, teofilin lepas lambat (TLL), agonis beta 2 kerja panjang hirup (salmaterol dan formoterol) dan oral, dan obat-obat anti alergi. Falmaterol, antileukotrien dan anti-IgE.

Penghilang gejala *(reliever)*. Obat penghilang gejala yaitu obat-obat yang dapat merelaksasi bronkokonstriksi dan gejala-gejala akut yang menyertainya dengan segera. Termasuk dalam golongan ini yaitu agonis beta 2 hirup kerja pendek *(short-acting)*, kortikosteroid sistemik, anti kolinergik hirup, teofilin kerja pendek, agonis beta 2 oral kerja pendek.

Agonis beta 2 hirup (fenoterol, salbutamol, terbutalin, prokaterol) merupakan obat terpilih untuk gejala asma akut, serta dapat mencegah serangan asma karena kegiatan jasmani bila diberikan sebelum kegiatan jasmani. Agonis beta 2 hirup juga dipakai sebagai penghilang gejala pada asma episodik.

Peran kortikosteroid sistemik pada asma akut adalah untuk mencegah perburukan gejala lebih lanjut. Obat tersebut secara tidak langsung mencegah atau mengurangi frekuensi perawatan di ruang rawat darurat atau rawat inap. Antikolinergik hirup atau Ipatropium bromida selain dipakai sebagai tambahan terapi agonis beta 2 hirup pada asma akut, juga dipakai sebagai obat alternatif pada pasien yang tidak dapat mentoleransi efek samping agonis beta 2. Teofilin maupun agonis beta 2 oral dipakai pada pasien yang secara teknis tidak bisa memakai sediaan hirup.

Pengobatan Asma Menurut GINA (*Global Initiative for Asthma*).

Para ahli asma dari berbagai negara terkemuka telah berkumpul dalam suatu lokakarya ***Global Initiative for Asthma: Management and Prevention*** yang dikoordinasikan oleh *National Heart, Lung and Blood Institute* Amerika Serikat dan WHO. Publikasi lokakarya tersebut yang dikenal sebagai GINA diterbitkan pada tahun 1995, dan diperbaharui tahun 1998, 2002, 2006, dan yang terakhir 2008. Hampir seluruh negara di dunia mengikuti protokol pengobatan yang dianjurkan. Namun cara pengobatan tersebut masih dirasakan mahal bagi negara berkembang, sehingga masing-masing negara dianjurkan membuat kebijakan sesuai dengan kondisi sosial ekonomi serta lingkungannya.

Asma akan mempunyai dampak terhadap kehidupan pasien, keluarganya maupun masyarakat. Sampai sejuh ini belum ada cara untuk menyembuhkan asma, namun dengan penatalaksanaan yang baik tujuan untuk dapat memperoleh kontrol asma yang baik, pada sebagian besar kasus dapat tercapai. Dalam uraian berikut, akan dibahas mengenai tujuan penatalaksanaan asma, tes kontrol asma (TKA), obat-obat asma, serta komponen–komponen yang berperan dalam mencapai keberhasilan pengobatan.

Tujuan penatalaksanaan asma adalah untuk:

- Mencapai dan mempertahankan kontrol gejala-gejala asma
- Mempertahankan aktivitas yang normal termasuk olah raga
- Menjaga fungsi paru senormal mungkin
- Mencegah eksaserbasi asma
- Menghindari reaksi samping (*adverse reaction*) obat asma
- Mencegah kematian karena asma

Untuk mencapai tujuan di atas GINA merekomendasikan 5 komponen yang saling terkait dalam penatalaksanaan asma:

- Bina hubungan yang baik antara pasien dengan dokter
- Identifikasi dan kurangi pemaparan faktor risiko

- Penilaian, pengobatan dan pemantauan keadaan kontrol asma
- Atasi serangan asma
- Penatalaksanaan keadaan khusus

1. Bina hubungan yang baik antara pasien dengan dokter

Kerja sama yang baik antara dokter-pasien, akan mempercepat tujuan penatalaksanaan asma. Dengan bimbingan dokter, pasien didukung untuk mampu mengontrol asmanya. Pasien akan mampu mengenal kapan asmanya memburuk, mengetahui tindakan sementara sebelum menghubungi dokter, kapan harus menghubungi dokternya, kapan harus segera mengunjungi instalasi gawat darurat dan akhirnya akan meningkatkan kepercayaan diri dan ketaatan berobat.

2. Identifikasi dan kurangi pemaparan faktor risiko

Untuk mencapai kontrol asma diperlukan identifikasi mengenai faktor-faktor yang dapat memperburuk gejala asma atau lebih dikenal sebagai faktor pencetus. Menghindari faktor pencetus diharapkan dapat mengurangi gejala dan serangan asma. Berbagai alergen, baik yang di dalam rumah maupun di luar rumah patut untuk diidentifikasi dan selanjutnya dihindari. Alergen yang sering didapatkan di dalam rumah antara lain tungau, debu, bulu binatang, dan kecoa. Alergen yang sering didapatkan di luar rumah antara lain polusi udara dan lingkungan kerja. Perlu diidentifikasi juga faktor-faktor pencetus lain seperti infeksi virus influenza, ketegangan jiwa, rinosinusitis, refluks gastroesofagal.

3. Penilaian, pengobatan dan pemantauan keadaan kontrol asma

Tujuan terpenting penatalaksanaan asma adalah mencapai dan mempertahankan kontrol asma.

Dulu GINA menyandarkan pengobatan pada klasifikasi derajat berat asma, yang terdiri dari asma intermiten, persisten ringan, persisten sedang dan persisten berat. Selain aplikasinya rumit, klasifikasi tadi hanya pendapat para ahli dan belum pernah divalidasi, sehingga menuai berbagai kritik. Derajat berat asma juga dapat berubah seiring dengan berjalannya waktu atau pengaruh pengobatan. Oleh karena itu sekarang diperkenalkan istilah kontrol asma yang lebih mengarah kepada upaya pencegahan dengan cara mengendalikan gejala klinik penyakit termasuk juga perbaikan fungsi paru. GINA membagi tingkat kontrol asma menjadi tiga tingkatan yaitu terkontrol sempurna, terkontrol sebagian dan tidak terkontrol (Tabel 1) yang juga belum divalidasi. Berbagai alat tingkat kontrol asma saat ini telah dikembangkan baik yang menggunakan fungsi paru sebagai salah satu komponen pengukuran kontrol maupun yang tidak, dan semuanya telah divalidasi. Salah satu diantaranya adalah Tes Kontrol Asma (TKA), yang tidak menggunakan fungsi paru, mudah pemakaiannya dan praktis karena sebagian besar dokter di negeri kita tidak menggunakan fungsi paru dalam prakteknya. TKA ini telah pula divalidasi di Indonesia. Pertanyaan-pertanyaan untuk TKA beserta interpretasinya dapat dilihat pada tabel 1.

Pada sebagian besar pasien dengan intervensi obat asma dan hubungan dokter pasien yang baik, tujuan di atas dapat tercapai. Pengobatan merupakan proses yang berkesinambungan. Bila dengan obat yang diberikan saat ini asma belum terkontrol, dosis atau jenis obat ditingkatkan. Seperti diketahui pada panduan penatalaksanaan asma yang baru, terdapat 5 tingkatan pengobatan asma. Bila kontrol asma dapat tercapai dan dapat dipertahankan terkontrol paling tidak selama 3 bulan maka tingkat pengobatan asma dapat dicoba untuk diturunkan. Sebaliknya bila respons pengobatan belum memadai tingkat pengobatan dinaikkan. Pada tingkat berapa pengobatan untuk mencapai kontrol dimulai, tergantung berat atau tidaknya kontrol asma. Bila dianggap ringan tingkat 2, yang agak berat tingkat 3 (Tabel 1).

Pengukuran Kontrol Asma

Pada penyakit-penyakit kronik sasaran pengobatan umumnya sudah jelas, sehingga pengobatan ditujukan kepada sasaran tersebut. Sebagai contoh hipertensi

Tabel 1. Tingkat Kontrol Asma

Karakteristik	Kontrol Penuh	Terkontrol Sebagian	Tidak Terkontrol
Gejala harian	Tidak ada (≤ 2x/ mgg)	> 2x / mgg	≥ 3
Keterbatasan aktivitas	Tidak ada	Ada	Gambaran asma terkontrol sebagian ada dalam setiap minggu
Gejala nokturnal/terbangun karena asma	Tidak ada	Ada	
Kebutuhan pelega (*reliever*)	Tidak Ada (≤ 2x/ mgg)	> 2x mgg	
Fungsi paru (APE/VEP1)	Normal	< 80% prediksi / nilai terbaik	
Eksaserbasi	Tidak ada	≥ 1 /tahun	
		≥ 1 /tahun	1 X/mgg

dikatakan terkontrol bila tekanan darah ≤ 140/90 mmHg, diabetes mellitus terkontrol bila kadar HbA1c ≤ 6.5% atau dislipidemia dianggap terkontrol bila kadar LDL kolesterol ≤ 100 mg/dL. Namun asma sebagai penyakit multidimensi persepsi tentang kontrol asma belum ada kesepakatan, sehingga tidak mengherankan bila sebagian besar asma tidak terkontrol. Oleh karena itu para ahli berupaya mencari alat ukur yang diperkirakan dapat mewakili kontrol asma secara keseluruhan mulai dari pengukuran salah satu variabel sampai kepada gabungan beberapa variabel. Sejauh ini paling tidak terdapat 5 alat ukur berupa kuesioner dengan atau tanpa pemeriksaan fungsi paru, tetapi yang lazim dipakai adalah tes kontrol asma seperti terlihat pada gambar 2.

Asthma Control Test (Tes Kontrol Asma). Diperkenalkan oleh Nathan dkk yang berisi 5 pertanyaan dan masing-masing pertanyaan mempunyai skor 1 sampai 5, sehingga nilai terendah ACT adalah 5 dan tertinggi 25. Interpretasi dari skor tersebut adalah :

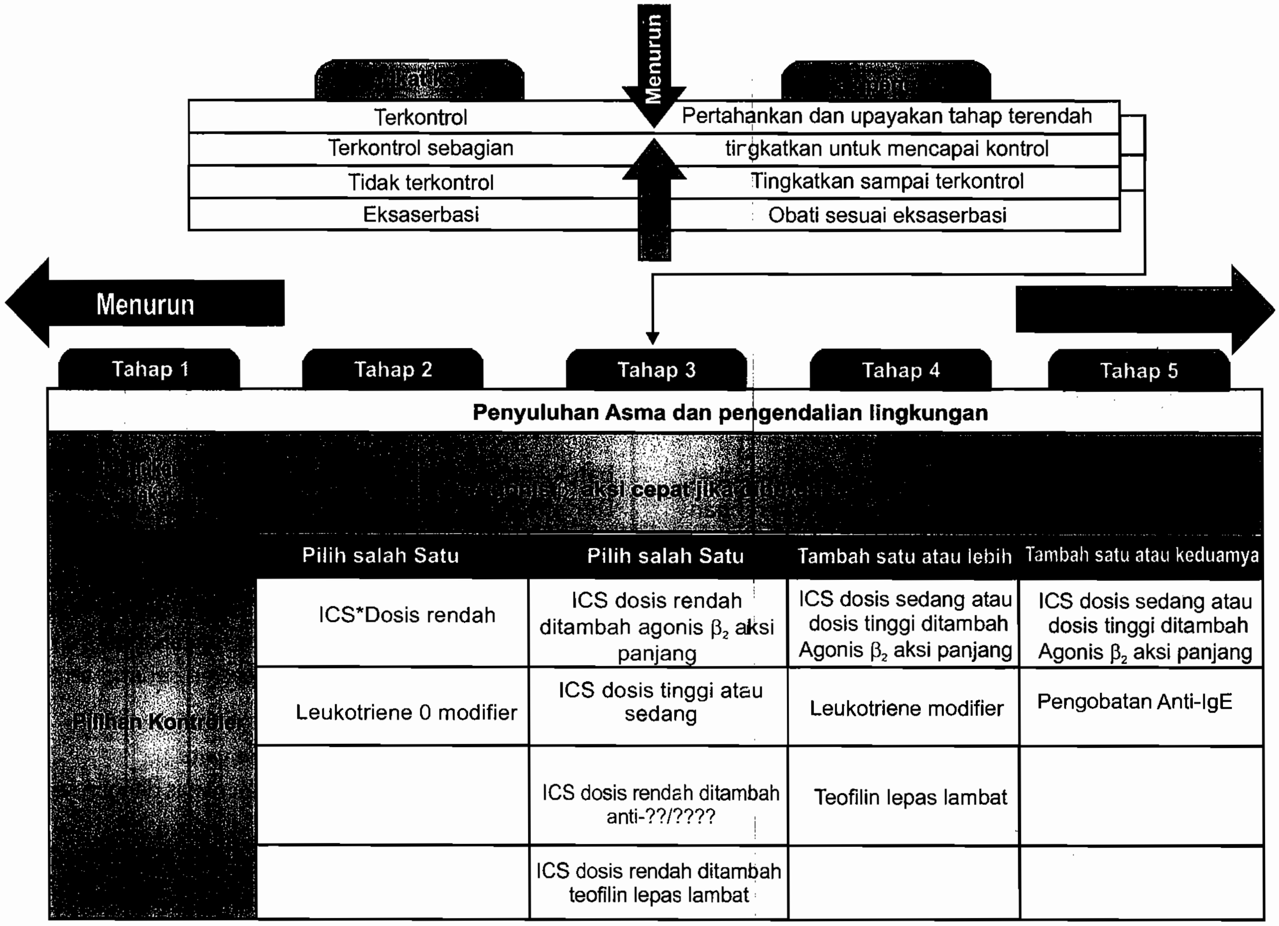
- bila kurang atau sama dengan 19 berarti asma tidak terkontrol, sedangkan di bawah 15 dikatakan terkontrol buruk
- 20-24 dikatakan terkontrol baik
- 25 dikatakan terkontrol total atau sempurna.

ACT ini juga telah di uji coba oleh Susilawati di Poliklinik Alergi Imunologi Klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI RSCM.

Pengobatan dimulai sesuai dengan tahap atau tingkat beratnya asma. Bila gejala asma tidak terkendali, lanjutkan pengobatan ke tingkat berikutnya. Tetapi sebelumnya perhatikan lebih dahulu apakah teknik pengobatan, ketaatan berobat serta pengendalian lingkungan (penghindaran alergen atau faktor pencetus) telah dilaksanakan dengan baik.

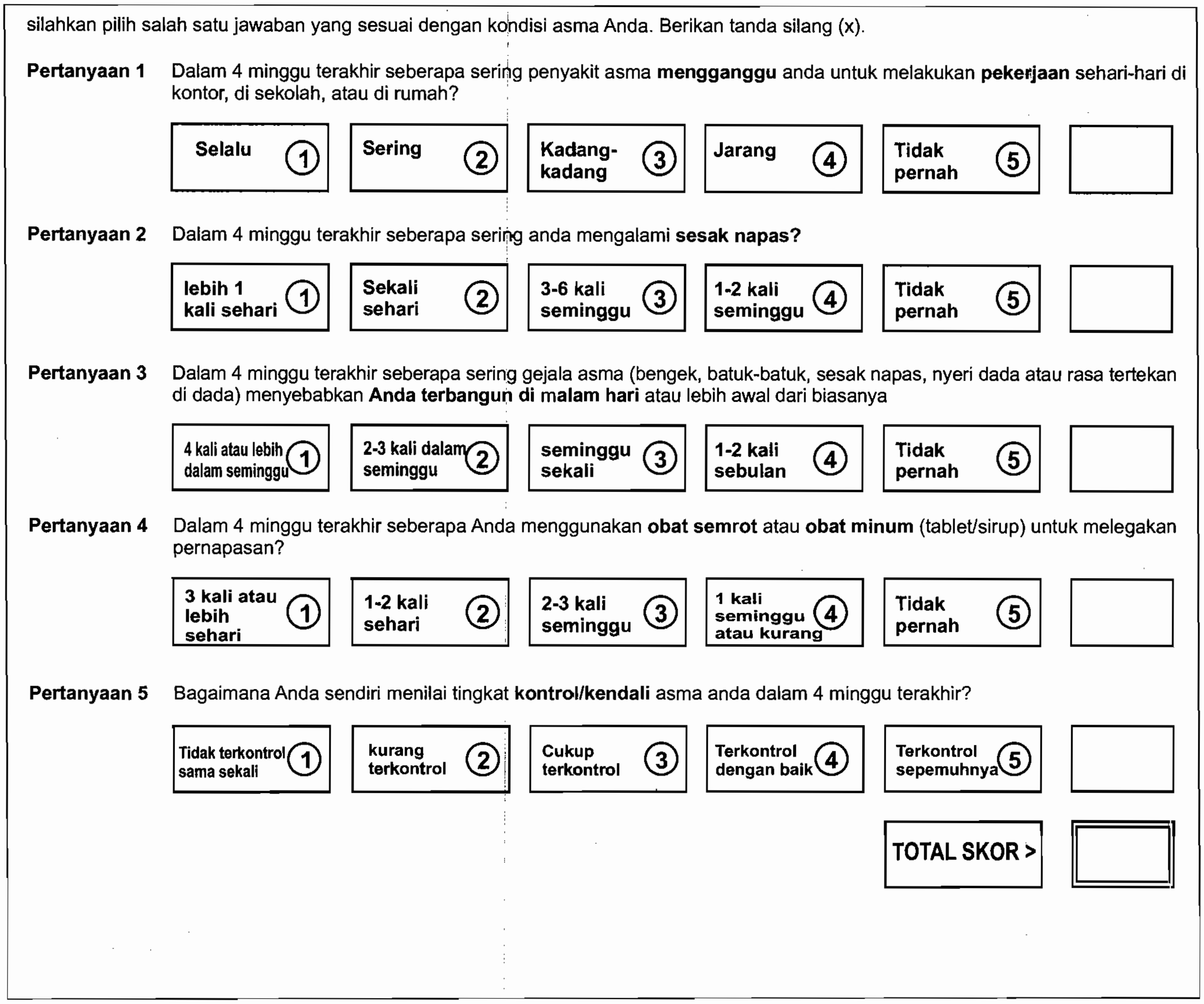
Setelah asma terkendali paling tidak untuk jangka waktu 3 bulan, dapat dicoba menurunkan obat-obat anti asma secara bertahap, sampai mencapai dosis minimum yang dapat mengendalikan gejala.

Akhir-akhir ini diperkenalkan terapi anti IgE untuk asma alergi yang berat. Penelitian menunjukkan bahwa


Menurun
Terkontrol
Terkontrol sebagian
Tidak terkontrol
Eksaserbasi
Pertahankan dan upayakan tahap terendah
tingkatkan untuk mencapai kontrol
Tingkatkan sampai terkontrol
Obati sesuai eksaserbasi
Menurun
Tahap 1
Tahap 2
Tahap 3
Tahap 4
Tahap 5
Penyuluhan Asma dan pengendalian lingkungan
aksi cepat jika
Pilih salah Satu
Pilih salah Satu
Tambah satu atau lebih
Tambah satu atau keduamya
ICS*Dosis rendah
ICS dosis rendah ditambah agonis β_2 aksi panjang
ICS dosis sedang atau dosis tinggi ditambah Agonis β_2 aksi panjang
ICS dosis sedang atau dosis tinggi ditambah Agonis β_2 aksi panjang
Pilihan Kontroler
Leukotriene 0 modifier
ICS dosis tinggi atau sedang
Leukotriene modifier
Pengobatan Anti-IgE
ICS dosis rendah ditambah anti-??/????
Teofilin lepas lambat
ICS dosis rendah ditambah teofilin lepas lambat

*ICS = inhalasi glucocorticosteroids
0 = Antagonis reseptor atau inhibitor syntesis

Gambar 1. Penatalaksanaan berdasarkan kontrol pada anak > 5 tahun, remaja dan dewasa



silahkan pilih salah satu jawaban yang sesuai dengan kondisi asma Anda. Berikan tanda silang (x).

Pertanyaan 1 Dalam 4 minggu terakhir seberapa sering penyakit asma **mengganggu** anda untuk melakukan **pekerjaan** sehari-hari di kontor, di sekolah, atau di rumah?

Selalu ①	**Sering** ②	**Kadang-kadang** ③	**Jarang** ④	**Tidak pernah** ⑤	

Pertanyaan 2 Dalam 4 minggu terakhir seberapa sering anda mengalami **sesak napas?**

lebih 1 kali sehari ①	**Sekali sehari** ②	**3-6 kali seminggu** ③	**1-2 kali seminggu** ④	**Tidak pernah** ⑤	

Pertanyaan 3 Dalam 4 minggu terakhir seberapa sering gejala asma (bengek, batuk-batuk, sesak napas, nyeri dada atau rasa tertekan di dada) menyebabkan **Anda terbangun di malam hari** atau lebih awal dari biasanya

4 kali atau lebih dalam seminggu ①	**2-3 kali dalam seminggu** ②	**seminggu sekali** ③	**1-2 kali sebulan** ④	**Tidak pernah** ⑤	

Pertanyaan 4 Dalam 4 minggu terakhir seberapa Anda menggunakan **obat semrot** atau **obat minum** (tablet/sirup) untuk melegakan pernapasan?

3 kali atau lebih sehari ①	**1-2 kali sehari** ②	**2-3 kali seminggu** ③	**1 kali seminggu atau kurang** ④	**Tidak pernah** ⑤	

Pertanyaan 5 Bagaimana Anda sendiri menilai tingkat **kontrol/kendali** asma anda dalam 4 minggu terakhir?

Tidak terkontrol sama sekali ①	**kurang terkontrol** ②	**Cukup terkontrol** ③	**Terkontrol dengan baik** ④	**Terkontrol sepemuhnya** ⑤	
				TOTAL SKOR >	

Gambar 2. Tes kontrol asma

anti IgE dapat menurunkan berat asma, pemakaian obat anti asma, kunjungan ke gawat darurat karena serangan asma akut, dan kebutuhan rawat inap.

Pengobatan asma berdasarkan sistem wilayah bagi pasien. Sistem pengobatan ini dimaksudkan untuk memudahkan pasien mengetahui perjalanan dan kronisitas asma, memantau kondisi penyakitnya, mengenal tanda-tanda dini serangan asma, dan dapat bertindak segera mengatasi kondisi tersebut. Dengan menggunakan *peak flow meter* pasien diminta mengukur secara teratur setiap hari dan membandingkan nilai APE yang didapat pada waktu itu dengan nilai terbaik APE pasien atau nilai prediksi normal.

4. Merencanakan pengobatan asma akut (serangan asma)

Serangan asma ditandai dengan gejala sesak napas, batuk, mengi, atau kombinasi dari gejala-gejala tersebut. Derajat serangan asma bervariasi dari yang ringan sampai berat yang dapat mengancam jiwa. Serangan bisa mendadak atau bisa juga perlahan-lahan dalam jangka waktu berhari-hari. Satu hal yang perlu diingat bahwa serangan asma akut menunjukkan rencana pengobatan jangka panjang telah gagal atau pasien sedang terpajan faktor pencetus.

Tujuan pengobatan serangan asma yaitu :

- Menghilangkan obstruksi saluran napas dengan segera
- Mengatasi hipoksemia
- Mengembalikan fungsi paru ke arah normal secepat mungkin
- Mencegah terjadinya serangan berikutnya
- Memberikan penyuluhan kepada pasien dan keluarganya mengenai cara-cara mengatasi dan mencegah serangan asma

Dalam penatalaksanaan serangan asma perlu diketahui lebih dahulu derajat beratnya serangan asma baik berdasarkan cara bicara, aktivitas, tanda-tanda fisis, nilai APE, dan bila mungkin analisis gas darah seperti terlihat pada tabel 2. Hal lain yang juga perlu diketahui apakah pasien termasuk pasien asma yang berisiko tinggi untuk kematian karena asma, yaitu pasien yang :

- sedang memakai atau baru saja lepas dari kortikosteroid sistemik
- riwayat rawat inap atau kunjungan ke unit gawat darurat karena asma dalam setahun terakhir
- gangguan kejiwaan atau psikososial
- pasien yang tidak taat mengikuti rencana pengobatan

Pengobatan Asma Akut

Prinsip pengobatan asma akut adalah memelihara saturasi oksigen yang cukup ($Sa\ O_2 \geq 92\%$) dengan memberikan oksigen, melebarkan saluran napas dengan pemberian bronkodilator aerosol (agonis beta 2 dan Ipratropium bromida) dan mengurangi inflamasi serta mencegah kekambuhan dengan memberikan kortikosteroid sistemik. Pemberian oksigen 1-3 liter/menit, diusahakan mencapai $Sa\ O_2 \geq 92\%$, sehingga bila penderita telah mempunyai $Sa\ O_2 \geq 92\%$ sebenarnya tidak lagi membutuhkan inhalasi oksigen.

Bronkodilator khususnya agonis beta 2 hirup (kerja pendek) merupakan obat anti-asma pada serangan asma, baik dengan MDI atau *nebulizer*. Pada serangan asma ringan atau sedang, pemberian aerosol 2-4 kali setiap 20 menit cukup memadai untuk mengatasi serangan. Obat-obat anti-asma yang lain seperti antikolinergik hirup, teofilin, dan agonis beta 2 oral merupakan obat-obat alternatif karena mula kerja yang lama serta efek sampingnya yang lebih besar. Pada serangan asma yang lebih berat, dosis agonis beta 2 hirup dapat ditingkatkan. Sebagian peneliti menganjurkan pemberian kombinasi Ipratropium bromida dengan salbutamol, karena dapat mengurangi perawatan rumah sakit dan mengurangi biaya pengobatan.

Kortikosteroid sistemik diberikan bila respons terhadap agonis beta 2 hirup tidak memuaskan. Dosis prednisolon yang diberikan berkisar anatara 0,5-1 mg/kgBB atau ekuivalennya. Perbaikan biasanya terjadi secara bertahap, oleh karena itu pengobatan diteruskan untuk beberapa hari. Tetapi bila tidak ada perbaikan atau minimal, pasien segera dirujuk ke fasilitas pengobatan yang lebih baik.

Pasien harus segera dirujuk bila :

- Pasien dengan risiko tinggi untuk kematian karena asma.
- Serangan asma berat APE < 60% nilai prediksi.
- Respons bronkodilator tidak segera, dan bila ada respons hanya bertahan kurang dari 3 jam.
- Tidak ada perbaikan dalam waktu 2-6 jam setelah mendapat pengobatan kortikosteroid.
- Gejala asma makin memburuk.

5. Penatalaksanaan asma pada kondisi khusus

Beberapa keadaan pada asma yang perlu mendapat perhatian khusus apabila pasien asma juga mengalami kehamilan, pembedahan, rinitis, sinusitis, refluks gastroesofagal, dan anafilaksis.

Kehamilan

Asma yang tidak terkontrol akan berdampak pada janin, menyebabkan kematian perinatal, prematuritas dan berat lahir rendah. Secara umum dapat dikatakan wanita hamil

Tabel 2. Klasifikasi Derajat Beratnya Serangan Asma

	Ringan	**Sedang**	**Berat**
Aktivitas	Dapat berjalan Dapat berbaring	Jalan terbatas Lebih suka duduk	Sukar berjalan Duduk membungkuk ke depan
Bicara	Beberapa kalimat	Kalimat terbatas	Kata demi kata
Kesadaran	Mungkin terganggu	Biasanya terganggu	Biasanya terganggu
Frekuensi napas	Meningkat	Meningkat	Sering > ٣٠ kali/menit
Retraksi otot-otot bantu napas	Umumnya tidak ada	Kadang kala ada	Ada
Mengi	Lemah sampai sedang	Keras	Keras
Frekuensi nadi	<100	100-120	>120
Pulsus paradoksus	Tidak ada (< ١٠mmHg)	Mungkin ada (10- 25 mmHg)	Sering ada (> 25 mmHg)
APE sesudah bronkodilator (% prediksi)	> 80%	60-80%	< 60%
$PaCO_2$	< 45 mmHg	< 45 mmHg	< 45 mmHg
SaO_2	> 95%	91-95%	<90%

Keterangan: Dalam menentukan klasifikasi tidak seluruh parameter harus dipenuhi.

dengan asma yang terkontrol prognosisnya sama dengan wanita hamil yang tidak asma. Oleh karena itu pemakaian obat-obat antiasma untuk memperoleh kontrol asma dapat diterima, meskipun keamanannya pada kehamilan belum terbukti. Dengan demikian penatalaksanaan asma pada kehamilan di tujukan untuk memperoleh kontrol asma.

Pembedahan

Komplikasi pembedahan juga ditentukan oleh beratnya asma sewaktu operasi. Lokasi operasi dimana daerah torak dan abdomen atas mempunyai risiko yang paling besar serta jenis anestesi dengan intubasi mempunyai risiko yang lebih tinggi. Penilaian sebaiknya dilakukan beberapa hari sebelum operasi, agar bila terjadi kelainan dapat diatasi sebelum operasi. Kortikosteroid sistemik oral dapat diberikan bila pada fungsi paru menunjukkan adanya obstruksi. Demikian pula pasien asma yang 6 bulan terakhir mendapat kortikosteroid sistemik, perlu mendapat perlindungan dengan 100mg hidrokortison sebelum operasi. Steroid mulai dikurangi 24 jam setelah operasi.

Rinitis dan Sinusitis

Pada pasien asma perlu dipikirkan adanya rinitis, sinusitis dan polip hidung, dan sebagainya karena mempunyai hubungan yang erat. Sekitar 70-80% pasien asma mempunyai gejala rinitis, sebaliknya sekitar 30% pasien rinitis mempunyai asma. Untuk kepastian diagnosis sinusitis dianjurkan pemeriksaan CT Scan sinus paranasal. Perlu diwaspadai adanya asma, rinitis dan polip hidung yang sering disertai alergi terhadap asam asetil saliksilat. Infeksi saluran napas atas yang disebabkan virus sering memicu terjadinya serangan asma. Pengobatan tidak berbeda dengan serangan asma yang disebabkan oleh faktor pencetus lainnya.

Refluks Gastroesofageal

Refluks gastroesofagal perlu dipikirkan terutama pada pasien asma yang sulit di kontrol. Penanganan keadaan ini diharapkan mengurangi gejala asma. Pengobatan yang dianjurkan yaitu porsi makanan yang sedikit tetapi sering, hindari makan atau minum sebelum tidur, hindari makanan yang berlemak, alkohol, teofilin dan agonis beta$_2$ oral. Berikan "*Proton Pump Inhibitor*" atau antagonis H$_2$, serta tidur dengan tempat tidur bagian kepala yang ditinggikan.

Anafilaksis

Kejadian anafilaksis bisa terjadi pada pasien asma, sehingga pada serangan asma yang resisten terhadap pengobatan perlu dicari gejala-gejala lain dari anafilaksis. Sekali diagnosis anafilaksis ditegakkan, pengobatan utamanya adalah epinefrin atau adrenalin 0.3 ml IM yang dapat diulangi beberapa kali.

REFERENSI

Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab an anti-IgE antibody on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy. 2005; 60:302-8.

Fieal SB. Pulmonary diseases. In: Myers AR, editor. Medicine. 2nd edition. Philadelphia: Harvard Publishing; 1994. p. 61-95.

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Cited 2007 October 12]. Available from: www.ginaasthma.org.

Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Denis Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omilizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115:459-65.

Jariwala G, Hartlly JPR, Ree.s PJ, Mc Donald JB, Waiters EH. Epidemiology of asthma and asthma death. In: Jariwalla G, editor. Asthma. Lancaster MTP Press Limited; 1988. p. 11-58.

Mc Connel WD, Holgate ST. The definition of asthma: its relationship to other chronic obstructive lung diseases. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, editors. Asthma. 4th edition. London: Arnold; 2000. P.1-31.

National Heart, Lung and Blood Institute US Department of Health and Human Services/WHO. Global initiative for asthma. Publication No.95, 3859; 1995. p. 1-176.

NHLBI/WHO Workshop report. Global strategy for asthma management and prevention 1995. NIH Publication No. 02-3659. Revised 2004. p. 1-182.

Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. A review. Chest. 2004; 125:1081-102.

Rodrigo GJ, Rodrigo C. First line therapy for adult's patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. Am J Resp Crit Care Med. 2000; 161:1862-8.

Sundaru H, Sukmana N. Epidemiologi asma di Indonesia. Majalah Kesehatan Masyarakat Indonesia. 1990; 19:177-81.

Sundaru H. Kontrol asma sebagai tujuan pengobatan asma masa kini. Pidato pada upacara pengukuhan sebagai guru besar tetap dalam bidang ilmu penyakit dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.

Susilowati J. Uji Keandalan dan kesahihan kuesioner tes kontrol asma pada pasien asma dewasa [tesis]. Jakarta: Program Studi Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.

64

ASMA AKIBAT KERJA

Teguh H. Karjadi

PENDAHULUAN

Asma akibat kerja merupakan penyakit paru akibat kerja yang sering dijumpai terutama di negara maju. Hal ini tergambar dari laporan di Kanada pada tahun 1977 dan 1986. Pada tahun 1977 asma akibat kerja merupakan penyakit paru akibat kerja menempati urutan dibawah asbestosis dan silikosis dan pada tahun 1986 menjadi urutan teratas melampaui asbestosis dan silikosis. Prevalensi di masyarakat umum tak diketahui secara pasti, akan tetapi di Amerika Serikat ± 15 % dari populasi penderita asma bronkial mempunyai hubungan dengan faktor lingkungan kerjanya. Di Eropa 5-10%, Finlandia 17-29%.[1,2] Prevalensi asma akibat kerja di dalam lingkup polulasi jenis industri tergambar sebagai berikut :[2,3,4,5,6]

- "*Baker asma*" (akibat tepung terigu), dilaporkan dari beberapa penelitian dapat mencapai 25-30% dari pekerja yang terpapar.
- Alergi lateks pada tenaga medis didapat sebesar 17%
- Asma pada pekerja pengecatan otomotif sebesar 17% dibanding 3,2% pada kelompok kontrol.[5]
- Sebesar 25% pekerja industri detergen yang terpapar enzim bahan detergen mengalami ganguan pernapasan.
- Pada industri yang menggunakan bahan kimia isosianat (otomotif, pesawat terbang, kereta api) didapat 10% dari pekerjanya menderita asma akibat kerja.

Lebih dari 250 agen (polutan) organik dan anorganik di lingkungan tempat kerja diduga sebagai pencetus terjadinya asma akibat kerja.[2,7]

Termasuk di dalamnya bahan-bahan dibawah ini ;

- Debu organik dengan berat molekul besar seperti tanaman, protein hewan, sayuran, lateks alam, tepung, ikan, kepiting dll.
- Bahan kimia dengan berat molekul kecil seperti disosianat, garam platinium, nikel, coloponi, obat, debu kayu dan lain-lain.
- Bahan iritan seperti gas klorin, sulfur dioksida, asap kebakaran.

Asma akibat kerja mempunyai dampak besar terhadap penderitanya karena inflamasi yang timbul pada bronkus akan bertahan lama meskipun penderitanya sudah dikeluarkan dari lingkungan kerjanya. Akibat inflamasi yang terjadi maka gejala klinis asma akan terus menetap meskipun sudah tidak terpapar alergen/ agen di tempat kerja.[4,8]

DEFINISI DAN KLASIFIKASI [1,6,,8,9,10,11]

Definisi asma akibat kerja adalah adanya gangguan aliran udara pernafasan dan hipereaktivitas bronkus akibat agen (polutan) spesifik ditempat kerja dan bukan di luar tempat kerja. Agen (polutan) tersebut dapat berupa gas, debu, kabut, maupun uap. Bila mengacu pada definisi diatas maka pekerja yang mempunyai asma atau riwayat pernah menderita asma sebelumnya dan kemudian menjadi lebih buruk setelah terpapar polutan tempat kerja atau yang disebut *Work Exacerbated Asthma* (WEA), tidak termasuk didalamnya. Oleh karena itu maka asma yang dihubungkan dengan tempat kerja dibagi dua katagori yaitu asma akibat kerja dan asma yang diperburuk oleh lingkungan kerja. Selain dua katagori diatas juga dikenal pembagian menurut masa laten (waktu yang dibutuhkan dari mulai terpapar sampai timbulnya klinis asma). Menurut kategori ini asma akibat kerja, dapat dibagi menjadi yang disertai dan tidak disertai masa laten.

ASMA AKIBAT KERJA DISERTAI MASA LATEN

Asma akibat kerja yang disertai masa laten biasanya disebabkan oleh paparan agen dengan berat molekul besar (*High Molecular Weight/ HMW*) dan sebagian juga oleh agen dengan berat molekul ringan (*Low Molecular Weight/* LMW). Mekanisme terjadinya asma dengan masa laten melalui proses imunologi dengan terbentuknya IgE (reaksi hipersensitivitas tipe I), meskipun sebagian kecil terutama agen dengan berat molekul kecil (LMW) susah dibuktikan terbentuknya Ig E. Sampai saat ini susah diterangkan proses yang terjadi pada asma akibat kerja yang tidak ditemukan adanya IgE terhadap polutan yang ada ditempat kerja. Salah satu teori mengatakan bahwa polutan yang terjadi mempunyai berat molekul yang kecil (hapten) sehingga tidak dapat ditemukan Ig E terhadap bahan tersebut .

ASMA AKIBAT KERJA TIDAK DISERTAI MASA LATEN

Asma akibat kerja tanpa masa laten (asma akibat kerja non imunologi) tersering disebabkan oleh mekanisme iritasi. Timbul dalam waktu singkat disebabkan oleh bahan gas/ kimia dengan konsentrasi amat tinggi, yang menyebabkan gangguan pernafasan dan hipereaktivitas bronkus.

Contoh: RADS (*Reactive Airway Dysfunction Syndrome*).[12]

PATOFISIOLOGI [2,4,12,13,14]

1. Iritasi langsung

Iritasi menjadi provokasi langsung terjadinya asma bronkial. Bahan tersering yang dapat menyebabkan iritasi adalah asam hidroklorin, sulfur dioksida, amoniak. Bahan tersebut dipakai dalam industri perminyakan dan kimia. Pekerja yang sudah mempunyai kelainan pernafasan lain lebih mudah terserang asma akibat kerja jenis ini.

2. Alergi

Alergi memainkan peran penting pada sebagian besar asma bronkial akibat kerja. Patofisiologinya sama dengan asma bronkial umumnya melalui hipereaktifitas tipe I (IgE). Bahan polutan dengan berat molekul besar (>5000 dalton) biasanya melalui mekanisme ini yaitu terbentuknya IgE spesifik terhadap bahan tersebut dan pada pemeriksaan tes kulit (*Prick test*) memperlihatkan hasil positif. IgE spesifik yang terbentuk bila berikatan dengan antigen (polutan) akan menyebabkan sel *mast* dan sel inflamasi lain mengeluarkan mediator seperti histamin, *eosinophilic chemotatic factor* (ECF-A), *Neutrophil chemotatic factor* (NCF-A) dll sehingga terjadi proses inflamasi. Mediator tersebut ditemukan pada cairan BAL (*Broncho alveolar lavage*) pasien asma yang diprovokasi oleh alergen tempat kerja. Pada agen/ polutan dengan berat molekul rendah (< 5000 dalton) tidak selalu ditemukan IgE spesifik, oleh karena diperkirakan alergen tersebut hanya berupa hapten dan harus berkonjugasi dengan protein lain untuk menjadi alergen, sehingga tidak mudah menemukan IgE yang menyebabkan asma. Akan tetapi pada pemeriksaan BAL pasien-pasien tersebut menunjukan mediator yang sama seperti asma yang disebabkan oleh berat molekul besar. Oleh sebab itu meskipun tak ditemukan IgE, tetap terbukti bahwa terjadi reaksi imunologis (inflamasi) pada pasien tersebut.

3. Farmakologik

Inhalasi udara tempat kerja dapat menyebabkan terjadinya akumulasi bahan kimia yang ada dalam tubuh seperti histamin atau asetil kolin. Akumulasi dalam paru-paru menyebabkan terjadinya asma bronkial. Sebagai contoh insektisida yang digunakan dalam industri pertanian dapat menyebabkan terbentuknya asetilkolin dan menyebabkan kontraksi otot pernafasan sehingga terjadi konstriksi saluran nafas.

KLINIS

Klinis yang terjadi sama seperti asma bronkial pada umumnya yaitu adanya batuk-batuk, sesak nafas, mengi, yang kadang disertai rinitis dan mata gatal. Pada asma derajat berat serangan dapat bervariasi.[15] Serangan asma pada pekerja dapat terjadi segera setelah terpapar alergen/ agen (1-2 jam setelah terpapar) dalam hal ini sewaktu ditempat kerja (*immediate type*), dan dapat juga beberapa jam (4-12 jam) setelah terpapar alergen/agen dalam hal ini pekerja tersebut sudah berada diluar lingkungan kerja (*delayed type*) misalnya; di rumah. Dapat pula terjadi serangan ditempat kerja dan diluar tempat kerja (tipe ganda). Asma akibat kerja biasanya ditandai dengan adanya gejala klinis yang memburuk pada hari-hari kerja dan membaik pada hari libur, kemudian akan memburuk lagi bila mulai masuk kerja setelah libur.

DIAGNOSIS

Diagnosis asma akibat kerja pada prinsipnya adalah menghubungkan gejala klinis asma dengan lingkungan kerja. Oleh karenanya dibutuhkan suatu anamnesis yang baik dan pemeriksaan penunjang yang tepat dalam mendiagnosis asma akibat kerja.

- Anamnesis yang teliti mengenai apa yang terjadi di lingkungan kerjanya merupakan hal penting yang harus diketahui seperti: kapan mulai bekerja ditempat saat ini, apa pekerjaan sebelum ditempat kerja saat ini, apa yang dikerjakan setiap hari, proses apa yang terjadi di tempat kerja, bahan-bahan yang dipakai dalam proses produksi serta data mengenai bahan tersebut. Dan yang tak kalah penting adalah peninjauan lapangan oleh pemeriksa (dokter) untuk lebih memahami situasi lapangan. Selain anamnesis mengenai tempat kerja, yang perlu juga diketahui adalah mengenai klinis yang terjadi. Kapan mulai timbulnya keluhan, bila dihitung mulai masuk tempat tersebut atau yang kita kenal sebagai masa laten. Masa laten dapat terjadi beberapa minggu sampai beberapa tahun, akan tetapi tersering 1-2 tahun.Klinis sesak, batuk, mengi dapat timbul sewaktu kerja, setelah kerja (sore maupun malam) atau timbul keduanya. Bila frekuensi serangan lebih sering/memburuk sewaktu hari kerja dibandingkan hari libur atau akhir minggu maka dapat diduga asma yang timbul berhubungan dengan tempat kerja.[2,8,16,17,18]

- Pemeriksaan penunjang

  Spirometri adalah pemeriksaan FEV1 sebelum dan sesudah shift. Dikatakan positif bila terjadi penurunan FEV1 sebesar lebih dari 5% antara sebelum dan sesudah kerja. Sedang pada orang normal variabilitas tersebut kurang dari 3%. Pemeriksaan ini oleh banyak ahli diragukan sensitivitasnya oleh karena pada suatu penelitian hanya 20% penderita asma yang disebabkan colopony yang turun FEV1nya selama shift kerja (*work shift*). Sedangkan orang yang tidak menderita asma (kontrol) juga mengalami penurunan FEV1 pada 10% dari kelompoknya.

  Cara lain adalah pengukuran FEV1 dan FVC pada pekerja (tersangka asma akibat kerja) yang dikeluarkan dari lingkungan kerjanya dan kemudian dilakukan pengukuran ulang sewaktu pekerja tersebut bekerja kembali. Apabila hasil pengukuran tersebut memperlihatkan adanya perbaikan selama meninggalkan tempat kerja dan didukung oleh perbaikan dalam keluhan maka dapat disimpulkan adanya hubungan keluhan klinis dan tempat kerja. [1,2,5]

  PEFR: Pemeriksaan serial PEFR (*Peak expiratory flow rate*) selama hari-hari kerja dan beberapa hari libur dirumah, merupakan pemeriksaan asma akibat kerja yang terbaik. Dikatakan positif respons bila kurva pengukuran selama hari libur dirumah lebih baik dari sewaktu hari kerja.[1,2,7,14]

- Tes provokasi

  Terdapat 2 macam pemeriksaan tes provokasi:
  - Non spesifik yaitu provokasi bronkus menggunakan histamin atau metakolin. Pada pemeriksaan ini hanya membuktikan adanya hipereaktivitas bronkus.
  - Spesifik yaitu provokasi bronkus menggunakan alergen yang diduga sebagai penyebab. Pemeriksaan ini bila dapat dilaksanakan merupakan cara terbaik membuktikan bahwa alergen tempat kerja merupakan penyebab. Kesulitannya terletak pada penentuan alergen penyebab dan reproduksi dari alergen tersebut bila telah diketahui.

- Tes kulit dan tes serologi

  Pemeriksaan ini dapat dilakukan apabila agen penyebabnya bahan dengan berat molekul besar karena akan merangsang terjadinya reaksi imunologi (IgE). [18,19]
  - Diagnosis banding [1]
    - *Work exacerbated asthma*
    - *Irritant induced asthma*
    - Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)
    - Rinitis akibat kerja
    - Sindrom hiperventilasi dan serangan panik.
    - *Bronchiolitis.*
    - *Pneumonitis hipersensitive*
    - *Eosinophilic bronchitis*

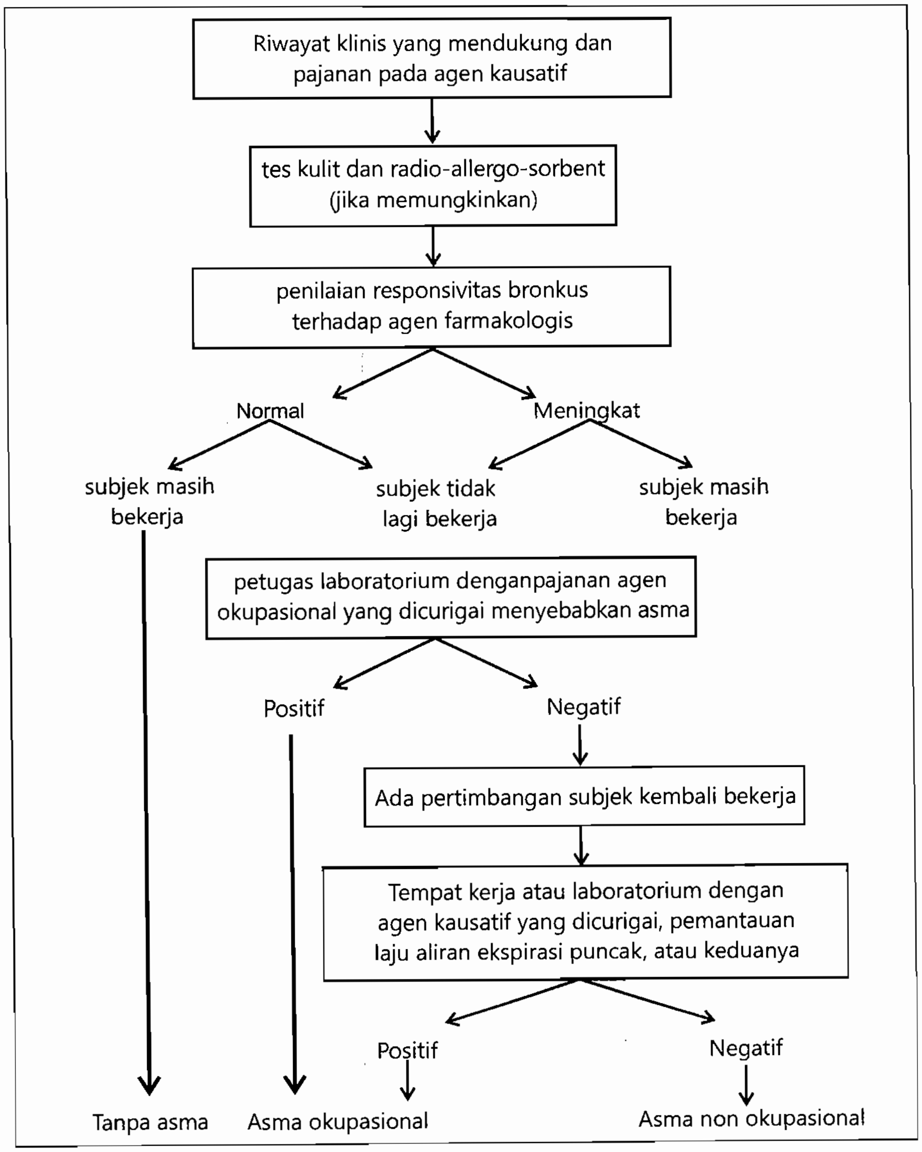
FAKTOR PREDIPOSISI

Seperti diketahui bahwa timbulnya asma adalah hasil interaksi antara faktor pejamu (genetik) dan faktor lingkungan. Faktor predisposisi terjadinya asma akibat kerja adalah atopi dan merokok. Atopi merupakan faktor predisposisi pada asma akibat bahan dengan berat molekul besar dan tidak berlaku pada yang disebabkan oleh bahan dengan berat molekul kecil. Sedangkan merokok pada orang atopi mempermudah sensitisasi alergen dalam lingkungan kerja. [5,11,14].

PENATALAKSANAAN

- Untuk mencegah terjadinya asma akibat kerja maka pemeriksaan kesehatan sebelum kerja, pemakaian alat pelindung, dan pemantauan polutan udara di lingkungan kerja sangat dianjurkan.
- Bila telah terjadi asma akibat kerja, maka pemindahan tempat kerja keluar dari lingkungan kerja merupakan hal penting yang harus dilakukan. Apabila karena sesuatu hal tidak dapat dipindahkan dari lingkungan kerjanya maka harus dilakukan upaya pencegahan dan pemantauan penurunan fungsi paru.

- Evaluasi fungsi paru secara berkala pada pekerja yang sudah menderita asma akibat kerja diperlukan untuk mencegah kecacatan. Klinis asma akan menetap sampai beberapa tahun meskipun pekerja tersebut sudah dikeluarkan dari lingkungan kerjanya.
- Pengobatan medikamentosa pada pasien asma akibat kerja sama seperti asma bronkial pada umumnya.[5,7,11,14,16.]
  - Teofilin, merupakan bronkodilator dan dapat menekan *neutrophil chemotactic factor*. Efektivitas kedua fungsi di atas tergantung dari kadar serum teofilin dalam darah.
  - Beta agonis, merupakan bronkodilator yang paling baik untuk pengobatan asma akibat kerja. Dibanding antagonis kolinergik (ipratrium bromida) efek bronkodilator beta agonis lebih baik.
  - Kombinasi beta agonis dengan ipratroprium bromide pada penelitian yang dilakukan oleh Gustavo,[11] menunjukkan bahwa kombinasi lebih baik memperbaiki fungsi paru dibanding hanya beta agonis saja.
  - Kortikosteroid, dari berbagai penelitian dapat mencegah bronkokontriksi yang disebabkan oleh provokasi bronkus menggunakan alergen. Selain itu juga akan memperbaiki fungsi paru, menurunkan eksaserbasi dan hiperesponsivitas saluran napas yang di sebabkan karena adanya inflamasi. Pada akhirnya pemberian kortikosteroid akan memperbaiki kualitas hidup.


Riwayat klinis yang mendukung dan pajanan pada agen kausatif
tes kulit dan radio-allergo-sorbent (jika memungkinkan)
penilaian responsivitas bronkus terhadap agen farmakologis
Normal
Meningkat
subjek masih bekerja
subjek tidak lagi bekerja
subjek masih bekerja
petugas laboratorium denganpajanan agen okupasional yang dicurigai menyebabkan asma
Positif
Negatif
Ada pertimbangan subjek kembali bekerja
Tempat kerja atau laboratorium dengan agen kausatif yang dicurigai, pemantauan laju aliran ekspirasi puncak, atau keduanya
Positif
Negatif
Tanpa asma
Asma okupasional
Asma non okupasional

Gambar 1. Algoritme Diagnosis Asma Akibat Kerja [1]

Tabel 1. Berbagai Penyebab Asma Akibat Kerja[1]

Agen	**Profesi**	**Tes Kulit**	**IgE Spesifik**
	Berat Molekul Besar		
Produk hewani, serangga, dan hewan coba laboratorium (tikus, mencit, kelinci, marmut)	Dokter hewan laboratorium Pelatih hewan	+	+
Unggas			
Burung merpati, burung betet, ayam	Peternak burung merpati	+	
	Peternak unggas	+	+
	Orang yang memelihara unggas/ burung		
Serangga			
Tungau gandum	Petani gandum	+	
Kecoak	Petugas Laboratorium	+	
Tawon	Peternak ikan	+	
Ngengat dan kupu-kupu	Entomolog	+	
Tumbuhan			
Tepung gandum	Tukang roti, Tukang giling	+	+
Biji kopi	Pabrik makanan olahan	+	+
Biji jarak	Pabrik minyak		+
Teh	Pekerja kebun teh	+	
Daun tembakau	Pabrik pengolah tembakau	+	+
Enzim Biologis			
B. subtilis	Pabrik detegen	+	+
Vegetables			
Permen karet			
Gum Acacia	Tukang cetak	+	
Lainnya			
Kepiting	Tempat olahan kepiting	+	
Udang	Tempat olahan udang	+	+
Berat Molekul Kecil			
Toluene diisosianat	Industri poliuretana, plastik, dan pernis	-	
Difenilmetana diisosianat	*Foundaries*	-	+
Heksametilen diisosianat			-
Debu kayu	Tukang kayu, kontruksi,		
Pohon cedar merah (*Thuja plicata*)	pengrajin lemari,	+	
	pekerja gergaji	+	
California redwood (*sequoia sempervires*)		-	
Mahon (*Shoreal sp*)		-	
Platina	Kilang minyak	+	
Nicel	Penyepuhan	+	
Penisilin	Berkaitan dengan farmasi	-	
Sefalosporin	Berkaitan dengan farmasi	+	
Piperasin hidrokhlorida	Ahli kimia	+	

KESIMPULAN

Asma akibat kerja merupakan penyakit paru akibat kerja yang sering dijumpai.

Mekanisme timbulnya asma melalui jalur iritasi, imunologi dan farmakologi.

Diagnosis ditegakkan dengan menghubungkan klinis asma dengan lingkungan kerja, sehingga anamnesis dan pemeriksaan penunjang yang tepat sangat membantu tegaknya diagnosa.

REFERENSI

1. Cartier A, Sastre J, Clinical Assessment of Occupational Asthma and its Differential Diagnosis. Immunol Allergy Clin N Am 2011; 31: 717-28.
2. Yeung CM. Occupational Asthma. Chest 1990;98:1485-1615
3. Yeung CM, Malo JL. Occupational Asthma. N Engl J 1995;333:107-12.
4. Pacheco K, Glazer S C. Making the diagnosis of occupational asthma : When to suspect it and what to do. Prim Care Clin Pract 2008 ; 35 : 61 – 80
5. Teguh Harjono. Penurunan Arus Puncak Ekspirasi Pada Pekerja Pengecatan Mobil di Jakarta (disertasi akhir PPDS),

FKUI, 1994.
6. Tarlo MS. Occupational Exposures and Adult Asthma. Immunol Allergy Clin N Am 2008 ; 28 : 563-79.
7. Quirce S, Bernstein JA. Old and New Cause of Occupational Asthma. Immunol Allergy Clin N Am 2011 ; 31 ; 677-98.
8. Tarlo MS, Liss GM. Prevention of occupational asthma-practical implications for occupational physicians. Occupational Medicine 2005 ; 55 : 588-594.
9. Sheppard D, Hughson W. Occupational lung Diseases in La Dou J. editor. Occupational Medicine Conneticut. Prentice Hall Int. Inc; 1990:221-36.
10. Shelden S. Determination of Airway Hyperreactivity to Allergens and other. Bronchoconstrictive Substance in Baddana JE. Editor: Occupational Asthma. Philadelphia. Hanley & Belfus INC;1992:35-48.
11. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri M L, Mapp E C. Mechanisms of occupational asthma. JACI 2009 ; 123 : 531-42.
12. Gautrin D, Boulet LP, Boutet M, et al. Is Reactive Airways Dysfunction Syndrome a variant of Occupational Asthma. JACI 1994;93:12-22.
13. Tips to Remember : Occupational asthma. AAAI. 2001
14. Gustavo J R,Carlos R. First line teraphy for adult patiens with acute asthma receiving a multiple dose protocol of Ipratrium Bromide plus Albuterol in the emergency department. Am.J. Respir. Crit Care Med 2000 ; 161: 1862-8.
15. Mapp EC, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri M L. Occupational Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 172 : 280 - 305
16. Moscato G, Malo J-L, Bernstein D. Diagnosing occupational sthma : how, how much, how far. Eur Respir J 2003 ; 21 : 879 - 85.
17. Glazer GS, Pacheco K . Making the Diagnosis of Occupational Asthma : When to Suspect It and What to Do. Prim Care Clin Office Pract ;35: 61-80.
18. Dykewicz S M. Occupational Asthma : Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. JACI 2009 ; 123 : 519 - 28.
19. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, Tarlo S, Rowe BH. Asystemic Review of the Diagnosis of Occupational Asthma. Chest 2007 ; 131 : 569 - 78.

65

URTIKARIA DAN ANGIOEDEMA

Ari Baskoro, Gatot Soegiarto, Chairul Effendi, PG.Konthen

DEFINISI

Urtikaria: Suatu kelainan yang terbatas pada bagian superfisial kulit berupa bentol (*wheal*) yang berbatas jelas dengan dikelilingi daerah yang *eritematous*. Pada bagian tengah bentol tampak pucat. Biasanya kelainan ini bersifat sementara (*transient*), gatal dan bisa terjadi di manapun di seluruh permukaan kulit.

Angiodema: Edema lokal dengan batas yang jelas yang melibatkan lapisan kulit yang lebih dalam (jaringan subkutan), bila dibandingkan pada urtikaria. Bisa terjadi di manapun, tetapi paling sering pada daerah mulut, kelopak mata dan genitalia.

Urtikaria dan *angioedema* merupakan edema *nonpitting* yang dapat terjadi secara tersendiri atau bersamaan. Selain di kulit, kelainan yang sama dapat terjadi pada permukaan mukosa gastrointestinal ataupun saluran napas atas. Episode urtikaria/angioedema yang berlangsung kurang dari 6 minggu disebut urtikaria/ angioedema akut. Dan bila proses tersebut menetap lebih dari 6 minggu, disebut kronik.

PENDAHULUAN

Dalam sejarahnya, urtikaria dikenal pertama kali oleh para pengamat di bidang medis seperti Hippocrates, Pliny dan Celsus. Terminologi urtikaria pertama kali dipergunakan secara luas pada abad 18 masehi.

Urtikaria dikenal juga sebagai penyakit kulit dengan bentol-bentol kemerahan sebagai akibat proses alergi. Bentuk kelainan klinisnya amat bervariasi dengan ukuran beberapa milimeter hingga berdiameter beberapa sentimeter. Lesi ini bisa bersifat terlokalisir seperti pada urtikaria fisik maupun, meluas atau menggabung menjadi satu membentuk *giant urticaria*. Serangan urtikaria bisa terus menerus atau munculnya kadang-kadang saja. Biasanya berlangsung sekitar 30 menit (misalnya pada urtikaria fisik) hingga beberapa hari pada urtikaria vaskulitis. Namun jarang sekali progresif menjadi reaksi anafilaksis.

Secara umum keluhan pasien urtikaria hanya merasakan gatal, tetapi pada episode serangan urtikaria yang berat dapat mengeluh badan terasa lelah, gangguan pencernaan dan menggigil. *Angioedema* merupakan spektrum urtikaria yang terjadi pada lapisan kulit yang lebih dalam, lebih sering terasa nyeri dibanding gatal dengan waktu penyembuhan yang relatif lebih lama.

INSIDEN

Walaupun dapat terjadi pada setiap umur, namun urtikaria dan *angioedema* meningkat insidennya setelah dewasa dan mencapai puncaknya pada usia dekade ketiga. Suatu survei pada pelajar sekolah, memperkirakan sekitar 15-20% pelajar pernah mengalami urtikaria/*angioedema*. Mungkin frekuensinya lebih dari angka-angka tersebut, mengingat kelainan ini bersifat dapat hilang sendiri dan jarang memerlukan pertolongan secara medis, apalagi kalau hanya terbatas pada kulit. Belum ada data insiden urtikaria dan *angioedema* yang terjadi di Indonesia.

ETIOLOGI DAN FAKTOR PREDISPOSISI

Pada waktu-waktu tertentu terjadi peningkatan insiden urtikaria/*angioedema*. Hal ini terutama pada pasien-pasien dengan alergi saluran napas musiman sebagai akibat inhalasi tepung sari, serpihan kulit hewan dan spora jamur. Selain dicetuskan bahan-bahan inhalan, dapat juga dicetuskan makanan tertentu seperti buah-buahan, udang, ikan, produk susu, coklat, kacang-kacangan dan obat-obatan. Bahan-bahan tersebut dapat mencetuskan reaksi anafilaksis dengan keluhan yang menonjol pada sistem kardiovaskular dan gastrointestinal, selain dapat juga mengakibatkan urtikaria kronik. Urtikaria kronik yang disebabkan oleh alergi makanan dengan perantaraan IgE hanya mencakup 1% kasus. Sisanya dengan penyebab yang sangat heterogen. Ada terminologi *pseudoallergy* atau hipersensitivitas non alergi terhadap bahan-bahan *pseudoallergen*. Gejala urtikaria sebagai akibat *pseudoallergy* ini sangat menyerupai hipersensitivitas tipe 1, tetapi mekanismenya sangat berbeda. Urtikaria kronik sering dikaitkan dengan bahan-bahan makanan yang mengandung *pseudoallergen*, selain penyakit autoimun dengan didapatkannya autoantibodi terhadap tiroid atau reseptor IgE. Bahan-bahan makanan seperti ini bisa mencetuskan manifestasi klinis urtikaria, diduga melalui mekanisme kerusakan fungsi *barrier* mukosa gastroduodenal. Apakah infeksi *H.pylori* ikut berperan dalam hal ini, masih memerlukan penelitian yang lebih mendalam. Infeksi lainnya seperti Hepatitis B dan C pada beberapa laporan dapat menyebabkan urtikaria, walaupun dengan etiopatogenesis yang belum jelas. Oleh karena itu masih diperlukan data dan penelitian yang lebih intensif. Pencetus urtikaria lainnya yang mungkin adalah rangsangan fisik seperti dingin, panas, sinar matahari, latihan fisik/olah raga dan iritasi mekanik. Dermografisme dapat dicetuskan oleh goresan yang cepat dari benda keras tertentu dengan membentuk gambaran urtikaria yang linear, walaupun ini tidak dipengaruhi oleh status atopi pasien. Membawa tas yang cukup berat, merupakan rangsangan timbulnya *pressure urticaria* pada bahu. Demikian juga berlari atau mengangkat beban, dapat mencetuskan *pressure urticaria* pada kaki dan lengan. Demam, mandi air hangat atau olah raga di mana terjadi peningkatan temperatur tubuh, dapat mencetuskan urtikaria kolinergik. *Cold urticaria* dapat timbul sebagai akibat pajanan terhadap udara dingin, es batu, bahkan dapat mengarah pada kolaps vaskular bila berenang pada air dingin. Pemicu lain adalah cahaya (*solar urticaria)*, air pada temperatur berapapun (*aquagenic urticaria*) dan bahan kimia tertentu (*contact urticaria*). Alergi terhadap bahan-bahan karet alam seperti lateks, merupakan masalah tersendiri bagi pekerja medis. Timbulnya manifestasi klinis *contact urticaria* seperti ini, melalui hipersensitivitas tipe 1.

Pada *angioedema*, perlu dilihat ada atau tidaknya bentol-bentol (*wheals*) yang menyertai. Bila disertai adanya urtikaria, dapat dikatakan *angioedema* tersebut merupakan bagian dari urtikaria yang kebetulan terjadi bersamaan. Tetapi bila *angioedema* yang terjadi tanpa disertai adanya urtikaria, perlu dipikirkan kemungkinan keterkaitannya dengan kadar *C1 inhibitor*. Angioedema dengan kadar *C1 inhibitor* yang normal, umumnya penyebabnya tidak diketahui (idiopatik). Walaupun demikian perlu dipertimbangkan kemungkinannya akibat penggunaan obat (aspirin, *ACE inhibitor*, OAINS) atau *episodic angioedema with eosinophilia* (EAAE).

Apabila didapatkan kadar C1 inhibitor di bawah normal, mungkin bisa diakibatkan oleh faktor yang didapat (misalnya limfoma, lupus eritematosus sistemik) atau bawaan/herediter yang sifatnya diturunkan secara autosomal dominan.

ANATOMI DAN FISIOLOGI KULIT

Sebelum membahas lebih lanjut patogenesis urtikaria/angioedema, akan disinggung secara sepintas tentang anatomi dan fisiologi kulit, dengan harapan dapat mempermudah pemahaman selanjutnya. Kulit merupakan organ yang terluas dengan berbagai macam fungsi selain fungsi perlindungan terhadap dehidrasi, pengaruh lingkungan dan alergen. Komposisi terbanyak pada epidermis adalah keratinosit, sedangkan sel-sel Langerhan mencapai sekitar 2-6% struktur epidermis. Peranan penting sel-sel ini adalah sebagai *antigen presenting cells* yang mengolah antigen. Di bawah epidermis terdapat lapisan dermis yang terdapat pembuluh darah kecil, pembuluh limfe, sel *mast* dan serabut saraf sensoris yang berperanan dalam patogenesis urtikaria.

Akhir serabut saraf di dermis dipersarafi oleh neuron aferen menuju susunan saraf pusat. Rangsangan yang bersifat mekanik terutama dihantarkan oleh serabut saraf bermielin tipe A, sedangkan stimulasi nyeri akan diterima nosiseptor dan dihantarkan melalui serabut saraf tidak bermielin tipe C. Hantaran serabut saraf tipe C ini relatif lebih lambat dibanding serabut saraf tipe A. *Antidromic stimulation* serabut saraf tipe C ini yang berperanan dalam terbentuknya eritema pada urtikaria seperti yang terlihat pada *triple response* dari Lewis. Saat ini terdapat bukti-bukti bahwa proses tersebut diperantarai pelepasan neuropeptida dari akhiran saraf dibanding akibat pengaruh histamin. Histamin sendiri berperan dalam terbentuknya bentol (*wheal*). Sistem simpatis auotonom yang mempersarafi kelenjar keringat lebih banyak memperantarai pelepasan asetilkolin dibanding norepinefrin.

Limfosit normal di dapatkan di lapisan dermis. Walaupun jarang, sejumlah kecil (kurang dari 10%) limfosit cenderung bermigrasi ke epidermis. Selanjutnya limfosit tersebut berdiferensiasi menjadi limfosit yang mempunyai sifat khusus, berdasarkan sitokin yang dikeluarkan serta berperan dalam menentukan macam respons imun pada kulit. Limfosit CD_{4+} yang memproduksi Interleukin-2 (IL-2) dan Interferon-γ (IFNγ) merupakan *T helper* sel tipe 1 (Th 1) yang berperanan sebagai sel efektor pada imunitas selular (*Cell-mediated immunity*). Sebaliknya limfosit CD_{4+} yang memproduksi IL-4, IL-5 dan IL-6 merupakan *T helper* sel tipe 2 (Th2) yang mempunyai peranan penting dalam respons hipersensitivitas yang diperantarai IgE (hipersensitivitas tipe 1). Sel Langerhan, keratinosit dan limfosit kulit merupakan suatu sistem yang saling mempengaruhi dan satu kesatuan ini disebut sebagai *skin associated limphoid tissue* (SALT). Pada urtikaria, sel *mast* telah diketahui sebagai sel efektor, tetapi ternyata limfosit T juga mempunyai peranan. Hal ini terlihat dari penelitian, bahwa pada pasien urtikaria memperlihatkan dominasi sel CD_{4+} dibanding CD_8. Sitokin dari limfosit dan sel *mast* dapat memperantarai peningkatan *vascular adhesion molecules*. *E-selectin* atau *Endothelial Adhesion Molecule-1* dan *Vascular Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) menjadi meningkat yang merupakan respons dini terhadap tekanan pada *delayed-pressure urticaria*.

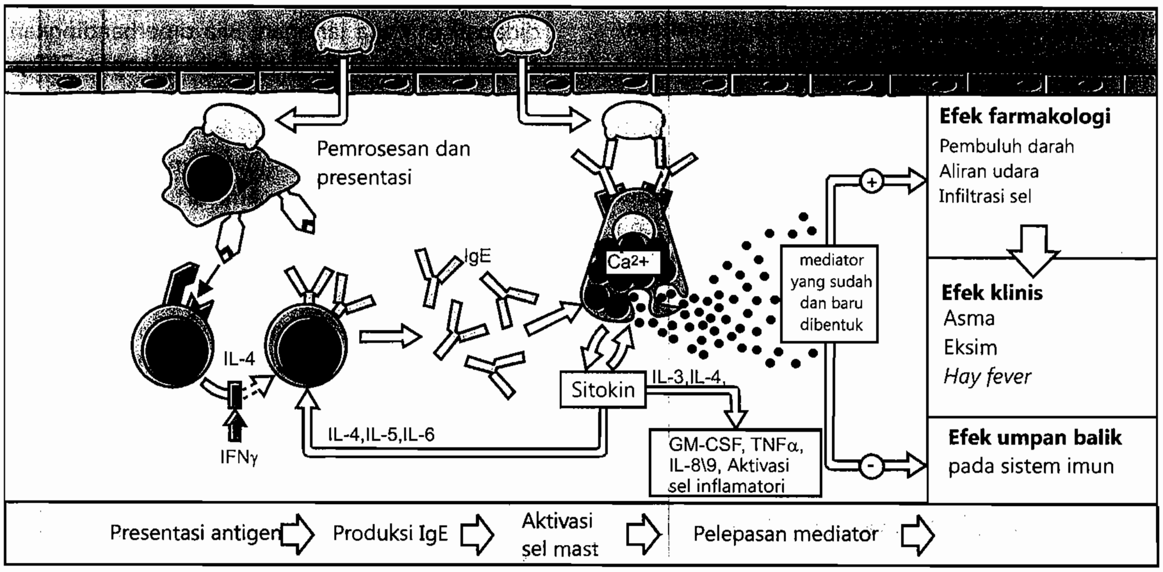
PATOGENESIS

Pada penyakit alergi, sel *mast* memainkan peran yang amat penting. Reaksi hipersensitivitas tipe 1 dan urtikaria/angioedema diawali oleh "tertangkapnya" antigen pada reseptor IgE yang saling berhubungan dan menempel pada sel *mast* atau basofil. Proses selanjutnya terjadi aktivasi sel *mast*/basofil dengan mengeluarkan berbagai macam mediator yang pada akhirnya mengundang sel-sel inflamasi. Sel-sel yang berperan pada reaksi fase lambat termasuk contoh diantaranya eosinofil, netrofil, limfosit dan basofil. Mekanisme tersebut di atas dapat terjadi pada urtikaria yang terjadi akibat makanan tertentu dan pemakaian bahan yang mengandung lateks.

Tabel 1. Bahan-bahan yang Dapat Menyebabkan Pelepasan Histamin dari Sel Mast

No	Jenis bahan	Golongan
1.	Rangsangan imunologis non sitotoksik	Reaksi hipersensitivitas (lateks, kelapa, ikan laut) Otoantibodi yang bekerja pada bagian Fc dari IgE atau secara langsung pada reseptor IgE di sel mast Anafilatoksin C3a dan C5a
2.	Fisiologis	Substansi P *Vasoactive intestinal polypeptida* (VIP)
3.	Obat-obatan	Morfin Kodein Tubokurarin, kurare
4.	Eksperimental	Larutan 48/80 *Calcium ionophore* A_{23187}
5.	Rangsangan sitotoksik	C_{5a} , C_{3a} Surfaktan
6.	Reaksi anafilaktoid	Dekstran Endotoksin Kontras radiologi

Pada 30% pasien urtikaria kronik idiopatik terdapat autcantibodi dari kelas IgG yang memiliki sifat sebagai anti IgE atau anti Fc reseptor IgE. IgG tersebut memiliki kemampuan melepaskan histamin dari sel *mast*, tanpa tergantung dari ada atau tidaknya IgE spesifik pada reseptor sel *mast*.


Pemrosesan dan presentasi
IgE
Ca2+
mediator yang sudah dan baru dibentuk
IL-4
IFNγ
IL-4,IL-5,IL-6
Sitokin
IL-3,IL-4,
GM-CSF, TNFα, IL-8\9, Aktivasi sel inflamatori
+
-
Efek farmakologi
Pembuluh darah
Aliran udara
Infiltrasi sel
Efek klinis
Asma
Eksim
Hay fever
Efek umpan balik
pada sistem imun
Presentasi antigen
Produksi IgE
Aktivasi sel mast
Pelepasan mediator

Gambar 1. Induksi dan mekanisme efektor pada hipersensitivitas Tipe 1

Pengukuran terhadap aktivitas melepaskan histamin ini hanya dapat dilakukan pada pusat-pusat penelitian tertentu. Tes kulit menggunakan serum pasien sendiri (*autologous serum skin test*/ASST) atau plasma pasien yang telah diberi heparin, dapat digunakan sebagai tes penyaring sederhana untuk aktivitas melepaskan histamin dalam darah pasien urtikaria. Ditempat penyuntikan akan timbul bentol dan kemerahan dalam waktu 30-60 menit. Tes ini dapat dikatakan sensitif tetapi tidak spesifik pada pengukuran aktivitas melepaskan histamin oleh basofil. Pada penelitian sebelumnya, ASST yang positif dapat dihasilkan dari pelepasan histamin oleh sel mast kulit tetapi bukan oleh basofil yang berasal dari donor sehat.

Adanya autoantibodi anti IgE ini dapat dideteksi melalui *immunoassay* dengan metode ELISA atau *western blotting*. Selain pada pasien urtikaria kronik, autoantibodi ini bisa didapatkan pada pasien atopi ataupun pasien sehat. Autoantibodi terhadap reseptor Fc IgE juga bisa didapatkan pada pasien dermatomiositis, lupus eritematosus sistemik, pemfigus vulgaris dan pemfigoid bulosa.

Peranan sel *mast* kulit pada urtikaria kronik, untuk pertama kali diperkenalkan oleh Juhlin pada tahun 1967. Dinyatakan bahwa hampir pada semua pasien urtikaria kronik, menunjukkan peningkatan histamin pada lesi urtikaria. Hasil yang sama diperoleh pada kasus *cold urticaria*. Kadar histamin total pada lesi urtikaria ataupun pada kulit yang tanpa lesi, lebih tinggi pada pasien urtikaria kronik dibandingkan pasien tanpa urtikaria. Waktu yang diperlukan sel *mast* untuk melepaskan histamin pada pasien *cold urticaria*, ternyata tidak sesederhana dengan cara menurunkan temperatur kulit sehingga terjadi degranulasi sel *mast* ataupun menghangatkannya sebelum dilakukan tes.

Pada pasien urtikaria, berkembang pendapat mengenai terjadinya peningkatan kemampuan sel *mast* dalam melepaskan histamin serta peningkatan jumlahnya/kadarnya. Keadaan ini dapat diketahui melalui tes kulit menggunakan bahan degranulator sel *mast* yang non spesifik, seperti misalnya larutan 48/80 atau menggunakan kodein (selengkapnya lihat tabel). Peningkatan histamin ini murni akibat degranulasi sel *mast* kulit dan bukan akibat sekunder dari mobilisasi dan stimulasi basofil yang juga dikenal sebagai sumber histamin. Kenyataan ini terlihat dari peningkatan kadar triptase, selain histamin pada cairan urtikaria.

Peranan neuropeptida dalam hal degranulasi sel *mast* belum jelas dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Mungkin saja pada lingkungan mikro di sekitar sel *mast* terjadi peningkatan sitokin, kemokin atau *histamin releasing factors* yang pada gilirannya dapat menurunkan ambang rangsang sel *mast*, sehingga mudah terdegranulasi.

Angioedema diakibatkan oleh peningkatan aktivitas komponen dari komplemen yang mengarah pada pembentukan bahan-bahan vasoaktif dari peptida yang menyerupai kinin dan bradikinin. Trauma mekanik ringan mengaktifkan faktor Hageman (faktor XII) yang mengawali pembentukan plasmin dan kalikrein. Plasmin selanjutnya mengaktifkan C1 dengan pembentukan *C2 kinin-like peptide*, sedangkan kalikrein menghasilkan bradikinin yang berasal dari kininogen. *C1 inhibitor* menghambat fungsi katalitik dari faktor XII aktif, kalikrein dan komponen C1. Dengan demikian bisa dipahami, pada pasien defisiensi *C1 inhibitor*, selama terjadinya serangan klinik *angioedema*, terjadi peningkatan kadar bradikinin. Di lain pihak, kadar C4 komplemen akan menurun. Pada kasus defisiensi *C1 inhibitor* yang didapat bisa dikaitkan adanya penyakit autoimun atau Limfoma.

SEL-SEL INFLAMASI DAN MEDIATOR

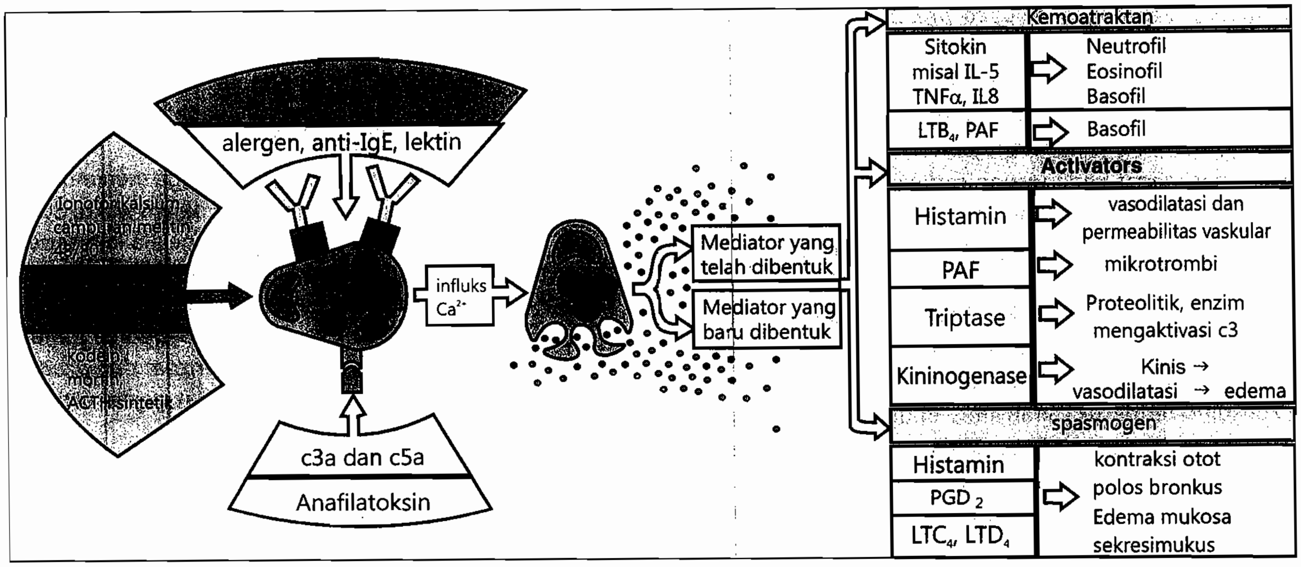
Peranan Sel *Mast*

Sel *mast* diketahui sebagai efektor primer yang menghasilkan histamin pada urtikaria dan angioedema. Selain histamin, sel *mast* menghasilkan berbagai macam mediator yaitu triptase, kimase dan sitokin. Bahan-bahan ini di samping meningkatkan kemampuan degranulasi sel *mast* lebih lanjut, juga terjadi peningkatan aktivitas ELAM dan VCAM. Molekul adesi ini memudahkan migrasi limfosit dan granulosit menuju tempat terjadinya lesi urtikaria.

Peranan Eosinofil

Eosinofil sangat berperanan bila penyebab urtikaria adalah proses alergi, seperti reaksi alergi terhadap obat, makanan atau antigen eksogen. Bersama-sama dengan netrofil, eosinofil merupakan bagian dari infiltrat sel-sel inflamasi pada *delayed pressure urticaria*. Eosinofil secara dominan didapatkan pada jaringan. Bila diperbandingkan, setiap eosinofil pada darah tepi sesuai dengan 300 eosinofil di jaringan. Ada suatu sindrom yang disebut sebagai *Episodic Angioedema Associated With Eosinophilia* (EAAE), berupa *angioedema* yang berulang, penambahan berat badan hingga 15%, demam, urtikaria, lekositosis dan peningkatan eosinofil pada jaringan dan darah tepi. Tidak didapatkan kelainan organ internal dengan perjalanan klinis yang tidak seberat sindrom hipereosinofil.

Bagaimana sebenarnya pengaruh eosinofil pada urtikaria belum sepenuhnya dipahami. Akan tetapi eosinofil merupakan penghasil utama leukotrien C_4 (LTC_4) pada inflamasi alergi. Dengan adanya antagonis terhadap reseptor leukotrien, dapat diketahui dengan jelas peranan leukotrien dalam menimbulkan gejala pada urtikaria kronik. Selain itu, adanya *wheal and flare* dapat ditimbulkan oleh penyuntikan pada kulit dengan protein kationik dari eosinofil.

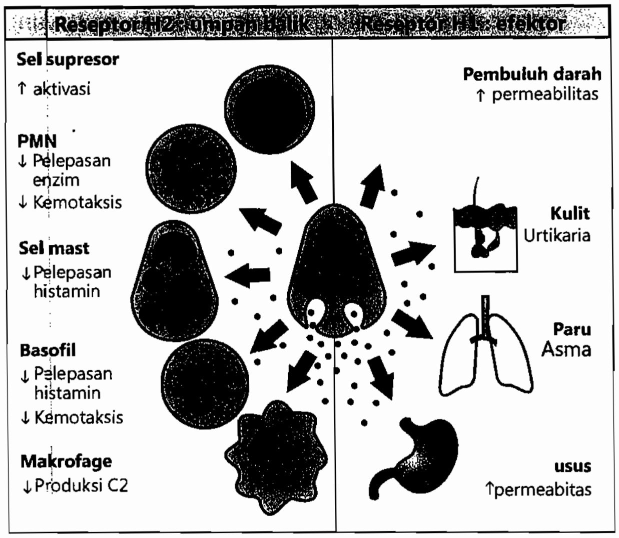

Ionofor kalsium, campuran melitin 48/80
Kodein morfin ACTH sintetik
alergen, anti-IgE, lektin
influks Ca²⁺
c3a dan c5a
Anafilatoksin
Mediator yang telah dibentuk
Mediator yang baru dibentuk
Kemoatraktan
Sitokin misal IL-5 TNFα, IL8
Neutrofil Eosinofil Basofil
LTB4, PAF
Basofil
Activators
Histamin
vasodilatasi dan permeabilitas vaskular
PAF
mikrotrombi
Triptase
Proteolitik, enzim mengaktivasi c3
Kininogenase
Kinis → vasodilatasi → edema
spasmogen
Histamin
PGD2
LTC4, LTD4
kontraksi otot polos bronkus
Edema mukosa
sekresimukus

Gambar 2. Aktivasi sel mast dan pengaruh mediator yang dihasilkan

Ada juga suatu bentuk urtikaria kronik di mana secara histopatologis didominasi oleh sel-sel PMN dan eosinofil tanpa bukti-bukti adanya vaskulitis. Gambaran ini menyerupai reaksi alergi fase lambat. Perbedaannya adalah, reaksi alergi fase lambat timbul beberapa jam setelah rangsangan antigen dan lesi ini dapat berlangsung lebih dari 24 jam. Lesi pada reaksi alergi fase lambat berupa bintul yang lunak, gatal, dan rasa panas/menyengat. Secara histopatologis didapatkan infiltrat yang mengandung netrofil, eosinofil dan limfosit. Tidak didapatkan gambaran vaskulitis. Sebaliknya pada urtikaria vaskulitis, umumnya tampak adanya purpura yang dapat teraba serta gambaran vaskulitis pada pemeriksaan histopatologis.

Peranan Basofil

Pada pasien urtikaria kronik terjadi penurunan jumlah basofil darah tepi. Keadaan ini mungkin terkait dengan adanya proses degranulasi yang ikut andil dalam reaksi urtikaria. Hal lain yang mungkin bisa menerangkan adalah migrasi basofil menuju lesi urtikaria atau menggantikan posisi makrofag setelah mengalami degranulasi parsial. Suatu penelitian menunjukkan bahwa basofil pasien urtikaria melepaskan histamin yang relatif lebih rendah dibanding kontrol orang sehat, ketika dirangsang dengan anti IgE. Mungkin basofil tersebut sebelumnya sudah dalam keadaan desentisasi terhadap adanya autoantibodi yang dapat merangsang pelepasan histamin. Basofil juga berperan pada peningkatan histamin pada fase lambat reaksi hipersensitivitas tipe 1. Pada keadaan tersebut terjadi migrasi basofil menuju kulit dan ini dapat terjadi 6 jam setelah provokasi oleh alergen. Sel *mast* tidak berperanan melepaskan histamin pada fase lambat ini. Secara teknis tidak mudah mendeteksi basofil pada jaringan. Dengan berkembangnya antibodi anti basofil, kendala tersebut dapat diatasi.


Reseptor H2 : umpan balik
Reseptor H1 : efektor
Sel supresor
↑ aktivasi
PMN
↓ Pelepasan enzim
↓ Kemotaksis
Sel mast
↓ Pelepasan histamin
Basofil
↓ Pelepasan histamin
↓ Kemotaksis
Makrofage
↓ Produksi C2
Pembuluh darah
↑ permeabilitas
Kulit
Urtikaria
Paru
Asma
usus
↑permeabitas

Gambar 3. Reseptor histamin dan pengaruhnya

DIAGNOSIS URTIKARIA/ANGIOEDEMA

Untuk membuat diagnosis urtikaria perlu dilakukan anamnesis yang baik terhadap riwayat penyakit, gejala klinis, dan pemeriksaan penunjang.

Riwayat Penyakit

Anamnesis ini sangat penting, terutama menyangkut lamanya keluhan. Bentol-bentol yang berlangsung kurang dari 1 jam, mungkin merupakan suatu *physical urticaria*, dengan perkecualian *delayed pressure urticaria* yang biasanya gejala puncaknya antara 3-6 jam dan menghilang dalam 24 jam. *Contact urticaria* biasanya berlangsung singkat, tapi bila menimbulkan reaksi fase lambat, dapat berlangsung hingga beberapa jam. Pada urtikaria vaskulitis yang khas, dapat berlangsung sampai 1 minggu. Bentol-bentol pada urtikaria yang umum, berlangsung hingga 24 jam. Walaupun berulang, urtikaria yang berlangsung total kurang dari 6 minggu disebut urtikaria akut. Lebih dari waktu tersebut dikatakan kronik. Untuk mengetahui pencetusnya, perlu anamnesis yang teliti tentang keadaan-keadaan sebelumnya seperti infeksi, obat-obat yang dikonsumsi termasuk cairan infus, imunisasi dan makanan tertentu, walaupun pada urtikaria kronik biasanya sulit menentukan faktor pencetusnya. Perlu juga diperhatikan apakah keluhan-keluhan tersebut semakin memberat dengan adanya panas, stres dan kadang-kadang oleh alkohol. Riwayat angioedema pada beberapa anggota keluarga, perlu diwaspadai kemungkinan defisiensi *C1 inhibitor*.

Penyebab yang paling sering urtikaria akut yang umum adalah obat-obatan dan infeksi (misalnya infeksi virus pada saluran napas atas). Saat ini cukup sering seorang pasien mendapatkan berbagai macam obat (polifarmasi) saat datang berobat. Atau mereka membeli sendiri dari toko-toko obat, termasuk beberapa produk bahan kimia yang tak berizin. Semua bahan-bahan ini berpotensi sebagai pengenalan antigen pada saluran pencernaan.

Obat-obatan bisa memperberat gejala urtikaria dengan cara stimulasi sel *mast* atau mempengaruhi sintesis eikosanoid pada saat terjadi degranulasi sel *mast*. Degranulasi sel *mast* non-imunologis, dapat dicetuskan oleh beberapa obat seperti opiat, kurare, bahan kontras radiologi dan beberapa antibiotika (misalnya polimiksin B). Walaupun demikian, jarang sekali terjadi urtikaria, bila diberikan dalam dosis terapi pada kondisi sehat. Pada pasien urtikaria kronik, obat-obat tersebut bisa meningkatkan risiko eksaserbasi dan seharusnya dihindari penggunaannya sebisa mungkin. Obat-obatan lain yang bisa menyebabkan urtikaria atau reaksi anafilaktoid adalah obat-obat golongan *COX-2 inhibitor*, aspirin, atau OAINS. Selain itu, sepertiga pasien urtikaria bisa diperberat oleh obat-obatan tersebut, dengan mekanisme yang belum jelas benar. Mungkin saja melalui mekanisme hambatan terhadap terbentuknya prostaglandin, pada saat terjadinya degranulasi sel *mast*. Pergeseran metabolit asam arakidonat ke arah terbentuknya leukotrien, mungkin memudahkan terjadinya infiltrasi sel-sel radang pada lesi urtikaria dengan memperpanjang fase reaksinya. Sebagian kecil pasien urtikaria kronik yang dicetuskan oleh aspirin memiliki reaksi yang hampir sama terhadap salisilat, *azodyes* (termasuk tartrazin) dan benzoat pada makanan.

Reaksi hipersensitivitas terhadap penisilin diduga dapat menyebabkan urtikaria kronik, walaupun belum terbukti. Obat-obatan lain golongan *ACE inhibitor* dan antagonis reseptor angiotensin II, dapat menyebabkan angioedema.

Makanan-makanan tertentu dapat juga menimbulkan urtikaria. Biasanya gejala akan muncul dalam waktu 30-90 menit setelah makan dan bisa disertai gejala lain seperti diare, mual, kejang perut, hidung buntu, bronkospasme hingga gangguan vaskular. Semua gejala ini diperantarai oleh IgE. Walaupun belum jelas benar, beberapa peneliti menduga, bahan pengawet seperti benzoat dan *azodyes* (misalnya tartrazin), dapat memperberat gejala urtikaria kronik.

Gejala Klinis

Lesi urtikaria biasanya tidak akan sulit dikenali. Bentuk kelainannya berupa bentol-bentol yang kemerahan dan disertai rasa gatal. Gatal ini bervariasi dari ringan hingga yang berat bahkan terasa terus-menerus hingga sangat mengganggu irama kerja dan tidur malam. Lesi ini cenderung bersifat sementara, namun dapat bertambah besar atau mengecil dalam beberapa jam. Apabila menetap lebih dari 24 jam, perlu mendapat perhatian khusus akan kemungkinan suatu urtikaria vaskulitis. Kadang-kadang lesi yang terjadi lebih dalam pada lapisan dermis, akan membentuk bercak eritematous dan cenderung terjadi edema. Lesi yang demikian umumnya dapat menghilang dalam beberapa menit hingga beberapa jam. Kejadian urtikaria, 50% akan disertai angioedema. Bila kedua kelainan tersebut terjadi bersamaan, kemungkinan mempunyai prognosis yang lebih buruk dibanding urtikaria umumnya. Sebab ada kemungkinan terjadi berulang dengan episode yang bisa berlangsung hingga 5 tahun. Pada urtikaria vaskulitis ada gambaran kelainan dermatologi lain yang biasanya menyertai, seperti eritema multiforme, *pruritic urticarial plaques and papules of pregnancy* (PUPP *syndrome*), pemfigoid bulosa, dermatitis herpetiformis dan urtikaria papular. Pada angioedema yang tanpa disertai urtikaria, mungkin bisa diawali adanya trauma mekanik ringan sehingga menimbulkan edema subkutan yang cukup besar dan terasa nyeri. Edema ini bisa terjadi pada jaringan submukosa dengan berbagai macam manifestasi klinis. Pada submukosa usus dapat memberikan gejala kolik, sedangkan pada laring menyebabkan gejala tercekik. Semua gejala ini dapat menetap sampai beberapa hari bila tidak dilakukan pengobatan yang memadai.

Dalam hal ini, pemeriksaan fisik ditujukan untuk menilai aktivitas urtikaria, bentuk dan distribusi dari lesi, apakah disertai angioedema, memar, edema kulit yang luas serta kemungkinan keterlibatan kelainan jaringan ikat. Perlu diperhatikan juga adanya kemungkinan penyakit sistemik seperti kelainan tiroid, artritis dan ikterus.

Pemeriksaan Laboratorium Penunjang

Tes Alergi. Adanya kecurigaan terhadap alergi dapat dilakukan konfirmasi dengan melakukan tes kulit invivo (*skin prick test*), pemeriksaan IgE spesifik (*radio-allergosorbent test*-RASTs) atau invitro yang mempunyai makna yang sama. Apabila secara klinis "memungkinkan", dapat dilakukan tes provokasi. Pada prinsipnya tes kulit dan RAST, hanya bisa memberikan informasi adanya reaksi hipersensitivitas tipe 1. Tes yang demikian itu tidak dapat menunjang diagnosis urtikaria vaskulitis yang merupakan reaksi imun kompleks atau sitotoksik, sebagaimana terjadi akibat obat-obatan atau transfusi darah.

Untuk urtikaria akut, tes-tes alergi mungkin sangat bermanfaat, khususnya bila urtikaria muncul sebagai bagian dari reaksi anafilaksis. Pada kasus urtikaria kontak, mungkin sulit dilacak penyebabnya dari riwayat perjalanan penyakitnya. Bentuk lain dari intoleransi obat dan makanan yang tidak diperantarai oleh IgE, mungkin dihubungkan dengan manifestasi klinis sebagai urtikaria kronik. Untuk mengetahui adanya faktor vasoaktif seperti *histamine-releasing autoantibodies*, tes injeksi intradermal menggunakan serum pasien sendiri (*autologous serum skin test*-ASST) dapat dipakai sebagai tes penyaring yang cukup sederhana.

Tes Provokasi. Tes provokasi akan sangat membantu diagnosis urtikaria fisik, bila tes-tes alergi memberi hasil yang meragukan atau negatif. Namun demikian, tes provokasi ini harus dipertimbangkan secara hati-hati untuk menjamin keamanannya. Hal ini dilakukan pada tempat yang mempunyai tenaga ahli dan fasilitas untuk resusitasi, terutama bila ada riwayat anafilaksis atau reaksi anafilaktoid. Adanya alergen kontak terhadap karet sarung tangan atau buah-buahan, dapat dilakukan tes pada lengan bawah, pada kasus urtikaria kontak.

Tes provokasi oral mungkin diperlukan untuk mengetahui kemungkinan urtikaria akibat obat dan makanan tertentu. Tes ini menggunakan suatu seri kapsul yang mengandung pengawet makanan, pewarna makanan, dan dosis kecil asetilsalisilat yang diberikan secara bergantian dengan kapsul plasebo. Metode tes seperti ini relatif sulit disimpulkan dan pasien harus benar-benar tidak mengonsumsi obat-obatan. Selain itu, tes ini dilakukan saat tidak terjadi urtikaria, diet ketat terhadap bahan yang dicurigai sebelum dilakukannya tes tersebut.

Biopsi. *Punch biopsy* dengan ukuran 4 mm dapat digunakan membantu diagnosis. Urtikaria mencakup kelainan histopatologis yang luas, mulai infiltrasi berbagai macam sel radang yang agak jarang dengan edema dermis hingga edema dermis yang menonjol disertai infiltrasi sel-sel radang yang relatif banyak. Sel-sel infiltrat tersebut terdiri dari netrofil, limfosit dan eosinofil. Adanya infiltrat eosinofil, lebih mengarah pada urtikaria alergi.

Pada beberapa pasien vaskulitis nekrotikan, tampak juga inflamasi dengan sel-sel radang limfosit yang jarang disekitar pembuluh darah dermis dengan atau tanpa eosinofil.

Pemeriksaan pelengkap. Pemeriksaan darah rutin biasanya tidak banyak membantu diagnosis urtikaria umumnya atau urtikaria fisik. Pemeriksaan tersebut bermanfaat untuk mengetahui kemungkinan adanya penyakit penyerta, misalnya urtikaria vaskulitis atau adanya infeksi penyerta. Pemeriksaan-pemeriksaan seperti komplemen, autoantibodi, elektroforesis serum, faal ginjal, faal hati dan urinalisis akan membantu konfirmasi urtikaria vaskulitis. Pemeriksaan *C1 inhibitor* dan C4 komplemen sangat penting pada kasus angioedema berulang tanpa urtikaria.

Gambar 4. Histopatologi reaksi fase lambat urtikaria

PENATALAKSANAAN URTIKARIA/ANGIOEDEMA

Penjelasan

Pada pasien perlu dijelaskan tentang jenis urtikaria, penyebabnya (bila diketahui), cara-cara sederhana untuk mengurangi gejala, pengobatan yang dapat dilakukan dan harapan di masa mendatang, merupakan hal yang penting untuk pasien, karena mungkin harus hidup dengan kondisi tersebut untuk beberapa bulan bahkan beberapa tahun.

Menghindari Alergen

Prioritas utama pengobatan urtikaria adalah eliminasi bahan penyebab, bahan pencetus atau antigen, yang sebenarnya lebih mudah diucapkan daripada dilakukan. Menghindari alergen penyebab urtikaria kontak atau anafilaksis, seharusnya akan dapat menyelesaikan masalah. Intoleransi terhadap makanan dan obat yang tidak diperantarai IgE, harus dipertimbangkan sebagai urtikaria kronik yang tidak memberikan respons yang baik dengan pemberian antihistamin. Pada kasus seperti ini, lebih menguntungkan menghindari salisilat, *azodyes*, benzoat dan pengawet makanan lain seperti asam sorbik, khususnya bila akan dilakukan tes provokasi tersamar ganda.

MEDIKAMENTOSA

Pengobatan lini pertama. Mayoritas pasien urtikaria kronik, mendapatkan pengobatan simtomatis dengan antihistamin 1 (AH_1) klasik. Keberhasilan obat-obat tersebut agak terbatas, karena timbulnya efek samping berupa sedasi dan mulut kering. Seperti telah diketahui, bahwa sel *mast* kulit dapat mengalami degranulasi oleh berbagai macam stimulus yang kadang-kadang tidak diketahui, dengan mengeluarkan bermacam-macam mediator. Mediator-mediator tersebut, terutama adalah histamin dan triptase. Dengan keterangan seperti ini, sangat sesuai memberikan antihistamin sebagai cara profilaksis daripada saat terjadinya urtikaria. Beberapa dokter menjadi segan memberikan obat-obat tersebut, dengan adanya antihistamin yang lebih baru yang tidak atau kurang menimbulkan sedasi.

Beberapa antihistamin non sedasi yang saat ini digunakan untuk urtikaria adalah setirizin, loratadin, astemizol, akrivastin dan feksofenadin yang juga bersifat non kardiotoksik, tidak seperti terfenadin. Pengalaman klinis menunjukkan terdapat sedikit variasi di antara obat-obat tersebut dalam mengatasi urtikaria kronik, walaupun beberapa pasien lebih menyukai suatu obat dibanding lainnya. Loratadin lebih efektif dibanding plasebo. Berdasarkan kinetika obat, loratadin diberikan sekali sehari yang cukup efektif dalam beberapa jam setelah ditelan dan mempunyai lama kerja 12-48 jam. Akrivistin berbeda dengan antihistamin non sedasi lainnya, karena singkatnya masa paruh dalam darah dan diberikan dalam dosis 3 kali sehari. Setirizin merupakan metabolit dari hidroksizin yang merupakan golongan antihistamin dengan efek sedasi yang rendah. Obat ini terbukti mengurangi insiden eritema, bentol dan pruritus pada urtikaria spontan dan yang diprovokasi, pada *double-blind cross-over trials*. Beberapa peneliti dapat menunjukkan berkurangnya infiltrasi eosinofil pada lesi reaksi fase lambat, setelah diberikan setirizin. Dengan memiliki sifat sebagai anti inflamasi serta penyekat H_1 yang baik, mungkin menguntungkan pasien dimana gambaran histopatologisnya menunjukkan inflamasi dengan infiltrasi berbagai macam sel radang.

Doksepin, suatu antidepresan trisiklik, memiliki efek yang kuat sebagai penghambat reseptor H_1. Pengaruh hambatan terhadap reseptor H_1 tersebut lebih kuat dibanding antihistamin umumnya. Pada penelitian terhadap pasien urtikaria kronik, Doksepin yang diberikan 3x10mg, dikatakan 7 kali lebih efektif dibanding Difenhidramin, tetapi efek samping antikolinergiknya lebih besar. Obat ini mungkin lebih baik dipergunakan malam hari, karena efek samping mengantuk.

Penghambat reseptor H_2 juga mempunyai peranan dalam pengobatan urtikaria kronik. Ada beberapa penelitian yang mendukung adanya kombinasi yang cukup efektif antara penghambat reseptor H_1 dan H_2, pada pasien urtikaria tertentu. Dari pengalaman klinis, kombinasi tersebut mengecewakan untuk pengobatan urtikaria, tapi cukup membantu mengatasi keluhan dispepsia yang tidak jarang berhubungan dengan urtikaria berat.

Obat-obat yang secara teoritis sebagai stabilisator membran sel *mast*, seperti nifedipin, pada beberapa penelitian menunjukkan pengaruh yang menguntungkan. Namun demikian, penggunaan di lapangan mempunyai efek yang minimal dan mungkin baik dipergunakan pada pasien urtikaria yang bersamaan menderita hipertensi. Sodium kromolin, absorbsinya dari saluran pencernaan buruk sekali dan tidak mempunyai makna dalam terapi urtikaria. Panduan terapi antihistamin selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2.

Pengobatan lini kedua. Walaupun umumnya antihistamin dapat mengatasi gejala urtikaria, pada beberapa kasus yang berat memerlukan kortikosteroid. Sebelum diputuskan pemberian steroid, seharusnya dilakukan biopsi kulit terlebih dahulu, untuk menggolongkan urtikaria secara histopatologis. Berhubung penggunaan steroid jangka panjang berkaitan dengan beberapa efek samping, saat ini sedang diteliti kemungkinan penggunaan obat seperti stanozolol, sulfasalazin dan metotreksat. Obat-obat tersebut dapat mengurangi kebutuhan steroid. Pada

Tabel 2. Antihistamin yang Ditujukan untuk Urtikaria Kronik

Golongan	Contoh	Dosis
Klasik (sedasi)	Klorfeniramin	4 Mg, 3 kali sehari
	Hidroksizin	10-25 Mg, 3 kali sehari
	Difenhidramin	10-25 Mg, (malam hari)
	Prometazin	25 Mg, (malam hari)
Generasi II	Akrivastin	4 Mg, 3 kali sehari
	Setirizin	10 Mg, sekali sehari
	Loratadin	10 Mg, sekali sehari
	Mizolastin	10 Mg, sekali sehari
Generasi III	Desloratadin	5 Mg, sekali sehari
	Feksofenadin	180 Mg, sekali sehari
Antagonis H_2	Simetadin	400 Mg, 2 kali sehari
	Ranitidin	150 Mg, 2 kali sehari

urtikaria yang berat dan sangat mengganggu aktivitas pasien, dapat diberikan steroid dosis tinggi secara oral. Prednisolon 60 mg sehari diberikan sebagai *pulse dose* untuk 3-5 hari.

Obat-obatan lain seperti kolkisin, dapson, indometasin dan hidroksiklorokuin pernah dilaporkan pada beberapa kepustakaan, mempunyai efektivitas yang cukup baik dalam mengurangi dosis atau frekuensi penggunaan steroid pada kasus urtikaria vaskulitis.

Adrenalin yang diberikan secara intramuskular, subkutan atau inhalasi, sangat berperan pada penatalaksanaan angioedema yang berat yang bisa menyertai urtikaria, kecuali yang terkait dengan defisiensi C_1 *inhibitor*. Montelukast sebagai antagonis reseptor leukotrien dengan dosis oral 10 mg/hari diindikasikan khususnya pada urtikaria akibat sensitisasi terhadap aspirin atau *pressure urticaria*.

Pengobatan lini ketiga. Plasmaferesis pernah berhasil dilakukan pada beberapa pasien urtikaria kronik yang terjadi sepanjang waktu. Pada kasus tersebut, didapatkan bukti-bukti adanya autoantibodi yang dapat mencetuskan pelepasan histamin. Obat-obatan imunosupresan yang cukup menjanjikan, seperti siklosporin A dan imunoglobulin secara intravena dapat dipergunakan dengan evaluasi yang ketat. Namun demikian, penggunaannya masih amat terbatas pada pusat-pusat rujukan tertentu.

Pengobatan angioedema akibat defisiensi C_1 *inhibitor*, secara gawat darurat dapat diberikan konsentrat C_1 *inhibitor* atau *fresh frozen plasma*. Anti histamin tidak diindikasikan, karena terjadinya kebocoran plasma bukan dimediasi oleh histamin. Profilaksis dengan steroid anabolik atau *plasmin inhibitor* seperti asam traneksamat, sering kali sangat efektif.

PENGOBATAN DENGAN PENDEKATAN TERAPI TERBARU

Urtikaria, etiologinya dan cara penatalaksanaannya masih merupakan masalah pada dokter maupun pasiennya. Dengan semakin berkembangnya pengetahuan tentang imunologi, diketahui bahwa pada urtikaria didapatkan gambaran yang kompleks antara lain terdapatnya sitokin yang merangsang degranulasi sel mast, interleukin yang merangsang aktivitas dan menghambat terjadinya apoptosis eosinofil serta autoantibodi yang mempunyai afinitas tinggi terhadap reseptor IgE pada sel *mast*, merupakan gambaran yang kompleks pada urtikaria. Walaupun kita telah memiliki berbagai cara yang adekuat pada pengobatan urtikaria umumnya, penatalaksanaan di masa mendatang seperti imunomodulasi produksi sitokin, penggunaan obat-obat anti inflamasi non steroid yang lebih baik dan pengaturan produksi antibodi autoimun akan semakin berkembang. Perkembangan penggunaan peptida yang menghambat reseptor IgE pada sel *mast* dan penelitian murin anti IgE, bisa memberi pilihan pendekatan terapi yang baru di masa mendatang.

REFERENSI

Austen KF. Allergies, anaphylaxis, and systemic mastocytosis. Harrison's principles of internal medicine. In: Kasper DL, Faucy AS, Longo DL, editors. 16th edition. New York, Chicago, San Fransisco: Mc Graw Hill Medical Publishing Division; 2005. p. 1951.

Buhner S, Reese I, Kuchll F. Pseudoallergic reaction in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. Allergy. 2004;59:1118.

Concemi JJ, Dykewicz MS. Immune mediated dermatologic disorders. Allergy and immunology, medical knowledge self assesment program. In: Condemi JJ, Dykewicz MS, Bielory L, editors. 2nd edition. American academy of allergy asthma & immunology. Philadelphia, Pensylvania; 1997. p. 94.

Grattan CEH. Chronic urticaria. Current therapy in allergy. Immunology and rheumatology. In: Lichtenstein LM, Busse WW, Geha RS, editors. 6th edition. Mosby, United States; 2004. p. 72.

Grattan CEH, Charlesworth EN. Urticaria. Allergy. In:Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editors. 2nd edition. Mosby. London, Edinburgh, New York; 2001. p. 93.

Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A. Type I latex allergy in health care workers with latex-induced contact urticaria syndrome: a follow-up study. Allergy. 2004;59:719.

Roitt. I M, Delves PJ. Hypersensitivity. Essential immunology. In:Roitt, I M, Delves PJ, editors. 10th edition. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Science; 2001. p. 322.

Siddique N, Pereira BN, Arshad SN. Hepatitis C and urticaria: cause and effect? Allergy. 2004:59:668.

Toub E, Kessel A, Avshovich N. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. Allergy. 2004;59:869.

66

RINOSINUSITIS ALERGI

Heru Sundaru, Erwanto Budi Winulyo

PENDAHULUAN

Istilah rinosinusitis saat ini lebih sering dipakai dibandingkan dengan sinusitis karena baik rinitis alergik maupun non alergik hampir selalu mendahului terjadinya sinusitis, sedangkan sinusitis tanpa rinitis sangat jarang. Demikian pula mukosa hidung dan sinus paranasal merupakan kesatuan; gejala obstruksi maupun sekret hidung yang merupakan gejala utama sinusitis juga terdapat pada rinitis.

Laporan dari Amerika Serikat menunjukkan 14% penduduknya menderita rinosinusitis dan merupakan salah satu penyakit kronis yang sering dilaporkan. Sebagian besar pasien dengan keluhan rinosinusitis akan datang berobat ke dokter umum, sebagian lagi ke ahli telinga, hidung dan tenggorok, sisanya ke dokter lain seperti dokter ahli penyakit dalam, anak atau alergi.

Rinosinusitis sangat menganggu penyandangnya, menurunkan kualitas hidup, produktivitas kerja dan pada anak meningkatkan absensi sekolah. Berbagai penyakit sering menyertai atau sebagai komplikasi penyakit tersebut seperti asma, polip hidung, otitis media atau konjungtivitis alergik. Gejala batuk kronik, terutama malam hari atau setelah bangun tidur, harus diwaspadai sebagai salah satu gejala rinosinusitis. Dari berbagai penyebab rinosinusitis seperti infeksi, polusi, obat-obatan, tumor atau kelainan anatomis; faktor alergi cukup penting karena rinosinusitis sering terjadi akibat komplikasi rinitis alergi.

PERANAN ALERGI

Beberapa penelitian menunjukkan ada hubungan antara kejadian rinitis alergik dan sinusitis. Pelikan dan Pelikan melaporkan provokasi alergen pada hidung 37 pasien rinosinusitis kronik, 29 pasien menunjukkan respons gejala hidung dan sinus seperti rasa tertekan dan otalgia, serta 32 pasien menunjukkan perubahan gambaran radiologis sinus. Disimpulkan bahwa pajanan alergen menyebabkan edema atau obstruksi rongga hidung, penurunan bersihan mukosilier sinus paranasal dan peningkatan produksi mukus. Savolainen melaporkan dari 224 pasien dengan sinusitis maksilaris akut, 102 (45%) memperlihatkan reaksi uji kulit positif terhadap alergen, dibanding hanya 34 dari 105 kontrol (33%) sehingga disimpulkan kejadian sinusitis akut lebih sering terjadi pada pasien alergi dibanding non alergi. Newman dan kawan-kawan, juga melaporkan bahwa pasien alergi menunjukkan peningkatan risiko luasnya penyakit dibanding pasien non alergik ditinjau dari gambaran Tomografi Komputer=TK (*CT Scan*) sedangkan penelitian Berrettini dkk, menyimpulkan faktor alergi berperan dalam beratnya rinosinusitis.

Penelitian Wright dan kawan-kawan, menunjukkan peran IL-4 dan IL-5 pada rinosinusitis kronik. IL-4 dan IL-5 adalah sitokin yang dihasilkan Th2, IL-4 berkaitan dengan sensitisasi alergen sedangkan IL-5 berkaitan dengan gejala rinitis. Dari kasus yang diteliti, ternyata IL-4 ditemukan pada kasus rinosinusitis alergi sedangkan IL-5 pada rinosinusitis alergi maupun non alergi.

DIAGNOSIS

Diagnosis rinosinusitis dibuat berdasarkan adanya riwayat penyakit, pemeriksaan fisis, sitologi sekret hidung dan pemeriksaan radiologi. Gejala utama yang sering dijumpai adalah hidung buntu, sekret hidung purulen, '*post nasal drip*', rasa sakit di muka dan pipi, pusing, hiposmia dan batuk. Selain keluhan-keluhan di atas, perlu ditanyakan adanya faktor predisposisi terjadinya rinosinusitis seperti rinitis alergi, rinitis akibat kerja, rinitis vasomotor, polip hidung, rinitis medikamentosa dan defisiensi imun. Pada pemeriksaan fisis ditemukan adanya nyeri tekan pada daerah sinus, mukosa hidung kemerahan, sekret purulen, meningkatnya sekret faring posterior, edema periorbita dan di rongga hidung kadang-kadang ditemukan adanya deviasi septum, polip, benda asing atau tumor.

Pemeriksaan radiologi diperlukan bila gejala tidak jelas, hasil pemeriksaan fisis meragukan atau respons pengobatan tidak memuaskan. Pemeriksaan foto polos sinus paranasal dilaporkan tidak sensitif dan spesifik, sehingga dianjurkan pemeriksaan dengan TK untuk menilai rongga hidung serta sinus paranasal terutama obstruksi di kompleks ostiomeatal. Hal ini diperlukan pada tindakan operasi. Pemeriksaan foto polos sinus paranasal pada rinosinusitis akut sering dijumpai adanya perselubungan, batas cairan-udara, penebalan mukosa sinus >6 mm, atau berkurangnya volume udara sinus melebihi sepertiga. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) hanya dianjurkan bila rinosinusitis diduga disebabkan oleh jamur atau tumor. Berbagai pemeriksaan laboratorium juga diperlukan seperti sitologi sekret hidung, untuk menilai adanya rinitis alergi, rinitis non alergi disertai eosinofil (NARES) atau infeksi lain.

Uji tusuk kulit dengan alergen dilakukan untuk menilai peranan alergi. Bila diperlukan dilakukan pemeriksaan imunoglobulin IgA, IgM atau IgG bila dicurigai adanya imunodefisiensi kongenital. Demikian pula halnya bila dicurigai adanya imunodefisiensi didapat seperti AIDS, pemeriksaan anti HIV serta CD4 perlu dilakukan. Pada umumnya diagnosis rinosinusitis berdasarkan gambaran klinis, seperti ditemukakan oleh Krouse pada tabel 1.

Muka terasa nyeri/tertekan saja, belum mendukung diagnosis rinosinusitis tanpa disertai gejala atau tanda mayor lainnya.

Demam pada sinusitis akut belum mendukung diagnosis rinosinusitis tanpa disertai gejala atau tanda mayor lainnya.

Tabel 1. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Diagnosis Rinosinusitis

Faktor mayor

- Muka terasa nyeri/tertekan (a)
- Rasa tersumbat atau penuh pada muka
- Hidung tersumbat
- Sekret hidung purulen/*post nasal drip*
- Hiposmia/anosmia
- Sekret purulen di rongga hidung pada pemeriksaan
- Demam (hanya pada stadium akut) (b)

Faktor minor

- Sakit kepala
- Demam (pada yang bukan akut)
- Halitosis
- Lesu
- Sakit gigi
- Batuk
- Telinga rasa sakit/tertekan/penuh

Untuk menyatakan diagnosis rinosinusitis kronik, pasien harus menunjukkan 2 atau lebih faktor mayor atau satu faktor mayor disertai dua faktor minor (tabel 1).

KLASIFIKASI

Gugus tugas untuk rinosinusitis yang dibentuk oleh *American Academy of Otolaryingology-Head and Neck Surgery* (AAOHNS) dan kemudian juga disetujui oleh *American College of Allergy and Immunology* (ACAI) sepakat bahwa pada orang dewasa rinosinusitis digolongkan menjadi 5 jenis. seperti terlihat pada tabel 2.

PENGOBATAN

Dalam pengobatan rinosinusitis, Krouse mengemukakan konsep faktor dinamik dan adinamik. Alergi merupakan salah satu faktor dinamik yang penting di samping infeksi (bakteri, virus atau jamur), iritasi mukosa dan faktor-faktor lingkungan yang mempengaruhi mukosa seperti suhu, kelembaban dan pengendapan partikel-partikel yang ada di udara.

Dari faktor adinamik umumnya berhubungan dengan kelainan anatomi, sikatriks pasca operasi, diskinesia silier, polip, benda asing atau keganasan. Kedua faktor tersebut harus selalu menjadi pertimbangan dalam memberikan terapi.

Bila gejala rinosinusitis menetap lebih dari 7 hari, besar kemungkinan penyebabnya bakteri. Antibiotika sebaiknya diberikan pada pasien yang mempunyai gejala sedang atau berat, sementara pada kasus yang ringan umumnya dapat sembuh tanpa antibiotik. Meskipun demikian secara keseluruhan pasien yang mendapat antibiotik lebih cepat sembuh dibanding plasebo.

Pada rinosinusitis akut lama pemberian antibiotika 10-14 hari, sedangkan jenisnya tergantung harga, keamanan dan pola resistensi kuman di daerah tersebut. Amoksilin dosis tinggi, atau kombinasi amoksilin-asam klavulanat, klaritromisin dan azitromisin dapat dipakai sebagai lini pertama. Bila obat di atas gagal dapat dicoba dengan sefalosporin generasi ke 3 (sefuroksim, sefpodoksim atau sefprozil) yang mempunyai spektrum luas. Obat golongan kuinolon seperti siprofloksasin, gatifloksasin atau levofloksasin dipakai pada pasien dewasa, sebagai cadangan bila obat yang terdahulu tidak memuaskan. Pada rinosinusitis kronik ada yang menganjurkan pemberian antibiotika sampai 4-6 minggu.

Dekongestan oral atau topikal dipakai untuk mengurangi pembengkakan mukosa rongga hidung, sehingga melebarkan rongga hidung. Pemakaian dekongestan topikal dianjurkan tidak melebihi 5-7 hari,

Tabel 2. Klasifikasi Rinosinusitis Dewasa

Klasifikasi	Lama	Riwayat	Catatan
1. Akut	≤ 4 minggu	≥ 2 faktor mayor, 1 faktor mayor dan 2 faktor minor atau sekret purulen pada pemeriksaan	Demam atau muka sakit saja tidak mendukung, tanpa adanya gejala atau tanda hidung yang lain. Pertimbangkan rinosinusitis akut bakteri, bila gejala memburuk setelah 5 hari, atau gejala menetap > 10 hari atau adanya gejala berlebihan daripada infeksi virus
2. Sub akut	4-12 minggu	Seperti kronik	Sembuh sempurna setelah pengobatan yang efektif
3. Akut, rekuren	≥ 4 episode dalam setahun, setiap episode berlangsung ≥ 7-10 hari		
4. Kronik	≥ 12 minggu	≥ 2 faktor mayor, 1 faktor mayor dan 2 faktor minor atau sekret purulen pada pemeriksaan	Muka sakit tidak mendukung, tanpa disertai tanda atau gejala hidung yang lain
5. Eksaserbasi akut pada kronik	Perburukan mendadak dari rinosinusitis kronik, dan kembali ke asal setelah pengobatan		

untuk menghindari rinitis medikamentosa.

Kortikosteroid oral atau nasal diberikan untuk mengurangi inflamasi. Irigasi atau semprotan air garam faali dapat mengurangi kekentalan sekret hidung serta memperbaiki bersihan mukosilier.

Nc Nally melaporkan dari 200 kasus rinosinusitis kronik, dengan terapi medis yang agresif yang terdiri dari antibiotik oral selama 4 minggu, kortikosteroid nasal, lavase rongga hidung dan dekongestan topikal, ternyata hanya 6% (12 kasus) yang kurang memberikan respons sehingga memerlukan operasi FESS (*Functional Endoscopic Sinus Surgery*). Disimpulkan terapi medik cukup memadai dan efektif untuk pengobatan rinosinusitis.

EVALUASI SPESIALISTIK

Oleh karena rinosinusitis kronik berhubungan dengan rinitis alergi, (40-80% pada orang dewasa dan 30-60% pada anak), pasien dengan rinosinusitis kronik memerlukan evaluasi alergi untuk pengendalian lingkungan atau imunoterapi. Evaluasi spesialistik diperlukan untuk menilai adanya kelainan imunologis yang lain atau penyakit penyerta seperti asma, polip hidung, rinosinusitis karena jamur, otitis media, imunodefisiensi dan alergi terhadap berbagai macam antibiotik.

Rujukan ke ahli telinga, hidung dan tenggorok diperlukan untuk pemeriksaan rinosikopi fiber optik yang bertujuan melihat polip hidung, deviasi septum atau sekret purulen. Kultur cairan aspirasi sinus untuk uji resistensi kuman dan tentu saja tindakan operasi seperti *Functional Endoscopic Sinus Surgery* (FESS). Mata bengkak di daerah sinus, gangguan pergerakan bola mata, gangguan penglihatan, edema periorbita, gejala gangguan susunan saraf pusat menunjukkan komplikasi intrakranial akibat rinosinusitis akut (abses periorbita, abses otak atau meningitis) memerlukan konsultasi bedah dengan segera.

REFERENSI

Baroody. Rhinosinusitis. In: Lichtenstein LM, Busse WW, Geha RS, editors. Current therapy in allergy, immunology and rheumatology. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 25-30.

Chan KH, Abzug MJ, Fakhri S, Hamid QA, Liu AH. Sinusitis. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefler SJ, editors. Pediatric allergy, principle and practice. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 309-20.

de Benedictis FM, Bush A. Rhinusitis and asthma epiphenomenon or association? Chest. 1999;115:550-6.

Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:S520-9.

Grossman J. One airway, one disease. Chest 1997;111:S11-6.

Krouse JH. Rhinosinusitis and allergy. In: Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 221-31.

Mc Nally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. Allergy Asthma Proc. 1997;18:169-75.

Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips D, et al. Chronic sinusitis: relationship of computed tomographyc findings to allergy, asthma and eosinophille. JAMA. 1994;271:363-2.

Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis: diagnostic value of nasal challenge with allergen. J Allergy Clin Immunol. 1990;86:484-91.

Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. Allergy. 1989;44:116-22.

Spector SL, Bernstein IL, Li JT, et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 1998;102:S107-44.

Spector SL. The role of allergy in sinusitis in adults. J Allergy Clin Immunol. 1992;90:515-7.

Vignola AM, Chanez P, Bousquet J. The relationship between asthma and allergic rhinitis: exploring the basis for a common pathophysiology. Clin Exp All Rev. 2003;3:63-8.

Wright ED, Frankiel S, Al-Ghamdi K, et al. Interleukin-4, interleukin-5, and granulocyte colony stimulating factor receptorexpression in chronic sinusitis and response to topical steroids. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118:4905-.

67

ALERGI MAKANAN

Iris Rengganis, Evy Yunihastuti

Makanan merupakan salah satu penyebab reaksi alergi yang berbahaya. Walaupun kejadian alergi makanan lebih sering ditemui pada anak-anak, penelitian terbaru melaporkan 1,4-6% populasi dewasa juga pernah mengalami alergi makanan. Prevalensi pada perempuan dewasa juga dilaporkan lebih banyak daripada laki-laki dewasa. Sebagian besar alergi makanan tersebut sudah muncul pada masa kanak-kanak, kemudian menghilang setelah usia 3 tahun. Alergi makanan yang baru muncul pada usia dewasa jarang terjadi.

Tidak semua reaksi makanan yang tak diinginkan dapat disebut sebagai alergi makanan. Klasifikasi yang dikeluarkan EAACI (*European Association of Allergy and Clinical Immunology*) membagi reaksi makanan yang tidak diinginkan menjadi reaksi toksik dan reaksi non-toksik. Reaksi toksik ditimbulkan iritan tertentu atau racun dalam makanan, misalnya jamur, susu atau daging terkontaminasi atau sisa pestisida dalam makanan. Reaksi non-toksik dapat berupa reaksi imunologis dan reaksi non-imunologis (intoleransi makanan). Intoleransi makanan dapat diakibatkan zat yang terdapat pada makanan tersebut (seperti histamin yang terdapat pada ikan yang diawetkan), farmakologi makanan (seperti tiramin pada keju), atau akibat kelainan pada orang tersebut (seperti defisiensi laktosa), atau idiosinkrasi. Sedangkan alergi makanan adalah respons abnormal terhadap makanan yang diperantarai reaksi imunologis. Sebenarnya sebagian besar keluhan akibat makanan termasuk intoleransi makanan, bukan alergi makanan.

Seperti alergen lain, alergi terhadap makanan dapat bermanifestasi pada satu atau berbagai organ target: kulit (urtikaria, angioedema, dermatitis atopik), saluran napas (rinitis, asma), saluran cerna (nyeri abdomen, muntah, diare), dan sistem kardiovaskular (syok anafilaktik). Pada perempuan dapat juga menyebabkan kontraksi uterus.

PATOFISIOLOGI

Alergi makanan pada orang dewasa dapat merupakan reaksi yang memang sudah terjadi saat kanak-kanak atau reaksi yang memang baru terjadi pada usia dewasa. Secara umum patofisiologi alergi makanan dapat diperantarai IgE maupun tidak diperantarai IgE.

Diperantarai IgE

Secara imunologis, antigen protein utuh masuk ke dalam sirkulasi dan disebarkan ke seluruh tubuh. Untuk mencegah respons imun terhadap semua makanan yang dicerna, diperlukan respons yang ditekan secara selektif yang disebut toleransi atau hiposensitisasi.

Kegagalan untuk melakukan toleransi oral ini memicu produksi berlebihan antibodi IgE yang spesifik terhadap epitop yang terdapat pada alergen makanan. Antibodi tersebut berikatan kuat dengan reseptor IgE pada basofil dan sel *mast*, juga berikatan dengan kekuatan lebih rendah pada makrofag, monosit, limfosit, eosinofil dan trombosit.

Ketika protein makanan melewati sawar mukosa, terikat dan bereaksi silang dengan antibodi tersebut, akan memicu IgE yang telah berikatan dengan sel *mast*. Kemudian sel *mast* akan melepaskan berbagai mediator (histamin, prostaglandin, dan leukotrien) yang akan menyebabkan vasodilatasi, sekresi mukus, kontraksi otot polos, dan influks sel inflamasi lain sebagai bagian reaksi hipersensivititas cepat. Sel *mast* yang teraktivasi tersebut juga mengeluarkan berbagai sitokin lain yang dapat menginduksi reaksi tipe lambat. Selama 4-8 jam pertama, neutrofil dan eosinofil akan dikeluarkan ke tempat reaksi alergi. Neutrofil dan eosinofil yang teraktivasi akan mengeluarkan berbagai mediator seperti *platelet activating factor*, peroksidase, *eosinophil major basic protein* dan *eosinophil cationic protein*. Sedangkan pada

24-48 jam berikutnya, limfosit dan monosit menginfiltrasi lokasi tersebut dan memicu reaksi inflamasi kronik.

Belakangan ini alergi makanan pada orang dewasa seringkali dihubungkan dengan sensitisasi alergen lain sebelumnya (terutama inhalan) yang berhubungan dengan jenis alergi lainnya. Manifestasinya seringkali disebut menggunakan istilah sindrom, seperti sindrom alergi oral, dan sindrom polen-alergi makanan. Diduga terjadi reaksi silang IgE antar beberapa alergen makanan dengan alergen lainnya.

Tidak Diperantarai IgE

Patogenesis reaksi alergi makanan yang tidak diperantarai IgE belumlah diketahui dengan jelas. Reaksi hipersensitivitas tipe II (reaksi sitotoksik), tipe III (reaksi kompleks imun), dan tipe IV (reaksi hipersensitivitas diperantarai sel T) pernah dilaporkan terjadi pada pasien yang mengalami alergi makanan, walaupun belum cukup bukti untuk membuktikan perannya pada alergi makanan.

PENYEBAB ALERGI MAKANAN

Hampir setiap jenis makanan memiliki potensi untuk menimbulkan reaksi alergi. Sifat fisikokimia yang berperan dalam alergenisitas masih belum banyak diketahui. Alergen dalam makanan terutama berupa protein yang terdapat di dalamnya. Beberapa makanan seperti susu sapi, telur, dan kacang mengandung beberapa protein alergen sekaligus. Namun demikian, tidak semua protein dalam makanan tersebut mampu menginduksi produksi IgE.

Penyebab tersering alergi makanan pada orang dewasa adalah kacang-kacangan, ikan, dan kerang. Sedangkan penyebab tersering alergi makanan pada anak adalah susu, telur, kacang-kacangan, ikan, dan gandum. Sebagian besar alergi makanan akan menghilang setelah pasien menghindari makanan tersebut dan kemudian melakukan cara eliminasi makanan, kecuali alergi terhadap kacang-kacangan, ikan, dan kerang cenderung menetap atau menghilang setelah jangka waktu yang sangat lama. Sebab-sebab alergi makanan terlihat dalam tabel 1.

Tabel 1. Penyebab Alergi Makanan pada Usia Dewasa

Golongan	Contoh
Makanan sehari-hari	Susu sapi, telur
Legume	Kacang tanah, kedelai
Tree nuts	Almond, kacang Brazil, kacang mede, kemiri,kenari, *filbert, pine nuts, pistachio*
Biji-bijian	Biji bunga matahari, opium, wijen, biji kapas
crustacea	lobster, kepiting, udang, dan udang karang.
kerang-kerangan	Remis, tiram, keong/siput, gurita, cumi-cumi
Sayuran	Seledri, wortel, tomat, kentang
Buah-buahan	Apel, peach, pir, aprikot, melon, semangka, pisang, alpukat, kiwi
Sereal	Gandum, gandum hitam, *Barley*
Protein bukan makanan	Polen (serbuk sari tumbuhan)

Makanan Sehari-hari

Susu sapi. Tidak hanya susu sapi yang ditemukan dalam makanan bayi. Susu sapi sedikitnya merupakan 20% komponen yang dapat menimbulkan produksi antibodi. Fraksi protein susu utama adalah kasein (76%) dan *whey. Whey* mengandung beta-laktoglobulin, alfa-laktalbumin, imunoglobulin sapi dan albumin serum sapi. Alergi dilaporkan dapat terjadi terhadap semua komponen tersebut. Ditemukan reaksi silang antara susu sapi dengan susu domba, sehingga tidak dapat digunakan sebagai pengganti pada anak dengan alergi susu sapi. Manifestasi alergi susu sapi pada orang dewasa lebih berupa gangguan saluran napas dan kulit, namun menetap lebih lama daripada alergi susu sapi pada anak.

Telur. Telur ayam sering merupakan sebab alergi makanan pada anak, Putih telur lebih alergenik dibanding dengan kuning telur dan reaksi terhadap kuning telur dapat disebabkan oleh karena kontaminasi protein. Alergen utama putih telur adalah ovalbumin. Hanya sedikit reaksi silang dengan daging ayam sehinga pasien alergi telur terbanyak dapat mengkonsumsi daging ayam. Pada orang dewasa alergi telur unggas seringkali didahului dengan alergi terhadap bulu unggasnya. Beberapa pekerja pabrik pengolahan telur yang terpajan protein telur melalui inhalasi juga mengalami alergi ketika memakan telur yang disebut "*egg-egg syndrome*".

Daging. Walaupun daging merupakan sumber protein utama, alergi terhadap protein daging sapi hampir tidak pernah dilaporkan. Reaksi alergi akibat daging yang pernah dilaporkan antara lain alergi terhadap daging ayam, kalkun, dan babi.

Legume. *Legume* terutama kacang tanah merupakan sebab utama alergi makanan. Berbagai jenis *Legume* memiliki beberapa antigen yang sama, tetapi tidak menunjukkan reaksi silang yang relevan. Pasien dengan alergi kacang tanah dapat makan *legume* jenis lain.

Kacang tanah. Kacang mungkin merupakan makanan alergenik paling berbahaya. Reaksi dapat berupa anafilaksis. Tiga jenis protein telah diidentifikasi sebagai alergen utama; Ara h1, Ara h2 dan Ara h3. Minyak kacang tanah yang dimurnikan aman untuk orang yang alergi kacang tanah.

Kedelai. Kedelai sering menimbulkan reaksi alergi. Kedelai banyak digunakan sebagai sumber protein yang murah. Telah diidentifikasi jenis alergen, dan tidak ada yang predominan. Minyak kedelai yang dimurnikan meskipun aman, tetap harus diwaspadai.

Tree Nuts. *Tree nuts* merupakan golongan alergen makanan utama pada orang dewasa. Seperti halnya dengan kacang tanah, almond, kacang Brazil, kacang mede, kemiri,kenari, *filbert, pine nuts,* dan *pistachio* telah dilaporkan dapat menimbulkan anafilaksis.

Biji-bijian. Beberapa biji-bijian seperti biji bunga matahari, opium, biji kapas, dan wijen dilaporkan sebagai penyebab alergi makanan, terutama anafilaksis.

Ikan. Ikan dapat menimbulkan sejumlah reaksi. Alergen utama dalam *codfish* adalah Gad c1, yang diisolasi dari fraksi miogen. Spesies ikan biasa memiliki alergen yang analog dengan Gad c1 yang juga menunjukkan reaksi silang dengan Gad 1c *codfish.* Antigen rentan terhadap manipulasi dan penyimpanan, tetapi tidak untuk dalam kaleng. Antigen tersebut mudah disebarkan ke udara dan dapat memicu reaksi alergi saluran napas akibat bau ikan yang dimasak. Alergi ikan juga dapat disebabkan kontak langsung dengan kulit berupa dermatitis kontak. Apakah seseorang yang alergi terhadap satu jenis ikan juga harus pantang jenis ikan lainnya, masih merupakan kontroversi.

Crustacea dan molluscum. Golongan kerang-kerangan merupakan alergen utama yang mengenai sekitar 250.000 orang dewasa di Amerika. Dalam golongan *Crustacea* termasuk lobster, kepiting, udang, dan udang karang. Dalam golongan kerang-kerangan termasuk remis, tiram, keong/siput, gurita, cumi-cumi. Udang mengandung beberapa alergen. Antigen II dianggap sebagai alergen utama. Otot udang mengandung glikoprotein otot yang mengandung Pen a 1 (tropomiosin). Tropomiosin juga dapat menyebabkan reaksi silang antara *crustacea, molluscum*, dan beberapa artropoda.

Sayuran. Alergi terhadap sayuran yang sering dilaporkan pada usia dewasa adalah terhadap seledri dan wortel. Alergi terhadap kedua sayuran ini dapat bereaksi silang dengan polen. Sedangkan alergi terhadap jenis sayuran lain sangat jarang dilaporkan, demikian juga dengan bawang. Patatin, sejenis alergen yang ditemukan pada tomat dan kentang juga dilaporkan menyebabkan berbagai reaksi alergi, termasuk reaksi silang dengan alergen lateks.

Buah-buahan. Apel merupakan penyebab alergi buah-buahan yang paling sering terjadi dengan manifestasi utama berupa sindrom alergi oral, diikuti reaksi anafilaksis dan edema laring, lalu manifestasi saluran napas dan cerna lainnya. Sedangkan alergi buah persik 86% manifestasinya berupa sindrom alergi oral, diikuti dengan urtikaria kontak, lalu reaksi sistemik. Sebagian besar pasien alergi buah persik juga mengalami alergi terhadap polen.

Alergi melon dilaporkan menunjukkan reaksi silang dengan semangka, pisang, kiwi, dan alpukat.

Sereal. Reaksi alergi terhadap sereal sering ditemukan terutama pada anak. Fraksi globulin dan fraksi glutenin diduga merupakan alergen utama yang menimbulkan reaksi IgE, sedang gliadin merupakan sebab penyakit *celiac*. Ada reaksi silang antara gandum, *rye* dan *barley.* Tes kulit positif sering ditemukan pada anak, namun arti klinisnya harus diintrepretasi dalam hubungan dengan sereal yang dikonsumsi. Berbagai variasi jenis padi dan sereal lain dengan sifat alergen yang kurang telah dikembangkan dengan rekayasa genetik. Pada orang dewasa terutama yang bekerja di tempat pembuatan roti ada risiko terjadinya sensitisasi yang menimbulkan rinitis dan asma akibat inhalasi debu tepung. Namun pasien tersebut dapat mengonsumsi produk gandum.

Protein bukan makanan. Polen dilaporkan dapat bereaksi silang dengan makanan. Reaksi tersebut terjadi dalam dua arah; pasien alergi terhadap *hazelnut* bereaksi dengan polen *birch* dan pasien alergi terhadap polen *birch* menimbulkan reaksi bila makan *hazelnut.* Reaksi silang terjadi antara polen *birch* dengan apel, kentang mentah, wortel, seledri dan *hazelnut*; antara polen *mugwort* (semak) dengan seledri, apel, kacang tanah dan kiwi; antara *ragweed* dengan melon; antara lateks dan pisang, alpukat, kiwi, *chestnut* dan pepaya.

GAMBARAN KLINIS

Dari segi klinis dan penanganan perlu dibedakan reaksi yang terjadi diperantarai IgE dan yang tidak diperantarai IgE.

Reaksi Hipersensitivitas Diperantarai IgE

Gambaran klinis reaksi alergi terhadap makanan terjadi melalui IgE dan menunjukkan manifestasi terbatas: gastrointestinal, kulit dan saluran napas. Tanda dan gejalanya disebabkan oleh pelepasan histamin, leukotrin, prostaglandin dan sitokin. Awitan respons alergi terjadi dalam 30 menit setelah mengonsumsi makanan. Ada hubungan tidak erat antara derajat alergi dan cepatnya awitan. Pasien yang sangat alergi dapat mengalami reaksi dalam menit atau bahkan detik setelah konsumsi. Ciri kedua reaksi alergi nampaknya tidak tergantung dosis. Reaksi berat yang terjadi oleh dosis kecil sama dengan yang ditimbulkan dosis besar. Anafilaksis dapat terjadi hanya melalui kontak kacang tanah dengan bibir atau setelah makan kacang tanah dalam jumlah besar. Ciri reaksi alergi lainnya ialah terjadinya reaksi berat di berbagai tempat dan organ.

Mengapa alergen yang dimakan menimbulkan efek luas? Respons berupa urtikaria, ditentukan oleh distribusi random IgE pada sel *mast* di seluruh tubuh. Makanan sebagian dicerna. Dalam usus kecil terjadi absorbsi direk peptida di plak Peyer. Plak Peyer dilapisi sel berdinding tipis, disebut sel M yang memudahkan peptida masuk langsung ke dalam plak Peyer. Begitu sampai di senter germinal plak Peyer, antigen diikat sel dendritik dan sel Langerhans. Sel-sel tersebut bermigrasi melalui saluran limfe dan menyebarkan informasi mengenai antigen dan dapat menimbulkan reaksi difus.

Reaksi Hipersensitivitas Non-IgE

Reaksi hipersensitivitas non-IgE akibat makanan umumnya bermanifestasi sebagai gangguan saluran cerna dengan berbagai variasi, mulai dari mual, muntah, diare, *steatorea*, nyeri abdomen, berat badan menurun. Pada beberapa kasus dapat ditemukan darah dalam pemeriksaan fesesnya. Berlawanan dengan reaksi hipersensitivitas yang diperantarai IgE, beratnya reaksi yang terjadi bergantung pada jumlah alergen yang dikonsumsi dan awitannya sangat bervariasi, mulai dari beberapa menit sampai beberapa jam kemudian.

Beberapa kasus reaksi hipersensitivitas non-IgE mekanismenya diatur IgG, misalnya hipersensitivitas terhadap gliadin, protein utama gandum yang terjadi pada sariawan. Pasien menunjukkan tanda malabsorbsi dan *steatorea* akibat reaksi antara IgG terhadap gliadin dan gandum. Reaksi terjadi di permukaan mukosa, meratakan vilus mikro dan malabsorbsi.

Pada umumnya pasien dengan hipersensitivitas menunjukkan reaksi berlebihan terhadap makanan atau aditif. Sebagai contoh reaksi terhadap kafein, yang menimbulkan kesulitan tidur setelah pasien mengonsumsi kopi dalam jumlah sedikit. Banyak bahan kimia yang dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas dapat dikaburkan dengan reaksi alergi melalui IgE. Jenis reaksi hipersensitivitas terlihat pada tabel 2.

Manifestasi alergi makanan juga dapat berupa manifestasi lokal dan sistemik. Manifestasi lokal biasanya karena kontak langsung dengan makanan. Pada kulit berupa urtikaria kontak, pada saluran napas berupa rinitis setelah inhalasi partikel makanan, dan pada saluran cerna misalnya sindrom alergi oral. Manifestasi sistemik terjadi setelah menelan makanan. Faktor penentu terjadinya reaksi sistemik ataupun lokal adalah reaksi biokimia protein makanan tersebut, absorbsi dan proses dalam saluran cerna, respons imun individu, dan hipereaktivitas target organ. Berbagai macam manifestasi alergi makanan pada target organ tersebut dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 2. Berbagai Mekanisme Hipersensitivitas Makanan

Mekanisme	Kategori	Contoh
Intoleransi	Gula	Laktosa, sukrosa, manosa
	Alkohol	Bir, anggur, alkohol lain
	Kafein	Kopi, *soft drink*
Kimiawi	Sodium	Salad
	Metabisulfit	anggur Buah dikeringkan
	Monosodium glutamat	makanan cina
	Nitrit	Pengawet
	Nitrat	Daging, ikan
	Histamin	Ikan
	Feniletilamin	Coklat
	Serotonin	Pisang, tomat
	Teobromin	Coklat, teh
	Triptamin	Tomat, *plum*
	Tiramin	Keju tua, anggur merah Beberapa acar
Reaksi silang	Zat warna azo	Tartrazin

Tabel 3. Manifestasi Alergi Makanan pada Berbagai Organ

Organ target	Hipersentitivitas IgE	Hipersentitivitas non-IgE
Kulit	Urtikaria dan angioedema Dermatitis atopik	Dermatitis atopik Dermatitis herpetiformis
Saluran cerna	Sindrom alergi oral Anafilaksis gastrointestinal Gastroenteritis eosinofilik alergi	Proktokolitis Enterokolitis Gastroenteritis eosinofilik alergi Sindrom enteropati Penyakit celiac
Saluran napas	Asma Rinitis alergi	Sindrom Heiner (pada anak)
multisistem	*Food-induced anaphylaxis* *Food-associated, exercise-induced Anaphylaxis*	

DIAGNOSIS

Anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti merupakan hal terpenting dalam alergi makanan. Kebanyakan reaksi cepat akibat makanan terjadi dalam beberapa menit, tetapi dapat terjadi sampai 30 menit. Identifikasi makanan yang diduga sebagai penyebab, dan singkirkan sebab-sebab lainnya. Gambaran umum dalam pendekatan terhadap diagnosis alergi makanan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Gambaran Umum Dalam Pendekatan Terhadap Diagnosis Alergi Makanan

Riwayat
Awitan
Gambaran
  Reaksi dahulu
  Banyak makanan
  Faktor yang berhubungan
Catatan harian makanan
Eliminasi diet
Pemeriksaan
  Tes kulit
  Intradermal (tidak dianjurkan untuk makanan)
  RAST (*radio-allergosorbent test)*
  Double blind placebo-controlled food challenge (gold standard)

Bila pada pasien yang diduga alergi terhadap makanan ditemukan tes kulit positif, yang pertama harus dilakukan ialah mengeliminasi jenis makanan tersebut dari dietnya. Tes kulit tidak dilakukan pada pasien dengan reaksi akut yang berat. Bila keadaan kronis (dermatitis atopi, asma) dan/atau banyak jenis makanan terlibat, mungkin diperlukan *food challenge.*

Oral Food Challenge

Double blind placebo controlled food challenge dianggap sebagai baku emas untuk menegakkan diagnosis alergi makanan. Prosedur tersebut lama tetapi dapat dimodifikasi. Pasien pantang makanan terduga untuk sedikitnya 2 minggu, antihistamin dihentikan sesuai waktu paruhnya. Makanan diberikan dalam bentuk kapsul. Pengawasan medis dan fasilitas gawat darurat termasuk epinefrin, antihistamin, steroid, inhalasi agonis beta-2, dan peralatan resusitasi kardiopulmoner diperlukan untuk mencegah terjadinya reaksi berat.

Selama diuji, pasien diawasi untuk mendeteksi perubahan kulit, saluran cerna dan saluran napas. Tes tantangan dihentikan bila timbul reaksi dan terapi gawat darurat diberikan seperlunya. Pasien juga diawasi untuk mengantisipasi reaksi lambat. Hasil yang negatif dikonfirmasi jika setelah menelan makanan yang dicurigai dalam jumlah yang lebih besar, tidak terjadi reaksi alergi. *Oral challenge* tidak dilakukan bila pasien menunjukkan riwayat hipersensitivitas yang jelas atau reaksi berat.

TERAPI

Sebenarnya terapi alergi makanan adalah menghindari makanan penyebab. Hal itu kadang sulit untuk dilakukan, sehingga perlu konsultasi dengan ahli gizi.

Pada reaksi alergi makanan ringan hanya diberikan antihistamin, dan jika perlu ditambahkan kortikosteroid pada reaksi sedang. Sedangkan pada serangan anafilaksis terapi utamanya adalah epinefrin/adrenalin.

REFERENSI

Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy. 1995;50: 623-35.

Crespo JF, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. Allergy. 2003;58:98-113.

Sampson HA. Food allergy-accurately identifying clinical reactivity. Allergy. 2005;60(Suppl.79):19-24.

Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:805-19.

Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:S540-7.

Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2001;120:1026-40.

Sampson HA. Adverse reactions to food. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Boschner BS, Holgate ST, Simmons FER, editors. Middleton's allergy: principles and practices. 6th edition. St Louis: Mosby-Year Book, Inc; 2003. p. 1619-44.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:717-28.

Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:981-9.

Sicherer SH. Food allergy. Lancet. 2002;360:701-10.

Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:881-90.

Sicherer SH. Manifestations of food allergy: evaluation and management. Am Fam Phys. 1999:59:415-28.

Wolf RL. Food allergy. Essential pediatric allergy, asthma, & immunology. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 91-106.

68

ALERGI OBAT

Samsuridjal Djauzi, Heru Sundaru, Dina Mahdi, Nanang Sukmana

PENDAHULUAN

Perkembangan yang pesat dalam penemuan, penelitian dan produksi obat untuk diagnosis, pengobatan, maupun pencegahan telah menimbulkan berbagai reaksi obat yang tidak diinginkan yang disebut efek samping. Reaksi tersebut tidak saja menimbulkan persoalan baru di samping penyakit dasarnya, tetapi kadang-kadang dapat membawa maut. Hiperkalemia, intoksikasi digitalis, keracunan aminofilin, dan reaksi anafilaktik merupakan contoh efek samping yang potensial sangat berbahaya. Gatal karena alergi obat, dan efek mengantuk antihistamin merupakan contoh lain efek samping obat yang ringan. Karena pada umumnya efek samping obat dan pada khususnya alergi obat sering terjadi dalam klinik, pengetahuan mengenai diagnosis, penatalaksanaan dan pencegahan masalah tersebut amat penting untuk diketahui.

INSIDENS

Insidens efek samping obat belum diketahui dengan pasti. Penelitian di luar negeri menunjukkan bahwa efek samping obat yang terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit berkisar antara 6-15%. Insidens di luar rumah sakit biasanya kecil, karena kasus-kasus tersebut bila ringan tidak dilaporkan. Reaksi alergi obat merupakan 6-10% dari efek samping. Di masyarakat angka ini berkisar 1-3% tetapi mungkin angka ini lebih kecil lagi, mengingat idiosinkrasi dan intoleransi obat sering dilaporkan sebagai reaksi alergi obat.

KLASIFIKASI EFEK SAMPING

Efek samping yang Terjadi pada Orang Normal

1. Efek samping yaitu efek farmakologis suatu obat yang tidak diinginkan tetapi juga tak dapat dihindarkan yang terjadi pada dosis terapeutik. Misalnya efek mengantuk pada pemakaian antihistamin.
2. Overdosis yaitu reaksi yang secara langsung berhubungan dengan pemberian dosis yang berlebihan. Contoh: depresi pernapasan karena obat sedatif.
3. Efek sekunder yaitu reaksi efek samping yang secara tidak langsung berhubungan dengan efek farmakologis primer suatu obat. Contoh: pelepasan antigen atau endotoksin sesudah pemberian antibiotik (reaksi *Jarisch-Herxheimer*)
4. Interaksi obat yaitu efek suatu obat yang memengaruhi respons satu atau lebih obat-obat lain misalnya induksi enzim suatu obat yang mempengaruhi metabolisme obat lain.

Efek samping pada Orang-orang yang Sensitif

1. Intoleransi yaitu reaksi yang disebabkan oleh efek farmakologis yang meninggi. Misalnya gejala tinitus pada pemakaian aspirin dosis kecil.
2. Idiosinkrasi adalah reaksi yang tidak berhubungan dengan efek farmakologis dan tidak juga disebabkan reaksi imunologis, misalnya primakuin yang menyebabkan anemia hemolitik.
3. Reaksi alergi atau hipersensitivitas dapat terjadi pada pasien tertentu. Gejala yang ditimbulkan melalui mekanisme imunologis. Jadi reaksi alergi obat merupakan sebagian dari efek samping.
4. Pseudoalergi (reaksi anafilaktoid) yaitu tejadinya keadaan yang menyerupai reaksi tipe I tanpa melalui ikatan antigen dengan IgE (IgE *independent*). Beberapa obat seperti opiat, vankomisin, polimiksin B, D tubokurarin dan zat kontras (pemeriksaan radiologis) dapat menyebabkan sel *mast* melepaskan mediator (seperti tipe I). Proses di atas tanpa melalui sensitisasi terlebih dahulu (non-imunologis).

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis alergi obat dapat diklasifikasikan menurut organ yang terkena atau menurut mekanisme kerusakan jaringan akibat reaksi imunologis *Gell* dan *Coombs* (Tipe I s/d IV). Untuk memudahkan pengertian patogenesis dan pengobatannya, dalam makalah ini digunakan klasifikasi *Gell* dan *Coombs*.

Tipe I (Hipersensitivitas Tipe Cepat)

Manifestasi klinis yang terjadi merupakan efek mediator kimia akibat reaksi antigen dengan IgE yang telah terbentuk dan menyebabkan kontraksi otot polos, meningkatnya permeabilitas kapiler serta hipersekresi kelenjar mukus. Manifestasi klinis hipersensitivitas tipe cepat, dapat berupa:

1. Kejang bronkus gejalanya berupa sesak. Kadang-kadang kejang bronkus disertai kejang laring. Bila disertai edema laring keadaan ini bisa sangat gawat karena pasien tidak dapat atau sangat sulit bernapas,
2. Urtikaria,
3. Angioedema,
4. Pingsan dan hipotensi. Renjatan anafilaktik dapat terjadi beberapa menit setelah suntikan seperti penisilin.

Manifestasi klinis renjatan anafilaktik dapat terjadi dalam waktu 30 menit setelah pemberian obat. Karena hal tersebut mengenai beberapa organ dan secara potensial membahayakan, reaksi ini sering disebut sebagai anafilaksis. Penyebab yang tersering adalah penisilin.

Pada tipe I ini terjadi beberapa fase yaitu: a). Fase sensitasi, yaitu waktu yang dibutuhkan untuk pembentukan IgE. b). Fase aktivasi, yaitu fase yang terjadi karena paparan ulang antigen spesifik. Akibat aktivasi ini sel *mast*/basofil mengeluarkan kandungan yang berbentuk granul yang dapat menimbulkan reaksi. c). Fase efektor, yaitu fase terjadinya respons imun yang kompleks akibat penglepasan mediator.

Tipe II (Sitotoksik)

Reaksi hipersensitivitas tipe II atau reaksi sitotoksik terjadi oleh karena terbentuknya IgM/IgG oleh pajanan antigen. Antibodi tersebut dapat mengaktifkan sel-sel yang memiliki reseptornya (FcgR). Ikatan antigen-antibodi juga dapat mengaktifkan komplemen melalui reseptor komplemen.

Manifestasi klinis reaksi alergi tipe II umumnya berupa kelainan darah seperti anemia hemolitik, trombositopenia, eosinofilia, dan granulositopenia. Nefritis interstisia dapat juga merupakan reaksi alergi tipe ini.

Tipe III (Reaksi Kompleks Imun)

Reaksi ini disebut juga reaksi kompleks imun dan akan terjadi bila kompleks ini mengendap pada jaringan. Antibodi yang berperan di sini ialah IgM dan IgG. Kompleks ini akan mengaktifkan pertahanan tubuh yaitu dengan pelepasan komplemen.

Manifestasi klinis reaksi alergi tipe III dapat berupa: 1). Urtikaria. angioedema, eritema. makulopapula, eritema multiform, dan lain-lain. Gejala tersebut sering disertai pruritus. 2). Demam. 3). Kelainan sendi, artralgia, dan efusi sendi. 4). Limfadenopati. 5). Lain-lain:kejang perut, mual, neuritis optik, glomerulonefritis, sindrom lupus eritematosus sistemik, gejala vaskulitis lain

Gejala tadi timbul 5-20 hari setelah pemberian obat, tetapi bila sebelumnya pernah mendapat obat tersebut, gejala dapat timbul dalam waktu 1-5 hari.

Tipe IV (Hipersensitivitas Tipe Lambat)

Reaksi tipe IV disebut *Delayed Type Hypersensitivity* (DTH) juga dikenal sebagai *Cell Mediated Immunity* (reaksi imun selular). Pada reaksi ini tidak ada peranan antibodi. Reaksi terjadi karena respons sel T yang telah disensitisasi oleh antigen tertentu.

Berbagai jenis DTH (*Delayed Type Hypersensitivity*) antara lain: 1).*Cutaneous Basophil Hypersensitivity.* 2). Hipersensitivitas kontak (*Contact Dermatitis*). 3). Reaksi tuberkulin. 4). Reaksi granuloma.

Manifestasi yang paling sering timbul adalah dermatitis. Kadang-kadang gejala baru timbul bertahun-tahun setelah sensitisasi. Contohnya pemakaian obat topikal (sulfa, penisilin atau antihistamin). Bila pasien telah sensitif, gejala dapat muncul 18-24 jam setelah obat dioleskan.

Manifestasi klinis reaksi alergi tipe IV lain dapat berupa reaksi paru akut seperti demam, sesak, batuk, infiltrat paru, dan efusi pleura. Obat yang tersering menyebabkan reaksi ini yaitu nitrofurantoin. Nefritis interstisial, ensefalomielitis, dan hepatitis juga dapat merupakan manifestasi reaksi alergi obat.

DIAGNOSIS

Anamnesis

Wawancara mengenai riwayat penyakit (anamnesis) merupakan cara yang paling penting untuk diagnosis alergi obat, karena cara-cara pemeriksaan yang ada sekarang masih rumit dan hasilnya juga belum memuaskan. Kesulitan yang sering timbul yaitu apakah gejala yang dicurigai timbul sebagai manifestasi alergi obat atau karena penyakit dasarnya. Masalah tersebut lebih sulit lagi bila pada saat yang sama pasien mendapat lebih dari satu macam obat.

Hal-hal yang perlu diperhatikan pada anamnesis pasien alergi obat adalah : a). Catat semua obat yang dipakai pasien termasuk vitamin, tonikum, dan juga obat yang sebelumnya telah sering dipakai tetapi tidak menimbulkan gejala alergi obat; b). Riwayat pemakaian obat masa lampau dan catat bila ada reaksi; c). Lama waktu yang diperlukan mulai dari pemakaian obat sampai timbulnya gejala. Pada reaksi anafilaksis gejala timbul segera, tetapi kadang-kadang gejala alergi obat baru timbul 7-10 hari setelah pemakaian pertama; d). Catat lama pemakaian serta riwayat pemakaian obat sebelumnya. Alergi obat sering timbul bila obat diberikan secara berselang-seling, berulang-ulang, serta dosis tinggi secara parenteral; e). Manifestasi klinis alergi obat sering dihubungkan dengan jenis obat tertentu; f). Diagnosis alergi obat sangat mungkin bila gejala menghilang setelah obat dihentikan dan timbul kembali bila pasien diberikan obat yang sama; g). Pemakaian obat topikal (salep) antibiotik jangka lama merupakan salah satu jalan terjadinya sensitisasi obat yang harus diperhatikan.

Uji Kulit

Uji kulit yang ada pada saat ini hanya terbatas pada beberapa macam obat (penisilin, insulin, sediaan serum), sedangkan untuk obat-obat yang lain masih diragukan nilainya. Hal ini karena beberapa hal, antara lain :

- Kebanyakan reaksi alergi obat disebabkan hasil metabolismenya dan bukan oleh obat aslinya, sehingga bila kita melakukan uji kulit dengan obat aslinya, hasilnya kurang dapat dipertanggung jawabkan kecuali penisilin yang telah diketahui hasil metabolismenya serta obat-obat yang mempunyai berat molekul besar (insulin, ACTH, serum serta vaksin yang mengandung protein telur).
- Beberapa macam obat bersifat sebagai pencetus lepasnya histamin (kodein, tiamin), sehingga uji positif yang terjadi adalah semu *(false positive)*.
- Konsentrasi obat terlalu tinggi, juga menimbulkan hasil positif semu. Sebagian besar obat mempunyai berat molekul kecil sehingga hanya merupakan hapten, oleh sebab itu sukar untuk menentukan antigennya.

Uji kulit yang disebutkan di atas adalah uji kulit yang lazim dipakai untuk reaksi alergi tipe I (anafilaksis). Uji kulit untuk tujuan lain seperti untuk melihat reaksi lambat belum diketahui sebagai prosedur yang berguna, demikian pula peran uji tempel *(patch test)* untuk menilai reaksi alergi tipe I. Uji tempel bermanfaat hanya untuk obat-obat yang diberikan secara topikal (tipe IV).

Pemeriksaan Laboratorium

Seperti telah dibicarakan sebelumnya, reaksi alergi obat tipe I terutama ditunjang dengan pemeriksaan uji kulit, sayangnya uji tersebut hanya terbatas pada beberapa macam obat. Dikenal pemeriksaan RAST *(Radio Allergo Sorbent test)* yaitu pemeriksaan untuk menentukan adanya IgE spesifik terhadap berbagai antigen. Tetapi untuk obat, jenis antigennya juga terbatas. Pemeriksaan ini berguna pada kasus-kasus dengan risiko tinggi seperti reaksi berat yang mungkin timbul bila dilakukan uji kulit atau bila tidak

Tabel 1. Identifikasi dan Penatalaksanaan Reaksi Alergi Obat

Tipe reaksi	**Karakteristik klinik**	**Uji laboratorium**	**Penggunaan obat selanjutnya**
Gell dan Coombs Tipe 1	Urtikaria, angioedema, mengi, hipotensi, nausea, muntah, nyeri abdomen, diare	Uji kulit, uji radio-alergo-sorben	Desensitisasi
Gell dan Coombs Tipe 2	Anemia hemolitik, granulositopenia, trombositopenia	Darah perifer lengkap (DPL)	Indikasi kontra
Gell dan Coombs Tipe 3	Demam, urtikaria, arthralgia, limfadenopati 2-21 hari sesudah mulai terapi	Kadar komplemen	Indikasi kontra
Gell dan Coombs Tipe 4	Eritema, blister (kulit melepuh)	Uji tempel	Agaknya indikasi kontra
Morbiliform	Ruam makulo popular (dapat bergabung)	Mungkin uji tempel, uji kulit intradermal (reaksi lambat)	Pemakaian hati-hati
Eritema multiforme	Lesi sasaran tertentu	Tidak ada	Indikasi kontra
Steven-Johnson/TEN	Lesi sasaran, keterlibatan membran mukosa, deskuamasi kulit	Tidak ada	Indikasi kontra
Anafilaktoid	Utikaria, mengi, angioedema, hipotensi	Tidak ada	Pencegahan dengan prednison dan antihistamin untuk sensitivitas terhadap radiokontras
HSS/DRESS	Dermatitis, eksfoliativa, demam, limfadenopati	DPL, enzim hati, kreatinin, urinalisis	Indikasi kontra

HSS : *Hypersensitivity Syndrome;* DRESS :*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom* dapat dilakukan uji kulit (karena seluruh kulit rusak, minum antihistamin atau kulit tidak sensitif lagi).

Pemeriksaan untuk diagnosis reaksi sitolitik (tipe II), seperti pada anemia hemolitik dapat ditunjang dengan pemeriksaan *Coombs* indirek, sedangkan trombositopenia dengan pemeriksaan fiksasi komplemen atau reaksi aglutinasi.

Pemeriksaan hemaglutinasi dan komplemen dapat menunjang reaksi obat tipe III. Dibuktikan dengan adanya antibodi IgG atau IgM terhadap obat. Sedangkan pemeriksaan laboratorium untuk reaksi alergi tipe IV selain sangat rumit, hasilnya pun sering tidak memuaskan. Untuk jelasnya tipe reaksi, manifestasi klinik, uji laboratorium dan pemakaian obat masa depan dapat dilihat pada tabel 1.

PENGOBATAN

Tindakan pertama adalah menghentikan pemakaian obat yang dicurigai. Bila pada saat itu pasien memakai bermacam-macam obat, kalau mungkin semuanya dihentikan. Tetapi bila tidak mungkin berikan obat yang esensial saja dan diketahui paling kecil kemungkinannya menimbulkan reaksi alergi. Dapat juga diberikan obat lain yang rumus imunokimianya berlainan.

Pengobatan simtomatik tergantung atas berat ringannya reaksi alergi obat. Gejala yang ringan biasanya hilang sendiri setelah obat dihentikan. Pengobatan kasus yang lebih berat tergantung pada erupsi kulit yang tejadi dan derajat berat reaksi pada organ-organ lain. Apapun penyebabnya pengobatannya lebih kurang sama.

Pada kelainan kulit yang berat seperti pada sindrom *Steven Johnson*, pasiennya harus dirawat, karena selain harus mendapat kortikosteroid, yang lebih penting lagi adalah pemasukan kalori dan cairan menjaga. Perawatan kulit juga memerlukan waktu berhari-hari sampai berminggu-minggu. Kadang-kadang terjadi infeksi sekunder sehingga pasien perlu diberikan antibiotik.

Kelainan sistemik yang berat seperti anafilaksis, dibicarakan tersendiri pada bab anafilaksis. Pada urtikaria dan angioedema pemberian antihistamin saja biasanya sudah memadai, tetapi untuk kelainan yang lebih berat seperti vaskulitis, penyakit serum, kelainan darah, hati, nefritis interstisial, dan lain-lain diperlukan kortikosteroid dosis tinggi (60-100 mg prednison atau ekuivalennya) sampai gejala terkendali dan selanjutnya dosis tersebut diturunkan secara bertahap selama satu sampai dua minggu.

PENCEGAHAN

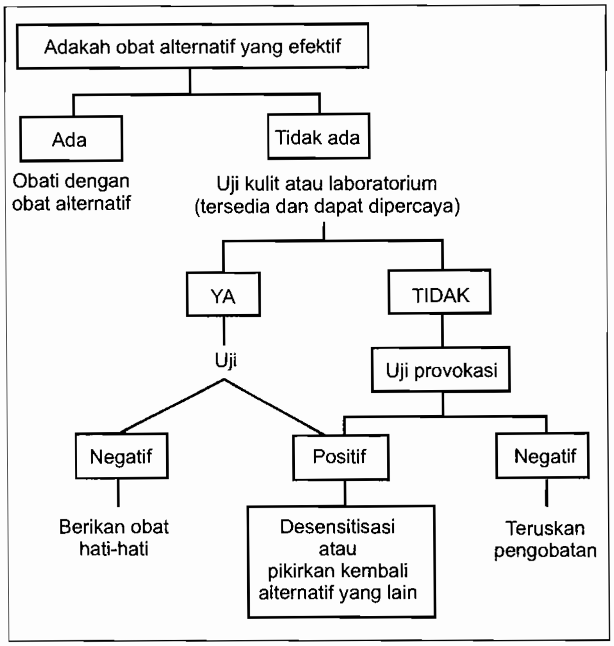
Cara yang efektif untuk mencegah atau mengurangi terjadinya reaksi alergi obat yaitu memberikan obat hanya kalau ada indikasinya, jangan hanya untuk menyenangkan pasien atau kita sendiri. Pada suatu penelitian retrospektif yang dilakukan terhadap 30 kematian karena penisilin, ternyata hanya 12 pasien yang mempunyai indikasi yang jelas.

Jika sudah tepat indikasinya. barulah ditanyakan secara teliti riwayat alergi obat di masa lalu, terutama yang ada hubungannya dengan yang akan kita berikan. Sering pasien menyebutkan alergi terhadap bermacam-macam obat yang sebenarnya kurang masuk akal, tetapi untuk sementara hal ini harus kita terima saja. Selanjutnya kepada pasien diberikan obat yang mempunyai rumus imunokimia yang berlainan. Masalah reaksi silang di antara obat juga harus diperhatikan. Seperti penisilin dengan sefalosporin, gentamisin dengan kanamisin atau streptomisin, sulfa dengan obat-obat golongan sulfonilurea.

Pada pasien dengan riwayat alergi obat, atau dicurigai alergi obat sedangkan obat atau tindakan alternatif tidak mungkin diperoleh, dapat dilakukan uji kulit atau kalau ada fasilitas dengan pemeriksaan laboratorium. Jika negatif, obat tadi boleh diberikan namun tetap harus berhati-hati. Tetapi bila hasil uji positif dan obat memang harus diberikan, dipertimbangkan cara pemberian obat secara desensitisasi. Sedangkan bagi obat-obat yang uji kulit tidak bermakna dilakukan pemberian obat secara provokasi dan bila reaksinya positif kembali kita melakukan prosedur desensitisasi (Gambar 1).

Baik prosedur uji provokasi maupun desensitisasi selalu mengandung risiko yang kadang-kadang dapat menimbulkan kematian. Karena itu diperlukan beberapa syarat untuk melakukannya, antara lain: 1). Indikasi kuat dan tidak ada obat atau alternatif lain; 2). Pasien dan keluarganya diberitahu perihal tujuan tindakan ini, serta untung ruginya; 3). Dilakukan di rumah sakit yang mempunyai obat dan peralatan untuk menanggulangi keadaan darurat; 4). Dilakukan oleh dokter yang berpengalaman; 5). Umumnya rute pemberian obat pada desensitisasi atau provokasi sesuai dengan rute pemberian yang akan diberikan; 6). Pada desensitisasi pasien dipasang infus, yang sewaktu-waktu bisa dipergunakan bila terjadi keadaan darurat; 7). Uji kulit dilakukan segera sebelum pemberian obat. Jangan menunggu berhari-hari kemudian obat baru diberikan, karena uji kulit sendiri menimbulkan sensitisasi.

Prinsip uji provokasi atau desensitisasi yaitu memberikan dosis permulaan yang sangat kecil, kemudian dinaikkan perlahan-lahan sampai dosis terapeutik tercapai. Meskipun uji provokasi menyerupai desensitisasi, tetapi sebenarnya pada uji provokasi tidak selalu tejadi desensitisasi karena sensitisasinya sendiri belum bisa dibuktikan. Prosedur desensitisasi hanya memberi pasien keadaan bebas sensitisasi sementara, karena bila suatu hari diperlukan


Adakah obat alternatif yang efektif
Ada
Tidak ada
Obati dengan obat alternatif
Uji kulit atau laboratorium (tersedia dan dapat dipercaya)
YA
TIDAK
Uji
Uji provokasi
Negatif
Positif
Negatif
Berikan obat hati-hati
Desensitisasi atau pikirkan kembali alternatif yang lain
Teruskan pengobatan

Gambar 1. Skema pencegahan reaksi alergi obat

pemakaian obat yang sama, prosedur tersebut harus diulangi kembali. Perlu ditambahkan bahwa kedua prosedur tadi hanya untuk mencegah terjadinya reaksi anafilaktik. Contoh uji provokasi dengan anestesi lokal pada tabel 2.

Frekuensi alergi obat ternyata tidak banyak berbeda antara pasien yang atopi dan non atopi, tetapi pasien yang mempunyai riwayat penyakit alergi tipe I (atopi) seperti asma alergik, rinitis alergik, atau eksim, lebih besar 3 sampai 10 kali kemungkinannya untuk mendapat reaksi anafilaksis.

Kalau mungkin obat sebaiknya diberikan secara oral, karena selain jarang menimbulkan reaksi alergi, juga paling kecil menimbulkan sensitisasi. Tetapi bila pasien sudah jelas mempunyai riwayat alergi obat, tentu obat tadi tidak boleh diberikan. Demikian pula pasien yang pernah mendapat reaksi anafilaktik. Pemberian obat topikal seperti antibiotik, anesujii lokal dan antihistamin paling besar kemungkinannya menimbulkan sensitisasi, sehingga pemberian obat secara topikal harus dihindari.

Tabel 2. Uji Provokasi Dengan Anestesi Lokal (Dikutip dari J Allergy Cllin Immunol 1978; 61:339)

Urutan No.	Rute	Dosis
1.	uji tusuk	1 : 100 (pengenceran)
2.	uji tusuk	tidak diencerkan
3.	intrakutan	0,02 ml larutan 1 : 100
4.	intrakutan	0,02 ml tidak diencerkan
5.	subkutan	0, 1 ml tidak diencerkan
6.	subkutan	1 ml tidak diencerkan

Catatan :
- Larutan obat tidak mengandung epinefrin
- Urutan no: 1 dan 3 boleh dilewatkan bila riwayat penyakit tak jelas.

Di samping kewaspadaan untuk mengenal tanda dini reaksi anafilaktik, sebelum menyuntik sebaiknya disediakan dulu obat-obat untuk menanggulangi keadaan darurat alergik. Obat-obat tersebut adalah adrenalin, antihistamin, kortikosteroid, aminofilin, dan diazepam yang semuanya dalam bentuk suntikan. Begitu pula setelah disuntik, pasien diminta menunggu paling tidak 20 menit sebelum diperbolehkan pulang. Selain perawat dan petugas kesehatan yang membantu dokter, pasien juga sebaiknya diberitahu mengenai tanda-tanda dini reaksi anafilaktik, sehingga bila terjadi reaksi, mereka dapat segera memberitahukan kepada kita.

Peran obat-obat anti alergi seperti antihistamin, kortikosteroid, dan simpatomimetik dalam upaya mencegah reaksi alergi amat terbatas. Pada umumnya pemberian antihistamin dan steroid untuk pencegahan reaksi alergi tidak bermanfaat kecuali untuk mencegah reaksi alergi yang disebabkan oleh radioaktivitas.

Pasien perlu diberikan penyuluhan. Pasien harus mengetahui obat-obat yang menyebabkan alergi padanya, termasuk obat yang diberikan dalam bentuk campuran dengan obat yang lain. Metampiron, misalnya, banyak terdapat pada berbagai obat baik sebagai obat analgesik maupun sebagai antipiretik atau campuran analgetik spasmolitik. Bila berobat ke dokter, pasien hendaknya memberitahukan kepada dokter yang dikunjunginya perihal obat yang pemah menyebabkan reaksi alergi, agar dokter dapat membuat catatan khusus di kartu berobat pasien.

REFERENSI

Adkinson NF, Jr. Drug allergy. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. Middleton's allergy principles and practice. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003. p.1679-94.

Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. JAMA. 1992; 268:2845-57.

De Swarte RD, Patterson R. Drug allergy. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, editors. Allergic diseases, diagnosis and management. 5th edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1997. p. 317-412.

De Swarte RD. Drug allergy, problem and strategies. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:209-21.

Gruchalla RS. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:S548-59.

Incaudo G, Schatz M, Patterson R, et al. Administration of local anesthetic to patient with a history of prior adverse reaction. J Allergy Clin Immunol. 1978;61:339- 45.

Jost BC. Drug allergy and desensitization. In: Jost BC, Abdel-Hamid KM, Friedman E, Jani AL, editors. Allergy, asthma and immunology subspecialty consult. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 89-101.

Mellon MH, Schatz M, Patterson R. Drug allergy. In: Lawlor GJ, Fischer T J, Adelman DC, editors. Manual of allergy and immunology. 3th edition. Boston: Little Brown and Company; 1995. p. 262-89.

Pichler WJ. Immune mecharism of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:373-97.

Solensky R, Mendelson LM. Drug allergy. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefler SJ, editors. Pediatric allergy principle and practice. St Louis: Mosby; 2003. p. 611-32.

Volcheck. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:357-71.

69

VASKULITIS

Nanang Sukmana

PENDAHULUAN

Walaupun prevalensi vaskulitis belum banyak dilaporkan, tetapi penyakit ini dapat dijumpai seiring dengan kemajuan pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan imunologi lainnya. Vaskulitis baru dicurigai bila dijumpai gejala yang tidak dapat diterangkan dengan keadaan iskemia pada kelompok usia muda dan ditemukan kelainan berbagai organ, neuritis atau adanya kelainan pada kulit. Berbagai ahli mengemukakan kriteria diagnostik vaskulitis agar penyakit tersebut mudah diketahui supaya pengobatan dapat dilakukan lebih dini. Arti kata vaskulitis sendiri adalah suatu proses inflamasi pembuluh darah. Disebut vaskulitis primer bila kumpulan gejala (sindrom) yang ditemukan tidak diketahui penyebabnya dan ini merupakan kelompok terbanyak, sedang vaskulitis sekunder penyebabnya dapat diketahui, misal oleh karena infeksi, virus, tumor, penyakit kolagen dan kerusakan pembuluh darah akibat obat, bahan kimia atau radiasi.

Umumnya pembagian klinis vaskulitis primer didasarkan ukuran pembuluh darah, dan pembagian ini telah diterima oleh banyak klinis. Masalah yang muncul untuk kepastian diagnosis dapat diatasi dengan diterimanya konsensus *Chapell Hill* tahun 1994. Kehadiran konsensus ini membuka peluang bila menemukan masalah diagnostik, karena pembagian tersebut lebih lengkap. Penyakit Kawasaki, poliarteritis mikroskopik (poliangiitis mikroskopik) dan vaskulitis esensial krioglobulinemia dimasukkan dalam konsensus tersebut, dan tidak ada pada kriteria *American College of Rheumatology* (ARA) tahun 1990. Walaupun demikian, kriteria ARA masih dapat dipergunakan dalam upaya pendekatan diagnostik oleh karena kriteria tersebut berdasarkan pada gejala klinis, pemeriksaan jasmani, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan penunjang (angiogram), biopsi jaringan, pengobatan, dan hasil pengobatan bahkan pemeriksaan autopsi. Kriteria ARA 1990 hanya membahas 7 (tujuh) penyakit, yaitu poliarteritis nodosa, sindrom Churg-Strauss, granulomatosa Wagener, vaskulitis hipersensitif, purpura Henoch-Schönlein, arteritis temporal dan penyakit Takayasu.

Dengan diterimanya kedua konsensus tersebut terbuka peluang bagi klinis untuk mendiagnosis vaskulitis sebaik mungkin sesuai dengan sarana yang ada. Pada makalah ini akan dibahas mengenai vaskulitis primer.

DEFINISI

Vaskulitis adalah suatu kumpulan gejala klinis dan patologis yang ditandai adanya proses inflamasi dan nekrosis dinding pembuluh darah. Pembuluh darah yang terkena dapat arteri atau vena dengan berbagai ukuran.

KLASIFIKASI

Walaupun banyak pembagian mengenai vaskulitis akan tetapi klasifikasi yang banyak dianut adalah pembagian menurut *Consensus Chapel Hill* (1994) yang melibatkan berbagai ahli sehingga dapat diterima dari berbagai sudut pandang.

Pembagian Vaskulitis Secara Umum

Vaskulitis primer

a. Vaskulitis pembuluh darah besar
    - Arteritis Takayasu
    - Arteritis temporal (*giant cell arteritis*)

b. Vaskulitis pembuluh darah sedang
    - Poliarteritis nodosa (poliarteritis nodosa klasik)
    - Penyakit Kawasaki

c. Vaskulitis pembuluh darah kecil
    - Granulomatosis Wagener

- Sindrom Churg-Strauss
- Poliarteritis mikroskopik
- Purpura Henoch-Schönlein
- Vaskulitis krioglobulinemia esensial
- Angiitis kutaneus leukositoklastik

Vaskulitis Sekunder

1. Vaskulitis yang berhubungan dengan penyakit infeksi (endokarditis bakterial, viral, mikrobakterial dan riketsia)
2. Vaskulitis yang berhubungan dengan penyakit ko agen (lupus eritematosus sistemik, artritis, reumatoid, sindrom Sjögren's, dermatomiositis)
3. Vaskulitis oleh karena obat (*drug induced vasculitis*)
4. Vaskulitis yang berhubungan dengan keganasan
5. Vaskulitis yang berhubungan dengan penyakit sistemik (hepatitis kronik aktif, sirosis biliaris primer)

Vaskulitis Menurut Konsensus *Chapel Hill* 1994 (Vaskulitis Primer)

a. Vaskulitis pembuluh darah besar
    - Arteritis temporal (*giant cell arteritis*): Arteritis granulomatosa aorta serta cabang-cabang yang besar dengan predileksi pada cabang ekstra kranial arteri karotis. Sering mengenai arteri temporalis. Umumnya terjadi pada pasien usia lebih dari 50 tahun dan sering dihubungkan dengan polimialgia reumatika.
    - Arteritis Takayasu. Suatu proses inflamasi granulomatosa aorta dan cabang-cabang utama. Umumnya didapat pada pasien usia <50 tahun.

b. Vaskulitis pembuluh darah sedang
    - Poliarteritis nodosa (poliarteritis nodosa klasik). Inflamasi dan nekrosis pembuluh darah sedang atau kecil tanpa glomerulonefritis atau vaskulitis di arteriol, kapiler atau vena kecil.
    - Penyakit Kawasaki. Arteritis yang mengenai pembuluh darah besar, sedang dan kecil serta berhubungan dengan sindrom mukokutaneus kelenjar getah bening. Pembuluh darah koroner sering terkena. Umumnya penyakit ini terjadi pada anak-anak.

c. Vaskulitis pembuluh darah kecil
    - Granulomatosis Wagener. Suatu inflamasi granulomatosa yang mengenai saluran napas dan vaskulitis nekrosis pembuluh darah kecil dan sedang (kapiler, venul, arteriol dan arteri) Glomerulonefritis nekrosis sering dijumpai.
    - Sindrom Churg-Strauss. Hipereosinofilia dan inflamasi granulomatosa yang mengenai saluran napas dan vaskulitis nekrosis yang mengenai pembuluh darah kecil dan sedang serta berhubungan dengan asma dan hipereosinofilia.
    - Poliarteritis mikroskopik. Vaskulitis nekrosis dengan sedikit atau tanpa deposit imun yang dapat terjadi pada pembuluh darah kecil (kapiler, venul dan arteriol). Arteritis nekrosis pembuluh darah kecil dan sedang sering ditemukan, glomerulonefritis nekrosis dan kapileritis pembuluh darah paru.
    - Purpura Henoch-Schönlein. Vaskulitis dengan deposit imun IgA yang terjadi pada pembuluh darah kecil (kapiler, venul, atau arteriol). Kelainan tersebut sangat khas, mengenai kulit, saluran cerna, glomerulus dan bukan artralgia & artritis.
    - Vaskulitis krioglobulinemia esensial. Vaskulitis dengan deposit imun krioglobulin mengenai pembuluh darah kecil (kapiler, venul atau arteriol) dan dihubungkan dengan krioglobulin dalam serum. Organ yang sering terkena ialah kulit dan glomerulus.
    - Angiitis kutaneus leukositoklastik
      Angiitis kutaneus leukositoklastik yang terisolasi tanpa vaskulitis sistemik atau glomerulonefritis.

PATOGENESIS

Vaskulitis terjadinya akibat aktivasi proses imunologi pada dinding pembuluh darah. Beberapa pertanyaan yang banyak dikemukakan misalnya: kenapa vaskulitis itu terjadi, keadaan apa saja yang dapat mencetuskan kerusakan pembuluh darah, atau jenis alergen apa saja yang dapat menyebabkan vaskulitis, dan mengapa proses inflamasi tersebut hanya terjadi pada pembuluh darah tertentu saja tanpa melibatkan pembuluh darah lainnya, serta mediator-mediator yang dapat menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah. Kondisi tersebut hanya sebagian dapat diterangkan sedangkan mekanisme lainnya masih dalam penelitian.

Keadaan imunologi yang dapat menerangkan timbulnya aktivasi imunologi ditentukan oleh beberapa keadaan, yaitu jumlah antigen, kemampuan tubuh mengenai antigen, kemampuan respons imun untuk mengeliminasi antigen dan *route* (target organ) yang dirusak.

Beberapa mediator yang dapat terlibat dalam vaskulitis ini, misal: Interleukin (sitokin) yaitu suatu molekul yang dihasilkan oleh sel yang teraktivasi oleh respons imun yang dapat berpengaruh terhadap mekanisme imunologi selanjutnya. Interleukin yang berperan pada vaskulitis ialah: IL-1, IL-2, IL-6, IL-4, TNF alfa, dan Interferon gamma. Sedangkan mediator inflamasi lainnya yang terlibat dalam terjadinya vaskulitis misalnya histamin, serotonin, PAF dan endotelin.

Dengan ditemukannya ANCA (*Anti Neutrophilic Cytoplasmic Antibody*) patogenesis beberapa vaskulitis dapat diterangkan, dan dari beberapa laporan penelitian pemeriksaan ini erat kaitannya dengan arteritis Wagener.

GAMBARAN KLINIS

Arteritis Temporal

Suatu penyakit yang kausanya tidak diketahui, terjadi pada pembuluh arteri besar dan medium. Gejala akan muncul pada umur 50 tahun atau lebih (90% didapatkan pada umur 60 tahun atau lebih), insidens terbanyak pada usia 70 tahun. Dua pertiga pasien adalah perempuan. Pada umumnya gejala dapat muncul beberapa minggu sebelum diagnosis ditegakkan. Gejala dapat berupa kelelahan, panas dan berat badan menurun. Keluhan panas ditemukan pada setengah pasien arteritis temporal. Suhu dapat tinggi, lebih dari 40°C dan disertai gejala yang mirip sepsis. Gejala lainnya yang sering dijumpai adalah polimialgia reumatika dan keluhan sakit kepala dan gejala lokal yang berhubungan dengan lesi kelainan berupa nyeri tekan di arteri temporal, pembengkakan dan kadang ditemukan *bruit*. Kadang ditemukan gangguan penglihatan yang dapat menetap. Kriteria diagnostik arteritis temporal (ditemukan 3 dari 5 kriteria).

Tabel 1. Kriteria American College of Rheumatology Tahun 1990

	Kriteria	Definisi
1.	Usia saat awitan ≥50 tahun	Timbul tanda dan gejala pertama kali pada usia 50 tahun atau lebih
2.	Sakit kepala (baru)	Nyeri yang baru pada lokasi kepala
3.	Kelainan A.Temporalis	A.Temporal yang lemah pada palpasi atau ditemukan pulsasi yang menurun, tidak ada hubungan dengan arterosklerosis a.cervicalis
4.	Kenaikan LED	LED ≥50 mm/jam (Westergen)
5.	Kelainan pada biopsi	Menunjukkan predominansi infiltrasi mononuklear atau inflamasi granulomatosa umumnya dengan *multi-nuklear giant cell*

Arteritis Takayasu

Adalah suatu penyakit kronik yang tidak diketahui etiologinya yang sering muncul pada perempuan muda. Prevalensi lebih banyak ditemukan pada orang Asia. Penyempitan, sumbatan bervariasi tergantung kepada tingkat kelainan penyakit tersebut sehingga gejala klinisnya akan berbeda tergantung derajat penyumbatan dan kerusakan.

Umumnya 80-90% Arteritis Takayasu mengenai perempuan, dapat dimulai pada umur 10-40 tahun. Gejala awal umumnya berupa kelelahan, penurunan berat badan, dan panas yang terlalu tinggi. Gejala artralgia ataupun nyeri otot ditemukan pada separuh pasien dan jarang disertai sinovitis. Nyeri daerah sendi dapat hilang timbul atau menetap.

Tanda dan gejala lainnya asimetris denyut arteri, dan hilangnya pulsus arteri, bruit di arteri, hipertensi (reno vaskular), sakit kepala, sinkop atau postural *dizziness* dan klaudikasio.

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Arteritis Takayasu (Ditemukan 3 dari 6 Kriteria)

	Kriteria	Definisi
1.	Usia saat penyakit <40 tahun	Timbul gejala ditemukan pada umur 40 tahun atau kurang
2.	Gejala klaudikasio ekstremitas	Perburukan kelemahan, perasaan tidak enak pada otot (pegal) satu atau lebih terutama bila melakukan aktivitas terutama ekstremitas bagian atas
3.	Penurunan pulsasi arteri brakialis	Adanya penurunan pulsasi salah satu atau kedua arteri brakialis
4.	Perbedaan TD >10 mmHg	Adanya perbedaan TD sistolik >10 mmHg antara kedua lengan
5.	*Bruit* pada daerah A.Subklavia atau aorta	Ditemukan *bruit* pada pemeriksaan auskultasi di atas kedua daerah atau salah satu arteri subklavia ataupun aorta abdominalis
6.	Angiografi yang abnormal	Ditemukan arteriogram dengan penyempitan atau penyumbatan aorta dan cabang-cabangnya

Poliarteritis Nodosa (Poliarteritis Nodosa Klasik)

Suatu penyakit kompleks imun arteri muskularis dan arteriol. Penyakit ini jarang mengenai paru dan etiologinya tidak diketahui.

Gejala yang dapat ditemukan ialah; artralgia, mialgia, gangguan saraf perifer, kemerahan pada kulit, nodul di kulit, nyeri abdomen, hipertensi dan gangguan pada jantung (gagal jantung). Untuk memudahkan pendekatan diagnosis perlu diingat hal sebagai berikut:

1. Vaskulitis yang mengenai pembuluh darah sedang, organ yang terkena kulit, otot, saraf perifer, lambung

dan ginjal, sedang paru-paru tidak terkena.
2. Dihubungkan dengan HbsAg (kurang lebih 20%)
3. Didiagnosis ditegakkan dengan angiografi dan biopsi jaringan. Arteriografi menunjukkan adanya aneurisma atau oklusi arteri visera yang bulan disebabkan oleh arteriosklerosis atau sebab noninflamasi lainnya. Pada biopsi didapatkan adanya gambaran granulosit dan mononuklear pada dinding arteri.

Penyakit Kawasaki

Beberapa buku menyebutkan istilah poliarteritis infantil, karena berhubungan dengan usia yang terjadi pada anak-anak. Penyakit ini jarang mengenai orang dewasa. Kriteria diagnosis:

1. Panas >5 hari
2. Ditemukan 4 dari 5 keadaan ini:
   a. Injeksi konjungtiva non-eksudatif bilateral
   b. Ditemukan salah satu kelainan di orofaring:
      - Injected atau fisura di bibir
      - *Injected farings*
      - *Strawberry tongue*
   c. Satu atau lebih kelainan di ekstremitas
      - Eritema di telapak tangan
      - Edema di tangan atau kaki
      - Deskuamasi periungual
      - Eksantema polimorfi
      - Kelenjar getah bening servikal akut non supuratif inflamasi
3. Penyakitnya tidak dapat diterangkan oleh sebab lain

Granulomatosa Wagener

Suatu vaskulitis yang banyak menyerang saluran napas bagian atas dan bawah serta ginjal yang etiologinya tidak diketahui. Proses inflamasi yang terjadi dapat mengenai sistem arteri dan vena terbukti dengan ditemukannya deposit sel limfosit dan sel fagosit lainnya. Dari keadaan ini dapat disimpulkan bahwa yang bertanggung jawab pada proses di atas adalah sistem imun.

Tabel 3. Kriteria Diagnostik Granulomatosa Wagner (Ditemukan 2 dari 4 Kriteria Di bawah Ini)

	Kriteria	Definisi
1	Inflamasi oral atau nasal	Timbulnya ulkus di mulut yang nyeri atau tidak ditemukannya sekret hidung yang purulen atau hemoragik
2	Foto dada abnormal	Dapat terlihat gambaran nodul, infiltrat yang menetap atau kavitas
3	Sedimen urin	Diketemukan mikrohematuria (>5 sel darah merah/LPB) atau kavitas
4	Biopsi, adanya inflamasi	Inflamasi granulomatosa ditemukan pada granulomatosa dinding arteri atau daerah perivaskular/ ekstravaskular

Hubungan dengan ANCA (merupakan suatu keadaan kompleks imun) yang dapat merusak pembuluh darah banyak dilaporkan peneliti, walaupun pada beberapa kasus belum terbukti hubungannya. Bila mengenai ginjal akan menimbulkan glomerulonefritis kresentik.

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa granulomatosa Wagener sangat berhubungan erat dengan ANCA, sehingga pemeriksaan ini sekarang dapat dipakai sebagai pemeriksaan penapis untuk penyakit Wagener.

Sindrom Churg-Strauss

Keadaan yang perlu diketahui mengenai sindrom Churg-Strauss ialah: 1). Vaskulitis yang mengenai arteri dan vena pembuluh darah sedang dan dapat mengenai paru, saluran napas bagian atas, usus, susunan saraf parifer, kulit dan ginjal; 2). Diawali gejala fase alergi (gejala asma); 3). Eosinofilia dan peninggian eosinofil di paru.

Tabel 4. Kriteria Diagnostik Sindrom Churg-Strauss (Ditemukan 4 dari 6 Kriteria)

	Kriteria	Definisi
1.	Asma	Riwayat *wheezing* atau ronki kering nyaring pada ekspirasi
2.	Eosinofillia	Eosinofil > 10% hitung jenis
3.	Riwayat alergi	Riwayat alergi musim dan makanan serta kontak lainnya kecuali alergi obat
4.	Mononeuropati	Berhubungan dengan vaskulitis sistemik atau polineuropati
5.	Infiltrat paru yang tidak menetap	
6.	Kelainan sinus paranasal	
7.	Eosinofil ekstra vaskular	Biopsi arteri, arteriol atau venul menunjukkan penumpukan eosinofil ekstravaskular

Poliarteritis Mikroskopik (Poliangiitis Mikroskopik)

Poliarteritis mikroskopik (PM) adalah suatu vaskulitis sistemik yang mengenai arteriol dan kapiler dengan gejala prodromal panas, lelah dan mialgia, yaitu suatu sindrom yang menyerupai infeksi virus. Pada PM ini tidak ada hubungannya dengan infeksi. Gejala tersebut dapat berlangsung 1 bulan sebelum tanda dan gejala penuh poliarteritis mikroskopik terlihat. Kelainan akut GN kresentik dapat disebabkan oleh poliarteritis mikroskopik selain granulomatosa Wagener.

Walaupun penyakit tersebut hampir serupa akan tetapi gejala di luar ginjal berbeda. Poliarteritis mikroskopik dapat menyebabkan gagal ginjal akut (GGA) sehingga bila menemukan gejala GGA tanpa sebab tidak jelas perlu dipikirkan PM. Perbedaan yang lain dengan granulomatosis Wagener adalah bahwa pada PM, jarang ditemukan ANCA. Penyakit ini bila tidak segera diobati akan berakibat fatal, oleh karena itu penemuan secara cepat akan memberikan prognosis yang lebih baik.

Purpura Henoch-Schönlein

Suatu sindrom tanpa trombositopenia, nyeri abdomen, kadang ditemukan perdarahan saluran cerna, dan kelainan ginjal. Ditemukannya kompleks imun IgA di jaringan merupakan hal yang patognomonik. Umumnya pasien adalah anak-anak dan kadang-kadang penyakit ini *self limiting* yang tidak memerlukan pengobatan. Kriteria diagnostik (ditemukan 2 dari 4 kriteria):

1. Purpura palpabel
2. Umur mulai kena kurang atau sama dengan 20 tahun
3. Bowel angina
4. Pada biopsi ditemukan granulosit pada dinding pembuluh darah (arterio maupun venul)

Vaskulitis Krioglobulinemia Esensial

Tanda dan gejala yang perlu diketahui:

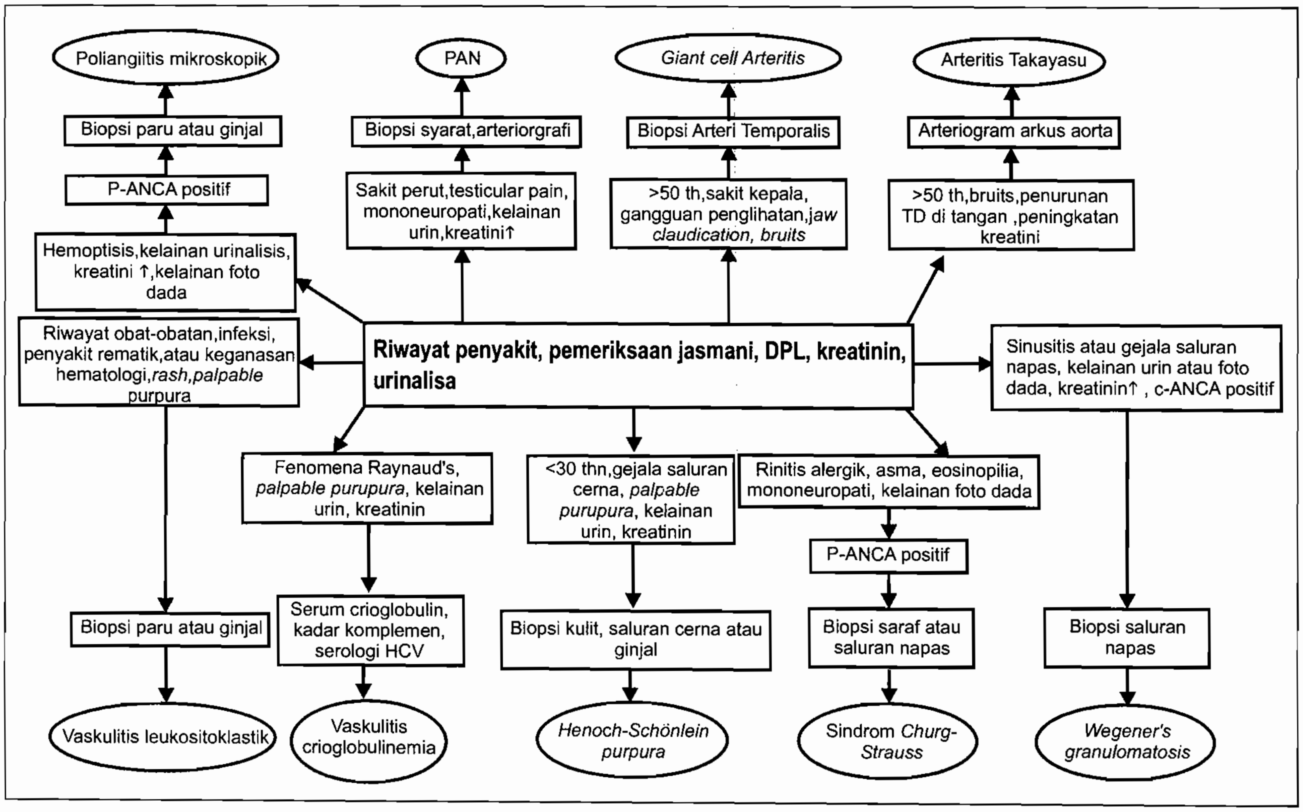
1. Vaskulitis pada pembuluh darah kecil umumnya mengenai kulit, saraf parifer, sendi dan ginjal
2. Umumnya karena infeksi Hepatitis C

Angiitis Leukositoklastik

Vaskulitis yang mengenai pembuluh darah kecil ini sering juga disebut hipersensitivitas vaskulitis, oleh karena gejala lebih banyak pada daerah kulit, jarang/tidak ditemukan kelainan pada viseral. Nama lain ialah alergik vaskulitis, kutaneus sistemik vaskulitis, leukositoklastik vaskulitis atau *small vessel* vaskulitis. Walaupun banyak nama, akan tetapi semua sependapat bahwa kelainan hanya pada kulit saja yaitu pada biopsi akan terlihat suatu endapan (deposit) kompleks imun dengan suatu aktivasi komplemen.

Tabel 5. Kriteria Diagnostik Angiitis Leukositoklastik (Ditemukan 3 dari 5 Kriteria)

	Kriteria	Definisi
1.	Usia saat awitan penyakit	>16 tahun
2.	Pengobatan saat awitan penyakit	Pengobatan yang didapat yang mungkin menjadi faktor persipitasi
3.	Purpura palpabel	Tidak berhubungan dengan trombositopenia
4.	Ruam makulopapular	
5.	Gambaran biopsi arteriol dan venul	Adanya gambaran granulosit pada perivaskular dan ekstra vaskular


Poliangiitis mikroskopik
PAN
Giant cell Arteritis
Arteritis Takayasu
Biopsi paru atau ginjal
Biopsi syarat,arteriorgrafi
Biopsi Arteri Temporalis
Arteriogram arkus aorta
P-ANCA positif
Sakit perut,testicular pain, mononeuropati,kelainan urin,kreatinin↑
>50 th,sakit kepala, gangguan penglihatan,*jaw claudication, bruits*
>50 th,bruits,penurunan TD di tangan ,peningkatan kreatini
Hemoptisis,kelainan urinalisis, kreatini ↑,kelainan foto dada
Riwayat obat-obatan,infeksi, penyakit rematik,atau keganasan hematologi,*rash,palpable* purpura
Riwayat penyakit, pemeriksaan jasmani, DPL, kreatinin, urinalisa
Sinusitis atau gejala saluran napas, kelainan urin atau foto dada, kreatinin↑ , c-ANCA positif
Fenomena Raynaud's, *palpable purupura*, kelainan urin, kreatinin
<30 thn,gejala saluran cerna, *palpable purupura*, kelainan urin, kreatinin
Rinitis alergik, asma, eosinopilia, mononeuropati, kelainan foto dada
P-ANCA positif
Biopsi paru atau ginjal
Serum crioglobulin, kadar komplemen, serologi HCV
Biopsi kulit, saluran cerna atau ginjal
Biopsi saraf atau saluran napas
Biopsi saluran napas
Vaskulitis leukositoklastik
Vaskulitis crioglobulinemia
Henoch-Schönlein purpura
Sindrom *Churg-Strauss*
Wegener's granulomatosis

Gambar 1. Spektrum jenis-jenis vaskulitis dan pendekatan diagnostiknya

PRINSIP PENGOBATAN VASKULITIS

Pemberian steroid dalam dosis terbagi dapat dimulai bila menemukan vaskulitis, karena efek anti-inflamasi steroid dapat segera terlihat lebih cepat dibanding pemberian siklofospamid. Dosis prednison dimulai 1 mg/kg BB/hari, dapat diberikan tiap 6-8 jam. Dosis permulaan diberikan antara 7-10 hari dan setelah itu dapat diberikan pagi hari sampai 2 minggu berikutnya. Pemberian ini umumnya disebut sebagai dosis induksi. Setelah dosis induksi, pemberian steroid diturunkan secara bertahap dosis 60 mg diberikan secara selang sehari untuk waktu 1-2 bulan berikutnya. Setelah itu dosis diturunkan secara perlahan sampai dosis pemeliharaan yang bergantung pada gambaran klinis.

Pada keadaan khusus seperti pada penyakit granulomatosis Wagener, serta poliarteris nodosa, arteritis Takayasu dan vaskulitis susunan saraf pusat yang resisten terhadap steroid diberikan kombinasi dengan siklofosfamid. Umumnya pemberian siklofosfamid secara oral tiap hari yang digabung dengan steroid dosis kecil selang sehari untuk menghindari terjadinya infeksi sekunder akibat pemakaian steroid jangka lama. Lama pemberian siklofosfamid berkisar antara 18-24 bulan, sedang lama pemberian steroid tergantung kepada aktivitas penyakitnya.

Pemberian pulse metilprednisolon 0,5-1 g/hari selama tiga hari berturut-turut diberikan pada permulaan pengobatan kasus-kasus yang mengancam nyawa (*life threatening vasculitis syndrome*) atau vaskulitis yang progresif. Intervensi pembedahan hanya dimungkinkan pada penyakit Takayasu setelah aktivitas penyakitnya tenang, sedang pada arteritis temporal jarang dilakukan tindakan pembedahan.

REFERENSI

Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33:1129-34.

Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, MsShane DJ, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology. Criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. Arthritis Rheum. 1990;33:1068-73.

Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology. Criteria for the classification of hypersensitivity. Arthritis Rheum. 1990;33:1114-21.

Cohen MD and Conn DL. In: Ball GV, Bridges JR.SL, editors. Vasculitis. Oxford: Oxford University Press Inc; 2002. p. 228.

Cupps TR. In: Stites DP, Terr AI, Parslow G, editors. Medical immunology. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p. 513-26.

Falk RJ, Jennette C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crecentic glomerulonephritis. N Engl J Med. 1988;318:1651-7.

Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology. Criteria for the classification of vasculitis. Summary. Arthritis Rheum. 1990;33:1135-36.

Gardner GC. Vasculitis. In: Eisenberg MS, Dugdale DC, editors. Medical diagnostics. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 738-46.

Gay RM, Ball GV. Vasculitis. In: Koopman WJ, editor. Artritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Baltimore, Maryland: William & Wilkins; 1997. p. 1491-517.

Griffith ME, Coulthart A, Pusey CD. T cell responses to myeloperoxidase (MPO) and proteinase 3 (PR 3) in patients with systemic vasculitis. Clin Exp Immunol. 1996;103:253-58.

Gross WL, Csemok E. Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. Current Opinion Rheumatol. 1995;7:11-9.

Hunder GG, Lie JT, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogenesis of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1993;36:757-61.

Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33:1122-8.

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross Wl, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994;37:187-92.

Kallenberg CGM, Mulder AHL, Tervaert JWC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflamatory disorder. Am J Med. 1992;93:675-80.

Lighfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum. 1990;33:1088-93.

Maaten JC, Franssen CFM, gans ROB, Strack van Schijndel RJM, et al. Respiratory failure in ANCA associated vasculitis. Chest. 1996;110:357-62.

Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology. Criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990;33:1094-100.

Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology. Criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum. 1990;33:1114-21.

Pall AA. Savage COS. In: Savage COS, Pearson JD, editor. Immunological aspects of the vascular endothelium. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p. 173-90.

Puett DW. Vasculitis. Bull Rheum Dis. 1996;348:4-7.

70

PENYAKIT KOMPLEKS IMUN

Eddy Mart Salim, Nanang Sukmana

PENDAHULUAN

Pembentukan kompleks imun atau kompleks antigen-antibodi merupakan proses alami dalam rangka mempertahankan tubuh terhadap antigen yang larut, misalnya toksin bakteri. Dalam keadaan normal, kompleks imun yang dibentuk oleh toksin dan antitoksin segera dimusnahkan dengan cara fagositosis dan selanjutnya hilang dari sirkulasi. Namun, pada keadaan tertentu adanya kompleks imun dalam sirkulasi dapat mengakibatkan berbagai kelainan dalam organ tubuh yang disebut penyakit kompleks imun.

Penyakit kompleks imun adalah sekelompok penyakit yang didasari oleh adanya endapan kompleks imun pada organ spesifik, jaringan tertentu atau beredar dalam pembuluh darah (*Circulating Imune Complex*). Biasanya, antibodi berupa IgG atau IgM, tapi pada penyakit tertentu juga terlihat peranan IgE dan IgA. Kompleks imun dapat berasal dari ikatan antigen-antibodi dalam sirkulasi ataupun terbentuk pada jaringan setempat. Pada beberapa penyakit antigen merupakan komponen dari jaringan tubuh sendiri (autoantigen), sehingga dikenal sebagai penyakit autoimun atau berasal dari agen infeksi (bakteri, virus, maupun jamur). Setelah terbentuk kompleks imun di sirkulasi atau jaringan, kompleks akan mengaktifkan berbagai mediator inflamasi seperti komplemen pengerah sel-sel radang polimorfonuklear (PMN) dan monosit ke tempat lesi. Selanjutnya komplemen yang telah diaktifkan akan melepas mediator-mediator inflamasi antara lain: C3a dan C5a yang bersifat kemotaksis dan anafilatoksis serta sitolisin yang menyebabkan lisis jaringan sekitarnya. Sel-sel radang PMN dan monosit juga akan melepas bahan toksik yang berasal dari metabolisme oksigen dan arginin, berbagai protease dan enzim-enzim lain, yang pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan jaringan sekitar tempat endapan menjadi lebih parah.

Penyakit kompleks imun ini dibagi atas 2 kelompok yaitu: kelompok penyakit kompleks imun alergi dan non alergi. Penyakit kompleks imun alergi antara lain: reaksi Artus, reaksi *serum sickness*, alergik bronko-alveolaris.

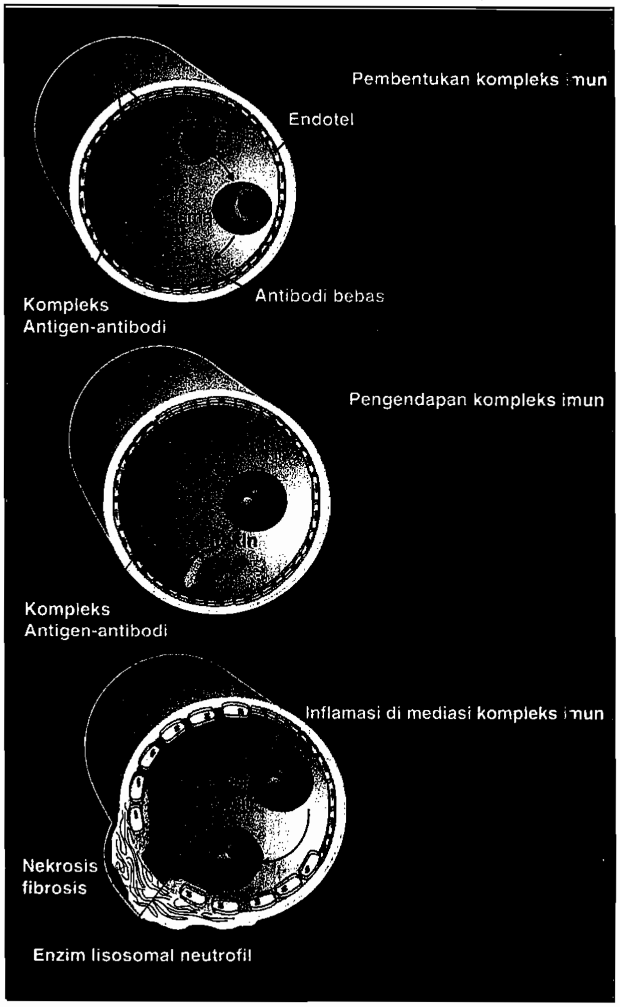
Termasuk penyakit kompleks imun non-alergi antara lain lupus eritematosus sistemik (LES), vaskulitis, glomerulonefritis, artritis rematoid, dan demam reumatik.

Walaupun etiologi spesifik penyakit ini sangat bervariasi namun patofisiologi secara umum sama.

Pada makalah ini, lebih dititik beratkan dari aspek imunologi sedangkan aspek klinis dibahas secara mendalam pada bab lain buku ini.

PATOFISIOLOGI

Dasar patofisiologi penyakit kompleks imun ini adalah reaksi hipersensitivitas tipe III menurut Gell dan Comb (Gambar 1). Reaksi yang terjadi disebut juga reaksi kompleks imun, terjadi bila kompleks antigen-antibodi ditemukan dalam jaringan atau sirkulasi/dinding pembuluh darah dan mengaktifkan komplemen. Antibodi disini biasanya jenis IgM atau IgG, dan dapat pula berupa IgA atau IgE. Antibodi IgG dan IgM mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik sedangkan IgA melalui jalur alternatif. Pada penyakit kompleks imun alergik seperti aspergilosis bronkopulmonari alergik IgE juga berperan melalui reaksi hipersensitivitas Tipe I Gell dan Comb.Komplemen yang diaktifkan kemudian melepas *Macrophage Chemotactic Factor*. Makrofag yang dikerahkan ke tempat tersebut melepas enzim protease dan enzim lain yang dapat merusak jaringan sekitarnya. Makrofag juga melepas bahan toksik yang berasal dari metabolisme oksigen dan arginin (Oksigen Radikal Bebas) yang akan menyebabkan kerusakan jaringan lebih parah.


Pembentukan kompleks imun
Endotel
Kompleks Antigen-antibodi
Antibodi bebas
Pengendapan kompleks imun
Kompleks Antigen-antibodi
Inflamasi di mediasi kompleks imun
Nekrosis fibrosis
Enzim lisosomal neutrofil

Gambar 1. Reaksi hipersensitivitas tipe III

Antigen dapat berasal dari infeksi kuman patogen yang persisten (malaria), bahan yang terhirup (spora jamur menimbulkan alveolitis alergik ekstrinsik) atau dari jaringan sendiri (penyakit autoimun). Infeksi dapat disertai dengan antigen dalam jumlah yang berlebihan, tetapi tanpa adanya respons antibodi yang efektif.

Dalam kedaaan normal kompleks imun dimusnahkan oleh sel fagosit mononuklear, terutama di hati, limpa dan paru, tanpa bantuan komplemen. Dalam proses tersebut, ukuran kompleks merupakan faktor yang penting. Pada umumnya kompleks yang besar dapat dengan mudah dan cepat dimusnahkan oleh makrofag dalam hati, sedangkan kompleks kecil sulit untuk dimusnahkan karena itu dapat lebih lama berada dalam sirkulasi. Diduga bahwa gangguan fungsi fagosit merupakan salah satu penyebab mengapa kompleks tersebut sulit dimusnahkan.

Meskipun kompleks imun berada di dalam sirkulasi untuk jangka waktu lama, biasanya tidak berbahaya. Permasalahan akan timbul bila kompleks imun tersebut mengendap di jaringan.

Hal yang memungkinkan terjadinya pengendapan kompleks imun dalam jaringan ialah ukuran kompleks imun yang kecil dan permeabilitas vaskular yang meninggi, antara lain karena histamin yang dilepas.

Komplemen, mastosit dan trombosit ikut berperan pada penglepasan histamin tersebut. Histamin dilepas dari mastosit atas pengaruh anafilatoksin (C3a dan C5a) yang dilepas pada aktivasi komplemen.

Kompleks imun lebih mudah untuk diendapkan, misalnya dalam kapiler glomerulus, bifurkasi pembuluh darah, pleksus koroid dan *ciliary body* mata. Pada lupus eritematosus sistematik *(LES)*, ginjal merupakan tempat endapan kompleks imun. Pada artritis reumatoid, sel plasma dalam sinovium membentuk anti-IgG (faktor reumatoid berupa IgM) dan menimbulkan kompleks imun di sendi.

Muatan listrik kompleks imun ikut pula berperan. Kompleks imun bermuatan positif cendrung lebih mudah mengendap terutama di glomeruli. Hal ini diduga karena glomeruli bermuatan negatif.

Berikut dibicarakan beberapa diantara penyakit kompleks imune yang penting.

Reaksi artus. Artus yang menyuntikan serum kuda ke dalam kelinci intradermal berulangkali menemukan reaksi yang makin menghebat di tempat suntikan. Mula-mula hanya terjadi eritema dalam 2-4 jam sesudah suntikan. Reaksi tersebut menghilang keesokan harinya. Suntikan kemudian menimbulkan edema yang lebih besar dan suntikan yang ke 5-6 menimbulkan perdarahan dan nekrosis yang sulit menyembuh. Hal tersebut dinamakan fenomena Artus yang merupakan bentuk reaksi dari kompleks imun.

Reaksi Artus biasanya memerlukan antibodi dan antigen dalam jumlah besar. Antigen yang disuntikkan akan membentuk kompleks yang tidak larut dalam sirkulasi atau mengendap pada dinding pembuluh darah. Bila agregat menjadi besar, komplemen mulai diaktifkan. C3a dan C5a (anafilatoksin) yang terbentuk meninggikan permeabilitas pembuluh darah dan terjadi edem. Komponen lain yang berperanan adalah faktor kemotaktik. Neutrofil dan trombosit mulai menimbun di tempat reaksi dan mengakibatkan statis dan obstruksi total aliran darah. Neutrofil yang diaktifkan memakan kompleks imun dan bersama dengan trombosit yang digumpalkan melepas berbagai bahan toksik seperti oksigen radikal bebas, protease, kolagenase dan bahan vasoaktif. Akhirnya terjadi perdarahan disertai dengan nekrosis jaringan setempat.

Dengan teknik imunofluoresen, antigen, antibodi dan berbagai komplemen komponen dapat ditemukan di tempat kerusakan pada pembuluh darah. Bila kadar komplemen atau jumlah granulosis menurun (pada binatang, kadar komplemen dapat diturunkan dengan bisa kobra), maka kerusakan khas dari Artus tidak terjadi. Di dalam klinik, reaksi artus jarang terlihat.

Reaksi *serum sickness*. *Serum sickness* adalah penyakit kompleks imun alergik yang bersifat sistemik akibat pemberian serum heterolog.

Istilah ini berasal dari Pirquet dan Schick yang menemukannya sebagai konsekuensi imunisasi pasif pada pengobatan infeksi seperti difteri dan tetanus dengan antiserum asal kuda.

Sekitar 1-2 minggu setelah serum kuda diberikan, timbul reaksi sistemik berupa panas dan gatal (urtikaria), bengkak-bengkak (angioedema), kemerahan dan rasa sakit di beberapa bagian badan, sendi dan kelenjar limfoid. Sedangkan pada tempat injeksi didapati tanda radang akut. Gejala tersebut akan menghilang sendiri (*self limited*) setelah 7-30 hari. Pada keadaan berat jantung dan ginjal dapat pula terlibat tetapi keadaan ini jarang terjadi^2. Begitu pula gejala neorologis seperti mono/polineuropati, sindrom Guillain-Barre dan meningo-ensefalitis jarang terjadi.

Aspergilosis bronkopulmonari alergik. Penyakit ini merupakan peradangan saluran napas yang ditemukan pada pasien atopi usia muda. Pasien sering memperlihatkan gejala alergi terhadap jamur aspergilus fumigatus. Penyakit ini dapat menyebabkan kerusakan pada bronkus (bronkiektasis) dan kerusakan parenkim paru. Baik IgE maupun IgG terhadap aspergilus, berperan dalam patogenesis penyakit ini. Antibodi IgE terbentuk terhadap alergen spora sedangkan IgG terhadap alergen miselium. Tidak didapatkan peningkatan titer IgE yang menyolok pada keadaan eksaserbasi akut.

Pada penyakit ini didapatkan 2 mekanisme imunologis. Pertama; kompleks imun yang terbentuk dari antigen aspergilus dan antibodi (IgG) menyebabkan inflamasi saluran napas melalui mekanisme aktivasi komplemen dan sel-sel fagosit. Kedua; kerusakan parenkim paru dan bronkus terjadi pula akibat ikatan IgE dengan alergen aspergilus yang menempel pada mastosit, yang selanjutnya menimbulkan reaksi hipersensitivitas tipe I akibat penglepasan histamin dan mediator lainnya.

Gambaran klinis penyakit ini menyerupai asma dengan tanda-tanda serangan demam, batuk produktif, nyeri dada dan kelelahan. Batuk darah jarang terjadi. Gejala lain dapat berupa sakit kepala, nyeri sendi dan otot. Pada pemeriksaan fisis paru, ditemukan ronki yang menunjukan adanya infiltrat. Aspergilosis bronkopulmonari alergik ini termasuk dalam kelompok penyakit *Farmer's lung disease*.

Farmer's lung disease ditemukan pula pada orang yang rentan dengan pemaparan jerami yang mengandung banyak aktinomiset termofilik yang melepas spora-spora, menimbulkan gangguan napas yaitu pneumonitis yang terjadi dalam 6-8 jam sesudah pemaparan. Orang tersebut memproduksi banyak IgG yang spesifik terhadap aktinomiset termofilik dan membentuk kompleks antigen-antibodi. Reaksi Tipe III pulmoner lain-lain yang sejenis adalah *Pigeon breeder's disease, Cheese washer's disease. Bagassosis, Maple bark stripper's disease, Paprika worker'sdisease* dan *Thatched roof worker's disease.*

Lupus eritematosis sistemik (LES). Istilah LES yang berarti *red wolf* berasal dari gejala dini berupa kemerahan di pipi. Sebenarnya kemerahan tadi lebih menyerupai kupu-kupu dibanding dengan muka serigala. Jadi istilah *wolf-like* sebenarnya kurang tepat. Istilah sistemik mempunyai dasar yang kuat oleh karena penyakit mengenai berbagai alat tubuh seperti sendi, SSP, jantung dan ginjal. Kerusakan ginjal merupakan penyebab terbanyak kematian.

Atas dasar yang belum jelas, pasien LES membentuk imunoglobulin terhadap beberapa komponen badan misalnya DNA. Hal ini merupakan tanda utama dari LES. Kadang-kadang dibentuk imunoglobulin terhadap *denaturated*, *single stranded* DNA atau nukleohiston. Diduga imunoglobulin tersebut membentuk kompleks DNA yang berasal dari degradasi jaringan normal. Sensitivitas pasien LES terhadap sinar ultraviolet diduga berdasarkan hal ini.

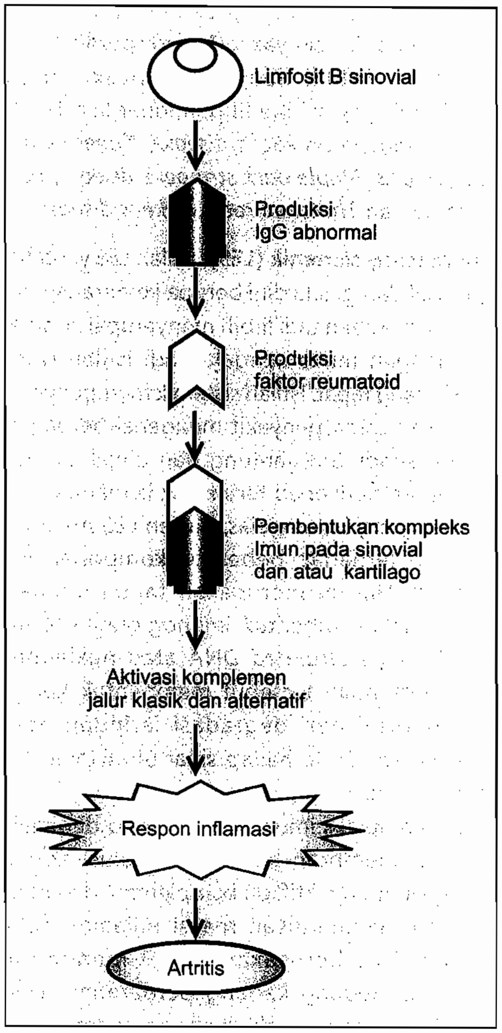
Agregrat kompleks imun akan disaring di ginjal dan mengendap di membran basal glomerulus. Kompleks lainnya mungkin mengaktifkan komplemen, dan menarik granulosit dan menimbulkan reaksi inflamasi sebagai glomerulonefritis. Kerusakan ginjal menimbulkan proteinuria dan kadang-kadang perdarahan. Derajat gejala penyakit dapat berubah-ubah sesuai dengan kadar kompleks imun.

Imunisasi binatang dengan kapsel bakteri seperti Klebsiella dapat menimbulkan Ig yang bereaksi silang dengan DNA. Jadi mungkin sekali LES ditimbulkan oleh mikroorganisme yang umum terdapat dalam lingkungan.

Artritis reumatoid (AR). AR merupakan contoh penyakit autoimun lain. Di sini dibentuk Ig yang berupa IgM (disebut *rheumatoid faktor*, RF) yang spesifik terhadap fraksi Fc dari molekul IgG. Mengapa jenis Ig ini dibentuk dalam jumlah yang besar pada beberapa orang tidaklah diketahui.

Kompleks RF dan IgG ditimbun di sinovial sendi dan mengaktifkan komplemen yang melepas mediator dengan sifat kemotaktik dan lisis jaringan setempat. Respons inflamasi yang disertai peningkatan permeabilitas vaskular menimbulkan pembengkakan sendi dan nyeri bila eksudat bertambah banyak. (Gambar 2).

Enzim hidrolitik yang dilepas pada reaksi ini dapat pula menimbulkan destruksi permukaan sendi sehingga mengganggu fungsi normal sendi tersebut.


Limfosit B sinovial
Produksi IgG abnormal
Produksi faktor reumatoid
Pembentukan kompleks Imun pada sinovial dan atau kartilago
Aktivasi komplemen jalur klasik dan alternatif
Respon inflamasi
Artritis

Gambar 2. Proses inflamasi pada reumatik artritis

Akibat inflamasi yang berulang-ulang, terjadi penimbunan fibrin dan penggantian tulang rawan oleh jaringan ikat sehingga sendi menyatu (ankilosis) yang menjadi sulit untuk digerakkan. Berbagai sitokin yang terlibat dalam kerusakan sendi dapat dilihat pada tabel 1.

Demam reumatik. Infeksi Streptokokus golongan A dapat menimbulkan inflamasi dan kerusakan jantung, sendi dan ginjal. Berbagai antigen dalam membran Streptokokus bereaksi silang dengan antigen dari otot jantung, tulang rawan dan membran glomerulus. Antibodi terhadap Streptokokus diduga mengikat antigen jaringan normal tersebut dan mengakibatkan reaksi inflamasi. Pada gambar 3 ditampilkan patogenesis demam reumatik.

Sindrom Goodpasteur. Sindrom Goodpasteur ditandai dengan trias: perdarahan paru, glomerulonefritis dan ditemukannya antibodi terhadap membran basalis (Anti-GBM). Dasar kelainan ini adalah akibat endapan kompleks imun pada membran basalis tubuli/glomeruli ginjal dan paru yang kemudian mengaktifkan komplemen

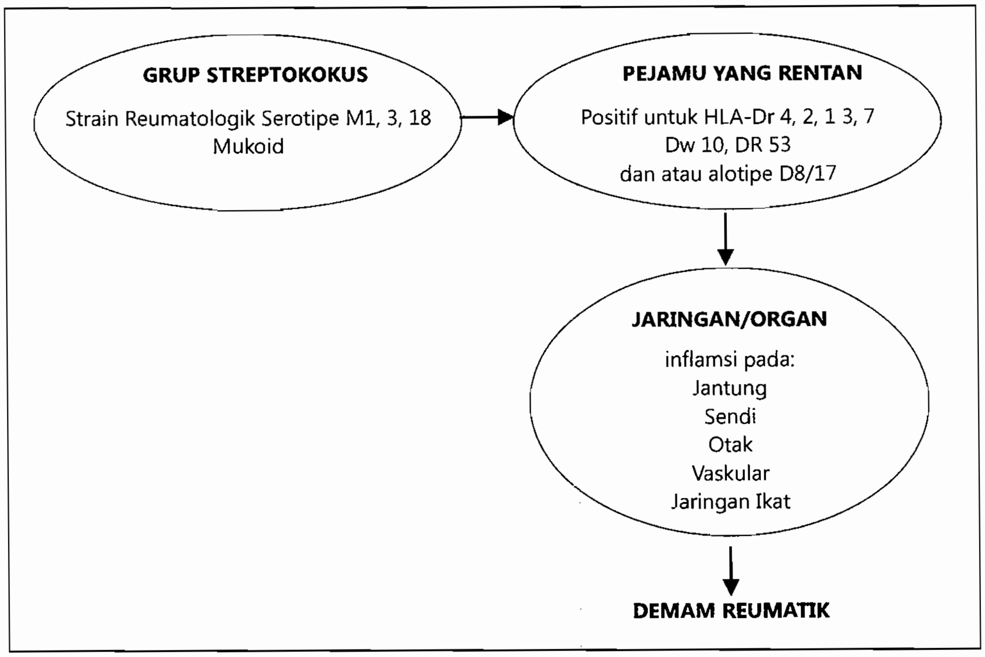
Tabel 1. Sitokin pada Artritis Reumatoid

Manifestasi	Sitokin berkaitan
Inflamasi jaringan sinovial	
a. ↑ Perlekatan ke endotelium	IL-1, TNF-α, IFN-γ
a. Sel T kemotaksis	IL-8, RANTES
b. Aktivasi/ proliferasi sel T	IL-1,TNF-α, IL-6,IL-2
c. Diferensiasi sel B/ produksi Ab	IL-1,TNF-α, IL-6, IL-2, IFN-γ
d. ↑ Ekspresi antigen HLA	IFN-γ, TNF-α
e. Aktivasi makrofag	IFN-γ,GM-CSF,IL-2
Inflamasi cairan sinovial	
a. ↑ Perlekatan ke endotelium	IL-1, TNF-α, IFN-γ
b. PMN kemotaksis	IL-8, TNF-α
c. Aktivasi PMN	TNF-α, GM-CSF, IL-8
Proliferasi sinovial	
a. Pertumbuhan fibroblas	IL-1,TGF-β, PDGF, FGF
b. Neovaskularisasi	TNF-α, TGF-β,FGF
Destruksi kartilago/ tulang	
a. Aktivasi kondrositesa	IL-1, TNF-α
b. Aktiivasi fibroblas	IL-1, TNF-α
c. Aktivasi osteoklas	IL-1, TNF-α
Manifestasi sistemik	
a. Demam, gejala jasmani	IL-1, TNF-α
b. ↑ Reaktan fase akut	IL-1, TNF-α, IL-6

Tabel 2. Beberapa Contoh Penyakit Kompleks Imun

	Lokasi Endapan					
	CIC	**VS**	**Ginjal**	**Sendi**	**Kulit**	**Lainnya**
Penyakit autoimun						
Lupus eritematosus sistemik	+	+	+	+	+	Otak
Artritis reumatoid	+	+		+		
Polarteritis	+	+	+			Otot, hati
Vaskulitis kutaneous	+	+			+	
Polimiositis / dermatomiositis		+			+	Otot
Fibrosing alveolitis	+					Paru
Krioglobulinaemia	+	+	+	+	+	
penyakit karena antigen mikrobial						
Endokarditis Bakterial	+	+	+			Jantung
Leprosy	+		+	+	+	Mata
Malaria	+		+			
Hepatitis	+	+	+	+		Liver
Tripanosomiasis (African)	+	+	+			Jantung, otak,
Demam dengue haemoragik	+		+		+	

CIC : *circulating immune complexes*/kompleks imun bersikulasi; VS : the vascular system/sistem vaskular.



Gambar 3. Patogenesis deman reumatik

dan sel-sel fagosit. Selanjutnya akibat reaksi ini dilepas mediator-mediator inflamasi yang akan merusak jaringan sekitarnya.

Adanya endapan kompleks imun pada membran basalis organ di atas dapat diperiksa dengan pengecatan imonofluorisensi.

Beberapa kelainan ginjal lain yang didasari adanya endapan kompleks imun adalah: glomerulonefritis anti-GBM, glomerulonefritis kompleks imun, nefritis tubulointerstisial, nefropati lesi minimal dan glomerulosklerosis fokal.

Vaskulitis. Vaskulitis adalah suatu penyakit kompleks imun yang ditandai adanya inflamasi dan nekrosis lokal pada dinding pembuluh darah akibat respons tubuh terhadap antigen infeksi, keganasan, obat/bahan kimia, radiasi dan antigen lain yang tidak diketahui. Pada penyakit ini didapatkan beberapa hal penting : 1). Adanya kompleks imun yang larut ditemukan dalam darah; 2). Peningkatan permeabilitas vaskular akibat adanya endapan kompleks imun pada dinding pembuluh darah; 3). Aktivasi komplemen dengan akibat pengerahan sel-sel PMN dan monosit ke tempat endapan kompleks imun; 4). Penglepasan mediator-mediator inflamasi yang menyebabkan kerusakan dan nekrosis pembuluh darah.

Anemia hemolitik. Trombositopeni dan leukopeni dapat pula didasari oleh reaksi kompleks imun, baik autoimun maupun non-autoimun. Golongan penisilin dapat bertindak sebagai hapten, menempel pada dinding sel target (eritrosit, trombosit atau leukosit). Plasma protein bertindak sebagai "*carrier*" yang menyebabkan hapten menjadi imunogen. Kompleks imun yang terbentuk akan mengaktifkan komplemen dan sel NK. Reaksi yang terjadi akan membebaskan mediator-mediator inflamasi. Hasil akhir reaksi tipe II Gell dan Comb ini akan menyebabkan lisis sel target, sehingga terjadi anemia hemolitik, trombositopeni atau leukopeni.

Anafilaksis. Reaksi atau renjatan anafilaksis dapat pula didasari oleh reaksi kompleks imun. Aktivasi komplemen dan trombosit dapat pula membebaskan amin vasoaktif (histamin dan lain sebagainya), yang akan menyebabkan peningakatan permeabilitas vaskular, sehingga terjadi vasodilatasi. Hasil akhir reaksi ini dapat menyebabkan reaksi atau renjatan anafilaksis.

Infeksi Lain. Pada beberapa penyakit infeksi seperti malaria, virus hepatitis B, dan lepra; antigen mengikat Ig dan membentuk kompleks imun yang ditimbun di beberapa tempat, antara lain ginjal.

DIAGNOSIS LABORATORIUM

Walaupun deteksi kompleks imun tidak mutlak untuk setiap penyakit, tetapi pada beberapa keadaan, penentuan kompleks imun bermanfaat selain untuk menunjang diagnosis juga untuk memantau keberhasilan. Pemantauan ini dilakukan pada beberapa penyakit misalnya pada LES, artritis reumatoid, dan poliartritis nodosa. Kadar kompleks imun berkorelasi dengan status penyakit dan mempunyai nilai prediktif yang cukup baik.

Pemeriksaan Kompleks Imun

Adanya kompleks imun dapat diperiksa dengan 2 cara sebagai berikut:

1. Analisis spesimen jaringan untuk melihat komponen endapan kompleks (imunoglobulin, komplemen, kadang-kadang antigen) dengan teknik imunofluoresen.
2. Analisis kompleks imun dalam serum atau cairan tubuh lain.

Kompleks imun dalam sirkulasi dapat ditemukan dengan 2 cara, yaitu dengan pemeriksaan antigen spesifik dalam kompleks dengan antibodi dan dengan pemeriksaan antigen nonspesifik. Oleh karena beraneka ragam antigen dapat ditemukan dalam kompleks imun, cara antigen spesifik sangat sulit untuk digunakan di klinik. Oleh karena itu banyak peneliti memilih dan mengembangkan teknik antigen nonspesifik.

Saat ini banyak cara yang dapat dikerjakan untuk menemukan kompleks imun dalam sirkulasi, tetapi tidak ada satupun cara yang ideal. Salah satu teknik yang sering digunakan adalah dengan cara yang menggunakan *cell line* limfoma (sel Raji).

Kerusakan jaringan oleh karena kompleks imun tidak selalu disertai dengan adanya kompleks imun dalam sirkulasi. Penemuan kompleks imun dalam serum berguna untuk menilai dan memantau penyakit serta efek pertukaran plasma. Bila kompleks imun diduga berperan pada suatu penyakit, maka dilakukan biopsi jaringan dan kompleks imun diperiksa dengan teknik imunofluoresen. Oleh karena itu pemeriksaan kompleks imun di dalam jaringan lebih bermakna dibanding dengan pemeriksaan kompleks imun dalam sirkulasi.

Pemeriksaan Komplemen

Pemeriksaan komplemen dalam serum dimaksudkan untuk mengukur fungsi komplemen dan menentukan sifat antigenik komplemen (cara Mancini). Komplemen dapat dibagi dalam 3 golongan sebagai berikut: 1). Komponen dini pada jalur klasik (C1,C4,dan C2); 2). Komponen dini pada jalur alternatif (faktor B, D,dan P); 3). Komponen lambat pada kedua jalur (C3 dan C9).

Bila kadar C4 dan C3 rendah tetapi faktor B normal, maka itu berarti aktivasi komplemen hanya terjadi melalui jalur klasik. Bila kadar C4, C3, dan semua faktor B semuanya rendah, kemungkinan besar juga terjadi aktivasi melalui jalur alternatif. Tetapi bila kadar C4 normal dengan kadar C3 dan faktor B rendah, berarti ada aktivasi melalui jalur alternatif saja.

Pengukuran C3 dan C4 akan membantu pemantauan pengobatan pasien glomerulonefritis dan vaskulitis. Kadar yang rendah biasanya menjadi normal pada remisi.

Pemeriksaan Jaringan Biopsi

Jaringan biopsi dapat juga digunakan untuk pemeriksaan imunoglobulin, komplemen, dan kadang-kadang antigen. Pada jaringan yang rusak maupun yang sehat, dapat terjadi endapan kompleks imun yang mengandung ketiga unsur tersebut. Jaringan biopsi untuk pemeriksaan imunofluoresen tidak boleh difisasi, tetapi jaringan tersebut harus secepatnya dikirim ke laboratorium untuk dibuat sediaan beku. Sebelum diwarnai, sediaan harus dicuci dengan larutan garam untuk mengurangi fluoresensi yang timbul dari jaringan itu sendiri (fluoresensi intrinsik). Teknik tersebut sering digunakan pada pemeriksaan jaringan biopsi kulit, ginjal, dan sumsum tulang.

Pemeriksaan Autoantibodi

Autoantibodi seperti ANA (*Anti Nuclear Antibody*), ds-DNA, SMA(*Smooth Muscules Antibody*) dan lain-lain dalam sirkulasi dapat ditemukan melalui beberapa cara, antara lain dengan teknik imunofluoresen, RIA, dan *countercurent electrophoresis*. *Rheumatoid factor* (RF) adalah IgM yang bereaksi dengan IgG sebagai antigen. Di banyak laboratorium, RF ditentukan dengan bantuan lateks yang dilapisi dengan IgG, yang akan mengendap bila ada RF. Cara ini mudah, murah,dan cepat, tetapi menimbulkan reaksi positif semu. Selanjutnya RF dapat diperiksa dengan cara Rosewaaler yang menggunakan IgG (yang mempunyai determinan sama dengan IgG manusia) terhadap sel darah merah biri-biri. IgG tersebut diinkubasikan bersama sel darah merah biri-biri. *Rhematoid factor* hanya menimbulkan aglutinasi sel darah merah biri-biri yang disensitisasi IgG saja.

PENGOBATAN

Tatalaksana penyakit kompleks imun dapat dilakukan dengan menghilangkan antigen penyabab dan menghentikan respons inflamasi. Umumnya *serum sickness* merupakan penyakit yang dapat sembuh sendiri, serta jarang mengancam kehidupan. Pada kasus *serum sickness* yang diinduksi obat, paling penting menghentikan agen penyebab Saat ini, plasmaferesis dapat digunakan untuk membuang sebagian kompleks imun yang ada dalam sirkulasi (terutama yang berhubungan dengan bahan sitotoksik).

Pada beberapa kasus; tatalaksana suportif dengan anti-histamin untuk urtikaria dan asetaminofen untuk demam, mialgia dan artralgia sudah cukup adekuat. Pada kasus gangguan renal yang berat, gangguan sistem saraf pusat dan vaskular dapat diberikan glukokortikoid sistemik

Pengobatan Aspergilosis Bronkopulmonari alergik sangat tergantung dari kecepatan dalam menegakkan diagnosis. Terapi dengan steroid dosis tinggi dapat mengurangi gejala inflamasi alergik akut dan mencegah kerusakan parenkim paru dan bronkus yang bersifat "*Irreversible*". Pemberian bronkodilator dapat pula mengatasi gejala sesak napas (mirip asma). Pemberian obat anti jamur untuk aspergilus tidak memberikan manfaat.

Pada penyakit kompleks imun non-alergik seperti SLE, Artritis rematoid, dan Glomerulonefritis dapat diberikan steroid dengan dosis yang bervariasi tergantung berat ringannya penyakit. Pada umumnya kelainan yang ringan dapat diberikan dosis rendah (1 mg/Kg bb).

Pada keadaan yang lebih berat steroid dapat diberikan dosis tinggi (2 mg/Kg bb) atau *mega dose* (500-1000 mg/hari selama 3 hari berturut-turut). Pemberian steroid jangka panjang, dipilih golongan yang mempunyai efek samping lebih kecil seperti metil prednisolon.

Pemberian obat anti inflamasi non-steroid dapat pula diberikan pada kasus yang masih ringan. Pada keadaan tertentu yang berat atau respons steroid tidak memuaskan dapat ditambahkan pula obat imunosupresif seperti klorokuin, siklofosfamid, metotreksat ataupun siklosporin.

REFERENSI

Ambrus JL. Small and medium vessel primary vasculitides. Clinical immunology principles and practise. Volume 2. In: Robert R. Rich, editor. St. Luis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc; 1996. p.1198-223.

Ayoub EM. Rheumatic fever. Clinical immunology principles and practice. Volume 3. In: Robert R, editor. St. Luis, Missouri: Mosby Years Book, Inc; 1996.

Baratawijaya KB. Reaksi hipersensitivitas. Imulogi dasar. Edisi Ke-3. Jakarta: Balai Penerbit FK-UI; 1996. p. 76-97.

Coico R, Sunshine G, Benyamin E. Immunology: a short course. Fifth edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Son Inc,; 2003. p. 219.

Frank MM, Lawley TJ. Immune-complex diseases. Harrison's principles of internal medicine. 13 th Edition. New York: Mc. Graw Hill, Inc; 1994. p. 1638-43.

Fye KH, Sack KE. Rheumatic diseases. Basic and clinical immunology. 7th Edition. In: Daniel P, editor. Stites, Pretice-Hall International Inc; 1991. p. 438-63.

Kresno SB. Penyakit kompleks imun. Imunologi: diagnosis dan prosedur laboratorium. edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 1991. p. 127-32.

Mannik M. Serum sickness and pathophysiology of imune complexes. Clinical immunology principles and practise. Volume 2. In: Robert R. Rich, editor. St. Luis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc; 1996. p. 1062-71.

Petri M. Systemic lupus erythematosus. Clinical immunology principles and practise. Volume 2. In: Robert R. Rich, editor. St. Luis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc; 1996. p. 1072-92.

Sigal LH. Autoimun disorder; systemic and organ spesific. Immunology and inflammation. In: Leonard H, Sigal, Yacov Ron, editors. New York: McGraw-Hill,Inc.; 1994. p. 599-619.

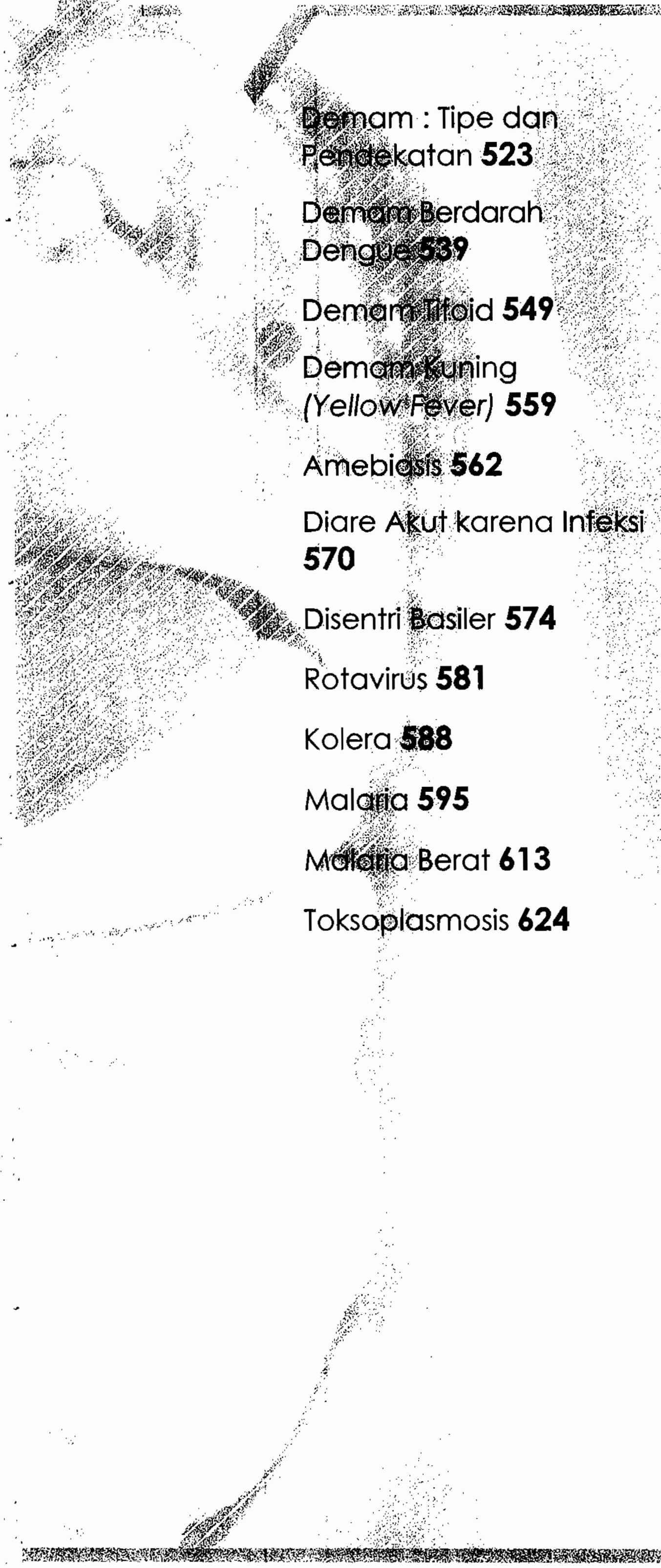
Terr Abba IT. Immune complex allergic diseases. Basic and clinical immunology. 7th Edition. In: Daniel P. Stites, editor. Pretice-Hall International Inc; 1991. p. 410-4.

Wilson CB, Fornasieri A, et all. Renal diseases. Basic and clinical immunology. 7th Edition. In: Daniel P. Stites, editor. Pretice-Hall International Inc; 1991. p. 526-38.

Yates AB, de Shazo RD. Drug allergies and hypersensitivitas in clinical immune. Principles and practice. 2^{nd} edition. In: RR. Rich et al, editors. Mosby, London; 2001. p. 54-6.

BAB 8

PENYAKIT TROPIK DAN INFEKSI



Demam : Tipe dan Pendekatan **523**

Demam Berdarah Dengue **539**

Demam Tifoid **549**

Demam Kuning *(Yellow Fever)* **559**

Amebiasis **562**

Diare Akut karena Infeksi **570**

Disentri Basiler **574**

Rotavirus **581**

Kolera **588**

Malaria **595**

Malaria Berat **613**

Toksoplasmosis **624**

Leptospirosis **633**

Tetanus **639**

Difteri **643**

Penyakit Cacing yang ditularkan melalui Tanah **651**

Antraks **656**

Bruselosis **660**

Penyakit Prion **665**

Trypanosomiasis **672**

Infeksi Nosokomial **682**

Sepsis **692**

Pemakaian Antimikroba Secara Rasional di Klinik **700**

Resistensi Antibiotik **705**

Infeksi Jamur **711**

71

DEMAM : TIPE DAN PENDEKATAN

R.H.H. Nelwan

PENDAHULUAN

Keadaan demam sejak zaman Hippocrates sudah diketahui sebagai pertanda penyakit. Galileo pada abad pertengahan menciptakan alat pengukur suhu dan Santorio di Padua melaksanakan aplikasi pertama penemuan alat ini di lingkungan klinik. Tiga abad kemudian baru untuk pertama kali, Traube memperlihatkan sebuah kurve suhu secara menyeluruh yang dibuat di sebuah klinik di Leipzig. Penggunaan kurve suhu makin meluas setelah dipublikasikannya pendapat Wunderlich pada tahun 1868, di mana beliau mengatakan bahwa dengan semakin banyak pengalamannya dalam memakai alat pengukur suhu ini semakin bertambah keyakinannya mengenai manfaat pengukuran tersebut, khususnya untuk mendapatkan informasi yang cukup akurat dan prediktif mengenai kondisi seorang pasien. Suhu pasien biasanya diukur dengan termometer air raksa dan tempat pengambilannya dapat di aksila, oral atau rektum. Suhu tubuh normal berkisar antara 36,5°-37,2°C. Suhu subnormal di bawah 36°C. Dengan demam pada umumnya diartikan suhu tubuh di atas 37,2°C. Hiperpireksia adalah suatu keadaan kenaikan suhu tubuh sampai setinggi 41,2°C atau lebih, sedangkan hipotermia adalah keadaan suhu tubuh di bawah 35°C. Biasanya terdapat perbedaan antara pengukuran suhu di aksila dan oral maupun rektal. Dalam keadaan biasa perbedaan ini berkisar sekitar 0,5°C; suhu rektal lebih tinggi daripada suhu oral.

Dalam beberapa keadaan diperlukan pengukuran suhu yang lebih akurat seperti pada pasien yang banyak berkeringat atau dengan frekuensi pernapasan yang tinggi. Pada keadaan tersebut, lebih baik diukur suhu rektal karena perbedaan yang mungkin didapatkan pada pengukuran suhu di berbagai tempat dapat mencapai 2-3°C. Demam pada mamalia dapat memberi petunjuk bahwa pada temperatur 39°C, produksi antibodi dan proliferasi sel limfosit-T meningkat sampai 20 kali dibandingkan dengan keadaan pada temperatur normal (37°C). Dalam evolusi kehidupan, tubuh telah mengembangkan suatu sistem pertahanan yang cukup ampuh terhadap infeksi dan peninggian suhu badan memberikan suatu peluang kerja yang optimal untuk sistem pertahanan tubuh. Demam terjadi karena pelepasan pirogen dari dalam leukosit yang sebelumnya telah terangsang oleh pirogen eksogen yang dapat berasal dari mikroorganisme atau merupakan suatu hasil reaksi imunologik yang tidak berdasarkan suatu infeksi. Dewasa ini diduga bahwa pirogen adalah suatu protein yang identik dengan interleukin-1. Di dalam hipotalamus zat ini merangsang pelepasan asam arakidonat serta mengakibatkan peningkatan sintesis prostaglandin E2 yang langsung dapat menyebabkan pireksia.

Pengaruh pengaturan autonom akan mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi perifer sehingga pengeluaran (*dissipation*) panas menurun dan pasien merasa demam. Suhu badan dapat bertambah tinggi lagi karena meningkatnya aktivitas metabolisme yang juga mengakibatkan penambahan produksi panas dan karena kurang adekuat penyalurannya ke permukaan maka rasa demam bertambah pada seorang pasien.

Beberapa tipe demam yang mungkin kita jumpai, antara lain:

Demam septik : Pada tipe demam septik, suhu badan berangsur naik ke tingkat yang tinggi sekali pada malam hari dan turun kembali ke tingkat di atas normal pada pagi hari. Sering disertai keluhan menggigil dan berkeringat. Bila demam yang tinggi tersebut turun ke tingkat yang normal dinamakan juga demam hektik.

Demam remiten : Pada tipe demam remiten, suhu badan dapat turun setiap hari tetapi tidak pernah mencapai suhu badan normal. Perbedaan suhu yang mungkin tercatat dapat mencapai dua derajat dan tidak sebesar perbedaan suhu yang dicatat pada demam septik.

Demam intermiten : Pada tipe demam intermiten, suhu badan turun ke tingkat yang normal selama beberapa jam dalam satu hari. Bila demam seperti ini terjadi setiap dua hari sekali disebut tersiana dan bila terjadi dua hari bebas demam di antara dua serangan demam disebut kuartana.

Demam kontinyu : Pada tipe demam kontinyu variasi suhu sepanjang hari tidak berbeda lebih dari satu derajat. Pada tingkat demam yang terus menerus tinggi sekali disebut hiperpireksia.

Demam siklik : Pada tipe demam siklik terjadi kenaikan suhu badan selama beberapa hari yang diikuti oleh periode bebas demam untuk beberapa hari yang kemudian diikuti oleh kenaikan suhu seperti semula.

Suatu tipe demam kadang-kadang dapat dihubungkan dengan suatu penyakit tertentu, seperti misalnya tipe demam intermiten untuk malaria. Seorang pasien dengan keluhan demam mungkin dapat dihubungkan segera dengan suatu sebab yang jelas, seperti misalnya: abses, pneumonia, infeksi saluran kencing atau malaria; tetapi kadang-kadang sama sekali tidak dapat dihubungkan dengan suatu sebab yang jelas. Bila demam disertai keadaan seperti sakit otot, rasa lemas, tidak nafsu makan dan mungkin ada pilek, batuk dan tenggorok sakit, biasanya digolongkan sebagai influenza atau *common cold*. Dalam praktek, 90% dari para pasien dengan demam yang baru saja dialami, pada dasarnya merupakan suatu penyakit yang self-limiting seperti influenza atau penyakit virus sejenis lainnya. Namun hal ini tidak berarti bahwa kita tidak harus tetap waspada terhadap suatu infeksi bakterial.

Kausa demam selain infeksi juga dapat disebabkan oleh keadaan toksemia, karena keganasan atau reaksi terhadap pemakaian obat. Juga gangguan pada pusat regulasi suhu sentral dapat menyebabkan peninggian temperatur seperti pada *heat stroke*, perdarahan otak, koma atau gangguan sentral lainnya. Pada perdarahan internal pada saat terjadinya reabsorpsi darah dapat pula menyebabkan peningkatan temperatur. Dalam praktek perlu diketahui penyakit-penyakit infeksi yang endemik di lingkungan tempat tinggal pasien, dan mengenai kemungkinan infeksi impor dapat dinetralisasi dengan pertanyaan apakah pasien baru pulang dari suatu perjalanan dari daerah mana dan tempat apa saja yang telah dikunjunginya. Pada dasarnya untuk mencapai ketepatan diagnosis penyebab demam diperlukan antara lain, ketelitian pengambilan riwayat penyakit pasien, pelaksanaan pemeriksaan fisis yang seteliti mungkin, observasi perjalanan penyakit dan evaluasi pemeriksaan laboratorium serta penunjang lainnya secara tepat dan holistik.

Salah diagnosis paling sering dibuat karena pemeriksaan fisis yang tergesa-gesa sehingga kurang lengkap atau tidak tepat, dan terlalu cepat mendeduksi suatu kesimpulan dari suatu keadaan tertentu saja dengan tidak melihat kasus yang dihadapi dalam konteks keseluruhan. Beberapa hal yang secara khusus perlu diperhatikan pada demam, adalah cara timbul demam, lama demam, sifat harian demam, tinggi demam dan keluhan serta gejala lain yang menyertai demam. Demam yang tiba-tiba tinggi lebih sering disebabkan oleh penyakit virus. Waktu yang dikorbankan untuk menanyakan riwayat penyakit yang terperinci dan akurat dalam kenyataannya adalah waktu yang digunakan demi kepentingan pasien yang mencari pertolongan sehingga dapat terhindar orientasi diagnosis yang salah dan sebagai konsekuensinya mungkin pemberian obat yang kurang tepat serta permintaan pemeriksaan laboratorium yang mungkin salah pula, yang kesemuanya merupakan beban yang perlu ditanggung pasien. Salah orientasi ini dalam konteks yang luas merupakan suatu pemborosan fasilitas kesehatan yang disediakan dan merupakan pengorbanan finansial pasien yang sama sekali tidak diinginkan.

DEMAM BELUM TERDIAGNOSIS

Yang diartikan dengan "demam belum terdiagnosis" adalah suatu keadaan di mana seorang pasien mengalami demam terus menerus selama 3 minggu dengan suhu badan di atas 38,3°C dan tetap belum ditemukan penyebabnya walaupun telah diteliti selama satu minggu secara intensif dengan menggunakan sarana laboratorium dan penunjang medis lainnya.

Istilah yang digunakan untuk ini antara lain: *febris et causa ignota, fever of obscure origin, fever of undetermined origin dan fever of undiagnosed origin* (FUO). Penyebab FUO, sesuai golongan penyakitnya antara lain: infeksi (40%), neoplasma (20%), penyakit kolagen (20%), penyakit lain (10%), dan yang tidak diketahui sebabnya (10%). *Fever of unknown origin* (FUO) dapat dibagi dalam 4 kelompok:

FUO Klasik

Penderita telah diperiksa di Rumah Sakit atau di klinik selama 3 hari berturut-turut tanpa dapat ditetapkan penyebab demam. Definisi lain yang juga digunakan adalah demam untuk lebih dari 3 minggu dimana telah diusahakan diagnostik non-invasif maupun invasif selama satu minggu tanpa hasil yang dapat menetapkan penyebab demam.

FUO Nosokomial

Penderita yang pada permulaan dirawat tanpa infeksi di

Rumah Sakit dan kemudian menderita demam>38,3°C dan sudah diperiksa secara intensif untuk menentukan penyebab demam tanpa hasil yang jelas.

FUO Neutropenik

Penderita yang memiliki hitung jenis neutrofil < 500 ul dengan demam > 38,3°C dan sudah diusakan pemeriksaan intensif selama 3 hari tanpa hasil yang jelas.

FUO HIV

Penderita HIV yang menderita demam >38,3°C selama 4 minggu pada rawat jalan tanpa dapat menentukan penyebabnya atau pada penderita yang dirawat di RS yang mengalami demam selama lebih dari 3 hari dan telah dilakukan pemeriksaan tanpa hasil yang jelas.

Sebelum meningkat ke pemeriksaan lanjutan seperti ultrasonografi, endoskopi atau scanning, masih dapat diperiksa beberapa uji coba darah, pembiakan kuman dari cairan tubuh/lesi permukaan atau sinar tembus rutin.

Dalam tahap berikutnya dapat dipikirkan untuk membuat diagnosis dengan lebih pasti melalui biopsi pada tempat-tempat yang dicurigai. Juga dapat dilakukan pemeriksaan-pemeriksaan seperti angiografi, aortografi atau limfangiografi.

DIAGNOSIS SERO-IMUNOLOGI

Pemeriksaan serologis dapat bermanfaat pada seorang pasien "demam belum terdiagnosis". Biasanya diperlukan dua spesimen darah untuk pemeriksaan ini. Hal ini berguna untuk interpretasi titer serologik. Suatu kenaikan titer sebesar 4 kali atau lebih mempunyai arti yang sangat besar untuk dapat menentukan kemungkinan penyebab penyakit. Dalam tabel 1 dan 2 dapat dipelajari uji serologis untuk virus, bakteri dan jamur yang pada saat ini tersedia. Pengujian ini perlu digunakan secara rasional dan bukan secara global. Untuk mengatasi frustasi dalam mencari penyebab demam yang tidak mau turun, pengujian ini merupakan penunjang yang sangat bermanfaat. Perlu dikuasai interpretasi karena hasil mungkin tidak seklasik seperti dikemukakan di atas. Untuk penunjang diagnosis infeksi akut selalu harus berpedoman pada keberadaan imunologlobulin M yang spesifik atau peningkatan bermakna dari IgG.

Pemeriksaan-pemeriksaan jenis lainnya yang dapat membantu adalah pemeriksaan seperti misalnya : faktor reumatoid, imunoglobulin, antibodi antinuklear, antigen otot polos serta tes auto-antibodi lainnya dan imunoelektroforesis.

MIKROBIOLOGI

Isolasi kuman penyebab infeksi merupakan kriteria diagnosis utama pada pasien yang tersangka demam karena menderita infeksi. Keadaan yang dihadapi mungkin cukup serius. Pengambilan darah untuk kultur mikroorganisme harus dilakukan secara aseptik dengan mengambil sekitar 10 ml yang kemudian dilarutkan dalam media yang masing-masing dapat menumbuhkan kuman aerob dan kuman anaerob. Sebaiknya usaha untuk mengambil darah untuk mengisolasi kuman dilaksanakan beberapa kali pada hari pertama dan selalu harus dipegang prinsip pengambilan sesteril mungkin. Selain kultur darah, mikroorganisme dalam urin juga penting; dalam hal ini harus dijaga cara pengambilan sampel yang reprsentatif. Semua sampel harus segera dibawa ke laboratorium dan harus segera dikultur. Isolasi virus biasanya diambil dari sekret hidung, usap tenggorok atau sekresi bronkial. Untuk TBC diperlukan pemeriksaan sputum minimal 2 hari berturut-turut. Untuk infeksi saluran cerna pemeriksaan mikroorganisme dari feses diperlukan untuk memantau spektrum kuman penyebab.

Tabel 1. Daftar Uji Virologis

	Virus Penyebab	Jenis Uji	Penyakit
1	Dengue	NS-1, (IHA, untuk penelitian) Blot IgM/IgG	Demam dengue atau demam berdarah D
2	Cytomegalovirus (CMV)	Anti-CMV IgM Elisa, aviditas CMV Anti-CMV IgG Elisa	Infeksi Cytomegalovirus
3	Epstein - Barr Virus (EBV)	Paul Bunnel Anti EBV	Mononukleosis Infeksiosa
4	Hepatitis A s/d E	Virus A s/d E, berbagai Komponen Anti Virus A s/d E	Hapatitis akut
5	*Coxiella burnetti*	IFA	Demam Q
6	(HIV)	Anti HIV-Elisa Viral load HIV	HIV/AIDS

Tabel 2. Daftar Uji Bakterio-parasitologis

Penyakit Infeksi	Jenis Uji	Penyakit
Salmonella typhi	Widal, Typhidot PCR	Demam tifoid
S.paratyphi A/B/C	Widal	Demam paratifoid
Streptokokus	ASTO	Demam reumatik
Mikobakteria	Myco Dot TB PAP Anti TB	TBC pulmonal dan TBC Ekstrapul monal
Leptospira spp	M A T, IgM lepto	Leptospirosis
Brucella spp	Aglutinasi	Brusellosis
Rickettsia spp	Well Felix	Ricketsiosis
Mycoplasama pneum	IF	Mycoplasmosis
Legionella	IF	Legionellosis
Toxoplasma gondii	Elisa IgG/IgM, aviditas	Toksoplasmosis
Entamoeba histolitica	I D T	Amubiasis
Filaria spp	I F A T	Filariasis
Candida spp	Miskroskop cahaya KOH/NaCl, Chromagar	Candidiasis
Histoplasma capsulatum	IDT	Histoplasmosis

HEMATO-KIMIA

Dengan meluasnya spektrum penyakit virus dewasa kini dan karena pengaruh urbanisasi, globalisasi maupun lingkungan yang kurang memadai lebih memungkinkan pasien mengalami demam karena terjangkit infeksi virus. Pada saat ini diperlukan patokan yang dapat membedakan pasien terjangkit virus atau bakteri yang penatalaksanaannya berbeda total. Salah satu pengukuran yang dapat dilaksanakan dalam tahap awal adalah pemeriksaan hematologis yang pada infeksi bakteri akut dapat menunjukkan pergeseran hitung jenis ke kiri dengan atau tanpa leukositosis.

Bila keadaan ini tidak dijumpai dan kita tetap ingin membedakan antara infeksi virus dan bakteri dapat dilakukan pemeriksaan C-reaktif protein (CRP) yang dapat, meningkat lebih dari 10 kali pada infeksi bakteri akut. Kenaikan ini masih perlu dibedakan dengan artritis di mana keluhan pada sendi lebih dominan. Pemeriksaan prokalsitonin dapat digunakan bila diduga terdapat sepsis.

Pemeriksaan Bio-kimia selanjutnya dapat membantu dengan mengukur kadar serum kalsium yang dapat meningkat pada sarkoidosis dan beberapa karsinomatosis. Selanjutnya pada penyakit hati dapat diperiksa enzim SGOT/ SGPT/GAMA GT yang dapat memberi petunjuk mengenai fungsi sel hati. Selanjutnya tes fungsi hati lainnya dapat diperiksa bila terdapat kelainan pada nilai enzim-enzim tersebut.

RADIOLOGI

Foto rontgen merupakan pemeriksaan penunjang medis sangat vital terutama dalam membantu diagnosis kelainan paru dan ginjal. Sumsum tulang belakang dan persendian juga merupakan bagian-bagian yang ideal untuk diperiksa dengan sinar tembus. Juga masih relatif mudah dikerjakan adalah pemeriksaan saluran pencernaan, baik yang meliputi bagian atas, tengah atau bawah. Kolangiografi dapat membantu diagnosis bila diduga kemungkinan terdapat suatu kelainan di kuadran kanan atas abdomen sebagai penyebab demam.

Angiografi dapat membantu menegakkan diagnosis emboli paru-paru, sedangkan angiokardiografi dapat digunakan untuk membuat diagnosis miksoma atrium. Angiokardiografi ini serta angiografi abdominal yang sebelumnya sering digunakan terutama untuk diagnostik organ-organ viseral pada saat ini mulai terdesak oleh pemeriksaan ampuh lain di samping ultrasonografi untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit organik di abdomen. Limfangiografi berguna untuk mendeteksi suatu limfoma abdominal atau retroperitoneal.

Ultrasonografi (USG)

Mengingat mudahnya cara pemeriksaan ultrasonografi (USG), pada saat ini asosiasi antara suatu gangguan internistis terutama di daerah jantung atau daerah abdominal dengan jenis pemeriksaan ini makin lama makin berkembang dan makin banyak dilakukan. Pemeriksaan ini secara khusus akan berguna untuk kelainan seperti miksoma di atrium atau vegetasi di katub-katub jantung.

Di daerah abdomen melalui pemeriksaan USG dapat dideteksi kelainan terutama di hati, ginjal, retroperitoneal dan juga gangguan di daerah pelvis. Selalu harus diingat bahwa mungkin diperoleh hasil-hasil yang *false-positive* dan selalu harus dianggap sebagai suatu pemeriksaan penunjang dengan sepenuhnya memperhatikan penyakit secara menyeluruh. USG penting untuk mendiagnosis adanya abses pada organ-organ intra-abdominal.

Pencitraan

Pencitraan dapat banyak membantu untuk pemeriksaan khusus terhadap hati. Scanning paru-paru dapat membantu diagnosis pada kecurigaan tentang adanya emboli paru sedangkan dengan *scanning*, sekaligus hati dan paru, dapat ditunjukkan adanya abses di subdiafragma. Demikian pula scanning dengan gallium sitrat dapat memperlihatkan titik fokus infeksi di daerah abdominal yang sulit untuk ditemukan secara rutin. Dalam beberapa keadaan, scanning tulang belakang lebih dini dapat rnemberi informasi tentang adanya metastasis daripada penggunaan sinar tembus konvensional.

Di masa yang akan datang diperkirakan bahwa pemeriksaan dengan *computerized tomography*, (*CT-Scan*) akan dapat sangat membantu diagnostik dan dapat menunjukkan kelainan pada badan melalui pemotongan lintang letak anatomis organ tubuh. Untuk kelainan retroperitoneal pemeriksaan ini sangat ideal. Penting untuk mendiagnosa tumor atau abses di tempat yang tersembunyi.

ENDOSKOPI

Indikasi untuk melakukan pemeriksaan ini terutama berhubungan dengan penyakit demam lama yang disertai diare dan nyeri perut. Pasien serupa ini mungkin menderita kolitis ulserativa dan dapat didiagnosis secara pasti dengan sigmoidoskopi atau kolonoskopi.

Pemeriksaan lain yang dikenal dengan ERCP atau *endoscopic retrograde choledocho pancreatography,* akan dapat memberi informasi yang lengkap mengenai kandung empedu, saluran empedu dan pankreas dengan cara memasukkan cairan kontras dalam ampula Vateri.

ELEKTROKARDIOGRAFI

Pemeriksaan ini sebenarnya kurang bermanfaat pada pasien demam tetapi khususnya di Indonesia mungkin dapat melengkapi diagnosis pada pasien tersangka demam tifoid. Dilaporkan bahwa pada sepertiga dari pasien dengan penyakit ini dapat ditemukan kelainan EKG.

BIOPSI

Peran biopsi dalam menentukan penyebab "demam belum terdiagnosis" sangat besar dan dapat dilaksanakan di mana fasilitas penunjang medis yang modern tidak tersedia. Pemeriksaan biopsi kelenjar yang membesar atau massa tumor yang jelas dan mudah dicapai harus dilakukan. Hal ini berguna untuk menetapkan diagnosis penyakit seperti limfoma, metastasis keganasan, tuberkulosis atau infeksi jamur, terutama pada kelenjar yang membesar.

Informasi yang bisa berguna di perifer tanpa fasilitas ultrasonografi adalah biopsi hati. Akan sangat membantu bila terdapat kelainan primer atau sekunder di hati terutama yang meliputi keganasan, granuloma, gambaran infeksi spesifik lainnya dan hepatitis alkoholik.

Biopsi kulit atau otot dapat membantu dugaan penyakit kolagen atau penyakit trikinosis. Biopsi baru akan bermanfaat pada massa tumor padat; dapat juga sekaligus untuk mengeluaran cairan dari rongga-rongga badan. Ini akan dapat membantu upaya diagnosis.

LAPARATOMI

Laparatomi dapat memegang peran penting di tempat di mana fasilitas kesehatan masih sederhana dan sistem rujukan yang belum sempurna; dan hanya dibenarkan bilamana ada suatu petunjuk keras bahwa penyebab demam adalah karena suatu kelainan utama di abdomen. Tindakan ini dapat cepat mengetahui sebab penyakitnya dan terhindar dari biaya-biaya pemeriksaan yang sangat mahal, tetapi cara pendekatan diagnosis seperti ini tidak tanpa bahaya, khususnya pada mereka yang sudah sepsis. Tindakan yang lebih sederhana seperti peritoneoskopi dapat menjadi alternatif diagnosis untuk peritonitis tuberkulosis, karsinomatosis peritoneal, kolesistitis dan infeksi rongga pelvis. Laparatomi bermanfaat pada penyakit yang masih dapat diobati, seperti abses lokal, limfoma atau penyakit autoimun yang terjadi di abdomen.

Terapi Ad Juvantius

Usaha untuk mengatasi "demam belum terdiagnosis" dengan terapi ad juvantius hanya dapat dibenarkan dalam instansi rujukan di mana tidak lagi dapat ditempuh jalan lain untuk memperoleh kepastian diagnosis.

Prinsip pelaksanaannya adalah bahwa obat yang digunakan harus berdasarkan suatu indikasi yang kuat sesuai pengalaman setempat dan harus bersifat spesifik. Cara pemakaian kombinasi antibiotika berspektrum luas tidak dapat dibenarkan mengingat bahwa penyebabnya "demam belum terdiagnosis" terbanyak bukan karena infeksi bakterial dan potensial dapat menyebabkan efek samping atau super infeksi yang tidak diinginkan. Keadaan di mana diizinkan pemakaian terapi ad juvantibus antara lain: kloramfenikol untuk persangkaan demam tifoid, obat antituberkulosis untuk persangkaan tuberkulosis, aspirin untuk demam reumatik, antikoagulansia untuk emboli paru dan kortikosteroid untuk lupus eritematosus sistemik atau reumatoid artritis.

DEMAM OBAT (*DRUG FEVER*)

Diperkirakan bahwa efek samping pangobatan berupa demam obat terjadi pada 3-5% dari seluruh reaksi obat yang dilaporkan. Obat yang mengakibatkan demam dapat dikelompokkan menjadi ; 1) obat yang sering mengakibatkan demam, 2) obat yang kadang-kadang dapat mengakibatkan demam dan 3) obat yang secara insidentil sekali dapat mengakibatkan demam. Salah satu ciri demam obat adalah bahwa demam akan timbul tidak lama setelah pasien mulai dengan pengobatan. Tipe demam obat dapat berupa remitan, intermiten, hektik atau kontinu. Demam dengan cepat menghilang bila pengobatan dihentikan dan merupakan sebuah tanda patognomonis untuk demam ini. Berbagai mekanisme dapat mendasari demam obat ini yang paling umum adalah karena reaksi imunologis.

DEMAM DIBUAT-BUAT

Kadang seorang pasien dengan sengaja berusaha dengan berbagai cara agar suhu badan yang akan dicatat lebih tinggi daripada suhu badan sesungguhnya. Keadaan suhu badan yang sengaja dibuat lebih tinggi ini dikenal sebagai demam faktisius (*factitious fever*). Bila diduga bahwa seseorang, berpura-pura demam (*malinger*) maka sewaktu dilakukan pencatatan suhu badan harus diawasi dengan ketat. Dalam keadaan terpaksa, dapat dilakukan pengukuran suhu rutin yang biasanya tidak dapat dimanipulasi.

Pasien bisa jadi memerlukan bantuan dokter ahli jiwa dan keadaan ini perlu disingkirkan dahulu supaya tidak sia-sia mencari penyebab demam melalui pemeriksaan penunjang yang ada.

REFERENSI

De Kleijn EMHA, Konockaert DC, Vander Meer JWM. Editorial FUO: anew definiton and proposal for diagnostic work-up. Eur J. Int. Med 2000; 11:1-3

Fauci AS dkk. Harrison's Manual of Internal Medicine. 17th ed. 2009. p.199.

Gill GV, Beeching NJ. Febrile presentation in lecture notes on tropical medicine. 5th edition. Blackwell: 2004. p. 26-31.

Nelwan RHH. Sistemik menegakkan penyebab demam. Dalam : Suharti dan Iwan Darmansjah (eds), Naskah Lengkap Simposium Penatalaksanaan Demam, 1981.p.33-52.

72

DEMAM BERDARAH DENGUE

Suhendro, Leonard Nainggolan, Khie Chen, Herdiman T. Pohan

PENDAHULUAN

Demam dengue (DF) dan demam berdarah dengue (DBD) (*dengue haemorrhagic fever* (DHF) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diatesis hemoragik. Pada DBD terjadi perembesan plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh. Sindrom renjatan dengue (*dengue shock syndrome*) adalah demam berdarah dengue yang ditandai oleh renjatan/ syok.

ETIOLOGI

Demam dengue dan demam berdarah dengue disebabkan oleh virus dengue, yang termasuk dalam genus Flavivirus, keluarga Flaviviridae. Flavivirus merupakan virus dengan diameter 30 nm terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal dengan berat molekul 4x106.

Terdapat 4 serotipe virus yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 yang semuanya dapat menyebabkan demam dengue atau demam berdarah dengue. Keempat serotipe ditemukan di Indonesia dengan DEN-3 merupakan serotype terbanyak. Terdapat reaksi silang antara serotipe dengue dengan Flavivirus lain seperti *Yellow fever, Japanese encephalitis* dan *West Nile virus.*

Dalam laboratorium virus dengue dapat bereplikasi pada hewan mamalia seperti tikus, kelinci, anjing, kelelawar dan primata. Survei epidemilogi pada hewan ternak didapatkan antibodi terhadap virus dengue pada hewan kuda, sapi dan babi. Penelitian pada artropoda menunjukkan virus dengue dapat bereplikasi pada nyamuk genus Aedes (*Stegomyia*) dan *Toxorhynchites*.

EPIDEMIOLOGI

Demam berdarah dengue tersebar di wilayah Asia Tenggara, Pasifik barat dan Karibia. Indonesia merupakan wilayah endemis dengan sebaran di seluruh wilayah tanah air. Insiden DBD di Indonesia antara 6 hingga 15 per 100.000 penduduk (1989 hingga 1995); dan pernah meningkat tajam saat kejadian luar biasa hingga 35 per 100.000 penduduk pada tahun 1998, sedangkan mortalitas DBD cenderung menurun hingga mencapai 2% pada tahun 1999.

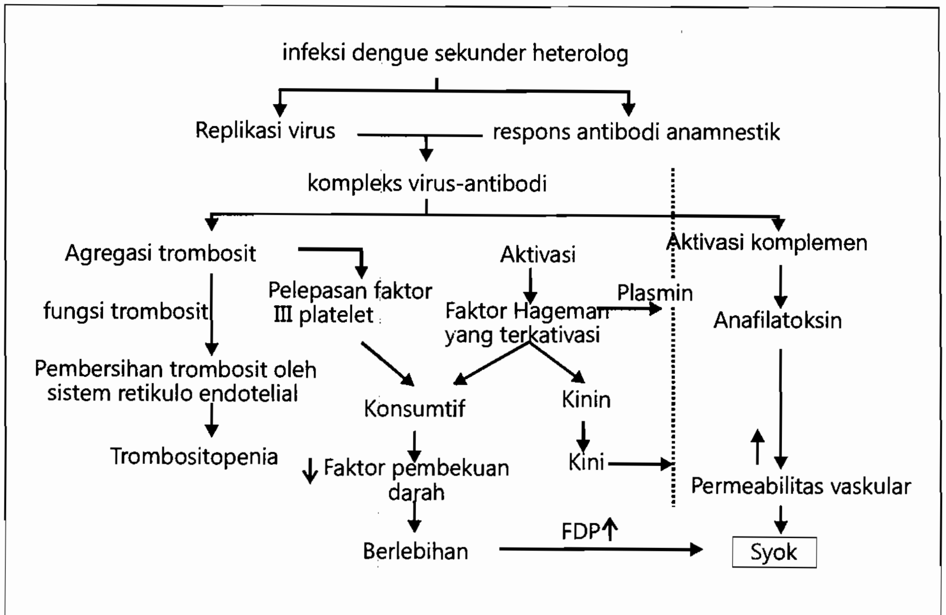
Penularan infeksi virus dengue terjadi melalui vektor nyamuk genus Aedes (terutama *A. aegypti* dan *A. albopictus*). Peningkatan kasus setiap tahunnya berkaitan dengan sanitasi lingkungan dengan tersedianya tempat perindukan bagi nyamuk betina yaitu bejana yang berisi air jernih (bak mandi, kaleng bekas dan tempat penampungan air lainnya).

Beberapa faktor diketahui berkaitan dengan peningkatan transmisi biakan virus dengue yaitu: 1). vektor : perkembangbiakan vektor, kebiasaan menggigit, kepadatan vektor di lingkungan, transportasi vektor dari satu tempat ke tempat lain; 2). pejamu : terdapatnya penderita di lingkungan/keluarga, mobilisasi dan paparan terhadap nyamuk, usia dan jenis kelamin; 3). lingkungan : curah hujan, suhu, sanitasi dan kepadatan penduduk.

PATOGENESIS

Patogenesis terjadinya demam berdarah dengue hingga saat ini masih diperdebatkan.

Berdasarkan data yang ada, terdapat bukti yang kuat bahwa mekanisme imunopatologis berperan dalam terjadinya demam berdarah dengue dan sindrom renjatan dengue.


infeksi dengue sekunder heterolog
Replikasi virus
respons antibodi anamnestik
kompleks virus-antibodi
Agregasi trombosit
Aktivasi
Aktivasi komplemen
Pelepasan faktor III platelet
fungsi trombosit
Faktor Hageman yang terkativasi
Plasmin
Anafilatoksin
Pembersihan trombosit oleh sistem retikulo endotelial
Konsumtif
Kinin
Trombositopenia
Faktor pembekuan darah
Kini
Permeabilitas vaskular
Berlebihan
FDP↑
Syok

FDP = *fibrin degradarion product*, produk degradasi fibrin

Gambar 1. Hipotesis *secondary heterologous infection* (Sumber: Suvatt 1977-dikutip dari Sumarmo)

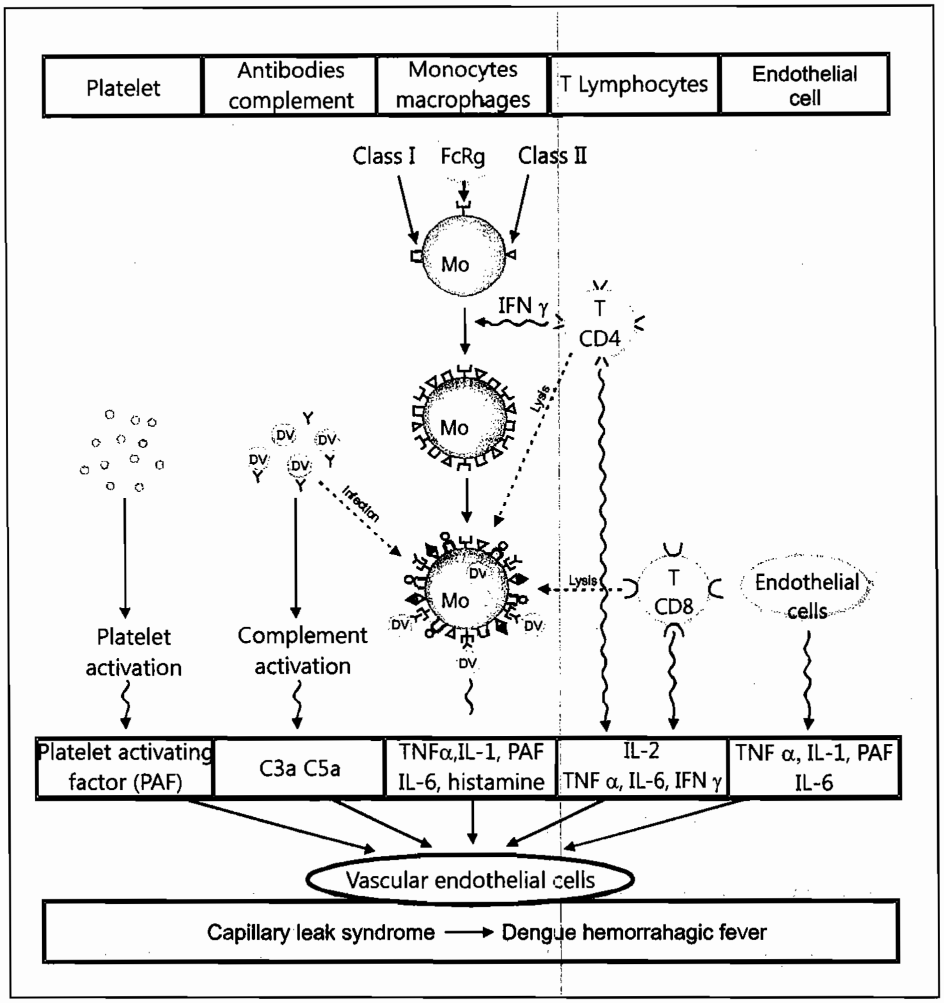
Respons imun yang diketahui berperan dalam patogenesis DBD adalah: a). respons humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan sitotoksisitas yang dimediasi antibodi. Antibodi terhadap virus dengue berperan dalam mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag. Hipotesis ini disebut *antibody dependent enhancement* (ADE); b). limfosit T baik T-*helper* (CD4) dan T- sitotoksik (CD8) berperan dalam respon imun selular terhadap virus dengue. Diferensiasi T *helper* yaitu TH1 akan memproduksi interferon gamma, IL-2 dan limfokin, sedangkan TH2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10; c). monosit dan makrofag berperan dalam fagositosis virus dengan opsonisasi antibodi. Namun proses fagositosis ini menyebabkan peningkatan replikasi virus dan sekresi sitokin oleh makrofag; d). selain itu aktivasi komplemen oleh kompleks imun meyebabkan terbentuknya C3a dan C5a.

Halstead pada tahun 1973 mengajukan hipotesis *secondary heterologous infection* yang menyatakan bahwa DHF terjadi bila seseorang terinfeksi ulang virus dengue dengan tipe yang berbeda. Re-infeksi menyebabkan reaksi amnestik antibodi sehingga mengakibatkan konsentrasi kompleks imun yang tinggi.

Kurane dan Ennis pada tahun 1994 merangkum pendapat Halstead dan peneliti lain; menyatakan bahwa infeksi virus dengue menyebabkan aktivasi makrofag yang memfagositosis kompleks virus-antibodi non netralisasi sehingga virus bereplikasi di makrofag. Terjadinya infeksi makrofag oleh virus dengue menyebabkan aktivasi T-*helper* dan T-sitotoksik sehingga diproduksi limfokin dan interferon gamma. Interferon gamma akan mengaktivasi monosit sehingga disekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF-a, IL-1, PAF (*platelet activating factor*), IL-6 dan histamin yang mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Peningkatan C3a dan C5a terjadi melalui aktivasi oleh kompleks virus-antibodi yang juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma.

Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme: 1). Supresi sumsum tulang, 2). destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi (< 5 hari) menunjukkan keadaan hiposelular dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis. Kadar trombopoietin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap keadaan trombositopenia. Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, terdapatnya antibodi virus dengue, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan ADP, peningkatan kadar b-tromboglobulin dan PF4 yang merupakan petanda degranulasi trombosit.

Koagulopati terjadi sebagai akibat interaksi virus dengan endotel yang menyebabkan disfungsi endotel. Berbagai penelitian menunjukkan terjadinya koagulopati


Platelet
Antibodies complement
Monocytes macrophages
T Lymphocytes
Endothelial cell
Class I
FcRg
Class II
Mo
IFN γ
T CD4
Lysis
Mo
DV
Y
Infection
Mo
DV
Lysis
T CD8
Endothelial cells
Platelet activation
Complement activation
Platelet activating factor (PAF)
C3a C5a
TNFα,IL-1, PAF IL-6, histamine
IL-2 TNF α, IL-6, IFN γ
TNF α, IL-1, PAF IL-6
Vascular endothelial cells
Capillary leak syndrome → Dengue hemorrahagic fever

Gambar 2. Imunopatogenesis demam berdarah dengue (Sumber: Gubler DJ, 1997)

konsumtif pada demam berdarah dengue stadium III dan IV. Aktivasi koagulasi pada demam berdarah dengue terjadi melalui aktivasi jalur ekstrinsik (*tissue factor pathway*). Jalur intrinsik juga berperan melalui aktivasi faktor XIa namun tidak melalui aktivasi kontak (*kalikrein C1-inhibitor complex*).

GAMBARAN KLINIS

Manifestasi klinis infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik, atau dapat berupa demam yang tidak khas, demam dengue, demam bedarah dengue atau sindrom syok dengue (SSD) dan sindrom dengue diperluas.

Pada umumnya pasien mengalami fase demam selama 2-7 hari, yang diikuti oleh fase kritis selama 2-3 hari. Pada waktu fase ini pasien sudah tidak demam, akan tetapi mempunyai risiko untuk terjadi renjatan jika tidak mendapat pengobatan adekuat.

DIAGNOSIS

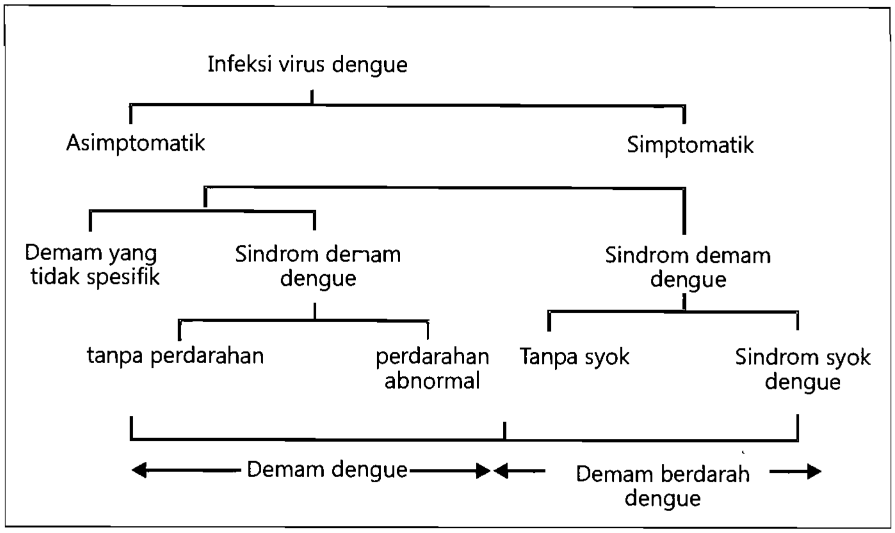
Laboratorium

Pemeriksaan darah yang rutin dilakukan untuk menapis pasien tersangka demam dengue adalah melalui pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relatif disertai gambaran limfosit plasma biru.

Diagnosis pasti didapatkan dari hasil isolasi virus dengue (*cell culture*) ataupun deteksi antigen virus RNA dengue dengan teknik RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), namun karena teknik yang lebih rumit, saat ini tes serologis yang mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap dengue berupa antibodi total, IgM maupun IgG.-lebih banyak

Parameter Laboratoris yang dapat diperiksa antara lain:

- leukosit: dapat normal atau menurun. Mulai hari ke-3 dapat ditemui limfositosis relatif (>45 % dari total leukosit) disertai adanya limfosit plasma biru (LPB) >



Gambar 3. Manifestasi klinis infeksi virus dengue (Sumber : *Monograph on Dengue/Dengue Haemorrahgic fever*, WHO 1993)

15% dari jumlah total leukosit yang pada fase syok akan meningkat.

- trombosit: umumnya terdapat trombositopenia pada hari ke 3–8.
- Hematokrit: Kebocoran plasma dibuktikan dengan ditemukannya peningkatan hematokrit > 20% dari hematokrit awal, umumnya dimulai pada hari ke-3 demam.
- hemostasis: dilakukan pemeriksaan PT, APTT, Fibrinogen, D-Dimer, atau FDP pada keadaan yang dicurigai terjadi perdarahan atau kelainan pembekuan darah.
- protein/albumin: dapat terjadi hipoproteinemia akibat kebocoran plasma.
- SGOT/SGPT dapat meningkat.
- ureum, kreatinin: bila didapatkan gangguan fungsi ginjal.
- elektrolit: sebagai parameter pemantauan pemberian cairan.
- golongan darah dan *cross match* (uji cocok serasi): bila akan diberikan transfusi darah atau komponen darah.
- imunoserologi dilakukan pemeriksaan IgM dan IgG terhadap dengue.

  IgM: terdeteksi mulai hari ke 3–5, meningkat sampai minggu ke-3, menghilang setelah 60–90 hari.

  IgG: pada infeksi primer, IgG mulai terdeteksi pada hari ke-14, pada infeksi sekunder IgG mulai terdeteksi hari ke-2.
- Uji HI: dilakukan pengambilan bahan pada hari pertama serta saat pulang dari perawatan, uji ini digunakan untuk kepentingan surveilans.
- NS 1 : antigen NS1 dapat dideteksi pada awal demam hari pertama sampai hari ke delapan. Sensitivitas antigen NS1 berkisar 63% - 93,4% dengan spesifisitas 100% sama tingginya dengan spesifisitas *gold standard* kultur virus. Hasil negatif antigen NS1 tidak menyingkirkan adanya infeksi virus dengue.

Pemeriksaan Radiologis

Pada foto dada didapatkan efusi pleura, terutama pada hemitoraks kanan tetapi apabila terjadi perembesan plasma hebat, efusi pleura dapat dijumpai pada kedua hemitoraks. Pemeriksaan foto rontgen dada sebaiknya dalam posisi lateral dekubitus kanan (pasien tidur pada sisi badan sebelah kanan). Asites dan efusi pleura dapat pula dideteksi dengan pemeriksaan USG.

Masa inkubasi dalam tubuh manusia sekitar 4-6 hari (rentang 3-14 hari), timbul gejala prodormal yang tidak khas seperti: nyeri kepala, nyeri tulang belakang dan perasaan lelah.

Demam Dengue (DD) *probable dengue*. Merupakan penyakit demam akut selama 2-7 hari, ditandai dengan dua atau lebih manifestasi klinis sebagai berikut:

- Nyeri kepala.
- Nyeri retro-orbital.
- Mialgia
- Artralgia.
- Ruam kulit.
- Manifestasi perdarahan (petekie atau uji bendung positif).
- Leukopenia.(leuko < 5000)
- Trombosit <150.000
- Hematokrit naik 5-10%

Dan pemeriksaan serologi dengue positif; atau ditemukan pasien DD/DBD yang sudah dikonfirmasi pada lokasi dan waktu yang sama.

Demam Berdarah Dengue (DBD). Berdasarkan kriteria WHO 1997 diagnosis DBD ditegakkan bila semua hal di bawah ini dipenuhi :

- Demam atau riwayat demam akut, antara 2-7 hari, biasanya bifasik.
- terdapat minimal satu dari manifestasi perdarahan berikut:
  - Uji bendung positif.
  - Petekie, ekimosis, atau purpura.
  - Perdarahan mukosa (tersering epistaksis atau perdarahan gusi), atau perdarahan dari tempat lain.
  - Hematemesis atau melena.
- Trombositopenia (jumlah trombosit <100.000/ul).
- terdapat minimal satu tanda-tanda plasma leakage (kebocoran plasma) sebagai berikut :
  - Peningkatan hematokrit >20% dibandingkan standar sesuai dengan umur dan jenis kelamin.
- Penurunan hematokrit >20% setelah mendapat terapi cairan, dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya.
- Tanda kebocoran plasma seperti: efusi pleura, asites atau hipoproteinemia.

Dari keterangan di atas terlihat bahwa perbedaan utama antara DD dan DBD adalah ditemukan kebocoran plasma pada DBD.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding perlu dipertimbangkan bilamana terdapat kesesuaian klinis dengan demam tifoid, campak, influenza, chikungunya dan leptospirosis.

Sindrom Syok Dengue (SSD). Seluruh kriteria di atas untuk DBD disertai kegagalan sirkulasi dengan manifestasi nadi yang cepat dan lemah, tekanan darah turun (< 20 mmHg), hipotensi dibandingkan standar sesuai umur, kulit dingin dan lembab serta gelisah.

DERAJAT PENYAKIT INFEKSI VIRUS DENGUE

Untuk menentukan penatalaksanaan pasien infeksi virus dengue, perlu diketahui klasifikasi derajat penyakit seperti tertera pada tabel 1.

PENATALAKSANAAN

Tidak ada terapi yang spesifik untuk demam dengue, prinsip utama adalah terapi suportif. Dengan terapi suportif yang adekuat, angka kematian dapat diturunkan hingga kurang dari 1%. Pemeliharaan volume cairan sirkulasi merupakan tindakan yang paling penting dalam penanganan kasus DBD. Asupan cairan pasien harus tetap dijaga, terutama cairan oral. Jika asupan cairan oral pasien tidak mampu dipertahankan, maka dibutuhkan suplemen cairan melalui intravena untuk mencegah dehidrasi dan hemokonsentrasi secara bermakna.

Perhimpunan Dokter Ahli Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) bersama dengan Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi dan Divisi Hematologi dan Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia telah menyusun protokol penatalaksanaan DBD pada pasien dewasa berdasarkan kriteria:

- penatalaksanaan yang tepat dengan rancangan tindakan yang dibuat sesuai atas indikasi.
- praktis dalam pelaksanaannya.
- mempertimbangkan *cost effectiveness*.

Protokol ini terbagi dalam 5 kategori :

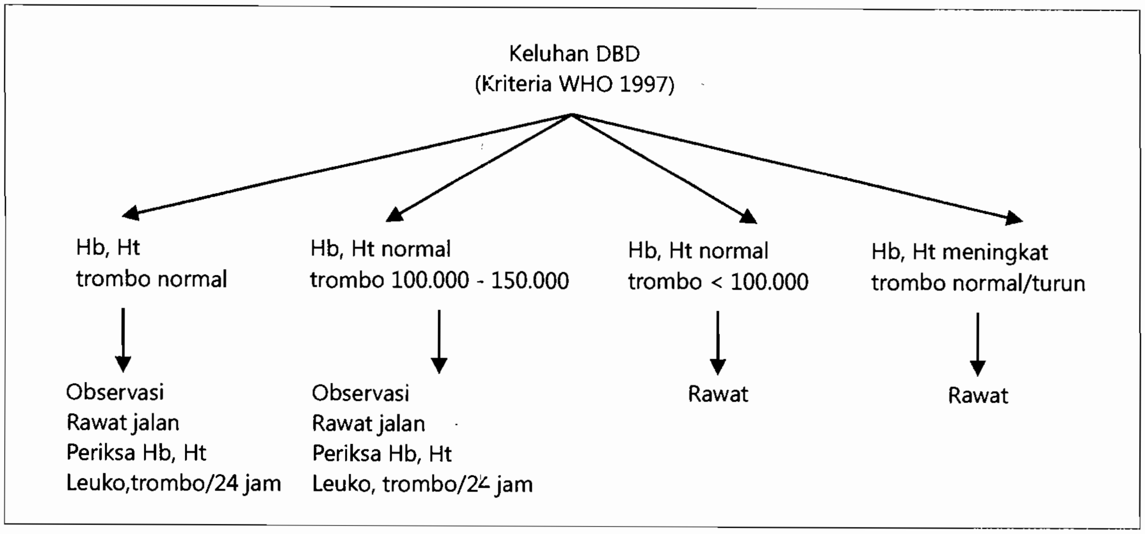
Protokol 1 (Gambar 4)
Penanganan Tersangka (Probable) DBD dewasa tanpa syok

Protokol 2 (Gambar 5)
Pemberian cairan pada tersangka DBD dewasa di ruang rawat

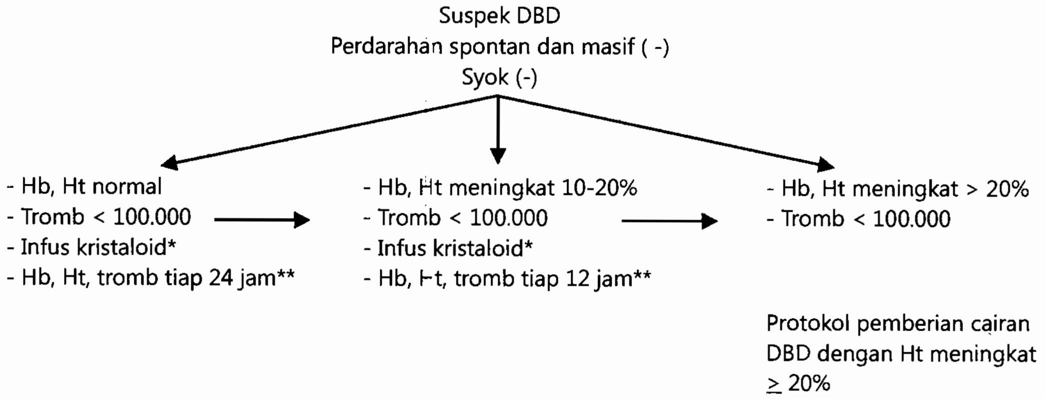
Tabel 1. Klasifikasi Derajat Penyakit Infeksi Virus Dengue

DD/DBD	Derajat*	Gejala	Laboratorium	
DD		Demam disertai 2 atau lebih tanda: sakit kepala, nyeri retro-orbital, mialgia, artralgia	Leukopenia, trombositopenia, tidak ditemukan bukti kebocoran plasma	Serologi Dengue Positif
DBD	I	Gejala di atas ditambah uji bendung positif	Trombositopenia (<100.000/μl), bukti ada kebocoran plasma	
DBD	II	Gejala di atas ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia (<100.000/μl), bukti ada kebocoran plasma	
DBD	III	Gejala di atas ditambah kegagalan sirkulasi (kulit dingin dan lembab serta gelisah)	Trombositopenia (<100.000/μl), bukti ada kebocoran plasma	
DBD	IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur	Trombositopenia (<100.000/μl), bukti ada kebocoran plasma	

* DBD derajat III dan IV juga disebut sindrom syok dengue (SSD)


Keluhan DBD
(Kriteria WHO 1997)
Hb, Ht
trombo normal
Hb, Ht normal
trombo 100.000 - 150.000
Hb, Ht normal
trombo < 100.000
Hb, Ht meningkat
trombo normal/turun
Observasi
Rawat jalan
Periksa Hb, Ht
Leuko,trombo/24 jam
Observasi
Rawat jalan
Periksa Hb, Ht
Leuko, trombo/24 jam
Rawat
Rawat

Gambar 4. Observasi dan pemberian cairan suspek DBD dewasa tanpa renjatan di Unit Gawat Darurat


Suspek DBD
Perdarahan spontan dan masif (-)
Syok (-)
- Hb, Ht normal
- Tromb < 100.000
- Infus kristaloid*
- Hb, Ht, tromb tiap 24 jam**
- Hb, Ht meningkat 10-20%
- Tromb < 100.000
- Infus kristaloid*
- Hb, Ht, tromb tiap 12 jam**
- Hb, Ht meningkat > 20%
- Tromb < 100.000
Protokol pemberian cairan
DBD dengan Ht meningkat
≥ 20%

*** Volume cairan kristaloid per hari yang diperlukan:**
Sesuai rumus 1500 + 20 x (berat badan dalam kg - 20)
Contoh volume rumatan untuk berat badan 55 kg: 1500 + 20 x (55-20) = 2200 ml
(Pan American Health Organization: Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever: Guideline for Prevention and Control. PAHO: Washington, D.C., 1994: 67)

**** Pemantauan disesuaikan dengan fase/hari perjalanan penyakit dan kondisi klinis**

Gambar 5. Pemberian cairan pada suspek DBD dewasa di ruang rawat

Protokol 3 (Gambar 6)
Penatalaksanaan DBD dengan peningkatan hematokrit > 20 %

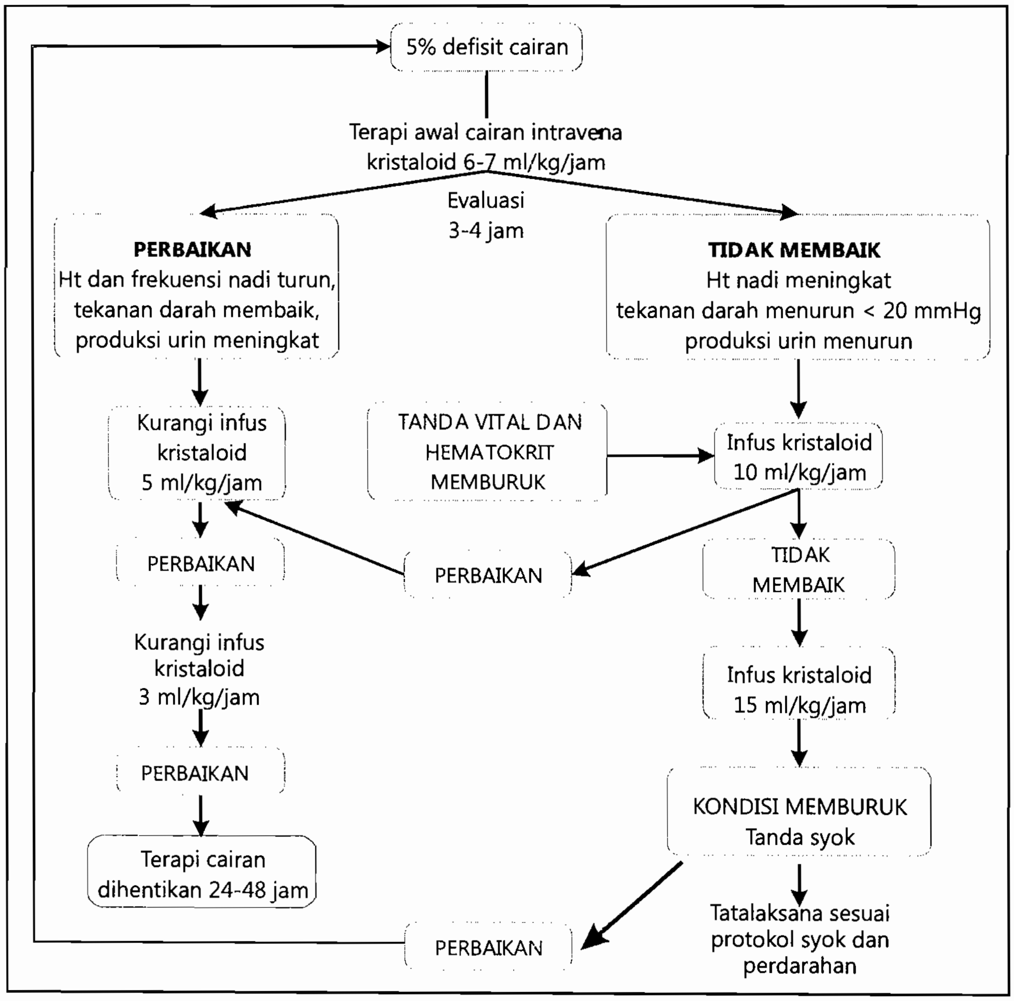
Protokol 4 (Gambar 7)
Penatalaksanaan Perdarahan Spontan pada DBD dewasa

Protokol 5 (Gambar 8)
Tatalaksana Sindrom Syok Dengue pada dewasa

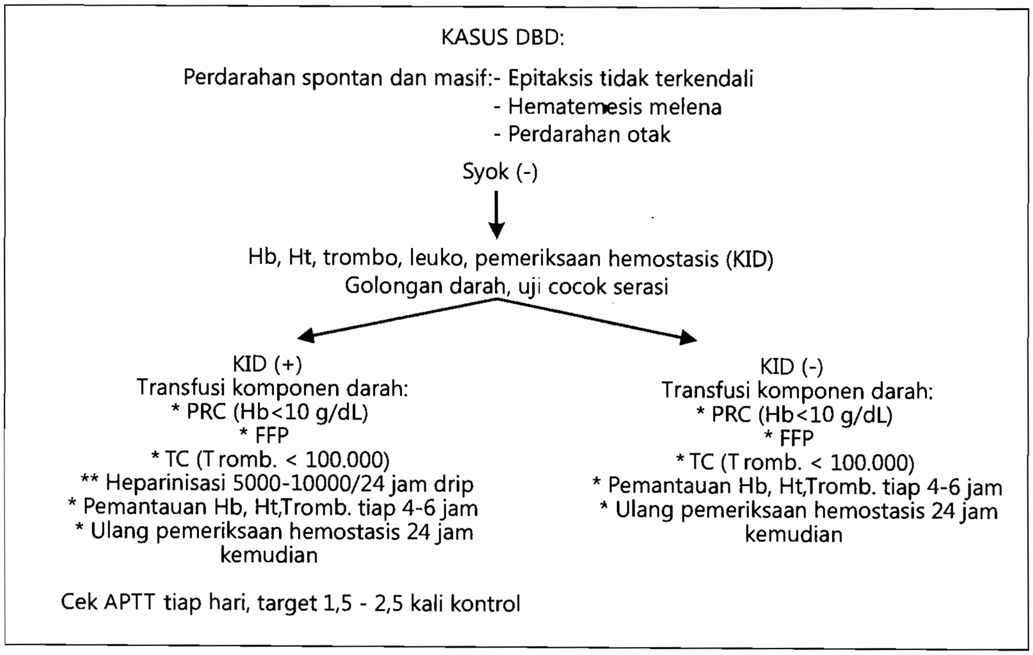
Protokol 1. Penanganan Tersangka *(Probable)* DBD Dewasa Tanpa Syok

Protokol 1 ini digunakan sebagai petunjuk dalam memberikan pertolongan pertama pada penderita DBD atau yang diduga DBD di Instalasi Gawat Darurat dan juga dipakai sebagai petunjuk dalam memutuskan indikasi rawat.

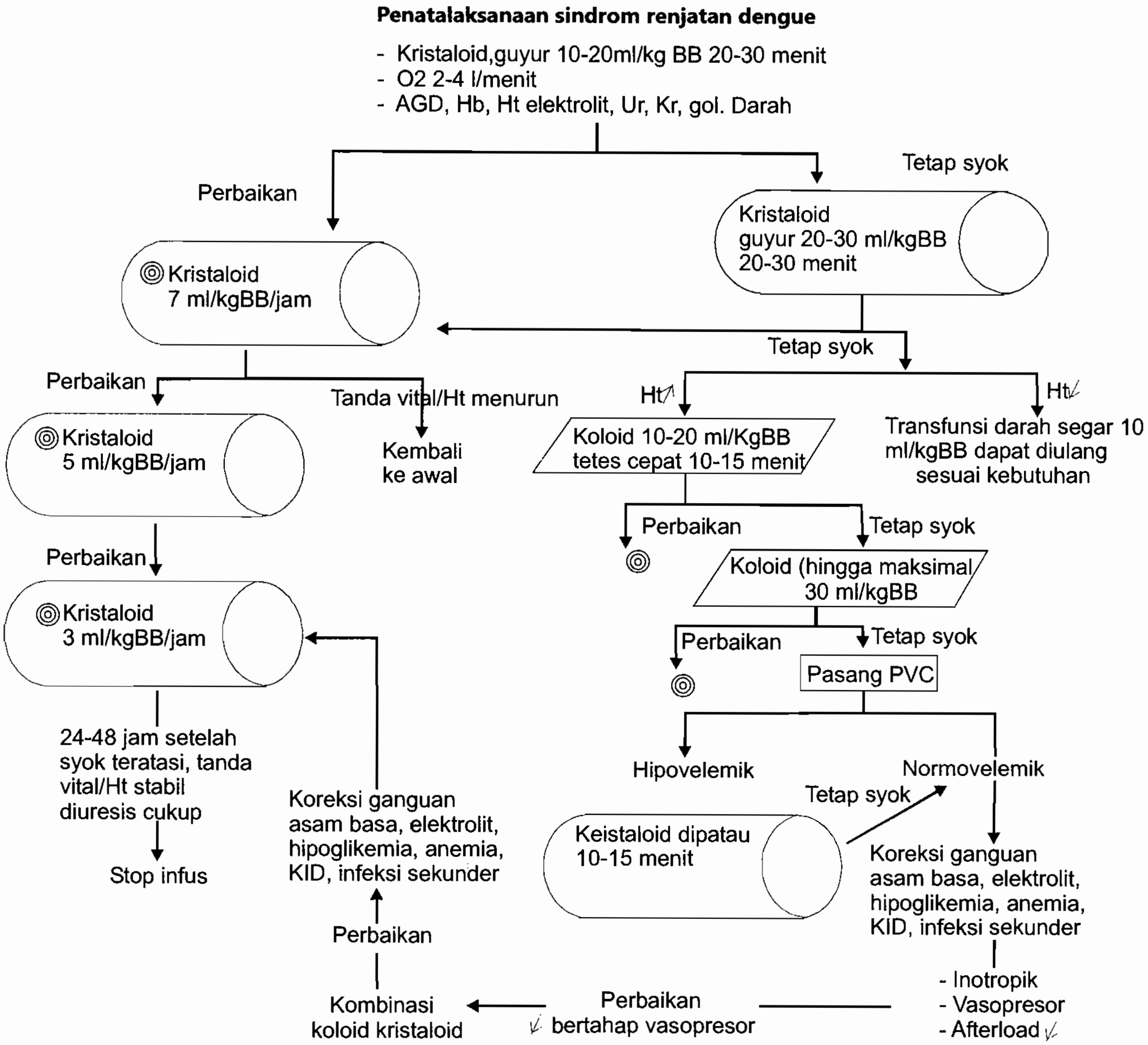
Seseorang yang tersangka menderita DBD Unit Gawat Darurat dilakukan pemeriksaan hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), dan trombosit, bila :


5% defisit cairan
Terapi awal cairan intravena kristaloid 6-7 ml/kg/jam
Evaluasi 3-4 jam
PERBAIKAN
Ht dan frekuensi nadi turun, tekanan darah membaik, produksi urin meningkat
TIDAK MEMBAIK
Ht nadi meningkat
tekanan darah menurun < 20 mmHg
produksi urin menurun
Kurangi infus kristaloid 5 ml/kg/jam
TANDA VITAL DAN HEMATOKRIT MEMBURUK
Infus kristaloid 10 ml/kg/jam
PERBAIKAN
PERBAIKAN
TIDAK MEMBAIK
Kurangi infus kristaloid 3 ml/kg/jam
Infus kristaloid 15 ml/kg/jam
PERBAIKAN
KONDISI MEMBURUK
Tanda syok
Terapi cairan dihentikan 24-48 jam
Tatalaksana sesuai protokol syok dan perdarahan
PERBAIKAN

Gambar 6. Penatalaksanaan DBD dengan peningkatan hematokrit > 20%


KASUS DBD:
Perdarahan spontan dan masif:- Epitaksis tidak terkendali
- Hematemesis melena
- Perdarahan otak
Syok (-)
Hb, Ht, trombo, leuko, pemeriksaan hemostasis (KID)
Golongan darah, uji cocok serasi
KID (+)
Transfusi komponen darah:
* PRC (Hb<10 g/dL)
* FFP
* TC (T romb. < 100.000)
** Heparinisasi 5000-10000/24 jam drip
* Pemantauan Hb, Ht,Tromb. tiap 4-6 jam
* Ulang pemeriksaan hemostasis 24 jam kemudian
Cek APTT tiap hari, target 1,5 - 2,5 kali kontrol
KID (-)
Transfusi komponen darah:
* PRC (Hb<10 g/dL)
* FFP
* TC (T romb. < 100.000)
* Pemantauan Hb, Ht,Tromb. tiap 4-6 jam
* Ulang pemeriksaan hemostasis 24 jam kemudian

Gambar 7. Penatalaksanaan perdarahan spontan pada DBD dewasa


Penatalaksanaan sindrom renjatan dengue
- Kristaloid,guyur 10-20ml/kg BB 20-30 menit
- O2 2-4 l/menit
- AGD, Hb, Ht elektrolit, Ur, Kr, gol. Darah
Perbaikan
Tetap syok
◎ Kristaloid 7 ml/kgBB/jam
Kristaloid guyur 20-30 ml/kgBB 20-30 menit
Tetap syok
Perbaikan
Tanda vital/Ht menurun
Kembali ke awal
Ht↑
Ht↓
◎ Kristaloid 5 ml/kgBB/jam
Koloid 10-20 ml/KgBB tetes cepat 10-15 menit
Transfunsi darah segar 10 ml/kgBB dapat diulang sesuai kebutuhan
Perbaikan
Perbaikan
Tetap syok
◎
Koloid (hingga maksimal 30 ml/kgBB
◎ Kristaloid 3 ml/kgBB/jam
Perbaikan
Tetap syok
◎
Pasang PVC
Hipovelemik
Normovelemik
24-48 jam setelah syok teratasi, tanda vital/Ht stabil diuresis cukup
Stop infus
Koreksi ganguan asam basa, elektrolit, hipoglikemia, anemia, KID, infeksi sekunder
Tetap syok
Keistaloid dipatau 10-15 menit
Koreksi ganguan asam basa, elektrolit, hipoglikemia, anemia, KID, infeksi sekunder
Perbaikan
- Inotropik
- Vasopresor
- Afterload ↓
Kombinasi koloid kristaloid
Perbaikan
↓ bertahap vasopresor

Gambar 8. Tatalaksana sindrom syok dengue pada dewasa

- Hb, Ht dan trombosit normal atau trombosit antara 100.000 – 150.000, pasien dapat dipulangkan dengan anjuran kontrol atau berobat jalan ke Poliklinik dalam waktu 24 jam berikutnya (dilakukan pemeriksaan Hb, Ht Lekosit dan trombosit tiap 24 jam) atau bila keadaan penderita memburuk segera kembali ke Unit Gawat Darurat.
- Hb, Ht normal tetapi trombosit < 100.000 dianjurkan untuk dirawat.
- Hb, Ht meningkat dan trombosit normal atau turun juga dianjurkan untuk dirawat.

Protokol 2. Pemberian Cairan pada Tersangka DBD Dewasa di Ruang Rawat

Pasien yang tersangka DBD tanpa perdarahan spontan dan masif dan tanpa syok maka di ruang rawat diberikan cairan infus kristaloid dengan jumlah seperti rumus berikut ini : Volume cairan kristaloid per hari yang diperlukan, sesuai rumus berikut :

1500 + {20 x (BB dalam kg – 20)}

Contoh volume rumatan untuk BB 55 kg: 1500 + {20 X (55-20)}=2200 ml. Setelah pemberian cairan dilakukan pemeriksaan Hb, Ht tiap 24 jam:

- Bila Hb, Ht meningkat 10-20% dan trombosit < 100.000 jumlah pemberian cairan tetap seperti rumus di atas tetapi pemantauan Hb, Ht trombo dilakukan tiap 12 jam.
- Bila Hb, Ht meningkat > 20% dan trombosit < 100.000 maka pemberian cairan sesuai dengan protokol penatalaksanaan DBD dengan peningkatan Ht > 20%.

Protokol 3. Penatalaksanaan DBD dengan Peningkatan Ht > 20%

Meningkatnya Ht > 20% menunjukkan bahwa tubuh mengalami defisit cairan sebanyak 5%. Pada keadaan ini terapi awal pemberian cairan adalah dengan memberikan infus cairan kristaloid sebanyak 6-7 ml/kg/jam. Pasien kemudian dipantau setelah 3-4 jam pemberian cairan. Bila terjadi perbaikan yang ditandai dengan tanda-tanda hematokrit turun, frekuensi nadi turun, tekanan darah stabil, produksi urin meningkat maka jumlah cairan infus dikurangi menjadi 5 ml/kgBB/jam. Dua jam kemudian dilakukan pemantauan kembali dan bila keadaan tetap menunjukkan perbaikan maka jumlah cairan infus dikurangi menjadi 3 ml/kgBB/jam. Bila dalam pemantauan keadaan tetap membaik maka pemberian cairan dapat dihentikan 24-48 jam kemudian.

Apabila setelah pemberian terapi cairan awal 6-7 ml/kgBB/jam tadi keadaan tetap tidak membaik, yang ditandai dengan hematokrit dan nadi meningkat, tekanan nadi menurun < 20 mmHg, produksi urin menurun, maka kita harus menaikkan jumlah cairan infus menjadi 10 ml/ kgBB/jam. Dua jam kemudian dilakukan pemantauan kembali dan bila keadaan menunjukkan perbaikan maka jumlah cairan dikurangi menjadi 5 ml/kgBB/jam tetapi bila keadaan tidak menunjukkan perbaikan maka jumlah caira infus dinaikan menjadi 15 ml/kgBB/jam dan bila dalam perkembangannya kondisi menjadi memburuk dan didapatkan tanda-tanda syok maka pasien ditangani sesuai dengan protokol tatalaksana sindrom syok dengue pada dewasa. Bila syok telah teratasi maka pemberian cairan dimulai lagi seperti terapi pemberian cairan awal.

Protokol 4. Penatalaksanaan Perdarahan Spontan pada DBD Dewasa

Perdarahan spontan dan masif pada penderita DBD dewasa adalah: perdarahan hidung/ epistaksis yang tidak terkendali walaupun telah diberikan tampon hidung, perdarahan saluran cerna (hematemesis dan melena atau hematoskesia), perdarahan saluran kencing (hematuria), perdarahan otak atau perdarahan tersembunyi dengan jumlah perdarahan sebanyak 4-5 ml/kgBB/jam. Pada keadaan seperti ini jumlah dan kecepatan pemberian cairan tetap seperti keadaan DBD tanpa syok lainnya. Pemeriksaan tekanan darah, nadi, pernapasan dan jumlah urin dilakukan sesering mungkin dengan kewaspadaan Hb, Ht, dan trombosis serta hemostasis harus segera dilakukan dan pemeriksaan Hb, Ht dan trombosit sebaiknya diulang setiap 4-6 jam.

Pemberian heparin diberikan apabila secara klinis dan laboratoris didapatkan tanda-tanda koagulasi intravaskular diseminata (KID). Transfusi komponen darah diberikan sesuai indikasi. FFP diberikan bila didapatkan defisiensi faktor-faktor pembekuan (PT dan aPTT yang memanjang), PRC diberikan bila nilai Hb kurang dari 10 g/dl. Transfusi trombosit hanya diberikan pada pasien DBD dengan perdarahan spontan dan masif dengan jumlah trombosit < 100.000/mm3 disertai atau tanpa KID.

Protokol 5. Tatalaksana Sindrom Syok Dengue pada Dewasa

Bila kita berhadapan dengan Sindrom Syok Dengue (SSD) maka hal pertama yang harus diingat adalah bahwa renjatan harus segera diatasi dan oleh karena itu penggantian cairan intravaskular yang hilang harus segera dilakukan. Angka kematian sindrom syok dengue sepuluh kali lipat dibandingkan dengan penderita DBD tampa renjatan, dan renjatan dapat terjadi karena keterlambatan penderita DBD mendapatkan pertolongan/pengobatan, penatalaksanaan yang tidak tepat termasuk kurangnya kewaspadaan terhadap tanda-tanda renjatan dini, dan penatalaksanaan renjatan yang tidak adekuat.

Pada kasus SSD cairan kristaloid adalah pilihan utama yang diberikan. Selain resusitasi cairan, penderita juga diberikan oksigen 2-4 liter/menit. Pemeriksaan-pemeriksaan yang harus dilakukan adalah pemeriksaan darah perifer lengkap (DPL), hemostasis, analisis gas darah, kadar natrium, kalium dan klorida, serta ureum dan kreatinin.

Pada fase awal, cairan kristaloid diguyur sebanyak 10-20 ml/kgBB dan dievaluasi setelah 15-30 menit. Bila renjatan telah teratasi (ditandai dengan tekanan darah sistolik 100 mmHg dan tekanan nadi lebih dari 20 mmHg, frekuensi nadi kurang dari 100 kali per menit dengan volume yang cukup, akral teraba hangat, dan kulit tidak pucat serta diuresis 0,5-1ml/kgBB/jam) jumlah cairan dikurangi menjadi 7 ml/kgBB/jam. Bila dalam waktu 60-120 menit keadaan tetap stabil pemberian cairan menjadi 5 ml/kgBB/jam. Bila dalam waktu 60-120 menit kemudian keadaan tetap stabil pemberian cairan menjadi 3 ml/kgBB/ jam. Bila 24-48 jam setelah renjatan teratasi tanda-tanda vital dan hematokrit tetap stabil serta diuresis cukup maka pemberian cairan perinfus harus dihentikan (karena jika reabsorpsi cairan plasma yang mengalami ekstravasasi telah terjadi, ditandai dengan turunnya hematokrit, cairan infus terus diberikan maka keadaan hipervolemi, edema paru atau gagal jantung dapat terjadi).

Pengawasan dini kemungkinan terjadinya renjatan beru ang harus dilakukan terutama dalam waktu 48 jam pertama sejak terjadi renjatan (karena selain proses patogenesis penyakit masih berlangsung, ternyata cairan kristaloid hanya sekitar 20% saja yang menetap dalam pembuluh darah setelah 1 jam saat pemberian). Oleh karena untuk mengetahui apakah renjatan telah teratasi dengan baik, diperlukan pemantauan tanda vital yaitu status kesadaran, tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi jantung dan napas, pembesaran hati, nyeri tekan daerah hipokondrium kanan dan epigastrik, serta jumlah diuresis. Diuresis diusahakan 2 ml/kgBB/jam. Pemantauan kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah trombosit dapat dipergunakan untuk pemantauan perjalanan penyakit.

Bila setelah fase awal pemberian cairan ternyata renjatan belum teratasi, maka pemberian cairan kristaloid dapat ditingkatkan menjadi 20-30 ml/kgBB, dan kemudian dievaluasi setelah 20-30 menit. Bila keadaan tetap belum teratasi, maka perhatikan nilai hematokrit. Bila nilai hematokrit meningkat berarti perembesan plasma masih berlangsung maka pemberian cairan koloid merupakan pilihan, tetapi bila nilai hematokrit menurun, berarti terjadi perdarahan (internal bleeding) maka pada penderita diberikan transfusi darah segar 10 ml/kgBB dan dapat diulang sesuai kebutuhan.

Sebelum cairan koloid diberikan maka sebaiknya kita harus mengetahui sifat-sifat cairan tersebut. Pemberian koloid sendiri mula-mula diberikan dengan tetesan cepat 10-20 ml/kgBB dan dievaluasi setelah 10-30 menit. Bila keadaan tetap belum teratasi maka untuk memantau kecukupan cairan dilakukan pemasangan kateter vena sentral, dan pemberian koloid dapat ditambah hingga jumlah maksimum 30 ml/kgBB (maksimal 1-1,5 m/hari) dengan sasaran tekanan vena sentral 15-18 cmH2O. Bila keadaan tetap belum teratasi harus diperhatikan dan dilakukan koreksi terhadap gangguan asam basa, elektrolit, hipoglikemia, anemia, KID, infeksi sekunder. Bila tekanan vena sentral penderita sudah sesuai dengan target tetapi renjatan tetap belum teratasi maka dapat diberikan obat inotropik/vasopresor.

REFERENSI

Depkes RI. Pedoman tatalaksana klinis infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2005.

Gubler DJ. Kuno G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. New York: CAB International 1997.

Hendarwanto. Dengue. In : Noer HMS, Waspadji S. Rachman M, et al. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam edisi ke-3. Jakarta : Balai Penerbit FKUI 1996. p.417-26.

Nimmannitya S. Dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Cook GC. Manson's Tropical Diseases. London: WB Saunders Co. 1996. p.721-9.

Nimmannitya S. Dengue hemorrhagic fever: disorders of hemostasis. Proceeding International Congrees of Hematology, Asia-Pacific Division; 1999 Oct 24-28; Bangkok, Thailand.

Suharti C. Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia: role of cytokine in plasma leakeage, coagulation and fibrinolysis. Nijmegen: Nijmegen University Press 2001.

Thonghcharoen P. Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever. New Delhi: World Health Organization-Regional Office South East Asia. 1993.

Widodo D. Sindrom renjatan dengue pada orang dewasa. In: Penatalaksanaan Kedaruratan di Bidang Penyakit Dalam, Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2000. p. 51-8.

Zulkarnain I. Penatalaksanaan demam berdarah dengue pada dewasa di RSCM. In : Hadinegoro SR, Demam berdarah dengue. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1999.p. 150-66.

WHO-Searo-2011

73

DEMAM TIFOID

Djoko Widodo

PENDAHULUAN

Demam tifoid masih merupakan penyakit endemik di Indonesia. Penyakit ini mudah menular dan dapat menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah.

EPIDEMIOLOGI

Sejak awal abad ke-20, insidens demam tifid menurun di USA dan Eropa. Hal ini dikarenakan ketersediaan air bersih dan sistem pembuangan yang baik, dan ini belum dimiliki oleh sebagian besar negara berkembang.

Insidens demam tifoid yangtergolong tinggi terjadi di wilayah Asia Tengah, Asia Selatan, Asia Tenggara, dan kemungkinan Afrika Selatan (Insidens >100 kasus per 100.000 populasi per tahun). Insidents demam tifoid yang tergolong sedang (10-100 kasus per 100.000 populasi per tahun) berada diwilayah Afrika, Amerika Latin, dan Oceania (kecuali Australia dan SelandiaBaru); serta yang termasuk rendah (<10 kasusper 100.000 populasi per tahun) di bagian dunia lainnya.

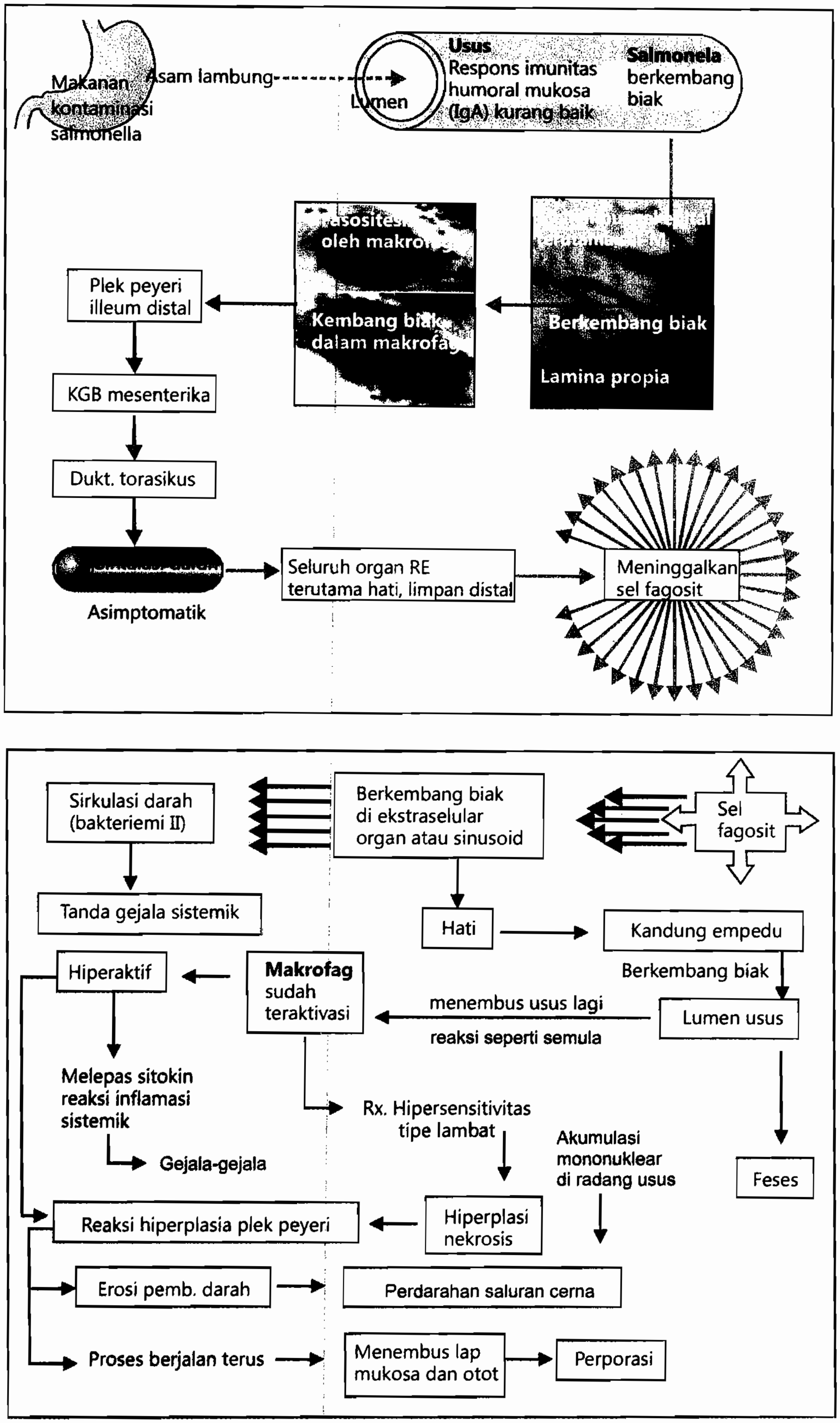
Di Indonesia, insidens demam tifoid banyak dijumpai pada populasi yang berusia 3-19 tahun. Kejadian demam tifoid di Indonesia juga berkaitan dengan rumah tangga, yaitu adanya anggota keluarga dengan riwayat terkena demam tifoid, tidak adanya sabun untuk mencuci tangan, menggunakan piring yang sama untuk makan, dan tidak tersedianya tempat buang air besar dalam rumah.

Ditjen Bina Upaya Kesehatan Masyarakat Departemen kesehatan RI tahun 2010, melaporkan demam tifoid menempati urutan ke-3 dari 10 pola penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia (41.081 kasus)

PATOGENESIS

Masuknya kuman *Salmonella typhi (S. typhi)* dan *Salmonella paratyphi (S. paratyphi)* ke dalam tubuh manusia terjadi melalui makanan yang terkontaminasi. Sebagian kuman dimusnahkan dalam lambung, sebagian lolos masuk ke dalam usus dan selanjutnya berkembang biak. Bila respons imunitas humoral mukosa (IgA) usus kurang baik, maka kuman akan menembus sel-sel epitel (terutama sel-M) dan selanjutnya ke lamina propia. Di lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag. Kuman dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan selanjutnya dibawa ke plak Peyeri ileum distal dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. Selanjutnya melalui duktus torasikus kuman yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah (mengakibatkan bakteremia pertama yang asimtomatik) dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama hati dan limpa. Di organ-organ ini kuman meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah lagi mengakibatkan bakteremia yang kedua kalinya dengan disertai tanda-tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik.

Kuman dapat masuk ke dalam kandung empedu, berkembang biak, dan bersama cairan empedu diekskresikan secara intermiten ke dalam lumen usus. Sebagian kuman dikeluarkan melalui feses dan sebagian masuk lagi ke dalam sirkulasi setelah menembus usus. Proses yang sama terulang kembali, karena makrofag yang telah teraktivasi, hiperaktif; maka saat fagositosis kuman Salmonella terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi yang selanjutnya akan menimbulkan gejala reaksi inflamasi sistemik seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala,


Makanan kontaminasi salmonella
Asam lambung
Lumen
Usus
Respons imunitas humoral mukosa (IgA) kurang baik
Salmonela berkembang biak
oleh makro
Kembang biak dalam makrofa
Berkembang biak
Lamina propia
Plek peyeri illeum distal
KGB mesenterika
Dukt. torasikus
Asimptomatik
Seluruh organ RE terutama hati, limpan distal
Meninggalkan sel fagosit
Sirkulasi darah (bakteriemi II)
Berkembang biak di ekstraselular organ atau sinusoid
Sel fagosit
Tanda gejala sistemik
Hati
Kandung empedu
Berkembang biak
Hiperaktif
Makrofag sudah teraktivasi
menembus usus lagi
reaksi seperti semula
Lumen usus
Melepas sitokin reaksi inflamasi sistemik
Gejala-gejala
Rx. Hipersensitivitas tipe lambat
Akumulasi mononuklear di radang usus
Feses
Reaksi hiperplasia plek peyeri
Hiperplasi nekrosis
Erosi pemb. darah
Perdarahan saluran cerna
Proses berjalan terus
Menembus lap mukosa dan otot
Perporasi

Gambar 1. Patofisiologi demam tifoid sakit perut, gangguan vaskular, mental, dan koagulasi.

Di dalam plak Peyeri makrofag hiperaktif menimbulkan reaksi hiperplasia jaringan (*S. typhi* intra makrofag menginduksi reaksi hipersensitivitas tipe lambat, hiperplasia jaringan dan nekrosis organ). Perdarahan saluran cerna dapat terjadi akibat erosi pembuluh darah sekitar *plague Peyeri* yang sedang mengalami nekrosis dan hiperplasia akibat akumulasi sel-sel mononuklear di dinding usus. Proses patologis jaringan limfoid ini dapat berkembang hingga ke lapisan otot, serosa usus, dan dapat mengakibatkan perforasi.

Endotoksin dapat menempel di reseptor sel endotel kapiler dengan akibat timbulnya komplikasi seperti gangguan neuropsikiatrik, kardiovaskular, pernapasan, dan gangguan organ lainnya.

GAMBARAN KLINIS

Penegakan diagnosis sedini mungkin sangat bermanfaat agar bisa diberikan terapi yang tepat dan meminimalkan komplikasi. Pengetahuan gambaran klinis penyakit ini sangat penting untuk membantu mendeteksi secara dini. Walaupun pada kasus tertentu dibutuhkan pemeriksaan tambahan untuk membantu menegakkan diagnosis.

Masa inkubasi demam tifoid berlangsung antara 10-14 hari. Gejala-gejala klinis yang timbul sangat bervariasi dari ringan sampai dengan berat, dari asimtomatik hingga gambaran penyakit yang khas disertai komplikasi hingga kematian.

Pada minggu pertama gejala klinis penyakit ini ditemukan keluhan dan gejala serupa dengan penyakit infeksi akut lain yaitu demam, nyeri kepala, pusing, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, perasaan tidak enak di perut, batuk, dan epistaksis. Pada pemeriksaan fisik hanya didapatkan suhu badan meningkat. Sifat demam adalah meningkat perlahan-lahan terutama pada sore hingga malam hari. Dalam minggu kedua gejala-gejala menjadi lebih jelas berupa demam, bradikardia relatif (bradikardia relatif adalah peningkatan suhu 1°C tidak diikuti peningkatan denyut nadi 8 kali per menit), lidah yang berselaput (kotor di tengah, tepi dan ujung merah serta tremor), hepatomegali, splenomegali, meteroismus, gangguan mental berupa somnolen, sopor, koma, delirium, atau psikosis. Roseolae jarang ditemukan pada orang Indonesia.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan Rutin

Walaupun pada pemeriksaan darah perifer lengkap sering ditemukan leukopenia, dapat pula terjadi kadar leukosit normal atau leukositosis. Leukositosis dapat terjadi walaupun tanpa disertai infeksi sekunder. Selain itu pula dapat ditemukan anemia ringan dan trombositopenia. Pada pemeriksaan hitung jenis leukosit dapat terjadi aneosinofilia maupun limfopenia. Laju endap darah pada demam tifoid dapat meningkat.

SGOT dan SGPT seringkali meningkat, tetapi akan kembali menjadi normal setelah sembuh. Kenaikan SGOT dan SGPT tidak memerlukan penanganan khusus.

Pemeriksaan lain yang rutin dilakukan adalah uji Widal dan kultur salmonella shigella. Sampai sekarang, kultur masih menjadi standar baku dalam penegakkan diagnostik. Selain uji widal, terdapat beberapa metode pemeriksaan serologi lain yang dapat dilakukan dengan cepat dan mudah serta memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih baik dari antara lain pemeriksaan serologi IgM/IgG salmonella.

Uji Widal

Uji Widal dilakukan untuk deteksi antibodi terhadap kuman S. typhi. Pada uji Widal terjadi suatu reaksi aglutinasi antara antigen kuman S. typhi dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi Salmonella yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Maksud uji Widal adalah untuk menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita tersangka demam tifoid yaitu: a). Aglutinin O (dari tubuh kuman), b). Aglutinin H (flagela kuman), dan c). Aglutinin Vi (simpai kuman).

Dari ketiga aglutinin tersebut hanya aglutinin O dan H yang digunakan untuk diagnosis demam tifoid. Semakin tinggi titernya semakin besar kemungkinan terinfeksi kuman ini.

Pembentukan aglutinin mulai terjadi pada akhir minggu pertama demam, kemudian meningkat secara cepat dan mencapai puncak pada minggu ke-empat, dan tetap tinggi selama beberapa minggu. Pada fase akut mula-mula timbul aglutinin O, kemudian diikuti dengan aglutinin H. Pada orang yang telah sembuh aglutinin O masih tetap dijumpai setelah 4-6 bulan, sedangkan aglutinin H menetap lebih lama antara 9-12 bulan. Oleh karena itu uji Widal bukan untuk menentukan kesembuhan penyakit.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi uji Widal yaitu:1). Pengobatan dini dengan antibiotik, 2). Gangguan pembentukan antibodi, dan pemberian kortikosteroid, 3). Waktu pengambilan darah, 4). Daerah endemik atau non-endemik, 5). Riwayat vaksinasi, 6). Reaksi anamnestik, yaitu peningkatan titer aglutinin pada infeksi bukan demam tifoid akibat infeksi demam tifoid masa lalu atau vaksinasi, 7). Faktor teknik pemeriksaan antar laboratorium, akibat aglutinasi silang, dan strain *Salmonella* yang digunakan untuk suspensi antigen.

Saat ini belum ada kesamaan pendapat mengenai titer aglutinin yang bermakna diagnostik untuk demam tifoid. Batas titer yang sering dipakai hanya kesepakatan saja, hanya berlaku setempat dan batas ini bahkan dapat berbeda di berbagai laboratorium setempat.

Uji Typhidot

Uji typhidot dapat mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran luar *Salmonella typhi*. Hasil positif pada uji typhidot didapatkan 2-3 hari setelah infeksi dan dapat mengidentifikasi secara spesifik antibodi IgM dan IgG terhadap antigen *S. typhi* seberat 50 kD, yang terdapat pada strip nitroselulosa.

Didapatkan sensitivitas uji ini sebesar 98%, spesifisitas sebesar 76.6% dan efisiensi uji sebesar 84% pada penelitian yang dilakukan oleh Gopalakhrisnan dkk (2002) yang dilakukan pada 144 kasus demam tifoid. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Olsen dkk, didapatkan sensitifitas dan spesfisitas uji ini hampir sama dengan uji Tubex yaitu 79% dan 89% dengan 78% dan 89%.

Pada kasus reinfeksi, respons imun sekunder (IgG) teraktivasi secara berlebihan sehingga IgM sulit terdeteksi. IgG dapat bertahan sampai 2 tahun sehingga pendeteksian IgG saja tidak dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi akut dengan kasus reinfeksi atau konvalesen pada kasus infeksi primer. Untuk mengatasi masalah tersebut, uji ini kemudian dimodifikasi dengan menginaktivasi total IgG pada sampel serum. Uji ini, yang dikenal dengan nama uji Typhidot-M, memungkinkan ikatan antara antigen dengan IgM spesifik yang ada pada serum pasien. Studi evaluasi yang dilakukan oleh Khoo KE dkk pada tahun 1997 terhadap uji Typhidot-M menunjukkan bahwa uji ini bahkan lebih sensitif (sensitivitas mencapai 100%) dan lebih cepat (3 jam) dilakukan bila dibandingkan dengan kultur.

Uji IgM Dipstick

Uji ini secara khusus mendeteksi antibodi IgM spesifik terhadap *S. typhi* pada spesimen serum atau *whole blood*. Uji ini menggunakan strip yang mengandung antigen lipopolisakarida (LPS) *S. typhoid* dan anti IgM (sebagai kontrol), reagen deteksi yang mengandung antibodi anti IgM yang dilekati dengan lateks pewarna, cairan membasahi *strip* sebelum diinkubasi dengan reagen dan serum pasien, tabung uji. Komponen perlengkapan ini stabil untuk disimpan selama 2 tahun pada suhu 4-25° C di tempat kering tanpa paparan sinar matahari. Pemeriksaan dimulai dengan inkubasi strip pada larutan campuran reagen deteksi dan serum, selama 3 jam pada suhu kamar. Setelah inkubasi, strip dibilas dengan air mengalir dan dikeringkan. Secara semi kuantitatif, diberikan penilaian terhadap garis uji dengan membandingkannya dengan *reference strip*. Garis kontrol harus terwarna dengan baik.

House dkk, 2001 dan Gasem MH dkk, 2002 meneliti mengenai penggunaan uji ini dibandingkan dengan pemeriksaan kultur darah di Indonesia dan melaporkan sensitivitas sebesar 65-77% dan spesifisitas sebesar 95-100%. Pemeriksaan ini mudah dan cepat (dalam 1 hari) dilakukan tanpa peralatan khusus apapun, namun akurasi hasil didapatkan bila pemeriksaan dilakukan 1 minggu setelah timbulnya gejala.

Kultur Darah

Hasil biakan darah yang positif memastikan demam tifoid, akan tetapi hasil negatif tidak menyingkirkan demam tifoid, karena mungkin disebabkan beberapa hal seperti berikut : 1). Telah mendapat terapi antibiotik. Bila pasien sebelum dilakukan kultur darah telah mendapat antibiotik, pertumbuhan kuman dalam media biakan terhambat dan hasil mungkin negatif; 2). Volume darah yang kurang (diperlukan kurang lebih 5 cc darah). Bila darah yang dibiak terlalu sedikit hasil biakan bisa negatif. Darah yang diambil sebaiknya secara *bedside* langsung dimasukkan ke dalam media cair empedu *(oxgall)* untuk pertumbuhan kuman; 3). Riwayat vaksinasi. Vaksinasi di masa lampau menimbulkan antibodi dalam darah pasien. Antibodi (aglutinin) ini dapat menekan bakteremia hingga biakan darah dapat negatif; 4). Waktu pengambilan darah setelah minggu pertama, pada saat aglutinin semakin meningkat.

PENATALAKSANAAN

Sampai saat ini trilogi penatalaksanaan demam tifoid, adalah:

Istirahat dan perawatan, dengan tujuan mencegah komplikasi dan mempercepat penyembuhan

Diet dan terapi penunjang (simtomatik dan suportif), dengan tujuan mengembalikan rasa nyaman dan kesehatan pasien secara optimal.

Pemberian antimikroba, dengan tujuan menghentikan dan mencegah penyebaran kuman

Istirahat dan perawatan. Tirah baring dan perawatan profesional bertujuan untuk mencegah komplikasi. Tirah baring dengan perawatan sepenuhnya di tempat seperti makan, minum, mandi, buang air kecil, dan buang air besar akan membantu dan mempercepat masa penyembuhan. Dalam perawatan perlu sekali dijaga kebersihan tempat tidur, pakaian, dan perlengkapan yang dipakai. Posisi pasien perlu diawasi untuk mencegah dekubitus dan pneumonia ortostatik serta higiene perorangan tetap perlu diperhatikan dan dijaga.

Diet dan terapi penunjang. Diet merupakan hal yang cukup penting dalam proses penyembuhan penyakit demam tifoid, karena makanan yang kurang akan menurunkan keadaan umum dan gizi penderita akan semakin turun dan proses penyembuhan akan menjadi lama.

Di masa lampau penderita demam tifoid diberi diet bubur saring, kemudian ditingkatkan menjadi bubur kasar dan akhirnya diberikan nasi, yang perubahan diet tersebut disesuaikan dengan tingkat kesembuhan pasien. Pemberian bubur saring tersebut ditujukan untuk menghindari komplikasi perdarahan saluran cerna atau perforasi usus. Hal ini disebabkan ada pendapat bahwa usus harus diistirahatkan. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa pemberian makan padat dini yaitu nasi dengan lauk pauk rendah selulosa (menghindari sementara sayuran yang berserat) dapat diberikan dengan aman pada pasien demam tifoid.

Pemberian antimikroba. Obat-obat antimikroba yang sering digunakan untuk mengobati demam tifoid adalah sebagai berikut:

- **Kloramfenikol.** Di Indonesia kloramfenikol masih merupakan obat pilihan untuk mengobati demam tifoid. Dosis yang diberikan adalah 4 x 500 mg per hari dapat diberikan secara per oral atau intravena. Diberikan sampai dengan 7 hari bebas panas. Penyuntikan intramuskular tidak dianjurkan oleh karena hidrolisis ester ini tidak dapat diramalkan dan tempat suntikan terasa nyeri. Dari pengalaman penggunaan obat ini dapat menurunkan demam rata-rata 7,2 hari. Penulis lain menyebutkan penurunan demam dapat terjadi rata-rata setelah hari ke-5. Pada penelitian yang dilakukan selama 2002 hingga 2008 oleh Moehario LH dkk didapatkan 90% kuman masih memiliki kepekaan terhadap antibiotik ini.
- **Tiamfenikol**. Dosis dan efektivitas tiamfenikol pada demam tifoid hampir sama dengan kloramfenikol, akan tetapi komplikasi hematologi seperti kemungkinan terjadinya anemia aplastik lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol. Dosis tiamfenikol adalah 4 x 500 mg, demam rata-rata menurun pada hari ke-5 sampai ke-6.
- **Kotrimoksazol**. Efektivitas obat ini dilaporkan hampir sama dengan kloramfenikol. Dosis untuk orang dewasa adalah 2 x 2 tablet (1 tablet mengandung sulfametoksazol 400 mg dan 80 mg trimetoprim) diberikan selama 2 minggu.
- **Ampisilin dan amoksisilin**. Kemampuan obat ini untuk menurunkan demam lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol, dosis yang dianjurkan berkisar antara 50-150 mg/kgBB dan digunakan selama 2 minggu.
- **Sefalosporin Generasi Ketiga**. Hingga saat ini golongan sefalosporin generasi ke-3 yang terbukti efektif untuk demam tifoid adalah seftriakson, dosis yang dianjurkan adalah antara 3-4 gram dalam dekstrosa 100 cc diberikan selama ½ jam perinfus sekali sehari, diberikan selama 3 hingga 5 hari.
- **Fluorokuinolon.**

  Golongan Fluorokuinolon. Golongan ini beberapa jenis bahan sediaan dan aturan pemberiannya :
  - Norfloksasin dosis 2 x 400 mg/hari selama 14 hari
  - Siprofloksasin dosis 2 x 500 mg/hari selama 6 hari
  - Ofloksasin dosis 2 x 400 mg/hari selama 7 hari
  - Pefloksasin dosis 400 mg/hari selama 7 hari
  - Fleroksasin dosis 400 mg/hari selama 7 hari
  - Levofloksasin dosis 1 x 500 mg/hari selama 5 hari
- **Azitromisin**. Azitromisin 2x500 mg menunjukkan bahwa penggunaan obat ini jika dibandingkan dengan fluorokuinolon, azitromisin secara signifikan mengurangi kegagalan klinis dan durasi rawat inap, terutama jika penelitian mengikutsertakan pula strain MDR (*multi drug resistance*) maupun NARST (*Nalidixic Acid Resistant S.typhi*). Jika dibandingkan dengan seftriakson, penggunaan azitromisin dapat mengurangi angka relaps. Azitromisin mampu menghasilkan konsentrasi dalam jaringan yang tinggi walaupun konsentrasi dalam darah cenderung rendah. Antibiotika akan terkonsentrasi di dalam sel, sehingga antibiotika ini menjadi ideal untuk digunakan dalam pengobatan infeksi oleh *S. typhi* yang merupakan kuman intraselular. Keuntungan lain adalah azitromisin tersedia dalam bentuk sediaan oral maupun suntikan intravena.

Kombinasi Obat Antibiotika

Kombinasi 2 antibiotik atau lebih diindikasikan hanya pada keadaan tertentu saja antara lain toksik tifoid, peritonitis atau perforasi, serta syok septik, yang pernah terbukti ditemukan 2 macam organisme dalam kultur darah selain kuman *Salmonella*.

Kortikosteroid. Penggunaan steroid hanya diindikasikan pada toksik tifoid atau demam tifoid yang mengalami syok septik dengan deksametason dosis 3 x 5 mg.

Pengobatan Demam Tifoid pada Wanita Hamil

Kloramfenikol tidak dianjurkan pada trimester ke-3 kehamilan karena dikhawatirkan dapat terjadi partus prematur, kematian fetus intrauterin, dan *grey syndrome* pada neonatus. Tiamfenikol tidak dianjurkan digunakan pada trimester pertama kehamilan karena kemungkinan efek teratogenik terhadap fetus pada manusia belum dapat disingkirkan. Demikian juga obat golongan fluorokuinolon maupun kotrimoksazol tidak boleh digunakan untuk mengobati demam tifoid. Obat yang dianjurkan adalah ampisilin, amoksisilin, dan seftriakson.

TATA LAKSANA KOMPLIKASI

Sebagai suatu penyakit sistemik maka hampir semua organ tubuh dapat diserang dan berbagai komplikasi serius dapat terjadi. Beberapa komplikasi yang dapat terjadi pada demam tifoid yaitu :

- Komplikasi intestinal. Perdarahan, perforasi, ileus paralitik, dan pankreatitis
- Komplikasi ekstra-intestinal.
  - Komplikasi kardiovaskular: gagal sirkulasi perifer, miokarditis, tromboflebitis.
  - Komplikasi darah: anemia hemolitik, trombositopenia, KID, trombosis.
  - Komplikasi paru: pneumonia, empiema, pleuritis.
  - Komplikasi hepatobilier: hepatitis, kolesistitis.
  - komplikasi ginjal: glomerulonefritis, pielonefritis, perinefritis.
  - komplikasi tulang: osteomielitis, periostitis, spondilitis, artritis.
  - komplikasi neuropsikiatrik/tifoid toksik.

KOMPLIKASI INTESTINAL

Perdarahan Intestinal

Pada plak Peyeri usus yang terinfeksi dapat terbentuk tukak/luka berbentuk lonjong dan memanjang terhadap sumbu usus. Bila luka menembus lumen usus dan mengenai pembuluh darah maka terjadi perdarahan. Selanjutnya bila tukak menembus dinding usus maka perforasi dapat terjadi. Selain karena faktor luka, perdarahan juga dapat terjadi karena gangguan koagulasi darah (KID) atau gabungan kedua faktor. Sekitar 25% penderita demam tifoid dapat mengalami perdarahan minor yang tidak membutuhkan transfusi darah. Perdarahan hebat dapat terjadi hingga penderita mengalami syok. Secara klinis perdarahan akut darurat bedah ditegakkan bila terdapat perdarahan sebanyak 5 ml/kgBB/jam dengan faktor hemostatis dalam batas normal. Jika penanganan terlambat, mortalitas cukup tinggi sekitar 10-32%, bahkan ada yang melaporkan sampai 80%. Bila transfusi yang diberikan tidak dapat mengimbangi perdarahan yang terjadi, maka tindakan bedah perlu dipertimbangkan.

Perforasi Usus

Terjadi pada sekitar 3% dari penderita yang dirawat. Biasanya timbul pada minggu ketiga namun dapat pula terjadi pada minggu pertama. Selain gejala umum yang biasa terjadi maka penderita demam tifoid dengan perforasi mengeluh nyeri perut yang hebat terutama di daerah kuadran kanan bawah yang kemudian menyebar ke seluruh perut dan disertai dengan tanda-tanda ileus. Bising usus melemah pada 50% penderita dan pekak hati terkadang tidak ditemukan karena adanya udara bebas di abdomen. Tanda-tanda perforasi lainnya adalah nadi cepat, tekanan darah turun, dan bahkan dapat syok. Leukositosis dengan pergeseran ke kiri dapat menyokong adanya perforasi.

Bila pada gambaran foto polos abdomen (BNO/3 posisi) ditemukan udara pada rongga peritoneum atau subdiafragma kanan, maka hal ini merupakan nilai yang cukup menentukan terdapatnya perforasi usus pada demam tifoid. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan kejadian adalah perforasi adalah umur (biasanya berumur 20-30 tahun), lama demam, modalitas pengobatan, beratnya penyakit, dan mobilitas penderita.

Antibiotik diberikan secara selektif bukan hanya untuk mengobati kuman *S. typhi* tetapi juga untuk mengatasi kuman yang bersifat fakultatif dan anaerobik. Umumnya diberikan antibiotik spektrum luas dengan kombinasi kloramfenikol dan ampisilin intravena. Untuk kontaminasi usus dapat diberikan gentamisin/metronidazol. Cairan harus diberikan dalam jumlah yang cukup serta penderita dipuasakan dan dipasang *nasogastric tube*. Transfusi darah dapat diberikan bila terdapat kehilangan darah akibat perdarahan intestinal.

KOMPLIKASI EKSTRA-INTESTINAL

Komplikasi Hematologi

Komplikasi hematologik berupa trombositopenia, hipofibrino-genemia, peningkatan *prothrombin time*, peningkatan *partial thromboplastin time*, peningkatan *fibrin degradation products* sampai koagulasi intravaskular diseminata (KID) dapat ditemukan pada kebanyakan pasien demam tifoid. Trombositopenia saja sering dijumpai, hal ini mungkin terjadi karena menurunnya produksi trombosit di sumsum tulang selama proses infeksi atau meningkatnya destruksi trombosit di sistem retikuloendotelial. Obat-obatan juga menyebabkan penurunan trombosit.

Penyebab KID pada demam tifoid belumlah jelas. Hal-hal yang sering dikemukakan adalah endotoksin mengaktifkan sistem koagulasi dan fibrinolisis. Pelepasan kinin, prostaglandin dan histamin menyebabkan vasokonstriksi dan kerusakan endotel pembuluh darah dan selanjutnya mengakibatkan perangsangan koagulasi;)KID kompensata maupun dekompensata).

Bila terjadi KID dekompensata dapat diberikan tranfusi darah, substitusi trombosit dan/atau faktor-faktor koagulasi bahkan heparin, meskipun ada pula yang tidak sependapat tentang manfaat pemberian heparin pada demam tifoid.

Hepatitis Tifosa

Pembengkakan hati ringan sampai sedang dijumpai pada 50% kasus dengan demam tifoid dan lebih banyak dijumpai pada *S. typhi* daripada *S. paratyphi*. Untuk membedakan apakah hepatitis ini oleh karena tifoid, virus, malaria, atau amuba maka perlu diperhatikan kelainan fisik, parameter laboratorium, dan bila perlu histopatologik hati. Pada demam tifoid kenaikan enzim transaminase tidak relevan dengan kenaikan serum bilirubin (untuk membedakan dengan hepatitis oleh karena virus). Hepatitis tifosa dapat terjadi pada pasien dengan malnutrisi dan sistem imun yang kurang. Meskipun sangat jarang, komplikasi hepatoensefalopati dapat terjadi.

Pankreatitis Tifosa

Merupakan komplikasi yang bisa dijumpai pada demam tifoid. Pankreatitis sendiri dapat disebabkan oleh mediator pro inflamasi, virus, bakteri, cacing, maupun zat-zat farmakologik. Pemeriksaan enzim amilase dan lipase serta ultrasonografi/CT-*Scan* dapat membantu diagnosis penyakit ini dengan akurat.

Penatalaksanaan pankreatitis tifosa sama seperti penanganan pankreatitis pada umumnya; antibiotik yang diberikan adalah antibiotik intravena seperti seftriakson atau kuinolon.

Miokarditis

Miokarditis terjadi pada 1-5% penderita demam tifoid sedangkan kelainan elektrokardiografi dapat terjadi pada 10-15% penderita. Pasien dengan miokarditis biasanya tanpa gejala kardiovaskular atau dapat berupa keluhan sakit dada, gagal jantung kongestif, aritmia, atau syok kardiogenik. Sedangkan perikarditis sangat jarang terjadi. Perubahan elektrokardiografi yang menetap disertai aritmia mempunyai prognosis yang buruk. Kelainan ini disebabkan kerusakan miokardium oleh kuman *S.typhi* dan miokarditis sering sebagai penyebab kematian. Biasanya dijumpai pada pasien yang sakit berat pada infeksi keadaan akut.

Manifestasi Neuropsikiatrik/Toksik Tifoid

Manifestasi neuropsikiatrik dapat berupa delirium dengan atau tanpa kejang, semi-koma atau koma, *Parkinson rigidity/ transient parkinsonism*, sindrom otak akut, mioklonus generalisata, meningismus, skizofrenia sitotoksik, mania akut, hipomania, ensefalomielitis, meningitis, polineuritis perifer, sindrom Guillain-Barre, dan psikosis.

Gejala demam tifoid diikuti suatu sindrom klinis berupa gangguan atau penurunan kesadaran akut (kesadaran berkabut, apatis, delirium, somnolen, sopor, atau koma) dengan atau tanpa disertai kelainan neurologis lainnya dan dalam pemeriksaan cairan otak masih dalam batas normal. Sindrom klinis seperti ini oleh beberapa peneliti disebut sebagai toksik tifoid, sedangkan penulis lainnya menyebutnya dengan demam tifoid berat, demam tifoid ensefalopati, atau demam tifoid dengan toksemia.

Semua kasus toksik tifoid, dianggap sebagai sebagai demam tifoid berat, langsung diberikan. Pengobatan kombinasi kloramfenikol 4 x 500 mg ditambah ampisilin 4 x 1 gram dan deksametason 3 x 5 mg.

PENATALAKSANAAN PADA DEMAM TIFOID (KARIER)

Kasus demam tifoid karier merupakan faktor risiko terjadinya *outbreak* demam tifoid. Pada daerah endemik dan hiperendemik penyandang kuman *S. typhi* ini jauh lebih banyak serta sanitasi lingkungan dan sosial ekonomi rendah semakin mempersulit usaha penanggulangannya. Angka kejadian demam tifoid di Indonesia sebesar 1000/100.000 populasi per tahun, insidens rata-rata 62% di Asia dan 35% di Afrika dengan mortalitas rendah 2-5% dan sekitar 3% menjadi kasus karier. Di antara demam tifoid yang sembuh klinis, pada 20% di antaranya masih ditemukan kuman *S. typhi* setelah 2 bulan dan 10% masih ditemukan pada bulan ke 3 serta 3% masih ditemukan setelah satu tahun. Kasus karier meningkat seiring peningkatan umur dan adanya penyakit kandung empedu, serta gangguan traktus urinarius.

Definisi dan Manifestasi Tifoid Karier

Definisi tifoid karier adalah seseorang yang kotorannya (feses atau urin) mengandung *S. typhi* setelah satu tahun pasca-demam tifoid, tanpa disertai gejala klinis. Kasus tifoid dengan kuman *S. typhi* masih dapat ditemukan di feses atau urin selama 2-3 bulan disebut karier pasca-penyembuhan. Pada penelitian di Jakarta dilaporkan bahwa 16,18% (N = 68) kasus demam tifoid masih didapatkan kuman *S. typhi* pada kultur fesesnya.

Tifoid karier tidak menimbulkan gejala klinis (asimtomatik) dan 25% kasus menyangkal adanya riwayat sakit demam tifoid akut. Pada beberapa penelitian dilaporkan pada tifoid karier sering disertai infeksi kronik traktus urinarius serta terdapat peningkatan risiko terjadinya karsinoma kandung empedu, karsinoma kolorektal, karsinoma pankreas, karsinoma paru, dan keganasan di bagian organ atau jaringan lain. Peningkatan faktor risiko tersebut berbeda bila dibandingkan dengan populasi pasca-ledakan kasus luar biasa demam tifoid, hal ini diduga faktor infeksi kronis sebagai faktor risiko terjadinya karsinoma dan bukan akibat infeksi tifoid akut.

Proses patofisiologis dan patogenesis kasus tifoid karier belum jelas. Mekanisme pertahanan tubuh terhadap *Salmonella typhi* belum jelas. Imunitas selular diduga punya peran sangat penting. Hal ini dibuktikan bahwa pada penderita *sickle cell disease dan systemic lupus eritematosus* (SLE) maupun penderita AIDS bila terinfeksi Salmonella maka akan terjadi bakteremia yang berat. Pada pemeriksaan inhibisi migrasi leukosit (LMI) dilaporkan terdapat penurunan respons reaktivitas selular terhadap *Salmonella typhi*, meskipun tidak ditemukan penurunan imunitas selular dan humoral. Penelitian lainnya menyatakan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada sistem imunitas humoral dan selular serta respons limfosit terhadap *Salmonella typhi* antara pengidap tifoid dengan kontrol. Pemeriksaan respons imun berdasarkan serologi antibodi IgG dan IgM terhadap *S. typhi* antara tifoid karier dibanding tifoid akut tidak berbeda bermakna.

Diagnosis Demam Tifoid Karier

Ditegakkan atas dasar ditemukannya kuman *Salmonella typhi* pada biakan feses atau pun urin pada seseorang tanpa tanda klinis infeksi atau pada seseorang setelah 1 tahun pasca-demam tifoid. Dinyatakan bukan demam tifoid karier bila setelah dilakukan biakan secara acak serial minimal 6 kali pemeriksaan tidak ditemukan kuman *S. typhi.*

Sarana lain untuk menegakkan diagnosis adalah pemeriksaan serologi Vi, dilaporkan bahwa sensitivitas 75% dan spesifisitas 92% bila ditemukan kadar titer antibodi Vi sebesar 160. Nolan CM dkk (1981) meneliti tifoid karier beserta keluarganya, ditemukan titer 1:40 sampai 1:2560 pada 7 kasus biakan positif *S. typhi* sedangkan pada 37 kasus dengan kultur *S. typhi* negatif 36 kasus tidak ditemukan antibodi Vi, 1 kasus dengan antibodi Vi positif 1:10.

Penatalaksanaan Demam Tifoid Karier

Kesulitan eradikasi kasus karier berhubungan dengan ada tidaknya batu empedu dan sikatrik kronik pada saluran empedu. Kasus karier ini juga meningkat pada seseorang yang terkena infeksi kronis saluran kencing, batu, striktur, hidronefrosis, dan tuberkulosis maupun tumor di traktus urinarius. Oleh karena itulah insidens tifoid karier meningkat pada wanita maupun pada usia lanjut karena adanya faktor tersebut di atas. Penatalaksanaan tifoid karier dibedakan berdasarkan ada tidaknya penyulit yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Pemberian Antibiotika pada Demam Tifoid Karier

Tanpa Disertai Kasus Kolelitiasis

Pilihan regimen terapi selama 3 bulan

1. Ampisilin 100 mg/kgBB/hari + probenesid 30 mg/kg BB/hari
2. Amoksisilin 100 mg/kgBB/hari + probenesid 30 mg/kg BB/hari
3. Trimetropin-sulfametoksasol 2 tablet/2 kali/hari

Disertai Kasus Kolelitiasis

Kolesistektomi + regimen tersebut di atas selama 28 hari, kesembuhan 80% atau kolesistektomi + salah satu regimen terapi di bawah ini

1. Siprofloksasin 750 mg/2 kali/hari
2. Norfloksasin 400 mg/2 kali/hari

Disertai Infeksi *Schistosoma Haematobium* Pada Traktus Urinarius

Pengobatan pada kasus ini harus dilakukan eradikasi *S. Haematobium*

1. Prazikuantel 40 mg/kgBB dosis tunggal, atau
2. Metrifonat 7,5 10 mg/kgBB bila perlu diberikan 3 dosis, interval 2 minggu. Setelah eradikasi *S. Haematobium* tersebut baru diberikan regimen terapi untuk tifoid karier seperti di atas.

PENCEGAHAN DEMAM TIFOID

Pencegahan demam tifoid melalui gerakan nasional sangat diperlukan karena akan berdampak cukup besar terhadap penurunan kesakitan dan kematian akibat demam tifoid, menurunkan anggaran pengobatan pribadi maupun negara, mendatangkan devisa negara yang berasal dari wisatawan mancanegara karena telah hilangnya predikat negara endemik dan hiperendemik sehingga mereka tidak takut lagi terserang tifoid saat berada di daerah kunjungan wisata.

Preventif dan Kontrol Penularan

Tindakan preventif sebagai upaya pencegahan penularan dan peledakan kasus luar biasa (KLB) demam tifoid mencakup banyak aspek, mulai dari segi kuman *Salmonella typhi* sebagai agen penyakit dan faktor pejamu (*host*) serta faktor lingkungan.

Secara garis besar ada 3 strategi pokok untuk memutuskan transmisi tifoid, yaitu 1). Identifikasi dan eradikasi *Salmonella typhi* baik pada kasus demam tifoid maupun kasus karier tifoid, 2). Pencegahan transmisi langsung dari pasien terinfeksi *S. typhi* akut maupun karier, 3). Proteksi pada orang yang berisiko terinfeksi.

Identifikasi dan eradikasi *S. Typhi* pada pasien demam tifoid asimtomatik, karier, dan akut. Tindakan identifikasi atau penyaringan pengidap kuman *S. typhi* ini cukup sulit dan memerlukan biaya cukup besar baik ditinjau dari pribadi maupun skala nasional. Cara pelaksanaannya dapat secara aktif yaitu mendatangi sasaran maupun pasif menunggu bila ada penerimaan pegawai di suatu instansi atau swasta. Sasaran aktif lebih diutamakan pada populasi tertentu seperti pengelola sarana makanan-minuman baik tingkat usaha rumah tangga, restoran, hotel sampai pabrik beserta distributornya. Sasaran lainnya adalah yang terkait dengan pelayanan masyarakat, yaitu petugas kesehatan, guru, petugas kebersihan, pengelola sarana umum lainya.

Pencegahan transmisi langsung dari penderita terinfeksi *S. Typhi* akut maupun karier. Kegiatan ini dilakukan di rumah sakit, klinik maupun di rumah dan lingkungan sekitar orang yang telah diketahui pengidap kuman *S. typhi.*

Proteksi pada orang yang berisiko tinggi tertular dan terinfeksi. Sarana proteksi pada populasi ini dilakukan dengan cara vaksinasi tifoid di daerah endemik maupun hiperendemik. Sasaran vaksinasi tergantung daerahnya endemis atau non-endemis, tingkat risiko tertularnya yaitu berdasarkan tingkat hubungan perorangan dan jumlah frekuensinya, serta golongan individu berisiko, yaitu golongan imunokompromais maupun golongan rentan.

Tindakan preventif berdasarkan lokasi daerah, yaitu:

1. Daerah non-endemik. Tanpa ada kejadian outbreak atau epidemi
2. Sanitasi air dan kebersihan lingkungan
3. Penyaringan pengelola pembuatan/distributor/ penjualan makanan-minuman
4. Pencarian dan pengobatan kasus demam tifoid karier
5. Bila ada kejadian epidemi tifoid
6. Pencarian dan eliminasi sumber penularan
7. Pemeriksaan air minum dan mandi-cuci-kakus
8. Penyuluhan higiene dan sanitasi pada populasi umum daerah tersebut
9. Daerah endemik
10. Memasyarakatkan pengelolaan bahan makanan dan minuman yang memenuhi standar prosedur kesehatan (perebusan > 57^{0}C, iodisasi, dan klorinisasi)
11. Pengunjung ke daerah ini harus minum air yang telah melalui pendidihan, menjauhi makanan segar (sayur/ buah)
12. Vaksinasi secara menyeluruh pada masyarakat setempat maupun pengunjung

VAKSINASI

Vaksin pertama kali ditemukan tahun 1896 dan setelah tahun 1960 efektivitas vaksinasi telah ditegakkan, keberhasilan proteksi sebesar 51-88% (WHO) dan sebesar 67% (Universitas Maryland) bila terpapar 105 bakteri tetapi tidak mampu proteksi bila terpapar 107 bakteri.

Vaksinasi tifoid belum dianjurkan secara rutin di USA , demikian juga di daerah lain. Indikasi vaksinasi adalah bila 1). hendak mengunjungi daerah endemik, risiko terserang demam tifoid semakin tinggi untuk daerah berkembang (Amerika Latin, Asia, Afrika), 2). orang yang terpapar dengan penderita demam tifoid karier, dan 3). petugas laboratorium/mikrobiologi kesehatan.

Jenis Vaksin

- Vaksin oral: -Ty21a
- Vaksin parenteral: - ViCPS vaksin kapsul polisakarida.

Pemilihan Vaksin

Pada beberapa penelitian vaksin oral Ty21a yang diberikan 3 kali secara bermakna menurunkan 66% kasus infeksi demam tifoid selama 5 tahun, laporan lain sebesar 33% selama 3 tahun. Usia sasaran vaksinasi berbeda efektivitasnya, penurunan insidens sebanyak 53% pada anak > 10 tahun dan anak usia 5-9 th insidens turun 17%.

Vaksin parenteral non-aktif relatif lebih sering menyebabkan efek samping serta tidak seefektif vaksin jenis ViCPS maupun Ty21a oral. Jenis vaksin dan jadwal pemberiannya, yang ada saat ini di Indonesia hanya ViCPS.

Indikasi Vaksinasi

Tindakan preventif berupa vaksinasi tifoid tergantung pada faktor risiko yang ada, yaitu faktor individual atau populasi:

- Populasi: anak usia sekolah di daerah endemik, personil militer, petugas rumah sakit, laboratorium kesehatan, industri makanan/minuman.
- Individual: pengunjung/wisatawan ke daerah endemik, orang yang kontak erat dengan tifoid karier.

Pada anak usia 2-5 tahun toleransi dan respons imunologisnya sama denganorang dewasa.

Kontraindikasi Vaksinasi

Vaksin hidup oral Ty21a secara teoritis dikontraindikasikan pada seseorang yang alergi atau riwayat efek samping berat, penurunan imunitas, dan kehamilan (karena sedikitnya data). Bila diberikan bersamaan dengan obat anti-malaria (klorokuin, meflokuin) dianjurkan minimal setelah 24 jam pemberian obat baru dilakukan vaksinasi. Dianjurkan tidak memberikan vaksinasi bersamaan dengan obat sulfonamid atau antimikroba lainnya.

Efek Samping Vaksinasi

Pemberian vaksin Ty21a menimbulkan demam pada 0-5%, kasus sakit kepala (0-5%), sedangkan pada ViCPS efek samping lebih kecil (demam 0,25%; malaise 0,5%, sakit kepala 1,5%, *rash* 5%, reaksi nyeri lokal 17%). Efek samping terbesar pada vaksin parenteral adalah 6,7-24%, nyeri kepala 9-10% dan reaksi lokal nyeri dan edema 3-35% bahkan reaksi berat termasuk hipotensi, nyeri dada, dan syok dilaporkan pernah terjadi meskipun sporadis dan sangat jarang terjadi.

Efektivitas Vaksinasi

Serokonversi (peningkatan titer antibodi 4 kali) setelah vaksinasi dengan ViCPS terjadi secara cepat yaitu sekitar 15 hari -3 minggu dan 90% bertahan selama 3 tahun. Kemampuan proteksi sebesar 77% pada daerah endemik (Nepal) dan sebesar 60% untuk daerah hiperendemik.

REFERENSI

Bunin KV, Tokarenko LG, Kravtsov EG. Comparative evaluation of the dynamics of physico-chemically different serum O- and K-antibodies in typhoid and chronic typhoid carriers. Abstract. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1981;(4):67-9.

Bradley D. Jones. SALMONELLOSIS: Host Immune Responses and Bacterial Virulence Determinants. Annu. Rev. Immunol. 1996. 14:533–61.

Caygill CP, Braddick M, Hill MJ, Knowles RL, Sharp JC. The association between typhoid carriage, typhoid infection and subsequent cancer at a number of site. Eur J Cancer Prev 1995;4(2):187-93.

Caygill CP, Braddick M, Hill MJ, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. Lancet 1994;343(8889):83-4.

Dham SK, Thompson RA. Humoral and cell-mediated immune responses in chronic typhoid carriers. Clin Exp Immunol 1982;50(1):34-40.

Departemen Kesehatan RI. Data surveilans tahun 1994. Jakarta,1995 p43. Data surveilans tahun 1996. Ditjen P2M Direktorat Epidemiologi dan Imunisasi Subdirektorat Surveilans. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1996. p. 37.

Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK. Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. Am J Gastroenterol 2000;95(3):784-7.

Espersen F, Mogensen HH, Hoiby N, Hoj L, Greibe J, Rasmussen SN, et al. Acta Pathol Micobiol Immunol Scand,1982;90(6):293-9.

Effa EE. Bukirwa H. Azitromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). Cochrane Database of Systematic Review 2008, Issue 4 Art. No.: CD006083. DOI: 10.1002/ 14651858.CD006083.pub2

Gasem MH, Smith HL, Nugroho N, Goris MA, Dolmans WMV. Evaluation of a simple an rapid dipstick assay for diagnosis of typhoid fever in Indonesia. Journal of Medical Microbiology 2002; 51:173-7

Gopalakhrisnan V, Sekhar WY, Soo EH, Vinsent RA, Devi S. Typhoid fever in Kuala Lumpur and a comparative evaluation of two commercial diagnostic kits for the detection of antibodies to Salmonella typhi. Sing Med J 2002;43(7):354-8.

Hornick RB. Typhoid fever. In: Hoeprick P, Jordan MC, Ronald AR, editors. Infectious diseases. a treatise of infectious processes 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1994. p. 747-53.

Handoyo I. Diagnosis laboratorium demam tifoid. Jurnal Kimia Klinik Indonesia 1996;7(3):117-22.

Hardi S, Soeharyo, Karnadi E. The diagnostic value of the Widal test in typhoid fever patients. In: Typhoid fever: Profile, diagnosis and treatment in the 1990. s. 1st ISAC International Symposium. Acta Medica Indonesiana 1992:188-95.

Hoffman SL. Typhoid fever. In: Strickland GT,editor. Hunter 's tropical medicine. 7 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. p. 344-59.

Khosla SN. Severe Typhoid fever an appraisal of its profile. In: Nelwan RHH, editor. Typhoid fever. Profile, diagnosis and treatment in the 1990 's. 1st ed. Jakarta: FKUI Press; 1992. p. 51-82.

L Sherwal, RK Dhamija, VS Randhawa, M Jais, A Kaintura, M Kumar. A comparative study of typhidot and widal test in Patients of typhoid fever. J Indian Academy of Clinical Medicine 2004; 5(3): 244-6.

Lanata CF, Levine MM, Ristori C, Black RE, Jimenez L, Salcedo M et al. Vi serology in detection of chronic Salmonella Typhi carriers in an endemic area. Lancet 1983;2(8347):441-3.

Lim PL, Tam FCH, Cheong YM, Jegathesan M. One-step 2-minute test to detect typhoid-specific antibodies based on particle separation in tubes. Journal of Clinical Microbiology 1998;36(8):2271-8.

Lin FY, Becke JM, Groves C, Lim BP,Israel E, Becker EF. Et al. Restaurant-associated outbreak of typhoid fever in Maryland: identification of carrier facilitated by measurement of serum Vi antibodies. J Clin Microbiol 1988;26(6):1194-7.

Mathai E, John TJ, Rani M, et al. Significance of salmonella typhi bacteriuria. J Clin Mirobiol 1995;33(7):1791-2.

Misra S, Diaz PS, Rowley AH. Characteristics of typhoid fever in children and adolescents in a major metropolitan area in the United States. Clin Infect Dis 1997:924-98

Moehario LH, Enty, Kiranasari A. Susceptibility patterns of Salmonella typhi and Salmonela paratyphi A to ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol, tetracycline, ceftriaxone and trimetropim-sulfametoxazole during 2002-2008 in Jakarta. Dalam Nelwan RHH, et al. (editors). Absrtact book 10th Jakarta Antimicrobial Update 2009, Jakarta: Division of Tropical Medicine and Infectious Disease Internal Medicine Departement. p. 98

Nelwan RHH. Sebuah studi deskriptif klinik mengenai diagnosis dini demam Tifoid. Acta Medica Indonesia 1993;15:13-8.

Nelwan RHH. Pilihan antimikroba dalam tatalaksana demam tifoid. Dalam Mansjoer A, Setiati S, Syam AF, Laksmi PW, editor. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Penyakit Dalam 13. Jakarta: Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2008. p. 118-23

Nazir H. Demam Tifoid, pola klinis dan pengidap pascapengobatan di RS Persahabatan, Jakarta. Naskah lengkap laporan hasil penelitian akhir PPDS Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM.1989.

Nolan CM, White PC, Feeley JC, et al. Vi serology in the detection of typhoid carriers. Lancet 1981;1(8220 Pt 1):583-5.

Olsen SJ et. all. Evaluation of rapid diagnostic tests for typhoid fever. Journal of Clinical Microbiology, May 2004, p. 1885–1889.

Pohan HT, Suhendro. Gambaran klinis dan laboratoris demam tifoid di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta. In: Zulkarnain I, editor. Demam tifoid peran mediator, diagnosis, dan terapi. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2000. p. 8-21.

Pusponegoro AD, Syamsuhidayat. Relationship between biliary stones and salmonella typhi carriage. In: Nelwan RHH, editor. Typhoid fever. Profile, diagnosis and treatment in the 1990 s. 1st ed. Jakarta: FKUI Press; 1992. p. 113-7.

Sudarmono. Features of typhoid fever in Indonesia. In : Pang T, Koch CL, Puthuchaery. Typhoid fever: strategies for the 90 S.selected papers from the first Asia-Pacific Symposium on Typhoid Fever. Singapore; world scientific;1992. p11-16.

Simanjutak CH, Hofman SI, Punjabi NH, et al. Epidemiologi demam tifoid di suatu daerah pedesaan di Paseh, Jawa Barat. Cermin Dunia Kedokteran 1987; 45:16-8.

Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1995. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1997. p.104-5.

Takeuchi A. Electron microscope studies of experimental Salmonella infection. I. Penetration into the intestinal epithelium by Salmonella typhimurium. Am J Pathol.1967;50:109-36.

Thaver D, Zaidi AKM, Chirchley JA, Azmatullah A, Madni SA, Bhutta ZA. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. Issue 4. Art. No.: CD004530. DOI: 10.1002/1461858.CD004530.pub3

World Health Organization. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. 2003

Bhan MK, Bhal R. Bhatnagar, S typhoid fever and paratyphoid fever, Lancet 2005:366:749-62

Vollaard AM, Ali S, Van Asten HAGH, Widjaja S, Visser LG. Surjadi C, et al. Risk factor typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, JAMA 2004; 291:2607-15

Ditjen BUK Depkes RI. Profile Kesehatan Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2010. p. 41

74

DEMAM KUNING (*YELLOW FEVER*)

Primal Sudjana

PENDAHULUAN

Demam kuning (*yellow fever*) adalah suatu penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus *yellow fever*. Kata "kuning" diambil dari keadaan beberapa pasiennya yang menjadi ikterik. Penyakit ini pertama kali dikenal saat terjadi wabah pada tahun 1648 di daerah yang dinamakan Dunia Baru.

Virus *yellow fever* diyakini berasal dari Afrika dan menyebar ke Dunia Baru melalui kapal-kapal dagang pengangkut budak belian. Vektor penyakit ini adalah nyamuk *Aedes aegypti*.

Pada abad ke-18 dan abad ke-19 terjadi wabah epidemi di Europa dan meluas mencapai daerah pantai, pelabuhan, sampai ke Swansea, Wales,dan di Amerika Utara dari New Orleans sampai ke Boston dan St Louis. Epidemi di Philadelphia yang terjadi pada tahun 1793 dijelaskan secara rinci oleh Benjamin Rush yang selamat dari serangan wabah ini. Di Amerika Serikat wabah *yellow fever* terakhir dilaporkan di New Orleans dan delta sungai Mississippi pada tahun 1905.

Seorang dokter di Havana, Kuba bernama Carlos Findlay pada tahun 1881 meyakini bahwa penyakit ini disebarkan oleh nyamuk, dan kebenaran keyakinannya itu dibuktikan dokter tentara Amerika Serikat bernama Walter Reed. Penemuan ini memungkinkan usaha pencegahan melalui pengontrolan nyamuk, dan dibuktikan saat pembangunan terusan Panama. Isolasi virus YF baru dapat dilakukan pada tahun 1928.

EPIDEMIOLOGI

Yellow fever ditemukan di hutan tropis Afrika dan Amerika Selatan, sampai awal abad ini menyebabkan epidemi yang luas di Karibia dan daerah subtropis Amerika Utara sampai ke Baltimore dan Philadelphia.

Di Afrika terdapat sebanyak 33 negara dengan jumlah penduduk 508 juta jiwa berada di daerah endemi *yellow fever*. Daerah ini terletak antara 15^0 Lintang Utara (LU) sampai 10^0 Lintang Selatan (LS). Di benua Amerika, penyakit ini endemik di 9 negara di Amerika Selatan dan beberapa di Kepulauan Karibia. Negara yang paling berisiko antara lain Bolivia, Brazil, Colombia, Ekuador dan Peru.

Setiap tahunnya diperkirakan sekitar 200.000 kasus *yellow fever* dengan 30.000 diantaranya meninggal dunia. Kasus impor ditemukan di negara-negara yang sebenarnya bebas *fellow fever*, Di Asia belum pernah dilaporkan adanya kasus *yellow fever,* tetapi tetap berisiko karena primata yang sesuai dan nyamuk sebagai vektor ditemukan secara luas.

Wabah masih terjadi sampai dengan tahun 2003 terutama di beberapa negara Afrika Barat seperti Burkina Faso, Ghana, Liberia, Guinea, dan Pantai Gading dan Brazil. Sampai saat ini beberapa kasus masih terus dilaporkan.

ETIOLOGI

Virus *yellow fever* termasuk genus *Flavivirus,* famili *Flaviviridae.* Virus ini suatu virus RNA untai tunggal, dan *positive sense.* Virionnya berbentuk sferis dan memiliki pembungkus (envelope), berukuran antara 35 - 45 nm, dan genomnya terdiri atas 10.862 nukleotida. Pembungkus dua lapis lipid (lipid bilayer envelope) ini mengandung protein matriks (M) dan protein pembungkus (E). Memiliki juga tiga protein struktur C, M dan E) serta beberapa protein nonstruktur NS).

Virus ini dapat diinaktivasi dengan kloroform, ether dan sinar ultraviolet sedangkan pada suhu 4°C tahan satu bulan dan dalam keadaan beku kering dapat tahan bertahun-tahun. Terdapat perbedaan genotipe antara isolat yang diperoleh dari Afrika dan Amerika Selatan. Ada dua genotipe yang bersirkulasi di Afrika dan satu atau dua di Amerika Selatan.

PENULARAN

Hospes utama virus *yellow fever* adalah primata seperti monyet dan chimpanse yang hidup dihutan-hutan. Di Afrika vektor utamanya adalah nyamuk *Aedes* seperti *Aedes aegypti, Ae. africanus, Ae. opok, Ae.lLuteocephalus, Ae. furcifer dan Ae.tTaylori.* Sedangkan di Amerika terutama ditularkan oleh *Aedes aegypti* dan *Haemagogus.*

Dikenal ada tiga siklus penularan yaitu tipe demam kuning hutan (*jungle yellow fever*), tipe demam kuning urban (*urban yellow fever*) dan *sylvatic yellow fever.* Tipe silvatik hanya ditemukan di padang savanna Afrika.

Di Amerika siklus *jungle yellow fever* ditularkan antar kera oleh nyamuk genus *Haemogogus* dan *Sabethes,* sedangkan penularan di perkotaan oleh *Aedes aegypti.*

Siklus kera-nyamuk-kera di hutan Afrika dilakukan oleh nyamuk *Ae africanus,* sedangkan *sylvatic yellow fever* dilakukan oleh beberapa spesies *Aedes* seperti *Ae.simpsoni* yang menularkan virus *yellow fever* dari kera ke manusia. Di Afrika siklus urban dipertahankan oleh *Ae.aegypti.*

Lamanya siklus intrinsik pada nyamuk adalah 4 hari pada suhu 37°C dan 18 hari pada suhu 18°C. Nyamuk tetap infektif selama kira-kira 2- 4 bulan. Telah diperlihatkan kemungkinan adanya penularan transovarial

PATOFISIOLOGI DAN PATOLOGI

Virus memasuki sel secara endositosis melalui reseptor yang sesuai. Sintesis RNA virus terjadi di sitoplasma, sedangkan protein virus bisa ditemukan di retikulum endoplasma. Virion menjadi matang di retikulum endoplasma sebelum kemudian disekresi ke dalam darah. Pada saat awal, proses ini terjadi di sel retikulo endotelial di limfonodi, sumsum tulang, limpa dan sel Kupffer, selanjutnya terjadi viremia kemudian menyebar ke seluruh organ.

Sel hati mengalami degenerasi, ditemukan daerah nekrosis sentral, badan Councilman dan perlemakan. Kerusakan pada hati ini secara klinis ditandai dengan timbulnya ikterus. Ginjal membesar dan bengkak. Glomerulus ginjal menunjukkan adanya proliferasi mesangial dan edema endotel kapiler. Degenerasi dan nekrosis sel miokardium serta gangguan konduksi dapat ditemui dan antigen virus dapat dideteksi dari sel miokardium.

Respons selular dan humoral dapat terjadi dan bertanggung jawab untuk mengeliminasi virus dari tubuh. Viremia menghilang setelah 5 hari.

Organ lain dapat terkena seperti kelenjar adrenal, sel otak dan pada epidemi di Sudan dan Ethiopia di tahun 1960 banyak ditemukan kasus meningoensefalitis. Pada kasus berat dapat disertai diatesis hemoragik. Perdarahan berat dapat terjadi di saluran cerna, paru, limpa, hati dan ginjal. Kematian terjadi sebagai akibat dari kerusakan hati dan atau ginjal. Pada pasien yang sembuh jaringan yang hilang langsung mengalami regenerasi dan terjadi hipertrofi pada sel yang bertahan hidup.

GAMBARAN KLINIS

Yellow Fever klasik merupakan penyakit bifasik, ada 3 stadium yaitu: infeksi, remisi dan intoksikasi. Gambaran klinisnya bisa berupa infeksi subklinis, infeksi mirip influenza atau pada 15-25% kasus dapat terjadi fulminan dan menyebabkan kematian dalam beberapa hari.

Setelah masa inkubasi selama 3-6 hari timbul demam secara mendadak dan menggigil diikuti dengan sakit kepala, sakit punggung, mialgia, nausea dan muntah. Bisa juga dijumpai muka dan konyungtiva merah, tanda faget dan bradikardi relatif.

Setelah 3-4 hari, gejala dan demam menghilang selama beberapa jam sampai satu atau 2 hari dan hanya berulang pada pasien yang berkembang menjadi intoksikasi fulminan.

Tipe demam adalah bifasik (dromedaris). Fase demam pertama berhubungan dengan fase akut penyakit dan disertai bradikardi relatif. Selanjutnya demam menurun yang berhubungan dengan fase remisi serta meningkat lagi dan penyakit memberat pada fase intoksikasi.

Penyakit berkembang menjadi demam berdarah multisistem ditandai dengan badan menjadi kuning (sesuai nama penyakit ini), disfungsi renal dan manifestasi perdarahan yang dapat menyebabkan hipotensi bahkan terjadi renjatan yang fatal. Perdarahan mukosa, perdarahan pada luka bekas jarum suntik, perdarahan gastrointestinal hebat dapat terjadi sebagai akibat penurunan sintesis faktor pembekuan oleh sel hati, disfungsi platelet dan koagulasi intravaskular diseminata (KID).

Oliguri dan azotemia terjadi akibat adanya muntah dan ekstravasasi cairan. Adanya oliguri dan peningkatan kreatinin mungkin disebabkan oleh nefritis glomerulus primer dan nefritis intersisialis, selanjutnya bisa diikuti oleh tubular nekrosis akut sebagai akibat dari hipotensi.

Miokarditis yang terjadi dapat diketahui dengan pemeriksaan EKG. Adanya gejala enselofati terjadi akibat adanya edema serebri yang berhubungan dengan dengan gagal hati dan ginjal. Infeksi sekunder karena bakteri seperti bakteriemi dan pneumonia sering terjadi dan menyebabkan kematian.

Angka kematian sekitar 5-10%, sedangkan pada pasien yang mengalami stadium intoksikasi angka kematian lebih tinggi yaitu mencapai 20-50%.

DIAGNOSIS LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan lekopeni, trombositopenia, mungkin ditemukan kenaikan hematokrit, waktu protrombin yang memanjang, bila terjadi KID ditemukan kelainan pada fibrinogen dan produk degradasi fibrinogen. Enzim transaminase, fosfatase alkali, *gamma-glutamyl transferase*, bilirubin direk dan indirek, BUN dan kreatinin meningkat kadarnya.

Kenaikan yang bermakna dari transaminase dan bilirubin pada stadium awal penyakit merupakan petanda akan buruknya penyakit.

Pada kasus dengan ensefalopati dan edema otak, didapatkan peningkatan protein tanpa pleositosis pada cairan serebrospinal.

Pemeriksaan serologi pada kondisi akut dan konvalesens menunjukkan peningkatan titer antibodi 4 kali atau lebih melalui pemeriksaan inhibisi hemaglutinasi, fiksasi komplemen atau antibodi netralisasi.

Pemeriksaan dengan *capture enzyme immunoassay* dapat memeriksa titer IgM spesifik. IgM mulai terdeteksi pada hari 7-10 infeksi. Pada keadaan epidemi, diagnosis definitif perlu ditegakkan secara cepat untuk pengontrolan penyakit. Deteksi antigen virus dan Reaksi Polimerase Berantai pada serum akut sangat membantu.

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding pada kasus ringan antara lain malaria, atau infeksi Dengue.

Kasus berat harus di diagnosis banding dengan leptospirosis, demam tifoid, hepatitis viral akut dan demam berdarah viral lainnya seperti Ebola, Lassa, Marburg, demam berdarah *Congo-Crimea*, DHF, dan demam *Rift Valley.*

PENGOBATAN

Tidak ada pengobatan yang spesifik. Terapi dengan ribavirin pada binatang percobaan ternyata tidak efektif.

Terapi suportif ditujukan langsung untuk mengoreksi kehilangan cairan dan dan mempertahankan stabilitas hemodinamik. Penanganan dan pencegahan hipoglikemi, diberikan antagonis H_2 atau inhibitor pompa proton (PPI) bisa dilakukan. Pemberian vitamin K dan *Fresh Frozen Plasma* (FFP) disarankan untuk menangani gangguan koagulasi. Bila terjadi gagal ginjal akut maka dialisis dapat dipertimbangkan.

KOMPLIKASI

Komplikasi yang mungkin terjadi antara lain gagal hati, gagal ginjal akut, edema paru, miokarditis, ensefalitis. Perdarahan, KID sampai syok hingga kematian.

PENCEGAHAN

Pencegahan dapat dilakukan dengan pengontrolan vektor, mencegah gigitan nyamuk dengan tidur memakai kelambu, *mosquito repellents* pada kulit dan pakaian juga dianjurkan.

Vaksinasi dengan virus yang dilemahkan *(live attenuated)* 17D sangat efektif. Strain Asibi dipakai sebagai bahan vaksin ini. Karena diproduksi dengan mempergunakan embrio ayam maka mereka yang alergi terhadap telur tidak boleh divaksinasi. Beberapa negara mewajibkan pelancong untuk divaksinasi yellow fever sebelum berkunjung ke daerah endemis, dan revaksinasi dianjurka setiap 10 tahun, walaupun antibodi dapat bertahan sampai 40 tahun.

REFERENSI

Gantz NM, Brown RB, Berk SL, Myers JW : Manual of Clinical Problems in Infectious Disease, fifth edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2006.

Gill GV, Beeching NJ: Lecture Notes on Tropical Medicine, fifth edition, Blackwell Publishing, Malden, 2004.

Mien A Rifai dan Ermitati, penyunting: Glosarium Biologi, Pusat Pembinaan dan Pengembangan Bahasa Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, 1993.

Reeder GD, Woodward TE: Yellow Fever, available at http://www.emedicine. com/emerg/topic645.htm.

Tsai TF, Vaughn DW, Solomon T: Flaviviruses (Yellow Fever, Dengue, Dengue Haemorrhagic Fever, Japanese encephalitis,West Nile Encephalitis, St Loius encephalitis,Tick-borne encephalitis), In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, sixth edition. Philadelphia: Elsevier; 2005.p. 1926-50.

Tsai TF: Yellow Fever Virus, In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Diseases, third edition, Philadelphia:Lippincott Williams Wilkins; 2004.p. 2109-12.

World Health Organization : Yellow Fever ; http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/print.html.

World Health Organization: Yellow Fever, The Immunological .Basis for Immunization Series, Modul 8, Geneva

75

AMEBIASIS

Eddy Soewandojo Soewondo

PENDAHULUAN

Amebiasis (disentri ameba, enteritis ameba, kolitis ameba) adalah penyakit infeksi usus besar yang disebabkan oleh parasit usus *Entamoeba histolytica*. Penyakit ini tersebar hampir di seluruh dunia terutama di negara sedang berkembang yang berada di daerah tropis. Hal ini disebabkan karena faktor kepadatan penduduk, higiene individu, dan sanitasi lingkungan hidup serta kondisi sosial ekonomi dan kultural yang menunjang.

Sekitar 90% infeksi asimtomatik, sementara sekitar 10% lainnya menimbulkan berbagai sindrom klinis, mulai dari disentri sampai abses hati atau organ lain.

EPIDEMIOLOGI

Penyakit ini ditularkan secara fekal oral baik secara langsung (melalui tangan) maupun tidak langsung (melalui air minum atau makanan yang tercemar). Sebagai sumber penularan adalah tinja yang mengandung kista amuba yang berasal dari carrier *(cyst passer)*. Laju infeksi yang tinggi didapatkan di tempat-tempat penampungan anak cacat atau pengungsi dan di negara-negara sedang berkembang dengan sanitasi lingkungan hidup yang buruk. Di negara beriklim tropis lebih banyak didapatkan strain patogen dibandingkan di negara maju yang beriklim sedang. Oleh karena itu di negara sudah maju banyak dijumpai penderita asimtomatik, sementara di negara sedang berkembang yang beriklim tropis banyak dijumpai pasien yang simtomatik. Kemungkinan faktor diet rendah protein, di samping perbedaan strain ameba, memegang peran. Di negara yang sudah maju misalnya Amerika Serikat prevalensi amebiasis berkisar antara 1-5%. Walaupun selama tiga dekade terakhir insidensnya menurun, akan tetapi penyakit ini masih tetap ada, terutama di daerah atau di tempat-tempat dengan keadaan sanitasi yang buruk, misalnya di tempat perawatan pasien cacat mental serta tempat penampungan Indian dan imigran.

Di Indonesia, laporan mengenai insidens amebiasis sampai saat ini masih belum ada. Akan tetapi berdasarkan laporan mengenai abses hati ameba pada beberapa rumah sakit besar, dapat diperkirakan insidensnya cukup tinggi. Penularan dapat terjadi lewat beberapa cara, misalnya: pencemaran air minum, pupuk kotoran manusia, juru masak *(food handlers),* vektor lalat dan kecoak, serta kontak langsung seksual oral-anal pada homoseksual. Penyakit ini cenderung endemik, jarang menimbulkan epidemi. Epidemi sering terjadi lewat air minum yang tercemar.

Sekitar 10% populasi hidup terinfeksi entamoeba, kebanyakan oleh entamoeba dispar (*E. Dispar*) yang non infeksius. Perbedaan dan persamaan sifat antara *E.histolytica* dan *E. Dispar* dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Persamaan dan Perbedaan Sifat E.histolytica dan E. dispar

Persamaan

1. Kedua spesies dibedakan lewat adanya infeksi kista (*cyste*)
2. Kista dari kedua spesies tersebut secara morfologi sama (identik)
3. Kedua spesies ini mengkolonisasi intestinal luar

Perbedaan

1. Hanya *E. histolytica* yang dapat mengakibatkan penyakit
2. Hanya infeksi *E. histolytica* yang menunjukkan serologi ameba positif
3. Kedua spesies mempunyai perbedaan sekuensi mRNA.
4. Kedua spesies mempunyai perbedaan antigen permukaan dengan masker isoantigen
5. Sal/SalNAC *lectin* dapat dipakai untuk membedakan kedua spesies dalam stool ELISA.
6. *E. dispar* tidak mempunyai kapasitas menyebabkan penyakit infeksi.

ETIOLOGI

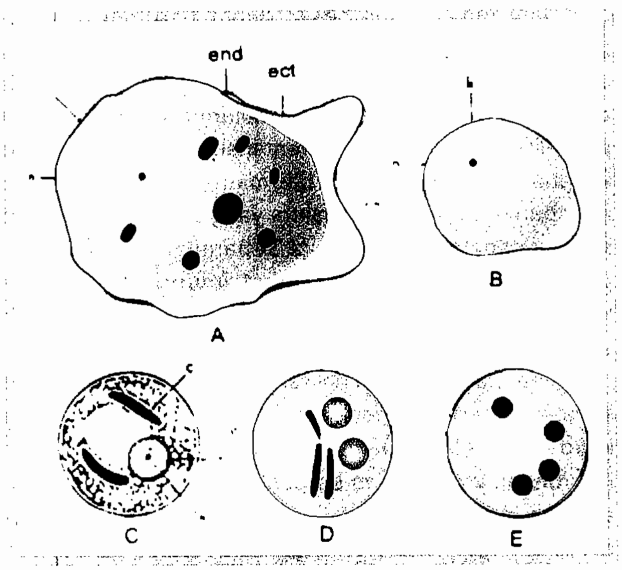
E. histolytica merupakan protozoa usus, sering hidup sebagai mikroorganisme komensal (apatogen) di usus besar manusia. Apabila kondisi mengijinkan dapat berubah menjadi patogen dengan cara membentuk koloni di dinding usus dan menembus dinding usus sehingga menimbulkan ulserasi. Siklus hidup ameba ada 2 macam bentuk, yaitu bentuk trofozoit yang dapat bergerak dan bentuk kista. Bentuk trofozoit ada 2 macam, trofozoit komensal (<10 mm) dan trofozoit patogen (>10 mm).

Trofozoit komensal dapat dijumpai di lumen usus tanpa menyebabkan gejala penyakit. Bila pasien mengalami diare, maka trofozoit akan keluar bersama tinja. Pada pemeriksaan tinja di bawah mikroskop tampak trofozoit bergerak aktif dengan pseudopodinya dan dibatasi oleh ektoplasma yang terang seperti kaca. Di dalamnya ada endoplasma yang berbentuk butir-butir kecil dan sebuah inti di dalamnya. Sementara trofozoit patogen yang dapat dijumpai di lumen dan dinding usus (intraintestinal) maupun di luar usus (ekstraintestinal), mengakibatkan gejala disentri. Diameternya lebih besar dari trofozoit komensal (sampai 50 mm) dan mengandung beberapa eritrosit di dalamnya, karena trofozoit ini sering menelan eritrosit *(haematophagous trophozoite)*. Bentuk trofozoit ini bertanggung jawab terhadap timbulnya gejala penyakit namun cepat mati apabila berada di luar tubuh manusia.

Bentuk kista ada 2 macam yaitu kista muda dan kista dewasa. Kista muda berinti satu mengandung satu gelembung glikogen dan badan-badan kromatoid yang berbentuk batang berujung tumpul. Kista dewasa berinti empat. Kista hanya terbentuk dan dijumpai di dalam lumen usus, tidak dapat terbentuk di luar tubuh dan tidak dapat dijumpai di dalam dinding usus atau di jaringan tubuh di luar usus (Gambar 1).

Bentuk kista bertanggung jawab terhadap penularan penyakit, dapat hidup lama di luar tubuh manusia, tahan terhadap asam lambung, dan kadar klor standard di dalam sistem air minum. Diduga faktor kekeringan akibat penyerapan air sepanjang usus besar, menyebabkan trofozoit berubah menjadi kista. *E. histolytica* oleh beberapa penulis dibagi menjadi dua ras yaitu ras besar dan ras kecil, bergantung pada apakah dapat membentuk kista berdiameter lebih besar atau lebih kecil dari 10 mm. Strain kecil ternyata tidak patogen terhadap manusia, dan dinyatakan sebagai spesies tersendiri yaitu *E. hartmanni.*

Dengan teknik elektroforesis, enzim yang dikandung trofozoit dapat diketahui. Pola enzim dapat menunjukkan patogenitas ameba *(zymodeme)*. Ameba yang didapat dari pasien dengan gejala penyakit yang invasif menunjukkan pola zymodeme.



Gambar 1. Skematis *E. histolytica* (pembesaran 2000 X)

A : trofozoit mengandung eritrosit
B : Ameba bentuk pre kista
C : Kista muda berinti satu
d. Kista berinti dua
E : Kista dewasa berinti empat

c : chromatoid bodies
ect : ectoplasma
end : endoplasma
g : glycogen vacuola
k : Karyosoma
n : nukleus/inti
r.b.c : Sel darah merah

Dikutip dari textbook of Clinical Parasitology 2nd ed. New York: appleton-Century-Crogts. 1952

Imunitas terhadap ameba sampai saat ini masih belum banyak diketahui dengan pasti perannya. Beberapa sarjana meragukan adanya peran tersebut, karena di daerah endemik banyak terjadi infeksi berulang, dan morbiditas serta mortalitasnya meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Pendapat tersebut kurang tepat karena telah terbukti bahwa ulkus ameba dapat kambuh kembali apabila pasien menerima tindakan yang menurunkan daya tahan tubuh, misalnya splenektomi, radiasi, obat-obat imunosupresif, dan kortikosteroid.

Berdasarkan penyelidikan pada binatang dan manusia dapat dibuktikan bahwa *E. histolytica* dapat merangsang terbentuknya imunitas humoral dan selular. *In vivo*, imunitas humoral mampu membinasakan ameba, tetapi *in vitro* tidak. Belum diketahui apa sebabnya keadaan tersebut dapat terjadi. Tampaknya imunitas yang terbentuk tidak sempurna dan hanya dapat mengurangi beratnya penyakit, tidak dapat mencegah terjadinya penyakit. Diduga imunitas selular lebih besar perannya daripada imunitas humoral. Antibodi di dalam serum (terutama klas IgG) terutama berperan dalam uji serologik.

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Trofozoit yang mula-mula hidup sebagai komensal di dalam lumen usus besar, dapat berubah menjadi patogen, menembus mukosa usus dan menimbulkan ulkus. Faktor yang menyebabkan perubahan sifat trofozoit tersebut sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti. Diduga baik faktor kerentanan tubuh pasien, sifat keganasan (virulensi) ameba, maupun lingkungannya mempunyai peran. Faktor-faktor yang dapat menurunkan kerentanan tubuh misalnya kehamilan, kurang gizi, penyakit keganasan, obat-obat imunosupresif, dan kortikosteroid. Sifat keganasan ameba ditentukan oleh strainnya. Strain ameba di daerah tropis ternyata lebih ganas daripada strain di daerah sedang. Akan tetapi sifat keganasan tersebut tidak stabil, dapat berubah apabila keadaan lingkungan mengizinkan. Beberapa faktor lingkungan yang diduga berpengaruh, misalnya suasana anaerob dan asam (pH 0,6 - 6,5), adanya bakteri, virus dan diet tinggi kolesterol, tinggi karbohidrat, dan rendah protein. Ameba yang ganas dapat memproduksi enzim fosfoglukomutase dan lisozim yang dapat mengakibatkan kerusakan dan nekrosis jaringan dinding usus. Bentuk ulkus ameba sangat khas yaitu di lapisan mukosa berbentuk kecil, tetapi di lapisan submukosa dan muskularis melebar (menggaung). Akibatnya terjadi ulkus di permukaan mukosa usus menonjol dan hanya terjadi reaksi radang yang minimal. Mukosa usus antara ulkus-ulkus tampak normal. Gambaran ini sangat berbeda dengan disentri basiler, di mana mukosa usus antara ulkus meradang. Pada pemeriksaan mikroskopik eksudat ulkus. tampak sel leukosit dalam jumlah banyak, akan tetapi lebih sedikit jika dibandingkan dengan disentri basiler. Tampak pula kristal Charcot Leyden dan kadang-kadang ditemukan trofozoit. Ulkus yang terjadi dapat menimbulkan perdarahan dan apabila menembus lapisan muskular akan terjadi perforasi dan peritonitis. Ulkus dapat terjadi di semua bagian usus besar, tetapi berdasarkan frekuensi dan urut-urutan tempatnya adalah sekum, kolon asenden, rektum, sigmoid, apendiks, dan ileum terminalis. Infeksi kronik dapat menimbulkan reak-si terbentuknya massa jaringan granulasi yang disebut ameboma, yang sering terjadi di daerah sekum dan sigmoid. Dari ulkus di dalam dinding usus besar, ameba dapat mengadakan "metastasis" ke hati lewat cabang vena porta dan menimbulkan abses hati. Embolisasi lewat pembuluh darah atau pembuluh getah bening dapat pula terjadi ke paru, otak, atau limpa, dan menimbulkan abses di sana, akan tetapi peristiwa ini jarang terjadi.

KLASIFIKASI

Berdasarkan berat ringannya gejala yang ditimbulkan maka amebiasis dapat dibagi menjadi: *carrier* (*cyst passer*), amebiasis intestinal ringan (disentri ameba ringan), amebiasis intestinal sedang (disentri ameba sedang), disentri ameba berat, disentri ameba kronik.

MANIFESTASI KLINIS

Carrier (*Cyst Passer*)

Pasien tidak menunjukkan gejala klinis sama sekali. Hal ini disebabkan karena ameba yang berada di dalam lumen usus besar, tidak mengadakan invasi ke dinding usus.

Amebiasis Intestinal Ringan (Disentri Ameba Ringan)

Timbulnya penyakit (onset penyakit) perlahan-lahan. Penderita biasanya mengeluh perut kembung, kadang-kadang nyeri perut ringan yang bersifat kejang. Dapat timbul diare ringan, 4-5 kali sehari, dengan tinja berbau busuk. Kadang-kadang tinja bercampur darah dan lendir. Sedikit nyeri tekan di daerah sigmoid. Jarang nyeri di daerah epigastrium yang mirip ulkus peptik. Keadaan tersebut bergantung pada lokasi ulkusnya. Keadaan umum pasien biasanya baik, tanpa atau disertai demam ringan (subfebril). Kadang-kadang terdapat hepatomegali yang tidak atau sedikit nyeri tekan.

Amebiasis Intestinal Sedang (Disentri Ameba Sedang)

Keluhan pasien dan gejala klinis lebih berat dibanding disentri ringan, tetapi pasien masih mampu melakukan aktivitas sehari-hari, tinja disertai darah dan lendir. Pasien mengeluh perut kram, demam dan lemah badan, disertai hepatomegali yang nyeri ringan.

Disentri Ameba Berat

Keluhan dan gejala klinis lebih hebat lagi. Penderita mengalami diare disertai darah yang banyak, lebih dari 15 kali sehari. Demam tinggi (40°C - 40,5°C), disertai mual dan anemia. Pada saat ini tidak dianjurkan melakukan pemeriksaan sigmoidoskopi karena dapat mengakibatkan perforasi usus.

Disentri Ameba Kronik

Gejalanya menyerupai disentri ameba ringan, serangan-serangan diare diselingi dengan periode normal atau tanpa gejala. Keadaan ini dapat berjalan berbulan-bulan sampai bertahun-tahun. Pasien biasanya menunjukkan gejala neurastenia. Serangan diare biasanya terjadi karena kelelahan, demam atau makanan yang sukar dicerna.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan tinja merupakan pemeriksaan laboratorium yang sangat penting. Pada disentri ameba biasanya tinja berbau busuk, bercampur darah dan lendir. Untuk pemeriksaan mikroskopik, perlu tinja yang masih baru (segar). Kadang-kadang diperlukan pemeriksaan berulang-ulang, minimal 3 kali seminggu, dan sebaiknya dilakukan sebelum pasien mendapat pengobatan. Apabila direncanakan akan dibuat foto kolon dengan barium enema, pemeriksaan tinja harus dikerjakan sebelumnya atau minimal 3 hari sesudahnya. Pada pemeriksaan tinja yang berbentuk (pasien tidak diare), perlu dicari bentuk kista, karena bentuk trofozoit tidak akan dapat ditemukan. Dengan sediaan langsung tampak kista berbentuk bulat, berkilau seperti mutiara. Di dalamnya terdapat badan-badan kromatoid yang berbentuk batang, dengan ujung tumpul, sedang inti tidak tampak. Untuk dapat melihat intinya dibuat sediaan dengan larutan lugol. Sebaliknya badan-badan kromatoid tidak tampak pada sediaan dengan lugol ini. Bila jumlah kista sedikit, dapat dilakukan pemeriksaan dengan metoda konsentrasi yaitu dengan larutan seng sulfat dan eterformalin. Dengan larutan seng sulfat, kista akan terapung di permukaan, sedang dengan larutan eterformalin kista akan mengendap.

Di dalam tinja pasien akan ditemukan bentuk trofozoit. Untuk itu diperlukan tinja yang masih segar. Apabila pemeriksaan ditunda untuk beberapa jam, maka tinja dapat disimpan di lemari pendingin (4°C) atau dicampur di dalam larutan polivinil alkohol. Sebaiknya diambil bahan dari bagian tinja yang mengandung darah dan lendir. Pada sediaan langsung dapat dilihat trofozoit yang masih bergerak aktif seperti keong, dengan menggunakan pseudopodinya yang seperti kaca. Jika tinja berdarah, akan nampak ameba dengan eritrosit di dalamnya.

Bentuk inti akan nampak jelas bila dibuat sediaan dengan larutan eosin. Untuk membedakan dengan leukosit (makrofag), perlu dibuat sediaan dengan cat supravital, misalnya *buf-fered methylene blue*. Dengan menggunakan mikrometer, dapat disingkirkan kemungkinan *E. hartmanni*.

Pemeriksaan prostoskopi, sigmoidoskopi, dan kolonoskopi berguna untuk membantu diagnosis penderita dengan gejala disentri, terutama apabila pada pemeriksaan tinja tidak ditemukan ameba. Pemeriksaan ini tidak berguna untuk *carrier*. Tampak ulkus yang khas dengan tepi menonjol, tertutup eksudat kekuningan, mukosa usus antara ulkus-ulkus tampak normal. Pemeriksaan mikroskopis bahan eksudat atau bahan biopsi jaringan usus akan ditemukan trofozoit.

Foto rontgen kolon tidak banyak membantu, karena sering ulkus tidak tampak. Kadang-kadang pada amebiasis kronik, foto rontgen kolon dengan barium enema tampak ulkus disertai spasme otot. Pada ameboma nampak *filling defect yang* mirip karsinoma.

Ameba hanya dapat dibiakkan pada media khusus, misalnya media *Boeck Dr. Bohlav*. Tetapi tidak semua *strain* dapat dibiakkan. Oleh karena itu pemeriksaan ini tidak dikerjakan rutin.

Pemeriksaan uji serologi banyak digunakan sebagai uji bantu diagnosis abses hati amebik dan epidemiologis. Uji serologi positif apabila ameba menembus jaringan (invasif). Oleh karena itu uji ini akan positif pada pasien abses hati dan disentri ameba, dan negatif pada *earner*. Hasil uji serologi positif belum tentu menderita amebiasis aktif, tetapi bila negatif pasti bukan amebiasis. *Indirect fluores-cent antibody (IFA)* dan *enzyme linked immunosorbant assay (ELISA)* merupakan uji yang paling sensitif. Juga up *indirect fluorescent anti-body (IFA)* dan agar gel *diffusion precipitin*. Sedang uji serologi yang cepat hasilnya adalah *latex aglutination test* dan *cellulosa acetate diffusion*. Oleh karena antibodi yang terbentuk lama sekali menghilang, maka nilai diagnostiknya di daerah endemis rendah.

DIAGNOSIS

Amebiasis intestinal kadang-kadang sukar dibedakan dari *irritable bowel syndrome* (IBS), divertikulitis, enteritis regional, dan hemoroid interna, sedang disentri ameba sukar dibedakan dengan disentri basilar (shigellosis) atau salmonelosis, kolitis ulserosa, dan skistosomiasis (terutama di daerah endemis). Pemeriksaan tinja sangat penting. Tinja penderita amebiasis tidak banyak mengandung leukosit, tetapi banyak mengandung bakteri. Diagnosis pasti baru dapat ditegakkan apabila ditemukan ameba (trofozoit). Akan tetapi dengan diketemukan ameba tersebut tidak berarti menyingkirkan kemungkinan diagnosis penyakit lain, karena amebiasis dapat terjadi bersamaan dengan penyakit lain pada seorang pasien. Sering amebiasis terdapat bersamaan dengan karsinoma usus besar. Oleh karena itu bila pasien amebiasis yang telah mendapat pengobatan spesifik masih tetap mengeluh perutnya sakit, perlu dilakukan pemeriksaan lain misalnya endoskopi, foto kolon dengan barium enema, atau biakan tinja.

Abses hati ameba sukar dibedakan dengan abses piogenik, neoplasma dan kista hidatidosa. Ultrasonografi dapat membedakannya dengan neoplasma, sedang ditemukan *echinococcus dapat* membedakannya dengan abses piogenik. Salah satu cara adalah dengan pungsi abses.

KOMPLIKASI

Beberapa penyulit dapat terjadi pada disentri ameba, baik berat maupun ringan. Sering sumber penyakit di usus sudah tidak menunjukkan gejala lagi atau hanya menunjukkan gejala ringan, sehingga yang menonjol adalah gejala penyulitnya (komplikasi). Keadaan ini sering terjadi pada penyulit ekstra intestinal, yang disebut amebiasis ekstra intestinal. Berdasarkan lokasinya, penyulit tersebut dapat dibagi menjadi:

Komplikasi Intestinal

Perdarahan usus. Terjadi apabila ameba mengadakan invasi ke dinding usus besar dan merusak pembuluh darah. Bila perdarahan hebat dapat berakibat fatal.

Perforasi usus. Terjadi apabila abses menembus lapisan muskular dinding usus besar. Sering mengakibatkan peritonitis yang mortalitasnya tinggi. Peritonitis juga dapat terjadi akibat pecahnya abses hati ameba.

Ameboma. Terjadi akibat infeksi kronik yang mengakibatkan reaksi terbentuknya massa jaringan granulasi. Biasa terjadi di daerah sekum dan rektosigmoid, sukar dibedakan dengan karsinoma usus besar. Sering mengakibatkan ileus obstruktif atau penyempitan usus.

Intususepsi. Sering terjadi di daerah sekum *(caeca-colic)* yang memerlukan tindakan operasi segera.

Penyempitan usus (striktura). Dapat terjadi pada disentri kronik, akibat terbentuknya jaringan ikat atau akibat ameboma.

Komplikasi Ekstra Intestinal

Amebiasis hati. Abses hati ameba merupakan penyulit ekstra intestinal yang paling sering terjadi. Di daerah tropis, terutama di Asia Tenggara, insidensnya berkisar 5-40%. Lebih banyak terdapat pada laki-laki daripada wanita, tersering pada usia 30-40 tahun. Abses dapat timbul beberapa minggu, bulan atau tahun sesudah infeksi ameba; kadang-kadang terjadi tanpa diketahui menderita disentri ameba sebelumnya. Infeksi di hati terjadi akibat embolisasi ameba dan dinding usus besar lewat vena porta, jarang lewat pembuluh getah bening. Mula-mula terjadi "hepatitis ameba" yang merupakan stadium dini abses hati, kemudian timbul nekrosis fokal kecil-kecil (mikro abses), yang akan bergabung menjadi satu, membentuk abses tunggal yang besar. Dapat pula terjadi abses majemuk. Sesuai dengan arah aliran vena porta, maka abses hati ameba terutama banyak terdapat di lobus kanan. Abses berisi "nanah" kental yang steril tidak berbau, berwarna kecoklatan *(cho-colate paste)*, terdiri atas jaringan sel hati yang rusak bercampur darah. Kadang-kadang berwarna kuning kehijauan, karena bercampur dengan cairan empedu.

Pasien sering mengeluh nyeri spontan di perut kanan atas, kalau berjalan posisinya membungkuk ke depan dengan kedua tangan diletakkan di atasnya. Hati teraba di bawah lengkung iga, nyeri tekan disertai demam tinggi yang bersifat intermiten atau remiten. Kadang-kadang terasa nyeri tekan lokal di daerah antara iga ke-8, ke-9 atau ke-10, jarang terjadi ikterus. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan leukositosis moderat (15.000- 25000/mm^3) yang terdiri atas 70% leukosit polimorfonuklear. Faal hati jarang terganggu dan jarang ditemukan ameba di dalam tinja. Ameba dapat ditemukan di dalam bahan cairan aspirasi abses bagian terakhir atau bahan biopsi dinding abses. Pada pemeriksaan penerawangan tampak peninggian hemidiafragma kanan, gerakannya menurun atau kadang-kadang terjadi gerakan paradoksal (pada waktu inspirasi diafragma justru bergerak ke atas). Pada pemeriksaan foto dada postero-anterior maupun lateral kanan, tampak sudut kostofrenik kanan tumpul di bagian depan (pada abses hati piogenik, tumpul di bagian belakang).

Amebiasis pleuropulmonal. Dapat terjadi akibat ekspansi langsung abses hati. Kira-kira 10-20% abses hati ameba dapat mengakibatkan penyulit ini. Dapat timbul cairan pleura, atelektasis, pneumonia, atau abses paru.

Abses paru dapat pula terjadi akibat embolisasi ameba langsung dari dinding usus besar. Dapat terjadi hiliran (fistel) hepatobronkial, penderita batuk-batuk dengan sputum berwarna kecoklatan yang rasanya seperti hati.

Abses otak, limpa, dan organ lain. Abses otak, limpa, dan organ lain dapat terjadi akibat embolisasi ameba langsung dan dinding usus besar maupun dari abses hati walaupun sangat jarang terjadi.

Amebiasis kulit. Terjadi akibat invasi ameba langsung dari dinding usus besar, dengan membentuk hiliran (fistel). Sering terjadi di daerah perianal atau di dinding perut. Dapat pula terjadi di daerah vulvovaginal akibat invasi ameba yang berasal dari anus.

PENGOBATAN

Ameba dapat ditemukan di dalam lumen usus, di dalam dinding usus maupun di luar usus. Hampir semua obat amebisid tidak dapat bekerja efaktif di semua tempat tersebut, terutama bila diberikan obat tunggal. Oleh karena itu sering digunakan kombinasi obat untuk meningkatkan hasil pengobatan.

Amebiasis Asimtomatik (*Carrier* Atau *Cyst Passer*).

Carrier atau *cyst passer*, walaupun tanpa keluhan dan gejala klinis, sebaiknya diobati. Hal ini disebabkan karena ameba yang hidup sebagai komensal di dalam lumen usus besar, sewaktu-waktu dapat berubah menjadi patogen. Di samping itu *carrier* juga merupakan sumber infeksi utama. Trofozoit banyak dijumpai di lumen usus besar tanpa atau sedikit sekali menimbulkan kelainan mukosa usus.

Ulkus yang ditimbulkan hanya superfisial, tidak mencapai lapisan submukosa. Kelainan tersebut tidak menyebabkan gangguan peristaltik usus, sehingga tidak menimbulkan keluhan dan gejala klinis. Obat yang diberikan adalah amebisid luminal, misalnya:

Diloksanit furoat *(diloxanite furoate)*. Dosis : 3 x 500 mg sehari, selama 10 hari. Saat ini obat ini merupakan amebisid luminal pilihan, karena efektivitasnya cukup tinggi (80-85%), sedangkan efek sampingnya sangat minimal hanya berupa mual dan kembung.

Diyodohidroksikin *(Diiodohydroxyquin)*. Dosis : 3 x 600 mg sehari, selama 10 hari.

Yodoklorohidroksikin *(Iodochlorohydroxyquin)* atau kliokinol *(clioquinol)*. Dosis : 3 x 250 mg sehari, selama 10 hari.

Kedua obat tersebut termasuk halogenated *hydroxyquinolin* yang cukup efektif sebagai amebisid luminal. Efektivitasnya 60-70%. Efek samping yang terjadi biasanya ringan, berupa mual, muntah, tetapi dapat juga berat, berupa *subacute myelooptic neuropathy* (SMON). Efek samping ini hanya terjadi apabila dosis dan jangka waktu pemberian obat melebihi aturan pakai yang telah ditentukan. Oleh karena itu, obat ini tidak dianjurkan untuk diberikan kepada penderita yang mengidap penyakit *optic neuropathy.* Juga sebaiknya tidak diberikan kepada penderita yang mengidap penyakit kelenjar gondok, karena obat ini dapat mengakibatkan pembesaran kelenjar gondok.

Karbarson (*Carbarsone*). Dosis 3 x 500 mg sehari, selama 7 hari.

***Bisthmuth glycoarsanilate*.** Dosis 3 x 500 mg sehari, selama 7 hari.

Kedua obat tersebut merupakan obat golongan arsen, yang saat ini sudah jarang dipakai lagi. Sering timbul efek samping diare.

Klefamid *(Clefamide)*. Dosis 3 x 500 mg sehari, selama 10-13 hari.

***Paromomycin*.** Dosis 3 x 500 mg sehari, selama 5 hari.

Oleh karena ada kemungkinan invasi amuba ke mukosa usus besar, maka walaupun tidak mengakibatkan gangguan peristaltik usus, dianjurkan untuk menambah amebisid jaringan sebagai profilaksis. Obat amebisid jaringan yang dapat dipakai adalah :

Klorokuin difosfat *(chloroquine diphosphate)*. Dosis 2 x 500 mg sehari, selama 1-2 hari, kemudian dilanjutkan dengan 2 x 250 mg sehari, selama 7-12 hari. Obat anti malaria ini mudah diserap dan saluran pencernaan, tetapi lambat ekskresinya. Konsentrasi obat di dalam jaringan, terutama jaringan hati sangat tinggi sehingga dipakai untuk profilaksis timbulnya abses hati ameba.

Efek samping obat berupa mual, pusing dan nyeri kepala. Pemberian jangka lama dapat mengakibatkan retinopati. Tidak dianjurkan untuk diberikan kepada wanita hamil, karena dapat mengakibatkan anak lahir tuli.

Metronidazol. Dosis 35-50 mg/kg berat badan atau 3 x 500 mg sehari, selama 5 hari.

Tinidazol. Dosis 50 mg/kg berat badan atau 2 g sehari, selama 2-3 hari.

Ornidazol. Dosis 50-60 mg/kg berat badan atau 2 gm sehari, selama 3 hari. Ketiga obat tersebut termasuk golongan nitroimidazol yang dapat bekerja baik di dalam lumen usus, di dalam dinding usus maupun di luar usus (ekstraintestinal).

Efek samping yang sering terjadi adalah mual, muntah, pusing dan nyeri kepala. Tidak dianjurkan untuk diberikan kepada pasien yang mengidap penyakit darah *(blood discrasia),* juga kepada ibu hamil karena terbukti pada binatang percobaan obat ini mempunyai sifat karsinogenik dan teratogenik serta dapat mengakibatkan mutasi bakteri.

Disentri Ameba Ringan-Sedang

Pada pasien ditemukan ulkus di mukosa usus besar yang dapat mencapai lapisan submukosa, dan dapat mengakibatkan gangguan peristaltik usus. Pasien akan mengalami diare atau disentri, tetapi tidak berat, sehingga tidak memerlukan infus cairan elektrolit atau transfusi darah. Oleh karena didapatkan trofozoit di dalam lumen dan di dalam dinding usus besar, maka sebagai obat pilihan adalah metronidazol dengan dosis 3 x 750 mg sehari selama 5-10 hari. Dapat pula dipakai tinidazol atau ornidazol dengan dosis seperti tersebut di atas.

Tabel 2. Rekomendasi Pengobatan Amebiasis

I. "Carrier" Asimtomatik (Luminal Agents) :
  - Iodoquinol (tablet 650 mg), dosis 650 mg tiga kali sehari selama 20 hari.
  - Paromomycin (tablet 250 mg), dosis 500 mg tiga kali sehari selama 10 hari.

II. Kolitis Akut
  - Metronidazol (tablet 250 atau 500 mg), dosis 750 mg per oral atau "intravena" (IV) tiga kali sehari selama 5-10 kali ditambah dengan bahan luminal dengan dosis yang sama.

III. Abses Hati Ameba
  - Metronidazol, dosis 750 mg per oral atau i.v tiga kali sehari selama 5-10 hari.
  - Tinidazol, dosis 2 g per oral
  - Omidazol, dosis 2 g per oral ditambah bukan luminal dengan jumlah yang sama.

Oleh karena pada pasien yang sudah sembuh dengan pengobatan metronidazol dapat timbul abses hati ameba dalam jangka waktu 3-4 bulan kemudian, maka dianjurkan untuk menambah dengan obat amebisid luminal. Obat ini akan memberantas sumber trofozoit di dalam lumen usus. Dapat dipakai diyodohidroksikin, kliokinol, atau diloksanid furoat dengan dosis seperti tersebut di atas. Dapat pula diberi tetrasiklin, dengan dosis 4 x 500 mg sehari, selama 5 hari.

Disentri Ameba Berat

Pasien ini tidak hanya memerlukan obat amebisid saja, tetapi juga memerlukan infus cairan elektrolit atau transfusi darah. Selain pengobatan seperti pada disentri ameba ringan dan sedang perlu ditambah emetin atau dehidroemetin. Obat ini diberikan secara suntikan intramuskular atau subkutan yang dalam. Tidak diperbolehkan memberikan secara intravena. Dosis emetin 1 mg/kg berat badan sehari (maksimum 60 mg sehari) selama 3-5 hari; dehidro-emetin 11,5 mg/kg berat badan sehari (maksimum 90 mg sehari) selama 3-5 hari. Penderita sebaiknya dirawat di rumah sakit dan tirah baring selama pengobatan. Hal ini disebabkan karena bahaya efek samping emetin terhadap jantung. Pemberian dosis tinggi dapat mengakibatkan nekrosis otot jantung dan penderita meninggal mendadak.

Oleh karena itu penderita perlu diobservasi dengan teliti, terutama tekanan darah, denyut nadi, dan elektrokardiografi. Kelainan EKG yang sering terjadi adalah kelainan gelombang T yang mendatar atau terbalik. Dapat pula terjadi aritmia.

Amebiasis Ekstra Intestinal dan Ameboma

Penderita abses hati ameba dapat diberi metronidazol atau obat lain golongan nitroimidazol dengan dosis seperti tersebut di atas. Dapat pula diberi klorokindifosfat dengan dosis 1 g sehari, selama 1-2 hari; dilanjutkan dengan 600 mg sehari, selama 4 minggu. Masing-masing obat tersebut perlu ditambah dehidroemetin atau emetin dengan dosis seperti tersebut di atas selama 10 hari. Kadang-kadang apabila abses hati sangat besar (lebih dari 5 cm), akan sukar sembuh, sehingga perlu dipertimbangkan tindakan pungsi abses untuk mempercepat penyembuhan. Pada amebiasis ekstraintestinal lainnya dan ameboma obat-obat tersebut di atas dapat diberikan, kecuali klorokin.

PROGNOSIS

Prognosis ditentukan oleh berat-ringannya penyakit, diagnosis dan pengobatan dini yang tepat, serta kepekaan ameba terhadap obat yang diberikan. Pada umumnya prognosis amebiasis adalah baik terutama yang tanpa komplikasi. Pada abses hati ameba kadang-kadang diperlukan tindakan pungsi untuk mengeluarkan nanah. Demikian pula dengan amebiasis yang disertai penyulit efusi pleura. Prognosis yang kurang baik adalah abses otak ameba.

PENCEGAHAN

Makanan, minuman, dan keadaan lingkungan hidup yang memenuhi syarat kesehatan merupakan sarana pencegahan penyakit yang sangat penting. Air minum sebaiknya dimasak dulu, karena kista akan binasa bila air dipanaskan 50°C selama 5 menit. Pemberian klor dalam jumlah yang biasa digunakan dalam proses pembuatan air bersih, ternyata tidak dapat membinasakan kista. Penting sekali adanya jamban keluarga, isolasi, dan pengobatan *carrier*. *Carrier* dilarang bekerja sebagai juru masak atau segala pekerjaan yang berhubungan dengan makanan. Sampai saat ini belum ada vaksin khusus. Pemberian kemoprofilaksis bagi wisatawan yang akan mengunjungi daerah endemis tidak dianjurkan. Pengobatan massal secara berkala dengan metronidazol dan dilosanid furoat hanya dikerjakan dalam keadaan tertentu.

ASPEK KHUSUS

Oleh karena amebiasis erat hubungannya dengan kebersihan individu dan lingkungan hidup maka higiene dan sanitasi merupakan faktor yang penting. Air dari persediaan air minum (PAM) perlu dimasak dulu sebelum diminum karena kista ameba tahan terhadap kadar klor standar yang ada didalamnya. Vaksinasi merupakan pencegahan penyakit yang ideal bagi individu atau masyarakat yang belum memiliki kekebalan terhadap amebiasis.

REFERENSI

Adam EB, McLeod. Invasive amebiasis. Medicine 1977;56:315-7.

Akbar N, Sulaiman A, Noer HM. Combined treat-ment of metronidazole and chloroquine in fulminant amebic dysentri complicated by hepatic and lung amoebiasis. Acta Medica Indonesiana 1975:19-25.

Amebae. In: Joklik EK. Willet HP, Bernard Amos D. Zinsser Microbiology 18th ed. Norwalk, Connec-ticut: Appleton Century-crofts 1984:1206-9.

Balasegaram M. Amoeblasis: diagnosis and sur-gical treatment with emphasis on hepatic aspects. Med.Progr 1976; 16-17.

Behrens MM. Optic atrophy in children after diiodohydroxyquin therapy. JAMA 1974: 228-693.

Garcia EG. Treatment of amebiasis in Southeast Asia. Mod. Progr. 1981; 8: 11-4.

Hunter GW, Swartzwelder JC, Clyde DR. Amebiasis. In: Trop. Mod. 5»' Ed. Philadelphia:WB Saunders;1976.p.323-44.

Krupp IM, Powell SJ. Antibody respons to invasive amebiasis in Durban, South Africa. Am.J.Trop. Med.Hyg. 1971; 20: 414-20.
Latonio AA. Treatment of amebiasis : reminders and pit falls. Med.Progr. 1976; 5: 13-4.
Moerdowo R, Bakta IM. Beberapa segi klinis abses hati amubik dl RSUP Sanglah, Denpasar Bali. Naskah Lengkap Simposium Penyakit Hati Menahun, Jakarta 1979: 351-7.
Paterson M, Heaty GR, Shabot JM. Serologic testing for amoebiasis. Gastroenterology 1980;78: 136-41.
Plorde JJ. Amebiasis. In:Harrison's Principles of Inter-nal Medicine. Editors: WIlson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Petersdorf RQ, Fauci AS, Root RK. 11th Eds. New York-Toronto: McGrawHill. Inc; 1991.p.778-81.
Reed SL. Amebiasis and infection with free-living amebas. In: In:Harrison's Principles of Inter-nal Medicine. Editors:Kasper DL, Fauci DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. 16th Eds. New York-Toronto: McGrawHill. Inc; 2005.p. 1214-18.
Signh U. Diagnosis and management of amebiasis. Clin Infect Dis 29.1999:117.
Stamm WP. Amoebic aphorism. Lancet 1970; 2:1355-6.
Sulaiman A, Pang RTL. Noer HMS. Amubiasis hati: diagnosis dan pengobatannya. KPPIK FKUI VII, 1972: 12-16.
Trissl D. Immunology of Entamoeba histolytica in human and animal hosts. Rev Inf Dis. 1982; 1154-71
Zaman V. Amoebiasis in Southeast Asia. Life-cycle and pathology of Entameba histolytica. Med. Progr. 1976; 5: 11-2.

76

DIARE AKUT KARENA INFEKSI

Erni Juwita Nelwan

PENDAHULUAN

Diare merupakan keluhan yang paling banyak disampaikan pasien kepada dokter keluarga; dokter umum atau bahkan kepada dokter ahli penyakit dalam saat berobat. Penyakit ini masih menjadi masalah karena terkait dengan kematian yang tinggi terutama pada anak di bawah usia 5 tahun; pada dewasa, walaupun mortalitas tidak terlalu tinggi, namun pada banyak kasus, seringkali juga membutuhkan perawatan di rumah sakit. Perhatian perlu diberikan khususnya pada pasien dengan kondisi imun yang menurun seperti pada pasien HIV/AIDS atau pasien dengan penggunaan obat-obat sitostatika atau imunosupresan dan kelompok usia lanjut (geriatri) karena adanya risiko kematian yang lebih tinggi pada kelompok tersebut. Perhatian juga perlu diberikan pada orang-orang yang melakukan perjalanan (wisatawan). Selain mortalitas, diare pada dewasa memberikan konsekuensi berupa hilangnya produktivitas untuk bekerja, sehingga pemahaman tentang etiologi dan strategi penanganan secara tepat sangat penting untuk dapat memberikan terapi yang rasional dan efektif.

DEFINISI

Diare adalah buang air besar dengan konsistensi tinja yang lembek biasanya disertai dengan peningkatan frekuensi dan apabila diukur berat feses lebih dari 200g perhari. Dinyatakan akut bila berlangsung kurang dari 14 hari, dinyatakan persisten bila terjadi antara 14-28 hari dan kronik bila lebih dari 4 minggu.[1]

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan data profil kesehatan Indonesia tahun 2010, diare akut karena infeksi dilaporkan sebagai penyakit yang paling sering menyebabkan rawat inap di rumah sakit dengan *case fatality rate* sebesar 1,79%. Insidens pada rawat jalan, walaupun tidak setinggi pada perawatan inap, namun juga dilaporkan dalam kelompok lima besar penyakit yang sering dijumpai di Indonesia. Diare berpotensi menjadi wabah seperti yang terjadi pada tahun 2010 di hampir 11 propinsi di Indonesia.[2] Diare akut karena infeksi juga merupakan masalah yang sering dijumpai pada saat terjadi bencana alam yang sangat terkait dengan terbatasnya akses terhadap air bersih, seperti juga yang terjadi pasca tsunami pada tahun 2004 di Aceh.[3]

Data didunia mengenai diare akut karena infeksi dilaporkan lebih dari 1,5 juta episode dengan kematian terutama pada anak di bawah 5 tahun.[4]

PATOGENESIS

Proses terjadinya diare akut karena infeksi melibatkan faktor penyebab infeksi atau kausal (*agent*) dan faktor pertahanan tubuh pejamu (*host*). Faktor kausal meliputi kemampuan dari agen penyebab diare untuk menembus pertahanan tubuh pejamu, termasuk dalam hal ini adalah jumlah kuman yang berinokulasi, bakteri seperti *Shigella, Eschericia coli* tipe enterohemaragika. Entamuba hanya membutuhkan kolonisasi 10-100 bakteria untuk dapat menyebabkan infeksi, sementara kuman *Salmonella* membutuhkan waktu untuk tumbuh lebih banyak dalam makanan yang terkontaminasi sebelum akhirnya mencapai jumlah yang bermakna untuk dapat menyebabkan infeksi.[5]

Selain jumlah kuman, kemampuan untuk menempel pada mukosa saluran cerna dan kemampuan untuk berkompetensi dengan flora normal serta membentuk koloni di mukosa juga merupakan faktor kausal yang menyebabkan penyakit. Faktor lainnya adalah kemampuan untuk memproduksi toksin seperti enterotoksin, sitotoksin dan neurotoksin. Enterotoksin yang paling banyak dijumpai adalah pada kolera, di mana toksin yang dikeluarkan akan berikatan dengan reseptor di permukaan enterosit yang akan meningkatkan siklik AMP di mukosa saluran cerna dan akhirnya meningkatkan pelepasan Cl- dan menurunnya absorpsi Na+, sehingga menyebabkan diare. Demikian pula dengan *E.coli* yang memproduksi enterotoksi (LT atau ST) menyebabkan diare dengan mekanisme yang hampir sama namun melalui aktivasi siklik GMP. Sitotoksin seperti yang dihasilkan oleh *Shigella dysentriae, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile* mampu merusak mukosa saluran cerna dan menyebabkan diare berdarah bahkan sindrom hemolitik uremikum. Sedangkan yang termasuk dalam neurotoksin adalah *Bacillus cereus* atau stafilokokkus yang biasanya juga menyebabkan muntah karena toksin yang bekerja di sistem saraf pusat.

Sejumlah pertahanan tubuh pejamu yang dapat menghindari terjadinya diare adalah flora normal saluran cerna, keasaman lambung, motilitas usus, juga status imun pejamu. Berbagai patogen penyebab infeksi seperti virus, bakteri, parasit, dan jamur merupakan masalah pada pasien AIDS. *Mucosal immunity* merupakan pertahanan pertama yang penting terhadap berbagai patogen penyebab diare.[5]

GEJALA DAN TANDA

Bisa bersifat inflamasi atau noninflamasi. Diare noninflmasi bersifat sekretorik (*watery*) bisa mencapai lebih dari 1 liter per hari. Biasanya tidak disertai dengan nyeri abdomen yang hebat dan tidak disertai darah atau lendir pada feses. Demam dapat dijumpai bisa juga tidak. Gejala mual dan muntah bisa dijumpai. Pada diare tipe ini penting diperhatikan kecukupan cairan karena pada kondisi yang tidak terpantau dapat menyebabkan terjadinya kehilangan cairan yang mengakibatkan syok hipovolemik.

Diare yang bersifat inflamasi bisa berupa sekretori atau disentri. Biasanya disebabkan oleh patogen yang bersifat invasif. Gejala mual, muntah disertai dengan demam, nyeri perut hebat dan tenesmus, serta feses berdarah dan berlendir merupakan gejala dan tanda yang dapat dijumpai.[6]

ETIOLOGI[6]

Bakteri: *Vibrio choleraeO1, V. cholerae 0139, V.parahemolyticus, E.coli, Aeromonas, Bacteroides fragilis, Campylobacter jejuni, Salmonellae, Clostridium difficile, Shigella*

Tabel 1. Gejala dan Tanda Diare Akut karena Infeksi Berdasarkan Kausal

	Patogens									
Klinis	**Shigella**	**Salmonella**	**Campylobacter**	**Vibrio**	**Cyclospora**	**Crypto-sporidium**	**Giardia**	**E. Hystolytica**	**C. Difficile**	**E.coli (Shiga toksin)**
Nyeri perut				+/-	+/-	+/-		+	+	
Demam				+/-	+/-	+/-		+	+	Jarang
Mual munta		+	+	+/-	+	+	+	+/-		+
Heme (+) pada feses	+/-	+/-	+/-	+/-					+	
Feses berdarah	+	+	+	+/-				+/-	+	

Tabel 2. Sumber yang Berpotensi Tercemar dan Menyebabkan Diare Akut

Patogen	**Sumber**
Salmonella (non typhoidal)	Telur, daging, produk susu
Shigella	20% bersumber dari makanan, penularan bisa terjadi secara kontak langsung manusia ke manusia
Campylobacter jejuni	Unggas
Staphylococcus aureus, Bacillus cereus	Tersering pada keracunan makanan. Pada *B.cereus* bisa disertai diare sekretorik. Terjadi 6 jam setelah makan
Clostridium perfringens	Keracunan makanan, diare sekretorik, terjadi 8-24 jam setelah makan
Vibrio cholerae 01, 0139	Kerang, makanan mentah (sushi)
Eschericia coli 0157:H7 *(EHEC)*	Daging setengah matang, air terkontaminasi
ETEC, EAEC	Wisatawan
Clostridium difficile	Pemakaian antibiotika (dalam 2 bulan terakhir)
*Cryptosporidium, microsporidia, Isospora Belii**	Pada pasien HIV, * juga pada wisatawan
*Cyclospora, Giardia, Entamoeba hystolitica**	Wisatawan, *kontak seksual

Virus: *Rotavirus, Adenovirus, Cytomegalovirus*

Parasit: *Protozoa (Giardia, Cryptosporidium hominis Entamoeba hystolitica, Isospora Belii, Cyclospora, Blastocystis hominis)*. Cacing *(Strogyiloides stercoralis, Schistosomal)*

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis mengenai hal berikut:[5,7]

1. Tanyakan gejala dan tanda yang sesuai dengan kemungkinan penyebab (non inflamasi atau inflamasi). Termasuk waktu timbul dan gejala kekurangan cairan
2. Adanya kontak dengan sumber yang berpotensi tercemar patogen penyebab diare
3. Riwayat perjalanan, aktivitas seperti berenang, kontak dengan orang yang sakit serupa, tempat tinggal, juga pola kehidupan seksual.
4. Adanya riwayat pengobatan dan diketahui penyakit lain seperti infeksi HIV

Pemeriksaan fisik secara general tidak mengarah ke diagnosis secara spesifik namun lebih untuk menilai status hidrasi pasien. Termasuk pemeriksaan ada tidaknya tanda bahaya seperti nyeri perut hebat terutama pada pasien usia lanjut atau dengan kondisi imun menurun.

Pemeriksaan Penunjang

Darah: Darah perifer lengkap, Ureum, Kreatinin, Elektrolit (Na+, K+, Cl-). Analisis Gas Darah (bila dicurigai ada gangguan keseimbangan asam basa), Pemeriksaan toksin (*C. Difficile*), antigen (*E. Hystolitica*)

Feses: analisis feses (rutin: lekosit di feses. Pemeriksan parasit: amoeba, hifa. Pemeriksaan kultur).

Pada kasus ringan, diare bisa teratasi dalam waktu <24jam. Pemeriksaan lanjut diutamakan pada kondisi yang berat seperti diare yang tidak teratasi sehingga menyebabkan hipotensi, disentri, disertai demam, diare pada usia lanjut, atau pasien dengan kondisi imun yang rendah (HIV, pasien dengan penggunaan obat kemoterapi).

Tanda dehidrasi pada dewasa: Nadi >90x/menit, hipotensi postural, lidah kering, mata cekung, penurunan turgor kulit.

PENATALAKSANAAN

Penanganan diare akut karena infeksi pada dewasa adalah dengan: 1. Rehidrasi cairan, 2. Pengaturan asupan makanan, 3. Pemberian terapi simtomatik, 4. Pemberian terapi definitif.[6-8]

Rehidrasi Cairan

Pada keadaan awal dapat diberikan sediaan cairan/bubuk hidrasi peroral setiap kali diare. Komposisi larutan peroral adalah 3,5g NaCl; 2,5g Na bikarbonat; 1,5g KCl; 20g Glukosa per Liter air. Pemberian hidrasi melalui cairan infus dapat menggunakan sediaan berupa Ringer Lactat ataupun NaCl isotonis. Koreksi bikarbonas ataupun kalium perlu diperhitungkan secara tersendiri, mengingat kedua cairan tersebut tidak mampu memenuhi kebutuhan kalium ataupun mengatasi asidosis apabila terjadi pada pasien.

Jumlah cairan yang akan diberikan dapat menggunakan perhitungan dengan skor Daldiyono (lihat bahasan pada kolera) atau disesuaikan dengan banyaknya cairan yang keluar dari tubuh yang dapat dinilai melalui perhitungan balans cairan saat pasien dirawat.

Rehidrasi harus dicapai secepat mungkin. Berdasarkan skor Daldiyono rehidrasi awal dicapai optimal dalam 2 jam pertama. Setelah itu pemberian cairan disesuaikan dengan perhitungan kebutuhan cairan berdasarkan kehilangan pada saat 2 jam pertama tersebut. Bila tidak ada syok atau skor Daldiyono kurang dari 3 maka cairan dapat diberikan per oral. Pemberian cairan selanjutnya adalah sesuai perhitungan balans pasien.

Pengaturan Asupan Makanan

Pemberian asupan makanan diberikan secara normal, sebaiknya dalam porsi kecil namun dengan frekuensi yang lebih sering. Pilih makanan yang mengandung mikronutrien dan energi (pemenuhan kebutuhan kalori dapat diberikan bertahap sesuai toleransi pasien). Menghindari makanan atau minuman yang mengandung susu karena dapat terjadinya intoleransi laktosa, demikian juga makanan yang pedas ataupun mengandung lemak yang tinggi.[6-8]

Pemberian Terapi Simtomatik

Pemberian antimotilitas seperti loperamid dengan dosis 4-6mg/hari pada dewasa diutamakan pada diare yang dialami oleh wisatawan bila bersifat ringan atau sedang serta tidak ada kecurigaan suatu diare inflamasi. Sebaiknya dihindari pada diare yang disertai darah dan merupakan kontraindikasi pada diare yang disertai dengan nyeri perut.

Pemberian antisekretori seperti bismuth subsalisilat dapat diberikan dengan dosis 2 tablet yang boleh diulang bila masih ada diare tidak lebih dari 8 tablet per hari. Pemberian obat adsorbens seperti attapulgite, *activated charcoal* dapat diberikan, efektivitas penggunaan probiotik masih menjadi perdebatan, suatu meta analisis memperlihatkan bahwa penyembuhan lebih cepat pada kelompok pasien dibandingkan kontrol.[5]

Pemberian Terapi Definitif[5,8]

Shigellosis:
Ciprofloxacin 2x500mg selama 3 hari atau Kotrimoxazol 2x960mg perhari selama 3 hari atau Ceftriaxon 1 gram perhari selama 5 hari. Pada pasien imunokompromais dapat diberikan antara 7-10 hari

Salmonellosis (non typhoidal):
Ciprofloxacin 2x500mg selama 3 hari atau Kotrimoxazol 2x960mg perhari selama 5-7 hari atau Ceftriaxon. Dapat diberikan lebih lama pada pasien imunokompromais

Kolera:
Tetrasiklin 4x500mg per hari selama 3 hari atau Doksisiklin 3x100mg sekali pemberian atau Ciprofloxacin atau Azitromisin

Amubiasis:
Metronidazole 3x750mg selama 5-10 hari

Giardiasis:
Metronidazole 250-750mg 3x perhari selama 7-10 hari

Campylobacter:
Azitromisin 250mg-500mg sehari selama 3-5 hari/ Eritromisin 2x500mg selama 5 hari

Eschericia coli:
Kotrimoxazol 2x960mg selama 3 hari/Ciprofloxacin 2x500mg selama 3 hari

KOMPLIKASI

Bila tidak teratasi bisa menjadi diare kronis (terjadi sekitar 1% pada diare akut pada wisatawan). Bisa timbul defisiensi laktase, pertumbuhan bakteri di usus secara berlebihan, sindrom malabsorpsi. Merupakan gejala awal pada *inflammatory bowel disease.* Menjadi predisposisi sindroma Reiter's atau sindroma hemolitik-uremikum.[6]

PENCEGAHAN

Meliputi:[6]

- Menjaga kebersihan air, sanitasi makanan dari vektor penyebar kuman seperti lalat, kebiasaan mencuci tangan sebelum kontak dengan makanan.
- Mengkonsumsi makanan yang dimasak secara matang.
- Vaksinasi (terutama untuk wisatawan), namun belum tersedia untuk semua patogen yang ada.

PROGNOSIS

Pada pasien dewasa yang tidak mengalami keterlambatan penanganan, sebagian besar kasus memiliki prognosis yang baik. Kematian bisa terjadi terutama pada kasus yang terjadi pada usia lanjut atau pasien dengan kondisi imunokompromais dengan status dehidrasi berat saat awal didiagnosis atau dengan penyulit.

REFERENSI

Aranda-Michel J, Giannella RA: Acute diarrhea: a practical review. Am J Med 1999;106:670.

Profil Kesehatan Indonesia 2010. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011

World Health Organization. Communicable diseases following natural disasters: risk assessment and priority intervention. Geneva. WHO. 2006

World Gastroenterology Organization Practice Guideline: Acute diarrhea. 2008

Harrison's Principles of Internal Medicine. 2007

Munsell MA, Ang GB, Donwitz M, Sears CL. Diarrhea. Dalam: Nilsson KR, Piccini JP. The Osler Medical Handbook. Second edition. Philadelphia. Saunders Elsevier. John Hopkins University 2006;456-61

Setiawan B. Diare akut karena infeksi. Dalam: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi A, Simadibrata M, Setiati S (editor). Buku ajar ilmu penyaki dalam. Edisi V, Jilid III. Jakarta. Interna Publishing 2010 2837-42

Guerrant RL, Gilder TV, Steiner TS, Thielman NM, et.al. IDSA Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. CID 2001:32:331-48

77

DISENTRI BASILER

Rizka Humardewayanti Asdie Nugroho, Harakati Wangi, Soebagjo Loehoeri

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi diperkirakan menyebabkan kematian 11 juta anak tiap tahunnya, 99% dari kematian ini terjadi di negara berkembang, dan 4 juta diantaranya kematian terjadi pada 1 tahun pertama kehidupan. Diare akut merupakan manifestasi salah satu penyakit infeksi dan penyebab kematian kedua di seluruh dunia. Diperkirakan bahwa setiap tahun 3,5 juta anak di bawah 5 tahun meninggal akibat diare, dan paling banyak terjadi di Afrika. Asia dan Amerika Latin. Menurut Indeks Bank Dunia terhadap beban penyakit keseluruhan, pada tahun 1990 diare menyumbang kehilangan 7,3% total DALYs (*disability-adjusted life years*), mendekati dua kalinya yang disebabkan penyakit menular seksual termasuk HIV dan tiga kalinya yang disebabkan malaria. Selain itu Bank dunia menyebutkan bahwa diare selain menyebabkan mortalitas juga menyebabkan morbiditas dan malnutrisi. Dari sekian bakteri pathogen yang menyebabkan diare, *Shigella* merupakan penyebab diare yang sering ditemukan, terutama pada daerah dengan fasilitas sanitasi yang terbatas/jelek. *Shigellosis* dilaporkan terjadi pada 140 juta kasus dengan 600.000 kematian setiap tahunnya, dimana 60% terjadi pada anak di bawah 5 tahun.

DEFINISI

Shigellosis adalah adalah infeksi akut usus yang disebabkan oleh salah satu dari empat spesies bakteri gram negatif genus *Shigella*. Disentri basiler adalah diare dengan lendir dan darah disertai dengan demam, tenesmus dan *abdominal cramp*.

ETIOLOGI

Penyebab disentri basiler adalah *Shigella sp.* dari genus *Shigella*, yang termasuk bakteri gram negatif dalam klasifikasi *kingdom*, Bacteria, *phylum Proteobacteria, class Gamma Proteobacteria,* order *Enterobacteriales,* family *Enterobacteriaceae,* genus *Shigella*, species *Shigella dysentriae*. Secara morfologi bakteri *shigella* berbentuk batang ramping, tidak berkapsul, tidak bergerak, tidak membentuk spora, bentuk cocobasil dapat terjadi pada biakan muda. *Shigella* adalah fakultatif anaerob yang dengan beberapa pengecualian tidak meragikan laktosa tetapi meragikan karbohidrat yang lainnya, menghasilkan asam tetapi tidak menghasilkan gas, paling baik tumbuh secara aerobic. Koloninya konveks, bulat, transparan dengan pinggir-pinggir utuh mencapai diameter kira-kira 2 mm dalam 24 jam. Kuman ini sering ditemukan pada perbenihan diferensial karena ketidakmampuannya meragikan laktosa.

Shigella mempunyai susunan antigen yang kompleks. Terdapat banyak tumpang tindih dalam sifat serologic berbagai spesies dan sebagian besar kuman ini mempunyai antigen O yang juga dimiliki oleh kuman enteric lainnya. Secara antigenic mirip dengan *E. coli, shigella* tidak memiliki flagella dan antigen H. Antigen somatic O dari *Shigella* adalah lipopolisakarida. Kekhususan serologiknya tergantung pada polisakarida. Terdapat lebih dari 40 serotipe. Klasifikasi *Shigella* didasarkan pada sifat-sifat biokimia dan antigenik.

Genus ini dibagi menjadi empat spesies berdasarkan reaksi biokimia dan antigen O spesifik, yaitu *Shigella dysentriae* (serogroup A), *Shigella flexneri* (serogroup B), *Shigella boydii* (serogroup C) dan *Shigellla sonnei* (serogroup D). *S. sonnei* dibagi lagi menjadi 38 serotype. *Shigella* merupakan prototip bakteri pathogen yang dapat invasi dan bermultiplikasi di segala sel epithelial, termasuk sel target alaminya yaitu enterosit. *S. dysentriae type 1* (*shiga bacillus*) merupakan spesies pertama yang diketahui memproduksi toksin Shiga yang poten.

EPIDEMIOLOGI

Habitat alamiah *Shigella* terbatas pada saluran pencernaan manusia dan primata lainnya dimana sejumlah spesies menimbulkan disentri basiler. Di Amerika Serikat dilaporkan sekitar 8-12 kasus per 100.000 populasi selama 30 tahun. Di dunia, *shigellosis* tetap merupakan penyebab diare tersering baik di negara berkembang maupun di negara maju. Organisme ini sangat mudah ditransmisikan secara fekal oral, melalui kontak dari orang ke orang atau melalui makanan dan minuman kontaminasi. Jumlah kuman yang dibutuhkan untuk dapat menimbulkan penyakit (dosis infeksi) sangat sedikit yaitu kurang dari 200 organisme. Angka serangan ulang pada anggota keluarga mencapai 40%.

Insidensi dan penyebaran *shigellosis* berhubungan dengan kebersihan perseorangan dan kebersihan komunitas. Di negara berkembang, *shigellosis* lebih banyak ditemukan pada anak-anak, dan di negara-negara dengan kondisi infrastruktur sanitasi tidak bagus, dengan kondisi pemukiman padat dan kondisi higiensi perseorangan jelek, penyakit ini lebih mudah menyebar. *S. dysentriae* type 1 dapat menyebabkan kondisi yang berat yang disebut dengan disentri basiler.

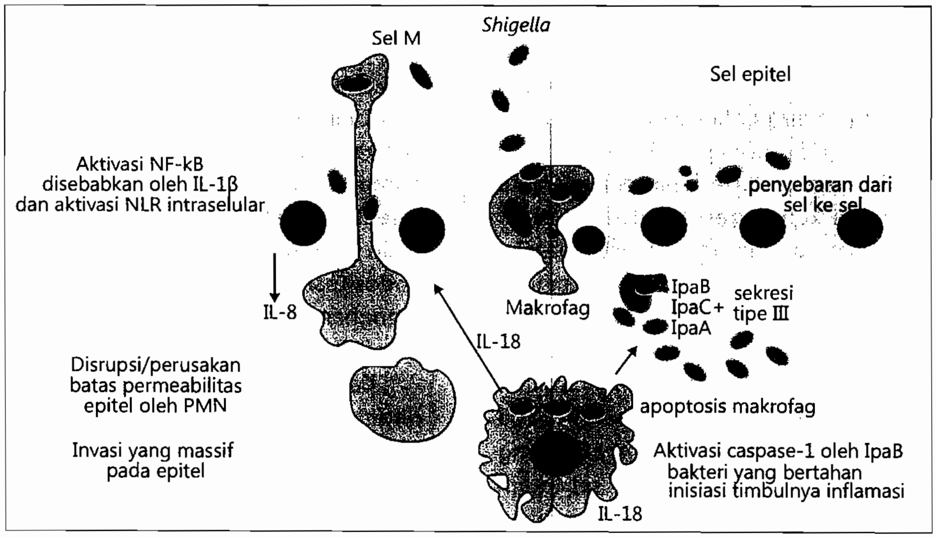
WHO memperkirakan jumlah total kasus pada tahun 1996-1997 diperkirakan 165 juta dan 69% kasus terjadi pada anak kurang dari 5 tahun, dengan kematian tiap tahunnya diperkirakan antara 500,000 hingga 1.1 juta. Data tahun 2000–2004 dari 6 negara di Asia (Bangladesh, China, Pakistan, Indonesia, Vietnam, dan Thailand) menunjukkan bahwa insidensi *shigellosis* masih stabil, meskipun angka kematiannya menurun, mungkin disebabkan karena membaiknya standar nutrisi. Bagaimana pun juga penggunaan antibiotik yang tidak terkontrol menyebabkan risiko terbentuknya *shigella* yang resisten terhadap antibiotik. Kejadian epidemik yang luar biasa sering disebabkan oleh *S. dysenteriae* type 1, yang sering ditandai dengan angka serangan yang tinggi dan angka kematian yang tinggi pula, sebagai contoh di Bangladesh, suatu epidemik yang disebabkan *S. dysenteriae* type 1 dikaitkan dengan angka kematian sebesar 42% diantara anak berusia 1-4 tahun. *Shigellosis* juga sering menimbulkan endemik dan 99% terjadi di negara berkembang dengan prevalensi yang tinggi, dimana kebersihan umum dan kebersihan perseorangan jelek.

solat *S. flexneri* lebih sering ditemukan pada negara-negara maju, sedang *S. sonnei* lebih prevalen pada daerah dengan ekonomi baik serta negara-negara industri. *Shigella* juga dikaitkan sebagai kontributor utama gangguan pertumbuhan anak di negara berkembang dikarenakan *Shigellosis* memberikan dampak jangka pendek dan jangka panjang gangguan nutrisi pada anak di daerah endemis. Kombinasi antara anoreksia, enteropati eksudatif yang diakibatkan karena kerusakan mukosa secara cepat akan mengubah status nutrisi penderita.

TRANSMISI

Saluran usus manusia merupakan reservoar utama *Shigella*, meskipun ditemukan pula pada primata yang lebih tinggi. Karena penyebaran *shigella* ini paling besar terjadi pada fase akut, maka bakteri ini secara efektif ditransmisikan melalui fekal-oral, disamping itu dapat pula ditransmisikan melalui kontak orang ke orang, melalui makanan dan minuman yang tercemar. Selain itu *shigella* dapat pula ditransmisikan oleh lalat dan secara seksual.

PATOGENESIS


Shigella
Sel M
Sel epitel
Aktivasi NF-kB disebabkan oleh IL-1β dan aktivasi NLR intraselular
penyebaran dari sel ke sel
IL-8
Makrofag
IpaB
IpaC+
IpaA
sekresi tipe III
IL-18
Disrupsi/perusakan batas permeabilitas epitel oleh PMN
apoptosis makrofag
Invasi yang massif pada epitel
Aktivasi caspase-1 oleh IpaB bakteri yang bertahan inisiasi timbulnya inflamasi
IL-18

Gambar 1.

(Sumber: Sansonetti, P And Bergounioux, J. Shigellosis In Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, Harrison's Infectious Diseases. 2010. McGraw Hill Companies)

Ketahanan terhadap kondisi pH yang rendah menyebabkan *shigella* bertahan melalui *barrier* lambung, hal ini menjelaskan mengapa inokulum kecil (sebesar 100 cFU) cukup menyebabkan infeksi. Diare air mendahului sindroma disentri karena sekresi aktif dan reabsorbsi air abnormal, efek sekretorik pada jejunum seperti yang terlihat pada monyet yang terinfeksi. *Purge* awal ini mungkin disebabkan karena aksi kombinasi dari enterotoxin (ShET-1) dan inflamasi mukosa. Sindroma disentri, ditandai dengan berak berdarah dan mukopurulen, merefleksikan invasi mukosa.

Sampai di usus halus, terjadi patogenik fundamental yaitu invasi ke mukosa colon. Hal ini memicu respon inflamasi akut yang intensif dengan ulserasi mukosa dan pembentukan abses. Invasi dan penyebaran merupakan proses yang multipel dan bertahap, dan sama dengan proses yang terjadi pada *Shigella* dan EIEC I.

Patogenesis *Shigella* ditentukan terutama oleh virulensi plasmid 214 kb terdiri atas 100 gen, yang mengkode 25 sistem sekresi tipe III yang memasuki membran sel inang agar efektor dapat transit dari sitoplasma bacterial ke dalam sitoplasma sel. Bakteri dapat menginvasi sel epitel intestinal dengan menginduksi *uptake* setelah melewati barier epitel melalui sel M

Shigella melewati membran mukosa dengan memasuki folikel pada sel M (sel epitel translokasi khusus di folikel epitel yang menutupi nodul limfoid mukosa) di usus halus, yang sangat sedikit memiliki *brush border absorptive* yang terorganisir. *Shigella* melekat secara selektif pada sel M dan dapat *transitosis* melalui sel M ke dalam kumpulan sel fagosit. Bakteri didalam sel M dan makrofag fagositik dapat menyebabkan kematian mereka dengan mengaktifkan kematian sel yang terprogram normal (apoptosis). Bakteri dilepaskan dari sel M pada sisi basolateral enterosit dan mengawali proses invasi yang multiple dan bertahap yang diperantarai oleh antigen invasi (IpaA, IpaB, IpaC).

Shigella mudah beradaptasi dengan lingkungan intraselular dan hal ini memberikan keunikan dalam proses infeksi. Meskipun pada awalnya bakteri dikelilingi oleh vakuola fagositik, mereka dapat lepas dalam waktu 15 menit dan memasuki kompartemen sitoplasma sel inang. Dan secara cepat, mereka membentuk paralel dengan filament aktin sitoskeleteon dari sel dan memulai proses dimana mereka melakukan kontrol polimerisasi monomer yang membuat fibril-fibril aktin. Proses ini membentuk ekor aktin pada mikroba, yang akan terlihat didalam sitoplasma seperti komet. Gambaran pada *apparatus* sitoskeletal ini memberikan *shigella* yang non motil tidak hanya bereplikasi di dalam sel tetapi dapat bergerak secara efisien didalamnya. Bakteri akan masuk ke dalam membran sel inang, yang terletak berdekatan dengan enterosit lain. Pada titik ini beberapa *shigella* akan mengalami *rebound*, tetapi yang lain akan mendorong membrane sejauh 20 µm kedalam sel yang berdekatan. Invasi ke enterosit sebelahnya membentuk proyeksi seperti jari, yang kemudian akan *pinch off*, mengganti bakteri kedalam sel baru tetapi dikelilingi oleh membran ganda. Organisme kemudian melisiskan kedua membran dan dilepaskan ke dalam sitoplasma, bebas untuk memulai siklus baru.

Sitokin dilepaskan oleh sejumlah sel epitel intestinal yang terinfeksi yang menyebabkan kenaikan jumlah sel imun (terutama lekosit polimorfonuklear) ke tempat yang terinfeksi, yang akan mendestabilisasi barier epitel, eksaserbasi inflamasi, dan menyebabkan colitis akut yang sesuai dengan *shigellosis*. Bukti terkini menunjukkan beberapa sistem sekresi tipe III – efektor dapat mengkontrol perluasan inflamasi, sehingga memfasilitasi *survival* bakteri.

Proses perluasan sel ke sel secara radial membentuk ulkus fokal pada mukosa, terutama pada kolon. Ulkus menambah komponen perdarahan dan menyebabkan *Shigella* untuk mencapai lamina propria, dimana mereka membangkitkan respon inflamasi akut yang intensif. Perluasan infeksi diluar lamina sangat jarang pada individu sehat. Diare akibat proses ini merupakan proses inflamasi, terdiri dari volume tinja yang sedikit terdiri atas leukosit, eritrosit, bakteri dan lainnya yang memberikan gambaran disentri klasik.

Beberapa *Shigella* menghasilkan toxin Shiga yang berkontribusi terhadap derajat berat penyakit, dan toksin yang poten adalah toksin yang dihasilkan oleh *S. dysenteriae* tipe 1, karena menyebabkan mortalitas yang bermakna pada individu yang sebelumnya sehat. Toxin Shiga dihasilkan oleh *S. dysenteriae* tipe 1 meningkatkan keparahan penyakit. Toxin shiga dan toxin *Shiga-like*, merupakan kelompok toxin protein A1-B5, subunit B5 mengikat permukaan sel dan subunit A katalitik mengekspresikan N-glikosidasi RNA pada ribosom RNA 28S. Hal ini menyebabkan inhibisi ikatan aminoacyl-tRNA terhadap subunit ribosom 60S dan menghentikan secara keseluruhan biosintesis protein sel. Toxin Shiga ditranslokasi dari usus kedalam sirkulasi. Setelah mengikat reseptor *globotriaosylceramide* pada sel target di ginjal, toxin diinternalisasi oleh reseptor yang diperantarai oleh endositosis dan berinteraksi dengan subselular untuk menghambat sintesis protein. Konsekuensi perubahan patofisiologi ini berakibat sindroma hemolitik uremik.

Karakteristik masuknya dan interaksi Shigella dengan elemen selular sangat miripi dengan Listeria monocytogenes.

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis dan keparahan *shigellosis* tergantung pada spesies yang menginfeksi, usia, status nutrisi, dan status imunologi penjamu. *Shigellosis* secara tipikal berkembang melalui 4 fase yaitu fase masa inkubasi, *watery diarrhea, dysentery,* dan fase post infeksi. Gejala *shigellosis* secara tipikal dimulai 24-72 jam setelah kuman ini tertelan dengan demam dan malaise, diikuti dengan diare yang pada awalnya adalah *watery diare* secara cepat berkembang menjadi diare dengan mukus dan darah yang merupakan karakteristik dari infeksi *shigella*, disentri ditandai dengan diare sedikit-sedikit dengan darah dan lendir disertai dengan tenesmus, kram perut dan nyeri saat akan defekasi, sebagai akibat inflamasi dan ulcerasi mukosa kolon dan proktitis. Pada pemeriksaan endoskopi akan didapatkan edema dan perdarahan mukosa dengan ulserasi dengan eksudasi membentuk pseudomembran. Luasnya lesi ini berkorelasi dengan jumlah dan frekuensi diare, serta kehilangan protein melalui mekanisme eksudasi tersebut.

Tidak semua infeksi *shigella* akan menyebabkan disentri, ditentukan oleh jenis dan virulensi strain yang menginfeksi. Pasien dengan infeksi *S. sonnei* tidak pernah berkembang menjadi disentri, disentri akan terjadi jika terinfeksi *S. dysentriae* tipe 1.

Pada infeksi *Shigella* dapat tidak ditemukan muntah maupun tanda dehidrasi yang berat sebagai manifestasi klinisnya, dikarenakan pada *shigellosis*, lambung dan usus halus tidak terlibat, meskipun demikian dapat ditemukan tanda dehidrasi ringan atau sedang sebagai akibat kehilangan cairan lewat diare, peningkatan *insensible water loss* akibat demam, dan penurunan asupan makan dan minum. Sebaliknya proktitis yang terjadi dapat berat hingga menimbulkan prolaps recti, terutama pada anak kecil dengan infeksi *S. dysentriae* tipe 1 atau infeksi *S. sonnei*. Selain itu akibat inflamasi yang berat dapat pula menimbulkan megakolon, dan dapat terjadi bakteremia pada pasien imunokompromis dan malnutrisi.

Jika terjadi sindroma hemolitik uremik, maka pasien akan tampak pucat, lemah, gelisah, pada beberapa kasus dengan perdarahan gusi, hidung, oliguri dan edema. Pada sindroma hemolitik uremik gejala yang terjadi berupa trias yaitu anemia, dimana proses yang mendasari adalah non imun (uji *coombs negative*), trombositopenia, dan gagal ginjal akut akibat trombosis kapiler glomerulus. Anemia yang terjadi bisa berat dengan gambaran darah tepi nya menunjukkan adanya fragmentasi sel darah merah (*schizocytes*), kadar laktat dehidrogenase dalam serum tinggi, dengan peningkatan retikulosit. Gagal ginjal terjadi pada 55-70% kasus, Dapat terjadi leukemoid reaction dengan lekosit dapat mencapai 50.000/µL.

Kebanyakan gejala *shigellosis* ini akan membaik sendiri tanpa terapi dalam waktu 1 minggu, tetapi dengan terapi yang tepat, maka proses penyembuhan terjadi dalam beberapa hari saja dan tanpa ada gejala sisa.

DIAGNOSIS

Diagnosis spesifik infeksi *shigella* adalah dengan mengisolasi organisme tersebut dengan pemeriksaan kultur feses atau apus rectal. Pada beberapa negara tropik uji mikrobiologis tidak tersedia, diagnosis didasarkan pada gambaran klinis dan uji laboratorium sederhana. Gambaran klinis, laboratorium dan pemeriksaan feses antara shigellosis dan amubiasis adalah berbeda. Onset penyakit yang cepat sebelum masuk rumah sakit, demam tinggi dan lekosit yang banyak di feses (>50 netrofil per lapang pandang) sangat menyokong ke arah *shigellosis* sedang pemeriksaan apus feses secara mikroskopik infeksi *E. Histolytica* akan menunjukkan trofozoit eritrofagositik dengan beberapa sel PMN pada infeksi. Jika tidak tersedia sarana pemeriksaan mikroskopik atau biakan, maka pasien dengan klinis *shigellosis* harus dicurigai *shigellosis* dan diberi terapi empirik untuk shigellosis.

Tetapi karena *shigellosis* sering hanya memberi gejala *watery diarrhea*, maka pencarian isolat *Shigella* diperlukan. Baku emas untuk diagnosis infeksi *Shigella* adalah dapat mengisolasi dan mengidentifikasi pathogen tersebut dari feses. Salah satu kesulitan terutama di daerah endemik adalah fasilitas laboratorium yang tidak tersedia, dan sering kali kuman ini hilang selama transportasi, adanya perubahan suhu dan pH. Bila media penyubur tidak tersedia, media *buffered glycerol saline* atau *Cary-Blair medium* dapat digunakan, tetapi inokulasi secara cepat ke dalam media isolasi sangat penting. Kemungkinan dapat mengisolasi kuman lebih tinggi pada feses yang mengandung darah atau mukus, dibandingkan dengan apus rektal. Kultur darah positif pada <5% kasus dan hanya dilakukan jika pasien memberi gambaran sepsis berat.

Untuk proses lebih lanjut, penggunaan beberapa media digunakan untuk meningkatkan isolasi kuman seperti media yang non selektif seperti *bromocresol-purple agar lactose*; media dengan selektifitas rendah seperi *MacConkey* atau *eosin methylene blue;* dan media dengan selektifitas tinggi seperti *Hektoen, Salmonella-Shigella* (SS), atau *xylose-lysine-deoxycholate* agar yang dapat menghambat pertumbuhan flora normal secara fakultatif (seperti *E. coli, Klebsiella*). Pada agar *Hectoen enteric* atau agar *Salmonella-Shigella*, baik *Salmonella* atau *Shigella* gagal merubah warna indikator pH agar karena tidak dapat memfermentasi laktosa, sehingga harus dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dengan melakukan subkultur pada agar *triple sugar iron* (TSI) atau agar *Kligler iron* (KIA).

Setelah diinkubasi 2-18 jam pada 37°C pada media agar Hectoen, SS atau *xylose-lysine-deoxycholate* tersebut, *shigella* tampak sebagai koloni yang tidak memfermentasi laktosa, 0.5–1 mm dengan permukaan yang halus, convek/cekung dan transluncen. Koloni yang dicurigai pada media non selektif atau media dengan selektivitas rendah dapat dikultur pada media dengan selektifitas tinggi sebelum dilakukan identifikasi lebih lanjut atau dapat diidentifikasi secara sistem standard komersial yang didasarkan pada glukosa positif (biasanya tanpa produksi gas), laktosa negatif, H2S negatif dan tidak bergerak/non motil. Keempat serogup *Shigella* (A–D) dapat dibedakan dengan karakteristik tambahan, tetapi pendekatan ini membutuhkan waktu lebih lama dan melalui proses identifikasi yang sulit, sehingga setelah diagnosis presumtif maka penggunaan metode serologi seperti *slide agglutination-* dengan antisera spesifik untuk grup dan tipe harus dipertimbangkan. Antisera spesifik grup tersedia di pasaran untuk antisera spesifik tipe jarang didapatkan dan terbatas sebagai referensi laborat karena mahal.

Teknik yang lebih canggih untuk diagnosis infeksi *shigella* telah dikembangkan seperti pengecatan antibodi fluoresens *S. dysentriae* tipe 1, yang memiliki sensitivitas 92% dan spesifitas 93%, isolasi immunomagnetik diikuti dengan PCR, antibodi monoklonal untuk identifikasi dan *isotope- or enzyme labelled* DNA probes untuk petanda spesifik virulensi *shigella*. Hingga sekarang ini belum tersedia uji diagnosis cepat untuk *shigella*, kecuali pemeriksaan *immunoassay* untuk toksin shiga. Uji serologis antibodi berguna untuk penelitian epidemiologis bukan untuk diagnosis penyakit pada daerah endemik dimana sebagian besar populasinya seropositif akibat paparan sebelumnya.

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding pasien dengan sindroma disentri tergantung pada klinis dan lingkungan. Pada negara berkembang diare infeksius yang disebabkan invasi bakteri patogen seperti *Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, (Yersinia enterocolitica)* atau parasit (*Entamoeba histolytica*) harus dipertimbangkan sebagai diagnosis banding *shigellosis* dan hanya dengan pemeriksaan bakteriologis dan parasitologis feses dapat dibedakan penyebab kuman patogen.

Inflammatory bowel disease, seperti *Crohn's disease* atau kolitis ulseratif harus dipertimbangkan sebagai diagnosis banding *shigellosis* di negara-negara industri, karena kemiripan gejala, anamnesis yang membedakannya dengan shigellosis biasanya adalah riwayat bepergian di daerah endemik.

KOMPLIKASI

Komplikasi utama pada *shigellosis* adalah komplikasi pada usus (megakolon toksik, perforasi usus dan prolaps rektum) atau metabolik (hipoglikemia, hiponatremia, dehidrasi). Bakteremia sering dilaporkan terjadi pada anak dengan malnutrisi, pasien HIV dan pasien dengan gangguan pada sistem *innate* daya tahan tubuh. Megakolon toksik disebabkan karena proses inflamasi yang berat hingga otot polos usus besar mengalami paralisis dan dilatasi. Pasien dengan megakolon akan mengalami distensi dan nyeri tekan abdomen dengan atau tanpa tanda peritonitis. Pemeriksaan foto abdomen ditandai dengan pembesaran kolon transversum (dengan distensi paling besar terjadi di kolon *ascenden* dan *descenden*). *Pneumatosis coli* dapat pula ditemukan. Jika terjadi perforasi akan tampak gambaran pneumoperitoneum pada foto abdomennya.

Komplikasi lain adalah sindroma hemolitik uremik, yaitu suatu mikroangiopati trombotik yang ditandai dengan anemia hemolitik, trombositopenia dan gagal ginjal oligurik. Sindroma hemolitik uremik sering terjadi pada infeksi *S. dysentriae* tipe 1 dan biasanya terjadi 1-5 hari setelah disentri mereda atau menghilang. SHU ini diduga karena toksin *Shiga* yang diproduksi oleh *S. dysenteriae* type 1.

Komplikasi sistemik infeksi *shigellosis* lainnya adalah kejang umum yang dapat terjadi pada beberapa pasien terutama pada anak-anak. Kejang lebih sering ditemukan pada infeksi *S. sonnei*, selain itu pasien *shigellosis* dapat mengalami penurunan kesadaran bahkan dapat koma. Penurunan kesadaran ini dapat disebabkan karena gangguan metabolik hipoglikemia dan hiponatremia. Hipoglikemia terjadi akibat kelaparan dan respon glukoneogenik yang tidak adekuat. Hiponatremia sering ditemukan pada disentri, disebabkan karena hilang akibat diare dan sekresi hormon antidiuretik dalam jumlah yang tidak sesuai dengan kadar natrium dalam serum. Yang dipicu oleh hipoalbumin dan penurunan tekanan onkotik intravaskular.

Selain itu *shigellosis* juga dapat memberi dampak pada nutrisi terutama pada anak-anak, seperti yang telah disebutkan di atas disamping karena konsekuensi akibat pelepasan sitokin pada proses inflamasi akan menimbulkan katabolisme protein otot, gangguan prioritas sintesis protein serta penurunan asupan nutrisi karena anoreksia. Selain itu penderita kehilangan protein usus akibat kematian sel epitel usus, ulserasi dan transudasi serum ke dalam lumen usus dimana kesemuanya menyebabkan keseimbangan nitrogen negatif.

Komplikasi fase post infeksi akibat imunologis seperti arthritis reaktif (*Reiter's syndrome*) dapat terjadi beberapa minggu atau beberapa bulan setelah *shigellosis*, terutama pada pasien dengan *histocompatibility antigen* HLA-B27. Sekitar 3% penderita yang terinfeksi *S. flexneri* dapat mengalami sindrom Reiter dengan arthritis, inflamasi okuler dan uretritis – suatu kondisi yang dapat dialami selama berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun karena sulit diobati. Arthropathy post infeksi hanya terjadi setelah terinfeksi *S. Flexneri.*

PENATALAKSANAAN

Antibiotik merupakan ujung tombak terapi *shigellosis*. Tanpa pemberian antibiotika yang efektif maka kematian akibat infeksi *shigella* terutama *S. dysentriae* tipe 1 dapat mencapai lebih dari 10% terutama pada anak-anak dan usia lanjut. Di negara maju meskipun infeksi *S. sonnei* biasanya ringan dan dapat sembuh sendiri, Infeksi oleh spesies *shigella* apapun dapat menyebabkan kematian pada pasien malnutrisi atau imunokompromis. Pemberian antibiotik dalam waktu 72 jam setelah gejala muncul tidak hanya menghilangkan gejala disentri tetapi juga mencegah komplikasi lebih lanjut, serta memperpendek masa ekskresi mikroorganisme tersebut.

Pasien yang dicurigai disentri basiler dan *shigellosis* diberikan antibiotik empiris terlebih dahulu sambil menunggu hasil uji biakan kuman dan uji sensitifitasnya. Pada prinsipnya pemilihan antibiotik di negara berkembang harus mempertimbangkan juga ketersediaan antibiotik, biaya, pola resistensi di komunitas. Jika setelah diberikan antibiotik empiris penderita tidak membaik dalam 48 jam, maka harus diperkirakan kuman *shigella* tersebut resisten, atau terinfeksi dengan organisme lainnya, dan terapi harus diganti dengan alternatif antibiotik lainnya.

Sejak pertengahan tahun 1960an, kenaikan resistensi terhadap beberapa antibiotik merupakan faktor yang mempengaruhi pilihan terapi. Penyebaran klonal strain dan transfer secara horizontal terutama melalui plasmid dan transposon berkontribusi terhadap resistensi berbagai macam antibiotik. Pilihan terapi untuk *shigellosis* di negara-negara tropis terbatas karena munculnya resistensi. Kloramfenikol dan tetrasiklin sudah tidak efektif untuk *shigellosis*. Dengan alasan yang sama kotrimoksasol, dan ampisilin sudah tidak efektif untuk terapi *shigellosis* di negara-negara maju. Beberapa obat (seperti cefiksim) secara invitro efektif terhadap *shigella* tetapi secara invivo tidak efektif, sehingga pilihan untuk infeksi *shigella* untuk daerah tropis terbatas seperti yang dapat dilihat pada tabel 1.

Di US direkomendasikan bahwa setiap kasus *shigellosis* harus diobati dengan antibiotik. Pilihan utama adalah ciprofloksasin. Sejumlah obat diuji dan efektif untuk *shigella* seperti ceftriakson, azitromisin, pivmecillinam dan generasi ke lima *quinolon*. Meskipun infeksi oleh *shigella non dysentriae* pada imunokompeten diberikan terapi antibiotik selama 3 hari, direkomendasikan terapi antibiotik karena infeksi *S. dysenteriae* diberikan selama 5 hari dan diberikan selama 7-10 hari pada pasien imunokompromis.

Rehidrasi dan Nutrisi

Infeksi *shigella* jarang menyebabkan dehidrasi yang bermakna. Kasus yang membutuhkan rehidrasi secara agresif jarang dijumpai. Rehidrasi diberikan secara peroral, kecuali pasien dalam keadaan koma. Karena ORS (*Oral Rehydration Solution*) terbukti efektif maka WHC dan UNICEF merokemendasikan cairan standard hipoosmoler dengan osmolaritas 245 mOsm/L (natrium 75 mmol/L; chlorida 65 mmol/L; glukosa (anhydrous) 75 mmol/L; kalium 20 mmol/L; sitrat 10 mmol/L). Karena pada *shigellosis* - sebagai penyebab penyakit diare akut infeksius tersering - transport natrium ke glukosa atau larutan lainnya sebagian besar tidak terpengaruh, maka ORS merupakan cara termudah dan efisien untuk rehidrasi.

Nutrisi harus diberikan sesegera mungkin setelah rehidrasi awal selesai. Pemberian makan adalah aman, dapat ditoleransi dan secara klinis menguntungkan.

Tabel 1. Agen Antimikroba untuk Infeksi Shigella

Agen	Dosis Dewasa (mg)	Frekuensi#	Lama terapi (hari)	Catatan
Asam Nalidiksik	500	4 x sehari	5	Strain S. dysentriae tipe 1 banyak yang resisten
Pivamdinocillin	400	4 x sehari	5	Tidak banyak tersedia di luar US
Fluoroquinolon	*	2 x sehari	3	Tidak direkomendasikan untuk anak-anak
Azitromisin	500 mg hari pertama, diikuti 250 mg hari berikutnya	1x sehari	5	Belum ada penelitian yang dilakukan pada anak-anak
Trimetoprim-sulfametoksasol	160 mg trimetoprim-800 mg sulfametoksasol	2x sehari	5	Strain S. dysentriae tipe 1 dan S. flexneri banyak yang resisten
Ampisilin	500 mg	4x sehari	5	Strain S. dysentriae tipe 1 dan S. flexneri di negara tropis banyak yang resisten

*Ciprofloksasin 500 mg, norfloksasin 400mg, dan enoksasin 200 mg

single dose dengan ciprofloksasin 1 gram, atau norfloksasin 800 mg efektif untuk infeksi non S. dysentriae tipe 1

Terapi Non Spesifik

Pemberian agen antimotilitas memberi dampak memperpanjang demam pada relawan dengan *shigellosis*, dan karena dicurigai meningkatkan risiko toksik megakolon dan SHU pada anak dengan infeksi strain *E. coli* yang menghasilkan toksin Shiga, maka pemberian antimotilitas tidak dianjurkan pada kasus diare dengan darah.

Penatalaksanaan Komplikasi

Tidak ada konsensus mengenai penanganan terbaik untuk megacolon toksik. Pasien harus dinilai berulang kali oleh kedua tim baik tim medis maupun tim bedah. Anemia, dehidrasi dan kehilangan elektrolit (terutama hipokalemia) dapat menyebabkan atonia kolon dan harus dikoreksi. Aspirasi nasogastrik dapat membantu mengempiskan kolon. Terapi parenteral tidak terbukti menguntungkan. Demam yang masih menetap selama 48-72 jam sangat mungkin disebabkan adanya perforasi setempat atau abses. Kebanyakan penelitian menganjurkan kolektomi jika setelah 48-72 jam distensi kolon menetap. Tetapi banyak pula klinisi yang merekomendasikan meneruskan terapi medis hingga 7 hari jika secara klinis pasien membaik meskipun megakolon menetap tanpa perforasi. Perforasi usus memerlukan tindakan bedah.

Prolaps rectum diterapi sesegera mungkin. Dengan menggunakan sarung tangan bedah atau dengan baju yang lembut hangat dan basah, pasien pada posisi *knee-chest position*, rectum yang prolaps dimasukkan kembali secara pelan-pelan. Jika mukosa usus terlihat membengkak, dapat dikurangi secara osmotic dengan menempelkan suatu alat yang di beri cairan magnesium sulfat yang hangat. Prolaps recti dapat kembali relaps. SHU harus diterapi dengan restriksi cairan termasuk menyetop ORS dan suplemen kaya kalium. Hemofiltrasi biasanya dibutuhkan pada kasus ini.

PENCEGAHAN

Pada negara berkembang dimana sanitasi masih buruk dan persediaan air bersih belum bagus, maka perbaikan sistem sanitasi dan peningkatan penyediaan air bersih sangat penting untuk mencegah penyebaran bakteri ini di komunitas, selain cuci tangan. Sedang di negara maju, dimana sanitasi dan penyediaan air bersih sudah bagus maka pencegahan yang paling bagus adalah dengan cuci tangan. Cuci tangan setelah defekasi atau membersihkan feses anak, serta sebelum mengolah/menyajikan makanan sangat direkomendasikan. Hingga saat ini belum ada vaksinasi untuk *shigella* baik secara peroral maupun intravena yang tersedia.

REFERENSI

Dupont H.L. Shigella Species (Bacillary Dysentery) in Gerald L Mandell, John E. Bennett, & Raphael Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Volume 1. 2005 Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier.

Jawetz, E., 1995, Mikrobiologi untuk Profesi Kesehatan, edisi 16, 303-306, EGC, Jakarta

Kate Stout, Collette Hendler, Joanne Bartelmo. Lippincott's Clinical Guide Infectious Diseases. 2011, Lippincott William & Wilkins, China, pp 357-62.

Keusch, G.T., Kopecko, D. J. Shigellosis in Richard L. Geurrant, David H. Walker, Peter F.Weller (editors). Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice. 2nd ed. Vol. 1. Elsvier. Pp 255-62

Parsot, C. Shigella spp. and enteroinvasive Escherichia coli pathogenicity factors. FEMS Microbiology Letters 252 (2005) 11–8

Ryan, K. J. Enterobacteriaceae in Kenneth J Ryan, C. George Ray (editors). Sherris Medical Microbiology. 2004. McGraw Hill Companies. Pp 357-62

Sansonetti, P And Bergounioux, J. Shigellosis In Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo (editors). Harrison's Infectious Diseases. 2010. McGraw Hill Companies. Pp 531-5

Sansonetti , P. J. Microbes and Microbial Toxins: Paradigms for Microbial-Mucosal Interactions III. Shigellosis: from symptoms to molecular pathogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 280: G319-G323, 2001

Schroeder, G, N. and Hilbi, H. Molecular Pathogenesis of Shigella spp.: Controlling Host Cell Signaling, Invasion, and Death by Type III Secretion. Clinical Microbiology Reviews, Jan. 2008, p. 134–156 Vol. 21, No. 1

Shetty, N. Gastroenteritis in N. Shetty, J.W. Tang, J. Andrews (editors). Infectious Disease: Pathogenesis, Prevention, and Case Studies. 1st ed. A John A John Wiley & Sons, Ltd., Publication. 2009, pp212-37

Southwick, F. Gastrointestinal and Hepatobiliary Infections in Frederick S.Southwick (editor) Infectious Diseases A Clinical Short Course, 2nd ed McGraw-Hill Companies. Inc. pp 190-200

Sur D., Ramamurthy, T., Deen, J. & Bhattacharya, S. K. Shigellosis: challenges & management issues. Indian J Med Res 120, November 2004, pp 454-62.

Torres, G. A. Current aspects of Shigella pathogenesis. Rev Latinoam Microbiol 2004; 46 (3-4): 89-97

78

ROTAVIRUS

Niniek Budiarti Burhan, Dewi I

PENDAHULUAN

Diare merupakan penyebab terpenting terjadinya angka kesakitan dan kematian pada semua usia dan di seluruh dunia. Pada diare ringan sampai sedang dapat menghambat pekerjaan dan pendidikan. Sedangkan pada diare yang lebih berat dapat menyebabkan penderita dirawat di rumah sakit, komplikasi yang serius seperti sindrom Guillain Barre dan hemolitik uremik dan kematian pada beberapa kasus.[1]

Selain itu diare juga merupakan penyebab utama kematian pada anak-anak di seluruh dunia. Menurut data WHO diare menyebabkan 4-6 juta kematian penduduk dunia tiap tahun, terutama berbahaya bagi bayi dan anak-anak. Diperkirakan terdapat 1,4 juta kejadian diare pada anak-anak yang terjadi saat usia kurang dari 5 tahun. Terdapat banyak penyebab diare, termasuk bakteri, parasit dan virus. Dengan berbagai macam penyebab diare tersebut, sangat sulit untuk mengetahui penyebab diare dengan tepat pada masing-masing individu dikarenakan keterbatasan pemeriksaan laboratorium pada banyak negara berkembang.[2]

Gastroenteritis viral adalah infeksi usus yang disebabkan oleh beberapa virus yang berbeda. Sangat menular, *gastroenteritis viral* merupakan penyakit kedua terbanyak di Amerika Serikat. Menyebabkan jutaan kasus diare tiap tahunnya. Setiap orang dapat terinfeksi gastroenteritis viral dan sebagian besar sembuh tanpa timbul komplikasi. Gastroenteritis viral dapat menjadi serius ketika penderita tidak dapat *intake* cairan yang mencukupi untuk mengganti cairan yang hilang saat muntah dan diare, terutama pada bayi, anak-anak, manula dan penderita dengan status imun rendah.[3]

Virus merupakan 30-40% penyebab diare infeksius di Amerika Serikat. Termasuk dalam kelompok ini adalah rotavirus, calicivirus - termasuk norovirus seperti virus Norwalk, astrovirus, adenovirus enterik dan yang jarang torovirus, coronavirus, picornavirus dan pestivirus.[4]

Rotavirus merupakan penyebab utama diare berat pada bayi dan anak-anak, dan merupakan satu dari beberapa virus yang menyebabkan infeksi sering disebut flu perut, meskipun tidak berhubungan dengan influenza.[5] Gastroenteritis akibat Rotavirus dapat menyebabkan dehidrasi berat.[6] Merupakan penyebab utama terjadinya kematian pada anak-anak di negara berkembang dan menyebabkan anak-anak di negara industri mendapatkan perawatan di rumah sakit, termasuk di Amerika Serikat. Pada usia tua, terutama dengan kondisi kesehatan lemah, juga merupakan risiko terjadinya komplikasi berat dan kematian akibat gastroenteritis akut. Pada pasien dewasa muda yang sehat, gastroenteritis akut jarang fatal tetapi meyebabkan biaya kesehatan dan sosial yang besar, termasuk hilangnya waktu bekerja.[6]

Terapi rehidrasi oral dapat berhasil pada anak-anak yang masih dapat minum, tetapi diperlukan penggantian cairan melalui infus pada pasien dehidrasi berat atau yang tidak dapat diberikan terapi oral karena sering muntah. Penggunaan probiotik, subsalisilat bismuth, penghambat enkephalinase dan nitazoxanide sebagai terapi telah diteliti tetapi belum diketahui secara jelas. Antibiotik dan antimotilitas harus dihindari. Pada anak-anak dengan *immunocompromised* dan infeksi rotavirus kronik, pemberian *immunoglobulin* oral atau kolostrum dapat meringankan gejala, tetapi pemilihan obat beserta dosisnya belum diteliti lebih lanjut.[6]

Perbedaan epidemiologi rotavirus dan prevalensi yang lebih besar terjadinya ko-infeksi dengan patogen usus lainnya, komorbiditas dan malnutrisi pada negara berkembang dapat mengurangi efek vaksin rotavirus. Oleh karena itu, sebelum diberikan rekomendasi pemberian vaksin, penting untuk mengevaluasi efikasi vaksin rotavirus pada negara miskin di Afrika dan Asia.[6]

Walaupun kebanyakan diare sembuh dengan sendirinya dan dehidrasi dapat dikendalikan dengan terapi rehidrasi oral, akan lebih baik apabila dapat mencegah terjadinya diare, terutama mencegah timbulnya serangan yang berat yang dapat menimbulkan komplikasi berat atau kematian. Meskipun beberapa strategi pencegahan seperti perbaikan kualitas air dan sarana sanitasi dapat diterapkan dan tanpa perlu mengetahui dengan pasti penyebab diare, cara pencegahan lainnya seperti pemberian vaksin juga dapat memberikan pencegahan yang lebih baik.[1]

DEFINISI

Gastroenteritis viral adalah infeksi intestinal yang disebabkan oleh beberapa virus berbeda yang sangat menular.[3]

EPIDEMIOLOGI

Timbul di seluruh dunia, tersering pada anak-anak usia 3-5 tahun.[6,7] Infeksi neonatal seringkali asimptomatik atau ringan, terutama karena adanya proteksi antibodi ibu atau menyusui. Infeksi pertama setelah usia 3 bulan seringkali menimbulkan gejala dan insiden penyakit mencapai puncaknya pada anak-anak usia 4-23 bulan. Sering timbul infeksi ulangan, tetapi tingkat keparahan penyakit menurun dengan adanya infeksi yang berulang.[7]

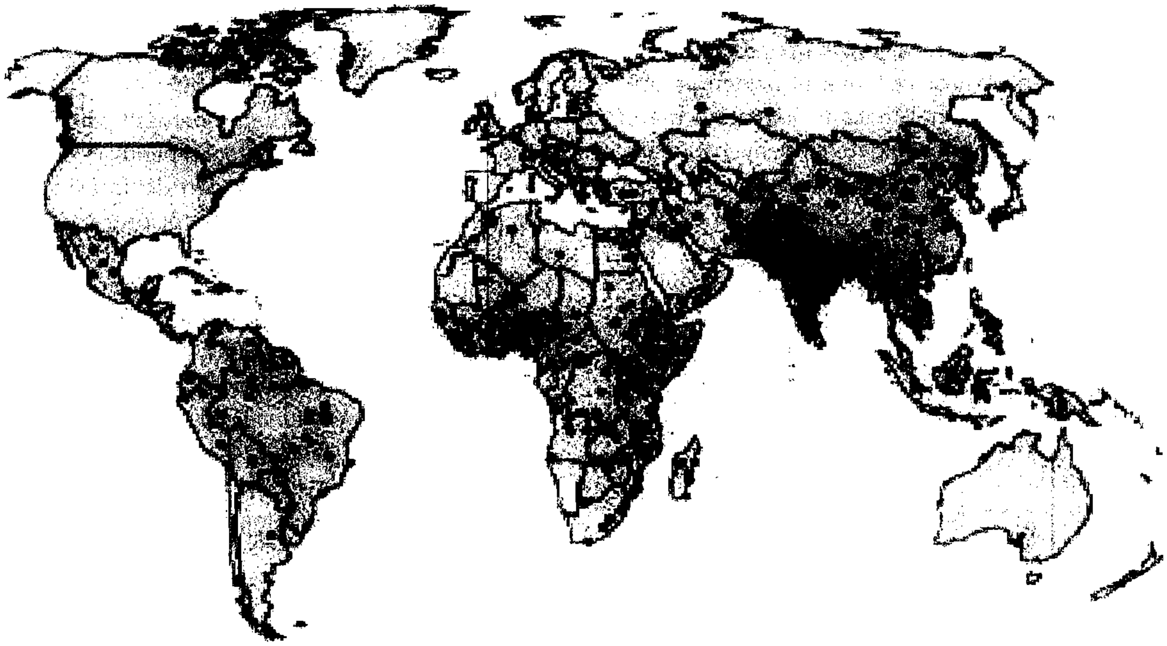
Infeksi yang terjadi pada negara berkembang terjadi pada usia yang lebih muda, jarang musiman, dan hasil akhir sering terjadi kematian, sering disebabkan oleh strain virus yang berbeda.[6] Penyebab utama terjadinya kematian pada anak-anak di negara berkembang, sekitar 2 juta kematian per tahun dan menyebabkan 10-12% anak-anak di negara industri mendapatkan perawatan di rumah sakit.[7]

Rotavirus A, dilaporkan 90% gastroenteritis rotavirus pada manusia, menimbulkan endemi di seluruh dunia. Laki-laki lebih banyak di rawat di rumah sakit daripada wanita. Di daerah bersuhu dingin, rotavirus sering timbul terutama pada musim dingin, tetapi pada daerah tropis muncul sepanjang tahun; perbedaan ini disebabkan oleh perubahan suhu dan kelembaban.[5]

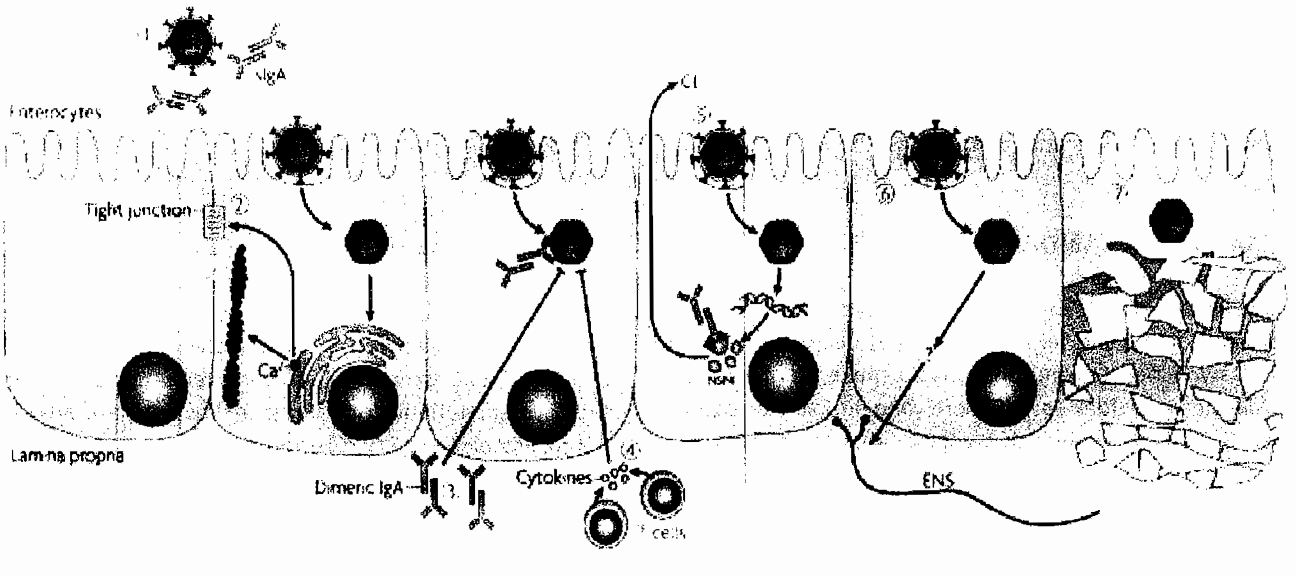
PATOGENESIS

Perjalanan Penyakit

Infeksi rotavirus sering mengikuti pola endemik, terutama di daerah tropis, meskipun mencapai puncaknya pada cuaca dingin. Virus ditransmisikan melalui rute fekal-oral dan dapat bertahan pada feses sampai 3 minggu pada infeksi berat. Pada saat terjadi wabah (pada pusat pelayanan), virus tersebut banyak terdapat di mana-mana dan infeksi yang kedua timbul antara 16% dan 30% (termasuk pada rumah tangga).[4]



Gambar 1. Perkiraan distribusi global 800.000 kematian di seluruh dunia akibat diare rotavirus. Tiap titik menandakan 500 kematian.[9]



Nature Reviews | Microbiology

Gambar 2. Patogenesis dan mekanisme replikasi rotavirus[10]

Keterangan Gambar :

1. Virus menempel pada reseptor host melalui VP4 dan dilakukan endositosis ke dalam vesikel di sel inang.
2. Partikel virus hanya dilapisi sebagian dalam endolisosom (kehilangan VP4-VP7 sebagai lapisan luar), dan penetrasi ke dalam sitoplasma.
3. Transkripsi awal gen oleh enzim polymerase virus yang timbul di dalam sehingga membentuk partikel dua lapis (double-layered, DLPs), sehingga dsRNA tidak pernah bersinggungan dengan sitoplasma. RNA (+) menekan sitoplasma dan menyediakan cetakan bagi sintesis protein virus.
4. Inti sel baru dengan aktivitas replikase diproduksi dalam pabrik virus (juga disebut viroplasma). Menandakan pembentukan pelengkap RNA (-) dan awal proses morfogenesis virus.
5. Transkripsi akhir terjadi pada inti sel baru ini.
6. Pada batas luar pabrik virus, inti sel dilapisi oleh VP6, membentuk DLPs imatur yang puncaknya melewati membran retikulum endoplasmik, mendapat membran lemak sementara yang akan dimodifikasi dengan glikoprotein retikulum endoplasmik NSP4 dan VP7; partikel pembungkus yang mengandung VP4. Partikel ini bergerak menuju bagian dalam retikulum endoplasmik, lapisan lemak sementara dan protein non struktural NSP4 hilang, sedangkan protein permukaan VP4 dan VP7 akan menyusun kembali lapisan protein virus terluar, menghasilkan partikel tiga lapis yang matang dan infeksius.
7. Virion matang dilepaskan mengikuti kematian sel dan berhubungan dengan kerusakan membran plasma sel inang.

Mekanisme patogenesis dan imunitas rotavirus belum sepenuhnya dipahami dan terdapat berbagai pendapat tergantung dari penelitian hewan coba. Ringkasan dari mekanisme potensial patogenesis dan imunitas rotavirus, terutama (langkah 3 sampai 5) diketahui dari penelitian terhadap tikus. Pada langkah 1, antibodi netral secara langsung bereaksi dengan VP4 dan/ atau VP7 dapat mencegah penetrasi dan pengikatan virus, mempengaruhi eksklusi virus. Apabila mekanisme ini gagal, seperti pada langkah 2, replikasi rotavirus di dalam enterosit menyebabkan perubahan metabolisme membran protein enterosit menginduksi terjadinya diare malabsorbsi atau osmotik. Rotavirus juga menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium intasel, yang mana mengganggu sitoskeleton dan celah sempit antar sel, meningkatkan permeabilitas paraselular. Saat langkah ke-3, replikasi virus intraselular dapat dihambat dengan sekresi IgA anti VP-6 selama transitosis dalam enterosit. Pada langkah 4, sel T spesifik rotavirus sekresi sitokin juga dapat menghambat replikasi virus. Bila replikasi virus tidak berhenti, seperti pada langkah 5, rotavirus memproduksi protein non-struktural 4 (NSP4), yaitu toksin yang menginduksi diare sekretori akibat regulator konduksi transmembran non-kistik fibrosis (KTNF). Rotavirus juga dapat menstimulasi sistem saraf enterik (SSE) seperti pada langkah ke-6, menginduksi diare sekretori dan meningkatkan mortalitas usus melalui mekanisme yang belum diketahui (disebutkan oleh beberapa penelitian yang NSP4 dependen). Obat-obatan yang dapat menghambat SSE berguna untuk menerapi diare rotavirus pada anak-anak. Antibodi NSP4 juga dapat menghambat dua mekanisme terakhir. Pada akhir proses tersebut, rotavirus menghancurkan terakhir sel inang (seperti pada langkah 7), selanjutnya dapat menyebabkan diare osmotik dan malabsorbsi. Meskipun merupakan koloni normal di usus, antigen rotavirus, partikel RNA dua untai dan infeksius dapat ditemukan di dalam darah anak-anak dan organ sistemik hewan coba. Peran antigen sistemik dan/ atau virus dalam patogenesis rotavirus belum diketahui dengan pasti.[10]

GEJALA DAN TANDA

Penyakit akibat virus ini ditandai dengan adanya muntah dan atau diare yang terjadi akut, dapat disertai demam, mual, nyeri perut, penurunan nafsu makan dan lemah badan atau rasa tidak enak. Seperti yang ditunjukkan pada tabel 1. Beberapa tanda dan gejala dapat membedakan antara gastroenteritis yang disebabkan bakteri dan karena virus.[7]

ETIOLOGI

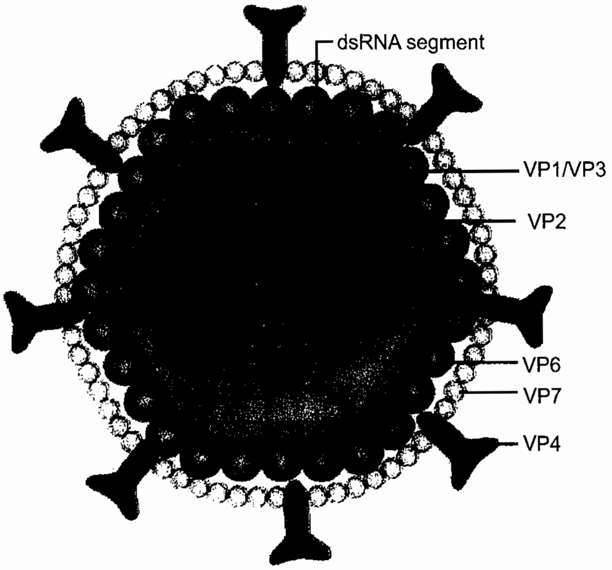
Penyebab

Terdapat lima spesies Rotavirus, yaitu A, B, C, D, dan E. Rotavirus A yang paling sering, menyebabkan lebih dari 90% infeksi pada manusia.[5] Rotavirus merupakan anggota famili Reoviridae. Genome viral terdiri dari 11 segmen *double-stranded* RNA yang tertutup terdiri dari tiga lapisan, nonenveloped, kapsid ikosahedral diameter 75nm. Protein viral 6 (VP6), merupakan protein struktural

Tabel 1 Karakteristik Gastroenteritis Viral dan Bakterial [7]

Karakteristik	**Gastroenteritis Viral**	**Gastroenteritis Bakterial**
Lokasi	Insiden pada negara maju dan berkembang sama	Lebih sering pada sanitasi dan hygiene yang buruk
Jumlah minimal yang dapat menginfeksi	Rendah (10-100 partikel virus) untuk setiap jenis	Tinggi (>10^5 bakteri) untuk *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*; medium (10^2-10^5 bakteri) untuk *Campylobacter jejuni*; rendah (10-100 bakteri) untuk *Shigella*
Musim	Pada iklim sedang, saat musim dingin pada beberapa jenis; berulang tiap tahun pada area tropis	Sering timbul pada musim panas atau musim hujan, terutama pada negara berkembang dengan tingkat infeksi yang tinggi
Masa inkubasi	1-3 hari pada beberapa jenis; lebih singkat untuk norovirus	1-7 hari untuk penyebab yang sering (misalnya *Campylobacter*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*); beberapa jam untuk bakteri penghasil toksin (misalnya *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*)
Host	Terutama manusia	Tergantung pada jenis bakteri, pada manusia (misalnya *Shigella*, *Salmonella*), hewan (misalnya *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*), dan air (misalnya *Vibrio*) yang membutuhkan *host*
Demam	Sering pada rotavirus dan norovirus; jarang pada jenis lain	Sering pada bakteri yang menyebabkan diare inflamasi (misalnya Salmonella, Shigella)
Muntah	Menonjol dan dapat merupakan gejala utama terutama pada anak-anak	Sering pada bakteri penghasil toksin; jarang pada diare akibat kuman yang lain.
Diare	Sering; tanpa disertai darah pada hampir semua kasus	Menonjol dan sering dengan darah pada diare inflamasi
Durasi	1-3 hari pada norovirus dan sapovirus; 2-8 hari untuk virus lain	1-2 hari untuk bakteri yang menghasilkan toksin; 2-8 hari pada bakteri lain umumnya
Diagnosis	Seringkali merupakan pengecualian pada praktek klinis. Pemeriksaan enzim imunoassay tersedia untuk deteksi rotavirus dan adenovirus, tetapi identifikasi agen penyebab lain masih terbatas pada penelitian dan laboratorium kesehatan masyarakat	Pemeriksaan lekosit feses dan darah membantu diagnosis banding. Kultur feses pada media khusus, dapat mengidentifikasi beberapa patogen. Teknik biomolekular berguna untuk penelitian epidemiologis tetapi tidak digunakan rutin
Terapi	Terapi suportif untuk mempertahankan hidrasi dan nutrisi secara adekuat. Antibiotik dan antimotilitas merupakan kontraindikasi	Terapi hidrasi suportif adekuat untuk beberapa pasien. Antibiotik direkomendasikan untuk pasien dengan disentri yang disebabkan oleh *Shigella* atau *Vibrio cholerae* dan beberapa pasien dengan colitis akibat *Clostridium difficile*.

utama merupakan target pada pemeriksaan *immunoassay* dan membedakan spesifisitas grup rotavirus. Terdapat 7 grup rotavirus (A sampai G); infeksi pada manusia sering disebabkan oleh grup A dan jarang disebabkan oleh grup B dan C. Dua kapsid protein luar VP7 (protein G) dan VP4 (protein-P), menentukan spesifisitas serotipe, menginduksi netralisir antibodi dan membentuk dasar klasifikasi biner rotavirus (tipe P dan G). Genome yang bersegmen rotavirus memungkinkan timbulnya berbagai variasi genetik (misalnya perubahan segmen genom antara virus) selama timbulnya ko-infeksi - sesuatu yang memegang peranan penting pada evolusi virus dan telah dimanfaatkan dalam perkembangan vaksin berbahan dasar human-bovine.[7]



Gambar 3. Mekanisme Potensial imunitas dan patogenesis rotavirus[10]

DIAGNOSIS

Pendekatan Klinis

Sering kali sulit menegakkan diagnosa bila hanya berdasar gejala klinis dan parameter epidemiologi saja, tes laboratorium juga dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis.[7]

Anamnesis

Penyakit yang ditimbulkan seringkali ringan dan sembuh sendiri. Gejala yang ditimbulkan awalnya adalah gejala prodromal 2-3 hari demam dan muntah diikuti diare tanpa disertai darah (dapat mencapai 10-20 kali per hari) selama 1-4 hari[4] dapat disertai demam, mual, nyeri perut, penurunan nafsu makan dan lemah badan atau rasa tidak enak.[7]

Pemeriksaan Penunjang

Untuk melaporkan kasus infeksi rotavirus memerlukan konfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium, selain itu juga diperlukan untuk menghindari penggunaan antimicrobial yang berlebihan dan tidak perlu. Metode deteksi antigen rotavirus di feses yang paling sering digunakan yaitu dengan pemeriksaan *Enzyme Immunoassay* (EIA) yang dapat mendeteksi semua antigen rotavirus grup A. Beberapa kit EIA tersedia dengan harga murah, mudah digunakan, cepat dan sensitif (sekitar 90-100%), cocok digunakan untuk diagnosis klinis dan epidemiologis. Elektroforesis gel poliakrilamide dan pengecatan perak sama sensitif seperti EIA tetapi hanya sering digunakan di laboratorium. Aglutinasi lateks kurang sensitif dibandingkan EIA tetapi tetap digunakan di beberapa tempat. Teknik lain seperti mikroskop elektron, RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*), hibridisasi asam nukleat, analisis sekuensial dan kultur banyak digunakan pada penelitian.[8]

Serotipe rotavirus dapat diketahui langsung dengan menemukan virus pada feses dengan metode EIA dan RT-PCR. EIA berdasar antibodi monoklonal sangat besar artinya dalam menentukan empat serotipe utama (G1-G4) yang dapat mendeteksi lebih dari 90% strain dan membuat 4 dari 5 serotipe vaksin. Sekuensing nukleotida telah digunakan secara luas terutama untuk mengidentifikasi strain yang jarang dan variasi genetik yang tidak dapat diidentifikasi dengan RT-PCR.[8] Diagnosis yang tepat adalah dilakukannya PCR feses.[4]

Diagnosis Banding

Beberapa virus enterik diketahui sebagai penyebab infeksi gastroenteritis akut yang penting, seperti yang tampak pada tabel 2.[7]

PENATALAKSANAAN

Prinsip Penatalaksanaan

Gastroenteritis akibat Rotavirus dapat menyebabkan dehidrasi berat. Oleh karena itu terapi secara adekuat harus segera dimulai.[6] Terapi yang diberikan simptomatik dengan penggantian cairan dan elektrolit. Imunitas lokal usus memberikan proteksi melawan infeksi ikutan.[4]

Non Medikamentosa

Terapi rehidrasi oral dapat diberikan pada anak-anak yang masih dapat minum.[6]

Medikamentosa

Diperlukan penggantian cairan melalui infus pada pasien dehidrasi berat atau yang tidak dapat diberikan terapi

Tabel 2. Penyebab Gastroenteritis Virus pada Manusia.[7]

Virus	Family	Genome	Primary age Group at Risk	Clinical Severity	Detection Assays
Rotavirus Grup A	Reoviridae	Double strand segmented DNA	Children < 5 yrs	+++	EM, EIA (commercial), PAGE, RT,-PCR
Norovirus	Caliciviridae	Positive-sense single-strand RNA	All ages	++	EM, EIA, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	Positive-sense single-strand RNA	Children < 5 yrs	+	EM, EIA, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	Positive-sense single strand RNA	Children < 5 yrs	+	EM, EIA, RT-PCR
Adenovirus (Type 40 dan 41)	Adenoviridae	Double-strand DNA	Children < 5 yrs	+/++	EM, EIA (Commercial), PCR

EIA : enzyme immunoassay
EM : electron microscope
RT-PCR : reverse-transcriptase PCR
PAGE : polyacrylamide gel electrophoresis
PCR : Polymerase chain reaction

oral karena sering muntah. Pada anak-anak dengan *immunocompromised* dan infeksi rotavirus kronik, pemberian *immunoglobulin* oral atau kolostrum dapat meringankan gejala, tetapi pemilihan obat beserta dosisnya belum diteliti lebih lanjut. Penggunaan probiotik, subsalisilat bismuth, penghambat enkephalinase dan nitazoxanide sebagai terapi telah diteliti tetapi belum diketahui secara jelas. Antibiotik dan antimotilitas harus dihindari.[6]

KOMPLIKASI

Kejadian Tersering

Diare merupakan penyebab terpenting terjadinya angka kesakitan dan kematian pada semua usia dan di seluruh dunia. Pada diare ringan sampai sedang dapat menghambat pekerjaan dan pendidikan. Sedangkan pada diare yang lebih berat dapat menyebabkan penderita dirawat di rumah sakit, komplikasi yang serius seperti sindrom Guillain Barre dan hemolitik uremik dan kematian pada beberapa kasus.[1]

PENCEGAHAN

Walaupun kebanyakan diare sembuh dengan sendirinya dan dehidrasi dapat dikendalikan dengan terapi rehidrasi oral, akan lebih baik apabila dapat mencegah terjadinya diare, terutama mencegah timbulnya serangan yang berat yang dapat menimbulkan komplikasi berat atau kematian. Meskipun beberapa strategi pencegahan seperti perbaikan kualitas air dan sarana sanitasi dapat diterapkan dan tanpa perlu mengetahui dengan pasti penyebab diare cara pencegahan lainnya seperti pemberian vaksin juga dapat memberikan pencegahan yang lebih baik.[1]

Upaya mengembangkan vaksin rotavirus merupakan hal yang terus dikerjakan - diberikan pada negara industri dan negara berkembang dimana perbaikan sanitasi dan kebersihan tidak mampu mengurangi kejadian diare akibat rotavirus. Vaksin rotavirus pertama terdapat di Amerika Serikat tahun 1998 ditarik dari peredaran setelah 1 tahun dipasarkan karena adanya isu terkait kejadian intususepsi yaitu suatu obstruksi usus berat.[6]

Pada 2006, dilaporkan dua vaksin rotavirus baru yang aman dan menjanjikan dari hasil penelitian multi center di Amerika Utara, Eropa dan Amerika Latin. Salah satu dari vaksin ini berbahan dasar campuran serum sapi - manusia, termasuk yang direkomendasikan pada bayi di Amerika Serikat pada awal 2006. Vaksin kedua, berbahan dasar strain rotavirus manusia yang dilemahkan, tidak dibuat di Amerika Serikat tetapi dimasukkan dalam program imunisasi di beberapa negara di Amerika Latin dan Eropa.[6]

Perbedaan epidemiologi rotavirus dan prevalensi yang lebih besar terjadinya ko-infeksi dengan patogen usus lainnya, komorbiditas dan malnutrisi pada negara berkembang dapat mengurangi efek vaksin rotavirus. Oleh karena itu, sebelum diberikan rekomendasi pemberian vaksin, penting untuk mengevaluasi efikasi vaksin rotavirus pada negara miskin di Afrika dan Asia.[6]

Dua macam imunisasi oral tersedia di Amerika Serikat yaitu : vaksin rotavirus pentavalent human bovine (PRV, RotaTeq yang diberikan pada usia 2, 4 dan 6 bulan) dan vaksin rotavirus manusia yang dilemahkan (HRV, Rotarix, yang diberikan pada usia 2 dan 4 bulan). Kontraindikasi termasuk alergi terhadap bahan vaksin, riwayat alergi vaksin sebelumnya dan imunodefisiensi.[4]

REFERENSI

1. Walker Christa L. Fischer, Sack David, Black Robert E. Etiology of Diarrhea in Older Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review. Plos Neglected Tropical Disease. 2010; 4(8): 1-8.
2. Anonymous. 2004. http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects2004/rotavirus/ Epidemiology.htm. Diakses 8 Juli 2011.
3. Estes Mary K Ph.D, Atmar Robert M.D. Viral Gastroenteritis. NIDDK NIH Publications. 2006; 06:5103.
4. Corrales-Medina Vicente F, Shandera Wayne X. Viral and Gastroenteritis. Dalam buku : Current Medical Diagnosis & Treatment. 49th edition. New York : Mc Graw Hill. 2010. p.1278.
5. Anonymous. 2008. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Rotavirus_replication.png . Diakses 4 April 2011.
6. Parashar UD, Glass Roger I. Enteroviruses and Reoviruses. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition. 2008. p.1207-1208
7. Widdowson Marc-Alain, et al. Global Rotavirus Surveillance: Determining the Need and Measuring the Impact of Rotavirus Vaccines. Journal of Infectious Disease. 2009: 200: S1-8.
8. Payne Daniel C, et al. Chapter 13: Rotavirus. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. 4th edition. 2008.
9. Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerging Infectious Diseases. 2003. Vol. 9, No. 5.
10. Angel Juana, Franco Manuel A, Greenberg Harry B. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. Nature Reviews Microbiology 5. 2007. July: 529-539.

79

KOLERA

H. Soemarsono

PENDAHULUAN

Kolera adalah penyakit infeksi yang disebabkan Vibrio cholerae dengan manifestasi diare disertai muntah yang akut dan hebat akibat enterotoksin yang dihasilkan bakteri tersebut. Bentuk manifestasi klinisnya yang khas adalah dehidrasi, berlanjut dengan renjatan hipovolemik dan asidosis metabolik yang terjadi dalam waktu sangat singkat akibat diare sekretorik dan dapat berakhir dengan kematian bila tidak ditanggulangi dengan adekuat. Kolera dapat menyebar sebagai penyakit yang endemik, epidemik, atau pandemik. Meskipun sudah banyak penelitian berskala besar dilakukan, namun kondisi penyakit ini tetap menjadi suatu tantangan bagi dunia kedokteran modern.

ETIOLOGI

Vibrio cholerae adalah kuman aerob, Gram negatif berukuran 0,2-0,4 mm x 1,5-4,0 mm, mudah dikenal dalam sediaan tinja kolera dengan pewarnaan Gram sebagai batang-batang pendek sedikit bengkok (koma), tersusun berkelompok seperti kawanan ikan yang berenang. V. cholerae dibagi menjadi 2 biotipe, klasik dan El Tor, yang dibagi berdasarkan struktur biokimiamya dan parameter laboratorium lainnya. Tiap biotipe dibagi lagi menjadi 2 serotipe, Inaba dan Ogawa.

Diagnosis presumtif secara cepat dapat dibuat dengan menggunakan mikroskop fluoresensi dengan memakai antibodi tipe spesifik yang telah dilabel dengan fluoresein, atau dengan uji mobilisasi vibrio dengan memakai serum tipe-spesifik dan dilihat dengan mikroskop lapangan gelap atau mikroskop fase.

Vibrio cholerae tumbuh cepat dalam berbagai macam media selektif seperti agar garam empedu, agar-gliserin-telurit-taurokolat, atau agar thiosulfate-citrate-bile salt-sucrose (TCBS). Kelebihan medium TCBS ialah pemakaiannya tidak memerlukan sterilisasi sebelumnya. Dalam medium ini koloni vibrio tampak berwana kuning-suram. Identifikasi Vibrio cholerae biotipe El Tor penting untuk tujuan epidemiologis. Sifat-sifat penting yang membedakannya dengan biotipe kolera klasik ialah resistensi terhadap polimiksin B, resistensi terhadap kolerafaga tipe IV (Mukerjee) dan menyebabkan hemolisis pada eritrosit kambing.

EPIDEMIOLOGI

Sejak tahun 1917 dikenal tujuh pandemi yang penyebarannya bahkan mencapai Eropa. Vibrio yang bertanggung jawab terhadap tejadinya pandemik ke-7 yaitu V. cholerae O1, biotipe El Tor. Pandemik ke-7 baru-baru ini dimulai pada tahun 1961 ketika Vibrio pertama kali muncul menyebabkan epidemi kolera di Sulawesi, Indonesia. Penyakit ini lalu menyebar dengan cepat ke Negara Asia timur lainnya dan mencapai Bangladesh pada tahun 1963, India pada tahun 1964, dan Uni soviet, Iran dan Iraq pada tahun 1965-1966.

Pada tahun 1970 kolera menyebar ke Afrika barat, suatu wilayah yang belum pernah mengalami penyakit ini selama lebih dari 100 tahun. Penyakit ini menyebar dengan cepat ke beberapa negara dan menjadi endemik pada banyak benua. Pada tahun 1991 kolera menyerang Amerika latin, di mana penyakit ini juga telah hilang selama lebih dari satu abad. Dalam waktu setahun penyakit ini menyebar ke-11 negara dan secara cepat menyebar lintas benua.

Sampai tahun 1992, hanya serogrup V. cholerae O1 yang menyebabkan epidemi kolera. Serogrup lainnya dapat menyebabkan kasus-kasus diare yang sporadis, tapi tidak dapat menyebabkan epidemi. Pada akhir tahun 1992 ledakan kasus kolera dimulai di India dan Bangladesh yang disebabkan oleh serogrup V. cholerae yang sebelumnya belum teridentifikasi, yaitu serogrup O139 atau Bengal. Keadaan ini dikenal pula sebagai pandemik ke-8. Isolasi dari Vibrio ini telah dilaporkan dari 11 negara di Asia Tenggara. Namun masih belum jelas apakah V. cholerae O139 akan menyebar ke daerah/ wilayah lain, dan pengawasan epidemiologik yang cermat dari situasi ini sedang dilakukan.

TRANSMISI

Pada daerah endemik, air terutama berperan dalam penularan kolera; namun pada epidemi yang besar penularan juga terjadi melalui makanan yang terkontaminasi oleh tinja atau air yang mengandung V. cholerae. Khususnya pada kolera El Tor, yang dapat bertahan selama beberapa bulan di air. Penularan dari manusia ke manusia dan dari petugas medis jarang terjadi.

Pasien dengan infeksi yang ringan atau asimtomatik berperan penting pada penyebaran penyakit ini. Perbandingan antara penderita asimtomatik dengan simtomatik (bermanifestasi klinis yang khas) pada suatu epidemi diperkirakan 4:1 pada kolera Asiatika, sedangkan untuk kolera El Tor, diperkirakan 10:1. Dengan kata lain terdapat fenomena gunung es. Hal ini merupakan masalah khususnya dalam upaya pemberantasan kolera El Tor. Pada kolera El Tor angka karier sehat (pembawa kuman) mencapai 3 %. Pada karier dewasa Vibrio cholerae hidup dalam kantong empedu.

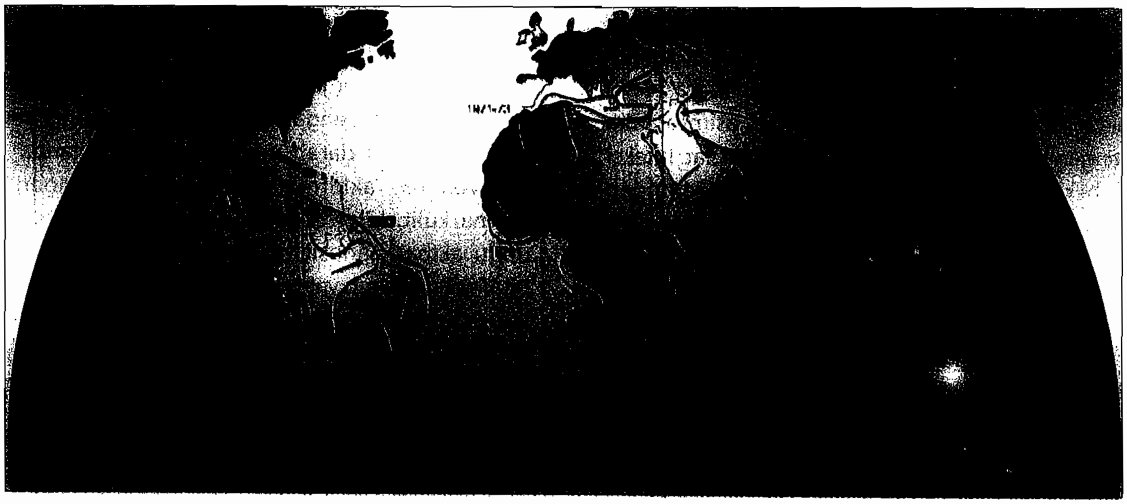
Prevalensi kolera di daerah endemik pada anak lebih besar dibandingkan dengan orang dewasa yaitu 10:1. Pada orang dewasa insiden pada pria lebih tinggi dari wanita. Pada keadaan epidemis, insiden tidak berbeda pada kelompok umur maupun jenis kelamin tertentu.

PATOGENESIS DAN IMUNITAS

Kolera ditularkan melalui jalur oral. Bila Vibrio berhasil lolos dari pertahanan primer dalam mulut dan tertelan, bakteri ini akan cepat terbunuh dalam asam lambung yang tidak diencerkan. Bila vibrio dapat selamat melalui asam lambung, maka ia akan bekembang di dalam usus halus. Suasana alkali di bagian usus halus ini merupakan medium yang menguntungkan baginya untuk hidup dan memperbanyak diri. Jumlahnya bisa mencapai sekitar 10 per ml cairan tinja. Langkah awal dari patogenesis terjadinya kolera yaitu menempelnya vibrio pada mukosa usus halus. Penempelan ini dapat terjadi karena karena adanya membran protein terluar dan adhesin flagella.

Vibrio cholerae merupakan bakteri non invasif, patogenesis yang mendasari terjadinya penyakit ini disebabkan oleh enterotoksin yang dihasilkan V. cholerae yang menyebabkan hilangnya cairan dan elektrolit yang masif yang disebabkan oleh kerja toksin pada sel epitel usus halus, terutama pada duodenum dan jejunum.

Enterotoksin adalah suatu protein, dengan berat molekul 84.000 Dalton, tahan panas dan tak tahan asam, resisten terhadap tripsin tapi dirusak oleh protease. Toksin kolera mengandung 2 sub unit yaitu B (binding) dan A (active). Sub unit B mengandung 5 polipeptida, dimana masing-masing molekul memiliki berat 11500 dan terikat pada gangliosid monosialosil yang spesifik, reseptor GM1, yang terdapat pada sel epitel usus halus. Sub unit A kemudian dapat masuk menembus membran sel epitel. Sub unit ini memiliki aktivitas *adenosine diphospate* (ADP) *ribosyltransferase* dan menyebabkan transfer ADP



Gambar 1. *Pandemic spread of vibrio cholerae*

ribose dari *nicotinamide-adenine dinucleotide* (NAD) ke sebuah *guanosine triphospate* (GTP) binding protein yang mengatur aktivitas adenilat siklase. Hal ini menyebabkan peningkatan produksi cAMP, yang menghambat absorpsi NaCl dan merangsang ekskresi klorida, yang menyebabkan hilangnya air, NaCl, kalium dan bikarbonat. (Tabel 1)

Tabel 1. Komposisi Elektrolit Dalam Tinja Pasien Kolera

	Natrium	Kalium	Klorida	Bikarbonat
Dewasa	124	16	90	48
Anak	101	27	92	32

Toksin-toksin tambahan dan faktor-faktor lain sekarang telah diketahui terlibat pada patogenesis kolera. *Zonula occludens toxin* (Zot) meningkatkan permeabilitas mukosa usus halus dengan mempengaruhi struktur *tight junction* interselular. *Accessory cholera exotoxin* (Ace) ditemukan pada tahun 1993 dan diketahui meningkatkan transpor ion transmembran.

Imunitas terhadap toksin kolera dan antigen permukaan bakteri sama dengan respon infeksi alami. Kebanyakan studi terhadap respon imun telah mengukur antibodi bakterial serum, meskipun proteksi in vivo kemungkinan besar dimediasi oleh IgA sekretorik.

Kolera ditandai dengan diare yang sangat berat yang dapat menyebabkan dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit dan hipovolemia, dengan angka kematian (*mortality rate*) yang berkisar kurang dari 1% hingga 40%. Terdapat spektrum yang luas mulai dari yang asimtomatik, ringan hingga berat.

MANIFESTASI KLINIS

Ada beberapa perbedaan pada manifestasi klinis kolera baik mengenai sifat dan beratnya gejala. Terdapat perbedaan pada kasus individual maupun pada terjadi epidemi. Masa inkubasi kolera berlangsung antara 16-72 jam. Gejala klinis dapat bervariasi mulai dari asimtomatik sampai dengan gejala klinis berupa dehidrasi berat. Infeksi terbanyak bersifat asimtomatik atau terjadi diare ringan dan umumnya pasien tidak memerlukan perawatan.

Manifestasi klinis yang khas ditandai dengan diare yang encer dan berlimpah tanpa didahului oleh rasa mules maupun *tenesmus.* Dalam waktu singkat tinja yang semula berwarna dan berbau feses berubah menjadi cairan putih keruh (seperti air cucian beras), tidak berbau busuk maupun amis, tapi 'manis' menusuk. Cairan yang menyerupai air cucian beras ini bila diendapkan akan mengeluarkan gumpalan-gumpalan putih. Cairan ini akan keluar berkali-kali dari anus pasien dalam jumlah besar. Muntah timbul kemudian setelah diare, dan berlangsung tanpa didahului mual. Kejang otot dapat menyusul, baik dalam bentuk fibrilasi atau fasikulasi, maupun kejang klonik yang nyeri dan mengganggu. Otot-otot yang sering terlibat ialah betis, biseps, triseps, pektoralis dan dinding perut. Teriakan ataupun rintihan pasien karena kejang yang nyeri itu dapat disangka sebagai teriakan nyeri karena kolik. Kejang otot ini disebabkan karena berkurangnya kalsium dan klorida pada sambungan neuromuskular.

Gejala dan tanda kolera terjadi akibat kehilangan cairan dan elektrolit serta asidosis. Pasien berada dalam keadaan lunglai, tak berdaya, namun kesadarannya relatif baik dibandingkan dengan berat penyakitnya. Koma baru akan terjadi pada saat-saat terakhir. Pada kurang lebih 10% bayi dan anak-anak, dapat dijumpai kejang sentral dan stupor, yang disebabkan hipoglikemia. Tanda-tanda dehidrasi tampak jelas, nadi menjadi cepat, napas menjadi cepat, suara menjadi serak seperti suara bebek Manila (*vox cholerica*), turgor kulit menurun (kelopak mata cekung memberi kesan hidung yang mancung dan tipis, tulang pipi yang menonjol), mulut menyeringai karena bibir kering, perut cekung (skafoid) tanpa ada *steifung* maupun kontur usus, suara peristaltik usus bila ada jarang sekali. Jari jari tangan dan kaki tampak kurus dengan lipatan-lipatan kulit, terutama ujung jari yang keriput (*washer women hand*), diuresis berangsur-angsur berkurang dan berakhir dengan anuria. Diare akan bertahan hingga 5 hari pada pasien yang tak diobati.

TANDA-TANDA GAGAL SIRKULASI

Berkurangnya volume cairan disertai dengan viskositas darah yang meningkat, akhirnya menyebabkan kegagalan sirkulasi darah. Tanda utama yang dianggap khas adalah suhu tubuh yang rendah (34 hingga 24,5°C), sekalipun sedang berlangsung infeksi. Frekuensi nadi menjadi cepat dengan isi yang kurang dan akhirnya menjadi cepat dan kecil (filiform). Denyut jantung cepat, suara jantung terdengar jauh dan kadang-kadang hanya suara sistolik yang terdengar, namun dengan irama yang tetap teratur.Tekanan darah menurun sebagai tanda renjatan hipovolemik, akhirnya terukur hanya dengan palpasi. Warna kulit, bibir dan selaput mukosa serta kuku jadi ungu akibat sianosis, memberi kesan pasien berwarna hitam pada orang yang berkulit gelap; pada perabaan kulit terasa lembab. Sianosis yang terjadi adalah bersifat perifer. Asidosis metabolik terjadi akibat kehilangan bikarbonat jumlah besar dan metabolisme anaerob akibat kegagalan sirkulasi. Tampilan klinis berupa pernapasan yang cepat, mula-mula dangkal, namun akhirnya dalam (Kussmaul). Perubahan patofisiologis ireversibel lainnya pada organ agaknya tidak terjadi, bahkan hemostasis masih tetap dapat dipertahankan atau masih mudah dikoreksi.

Penyakit kolera dapat berakhir dengan penyembuhan ad integrum (sehat utuh) atau kematian. Penyulit yang diakibatkan oleh penyakitnya sendiri tidak ada. Penyulit yang terjadi biasanya disebabkan oleh keterlambatan pertolongan atau pertolongan yang tidak adekuat, seperti uremia dan asidosis yang tidak terkompensasi. Gagal ginjal dengan anuria yang berkepanjangan terjadi dalam persentase kecil berupa nekrosis tubular yang akut (ATN) yang umumnya dapat diatasi dengan terapi konservatif dan tidak memerlukan dialisis.

Penyulit lain yang perlu perhatian ialah abortus pada pasien dengan hamil muda, komplikasi iatrogenik seperti gagal jantung, reaksi infus berupa demam, infeksi nosokomial (tromboflebitis, sepsis bakterial). Pada umumnya dengan pengobatan dini dan adekuat, prognosis pasien kolera cukup baik dan tidak sampai menyebabkan kematian.

DIAGNOSIS

Diagnosis kolera meliputi diagnosis klinis dan bakteriologis. Tidak sukar untuk menegakkan diagnosis kolera berat, terutama di daerah endemik. Kesulitan menentukan diagnosis biasanya terjadi pada kasus ringan dan sedang, terutama di luar endemik atau epidemik. Kolera yang khas dan berat dapat dikenali dengan gejala diare sering tanpa mulas diikuti dengan muntah tanpa didahului rasa mual, cairan tinja serupa air cucian beras, suhu badan tetap normal atau menurun, dan keadaan bertambah buruk secara cepat karena pasien mengalami dehidrasi, renjatan sirkulasi dan asidosis.

Bila gambaran klinis menunjukkan dugaan yang kuat ke arah penyakit ini, pengobatan harus segera dimulai, tanpa menunggu hasil pemeriksaan bakteriologis. Diare sekretorik lain dengan gambaran klinis mirip dengan kolera, dapat disebabkan oleh *Enterotoxigenic Eschericia coli* (ETEC). Berbagai bakteri penyebab diare sekretorik dapat dilihat pada tabel 2.

Jika tinja segar pasien kolera yang tanpa pewarnaan diamati di bawah mikroskop lapangan gelap, akan tampak mikroorganisme berbentuk spiral yang memiliki pola motilitas seperti *shooting star*. Untuk pemeriksaan biakan, cara pengambilan bahan pemeriksaan tinja yang tepat adalah apus rektal (*rectal swab*) yang diawetkan dalam media transport *carry-blair* atau pepton alkali, atau langsung ditanam dalam agar TCBS, akan memberikan persentase hasil positif yang tinggi. V. cholerae O1 menghasilkan koloni yang oksidase-positif yang berwarna kuning, yang dapat dikonfirmasi dengan tes aglutinasi spesifik dengan antiserum.

Tabel 2. Bakteri Penyebab Diare Sekretorik

Vibrio cholerae
Vibrio cholerae non 0 group 1
Escherichia coli
Clostridium perfringens
Bacillus cereus
Staphylococcus aureus

PENATALAKSANAAN

Dengan diketahuinya patogenesis dan patofisiologi penyakit kolera, saat ini tidak ada masalah dalam pengobatannya. Dasar pengobatan kolera adalah terapi simtomatik dan kausal secara simultan. Tatalaksana mencakup penggantian kehilangan cairan tubuh dengan segera dan cermat, koreksi gangguan elektrolit dan bikarbonat (baik kehilangan cairan melalui tinja, muntahan, kemih, keringat, dan kehilangan insensibel), serta terapi antimikrobial.

Rehidrasi dilaksanakan dalam dua tahap, yaitu terapi rehidrasi dan rumatan. Pada kedua tahap ini perlu diperhitungkan kebutuhan harian akan cairan dan nutrisi, terutama bila diare berlangsung lama dan pada pasien pediatri. Pada dehidrasi berat yang disertai renjatan hipovolemik, muntah yang tak terkontrol, atau pasien dengan penyulit yang berat yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan, terapi rehidrasi harus diberikan secara infus intravena. Pada kasus sedang dan ringan, rehidrasi dapat dilakukan secara per oral dengan cairan rehidrasi oral atau *oral rehydration solution* (ORS). Sedang tahap pemeliharaan dapat dilakukan sepenuhnya dengan cairan rehidrasi oral, baik pada kasus dehidrasi berat, sedang maupun ringan.

Untuk keperluan rumatan dapat diberikan cairan dengan konsentrasi garam yang rendah seperti: air minum biasa, atau susu yang diencerkan, dan air susu ibu terutama untuk bayi dan anak-anak. Petunjuk terapi rehidrasi dan pemeliharaan secara umum dapat dilihat masing-masing pada tabel 3 dan 4.

Tabel 3. Petunjuk Terapi Rehidrasi Kolera pada Dewasa

Derajat dehidrasi	Macam cairan	Jumlah cairan	Jangka waktu pemberian
Ringan	ORS	50 ml/kgBB Maks. 750 ml/jam	3-4 jam
Sedang	ORS	100 ml/kgBB Maks. 750 ml/jam	3 jam
Berat	Intravena Ringer Laktat	110 ml/kgBB	3 jam pertama guyur sampai nadi teraba kuat, sisanya dibagi dalam 2 jam berikutnya

Tabel 4. Petunjuk Untuk Terapi Pemeliharaan

Jumlah Diare	Macam Cairan	Jumlah Cairan	Cara Pemberian
Diare ringan Tidak lebih dari 1x mencret setiap 2 jam atau lebih lama, atau kurang dari 5 ml tinja/ kgBB/jam	ORS	100 ml/kgBB/hari sampai diare berhenti	Oral di rumah
Diare sedang Lebih dari 1x mencret setiap 2 jam atau lebih dari 5 ml tinja/ kgBB/ jam	ORS	Ganti kehilangan volume tinja dengan volume cairan. Bila tak terukur beri 10-15 ml/kgbb/jam	Oral di rumah/ rumah sakit
Diare berat Dengan tanda-tanda dehidrasi/renjatan	Beri pengobatan untuk dehidrasi berat (tabel 3)		

KRITERIA DERAJAT DEHIDRASI

Untuk dapat memberikan panatalaksanaan pengobatan sebaiknya pada pasien diare akut perlu dilakukan penentuan derajat dehidrasinya antara lain berdasarkan: 1). Penilaian klinis, 2). Perhitungan skor Daldiyono, 3). Berat jenis plasma/*plasma specific gravity* (PSG), 4). Tekanan vena sentral (CVP).

Penilaian Klinis

Cara menentukan penilaian tingkat dehidrasi yang tepat secara klinis sulit didapat karena pengaruh subyektivitas. Secara klinis derajat dehidrasi dibagi menurut tingkatan dehidrasi ringan, sedang, dan berat, sesuai kehilangan cairan 5%, 8% dan 10% dari berat badan. Kriteria ini praktis penggunannya untuk pengobatan massal pada suatu wabah dan dapat dilakukan oleh tenaga paramedik setelah dilatih.

Skor Daldiyono

Modifikasi cara penilaian klinis dilakukan Daldiyono dengan menilai derajat dehidrasi inisial berdasarkan gambaran klinis yang diterjemahkan ke dalam nilai skor (Tabel 5). Kemudian penjumlahan skor tersebut dibagi dengan nilai skor maksimal yaitu 15. Defisit cairan dihitung dengan mengkalikan hasil perhitungan tersebut dengan defisit cairan pada dehidrasi berat yaitu 10% dari berat badan. Secara matematis perhitungan tersebut dituangkan dalam rumus empirik:

Tabel 5. Skor Daldiyono

Klinis	Skor
Rasa haus / muntah	1
Tekanan darah sistolik 60-90 mmHg	1
Tekanan darah sistolik < 60 mmHg	2
Frekuensi nadi >120 x/menit	1
Kesadaran apatis	1
Kesadaran somnolen, sopor atau koma	2
Frekuensi napas >30 x/menit	1
Fasies kolerika	2
Vox cholerica	2
Turgor kulit menurun	1
"Washer woman's hand" tangan keriput seperti kena air	1
Ekstremitas dingin	1
Sianosis	2
Umur 50-60 tahun	-1
Umur >60 tahun	-2

Defisit cairan (ml) = Skor/15 x berat badan (Kg) x 0,1 x 1000

Berat Jenis Plasma

Cara penilaian derajat dehidrasi yang lebih tepat untuk mengukur kebutuhan cairan yang akan diberikan ialah dengan menentukan berat jenis plasma, dengan memakai rumus:

Berat jenis plasma/0,001 (ml) = 1,025 x berat badan (Kg) x 4 ml

Cara yang digunakan di rumah sakit ini lebih tepat dan bila perlu dapat pula diusahakan pemakaiannya di suatu pusat rehidrasi darurat pada suatu endemi.

Tekanan Vena Sentral

Cara menghitung keperluan cairan yang tepat lainnya ialah dengan pengukuran tekanan vena sentral (CVP). Cara yang invasif ini memerlukan keahlian dan tidak dapat diterapkan di lapangan. Nilai CVP normal adalah 12-14 cm air.

Menentukan pemilihan jenis cairan yang akan diberikan adalah langkah berikutnya. Dalam sejarah pengobatan kolera sejumlah besar cairan telah diciptakan orang, kebanyakan tidak memberikan hasil baik karena tidak sesuai dengan patofisiologi penyakit ini.

Cairan yang terbukti baik manfaatnya ialah ringer laktat yang komposisinya kurang lebih sama dengan susunan elektrolit tinja kolera dan terbukti dapat perfusi ke sel tubuh dengan baik. Cairan lainnya yang juga bermanfaat ialah NaCl fisiologis dan larutan segar isotonik bikarbonas natrikus 1 ½ % dalam perbandingan 2:1.

Sebagai pengganti bikarbonas, dapat pula diberikan larutan 1/6 mol Na laktat dalam larutan Darrow glukosa, yang lebih stabil berada dalam larutan daripada bikarbonas natrikus. Dalam pemakaian jenis cairan ini perlu diberikan substitusi kaium dalam bentuk oral atau parenteral. Susunan elektrolit tersebut dapat dilihat pada tabel 6.

Suatu perkembangan maju dalam usaha pengobatan kolera ialah tindakan rehidrasi oral dengan cairan khusus rehidrasi oral (ORS). Dasar patofisiologinya ialah kemampuan usus pasien kolera untuk resorpsi elektrolit dan cairan dari dalam lumen bila ditambahkan glukosa dalam jumlah yang tepat akan meningkatkan resorpsi tersebut. Suhu suam cairan oral akan membantu tercapainya *net gut balance* (balans usus netto) yang maksimal.

Rehidrasi oral dengan ORS diberikan sebagai terapi inisial pada kasus ringan dan sedang, serta sebagai terapi pemeliharaan pada kasus berat. Pada keadaan terpaksa ORS dapat diberikan pada kasus berat sekalipun. Pemberian secara konsekuen dan sabar terbukti juga berhasil baik (Tabel 6).

Terapi rehidrasi dengan cairan oral (ORS) pelaksanaannya sederhana sekali, namun memerlukan pencatatan yang seksama tentang pengeluaran cairan tinja dan pemasukan cairan oral. Untuk memperkirakan volume cairan pemeliharaan, dapat dipakai *cholera cot.*

Cara pengobatan yang efektif ini mempunyai efisiensi dalam segi klinis berupa meminimalkan risiko seperti hidrasi berlebihan dengan segala akibatnya, efek samping pada terapi infus, di samping keuntungan dalam penghematan cairan infus dengan 50-80 %, sekaligus memecahkan problem logistik pada keadaan epidemi.

Selain terapi rehidrasi secara intravena maupun dengan cairan oral pada kolera, tidak kalah pentingnya adalah terapi kausal dengan antibiotika. Terapi antibiotik dini mungkin dapat segera mengeradikasi Vibrio dan mengurangi frekuensi serta volume diare secara bermakna. Tetrasiklin dengan dosis 500 mg 4 kali sehari secara oral selama 3 hari pada umumnya cukup efektif. Sebagai alternatif dapat dipilih obat-obat lain seperti siprofloksasin, doksisklin dan trimetoprim-sulfametoksasol. (Tabel 7).

Tabel 6. Susunan Elektrolit Berbagai Cairan

Macam cairan	**Na$^+$**	**K$^+$**	**Cr$^-$**	**HCO 3**	**CH$_3$CHOHCO$_2$**	**Glukosa**	**Ca^{++}**	**Osmol**
Cairan campuran:								
1. a) 2 L garam isotonik								
b) 1 L 1,3 % Bik. Nat	175	-	155	59	-	-	-	-
2. a) 2 L garam isotonik								
b) 1 L 1/6 Na laktat.	158	-	103	55	27	-	-	-
Cairan Tunggal:								
1. 5:4:1								
5 g NaCl	-	-	-					
4 g NaHCO3								
1 g KCl/liter	133	14	99	48				
2. Ringer laktat	130	4	109	-	28		2,7	273
Cairan Rehidrasi Oral:								
3. WHO	90	20	80	30	-	111		330
4. Oralit	90	20	80	30	-	111		330
5. Kristalit	51,5	25	37,5	57,5	-	100		
6. P3M	85	15	70	30	-	50		
7. Pedialit	45	20	35	30				

Tabel 7. Terapi Antimikroba pada Kolera

	Terapi Lini Pertama	**Alternatif***
Dewasa	Tetrasiklin 500 mg per oral 4 kali sehari selama 3 hari	Siprofloksasin 1000 mg per oral dosis tunggal
	Doksisiklin 300 mg per oral dosis tunggal	Eritromisin 250 mg per oral 4 kali sehari selama 3 hari trimetoprim-sulfametoksasole (5 mg/ kgtrimetroprim + 25 mg/kg sulfametoksasol) per oral 2 kali sehari selama 3 hari Furazolidon 100 mg peroral 4 kali sehari selama 3 hari
Anak	Tetrasiklin 12,5 mg kg per oral 4 kali sehari selama 3 hari +	Eritromisin 10 mg/kg per oral 3 kali sehari selama 3 hari
	Doksisiklin 6 mg/kg per oral dosis tunggal	Trimetoprim-sulfametoksasol (5 mg/kg trimetroprim + 25 mg/kg sulfametoksasol) per oral 2 kali sehari selama 3 hari Furazolidon 1,25 mg/kg per oral 4 kali sehari selama 3 hari

*Dipakai jika dicurigai lini pertama telah resisten atau pasien alergi terhadap terapi lini pertama

+Tidak dianjurkan pada anak di bawah 8 tahun

PENCEGAHAN

Imunisasi dengan vaksin komersial standar (cholera sec) yang mengandung 10 milyar Vibrio mati per ml, memberikan proteksi 60-80% untuk masa 3-6 bulan. Vaksin ini tidak berpengaruh pada karier dalam pencegahan penularan hingga vaksinasi kolera tidak lagi menjadi persyaratan sertifikat kesehatan internasional. Imunisasi dengan toksoid pada manusia tidak memberikan hasil lebih baik daripada vaksin standar, sehingga pada saat ini perbaikan higiene saja yang memberikan perlindungan yang berarti dalam mencegah kolera.

REFERENSI

Arduino RC, DuPont HL. Enteritis, Enterocolitis and Infectious Diarrhea Syndromes. In: Cohen's Infectious Disease. Hal 35.1-39.

Bannister BA, Begg NT. Imported and Travel-associated Disease. In: Infectious Disease 2nd edition. London: Blackwell science, 2000.p.440-2.

Daldiyono, Muthalib A, Gultom L, Ruslyn E, Nasution R, Soemarsono. Experiences with a Scoring System for the Determination of Rehydration Fluid Needed in patients with Acute Gastroenteritis. Act Med Ind. 1972; III (3-4): 1-6.

Hamar DH, Cash RA. Secretory Diarrheas: Cholera and Enterotoxigenic Eschericia Coli. In: Cohen's Infectious Disease. Hal 22.1-4.

Hart CA, Shears P. Gastrointestinal Bacteria. In: Manson's Tropical Diseases 21st edition. London: Saunders: 2003.p. 928-32.

Keusch GT, Walder MK. Cholera and Other Vibriosess. In: Harrisons Priciples of Internal Medicine 15th edition. New York: McGraw-Hill; 2001.p.980-6.

Kolopaking MS. Penatalaksanaan Muntah dan Diare Akut. Simposium Penatalaksanaan Kedaruratan di Bidang Ilmu Penyakit Dalam II, Jakarta: 2002.

Soemarsono, Nelwan RHH. Beberapa Pengalaman dalam Penggunaan cairan Elektrolit Glukosa per os Pada Penderita Kolera Eltor. Dalam: Koiman I, Prosiding Pertemuan Ilmiah Penyakit Diare di Indonesia. Badan Litbang Kes. RI. Jakarta, 1983; 256.

Soemarsono. Effort on Development of Method of Treatment of Dehydration and Shock in Cholerae, with special reference on the Estimation of amounts of Rehydration Fluid Needed, with Method of Clinical Scoring System. Proceeding Seareo Inter-reginal Meeting on the Treatment of acute Diarrhea (WHO) Jakarta, Jan 10-19 1983: 1-11.

Soemarsono. Beberapa Pandangan Baru Tentang Pengelolaan Diare Akut. Proceeding Symposium Hospital Administration dan Penyakit Tropik Infeksi. Jakarta 5 Nov 1983: 1-11.

World Health Organization: Guidelines for cholera control. Geneva: World Health Organization; 1993.

World Health Organization: Management of the patient with cholera. Geneva: World Health Organization; 1992.

World Health Organization: Cholera fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2000

World Health Organization: Cholera: basic facts for travelers. Geneva: World Health Organization; 1998.

World Health Organization: WHO cholera web pages. Geneva: World Health Organization; 2000.

World Health Organization: Cholera cases reported to WHO, by country, 1998 (annual). Geneva: World Health Organization; 1999.

80

MALARIA

Paul N. Harijanto

PENDAHULUAN

Penyakit malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang memberikan morbiditas yang cukup tinggi di dunia, dan merupakan infeksi yang ke-3 teratas dalam jumlah kematian. Walaupun di beberapa negara yang sudah maju tidak dijumpai lagi infeksi malaria, tetapi lebih dari 106 negara didunia masih menangani infeksi malaria, khususnya di daerah tropik maupun negara-negara yang sedang berkembang yaitu di Afrika, sebagian besar Asia, sebagian besar benua Amerika (Amerika Latin). WHO melaporkan dalam tahun 2009 masih terdapat 225 juta penderita malaria dengan angka kematian 781.000. [1] Di Indonesia sendiri malaria masih merupakan penyakit infeksi yang menjadi perhatian utama kementerian kesehatan untuk dilakukan eliminasi disamping infeksi tuberkulosis dan infeksi HIV/AIDS. Dalam 10 tahun terakhir ini sudah terjadi perubahan peta endemisitas infeksi malaria di Indonesia, sebagian daerah dengan endemisitas tinggi di Papua dan Kalimantan sudah menurun, walaupun demikian kehati-hatian terhadap infeksi malaria dapat ditemukan di semua daerah/ kota di Indonesia harus tetap dilakukan. Hal ini disebabkan mobilisasi penduduk yang cukup tinggi dan transportasi yang semakin cepat memungkinkan terjadinya kasus-kasus impor di semua daerah yang sudah ter-eliminasi malaria. [2]

DEFINISI

Infeksi malaria disebabkan oleh adanya parasit plasmodium didalam darah atau jaringan yang dibuktikan dengan pemeriksaan mikroskopik yang positif, adanya antigen malaria dengan tes cepat, ditemukan DNA/ RNA parasit pada pemeriksaan PCR.[3] Infeksi malaria dapat memberikan gejala berupa demam, menggigil, anemia dan splenomegali. Pada individu yang imun dapat berlangsung tanpa gejala (asimtomatis)

Penyakit Malaria (*malaria disease*) : ialah penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit plasmodium didalam eritrosit dan biasanya disertai dengan gejala demam.[3] Dapat berlangsung akut ataupun kronik. Infeksi malaria dapat berlangsung tanpa komplikasi ataupun mengalami komplikasi sistemik yang dikenal sebagai malaria berat. Sejenis infeksi parasit yang menyerupai malaria ialah infeksi babesiosa yang menyebabkan babesiosis.

SEJARAH

Memasuki milenium ke-3, infeksi malaria masih merupakan masalah klinik bagi negara tropik/sub-tropik dan negara berkembang maupun negara yang sudah maju. Malaria merupakan penyebab kematian utama penyakit tropik, diperkirakan satu juta penduduk dunia meninggal tiap tahunnya dan terjadi kasus malaria baru 200-300 juta/ tahun. Malaria berasal dari bahasa Italia (*mala* + *aria*) yang berarti "udara yang jelek/salah", baru sekitar tahun 1880 Charles Louis Alphonse Laveran dapat membuktikan bahwa malaria disebabkan oleh adanya parasit didalam sel darah merah, dan kemudian Ronald Ross membuktikan siklus hidup plasmodium dan transmisi penularannya pada nyamuk. Oleh karena penemuannya Laveran dan Ross mendapat hadiah Nobel. [4]

Laporan kasus malaria yaitu adanya demam dengan splenomegali telah dituliskan dalam literatur kuno dari Cina yaitu *Nei Ching Canon of Medicine* pada 1700 SM dan dari Mesir dalam *Ebers Papyrus* pada tahun 1570 SM. Tahun 1948 ditemukan siklus eksoeritrositer pada *P. cynomolgi* oleh Shortt dan Garnham; dan pada tahun 1980 Krotoski dan Garnham menemukan bentuk di jaringan yang disebut hipnozoit yang menyebabkan terjadinya relaps.[5]

Pada permulaan abad-20 juga ditandai dengan ditemukannya pestisida untuk membunuh nyamuk yaitu *dichloro-diphenyl-trichloroethane* (DDT) oleh Paul Muller (Swiss). Suksesnya eradikasi malaria dalam era tahun 1960-an ternyata tidak sepenuhnya menghilangkan penyakit malaria di dunia. Di Indonesia dengan adanya program KOPEM (Komando Operasi Pembasmian Malaria), malaria hanya dapat dikontrol untuk daerah Jawa dan Bali. Sampai sekarang masih banyak kantung-kantung malaria khususnya daerah Indonesia kawasan Timur (Irian, Maluku, Timor Timur, NTT, Kalimantan dan sebagian besar Sulawesi), beberapa daerah Sumatera (Lampung, Riau, Bengkulu dan Sumatera Barat dan Utara) dan sebagian kecil Jawa (Jepara, sekitar Yogya dan Jawa Barat).[6]

Walaupun kina merupakan obat pertama yang digunakan untuk mengobati demam (diduga oleh malaria) pada tahun 1820 oleh Pelletier dan Caventou, obat untuk malaria baru dapat disintesis secara kimiawi yaitu primakuin (1924), quinacrine (1930), klorokuin (1934), amodiaquine(1946), primakuin (1950) dan pirimetamin (1951). Dengan meluasnya resistensi terhadap pengobatan kloroquin, sulfadoksin-pirimetamin serta obat-obat lainnya, WHO melalui RBM (Roll Back Malaria) telah mencanangkan perubahan pemakaian obat baru yaitu kombinasi artemisinin (*Artemisinin-base Combination Therapy* = ACT) untuk mengatasi masalah resistensi pengobatan dan menurunkan morbiditas dan mortalitas. Melalui studi SEQUAMAT (2005) dan AQUAMAT (2010) telah dibuktikan bahwa pengobatan dengan Artesunate intra vena, menurunkan mortalitas dibandingkan pengobatan dengan menggunakan Kina.[7,8]

DISTRIBUSI DAN INSIDEN

Infeksi malaria tersebar pada lebih dari 100 negara di benua Afrika, Asia, Amerika (bagian Selatan) dan daerah Oceania dan kepulauan Caribia. Lebih dari 1.6 triliun manusia terpapar oleh malaria dengan dugaan morbiditas 200-300 juta dan mortalitas lebih dari 1 juta pertahun. Beberapa daerah yang bebas malaria yaitu Amerika Serikat, Canada, negara di Eropa (kecuali Rusia), Israel, Singapura, Hongkong, Japan, Taiwan, Korea, Brunei dan Australia. Negara tersebut ter-hindar dari malaria karena vektor kontrolnya yang baik; walaupun demikian di negara tersebut makin banyak dijumpai kasus malaria yang di impor karena pendatang dari negara malaria atau penduduknya mengunjungi daerah-daerah malaria[9]

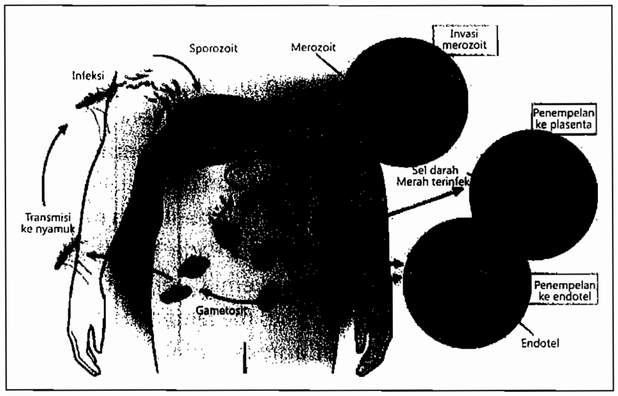
P. falciparum dan *P. malariae* umumnya di jumpai pada semua negara dengan malaria; di Afrika, Haiti dan Papua Nugini umumnya *P. falciparum; P. vivax* banyak di Amerika Latin. Di Amerika Selatan, Asia Tanggara, negara Oceania dan India umumnya *P falciparum* dan *P. vivax. P. ovale* biasanya hanya di Afrika. Di Indonesia kawasan Timur mulai dari Kalimantan, Sulawesi Tengah sampai ke Utara, Maluku, Irian Jaya dan dari Lombok sampai Nusatenggara Timur serta Timor Timur merupakan daerah endemis malaria dengan *P. falciparum* dan *P. vivax*. Beberapa daerah di Sumatera mulai dari Lampung, Riau, Jambi dan Batam kasus malaria cenderung meningkat. Populasi yang berisiko terhadap malaria ialah 113 juta dari 218 juta masyarakat Indonesia. Walaupun demikian jumlah kasus malaria telah menurun dari 2.8 juta tahun 2001 menjadi 1.2 juta kasus pada tahun 2008. [1]

TRANSMISI DAN EPIDEMIOLOGI

Daur Hidup Parasit Malaria

Infeksi parasit malaria pada manusia mulai saat nyamuk anopheles betina menggigit manusia dan nyamuk akan melepaskan sporozoit ke dalam pembuluh darah dimana sebagian besar dalam waktu 45 menit akan menuju ke hati dan sebagian kecil sisanya akan mati di darah. Di dalam sel parenkim hati mulailah perkembangan bentuk aseksual skizon intrahepatik atau skizon pre eritrosit. Perkembangan ini memerlukan waktu 5,5 hari untuk *plasmodium falciparum* dan 15 hari untuk *plasmodium malariae*. Setelah sel parenkim hati terinfeksi, terbentuk skizon hati yang apabila pecah akan dapat mengeluarkan 10.000 – 30.000 merozoit ke sirkulasi darah. Pada *P. vivax* dan *ovale*, sebagian parasit di dalam sel hati membentuk hipnozoit yang dapat bertahan sampai bertahun-tahun, dan bentuk ini yang akan menyebabkan terjadinya relaps pada malaria. [10]

Setelah berada dalam sirkulasi darah merozoit akan menyerang eritrosit dan masuk melalui reseptor permukaan eritrosit. Pada *P. vivax* reseptor ini berhubungan dengan faktor antigen *Duffy Fya* atau *Fyb*. Hal ini menyebabkan individu dengan golongan darah *Duffy* negatif tidak dapat terinfeksi malaria vivax. Reseptor untuk *P. falciparum* diduga suatu *glycophorins*, sedangkan pada *P malariae* dan *P. ovale* belum diketahui. Dalam waktu kurang dari 12 jam parasit berubah menjadi bentuk *ring*, pada *P . falciparum* menjadi bentuk *stereo - headphones*, yang mengandung kromatin dalam intinya dikelilingi sitoplasma. Parasit tumbuh setelah memakan hemoglobin dan dalam metabolisme-nya membentuk pigmen yang disebut hemozoin yang dapat dilihat secara mikroskopik. Eritrosit yang berparasit menjadi lebih elastik dan dinding berubah lonjong, pada *P. falciparum* dinding eritrosit membentuk tonjolan yang disebut *knob* yang nantinya penting dalam proses sitoaderens dan *rosetting*. Setelah 36 jam invasi kedalam eritrosit, parasit berubah menjadi skizon, dan bila skizon pecah akan mengeluarkan 6 - 36 merozoit dan siap menginfeksi eritrosit yang lain. Siklus aseksual ini pada *P falciparum, P. vivax* dan *P. ovale* ialah 48 jam dan pada *P. malariae* adalah 72 jam. [11].(**Gambar 1**)



Gambar 1. Daur hidup plasmodiumdan mekanisme invasi eritrosit. (disalin dari: Miller LH . The pathogenic basis of Malaria. Nature 2002, 415 : 673 – 679)

Di dalam darah sebagian parasit akan membentuk gamet jantan dan betina, dan bila nyamuk menghisap darah manusia yang sakit akan terjadi siklus seksual dalam tubuh nyamuk. Setelah terjadi perkawinan akan terbentuk zigot dan menjadi lebih bergerak menjadi *ookine*t yang menembus dinding perut nyamuk dan akhirnya menjadi bentuk *oocyst* yang akan menjadi masak dan mengeluarkan sporozoit yang akan bermigrasi ke kelenjar ludah nyamuk dan siap menginfeksi manusia.

Pada surveilens malaria di masyarakat, tingginya *slide positive rate* (SPR) menentukan endemisitas suatu daerah dan pola klinis penyakit malaria akan berbeda. Secara tradisi endemisitas daerah dibagi menjadi :

- HIPOENDEMIK: bila *parasit rate* atau *spleen rate* 0 - 10%
- MESOENDEMIK: bila *parasit rate* atau *spleen rate* 10 - 50%
- HIPERENDEMIK: bila *parasit rate* atau *spleen rate* 50 - 75%
- HOLOENDEMIK: bila *parasit rate* atau *spleen rate* > 75%

Parasit rate dan *spleen rate* ditentukan pada pemeriksaan anak-anak usia 2 - 9 tahun. Pada daerah holoendemik banyak penderita anak-anak dengan anemia berat, pada daerah hiperendemik dan mesoendemik mulai banyak malaria serebral pada usia kanak-kanak (2 - 10 tahun), sedangkan pada daerah hipoendemik/daerah tidak stabil banyak dijumpai malaria serebral, malaria dengan gangguan fungsi hati atau gangguan fungsi ginjal pada usia dewasa. [6]

PATOGENESIS DAN PATOLOGI

Setelah melalui jaringan hati *P. falciparum* melepaskan 18-24 merozoit ke dalam sirkulasi. Merozoit yang di lepaskan akan masuk dalam sel RES di limpa dan mengalami fagositosis serta filtrasi. Merozoit yang lolos dari filtrasi dan fagositosis di limpa akan menginvasi eritrosit. Selanjutnya parasit berkembang biak secara aseksual dalam eritrosit. Bentuk aseksual parasit dalam eritrosit yang berpotensi (EP) inilah yang bertanggung jawab dalam patogenesis terjadinya malaria pada manusia. Patogenesis malaria yang banyak diteliti adalah patogenesis malaria yang disebabkan oleh *P. falciparum.*[12]

Patogenesis malaria falsiparum dipengaruhi oleh faktor parasit dan faktor pejamu (*host*). Termasuk dalam faktor parasit adalah intensitas transmisi, densitas parasit dan virulensi parasit. Sedangkan yang masuk dalam faktor penjamu adalah tingkat endemisitas daerah tempat tinggal, genetik, usia, status nutrisi dan status imunologi. EP secara garis besar mengalami 2 stadium, yaitu stadium cincin pada 24 jam I dan stadium matur pada 24 jam ke II. Permukaan EP stadium cincin akan menampilkan antigen RESA (*Ring-erythrocyte surgace antigen*) yang menghilang setelah parasit masuk stadium matur. Permukaan membran EP stadium matur akan meng-alami penonjolan dan membentuk knob dengan *Histidin Rich-protein-1* (HRP-1) sebagai komponen utamanya. Selanjutnya bila EP tersebut berubah menjadi merozoid, akan dilepaskan toksin malaria berupa GPI atau glikosilfosfatidilinositol yang merangsang pelepasan TNF-a dan interleukin-1 (IL-1) dari makrofag. [12,13]

Sitoaderensi. Sitoaderensi ialah perlekatan antara EP stadium matur pada permukaan endotel vaskular. Perlekatan terjadi molekul adhesif yang terletak dipermukaan knob EP melekat dengan molekul-molekul adhesif yang terletak dipermukaan endotel vaskular. Molekul adhesif di permukaan knob EP secara kolektif disebut PfEMP-1, (*P.falciparum erythrocyte membrane protein-1).* Molekul adhesif dipermukaan sel endotel vaskular adalah CD36, *trombospondin, intercellular-adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule - 1 (VCAM), endothel leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1)* dan *glycosaminoglycan chondroitin sulfate A*. PfEMP-1 merupakan protein-protein hasil ekspresi genetik oleh sekelompok gen yang berada dipermukaan knob. Kelompok gen ini disebut gen VAR. Gen VAR mempunyai kapasitas variasi antigenik yang sangat besar.[13,14]

Sekuestrasi. Sitoaderen menyebabkan EP matur tidak beredar kembali dalam sirkulasi. Parasit dalam eritrosit matur yang tinggal dalam jaringan mikrovaskular disebut EP matur yang mengalami sekuestrasi. Hanya *P. falciparum* yang mengalami sekuestrasi, karena pada plasmodium lainnya seluruh siklus terjadi pada pembuluh darah perifer. Sekuestrasi terjadi pada organ-organ vital dan hampir semua jaringan dalam tubuh. Sekuestrasi tertinggi terdapat di otak, diikuti dengan hepar dan ginjal, paru jantung, usus dan kulit. Sekuestrasi ini diduga memegang peranan utama dalam patofisiologi malaria berat.[12,13,14]

Rosetting ialah berkelompoknya EP matur yang diselubungi 10 atau lebih eritrosit yang tidak mengandung parasit. Plasmodium yang dapat melakukan sitoaderensi juga yang dapat melakukan *rosetting*. *Rosetting* menyebabkan obstruksi aliran darah lokal/dalam jaringan sehingga mempermudah terjadinya sitoadheren.[12]

Sitokin. Sitokin terbentuk dari sel endotel, monosit dan makrofag setelah mendapat stimulasi dari malaria toksin (LPS, GPI). Sitokin ini antara lain TNF-a (*tumor necrosis factor-alpha), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-3 (IL-3), LT (lymphotoxin) dan interferon-gamma (INF-g)*. Dari beberapa penelitian dibuktikan bahwa penderita malaria serebral yang meninggal atau dengan komplikasi berat seperti hipoglikemia mempunyai kadar TNF-a yang tinggi. Demikian juga malaria tanpa komplikasi kadar TNF-a, IL-1, IL-6 lebih rendah dari malaria serebral. Walaupun demikian hasil ini tidak konsisten karena juga dijumpai penderita malaria yang mati dengan TNF normal/rendah atau pada malaria serebral yang hidup dengan sitokin yang tinggi. Oleh karenanya diduga adanya peran dari neurotransmitter yang lain sebagai *free-radical* dalam kaskade ini seperti nitrit-oksida sebagai faktor yang penting dalam patogenesis malaria berat.[13,14]

Nitrit Oksida. Akhir-akhir ini banyak diteliti peran mediator nitrit oksid (NO) baik dalam menimbulkan malaria berat terutama malaria serebral, maupun sebaliknya NO justru memberikan efek protektif karena membatasi perkembangan parasit dan menurunkan ekspresi molekuladesi. Diduga produksi NO lokal di organ terutama otak yang berlebihan dapat mengganggu fungsi organ tersebut. Sebaliknya pendapat lain menyatakan kadar NO tertentu, memberikan perlindungan terhadap malaria berat. Justru kadar NO yang rendah mungkin menimbulkan malaria berat, ditunjukkan dari rendahnya kadar nitrat dan nitrit total pada cairan serebrospiral. Anak-anak penderita malaria serebral di Afrika, mempunyai kadar arginine yang rendah. Masalah peran sitokin proinflamasi dan NO pada patogenesis malaria berat masih kontroversial, banyak hipotesis yang belum dapat dibuktikan dengan jelas dan hasil berbagai penelitian sering saling bertentangan.[15]

PATOLOGI

Studi patologi malaria hanya dapat dilakukan pada malaria falsiparum karena kematian biasanya disebabkan oleh *P. falciparum*. Selain perubahan jaringan dalam patologi malaria yang penting ialah keadaan mikrovaskular dimana parasit malaria berada. Beberapa organ yang terlibat antara lain otak, jantung-paru, hati-limpa, ginjal, usus, dan sumsum tulang. Pada otopsi dijumpai otak yang membengkak dengan perdarahan petekie yang multipel pada substansi putih *(white matter)*. Perdarahan jarang pada substansi abu-abu. Tidak dijumpai herniasi. Hampir seluruh pembuluh kapiler dan vena penuh dengan parasit. Pada jantung dan paru selain sekuestrasi, jantung relatif normal, bila anemia tampak pucat dan dilatasi. Pada paru di jumpai gambaran edema paru, pembentukan membran hialin, adanya aggregasi leukosit. Pada Ginjal tampak bengkak, tubulus mengalami iskemia, sekuestrasi pada kapiler glomerulus, proliferasi sel mesangial dan endotel. Pada pemeriksaan imunofluoresen dijumpai deposisi imunoglobulin pada membran basal kapiler glomerulus. Pada saluran cerna bagian atas dapat terjadi perdarahan karena erosi, selain sekuestrasi juga dijumpai iskemia yang menyebabkan nyeri perut. Pada sumsum tulang dijumpai diseritropoesis, makrofag mengandung banyak pigmen, dan eritrofagositosis.[13]

IMUNOLOGI

Imunitas terhadap malaria sangat kompleks, melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun baik spesifik maupun non-spesifik, imunitas humoral maupun selular, yang timbul secara alami maupun didapat akibat infeksi atau vaksinasi. Imunitas spesifik timbulnya lambat. Imunitas hanya bersifat jangka pendek dan barangkali tidak ada imunitas yang permanen dan sempurna.

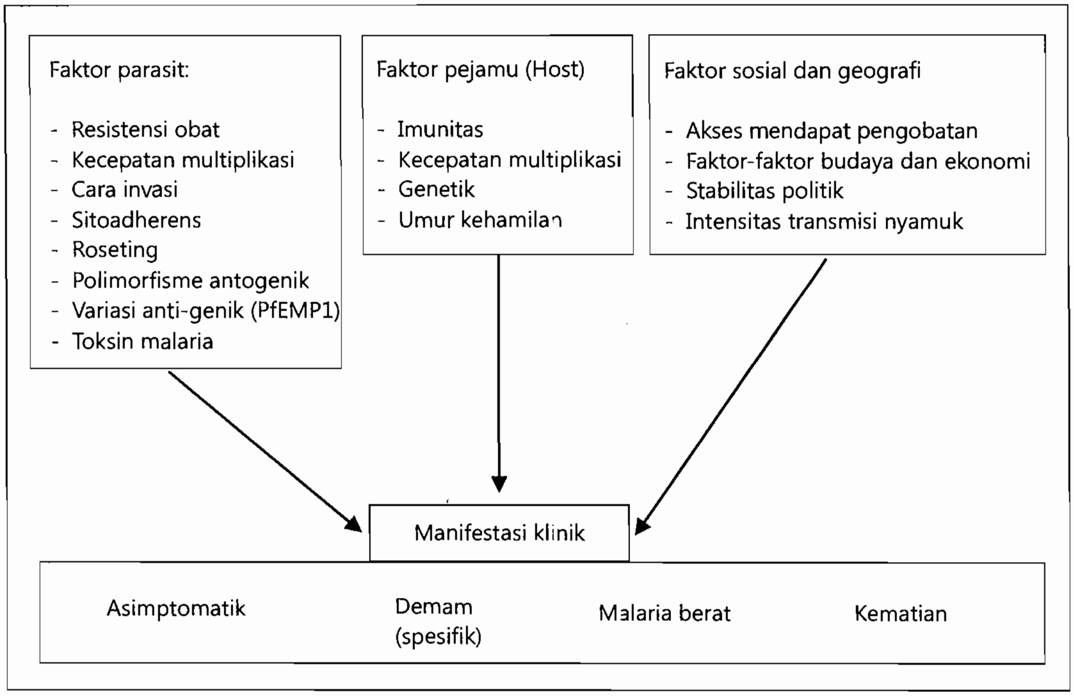
Bentuk imunitas terhadap malaria dapat dibedakan atas : 1). Imunitas alamiah non-imunologis berupa kelainan-kelainan genetik polimorfisme yang dikaitkan dengan resistensi terhadap malaria. Misalnya: hemoglobin S (*sickle cell trait*), hemoglobin C, hemoglobin E, talasemia A/B, defisiensi glukosa-6 pospat dehidrogenase (G6PD), ovalositosis herediter, golongan darah *Duffy* negatif yang kebal terhadap infeksi P. *vivax*, individu dengan *human leucocyte antigen* (HLA) tertentu misalnya HLA Bw 53 lebih rentan terhadap malaria dan melindungi terhadap malaria berat; 2). Imunitas didapat non-spesifik (*non-adaptive/innate*). Sporozoit yang masuk darah akan dengan cepat merangsang respon imun non-spesifik yang terutama dilakukan oleh makrofag dan monosit, dengan menghasilkan sitokin-sitokin seperti TNF, IL-1 , IL - 2 , IL- 4 , IL - 6 , IL-8, IL-10, secara langsung menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik),dan membunuh parasit (sitotoksik); 3). Imunitas didapat spesifik. [16] Tanggapan sistem imun terhadap infeksi malaria mempunyai sifat spesies spesifik, *strain* spesifik, dan *stage* spesifik. Imunitas terhadap stadium siklus hidup parasit (*stage spesific*), dibagi menjadi:

- Imunitas pada stadium eksoeritrositer :
  Eksoeritrositer ekstrahepatik (stadium sporozoit), respons imun pada stadium ini adalah melalui antibodi yang menghambat masuknya sporozoit ke hepatosit. dan antibodi yang membunuh sporozoit melalui opsonisasi Contoh : Sirkumsporozoid protein (*Circumsporozoid protein*/CSP), *Sporozoid Threonin and asparagin rich protein* (STARP), *Sporozoid and liver stage antigen* (SALSA), *Plasmodium falcifarum sporozoite surface protein*-2 (SSP-2 / *Trombospondin-related anonymous protein* = TRAP). [15]
  Eksoeritrositer intrahepatik, respons imun pada stadium ini adalah melalui: Limfosit T sitotoksik CD8+, antigen/ antibodi pada stadium hepatosit: *Liver stage antigen* -1 (LSA-1), LSA-2, LSA-3
- Imunitas pada stadium aseksual eritrositer berupa: antibodi yang mengaglutinasi merozoit, antibodi yang menghambat sitoaderens, antibodi yang menghambat pelepasan atau menetralkan toksin-toksin parasit.
  Seperti : Antigen dan antibodi pada stadium merozoit / *Merozoit surface antigen/protein* 1(MSA/MSP-1), MSA-2, MSP-3, *Apical membrane Antigen* (AMA-1), *Eritrocyte Binding Antigen* - 175 (EBA-175), *Rhoptry Associated Protein* - 1 (RAP-1), *Glutamine Rich Protein* (GLURP)[16]
  Antigen dan antibodi pada stadium aseksual eritrositer : Pf - 155/*Ring Eritrocyte Surface Antigen* (RESA), Pf-155 *Ring Eritrocyte Surface Antigen* (RESA), *Serine Repeat Antigen* (SERA), *Histidine Rich protein*-2 (HRP-2), *P. falcifarum Eritrocyte Membrane Protein* - 1 / Pf - EMP-1, Pf-EMP-2, *Mature Parasite Infective Erytrocyte Surface Antigen* (MESA), Pf-EMP-3, *Heat Shock Protein*-70 (HSP-70)
- Imunitas pada stadium seksual berupa : antibodi yang membunuh gametosit, antibodi yang menghambat fertilisasi, antibodi yang menghambat transformasi zigot menjadi ookinet, antigen/antibodi pada stadium seksual prefertilisasi : Pf- 230 (*Transmission blocking antibody*), Pf - 48/45, Pf- 7/25, Pf-16, Pf-320, dan antigen/antibodi pada stadium seksual post fertilisasi, misal : Pf-25, Pf-28

Pembuatan vaksin banyak ditujukan pada stadium sporozoit, terutama dengan menggunakan epitop tertentu dari sirkumsporozoid. Respon imun spesifik ini diatur dan/ atau dilaksanakan langsung oleh limfosit T untuk imunitas seluler dan limfosit B untuk imunitas humoral.

GEJALA KLINIS

Manifestasi klinis malaria tergantung pada imunitas penderita, dan tingginya transmissi infeksi malaria. Berat/ ringannya infeksi dipengaruhi oleh jenis plasmodium *(P. Falciparum* sering memberikan komplikasi*)*, daerah asal infeksi (pola resistensi terhadap pengobatan), umur (usia lanjut dan bayi sering lebih berat), ada dugaan konstitusi genetik, keadaan kesehatan dan nutrisi, kemoprofilaksis dan pengobatan sebelumnya.[11] (Gambar 2)


Faktor parasit:
- Resistensi obat
- Kecepatan multiplikasi
- Cara invasi
- Sitoadherens
- Roseting
- Polimorfisme antogenik
- Variasi anti-genik (PfEMP1)
- Toksin malaria
Faktor pejamu (Host)
- Imunitas
- Kecepatan multiplikasi
- Genetik
- Umur kehamilan
Faktor sosial dan geografi
- Akses mendapat pengobatan
- Faktor-faktor budaya dan ekonomi
- Stabilitas politik
- Intensitas transmisi nyamuk
Manifestasi klinik
Asimptomatik
Demam (spesifik)
Malaria berat
Kematian

Gambar 2. Gambaran klinis ditentukan oleh faktor parasit, pejamu dan sosial–geografi. (Sumber : Miller LH, Baruch D I, Marsk K, Doumbo Ok. The pathogenesis basis of malaria, Nature 2002; 415:673)

MANIFESTASI MALARIA TANPA KOMPLIKASI

Dikenal 5 jenis *plasmodium* (*P*) yang menginfeksi manusia yaitu *P. vivax,* yang merupakan infeksi yang paling sering dan menyebabkan malaria tertiana/ vivaks, *P. falciparum*, memberikan banyak komplikasi dan mempunyai perjalanan klinis yang cukup serius, mudah resisten dengan pengobatan dan menyebabkan malaria tropika/ falsiparum, *P. malariae*, cukup jarang namun dapat menimbulkan sindroma nefrotik dan menyebabkan malaria quartana/ malariae, *P. ovale* dijumpai pada daerah Afrika dan Pasifik Barat, memberikan infeksi yang paling ringan dan sering sembuh spontan tanpa pengobatan, menyebabkan malaria ovale, dan Plasmodium ke-5 ialah *P. Knowlesi* yang dilaporkan pertama kali di Serawak sering didiagnosa sebagai *P. malariae* dan dapat menyebabkan malaria berat. [17,18]

Manifestasi Umum Malaria

Malaria mempunyai gambaran karakteristik demam periodik, anemia dan splenomegali. Masa inkubasi bervariasi pada masing-masing plasmodium. (Tabel 1) Keluhan prodromal dapat terjadi sebelum terjadinya demam berupa kelesuan, malaise, sakit kepala, sakit punggung, merasa dingin di punggung, nyeri sendi dan tulang, demam ringan, anoreksia, sakit perut, diare ringan dan kadang-kadang dingin. Keluhan prodromal sering terjadi pada *P. vivax* dan *ovale*, sedang pada *P. falciparum* dan *malariae* keluhan prodromal tidak jelas bahkan gejala dapat mendadak.[10]

Gejala yang klasik yaitu terjadinya " *Trias Malaria* " secara berurutan: *periode dingin* (15-60 menit) : mulai menggigil, penderita sering membungkus diri dengan selimut atau sarung dan pada saat menggigil sering seluruh badan bergetar dan gigi-geligi saling terantuk, diikuti dengan meningkatnya temperatur; diikuti dengan *periode panas* : penderita muka merah, nadi cepat, dan suhu badan tetap tinggi beberapa jam, diikuti dengan keadaan berkeringat; kemudian *periode berkeringat* : penderita berkeringat banyak dan temperatur turun, dan penderita merasa sehat.Trias malaria lebih sering terjadi pada infeksi *P. vivax*, pada *P. falciparum* menggigil dapat berlangsung berat ataupun tidak ada. Periode tidak panas berlangsung 12 jam pada *P. falciparum,* 36 jam pada *P. vivax dan ovale*, 60 jam pada *P. malariae.* Timbulnya gejala trias malaria ini juga dipengaruhi tingginya kadar TNF- alfa.[19]

Anemia merupakan gejala yang sering dijumpai pada infeksi malaria. Beberapa mekanisme terjadinya anemia ialah : pengrusakan eritrosit oleh parasit, hambatan sementara eritropoiesis, hemolisis oleh karena kompleks imun yang diperantarai komplemen, eritrofagositosis, penghambatan pengeluaran retikulosit, dan pengaruh sitokin. Pembesaran limpa (splenomegali) sering dijumpai pada penderita malaria, limpa akan teraba setelah 3- hari dari serangan infeksi akut, limpa menjadi bengkak, nyeri dan hiperemis. Limpa merupakan organ yang penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi malaria, penelitian pada binatang percobaan memperlihatkan limpa memfagosit eritrosit yang terinfeksi melalui perubahan metabolisme, antigenik dan *rheological dari eritrosit yang terinfeksi.*

Beberapa keadaan klinik dalam perjalanan infeksi malaria ialah: (Gambar 3)[20]

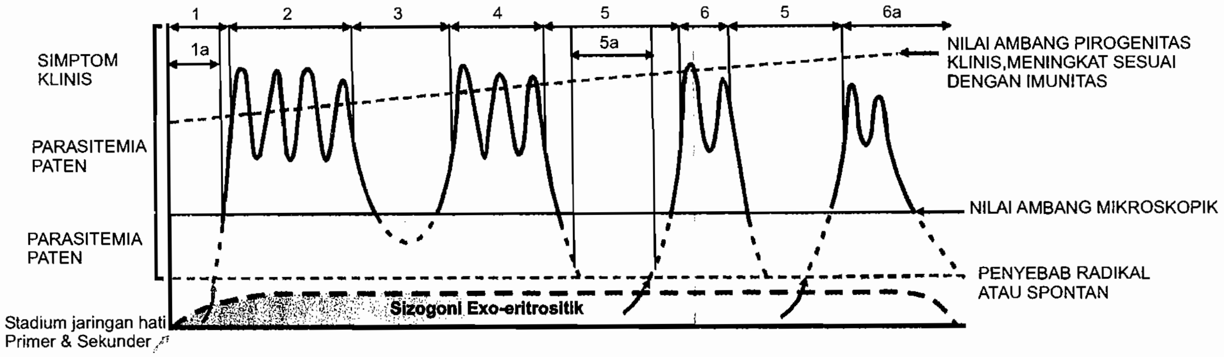
Serangan primer : yaitu keadaan mulai dari akhir masa inkubasi dan mulai terjadi serangan paroksismal yang terdiri dari dingin/menggigil; panas dan berkeringat. Serangan paroksismal ini dapat pendek atau panjang tergantung dari jumlah parasit dan keadaan immunitas penderita.

Periode latent : yaitu periode tanpa gejala dan tanpa parasitemia selama terjadinya infeksi malaria. Biasanya terjadi diantara dua keadaan paroksismal.

Rekrudesensi: berulangnya gejala klinik dan parasitemia dalam masa 8 minggu sesudah berakhirnya serangan primer. Rekrudesensi dapat terjadi berupa berulangnya

Tabel 1. Manifestasi Klinik Infeksi Plasmodium

Plasmodium	Masa Inkubasi (hari) Rata-rata(min-max)	Tipe Panas (jam)	Relaps	Rekrudensi	Manifestasi Klinik
Falsiparum	12 (9-14)	24,36, 48	Tidak	Ya	Gejala gastrointestinal; hemolisis; anemia; ikterus hemoglobinuria; syok; algid malaria; gejala serebral; edema paru; hipoglikemi; gangguan kehamilan; kelainan retina.
Vivax	13 (12-17) 12→ bulan	48	Ya	Tidak	Anemia kronik; splenomegali ruptur limpa.
Ovale	17 (16-18)	48	Ya	Tidak	sama dengan vivax
Malariae	28 (18-40)	72	Tidak	Ya	*Rekrudensi* sampai 50 tahun; splenomegali menetap;ruptur limpa jarang ruptur; sindroma nefrotik.
Knowlesi	9-12	24	Tidak	?	Demam, nyeri perut, trombositopenia, gangguan ginjal, ikterik, hiperparasitemia


1
2
3
4
5
6
5
6a
1a
5a
SIMPTOM KLINIS
PARASITEMIA PATEN
PARASITEMIA PATEN
Stadium jaringan hati Primer & Sekunder
Sizogoni Exo-eritrositik
NILAI AMBANG PIROGENITAS KLINIS,MENINGKAT SESUAI DENGAN IMUNITAS
NILAI AMBANG MIKROSKOPIK
PENYEBAB RADIKAL ATAU SPONTAN

1. Masa Inkubasi
2. Masa Pre-paten
3. Serangan primer paroksismal
3. Masa laten (masa laten klinis)
4. Rekrudensi
5. Masa laten
5a. Masa laten parasit
6. Rekurensi klinis (relaps ranjang)
6a. Relaps parasit

Gambar 3. Perjalanan klinis infeksi malaria

gejala klinik sesudah periode laten dari serangan primer. Sering disebut relaps waktu panjang.

Rekurens: yaitu berulangnya gejala klinik atau parasitemia setelah 24 minggu berakhirnya serangan primer.

Relaps **atau *Rechute***: yaitu berulangnya gejala klinik atau parasitemia yang lebih lama dari waktu diantara serangan periodik dari infeksi primer atau setelah periode yang lama dari masa laten (sampai 5 tahun), biasanya terjadi karena infeksi tidak sembuh atau oleh bentuk diluar eritrosit (hati) pada malaria vivaks atau *ovale*.

Manifestasi Klinis Malaria Tertiana/ M.Vivax/ M.Benigna. [20]

Secara epidemiologi pada tahun 1999 diperkirakan terdapat 72-80 juta penderita malaria vivaks di dunia dan 52 % ada di Asia. Saat ini terjadi peningkatan 2.5 kali lipat jumlah penderita dan secara global beban malaria vivaks adalah 132-391 juta orang per tahun. [21]

Inkubasi 12-17 hari, bisa lebih panjang 12 - 20 hari. Pada hari-hari pertama panas iregular, kadang-kadang remiten atau intermiten, pada saat tersebut perasaan dingin atau menggigil jarang terjadi. Pada akhir minggu tipe panas menjadi intermiten dan periodik setiap 48 jam dengan gejala klasik trias malaria. Serangan paroksismal biasanya terjadi waktu sore hari. Kepadatan parasit mencapai maksimal dalam waktu 7-14 hari.

Pada minggu kedua limpa mulai teraba. Parasitemia mulai menurun setelah 14 hari, limpa masih dapat membesar dan panas masih berlangsung. Pada akhir minggu kelima panas mulai turun. Pada malaria vivaks, limpa dapat membesar sampai derajat 4 atau 5 (ukuran Hackett). Malaria serebral jarang terjadi. Edema tungkai disebabkan karena hipoalbuminemia. Malaria vivaks sering menyebabkan relaps. Pada penderita yang semi-imun infeksi malaria vivaks tidak spesifik dan ringan saja; parasitemia hanya rendah; serangan demam hanya pendek dan penyembuhan lebih cepat. Resistensi terhadap kloroquin pada malaria vivaks juga dilaporkan di Irian Jaya dan di daerah lainnya (Sumatra). [22-24]. Relaps sering terjadi karena keluarnya bentuk hipnozoit yang tertinggal di hati pada saat status imun tubuh menurun. Malaria vivaks saat ini dapat juga berkembang menjadi malaria berat dan memberikan komplikasi seperti gagal pernapasan, malaria serebral, disfungsi hati dan anemia berat.[25, 26]

Manifestasi Klinis Malaria Malariae/M. Quartana

M. malariae banyak dijumpai didaerah Afrika, Amerika latin, sebagian Asia. Penyebarannya tidak seluas *P.vivax* dan *P.falciparum*. Masa inkubasi 18 - 40 hari. Manifestasi klinik seperti pada malaria vivaks hanya berlangsung lebih ringan, anemia jarang terjadi, splenomegali sering dijumpai walaupun ringan. Serangan paroksismal terjadi tiap 3-4 hari, biasanya pada waktu sore dan parasitemia sangat rendah < 1%.[20]

Komplikasi jarang terjadi, sindroma nefrotik dilaporkan pada infeksi plasmodium malariae pada anak-anak Afrika. Diduga komplikasi ginjal disebabkan oleh karena deposit kompleks imun pada glomerulus ginjal. Hal ini terbukti dengan adanya peningkatan Ig M bersama peningkatan titer anti-bodinya. Pada pemeriksaan dapat dijumpai edema, asites, proteinuria yang banyak, hipoproteinaemia, tanpa uremia dan hipertensi. Keadaan ini prognosisnya jelek, respons terhadap pengobatan anti malaria tidak menolong, diet dengan kurang garam dan tinggi protein, dan diuretik boleh dicoba, steroid tidak berguna. Pengobatan dengan azatioprin dengan dosis 2-2,5 mg/kg B.B selama 12 bulan tampaknya memberikan hasil yang baik; siklofosfamid lebih sering memberikan efek toksik. Rekrudesensi sering terjadi pada *plasmodium malariae*, parasit dapat bertahan lama dalam darah perifer, sedangkan bentuk diluar eritrosit (di hati) tidak terjadi pada *P. malariae*. [20]

Manifestasi Klinis Malaria *Ovale*

Merupakan bentuk yang paling ringan dari semua jenis malaria. Masa inkubasi 11-16 hari, serangan paroksismal 3-4 hari terjadi malam hari dan jarang lebih dari 10 kali walaupun tanpa terapi. Apabila terjadi infeksi campuran dengan plasmodium lain, maka *P.ovale* tidak akan tampak didarah tepi, tetapi plasmodium yang lain yang akan ditemukan. Gejala klinis hampir sama dengan malaria vivaks, lebih ringan, puncak panas lebih rendah dan perlangsungan lebih pendek, dan dapat sembuh spontan tanpa pengobatan. Serangan menggigil jarang terjadi dan splenomegali jarang sampai dapat diraba.

Manifestasi Klinis Malaria Tropika/M. falsiparum

Malaria tropika merupakan bentuk yang paling berat, ditandai dengan panas yang ireguler, anemia, splenomegali, parasitemia sering dijumpai, dan sering terjadi komplikasi. Masa inkubasi 9-14 hari. Malaria tropika mempunyai perjalanan klinis yang cepat, dan parasitemia yang tinggi dan menyerang semua bentuk eritrosit. Gejala prodromal yang sering dijumpai yaitu sakit kepala, nyeri punggung/ nyeri tungkai, lesu, perasaan dingin, mual, muntah, dan diare. Parasit sulit ditemui pada penderita dengan pengobatan imunosupresan. Panas biasanya ireguler dan tidak periodik, sering terjadi hiperpireksia dengan temperatur di atas 40°C. Gejala lain berupa konvulsi, pneumonia aspirasi dan banyak keringat walaupun temperatur normal. Apabila infeksi memberat nadi cepat, nausea, muntah, diarea menjadi berat dan diikuti kelainan paru (batuk). Splenomegali dijumpai lebih sering dari hepatomegali dan nyeri pada perabaan; dapat disertai timbulnya ikterus. Kelainan urin dapat berupa albuminuria, hialin dan kristal yang granuler. Anemia lebih menonjol dengan leukopenia dan monositosis.

Manifestasi klinik P. Knowlesi

Sejak dipublikasikan tahun 2004 sebagai hasil studi retrospektif terhadap adanya kasus di Kapit-Serawak dimana dilaporkan sebagai *P. Malariae* yang tidak klasik. Malaria ini dikenal sebagai *Simian malaria* yang menginfeksi kera ber-ekor panjang dikenal sebagai *Maccaca fascicularis, M. nemestrina* dan juga *Presbytis femoralis*. Dalam retrospektif analisis kasus malaria di Serawak-Sabak tahun 2001-2006, dari 960 kasus, *P. knowlesi* ditemukan pada 266 (27.7%).[18] Selain di serawak Malaysia, P. knowlesi juga dilaporkan di Filipine, Singapore, Thailand dan Myanmar. Di Indonesia juga pernah dilaporkan penderita dari Kalimantan. Sebagai vektor utama ialah *Anopheles cracens, An. Latens, An. Balabacencis*. Malaria ini sering didiagnosa sebagai *P. malariae* yang tidak klasik karena gejala panas lebih dominan, dengan puncak panas tiap hari, kadang dengan 2 puncak.mempunyai siklus aseksual tiap 24 jam dan masa inkubasi eksperimental 9-12 hari. Sering dijumpai gejala nyeri abdomen dengan diarea. Parasitemia lebih tinggi dibandingkan oleh P. malariae. Komplikasi malaria berat dapat terjadi berupa penurunan kesadaran, hipotensi, gagal ginjal, ikterik, gagal pernapasan dan menyebabkan kematian. Diagnosa pasti malaria knowlesi saat ini hanya dengan pemeriksaan analysis DNA dengan pemeriksaan PCR.[27, 28]

ETIOLOGI

Penyebab infeksi malaria ialah plasmodium, yang selain menginfeksi manusia juga menginfeksi binatang seperti golongan burung, reptil dan mamalia. Termasuk genus plasmodium dari famili plasmodidae, ordo Eucoccidiorida, klas Sporozoasida, dan phyllum Apicomplexa.

Plasmodium ini pada manusia menginfeksi eritrosit (sel darah merah) dan mengalami pembiakan aseksual di jaringan hati dan di eritrosit. Pembiakan seksual terjadi pada tubuh nyamuk anopheles betina. Secara keseluruhan ada lebih dari 100 plasmodium yang menginfeksi binatang (82 pada jenis burung dan reptil dan 22 pada binatang primata)

Sementara itu terdapat empat plasmodium yang dapat menginfeksi manusia, yang sering dijumpai ialah *plasmodium vivax* yang menyebabkan malaria tertiana dan *plasmodium falciparum* yang menyebabkan malaria tropika. *Plasmodium malariae* pernah juga dijumpai pada kasus di Indonesia tetapi sangat jarang. *Plasmodium ovale* pernah dilaporkan dijumpai di Irian Jaya, pulau Timor, dan pulau Owi (utara Irian Jaya). Sejak tahun 2004 telah dilaporkan munculnya malaria baru dikenal sebagai malaria ke-5 (*the fifth malaria*) yang disebabkan oleh *Plasmodium knowlesi* yang sebelumnya hanya menginfeksi monyet berekor panjang, namun sekarang dapat pula menginfeksi manusia.[29]

DIAGNOSIS MALARIA

Diagnosa malaria ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan mikroskopik. Gejala klinis saja sering bervariasi dan tidak spesifik sehingga penegakkan diagnosa berdasar gejala klinis mempunyai spesifitas yang rendah. Adanya riwayat/ anamnesa penderita tentang asal apakah dari daerah endemik malaria, riwayat berpergian ke daerah malaria sangat membantu dalam memperkirakan adanya infeksi malaria. WHO merekomendasikan diagnosis berdasar gejala klinis dengan 2 petunjuk :[30]

1. Bila risiko infeksi malaria rendah, kemungkinan transmisi malaria minimal, diagnosa berdasar adanya demam selama 3 hari dan tidak ditemukan penyebab

infeksi lainnya.

2. Bila penderita risiko malaria tinggi, dan transmisi malaria sangat tinggi, diagnosa berdasar adanya demam satu hari disertai adanya anemia, pada anak sering ditandai dengan pucat di telapak tangan.

Diagnosis pasti dengan menemukan adanya parasit malaria ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskopik sebagai standar baku dan bila tidak dimungkinkan dibantu dengan tes diagnosa cepat (*Rapid Diagnosis Test* =RDT)

Pemeriksaan Tetes Darah untuk Malaria

Pemeriksaan mikroskopik darah tepi untuk menemukan adanya parasit malaria sangat penting untuk menegakkan diagnosis. Pemeriksaan satu kali dengan hasil negatif tidak menyingkirkan diagnosis malaria. Pemeriksaan darah tepi 3 kali dan hasil negatif dapat menyingkirkan kemungkinan malaria. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan oleh tenaga laboratorik yang berpengalaman dalam pemeriksaan parasit malaria. Pemeriksaan pada saat penderita demam atau panas dapat meningkatkan kemungkinan ditemukannya parasit. Pemeriksaan dengan stimulasi adrenalin 1:1000 tidak jelas manfaatnya dan sering membahayakan terutama penderita dengan hipertensi. Pemeriksaan parasit malaria melalui aspirasi sumsum tulang hanya untuk tujuan penelitian dan tidak sebagai cara diagnosis yang rutin. Adapun pemeriksaan darah tepi dapat dilakukan melalui :

Tetesan preparat darah tebal. Merupakan cara terbaik untuk menemukan parasit malaria karena tetesan darah cukup banyak dibandingkan preparat darah tipis. Sediaan mudah dibuat khususnya untuk studi di lapangan. Ketebalan dalam membuat sediaan perlu untuk memudahkan identifikasi parasit. Pemeriksaan parasit dilakukan selama 5 menit (diperkirakan 100 lapang pandangan dengan pembesaran kuat). Preparat dinyatakan negatip bila setelah diperiksa 200 lapang pandangan dengan pembesaran kuat (700-1000) kali tidak ditemukan parasit. Hitung parasit dapat dilakukan pada tetes tebal dengan menghitung jumlah parasit per 200 leukosit. Bila leukosit 10.000/ul maka hitung parasitnya ialah jumlah parasit dikalikan 50 merupakan jumlah parasit per mikro-liter darah.

Hapusan darah Tipis. Digunakan untuk identifikasi jenis plasmodium, bila dengan preparat darah tebal sulit ditentukan. Kepadatan parasit dinyatakan sebagai hitung parasit (*parasite count*), dapat dilakukan berdasar jumlah eritrosit yang mengandung parasit per 1000 sel darah merah. Bila jumlah parasit > 100.000/ul darah menandakan infeksi yang berat. Hitung parasit penting untuk menentukan prognosis penderita malaria, walaupun komplikasi juga dapat timbul dengan jumlah parasit yang minimal. Pengecatan dilakukan dengan cat Giemsa, atau Leishman's, atau Field's dan juga Romanowsky. Pengecatan Giemsa yang umum dipakai pada beberapa laboratorium dan merupakan pengecatan yang mudah dengan hasil yang cukup baik.

Tes Antigen :

Ada 2 jenis antigen yaitu *Histidine Rich Protein II* mendeteksi antigen dari *P.Falciparum* dan antigen terhadap LDH (Laktate Dehydrogenase) yang ter-dapat pada plasmodium lainnya. Deteksi sangat cepat hanya 3 - 5 menit, tidak memerlukan latihan khusus, sensitivitasnya baik, tidak memerlukan alat khusus. Ada 86 tes RDT dari 28 perusahaan. Beberapa tes mendeteksi antigen spesifik terhdap P. Falciparum sedang yang lain deteksi pan-spesifik antigen (aldolase atau pan-malaria pLDH). Sensitivitas sampai 95% dan hasil positif palsu lebih rendah dari tes deteksi HRP-2. Tes ini sekarang dikenal sebagai tes cepat (*Rapid Test*). Karena sensitivitas dan spesivitasnya tinggi tes ini sangat bermanfaat untuk tes penyaring dan dapat dipakai sebagai tes deteksi parasite untuk pemberian obat malaria ACT. Tes ini tidak dapat dipakai untuk monitoring maupun mendeteksi adanya hiperparasitemia.[31]

Tes Serologi

Tes serologi mulai diperkenalkan sejak tahun 1962 dengan memakai teknik *immuno fluorescent antibody* (IFA). Tes ini berguna mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap malaria atau pada keadaan dimana parasit sangat sedikit jumlahnya. Tes ini kurang bermanfaat sebagai alat diagnostik sebab antibodi baru terjadi setelah 2 minggu terjadinya infeksi dan menetap 3 – 6 bulan. Tes ini sangat spesifik dan sensitif, manfaat tes serologi terutama untuk digunakan pada penelitian epidemiologi atau alat uji saring donor darah. Titer > 1:200 dianggap sebagai infeksi baru; dan test > 1: 20 dinyatakan positif terinfeksi. Metode tes serologi lain adalah *indirect haemagglutination test, immuno-precipitation techniques,* ELISA *test, radio-immunoassay.*[31]

Tes Diagnosis Molekular

Pemeriksaan ini dianggap sangat peka dengan teknologi amplifikasi DNA, waktu dipakai cukup cepat dan sensitivitas maupun spesifitasnya tinggi. Keunggulan tes ini walaupun jumlah parasit sangat sedikit dapat memberikan hasil positif. Tes ini baru dipakai sebagai sarana penelitian dan belum untuk pemeriksaan rutin. Termasuk dalam tes ini: PCR (Polymerase Chain Reaction), LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification), Microarray, Mass Spectrometry (MS), flow cytometric assay (FCM)[31]

DIAGNOSIS BANDING MALARIA

Demam merupakan salah satu gejala malaria yang menonjol, yang juga dijumpai pada hampir semua penyakit infeksi seperti infeksi virus pada sistem respiratorius, influenza, bruselosis, demam tifoid, demam dengue, dan infeksi bakterial lainnya seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, dan tuberkulosis. Pada daerah hiper-endemik sering dijumpai penderita dengan imunitas yang tinggi sehingga penderita dengan infeksi malaria tetapi tidak menunjukkan gejala klinis malaria. Pada malaria berat diagnosis banding tergantung manifestasi malaria beratnya. Pada malaria dengan ikterus, diagnosis banding ialah demam tifoid dengan hepatitis, kolesistitis, abses hati, dan leptospirosis. Hepatitis pada saat timbul ikterus biasanya tidak dijumpai demam lagi. Pada malaria serebral harus dibedakan dengan infeksi pada otak lainnya seperti meningitis, ensefalitis, tifoid ensefalopati, tripanososmiasis. Penurunan kesadaran dan koma dapat terjadi pada gangguan metabolik (diabetes, atau uremi), gangguan serebro-vaskular (*stroke*), eklampsia, epilepsi, dan tumor otak.

Klasifikasi Malaria :

1. Malaria asimptomatik
2. Malaria tanpa komplikasi
3. Malaria berat
4. Malaria bentuk khusus

Malaria asimptomatik : ialah penderita malaria dengan ditemukannya parasit malaria pada pemeriksaan darah dan penderita tidak ada gejala/ keluhan. Penderita ini biasanya ditemukan pada waktu survailens dan dijumpai pada orang yang tinggal di daerah hiper/holo endemik. Penderita ini dengan imunitas yang tinggi sehingga adanya parasit dalam darahnya tidak memberi gejala. Bila dijumpai kasus seperti ini penderita harus tetap diberikan obat anti-malaria.

Malaria tanpa komplikasi: ialah ditemukannya parasit bentuk aseksual dari seorang penderita disertai dengan gejala-gejala klinis malaria. Gejala dapat klasik maupun tidak klasik. Pada penderitaini tidak ditemukan tanda-tanda komplikasi.

Malaria berat: Komplikasi malaria umumnya disebabkan karena *P. falciparum* dan sering di sebut *pernicious manifestations*. Sekarang komplikasi malaria dapat juga disebabkan karena *P. vivax* dan *P. knowlesi*. Sering terjadi mendadak tanpa gejala-gejala sebelumnya, dan sering terjadi pada penderita yang tidak imun seperti pada pendatang dan ibu hamil. Komplikasi terjadi 5-10% pada seluruh penderita malaria yang dirawat di RS dan 20% nya merupakan kasus yang fatal . Data di Minahasa insiden malaria berat ialah 6 % dari kasus yang dirawat di RS dengan mortalitas 10 - 20 %.

Penderita berat malaria berat yang menurut WHO didefinisikan sebagai infeksi *P. falciparum* dengan satu atau lebih komplikasi berikut: [30, 32]

1. Malaria cerebral : penurunan kesadaran (coma) yang tidak disebabkan oleh penyakit lain atau lebih dari 30 menit setelah serangan kejang; derajat penurunan kesadaran harus dilakukan penilaian berdasar GCS (*Glasgow Coma Scale*).
2. Acidemia/ acidosis: pH darah < 7.25 atau plasma bikarbonat < 15 mmol/L, kadar laktat vena >5 mmol/L, klinis pernapasan dalam/*respiratory distress*.
3. Anemia berat normositik (Hb < 5 gr% atau hematokrit <15 %)
4. Gagal ginjal akut (urine kurang dari 400 ml/ 24 jam pada orang dewasa atau 12 ml/kg BB pada anak-anak setelah dilakukan rehidrasi, disertai kreatinin > 3 mg%.
5. Edema paru (berdasarkan temuan foto toraks)
6. Ketidak mampuan untuk makan (*failure to feed*)
7. Hipoglikemi : gula darah < 40 mg%
8. Gagal sirkulasi atau Syok : tekanan sistolik < 70 mmHg (anak 1 - 5 tahun< 50 mmHg); disertai keringat dingin atau perbedaan temperatur kulit-mukosa > 1 ^{0} C.
9. Perdarahan spontan
10. Kejang berulang lebih dari 2 kali/ 24 jam.
11. Hiperlaktemia > 5 mmol/L
12. Makroskopik hemoglobinuri oleh karena infeksi malaria akut (bukan karena obat anti malaria / kelainan eritrosit (kekurangan G-6-PD).
13. Diagnosa post-mortem dengan ditemukannya parasit yang padat pada pembuluh kapiler di jaringan otak/ jaringan lain.

Beberapa keadaan lain yang juga digolongkan sebagai malaria berat sesuai dengan gambaran klinik daerah setempat ialah :

1. Gangguan kesadaran ringan (GCS<15) di Indonesia sering dalam keadaan delirium
2. Prostation- Kelemahan otot (tak bisa duduk/ berjalan, tanpa bantuan)
3. Hiperparasitemia > 2 % (> 100.000 parasit/uL) pada daerah transmisi rendah atau > 5% (250.000/uL) pada daerah transmisi tinggi/stabil malaria
4. Ikterik (bilirubin > 3 mg%) bila disertai gagal organ lain
5. Hiperpireksia (temperatur rektal > 40 ^{0} C) pada orang dewasa/anak.

(lihat bab Malaria Berat)

Malaria Kondisi Khusus:

A. Malaria pada Kehamilan

Malaria lebih sering dijumpai pada kehamilan trimester I dan II dibandingkan pada wanita yang tidak hamil. Malaria berat juga lebih sering pada wanita hamil dan masa puerperium di daerah mesoendemik dan hipoendemik. Hal ini disebabkan karena penurunan imunitas selama kehamilan. Beberapa faktor yang menyebabkan turunnya respons imun pada kehamilan seperti : peningkatan hormon steroid dan gonodotropin, alfa foetoprotein dan penurunan limfosit menyebabkan mudahnya terjadi infeksi malaria. Ibu hamil dengan infeksi HIV lebih mudah terkena infeksi malaria dan sering didapatkan malaria kongenital pada bayinya dan berat bayi lahir rendah.

Komplikasi pada kehamilan karena infeksi malaria ialah abortus, penyulit pada partus (anemia, hepatosplenomegali), bayi lahir dengan berat badan rendah, anemia, gangguan fungsi ginjal, edema paru, hipoglikemia dan malaria kongenital. Oleh karenanya perlu pemberian obat pencegahan terhadap malaria pada wanita hamil di daerah endemik. Pencegahan terhadap malaria pada ibu hamil dengan pemberian klorokuin 250 mg tiap minggu mulai dari kehamilan trimester III sampai satu bulan post-partum.

B. Malaria dengan HIV/AIDS [30]

Secara geographis infeksi Malaria dan infeksi HIV menempati area yang sama misalnya daerah Afrika, Papua dsb. Penderita HIV bila mengalami infeksi malaria akan cenderung menjadi berat. Juga penderita HIV yang hamil bila terinfeksi malaria akan cenderung menjadi berat dan mortalitasnya tinggi. Pengaruh obat malaria seperti ACT terhadap infeksi HIV masih kurang dilaporkan. Laporan pendahuluan yang diketahui bahwa malaria pada penderita HIV menurunkan respon pengobatan, menurunkan imunitas dan meningkatkan beban parasitemia. Masih kurang informasi tentang interaksi obat antiretroviral dengan obat anti malaria, Laporan awal pengobatan ACT pada penderita malaria masih cukup efektif, hanya saja ditemukan 7-8 kali lipat lebih banyak kejadian neutropenia pada penderita HIV dibandingkan non-HIV. Kejadian neutropenia lebih banyak dijumpai pada pemakai zidovudine. Kejadian hepatotoksisitas lebih banyak dijumpai pada pemakai efaviren dengan artesunate + amodiakuin. Sebaiknya penderita HIV yang memakai zidovudine atau efavirens bila menderita malaria sebaiknya tidak memakai ACT yang memakai amodiakuin sebagai kombinasinya.

C. Pengobatan malaria pada pelancong (traveller)[30]

Umumnya pelancong ialah kelompok yang non-imun dari negara tidak ada infeksi malaria ataupun kelompok dengan imunitas rendah dari daerah endemik yang transmisinya rendah. Kelompok ini berisiko terinfeksi malaria dan bila kembali ke daerah asalnya sering tidak terdeteksi karena tenaga dokter sering tidak terbiasa/ berpengalaman dalam deteksi malaria sehingga sering terlambat diagnosis ataupun tidak tersedianya sarana ataupun sumberdaya manusia untuk deteksi parasit malaria dan kesulitan dalam ketersediaan obat-obat antimalaria. Pengobatan yang dianjurkan ialah kombinasi artemether-lumefantrine, atovaquon-proguanil atau kina+doksisiklin/ tetrasiklin/ clindamycin. Penderita malaria berat pada pelancong diobati dengan artesunate i.v, artemeter i.m, atau kina parenteral

D. Malaria oleh karena Trasfusi Darah

Malaria karena transfusi darah dari donor yang terinfeksi malaria cukup sering terutama pada daerah yang menggunakan donor komersial. Dilaporkan 3500 kasus malaria oleh karena transfusi darah dalam 65 tahun terakhir. Parasit malaria tetap hidup dalam darah donor kira-kira satu minggu bila dipakai anti-koagulan yang mengandung dekstrose dapat sampai 10 hari. Bila komponen darah dilakukan *cryopreserved,* parasit dapat hidup sampai 2 tahun. Inkubasi tergantung banyak faktor, asal darah, berapa banyak darah dipakai, apa darah yang disimpan di Bank Darah, dan sensitivitas dari penerima darah. Umumnya inkubasi berkisar 16 - 23 hari (bervariasi *P. falciparum* 8 - 29 hari, *P. vivax* 8 - 30 hari).

Bila seseorang pernah mendapat transfusi darah, dan setelah 3 bulan terjadi demam yang tak jelas penyebabnya, harus dibuktikan terhadap infeksi malaria dengan pemeriksaan darah tepi berkali-kali tiap 6-8 jam.

Pencegahan terhadap malaria akibat transfusi :

- Deteksi darah donor dengan pemeriksaan tetes tebal : biasanya sulit karena parasit malaria biasanya hanya sedikit.
- Pemeriksaan serologis donor dengan metode *indirect fluorescent antibody* (IFA), bila negatif boleh sebagai donor, bila hasil 1: 256 tidak boleh sebagai donor (infeksi baru).
- Pengobatan pencegahan untuk semua donor darah rutin. Pengobatan terhadap donor segera, 48 jam sebelum darah diambil.
- Pengobatan terhadap *recipient* (penerima darah)

PENYAKIT YANG BERHUBUNGAN DENGAN MALARIA

Penyakit atau keadaan klinik yang sering dijumpai pada daerah endemik malaria yang ada hubungannya dengan infeksi parasit malaria yaitu Sindrom Splenomegali Tropik (SST), Sindroma Nefrotik (SN) dan Limfoma Burkitt (LB).[20]

Sindrom Splenomegali Tropik (SST)[20]

Sering dijumpai dinegara tropik yang penyebabnya antara lain malaria, kala-azar, schistosomiasis, disebut juga *Hyper-reactive Malarial Splenomegaly* (*Big Spleen Disease*). SST berbeda dengan splenomegali karena malaria. Splenomegali karena malaria sering dijumpai di daerah endemik malaria dengan parasitemia intermiten dan ditemukan hemozoin (pigmen malaria) pada sistem retikulo-endotelial. Sering pada umur dewasa dengan terbentuknya imunitas, parasitemia menghilang dan limpa mengecil. Pada SST terjadi pada penduduk daerah endemik biasanya anak-anak, limpa tidak mengecil, bahkan membesar, terjadi peningkatan serum IgM and antibodi terhadap malaria. Etiologi diduga merupakan respon imun terhadap malaria dimana terjadi peningkatan dari IgM.

Gejala klinik berupa bengkak pada perut karena splenomegali, merasa lemah, anoreksia, berat badan turun dan anemia. Pembesaran limpa mencapai umbilikus sampai fossa iliaka (derajat 4-5 Hackett). Anemia biasanya normokromik-normositik dengan peningkatan retikulosit. Anemia hemolitik dapat terjadi pada kehamilan dengan SST, sedangkan trombositopenia jarang menyebabkan manifestasi perdarahan. Kriteria diagnostik yang dipakai untuk menegakkan SST yaitu:

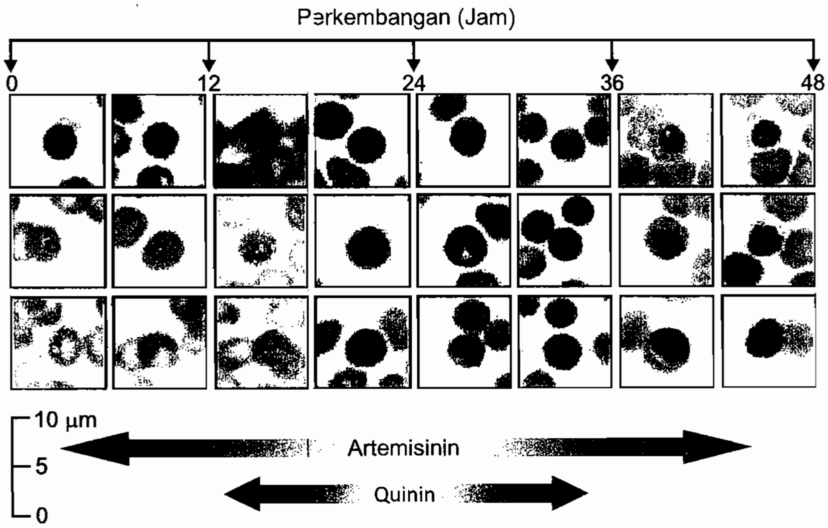
- splenomegali (limpa > 10 cm bawah arcus costarum) dan anemia.
- antibodi terhadap malaria meningkat
- IgM meningkat > 2 standar deviasi dari normal setempat
- penurunan besarnya limpa, IgM dan antibodi setelah 3 bulan pengobatan kemoprofilaksis
- limfositosis pada sinusoid hati
- respons imunitas selluler dan humoral normal terhadap antigen.
- respons limfosit normal terhadap Phytohaemagglutinin (PHA) .
- hipersplenism terjadi hanya pada beberapa kasus dan berhubungan dengan besarnya splenomegali
- limfositosis perifer dan pada sumsum tulang.
- volume plasma meningkat.

Pengobatan :

- pemberian kemoprofilaksis dalam jangka waktu panjang akan menurunkan besarnya limpa dan kadar immunoglobulin.
- splenektomi tidak dianjurkan karena memudahkan terjadinya infeksi yang sampai menimbulkan kematian.
- tanpa pengobatan prognosis jelek, 50% meninggal dalam evaluasi.

Sindrom Nefrotik[20]

Sindrom nefrotik (SN) dengan karakteristik berupa albuminuria, hipoalbumin, edema dan hiper-kolesterolemia, dapat terjadi pada penderita anak-anak dengan infeksi plasmodium malariae. Gambaran patologi dapat bervariasi berupa penebalan setempat dari kapiler glomerulus, sklerosis sebagian, dan peningkatan sel-sel mesangial. Gambaran klinik penderita umurnya < 15 tahun, edema, proteinuria > 3 g/24 jam, serum albumin < 3 g/dl, dan dijumpai asites. Hipertensi dan uremi dijumpai pada penderita SN dewasa dan jarang pada anak-anak. Komplikasi berupa infeksi, trombosis yang dapat menyebabkan kematian. Pengobatan secara konservatif dilakukan dengan pemberian diuretik, pengaturan



Gambar 1. Siklus hidup intraeritrosit dari P. falciparum. Sel darah merah yang mengandung parasit bersirkulasi pada 1/3 awal siklus 48-jam danseq kemudian bersekuestrasi pada kapiler dan venula. Arteminsinin menghambat perkembangan parasit dengan rentang umur yang lebih lebar dibandingkan dengan quinine dan obat antimalaria lainnya. Efek pada cincin yang masih muda mencegah perkembangan parasit ke bentuk sekuestrasi matur yang lebih patologis.

diet, mengkontrol hipertensi dan mencegah infeksi. Pemberian steroid hanya bermanfaat pada lesi minimal dan biasanya mudah relaps. Apabila steroid tidak berhasil dapat dicoba dengan siklofosfamid, azatioprin. Pemberian obat anti-malaria saja pada SN oleh karena malaria tidak menunjukkan manfaat, akan tetapi penulis lain menyatakan perbaikan yang bermakna. Dalam penelitian di Nigeria mengobati SN dengan anti malaria selama 6 bulan ternyata tidak membawa hasil.

Limfoma Burkitt [20]

Pada daerah hiper atau holo-endemik malaria sering dijumpai Limfoma Burkitt's yaitu merupakan tumor limfosit B. Terjadinya tumor ini belum diketahui, diduga gangguan pada sel-sel penolong/supresi T dipengaruhi oleh *P. falciparum* sehingga sel limfosit T kurang menghambat pembiakan virus Epstein Barr. BL sering dijumpai pada usia 2 - 16 tahun dengan puncak pada usia 4 dan 9 tahun, dan pria lebih sering dari wanita. Tumor dijumpai pada rahang atau massa pada perut, ovarium, ginjal dan kelenjar limfe mesenterial. Tumor dapat berkembang dengan cepat, ukuran dapat menjadi 2 x lipat dalam 3 hari dan pada gastro intestinal dapat memberikan tanda-tanda obstruksi. Pengobatan dengan sitostatika memberikan survival yang panjang pada sekitar 50% kasus.

PENANGANANAN MALARIA

Penanganan Malaria Tanpa Komplikasi

Semua individu dengan infeksi malaria yaitu mereka dengan ditemukannya plasmodium aseksual di dalam darahnya, baik dengan gejala klinis maupun tanpa gejala klinis perlu diobati.

Prinsip pengobatan malaria : [30]

1. Penderita tergolong malaria tanpa komplikasi diobati dengan ACT(*Artemisinin base Combination Therapy)*
2. Penderita malaria berat diobati dengan Artesunate intra venous,
3. Pemberian pengobatan dengan ACT harus berdasarkan hasil pemeriksaan darah mikroskopik positif atau RDT yang positif
4. Pengobatan harus radikal dengan penambahan primakuin

Pengobatan Malaria

Secara global WHO telah menetapkan pengobatan malaria tanpa komplikasi dengan memakai obat ACT (*Artemisinin base Combination Therapy*). [33] Golongan artemisinin (ART) telah dipilih sebagai obat utama karena efektif dalam mengatasi plasmodium yang resisten dengan pengobatan.[34] Selain itu artemisinin juga bekerja membunuh plasmodium dalam semua stadium termasuk gametosit. Juga efektif terhadap semua spesies, *P. falciparum, P.vivax* maupun lainnya. Kegagalan dini terhadap ART belum dilaporkan saat ini.

Golongan Artemisinin : Berasal dari tanaman *Artemisia annua. L* yang disebut dalam bahasa Cina sebagai *Qinghaosu*. Obat ini termasuk kelompok seskuisterpen lakton mempunyai beberapa formula seperti : artemisinin, artemeter, arte-eter, artesunat, asam artelinik dan dihidroartemisinin. Obat ini bekerja sangat cepat dengan paruh waktu kira-kira 2 jam, larut dalam air, bekerja sebagai obat sizontocidal darah [35, 36]

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemakaian artemisinin sebagai obat tunggal menimbul-kan terjadinya rekrudensi, maka di rekomendasikan untuk dipakai

	Nama Obat	Kemasan/tablet/cap	Dosis
1.	Artesunat	Oral : 50 mg/ 200mg	Hari I : 2 mg/kg BB, 2 x sehari, hari II –VII : dosis tunggal
		Injeksi im/iv : 60 mg/amp	2,4 mg/kg 2x pada hari I; 2,4 mg/kg/ hari minimal 3 hari / bisa minum oral
		Suppositoria : 100 / 200 mg/sup	1600 mg/ 3 hari atau 5 mg/kg/ 12 jam
2	Artemeter	Oral : 40mg/ 50mg	4mg/kg dibagi 2 dosis hari I; 2mg/kg/ hari untuk 6 hari
		Injeksi 80 mg/amp	3,2 mg/kg BB pada hari I; 1,6 mg/kg selama 3 hari/ bisa minum oral
3	Artemisinin	Oral 250mg	20mg/kg dibagi 2 dosis hrI; 10mg/kg untuk 6 hari
		Suppositoria: 100/200/300 / 400/ 500mg/supp	2800mg/ 3 hari; yaitu 600 mg dan 400mg hari I dan 2 x 400 mg , 2 hari berikutnya
3.	Dihidro-artemisinin	Oral : 20/60/80 mg	2mg/kg BB/dosis 2 x sehari hari I dan 1 x sehari 4 hari selanjutnya
		Suppositoria : 80 mg/ sup	
4	Artheether	Injeksi i.m : 150mg/amp	b arteeher (artemotil) : 4,8 dan 1,6 mg/kg 6 jam kemudian dan hari I; 1,6 mg/kg 4 hari selanjutnya

dengan kombinasi obat lain,. Dengan demikian juga akan memperpendek lama pemakaian obat. Obat ini cepat diubah dalam bentuk aktifnya (dihidroartemisinin) dan penyediaan ada yang oral, parenteral/ injeksi dan suppositoria.

PENGOBATAN ACT (*ARTEMISININ BASE COMBINATION THERAPY*)

Penggunaan golongan artemisinin secara monoterapi mudah mengakibatkan terjadinya rekrudensi. Karenanya WHO memberikan petunjuk penggunaan artemisinin dengan mengkombinasikan dengan obat anti malaria yang lain. Hal ini disebut Artemisinin *base Combination Therapy* (ACT). Kombinasi obat ini dapat berupa kombinasi dosis tetap *(fixed dose combination = FDC)* atau kombinasi tidak tetap (*non-fixed dose combination*). Sampai dengan tahun 2010 WHO telah merekomendasikan 5 jenis ACT yaitu : [30]

1. Artemether + Lumefantrine (FDC)
2. Artesunate + Mefloquine
3. Artesunate + Amodiaqine
4. Artesunate + sulfadoksin-pirimetamine
5. Dihidroartemisinin+ Piperakuine (FDC)

ACT merupakan kombinasi pengobatan yang unik, karena artemisinin memiliki kemampuan : [35-36]

- Menurunkan biomass parasite dengan cepat
- Menghilangkan simptom dengan cepat
- Efectif terhadap parasit multi-drug resisten, semua bentuk/ stadium parasit dari bentuk muda sampai tua yang berkuestrasi pada pembuluh kapiler.
- Menurunkan pembawa gamet, menghambat transmisi
- Belum ada resistensi terhadap artemisinin
- Efek samping yg minimal

Dari kombinasi di atas yang tersedia di Indonesia saat ini ialah kombinasi artesunate + amodiakuin dengan nama dagang " Artesdiaquine" atau " Arsuamoon ", tiap tablet artesunate berisi 50mg dan tiap tablet amodiakuin berisi 200mg. Didalam kemasan blister terdiri dari 4 tablet artesunate(warna putih) dan 4 tablet amodiakuin (warna kuning). Pada dosis orang dewasa dengan BB diatas 50 kg diberikan dosis peng-obatan hari I sampai dengan hari ketiga masing minum 8 tablet yang terdiri dari 4 tablet artesunate dan 4 tablet amodiakuin. Pengobatan ACT saat ini memakai dosis pemberian selama 3 hari.

ACT yang ke-2 ialah kombinasi dihydroartemisinin + piperakuin (DHP), dengan nama dagang " Arterekin" atau "Darplex" atau "Artekin" atau "Artep", merupakan kombinasi dosis tetap (FDC) dimana tiap tablet terdiri dari dihidroartemisinin 40mg dan piperakuin 320mg. Pada orang dewasa diatas 50 Kg diberikan dosis 4 tablet/ hari selama 3 hari. Kedua kombinasi ACT ini tersedia disemua

Pengobatan Lini Pertama Malaria Falsiparum Menurut Kelompok Umur dengan Artesunat + Amodiaquin [37]

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0 -1 Bulan 0-4 kg	2 -11 bulan 4-10 kg	1 - 4 tahun 10-20 kg	5 - 9 tahun 20-40 kg	10 -14 tahun 40-60 kg	≥ 15 tahun >60 kg
1	Artesunat	¼	½	1	2	3	4
	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4
	Primakuin	-	-	¾	1 ½	2	2 – 3
2	Artesunat	¼	½	1	2	3	4
	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4
3	Artesunat	¼	½	1	2	3	4
	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4

Amodiakuin basa = 10 mg/kgbb dan Artesunat = 4 mg/kgbb.
Primakuin = 0,75 mg / kgBB

Pengobatan Lini Pertama Malaria Falsiparum Menurut Kelompok Umur dengan Dihydro-Artemisinin + Piperaquin (Dhp) [37]

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0 -1 Bulan 0-5 kg	2 -11 bulan 6-10 kg	1 - 4 Tahun 11-`7 kg	5 - 9 tahun 18-30 kg	10 -14 tahun 31-60 kg	≥ 15 tahun >61 kg
1	DHP	¼	½	1	1,5	2	3- 4
	Primakuin	-	-	¾	1 ½	2	2 – 3
2- 3	DHP	¼	½	1	1,5	2	3- 4

Dosis obat : Dihydroartemisinin = 2- 4 mg /kgBB
Piperaquin = 16 – 32 mg / kgBB
Primakuin = 0,75 mg/kgBB

A. Dosis penggunaan artemeter-lumefantrine (A-L) untuk Malaria Falsiparum

Hari	Jenis obat Berat Badan (Kg)	Umur Jam	< 3 tahun 5 – 14 kg	≥ 3 - 8 tahun 15 – 24 kg	≥ 9 – 14 th 25 – 34 kg	> 14 th > 34 kg
1	A - L	0 jam	1	2	3	4
	A - L	8 jam	1	2	3	4
	Primakuin	12 jam	¾	1 ½	2	2 - 3
2	A - L	24 jam	1	2	3	4
	A - L	36 jam	1	2	3	4
3	A - L	48 jam	1	2	3	4
	A - L	60 jam	1	2	3	4

B. Pengobatan malaria Vivaks dengan Dihydroartemisinin + Piperaquin (DHP)

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0 -1 Bulan	2 -11 bulan	1 - 4 tahun	5 - 9 tahun	10 -14 tahun	≥ 15 tahun
		0-5kg	6-10kg	11-17kg	18-30kg	31-60kg	>60 kg
1-3	DHP	¼	½	1	1,5	2	3- 4
1-14	Primakuin	-	-	1/4	1/2	3/4	1

fasilitas kesehatan pemerintah karena merupakan obat program pada eliminasi malaria.

ACT yang ke-3 ialah kombinasi dosis tetap (FDC) dimana tiap tablet terdiri dari artemeter 20mg dan lumefantrine 120mg, nama dagangnya ialah " Coartem". Dosis orang dewasa diatas 50 Kg ialah 4tablet, 2 x sehari selama 3 hari. Kombinasi ini tersedia di Indonesia bukan sebagai obat program tetapi tersedia untuk fasilitas swasta (tersedia di Apotek) dan juga termasuk obat dalam daftar ASKES.

Tabel 4. Klasifikasi Respons Pengobatan Menurut WHO 2001, 2003, 2009

Respons	Keterangan
Kegagalan Pengobatan Dini (ETF= *Early Treatment Failure)*	Bila penderita berkembang dengan salah satu keadaan : Ada tanda bahaya/malaria berat pada H1,H2,H3 dan parasitemia. Parasitemia pada H2 > H0. Parasitemia pada H3 >= 25 % H0 . Parasitemia pada H3 dengan Temp. > 37,5 C
Kegagalan Pengobatan Kasep (LTF=*Late Treatment Failure*)	Bila penderita berkembang dengan salah satu keadaan sbb pada H4-H28 yang sebelumnya tidak ada persaratan ETF sbb: Ada tanda bahaya/ malaria berat setelah H3 dan parasitemia (jenis parasit =H0). Parasitemia pada H4 – H 28 (H42)disertai temperatur > 37,5C (disebut *Late clinical Failure* = LCF) Parasitemia pada H7 - H28 (H42) (jenis parasit=H0), tanpa demam disebut *Late Parasitological Failure* (LPF)
Respon Klinis Memadai (ACR=*Appropriate Clinical Respon*)	Bila penderita sebelumnya tidak berkembang dengan salah satu persaratan ETF dan LTF, dan tidak ada parasitemia selama diikuti sampai H 28 (H 42)

PENGOBATAN MALARIA TANPA KOMPLIKASI MENURUT PEDOMAN DEPARTEMEN KESEHATAN RI : [37]

Departemen Kesehatan RI, melalui komisi ahli malaria telah merekomendasikan pedoman pengobatan malaria di Indonesia sebagai berikut :

1. Pengobatan Malaria di Indonesia sebagai line pertama baik untuk malaria falsiparum dan malaria vivax telah menggunakan obat ACT dengan primakuin sesuai dengan jenis plasmodiumnya.
2. Untuk penggunaan ACT harus dipastikan bahwa infeksi malaria memang terbukti dengan pemeriksaan mikroskopik malaria atau dengan tes cepat (RDT=Rapid Diagnosis Test)
3. Para dokter diminta untuk tidak menggunakan pengobatan monoterapi untuk mencegah timbulnya resitensi/ kegagalan pengobatan
4. Untuk malaria berat memakai derivat artemisinin dan yang disiapkan ialah obat injeksi artesunate dan artemeter, apabila tidak tersedia obat tersebut dapat menggunakan kina HCl injeksi.

MONITORING RESPON PENGOBATAN

Pemakaian obat-obat kombinasi ini juga harus dilakukan monitoring terhadap respon pengobatan sebab perkembangan resistensi terhadap obat malaria berlangsung cepat dan meluas. Untuk itu semua pengobatan malaria harus dilakukan monitoring sesuai dengan pedoman WHO 2001, 2003, dan 2009 sebagai berikut:

Dalam pedoman WHO 2010, dituliskan bahwa sejak digunakannya ACT sebagai pengobatan malaria belum pernah ditemukan kegagalan obat dini (dalam 3 hari pertama). Majoritas kegagalan pengobatan dengan ACT terjadi setelah 14 hari. Dari 39 trial pengobatan dengan artemisinin, yang melibatkan 6124 penderita, pada 32 trial dengan 4917 penderita tidak pernah terjadi kegagalan pengobatan sampai hari ke – 14, sisanya pada 7 trial terjadi kegagalan pada hari ke-14 sekitar 1-7%. Kegagalan yang terjadi dalam waktu 14 hari harus diobati dengan obat lini ke -2, yang berdasarkan WHO ada 3 pilihan yaitu :

1. ACT lain yang diketahui lebih efektif
2. Artesunate dengan kombinasi doksisiklin, terasiklin atau klindamisin selama 7 hari
3. Kina tablet dengan kombinasi doksisiklin, terasiklin atau klindamisin selama 7 hari.

Apabila terjadi kegagalan sesudah 14 hari dari mulai pengobatan ACT, timbulnya parasit ini dapat disebabkan oleh re-infeksi (digigit kembali oleh nyamuk dan terjadi infeksi) atau rekrudensi. Keadaan ini hanya dapat dibedakan dengan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) yang tidak tersedia di laboratorium klinik biasa.

PENCEGAHAN DAN VAKSIN MALARIA

Lebih dari 100 negara di dunia merupakan daerah yang memberikan transmisi infeksi malaria dan umumnya atau sebagian besar adalah daerah dengan resistensi obat malaria. Pencegahan terhadap infeksi malaria diperlukan untuk melindungi pendatang dalam arti turis domestik/ international ataupun pelaku bisnis yang umumnya ialah pendatang yang tinggal dalam waktu pendek. Sebagian lain ialah pendatang sebagai pekerja ataupun pendatang yang akan tinggal tetap baik berupa migrasi spontan maupun program transmigrasi. Tindakan pencegahan umumnya diperlukan karena untuk menghindari infeksi dari kelompok yang rentan terhadap infeksi malaria dimana umumnya tidak memiliki kekebalan sehingga manifestasi malaria sangat mungkin berlaku berat dan dapat menyebabkan kematian.

Kemungkinan terjangkitan infeksi malaria pada pendatang tergantung risiko transmisi di suatu daerah, dari studi terbaru di dapatkan relative risk di Asia Tenggara (termasuk Indonesia) ialah 11.5 (8.3 – 15.8), di Asia Selatan 53.8 (37.4-77.4) dan tertinggi di Afrika 207.6 (164.7 – 261.8). Umumnya gejala klinis malaria pada pelancong timbul 30 hari setelah kembali dari perjalanan (95%); akan tetapi dapat terjadi pada kurun waktu 12 hari sampai berbulan bulan. [40]

Manajemen pencegahan terdiri dari :

1. Tingkah laku dan intervensi non-obat : ini meliputi pengetahuan tentang transmisi malaria di daerah kunjungan, pengetahuan tentang infeksi malaria, menghindarkan dari gigitan nyamuk.
2. Pemilihan obat kemoprofilaktis tergantung dari pola resistensi daerah kunjungan, usia pelancong, lama kunjungan, kehamilan, kondisi penyakit tertentu penderita, tolerensi obat dan faktor ekonomi
3. Obat kemoprofilaktis : yang dapat dipakai sebagai obat pencegahan ialah atovaquone-proguanil(Malarone), doksisiklin, kloroquine dan mefloquine. Obat yang ideal ialah Malarone karena berefek pada parasit yang beredar didarah dan juga yang di hati karenanya boleh dihentikan 1 minggu setelah selesai perjalanan, Sedang obat yang lain doksisiklin, kloroquine dan mefloquine harus diteruskan sampai 4 minggu selesai perjalanan. Malarone dan doksisiklin dapat dimulai 1 – 2 hari sebelum perjalanan sedangkan untuk klorokuin harus mulai 1 minggu sebelum mulai

perjalanan, sedangkan mefloquine harus mulai 2 - 3 minggu sebelum perjalanan. Primakuin merupakan obat yang dapat digunakan untuk profilaksis dengan risiko terjadinya hemolisis karenanya dianjurkan pemeriksaan enzim G-6-PD sebelum memakai profilaksis primakuin. Dapat dimulai 1 hari sebelum berangkat dan 7 hari setelah selesai perjalanan (minimal 14 hari). [40]

Pada daerah dengan resisten klorokuin dianjurkan doksisiklin 100 mg/hari atau mefloquin 250 mg/ minggu atau klorokuin 2 tablet/ minggu ditambah proguanil 200 mg/hari. Obat lain yang dipakai untuk pencegahan yaitu primakuin dosis 0,5 mg/kg BB/ hari; Etaquin, Atovaquone/ Proguanil (Malarone) dan Azitromisin.

Vaksinasi terhadap malaria masih tetap dalam pengembangan. Hal yang menyulitkan ialah banyaknya antigen yang terdapat pada plasmodium selain pada masing-masing bentuk stadium pada daur plasmodium. Oleh karena yang berbahaya adalah *P.falciparum* sekarang baru ditujukan pada pembuatan vaksin untuk proteksi tehadap *P.falciparum*. Pada dasarnya ada 3 jenis vaksin yang dikembangkan yaitu vaksin sporozoit (bentuk intra hepatik), vaksin terhadap bentuk aseksual dan vaksin *transmission blocking* untuk melawan bentuk gametosit. Vaksin bentuk aseksual yang pernah dicoba ialah SPF-66 atau yang dikenal sebagai vaksin *Patarroyo*, yang pada penelitian akhir-akhir ini tidak dapat dibuktikan manfaatnya. Vaksin sporozoit bertujuan mencegah sporozoit menginfeksi sel hati sehingga diharapkan infeksi tidak terjadi. Vaksin ini dikembangkan melalui ditemukannya antigen *circumsporozoit*. Uji coba pada manusia tampaknya memberikan perlindungan yang bermanfaat, walaupun demikian uji lapangan sedang dalam persiapkan. HOFFMAN berpendapat bahwa vaksin yang ideal ialah vaksin yang *multi-stage* (sporozoit, aseksual), *multivalent* (terdiri beberapa antigen) sehingga memberikan respon multi-imun. Vaksin ini dengan teknologi DNA akan diharapkan memberikan respons terbaik dan harga yang kurang mahal.

REFERENSI

WHO : World Malaria Report 2010.

P2M : Country report (Indonesia) on Workshop on malaria treatment policy and drug resistance monitoring in SEA countries, Bali, 2010

WHO : Parasitological confirmation of malaria diagnosis. , 2010

Taylor TE, Strickland GT: Malaria. In. Strickland GT. Hunter`s Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8th edition., WB Saunders, USA, 2000 : 614 - 43

Marcus B : Deadly Disease and Epidemic. Malaria. 2 nd edition, Chelsea House, USA, 2009

Suriadi G : Epidemiologi Malaria. Dalam. Harijanto PN (ed). Malaria. Epidemiologi, Patogenesa, Manifestasi klinik dan Penanganan, EGC, 2000 : 1 - 16

SEQUAMAT : Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria : a randomised trial. The Lancet 2005 ; 366 : 717-25.

AQUAMAT : Artesunate versus Quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African Children (AQUAMAT), Lancet 2010 : 13; 376(9753): 1647–57.

WHO : A global strategy for malaria control, Geneve, World Health Organization : Geneva, 1993

White NJ. : Malaria. *In* : Cook GC (Ed). Manson's Tropical Disease, 20th ed.,London: W.B. Saunders; 1996 : 1087 - 64

Miller LH . The pathogenic basis of Malaria. Nature 2002, 415 : 673 - 9

Langi J, Harijanto, Richie TL :L Patogenesa Malaria Berat. Dalam Harijanto PN (ed). Malaria. Epidemiologi, Patogenesa, Manifestasi klinik dan Penanganan, EGC, 2000 : 118 - 27.

Tambayong, EH : Patobiologi Malaria. EGC 2000 : 54 - 117.

Noviyanti Rintis : Patogenesis Molekuler Plasmodium falciparum Malaris : Struktur Genom dan implikasinya. Dalam. Harijanto PN, Nugroho A, Gunawan CA . Malaria. Dari Molekuler ke Klinis. EGC 2010 :

Agung Nugroho : Patogenesis Malaria Berat. Dalam. Harijanto PN, Nugroho A, Gunawan CA . Malaria. Dari Molekuler ke Klinis. EGC 2010 :38 - 63

Nugroho A, Harijanto PN, Datau AE : Imunologi pada Malaria. Dalam. Harijanto PN (ed). Malaria. Epidemiologi, Patogenesa, Manifestasi klinik dan Penanganan, EGC, 2000 : 128 - 50

White NJ: Plasmodium Knowlesi : The Fifth Human Malaria Parasite. (editorial)Clinical Infectious Diseases 2008; 46:172–3.

Cox-Singh J, Davis TM, Lee K-S, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin. Infect Dis 2008; 46:165–71

Fairhurst RM, Wellems TE : Plasmodium spesies (Malaria). In. G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases..7th edition. U.S.A: Churchill Livingstone; 2010.p. 3437 - 62.

Harinasuta T & Bunnag D : The clinical features of malaria. In: Wernsdorfer WH & Mc.Gregor SI (eds). Malaria. Principles and Practice of Malariology, Churchill Livingstone, London, 1988, vol.I :709-34.

Price RN, Tjitra E, Guerra CA et all : Vivax Malaria . Negleted and not benign. Am J Trop Med Hyg. 2007 ; 77(6 Suppl): 79–87.

Sutanto I, Endawat D, Liem Hui Ling et all : Evaluation of chloroquine therapy for vivax and falciparum malaria in southern Sumatra western Indonesia. Malaria journal 2010; 9: 52 - 9

Siswantoro H, Ratcliff A, Kenangalem E et all : Efficacy of existing antimalria drugs for uncomplicated malaria in Timika, Papua Indonesia . Med J Indones 2006 ;15 : 221 - 58

Ratcliff A, SiswantoroH, Kenangalem E et all : Therapeutic response of multidrug-resistant Plasmodium falciparum and P. vivax to chloroquine and sulphadoxine-pirimethamine in southern Papua Indonesia. Trans. R Soc. Trop.Med Hyg 2007; 101 : 351 -9

Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P et all : Multidrug-resistant Plasmodium Vivax Associated with severe and fatal Malaria : A Prospective study in Papua, Indonesia. Plos Medicine 2008; 5 (6) : 890-9

Archna Sharma & Uma Khanduri :How benign is benign tertian malaria ? J. Vector Borne Dis 2009, 49 : 141-4

Daneshvar C, Davis TME, Cox-Singh et all. : Clinical and Laboratory Features of Human Malaria Knowlesi Infection. Clinical Infectious Diseases 2009 ; 49 : 852 -60.

William T, Menon J, Rajahram G et all : Severe Plasmodium Knowlesi Malaria in a Tertiary Care Hospital, Sabah Malaysia. Emerging Infect Dis 2011, 17 (7) : 1248 – 55.

Sabbatani S, Fiorino S, Manfredi R : The Emerging of the fifth malaria parasite (Plasmodium Knowlesi). A Public health concern ? Braz J Infec Dis 2010; 14 (3) : 299 - 309

WHO; Guidelines for the treatment Malaria. WHO Geneve 2010 (2 nd edition).

TangPukdee N, Duangdee C, Wilairatana P et all : Malaria Diagnosis : A Brief Review. Karean J Parasitologi 2009, 47 (2) : 93 – 102.

WHO : Severe Falciparum Malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000

WHO : The use of Artemisinin & Its derivates as AntiMalarial Drugs. Report of ajoint CTD/DMP/TDR, Geneve June, 1998

WHO : Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a WHO Technical Consultation, April 2001

Woodrow CJ, Haynes RK and Krishna S : Review. Artemisinins. Postgraduate Medical Journal 2005; 81:71-8

White NJ : Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success. Science, 2008 ; 320 : 330 - 334

P2M DepKes RI : Tatalaksana Pengobatan Malaria, 2010, DitJen P2M , Direktorat Malaria, DepKes RI

Harijanto PN : Pengobatan Malaria Ringan. Penerbit Buku Kedokteran ECG 2010 : ...... -

WHO. Global report on anti malarial drug efficacy and drug resistance : 2000 -2010.

Freedman DO. Malaria Prevention in short-term Travellers. NEJM 2008, 359 : 603 -12

81

MALARIA BERAT

Iskandar Zulkarnain, Budi Setiawan, Paul N. Harijanto

PENDAHULUAN

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan protozoa, genus plasmodium dan hidup intra sel, yang dapat bersifat akut atau kronik. Transmisi berlangsung di lebih dari 100 negara di benua Afrika, Asia Oceania, Amerika Latin, Kepulauan Karibia dan Turki. Kira-kira 1,6 miliard penduduk daerah ini berada selalu dalam risiko terkena malaria. Tiap tahun ada 100 juta kasus dan meninggal 1 juta di daerah Sahara Afrika. Sebagian besar yang meninggal adalah bayi dan anak-anak. *P.malariae* dan *P.falcifarum* terbanyak di negara ini.

Di negara-negara maju seperti di Eropa, Amerika Serikat, Kanada, Jepang, Australia dan lain-lain, malaria telah dapat diberantas. Hanya *Plasmodium falcifarum* yang dapat menyebabkan malaria berat. Selain *P. falcifarum* malaria berat dapat juga disebabkan *P. Vivax* dan *P. knowlesi*. Malaria berat terutama malaria serebral yang merupakan komplikasi terberat yang sering menyebabkan kematian.

KOMPLIKASI MALARIA BERAT

Komplikasi malaria umumnya disebabkan karena *P. falciparum* dan sering di sebut *pernicious manifestations*. Sering terjadi mendadak tanpa gejala-gejala sebelumnya, dan sering terjadi pada penderita yang tidak imun seperti pada orang pendatang dan kehamilan. Komplikasi terjadi 5-10% pada seluruh penderita malaria yang dirawat di RS dan 20% dari padanya merupakan kasus yang fatal. Data di Minahasa insiden malaria berat ialah 6% dari kasus yang dirawat di RS dengan mortalitas 10-20%.

Penderita malaria dengan komplikasi umumnya digolongkan sebagai malaria berat yang menurut WHO didefinisikan sebagai infeksi *P. falciparum* dengan satu atau lebih komplikasi sebagai berikut:

1. Malaria Serebral (coma) yang tidak disebabkan oleh penyakit lain atau lebih dari 30 menit setelah serangan kejang; derajat penurunan kesadaran harus dilakukan penilaian berdasar GCS (*Glasgow Coma Scale*);
2. Acidemia/acidosis: pH darah < 7,25 atau plasma bicarbonate < 15 mmol/l, kadar laktat vena <> 5 mmol/l, klinis pernapasan dalam/*respiratory distress*;
3. Anemia berat (Hb < 5 g/dl atau hematokrit < 15%) pada keadaan parasit > 10.000/ul; bila anemianya hipokromik dan/atau miktositik harus dikesampingkan adanya anemia defisiensi besi, talasemia/ hemoglobinopati lainnya;
4. Gagal ginjal akut (urin kurang dari 400 ml/24 jam pada orang dewasa atau 12 ml/kg BB pada anak-anak) setelah dilakukan rehidrasi, disertai kreatinin > 3 mg/dl;
5. Edema paru non-kardiogenik/ARDS (*Adult Respitarory Distress Syndrome*); dapat dideteksi secara radiologi
6. Hipoglikemi : gula darah < 40 mg/dl;
7. Gagal sirkulasi atau syok : tekanan sistolik < 70 mmHg (anak 1-5 tahun <50 mmHg); disertai keringat dingin atau perbedaan temperatur kulit-mukosa > 100 C;
8. Perdarahan spontan dari hidung, gusi, saluran cerna, dan/ atau disertai kelainan laboratorik adanya gangguan koagulasi intravaskular;]
9. Kejang berulang lebih dari 2 kali/ 24 jam;
10. Makroskopik hemoglobinuri oleh karena infeksi malaria akut (bukan karena obat anti malaria /kelainan eritrosit (kekurangan G-6-PD);
11. Diagnosa *post-mortem* dengan ditemukannya parasit yang padat pada pembuluh kapiler pada jaringan otak.

Beberapa keadaan lain yang juga digolongkan sebagai malaria berat sesuai dengan gambaran klinis daerah setempat ialah : 1). gangguan kesadaran ringan (GCS < 15) di Indonesia sering dalam keadaan delirium;2). kelemahan otot (tak bisa duduk/ berjalan) tanpa kelainan neurologik; 3). hiperparasitemia > 2% pada daerah hipoendemik atau daearah tak stabil malaria dan parasit >5% pada daerah hyperendemik; 4). ikterik (bilirubin > 3 mg/dl) bila disertai gagal oragan lain; 5). hiperpireksia (temperatur rektal > 400 C) pada orang dewasa/anak.

Pada kriteria WHO 2010 telah direvisi kriteria malaria berat dengan menambahkan malaria dengan klinis *jaundice*/iktorik harus disertai kegagalan organ lain malaria dengan kadar laktat >5 mmol/L.

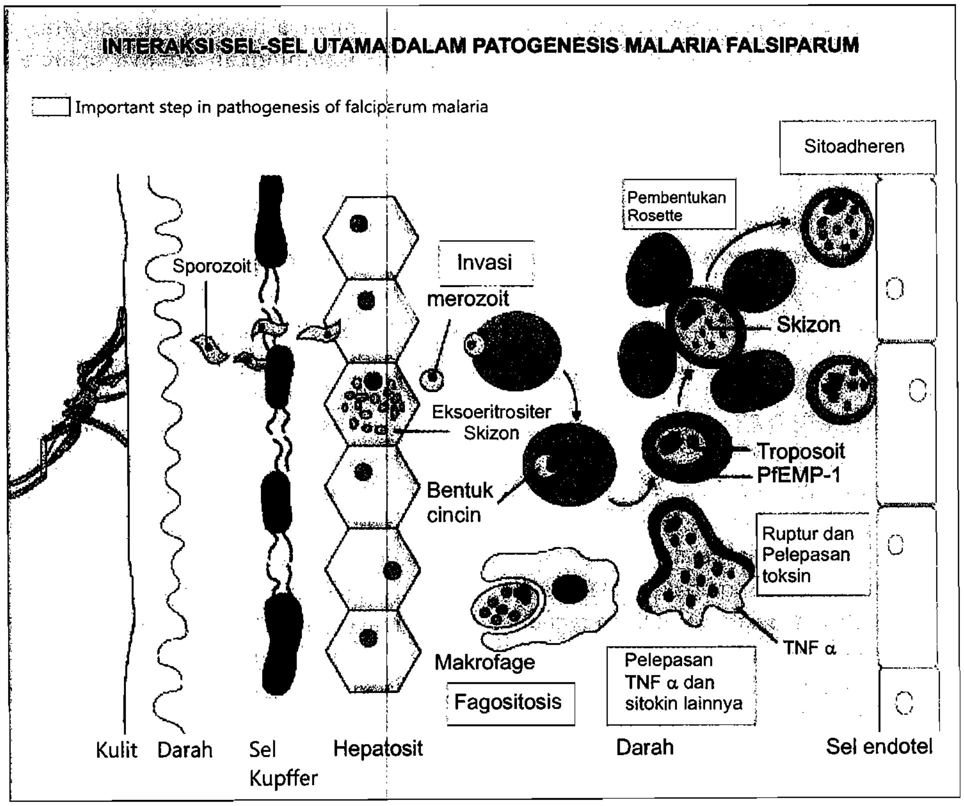
PATOGENESIS

Penelitian patogenesis malaria berat terutama malaria serebral berkembang pesat akhir-akhir ini, meskipun demikian penyebab yang pasti masih belum diketahui dengan jelas. Perhatian utama dalam patogenesis malaria berat adalah sekuestrasi eritrosit yang berisi parasit stadium matang kedalam mikrovaskular organ-organ vital. Faktor lain seperti induksi sitokin TNF-a dan sitokin-sitokin lainnya oleh toksin parasit malaria dan produksi nitrik oksid (NO) juga diduga mempunyai peranan penting dalam patogenesa malaria berat. **(Gambar 1)**

Seperti pada penyakit-penyakit infeksi lainnya faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya malaria berat antara lain : a). Faktor Parasit antara lain meliputi intensitas transmisi, dan virulensi parasit. Densitas parasit dengan semakin tingginya derajat parasitemia berhubungan dengan semakin tingginya mortalitas, demikian pula halnya dengan virulensi parasit; b). Faktor host meliputi endemisitas, genetik, umur, status nutrisi dan imunologi. Pada daerah endemis malaria yang stabil, malaria berat terutama terdapat pada anak kecil, sedangkan di daerah endemisitas rendah, malaria berat terjadi tanpa memandang usia.

MEKANISME PATOGENESIS

Setelah sporozoit dilepas sewaktu nyamuk anopheles menggigit manusia selanjutnya akan masuk kedalam sel-sel hati (hepatosit) dan kemudian terjadi skizogoni ekstra eritrositer. Skizon hati yang matang selanjutnya akan pecah (ruptur) dan selanjutnya merozoit akan menginvasi sel eritrosit dan terjadi skizogoni intra eritrositer, menyebabkan eritrosit yang mengandung parasit (EP) mengalami perubahan struktur dan biomolekular sel untuk mempertahankan kehidupan parasit. Perubahan tersebut


INTERAKSI SEL-SEL UTAMA DALAM PATOGENESIS MALARIA FALSIPARUM
Important step in pathogenesis of falciparum malaria
Sitoadheren
Pembentukan Rosette
Sporozoit
Invasi
merozoit
Skizon
Eksoeritrositer
Skizon
Troposoit
PfEMP-1
Bentuk
cincin
Ruptur dan
Pelepasan
toksin
TNF α
Makrofage
Fagositosis
Pelepasan
TNF α dan
sitokin lainnya
Kulit
Darah
Sel
Kupffer
Hepatosit
Darah
Sel endotel

Gambar 1. Interaksi sel-sel utama dalam patogenesis malaria.(Sumber: Elsevier. Infectious diseases. 2nd edition. www. idreference.com 2004) meliputi mekanisme transpot membran sel, penurunan deformabilitas, perubahan reologi, pembentukan knob, ekspresi varian neoantigen dipermukaan sel, sitoaderen, *rosseting* dan sekuestrasi. Skizon yang matang akan pecah, melepaskan toksin malaria yang akan menstimulasi sistem RES dengan dilepaskannya sitokin proinflamasi seperti TNF alfa dan sitokin lainnya dan mengubah aliran darah lokal dan endotelium vaskular, mengubah biokimia sistemik, menyebabkan anemia, hipoksia jaringan dan organ.

GEJALA KLINIS

Manifestasi malaria berat bervariasi, dari kelainan kesadaran sampai gangguan organ-organ tertentu dan gangguan metabolisme. Manifestasi ini dapat berbeda-beda menurut katagori umur pada daerah tertentu berdasarkan endemisitas setempat. Pada daerah hipoendemik malaria serebral dapat terjadi dari usia anak sampai dewasa.

Faktor predisposisi terjadinya malaria berat : 1). Anak-anak usia balita; 2). Wanita hamil; 3). Penderita dengan daya tahan tubuh yang rendah, misalnya penderita penyakit keganasan, HIV, penderita dalam pengobatan kortiko stereroid; 4). Penduduk dari daerah endemis malaria yang telah lama meninggalkan daerah tersebut dan kembali ke daerah asalnya; 5). Orang yang belum pernah /tinggal di daerah malaria. Gejala-gejala klinis meliputi :

Malaria Serebral

Terjadi kira-kira 2% pada penderita non-imun, walaupun demikian masih sering dijumpai pula didaerah endemik seperti di Jepara (Jawa Tengah), Sulawesi Utara, Maluku, dan Irian Jaya. Secara sporadik juga ditemui pada beberapa kota besar di Indonesia umumnya sebagai kasus import. Merupakan komplikasi yang paling berbahaya dan memberikan mortalitas 20-50% dengan pengobatan. Penelitian di Indonesia mortalitas berkisar 21,5%- 30,5%. Gejala malaria serebral dapat ditandai dengan koma yang tak bisa dibangunkan, bila dinilai dengan GCS (*Glasgow Coma Scale*) ialah di bawah 7 atau equal dengan keadaan klinis soporous. Sebagian penderita terjadi gangguan kesadaran yang lebih ringan seperti apati, somnolen, delirium dan perubahan tingkah laku (penderita tidak mau bicara). Dalam praktek keadaan ini harus ditangani sebagai malaria serebral setelah penyebab lain dapat disingkirkan. Penurunan kesadaran menetap untuk waktu lebih dari 30 menit, tidak sementara panas atau hipoglikemi membantu meyakinkan keadaan malaria serebral. Kejang, kaku kuduk dan hemiparese dapat terjadi walaupun cukup jarang. Pada pemeriksaan neurologik reaksi mata divergen, pupil ukuran normal dan reaktif, funduskopi normal atau dapat terjadi perdarahan. Papiledema jarang, refleks kornea normal pada orang dewasa, sedangkan pada anal refleks dapat hilang. Refleks abdomen dan kremaster normal, sedang Babinsky abnormal pada 50% penderita. Pada keadaan berat penderita dapat mengalami dekortikasi (lengan flexi dan tungkai extensi), *decerebrasi* (lengan dan tungkai extensi), opistotonus, deviasi mata ke atas dan lateral. Keadaan ini sering disertai dengan hiperventilasi. Lama koma pada orang dewasa dapat 2-3 hari, sedang pada anak satu hari.

Diduga pada malaria serebral terjadi sumbatan kapiler pembuluh darah otak sehingga terjadi anoksia otak. Sumbatan tersebut terjadi karena eritrosit yang mengandung parasit sulit melalui pembuluh kapiler karena proses sitoaderensi dan sekuestrasi parasit. Akan tetapi penelitian Warrell DA menyatakan bahwa tidak ada perubahan *cerebral blood flow, cerebro vasculer resistence*, ataupun *cerebral metabolic rate for oxygen* pada penderita koma dibandingkan penderita yang telah pulih kesadarannya. Kadar laktat pada cairan serebro-spinal (CSS) meningkat pada malaria serebral yaitu > 2.2 mmol/l (19,6 mg/dl) dan dapat dijadikan indikator prognosis; yaitu bila kadar laktat > 6 mmol/l mempunyai prognosa yang fatal. Pada pengukuran tekanan intrakranial meningkat pada anak-anak (80%), sedangkan pada penderita dewasa biasanya normal. Pada pemeriksaan *CT scan* biasanya normal, adanya edema serebri hanya dijumpai pada kasus-kasus yang agonal. Pada malaria serebral biasanya dapat disertai gangguan fungsi organ lain seperti ikterik, gagal ginjal, hipoglikemia dan edema paru. Bila terjadi lebih dari 3 komplikasi organ, maka prognosa kematian > 75%.

Gagal Ginjal Akut (GGA)

Kelainan fungsi ginjal sering terjadi pada penderita malaria dewasa. Kelainan fungsi ginjal dapat pre-renal karena dehidrasi (> 50%) dan hanya 5-10% disebabkan nekrosis tubulus akut. Gangguan ginjal diduga disebabkan adanya anoksia karena penurunan aliran darah ke ginjal akibat dari sumbatan kapiler, sehingga terjadi penurunan filtrasi pada glomerulus. Secara klinis dapat terjadi fase oliguria ataupun poliuria. Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan yaitu urin mikroskopik, berat jenis urin, natrium urin, serum natrium, kalium, ureum, kreatinin, analisa gas darah serta produksi urin. Apabila berat jenis (B.J) urin < 1.010 menunjukkan dugaan nekrosis tubulus akut; sedangkan urin yang pekat B.J. > 1,015, rasio urea urin: darah > 4:1, natrium urin < 20 mmol/l menunjukkan keadaan dehidrasi. Beberapa faktor risiko yang mempermudah terjadinya GGA ialah hiperparasitemia, hipotensi, ikterus, hemoglobinuri. Penanganan penderita dengan kelainan fungsi ginjal di Minahasa memberikan mortalitas 48%. Dialisis merupakan pilihan pengobatan untuk menurunkan mortalitas.

Dikarenakan gagal ginjal akut yang terjadi pada penderita malaria berat sering membaik menjadi normal, maka istilah gagal ginjal akut sudah ditinggalkan dan digantikan dengan istilah Malaria related Acute Kidney Injury (MAKI), yang didefinisikan sebagai perubahan mendadak (48 jam) dari fungsi ginjal yang mempunyai karakteristik sebagai berikut:

1. Meningkatnya serum kreatinin 0,3 mg/dl atau lebih dari hasil sebelumnya.
2. Meningkatnya persentase (%) dari serum kreatinin 50% atau lebih dari nilai dasar
3. Penurunan produksi urin < 0,5 ml/kgBB/jam selama lebih dari 6 jam

MAKI dapat terjadi melalui 2 cara yaitu: 1. Sebagai bagian dari disfungsi multi organ, atau 2. Sebagai dari AKI sendiri. Bila MAKI merupakan bagian dari disfungsi multi organ sering terjadi pada saat didiagnosa malaria berat dan prognosanya jelek. Dipihak lain bila hanya terjadi AKI mempunyai prognosa lebih baik. Biasanya terjadi pada penderita malaria berat yang sadar dan terjadi oliguria, ensefalopati, hiperkalemia, asidosis tanpa komplikasi organ lain. Oliguria biasanya menetap 5-10 hari kadang-kadang produksi urin dapat normal atau bahkan meningkat pada beberapa pasien. Karenanya oliguria sendiri sebaiknya tidak dipakai untuk mendiagnosa AKI. Oleh karenanya diperlukan pemeriksaan uren/ BUN dan kreatinin secara serial (setiap hari). Dehidrasi, hipotensi dan syok dapat terjadi. Dehidrasi dapat terjadi pada lebih dari separo jumlah pasien dan hipotensi dapat terjadi pada sepertiga jumlah pasien. Hipotensi dapat disebabkan karena kekurangan intake cairan, hilangnya cairan melalui panas dan muntah, vasodilatasi arteri dan efek dari sitokin. Proteinuria biasanya tidak menonjol, tetapi dapat terjadi proteinuria sampai 1 gram/ 24 jam pada sepertiga pasien dengan MAKI dan biasanya menjadi normal setelah penyembuhan dari fungsi ginjal. Adanya proteinuria yang menetap dapat menjadi tanda adanya penyakit glomerular.

Kelainan Hati (Malaria Biliosa)

Jaundice atau ikterus sering dijumpai pada infeksi malaria falsiparum. Pada penelitian di Minahasa dari 836 penderita malaria, hepatomegali 15,9%, hiperbilirubinemi 14,9% dan peningkatan serum transaminase 5,7%. Pada malaria biliosa (malaria dengan ikterus) dijumpai ikterus hemolitik 17,2%; ikterus obstruktip intra-hepatal 11,4% dan tipe campuran parenkimatosa, hemolitik dan obstruktip 78,6%, peningkatan SGOT rata-rata 121 mU/ml dan SGPT 80,8 mU/ml dengan ratio de Ritis 1,5. Peningkatan transaminase biasanya ringan sampai sedang dan jarang melebihi 200 iu, ikterus yang berat sering dijumpai walaupun tanpa diikuti kegagalan hati. Penelitian di Minahasa pada 109 penderita malaria berat, kadar bilirubin tertinggi ialah 36,4 mg/dl, bilirubin normal (< 1,2 mg/dl) dijumpai 28 penderita (25%) mortalitasnya 11%, bilirubin 1,2 mg% - 2 mg/dl dijumpai pada 17 penderita (16%) mortalitasnya 17%, bilirubin > 2 mg/dl - 3mg/dl pada 13 penderita (12%) dengan mortalitas 29% serta bilirubin > 3 mg/dl dijumpai pada 51 penderita (46%) dan mortalitasnya 33%. Serum SGOT bervariasi dari 6 -243 u/l sedangkan SGPT bervariasi dari 4 - 154 u/l. Alkali fosfatase bervariasi dari 5 - 534 u/l dan gamma-GT bervariasi 4 - 603 u/l. White (1996) memakai batas bilirubin >2,5 mg/dl, SGOT/ SGPT > 3 x normal menunjukkan prognosis yang jelek. Penderita malaria dengan ikterus termasuk dalam kriteria malaria berat.

Dalam pedoman WHO 2010, adanya ikterik pada malaria berat harus disertai dengan tanda kegagalan fungsi organ lain.

Hipoglikemia

Hipoglikemi dilaporkan sebagai keadaan terminal pada binatang dengan malaria berat. Hal ini disebabkan karena kebutuhan metabolik dari parasit telah menghabiskan cadangan glikogen dalam hati. Hipoglikemia dapat tanpa gejala pada penderita dengan keadaan umum yang berat ataupun penurunan kesadaran. Pada penderita dengan malaria cerebral di Thailand dilaporkan adanya hipoglikemi sebanyak 12,5%, sedangkan di Minahasa insiden hipoglikemia berkisar 17,4%-21,8%. Penyebab terjadinya hipoglikemi yang paling sering ialah karena pemberian terapi kina (dapat terjadi 3 jam setelah infus kina). Penyebab lainnya ialah kegagalan glukoneogenesis pada penderita dengan ikterik, hiperparasitemia oleh karena parasit mengkonsumsi karbo-hidrat, dan pada TNF-a yang meningkat. Hipoglikemi dapat pula terjadi pada primigravida dengan malaria tanpa komplikasi. Hipoglikemia kadang-kadang sulit diobati dengan cara konvensionil, disebabkan hipoglikemia yang persisten karena hiperinsulinemia akibat kina. Mungkin dengan pemberian diazoksid dimana terjadi hambatan sekresi insulin merupakan cara pengobatan yang dapat dipertimbangkan.

Blackwater Fever (Malaria Haemoglobinuria)

Adalah suatu sindrom dengan gejala karakteristik serangan akut, menggigil, demam, hemolisis intravaskular, hemoglobinemi, hemoglobinuri dan gagal ginjal. Biasanya terjadi sebagai komplikasi dari infeksi *P.falciparum* yang berulang-ulang pada orang non-imun atau dengan pengobatan kina yang tidak adekuat. Akan tetapi adanya hemolisis karena kina ataupun antibodi terhadap kina belum pernah dibuktikan. Malaria hemoglobinuria dapat terjadi pada penderita tanpa kekurangan ensim G-6-PD dan biasanya parasit falsiparum positif, ataupun pada penderita dengan kekurangan G-6-PD yang biasanya disebabkan karena pemberian primakuin.

Malaria Algid

Yaitu terjadinya syok vaskular, ditandai dengan hipotensi (tekanan sistolik kurang dari 70 mmHg), perubahan tahanan perifer dan berkurangnya perfusi jaringan. Gambaran klinik berupa perasaan dingin dan basah pada kulit, temperatur rektal tinggi, kulit tidak elastik, pucat. Pernapasan dangkal, nadi cepat, tekanan darah turun dan sering tekanan sistolik tak terukur dan nadi yang normal. Keadaan ini sering dihubungkan dengan terjadinya septisemia gram negatif . Hipotensi biasanya berespon dengan pemberian NaCl 0,9% dan obat inotropik.

Kecenderungan Perdarahan

Perdarahan spontan berupa perdarahan gusi, epistaksis, perdarahan di bawah kulit berupa petekie, purpura, hematoma dapat terjadi sebagai komplikasi malaria tropika. Perdarahan ini dapat terjadi karena trombositopenia, atau gangguan koagulasi intravaskular ataupun gangguan koagulasi karena gangguan fungsi hati. Trombositopenia disebabkan karena pengaruh sitokin. Gangguan koagulasi intravaskular jarang terjadi kecuali pada stadium akhir dari suatu infeksi *P.falciparum* yang berat.

Edema Paru/ARDS

Sering terjadi pada malaria dewasa dan jarang pada anak. Edema paru merupakan komplikasi yang paling berat dari malaria tropika dan sering menyebabkan kematian. Edema paru dapat terjadi karena kelebihan cairan atau *Acute respiratory distress syndrome.* Beberapa faktor yang memudahkan timbulnya edema paru ialah kelebihan cairan, kehamilan, malaria serebral, hiperparasitemi, hipotensi, asidosis dan uremi . Adanya peningkatan respirasi merupakan gejala awal, bila frekwensi pernapasan > 35 kali/menit prognosanya jelek. Pada otopsi dijumpai adanya kombinasi edema yang difus, kongestif paru, perdarahan, dan pembentukan membran hialin. Oleh karenanya istilah edema paru mungkin kurang tepat, bahkan sering disebut sebagai insuffisiensi paru akut atau *acute respiratory distress syndrome.*

Di samping bronkitis, pneumonia dan bronkopneumonia sebagai manifestasi paru pada infeksi malaria, *acute lung injury* (ALI) dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) merupakan manifestasi klinik pada malaria berat. Keadaan ini dapat disebabkan baik oleh *Plasmodium falsiparum, vivax* maupun *knowlesi.* Baik ALI maupun ARDS termasuk *respiratory distress* yang disebabkan oleh malaria di mana WHO hanya mendefinisikan sebagai pernapasan yang dalam dan peningkatan frekuensi respirasi.(**tabel 1**)

Adanya edema paru berdasarkan pedoman WHO 2010 juga dapat dideteksi dengan gambaran radiologik. ARDS merupakan manifestasi klinik lebih berat dibandingkan ALI. Adapun gambaran ARDS ialah sesak napas yang tiba-tiba, batuk dan merasa berat di dada yang progresif dalam beberapa jam dan menyebabkan hipoksia. Terjadi pola gangguan kesadaran berupa disorientasi dan agitasi. Pemeriksaan fisik berupa bernapas dengan menggunakan mulut, bernapas menggunakan otot-otot tambahan, pernapasan dengan retraksi kosta, sianosis sentral dan perifer, krepitasi basal dan *wheezing* ekspiratoar. Pada pasien ini dapat disertai dengan parasitemia yang tinggi, gagal ginjal akut, hipoglikemia, asidosis metabolik, koagulasi intravaskular diseminata dan sepsis bakterial. Diagnosa berdasarkan ditemukannya parasit, analisa gas darah yang menunjukkan hipoksemia dan gambaran asidosis metabolik serta pemeriksaan foto toraks.

Manifestasi Gastro-intestinal

Manifestasi gastro-intestinal sering dijumpai pada malaria, gejala-gejalanya ialah : tak enak diperut, flatulensi, mual, muntah, diare dan konstipasi. Kadang-kadang gejala menjadi berat berupa sindroma *billious remittent fever* yaitu gejala gastro-intestinal dengan hepatomegali, ikterik (hiperbilirubinemia dan peningkatan SGOT/SGPT) dan gagal ginjal, malaria disenteri menyerupai disenteri basiler, dan malaria kolera yang jarang pada *P. falciparum* berupa diare cair yang banyak, muntah, kramp otot dan dehidrasi

Hiponatremia

Hiponatremia sering dijumpai pada penderita malaria falsiparum dan biasanya bersamaan dengan penurunan osmolaritas plasma. Terjadinya hiponatremia dapat disebabkan karena kehilangan cairan dan garam melalui muntah dan mencret ataupun terjadinya sindroma abnormalitas hormon anti-diuretik (SAHAD), akan tetapi pengukuran hormon diuretik yang pernah dilakukan hanya dijumpai peningkatan pada 1 diantara 17 penderita.

Dalam penelitian pengukuran serum copeptin dibuktikan bahwa pada hiponatremia kasus malaria terjadi peningkatan AVP (......) baik "....." maupun "......"

Gangguan Metabolik Lainnya

Asidosis metabolik ditandai dengan hiperventilasi

Tabel 1. Kriteria Diagnosis ALI dan ARDS

Kelainan	Onset	PaO_2/FiO_2	SpO_2/FiO_2	Foto Toraks PA	Tekanan Baji Arteri Pulmonalis
ALI	akut	≤ 300 mmHg	≤ 315	Infiltrat bilateral	≤ 18 mmHg atau tidak ada bukti terjadinya hipertensi atrium kiri
ARDS	akut	≤ 200 mmHg	≤ 235	Infiltrat bilateral	≤ 18 mmHg atau tidak ada bukti terjadinya hipertensi atrium kiri

(pernapasan Kussmaul), peningkatan asam laktat pH turun dan peningkatan bikarbonat. Asidosis biasanya disertai edema paru, hiperparasitemia, syok, gagal ginjal dan hipoglikemia. Gangguan metabolik lainnya berupa :

- Hipokalsemia dan hipophosphatemia
- Hipermagnesemia
- Hiperkalemia (pada gagal ginjal)
- Hipoalbuminemia
- Hiperfosfolipedemia
- Hipertrigliseremia dan hipokolesterolemia
- T-4 rendah, TSH basal normal (*sick euthyroid syndrome*)

PENANGANAN PENDERITA MALARIA BERAT

Malaria berat adalah suatu kegawatn darurat karenanya perlu penanganan yang cepat dan tepat. Penanganan malaria berat tergantung kecepatan dan ketepatan dalam melakukan diagnosa seawal mungkin. Sebaiknya penderita yang diduga menderita malaria berat dirawat pada bilik intensif untuk dapat dilakukan pengawasan serta tindakan-tindakan yang tepat.

Pada setiap penderita malaria berat, maka tindakan penanganan dan pengobatan yang perlu dilakukan adalah:

- Tindakan umum/ suportif
- Pengobatan simptomatik
- Pemberian obat anti malaria
- Pengobatan komplikasi

Tindakan Umum/Suportif :

Apabila fasilitas tidak/kurang memungkinkan untuk merawat penderita malaria berat maka persiapkan penderita dirujuk ke rumah sakit/fasilitas pelayanan yang lebih tinggi, yang memiliki fasilitas perawatan intensif. Tindakan tersebut antara lain :

1. Pertahankan fungsi vital : sirkulasi, kesadaran, ke butuhan oksigen, cairan dan nutrisi.
2. Hindarkan trauma : dekubitus, jatuh dari tempat tidur
3. Hati-hati komplikasi dari tindakan kateterisasi, infus yang dapat memberikan infeksi nosokomial dan kelebihan cairan yang menyebabkan edema paru
4. Monitoring : temperatur, nadi, tensi, dan respirasi tiap 1-2 jam. Perhatikan timbulnya ikterus dan per darahan, ukuran dan reaksi pupil, kejang, tonus otot.
5. Baringkan/ posisi tidur sesuai dengan kebutuhan
6. Pertahankan sirkulasi: bila hipotensi, lakukan posisi Tredenlenburg's; perhatikan warna dan temperatur kulit
7. Cegah hiperpireksi: 1). tidak pernah memakai botol panas/ selimut listrik, 2). kompres air/air es/alkohol, 3). kipas dengan kipas angin/kertas 4). baju yang tipis/ terbuka, 5). cairan cukup
8. Pemberian cairan :
   - Pemberian cairan merupakan bagian yang penting dalam penanganan malaria berat. Pemberian cairan yang tidak adekuat (kurang) akan menyebabkan timbulnya tubuler nekrosis ginjal akut. Sebaliknya pemberian cairan yang berlebihan dapat menyebabkan edema paru. Pada sebagian penderita malaria berat sudah mengalami sakit beberapa hari lamanya sehingga mungkin masukan sudah kurang, penderita juga sering muntah-muntah, dan bila panas tinggi akan memperberat keadaan dehidrasi. Ideal bila pemberian cairan dapat diperhitungkan secara lebih tepat, dengan cara : 1). *Maintenence* cairan diperhitungkan berdasar BB, misal untuk BB 50 kg dibutuhkan cairan 1500 cc. (30 ml/ kg BB). Derajat dehidrasinya: dehidrasi ringan ditambah 10 %, dehidrasi sedang ditambah 20% dan dehidrasi berat ditambah 30% dari kebutuhan *maintenence*, 2). Setiap kenaikan suhu 1^0 ditambah 10% kebutuhan *maintenence*, 3). Monitoring pemberian cairan yang akurat dilakukan dengan pemasangan CVP line, cara ini tidak selalu dapat dilakukan pada fasilitas kesehatan tingkat Puskesmas/RS Kabupaten. Sering kali pemberian cairan dengan perkiraan , misalnya 1500 - 2000 cc/ 24 jam dapat sebagai pegangan. Mashaal membatasi cairan 1500 cc / 24 jam untuk menghindari edema paru. Cairan yang sering dipakai ialah 5% Dekstros untuk menghindari hipoglikemi khususnya pada pemberian kina. Bila dapat diukur kadar elektrolit (natrium) dan natrium rendah (<120 meq/L), perlu dipertimbangan pemberian cairan NaCl.
9. Diet : porsi kecil dan sering, cukup kalori, karbohidrat dan garam.
10. Perhatikan kebersihan mulut
11. Perhatikan diuresis dan defekasi, aseptik kateterisasi.
12. Kebersihan kulit : mandikan tiap hari dan keringkan.
13. Perawatan mata : hindarkan trauma, tutup dengan kain/gaas lembab.
14. Perawatan pasien tidak sadar/ koma meliputi :
   - Selalu memakai prinsip ABC (A=*Airway*, B=*Breathing*, C=*Circulation*) + D=*Drug* (*defibrilasi*)
   - *Airway* (jalan napas). 1). Jaga jalan napas agar selalu bersih/tanpa hambatan, dengan cara : Bersihkan jalan napas dari saliva, muntahan, dll, 2). Pasien posisi lateral, 3). Tempat tidur datar/tanpa bantal, 4). Mencegah aspirasi cairan lambung masuk ke saluran pernapasan, dengan jalan : posisi lateral dan pemasangan NGT (*naso gastric*

Tabel. 2. Obat Anti Malaria untuk Pengobatan Malaria Berat

Artesunate (1flacon = 60 mg artesunic acid), dilarutkan dalam 1 ml 5% sodium bicarbonate(pelarutnya) untuk menjadi larutan sodium artesunate, kemudian dilarutkan dalam 5 ml 5% *dextrose* untuk siap diberikan *intra-venous/intra-muscular*

Dosis 2,4 mg/kg BB pada hari pertama diberikan tiap 12 jam, kemudian dilanjutkan dosis 2,4 mg/kg BB pada hari ke-2 – 7/ 24 jam. Tidak diperlukan penyesuaian/ penurunan dosis pada gangguan fungsi ginjal/ hati; tidak menyebabkan hipo- glikemia dan tidak menimbulkan aritmia/ hipotensi

Artemeter (1 flacon=80 mg) Dosis : 3,2 mg/kgBB i.m sebagai dosis loading dibagi 2 dosis (tiap 12 jam) hari pertama, diikuti dengan 1,6 mg/kgBB/ 24 jam selama 4 hari. Karena pemberian intramuskuler absorpsinya sering tidak menentu. Tidak menimbulkan hipoglikemia

Kina HCL (1 Ampul = 220 mg) Dosis 10 mg/kgBB Kina HCl dalam 500cc cairan 5% Dextrose (atau NaCl 0,9%) selama 6 jam- 8 jam, selanjutnya diberikan dengan dosis yang sama diberikan tiap 6-8 jam. Tergantung status kebutuhan cairan 1500 -2000cc. Dosis loading 20 mg/kg BB dipakai bila jelas TIDAK memakai kina 24 jam sebelumnya atau mefloquin, penderitanya tidak usia lanjut dan tidak ada Q-Tc memanjang pada rekaman EKG. Kina HCL dapat juga diberikan intra muskuler yang dalam pada paha.

Kinidin Gluconate Dosis 10 mg/kg BB per infuse selama 2 jam dilanjutkan 0,02 mg/kg/menit sampai parasit < 1 %, digantikan oral 3 x 600 mg sampai negatif

Obat-obat Suppositoria pada Malaria Berat

Artesunate (50mg/ 100 mg/ 400 mg)

Dosis 10mg/kg BB diberikan dosis tunggal 400mg pada orang dewasa

Artemisinin

Dosis 10-40mg/kgBB diberikan pada 0 jam, 4, 12, 24, 48, dan 72 jam.

Dihydroartemisinin 40 mg, 80 mg

Dosis dewasa 80 mg dan dilanjutkan 40mg pada jam 24 dan 48.

Tabel 3. Tindakan Terhadap Komplikasi

Manifestasi/ Komplikasi	**Tindakan awal**
Koma (malaria serebral)	Pertahankan oksigenasi, letakkan pada sisi tertentu, sampingkan penyebab lain dari koma (hipoglikemi, strok, sepsis, diabetes koma, uremia, gangguan elektrolit), hindari obat tak bermanfaat, intubasi bila perlu.
Hiperpireksia	Turunkan suhu badan dengan kompress, fan, air condition, anti-piretika
Convulsi/kejang	Pertahankan oksigenasi, pemberian anti-kejang iv/ per rektal diazepam, i.m. paraldehyde
Hipoglikemia (Gl darah < 40 mg%)	Beri 50 ml dextrose 40% dan infus dextrose 10% smapai gula darah stabil, cari penyebab hipoglikemia
Anemia berat (Hb < 5 gr% atau PCV < 15%)	Berikan transfusi darah darah segar, cari penyebab anemianya
Edema paru akut, sesak napas, resp > 35 x	Tidurkan 450, oksigenasi. berikan Furosemide 40 mg iv, perlambat cairan infus, intubasi-ventilation PEEP
Gagal ginjal akut	Kesampingkan gagal gijal pre-renal, bila dehidrasi → koreksi; bila gagal ginjal renal segera dialysis
Perdarahan spontan/ koagulopati	Berikan vitamin K 10 mg/ hari selama 3 hari; transfusi darah segar; pastikan bukan DIC
Asidosis metabolik	Kesampingkan/ koreksi bila hipoglikemia, hipovolemia, septichaemia. Bila perlu dialisis/ hemofiltrasi
Syok	Pastikan tidakhipovolemia, cari tanda sepsis, berikan anti-biotika broad-spektum yang adequat
Hiperparasitemia	Segera anti malaria (artesunate), transfusi ganti (*exchange transfusion*)

terbukti manfaatnya, sedangkan heparin, dekstran, sislosporin, epinefrin dan hiperimunglobulin tidak terbukti berpengaruh menurunkan mortalitas. Kortikosteroid seperti deksametason baik dengan dosis sedang ataupun dosis tinggi tidak terbukti menurunkan mortalitas pada malaria serebral, karena itu seyogyanya **tidak dipergunakan lagi**. Penggunaan steroid justru memperpanjang lamanya koma dan menimbulkan banyak efek samping seperti pneumoni dan perdarahan gastrointestinal.

Tindakan/Pengobatan pada Gagal Ginjal Akut

Bila terjadi oliguri (dehidrasi) infus 300-500 ml NaCl 0,9 untuk rehidrasi sesuai dengan perhitungan kebutuhan cairan , kalau produksi urin kurang dari 60 ml/ jam, diberikan furosemid 40-80 mg i.v. Setelah 2 - 3 jam tak ada urin, pertimbangan melakukan dialysis, semakin dini dialisis dilakukan prognosa lebih baik. Bila penderita hipotensi, dopamin dapat diberikan dengan dosis 2,5-5,0 ug/kg/menit. Kebutuhan protein dibatasi 20 g/hari dan kalori diberikan dengan diet karbohidrat 200 g/hari. Hemodialisis lebih baik dari peritoneal-dialisis karena efek samping perdarahan dan infeksi. Indikasi dialisis antara lain ialah gejala uremia, gejala kelebihan cairan seperti edema paru atau gagal jantung kongestif, adanya bising gesek perikard, hiperkalemia, asidosis HCO3 < 15 meq/l. Bila terjadi hiperkalemia, diberikan regular insulin 10 unit per infus.m bersama-sama 500 ml dekstrose 5%, monitor gula darah dan serum kalium. Sebagai pilihan lain dapat diberikan 10-20 ml kalsium glukonat 10% i.v pelan-pelan. Alternatif lain yaitu resonium A 15 g/8 jam per oral atau resonium enema 30 g/8 jam. Bila pemeriksaan kadar kalium darah tak tersedia dapat dilakukan monitoring dengan pemeriksaan elektrokardiografi.

Hipokalemi terjadi 40% dari penderita malaria serebral. Bila kalium 3,0 - 3,5 meq/l diberikan KCl per infus 25 meq; kalium 2,0 - 2,9 meq/l diberikan KCl per infus 50-75 meq. Pemberian KCl tidak melebihi 100 meq/hari dan tidak diberikan i.v bolus. Hiponatremi dapat memberikan penurunan kesadaran. Kebutuhan Natrium dapat dihitung: BB (kg) x 60% x Na. defisit (meq/l). Satu liter NaCl 0,9% = 154 meq; 1 g NaCl puyer = 17 meq. Asidosis (pH < 7,15) merupakan komplikasi akhir dari malaria berat dan sering bersama-sama dengan kegagalan fungsi ginjal. Pengobatannya dengan pemberian bikarbonat. Kebutuhan Bikarbonat (meq) = 1/3 B.B(kg) x defisit bikarbonat dikonfersikan dalam jumlah ml 8,4% NaHCO3. Bila pemberian natrium dikuatirkan terjadinya edema paru, dapat diberikan THAM (tris-hydroxymethyl-aminomethan) atau *pyruvate dehydrogenase activator dichloroacetate*. Dialisis merupakan pilihan terbaik.

Garis besar penanganan malaria pada AKI ialah 1. mulai dengan anti malaria yang efektif; 2. perbaiki kebutuhan cairan dan elektrolit; 3. dialisis dini; 4. pengobatan terhadap komplikasi yang lain; 5. pengobatan infeksi; 6. hindari obat 'metroteksat'

Tindakan Terhadap Malaria Biliosa

Vitamin K dapat diberikan 10 mg/hari i.v selama 3 hari untuk memperbaiki faktor koagulasi yang tergantung vitamin K. Gangguan faktor koagulasi lebih sering dijumpai pada penderita dengan ikterik yang berat. Hati-hati dengan obat-obatan yang mengganggu fungsi hati seperti parasetamol, tetrasiklin.

HIPOGLIKEMIA

Periksa kadar gula darah secara cepat dengan glukometer pada setiap penderita malaria berat (malaria serebral, malaria dengan kehamilan,malaria biliosa). Bila kadar gula darah kurang dari 40 mg/dl, maka diberikan 50 ml Dekstrose 40%i.v dilanjutkan dengan glukosa 10% per infus. Monitor gula darah tiap 4-6 jam, bila gula darah masih di bawah 40 mg/dl, diulang pemberian bolus 50 ml Dextrose 40%. Bila perlu obat yang menekan produksi insulin seperti diazokside, glukagon atau somatostatin analogue.

Penanganan Malaria Algid

Tujuan dalam penanganan malaria algid/malaria dengan syok yaitu memperbaiki gangguan hemodinamik. Diberikan cairan infus plasma atau NaCl 0,9% untuk mengembalikan volume darah (1 L cairan mengandung dekstran/plasma diberikan dalam 1 jam). Bila belum ada perbaikan tekanan darah dan denyut jantung, di berikan lagi 1 L cairan isotonis (NaCl 0,9%). Hipotensi biasanya berespon terhadap cairan. Bila tak berhasil dapat dipakai dopamin dengan dosis 2-4 ampul dopamin (1amp = 200 mg) dalam 500 ml Dekstrose 5%, dengan tetesan infus mulai 1-2 mcg/kg/menit. Tetesan sampai 5 mcg/kg/menit dopamin menyebabkan vasodilatasi dan memperbaiki sirkulasi ginjal.

Penanganan Edema Paru

Edema paru merupakan komplikasi yang fatal, pada malaria berat sebaiknya dilakukan penanganan untuk mencegah terjadinya edema paru. Pemberian cairan dibatasi, sebaiknya menggunakan *monitoring* dengan *CVP line*. Pemberian cairan melebihi 1500 ml cenderung memberikan edema paru. Bila ada anemi, transfusi darah diberikan perlahan-lahan. (1 unit darah dalam 4 jam). Mengurangi beban jantung kanan dengan tidur setengah duduk, pada edema paru karena kelebihan cairan dapat diberikan diuretika, yaitu furosemide 40 mg i.v. Untuk memperbaiki hipoksia diberikan oksigen konsentrasi tinggi (6-8 l/menit) dan bila mungkin dengan bantuan respirator mekanik.

Penanganan Anemi

Bila anemi kurang dari 5 g/dl atau hematokrit kurang dari 15% diberikan tranfusi darah *whole blood* atau *packed cells*. Darah segar lebih baik dibanding darah biasa. Transfusi sebaiknya pelan-pelan, kalau perlu dengan *monitoring* CVP *line* atau dengan memberikan furosemid 20 mg sebelum transfusi.

Penanganan Terhadap Infeksi Sekunder/Sepsis

Infeksi sekunder yang sering terjadi yaitu pneumonia karena aspirasi, sepsis yang berasal dari infeksi perut dan infeksi saluran kencing karena pemasangan kateter. Antibiotika yang dianjurkan sebelum diperoleh hasil kultur ialah kombinasi ampisilin dan gentamisin, atau bila mungkin sefalosporin generasi ke III (seftizoksim, seftriakson atau ceftazidime), atau karbapenem *tube*) untuk menyedot isi lambung.

- *Breathing* (pernapasan) Bila takipnoe, pernapasan asidosis : berikan penunjang pernapasan, misal : O2, dan bila perlu pemasangan ventilator
- Sirkulasi (kardiovaskular)
  - Periksa dan catat : Nadi, tensi, JVP, CVP (bila memungkinkan), turgor kulit, dll.
  - Jaga keseimbangan cairan : lakukan pemantauan cairan dengan mencatat asupan dan keluaran cairan secara akurat.
  - Pemasangan kateter urethra dengan drainage/ bag tertutup untuk mengukur volume urin. Bila fungsi ginjal baik, adanya dehidrasi atau overhidrasi dapat juga diketahui dari volume urin.
  - Normal volume urin : 1 ml/Kg BB/jam. Bila volume urin < 30 ml/jam, mungkin terjadi dehidrasi (periksa juga tanda-tanda lain dehirasi). Bila terbukti ada dehidrasi, tambahkan intake cairan melalui IV-line. Bila volume urin > 90 ml/jam, kurangi *intake* cairan untuk mencegah *overload* yang mengakibatkan udem paru. Monitoring paling tepat dengan menggunakan *CVP-line*.
  - Buat grafik suhu, nadi dan pernapasan secara akurat.
  - Pasang IVFD. Untuk mencegah terjadinya trombophlebitis dan infeksi yang sering terjadi melalui IV-*line* maka sebaiknya diganti setiap 2-3 hari.
  - Pasang kateter uretra dengan drainase/ kantong tertutup. Pemasangan kateter dengan memperhatikan kaidah antisepsis.
  - Mata dilindungi dengan pelindung mata untuk menghindari ulkus kornea yang dapat terjadi karena tidak adanya refleks mengedip pada pasien tidak sadar.
  - Menjaga kebersihan mulut untuk mencegah infeksi rongga mulut pada pasien tidak sadar.
  - Merubah/balik posisi lateral secara teratur untuk mencegah luka dekubitus dan pneumonia hipostatik.
  - Hal-hal yang perlu dimonitor : 1). Tensi, nadi, suhu dan pernapasan setiap 1-2 jam, 2). Pemeriksaan derajat kesadaran dengan modifikasi *Glasgow coma scale* (GCS) setiap 6 jam, 3). Hitung parasit setiap 12-24 jam, 4). Hb, lekosit, bilirubin dan kreatinin pada hari ke III, dan VII, 5). Gula darah setiap 4 jam, 6). Parameter lain sesuai indikasi (misal: ureum, kreatinin dan kalium darah pada komplikasi gagal ginjal).

Pengobatan Simptomatik

- Pemberian antipiretik untuk mencegah hipertermia : parasetamol 15 mg/kg bb/x, beri setiap 4 jam dan lakukan juga kompres hangat.
- Bila kejang, beri antikonvulsan : Dewasa : Diazepam 5-10 mg IV (secara perlahan jangan lebih dari 5 mg/ menit) ulang 15 menit kemudian bila masih kejang. Jangan diberikan lebih dari 100 mg/24 jam.

Bila tidak tersedia Diazepam, sebagai alternatif dapat dipakai Phenobarbital 100 mg IM/x (dewasa) diberikan 2 x sehari.

Pemberian Obat Anti Malaria

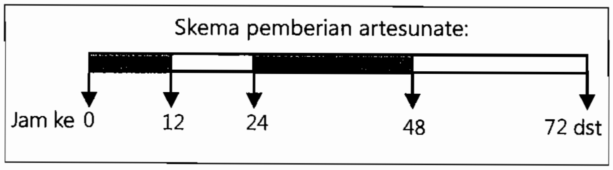
Pemberian obat anti malaria(OAM) pada malaria berat berbeda dengan malaria biasa karena pada malaria berat diperlukan daya membunuh parasit secara cepat dan bertahan cukup lama didarah untuk segera menurunkan derajat parasitemianya. Oleh karenanya dipilih pemakaian obat per parenteral (intravena, per infus/ intra muskuler) yang berefek cepat dan kurang menyebabkan terjadinya resistensi.

Derivat artemisinin : Merupakan obat baru yang berasal dari China (Qinghaosu) yang memberikan efektivitas yang tinggi terhadap strain yang multi resisten. Artemisinin mempunyai kemampuan farmakologik sebagai berikut, yaitu: i) mempunyai daya bunuh parasit yang cepat dan menetap ii) efektif terhadap parasit yang resisten, iii) memberikan perbaikan klinis yang cepat, iv) menurunkan gametosit, v) bekerja pada semua bentuk parasit baik pada bentuk tropozoit dan schizont maupun bentuk-bentuk lain, vi) untuk pemakaian monoterapi perlu lama pengobatan 7 hari. Artemisinin juga menghambat metabolisme parasit lebih cepat dari obat anti malaria lainnya. Ada 3 jenis artemisinin yang di pergunakan parenteral untuk malaria berat yaitu *artesunate, artemeter* dan *arteether. Artesunate* lebih superior dibandingkan *artemeter* dan artemotil. Pada studi SEQUAMAT, *artesunate* telah dibandingkan dengan kina HCl, *artesunate* menurunkan mortalitas 34.7%.

a. Pemberian OAM (Obat Anti Malaria) secara parenteral

Artesunate injeksi (1 flacon = 60 mg), Dosis i.v 2,4 mg/ kg BB/ kali pemberian.

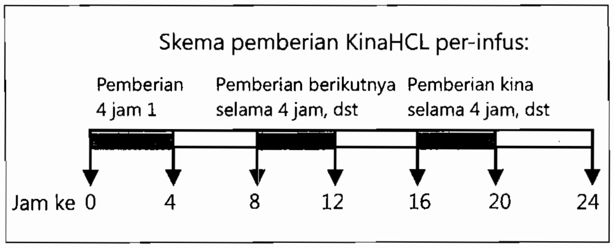
- Pemberian intravenous : dilarutkan pada pelarutnya 1ml 5% bikarbonat dan diencerkan dengan 5-10 cc 5% dekstrose disuntikan bolus intravena. Pemberian pada jam 0, 12 jam, 24 jam dan seterusnya tiap 24 jam sampai penderita sadar (**gambar 2**). Dosis tiap kali pemberian 2,4 mg/kgBB. Bila sadar diganti dengan tablet *artesunate* oral 2 mg/kgBB sampai hari ke-7 mulai pemberian parenteral. Untuk mencegah rekrudensi dikombinasikan dengan doksisiklin 2 x 100 mg/hari selama 7 hari atau pada wanita



Gambar 2. Skema pemberian artesunate

hamil/ anak diberikan klindamisin 2 x 10 mg/kg BB. Pada pemakaian *artesunate* TIDAK memerlukan penyesuaian dosis bila gagal organ berlanjut. Obat lanjutan setelah parenteral dapat menggunakan obat ACT. Pemberian parenteral minimal 3 x pemberian.

- **Artemeter** i.m (1 ampul 80 mg). Diberikan atas indikasi: 1). Tidak boleh pemberian intravena/ infus, 2). Tidak ada manifestasi perdarahan (purpura dsb), 3). Pada malaria berat di RS perifer/Puskesmas, 4). Dosis artemeter : Hari I : 1,6 mg/kg BB tiap 12 jam, Hari-2 – 5 : 1,6 mg/kg BB.
- **Kina HCl** (1 ampul = 500 mg/ 2 ml). 1). Cara Kina 8 jam berkesinambungan : Dosis 10 mg/Kg BB (500 mg untuk BB 40-50 Kg) dalam infus 5% dekstrose 500 cc selama 8 jam secara terus menerus sampai penderita sadar dan diganti Kina dosis oral. 2). Cara lain : Kina HCL 25 % (perinfus) dilarutkan dalam 500 cc dextrose 5 %, dosis 10mg/Kg BB/dosis/4jam diberikan setiap 8 jam, diulang dengan cairan dan dosis yang sama setiap 8 jam sampai penderita dapat minum obat dan diganti dosis oral.(**Gambar 3**).


Skema pemberian KinaHCL per-infus:
Pemberian 4 jam 1
Pemberian berikutnya selama 4 jam, dst
Pemberian kina selama 4 jam, dst
Jam ke 0
4
8
12
16
20
24

Gambar 3. Skema pemberian kina HCl

Catatan :

Dosis *loading* (awal/ pemberian I) dapat diberikan dosis 20mg/kg BB, asal dipastikan tidak mendapat kina/ mefloquin sebelumnya, dapat ditimbang BB nya(tidak estimasi) dan tidak usia> 70 thn atau QT interval yang panjang. Dosis ini sesuai rekomendasi WHO dan memberikan bersihan parasit lebih cepat.

- Bila penderita sadar setelah pemberian kina perinfus, kina dilanjutkan per oral dengan dosis 3 x 10mg/kgBB / hari sampai hari ke 7.
- Kina tidak boleh diberikan secara bolus intra vena, karena dapat menyebabkan kadar dalam plasma sangat tinggi sehingga menyebabkan toksisitas pada jantung dan kematian.
- Bila karena alasan kina tidak dapat diberikan melalui infus, maka dapat diberikan IM dengan dosis yang sama pada paha bagian depan masing-masing 1/2 dosis pada setiap paha (jangan diberikan pada bokong). Bila mungkin untuk pemakaian IM, kina diencerkan dengan normal saline untuk mendapatkan konsentrasi 60-100 mg/ml
- Apabila tidak ada perbaikan klinis setelah pemberian 48 jam kina parenteral, maka dosis maintenance kina diturunkan 1/2 nya dan lakukan pemeriksaan parasitologi serta evaluasi klinik terhadap kemungkinan diagnosis lain.
- Monitoring pada pengobatan kina parenteral ialah: 1). Kadar gula darah tiap 8 jam, 2). Tekanan darah dan nadi, bila nadi ireguler buat EKG, 3). Serum bilirubin dan kreatinin pada hari ke-3, 4). Hitung parasit tiap hari

Transfusi ganti : (exchange transfusion)

Indikasi transfusi ganti ialah:

1. Parasitemia > 30 % tanpa komplikasi berat
2. Parasitemia > 10 % disertai komplikasi berat seperti : serebral malaria, ARF, ARDS, jaundice (bilirubin total > 25 mg%) dan anemia berat.
3. Parasitemia > 10 % dengan gagal pengobatan setelah 12-24 jam anti malaria.
4. Parasitemia > 10 % disertai prognosis buruk (lanjut usia, *late stage parasites*/skizon pada darah perifer). Pastikan darah transfusi bebas infeksi (malaria, HIV, Hepatitis)

PENANGANANKERUSAKAN/GANGGUANFUNGSI ORGAN

Tindakan/Pengobatan Tambahan Pada Malaria Serebral

Kejang merupakan salah satu komplikasi dari malaria serebral. Penanganan/pencegahan kejang penting untuk menghindarkan aspirasi. Penanganan kejang dapat dipilih di bawah ini :

- Diazepam : i.v 10 mg; atau intra-rektal 0,5-1,0 mg/ kgBB.
- Paradelhid : 0,1 mg/kgBB
- Klormetiazol (bila kejang berulang-ulang) dipakai 0,8% larutan infus sampai kejang hilang
- Fenitoin : 5 mg/kgBB i.v diberikan selama 20 menit.
- Fenobarbital

Pemberian fenobarbital 3,5 mg/kgBB (umur di atas 6 tahun) mengurangi terjadinya konvulsi.

Anti-TNF dan pentoksifilin dan desferioksamin, prostasiklin, asetilsistein merupakan obat-obat yang pernah dicoba untuk malaria serebral dan tidak

Prognosis

Pada infeksi malaria hanya terjadi mortalitas bila mengalami malaria berat. Pada malaria berat, mortalitas tergantung pada kecepatan penderita tiba di RS, kecepatan diagnosa dan penanganan yang tepat. Walaupun demikian mortalitas penderita malaria berat di dunia masih cukup tinggi bervariasi 15%-60% tergantung fasilitas pemberi pelayanan. Makin banyak jumlah komplikasi akan diikuti dengan peningkatan mortalitas, misalnya penderita dengan malaria serebral dengan hipoglikemi, peningkatan kreatinin, dan peningkatan bilirubin mortalitasnya lebih tinggi dari pada malaria serebral saja.

REFERENSI

Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. New Eng J Med. 2005;352:1565-77.

Barnes KI, Mwenechanya J, Tembo M et all : Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in Afrika children and adults: a radomised study. Lancet 2004 : 363 (9421) : 1598 – 605

Harijanto, PN : Management of Cerebral Malaria. Medical Progress 1999 : 23 -7.

Harijanto PN : Penanganan Malaria Berat. Penerbit Buku Kedokteran ECG 2000 : 224 -36

Harijanto PN. Gejala klinik malaria berat. Dalam:Harijanto PN (ed). Malaria: Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis, dan Penanganan. Jakarta:EGC. 1999.p.166-84.

Krudsood S, Wilairatana P, Vannaphan S, et all : Clinical experience with intravenous quinine, intramuscular artemether and intravenous artesunate for the treatment of severe malaria in Thailand. SouthEast Asia J. Trop Med Public Health 2003: 34(1): 54 -61.

Mishra SK, Das SB. Malaria and Acute Kidney Injury. Semin nephrol 2008, 28: 395-408.

Mohan A, Sharma SK, Boumeni. acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. J Vector Bome Dis 2008, 45: 179-93

Njuguna PW, Newton CR : Management of severe falciparum malaria. Journal of Post Graduate Medicine 2004; 50 :45- 50

Pasvol G. Malaria. In:Cohen J, Powderly WG,(eds). Infectious Diseases. Edinburgh. London. New York. Oxford. Philadelphia. St.Louis. Sydney Toronto. Mosby, 2004. p.1579-91.

South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falcifarum malaria: a randomized trial. Lancet. 2005;366:77-25.

Taylor WRJ, Hanson J, Turner GDH et all. Respiratory .... of Malaria. Chest 2012, 142 (2): 442-505 Hrapuz A, Jereb M, Muzlovic I et all : Clinical review : Severe Malaria. Critical Care 2003 : 7 :315 -323

Trapuz A, Jereb M, Muzlovic I et all : Clinical review : Severe Malaria. Critical Care 2003 : 7 :315 -23

Warrell DA, Molyneux ME, Beales PF. Severe and Complicated Malaria. 2nd ed. World Health Organization Division of Control of Tropical Diseases.

White NJ, Breman JG. In: Braunwald E, Fauci A, 15th ed. Harrison's Principles of Internal Medicine, 2001.p.1203-13.

White NJ In:Sherman IW. Malaria : Parasite Biology, Pathogenesis and Protection. 1998.p.371-85.

WHO : Severe Falciparum Malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000

WHO. The diagnosis and management of severe and complicated falsifarum malaria. Paret II Tutor's Guide. Training Unit Division of Control of Tropical Diseases World Health Organization. Geneva, 1995.

WHO. Severe falsifarum malaria. World Health Organization 2000.

WHO. Guidelines for the treatment of malaria 2006. World Health Organization 2006.

82

TOKSOPLASMOSIS

Herdiman T. Pohan

PENDAHULUAN

Toksoplasmosis adalah penyakit zoonosis, disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii*, yang dikenal sejak tahun 1908. Toksoplasma (Yunani: berbentuk seperti panah) adalah sebuah genus tersendiri. Infeksi akut yang didapat setelah lahir dapat bersifat asimtomatik, namun lebih sering menghasilkan kista jaringan yang menetap kronik. Baik toksoplasmosis akut maupun kronik menyebabkan gejala klinis termasuk limfadenopati, ensefalitis, miokarditis, dan pneumonitis. Toksoplasmosis kongenital adalah infeksi pada bayi baru lahir yang berasal dari penularan lewat plasenta pada ibu yang terinfeksi. Bayi tersebut biasanya asimtomatik, namun manifestasi lanjutnya bervariasi baik gejala maupun tanda-tandanya, seperti korioretinitis, strabismus, epilepsi, dan retardasi psikomotor.

Toxoplasma gondii pada tahun 1908 pertama kali ditemukan pada binatang mengerat, yaitu *Ctenodactylus* gundi, di suatu laboratorium di Tunisia dan pada seekor kelinci di suatu laboratorium di Brazil. Pada tahun 1973 parasit ini ditemukan pada neonatus dengan ensefalitis. Walaupun transmisi intrauterin secara transplasental sudah diketahui, tetapi baru pada tahun 1970 daur hidup parasit ini menjadi jelas, ketika ditemukan daur seksualnya pada kucing (Hutchison). Setelah dikembangkan tes serologi yang sensitif oleh Sabin dan Feldman (1948), zat anti *T. Gondii* ditemukan kosmopolit, terutama di daerah dengan iklim panas dan lembab.

EPIDEMIOLOGI

Di Indonesia prevalensi anti *T. gondii* yang positif pada manusia berkisar antara 2% dan 63%. Sedangkan pada orang Eskimo prevalensinya 1% dan di El Salvador, Amerika Tengah 90%. Prevalensi anti *T. gondii* pada binatang di Indonesia adalah sebagai berikut: pada kucing 25-73%, pada babi 11-36%, pada kambing 11-61%, pada anjing 75% dan pada ternak lain kurang dari 10%. Di Amerika Serikat didapatkan sekitar 3-70% orang dewasa sehat telah terinfeksi dengan *Toxoplasma gondii. Toksoplasma gondii* juga menginfeksi 3500 bayi yang baru lahir di Amerika Serikat. Pada pasien dengan HIV positif didapatkan angka sekitar 45% telah terinfeksi *Toxoplasma gondii.* Di Eropa Barat dan Afrika prevalensi *Toxoplasma gondii* pada penderita HIV/AIDS sekitar 50-78%. Sementara itu prevalensi ensefalitis toksoplasma (ET) pada pasien HIV di Amerika Serikat sekitar 16% dan 37% di Perancis.

Pada umumnya prevalensi anti *T.gondii* yang positif meningkat dengan umur, tidak ada perbedaan antara pria dan wanita. Di dataran tinggi prevalensi lebih rendah, sedangkan di daerah tropik prevalensi lebih tinggi. Keadaan toksoplasmosis di suatu daerah dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti kebiasaan makan daging kurang matang, adanya kucing yang terutama dipelihara sebagai binatang kesayangan, adanya tikus dan burung sebagai hospes perantara yang merupakan binatang buruan kucing, adanya sejumlah vektor seperti lipas atau lalat yang dapat memindahkan ookista dari tinja kucing ke makanan. Cacing tanah juga berperan untuk memindahkan ookista dari lapisan dalam ke permukaan tanah.

ETIOLOGI

Toxoplasma gondii adalah parasit intraselular yang menginfeksi burung dan mamalia. Tahap utama daur hidup parasit adalah pada kucing (pejamu definitif). Dalam sel epitel usus kecil kucing berlangsung daur aseksual (skizogoni) dan daur seksual (gametogoni, sporogoni) yang menghasilkan ookista yang dikeluarkan bersama tinja. Ookista yang bentuknya lonjong dengan ukuran 12,5 mikron menghasilkan 2 sporokista yang masing-masing mengandung 4 sporozoit.

Bila ookista ini tertelan oleh mamalia lain atau burung (hospes perantara), maka pada berbagai jaringan hospes perantara ini dibentuk kelompok-kelompok trofozoit yang membelah secara aktif dan disebut takizoit (*tachyzoit* = bentuk yang membelah cepat). Takizoit dapat menginfeksi dan bereplikasi seluruh sel pada mamalia kecuali sel darah merah. Kecepatan takizoit Toksoplasma membelah berkurang secara berangsur dan terbentuklah kista yang mengandung bradizoit (bentuk yang membelah perlahan); masa ini adalah masa infeksi klinis menahun yang biasanya merupakan infeksi laten. Pada hospes perantara tidak dibentuk stadium seksual, tetapi dibentuk stadium istirahat, yaitu kista jaringan.

Hasil dari proses ini adalah infeksi organ yang memberikan gambaran sitopatologi khas. Kebanyakan takizoit dieliminasi oleh respon imun pejamu. Kista jaringan yang mengandung banyak bradizoit berkembang 7-10 hari setelah infeksi sistemik oleh takizoit. Kista jaringan terdapat di berbagai organ, namun menetap terutama di sistem saraf pusat (SSP) dan otot. Infeksi aktif pada pejamu imunokompromais biasanya diakibatkan pembebasan spontan parasit di dalam kista yang kemudian bertransformasi cepat menjadi takizoit di SSP.

Bila kucing sebagai hospes definitif makan hospes perantara yang terinfeksi, maka terbentuk lagi berbagai stadium seksual di dalam sel epitel usus kecilnya. Bila hospes perantara mengandung kista jaringan Toksoplasma maka masa prapaten (sampai dikeluarkan ookista) adalah 3-5 hari, sedangkan bila kucing makan tikus yang mengandung takizoit, masa prapaten biasanya 5-10 hari. Tetapi bila ookista langsung tertelan oleh kucing, maka masa prapaten adalah 20-24 hari. Kucing lebih mudah terinfeksi oleh kista jaringan daripada oleh ookista.

Di berbagai jaringan tubuh kucing juga ditemukan trofozoit dan kista jaringan. Pada manusia takizoit ditemukan pada infeksi akut dan dapat memasuki tiap sel yang berinti. Bentuk takizoit menyerupai bulan sabit dengan satu ujung yang runcing dan ujung lain yang agak membulat. Panjangnya 4-8 mikron dan mempunyai satu inti yang letaknya kira-kira di tengah. Takizoit pada manusia adalah parasit obligat intraselular.

Takizoit berkembang biak dalam sel secara endodiogeni. Bila sel penuh dengan takizoit, maka sel menjadi pecah dan takizoit memasuki sel-sel di sekitarnya atau difagositosis oleh sel makrofag. Kista jaringan dibentuk di dalam sel hospes bila takizoit yang membelah telah membentuk dinding. Kista jaringan ini dapat ditemukan di dalam hospes seumur hidup terutama di otak, otot jantung, dan otot lurik. Di otak kista berbentuk lonjong atau bulat, sedangkan di otot kista mengikuti bentuk sel otot.

PATOGENESIS

Jika kista jaringan yang mengandung bradizoit atau ookista yang mengandung sporozoit tertelan oleh pejamu, maka parasit akan terbebas dari kista oleh proses pencernaan. Bradizoit resisten terhadap efek dari pepsin dan menginvasi traktus gastrointestinal pejamu. Di dalam eritrosit, parasit mengalami transformasi morfologi, akibatnya jumlah takizoit invasif meningkat. Takizoit ini mencetuskan respon IgA sekretorik spesifik parasit. Dari traktus gastrointestinal, parasit kemudian menyebar ke berbagai organ, terutama jaringan limfatik, otot lurik, miokardium, retina, plasenta, dan SSP. Di tempat-tempat tersebut, parasit menginfeksi sel pejamu, bereplikasi, dan menginvasi sel yang berdekatan. Terjadilah proses yang khas yakni kematian sel dan nekrosis fokal yang dikelilingi respon inflamasi akut.

Pada pejamu imunokompeten, baik imunitas humoral maupun selular mengontrol infeksi. Respon imun terhadap takizoit bermacam-macam, termasuk induksi antibodi parasit, aktivasi makrofag dengan perantara radikal bebas, produksi interferon gamma, dan stimulasi limfosit T sitotoksik. Limfosit spesifik antigen ini mampu membunuh baik parasit ekstraselular maupun sel target yang terinfeksi oleh parasit. Selagi takizoit dibersihkan dari pejamu yang mengalami infeksi akut, kista jaringan yang mengandung bradizoit mulai muncul, biasanya di dalam SSP dan retina. Pada pejamu imunokompromais atau pada janin, faktor-faktor imun yang dibutuhkan untuk mengontrol penyebaran penyakit jumlahnya rendah. Akibatnya takizoit menetap dan penghancuran progresif berlangsung menyebabkan kegagalan organ (*necrotizing encephalitis*, pneumonia, dan miokarditis).

Infeksi menetap dengan kista yang mengandung bradizoit biasa ditemukan pada pejamu imunokompeten. Infeksi ini biasanya menetap subklinis. Meski bradizoit menjalani fase metabolik lambat, kista tidak mengalami degenerasi dan ruptur di dalam SSP. Proses degeneratif ini bersamaan dengan perkembangan kista baru yang mengandung bradizoit merupakan sumber infeksi bagi individu imunokompromais dan merupakan stimulus untuk menetapnya titer antibodi pada pejamu imunokompeten.

Pada pasien dengan keadaan imunokompromais seperti pada pasien HIV/AIDS, terjadi suatu keadaan adanya defisiensi imun yang disebabkan oleh defisiensi kuantitatif dan kualitatif yang progresif dari subset limfosit T yaitu T *helper*. Subset sel T ini digambarkan secara fenotip oleh ekspresi pada permukaan sel molekul CD4 yang bekerja sebagai reseptor sel primer terhadap HIV. Setelah beberapa tahun, jumlah CD4 akan turun di bawah level yang kritis (< 200/ul) dan pasien menjadi sangat rentan terhadap infeksi oportunistik. Walaupun demikian, dengan kontrol viremia plasma dengan terapi antiretroviral yang efektif, bahkan pada individu dengan CD4 yang sangat rendah, telah dapat meningkatkan survival meskipun jumlah CD4nya tidak meningkat secara signifikan.

Oleh karena itu infeksi oportunistik seperti *Toxoplasma gondii* mudah menyerang penderita HIV/AIDS yang tidak mendapatkan terapi antiretroviral yang efektif. Imunitas selular menjadi sangat penting dalam mengontrol infeksi Toksoplasma dengan bantuan dari imunitas humoral. Interferon gamma dan Interleukin-12 (IL-12) merupakan substansi pertahanan tubuh yang sangat penting untuk menghadapi infeksi.

Interferon gamma menstimulasi aktivitas anti *T.gondii*, tidak hanya makrofag tetapi juga sel non fagosit. Produksi Interferon gamma dan IL-12 distimulasi oleh CD154 (diekspresikan pada sel CD4 yang teraktivasi) yang bertindak dengan menstimulasi sel dendritik dan makrofag untuk memproduksi IL-12 dan produksi Interferon gamma oleh sel T.

Pada pasien dengan demam yang berkepanjangan dan tubuh yang terasa lemah terdapat limfositosis, peningkatan sel T supresor dan penurunan ratio sel T *helper*-sel T supresor. Pada pasien ini memiliki jumlah sel T *helper* yang lebih sedikit. Pada pasien dengan infeksi yang berat terjadi penurunan yang sangat drastis jumlah sel T *helper* dan ratio sel T *helper* dibanding dengan sel T supresor. Mekanisme timbulnya infeksi oportunistik dalam hal ini *Toxoplasma gondii* pada pasien HIV/AIDS sifatnya multipel. Mekanisme ini termasuk penurunan kadar sel CD4, gangguan produksi IL-12 dan interferon gamma, serta gangguan fungsi limfosit T sitotoksik. Fungsi dan jumlah sel pertahanan tubuh pada pasien HIV/AIDS terutama IL-12, interferon gamma, serta sel CD154 yang menurun sebagai respons terhadap *Toxoplasma gondii*. Defisiensi sistem imun ini memegang peranan dalam timbulnya infeksi *Toxoplasma gondii*.

Toxoplasma gondii dapat menular ke manusia melalui beberapa rute, yaitu:

- pada toksoplasmosis kongenital transmisi Toksoplasma kepada janin terjadi *in utero* melalui plasenta, bila ibunya mendapat infeksi primer waktu ia hamil
- pada toksoplasmosis akuisita infeksi dapat terjadi, bila makan daging mentah atau kurang matang (misalnya sate), kalau daging tersebut mengandung kista jaringan atau takizoit Toksoplasma. Pada orang yang tidak makan daging pun dapat terjadi infeksi bila ookista yang dikeluarkan dengan tinja kucing tertelan.
- infeksi juga dapat terjadi di laboratorium pada orang yang bekerja dengan binatang percobaan yang diinfeksi dengan *T. gondii*, melalui jarum suntik dan alat laboratorium lain yang terkontaminasi dengan *T. gondii*. Wanita hamil tidak dianjurkan untuk bekerja dengan *T. gondii* yang hidup. Infeksi dengan *T. gondii* juga pernah terjadi waktu mengerjakan autopsi.
- infeksi dapat terjadi dengan transplantasi organ dari donor yang menderita toksoplasmosis laten.
- transfusi darah lengkap juga dapat menyebabkan infeksi.

Walaupun makan daging kurang matang merupakan cara transmisi yang penting untuk *T. gondii*, transmisi melalui ookista tidak dapat diabaikan. Seekor kucing dapat mengeluarkan sampai 10 juta butir ookista sehari selama 2 minggu. Ookista menjadi matang dalam waktu 1-5 hari dan dapat hidup lebih dari setahun di tanah yang panas dan lembab. Ookista mati pada suhu 45°-55°C, juga mati bila dikeringkan atau bila bercampur formalin, amonia, atau larutan iodium. Transmisi melalui bentuk ookista menunjukkan infeksi *T. gondii* pada orang yang tidak senang makan daging atau terjadi pada binatang herbivora.

PATOLOGI

Kematian sel dan nekrosis fokal sebagai akibat replikasi takizoit menginduksi respon inflamasi mononukleus di semua jaringan atau sel yang khas terinfeksi. Takizoit jarang terlihat pada pewarnaan histopatologik rutin lesi inflamasi. Namun, pewarnaan imunofluoresensi dengan antibodi spesifik antigen parasit dapat menampakkan organisme atau antigen. Sebaliknya, kista yang mengandung bradizoit hanya menyebabkan inflamasi pada tahap awal perkembangan. Saat kista mencapai maturitas, proses inflamasi tidak dapat terdeteksi lagi, dan kista menetap di otak sampai mengalami ruptur.

Kelenjar Getah Bening (KGB)

Selama terjadinya infeksi akut, biopsi KGB menunjukkan gambaran khas termasuk hiperplasia folikular dan kluster tidak beraturan makrofag jaringan dengan sitoplasma eosinofilik. Granuloma jarang ditemukan. Meski takizoit biasanya tidak terlihat, mereka dapat terlihat dengan subinokulasi jaringan terinfeksi ke mencit atau dengan PCR.

Mata

Pada mata, infiltrat monosit, limfosit, dan sel plasma dapat menghasilkan lesi uni atau multifokal. Lesi granulomatosa dan korioretinitis dapat dilihat di bilik mata belakang mengikuti kejadian retinitis nekrotik akut. Komplikasi infeksi lainnya termasuk iridosiklitis, katarak, dan glaukoma.

SSP

Jika SSP terlibat, dapat terjadi meningoensefalitis lokal maupun difus dengan ciri khas nekrosis dan nodul mikroglia. Ensefalitis nekrotikans pada pasien tanpa AIDS memiliki ciri khas lesi difus berukuran kecil dengan *perivascular cuffing* pada daerah berdekatan. Pada pasien AIDS, selain monosit, limfosit, dan sel plasma dapat pula ditemukan leukosit PMN. Kista mengandung bradizoit sering ditemukan bersebelahan dengan perbatasan jaringan nekrotik.

Paru

Di antara pasien AIDS yang meninggal akibat toksoplasmosis, sekitar 40-70% memiliki keterlibatan pada jantung dan parunya. Pneumonitis interstisial dapat terjadi pada neonatus dan pasien imunokompromais. Tampak penebalan dan edema septum alveolus yang terinfiltrasi dengan sel mononukleus dan sel plasma. Inflamasi ini dapat meluas ke dinding endotel. Takizoit dan kista yang mengandung bradizoit ditemukan pada membran alveolus. Bronkopneumonia superimposed dapat disebabkan oleh mikroba lain.

Jantung

Kista dan parasit yang mengalami agregasi di otot jantung ditemukan pada pasien AIDS yang meninggal akibat toksoplasmosis. Nekrosis fokal yang dikelilingi sel inflamasi berhubungan dengan terjadinya nekrosis hialin dan kekacauan struktur sel miokardium. Perikarditis terjadi pada beberapa pasien.

Lain-lain

Otot lurik, pankreas, lambung, dan ginjal pasien AIDS dapat terlibat disertai nekrosis, invasi sel inflamasi, dan ditemukannya takizoit pada pewarnaan rutin (jarang). Lesi nekrosis besar dapat menyebabkan destruksi jaringan secara langsung. Efek sekunder infeksi akut organ-organ tersebut antara lain pankreatitis, miositis, dan glomerulonefritis.

GAMBARAN KLINIS

Setelah invasi yang biasanya terjadi di usus, maka parasit memasuki sel atau difagositosis. Sebagian parasit mati setelah difagositosis, sebagian lain berkembang biak dalam sel, menyebabkan sel hospes pecah dan menyerang sel-sel lain. Dengan adanya parasit di dalam makrofag dan limfosit, maka penyebaran secara hematogen dan limfogen ke seluruh badan mudah terjadi. Parasitemia berlangsung selama beberapa minggu. *T. gondii* dapat menyerang semua organ dan jaringan tubuh hospes, kecuali sel darah merah (tidak berinti).

Kista jaringan dibentuk bila sudah ada kekebalan dan dapat ditemukan di berbagai alat dan jaringan, mungkin untuk seumur hidup. Kerusakan yang terjadi pada jaringan tubuh, tergantung pada: 1). umur, pada bayi kerusakan lebih berat daripada orang dewasa; 2). virulensi strain Toksoplasma, 3). jumlah parasit, dan 4). organ yang diserang.

Lesi pada susunan saraf pusat dan mata biasanya lebih berat dan permanen, oleh karena jaringan ini tidak mempunyai kemampuan untuk beregenerasi. Kelainan pada susunan saraf pusat berupa nekrosis yang disertai dengan kalsifikasi. Penyumbatan akuaduktus Sylvii oleh karena ependimitis mengakibatkan hidrosefalus pada bayi.

Pada infeksi akut di retina ditemukan reaksi peradangan fokal dengan edema dan infiltrasi leukosit yang dapat menyebabkan kerusakan total dan pada proses penyembuhan menjadi parut (sikatriks) dengan atrofi retina dan koroid, disertai pigmentasi. Di otot jantung dan otot bergaris dapat ditemukan *T. gondii* tanpa menimbulkan peradangan. Di alat tubuh lainnya, seperti limpa dan hati, parasit ini lebih jarang ditemukan.

Untuk kemudahan dalam penanganan klinis, toksoplasmosis dapat dibagi ke dalam 4 kategori, yaitu : 1). Infeksi pada pasien imunokompeten (didapat/ *acquired*, baru dan kronik); 2). Infeksi pada pasien imunokompromais (didapat dan reaktifitas); 3). Infeksi mata (okular); 4). Infeksi kongenital.

Infeksi Akut pada Pasien Imunokompeten

Pada orang dewasa hanya 10-20% kasus toksoplasmosis yang menunjukkan gejala. Sisanya asimtomatik dan tidak sampai menimbulkan gejala konstitusional. Tersering adalah limfadenopati leher, tetapi mungkin juga didapatkan pembesaran getah bening mulut atau pembesaran satu gugus kelenjar. Kelenjar-kelenjar biasanya terpisah atau tersebar, ukurannya jarang lebih besar dari 3 cm, tidak nyeri, kekenyalannya bervariasi dan tidak bernanah. Adenopati kelenjar mesentrial atau retroperitoneal dapat menyebabkan nyeri abdomen.

Gejala dan tanda-tanda berikutnya yang mungkin dijumpai adalah demam, malaise, keringat malam, nyeri otot, sakit tenggorok, eritema makulopapular, hepatomegali, splenomegali. Gambaran klinis umum seperti yang disebabkan·infeksi virus mungkin juga dijumpai.

Korioretinitis dapat terjadi pada infeksi akut yang baru, biasanya unilateral. Berbeda dengan korioretinitis bilateral pada toksoplasmosis kongenital. Perjalanan penyakit pada pasien yang imunokompeten seperti yang diterangkan terdahulu bersifat membatasi diri (*self limiting*). Gejala-gejala bila ada, menghilang dalam beberapa minggu atau bulan dan jarang di atas 12 bulan.

Limfadenopati dapat bertambah atau menyusut atau menetap dalam waktu lebih dari satu tahun. Pada orang yang kelihatannya sehat, jarang sekali penyakit ini menjadi terbuka atau meluas mengancam maut. Karena manifestasi klinis toksoplasmosis tidak khas, diagnosis banding limfadenopati yang perlu diperhatikan antara lain tuberkulosis, limfoma, mononukleosis infeksiosa, infeksi virus sitomegalo, penyakit gigitan kucing (*cat bite fever*, tularemia), penyakit cakaran kucing (*cat scratch fever*), sarkoidosis, dan sebagainya.

Toksoplamosis yang melibatkan banyak organ tubuh dapat menyerupai gambaran penyakit hepatitis, miokarditis, polimiositis dengan penyebab lain atau demam berkepanjangan yang tidak diketahui sebabnya (F.U.O). Amat disayangkan bahwa limfadenopati kurang banyak diingat sebagai diagnosis banding, padahal toksoplasmosis merupakan 7-10% dari limfadenopati yang klinis jelas. Titer tes serologi untuk diagnosis toksoplasmosis akut biasanya didapatkan sesudah biopsi kelenjar yang dicurigai sebagai toksoplasmosis.

Infeksi Akut Toksoplasmosis pada Pasien Imunokompromais

Pasien imunokompromais mempunyai risiko tinggi untuk mengidap toksoplasmosis yang berat dan sering fatal akibat infeksi baru maupun reaktifitas. Penyakitnya dapat berkembang dalam berbagai bentuk penyakit susunan saraf pusat seperti ensefalitis, meningoensefalitis atau *space occupiying lesion* (SOL). Selanjutnya dapat pula miokarditis atau pneumonitis, pada transplantasi jantung toksoplasmosis timbul pada pasien seronegatif yang menerima jantung dari donor yang seropositif, dan manifestasinya dapat menyerupai rejeksi organ seperti yang terbukti dengan biopsi endomiokard. Penemuan lain ialah bahwa pasien yang menerima jantung dari donor seropositif menunjukkan titer antibodi IgM dan IgG yang meningkat sesudah transplantasi. Pada pasien dengan transplantasi sumsum tulang, toksoplasmosis timbul sebagai akibat reaktivitas infeksi yang laten.

Pada pasien HIV, manifestasi klinis terjadi bila jumlah limfosit CD4 < 100/ml. Manifestasi klinis yang tersering pada pasien HIV/AIDS adalah ensefalitis. Ensefalitis terjadi pada sekitar 80% kasus. Rabaud et al. menunjukkan bahwa selain otak terdapat beberapa lokasi lain yang sering terkena, yaitu mata (50%), paru-paru (26%), darah tepi (3%), jantung (3%), sumsum tulang (3%), dan kandung kemih (1%).

Pada pasien dengan ET, gejala-gejala yang sering terjadi adalah gangguan mental (75%), defisit neurologik (70%), sakit kepala (50%), demam (45%), tubuh terasa lemah serta gangguan nervus kranialis. Gejala lain yang juga sering terdapat yaitu gejala parkinson, *focal dystonia, rubral tremor*, hemikorea-hemibalismus, dan gangguan pada batang otak. Medula spinalis juga dapat terkena dengan gejala seperti gangguan motorik dan sensorik di daerah tungkai, gangguan berkemih dan defekasi. Onset dari gejala ini biasanya subakut.

Pneumonitis akibat *Toxoplasma gondii* juga makin meningkat akibat kurangnya penggunaan obat antiretroviral serta profilaksis pengobatan toksoplasma pada penderita HIV/AIDS. Pneumonitis ini biasanya terjadi pada pasien dengan gejala AIDS yang sudah lanjut dengan gejala demam yang berkepanjangan dengan batuk dan sesak napas. Gejala klinis tersebut kadang susah dibedakan dengan pneumonia akibat *Pneumocystis carinii* dengan angka kematian sekitar 35% meski sudah diterapi dengan baik.

Gejala lain yang juga sering timbul adalah gangguan pada mata. Biasanya timbul korioretinitis dengan gejala seperti penurunan tajam penglihatan, rasa nyeri pada mata, melihat benda beterbangan, serta fotofobia. Pada pemeriksaan funduskopik terdapat daerah nekrosis yang multifokal atau bilateral. Keterlibatan n. Optikus terjadi pada 10% kasus.

Gejala klinis lain yang jarang timbul pada pasien HIV/AIDS dengan toksoplasmosis yaitu panhipopituari dan diabetes insipidus, gangguan gastrointestinal dengan nyeri perut, asites, serta diare. Gagal hati akut dan gangguan muskuloskeletal juga dapat timbul. Kegagalan multiorgan dapat terjadi dengan manifestasi klinis gagal napas akut serta gangguan hemodinamik yang menyerupai syok sepsis.

Pada pemeriksaan fisik biasanya ditemukan pembesaran KGB yang kenyal, tidak nyeri, berkonfluens, dan paling sering timbul di daerah servikal. Pemeriksaan fisik lain biasanya menunjukkan *low grade fever*, hepato-splenomegali dan timbul *rash* pada kulit. Pada pemeriksaan funduskopik menunjukkan *multiple yellowish white*, bercak menyerupai wol dengan batas yang tidak jelas di daerah kutub posterior. Pada ET pemeriksaan fisik yang mendukung adalah gangguan status mental, kejang, kelemahan otot, gangggguan nervus kranialis, tanda-tanda gangguan serebelum, meningismus, serta *movement disorder*.

Sebenarnya dalam klinik dewasa, toksoplasmosis ini sangat *underdiagnosed* pada pasien-pasien imunokompromais. Hal ini terlihat dari banyaknya kasus-kasus yang terdiagnosis pada beberapa institusi, besarnya jumlah kasus positif pada laporan-laporan otopsi, dan dari persentase toksoplasma yang non spesifik dan beraneka ragam ini. Infeksi akut susunan saraf pusat harus dibedakan dengan meningoensefalitis oleh penyebab lainnya seperti herpes simpleks, fungus dan tuberkulosis, abses otak, lupus, dan sebagainya. Pada pasien imunokompromais, bila ditemukan pleiositosis mononuklear dengan kadar protein tinggi, tidak adanya tanda-tanda bakteri atau fungus perlu dipertimbangkan adanya toksoplasmosis.

Toksoplasmosis Mata pada Orang Dewasa

Infeksi toksoplasma menyebabkan korioretinitis. Bagian terbesar kasus-kasus korioretinitis ini merupakan akibat infeksi kongenital. Pasien-pasien ini biasanya tidak menunjukkan gejala-gejala sampai usia lanjut. Korioretinitis pada infeksi baru bersifat khas unilateral, sedang korioretinitis yang terdiagnosis waktu lahir khasnya bilateral. Gejala-gejala korioretinitis akut adalah : penglihatan kabur, skotoma, nyeri, fotofobia dan epifora. Gangguan atau kehilangan sentral terjadi bila terkena makula. Dengan membaiknya peradangan, visus pun membaik, namun sering tidak sempurna. Panuveitis dapat menyertai korioretinitis. Papilitis dapat ditemukan apabila ada kelainan susunan saraf pusat yang jelas. Diagnosis banding adalah tuberkulosis, sifilis, lepra, atau histoplasmosis.

Infeksi Kongenital

Toksoplasmosis yang didapat dalam kehamilan dapat bersifat asimtomatik atau dapat memberikan gejala setelah lahir. Risiko toksoplasmosis kongenital bergantung pada saat didapatnya infeksi akut ibu. Transmisi *T. gondii* meningkat seiring dengan usia kehamilan (15-25% dalam trimester I, 30-54% dalam trimester II, 60-65% dalam trimester III). Sebaliknya, derajat keparahan penyakit kongenital meningkat jika infeksi terjadi pada awal kehamilan. Tanda-tanda infeksi saat persalinan ditemukan pada 21-28% dari mereka yang terinfeksi pada trimester II, dan kurang dari 11% pada trimester III. Ringkasnya, 10% mengalami infeksi berat.

Manifestasi klinis toksoplasmosis kongenital termasuk strabismus, korioretinitis, ensefalitis, mikrosefalus, hidrosefalus, retardasi psikomotor, kejang, anemia, ikterus, hipotermia, trombositopenia, diare, dan pneumonitis. Trias karakteristik yang terdiri dari hidrosefalus, kalsifikasi serebral, dan korioretinitis berakibat retardasi mental, epilepsi, dan gangguan penglihatan. Hal ini merupakan bentuk ekstrim dan paling berat dari penyakit ini.

Korioretinitis pada pasien imunokompeten hampir selalu akibat sekunder dari infeksi kongenital. Diperkirakan 2/3 individu dengan infeksi kongenital asimtomatik mengalami korioretinitis dalam hidupnya (biasanya dalam 4 dekade). Lebih dari 30% mengalami relaps setelah terapi.

DIAGNOSIS

Diagnosis toksoplasmosis akut dapat dipastikan bila menemukan takizoit dalam biopsi otak atau sumsum tulang, cairan serebrospinal dan ventrikel. Tetapi dengan cara lapusan yang biasa takizoit sukar ditemukan dalam spesimen ini. Isolasi parasit dapat dilakukan dengan inokulasi pada mencit, tetapi hal ini memerlukan waktu lama. Isolasi parasit dari cairan badan menunjukkan adanya infeksi akut, tetapi isolasi dari jaringan hanya menunjukkan adanya kista dan tidak memastikan adanya infeksi akut.

Tes serologi dapat menunjang diagnosis toksoplasmosis. Tes yang dapat dipakai adalah tes warna Sabin Feldman (*Sabin-Feldman dye test*) dan tes hemaglutinasi tidak langsung (IHA), untuk deteksi antibodi IgG, tes anti *T. gondii* fluoresen tidak langsung (IFA), dan tes ELISA untuk deteksi antibodi IgG dan IgM. Tes Sabin-Feldman didasarkan oleh rupturnya *T. gondii* yang hidup dengan antibodi spesifik dan komplemen di dalam serum yang diperiksa. Pemeriksaan ini masih merupakan rujukan pemeriksaan serologi. Hasil serologi menjadi positif dalam 2 minggu setelah infeksi, dan menurun setelah 1-2 tahun.

Serologi IgG banyak digunakan untuk infeksi lama. Awalnya IgM muncul terlebih dahulu sebelum IgG, kemudian menurun cepat, dan merupakan petanda infeksi dini. Pada kasus limfadenopati toksoplasmosis, 90% di antaranya memiliki IgM positif saat diperiksa dalam 4 bulan setelah onset limfadenopati. 22% di antaranya tetap positif saat diperiksa lebih dari 12 tahun setelah onset. Pada beberapa kasus, IgM reaktif tidak dapat terdeteksi. *Anti-IgE immunosorbent agglutination assay* diduga merupakan pemeriksaan yang lebih akurat untuk mendeteksi toksoplasmosis akut. Namun, pemeriksaan ini masih perlu penelitian lebih lanjut.

Pemeriksaan CT *Scan* otak pada pasien dengan ensefalitis toksoplasma (ET) menunjukkan gambaran menyerupai cincin yang multipel pada 70-80% kasus. Pada pasien dengan AIDS yang telah terdeteksi dengan IgG *Toxoplasma gondii* dan gambaran cincin yang multipel pada CT Scan sekitar 80% merupakan TE. Lesi tersebut terutama berada pada ganglia basal dan *corticomedullary junction*.

MRI merupakan prosedur diagnostik yang lebih baik dari CT *Scan* dan sering menunjukkan lesi-lesi yang tidak terdeteksi dengan CT *Scan*. Oleh karena itu MRI merupakan prosedur baku bila memungkinkan terutama bila pada CT *Scan* menunjukkan gambaran lesi tunggal. Namun gambaran yang terdapat pada MRI dan CT *Scan* tidak patognomonik untuk ET. Salah satu diagnosis banding yang penting adalah limfoma dengan lesi multipel pada 40% kasus.

Penggunaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dalam mendeteksi *Toxoplasma gondii* telah digunakan dewasa ini. Dengan teknik ini dapat dibuat diagnosis dini yang cepat dan tepat untuk toksoplasmosis kongenital prenatal dan postnatal dan infeksi toksoplasmosis akut pada wanita hamil dan penderita imunokompromais. Spesimen tubuh yang digunakan adalah cairan tubuh termasuk cairan serebrospinal, cairan amnion, dan darah. Jose E Vidal et al mendapatkan bahwa PCR memiliki sensitivitas yang tinggi yaitu 100% dengan spesifitas 94,4%. Lamoril J et al menunjukkan bahwa PCR memiliki spesifitas yang rendah (16%) bila bahan yang diambil berasal dari darah. PCR juga menjadi negatif apabila sebelum dilakukan PCR pasien telah diberikan pengobatan.

PENATALAKSANAAN

Obat-obat yang dipakai sampai saat ini hanya membunuh bentuk takizoit *T. gondii* dan tidak membasmi bentuk kistanya, sehingga obat-obat ini dapat memberantas infeksi akut, tetapi tidak dapat menghilangkan infeksi menahun, yang dapat menjadi aktif kembali.

Pirimetamin dan sulfonamid bekerja secara sinergistik, maka dipakai sebagai kombinasi selama 3 minggu atau sebulan. Pirimetamin menekan hemopoiesis dan dapat menyebabkan trombositopenia dan leukopenia. Untuk mencegah efek sampingan ini, dapat ditambahkan asam folinik atau ragi. Pirimetamin bersifat teratogenik, maka obat ini tidak dianjurkan untuk wanita hamil.

Pirimetamin diberikan dengan dosis 50-75 mg sehari untuk dewasa selam 3 hari dan kemudian dikurangi menjadi 25 mg sehari (0,5-1 mg/kgBB/hari) selama beberapa minggu pada penyakit berat. Karena *half-life*nya adalah 4-5 hari, pirimetamin dapat diberikan 2 kali/hari atau 3-4 kali sekali. Asam folinik diberikan 2-4 mg sehari. Sulfonamide dapat menyebabkan trombositopenia dan hematuria, diberikan dengan dosis 50-100 mg/kgBB/hari selama beberapa minggu atau bulan.

Spiramisin adalah antibiotika makrolid, yang tidak menembus plasenta, tetapi ditemukan dengan konsentrasi tinggi di plasenta. Spiramisin diberikan dengan dosis 100 mg/kgBB/hari selama 30-45 hari. Obat ini dapat diberikan pada wanita hamil yang mendapat infeksi primer, sebagai obat profilaktik untuk mencegah transmisi *T. gondii* ke janin dalam kandungannya.

Klindamisin efektif untuk pengobatan toksoplasmosis, tetapi dapat menyebabkan kolitis pseudomembranosa atau kolitis ulserativa, maka tidak dianjurkan untuk pengobatan rutin pada bayi dan wanita hamil. Kortikosteroid digunakan untuk mengurangi peradangan pada mata, tetapi tidak dapat diberikan sebagai obat tunggal.

Obat makrolid lain yang efektif terhadap T. gondii adalah klaritromisin dan azitromisin yang diberikan bersama pirimetamin pada penderita AIDS dengan ensefalitis toksoplasma. Obat yang baru adalah hidroksinaftokuinon (atovaquone) yang bila dikombinasi dengan sulfadiazin atau obat lain yang aktif terhadap *T. gondii*, dapat membunuh kista jaringan pada mencit. Tetapi hasil penelitian pada manusia masih ditunggu. Toksoplasmosis akuisita yang asimtomatik tidak perlu diberikan pengobatan. Penderita imunokompromais (AIDS, keganasan) yang terjangkit toksoplasmosis akut harus diberi pengobatan.

Infeksi pada Kehamilan dan Kongenital

Pada toksoplasmosis kehamilan, pengobatan dapat ditujukan untuk ibu, janin, atau bayi baru lahir. Spiramisin merupakan antibiotik makrolid yang terkonsentrasi di plasenta, sehingga mengurangi infeksi plasenta sebesar 60%. Obat ini tidak secara terus-menerus melalui barier plasenta dan digunakan untuk mengurangi transmisi vertikal. Spiramisin 3 g/hari dalam dosis terbagi 3 selama 3 minggu diberikan pada wanita hamil yang mengalami infeksi akut sejak diagnosis ditegakkan hingga kelahiran, kecuali terbukti terjadi infeksi pada janin. Pada kasus demikian, regimen terapi diubah ke sulfadiazin 4 g dan pirimetamin 25 mg, serta asam folat 15 mg/hari hingga persalinan. Risiko mengidap penyakit serius pada kehamilan dini membawa risiko efek teratogenik antifolat. Semua bayi baru lahir yang terinfeksi harus mendapat pengobatan anti *T. gondii* (sulfadiazin 50 mg/kg 2 kali per hari dan pirimetamin 1 mg/kgBB/hari, serta asam folat 5 mg/kgBB/hari selama sedikitnya 6 bulan). Belum ada pengobatan yang menurunkan angka kejadian korioretinitis.

Untuk memastikan terjadinya infeksi janin, diperlukan pemeriksaan USG dan cairan amnion untuk pemeriksaan PCR dan kultur *T. gondii*. Pengambilan darah janin dengan kordosentesis telah sering digunakan untuk mendeteksi antibodi janin dan kultur *T. gondii*. Pengakhiran kehamilan biasanya ditawarkan pada wanita dengan serokonversi dalam 8 minggu pertama kehamilan dan mereka yang mengalami infeksi dalam 22 minggu pertama jika infeksi janin terbukti. Pendekatan yang lebih konservatif untuk menganjurkan aborsi adalah hanya jika pada USG didapat hidrosefalus, meski hanya kasus dalam presentasi kecil mengalami gangguan neurologik pada saat lahir.

Infeksi pada Pasien Imunokompromais

Pasien AIDS harus diterapi untuk toksoplasmosisnya, karena pada pasien imunokompromais infeksi dapat menjadi fatal bila tidak diobati. Regimen untuk pasien dengan ensefalitis adalah pirimetamin (dosis awal 200 mg, lanjutan 50-75 mg/hari) dan sulfadiazin (4-6 g/hari dosis terbagi 4) selama 4-6 minggu sampai tampak perbaikan radiologik. Leucovorin (calcium folinate, 10-15 mg/hari) diberikan untuk pencegahan toksisitas sumsum tulang berkaitan dengan pirimetamin. Baik pirimetamin maupun sulfadiazin melewati sawar darah-otak. Komplikasi obat ini antara lain gangguan hematologik, kristaluria, hematuria, batu ginjal radiolusen, dan nefrotoksisitas.

Pirimetamin dan sulfadiazin hanya aktif untuk takizoit, sehingga pada pasien imunokompromais terapi awal harus diberikan selama 4-6 minggu. Mereka juga harus mendapat terapi supresif seumur hidup dengan pirimetamin (25-50 mg/hari) dan sulfadiazin (2-4 g/hari). Jika sulfadiazin tidak dapat ditoleransi, kombinasi pirimetamin (75 mg/hari) dan klindamisin (450 mg 3 kali per hari) dapat digunakan.

Dapsone (diaminodiphenylsulfone) merupakan alternatif efektif pengganti sulfadiazin karena memiliki waktu paruh lebih lama dan berkurangnya toksisitas. Spiramisin diberikan untuk mengurangi transmisi plasenta. Klindamisin diabsorbsi baik oleh saluran cerna dan kadar puncak dalam serum tercapai 1-2 jam setelah pemberian. Kombinasi pirimetamin oral (25-75 mg/hari) beserta klindamisin intravena (1200-4800 mg/hari) terbukti efektif untuk pasien AIDS dengan ensefalitis toksoplasmosis. Efek samping klindamisin termasuk mual, muntah, netropenia, ruam, dan kolitis pseudomembranosa.

Penelitian menunjukkan bahwa makrolid tunggal tidak efektif, namun kombinasi pirimetamin dan klaritromisin tampaknya efektif. Atovaquone (750 mg 3-4 kali per hari) merupakan pilihan bagi mereka yang intoleransi obat lain. Glukokortikoid dapat digunakan untuk terapi edema intraserebral. Antikonvulsan kadang diperlukan untuk mengatasi kejang, namun harus diperhatikan interaksi potensial antara sulfadiazin dan fenitoin. Regimen kotrimoksazol atau dapson beserta pirimetamin dengan leukovorin dapat mencegah perkembangan ensefalitis pada pasien HIV dengan seropositif *T. gondii* setelah jumlah limfosit CD4 berkurang hingga mencapai 100/ul.

PENCEGAHAN

Toksoplasmosis dapat dicegah di tiga tingkatan yang berbeda:

- pencegahan infeksi primer
- pencegahan transmisi vertikal dalam penyakit kongenital
- pencegahan penyakit pada individu yang imunokompromais

Untuk mencegah infeksi primer, pajanan parasit dapat dikurangi dengan edukasi kesehatan. Faktor risiko utama adalah makan daging belum matang (jarang) dan hidup bersama kucing. Kista jaringan dalam daging tidak infektif lagi bila sudah dipanaskan sampai 66°C atau diasap. Setelah memegang daging mentah (jagal, tukang masak), sebaiknya tangan dicuci bersih dengan sabun. Makanan harus ditutup rapat supaya tidak dijamah lalat atau lipas. Sayur-mayur sebagai lalap harus dicuci bersih atau dimasak. Kucing peliharaan sebaiknya diberi makanan matang dan dicegah berburu tikus dan burung.

Saat ini belum tersedia vaksin untuk mencegah toksoplasmosis. Imunitas maternal akibat toksoplasmosis yang diturunkan sebelum terjadi konsepsi melindungi janin dari infeksi. Pasien imunokompromais yang merdapat kotrimoksazol sebagai profilaksis untuk infeksi pneumosistis juga terlindungi dari toksoplasmosis.

Serologi IgG untuk *T. gondii* harus dilakukan pasien sebelum dilakukannya transplantasi organ. Transplantasi organ padat dari donor seropositif ke resipien seronegatif harus dihindari. Jika transplantasi seperti itu dilakukan, maka resipien harus mendapat terapi anti *T. gondii* setidaknya selama 2 bulan.

Individu dengan HIV dan yang memiliki seronegatif harus dihindari dari pajanan dengan parasit. Skrining maternal masih merupakan kontroversi. Skrining serologik ditujukan untuk mendeteksi infeksi maternal akut. Namun, kadang sulit untuk menentukan apakah benar terjadi infeksi maternal akut dan janin. Saat diagnosis infeksi akut ditegakkan pada wanita hamil, terapi anti *T. gondii* dan pemeriksaan lanjutan atas kemungkinan infeksi pada janin diberikan, dan aborsi ditawarkan.

PROGNOSIS

Toksoplasma akut untuk pasien imunokompeten mempunyai prognosis yang baik. Toksoplasmosis pada bayi dan janin dapat berkembang menjadi retinokoroiditis. Toksoplasmosis kronik asimtomatik dengan titer antibodi yang persisten, umumnya mempunyai prognosis yang baik dan berhubungan erat dengan imunitas seseorang. Toksoplasmosis pada pasien imunodefisiensi mempunyai prognosis yang buruk.

REFERENSI

Carlos S Subauste. Toxoplasmosis and HIV. University of Cincinnati College of Medicine. HIV Insite. Knowledge Base Chapter.January. 2004. Diakses dari www.hivinside.com pada tanggal 16 September 2005.

Cohen O, Weissman D, Fauci AS. The immunopathogenesis of HIV infection. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999:1455-509.

Ezpinosa, Luis. Toxoplasmosis. In : HIV/AIDS Primary Guide. Florida/Carribean AIDS Education and Training Center. Florida. USA. 2005; Chapter 11-section 6.

Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus (HIV): AIDS and Related disorders. In: Braunwald, et.al (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 1852-913.

Frenkel JK. Toxoplasmosis. Hunter's London, WB Saunders. 7 th ed 1991: 200-2

Ganda Husada S, Sutanto I. Kumpulan makalah Simposium Toxoplasmosis. 1990.

Gandahusada S. Toxoplasma gondii. Dalam: Parasitologi Kedokteran. Edisi ketiga. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2000: 153-61.

Jones JL, Hanson DL,Dworkin MS. Survailance for AIDS-defining Oportunistic Illnesses,1992-1997. MMWR CDC Surveill

Summ. 1999. Apr;48(2):1-22.

Jose E Vidal, Fabio A Colombo, Roberto Foccacia. PCR Assay Using Cerebrospinal fluid for Diagnosis of Cerebral Toxoplasmosis in Brazilian AIDS Patient. Journal of Clinical Microbiology. October 2004. Vol. 42, No 10; p4765-8.

Juwono R. Perkembangan diagnosis dan indikasi pengobatan toksoplasmosis. Dalam Jotas : Alkatiri J, Akil Ham ed : Naskah Lengkap KOPAPDI VII jilid III. Ujung Pandang, Agustus 1987.p. 124-32.

Kasper LH. Toxoplasma Infection. In: Braunwald, et.al (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 1222-6.

Lamoril J, Molina JM. Detection by PCR of Toxoplasma gondii in blood in the Diagnosis of Cerebral Toxoplasmosis in Patients with AIDS. Journal Clinical Pathology. January. 1996. 49(1):89-92.

Mathew MJ, Chandy MJ. Central nervous system toxoplasmosis in acquired immunodeficincy syndrome : An emerging disease in India. Neurol India 1999; 47:182-7.

Mcleod R. Remington, JS. Dalam : Harrison's Principles of Internal Medicine 11th edition. New York. Mc. Grawhill. 1988 : 791-7

Nelwan RHH, Kusharyono, Daldiyono, Soemarsono. Toxoplasmosis in Indonesia. Acta Med. Indones. 1975; 36.

Nicole and Manceauk. Toxoplasma. Dalam : Manson's Tropical Disease. Ed Balliere-Tindal London, 17 th edition. 1980; 148-52, 886-7.

Rabaud C, May T, Amiel C. Extracerebral Toxoplasmosis in Patients Infected with HIV. A French National Survey. Baltimore. 1994. November;73(6) :306-14.

Remington JS and Desmonts GS. Toxoplasmosis. Dalam Proc. Symposium Bio Merieuk. Ed. Rhone-Puollenc, 187-201.

Spicer WJ. Sporozoa. In: Clinical Bacteriology, Mycology and Parasitology. London: Churchill Livingstone; 2000.p. 72-3.

83

LEPTOSPIROSIS

Umar Zein

DEFINISI

Leptospirosis adalah suatu penyakit zoonosis yang disebabkan oleh mikro organisme *Leptospira interogans* tanpa memandang bentuk spesifik serotipenya. Penyakit ini pertama sekali dikemukakan oleh Weil pada tahun 1886 yang membedakan penyakit yang disertai dengan ikterus ini dengan penyakit lain yang juga menyebabkan ikterus. Bentuk yang beratnya dikenal sebagai *Weil's disease*. Penyakit ini dikenal dengan berbagai nama seperti *mud fever, slime fever, swamp fever, autumnal fever, infectious jaundice, field fever, cane cutter fever* dan lain-lain.

Leptospirosis acapkali luput didiagnosa karena gejala klinis tidak spesifik, dan sulit dilakukan konfirmasi diagnosa tanpa uji laboratorium. Kejadian luar biasa leptospirosis dalam dekade terakhir di beberapa negara telah menjadikan leptospirosis sebagai salah satu penyakit yang termasuk *the emerging infectious diseases.*

ETIOLOGI

Leptospirosis disebabkan oleh genus leptospira, famili *treponemataceae*, suatu mikroorganisme *spirochaeta*. Ciri khas organisme ini yakni berbelit, tipis, fleksibel, panjangnya 5-15 um, dengan spiral yang sangat halus, lebarnya 0,1 – 0,2 um (Gambar 1). Salah satu ujung organisme sering membengkak, membentuk suatu kait. Terdapat gerak rotasi aktif, tetapi tidak ditemukan adanya flagella. *Spirochaeta* ini demikian halus sehingga dalam mikroskop lapangan gelap hanya dapat terlihat sebagai rantai kokus kecil – kecil. Dengan pemeriksaan lapangan redup pada mikroskop biasa morfologi leptospira secara umum dapat dilihat. Untuk mengamati lebih jelas gerakan leptospira digunakan mikroskop lapangan gelap (*darkfield microscope*). Leptospira membutuhkan media dan kondisi yang khusus untuk tumbuh dan mungkin membutuhkan waktu berminggu-minggu untuk membuat kultur yang positif. Dengan medium Fletcher's dapat tumbuh dengan baik sebagai obligat aerob.

Gambar 1. Leptospira

Secara sederhana, genus leptospira terdiri atas dua spesies : *L.interrogans* yang patogen dan *L. biflexa* yang non patogen/ saprofit. Tujuh spesies dari leptospira patogen sekarang ini telah diketahui dasar ikatan DNA-nya, namun lebih praktis dalam klinik dan epidemiologi menggunakan klasifikasi yang didasarkan atas perbedaan serologis. Spesies *L. interrogans* dibagi menjadi beberapa serogrup dan serogrup ini dibagi menjadi banyak serovar menurut komposisi antigennya. Saat ini telah ditemukan lebih dari 250 serovar yang tergabung dalam 23 serogrup. Beberapa serovar *L. interrogans* yang dapat menginfeksi manusia di antaranya adalah: *L. icterohaemorrhagiae, L. canicola, L. pomona, L. grippothyphosa, L. javanica, L. celledoni, L. ballum, L. pyrogenes, L. automnalis, L. hebdomadis, L. bataviae, L. tarassovi, L. panama, L. andamana, L. shermani, L. ranarum, L. bufonis, L. copenhageni, L. australis, L. cynopteri* dan lain-lain.

Menurut beberapa peneliti, yang tersering menginfeksi manusia ialah *L. icterohaemorrhagica* dengan reservoar tikus, *L. canicola* dengan reservoar anjing dan *L. pomona* dengan reservoar sapi dan babi.

EPIDEMIOLOGI

Leptospirosis tersebar di seluruh dunia, disemua benua kecuali benua Antartika, namun terbanyak didapati didaerah tropis. Leptospira bisa terdapat pada binatang piaraan seperti anjing, babi, lembu, kuda, kucing, marmut atau binatang-binatang pengerat lainnya seperti tupai, musang, kelelawar, dan lain sebagainya. Di dalam tubuh binatang tersebut, leptospira hidup di dalam ginjal/ air kemihnya. Tikus merupakan vektor yang utama dari *L. icterohaemorrhagica* penyebab leptospirosis pada manusia. Dalam tubuh tikus, leptospira akan menetap dan membentuk koloni serta berkembang biak di dalam epitel tubulus ginjal tikus dan secara terus menerus dan ikut mengalir dalam filtrat urine. Penyakit ini bersifat musiman, di daerah beriklim sedang masa puncak insidens dijumpai pada musim panas dan musim gugur karena temperatur adalah faktor yang mempengaruhi kelangsungan hidup leptospira, sedangkan didaerah tropis insidens tertinggi terjadi selama musim hujan.

Leptospirosis mengenai paling kurang 160 spesies mamalia. Ada berbagai jenis pejamu dari leptospira, mulai dari mamalia yang berukuran kecil di mana manusia dapat kontak dengannya, misalnya landak, kelinci, tikus sawah, tikus rumah, tupai, musang, sampai dengan reptil (berbagai jenis katak dan ular), babi, sapi, kucing,dan anjing. Binatang pengerat terutama tikus merupakan reservoar paling banyak. Leptospira membentuk hubungan simbiosis dengan pejamunya dan dapat menetap dalam tubulus renalis selama berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun. Beberapa serovar berhubungan dengan binatang tertentu, seperti *L. icterohaemoragiae/ copenhageni* dengan tikus, *L. grippotyphosa* dengan voles (sejenis tikus), *L. hardjo* dengan sapi, *L. canicola* dengan anjing dan *L. pomona* dengan babi.

International Leptospirosis Society menyatakan Indonesia sebagai negara dengan insidens leptospirosis tinggi dan peringkat ketiga di dunia untuk mortalitas.

Di Indonesia Leptospirosis ditemukan di DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, Lampung, Sumatera Selatan, Bengkulu, Riau, Sumatera Barat, Sumatera Utara, Bali, NTB, Sulawesi Selatan, Sulawesi Utara, Kalimantan Timur, dan Kalimantan Barat. Pada kejadian banjir besar di Jakarta tahun 2002, dilaporkan lebih dari seratus kasus leptospirosis dengan 20 kematian.

Salah satu kendala dalam menangani leptospirosis berupa kesulitan dalam melakukan diagnostik awal. Sementara dengan pemeriksaan sederhana memakai mikroskop biasa dapat dideteksi adanya gerakan leptospira dalam urine. Diagnostik pasti ditegakkan dengan ditemukannya leptospira pada darah atau urine atau ditemukannya hasil serologi positip. Untuk dapat berkembang biaknya leptospira memerlukan lingkungan optimal serta tergantung pada suhu yang lembab, hangat, PH air/tanah yang netral, dimana kondisi ini ditemukan sepanjang tahun di daerah tropis.

PENULARAN

Manusia dapat terinfeksi melalui kontak dengan air, atau tanah, lumpur yang telah terkontaminasi oleh urine binatang yang telah terinfeksi leptospira. Infeksi tersebut terjadi jika terjadi luka/erosi pada kulit ataupun selaput lendir. Air tergenang atau mengalir lambat yang terkontaminasi urin binatang infeksius memainkan peranan dalam penularan penyakit ini, bahkan air yang deraspun dapat berperan. Kadang-kadang penyakit ini terjadi akibat gigitan binatang yang sebelumnya terinfeksi leptospira, atau kontak dengan kultur leptospira di laboratorium. Ekspos yang lama pada genangan air yang terkontaminasi terhadap kulit yang utuh juga dapat menularkan leprospira. Orang-orang yang mempunyai risiko tinggi mendapat penyakit ini adalah pekerja-pekerja di sawah, pertanian, perkebunan, peternakan, pekerja tambang, pekerja di rumah potong hewan atau orang-orang yang mengadakan perkemahan di hutan, dokter hewan. Faktor risiko tertular leptospirosis terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Risiko Penularan Leptospirosis

Kelompok Pekerjaan	Kelompok Aktivitas	Kelompok Lingkungan
Petani dan peternak Tukang potong hewan Penangkap/penjerat hewan Dokter/Mantri Hewan Penebang kayu Pekerja selokan Pekerja perkebunan	Berenang di sungai Bersampan Kemping Berburu Kegiatan di hutan	Anjing piaraan Ternak Genangan air hujan Lingkungan tikus Banjir

PATOGENESIS

Leptospira masuk kedalam tubuh melalui kulit atau selaput lendir, memasuki aliran darah dan berkembang, lalu menyebar secara luas ke jaringan tubuh. Kemudian terjadi respon imunologi baik secara selular maupun humoral sehingga infeksi ini dapat ditekan dan terbentuk antibodi spesifik. walaupun demikian beberapa organisme ini masih bertahan pada daerah yang terisolasi secara imunologi seperti di dalam ginjal di mana sebagian mikro organisme akan mencapai *convoluted tubules,* bertahan disana dan dilepaskan melalui urin. Leptospira dapat dijumpai dalam air kemih sekitar 8 hari sampai beberapa minggu setelah infeksi dan sampai berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun kemudian. Leptospira dapat dihilangkan dengan fagositosis dan mekanisme humoral. Kuman ini dengan cepat lenyap dari darah setelah terbentuknya agglutinin. Setelah fase leptospiremia 4-7 hari, mikroorganisme hanya dapat ditemukan dalam jaringan ginjal dan okuler. Leptospiruria berlangsung 1-4 minggu

Tiga mekanisme yang terlibat pada patogenese leptospirosis : invasi bakteri langsung, faktor inflamasi non spesifik, dan reaksi imunologi.

PATOLOGI

Dalam perjalanan pada fase leptospiremia, leptospira melepaskan toksin yang bertanggung jawab atas terjadinya keadaan patologi pada beberapa organ. Lesi yang muncul terjadi karena kerusakan pada lapisan endotel kapiler. Pada leptospirosis terdapat perbedaan antara derajat gangguan fungsi organ dengan kerusakan secara histologik. Pada leptospirosis lesi histologis yang ringan ditemukan pada ginjal dan hati pasien dengan kelainan fungsional yang nyata dari organ tersebut. Perbedaan ini menunjukkan bahwa kerusakan bukan pada struktur organ. Lesi inflamasi menunjukkan edema dan infiltrasi sel monosit, limfosit dan sel plasma. Pada kasus yang berat terjadi kerusakan kapiler dengan perdarahan yang luas dan disfungsi hepatoselular dengan retensi bilier. Selain di ginjal leptospira juga dapat bertahan pada otak dan mata. Leptospira dapat masuk kedalam cairan serebrospinalis pada fase leptospiremia. Hal ini akan menyebabkan meningitis yang merupakan gangguan neurologi terbanyak yang terjadi sebagai komplikasi leptospirosis. Organ-organ yang sering dikenai leptospira adalah ginjal, hati, otot dan pembuluh darah. Kelainan spesifik pada organ :

Ginjal. Interstitial nefritis dengan infiltrasi sel mononuklear merupakan bentuk lesi pada leptospirosis yang dapat terjadi tanpa gangguan fungsi ginjal. Gagal ginjal terjadi akibat tubular nekrosis akut. Adanya peranan nefrotoksin, reaksi imunologis, iskemia ginjal, hemolisis dan invasi langsung mikroorganisme juga berperan menimbulkan kerusakan ginjal.

Hati. Hati menunjukkan nekrosis sentilobuler fokal dengan infiltrasi sel limfosit fokal dan proliferasi sel Kupfer dengan kolestatis. Pada kasus-kasus yang diotopsi, sebagian ditemukan leptospira dalam hepar. Biasanya organisme ini terdapat diantara sel-sel parenkim.

Jantung. Epikardium, endokardium dan miokardium dapat terlibat. Kelainan miokardium dapat fokal atau difus berupa intersitital edema dengan infiltrasi sel mononuklear dan plasma. Nekrosis berhubungan dengan infiltrasi neutrofil. Dapat terjadi perdarahan fokal pada miokardium dan endokardium

Otot rangka. Pada otot rangka, terjadi perubahan-perubahan berupa lokal nekrotis, vakuolisasi dan kehi angan striata. Nyeri otot yang terjadi pada leptospira disebabkan invasi langsung leptospira. Dapat juga ditemukan antigen leptospira pada otot.

Mata. Leptospira dapat masuk ruang anterior dari mata selama fase leptospiremia dan bertahan beberapa bulan walaupun antibodi yang terbentuk cukup tinggi. Hal ini akan menyebabkan uveitis.

Pembuluh darah. Terjadi perobahan pada pembuluh darah akibat terjadinya vaskulitis yang akan menimbulkan perdarahan. Sering ditemukan perdarahan/peteki pada mukosa, permukaan serosa dan alat-alat viscera dan perdarahan bawah kulit.

Susunan saraf pusat. Leptospira mudah masuk ke dalam cairan serebrospinal (CSS) dan dikaitkan dengan terjadinya meningitis. Meningitis terjadi sewaktu terbentuknya respon antibodi, tidak pada saat memasuki CSS. Diduga bahwa terjadinya meningitis diperantarai oleh mekanisme imunologis. Terjadi penebalan meninges dengan sedikit peningkatan sel mononuklear araknoid. Meningitis yang terjadi adalah meningitis aseptik, biasanya paling sering disebabkan oleh *L. canicola.*

Weil Disease. *Weil disease* adalah leptospirosis berat yang ditandai dengan ikterus, biasanya disertai perdarahan, anemia, azotemia, gangguan kesadaran dan demam tipe kontinua. Penyakit *Weil* ini biasanya terdapat pada 1-6% kasus dengan leptospirosis. Penyebab *Weil disease* adalah serotipe *icterohaemorragica* pernah juga dilaporkan oleh serotipe copenhageni dan bataviae. Gambaran klinis bervariasi berupa gangguan renal, hepatik atau disfungsi vaskular.

GAMBARAN KLINIS

Masa inkubasi 2 -26 hari, biasanya 7 -13 hari dan rata-rata 10 hari. Gambaran klinis dapat dilihat pada **tabel 2.**

Leptospirosis mempunyai 2 fase penyakit yang khas yaitu fase leptospiremia dan fase imun.

Fase Leptospiraemia

Fase ini ditandai dengan adanya leptospira di dalam darah dan cairan serebrospinal, berlangsung secara tiba-tiba

[illegible]

Sering : demam, menggigil, sakit kepala, *meningismus*, anoreksia, mialgia, *conjuctival suffusion*, mual, muntah, nyeri abdomen, ikerus, hepatomegali, ruam kulit, foto pobi

Jarang : pneumonitis, hemoptoe, delirium, perdarahan, diare, edema, splenomegali, artralgia, gagal ginjal, periferal neuritis, pankreatitis, parotitis, epididimidis, hematemesis, asites, miokarditis

dengan gejala awal sakit kepala biasanya di frontal, rasa sakit pada otot yang hebat terutama pada paha, betis dan pinggang disertai nyeri tekan. Mialgia dapat diikuti dengan hiperestesi kulit, demam tinggi yang disertai menggigil, juga didapati mual dengan atau tanpa muntah disertai mencret, bahkan pada sekitar 25% kasus disertai penurunan kesadaran. Pada pemeriksaan keadaan sakit berat, bradikardi relatif, dan ikterus (50%). Pada hari ke 3-4 dapat dijumpai adanya konjungtiva *suffusion* dan fotofobia. Pada kulit dapat dijumpai *rash* yang berbentuk makular, makulopapular atau urtikaria. Kadang–kadang dijumpai splenomegali, hepatomegali, serta limfadenopati. Fase ini berlangsung 4-7 hari. Jika cepat ditangani pasien akan membaik, suhu akan kembali normal, penyembuhan organ–organ yang terlibat dan fungsinya kembali normal 3-6 minggu setelah onset. Pada keadaan sakit yang lebih berat demam turun setelah 7 hari diikuti oleh bebas demam selama 1-3 hari, setelah itu terjadi demam kembali. Keadaan ini disebut fase kedua atau fase imun.

Fase Imun

Fase ini ditandai dengan peningkatan titer antibodi, dapat timbul demam yang mencapai suhu 400 C disertai menggigil dan kelemahan umum. Terdapat rasa sakit yang menyeluruh pada leher, perut dan otot-otot kaki terutama otot betis. Terdapat perdarahan berupa epistaksis, gejala kerusakan pada ginjal dan hati, uremia, ikterik. Perdarahan paling jelas terlihat pada fase ikterik, purpura, *petechiae*, epistaksis, perdarahan gusi merupakan manifestasi perdarahan yang paling sering. *Conjunctiva injection* dan *conjungtival suffusion* dengan ikterus merupakan tanda patognomosis untuk leptospirosis.

Terjadinya meningitis merupakan tanda pada fase ini, walaupun hanya 50% gejala dan tanda meningitis, tetapi pleositosis pada CSS dijumpai pada 50-90% pasien. Tanda-tanda meningeal dapat menetap dalam beberapa minggu, tetapi biasanya menghilang setelah 1-2 hari. Pada fase ini leptospira dapat dijumpai dalam urin.

DIAGNOSIS

Pada umumnya diagnosis awal leptosirosis sulit, karena pasien biasanya datang dengan meningitis, hepatitis, nefritis, pneumonia, influenza, sindroma syok toksik, demam yang tidak diketahui asalnya dan diatetesis hemoragik, bahkan beberapa kasus datang sebagai pankreatitis. Pada anamnesis, penting diketahui tentang riwayat pekerjaan pasien, apakah termasuk kelompok risiko tinggi. Gejala/keluhan didapati demam yang muncul mendadak, sakit kepala terutama di bagian frontal, nyeri otot, mata merah/fotofobia, mual atau muntah. Pada pemeriksaan fisik dijumpai demam, bradikardia, nyeri tekan otot, hepatomegali dan lain-lain. Pada pemeriksaan laboratorium darah rutin bisa dijumpai lekositosis, normal atau sedikit menurun disertai gambaran neutrofilia dan laju endap darah yang meninggi. Pada urin dijumpai protein uria, leukosituria dan torak (cast). Bila organ hati terlibat, bilirubin direk meningkat tanpa peningkatan transaminase. BUN, ureum dan kreatinin juga bisa meninggi bila terjadi komplikasi pada ginjal.Trombositopenia terdapat pada 50% kasus. Diagnosa pasti dengan isolasi leptospira dari cairan tubuh dan serologi.

Kultur. Dengan mengambil spesimen dari darah atau CCS segera pada awal gejala. Dianjurkan untuk melakukan kultur ganda dan mengambil spesimen pada fase leptospiremia serta belum diberi antibiotik. Kultur urine diambil setelah 2-4 minggu onset penyakit. Pada spesimen yang terkontaminasi, inokulasi hewan dapat digunakan.

Serologi. Jenis uji serologi dapat dilihat pada tabel 3. Pemeriksaan untuk mendeteksi adanya leptospira dengan cepat adalah dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), *silver stain* atau *fluroscent antibody stain*, dan mikroskop lapangan gelap.

Tabel 3. Jenis Uji Serologi pada Leptospirosis

***Microscopic Agglutination Test* (MAT)**	***Macroscopic Slide Agglutination Test* (MSAT)**
Uji carik celup : - *Lepto Dipstick*	*Enzyme linked immunosorbant assay* (ELISA)
- *LeptoTek Lateral Flow*	*Microcapsule agglutination test*
Aglutinasi lateks kering (*LeptoTek Dry-Dot*)	*Patoc – slide agglutination test* (PSAT)
Indirect fluorescent antibody test (IFAT)	*Sensitized erythrocyte lysis test* (SEL)
Indirect haemagglutination test (IHA)	*Counter immune electrophoresis* (CIE)
Uji aglutinasi lateks	
Complement fixation test (CFT)	

PENGOBATAN

Pengobatan suportif dengan observasi ketat untuk mendeteksi dan mengatasi keadaan dehidrasi, hipotensi, perdarahan dan gagal ginjal sangat penting pada leptospirosis. Gangguan fungsi ginjal umumnya dengan spontan akan membaik dengan membaiknya kondisi pasien. Namun pada beberapa pasien membutuhkan tindakan hemodialisa temporer.

Pemberian antibiotik harus dimulai secepat mungkin, biasanya pemberian dalam 4 hari setelah onset cukup efektif. Berbagai jenis antibiotik pilihan dapat dilihat pada tabel 4. Untuk kasus leptospirosis berat, pemberian intra vena penisilin G, amoksisliin, ampisilin atau eritromisin dapat diberikan. Sedangkan untuk kasus-kasus ringan dapat diberikan antibiotika oral tetrasiklin, doksisiklin, ampisilin atau amoksisilin maupun sefalosforin.

Tabel 4. Pengobatan dan Kemoprofilaksis Leptospirosis

Indikasi	Regimen	Dosis
Leptospirosis ringan	Doksisiklin	2 x 100 mg
	Ampisilin	4 x 500-750 mg
	Amoksisilin	4 x 500 mg
Leptospirosis sedang /berat	Penisilin G	1,5 juta unit /6 jam (i.v)
	Ampisillin	1 gram /6 jam (i.v)
	Amoksisilin	1 gram /6 jam (i.v)
Kemoprofilaksis	Doksisiklin	200 mg /minggu

Sampai saat ini penisilin masih merupakan antibiotika pilihan utama, namun perlu diingat bahwa antibiotika bermanfaat jika leptospira masih di darah (fase leptospiraemia). Pada pemberian penisilin, dapat muncul reaksi Jarisch-Herxherimer 4 sampai 6 jam setelah pemberian intra vena, yang menunjukkan adanya aktivitas anti leptospira. Tindakan suportif diberikan sesuai dengan keparahan penyakit dan komplikasi yang timbul. Keseimbangan cairan, elektrolit dan asam basa diatur sebagaimana pada penanggulangan gagal ginjal secara umum. Kalau terjadi azotemia/uremia berat sebaiknya dilakukan dialisis.

PROGNOSIS

Jika tidak ada ikterus, penyakit jarang fatal. Pada kasus dengan ikterus, angka kematian 5% pada umur di bawah 30 tahun, dan pada usia lanjut mencapai 30-40%.

PENCEGAHAN

Pencegahan leptospirosis khususnya di daerah tropis sangat sulit. Banyaknya hospes perantara dan jenis serotipe sulit untuk dihapuskan. Bagi mereka yang mempunyai risiko tinggi untuk tertular leptospirosis harus diberikan perlindungan berupa pakaian khusus yang dapat melindunginya dari kontak dengan bahan-bahan yang telah terkontaminasi dengan air kemih binatang reservoar. Pemberian doksisiklin 200 mg perminggu dikatakan bermanfaat untuk mengurangi serangan leptospirosis bagi mereka yang mempunyai risiko tinggi dan terpapar dalam waktu singkat. Penelitian terhadap tentara Amerika di hutan Panama selama 3 minggu, ternyata dapat mengurangi serangan leptospirosis dari 4-2% menjadi 0,2%, dan efikasi pencegahan 95%.

Vaksinasi terhadap hewan-hewan tersangka reservoar sudah lama direkomendasikan, tetapi vaksinasi terhadap manusia belum berhasil dilakukan, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN

Leptospirosis adalah suatu penyakit zoonosis yang disebabkan leptospira. Manusia dapat terinfeksi melalui kontak dengan leptospira secara insidental. Gejala klinis yang timbul mulai dari ringan sampai berat bahkan kematian, bila terlambat mendapat pengobatan. Diagnosis dini yang tepat dan penatalaksanaan yang cepat akan mencegah perjalanan penyakit menjadi berat. Pencegahan dini terhadap mereka yang terpapar diharapkan dapat melindungi mereka dari serangan leptospirosis.

REFERENSI

Coleman TJ, Scott G : Leptospirosis, In : Cook G, Zumla A (eds) : Manson's Tropical Diseases, 21 st edition. London: ELST with Saunders; 2003 p. 1165 – 71

Hickey PW : Leptospirosis. eMed J 2002; 3 : S 1-9, .

Speelman P : Leptospirosis. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed, Braunwald E (Eds). New York: McGraw-Hill; 2001.p. 1055-8.

Watt G : Leptospirosis. In Hunter's Tropical Medicine, 7th ed, Strickland GT (Ed). Philadelphia: WB Saunders Co; 1991.p. 317-23.

Watt G, Manaloto C, Hayes CG : Central Nervous System Leptospirosis in the Philippines. SEAJ Trop Med Pub Health 1989;20 : 265-8, .

Douglin CP, Jordan C, Rock R, et al : Risk Factors for Severe Leptospirosis in the Parish of St. Andrew, Barbados. Availble from : http:// www. cdc. gov/ncidod/EID/vol3no1/ douglin.htm.

Soetanto T, Soeroso S, Ningsih S (Editor) :Pedoman Tatalaksana Kasus dan Pemeriksaan Laboratorium Leptospirosis di Rumah Sakit, Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof.DR.Sulianti Saroso, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan, Depkes RI, 2003

Mubin AH, Lawrence G : Pengamatan Gerakan Leptospira dalam Urine dengan Cara Sederhana. J Med Nus 1996; 17 : 72-6, .

Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Review of Medical Microbiology. Ed. 16 (Terjemahan). Jakarta : EGC 1992 : 331 – 33.

Cumberland P, Everard CO, Levett PN : Assesment of the Efficacy of An IgM Elisa and Microscopic Agglutination Test (MAT) in the Diagnosis of Acute Leptospirosis. Am J Trop Med Hyg

1999; 61 : 731-4, .

Widarso, Gasem MH, Purba W, Suharto T, Ganefa S (Editor) : Pedoman Diagnosa dan Penatalaksanaan Kasus Penanggulangan Leptospirosis di Indonesia, Sub Direktorat Zoonosis, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan, Departemen Kesehatan, 2004

Syam AF, Pohan HT, Zulkarnain I. Patogenesis dan Diagnosis Leptospirosis, MKI, 1997 : 47 (12) : 636 - 39.

Widodo DJ. Manifestasi Klinik dan Kematian Penderita Leptospirosis di RSCM dan RS Persahabatan Jakarta tahun 1992 - 1996. Dexa Media, 1998 (11) : 10 - 3.

Zulkarnaen I. Leptospirosis at Dr. Cipto Mangunkusumo and Persahabatan Hospital, Review of 104 cases MJI, 2000 : 9 (4) : 271 - 75.

Gill GV, Beeching NJ : Lecture notes on Tropical Medicine, 5th Edition, Blackwell Science Ltd, Blackwell Publishing Company, Massachusetts, 2004, p.272 - 4

Everard COR, Everard JD. Leptospirosis In : Goldsmith R, Heynemen D (eds). Tropical Medicine and Parasitology. London : PHI Inc; 1992.p. 155 - 9.

Haake DA, Dundoo M, Cader R, et al : Leptospirosis, water sport and chemoprophylaxis, CID, 2002 (34) : 40 - 3.

Bal AE, Gravekamp C, Hartskeerl RA, et al : Detection of Leptospires in urine by PCR for early diagnosis of Leptospirosis, JCM, 1994 (32), No.8.

Lomar AV, Diament D, Torres JR : Leptospirosis in Latin America, IDC of North America, 2000.

Faine S. Leptospira and Leptospirosis. Florida. CRC Press. 1997 : 1 - 17.

Daher E, Dirce M, Zanetta T (eds) : Risk faktor for death and changing pattern in Leptospirosis. Acute renal failure, American J. Europ. Med, 1999 : 630 - 4.

Chaparro S, Montoya JG : Borrelia & Leptospira Species, In Wilson WR, Sande MA (Eds) : Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases, International Edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2001.p.686 -8.

84

TETANUS

Gatoet Ismanoe

PENDAHULUAN

Tetanus adalah penyakit akut yang ditandai oleh kekakuan otot dan spasme, yang diakibatkan oleh toksin dari *Clostridium tetani.*[1] Berasal dari kata Yunani "tetanos" yang berarti "berkontraksi"[2]. Pada luka dimana terdapat keadaan yang anaerob, seperti pada luka yang kotor dan nekrotik, bakteri ini memproduksi tetanospasmin, neurotoksin yang cukup poten. Neurotoksin ini menghambat pengeluaran neurotransmiter inhibisi pada sistem saraf pusat, yeng mengakibatkan kekakuan otot.[1] Sejak jaman dahulu telah ditemukan catatan tentang kasus dimana luka yang berhubungan dengan kekakuan otot, dibuktikan dari catatan Papyrus Edwin Smith (1000 SM) dan catatan Hippocrates (400 SM). Hal ini menandakan bahwa *C.tetani*, sudah lama ada, dan tidak bisa dieradikasi dari bumi. Namun dengan ditemukannya vaksin tetanus, angka kejadian penyakit tetanus dapat ditekan. Program imunisasi yang tidak adekuat dapat mengakibatkan kejadian penyakit tetanus meningkat.[2]

DEFINISI

Tetanus adalah penyakit akut yang ditandai oleh kekakuan otot dan spasme, yang diakibatkan oleh toksin dari *Clostridium tetani.* Tetanus merupakan penyakit yang bisa mengenai banyak orang, tidak mempedulikan umur maupun jenis kelamin. Ada beberapa batasan mengenai penyakit tetanus, khususnya pada neonatus dan maternal. Tetanus pada neonatus dan maternal, biasanya berhubungan erat dengan higiene serta sanitasi saat proses melahirkan [2]. Tetanus didefinisikan sebagai keadaan hipertonia akut atau kontraksi otot yang mengakibatkan nyeri (biasanya pada rahang bawah dan leher) dan spasme otot menyeluruh tanpa penyebab lain, dan terdapat riwayat luka ataupun kecelakaan sebelumnya. Neonatal tetanus didefinisikan sebagai suatu penyakit yang terjadi pada anak yang memiliki kemampuan normal untuk menyusu dan menangis pada 2 hari pertama kehidupannya tapi kehilangan kemampuan ini antara hari ke-3 – 28 serta menjadi kaku dan spasme. Maternal tetanus didefinisikan sebagai tetanus yang terjadi saat kehamilan sampai 6 minggu setelah selesai kehamilan (baik dengan kelahiran maupun abortus) [3]

EPIDEMIOLOGI

Pada negara maju angka kejadian penyakit tetanus kecil, karena angka cakupan imunisasi sudah cukup baik. Namun pada negara yang sedang berkembang, tetanus, masih merupakan masalah kesehatan publik yang sangat besar. Dilaporkan terdapat 1 juta kasus per tahun di seluruh dunia, dengan angka kejadian 18/100.000 penduduk per tahun serta angka kematian 300.000-500.000 pertahun. Sebagian besar kasus pada negara berkembang adalah tetanus neonatorum, namun angka kejadian tetanus pada dewasa juga cukup tinggi. Hal ini mungkin dikarenakan program imunisasi yang tidak adekuat [4]

Data epidemiologi yang bisa dipercaya, mengenai kejadian tetanus di dunia, sulit untuk didapatkan.[3] Hal ini dikarenakan tidak dilaporkannya semua kejadian tetanus, pada sebuah penelitian di Amerika Serikat dilaporkan sebanyak hampir 25% kejadian tetanus tidak dilaporkan.[4]

Angka kejadian tetanus di Indonesia masih cukup tinggi. Pada tahun 1997-2000 di Indonesia, angka kejadian tetanus 1,6-1,8 per 10.000 kelahiran hidup, dengan angka kematian akibat tetanus neonatorum sebesar 7,9%.[7]

ETIOLOGI

C.tetani adalah basillus anaerobik bakteri Gram positif anaerob yang ditemukan di tanah dan kotoran binatang. Berbentuk batang dan memproduksi spora, memberikan gambaran klasik seperti stik drum, meski tidak selalu terlihat.[2] *C.tetani* merupakan bakteri yang motile karena memiliki flagella, dimana menurut antigen flagella nya, dibagi menjadi 11 strain. Namun ke sebelas strain tersebut memproduksi neurotoksin yang sama.[5] Spora yang diproduksi oleh bakteri ini tahan terhadap banyak agen desinfektan baik agen fisik maupun agen kimia. Spora, *C.tetani* dapat bertahan dari air mendidih selama beberapa menit (meski hancur dengan *autoclave* pada suhu 121 °C selama 15-20 menit) [2, 3] (Gambar 1).

Gambar 1. Clostridium tetani, dengan bentukan khas "*drum-stick*" pada bagian bakteri yang berbentuk bulat tersebut spora dari C.tetani dibentuk. (dengan pembesaran mikroskop 3000x). (Sumber: http://www2.cedarcrest.edu/academic/bio/hale/biot_eid/lectures/tetanus-pathogen.html)

Spora atau bakteri masuk ke dalam tubuh melalui luka terbuka. Ketika menempati tempat yang cocok (anaerob) bakteri akan berkembang dan melepaskan toksin tetanus. Dengan konsentrasi sangat rendah, toksin ini dapat mengakibatkan penyakit tetanus (dosis letal minimum adalah 2,5 ng/kg)

Faktor risiko dari tetanus adalah luka terbuka yang sering dalam keadaan anaerob, cocok untuk berkembang biak bakteri *C.tetani*

PATOGENESIS

C.tetani memerlukan tekanan oksigen yang rendah untuk berkembang biak dan bermultiplikasi. Pada keadaan dimana jaringan sehat kaya oksigen, pertumbuhan dan multiplikasi tidak terjadi dan spora dihilangkan oleh fagosit. [2]

C.tetani, memproduksi 2 toksin, tetanospasmin dan tetanolisin. Tetanolisin, tidak berhubungan dengan patogenesis penyakit. Tetanospasmin, atau secara umum disebut toksin tetanus, adalah neurotoksin yang mengakibatkan manifestasi dari penyakit tersebut.

Tetanospasmin adalah protein tunggal dengan berat molekul 150 kDa, yang terbagi menjadi 2 rantai, rantai berat (100 kDa) dan rantai ringan (50 kDa), dihubungkan oleh ikatan disulfida.Toksin ini ditransportasikan secara intra axonal menuju nuklei motorik dari saraf pusat. Sekuensi asam amino dari tetanospasmin ini identik dengan toksin yang dihasilkan *Clostridium botulism*, namun pada *C.botulism*, toksin tidak ditransportasikan ke susunan saraf pusat sehingga memiliki gejala klinis yang berbeda.[2, 3]

Tetanospasmin masuk ke susunan saraf melalui otot dimana terdapat suasana anaerobic yang memungkinkan *C.tetani* untuk hidup dan memproduksi toksin. Lalu setelah masuk ke susunan saraf perifer, toksin akan ditransportasikan secara *retrograde* menuju saraf presinaptik, dimana toksin tersebut bekerja.[2, 3]

Toksin tersebut akan menghambat pelepasan *transmitter* inhibisi dan secara efektif menghambat inhibisi sinyal interneuron. Tapi khususnya toksin tersebut menghambat pengeluaran *Gamma Amino Butyric Acid* (GABA) yang spesifik menginhibisi neuron motorik. Hal tersebut akan mengakibatkan aktivitas tidak teregulasi dari sistem saraf motorik. Selain sistem saraf motorik, sistem saraf otonomik juga terganggu. Peningkatan katekolamine mengakibatkan komplikasi kardiovaskular.[2, 3]

GAMBARAN DAN TANDA KLINIS

Setelah luka terkontaminasi dengan *C.tetani,* terdapat masa inkubasi selama beberapa hari (7-10 hari) sebelum gejala pertama muncul. Gejala yang pertama kali muncul adalah trismus atau rahang yang terkunci.[2, 3]

Tetanus memiliki gejala klinik yang luas dan beragam. Namun dapat dibagi menjadi 4 tipe secara klinik, yaitu tetanus *generalized, localized, cephalic* dan neonatal.[4] Variasi gambaran klinik ini hanya menunjukkan tempat dimana toksin tersebut bekerja, bukan bagaimana toksin tersebut bekerja. Tetanus *generalized* adalah tetanus yang paling sering dijumpai. Gejalanya adalah, trismus, kekakuan otot maseter, punggung serta bahu. Gejala lain, juga bisa didapatkan antara lain opistotonus, posisi dekortikasi, serta ekstensi dari ekstremitas bawah[4] Tetanus *localized* gejalanya meliputi kekakuan dari daerah dimana terdapat luka (hanya sebatas daerah terdapat luka), biasanya ringan, bertahan beberapa bulan, dan sembuh dengan sendirinya. Pasien kadang mengalami kelemahan, kekakuan serta nyeri pada daerah yang terkena tetanus *localized*.

Tetanus *cephalic* meliputi gangguan pada otot yang diperantarai oleh susunan saraf perifer bagian bawah. Biasa terjadi setelah kecelakaan pada daerah wajah dan leher.Sering gejalanya agak membingungkan, seperti disfagia, trismus dan *focal cranial neuropathy.* Namun dengan perjalanan penyakit dapat timbul parese wajah, disfagia serta gangguan pada otot ekstraokular. Pada beberapa kasus tetanus *cephalic* mengakibatkan tetanus *ophthalmologic, supranuclear oculomotor palsy* serta sindroma *Horner*. Tetanus neonatal, biasa terjadi karena proses kebersihan saat melahirkan tidak bersih. Biasa terjadi pada minggu kedua kehidupan, ditandai oleh kelemahan dan ketidakmampuan menyusu, kadang disertai opistotonus. [4] Pada tetanus sering juga disertai gangguan otonomik berupa tekanan darah yang labil (takikardia maupun bradikardia), peningkatan respirasi serta juga hiperpireksia. [2]

DIAGNOSIS

Diagnosis tetanus sudah cukup kuat hanya dengan berdasarkan anamnesis serta pemeriksaan fisik. Pemeriksaan kultur *C.tetani* pada luka, hanya merupakan penunjang diagnosis. Menurut WHO, adanya trismus, atau risus sardonikus atau spasme otot yang nyeri serta biasanya didahului oleh riwayat trauma sudah cukup untuk menegakkan diagnosis [1]

KLASIFIKASI

Menurut derajat keparahannya tetanus dapat dibagi menjadi 4 (menurut klasifikasi Ablet), yaitu ringan, sedang, berat dan sangat berat. (tabel 1)

PENATALAKSANAAN

Manajemen penanganan tetanus secara umum adalah suportif. Strategi utamanya adalah menghambat pelepasan toksin, untuk menetralkan toksin yang belum terikat, meminimalkan efek dari toksin dengan mempertahankan jalan napas yang adekuat.[2]

Penanganan umum, sebisa mungkin tempat perawatan pasien tetanus dipisahkan, sebaiknya ditempatkan pada ruangan khusus. Ruangan yang tenang serta terlindungi dari stimulasi taktil dan suara. Luka yang merupakan sumber infeksi sebaiknya segera dibersihkan.[1]

Imunoterapi : jika memungkinkan berikan tetanus *immunoglobulin* manusia (TIG) 500 unit secara IM atau IV (tergantung sediaan) sesegera mungkin. [1] Pemberian *equine* antitoksin juga bisa untuk menginaktifkan toksin. Pemberian 10.000-20.000 U *equine* antitoksin dosis tunggal secara intramuskular sudah cukup, namun hati-hati reaksi anafilaktoid.[3]

Tabel 1. Klasifikasi Derajat Keparahan Tetanus Berdasar Ablet[3]

Derajat	**Tingkat Keparahan**	**Gejala**
1	Ringan	Trismus ringan, kekakuan general, tanpa gangguan respirasi, tanpa disfagia maupun spasme
2	Sedang	Trismus sedang, kekakuan, disertai spasme namun hanya sebentar, disfagia ringan, gangguan respirasi sedang, frekuensi napas > 30x/menit
3	Berat	Trismus berat, kekakuan disertai spasme yang berlangsung terus menerus, disfagia berat, frekuensi napas > 40x/menit, kadang disertai periode apneu, frekuensi nadi > 120x/menit
4	Sangat berat	Grade 3 disertai gangguan otonomik

Keterangan: Berdasar klasifikasi ini derajat lebih dari 2, kemungkinan terjadi obstruksi jalan napas tinggi, sehingga pada pasien dengan derajat 2 atau lebih, trakeostomi dini berguna mencegah obstruksi jalan napas atau kesulitan dalam mengatasi masalah sekresi

Antibiotik :, pilihan antibiotik adalah metronidazole 500 mg setiap 6 jam (baik secara IV maupun secara oral) selama 7 hari. Alternatif lain adalah Penicillin G 100.000-200.000 IU/kgBB/hari secara intravena, terbagi 2-4 dosis. Tetrasiklin, makrolid, klindamisin, sefalosporin serta kotrimoksasole juga cukup efektif. [1]

Pengontrolan spasme otot : Benzodiazepin lebih disukai. Diazepam dapat ditingkatkan dititrasi perlahan 5 mg atau lorazepam 2 mg, sampai tercapai kontrol spasme tanpa sedasi maupun depresi napas yang berlebihan (maksimal 600 mg/hari). Pada anak, dosis dapat dimulai dari 0,1-0,2 mg/kg berat badan, dinaikkan sampai tercapai kontrol spasme yang baik. Magnesium sulfat bersama dengan benzodiazepin dapat digunakan untuk mengontrol spasme dan gangguan autonomik dengan dosis loading 5 gram (75mg/kgBB) secara intravena, dilanjutkan dengan dosis 2-3 gram/jam sampai spasme terkontrol. Untuk mencegah overdosis diperlukan monitor reflek patelar. Jika reflek patelar menghilang maka dosis obat harus diturunkan. Obat lain yang dapat digunakan adalah klorpromasin (50-150 mg secara intramuskular tiap 4-6 jam pada dewasa, atau 4-12 mg IM , tiap 4-6 jam pada anak-anak) [1]

Kontrol gangguan autonomik : magnesium sulfat seperti diatas, penggunaan beta bloker, seperti propranolol, saat ini kurang direkomendasikan karena berhubungan dengan kematian. Penggunaan labetalol (penghambat reseptor adrenergik alfa dan beta) secara parenteral, direkomendasikan pada pasien tetanus dengan kelainan otonom yang menonjol.

Kontrol jalan napas : pada tetanus, kita harus benar-benar memonitor pernapasan, karena obat-obatan yang digunakan dapat menyebabkan depresi napas, serta kemungkinan spasme laring tidak bisa disingkirkan. Penggunaan ventilator mekanik dapat dipertimbangkan, khususnya bila terjadi spasme, dan trakeostomi juga dapat dilakukan bila terjadi spasme karena ditakutkan terjadi spasme laring saat pemasangan pipa endotrakeal.

Pemberian cairan dan nutrisi : pemberian cairan dan nutrisi yang adekuat membantu dalam proses penyembuhan tetanus.

PENCEGAHAN

Tetanus dicegah dengan penanganan luka yang baik dan imunisasi. Rekomendasi WHO tentang imunisasi tetanus adalah 3 dosis awal saat infan, *booster* pertama saat umur 4-7 serta 12-15 tahun dan *booster* terakhir saat dewasa. Di Amerika, CDC merekomendasikan *booster* tambahan saat umur 14-16 bulan disertai *booster* tiap 10 tahun. Pada orang dewasa yang menerima imunisasi saat masih anak-anak, namun tidak mendapat *booster*, direkomendasikan menerima dosis imunisasi 2 kali dengan selang 4 minggu. [4]

Rekomendasi WHO, menganjurkan pemberian imunisasi pada wanita hamil yang sebelumnya belum pernah diimuninsasi, 2 dosis dengan selang 4 minggu tiap dosisnya. Hal tersebut untuk mencegah tetanus maternal dan neonatal

PROGNOSIS

Perjalanan penyakit tetanus yang cepat, menandakan prognosa yang jelek. Selain itu umur dan tanda-tanda vital juga menunjukkan prognosis dari penyakit tetanus.[3](Tabel 2)

KOMPLIKASI

Komplikasi yang berbahaya dari tetanus adalah hambatan pada jalan napas, sehingga pada tetanus yang berat, terkadang memerlukan bantuan ventilator. Kejang yang berlangsung terus menerus dapat mengakibatkan fraktur dari tulang spinal dan tulang panjang, serta *rhabdomiolisis* yang sering diikuti oleh gagal ginjal akut. Salah satu komplikasi yang agak sulit ditangani adalah gangguan otonom, karena pelepasan katekolamin yang tidak terkontrol. Gangguan otonom ini meliputi hipertensi dan takikardi yang kadang berubah menjadi hipotensi dan bradikardia.[4]

Tabel 2. Faktor-faktor Prognosis yang Menunjukkan perburukan Penyakit Tetanus

Tetanus Dewasa	Neonatal Tetanus
Umur lebih dari 70 tahun	Kejadian umur yang lebih muda, kelahiran prematur
Periode inkubasi < 7 hari	Inkubasi < dari 6 hari
Waktu saat gejala awal muncul sampai penanganan di rumah sakit	Keterlambatan penanganan di rumah sakit
Adanya luka bakar, luka bekas operasi yang kotor	Higiene yang buruk, saat proses kelahiran
Onset periode < 48 jam	
Frekuensi jantung > 140x/menit	
Tekanan darah sistolik > 140 mm Hg	
Spasme yang berat	
Temperatur > 38,5°C	

Pasien dengan tetanus juga berisiko terkena infeksi nosokomial, karena masa perawatan yang rata-rata agak lama. Kebutuhan nutrisi sering kurang memadai. Pada kasus dengan spasme abdomen yang cukup berat, pemasangan kateter vena sentral untuk nutrisi dapat dipertimbangkan, namun cara ini sulit dilakukan pada negara berkembang. Pada negara kita, kita menggunakan terapi cairan untuk memperbaiki status gizi dan kebutuhan hidrasi pasien.

REFERENSI

1. Current reccomendation for treatment of tetanus during humanitarian emergency, WHO technical note, January 2010
2. Thwaites, CL and Yen LM. Tetanus in Manson's Tropical Disease, 22'nd edition, edited by Gordon C Cook & Alimuddin I Zumla. Saunders Elsevier, 2009
3. Thwaites, CL and Yen LM . Tetanus in Harrison Principles of internal medicine 18th ed, edited by Fauci, Anthony S, et all. Mc Graw Hill medical, 2011
4. Narrative review : A health threat after natural disaster in developing country, Annal of internal Medicine 2011
5. Todar's online text book of bacteriology pada http://textbookofbacteriology.net/clostridia_3.html, diunduh tanggal 19 Desember 2011
6. Tetanus pada http://www2.cedarcrest.edu/academic/bio/hale/biot_eid/lectures/tetanus-pathogen.html, diunduh tanggal 19 Desember 2011
7. Pengembangan system informasi surveilans tetanus neonatorum di dinas kesehatan Propinsi Jawa Barat tahun 2003 pada http://epints.ui.ac.id/10302, diunduh 22 Desember 2011.

85

DIFTERI

Armen Ahmad

PENDAHULUAN

Difteri adalah infeksi akut yang terjadi secara lokal pada membrana mukosa atau kulit yang disebabkan oleh bakteri dari genus *Corynebacteria* yang terdiri dari spesies *Corynebacterium diphtheriae* dan *Corynebacteria* non-difteri . *Corynebacteria* berasal dari bahasa Yunani yaitu *koryne* yang berarti gada dan *bacterion*, yang berarti batang kecil. *Corynebacteria* adalah bakteri gram positif, aerobik atau anaerob fakultatif dan pada umumnya bersifat nonmotil.[1]

Peyakit ini pertama kali dilaporkan pada abad ke-5 SM oleh Hippocrates. Difteri sering bermanifestasi pada saluran pernapasan atas dan kulit. Infeksi biasanya terjadi pada musim semi atau musim dingin. Difteri tanpa pengobatan antibiotik dapat menular selama 2-6 minggu.[1, 2]

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), epidemi difteri tetap menjadi ancaman kesehatan di negara berkembang.[2] Epidemi terbesar yang terjadi sejak pelaksanaan program-program vaksin secara luas di 1990-1995, adalah epidemi difteri di Federasi Rusia, yang menyebar ke semua negara yang baru merdeka dan daerah baltik. WHO melaporkan epidemi ini menyebabkan lebih dari 157.000 kasus dengan 5000 kematian (80%) dari kasus yang dilaporkan di seluruh dunia selama periode 1990-1995, dengan tingkat kematian tertinggi terjadi pada usia > 40 tahun.[3,4]

Populasi yang paling rentan terhadap infeksi adalah mereka yang tidak diimunisasi, atau memiliki kadar antibodi antitoksin yang rendah, atau orang yang terpapar dengan individu yang sakit atau *carrier*. *Carrier* adalah seseorang dengan kultur positif untuk spesies difteri tetapi tidak menunjukkan tanda-tanda dan gejala. Manifestasi klinis tergantung lokasi infeksi, imunitas penderita dan ada/tidaknya toksin yang beredar dalam sirkulasi darah. Gejala mulai dari yang paling ringan seperti gejala influensa biasa sampai obstruksi saluran napas yang dapat menyebabkan kematian.[1, 5]

DEFINISI

Difteri adalah suatu penyakit infeksi akut yang terjadi secara lokal pada mukosa atau kulit, yang disebabkan oleh basil Gram positif *Corynebacterium diphtheriae* dan *Corynebacteria ulcerans* yang ditandai oleh terbentuknya eksudat berbentuk membran pada tempat infeksi dan diikuti gejala umum yang ditimbulkan eksotoksin yang diproduksi oleh basil ini.[6]

EPIDEMIOLOGI

Difteri tetap endemik di beberapa negara pada tahun 1970-an, dengan tingkat kejadian yang dilaporkan lebih 1,0 per juta penduduk di Alaska, Arizona, Montana, New Mexico, South Dakota, dan Washington [1]. Sebagian besar infeksi ini dikaitkan dengan vaksinasi lengkap. Di Amerika Serikat, saat ini terjadi secara sporadis, sebagian besar terjadi di antara penduduk asli Amerika, tunawisma, kelompok sosioekonomi rendah, dan pecandu alkohol[7].

Di Amerika Serikat sejak pengenalan dan meluasnya penggunaan toksoid difteri pada tahun 1920, difteri pernapasan telah terkontrol dengan baik, dengan kejadian sekitar 1000 kasus setiap tahunnya. Sebelum vaksinasi, terjadi 200.000 kasus terjadi setiap tahun . [8]

Sejak tahun 1980 infeksi diphtheria pada orang yang diimunisasi, telah menurun (<5 kasus per 100.000 penduduk), meskipun pada orang yang diimunisasi, dapat terjadi infeksi kejadian penyakitnya menurun demikian juga keparahan penyakit. Orang yang belum pernah diimunisasi atau yang tidak lengkap diimunisasi merupakan kelompok yang berisiko infeksi. Di Amerika Serikat, kelompok ini terutama terdiri dari individu miskin dan kaum imigran. Infeksi yang disebabkan oleh *Corynebacteria nondiphtherial* yang dilaporkan umumnya berhubungan dengan alat- alat medis seperti kateter intravaskular, katup buatan, *Moazzez et al* (2007) menemukan bahwa 16% dari abses payudara di sebuah rumah sakit daerah perkotaan dikarenakan infeksi difteri[4]

Pada epidemi di Latvia tahun 1993-2003, dilaporkan 1359 kasus difteri dengan 101 kematian. Jumlah kasus menurun dari 3,9 kasus per 100.000 kasus pada 2001 menjadi 1,12 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2003. Kasus yang terjadi umumnya pada orang dewasa yang tidak divaksinasi. Di Inggris pada tahun 1995-2002, dilapotkan 17 kasus difteri kulit[9]

Pada awal tahun 1990, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan endemik difteri di beberapa bagian dunia (Brasil, Nigeria, India, Indonesia, Filipina, beberapa bagian dari Uni Soviet khususnya St Petersburg dan Moskow).[9] Republik Kyrgyz antara 1994-1998 tahun terjadi peningkatan epidemiologi difteri dilaporkan 676 pasien difteri pernapasan. Insiden tertinggi terjadi pada umur 15-34 tahun, 70% kasus berusia datas 15 tahun. Miokarditis terjadi pada 151 pasien (22%), dan 19 pasien meninggal (3%).[10]

Epidemi di Republik Georgia dari 1993-1996, dilaporkan 659 kasus dengan 68 kasus meninggal (10%). Lebih dari 50% kasus kematian pada anak usia kurang dari 14 tahun (tingkat fatalitas kasus 16%) dan pada orang dewasa berusia 40-49 tahun (tingkat fatalitas kasus 19%). [11]

Di .RS. Dr. M.Jamil Padang selama 3 tahun (1990-1992) ditemukan 48 kasus ,sedangkan di RS.Dr.Wahidin Ujung Pandang didapatkan 39 kasus selama 3 tahun (1987-19890)[12]

Sebelum penggunaan vaksin pada tahun 1920, insiden penyakit pernapasan adalah 100-200 kasus per 100.000 penduduk di Amerika Serikat dan menurun menjadi 0,001 kasus per 100.000 penduduk[8]

Angka kematian karena difteri berkisar antara 5-10%, lebih tinggi sampai 20% pada anak-anak dengan usia kurang dari< 5 tahun dan dewasa usia lebih dari 40 tahun. Imunisasi berpengaruh besar terhadap angka kematian. Sebagian besar kematian terjadi pada hari 3-4 , karena asfiksia akibat infeksi membran faring atau karena miokarditis. Pada keadaan sepsis mortalitas mencapai 30-40%[8]

Predileksi ras untuk difteri telah dilaporkan,berdasarkan jenis kelamin. Tidak ada perbedaan kejadian difteri pada laki-laki dan perempuan. Difteri merupakan penyakit pada anak-anak, terutama pada usia kurang dari 12 tahun. Bayi rentan terhadap penyakit ini pada usia 6-12 bulan, setelah kekebalan yang berasal dari ibu berkurang [13]Setelah program vaksinasi, difteri pada anak menurun secara dramatis. Saat ini, kejadian, difteri meningkat pada remaja dan usia 40 atau lebih tua [4]. Hal ini berhubungan dengan status imunisasi yaitu imunisasi yang tidak lengkap, tidak pernah diimunisasi, vaksin tidak efektif atau tidak respon terhadap vaksinasi , dan tidak menerima booster setelah vaksinasi sebelumnya. Menurut penelitian imunologi, seseorang harus memiliki tingkat antitoksin lebih besar 0,1 IU /1 mL untuk kekebalan yang optimal[14]

Untuk memenuhi kadar ini dibutuhkan booster pada usia 11-12 tahun dan setiap 10 tahun sesudahnya. *Booster* toksoid, tanpa tetanus, disetujui untuk wanita hamil jika titer antitoksin mereka kurang dari 0,1 IU /mL [14,15]

PATOGENESIS

Kepadatan penduduk, higiene dan sanitasi yang buruk, mobilisasi, imunisasi tidak lengkap, fasilitas kesehatan yang kurang dan pasien *immunocompromised*, merupakan faktor risiko penularan penyakit ini[6]. Manusia merupakan *host* utama dari infeksi ini, namun dilaporkan penyakit ini juga dapat menyerang ternak[16,17] Pasien yang terinfeksi dan karier dapat menularkan *C. difteri* langsung melalui droplet pernapasan, dan sekret nasofaring dan secara tidak langsung melalui debu, baju, ataupun benda yang terkontaminasi.[1,2] Pada difteri kulit, penyebarannya melalui kontak dengan eksudat dan sekret saluran pernapasan [16].

Bakteri biasanya memasuki tubuh melalui saluran pernapasan bagian atas, tapi dapat juga masuk melalui kulit, saluran genital, atau mata. Permukaan sel *C difteri* memiliki 3 struktur pilus yang berbeda: poros pilus utama (SpaA) dan 2 pili kecil (SpaB, Spac). Kepekaan terhadap sel epitel pernapasan dapat sangat berkurang dengan menghalangi produksi dari dua pili kecil atau dengan menggunakan antibodi yang diarahkan terhadap mereka[8]

C. difteri dalam hidung atau mulut, berkembang pada sel epitel mukosa saluran napas atas terutama pada tonsil, kadang- kadang ditemukan di kulit dan konjungtiva atau genital. Basil ini kemudian menghasilkan eksotoksin, yang dilepaskan oleh endosom,sehingga menyebabkan reaksi inflamasi lokal, selanjutnya terjadi kerusakan jaringan dan nekrosis. Toksin terdiri dari dua fragmen protein pembentuk[2] Fragmen B berikatan dengan reseptor pada permukaan sel pejamu yang rentan, dan sifat proteolitiknya memotong lapisan membran lipid, sehingga membantu fragmen A masuk ke dalam sel pejamu. Selanjutnya akan terjadi peradangan dan destruksi sel epitel yang akan diikuti nekrosis. Pada daerah nekrosis ini terbentuk fibrin, yang kemudian diinfiltrasi oleh sel darah putih, akibatnya terbentuk *patchy exudat* yang pada awalnya dapat terkelupas. [1]

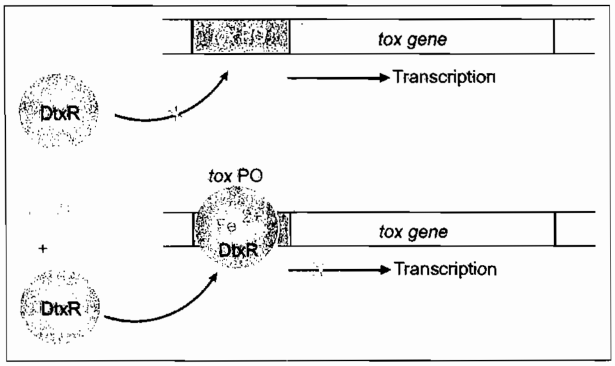
Pada keadaan lebih lanjut toksin yang diproduksi lebih banyak,sehingga daerah nekrosis makin luas dan dalam sehingga terbentuk eksudat fibrosa (membran palsu) yang terdiri atas jaringan nekrotik, fibrin, sel epitel, sel lekosit, sel eritrosit yang berwarna abu-abu sampai hitam. Membran ini sulit terkelupas, kalau dipaksa akan menimbulkan perdarahan[1]

Pada umumnya infeksi C diphtheriae tumbuh secara lokal dan menghasilkan racun yang menyebar secara homogen. Karakteristik membran difteri tebal, kasar, berwarna kelabu-biru atau putih dan terdiri dari bakteri, epitel nekrotik, makrofag, dan fibrin. Membran melekat pada dasar mukosa. Membran dapat menyebar ke bronkial, menyebabkan obstruksi saluran pernapasan dan dispneu[1].

Kekebalan karena vaksinasi akan berkurang dari waktu ke waktu, hal ini, mengakibatkan peningkatan risiko tertular penyakit dari karrier, meskipun imunisasi sebelumnya lengkap . Dengan meluasnya cakupan vaksinasi, kasus strain penyakit invasif nontoksikogenik meningkat.[18]

Kerusakan jaringan lokal menyebabkan toksin menyebar melalui aliran limpa dan hematogen ke organ lain, seperti miokardium, ginjal, dan sistem saraf. *Strain* nontoksikogenik cenderung menyebabkan infeksi ringan, tetapi dengan berjalannya program imunisasi dilaporkan kasus *strain* nontoksikogenik difteri C dapat menyebabkan penyakit invasif [1]

Infeksi *C diphtheriae* ditandai peradangan lokal, di saluran pernapasan bagian atas, dan berhubungan dengan toksin pada jantung dan penyakit saraf. *Strain C diphtheriae* terdiri dari : gravis, intermedius, dan mitis. Semua *strain* menghasilkan toksin yang identik, *strain gravis* lebih virulen karena terbentuk toksin lebih cepat dan menguras pasokan besi lokal, sehingga produksi toksin awal lebih besar. Produksi racun dikodekan pada gen tox, yang, dilanjutkan oleh *fag* beta lisogenik. Ketika DNA *fag* terintegrasi ke materi genetik bakteri, bakteri akan meningkatkan kemampuan memproduksi toksin polipeptida. [1]



Gambar 1. Mekanisme kerja toksin C diphtheriae

Gen *tox* diatur oleh zat besi yang berikatan dengan *corynebacterial represor* (DtxR). Dengan adanya besi ferro, kompleks DtxR-besi menempel pada *operon* gen *tox*, selanjutnya transkripsi terhambat, molekul DtxR dilepaskan dan gen *tox* ditranskripsi. Pengikatan besi ferro menjadi molekul DtxR membentuk kompleks yang mengikat operator gen *tox* dan menghambat transkripsi. [1]

Toksin adalah polipeptida tunggal yang terdiri dari domain (A) yang aktif, domain (B) yang berikatan, dan segmen hidrofobik yang dikenal sebagai domain T, yang membantu melepaskan bagian aktif dari polipeptida ke dalam sitoplasma. Pada sitosol, domain A mengkatalisis transfer molekul adenosin difosfat-ribosa sebagai faktor elongasi (misalnya, pemanjangan faktor 2 [EF2]) bertanggung jawab untuk sintesis protein, akibatnya terjadi kematian sel karena sintesis semua protein dalam sel terhambat. Pada tahun 1890, von Behring dan Kitasato menunjukkan bahwa dosis toksin sub-letal dapat menginduksi terbentuknya antibodi penetralisir terhadap racun, hal ini kemudian digunakan sebagai anti serum pasif untuk melindungi hewan terhadap kematian setelah infeksi [1]

Pada awal 1900-an, penggunaan panas dan formalin terbukti dapat membuat toksin tidak beracun. Ketika disuntikkan ke penerima, toksin dapat menginduksi antibodi. Pada tahun 1930-an, banyak negara Barat mulai menggunakan program imunisasi toksoid ini.[19]

Toksin dapat menyerang jantung, ginjal, dan saraf perifer. Pada jantung terjadi pembesaran karena miokarditis, ginjal membengkak karena perubahan jaringan interstisial. Pada saraf perifer motor dan serat sensorik terjadi perubahan degeneratif lemak dan disintegrasi selubung meduler. Demikian juga sel-sel tanduk anterior dan kolom posterior medulla spinalis , dapat terjadi tanda-tanda perdarahan, meningitis, dan ensefalitis. Kematian terutama disebabkan obstruksi pernapasan oleh membran atau efek toksik pada sistem jantung atau saraf.[20]

GEJALA DAN TANDA

Onset gejala difteri umumnya memiliki masa inkubasi 2-5 hari (kisaran, 1-10 hari) [1,8] Gejala awalnya bersifat umum dan tidak spesifik, sering menyerupai infeksi virus pernapasan atas. Kelainan pernapasan dimulai dengan sakit tenggorokan dan radang faring ringan. Pembentukan pseudomembran lokal atau penggabungan dapat terjadi pada bagian manapun dari saluran pernapasan. Pseudomembran ini ditandai dengan pembentukan lapisan abu-abu padat yang terdiri dari campuran sel-sel mati, fibrin, sel darah merah, leukosit, dan organisme.[20,21]

Pembentukan membran tebal adalah karakteristik untuk infeksi difteri pada faring posterior. Pelepasan membran akan menyebabkan perdarahan dan edema mukosa. Distribusi membran bervariasi dari daerah lokal (misalnya, tonsil atau, faring) sampai meluas ke trakeobronkial. Membran ini sangat menular, sehingga tindakan pencegahan harus dilakukan ketika memeriksa atau merawat pasien yang terinfeksi. Kombinasi adenopati mukosa leher dan pembengkakan limfe menyebabkan tampilan seperti "*buffalo humps*" pada pasien yang terinfeksi. Penyebab kematian yang paling sering adalah obstruksi jalan napas atau sesak napas berikut aspirasi pseudomembran [13]

Difteri kulit adalah penyakit yang ditandai dengan ulkus yang ditutupi membran abu-abu. Ulkus sering koinfeksi dengan *Staphylococcus aureus* dan streptokokus grup A. Bentuk difteri kulit sering ditemukan di daerah dengan populasi miskin dan pecandu alkohol. Lesi kulit difteri menular, dan bakteri dari lesi kulit dapat menyebabkan infeksi faring sehingga menjadi reservoir untuk infeksi.

Pasien dengan difteri pada umumnya datang dengan keluhan-keluhan berikut :

- Demam (jarang > 103° F) (50-85%) dan kadang-kadang menggigil
- Malaise
- Sakit tenggorokan (85-90%)
- Sakit kepala
- Limfadenopati saluran pernapasan dan pembentukan pseudomembran (sekitar 50%)
- Suara serak, disfagia (26-40%)
- Dispnea, stridor pernapasan, mengi, batuk.

Difteri pernapasan cepat berlanjut menjadi gagal pernapasan karena obstruksi jalan napas atau aspirasi dari pseudomembran ke trakeobronkial. Pada pemeriksaan fisik ditemukan kesulitan bernapas, takikardi dan pucat. Pada saluran pernapasan ditemukan pseudomemberan yang mempunyai karakteristik sebagai berikut: 1. Mukosa membran edema, hiperemis dengan epitel yang nekrosis, 2. Biasanya berbentuk berkelompok, tebal, fibrinous dan berwarna abu- abu kecoklatan yang terdiri dari lekosit, eritrosit sel epitel saluran napas yang mati, dan mudah berdarah bila dilepas dari dasarnya.[13,20,21]

Membran ini biasa ditemukan di palatum, faring, epiglotis, laring, trakea sampai daerah trakeobronkus. Pada pemeriksaan leher ditemukan edema tonsil, uvula, daerah submandibular, dan leher bagian depan, diikuti dengan gejala suara parau, stridor, dan bisa ditemukan pembesaran kelenjar getah bening servikalis anterior. Miokarditis bisa terjadi pada 65% dari penderita difteri, dan 10-25% diantaranya mengalami disfungsi miokard dengan manifestasi klinis berupa takikardi, suara jantung melemah, irama jantung mendua (pansistolik gallop) dan aritmia (fibrilasi atrium). Pada pemeriksaan elektrokardiografi ditemukan tanda- tanda miokarditis berupa *low voltage*, depresi segmen ST, gelombang T terbalik dan tanda-tanda blok mulai dari pemanjangan interval PR sampai blok AV total. Penyembuhan miokarditis sampai sempurna membutuhkan waktu kurang lebih 3 bulan.

Kelainan sistem saraf bisa terjadi pada 75% pada penderita difteri yang berat. Saat timbulnya kelainan ini bervariasi tergantung kepada jumlah toksin yang diproduksi, dan cepat/lambatnya pemberian anti toksin. Biasanya terjadi paralisis secara bilateral, motorik lebih dominan dari sensorik. Daerah yang pertama kali terkena adalah palatum. Umumnya terjadi pada minggu ke-2 sampai dengan ke-8 setelah terinfeksi, ditandai dengan gejala-gejala suara (sengau), kesulitan menelan dan regurgitasi cairan ke rongga hidung sewaktu menelan.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan gerakan palatum berkurang, paralisis otot mata yang menimbulkan penglihatan ganda, kesukaran akomodasi, dan strabismus internal,serta paralisis nervus frenikus yang dapat menimbulkan paralisis diafragma. Selanjutnya dapat terjadi paralisis ekstremitas inferior disertai kehilangan refleks tendon dan peningkatan kadar protein cairan cerebrospinal, sehingga secara klinis sukar dibedakan dengan sindroma Guillain Barre.[20,21]

Organ tubuh lain yang mungkin terlibat adalah:

- Mukosa membran saluran urogenital, saluran cerna dan konjungtiva. Perdarahan pada konjungtiva dan disolusi kornea juga bisa terjadi.
- Nekrosis pada ginjal, hati dan kelenjar adrenal.
- Pada kasus-kasus berat yang terjadi secara sporadik, dapat timbul artritis, osteomielitis dan abses limpa, yang tidak jarang menimbulkan bakteriemia dan sepsis.

Pada difteri nasal anterior keluhan dan gejala terjadi secara perlahan- lahan dan terselubung,dimulai dengan serangan seperti gejala *common cold* (demam, lesu dan rhinorea), diikuti oleh produksi *nasal discharge*, yang bersifat serosanguineu, kemudian menjadi purulen disertai krusta sehingga terjadi ekskoriasi pada lubang hidung dan bibir atas. Membran bisa terbentuk pada salah satu atau kedua rongga hidung. Absorpsi toksin kedalam sirkulasi darah terjadi secara perlahan lahan dalam jumlah yang kecil, sehingga miokarditis dan paralisis jarang terjadi. Tipe difteri ini sangat berbahaya bagi masyarakat karena sangat infektif, sedangkan gejala-gejalanya ringan , sehingga kadang- kadang tidak terdiagnosis.

Pada keadaan berat (difteri hipertoksik, malignant), terutama pada difteri fausial, terlihat pasien gaduh gelisah, pucat, mulut terbuka, tidak mau minum/makan, pembesaran kelenjar getah bening leher, priodontitis, pembengkakan jaringan lunak daerah leher ,sehingga menyerupai leher sapi jantan (*bullneck*), nadi cepat, tekanan darah menurun, reflek tendon melemah, paralisis palatum, napas cepat dan dangkal, sianosis, dan berakhir dengan kematian karena sumbatan saluran napas atau kegagalan jantung.

Difteri kulit sering berkembang di tempat trauma sebelumnya atau penyakit kulit lain. Biasanya berlangsung beberapa minggu sampai bulan. Kadang-kadang, dapat menyebabkan difteri pernapasan. [13,20,21]

ETIOLOGI

Penyebab penyakit difteri adalah *Corynebacterium dyphtheriae (Klebsloeffler).* Basil ini termasuk kuman batang Gram positif pleomorfik tersusun berpasangan (palisade), tidak bergerak, tidak membentuk spora (kapsul), aerobik dan dapat memproduksi eksotoksin. Bentuknya seperti palu (pembesaran pada salah satu ujung), diameternya 0,1-1 mm dan panjangnya beberapa mm.

Basil ini hanya tumbuh pada medium tertentu, seperti: medium *Loeffler*, medium *tellurite*, medium fermentasi glukosa, dan agar *Tindale*. Pada medium *Loeffler*, basil ini tumbuh dengan cepat membentuk koloni-koloni kecil, granular, berwarna hitam dan dilingkari warna abu-abu coklat.

Menurut bentuk, besar dan warna koloni yang terbentuk, dapat dibedakan 3 jenis basil yang dapat memproduksi toksin yaitu :

- *Gravis*: koloninya besar, kasar, irreguler, berwarna abu-abu dan tidak menimbulkan hemolisis eritrosit.
- *Mitis*: koloninya kecil, halus, warna hitam, konveks dan dapat menimbulkan hemolisis eritrosit.
- *Intermediate*: koloninya kecil, halus, mempunyai bintik hitam ditengahnya dan dapat menimbulkan hemolisis eritrosit.

Jenis *gravis* dan *intermediate* lebih virulen dibandingkan dengan jenis *mitis*. Karakteristik jenis *gravis* adalah dapat memfermentasikan tepung kanji dan glikogen sedangkan dua jenis lainnya tidak. Semua jenis bakteri ini dapat memproduksi eksotoksin, akan tetapi virulensinya berbeda.

Sebagian besar jenis yang tidak virulen adalah termasuk grup *mitis*, kadang kadang ada bentuk *gravis* atau *intermediate* yang tidak virulen pada manusia. Strain toksigenik ini mungkin berubah menjadi nontoksigenik, setelah dilakukan subkultur yang berulang-ulang di laboratorium atau karena pengaruh pemberian *bakteriofag*.

Untuk membedakan jenis virulen dan nonvirulen dapat diketahui dengan pemeriksaan produksi toksin, yaitu dengan cara :

- *Elekprecipitin test*, telah mulai dilakukan sejak tahun 1949, dan masih dipakai sampai sekarang, walaupun sudah dimodifikasi
- *Polymerase Chain Pig Inoculation Test* (PCR)
- *Rapid Enzyme Iimmunoassay* (Rapid EIA), pemeriksaan ini hanya membutuhkan waktu 3 jam, lebih singkat dibandingkan dengan cara Elekprecipitin test yang membutuhkan waktu 24 jam.

Pada pemeriksaan bakteriologik, basil difteri ini kadang kadang dikacaukan adanya basil difteroid yang bentuknya mirip dengan basil difteri, misalnya basil *Hoffman* dan *Corynebacterium xerosis.*[20,21]

DIAGNOSIS

Untuk menegakkan diagnosis infeksi *C. diphtheriae*, adalah dengan mengisolasi *C. diphtheriae* baik dalam media kultur atau mengidentifikasi toksinnya.[2]Diagnosa awal cepat (*Presumtive diagnosis*) dapat dilakukan dengan pewarnaan Gram dimana akan ditemukan bakteri berbentuk batang, Gram positif ,tidak berkapsul, berkelompok dan tidak bergerak. Pewarnaan immunofluorescent atau metilen biru kadang-kadang dapat digunakan untuk identifikasi cepat.

Diagnosa definitif dan identifikasi basil *C. diphtheriae* dengan kultur melalui media *tellurite* atau *Loeffler* dengan sampel yang diambil dari pseudomembran di orofaring hidung, tonsil kriptus, atau ulserasi, di rongga mulut.

Pemeriksaan toksin bertujuan untuk menentukan adanya produksi toksin oleh *C. diphtheria.*

Dikerjakan secara invitro dengan melakukan *Elek plate tes* dan *polimerase pig inoculation* kemudian mendeteksi pembentukan sebuah garis pada kertas filter yang diresapi dengan antitoksin dan kemudian diletakkan di atas kultur agar dari organisme yang diuji.[3] Pemeriksaan serum terhadap antibodi untuk toksin difteri juga dapat dilakukan dengan *Shick test*[20]

Pemeriksaan lain dengan metode Polymerase *Chain Reaction* (PCR) untuk deteksi urutan DNA *encoding* subunit A tox+ strain pemeriksaan ini cepat dan sensitif. Pada pemeriksaan laboratorium lain ditemukan pada darah tepi leukositosis moderat, trombositopenia, dan urinalisis dapat menunjukkan proteinuria sementara.[9]. Kadar serum troponin I berkorelasi, dengan miokarditis, kelainan EKG bila ada kelainan jantung, pemeriksaan radiologi ditemukan hiper inflasi. [22]

DIAGNOSIS BANDING

Difteri nasal anterior: a. Korpus alaenium pada hidung; b. Common cold; c. Sinusitis Difteri fausial: a. Tonsilofaringitis,: ditemukan demam tinggi, nyeri menelan lebih hebat, pembesaran tonsil, membran mudah lepas dan tidak menimbulkan perdarahan; b. Mononukleosis infeksiosa: ditemukan limfadenofati generalisata, splenomegali, adanya sel mononuklear yang abnormal pada darah tepi; c. Kandidiasis mulut; d. Herpes zoster pada palatum.Difteri laring : a. Laringotrakeobronkitis; b. Croup spasmodik/nonspasmodik; c. Aspirasi benda asing; d. Abses retrofaringeal; e.. Papiloma laring.[20,21]

KLASIFIKASI

Coyle dan Lipsky mengelompokkan bakteri yang menyebabkan infeksi *coryneform* sebagai berikut [1]

- *Corynebacterium ulcerans*
- *C. pseudotuberculosis* (juga dikenal sebagai Corynebacterium ovis)
- *Corynebacterium pyogenes* sebuah haemolyticum
- *Corynebacterium aquaticum*
- *C. pseudodiphtheriticum* (juga dikenal sebagai *Corynebacterium hofmannii*)
- Kelompok D2 (juga dikenal sebagai *Corynebacterium urealyticum*)
- Grup E *C. jeikeium* (yaitu, kelompok JK)

Beberapa spesies tersebut patogen pada hewan, , sedangkan lainnya pada manusia. Kelainan kulit dan organ dalam tergantung pada jenis spesies dan pada manusia dipengaruhi, oleh keadaan tertentu antara lain usia lanjut, imunosupresi, atau disfungsi multiorgan. Sementara itu, sebagian besar spesies (misalnya, *C. ulcerans*) sensitif terhadap banyak jenis antibiotik, beberapa (misalnya, kelompok D2) banyak yang sudah mengalami resistensi sehingga memerlukan uji kepekaan antibiotika untuk pengobatan yang optimal.[1]

PENATALAKSANAAN

Pengobatan difteri harus segera dimulai meskipun uji konfirmasi belum selesai karena mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Perawatan terdiri atas:.
Perawatan umum :

1. Isolasi semua kasus dan dilakukan tindakan pencegahan universal dari risiko penularan melalui droplet serta membatasi jumlah kontak.
2. Istirahat di tempat tidur ,minimal 2-3 minggu.
3. Makanan lunak atau cair bergantung pada keadaan penderita, kebersihan jalan napas dan pembersihan lendir.

Pemeriksaan EKG secara serial 2-3 kali seminggu selama 46 minggu untuk menegakkan diagnosis miokarditis secara dini. Bila terjadi miokarditis harus istirahat total ditempat tidur selama 1 minggu. Mobilisasi secara bertahap baru boleh dilakukan bila tanda-tanda miokarditis secara klinis dan EKG menghilang.

Bila terjadi paralisis dilakukan fisioterapi pasif dan diikuti fisioterapi aktif bila keadaan sudah membaik. Paralisis palatum dan faring dapat menimbulkan aspirasi sehingga dianjurkan pemberian makanan cair melalui selang lambung. Bila terjadi obstruksi laring ,secepat mungkin dilakukan trakeostomi.

Pengobatan khusus bertujuan:

1. Menetralisasi toksin yang dihasilkan basil difteri
2. Membunuh basil difteri yang memproduksi toksin

Anti-toksin diberikan sedini mungkin begitu diagnosis ditegakkan, tidak perlu menunggu hasil pemeriksaan bakteriologis. Dosis tergantung kepada jenis difterinya, tidak dipengaruhi oleh umur pasien, yaitu:

- Difteri nasal /fausial yang ringan diberikan 20.000-40.000 U, secara iv dalam waktu 60 menit.
- Difteri fausial sedang diberikan 40.000-60.000 U secara iv
- Difteri berat (*bullneck dyyephtheria*) diberikan 80.000-120.000 secara iv

Pemberian antitoksin harus didahului dengan uji sensitivitas, karena antitoksin dibuat dari serum kuda. Apabila uji sensitivfitas positif, maka diberikan secara desensitisasi dengan interval 20 menit, dengan dosis sebagai berikut:

- 0,1 ml larutan 1 :20, subkutan (dalam cairan NaCl 0,9%)
- 0,1 ml larutan 1:10 , subkutan
- 0,1 ml tanpa dilarutkan, subkutan
- 0,3 ml tanpa dilarutkan, intramuskular
- 0,5 ml tanpa dilarutkan, intramuskular
- 0,1 ml tanpa dilarutkan, intravena

Bila tidak ada reaksi, maka sisanya diberikan iv secara perlahan lahan.

Pemberian antibiotik:

- Penisilin Procain 1.200.000 unit/hari secara intramuskular, 2 kali sehari selama 14 hari.
- Eritromisin : 2 gram perhari secara peroral dengan dosis terbagi 4 kali sehari.
- Preparat lain yang bisa diberikan adalah amoksisilin, rifampisin dan klindamisin[20,21]

KOMPLIKASI

Timbulnya komplikasi pada pasien dipengruhi oleh keadaan sebagai berikut : 1) Virulensi basil difteri; 2) Luas membran yang terbentuk; 3) Jumlah toksin yang diproduksi oleh bakteri; ,4) Waktu antara timbulnya penyakit sampai pemberian anti toksin.

Komplikasi yang mungkin timbul adalah sebagai berikut :

1. Karena pembentukan pseudomembran atau aspirasi menimbulkan kegagalan pernapasan, edema jaringan, dan nekrosis.
2. Jantung, miokarditis, dilatasi jantung dan kegagalan pompa, aneurisma mikotik, endokarditis.
3. Gangguan irama, blok jantung, termasuk disosiasi atrioventrikular dan disritmia
4. *Pneumonia bacterial* sekunder.
5. Disfungsi saraf kranial dan neuropati perifer, kelumpuhan total
6. Neuritis optik
7. Septikemia/syok (jarang)
8. Artritis septik, osteomielitis (jarang)
9. Metastasis infeksi ke tempat yang jauh seperti limpa, miokardium, atau SSP (jarang)
10. Kematian

PENCEGAHAN

Pencegahan yang paling baik adalah dengan vaksinasi sesuai dengan anjuran Inisiatif global Pertusis (dibentuk pada 2001) yaitu kelompok kerja yang mempunyai tugas menjalankan imunisasi global dan pencegahan penyakit pada bayi, remaja, dan dewasa untuk difteri, pertusis dan tetanus. Bentuk toksoid difteri ada 4 macam yaitu : DTaP, Tdap, DT, dan Td .Untuk vaksinasi pada anak digunakan DTaP dan dewasa digunakan Tdap. Vaksin ini merupakan difteri dalam bentuk toksoid yang dikombinasikan dengan pertusis dan vaksin tetanus.[23] DTaP diberikan pada umur 2 bulan, 4 bulan, 6 bulan, 15-18 bulan, dan 4-6 tahun[24] DT adalah vaksin difteri dan tetanus diberikan anak-anak remaja dan orang dewasa diberikan sebagai *booster* setiap 10 tahun atau ketika telah terjadi paparan. D huruf kecil menunjukkan kekuatan toksoid difteri (2,0-2,5 unit Lf), diberikan pada usia diatas 7 tahun [15,25] Td diberikan pada remaja berusia 11 atau 12 tahun., [15]

Pada orang yang kontak erat dengan penderita difteri terutama yang tidak pernah/ tidak sempurna mendapat imunisasi aktif, dianjurkan pemberian *booster* dan melengkapi pemberian vaksin. Selanjutnya diberi kemoprofilaksis berupa penisilin procain 600.000 unit intramuskuler/ hari atau Eritromicin 40 mg/kg BB/hari selama 7-10 hari. Bila pengawasan tidak bisa dilakukan, diberikan antitoksin 10.000 unit intramuskular, kemudian 2 minggu setelah pengobatan, dilakukan kultur untuk memastikan eradikasi *C. dyphtheriae.*[20,21]

PROGNOSIS

Prognosis tergantung pada: 1. Virulensi basil difteri, 2. Lokasi dan luas membran yang terbentuk; 3. Status kekebalan penderita; 4. Cepat lambatnya pengobatan; 5. Pengobatan yang diberikan.

Secara umum angka kematian penderita difteri 5-10%, dimana kematian tertinggi terjadi pada penderita yang tidak mendapat imunisasi lengkap dan pasien yang mempunyai kelainan sitemik. Pada difteri dengan keterlibatan jantung prognosis sangat yang buruk, terutama bila disertai blok atrioventrikuler dan blok berkas cabang dengan angka kematian mencapai 60-90%). Pada keadaan sepsis, tingkat kematian 30-40%.

Tingkat kematian yang tinggi disebabkan oleh difteri jenis gravis/invasif, *bullneck diptheriae*. Jenis ini .mempunyai angka kematian mencapai 50% . Difteri laring lebih cepat menyebabkan obstruksi saluran napas, bila pertolongan tidak cepat dan pengawasan tidak ketat dapat menimbulkan kematian mendadak. Keterlambatan pengobatan meningkatkan angka kematian menjadi 20 kali lipat, penyebab kematian terbanyak adalah miokarditis. Angka kematian yang tinggi terjadi pada umur kurang 5 tahun dan lebih 40 tahun.[3] Di Indonesia angka kematian penderita difteri di 29 rumah sakit tahun 1969-1970 adalah 11,3%. [12]

REFERENSI

Chen RT, Broome CV, Weinstein RA. Diphtheria in the United States, 1971-81. Am J Public Health. Dec 1985;75(12):1393-7.

Dass J FP, Deepika V. Implications from predictions of HLA-DRB1 binding peptides in the membrane proteins of Corynebacterium diphtheriae. Bioinformation. 2008;3(3):111-3.

Mattos-Guaraldi AL, Moreira LO, Damasco PV, Hirata Júnior R. Diphtheria remains a threat to health in the developing world--an overview. Mem Inst Oswaldo Cruz. Dec 2003;98(8):987-93.

Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. Emerg Infect Dis. Oct-Dec 1998;4(4):539-50.

Dale DC, ed. 16 Infections Due to Gram-Positive Bacilli. In: Infectious Diseases: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment, and Prevention. WebMD Corporation; 2007.

Prasad KC, Karthik S, Prasad SC. A comprehensive study on lesions of the pinna. Am J Otolaryngol. Jan-Feb 2005;26(1):1-6.

Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM, Turck M, Holmes KK. Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle.Ann Intern Med. Jul 1 1989;111(1):71-82.

CDC. Summary of notifiable diseases--United States, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. May 2 2003;50(53):i-xxiv, 1-108.

de Benoist AC, White JM, Efstratiou A, et al. Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. Emerg Infect Dis. Mar 2004;10(3):511-3.

Dallman T, Neal S, Green J, Efstratiou A. Development of an online database for diphtheria molecular epidemiology under the remit of the DIPNET project. Euro Surveill. May 8 2008;13(19)

Patel UV, Patel BH, Bhavsar BS. A Retrospective Study of Diphtheria Cases Rajkot, Gujarat. Indian Journal of Community Medicine. 2004;XXIX, No 4.

Acang Nuzirwan Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam .Editor Aru W. Sudoyo dkk,Jilid III edisi IV,Interna Publishing Pusat Ilmu Penyakit Dalam,Jakarta;2010 :2955-61.

Mandell, Bennett, Dolin. Corynebacterium diphtheriae. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005;2457-64.

Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).MMWR Recomm Rep. May 30 2008;57:1-51.

Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Apr 17 2009;58(14):374-5.

Mattos-Guaraldi AL, Sampaio JL, Santos CS, Pimenta FP, Pereira GA, Pacheco LG, et al. First detection of Corynebacterium ulcerans producing a diphtheria-like toxin in a case of human with pulmonary infection in the Rio de Janeiro metropolitan area, Brazil.Mem Inst Oswaldo Cruz. Jun 2008;103(4):396-400.

Bonmarin I, Guiso N, Le Fleche-Mateos A, Patey O, Patrick AD, Levy-Bruhl D. Diphtheria: a zoonotic disease in France?. Vaccine. Jun 24 2009;27(31):4196-200.

Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Apr 17 2009;58(14):374-5.

Webb TR, Cross SH, McKie L, Edgar R, Vizor L, Harrison J, et al. Diphthamide modification of eEF2 requires a J-domain protein and is essential for normal development. J Cell Sci. Oct 1 2008;121:3140-5.

Nicholas j. White ,Tran Tinh Hien.Diphtheriae. In Mannson's Tropical Diseases,2009;22:1133-37.

Farizo KM,Strebel,Chen RT et al.Fatal respiratori disease due to Corynebacterium management,investigation,and control.Clin Infect Dis 1993;16 :59-68

Lakkireddy DR, Kondur AK, Chediak EJ. Cardiac troponin I release in non-ischemic reversible myocardial injury from acute diphtheric myocarditis. Int J Cardiol. Feb 15 2005;98(2):351-4.

Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed and inactivated poliovirus vaccine and guidance for use as a booster dose. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 3 2008;57(39):1078-9.

Centers for Disease Control and Prevention. National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months--United States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jul 29 2005;54(29):717-21.

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years - United States, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 10 2008;57(40):1100-3.

86

PENYAKIT CACING YANG DITULARKAN MELALUI TANAH

Herdiman T. Pohan

PENDAHULUAN

Penyakit cacing yang ditularkan melalui tanah termasuk dalam keluarga nematoda saluran cerna. Penularan dapat terjadi melalui 2 cara yaitu: 1). Infeksi langsung atau 2). Larva yang menembus kulit. Penularan langsung dapat terjadi bila telur cacing dari tepi anal masuk ke mulut tanpa pernah berkembang dulu di tanah. Cara ini terjadi pada cacing kremi (*Oxyuris vermicularis*) dan trikuriasis (*Trichuris trichiura*). Selain itu penularan langsung dapat pula terjadi setelah periode berkembangnya telur di tanah kemudian telur tertelan melalui tangan atau makanan yang tercemar. Cara in terjadi seperti pada infeksi *Ascarias lumbricoides* (cacing gelang) dan *Toxocara canis*. Penularan melalui kulit terjadi pada cacing tambang/ankilostomiasis dan strongiloidiasis dimana telur terlebih dahulu menetas di tanah baru kemudian larva yang sudah berkembang menginfeksi melalui kulit.

ASKARIASIS

Penyakit ini disebabkan oleh infestasi cacing *Ascaris lumbricoides* atau cacing gelang. *Ascaris lumbricoides* adalah cacing bulat yang besar dan hidup dalam usus halus manusia. Cacing ini terutama tumbuh dan berkembang pada penduduk di daerah yang beriklim panas dan lembab dengan sanitasi yang buruk. Di Indonesia prevalensi askariasis tinggi terutama pada anak. Kurangnya pemakaian jamban keluarga menimbulkan pencemaran tanah dengan tinja di sekitar halaman rumah, di bawah pohon, di tempat mencuci dan di tempat pembuangan sampah. Cacing betina dewasa mengeluarkan telur yang kemudian akan menjadi matang dan infektif, dengan tumbuhnya larva pada telurnya di dalam waktu 2-3 minggu.

Gambaran Umum

Infeksi pada manusia terjadi kalau larva cacing ini mengkontiminasi makanan dan minuman. Di dalam usus halus larva cacing akan keluar menembus dinding usus halus dan kemudian menuju pembuluh darah dan limfe menuju paru. Setelah itu larva cacing ini akan bermigrasi ke bronkus, faring dan kemudian turun ke esofagus dan usus halus. Lama perjalanan ini sampai menjadi bentuk cacing dewasa 60-75 hari.

Panjang cacing dewasa 20-40 cm dan hidup di dalam usus halus manusia untuk bertahun-tahun lamanya. Sejak telur matang tertelan sampai cacing dewasa bertelur diperlukan waktu kurang lebih 2 bulan.

Gejala Klinis

Gejala yang timbul pada penderita dapat disebabkan oleh cacing dewasa dan larva. Selama bermigrasi larva dapat menimbulkan gejala bila merusak kapiler atau dinding alveolus paru. Keadaan tersebut akan menyebabkan terjadinya perdarahan, penggumpalan sel leukosit dan eksudat, yang akan menghasilkan konsolidasi paru dengan gejala panas, batuk, batuk darah, sesak napas dan pneumonitis Askaris. Pada foto toraks tampak infiltrat yang mirip pneumonia viral yang menghilang dalam waktu 3 minggu. Keadaan ini disebut sindrom Loeffler. Pada pemeriksaan darah akan didapatkan eosinifilia.

Larva cacing ini dapat menyebar dan menyerang organ lain seperti otak, ginjal, mata, sumsum tulang belakang dan kulit. Dalam jumlah yang sedikit cacing dewasa tidak akan menimbulkan gejala. Kadang-kadang penderita mengalami gejala gangguan usus ringan seperti mual, nafsu makan berkurang, diare atau konstipasi. Bila infestasi tersebut berat dapat menyebabkan cacing-cacing ini menggumpal dalam usus sehingga terjadi obstruksi usus (ileus). Kadang-kadang penderita mengalami gejala gangguan usus ringan seperti mual, nafsu makan berkurang, diare atau konstipasi. Cacing dewasa dapat juga menyebabkan gangguan nutrisi terutama pada anak-anak. Cacing ini dapat mengadakan sumbatan pada saluran empedu, saluran pankreas, divertikel dan usus buntu. Selain hal tersebut di atas, cacing ini dapat juga menimbulkan gejala alergik seperti urtikaria, gatal-gatal dan eosinofilia. Cacing dewasa dapat keluar melalui mulut dengan perantaraan batuk, muntah atau langsung keluar melalui hidung.

Pemeriksaan Laboratorium

Selama fase pulmonal akan ditemukan eosinofilia. Diagnosis ditegakkan dengan menemukan telur cacing pada tinja atau karena cacing dewasa keluar tubuh dan ditemukan dalam tinja.

Diagnosis Banding

Askariasis harus dibedakan dengan kelainan alergi lain seperti urtikaria, *Loeffler's syndrome* dan asma.

Pneumonitis yang disebabkan *Ascaris lumbricoides* menyerupai gejala pneumonitis yang disebabkan cacing tambang atau *Strongiloides*. Cacing ini dapat merupakan pencetus untuk terjadinya pankreatitis, apendisitis, divertikulitis dan lain-lain.

Pengobatan

Cacing ini seringkali berada dalam usus manusia bersama-sama dengan cacing tambang. Cacing ini sebaiknya dibasmi lebih dahulu baru kemudian cacing tambang. Obat-obat yang digunakan adalah:

Piperazin. Merupakan obat pilihan utama, diberikan dengan dosis sebagai berikut:

- Berat badan 0-15 kg: 1 g sekali sehari selama 2 hari berturut-turut.
- Berat badan 15-25 kg: 2 g sekali sehari selama 2 hari berturut-turut.
- Berat badan 25-50 kg: 3 g sekali sehari selama 2 hari berturut-turut.
- Berat badan lebih dari 50 kg: 3 ½ g sekali sehari selama 2 hari berturut-turut.

Satu tablet obat ini mengandung 250 dan 500 mg piperazin. Efek samping penggunaan obat ini adalah pusing, rasa melayang dan gangguan penglihatan.

Heksilresorsinol. Obat ini baik untuk infestasi *Ascaris lumbricoides* dalam usus. Obat ini diberikan setelah pasien dipuasakan terlebih dahulu, baru kemudian diberikan 1 g heksiresorsinol sekaligus disusul dengan pemberian laksans sebanyak 30 g $MgSO_4$, yang diulangi lagi 3 jam kemudian untuk tujuan mengeluarkan cacing. Bila diperlukan pengobatan ini dapat diulang 3 hari kemudian.

Pirantel Pamoat. Obat ini cukup efektif bila diberikan dengan dosis 10 mg/kg berat badan, maksimum 1 g. Efek samping obat ini adalah rasa mual, mencret, pusing, ruam kulit dan demam.

Levamisol. Obat ini cukup efektif bila diberikan dengan dosis tunggal 150 mg.

Albendazol. Obat ini cukup efektif bila diberikan dengan dosis tunggal 400 mg

Mebendazol. Obat ini cukup efektif bila diberikan dengan dosis 100 mg, 2 kali sehari selama 3 hari.

Komplikasi

Selama larva sedang bermigrasi dapat menyebabkan terjadinya reaksi alergik yang berat dan pneumonitis dan bahkan dapat menyebabkan timbulnya pneumonia.

Prognosis

Selama tidak terjadi obstruksi oleh cacing dewasa yang bermigrasi, prognosis baik. Tanpa pengobatan, infeksi cacing ini dapat sembuh sendiri dalam waktu 1,5 tahun.

PENYAKIT CACING KREMI

Penyakit cacing kremi disebut juga *oxyuriasis* atau enterobiasis. Penyebab penyakit ini adalah *Oxyuris vermicularis* atau *Enterobius vermicularis* atau cacing kremi atau pinworm. Penyakit ini tersebar di seluruh dunia. Di Indonesia mempunyai frekuensi yang tinggi terutama pada anak-anak.

Gambaran Umum

Cara infeksi terjadi karena tertelannya telur yang telah dibuahi melalui jari yang kotor, makanan yang terkontaminasi, inhalasi udara yang mengandung telur dan kadang-kadang retroinfeksi melalui anus. Telur menetas di dalam duodenum, kemudian larva cacing bergerak dan menetap sebagai cacing dewasa di yeyunum dan bagian atas ileum. Waktu yang diperlukan untuk daur hidupnya, mulai dari tertelannya telur matang sampai menjadi cacing dewasa gravid yang bermigrasi ke daerah perianal, brlangsung kira-kira 2 minggu sampai 2 bulan.

Cacing betina yang hamil, pada waktu malam bergerak ke arah anus dan meletakkan telurnya dalam lipatan-lipatan kulit sekitar anus. Hal inilah yang menyebabkan pruritus ani.

Gejala Klinis

Gejala klinis yang paling penting dan sering ditemukan adalah rasa gatal pada anus (pruritus ani), yang timbul terutama pada malam hari. Rasa gatal ini harus dibedakan dengan rasa gatal yang disebabkan oleh jamur, alergi dan pikiran.

Anoreksia, badan menjadi kurus, sukar tidur dan pasien menjadi iritabel, seringkali terjadi terutama pada anak. Pada wanita dapat menyebabkan vaginitis. Cacing dewasa di dalam usus dapat menyebabkan gejala nyeri perut, rasa mual, muntah, mencret-mencret yang disebabkan karena iritasi cacing dewasa pada sekum, apendiks dan sekitar muara anus besar.

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah tepi umumnya normal, hanya ditemukan sedikit eosinofilia. Diagnosis ditegakkan dengan cara menemukan telur atau cacing dewasa di daerah perianal dengan swab atau di dalam tinja. Anal swab ditempelkan di sekitar anus pada waktu pagi hari sebelum anak buang air besar dan mencuci pantat (cebok).

Pengobatan

Perawatan umum : 1). Pengobatan sebaiknya dilakukan juga terhadap keluarga serumah atau yang sering berhubungan dengan pasien; 2). Kesehatan pribadi perlu diperhatikan terutama kuku jari-jari dan pakaian tidur; 3). Toilet sebaiknya dibersihkan dan disiram dengan desinfektan, bila mungkin setiap hari.

Pengobatan Spesifik

- **Mebendazol.** Diberikan dosis tunggal 500 mg, diulang setelah 2 minggu.
- **Albendazol.** Diberikan dosis tunggal 400 mg, diulang setelah 2 minggu.
- **Piperazin sitrat.** Diberikan dengan dosis 2 x 1 g/ hari selama 7 hari berturut-turut, dapat diulang dengan interval 7 hari.
- **Pirvium pamoat.** Obat ini diberikan dengan dosis 5 mg/kg berat badan (maksimum 0,25 g) dan diulangi 2 minggu kemudian. Obat ini dapat menyebabkan rasa mual, muntah dan warna tinja menjadi merah. Bersama mebendazol efektif terhadap semua stadium perkembangan cacing kremi.
- **Pirantel pamoat.** Diberikan dengan dosis 10 mg/kg berat badan sebagai dosis tunggal dan maksimum 1 gram.

Komplikasi

Bila jumlah cacing dewasa cukup banyak akan dapat menyebabkan apendisitis. Cacing dewasa pada wanita dapat bermigrasi ke dalam vagina, uterus dan tuba falopii, dan dapat menyebabkan peradangan di daerah tersebut.

Prognosis

Infeksi cacing ini biasanya tidak begitu berat, dan dengan pemberian obat-obat yang efektif maka komplikasi dapat dihindari. Yang sering menjadi masalah adalah infeksi intra familiar, apalagi dengan keadaan higienik yang buruk.

PENYAKIT CACING TAMBANG

Penyakit cacing tambang disebabkan oleh cacing Necator americanus, *Ancylostoma duodenale*, dan jarang disebabkan oleh *Ancylostoma braziliensis*, *Ancylostoma canium*, *Ancylostoma malayanum*. Penyakitnya disebut juga ankilostomiasis, nekatoriasis, unseriasis.

Gambaran Umum

Penyakit ini tersebar di daerah tropis maupun subtropik. Di Indonesia penyakit ini lebih banyak disebabkan oleh cacing *Necator americanus* daripada *Ancylostoma duodenale*. Gejala klinis dan patologis penyakit cacing ini bergantung pada jumlah cacing yang menginfetasi usus; paling sedikit 500 cacing diperlukan untuk menyebabkan terjadinya anemia dan gejala klinis pada pasien dewasa.

Telur dihasilkan oleh cacing betina dan keluar melalui tinja. Bila telur tersebut jatuh di tempat yang hangat, lembab dan basah, maka telur akan berubah menjadi larva yang infektif. Dan jika larva tersebut kontak dengan kulit, maka ia akan mengadakan penetrasi melalui kulit, bermigrasi sampai ke paru-paru dan kemudian turun ke usus halus; di sini larva berkembang hingga menjadi cacing dewasa.

Gejala Klinis

Rasa gatal di kaki, pruritus kulit (*ground itch*, umumnya terjadi pada kaki), dermatitis dan kadang-kadang ruam makulopapula sampai vesikel merupakan gejala pertama yang dihubungkan dengan invasi larva cacing tambang ini. Selama larva berada di dalam paru-paru dapat menyebabkan gejala batuk darah, yang disebabkan oleh pecahnya kapiler-kapiler dalam alveoli paru-paru, dan berat ringannya keadaan ini bergantung pada banyaknya jumlah larva cacing yang melakukan penetrasi ke dalam kulit.

Rasa tak enak pada perut, kembung, sering mengeluarkan gas (flatus), mencret-mencret, merupakan gejala iritasi cacing terhadap usus halus yang terjadi lebih kurang 2 minggu setelah larva mengadakan penetrasi ke dalam kulit.

Anemia akan terjadi 10-20 minggu setelah infestasi cacing dan walaupun diperlukan lebih dari 500 cacing dewasa untuk menimbulkan gejala anemia tersebut tentunya bergantung pula pada keadaan gizi pasien.

Pemeriksaan Laboratorium

Diagnosis pasti penyakit ini adalah dengan ditemukannya telur cacing tambang di dalam tinja pasien. Selain dalam tinja, larva dapat juga ditemukan dalam sputum. Kadang-kadang terdapat sedikit darah dalam tinja. Anemia yang terjadinya biasanya anemia hipokrom mikrositer. Beratnya anemia bergantung pada jumlah cacing dewasa yang terdapat di dalam usus, jumlah mana dapat diperkirakan dengan teknik cara menghitung telur cacing. Eosinofilia akan terlihat jelas pada bulan pertama infeksi cacing ini.

Pengobatan

Perawatan umum. Perawatan umum dilakukan dengan memberikan nutrisi yang baik; suplemen preparat besi diperlukan oleh pasien dengan gejal klinis yang berat, terutama bila ditemukan bersama-sama dengan anemia.

Pengobatan Spesifik

- **Albendazol.** Diberikan dengan dosis tunggal 400 mg.
- **Mebendazol.** Diberikan dengan dosis 100 mg, 2 kali sehari selama 3 hari.
- **Tetrakloretilen.** Merupakan obat pilihan utama (drug of choice) terutama untuk pasien ansilostomiasis. Dosis yang diberikan 0,12 ml/ kg berat badan, dosis tunggal tidak boleh lebih dari 5 ml. Pengobatan dapat diulang 2 minggu kemudian bila pemeriksaan telur dalam tinja tetap positif. Pemberian obat ini sebaiknya dalam keadan dalam keadaan perut kosong disertai pemberian 30 g MgSO4. Kontraindikasi pemberian obat ini pada pasien alkoholisme, kelainan pencernaan, konstipasi dan penyakit ini.
- **Befanium hidroksinaftat.** Obat pilihan utama untuk ankilostomiasis dan baik untuk pengobatan massal pada anak. Obat ini relatif tidak toksik. Dosis yang diberikan 5 g 2 kali sehari, dan dapat diulang bilamana diperlukan. Untuk pengobatan *Necator americans,* dosis diberikan untuk 3 hari.
- **Pirantel pamoat.** Obat ini cukup efektif dengan toksisitas yang rendah dan dosis yang diberikan 10 mg/kg berat badan/hari sebagai dosis tunggal.
- **Heksilresorsinol.** Diberikan sebagai obat alternatif yang cukup efektif dan dosis pemberian obat ini sama seperti pada pengobatan askariasis.

Komplikasi

Kerusakan pada kulit akan menyebabkan dermatitis yang berat terlebih bila pasien sensitif. Anemia berat yang terjadi sering menyebabkan gangguan perumbuhan, perkembangan mental dan payah jantung.

Prognosis

Dengan pengobatan yang adekuat meskipun telah terjadi komplikasi, prognosis tetap baik.

TRIKURIASIS

Trikuriasis (trichuriasis) disebut juga trikosefaliasis (trichocephaliasis). Penyebab penyakit ini adalah *Trichuris trichiura* atau *threadworm* atau *whip worm*. Terdapat di seluruh dunia terutama di daerah tropis dan subtropis; frekuensi infekasi trikuris ini cukup tinggi di Jakarta.

Gambaran Umum

Trichuris trichiura ini bisa disebut sebagai cacing non patogen dan komensal, hidup dalam usus besar terutama sekum, akan tetapi dapat juga ditemukan di kolon ascendens. Bila investasi cacing berada dalam jumlah yang besar dan daya tahan pasien kurang baik, maka cacing ini akan menimbulkan gejala klinis. Bagian posterior cacing melekat pada mukosa usus menyebabkan perdarahan kronik dan kerusakan pada mukosa usus.

Telur yang dikeluarkan melalui tinja berkembang menjadi infektif di dalam tanah dalam waktu 1-2 minggu. Infeksi terjadi karena pasien menelan telur yang infektif dan larvanya melekat pada usus halus, kemudian setelah menjadi dewasa akan menetap di sekum dan kolon bagian proksimal.

Gejala Klinis

Investasi cacing yang ringan tidak menimbulkan gejala klinis yang jelas. Pada infestasi yang berat (>10.000 telur/ gram tinja) timbul keluhan, karena iritasi pada mukosa seperti nyeri perut, sukar buang air besar, mencret, kembung, sering flatus, rasa mual, muntah, ileus dan turunnya berat badan. Bahkan pada keadaan yang berat sering menimbulkan malnutrisi, terutama pada anak muda, dan kadang-kadang terjadi perforasi usus dan prolaps rekti.

Pemeriksan Laboratorium

Terjadi anemia hipokromik yang disebabkan karena perdarahan perdarahan kronis. Pada tiap-tiap infeksi didapatkan eosinofilia sebesar 5-10%. Di dalam tinja pasien didapatkan telur atau cacing dewasa.

Pengobatan

Perawatan umum. Higiene pasien diperbaiki dan diberikan diet tinggi kalori, sedangkan anemia dapat diatasi dengan pemberian preparat besi.

Pengobatan spesifik. Bila keadaan ringan dan tak menimbulkan gejala, penyakit ini tidak diobati. Tetapi bila menimbulkan gejala, dapat diberikan obat-obat:

- **Diltiasiamin Jodida.** Diberikan dengan dosis 10-15 mg/kg berat badan/hari, selama 3-5 hari.
- **Stilbazium Yodida.** Diberikan dengan dosis 10 mg/kg berat badan/hari, 2 kali sehari selama 3 hari dan bila

diperlukan dapat diberikan dalam waktu yang lebih lama. Efek samping obat ini adalah rasa mual, nyeri pada perut dan warna tinja menjadi merah.

- **Heksiresorsinol 0,2%.** Dapat diberikan 500 ml dalam bentuk enema, dalam waktu 1 jam.
- **Mebendazole.** Diberikan dengan dosis 100 mg, 2 kali sehari delama 3 hari, atau dosis tunggal 600 mg.

Komplikasi

Bila infeksi berat dapat terjadi perforasi usus atau prolapsus rekti.

Prognosis

Dengan pengobatan yang adekuat, prognosis baik.

REFERENSI

Bell WZ, Nassit. Comparison of Pyrantel pamoate and Piperzine phospate in the Treatment of Ascariasis. Am J Trop Med 1971; 20: 548.

Brown HW. Basic Clinical Parasitology. 3rd ed, 1969.

Bumbaloo TS, Fugazotto DI, Wyczalek FV. Treatment of Enterobiasis with Pyrantel pamoate. Am J Trop Hyg 1969; 18: 50.

Bumbalo TS: Single-dose Regimen in Treatment of Pinworm Infection. New York J Med 1965; 61: 248.

Cross JH. Helminths. In: Cohen Infectious Disease; 35.1-18.

Davis JH: Newer Drugs in Therapy of Pinworm Infestation. Med Clin North Am 1967; 51: 1203.

Jong E. Intestinal Parasites. Prim Care Clin Ofice Pract 2002; 29: 857-77.

Krupp MA & Chatton MZ. Current Medical Diagnosis and Treatment, 1982.

Kucik CJ, Martin GL, Sortor BV. Common Intestinal Parasites. American family Physician 2004; 69.

Mackay AD, Chiodini PL. Parasitic Infectons of the Gastrointestinal Tract. In: Cohen Infectious Disease; 37.1-11.

Magdalena LJ, Hadidjaja P. Pengobatan Penyakit Parasitik. Gramedia Pustaka Utama: Jakarta, 2005; 5-17.

Manson-Bahr, Wilcocks. Manson's Tropical Disease 17th ed, 1976.

Margono SS, Abidin SAN. Nematoda. Dalam: Parasitologi Kedokteran Edisi Ketiga. Balai Penerbit FKUI: Jakarta, 2000; 8-30.

Maryono SS, Makfudin HI, Rasidi R, Rasad RO. Pyrantel pamoate for The Treatment of Soil Transmitted Helminths. South East Asian J Tropmed Pub Health 1980; 3: 384.

Mayer CP, Purvis RJ: Manifestations of Pinworms. Can Med Assoc J 1970; 103: 489.

Salem HH et al. Clinical Trial with Bephenium hydroxynaphatoate Against Ancylostoma duodenale and Other Intestinal Helminths. J Trop Med 1965; 68: 21.

Seminar Parasitologi nasional ke II, 1981.

Sommers HM. Intestinal Nematode Infestation and Their Laboratory Diagnosis. Clin Ped 1965; 4: 515.

Spicer WJ. Intestinal Nematodes. In: Clinical Bacteriology, Mycology and Parasitology. Churchill Livingstone: London, 2000; 78-9.

Sturrock RF. Chemical Control of Hookworm Larvae. Lancet 1966; 2: 1256.

Tripathy K et al : Effect of Ascariasis Infections on Human Nutrition. Am J Trop Med 1971; 20: 212.

Weller PF, Nutman TB. Intestinal Nematodes. In: Harrisons Priciples of Internal Medicine 15th edition. New York: McGraw-Hill; 2001.p. 1233-37.

Woodruff AW, Nelson GS. Intestinal helminths and Filariasis. Practitioner 1971; 207: 173.

87

ANTRAKS

Hadi Jusuf

SINONIM

Woolsorter's disease, Siberian ulcer, charbon, ragsorter's disease.

DEFINISI

Antraks adalah penyakit zoonosis yang disebabkan oleh kuman *bacillus anthracis*,suatu basil yang dapat membentuk spora dan ditularkan ke manusia melalui kontak dengan binatang yang terinfeksi atau bahan dari binatang yang terkontaminasi.

Nama Antraks berasal dari kata Yunani buat batubara yaitu *anthracis*, oleh karena lesi nekrotik (eschar) berwarna hitam seperti batubara.

EPIDEMIOLOGI

B.anthracis adalah organisme ditanah yang tersebar diseluruh dunia. Kasus pada manusia dapat dibagi secara umum menjadi kasus industri dan agrikultur. Pada kasus agrikutur transmisi terjadi langsung dengan kontak dengan kotoran/ sekret binatang yang terinfeksi seperti tinja, atau tidak langsung melalui gigitan lalat yang telah makan bangkai binatang tersebut. Atau bisa pula disebabkan makan daging mentah atau kurang dimasak dari binatang terinfeksi.Kasus industri disebabkan kontak dengan spora yang terdapat pada bahan dari binatang terinfeksi seperti rambut, wol, kulit, tulang pada saat proses industri. Oleh karena spora bisa bertahan lama sekali maka transmisi bisa melalui barang yang terbuat dari binatang seperti selimut wol, ikat pinggang dari kulit, drum terbuat dari kulit. Beberapa kasus lainnya terjadi di laboratorium yang menggunakan binatang. Transmisi dari manusia ke manusia tidak terjadi, kecuali kontak langsung dengan sekret lesi kulit penderita yang menyebabkan lesi kulit sekunder.

Penyakit ini didapatkan endemik dinegara berkembang seperti Asia, Afrika dan Amerika selatan, di mana kontrol peternakan belum baik dan kondisi lingkungan menunjang terjadinya siklus binatang-tanah-binatang. Sedangkan di Eropa Barat, Amerika utara dan Australia telah hilang, setelah eradikasi penyakit ini di peternakan yang disebabkan program yang ektensif termasuk vaksinasi. Insidensi yang pasti belum jelas, tetapi diperkirakan 2.000 sampai 20.000 kasus pada manusia per tahun.Wabah pernah terjadi di Zimbabwe (1978-1980) berupa Antraks kulit dan gastrointestinal, dan juga terjadi di Siberia (1079). Keganasan Antraks dapat dilihat dari kejadian di Sverdlosk, Rusia (l979) dimana terjadi kecelakaan di fasilitas *bioweapons* yang menyebabkan tersebarnya spora Antraks ke udara sehingga terjadi 77 kasus Antraks dengan kematian 66 kasus. Juga pada tahun 2001 di USA terjadi pengiriman spora lewat pos yang menyebabkan 11 kasus *inhalation anthrax* dengan 5 diantaranya mati.

Antraks terjadi primer pada binatang herbivora terutama sapi, kambing, domba, dan juga binatang lainnya seperti babi, kerbau dan juga gajah. Sapi sangat rentan terhadap Antraks sistemik di mana kematian akan terjadi dalam 1-2 hari.Binatang karnivora (anjing, harimau) atau omnivora akan terkena penyakit ini bila makan daging binatang yang tertular kuman ini. Kuman akan ditemukan banyak sekali dalam tubuh sapi tersebut, dan akan menyebabkan kontaminasi pada lingkungan.

ETIOLOGI

B.anthracis adalah basil Gram positif, non-motil, dan bisa membentuk spora(sporulasi). Spora ini tidak terbentuk di jaringan hidup, tetapi di lingkungan yang aerobik akan muncul dan bertahan bertahun tahun di tanah yang tahan temperatur tinggi, kekeringan; juga tahan pada bahan dari binatang atau pada industri bahan dari binatang. Kuman ini tumbuh subur pada media biasa pada suhu 35 -37^{0}C. Koloni bersifat lengket dan dapat membentuk *stalagmite-like form* bila disentuh dan diangkat. Di bawah mikroskop kuman tampak membentuk rantai panjang, paralel menyerupai gerbong barang(*boxcar appearance*). Spora (*aerobic endospore*) berbentuk oval dan terletak sentral atau parasentral tetapi tidak menjadikan basil membengkak. Dari lesi yang baru,rantai basil akan tampak pendek atau tunggal dan terdiri 2 atau 3 basil yang berkapsul dengan ujungnya membulat.

B.anthracis bisa dibedakan dari spesies *Bacillus* yang saprofit dengan melihat morfologi koloni dan pewarnaan antibodi fluoresen dan virulensinya pada kelinci, marmot dan tikus dimana inokulasi pada binatang tersebut akan menyebabkan kematian dalam 1-3 hari.

PATOGENESIS

Spora akan masuk melalui kulit,saluran napas atau saluran cerna , didalam makrofag akan bertahan hidup.

Yang menentukan virulensi *B.anthracis* adalah 3 eksotoksin (plasmid pX01) yaitu *protective antigen* (PA), *edema factor* (EF) dan *lethal factor* (LF); dan yang disebut *antiphagocytic polydiglutamic acid capsule* (plasmid pX02). Strain yang hanya mempunyai salah satu saja dari kedua plasmid pX01 dan pX02 bersifat tidak virulen. Tidak satupun dari 3 eksotoksin di atas bisa menyebabkan efek biologis pada binatang percobaan bila diberikan sendiri-sendiri. PA mempunyai efek mengikat reseptor permukaan sel, sehingga bisa digunakan oleh EF dan LF untuk masuk ke sitoplasma.

Kombinasi PA dan EF akan menyebabkan edema lokal dan menghambat fungsi PMN, sedangkan kombinasi PA dan LF akan menyebabkan syok dan kematian cepat, bisa dalam waktu 60 menit.Antibiotik akan melenyapkan kuman antraks, tetapi toksin yang telah diproduksi kuman akan tetap berfungsi melanjutkan proses penyakit sampai toksin tersebut dimetabolisir.

Pada *cutaneous anthrax*, spora kuman tersebut akan masuk melalui kulit yang luka atau melalui luka yang disebabkan serat dari binatang terinfeksi. Di jaringan subkutan spora tersebut akan berubah menjadi bentuk vegetatif, bermultiplikasi dan mengeluarkan eksotoksin dan material kapsul antifagositik (plasmid pX02).Akan terjadi edema dan nekrosis jaringan.

Selanjutnya kuman akan difagosit oleh makrofag dan menyebar ke kelenjar getah bening setempat, di mana disini toksin akan menyebabkan perdarahan, edema dan nekrosis (limpadenitis).Terakhir basil terasebut akan masuk peredaran darah dan menyebabkan pneumonia,meningitis dan sepsis.

Pada *inhalation anthrax* (lebih jarang terjadi dibanding tipe lainnya) terjadi inhalasi spora (aerosol dengan ukuran partikel kurang dari 5 um) dimana spora akan sampai di alveoli, difagosit oleh makrofag dan selanjutnya dibawa ke kelenjar getah bening mediastinum. Spora yang ditanah akan menggumpal dan akan susah menjadi aerosol, sehingga tidak menyebabkan *inhalation anthrax*.

Di sini terjadi *germination*, berkembang biak dan pembentukan toksin, sehingga terjadi limfadenitis dan mediatinitis yang hemoragis. Kapiler paru bisa terkena yang menyebabkan trombosis dan gagal napas. Juga bisa terjadi efusi pleura. Pneumonia terjadi oleh karena infeksi sekunder bukan primer oleh basil antraks. Dari paru basil bisa masuk ke aliran darah menyebabkan bakteremia, yang bisa masif. Meningitis *hemorrhagis* bisa terjadi pada keadaan ini. Penyebab kematian dari *inhalation anthrax* ini adalah gagal napas, syok dan edema paru.

Bila spora masuk melalui mulut setelah makan daging terkontaminasi yang mentah atau kurang masak maka akan terjadi yang disebut *oropharyngeal* atau *intestinal anthrax*. Pada *oropharyngeal Anthrax* ini terjadi pembengkakan farynx, dan bisa juga menyebabkan obstruksi trakea atau limfadenopati servikal dengan edema .Pada *intestinal anthrax* terjadi edema, nekrosis dan perdarahan mukosa usus besar dan kecil, limfadenopati mesenterika, asites hemoragis dan sepsis.

MANIFESTASI KLINIS

Ada beberapa jenis manifestasi Antraks dengan insidensi berbeda disetiap negara,juga antara negara maju dan berkembang. Ada 3 jenis yaitu ***cutaneous anthrax, inhalation anthrax*** dan **gastrointestinal anthrax**, di mana semuanya bisa menyebabkan **bakteremi, sepsis** dan **meningitis.** Meningitis terjadi pada 5% semua kasus antraks.

Cutaneous Anthrax

Jenis ini mencangkup 90 % kasus Antraks pada manusia. Setelah masa inkubasi 1-7 hari akan timbul lesi berbentuk papula kecil sedikit gatal pada tempat spora masuk (biasanya di lengan, tangan, kemudian leher dan muka), yang dalam beberapa hari berubah jadi bentuk vesikel yang tidak sakit berisi cairan *serosanguineous*, tidak purulen dan kemudian menjadi ulkus nekrotik yang sering dikelilingi vesikel –vesikel kecil.Ukuran lesi sekitar 1-3 cm. Khas dalam 2-6 hari akan timbul *eschar* berwarna hitam seperti batubara (*black carbuncle*) yang berkembang dalam beberapa minggu menjadi ukuran beberapa sentimeter yang kemudian menjadi parut setelah 1-2 minggu.

Selain itu dasar kulit dari lesi terlihat undurasi, panas, warna merah,non-pitting edema yang bisa meluas sampai demikian luasnya (malignant edema) (Tierno,2002). sehingga terjadi hipotensi oleh karena perpindahan cairan intravaskular ke subkutan. Walaupun demikian hebatnya lesi tetapi tidak sakit.

Gambaran sistemik berupa demam,mialgia,sakit kepala lemah badan dan limfadenopati lokal. Bila tidak digunakan antibiotik maka 20% fatal, dimana terjadi penyulit bakteriemi yang berlanjut ke meningitis, pneumonia atau sepsis. Pemberian antibiotik tidak mengubah perjalanan alamiah klinis dikulit, tetapi mencegah penyulit di atas dan menurunkan angka kematian di bawah 1%.

Inhalation Anthrax

Inkubasi 1 sampai 5 hari, tetapi dapat sampai 60hari, tergantung jumlah spora yang masuk.

Jenis ini terjadi pada kurang dari 5% kasus. Setelah inkubasi 10 hari timbul gambaran klinik akut yang terdiri dari 2 fase (bifasik), yaitu fase initial yang ringan di mana didapatkan demam, lemah, mialgia, batuk kering dan rasa tertekan di dada dan perut (*flu like*) yang pada pemeriksaan fisik mungkin ditemukan ronki, kemudian tiba-tiba disusul fase kedua yang berat dan sering fatal setelah terlihat seperti ada perbaikan fase pertama. Fase kedua ini cepat sekali memburuk berupa panas tinggi,sesak napas, hipoksia, sianosis, stridor dan akhirnya syok dengan kematian dalam beberapa hari. Pemeriksaan fisik memberikan gambaran infeksi paru, dengan kemungkinan sepsis dan meningitis. *Inhalation Anthrax* tidak memberikan gambaran klasik pneumonia, sehingga tidak didapatkan sputum yang purulen, sehingga lebih cocok disebut *inhalation* antraks bukan antraks pneumonia. Edema leher dan dada bisa ditemukan, dan pada paru juga ditemukan rhonchi basah dan kemungkinan tanda efusi.

Pada foto toraks selain infiltrat di paru akan didapat gambaran khas berupa efusi pleura dan pelebaran mediastinal oleh karena limfadeopati dan mediastinitis. Cairan pleura bersifat hemoragik.

Kematian dapat terjadi setelah 24 jam setelah onset akut tersebut,dengan angka kematian bisa mencapai 90%, tergantung fasilitas. *Inhalation Anthrax* tidak dapat ditularkan antar manusia (Tierno,2002).

Gastrointestinal Anthrax

Setelah kira-kira 2-5 hari memakan daging yang mengandung spora, maka timbul demam, nyeri perut difus, muntah, diare.Bisa timbul muntah darah dan berak darah, berisi darah segar atau melena. Bisa pula terjadi perforasi usus. Selain itu terjadi limadenitis mesenterial dan asites.

Selain bentuk intestinal Antraks di atas ada bentuk lain dari gastrointestinal antraks yaitu bentuk orofaringeal antraks, yang berupa limfadenopati lokal dan edema pada leher,susah menelan dan obstruksi saluran napas atas.Terdapat lesi serupa pada kulit pada mukosa mulut seperti *eschar.*

Perkembangan selanjutnya dari keduanya adalah sepsis,meningitis dan dan kematian. Angka kematian berkisar 25 sampai 60%.

DIAGNOSIS

Riwayat pekerjaan atau kontak dengan binatang yang terinfeksi atau bahan berasal dari binatang tersebut penting dalam anamnesa. Gambaran klinik dari tipe Antraks yang khas juga akan berguna dalam penegakan diagnosis.

Cutaneous anthrax dibedakan dari karbunkel oleh stafilokokus dari adanya rasa nyeri dan gambaran khas Antraks kulit di atas. Antraks inhalasi sering tidak terdiagnosa awal, sehingga riwayat paparan dan gambaran radiologi paru di atas sangat penting.

Laboratorium memberikan hasil lekosit yang normal atau sedikit meningkat dengan PMN yang dominan. Cairan pleura atau likuor serebrospinal memperlihatkan gambaran hemoragis, dengan relatif sedikit sel darah putih. Pemeriksaan gram dan kultur (dengan media standar) dari lesi kulit, apus tenggorok, cairan pleura, asites, likuor serebrospinal dan darah akan memperlihatkan kuman gram positif dengan gambaran khas *anthrax.*

Kultur dari lubang hidung tidak bernilai diagnostik, hanya untuk epidemiologik.

Pemeriksaan serologik *indirect hemagglutin, ELISA,FA (fluorescent antibody).* Kenaikan titer 4 kali akan lebih bernilai. Pemeriksaan lainnya adalah PCR, biopsi jaringan dengan pewarnaan imunohistokemikal.

Pemeriksaan radiologi sangat penting pada *inhalation anthrax*, dimana akan didapatkan gambaran mediastinum yang melebar.

TERAPI

Antraks akan mudah disembuhkan bila cepat dibuat diagnosa pada awal penyakit dan segera diberikan antibiotik. Pada *cutaneous anthrax* penisilin G (4x4juta unit) atau alternatif lainnya seperti tetrasiklin, klorampenikol dan eritromisin bisa dipakai, tetapi ada strain yang resisten terhadap obat tersebut. Untuk hal ini maka sampai ada hasil test sensitivitas, dianjurkan dipakai kombinasi antibiotik. Beberapa alternatif kombinasi yang dianjurkan antara lain adalah :

Siprofloksasin (2x400 mg) atau doksisiklin (2x100 mg) ditambah dengan klindamisin (3x900 mg) dan/ atau rifampisin (2x300 mg), yang mula mula diberikan IV dan selanjutnya ke peroral bila stabil (*switch therapy*). Pemberian golongan penisilin untuk terapi harus memikirkan kemungkinan terjadinya strain Antraks yang menghasilkan *penicillinase* (*inducible penicillinase*) Obat antibiotik alternatif lainnya yang bisa dipakai adalah Imipenem,vancomycin (Tierno, 2002).

Lamanya terapi antibiotik masih belum jelas. Salah satu standar yang dianjurkan adalah 7-10 hari untuk *cutaneous anthrax*, dan sekurang-kurangnya 2 minggu untuk bentuk diseminasi, inhalasi dan gastrointestinal.

Untuk toksin antraksnya, sedang diteliti pembuatan *neutralizing monoclonal antibodies. Inhalation* antraks tidak usah diisolasi oleh karena tidak menular.

Eksisi dari lesi kulit adalah kontraindikasi ,oleh karena tidak ada pus dan dikhawatirkan terjadi penyebaran.Terapi topikal untuk lesi kulit tidak bermanfaat tracheotomi mungkin diperlukan bila terjadi edema leher yang mengganggu jalan pernapasan.

PROGNOSIS

Angka kematian pada *inhalation anthrax* mencapai 80% bila tidak segera diberikan antibiotik, dengan jangka waktu kematian rata-rata 3 hari. Pada bentuk ini prognosa tergantung dosis spora yang terisap, status host dan cepatnya pemberian antibiotik. Pada *cutaneous anthrax* kematian adalah 20 %. *Gastrointestinal anthrax* atau meningitis juga mempunyai mortalitas tinggi.

PENCEGAHAN

Pencegahan dari paparan terhadap spora Antraks bisa dilakukan baik dengan mencegah kontak dengan binatang atau bahan dari binatang yang terinfeksi atau makan dagingnya.

Vaksin pertamakali dicoba oleh Louis Pasteur pada tahun 1881 pada binatang. Pada saat ini yang dianjurkan untuk manusia adalah AVA (*anthrax vaccine adsorbed*) yang terdiri dari *nonencapsulated, attenuated strain* (Stern strain).Vaksin lain yang masih dilakukan trial saat ini (2005) adalah vaksin rekombinan antigen (*cell-free antigen*) yang antara lain mengandung LE dan EF. Vaksin diberikan ulang pada minggu ke-2, 4 dan kemudian pada bulan ke-6, 12 dan, 18 Vaksin bisa diberikan pada pekerja industri atau peternakan atau siapapun yang punya risiko kontak dengan spora. Vaksin AVA saja tidak bisa digunakan buat *postexposure prophylaxis*, sehingga untuk maksud ini digunakan antibiotik 60 hari, atau dikombinasi dengan vaksin. Oleh karena dikuatirkan terjadi resistensi terhadap penisilin, maka dianjurkan pemakaian empirik dengan salah satu dari siprofloksasin (2x500mg peroral), gatifloksasin (1x400 mg), levofloksasin (1x500mg) atau doksisiklin (2x100 mg peroral).

REFERENSI

Cunha BA.Antibiotic essentials .Physicians Press .2004:135-136,277.

LaForce FM.Anthrax.Clin Infect Dis 1994;19:1009-14.

Lane HC,Fauci AS.Anthrax.In :Harrison's Principle of internal medicine.16 thedition.2005.p.1279-80.

Lew D.Bacillus anthraxis. In :Mandell ,Douglas and Bennet's Principle and practice of infectious diseases.4 th edition.New York:Churchil Livingstone;1995.p.1885-9.

Scheld WM,Craig WA,Hughes JM .Emerging infections .Washington:ASM press;2001.p.224-8.

Shulman JA.Anthrax. In: Cecil Textbook of medicine. 21th edition.2000:

Scott B. Anthrax .In :Manson 's Topical diseases. 21th edition. Saunders, 2003.p.1115-7.

Tierney LM,McPhee SJ Papadakis MA.Current medical diagnosis and treatment. Lange,2004:1348-1350.

Tierno Philip M. Bioterrorism . Pocket book,2002:23-40.

Wilson WR, Sande MA .Current diagnosis and treatment in infectious diseases.New York:Lange,2001: 530-2.

88

BRUSELOSIS

Akmal Sya'roni

PENDAHULUAN

Bruselosis adalah penyakit zoonosis, merupakan penyakit yang disebabkan bakteri gram negatif dari genus *brucellae*. Penularan pada manusia terjadi setelah paparan di lingkungan kerja atau kontaminasi produk makanan. Walaupun kasusnya sudah jarang terjadi oleh karena keberhasilan program vaksinasi hewan tetapi masih menjadi masalah kesehatan di banyak negara berkembang.

Tiap spesies dari *brucella* mempunyai hewan reservoir yang spesifik yang menyebabkan penyakit kronik persisten. Organisme ini menyerang organ reproduksi hewan kemudian menyebar ke urine, susu dan cairan plasenta. Lokasi bakteri ini memudahkan penyebaran ke manusia terutama pada petani, dokter hewan, tukang potong hewan dan akhirnya konsumen.

ETIOLOGI

Terdapat 4 spesies *brucella* diketahui menyebabkan penyakit pada manusia. *Brucella melitensis* paling virulen dan menyebabkan bruselosis yang berat dan akut, menyebabkan kecacatan. *Brucella suis* menyebabkan penyakit yang kronik, sering berupa lesi dekstruksi supuratif. *Brucella abortus* merupakan penyakit sporadis bersifat ringan–sedang, dan jarang menyebabkan komplikasi. *Brucella canis* mempunyai perjalanan penyakit yang sulit dibedakan dengan *Brucella abortus*, perjalanan penyakitnya tersembunyi sering kambuh dan umumnya tidak menyebabkan penyakit kronik.(Tabel 1)

Brucella adalah bakteri aerob gram negatif intraselular dengan pertumbuhan yang lambat, tidak bergerak, tidak membentuk spora, dan tidak berkapsul. Bakteri ini dapat bertahan di tempat kering. Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan kultur dan serologi.

Tabel 1. Reservoir Alami Spesies Brucella

Organisme	Reservoar	Distribusi
B. melitensis	Kambing, domba, unta	Asia, Amerika Latin, Mediterania
B. abortus	Kerbau, sapi, unta, yaks	Jepang, Israel, Eropa
B.suis	Babi	Amerika Selatan, Asia Tenggara, Amerika Serikat
B. canis	Anjing	Seluruh dunia

EPIDEMIOLOGI

Kasus-kasus bruselosis dilaporkan terjadi di Mediterania dan Arab, juga dilaporkan di India, Mexico, Amerika Selatan dan Tengah. Di Amerika Serikat, kasus bruselosis jarang terjadi karena keberhasilan dari program vaksinasi. Sejak tahun 1980 kurang lebih 200 kasus dilaporkan. Insiden dan prevalensi bruselosis yang dilaporkan tiap negara berbeda-beda. Angka insiden bruselosis dilaporkan 1,2-70 kasus per 100.000 penduduk.

Angka mortalitas belum diketahui secara pasti tetapi 80% kematian pada kasus bruselosis disebabkan komplikasi endokarditis. Di daerah endemik kaum pria lebih sering terkena bruselosis dibanding wanita dengan ratio 5 : 2-3. Banyak menyerang usia 30-50 tahun, 3-10% kasus dilaporkan terjadi pada anak-anak, lebih berat pada daerah endemik. Pada usia lanjut ditemukan hanya pada kasus yang kronik.

PATOFISIOLOGI

Bruselosis adalah penyakit sistemik, dapat melibatkan banyak organ. Penetrasi bakteri lewat epitel akan ditangkap netrofil dan makrofag jaringan, kemudian dibawa ke limfonodus. Bakteriemi akan terjadi antara 1-3 minggu setelah terpapar bakteri. Bakteri kemudian mengambil tempat di jaringan retikuloendotelial sistem (RES) terutama pada hati, limpa dan sumsum tulang. Di organ ini kemudian membentuk jaringan granuloma. Jaringan granuloma yang besar dapat menjadi sumber bakteriemi menetap. Faktor utama virulensi *brucella* terdapat pada dinding sel lipopolisakarida. *B. canis*, memiliki dinding lipopolisakarida yang kasar tetapi kurang virulen bagi manusia, berbeda dengan dinding lipopolisakarida yang licin pada *B. melitensis* dan *B. abortus*. *Brucella* dapat bertahan intraselular dalam fagosom sel fagosit karena produksi adenin dan guanin monofospat yang menghambat fagolisosom, produksi TNF dan aktifitas oksidatif. Daya tahan dalam intrasel fagosit berbeda-beda tiap spesies. *B. abortus* lebih mudah lisis dalam sel fagosit dari *B. melitensis*. Perbedaan tipe lipopolisakarida, daya tahan terhadap fagolisosom dapat menjelaskan adanya perbedaan patogenesitas tiap spesies pada manusia.

GEJALA KLINIS

Gejala bruselosis tidak cukup khas untuk diagnosis. Beberapa studi besar telah mengumpulkan beberapa gejala brusellosis. Demam intermiten ditemukan pada 60% kasus subakut brusellosis dan dengan relatif bradikardi. Adanya gejala anoreksia, astenia, *fatique*, kelemahan dan *malaise*. Adanya gejala nyeri sendi tulang berupa atralgia, nyeri punggung, nyeri spina dan sendi tulang belakang, bengkak sendi, gejala ini dijumpai pada 55% penderita. Gejala batuk dan sesak dijumpai pada 19% penderita tetapi jarang mengenai parenkim paru, nyeri dada timbul berupa nyeri pleuritik akibat adanya empiema. Gejala neuropsikiatri berupa sakit kepala, depresi dan fatique. Keluhan gastrointestinal dijumpai pada 51% penderita berupa nyeri abdomen, mual, konstipasi dan diare. tabel 2 menjelaskan gejala dan tanda bruselosis.

Tabel 2. Gejala dan Tanda Bruselosis

Gejala	%	Tanda	%
Demam	98	Hepatosplenomegali	41
Fatique, malaise	94	Hepatomegali	38
Berkeringat	79	Splenomegali	22
Menggigil	85	Osteoartikular	23
Arthralgia	79	Bradikardi relatif	21
Gastrointestinal	51	Adenopati	9
Sefalgia	42	Gangguan neurologi	8
Nyeri lumbal	39	Orkitis	6
Myalgia	35	Kutaneus	3
Batuk/sesak	19		
Berat badan turun	18		
Neurologi	14		
Nyeri testikuler	5		

Secara klinis dapat dibagi menjadi subklinik, akut, subakut dan infeksi kronik. Selain itu lokalisasi infeksi dan kekambuhan juga dideskripsikan lebih lanjut.

Subklinik : penyakit ini biasanya asimptomatik, diagnosis biasanya ditemukan secara kebetulan melalui skrining tes serologi pada daerah berisiko tinggi.

Akut atau subakut : penyakit dapat ringan sembuh dengan sendirinya (*B. abortus*) atau fulminan dengan komplikasi (*B. melitensis*), gejala dapat timbul 2-3 bulan (akut) dan 3-12 bulan (subakut). Gejala dan tanda klinis yang paling sering adalah demam, menggigil, berkeringat, *malaise, fatique*, sakit kepala, *arthralgia*, anoreksia, limpadenopati dan hepatomegali dan splenomegali.

Kronik : diagnosis ditegakkan dengan gejala yang telah berlangsung 1 tahun atau lebih. Demam yang tidak tinggi dengan keluhan neuropsikiatri adalah gejala yang sering dijumpai. Pemeriksaan serologi dan kultur sering negatif. Banyak penderita menjadi persisten karena tidak adekuatnya terapi sejak awal, dan adanya penyakit yag terlokalisir.

Pada pemeriksaan fisik tidak ditemukan ciri spesifik penyakit ini. Sebagian besar ditemukan hepatomegali, splenomegali, hepatospleno-megali dan osteoartikular. Kelainan osteoartikular berupa bengkak sendi, bursitis, berkurangnya *range of motion (ROM)* dan efusi. Gangguan neurologi berupa meningoensefalitis akut, poliradikuloneuropati perifer, gejala sistem saraf pusat (hiper refleksi, klonus, gangguan saraf kranial). Gangguan kulit dijumpai eritema nodosum, abses, erupsi papulonoduler, impetigo, psoriasis, eksim, lesi mirip pitiriasis rosea, erupsi berupa makular, makulopapular dan skarlantiniformis, lesi vaskulitis seperti petekie, purpura, tromboplebitis. Gangguan pada mata berupa uveitis, keratokonjungtivitis, iridosiklitis, keratitis numularis, koroiditis, neuritis optika, *endophtalmitis* metastase dan katarak.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pada pemeriksaan darah rutin dijumpai leukopeni dengan relatif limfositosis, pansitopeni ditemukan pada 20% kasus. Pada sebagian besar penderita tes fungsi hati dijumpai peningkatan transaminase menyerupai hepatitis. Diagnosis pasti bila pada kultur ditemukannya *brucellae*. Dengan menggunakan teknik *radiometric blood culturing*, lamanya isolasi kuman dengan teknik kultur yang standar 30 hari menjadi kurang dari 10 hari.

Sensitifitas kultur darah berkisar 17-85% bergantung strain yang terlibat, *B. melitensis* dan *B. suis* sering ditemukan sebagai penyebab bakteriemi. Sensitifitas akan menurun sejalan dengan lamanya perjalanan penyakit.

Pemeriksaan kultur sumsum tulang lebih sensitif dari kultur darah, sering memberikan hasil positif walaupun pada pemeriksaan kultur darah memberi hasil negatif. Hasil biopsi sumsum tulang memberikan gambaran granuloma.

Pada pemeriksaan kultur sputum jarang memberikan hasil positif walaupun telah terjadi komplikasi pada paru. Empiema akibat bruselosis jarang terjadi dar pada pemeriksaan kultur cairan pleura sering memberi hasil positif, terutama bila dilakukan kultur sesuai masa inkubasi, khususnya strain *B. melitensis*. Dari analisis cairan pleura dijumpai proses eksudasi, dijumpai peningkatan enzim LDH dan protein, sedangkan untuk glukosa, bervariasi. Sel-sel yang ditemukan terutama limfosit dan netrofil.

Pada cairan serebrospinal isolasi bakteri jarang diperoleh, tetapi dijumpai limfositosis, peningkatan protein sedangkan kadar glukosa normal.

Tes serum aglutinasi berguna untuk *brucella* dengan dinding lipopolisakarida licin (*B. melitensis, B. abortus dan B. suis*), tetapi tidak untuk strain *B. canis* yang mempunyai dinding lipopolisakarida kasar. Hasil dianggap positif bila titer lebih besar atau sama dengan 1 : 160 atau terjadi peningkatan titer 4 kali selama perjalanan penyakit. Di daerah endemik, peningkatan titer 1 : 160 sering dijumpai dengan tanpa gejala. Hasil positif palsu dapat terjadi karena blok antibodi. Reaksi silang terjadi pada strain *Vibrio cholera, Francisella tularensis, Salmonella* dan *Yersinia enterocolitica*.

Pemeriksaan *enzim imunoassay* adalah yang paling sensitif dari semua tes, khususnya tes ELISA dapat mendeteksi neurobruselosis.

PEMERIKSAAN RADIOLOGI

Foto Toraks

Jarang ditemukan gambaran khas bruselosis bahkar pada penderita yang mempunyai gejala pernapasan. Dijumpai limfadenopati paratrakeal dan hilus, penebalan pleura dan efusi pleura.

Radiografi Spinal

Dari pemeriksaan ini, gangguan osteoartrikular dapat dijumpai, biasanya setelah 2-3 minggu onset penyakit. Penderita dengan sakroilitis tampak batas tepi sendi yang kabur dan pelebaran sendi sakroiliaka. Terjadi spondilitis pada angulus anterosuperior vertebra, penyempitan diskus intervertebra, osteofit dan sklerosis.

Radionukleid Skintigrafi

Pemeriksaan ini lebih sensitif untuk mendeteksi ke ainan tulang, khususnya pada awal perjalanan penyakit, walaupun dari pemeriksaan radiologi biasa masih normal. Pemeriksaan ini sangat berguna untuk deteksi dini bruselosis dengan keluhan muskuloskletal.

PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI

Pemeriksaan biopsi hati terlihat gambaran proses inflamasi difus menyerupai hepatitis dengan agregasi sel-sel mononuklear, kadang-kadang tampak berbentuk granulomatous. Juga telah dilaporkan bentuk abses hepar yang piogenik.

DIAGNOSIS BANDING

Pada keadaan akut, didiagnosis banding dengan penyakit demam akut, seperti influenza, tularemia, demam Q, mononukleosis dan demam enterik.

Bentuk yang kronik, didiagnosis banding dengan penyakit Hodgkin, tuberkulosis, infeksi HIV, malaria dan infeksi jamur seperti histoplasmosis, koksidioi-domikosis.

PENATALAKSANAAN

Pengobatan bruselosis bertujuan untuk mengurangi gejala, mencegah secepat mungkin terjadinya komplikasi dan terjadinya kekambuhan. Antibiotika kombinasi lebih dianjurkan karena mengurangi tingginya angka kekambuhan dibandingkan hanya menggunakan regimen obat tunggal. Regimen yang dianjurkan akhir-akhir ini dapat mempersingkat masa terapi.

Doksisiklin merupakan antibiotika yang menghambat sintesa protein dengan mengikat ribosom 30S dan 50S, dosis 100 mg per-oral/i.v tiap12 jam atau 2-5 mg/kgBB/hari dengan dua kali pemberian selama 45 hari, tidak dianjurkan untuk wanita hamil (kategori D) dan anak usia kurang dari 8 tahun. Efek sampingnya antara lain hipersensitivitas terhadap matahari, mual dan esofagitis. Penggunaannya baik untuk neurobruselosis dibandingkan tetrasiklin.

Gentamisin diberikan i.v/i.m dengan dosis 5 mg/kgBB, terbagi 2 dosis selama 7 hari. Tidak boleh diberikan pada wanita hamil (kategori C), hipersensitivitas terhadap gentamisin atau aminoglikosida lainnya. Hati-hati pada penderita dengan gangguan neuromuskular, seperti miastenia gravis, karena dapat memperberat penyakit. Efek samping gentamisin adalah gangguan vestibular dan pendengaran, bersifat nefrotoksik, menimbulkan reaksi hipersensitivitas.

Trimetoprim-sulfametoksazol menghambat sintesa asam dihidrofolat bakteri, dosis 3 x 960 mg, lama pemberian obat 45 hari. Kontra indikasi pemberian trimetoprim-sulfametoksazol yaitu pada wanita hamil (kategori C), defisiensi G-6-PD (*glukosa-6-fosfat dehidrogenase*), bayi kurang dari 2 bulan, adanya riwayat hipersensitif terhadap obat-obat golongan sulfa. Efek samping penggunaan obat ini berupa diare, mual, muntah. Dapat menimbulkan reaksi alergi atau reaksi hipersensitivitas (sindroma Steven-Johnson), seperti pada golongan sulfonamid lainnya, juga sitopenia. Dapat dipakai sebagai obat alternatif pada wanita hamil dimana pemakaian tetrasiklin merupakan kontra indikasi. Tidak adekuat sebagai monoterapi, sehingga direkomendasikan penggunaannya bersama-sama dengan golongan aminoglikosida.

Rifampin menghambat sintesa DNA bakteri diberikan dengan dosis 600-900 mg/hari per-oral dalam 2 kali pemberian, selama 45 hari. WHO merekomendasikan penggunaan kombinasi dengan doksisiklin, diberikan selama 6 minggu sebagai terapi lini pertama. Dapat juga diberikan rifampin dengan doksisiklin ditambah dengan streptomisin atau gentamisin. Absorpsi rifampin berkurang 30% jika diberikan bersamaan dengan makanan.

Kontra indikasi pemberian obat ini antara lain wanita hamil (kategori C), hipersensitivitas terhadap rifampin. Hati-hati pada penderita dengan penyakit hati. Efek samping penggunaan obat ini adalah urin, keringat dan air mata berwarna kuning kemerahan, gangguan fungsi hati, gejala seperti flu, leukopeni, trombositopeni, anemi dan gagal ginjal. Untuk orang dewasa dan anak lebih dari 8 tahun, menggunakan regimen kombinasi rifampin dan doksisiklin selama 4-6 minggu, dengan angka kekambuhan 5-10%, sedangkan anak kurang dari 8 tahun menggunakan rifampin dan kotrimoksazol selama 6 minggu dengan angka kekambuhan kurang dari 5%.

Tetrasiklin 4 x 500 mg selama 45 hari. Pemberiannya dikombinasikan dengan obat lainnya, seperti rifampin, gentamisin, streptomisin atau trimetoprim-sulfametoksazol. Tetrasiklin tidak boleh diberikan pada anak-anak kurang dari 8 tahun, wanita hamil (kategori D) dan gangguan ginjal. Efek samping tetrasiklin adalah fotosensitivitas, mual dan diare. Pada anak-anak dapat menyebabkan gangguan pewarnaan gigi yang bersifat menetap.

Streptomisin 1-2 gram sehari intraintramuskular (1 gram setiap 12 atau 24 jam) selama 14-21 hari. Tidak boleh diberikan pada penderita yang hipersensitiv terhadap streptomisin atau aminoglikosida lainnya juga pada wanita hamil kategori D karena bersifat ototoksik pada janin. Efek samping penggunaan streptomisin antara lain gangguan ginjal, ototoksik, timbul *rash* atau urtikaria, demam dan reaksi hipersensitivitas (anafilaksis).

Ofloksasin 400 mg dan **levofloksasin** 500 mg tablet sekali sehari selama 45 hari. Kontra indikasi obat ini antara lain pada wanita hamil (kategori C), riwayat hipersensitivitas terhadap ofloksasin atau golongan quinolon lainnya, obat-obat ini juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kejang. Efek samping penggunaan ofloksasin dan levofloksasin antara lain foto sensitivitas, ruptur tendon, reaksi hipersensitivitas jarang terjadi, dan adanya efek neurologi terutama pada penderita usia tua. Angka kekambuhannya tinggi bila penggunaannya tidak dikombinasikan dengan obat-obat yang lain. Dapat dikombinasikan dengan rifampin selama 45 hari.

Penderita bruselosis dengan spondilitis direkomendasikan kombinasi rifampin, doksisiklin dan gentamisin selama 2-3 minggu. Sedangkan komplikasi meningoensepalitis dianjurkan menggunakan regimen doksisiklin dikombinasikan dengan rifampin dan atau kotrimoksazol. Pemakaian steroid dapat membantu mengontrol proses inflamasi. Penderita bruselosis dengan endokarditis dapat dberikan terapi agresif dengan aminoglikosida dikombinasikan doksisiklin, rifampin dan kotrimoksazol selama kurang lebih 4 minggu dilanjutkan lagi 8-12 minggu tanpa aminoglikosida.

Pengobatan bedah diperlukan untuk drainase abses dan tindakan bedah jantung bila terjadi lesi pada katup jantung

KOMPLIKASI

Komplikasi bruselosis dijumpai pada keadaan infeksi akut atau kronik yang tidak diobati. Paling sering terkena adalah osteoartikular, sistem genito-urinari, hepar, lien.

Komplikasi osteoartikular terjadi pada 20-60% penderita dan yang paling sering adalah sakroilitis. Dilaporkan juga adanya spondilitis, artritis, osteomielitis, bursitis dan tendosinovitis. Piogenik paraspinal terjadi pada usia lanjut. Sendi periferal yang biasanya terkena adalah lutut, siku, bahu, panggul dan dapat monorartikuler juga poliartikular.

Pada hepatobilier komplikasi dapat berupa hepatitis, abses hepatitis dan akut kolesistitis.

Komplikasi gastrointestinal berupa ileitis, kolitis dan peritonitis spontan jarang terjadi.

Pada genitourinaria : komplikasi yang paling sering adalah orkhitis atau epidedimo-orkhitis. Kelainan ginjal jarang terjadi, pernah dilaporkan adanya glomerulonefritis dan pielonefritis. Infeksi pada wanita hamil biasanya terjadi abortus pada trimester pertama. Komplikasi biasanya terjadi bila ada infeksi bakteri lainnya.

Neurobruselosis : komplikasi yang paling sering terjadi pada daerah endemis dan mendekati 5% kasus. Meningoensefalitis akut dapat berkembang cepat. Dengan terapi agresif, gejala cepat membaik dan jarang terjadi gejala sisa.

Komplikasi kardiovaskular : berupa endokarditis, terjadi 2% penduduk dunia, pada daerah endemis 7-10%. Kelainan katup aorta terjadi pada 75% penderita. Komplikasi lainnya adalah perikarditis, miokarditis, mikotik aneurisma dan endokarditis.

Komplikasi pulmonal : terjadi pada 0,3-1% penderita, yaitu pneumonia dan efusi pleura, komplikasi ini jarang pada anak-anak.

Komplikasi hematologi : terjadi koagulasi intravaskular diseminata dan sindroma hematofagositik.

PROGNOSIS

Bila penatalaksanaannya baik dan pengobatan dilakukan pada bulan pertama penyakit, biasanya dapat sembuh dengan risiko yang rendah, kambuh atau menjadi kronik. Prognosis buruk pada penderita dengan endokarditis, gagal jantung kongestif, angka kematian mencapai 85%.

PENCEGAHAN

Pencegahan bruselosis dapat dilakukan dengan pemeliharaan sanitasi lingkungan, kebersihan perorangan dan eradikasi hewan reservoir. Hindari susu yang tidak dipasteurisasi dan produknya, khususnya dari kambing dan biri-biri. Hati-hati bila berpergian ke daerah endemik antara lain Mediterania, Afrika Utara, Asia Tengah dan Amerika Latin. Hindari kontak dengan hewan reservoir seperti kambing, biri-biri dan unta.

REFERENSI

Carbel MJ, Beeching NJ. Brucellosis. In: Isselbacher, Wilson, Braunwald et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. USA: Mc Graw Hill; 2005.p. 914-7.

Chambers HF. Infectious diseases: bacterial and chlamydial: brucellosis. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Current medical diagnostic and treatment. 43 th ed. USA: Mc Graw Hill; 2004.p.1366-7.

Ghosh D, Gupta P, Prabakar S. Systemic brucellosis with chronic meningitis: a case report. Neurol India [serial on line] 1999 [cited 2005Apr 2]; 47:58-60. Available from:http:www. neurology India.com/article.

Karabay O, Sencan I, Kayas D, Sahin I. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of bruselosis: a randomized clinical trial. BMC infectious diseased 2004, 4: 18.

Lisgaris MV. Brucellosis. eMedicine, May 17, 2002. Available from: htpp://www.e medicine.com/medtopic248.htm.

Noviello S, Gallo R. Kelly M, et al. Laboratory-acquired Brucellosis. Emerging infectious diseases. Available from www.odc.gov/eid.Vol.10, No. 10, October 2004.

Smits HL, Cutier SJ. Contributions of biotechnology to the control and preventions of bruselosis in Africa. African journal of biotechnology, Vol 3 (12).p.631-636, December 2004.

Straight TM, Martin GJ. Brucellosis. Current treatment options in infectious diseases 2002, 4 : 447- 56.

89

PENYAKIT PRION

A. Nugroho, Paul N. Harijanto

PENDAHULUAN

Penyakit prion atau *transmissible spongioform encephalopathies* (TSE) adalah sekumpulan penyakit neurodegeneratif yang progresif dan fatal, yang disebabkan oleh efek toksik dari suatu protein normal pada neuron disebut *cellular prion protein* (PrP^c) atau nama lainnya *sensitive prion protein* (PrP^{sen}) yang mengalami perubahan struktur menjadi protein prion abnormal yang patologis disebut *scrapie prion protein* (PrP^{sc}) atau nama lainnya *resistant prion protein* (PrP^{res}) yang akan menimbulkan kerusakan neuron. Sesuai dengan namanya, TSE ditandai gambaran patologi khas berupa degenerasi otak berbentuk spongious disertai hilangnya neuron, dan ditemukan deposit *aggregat* protein prion PrP^{sc} di otak, tanpa ada tanda-tanda respons inflamasi. Penyakit ini dapat ditransmisikan kepada manusia maupun binatang.

Penyakit prion dapat mengenai hampir semua jenis mamalia baik manusia maupun hewan. Manifestasi penyakit prion pada hewan adalah *scrapie, Transmissible Milk Ensephalopathy (TME), Chronic Wasting Disease (CWD), Bovine Spongioform Encephalopathy (BSE)*, dan *exotic ungulate encephalopathy*. Sedangkan pada manusia dikenal empat jenis penyakit prion yaitu *Creutzfetdt-Jakob Disease (CJD), Gerstmann-Straussler Scheinker Syndrome (GSS), Fatal Familial Insomnia (FFI),* dan *Kuru*. Penyakit prion utama pada manusia, yang paling sering ditemukan dan paling banyak dibahas adalah CJD yang terdiri dari *classic* CJD, dan yang belum lama ditemukan disebut *new-variant* CJD atau sekarang lebih lazim disebut *variant* CJD (vCJD). *Classic* CJD meliputi *sporadic* CJD (sCJD), *familial* CJD (fCJD), dan *iatrogenic* CJD (iCJD). Sedangkan penyakit prion pada hewan/ ternak yang banyak dibahas adalah BSE yang lebih popular disebut *mad cow disease.* Penyakit ini ditemukan pertama kali oleh para petani Inggris pada tahun 1985, yang mengamati beberapa hewan peliharaannya menjadi sulit dikendalikan, tidak bisa berdiri dan berjalan, tampak ketakutan, berlaku agresif, selalu menendang orang disekitarnya, dan akhirnya mengalami kesulitan bernapas dan meninggal. Lebih 10 tahun sejak *mad cow disease* dilaporkan, timbul suatu penyakit baru yang disebut *new variant Creutzfeldt –Jakob Disease* (nvCJD) di Inggris. Hasil otopsi menunjukkan kelainan yang serupa dengan hasil pemeriksaan post mortem pada sapi yang mati oleh karena *mad cow disease*. Penemuan ini menimbulkan dampak sosial dan kesehatan yang besar karena nvCJD dikaitkan dengan konsumsi daging sapi yang terkena *mad cow disease* tersebut.

Penyakit prion termasuk penyakit infeksi karena dapat ditransmisikan/ditularkan ke orang lain atau ke spesies lain (misalnya dari sapi atau domba ke mencit atau manusia), namun penyakit ini unik karena agen penyebabnya yaitu protein prion abnormal (PrP^{res}) tidak memiliki asam nukleat seperti penyebab penyakit infeksi lainnya. Keunikan lain adalah penyakit prion dapat terjadi melalui berbagai cara yaitu secara herediter, sporadis, dan infeksi. Penyakit prion herediter terjadi akibat mutasi pada gen pengkode protein prion (gen PRNP) yang terdapat pada lengan pendek kromosom 20, contoh pada fCJD, GSS, dan FFI. Penyakit prion dapat pula terjadi sporadik dengan cara yang tidak diketahui misal pada sCJD. Penyakit prion dapat ditularkan secara iatrogenik melalui transplantasi kornea atau duramater, akibat pemakaian obat-obatan terutama *growth hormone* yang dibuat dari sapi, kontaminasi pada alat kesehatan , atau penularan melalui konsumsi daging atau otak atau mungkin bagian tubuh lain dari hewan yang menderita penyakit prion BSE misal pada vCJD. Protein prion dapat ditemukan pada darah pasien, karena itu ada kemungkinan penularan secara hematogen terutama melalui transfusi darah. Namun sampai sekarang belum ada laporan penularan penyakit prion melalui transfusi darah, meskipun demikian WHO menganjurkan adanya pengawasan ketat terhadap darah dan produk darah terhadap protein prion, dan melarang transfuse yang mengandung produk dari hewan.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Penyakit prion atau TSE disebabkan oleh agen infeksius berupa protein yang disebut prion singkatan dari *proteinaceous infectious particles*. Protein ini pertama kali ditemukan oleh Stanley Pruisiner yang meraih Nobel Kedokteran pada tahun 1997. Protein prion normal disebut *cellular prion protein* (PrP^{c}) atau *sensitive prion protein* (PrP^{sen} yaitu protein prion yang sensitif terhadap degradasi oleh enzim proteinase K). Protein prion terdiri dari 233 asam amino (AA) yang berikatan dengan molekul glikosilfosfa-tidilinositol (GPI) pada residu AA 230 yang memfasilitasi penempelan PrP^{c} pada membran neuron. PrP^{c} bersifat mudah larut dalam deterjen, dapat dicerna oleh proteinase K, dan mempunyai waktu paruh 5 jam. Fungsi PrP^{c} normal masih belum jelas, mungkin berperan dalam metabolisme tembaga (Cu) di neuron dan transmisi sinaptik. Namun ekperimen pada mencit dengan delesi gen PRNP tidak menunjukkan adanya kelainan berarti, hanya ada gangguan mekanisme sirkardian, sehingga diduga PrP^{c} merupakan suatu protein *redundant* (protein yang tidak terpakai/tidak berfungsi).

Pada keadaan patologis, PrP^{c} dapat mengalami perubahan bentuk menjadi isoformnya yaitu *scrapie* atau *disease-caused prion protein* (PrP^{sc}) atau *resistant prion protein* (PrP^{res}) karena resisten terhadap degradasi oleh enzim proteinase K, tidak larut dalam detergen, dan tidak larut dengan pemanasan, dan waktu paruhnya lebih lama (lebih dari 24 jam, dibanding 5 jam pada PrP^{c}). Oleh karena sifat tersebut PrP^{sc} akan terakumulasi di neuron dan dalam jangka panjang, hingga menimbulkan kerusakan neuron. Semua penyakit prion dikaitkan dengan akumulasi PrP^{sc} pada lisosom dan vakuola sitoplasma jaringan otak. Susunan polipeptida PrP^{c} dan PrP^{sc} identik dari segi komposisi asam aminonya, namun berbeda dalam susunan tiga dimensional, dimana PrP^{c} banyak mengandung rantai a (formasi spiral asam amino) sekitar 38-42% dan sedikit rantai b (rantai pipih asam amino) sekitar 3-4% saja ; sedangkan PrP^{sc} mengandung lebih sedikit rantai a (19-30%) dan lebih banyak rantai b (38-48%). Perubahan struktural ini merupakan dasar patogenesis penyakit prion.

Hal yang menarik pada PrP^{sc} adalah terdapat berbagai strain dari PrP^{sc}. Hal ini menyebabkan beberapa ahli masih berpendapat bahwa penyakit prion disebabkan oleh *virus-like particle* walaupun tanpa asam nukleat. Strain prion ditentukan dengan menilai kecepatannya menyebabkan kerusakan otak (masa inkubasinya), dan gambaran distribusinya pada *vacuolation neuronal*, serta pola deposisinya. Strain prion ditentukan oleh bentuk *conformational* tersier dari PrP^{sc}, dan suatu strain tertentu akan eksis pada suatu penyakit misal pada FFI ditemukan PrP^{sc} dengan berat molekul (BM) 19 kDa, sedangkan pada fCJD dan sCJD ditemukan PrP^{sc} dengan BM 21 kDa, dimana perbedaan BM ini mencerminkan perbedaan struktur tertier PrP^{sc}. Strain prion ini juga berperan pada barier spesies, karena dari eksperimen ditemukan bahwa transmisi penyakit prion dari satu spesies ke spesies lainnya adalah tidak efisien dan sering tidak berhasil; dan bila berhasilpun mempunyai masa inkubasi yang sangat panjang. Barier spesies ini berkaitan dengan derajat kemiripan urut-urutan asam amino PrP^{c} dari pejamu dengan urut–urutan asam amino PrP^{sc} inokulum.

Protein PrP^{sc} pada neuron dapat mengkontaminasi daging hewan penderita BSE, dan penularan dapat terjadi akibat konsumsi daging tersebut oleh manusia. Bagaimana rute perjalanan PrP^{sc} dari usus hingga mencapai jaringan otak masih belum diketahui. Mungkin PrP^{res} ini diabsorbsi lewat dinding usus melalui *patches Peyer*/MALT, kemudian difagositosis di jaringan limpa seperti tonsil dan lien dan kemudian mencapai jaringan saraf pusat secara *ascending* melalui akson. Bagaimana cara replikasi PrP^{res} di neuron masih belum diketahui pasti. Diduga melalui pembentukan ikatan antara PrP^{c} dan PrP^{sc}, selanjutnya PrP^{sc} akan mengubah PrP^{c} menjadi 2 molekul PrP^{sc} baru, akibatnya akan terjadi akumulasi PrP^{sc} dalam jumlah besar. Bagaimana cara PrP^{sc} sebagai *template* mengubah PrP^{c} tersebut, masih belum diketahui. Mekanisme pembentukan PrP^{sc} pada penyakit prion herediter adalah mutasi pada gen PRNP yang menyebabkan terbentuknya mutan PrP^{c} yang bersifat tidak stabil dan dapat berubah secara spontan menjadi PrP^{res}.

Bagaimana mekanisme terjadinya kerusakan neuron akibat akumulasi PrP^{res} masih belum jelas juga. Patogenesis dan transmisi penyakit prion tampaknya memerlukan peran baik PrP^{c} maupun akumulasi PrP^{res}. PrP^{res} sendiri tanpa ekspresi PrP^{c} tidak cukup untuk menyebabkan kerusakan neuron.

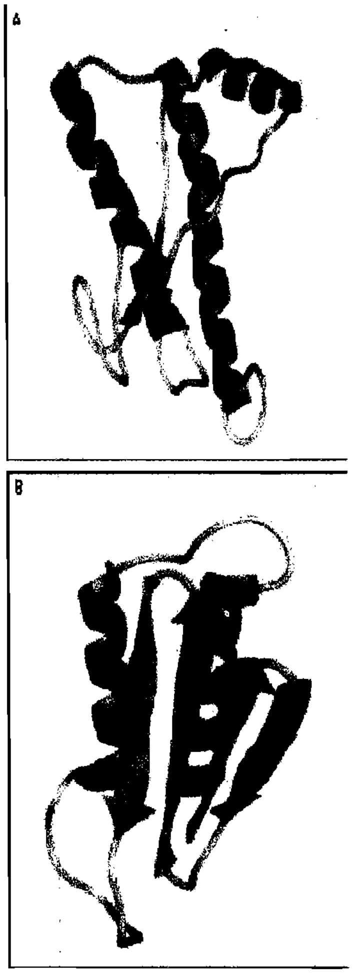
GAMBARAN KLINIS

Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD)

Creutzfeld-Jakob Disease (CJD) merupakan penyakit prion pada manusia yang paling sering dijumpai, prevalensinya sekitar satu kasus persejuta penduduk. Nama penyakit ini diambil dari nama neurolog Jerman Creutzfeldt dan Jakob, yang pertama kali melaporkan penyakit ini pada tahun 1920. Dikenal beberapa jenis CJD.

Sporadic Creutzfeld-Jacob Disease (sCJD)

Sporadic Creutzfeld-Jacob Disease (sCJD) adalah penyakit prion yang paling sering ditemukan , merupakan 85-95% dari seluruh kasus CJD di dunia. Di Inggris dilaporkan 50 kasus setiap tahun. Onset penyakit ini bervariasi pada usia 16-82 tahun, namun sangat jarang terjadi pada usia di bawah 30 tahun atau di atas 80 tahun, dengan rerata



Gambar 1. A. Struktur protein prion normal (PrPc); B. Struktur protein prion abnormal (PrPsc). (dikutip dari Prusiner SB. Shattuck Lecture-Neurodegenerative disease and prions. N Engl J Med 2001: 344: 1516-26)

pada usia 68 tahun.

Pada sCJD tidak ditemukan riwayat keluarga yang menderita penyakit ini, juga tidak ada riwayat terpapar dengan protein prion atau konsumsi daging tercemar BSE. Penyakit ini mungkin disebabkan oleh mutasi genetik spontan pada gen PRNP, atau konversi spontan PrP^c menjadi PrP^{sc}.

Diagnosis CJD pada manusia ditegakkan lewat anamnesis, gambaran klinis didukung dengan pemeriksaan penunjang lainnya.

Gejala klinik diawali dengan gejala prodormal nonspesifik seperti ansietas, gangguan tidur, dan penurunan berat badan, kelemahan umum, nyeri kepala. Dalam beberapa hari atau minggu kemudian dengan terjadi demensia yang memburuk dengan cepat berupa kehilangan memori, delirium dan gangguan perilaku, gangguan pengambilan keputusan, gangguan fugsi intelektual. Ataksia serebelar dan mioklonus sering ditemukan bersamaan dengan demensia. merupakan penyerta. Gejala lain gangguan penglihatan dengan diplopia, halusinasi, sulit koordinasi, *muscle twitching*, gangguan bicara dan mengantuk. Tanda-tanda dan gejala lain termasuk disfungsi ekstrapiramidal seperti rigiditas, *mask like face*, gerakan-gerakan koreoatetoid, serta tanda-tanda piramidal yang biasanya ringan, kejang, hiperestesia, dan atrofi optik.

Mioklonus terdapat pada 90 % kasus sCJD. Berbeda dengan gerakan-gerakan involunter yang lain, mioklonus pada pasien CJD tetap terjadi selama pasien tidur. Mioklonus ini dicetuskan oleh suara yang keras atau cahaya yang sangat terang. Gejala menyolok khas sCJD yang sangat menyokong diagnosis adalah dementia progresif cepat disertai ataksia dan mioklonus, tanpa demam.

Pemeriksaan laboratorium hematologi seperti leukosit, hitung jenis leukosit dan kecepatan endap darah biasanya normal. Pemeriksaan CT-*scan* biasanya menunjukkan hasil yang normal, akan tetapi kadang-kadang dapat menunjukkan gambaran atrofi kortikal. Pada pemeriksaan MRI sering ditemukan peningkatan intensitas di daerah nuleus kaudatus dan putamen, namun tanda ini tidak spesifik dan sensitif.

Pada pemeriksaan elektroensefalografi (EEG), pada awal fase biasanya normal, atau hanya menunjukkan aktivitas gelombang *theta* yang tersebar. Pada tahap lanjut dapat ditemukan voltase tinggi, repetitif, dan keluarnya gelombang polifasik yang tajam, periodic, 1-2 Hz. Gambaran ini tidak ditemukan pada vCJD.

Pada pemeriksaan cairan serebrospinal biasanya aselular dengan jumlah glukosa dan protein yang normal. Pada sCJD dapat ditemukan protein 14-3-3 dengan metode *western blot*, dimana protein ini menunjukkan adanya cedera sel neuron. Pemeriksaan ini memiliki spesifitas 95% dan sensitifitas 45-85%. Peningkatan protein 14-3-3 dapat juga terjadi pada ensefalitis herpes, ensefalopati metabolik, metastase keganasan dan ensefalopati hipoksik. Pemeriksaan protein ini kurang bermanfaat untuk nvCJD. Saat ini sedang dikembangkan pemeriksaan protein S -100 serum dari cairan spinal, yang ini memiliki sensitifitas 78% dan spesifitas 81%. Dapat ditemukan peningkatan ensim *neuron-spesific enolase* pada cairan serebrospinal.

Biopsi otak post mortem merupakan pemeriksaan yang paling spesifik untuk sCJD. Pada kebanyakan kasus sCJD, secara makroskopik tidak dapat ditemukan kelainan pada jaringan otak. Berbagai derajat atrofi serebral dapat ditemukan pada beberapa pasien yang dapat bertahan hidup sampai bertahun-tahun. Gambaran patologi khas sCJD adalah degerasi spongioform dan astrogliosis. Degenerasi spongioform ditandai oleh banyaknya vakuola berukuran 1-5mm pada neutrofil diantara badan sel neuron. Degenerasi spongioform ini terjadi pada korteks serebral, putamen, nukleus kaudatus, talamus dan serebelum. Astrogliosis bukan merupakan gambaran spesifik sCJD akan tetapi ditemukan pada hampir setiap kasus sCJD. Proliferasi jaringan fibrous astrosit ditemukan pada daerah abu-abu dari otak yang terkena sCJD. Plak amiloid juga dapat ditemukan pada 10% kasus sCJD. Selain itu juga dapat dilakukan pemeriksaan *western blot* jaringan otak untuk mendeteksi protein prion yang resisten protease. Tidak ditemukannya protein ini dalam pemeriksaan tidak menyingkirkan diagnosis CJD, oleh karena protein ini tidak terdistribusi secara merata diseluruh sistem saraf pusat. Pada biopsi jaringan limforetikular seperti tonsil dapat ditemukan protein prion.

Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease (iCJD)

Kasus iCJD pertama kali dilaporkan pada tahun 1970 dan dikaitkan dengan terapi *growth hormon* dan gonadotropin dari kelenjar pituitary kadaver. Terdapat 100 pasien yang menderita gangguan serebral fatal disertai demensia sesudah mendapatkan preparat hormon dari kelenjar pituitari manusia itu. Usia pasien berkisar antara 10-14 tahun dan masa inkubasi penyakit ini berkisar sekitar 4-30 tahun. Penyakit ini jarang terjadi, dengan angka kejadian kurang dari 1% dari seluruh kasus CJD.

Penularan iCJD pada manusia dapat juga terjadi lewat transplantasi kornea, transplantasi hepar, penggunaan elektrode ensefalogram yang terkontaminasi, dan prosedur bedah saraf. Lebih dari 70 kasus iCJD terjadi sesudah transplantasi duramater. Banyaknya titer inokulum dan tempat inokulum menentukan waktu inkubasi. Kontaminasi intraserebelar langsung memiliki waktu inkubasi 16-28 bulan, *graft* duramater inkubasi 18 bulan -18 tahun (median 6 tahun), dan injeksi hormon pituitari subkutan memiliki masa inkubasi 5-30 tahun.

Gejala iCJD mirip gejala penyakit Kuru, dengan gejala utama ataksia disertai gangguan koordinasi dan gejala ekstrapiramidal, sedang demensia hanya minimal bahkan sering absent pada stadium awal.

Diagnosa ditegakkan dengan adanya riwayat transplantasi organ atau bedah saraf, atau riwayat penyuntikan *growth hormone* dari kadaver di masa lalu, disertai gejala klinis neurologis mirip Kuru. Diagnosis pasti dengan biopsi otak.

Familial Creutzfeldt-Jakob Disease (fCJD)

Tipe ini sangat jarang terjadi (5-10% dari CJD) dan bersifat genetik. Telah dilaporkan 24 keluarga di Inggris yang terkena penyakit yang diturunkan secara autosom dominan ini. Pasien fCJD memiliki sekurang-kurangnya satu mutasi gen PRNP . Beberapa jenis mutasi yang paling sering terjadi adalah perubahan pada kodon 200 dengan perubahan asam amino asam glutamat menjadi lisin, perubahan asam aspartat pada posisi 178 menjadi asparagin, dan perubahan valin menjadi isoleusin pada posisi 210.

Gejala klinis mirip dengan sCJD, dan diagnosis ditegakan dengan anamnesa adanya riwayat keluarga yang menderita sakit serupa, disertai dengan pemeriksaan patologi otak.

Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD/nvCJD)

Penyakit ini baru ditemukan pada bulan Maret 1996, umumnya terjadi pada usia lebih muda daripada sCJD, antara 16-41 tahun (rata-rata usia adalah 29 tahun). Berbeda dengan sCJD yang tampaknya timbul secara spontan dan menyebar di seluruh dunia, transmisi nvCJD mungkin disebabkan oleh konsumsi daging yang terkontaminasi oleh jaringan sistem saraf pusat yang terinfeksi BSE.

Selain itu juga terdapat penelitian yang menunjukkan kemungkinan penyebaran vCJD melalui tranfusi darah yang terkontaminasi. Liewelyn dkk. mengadakan penelitian pada 48 orang yang teridentifikasi telah menerima transfusi darah dari 15 donor yang kemudian diketahui menderita vCJD. Hasil penelitiannya menunjukkan 1 orang mengalami gejala-gejala vCJD 6,5 tahun sesudah menerima transfusi darah dari seseorang yang mendonorkan darahnya 3,5 tahun sebelum mengalami gejala-gejala vCJD. Adanya kemungkinan penularan vCJD lewat tranfusi darah menimbulkan ketakutan akan timbulnya suatu wabah vCJD, apalagi sampai saat ini belum dapat ditemukan tes penyaring penyakit prion pada produk-produk darah. Kapan hal tersebut akan terjadi sulit untuk diramalkan karena masa inkubasi penyakit ini sangat panjang.

Sampai saat ini jumlah pasien vCJD terbanyak di Inggris dan hanya kasus sporadis di beberapa negara Eropa lain seperti Perancis. Data terakhir menunjukkan penurunan tajam jumlah kasus baru vCJD di Inggris, mungkin karena adanya kewaspadaan tinggi dan pengawasan ketat penyakit BSE pada daging sapi.

Sebagian besar kasus vCJD didahului oleh gejala psikiatrik seperti depresi dan *schizofrenia-like psychosis*, baru disusul beberapa bulan kemudian dengan gejala neurology seperti gangguan keseimbangan, gerakan involunter, dan pada saat menjelang ajal biasanya pasien *immobile* dan mutisme.

Terdapat perbedaan gejala klinis antara sCJD dan vCJD, yaitu pada vCJD gejala awal utama adalah gejala psikiatrik seperti gangguan afektif misal disforia, iritabilitas, anseitas, apatis, insomnia, depresi, dan gangguan fungsi sosial. Sehingga pada awal perjalanan penyakitnya penderita vCJD sering dirujuk ke psikiater. Pada vCJD juga lebih sering disertai gangguan sensorik seperti nyeri, paraestesia, disestesia pada wajah, tangan, dan kaki. Mioklonus dan demensia yang merupakan gejala awal utama pada sCJD biasanya baru ditemukan pada fase lanjut vCJD.

Gambaran patologis khas vCJD adalah florid plaques berupa inti amiloid protein prion dan dikelilingi vakuola yang tersusun seperti daun bunga. Pada vCJD keterlibatan serebelum ditemukan pada hampir semua kasus.

Pada biopsi protein prion sering dapat terdeteksi diluar jaringan sistem saraf pusat, dan hal ini sangat karateristik untuk vCJD. Pada biopsi tonsil, biopsi limfa, dan kelenjar limfa dapat ditemukan PrP^{sc} pada hampir semua pasien vCJD, hal ini tidak terjadi pada sCJD yang umumnya hanya kadang saja dapat ditemukan dijaringan otot dan limpa. Perbedaan antara sCJD dengan vCJD ditunjukkan pada tabel 1.

KURU

Kuru merupakan penyakit prion pertama yang ditemukan dan diteliti pada manusia. Penyakit ini hanya ditemukan pada suku *Fore* (*For-ay*) yang terisolasi di dataran tinggi distrik Okapa di Papua Nugini. Penyakit ini ditularkan lewat ritual kanibalisme dengan memakan jaringan otak keluarganya yang telah meninggal sebagai bagian dari upacara perkabungan. Penyakit ini terutama mengenai wanita dewasa dan anak-anak karena secara adat mereka memakan bagian otak, medulla spinalis, dan usus halus yang kaya protein prion , hanya 2% yang mengenai pria dewasa. Pada puncak epidemik penyakit ini, insidensinya sekitar 1% dari populasi. Periode inkubasi berkisar antara 4 sampai 30 tahun, bahkan dapat sampai 50 tahun. Lamanya masa inkubasi ini berkaitan dengan polimorfisme pada kodon 129 gen PRNP bentuk homozigot metionin/ metionin (M/M). Semenjak pelarangan upacara kanibalisme pada tahun 1958, maka penyakit ini sudah hampir tidak pernah ditemukan lagi.

Gambaran klinik penyakit ini didahului oleh gejala prodromal yaitu nyeri kepala, nyeri tungkai, nyeri tulang, dan diplopia. Tanda utama penyakit ini adalah ataksia serebelar progresif, tremor, dan gerakan-gerakan involunter seperti koreaatetotik, *myoclonic jerks*, dan fasikulasi. Gejala lain adalah gangguan gerakan ekstraokuler dan gangguan ekspresi emosi. Dapat juga terjadi strabismus tanpa nistagmus. Hipotonus dan kelemahan otot dapat ditemukan akan tetapi tidak terdapat paralisis dan gangguan sensoris. Pada tahap akhir dapat terjadi perburukan demensia dan disfungsi kortikal yang ditandai oleh timbulnya *grasp reflexes* dan *primitive snout reflexes*.

Sampai saat ini belum ditemukan pemeriksaan laboratorium dan rekaman elektroensefalogram (EEG) yang khas untuk penyakit kuru. Pemeriksaan histologi otak menunjukkan hilangnya sel neuron dan astrogliosis dengan akumulasi PrP^{sc}. Pada gambaran patologi dapat juga ditemukan pembentukan plak PrP^{sc} terutama pada lapisan granular serebelum yang tersusun unisentrik.

GERTSMANN-STRAWSLERSCHEINKERSYNDROME (GSSS)

Gertsmann Strawsler Scheinker syndrome (GSSS) digolongkan dalam penyakit Prion herediter, diturunkan secara autosom dominan melalui mutasi gen PRPN, sebagian besar disebabkan mutasi P102L dan A117V dimana asam amino prolin pada posisi 102 dan alanin pada posisi 117 digantikan oleh lisin dan valin. Penyakit Prion ni jarang dijumpai, insidensi sekitar 1-10 kasus per 100.000.000 populasi per tahun. Onset penyakit terjadi pada usia lebih muda daripada penyakit CJD, rata-rata

Tabel 2. Perbedaan Antara CJD Sporadik dengan Variant CJD

Karakteristik	sCJD	vCJD
Median usia saat meninggal	68 tahun	28 tahun
Median lama sakit	4 – 5 bulan	13 – 14 bulan
Gejala dan tanda klinis	Gejala awal : demensia Gejala neurologi timbul dini	Gejala awal yang menonjol : psikiatri, disesthesia yang nyeri Gejala neurologi timbul pada stadium lanjut
Gelombang tajam, periodic pada EEG	Sering ada	Sering absen
Signal hiperintensitas pada putamen dan nucleus kaudatus	Sering ada	Sering absen
"*Pulvinar sign* " pada MRI*	Tidak ada	Ditemukan pada > 70 % kasus
Pengecatan imunohistokemikal jaringan otak (*florid plaque*)	Akumulasi variabel	Akumulasi nyata protein prion yang resisten protease
Ditemukan protein prion di jaringan limfoid dan ekstraserebral	Tidak mudah ditemukan	Mudah ditemukan

* Pulvinar sign : signal abnormal di thalamus posterior pada pencitraan T2 -MRI
(Dikutip : Belay E., Schonberber L. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease and Bovine Spongiform Encephalopathy. Clin Lab Med 2002;22:852)

pada usia 43 tahun, umumnya terjadi pada usia 24-66 tahun. Sampai saat ini sudah dilaporkan 24 keluarga yang menderita penyakit ini di seluruh dunia. Penyakit ini dikenal juga sebagai *Variably Protease Sensitive Prionopathy* (vPSpr)

Sereberal ataksia dengan progresifitas lambat merupakan gejala GSSS yang menonjol, dengan demensia global terjadi pada fase lanjut penyakit. Perjalanan penyakit GSSS lebih lambat dari CJD dan kematian biasanya terjadi 5 tahun sesudah onset penyakit. Gejala lain GSSS adalah gangguan serebelar seperti inkoordinasi, kesulitan berjalan, dismetria, tremor, nistagmus, dan disartria. Berbeda dengan sCJD, gejala mioklonus jarang dijumpai pada GSSS.

Hasil pemeriksaan laboratorium dan EEG tidak menunjukkan kelainan yang khas. Pemeriksaan *Computed Tomography Scan* (CT Scan) dapat memperlihatkan atrofi serebelar dan batang otak. Pemeriksaan neuropatologik jaringan otak menunjukkan pembentukan plak amiloid yang terdiri dari inti putih yang dikelilingi globul-globul kecil. Plak ini dapat terdistribusi di seluruh otak tapi umumnya ditemukan di serebelum dan bersifat multisentrik.

FATAL FAMILIAL INSOMNIA (FFI)

Fatal familial insomnia juga merupakan penyakit prion herediter, diturunkan secara autosom dominan. Penyakit yang jarang ini disebabkan oleh mutasi pada gen PRPN dimana asam amino asam aspartat pada kodon 178 diganti oleh arginin. Selain itu juga dapat disebabkan mutasi pada kodon 129 yang mengkode metionin. Onset FFI terjadi pada usia pertengahan (35-61 tahun), dengan rata-rata durasi penyakit adalah 13 bulan (bervariasi antara 7-25 bulan).

Karakteristik penyakit ini adalah insomnia yang progresif (tidak berespon dengan benzodiazepam maupun barbiturat), disotonomia/hiperaktivitas simpatik (hipertermia, hiperhidrosis, takikardi, hipertensi), dan gangguan motorik seperti ataksia, mioklonus, spastik, hiper refleksia, dan disartria, disertai demensia pada fase terminal. Pada FFI juga dapat terjadi gangguan status mental seperti halusinasi, delirium, konvusi, defisit memori, dan gangguan hormonal terutama kadar kortisol yang meningkat.

Gambaran neuropatologik jaringan otak pada FFI menunjukkan hilangnya sel-sel saraf dan gliosis di nukleus ventral anterior, dan mediodorsal dari nukleus olivari inferior, dan kadang pada serebelar dan korteks serebri. Dengan pemeriksaan *immunoblot* dapat ditemukan PrP^{sc} tersebar difus dalam jumlah sedikit di substansia nigra subkortikal dan batang otak. Berbeda dengan sCJD, tidak ditemukan protein 14-3-3 pada cairan serebrospinal.

DIAGNOSIS BANDING PENYAKIT PRION

Diagnosis banding utama penyakit prion adalah penyakit neurodegeneratif lainnya terutama penyakit Alzheimer,s, yang umumnya dibedakan dengan perjalanan klinis yang lebih panjang dan jarang ditemukan disfungsimotorik dan visual pada penyakit Alzheimers. Diagnosis banding lain adalah vaskulitis intracranial, neurosifilis, tumor intrakranial, intoksikasi litium, intoksikasi bismuth, dan dimensia kompleks pada AIDS. Pemeriksaan penunjang seperti *CT-scan,* MRI, dan analisa cairan serebrospinalis sangat penting untuk menyingkirkan diagnosis banding tersebut.

PENATALAKSANAAN

Sampai saat ini belum ditemukan cara yang efektif untuk mengobati penyakit Prion. Beberapa upaya telah dikembangkan untuk mengobati penyakit Prion. Kina dan klorpromasin telah diujicobakan pada sel neuroblastoma tikus yang terinfeksi PrP^{sc}. Penelitian ini menunjukkan pada hari keenam terapi terjadi penurunan konversi PrP^{c} menjadi PrP^{sc} secara invitro. Meskipun secara invitro klorpromasin lebih kurang poten jika dibandingkan dengan kina akan tetapi klorpromasin dapat menjadi pilihan terapi karena kemampuannya menembus barier darah otak. Manfaat terapi ini masih perlu konfirmasi lanjut. Sedang diteliti pengobatan dengan polianion, *sulfonated dyes*, *tetrapyroles*, antibiotik *polyene, branched polyamins*, penghambat protease sintesis, *derivat acridine, phenothiazine,* suramin, peptida sintetik, dan *interfering RNA duplexes*. Beberapa obat-obatan misalnya obat antimalaria quinacrine, amphoterisin B, doksorubisin, pentosan polisulfat ternyata tidak bermanfaat .

Beberapa penelitian pada neuroblastoma yang terinfeksi prion menunjukkan anion *congo red* dapat menunda onset penyakit prion dan dapat menurunkan akumulasi PrP^{sc}. Antrasiklin dapat menghambat penyakit prion pada hamster dan gliserol dapat mempengaruhi formasi PrP^{sc} pada kultur sel.

Saat ini juga sedang diteliti pengaruh penggunaan antibodi untuk terapi penyakit prion. Para ahli mengembangkan rekombinan antibodi dari PrP^{c}. antibodi ini dipaparkan selama 7 hari pada sel neuroblastoma tikus yang terinfeksi PrP^{sc}. Pada pengamatan hari ke-18 ditemukan penghambatan konversi PrP^{c} menjadi PrP^{sc}, dan PrP^{sc} yang sudah terbentuk sebelumnya tidak ditemukan lagi. Antibodi diduga berikatan dengan permukaan sel dan menghambat pembentukan PrPsc. Beberapa kendala yang mungkin timbul adalah singkatnya waktu paruh antibodi (28 jam sampai 18 hari) dan masalah transport antibodi melewati barier darah otak.

Berhubung sampai saat ini metode terapi yang ada belum terbukti efektif pada manusia, maka terapi suportif sangat penting untuk penderita. Beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah perawatan pasien, terapi okupasional, nutrisi yang adekuat, fisioterapi, terapi bicara dan terapi bahasa. Keluarga pasien juga perlu dipersiapkan untuk menghadapi keadaan-keadaan seperti perubahan tingkah laku, inkontinensia, kesulitan menelan, kesulitan berkomunikasi, kesulitan mengenal orang, koma dan kematian.

PENCEGAHAN

Protein prion resisten terhadap teknik sterilisasi dan dekontaminasi konvensional seperti deterjen, klorida dioksid, alkohol, kalium permanganat, hidrogen peroksida, aldehid, dan radiasi sinar ultraviolet, pemanasan biasa. Protein prion dapat dirusak dengan teknik khusus yaitu dengan membakar pada suhu 1000° C, penggunaan autoclav standar pada suhu 134°C selama 1 jam, penggunaan sodium hidroksida konsentrasi tinggi selama 5 menit dengan cara direbus atau menggunakan larutan hipoklorid konsentrasi tinggi selama 1 jam. Penelitian terakhir menunjukkan guanidin thiosianat dapat bermanfaat sebagai disinfektan.

Usaha pencegahan penyakit Prion dapat ditempuh dengan menghindari kontaminasi dengan jaringan otak, transplantasi organ, penggunaan *growth hormon* dari kadaver,dan tindakan sterilisasi alat-alat bedah saraf yang adekuat. Penelitian menunjukkan kontak klinis secara rutin tidak memberikan risiko penularan pada tenaga kesehatan maupun keluarganya. Akan tetapi yang perlu diwaspadai adalah jaringan atau cairan tubuh yang berisiko tinggi misalnya jaringan sistem saraf pusat, mata, termasuk cairan serebrospinalis.

PROGNOSIS

Semua penyakit prion yang sekarang ini dikenal bersifat sangat progresif dan fatal. Pada umumnya pasien sCJD meninggal kurang dari 1 tahun sejak gejala pertama kali muncul. Akan tetapi pada vCJD perjalanan penyakitnya lebih lambat dan kematian terjadi antara 7-22 bulan sejak gejala pertama kali muncul. Beberapa penyakit prion genetik dapat berlangsung selama 20 tahun atau lebih. Penyakit kuru biasanya dapat bertahan sampai 3 tahun. Kemajuan dalam bidang biologi molekuler diharapkan dapat memberikan harapan baru dalam terapi penyakit prion.

REFERENSI

Belay E., Schonberber L. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease and Bovine Spongiform Encephalopathy. Clin Lab Med 2002;22:849 - 62

Creutzfeld Jacob Disease: Guidance for Healthcare Worker in Portable Document 24/02/03

Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible Spongioform Encephalopathies. Lancet 2004;363:51-61.

Collin S. Boyd A. Fletcher A. et al. Novel prion protein gene mutation in an octogenarian with Creutzfeld Jacob Disease. Arch Neuro 2000;57:1058-63

Collinge J. New diagnostic test for prion disease. N Eng J Med 1996;335:963-65

Collinge J. Prion disease. In : Weatheehill L, Ledingham, Warriell, (Eds). Oxford Textbook of Medicine. 3 ed. 1995. Oxford Medical Publication. Oxford

Frankish H. Genes involves in prion disease identified. The Lancet 2001;357:1595

Haywood AM. Transmissible Spongioform Encephalopathies. N Engl J Med 1997: 337:1821-28

Hill RAF. Butterworth RJ. Joiner S. et al. Investigation of variant Creutzfeld Jacob Disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. The Lancet 1999;353:183-89

Liewelyn CA. Hewitt PE. Knight RSG. et al. Possible tranmission of variant Creutzfeld Jacob Disease by blood tranfusion. The Lancet 2004;363:417-21

Marschall AL. How the cows turned mad? Available from: http:// www .whyfiles.org/193prion/html

Parchi P, Saverioni D, Molecular Phatology, clasification, and diagnostic of sporadic human prion disease variants. Folia Neurophatol. 2012; 50(1): 20-45

PieroPruisner S. Old Drugs to treat new variant Creutzfeld Jacob Disease. The Lancet 2001;358:563

Prusiner SB. Shattuck Lecture- Neurodegenerative disease and prions. N Engl J Med 2001: 344: 1516-26

Pruisiner SB. Miller P. Prion disease. In : Braunwald E. Fauci AS. Kasper DL et al. (Eds) Harrison's Principles of Internal Medicine 16 thed. McGraw Hill. New York 2005; 2495-2500

Roos RP. Controlling new prion diseases. N Eng J Med 2001;344:1548-51

Senior K. New research highlight prion characteristics. The Lancet 1999;353:1502

Tyler KL. Creutzfeld Jakob Disease. N Eng J Med 2003; 348: 681-82

Tyler KL . Prions and prion diseasse of the central nervous system. In: Mandel GL. Bennett JE. Dollin R. et al. (Eds) Mandel, Douglas, and Bennett Principle & Practice of Infectious Disease 5 th ed. Churchill Livingstone. Phyladelphia 2000;1971-85

World Health Organization. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathy including variant Creutzfeldt-Jacob disease. Geneve: WHO; 2003. p. 1-90.

Wodsworth JD. Joiner S. Hill AF. et al. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeld Jacob Disease using a highly sensitive immunoblotting assay. The Lancet 2001;358:171-80

90

TRYPANOSOMIASIS

Niniek Burhan

PENDAHULUAN

Trypanosoma termasuk klas kinetoplastida, merupakan grup dari parasit protozoa yang uniselular. Namanya diambil dari bahasa Yunani *trypano* (menggali) dan *soma* (tubuh) karena gerakannya seperti *corkscrew* (melingkar dan melubangi)

Trypanosoma dapat menginfeksi berbagai host dan menyebabkan berbagai penyakit termasuk penyakit tidur (*sleeping sickness*) yang cukup fatal bagi manusia.

Ciri khas dari klas kinetoplastida membutuhkan kompleks protein *catenatated circles* dan *minicircles* selama pembelahan sel

Tabel 1. Klasifikasi Ilmiah

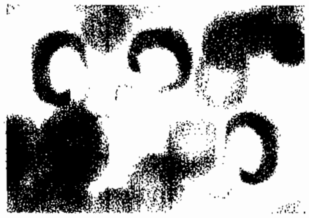
Domain	Eukaryota
Kingdom	Excavata
Phylum	Euglenozoa
Klas	Kinetoplastida
Orde	Trypanosomatida
Genus	Trypanosoma Gruby, 1843

Terdapat lebih dari 10 spesies *Trypanosoma*, tetapi ada tiga spesies dari genus *Trypanosoma* yang bersifat patogen terhadap manusia. Masing-masing adalah *T brucei* subspesies *rhodesiense* dan *T gambiense* yang menyebabkan penyakit tidur Afrika (*African sleeping sickness*) dan T cruzi penyebab *Trypanosoma* Amerika (disebut juga penyakit *Chagas*. Penyakit ini menyebabkan sirkulasi parasit yang persisten dalam darah dalam bentuk hemoflagelata.(Gambar 1)

TRYPANOSOMA AFRIKA

Epidemiologi

Human African trypanosomiasis atau *Sleeping sickness* adalah penyakit parasit pada manusia dan hewan yang disebabkan oleh protozoa dari spesies *Trypanosoma brucei* dan ditransmisikan oleh lalat *Tsetse* (Gambar 3). Penyakit ini endemis di beberapa bagian sub-Sahara Afrika dan menginfeksi sekitar 36 negara dan 60 ribu orang. Penyakit ini bersifat epidemik antara lain di Sudan, Pantai Gading, Republik, Afrika Tengah, Chad, dan beberapa negara lainnya. Dalam sejarah terjadi 3 kali endemis besar, pertama sekitar 1896-1906, kedua 1920 -1970, dan terakhir pada tahun 2008 terjadi di Uganda.Ada dua African *Trypanosomiasis*, yaitu *West African Trypanosomiasis* yang disebabkan oleh *Trypanosoma Brucei Gambience*, dan *East African Trypanosomiasis* yang disebabkan oleh *Trypanosoma Brucei Rhodesience*. (Gambar 2)



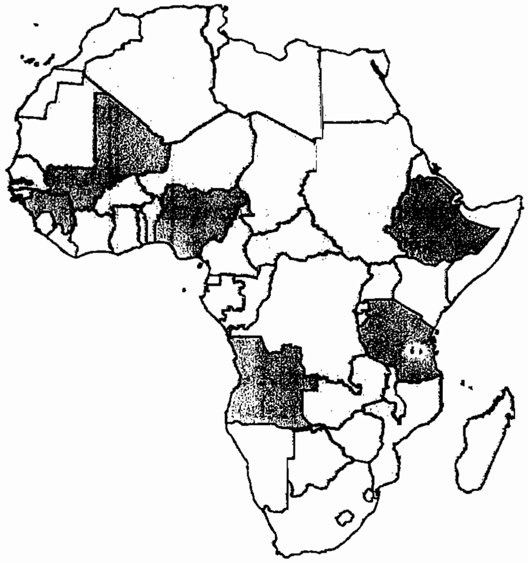
Gambar 1. Trypanosoma dalam darah

Manusia merupakan satu-satunya host bagi *Trypanosoma brucei gambience*, tersebar pada daerah hujan tropis di Afrika Tengah dan Barat. Binatang ternak dan beberapa binatang buas merupakan reservoir utama bagi *Trypanosoma brucei rhodesience.*

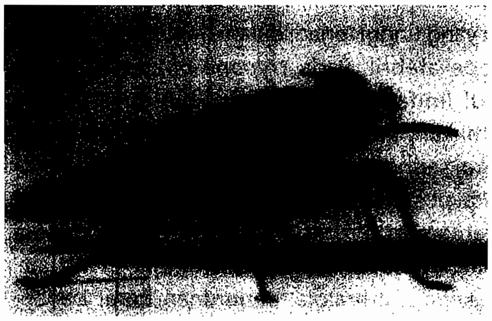
Disamping gigitan oleh lalat Tsetse, penyakit ini dapat ditularkan tranplasental dan menginfeksi janin yang menyebabkan kematian prenatal serta melalui tranfusi darah

Patogenesis

Di dalah tubuh host, parasit ini berubah menjadi *trypomastigotes* yang beredar di pembuluh darah.



Gambar 2. Daerah endemis Trypanosoma di Afrika (label merah)



Gambar 3 Lalat Tsetse

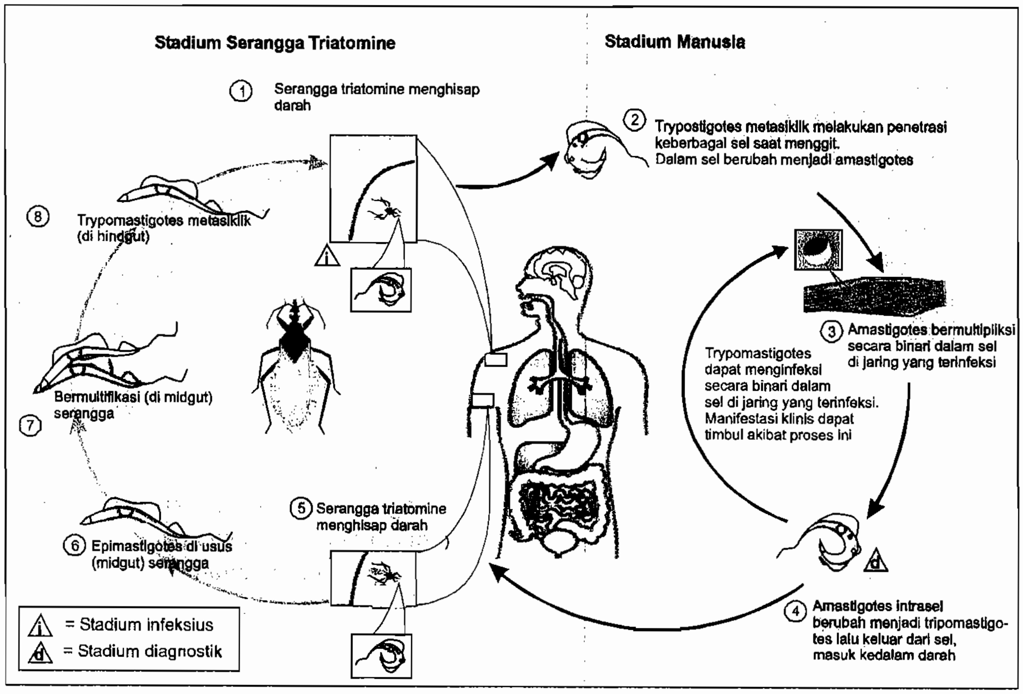
Setelah itu akan dibawa ke seluruh tubuh, dan ada yang sampai ke cairan tubuh lainnya (limfe dan cairan spinal), kemudian mengalami replikasi dengan *binary fusion*. Jika *trypomastigotes* ini masuk ke tubuh lalat Tsetse, maka akan mengalami perubahan lagi menjadi prosiklik *trypomastigotes* di dalam *midgut* dari lalat Tsetse tersebut. Mereka akan membelah lagi dengan cara *binary fusion*, meninggalkan midgut dan berubah menjadi *epimastigotes* dan menuju kelenjar ludah dan membelah lagi. Siklus di dalam tubuh lalat memakan waktu kira-kira 3 minggu. (Gambar 4)

Setelah digigit oleh lalat Tsetse yang terinfeksi, makan akan timbul lesi inflamasi (*trypanosomal chancre*). Reaksi di kulit ini bisa menimbulkan rasa yang menyakitkan dan berwarna merah. Parasit ini kemudian akan menuju ke saluran limfe dan pembuluh darah, dan hal ini akan menyebabkan demam akut. Pada stadium 1, terjadi limfadenopati dan splenomegali, terjadi proliferasi limfosit dan histiosit yang berakibat diproduksinya IgM.

Manifestasi hematologi yang timbul antara lain lekositosis, trombositopeni, dan anemia. Pada stadium II penyakit ini melibatkan sistem saraf sentral (CNS). Didapatkan peningkatan tekanan cairan serebrospinal (CSS), konsentrasi total protein, dan pleositosis. *Trypanosoma* juga bisa didapatkan dalam CSS.

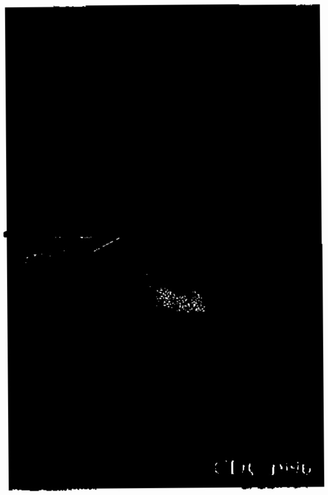
Stadium 1

- Demam terjadi karena terdapat penyebaran parasit dalam aliran darah dan aliran limphe. Demam ini terjadi karena adanya pirogen eksogen, seperti bahan-


Stadium Serangga Triatomine
Stadium Manusia
① Serangga triatomine menghisap darah
② Trypostigotes metasikilk melakukan penetrasi keberbagal sel saat menggit. Dalam sel berubah menjadi amastigotes
③ Amastigotes bermultipliksi secara binari dalam sel di jaring yang terinfeksi
Trypomastigotes dapat menginfeksi secara binari dalam sel di jaring yang terinfeksi. Manifestasi klinis dapat timbul akibat proses ini
④ Amastigotes intrasel berubah menjadi tripomastigotes lalu keluar dari sel, masuk kedalam darah
⑤ Serangga triatomine menghisap darah
⑥ Epimastigotes di usus (midgut) serangga
⑦ Bermultifikasi (di midgut) serangga
⑧ Trypomastigotes metasiklik (di hindgut)
i
d
i = Stadium infeksius
d = Stadium diagnostik

Gambar 4. Siklus hidup Trypanosoma Afrika bahan atau zat toksik dari tripanosoma, sehingga terjadi stimulasi dari proliferasi dari limphosit selama terjadi respon imun. Selain itu akan dihasilkan beberapa sitokin-sitokin berupa IL1, IL6, TNF. Hal ini memicu hipotalamus untuk meningkatkan ambang batasnya ke ambang febris.

- Pruritus dan rash makulopapular timbul akibat parasit yang mengikuti aliran darah dan aliran limphe. Hal ini menyebabkan reaksi dari pembuluh darah untuk menghasilkan beberapa mediator. *Rash* timbul akibat proses vasodilatasi, sedang pruritus timbul akibat histamin.
- Hepatosplenomegali terjadi karena sel-sel fagositik pada hepar dan spleen sebagai sistem RES teraktifasi, sel-sel tersebut merupakan sistem monosit-makrophag yang fungsi utamanya adalah menelan benda asing lain dalam tubuh. Akibat pertahanan dalam melawan benda asing atau zat toksik tersebut terjadilah hepatomegali dan atau splenomegali.
- Tanda *winterbottom*. Merupakan bentuk reaksi pembesaran kelenjar limphe (limfadenopati) sepanjang leher belakang (pada triangle servical posterior). Hal ini disebabkan karena perjalanan dari tripanosoma yang mengikuti aliran limfe dan pada akhirnya menimbulkan proses keradangan pada daerah tersebut.(Gambar 5)



Gambar 5 Tanda winterbottom pembengkakan kelenjar lymphe di leher belakang pada anak dengan trypanosomiasis yang dini

Stadium II

Pada stadium ini parasit yang terdapat dalam aliran darah akan menginvasi sistem saraf pusat hal ini terutama ditandai oleh perubahan neurologis yang terjadi perlahan, disertai abnormalitas yang progresif dari CSS. Gambaran perubahan neurologisnya dimulai dari munculnya somnolen, serta diikuti oleh tanda-tanda ekstrapiramidal. Kelainan yang terjadi pada CSS berupa peningkatan tekanan serebro spinal, peningkatan total konsentrasi protein, dan pleositosis. Hal ini disebabkan adanya tripanosoma perivaskular disertai dengan infiltrasi dari sel mononuklear.

Ini disebut stadium meningoensefalitis, dimana selain terjadi gangguan pada saraf sensoris dan motoris, terjadi juga proses demielinisasi otak, hal ini menyebabkan kelemahan (*weakness*) akibat gangguan pada saraf tersebut.

Proses demielinisasi akan menyebabkan hantaran impuls terganggu (terlambat). Demielinisasi diduga akibat toksin dari trypanosoma tersebut.

Gambaran Klinis

Gigitan lalat Tsetse akan menimbulkan reaksi inflamasi di kulit yang disebut *trypanosomal chancre*, biasanya berwarna merah dan terasa sakit sekali. Pada stadium I akan timbul reaksi hematogen dan limfogen. Gejala diawali dengan suhu demam, sakit kepala dan nyeri persendian. Suhu yang tinggi terjadi dalam beberapa hari, dan diselingi periode afebril. Pada *trypanosomiasis gambiense* bisa timbul limfadenopati. Nodul biasanya *single*, mudah digerakkan, konsistensi kenyal, dan tidak nyeri. Nodul servikal sering terlihat, dan pembesaran nodul di segitiga servikal posterior merupakan temuan klasik, disebut tanda *Winterbottom*. Pruritus dan *rash* makulopapular sering muncul. Gejala lain yang jarang timbul antara lain malaise, nyeri kepala, athralgia, penurunan berat badan, edema, hepatosplenomegali, dan takikardi.

African trypanosomiasis stadium II melibatkan sistem saraf sentral, terjadi manifestasi neurologi dan abnormalitas pada cairan serebro spinal (CSS). Perkembangan penyakit ini akan menunjukkan gejala somnolen yang progesif (oleh sebab itu dinamakan *sleeping sickness*) pada siang hari, dan diikuti dengan gelisah dan insomnia pada malam hari. Pandangan jadi kosong, bicara jadi tidak jelas dan terputus-putus. Gejala ekstrapiramidal yang timbul berupa gerakan chorea, tremor dan fasikulasi. Ataksia juga sering timbul. Juga bisa timbul gejala yang mirip dengan penyakit Parkinson yaitu berjalan dengan terseret-seret, hipertoni dan tremor. Pada fase akhir, terjadi kerusakan neurologis progresif, koma dan kematian.

Diagnosis

Diagnosis definitif dari penyakit tripanosomiasis adalah deteksi adanya parasit. Jika didapatkan *chancre*, harus diperiksa cairannya untuk kemungkinan adanya *trypanosoma* yang masih motil. Juga bisa diperiksakan dengan pewarnaan Giemsa. Sediaan basah dan pewarnaan Giemsa dari darah juga sangat berguna. Jika parasit tidak terlihat dalam pemeriksaan darah, bisa dilakukan cara untuk mengkonsentrasikan parasit, yaitu dengan tabung mikrohematokrit yang mengandung *acridine orange*. Parasit akân terpisah dari sel darah dan akan lebih mudah terlihat dengan mikroskop cahaya karena pengecatan.

Diperlukan pemeriksaan CSS pada pasien yang diduga terinfeksi *Trypanosoma*. Abnormalitas pada CSS dihubungkan dengan tripanosomiasis stadium II, meliputi peningkatan sel MN, peningkatan total protein dan IgM.

Pemeriksaan lainnya adalah dengan pemeriksaan serologis, yaitu dengan PCR. namun karena spesifisitas dan sensitivitasnya yang kurang kuat maka pemeriksaan ini tidak dianjurkan.

Penatalaksanaan

Obat-obatan yang sering digunakan untuk *Human African Trypanosomiasis* adalah suramin, pentamidine, dan arsenik organik.

Trypanosomal chancre merupakan *"self limited inflammatory lesion"* dimana reaksi radangan akan hilang sekitar satu minggu setelah gigitan lalat Tsetse

Pengobatan standar yang digunakan untuk stadium I adalah :

- Pentamidine iv digunakan untuk *T.b. gambiense*
- *Suramin Iv* digunakan untuk *T.b rhodesiense*

Pentamidine efektif untuk *T.b. gambiense* pada stadium I. Dosis untuk dewasa dan anak-anak adalah 4 mg/kg per hari, intramuskular atau intravena, diberikan selama 10 hari. Efek samping yang timbul antara lain mual, muntah, takikardi dan hipotensi. Selain itu adalah nefrotoksik, gangguan fungsi liver, netropeni, *rash*, hipoglikemi, dan abses.

Suramin digunakan untuk *T.b rhodesiense* stadium I. Tapi efek sampingnya cukup serius sehingga perlu diawasi dengan ketat. Dosisnya adalah 100-200 mg intravena. Dosis untuk dewasa adalah 1 gr pada hari 1, 3, 7,14. dan 21. Regimen untuk anak-anak adalah 20 mg/kg (maximal 1 gr) pada hari 1, 3, 7, 14, dan 21. Kira-kira 1 pasien dari 20.000 mengalami reaksi yang fatal karena obat tersebut, yaitu mual, muntah, syok dan kejang. Reaksi yang lebih ringan adalah demam, fotofobi, pruritus, atralgia, dan erupsi kulit. Kerusakan ginjal merupakan efek samping dari suramin yang paling penting. Proteinuria biasanya muncul pada awal pengobatan. Urinalisis harus dilakukan sebelum menentukan dosis terapi, dan pengobatan harus dihentikan jika proteinuria meningkat atau jika silinder dan sel darah merah didapatkan pada sedimen. Suramin tidak boleh diberikan pada pasien dengan insufiensi renal.

Standar terapi yang digunakan untuk stadium 2 adalah :

- melarsoprol 2.2 mg/kg iv tiap hari selama 10 hari

Alternatif pengobatan lini pertama adalah

- melarsoprol 0.6 mg/kg iv pada hari ke pertama; 1.2 mg/kg iv melarsoprol pada hari ke 2, and 1.2 mg/kg/hari iv melarsoprol dikombinasikan dengan 7.5 mg/kg nifurtimoks oral dua kali sehari pada hari ke 3 sampai 10; atau
- *eflornithine* 50 mg/kg iv setiap 6 jam selama 14 hari.

Melarsoprol merupakan pilihan utama untuk *East African Typanosomiasis* dengan manifestasi ganguan sistem saraf sental. Melarsoprol efektif untuk kedua stadium, sehingga diindikasikan pada kasus dimana gagal dengan suramin atau pentamidine. Namun karena toksisitas yang tinggi, melarsoprol tidak pernah menjadi pilihan pertama untuk stadium I. Dosis yang dianjurkan adalah 2 -3,6 mg/kg perhari, dibagi menjadi 3 dosis, diberikan intravena untuk 3 hari. Selanjutnya diberikan setelah 1 minggu, 3,6 mg/kg perhari, juga untuk 3 hari, selanjutnya adalah setelah 10 – 21 hari.

Dahulu Eflornitin hanya digunakan sebagai terapi altematif untuk *sleeping sickness*, tetapi berdasarkan *Science and Development Network's Sub-Saharan Africa news updates* 2008 cukup aman dan efektif sebagai lini pertama. Dosis yang dianjurkan adalah 400mg/kg per hari, diberikan intravena dibagi jadi empat dosis, diberikan selama 2 minggu. Efek sampingnya meliputi diare, anemia, trombositopeni, kejang, dan penurunan pendengaran.

Berdasarkan penelitian, penggunaan eflornitin pada *Trypanosoma gambiense* penyebab *human African trypanosomiasis*, menimbulkan efek samping yang lebih ringan dibandingkan melarsoprol.

Setiap pasien harus diikuti perkembangannya (*follow up*) selama dua tahun dan dilakukan pungsi lumbal tiap enam bulan untuk melihat kekambuhan (*relaps*)

Pencegahan

Human African Trypanosomiasis merupakan permasalahan yang cukup kompleks di Afrika. Di beberapa daerah sudah dilakukan program eradikasi vektor, namun belum ada konsensus dalam memecahkan semua masalah yang ada. Tiap individu dapat menghindari risiko terinfeksi trypanosomiasis dengan menghindari daerah-daerah yang diketahui banyak kasus, atau dengan memakai baju pelindung, dan memakai lotion anti serangga. Belum ada vaksin untuk mencegah transmisi parasit ini.

Prognosis

Prognosis penyakit ini pada kebanyakan penderita adalah baik. Walaupun pendertita sudah memasuki stadium lanjut. Syaratnya adalah pengobatan yang adekuat dan teratur. Kekambuhan jarang terjadi, hanya sekitar 2%. Bila penyakit ini tidak ditangani, atau terapi yang diberikan terlambat, dapat terjadi kerusakan otak yang ireversibel, sehingga diikuti kematian.

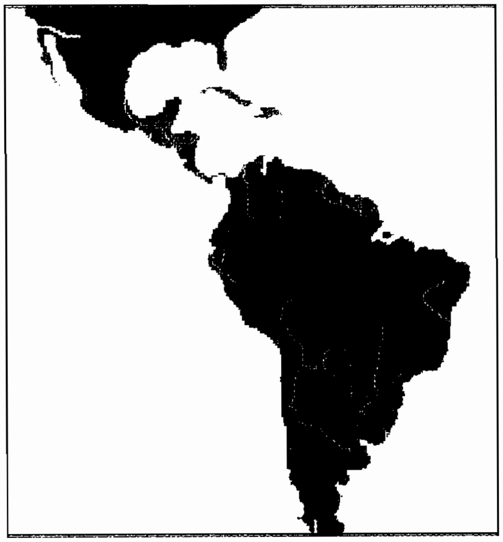
TRYPANOSOMA AMERICA (PENYAKIT CHAGAS)

Definisi

Trypanosoma America (penyakit Chagas), adalah penyakit zoonosis yang disebabkan oleh parasit *protozoa Trypanosoma cruzi*. Penyakit Chagas fase akut biasanya mengalami demam ringan yang disebabkan dari awal infeksi organisme tersebut. Setelah penyembuhan spontan dari fase akut, sebagian besar penderita mengalami fase peralihan (*intermediate*) dari kronik Penyakit Chagas, yang memiliki karakteristik terdapatnya parasitemia subpaten, pada fase ini antibodi terhadap T. cruzi mudah dideteksi, dan tidak terdapat gejala. Sebagian kecil pasien yang mengalami infeksi kronik, lesi gastrointestinal dan kardiak berkembang dan dapat timbul morbiditas yang serius dan bahkan kematian.

Epidemiologi

Trypanosoma America (penyakit Chagas), adalah penyakit zoonosis yang disebabkan oleh parasit protozoa *Trypanosoma cruzi*. *T. cruzi* hanya ditemukan di Amerika. Mamalia liar maupun hewan peliharaan membawa *T. cruzi* dan *triatomines* yang terinfeksi ditemukan pada titik-titik distribusi mulai dari Amerika Serikat bagian selatan sampai bagian selatan Argentina.(Gambar 6) Manusia menjadi bagian dalam siklus transmisinya pada saat vektor menempati kayu lapuk, atau rumah batu yang banyak terdapat di Amerika Latin. Oleh sebab itulah, infeksi *T. cruzi* pada manusia menjadi suatu masalah kesehatan, terutama pada pemukiman kumuh di daerah pinggiran Amerika Tengah maupun Selatan. Sebagian besar infeksi *T. cruzi* yang baru, ditemukan pada daerah pinggiran terutama mengenai anak-anak, tetapi insidennya tidak diketahui karena sebagian besar kasus yang berjalan tidak terdiagnosa. Ratusan orang juga terinfeksi setiap tahunnya melalui transfusi darah pada daerah urban. Sebagian pasien dengan HIV dan infeksi kronik *T. cruzi* pada proses serangan akut pada fase lanjut telah diterangkan. Sebagian besar manifestasi klinis dari pasien-pasien ini adalah abses otak *T. cruzi*, dimana manifestasi klinis ini tidak akan muncul pada manusia dengan imunokompeten. Saat ini diperkirakan bahwa 16 sampai 18 juta manusia, lebih dari tiga orang yang hidup di Brazil, terinfeksi kronik *T. cruzi*. Penyakit Chagas kronik adalah penyebab utama dari angka kesakitan dan kematian di banyak negara-negara di Amerika Latin, termasuk Mexico, karena banyak pasien kronik yang berkembang dan muncul gejala kardiologis dan gastrointestinal.



Gambar 6. Distribusi penyakit Chagas di Amerika

Beberapa tahun terakhir, rata-rata transmisi *T. Cruzi* telah menurun di beberapa negara endemik sebagai hasil dari vektor dan program bank darah yang sukses. Di Negara-negara belahan selatan Amerika Selatan (Uruguay, Paraguay, Bolivia, Brazil, Chili, dan Argentina), telah memulai program kerja sejak tahun 1991.

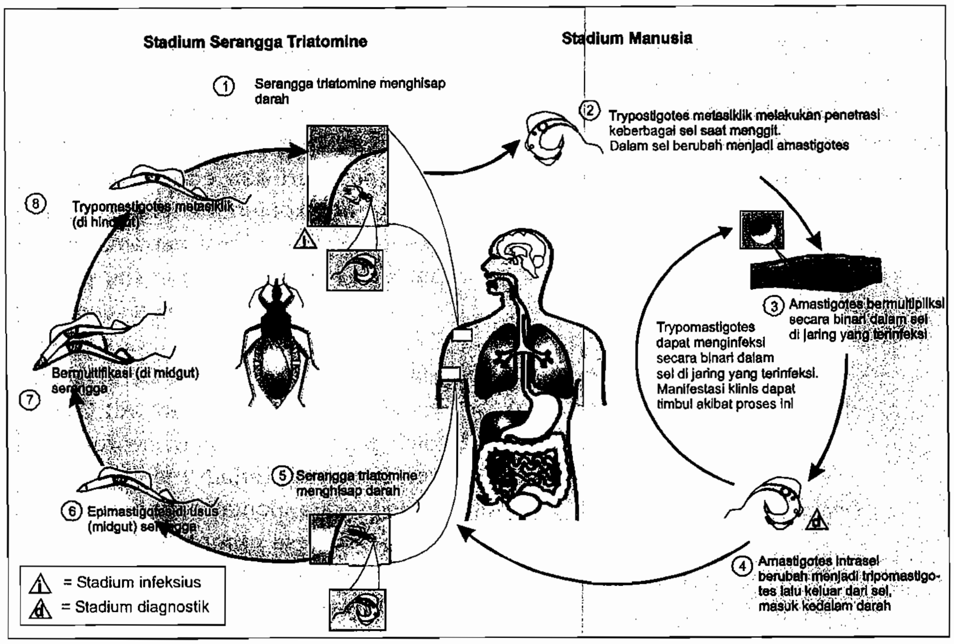
Penyakit Chagas akut jarang terdapat di Amerika Serikat. Empat kasus transmisi melalui transfusi darah telah dilaporkan. Lebih lanjut lagi, pada 26 tahun terakhir, tujuh infeksi yang didukung hasil laboratorium dan 9 kasus penting dari Penyakit Chagas akut telah dilaporkan ke *Center for Disease Control and prevention (CDC)*. Sebaliknya, prevalensi kronik *T. cruzi* di Amerika Serikat meningkat pada beberapa tahun terakhir. Sejak pertengahan tahun 1970, banyak penduduk Amerika latin berpindah ke Amerika Serikat, 5% dari Salvadoran. Penelitian terakhir di bank darah untuk jumlah total dari imigran yang terinfeksi saat ini lebih dari 50.000. Kehadiran pembawa (*carriers*) T. Cruzi membuat sebuah risiko substansial transmisi dari transfusi darah.

Patogenesis

T. cruzi ditransmisikan oleh mamalia sebagai hostnya, oleh serangga hematopagus triatomin, yang biasanya disebut serangga reduvidae. Pada **gambar 7** dapat dilihat gambar mengenai siklus hidup dari *T. cruzi* dan transmisinya

Serangga terinfeksi dengan cara menghisap darah dari hewan atau manusia yang memiliki parasit dalam sirkulasi. Organisme yang terhisap berlipat ganda di dalam saluran pencernaan triatomine (**gambar 8**), dan bentuk infektif yang terdapat pada feses pada saat menghisap darah (*subsequent blood meal*). Transmisi juga terjadi pada saat triatomine merusak kulit, membran mukosa, atau konjungtiva oleh karena terkontaminasi dengan kotoran serangga yang mengandung parasit infektif. *T. cruzi*, juga dapat ditransmisikan dengan cara transfusi darah yang berasal dari donor yang terinfeksi, dari ibu kepada bayi yang dikandungnya, dan pada kecelakaan laboratorium.

Lesi inflamasi yang disebut *chagoma* biasanya timbul pada sisi tempat masuk parasit.


Stadium Serangga Triatomine
Stadium Manusia
① Serangga triatomine menghisap darah
② Trypostigotes metasiklik melakukan penetrasi keberbagai sel saat menggit. Dalam sel berubah menjadi amastigotes
③ Amastigotes bermultiplikasi secara binari dalam sel di jaring yang terinfeksi
Trypomastigotes dapat menginfeksi secara binari dalam sel di jaring yang terinfeksi. Manifestasi klinis dapat timbul akibat proses ini
④ Amastigotes intrasel berubah menjadi tripomastigotes lalu keluar dari sel, masuk kedalam darah
⑤ Serangga triatomine menghisap darah
⑥ Epimastigotes di usus (midgut) serangga
⑦ Bermultiplikasi (di midgut) serangga
⑧ Trypomastigotes metasiklik (di hindgut)
i
d
= Stadium infeksius
= Stadium diagnostik

Gambar 7. Siklus hidup trypanosoma Cruzi

Perubahan histologi lokal meliputi ada tidaknya parasit diantara leukosit dan sel pada jaringan subkutaneus dan munculnya edema interstitial, infiltrasi limfositik, dan reaktif hiperplasia pada *lymph node* yang berdekatan. Setelah perpindahan organisme melalui saluran limfatik dan peredaran darah, otot-otot (termasuk miokardium) akan dipenuhi oleh parasit. Pseudosis muncul pada jaringan yang terinfeksi menjadi tempat parasit berkembang biak.

Patogenesis dari penyakit Chagas kronik tidak terlalu dipahami. Jantung adalah organ yang paling sering diserang, dan perubahan pada otot jantung meliputi pembesaran biventrikular, penipisan dinding ventrikel, spiral aneurisma, dan trombus mural. Infiltrasi limfositik secara luas, fibrosis interstitial yang difuse, dan atropi sel miokardial, tetapi parasit jarang terlihat pada jaringan miokardial. Sistem konduksi sering terkena dan sebagian besar berefek pada cabang kanan dan anterior kiri *bundle His*. Efek kronik Penyakit Chagas pada saluran gastrointestinal (*megadisease*), esofagus dan kolon dapat muncul berbagai derajat dilatasi. Pada pemeriksaan mikroskopis, lesi inflamasi fikal disertai infiltrasi limfositik dapat dideteksi, dan jumlah neuron pada pleksus misenterik mungkin berkurang.

Stadium Akut

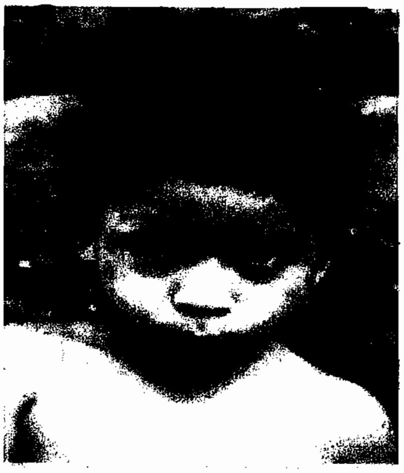
Chagoma. *Chagoma* adalah lesi inflamasi yang mengalami indurasi yang timbul pada tempat masuknya parasit (*port d'entree*). Lesi ini berbentuk seperti furunkel yang disertai proses limfadenopati lokal. Proses ini terjadi karena adanya parasit dalam darah merangsang reaksi histologis lokal sehingga merangsang kerja dari leukosit dan sel-sel jaringan subkutan. Akhirnya terjadi edema lokal (interstitial), infiltrasi limfosit, dan hiperplasia reaktif dari kelenjar getah bening.

Tanda Romana (*Romana's sign*). Tanda Romana adalah tanda klasik pada stadium penyakit Chagas akut. Tanda ini merupakan edema yang terjadi pada palpebra dan jaringan periokular, unilateral, dan tidak nyeri. Tanda ini muncul bila tempat masuk (port d'entree) nya adalah konjungtiva. Proses yang terjadi adalah infiltrasi dari sel leukosit dan limphosit yang menginvasi konjungtiva sehingga terbentuk proses radang.(Gambar 8)

Malaise, demam, anoreksia, dan edema wajah dan ekstrimitas bawah, limfadenopati, rash morbiliform proses ini terjadi karena adanya proses peradangan yang terutama diperantarai oleh sel leukosit dan limfosit. Pada pembuluh darah terjadi vasodilatasi dan peningkatan aliran darah ke daerah yang cedera, hal ini mengakibatkan rasa panas dan merah. Seiring dangan peningkatan aliran darah terjadi pula peningkatan aliran limfatik sehingga terjadi gangguan dalam proses reabsorbsi cairan di akhir vena pada kapiler sehingga sistem limfatik membuang kelebihan cairan ke dalam ruang interstitial.

Gambar 8. Triatomine

Hepatosplenomegali terjadi karena sel-sel fagositik pada *hepar* dan *spleen* sebagai sistem RES teraktifasi, sel-sel tersebut merupakan sistem monosit-makrofag yang fungsi utamanya adalah menelan benda asing lain dalam tubuh. Akibat pertahanan dalam melawan benda asing atau zat toksik tersebut terjadilah hepatomegali dan atau splenomegali.



Gambar 9. Tanda Romana *(Romana's sign)*

(Malaise, demam, anoreksia, dan edema wajah dan ekstremitas bawah, limfadenopati, *rash* morbiliform)

Stadium Kronik

Gangguan jantung. Jantung terkena gangguan karena jantung merupakan salah satu predileksi dari infeksi ini. Pada gangguan ini dapat terjadi penipisan dinding ventrikel, pelebaran biventrikular, aritmia, *congestif heart failure*, takikardi dan miokarditis. Hal ini terjadi karena parasit menyebar melalui aliran darah dan aliran limfe sehingga menginvasi miokard, saat itu terjadi infiltrasi limfositik, fibrosis interstitial yang difuse dan atrofi dari sel-sel miokard. Hal ini menyebabkan gangguan dalam sistem konduksi jantung yang mempengaruhi cabang kanan dan cabang depan kiri dari *bundle of HIS* dan terjadilah takikardi yang lama-lama mengalami aritmia.

Megaesofagus dan Megakolon. Pada pemeriksaan mikroskopik, didapatkan adanya lesi-lesi keradangan fokal pada esofagus dan kolon. Lesi-lesi ini terjadi akibat adanya infiltrasi limfositik.

Selain itu, perubahan ukuran esofagus dan kolon diduga karena adanya sejumlah pleksus misenterikus yang berkurang banyak pada dinding esofagus dan dinding kolon.

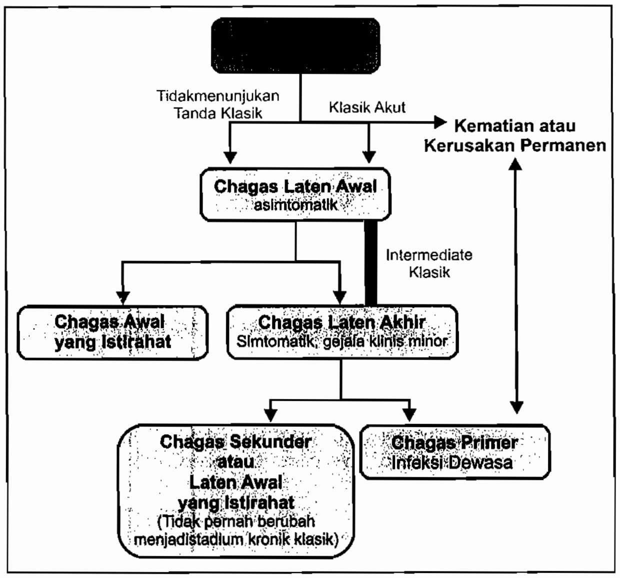
Gambaran Klinis

Tanda pertama dari Penyakit Chagas akut berkembang setidaknya satu minggu setelah invasi parasit. Organisme masuk dengan cara merusak kulit, dan area yang dirusak tersebut timbul eritema dan bengkak (*chagoma*), disertai dengan limfadenopati lokal yang mungkin timbul. Tanda Romana temuan klasik pada penyakit Chagas akut, yang terdiri atas edema palpebra unilateral yang tidak disertai dengan nyeri dan edema jaringan periokular dapat timbul bila konjuntiva sebagai tempat masuknya (port d'entree). Tanda lokal pertama tersebut diikuti dengan malaise, demam, anoreksia, dan edema wajah dan ekstremitas bawah. *Rash morbiliform* juga mungkin muncul. Limfadenopati generalisata dan hepatosplenomegali dapat terjadi. Miokarditis berat jarang muncul; sebagian besar kematian pada penyakit Chagas akut disebabkan oleh gagal jantung. Tanda neurologis tidak umum terjadi, tetapi pernah terjadi meningoensefalitis. Gejala akut hilang secara spontan pada semua pasien, yang kemudian memasuki fase asimptomatik (fase intermediate) pada infeksi kronis *T. Cruzi*.

Penyakit Chagas kronik timbul setelah beberapa tahun bahkan setelah berpuluh tahun setelah infeksi awal. Jantung temasuk organ yang umumnya diserang, dan gejalanya disebabkan oleh ritme yang terganggu, kardiomiopati dan *thromboembolism*. *Right bundle-branch block* (RBBB) adalah abnormalitas elektrokardiografi yang paling sering terjadi, tetapi tipe lain dari blok atrioventrikular, *premature ventricular contraction* (PVC), dan taki dan bradiaritmia sering juga muncul. Kardiomiopati sering terdapat pada gagal jantung kanan atau gagal jantung biventrikular. Embolisasi dari trombus mural menuju otak atau area lain dapat terjadi. Pasien dengan megaesofagus mengalami disfagia, odinofagia, nyeri dada, dan regurgitasi. Aspirasi dapat terjadi, terutama saat tidur, dan episode aspirasi pneumonitis berulang sering terjadi. Penurunan berat badan, kakeksia, dan infeksi pulmonal dapat menyebabkan kematian. Pasien dengan megakolon ditandai oleh nyeri perut dan konstipasi kronik, dan megakolon yang sudah berlangsung lama dapat menyebabkan obstruksi, volvulus, septisemia, bahkan kematian.

Diagnosis

Diagnosis dari penyakit Chagas akut ditegakkan dengan terdeteksinya parasit tersebut. Pemeriksaan mikroskopis darah segar dengan antikoagulan atau dengan *buffer* adalah cara yang paling sederhana untuk melihat organisme yang bergerak. Parasit juga dapat dilihat dengan pengecatan Giemsa tetes tipis maupun tetes tebal. Bila pemeriksaan untuk melihat parasit tersebut tidak berhasil, inokulasi pada tikus, kultur darah pada media khusus, atau *xenodiagnosis* dapat dilakukan. Tehnik terakhir, serangga triatomine yang tidak terinfeksi dibiarkan untuk menghisap darah pasien. Setelah itu dilakukan, hasil positif semua metode ini memiliki proporsi yang tinggi dengan penyakit chagas akut dan setidaknya


Tidakmenunjukan Tanda Klasik
Klasik Akut
Kematian atau Kerusakan Permanen
Chagas Laten Awal
asimtomatik
Intermediate Klasik
Chagas Awal yang Istirahat
Chagas Laten Akhir
Simtomatik, gejala klinis minor
Chagas Sekunder atau Laten Awal yang Istirahat (Tidak pernah berubah menjadistadium kronik klasik)
Chagas Primer Infeksi Dewasa

Gambar 9. Perjalanan penyakit Chagas

setengan dari infeksi kronik. Karena terapi awal pada penyakit Chagas akut sangat penting, bagaimanapun, keputusan untuk memulai terapi untuk infeksi *T. cruzi* pada temuan negatif dengan preparat basah dan hapusan harus dilihat pada kondisi klinis dan latarbelakang epidemiologi sebelum hasil pada metode tidak langsung ini muncul. Test serologis digunakan secara terbatas untuk mendiagnosa penyakit Chagas akut.

Diagnosa penyakit Chagas kronik ditegakkan dengan mendeteksi antibodi yang mengikat antigen *T. cruzi*. Kehadiran parasit tidak terlalu penting. Sebagian test serologis dengan sensitivitas tinggi untuk antibodi terhadap *T. cruzi* digunakan secara luas di Amerika Latin, termasuk fiksasi komplemen dan tes *immunoflourescence* dan enzim yang terikat dengan *immunisorbent assay* (ELISAs). Bagaimanapun, masalah yang sering muncul pada pemeriksaan konvensional ini adalah reaksi positif palsu, khususnya dengan sera dari pasien yang menderita infeksi parasit lainnya dan penyakit otoimun. Karena alasan ini, direkomendasikan secara umum bahwa hasil positif pada pemeriksaan ini dikonfirmasikan dengan dua tes lainnya dan karakteristik hasil positif negatif dibandingkan pada setiap pemeriksaan. Sebuah metode dengan sensitifitas tinggi dan spesifik untuk mendeteksi antibodi *T. cruzi* dibuktikan oleh *Clinical Laboratory Improvement Amendment* (CLIA) dan tersedia di laboratorium yang menggunakan *immunoprecipitation* antigen *T. cruzi* dengan radiolabel dan menggunakan teknik elektroforesa. Pemeriksaan serodiagnostik yang menggunakan rekombinan protein *T. cruzi* sebagai target antigen dengan amplifikasi *sequence DNA T. cruzi* oleh reaksi rantai polimerase cukup berkembang. Walaupun begitu, tes ini tidak digunakan secara umum.

Penatalaksanaan

Terapi untuk penyakit Chagas ini tidak terlalu bagus. *Nifurtimox* adalah obat satu-satunya yang secara aktif melawan *T. cruzi* dan beredar di Amerika Serikat. Pada penyakit Chagas akut, *nifurtimox* mengurangi durasi gejala dan parasitemia dan menurunkan angka kematian. Walaupun begitu, efikasi obat ini untuk mengeradikasi parasit adalah rendah. Percobaan terbatas menunjukkan bahwa hanya 70% dari infeksi akut sembuh secara parasitologis dengan terapi penuh. Berdasarkan pada keterbatasan ini, terapi nifurtimoks harus dimulai sedini mungkin pada penyakit chagas akut. Lebih lanjut lagi, bila ditemukan secara laboratoris dengan penampakan yang mirip infeksi *T. cruzi*, terapi nifurtimoks harus segera dimulai tanpa menunggu gejala klinis atau indikasi parasitologis dari infeksi ini.

Efek samping nifurtimoks yang sering muncul adalah nyeri abdominal, anoreksia, mual, muntah, dan penurunan berat badan. Reaksi neurologis obat tersebut adalah tidak dapat tidur, disorientasi, insomnia, kedutan, parestesia, polineuritis, dan kejang. Gejala ini biasanya hilang bila dosis dikurangi atau terapi dihentikan. Dosis harian yang dianjurkan adalah 8-10 mg/kg untuk dewasa, 12,5-15 mg/kg untuk remaja, dan 15-20 mg/kg untuk anak-anak usia 1-10 tahun. Obat diberikan per oral dalam empat dosis terpisah setiap harinya dan terapi diberikan selama 90-120 hari.

Benznidazol adalah pilihan kedua untuk digunakan sebagai terapi penyakit Chagas. Efikasinya hampir sama dengan nifurtimoks dan efek sampingnya adalah neuropati perifer, rash, dan granulositopenia. Dosis yang dianjurkan peroral adalah 5 mg/kg per hari selama 60 hari. Benznidazol digunakan secara luas di Amerika Latin.

Pertanyaan yang timbul dan diperdebatkan selama beberapa tahun terakhir adalah bagaimana dengan penderita fase indeterminat atau fase kronik dengan gejala penyakit Chagas apakah diterapi dengan nifurtimoks atau benznidazole. Penelitian pada hewan laboratorium yang terinfeksi *T. cruzi* maupun manusia memperlihatkan bahwa eliminasi parasit menurunkan timbulnya kelainan kardiologi. Karena temuan inilah, para ahli dari berbagai negara menganjurkan semua pasien yang terinfeksi *T. cruzi* diterapi dengan satu macam obat atau obat lainnya, bergantung pada status klinis atau durasi infeksi.

Terapi dengan alopurinol, flukonazol, dan itrakonazol pada penyakit Chagas akut tidak efektif dan telah diteliti secara intensif di laboratorium dengan hewan coba sebelum digunakan pada manusia.Tidak satupun obat ini memiliki kemampuan untuk menurunkan level aktifitas anti *T. cruzi* pada pasien. Penelitian menggunakan tikus menunjukkan bahwa rekombinan interferon menurunkan durasi dan bahaya infeksi akut *T. cruzi*, tetapi manfaat pada pasien dengan penyakit Chagas akut belum dievaluasi secara sistematis.

Pada pasien infeksi *T. cruzi* dengan komplikasi ke jantung maupun gastrointestinal harus dirujuk kepada subspesialis untuk evaluasi dan terapi lebih anjut. Transplantasi jantung adalah pilihan untuk pasien stadium akhir *chagasic* kardiopati. Obat profilaksis postoperatif menggunakan nifurtimoks atau benznidazol harus dipertimbangkan karena tanpa obat tersebut, imunosupresi yang timbul setelah operasi menunjukkan bahwa terjadi reaktifasi infeksi *T. cruzi*, dengan gejala yang lebih serius atau bahkan kematian.

Tidak ada terapi spesifik untuk chagoma. Dengan berakhirnya fase penyakit Chagas akut, lesi *chagoma* akan menghilang secara spontan, dan pasien akan memasuki fase asimptomatik dari infeksi ini.

Pencegahan

Karena pilihan obat sangat sedikit dan tidak ada vaksin untuk mencegah, Kontrol *T. cruzi* pada negara endemis tergantung pada pengurangan tempat populasi vektor dengan cara semprotan insektisida, pengembangan perumahan, dan penyuluhan. Pada area endemik, program untuk skrining pada darah donator untuk *T. cruzi* dibutuhkan untuk mencegah transmisi *T. cruzi* melalui tranfusi. Pendatang tidak dianjurkan tidur di area terbuka khususnya di daerah endemis. Jaring nyamuk dan *repellent* serangga (krim oles anti serangga) digunakan sebagai proteksi.

Di Amerika Serikat, sulit untuk mencegah transmisi *T. cruzi* dengan tranfusi darah. Karena tidak ada pemeriksaan *assay* untuk infeksi *T. cruzi oleh Food and Drug Administration* (FDA) dalam penggunaan darah di bank darah, maka skrening serologis belum menjadi sebuah pilihan. FDA menyarankan menggunakan kuesioner untuk mengidentifikasi dan menyaring donor pada risiko tinggi infeksi *T. cruzi*. Cara tersebut bisa efektif dan tidak mengurangi penyediaan darah, tetapi penting untuk ditanamkan dalam pikiran bahwa pemeriksaan berdasarkan kuesioner tidak terlalu berhasil dalam mengeliminasi transmisi melalui tranfusi pada penyakit infeksi lainnya.

Pada semua imigran dari daerah endemis harus dilakukan tes untuk menghindari infeksi kronik *T. cruzi*. Tes juga sebaiknya dilakukan sebelum implantasi alat pacu jantung karena gangguan irama jantung. Perlu dilakukan skrening untuk mencegah transmisi kongenital.

Petugas laboratorium harus menggunakan sarung tangan dan pelindung mata saat bekerja dengan T. cruzi dan vektor yang terinfeksi.

PROGNOSIS

Bila terjadi infeksi pada bayi dan anak maka biasanya berakibat fatal, terutama bila sudah melibatkan sistem saraf pusat. Sedangkan prognosis untuk orang dewasa juga buruk bila sudah terjadi penyakit jantung kronik.

REFERENSI

"African Sleeping Sickness Breakthrough". http://domino.lancs.ac.uk Retrieved on April 7.
edhead SA, Cushion MT, Frenkel JK, Stringer JR (2006). "Pneumocystis and Trypanosoma cruzi: nomenclature and typifications". J Eukaryot Microbiol 53 (1): 2–11.
Adler D (1989). "Darwin's Illness". Isr J Med Sci 25 (4): 218–21.
Berriman M, Ghedin E, Hertz-Fowler C, et al (2005). "The genome of the African trypanosome Trypanosoma brucei". Science 309 (5733): 416–22. http://www.sciencemag.org
Blunt SB, Lane RJ, Turjanski N, Perkin GD (1997). "Clinical features and management of two cases of encephalitis lethargica". Mov. Disord. 12 (3): 354–9.
Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, et al (June 1996). "Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease". Ann Thorac Surg 61 (6): 1727–33. http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0003-4975(96)00141-57.
Brumpt E (1914). "Le xénodiagnostic. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier à la trypanosomose de Chagas" (PDF). Bull Soc Pathol Exot 7 (10): 706–10. http://www.pathexo.fr
Buckner FS, Wilson AJ, White TC, Van Voorhis WC (December 1998). "Induction of resistance to azole drugs in Trypanosoma cruzi". Antimicrob Agents Chemother 42 (12): 3245–50. http://aac.asm.org
Burri, C (2000). "Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by Trypanosoma brucei gambiense: a randomised trial". Lancet 355 (9213): 1419–25.
Bisser S, N'Siesi FX, Lejon V, et al (2007). "Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage Trypanosoma brucei gambiense sleeping sickness". J. Infect. Dis. 195 (3): 322–9.
Chagas C (1909). "Nova tripanozomiase humana: Estudos sobre a morfolojia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., ajente etiolojico de nova entidade morbida do homem [New human trypanosomiasis. Studies about the morphology and life-cycle of Schizotripanum cruzi, etiological agent of a new morbid entity of man]". Mem Inst Oswaldo Cruz 1 (2): 159-218.
Chappuis F, Udayraj N, Stietenroth K, Meussen A, Bovier PA (2005). "Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage Trypanosoma brucei gambiense human African trypanosomiasis". Clin. Infect. Dis. 41 (5): 748–51.
Cherenet T, Sani RA, Panandam JM, Nadzr S, Speybroeck N, van den Bossche P (2004). "Seasonal prevalence of bovine trypanosomosis in a tsetse-infested zone and a tsetse-free zone of the Amhara Region, north-west Ethiopia". The Onderstepoort journal of veterinary research 71 (4): 307-312. http://www.ncbi.nlm.nih.gov
Coutinho M (June 1999). "Review of Historical Aspects of American Trypanosomiasis (Chagas' Disease) by Matthias Perleth" (fee required). Isis 90 (2): 397. http://links.jstor.org
Chagas' disease (American trypanosomiasis) in southern Brazil" (PDF). CDR Weekly (United Kingdom Health Protection Agency) 15 (13). April 2005. http://www.hpa.org.uk
Carlier Y (27 February 2003). Chagas Disease (American Trypanosomiasis). eMedicine. Retrieved on 11 September 2008. 17. Chagas C (1909). "Neue Trypanosomen". Vorläufige Mitteilung Arch Schiff Tropenhyg 13: 120–2.
Da Silva Valente SA, de Costa Valente V, Neto HF (1999).

"Considerations on the epidemiology and transmission of Chagas disease in the Brazilian Amazon". Mem Inst Oswaldo Cruz 94 Suppl 1: 395-8. http://www.scielo.br

Dale RC, Church AJ, Surtees RA, et al (2004). "Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity". Brain 127 (Pt 1): 21-33. http:/brain.oxfordjournals.org

Encephalitis lethargica at Dorland's Medical Dictionary

Faculty of Medical Technology, Mahidol university, Life cycle of Trypanosiosis. Available at http://www.mt.mahidol.ac.th 20th May 2006

Garcia S, Ramos CO, Senra JF, et al (April 2005). "Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations". Antimicrob Agents Chemother 49 (4): 1521-8.http://aac.asm.org

Guimarães FN, da Silva NN, Clausell DT, de Mello AL, Rapone T, Snell T, Rodrigues N (1968). "Um surto epidêmico de doença de Chagas de provável transmissão digestiva, ocorrido em Teutonia (Estrêla - Rio Grande Do Sul)". Hospital (Rio J) 73 (6): 1767-804. http://en.calameo.com

http://www.drwebsa.com.ar/alcha/hist4.htm Mal de Chagas-Mazza

Hudson L, Turner MJ (November 1984). "Immunological consequences of infection and vaccination in South American trypanosomiasis [and discussion]". Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci 307 (1131): 51-61. http://www.jstor.org

Hulsebos LH, Choromanski L, Kuhn RE (1989). "The effect of interleukin-2 on parasitemia and myocarditis in experimental Chagas' disease". J Protozool 36 (3): 293-8.

K.von Economo. Encepahlitis lethargica. Wiener klinische Wochenschrift, May 10, 1917, 30: 581-585. Die Encephalitis lethargica. Leipzig and Vienna, Franz Deuticke, 1918.

Kirchhoff LV, Tripanosomiasis, in Kasper DL, Braundwald E, Fauci AS et all, editors Harrison's Principle of Internal Medicine, 16th ed, McGraHill, New York, 2005

Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, et al (2000). "Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-Trypanosoma cruzi nitroderivatives". Am J Trop Med Hyg 63 (3-4): 111-8. http://www.ajtmh.org

McCall S, Vilensky JA, Gilman S, Taubenberger JK (May 2008). "The relationship between encephalitis lethargica and influenza: a critical analysis". J.Neurovirol. 14 (3):177-85. http://www. informaworld.com

New Scientist, 25 Aug. 2007, pp. 35-7

Reid AH, McCall S, Henry JM, Taubenberger JK (2001). "Experimenting on the past: the enigma of von Economo's encephalitis lethargica". J. Neuropathol. Exp. Neurol. 60 (7): 663-70.

Reis, T (August 18, 2007). "Açaí faz 1 vítima de Chagas a cada 4 dias na Amazônia" (in Portuguese). Folha de São Paulo. http://www1.folha.uol.com

Rocha G, Martins A, Gama G, Brandão F, Atouguia J (2004). "Possible cases of sexual and congenital transmission of sleeping sickness". Lancet 363: 247. DPDx - Trypanosomiasis, American. Fact Sheet". Centers for Disease Control (CDC). http://www.dpd.cdc.gov

Santos Ferreira C, Amato Neto V, Gakiya E, Bezerra RC, Alarcón RS (2003). "Microwave treatment of human milk to prevent transmission of Chagas disease". Rev Inst Med Trop São Paulo 45 (1): 41-2.

Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, et al (1991). "Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil". Rev Inst Med Trop São Paulo 33 (5): 351-7.

Siou V, Nouvelles approhes dans La Morphogenese du Plasmodium et du trypanosome : Incidences en chimiotherapie. Available at www.mnhn.fr, 20th May 2006

Smith DS, Relman DA, Leishmania & Tripanosoma in Wilson WR, Sandle MA, Drew WL et all editors, Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases, McGraw-Hill, New York, 200139. Staff (September 15, 2005). "Clinical Trials Update". Genetic Engineering News. p. 5.

Stryker Sue B.. "Encephalitis lethargica: the behavior residuals". Training School Bulletin 22 (1925): 152-7.

Sleeping sickness, Medline Plus, retrieved May 28, 2008.

Strategic Direction for African Trypanosomiasis Research". Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. http://www.who.int

Truc P, Lejon V, Magnus E, et al (2002). "Evaluation of the micro-CATT, CATT/Trypanosoma brucei gambiense, and LATEX/T b gambiense methods for serodiagnosis and surveillance of human African trypanosomiasis in West and Central Africa". Bull. World Health Organ. 80 (11): 882-6. http://www.scielosp.org

Uganda: Sleeping Sickness Reaching Alarming Levels," New Vision, May 11, 2008.

Van Nieuwenhove S, Schechter PJ, Declercq J, et al. (1985). "Treatment of gambiense sleeping sickness in the Sudan with oral DFMO (DL-alfa-difluoromethyl ornithine) an inhibitor of ornithine decarboxylase: first field trial". Trans R Soc Trop Med Hyg 79 (5): 692-8

Pepin J, Mpia B (2006). "Randomized controlled trial of three regimens of melarsoprol in the treatment of Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis". Trans R Soc Trop Med Hyg 100: 437-41.

Vilensky JA, Foley P, Gilman S (August 2007). "Children and encephalitis lethargica: a historical review". Pediatr. Neurol. 37 (2): 79-84.http://linkinghub.elsevier.com

Vilensky JA, Goetz CG, Gilman S (January 2006). "Movement disorders associated with encephalitis lethargica: a video compilation". Mov. Disord. 21 (1): 1-8. http://dx.doi.org

WHO Expert Committee on Control and Surveillance of African trypanosomiasis (Geneva) (1998). WHO Technical Report Series, No.881. http://www.who.int

WHO Media centre (2001). Fact sheet N°259: African trypanosomiasis or sleeping sickness. http://www.who.int

WHO Media centre (2006). Fact sheet N°259: African trypanosomiasis or sleeping sickness. http://www.who.int

WHO mortality and health data and statistics, accessed Feb 10, 2009.

Williamson, David (August 25, 2005). "Compound might defeat African sleeping sickness, clinical trial beginning this month". University of North Carolina. http://usinfo.state.gov

World Health Organization (Geneva) (2000). World Health Report 2000: Health Systems Improving Performance. http://www.who.int

Young M, UAH Researchers Battle Sleeping Sickness. Available at www.uahexponent.com 20th May 2006

91

INFEKSI NOSOKOMIAL

Djoko Widodo, Ronald Irwanto

PENDAHULUAN

Infeksi nosokomial saat ini menjadi isu krusial yang harus segera mendapat penaganan yang baik, oleh karena infeksi nosokomial akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit. Berbagai masalah yang ditimbulkan oleh infeksi nosokomial antara lain adalah: meningkatnya lama perawatan di rumah sakit, meningkatnya biaya pengobatan, serta dapat berimplikasi hukum yang dapat dipicu dari pasien atau pihak-pihak tertentu yang merasa dirugikan karena menganggap bahwa terjadinya infeksi nosokomial harus sepenuhnya menjadi tanggung jawab rumah sakit.

Bila ditinjau lebih lanjut, maka secara umum pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit memang terpapar oleh berbagai mikroorganisme penyebab infeksi. Oleh karenanya, guna menangani kejadian infeksi nosokomial, dibutuhkan pengendalian infeksi yang baik di rumah sakit. Pengendalian infeksi di rumah sakit seyogyanya menjadi tanggung jawab bersama, baik pasien, tenaga kesehatan maupun manajemen rumah sakit dimana harus secara berkesinambungan berusaha memperkecil kemungkinan terjadinya infeksi didapat di rumah sakit. Tim khusus yang bekerja untuk pengendalian rumah sakit harus dibentuk dan harus mampu bekerja secara optimal untuk memantau dan melakukan pencegahan-pencegahan terjadinya infeksi nosokomial.

DEFINISI

Infeksi nosokomial adalah infeksi yang didapat atau terjadi di rumah sakit tersebut. Istilah infeksi nosokomial saat ini banyak dikenal sebagai *Hospital Acquired Infection* (HAIs), beberapa literatur juga kerap menggunakan istilah *Health Care Associated Infections*. Istilah-istilah yang digunakan ini untuk membedakannya dengan infeksi yang didapat di masyarakat *(community acquired infection)*, dimana pola etiologi penyebab infeksi dan penatalaksanaannya tentunya sangat berbeda.

Secara umum, WHO 2002, mendefinisikan infeksi nosokomial adalah :

- Infeksi yang didapat di rumah sakit.
- Infeksi yang timbul/terjadi sesudah 48 jam perawatan pada pasien rawat inap.
- Infeksi yang terjadi pada pasien yang dirawat lebih lama dari masa inkubasi suatu penyakit.

Terdapat 3 komponen yang harus diperhatikan pada kejadian infeksi nosokomial, yaitu :

1. Faktor intrinsik
   Faktor intrinsik merupakan faktor terkait kerentanan pejamu terhadap infeksi. Pejamu yang imunokompromais tentunya memiliki kecenderungan lebih besar untuk mengalami infeksi nosokomial dibandingkan dengan pejamu yang imunokompeten.
2. Faktor ekstrinsik
   Faktor ekstrinsik adalah faktor yang berasal dari lingkungan sekitarnya, dalam hal ini adalah lingkungan rumah sakit, mulai dari kebersihan ruang rawat, poliklinik, sampai pada instrumen-instrumen medik rumah sakit, juga termasuk pegawai, tenaga kesehatan dan bahkan juga dokter yang bekerja di rumah sakit yang memiliki risiko menularkan infeksi pada pasien-pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit.
3. Keterlibatan mikroorganisme
   Berbagai mikroorganisme yang terlibat di rumah sakit merupakan faktor risiko penyebab terjadinya infeksi nosokomial.

EPIDEMIOLOGI

Data dari WHO 2002 menyebutkan angka kejadian infeksi nosokomial cukup tinggi untuk daerah Mediterania Timur

(11,8%), Asia Tenggara (10%), Eropa (7,7%) dan Pasifik Barat (9,0%) dengan pola kuman lokal sesuai dari data masing-masing regio.

Data di Ameriksa Serikat menunjukkan , bahwa 37% kejadian infeksi aliran darah (*Blood Stream Infection* = BSI) di rumah sakit disebabkan oleh pemasangan instrumen medis. 21% kejadian pneumonia nosokomial dan 81% kejadian infeksi saluran kemih nosokomial disebabkan oleh pemasangan instrument medis.

Sementara itu, data dari PPIRS-RSCM, menunjukkan bahwa angka kejadian infeksi nosokomial pada tahun 2010 berupa infeksi aliran darah (*Blood Stream Infections* =BSI) mencapai 7,04 kejadian per 1000 pasien pada 8 hari pemasangan kateter vena sentral. Untuk infeksi nosokomial saluran kemih mencapai 4,60 per 1000 pasien pada 5 hari pemasangan kateter urin. Sedangkan infeksi nosokomial saluran napas hanya dijumpai 1,24 per 1000 pasien pada 8 hari tirah baring.

Sementara itu, data pola kuman di bangsal perawatan penyakit dalam RSCM, antara bulan Januari-Juni 2010 menunjukkan bahwa bakteri terbanyak yang dijumpai adalah *Klebsiela pneumoniae ss pneumoniae* (16%), disusul oleh *Acinetobacter sp* (11%), *Pseudomonas sp* (8%) dan *E. coli* (6%). Untuk bakteri gram positif, jumlah isolat yang paling banyak dijumpai adalah *S. epidermidis* (6%). Temuan isolat jamur, yaitu *C. tropicalis* dan *C. albicans*, masing-masing dijumpai sebanyak 5% dan 4%.

Cara Penularan Infeksi Nosokomial

Pada infeksi nosokomial, penularan dapat terjadi melalui :

1. *Cross-infection*, penularan ini dapat terjadi secara :
    a. Langsung, yaitu penularan yang terjadi akibat kontak langsung antara satu pasien dengan pasien lainnya, atau dari tenaga kesehatan kepada pasien.
    b. Tidak langsung, yaitu melalui udara (*airborne*), atau melalui berbagai instrumen medik, atau *fecal oral* (disebut *vehicle borne*) yang terkontaminasi.
    c. *Auto infection*, yaitu infeksi diri sendiri, dimana kuman sudah ada pada pasien menginfeksi pasien itu sendiri melalui suatu migrasi yang dapat terjadi dengan berbagai cara.
2. Harus diketahui bahwa, infeksi nosokomial tidak hanya melibatkan pasien rawat, namun juga seluruh tenaga kesehatan di rumah sakit, serta penunggu dan pengunjung pasien, bahkan juga pegawai administratif rumah sakit. Infeksi ini, kemudian juga dapat terbawa ke tengah-tengah komunitas.

Pejamu yang Berisiko Mengalami Infeksi Nosokomial

Ditinjau dari segi pejamunya, infeksi nosokomial merupakan hal yang harus diperhitungkan pada pasien berisiko tinggi, antara lain :

1. Pasien dengan status imun rendah.
2. Pasien dengan komorbid penyakit kronik.
3. Penggunaan obat imunosupresan lama.
4. Pasien-pasien usia lanjut.
5. Pasien-pasien dengan penggunaan instrumen medik lama.
6. Pasien-pasien dengan tatalaksana operasi besar dan luka opreasi.

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Secara umum mikroorganisme penyebab infeksi pada infeksi nosokomial berbeda dengan penyebab infeksi pada komunitas. Mikroorganisme yang dijumpai pada infeksi nosokomial umumnya lebih mengarah kepada bakteri-bakteri Gram negatif dengan angka kejadian multi atau pan resisten yang tinggi. Hal ini disebabkan oleh karena terjadinya berbagai perubahan karakteristik mikroorganisme di rumah sakit. Perubahan karakteristik mikroorganisme di rumah sakit, secara garis besar dapat disebabkan oleh :

1. Proses Endogenik
   Pemberian antimikrobial dengan durasi dan adekuasi yang kurang tepat diduga menjadi salah satu penyebab terjadinya perubahan karakteristik mikroorganisme. Hal ini bisa terjadi melalui perubahan karakter dinding sel, perubahan sintesa-sintesa protein mikroorganisme dan sebagainya, yang berdampak kepada perubahan pola resistensi mikroorganisme di rumah sakit.
2. Proses Eksogenik
   Terjadinya mutasi genetik pada mikroorganisme di rumah sakit, ternyata dapat ditransfer dari mikroorganisme yang satu ke mikroorganisme yang lain melalui transfer plasmid dan transposon. Transfer genetik dari mikroorganisme yang telah mengalami resistensi terhadap antibiotik multipel kepada mikroorganisme lainnya, tentunya juga akan mengubah pola resistensi mikroorganisme di rumah sakit.

Terjadinya berbagai perubahan pola resistensi mikroorganisme ini menyebabkan tatalaksana antimikrobial pada infeksi nosokomial berbeda dengan infeksi yang terjadi di masyarakat. Infeksi oleh berbagai mikroorganisme yang sudah mengalami multiresisten atau bahkan panresisten di rumah sakit juga kerap menimbulkan kesulitan dalam tatalaksana dan terapi. Gejala klinis yang tidak kunjung membaik paska terapi antimikrobial, atau gejala klinis yang memberat akibat adanya enzim tertentu yang dihasilkan oleh mikroorganisme tertentu, misalnya : *Phantom Valentine Leucocydin* yang dihasilkan oleh kuman MRSA, dapat memperburuk tanda dan gejala klinis yang timbul.

GAMBARAN KLINIS UMUM

Secara umum gambaran klinis infeksi nosokomial ditandai dengan perburukan kondisi infeksi pasien. Keluhan nyeri berkemih yang mendadak terjadi pada pasien-pasien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit merupakan tanda-tanda yang harus diperhatikan pada saat kejadian infeksi nosokomial. Demikian pula dengan demam yang tiba-tiba muncul disertai dengan tanda-tanda radang di tempat infus seperti flebitis, juga merupakan tanda-tanda yang harus diwaspadai karena dapat menjadi pertanda masuknya mikroorganisme ke dalam tubuh pasien. Pasien-pasien paska operasi yang tidak mengalami penyebuhan luka secara adekuat, bahkan mengalami demam disertai dengan produksi pus yang banyak pada tempat operasi juga dapat merupakan tanda terjadinya infeksi nosokomial pada luka operasi.

Diare akut yang terjadi pada pasien-pasien yang menjalani perawatan lama di rumah sakit. Gejala klinis yang baru muncul di rumah sakit ini harus bukan merupakan gejala klinis dari infeksi tertentu yang masih berada pada masa inkubasi pada saat pasien masuk ke rumah sakit.

Demam yang tiba-tiba muncul pada terapi antibiotika yang sudah adekuat, batuk dengan sputum purulen, serta menurunnya berbagai kondisi lain yang menunjukkan adanya infeksi baru di rumah sakit merupakan gambaran klinis yang secara umum dapat terlihat pada kejadian infeksi nosokomial. Munculnya gambaran infiltrat baru kerap menjadi standar yang cukup patognomonis bagi kejadian infeksi paru nosokomial, atau yang sekarang lebih dikenal sebagai *Health Care-Associated Pneumonia* (HCAP), atau infeksi paru terkait pemasangan ventilator, yang dikenal sebagai *Ventilator Acquired Pneumonia* (VAP).

ETIOLOGI

Berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur dan bahkan parasit harus dipikirkan menjadi penyebab pada infeksi nosokomial.

Penyebab :

1. Bakteri, dibedakan menjadi
   a. Gram negatif, yang tersering antara lain adalah *Proteus sp, E.coli, Klebsiela sp, Pseudomonas* dan *Acinetobacter sp.*
   b. Gram positif, saat ini bakteri Gram positif juga mendapat perhatian khusus sebagai penyebab infeksi nosokomial. Dalam hal ini, bakteri Gram positif yang dapat menyebabkan terjadinya infeksi nosokomial adalah bakteri Gram positif yang sering sudah mengalami multiresistensi antibiotika, seperti *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Methicillin Resistant Stahpylococcus epidermidis* (MRSE) atau *Vancomycin Resistant Enterococci* (VRE).
2. Virus
   Berbagai virus yang dapat menjadi penyebab infeksi nosokomial melalui berbagai perantara :
   a. Kontak langsung, antara lain :
   Herpes simplex, varicela
   b. *Air borne*, antara lain :
   Virus influenza, adenovirus, varicela, rubela, mumps
   c. *Vehicle borne* , antara lain :
      - Melalui instrumen medik (kateter, atau alat-alat bedah), antara lain :
      - *Cytomegalovirus* (CMV), *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), Hepatitis B dan C
      - *Fecal Oral*, antara lain :
      Enterovirus, Hepatitis A, Rotavirus
3. Parasit dan Jamur
   a. Infeksi parasit di rumah sakit, walaupun jarang, namun dapat terjadi melalui berbagai perantara.
   Kontak langsung, misalnya : skabies
   b. *Vehicle borne* (*fecal-oral*), misalnya : *Giardia lamblia*

   Sedangkan infeksi jamur yang tersering adalah infeksi *Candida sp* yang kerap terjadi melalui *vehicle borne*, yaitu instrumen medik. Angka kejadian tertinggi penularan *Candida sp* terjadi melalui penggunaan *Central Venous Catheter* (CVC), walaupun mungkin dapat terjadi pula melalui penggunaan instrumen medik lain, seperti kateter urin, atau bahkan melalui selang-selang infus.

DIAGNOSIS

Diagnosis Kerja

Diagnosis kerja merupakan hal yang harus ditegakkan sebelum dilakukan pemberian antimikrobial empirik. Berbagai hal yang harus dipertimbangkan dalam menegakkan diagnosis kerja antara lain :

1. Fokus infeksi
   Saat ini terdapat berbagai fokus infeksi yang dapat terjadi pada infeksi nosokomial, antara lain :
   a. Saluran kemih
   Hal ini sering terkait dengan pemasangan kateter urin yang kurang higienis, atau kateter urin yang waktu penggunaannya melebihi batas waktu penggunaan yang telah ditentukan.
   b. Kulit dan jaringan lunak, antara lain mencakup :
      - Flebitis, terkait dengan pemasangan instrumen-instrumen medis seperti kateter vena perifer

(selang infus), CVC, dan sebagainya.
 - Luka operasi.

c. Aliran Darah (*Blood Stream Infections* = BSIs)
Infeksi pada aliran darah umumnya terjadi akibat masuknya kuman dari berbagai instrumen medis.

d. Saluran Cerna dan Intraabdomen
Infeksi nosokomial dengan fokus di saluran cerna umumnya terjadi akibat penularan secara *fecal-oral*, atau penggunaan antibiotika lama, dimana kemudian terjadi infeksi oleh flora normal usus atau infeksi oleh mikroorganisme anaerob seperti *C. difficile*. Sedangkan infeksi di intraabdomen dapat terjadi antara lain oleh karena pemasangan *drainage* di daerah abdomen, atau translokasi mikroorganisme usus ke rongga peritoneum.

e. Saluran Napas
Infeksi nosokomial pada saluran napas, dapat terjadi pada saluran napas atas atau saluran napas bawah. Infeksi nosokomial pada saluran napas dapat terjadi secara *air borne* atau *vehicle borne*, terutama melalui penggunaan ventilator dan alat bantu napas lain.

2. Pola Resistensi dan Sensitivitas Mikroorganisme Lokal
Pola resistensi dan sensitivitas mikroorganisme lokal/setempat (rumah sakit) tentunya merupakan data penting yang diperlukan dalam menegakkan diagnosis dan terkait dengan rencana pemberian antimikroba secara empirik.

Diagnosis Definitif

Diagnosis definitif merupakan diagnosis yang penting dilakukan untuk mengetahui penyebab infeksi nosokomial. Diagnosis definitif penyebab infeksi dilakukan melalui pemeriksaan kultur mikroorganisme dari berbagai spesimen yang diduga menjadi sumber infeksi. Namun yang harus menjadi catatan penting di sini adalah bahwa klinisi harus mampu membedakan apakah kultur mikroorganisme yang diambil tersebut memang benar merupakan penyebab infeksinya ataukah hanya sekedar kolonisasi saja. Hal seperti ini sangat penting untuk mendapat perhatian, supaya antibiotika tidak diberikan dengan indikasi yang salah.

Tabel 1. Berbagai Macam Pemeriksaan/Spesimen pada Infeksi Nosokomial

Material	Metode	Keterangan
Pus	*Anaerobic transport tube atau sempit steril*	Pewarnaan Gram dan kultur untuk kuman
Darah	2 tabung reaksi (*bottle kit*)	10% v/v darah
Urin	Midstream, kateter atau pungsi supra pubik dalam botol steril	Setiap tabung diperiksa dalam waktu 2 jam
Sputum	Tabung steril	Pewarnaan Gram sebelum kultur
Jaringan	Pengambilan yang steril, dalam tabung steril yang tertutup	Dikerjakan pemeriksaan dalam waktu 30 menit setelah pengambilan bahan
Tinja	Tinja yang segar sebaiknya diambil dengan *rectal swab*	Dispesifikasi bila diduga terdapat kuman
Rongga hidung	Swab rongga hidung depan	Jarang dilakukan
Orofaring	Aspirasi trakea *transthoracal bronchoscopy*	Interpretasi sulit (kontaminasi)

Tabel 2 Definisi Infeksi Definitif pada Infeksi Nosokomial Menurut PPIRS

Tempat infeksi	Kriteria infeksi	Keterangan
Darah	Kultur positif	Kontaminasi harus disingkirkan
Urin	Koloni bakteri >10^5/mL	Jumlah yang lebih rendah dapat diterima bila disokong dengan gejala yang sesuai
Luka operasi	Pus pada luka insisi	Luka infeksi yang dalam dan selulitis akan diklasifikasi terpisah
Luka lain	Terdapat pus	Termasuk dekubitus, trakeostomi
Luka bakar	>10 juta organisme /1gram jaringan biopsi	Keberhasilan *skin graft* akan lebih besar bila jumlah jumlah bakteri <10^5/1 gram jaringan
Paru-paru	Infiltrat yang baru pada foto paru yang tidak ada pada waktu masuk RS, dihubungkan dengan produksi sputum yang baru	Gejala klinis harus sesuai, harus disingkirkan penyakit lain seperti atelektasis atau emboli paru dengan dengan infark
Intestinal	Kultur positif untuk patogen atau diare yang tidak dapat diterangkan, lebih dari 2 hari	Kuman patogen seperti, *Salmonella*, *Shigella*, *E coli pathogen*, dan sebagainya
Lain-lain: Hepatitis, infeksi saluran napas atas, peritonitis	Sesuai dengan gejala klinis masing-masing penyakit	

KLASIFIKASI BERDASARKAN FOKUS INFEKSI NOSOKOMIAL

Sumber infeksi pada infeksi nosokomial sangat penting untuk ditentukan, oleh karena hal ini nantinya akan berkaitan dengan pemilihan antibiotika. Pemberian antibiotika tentunya disesuaikan dengan farmakodinamik dan farmakokinetik antibiotika tersebut, dimana harus dipilih antibiotika yang memiliki penetrasi tinggi pada organ-organ yang menjadi fokus infeksi.

Infeksi Nosokomial Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih yang didapat di rumah sakit umumnya dikaitkan dengan :

1. Penggunaan Kateter Urin yang Lama atau Tidak Steril
   Kerap disebut sebagai *Catheter Associated Urinary Tract Infections* (CAUTI).
2. Imobilisasi Lama
   Hal ini sering terjadi pada pasien-pasien lanjut usia.

Diagnosis ditegakkan melalui tampilan klinis, dimana terjadi disuria, hematuria, demam, dan tanda-tanda klinis infeksi lainnya. Secara definitif, infeksi ini dibuktikan melalui pemeriksaan urin, dimana ditemukan > 100.000 kuman tunggal.

Mayoritas kuman penyebab umumnya adalah *Uro-Pathogenic E.coli* (UPEC) dan *Proteus sp.* Antibiotik empirik yang umumnya diberikan antara lain dapat berupa *cephalosporin* generasi ketiga, *fluoroquinolon*, *trimetoprim-sulfametoksazole* atau pemberian antibiotik anti betalaktamase bila terdapat kecurigaan *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL)

Pencegahan infeksi nosokomial saluran kemih dapat dilakukan dengan berbagai cara, antara lain :

- Penggunaan kateter urin yang steril.
- Penggunaan kateter urin harus sesuai dengan waktu yang ditentukan.
- Irigasi cairan kateter urin harus diperhatikan.
- Fisioterapi dan mobilisasi bertahap pada pasien-pasien yang mengalami imobilisasi.
- Edukasi pekerja rumah sakit dalam mengelola kateter urin, dan pasien-pasien dengan imobilisasi.

Infeksi Luka Operasi (*Surgical Site Infection*)

Infeksi luka operasi seringkali terjadi pada pasien-pasien yang menjalani operasi-operasi besar. Infeksi luka operasi umumnya bermanifestasi lokal sebagai infeksi kulit dan jaringan lunak (*Skin and Soft Tissue Infection* = SSTI), infeksi pada organ-organ dalam, atau dapat pula menjadi sistemik. Tanda dan gejala klinis infeksi berupa pus yang produktif pada luka operasi, abses, atau bahkan timbul tanda-tanda infeksi sistemik yang berat. Mikroorganisme penyebab umumnya berupa gram positif di kulit atau gram negatif. Pada bentukan-bentukan abses harus diwaspadai pula mikroorganisme anaerob.

Tatalaksana yang dapat diberikan adalah berupa pemberian antibiotik *broad spectrum* Gram positif atau Gram negatif. Pemberian antibiotika flukloksasiklin, klindamisin atau klaritromisin dapat dilakukan pada sangkaan penyebab mikroorganisme Gram positif.

Sedangkan pemberian antibiotika golongan glikopeptida (Vankomisin, teikoplanin) atau oxazolindinon (Linezolid) dapat diberikan untuk eradikasi mikroorganisme Gram positif yang multi resisten seperti MRSA dan MRSE bila memang terbukti sebagai penyebab infeksi.

Tatalaksana infeksi luka operasi yang bersifat polimikrobial dan sistemik membutuhkan pemberian antibiotika dengan cara de-eskalasi. Antibiotika *broad spectrum* untuk mikroorganisme Gram positif dan negatif yang multi resisten diberikan untuk kemudian disempitkan spektrumnya berdasarkan temuan kultur mikroorganisme penyebabnya.

Pencegahan terjadinya luka operasi tentunya harus dilakukan dari awal, yaitu dengan cara sterilisasi alat-alat operasi yang baik dan sesuai standar, serta meminimalkan kontaminasi luka operasi dengan cara perawtan luka yang baik dan higienis.

Infeksi Aliran Darah (*Blood Stream Infections* = *BSIs*) Terkait Kateter Vaskular

Pada BSIs, saat ini dikenal 2 etiologi, yaitu : *primary Blood Stream Infections (primary BSIs)* dan *secondary BSIs. Primary* BSIs dikaitkan dengan infeksi mikroorganisme yang terkait dengan penggunaan kateter-kateter vaskular.

Pada *primary* BSIs kerap juga sering dijumpai auto infeksi *S. aureus*, dimana terjadi perpindahan *S. aureus* selaku kuman di kulit ke dalam *blood stream* pada tempat tusukan kateter. Infeksi jamur sistemik juga harus dipikirkan pada pasien-pasien yang menggunakan kateter vena jugularis lama.

Sedangkan *secondary BSIs* terkait dengan sumber infeksi di tempat lain, kemudian mikroorganisme tersebut masuk ke dalam aliran darah. Pemberian antibiotika pada BSIs karena infeksi nosokomial juga harus meliputi antibiotika-antibiotika spektrum luas yang juga mampu mengeliminasi bakteri-bakteri multi dan pan resisten.

Disamping itu harus pula dipikirkan kemungkinan terjadinya infeksi jamur sistemik, terutama pada pasien-pasien yang dipasang *Central Venous Catheter* (CVC). Angka kejadian kandidiasis sistemik tercatat paling tinggi pada penggunaan CVC, dimana kandidiasis sistemik dapat terjadi pada pasien-pasien non neutropenik.

Terapi empirik umumnya dapat diberikan pada pasien-pasien dengan perawatan >96 jam, dengan berbagai komorbid dan faktor risiko infeksi jamur (seperti pemasangan CVC lama, atau penggunaan antibiotik lama sebelumnya) yang disertai dengan timbulnya gejala klinis umum seperti demam dan leukositosis.

Sedangkan terapi pre-emtif anti jamur dapat diberikan pada pasien-pasien dengan berbagai faktor risiko perawatan > 96 jam dengan temuan kolonisasi jamur multipel. Seringkali BSIs karena jamur kurang mendapat perhatian yang serius dari para klinisi, sehingga hal ini menyebabkan tingginya mortalitas infeksi jamur sistemik.

Pencegahan terhadap terjadinya BSIs dapat dilakukan dengan :

1. Melakukan pemberian antiseptik pada tempat-tempat yang akan diinsersi oleh jarum kateter.
2. Sedapat mungkin menggunakan akses-akses vena perifer dibandingkan dengan vena-vena sentral.
3. Jika harus menggunakan akses sentral, sebaiknya menggunakan jalur subklavia ketimbang jalur jugalaris.
4. Tidak menggunakan antibiotika topikal pada tempat-tempat insersi kateter vena.
5. Pencegahan yang lain, berupa : penerapan prosedur yang benar dalam pemasangan kateter-kateter di pembuluh darah, serta melakukan tindakan sterilisasi yang sesuai standar pada pasien-pasien yang harus menjalani pemasangan kateter-kateter vena atau pembuluh darah.

Infeksi Nosokomial Saluran Cerna dan *Health Care-Associated Complicated Intraabdominal Infection (Health Care-Associated cIAI)*

Infeksi pada saluran cerna yang didapat di rumah sakit sering dihubungkan dengan hygienis makanan pasien yang kurang baik. Penyebab lain yang sering dijumpai pada infeksi saluran cerna didapat di rumah sakit adalah adanya *infeksi Clostridium difficile*. Infeksi *C. difficile* kerap dikaitkan dengan penggunaan antibiotika lama, atau juga obat-obat kemoterapi lama yang menyebabkan kematian flora normal usus.

Infeksi *C. difficile* ditandai dengan diare akut cair, jarang berdarah. Setiap pasien yang dirawat di rumah sakit dengan penggunaan antibiotika lama dengan keluhan klinis diare patut dicurigai mengalami infeksi *C. difficile*.

Diagnostik umumnya ditegakkan melalui pemeriksaan kultur feses, ataupun ditemukannya kolitis pseudomembranosa pada pemeriksaan kolonoskopi. Pemberian metronidazol oral saat ini masih menjadi pilihan utama terapi *C. difficile*. Adanya resistensi *C. difficile* terhadap metronidazol patut dicurigai apabila tidak dijumpai perbaikan klinis paska pemberian metronidazol. Pada kondisi seperti ini vankomisin direkomendasikan untuk diberikan.

Health Care-Associated cIAI dijumpai di rumah sakit umumnya sebagai komplikasi pemasangan selang intra-abdominal, drainage, peritoneal dialisis, paska pembedahan dan sebagainya, yang dapat bermanifestasi sebagai abses atau peritonitis umum. Pemberian antibiotika empirik bagi bakteri gram negatif dan positif dengan multi resistensi direkomendasikan pada kasus-kasus *Health Care-Associated* cIAI.

Hospital Acquired pneumonia (HAP)/*Health Care-Associated Pneumonia* (HCAP)

Pneumomia yang terjadi di rumah sakit saat ini dikenal dengan nama *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP) atau *Health Care-Associated Pneumonia* (HCAP). Angka HAP juga terhitung tinggi di ICU, terutama pada pasien-pasien dengan pengunaan ventilator (dikenal dengan *Ventilator Acquired Pneumonia*=VAP). Berdasarkan onsetnya, saat ini dikenal 2 onset terjadinya HAP/VAP, yaitu *early onset* dan *late onset*.

HAP/VAP *early onset* terjadi dalam waktu 4 hari pemasangan ventilator, dalam hal ini kuman Gram positif seperti *S. aureus* sensitif metisilin (*Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus* = MSSA), atau *pneumococcus* masih harus dipertimbangkan disamping kuman Gram negatif seperti *H. Influenzae*, dan lain-lain. Oleh karena itu pada HAP/VAP *early onset* harus dipertimbangkan antibiotika yang memiliki spektrum luas, yaitu yang dapat mengeliminasi bakteri-bakteri gram positif dan negatif, seperti cephalosporin generasi ketiga, atau *respiratory tract quinolon* seperti levofloksasin.

HAP/VAP *late onset* adalah HAP/VAP yang terjadi pada waktu dari 4 hari penggunaan ventilator atau penggunaan antibiotika di rumah sakit. Pada HAP/VAP *late onset* penyebab kuman gram negatif seperti *Klebsiela, Pseudomonas sp* atau *Acinetobacter sp* harus lebih dipikirkan. Pola kuman pada HAP/VAP *late onset* pun umumnya cenderung lebih resisten terhadap antibiotika. Oleh karenanya antibiotika yang diberikan pun harus mampu mencakup kuman-kuman resisten seperti *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), *multi/pan resistant Pseudomonas sp* dan *Acinetobacter sp*, dan bahkan juga *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *Methicillin Resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE).

Pencegahan terjadinya VAP antara lain dapat dilakukan dengan memposisikan pasien setengah berbaring (*Semi-Recumbent*), mencegah terjadinya akumulasi sputum, atau juga penggunaan ranjang khusus (*oscillating bed*). Terjadinya peningkatan asam lambung juga sering dikaitkan sebagai salah satu faktor risiko terjadinya VAP. Hal ini dikarenakan mampu menyebabkan terbentuknya kolonisasi kuman atau translokasi kuman lambung.

Tabel 3. Rekomendasi [illegible] 2010

	Regimen				
Organisms seen in health care–associated infection at the local institution	**Carbapenem**	**Piperacillin-tazobactam**	**Ceftazidime or cefepime, each with metronidazole**	**Aminoglycoside**	**Vancomycin**
<20% Resistant *Resudomonas aeruginosa*, ESBL-producing Enterobacteriaceae, *Acinetobacter*, or other MDR GNB	Recommended	Recommended	Recommended	Not recommended	Not recommnded
ESBL-producing Enterobacteriaceae	Recommended	Recommended	Not recommended	Recommended	Not recommended
p. aeruginosa >20% resistant to ceftazidime	Recommended	Recommended	Not recommended	Recommended	Not recommended
MRSA	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Recommended

Solomkin JS, et al. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:133-64

Tabel 4. [illegible] Faktor Risiko Patogen Resisten [illegible] Berbagai Derajat Beratnya Penyakit [illegible]

Potential Pathogen	**Rekomendasi Antibiotik**
*Streptococcus pneumoniae**	Ceftriaxone
Haemophilus influenzae	Atau
Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*	Levofloxacin, moxifloxacin, atau ciprofloxacin
Antibiotic-sensitive enteric gram-negative bacilli	Atau
Escherichia coli	Ampicillin/sulbactam
Klebsiella pneumoniae	Atau
Enterobacter species	Ertapenem
Proteus species	
Serratia marcescens	

*Kejadian S. pneumoniae resisten penisilin dan MDR S. Pneumoniae meningkat, levofloksasin atau moxifloksasin merupakan pilihan yang lebih baik dibandingkan dengan ciprofloksasin, sementara itu gatifloksasin belum memiliki bukti secara empirik dalam penggunaan dengan indikasi seperti tersebut di atas

Tabel 5. [illegible] (HAP) dan Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) Onset Lambat dengan Risiko [illegible] Berbagai Derajat Beratnya [illegible]

Potential Pathogens	**Terapi Kombinasi Antibiotik***
Pathogens listed in Table 3 and MDR pathogens	Antipseudomonal cephalosporin (cefepime, ceftazidime)
Pseudomonas aeruginosa	atau
Klebsiella pneumoniae (ESBL$^+$)†	Antipseudomonal carbepenem
Acinetobacter species†	(imipenem or meropenem)
	atau
	b-Lactam/b-lactamase inhibitor
	(piperacillin–tazobactam) *plus*
	Antipseudomonal fluoroquinolone†
	(ciprofloxacin or levofloxacin)
	Atau
	Aminoglycoside
	(amikacin, gentamicin, or tobramycin)
	Plus
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)	Linezolid or vancomycin*
Legionella pneumophila†	

†Pasien dengan tersangka infeksi ESBL, maka pilihan utamanya adalah golongan karbapenem. Bila tersangka penyebab infeksi adalah L. pneumophila, maka regimen kombinasi mencakup makrolid (seperti azitromisin) atau fluorquinolon (seperti ciprofloksasin atau levofloksasin) lebih direkomendasikan dibandingkan golongan aminoglikosida

* Digunakan bila ada faktor risiko infeksi MRSA

PENATALAKSANAAN UMUM INFEKSI NOSOKOMIAL

Hal pertama yang harus diperhatikan pada tatalaksana infeksi nosokomial secara umum adalah sedapat mungkin mengevakuasi faktor risiko penyebab infeksinya, misalnya pada penggantian kateter vaskular, kateter vena jugular atau kateter urin yang telah lama digunakan. Sterilisasi instrumen-instrumen rumah sakit menjadi sesuatu yang vital yang harus dilakukan.

Isolasi

Tindakan isolasi pasien perlu dilakukan, baik bagi pasien-pasien yang dijumpai kolonisasi mikroorganisme multi/pan resisten, ataupun yang terinfeksi mikroorganisme multi/pan resisten. Pada pasien-pasien yang dijumpai kolonisasi mikroorganisme multi/pan resisten sebenarnya tidak memerlukan eradikasi antibiotika empirik ataupun definitif. Namun, pada pasien yang demikian wajib dilakukan tindakan dekolonisasi dengan *antiseptic bath.*

Tatalaksana umum Infeksi Bakteri Nosokomial

Infeksi bakteri tercatat sebagai penyebab infeksi nosokomial tertinggi hingga saat ini. Pemberian antibiotika yang tepat guna amat dibutuhkan dalam pengelolaan infeksi bakteri nosokomial.

Secara umum, indikasi tatalaksana antibiotika pada pasien-pasien yang terpapar infeksi nosokomial di rumah sakit dapat dibedakan menjadi 3 indikasi (sesuai indikasi umum antibiotika), yaitu :

1. Pemberian Antibiotika Profilaksis.
2. Pemberian Antibiotika Empirik.
3. Pemberian Antibiotika Definitif.

Pemberian Antibiotika Profilaksis

Antibiotika profilaksis umumnya diberikan pada pejamu yang imunokompeten, tanpa gejala klinis infeksi yang jelas, namun berada dalam situasi yang cenderung dapat terinfeksi, misalnya pada pasien-pasien imunokompeten yang menjalani operasi besar. Oleh karena itu, pada pasien-pasien demikian ini dimungkinkan untuk diberikan tatalaksana antibiotika.

Pemberian Antibiotika Empirik

Pemberian antibiotika empirik adalah pemberian antibiotika pada pejamu yang telah menampakkan gejala klinis infeksi, namun belum diketahui secara pasti kuman penyebab infeksinya. Pemberian antibiotika empirik didasarkan pada studi-studi pola kuman yang berlaku. Pemberian antibiotika empirik pada infeksi nosokomial secara umum dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu :

1. Cara Eskalasi

   Pemberian antibiotika dengan cara eskalasi dilakukan pada pasien-pasien infeksi nosokomial dengan gejala dan tanda klinis yang relatif stabil. Pemberian antibiotika dimulai dengan antibiotika yang bersifat *narrow spectrum*, namun apabila pada pemantauan berikutnya terjadi perburukan keadaan umum pasien, maka pemberian antibiotika dinaikkan kepada antibiotika yang memiliki spektrum lebih luas.
2. Cara De-eskalasi

   Pemberian antibiotika dengan cara de-eskalasi dilakukan pada pasien-pasien infeksi nosokomial dengan gejala dan tanda klinis yang tidak stabil dan mengancam. Pada awal segera diberikan antibiotika yang *broad spectrum*, yang kemudian diturunkan (de-eskalasi) kepada antibiotika sesuai temuan definitif bakteri penyebab, lengkap dengan resistensi dan sensitivitas terhadap antibiotiknya.

Pemberian Antibiotika Definitif

Antibiotika definitif adalah antibiotika yang diberikan berdasarkan kepada temuan bakteri kultur, lengkap dengan sensitifitas dan resistensinya. Pemberian antibiotika definitif merupakan kelanjutkan dari pemberian antibiotika empirik. Pemberian antibiotika secara definitif dilakukan dengan tujuan mempersempit spektrum antibiotika sesuai temuan bakterinya, sehingga meningkatkan efektifitas eradikasi bakteri. Antibiotika Definitif dapat diberikan sampai kondisi pasien menunjukkan tanda-tanda perbaikan klinis

Antibiotika pada Bakteri-bakteri Resisten pada Infeksi Nosokomial

Seperti yang telah disinggung sebelumnya, bakteri pada infeksi nosokomial kerap bersifat resisten terhadap antibiotika-antibiotika golongan betalaktam. Kerap dijumpai *K. pneumoniae* dan *E. coli* yang berkategori ESBL atau *Multi-Drug Resistant* (MDR) *Pseudomonas sp, MDR Acinetobacter sp* serta munculnya strain-strain baru yang resisten terhadap antibiotika golongan karbapenem, seperti *Klebsiela pneumonia Carbapenemase* (KPC) atau *Enterobactericeae carbapenemase* harus menjadi pertimbangan tersendiri dalam pemberian antibiotika empirik infeksi nosokomial.

Antibiotika golongan karbapenem atau antibiotika yang dikombinasi dengan antibetalaktamase, seperti tazobactam, sulbaktam atau asam klavulanat dapat diberikan pada infeksi nosokomial dengan perkiraan adanya bakteri-bakteri ESBL. Sedangkan antibiotika golongan glikopeptida seperti vankomisin, teikoplanin, atau golongan oxazolindinon seperti linezoloid dapat dipertimbangkan pada infeksi-infeksi MRSA.

Linezolid yang memiliki *narrow spectrum* pada kuman gram positif, juga dapat dipertimbangkan untuk eradikasi kuman-kuman seperti *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA) atau *Vancomycin*

Resistant Enterococcus (VRE). Pada mikroorganisme-mikroorganisme carbapenemase yang resisten terhadap karbapenem, pemberian antibiotika golongan aminoglikosida, tigesiklin, asam klavulanat, atau kolistin dapat direkomendasikan.

Antibiotika pada Febril Netropenia di Rumah Sakit

Pada individu-individu dengan febril netropenia, yang menjalani perawatan di rumah sakit, maka pemberian antibiotika empirik pun harus dilakukan. Ceftazidim, piperasilin-tazobaktam, cefepime, dan karbapenem merupakan antibiotika yang direkomendasikan untuk kasus-kasus febril netropenia.

Tatalaksana Umum Infeksi Virus Nosokomial

Secara umum infeksi virus merupakan infeksi yang bersifat *self limiting disease*. Namun, yang jelas di sini adalah, bila terjadi infeksi virus yang terjadi secara nosokomial, maka isolasi pada pasien yang terjangkit harus segera dilakukan, apalagi bila penularan virus-virus tersebut dapat diperantarai secara *air borne*. Pemberian anti virus hingga saat ini belum menjadi suatu *guideline* yang menetap, kecuali pada infeksi-infeksi virus yang berat dan mengancam, seperti misalnya SARS atau avian influenza.

Tatalaksana Umum Infeksi Jamur Nosokomial

Infeksi jamur yang tercatat paling sering pada infeksi nosokomial adalah infeksi *Candida sp*. Infeksi jamur sendiri, khususnya *Candida sp* memiliki 3 manifestasi klinik, yaitu :

1. Superfisial
2. Sistemik
3. Invasif

Pada infeksi jamur nosokomial oleh *Candida sp*, seringkali terjadi infeksi sistemik dan invasif. Infeksi jamur nosokomial harus diwaspadai pada pejamu imunokompeten dengan berbagai instrumen medik yang terpasang (terutama CVC) atau juga pada pejamu dengan netropenia.

Secara umum, pada infeksi jamur nosokomial juga dikenal 4 indikasi pemberian, yaitu :

1. Pemberian antijamur profilaksis
2. Pemberian antijamur pre-*emptive*
3. Pemberian antijamur empirik
4. Pemberian antijamur definitif

Pemberian Antijamur Profilaksis

IDSA 2009 menekankan, pemberian antijamur profilaksis (terutama terhadap *Candida sp*) dapat diberikan pada pejamu yang berisiko tinggi (pasien-pasien dengan netropenia), terpapar dengan kemungkinan infeksi jamur.

Pemberian Antijamur Pre-*emptive*

Pemberian antijamur pre-*emptive* pada infeksi jamur nosokomial *Candida sp* menurut berbagai rekomendasi antara lain diberikan pada keadaan perawatan di rumah sakit > 96 jam dengan kondisi imunokompromis, pengunaan steroid atau antibiotik *broad spectrum* lama, operasi besar abdomen atau yang lainnya, dimana ditemukan multikolonisasi jamur. Pada kondisi demikian, sekalipun tanpa gejala klinis yang jelas, maka pemberian obat anti jamur dapat dikedepankan.

Pemberian Antijamur Empirik

Secara empirik, berbagai rekomendasi menjelaskan bahwa pemberian anti jamur empirik untuk *Candida sp* dapat diberikan pada pejamu yang menampakkan tanda dan gejala jelas infeksi dengan keadaan perawatan di rumah sakit > 96 jam dengan kondisi imunokompromis, pengunaan steroid atau antibiotik *broad spectrum* lama, operasi besar abdomen atau yang lainnya, tanpa dijumpai multikolonisasi jamur.

Pemberian antijamur empirik golongan *echinocandin* atau golongan *azol* dapat direkomendasikan pada kasus kandidiasis sistemik dan invasif, sedangkan amfoterisin-B memiliki spektrum yang lebih luas, yang dapat digunakan pada kasus-kasus kandidiasis, histoplasmosis atau kriptokokosis sistemik dan invasif pada pasien-pasien dengan imunokompromis.

Pemberian Antijamur Definitif

Pemberian antijamur definitif diberikan pada pasien-pasien yang memang telah terbukti secara definitif mengalami infeksi jamur nosokomial, yaitu dengan ditemukannya jamur dari berbagai kultur dari berbagai spesimen yang membuktikan adanya infeksi jamur.

PANITIA PENGENDALI INFEKSI RUMAH SAKIT (PPIRS)

Sesuai persyaratan dari Depkes, rumah sakit di Indonesia diharuskan mempunyai Panitia Pengendali Infeksi Rumah Sakit (PPIRS). Tujuan dari PPIRS ini adalah mengkoordinasi berbagai pihak dan elemen untuk melaksanakan pengendalian infeksi di rumah sakit, dimana hal ini harus dilakukan untuk menurunkan angka kejadian infeksi nosokomial. Berbagai *surveillance* infeksi didapat di rumah sakit harus dilakukan untuk mengetahui pola mikroorganisme, masalah di lapangan, serta juga untuk mengevaluasi kinerja PPIRS.

Wenzel RP menuliskan bahwa tim pengendali infeksi rumah sakit sebaiknya terdiri dari ahli epidemiologi rumah sakit, ahli mikrobiologi, perawat terlatih, ahli farmasi, teknisi komputer serta ahli biostatistik. Masing-masing komponen tersebut harus bekerja sama sesuai dengan bidangnya masing-masing guna menentukan kebijakan pengendalian infeksi di rumah sakit sesuai dengan kondisi di lapangan.

KESIMPULAN

Infeksi nosokomial saat ini menjadi salah satu perhatian utama yang harus mendapat penanganan yang baik. Berdasarkan klasifikasinya, infeksi nosokomial antara lain : infeksi saluran kemih, infeksi luka operasi, infeksi aliran darah, infeksi saluran cerna dan intra-abdomen, serta infeksi paru. Penanganan kejadian infeksi nosokomial meliputi tindakan isolasi sampai kebijakan pemberian antimikroba empirik dan definit yang tepat. Panitia Pengendali Infeksi Rumah Sakit (PPIRS) harus dibentuk di rumah sakit untuk berkoordinasi dengan berbagai pihak terkait guna pengendalian infeksi di rumah sakit.

REFERENSI

American Thoracic Society, Guidelines for the Management of Adults with Hosptal acquired, Ventilator associated and Healthcare associated pneumonia, 2004

Antibiotic and Chemotherapy. Anti-Infectious Agents and their use in therapy. 8th ed. Roger G Finch, David Greenwood Churchill Livingstone 2003

Baiio JR, Navarro MD et al, Epidemiology and clinical features of infections caused by extended spectrum beta-lactamase producing escheceria coli in nonhospitalized patients. J Clin Microbiol. vol. 42. no.3. 2004 ; 1089-94

Buku Saku Quality and Safety, Unit Pelayanan Jaminan Mutu RSUPN Cipto Mangunkusumo, edisi 1, 2011

Donowitz LG, Infection Control for the Health Care Worker, 3rd ed, 2000

Friedman C, Newsom G, Basic Concepts of Infection Control, International Federation of Infection Control,2007

Gardjito W, Kolopaking EP. Problems of nosocomial infection control in relation with irrational use of antibiotics. International Symposia on Tropical Med and Infectious Diseases, Bandung,1993

Girard R, Peraud M, Pruss A et al, Prevention of Hospital Acquired Infection, A Practical Guide, 2nd, WHO, 2002

Gould IM, Antibiotic policies to control hospital-acquired infection, J. Antimicrob. Chemother, 2008; 61: 763 - 765

Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirtliff ME, Complicated catheter - associated urinary tract infection due to E.coli and proteus mirabilis, Clin. Microbiol, 2008; 26-59

Joseph S. Solomkin, John E. Mazuski, John S. Bradley, Keith A Rodvold, Ellie J.C. Goldstein, Ellen J. Baron, Patrick J. O>Neill, Anthony W. Chow, E. Patchen Dellinger, Soumitra R. Eachempati, Sherwood Gorbach, Mary Hilfiker, Addison K. May, Avery B. Nathens, Robert G. Sawyer, and John G. Bartlett, Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America, Clinical Infectious Diseases, 2010; 50: 133 - 164

Krieger JN et al. Urinary tract etiology of blood infections in hospitalized patients. J Infect Dis 1986; 153:1075-83. Maki Dg, et al. Infection control in intravenous therapy. Ann Intern Med 1973; 79: 867-87

Loho T, Astrawinata DAW, Peta Bakteri dan Kepekaan terhadap Antibiotik RSUPN Cipto Mangunkusumo Januari-Juni, 2010

Marschall J, Tibbets RJ, Dunne Jr WM, Frye JG, Fraser VJ, Warren DK, Presence of the KPC carbapenemase gene in enterobacteriaceae causing bacteremia and its correlation with in vitro carbapenem susceptibility, J Clin Microbiol. vol. 47. no.1. 2009 ; 239-241

Nelwan RHH, Sosro R, Immanuel S, Soemar-sono. Infeksi rumah sakit pada pasien yang dirawat di ruang rawat Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM. AMI 1983; 13: 14-46

Niederman, Hospital-Acquired Pneumonia, Health Care-Associated Pneumonia, Ventilator-Associated Pneumonia, and Ventilator-Associated Tracheobronchitis: Definitions and Challenges in Trial Design Clin. Infect Dis, 2010; 51: S12 - S17

Pappas GP, Kauffman CA, Andes D et al, Clinical Practice Guidelines for The Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Disease Society of America, 2009

Pedoman Managerial Pengendalian Infeksi di Rumah Sakit dan Fasilitas Pelayanan Kesehatan Lainnya, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, edisi kedua, 2008

Pedoman Pencegahan Pengendalian Infeksi di Rumah Sakit dan Fasilitas Pelayanan Kesehatan Lainnya, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, edisi kedua, 2009

Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David Andes, Daniel K. Benjamin, Jr., Thierry F. Calandra, John E. Edwards, Jr., Scott G. Filler, John F. Fisher, Bart-Jan Kullberg, Luis Ostrosky Zeichner, Annette C. Reboli, John H. Rex, Thomas J. Walsh, and Jack D.Sobe, Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America, Clinical Infectious Diseases, 2009; 48: 503 - 535

Pramudiyo R. Experience on nosocomial infec-tion control in Hasan Sadikin Hospital-Internation-al Symposia on Tropical Med. And Infectious Diseases, Bandung, September 1993

Pratiwi S. Perubahan pola penyebab infeksi saluran napas, MKI 1994;44 (8)

Sakoulas G, Gold HS, Degiloram PC, Eliopoulos GM, Qian Q. Methicillin resistant Staphylococcus aureus : Comparison of susceptibility testing methods and analysis of mecA positive susceptible strains, Am J of Clin Microbiol, vol.39, no.11 : 2001 : 3946-51

Styrt B, Sugarman B. Antipyretic and fever. Ann Intern Med 1990;150:1589

Wenzel R, Bearman G, Brewer T, Butzler JP, Importance of Infections Control, A guide to Infection Control in the Hospital, International Society for Infectious Disease (ISID), 4th ed, 2008

Woodford N, Zhang J ,Warner M, Kaufmann ME, Matos J, MacDonald A, Brudney D, Sompolinsky D, Navon-Venezia S, Livermore DM, Arrival of Klebsiella pneumoniae producing KPC carbapenemase in the United Kingdom, J. Antimicrob. Chemother, 2008; 62: 1261 - 1264

Zulkarnain I, Infeksi Nosokomial, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006 ; 1771-73

Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in US hospitals and the benefits of prevention, 2008.

92

SEPSIS

A. Guntur Hermawan

INFEKSI DAN INFLAMASI

Infeksi adalah istilah untuk menamakan keberadaan berbagai kuman yang masuk ke dalam tubuh manusia. Bila kuman berkembang biak dan menyebabkan kerusakan jaringan di sebut penyakit infeksi. Pada penyakit infeksi terjadi jejas sehingga timbulah reaksi inflamasi. Meskipun dasar proses inflamasi sama, namun intensitas dan luasnya tidak sama, tergantung luas jejas dan reaksi tubuh. Inflamasi akut dapat terbatas pada tempat jejas saja atau dapat meluas serta menyebabkan tanda dan gejala sistemik.[1,2]

Inflamasi ialah reaksi jaringan vaskular terhadap semua bentuk jejas. Pada dasarnya inflamasi adalah suatu reaksi pembuluh darah, saraf, cairan dan sel tubuh di tempat jejas. Inflamasi akut merupakan respon langsung yang dini terhadap agen penyebab jejas dan kejadian yang berhubungan dengan inflamasi akut sebagian besar dimungkinkan oleh produksi dan pelepasan berbagai macam mediator kimia. Meskipun jenis jaringan yang mengalami inflamasi berbeda, mediator yang dilepaskan adalah sama.[2]

Manifestasi klinik yang berupa inflamasi sistemik disebut *systemic inflammation respons syndrome* (SIRS).[3] Sesuai dengan pendapat yang menyatakan bahwa sepsis adalah SIRS dengan dugaan infeksi.[4]

DEFINISI

Sepsis adalah sindrom klinik oleh karena reaks yang berlebihan dari respon imun tubuh yang distimulasi mikroba/bakteri baik dari dalam dan luar tubuh. Dipandang dari imunologi sepsis adalah reaksi hipereaktivitas.[5]

Definisi untuk sepsis dan gagal organ serta petunjuk penggunaan terapi inovatif pada sepsis berdasarkan *Bone et al.*[6]

Systemic Inflammatory Response Syndrome adalah pasien yang memiliki dua atau lebih kriteria sebagai berikut :

1. Suhu > 38 °C atau < 36 °C.
2. Denyut jantung > 90 denyut/menit.
3. Respirasi >20/menit atau Pa CO_2 < 32 mmHg.
4. Hitung leukosit > 12.000/mm^3 atau > 10% sel imatur (*band*).

Sepsis adalah SIRS ditambah tempat infeksi yang diketahui (ditentukan dengan biakan positif terhadap organisme dari tempat tersebut). Biakan darah tidak harus positif. Meskipun SIRS, sepsis dan syok septik biasanya berhubungan dengan infeksi bakteri, tidak harus terdapat bakteriemia. Bakteriemia adalah keberadaan bakteri hidup dalam komponen cairan darah. Bakteriemia bersifat sepintas, seperti biasanya dijumpai setelah jejas pada permukaan mukosa, primer (tanpa fokus infeksi teridentifikasi) atau seringkali sekunder terhadap fokus infeksi intravaskular atau ekstravaskular.

ANGKA KEJADIAN SEPSIS

Sepsis adalah salah satu alasan paling umum untuk masuk ke unit perawatan intensif (ICU) di seluruh dunia. Selama dua dekade terakhir, kejadian sepsis di Amerika Serikat telah tiga kali lipat dan sekarang merupakan penyebab utama kematian kesepuluh. Di Amerika Serikat saja, sekitar 750.000 kasus sepsis terjadi setiap tahun, setidaknya 225.000 dari yang fatal.[7] Pasien sepsis umumnya dirawat di rumah sakit untuk waktu yang lama, jarang meninggalkan ICU sebelum 2-3 minggu. Meskipun penggunaan agen antimikroba dan maju pendukung kehidupan, angka kematian untuk pasien dengan sepsis tetap antara 20% dan 30% selama 2 dekade terakhir.[7]

Pasien rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2009 sebanyak 28.385 orang. Total pasien yang meninggal 2.288 orang atau 8,06% dari jumlah total pasien rawat inap. Penderita sepsis 597, angka kejadian sepsis di RSUD Dr. Moewardi 2,1%. Pasien menderita sepsis 597 orang dan yang meninggal karena sepsis sebanyak 409 (dewasa 384 dan anak 25 orang). Dari kematian total di rumah sakit sebanyak 2.288, angka kematian karena sepsis berjumlah 409 orang (17,87%). Penderita sepsis sebanyak 597, dan yang meninggal karena syok septik sebanyak 409 (68,5%).[8]

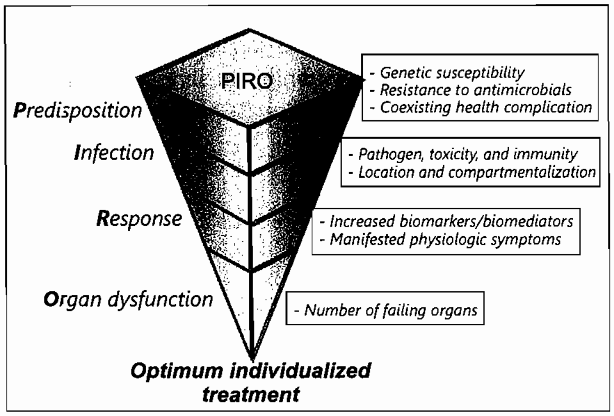
DERAJAT SEPSIS

1. SIRS, ditandai dengan ≥ 2 gejala sbb:
   - Hipertermia/hipotermia (> 38,3 ^{0}C/< 35,6 ^{0}C)
   - Takipneu (resp > 20/mnt)
   - Takikardia(pulse > 100/mnt)
   - Leukositosis > 12000/mm atau Leukopenia < 4000/mm
   - Sel imatur > 10%
2. SEPSIS
   Infeksi disertai SIRS
3. SEPSIS BERAT
   Sepsis yg disertai MODS/MOF (*Multi Organ Dysfunction Syndrome/Multi Organ Failure*), hipotensi, oligouri bahkan anuri.
4. Sepsis dengan hipotensi
   Sepsis dengan hipotensi (tek. sistolik < 90 mmHg atau penurunan tek. sistolik > 40 mmHg).
5. Syok Septik
   Syok septik adalah subset dari sepsis berat, yang didefinisikan sebagai hipotensi yang diinduksi sepsis dan menetap kendati telah mendapat resusitasi cairan, dan disertai hipoperfusi jaringan.[9]

Sepsis berat adalah sepsis yang berkaitan dengan disfungsi organ, kelainan hipoperfusi, atau hipotensi. Kelainan hipoperfusi meliputi (tetapi tidak terbatas) pada :

1. Asidosis laktat.
2. Oliguria.
3. Atau perubahan akut pada status mental.

Berdasarkan konferensi internasional pada tahun 2001, terdapat tambahan terhadap kriteria sebelumnya. Dimana pada konferensi tahun 2001 menambahkan beberapa kriteria diagnostik baru untuk sepsis. Bagian yang terpenting adalah dengan memasukkan petanda biomolekuler yaitu *procalcitonin* (PCT) dan *C-reactive protein* (CRP), sebagai langkah awal dalam diagnosa sepsis. Rekomendasi yang utama adalah implementasi dari suatu sistem tingkatan *Predisposition, insult Infection, Response, and Organ disfunction* (PIRO) untuk menentukan pengobatan secara maksimum berdasarkan karakteristik pasien dengan stratifikasi gejala dan risiko yang individual.[10,11]


PIRO
Predisposition
- Genetic susceptibility
- Resistance to antimicrobials
- Coexisting health complication
Infection
- Pathogen, toxicity, and immunity
- Location and compartmentalization
Response
- Increased biomarkers/biomediators
- Manifested physiologic symptoms
Organ dysfunction
- Number of failing organs
Optimum individualized treatment

Gambar 1. Faktor predisposisi, infeksi, respons klinis, dan disfungsi organ pada sepsis (PIRO) (Dikutip dari Levy MM, et al. 1256)

ETIOLOGI SEPSIS

Penyebab dari sepsis terbesar adalah bakteri Gram (-) dengan prosentase 60% sampai 70% kasus, yang menghasilkan berbagai produk dapat menstimulasi sel imun. Sel tersebut akan terpacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting terhadap sepsis adalah lipopolisakarida (LPS). LPS atau endotoksin glikoprotein kompleks merupakan komponen utama membran terluar dari bakteri Gram negatif.

LPS merangsang peradangan jaringan, demam dan syok pada penderita yang terinfeksi. Struktur lipid A dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi dalam tubuh penderita.[12,13,14] *Staphylococci, Pneumococci, Streptococci* dan bakteri Gram positif lainnya jarang menyebabkan sepsis, dengan angka kejadian 20% sampai 40% dari keseluruhan kasus.[15] Selain itu jamur oportunistik, virus (*Dengue* dan *Herpes*) atau protozoa (*Falciparum malariae*) dilaporkan dapat menyebabkan sepsis, walaupun jarang.

Peptidoglikan merupakan komponen dinding sel dari semua kuman, pemberian infus substansi ini pada binatang akan memberikan gejala mirip pemberian endotoksin. Peptidoglikan diketahui dapat menyebabkan agregasi trombosit.[16,17,18]

Eksotoksin yang dihasilkan oleh berbagai macam kuman, misalnya α-hemolisin (*S. aureus*), E. coli haemolisin (E. coli) dapat merusak integritas membran sel imun secara langsung.[17]

Dari semua faktor diatas, faktor yang paling penting adalah LPS endotoksin Gram negatif dan dinyatakan sebagai penyebab sepsis terbanyak. LPS dapat langsung mengaktifkan sistem imun selular dan humoral, yang dapat menimbulkan perkembangan gejala septikemia. LPS sendiri tidak mempunyai sifat toksik, tetapi merangsang pengeluaran mediator inflamasi yang bertanggung jawab terhadap sepsis. Makrofag mengeluarkan polipeptida, yang disebut faktor nekrosis tumor (*Tumor necrosis factor/ TNF*) dan interleukin 1 (IL-1), IL-6 dan IL-8 yang merupakan mediator kunci dan sering meningkat sangat tinggi pada penderita *immunocompromise* (IC) yang mengalami sepsis.[19,20,4]

PATOGENESIS

Sebagian besar penderita sepsis menunjukkan fokus infeksi jaringan sebagai sumber bakteriemia, hal ini disebut sebagai bakteriaemia sekunder. Sepsis Gram negatif merupakan komensal normal dalam saluran gastrointestinal, yang kemudian menyebar ke struktur yang berdekatan, seperti pada peritonitis setelah perforasi appendikal, atau bisa berpindah dari perineum ke uretra atau kandung kemih. Selain itu sepsis Gram negatif fokus primernya dapat berasal dari saluran genitourinarium, saluran empedu dan saluran gastrointestinum. Sepsis Gram positif biasanya timbul dari infeksi kulit, saluran respirasi dan juga bisa berasal dari luka terbuka, misalnya pada luka bakar.[15]

Inflamasi sebagai tanggapan imunitas tubuh terhadap berbagai macam stimulasi imunogen dari luar. Inflamasi sesungguhnya merupakan upaya tubuh untuk menghilangkan dan eradikasi organisme penyebab. Berbagai jenis sel akan teraktivasi dan memproduksi berbagai jenis mediator inflamasi termasuk berbagai sitokin. Mediator inflamasi sangat komplek karena melibatkan banyak sel dan mediator yang dapat mempengaruhi satu sama lain.

Sitokin sebagai mediator inflamasi tidak berdiri sendiri dalam sepsis. Masih banyak faktor lain (non sitokin) yang sangat berperanan dalam menentukan perjalanan suatu penyakit. Respon tubuh terhadap suatu patogen melibatkan bermacam-macam komponen sistem imun dan berbagai macam sitokin baik itu yang bersifat proinflamasi dan antiinflamasi. Termasuk sitokin proinflamasi adalah TNF, IL-1, Interferon (IFN-g) yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Termasuk sitokin antiinflamasi adalah interleukin 1 reseptor antagonis (IL-1ra), IL-4, IL-10 yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi atau represi terhadap respons yang berlebihan. Apabila keseimbangan kerja antara pro-inflamasi dan anti-inflamasi mediator ini tidak tercapai dengan sempurna maka dapat memberikan kerugian bagi tubuh.[21,22,23]

Penyebab sepsis dan syok septik yang paling banyak berasal dari stimulasi toksin, baik dari endotoksin Gram (-) maupun eksotoksin Gram (+). Endotoksin dapat secara langsung dengan LPS dan bersama-sama dengan antibodi dalam serum darah penderita membentuk LPSab (Lipo Poli Sakarida Antibodi). LPSab yang berada dalam darah penderita akan bereaksi dengan makrofag melalui TLRs4 (*Toll Like Receptors 4*) sebagai reseptor transmembran dengan perantaraan reseptor CD 14+ dan makrofag mengekspresikan imuno modulator, hal ini hanya dapat terjadi pada bakteri Gram negatif yang mempunyai LPS dalam dindingnya.[22,23]

Pada bakteri Gram positif eksotoksin dapat merangsang langsung terhadap makrofag dengan melalui TLRs2 (*Toll Like Receptors 2*) tetapi ada juga eksotoksin sebagai superantigen.

Padahal sepsis dapat terjadi pada rangsangan endotoksin, eksotoksin, virus dan parasit, maka mekanisme tersebut diatas masih kurang lengkap dan tidak dapat menerangkan patogenesis sepsis dalam arti keseluruhan, oleh karena konsep tersebut tidak melibatkan peran limfosit T dalam keadaan sepsis dan kejadian syok septik.

Di Indonesia dan negara berkembang sepsis tidak hanya disebabkan oleh Gram negatif saja, tetapi juga disebabkan oleh Gram positif yang mengeluarkan eksotoksin. Eksotoksin, virus, dan parasit yang dapat berperan sebagai superantigen setelah di fagosit oleh monosit atau makrofag yang berperan sebagai *Antigen Processing Cell* dan kemudian ditampilkan dalam *Antigen Presenting Cell* (APC). Antigen ini membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Antigen yang bermuatan peptida MCH kelas II akan berikatan dengan $CD4^+$ (limfosit Th1 dan Th2) dengan perantaraan *TCR (T Cell Receptor).*

Sebagai usaha tubuh untuk beraksi terhadap sepsis maka limfosit T akan mengeluarkan substansi dari Th1 yang berfungsi sebagai imuno modulator yaitu : IFN-g, IL-2 dan M-CSF *(Macrophage colony stimulating factor).*[23,34] Limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. IFN-γ merangsang makrofag mengeluarkan IL-1β dan TNF-α. IFN-g, IL-1β dan TNF-α merupakan sitokin proinflamatori, sehingga pada keadaan sepsis terjadi peningkatan kadar IL-1β dan TNF-α serum penderita. Pada beberapa kajian biasanya selama terjadi sepsis tingkat IL-1β dan TNF-α berkolerasi dengan keparahan penyakit dalam kematian,[28,29] tetapi ternyata sitokin IL-2 dan TNF-α selain merupakan reaksi terhadap sepsis dapat pula merusakkan endotel pembuluh darah yang mekanismenya sampai dengan saat ini belum jelas (20,30,19). IL-1β sebagai imuno-regulator utama juga mempunyai efek pada sel endotelial termasuk di dalamnya pembentukan prostaglandin E2 ($PG-E_2$) dan merangsang ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Dengan adanya ICAM-1 menyebabkan neutrofil yang telah tersensitasi oleh *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) akan mudah mengadakan adhesi. Interaksi endotel dengan neutrofil terdiri dari tiga langkah, yaitu :

1. Bergulirnya neutrofil, P dan E-selektin yang dikeluarkan

oleh endotel dan L-selektin neutrofil dalam mengikat ligan respektif.
2. Merupakan langkah yang sangat penting, adhesi dan aktivasi neutrofil yang mengikat intergretin CD-11 atau CD-18, yang melekatkan neutrofil pada endotel dengan molekul adhesi (ICAM) yang dihasilkan oleh endotel.
3. Transmigrasi netrofil menembus dinding endotel.[31,4]

Neutrofil yang beradhesi dengan endotel akan mengeluarkan lisosim yang akan menyebabkan dinding endotel lisis, akibatnya endotel terbuka. Neutrofil juga membawa superoksidan yang termasuk dalam radikal bebas yang akan mempengaruhi oksigenasi pada mitokondria dan siklus GMPs. Akibat dari proses tersebut endotel menjadi nekrosis,[32] sehingga terjadi kerusakan endotel pembuluh darah. Ternyata kerusakan endotel pembuluh darah tersebut akan menyebabkan terjadinya gangguan vaskular *(Vascular leak)* sehingga menyebabkan kerusakan organ multipel sesuai dengan pendapat Bone bahwa kelainan organ multipel tidak disebabkan oleh infeksi tetapi akibat inflamasi yang sistemik dengan sitokin sebagai mediator.[21] Pendapat tersebut diperkuat oleh Cohen bahwa kelainan organ multipel disebabkan karena trombosis dan koagulasi dalam pembuluh darah kecil sehingga terjadi syok septik yang berakhir dengan kematian.[20]

Syok septik merupakan diagnosis klinik sesuai dengan sindroma sepsis disertai dengan hipotensi (tekanan darah turun < 90 mmHg) atau terjadi penurunan tekanan darah sistolik > 40 mmHg dari tekanan darah sebelumnya. Organ yang paling penting adalah hati, paru dan ginjal, angka kematian sangat tinggi bila terjadi kerusakan lebih dari tiga organ tersebut. Dalam suatu penelitian disebutkan angka kematian syok septik adalah 72% dan 50% penderita meninggal bila terjadi syok lebih dari 72 jam, 30 - 80% penderita dengan syok septik menderita ARDS.[33]

Menurut Dale DC, bahwa pada penderita diabetes melitus, sirosis hati, gagal ginjal kronik dan usia lanjut yang merupakan kelompok IC lebih mudah menderita sepsis. Pada penderita IC bila mengalami sepsis sering terjadi komplikasi yang berat yaitu syok septik dan berakhir dengan kematian.[34,35] Untuk mencegah terjadinya sepsis yang berkelanjutan, Th-2 mengekspresikan IL-10 sebagai sitokin anti inflamasi yang akan menghambat ekspresi IFN-γ, TNF-α dan fungsi APC. IL-10 juga memperbaiki jaringan yang rusak akibat paradangan.[12,36] Apabila IL-l0 meningkat lebih tinggi, kemungkinan kejadian syok septik pada sepsis dapat dicegah.

Dengan mengetahui konsep patogenesis sepsis dan syok septik, maka kita dapat mengetahui, sitokin yang berperan dalam syok septik dan dapat diketahui apakah terdapat perbedaan peran sitokin pada beberapa penyakit dasar yang berbeda.

GEJALA KLINIK

Gejala klinik sepsis biasanya tidak spesifik, biasanya didahului oleh tanda-tanda sepsis non spesifik, meliputi demam, menggigil, dan gejala konstitutif seperti lelah, malaise, gelisah atau kebingungan. Gejala tersebut tidak khusus untuk infeksi dan dapat dijumpai pada banyak macam kondisi inflamasi non-infeksius. Tempat infeksi yang paling sering : paru, traktur digestifus, traktus urinaris, kulit, jaringan lunak dan saraf pusat. Sumber infeksi merupakan diterminan penting untuk terjadinya berat dan tidaknya gejala-gejala sepsis. Gejala sepsis tersebut akan menjadi lebih berat pada penderita usia lanjut, penderita diabetes, kanker, gagal organ utama, dan pasien dengan granulositopenia. Yang sering diikuti gejala MODS sampai dengan terjadinya syok sepsis.

Tanda-tanda MODS dengan terjadinya komplikasi :

- sindroma distress pernapasan pada dewasa
- koagulasi intravaskular
- gagal ginjal akut
- perdarahan usus
- gagal hati
- disfungsi sistem saraf pusat
- gagal jantung
- kematian

DIAGNOSIS

Diagnosis sepsis memerlukan indeks dugaan tinggi, pengambilan riwayat medis yang cermat, pemeriksaan fisik, uji laboratorium yang sesuai, dan tindak lanjut status hemodinamik.

RIWAYAT

Membantu menentukan apakah infeksi didapatkan dari komunitas atau nosokomial dan apakah pasien imunokompromis. Rincian yang harus diketahui meliputi paparan pada hewan, perjalanan, gigitan tungau, bahaya di tempat kerja, penggunaan alkohol, *seizure*, hilang kesadaran, medikasi dan penyakit dasar yang mengarahkan pasien kepada agen infeksius tertentu.

Beberapa tanda terjadinya sepsis meliputi:

1. Demam atau tanda yang tak terjelaskan disertai keganasan atau instrumentasi.
2. Hipotensi, oliguria atau anuria.
3. Takipnea atau hiperpnea, hipotermia tanpa penyebab jelas.
4. Perdarahan.

PEMERIKSAAN FISIK

Perlu dilakukan pemeriksaan fisik yang menyeluruh. Pada semua pasien neutropenia dan pasien dengan dugaan infeksi pelvis, pemeriksaan fisik harus meliputi pemeriksaan rektum, pelvis, dan genital. Pemeriksaan tersebut akan mengungkap abses rektal, perirektal, dan/ atau perineal, penyakit dan/atau abses inflamasi pelvis, atau prostatitis.

DATA LABORATORIUM

Uji laboratorium meliputi *Complete Blood Count* (CBC) dengan hitung diferensial, urinalisis, gambaran koagulasi, glukosa, urea darah, nitrogen, kreatinin, elektrolit, uji fungsi hati, kadar asam laktat, gas darah arteri, elektrokardiogram, dan foto dada. Biakan darah, sputum, urin, dan tempat lain yang terinfeksi harus dilakukan. Lakukan pengecatan Gram di tempat yang biasanya steril (darah, CSF, cairan artikular, ruang pleura) dengan aspirasi. Minimal 2 set (ada yang menganggap 3) biakan darah harus diperoleh dalam periode 24 jam. Volume sampel sering terdapat kurang dari 1 bakterium/ml pada dewasa (pada anak lebih tinggi). Ambil 10-20 ml per sampling pada dewasa (1-5 ml pada anak) dan inokulasikan dengan *trypticase soy broth* dan *thioglycolate soy broth*. Waktu sampel untuk puncak demam intermiten, bakteremia dominan 0,5 jam sebelum puncak demam. Jika terapi antibiotik sudah dimulai, beberapa macam antibiotik dapat dideaktivasi di laboratorium klinis.

Tergantung pada status klinis pasien dan risiko terkait, penelitian dapat juga mengunakan foto abdomen, *CT Scanning*, MRI, ekokardiografi, dan/atau punksi lumbal.

TEMUAN LABORATORIUM LAIN

Sepsis awal. leukositosis dengan shift kiri, trombositopenia, hiperbilirubinemia, dan proteinuria. Dapat terjadi leukopenia. Neutrofil mengandung granulasi toksik, badan *Dohle*, atau vakuola sitoplasma. Hiperventilasi menimbulkan alkalosis respirator. Hipoksemia dapat dikoreksi dengan oksigen. Penderita diabetes dapat mengalami hiperglikemia. Lipid serum meningkat.

Selanjutnya. Trombositopenia memburuk disertai perpanjangan waktu trombin, penurunan fibrinogen, dan keberadaan D-dimer yang menunjukkan DIC. Azotemia dan hiperbilirubinemia lebih dominan. Aminotransferase (enzim liver) meningkat. Bila otot pernapasan lelah, terjadi akumulasi serum laktat. Asidosis metabolik (peningkatan *anion gap*) terjadi setelah alkalosis respirator. Hipoksemia tidak dapat dikoreksi bahkan dengan oksigen 100%. Hiperglikemia diabetik dapat menimbulkan ketoasidosis yang memperburuk hipotensi.

Mortalitas meningkat sejalan dengan peningkatan jumlah gejala SIRS dan beratnya proses penyakit.[37]

Komplikasi:

- Sindrom distres pernapasan dewasa (ARDS, *adult respiratory disease syndrome*)
- Koagulasi intravaskular diseminata (DIC, *disseminated intravascular coagulation*)
- Gagal ginjal akut (ARF, *acute renal failure*)
- Perdarahan usus
- Gagal hati
- Disfungsi sistem saraf pusat
- Gagal jantung
- Kematian

Insidensi komplikasi tersebut yang dilaporkan pada SIRS dan sepsis dalam penelitian berbeda adalah 19% untuk disfungsi CNS, 2-8% untuk ARDS, 12% untuk gagal hati, 9-23% untuk ARF, dan 8-18% untuk DIC.

Pada syok septik, ARDS dijumpai pada sekitar 18%, DIC pada 38%, dan gagal ginjal 50%.

TERAPI

Tiga prioritas utama dalam terapi sepsis, yaitu:

1. Stabilisasi Pasien Langsung
   Masalah mendesak yang dihadapi pasien dengan sepsis berat adalah pemulihan abnormalitas yang membahayakan jiwa (ABC: *airway, breathing, circulation*). Pemberian resusitasi awal sangat penting pada penderita sepsis, dapat diberikan kristaloid atau koloid untuk mempertahankan stabilitas hemodinamik. Perubahan status mental atau penurunan tingkat kesadaran akibat sepsis memerlukan perlindungan langsung terhadap jalan napas pasien. Intubasi diperlukan juga untuk memberikan kadar oksigen lebih tinggi. Ventilasi mekanis dapat membantu menurunkan konsumsi oksigen oleh otot pernapasan dan peningkatan ketersediaan oksigen untuk jaringan lain. Peredaran darah terancam, dan penurunan bermakna pada tekanan darah memerlukan terapi empirik gabungan yang agresif dengan cairan (ditambah kristaloid atau koloid) dan inotrop/vasopresor (dopamin, dobutamin, fenilefrin, epinefrin, atau norepinefrin). Pada sepsis berat diperlukan pemantauan peredaran darah. CVP 8-12 mm Hg; *Mean arterial pressure* $\geq$ 65mm Hg; *Urine output* $\geq$ 0.5 mL/kg^{-1}/jam^{-1}; *Central venous (superior vena cava) oxygen saturation* $\geq$ 70% atau *mixed venous* $\geq$ 65%. *(Sepsis Campaign, 2008).*

Pasien dengan sepsis berat harus dimasukkan dalam ICU. Tanda vital pasien (tekanan darah, denyut jantung, laju napas, dan suhu badan) harus dipantau. Frekuensinya tergantung pada berat sepsis. Pertahankan curah jantung dan ventilasi yang memadai dengan obat. Pertimbangkan dialisis untuk membantu fungsi ginjal. Pertahankan tekanan darah arteri pada pasien hipotensi dengan obat vasoaktif, misal, dopamin, dobutamin, atau norepinefrin.

2. Pemberian antibiotik yang adequat.
   Agen antimikrobial tertentu dapat memperburuk keadaan pasien. Diyakini bahwa antimikrobial tertentu menyebabkan pelepasan lebih banyak LPS sehingga menimbulkan lebih banyak masalah bagi pasien. Antimikrobial yang tidak menyebabkan pasien memburuk adalah: karbapenem, seftriakson, sefepim, glikopeptida, aminoglikosida, dan kuinolon.
   Perlu segera diberikan terapi empirik dengan antimikrobial, artinya bahwa diberikan antibiotika sebelum hasil kultur dan sensivitas tes terhadap kuman didapatkan. Pemberian antimikrobial secara dini diketahui menurunkan perkembangan syok dan angka mortalitas. Setelah hasil kultur dan sensivitas didapatkan maka terapi empirik dirubah menjadi terapi rasional sesuai dengan hasil kultur dan sensivitas, pengobatan tersebut akan mengurangi jumlah antibiotika yang diberikan sebelumnya (dieskalasi). Diperlukan regimen antimikrobial dengan spektrum aktivitas luas sesuai dengan hasil kultur. Hal ini karena terapi antimikrobial hampir selalu diberikan sebelum organisme yang menyebabkan sepsis diidentifikasi.
   Obat yang digunakan tergantung sumber sepsis*
   a. Untuk pneumonia dapatan komunitas biasanya digunakan 2 regimen obat. Biasanya sefalosporin generasi ketiga (seftriakson) atau keempat (sefepim) diberikan dengan aminoglikosida (biasanya gentamisin).
   b. Pneumonia nosokomial: Sefepim atau imipenem-silastatin dan aminoglikosida
   c. Infeksi abdomen: imipenem-silastatin atau piperasilin-tazobaktam dan aminoglikosida
   d. Infeksi abdomen nosokomial: imipenem-silastatin dan aminoglikosida atau piperasilin-tazobaktam dan amfoterisin B.
   e. Kulit/jaringan lunak: vankomisin dan imipenem-silastatin atau piperasilin-tazobaktam.
   f. Kulit/jaringan lunak nosokomial: vankomisin dan sefepim.
   g. Infeksi traktus urinaris: siprofloksasin dan aminoglikosida
   h. Infeksi traktus urinaris nosokomial: vankomisin dan sefepim
   i. Infeksi CNS: vankomisin dan sefalosporin generasi ketiga atau meropenem
   j. Infeksi CNS nosokomial: meropenem dan vankomisin

   *Obat berubah sejalan dengan waktu. Pilihan obat tersebut hanya untuk menunjukkan bahwa bahan antimikrobial yang berbeda dipilih tergantung pada penyebab sepsis.
   Regimen obat tunggal biasanya hanya diindikasikan bila organisme penyebab sepsis telah diidentifikasi dan uji sensitivitas antibiotik menunjukkan macam antimikrobial yang terhadapnya organisme memiliki sensitivitas.
3. Fokus infeksi awal harus dieliminasi.
   Hilangkan benda asing. Salurkan eksudat purulen, khususnya untuk infeksi anaerobik. Angkat organ yang terinfeksi, hilangkan atau potong jaringan yang gangren.
4. Pemberian Nutrisi yang adekuat
   Pemberian nutrisi merupakan terapi tambahan yang sangat penting berupa makro dan mikronutrient. Makronutrient terdiri dari omega-3 dan golongan nukluetida yaitu glutamin sedangkan mikronutrient berupa vitamin dan trace element.
5. Terapi suportif
   Eli Lilly and Company mengumumkan bahwa hasil uji klinis Phase III menunjukkan drotrecogin alfa (protein C teraktifkan rekombinan, Zovant) menurunkan risiko relatif kematian akibat sepsis dengan disfungsi organ akut terkait (dikenal sebagai sepsis berat) sebesar 19,4 persen. Zovant merupakan antikoagulan.

KORTIKOSTEROID

Penggunaan kortikosteroid masih banyak kontroversial, ada yang mengunakan pada awal terjadinya sepsis, ada yang menggunakan terapi steroid seusai dengan kebutuhan dan kekurangan yang ada di dalam darah dengan memeriksa kadar steroid pada saat itu (pengobatan suplementasi). Penggunaan steroid ada yang menganjurkan setelah terjadi syok septik. Penggunaan kortikosteroid yang direkomendasikan adalah dengan *low doses corticosteroid* < 300 mg hydrocotisone per hari dalam keadaan septic shock. Penggunaan *high dose corticosteroid* tidak efektif sama sekali pada keadaan sepsis dan septic shock.[27]

GLUKOSA KONTROL

Pada penderita sepsis sering terjadi peningkatan gula darah yang tidak mengalami dan yang mengalami diabetes mellitus. Sebaiknya kadar gula darah dipertahankan sampai dengan <150mg/dL. Dengan melakukan monitoring pada gula darah setiap 1-2 jam dan dipertahankan minimal sampai dengan 4 hari.

Mencegah terjadinya *stress ulcer* dapat diberikan profilaksis dengan menggunakan H_2 *blocker proton pump inhibitor*.

Apabila terjadi kesulitan pernapasan penderita memerlukan ventilator dimana tersedia di ICU.

PENCEGAHAN

- Hindarkan trauma pada permukaan mukosa yang biasanya dihuni bakteri Gram-negatif
- Gunakan trimetoprim-sulfametoksazol secara profilaktik pada anak penderita leukemia
- Gunakan nitrat perak tipikal, sulfadiazin perak, atau sulfamilon secara profilaktik pada pasien luka bakar.
- Berikan semprotan (spray) polimiksin pada faring posterior untuk mencegah pneumonia gram-negatif nosokomial
- Sterilisasi flora aerobik lambung dengan polimiksin dan gentamisin dengan vankomisin dan nistatin efektif dalam mengurangi sepsis gram-negatif pada pasien neutropenia.
- Lingkungan yang protektif bagi pasien berisiko kurang berhasil karena sebagian besar infeksi berasal dari dalam (endogen).
- Untuk melindungi neonatus dari sepsis strep Grup B ambil apusan (*swab*) vagina/rektum pada kehamilan 35 hingga 37 minggu. Biakkan untuk *Streptococcus agalactiae* (penyebab utama sepsis pad neonatus). Jika positif untuk strep Grup B, berikan penisilin intrapartum pada ibu hamil. Hal ini akan menurunkan infeksi Grup B sebesar 78%.

REFERENSI

1. Barron RL. Patophysiology Septic Shock and Implications for Therapy. *Clinical Pharmacy*. 1993.12: 829-45.
2. Belanti J. *Immunologi III*. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press. 1993. 443-8.
3. Billiau A, Vandeckerckhove. Cytokines and Their Interactions with other Inflammatory Mediator. In the Pathogenesis of Sepsis and Septic Shock. *Eur J Clin Invest*. 1991. 21: 73-559.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992. *101:1644-55*.
5. Guntur.2006. Imunologi Diagnosis dan Penatalaksanaan Sepsis. Steroid Dosis Rendah Pada Penatalaksanaan Sepsis.
6. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A New Hypothesis of Pathogenesis of the Disease Proces. *Chest*. 1997. 112 : 235-43.
7. Marik E. 2011. Surviving sepsis: going beyond the guidelines. Marik Annals of Intensive Care 2011, 1:17.
8. Guntur H. 2011. Sepsis in Elderly. Simposium Geriatri Semarang.
9. Guntur H. 2010. Overview Sepsis and Septic Shock. Simposium Anestesi Jogja
10. Bone RC. Gram-positive organisme and Sepsis. *Arch Intern Med*. 1994. 54: 26-35.
11. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis. Clinical Chemistry. 2004. 50(8):1301-14.
12. Cohen J. Sepsis Syndrom. *Journal of Med Int. Infection*. 1996. 31-4.
13. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathologic Basic of Disease*. WB Saunders Co. London Toronto. 1999. 6th edition.
14. Dale DC. Septic Shock. *In Horison's Text Book of Internal Medicine*. 1995. 232-238.
15. Endo YYS, Kikuchi SM, Wakabayashi NG, Tanaka T, Taki K, Inada K. Interleukin 1 Receptor Antagonis and Interleukin 10 Level Clearly Reflect Hemodynamics during Septic Shock. 1999.
16. Hamblin AS. Cytokines in pathology and therapy. *Citokines And Citokines Receptor*. 1993. 65-75.
17. Hoeprich MC, Miyajima A, Coffman R. *Cytokines Paul Fundamental Immunology*. 1994. 3th edition. 763-90.
18. Howard MC, Miyajima A, Coffman R. *Cytokines Paul Fundamental Immunology*. 1994. 3th edition. 763-90.
19. Israel LG, Israel ED. *Neutrophil function mechanism hematology*. 1997. 2nd edition. 121-3.
20. Janeway, Traver. The Immune System In Health And Disease. *Immunobiology*. 1996. 2nd edition. 9-15.
21. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. *Review of Medical Microbiology*. 14. 1997.
22. Kelly JL, Sulivan, Riordain M. Is circulating endotoxin the trigger for systemic Inflammatory respons syndrom seen after injury. *Ann Surg*. 1997. 225 (5): 530-41.
23. Kremer JP, Jarrar D, Srckholzer U, Ertel W. *Interleukin-1, -6 and TNF-alfa release is down regulated in whole blood from septic patients*. 1996.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003. 31:1560-7.
25. Muraille E and Leo O. Resiviting the Th1/Th2 Paradigm. *Scandinavian Journal of Immunology*. Instistute of immunology and Rheumatology Norway. 1997. 1-6.
26. Openheim JJ. *Cytokines Basic and Clinical Immunology*. 1995. 7th edition. 78-98.
27. R.Phillip Dellinger et al, 2008, Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. CritCare Med 2008 Vol 36 No.1
28. Rangel-Frausto, M. Ptett D., Costigan M., et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA*. 1995. 273:117-23.
29. Roger, Bone C. The Pathogenesis of Sepsis. *Ann in Med*. 1991. 115: 68-457.
30. Sands KE. Epidemiology of Sepsis Syndrom in 8 Academic Medical Centers. *JAMA*. 1997. 278: 234-40.
31. Sissons P & Carmicael A. The Immunology of Infection. *Med. International Infection*. Australia and Far East Edition. 1996. 35 (10): 1-5.
32. Srikadan S, Cohen J. The Pathogenesis of Septic Shock. *Journal of Infection*. 1995. 30: 201-6.
33. Thijs LG. Introduction To Mediators Of Sepsis. *5th Symposium On Shock & Critical Care*. 1998. 67-70.
34. Unenue ER. Macrophages, Antigen - Presenting Cell and the Phenomena of Antigen Handling and Presentation. *In Fundamental Immunology*. Raven Press. 1993. 3rd edition. 111-8.
35. Warren J. *Sepsis in Textbook of the Biologic & Clinic Basic of Infectious Diseases*. Stanford. 1994. 4th edition. 521-437.
36. Werdan K, Pilz G. Suplement immunoglobulin in sepsis : a

critical apprasial. *Clin Exp Immunol.* 1996.104: 83-90.

37. Whitnack E. *Sepsis in Mechanisme of Microbial Disease.* Williams & Wilkins. 1993. 2nd edition. 770-8.
38. Yoshida M. Human response in Endotoxemia, endotoxin Pathophysiology and Clinical Aspects. *One Day Symposium on Endotoxin.* Jakarta. 1994. 7-10.

93

PEMAKAIAN ANTIMIKROBA SECARA RASIONAL DI KLINIK

R.H.H. Nelwan

PENDAHULUAN

Beberapa masalah yang berupa dampak negatif pada penggunaan antimikroba yang tidak rasional meliputi : 1. pesatnya pertumbuhan kuman-kuman yang resisten; 2). efek samping yang potensial berbahaya untuk pasien; 3. beban biaya untuk pasien yang tidak memiliki asuransi kesehatan.

Kenyataan menunjukkan bahwa di negara-negara yang sedang berkembang urutan penyakit-penyakit utama nasional masih ditempati oleh berbagai penyakit infeksi yang memerlukan antibiotika/ antimikroba sehingga amplifikasi permasalahan dengan sendirinya akan terjadi bilamana penggunaan antimikroba tidak rasional. Perlu selalu diingat bahwa pemakaian obat antimikroba yang tidak tepat akan memboroskan dana yang tersedia baik milik pemerintah maupun pasien sendiri. Selain itu dapat membahayakan kenyamanan pasien.

KRITERIA POKOK PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA

Sebelum pemberian antimikroba dimulai, selalu harus dipertanyakan lebih dahulu apakah ada pembenaran pemakaian antimikroba. Pertanyaan berikut menyangkut obat yang akan digunakan, dosis, cara dan lama pemberian, serta apakah perlu tindakan tambahan seperti insisi dan sebagainya. Selanjutnya perlu untuk selalu diingat agar obat yang akan digunakan efektif untuk hampir semua pasien dengan penyakit sejenis.

Pemilihan antimikroba ditentukan oleh: 1. keadaan klinis pasien; 2. kuman-kuman yang berperan (parameter mikrobiologis); 3. sifat obat antibiotika itu sendiri (parameter farmakologis).

KEADAAN KLINIS PASIEN

Beberapa faktor yang perlu diperhitungkan pada pemberian antimikroba dari segi keadaan pasien adalah :

Kegawatan atau Bukan Kegawatan

Dalam suatu kegawatan yang mungkin didasari infeksi berat, diperlukan lebih dari satu jenis antimikroba. Sebaliknya suatu keadaan yang tidak gawat dan baru mulai serta tidak jelas etiologinya tidak memerlukan antimikroba kecuali bilamana dapat ditunjukkan dengan jelas melalui pemeriksaan penunjang bahwa yang sedang dihadapi adalah suatu infeksi bakterial.

Usia Pasien

Pasien usia lanjut sering memiliki patologi multipel dan perlu diingat bahwa kelompok pasien ini lebih peka terhadap pemberian obat. Juga distribusi dan konsentrasi obat dapat berbeda mengingat penurunan konsentrasi albumin darah dan fungsi ginjal.

Insufisiensi Ginjal

Beberapa antimikroba seperti bensilpenisilin dan gentamisin ekskresinya hanya melalui ginjal sedangkan yang lainnya masih memilik mekanisme ekskresi alternatif atau mengalami metabolisme dalam tubuh.

Antimikroba yang nefrotoksik seperti amfoterisin B (untuk jamur sistemik) tidak boleh diberikan pada insufisiensi ginjal berat. Aminoglikosid potensial nefrotoksik dan bila terjadi akumulasi dapat juga bersifat neurotoksik. Mengukur konsentrasi obat dalam darah dapat memandu pengobatan.

Pada anuria beberapa antimikroba yang tidak berbahaya yang dapat diberikan tanpa mengurangi dosis antara lain kloramfenikol, eritromisin, rifampisin dan kelompok penisilin (kecuali tikarsilin).

Pada pasien dengan dialisis perlu diingat bahwa beberapa antimikroba seperti : amfoterisin B, klindamisin, linkomisin dan teicoplanin tidak dapat dibersihkan melalui dialisis. Penisilin yang stabil terhadap penisilinase hanya sebagian dapat dibersihkan melalui dialisis.

Gangguan Faal Hati

Hati berperan dalam metabolisme dan detoksifikasi obat. Antimikroba yang tidak dapat didetoksifikasi karena terdapat gangguan pada faal hati akan dapat memberikan efek samping yang serius. Kloramfenikol, asam nalidiksik, sulfonamida dan norfloksasin dikonjungasi dengan asam glukuronida dalam hati untuk selanjutnya diekskresi dalam urin. Jenis antibiotika ini merupakan kontraindikasi pada penyakit hati yang berat terutama bila terdapat gangguan hepatorenal.

Demikian pula antibiotika yang diekskresi melalui hepar ke dalam saluran cerna seperti siprofloksasin, sefoperason, seftriakson dan eritromisin harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan hepatitis dan sirosis.

Dosis tetrasiklin sebanyak 2-4 g/hari dapat menyebabkan distrofi hepar dengan akibat fatal. Obat-obat tuberkulosis oral seperti rifampisin, isoniazid dan pirazinamid dapat pula menyebabkan gangguan fungsi hati.

Gangguan Pembekuan Darah

Bilamana pada pasien terdapat dugaan gangguan pembekuan darah, obat-obat antimikroba yang cenderung menyebabkan masalah perdarahan seperti latamoksef, tikarsilin sefoperason, aztreonam dan imipenem perlu dihindari.

Gangguan Granulositopenia

Pada keadaan granulositopenia daya tahan tubuh sangat menurun sehingga perjalanan penyakit selanjutnya cenderung untuk didominasi oleh infeksi-infeksi berat kulit, selaput lendir dan organ-organ tubuh. Daya tahan terhadap infeksi makin menurun pada penggunaan kelompok obat sitostatik untuk keganasan.

Setelah diambil spesimen untuk pemeriksaan mikrobiologik, kombinasi obat bakterisidal perlu diberikan segera dan biasanya sesuai suatu protokol tertentu. Penurunan demam merupakan petunjuk terbaik berhasilnya pengobatan yang diberikan. Bila belum ada respons dapat diberikan lagi obat antimikroba lainnya dan bila tetap masih belum ada perbaikan harus dipertimbangkan apakah diperlukan obat antijamur.

Kehamilan dan Laktasi

Dalam trimester pertama semua antimikroba yang memiliki efek sitotoksik seperti kloramfenikol, kotrimoksasol, rifampisin, kuinolon, nitrofurantoin, nitromidazol, serta obat anti jamur seperti amfoterisin B, flusitosin dan griseofulvin perlu dihindari.

Dalam trimester kedua dan ketiga, obat antimikroba seperti tetrasiklin dan kelompok amimoglikosid perlu dihindari terkecuali pada keadaan di mana jiwa pasien terancam.

Dalam minggu terakhir kehamilan, sulfonamid, kotrimoksasol dan nitrofurantoin merupakan kontra indikasi. Pada umumnya penisilin, sefalosporin dan eritromisin aman diberikan bila tidak terdapat alergi terhadap obat-obatan ini. Pada masa laktasi obat-obat seperti metronidazol dan tetrasiklin sebaiknya dihindari karena kemungkinan timbulnya efek samping pada bayi.

PARAMETER MIKROBIOLOGIS

Tiga hal yang perlu dikuasai dari segi mikrobiologis adalah 1. Pengertian kepekaan, 2. Relevansi hasil pemeriksaan laboratorium, 3. Bagaimana cara untuk membatasi dan menghindari penyebaran galur-galur yang resisten.

Pengertian Kepekaan

Kadar hambat minimal merupakan konsentrasi terendah obat antimikroba.yang dapat menghambat pertumbuhan kuman setelah diinkubasi selama satu malam. Karena metoda dilusi untuk menetapkan. ini agak rumit untuk dikerjakan, yang lebih popular dan lebih mudah untuk .dilaksanakan adalah metoda difusi

Lempeng *(disc)* antimikroba yang diletakkan di tengah-tengah pembiakan kuman akan mengakibatkan ketidaktumbuhan kuman di sekitarnya dan tergantung zona yang tampak sekitarnya yakni jarak antara pinggir lempeng dan batas kuman yang tumbuh dan tidak tumbuh dapat diinterpretasikan sebagai sensitif, intermediate atau resisten.

Relevansi Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Situasi di mana pasien ternyata dapat disembuhkan dengan sebuah antibiotika tertentu walaupun laporan laboratorium menunjukkan kuman tersebut sudah resisten terhadap antibiotika yang digunakan dapat dijumpai di klinik dan sebaliknya tidak asing juga keadaan di mana kuman yang tidak resisten terhadap antibiotika yang dipakai tetapi pasien tidak dapat disembuhkan dengan obat yang sudah tepat tersebut. Inkonsisten seperti Ini dapat mengakibatkan polifarmasi dan preskripsi irasional. Perlu selalu diingat bahwa obat yang digunakan *in vivo* sangat dipengaruhi faktor-faktor environmental. Kadang-kadang hanya diperlukan analisis sederhana untuk dapat menginterprestasi hasil yang inkonsisten tersebut dan kadang-kadang baru dapat dijawab setelah proses penelitian yang panjang.

Antimikroba yang in vitro berkhasiat terhadap suatu jenis kuman tertentu tidak automatis juga efektif *in vivo*. Untuk memastikan khasiat ini perlu dilaksanakan uji klinis yang obyektif dan pedoman penggunaan antimikroba tersebut harus berdasarkan hasil-hasil uji klinis yang telah dilaksanakan sesuai GCP *(good clinical practice)*.

Mencegah Berkembangnya Resistensi Mikroba

Penggunaan rasional antimikroba akan mengurangi perkembangan resistensi.

Setiap wilayah perlu mengembangkan suatu kebijaksanaan penggunaan antimikroba sesuai prevalensi resistensi setempat. Kebijaksanaan ini perlu diterapkan untuk setiap antibiotika yang akan dapat digolongkan sebagai antibiotika yang boleh digunakan secara bebas atau yang perlu dibatasi pemakaiannya (restriktif). Kadang-kadang perlu dilarang penggunaan antibiotika tertentu untuk sementara waktu.

Situasi penggunaan antibiotika memang perlu dievaluasi dari waktu ke waktu dan disesuaikan dengan hasil monitoring kepekaan kuman yang mutakhir serta masukan yang dapat diberikan oleh para klinikus.

PARAMETER FARMAKOLOGIS

Parameter ini dapat dibagi dalam farmakodinamik, farmakokinetik, penggunaan kombinasi antimikroba dan efek samping antimikroba.

Farmakodinamik Antimikroba

Ciri antibiotika yang ideal adalah bebas dari efek pada sistem atau organ pasien. Terjadinya depresi sistem hemopoetik pada penggunaan kloramfenikol dan gangguan vestibular pada kelompok obat aminoglikosid sebenarnya sangat tidak ideal sehingga untung rugi pemakaian obat ini perlu selalu diperhitungkan atau digunakan obat alternatif lainnya yang tidak menyebabkan efek samping tersebut.

Efek farmakodinamik pada kuman dapat berupa pengrusakan terhadap sintesis dinding luar (kelompok betalaktam) atau gangguan pada sintesis komponen sitoplasma (kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikosid dan eritromisin) atau gangguan pada sintesis asam nukleat (kuinolon dan rifampisin). Pengetahuan mengenai mekanisme kerja akan dapat memperbaiki pemilihan obat kombinasi yang tepat agar tercapai sinergi atau potensiasi kerja terutama bilamana kombinasi yang digunakan memiliki mekanisme kerja yang berlainan. Tetapi segala sesuatu dengan sendirinya harus melalui proses pengujian dalam klinik.

Farmakokinetik Antimikroba

Untuk antibiotika yang diberikan secara oral perlu dipastikan agar absorpsi berlangsung dengan baik sehingga konsentrasi yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan kuman dapat tercapai.

Pada infeksi-infeksi serius atau di mana terdapat gangguan seperti mual dan muntah perlu diberikan terapi parenteral. Selanjutnya perlu selalu diingat bahwa tempat infeksi harus dapat dicapai oleh obat dalam konsentrasi yang cukup untuk menghambat pertumbuhan dan penyebaran kuman. Difusi obat dalam jaringan/organ atau sel-sel tertentu sangat menentukan dalam pemilihan antimikroba. Beberapa antimikroba seperti misalnya seftriakson mencapai konsentrasi berpuluh kali lebih tinggi di empedu dibandingkan dengan konsentrasi dalam darah. Selain itu juga selalu harus diingat cara ekskresi obat sehingga dapat dicegah gangguan negatif dan akumulasi obat dalam tubuh pasien.

Pada umumnya dianggap bahwa hanya bagian antibiotika yang tidak terikat protein darah memberikan efek antimikrobial. Tetapi sebenarnya yang harus diingat adalah bahwa keadaan ini berupa suatu ekuilibrium. Dalam jaringan yang mengalami radang dapat terkumpul banyak protein sehingga konsentrasi antibiotika yang aktif bekerja pada tempat-tempat tersebut lebih besar.

Proses metabolisme antibiotika sangat bervariasi. Melalui proses oksidasi, reduksi, hidrolisis atau konjungasi dihasilkan senyawa-senyawa yang inaktif tetapi kadang-kadang dapat terjadi produk yang toksik inisalnya pada asetilisasi sulfonamid. Sebaliknya beberapa antibiotika memiliki metabolit yang aktif seperti misalnya metabolit sefotaksim sehingga merupakan suatu sifat yang sangat menguntungkan pada penggunaannya.

Eliminasi antibiotika pada umumnya melalui ginjal, beberapa jenis seperti seftriakson, sefoperason dan rifampisin mengalami eliminasi terutama melalui empedu. Konsentrasi intraluminal antimikroba tersebut dalam saluran cerna dapat meningkat terutama bila diekskresi secara utuh.

Kombinasi Antimikroba

Biasanya digunakan pada infeksi berat yang belum diketahui dengan jelas kuman atau kuman-kuman penyebabnya. Dalam hal ini pemberian kombinasi antimikroba ditujukan untuk mencapai spektrum antimikrobial yang seluas mungkin.

Selain itu kombinasi digunakan untuk mencapai efek sinergistik dan juga untuk menghambat timbulnya resistensi terhadap obat-obat antimikroba yang digunakan.

Efek Samping Antimikroba

Efek samping dapat berupa efek toksis, alergis atau biologis. Efek samping seperti paralisis respiratorik dapat terjadi setelah instilasi neomisin, gentamisin, tobramisin, streptomisin atau amikin secara intraperitoneal atau intrapleural. *Eritromisin* estolat sering menyebabkan *kolestasis* hepatitis. Perlu juga diingat bahwa antimikroba yang bekerja pada metabolisme kuman seperti rifampisin, kotrimoksasol dan isoniasid potensial hemato dan hepatotoksik. Yang dapat menekan fungsi sumsum tulang adalah pemakaian kloramfenikol yang melampaui batas keamanan dan menyebabkan anemia dan neutropenia. Anemia aplastik secara eksplisit merupakan efek samping yang dapat mengakibatkan kematian pasien setelah pemakaian kloramfenikol.

Efek samping alergi lainnya terutama disebabkan oleh penggunaan penisilin dan sefalosporin. Yang paling jarang adalah kejadian renjatan anafilaktik. Lebih sering timbul ruam, urtikaria dan sebagainya. Pasien yang alergi terhadap sulfonamid dapat mengalami sindrom *Steven Johnson*. Efek samping biologis disebabkan karena pengaruh antibiotika terhadap flora normal di kulit maupun di selaput-selaput lendir tubuh. Biasanya terjadi pada penggunaan obat antimikroba berspektrum luas. *Candida albicans* dalam hubungan ini dapat menyebabkan super infeksi seperti stomatitis, esofagitis, pneumonia, vaginitis dan sebagainya.

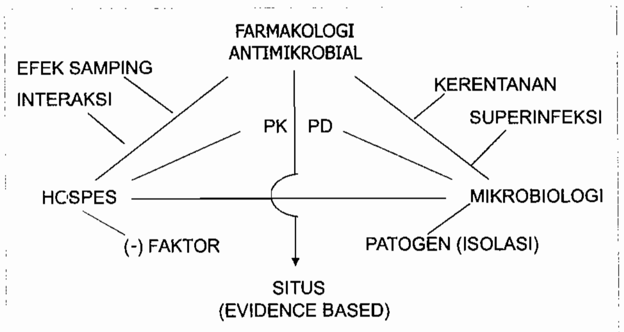
Di lingkungan rumah sakit selalu dikhawatirkan penyebaran dari jenis kuman *Meticillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA). Enterokolitis yang berat dan yang memerlukan pengobatan intensif dapat juga disebabkan oleh penggunaan antibiotika seperti klindamisin, tetrasiklin dan obat antibiotika berspektrum lebar lainnya.

POLA PEMBERIAN ANTIMIKROBA

Berdasarkan parameter yang telah diuraikan di atas, kemoterapi antimikrobial dapat diberikan berdasarkan beberapa pola tertentu, antara lain: a).direktif, b). kalkulatif, c). interventif, d). omnispektrif dan e). profilaktif.

Pada terapi antimikroba direktif kuman penyebab infeksi sudah diketahui dan kepekaan terhadap antimikroba sudah ditentukan, sehingga dapat dipilih obat antimikroba efektif dengan spektrum sempit, misalnya infeksi saluran napas dengan penyebabnya *Streptococcus pneumoniae* yang sensitif terhadap penisilin diberikan penisilin saja. Jelas bahwa kesulitan yang dihadapi dalam hal ini terletak pada tersedianya fasilitas pemeriksaan mikrobiologis yang cepat dan tepat.

Pada terapi antimikroba kalkulatif, obat diberikan secara *best guess*. Dalam hal ini pemilihan harus didasarkan pada antimikroba yang diduga akan ampuh terhadap mikroba yang sedang menyebabkan infeksi pada organ/jaringan yang dikeluhkan. Misalnya infeksi kulit yang sering disebabkan stafilokok berbeda pemilihan antimikroba dengan infeksi saluran kemih yang sering disebabkan enterobakteri. Penilaian keadaan klinis yang tepat dan kemungkinan kuman penyebab sangat penting dalam penerapan terapi antimikroba kalkulatif.



Gambar 1. Interaksi terapi rasional

Pada infeksi tertentu metoda penggunaan antimikroba selalu harus berpedoman pada sebuah protokol pemberian antimikroba dan dapat menambah kelompok obat antimikroba lainnya bilamana tidak berhasil didapat respons yang memuaskan dengan terapi antimikroba inisial. Protokol-protokol ini akan menyesuaikan diri dengan perkembangan-perkembangan dan pengalaman-pengalaman mutakhir dengan penggunaan berbagai jenis antimikroba yang baru. Misalnya protokol penggunaan obat antimikroba pada infeksi pasien keganasan yang mengalami granulositopenia. Cara pengobatan ini juga dikenal sebagai terapi antimikrobial interventif bertahap.

Terapi antimikroba omnispektrif diberikan bilamana hendak dijangkau spektrum antimikroba seluas-luasnya dan dapat diberikan secara empirik. Beberapa keadaan yang memerlukan terapi semacam ini meliputi infeksi pada leukemia, luka bakar, peritonitis dan renjatan septik.

Sebagai profilaksis, obat antimikroba dapat digunakan untuk mencegah infeksi baru pada seseorang atau untuk mencegah kekambuhan dan terutama digunakan untuk mencegah komplikasi-komplikasi serius pada waktu dilakukan tindakan pembedahan.

KESIMPULAN

Keinginan dari segi individual pasien perlu kita hormati yakni pemberian obat yang akan menyebabkan dirinya cepat sembuh dari infeksi dalam jangka waktu sependek mungkin dan tanpa menimbulkan reaksi-reaksi yang tidak diinginkan. Sisi lain dari keinginan ini bermakna global. Dari segi pengertian global perlu dirumuskan apa yang diartikan dengan pemberian obat rasional. Sesuai perumusan yang telah disepakati dalam jajaran organisasi kesehatan sedunia pengertian ini meliputi pemilihan tepat jenis, dosis, cara pemberian dan penghentian obat yang berkualitas baik yang manfaatnya sudah terbukti, aman pada pemakaian dan terjangkau harganya oleh pasien.

REFERENSI

Nelwan RHH. Usaha ke arah penggunaan antibiotika secara rasional di Jakarta. Dalam : Naskah lengkap Lokakarya Nasional Penggunaan Antibiotika Sacara Rasicnal II, Surabaya, Januari 1992.

Simon C, Stlle W, Wilkens PJ. Antibiotic Therapy in Clinical Practice 24th Edition, Schattauen-Stutgart.1993

94

RESISTENSI ANTIBIOTIK

Usman Hadi

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik merupakan suatu masalah yang besar yang berkembang diseluruh dunia. Kuman-kuman resisten yang muncul akibat penggunaan antibiotika yang berlebihan, akan menimbulkan masalah yang serius dan sulit diatasi. Saat ini kuman resisten antibiotik yang sudah banyak dikenal dan menimbulkan banyak masalah di seluruh dunia diantaranya adalah *methicillin-resistance Staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin resistance Enterococci, penicillin-resistance Pneumococci, extended-spectrum betalactamase-producing Klebsiela pneumoniae (ESBL), carbapenem-resisten Acinetobacter baumanni, dan multi resisten Mycobacterium tuberculosis.*

Banyak faktor yang mempengaruhi munculnya kuman resisten terhadap antibiotik, faktor yang paling penting adalah faktor penggunaan antibiotik dan pengendalian infeksi. Oleh karena itu penggunaan antibiotika secara bijaksana merupakan hal yang sangat penting, di samping penerapan pengendalian infeksi secara baik untuk mencegah berkembangnya kuman-kuman resisten tersebut ke masyarakat.

TERMINOLOGI RESISTENSI

Resistensi antibiotik dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu: resistensi alami dan resistensi yang didapat.

Resistensi alami merupakan sifat dari antibiotik tersebut yang memang kurang atau tidak aktif terhadap suatu kuman, contohnya *Pseudomanas aeruginosa* yang tidak pernah sensitive terhadap klorampenikol, juga *Streptococcus pneumoniae* secara alami 25% resisten terhadap antibiotik golongan makrolid (*erythromycin, clarithromycin, azithromycin*).

Resistensi yang didapat yaitu apabila kuman tersebut sebelumnya sensitif terhadap suatu antibiotik kemudian berubah menjadi resisten.Contohnya resistensi yang didapat ialah *P.aeuruginosa* resisten terhadap ceftazidime, *Haemophillus influenzae* resisten terhadap imipenem, *P.aeruginosa* resisten terhadap siprofloksasin, *H.influenzae* resisten terhadap ampisilin, dan *Escherichia coli* resisten terhadap ampisilin. Resistensi antibiotika yang didapat dapat bersifat relatif atau mutlak.

Resistensi antibiotik didapat yang relatif: yaitu apabila didapat secara bertahap peningkatan dari *minimal inhibitory concentration* (MIC) dari suatu kuman terhadap antibiotika tertentu contohnya resistensi yang didapat pada *gonococci*, dan *pneumococci*.

Resisten antibiotika didapat yang mutlak (*absolute*) terjadi apabila terdapat suatu mutasi genetik selama atau setelah terapi antibiotik sehingga kuman tersebut yang sebelumnya sensitif berubah menjadi resisten dengan peningkatan yang sangat tinggi MIC yang tidak dapat dicapai dengan pemberian antibiotik dengan dosis terapi.

Pseudo-resistance: pada test kepekaan didapat hasil resisten tetapi di dalam tubuh (*in vivo*) masih efektif, contoh *E coli* dan *Klebsiela pneumoniae* resisten terhadap sulbactam/ampisilin, *P.aeruginosa* resisten terhadap aztreonam.

Resistensi silang (*cross-resistance*): contoh *Extended-spectrum* *ь-lactamase* yang diproduksi untuk ceftazidime menghasilkan resistensi untuk seluruh sefalosporin generasi ke III.

MEKANISME TERJADINYA RESISTENSI

Selaput Bagian Luar Kuman Gram-negatif (*Gram-negative Outer Membrane*)

Untuk mendapatkan efek terapi, antibiotik pertama kali harus mencapai target kedalam sel kuman. Kuman gram negatif mempunyai *outer membrane* yang sedikit menghambat antibiotik masuk ke dalam sitoplasma. Selanjutnya apabila terjadi mutasi dari lubang pori *outer membrane* berakibat antibiotik menjadi lebih sulit masuk ke dalam sitoplasma atau menurunnya permeabilitas membrane terhadap antibiotika, oleh karena lubang pori dari *outer membrane* tersebut tidak bersifat selektif maka satu mutasi dari pori tersebut dapat menghambat masuknya lebih dari satu jenis antibiotik.

Inaktivasi Antibiotika Melalui Jalur Enzimatik

Resistensi terhadap antibiotika golongan b-Laktam. Salah satu mekanisme timbulnya resistensi terhadap antibiotika golongan b-laktam terutama pada kuman gram negatif adalah enzim b-laktamase yang dapat memecah cincin b-laktam sehingga antibiotik tersebut menjadi tidak aktif. b-laktamase disekresi ke rongga periplasma oleh kuman gram negatif dan ke cairan ekstra selular oleh kuman gram positif.

Resistensi terhadap golongan aminoglikosida. Berbeda dengan b-laktamase yang berkerja dengan memecah ikatan C-N pada antibiotik maka *aminoglycosida-modifying enzyme* menginaktifkan antibiotika dengan menambah group *phosphoryl, adenil* atau *acetyl* pada antibiotik. Pada kuman gram negatif *aminoglycoside-modifying enzyme* terletak di luar membran sitoplasma. Modifikasi dari antibiotik tersebut akan mengurangi transport dari antibiotik ke dalam sel sehingga fungsi antibiotik akan terganggu. Serta pengeluaran secara aktif antibiotik dari dalam sel kuman (*active efflux*).

Resistensi terhadap tetrasiklin. Telah ditemukan bahwa terdapat enzim yang menginaktifkan tetrasiklin, tetapi cara kerjanya masih belum diketahui dengan jelas.

Modifikasi pada Target Antibiotik

Resistensi Terhadap Antibiotika Golongan b-Laktam. Terjadi perubahan pada target antibiotika sehingga antibiotik tersebut tidak dapat berikatan dengan kuman. Ikatan yang spesifik dari *penicillin-binding protein* (PBP) telah dirubah pada strain resisten. Mekanisme resistensi ini yang pada umumnya terjadi pada kuman-kuman gram positif, dan saat ini yang menyebabkan banyak masalah di klinik.

Resistensi oleh karena b-laktamase dapat ditanggulangi dengan b-laktamase inhibitor, tetapi tidak dapat pada resistensi oleh karena perubahan pada penisilin binding protein.

Contoh mekanisme resistensi tipe ini adalah *meca gene* pengkode resisten terhadap meticilin yang ditemukan pada S.aureus. Gene resisten ini mengkode penisilin binding protein 2' *(PBP2')*, yang tidak mengikat metisilin sebagaimana pada a-laktam binding protein yang normal.

Resistensi terhadap antibiotik golongan glikopeptida. Mekanisme resistensi pada vancomycin masih belum diketahui secara jelas, tetapi nampaknya melibatkan 2 gen (vanA dan vanB) merupakan pengkode protein yang menggabungkan *D-ala-D-hydroxybutirate* sebagai pengganti *D-ala-D-ala* kedalam *UDP-muramil-pentapeptida*. Bentuk *D-hydroxybutyrate* tidak mengikat vankomisin tapi masih dikenal oleh *enzyme transglycosylating* dan *transpeptidation* dari bakteri. Jadi sintesis peptidoglikan terus berlangsung dengan adanya antibiotika.

Resistensi terhadap tetrasiklin. Tipe resistensi yang penting terhadap tetrasiklin ini adalah perlindungan terhadap *ribosome*. Perlindungan ini diberikan oleh protein sitoplasma, bila protein sitoplasma ini muncul pada sitoplasma bakteri maka tetrasiklin tidak akan mengikat ke *ribosome*. Tipe resistensi ini sekarang sudah diketahui secara luas pada beberapa kuman patogen, termasuk kuman-kuman gram positif, mikoplasma, dan beberapa kuman gram negatif seperti *Neisseria, Haemophillus*, dan *Bakteriodes*. Tiga jenis pengkode genetik untuk tipe resistensi ini adalah tetM, tetO, dan tetQ.

Resistensi terhadap makrolid dan linkosamid. Mekanisme kerja antibiotika ini adalah dengan mengikat ribosom dengan adanya perubahan pada ribosom oleh enzim rRNA *methylase* maka tidak terjadi ikatan antibiotik dengan ribosome kuman.

Resistensi terhadap kuinolon dan rifampin. Resistensi terhadap quinolon pada umumnya muncul dari titik mutasi yang merubah afinitas dari *DNA gyrase* b-*subunit* untuk antibiotika.

Resistensi terhadap rifampin oleh karena adanya mutasi pada b-*subunit* dari *RNA polymerase* yang mengurangi afinitas sub unit tersebut terhadap antibiotika tetapi RNA polimerase tersebut masih tetap berfungsi.

Kuman Mengembangkan Jalur Metabolisme Lain yang Memintas *(Bypass)* Reaksi yang Dihambat oleh Antibiotik

Penyebaran/perpindahan gene resisten. Kuman dapat menjadi kebal terhadap antibiotik dengan cara mutasi gen yang sudah ada, tetapi sebagian besar kasus resistensi terjadi oleh karena mendapat gen baru yang resisten. Walaupun kuman dapat memperoleh gen baru melalui *bacteriophage, transduction* atau melalui *transformation*, tipe transfer seperti ini hanya terjadi terutama diantara anggota-anggota spesies yang sama. Masalah klinis yang besar ialah adanya perpindahan gene pada genus atau spesies yang berbeda, penyebaran secara luas ini sangat mungkin diperantarai dengan *conjugation* (perpindahan) dari DNA melalui saluran yang dibentuk dari penggabungan sel membrane dua bakteria. Ada dua jenis bahan konjugat yaitu *plasmid* dan *conjugatif transposons*

Plasmid. Plasmid yang dapat berpindah sendiri dari satu sel ke sel yang lain harus membawa sejumlah gene pengkode protein yang diperlukan untuk konjugasi (*tra genes*). Beberapa plasmid yang tidak dapat berpindah sendiri masih dapat berpindah melalui konjugasi. Plasmid tersebut dapat lebih kecil dari plasmid yang bisa berpindah sendiri karena hanya memerlukan satu atau dua gene saja (*mob genes*). Kedua jenis plasmid tersebut dapat membawa beberapa gene resistensi antibiotika.

Conjugatif Transposons. Merupakan elemen konjugasi yang biasanya terletak pada kromosom bakteri dan dapat berpindah sendiri dari kromosom donor ke kromosom penerima, dan dapat pula berintegrasi ke dalam plasmid. *Conjugatif transposons* ini dapat berpindah dari kuman gram negatif ke kuman gram positif atau sebaliknya.

ARTI KLINIS RESISTENSI ANTIBIOTIK

Beberapa contoh berikut akan menunjukkan pengaruh penggunaan antibiotik terhadap munculnya kuman-kuman resisten terhadap antibiotik tersebut.

Gonokokus: Ketika sulfonamid pertama kali digunakan untuk pengobatan gonore pada akhir tahun 1930-an, hampir semua kasus dapat disembuhkan dengan obat ini. Beberapa tahun kemudian, sebagian besar strain gonokukus sudah menjadi resisten terhadap sulfonamid dan gonore jarang dapat disembuhkan dengan obat ini. Namun, sebagian besar gonokukus masih sangat peka terhadap penisilin. Beberapa dasawarsa berikutnya, pelan-pelan resistensi terhadap penisilin meningkat, tetapi dengan dosis tinggi obat ini masih dapat menyembuhkan penyakit itu. Pada tahun 1970-an timbul gonokukus penghasil b-laktamase, pertama-tama di Filipina dan Afrika Barat, kemudian menyebar sehingga menimbulkan pusat endemik diseluruh dunia. Infeksi gonokukus ini tidak dapat diobati secara efektif dengan penisilin, tetapi diobati dengan spektinomisin. Sekarang mulai timbul resistensi terhadap spektinomisin. Dianjurkan menggunakan sefalosporin generasi kedua dan ketiga atau kuinolon untuk mengobati gonoroe.

Meningokokus: Sampai tahun 1962, semua meningokukus peka terhadap sulfonamid, dan obat ini efektif untuk profilaksis maupun terapi. Kemudian, meningokukus yang resisten terhadap sulfonamid menyebar luas, dan sekarang sulfonamid telah kehilangan kegunaannya untuk infeksi meningokukus. Penisilin masih efektif untuk terapi, dan rifampin digunakan untuk profilaksis. Namun, mengingokukus resisten rifampin masih terdapat pada sekitar 1% penderita yang telah mendapat rifampin untuk profilaksis.

Stafilokokus: pada tahun 1944, sebagian besar stafilokokus peka terhadap penisilin, meskipun ditemukan beberapa strain yang resisten. Setelah meluasnya penggunaan penisilin, pada tahun 1948, 65-85% stafilokokus yang diisolasi di rumah sakit ternyata menghasilkan b-laktamase sehingga resisten terhadap penisilin-G. Ditemukannya penisilin yang resisten terhadap b-laktamase (misalnya, metisilin) dapat mengatasi sementara, tetapi sekarang kadang-kadang timbul wabah infeksi MRSA. Pada tahun 1986, MRSA tidak hanya dijumpai pada bakteri yang ditemukan di rumah sakit, tetapi juga pada 80-90% stafilokokus yang diisolasi di masyarakat. Organisme ini juga cenderung resisten terhadap obat lain, misalnya tetrasiklin. MRSA kadang-kadang menyebabkab wabah di rumah sakit, tetapi untung masih peka terhadap vankomisin.

Pneumococcus: Sampai tahun 1963, sebagian besar pneumokukus peka terhadap penisilin-G, pada tahun itu juga, ditemukan beberapa pneumokukus yang relatif resisten terhadap penisilin di New Guinea. Sejak tahun 1977, organisme ini telah ditemukan dalam berbagai wabah di rumah sakit, mula-mula di Afrika Selatan dan kemudian di tempat lain. Meskipun pneumokukus tidak menghasilkan b-laktamase, resistensinya terhadap penisilin G, mungkin akibat PBP yang berubah.

Bakteri usus gram-negatif. Sebagian besar resistensi obat pada bakteri usus disebabkan oleh perluasan penularan plasmid resistensi pada berbagai genus. Pada saat ini di banyak tempat di dunia kira-kira separuh strain *Shigella sp* resisten terhadap obat.

Bakteri *Salmonella* yang dikandung oleh hewan juga berkembang menjadi resisten, terutama terhadap obat (khususnya tetrasiklin) yang digunakan dalam makanan ternak. Kebiasaan mencampurkan obat dalam makanan hewan menyebabkan ternak tumbuh lebih cepat tetapi juga menyebabkan peningkatan organisme usus yang resisten terhadap obat dalam flora usus para pekerja peternakan. Peningkatan infeksi *Salmonella* yang resisten obat di Inggris menyebabkan dibuatnya aturan pembatasan penambahan antibiotik pada makanan ternak. Penggunaan tambahan tetrasiklin pada makanan ternak di Amerika Serikat ikut menyebabkan penyebaran plasmid resisten dan *Salmonella* yang resisten obat.

Plasmid pembawa gen resistensi obat terdapat pada banyak bakteri gram negatif pada flora usus normal. Penggunaan obat antimikroba secara berlebihan khususnya pada penderita di rumah sakit menyebabkan penekanan organisme yang peka obat dalam flora usus dan membantu pertumbuhan bakteri yang resisten obat, termasuk *Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Psedomonas, Serratia,* dan jamur. Organisme ini menimbulkan masalah yang sulit terutama pada penderita dengan granulopenia dan imunitasnya tertekan. Rumah sakit, yang merupakan lingkungan tertutup, membantu penularan organisme yang resisten melalui personelnya dan peralatan, juga kontak langsung.

Kuman tuberkulosis. Telah timbul mutan resisten obat pada tuberkulosis, khususnya pada pasien yang terinfeksi dengan HIV. Kuman tuberkulosis resisten dapat menyulitkan pengobatan penderita tuberkulosis dan dapat ditularkan pada orang-orang yang berkontak dengan penderita tersebut, sehingga menimbulkan infeksi primer yang resisten obat.

PENGENDALIAN RESISTENSI ANTIBIOTIKA

Pembatasan Antibiotik pada Formularium Rumah Sakit

Pada pemilihan antibiotik dalam formularium faktor resistensi juga harus diperhatikan. Antibiotik yang sudah diketahui menimbulkan masalah resistensi harus dibatasi penggunaannya atau tidak dimasukkan dalam formularium atau penggunaannya harus disetujui oleh ahli penyakit infeksi. Sedangkan antibiotik yang diketahui tidak menimbulkan masalah resistensi penggunaannya tidak perlu dibatasi.

Pelaksanaan pengendalian infeksi yang baik dapat meminimalkan masalah resistensi oleh karena penyebaran kuman resisten di rumah sakit ataupun antar rumah sakit dapat dibatasi.

Pengendalian resistensi antibiotik di masyarakat tergantung pada pemilihan antibiotik oleh para dokter

Tabel 1. Mekanisme Kerja dan Terjadinya Resistensi Antibiotika

	Antibiotika	Target Utama sel	Cara kerja	Mekanisme Utama Resistensi
A	b-Lactams (Penisillin dan sefalosporin)	Dinding sel	Menghambat dinding sel	inaktivasi obat (β-latamase) membuat target sel menjadi tidak sensitif menurunkan permeabilitas pengeluaran antibiotik secara aktif
B	Vancomisin	Dinding sel	Penambahan pada struktur dinding sel (*muramil pepta-pepti)*	Perubahan pada target sel
	Bacitracin	Dinding sel	Merusak dinding sel	Tidak dijelaskan
C	Macrolides (erythromycin)	Sintesa Protein	*Bind to 50S ribosomal subunit*	perubahan dari target sel pengeluaran secara aktif
	Lincosamides (clindamycin)	Sintesa Protein	*Bind to 50S ribosomal subunit*	Perubahan pada target sel (*ribosomal methylation*)
D	Chloramphenicol	Sintesa Protein	*Binds to 50S ribosomal subunit*	Inactivasi obat (*chloramphenicol acetyltransferase*)
E	Tetracycline	Sintesa Protein	*Binds to 30S ribosomal subunit*	pengeluaran secara aktif membuat target sel menjadi tidak sensitif
F	Aminoglycosides (gentamisin	Sintesa Protein	*Bind to 30S ribosomal subunit*	inaktivasi obat (*aminoglicoside-modifying enzyme*) penurunan permebialitas pengeluaran obat secara aktif
G	Mupirocin	Sintesa Protein	Inhibits isoleucine tRNA synthetase	Mutasi genetik pada target protein atau penerimaan gen baru yang menyebabkan target sel tidak sensitif terhadap antibiotik
H	Quinupristin/dalfopristin (Synercid)	Sintesa Protein	*Bind to 50S ribosomal subunit*	perubahan dari sel target (*ribosomal methylation: dalfopristin*) pengeluaran secara aktif inaktivasi dari obat (*quinipristin and dalfopristin*)
I	Linezolid	Sintesa Protein	*Bind to 50S ribosomal subunit*	Perubahan dari target sel *(mutation of 23S rRNA*)

J	Sulfonamides dan trimethoprim	Metabolisme sel	Kompetisi hambatan enzim pada sintesa asam folat	Produksi sel target yang tidak sensitif (*dihydropteroate synthetase) (sulfonamides)*) dan produksi *dihydrofolate reductase (trimethoprim)* yang memintas hambatan metabolis dari antibiotik.
K	Rifampin	Sintesa asam nukleat	menghambat *DNA- dependent RNA polymerase*	Membuat target menjadi tidak sensitif (mutasi dari gen polymerase)
L	Metronidazol	Sintesa asam nukleat	Merusak DNA sel	Tidak dijelaskan
M	Quinolones (siprofloksasin)	Sintesa DNA	Menghambat DNA *gyrase (A subunit)* dan *topoisomerase IV*	membuat target menjadi tidak sensitif (*mutation of gyrase genes*) pengeluaran antibiotik secara aktif (*active efflux)*
	Novobiocin	Sintesa DNA	Menghambat DNA *gyrase (B subunit)*	Tidak dijelaskan
N	Polymyxins (polymixin B)	Membran sel	Menurunkan permebialitas sel	Tidak dijelaskan

di masyarakat, biasanya penggunaan antibiotik oral. Umumnya para dokter memberikan antibiotik tidak memperhitungkan efek jangka panjang yaitu munculnya kuman resisten. Jadi faktor penting mencegah terjadinya kuman resisten di masyarakat adalah dengan mendidik para dokter untuk menggunakan antibiotik secara lebih bijaksana yaitu menggunakan antibiotik dengan indikasi yang jelas.

Surveilans dari kuman-kuman resisten sangat penting dilakukan dalam upaya mencegah munculnya kuman resisten. Dan pelaporan hasil surveilans secara teratur dapat dipakai dasar untuk melihat kecenderungan kuman yang akan menjadi resisten dan kebijakan yang harus dilakukan.

PENGENDALIAN RESISTENSI ANTIBIOTIK DI RUANG PERAWATAN INTENSIF *(INTENSIVE CARE UNIT)*

Ruang perawatan intensif merupakan lokasi yang sangat penting untuk pertumbuhan dan penyebaran kuman resisten ini oleh karena itu monitoring penggunaan antibiotik dan *surveilans* kuman resisten ditempat tersebut perlu menjadi perhatian.

Muncul dan berkembangnya kuman resisten sangat dipengaruhi oleh dua faktor utama yaitu pengendalian infeksi yang kurang baik dan penggunaan antibiotik (*antibiotic selective pressure*).

Tiga kuman utama yang harus menjadi perhatian pada pengendalian kuman resisten antibiotika adalah: *Methicillin resistant S.aureus* (MRSA), *Cephalosporin-resistant (Extended spectrum beta-lactamase*/ESBL) *Klebsiela pneumoniae*, dan *Vancomycin-resistant enterococcus faecium* (VRE).

Untuk kuman MRSA, pengendalian infeksi merupakan kunci utama untuk mencegah penyebaran MRSA tersebut. Dari data di Belanda dan Denmark menunjukkan bahwa pengendalian infeksi yang ketat dapat menekan penyebaran kuman tersebut. Diduga bahwa kolonisasi *MRSA* pada rongga hidung petugas kesehatan yang sehat merupakan faktor utama dari MRSA.

Untuk *Klebsiela pneumoniae* penggunaan antibiotika secara bijaksana merupakan kunci pengendalian resistensi antibiotika pada kuman ini. Penggunaan golongan sefalosporin spektrum luas yang berlebihan akan memunculkan *strain Enterobacteriaceae* yang resisten terutama *K. pneumoniae* yang resisten terhadap *extended-spectrum cephalosporin*.

Untuk VRE, pengendalian infeksi dan penggunaan antibiotika secara bijaksana keduanya merupakan faktor penting untuk mengendalikan kuman ini.

REFERENSI

Bronzwaer S.L.A.M., Cars O., et al. A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance.Emerg Infect Dis 2002; 8(3):278-82.

Brooks GF., Butel JS, and Ornston LN. In :Jawet, Melnick and Adelberg. Mikrobiology Kedokteran.(Medical Microbiology) Alih Bahasa: dr. Edi Nugroho dan dr. RF Maulany editor: dr Irawati Setiawan Edisi 20 Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1996.p. 157-9.

Christidou A., Gikas A., Sculica E. at al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Crete, Greece: a cluster of cases and prevalence study on intestinal colonization. Clin Micribiol Infect 2004;10:999-1005.

Cunha B.A. Antibiotic Therapy, Part I. The Medical Clinics of North America. 2000;84:1407-21.

Delisle S., Perl TM. Antimicrobial management measures to limit resistance: A process-based conceptual framework. Crit Care Med 2001; 29(4) suppl.: N121 - N127.

Directorate General of Medical Care Ministry of Health, Republic of Indonesia.Antimicrobial Resistance, Antibiotic usage and Infection control : A self-assessment program for Indonesian hospitals (2005)

Filius PMG., and Gyssens IC. Impact of Increasing Antimicrobial Resistance on Wound Management. Am J Clin Dermatol 2002; 3(1) 1-7.

Man P., Verhoeven BAN., Verbrugh HA. An antibiotic policy to prevent emergece of resistant bacilli. Lancet 2000;355: p.973-8.

Rice LB. Controlling antibiotic resistance in the ICU: Different bacteria, different strategies. Clev Clin J of Med 2003.; 70(9) p.793-800.

Salmenlinna S., Lyytikainen O.,and Vuopio-Varkila J. Community-Acquired Methicillin-Resiatant Staphylococcus aureus, Finland. Emerg Inf Dis 2002 ; 8(6): 602 - 5.

Salyers A.A., and Whitt D.D. Antibiotic: Mechanisms of Action and Mechanism of Bacterial Resistance. In Bacterial Pathogenesis A. Molecular approach, Washington, D.C: ASM Press; 2005. p.97 -110.

WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization 2001.

95

INFEKSI JAMUR

Nasronudin

PENDAHULUAN

Infeksi jamur, atau mikosis semakin dikenal sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien yang rawat inap di rumah sakit terutama yang imunokompromis. Indonesia sebagai negara berkembang belum sepenuhnya berhasil membasmi penyakit infeksi jamur, kini dihadapkan pada masalah baru dengan hadirnya infeksi HIV/AIDS. Penyakit ini potensial mendesak status imun penderita kearah imunokompromis sehingga infeksi jamur dapat tumbuh kembang dengan subur.

Infeksi jamur pada manusia dibagi menjadi infeksi jamur endemik dan infeksi jamur oportunistik. Infeksi jamur oportunistik tidak saja merupakan bagian dari infeksi HIV/AIDS tetapi juga merupakan infeksi oportunistik pada leukemia, tumor padat, limfoma maligna, transplantasi organ. Beberapa keadaan dapat mendorong individu terinfeksi jamur. Infeksi jamur umumnya akibat paparan dari sumber lingkungan dan aktivasi flora jamur endogen akibat penyakit yang melandasi maupun sebagai akibat dari intervensi diagnostik dan terapi. Infeksi jamur tidak hanya mengenai bagian tubuh luar saja, tetapi juga menimbulkan penyakit sistemik yang mengancam jiwa.

Akibat paparan jamur sangat tergantung dari derajat dan jenis respons imun *host*. Respons imun selular merupakan mediator utama perlawanan terhadap infeksi jamur. Neutrofil dan fagosit mempunyai peran penting dalam mengeliminer infeksi jamur.

Di masa lalu infeksi jamur masih kurang diperhitungkan, maka kini harus mendapatkan perhatian serius karena bukan saja diagnosisnya yang sering terlewatkan, tetapi potensi mendorong penderita ke kearah kematian semakin tinggi.

INSIDENS

Infeksi jamur digolongkan menjadi infeksi jamur endemik (histoplasmosis, blastomikosis, koksidiodomikosis, dan parakoksidio-domikosis), dan infeksi jamur oportunistik. Kandidiasis, merupakan mikosis dengan insidens tertinggi pada infeksi oportunistik. Hal tersebut disebabkan karena jamur tersebut merupakan bagian dari mikroba flora normal yang beradaptasi dengan baik untuk hidup pada inang manusia, terutama pada saluran cerna, saluran urogenital, dan kulit. Histoplasmosis, meskipun ditemukan diberbagai belahan dunia, terutama di Amerika utara dan tengah. Koksidioidomikosis, terutama di Arizona dan California, Mexico dan Texas, serta Amerika selatan. Kriptokokus, kebanyakan ditemukan di daerah subtropik dan tropik termasuk Australia, Asia Tenggara, Afrika, dan Amerika. Sebelum era *highly active antiretroviral theraphy* (HAART), kriptokokus meliputi 5-10% penderita AIDS terutama bila CD4 kurang 50 sel/mm^3. Pada populasi non AIDS, kriptokokus terutama sebagai infeksi oportunistik pada individu yang mengalami transplantasi organ, penderita yang mendapatkan imunosupresan jangka lama, penderita diabetes melitus, gagal ginjal, penyakit hati kronik, penyakit paru kronik. Sekitar 20% terjadi infeksi kriptokokus tanpa diketahui penyakit yang mendasari.

STRUKTUR DAN PERTUMBUHAN JAMUR

Ada dua tipe jamur, yaitu : *yeasts* atau ragi dan *molds*. *Yeasts* tumbuh kembang melalui sel tunggal secara aseksual. *Molds* tumbuh kembang dengan bentuk filamen panjang (*hyphae*) dan berbentuk kusut semacam tikar (*mycelium*). Beberapa hifa membentuk dinding transversal (*septate hyphae*).

Pertumbuhan dalam bentuk *mold* melalui produksi koloni filamentosa multisenter. Koloni ini mengandung tubulus silindris dari 2-10 mm. Kumpulan hifa jalin-menjalin dan berakumulasi selama pertumbuhan aktif disebut miselium. Beberapa hifa terbagi oleh dinding pemisah atau septa, yang secara khas terbentuk pada interval yang teratur selama pertumbuhan hifa. Ragi merupakan sel tunggal, biasanya berbentuk bulat atau elips, diameternya bervariasi dari 3-15 mm. Kebanyakan ragi bereproduksi melalui pertunasan. Spesies yang gagal melepaskan diri menghasilkan ragi rantai panjang disebut pseudohifa. Semua jamur mempunyai dinding sel kaku yang penting untuk menentukan bentuknya.

Struktur sel jamur terdiri dari dua bagian penting, yaitu: 1). Dinding sel jamur terdiri dari *chitin*. *Chitin* tersusun dari rangkaian panjang *N-acetylglocosamine*. Dinding sel jamur juga mengandung polisakarida yang merupakan bagian penting yaitu *beta-glucan*, merupakan polimer D-glukosa. Di bidang medis *beta-glucan* ini mempunyai arti penting karena merupakan tempat interaksi obat antifungal caspofungin. 2). Membran sel jamur mengandung ergosterol, tidak seperti membran sel manusia yang mengandung kolesterol. Aktivitas obat-obatan anti jamur seperti amfoterisin B, *azole* (flukonazol, ketokonazol) terhadap jamur sangat tergantung dari perbedaan sterol membran.

Beberapa karakter penting dari jamur antara lain adalah dimorfik termal ; membentuk struktur yang berbeda-beda pada temperatur yang berbeda. *Molds* terbentuk pada keadaan saprofit, situasi yang bebas pada temperatur *ambient* dan *yeasts* pada jaringan *host* pada temperatur tubuh. Kebanyakan jamur adalah *obligate aerobes* ; beberapa *facultative anaerobes* ; tetapi tidak ada yang *obligate anaerobes*. Semua jamur memerlukan karbon organik. Habitat alamiah jamur sebagian besar berada bebas di lingkungan, kecuali *Candida albicans* yang merupakan flora normal pada manusia.

Beberapa jamur berkembang biak secara seksual melalui *mating* dan membentuk spora seksual yaitu *zygospores*, *ascospores*, dan *basidiospores*. *Zygospore* merupakan spora sederhana dan besar dengan dinding tebal; *ascospora* berbentuk semacam kantong yang disebut ascus; dan *basidiospores* dibagian luar terdapat pedestal yang disebut *basidium*.

Kebanyakan jamur berkembang biak secara aseksual dengan membentuk *conidia (asexual spores)*. Bentuk, warna, dan susunan *conidia* membantu di dalam identifikasi jamur. Beberapa *conidia* penting adalah: 1). *arthrospores*, yang berkembang melalui fragmentasi melalui ujung *hyphae* dan cara transmisi pada *Coccidioides immitis*; 2). *chlamydospores*, berbentuk bulat, mempunyai dinding tebal, dan tidak mudah terlepas (bagian terminal *chlamydospores C.albicans*); 3). *blastospores*, berbentuk semacam bintang; 4). *sporangiospores*, berbentuk kantong (sporangium).

PATOGENESIS

Berbagai jenis jamur dapat menginfeksi manusia dan hidup dalam jaringan ekstraselular maupun dalam fagosit. Kulit yang intak sangat efektif sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi jamur (kandidiasis, dermatofitosis), kulit yang lesi memudahkan masuknya jamur. Asam lemak di kulit dapat menghambat pertumbuhan dermatofit.

Saluran napas, membran mukosa nasofaring penting untuk melindungi tubuh dari pengaruh invasi spora jamur yang terinhalasi, demikian juga makrofag alveolar.

Jamur yang masuk kedalam tubuh akan mendapat tanggapan melalui respons imun *host*. IgM dan IgG didalam sirkulasi diproduksi sebagai respons terhadap infeksi jamur, tetapi peranan didalam proteksi tubuh masih belum diketahui. Respons *cell-mediated immune* (CMI) adalah protektif karena dapat menekan reaktivasi infeksi jamur asimptomatis dan mencegah terjadinya infeksi jamur oportunistik. Respons imun yang terjadi terhadap infeksi jamur merupakan kombinasi pola respons imun terhadap mikroorganisme ekstraselular dan respons imun intraselular fakultatif. Respons imun selular merupakan mediator utama perlawanan terhadap infeksi jamur. Sel T CD4+ dan CD8+ bekerja sama untuk mengeliminer jamur. Dari subset sel T CD4+, respons sel Th1 merupakan respons protektif, sedangkan respons sel Th2 merugikan host. Oleh karena itu inflamasi granulomatosa sering merupakan penyebab kerusakan jaringan pada host yang terinfeksi jamur intraselular

Respons *cell-mediated immune* (CMI) dapat menginduksi terbentuknya granuloma. Granuloma terutama terbentuk oleh berbagai penyakit jamur sistemik, misalnya koksidioidomikosis, histoplasmosis, dan blastomikosis. Supurasi akut, ditandai oleh adanya neutrofil di dalam eksudat, juga terjadi pada penyakit jamur tertentu seperti *aspergilosis* dan *sporotrichosis*. Jamur tidak memiliki endotoksin pada dinding sel dan tidak memiliki produk bakterial seperti eksotoksin.

Aktivasi sistem CMI menghasilkan respons *delayed hypersensitivity* pada tes kulit. Skin tes positif menunjukkan adanya paparan antigen jamur di masa lampau. Skin tes negatif untuk diagnosis menyulitkan bagi penderita imunokompromis. Karena pada umumnya individu membawa kandida sebagai flora normal, tes kulit dengan menggunakan antigen kandida berguna untuk menentukan apakah CMI normal.

Kulit yang terinfeksi akan berusaha menghambat penyebaran infeksi dan sembuh, menimbulkan resistensi terhadap infeksi berikutnya. Resistensi ini diduga berdasarkan reaksi imunitas selular, karena penderita umumnya menunjukkan reaksi hipersensitivitas tipe IV terhadap jamur bersangkutan.Gangguan dalam reaksi hipersensitivitas tipe IV menyebabkan terjadinya infeksi kronik atau kepekaan untuk kandidiasis. Hal ini sering terjadi pada penderita yang mendapat obat imunosupresif.

Diagnosis

Ada 4 pendekatan diagnosis laboratoris pada infeksi jamur, yaitu: 1). pemeriksaan mikroskopik langsung, 2). biakan, 3). *DNA probe test*, dan 4). pemeriksaan serologi.

Pemeriksaan mikroskopik dapat dilakukan dengan bahan dari sputum, biopsi paru, kulit, kuku. Beberapa yang dapat didiagnosis melalui pemeriksaan mikroskopik adalah : 1). spherules pada *C.immitis* dan 2). kapsul *Cryptococcus neoformans* dengan pengecatan India ink.

Pemeriksaan dengan DNA probe mampu mendiagnosis lebih cepat. Dapat menentukan infeksi *Cocciodiodes, Histoplasma, Blastomyces*, dan *Cryptococcus*.

Kebanyakan diagnosis definitif ditegakkan memakai berbagai pemeriksaan yang berbeda-beda dari satu dengan daerah lain pada daerah endemik. Untuk menegakkan diagnosis definitif dapat dilakukan biopsi, dilanjutkan pemeriksaan histopatologi, serta biakan.

Pemeriksaan serologis terutama digunakan untuk pemeriksaan histoplasmosis dan koksidioidomikosis. ELISA terutama untuk menentukan antigen guna membantu menentukan keterlibatan histoplasmosis pada pasien AIDS.

Pada infeksi jamur oportunistik, diagnosis invasif sering mengalami kesulitan. Kandida sp. merupakan flora normal, dapat tumbuh pada tempat yang kotor seperti sputum. Penentuan antibodi, antigen dan metabolit kandida umumnya kurang sensitif dan spesifik. Pemeriksaan yang spesifik dan sensitif melalui pengukuran aglutinasi latex terhadap kapsul polisakharida *C. Neoformans*. Pemeriksaan histopatologis dari jaringan oleh intervensi infeksi jamur oportunistik penting dilakukan untuk diagnostik, terutama pada individu dengan sakit berat.

Terapi

Obat-obatan untuk terapi bakteri tidak mempengaruhi penyakit jamur. Penisilin dan aminoglikosida dapat menghambat pertumbuhan berbagai bakteri tetapi tidak mempengaruhi pertumbuhann jamur. Hal tersebut dimungkinkan akibat perbedaan struktur, misalnya pada bakteri terdapat peptidoglikan dan 70S ribosom, tetapi tidak dimiliki oleh jamur. Obat antifungal yang efektif adalah amfoterisin B dan golongan azole karena adanya ergosterol pada membran sel jamur tetapi tidak terdapat pada bakteri maupun membran sel manusia. Antifungal lain, caspofungin (Candidas), dapat menghambat sintesis beta glucan.

Terapi mutakhir anti jamur meliputi target ergosterol membran sel jamur (*polyenes, azoles, allylamines*), *glucans* pada dinding sel jamur (echinocandins), serta sintesis DNA dan RNA jamur (*flucytosine*).

Amfoterisin B merupakan obat terpilih pada semua infeksi jamur, tetapi terdapat keterbatasan yaitu pada toksisitasnya. Efek toksik pada ginjal terjadi pada pasien yang mendapatkan terapi amfoterisin. Formulasi lipid dapat mengurangi toksisitas amfoterisin B. Ada 3 formulasi amfoterisin saat ini yaitu: amfotericin B liposomal, amfoterisin B kompleks lipid, dan amfoterisin dispersi koloid.

Ada 4 azole yang belakangan dapat dipergunakan secara sistemik, yaitu: ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, dan variconazol. Golongan azole bersifat fungistatik tetapi preparat terbaru mempunyai sifat fungisid terutama untuk jamur filamentous. Toksisitas golongan azole sangat bervariasi tergantung spesifitas dalam mengikat ergosterol pada sel jamur. Karena besarnya toksisitas, absorpsinya kurang baik, serta aktivitas spektrum sedang maka ketokonazol sekarang sudah jarang digunakan.

Itrakonazol merupakan azole terpilih terutama untuk infeksi jamur endemik, juga digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh beberapa infeksi jamur oportunistik dan beberapa infeksi jamur superfisial. Karena absopsi yang kurang baik pada kapsul itrakonasol, maka penggunaan secara oral digunakan bentuk suspensi atau pemberian secara intravenus.

Flukonazol dapat diberikan secara oral maupun intravena. Sering digunakan untuk pengobatan berbagai infeksi jamur termasuk kandida sp, C.neoforman, koksidioides imitis dan beberapa infeksi jamur oportunistik. Efek farmakologis flukonazol sangat sempurna tetapi aktivitas spektrumnya paling sempit diantara azole yang lain, termasuk tidak mempunyai aktivitas aspergillus

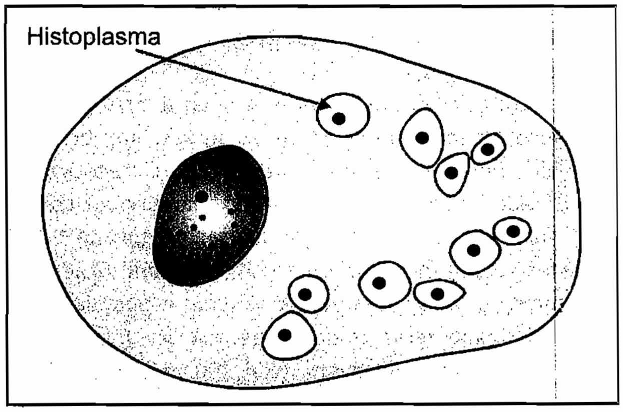
Varikonazol tersedia dalam bentuk oral (50 dan 200 mg). dan maupun intravena (vial 200 mg), merupakan bentuk triazol terbaru. Pada dewasa diberikan rerata 6 mg/kg i.v. setiap 12 jam, diikuti 4 mg/kg i.v. tiap 12 jam. Bila telah memungkinkan atau menunjukkan perbaikan di teruskan per oral 200 mg, 2 kali sehari, kalau dipandang perlu dosis peroral dapat dinaikkan menjadi 2 kali 300 mg per hari. Aktivitas genetik polimorfisme di kendalikan oleh CYP2C19, yang memandu dan menentukan berbagai substansi yang dilibatkan didalam metabolisme voriconazol. Variconazol diabsorbsi dengan baik pada mukosa saluran cerna dan di metabolisme sempurna oleh liver melalui kendali CYP2C9, CYP2C19 dan CYP3A4. Varikonazol mempunyai spektrum yang luas termasuk terhadap semua spesies kandida dan C.neoforman, mempunyai efek fungisid terhadap aspergillus dan beberapa filamen jamur.

Semua bentuk azol berinteraksi secara berbeda-beda dengan enzim sitokrom p-450. Potensi terjadinya interaksi obat harus selalu diperhatikan sebelum pemberian. Semua azole mempunyai efek hepatotoksik, oleh karena itu pemeriksaan secara berkala terhadap faal hati perlu dilakukan.

Bentuk obat lain adalah yang merupakan sintesis ergosterol adalah *allylamine terbinafine*. Digunakan pada infeksi primer kulit tetapi kadang-kadang digunakan secara kombinasi dengan anti jamur yang lain pada infeksi jamur opportunistik berat.

Caspofungin merupakan *echinocandin* pertama yang digunakan pada manusia. *Echinocandin* bermanfaat untuk menghambat sintesis betaglucan pada dinding sel jamur, bekerja fungisid terhadap spesies kandida dan *aspergillus* tetapi tidak mampu melawan *C.neoformans*. *Caspofungin* hanya tersedia intravena dan memiliki toksisitas minimal.

Flucytosine (*5-fluorocytosine*) merupakan bentuk oral *fluorinated pyrimidine* yang merupakan konversi ke *5-fluorourasil* yang mempunyai kinerja terhadap sintesis DNA dan RNA jamur. Terutama digunakan untuk terapi kriptokosis dan kandidiasis. Selama penggunaannya perlu difollow up terhadap terjadinya efek samping penekanan sumsum tulang.



Gambar 1. Histoplasma capsulatum. *Yeast* di dalam makrofag (dikutip dari Levinson)

INFEKSI JAMUR ENDEMIK

Infeksi jamur: histoplasmosis, blastomikosis,koksidioidomikosis, dan parakoksidioidomikosis potensial menimbulkan infeksi jamur endemik. Derajat beratnya infeksi tergantung dari intensitas paparan maupun status imun *host*. Jamur yang terinhalasi melalui saluran napas selanjutnya memasuki sirkulasi hematogen dan menjadi reaktif beberapa tahun kemudian. Infeksi jamur endemik menyerupai dengan infeksi bakteriil yang menyerang paru, kulit, maupun berbagai organ lain. Diagnosis infeksi jamur di daerah nonendemik kurang mendapat perhatian dari pada daerah endemik. Dengan semakin lajunya mobilisasi penduduk akhir-akhir ini kemungkinan terinfeksi jamur di daerah endemik dan non endemik meningkat.

HISTOPLASMOSIS

Histoplasmosis disebabkan oleh *Histoplasma capsulatum*. Merupakan jamur dimorfik, sebagai *mold* di tanah terutama yang terkontaminasi kotoran burung dan sebagai *yeast* di jaringan. Meskipun namanya kapsulatum, tetapi jamur ini tidak mempunyai kapsula.

Epidemiologi

Histoplasmosis, ditemukan diberbagai belahan dunia, terutama di Amerika utara dan tengah. Merupakan penyebab infeksi jamur endemik tersering di Amerika, terutama di lembah Missisipi dan Ohio. Infeksi ini *self limiting*, tetapi dapat menyebabkan infeksi pulmoner akut berat.

Patogenesis

Masuknya mikrokonidia per inhalasi kedalam alveoli, menimbulkan infeksi pulmoner lokal. Neutrofil dan makrofag berusaha memfagositosis jamur tersebut. Jamur yang mampu bertahan dari terkaman makrofag akan meningggalkan makrofag menuju nodus limfatikus di hilar dan mediastinum, ke sistem retikuloendotelial. Setelah beberapa minggu sel T tersensitisasi oleh antigen *H. Capsulatum*, kemudian mengaktifasi neutrofil, makrofag untuk mengeliminer jamur intraselular.

Di jaringan mikroorganisme yang berada di dalam makrofag berubah menjadi oval *yeast* sehingga masuk ke dalam fase *yeast*. Di dalam makrofag tetap mempertahankan hidupnya dengan memproduksi substansi alkalin, seperti bikarbonat, amonia, meningkatkan pH sehingga terhindar dari pengaruh degradasi enzim fagolisosom. Mikroorganisme yang mencoba tetap bertahan di dalam makrofag akan menuju ke pembuluh limfe hilus dan mediastinal. Selanjutnya menyebar luas secara hematogen ke seluruh tubuh, sehingga mencapai organ-organ penting terutama hati dan limpa. Individu dapat mengalami infeksi simtomatis maupun asimtomatis. Meskipun demikian sebagian besar infeksi berlangsung asimtomatis, fokus granulomatus kecil-kecil sembuh dengan meninggalkan kalsifikasi. Bila paparan terjadi terus-menerus akan berkembang ke arah manifestasi klinis histoplasmosis pulmonalis primer akut. Pada keadaan tertentu, terutama pada sistem kekebalan yang tertekan seperti pada AIDS atau pada saat terjadi penurunan aktivitas CMI, maka infeksi berkembang kearah kronik. Manifestasinya berupa histoplasmosis pulmonalis progresif kronik yang dapat disertai terbentuknya kavitas dan jaringan fibrosis. Pada situasi tersebut penyakit dapat berkembang menjadi histoplasmosis diseminata berat yang progresif dan berakhir fatal.

Pada pasien AIDS, lesi ulseratif pada lidah merupakan ciri khas histoplasmosis diseminata kemudian memunculkan infeksi pulmoner.

Manifestasi Klinis

Histoplasmosispulmoner akut. Meskipun ada infeksi tetapi sering asimtomatik. Infeksi pulmoner simtomatik umumnya *self-limiting* beberapa minggu setelah paparan. Simtomatik terutama ditandai panas, menggigil, kelelahan, batuk non produktif, rasa kurang enak di dada depan, nyeri otot. Artritis dan artralgia, sering ditandai eritema nonartralgiosum yang terjadi pada 5-10% pasien dengan histoplasmosis pulmoner akut. Pada foto toraks tampak gambaran nodul lobar atau multilobar infiltrat. Deferensial diagnosis histoplasmosis pulmoner akut adalah dengan pneumonia yang disebabkan oleh *Blastomises dermatidis*, Mikoplasma *pneumoniae, Legionella spp.*, dan *Chlamydia pneumoniae*.Kecurigaan kuat ke arah infeksi Histoplasmosis pulmoner akut bila didapatkan pembesaran nodus limfatikus pada hiler dan mediastinal.

Histoplasmosis pulmoner kronik. Histoplasmosis pulmoner kronik berjalan progresif, berkembang ke penyakit pulmoner obstruktif dan berakhir fatal. Keluhan terutama panas, kelemahan, nafsu makan menurun, penurunan berat badan, batuk produktif dengan sputum purulen, dan hemoptoe. Foto toraks menunjukkan gambaran infiltrat uni atau bilateral pada lobus atas dengan multipel kavitas, serta fibrosis luas pada lobus bawah. Fistula bronkopleural serta pneumotoraks sering terjadi. Histoplasmosis pulmoner kronik sering bersamaam dengan tuberkulosis, pneumonia fungal lain terutama blastomikosis, dan sporotrikosis.

Histoplasmosis diseminata. Histoplasmosis simtomatik diseminata terjadi terutama pada pasien imunokompromis. Pasien AIDS dengan CD4 kurang dari 150 sel/mm3, keganasan hematologi, transplantasi organ atau terapi kortikosteroid berisiko tinggi mengalami histoplasmosis diseminata akut. Keluhan dan gejala yang muncul diseminata adalah menggigil, panas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, hipotensi, sesak napas, hepatosplenomegali, lesi pada kulit dan mukosa. Pansitopenia, infiltrat pulmoner difus pada gambaran radiologis, koagulasi intravaskular diseminata, gagal napas akut sering terjadi.Gejala tersebut sulit dipisahkan dengan sepsis karena bakteri maupun virus. Pada pasien AIDS, diferensial diagnosis dengan infeksi sitomegalo, infeksi mikobakterium avium kompleks diseminata, dan tuberkulosis.

Histoplasmosis diseminata progresif kronik merupakan bentuk histoplasmosis yang fatal. Ditandai demam, berkeringat malam, penurunan berat badan, nafsu makan menurun, dan kelemahan. Penderita nampak mengalami sakit kronik, hepatosplenomegali, ulserasi mukokutaneus, dan adrenal insufisiensi. Peningkatan laju endap darah, peningkatan fosfatase alkali, pansitopenia, dan infiltrat retikulonoduler difus pada gambaran foto toraks. Untuk ini perlu disingkirkan tuberkulosis milier, limfoma, dan sarkoidosis. Hampir semua organ terdapat kelainan pada infeksi ini.

Diagnosis

Sampel dari biopsi jaringan atau aspirasi sumsum tulang, sel jamur oval di dalam makrofag dapat terlihat pada pemeriksaan mikroskop. Biakan memakai agar Sabouraud's dapat terlihat *hyphae* dengan makronidia tuberkulae. Antigen Histoplasma dapat ditentukan dengan *radio-immunoassay* atau *DNA probe*. Pada kondisi imunokompromis bila antibodi dalam urin tidak terdeteksi, dapat dilakukan pemeriksaan antigen dalam urin. Kultur dapat dilakukan melalui sampel yang diambil dari jaringan, lavas brokhoalveoler, cairan tubuh, sputum, dan darah. Biakan darah merupakan langkah terbaik menggunakan sistem *lysis-centrifugation* (*isolator tube*). Biopsi liver dan sumsum tulang perlu dilakukan untuk membuat diagnosis H.capsulatum diseminata.

Jika histoplasmosis pulmoner dicurigai, maka pemeriksaan biakan dengan medium khusus dari sampel pulmoner. Terhadap penderita serangan akut, biopsi jaringan harus dikerjakan guna menentukan adanya jamur oval, ukuran 2-4 mm. Biopsi harus segera disusul dengan melakukan pengecatan dengan *methenamine silver* atau pengecatan periodik *acid- Schiff.* Pada penderita diseminata, sampel yang diambil dari susum tulang, liver, kulit, dan lesi mukokutaneus dapat menunjukkan beberapa organisme. Organisme juga dapat ditunjukkan melalui pengecatan *Wright's* dari darah perifer penderita infeksi diseminata. Bagi penderita histoplasmosis pulmoner kronik atau mediastinitis granulomatus, biopsi paru atau nodus limfatikus dapat menunjukkan organisme. Pemeriksaan serologi mempunyai peran penting pada beberapa bentuk histoplasmosis. *Complement-assay* dapat dipergunakan untuk membedakan miselial dan jamur. Pemeriksaan *immunodiffusion* (ID) lebih spesifik dari pada CF tes, tetapi CF tes lebih sensitif. Titer antibodi CF sering memberikan hasil positif pada titer rendah jamur setelah terinfeksi. Pemeriksaan serologis merupakan sarana diagnostik penting guna menentukan diagnosis histoplasmosis pulmoner akut. Diagnosis ditegakkan bila ada kenaikan titer empat kali lipat titer CF. Pemeriksaan serologis kurang definitif pada pasien limpadenopati mediastinal dan harus selalu dikonfirmasi dengan biopsi jaringan. Hasil positif palsu CF terjadi pada limfoma, tuberkulosis, sarkoidosis, dan infeksi jamur lain.

Pemeriksaan enzim *immunoassay* terhadap antigen polisakarida *H.capsulatum* pada urin dan serum sangat membantu penderita diseminata yang dilandasi AIDS.

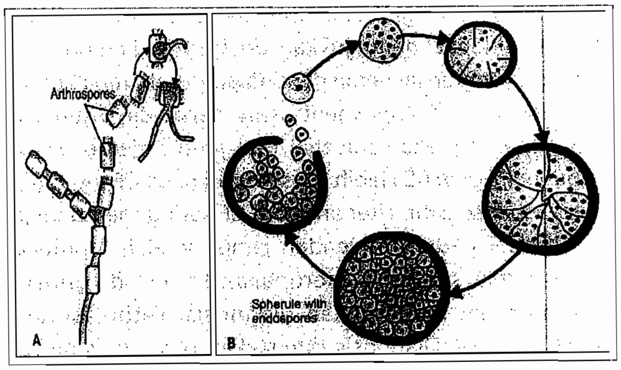
Terapi

Itrakonazol merupakan obat terpilih bagi infeksi histoplasmosis ringan dan sedang, dan amfoterisin B bagi infeksi berat. Flukonazol kurang aktif dan perlu dipertimbangkan penggunaan sebagai lini kedua. Ketokonazol dapat menjadi obat lini kedua karena toksisitasnya yang tinggi daripada itrakonazol.

Histoplasmosis pulmoner asimtomatis tidak memerlukan pengobatan khusus. Tetapi bila gejala muncul dapat diberikan itrakonazol 200 mg per hari selama 6-12 minggu. Pada keadaan *outbrake* atau pada kondisi imunokompromis harus diberikan terapi. Terapi awal diberikan amfoterisin B 0.7-1 mg/kg perhari diikuti itrakonazol oral. Terapi antifungal perlu diberikan bagi histoplasmosis pulmoner kronik. Itrakonazol 200 mg satu atau dua kali sehari untuk 12-24 bulan. Itrakonazol 6-12 bulan di rekomendasikan terhadap pasien mediastinitis granulomatus simtomatis. Bila nodus menyebabkan obstruksi pembedahan diindikasikan.

Semua pasien histoplasmosis diseminata simtomatik perlu mendapatkan terapi antifungal. Pasien dengan infeksi simtomatik ringan-sedang diseminata akut dan histoplasmosis diseminata progresif kronik dapat diberikan itrakonazol 200 mg dua kali sehari. Terapi adekuat bila diberikan 12 bulan. Pasien AIDS perlu terus mendapat terapi itrakonazol 200 mg per hari setelah sebelumnya mendapat itrakonazol dua kali sehari selama 12 minggu.

Pasien imunokompromis dengan infeksi sedang hingga berat harus diberi amfoterisin B 0.7- 1 mg/kg per hari. Kebanyakan pasien dapat diteruskan oral itrakonazol begitu telah membaik.



Gambar 2. Stadium *Coccidioides Immitis* (dikutip dari Levinson)

KOKSIDIOIDOMIKOSIS

Merupakan penyakit jamur sistemik disebabkan Koksidioides Spp. Penyebab *C. Immitis* dan *C. posadasii* merupakan fungi dimorfik yang diklasifikasikan sebagai *ascomisetes* yang homolog gen ribosom. *C. immitis* mempunyai dua bentuk, yang pada sebagian besar media perbenihan tumbuh sebagai bentuk jamur yang putih tetapi pada jaringan tubuh pejamu atau pada keadaan khusus, tumbuh berbentuk sferis tanpa tunas, yaitu bentuk sperula. Setelah infeksi, arthrokonidium membesar, berdiameter 75 mm, berubah menjadi sperula. Pada kondisi matur, sperula berdinding tebal, refraktil ganda, diameter 80 mm. Sperula terbungkus bersama endospora, bila dindingnya pecah akan melepaskan endospora dan kemudian membentuk sperula baru.

C. Immitis menghasilkan koloni seperti kapas. Hifa membentuk rantai artrokonidia, yang mudah terpecah menjadi arthrokonidia individual. Bentuk ini mudah tersebar di udara, sangat resisten terhadap kondisi lingkungan yang buruk. Artrokonidia individual, ukuran 3 x 6 mm, dapat bertahan lama bertahun-tahun, dan sangat infeksius.(Gambar 2)

Epidemiologi

Koksidioides sp. dapat ditemukan di tanah, ditempat-tempat dengan curah hujan yang sedang, suhu udara dingin dan kelembaban yang rendah. Infeksi ini bersifat endemis di daerah terbatas dari Amerika barat daya, Amerika tengah, Amerika selatan. Risiko infeksi pada daerah endemik sekitar 3%, dengan 150.000 infeksi baru setiap tahunnya. Lebih dari 60% infeksi baru terjadi di Arizona.

Patogenesis

Rangkaian artrokonidia yang terbentuk dari hifa bersifat mudah terlepas menjadi artrokonidia tunggal. Bentuk ini mudah tersebar di udara, sangat resisten terhadap kondisi lingkungan yang buruk. Artrokonidia tunggal, ukuran 3 x 6 mm, dapat bertahan lama hingga bertahun-tahun, dan sangat infeksius.

Infeksi pada manusia terjadi akibat inhalasi artrospora yang berasal dari tanah yang terbawa oleh angin. Arthrokonidia yang terhisap tersebut akan masuk ke bronkioli terminal mengawali terjadinya infeksi koksidioida. Inhalasi arthrokonidia menyebabkan infeksi primer yang asimtomatis pada 60 % penderita. Adanya infeksi dapat diketahui dengan terbentuknya presipitin serum dan terjadinya konversi tes kulit menjadi positif dalam waktu 2-4 minggu. Empat puluh persen yang lain menunjukkan simtom infeksi berupa sindroma semacam flu, yaitu batuk, demam, malaise, nyeri sendi, nyeri otot, dan sakit kepala. Kurang lebih 1% penderita mengalami infeksi sistemik berat atau koksidioidomikosis sekunder yang mengancam jiwa. Potensi terjadinya infeksi sistemik ini umumnya dilandasi oleh adanya umur ekstrim, gangguan imunitas *cell mediated*. Laki-laki umumnya lebih rentan daripada wanita, kecuali wanita hamil yang hal ini dipengaruhi oleh efek hormon seks terhadap jamur. Hal ini dimungkinkan karena *C. Immitis* mengandung protein spesifik yang mampu berikatan dengan estrogen serta progesteron yang kemudian menstimulir pertumbuhan jamur. Pada penderita AIDS karena terjadi imunosupresi selular, terganggunya respons imun *cell-mediated*, maka mempunyai potensi besar terinfeksi koksidioidomikosis sistemik. Pada individu yang terserang AIDS, manifestasi koksidioidomikosis merupakan pneumonitis retikulonoduler difusa.

C. immitis memicu reaksi granulomatosa kronik di dalam jaringan tubuh penjamu dengan nekrosis yang disertai proses kaseasi. Lesi pada paru dan kelenjar limfe hiler dapat memperlihatkan kalsifikasinya. Baik antibodi IgM maupun IgG yang bereaksi terhadap *C. immitis* akan ditimbulkan dengan adanya infeksi. Jumlah antibodi IgG yang spesifik merupakan patokan kasar untuk mengukur masa antigen, yaitu intensitas infeksi, dan titer antibodi IgG yang tinggi merupakan tanda prognostik yang jelek. Timbulnya hipersensitivitas lambat terhadap antigen *C. immitis* sering ditemukan diantara bentuk klinis penyakit ini dengan pronosis baik, seperti penyakit pulmoner primer yang sembuh sendiri. Hasil tes kulit yang negatif terhadap antigen *Coccidioides* terdapat pada kurang lebih separuh penderita dan menunjukkan prognosis yang buruk.

Pada pemeriksaan radiologis, infeksi koksidioidomikosis dapat memberikan gambaran adenopati hilus disertai adanya infiltrat pulmoner, gambaran pneumonia, terkadang efusi pleura maupun nodul-nodul atau kavitas.

Selain paru sebagai organ sasaran, infeksi ini juga bisa mengenai organ lain termasuk tulang, kulit, persendian dan selaput otak.

Manifestasi Klinis

Infeksi pulmoner primer yang simtomik manifestasinya adalah febris, batuk, nyeri dada, malaise, kadang-kadang reaksi hipersensitivitas. Foto toraks dapat memperlihatkan infitrat, adenopati hiler, ataupun efusi pleura. Pemeriksaan darah tepi dapat menunjukkan eosinofilia yang ringan. Pembentukan kavitas kronik dengan dinding tipis ditandai gejala batuk atau hemoptisis pada separuh kasus, sebagian pasien lain tetap asimtomatik. Koksidioidomikosis pulmonalis progresif kronik menyebabkan gejala batuk kronik, disertai sputum, febris, dan penurunan berat badan. Pada beberapa kasus akan mengalami reaktivasi, dan penyebarluasan infeksi (diseminasi) setelah beberapa tahun kemudian. Keadaan tersebut terutama jika terdapat penyakit Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, transplantasi ginjal, penyakit AIDS, atau keadaan imunosupresi lainnya. Proses diseminasi tersebut harus dicurigai bila terdapat gejala febris, malaise, limfadenopati hiler atau paratrakeal, kenaikan laju endap darah, dan titer fiksasi komplemen yang tinggi.

Diagnosis

Bila ada kecurigaan infeksi koksidioidomikosis, maka spesimen untuk biakan meliputi sputum, eksudat dari lesi kulit, cairan spinal, urine, biopsi jaringan, dan pus harus diperiksa untuk menemukan *C. Immiti.* Permintaan pemeriksaan laboratorium harus menyebutkan dengan jelas adanya kecurigaan terhadap kemungkinan koksidioidmikosis karena jenis jamur ini harus ditangani dengan ekstra hati-hati untuk mencegah terjadinya infeksi pada petugas laboratorium. Pada biopsi, sporula berukuran kecil, harus dibedakan dengan bentuk tanpa tunas dari *Blastomyces* dan *Cryptococcus,* namun gambaran sperula yang matur merupakan petunjuk diagnosis.

Tes serologi sangat membantu dalam menegakkan diagnosis koksidioidomikosis. Tes aglutinasi lateks dan difusi gel agar merupakan pemeriksaan yang berguna untuk melakukan skrining serum guna menemukan antibodi terhadap jamur, terutama 2-4 minggu setelah infeksi. Tes fiksasi komplemen (CF) dipakai pada pemeriksaan cairan serebrospinal dan untuk memastikan serta mengukur kadar antibodi (IgG) dalam serum yang terdeteksi lewat tes skrining. Jumlah kasus dengan hasil tes fiksasi komplemen positif akan tergantung pada beratnya penyakit dan laboratorium yang mengerjakan tes tersebut. Hasil tes positif setidaknya sering ditemukan diantara pasien-pasien dengan kavitas pulmoner yang soliter atau dengan infeksi paru, sementara pemeriksaan serum dari pasien dengan penyakit diseminata pada lebih dari satu organ tubuh hampir seluruhnya memperlihatkan hasil yang positif. Serokonversi amat membantu dalam menegakkan diagnosis koksidioidomikosis pulmonalis primer tetapi mungkin baru ditemukan 8 minggu setelah paparan. Hasil tes fiksasi komplemen positif pada cairan serebrospinal yang tidak dipekatkan merupakan petunjuk diagnostik untuk meningitis. Kadang-kadang fokus para meningen akan menyebabkan hasil pemeriksaan serologi cairan serebrospinal yang positif. Pada pasien AIDS dengan koksidioidomikosis, pemeriksaan serologi tersebut sering memberi hasil negatif.

Konversi tes kulit dari hasil positif menjadi negatif (indurasi > 5 mm setelah 24 atau 48 jam), dengan koksidiodin dan sferulin 2 jenis antigen jamur yang tersedia dipasaran, terjadi pada hari ketiga hingga ke-21 setelah timbulnya gejala pada koksidioidomikosis pulmonalis primer. Tes kulit juga dapat membantu dalam penelitian epidemiologi, seperti penyelidikan terhadap kelompok kasus atau penentuan daerah endemik.

Terapi

Koksidioidomikosis pulmonalis primer biasanya akan sembuh spontan. Amfoterisin B intravena selama beberapa minggu diberikan bila pasien memperlihatkan kecenderungan ke arah berat atau infeksi primer yang berlarut-larut, dengan harapan mencegah terjadinya penyakit pulmonalis kronik atau diseminata.

Pasien koksidioidomikosis diseminata yang berat atau yang berjalan progesif dengan cepat harus segera dimulai pengobatannya dengan penyuntikan amfoterisin B intravena yang dosisnya 0,5 hingga 0,7 mg/kg BB per hari.

Pasien yang keadaannya membaik setelah penyuntikan amfoterisin B atau memperlihatkan infeksi diseminata yang tidak aktif dapat dilanjutkan ketokonazol, 400 hingga 800 mg/hari, atau itrakonazol, 200 hingga 400 mg/hari. Preparat oral ini berguna untuk tindakan supresi infeksi jangka panjang dan harus dilanjutkan selama beberapa tahun. Untuk pasien meningitis koksidioides, pengobatan biasanya dapat dimulai dengan flukonazol 400mg per hari tetapi pasien tersebut mungkin pula memerlukan pemberian amfoterisin B intratekal. Hidrosefalus merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada meningitis yang tidak terkontrol. Tindakan debridemen lesi tulang atau drainase abses dapat membantu. Reseksi lesi pulmoner yang progesif kronik merupakan tindakan pelengkap kemoterapi kalau infeksi hanya terbatas pada paru dan pada satu lobus. Kavitas berdinding tipis yang tunggal cenderung menutup spontan dan biasanya tidak direseksi.

Infeksi Jamur Oportunistik

Meningkatnya infeksi jamur dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien imunokompromais di rumah sakit. Infeksi jamur oportunistik dapat disebabkan oleh organisme semacam jamur maupun filamen jamur. Penyebab tersering infeksi jamur oportunistik adalah kandidiasis. Spesies kandida merupakan flora normal pada manusia terutama pada saluran cerna maupun saluran urogenital, serta kulit. Infeksi terjadi melalui inhalasi atau inokulasi kulit. Kebanyakan non kandida patogen adalah filamen jamur termasuk genus *Aspergillus* dan klas *Zygomycetes* serta *Cryptococcus neoformans*. Kejadian infeksi ini sering akibat berbagai keadaan yang menginduksi imunosupresan. Pada situasi imunokompromis terjadi penyebar luasan infeksi secara angioinvasi jamur terutama *Aspergillus, Pseudallescheria, Zygomycetes*, dan *Fusarium, C.neoformans*. Berbagai jenis jamur tersebut dapat menyebabkan meningitis dengan atau tanpa melibatkan organ lain.

KANDIDIASIS

Individu dalam posisi imunokompeten umumnya resisten terhadap infeksi jamur, tetapi pada situasi imunokompromis sangat rentan terhadap infeksi jamur.

Candida albicans merupakan penyebab kandidiasis yang paling sering di temukan, namun *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. guilliermondii, C. glabrata, C. krusei* serta beberapa spesies lainnya dapat menyebabkan kandidiasis profundus dan bahkan membawa akibat yang fatal. *C. parapsilosis* sering sebagai penyebab endokarditis. *C. tropicalis* menyebabkan sekitar sepertiga kandidiasis profundus pada pasien neutropenia. Semua spesies kandida yang patogenik untuk manusia juga ditemukan sebagai mikroorganisme komensal pada manusia, khususnya di kulit, dalam mulut, tinja, dan vagina. Spesies ini tumbuh dengan cepat pada suhu 25^0 hingga 37^0C pada media perbenihan sederhana sebagai sel-sel oval dengan pembentukan tunas. Pada media perbenihan yang khusus akan terbentuk hifa atau struktur cabang memanjang yang dinamakan *pseudohifa*. *C. albicans* dapat dikenali secara presumtif dengan kemampuanya untuk membentuk tabung benih (*gemr tubes*) dalam serum atau dengan terbentuknya spora besar-besar berdinding tebal yang dinamakan klamidospora. Identifikasi akhir semua spesies jamur tersebut memerlukan tes biokimiawi.

Patogenesis

Kandidiasis merupakan infeksi jamur sistemik yang paling sering. Respons imun *cell-mediated* terutama sel CD4 penting dalam mengendalikan kandidiasis mukokutan. Neutrofil penting terutama dalam resistensi terhadap kandidiasis sistemik. Kandidiasis sistemik terjadi bila kandida masuk ke dalam aliran darah terutama pada saat ketahanan fagositik host menurun.

Faktor-faktor lokal atau sistemik dapat mempengaruhi invasi *Candida* ke dalam jaringan tubuh. Usia merupakan faktor penting mengingat kolonisasi neonatal sering kali menyebabkan kandidiasis oral (*oral thrush*). Perempuan dengan kehamilan trimester ketiga cenderung untuk mengalami kandidiasis vulvovaginal. Pasien diabetes mellitus, keganasan hematologi, pasien yang mendapatkan antibiotik spektrum luas atau kortikosteroid dosis tinggi rentan terhadap kandidiasis. Kandidiasis oral sering dijumpai kapan saja dalam perjalanan infeksi HIV. Dengan terjadinya penurunan jumlah sel CD4, *esofagitis Candida* juga sering ditemukan. Terganggunya keutuhan kulit atau membran mukosa dapat memberikan jalan ke jaringan tubuh yang lebih dalam. Contohnya adalah perforasi traktus gastrointestinal oleh trauma, pembedahan serta ulserasi peptikum; pemasangan kateter *indwelling* untuk pemberiaan alimentasi intravena (*enternal feeding*), dialisis peritoneal serta drainase traktus urinarius; luka bakar yang berat; dan penyalahgunaan obat bius intravena. Kandidemia merupakan penyebab urutan keenam sepsis akibat penggunaan kateter intravena atau infus.

Spesies *Candida*, kecuali *C. glabrata* tampak dalam jaringan sebagai jamur maupun pseudohifa. Lesi viseral ditandai oleh nekrosis dan respons inflamatorik neutrofilik. Sel neutrofil membunuh sel jamur *Candida* serta merusak segmen pseudohifa secara *in vitro*. Kandidiasis viseral akan menimbulkan komplikasi neutropenia sehingga menunjukkan peranan utama neutrofil dalam mekanisme pertahanan pejamu terhadap jamur ini. Melalui sirkulasi, kadida dapat menimbulkan berbagai infeksi pada ginjal, hepar, menempel pada katup jantung buatan, meningitis, arthritis, endoptalmitis.

Manifestasi Klinis

Kandidiasis kulit dan mukosa sering menyertai berbagai keadaan seperti penyakit AIDS, diabetes, kehamilan, usia ekstrim, trauma. Kandidiasis oral (*oral thrush*) ditemukan sebagai bercak berwarna putih yang konfluen dan melekat pada mukosa oral serta faring, khususnya di dalam mulut dan lidah. Lesi ini biasanya tanpa rasa nyeri tetapi pembentukan fisura pada sudut mulut dapat menimbulkan nyeri. Kandidiasis kulit ditemukan sebagai daerah intertriginosa yang mengalami maserasi serta menjadi merah, paronikia, balanitis, ataupun pruritus ani. Kandidiasis kulit di daerah perineum dan skrotum dapat disertai dengan lesi pustuler yang diskrit pada permukaan dalam paha. Kandidiasis mukokutaneus kronik atau kandidiasis granulomatosa secara khas ditemukan sebagai lesi kulit sirkumskripta yang mengalami hiperkeratosis, kuku jari yang mengalami distrofi serta hancur, alopesia parsial di daerah lesi pada kulit kepala, dan kandidiasis oral serta vagina. Gejala lainnya mencakup epidermofitosis kronik, displasia gigi, dan hipofungsi kelenjar paratiroid, adrenal, serta tiroid. Kandidiasis vulvaginalis menyebabkan gejala pruritus, terkadang nyeri pada saat hubungan sek atau buang air kecil. Pemeriksaan dengan speculum memperlihatkan mukosa yang mengalami inflamasi dan eksudat encer yang sering dengan cairan bewarna putih.

Ulserasi kecil, dangkal, soliter hingga multipel akibat *Candida* dapat terlihat dalam esophagus cenderung terdapat pada bagian sepertiga distal dan dapat menyebabkan keluhan disfagia atau nyeri subternal. Lesi lainnya seperti itu cenderung bersifat asimtomatik tetapi mempunyai arti yang penting pada pasien leukemia sebagai *port d'entre* untuk kandidiasis diseminata. Dalam traktus urinarius, lesi yang paling sering ditemukan dapat berupa abses renal atau kandidiasis kandung kemih. Invasi ke dalam kandung kemih biasanya terjadi setelah tindakan kateterisasi. Atau instrumentasi pada penderita diabetes atau pada pasien yang mendapatkan antibiotik berspektrum luas. Lesi umumnya asimtomatik dan benigna. Invasi retrograd ke dalam pelvis renalis menyebabkan nekrosis papilla renal.

Penyebar luasan kandida secara hematogen ditemukan dengan gejala demam tinggi. Dapat timbul abses di retina, perlahan-lahan abses ini meluas ke dalam vitreus. Pasien dapat mengeluh nyeri orbital, penglihatan yang kabur, skotoma, atau opasitas yang melayang-layang dan menghalangi lapangan penglihatan. Kandidiasis pulmonalis hampir selalu terjadi secara hematogen dan terlihat pada foto toraks, bila abses tersebut cukup banyak untuk menimbulkan infiltrat noduler yang samar-samar atau difus. Kandidiasis pada endokard atau di sekitar prostesa intrakardial menyerupai infeksi bakteri pada tempat-tempat ini. Meningitis atau artritis kandida kronik dapat terjadi akibat penyakit diseminata atau penyisipan prostesa dalam hal artritis atau infeksi pintas ventrikuloperitoneal. Manifestasi fokal penyakit diseminata yang jarang dijumpai mencakup osteomiolitis, lesi kulit yang pustuler, miositis, dan abses serebri.

Diagnosis

Diagnosis laboratorik dapat dilakukan melalui pemeriksaan spesimen, pemeriksaan mikroskopis, biakan, dan serologi.

Gambaran psedohifa pada sediaan apus, dikonfirmasi lewat pemeriksaan kultur merupakan pilihan untuk menegakkan diagnosis kandidiasis superficial. Kerokan untuk pembuatan sediaan apus dapat di lakukan pada kulit, kuku, dan mukosa oral serta vaginal. Diagnosis pada lesi kandida yang lebih dalam lagi dapat dilakukan dengan pemeriksaan histologi terhadap sayatan spesimen hasil biopsi atau dengan pemeriksaan kultur cairan serebrospinal, darah, cairan sendi, atau spesimen bedah. Pemeriksaan kultur darah sangat berguna untuk endokarditis kandidiasis dan sepsis. Pemeriksan ini sering tidak memberikan hasil yang positif pada bentuk penyakit diseminata lainnya.

Terapi

Kandidiasis oral dan kandidiasis mukokutan dapat diobati dengan nistatin topikal, gentian violet, ketokonazol, maupun flukonazol. Terapi kandidiasis kulit pada daerah yang mengalami maserasi, memperlihatkan respons terhadap upaya untuk mengurangi kelembaban kulit dan iritasi dengan pemakaian preparat antifungus yang dioleskan secara topikal dalam bahan dasar nonoklusif. Serbuk nistatin atau krem yang mengandung preparat siklopiroks atau azol cukup berkasiat. Klotrimazol, mikonazol, ekonazol, ketonazol, sulkonazol, dan oksikonazol tersedia dalam bentuk krem atau losion. Vulvovaginitis *Candida* memberikan respons yang lebih baik terhadap golongan azol daripada terhadap preparat supositoria nistatin. Di antara formula vaginal klotrimazol, mikazol, tikonazol, butakonazol, dam terkonazol hanya terdapat sedikit perbedaan pada khasiatnya. Pengobatan sistemik terhadap vulvovaginitis *Candida* dengan menggunakan ketokonazol atau flukonazol lebih mudah dilakukan daripada pengobatan topikal, tetapi potensi preparat tersebut untuk menimbulkan efek merugikan yang lebih besar. Preparat troches klotrimazol yang dapat diberikan lima kali sehari lebih efektif untuk mengatasi kandidiasis oral dan esophagus dibandingkan suspensi nistatin. Ketokonazol dengan dosis 200 hingga 400 mg per hari juga berkhasiat untuk esofagitis *Candida* tapi banyak pasien yang kurang dapat menyerap obat tersebut dengan baik karena mendapatkan preparat antagonis reseptor H-2 atau karena menderita penyakit AIDS. Pada pasien penyakit AIDS, flukonazol dengan dosis 100 hingga 200 mg per hari merupakan preparat yang paling efektif untuk mengatasi kandidiasis oral dan esofagus.

Kalau gejala esofagus yang terjadi sangat menonjol atau pada kandidiasis sistemik, pemberian amfoterisin B intravena dengan dosis 0,3 mg/kg BB per hari selama 5 hingga 10 hari dapat bermanfaat. Kandidiasis kandung kemih akan memperlihatkan respons terhadap tindakan irigasi dengan larutan amfoterisin B, 50 g/mL, selama 5 hari. Jika tidak ada kateter kandung kemih, preparat oral flukonazol dapat digunakan untuk mengendalikan kandiduria. Ketokozanol dengan dosis dewasa 200 mg per hari kemungkinan merupakan obat pilihan untuk kandidiasis mukokutaneus yang kronik.

Amfoterisin B intravena merupakan obat pilihan pada kandidiasis diseminata, dosis 0,4 hingga 0,5 mg/kg BB per hari. *Candida* yang diisolasi dari pemeriksaan kultur darah yang diambil dengan benar harus dianggap signifikan; hasil positif- palsu yang sejati jarang terdapat. Semua pasien dengan *Candida* yang dikultur dari darah perifer harus mendapatkan amfoterisi B intravena untuk mengatasi infeksi yang akut dan mencegah sekuele lanjut. Pada pasien tanpa neutropenia, endokarditis, atau fokus infeksi yang dalam lainnya, pengobatan selama 2 minggu sering sudah memadai. Pemeriksaan funduskopi lewat pupil yang dilatasi sangat bermanfaat untuk mendeteksi endoptalmitis sebelum kehilangan penglihatan permanen terjadi.

Kesulitan sering didapatkan terutama dalam menentukan diagnosis awal dari kandidiasis sistemik karena gejala klinis kurang spesifik, biakan sering negatif. Penelitian terhadap resipien cangkok sumsum tulang, terapi profilaksis setiap hari dengan flukonazol, 400mg, akan menurunkan jumlah kasus kandidiasis profundus. Flukonazol juga dapat digunakan untuk melengkapi pengobatan kandidiasis diseminata kronik, terutama bila amfoterisin B diberikan sampai pasien tidak lagi memperlihatkan neutropenia.

REFERENSI

Abbas AK, Lichtman AH . Effector Mechanisms of Cell-Mediated Immunity. In: Cellular and Molecular Immunology Fifth edition. International edition. China. 2005.p.298-317.

Bennett JE. Diagnosis and Treatment of Fungal Infections. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol.1. 16 th Edition. Editors: Kasper DL, Fauci AS, Longo D, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2005.p.1176-88.

Burik JV, Myerson D, Schreckhise RW, Bowden RA (1998). Panfungal PCR Assay for Detection of Fungal Infection in Human Blood Specimens. Journal of Clinical Microbiology 36, 1169-75.

Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang CP. Pulmonary Fungal Infection: Emphasis on Microbiological Spectra, Patient Outcome, and Prognostic Factors. Chest 2005; 120, 177-84.

Digby J, Kalbfleisch J, Glen A, Larsen A, Browder W, Williams D (2003). Serum Glucan Levels Are Not Specific for Presence of Fungal Infections in Intensive Care Unit Patients. Clinical and Diagnostic Lboratory Immunology 10, 882-5.

Findik D . Nosocomial Fungal Infections in a Teaching Hospital in Turkey: Identification of the Pathogens and Their Antifungal Susceptibility Patters. Turk J Med Sci 2002;32-35

Galgiani JN . Coccidioidomycosis. In: Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Editors: Goldman L, Ausiello D.Philadelphia: 2004.p.2046-47.

Jawetz, Melnick, Adelberg's. Medical Mycology.In: Medical Microbiology.Editors: Brooks GF, Butel JS, Morse SA. McGraw-Hill Companies Inc.2005.p. 313-352.

Kauffman CA. Introduction to the Mycosis. In: Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Editors: Goldman L, Ausiello D.Philadelphia: 2004.p. 2042-43.

Kauffman CA . Histoplasmosis. In: Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Editors: Goldman L, Ausiello D.Philadelphia: 2004.p.2043-45.

Kauffman CA. Candidiasis. In: Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Editors: Goldman L, Ausiello D. Philadelphia, 2004.p.2053-56.

Kresno SB . Respons Imun Terhadap Infeksi Jamur. Dalam: Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium. FKUI, Jakarta:200.p. 181-2.

Levinson W, Jawetz E . Mycology. In: Medical Microbiology and Immunology. Seventh Edition. Editors: Levinson W, Jawetz E. International Edition. Singapore, 2003.p.299-313.

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filter SG, Pappas PG, Dismekes WE, Edwards JE. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. Clinl Infectious Diss 2000;30: 662-78.

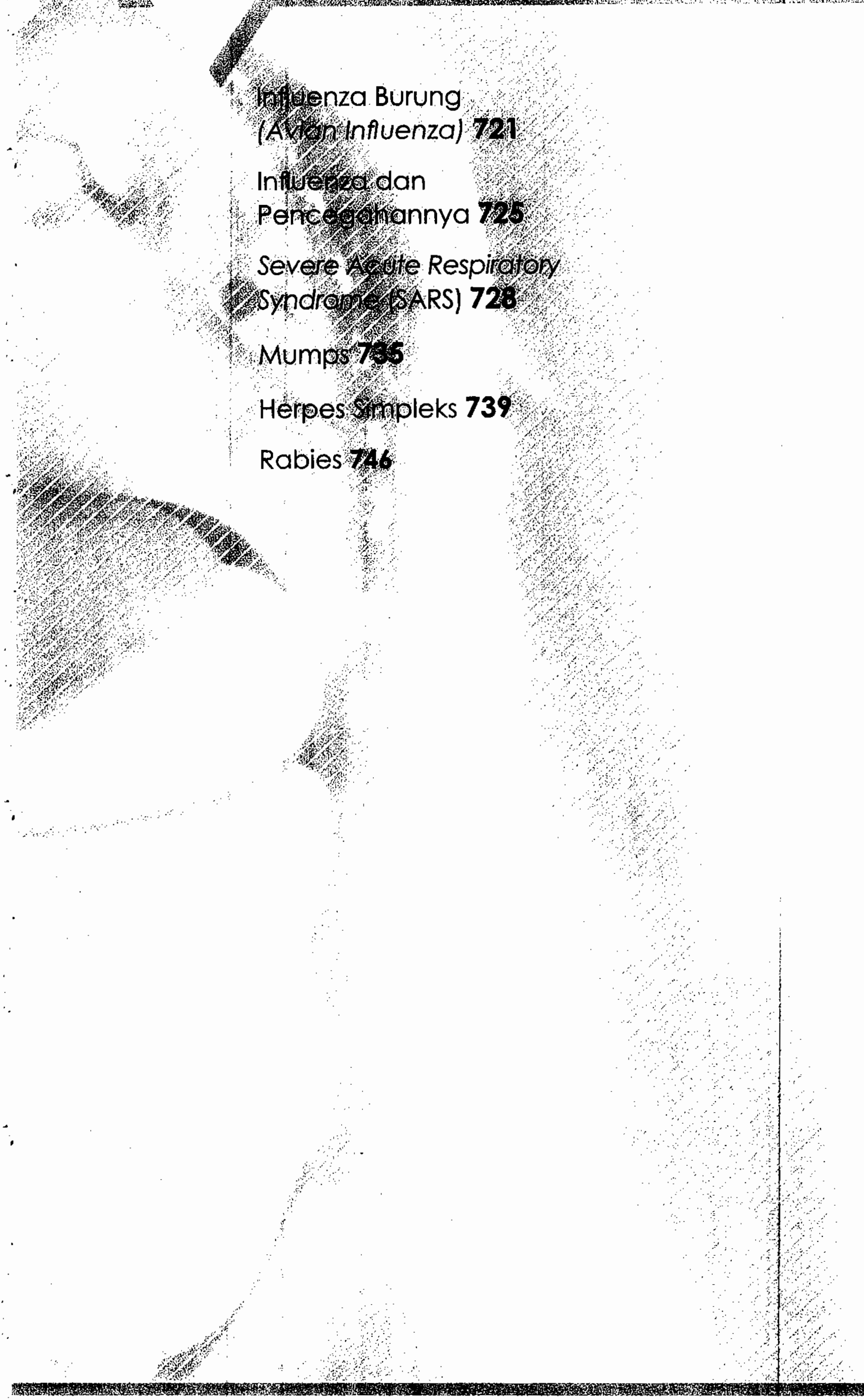
Sobel JD. Practice Guidelines for the Treatment of Fungal Infections. Clin Infectious Dis 2000;30:652.

Spicer WJ. Fungi. In: Clinical Bacteriology, Mycology and Parasitology. Melbourne:, 2000.p.62-70

Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johson P, Loyd J, Kauffman C . Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis. Clin Infectious Dis 2000); 0:688-95.

BAB 9

VIROLOGI



Influenza Burung
(Avian Influenza) **721**

Influenza dan
Pencegahannya **725**

*Severe Acute Respiratory
Syndrome* (SARS) **728**

Mumps **735**

Herpes Simpleks **739**

Rabies **746**

96

INFLUENZA BURUNG (*AVIAN INFLUENZA*)

Leonard Nainggolan, Cleopas Martin Rumende, Herdiman T. Pohan

PENDAHULUAN

Influenza burung, atau *avian influenza,* merupakan penyakit infeksi akibat virus influenza tipe A yang biasa mengenai unggas. Virus influenza sendiri termasuk dalam famili *orthomyxoviruses* yang terdiri dari 3 tipe yaitu A, B, dan C. Virus influenza tipe B dan C dapat menyebabkan penyakit pada manusia dengan gejala yang ringan dan tidak fatal sehingga tidak terlalu menjadi masalah. Virus influenza A dibedakan menjadi banyak subtipe berdasarkan petanda berupa tonjolan protein pada permukaan sel virus. Ada 2 protein petanda virus influenza A yaitu protein hemaglutinin dilambangkan dengan H dan protein neuraminidase dilambangkan dengan N. Ada 15 macam protein H, H1 hingga H15, sedangkan N terdiri dari sembilan macam, N1 hingga N9. Kombinasi dari kedua protein ini bisa menghasilkan banyak sekali varian subtype dari virus *influenza* tipe A.

Semua subtipe dari virus influenza A ini dapat menginfeksi burung unggas yang merupakan pejamu alaminya, sehingga virus influenza tipe A disebut juga sebagai *influenza* burung atau avian influenza. Di lain pihak, tidak semua subtipe virus influenza tipe A menyerang manusia. Subtipe yang lazim dijumpai pada manusia adalah dari kelompok H1, H2, H3, serta N1 dan N2 dan disebut sebagai *human influenza.* Penyebab kehebohan avian influenza atau flu burung ini adalah virus influenza A subtipe H5N1 yang secara ringkas disebut virus H5N1. Untuk selanjutnya yang dimaksud virus avian influenza adalah virus A (H5N1) ini. Virus avian influenza ini digolongkan dalam *Highly Pathogenic Avian Influenza* (HPAI).

SIFAT-SIFAT VIRUS INFLUENZA

Virus influenza pada unggas mempunyai sifat dapat bertahan hidup di air sampai 4 hari pada suhu 22°C dan lebih dari 30 hari pada suhu 0°C. Di dalam tinja unggas dan dalam tubuh unggas sakit dapat hidup lama, tetapi mati pada pemanasan 60°C selama 30 menit atau 56°C selama 3 jam dan pemanasan 80°C selama 1 menit. Virus akan mati dengan deterjen, disinfektan misalnya formalin, cairan yang mengandung iodin dan alkohol 70%.

Salah satu ciri yang penting dari virus influenza adalah kemampuannya untuk mengubah antigen permukaannya (H dan N) baik secara cepat/ mendadak maupun lambat (bertahun-tahun). Peristiwa terjadinya perubahan besar dari struktur antigen permukaan yang terjadi secara singkat disebut *antigenic shift.* Bila perubahan antigen permukaan yang terjadi hanya sedikit, disebut *antigenic drift. Antigenic shift* hanya terjadi pada virus influenza A sedangkan *antigenic drift* terjadi pada virus influenza B, sedangkan virus influenza C relatif stabil. Teori yang mendasari terjadinya *antigenic shift* adalah adanya penyusunan kembali gen-gen pada H dan N diantara *human* dan *avian influenza viruses* melalui perantara host ketiga. Satu hal yang perlu diperhatikan bahwa adanya proses *antigenic shift* akan memungkinkan terbentuknya virus baru yang lebih ganas, sehingga keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya infeksi sistemik yang berat karena sistem imun host baik seluler maupun humoral belum sempat terbentuk.

Sejak dulu diduga kondisi yang memudahkan terjadinya *antigenic shift* adalah adanya penduduk yang bermukim di dekat daerah peternakan unggas dan babi. Karena babi bersifat rentan terhadap infeksi baik oleh *avian* maupun *human virus* maka hewan tersebut dapat berperan sebagai lahan pencampur (*mixing vessel*) untuk penyusunan kembali gen-gen yang berasal dari kedua virus tersebut, sehingga menyebabkan terbentuknya subtipe virus yang baru. Akhir-akhir ini diketahui adanya kemungkinan mekanisme sekunder untuk terjadinya perubahan ini. Bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa setidak-tidaknya ada beberapa dari 15 subtipe virus influenza yang terdapat pada populasi burung di mana manusia dapat berfungsi sebagai lahan pencampur. Bukti yang nyata akan peristiwa ini adalah terjadinya pandemi pada tahun 1957 oleh subtipe virus H2N2, dan tahun 1968 oleh pandemi virus H3N2.

PENULARAN KE MANUSIA

Di Indonesia telah ditemukan kasus flu burung pada manusia, dengan demikian Indonesia merupakan negara ke lima di Asia setelah Hongkong, Thailand, Vietnam dan Kamboja yang terkena flu burung pada manusia.

Hingga 5 Agustus 2005, WHO melaporkan 112 kasus A (H5N1) pada manusia yang terbukti secara pemeriksaan mikrobiologi berupa biakan atau PCR. Kasus terbanyak dari Vietnam, disusul Thailand, Kamboja, dan terakhir dari Indonesia.

Sebagian besar kasus konfirmasi WHO di atas, sebelumnya mempunyai riwayat kontak yang jelas dengan unggas atau produk unggas. Disimpulkan sementara bahwa jalur paling mungkin terjadinya infeksi *avian influenza* pada manusia adalah dari unggas ke manusia. Mengenai penularan dari manusia ke manusia masih mungkin didasarkan adanya laporan 3 kasus konfirmasi *avian influenza* pada satu keluarga Thailand. Hanya 1 kasus yang mempunyai riwayat kontak dengan unggas yaitu mengubur ayam mati. Dua kasus lainnya sama sekali tidak mempunyai riwayat kontak dengan unggas, namun hanya berhubungan dengan kasus pertama.

Hingga Agustus 2005, sudah jutaan ternak mati akibat *avian influenza*. Sudah terjadi ribuan kontak antar petugas peternak dengan unggas yang terkena wabah. Ternyata kasus *avian influenza* pada manusia yang terkonfirmasi hanya sedikit di atas seratus. Dengan demikian walau terbukti adanya penularan dari unggas ke manusia, proses ini tidak terjadi dengan mudah. Terlebih lagi penularan antar manusia, kemungkinan terjadinya lebih kecil lagi.

PATOGENESIS

Penyebaran virus *Avian Influenza* (AI) terjadi melalui udara (*droplet infection*) di mana virus dapat tertanam pada membran mukosa yang melapisi saluran napas atau langsung memasuki alveoli (tergantung dari ukuran *droplet*). Virus yang tertanam pada membran mukosa akan terpajan mukoprotein yang mengandung asam sialat yang dapat mengikat virus. Reseptor spesifik yang dapat berikatan dengan virus influenza berkaitan dengan spesies darimana virus berasal. Virus *avian influenza* manusia (*Human influenza viruses*) dapat berikatan dengan *alpha* 2,6 *sialiloligosakarida* yang berasal dari membran sel di mana didapatkan residu asam sialat yang dapat berikatan dengan residu galaktosa melalui ikatan 2,6 *linkage*. Virus AI dapat berikatan dengan membran sel mukosa melalui ikatan yang berbeda yaitu ikatan 2,3 *linkage*. Adanya perbedaan pada reseptor yang terdapat pada membran mukosa diduga sebagai penyebab mengapa virus AI tidak dapat mengadakan replikasi secara efisien pada manusia. Mukoprotein yang mengandung reseptor ini akan mengikat virus sehingga perlekatan virus dengan sel epitel saluran napas dapat dicegah. Tetapi virus yang mengandung protein *neuraminidase* pada permukaannya dapat memecah ikatan tersebut. Virus selanjutnya akan melekat pada epitel permukaan saluran napas untuk kemudian bereplikasi di dalam sel tersebut. Replikasi virus terjadi selama 4-6 jam sehingga dalam waktu singkat virus dapat menyebar ke sel-sel didekatnya. Masa inkubasi virus 18 jam sampai 4 hari, lokasi utama dari infeksi yaitu pada sel-sel kolumnar yang bersilia. Sel-sel yang terinfeksi akan membengkak dan intinya mengkerut dan kemudian mengalami piknosis. Bersamaan dengan terjadinya disintegrasi dan hilangnya silia selanjutnya akan terbentuk badan inklusi.

MANIFESTASI KLINIS *AVIAN INFLUENZA*

Masa inkubasi *avian influenza* sangat pendek yaitu 3 hari, dengan rentang 2-4 hari. Manifestasi klinis *avian influenza* pada manusia terutama terjadi di sistem respiratorik mulai dari yang ringan sampai berat. Manisfestasi klinis *avian influenza* secara umum sama dengan gejala ILI (*Influenza Like Illness*), yaitu batuk, pilek, dan demam. Demam biasanya cukup tinggi yaitu >38°C. Gejala lain berupa sefalgia, nyeri tenggorokan, mialgia, dan malaise.

Adapun keluhan gastro-intestinal berupa diare dan keluhan lain berupa konjungtivitis. Spektrum klinis bisa sangat bervariasi, mulai dari asimtomatik, flu ringan hingga berat, pneumonia, dan banyak yang berakhir dengan ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). Perjalanan klinis avian influenza umumnya berlangsung sangat progresif dan fatal, sehingga sebelum sempat terfikir tentang *avian influenza*, pasien sudah meninggal. Mortalitas penyakit ini hingga laporan terakhir sekitar 50%.

Kelainan laboratorium hematologi yang hampir selalu dijumpai adalah lekopenia, limfopenia dan trombositopenia. Cukup banyak kasus yang mengalami gangguan ginjal berupa peningkatan ureum dan kreatinin. Kelainan gambaran radiologis toraks berlangsung sangat progresif dan sesuai dengan manifestasi klinisnya namun tidak ada gambaran yang khas. Kelainan foto toraks bisa berupa infiltrat bilateral luas infiltrat difus, multilokal, atau tersebar (*patchy*); atau dapat berupa kolaps lobar.

PEMERIKSAAN PENUNJANG DIAGNOSTIK

Diagnostik

Uji Konfirmasi :

- kultur dan identifikasi virus H5N1.
- uji *Real Time Nested* PCR (*Polymerase Chain Reaction*) untuk H5.
- uji Serologi :
  - *imunofluorescence (IFA) test* : ditemukan antigen positif dengan menggunakan antibodi monoklonal Influenza A H5N1.
  - uji netralisasi : didapatkan kenaikan titer antibodi spesifik influenza A/H5N1 sebanyak 4 kali dalam *paired* serum dengan uji netralisasi.
  - uji Penapisan : a). *Rapid Test* untuk mendeteksi Influenza A.b).*HI Test* dengan darah kuda untuk mendeteksi H5N1. c). *Enzyme Immunoassay (ELISA)* untuk mendeteksi H5N1.

Pemeriksaan Lain

Hematologi : Hemoglobin, leukosit, trombosit, hitung jenis leukosit, total limfosit. Umumnya ditemukan leukopeni, limfositopeni atau limfositosis relatif dan trombositopeni.

Kimia : Albumin/globulin, SGOT/SGPT, ureum, kreatinin, kreatin kinase, analisa gas darah. Umumnya dijumpai penurunan albumin, peningkatan SGOT/SGPT, peningkatan ureum dan kreatinin, peningkatan kreatin kinase, analisa gas darah dapat normal atau abnormal. Kelainan laboratorium sesuai dengan perjalanan penyakit dan komplikasi yang ditemukan.

Pemeriksaan radiologi : Pemeriksaan foto toraks PA dan lateral (bila diperlukan). Dapat ditemukan gambaran infiltrat di paru yang menunjukkan bahwa kasus ini adalah pneumonia.

DEFINISI KASUS

Departemen Kesehatan RI membuat kriteria diagnosis flu burung sebagai berikut:

Pasien Dalam Observasi

Seseorang yang menderita demam/panas > 38° C disertai satu atau lebih gejala di bawah ini : a). batuk, b). sakit tenggorokan, c).pilek, d). napas pendek/sesak napas (pneumonia) di mana belum jelas ada atau tidaknya kontak dengan unggas sakit/mati mendadak yang belum diketahui penyebabnya dan produk mentahnya.

Pasien masih dalam observasi klinis, epidemiologis dan pemeriksaan laboratorium.

Kasus Suspek AI H5 N1 (*Under Investigation* atau Dalam Pengawasan)

Seseorang yang menderita demam/panas ± 38° C disertai satu atau lebih gejala di bawah ini : a). batuk, b). sakit tenggorokan, c). pilek, d). napas pendek/sesak napas, e).pneumonia, dan diikuti satu atau lebih keadaan di bawah ini: 1). pernah kontak dengan unggas (ayam, itik, burung) sakit/mati mendadak yang belum diketahui penyebabnya dan produk mentahnya dalam 7 hari terakhir sebelum timbul gejala di atas; 2). pernah tinggal di daerah yang terdapat kematian unggas yang tidak biasa dalam 14 hari terakhir sebelum timbul gejala di atas; 3). pernah kontak dengan penderita AI konfirmasi dalam 7 hari terakhir sebelum timbul gejala di atas; 4). pernah kontak dengan spesimen AI H5N1 dalam 7 hari terakhir sebelum timbul gejala di atas (bekerja di laboratorium untuk AI); 5). ditemukan lekopeni < 3000/µl; 6). ditemukan adanya titer antibodi terhadap H5 dengan pemeriksaan HI test menggunakan eritrosit kuda atau tes ELISA untuk influenza A tanpa subtipe.

Atau

Kematian akibat *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan satu atau lebih keadaan di bawah ini :

- Lekopenia atau limfopenia (Relatif/ hitung jenis) dengan atau tanpa trombositopenia (trombosit < 150.000)
- Foto toraks menggambarkan pneumonia atipikal atau infiltrat di kedua sisi paru yang makin meluas pada serial.

Kasus Probable AI H5N1

Kriteria kasus suspek ditambah dengan satu atau lebih keadaan di bawah ini:

- Ditemukan adanya kenaikan titer antibodi minimum 4 kali terhadap H5 dengan pemeriksaan HI test menggunakan eritrosit kuda atau *ELISA Test*.
- Hasil laboratorium terbatas untuk Influenza H5 (dideteksi antibodi spesifik H5 dalam spesimen serum tunggal) menggunakan neutralisasi tes. (Dikirim ke laboratorium rujukan).
- Dalam waktu singkat menjadi pneumonia berat/gagal napas/meninggal dan terbukti tidak ada penyebab lain.

Kasus Konfirmasi Influenza A/H5N1

Kasus suspek atau probabel dengan satu atau lebih keadaan di bawah ini:

- Kultur virus positif Influenza A/H5N1.
- PCR positif Influenza A/H5N1.
- Pada *Imunofluorescence* (IFA) test ditemukan antigen positif dengan menggunakan antibodi monoklonal Influenza A H5N1.
- Kenaikan titer antibodi spesifik Influenza A/H5N1

sebanyak 4 kali dalam *paired* serum dengan uji netralisasi.

KELOMPOK RISIKO TINGGI

Kelompok yang perlu diwaspadai dan berisiko tinggi terinfeksi flu burung adalah :

- Pekerja peternakan/pemrosesan unggas (termasuk dokter hewan/Ir. Perternakan).
- Pekerja laboratorium yang memproses sampel pasien/ unggas terjangkit.
- Pengunjung perternakan/pemrosesan unggas (1 minggu terakhir).
- Pernah kontak dengan unggas (ayam, itik, burung) sakit/mati mendadak yang belum diketahui penyebabnya dan atau babi serta produk mentahnya dalam 7 hari terakhir.
- Pernah kontak dengan penderita AI konfirmasi dalam 7 hari terakhir.

Kriteria Rawat

- Suspek flu burung dengan gejala klinis berat yaitu : 1). sesak napas dengan frekuensi napas > 30 kali/menit, 2). Nadi ≥ 100 kali/menit, 3). Ada gangguan kesadaran, 4). Kondisi umum lemah.
- Suspek dengan leukopeni.
- Suspek dengan gambaran radiologi pneumoni.
- Kasus *probable* dan *confirm.*

PENATALAKSANAAN

Prinsip penatalaksanaan *avian influenza* adalah : istirahat, peningkatan daya tahan tubuh, pengobatan antiviral, pengobatan antibiotik, perawatan respirasi, anti inflamasi, imunomodulators.

Mengenai antiviral maka antiviral sebaiknya diberikan pada awal infeksi yakni pada 48 jam pertama. Adapun pilihan obat:

1. penghambat M2: a). Amantadin (symadine), b). Rimantidin (flu-madine). Dengan dosis 2x/hari 100 mg atau 5 mg/kgBB selama 3-5 hari
2. penghambatan neuramidase (WHO): a). Zanamivir (relenza), b). Oseltamivir (tami-flu). Dengan dosis 2 x 75 mg selama 1 minggu

Departemen Kesehatan RI dalam pedomannya memberikan petunjuk sebagai berikut :

- pada kasus suspek flu burung diberikan Oseltamivir 2 x 75mg 5 hari, simptomatik dan antibiotik jika ada indikasi.
- pada kasus probable flu burung diberikan Oseltamivir 2 x 75 mg selama 5 hari, antibiotik spektrum luas yang mencakup kuman tipik dan atipikal, dan steroid jika perlu seperti pada kasus pneumonia berat, ARDS. *Respiratory Care* di ICU sesuai indikasi.

Sebagai profilaksis, bagi mereka yang berisiko tinggi, digunakan oseltamivir dengan dosis 75 mg sekali sehari selama lebih dari 7 hari (hingga 6 minggu).

REFERENSI

Danzig L, Fukuda K. Influenza. Current Diagnosis & Treatment in infectious disease. Toronto : Mc Graw-Hill; 2001.p. 380-7.

Departemen Kesehatan RI. Pedoman tatalaksana klinis flu burung di sarana pelayanan kesehatan. Jakarta, 2005.

Dolin R. Influnza. Harrison's principles of Internal Medicine; 16th ed. Toronto : Mc Graw-Hill; 2005.p. 1066-77.

WHO. Avian influenza frequently asked questions, revised 5 December 2005. Available from htt://www.cdc.gov (cited December, 12 2005).

Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic treat posed by avian influenza A viruses. Clin Microbiol Rev 2001;14(1):129-47.

Hayden FG. Influenza. Cecil textbook of Medicine; 22nd ed. Toronto : Saunders; 1974-78.

Madigan MT. Respiratory Infection : Viral. Biology of Microorganisms; 8th ed. Toronto : Prentice Hall; 1997. p.940-44.

Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med 2005:353(13):1363-73.

Patu HI. Prosedur tetap penanganan penderita flu burung. Buku Proceeding Seminar Nasional: Perspektif Global Antisipasi Pandemi Flu Burung. Jakarta; December 9, 2005.

The writing committee of the WHO consultation on human influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infections in human. N Engl J Med 2005:353(13);1374-85.

Tortora GJ. Influenza (Flu). Microbiology. Amsterdam: Addison Wesley Longman,Inc, 1998; 646-48.

Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SC, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-toperson transmission of avian influenza A (H5N1). N eng J Med 2005:352(4);333-40.

97

INFLUENZA DAN PENCEGAHANNYA

R.H.H. Nelwan

PENDAHULUAN

Influenza merupakan suatu penyakit infeksi akut saluran pernapasan terutama ditandai oleh demam, gigil, sakit otot, sakit kepala dan sering disertai pilek, sakit tenggorok dan batuk non produktif. Lama sakit berlangsung antara 2-7 hari dan biasanya sembuh sendiri.

EPIDEMIOLOGI

Influenza merupakan penyakit yang dapat menjalar dengan cepat di lingkungan masyarakat. Walaupun ringan, penyakit ini tetap berbahaya untuk mereka yang berusia sangat muda dan orang dewasa dengan fungsi kardiopulmoner yang terbatas. Juga pasien yang berusia lanjut dengan penyakit ginjal kronik atau gangguan metabolik endokrin dapat meninggal akibat penyakit yang dikenal sebagai tidak berbahaya ini. Salah satu komplikasi yang serius adalah pneumonia bakterial. Serangan penyakit ini tercatat paling tinggi pada musim dingin di negara beriklim dingin dan pada waktu musim hujan di negara tropik.

Pada saat ini sudah diketahui bahwa pada umumnya dunia dilanda pandemi oleh influenza 2-3 tahun sekali. Jumlah kematian pada pandemi ini dapat mencapai puluhan ribu orang dan jauh lebih tinggi daripada angka-angka pada keadaan non epidemik.

Reservoir penyakit influenza adalah manusia sendiri. Diduga bahwa *reservoir* hewan seperti babi, kuda dan unggas memegang peran penting sebagai penyebab terjadinya strain virus influenza yang baru, karena terjadinya rekombinasi gen dengan *strain-strain* virus influenza yang berasal dari manusia. Bebek pada saat ini sudah dipastikan dapat dihinggapi oleh semua serotipe utama virus influenza A yang total berjumlah 30 buah serotipe (Tabel 1). Penyebaran penyakit ini adalah melalui media tetesan air (*droplet*), pada waktu batuk dan melalui partikel yang berasal dari sekret hidung atau tenggorok yang melayang di udara (*airborne*) terutama di ruangan-ruangan yang tertutup dan sesak dipenuhi manusia.

Tabel 1. Strategi Penanggulangan Avian Influenza

1. Isolasi lokasi peternakan tertular
2. Dekontaminasi kandang/ peralatan
3. Vaksinasi hewan sehat
4. Depopulasi unggas/pemusnahan
5. Surveillans dan penelusuran
6. Penanganan ketat lalu lintas unggas hidup
7. Prosedur disposal di bawah pengawasan
8. Meningkatkan kesadaran masyarakat

Sumber: Pedoman Penyuluhan dan Pemberantasan PMH DEPTAN RI 2005: 42-49

ETIOLOGI

Pada saat ini dikenal 3 tipe virus influenza yakni A, B, dan C. Ketiga tipe ini dapat dibedakan dengan *complement fixation test*. Tipe B biasanya hanya menyebabkan penyakit yang lebih ringan daripada tipe A dan kadang-kadang saja sampai mengakibatkan epidemi. Tipe C adalah tipe yang diragukan patogenitasnya untuk manusia, mungkin hanya menyebabkan gangguan ringan saja. Virus penyebab influenza merupakan suatu *orthomyxovirus* golongan RNA dan berdasarkan namanya sudah jelas bahwa virus ini mempunyai afinitas untuk *myxo* atau musin.

Struktur antigenik virus influenza meliputi antara lain 3 bagian utama berupa: antigen S (atau *soluble antigen*), hemaglutinin dan neuramidase. Antigen S yang merupakan suatu inti partikel virus yang terdiri atas ribonukleoprotein. Antigen ini spesifik untuk masing-masing tipe. Hemaglutinin menonjol keluar dari selubung virus dan memegang peran pada imunitas terhadap virus. Neuramidase juga menonjol keluar dari selubung virus dan hanya memegang peran yang minim pada imunitas. Selubung inti virus berlapis matriks protein sebelah dalam dan membran lemak di sebelah luarnya. Berbagai subtipe virus influenza A dapat dilihat di tabel 1 beserta hospes alamiahnya.

PATOGENESIS

Transmisi virus influenza lewat partikel udara dan lokalisasinya di traktus respiratorius. Penularan bergantung pada ukuran partikel (droplet) yang membawa virus tersebut masuk ke dalam saluran napas. Pada dosis infeksius 10 virus/droplet, 50% orang-orang yang terserang dosis ini akan menderita influenza. Virus akan melekat pada epitel sel di hidung dan bronkus.

Setelah virus berhasil menerobos masuk ke dalam sel, dalam beberapa jam sudah mengalami replikasi. Partikel-partikel virus baru ini kemudian akan menggabungkan diri dekat permukaan sel, dan langsung dapat meninggalkan sel untuk pindah ke sel lain. Virus influenza dapat mengakibatkan demam tetapi tidak sehebat efek pirogen lipopolisakarida kuman Gram negatif.

GAMBARAN KLINIS

Pada umumnya pasien mengeluh demam, sakit kepala, sakit otot, batuk, pilek, dan kadang-kadang sakit pada waktu menelan dan suara serak. Gejala-gejala ini dapat didahului oleh perasaan malas dan rasa dingin. Pada pemeriksaan fisik tidak dapat ditemukan tanda-tanda karakteristik kecuali hiperemia ringan sampai berat pada selaput lendir tenggorok.

Gejala-gejala akut ini dapat berlangsung untuk beberapa hari dan hilang dengan gejala spontan. Setelah episode sakit ini, dapat dialami rasa cape dan cepat lelah untuk beberapa waktu. Badan dapat mengatasi infeksi virus influenza melalui mekanisme produksi zat anti dan pelepasan interferon. Setelah sembuh akan terdapat resistensi terhadap infeksi oleh virus yang homolog.

Pada pasien usia lanjut harus dipastikan apakah influenza juga menyerang paru-paru. Pada keadaan tersebut, pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan bunyi napas yang abnormal. Mortalitas yang tinggi pada pasien usia lanjut yang terserang pneumonia virus interstisial, disebabkan adanya saturasi oksigen yang berkurang, serta akibat asidosis dan anoksia. Komplikasi yang mungkin terjadi ini adalah infeksi sekunder, seperti pneumonia bakterial. Batuk-batuk kering berubah menjadi batuk yang produktif yang kadang-kadang dapat mengandung bercak-bercak warna coklat. Penyakit umumnya akan membaik dengan sendirinya tapi kemudian pasien acapkali mengeluh lagi mengenai demam dan sakit dada. Pemeriksaan sinar tembus dapat menunjukkan adanya infiltrat di paru-paru. Infeksi sekunder ini umumnya akibat Streptokokus pneumonia atau *Hemophilus influenzae*.

Infeksi sekunder yang berat sekali, dikenal sebagai pneumonia stafilokok *fulminans* dapat terjadi beberapa hari setelah seseorang diserang influenza. Pada pasien terjadi sesak napas, diare, batuk dengan bercak merah, hipotensi, dan gejala-gejala kegagalan sirkulasi. Dari darah, Stafilokokus *aureus* sering dapat dibiakkan. Komplikasi yang sangat jarang tetapi yang dapat juga dijumpai sesudah influenza adalah ensefalomielitis.

DIAGNOSIS

Menetapkan diagnosis pada saat terjadi wabah tidak akan banyak mengalami kesulitan. Di luar kejadian, wabah diagnosis influenza kadang-kadang terhambat oleh diagnosis penyakit lain. Diagnosis pasti penyakit influenza dapat diperoleh melalui isolasi virus maupun melalui pemeriksaan serologis. Untuk mengisolasi virus diperlukan usap tenggorok atau usap hidung dan harus diperoleh sedini mungkin; biasanya pada hari-hari pertama sakit. Diagnosis serologis dapat diperoleh melalui uji fiksasi komplemen atau inhibisi hemaglutinasi. Akan dapat ditunjukkan kenaikan titer sebanyak 4 kali antara serum pertama dengan serum konvalesen atau satu titer tunggal yang tinggi. Pada saat ini antiinfluenza IgM juga digunakan di beberapa tempat. Diagnosis cepat lainnya dapat juga diperoleh dengan pemeriksaan antibodi fluoresen yang khusus tersedia untuk tipe virus influenza A. PCR dan RT-PCR sangat berguna untuk diagnosa cepat virus lainnya yang dapat pula menyerang saluran nafas antara lain adeno-virus, parainfluenza virus, rinovirus, *respiratory syncytial virus*, *cytomegalovirus*, dan *enterovirus*. Keterlibatan berbagai jenis virus ini dapat ditunjukkan dengan pemeriksaan serologis atau dengan isolasi langsung.

PENATALAKSANAAN

Pasien dapat diobati secara simtomatik. Obat oseltamivir 2x75 mg sehari selama 5 hari akan memperpendek masa sakit dan mengurangi keperluan antimikroba untuk infeksi sekunder. Zanamivir dapat diberikan lokal secara inhalasi, makin cepat obat diberikan makin baik. Untuk kasus dengan komplikasi yang sebelumnya mungkin menderita bronkitis kronik, gangguan jantung atau penyakit ginjal dapat diberikan antibiotik. Pasien dengan bronkopneumonia sekunder memerlukan oksigen. Pneumonia stafilokokus sekunder harus diatasi dengan antibiotik yang tahan betalaktamase dan kortikosteroid dalam dosis tinggi.

Kematian karena flu burung yang menjangkiti manusia 60% di China dan mencapai 80% di Indonesia dan penyebabnya mirip dengan *multiple organ failure* yang akut. Sifat virus ini dapat berintegrasi di beberapa jaringan tubuh tanpa dapat dideteksi kecuali pada paru. Kematian karena terjangkit flu babi rendah terutama meliputi mereka dengan penyakit paru atau jantung kronik atau usia yang rentan seperti anak dan lansia.

PENCEGAHAN

Yang paling pokok dalam menghadapi influenza adalah pencegahan. Infeksi dengan virus influenza akan memberikan kekebalan terhadap reinfeksi dengan virus yang homolog. Karena sering terjadi perubahan akibat mutasi gen, antigen pada virus influenza akan berubah, sehingga seorang masih mungkin diserang berulangkali dengan galur (strain) virus influenza yang telah mengalami perubahan ini. Kekebalan yang diperoleh melalui vaksinasi terdapat pada sekitar 70%. Vaksin influenza mengandung virus subtipe A dan B saja karena subtipe C tidak berbahaya. Diberikan 0,5 ml subkutan atau intramuskuler. Vaksin ini dapat mencegah terjadinya *mixing* dengan virus sangat patogen H5N1 yang dikenal sebagai penyakit avian influenza atau flu burung. *Nasal spray flu vaccine* (*live attenuated influenza vaccine*) dapat juga digunakan untuk pencegahan flu pada usia 5-50 tahun dan tidak sedang hamil. Vaksinasi perlu diberikan 3 sampai 4 minggu sebelum terserang influenza. Karena terjadi perubahan-perubahan pada virus maka pada permulaan wabah influenza biasanya hanya tersedia vaksin dalam jumlah terbatas dan vaksinasi dianjurkan hanya untuk beberapa golongan masyarakat tertentu sehingga dapat mencegah terjadinya infeksi dengan kemungkinan komplikasi yang fatal.

Golongan yang memerlukan imunoprofilaksis ini antara lain: 1). Pasien berusia di atas 65 tahun; 2). Pasien dengan penyakit kronik seperti kardiovaskular, pulmonal, renal, metabolik (termasuk diabetes melitus), anemia berat dan pasien imunokompromais. Dianjurkan untuk diberikan vaksin setiap tahun menjelang musim dingin atau musim hujan. Pasien yang sedang menderita demam akut sebaiknya ditunda pemberian vaksin sampai keadaan membaik; 3). Mereka yang melaksanakan fungsi pelayanan masyarakat yang vital, seperti pegawai yang bertugas di unit darurat medis di rumah sakit. Mereka mungkin dapat menularkan penyakit ke pasien yang dirawat. Dosis oseltamivir 75 mg per oral sekali sehari selama 1 minggu. Bila bersihan kreatinin 10-30 ml/menit, oseltamivir diberikan setiap 2 hari sekali.

Pencegahan dengan kemoprofilaksis untuk mereka yang tidak dapat diberikan vaksinasi karena menderita alergi terhadap protein dalam telur dapat diusahakan dengan pemberian rimantadine 200 mg dua kali sehari atau amantadine 100 mg setiap 12 jam masing-masing selama 4-6 minggu. Juga bila tidak tersedia vaksin, cara pencegahan ini dapat diterapkan. Pemberian amantadin harus hati-hati pada mereka dengan gangguan fungsi ginjal atau yang menderita penyakit konvulsif. Pada usia lanjut cukup diberikan amantadin 100 mg sekali sehari mengingat penurunan fungsi ginjal. Juga pada bersihan kreatinin antara 40-60 ml/menit berlaku hal yang sama. Pada bersihan kreatinin antar 10-15ml/menit dapat diberikan 200 mg amantadin sekali seminggu.

Meluasnya penyebaran penyakit ini dalam masyarakat dapat dicegah dengan meningkatkan tingkah laku higienik perorangan. Khususnya untuk flu burung tindakan serta surveilens tidak terbatas pada dunia kesehatan saja tetapi memerlukan kerja sama dan integrasi yang erat dengan dinas peternakan dan dinas perdagangan. Terdapat perbedaan prinsip pencegahan menghadapi flu babi yang tidak memerlukan obat antivirus untuk mereka yang sebelumnya sehat, cukup diistirahatkan dan mencegah kontak dengan masyarakat sekeliling (*home confinement*) dan obat hanya diberikan kepada mereka yang jelas bergejala.

REFERENSI

W.Wu. Control of Avian Influenza A H5N1 in China Lancet Infectious Disease. 2009 (August). 460-1.

Chan M. World now at the shut of 2009 infectious patient. 2009

Cunha BA. Antibiotic Essentials Physician Press. 2009.

Wilschut JC, Mc Elhaney JE, Pelache AM. Influenza. Eidenburgh: Mosby-Elsevier.2006.

98

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS)

Khie Chen, Cleopas Martin Rumende

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) adalah penyakit infeksi saluran napas yang disebabkan oleh virus Corona dengan sekumpulan gejala klinis yang berat. SARS berpotensi untuk menyebar dengan sangat cepat sehingga menimbulkan implikasi yang besar bagi para tenaga kesehatan. Selanjutnya, dengan meningkatnya jumlah penerbangan internasional selama beberapa dekade terakhir, memungkinkan terjadinya penyebaran infeksi SARS yang luas hingga lintas benua dan menjadi suatu ancaman internasional.

Saat SARS muncul pada Maret 2003 di Guangzhou, SARS digambarkan sebagai suatu pneumonia yang atipik. Pada saat itu, etiologi penyakit ini masih belum diketahui, sehingga pemeriksaan diagnostik yang sesuai pun belum tersedia. Satu-satunya alat penunjang diagnostik yang tersedia dan digunakan sebagai pedoman definisi kasus oleh *World Health Organization* (WHO) dan *Center for Disease Control* (CDC) hanyalah dari tampilan gejala klinis dan riwayat kontak dengan pasien SARS.

ETIOLOGI

Saat ini penyebab SARS sudah berhasil diketahui, yaitu berupa infeksi virus yang tergolong ke dalam *Genus Coronavirus* (CoV). CoV SARS biasanya bersifat tidak stabil bila berada di lingkungan. Namun virus ini mampu bertahan selama berhari-hari pada suhu kamar. Virus ini juga mampu mempertahankan viabilitasnya dengan baik bila masih berada di dalam feses.

Genus *Coronavirus* berasal dari *ordo Nidovirales*. yaitu golongan virus yang memiliki selubung kapsul dan genom RNA rantai tunggal. Berdasarkan studi genetik dan antigenisitas, CoV terbagi ke dalam 3 kelompok besar yaitu; 1). Kelompok 1, *human CoV 229E* dan *porcine trans-missible gastroenteritis virus*; 2). Kelompok 2, *human CoV OC34, bovine coronavirus, mice hepatitis virus*; dan 3). Kelompok 3, virus bronkitis infeksiosa. Menurut berbagai penelitian yang telah dilakukan, CoV SARS diketahui memiliki reaktivitas silang dengan anti serum yang diproduksi oleh CoV 229E. Namun pada analisa sequences genom, CoV SARS memiliki struktur genom yang berbeda dengan genom CoV yang ada. Sehingga disimpulkan, bahwa CoV yang muncul baru-baru ini dan menyebabkan *outbreak* SARS pada tahun 2003 adalah jenis baru yang sama sekali belum pernah muncul sebelumnya (*novel coronavirus*).

PENULARAN

Cara penularan CoV SARS yang utama ialah melalui kontak langsung membran mukosa (mata , hidung dan mulut) dengan droplet pasien yang terinfeksi. Kasus-kasus SARS terutama dilaporkan pada orang-orang yang memiliki riwayat kontak langsung dengan pasien SARS yang sakit berat, sehingga kelompok yang memiliki risiko terbesar untuk tertular virus ini ialah para tenaga medis yang bekerja di rumah sakit. Kenyataan ini mengharuskan pemberlakuan pengendalian infeksi yang optimal di seluruh rumah sakit sebagai proteksi bagi para tenaga medis dan pengendalian infeksi di komunitas untuk mengurangi terjadinya penularan di masyarakat.

Selain kontak langsung dengan droplet pasien yang terinfeksi, berbagai prosedur aerosolisasi di rumah sakit (intubasi, nebulisasi, *suction* dan ventilasi) dapat meningkatkan risiko penularan SARS oleh karena kontaminasi alat yang digunakan, baik droplet, maupun materi infeksius lainnya seperti partikel feses dan urin. Selain itu, kemungkinan penularan virus melalui benda-benda yang menyerap debu dan sulit untuk dibersihkan, seperti karpet, juga masih perlu diselidiki lebih lanjut.

Peran jalur fekal-oral dalam penularan CoV SARS masih belum diketahui. Saat terjadinya *outbreak* SARS di Hong Kong, dilaporkan 20%-73% kasus SARS memberikan gejala diare. Begitu juga dengan kasus SARS yang terjadi di Vietnam, Guangzhou, hingga Ontario, diare pada SARS telah dilaporkan di masing-masing daerah dengan prevalensi yang bervariasi. Meskipun demikian, masih belum ada laporan yang menguatkan bilamana diare tersebut muncul sebagai akibat dari penularan melalui jalur fekal oral, sehingga rute ini tetap menjadi tanda tanya besar di dalam penularan CoV SARS. Namun dengan diketahuinya jumlah virus yang banyak terdapat di dalam feses pasien-pasien SARS, serta dengan kemungkinan munculnya diare, maka kedua hal tersebut tetap harus menjadi perhatian khusus para tenaga medis di dalam alternatif penularan CoV SARS selama belum ada hasil *evidence based* yang menyangkal.

PATOGENESIS DAN PATOLOGI

SARS secara klinis lebih banyak melibatkan saluran napas bagian bawah, dibandingkan dengan saluran napas bagian atas. Pada saluran napas bawah, sel-sel asinus adalah sasaran yang lebih banyak terkena daripada trakea ataupun bronkus. Menurut hasil pemeriksaan post mortem yang dilakukan, diketahui bahwa SARS memiliki 2 fase di dalam patogenesisnya.

Fase awal terjadi selama 10 hari pertama penyakit, pada fase ini terjadi proses akut yang mengakibatkan *diffuse alveolar damage* (DAD) yang eksudatif. Fase ini dicirikan dengan adanya infiltrasi dari campuran sel-sel inflamasi serta edema dan pembentukan membran hialin.

Membran hialin terbentuk dari endapan protein plasma serta debris nukleus dan sitoplasma sel-sel epitel paru (pneumosit) yang rusak. Dengan adanya nekrosis sel-sel epitel paru maka *barrier* antara sirkulasi darah dan jalan udara menjadi hilang sehingga cairan yang berasal dari pembuluh darah kapiler paru menjadi bebas untuk masuk ke dalam ruang alveolus. Namun demikian, karena keterbatasan jumlah pasien SARS yang meninggal untuk diautopsi, maka masih belum dapat dibuktikan apakah kerusakan sel epitel paru tersebut disebabkan oleh efek toksik virus secara langsung atau sebagai akibat dari respon imun tubuh. Pada tahap eksudatif ini, RNA dan antigen virus dapat diidentifikasi dari makrofag alveolar dan sel epitel paru dengan menggunakan mikroskop elektron.

Fase selanjutnya dimulai tepat setelah 10 hari perjalanan penyakit dan ditandai dengan perubahan pada DAD eksudatif menjadi DAD yang terorganisir. Pada periode ini, terdapat metaplasia sel epitel skuamosa bronkial, bertambahnya ragam sel dan fibrosis pada dinding dan lumen alveolus. Pada fase ini tampak dominasi pneumosit tipe 2 dengan pembesaran nukleus, serta nukleoli yang eosinofilik. Selanjutnya, seringkali ditemukan sel raksasa dengan banyak nukleus (*multi-nucleated giant cells*) di dalam rongga alveoli. Seperti infeksi CoV lainnya, maka sel raksasa tersebut awalnya diduga sebagai akibat langsung dari CoV SARS. Tetapi setelah dilakukan pemeriksaan imunoperoksidase dan hibridisasi in situ, didapatkan bahwa CoV SARS justru berada di dalam jumlah yang rendah. Maka disimpulkan, bahwa pada fase ini berbagai proses patologis yang terjadi tidak diakibatkan langsung oleh karena replikasi virus yang terus menerus, melainkan karena beratnya kerusakan sel epitel paru yang terjadi pada tahap DAD eksudatif dan diperberat dengan penggunaan ventilator.

Manifestasi Klinis

Gejala prodromal. SARS memiliki masa inkubasi antara 1 sampai 14 hari dengan rata-rata waktu sekitar 4 hari. Gejala prodromal SARS dimulai dari gejala infeksi sistemik yang tidak spesifik seperti demam, mialgia, menggigil dan rasa kaku-kaku di tubuh, batuk non-produktif, nyeri kepala dan pusing. Demam dengan suhu tubuh >38 °C termasuk dalam definisi kasus awal (*initial case definition*). Gejala ini tergolong gejala tipikal yang dilaporkan pada hampir seluruh pasien SARS. Meskipun demikian, tidak semua pasien SARS menunjukkan gejala demam. Misalnya pada pasien-pasien usia lanjut, demam mungkin menjadi gejala yang tidak menonjol.

Demam tinggi yang naik turun seringkali berhubungan dengan rasa menggigil dan kaku-kaku di tubuh. Selain itu pasien juga sering merasa sangat lelah disertai dengan nyeri otot yang dirasakan di sekujur tubuh. Pada beberapa kasus, demam menghilang dengan sendirinya pada hari ke-4 hingga ke-7, tetapi ini tidak mengindikasikan adanya perbaikan dari gejala-gejala yang ada. Kenaikan ulang suhu tubuh dan perburukan dari gejala-gejala penyakit seringkali muncul pada minggu ke-2.

Gejala penyakit yang tidak spesifik lainnya seperti pusing, nyeri kepala dan malaise juga umum ditemukan pada pasien-pasien SARS. Gejala pusing yang sangat berat telah dilaporkan pada pasien-pasien yang berusia muda, diantaranya bahkan mengalami pingsan saat mencoba bangun dari tempat tidur. Hal ini mungkin berkaitan dengan munculnya hipotensi pada pasien-pasien tersebut. Banyak pasien mengalami batuk-batuk kering saat fase awal penyakit. Nyeri tenggorok dan sekresi lendir hidung yang berlebih (*coryza*) jarang ditemukan. Pada fase ini, suara napas biasanya akan terdengar jernih saat auskultasi. Tergantung dari waktu kedatangan, 80% pasien SARS menunjukkan gambaran radiologis foto dada yang normal pada saat kunjungan pertama. Namun hal ini tentunya tidak dapat digunakan untuk mengeksklusi diagnosis SARS dan foto radiologis ulangan perlu dilakukan.

Manifestasi pernapasan. Penyakit paru adalah manifestasi klinis yang utama dari SARS. Gejala berupa batuk-batuk kering, terdapat pada 60-85% kasus dan biasanya pasien akan merasa sesak ketika batuk. Pada auskultasi sering didapatkan ronki di basal paru. Mengi biasanya tidak ditemukan. Sekitar akhir minggu pertama dan awal minggu kedua, gejala-gejala tersebut dapat mengalami perburukan. Pasien akan mengalami sesak napas yang semakin lama semakin berat, dan pada akhirnya dapat membatasi kemampuan aktivitas fisik mereka. Saturasi oksigen darah didapatkan semakin berkurang seiring dengan perjalanan penyakit.

Pada pencitraan, terdapat konsolidasi ruang udara yang fokal dan unilateral pada tahap awal penyakit, yang kemudian segera berlanjut menjadi multifokal dan semakin meluas pada minggu kedua. Meskipun proses ini dapat mengenai seluruh lapang paru, namun ter-dapat kecenderungan predileksi di daerah lobus bawah. Kadang-kadang didapatkan gambaran infiltrat paru yang berpindah dari satu lokasi ke lokasi yang lain dalam satu atau dua hari. Perubahan gambaran radiologis tersebut, sehubungan dengan penurunan *viral load* dapat digunakan sebagai dugaan kerusakan paru yang lebih cenderung disebabkan oleh imunitas tubuh dibandingkan efek sitolisis virus secara langsung. Gambaran *CT scan* toraks menunjukkan gambaran *bronchiolitis obliterans organizing pnemunia* (BOOP), yakni suatu penyakit yang diperantarai oleh sistem imunitas dan bersifat responsif terhadap terapi kortikosteroid.

Sekitar 20-25% pasien mengalami progresi yang buruk ke arah gagal napas berat dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) sehingga mengharuskan perawatan ICU. Ventilasi mekanik dibutuhkan ketika suplementasi oksigen dengan aliran tinggi tidak mampu lagi mencukupi kebutuhan saturasi oksigen tubuh. Pasien-pasien yang memerlukan bantuan ventilasi mekanik memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan pasien-pasien yang tidak menggunakan.

Kemudian, faktor-faktor lain yang berkaitan dengan keluaran klinis yang buruk adalah usia lanjut, riwayat penyakit kardio-pulmoner, infiltrat paru bilateral, jumlah netrofil yang tinggi, peningkatan kreatinin kinase serum (CPK) dan peningkatan laktat dehidro-genase. Pada saat terjadinya *outbreak* SARS, kebanyakan pasien-pasien SARS meninggal di tempat perawatan ICU. Penyebab dari kematian tersebut adalah ARDS berat, kegagalan fungsi multiorgan, infeksi sekunder dan septikemia, serta komplikasi tromboembolik.

Pneumotoraks dan pneumomediastinum telah banyak dilaporkan pada kasus-kasus SARS yang berat. Hal ini dapat muncul spontan sebanyak 12%, atau sebagai akibat dari penggunaan ventilator di ICU pada 20% lainnya.

Manifestasi pencernaan. Selain keluhan pernapasan, diare adalah gejala yang penting dan paling sering dikeluhkan. Sebanyak 20% dari pasien-pasien SARS mengalami diare pada saat kedatangan pertama dan 70% menunjukkan gejala ini selama masa perjalanan penyakitnya. Biasanya diare yang terjadi ialah cair dengan volume yang banyak tanpa disertai lendir maupun darah. Pada kasus yang berat banyaknya cairan yang keluar mengakibatkan ketidakseimbangan elektrolit dan deplesi cairan tubuh yang berlebih. Pada beberapa kasus yang tidak disertai pneumonia, diare dan demam adalah satu-satunya gejala yang tampak. Sementara, pada kasus-kasus yang lain, diare mulai terjadi pada minggu kedua sakit, bersamaan dengan gejala demam yang rekurens dan perburukan di paru. Namun demikian, diare pada SARS umumnya swasirna (*self limiting*) sehingga belum pernah ditemukan kasus SARS yang meninggal karena diare.

Manifestasi hematologis. Berbagai kelainan yang ditemukan dari darah pasien SARS penting untuk digunakan di dalam penegakkan diagnosis penyakit. Limfopenia (<1000/mm3) ditemukan pada hampir semua pasien SARS, dan pada kebanyakan kasus lebih sering mencapai kadar terendah pada minggu ke dua sakit. Manifestasi limfopenia ini menjadi sangat penting, bahkan tanpa disertai limfopenia yang progresif, maka diagnosis SARS dipertanyakan. Peningkatan kadar limfosit umumnya terjadi pada minggu ketiga dan hal ini dapat mencerminkan perbaikan keadaan klinis pasien. Namun demikian 30% pasien SARS tetap mengalami keadaan limfopenik sampai dengan minggu kelima sakit.

Leukositosis, yang terutama disebabkan oleh neutrofilia, juga sering ditemukan pada pasien SARS. Neutrofilia kemungkinan berhubungan dengan terapi kortikosteroid, namun pada pemeriksaan darah perifer beberapa pasien lainnya, neutrofilia sudah didapatkan saat kedatangan pertama. Tatalaksana sepsis harus dilakukan segera pada pasien-pasien SARS dengan neutrofilia dan pemberian antibiotika spektrum luas secara empiris harus diper-timbangkan. Kerusakan jaringan paru yang luas juga diduga sebagai penyebab lain dari neutrofilia. Pasien-pasien yang datang sudah dengan keadaan neutrofilia memiliki keluaran klinis yang lebih buruk.

Trombositopenia didapatkan pada lebih dari 50% kasus-kasus SARS. Tidak seperti demam berdarah, diatesis hemoragik oleh karena rendahnya kadar trombosit sangat jarang terjadi. Kadar trombosit akan kembali meningkat pada fase pemulihan. Trombositopenia ini dapat disebabkan oleh mekanisme imunologis atau sebagai efek langsung virus pada megakariosit. Kadang-kadang trombositopenia muncul sebagai akibat dari DIC(*Disseminated Intravaskular Coagulation*). Dari tampilan klinis, petekie dan ekimosis dapat ditemukan. Meskipun manifestasi perdarahan sangat jarang terjadi, sebaliknya trombosis vena ternyata lebih sering ditemukan. Kelainan ini paling banyak bermanifestasi sebagai trombosis vena dalam pada tungkai, yang semakin diperkuat oleh pemeriksaan postmortem dengan ditemukannya tromboemboli.

Manifestasi hati. Sebanyak 25% dari pasien-pasien SARS mengalami peningkatan SGPT pada saat kedatangan pertama dan 70% mengalami peningkatan tersebut selama perjalanan penyakit. Pada kebanyakan pasien, peningkatan SGPT mulai terjadi hingga akhir minggu pertama sakit dan mencapai puncak pada akhir minggu kedua. Tingginya kadar SGPT dapat digunakan untuk menduga kemungkinan keluaran klinis yang lebih buruk dan derajat penyakit yang lebih berat. Mayoritas pasien mengalami peningkatan SGPT secara bertahap dan kembali secara spontan ke kadar yang normal seiring dengan pemulihan dari penyakit. Penyebab dari peningkatan kadar SGPT ini tidak diketahui dengan pasti. Namun, nampaknya peningkatan enzim hati ini merupakan respon terhadap infeksi CoV SARS pada tubuh manusia dan bukan diakibatkan oleh infeksi CoV yang spesifik di hepar (hepatitis).

Manifestasi kardiovaskular. Gejala-gejala yang terkait dengan sistem kardiovaskular jarang ditemukan. Dari seri kasus yang didapatkan di Hong Kong, kurang lebih 50% dari pasien SARS mengalami hipotensi (sistolik <100 mmHg dengan atau tanpa distolik < 50 mmHg) selama masa perawatan di rumah sakit. Rendahnya tekanan darah ini berakibat timbulnya rasa pusing pada banyak pasien. Takikardia yang persisten didapatkan pada 40% pasien SARS. Manifestasi kardiovaskular yang terjadi pada pasien SARS umumnya tidak memerlukan pengobatan dan bersifat asimtomatik. Hanya sebagian kecil pasien SARS yang mengalami peningkatan kadar CK, dan kenaikan kadar enzim ini ternyata tidak berhubungan dengan organ jantung.

Manifestasi neurologis. Keluhan pada sistem saraf juga jarang ditemukan pada SARS. Kasus epilepsi dan disorientasi yang ditemukan pada SARS pernah dilaporkan. Defisit neurologis fokal tidak pernah ditemukan, sementara dari *CT-Scan* dan MRI juga tidak didapatkan gambaran abnormalitas struktur. Pada pungsi lumbal dan analisa cairan serebrospinal juga tidak didapatkan kelainan. Sehingga, sangat sulit untuk menentukan bila manifestasi pada sistem saraf memang berhubungan langsung dengan CoV SARS atau oleh karena terapi yang diberikan (misal: kortikosteroid atau antibiotika).

Namun tenaga medis tetap harus waspada terhadap kemungkinan manifestasi SARS pada sistem saraf, sebab pernah dilaporkan satu kasus SARS yang menunjukkan status epileptikus selama perjalanan penyakitnya. Pada kasus tersebut CoV SARS ditemukan di dalam CSS(*Cerebro Spinal Space*) dan serum darah dalam kadar yang cukup signifikan. Selanjut-nya menurut hasil pemeriksaan lebih lanjut, CoV SARS diketahui dapat menyebabkan demyelinisasi dari saraf otak.

Manifestasi atipik. SARS dapat memberikan gejala-gejala yang atipik terutama pada pasien-pasien usia lanjut dan pasien-pasien imunokompromais, sehingga membuat diagnosis SARS semakin sulit ditentukan. Sebagai contoh, demam tinggi yang naik turun sebagai gejala yang paling sering ditemukan pada pasien SARS, mungkin sulit didapatkan pada pasien usia lanjut meskipun mereka sudah terkena pneumonia yang progresif. Pasien usia lanjut memiliki masa inkubasi yang lebih lama sekitar 14-21 hari. Lebih lamanya rentang waktu inkubasi, disebabkan oleh kesulitan dalam mendeteksi gejala sewaktu onset karena gejala yang muncul tidak khas. Selain itu, pasien-pasien usia lanjut seringkali memiliki berbagai macam permasalahan infeksi yang muncul bersamaan sehingga semakin mengacaukan gejala SARS sendiri. Hal ini menimbulkan berbagai kesulitan dalam diagnostik, penelusuran riwayat kontak, pencegahan transmisi virus, dan pengendalian infeksi baik di rumah sakit maupun komunitas.

Oleh karena berbagai permasalahan tersebut, maka diagnosis SARS pada pasien usia lanjut dan pasien imuno-kompromais sangat membutuhkan kewaspadaan dan ketelitian tenaga medis terhadap kemungkinan SARS dan riwayat kontak, disertai dengan pengetahuan yang baik mengenai permasalahan infeksi pada geriatri dan imunokompromais. Selain itu mutlak diperlukan pengetahuan menyeluruh mengenai korelasi usia dengan berbagai perubahan yang terjadi pada fisik dan kemampuan fungsi tubuh, serta pengetahuan terkini yang terus berkembang mengenai SARS.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan penunjang memegang peranan yang besar di dalam penentuan diagnosis SARS. Berbagai pemeriksaan radiologi dan laboratorium telah dilakukan untuk menduga diagnosis penyakit yang diderita, selain dari anamnesis dan manifestasi klinis. Secara garis besar, pemeriksaan penunjang tersebut dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu, pemeriksaan non spesifik dan pemeriksaan spesifik

SARS. Pemeriksaan penunjang yang non spesifik adalah pemeriksaan yang ditujukan untuk menilai kondisi tubuh pasien pada saat itu. Hasil pemeriksaan ini dapat digunakan untuk memperkuat kecurigaan ke arah SARS, namun tidak dapat digunakan sebagai diagnosis pasti. Sedangkan pemeriksaan penunjang yang spesifik adalah pemeriksaan yang definitif dan dapat digunakan untuk mendeteksi langsung penyebab penyakit.

Foto toraks, sebagai suatu pemeriksaan yang non spesifik, perlu segera dilakukan untuk mengetahui ada/ tidaknya gambaran infiltrat pneumonia pada paru-paru pasien. Selanjutnya, pemeriksaan darah perifer lengkap untuk menilai komposisi sel darah dan pemeriksaan SGOT/ SGPT sebagai cerminan dari fungsi hati, dapat berguna dalam menunjang tegaknya diagnosis.

Untuk pemeriksaan spesifik CoV SARS, yang dapat digunakan ialah pemeriksaan RT-PCR pada spesimen dahak, feses dan darah perifer pasien. Pemeriksaan RT-PCR ini menggunakan metode klasik yaitu ekstraksi RNA, kemudian dilanjutkan dengan transkripsi terbalik yang diikuti amplifikasi PCR. Terakhir, dilakukan deteksi hasil PCR dalam elektroforesis gel agarose. Spesimen yang baik untuk diambil pada tahap awal penyakit, adalah dari pernapasan (aspirat nasofaringeal atau usap tenggorok), kemudian feses dan terakhir serum/plasma. Pemeriksaan ini memiliki sesitivitas tertinggi bila spesimen diambil pada minggu kedua sakit.

Selain RT-PCR, untuk mendeteksi CoV SARS dapat dilakukan pemeriksaan deteksi antigen serum dan kultur virus. Deteksi antigen memiliki sensitivitas yang buruk pada hari-hari awal penyakit karena jumlah *viral load* yang masih sedikit. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas yang lebih tinggi bila dilakukan pada hari 6-10 sakit (71%). Sementara untuk kultur virus, medium yang digunakan adalah VeroE6 atau FRhK-4 dan pemeriksaan ini memiliki sensitivitas yang akan semakin menurun seiring dengan waktu perjalanan penyakit.

Deteksi antibodi terhadap CoV SARS adalah pemeriksaan diagnostik yang pertama kali tersedia dan tetap menjadi *gold standard* untuk konfirmasi diagnosis SARS. Uji deteksi antibodi ini dapat dilakukan dengan teknik *Indirect immunofluorescent assay* (IFA) dan *Enzyme immunoassay* (EIA).

DIAGNOSIS

Untuk mempermudah tenaga medis dalam menjaring kasus SARS, WHO pada tahun 2003 mengeluarkan kategori yang harus dipenuhi dalam kasus suspek SARS, yaitu : 1). Demam tinggi dengan suhu >38°C atau >100°F, dan; 2). Satu atau lebih keluhan pernapasan, termasuk batuk, sesak, dan kesulitan bernapas, disertai dengan satu atau lebih keluhan berikut :

- kontak dekat dengan orang yang didiagnosa suspek atau probable SARS dalam 10 hari terakhir
- riwayat perjalanan ke tempat/negara yang terkena wabah SARS dalam 10 hari terakhir
- bertempat tinggal/pernah tinggal di tempat/negara yang terjangkit wabah SARS

Selanjutnya definisi kasus probable SARS adalah kasus suspek ditambah dengan gambaran foto toraks yang menunjukkan tanda-tanda pneumonia atau *respiratory distress syndrome*, atau seseorang yang meninggal karena penyakit saluran pernapasan yang tidak jelas penyebabnya, dan pada pemeriksaan autopsi ditemukan tanda patologis berupa *respiratory distress syndrome* yang juga tidak jelas penyebabnya.

TATALAKSANA

Untuk penanggulangan dan penatalaksanaan SARS, Departemen Kesehatan RI mengeluarkan pedoman sebagai berikut :

Penatalaksanaan kasus suspek SARS. a). Kasus dengan gejala SARS melewati triase (petugas sudah memakai masker N95). Untuk segera dikirim ke ruangan pemeriksaan atau bangsal yang sudah disiapkan; b). Berikan masker bedah pada penderita; c). Petugas yang masuk ke ruang pemeriksaan sudah memakai penggunaan alat proteksi perorangan (PAPP); d). Catat dan dapatkan keterangan rinci mengenai tanda klinis, riwayat perjalanan, riwayat kontak termasuk riwayat munculnya gangguan pernapasan pada kontak sepuluh hari sebelumnya; e). Pemeriksaan fisik; f). Lakukan pemeriksaan foto toraks dan darah tepi lengkap; g). Bila foto toraks normal lihat indikasi rawat atau tetap di rumah, anjurkan untuk melakukan kebersihan diri, tidak masuk kantor/sekolah dan hindari menggunakan angkutan umum selama belum sembuh; h). Pengobatan di rumah; simtomatik, antibiotik bila ada indikasi, vitamin dan makanan bergizi; i). Apabila keadaan memburuk segera hubungi dokter; j). Bila foto toraks menunjukkan gambaran infiltrat satu sisi atau dua sisi paru dengan atau tanpa infiltrat interstial lihat penatalaksanaan kasus *probable*.

Penatalaksanaan kasus probable. a). Rawat di Rumah Sakit dalam ruang isolasi dengan kasus sejenis; b). Pengambilan darah untuk; darah tepi lengkap, fungsi hati, kreatin fosfokinase, urea, elektrolit, C reaktif protein; c). Pengambilan sampel untuk membedakan dari kasus pneumonia tipikal/atipikal lainnya: 1) Pemeriksaan usap hidung dan tenggorokan, 2) Biakan darah, serologi, 3) Urin; d). Pemantauan darah 2 hari sekali; e). Foto toraks diulang sesuai indikasi klinis; f). Pemberian pengobatan lihat penatalaksanaan terapi kasus SARS

Indikasi rawat. Penderita SARS yang di rawat inap adalah:

- suspek SARS dengan riwayat kontak erat (+)
- suspek SARS dengan gejala klinis berat, yaitu:
  - sesak napas dengan frekuensi napas 30 kali / menit.
  - nadi lebih dari 100 kali/menit.
  - ada gangguan kesadaran
  - kondisi umum lemah
  - indikasi rawat inap lain ditentukan oleh dokter yang memeriksa penderita
- *Probable* SARS. Perlu diperhatikan dalam perawatan di rumah sakit terhadap SARS adalah : Ruang perawatan penderita *suspect* SARS harus dibedakan dengan ruang penderita *probable* SARS. Saat memeriksa dan merawat penderita SARS, petugas medis harus memakai penggunaan alat proteksi perorangan (PAPP).
- Isolasi di rumah/*home isolation*. Penderita *suspect* SARS dengan riwayat perjalanan (+) tetapi tanpa riwayat kontak dan gejala klinis ringan tidak dirawat inap di rumah sakit, akan tetapi dirawat di rumah (*home isolation*). Tindakan yang harus dilakukan selama *home isolation* atau isolasi di rumah adalah :
  - penderita harus dirumah sampai demam hilang dan selalu menggunakan masker sampai 14 hari sesudah dua hari bebas panas.
  - alat makan dan minumnya dipisahkan dari alat makan dan minum anggota keluarga yang lain.
  - penderita harus diukur suhu tubuhnya setiap 8 jam sekali. Bila dalam dua kali pengukuran terjadi kenaikan suhu tubuh mencapai 38°C, maka penderita harus segera dikirim ke rumah sakit.
  - minum obat yang diberikan sesuai petunjuk
  - anggota keluarga yang merawat penderita dan tinggal serumah, harus memakai masker.
  - anggota keluarga yang merawat penderita harus mencuci tangan setelah merawat penderita
  - apabila ada anggota keluarga lain yang menderita demam selama penderita masih sakit sampai dengan 10 hari setelah penderita dinyatakan sembuh maka harus segera memeriksakan diri ke rumah sakit dan selalu menggunakan masker.
- Indikasi ke luar rumah sakit. Indikasi pasien dipulangkan adalah sebagai berikut: a). Tidak panas selama 48 jam, b). Tidak batuk, c). Leukosit kembali normal, d). Trombosit kembali normal, e). CPK kembali normal, f). Uji fungsi hati kembali normal, g). Elektrolit (natrium) plasma kembali normal, h). Perbaikan foto toraks.
- Nasehat pada pasien pulang dari rumah sakit
  - setelah kembali di rumah dinasehatkan tetap harus *home isolation* (lihat point tindakan yang harus dilakukan selama isolasi diri/*home isolation*)
  - tujuh hari setelah pulang ke rumah penderita diharuskan kontrol ke rumah sakit untuk dilakukan pemeriksaan darah lengkap, X-foto toraks dan uji lain yang abnormal
  - minimum 14 hari setelah pulang, pasien baru diperbolehkan masuk kerja/sekolah.

Ketersediaan obat-obat yang efektif dengan pemberian yang segera, terbukti menjadi kunci keberhasilan di dalam pencegahan dan pengobatan SARS. Pada dasarnya kebijakan dalam pemilihan obat dan pemberian dosis terhadap SARS didapatkan berbeda di masing-masing sentra pelayanan kesehatan. Hal ini terkait dengan ketersediaan obat serta efektivitas yang diperoleh di masing-masing sentra tersebut berdasarkan studi *evidence based.*

Pedoman penatalaksanaan terapi SARS yang diterbitkan oleh Departemen Kesehatan RI dapat dilihat pada tabel 1.

PROGRAM PENGENDALIAN INFEKSI

Rumah sakit terbukti menjadi tempat yang paling berisiko terhadap penyebaran SARS. Secara kasar jumlah tenaga kesehatan yang dilaporkan terpapar SARS sejak penyakit ini muncul hingga sekarang berjumlah 1700. Sehingga, pengetahuan yang baik mengenai pola penyebaran penyakit di rumah sakit menjadi sangat penting di dalam program pengendalian infeksi.

Center for Disease Control (CDC) menyatakan bahwa tindakan mencuci tangan sehabis kontak dengan pasien SARS, menggunakan masker yang sesuai, serta memakai jubah dan sarung tangan dapat melindungi tenaga medis dari terpapar droplet pasien SARS. Tindakan tersebut terbukti mampu menurunkan angka penularan SARS di rumah sakit dengan signifikan.

Selain pengendalian infeksi di rumah sakit, komunitas memegang peranan yang tidak kalah pentingnya di dalam pengendalian infeksi, meskipun dikatakan bahwa SARS adalah penyakit yang terutama terjadi secara nosokomial. Seperti yang kita ketahui, ketika terjadi *outbreak* SARS, beberapa negara telah mengeluarkan *travel warning* kepada warga negaranya. Namun demikian, sebenarnya yang menjadi kunci keberhasilan di dalam pengendalian infeksi komunitas adalah partisipasi aktif dari masyarakat secara langsung. Edukasi yang baik mengenai SARS dapat menjadi bekal pengetahuan bagi masyarakat, agar mereka memiliki pemahaman yang baik dan diharapkan mampu melakukan tindakan yang tepat. Penyebaran

Tabel 1. Pedoman Penatalaksanaan SARS

I Suspek SARS

1. Observasi 2 x 24 jam, perhatikan:
    - a. Keadaan umum
    - b. Kesadaran
    - c. Tanda vital (tekanan darah, nadi, frekuensi napas, suhu)
2. Terapi suportif
3. Antibiotik: amoksilin atau amoksilin + anti β–laktamase

II Probable SARS

A. Ringan/ sedang

1. Terapi suportif
2 Antibiotik
    - Golongan beta laktam + anti betalaktamase (intravena) ditambah makrolid generasi baru secara oral

      ATAU
    - Sefalosforin generasi ke-2 atau ke 3 (intravena), ditambah makrolid generasi baru

      ATAU
    - Fluorokuinolon respirasi (intravena): Moxifloxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin

B. Berat

1. Terapi suportif
2. Antibiotik
    - a. Tidak ada faktor risiko infeksi pseudomonas:
        - sefalosporin generasi ke-3 (intravena) non pseudomonas ditambah makrolid generasi baru

          ATAU
        - fluorokuinolon respirasi
    - b. Ada faktor risiko infeksi pseudomonas :
        - sefalosporin anti pseudomonas (seftazidim, sefoperazon, sefipim)/ karbapenem (intravena) ditambah fluorokuinolon anti pseudomonas (siprofloksasin)/ aminoglikosida ditambah makrolid generasi baru
3. Kortikosteroid. Hidrokortison (intravena) 4 mg/kg BB tiap 8 jam, *tapering* atau metilprednisolon (intravena) 240 - 320 mg tiap hari
4. Ribavirin. 1,2 gr oral tiap 8 jam atau 8 mg/kgBB intravena tiap 8 jam

Keterangan:

Kriteria pneumonia berat salah satu diantara ini:

- Frekuensi napas > 30 kali/menit
- PaO2/ FiO2 < 250 mmHg
- Foto toraks paru kelainan bilateral
- Foto toraks paru melibatkan lebih dari dua lobus
- Tekanan sistolik < 90 mmHg
- Tekanan diastolik < 60 mmHg

Risiko infeksi pseudomonas

- Bronkiektasis
- Pengobatan kortikosteroid lebih dari 10 mg/hari
- Pengobatan antibiotik spektrum luas lebih dari 7 hari
- pada bulan terakhir
- Gizi kurang

informasi serta ketersediaan logistik untuk pencegahan infeksi, dan alur rujukan kasus yang jelas akan semakin mendukung masyarakat untuk memperoleh tatalaksana yang sesuai.

REFERENSI

CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome: laboratory guidance. [akses 29 Desember 2005]. Tersedia dari: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/sars/guidance/f/word/f.doc

DepKes RI. Penatalaksanaan SARS. [akses 2 Januari 2006]. Tersedia dari: URL: http://www.dokter.web.id/Pedoman Penatalaksanaan Kasus SARS DEPKES 20RI.pdf

DepKes RI. Penanggulangan SARS. [akses 2 Januari 2006] Tersedia dari: URL: http://www.dokter.web.id/Pedoman Penanggulangan Kasus SARS DEPKES%20RI.pdf

Drosten C, Chan KH, Poon LLM. Viral diagnosis of SARS. Dalam: Peiris M, Anderson LJ, Osterhaus ADME, Stohr K, Yuen KY, editor. Severe Acute Respiratory Syndrome. Massachussets: Blackwell Publishing; 2005. hal. 64-71.

Expat web site association. Organisasi Kesehatan Dunia mengeluarkan peringatan global tentang ancaman penyebaran penyakit SARS. (akses 29 Desember 2005). Tersedia dari: URL: http://www.expat.or.id/medical/sars.html

Merianos A, Condon R, Oshitani H, Werker D, Andraghetti R. Epidemiology and transmission of SARS. Dalam: Peiris M, Anderson LJ, Osterhaus ADME, Stohr K, Yuen KY, editor. Severe Acute Respiratory Syndrome. Massachussets: Blackwell Publishing; 2005. hal. 100-110.

Nicholls JM, Kuiken T. Pathology and pathogenesis. Dalam: Peiris M, Anderson LJ, Osterhaus ADME, Stohr K, Yuen KY, editor. Severe Acute Respiratory Syndrome. Massachussets: Blackwell Publishing; 2005. p. 72-8.

Ooi CGC. Radiology of SARS. Dalam: Peiris M, Anderson LJ, Osterhaus ADME, Stohr K, Yuen KY, editor. Severe Acute Respiratory Syndrome. Massachussets: Blackwell Publishing; 2005. p. 42-9.

Peiris M, Osterhaus ADME. Aetiology of SARS. Dalam: Peiris M, Anderson LJ, Osterhaus ADME, Stohr K, Yuen KY, editor. Severe Acute Respiratory Syndrome. Massachussets: Blackwell Publishing; 2005. hal. 50-57

RSP/FKUI. Algoritme diagnosis dan penatalaksanaan Severe Acute Respiratory Syndrome. [akses 29 Desember 2005]. Tersedia dari: URL: http://www.dokter.web.id/sars.html

Seto WH, Ching PTY, Ho PL. Infection control for SARS: causes of success and failure. Dalam: Peiris M, Anderson LJ, Osterhaus ADME, Stohr K, Yuen KY, editor. Severe Acute Respiratory Syndrome. Massachussets: Blackwell Publishing; 2005. hal. 176-83.

Sung JY, Yuen KY. Clinical presentation of the disease in adults. Dalam: Peiris M, Anderson LJ, Osterhaus ADME, Stohr K, Yuen KY, editor. Severe Acute Respiratory Syndrome. Massachussets: Blackwell Publishing; 2005. p. 21-9.

99

MUMPS

Carta A. Gunawan

PENDAHULUAN

Mumps merupakan infeksi virus akut sistemik yang terutama mengenai anak usia sekolah dan dewasa muda dengan manifestasi klinis utama pembesaran kelenjar parotis.[1] Pada kepustakaan lama *mumps* disebut sebagai parotitis epidemika. Infeksi ini umumnya bersifat ringan dan dapat sembuh sendiri, sepertiga orang terinfeksi tidak menunjukkan gejala klinis. Pada orang dewasa dan usia tua manifestasi klinis biasanya lebih berat.

EPIDEMIOLOGI

Mumps endemis di seluruh dunia. Di Skandinavia pada tahun 1977 – 1979 sebelum ada program vaksinasi, kejadian *mumps* mencapai 200 – 700/ 100.000 penduduk per tahun.[2] Di Amerika Serikat, kejadian *mumps* menurun drastis sejak dimulainya vaksinasi tahun 1967 (pada tahun 1968 dilaporkan 185.691 kasus dan tahun 2001 hanya 266 kasus).[2] Di Amerika Serikat *mumps* dapat ditemukan sepanjang tahun, namun insidensi puncak terjadi antara bulan Januari sampai Mei. Pada bulan Juni 2009 sampai Januari 2010 dilaporkan *outbreak mumps* di New York dan New Jersey yang mencapai 1.521 kasus, dimana 91 % pasien berusia > 6 tahun dan 85 % pernah mendapat vaksin MMR (*measles, mumps, rubella*) 2 dosis.[3] Epidemi *mumps* telah dilaporkan pada barak militer, penjara, asrama, sekolah, kapal.[1,4] *Mumps* jarang terjadi pada bayi di bawah satu tahun dan di Amerika Serikat 49 % infeksi dilaporkan terjadi pada orang ber-usia di atas 15 tahun.[5,6] Tidak ada perbedaan kejadian parotitis antara pria dan wanita. Manusia merupakan satu-satunya hospes alamiah virus ini dan tidak dikenal kondisi *carrier*.

VIROLOGI

Virus *mumps* merupakan famili *Paramyxoviridae*. Famili *Paramyxoviridae* mencakup : Rubulavirus (virus *mumps*, virus *New Castle disease*, virus parainfluenza tipe 2, 4a, 4b), *Paramyxovirus* (virus parainfluenza tipe 1 dan 3), *Morbilivirus* (*measles*) dan *Pneumavirus* (*human respiratory syncytial virus*). Virus *mumps* berbentuk sferis iregular dengan diameter 90-300 nm. Genom virus mengkode 8 protein : hemaglutinin-neuraminidase (HN), *fusion protein* (F), *nucleocapsid protein* (NP), *phosphoprotein* (P), *matrix protein* (M), *hydrophobic protein* (SH), L protein. Protein F dan HN tampaknya merupakan determinan utama imunitas. Terdapat 13 genotipe (A sampai M) virus diketahui, namun hanya dikenal satu serotipe virus *mumps*. Pada suhu 4^{0}C virus dapat bertahan selama beberapa hari, namun pada suhu -65^{0}C virus dapat hidup berbulan-bulan sampai bertahun-tahun.[1,7]

PATOGENESIS

Transmisi virus terjadi melalui kontak langsung, *droplet nuclei*, muntahan yang masuk melalui hidung atau mulut. Penularan virus *mumps* tidak semudah virus *measles* atau varisela. Masa puncak penularan terjadi sesaat sebelum atau saat timbul parotitis. Diperkirakan pada masa inkubasi, virus berproliferasi pada epitel saluran napas bagian atas dan terjadi viremia, pada tahap selanjutnya terlokalisasi pada kelenjar dan jaringan saraf.[1,2]

PATOLOGI

Pada pemeriksaan patologi kelenjar parotis yang terinfeksi virus *mumps*, didapatkan edema interstisial dan eksudat serofibrinous yang didominasi oleh sel mononukleus. Gambaran patologi pada pankreas atau testis yang terkena mirip dengan parotis, kecuali perdarahan interstisial dan sel polimorfonukleus lebih sering dijumpai pada orkitis. Kadang-kadang didapatkan area yang mengalami infark pada testis dan pada kasus berat terjadi atrofi epitel germinal disertai hialinisasi dan fibrosis. Pada ensefalitis *mumps* (*post-infectious encephalitis*) didapatkan demielinisasi perivenous, *perivascular mononuclear cuffing*, dan peningkatan sel mikroglia dengan neuron yang relatif baik.[1,7]

GAMBARAN KLINIS

Masa inkubasi *mumps* antara 2-4 minggu, kebanyakan 16-18 hari. Gejala prodromal tidak khas, mencakup demam ringan, anoreksia, malaise, sakit kepala. Dalam waktu 1 hari manifestasi klinis penyakit menjadi nyata dengan timbulnya sakit telinga dan nyeri pada kelenjar parotis unilateral. Dalam waktu 2-3 hari kelenjar parotis membesar dan mencapai ukuran maksimal disertai nyeri hebat. Umumnya kelenjar parotis lainnya membesar 1-2 hari kemudian. Pembesaran kelenjar parotis unilateral terjadi pada 25% kasus. Pembesaran parotis bisa menyebabkan trismus dan kesulitan berbicara dan menelan. Setelah parotis mencapai besar maksimal, nyeri dan demam segera berkurang dan kelenjar parotis kembali ke ukuran normal dalam waktu 1 minggu. Komplikasi parotitis jarang terjadi, namun dilaporkan dapat terjadi sialiektasis yang mengakibatkan sialadenitis akut ber-ulang atau sialadenitis kronis. Selain kelenjar parotis, pada kurang lebih 10% kasus dapat terjadi infeksi pada kelenjar submandibula dan kelenjar sublingual.[1,2]

Manifestasi *mumps* di luar kelenjar ludah mencakup berbagai organ. Meningitis didapatkan pada 1-10% kasus, biasanya terjadi 4 hari setelah parotitis, namun dapat terjadi 1 minggu sebelum atau 2 minggu setelah parotitis. Kejadian pada pria 3 kali lebih sering daripada wanita. Meningitis karena *mumps* biasanya bersifat ringan dan sembuh total tanpa sekuele. Ensefalitis dilaporkan terjadi pada 1 diantara 6.000 sampai 400 kasus. Ensefalitis terjadi pada saat bersamaan dengan munculnya parotitis sebagai akibat invasi virus pada neuron dan sebagian besar terjadi 7-10 hari setelah onset parotitis (proses demielinasi pasca-infeksi) yang berhubungan dengan respon imun hospes terhadap virus. Manifestasi klinis ensefalitis *mumps* meliputi demam tinggi, penurunan kesadaran, kejang, paresis, afasia, gerakan involunter. Kematian terjadi pada 1,4% kasus dan biasanya pada fase awal invasi virus ke susunan saraf pusat. Gejala neurologi membaik dalam waktu 1-2 minggu, namun dilaporkan adanya sekuele seperti gangguan psikomotor dan kelainan konvulsif.

Tabel 1. Manifestasi Klinis Utama Mumps[1,2]

Manifestasi	Frekuensi (%)
Kelenjar	
Parotitis	60-70
Adenitis submandibula/sub-lingual	10
Epididimo-orkitis	25 (pria *post-puber*)
Ooforitis	5 (wanita *post-puber*)
Pankreatitis	4
Neurologi	
Pleositosis CSF asimptomatik	50
Meningitis aseptik	1-10
Ensefalitis	0,02-0,3
Ketulian sementara	4
Lain-lain	
Abnormalitas EKG	5-15
Gangguan fungsi ginjal ringan	30-60

Gangguan pendengaran pada frekuensi tinggi yang bersifat sementara dilaporkan pada 4,4% kasus dan pada 1:20.000 kasus terjadi tuli permanen unilateral. Manifestasi neurologi lainnya meliputi ataksia serebelar, *facial palsy, tranverse myelitis, ascending poliradiculitis* (*Guillain-Barre syndrome*), *poliomyelitis-like syndrome*, stenosis *aqueductal* yang dapat menyebabkan hidrosefalus. Pada orang dewasa, epididimo-orkitis merupakan manifestasi di luar kelenjar ludah yang paling sering (20- 30 %).[1,8] Dua pertiga kasus terjadi pada minggu pertama parotitis dan 25% terjadi pada minggu kedua. Namun demikian, keterlibatan gonad dapat terjadi sebelum parotitis muncul atau menjadi satu-satunya manifestasi *mumps*. Gambaran klinis epididimo-orkitis adalah pembesaran skrotum disertai rasa nyeri dan kemerahan. Epididimitis didapatkan pada 85% kasus dan biasanya mendahului orkitis. Testis dapat membesar sampai 3-4 kali ukuran normal dan membaik dalam waktu sekitar 5 hari, tetapi nyeri dapat berlangsung sampai 2 minggu pada 20% kasus. Orkitis bilateral terjadi kurang dari 15% kasus. Bila testis diperiksa beberapa bulan atau tahun kemudian, atrofi ringan didapatkan pada 50% pasien. Infertilitas yang disebabkan orkitis *mumps* sangat jarang. Beberapa kasus keganasan testis yang disebabkan orkitis *mumps* pernah dilaporkan. Pada 5% wanita dewasa dilaporkan terjadi ooforitis. Gangguan fertilitas dan menopause dini akibat ooforitis *mumps* sangat jarang. Kelainan sendi yang berhubungan dengan *mumps* diantaranya poliartritis migrans yang melibatkan sendi besar maupun kecil. Pankreatitis biasanya ringan, ditandai oleh demam, mual, muntah, nyeri epigastrium. Miokarditis jarang terjadi, namun pernah dilaporkan kematian karena miokarditis yang berkaitan dengan *mumps*. Kelainan EKG didapatkan sampai 15% kasus, paling sering ST depresi, T inversi, pemanjangan interval PR. Kematian karena nefritis yang berhubungan dengan *mumps* juga pernah dilaporkan. Manifestasi lain yang sangat jarang antara lain tiroiditis, mastitis, prostatitis, hepatitis, trombositopenia purpura.[1,2]

KOMPLIKASI

Infeksi virus *mumps* pada wanita hamil trimester pertama dapat meningkatkan risiko kematian janin dalam kandungan dan berat badan lahir rendah (7,7%), namun tidak menyebabkan malformasi fetus. Beberapa kasus diabetes pada usia muda juga dilaporkan berhubungan dengan *mumps*.[1,2]

IMUNOLOGI

Antibodi terhadap protein NP dengan pemeriksaan komplemen-fiksasi dapat terdeteksi segera bersamaan dengan onset klinis, sedangkan antibodi terhadap protein HN mulai meningkat belakangan dan mencapai puncak 2-4 minggu setelah onset klinis, namun bertahan selama bertahun-tahun. Deteksi IgM anti-NP dengan metode ELISA merupakan pemeriksaan serologi fase awal yang paling sensitif dan digunakan CDC untuk mendiagnosis infeksi akut *mumps*.[9] *Neutralizing-antibody* terhadap protein HN dan F muncul pada masa konvalesen dan bertahan selama beberapa tahun. Imunitas terhadap *mumps* bertahan seumur hidup.[1,10,11]

DIAGNOSIS

Diagnosis *mumps* umumnya berdasarkan gambaran klinis yang khas yaitu pembesaran dan nyeri pada kelenjar parotis disertai gejala konstitusional. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan jumlah leukosit normal atau leukopenia dengan limfositosis relatif. Bila didapatkan meningitis, pankreatitis atau orkitis, sering ditemukan leukositosis dengan *shift to the left*. Amilase serum meningkat dan tetap tinggi selama 2-3 minggu. Umumnya pemeriksaan laboratorium spesifik untuk kasus *mumps* yang khas tidak diperlukan.[1,2] Diagnosis definitif berdasarkan pemeriksaan serologi, isolasi virus atau PCR. Adanya IgM dengan pemeriksaan ELISA atau peningkatan 4 kali lipat serum fase akut dan fase konvalesen dengan tes CF, HAI, ELISA, neutralisasi memastikan diagnosis.[7,9] Metode RT-PCR merupakan teknik pemeriksaan yang paling sensitif dan spesifik. Virus dapat diisolasi dari saliva dalam waktu 6 hari sebelum sampai 9 hari setelah timbul gejala parotitis. Data menunjukkan *shedding* virus relatif rendah dalam 5 hari setelah onset parotitis sehingga isolasi pasien tidak perlu lebih dari 5 hari setelah onset klinis.[12] Virus dapat diisolasi dari cairan serebrospinal pasien dengan meningitis selama 3 hari pertama onset penyakit dan bertahan paling lama 6 hari.Virus juga dapat diisolasi dari urine selama 2 minggu pertama onset penyakit (pada 5 hari pertama, 72% menunjukkan hasil positif). Viremia sulit dideteksi dan hanya terjadi pada 2 hari pertama onset penyakit.

DIAGNOSIS BANDING

Beberapa virus seperti virus parainfluenza 3, virus *coxsackie*, virus influenza A juga menyebabkan parotitis. Pada kondisi ini, untuk membedakan dengan *mumps* harus dilakukan pemeriksaan serologi atau kultur virus. Pembesaran kelenjar parotis bilateral pada anak-anak sering disebabkan oleh virus HIV. Parotitis supuratif biasanya disebabkan *Staphylococcus aureus* atau bakteri gram negatif. Pembesaran kelenjar parotis yang disebabkan oleh obat-obatan (fenilbutazon, tiourasil, iodida, fenotiazin) atau kelainan metabolik (diabetes melitus, malnutrisi, sirosis, uremia) biasanya bilateral dan asimptomatik. Beberapa penyakit lain yang menyerupai *mumps* antara lain *Mikulicz's syndrome*, *Parinaud's syndrome*, demam uveoparotid, sarkoidosis, *Sjogren's syndrome*. Pembesaran kelenjar parotis unilateral juga dapat disebabkan oleh obstruksi duktus karena batu atau striktura, kista parotis, tumor parotis.[1,2]

PENATALAKSANAAN

Terapi parotitis *mumps* adalah simptomatik dan suportif. Diberikan analgesik-antipiretik untuk mengurangi nyeri karena pembengkakan parotis dan menurunkan demam. Pada pasien meningitis atau pankreatitis dengan *intake* yang kurang atau muntah-muntah diperlukan pemberian cairan intravena. Sebuah penelitian melaporkan bahwa pemberian interferon-alfa 2b pada 4 pasien dengan orkitis mumps bilateral menunjukkan perbaikan gejala yang cepat dan tidak terjadi atrofi testis atau oligospermia selama pemantauan. *Gellis* dkk melaporkan bahwa pemberian 20 ml imunoglobulin *mumps* pada pasien pria dewasa, mengurangi kejadian orkitis dari 27,4% menjadi 7,8%.[1,2]

PENCEGAHAN

Untuk mencegah transmisi virus ke orang lain, pasien dengan *mumps* sebaiknya diisolasi selama 5 hari setelah onset parotitis, meskipun upaya ini kurang efektif karena virus dapat menyebar ke orang lain beberapa hari sebelum muncul gejala klinis.[12,13] Pada masa lalu pernah digunakan imunoglobulin *mumps* untuk proteksi pasif, namun pengalaman di Alaska menunjukkan imunoglobulin ini tidak menurunkan kejadian parotitis atau risiko terjadinya meningitis dan orkitis.

Dewasa ini digunakan imunisasi aktif dengan virus *mumps* yang dilemahkan. Terdapat beberapa strain vaksin seperti *Jerryl-Lynn* (mulai dipakai di Amerika Serikat pada tahun 1967), *Rubini, Urabe, Leningrad, L-Zagreb*. Vaksin ini diberikan secara subkutan dan memberikan proteksi 95%.[1,14,15] Walaupun virus *mumps* dianggap monotipik, tidak adanya proteksi silang penuh antara berbagai genotipe diduga menjadi penyebab kegagalan vaksin.[16-20] Di negara Skandinavia setelah era vaksinasi, kejadian *mumps* menurun 99% (1-4/100.000 penduduk pertahun pada tahun 1993-1995 dibandingkan dengan 200 – 700/ 100.000 penduduk per tahun pada tahun 1977-1979). Titer antibodi yang memadai setelah pemberian vaksin dapat bertahan sedikitnya sepuluh tahun. Pemberian vaksin dianjurkan pada anak usia 12-15 bulan dan diulang pada usia 46 tahun bersamaan dengan vaksin *measles* dan *rubela* (MMR).[1,21] Penelitian di Brazil menunjukkan pada 20,1% anak usia sekolah yang mendapat vaksin MMR pada usia 9 bulan tidak memiliki titer antibodi protektif dan penelitian di Yaman pada anak usia 4-14 tahun, hanya 59,8% anak yang divaksinasi memiliki antibodi IgG terhadap *mumps*.[22,23] Orang dewasa dan petugas kesehatan dianjurkan mendapat vaksin MMR satu atau dua dosis. Pada bulan Juni 2009 *CDC Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) merekomendasikan pemberian 2 dosis vaksin kuadrivalen *measles, mumps, rubella, varicella* (MMRV) pada anak usia 12 bulan – 12 tahun.[21,24] Efek samping vaksin MMR jarang terjadi, kadang-kadang dapat timbul kejang demam, meningitis (di Jepang dilaporkan 0,05-0,3% dengan strain *Urabe*), ensefalitis, kemerahan pada kulit, pruritus, purpura. Seperti vaksin virus hidup lainnya, vaksin *mumps* tidak boleh diberikan pada wanita hamil, pasien dengan terapi imunosupresan, demam tinggi, kegananasan, penyakit imunodefisiensi kongenital atau didapat.[1] Pasien dengan infeksi HIV stadium awal masih dapat diberikan vaksin mumps. Vaksin MMR yang tersedia di Indonesia saat ini adalah *Trimovax Merieux*™ (produksi *Sanofy Pasteur*) dan *MMR II*™ (produksi MSD).

REFERENSI

1. Litman N, Baum SG. Mumps virus. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2201-6.
2. Gershon A. Mumps. In : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th ed. New York : McGraw Hill; 2005. p.1154-5.
3. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). February 12, 2010; 59 (05); 125-9.
4. Huang AS, Cortese MM, Curns AT, Bitsko RH, Jordan HT, Soud F. Risk factors for mumps at a university with a large mumps outbreak. Public Health Rep 2009; 124(3): 419-26.
5. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States : a historical perspective on unexpected elements. Vaccine 2009; 27: 6186-95.
6. Dayan GH, Quinlisk P, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Hill Schwartz JM. Recent resurgence of mumps in the United States. N Engl J Med 2008; 358: 1580-9.
7. Carbone KM, Rubin S. Mumps virus. In : Knipe DM, Howley PM (Eds). Field Virology.5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p.1527-50.
8. Davis NF, McGuire BB, Mahon JA, Smyth AE, O'Malley KJ, Fitzpatrick JM. The increasing incidence of mumps orchitis : a comprehensive review. BJUI 2010; 105: 1060-5.
9. Krause CH, Molyneaux PJ, Ho-Yen DO, McIntyre P, Carman WF, Templeton KE. Comparison of mumps-IgM ELISAs in acute infection. J Clin Virol 2007; 38: 153-6.
10. Anderson LJ, Seward JF. Mumps epidemiology and immunity. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: S75.
11. Date AA, Kyaw MH, Rue AM, Klahn J, Obrecht L, Krohn T. Long term persistence of mumps antibody after receipt of 2 measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations and antibody response after a third MMR vaccination among university population. J Infect Dis 2008; 197: 1662-8.
12. Polgreen PM, Bohnett LC, Cavanaugh JE. The duration of mumps virus shedding after the onset of symptoms. Clin Infect Dis 2008; 46: 1447.
13. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for isolation of persons with mumps. MMWR 2008; 57: 1103.
14. Cohen C, White JM, Savage EJ. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak. England Emerg Infect Dis 2007; 13: 12-7.
15. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine : a global review. Bulletin of the World Health Organization 1999; 77(1): 3-14.
16. Conly JM, Johnston BL. Is mumps making a comeback ? Can J Infect Dis Med Microbiol 2007; 18: 7.
17. Cui A, Myer R, Xu W. Analysis of the genetic variability of the mumps SH gene in viruses circulating in the UK between 1996 and 2005. Infect Genet Evol 2009; 9: 71.
18. Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreak in vaccinated population : are available mumps vaccine effective enough to prevent outbreaks ? Clin Infec Dis 2008; 47: 1458.
19. London WP, Yorke JA. Recurrent out break of measles, rubella and mumps. Am J Epidemiol 2005; 98: 453-68.
20. Echevarria JE, Castellanos A, Sanz JC, Martinez de Aragon MV, Pena Rey I, Mosquera M, de Ory F, Royuela E. Mumps virus genotyping : basis and known circulating genotypes. The Open Vaccine Journal 2010; 3: 37-41.
21. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider D, Seward JF. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Recommendations and Reports. May 7, 2010; 59 (RR03): 1-12.
22. Santos BA, Stralioto SM, Siqueira MM, Ranieri TS, Bercici M, Schermann MT. Prevalence of antibodies against measles, mumps, and rubella before and after vaccination of school-age children with three different types combined viral vaccine, Rio Grande do Sul, Brazil, 1996. Pan Am J Public Health 2006; 20(5): 299-306.
23. Al-Shamahy HA, Alyousefi NA. Prevalence of mumps virus antibodies among children in Sana'a, Yemen. J Chinese Clin Med 2008; 3(2): 108-13.
24. Shinefield H, Black S, Digilio L. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella, and varicella vaccine in healthy children. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 665-9.

100

HERPES SIMPLEKS

Soeharyo Hadisaputro

PENDAHULUAN

Herpesviruses berasal dari nama bahasa Yunani dari kata *herpein* yang berarti kain sutera tipis, merupakan golongan famili *Herpesviridae*. Lebih dari 100 virus herpes telah diisolasi dari berbagai macam hospes (*host*), di antaranya *host* mamalia, burung, ikan, reptil, binatang amfibi dan moluska. Delapan virus di antaranya terjadi pada manusia yang disebut *Human Herpesvirusses (HHV)*. Jenis virus dimaksud adalah avirus herpes simpleks-1, virus herpes simpleks-2, virus *varicella-zoster*, virus *Epstein-Bahr*, *human cytomegalovirus*, *human herpesvirus 6*, *human herpesvirus 7*, dan *Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSAHV*.(Tabel 1)

Virus Herpes Simpleks sering disingkat HSV, terdiri dari dua jenis virus yaitu herpes simpleks tipe 1 atau HSV-1 dan herpes simpleks tipe 2 atau HSV-2. Virus herpes simpleks 1 dan 2 pertama kali menginfeksi sel epitel mukosa rongga mulut, genital, kulit dan kornea.

HSV-1 biasanya menginfeksi lewat bibir atau hidung pada anak antara usia 6 dan 18 bulan. Infeksi laten mungkin terjadi dan reaktivasi akibat hospes (*host*) mengalami stres atau keadaan imuno-kompromais, yang kadang terjadi komplikasi serius yaitu ensefalitis. HSV-2 biasanya sebagai agen penyebab herpes genital yang termasuk penyakit menular seksual. Pada neonatus, infeksi dapat berbahaya yang mengakibatkan mortalitas sekitar 54%. Walaupun virus tersebut biasanya menginfeksi bagian muka untuk HSV-1 dan genital untuk HSV-2, tetapi pada beberapa kasus dapat pula terjadi sebaliknya yaitu infeksi HSV-1 pada genital dan HSV-2 pada muka.

Tabel 1. Virus Herpes pada Manusia (HHV)

HHV-1	Virus Herpes Simpleks tipe 1 (HSV-1)
HHV-2	Virus Herpes Simpleks tipe 2 (HSV-2)
HHV-3	Virus Varicella Zonter (VZV)
HHV-4	Virus Epstein Bahr (EBV)
HHV-5	Virus Cytomegalo (CMV)
HHV-6	Virus Herpes Human-6
HHV-7	Virus Herpes Human-7
HHV-8	Virus Herpes Human-8 (KSAHV)

Sumber : Cook GC and Zumla AI (2009)

Virus masuk melalui permukaan mukosa kulit, sistem saraf pusat dan mungkin terjadi pada organ viseral, selanjutnya dapat berkembang menjadi infeksi laten pada ujung saraf dorsal dan ganglia trigeminal. Infeksi virus tersebut menimbulkan sindrom klinik yang bervariasi, pada umumnya menginfeksi seorang anak dan dewasa sehat, tetapi dapat juga menginfeksi seseorang yang dalam keadaan imunokompromais, yang mengakibatkan keadaan penyakit menjadi berat.

ETIOLOGI

Virus herpes simpleks merupakan golongan *Alphaherpesvirinae*, sebagai subfamili dari *human herpesviruses* bersama dengan virus *varicella-zoster* yang sering disebut *human herpes-virus* 3. Semua virus herpes pada manusia mempunyai karakteristik *enveloped double stranded DNA viruses*. HSV merupakan virus bentuk besar dengan inti berisi *double stranded DNA* yang dilapisi oleh *icosahedron* dengan 162 *capsomeres*. Partikel lengkap diameternya sekitar 120-200 nm, sedangkan *naked virion* ukurannya sekitar 100 nm. Virus masuk ke sel melalui fusi membran sel setelah menempel pada reseptor spesifik yaitu pembungkus glikoprotein. Virus herpes simpleks mempunyai siklus replikasi dalam kurun waktu 18 jam.

HSV-1 merupakan penyebab luka di bibir (herpes labiales) dan luka di kornea mata (herpes keratitis), biasanya dapat ditularkan melalui kontak langsung dengan sekresi dari atau di sekitar mulut. HSV-2 merupakan penyebab herpes genitalis, terutama ditularkan melalui kontak langsung dengan luka selama melakukan hubungan seksual, oleh karena itu herpes tersebut dianggap sebagai salah satu penyakit menular seksual (PMS).

EPIDEMIOLOGI

Infeksi herpes simpleks dapat terjadi di seluruh dunia. Hal ini telah terdokumentasi dari studi seroepidemiologi dengan berbagai uji (*assay*), seperti fiksasi komplemen, neutralisasi, imunofluoresensi indirek, hemaglutinasi pasif, *radioimunoassay* dan *enzymed-linked immunsorbent assay*. Tetapi untuk membedakan infeksi HSV-1 dan HSV-2, dibutuhkan alat tes sendiri dimana yang paling umum digunakan adalah pengukuran antibodi terhadap glikoprotein G HSV-1 (gG1) dan HSV-2 (gG2), dengan uji *Western blot*, berbagai protein tipe-spesifik juga dapat mendeteksi beberapa tipe virus herpes simpleks (HSV).

Keadaan laten yang lama setelah infeksi primer sangat mungkin terjadi. Infeksi HSV terjadi tidak tergantung musim atau cuaca, dimana virus ini dapat bertahan dalam fase laten dalam tubuh hospes dan kemungkinan adanya infeksi ulangan. Ekskresi virus tertinggi pada pasien dengan lesi aktif, tetapi ekskresi virus juga dapat terjadi pada 15% pasien yang asimptomatik atau keadaan subklinik. Prevalensi antibodi HSV-2 tinggi pada seseorang dengan tingkat sosio ekonomi rendah dan di antara kelompok orang dengan banyak partner seksual. Penyebab frekuensi kekambuhan pada pasien infeksi HSV menunjukkan variasi secara individual, yang mungkin dipicu oleh karena keadaan atau paparan tertentu, seperti infeksi lain, paparan sinar matahari, demam, menstruasi, stres fisik atau emosional, penekanan sistem kekebalan, obat-obatan atau makanan tertentu atau bahkan trauma secara umum. Reaktivasi infeksi genital HSV-2 lebih banyak dibandingkan HSV-1 dan umumnya karena kekambuhan herpes genital. Diperkirakan 30% pasien mengalami kekambuhan lebih dari 8-9 kali tiap tahun. Herpes neonatal terjadi sekitar 1 dalam 5.000 kelahiran di Amerika, pada beberapa daerah lain bahkan lebih tinggi. Sebagian besar anak (75%) terinfeksi dalam proses persalinan selama melewati traktus genitalis. Tingkat beratnya penyakit tidak tergantung dari jenis HSV, tetapi tergantung pada keadaan prematuritas dan persalinan dengan intervensi instrumen. Banyak penelitian juga menunjukkan tidak ada hubungan antara HSV dan kanker pada serviks.

Pada umumnya infeksi HSV-1 lebih sering dan lebih awal didapatkan dibandingkan dengan infeksi HSV-2. Lebih dari 90% orang dewasa memiliki antibodi terhadap HSV-1 pada usia 50 tahun, sedangkan pada populasi dengan status sosial ekonomi rendah kebanyakan mendapatkan infeksi sebelum usia 30 tahun. Survei serologik menunjukkan bahwa 20% populasi di Amerika Serikat memiliki antibodi terhadap HSV-2. Pada pemeriksaan obstetrik secara rutin dan klinik keluarga berencana, didapatkan 25% wanita memiliki antibodi terhadap HSV-2, walaupun hanya 10% melaporkan riwayat adanya lesi genital. Sebanyak 50% orang dewasa heteroseksual yang menghadiri klinik penyakit menular seksual mempunyai antibodi terhadap HSV-2. Berbagai survei serologi telah menunjukkan seroprevalensi serupa atau bahkan lebih tinggi dari HSV-2 di sebagian besar Eropa Tengah, Amerika Serikat dan Afrika. Prevalensi antibodi tersebut rata-rata 5% lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria, dan beberapa studi menunjukkan bahwa banyak dari pasien tersebut tanpa gejala atau asimptomatik.

Transmisi infeksi HSV akibat dari kontak langsung, dapat lewat ciuman atau sentuhan, yang sebagian besar merupakan infeksi primer tanpa gejala.

PATOGENESIS

Paparan HSV-1 pada permukaan mukosa atau kulit yang terluka memungkinkan masuknya virus dan dilanjutkan dengan inisiasi replikasi dalam sel epidermis dan dermis. Infeksi HSV biasanya diperoleh dari keadaan subklinik, walaupun infeksi yang menimbulkan gejala klinik sangat berhubungan dengan adanya replikasi virus yang memungkinkan masuk ke dalam ujung saraf sensorik atau pun otonom. Pada awal masuknya virus ke dalam sel saraf, dimana terjadi replikasi di ganglia dan jaringan saraf yang berdekatan, yang kemudian menyebar ke permukaan kulit lainnya, dan ke mukosa melalui migrasi virion infeksius secara sentrifugal melalui saraf sensoris perifer. Cara penyebaran ini membantu menjelaskan luasnya daerah permukaan yang ikut terkena dan banyaknya lesi baru yang jauh dari infeksi primer berupa vesikel infeksi HSV di daerah genital maupun daerah bibir dan mulut, termasuk menjelaskan terjadinya penyembuhan pada daerah yang jauh dari pintu masuknya virus.

Respons tubuh terhadap infeksi HSV berpengaruh terhadap timbulnya penyakit , tingkat beratnya infeksi, resistensi yang nantinya berkembang menjadi infeksi laten maupun frekuensi rekurensi. Kedua antibodi yaitu *mediated* dan reaksi *cell-mediated* memiliki arti penting secara klinis. Pada pasien immunokompromais dengan defek kekebalan *cell mediated* ablasi limfosit yang terkena infeksi HSV akan menjadi berat dan luas, dibandingkan infeksi pada pasien dengan defisit imunitas humoral, seperti agamaglobulinemia.

Berbagai manifestasi klinis penyakit HSV tampaknya terkait dengan respons kekebalan hospes.

GAMBARAN KLINIK

Infeksi HSV primer terjadi ketika virus masuk ke dalam tubuh pertama kali, sehingga ada yang membagi HSV menjadi dua kelompok yaitu penyakit primer dan reaktivasi. Manifestasi klinik sangat tergantung dari letak/ anatomi daerah yang terinfeksi.

Sindrom klinik akibat infeksi HSV-1 (*orofacial),* terdiri dari gingivostomatitis (vesikel dan ulkus di sekitar gusi dan mulut), herpes okular (mata), keratitis, keratokonjungtivitis (vesikel dan ulkus pada mata, konjuntiva, kornea) dan meningoensefalitis. Sindrom klinik akibat infeksi HSV tipe 2 (anogenital), bentuknya berupa *balanophosthitis* (vesikel dan ulkus pada ujung dan gland penis), vulvovaginitis (vesikel dan ulkus pada mukosa vulva dan vagina) dan *anoproctitis* (vesikel dan ulkus pada sekitar kulit anus dan di dalam anus).

Bentuk lain sindrom klinik pada kulit yang dapat dijumpai adalah (1) *Herpetic 'whitlow'* suatu bentuk vesikel herpes simpleks pada ujung jari. Bentuk ini terjadi pada seorang dokter, paramedis atau petugas anastesi yang tidak sengaja terkontaminasi dengan pasien yang ter-infeksi virus herpes simpleks. Lesi hampir sama dengan infeksi stafilokokus *'whitlow'*, dimana eksudat tidak purulent tetapi serous. (2) *Kaposi's varicelliform-eruption*, bentuk ini merupakan superinfeksi herpes simpleks pada kulit yang mengalami dermatitis, terutama pada anak-anak yang dapat berkembang menjadi penyakit yang gawat dengan kematian tinggi. (3) Infeksi neonatal. Infeksi genital primer pada ibu (HSV-2) dapat menyebabkan infeksi neonatus berat, sehingga akibatnya anak menjadi ikterik, hepatosplenomegali, trombositopenia dan lesi vesikel pada kulit. Angka kematian pada keadaan ini cukup tinggi.

Infeksi HSV primer, baik HSV-1 atau HSV-2, saat hospes tidak memiliki antibodi HSV dalam serum, sering disertai dengan tanda-tanda dan gejala sistemik. Infeksi primer melibatkan baik mukosa dan ekstramukosa, sedangkan reaktivasi pada umumnya menimbulkan gejala yang lebih lama, lesi luas, dan adanya komplikasi.

Masa inkubasi berkisar dari 1 sampai 26 hari (median 6 sampai 8 hari). Kedua subtipe virus dapat menyebabkan infeksi alat kelamin dan daerah muka serta sekitar rongga mulut, yang secara klinis tidak dapat dibedakan. Namun, frekuensi reaktivasi infeksi dipengaruhi oleh tempat anatomi dan jenis virus. Infeksi HSV-2 cenderung reaktivasi dan berulang 8 sampai 10 kali lebih sering dibandingkan dengan infeksi HSV-1.

Gingivostomatitis dan faringitis adalah manifestasi klinis yang paling sering pada infeksi pertama HSV-1, sedangkan herpes reaktivasi infeksi herpes labialis juga merupakan manifestasi klinis yang sering dijumpai pada HSV-2. Gingivostomatitis dan faringitis biasanya akibat dari infeksi primer dan paling sering terlihat pada anak-anak dan dewasa muda. Gejala dan tanda klinis yang meliputi demam, malaise, mialgia, ketidakmampuan untuk makan, lekas marah, berlangsung selama 3-14 hari. Lesi sangat mungkin berkembang atau meluas ke palatum, gingiva, lidah, bibir, dan daerah wajah. Pada infeksi HSV-1 atau HSV-2 biasanya menghasilkan lesi eksudatif atau ulseratif dari faring posterior dan/atau tonsil. Lesi lidah, mukosa bukal, atau gingiva dapat terjadi, yang kadang sulit untuk membedakan dengan infeksi bakteri, mycoplasma pneumoni dan ulserasi akibat sindrom *Stevens-Johnson.*

Pada pasien imunosupresi, infeksi dapat meluas ke lapisan kulit, mukosa yang lebih dalam, kerapuhan, nekrosis, perdarahan, sakit parah, dan terjadi ketidakmampuan untuk makan atau minum

Infeksi herpes genital primer ditandai dengan demam, sakit kepala, malaise, mialgia, nyeri, gatal, disuria, keluar cairan dari vagina dan uretra,dan limfa-denopati inguinal. Luasnya lesi bersifat bilateral pada genitalia eksterna merupakan tanda yang spesifik. Lesi mungkin dapat dalam berbagai fase seperti vesikel, pustula, atau ulkus eritematosus yang terasa nyeri. Gangguan pada serviks dan uretra saat infeksi primer pada wanita terjadi hampir 80%. Kekambuhan pada umumnya terjadi hampir 90%, dimana kekambuhan infeksi HSV-2 lebih sering dibandingkan dengan infeksi HSV-1, dengan perbandingan 4 : 1. Infeksi dapat simptomatik dan asimptomatik, dimana virus yang dikeluarkan dapat menularkan infeksi pada pasangan seksual.

Herpes okular, merupakan infeksi HSV-1 pada mata yang sering menyebabkan kebutaan, banyak ditemukan di Amerika. Pada herpes okular terjadi keratitis dengan onset rasa nyeri akut, mata kabur, konjungtivitis, dan lesi kornea yang khas. Penggunaan glukokortikoid topikal dapat memperburuk keadaan inflamasi di struktur bola mata. Kekambuhan sering terjadi pada infeksi herpes okular.

Infeksi HSV-1 pada sistem saraf pusat dan perifer mungkin terjadi 10-20% dari semua kasus infeksi virus sporadis yang menyebabkan ensefalitis atau meningoensefalitis di Amerika Serikat. Insidens diperkirakan 2,3 kasus per 1 juta penduduk per tahun. Kejadian kasus sepanjang tahun sering ditemukan pada kelompok umur 5-30 tahun dan lebih dari 50 tahun. Ciri klinis ensefalitis HSV-1 adalah onset yang mendadak, demam, gejala neurologis fokal, dengan tanda dan gejala terutama di lobus temporal.

Infeksi HSV-1 pada organ-organ viseral biasanya akibat dari viremia dan melibatkan banyak organ lain, tetapi kadang hanya melibatkan esofagus, paru dan hati.

HSV esofagitis mungkin akibat dari perluasan infeksi HSV-1 nasofaring atau reaktivasi HSV yang menyebar melalui saraf vagus. Gejala yang dominan adalah *odynophagia*, disfagia, nyeri substernal, dan penurunan berat badan. Pemeriksaan endoskopi atau barium dipercaya dapat membedakan esofagitis HSV dari Candida esofagitis atau dari ulserasi esofagus karena cedera termal, radiasi, atau korosif. Sekresi endoskopi diperoleh untuk pemeriksaan sitologi dan kultur yang memberikan bahan paling berguna untuk diagnosis. Kemoterapi antivirus sistemik biasanya mengurangi gejala dan menyembuhkan ulserasi esofagus.

HSV-1 pneumonitis jarang terjadi, kecuali pada pasien imunosupresi berat dan mungkin terjadi akibat perluasan *tracheobronchitis* herpetik ke dalam parenkim paru. Pneumonitis nekrosis fokal biasanya terjadi kemudian setelah penyebaran virus secara hematogen, yang menimbulkan pneumonitis interstisial bilateral, dengan angka kematian tinggi, yaitu lebih dari 80%.

Infeksi HSV-1 pada hati tidak biasa terjadi pada pasien imunokompeten. Infeksi HSV hati memiliki gejala demam, peningkatan tiba-tiba serum bilirubin, aminotransferase dan leukopenia (kadar leukosit < 4000 sel/mm^3). Komplikasi lain yang dilaporkan dari infeksi HSV-1 adalah artritis monoartikular, nekrosis adrenal, trombositopenia idiopatik, dan glomerulonefritis.

Infeksi HSV neonatal. Dari semua populasi yang terinfeksi HSV-1, neonatus (bayi berusia kurang dari 6 minggu) memiliki frekuensi tertinggi. Tanpa pengobatan, tingkat kematian keseluruhan dari herpes neonatal adalah 65%, pemberian obat-obatan telah mengurangi angka kematian sebesar 25%. Variasi bentuk klinik terkait dengan infeksi HSV-1 dan HSV-2 dapat dilihat pada tabel 2.

[illegible] oleh HSV

	HSV-1	HSV-2
Gingivostomatitis	+++	-
Lesi genital	+	+++
Lesi kulit lain	++	++
Keratokonjungtivitis	+++	-
Retinitis	+	-
Esofagitis	+++	+
Pneumonitis	+++	+
Hepatitis	++	+
Meningitis	+	+++
Ensefalitis dewasa	+++	+
Ensefalitis neonatal	+	++
Mielitis	+	++
Eritema multiform	++	+

(+++) = sering.(++) = kadang-kadang.(+) = tidak biasa
(-) =sangat jarang

DIAGNOSIS

Konfirmasi untuk diagnosis dapat dilakukan dengan pengambilan bahan atau spesimen dari (a) hapusan pada lesi, (b) cairan vesikel, atau (c) biopsi jaringan. Spesimen tersebut dapat diperiksa untuk (1) kultur virus, (2) visualisasi elektron mikroskop, (3) serologik, dan (4) amplifikasi DNA.

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinik yang timbul di bagian tubuh tertentu dan khas untuk infeksi herpes simpleks. Untuk memperkuat diagnosis dapat dilakukan pembiakan virus, pemeriksaan darah melihat peningkatan kadar antibodi, dan kalau mungkin dilakukan biopsi. Pada fase dini diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Kriteria klinis untuk menegakkan diagnosis infeksi dari HSV-1 harus dibuat secara akurat, yaitu adanya karakteristik lesi vesikular pada bagian tubuh yang terkena.

Infeksi HSV1 terbaik dikonfirmasi di laboratorium dengan isolasi virus pada kultur jaringan atau dengan pemeriksaan antigen atau DNA-HSV dengan mengambil sampel dari lesi yang dominan.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan penunjang untuk diagnosis infeksi HSV dapat dilakukan secara serologik dan virologik. Pemeriksaan serologik dengan ELISA, untuk menentukan titer antibodi Ig M, IgG baik untuk HSV-1 maupun HSV-2, dalam rangka untuk menjawab apakah sudah terjadi infeksi HSV primer atau reaktivasi. Pemeriksaan yang lebih akurat adalah *Tes Western Blot*, mendeteksi infeksi HSV, yang merupakan metoda standar emas dalam pemeriksaan antibodi. Tetapi, tes ini hanya digunakan sebagai referensi dan konfirmasi bila tes ELISA menunjukkan hasil yang meragukan.

Pemeriksaan virologi, dengan berbagai cara seperti dengan menggunakan mikroskop cahaya, imunofloresensi, PCR dan kultur virus. Pemeriksaan yang paling baik dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi adalah kultur virus dari cairan vesikel pada lesi kulit. Jika hasil tes positif, ini menunjukkan hampir 100% akurat, terutama bila cairan dari vesikel primer. Tetapi, pemeriksaan tersebut butuh waktu lama dan biaya mahal. Jenis metoda pemeriksaan laboratorium dengan variasi sensitivitas dan spesifisitas untuk diagnosis HSV diihat pada tabel 3 dan tabel 4.

PENGOBATAN

Sebelum diberikan antivirus, hal yang pokok dilakukan oleh penderita adalah kebersihan perorangan, terutama

Metoda	Sampel jaringan	Sensitivitas	Spesivitas	Keuntungan	Kelemahan
Isolasi Virus (kultur sel)	Lesi kulit / mukosa				Laboratorium khusus
	• Isi vesikel	>90%		baku standar	Medium transport
	• ulkus	95%	~100%	Kemudahan sampling	Transport cepat, dingin, proteksi dari sinar
	• scabs	70%		*Virus typing*	Hasil dalam 2-7 hari
	• mukosa tanpa lesi	30%		Resistan determinasi fenotipe	Tidak cocok untuk cairan serebro spinal
	Biopsi Hapusan Konjungtiva/kornea Neonatus	Tidak diketahui			Diperlukan pengaturan dengan laboratorium
Diagnosis sitologik (Tzanck's smear)	Lesi kulit / mukosa	73-100%	100%	Mudah, cepat, tidak mahal,	Lesi optimal baru ; *intact blisters* lamanya 1-3 hari
	Biopsi Hapusan Konjungtiva/ kornea				
IF (deteksi sel yang terinfeksi)	Hapusan, seksi jaringan, hapusan dari dasar vesikel	41-70%	>95%	Cepat (mungkin < 4 jam) Kemungkinan *Typing*	Vesikel baru Laboratorium khusus Tergantung teknikal Tidak standar
Deteksi antigen virus oleh EIA/ ELISA	Hapusan dari lesi vesikel, isi vesikel dengan dasar vesikel	41-80%	80%	Mudah sederhana Tidak diperlukan integritas sampel cepat (mungkin <4 jam) Mungkin *Typing*	Hanya sesuai untuk vesikel baru
Deteksi Virus DNA oleh **PCR**[30] / **Real-time PCR**[31]	Cairan serebrospinal	97-98%	~100%	**PCR:** Metoda amat sensitif, hasilnya antara 24-48 jam	Hanya laboratorium khusus
	Aqueous atau *vitreous humour*			Metoda *Virus typing* dan *resistance genotyping* Dipilih untuk LCS	Tidak standar
	Lesi kulit, isi vesikel atau mukosa tanpa lesi			***Real-time PCR :*** *Rapid amplification*	Validasi tidak semua sampel
				Analisis kuantitatif mengurangi risiko kontaminasi Metoda pilihan utk lesi kulit	Risiko kontaminasi (PCR) Biaya mahal (*real-time PCR*)

Sumber : Anzivino E et al. (2009)

[redacted]

Metoda	Sampel jaringan	Sensitivitas	Spesivitas	Keuntungan	Kelemahan
Western Blot[2]	Serum	~100%	~100%	Membedakan antara HSV-1 dan 2 Deteksi awal serokonversi ke HSV-2 pada pasien dengan sebelumnya infeksi HSV-1	Tidak tersedia komersial, Mahal Hasil 2-3 hari
EIA[2]	Serum	93-98%	93-98%	Tersedia kommersial Membedakan antara HSV-1 dan HSV-2	Kurang sensitif (dibandingkan dengan *amplified tests*)
	Serum			Lebih murah dibanding *western blot*	Tersedia komersial hanya untuk HSV-2
Point of care tests[2]	Darah kapiler	96%	87-98%	Hasil akurat, cepat (6 menit.) Tampilan mudah[7] Deteksi serokonversi Dalam waktu 4 minggu, presentasi dari 80% pasien dengan HSV-2.	Mahal

Sumber : Anzivino E et al. (2009)

kebersihan daerah yang terinfeksi dengan mencuci memakai air sabun dan air, yang kemudian dikeringkan mengingat bahwa kelembaban akan memperburuk keadaan, memperlambat penyembuhan dan memudahkan terjadinya infeksi bakteri. Obat topikal acyclovir dapat dioleskan pada lesi.

Obat antiviral jarang diperlukan pada infeksi primer, tetapi dapat diberikan penderita reaktivasi. Pada umumnya dapat digunakan asiklovir, tetapi dapat juga diberikan famsiklovir dan valasiklovir. Beberapa antivirus yang tersedia untuk digunakan topikal pada infeksi mata HSV: *idoxuridine*, *trifluorothymidine*, *vidarabine* topikal, dan sidofovir. Untuk HSV ensefalitis dan herpes neonatus, asiklovir intravena adalah pengobatan pilihan

Tujuan pemberian asiklovir adalah mencegah dan mengobati infeksi, menyembuhkan gejala seperti er tema, vesikel yang berisi cairan, ulkus atau bekas ulkus, dengan cara menghambat polimerase DNA. Asiklovir merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi HSV-1, dan HSV-2, yang tersedia dalam bentuk intravena, oral, dan topikal

Famsiklovir, merupakan obat yang juga secara klinis mengobati HSV-1 dan HSV-2.Valasiklovir, merupakan *valyl ester* dari asiklovir yang memiliki bioavailabilitas lebih besar dibandingkan asiklovir. Ganciklovir sebenarnya memiliki aktivitas baik pada infeksi HSV-1 dan HSV-2, tetapi toksisitasnya lebih banyak dibandingkan dengan asiklovir, famsiklovir, dan valasiklovir.

Tiga senyawa yang direkomendasikan adalah asiklovir, valasiklovir, dan famsiklovir telah terbukti efektif dalam memperpendek durasi gejala dan lesi mukokutan infeksi HSV-1 dan juga infeksi penderita dengan imunokompromais dan imunokompeten. Formulasi intravena dan oral mencegah reaktivasi HSV pada pasien imunokompromais seropositif selama kemoterapi induksi atau pada periode segera setelah sumsum tulang atau transplantasi organ padat. Asiklovir intravena (30 mg / kg per hari, diberikan sebagai infus 10-mg/kg lebih dari 1 jam pada 8-jam interval) efektif dalam mengurangi tingkat kematian dan morbiditas HSV1 ensefalitis. Inisiasi awal terapi merupakan faktor penting dalam hasil. Efek samping utama yang terkait dengan asiklovir intravena adalah insufisiensi ginjal, sebagai akibat kristalisasi senyawa dalam parenkim ginjal. Reaksi yang merugikan ini dapat dihindari jika obat diberikan perlahan-lahan selama 1 jam.

Dosis pemberian infeksi HSV-1 (60 mg / kg BB per hari dalam 5 dosis terbagi), tetapi dapat pula diberikan 200 mg (400 mg pada pasien yang memiliki respons imun imunokompromais) 5 kali selama 5 hari. Tabel 5 menunjukkan jenis antiviral infeksi HSV yang direkomendasikan.

PENCEGAHAN

Keberhasilan upaya untuk mengendalikan penyakit HSV-1 dalam populasi adalah melalui terapi antivirus supresif

Tabel 5. Antiviral yang Digunakan untuk Pengobatan Infeksi Virus Herpes Simpleks [illegible]

Jenis infeksi	Nama obat
HSV Non-genital (awal atau rekuren)	Asiklovir (200 mg oral 5 kali/hari, selama 5-10 hari) atau Asiklovir (5% topikal 5 kali/hari selama 5 hari) (herpes labialis) atau Asiklovir (3% zalf mata 5 kali/hari selama 14 hari) (keratitis HSV)
HSV Genital (awal)	Asiklovir (200 mg oral 5 kali/hari selama 5-10 hari) atau Valasiklovir (500 mg oral dua kali/hari selama 5-10 hari)
HSV Genital (episode rekuren)	Seperti untuk awal HSV genital HSV atau Famsiklovir (125 mg oral 2 kali/hari selama 5 hari)
HSV Genital (*suppression of recurrences*	Asiklovir (200 mg oral 3 kali/hari atau 400 mg oral dua kali/hari selama > 6 bulan) atau- Valasiklovir (500 mg oral 1-2 kali/hari selama > 6 bulan) atau Famsiklovir (250 mg oral dua kali/hari selama > 6 bulan)
HSV awal berat, Ensefalitis HSV atau penyebaran VZV	Asiklovir (5-10 mg/kg intravena 3 kali/hari selama 7-21 hari) Asiklovir jangka panjang mungkin diperlukan untuk ensefalitis rekuren

Sumber : Anzivino E et al. (2009)

dan/atau program pendidikan yang terbatas.

Penggunaan kontrasepsi (terutama kondom) mengurangi kemungkinan penularan infeksi HSV-1, khususnya selama periode asimtomatik ekskresi virus. Ketika lesi berupa vesikel, infeksi HSV dapat ditransmisikan dari kulit-ke-kulit meskipun menggunakan kondom. Namun demikian, data yang tersedia menunjukkan bahwa penggunaan kondom yang konsisten adalah cara yang efektif untuk mengurangi risiko penularan infesi HSV-2. Studi terbaru menunjukkan bahwa terapi antivirus harian jangka lama dengan valasiklovir juga dapat mengurangi infeksi HSV-2, khususnya di kalangan perempuan rentan.

Pencegahan infeksi HSV neonatal memerlukan pencegahan terutama pada ibu hamil trimester ketiga kehamilan. Identifikasi wanita atau pasangan rentan terhadap akuisisi HSV pada kehamilan melalui pemeriksaan serologi adalah hal yang perlu dilakukan.

REFERENSI

Anzivino E, Floriti D, Mischitelli M, Bellizzi A, Barucca V, Chiarini F et al. Herpes Simplex Infection in pregnancy and in neonate status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. Virology Journal, 2009. 6 ; 40: 1-11.

Askley RL, Engleton M, Pfiffer N. Ability of a rapid serology test to detect seroconversion to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G soon after infection. J Clin Microbiol 1999; 37:1632-3.

Carter JB and Saunders VA : Herpesviruses, in Texbook of Virology, Principles and Applications, John Wiley and Sons Ltd Atrium, England, 2007 : 122-13.

Cook GC and Zumla AI : Cutaneous Viral Diseases, in Texbook of Manson's Tropical Diseases, 21 ed. 2008 : 835-51

Cusini M, Glislanzoni M : The importance of diagnosing genital herpes, J Antimicrob Chemother 2001, 47 : 9-16.

Dwyer DE and Cunningham AL : Herpes Simplex and Varicella-zoster virus infections, MJA 2002, 177 : 267-73.

Folker E, Oranje AP, Dulvenvoorden JN, Veen JP van der, Rijlaarsdam JU, Emsbrook JA : Tzanck smear in diagnosing genital herpes Gentorin Med 1988, 64:249-254.

Hanson KE, Alexander BD, Wood C : Validation of laboratory screening criteria for herpes simplex virus testing of cerebrospinal fluid. J.Clin.Microbiol 2007; 45 : 721

Harrison, Herpes Simplex, in Texbook Principle of Internal Medicine, 15 ed Mc Grehill Omp. Inc. USA, 2009 : 1857-61

Joong-wook, LEE : Herpes Simplex in Texkbook Control Of Communicable Diseases, 18 ed World Health Organization, 2009 : 129-31.

Parker JN and parker FM, Herpes Simplex : A Medical Dictionary, Bibliography and Annotated Research Guide to Internet Reference, 2009.

Reil H, Bartlime A, Drerup J, Grewing T, Korn K : Clinical validation of new triplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection and discrination of Herpes simplex virus type 1 and 2. J Mol Diagn 2008, 10:361-7.

Swiss Herpes Management Forum : Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection in the neonate, Swiss Med Wkly 2004, 134 : 205-14.

Tjotta E and Hoddevik G : Herpes Simplex Virus (HSV1 and HSV2),, Texkbook of Virology, John Wiley & Sons Canada Ltd, 2002 : 127-36.

White DO, Fenne JJ : Herpes Viruses, in Medical Virology, 4 ed.Aledin Press, Sandiago, New York, 323-9.

Xu F, Sternber MR, Kotiri BJ, McQuilan GM, Lee FK, Nahmias AJ. Berman SM, Markowitz LE : Trens in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroplrvalence in the United States, JAMA 2006, 296 : 964- 73.

101

RABIES

I Ketut Agus Somia

PENDAHULUAN

Rabies merupakan penyakit *zoonosis* virus yang fatal. Penyakit ini tersebar di seluruh benua dan endemis di beberapa Negara Asia dan Afrika. Diperkirakan 55.000 orang meninggal karena rabies di dunia setiap tahun. Sekitar 15 juta orang di seluruh dunia mendapatkan vaksin profilaksis pasca paparan akibat gigitan hewan penular rabies (HPR).[1] Penyakit rabies merupakan masalah kesehatan yang penting di Indonesia, oleh karena kasusnya terus meningkat di beberapa daerah, sehingga secara keseluruhan meningkatkan status rabies di Indonesia dari negara dengan *low endemic* menjadi *medium endemic*.[2] Selain itu juga karena luasnya daerah rabies di Indonesia, banyaknya kasus gigitan HPR, dan penyebarannya yang cepat. Disamping itu penyakit ini juga memberikan dampak ekonomi yang besar karena tingginya biaya vaksin untuk profilaksis pasca paparan pada kasus gigitan HPR. Pemerintah saat ini sedang mempercepat program penanggulangan dan pengendalian dengan mencanangkan program Indonesia bebas rabies pada tahun 2020.[3]

DEFINISI

Rabies merupakan penyakit infeksi susunan syaraf pusat akut pada manusia dan hewan mamalia berdarah panas yang disebabkan oleh virus rabies. Penyakit ini di Indonesia dikenal sebagai penyakit anjing gila.[1-3]

ETIOLOGI

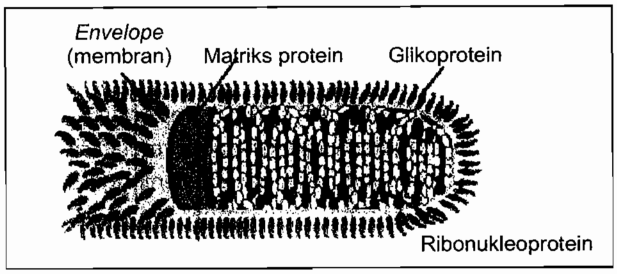
Virus rabies merupakan kelompok virus RNA *negative-stranded*, ordo: *mononegalovirales*, *family*: *rhabdoviridae*, genus: *lyssavirus*, spesies: virus *rabies*. Bentuk virus ini seperti peluru berkapsula, berukuran panjang 180 nm dan lebar 75 nm, yang tersusun dari lima jenis protein yaitu: nukleoprotein (N), fosfoprotein (P), matriks protein (M), glikoprotein (G) dan polimerase (L). *Rhabdoviridae* umumnya terdiri dari dua komponen struktural utama yaitu ribonukleoprotein (RNP) di bagian tengah dan diliputi oleh *envelope* pada bagian luar. RNP dibentuk oleh nukleoprotein dan dihubungkan dengan fosfoprotein dan polimerase (L-protein). Glikoprotein membentuk *spike* seperti paku pada bagian permukaan luar virus dengan panjang 10 nm yang berperan sebagai antigen utama yang menginduksi dan mengikat antibodi penetral virus. Sedangkan *envelope* dengan RNP dihubungkan dengan matriks protein (M).[5](Gambar 1)

Replikasi virus pada sel pejamu dapat dibedakan menjadi 3 fase. Fase pertama, diawali fusi *envelope* virus dengan membran sel, kemudian terjadi interaksi glikoprotein virus dengan reseptor permukaan spesifik pada sel pejamu, selanjutnya melalui mekanisme endositosis, virus berpenetrasi ke dalam sitoplasma. Fase kedua, terjadi transkripsi dan replikasi genome virus dan sintesis protein virus. Fase ketiga, terjadi pembentukan dan pelepasan virus dari sel yang terinfeksi. [5]

EPIDEMIOLOGIS

Insidensi

Rabies tersebar hampir di seluruh benua, kecuali antartika. Data rabies yang akurat di beberapa negara sulit ditemukan, sehingga sulit untuk mengetahui insiden penyakit ini secara global.[1] Berdasarkan status endemisitas rabies, negara di Asia Tenggara yang dinyatakan bebas rabies adalah Maldives dan Timor Leste.[2] Di Asia Tenggara, diperkirakan 1.4 miliar orang berisiko terinfeksi rabies,



Gambar 1. Struktur virus rabies.[6]

terjadi 19 juta kasus gigitan anjing dan sekitar 4 juta mendapatkan satu atau lebih dosis vaksin. Setiap tahun diperkirakan 21.000 – 24.000 orang meninggal karena rabies di Asia Tenggara.[2]

Perkiraan angka absolut jumlah kasus rabies per tahun di Indonesia (150 – 300 kasus) lebih rendah dibandingkan dengan India (18.000 – 20.000 kasus), Bangladesh (2.000 – 5.000 kasus) dan Myanmar (1000 kasus).[2] Sampai akhir tahun 2010, kasus rabies di Indonesia sudah menyebar di 24 provinsi, sehingga hanya 9 provinsi yang bebas rabies yaitu Bangka Belitung, Kalimantan Barat, DKI Jakarta, Jawa Tengah, Yogyakarta, Jawa Timur, Nusa Tenggara Barat, Papua Barat dan Papua. Dari Januari sampai 31 Desember 2010 tercatat 78203 kasus gigitan HPR dan 206 kasus kematian karena rabies. Provinsi Bali merupakan daerah yang paling tinggi kasus gigitan HPR (60.434 kasus) dan kasus rabies (114 kasus). Di Bali, terjadi peningkatan kasus rabies yang cepat yaitu tahun 2008 terjadi 4 kasus, tahun 2009 sebanyak 28 kasus, dan tahun 2010 sebanyak 82 kasus.[7]

Reservoir

Anjing adalah reservoir rabies yang paling penting. Kasus pada manusia dilaporkan juga terjadi karena gigitan kucing dan hewan liar, luwak (*Herpestes spp*), rubah (*Vulpes bengalensis*) dan serigala (*Canis lupus*). Gigitan anjing merupakan sumber utama infeksi pada manusia di seluruh negara endemis rabies dan 96% terjadi di Asia Tenggara. Dengan demikian eliminasi rabies pada manusia adalah tergantung dari eliminasi rabies pada anjing.[1,2,4]

Cara Penularan

Cara penularan virus rabies ke manusia dapat dibedakan menjadi 2 yaitu secara alamiah (non-iatrogenik) dan iatrogenik. Penularan secara alamiah, melalui dua cara yaitu inokulasi virus oleh gigitan hewan dan melalui kontak selaput mukosa. Sedangkan penularan secara iatrogenik pernah dilaporkan dari manusia ke manusia (resipien yang mendapat jaringan transplantasi yang terkontaminasi) dan melalui udara (droplet atau aerosol) pada petugas laboratorium.[8]

Risiko tertular rabies tergantung pada lokasi gigitan dan keparahan gigitan. Dilaporkan risiko terinfeksi rabies pada orang yang tidak divaksinasi, yang mengalami gigitan multipel, berat, di daerah kepala adalah 50 – 80%; gigitan multipel, berat, pada jari tangan, tangan atau lengan adalah 15 – 40%; gigitan multipel, berat, di tungkai bawah adalah 3 – 10%.[8]

PATOGENESIS

Patogenesis infeksi virus rabies melewati 4 tahap proses yaitu: replikasi virus pada lokasi paparan, penyebaran ke susunan syaraf pusat, penyebaran di dalam susunan syaraf pusat, dan penyebaran dari susunan saraf pusat. [9,10]

Setelah virus diinokulasikan pada tempat gigitan, glikoprotein virus akan berikatan dengan reseptor nikotinik (asetilkolin) pada permukaan sel syaraf dan juga berikatan dengan reseptor lain, molekul adhesi sel neural, yang terdapat pada membran presinap. Pada paparan perinhalasi, virus masuk melalui jalur nasal dan mencapai otak melalui jalur olfaktorik. Pada paparan per-oral, transmisi terjadi melalui kerusakan integritas mukosa saluran cerna. Pada tempat inokulasi tersebut virus kemudian memperbanyak diri.[9,10]

Dari tempat inokulasi, virus menyebar secara *retrograde* melalui sel syaraf motorik dan sensorik, menuju syaraf pusat dengan kecepatan 15 -100 mm/hari dan menginfeksi batang otak, diensefalon dan hipokampus. [1,9,10]

Setelah mencapai syaraf pusat virus kemudian menyebar secara *antegrade* menuju beberapa organ melalui susunan syaraf somatik dan otonom terutama melalui jalur parasimpatis yang bertanggungjawab dengan infeksi pada kelenjar ludah, kornea, kulit, jantung, pankreas, medulla adrenalis dan organ lain. Infeksi virus akan menimbulkan infiltrat dan nekrosis seluar.[9,10]

Kepekaan terhadap infeksi dan lamanya masa inkubasi bergantung pada strain virus, genetik dan imunitas pejamu, jumlah reseptor lokal pada sel pejamu, jumlah inervasi pada tempat gigitan, jumlah inokulum, beratnya luka gigitan, dan jarak tempat luka gigitan dengan syaraf pusat.[8-10]

MANIFESTASI KLINIS

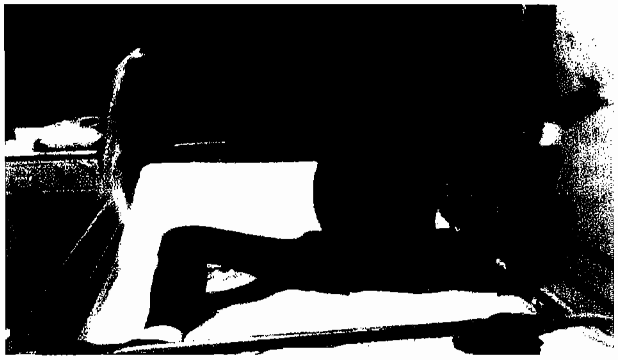
Manifestasi klinis rabies pada manusia dapat dibedakan menjadi bentuk klasik dan bentuk non klasik atau atipikal. Bentuk non klasik sangat jarang dijumpai dibandingkan dengan bentuk klasik, biasanya lebih sering terjadi karena gigitan kelelawar. Gambaran klinis bentuk non klasik meliputi nyeri neuropatik, gangguan sensoris dan motoris, gerakan koreiform pada ekstremitas tempat gigitan selama fase prodromal, tanda-tanda gangguan fokal batang otak, gangguan pada syaraf kranial, mioklonus dan kejang.[10]

Gambaran klinis bentuk klasik terdiri dari 5 fase yaitu: masa inkubasi, fase prodromal, fase neurologis akut, koma dan kematian.[10,11] Masa inkubasi bervariasi antara 2 minggu sampai 6 tahun (rata-rata: 2-3 bulan). Masa inkubasi sangat tergantung pada jumlah virus dan lokasi gigitan. Semakin dekat jarak antara lokasi gigitan dengan susunan syaraf pusat maka akan semakin pendek masa inkubasi.[10,11]

Fase prodromal, berlangsung 2 sampai 10 hari, diawali dengan gejala rasa baal, nyeri, gatal pada lokasi bekas luka gigitan. Gejala lainnya adalah lemas, cepat lelah, mual, muntah, nyeri kepala, nafsu makan menurun dan demam. [10,11,14]

Fase neurologis akut, biasanya berlangsung 2 sampai 7 hari, dapat dibedakan menjadi bentuk galak/ *furious* (80%) dan bentuk paralitik/ *dumb* (20%), tergantung dari organ yang dominan terinfeksi di otak atau medulla spinalis. Bentuk galak menunjukkan episode hipereksitabilitas, yang terjadi secara spontan atau dipicu oleh rangsangan sensorik (auditorik, visual, olfaktorik). Episode hipereksitabilitas berlangsung dalam beberapa menit, ditandai dengan kebingungan, hiperestesia, halusinasi, agitasi dan tingkah laku agresif, yang kemudian diikuti oleh fase tenang. Perubahan tingkah laku tersebut terjadi karena infeksi pada neuron di area limbik.[10,11,14] Sekitar 50% – 80% pasien menunjukkan tanda hidrofobia, yang merupakan manifestasi klinis khas rabies.[14](Gambar 2) Pada awalnya pasien mengalami nyeri tenggorokan dan kesulitan menelan. Pada saat menelan terjadi kontraksi diafragma dan otot – otot pernafasan lain, yang berlangsung sekitar 5 – 15 detik. Hidrofobia dapat dirangsang dengan memberikan minum air, melihat air atau mendengarkan kata-kata air. Hembusan udara pada kulit juga dapat menimbulkan efek yang sama (aerofobia).[14] Tanda klinis lain yang merupakan disfungsi autonomik meliputi hipersalivasi, hiperlakrimasi, berkeringat, piloereksi dan priapismus pada laki-laki.[10,11,14]

Rabies paralitik ditandai oleh kelumpuhan berupa paresis pada keempat ekstremitas serta gangguan sfingter ani. Beberapa kasus disertai hidrofobia dan pada fase lanjut terjadi spasme otot laring.[11,14]



Gambar 2. Rabies klasik tipe galak pada fase neurologis akut. hipereksabilitas. (foto oleh Agus Somia)

Koma dengan paralisis flaksid generalisata dan respirasi serta kegagalan vaskuler terjadi setelah sindrom neurologis akut. Sebagian besar pasien meninggal setelah 2 minggu timbulnya koma. [11,14](Gambar 3)

Gambar 3. Rabies klasik tipe galak pada fase koma. (foto oleh Agus Somia)

DIAGNOSIS

Diagnosis Klinis

Diagnosis klinis lebih mudah ditegakkan bila telah timbul tanda-tanda hidrofobia atau aerofobia dan terdapat riwayat gigitan HPR. WHO mengklasifikasikan kasus infeksi rabies pada manusia menjadi:[4]

- *Suspect*: bila sesuai dengan definisi klinis kasus, yaitu bila dijumpai sindroma neurologis akut (ensefalitis) yang didominasi oleh bentuk galak (*furious form*) atau sindrom paralitik (*dumb rabies*) yang cepat memburuk menjadi koma dan meninggal, paling sering oleh karena gagal pernafasan, dalam waktu 7-10 hari setelah gejala awal, jika tidak mendapatkan terapi yang intensif.
- *Probable*: kasus suspek dengan riwayat kontak dengan hewan terinfeksi rabies
- *Confirmed*: kasus suspek yang sudah dipastikan dengan pemeriksaan laboratorium.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding tergantung pada bentuk klinis fase neurologis akut. Pada rabies galak perlu dipikirkan *delirium tremens*, *botulism*, difteri, keracunan obat (amphetamine dan phenothiazine) dan tetanus. Tetanus bisa terjadi setelah gigitan binatang; luka pada kepala dan leher dapat menyebabkan tetanus cefalik dengan manifestasi trismus, kekakuan pada wajah, spasme faring dan laring.

Pada tetanus terdapat spasme otot diantara serangan dan tidak ada meningoensefalitis.[12]

Diagnosis banding pada rabies paralitik adalah sindrom Guillan-Barre, polio, ensefalitis karena herpes simiae dan ensefalitis karena arbovirus. Pemeriksan cairan serebrospinal pada sindroma Guillan-Barre, ditemukan peningkatan protein dan jumlah sel yang normal, sedangkan pada rabies dijumpai jumlah protein meningkat dan sel pleositosis. Pada polio jarang disertai gangguan sensoris. Ensefalitis herpes simiae ditransmisikan oleh gigitan kera, masa inkubasinya sangat pendek (3 hari) dan tampak vesikel pada luka gigitan. Ensefalitis karena arbovirus bisa menunjukkan gejala mirip dengan rabies paralitik, tetapi riwayat gigitan binatang merupakan kunci yang dapat membedakan dengan rabies.[12]

Pemeriksaan Laboratorium

Spesimen pemeriksaan laboratorium dapat berupa saliva, serum, cairan serebrospinal, urine, biopsi kulit leher, epitel kornea dan biopsi otak. Metode pemeriksaan meliputi deteksi antibodi terhadap virus, deteksi antigen melalui *direct fluorescent antibody test* (FAT) atau ELISA, deteksi RNA virus dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR), isolasi virus, dan pemeriksaan histopatologis untuk melihat *negri bodies* yang patognomonik pada rabies.[13] Diagnosis pasti ditegakkan bila dijumpai hasil rabies positif dengan salah satu atau lebih pemeriksaan laboratorium di atas.[4]

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan dilakukan di ruang perawatan isolasi. Petugas kesehatan yang melakukan tindakkan intubasi, *suction* atau tindakan yang berisiko terpapar lainnya harus memakai alat perlindungan diri (APD) yang sesuai. Penderita yang menunjukkan tanda-tanda fase galak sebaiknya diikat pada tempat tidurnya.[1]

Sampai saat ini belum ada terapi spesifik untuk rabies. Penatalaksanaan rabies hanya bersifat suportif. *The working group for the management of human rabies* menyarankan penatalaksanaan agresif sebagai berikut:[14,15]

1. Pemberian vaksin rabies di beberapa tempat secara intradermal.
   - Pemberian secara intradermal dilaporkan mempercepat terbentuknya respon kekebalan, di-bandingkan pemberian secara intramuskular.
2. Pemberian immunoglobulin rabies.
   - Immunoglobulin rabies diharapkan dapat menetralisasikan virus.
3. Pemberian antibodi monoclonal.
   - Antibodi penetral virus rabies secara intravena dan intratekal.
4. Ribavirin dan amantadine.
   - Ribavirin bekerja dengan cara menghambat sintesis RNA melalui hambatan pada inosin 5'-monofosfat dehidrogenase. Sedangkan Amantadine merupakan antagonis non kompetitif reseptor N- methyl-D-aspartate (NMDA). Efek anti virus rabies kedua obat tersebut tampak pada biakan sel.[16]
5. Interferon.
   - IFN α dapat menghambat replikasi virus rabies pada biakan sel dan hewan coba. Tetapi pemberian IFN α secara lokal dan sistemik pada kasus rabies pada manusia, belum memberikan manfaat secara klinis.[16]
6. Ketamine.
   - Ketamine memiliki efek anti-rabies melalui interaksi antagonist non kompetitif pada reseptor NMDA, dan juga efek anastesi disosiatif. Ketamine dosis tinggi, menghambat transkripsi genome virus rabies.[16]

Terapi agresif tersebut dianjurkan pada pasien yang memiliki faktor-faktor sebagai berikut:[14,15]

1. Pernah mendapat vaksin rabies sebelum awitan gejala sakit.
2. Usia muda.
3. Imunokompeten dan sehat sebelumnya.
4. Rabies yang disebabkan oleh gigitan kelelawar.
5. Segera terbentuk antibodi penetral virus rabies pada serum dan cairan serebrospinal.
6. Gejala neurologis ringan pada saat terapi dimulai.

Hindari pemberian kortikosteroid oleh karena memperpendek masa inkubasi dan meningkatkan mortalitas. Selain itu kortikosteroid menurunkan distribusi obat-obat melewati sawar darah otak. Kortikosteroid hanya diberikan bila terjadi insufisiensi adrenal. [10,15]

Pada tahun 2005, dilaporkan satu kasus rabies di Milwaukee yang sembuh dengan induksi koma. Pasien tersebut mendapat obat kombinasi anti kejang (ketamine 2 mg/kgBB/jam, midazolam 1- 3,5 mg/KgBB/jam dan fenobarbital) dan antivirus (ketamine, ribavirin: dosis awal 33 mg/KgB dilanjutkan dengan dosis rumatan 16 mg/KgBB setiap 6 jam, dan amantadin: 200 mg/ hari per-enteral), tanpa pemberian vaksin anti rabies.[18,19] Namun beberapa laporan menyebutkan kegagalan dengan pendekatan regimen terapi induksi koma tersebut.[14,15,17,20,21]

KOMPLIKASI

Komplikasi yang bisa terjadi meliputi:[17]

- Komplikasi pada jantung, kemungkinan karena infeksi pada sistem syaraf otonom atau miokardium (miokarditis), meliputi: sinus takikardia, gagal jantung, hipotensi dan henti jantung. Aritmia jantung yang meliputi *wandering atrial/nodal pacemaker*, sinus bradikardia dan supraventrikular atau deryutan ektopik ventrikular.

- Komplikasi pada sistem penafasan: hiperventilasi, hipoksemia, gagal nafas, atelektasis, pneumotorak, dan pneumonia aspirasi.
- Komplikasi pada saluran cerna: perdarahan saluran cerna.
- Komplikasi endokrin: *sindroma inappropriate secretion of antidiuretic hormone* dan diabetes insipidus.
- Gangguan pada hipotalamus: hipertermia atau hipotermia.

PROGNOSIS

Angka kematian hampir 100%, bila telah timbul manifestasi klinis. Penyebab kematian yang paling sering adalah gagal pernafasan.[4] Sejak tahun 1970 sampai saat ini, terdapat 6 laporan kasus rabies pada manusia yang sembuh, 5 kasus diantaranya telah mendapatkan profilaksis pasca paparan sebelum timbul gejala klinis. Semua kasus yang sembuh merupakan bentuk paralitik yang didiagnosis dengan pemeriksaan antibodi spesifik pada cairan serebrospinal.[10,18,20]

PENCEGAHAN

Pencegahan infeksi rabies pada manusia dapat dilakukan melalui pemberian profilaksis prapaparan dan profilaksis pasca paparan.

Profilaksis Pra-Paparan

Vaksinasi pra paparan dianjurkan pada orang yang diperkirakan berisiko terpapar karena pekerjaan dan perjalanan wisata ke daerah epidemik. Tabel 1. menunjukkan kriteria pemberian vaksinasi pra paparan rabies.

Dosis dan jadwal vaksin pra-paparan yang dianjurkan adalah vaksin anti rabies (VAR) dosis 0.5 ml secara intramuskular (IM) pada hari ke 0, 7 dan 28 di otot deltoid.[21,22]

Profilaksis Pasca-Paparan

Profilaksis pasca paparan merupakan cara yang paling efektif untuk mencegah infeksi rabies setelah terpapar. Profilaksis pasca paparan harus segera diberikan bila dicuriga digigit HPR, tanpa menunggu hasil kepastian laboratorium atau observasi HPR. Pemberian profilaksis pasca paparan bisa dihentikan bila HPR masih tetap hidup setelah 10 – 14 hari masa observasi, atau bila hasil pemeriksaan laboratorium diagnosis pasti rabies HPR yang telah ditangkap atau dibunuh adalah negatif.[21-24]

Tabel 1. [illegible] Kelompok Populasi Berisiko dan Jadwal Vaksinasi Pra-paparan[21]

Katagori risiko	Sifat risiko	Populasi	Regimen pra-paparan
Kontinyu	• Terdapat virus dalam konsentrasi tinggi, terus menerus • Sumber paparan spesifik yang tidak diketahui • Gigitan, bukan gigitan atau aerosol	• Petugas laboratorium peneliti rabies • Pekerja vaksin rabies	• Vaksinasi dasar (3 dosis) • Tes serologis setiap 6 bulan • Vaksinasi ulangan bila titer antibodi di bawah 0.5 UI/ml
Sering	• Paparan biasanya episodik. • Sumber paparan diketahui, tetapi mungkin juga tidak • Mungkin gigitan, bukan gigitan atau aerosol	• Petugas laboratorium diagnostik rabies • Dokter hewan • Petugas pengendali binatang dan margasatwa pada area epizootic rabies	• Vaksinasi dasar (3 dosis) • Tes serologis setiap tahun • Vaksinasi ulangan bila kadar titer antibodi < 0.5 UI/ml
Jarang (lebih sering dari populasi umum)	• Paparan hampir selalu episodik • Sumber paparan diketahui • Gigitan atau bukan gigitan	• Dokter hewan • Petugas pengendali binatang dan margasatwa pada daerah insiden rabies yang rendah • Mahasiswa kedokteran hewan • Wisatawan yang berkunjung ke daerah enzootik rabies, dimana fasilitas perawatan medis dan vaksin terbatas	• Vaksinasi dasar (3 dosis) • Tes serologis setiap tahun • Vaksinasi ulangan jika titer antibodi < 0.5 UI/ml • Tidak dianjurkan tes serologis dan booster
Sangat jarang	• Paparan bersifat episodik • Sumber paparan diketahui • Gigitan atau bukan	• Populasi pada umumnya termasuk yang tinggal di area epizootic rabies	• Tidak perlu imunisasi prapaparan

Hal - hal yang perlu dinilai pada paparan adalah jenis paparan, epidemiologi rabies di daerah terjadinya paparan, status klinis dan riwayat imunisasi rabies HPR yang menggigit, serta pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui status hewan yang menggigit. Urutan langkah-langkah penatalaksanaan setelah paparan gigitan HPR adalah: [21-24]

1. Perawatan luka.
    - Perawatan luka harus dilakukan sesegera mungkin untuk mengeliminasi dan menginaktifkan virus rabies yang diinokulasikan pada luka jaringan.
    - Perawatan luka meliputi pembersihan luka selama paling sedikit 15 menit, memakai air mengalir dan sabun atau deterjen. Bila tidak terdapat sabun atau deterjen, luka bisa dibersihkan dengan menyemprotkan air bersih saja.
    - Disinfeksi luka dengan etanol (700ml/L) atau *iodine povidon* atau zat antiviral lainnya.
    - Perawatan non spesifik lainnya adalah tunda penjahitan luka. Jika luka memang harus dijahit maka harus dipastikan sebelumnya sudah diberikan imunoglobulin secara lokal bila ada indikasi.
    - Pemberian antibiotika dan tetanus toksoid jika ada indikasi.
2. Setelah perawatan luka, selanjutnya pemberian imunoglobulin (serum anti rabies/SAR) dan vaksinasi anti rabies (VAR) sesuai dengan indikasi berdasarkan katagori paparan, tabel 2.

SAR berperan sebagai imunisasi pasif yang bertujuan memberikan antibodi penetral yang cepat, sebelum sistim kekebalan tubuh membentuk antibodi sendiri. Terdapat 2 jenis SAR yaitu: *human rabies immune globulin* (HRIG) dan *equine rabies immune globulin* (ERIG). Dosis HRIG yang dianjurkan adalah 20 IU/Kg BB, sedangkan dosis ERIG adalah 40 IU/KgBB. Pemberian dilakukan secara infiltrasi pada luka sebanyak-banyaknya. Sisanya disuntikan secara IM dalam di tempat yang jauh dari tempat penyuntikan vaksin rabies. Pada kasus dimana terjadi lokasi luka yang multipel, luas, serta volume SAR tidak cukup disuntikan pada semua luka tersebut, maka bisa dilakukan pengenceran dengan larutan salin steril sampai volumenya mencukupi untuk disuntikan pada semua tempat, namun dosis SAR tidak boleh melebihi dosis yang dianjurkan. Bila oleh karena situasi tertentu SAR tidak tersedia pada saat kunjungan pertama, maka SAR masih bisa diberikan paling lambat 7 hari dari tanggal injeksi VAR pertama. Kelemahan pemakaian ERIG dibandingkan HRIG adalah risiko terjadinya anafilaksis pada ERIG lebih sering dibandingkan HRIG.[22-24]

VAR berperan merangsang respon kekebalan tubuh terhadap rabies. Setelah pemberian VAR, antibodi penetral rabies mulai tampak di sirkulasi pada hari ke 7 sampai 10 setelah vaksinasi, mencapai puncaknya pada hari ke 14 – 30 dengan kadar minimal 0.5 IU/mL dan kemudian menurun sedikit dan bertahan paling tidak selama setahun.[24] VAR yang dianjurkan oleh WHO dan Departemen Kesehatan RI adalah *purified rabies vaccines* yang berasal dari biakan jaringan atau telur yang bertunas (*embryonated eggs*).[23-25]

VAR yang banyak beredar dan dipakai adalah *Purified inactivated rabies vaccine* yang merupakan vaksin beku kering, virus rabies (WISTAR strain RABIES PM/WI 38-1503-3M) yang diproduksi dari VERO *cell line*. Dosis VAR pada orang dewasa adalah 0,5 ml secara IM atau 0.1 ml intradermal (ID). Lokasi suntikan IM adalah pada otot regio deltoid. Tidak dianjurkan suntikan pada otot gluteus, oleh karena pada daerah gluteus terdapat banyak lemak yang dapat memperlambat terbentuknya antibodi penetral rabies yang adekuat.[24] Lokasi suntikan ID adalah pada 2 tempat aliran limfe yang berbeda, biasanya pada lengan atas kanan dan kiri. Jadwal pemberian VAR pada orang dewasa menurut WHO dapat dilihat pada tabel 3.[23]

Regimen Essen merupakan baku emas jadwal pemberian VAR pasca paparan. Regimen Essen banyak dipakai di Amerika dan Eropa, serta dipakai acuan di Amerika Utara.[22] Regimen Essen dianjurkan pada pasien dengan imunokompromais dan sedang memakai obat

Katagori paparan	Jenis kontak dengan hewan tersangka atau pasti rabies atau tidak dapat diobservasi	Jenis paparan	Anjuran profilaksis pasca paparan
Katagori I	Menyentuh, memberi makan binatang atau jilatan pada kulit yang utuh	Tidak terpapar	Tidak perlu profilaksis
Katagori II	Goresan ringan atau abrasi tanpa perdarahan atau dan gigitan main-main pada kulit yang tidak utuh	Minor	Segera berikan VAR
Katagori III	Gigitan transdermal tunggal atau mulitipel atau goresan, jilatan pada kulit yang rusak, kontaminasi selaput mukosa dengan air liur dan curiga kontak dengan kelelawar	Mayor	Segera berikan SAR dan VAR

antimalaria.[24] Pada tahun 2010, *The American Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)* melakukan revisi pedoman pemberian VAR pasca paparan, dengan mengurangi jumlah vaksinasi dari 5 menjadi 4 dosis yang diberikan pada hari ke 0, 3, 7, dan 14.[26] Bukti – bukti menunjukkan bahwa pemberian 4 dosis, kombinasi dengan SAR bila ada indikasi, sudah memberikan respons kekebalan yang adekuat.[26,27]

Depkes RI memakai regimen Zagreb sebagai acuan pedoman penalaksanaan pemberian VAR pasca paparan gigitan HPR.[25] Keuntungan pemakaian regimen Zagreb dibandingkan regimen Essen adalah jumlah dosis vaksin yang diperlukan lebih sedikit (dari 5 dosis menjadi 4 dosis) dan frekuensi kunjungan ke poliklinik lebih jarang (dari 5 kali menjadi 3 kali), sehingga secara keseluruhan biaya menjadi lebih murah.[22] Regimen Zagreb juga dapat merangsang pembentukan antibodi lebih cepat, dan mungkin lebih efektif bila tatalaksana profilaksis pasca pajanan tidak memakai SAR.[28] Kelemahan regimen ini adalah petugas kesehatan tidak dapat menilai tanda awal infeksi dari luka gigitan yang sering tampak pada hari ke-3.[24]

Pemberian secara ID efektif mengurangi volume dan menekan biaya vaksin sampai 60 – 80%,[23] sehingga metode ini sangat ekonomis untuk negara-negara dengan penghasilan rendah.[29] Pemberian secara ID memerlukan tenaga kesehatan yang terlatih. Vaksin disuntikkan secara ID, sampai terbentuk "bleb" pada kulit. Jika pemberian tidak benar, maka pemberian vaksin harus diulang.[22,23]

Profilaksis Pasca Paparan pada Paparan Ulang

Jadwal vaksinasi yang dianjurkan pada orang yang sebelumnya telah mendapat vaksinasi rabies tergantung pada beberapa hal seperti jumlah vaksin sebelumnya, rentang waktu antara vaksin sebelumnya dengan paparan terakhir, kondisi klinis pasien, dan jenis vaksin yang digunakan sebelumnya. Orang yang sudah pernah mendapat vaksinasi lengkap sebelumnya tidak dianjurkan mendapat SAR pada saat kembali mendapat paparan ulang. *The Sao Paulo technical report on human rabies prophylaxis* menganjurkan jadwal vaksinasi rabies pada paparan ulang.[10]

Profilaksis Pasca Paparan pada Kondisi Khusus

- Pasien yang telah mendapat profilaksis pra-paparan
  - Penatalaksanaan kasus paparan pada orang yang telah mendapat profilaksis pra-paparan meliputi:
  - Perawatan luka gigitan yang sama seperti di atas.
  - Tidak dianjurkan pemberian SAR, oleh karena sistim kekebalannya telah terbentuk, sehingga pada saat pemberian dosis vaksin lagi atau vaksin penguat, sistem kekebalannya akan menginisiasi respons kekebalan anamnestik segera.
  - VAR diberikan pada hari ke 0 dan 3 secara IM.[22,23]
  - VAR dengan dosis dan jadwal yang lengkap seperti pasien yang belum pernah mendapat profilaksis pra-paparan, diberikan bila: potensi

[illegible] menurut WHO [illegible]

Cara pemberian	Dosis dan Jadwal pemberian
Intramuskular (IM)	• 1 dosis diberikan pada hari 0, 3, 7, 14, dan 28 (Regimen Essen) • 2 dosis pada hari ke 0 diberikan pada otot deltoid kanan dan otot deltoid kiri, • selanjutnya 1 dosis pada hari ke-7 dan 21 (Regimen Zagreb)
Intradermal (ID)	1 dosis di lengan atas kanan dan lengan atas kiri pada hari ke 0, 3, 7 dan 28 (*regimen Thai Red Cross*)

Tabel 4. Vaksinasi Rabies pada Paparan Ulang.[10]

Waktu paparan ulang setelah vaksinasi sebelumnya	Kelengkapan vaksinasi sebelumnya	Anjuran vaksinasi (dengan memakai *culture cell rabies vaccine*)
Kurang dari 15 hari	Lengkap	Tidak perlu vaksinasi
	Tidak lengkap	Vaksin diberikan untuk melengkapi jadwal vaksinasi
Antara 15 sampai 90 hari	Lengkap	Tidak perlu vaksinasi
	Tidak lengkap (vaksinasi sebelumnya 1 atau 2 dosis)	Berikan 4 dosis, pada hari 0,3,7,28
	Tidak lengkap (vaksinasi sebelumnya 3 atau 4 dosis)	Berikan 2 dosis, pada hari 0 dan 3
Setelah hari ke 90	Lengkap	Berikan 2 dosis, pada hari ke 0 dan 3
	Tidak lengkap	Berikan vaksin sesuai jadwal

vaksin yang dipakai sebelumnya kurang dan pada pasien imunokompromais.[23]

- Kehamilan
    - Profilaksis pasca paparan bukan merupakan kontraindikasi. Belum ada laporan terjadinya abnormalitas fetus akibat pemberian vaksinasi rabies.[22,23]
- Pasien imunokompromais
    - Pada pasien imunokompromais, seperti pasien dengan HIV - AIDS atau penyebab imunosupresi yang lain, tidak memberikan respons yang baik terhadap VAR. Sehingga pada pasien tersebut harus mendapat perawatan luka yang cepat dan adekuat. SAR diberikan pada paparan kategori II dan III. Dosis dan jadwal VAR harus lengkap. Dianjurkan melakukan pemantauan respons antibodi setelah vaksinasi.[22,23]

Efek Samping Vaksin

Efek samping vaksin yang berasal dari biakan sel meliputi: reaksi lokal (35 -45%) berupa nyeri, gatal-gatal, kemerahan dan/atau pembengkakan pada lokasi suntikan. Reaksi sistemik (10-15%) berupa demam, mialgia, malaise, nyeri kepala, pusing, gatal-gatal dan bercak-bercak kemerahan di kulit. Dilaporkan terjadi limfadenopati terlokalisir (10-15%) pada pasien yang mendapat vaksin secara ID.[22]

REFERENSI

WHO expert consultation on rabies. WHO Technical Report Series No 931. Geneva; 2004 [cited 2011 Oct 17]. Available from: http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf

Gongal G, Wight AE. Human Rabies in the WHO Shouteast Asia region: forward step for elimination. Advances in Preventive Medicine. 2011.doi: 10.4061/2011/383870.

Bali, Nias, Maluku Tenggara Barat KLB Rabies. Kementrian kesehatan Republik Indonesia [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 15]. Available from: http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1401-bali-nias-dan-maluku-tenggara-barat-terjadi-klb-rabies.pdf

WHO. Rabies.[Internet]. 2006 [cited 2011 Oct 28]. Available from: http://www.who.int/rabies/epidemiology/Rabiessurveillance.pdf

Wunner WH. Rabies Virus. In: Jackson AC, Wunner WH, editors. Rabies. 2nd ed. Amsterdam: Elseiver; 2007. Chapter 2, p.23-56.

Anonymus. The rabies virus. CDC [Internet]. April 22 2011 [cited 2011 Oct 28]. Available from: http://www.cdc.gov/rabies/transmission/virus.html

Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2010. Kemenkes RI. Jakarta. 2011.p.65-6.

Child JE, Real LA. Epidemiology. In Jacson AC, Wunner WH editors. Rabies. Second edition.2007. Elseiver. Amsterdam. P.123-180.

Jackson A. Patogenesis. In: Jackson AC, Wunner WH, editors. Rabies. 2nd ed. Amsterdam: Elseiver; 2007. Chapter 8, p.341-72.

Conales CA, Bolzan VL. Rabies Review: immunopathology, clinical aspect and treatment. J.Venom.Anim.Toxins incl.Trop.Dis. [Internet]. 2007 [cited 2011 Oct 22];13(1).p.5-38. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jvatitd/v13n1/02.pdf

Jackson A. Human disease. In: Jackson AC, Wunner WH, editors. Rabies. 2nd ed. Amsterdam: Elseiver; 2007. Chapter 7, p.309 -33.

McKay N, Wallis L. Rabies: a review of UK management. Emerg Med J. 2005;22:316-21.doi: 10.1136/3mj.2003.013805.

Trimarchi CV, Nadin-Davis SA. Diagnostic evaluation. In: Jackson AC, Wunner WH, editors. Rabies. 2nd ed. Amsterdam: Elseiver; 2007. Chapter 10, p.411-62.

Jackson AC. Update on rabies diagnosis and treatment. Current infectious disease reports [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 21];11:296-301. Available from: http://www.springerlink.com/content/c648785833134162/

Jackson AC. Therapy of human rabies. Advances in Virus Research. 2011;79: 366-72.doi: 10.1016/B978-0-12-387040-7.00017-2.

Smith TG, Wu X, Franka R, Rupprecht CE. Design of future rabies biologics and antiviral drugs. Advances in Virus Research. 2011;79: 345- 63.doi: 10.1016/B978-0-12-387040-7.00016-0.

Jackson AC. Rabies in the critical care unit: diagnostic and therapeutic approaches. Can.J.Neurol. Sci.2011;38:689-95.

Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. NEJM [Internet]. 2005 [cited 2011 Oct 21];352(24):2508-14. Available from: http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa050382.

Hu WT, Willoughby RE, Dhonau H, Mack KJ. Long-Term Follow-up after treatment of rabies by induction of coma. NEJM [Internet].2007 [cited 2011 Oct 21];357 (9): 945-6. Available from: http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc062479.

Hemachuda T, Sunsaneewitayakul B, Desudchit T, Suankratay C, Sittipunt C, Wacharapluesadee S, et all. Case Report: Failure of theraupetic coma and ketamine for therapy of human rabies. Journal of NeuroVirology. 2006;12:407-9. doi:10.1080/13550280600902295.

Hunter M, Johnson N, Hedderwick S, McCaughey S, Lowery K, McConville J, et all. Immunovirological correlates in Human Rabies treated with theraupetic coma. J. Med. Virol. 2010; 82:1255-65.doi: 10.1002/jmv.21785.

Briggs DJ, Mahemdra BJ. Public health management of human at risk. In Jackson AC, Wunner WH editors. Rabies. In: Jackson AC, Wunner WH, editors. Rabies. 2nd ed. Amsterdam: Elseiver; 2007. Chapter 16. p.545-66.

Departement of Neglected Tropical Disease- Neglected Zoonotic Diseases team. WHO Guide for Rabies Pre and Post-exposure Prophylaxis in Humans. Revised 15 June 2010.[cited 2011 Nov 9]. Available from: http://www.who.int/rabies/PEP_prophylaxis_guidelines_June10.pdf

Shantavasinkul P, Wilde H. Postexposure prophylaxis for rabies in resource-limited poor countries. Advances in Virus Research. 2011;79: 291- 307.doi: 10.1016/B978-0-12-387040-7.00013-5.

Departemen Kesehatan RI. Direktorat Jendral PP&PL. Petunjuk Perencanaan dan penatalaksanaan kasus gigitan hewan tersangka/rabies di Indonesia. Edisi VIII. 2007. Jakarta.

Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD. Use of a Reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of Advisory Committee on Imunization. CDC. MMWR [Internet]. 2010 [cited 2011 Nov 17]; 59: 1-8. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5902.pdf.

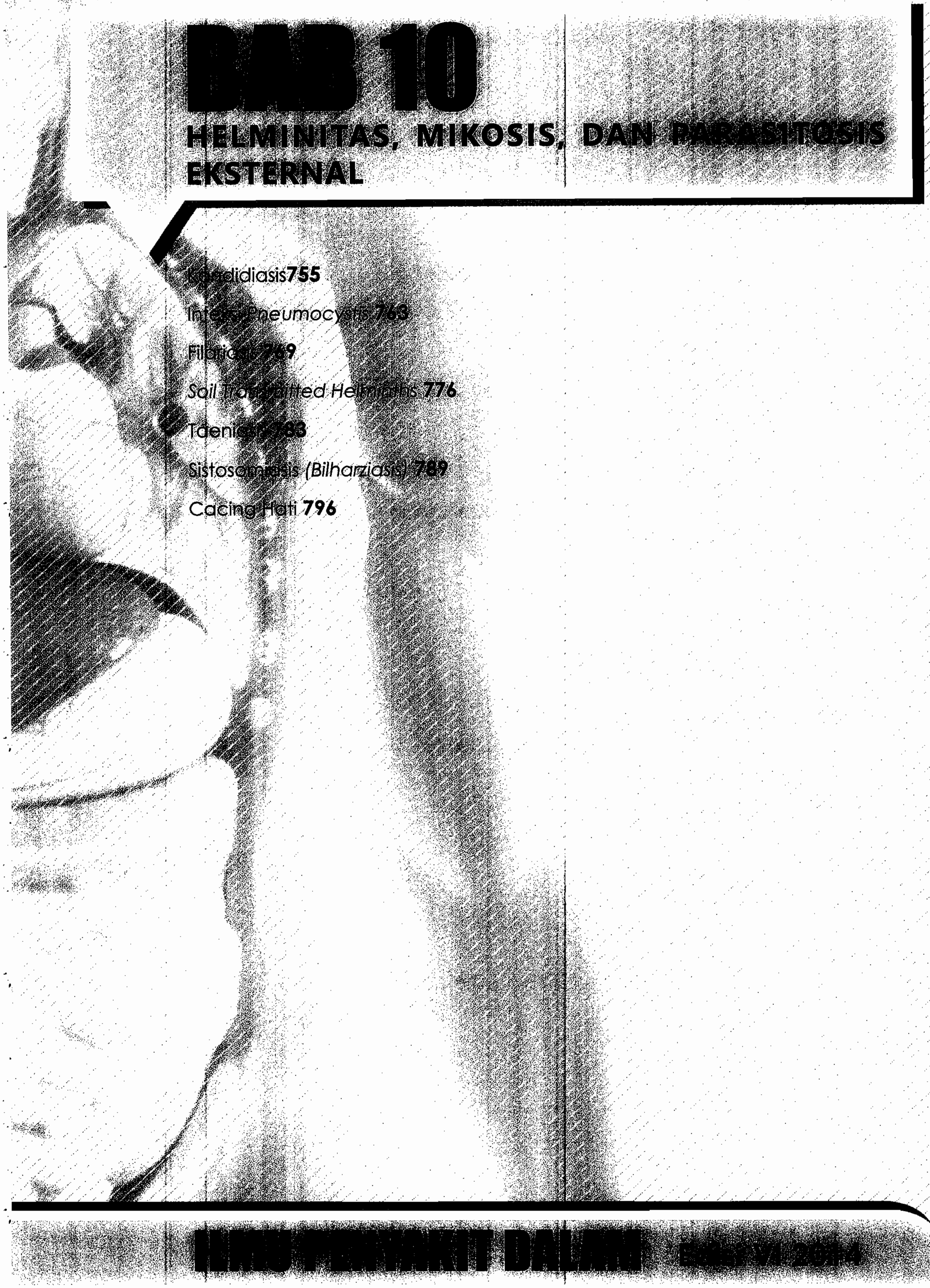
Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. Vaccine. 2009; 27: 7141 - 7148.doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.029.

WHO 2011. Guide for post exposure prophylaxis rabies. WHO; 2011 [cited 2011 Nov 10]. Available from: http://www.who.int/rabies/human/postexp/en/

Hampson K, Cleavand S, Briggs D. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low income countries. Plos Neglected Tropical Disease.2011;5(3): e 982. doi: 10.1371/journal.pntd.0000982.

BAB 10

HELMINITAS, MIKOSIS, DAN PARASITOSIS EKSTERNAL



Kandidiasis 755
Infeksi Pneumocystis 763
Filariasis 769
Soil Transmitted Helminths 776
Taeniasis 783
Sistosomiasis *(Bilharziasis)* 789
Cacing Hati 796

102

KANDIDIASIS

Erni Juwita Nelwan

PENDAHULUAN

Kandida merupakan spesies jamur yang paling sering menyebabkan infeksi. Spektrum infeksi kandida sangat luas mulai dari yang bersifat tidak fatal dan hanya mengenai mukokutaneus sampai dengan yang bersifat invasif dan menginfiltrasi organ dalam. Di daerah tropis, sebagian besar infeksi karena kandida bersifat superfisial yaitu mengenai kulit, rongga mulut dan vagina. Patogen yang utama adalah *Candida albicans* (*C.albicans*). Spesies lain seperti *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei* dan *C. glabrata* dapat pula menyebabkan infeksi pada manusia. Pembahasan pada bab ini akan lebih ditekankan pada *Candida albicans*.[1]

DEFINISI

Infeksi jamur yang disebabkan oleh spesies Kandida (*C.albicans* maupun *non albicans*) disebut kandidiasis atau kandidosis. Bila mengenai mukosa mulut atau esofagus disebut juga sebagai *thrush* atau kandidiasis orofaringeal/ esofageal.

EPIDEMIOLOGI

Secara komensal kandida merupakan flora di rongga mulut, traktus gastrointestinal dan vagina. Prevalensi karier bervariasi, sekitar 15-60% diidentifikasi pada individu normal di dalam mulutnya. Penelitian yang dilakukan pada pasien HIV tanpa gejala infeksi kandida memperlihatkan angka kejadian kolonisasi sekitar 50% dengan sebaran CD4 di bawah dan di atas 200 cell/uL.[2] Sebagian kecil individu bisa memiliki kolonisasi di traktus gastrointestinal. *Candida spp* menduduki peringkat keempat sebagai penyebab infeksi aliran darah (*Blood Stream Infection*/BSI) pada rumah sakit di Amerika Serikat, yaitu sekitar 8-10% dari seluruh angka infeksi aliran darah di rumah sakit.[3] Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo melaporkan sekitar 1% kasus BSI akibat kandida pada tahun 2010.[4] Dalam kurun waktu 20-25 tahun terakhir ini, tercatat peningkatan infeksi akibat kandida. Infeksi terjadi tidak hanya pada kondisi pasien imunokompromais akan tetapi juga pada pasien imunokompeten akibat perawatan lama di RS.

Menurut spektrum infeksinya, kandidiasis dibagi menjadi 2 yaitu kandidiasis superfisial dan kandidiasis invasif.

KANDIDIASIS SUPERFISIAL

Kandidiasis superfisial merupakan infeksi yang umum ditemukan pada lingkungan tropis dan termasuk di dalamnya infeksi pada rongga mulut, vagina, dan kulit. Penyakit ini dapat ditemukan di seluruh dunia. Terdapat beberapa variasi klinis seperti kandidiasis interdigital yang lebih sering ditemukan pada daerah dengan iklim yang panas.

Patogenesis

Candida albicans yang merupakan flora normal di rongga mulut, traktus gastrointestinal dan vagina dapat bertahan hidup karena beberapa faktor, di antaranya kemampuan untuk menempel pada sel mukosa dan berkompetisi dengan bakteri komensal lainnya. Faktor-faktor yang mengganggu keseimbangan tersebut akan meningkatkan pertumbuhan jamur atau meningkatkan kemampuan invasi bakteri, misalnya penggunaan antibiotik yang mengeliminasi flora komensal lain di rongga mulut dan usus sehingga mengakibatkan invasi kandida. Depresi limfosit sel T atau neutrofil menyebabkan organisme tumbuh dan menyerang inhibisi mekanisme kontrol normal. Pengecualian terhadap kandidiasis vagina, di mana kebanyakan wanita dengan infeksi yang umum ini tidak mempunyai faktor predisposisi yang dapat dideteksi.[1]

Gejala dan Tanda

Manifestasi utama kandidiasis superfisial adalah kandidiasis orofaringeal, kandidiasis vagina, dan kandidiasis kutis. Sebagai tambahan, kandidiasis mukokutaneus kronik adalah kondisi yang dapat muncul sebagai infeksi kronik yang langka dan hanya ditemukan pada pasien dengan faktor predisposisi.

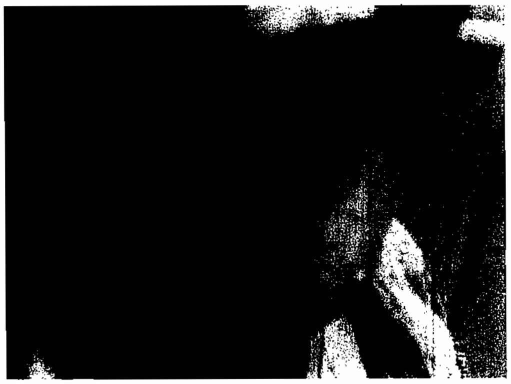
1. Kandidiasis Orofaringeal

   Infeksi oral oleh Candida dapat ditemukan di semua negara. Infeksi ini sering ditemukan pada anak-anak, usia lanjut, dan pasien dengan sistem imun yang tidak adekuat; termasuk pada pasien AIDS. Sebagai komplikasi pada infeksi HIV, timbulnya infeksi kandidiasis orofaringeal sangat umum ditemukan dan merupakan manifestasi awal perkembangan AIDS. Terdapat beberapa perbedaan dari tipe klinis kandidiasis orofaringeal. Hal ini dapat secara luas dikenali dari kronisitas dan gambaran klinis. Kandidiasis pseudomembran muncul dengan plak putih pada epitel yang terinfeksi dan dapat lepas dengan mudah. Gambaran bercak-bercak putih yang menyebar ini dinamakan "*thrush*". Gambaran ini dapat muncul sebagai infeksi akut pada anak-anak, lansia, dan pasien dengan sistem imun yang tidak adekuat, seperti pada AIDS. Pada kelompok terakhir dari pada pasien dengan kandidiasis mukokutan kronik sering persisten dan sulit disembuhkan dengan terapi (kandidiasis pseudomembran kronik).

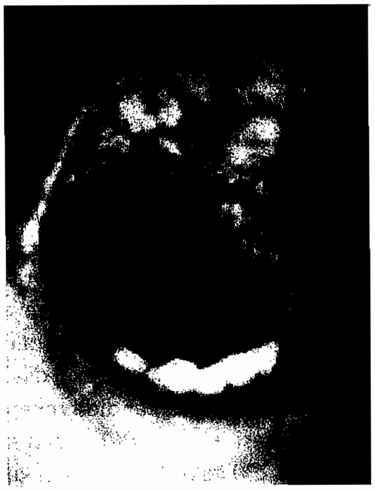
   Pada beberapa individu, plak tersebut dapat tidak muncul tetapi permukaan mukosa terlihat sangat kemerahan (kandidiasis eritematus akut), yang juga dikenal sebagai kandidiasis oral atropik akut. Hal ini dapat muncul pada pasien AIDS. Pada pasien dengan perubahan inflamatorik dan dengan ketidaknyamanan pada rongga mulut akibat gigi palsu, eritema persisten dikaitkan dengan kandida yang merupakan penyebab yang umum ditemukan (kandidiasis eritematous kronik). Pada perokok, kandidiasis kronik dapat mempunyai gambaran tambahan seperti plak putih yang ireguler, yang tidak mudah lepas pada lidah dan area lain di mulut. Secara histologis, dapat ditemukan epitel yang atipik dan pada beberapa pasien dapat berkembang menjadi karsinoma oral. Pada beberapa pasien dengan infeksi kronik kandidiasis oral, gambarannya dapat berubah menjadi berbenjol-benjol (Kandidiasis kronik nodular). Perubahan-perubahan di atas, dapat muncul bersamaan dengan *angular cheilitis*,yaitu sudut bibir yang kering dan pecah-pecah yang dikaitkan karena infeksi kandida. Hal ini sangat penting dan merupakan penanda umum dari kandidiasis.

   Pada kebanyakan pasien, fokus infeksi terdapat pada mukosa bukal, tetapi pada infeksi berat dapat mengenai lidah, faring, dan esofagus. Kandidiasis esofageal dapat banyak dilihat pada pasien dengan AIDS, leukemia atau kandidiasis mukokutan kronik. Kandidiasis esofageal dapat muncul dengan nyeri retrosternal sewaktu menelan, dan kadang-kadang juga tanpa gejala. Infeksi sekunder pada rongga mulut yang diakibatkan kandida dapat muncul pada pasien dengan abnormalitas epitel; seperti hiperkeratosis atau ulserasi yang dikaitkan dengan Likenplanus, pemfigus, dan fibrosis oral submukosa; yang sering ditemukan pada pasien-pasien dari negara India.

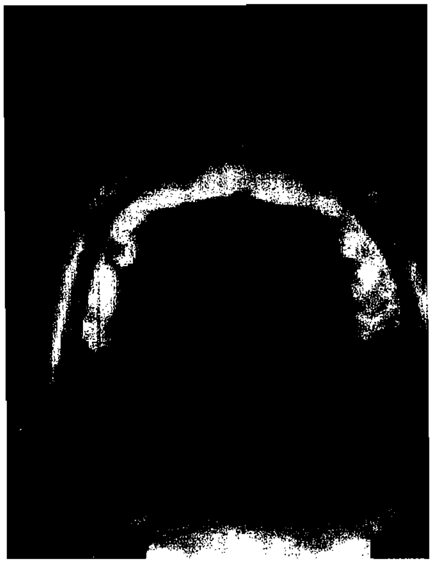
   Gambaran klinis lesi kandidiasis oral pada pasien HIV yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan apusan rongga mulut dengan identifikasi spesies kandida menggunakan CHROMAGAR,[5] ditunjukkan pada gambar 1-5.



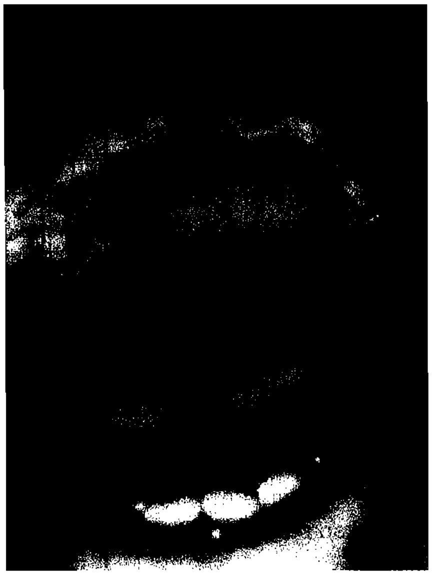
Gambar 1. Kandidiasis Atropik (Nelwan EJ. Medical Illustration. Acta Med indones J Intern Med. 2010; 42(1):48-49)



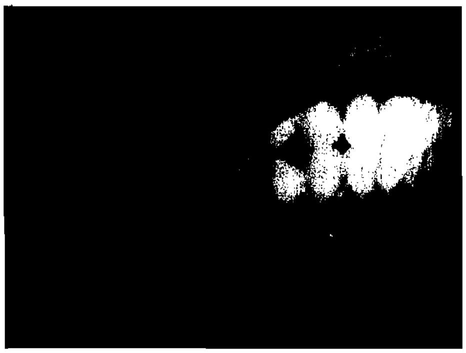
Gambar 2. Kandidiasis Pseudomembran (Nelwan EJ. Medical Illustration. Acta Med indones J Intern Med. 2010; 42(1): 48-49)



Gambar 3. Kandidiasis Eritematosa (Nelwan EJ. Medical Illustration. Acta Med indones J Interna Med 2010; 42(1): 48-49)



Gambar 4. Kandidiasis Atropik (Nelwan EJ. Medical Illustration. Acta Med indones J Interna Med. 2010: 42 (1): 48-49)



Gambar 5. Kandidiasis Atropik (Nelwan EJ. Medical Illustration. Acta Med indones J Interna Med. 2010; 42(1): 48-49)

2. **Kandidiasis Vaginal**

Kandidiasis vagina secara umum disebabkan oleh *C. albicans*, walaupun spesies kandida lainnya seperti *C. glabrata* atau *C. tropicalis* banyak juga ditemukan pada kultur. Walaupun dapat muncul pada wanita hamil dan orang dengan diabetes, salah satu ciri dari kandidiasis vagina biasanya tidak disertai kelainan penyerta lain. Sistem imun tidak mempengaruhi munculnya kondisi ini, namun ada laporan memperlihatan infeksi vagina yang persisten pada beberapa wanita dengan AIDS.

Gambaran klinis utama kandidiasis vagina mirip dengan yang ditemukan pada mukosa rongga mulut, yang terbanyak ditemukan adalah bentuk akut (pseudomembranosa atau eritematosa). Namun demikian, kandidiasis vagina yang persisten dan relaps atau kandidiasis vagina sekunder dapat pula ditemukan. Gejala dan tipe akut bervariasi dari cairan yang kental, rasa gatal, dan dispareunia. Gambaran klinis bervariasi yang didominasi oleh adanya plak putih yang lembut (*thrush*). Kandidiasis sekunder ditemukan dengan adanya infeksi lain seperti pemfigoid, *lichen planus*, atau sindrom Behcet.

3. **Kandidiasis Intertrigo**

Kulit hanya terlibat secara tidak langsung pada infeksi vagina dimana terdapat penyebaran infeksi ke daerah vulva dan perineum. Dalam kasus ini, bercak kemerahan di lipat paha dan pada permukaan atas daerah paha dapat muncul, bersamaan dengan pustul dan papul satelit. Hal yang sama dapat muncul di tempat lain seperti di bawah lipatan payudara dan di sekeliling umbilikus. Walaupun kandidiasis di lipat paha pada laki-laki dan perempuan lebih umum pada orang dengan diabetes. Pada beberapa kasus, tidak bersamaan dengan penyakit penyerta di kulit. Eksim atau psoriasis yang mempengaruhi kelenturan kulit dapat disertai dengan kandidiasis sekunder.

4. **Kandidiasis interdigital**

Infeksi jari atau kaki karena kandida lebih umum dijumpai di Negara dengan iklim panas. Lesi berupa bercak putih dengan kulit yang terlihat basah , yang biasanya terkikis secara superfisial. Kandida dapat menjadi penyebab sekunder pada dermatofitosis interdigital. Lesi antara sela jari dapat sering dilihat pada wanita dan dihubungkan terhadap kegiatan mencuci dan memasak berulang. Hal ini lebih umum ditemukan pada orang dengan kegemukan.

5. **Kandidiasis pada kuku**

Paronikia adalah infeksi akut dan kronis pada lipat kuku yang disebabkan spesies Kandida seperti *C. albicans* atau *C. parapsilosis*. Hal ini sangat umum ditemukan di daerah tropis. Infeksi ini muncul pada pasien yang sering melakukan kegiatan yang berhubungan dengan air atau dengan pekerjaan memasak. Gejala tambahan lain adalah membengkaknya lipatan kuku, nyeri, pus yang keluar secara intermitten, dan onikolisis pada batas lateral kuku. Penyebab lain paronikia adalah stafilokokus dan infeksi kuman Gram negatif.

6. Kandidiasis mukokutaneus kronik
   Sindrom yang jarang muncul dari kandidiasis mukokutaneus kronik biasanya muncul di usia balita dan anak-anak berupa kandidiasis rongga mulut, kuku, dan kutis yang biasanya muncul berulang tanpa terapi. Infeksi kulit kronik lainnya, seperti kutil (virus papiloma) dan dermatofitosis dapat juga muncul. Kandidiasis mukokutaneus kronik juga dapat dijumpai pada dewasa. Lesi oral biasanya muncul pada tipe pseudomembranosa kronik atau tipe plak. Kulit dapat dilapisi plak berkrusta yang disebut kandida granuloma (bila infeksi telah menyebar ke kepala dan kulit kepala). Kerusakan berat pada kuku-jari (lipat kuku, kulit periungual) dapat pula terjadi.

   Banyak abnormalitas sistem imun telah disebutkan terkait dengan kondisi ini. Pada beberapa kasus, di mana infeksi merupakan bagian dari sindrom familial endokrinopati yang terkait dengan hipoadrenalisme atau hipoparatiroidisme, defek tersebut merupakan mutasi dalam gen regulator autoimun (AIRE).

Diagnosis

Diagnosis kandidiasis superfisial dapat dikonfirmasi melalui pemeriksaan langsung mikroskop dari kerokan kulit dan swab untuk mengidentifikasi sel ragi dan hifa. Spesies kandida dapat dikenali dari kultur, reaksi asimilasi atau fermentasi.[1]

Penatalaksanaan

Umumnya infeksi kandida dapat berespons dengan baik pada pemberian obat antifungal baik dalam bentuk topikal (krim), tablet intravagina, maupun sediaan oral. Obat antifungal ini antara lain antifungal *polyene* (amfoterisin B atau nistatin) dan obat-obat derivat azole (flukonazol, klotrimazol, ketokonazol, itrakonazol, dan mikonazol). Pasien dengan AIDS dapat berespons buruk pada dosis terapeutik antifungal oral seperti flukonazol (100-200 mg per hari), ketokonazole (200-400 mg per hari) atau itrakonazol (100-200 mg per hari) sehingga dapat diberikan secara intermiten sampai mencapai kadar proteksi imunitas tertentu. Penggunaan ketokonazol dan flukonazol yang diperpanjang pada pasien AIDS dapat meningkatkan resistensi obat, walaupun hal ini dapat dikurangi dengan tersedianya HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*). Antifungal oral juga diperlukan pada pasien dengan kandidiasis mukokutan kronik.[1]

Pencegahan

Kebersihan rongga mulut sangat membantu pencegahan *oral trush* pada pasien dengan sistem imun yang lemah. Beberapa studi menunjukkan obat kumur kloreksidin dapat membantu mencegah kandidiasis oral pada pasien yang menjalani kemoterapi. Penggunaan pakaian dalam dengan bahan katun serta menjaga kebersihan kelamin dapat membantu wanita mengurangi risiko kandidiasis vagina.[4]

KANDIDIASIS INVASIF

Terminologi kandidiasis invasif mengarah pada variasi yang luas dari kelainan yang berat dan invasif seperti kandidemia, kandidiasis diseminata, endokarditis, meningitis, endoftalmitis, dan melibatkan organ dalam lain. Kondisi ini mengeksklusi infeksi superfisial dan penyakit yang tingkat keparahannya ringan-sedang, seperti kandidiasis orofaringeal dan esofageal. Penggunaan profilaksis agen anti fungal yang berlebihan seperti pada obat flukonazol, penggunaan antibakterial berspektrum luas, manajemen agresif pada pasien leukemia dan keganasan, meningkatnya tindakan transplantasi, dan yang paling penting penggunaan peralatan medis invasif; telah berkontribusi terhadap perubahan epidemiologi kandidiasis invasif. Kandidiasis invasif kebanyakan disebabkan satu dari lima spesies *Candida spp.*(*albicans, parapsilosis, tropicalis, glabarata, dan krusei*), dengan menginfeksi *C.albicans* sebesar 40% sampai 50% dari jumlah infeksi yang dilaporkan. Namun demikian laporan terbaru telah menunjukkan peningkatan tren dari isolasi non-*Albicans spp.* Infeksi kandida non-albicans dikaitkan dengan populasi pasien dan faktor risiko spesifik (lihat tabel 1). Faktor risiko yang dikaitkan dengan perkembangan kandidiasis invasif pada bermacam-macam populasi dijelaskan pada tabel 2.

Gejala dan Tanda

1. **Kandidemia**
   Isolasi dari *Candida spp.* dalam satu atau lebih kultur darah adalah salah satu manifestasi Kandidiasis invasif, dengan hasil positif 50-70%. Kultur darah yang positif untuk *Candida spp.* tidak boleh dianggap sebagai kontaminan dan membutuhkan penanganan tepat dengan memberikan terapi antifungal yang efektif. Spektrum luas dari manifestasi klinis telah disebutkan untuk penyakit ini, mulai dari kandidemia transien dan dapat sembuh sendiri; sampai sepsis, kegagalan organ multipel, dan kematian. Gambaran klinis kandidemia bervariasi pada tiap populasi. Penyebaran sampai ke berbagai organ termasuk di kulit (66%), susunan saraf pusat (64%), dan retina (54%) bisa terjadi.

[illegible]

Spesies Kandida	Faktor risiko
C.glabrata	Umur, penggunaan derivat azole, HIV/AIDS, pembedahan, kateter urin dan darah
C.guiliermondii	Penggunaan polyene
C.krusei	Penggunaan derivate azole, transplantasi sumsum tulang, neutropenia
C.lusitaniae	Penggunaan polyene
C.parapsilosis	Kateter vena centralis, neonates, nutrisi parenteral, keganasan hematologi
C.tropicalis	Neutropenia, keganasan hematologi, transplantasi sumsum tulang

(dikutip dari : Antifungal Therapy, 2010)

[illegible]

Gagal ginjal akut/hemodialisis/peritoneal dialisis
Antibiotik *broad spectrum*
Kanker dan kemoterapi
Kateter Vena Sentral
Kolonisasi Kandida
Kortikosteroid
DM
Intubasi endotrakeal
Obat-obatan imunosupresif
Neutropenia
Pankreatitis
Pembedahan awal
Perpanjangan lama rawat
Transplantasi
Trauma
Nutrisi parenteral total

(dikutip dari : Antifungal Therapy, 2010)

Demam adalah salah satu gambaran klinis yang sering didapatkan pada kandidemia dewasa. Pola demam yang tidak responsif terhadap pemberian antibiotik spektrum luas, harus dicurigai suatu infeksi kandidiasis akut diseminata yang meliputi tiga pola; 1). demam dengan onset mendadak pada kondisi sepsis, 2). demam dengan onset yang lambat dan membahayakan, 3). demam yang berkembang dengan perburukan keadaan umum secara progresif. Kandidiasis diseminata akut biasanya dapat dijumpai pada pasien dengan neutropenia yang disebabkan oleh kemoterapi sitotoksik untuk penyakit keganasan hematologi. Bercak kemerahan/hemoragik yang dapat diraba pada vaskulitis pembuluh darah kecil, juga dapat merupakan manifestasi klinis kandidemia invasif pada pasien neutropenia.

2. Endoftalmitis Kandida

Khorioretinitis atau endoftalmitis kandida adalah dua komplikasi yang paling serius pada kandidemia yang tidak diobati, mengingat kemampuan kandida yang dapat menempel dan menyerang sel endotel. Keluhan okular bisa menjadi manifestasi klinis pertama dari penyebaran hematogen dan dapat makin progresif saat diagnosis kandidemia ditegakkan, bahkan dapat menyebabkan kebutaan permanen jika tidak segera diidentifikasi dan diterapi. Endoftalmitis kandida dimulai dengan lesi pada koroid yang berkembang menjadi nekrosis retina, diikuti dengan vitreitis dan endoftalmitis. Gejala yang paling umum ditemukan adalah kemerahan pada mata, nyeri, dan menurunnya penglihatan/kabur. Biasanya kelainan ini bersifat unilateral, walaupun endoftalmitis bilateral yang mengarah ke kebutaan juga pernah dilaporkan. Endoftalmitis dapat berlangsung sampai 2 minggu setelah diagnosis kandidemia ditegakkan dan beberapa penulis menyarankan pemeriksaan retina awal bila ada kecurigaan kandidemia dan dua minggu setelah diagnosis pasti ditegakkan. *Candida spp.* dapat menyebabkan meningitis, artritis septik, tenosinovitis, mengenai ginjal, serta menyebabkan pneumonia.

3. Kandidiasis Diseminata Kronik

Kandidiasis diseminata kronik (sebelumnya dikenal sebagai kandidiasis hepatosplenik) sering disebutkan secara khusus pada pasien yang diberikan kemoterapi mieloblatif dan berkembang menjadi kandidiasis invasif selama periode neutropenia. Biasanya dikaitkan dengan pemulihan dari periode neutropenia, dan dapat muncul setelah terapi dari episode kandidemia. Frekuensi kandidiasis diseminata kronik telah menurun drastis selama dekade terakhir. Gejala klinisnya antara lain demam yang tidak berespons terhadap pemberian antibiotik, nyeri abdomen, dan hepatosplenomegali. Pemeriksaan laboratorium, seperti kultur darah, dapat menunjukkan hasil negatif dan adanya peningkatan serum alkali fosfatase. Pemeriksaan radiologi menunjukkan lesi fokal yang multipel pada hepar, lien, ginjal, atau yang jarang pada paru. Bila tidak ditemukan kandidemia biopsi hepar sering direkomendasikan, untuk menegakkan diagnosis.[5]

Diagnosis

Penegakan diagnosis dilakukan dengan kultur darah kandida, menggunakan media *sabouraud dextrosa agar* atau CHROMAGAR. Secara umum, kultur darah menunjukkan hasil positif dalam satu atau dua hari untuk *C.albicans*, *C.parapsilosis*, dan *C.tropicalis*. Untuk *C.glabrata* dan *C.krusei* dapat memerlukan waktu inkubasi yang lebih lama. Salah satu kerugian menggunakan kultur darah, yaitu memberikan data yang *false* negatif sekitar 50%. Keberhasilan akan lebih tinggi bila dilakukan dari spesimen hasil biopsi.

Beberapa sistem berbasis agar sekarang sudah tersedia dan dapat dipakai untuk membedakan berbagai spesies Candida. Sebagai tambahan, tes terbaru dan dikenal sebagai *Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization* (PNA FISH) yang membuat rRNA Candida sebagai target (sudah disetujui oleh FDA)*, dapat memberikan hasil spesies dalam waktu sekitar 2,5 jam.

Selain kultur, metode nonkultur juga telah dikembangkan untuk membantu mendiagnosis secara dini adanya kandida invasif. Pemeriksaan 1,3 β-glucan sebagai tes penunjang untuk mendiagnosis infeksi jamur termasuk kandidiasis. Pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas 70% dan spesifitas 87%, pada pasien dengan kandidiasis invasif.[5]

Penatalaksanaan

Obat antijamur baru berkembang cukup pesat. Yang termasuk obat baru dalam golongan ini adalah *echinocandins* (anidulafungin, kaspofungin, dan mikafungin), vorikonazol, dan posakonazol. *The Infectious Disease Society of America* (IDSA) telah mengeluarkan konsensus untuk terapi kandidemia dan kandidiasis invasif terbaru. Dasar terapi dari kandidiasis invasif tergantung pada beberapa faktor termasuk status klinis dari pasien, spesies kandida yang diidentifikasi, pola infeksi *Candida spp* pada pusat pelayanan kesehatan, paparan terhadap obat antifungal sebelumnya dan organ yang terlibat seperti susunan saraf pusat, katup jantung, dan atau organ viseral.

Flukonazol masih tetap menjadi standar terapi pada pasien yang tidak mempunyai riwayat pemakaian obat golongan azol, sebelumnya mempunyai penyakit dengan tingkat keparahan ringan sampai sedang, dan tidak berisiko tinggi terhadap *C.glabrata* (pasien lansia, pasien dengan neoplasia, dan pasien diabetes). Itrakonazol yang mempunyai spektrum aktivitas antifungal yang sama dengan flukonazol, memiliki peran yang terbatas dalam terapi kandidiasis invasif karena profil farmakokinetiknya. Flukonazol tidak disarankan sebagai terapi primer untuk kandidiasis invasif pada pasien dengan neutropenia, penyakit berat, dan dalam kondisi khusus yang melibatkan katup jantung, miokardium, atau susunan saraf pusat.

Vorikonazol mempunyai aktivitas yang luas terhadap sebagian besar spesies kandida, khususnya *C.krusei* dan terbanyak isolasi *C.glabrata*, akan tetapi tidak diindikasikan sebagai terapi primer pada kandidiasis invasif. Vorikonazol dipertimbangkan menjadi alternatif pilihan yang baik untuk obat oral dari amfoterisin B intavena atau *echinocandin* pada pasien yang stabil secara klinis dengan hasil kultur kandida yang resisten terhadap flukonazol

Kondisi	**Terapi**		**Durasi**	**Keterangan**
	Primer	**Alternatif**		
Kandidemia Pasien Non-neutropenik usia dewasa	Flukonazol 800 mg (12 mg/kg) *loading dose*, kemudian 400 mg (6mg/kg) dosis harian atau *echinocandin*[a]	LFAmB 3-5 mg/kgbb/hari; atau AmB 0.5-1 mg/kg/hari; atau vorikonazol 400 mg (6mg/kgbb) 2 kali sehari dalam 2 dosis, kemudian 200 mg (3mg/kgbb) 2 kali sehari	14 hari setelah kultur darah positif dan resolusi dari gejala klinis	Pemeriksaan oftalmologis direkomendasikan pada semua pasien dengan kandidemia. Lepaskan semua kateter intravaskular, jika memungkinkan
Kandidemia Pasien Neutropenik	*echinocandin*[a] atau LFAmB 3-5mg/kg/hari	Flukonazol 800 mg (12mg/kg) loading dose, kemudian 400 mg (6mg/kg/hari) dalam 2 dosis, kemudian 200 mg (3 mg/kg) dua kali sehari	14 hari setelah kultur darah positif dan resolusi dari gejala klinis dan neutropenia yang membaik	Lepaskan semua kateter intravaskular masih kontroversial. Sumber Gastrointestinal masih umum
Kandidiasis yang dicurigai diobati dengan terapi antifungal empirik pada pasien non-neutropenia	Diterapi sama dengan kandidemia. *Echinocandin* dan flukonazol lebih diutamakan	LFAmB 3-5 mg/kgbb/hari; atau AmB 0.5-1 mg/kg/hari	Tidak pasti tetapi terapi harus dihentikan jika responsnya negatif	*Echinocandin* lebih diutamakan untuk pasien dengan penyakit berat dan pemaparan dengan golongan azol

Kandidiasis yang dicurigai diobati dengan terapi antifungal empirik pada pasien neutropenia	LFAmB 3-5 mg/kgbb/hari, kaspofungin 70 mg loading dose, kemudian 50 mg per hari atau vorikonazol 400 mg (6 mg/kg) 2 kali sehari untuk 2 dosis kemudian 200 mg (3mg/kg) 2 kali sehari	Flukonazol 800 mg (12mg/kg) loading dose , kemudian 400 mg (6mg/kg/hari); atau itrakonazol 200 mg (3 mg/kg) 2 kali sehari		Hindari golongan azol pada pasien dengan riwayat pemakaian obat golongan azol
Kandidiasis diseminata kronik	Flukonazol 400 mg (6 mg/kg/hari) untuk pasien yang stabil. LFAmB 3-5 mg/kgbb/hari; atau AmB 0.5-0.7 mg/kg/hari untuk pasien dengan penyakit yang parah; setelah pasien stabil, dirubah menjadi flukonazol	*Echinocandin*[a] untuk beberapa minggu diikuti flukonazol	Beberapa bulan sampai resolusi dari lesi. Terapi harus dilanjutkan lewat periode imunosupresi	
Kandidiasis SSP	LFAmB 3-5 mg/kgbb/hari atau tanpa 5-FC 25 mg/kg 4 kali sehari untuk beberapa minggu. Diikuti flukonazol 400-800 mg (6-12 mg/kg/hari)	Flukonazol 400-800 mg (6-12mg/kg/hari/) untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi LFAmB	Sampai resolusi dari semua gejala klinis termasuk cairan LCS dan abnormalitas dari gambaran radiologi	
Kandidiasis endophtalmitis	AmB 0.7-1 mg/kg dengan 5 FC 25 mg/kg 4 kali sehari; atau flukonazol 6-12 mg/hari; intervensi bedah untuk pasien dengan endoftalmitis atau vitreitis	LFAmB 3-5 mg/kg/hari; vorikonazol 6 mg/kg 4 kali dalam 12 jam untuk 2 dosis, kemudian 3-4 mg/kg 4 kali dalam 12 jam; atau *echinocandin*[a]		
Infeksi Kandida pada sistem kardiovaskuler, endokarditis	LFAmB 3-5mg/kg dengan atau tanpa 5-FC 25 mg/kg 4 kali sehari; atau AmB 0.6-1 mg/kg/hari dengan atau tanpa 5-FC 25 mg/kg 4 kali sehari; atau *echinocandin*[a]	Terapi dengan flukonazol 400-800 mg (6-12 mg/kg/hari) untuk organisme yang peka dalam pasien stabil dengan hasil kultur negatif		Penggantian katup direkomendasikan supresi kronik dengan flukonazole direkomendasikan jika pembedahan tidak memungkinkan
Perikarditis atau miokarditis	LFAmB 3-5mg/kg/hari; atau flukonazol 400-800 mg (6-12 mg/kg/hari) atau *echinocandin*[a]	Setelah stabil, terapi flukonazol 400-800 mg (6-12mg/k/hari)	Tidak tersedia data	perikardiaktomi direkomendasikan
Suppurative thrombophlebitis	LFAmB 3-5mg/kg/hari; atau flukonazol 400-800 mg (6-12 mg/kg/hari) atau *echinocandin*[a]	Setelah stabil, terapi flukonazol 400-800 mg (6-12mg/k/hari)	14 hari setelah kandidemia hilang	Insisi pembedahan dan drainase direkomendasikan
Pacemaker yang terinfeksi	LFAmB 3-5mg/kg dengan atau tanpa 5-FC 25 mg/kg 4 kali sehari; atau AmB 0.6-1 mg/kg/hari dengan atau tanpa 5-FC 25 mg/kg 4 kali sehari; atau *echinocandin*[a]	Terapi dengan flukonazol 400-800 mg (6-12 mg/kg/hari) untuk organisme yang peka dalam pasien stabil dengan hasil kultur negatif	4-6 minggu setelah pelepasan alat	Dilepasnya *pacemaker* direkomendasikan. Supresi kronik dengan flukonazol

[a] *Echinocandin* dosisnya pada usia dewasa : 200 mg *loading dose*, kemudian 100 mg/ hari; Caspofungin, 70-mg loading dose, kemudian 50 mg/hari; dan micafungin, 100 mg/hari.

(dikutip dari *Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis:2009 Update by the Infectious Disease Society of America*) serta sudah diindikasikan mendapat terapi oral. Penyakit hati sebagai penyakit dasar merupakan kontraindikasi untuk terapi vorikonazol.

Echinocandin telah menjadi agen pilihan untuk terapi utama pada kandidiasis invasif yang dicurigai maupun yang sudah terbukti dikarenakan mudah penggunaanya, profil yang aman, interaksi dengan obat lain yang sangat sedikit jumlahnya, dan secara umum aktivitas fungisidalnya efektif untuk kebanyakan *Candida spp.* Keamanan, toleransi, dan efektivitas komponen obat ini terhadap kandidemia dan manifestasi kandida invasif lainnya telah banyak diteliti. *Echinocandin* diindikasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien yang mempunyai riwayat pemakaian golongan azol, neutropenia, dan secara hemodinamik tidak stabil, mempunyai alergi atau toleransi terhadap azol atau amphotericin B, serta pasien risiko tinggi untuk terinfeksi *C.krusei* atau *C.glabrata*. *Echinocandins* seharusnya tidak digunakan untuk mengobati infeksi susunan saraf pusat karena penetrasi yang buruk pada SSP.

Dengan ketersediaan agen antifungal yang kurang toksik, amfoterisin B deoksikolat atau amfoterisin B dengan formulasi lipid hanya direkomendasikan untuk terapi Kandidosis invasif sebagai terapi awal dalam keadaan khusus : saat terapi alternatif tidak tersedia atau tidak dapat dijangkau secara finansial, ketika ada riwayat intoleransi terhadap *echinocandin* atau golongan azol, ketika organisme resisten terhadap agen yang lain, atau ketika ada kecurigaan terhadap infeksi dikarenakan terdapatnya sel ragi non-kandida seperti kriptokokus neoformans. Pemeriksaan funduskopi disertai dengan kultur darah sangat direkomendasikan untuk semua pasien dengan kandidemia pada minggu pertama setelah dimulainya terapi.

Komplikasi

Endoftalmitis, endokarditis, meningitis, artritis septik, tenosinovitis, sepsis, gagal napas sampai kematian.[4]

REFERENSI

1. Cook G, Zamla A, et al. Manson's Tropical Disease 22th edition.Elsevier.2009.71:1172-4
2. Nelwan EJ. Role of Cotrimoxazole and Rifampicin in Candida colonization among HIV positive patient. 2012 (unpublished)
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis : A persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20(1):133-163
4. Loho T, Astrawinata DAW. Petà bakteri dan kepekaan terhadap antibiotika RSUPNCM 2010.
5. Nelwan EJ. Clinical manifestation of oral candidiasis in HIV patients. Medical illustration. International Journal of Internal Medicine. 42(1);2010:48-9
6. Disitasi dari : http://www.cdc.gov/fungal/candidiasis/thrush/risk-prevention.html pada Januari 2012
7. Ghannoum MA, Perfect JR, et al. Antifungal Therapy. Informa.2010.16:279-86
8. Pappas PG, Kauffman CA, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis:2009 Update by the Infectious Disease Society of America. Clin Infct Dis 2009;48(5):50-535

103

INFEKSI *PNEUMOCYSTIS*

Rudi Wisaksana

PENDAHULUAN

Pneumocystis sebagai penyebab penyakit pada manusia pertama kali ditemukan oleh Chagas pada tahun 1909, yang menyatakan bahwa *Pneumocystis* adalah bagian dari siklus hidup *Trypanosoma cruzi*. Delano pada tahun 1912 menemukan bahwa pneumocystis sebenarnya merupakan organisme tersendiri dan diberi nama *Pneumocystis carinii*. Pada tahun 1950-an *Pneumocystis* menyebabkan epidemi pnemonia interstisial yang terutama terjadi pada bayi prematur dan malnutrisi. Pada tahun 1960 dan 1970 Pneumocystis ditemukan pada pasien imunodefisiensi akibat kemoterapi dan disebut sebagai *Pneumocystis carinii Pneumonia* (PCP). PCP mendapat perhatian besar pada tahun 1980an ketika epidemi HIV berkembang di AS dan wilayah dunia lainnya. Walaupun saat ini kejadian PCP di negara-negara maju mulai menurun; PCP tetap merupakan infeksi oportunistik tersering dan paling banyak menimbulkan kematian pada pasien HIV di negara berkembang di daerah pasien HIV sering ditemukan dalam keadaan imunodefisiensi berat.[1,2]

DEFINISI

Infeksi *pneumocystis* adalah infeksi yang disebabkan oleh jamur *Pneumocystis jirovecii*. Infeksi terutama terjadi pada penderita imunodefisiensi dalam bentuk infeksi paru (PCP).

EPIDEMIOLOGI

Pneumocystis tersebar di seluruh dunia. Penelitian-penelitian serologis memperlihatkan prevalensi antibodi anti-*pneumocystis* yang tinggi pada seluruh populasi. Hal ini menunjukan bahwa *Pneumocystis* terjadi di mana-mana. Penelitian pada binatang menunjukan bahwa *pneumocystis* terutama ditularkan melalui rute pernapasan. Tidak terdapat bukti bahwa *pneumocystis* dapat ditularkan melalui air atau cairan tubuh. Terdapat sedikit bukti bahwa *pneumocystis* dapat ditularkan melalui plasenta. *Pneumocystis* ditularkan dari orang ke orang, Jamur ini ditularkan dari orang dengan infeksi subklinis dengan sedikit atau tanpa gejala sama sekali. Penemuan PCR *pneumocystis* pada bayi kurang dari 1 tahun tanpa gejala klinis menunjukkan bahwa transmisi dapat terjadi pada usia sangat muda.[3]

Kolonisasi *pneumocystis* selain terdapat pada bayi juga ditemukan pada orang dewasa dengan atau tanpa HIV. Pada beberapa populasi tertentu kejadian kolonisasi meningkat seperti pada pasien HIV, wanita hamil dan pasien penyakit paru obstruksi kronis (PPOK). Temuan ini memberi kemungkinan bahwa *pneumocystis* mempunyai peran dalam patogenesis PPOK walaupun hal ini masih belum jelas.[4]

Walaupun *pneumocystis* tersebar luas pada berbagai populasi di seluruh dunia, *pneumocystis* hanya menyebabkan penyakit pada pasien dengan gangguan kekebalan tubuh berat yang memungkinkan kejadian infeksi oportunistik seperti imunodefisiensi kongenital, *hyper-IgM syndrome*, pasien HIV, *human T-lymphotrophic virus-1-associated lymphoma* dan pasien yang mendapat kemoterapi terutama limfoma, pasien cangkok organ yang mendapat pengobatan imunosupresi; dan pasien yang mendapat steroid jangka lama seperti Wegener's granulomatosis dan lupus eritrematosis sistemik. Pada pasien dengan penggunaan steroid lama PCP sering terjadi setelah *tappering* steroid. Pada pasien HIV, *pneumocystis* terutama terjadi pada CD4 di bawah 200 sel/mm^3.[2,5]

Dahulu diduga PCP diakibatkan oleh reaktivasi infeksi laten yang terjadi pada usia muda, seperti halnya tuberkulosis. Penelitian-penelitian molekular terkini menunjukan bahwa PCP dapat juga disebabkan oleh infeksi baru. Pemeriksaan pada cairan saluran napas menemukan lebih dari 1 strain *pneumocystis*, sehingga PCP dapat disebabkan juga oleh reinfeksi selain rekurensi. Rekurensi PCP terutama terjadi pada pasien HIV sebelum diberikan pengobatan anti-retroviral (ARV) dan profilaksis *pneumocystis*.[5]

PATOGENESIS

Penelitian pada hewan percobaan memperlihatkan bahwa penularan dapat terjadi setelah 1 hari terpapar hewan lain yang terinfeksi *Pneumocystis*. Pada hewan sehat, respons imun adaptif terbentuk dalam waktu 5-6 minggu yang mencegah timbulnya penyakit. Sel CD4 mempunyai peran terpenting dalam pengendalian infeksi *pneumocystis* beserta sel limfosit B dan makrofag. Setelah masuk ke dalam alveoli, dengan menggunakan *major surface glycoprotein (MSG) pneumocystis* berikatan dengan makrofag yang memicu proliferasi limfosit T dan sekresi tumor necrosis factor alpha (TNFα), interleukin (IL) 1 dan IL-2. Monosit melepaskan IL-8 dan TNFα. *Pneumocystis* juga menyebabkan perubahan pada surfaktan; penurunan kadar fosfolipid; sedangkan kadar kolesterol, fosfatidilgliserol dan fosfolipase A akan meningkat.[6,7]

Pada hewan yang dibuat imunodefisiensi, PCP muncul setelah 2-3 bulan semenjak penularan. Respons peradangan pada inang berperan dalam beratnya gejala pada paru-paru. Hal ini dapat menjelaskan perburukan respirasi yang sering terjadi pada pasien PCP bila dilakukan *tappering* kortikosteroid, seperti juga hipoksia yang terjadi setelah pemberian obat PCP tanpa disertai kortikosteroid.[7,8]

Pemeriksaan patologi anatomi pada paru-paru pasien PCP dengan pewarnaan hematoksilin-eosin menunjukan eksudat aselular kemerahan pada rongga intra-alveolar disertai dengan gambaran inflamasi interstisial yang ringan. Dengan bertambah beratnya penyakit, terjadi pembentukan membran hialin dan fibrosis intraluminal. Pewarnaan *methamine silver* atau Giemsa dapat memperlihatkan kista *pneumocystis* di antara eksudat. Gambaran yang tidak khas seperti granuloma *non-caseating* atau kista intrapulmonal juga dapat ditemukan.[1]

GEJALA DAN TANDA

Pada pasien yang tidak mengalami imunosupresi, tidak ada sindrom klinis jelas yang disebabkan oleh infeksi *pneumocystis*. *Pneumocystis* pada bayi menyebabkan gangguan respirasi yang ringan. *Pneumocystis* juga ditemukan pada pasien PPOK, tetapi perannya pada PPOK tidak jelas.[9]

PCP merupakan manifestasi utama infeksi *pneumocystis* pada pasien dengan imunosupresi. Gejala-gejala PCP adalah demam, batuk tidak produktif dan sesak napas pada aktivitas yang bila tidak segera diobati berlanjut menjadi sesak napas pada saat istirahat. Gejala-gejala ini dapat timbul perlahan-lahan dalam beberapa minggu seperti pada pasien HIV, tetapi dapat terjadi lebih cepat pada pasien non-HIV. Sputum yang purulen jarang ditemukan, begitu juga dengan menggigil dan sakit dada. Pemeriksaan fisik dapat menemukan ronki bilateral, tetapi sering pula tidak ditemukan kelainan. Pasien HIV dapat dikenali dengan adanya gejala lain seperti kandidiasis oral dan kehilangan berat badan.[10]

Gejala dan tanda *pneumocystis* ekstrapulmonal pada kulit, mata (koroiditis), susunan saraf pusat, sumsum tulang, tiroid, limpa, hati, saluran cerna, kelenjar getah bening ataupun penyebaran diseminata dapat terjadi tetapi jarang ditemukan. Penyebaran ekstrapulmonal dapat disertai dengan PCP ataupun tidak. Penggunaan aerosol pentamidine sebagai profilaksis berhubungan dengan kejadian *Pneumocystis* ekstrapulmonal pada pasien HIV. Gejala dan tanda ekstrapulmonal sangat samar sehingga diagnosis kebanyakan hanya dilakukan setelah otopsi. [10]

ETIOLOGI

Pneumocystis yang dulu pernah diduga sebagai protozoa, sekarang digolongkan sebagai jamur *ascomycete* berdasarkan kemiripan genetik yang lebih banyak dengan genetik jamur daripada protozoa. Penelitian genetik juga menemukan bahwa Genus *Pneumocystis* terdiri dari berbagai organisme yang khas karena hanya memiliki spesies inang (*host*) tunggal, sehingga sering disebut *host-specific*. Hal ini juga menyebabkan terjadi perubahan penamaan. Saat ini nama *Pneumocystis carinii* digunakan oleh spesies yang menginfeksi tikus, sedangkan spesies yang menginfeksi manusia diberi nama *Pneumocystis jiroveci*. Tetapi akronim PCP tetapi digunakan.[1,10]

Siklus hidup *Pneumocystis* tidak banyak diketahui, karena jamur ini tidak dapat tumbuh pada berbagai media kultur yang tersedia. Berdasarkan bentuknya, jamur ini diketahui mempunyai 2 fase bentuk yaitu bentuk *trophic* dan *cystic*. Bentuk *trophic* yang tidak beraturan dengan ukuran antara 2-6 um berjumlah lebih banyak dari bentuk *cystic* yang bulat dengan ukuran 6-8 um. *β-1,3-Glucan* sebagai bahan utama dinding sel hanya ditemukan pada bentuk *trophic*.[1,10]

DIAGNOSIS

Karena gejala klinis yang tidak khas terutama pada stadium awal, diperlukan kewaspadaan klinisi untuk mencurigai infeksi *pneumocystis* pada pasien imunosupresi. Banyak pasien HIV baru mengetahui status HIV pada saat mengalami infeksi oportunistik. Jumlah CD4 pada pasien HIV dapat membantu diagnosis PCP, karena PCP terutama terjadi pada CD4 kurang dari 200 sel/mm^3.[2]

Pemeriksaan fisik dan laboratorium hanya sedikit membantu penegakan diagnosis PCP. Walaupun pasien terlihat sesak dan takipneu, pemeriksaan toraks seringkali normal. Limfopenia yang terjadi dapat merupakan tanda penyakit dasar daripada PCP. Kadar *Lactate dehidrogenase* (LDH) seringkali meningkat tetapi sensitivitasnya rendah.[1]

Pemeriksaan awal haruslah meliputi foto thoraks dan pengukuran oksigensi arterial melalui analisis gas darah atau *pulse oxymetri*. Gambaran foto toraks memperlihatkan infiltrat difus bilateral atau perihilar yang dapat berlanjut pada gambaran difus alveolar. PCP juga dapat memberikan gambaran unilateral, fokal, konsolidasi, nodul, kavitas, pneumotoraks dan kadang-kadang efusi pleura. Pada 30% pasien HIV, PCP tidak menimbukan kelainan pada foto toraks. Pemeriksaan *Computed Tomography (CT) scan* pada toraks biasanya memperlihatkan gambaran *patchy* atau *diffuse ground-glass pattern.*[1,2]

Oksigenasi arterial sering abnormal pada pasien PCP, tetapi pada 30% pasien PCP tidak menunjukan hal tersebut. Tes serologis *pneumocystis* tidak bermanfaat. Penurunan kadar plasma *S-adenyl methionine* dan peningkatan kadar serum *β-1,3-Glucan* dapat membantu diagnosis PCP, tetapi belum banyak diteliti.[1,5,10]

Karena *pneumocystis* tidak dapat dikultur, maka diagnosis definitif hanya didapatkan dari penemuan *Pneumocystis* pada bahan pemeriksaan saluran napas. *Pneumocystis* dapat ditemukan dengan berbagai pewarnaan kolorimetrik atau imunologik. Pewarnaan kolorimetrik seperti *Gomori methamine silver, toluidine blue* dan Gram-Weigert dapat mewarnai dinding *Pneumocystis* bentuk *cysts* sedangkan pewarnaan Giemsa dapat mewarnai juga bentuk *trophic*. Pewarnaan imunofluoresensi dengan menggunakan antibodi monoklonal memberi keuntungan karena tidak ada reaksi silang dengan jamur lainnya. Pemeriksaan inipun lebih cepat dan mempunyai sensitivitas yang tinggi.[1,7,10]

Pemeriksaan PCR 10 hingga 100 kali lebih sensitif dibandingkan dengan metoda pewarnaan. PCR juga dapat digunakan pada bahan pemeriksaan dengan jumlah organisme yang lebih sedikit seperti yang berasal dari kumuran rongga mulut. PCR dapat juga digunakan untuk menemukan kolonisasi atau pasien dengan infeksi subklinis.[1,5,6]

Pemeriksaan pada bahan yang berasal dari *bronchoalveolar lavage (BAL)* yang didapat dengan Bronkoskopi mempunyai senstivitas yang paling baik dibandingkan dengan bahan pemeriksaan lainnya, sehingga BAL dianggap sebagai modalitas diagnostik utama saat ini. Walaupun bahan sputum biasa mempunyai nilai diagnostik yang rendah, sputum yang diinduksi bila dikombinasi dengan pewarnaan imunoflouresensi dapat meningkatkan sensitivitas pemeriksaan hingga 90%.[1,5,6]

KLASIFIKASI

PCP biasanya diklasifikasikan berdasarkan beratnya penyakit yang diukur dengan gambaran klinis, alveolar-arterial *gradient* atau gambaran foto toraks (tabel 1).

TATALAKSANA

Pengobatan harus segera dimulai pada pasien yang diduga mengalami infeksi *pneumocystis*. Obat-obatan yang dipakai berikut dosis dapat dilihat pada Tabel 2. Pada pasien HIV pengobatan diberikan selama 21 hari dan pada pasien non-HIV selama 14 hari. Pasien PCP sedang sampai berat yang ditandai dengan PaO_2 < 70 mmHg atau gradien A-a $O_2 > 35$ mmHg harus mendapat terapi kortikosteroid. Pemeriksaan untuk mengkonfirmasi diagnosis dapat dilakukan secepatnya, walaupun penundaan pemeriksaan hingga beberapa hari setelah pengobatan tidak menurunkan nilai diagnostik karena *pneumocystis* tetap dapat ditemukan pada saluran napas hingga 3 minggu setelah pengobatan. Konfirmasi diagnostik tetap harus dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi lain yang memberi gambaran klinis serupa serta mencegah berlanjutnya pengobatan *pneumocystis* yang toksik.[1,5,7,9]

Pilihan utama pengobatan PCP adalah *Trimethoprim-sulfamethoxazole* (TMP-SMX) yang merupakan kombinasi 2 inhibitor enzim pada sintesis folat *pneumocystis*. Pemberian TMP-SMX secara oral merupakan pilihan pada PCP ringan, sedangkan PCP sedang sampai berat atau penderita dengan gangguan absorpsi saluran cerna sebaiknya mendapat TMP-SMX secara intravena. Efek samping TMP-SMX terutama adalah demam, ruam, netropenia, trombositopenia, mual, muntah dan peningkatan enzim hati. Hiperkalemia pernah dilaporkan dan hiponatremia terutama berhubungan dengan pemberian cairan intravena. Toksisitas terutama terjadi pada minggu-minggu pertama dan lebih sering terjadi pada pasien HIV (50-60%) daripada pasien non-HIV.[1,5,10]

Pilihan lain terapi PCP adalah trimetoprim-dapson, klindamisin-primakuin dan atovaquon. Efek samping trimetoprim-dapson meliputi ruam, demam, mual, muntah, peningkatan transaminase, methemoglobinemia, anemia dan hiperkalemia. Pasien yang mengalami efek samping pada pengobatan trimetoprim-sulfametoksazol, sebanyak 20-30% juga mengalami efek samping pada pengobatan trimetoprim-dapson. Efek samping pada penggunaan klindamisin-primakuin adalah demam, ruam, diare, anemia, neutropenia, peningkatan transaminase dan methemoglobinemia. Penderita dengan defisiensi glukosa-6-fosfat (G6PD) memiliki risiko anemia hemolitik dan methemoglobinemia pada penggunaan dapson dan primakuin. Atovaquon mempunyai aktivitas terhadap malaria dan toksoplasma selain *pneumocystis*.[1,5,10]

Pemberian pengobatan *anti-pneumocystis* dapat disertai dengan perburukan respirasi setelah 3-4 hari yang disebabkan oleh reaksi inflamasi terhadap organisme yang rusak akibat pemberian obat. Penambahan kortikosteroid pada pengobatan *pneumocystis* terbukti memperbaiki angka harapan hidup dan mencegah perburukan. Penelitian menemukan penurunan angka kematian dapat mencapai 50% dengan penambahan kortikosteroid pada pengobatan PCP, tetapi manfaatnya hanya terjadi pada PCP sedang hingga berat. Pada pasien HIV, pemberian kortikosteroid diberikan bersamaan dengan *anti-pneumocystis*, dan tidak lagi bermanfaat bila diberikan setelah 72 jam. Pada pasien non-HIV yang telah mendapat kortikosteroid sebelumnya, dosis kortikosteroid dapat ditingkatkan hingga sama dengan dosis pada penderita HIV.[1,6,10]

Serupa dengan pasien HIV dengan tuberkulosis, pasien HIV dengan PCP perlu mendapat pengobatan anti-retroviral (ARV) paling tidak 2 minggu setelah mendapat pengobatan *pneumocystis*. Pemberian ARV dini berisiko menimbulkan *immune reconstitutions inflammatorysyndrome* (IRIS) atau *overlapping* efek samping yang menyulitkan pengobatan.[5,6,8]

KOMPLIKASI

Selain gagal napas yang memerlukan bantuan ventilasi mekanik, komplikasi infeksi *pneumocystis* adalah pneumotoraks. Pneumotoraks terutama terjadi pada pasien yang pernah menggunakan pentamidin aerosol sebagai pencegahan PCP, dan perokok. Penggunaan steroid sebelumnya juga akan menyulitkan penanganan komplikasi.[1,5,10]

PENCEGAHAN

Walaupun *pneumocystis* ditularkan melalui sistem pernapasan, sulit menghindari penularan karena *pneumocystis* ada di mana-mana. Isolasi pasien PCP tidak dianjurkan, tetapi menghindari tempat perawatan bersama-sama dengan penderita yang mempunyai faktor risiko dapat dilakukan.[5,10]

Pemberian trimetoprim-sulfametoksazol sebagai pencegahan PCP pada pasien HIV sangat efektif, ter-utama pada penderita dengan CD4 kurang dari 200 sel/mm^3. Panduan WHO menganjurkan pemberian profilaksis bila CD4 kurang dari 350 sel/mm^3 atau HIV stadium 3 atau 4 dengan asumsi bahwa TMP-SMX juga dapat mencegah diare dan malaria yang banyak menimbulkan kematian pada pasien HIV. Pemberiannya bila dibarengi dengan pemberian obat ARV dapat dihentikan bila CD4 telah mencapai paling tidak 200 sel/mm^3 selama paling tidak 3 bulan berturut-turut. Penelitian lain menentukan tanpa pemeriksaan CD4, profilaksis TMP-SMX juga dihentikan dengan aman bila telah mencapai jangka waktu 1 tahun.[1,5,10]

Pada pasien non-HIV, CD4 tidak secara rutin diperiksa sehingga panduan profilaksis dengan menggunakan CD4 tidak terlalu jelas. Profilaksis pada pasien non-HIV berdasarkan penilaian berat dan lamanya imunosupresi yang terjadi. Komorbiditas yang diperhitungkan pada pasien non HIV adalah penggunaan obat imunosupresif, radiasi, *graft-versus-host disease* dan ko-infeksi CMV. Pada penerima *allogenic stem cell transplant* mulai sejak transplantasi hingga 6 bulan atau lebih panjang bila penderita mendapat pengobatan immunosupresi atau penderita yang mengalami *graft-versus-host disease*. Penerima *autologus stem cell transplant* mempunyai risiko PCP yang lebih rendah sehingga profilaksis dapat diberikan dalam 3-6 bulan. Bagi penerima *solid organ transplant*, lamanya profilaksis bervariasi, 3-12 bulan pada transplantasi ginjal dan lebih panjang pada transplantasi jantung, paru-paru, hati dan usus.[12]

Profilaksis PCP dapat juga diberikan pada pasien *inflammatory bowel disease* (IBD) yang mendapat pengobatan *triple imunomodulator* yang mengandung *calcineurin inhibitor* atau *anti-tumor necrosis factors*. Hingga saat ini profilaksis belum direkomendasikan pada pasien penyakit jaringan ikat atau vaskulitis. Pasien dengan pengobatan kortikosteroid setara dengan 20 mg prednison perhari selama lebih dari 1 bulan juga dianjurkan untuk mendapat profilaksis PCP. [12]

Pilihan lain profilaksis PCP selain TMP-SMX (Tabel 3) adalah dapson tunggal atau kombinasi dengan pirimetamin dan leukovorin, atovaquon dan pentamidin aerosol. Dari semua pilihan tersebut TMP-SMX tetap merupakan pilihan utama karena angka kegagalan profilaksis yang terendah. Pada penderita yang pernah mengalami reaksi alergi ringan terhadap sulfa, TMP-SMX dapat diberikan dengan cara pemberian dosis ekskalasi dalam 6 hingga 13 hari hingga mencapai dosis penuh.[1,2,6]

Tabel 1. Klasifikasi PCP

Klasifikasi	Ringan	Sedang	Berat
Klinis	Sesak pada aktivitas berat, batuk-batuk dan banyak berkeringat	Sesak pada aktivitas ringan, demam dan banyak berkeringat	Sesak pada istirahat, takipneu, demam, batuk-batuk
PaO2	> 70 mm Hg	50-70 mm Hg	< 50 mm Hg
A-a gradient	< 35 mm Hg	35-45 mm Hg	> 45 mmHg.
Foto toraks	Normal atau infiltrat perihilar minimal	Infiltrat interstitial difus	Infiltrat interstitial difus luas, *alveolar shadowing (white out)*

Tabel 2. Pengobatan PCP

Indikasi	Pilihan	Obat	Dosis*
PCP ringan: PaO2 > 70 mm Hg atau (A-a) O_2 *gradient* < 35 mmHg	Utama	TMP-SMX	2 *double-strength* (160 TMP + 800 SMX) tablet 3 kali sehari
	Alternatif	Klindamisin + Primakuin	450 mg 4 kali sehari atau 600 mg 4 x sehari 30 mg/hari
	Alternatif	Trimetoprim + Dapson	5 mg/kg 3 kali sehari 100 mg/hari
	Alternatif	Atovaquon	750 mg 2 kali sehari dengan makanan
PCP sedang sampai berat: PaO2 < 70 mm Hg atau (A-a) O_2 *gradient* > 35 mmHg	Utama	TMP-SMX	TMP 5mg/kg dan SMX 25mg/kg 3-4 jkali sehari
	Alternatif	Pentamidin	3-4 mg/kg/hari
	Alternatif	Klindamisin + Primakuin	600 mg 4 x sehari atau 900 mg 3 x sehari 30 mg/hari
Terapi ajuvan untuk PCP sedang sampai berat	Utama	Prednison	40 mg 2 x sehari pada hari 1-5; 40 mg sehari pada hari 6-10; 20 mg sehari pada hari 11-21
	Alternatif	Metilprednisolon	30 mg 2 x sehari pada hari 1-5; 30 mg sehari pada hari 6-10; 15 mg sehari pada hari 11-21

* Pasien HIV diberikan pengobatan hingga 21 hari, non-HIV hingga 14 hari.

Tabel 3. Pencegahan PCP

Pilihan	Obat	Dosis
Utama	TMP-SMX	*1 double-strength* tablet (160 mg TMP + 800 mg SMX) atau *1 single-strength tablet* (80 mg TMP + 400 mg SMX) tiap hari
Alternatif	TMP-SMX	*1 double-strength tablet* (160 mg TMP + 800 mg SMX) 3 x seminggu
Alternatif	*Dapsone*	100 mg/hari atau 50 mg 2 kali sehari
Alternatif	*Dapsone* + *Pyrimethamine* + *Leucovorin*	50 mg/hari 50 mg 1 kali per minggu 25 mg 2 kali per minggu
Alternatif	*Atovaquone*	1500 mg/hari dengan makanan
Alternatif	*Pentamidine*	300 mg *nebulizer* 1 kali per bulan

PROGNOSIS

Kematian pada PCP yang tidak diobati dapat mencapai 100%. Dengan pengobatan yang adekuat kematian pada pasien HIV dengan PCP adalah 10% lebih rendah dari pasien non HIV yang mencapai 40%. Faktor risiko mortalitas adalah beratnya hipoksia, umur tua, PCP rekuren, kadar hemoglobin yang rendah dan adanya penyakit komorbid lainnya. Pada pasien HIV faktor prognostik lainnya adalah luasnya infiltrat pada foto toraks, peningkatan neutrofil dan IL-8 pada cairan BAL, peningkatan LDH, penurunan albumin dan jumlah sel CD4.[1,6,9]

REFERENSI

Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. Ther Adv Respir Dis 2011,5:41-59.

D>Avignon LC, Schofield CM, Hospenthal DR. Pneumocystis pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 2008,29:132-40.

Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, et al. Current epidemiology of Pneumocystis pneumonia. Emerg Infect Dis 2004,10:1713-20.

Morris A, Sciurba FC, Norris KA. Pneumocystis: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? COPD 2008,5:43-51.

Davis JL, Fei M, Huang L. Respiratory infection complicating HIV infection. Curr Opin Infect Dis 2008,21:184-90.

Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. Respirology 2009,14:474-85.

Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP). Proc Am Thorac Soc 2006,3:655-64.

Morris A. Is there anything new in Pneumocystis jirovecii pneumonia? Changes in P. jirovecii pneumonia over the course of the AIDS epidemic. Clin Infect Dis 2008,46:634-6.

Reid AB, Chen SC, Worth LJ. Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients: new risks and diagnostic tools. Curr Opin Infect Dis 2011,24:534-44.

Miller RF. Pneumocystis jiroveci infection. In: Cook GC, Zumla AI (Eds). Manson>s Tropical Disease 22nd ed. 2008. Saunders. Philadelphia: 1191-9.

Kovacs JA. Pneumocystis Pneumonia. In Goldman L, Schafer AI (Eds). Goldman>s Cecil Medicine 24th ed. 2012. Elsevier Saunders, Philadelphia. e349-1-9

Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2007,82:1052-9.

104

FILARIASIS

Herdiman T. Pohan

PENDAHULUAN

Penyakit filariasis adalah penyakit yang disebabkan oleh infestasi satu atau dua cacing jenis filaria yaitu *Wucheria bancrofti* atau *Brugia malayi*. Cacing filaria ini termasuk famili Filaridae, yang bentuknya langsing dan ditemukan di dalam sistem peredaran darah, limfe, otot, jaringan ikat atau rongga serosa pada vertebrata. Cacing bentuk dewasa dapat ditemukan pada pembuluh dan jaringan limfa pasien.

Masa inkubasi penyakit ini cukup lama lebih kurang 1 tahun, sedangkan penularan parasit terjadi melalui vektor nyamuk sebagai hospes perantara, dan manusia atau hewan kera dan anjing sebagai hospes definitif. Periodisitas beradanya mikrofilaria di dalam darah tepi bergantung pada spesies. Periodisitas tersebut menunjukkan adanya. filaria di dalam darah tepi sehingga mudah terdeteksi.

Mikrofilaria *W. bancrofti* umumnya ditemukan pada malam hari (nokturnal) terutama di belahan bumi bagian selatan termasuk Indonesia, sedangkan di daerah pasifik ditemukan siang dan malam (non-periodik). Adapun mikrofilaria *B. malayi* mempunyai periodisitas nokturnal. Sebab timbulnya periodisitas ini belum diketahui, mungkin dipengaruhi oleh tekanan zat asam dalam kapiler paru atau lingkaran hidup cacing filaria.

Prevalensi didapatkannya mikrofilaria meningkat bersamaan dengan umur pada anak-anak dan meningkat antara umur 20-30 tahun, pada saat usia pertumbuhan, serta lebih tinggi pada laki-laki dibanding wanita. Lingkaran hidup filaria meliputi : 1). Pengisapan mikrofilaria dari darah atau jaringan oleh serangga penghisap darah; 2). Metamorfosis mikrofilaria di dalam hospes perantara serangga. Awalnya mikrofilaria membentuk larva *rhabditiform* lalu membentuk larva filariform yang aktif; 3). Penularan larva infektif ke dalam kulit hospes baru, melalui probosis serangga yang menggigit, dan kemudian pertumbuhan larva setelah masuk ke dalam luka gigitan sehingga menjadi cacing dewasa.

Adanya kekebalan alami atau yang didapat pada manusia terhadap infeksi filaria belum banyak diketahui. Cacing filaria mempunyai antigen yang spesifik untuk spesies dan spesifik untuk kelompok (*group spesific*); memberi reaksi silang antara berbagai spesies dan nematoda lainnya.

FILARIASIS BANCROFTI, WUCHERIASIS, ELEFANTIASIS

Penyebab adalah cacing filaria jenis *Wucheria bancrofti*.

Lingkaran Hidup

Hospes definitif adalah hanya manusia. Penularan penyakit ini melalui vektor nyamuk yang sesuai. Cacing bentuk dewasa tinggal di pembuluh limfe sedangkan mikrofilaria terdapat di pembuluh darah dan limfe.

Pada manusia *W. bancrofti* dapat hidup selama kira-kira 5 tahun. Sesudah menembus kulit melalui gigitan nyamuk, larva meneruskan perjalanannya ke pembuluh dan kelenjar limfe tempat mereka tumbuh sampai dewasa dalam waktu satu tahun. Cacing dewasa ini sering menimbulkan varises saluran limfe anggota kaki bagian bawah, kelenjar ari-ari, dan epididimis pada laki-laki serta kelenjar labium pada wanita. Mikrofilaria kemudian meninggalkan cacing induknya, menembus dinding pembuluh limfe menuju ke pembuluh darah yang berdekatan atau terbawa oleh saluran limfe ke dalam aliran darah.

Patologi

Perubahan patologi utama disebabkan oleh kerusakan pembuluh getah bening akibat inflamasi yang ditimbulkan oleh cacing dewasa, bukan oleh mikrofilaria. Cacing dewasa hidup di pembuluh getah bening aferen atau sinus kelenjar getah bening dan menyebabkan pelebaran pembuluh getah bening dan penebalan dinding pembuluh.

Infiltrasi sel plasma, eosinofil, dan makrofag di dalam dan sekitar pembuluh getah bening yang mengalami inflamasi bersama dengan proliferasi sel endotel dan jaringan penunjang, menyebabkan berliku-likunya sistem limfatik dan kerusakan atau inkompetensi katup pembuluh getah bening.

Limfedema dan perubahan kronik akibat statis bersama dengan edema keras terjadi pada kulit yang mendasarinya. Perubahan-perubahan yang terjadi akibat filariasis ini disebabkan oleh efek langsung dari cacing ini dan oleh respons imun pejamu terhadap parasit. Respons imun ini dipercaya menyebabkan proses granulomatosa dan proliferasi yang menyebabkan obstruksi total pembuluh getah bening. Diduga bahwa pembuluh-pembuluh tersebut tetap paten selama cacing tetap hidup dan bahwa kematian cacing tersebut menyebabkan reaksi granulomatosa dan fibrosis. Dengan demikian terjadilah obstruksi limfatik dan penurunan fungsi limfatik.

Gejala Klinis

Manifestasi dini penyakit ini adalah peradangan, sedangkan bila sudah lanjut akan menimbulkan gejala obstruksi. Mikrofilaria yang tampak dalam darah pada stadium akut akan menimbulkan peradangan yang nyata, seperti limfangitis, limfadenitis, funikulitis, epididimitis dan orkitis. Namun adakalanya peradangan tidak menimbulkan gejala sama sekali terutama bagi penduduk yang sejak kecil sudah berdiam di daerah endemik. Gejala peradangan tersebut sering timbul setelah bekerja berat dan dapat berlangsung antara beberapa hari hingga beberapa minggu (2-3 minggu). Gejala dari limfadenitis adalah nyeri lokal, keras didaerah kelenjar limfe yang terkena dan biasanya disertai demam, sakit kepala dan badan, muntah-muntah, lesu, dan tidak nafsu makan. Stadium akut ini lambat laun akan beralih ke stadium menahun dengan gejala-gejala hidrokel, kiluria, limfedema, dan *elephantiasis*.

Karena *filariasis bancrofti* dapat berlangsung selama beberapa tahun, maka ia dapat mempunyai perputaran klinis yang berbeda-beda. Reaksi pada manusia terhadap infeksi filaria berbeda-beda sehingga mungkin stadiumnya tidak dapat dibatasi dengan pasti. Oleh karena itu seringkali kita membaginya berdasarkan gejala infeksi filaria yaitu : 1). Bentuk tanpa gejala; 2). Filariasis dengan peradangan; 3). Filariasis dengan penyumbatan.

Bentuk Tanpa Gejala

Umumnya bentuk ini didapatkandi daerah endemik. Pada pemeriksaan fisik hanya ditemukan pembesaran kelenjar limfe terutama di daerah inguinal. Pada pemeriksaan darah ditemukan mikrofilaria dalam jumlah besar disertai adanya eosinofilia. Pada saat cacing dewasa mati, mikrofilaria menghilang tanpa pasien menyadari adanya infeksi.

FILARIASIS DENGAN PERADANGAN

Manifestasi terakhir yang biasanya terlihat di awal infeksi pada penderita dengan infeksi primer adalah limfangitis. Limfangitis terjadi di sekitar larva dan cacing dewasa muda yang sedang berkembang, mengakibatkan inflamasi eosinofil akut. Gejala ini disebabkan oleh fenomena alergik terhadap metabolisme cacing dewasa yang hidup atau mati, atau akibat infeksi sekunder oleh *streptokokus* dan jamur. Demam, menggigil, sakit kepala, muntah dan kelemahan menyertai serangan tadi. Gejala-gejala ini dapat berlangsung beberapa hari sampai beberapa minggu, dan saluran limfe yang terutama terkena adalah saluran limfe ketiak, tungkai, epitroklear serta alat genital. Pada laki-laki umumnya terdapat funikulitis disertai dengan penebalan dan rasa nyeri, epididimitis, orkitis dan pembengkakan skrotum.

Demam pada filaria terjadi karena adanya inflamasi yang berawal dari kelenjar getah bening (biasanya inguinal) dengan perluasan retrograd ke bawah aliran getah bening dan disertai edema. Di sini, inflamasi tampaknya diperantarai oleh imun dan kadang (10-20% kasus) beberapa episode inflamasi diawali dengan infeksi kulit.

Salah satu kepustakaan menyebutkan bahwa demam yang murni ditimbulkan oleh filaria jarang terjadi. Demam yang sering terjadi biasanya disebabkan oleh adanya infeksi sekunder bakteri. Gejalanya yang timbul biasanya demam tinggi, menggigil, mialgia, dan sakit kepala. Dapat juga timbul plak edematosa yang mudah dibedakan dengan jaringan sehat disekitarnya, biasanya disertai dengan vesikel, ulkus dan hiperpigmentasi. Pada filaria juga dapat timbul ulkus yang steril dan mengeluarkan cairan serosanguineous. Kadang disertai dengan riwayat trauma, terkena api, radiasi, digigit serangga, dan juga terkena bahan kimia.

Serangan akut ini dapat berlangsung selama satu bulan atau lebih. Pengobatan dengan berbagai antibiotik tidak memberikan hasil. Bila keadaannya berat dapat menyebabkan abses pelvis ginjal, pembengkakan epididimis, jaringan retroperitoneal, kelenjar ari-ari dan otot iliopsoas. Hal ini dapat terjadi karena cacing yang mati mengalami degenerasi. Abses ini steril, tetapi dapat mengandung bakteri piogen. Reaksi ini bersifat setempat dan menyebabkan pertumbuhan jaringan pengikat yang berlebihan. Reaksi yang menahun akan menimbulkan penyumbatan saluran limfe disertai serangan limfangitis yang berulang-ulang dan kadang-kadang disertai dengan elefantiasis. Pemeriksaan darah pada proses menahun itu biasanya menunjukkan leukositosis dengan eosinofilia sebesar 6-26%.

Salah satu gejala lain yang kadang timbul pada filariasis adalah hematuria. Sekitar 40% pasien dengan mikrofilaremia mengalami hematuria dan proteinuria yang menunjukkan adanya kerusakan ginjal derajat rendah. Hematuria yang terjadi dapat makroskopik, namun lebih sering mikroskopik dan ditemukan pada saat dilakukan pemeriksaan urin rutin. Kelainan ginjal ini lebih mungkin di-sebabkan oleh adanya mikrofilaria yang beredar dalam darah dibandingkan dengan oleh adanya cacing dewasa. Hal ini ditunjukkan dengan perbaikan fungsi ginjal bila mikrofilaria hilang dari peredaran darah.

Fenomena lain yang dapat terjadi pada filariasis adalah suatu keadaan yang disebut sebagai *tropical pulmonary eosinophilia*. Hal ini disebabkan oleh respon imunologik yang berlebihan terhadap infeksi filaria. Sindrom ini ditandai dengan:

- kadar eosinofil darah tepi yang sangat tinggi
- gejala mirip asma
- penyakit paru restriktif (dan kadang obstruktif)
- kadar antibodi spesifik antifilaria sangat tinggi
- respons pengobatan yang baik dengan terapi antifilaria (DEC)

Angka kejadian sindrom ini rendah (< 1% dari seluruh kasus filaria), namun sindrom ini merupakan keadaan berat yang dapat mengakibatkan fibrosis interstisial kronik dan gagal napas.

FILARIASIS DENGAN PENYUMBATAN

Pada stadium yang menahun ini terjadi jaringan granulasi yang proliferatif serta terbentuknya varises saluran limfe yang luas. Kadar protein yang tinggi dalam saluran limfe merangsang pembentukan jaringan ikat dan kolagen. Lama-kelamaan bagian yang membesar menjadi luas dan timbul *elephantiasis* menahun.

Penyumbatan duktus torasikus atau saluran limfe perut bagian tengah turut mempengaruhi skrotum dan penis pada laki-laki dan bagian luar alat kelamin pada wanita. Infeksi kelenjar inguinal dapat mempengaruhi tungkai dan bagian luar alat kelamin. *Elefantiasis* pada umumnya mengenai tungkai serta alat kelamin dan menyebabkan pembesaran.

Limfedema pada filariasis *bancrofti* biasanya mengenai seluruh tungkai. Limfedema tungkai ini dapat dibagi dalam 4 tingkat, yaitu :

Tingkat 1. Edema *pitting* pada tungkai yang dapat kembali normal (*reversibel*) bila tungkai diangkat.

Tingkat 2. Edema *pitting/non-pitting* yang tidak dapat kembali normal (*ireversibel*) bila tungkai diangkat.

Tingkat 3. Edema *non-pitting*, tidak dapat kembali normal bila tungkai diangkat, kulit menjadi tebal.

Tingkat 4. Edema *non-pitting* dengan jaringan fibrosis dan verukosa pada kulit (*elefantiasis*).

Hubungan antara adanya mikrofilaria di dalam darah dan elefantiasis sangat kecil, karena mikrofilaria menghilang setelah cacing mati. Bila saluran limfe kandung kencing dan ginjal pecah akan timbul kiluria, sedangkan bila terjadi episode berulang adenolimfangitis pada saluran limfe testis yang mengakibatkan pecahnya tunika vaginalis akan terjadi hidrokel atau kolakel. Bila yang pecah saluran limfe peritoneum dapat terjadi asites kilus. Gambaran yang sering tampak adalah hidrokel (40-50% kasus) dan limfangitis alat kelamin. Pemeriksaan transiluminasi biasanya positif. Cairan hidrokel ini biasanya jernih namun pada beberapa kasus bisa keruh, juga dapat menyebabkan hidrokel. Limfangitis dan *elefantiasis* ini dapat diperberat dengan infeksi sekunder oleh *streptokokus*.

Diagnosis

Diagnosis pasti hanya dapat diperoleh melalui pemeriksaan parasit dan hal ini cukup sulit. Cacing dewasa yang hidup di pembuluh getah bening atau kelenjar getah bening sulit dijangkau sehingga tidak dapat dilakukan pemeriksaan parasit. Mikrofilaria dapat ditemukan di dalam darah, cairan hidrokel, atau kadang-kadang cairan tubuh lainnya. Cairan-cairan tersebut dapat diperiksa secara mikroskopik. Banyak individu terinfeksi yang tidak mengandung mikrofilaria dalam darahnya sehingga diagnosis pasti sulit ditegakkan.

Pada pemeriksaan darah tepi ditemukan leukositosis dengan eosinofilia sampai 10-30%. Di sebagian besar belahan dunia, mikrofilaria aktif pada malam hari terutama dari jam 10 malam sampai jam 2 pagi. Namun di beberapa daerah Asia dan Pasifik timbulnya subperiodik, yaitu timbul hampir sepanjang hari dengan puncak beberapa kali sehari. Pada kasus dengan periodisitas subperiodik diurnal (Infeksi Bancrofti di daerah Pasifik Selatan, Kepulauan Andaman, dan Pulau Nikobar) puncaknya pada pagi hari dan sore hari. Oleh karena itu pengambilan spesimen darah untuk pemeriksaan mikrofilaria harus sesuai dengan puncaknya mikrofilaria aktif didalam darah. Mikrofilaria dapat ditemukan dengan pengambilan darah tebal atau tipis yang dipulas dengan pewarnaan *Giemsa atau Wright*.

Spesimen darah yang diambil lebih baik diambil dari darah kapiler dibanding dengan darah vena. Terdapat beberapa bukti yang menyebutkan bahwa konsentrasi mikrofilaria di darah kapiler lebih tinggi dibandingkan dengan darah vena. Volume darah yang digunakan untuk pulasan sekitar 50µl dan jumlah mikrofilaria 20mf/ml atau lebih merupakan petunjuk adanya mikrofilaria dalam darah.

Akhir-akhir ini penggunaan mikroskopik untuk mendeteksi mikrofilaria sudah mulai tergantikan oleh penggunaan membran filtrasi yang ditemukan oleh Bell tahun 1967. Keuntungan dari alat ini adalah sampel yang dapat disimpan dalam waktu lama. Selain itu karena menggunakan formalin maka dapat dilakukan fiksasi mikrofilaria dalam darah dan pembuangan mikroorganisme yang tidak diinginkan seperti HIV, hepatitis B dan hepatitis C. Pada episode akut, filariasis limfatik harus dibedakan dengan tromboflebitis, infeksi, dan trauma. Limfangitis retrograd merupakan gambaran khas yang membantu membedakannya dari limfangitis bakterial yang bersifat asendens.

Pemeriksaan terhadap antigen *W. bancrofti* yang bersirkulasi dapat membantu penegakan diagnosis. Dua tes yang tersedia antara lain ELISA dan ICT. Sensitivitas keduanya berkisar antara 96-100% dan spesifisitas mendekati 100%. Teknik pemeriksaannya menggunakan antibodi monoklonal, yaitu AD12 dan Og4C3. Studi di Australia menunjukkan bahwa pemeriksaan dengan antibodi Og4C3 sensitivitasnya 100% pada pasien dengan jumlah mikrofilaria yang tinggi namun sensitivitasnya menurun menjadi 72-75% pada pasien dengan jumlah mikrofilaria yang rendah. Spesifisitasnya juga tinggi yaitu 99-100%. Penggunaan AD12 juga memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi yaitu 96-100% untuk sensitivitasnya dan 100% untuk spesifisitasnya. Sampai saat ini pemeriksaan untuk mendeteksi antigen Brugia saat ini belum tersedia.

Pemeriksaan serologi antibodi juga telah digunakan untuk mendeteksi *W. bancrofti*, namun spesifisitasnya yang rendah. Hal ini disebabkan oleh adanya reaksi silang dengan parasit yang lain. Selain itu hasil yang didapatkan juga tidak dapat membedakan antara infeksi saat ini dan infeksi lampau. Saat ini telah dikembangkan pemeriksaan serologi yang spesifik untuk W. bancrofti yaitu menggunakan antibodi subklas IgG4. Namun sensitivitasnya lebih rendah bila dibandingkan dengan pemeriksaan secara parasitologi lain yaitu sekitar 90-95%.

Pencitraan limfoskintigrafi dengan radionuklir pada ekstremitas menunjukkan abnormalitas sistem limfatik, baik pada penderita yang asimtomatik mikrofilaremik maupun pada penderita dengan manifestasi klinis. Kegunaan dari limfoskintigrafi ini adalah : 1) Dapat menunjukkan alur aliran limfe; 2). Evaluasi kecepatan aliran limfe, kecepatan absorpsi, dari tempat injeksi, mengukur waktu akumulasi *tracer* di daerah kelenjar limfe; 3). menunjukkan kelenjar limfe; 4). menunjukkan pusat inflamasi dengan jaringan lunak dan kelenjar yang baru terbentuk pada proses inflamasi menahun; 5). Menemukan kerusakan trauma saluran limfe; 6). Membedakan edema tungkai limfe, trauma mekanik tungkai bawah; 7). Mengikuti proses perubahan obliterasi limfe.

Pada kasus filariasis limfatik, pemeriksaan USG Dopler skrotum pada pria dan payudara pada wanita memperlihatkan adanya cacing dewasa yang bergerak aktif di dalam pembuluh getah bening yang mengalami dilatasi. Cacing dapat dilihat di pembuluh getah bening korda spermatika hampir pada 80% pria. Cacing dewasa hidup memberikan gambaran khas di dalam pembuluh darah, dikenal dengan *filaria dance sign*. Pemeriksaan PCR untuk mendeteksi DNA W. bancrofti sudah mulai dikembangkan. Beberapa studi menyebutkan bahwa metode ini hampir sama bahkan lebih tinggi sensitivitasnya dibanding metode parasitologik.

PENGOBATAN

Perawatan Umum

- Istirahat di tempat tidur, pindah tempat tinggal ke daerah yang dingin akan mengurangi derajat serangan akut.
- Antibiotik dapat diberikan untuk infeksi sekunder dan abses.
- Pengikatan di daerah pembendungan akan mengurangi edema.

Pengobatan Spesifik

Pengobatan Infeksi. Fokus pengobatan yang terbukti efektif adalah pengobatan di komunitas. Hal ini dilakukan melalui penurunan angka mikrofilaremia dengan pemberian dosis satu kali per tahun. Pengobatan perorangan ditujukan untuk menghancurkan parasit dan mengeliminasi, mengurangi, atau mencegah kesakitan. Hingga saat ini, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menetapkan Dietilcarbamazine (DEC) sebagai satu-satunya obat yang efektif, aman, dan relatif murah. Pengobatan dilakukan dengan pemberian DEC 6 mg/kgBB/hari selama 12 hari. Pengobatan ini dapat diulang 1 hingga 6 bulan kemudian bila perlu, atau DEC selama 2 hari per bulan (6-8 mg/kgBB/hari).

Obat lain yang dapat digunakan adalah Ivermektin. Meski Ivermektin sangat efektif menurunkan kadar mikrofilaremia, tampaknya tidak dapat membunuh cacing dewasa (non-makrofilarisidal), sehingga terapi tersebut tidak dapat diharapkan menyembuhkan infeksi secara menyeluruh. Albendazol bersifat makrofilarisidal untuk W. bancrofti dengan pemberian setiap hari selama 2-3 minggu. Namun, dari penelitian dikatakan obat ini masih belum optimal. Jadi untuk mengobati individu, DEC masih digunakan.

Efek samping DEC dibagi dalam 2 jenis. Yang pertama bersifat farmakologis, tergantung dosisnya, angka kejadian sama baik pada yang terinfeksi filariasis maupun tidak. Yang kedua adalah respons dari hospes yang terinfeksi terhadap kematian parasit; sifatnya tidak tergantung pada dosis obatnya tapi pada jumlah parasit dalam tubuh hospes.

Ada 2 jenis reaksi : 1). Reaksi sistemik dengan atau tanpa demam, berupa sakit kepala, sakit pada berbagai bagian tubuh, sendi-sendi, pusing, anoreksia, lemah, hematuria transien, reaksi alergi, muntah, dan serangan asma. Reaksi ini terjadi karena kematian filaria dengan cepat dapat menginduksi banyak antigen sehingga merangsang sistem imun dan dengan demikian menginduksi berbagai reaksi Reaksi ini terjadi beberapa jam setelah pemberian DEC dan berlangsung tidak lebih dari 3 hari. Demam dan reaksi sistemik jarang terjadi dan tidak terlalu hebat pada dosis kedua dan seterusnya. Reaksi ini akan hilang dengan sendirinya; 2). Reaksi lokal dengan atau tanpa demam, berupa limfadenitis, abses, ulserasi, transien limfedema, hidrokel, funikulitis, dan epididimitis. Reaksi ini cenderung terjadi kemudian dan berlangsung lebih lama sampai beberapa bulan, tetapi akan menghilang dengan spontan.

Reaksi lokal cenderung terjadi pada pasien dengan riwayat adenolimfangitis; berhubungan dengan keberadaan cacing dewasa atau larva stadium IV dalam tubuh hospes. Efek samping pada pemberian ivermektin, patogenesisnya sama dengan pada pemberian DEC, hanya lebih ringan pada pasien filariasis malayi dibandingkan filariasis bankrofti.

Pengobatan penyakit. Hidrokel besar yang tidak mengalami regresi spontan sesudah terapi adekuat harus dioperasi dengan tujuan drainase cairan dan pembebasan tunika vaginalis yang terjebak untuk melancarkan aliran limfe. Tindakan untuk mengatasi cairan hidrokel adalah dengan aspirasi dan operasi. Aspirasi cairan hidrokel tidak dianjurkan karena selain angka kekambuhannya tinggi, kadang kala dapat menimbulkan penyulit berupa infeksi.

Beberapa indikasi untuk melakukan operasi pada hidrokel adalah:

- hidrokel yang besar sehingga dapat menekan pembuluh darah.
- indikasi kosmetik.
- hidrokel permagna yang dirasakan terlalu berat dan mengganggu pasien dalam melakukan aktivitasnya sehari-hari. Pada ekstremitas yang terkena, dilakukan:
  - pencucian dengan sabun dan air dua kali per hari
  - menaikkan tungkai yang terkena pada malam hari
  - ekstremitas digerakkan teratur untuk melancarkan aliran
  - menjaga kebersihan kuku
  - memakai alas kaki
  - mengobati luka kecil dengan krim antiseptik atau antibiotik

Hal-hal di atas dapat menurunkan angka kekambuhan elefantiasis ekstremitas dan skrotum. H.L Pincei dari Argentina mengusulkan suatu bentuk penanganan limfedema yang multidisipliner dengan tujuan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien sebagai manusia seutuhnya. Tergantung dari berat atau ringannya gambaran klinik pasien dapat dirawat jalan atau rawat inap. Bantuan psikoterapi diperlukan untuk memberikan pengertian dan menerima keadaan penyakit dan kelainan fisik yang dirasakan pasien. Kemudian disusul dengan pemeriksaan dermatologik serta kemungkinan infeksi, fisioterapi ditetapkan berdasarkan teknik kompresi untuk drainase limfe pada kedua tungkai, yang mungkin perlu dipertahankan selama bertahun-tahun.

Terapi bedah dipertimbangkan apabila terapi non bedah tidak memberikan hasil yang memuaskan. Hampir semua usaha untuk membuat saluran limfe baru mencapai keberhasilan yang terbatas. Beberapa terapi bedah yang dapat dilakukan antara lain : 1). Limfangioplasti; 2). Prosedur jembatan limfe; 3). Transposisi *flap* omentum; 4). Eksis radikal dan tandur kulit; 5). Anastomosis pembuluh limfe tepi ke dalam; 6). Bedah mikrolimfatik.

Untuk kiluria, diberikan terapi nutrisi rendah lemak, tinggi protein, dengan asupan cairan tinggi dan dapat diberikan suplemen tambahan dengan trigliserida rantai sedang (*medium-chain triglycerides).*

PENCEGAHAN

Pencegahan massal. Kontrol penyakit pada populasi adalah melalui kontrol vektor (nyamuk). Namun hal ini terbukti tidak efektif mengingat panjangnya masa hidup parasit (4-8 tahun). Baru-baru ini, khususnya dengan dikenalnya pengobatan dosis tunggal, (satu kali pertahun), dua regimen obat yaitu Albendazol 400 mg dan Ivermectin 200 mg/kgBB cukup efektif. Hal ini merupakan pendekatan alternatif dalam menurunkan jumlah mikrofilaria dalam populasi.

Pada pengobatan massal (program pengendalian filariasis) pemberian DEC dosis standar tidak dianjurkan lagi mengingat efek sampingnya. Untuk itu, DEC diberikan dengan dosis lebih rendah (6 mg/kgBB), dengan jangka waktu pemberian yang lebih lama untuk mencapai dosis total yang sama misalnya dalam bentuk garam DEC 0,2-0,4% selama 9-12 bulan. Atau pemberian obat dilakukan seminggu sekali, atau dosis tunggal setiap 6 bulan atau 1 tahun.

Pencegahan Individu

Kontak dengan nyamuk terinfeksi dapat dikurangi melalui penggunaan obat oles anti nyamuk, kelambu, atau insektisida.

Strategi WHO untuk Membasmi Filariasis Limfatik

Strategi *Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis* memiliki 2 komponen : 1). Menghentikan penyebaran infeksi (contoh: interupsi transmisi). Untuk interupsi transmisi, daerah endemik filaria harus diketahui, kemudian program pengobatan masal diterapkan untuk mengobati populasi berisiko. Di banyak negara, program dilakukan dengan pemberian dosis tunggal 2 obat bersamaan 1 kali per tahun. Obat yang diberikan adalah Albendazole dan DEC atau Ivermektin. Dosis ini harus diberikan selama 4-6 tahun. Alternatif lain adalah penggunaan garam terfortifikasi DEC selama 1 tahun; 2). Meringankan beban penderita (contoh: kontrol morbiditas). Untuk mengurangi beban akibat penyakit diperlukan edukasi untuk meningkatkan kewaspadaan pada pasien yang mengalami infeksi. Dengan edukasi ini diharapkan pasien akan meningkatkan higiene lokal sehingga mencegah episode inflamasi akut.

Prognosis

Pada kasus-kasus dini dan sedang, prognosis baik terutama bila pasien pindah dari daerah endemik. Pengawasan daerah endemik tersebut dapat dilakukan dengan pemberian obat, serta pemberantasan vektornya. Pada kasus-kasus lanjut terutama dengan edema tungkai, prognosis lebih buruk.

FILARIASIS MALAYI

Penyebab adalah filariasis *Brugia malayi.*

Lingkungan Hidup

Manusia merupakan hospes definitif. Periodisitas mikrofilaria B. malayi adalah periodik nokturna, subperiodik nokturna, atau nonperiodik. Periodisitas mikrofilaria yang bersarung dan berbentuk khas ini, tidak senyata periodisitas *W.bancrofti*. Sebagai hospes perantara adalah nyamuk *Mansonia, Anopheles,* dan *Amigeres*. Dalam tubuh nyamuk mikrofilaria tumbuh menjadi larva infektif dalam waktu 6-12 hari. Ada peneliti yang menyebutkan bahwa masa pertumbuhannya di dalam nyamuk kurang lebih 10 hari dan pada manusia kurang lebih 3 bulan. Di dalam tubuh manusia dan nyamuk perkembangan parasit ini juga sama dengan perkembangan *W. bancrofti.*

Epidemiologi

Penyebaran geografis parasit ini luas meliputi Srilangka, Indonesia, Filipina, India Selatan, Asia, Tiongkok, Korea, dan sebagian kecil di Jepang. Daerah penyebarannya terdapat daerah dataran sesuai dengan tempat hidup nyamuk Mansonia. Nyamuk terdapat di daerah rendah dengan banyak kolam yang bertanaman *pistia* (suatu tumbuhan air). Penyakit ini terdapat di luar perkotaan bila vektornya adalah *Mansonia*, dan bila vektornya adalah *anopheles* terdapat di daerah perkotaan dan sekitarnya.

Patogenesis dan Gejala Klinis

Parasit seperti *W. bancrofti* akan menimbulkan limfangitis dan elefantiasis. *Brugia malayi* berbeda dengan *W. bancrofti* dalam hal hubungan antara gejala filariasis dengan jumlah mikrofilarianya. Pasien dengan gejala filariasis mempunyai jumlah mikrofilaria yang lebih tinggi dibanding pasien yang tidak mempunyai gejala. Studi di Malaysia menunjukkan perbandingan 2 kelompok tersebut sampai 5 kali lebih tinggi. Filariasis malayi mempunyai gejala kliniskhas dengan adanya limfadenopati superfisial dan dengan eosinofilia yang tinggi (7-70%).

Gejala klinis filariasis malayi sama dengan gejala klinis filariasis timori, namun berbeda dengan gejala klinis filariasis bankrofti. Stadium akut ditandai dengan serangan demam dan gejala peradangan saluran dan kelenjar limfe, yang hilang timbul. Limfadenitis biasanya mengenai kelenjar limfe inguinal di satu sisi dan peradangan ini sering timbul setelah pasien bekerja berat. Kadang-kadang peradangan pada kelenjar limfe ini menjalar ke bawah, mengenai saluran limfe dan menimbulkan limfangitis retrograd, yang bersifat khas untuk filariasis.

Peradangan pada saluran limfe ini dapat menjalar ke daerah sekitarnya dan menimbulkan infiltrasi pada seluruh paha atas. Pada stadium ini tungkai bawah biasanya ikut membengkak dan menimbulkan gejala limfedema. Limfadenitis dapat pula berkembang menjadi bisul, pecah, dan menjadi ulkus. Ulkus pada pangkal paha ini bila sembuh meninggalkan bekas sebagai jaringan parut, dan tanda ini merupakan salah satu gejala obyektif filariasis limfatik. Selain itu pembesaran kelenjar limfe ini dapat juga dilihat sebagai tali yang memanjang yang merupakan salah satu tanda lain yang penting untuk filariasis malayi.

Hal lain yang penting dari filariasis malayi ini adalah sistem limfe alat kelamin tidak pernah terkena, berbeda dengan filariasis bankrofti. Kecuali kelenjar limfe inguinal; kelenjar limfe lain di bagian medial tungkai, di ketiak, dan di bagian medial lengan juga sering terkena. Pada filariasis brugia, elefantiasis hanya mengenai tungkai bawah, di bawah lutut, atau kadang-kadang lengan bawah di bawah siku. Alat kelamin dan payudara tidak pernah terkena, kecuali bila filariasis brugia terjadi yang bersamaan dengan filariasis bankrofti.

Diagnosis

Diagnosis pada filariasis malayi sama seperti diagnosis pada *W. bancrofti.* Namun pada filarialis malayi, pemeriksaan imunologis tidak dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya mikrofilaria. Selain itu pemeriksaan radiologis juga jarang dilakukan pada filariasis malayi.

Pengobatan

Prinsip pengobatan pada filariasis malayi hampir sama dengan pengobatan pada *W. bancrofti*. Pada filariasis malayi diberikan DEC dengan dosis 6 mg/KgBB/hari selama 6 hari. Ada kepustakaan lain yang menyebutkan bahwa DEC diberikan dengan dosis 5 mg/KgBB/hari selama 10 hari. Untuk pengobatan masal, pemberian dosis standar dan dosis tunggal tidak dianjurkan. Yang dianjurkan adalah pemberian dosis rendah jangka panjang (100 mg/minggu selama 40 minggu) atau garam DEC 0,2-0,4% selama 9-12 bulan. Pencegahan terhadap vektor ini dengan cara memberantas vektor nyamuk tersebut dan menyingkir-kan tanaman *Pistia stratiotes* dengan *Fenoxoilen* 30 gram merupakan obat murah dan memuaskan terhadap tumbuhan air ini.

FILARIASIS TIMORI

Penyebab adalah filaria tipe *timori*.

Epidemiologi

Filaria tipe ini terdapat di Timor, pulau Rote, Flores, dan beberapa pulau di sekitarnya. Cacing dewasa hidup di dalam saluran dan kelenjar limfe. Vektornya adalah *Anopheles barbirostis*. Mikrofilarianya menyerupai mikrofilaria *Brugia malayi*, yaitu lekuk badannya patah-patah dan susunan intinya tidak teratur, perbedaannya terletak dalam : 1). Panjang kepala sama dengan 3 x lebar kepala; 2). Ekornya mempunyai 2 inti tambahan, yang ukurannya lebih kecil daripada inti-inti lainnya dan letaknya lebih berjauhan bila dibandingkan dengan letak inti tambahan *B. malayi*; 3). Sarungnya tidak mengambil warna pulasan *Giemsa*; 4). Ukurannya lebih panjang daripada mikrofilaria *Brugia malayi*. Mikrofilaria bersifat periodik nokturnal.

Gejala Klinis, Diagnosis dan Pengobatan

Gejala klinis, diagnosis dan pengobatan filariasis timori menyerupai *B. malayi*.

REFERENSI

Brown WHO. Dasar Parasitologi Klinis. 1969. Diterjemahkan Pribadi dkk. 1983.

David HL, Edison JFB. Filariasis in Portugese Timor with observation on a new microfilaria found in man. An Trop Med Parasit 1965; 59:193.

David Addis, Gerusa Dreyer. Treatment of lymphatic filariasis. In : Lymphatic Filariasis.London: Imperial College Press; 2000. p.151-99.

Eric A Ottesen. Filariasis. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1999. Section 6.Chapter 30;p.1-6.

Felix Partono, Agnes Kurniawan. Wucheria Bancrofti. Dalam : Parasitologi Kedokteran. Edisi Ketiga. jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2000.p. 35-9.

Felix Partono, Agnes Kurniawan. Brugia malayi dan brugia timori. Dalam : Parasitologi Kedokteran. Edisi Ketiga. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2000.p.40-1.

Grove ID. Serum microfilaria e antibody titres before and after treatment of bancroftian microfilaremia with diethylcarbamazine. The South East Asian Trop Med Health 1980; 12(4): 487-91.

James JP. Filariasis. In : Harrison, ed. Principles of Internal Medicine. 7th ed.1045-7.

Kumaraswami V. The Clinical manifestations of lymphatic filariasis. In: Lymphatic Filariasis. London: Imperial College Press; 2000. p.103-25.

Maizels RM, Partono F, Oemiyati S, Ogilvie BM. Antigenic analysis characterization by surface radioiodination and evaluation of diagnostic potential. Clin Exp Immunol 1983; 51 :269-277.

Manson-Bahr, Wilcoks. Manson's tropical diseases. 17th ed. 1976; 192-217.

Mcharty J. Diagnosis of lympatic filarial infection. In : Lymphatic Filariasis. Imperial College Press. London. 2000; p127-150.

Partono F, Borahma. Pelat study on the control of malayan filariasis in South Sulawesi, Indonesia. Health Studies in Indonesia. Bull Penel Kese 1974; 2:17.

Partono F, Cross JH, Clarke MD, Bokarima, Sri Oemiyati. Observation on the duodenal diagnosis of filariasis after a single dose of htrazan. South East Asian J Trop Med Pub Health 1972; 3: 366.

Partono F : Elephantiasis and it's relation to filarial immunity. South East Asian J Trop Med Pub Health 1982; 13: 2.

Partono F, Purnomo, Oemiyati S, Suwarta S. The longterm effects of repeated diethycarbamazine administration with special reference to microfilaremia and elephantiasis. Acta Tropica 1981; 38: 217-25.

Partono F. Beberapa aspek Wucheria Bancrofti di Jakarta. Tesis. Jakarta; FKUI. 1976.

Piessens WF, Hoffman SF, Ratiwayanto, Piessens PW, Partono F, Kurniawan L, Marwoto HA. Opposing effects of filariasis and chronic malaria on immunoregulatory T lymphocytes. Diagnostic Immunol 1983; 257-60.

Purnomo, Dennis TD, Partono F. The microfilaria of brugia timori : Morphologic description with comparison to brugia malayi in Indonesia. J Parasitol 1977; 63:6

Ramachandran. Human filariasis and its control in west Malaysia. Bull Publ Health 1970, 4 :12

Raesaeni ST, Djelantik AAG, Patono F. Lymphangioadenophaty in filariasis. Madrid : International Congress of Radiology, 1979.

Sando S, Ham AA, Zaman VV. Proceedings of parasite infection and laboratory meeting. The Third SEA Regional Meeting on Parasitology and Tropical Medicine. 1968.

Spicer WJ. Tissue nematodes. In: Clinical Bacteriology, Mycology and Parasitology.London: Churchill Livingstone; 2000.p. 80.

Sri Oemijati, Agnes Kurniawan. Epidemiologi filariasis. Dalam : Parasitologi Kedokteran. Edisi Ketiga. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2000; h35-39.

Thomas b Nutman, Peter F Waller. Filariasis and related infection. In: Braunwald, et.al (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 1237-40.

World Health Organization Expert Committee on Filariasis. Fifth Report. Lymphatic filariasis : the disease and its control. WHO Tech rep Ser 1992;821:1-71

World Health Organization Expert Committe on Filariasis, 3rd Report. WHO Techn Rep Ser 1974; 542.

105

SOIL TRANSMITTED HELMINTHS

Carta A. Gunawan

PENDAHULUAN

Soil transmitted helminth (STH) atau *Geohelminth* (cacing yang ditularkan lewat tanah) adalah nematoda intestinal yang sebagian siklus hidupnya berlangsung di luar tubuh manusia yaitu di tanah.[1,2] Dari 20 jenis cacing yang umumnya menyebabkan infeksi pada manusia, STH merupakan penyebab tersering.[3,4] Diperkirakan seperempat populasi dunia terinfeksi oleh satu atau lebih STH yaitu *Ascaris lumbricoides, Necator americanus/ Ancylostoma duodenale, Trichuris trichiura.*[5,6]

Infeksi STH terjadi melalui kontak dengan telur atau larva parasit pada tanah yang terkontaminasi. Infeksi parasit ini merupakan salah satu infeksi kronis yang paling banyak dijumpai pada manusia, khususnya di daerah miskin dengan sanitasi dan higiene yang buruk di negara berkembang.[1,7,8] Tidak seperti penyakit tropis lainnya, infeksi dengan STH sebagian besar kasus tidak menunjukkan gejala atau tanda klinis. Hal ini disebabkan karena proses patologi sangat berkaitan dengan jumlah cacing yang ada dalam tubuh dan kebanyakan individu hanya terinfeksi oleh beberapa ekor cacing. Individu dengan banyak cacing dalam tubuhnya, akan mengalami anemia, gangguan pertumbuhan dan kognitif serta manifestasi klinis lain. Nematoda ini dijadikan satu kelompok karena memiliki kemiripan dalam biologi dan epidemiologi serta sering ditemukan infeksi multipel yang dapat diterapi dengan obat yang sama. Parasit ini dibagi menjadi 3 jenis berdasarkan siklus hidupnya.[1]

Jenis 1 *Direct*

Telur berembrio dikeluarkan, menetas dan menginfeksi ulang hospes dalam waktu 2 – 3 jam. Telur terbawa dari tepi anus ke mulut tanpa mencapai tanah, atau jika mencapai tanah, tidak memerlukan suatu periode perkembangan di tanah. Kelompok ini mencakup *Enterobius vermicularis (threadworm, pinworm, oxyuriasis)* atau cacing kremi dan *Trichuris trichiura* (*whipworm*) atau cacing cambuk.

Jenis 2 *Modified Direct*

Telur dikeluarkan melalui feses, mengalami suatu periode perkembangan di tanah sebelum tertelan, menetas dan larva menembus membran mukosa lambung dan memasuki sirkulasi mencapai paru, melalui traktus respiratorius masuk ke esofagus, mencapai usus halus dan menjadi cacing dewasa. Kelompok ini mencakup *Ascaris lumbricoides* (*roundworm*) atau cacing gelang dan *Toxocara spp.*

Jenis 3 Menembus Kulit

Telur dikeluarkan melalui feses, mencapai tanah, menetas menjadi larva dan mengalami perkembangan sampai siap menembus kulit, mencapai sirkulasi dan paru, menembus traktus respiratorius, mencapai esofagus dan usus halus untuk menjadi cacing dewasa. Kelompok ini adalah *Ancylostoma* (*hookworm*) atau cacing tambang dan *Strongyloides stercoralis.* Khusus pada *S. stercoralis*, larva dikeluarkan melalui feses dan autoinfeksi dapat terjadi pada tepi anus atau mengalami perkembangan independen yang berlangsung di tanah tempat cacing ini dapat hidup tanpa melalui siklus dalam tubuh manusia.

ENTEROBIUS VERMICULARIS

Enterobius vermicularis memiliki distribusi yang luas di dunia. Diperkirakan terdapat 300 juta orang terinfeksi *Enterobius* di seluruh dunia.[1,3] Infeksi cacing ini (*enterobiasis*) lebih sering dijumpai pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa dan banyak terjadi dalam satu keluarga atau institusi seperti sekolah. Panjang cacing betina 8 – 13 mm dan cacing jantan 2 – 5 mm. Manusia merupakan *hospes* satu-satunya. Transmisi terjadi melalui 4 cara ; paling umum adalah transmisi langsung dari anus/ perineum ke mulut melalui kuku yang terkontaminasi. Cara lain adalah paparan dengan telur cacing pada tanah, melalui debu yang terkontaminasi masuk ke mulut atau hidung, retroinfeksi (telur menetas di mukosa anus dan larva bermigrasi ke usus besar).

Cacing dewasa hidup di kolon, terutama sekum dan ileum terminal, dapat menyebabkan ulserasi kecil pada tempat cacing menempel. Cacing dapat hidup selama 2 bulan dan memproduksi 2000 telur per hari. Infeksi dapat juga terjadi pada organ genitalia wanita maupun pria, dan infeksi yang tidak lazim pernah dilaporkan terjadi pada hati, ovarium, ginjal, limpa, paru, apendiks. Masa inkubasi 35 – 45 hari.[3] Manifestasi klinis utama adalah gatal pada anus, terutama pada malam hari. Selain itu juga dapat dijumpai gatal pada vulva. Keluhan umum adalah insomnia, gelisah, kehilangan selera makan, penurunan berat badan, iritabilitas, emosi labil, atau enuresis. Biasanya tidak didapatkan eosinofilia atau anemia.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan ditemukannya telur cacing yang khas pada feses, hapusan perianal/kuku, atau cacing dewasa pada anus.[1] Obat pilihan adalah albendazol 400 mg dosis tunggal. Dapat pula diberikan mebendazol 100 mg atau pirantel pamoat 10 mg/kg berat badan dosis tunggal.[1,9] Terapi dapat diulang setiap 6 minggu sampai lingkungan bersih dan semua anggota keluarga sebaiknya diterapi untuk mencegah reinfeksi.

TRICHURIS TRICHIURA

Cacing ini tersebar luas di dunia, terutama di daerah tropis yang hangat dan lembab (terbanyak di daerah tropis Áfrika dan Asia Tenggara). Diperkirakan 900 juta orang terinfeksi di seluruh dunia dengan prevalensi tertinggi pada anak <5 tahun.[1,3] Di Etiopía, diperkirakan prevalensi infeksi *T. trichiura* pada populasi mencapai 30%.[10,11] *Trichuriasis* sering kali berhubungan dengan infeksi Ascaris lumbricoides dan *Toxocara spp. T. trichiura* berwarna putih keabuan atau merah muda dengan panjang 30 – 45 mm (jantan) dan 30 – 35 mm (betina). Cacing hidup di sekum dan apendiks. Penularan terjadi melalui tertelannya telur matang pada jari yang terkontaminasi tanah. Larva muncul di usus halus, menembus vili, berkembang selama satu minggu dan masuk ke sekum dan kolorektal untuk menjadi cacing dewasa. Diperlukan waktu 60 – 90 hari sejak telur tertelan sampai telur muncul di feses. Cacing dewasa dapat hidup selama 5 tahun dan memproduksi 3000 – 7000 telur perhari.

Patologi *trichuriasis* tergantung banyaknya cacing dalam usus. Pada kondisi berat dapat terjadi perdarahan kolon, gejala disentri (*trichuris dysentry syndrome*) dan prolaps rektum. Kerusakan mukosa karena *Trichuris* dapat memudahkan infeksi oleh organisme lain seperti shigelosis dan *Entamoeba histolytica*. Infeksi juga dapat mengakseserbasi kolitis yang disebabkan oleh Campylobacter jejuni. Individu yang tinggal di daerah endemis memiliki respons imun yang tinggi yang melibatkan IgA, IgM, IgG, IgE, berbagai sitokin, namun tidak menghasilkan imunitas protektif yang lengkap.

Infeksi ringan biasanya tanpa gejala, infeksi sedang menyebabkan anemia dan gangguan pertumbuhan. Pada infeksi berat (lebih dari 500 cacing dalam usus), terjadi *trichuris dysentry syndrome* (TDS), dan prolaps rektum. Diagnosis berdasarkan ditemukannya telur yang khas pada feses dengan metode Kato-Katz. Kriteria WHO untuk infeksi berat adalah ditemukannya ≥10.000 telur/ gram feses.

Terapi pilihan adalah albendazol 400 mg atau mebendazol 500 mg dosis tunggal. Alternatif lain yang sama efektifnya adalah kombinasi albendazol 400 mg dan ivermectin 200 µg/kg.[12] Pengendalian infeksi cacing ini adalah dengan menghindari kontak dengan tanah yang terkontaminasi dan kemoterapi masal secara periodik.[13]

ASCARIS LUMBRICOIDES

A. lumbricoides merupakan salah satu infeksi yang paling umum dan paling luas penyebarannya pada manusia. Diperkirakan 1,2 miliar penduduk dunia terinfeksi cacing ini dengan kematian sekitar 10.000 per tahun.[3,14,15] Di Ethiopia, 37% penduduk diperkirakan terinfeksi *A. lumbricoides*.[7] Suatu penelitian di Jakarta Utara pada tahun 2003 pada anak sekolah dasar di daerah kumuh menunjukkan 49,02% dari 102 spesimen feses, mengandung telur cacing dan 80% merupakan telur *A. lumbricoides*.[16]

Askaris berukuran panjang 20 – 25 cm (betina) dan 15 – 40 cm (jantan). Telur didapatkan pada usus halus dan dikeluarkan dapat bentuk ovum imatur. Pada tanah yang lembab, embrio berkembang dalam waktu 2 – 4 bulan. Bila telur tertelan, larva *rhabditiform* akan menetas dalam usus halus, menembus mukosa dan mencapai aliran darah, mencapai paru melalui jantung kanan, menembus dinding alveoli dan masuk ke saluran napas. Selanjutnya larva menuju trakea dan laring, melewati epiglotis dan masuk ke esofagus, tertelan untuk kedua kalinya dan mencapai usus halus. Seluruh proses ini memerlukan waktu 10 -14 hari. Penularan umumnya terjadi melalui tertelannya telur cacing dari tanah yang terkontaminasi. Masa inkubasi 60 – 75 hari. Cacing dewasa dapat hidup sampai 1 – 2 tahun dan menghasilkan 240.000 telur perhari.

Banyak individu terinfeksi menunjukkan sensitivitas terhadap antigen ascaris dengan gejala konjungtivitis, urtikaria, asma. Perjalanan cacing dewasa dalam tubuh individu yang sensitif dapat menyebabkan gatal hebat pada anus, dimuntahkannya cacing, edema glotis. Imunitas terhadap infeksi *A. lumbricoides* hanya bersifat parsial.

Manifestasi klinis askariasis beragam sesuai dengan siklus hidupnya dalam tubuh manusia.[1] Migrasi larva pada paru dapat menyebabkan kerusakan pada paru (*Loffler's syndrome*), terjadi 4 - 6 hari setelah infeksi dan dapat berlangsung sampai 3 minggu, ditandai dengan demam, batuk berdahak, asma, *skin rash,* eosinofilia, infiltrat paru. Kondisi ini dapat menyebabkan kematian. Larva yang mencapai otak, mata atau retina dapat menimbulkan granuloma. Gejala neurologi antara lain kejang, meningismus, epilepsi, insomnia, *tooth grinding*. Pada saluran cerna dapat terjadi ileus obstruksi, perforasi usus, apendisitis akut, divertikulitis, nekrosis pankreas, ikterus obstruktif, kolangitis supuratif, kolesistis akut, abses hati, perforasi esofagus. Selain manifestasi klinis di atas, pada anak-anak sering disertai defisiensi nutrisi, defisiensi vitamin A, hambatan pertumbuhan karena malabsorbsi di usus halus. Sejumlah penelitian juga menunjukkan pengaruh ascariasis dalam gangguan kognitif.

Komplikasi askariasis yang paling sering adalah obstruksi usus halus. Pada pemeriksaan foto polos usus dan ultrasonografi biasanya terlihat gambaran khas yaitu *railway track sign* dan *bull's eye appearance.*

Diagnosis berdasarkan ditemukannya cacing atau telur cacing pada feses. Beratnya infeksi dapat dinilai berdasarkan jumlah telur dalam feses dengan metode Kato-Katz. WHO mendefinisikan infeksi berat bila ditemukan ≥ 50.000 telur/gram feses. Pada stadium larva, didapatkan kadar eosinofil yang tinggi.

Obat pilihan adalah albendazol 400 mg atau mebendazol 500 mg dosis tunggal. Obat alternatif adalah levamisol 2,5 mg/kg atau pirantel pamoat 10 mg/kg dosis tunggal. Penanganan komplikasi meliputi pemberian prednisolon pada *Loffler's syndrome*; pada obstruksi intestinal dilakukan pemasangan *nasogastric tube,* cairan intravena, analgesik, dan bila gagal diperlukan intervensi bedah.[1]

TOXOCARIASIS

Toxocariasis pada manusia terjadi karena infeksi *Toxocara canis* (berasal dari anjing) atau *Toxocara cati* (dari kucing).[1] Cacing ini tidak mengalami perkembangan normal pada tubuh manusia dan berhenti sampai bentuk larva saja, menyebabkan *toxocariasis, visceral larva migrans* (VLM), *ocular toxocariasis, covert toxocariasis. T. canis* memiliki distribusi luas di dunia. Morfologi Toxocara mirip dengan askaris.

Transmisi *Toxocara* terjadi melalui tertelannya telur cacing dari tanah yang terkontaminasi, biasanya terjadi pada anak-anak yang bermain di tanah atau kebiasaan makan tanah (*geophagia*).

Manifestasi klinis utama adalah *visceral larva migrans* (VLM) dan *ocular toxocariasis* (*granulomatous ophthalmitis*). Pada VLM, larva terutama didapatkan pada hati dengan lesi berbentuk granuloma, dan juga bisa ditemukan pada paru, ginjal, jantung, otot bergaris, otak, mata. VLM terutama terjadi pada anak-anak, ditandai oleh adanya demam, pembesaran hati, asma, hipereosinofilia, gejala paru, disfungsi jantung, nefrosis. Kebanyakan kasus VLM sembuh sendiri dalam waktu 2 tahun, namun beberapa kasus berakhir dengan kematian. Pada *ocular toxocariasis*, didapatkan granuloma besar pada subretina disertai koroiditis yang menyerupai retinoblastoma. Gejala *ocular toxocariasis* meliputi strabismus, endoftalmitis, ablasio retina. *Covert toxocariasis* terjadi karena paparan jangka panjang terhadap larva yang bermigrasi, ditandai oleh batuk, gangguan tidur, sakit kepala, nyeri perut, asma.

Diagnosis *toxocariasis* berdasarkan ditemukannya larva pada granuloma, namun kondisi ini sangat sulit dan jarang berhasil. Pemeriksaan serologi menggunakan antigen larva dengan metode ELISA (sensitivitas > 75%, spesivisitas > 90%). Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan eosinofilia persisten, leukositosis, menurunnya rasio albumin : globulin, peningkatan IgG, peningkatan titer anti-A atau anti-B isohemaglutinin. Pada pemeriksaan ultrasonografi dengan resolusi tinggi didapatkan area hipoekoik pada hati. Diagnosis banding VLM antara lain larva askariasis (durasi lebih singkat), larva *strongyloides* (durasi lebih lama), TPE (*tropical pulmonary eosinophilia*, gejala pulmonal lebih hebat dan ditemukan pada orang dewasa). Diagnosis banding *ocular toxocariasis* antara lain retinoblastoma, koroiditis karena *toxoplasmosis*.

Obat pilihan adalah albendazol 400 mg atau mebendazol 500 mg dengan dosis 2 kali sehari selama 5 hari. Tiabendazol 50 mg/kg dua kali sehari selama 7 – 28 hari, juga efektif. Pada *ocular toxocariasis* berat dapat diberikan kortikosteroid.[1]

ANCYLOSTOMIASIS

Ancylostomiasis disebabkan oleh 2 jenis cacing tambang yaitu *Ancylostoma duodenale* dan *Necator americanus*. Diperkirakan cacing tambang menginfeksi 1,2 miliar orang di seluruh dunia dan menyebabkan morbiditas lebih tinggi dibanding STH lain, terutama karena anemia defisiensi besi.[17,18] Berbeda dengan STH lain seperti *A. lumbricoides* dan *T. trichiura,* masalah infeksi cacing tambang meningkat dengan bertambahnya usia.[19] Prevalensi tertinggi didapatkan di daerah tropis dan subtropis sub Sahara Afrika, Cina Selatan, Pasifik dan Asia Tenggara. *A. duodenale* aslinya dijumpai di Eropa Selatan, Afrika Utara, India Utara, Cina Utara dan Jepang. Karena migrasi penduduk, cacing ini juga ditemukan di daerah pantai Peru, Chile dan Paraguay, Australia Barat, India Selatan, Malaysia, Indonesia, Filipina, Polinesia, Mikronesia, sebagian Afrika Barat. *N. americanus* predominan di sub Sahara Afrika, Asia Selatan, Melanesia, Polinesia, Karibia, Amerika Tengah, Amerika Selatan bagian utara, dan kadang-kadang ditemukan di Amerika Serikat bagian selatan.

A. duodenale memiliki ukuran 0,7-1,1 x 0,4-0,5 cm (jantan) dan 1-1,3 x 0,6 cm (betina), berbentuk silinder, berwarna putih, abu-abu atau coklat kemerahan. Cacing betina memproduksi 25.000-35.000 telur perhari. Bentuk *N. americanus* mirip dengan *A. duodenale*, namun lebih pendek dan ramping (0.9-1,1 x 0,4 cm). Cacing betina memproduksi 6000-20.000 telur perhari. Cacing dewasa hidup dalam usus halus manusia 1 – 10 tahun. Telur dikeluarkan melalui feses, menetas menjadi larva *rhabditiform* pada tanah yang lembab, berkembang menjadi larva filariform dan di tanah yang lembab larva dapat bertahan selama 2 tahun. Cacing ini menginfeksi manusia melalui penetrasi larva melalui kulit. Larva tahap 3 menembus pembuluh darah, mencapai paru pada hari ketiga, menembus alveoli masuk ke bronkioli, naik ke trakea, masuk ke esofagus, selanjutnya melalui lambung dan mencapai usus halus pada hari ketujuh. Dalam waktu 3 minggu, cacing menjadi dewasa dan cacing betina mulai memproduksi telur. Siklus hidup kedua cacing tambang ini mirip, kecuali (1) *A. duodenale* hidup 1 – 3 tahun, *N. americanus* 3 – 10 tahun; (2) *A. duodenale* dapat menginfeksi manusia melalui tertelannya larva cacing selain menembus kulit, *N. americanus* hanya melalui penetrasi kulit; (3) Larva *N. americanus* yang bermigrasi mengalami perkembangan di paru sedangkan larva *A. duodenale* tidak; (4) *A. duodenale* mampu bertahan dalam bentuk larva dalam tubuh hospes selama berbulan-bulan sebelum berkembang menjadi cacing dewasa sehingga menjembatani musim dimana kondisi tidak memungkinkan untuk transmisi. Secara umum transmisi terjadi secara perkutaneus atau tertelan makanan yang terkontaminasi. Sebagian kecil kasus terjadi karena memakan daging mentah yang mengandung larva *A. duodenale* dan melalui air susu ibu. Masa inkubasi 40 – 100 hari.

Infeksi cacing tambang pada manusia ditandai oleh eosinofilia dan peningkatan IgE. Penelitian menunjukkan juga terjadi peningkatan IgG, IgA dan IgM, produksi sitokin Th2 dan sitokin Th1. Imunitas terhadap infeksi cacing ini bersifat parsial protektif. Manifestasi klinis sesuai siklus hidup cacing sejak larva menembus kulit hingga menjadi cacing dewasa. Pada tempat masuknya larva, terjadi *vesicular rash* dan rasa gatal. Setelah 2 minggu timbul gejala paru yaitu batuk kering, asma, demam, hipereosinofilia. Manifestasi klinis utama adalah nyeri abdomen, gambaran anemia defisiensi besi dan hipoproteinemia (*protein-losing enteropathy*). Menempelnya cacing pada mukosa dan submukosa usus halus menyebabkan pecahnya kapiler dan arteriol usus. Selain itu cacing ini menyedot darah secara aktif dengan frekuensi 120 – 200 kali per menit dan memproduksi inhibitor faktor Xa, faktor VIIa, zat anti-platelet. Darah yang hilang diperkirakan 0,03 ml/hari per ekor *N. americanus* dan 0,15 ml/hari per ekor *A. duodenale*. Pada infeksi berat bisa didapatkan 500 – 1000 cacing dalam usus. Pada pasien dapat dijumpai Hb yang sangat rendah hingga 2 g/dL.[1,17,20]

Diagnosis berdasarkan ditemukannya telur yang khas pada feses. Dengan metode Kato-Katz atau McMaster, dapat diperkirakan beratnya infeksi dengan menghitung banyaknya telur per gram feses pada sampel yang diambil selama beberapa hari. Infeksi berat bila didapatkan ≥ 4000 telur/gram feses. Dalam penelitian, metode RT-PCR dapat menunjukkan jumlah masing-masing spesies cacing dengan lebih akurat.[21]

Penatalaksanaan ditujukan untuk eliminasi parasit dan mengatasi anemia.[1] Albendazol 400 mg dosis tunggal menghasilkan kesembuhan 80% dan dosis 200 mg/hari selama 3 hari memberi kesembuhan 100%. Alternatif lain adalah mebendazol 500 mg dosis tunggal pirantel pamoat 10 mg/kg selama 3 hari. Penanganan anemia adalah dengan pemberian ferous sulfat atau ferous glukonat per oral 200 mg tiga kali sehari dan dilanjutkan sampai 3 bulan setelah kadar hemoglobin normal dicapai untuk mempertahankan cadangan besi. Pada kebanyakan kasus, kadar Hb meningkat 1 gram per minggu. Perlu juga diberikan asam folat 5 mg per hari selama 1 bulan. Pilihan lain adalah besi parenteral (*iron-dextran* atau *iron-poly sorbitol gluconic acid*) pada pasien yang tidak dapat mentoleransi besi per oral.

CUTANEOUS LARVA MIGRANS

Cutaneous larva migrans (CLM) atau *creeping eruption/plumber's itch/sandworm* merupakan erupsi kulit yang disebabkan paparan kulit terhadap larva filariform infektif cacing tambang pada hewan (*Ancylostoma braziliense, Ancylostoma caninum*) dan *Strongyloides myopotami, S. procyornis*. Larva tidak dapat menyelesaikan siklus hidupnya pada manusia dan bertahan di kulit. CLM ditemukan di daerah tropis dan subtropis di Amerika Serikat bagian selatan, sub Sahara Afrika, Asia Selatan dan Asia Tenggara, Amerika Latin.[1,5]

A. braziliense merupakan cacing tambang pada anjing dan kucing sedangkan A. caninum biasanya hidup pada anjing. Transmisi terjadi melalui masuknya larva di tanah melalui kulit yang kontak dengan tanah (kaki, tangan, perut, bokong). Larva ini tidak dapat menembus stratum germinativum kulit sehingga membentuk terowongan antara *stratum corium* dan *stratum granulosum*. Larva dapat hidup beberapa bulan di kulit sebelum mati. Larva bergerak beberapa milimeter sampai beberapa sentimeter setiap hari dan meninggalkan terowongan yang menjadi kering dan berkerak. Terowongan berbentuk lurus, melingkar atau berputar. Timbul rasa gatal pada kulit dan garukan bisa menyebabkan infeksi sekunder. Lesi bisa satu atau multipel, tempat tersering adalah tangan dan bokong. CLM yang disebabkan oleh *strongyloides* tidak sejelas CLM yang disebabkan *ancylostoma*, larva bergerak sangat cepat dan berlangsung hanya beberapa jam.

Diagnosis berdasarkan gambaran klinis. CLM karena *Ancylostoma* biasanya didapatkan pada kaki atau jari kaki, bergerak sangat lambat dan berlangsung berbulan-bulan. CLM karena *strongyloides* biasanya didapatkan pada bokong atau badan, bergerak sangat cepat dan berlangsung hanya beberapa jam.

Pemberian 400 mg albendazol dosis tunggal menghasilkan kesembuhan 46 – 90%, sedangkan dosis tunggal ivermectin 12 mg memberikan kesembuhan 81 – 100%. Tiabendazol oral dan topikal juga efektif.[1,22]

STRONGYLOIDIASIS

Strongyloides stercoralis memiliki distribusi yang luas, terutama di Amerika Selatan, Cina, Asia Tenggara. Diperkirakan 50 juta orang di dunia terinfeksi cacing ini.[1,3] *S. stercoralis* memiliki dua bentuk : parasit dan hidup bebas. Siklus hidupnya kompleks : *internal sexual life* (cacing parasit, berukuran 2,5 x 0,034 mm) dan *external sexual life* (cacing yang hidup bebas). *Internal sexual life* : telur menetas dalam usus besar menjadi *larva rhabditiform* jantan dan betina yang dikeluarkan bersama feses untuk melanjutkan *external sexual life*. *External sexual life* : larva yang hidup bebas berkembang menjadi cacing dewasa yang hidup bebas di tanah dan memproduksi telur. Autoinfeksi dapat terjadi melalui dua cara : larva filariform tidak keluar bersama feses, menginvasi kembali usus besar atau kulit (autoinfeksi eksternal) atau larva filariform menempati epitel bronkial dan menghasilkan keturunan selanjutnya (autoinfeksi internal).

Masuknya larva melalui kulit menyebabkan percarahan petekie, gatal yang hebat, kongesti dan edema. Larva menembus pembuluh darah kulit dan terbawa sampai paru. Di paru larva menimbulkan gejala seperti bronkopneumonia. Pada infeksi yang berat, larva berkembang di usus halus dan menjadi dewasa dan bertelur di usus besar. Dari sini larva masuk ke aliran limfe menuju kelenjar limfe mesenterika, dan masuk ke sirkulasi darah, dapat mencapai hati, paru, ginjal, dinding kandung empedu, otak. Di ileum, apendiks dan kolon, cacing ini membentuk granuloma dengan area nekrosis sentral. Transmisi terjadi melalui kontak dengan tanah yang mengandung larva filariform infektif. Infeksi selanjutnya terjadi karena masuknya larva parasitik dari kolon atau kulit anus.

Masa pre-paten sejak infeksi sampai munculnya larva rhabditiform di feses adalah 1 bulan. Pada infeksi primer didapatkan erupsi eritematus dan rasa gatal pada tempat masuknya larva yang berlangsung sekitar 3 minggu. Pada hari ke-6 sampai ke-9 muncul keluhan batuk kering, nyeri tenggorok dan rasa penuh pada perut, diare, bergantian dengan konstipasi. Pada infeksi kronis didapatkan nyeri pada kuadran kanan atas abdomen, mual, diare kronis dan penurunan berat badan. Migrasi larva pada kulit berlangsung sangat cepat (2 – 10 cm per jam) menghilang dalam beberapa jam. Pada pasien dengan malnutrisi atau penyakit berat/imunosupresi/*immunocompromised*, invasi masif *S. stercoralis* dapat berakibat fatal. Infeksi berat Strongyloides pada usus dapat menyebabkan *protein-losing enteropathy*, demam, nyeri perut, ileus paralitik, jejunitis necrotizing. Pada paru timbul pneumonitis, efusi pleura, abses paru, sampai gagal napas. Komplikasi neurologis meliputi sakit kepala, kejang, kebingungan, stupor, meningitis, gejala neurologis fokal. Pada 30% pasien *imunocompromised*, didapatkan meningitis karena *E. coli*. Komplikasi lain di antaranya septikemia, syok, multipel petekie pada dada dan abdomen, purpura periumbilikal. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan kadar IgE, leukositosis, eosinofilia. Pada infeksi berat, eosinofilia menghilang dan menunjukkan prognosis buruk.

Diagnosis berdasarkan ditemukannya cacing dewasa atau larva *rhabditiform* pada feses. Pemeriksaan lain adalah dengan *modified agar plate* dan teknik Baremann. Pemeriksaan serologis untuk mendeteksi IgG terhadap ekstraks larva infektif dengan metode ELISA dilaporkan memiliki sensitivitas tinggi, namun tes yang lebih praktis untuk skrining massal adalah *indirect agglutination test* dengan partikel gelatin.

Obat pilihan adalah ivermectin 200 µg/kg dosis tunggal diulang setelah satu minggu atau setiap hari selama 3 hari.[1,23] Albendazol, mebendazol, tiabendazol kurang efektif. Infeksi *Strongyloides* harus dicari dan diterapi pada pasien *immunocompromised*.[1]

OBAT-OBAT ANTIHELMINTIK

Albendazol, mebendazol, tiabendazol, pirantel dan levamisol merupakan anti-helmintik spektrum luas golongan benzimidazol yang mulai dikembangkan sejak tahun 1970an.[12,24,25]

Albendazol. Obat ini paling luas dipakai untuk pengendalian infeksi multipel STH di masyarakat. Albendazol pertama kali dipergunakan untuk terapi infeksi cacing pada manusia tahun 1982. Albendazol kurang diabsorpsi di saluran cerna dan segera diubah menjadi metabolit aktif sulfoksid dan sulfon. Sulfoksid menempel pada tubulin intraselular sehingga menghambat fungsi absorpsi parasit. Berdasarkan rekomendasi WHO, obat ini dapat dipakai untuk wanita hamil mulai trimester dua dan wanita menyusui serta anak-anak 12 bulan ke atas. Efek samping antara lain nyeri epigastrium, sakit kepala, mual, muntah, pusing, konstipasi, gatal, mulut kering.[12]

Mebendazol. Obat ini efektif untuk cacing dewasa maupun larva. Mebendazol menempel pada tubulin nematoda, menghambat pembentukan mikrotubulus, menghambat pembelahan sel dan *uptake* glukosa. Kadang-kadang mebendazol menstimulasi askaris keluar dari mulut atau lubang hidung.

Tiabendazol. Tiabendazol sama efektifnya dengan albendazol dan mebendazol, namun pemakaiannya sangat berkurang karena banyaknya efek samping (mual 33 %, gejala neuropsikiatri 25 %). Tiabendazol oral maupun topikal efektif untuk terapi *cutaneous larva migrans* (CLM) dan *visceral larva migrans* (VLM). Dosis untuk CLM adalah 25 mg/kg/hari selama 2 hari dan untuk VLM 25 mg/kg/hari selama 7 hari.

Pirantel pamoat. Obat ini terikat pada reseptor asetilkolin parasit yang menyebabkan kelumpuhan cacing. Penggunaan pada wanita hamil tidak dianjurkan. Efek samping bersifat ringan dan sementara, antara lain dispepsia, sakit kepala, pusing, mengantuk, insomnia, skin rash. Pirantel dan piperazin bersifat antagonis sehingga tidak boleh diberikan bersamaan.

Levamisol. Obat ini memiliki cara kerja mirip pirantel yang menyebabkan paralisis spastik. Levamisol efektif terhadap *A. lumbricoides* dan *A. duodenale*. Tidak dianjurkan diberikan pada kehamilan trimester pertama.

Piperazin. Piperazin digunakan untuk terapi *A. lumbricoides*, khususnya bila terjadi obstruksi usus atau bilier. Dosis yang dianjurkan adalah 75 mg/kg. Pada *E. vermicularis* dosis yang direkomendasikan adalah 50 mg/kg per hari selama 7 hari. Obat ini bekerja sebagai agonis reseptor GABA ekstra-sinaptik yang menyebabkan masuknya klorida ke dalam otot cacing dan kelumpuhan cacing. Keamanan pada kehamilan belum diketahui.

Ivermectin. Suatu antiparasitik spektrum luas. Ivermectin merupakan antibiotik semisintetis yang berasal dari *Streptomyces avermitilis*. Obat ini bekerja pada saluran klorida invertebrata yang menyebabkan paralisis otot, merupakan obat pilihan untuk *strongyloidiasis*, CLM, *onchocerciasis/river blindness* (*Onchocerca volvulus*). Tidak diberikan pada wanita hamil, laktasi, anak < 15 kg.[12,23]

Nitazoxanid. Merupakan obat anti-protozoa yang juga efektif terhadap STH. Obat ini bekerja dengan menghambat *pyruvate-ferredoxin oxidoreductase* (PFOR) *enzyme-dependent*, yang penting untuk metabolisme anaerobik. Dosis yang direkomendasikan adalah 100 – 400 mg per hari dalam dosis terbagi selama 3 hari atau lebih.[12,26,27]

	A. lumbricoides	***A. duodenale, N. americanus***	***S. stercoralis***	***T. trichiura***	***E. vermicularis***
Prevalensi (juta)	1.200	1.200	50	900	300
Daerah endemis	seluruh dunia	daerah panas, lembab	daerah panas, lembab	seluruh dunia	seluruh dunia
Bentuk infektif	telur	larva filariform	larva filariform	telur	Telur
Rute infeksi	oral	perkutaneus	Perkutaneus atau autoinfeksi	oral	oral
Lokasi GIT	lumen jejunum	mukosa jejunum	mukosa usus halus	mukosa sekum, kolon	sekum, apendiks
Ukuran cacing dewasa	15-40 cm	7-12 mm	2mm	30-50 mm	8-13 mm (betina)
Larva melewati paru	ya	ya	ya	tidak	tidak
Inkubasi (hari)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Gejala utama	obstruksi saluran cerna, bilier	anemia def. Fe	malabsorbsi sepsis	GIT, anemia	pruritus ani
Terapi	mebendazol, albendazol, pirantel	mebendazol, pirantel pamoat albendazol	ivermectin, albendazol, tiabendazol	mebendazol, albendazol	mebendazol, pirantel pamoat albendazol

Tribendimidin. Merupakan anti-helmintik baru yang disintesis di Cina tahun 1980-an. Penelitian pendahuluan menunjukkan dosis tunggal tribendimidin efektif terhadap *A. lumbricoides*, cacing tambang, *E. vermicularis*, dan lebih superior daripada albendazol dalam terapi cacing tambang dengan dosis tunggal 400 mg. Efek samping adalah nyeri abdomen, mual, muntah, diare.[28]

PENGENDALIAN INFEKSI STH

Ada 5 hal mendasar dalam pengendalian infeksi STH yaitu: kemoterapi, sanitasi, pendidikan kesehatan, partisipasi masyarakat, monitoring dan evaluasi.[1,29-31]

Strategi pengobatan dalam masyarakat mencakup kemoterapi masal (prevalensi infeksi >50%), kemoterapi populasi selektif (terapi terhadap semua individu terinfeksi yang ditemukan saat survei), *targeted chemotherapy* (terapi terhadap kelompok khusus yang paling berisiko mengalami morbiditas). Obat antihelmintik saat ini memiliki spektrum luas, relatif tidak toksis, dapat diberikan secara oral dengan dosis tunggal, harga ekonomis, sehingga tepat untuk program pengobatan pada masyarakat untuk mengurangi transmisi dan morbiditas.

REFERENSI

1. Brooker S, Bundy DAP. Soil-transmitted helminths (geohelminths). In : Cook GC, Zumla AI (Eds). Manson's Tropical Diseases. 22nd ed. Philadephia : Saunders Elsevier; 2009. p.1515-48.
2. Bundy DAP, Chan MS, Medley GF. Intestinal nematode infections. In : Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD (Eds). Global Epidemiology of Infectious Diseases - Global Burden of Disease (IV). Geneva : World Health Organization. 2004. 243-300.
3. Weller PF, Nutman TB. Intestinal nematodes. In : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th ed. New York : McGraw Hill; 2005. p.1256-60.
4. Bethony J, Brooker S, Albonico M. Soil-transmitted diseases helminth infections : ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 2006; 367: 1521-32.
5. Brooker S, Clements ACA, Bundy DAP. Global epidemiology, ecology, and control of soil-transmitted helminth infections. Adv Parasitol 2006; 62: 221-61.
6. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections : the great neglected tropical diseases. J Clin Invest 2008; 118: 1311-21.
7. Awasthi S, Bundy DAP, Savioli L. Helminthic infections. BMJ 2003; 327: 431-3.
8. Belyhun Y, Medhin G, Amberbir A. Prevalence and risk factors for soil-transmitted helminth infection in mothers and their infants in Butajira, Ethiopia : a population based study. BMC Public Health 2010; 10-21. Open access.
9. Benneth A, Guyatt H. Reducing intestinal nematode infection : efficacy of albendazole and mebendazole. Parasitol Today 2000; 16: 71-74.
10. Alemu A, Atnafu A, Addis Z, Shiferw Y, Teklu T, Methewos B. Soil transmitted helminthes and schistosoma mansoni infections among school children in Zarima town, northwest Ethiopia. BMC Infectious Diseases 2011; 11: 189.
11. Tadesse Z, Hailemariam A, Kolaczinski JH. Potential for integrated control of neglected tropical diseases in Ethiopia. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008; 102 (3): 213-4.
12. Moore TA. Agents active against parasites and pneumocystis. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 631-68.
13. World Health Organization. Control of tropical diseases. Geneva. WHO. 1998.
14. Crompton DW. Ascaris and ascariasis. Adv Parasitol 2001; 48: 285-375.
15. Matiz B, Bobieva M, Karimova G, Mengliboeva Z, Jean-Richard V, Hoimnazarova M. Prevalence and risk factors of helminthes and intestinal protozoa infections among children from primary schools in western Tajikistan. Parasites and Vectors 2011; 4-195. Open access.
16. Mardiana, Djarismawati. Helminthiosis prevalence among compulsory learning of public school children in the slum area of poverty elimination integrated program in Jakarta Province. Kongres dan Seminar Nasional Entomologi Kesehatan dan Parasitologi . Bandung, 18-22 Agustus 2005.
17. Brooker S, Bethony J, Hotez PJ. Human hookworm infection in the 21st century. Adv Parasitol 2004; 58: 197-288.
18. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Botazzi ME, Loukas A, Xiao SH. Hookworm infection. N Engl J Med 2004; 351: 799-807.
19. De Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil transmitted helminths infections : updating the global picture. Trends Parasitol 2003; 19: 547-55.
20. Larocque R, Casapia M, Gotuzzo E, Gyorkos TW. Relationship between intensity of soil-transmitted helminth infection and anemia during pregnancy. Am J Trop Med Hyg 2005; 73: 683-9.
21. Verweij JJ, Brienen EA, Ziem J. Simultaneous detection and quantification of Ancylostoma duodenale, Necator americanus, and Oesophagostomum bifurcum in fecal samples using multiplex real-time PCR. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 685-90.
22. Caumes E. Treatment of cutaneous larva migrans. Clin Infect Dis 2000; 30: 811-14.
23. Igual-Adell R, Oltra-Alcaraz C, Soler-Company E. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. Expert Opin Pharmacother 2004; 5: 2615-19.
24. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-tansmitted helminth infection. Systemic review and meta-analysis. JAMA 2008; 299: 1937-48.
25. Horton J. Global anthelmintic chemotherapy program : learning from history. Trends Parasitol 2003; 19: 405-9.
26. Gilles HM, Hoffman PS. Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. Trends Parasitol 2002; 18: 95-7.
27. Anderson VR, Curran MP. Nitazoxanide: a review of its use in the treatment of gastrointestinal infections. Drugs 2007; 67: 1947-67.
28. Xiao SH, Hui-Ming W, Tanner M. Tribendimidine : a promising, safe, and broad spectrum anthelmintic agent from China. Acta Trop 2005; 94: 1-14.
29. Albonico M. Methods to sustain drug efficacy in helminth control programs. Acta Trop 2003; 86: 233-42.30.
30. Albonico M, Montresor A, Crompton DW. Intervention for the control of soil-transmitted helminthiasis in the community. Adv Parasitol 2006; 61: 311-48.
31. Narain K, Medhi GK, Rajguru SK, Mahanta J. Cure and reinfection patterns of geohelminthic infections alter treatment in communities inhabiting the tropical rainforest of Assam, India. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004; 35: 512-7.

106

TAENIASIS

I Made Bakta

PENDAHULUAN

Taeniasis atau penyakit cacing pita ialah infeksi pada manusia oleh cacing pita dewasa yang tergolong dalam genus Taenia. Secara tradisional dikenal 2 jenis infeksi cacing pita yaitu taeniasis oleh karena infeksi Taenia solium (cacing pita babi, *pork tapeworm*) dan taeniasis oleh karena infeksi *Taenia saginata* (cacing pita sapi, *cattle* atau *beef tapeworm*). Akhir-akhir ini ditemukan spesies baru yang berhubungan erat (*sister species)* dengan *T. saginata*, disebut sebagai *Taenia asiatica*, tetapi ada yang menganggap sebagai subpesies *T. saginata* sehingga disebut sebagai *Taenia saginata asiatica*. Pada manusia, bentuk larva (*cysticercus*) *Taenia solium* dapat menimbulkan infeksi yang dikenal sebagai sistiserkosis (*cysticercosis*). Apabila sistiserkosis mengenai jaringan otak maka disebut sebagai *neurosistiserkosis* (NCC).

Taeniasis merupakan penyakit yang endemik pada beberapa daerah tertentu, terutama negara-negara yang sedang berkembang. Taeniasis karena *T. solium* dapat menimbulkan neurosistiserkosis dengan berbagai komplikasi bahkan sampai kematian. Taeniasis (Oleh W*orld Health Assembly* 2003)* dinyatakan sebagai masalah kesehatan masyarakat yang penting di seluruh dunia* dan dianggap sebagai penyakit parasitik yang harus dieradikasi. Wallin dan Kutzke menganggap neurosistiserkosis sebagai infeksi yang semakin meningkat jumlahnya (*emerging infection*) di dunia.

EPIDEMIOLOGI

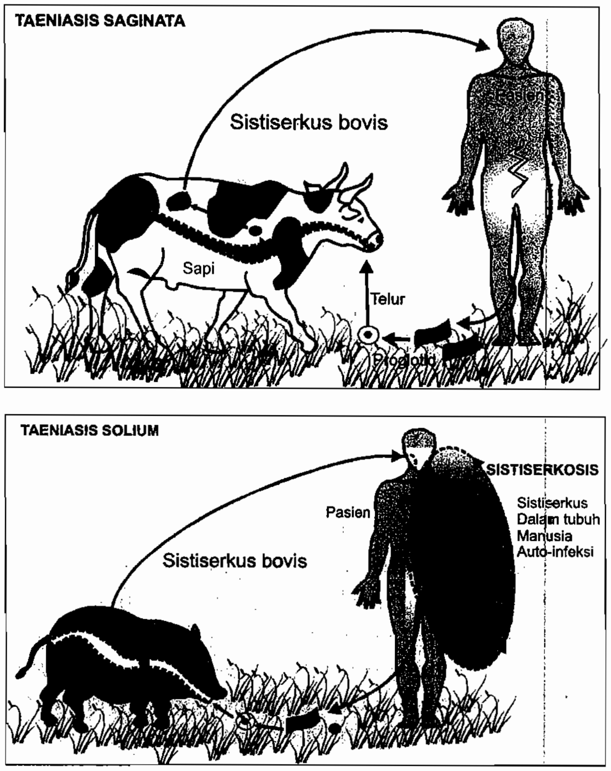
Taeniasis tersebar di seluruh dunia. Daerah endemik berat dilaporkan di Afrika sebelah selatan, Gurun Sahara, bagian Timur Mediterania, dan sebagian Uni Sovyet. Sedangkan India, Asia Selatan, Jepang, Filipina dan Amerika Latin tergolong daerah endemik sedang. Prevalensi infeksi *T. saginata* lebih tinggi dibandingkan dengan *T. solium*. Prevalensi terutama tinggi di daerah pedesaan.

Sekitar 50 juta pasien taeniasis dijumpai di seluruh dunia. Sekitar 50.000 pasien meninggal karena neurosistiserkosis. Taeniasis karena *T. saginata* dijumpai dengan prevalensi tinggi (>10%) di Asia Tengah, Timur Tengah, Afrika Tengah dan Timur. Sedangkan daerah dengan prevalensi rendah (<1%) adalah Asia Tenggara, Eropa, dan Amerika Tengah serta Selatan. *T. solium* endemik di Amerika Tengah dan Selatan, Asia Tenggara, India, Filipina, Afrika, Eropa Timur, dan Cina.

Di Indonesia infeksi *T. saginata* pertama kali dilaporkan di Malang oleh Luchtman pada tahun 1867 dan infeksi *T. solium* ditemukan pertama kali di Kalimantan Barat oleh Bonne pada tahun 1940. Di Indonesia, taeniasis dilaporkan dari daerah Bali, Sumatera Utara, Sulawesi Utara, Nusa Tenggara Timur, Irian Jaya, dan lokasi transmigrasi asal Bali seperti di Sulawesi Tengah dan Lampung. Bali merupakan suatu daerah endemik dengan prevalensi 0,5-9,4%. Bakta melaporkan suatu daerah hiperendemik di Bali dengan prevalensi 23%. Di Pulau Samosir prevalensi berkisar sekitar 9,5% juga dijumpai daerah hiperendemik dengan prevalensi 21%. Prevalensi taeniasis di Irian Jaya dilaporkan sekitar 8% dan di Timor sekitar 7%.

Di daerah Bali spesies *T. saginata* dijumpai lebih sering dibandingkan dengan *T. solium*. Hal yang sama juga dijumpai di Pulau Samosir. Mengingat bahwa sebagian besar penduduk tidak mengonsumsi daging sapi, diduga sebagian besar cacing pita tersebut digolongkan sebagai *Taenia asiatica*. Di Irian Jaya spesies *T. solium* lebih dominan dibandingkan dengan *T. saginata*.

Menurut laporan Abdussalam dari WHO, terdapat peningkatan insidens taeniasis setiap tahun di seluruh dunia. Faktor-faktor epidemiologik yang memudahkan penyebaran penyakit ini ialah: adanya sumber infeksi yaitu



Gambar 1. Siklus hidup *Taenia saginata* dan *Taenia solium*

pasien taeniasis, cara pembuangan tinja sembarangan sehingga terjadi kontaminasi tanah atau tumbuh-tumbuhan oleh telur taenia, adanya binatang perantara yang dipelihara pada tempat yang terkontaminasi, pengawasan pemotongan daging yang tidak baik, kebiasaan makan daging yang tidak dimasak sempurna.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Cacing pita dewasa terdiri dari bagian kepala yang disebut skoleks (*scolex*), diikuti oleh bagian leher yang tanpa ruas dan bagian ruas-ruas atau proglotid. Pada ujung proglotid terdapat proglotid gravid yang penuh dengan telur. Keseluruhan cacing dari skoleks sampai proglotid gravid disebut sebagai *strobila*.

Taenia saginata mempunyai panjang 4-10 meter dengan 1000-2000 proglotid. Skoleks berukuran 1-2 mm dengan 4 batil isap (*sucker*) tanpa *rostellum* atau alat pengait. Proglotid gravid mempunyai uterus dengan percabangan lateral 15-30 buah.

Taenia solium mempunyai panjang 4-10 meter dengan 1000-2000 proglotid. Skoleks mempunyai 4 batil isap dengan 25-30 alat pengait. Uterus gravid mempunyai percabangan lateral 7-13 buah.

Taenia asiatica mempunyai gambaran morfologi yang sangat mirip dengan T. saginata, tetapi mempunyai alat isap yang rudimenter dengan rostelum telanjang. Beda morfologik ketiga spesies dapat dilihat pada tabel 1.

Proglotid gravid *T. saginata* dapat keluar secara pasif bersama tinja pada waktu defekasi, tetapi dapat juga keluar secara aktif, bergerak pada permukaan kulit dan kadang-kadang dapat mencapai aksila. Sedangkan proglotid *T. solium* hanya keluar secara pasif. Telur *T. saginata* dan T. *solium* tidak dapat dibedakan secara morfologik. Telur ini berbentuk bulat dengan ukuran 30-40 mikron, berwarna kuning tengguli dengan dinding telur berstruktur radier dan terdapat *embryo hexacanth* dengan 6 alat pengait di dalamnya (Gambar 2).

Hospes definitif taenia hanya manusia, sedangkan hospes (binatang) perantara alami Taenia solium dan Taenia saginata ialah babi dan sapi. Adapun hospes perantara alami T. asiatica adalah babi. Cacing dewasa hidup pada bagian proksimal yeyunum. Proglotid gravid terlepas dari strobila, keluar bersama tinja, kemudian pecah dan mengeluarkan telur. Telur dapat tahan beberapa minggu di luar tubuh. Jika termakan oleh sapi atau babi; akibat pengaruh asam lambung, getah pankreas dan empedu, telur akan pecah dan mengeluarkan *embryo hexacanth* yang mampu menembus dinding usus. Embrio ini melalui peredaran darah menuju jaringan otot dan

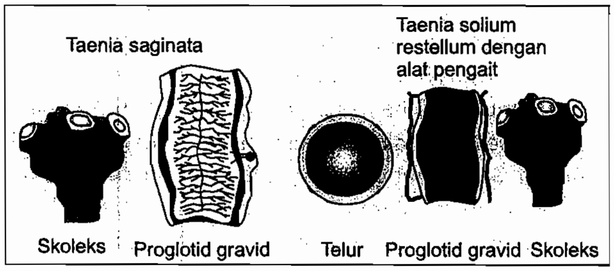
[illegible] asiatica dan T. saginata

Karakeristik	***T. solium***	***T. asiatica***	***T. saginata***
Sistiserkus			
Hospes perantara	Babi, manusia, anjing	Babi, sapi, kambing, kera	Sapi
Lokalisasi	Otot, otak, kulit, mata, lidah	Visera terutama hati (alat dalam).	Otot, visera,
Ukuran (mm) Skoleks	5-8 x 3-6 Rostelum dengan pengait	2x2 Rostelum dengan pengait rudimenter	7-10x4-6 Tak ada rostelum dan pengait
Cacing dewasa			
Skoleks	Rostelum dengan pengait	Rostelum tanpa pengait	Tanpa rostelum dan pengait
Cabang uterus pada proglotid gravid Keluarnya proglotid	7 – 12 Terutama dalam grup dan pasif	16 – 21 Tunggal dan aktif	18-32 Tunggal dan aktif

subkutan. Dalam waktu 12-15 minggu menjadi kista, yang pada sapi disebut *cysticercus bovis* dan pada babi disebut *cysticercus cellulosae*. Jika daging yang mengandung sistiserkus termakan oleh manusia, larva akan keluar dari kista dan tumbuh menjadi cacing dewasa dalam yeyunum dalam waktu 5-12 minggu. Cacing pita dewasa dapat tahan hidup sampai 20 tahun dalam usus. Gambar 2 menunjukkan siklus hidup Taenia.

Sejak awal tahun 1980-an, di Taiwan dijumpai cacing pita yang secara morfologik tidak dapat dibedakan dengan *Taenia saginata*, tetapi mempunyai binatang perantara bukan sapi. Cacing pita ini diberi nama *Taenia saginata taiwanensis*. Hal serupa juga dijumpai di Korea (Pulau Cheju), strain ini dikenal sebagai *Taenia saginata koreanensis*. Keadaan yang sama dijumpai oleh Kosin dkk di Pulau Samosir (Sumatera Utara). Sebagian besar penduduk memakan daging babi, tetapi Taenia yang dijumpai hampir semua tidak dapat dibedakan dengan *T. saginata*. Beberapa ahli kemudian menyebut strain baru ini sebagai *Taenia saginata asianensis*. Eom dan Rim dalam penelitian lebih lanjut dapat membuktikan adanya perbedaan morfologik *T. saginata asianensis* dan *T. saginata* klasik, yaitu adanya skoleks telanjang pada cacing dewasa, ranting percabangan lateral uterus lebih banyak dan adanya protuberansi posterior pada proglotid dewasa. Penelitian DNA menunjukkan adanya perbedaan struktur DNA *T. saginata asianensis* dan *T. saginata* klasik, meskipun masih menunjukkan hubungan evolusioner yang dekat baik dengan *T. saginata* maupun *T. solium*. Oleh karena itu sebagian besar ahli menganggap cacing ini sebagai spesies ketiga Taenia pada manusia dan diberi nama *Taenia asiatica sp.*

Pada percobaan Fan dkk di Pulau Samosir dan Dharmawan dan kawan-kawan di Bali, dibuktikan bahwa babi dapat merupakan binatang perantara cacing pita jenis ini. Berbeda dengan *Taenia solium* di mana sistiserkus terutama dijumpai pada otot babi, pada *Taenia asiatica* sistiserkus dijumpai pada alat dalam terutama pada hati sehingga dikenal sebagai *cysticercus viscerotropica*. Di duga bahwa sebagian besar Taenia saginata yang secara morfologik dijumpai di Sumatera Utara dan Bali dapat digolongkan sebagai *Taenia asiatica sp.*



Gambar 2. *Taenia saginata*, tampak skoleks dan 4 batil isap tanpa adanya restellum dan alat pengait. Proglotid gravid lebih panjang dengan percabangan uterus 1530- buah. Telur dan *T. saginata* tidak dapat dibedakan dari telur *T. sollum*. *Taenia solium*, tampak proglotid gravid lebih pendek dengan percabangan uterus 713- buah. Skoleks dengan 4 batil isap disertai *rostellum* dan alat pengait.

Biologi Molekular

Penelitian biologi molekular mengenai taenia sudah mulai banyak dilakukan. Nunes dan kawan-kawan memakai cara PCR (*polymerase chain reaction*) dan *restriction fragment length polymorphism* untuk membedakan *T. saginata* dan *T. solium*, di mana *T. saginata* menunjukkan 2-*band pattern* (421 dan 100 bp) sedangkan *T. solium* menunjukkan 3-*band pattern* (234, 188, dan 99bp). Telur dari kedua jenis cacing pita ini juga menunjukkan perbedaan tersebut.

Jeon dkk telah menguraikan sekuen lengkap genom mitokondrial *T. asiatica*. *T. asiatica* mempunyai genom mitokondrial dengan panjang 13703 bp, mengandung 12 *protein-encoding*, 2 *ribosomal RNA*, 22 *transfer RNA genes* dan suatu regio non-coding yang pendek. Rangkaian cox 1 genes *T. asiatica* berbeda 4,6% dengan *T.saginata*, sedangkan rangkaian *genes cox b* berbeda 4,1% dengan *T. saginata* dan 12,9% dengan *T. solium*.

IMUNOLOGI

Aspek imunologi infeksi cacing pita belum banyak diungkap. Apakah infeksi cacing dewasa di usus disertai respons imun adekuat dari hospes, belum diketahui dengan baik. Penelitian imunologi lebih banyak dilakukan pada kasus sistiserkosis, terutama neurosistiserkosis. Suatu teknik serodiagnosis baik dengan *immunoblot assay* ataupun dengan teknik ELISA (*enzyme-link immuno assay*) telah dikembangkan. Theis dalam suatu penelitian di Bali mendapatkan antibodi anti sistiserkosis dengan teknik ELISA ataupun imunoblot pada 13% dari 94 penduduk yang diperiksa, dan 14% dari pasien epilepsi yang di-periksa. Apakah antibodi ini bersifat protektif, masih belum jelas. Penentuan antigen yang tepat sangat penting untuk serodiagnosis.

Pada neurosistiserkosis di manusia dijumpai respons imun di sekitar sistiserkus berupa respons antibodi (IgM), respons *natural killer*, infiltrat dengan banyak makrofag, granulosit dan sel T. Sitokin tipe Th-1, seperti IL-2, IL-12 dan IFN-γ juga dijumpai sebagai respons inflamasi. *Th-1-mediated immunity* dihubungkan dengan sifat protektif, sedangkan *Th-2-mediated immune response* dihubungkan dengan peningkatan kemampuan tumbuh parasit. Hal ini sesuai dengan penemuan Sudewi bahwa pada neurosistiserkosis aktif dijumpai respon Th-2 yang menonjol, sedangkan pada neurosistiserkosis tak aktif respons Th-1 lebih menonjol.

DIAGNOSIS

Diagnosis taeniasis dapat dibuat jika pasien mengeluarkan proglotid baik secara pasif dalam tinja maupun secara aktif. Proglotid yang keluar secara aktif menunjukkan indikasi ke arah diagnosis infeksi *T. saginata*.

Diagnosis dapat juga dibuat dengan menemukan telur Taenia dalam tinja. Identifikasi spesies tidak dapat dibuat berdasarkan morfologi telur. Telur lebih mudah dijumpai dengan cara hapusan perianal memakai *cellophan tape*, terutama pada infeksi *T. saginata*. Pengeluaran telur bersifat eratik, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan berulang-ulang.

Untuk membedakan kedua spesies cacing pita ini dilakukan pemeriksaan skoleks yang keluar setelah pengobatan, proglotid gravid atau proglotid matur dengan pengecatan camin atau teknik laktofenol. Perbedaan kedua spesian cacing pita dapat dilihat pada tabel 2.

[illegible]

	T. saginata	***T. solium***
Skoleks	Tanpa pengait (rostellum)	Dengan pengait (rostellum)
Proglotid gravid	Percabangan lateral Uterus >16	Percabangan lateral uterus <12
Proglotid matur	Ovarium dengan 2 lobus saja	Ovarium dengan 2 lobus dan 1 lobus tambahan
	Sfingter vagina positif	Sfingter vagina negatif

GAMBARAN KLINIS

Gejala klinis taeniasis sangat bervariasi dan tidak patognomonik. Sebagian besar karier bersifat asimtomatik, hanya mengetahui dirinya menderita infeksi setelah keluarnya proglotid dalam tinja. Pada sebagian pasien timbul keluhan gastrointestinal ringan seperti nausea atau nyeri perut. Berdasarkan analisis 3110 kasus, Pawloski dan Schultz mendapatkan urutan gejala sebagai berikut: keluarnya proglotid dalam tinja, rasa tidak enak pada lambung, mual, badan lemah, berat badan menurun, nafsu makan meningkat, sakit kepala, konstipasi, pusing, diare dan pruritus ani. Bakta dkk yang meneliti 35 kasus mendapatkan gejala sebagai berikut: keluarnya proglotid dalam tinja (91%), perut berbunyi (91%), sering mengantuk (57%), badan lemah (17%), mual (17%), sakit perut (11%) dan diare (3%). Eosinofilia dijumpai pada 26% kasus. Sedangkan Sutisna yang meneliti 33 kasus mendapatkan urutan gejala: mengeluarkan proglotid dalam tinja (100%), rasa mual (84%), rasa gatal di anus (78%), sakit kepala (66%) dan mules/sakit perut (60%).

Gejala klinis taeniasis karena infeksi *T. solium* tidak dapat dibedakan dengan infeksi karena *T. saginata.*

SISTISERKOSIS

Sistiserkosis adalah infeksi bentuk larva Taenia solium pada manusia. Sistiserkosis pada susunan saraf pusat disebut sebagai neurosistiserkosis. Sistiserkosis dilaporkan dengan prevalensi cukup tinggi di Meksiko, Amerika Tengah dan Selatan, Afrika, India, Cina dan Filipina. Di Indonesia kasus sistiserkosis banyak dilaporkan dari Irian Jaya yang menimbulkan epilepsi. Mengingat adanya kebiasaan berdiang (memanaskan diri di depan api) pada waktu malam, keadaan epilepsi ini sering ditandai oleh adanya bekas luka bakar. Dari Bali, Ngurah melaporkan adanya kasus sistiserkosis yang menimbulkan epilepsi. Prevalensi *C. cellulosae* pada babi di Indonesia berkisar antara 0,02 sampai 2,6%. Dharmawan yang meneliti 5630 ekor babi pada rumah potong hewan mendapatkan 0,012% babi terinfeksi *C. cellulosae.* Pada penelitian antibodi terhadap *C. cellulosae* di Irian Jaya didapatkan bahwa 67% pasien epilepsi dan 65% pasien dengan nodul subkutan positif terhadap antibodi tersebut. Di Bali didapatkan 13,5% dari pasien epilepsi dan 12,6% dari pasien asimtomatik menunjukkan serologi positif. Sedangkan Sutisna di Bali, dengan teknik imunoblot, mendapatkan prevalensi sistiserkosis sebesar 1,65%.

Sistiserkosis timbul jika seseorang memakan telur *T. solium* yang kemudian menetas dalam usus dan larva *hexacanth* menembus dinding usus, melalui peredaran darah menuju ke jaringan tubuh : jaringan subkutan, otot, susunan saraf pusat, serta bola mata. Jaringan sekitarnya memberikan reaksi dalam bentuk reaksi radang ringan yang bertambah jika larva mengalami kematian. Neurosistiserkosis aktif apabila dijumpai kista dengan parasit yang masih hidup, sedangkan neurosistiserkosis tak aktif jika dijumpai kista dengan parasit yang mati. Perbedaan ini ternyata ada hubungan dengan respons imun hospes. Neurosistiserkosis aktif menunjukkan respons imun sel T helper 2 lebih tinggi, sedangkan pada neurosistiserkosis tak aktif respons sel T helper 1 lebih dominan. Gejala timbul karena reaksi radang, pendesakan atau penutupan saluran. Larva *T. saginata* tidak dapat hidup dalam jaringan tubuh manusia sehingga tidak dapat menimbulkan sistiserkosis. T. asiatica juga diperkirakan tidak dapat menimbulkan sistiserkosis pada manusia. Telur masuk ke dalam usus oleh karena makanan yang terkontaminasi telur cacing, dan secara langsung (ano-oral) karena kebersihan tangan yang kurang. Secara teoritis dapat juga melalui autoinfeksi internal akibat adanya antiperistaltik.

NEUROSISTISERKOSIS

Sistiserkosis yang paling berbahaya dan paling sering menimbulkan gejala ialah sistiserkosis pada susunan saraf pusat (neurosistiserkosis). Neurosistiserkosis paling sering menimbulkan gejala epilepsi baik gran mal, petit mal, atau fokal. Sering juga timbul peningkatan tekanan intrakranial yang memberi gejala sakit kepala, muntah-muntah atau penglihatan kabur. Gejala lain yang dapat timbul dilaporkan berupa gangguan mental (skizofren dan paranoid), gejala rangsang meningeal ataupun kompresi medula spinalis.

Neurosistiserkosis merupakan penyakit yang semakin banyak dijumpai di Amerika Seriakat. Hal ini disebabkan karena adanya kontak dengan imigran yang semakin banyak masuk ke Amerika Serikat. Di Indonesia neurosistiserkosis banyak dijumpai di Irian Jaya.

Diagnosis neurosistiserkosis sulit karena manifestasi klinis yang tidak spesifik. Diagnosis pasti dibuat dari biopsi nodul sistiserkosis. Pemeriksaan penunjang lain ialah adanya bintik kalsifikasi pada foto rontgen. Pemeriksaan pencitraan saraf bersifat tidak patognomonik. Pemeriksaan CT-*scan* sangat membantu diagnosis dengan melihat adanya kista bulat dengan pinggir mengalami penyangatan, daerah dengan densitas rendah dengan atau tanpa penyangatan, dan kalsifikasi tanpa *enhancement*. Yang agak spesifik adalah apabila pada CT atau MRI dijumpai lesi kistik yang menunjukkan skoleks. Tes serologis seperti *indirect haemagglutination* dapat membantu diagnosis tetapi sensitivitas dan spesifisitasnya sangat bervariasi.

Pengobatan untuk neurosistiserkosis terdiri dari obat antiparasit, pembedahan dan obat-obatan simtomatik. Obat antiparasit yang efektif adalah prazikuantel dan albendazol. Pengobatan pilihan adalah dengan pemberian prazikuantel 50 mg/kg BB/hari selama 14 hari. Untuk mengurangi akibat reaksi radang karena kematian larva biasanya diberikan prednison 30 mg/hari, 1-2 hari sebelum pemberian prazikuantel sampai 3-4 hari setelah pemberian prazikuantel. Akhir-akhir ini dilaporkan bahwa albendazol cukup efektif untuk pengobatan neurosistiserkosis dengan dosis 15 mg/kgBB/hari selama 8-15 hari. Albendazol mempunyai daya penetrasi ke otak lebih besar, kadarnya tidak dipengaruhi oleh steroid dan harganya lebih murah. Pada kasus-kasus tertentu dapat dipertimbangkan terapi pembedahan. Neurosistiserkosis tanpa pengobatan memberikan angka kematian sekitar 50%. Pengobatan memberi hasil efektif pada 70-80% kasus dan menurunkan mortalitas menjadi 6-16%.

PENATALAKSANAAN

Berbagai macam obat dapat dipakai sebagai terapi taeniasis. Obat pilihan untuk infeksi cacing pita saat ini ialah prazikuantel dan niklosamid.

Prazikuantel (*Biltricide, Cesol*). Sebelumnya obat ini dipakai pada penyakit skistosomiasis dan saat ini merupakan obat pilihan untuk cestodiasis. Untuk infeksi cacing pita dewasa (taeniasis) obat ini diberikan sebagai dosis tunggal 10 mg/kgBB dosis tunggal, dua jam kemudian dapat diberikan laksans (magnesium sulfat). Efektivitas prazikuantel untuk *T. saginata* dilaporkan mendekati 100%. Sutisna mendapatkan efektivitas sebesar 92%, sedangkan Koesharjono dan kawan-kawan mendapatkan hasil 87%. Efek samping sangat ringan, seperti misalnya pusing, mual dan rasa mual di ulu hati.

Niclosamide {Nicloside, Yomesan (Bayer)}. Obat ini bekerja dengan menimbulkan nekrosis pada skoleks. Merupakan pilihan yang cukup efektif untuk taeniasis. Dosis adalah 2 gram (4 tablet @ 500 mg) sekali makan atau diberikan 1 gram dengan jarak 1 jam, pagi-pagi pada waktu perut kosong. Tablet harus dikunyah sebelumnya, kemudian diminum dengan sedikit air. Pada infeksi T. solium dianjurkan pemberian laksans untuk mencegah autoinfeksi yang secara teoritis dapat menimbulkan sistiserkosis. Niklosamid memberikan angka kesembuhan lebih dari 85%.

Albendazol (Albenza). Albendazol menurunkan produksi ATP oleh cacing, menimbulkan kekurangan energi, imobilisasi, dan akhirnya kematian. Dosis yang diberikan adalah 400 mg peroral dua kali sehari selama 8-30 hari. Efek samping nyeri perut, mual, muntah, diare, pusing dan peningkatan transaminase serum.

Mebendazol merupakan obat cacing berspektrum luas yang sebelumnya banyak dipakai untuk cacing yang ditularkan melalui tanah (*A. lumbricoides, T. trichiura* dan cacing tambang), ternyata dapat diberikan untuk taeniasis. Mebendazole di berikan dalam dosis 600 mg-1200 mg/hari selama 3-5 hari.

Obat lain. Obat-obat yang sebelumnya dipakai untuk taeniasis tetapi sekarang jarang digunakan ialah : atabrin (mepakrin), bitionol (bitin) dan diklorofen.

Paromomisin, suatu antibiotika diberikan dengan dosis 75 mg/kg BB (maksimum 4 gram) dilaporkan memberikan angka kesembuhan di atas 90% pada kasus taeniasis.

Setelah 3 bulan tinja diperiksa kembali untuk mencari adanya telur cacing atau adanya pengeluaran proglotid. Jika tidak ditemukan telur atau proglotid berarti telah terjadi kesembuhan sempurna.

PROGNOSIS

Infeksi *T. saginata* mempunyai prognosis baik, jarang sekali menimbulkan komplikasi. Infeksi oleh *T. solium* dapat memberi komplikasi serius terutama sistiserkosis pada susunan saraf pusat yang dapat memberi prognosis kurang baik.

PENCEGAHAN

Pencegahan dapat dilakukan dengan berbagai tindakan: 1). Menghilangkan sumber infeksi dengan mengobati pasien taeniasis; 2). Pendidikan kesehatan untuk mengubah kebiasaan penduduk dalam : a). pembuangan kotoran (tinja) yang sembarangan; b). kebiasaan memakan daging yang tidak dimasak dengan sempurna; 3). Pengawasan rumah potong yang baik.

REFERENSI

Bakta IM, Soewarno H, Taeniasis di Banjar Saba Desa Penatih Bali, Naskah lengkap. KOPAPDI VI, Jakarta 24-28 Juli 1984.

Dharmawan NS, Siregar EAA, He S, Hasibuan KM. Sistiserkosis pada babi di Bali. Hemera Zoa 1992;75:25-37.

Eom KS, Rim HJ. Morphologic description of Taenia asiatica sp.n. The Korean Journal of Parasitology 1993; 31 : 1-6.

Fan. PC, Kosman ML, Kosin E, Depary AA, Napitapulu T. Indonesia Taenia and Taeniasis. Yonsei Rep. Trop. Med. 1993; 21 : 33-7.

Garcia HH, Evans CAW, Nash TE, Takanayagui OM, White AC, Botero D, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev 2002;15:747-56.

Ito A, Nakao M, Wandra T. Human taeniasis and cysticercosis in Asia. Lancet 2003: 362:1918-20.

Jeon HK, Lee KH, Kim KH, Hwang UW, Eom KS. Complete sequence and structure of the mitochondrial genome of the human tapeworm, Taenia asiatica (Platyhelminthes; Cestoda). Parasitology 2005;130: 717-26.

Margono SS, Subahar R, Hamid A, Wandra T, Sudewi AAR, Sutisna P, Ito A. Cysticercosis in Indonesia: epidemiological aspects. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32:79-84.

Markell EK; John DT; Krotoski WA. Medical Parasitologty Eight edition. Philadelphia: Saunders, 1999.

Nithiuthai S, Anantaphruti MT, Waikagul J, Gajadhar A. Waterborne zoonotic helminthiasis. Vet. Parasitol 2004;126:167-93.

Nunes CM, Dlas AKK, Dias FEF, Aoki SM, dePaula HB, Lima LGF, Garcia JF. Taenia saginata: differential diagnosis of human taeniasis by polymerase chain reaction-restriction fragmentassay. Experimental Parasitol 2005;110:412-5.

Sciutto E, Fragosso G, Fleury A, Laclette JP, Sotelo J, Aluja A, Vargas L, Larralde C. Taenia solium disease in humans and pigs: an ancient parasitosis disease rooted in developing countries and emerging as major health problem of global dimensions. Microbes and Infection 2000;2:1875-90.

Sudewi AAR. Respon imun neurosistiserkosis aktif dan inaktif berdasarkan pola limfosit subset TH1 dan TH2 (penelitian observasional analitik pada babi). Disertasi. Surabaya: Universitas Airlangga, 2004.

Sutisna P. Masalah Taeniasis di Banjar Kelod, Renon, Denpasar. Medika 1990; 16 : 54349-.

Sutisna P, Fraser A, Kapti N, Rodriguez-Canul R, Widjana D, Craig PS, Allan JC. Community prevalence study of taeniasis and cysticercosis in Bali, Indonesia. Trop Med International Health 1999,4:28894-.

Theis JH, Goldsmith RS, Flisser A, Koss J, Chiino C, Plancarte A, Segura A, Widjana D, Sutisna P. Detection by immunoblast assay of antibodies to Taenia solium cysticerci in sera from residents of rural communities and from epileptic patients in Bali, Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1994;25:4648-.

Vohra R, Nissen MD. Taenia infection. E-Medicine, last updated May 26, 2004.

Wallin MT, Kurtzke JF. Neurocysticercosis in the United States: review of an important emerging infection. Neurology 2004;63:155964-.

107

SISTOSOMIASIS (*BILHARZIASIS*)

A. Halim Mubin

PENDAHULUAN

Kata "Schistosoma" (sistosoma)" berasal dari kata "schist" yang berarti suatu alur atau kanal yang panjang. Sistosoma satu-satunya trematoda yang mempunyai dua jenis kelamin, sedangkan trematoda yang lain bersifat hermaprodisme (dalam satu individu sudah bersifat jantan dan betina segaligus).

Sistosomiasis atau "demam sungai" disebut juga bilharziasis dari nama Theodor Bilharz, seorang ahli patologi berkebangsaan Jerman yang mengidentifikasi cacing ini pada tahun 1851.

Ada lima spesies sistosoma yang distribusi dan prevalensinya berbeda menurut lokasinya di dunia serta mengakibatkan gejala yang berbeda pula yaitu. 1) *S. mansoni* yang tersebar lebih luas di Afrika, semenanjung Arabia dan Laut Tengah bagian Timur, Amerika Selatan (Brazilia, Venezuela dan Suriname), dan kepulauan Karibia (Puetro Rico, tanpa Kuba). *S. mansoni* paling luas penyebarannya di dunia. Sistosoma ini hanya dapat menginfeksi manusia dan rodensia, 2) *S. hematobium* yang dominan di Afrika dan Laut Tengah bagian Timur, 3) *S. japonicum* yang distribusinya terbatas di Cina, Filipina, dan Asia Tenggara (Kamboja, Laos, Thailand, dan Indonesia) yang dapat menginfeksi selain manusia juga menginfeksi babi, anjing, dan kerbau air, 4). *S. mekongki* yang hanya prevalen di delta sungai Mekong di Thailand, Kamboja, dan Laos, dan 5). *S. intercalatum* yang ditemukan di Afrika Tengah.

Pada uraian ini hanya dibicarakan *S. mansoni, S. hematobium,* dan *S. japonicum. Schistosoma japonicum* satu-satunya sistosoma yang ditemukan di Indonesia yaitu di danau Lindu dan lembah Napu Sulawesi Tengah.

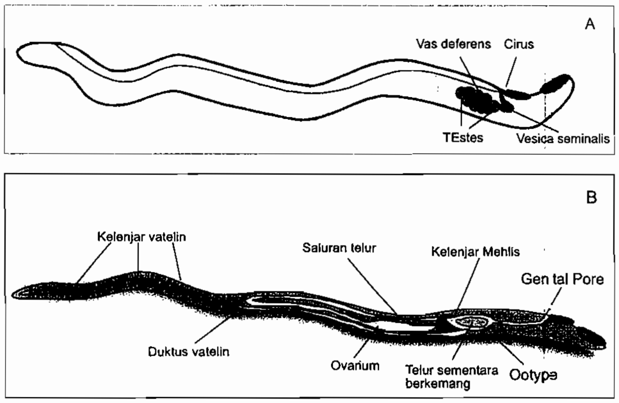
Sistosimiasis dunia baru lokasi infeksi primernya pada sistem saluran cerna. Kerusakan dinding intestinum akibat respons imun penjamu (hospes) terhadap penempatan telur-telur di tempat itu. Telur-telur juga mensekresi enzim proteolitik yang merusak jaringan. Gambaran klinisnya berupa perdarahan saluran cerna, diare, dan kerusakan hepar. Penyakit ini dipindahkan melalui penetrasi kulit secara langsung. Diagnosis bentuk sistosomiasis ini dengan memastikan adanya telur-telur yang khas dalam tinja. Yang masuk sistosoma dunia baru adalah *S. japonicum* dan *S. mansoni,* terapinya dengan prazikuantel.

Pada sistosomiasis dunia lama lokasi primer infeksinya adalah vena-vena di buli-buli tempat meletakkan telur-telurnya yang dapat merangsang terjadinya jaringan fibrosis dan granulomatosa, serta hematuria. Sama halnya dengan sistosomiasis dunia baru, penyakit ini dipindahkan melalui penetrasi kulit secara langsung. Diagnosis sistosomiasis ini dengan menentukan telur-telur yang khas dalam urin atau dinding buli-buli. Yang termasuk sistosoma dunia lama adalah *S. hematobium.*

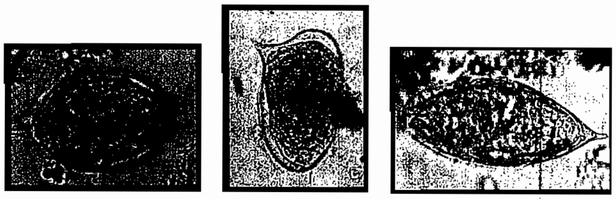
Menurut gambaran klinisnya sistosomiasis dibagi dua jenis yaitu sistosomiasis vesikalis (urinarius) dan sistosomiasis intestinalis. Sistosomiasis vesikalis disebabkan oleh *S. hematobium*, sedangkan sistosomiasis intestinalis disebabkan oleh dua jenis sistosoma yaitu *S. mansoni,* dan *S. japonicum*. Mamalia merupakan reservoir penting *S. japonicum*, sedangkan *S. mansoni* dan *S. hematobium* reservoir utamanya manusia, walaupun *S. mansoni* dapat juga menginfeksi beberapa speses hewan.

MORFOLOGI

Sistosoma dewasa betina dan jantan terpisah, namun biasanya ditemukan berpasangan. Jantan dewasa mempunyai kanalis ginokoforik ventralis di mana sang betina dipeluk oleh sang jantan. Cacing betina dewasa lebih panjang dari pada cacing jantan, keduanya berbentuk silindris dan intestinumnya berwarna hitam karena menelan eritrosit. Sifat khas spesies cacing betina tergantung dari posisi ovarium, panjang uterus dan jumlah telur di dalamnya. Kedua jenis kelamin masing-masing mempunyai dua alat isap (*sucker*) dan sebuah mulut yang terletak di tengah alat isap dan berujung buntu. Integumentum sistosoma mirip dengan banyak cacing darah (*blood fluke*) yang lain, terdiri dari dua lapisan lemak dengan masing-masing ketebalannya 7 nm, keseluruhan tebalnya 18 nm. Ukuran *S. mansoni* dewasa 6-13 mm. Morfologi sistem alat reproduksi jantan (A) dan betina (B) sistosoma dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 1. A. Sistem reproduksi sistosoma jantan dewasa
B. Sistem reproduksi sistosoma betina



Telur *S. japonicum* Telur *S. mansoni* Telur *S. haematobium*

Gambar 2. Telur sistosoma dan spinanya

Telur sistosoma tidak mempunyai operkulum (sumbat penutup) namun mempunyai spina yang posisinya khas pada setiap spesies. Telur *S. mansoni* spinanya terletak sebelah lateral dan terlihat jelas. *S. japonicum* juga lateral, namun kadang-kadang sulit terlihat, sedangkan *S. hematobium* mempunyai spina terminalis yang mudah terlihat. Dinding telur terbuat dari bahan protein resisten yang menyusun granula kantong telur. Ketika diletakkan telur sudah berisi mirasidia yang akan matang dalam 10 hari. Dalam hospes (manusia atau hewan) telur tidak dapat menetas, namun bila mendapat lingkungan yang baik seperti suhu, pH, kadar garam, dan cahaya, maka telur akan pecah menurut aksis memanjang.

SIKLUS HIDUP SISTOSOMA

Cacing dewasa hidup dalam venula terminalis usus (*S. mansoni* dan *S. japonicum*) atau buli-buli (*S. hematobium*). Sistosoma mansoni bermigrasi ke vena mesenterika inferior usus besar, *S. japonicum* bermigrasi baik ke vena mesenterika inferior maupun ke vena mesenterika superior pada usus kecil dan besar, namun lebih sering pada vena mesenterika superior usus besar. Pada dinding usus tersebut membentuk jaringan fibrosis dan granulomatosa lalu terbentuk ulkus dan polip. Sistosoma hematobium paling sering bermigrasi ke pleksus vesikalis, namun dapat juga ditemukan dalam vena-vena dalam rektum. Telur-telur sistosoma dapat keluar bersama tinja atau urin lalu masuk ke dalam air tawar, larvanya (mirasidium) keluar dari telur dan selanjutnya menginfeksi siput sebagai penjamu perantara (*intermediate host*). Sistosoma hanya mempunyai satu jenis hospes perantara yaitu semacam keong air tawar untuk *S. hematobium* adalah *genus Bolinus, S. mansoni genus Biomphalaria,* dan *S. japonicum genus Oncomalania.*

Dalam siput, sistosoma berkembang (menjadi sporokista I, sporokista II), dan selanjutnya berkembang menjadi ribuan serkaria. Serkaria yang infektif ini lalu meninggalkan siput masuk berenang dalam air tawar yang hanya dapat bertahan hidup selama 48 jam. Manusia dapat terpajan dengan serkaria melalui kulit atau mukosa mulut dan saluran cerna bila berada dalam air sewaktu mandi, berenang, menyeberangi sungai atau mencuci pakaian. Dalam tubuh serkaria segera menjadi larva sistosomula yang akan sampai pada sirkulasi portal dalam hepar dan di sinilah segera menjadi cacing dewasa. Setelah beberapa minggu cacing dewasa berpasangan dan kawin, dan selanjutnya bermigrasi ke venula terminalis usus, lalu betina meletakkan telurnya. Setiap betina dapat bertelur 200-2000 butir perhari selama 20 tahun. Dengan adanya semacam sekresi zat lisis, beberapa telur dapat sampai ke lumen usus atau buli-buli, dan dengan demikian telur-telur dapat masuk tinja atau urin.

EPIDEMIOLOGI

Organisasi kesehatan sedunia (WHO) memperkirakan 800 juta penduduk dunia yang berisiko terkena sistosomiasis, 200 juta yang sudah terinfeksi dan 120 juta yang bergejala. Sistosomiasis berhubungan dengan faktor kemiskinan, sanitasi yang jelek dan tempat tinggal yang kumuh. Di daerah endemik insidens sistomiasis umumnya rendah. Prevalensi berhubungan dengan umur dari 3 - 4 tahun meningkat sampai 100% pada umur 15-20 tahun, lalu menurun kembali setelah 40 tahun. Beratnya infeksi ditentukan menurut jumlah telur dalam urin atau tinja, serta dengan banyaknya cacing dewasa. Penurunan prevalensi pada berbagai kelompok ini mungkin akibat dari timbulnya resistensi atau karena adanya perubahan-perubahan dalam kontaminasi dengan air, sebab pada orang yang lebih tua sudah kurang terpajan dengan air yang tercemar dengan telur-telur sistosoma. Selanjutnya, distribusi sistosoma di pengaruhi oleh heterogenitas populasi cacing, yang satu lebih invasif daripada yang lain akibat kerentanan penjamu sendiri. Sistomisiasis melibatkan perpaduan dari beberapa faktor yaitu parasit, hospes, infeksi tambahan, nutrisi, dan faktor lingkungan. Umumnya sindrom penyakit berhubungan dengan adanya satu atau lebih stadium parasit dalam hospes manusia. Distribusi penyakit ini di daerah endemik biasanya berhubungan dengan berat dan lamanya infeksi, umur dan kerentanan genetik hospes. Sistosomiasis hanya muncul pada sekelompok kecil orang yang terinfeksi salah satu dari sistosoma intestinalis. Sebaliknya pada sistosoma urinarius manifes pada kebanyakan individu yang terinfeksi. Belum diketahui mengapa pada ODHA (orang dengan HIV/AIDS) yang terinfeksi sistosoma ditemukan sangat sedikit telur cacing dalam tinjanya, namun tetap baik responsnya terhadap terapi dengan praziquantel.

PATOFISIOLOGI

Patofisiologi infeksi berhubungan dengan siklus hidup dari parasit sebagai berikut :

Serkaria

Penetrasi serkaria pada kulit menyebabkan dermatitis alergika di tempat masuknya. Pada stadium ini kelainan kulit berupa eritema dan papula dengan rasa gatal dan panas 2-3 hari pasca-infeksi dan disebut "swinner's itch", paling sering disebabkan oleh *S.mansoni* dan *S. japonicum*. Bila jumlah serkaria yang menembus kulit cukup banyak, maka dapat terjadi dermatitis (*cercarial dermatitis*) yang akan sembuh sendiri dalam lima hari. Gambaran klinis toksemia berat disertai demam tinggi dapat terjadi, terutama infeksi yang berulang. Keluhan berupa lemah, malaise, anoreksia, mual dan muntah, sefalgia, mialgia dan artralgia. Diare akibat adanya keadaan hipersensitif terhadap cacing, serta sakit perut dan tenesmus kadang-kadang ditemukan. Gejala toksemia dapat berlangsung sampai tiga bulan. Hepatosplenomegali disertai nyeri tekan dapat pula ditemukan.

Sistosomula

Sistosomula merupakan serkaria tidak berekor yang diangkut melalui darah atau limfatik ke paru-paru dan jantung. Infeksi berat dapat menyebabkan gejala seperti demam dan batuk. Eosinofilia bisa juga ditemukan.

Cacing Dewasa

Sistosoma dewasa tidak memperperbanyak diri dalam tubuh manusia. Di dalam darah vena, cacing jantan dan betina kawin, kemudian betina bertelur 4-6 minggu setelah penetrasi serkaria. Cacing dewasa jarang bersifat patogen. Cacing betina dewasa dapat hidup sekitar 3-8 tahun bahkan lebih dari 30 tahun dan bertelur sepanjang hidupnya, namun tidak merusak karena hanya telur-telurnya saja yang dapat merusak organ.

Telur

Telur-telur inilah yang menyebabkan sistosomiasis dan demam Katayama. Hingga saat ini demam Katayama patofisiologi tepatnya belum diketahui. Demam Katayama dilaporkan paling sering pada *S. japonicum* tetapi juga telah dilaporkan terjadi pada *S. Mansoni*, jarang dirasakan pada sistosomiasis hematobium.

Terkumpulnya telur dalam hati dapat mengakibatkan fibrosis periportal dan selanjutnya hipertensi portal, namun fungsi hati tetap normal bahkan sampai tahap lanjut dari penyakit. Kolateralalisasi sistem portal karena hipertensi portal dapat mengakibatkan embolisasi telur-telur ke dalam paru, selanjutnya dapat terjadi hipertensi pulmonal dan korpulmonal. Karena *Sistosoma japonicum* lebih banyak mengeluarkan telur, sehingga sering dianggap menimbulkan penyakit yang lebih berat. Cacing dewasa *S. hematobium* matang dalam pleksus venosa buli-buli, ureter, rektum, prostat, dan usus. Adanya jaringan granulomatosa dan fibrosis pada dinding buli-buli memudahkan terjadinya ulkus dan polip, dan sisa-sisa telur dapat mengalami kalsifikasi. Striktur orifisium uretralis atau ureter terminalis dapat mengakibatkan hidroureter, hidronefrosis dan infeksi asenden saluran kemih. Lesi organ-organ lain dalam pelvis jarang mengakibatkan fibrosis berat dan infeksi. Telur-telur diangkut ke hati atau paru, tetapi perubahan patologis jarang terjadi pada *S. mansoni* dan *S. japonicum*.

PATOGENESIS, IMUNITAS DAN GAMBARAN KLINIS

Perubahan-perubahan yang terjadi disebabkan oleh tiga stadium cacing sistosoma yaitu serkaria, cacing dewasa dan telur. Yang paling banyak menyebabkan kelainan adalah telur. Perubahan-perubahan pada sistosomiasis dapat dibagi dalam tiga stadium yaitu : 1). masa tunas bilogik, 2). stadium akut dan 3). stadium menahun.

Masa Tunas Biologik

Waktu antara serkaria menembus kulit sampai menjadi dewasa disebut masa tunas biologik (masa prepaten). Di sini terjadi respons baik humoral maupun selular. Reaksi alergi yang terjadi akibat dari hasil metabolik sistosomula, cacing dewasa, dan protein asing yang disebabkan adanya cacing yang mati. Manifestasi klinisnya dapat berupa urtikaria atau edema angioneurotik, dapat disertai demam 10 hari kemudian. Gejala batuk produktif dan hemoptisis sering ditemukan pada pasien yang sangat sensitif dan dapat timbul serangan asma. Keadaan toksik dapat muncul antara minggu kedua sampai minggu kedelapan pasca-infeksi.

Stadium Akut (Demam Katayama)

Demam Katayama dianggap mempunyai kaitan dengan ransangan telur dan antigen cacing yang diakibatkan oleh terbentuknya kompleks imun, 4-6 minggu setelah terinfeksi yaitu ketika terjadi pelepasan telur. Sindrom sistosomiasis akut berkaitan dengan reaksi imunologis telur sistosoma yang terjerat di jaringan. Antigen yang lepas dari telur meransang suatu reaksi granulomatosa terdiri atas sel T, makrofag, dan eosinofil yang mengakibatkan manifestasi klinis. Tanda dan gejala tergantung dari banyaknya dan lokasi telur pada jaringan pada awal terjadinya reaksi inflamasi yang reversibel, mirip "*serum sickness*" yang disertai demam, keringat banyak, menggigil dan batuk-batuk, limfadenopati generalisata, dan hepatosplenomegali. Demam Katayama jarang ditemukan pada sistosomiasis hematobium. Keluhan ini mulai ringan sampai berat, jarang menimbulkan kematian.

Sindrom disentri biasanya ditemukan pada infeksi berat, sedangkan pada infeksi ringan hanya diare.

Hepatomegali timbul lebih dini disusul dengan splenomegali. Hal ini dapat terjadi dalam waktu 6-8 bulan setelah infeksi. Selanjutnya pasien memasuki periode asimptomatis 2-8 minggu, namun demikian secara umum gejalanya bersifat ringan. Pada pemeriksaan laboratorium mungkin didapatkan leukositosis dan eosinofilia berat. Karena hasil pemeriksaan tinja pada awal infeksi sering hasilnya negatif, maka dianjurkan pemeriksaan diulangi sedikitnya enam kali, sedangkan pemeriksaan serologis positif beberapa minggu setelah telur ditemukan dalam tinja.

Stadium Kronik

Stadium ini mulai enam bulan sampai beberapa tahun setelah infeksi. Pada infeksi *S. mansoni* dan *S. japonicum* ditemukan diare, nyeri perut, berak darah. Pada stadiumini kebanyakan manifestasi klinis disebabkan oleh penumpukan telur-telur dalam jaringan. Respons jaringan granulomatosa di sekitar telur berupa sel-sel yang diatur oleh ada atau tidak adanya suatu kaskade respons sitokin, selular dan humoral. Pembentukan granulomatosa dimulai dengan pengerahan sel-sel radang sebagai respons atas sekresi antigen oleh organisme hidup dalam telur. Respons ini dimulai dengan pengerahan sel-sel termasuk fagosit, sel T spesifik dan eosinofil. Sel-sel fibroblas, sel-sel raksasa, sel-sel limfosit B akan dominan kemudian hari. Sekali diaktifkan, sel-sel T akan menghasilkan berbagai sitokin misalnya *tumor necrosis faktor α* (TNF-α), interleukin 2 (IL-2), IL-4, dan IL-5, yang selanjutnya mengaktifkan sel-sel endotel untuk mengeluarkan sekresinya (kemokin) yang spesifik seperti monosites chemotactic protein 1 (MCP-1). Akibat rekruitmen elemen sel-sel akan mendorong pembentukan jaringan granulomatosa di sekitar telur-telur. Lesi ini berlipat-lipat kali besarnya dari telur-telur, dan menyebabkan organomegali dan obstruksi. Peningkatan atau penurunan respons kekebalan hospes terhadap telur-telur sistosoma memegang peranan penting dalam membatasi meluasnya jaringan granulomatosa. Akibat lanjut dari respons granulomatosa terjadi pembentukan jaringan fibrosis. Hati yang tadinya membesar (hepatomegali) karena peradangan dan pembentukan lesi granulomatosis, kemudian mengecil karena terjadi fibrosis (sirosis hepatis). Pada sirosis akibat sistosomiasis yang terjadi adalah sirosis periportal yang berakibat terjadinya hipertensi portal karena adanya bendungan dalam jaringan hati. Tanda yang timbul berupa splenomegali, edema pada tungkai bawah atau alat kelamin, asites dan ikterus. Manifestasi klinis sistosomiasis kronis umumnya ringan atau sedang saja, sehingga tidak perlu dirawat inap, lain halnya dengan sistosomiasis akut dapat fatal, hal ini tergantung dari spesies sistoma. Mulanya disangka *S. japonicum* dapat menimbulkan penyakit yang lebih berat karena dapat memproduksi telur 10 kali lebih banyak dari pada *S. mansoni*, namun kenyataan di lapangan tidak demikian. Pada stadium yang sangat lanjut pada infeksi *S. mansoni* dan *S. japonicum* dapat terjadi hematemesis melena karena pecahnya varises esofagus, dan dapat ditemukan tumor polipoid intestinalis. Beratnya sistosomiasis intestinalis sering berhubungan dengan beratnya infeksi. Dengan adanya infeksi tambahan hepatitis B, hepatitis C atau keadaan malnutrisi dapat mempercepat terjadinya penurunan fungsi hepar. Pada infeksi *S. hematobium*, gejala dini dari traktus urinarius berupa disuri, lalu hematruria terminalis dan proteinuria. *Gross* hematuri dapat berulang. *Sequele* dapat berupa polip buli-buli, sistitis, infeksi salmonela kronis, pielitis, pielonefritis, urolitiasis, hidronefrosis akibat obstruksi uretra, dan gagal ginjal.

Pada pemeriksaan laboratorium, telur-telur dapat ditemukan dalam sedimen urine, biopsi atau kerokan mukosa rektum atau buli-buli.

KOMPLIKASI

Hanya sebagian kecil penduduk di daerah endemis sebagai pengidap berat sistosoma yang kemudian hari dapat memberi komplikasi seperti:

- Hipertensi portal
- Splenomegali
- Varises esofagus
- Gangguan fungsi hati: ikterus, asites, koma hepatikum.
- Hipertensi pulmonal dengan korpulmonale, gagal jantung kanan
- Gangguan usus besar berupa striktur, granuloma besar, infeksi salmonela yang menetap, poliposis kolon yang mengakibatkan berak darah, anemia, hipoalbuminemia dan *clubbing fingers* (jari tabuh).
- Kontraktur leher buli-buli sering disertai kerusakan M. detrusor.
- Batu buli-buli.
- Obstruksi ren dan buli-buli
- Gagal ginjal kronik

Kanker buli-buli, mielitis transversa, epilepsi, atau neuritis optika akibat dari telur-telur yang tertimbun melalui sirkulasi kolateral atau cacing ektopik (*ectopic worms).* Pada umumnya sistosoma SSP disebabkan oleh 2-4% infeksi *S. japonicum,* sedangkan mielitis transversa terutama oleh *S. mansoni.*

LABORATORIUM

Telur-telur

Ditemukannya telur-telur dalam ekskreta (tinja dan urin) atau biopsi mukosa merupakan suatu diagnosis pasti. Pada *S. hematobium* lebih sering ditemukan dalam sedimen urine, kurang dalam tinja. Urin dikumpulkan 24 jam atau antara jam 09. 00 pagi hingga jam 14.00 siang. Telur-telur dapat juga ditemukan dengan biopsi mukosa buli-buli dan hati. Pada infeksi *S. mansoni* dan *S. japonicum* telur-telur dapat ditemukan dengan pemeriksaan tinja secara langsung atau dengan cara konsentrasi atau kuantitatif Kato-Katz. Dikatakan infeksi berat bila ditemukan telur lebih 400 butir dalam 1 gram tinja. Bila hasilnya negatif dapat diupayakan dengan biopsi mukosa rektum pada lesi peradangan atau granulasi atau secara acak pada 2-3 lokasi mukosa normal.

Uji Serologis

Tes-tes imunodiagnosis dapat digunakan bila hasil pemeriksaan urin atau tinja negatif atau diperkirakan adanya infeksi ektopik. Hasil yang akurat diperoleh setelah terpajan 6-8 minggu dengan air yang tercemar dengan serkaria. Di sini diperiksa antibodi terhadap cacing dewasa, sistosomula dan serkaria dengan tes-tes sebagai berikut:

- *Enzyme linked immuno sorbent assay* (ELISA).
- *Radioimmunoassay* (RIA)
- *Indirect immunofluorescence test* (IFAT)
- *Gel precipitation techniques* (GPT)
- *Indirect haemagghttination test* (IHA)
- *Latex agglutination test* (LAT)
- *Circumoval precipitin test (*COPT)
- *Cercarienhullen reactions* (CHR)
- *Complement fixation test* (CFT)
- Tes *Western blot* untuk kepastian diagnosis
- *Fascon assay screening test* (FAST)
- Immunoblot

Hasil tes tidak ada korelasi dengan beratnya infeksi .Tes antigen dari darah dan urin sensitif dapat membedakan infeksi baru atau lama. Hilangnya antigen yang beredar 5-10 hari pascaterapi menandakan kesembuhan.

Tes Lain

Pada infeksi *S. mansoni* dan *S. japonicum* esofagoskopi atau kolonoskopi, foto dada atau EKG dapat dilakukan. Gambaran USG pada hati memberi gambaran patognomonis berupa fibrosis periportal, sehingga tidak perlu dilakukan biopsi. Pemeriksaan ini sangat bermanfaat karena 1). dapat menilai hipertensi portal, 2). dapat membedakan sistosomiasis dari sirosis hepatis, 3). serta dapat menilai kemajuan hasil terapi pada infeksi dini. Pada infeksi *S. hematobium* dapat dideteksi adanya hematuria tersamar secara mikroskopik atau tes celup terutama pada urine porsi pertama. Pada infeksi lanjut dengan pemeriksaan sistoskopi dapat ditemukan ulkus *sandy patches* dan adanya daerah-daerah yang mengalami metaplasia. Pada foto polos abdomen bagian bawah dapat ditemukan perkapuran dinding buli-buli atau ureter. Dengan CT dapat menemukan gambaran patognomonis kalsifikasi *turtleback.*

DIAGNOSIS BANDING

Pada keadaan akut dapat dikacaukan dengan: amebiasis, disentri basiler, malaria, leptospirosis, dan sebab lain dari diare. Pada keadaan lebih lanjut perlu dibedakan dari berbagai sebab hipertensi portal atau poliposis usus. Di daerah endemis sistosomiasis vesikalis harus dibedakan dari penyebab keluhan-keluhan traktus urinarius lain seperti kanker traktus genitourinarius, infeksi saluran kemih (ISK), dan nefrolitiasis, atau tuberkulosis ginjal. Bila ada keluhan-keluhan saluran cerna dapat dikacaukan dengan ulkus peptikum, pankreatitis atau penyakit traktus biliaris.

PENCEGAHAN

Jangan berenang atau menyeberangi air tawar di negeri-negeri di mana terjadi sistosomiasis.

Minum air yang aman. Air dari kanal, danau, sungai langsung tidak aman diminum. Air dari sumber air panas, sudah dididihkan minimal satu menit atau air saringan aman diminum. Pemberian iodine bukan jaminan keamanan air bebas dari semua parasit.

Air mandi semestinya dihangatkan dulu selama 5 menit pada suhu 150° F, atau air disimpan dalam tangki air selama minimal 48 jam sebelum digunakan untuk mandi.

Menggunakan handuk yang sangat kering setelah kecelakaan, bilasan singkat dengan air yang aman dapat membantu mencegah penetrasi sistosoma pada kulit. Tetapi jangan terlalu mengandalkan handuk kering dalam mencegah sistosomiasis.

PENGOBATAN

Pada tahun 1970-an pengobatan sistosomiasis hampir sama hasilnya dengan bahaya obat itu sendiri. Itulah sebabnya kini tinggal beberapa jenis obat yang dapat diberikan pada sistomiasis yaitu:

Praziquantel. Daya sembuh obat ini untuk *S. hematobium, S. mansoni* dan *S. japonicum*, 63-85% dan dapat menurunkan telur-telur lebih 90% setelah 6 bulan terapi. Obat ini tidak sensitif terhadap sistosoma muda (2-5 minggu). Dosis 2 x 20 mg/kg berat badan/hari untuk *S. haematobium* dan *S. mansoni*, dan 3 x perhari untuk *S. japonicum.*

Efek samping berupa malese, sakit kepala, pusing, anoreksia, mual, muntah, nyeri perut, diare, pruritus, urtikaria, artralgia, dan mialgia. Gejala ini mulai dari ringan sampai sedang, berlangsung beberapa jam sampai satu hari. Menurut WHO obat ini bisa diberikan pada ibu hamil.

Oxamniquine. Obat ini sangat efektif hanya untuk *S. mansoni.* Dosis sekali 12-15 mg/kg/hari. Ada juga yang memberikan 40-60 mg/kg/hari dosis terbagi 2 atau 3 selama 2-3 hari, diberikan bersama makanan. Angka kesembuhan 70-95%.

Efek samping terjadi dalam beberapa jam berupa pusing, vertigo, mual-muntah, diare, sakit perut dan sakit kepala. Walaupun jarang terjadi dapat terjadi perubahan tingkah laku, halusinasi, kejang-kejang setelah 2 jam obat ditelan. Obat ini mempunyai efek mutagenik dan teratogenik, sehingga tidak boleh diberikan pada ibu hamil.

Artemisinin. Obat ini yang digunakan untuk terapi malaria, kini sementara dalam penelitian.

Obat ini efektif terhadap sistosomula dan mungkin bermanfaat untuk profilaksis. Pada terapi terhadap *S. haematobium*, efektifitasnya jauh di bawah prazicuantel.

Metrifonate. Obat ini sangat efektif hanya untuk *S. haematobium;* namun kini sudah ditarik dari peredaran.

Tindakan bedah. Pada keadaan tertentu dibutuhkan tindakan bedah mengeluarkan polip atau sumbatan saluran kemih. Bila ada perdarahan varises esofagus, skleroterapi merupakan tindakan pilihan, walaupun beberapa pasien membaik dengan propranolol. Pada perdarahan yang berulang, pembuatan shunting rupanya kurang bermanfaat. Bila terjadi pansitopeni indikasi untuk splenektomi.

Untuk mengontrol infeksi sistosoma diperioritaskan pada hal-hal sebagai berikut: 1). Pendidikan kesehatan. 2). Penyediaan air minum dan fasilitas sarana kesehatan. 3). Diagnosis dan pengobatan. 4). Manajemen lingkungan. 5). Kontrol hospes perantara (keong air tawar).

PROGNOSIS

Dengan terapi pada infeksi dini hasilnya sangat baik. Kelainan patologi dari hepar, ginjal dan usus membaik dengan pengobatan. Pengidap (karier) sistosomiasis hepatosplenik relatif baik karena fungsi hepar tetap baik sampai akhir dari penyakit (jika tidak ada perdarahan)

Korpulmonale tidak membaik secara bermakna dengan terapi. Tergantung dari lokasi dan luasnya lesi biasanya membaik dengan terapi. Karier sistosomiasis medula spinalis harus diwaspadai. Pemberian praziquantel harus diberikan secepatnya. Dalam keadaan lanjut prognosisnya jelek.

REFERENSI

Bell JC, Palmer SR, Payne JM: Skistosomiasis, in ZOONOSIS, Infeksi yangDitularkan dari Hewan ke Manusia (THE ZOONOSES, Infections transmitted from Animals to Man), Saragih K, Anugrah PI, Hartanto (alih bahasa). Jakarta: EGC; 1995.p. 256 – 9.

Clarke SC: Trematodes, in Modern Medical Microbiology, the fundamentals, ARNOLD, London, 2002.p. 290-292.

Davis A: Schistosomiasis, in Manson's Tropical Diseases, 21st ed, London: ELST with Saunders; 2003.p. 1431-1469.

Gandahusada S, Ilahude HD, Pribadi W: Trematoda Darah: dalam Parasitologi Kedokteran, Edisi ketiga. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI; 2001.p. 67-80.

Helminthic infections, Trematode (Fluke) Infections, Schistosomiasis (Bilharziasis), in Current Medical Diagnosis & Treatment, Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (eds), New York:McGraw-Hill; 2005.p.1451-4.

Kogulan P, Lucey DR, Emmons WW. Schistosomiasis. www.emedicine.com. Accessed on 30 April 2005.

Mahmoud AAF: Schistosmiasis and other trematode infections, in Harrisonn's Principles of Internal Medicine, Vol I, 16th , Kasper D et al (eds), New York: McGraw-Hill; 2005.p. 1266-72.

Mahmoud AAF, Wahab MFA: Schistosomiasis, in Tropical and Geographical Medicine, Mahmoud AAF, Warren KS (eds), 2nd ed, New York: McGraw-Hill Information services Co;

1990.p. 458-473.
Pappas PW and Wardrop SM: Schistosoma sp. (schistosomes or blood flukes; schistosomiasis). www.biosci.ohio-state.edu.com. Accessed on 30 April 2005.
Smith JF Medical Library. Schistosomiasis. www.chclibrary.org. Accesed on 30 April 2005.
www.medicalecology.org, Schistosomiasis, Accessed on 1 May 2005.
www.tulane.edu, Schistosomiasis, Accessed on 30 April 2005.
Wright M: Infection-schistosomiasis. www.bui.ac.uk.com. Accessed on 30 April 2005.
www.nlm.nih.gov, Schistosomiasis, Accessed on 1 May 2005.
www.path.cam.ac.uk, The adult schistosome, Accessed on 30 April 2005.
www.sgul.ac.uk, Schistosomiasis, Accessed on 30 Aril 2005.
www.healthlink.mcw.edu, HealthLink, CDC: Schistosomiasis (bilharzia), Accessed on 30 Aril 2005.
www.dpd.cdc.gov, Parasites ang Health, CDC: Schistosomiasis, Accessed on 1 May 2005.

108

CACING HATI

Yosia Ginting

PENDAHULUAN

Cacing hati (*liver fluke*) adalah suatu penyakit infeksi hati oleh trematoda. Trematoda yang paling banyak menginfeksi hati manusia adalah *Oposthorchis viverrini, O. felineus dan Clonorchis sinensis.* Selain itu walaupun jarang, *Fasciola hepatica* dan *F. gigantica* juga dapat menginfeksi hati manusia. *Oposthorchis viverrini* dan *O. felineus* mengakibatkan penyakit yang disebut *opisthorchiasis, C. sinensis* mengakibatkan *clonorchiasis* sedangkan *F. hepatica* dan *F. gigantica* mengakibatkan *fascioliasis.*

Opisthorchiasis dan *clonorchiasis* merupakan masalah utama pada banyak daerah di Timur Jauh, Asia Tenggara dan Eropa Timur, namun di daerah non endemik-pun penyakit ini semakin banyak dijumpai dengan meningkatnya migrasi dan pariwisata secara global. Daerah yang terbanyak terdapat penyakit *fascioliasis* adalah Bolivia.

Umumnya infeksi cacing hati disebabkan kebiasaan memakan ikan mentah atau memakan tumbuhan air yang tidak dimasak.

OPISTHORCHIASIS

Definisi

Opisthorchiasis adalah infeksi saluran empedu intrahepatik oleh O. viverrini atau O. felineus yang ditandai dengan rasa sakit atau tidak enak di perut, hepatomegali, pembesaran kandung empedu dan kolangitis yang berulang, walau sebagian besar pasien adalah asimtomatik.

Epidemiologi

Lebih dari 10 juta manusia didunia terinfeksi oleh O.viverrini. Beberapa daerah di Asia Tenggara yaitu Thailand, Laos dan Kamboja merupakan daerah endemik *Opisthorchis viverrini* di mana terdapat 1,6 juta penduduk terinfeksi. Di daerah-daerah endemik prevalensinya bisa mencapai 35% bahkan ada yang lebih besar dari 90%.

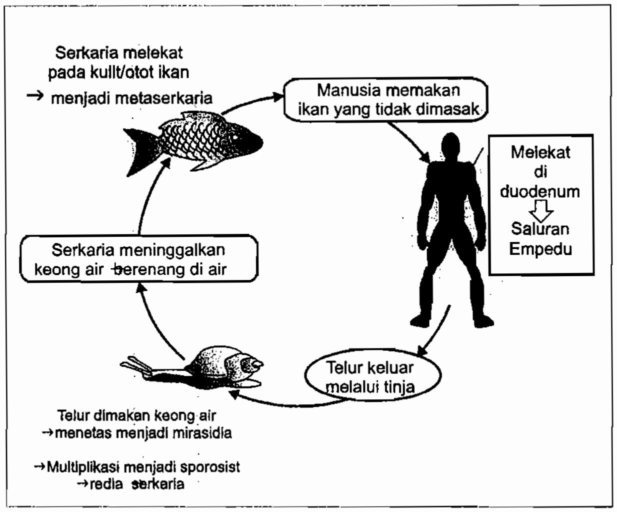
Infeksi *O. felineus* merupakan cacing hati manusia yang paling banyak di Rusia, Ukraina dan Kazakstan. Pada imigran Asia Tenggara di Amerika Serikat terdapat 226 (11%) telur *Opisthorchis viverrini* pada orang yang asimtomatik.

Etiologi

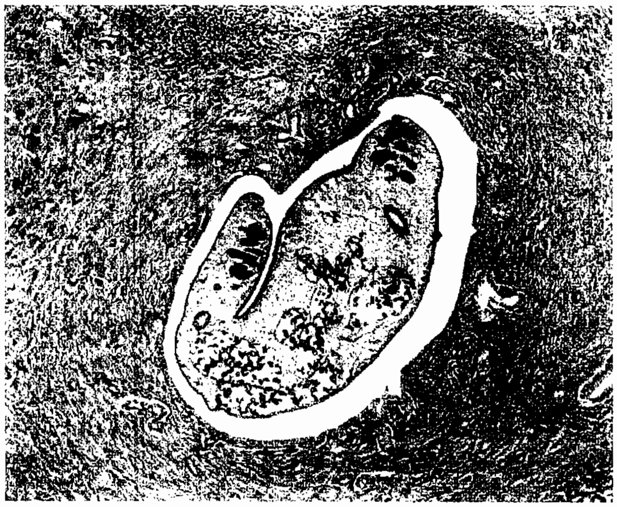
O.viverrini dan *O. felineus* sebagai penyebab *opisthorchiasis* berbentuk pipih seperti daun, transparan. Reproduksinya adalah dengan *self-fertilization.* Oleh karena banyak hidup pada kucing sebagai hospes definitifnya, maka cacing ini disebut juga *cat liver fluke.* Cacing dewasa berukuran 8-11 x 1,5- 2 mm, sedang telurnya berukuran 30 x 12 um, berwarna coklat kekuningan.

Patogenesis

O.viverrini dan *O. felineus* dewasa hidup di saluran empedu distal dan kadang-kadang pada duktus pankreatikus dan kandung empedu hospes definitifnya (kucing, anjing, babi, manusia dan mamalia pemakan ikan lain). Telur-telurnya diekskresikan ke duodenum dan berkumpul di tinja. Pada saat defekasi telur ini sudah dalam bentuk matang. Telur yang telah mengalami embrionisasi bertebaran di air dan dimakan oleh hospes perantara pertama yaitu keong air. Di dalam usus keong air, telur menetas menjadi mirasidia, kemudian mengalami perkembangan multiplikasi secara aseksual menjadi sporosirt, redia dan akhirnya menjadi ribuan serkaria yang mempunyai ekor dan dapat berenang. Serkaria memasuki hospes perantara keduanya yaitu ikan (*family Cyprinidae*) dengan menempel di kulit atau menembus ke otot melalui bagian bawah sisik ikan tersebut dan berkembang menjadi metaserkaria. Bila manusia atau hewan sebagai hospes definitif memakan ikan mentah yang mengandung metaserkaria maka setelah mencapai duodenum metaserkaria ini bermigrasi ke saluran empedu melalui ampula vater (**Gambar 1**). Setelah 4 minggu mendiami saluran empedu mataserkaria matang menjadi bentuk dewasa dan menghasilkan telur. Parasit ini dapat hidup selama 45 tahun pada manusia dan menghasilkan 1000 - 2500 telur per hari.


Serkaria melekat pada kulit/otot ikan → menjadi metaserkaria
Manusia memakan ikan yang tidak dimasak
Melekat di duodenum
Saluran Empedu
Serkaria meninggalkan keong air →berenang di air
Telur keluar melalui tinja
Telur dimakan keong air →menetas menjadi mirasidia
→Multiplikasi menjadi sporosist →redia serkaria

Gambar 1. Siklus hidup *O. viverrini/ O. felineus*



Gambar 2. *Opisthorchis viverrini* dewasa terlihat di dalam lumen saluran empedu

Cacing dewasa yang hidup pada saluran empedu akan mengakibatkan lesi mekanik dan produk metaboliknya mengakibatkan iritasi pada sel epitel bilier sehingga terjadi deskuamasi, hiperplasia, displasia, fibrosis dan dapat berkembang menjadi kanker. Akibat keadaan ini terjadi obstruksi dan dilatasi saluran empedu dan pembentukan kista. Kandung empedu mengalami dilatasi, mengandung cairan empedu yang keruh dan kehilangan fungsi.

Gambaran Klinis

Sebagian besar pasien yang berada didaerah endemik tidak mengalami gejala. Gejala akut dapat berupa demam tinggi, malaise, anoreksia, diare atau konstipasi, sakit di kuadran kanan atas abdomen, artralgia, limfadenopati dan urtikaria. Rasa sakit pada abdomen sering muncul pada sore hari, berlangsung selama 1 sampai 3 jam. Keadaan ini akan berulang lagi setelah beberapa hari atau beberapa minggu. Kurangnya nafsu makan mengakibatkan penurunan berat badan. Pada infeksi kronis dapat terjadi kolangitis supuratif, abses hati bahkan kolangiokarsinoma.

Diagnosis

Diagnosa infeksi cacing hati ditegakkan dengan menemukan telur pada tinja. Sangat sulit membedakan telur *O. felineus*, *O.viverrini* dan *C. sinensis*. Kadang-kadang telur tidak terdapat di tinja, tetapi ditemukan pada cairan empedu atau pada batu empedu setelah dilakukan kolesistektomi.

Pemeriksaan serologis dapat membantu diagnosis bila tidak didapatkan telur pada pemeriksaan tinja. Pemeriksaan dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan menggunakan ekstrak somatik dapat dipergunakan untuk menegakkan diagnosis. Bila terjadi obstruksi saluran empedu akan didapati peningkatan kadar billirubin.

Ultrasonografi, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) dan kolangiografi dapat dipergunakan untuk melihat adanya obstruksi saluran empedu.

Penatalaksanaan

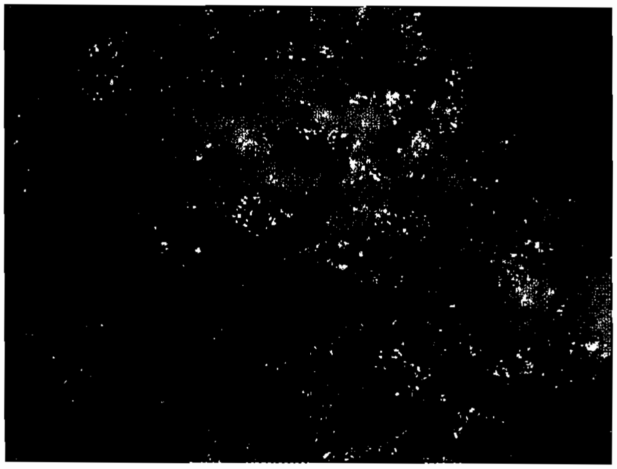
Praziquantel sangat efektif untuk pengobatan *opisthorchiasis*. Dosis pada pasien asimtomatik atau pada kasus ringan sampai sedang adalah 25 mg/kgBB tiga kali sehari dengan keberhasilan pengobatan 100% atau 40 mg/kgBB dosis tunggal dengan keberhasilan 90%. Pada infeksi berat dosis yang diberikan adalah 50 mg/kgBB dosis tunggal dengan keberhasilan 97%. Telur akan menghilang dalam 1 minggu tetapi perbaikan klinis dapat hilang setelah beberapa bulan.

Mebendazol merupakan obat alternatif. Dengan dosis 30 mg/kgBB/hari selama 3 minggu, keberhasilan pengobatan adalah 89% sedangkan bila dosis di atas diberikan selama 4 minggu, keberhasilannya adalah 94%.

Albendazol 400 mg dua kali sehari selama 3 minggu menyembuhkan 40% pasien sedangkan bila diberikan selama 7 minggu, keberhasilannya 65%. Bila terjadi kolangitis yang berulang diberikan antibiotika.

Komplikasi

Infeksi kronis penyakit ini dapat mengakibatkan kolangiokarsinoma (**Gambar 3**). Hubungan antara terjadinya kolangiokarsinoma dengan infeksi *O. felineus* telah diteliti di Tyumen, Rusia. Di bagian selatan daerah ini terdapat 0,5% populasi terinfeksi *O. felineus* dengan 4,4 per 100.000 populasi menderita kolangiokarsinoma sedangkan penduduk yang berada didaerah sentral dimana prevalensi O. felineus mencapai 45% terdapat rasio kolangiokarsinoma 10 kali lipat (49,8 per 100.000 populasi).



Gambar 3. Kolangiokarsinoma intrahepatik pada seorang penderita dari daerah endemis cacing hati.

Studi kasus kontrol di Thailand mendapatkan bahwa *insidens* kolangokarsinoma di daerah endemis adalah 8-10 kali lipat dibanding daerah non endemis.

Batu kandung empedu dan saluran empedu sering dijumpai pada pasien *opithorchiasis*. Jenis batu yang berhubungan dengan infeksi ini adalah batu pigmen. Dari beberapa penelitian, termasuk yang dilaporkan di Thailand dapat diambil kesimpulan bahwa telur cacing ini berperan sebagai inti pada pembentukan batu tersebut. Dari semua batu yang didapatkan pada tindakan kolesistektomi didaerah endemik *opisthorchiasis* ini terdapat telur cacing ini di dalam intinya. Pembentukan batu juga dipengaruhi oleh terjadinya kolestasis pada pasien *opisthorchiasis* yang diakibatkan oleh sumbatan oleh cacing dewasa maupun oleh karena terjadinya fibrosis.

Pencegahan

Kebiasaan memasak ikan air tawar sebelum dimakan sangat penting dalam pencegahan penyakit ini. Pengobatan massal dengan prizaquantel 40 – 50 mg/ kgBB dosis tunggal pada malam hari dapat memutus rantai transmisi.

CLONORCHIASIS

Definisi

Clonorchiasis adalah infeksi saluran empedu oleh *Clonorchis sinensis* yang juga dikenal sebagai *Chinese liver fluke* atau *Oriental liver fluke*.

Epidemiologi

C. sinensis tersebar di Korea, Cina, Taiwan dan Vietnam. Dengan adanya emigrasi maka cacing ini terdapat pula pada negara-negara tujuan emigrasi. Sebagai contoh di Montreal, Kanada, 15,5% dari 400 imigran Cina terinfeksi *C. sinensis*. Sejak tahun 1975, penyakit ini merupakan masalah utama pada imigran Asia Tenggara di Amerika Serikat. Sebesar 26% dari 150 imigran tersebut di New York terinfeksi oleh *C. sinensis*.

Etiologi

C.sinensis adalah mikroorganisme dari subklas Trematoda klas *Cercomeridea* filum *Plathelminthes*, berukuran 10-25 x 3 - 5 mm dengan ukuran telur terkecil dari seluruh trematoda yaitu 20 - 30 um x 15-17 um. Selain manusia parasit ini juga menginfeksi dan hidup di saluran empedu anjing, kucing, babi, tikus dan unta.

Siklus Hidup

Siklus hidupnya sama dengan *O. viverrini* dan *O. felineus*. Perbedaannya adalah dalam hal hospes perantara. Hospes perantara pertama cacing ini adalah keong air *Parafossarulus manchousicus* dan *Bulimus fushianus* sedangkan hospes perantara pertama *O.viverrini* adalah *Bithynia S. goniomphalos, B.S. siamensis, B.funiculata* dan untuk *O.felineus* adalah *B. leachei*. Hospes perantara kedua *C. sinensis* adalah ikan air tawar *Pseudorasbora parva, Gnathopogon sp, Carassius carassius, Acanthorhodeus* sedangkan hospes perantara kedua *O. viverrini* adalah *Puntius orphoides, P leiacanthus, Cycloheilichthys siaja, C. apogon* dan *Osteochilus sp* dan hospes perantara kedua *O.felineus* adalah *Barbus barbus, Cyprinus carpio, Idus melanotus* dan *Tinca tinca*.

Patogenesis

Patogenesis *clonorchiasis* sama dengan *opisthorchiasis*.

Gambaran Klinis

Infeksi akut *C. sinensis* umumnya tanpa gejala, walaupun sebagian pasien mengalami demam, malaise, rasa tidak enak di kuadran kanan atas abdomen. Pada prinsipnya gejala dan tanda penyakit ini sama dengan *opisthorciasis*.

Diagnosis

Pada keadaan kepadatan telur cukup tinggi, bisa didapati telur di tinja, tetapi hal ini tidak terjadi pada kebanyakan pasien sehingga didapati hasil negatif palsu. Hasi negatif palsu juga bisa didapati pada infeksi akut dan obstruksi billier. Oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan serologis. Beberapa metode telah dikembangkan untuk pemeriksaan serologis ini. Teknik ELISA dengan menggunakan ekstrak cacing dewasa memberikan hasil yang cukup baik dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 84%, tetapi dengan *Cystatin Capture* ELISA yang menggunakan *cysteine proteinase* sebagai target protein hasilnya lebih baik dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 97,5%.

Pemeriksaan penunjang *clonorchiasis* sama dengan *opisthorciasis*

Penatalaksanaan

Obat pilihan adalah praziquantel 25 mg/kgBB tiga kali sehari selama 1 atau 2 hari. Angka kesembuhan dengan obat ini adalah 85 sampai100%. Obat lain sama dengan *opisthorchiasis*.

Komplikasi

Akibat infeksi kronis komplikasi dapat terjadi antara lain batu kandung empedu dan duktus intrahepatik, kolangitis piogenik yang berulang, kolesistitis, abses hati dan kolangiokarsinoma.

Pencegahan

Penyakit ini dapat dicegah dengan memasak ikan yang hendak dimakan dan memasak air yang akan diminum. Dengan demikian perlu penyuluhan kapada masyarakat di daerah endemik untuk mengubah kebiasaan makannya.

FASCIOLIASIS

Definisi

Fascioliasis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Fasciola hepatica* atau *F. gigantica*. Oleh karena penyakit ini lebih sering menginfeksi hati sapi maka namanya disebut juga *sheep liver fluke*. Infeksi pada manusia terjadi secara kebetulan setelah memakan tumbuhan air yang masih mentah (belum dimasak) yang terkontaminasi metaserkaria

Etiologi

Fasciola hepatica berbentuk pipih, seperti daun, berukuran 20-30 mm x 8-13 mm. Bagian anteriornya ditutupi oleh duri seperti sisik. Telurnya besar (130-150 um x 60 - 90 um). Dibandingkan dengan *F.hepatica, F. gigantica* berukuran lebih besar (50 x 10 mm), telurnya lebih banyak dengan ukuran 170 x 70 mm.

Epidemiologi

Distribusi *F.hepatica* adalah kosmopolitan, menginfeksi lebih dari 2 juta manusia, terutama yang berada di daerah peternakan sapi. Perhatian terhadap infeksi ini pada manusia menjadi lebih serius setelah peningkatan prevalensinya sejak tahun 1970 sampai 1990 dilaporkan 2594 orang yang terinfeksi. Laporan tentang adanya infeksi ini datang dari berbagai daerah yaitu Amerika Serikat, beberapa negara di Amerika Selatan, Eropa, Afrika, Asia (Thailand, Indonesia, Malaysia, Jepang, Cina, Filipina, Korea) dan Timur Tengah. Daerah dengan prevalensi tinggi terdapat di daerah Puno (15,64%),dan lembah Mantaro (34,2%) di Peru. Prevalensi tertinggi terdapat di Altivano Bolivia (66,7%), pada pekerja ternak prevalensinya bisa mencapai 72 sampai 100%.

Siklus Hidup

Hospes definitif trematoda ini adalah mamalia pemakan tumbuh-tumbuhan seperti domba dan sapi. Telur yang terdapat pada tinja hospes definitif ini ketika tersebar di air berkembang menjadi larva yang disebut mirasidia dan menginfeksi keong air. Dalam tubuh keong air, mirasidia berkembang menjadi serkaria yang setelah melepaskan diri dari keong air akan berkembang menjadi metaserkaria. Metaserkaria akan melekat pada tumbuhan air. Manusia akan terinfeksi bila memakan tumbuhan air atau, meminum air yang terkontaminasi metaserkaria atau memakan makanan yang dicuci dengan air yang terkontaminasi.

Patogenesis

Metaserkaria yang tertelan melekat pada duodenum, bermigrasi ke rongga peritoneum dalam 2 -24 jam. Setelah 48 jam larva ini menembus parenkim hati menyebabkan nekrosis dan abses hati eosinofilik. Selanjutnya cacing hati yang belum matang ini mencapai sistem billier, mengalami pematangan, melekat kuat dengan pengisap, mengakibatkan ulkus, penebalan dinding, dilatasi, fibrosis dan hiperplasia mukosa dan setelah 70 hari mulai menghasilkan telur. Kadang-kadang larva bermigrasi ke organ lain mengakibatkan *fascioliasis* ektopik.

Gambaran Klinis

Secara klinis, terdapat 2 fase *fascioliasis* yaitu fase akut dan kronik. Fase akut terjadi sewaktu larva bermigrasi ke parenkim hati. Gejalanya dapat berupa demam tinggi, eosinofilia dan hepatosplenomegali (*acute eosinophilic febrile syndrome*). Selain itu terdapat keluhan nyeri pada hipokondrium kanan, malaise, mual, muntah, nyeri otot, urtikaria. Pada keadaan berat terjadi ikterus, kaheksia, dan perdarahan akibat erosi kapsul hati dan saluran empedu.

Fase kronik terjadi sewaktu cacing ini berada di saluran empedu mengakibatkan kolangitis, fibrosis, perdarahan saluran empedu dan obstruksi saluran empedu dengan manifestasi ikterus, mual, pruritus, dan sakit perut. Tanda dan gejala obstruksi serta infeksi saluran empedu akibat cacing ini tidak berbeda dengan tanda dan gejala pada infeksi lain. sehingga penyakit ini sering terdiagnosa setelah dilakukan operasi atau ERCP.

Diagnosis

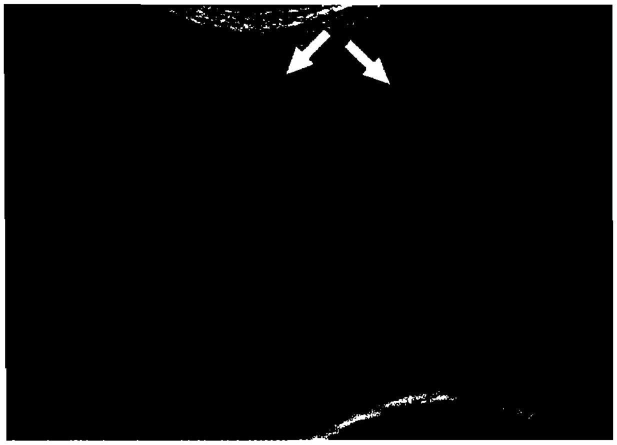
Pada pemeriksaan darah terdapat gangguan fungsi hati, pemanjangan laju endap darah, *leukositosis*, dan eosinofilia tetapi ini tidak spesifik untuk *fascioliasis*.

Diagnosis ditegakkan dengan menemukan telur. Telur cacing ini bisa ditemukan di tinja, atau cairan empedu yang diperoleh sewaktu melakukan ERCP. Untuk meningkatkan sekresi cairan empedu dapat dipergunakan kolesistokinin agar kemungkinan untuk mendapat telur lebih tinggi. Hasil negatif tidak menyingkirkan diagnosis *Fascioliasis*. Untuk mendapatkan hasil pemeriksaan telur yang lebih akurat dapat dipakai cara Kato-Katz. Pemeriksaan dengan membuat 3 slide akan mendapatkan hasil yang jauh lebih akurat daripada hanya dengan membuat 1 slide (98,5% : 73,6 %)

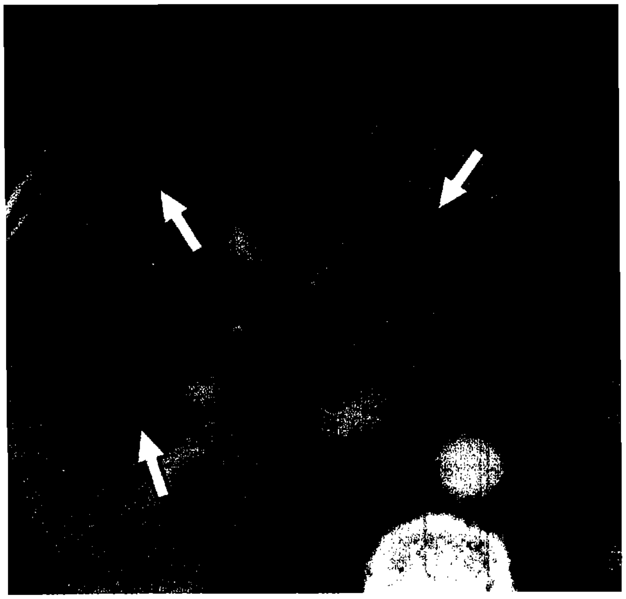
Pada keadaan tidak ditemukan telur perlu dilakukan pemeriksaan serologis dengan tes ELISA. Tes serologis sensitif untuk menegakkan diagnosis tetapi dapat mengalami reaksi silang dengan *Schisostoma*. Pada beberapa laboratorium dilakukan pemeriksaan antigen *Fasciola excretory secretory* (FES). Antigen FES dalam kadar yang tinggi didapatkan dalam serum selama fase akut, sedangkan pada fase kronis didapatkan pada tinja. Pemeriksaan ini dapat dipergunakan untuk memonitor hasil pengobatan serta membantu menegakkan diagnosa *fascioliasis* ektopik. Pemeriksaan dengan teknik ELISA dengan menggunakan *monospecific anti* -49,5kDa untuk mendeteksi antigen akan mendapatkan hasil yang lebih baik dengan sensitivitas 91,8% dan spesifitas 92,3%.

Pada pemeriksaan dengan ultrasonografi (USG) dan *computed tomography* (CT) hati akan tampak daerah hipoekoik yang berliku-liku atau multipel dengan ekogenitas yang bervariasi akibat terjadinya abses eosinofilik (Gambar 4 dan 5). Selain itu bisa juga tampak gambaran asites. CT hati lebih sensitif selama fase akut dimana cacing berada di parenkim hati dan mengakibatkan lesi-lesi multipel di hati. Pada fase kronik dimana cacing berada di saluran empedu, USG lebih sensitif daripada CT karena bisa melihat penebalan saluran empedu, penurunan kontraktilitas kandung empedu, nyeri pada saat transduser diletakkan (*Murphy sign*), dilatasi dan edema saluran empedu, serta pembesaran limfnod periportal. Walaupun ukuran cacing dewasa cukup besar (3 x 1,5 cm), tetapi hanya sedikit (<20%) yang dapat terlihat dengan USG.

Bila terdapat *fascioliasis* ektopik di paru, pada pemeriksaan radiologi paru dapat terlihat pneumotoraks atau efusi pleura. Bila cacing dewasa berada di distal duktus koledokus dan menyumbat ampula Vater maka pada pemeriksaan ERCP dapat terlihat defek berbentuk daun pada daerah yang ditempati cacing ini serta penebalan dinding duktus billiaris. Selain itu pada waktu dilakukan spingterotomi pada prosedur ERCP dapat terlihat cacing yang keluar dan memasuki duodenum dan bila cairannya diperiksa dapat juga terlihat telur cacing.



Gambar 4. Gambaran ultrasonografi dari seorang pasien *fascioliasis*. Terdapat nodul multipel hipoekoik.



Gambar 5. Gambaran CT *scan* hati pasien *fascioliasis*. Terdapat lesi/ nodul hipodens dan multipel.

Penatalaksanaan

Obat pilihan untuk *fascioloasis* adalah Triklabendazol dengan dosis 10 mg/kgBB dosis tunggal dimakan bersama makanan. Bila penyakitnya berat atau persisten dapat ditambahkan 10 mg/kgBB pada jam ke-12 dan 24. Kontraindikasi adalah riwayat hipersensitif terhadap triklabendazol atau benzimidazol lain. Efek samping yang sering adalah kolik billier akibat terdorongnya parasit atau parasit di sepanjang duktus koledokus. Keadaan ini terjadi 2 sampai 7 hari setelah pengobatan dan biasanya dapat diatasi dengan spasmolitik. Nyeri epigastrium dan berkeringat banyak dijumpai. Efek samping yang jarang adalah mual, muntah, mengantuk, batuk, demam, urtikaria, pruritus akibat lepasnya antigen sewaktu parasit mati. Walaupun pada hewan percobaan tidak terdapat bukti gangguan pada janin, tetapi perlu pertimbangan akan manfaat dan kerugiannya apabila hendak diberikan pada wanita hamil. Untuk ibu menyusui dapat diberikan, tetapi harus menunda menyusui selama 72 jam setelah memakan obat ini.

Bithionol juga dapat diberikan dengan dosis 30-50 mg/kg BB per hari dengan dosis terbagi tiga selama 10-15 hari.

Dehidroemetin dengan dosis 1 mg/kg/hari selama 10 hari intramuskular atau sub kutan.

Selain fasiolisid di atas juga dapat diberikan antibiotika bila terjadi kolangitis akut akibat infeksi sekunder oleh bakteri. Prednisolon juga dapat diberikan untuk mengurangi keluhan akibat toksemia.

Bila terdapat cacing dewasa yang hidup atau mati di kandung empedu dilakukan tindakan operasi sedangkan bila terdapat di duktus koledokus dilakukan pengeluaran cacing dengan ERCP.

Komplikasi

Perdarahan saluran empedu merupakan komplikasi yang sangat serius. Pada keadaan kronis bisa terjadi pembentukan batu pada saluran empedu. Echnique dan kawan kawan melaporkan terjadinya pankreatitis akibat infeksi kronis cacing ini.

Pencegahan

Di daerah endemik tumbuhan air harus dimasak sebelum dimakan sebab proses pencucian tidak merusak metaserkaria. Air untuk mencuci juga kadang-kadang mengandung metaserkaria, oleh sebab itu air minum juga harus dimasak. Pengobatan hewan terinfeksi dan pembasmian keong air sangat bermanfaat untuk mengurangi terjadinya infeksi pada manusia.

REFERENSI

Al-Mukhaizeem K , Al-Mukhaizeem F , Habib MA. Fasciola Hepatica Infestation Presenting as Biliary Obstruction 11 Years after Open Cholecystectomy and CBD Exploration. Kuwait Medical Journal 2004; 36 (4):293-5

Arafa MS, Abaza SM, El-Shewy KA, Mohareb EW, El-Moamly A.A. Detection of Fasciola-specific excretory/ secretory (E/S) protein fraction band (49.5 kDa) and its utilization in diagnosis of early fascioliasis using different diagnostic techniques. J Egypt Soc Parasitol. 1999;29(3):911-26.

Bafandeh Y, Daghestani D. Biliary tract obstruction due to Fasciola hepatica managed by ERCP. I J M S 2003 ; 28 (1): 43 -5

Bunnag D, Cross J H, Bunnag T. Liver fluke infections . In : Strickland GT (Ed). Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8th edition. Philadelphia: W B Saunders Company; 2000.p. 840 - 7.

Choi M H, Ryu JS, Lee M et al . Specific and common antigens of Clonorchis sinensis and Opisthorchis viverrini (Opisthorchidae, Trematoda) . The Corean Journal of Parasitology 2003 ; 41 (3) : 155-63.

Echenique-Elizondo M, Amondarain J, Lirón de Robles C. Fascioliasis: An Exceptional Cause of Acute Pancreatitis. JOP. J Pancreas (Online) 2005; 6(1):36-9.

El-Morshedy H, Shehab A.Y, Zaki3 A , Farag H.F . Intra-specimen and day-to-day variations of Fasciola egg counts in human stools. Eastern Mediterranean Health Journal 2002 ; 8 : 4-5.

Hans J K, Han D, Choi BI, Han MC. M R findings in human fasfioliasis. Tropical Medicine and International Health 1996 ; 1 (3) : 367 - 72.

Haswell-Elkins, Levri E. Food-borne Trematodes. In : Cook G, Zumla A (Eds). Manson's Tropical Diseases, 21st edition. London: ELST with Saunders; 2003 :1471 - 86.

Kabaalioglu A, Ceken K, Saba R, Artan R, Cevicol C, Yilmaz S. Pediatric fascioliasis : report of three cases. The Turkis Journal of Pediatrics 2003 ;45 (1) I.

Kim TY, Kang SY, Park SH et al. Cystatin Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Serodiagnosis of Human Clonorchiasis and Profile of Captured Antigenic Protein of Clonorchis sinensis .Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 2001 ;8 (6) :1076-80.

Mas-Coma M S, Esteban J G, Bargues M D. Epidemiology of human fascioliasis: a review and proposed new classification. Bull. WHO 1999; 77 (4).

Richter J, l Knipper M, Göbels K, Häussinger D. Fascioliasis . Current Treatment Options in Infectious Diseases 200;, 4:313 - 7

Southgate R, Bray R A. Medical Helminthology, Trematodes . In : Cook G, Zumla A (Eds). Manson's Tropical Diseases, 21st edition. London: ELST with Saunders; 2003.p.1649 - 716.

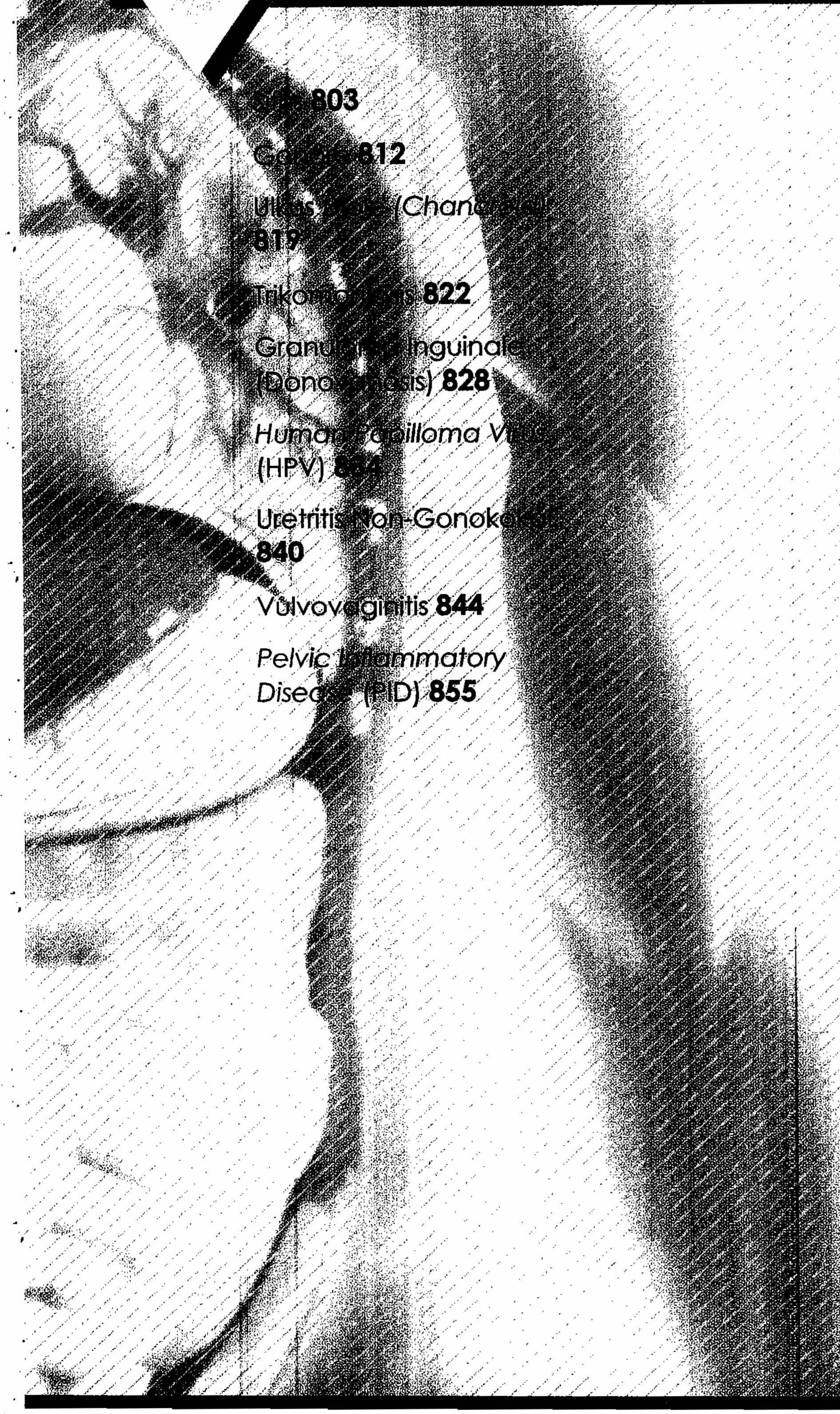
Sripa B, Kanla P, Sinawat P, Haswell-Elkins MR. Opisthorchiasis-associated biliary stones: Light and scanning electron microscopic study World J Gastroenterol 2004 November 15;10(22):3318-21

Waikagul J, Thairungroj M, Nontasut PA et al . Medical Helminthology. Departement of Helminthology, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University Bangkok, Thailand 2002.

Yoseppowitch O, Gotesman T, Assous M, Marva E, Zimlichman R, Dan M. Opisthorchiasis from Imported Raw Fish. CDC Emerging Infectious Diseases 2004 ; 10 (12).

BAB 11

PENYAKIT AKIBAT HUBUNGAN SEKSUAL



Sifilis **803**

Gonore **812**

Ulkus Mole (*Chancroid*) **819**

Trikomoniasis **822**

Granuloma Inguinale (Donovanosis) **828**

Human Papilloma Virus (HPV) **834**

Uretritis Non-Gonokokal **840**

Vulvovaginitis **844**

Pelvic Inflammatory Disease (PID) **855**

109

SIFILIS

Rudi Wisaksana

PENDAHULUAN

Sifilis adalah penyakit tertua yang dikenal umat manusia. Pertama dikenal saat epidemi di Eropa pada abad 15 walaupun bukti-bukti menunjukan epidemi telah terjadi lama sebelum itu. Sifilis pertama kali dikenal dari puisi yang ditulis pada tahun 1530 tentang seorang penderita penyakit ini.[1-3]

Sifilis adalah penyakit infeksi menular seksual dengan manifestasi lokal dan sistemik berbentuk bermacam-macam dan dapat menyerupai banyak penyakit sehingga sering disebut sebagai *"the great imitator"* atau *"the great impostor"*. Istilah *lues* berasal dari bahasa latin *"lues venereum"* yang berarti penyakit kelamin merupakan sinonim yang dikenal sejak permulaan abad ke 20. Sifilis dalam perjalanan penyakitnya kadang dapat dikenali karena pada sebagian besar infeksi berlangsung *silent,* dapat diselingi dengan periode laten tanpa gejala, dan dapat hilang sendiri walau tidak mendapat pengobatan.[1,2,4]

DEFINISI

Penyakit sifilis adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Treponema pallidum (T. pallidum)*, yang terutama ditularkan melalui hubungan seksual. Sifilis secara khas ditandai dengan periode aktif yang disela oleh periode infeksi laten. Tidak seperti penyakit infeksi lainnya, sifilis jarang didiagnosis berdasarkan penemuan kuman penyebab dari pemeriksaan langsung. Diagnosis sifilis terutama didasarkan pada reaksi serologis terhadap *treponema.*

EPIDEMIOLOGI

Di seluruh belahan dunia hingga saat ini sifilis tetap merupakan masalah kesehatan utama. Angka kejadian infeksi baru (insidensi) diperkirakan 12 juta per tahun di seluruh dunia, terutama di Afrika, Amerika Selatan, China, dan Asia Tenggara. Di Asia Tenggara diperkirakan terjadi 4 juta infeksi baru pertahun. Kejadiannya akhir-akhir ini meningkat di negara-negara Eropa terutama pada kelompok Lelaki Suka sama Lelaki (LSL). Penularan sifilis dari ibu hamil ke bayinya menyebabkan sifilis kongenital yang merupakan 50% penyebab bayi lahir mati. Tiap tahun diperkirakan terjadi 500 ribu dan 1,5 juta sifilis kongenital.[5,6]

Di Indonesia, prevalensi sifilis terutama diteliti secara berkala pada kelompok risiko tinggi. Penelitian di beberapa kota besar di Indonesia pada tahun 2011 menemukan prevalensi sifilis tertinggi pada kelompok waria yaitu sebesar 26,8%, diikuti kelompok wanita pekerja seks komersial sebesar 7,8% dan 4,3% pada kelompok LSL. Sifilis seperti juga infeksi menular seksual lainya akan meningkatkan risiko penularan infeksi *Human Immunodeficency Virus* (HIV).[3]

PATOGENESIS

Sifilis terutama menular melalui kontak seksual baik melalui vaginal, anal, atau oral. Metode penularan lainnya yang lebih jarang adalah berciuman, berbagi jarum suntik yang tidak aman, transfusi darah, *needle stick injury*, dan cangkok organ. Secara klasik sifilis menyebabkan penyakit yang terbagi dalam beberapa stadium: (1) Masa inkubasi tanpa gejala; (2) Sifilis primer yaitu timbulnya lesi primer pada tempat inokulasi pertama; (3) Sifilis sekunder yang terjadi akibat penyebaran kuman ke seluruh tubuh dengan berbagai manifestasi klinik; (4) Stadium subklinis atau laten yang dapat berlangsung hingga bertahun-tahun dan hanya dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologis; (5) Sifilis tersier, stadium akhir dari sifilis berupa penyakit progresif yang melibatkan susunan saraf pusat, pembuluh darah besar, dan atau pembentukan gumma yang dapat terjadi pada semua organ.[3,7]

Sifilis primer, sekunder, dan laten awal merupakan stadium yang sangat menular, dengan risiko penularan sebesar 60%. Kontak langsung dengan lesi kulit sifilis primer atau sekunder merupakan penularan terbanyak. Pada stadium laten awal, kemungkinan penularan menurun hingga sekitar 25%. Bayi baru lahir tertular sifilis akibat infeksi dalam rahim, tetapi bayi dapat juga tertular akibat kontak dengan lesi genital ibu pada saat persalinan. Risiko penularan dari wanita dengan sifilis primer atau sekunder yang tidak mendapat pengobatan adalah sekitar 70-100%. Risiko ini menurun hingga 40% bila ibu hamil berada pada stadium laten awal dan 10% pada stadium laten lanjut atau sifilis tersier. Empat puluh persen kehamilan pada wanita dengan sifilis menyebabkan kematian janin. Secara teoritis, sifilis dapat menular melalui air susu ibu (ASI) dari ibu dengan sifilis primer atau sekunder walaupun hal ini jarang ditemukan.[3,7]

Saat penularan *T. pallidum* dapat menembus membran mukosa utuh atau kulit dengan mikroabrasi. Dalam beberapa jam pertama akan memasuki jaringan limfatik dan aliran darah yang akan menimbulkan gejala infeksi sistemik dan fokus metastatik sebelum timbulnya lesi primer. *T.pallidum* membelah diri setiap 30 hingga 33 jam. Darah dari penderita dalam masa inkubasi dan sifilis stadium awal sangat menular. Lamanya masa inkubasi berbanding terbalik dengan jumlah inokulum treponema. Semakin banyak jumlah treponema yang terinokulasi, maka semakin pendek masa inkubasinya. Masa inkubasi rata-rata berlangsung 3 minggu sejak inokulasi pertama dan jarang berlangsung sampai lebih dari 6 minggu.[3,7]

Menandai stadium sifilis primer, muncul lesi primer pada tempat inokulasi yang disebut *canchre*. *Canchre* biasanya bertahan dalam waktu 4-6 minggu dan kemudian sembuh sendiri. Pemeriksaan histopatologis pada *Canchre* menemukan infiltrasi masif perivaskular terutama oleh sel limfosit CD4 dan CD8, sel plasma, serta makrofag. Ditemukan juga proliferasi endotel kapiler dan obliterasi pembuluh-pembuluh darah kecil. Gejala-gejala konstitusi dan mukokutan sifilis sekunder muncul antara 6-8 minggu setelah lesi primer menyembuh. Lima belas persen penderita mengalami sifilis sekunder pada saat lesi primer masih ada. Tetapi pada beberapa penderita pasca lesi primer, sifilis sekunder tidak ditemukan dan penderita langsung masuk dalam stadium sifilis laten. Gambaran histopatologis lesi sifilis sekunder meliputi hiperkeratosis epidermis, proliferasi kapiler disertai dengan pembengkakan endotel dan infiltrasi perivaskular oleh limfosit CD4 dan CD8, sel plasma, serta makrofag. *Treponema* dapat ditemukan pada jaringan termasuk cairan cerebrospinalis dan *humor aques* pada mata. Invasi treponema pada susunan saraf pusat (SSP) terjadi pada minggu pertama infeksi dan kelainan pada SSP ditemukan pada 40% penderita sifilis sekunder.[3,7]

Hepatitis dan glomerulonefritis dapat terjadi pada sifilis sekunder walaupun jarang. Gangguan fungsi hati ditemukan hingga 25% pada penderita sifilis primer. Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) generalisata terjadi pada 85% penderita sifilis sekunder. Lesi sifilis sekunder biasanya hilang sendiri dalam 2-6 minggu dan sifilis memasuki stadium laten yang hanya dapat dikenali dengan mengunakan tes serologis. Stadium laten dapat diselang-seling oleh beberapa episode kekambuhan mukokutan pada tahun-tahun pertama. Sekitar satu dari tiga penderita sifilis yang tidak diobati dan melewati masa laten akan memasuki stadium sifilis tersier. Pada stadium akhir ini manifestasi yang sering ditemukan adalah gumma, sifilis pada sistim kardiovaskular, dan neurosifilis lanjut. Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya sifilis tersier hingga saat ini belum banyak diketahui. Kematian akibat sifilis terutama terjadi sifilis tersier.[7]

GEJALA DAN TANDA

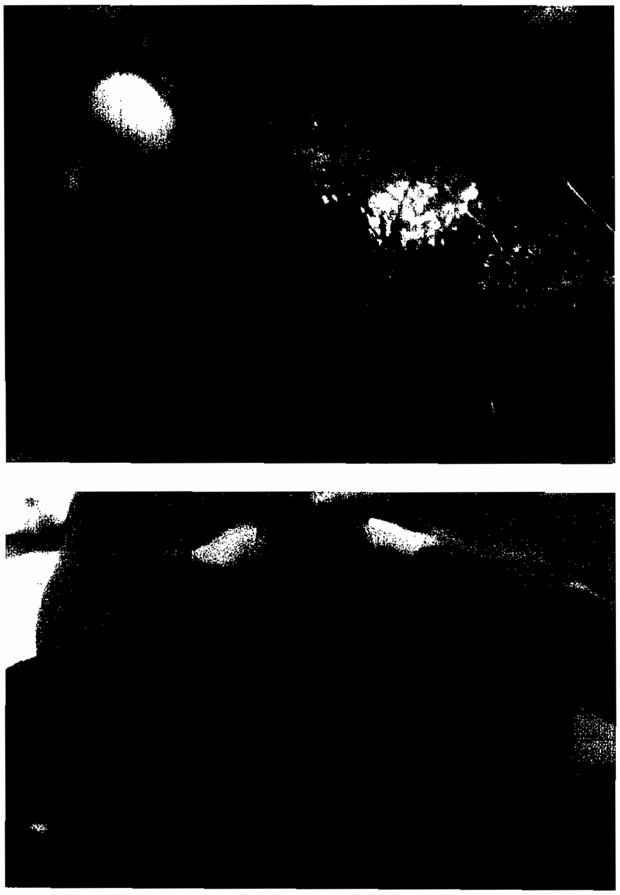
Setelah masa inkubasi antara 2-6 mnggu lesi primer muncul, sering disertai dengan limfadenopati regional. Pada sifilis sekunder, dapat ditemukan lesi mukokutan dan limfadenopati generalisata yang diikuti dengan periode laten infeksi subklinis yang berlangsung bertahun-tahun. Keterlibatan susunan saraf pusat (SSP) dapat terjadi pada saat awal dan dapat asimtomatik atau simtomatik. Pada kurang lebih 1/3 kasus yang tidak diobati, berlanjut menjadi stadium 3, yang ditandai dengan gejala destruktif mukokutan, muskuloskeletal atau lesi parenkimal, aortitis atau manifestasi SSP lanjut. Pada penderita HIV, gejala dan tanda-tanda di bawah ini menjadi tidak jelas.[3,8]

Sifilis Primer

Munculnya *chancre* menandai stadium sifilis primer. *Chancre* timbul pada tempat inokulasi pertama *T.pallidum*. Pada pria LSL, *chancre* dapat ditemukan pada penis, rektum atau mulut. Pada wanita *chancre* biasa ditemukan pada labia dan serviks. Hal ini menyebabkan sifilis primer pada wanita dan pria LSL lebih sulit ditemukan daripada pada pria heteroksesual (Gambar 1). *Chancre* biasanya berupa papula tunggal yang tidak nyeri, cepat terkikis dan berindurasi. Dasar *chancre* biasanya halus, pinggirnya lebih tinggi dari teraba kenyal. Tanpa infeksi sekunder, *chancre* tampak bersih tanpa eksudat.[8]

Variasi bentuk lesi tergantung dari status imunologis penderita terhadap treponema dan jumlah treponema yang berinokulasi. Inokulum berjumlah besar akan menyebabkan lesi ulseratif pada penderita yang nonimun, tetapi dapat menyebabkan lesi papula asimtomatik pada penderita yang telah berada pada stadium laten sifilis.

Inokulum kecil dapat hanya menimbulkan lesi berbentuk papula pada penderita yang nonimun. Oleh karena itu, sifilis tetap harus dipertimbangkan pada lesi genital yang tidak khas. Diagnosis banding lesi primer sifilis meliputi lesi yang disebabkan infeksi virus herper simpleks, *chancroid*, dan *donovaniasis*. Pembesaran kelenjar getah bening regional (inguinal) biasa terjadi dalam 1 minggu pertama timbulnya *chancre*. *Chancre* hilang sendiri dalam waktu 4-6 minggu (rentang 2-12 minggu) tetapi limfadenopati dapat bertahan hingga beberapa bulan.[3,8]



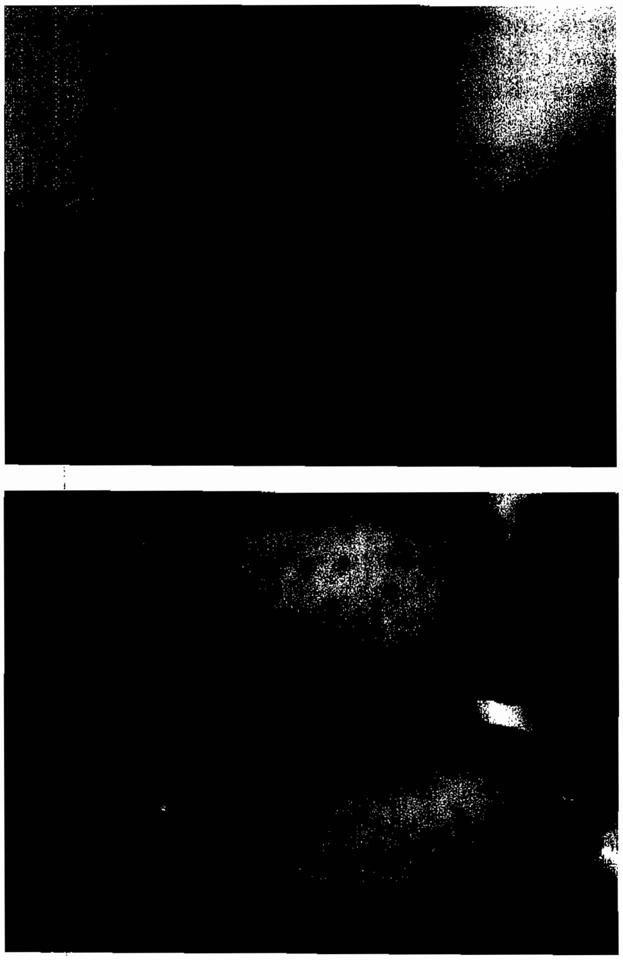
Gambar 1. Sifilis Primer (Chancre) pada penis dan bibir

Gambar milik Departement Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Sifilis Sekunder

Manifestasi sifilis sekunder adalah lesi mukokutan dan limfadenopati generalisata yang tidak terasa nyeri. Pada 15% kasus, kejadian sifilis sekunder *overlapping* dengan sifilis primer, terutama pada penderita HIV. Lesi mukokutaneus dapat berupa ruam yang berbentuk makula, papula, papulaskuamosa atau *pustular syphilides*. Beberapa bentuk dapat terjadi bersamaan. Ruam yang ringan kadang tidak disadari penderita dapat ditemukan hingga 25%. Makula muncul pertama kali pada tubuh dan extremitas proksimal, berwarna merah atau merah muda yang tidak terasa gatal. Makula ini kemudian berubah menjadi papula yang tersebar keseluruh tubuh termasuk telapak tangan dan kaki (Gambar 2). Lesi nekrotik yang dikenal sebagai *lues maligna* sering juga ditemukan pada penderita HIV. Penyebaran lesi sekunder pada folikel rambut menyebabkan kebotakan pada rambut, alis ataupun jengggot pada 5% kasus.[3,8]

Pada daerah lipatan kulit yang lembab dan hangat seperti daerah perianal, vulva dan skrotum, papula dapat membesar hingga berbentuk papula lebar yang lembab berwarna merah muda atau putih keabu-abuan yang disebut *condyloma lata*. *Condyloma lata* sangat menular dan terjadi pada 10% penderita sifilis sekunder. Erosi mukosa superfisial atau *mucous patches* terjadi pada 10-15% kasus dan terutama terjadi pada mukosa oral dan



Gambar 2. Sifilis Sekunder pada perineum dan telapak kaki

Gambar milik Departement Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

genital. *Mucous patches* berwarna abu-abu dan pinggir yang kemerahan dan tidak terasa nyeri.[3,8]

Gejala-gejala konstitusional dapat mendahului atau menyertai sifilis sekunder, di antaranya adalah nyeri menelan (15-30%), demam (5-8%), penurunan berat badan (2-20%), lemah badan (25%), anoreksia (2-10%), nyeri kepala (10%), dan meningismus (5%). Meningitis akut ditemukan pada 1-2% kasus, tetapi kelainan cairan susunan syaraf pusat dapat ditemukan hingga 40%. *T. pallidum* dapat ditemukan pada cairan SSP penderita sifilis primer dan sekunder hingga 30%. Gejala dan tanda yang lebih jarang ditemukan pada sifilis sekunder meliputi hepatitis, nefropati, keterlibatan gastro intestinal, artritis, dan periostitis. Gangguan mata yang dapat ditemukan adalah kelainan pupil dan neuritis optik selain iritis dan uveitis. Uveitis anteriors ditemukan pada 5-10% kasus dengan sifilis sekunder dan *T. pallidum* dapat ditemukan pada cairan *aqueos*. Hepatitis biasanya asimptomatik, glomerulonefritis terjadi akibat deposit kompleks imun dan menyebabkan proteiuria yang dapat berujung pada sindroma nefrotik. Seperti juga sifilis primer, manifestasi sifilis sekunder menghilang sendiri calam waktu 1-6 bulan.[3,8]

Neurosifilis

Neurosifilis mempunyai 3 bentuk simtomatik yaitu meningeal, meningovaskular dan sifilis parenkimal. Paraplegia (*Erb's paralysis*) dan tabes dorsalis termasuk kelompok yang terakhir. Sifilis meningeal biasanya terjadi kurang dari setahun setelah terinfeksi. Sifilis meningovaskular terjadi setelah 10 tahun, dan tabes dorsalis terjadi setelah 25 tahun. Dengan kemajuan pengobatan, gambaran neurosfilis tidak lagi khas.[9]

Sifilis meningeal mempunyai manifestasi sakit kepala, mual dan muntah, kaku kuduk, kelumpuhan syaraf kranial, kejang dan perubahan status mental. Sifilis meningeal dapat terjadi berbarengan dengan sifilis sekunder. Penderita sifilis dengan uveitis, iritis atau gangguan pendengaran sering juga mengalami sifilis meningeal. Sifilis meningovaskular adalah meningitis yang disertai dengan vaskulitis pada pembuluh darah otak kecil sampai besar. Gambaran klinis yang paling sering ditemukan adalah *stroke* yang melibatkan pembuluh darah otak pada dewasa muda. Berbeda dengan *stroke* akibat trombus atau emboli yang berlangsung mendadak, *stroke* akibat sifilis meningovaskular sering didahului oleh keluhan sakit kepala, vertigo, insomnia dan gangguan psikologis yang diikuti oleh gejala vaskular yang progresif.[8,9]

Kerusakan parenkim yang luas akibat neurosfilis lanjut akan menyebabkan gejala kelumpuhan umum dan termasuk di dalamnya adalah paresis mnemonik: perilaku, afektif, refleks hiperaktif, mata (*Argyll Robertson pupil's*, pupil kecil dan iregular), sensorium (delusi, ilusi, halusinasi), intelektual (penurunan memori dan kapasitas untuk orientasi, kalkulasi, *judgement* dan *insight*), dan kemampuan berbicara. *Tabes dorsalis* adalah manifestasi lanjut akibat demielinisasi kolumna posterior, *dorsal root* dan ganglia *dorsal root*. Gejalanya berupa gait lebar dan *foot drop*, paresthesia, gangguan miksi, impotensi, areflexia dan kehilangan sensasi posisi, nyeri dalam dan suhu. Degenerasi sendi (*Charcoat's joint*) dan ulkus pada tungkai dapat terjadi akibat kehilangan sensasi nyeri.[8,9]

Sifilis pada Sistim Kardiovaskular

Sifilis kardiovaskular yang terjadi 10-40 tahun setelah infeksi, diakibatkan oleh endarteritis obliterans pada *vasa vasorum* yang memberi aliran darah pada pembuluh darah besar. Keterlibatan kardiovaskular dapat berbentuk aortitis, *aortic regurgitation, saccular* aneurisma pada aorta ascendens, atau stenosis arteri koroner.[3,8]

Gumma

Gumma adalah lesi tunggal dengan ukuran bervariasi mulai dari mikroskopik hingga beberapa centimeter. *Gumma* dapat ditemukan pada semua organ tubuh, terutama pada kulit dan tulang. *Gumma* pada kulit berbentuk lesi indolen, nodul yang berindurasi atau ulserasi yang tidak nyeri. Pemeriksaan histologis memperlihatkan inflamasi granulomatosa dengan daerah sentral nekrosis akibat endateritis obliterans.[8]

Sifilis Kongenital

Sifilis kongenital yang terjadi akibat transmisi *T. pallidum* pada saat kehamilan dapat mempunyai beberapa manifestasi yaitu: (1) manifestasi dini pada 2 tahun pertama yang menular dan menyerupai sifilis sekunder pada orang dewasa; (2) manifestasi lanjut setelah 2 tahun yang tidak menular; (3) stigmata residual yang berbentuk klasik seperti *Hutchinson's teeth, mulberry mollars, saddle nose*, dan *saber shin*.[8]

ETIOLOGI

T. pallidum merupakan anggota genus *Spirochaetas* memiliki 4 spesies yang patogen terhadap manusia dan hewan. Spesies Leptospira menyebabkan leptospirosis. Spesies Borella menyebabkan *relapsing fever* dan *Lyme disease*. Spesies *Brachyspira* yang menyebabkan infeksi usus, serta species *Treponema* yang secara umum menyebabkan segolongan penyakit yang disebut treponematoses. Spesies *treponema* terdiri lagi dari beberapa sub-spesies yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia, diantaranya: (1) *Treponema pallidum subsp.* pallidum yang menyebabkan sifilis; (2) *Treponema pallidum subsp. pertenue* yang menyebabkan yaws; (3) *Treponema* *pallidum subsp. endemicum* yang menyebabkan *endemic syphilis (bejel)* dan (4) *Treponema pallidum subsp. carateum* yang menyebabkan penyakit pinta. Dari ke empat subspecies treponema di atas, hanya sifilis yang merupakan penyakit kelamin.[3,8]

T. palidum subspecies. pallidum berbentuk spiral tipis, mempunyai sel yang dibungkus membran *trilaminar cytoplasmi*, yang terdiri dari lapisan peptidoglikan serta *lipid-rich outer membrane* yang hanya memiliki sedikit protein sehingga berguna untuk menghindari deteksi sistem imun. Untuk mobilisasi, organisme ini memiliki endoflagella.[3,8]

T. paliidum tidak dapat dikultur secara *invitro*. Memiliki beberapa gen yang bertanggung jawab pada transpor asam amino, karbohidrat dan elektrolit. Organisme ini memiliki *single cirular genome* yang stabil tanpa elemen yang mudah berpindah-pindah seperti bakteri lain. Hal ini menyebabkan organisme ini sulit bermutasi dan mungkin dapat menjelaskan rendahnya kejadian resistensi antibiotika pada sifilis.[3,8]

DIAGNOSIS

Diagnosis sifilis ditegakkan pada penderita dengan gejala dan tanda yang sesuai dengan gejala dan tanda sifilis seperti disebutkan di atas, yang disertai dengan faktor risiko kontak seksual dengan penderita sifilis, termasuk kelompok risiko tinggi (LSL, PSK, waria) yang termasuk juga di antaranya gelandangan dan pengguna narkoba suntik (penasun); penderita dengan partner seksual multipel; penderita dengan infeksi HIV, dan penyakit menular seksual lainnya. Yang juga termasuk kelompok risiko tinggi adalah semua pasangan seksual dari kelompok di atas.[1-3]

Pemeriksaan Sediaan Langsung

Pada sifilis primer, sekunder, dan tersier; pemeriksaan langsung apusan dari lesi mukokutan dengan menggunakan mikroskop lapangan gelap atau pewarnaan immunoflerensi adalah pemeriksaan yang tercepat untuk dapat menegakkan diagnosis. Pemeriksaan pada *chancre, condylama lata* dan *mucous patches* memberikan angka positif yang tinggi karena lesi-lesi ini mengandung banyak treponema. Walaupun demikian pemeriksaan langsung dari kulit kering ataupun aspirasi kelenjar getah bening juga dapat memberikan hasil positif.[8,10]

Tidak dianjurkan membersihkan lesi dengan menggunakan larutan antiseptik, sabun atau larutan baktersidal sebelum pengambilan bahan pemeriksaan, karena Treponema yang mati sulit diidentifikasi; kecuali bila menggunakan pewarnaan immunofloresensi.[8,10]

Pemeriksaan Serologis

Ada 2 macam pemeriksaan serologis pada sifilis: (1) pemeriksaan terhadap antibodi *reaginic* nonspesifik non-treponemal dan (2) antibodi spesifik anti-treponemal. Pemeriksaan pertama lebih murah, cepat dan mudah bila digunakan sebagai alat skrining pada jumlah sampel yang besar, misalnya pada donor darah. Selain itu, tes non-treponemal dapat digunakan untuk memantau aktivitas pengobatan. Tes spesifik dapat memastikan adanya infeksi sifilis saat ini atau pada masa lalu. Kedua tes ini biasanya digunakan bersama-sama. Tes serologis sifilis jarang memberikan hasil negatif palsu kecuali pada orang tua.[3,8,11]

Tes non-treponemal, seperti VDRL (*venereal diseases research laboratory*), memeriksa antibodi terhadap komplek *cardiolipin-lecithin-cholesterol* yang dihasilkan oleh interaksi antara *T. pallidum* dengan jaringan *host*. Tes ini mepunyai positif semu yang tinggi sehingga hasil positif harus dilanjutkan dengan tes treponema. VDRL merupakan tes standar untuk pemeriksaan cairan serebrospinalis. Selain VDRL, yang termasuk dalam tes non-treponemal adalah: *rapid plasma reagin* (RPR), *automated reagin test* (ART) dan *toluidine red unheated syphilis test* (TRUST). Tes non-treponemal diangap positif bila titernya lebih dari 1:4, mencapai nilai titer tertinggi pada sifilis sekunder dan laten awal, kemudian menurun sesudahnya. Seiring perjalanan waktu, 25% penderita sifilis yang tidak mendapat pengobatan, tes non-treponemal-nya menjadi negatif. Perbandingan respons positif tes non-treponemal dan treponemal dapat dilihat pada tabel 1.

Fenomena *Prozone*, yaitu reaksi serologis yang negatif walaupun kadar antibodi tinggi, dapat terjadi pada 2% kasus terutama pada sifilis sekunder dan wanita hamil. Pengenceran bertahap pada bahan pemeriksaan yang sama dapat menujukkan peningkatan titer 4 kali.[8]

Tes spesifik treponemal seperti FTA-abs (*Flouresence treponemal antibody -absorbed*) dan TPHA (*Treponema pallidum hemaglutination test*) mendeteksi antibodi terhadap antigen spesifik *T. pallidum*. Tes ini memerlukan standarisasi dalam pengerjaannya, sehingga lebih sulit dan interpretasinya dapat bersifat subyektif. Test ini harganya mahal sehingga tidak dapat digunakan sebagai alat skrining masal dan memiliki nilai positif semu yang

Tabel [illegible]

Stadium	**VDRL (%)**	**FTA-abs (%)**	**TPHA (%)**
Sifilis primer	70	85	50-60
Sifilis sekunder	99	100	100
Sifilis laten atau lanjut	70	98	98

*FTA-abs: *Flourescent treponemal antibody absorption*; TPPA: *Treponema pallidum-particle agglutination*; VDRL: *Venereal disease research laboratory*.

rendah, sehingga tes ini berguna untuk tes konfirmasi pada penderita dengan tes non-treponemal yang positif. Tes spesifik positif akan berlangsung seumur hidup, tetapi 10% dapat menjadi negatif setelah mendapat terapi dini [3,8]

Tes lain untuk mendiagnosa sifilis adalah tes PCR yang menggunakan antigen sifilis dan isolasi bakteri. PCR spesifik tetapi tidak dapat membedakan Treponema mati dan yang hidup, sedangkan isolasi *T. pallidum* hanya dapat dilakukan pada hewan percobaan karena *T. pallidum* tidak dapat tumbuh pada media buatan. Keterlibatan SSP dapat didiagnosis dengan pleositosis (>5 sel darah putih/uL), peningkatan protein (>45mg/dl) dan VDRL positif. Semua penderita sifilis dengan gejala neurologi harus menjalani pemeriksaan cairan SSP tanpa melihat stadium sifilisnya. Karena penderita sifilis mempunyai risiko tinggi untuk terkena HIV maka semua penderita sifilis harus dites HIV dan juga sebaliknya. Penderita HIV dan sifilis harus dievalusi untuk kemungkinan adanya neurosifilis.[3,8]

KLASIFIKASI

Klasifikasi Sifilis berdasarkan manifestasi klinisnya seperti yang telah disebutkan di atas, dapat dirangkum pada tabel 2.

PENATALAKSANAAN

T. pallidum dapat dihambat oleh *pencillin* G dengan dosis 0,01 ug/ml. Karena treponema lambat membelah diri dan Penisilin bekerja saat Treponema membelah diri, maka Penisilin perlu diberikan selama beberapa hari (Tabel 3). Sifilis dini (kurang dari 1 tahun) diobati dengan injeksi Penisilin G 2,4 juta unit dosis tunggal, yang memberikan kadar serum yang efektif selama 2 minggu dan menyembuhkan 95% penderita sifilis dini. Pada penderita yang alergi terhadap penisilin, doxycycline 2 x 100 mg yang diberikan selama 2 minggu dapat menggantikan Penisilin. Pemberian obat yang lama dapat memengaruhi kepatuhan pengobatan. Seftriakson 500 mg hingga 1 g sehari dapat diberikan secara intramuskular selama 10 hari. Kuinolon tidak mempunyai efek pengobatan sifilis.[3,8,11,12]

Sifilis yang telah berlangsung lebih dari 1 tahun diobati dengan injeksi 2.4 juta unit Benzathin Penisilin G selama 3 minggu. Pengobatan ini merupakan pilihan pada penderita sifilis laten atau sifilis dengan durasi yang tidak diketahui. Karena Bemzathin penisilin G tidak dapat menembus sawar darah otak, maka pemeriksaan cairan SSP perlu dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan neurosifilis terutama penderita dengan HIV positif. Pemeriksaan pungsi lumbal juga dapat dikerjakan setelah pengobatan 2 minggu untuk menjamin tidak ada kemungkinan neurosifilis. Dosis Penisilin yang lebih tinggi diperlukan untuk penderita neurosifilis. Penderita dengan kelumpuhan umum membaik dengan pengobatan Penisilin, walaupun perburukan terjadi kemudian pada sepertiga kasus. Karbamazepin dengan dosis 400-800 mg dilaporkan dapat mengurangi nyeri pada *tabes dorsalis*. Penelitian-penelitian menemukan dosis total Penisilin G hingga 6 atau 9 juta unit memberikan respons yang baik pada 90% penderita neurosifilis. Terdapat beberapa laporan kegagalan terapi pada penderita HIV positif dan terdapat panduan yang menganjurkan peningkatan dosis hingga 20 juta unit perhari selama 20 hari pada penderita HIV dengan neurosifilis. Walaupun tidak terdapat bukti-bukti bahwa antibiotika bermanfaat pada sifilis kardiovaskular, pengobatan diberikan untuk mnecegah progresivitas penyakit dan karena 15% penderita sifilis kardiovaskular juga memiliki neurosifilis.[3,12,13]

Ibu hamil dengan tes serologis sifilis positif harus mendapat Penisilin dangan dosis serupa dengan wanita tidak hamil. Penderita alergi terhadap penisilin direkomendasikan untuk dilakukan desensitisasi penisilin, karena pengobatan alternatif dengan tetrasiklin memiliki risiko toksisitas dan eritromisin memberikan efikasi yang rendah. Pada ibu hamil dengan VDRL positif dan TPHA atau FTA-abs negatif, pengobatan dapat ditunda dan tes harus

[illegible]

Stadium	**Manifestasi Klinis**	**Masa Inkubasi**
Sifilis primer	*Chancre*, limfadenopati regional	3 minggu (3-90 hari)
Sifilis sekunder	Ruam, demam, limfadenopati, *mucous patches*, kondiloma lata, alopesia, meningitis	2-12 minggu (2 minggu- 6 bulan)
Sifilis laten	Asimtomatik	Dini: < 1 tahun Lanjut: ≥ 1 tahun
Sifilis tersier	Sifilis kardiovaskular	10-30 tahun
	Neurosifilis	< 2 tahun-20 tahun
	Gumma	1-46 tahun (paling banyak 15 tahun)
Sifilis kongenital	Dini	< 2 tahun setelah lahir
	Lanjut	≥ 2 tahun setelah lahir

Tabel 3. Pengobatan Sifilis

Stadium Sifilis	Tanpa Alergi Penisilin	Alergi Penisilin
Sifilis awal (primer, sekunder, laten awal)	Benzathin penisilin G 2.4 juta unit IM dosis tunggal Atau Procaine penisilin, 2.4 juta unit IM setiap hari, plus Probenesid 500 mg PO 4 x sehari selama 14 hari atau Seftriakson, 250 mg IM per hari atau IV selama 5 hari atau 1 g IM per hari selama 14 atau Azithromisin 2.0 g PO dilanjutkan 1 g PO perhari selama 8 hari	Doksisiklin 100 mg PO 2 x sehari selama 15 hari, atau tetrasiklin hidroklorida, 500 mg PO 4 x sehari selama 15 hari; atau Azitromisin 2.0 g dosis tunggal atau desensitasi penisilin bagi wanita hamil
Laten lanjut atau durasi tidak diketahui atau sifilis tersier atau sifilis pada HIV atau neurosifilis	Benzathine penisilin G 2.4 juta unit IM tiap minggu sampai 3 kali, Aqueous crystalline penisilin G, 3.0-4.0 juta unit IV setiap 4 jam selama 10-14 hari, atau seftriakson, 1 g IM atau IV selama 14 hari, atau procaine penisilin G, 2.4 juta unit IM, plus Probenesid, 0.5 g PO tiap hari selama 10 hari atau Amoksilin 3 g PO 2 x sehari dengan 500 mg Probenesid PO 2 x sehari selama 10-14 hari	Doksisiklin 100 mg PO 2 x sehari selama 28 hari
Sifilis pada kehamilan	Obati sesuai stadium	Desensitasi dan obati dengan penisilin
Sifilis kongenital	Aqueous crystalline penisilin G, 100-150,000 unit/kg IV sehari dalam 2-3 dosis terbagi selama minimum 10 hari, atau Procaine penisilin G, 50,000 U/kg IM sehari selama minimum 10 hari	
Sifilis pada anak-anak	Benzathine penisilin G 50,000 unit/kg/hari IM dosis tunggal hingga 2.4 juta unit	

diulang setelah 4 minggu. Bila tes ulangan memperlihatkan pengikat titer VDRL hingga 4 kali dengan gejala klinis yang jelas, maka pengobatan harus diberikan.[12-14]

Sifilis kongenital harus segera diobati. Pemeriksaan cairan SSP diperlukan sebelum pengobatan dimulai. Bila tak ada kelainan cairan serebrospinalis, injeksi Benzathine Penisilin G 50.000 unit/kg diberikan dalam dosis tunggal, sedangkan bila terdapat kelainan cairan SSP maka penisilin G diberikan dengan dosis 50.000 unit/kg selama minimum 10 hari.[12.14]

Sebanyak 60% penderita sifilis dini dan sebagian sifilis stadium lanjut mengalami reaksi *Jarish-Herxheimer*, yaitu demam setelah pengobatan sifilis. Reaksi ini dapat terjadi dalam beberapa jam dan menghilang setelah 12 hingga 24 jam pengobatan. Kadang-kadang reaksi *Jarisch-Herxheimer* sulit dibedakan karena reaksi alergi akibat pengobatan sifilis. Demam yang tidak terlalu tinggi biasanya disertai mialgia, sakit kepala, dan lemah badan. Lesi kulit sifilis sekunder dapat mengalami eksaserbasi. Reaksi terjadi akibat reaksi tubuh terhadap lipoprotein yang dilepaskan oleh Treponema yang mati. Pada sebagian besar kasus reaksi ini dapat membaik dengan pemberian salisilat. Pemberian steroid tidak terbukti bermanfaat.[8]

Sebagai indikator keberhasilan terapi, VDRL diharapkan berubah menjadi negatif setelah 1 tahun pada sifilis primer, 2 tahun setelah sifilis sekunder yang diobati dan 5 tahun pada penderita sifiilis laten atau sifilis tersier. Waktu yang diperlukan untuk tes menjadi negatif tergantung pada beratnya stadium dan efektivitas pengobatan. Karena banyak laporan kegagalan pengobatan sífilis dengan menggunakan benzathine Penisilin pada penderita HIV yang dapat mencapai 3%, maka dianjurkan pengobatan sífilis pada penderita HIV diberikan dalam waktu yang lebih lama seperti halnya pengobatan sífilis laten atau neurosifilis.[12-16]

Semua penderita sifilis awal harus diperiksa VDRL ulangan dan pemeriksaan fisik pada bulan ke-6 dan ke-12 setelah pengobatan. Pada penderita dengan HIV pemeriksaan diulang pada bulan 1, 2, 3, 6, 9 dan 12. Penderita sifilis laten diperiksa ulang setelah 24 bulan pengobatan. Pada 85% penderita sifilis dini (primer, sekunder atau laten dini) VDRL kuantitaif menurun 2 kali atau lebih pada bulan ke-6 dan ke-12 bulan. Titer VDRL yang tetap tinggi setelah pengobatan berhubungan dengan tingginya titer pada awal pengobatan, periode infeksi yang lama, dan stadium lanjut. Peningkatan titer VDRL 4 kali setelah pengobatan dapat dijadikan pertimbangan untuk melakukan pengobatan ulangan. Penderita sifilis dini yang diobati dapat mengalami infeksi ulang, dan menimbulkan gambaran klinis dan serologis yang serupa dengan kegagalan pengobatan.[12-14]

Penderita neurosiflis perlu diulang tes serologisnya paling tidak selama 3 tahun dengan pemeriksaan cairan SSP ulangan setiap 6 bulan. Jumlah sel akan menjadi normal dalam waktu 2-3 tahun. Kadar protein cairan SSP akan menurun perlahan, seperti juga VDRL cairan SSP yang menjadi negatif setelah bertahun-tahun. Peningkatan jumlah sel, kadar protein dan titer VDRL merupakan petunjuk perlunya pengobatan ulang.[9,12-14]

KOMPLIKASI

Selain berbagai manifestasi yang muncul akibat kerusakan pada seluruh organ tubuh, terutama pada sífilis tersier, Sifilis juga menyebabkan peningkatan kemungkinan penularan HIV hingga 2-5 kali. Lesi sífilis mudah berdarah sehingga memudahkan penularan virus HIV saat melakukan hubungan seksual.[15-17]

Penularan sífilis dari ibu ke bayi pada saat kehamilan juga akan meningkatan risiko keguguran dan kematian bayi beberapa hari setelah melahirkan.[3]

PENCEGAHAN

Segala jenis aktivitas seksual merupakan faktor risiko penularan sifilis. Walaupun kontak langsung dengan lesi aktif merupakan faktor risiko utama, tidak selalu lesi dapat terlihat sehingga semua penderita sifilis dianggap mempunyai potensi menularkan sifilis dan harus menggunakan hubungan seksual yang aman. Penderita asimptomatik yang memerlukan kontrasepsi harus diberikan pengertian mengenai efikasi *barrier* untuk mencegah transmisi infeksi menular seksual dan juga HIV. Pasien ini juga harus diberikan konseling tentang pengurangan perilaku berisiko. Konseling ini juga memberi pengetahuan tentang perlunya abstinensia seksual, pengurangan jumlah partner seksual, dan hubungan seksual yang aman.[15-17]

Pada penderita sifilis stadium primer, sekunder atau laten awal; abstinensia seksual pada penderita dan partner seksualnya dianjurkan hingga terapi pada keduanya selesai dan respons serologis yang memuaskan dicapai setalah pengobatan. Sifilis dapat menular dari ibu hamil ke anaknya sehingga tes rutin skrining sifilis merupakan hal penting yang harus dilakukan pada setiap kehamilan.[18]

Partner notification yang bertujuan menemukan kontak seksual penderita sifilis dan memberikan pengobatan dini harus dilakukan oleh petugas terlatih. Pengobatan dini pada semua kontak seksual sifilis dini dengan 2,4 juta unit Benzathine Penisilin dapat dilakukan walaupun kontak seksual tidak mempunyai kelainan serologis pada saat pemeriksaan karena sifilis dapat terjadi pada 30% kontak seksual yang tes serologisnya negatif. Pengobatan kontak dianjurkan dilakukan pada semua kasus yang kontak seksual dengan penderita sifilis dini dalam 90 hari terakhir.[18]

PROGNOSIS

Pengobatan pada sifilis primer dan sekunder memberikan hasil yang sangat baik. Kegagalan terapi hanya masih ditemukan pada penderita HIV. Penderita *tabes dorsalis* tidak akan membaik tetapi progresivitas penyakit akan berkurang dengan pengobatan sifilis. Sifilis kardiovaskular juga memberikan respons yang baik dengan pengobatan sifilis walaupun infark iskemik masih dapat ditemukan.[3,19]

REFERENSI

1. French P. Syphilis. BMJ 2007; 334:143-7.
2. Goh BT. Syphilis in adults. Sex Transm Infect 2005; 81:448-52.
3. Richens J, Mabey DCW. Sexually Transmitted Infections. In: Cook GC, Zumla AI (Eds). Manson's Tropical Disease 22nd ed. 2008. Saunders. Philadelphia: 403-34.
4. Lee V, Kinghorn G. Syphilis: an update. Clin Med 2008; 8:330-3.
5. Peterman TA, Collins DE, Aral SO. Responding to the epidemics of syphilis among men who have sex with men: introduction to the special issue. Sex Transm Dis 2005; 32:S1-3.
6. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. Sex Transm Dis 2005; 32:S4-10.
7. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev 2006;19:29-49.
8. Hook EW. Syphilis In: Goldman L, Schafer AI (Eds). Goldman's Cecil Medicine 24th ed. 2012. Philadelphia: Elsevier Saunders. e327-1-7.
9. Ghanem KG. Review: Neurosyphilis: A historical perspective and review. CNS Neurosci Ther 2010; 16:e157-68.
10. ZSokolovskiy E, Frigo N, Rotanov S, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis of syphilis in East European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:623-32.
11. Centre for Communicable Disease and Infection Control. Canadian guidelines of sexually transmitted infections. 2008.
12. Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: facts and controversies. Clin Dermatol 2010; 28:533-8.
13. Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. Clin Infect Dis 2007; 44 Suppl 3:S130-46.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2010. MMWR 2010; 59(No. RR-22).
15. Blank LJ, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Ghanem KG. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. Sex Transm Infect 2011; 87:9-16.
16. Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-

infected patient: facts and controversies. Clin Dermatol 2010; 28:539-45.

17. Ghanem KG. Evaluation and Management of Syphilis in the HIV-Infected Patient. Curr Infect Dis Rep 2010; 12:140-6.
18. Tucker JD, Bu J, Brown LB, Yin YP, Chen XS, Cohen MS. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010; 10:381-6.
19. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. Clin Infect Dis 2007; 44:1222-28.
20. Lukehart SA. Syphilis. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. 2012. Mc Graw-Hill. New York.1380-8.

110

GONORE

Gatoet Ismanoe

PENDAHULUAN

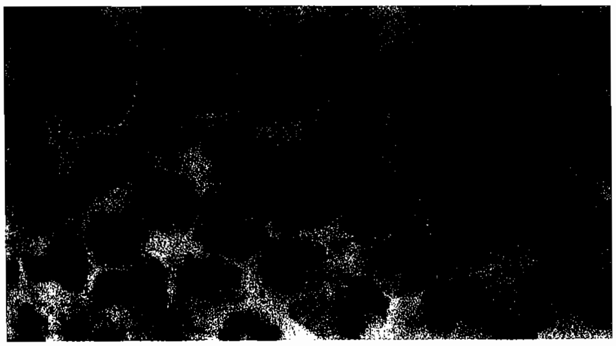
Infeksi Gonokokal, disebut juga *"The Clap"* dan *"The Drip"*, disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae*, merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat, dan merupakan infeksi menular seksual yang paling sering terjadi di negara tropik,[1] serta terbanyak kedua yang terlaporkan di Amerika Serikat setelah infeksi Klamidia.[2] Infeksi gonokokal paling banyak ditularkan melalui kontak seksual. Pada bayi juga dapat ditularkan dari jalan lahir ibu saat melahirkan, menyebabkan *ophthalmia neonatorum* dan *systemic neonatal infection*. Masa inkubasi rata-rata adalah 2-8 hari. Pada wanita, serviks adalah tempat infeksi tersering, menyebabkan endoservisitis dan uretritis, jika tidak tertangani dapat mengakibatkan penyulit lokal berupa penyakit inflamasi pelvis (*pelvic inflammatory disease*, PID). Pada pria, infeksi gonokokal dapat menyebabkan uretritis anterior. Infeksi gonokokal juga dapat terjadi pada faring, anorektal, konjungtiva, atau menyeluruh/diseminata.

DEFINISI

Infeksi gonokokal adalah infeksi menular seksual (IMS) pada epitel dan umumnya bermanifestasi sebagai servisitis, uretritis, proktitis, dan konjungtivitis. Jika tidak diobati, infeksi pada daerah ini dapat mengakibatkan komplikasi lokal seperti endometritis, salpingitis, abses tubo-ovarian, bartholinitis, peritonitis, dan perihepatitis pada pasien wanita; periuretritis dan epididimitis pada pasien laki-laki; dan oftalmia neonatorum pada bayi baru lahir. Infeksi gonokokal diseminata yang meliputi manifestasi lesi kulit, tenosinovitis, artritis, dan (jarang) endokarditis atau meningitis jarang terjadi.(3)

ETIOLOGI

Neisseria gonorrhoeae (N.gonorhoeae) adalah bakteri Gram negatif, nonmotile, tidak membentuk spora, yang tumbuh tunggal dan berpasangan (sebagai monokokus dan diplokokus). Merupakan patogen yang eksklusif pada manusia, secara umum memiliki tiga salinan genom per unit kokus; dimana poliploidi ini memungkinkan tingkat variasi antigenik yang tinggi dan kelangsungan hidup di dalam inangnya. Gonokokus, seperti semua spesies Neisseria lainnya, merupakan oksidase positif. Mereka dibedakan dari *Neisseriae* lain dengan kemampuan mereka untuk tumbuh pada media selektif dan untuk memanfaatkan glukosa tapi tidak maltosa, sukrosa, atau laktosa.[1, 3]



Gambar 1.

EPIDEMIOLOGI

Insiden infeksi gonokokal masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia, menyebabkan morbiditas di negara berkembang, dan mungkin berperan dalam meningkatkan penularan HIV. Dilaporkan terdapat hingga 301.174 kasus baru pada tahun 2009 di Amerika Serikat.[2]

Di Amerika Serikat, insiden tertinggi terutama pada wanita usia 15 – 19 tahun dan 20 – 24 tahun pada pria. Berdasarkan etnis, terbanyak pada etnis Afrika-Amerika dan terendah pada etnis Asia atau keturunan Pulau Pasifik.[3]

Insiden infeksi gonokokal lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju. Namun, insiden pasti dari IMS sulit untuk dipastikan di negara-negara berkembang karena masalah pengawasan dan kriteria diagnostik yang bervariasi. Studi di Afrika telah menunjukkan bahwa IMS nonulseratif seperti gonore (sebagai tambahan IMS ulseratif) merupakan faktor risiko independen untuk penularan HIV.[3]

Penularan terjadi lebih efisien dari laki-laki ke perempuan daripada sebaliknya. Tingkat penularan pada wanita dari sekali berhubungan seksual tanpa pelindung dengan partner terinfeksi adalah ±40-60%. Infeksi gonokokal orofaringeal terjadi pada ±20% wanita yang mempraktekkan *fellatio* dengan partner terinfeksi.[3]

PATOGENESIS

Virulensi dari *N. gonorrhoeae* ditentukan dari keberadaan pili yang memediasi penempelan, serta kemampuan untuk bertahan dari kekuatan aliran hidrodinamik pada uretra, dimana hal ini juga menghambat pengambilan oleh fagosit. Invasi dan multiplikasi terjadi pada sel kolumnar non-silia penghasil mucus pada epitel tuba Fallopi.[1] Strain dengan pili lebih banyak menempel pada permukaan sel mukosa manusia, dan lebih virulen dibandingkan dengan strain yang tidak ber-pili. Penempelan ini merupakan awal dari endositosis dan transpor melewati sel mukosa kedalam ruang interselular dekat membran basal atau langsung ke jaringan subepitelial.[3] Tidak terdapat toksin khusus yang dihasilkan oleh *N. gonorrhoeae* namun komponen *lipooligosaccharide* dan *peptidoglycan* berperan dalam menghambat fungsi silia dan menyebabkan inflamasi.[1]

Komponen *peptidoglycan* selain antigen pili, termasuk juga, *Porin*, *Opacity-associated protein* serta protein lain. *Porin* (sebelumnya dikenal sebagai protein I) protein terbanyak pada permukaan *N. gonorrhoeae*, menginisiasi proses endositosis dan invasi. *Opacity-associated protein (Opa,* sebelumnya dikenal sebagai protein II) berperan penting pada penempelan ke sel epitel, dan sel PMN yang akan menekan proliferasi sel T limfosit CD4+. Protein lainnya termasuk *H.8*, suatu lipoprotein yang terdapat pada semua strain *N. gonorrhoeae*, berguna sebagai target untuk diagnostik yang berdasar antibodi. Bakteri ini juga memproduksi suatu IgA_1 protease, yang melindungi bakteri dari respon imun IgA mukosa individu.[3] Antibodi terhadap *Rmp* (sebelumnya dikenal sebagai protein III, PIII) mencegah ikatan terhadap komplemen sehingga dapat memblokade efek bakterisidal terhadap Porin dan *lipooligosaccharide*.[1,3]

Antigen pili memegang peranan penting pada kompetensi dan transformasi genetik, yang memungkinkan transfer material genetik antar bakteri *in vivo*.[3]Antigen pili, bersama *Porin* dan *lipooligosaccharide* bertanggungjawab terhadap variasi antigenik, yang menyebabkan infeksi berulang dalam periode waktu yang singkat.[1]

Gonococcal Lipooligosaccharide (LOS), berperan dalam aktifitas endotoksik dan berkontribusi pada efek sitotoksik lokal pada tuba Fallopi. LOS juga memodulasi respon sistem imun, dimana modulasi ke arah respons Th2 akan mengurangi kemampuan bersihan infeksi gonokokal.)

Selain itu faktor individu inang juga berperan penting dalam memediasi masuknya bakteri ke dalam sel. Pelepasan *diacylglycerol* dan *ceramide* dibutuhkan untuk masuk ke dalam sel epitel. Akumulasi ceramide dalam sel akan menginduksi apoptosis dimana akan mengganggu integritas epitel dan memfasilitasi masuknya bakteri ke jaringan subepitelial. Dilepaskannya faktor kemotaksis hasil dari aktivasi komplemen juga akan menyebabkan inflamasi.[3]

Strain yang menyebabkan penyakit infeksi gonokokal diseminata (strain *PorB.1A*) telah dibuktikan lebih sulit dimatikan oleh serum manusia, dimana lebih tidak kemotaksis

Klasifikasi

Spektrum penyakit dari infeksi gonokokal ini terdiri dari:[3,4]

- Infeksi genital
- Infeksi rektal
- Infeksi faringeal
- Infeksi okular
- Komplikasi lokal
- Infeksi gonokokal diseminata
- Infeksi pada bayi dan anak

MANIFESTASI KLINIS

Risiko tertular infeksi gonokokal setelah terpapar satu kali sekitar 20% pada pria dan mungkin lebih besar daripada wanita. Pada semua pasien dengan kemungkinan infeksi menular seksual (IMS), riwayat penyakit yang ditanyakan termasuk adanya IMS sebelumnya (termasuk infeksi HIV dan hepatitis viral), riwayat pengobatan IMS sebelumnya, serta gejala dari IMS pada pasangan seksual saat ini atau sebelumnya, jenis kontrasepsi yang dipakai (kondom), dan adanya riwayat dari kekerasan seksual. Gejala juga dapat berupa faringitis. Pada wanita, riwayat yang perlu ditanyakan termasuk juga periode menstruasi terakhir dan paritas, termasuk riwayat dari kehamilan ektopik.[5]

PRIA DENGAN INFEKSI UROGENITAL

Uretritis akut merupakan manifestasi mayor infeksi gonokokal pada pria. Masa inkubasi setelah terpapar hingga memberi manifestasi klinis rata-rata 2-5 hari dengan 90% dalam kurun waktu hingga 14 hari. Gejala awal berupa rasa nyeri dan rasa terbakar pada saat buang air kecil, serta *discharge* (drip) mukoid. Beberapa hari kemudian, *discharge* berubah menjadi lebih banyak, purulen dan kadang bersama sedikit darah segar.[4, 5] Tanda dan gejala dari uretritis yang tidak diterapi akan mencapai puncak dalam 2 minggu, dengan resolusi spontan pada 95% dari pasien dalam waktu 6 bulan.[1,4]

Epididimitis terjadi biasanya unilateral dengan nyeri dan pembengkakan posterior skrotum. Prostatitis dan seminal vesikulitis jarang terjadi, dengan gejala urgensi, rasa tidak nyaman abdominal, hematuria, demam, dan nyeri saat ereksi. Bila mengenai rektum akan memberikan presentasi nyeri, pruritus, *discharge* dan tenesmus.[4, 5]

WANITA DENGAN INFEKSI UROGENITAL:

Sekitar 60-80% wanita terinfeksi tidak menunjukkan gejala, dimana diketahui dari partner seksual yang simtomatis. Gejala mayor termasuk *vaginal discharge*, disuria, perdarahan inter menstrual (*spotting*), dispareunia (nyeri saat berhubungan intim), dan nyeri abdomen bawah ringan.[1, 4, 5]

Gejala servisitis terjadi sekitar 10 hari setelah pajanan. *Discharge* pada endoservisitis merupakan gejala tersering dan dideskripsikan sebagai cairan, purulent dan berbau kurang sedap. Wanita yang terpajan dapat tetap asimptomatis dan infeksius hingga berbulan-bulan sebelum benar-benar sembuh spontan.[4, 5] Bila servisitis gonokokal tanpa gejala atau tidak dikenali, penyakit dapat berkembang menjadi PID (*Pelvic Inflammatory Disease*) pada sekitar 15% penderita, terutama pada saat sekitar waktu menstruasi.[5]

Gejala dari PID termasuk nyeri perut bawah (paling sering), peningkatan *vaginal discharge* atau *uretral discharge* yang mukopurulen, disuria (biasanya tanpa urgensi ataupun frekuensi), nyeri adneksa (biasanya bilateral), perdarahan inter menstruasi, demam, menggigil, mual dan muntah (jarang). Nyeri perut kuadran kanan atas akibat perihepatitis (sindrom *Fitz-Hugh-Curtis*) dapat terjadi akibat penyebaran organisme melalui peritoneum.[5]

Infeksi rektum sering asimptomatis, dapat terjadi nyeri, pruritus, tenesmus dan *rectal discharge* bila mukosa rektum terlibat. Dapat juga terjadi diare berdarah. Infeksi rektal dapat terjadi secara lokal akibat dari hubungan seksual melalui anal maupun kontaminasi infeksi dari vagina.[1, 5]

INFEKSI GONOKOKAL DISEMINATA (*DISSEMINATED GONOCOCCAL INFECTION*)

Infeksi gonokokal diseminata terjadi 6 kali lebih sering pada wanita, berasosiasi erat dengan menstruasi, dimana terjadi sekitar 1 minggu setelah awal menstruasi. Gejala bervariasi berupa sindrom dermatitis-artritis, disertai demam tidak terlalu tinggi, menggigil.[4] Nyeri sendi atau tendon merupakan gejala tersering, berupa poliartralgia yang berpindah. Nyeri hebat, riwayat bengkak dan penurunan kemampuan gerak pada sendi mencurigakan ke arah arthritis purulenta dengan efusi. Sendi lutut, metakarpofalangeal, pergelangan tangan dan kaki adalah yang sering terkena. Keluhan rash terjadi pada sekitar 25% dari penderita, dimana biasanya di bawah leher serta pada telapak tangan dan kaki.[5]

Onset subakut dari demam, menggigil dan berkeringat serta malaise mengindikasikan terjadinya endokarditis gonokokal. Didapatkan nyeri dada, batuk dan dyspnea yang menyertai adanya artralgia dan *rash*. Gonokokal endokarditis lebih sering pada pria.[5]

Pemeriksaan Fisis

Infeksi gonokokal dapat dikenali melalui tanda dan gejala khas, namun pada saat penyakit diseminata atau traktus reproduksi atas terjadi, mukosa tempat infeksi primer dapat tampak normal dan pasien tidak mengalami tanda dan gejala lokal.[5]

Pada infeksi orofaring, dapat ditemukan gambaran faringitis ringan. Pada infeksi rektal, ditemukan *discharge* yang mukopurulen.[5]

Pada infeksi okuler, biasanya berasal dari *autoinoculation* dari infeksi genital. Infeksi didapatkan pembengkakan jelas kelopak mata, hyperemia hebat dan kemosis, dan *discharge* yang banyak dan purulen. Konjungtiva yang terinflamasi mungkin menutupi kornea dan limbus, bisa didapatkan ulserasi kornea dan kadang terjadi perforasi.[3]

Pemeriksaan fisis juga dianjurkan mencari tanda dari infeksi menular seksual lainnya (herpes simpleks, sifilis, *chanchroid*, *lymphogranuloma venerum*, dan kutil genital).[5]

Pria[5]

- *Discharge* purulen atau mukopurulen uretra, didapatkan dengan melakukan teknik *milking*
- Pemeriksaan epididimitis: nyeri dan edema epididimal unilateral

Wanita[5]

- *Discharge* vaginal purulen atau mukopurulen, atau *discharge* servikal
- Perdarahan vagina, vulvovaginitis kerapuhan serviks (tendensi perdarahan saat manipulasi)

- Nyeri gerakan serviks saat pemeriksaan palpasi bimanual
- Rasa penuh dan/ *tenderness* pada adneksa, unilateral maupun bilateral
- Nyeri/*tenderness* pada abdominal bawah, dengan atau tanpa *rebound tenderness*
- Kemungkinan nyeri punggung (terutama bila PID)
- *Tenderness* kuadran kanan atas (bila perihepatitis)

Infeksi Gonokokal Diseminata (DIG)[5]

- Demam (biasanya < 39°C saat pemeriksaan)
- Kulit: *rash* makulopapular, pustular, nekrotik atau vesikular, terutama pada daerah badan, anggota gerak, telapak tangan dan kaki. *Rash* biasanya tidak mengenai wajah, kulit kepala dan mulut. Lesi hemoragis, eritema nodosum, urtikaria, dan eritema multiforme jarang terjadi. Lesi kulit biasanya berbeda stadium pada saat presentasi.
- Sendi: pada umumnya penderita mengalami poliartralgia dengan *joint tenderness* penurunan lingkup gerak sendi, dan eritema; lebih jarang ditemukan artritis purulenta yang mengenai sendi tunggal dengan nyeri hebat, tenderness, edema, eritema dan penurunan lingkup gerak sendi.
- Tenosinovitis: eritema dan tenderness lokal sepanjang *tendon sheath*, dengan nyeri pada gerakan aktif maupun pasif. Tenosinovitis sering terjadi pada tangan, namun dapat ditemukan juga pada ekstremitas bawah.
- Sistem saraf pusat: dapat ditemukan meningismus dan penurunan kesadaran.
- Jantung (endokarditis): dapat ditemukan murmur baru, takikardia, dan demam; lesi emboli dapat juga ditemukan
- Otot: pembentukan abses pada jaringan lunak berupa *tenderness* lokal, edema, dan nyeri saat bergerak

Diagnosis Banding

Uretritis dan servisitis gonokokal harus dibedakan dengan uretritis non-gonokokal, servisitis atau vaginitis akibat *Chlamydia trachomatis, Gardnerella vaginalis, Trichomonas, Candida,* dan patogen lainnya yang berhubungan dengan infeksi menular seksual; penyakit inflamasi pelvis, artritis, proktitis, dan lesi kulit. Seringkali beberapa patogen terdapat bersamaan pada seorang penderita. Artritis reaktif (uretritis, konjungtivitis, artritis) dapat menyerupai gonorrhea atau terjadi bersamaan.

LABORATORIUM

Pendekatan umum pada penderita dengan kecurigaan infeksi gonokokal terdiri atas pengambilan spesimen eksudat untuk diperiksa hapusan dengan pewarnaan Gram, kultur, dan penentuan sensitivitas antibiotik. Metode diagnosis terbaru antara lain tes *DNA probe*, *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan *Ligand Chain Reaction* (LCR), Transcription-*Mediated Amplification* (TMA), serta DNA *strand displacement* (SDA).[3, 4, 6]

Pewarnaan Gram

Diagnosis cepat infeksi gonokokal melalui pewarnaan Gram dari eksudat uretra telah diterima secara luas. Pada pria dengan gejala uretritis, tes ini disebutkan sangat spesifik (>99%) dan sensitif (>95), sehingga hasil yang positif dapat dianggap diagnostik.[7] Dikatakan positif bila ditemukan adanya diplokokus Gram negatif dengan morfologi tipikal yang ditemukan berhubungan dengan neutrofil. Namun, hasil negatif pada pewarnaan Gram tidak dianjurkan untuk menyingkirkan diagnosis pada pria yang asimptomatis.[3, 7]

Pada wanita, pewarnaan Gram dari hapusan endoservik tidak sensitive (30-60%), namun mendukung diagnosis cepat bila ditemukan bersama dengan gejala klinis PID, endoservisitis dengan *discharge* purulen atau riwayat pajanan infeksi gonokokal. Hapusan dari faring dan rekal tidak membantu diagnosis, dimana spesies *Neisseria* lainnya adalah komponen dari flora normal.[3, 4]

Kultur

Kultur diambil menggunakan swab Dacron atau Rayon, kemudian sampel diinokulasi ke *plate* modifikasi *Thayer-Martin* atau media selektif gonokokal lainnya. Penting untuk memproses sampel segera karena gonokokus tidak toleran kondisi kering. Jika tidak dapat diinkubasi segera, spesimen dapat disimpan selama beberapa jam pada suhu kamar dalam stoples berisi lilin sebelum inkubasi. Transpor spesimen dapat dilakukan dengan sistem transport nonnutritive seperti media *Stuart* atau *Amies* dalam waktu kurang dari 6 jam, atau media kultur dengan sistem penghasil CO_2 mandiri bila lebih lama (seperti sistem JEMBEC atau Gono-Pak). Sensitivitas kultur endoserviks tunggal ± 80-90%.[3]

Pada pria, kultur dari eksudat mendukung diagnosis bila spesimen pewarnaan gram tidak ditemukan bakteri untuk *N. gonorrhoeae*. Pengambilan spesimen sebaiknya dar uretra dengan insersi dan rotasi swab pada uretra selama 5 detik. Pada wanita, ektoservik harus diseka bersih dan swab harus dimasukkan ke servik dan rotasi selama 10 detik. Swab rektal paling baik diambil menggunakan proktoskop. Pada wanita, spesimen yang didapat dari beberapa lokasi meningkatkan kemungkinan ditemukannya bakteri. Idealnya, kultur diambil dari endoservik, uretra, rektum dan faring.[3, 4]

Kultur darah sering positif pada awal (24-48 jam) penyakit diseminata dan dari cairan sinovial sendi pada artritis gonokokal. Pada infeksi gonokokal diseminata, kultur pada lesi kulit biasanya negatif, meskipun pewarnaan gram dan tes *antibody fluorescent* dari hapusan pustul sering ditemukan bakteri. Hal ini disebabkan karena kultur memerlukan organisme yang *viable*, sedangkan hapusan dan testing antibodi tidak demikian.(4)

Cairan sendi diinokulasikan pada media *broth* dan dibiakkan pada *chocolate agar*, karena cairan ini tidak terkontaminasi bakteri komensal. *Gonococci* jarang didapatkan pada efusi sendi awal yang mengandung <20,000 leukocytes/µL namun mungkin didapatkan pada cairan sendi yang mengandung >80,000 leukosit/µL. Organisme jarang didapatkan bersamaan dari darah dan cairan sendi pada seorang penderita.[3]

Diagnostik Lain

Nucleic acid hybridization test dan *Nucleic acid amplification test* (NAATs) dapat digunakan untuk deteksi infeksi gonokokal pada sitem genitourinarius. Spesimen untuk *Nucleic acid hybridization test* berasal dari swab endoservikal pada wanita dan swab uretra pada pria. Spesimen untuk pemeriksaan NAATs dapat berasal dari swab endoserviks, vaginal, uretra (pria saja), atau urine (pria dan wanita). Dikatakan sensitivitas dari pemeriksaan NAATs untuk deteksi *N. gonorrhoeae* pada lokasi genital maupun nongenital lebih superior daripada kultur, namun disebutkan bergantung pada tipe NAATs, serta spesifisitas nya dimana terdapat reaksi silang dengan spesies *Neisseria* nongonokokal. Kerugian prosedur diagnostik non kultur adalah bahwa tidak dapat menguji kepekaan antibiotik.[3, 7]

DIAGNOSIS

Pembagian berdasarkan kriteria klinis dan laboratoris

PENGOBATAN

Manajemen terhadap infeksi gonokokal telah banyak berubah pada dekade terakhir. Beberapa faktor termasuk resistensi terhadap penisilin, ko-infeksi gonokokal dengan *Chlamydia*, dan lokasi anatomis infeksi, berpengaruh terhadap pendekatan terapi.(4)

Kegagalan pengobatan dapat menyebabkan transmisi lanjutan dan munculnya resistensi antibiotik. Pentingnya terapi yang memadai dengan pilihan regimen yang meningkatkan kepatuhan, memegang peranan penting. Sehingga regimen dosis tunggal yang efektif telah dikembangkan untuk infeksi gonokokal tanpa komplikasi.(3) Dosis yang diberikan seharusnya berada dalam serum darah paling tidak 3x dari konsentrasi minimum inhibisi (MIC) selama > 8 jam.(1)

Resistensi terhadap penisilin melalui adanya *β-Lactamase (penicillinase)–producing strains of N. gonorrhoeae* (PPNG) yang dimediasi transfer nya melalui plasmid, berkembang secara cepat ke seluruh dunia pada awal tahun 1980. Strain *N. gonorrhoeae* dengan *plasmid-borne tetracycline resistance* (TRNG) dapat mengaktifkan *β-lactamase plasmids*, sehingga PPNG dan TRNG terjadi bersamaan, kadang bersama dengan strain yang menunjukkan *chromosomally mediated resistance* (CMRNG). Penisilin, ampisilin, dan tetrasiklin telah menunjukkan kegagalan terapi dan tidak dianjurkan penggunaannya untuk terapi infeksi gonokokal.[3, 4]

Regimen yang mengandung kuinolon selama 7 hari, telah direkomendasikan sebelumnya dimana juga memiliki efek antikamidial. Namun *Quinolone-resistant N. gonorrhoeae* (QRNG) timbul segera setelah regimen ini digunakan. Sefalosporin generasi ketiga terbukti sangat efektif sebagai terapi dosis tunggal bila diberikan sesuai rekomendasi, meskipun disebutkan bahwa minimal *inhibitory concentrations* (MICs) terhadap strain of *N. gonorrhoeae* semakin meningkat.

Infeksi Gonokokal pada Serviks, Uretra, Rektum tanpa Komplikasi[7]

Ceftriaxone 250 mg IM dosis tunggal
ATAU, BILA BUKAN PILIHAN
Cefixime 400 mg oral dosis tunggal
ATAU
Dosis tunggal injeksi regimen cephalosporin
DITAMBAH
Azithromycin 1 gram oral dosis tunggal
ATAU
Doxycycline 2x100 mg oral selama 7 hari

Direkomendasikan untuk meningkatkan kepatuhan dengan pemberian obat *on-site*, Ceftriaxone 250 mg sebagai dosis tunggal menunjukkan kadar bakterisidal yang tinggi pada darah, memberikan keberhasilan hingga 99,2% infeksi gonokokal pada urogenital dan anorektal tanpa komplikasi. Regimen Sefalosporin injeksi lainnya yang dapat dipilih antara lain Ceftizoxime (500 mg, IM), Cefoxitin (2 gram, IM dengan probenecid 1 gram oral), dan Cefotaxime (500 mg, IM).

Regimen alternatif lain yang bekerja terhadap N. gonorrhoeae, namun tidak lebih baik dari regimen yang direkomendasikan, antara lain Cefpodoxime (400 mg, oral), Cefuroxime axetil (1 gram, oral), Spectinomycin.

Infeksi Gonokokal pada Faring[7]

Ceftriaxone 250 mg IM dosis tunggal
DITAMBAH
Azithromycin 1 gram oral dosis tunggal
ATAU
Doxycycline 2x100 mg oral selama 7 hari

Kebanyakan infeksi gonokokal pada faring adalah asimptomatis dan relatif umum pada populasi tertentu. Bila didapatkan riwayat hubungan seksual oral, direkomendasikan regimen yang sesuai dengan mempertimbangkan koinfeksi dengan chlamydial.

Infeksi Gonokokal Konjungtiva[7]

Ceftriaxone 1 gram IM dosis tunggal

Pertimbangkan lavase pada mata yang terinfeksi dengan larutan salin.

Follow – up[7]

Penderita yang terdiagnosis infeksi gonokokal tanpa komplikasi yang diterapi dengan regimen sesuai rekomendasi tidak memerlukan tes ulang memastikan kesembuhan. Penderita yang mengalami gejala menetap setelah terapi dianjurkan untuk dievaluasi kultur dan sensitivitas anti-biotik. Uretritis, servisitis dan proktitis menetap juga dapat disebabkan oleh *C. trachomatis* atau organism lain

Infeksi gonokokal yang terjadi pada penderita yang beberapa bulan sebelumnya telah didiagnosis dan diterapi untuk infeksi gonokokal lebih disebabkan oleh reinfeksi, daripada kegagalan terapi. Hal ini mengindikasikan diperlukannya edukasi dan pemeriksaan partner seksual. Penderita dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan ulang 3 bulan setelah terapi.

Infeksi Gonokokal Diseminata (GDI)[7]

Penderita dianjurkan untuk rawat inap untuk terapi awal, terutama pada penderita yang mungkin tidak patuh terhadap terapi, penderita yang diagnosis tidak meyakinkan, serta pada penderita yang mengalami efusi synovial dan komplikasi lain. Pemeriksaan akan adanya endokarditis serta meningitis perlu dilakukan.

Ceftriaxone 1 gram, IM atau IV tiap 24 jam

Cefotaxime 1 gram IV tiap 8 jam
ATAU
Ceftizoxime 1 gram IV tiap 8 jam

Terapi dilanjutkan selama 24-48 jam setelah perbaikan klinis terjadi, kemudian terapi dapat dirubah ke Cefixime (2x400 mg, oral) selama setidaknya 1 minggu.

Infeksi Gonokokal Meningitis dan Endokarditis[7]

Ceftriaxone 1-2 gram IV tiap 12 jam

Terapi harus dilanjutkan selama 10-14 hari untuk meningitis dan setidaknya 4 minggu untuk endokarditis. Terapi dari DGI dengan komplikasi dianjurkan dikonsultasikan ke spesialis Penyakit Infeksi.

KOMPLIKASI

Komplikasi lokal terdiri dari salpingitis akut (PID) dan abses kelenjar Bartholin pada wanita, epididimitis, penile lymphangitis, prostatitis, seminal vasculitis dan striktur uretra pada pria. Komplikasi jangka panjang dari PID termasuk sterilitas dan risiko kehamilan ektopik.[4]

Infeksi Gonokokal diseminata dapat berkomplikasi endokarditis, meningitis dan miokarditis. Endokarditis biasanya mempengaruhi katup aorta dan progresivitas nya cepat, menyebabkan kerusakan katup dan gagal jantung. Kasus sindroma dermatitis-artritis sembuh spontan, tapi artritis septik yang tidak diterapi dapat mengakibatkan osteomielitis lanjut atau kerusakan sendi.[6]

PROGNOSIS

Dengan terapi segera, infeksi gonokokal pada uretra jarang menyebabkan morbiditas jangka panjang.

PERTIMBANGAN KHUSUS[7]

Alergi, Intoleransi, dan *Adverse Reaction*

Reaksi terhadap generasi ketiga sefalosporin jarang terjadi. Pada penderita dengan riwayat alergi terhadap penisilin, penggunaan sefalosporin dikontraindikasikan hanya pada penderita dengan riwayat reaksi berat (anafilaksis, *Stevens Johnson syndrome*, dan *Toxic Epidermal Necrolysis*). Data terhadap regimen alternative dengan alergi sefalosporin terbatas, dianjurkan untuk mengkonsultasikan dengan spesialis penyakit Infeksi. Azithromycin 2 gram oral efektif terhadap infeksi gonokokal tanpa komplikasi, penggunaan nya terbatas karena timbulnya resistensi terhadap makrolid. Terapi sefalosporin setelah desensitisasi disebutkan tidak praktis.

Kehamilan

Terapi pada Ibu Hamil seperti regimen yang direkomendasikan. Azithromycin 2 gram dapat dipertimbangkan bila intoleran sefalosporin.

Infeksi HIV

Rekomendasi terapi pada penderita infeksi gonokokal dengan HIV positif serupa dengan penderita yang HIV negatif.

Kecurigaan Kegagalan Terapi Sefalosporin atau Resistensi

Adanya kegagalan terapi sefalosforin telah dilaporkan. Pada penderita dengan kecurigaan kegagalan terapi atau penderita dengan strain yang ditemukan resisten pada in vitro, dianjurkan dikonsultasikan kepada spesialis penyakit infeksi, dilakukan kultur dan tes kepekaan antibiotik, dilakukan terapi ulang dengan ceftriaxone 250 mg, IM atau IV, memastikan terapi dari pasangan seksual dan melaporkan ke divisi terkait.

PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN

Kondom, jika benar digunakan, memberikan perlindungan yang efektif terhadap transmisi dan akuisisi gonore serta infeksi lain yang ditularkan ke dan dari permukaan mukosa genital. Preparat spermisida pada diafragma atau spons serviks yang diresapi dengan nonoxynol 9 memberikan perlindungan terhadap gonore dan infeksi klamidia.[3]

Manajemen efektif dari Infeksi menular seksual termasuk didalamnya manajemen dari partner seksual penderita untuk mencegah reinfeksi dan memutus penyebaran penyakit lebih lanjut. Pasangan seksual penderita harus dievaluasi dan diobati untuk infeksi N. *gonorrhoeae* dan *C. trachomatis* jika kontak terakhir dalam kurun waktu 60 hari sebelum timbulnya gejala ataupun saat diagnosis dari infeksi gonokokal. Jika hubungan seksual terakhir pasien lebih dari 60 hari sebelum timbulnya gejala atau diagnosis, pasangan seks terbaru pasien harus diobati. Penderita dianjurkan untuk menghentikan aktivitas seksual hingga terapi komplit dan gejala menghilang.[3, 4, 7]

Penekanan lebih besar ditempatkan pada pencegahan melalui pendidikan kesehatan masyarakat, konseling penderita, dan modifikasi perilaku. Individu yang aktif secara seksual, terutama remaja, harus ditawarkan skrining untuk PMS. Untuk pria, pemeriksaan NAAT dari urin atau swab uretra dapat digunakan untuk skrining. Mencegah penyebaran gonore dapat membantu mengurangi penularan HIV. Belum ada vaksin yang efektif untuk infeksi gonokokal, tetapi upaya untuk menguji beberapa kandidat sedang berlangsung.(3)

REFERENSI

1. Richens J, Mabey DCW. Sexually Transmitted Infections. In: Cook GC, Zumla AI, editors. Manson's Tropical Diseases. 22nd ed: Saunders Elsevier; 2009. p. 406 - 20.
2. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Gonorrhea. 2011 [cited 2011 November]; http://www.niaid.nih.gov/topics/gonorrhea/Pages/default.aspx.
3. Ram S, Rice PA. Gonococcal Infections. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 1220 - 7.
4. Benson Paul M MD. Sexually Transmitted Diseases. Military Dermatology: Department of The Army, Borden Institute; 1994.
5. Wong B. Gonococcal Infection. medscape; 2011 [cited 2011 November]; http://emedicine.medscape.com/article/218059-overview#a0199.
6. Golden MR, Handsfield HH. Neisseria Gonorrhoeae Infections. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil Textbook. 24th ed: Elsevier Saunders; 2012.
7. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention 2010 Contract No.: RR-12.

111

ULKUS MOLE (*CHANCROID*)

Usman Hadi

PENDAHULUAN.

Ulkus mole termasuk dalam kelompok penyakit menular seksual yang disebabkan oleh *Haemophylus ducreyi*. Manifestasi klinisnya berupa ulkus pada daerah kemaluan, tunggal atau multipel, yang dapat disertai pembesaran kelenjar limfe regional dan terbentuknya *bubo*.[1,2,3] Penyakit ini banyak ditemukan di daerah tropis dan sub-tropis terutama di beberapa negara berkembang. Adanya ulkus pada genital ini menjadikan penyakit ini sebagai kofaktor penularan penyakit *human immunodeficiency virus*. Oleh karena itu, banyak penelitian dilakukan untuk membuat vaksin terhadap penyakit ini sebagai upaya untuk menurunkan penyebaran penyakit HIV/AIDS.[4]

DEFINISI

Ulkus mole ialah penyakit infeksi genital akut, dengan gejala klinis khas berupa ulkus disertai nyeri dan supurasi kelenjar getah bening regional (pembentukan *bubo*). Penyebabnya ialah *Haemophylus ducreyi*, merupakan bakteri Gram negatif, anaerobik fakultatif, berbentuk batang pendek dengan ujung bulat, tidak bergerak, tidak membentuk spora, dan memerlukan hemin untuk pertumbuhannya.[1,2,3]

EPIDEMIOLOGI

Penyakit ini lebih banyak pada pria, dan kulit berwarna. Banyak terdapat di daerah tropis dan subtropis. Kebersihan dan higiene berperan penting dalam penyebaran penyakit. Penyakit ini banyak ditemukan di Asia dan Afrika, terutama negara sedang berkembang, dilaporkan lebih dari 4000 kasus per tahun, kebanyakan terjadi pada dewasa muda, walaupun penyakit ini bisa terjadi pada semua umur. Di Amerika Serikat penyakit ini juga semakin banyak ditemukan.[2,3]

PATOFISIOLOGI

Penyakit ini ditularkan secara langsung melalui hubungan seksual. Predileksi pada genital, jari, mulut, dan dada. Pada tempat masuknya mikroorganisme terbentuk ulkus yang khas. Infeksi *H ducreyi* dimulai saat terdapat abrasi epidermal kulit biasanya setelah berhubungan seks, kemudian berkembang menjadi *papula erythematous* yang disertai rasa nyeri setelah 4-7 hari, kemudian lesi segera berubah menjadi *pustula* yang kemudian pecah membentuk ulkus yang khas.[1,2] Adanya protein *LspA1* dan *LspA2* pada *H ducreyi* diperlukan agar mampu menginfeksi dan berkembang membentuk pustula pada manusia.[5]

GEJALA DAN TANDA

Adanya ulkus pada pria terletak di daerah preputium, glans penis, batang penis, frenulum, dan anus; sedangkan

Gambar 1. Ulkus kelenjar inguinal[6]

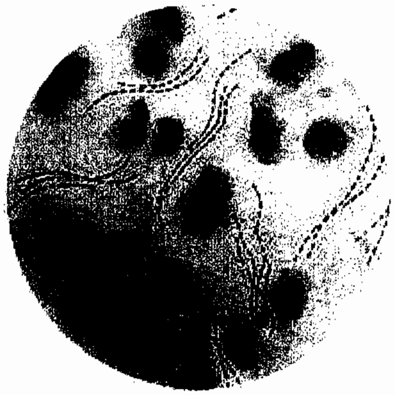
pada wanita terletak di vulva, klitoris, serviks, dan anus. Lokasi ekstragenital pada lidah, bibir, jari tangan, payudara, umbilikus, dan konjungtiva. Sifat-sifat ulkus yang khas ialah: multipel, lunak, nyeri tekan, dasarnya kotor, dan mudah berdarah. Kulit sekitar ulkus berwarna merah. Dinding ulkus tidak rata dan menggangsir. Pembesaran kelenjar limfe inguinal tidak multipel, terjadi pada 30% kasus yang disertai radang akut. Kelenjar kemudian melunak dan pecah dengan membentuk sinus yang sangat nyeri disertai badan panas.[1,6]

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

1. Pemeriksaan langsung bahan ulkus yang diambil dari kerokan tepi ulkus yang diberi pewarnaan Gram. Pada sediaan yang positif ditemukan kelompok basil yang tersusun seperti barisan ikan.[4]
2. Kultur pada media agar coklat, agar Muller Hinton. Positif bila kuman tumbuh dalam waktu 2-4 hari (dapat sampai 7 hari).
3. Tes serologi ito-Reenstierna. Caranya 0,1 ml antigen disuntikkan intradermal pada kulit lengan bawah. Positif bila setelah 24 jam atau lebih timbul indurasi yang berdiameter 5 mm. Hasil positif setelah infeksi berlangsung 2 minggu, dan akan terus positif seumur hidup.[1]
4. Tes ELISA dengan menggunakan *whole lysed H. ducreyi*.[1]
5. Tes lain yang dapat digunakan adalah tes fiksasi komplemen, presipitin, dan agglutinin.[1]

ETIOLOGI

Kuman penyebabnya ialah *Hemophilus ducreyi*, merupakan bakteri Gram negatif, berbentuk batang pendek dalam susunan berbaris, termasuk dalam famili *Pasteurellacea* [1,2]



Gambar 2. Foto mikrograf dari H ducreyi [6]

DIAGNOSIS

Secara klinis diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala klinis yang khas, dan pemeriksaan langsung bahan ulkus yang diberi pewarnaan Gram.

Diagnosis definitif ulkus mole memerlukan identifikasi dari *H.ducreyi* dengan menggunakan kultur media khusus walaupun demikian sensitivitasnya kurang dari 80% dibandingkan dengan pemeriksaan *multiplex polymerase chain reaction* (M-PCR).[1,2,3,4]

DIAGNOSIS BANDING

1. Herpes genitalis; kelainan kulitnya berupa vesikel berkelompok dan jika memecah menjadi erosi.[1,2,3]
2. Sifilis stadium I; ulkusnya bersih, indolen, terdapat indurasi, dan tanda-tanda radang akut tidak ada.[1,2,3]
3. Limfogranuloma venerium; afek primer tidak spesifik. Terjadi pembesaran kelenjar getah bening inguinal, perlunakannya tidak serentak.[1,2]
4. Granuloma inguinal; ulkus dengan granuloma.[1,2]

KLASIFIKASI

Berdasarkan variasi bentuk klinis dapat diklasifikasikan menjadi[1] :

1. *Giant chancroid*: ulkus hanya satu dan meluas dengan cepat serta bersifat destruktif.
2. *Transient chancroid*: ulkus kecil sembuh sendiri setelah 4-6 hari, disusul perlunakan kelenjar limfe inguinal 10-20 hari kemudian.
3. Ulkus mole serpiginosum: terjadi inokulasi dan penyebaran dari lesi yang konfluen pada preputium, skrotum, dan paha. Ulkus dapat berlangsung bertahun-tahun.
4. Ulkus mole gangrenosum.
5. Ulkus mole folikularis (*follicularis chancroid*): timbul pada folikel rambut, terdiri atas ulkus kecil multipel. Lesi ini dapat terjadi di vulva atau pada daerah genitalia yang berambut. Lesi ini sangat superfisial.
6. Ulkus mole papular (ulkus mole elevatum): terdiri atas papula yang berulserasi dan granulomatosa.

PENATALAKSANAAN

Terapi antibiotik sistemik[1,2]

a. Azitromisin 1 g, oral, dosis tunggal. (rekomendasi CDC)
b. Ceftriaxon 250 mg dosis tunggal, IM (rekomendasi WHO, CDC)

c. Siprofloksasin 2 X 500 mg selama 3 hari oral (rekomendasi CDC)
d. Eritromisin 4 X 500 selama 7 hari (CDC)
e. Eritromisin 3 X 300 selama 7 hari (WHO)
f. Amoksisilin + asam klavulanat 3 X 125 selama 7 hari
g. Streptomisin 1 g per hari selama 10 hari
h. Kombinasi ceftriaxon dan azitromisin pada penderita yang disertai infeksi HIV.

Terapi lokal

a. Kompres dengan larutan normal salin (NaCl 0,9%) 2 kali sehari selama 15 menit.[1,2]
b. Aspirasi abses transkutan dianjurkan untuk bubo yang berukuran 5 cm atau lebih dengan fluktuasi ditengahnya.[2]

PEMANTAUAN TERAPI

Penderita sebaiknya diperiksa ulang sekitar 3-7 hari setelah terapi awal. Bila terapi berhasil, biasanya terjadi perbaikan keluhan sekitar 3 hari dan perbaikan secara objektif sekitar 7 hari.[4]

Bila tidak ada perbaikan klinis, maka ada beberapa kemungkinan ialah:[1]

1. Salah diagnosis
2. Ada infeksi dengan penyakit seksual lainnya atau penderita terinfeksi HIV
3. Penderita terinfeksi dengan *H ducreyi* yang kebal terhadap antibiotik yang diberikan
4. Penderita tidak minum antibiotik sesuai anjuran

KOMPLIKASI

Fimosis atau parafimosis.[1]

Fistel uretra.[1]

Fistel rektovagina.[1]

PENCEGAHAN

- *Abstinence* (tidak melakukan hubungan seksual)[2]
- *Mutual monogamy* (hanya berhubungan seksual dengan 1 partner yang tidak terinfeksi)[2]
- Penggunaan kondom lateks secara benar[2]

REFERENSI.

1. Martodiharjo S, Barakbah J, Murtiastutik D. Ulkus Mole (chancroid). Dalam: Pedoman Diagnosis dan Terapi Lab/ SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. RSUD dr.Soetomo Edisi III. Surabaya. 2005. h. 147-9.
2. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestation, diagnosis, and management. Sex. Transm Infect. 2003; 79(1): 68-71.
3. Chancroid. From Wikipedia The Free Encyclopedia (cited 2011 December 10).
4. Morse SA, Trees DL, Htun Y, et al. Comparison of clinical diagnosis and standard laboratory and molecular methods for the diagnosis of genital ulcer disease in Lesotho: association with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis. 1997; 175:583-9.
5. Janowicz DM, Fortney KR, Katz BP, et al. Expression of the LspA1 and LspA2 protein by Haemophylus ducreyi is required for virulence in humanVolunteers Infect Immun 2004; 72 (8): 4528-33.
6. Late Chancroid symptoms. (image on the internet). c2010 (updated 2010, July 06; cited 2011, December 10). Available from: http:// std.about.com/.../Late-Chancroid-Symptoms.htm

112

TRIKOMONIASIS

I Ketut Agus Somia

PENDAHULUAN

Trikomoniasis merupakan salah satu penyakit menular seksual yang sering dijumpai. *World Health Organization* memperkirakan prevalensi trikomoniasis di seluruh dunia sekitar dua pertiga dari seluruh kasus penyakit menular seksual yang bisa diobati. Trikomoniasis merupakan sebuah petanda perilaku seksual yang berisiko tinggi dan sering terjadi bersama-sama dengan penyakit menular seksual lainnya seperti gonore dan klamidia. Seperti penyakit menular seksual lainnya, trikomoniasis meningkatkan predisposisi terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dan penularan HIV. Di samping itu, trikomoniasis juga memberikan implikasi terhadap beberapa s ndrom genitourinarius yang lain, seperti servisitis, epididymitis, dan prostatitis, dan juga berkaitan dengan ketuban pecah dini dan persalinan prematur pada ibu hamil. [1-7]

DEFINISI

Trikomoniasis adalah penyakit menular seksual yang disebabkan oleh *Trichomonas vaginalis* (TV). Pada wanita infeksi TV terutama menyebabkan vaginitis, sedangkan pada laki-laki menyebabkan uretritis. Penyakit ini ditandai dengan keluarnya duh tubuh vagina pada wanita dan duh tubuh uretra pada laki-laki.[1-7]

ETIOLOGI

Trichomonas vaginalis merupakan protozoa yang berbentuk oval, dengan ukuran panjang 4-32 um dan lebar 2.4 -14.4 um, memiliki 5 flagel yang keempat flagelnya berlokasi di bagian anterior, sedangkan flagel kelima berinkorporasi dengan membran *undulating* parasit. Sitoplasmanya terdiri dari suatu struktur yang berperan seperti tulang yang disebut *axostyle*. [1-7]

Siklus hidup TV sangat sederhana yaitu bentuk tropozoit ditularkan melalui hubungan seksual dan tidak ada bentuk kista. Tropozoit berkembang biak dengan cara membelah. Pada kondisi optimum inti membelah secara mitosis setiap 8 sampai 12 jam.[1-7] Hal tersebut menyebabkan jumlah TV sangat banyak pada permukaan mukosa dan lumen saluran urogenital manusia, diperkirakan bisa terdapat 10^1-10^5 protozoa/mL cairan vagina. [1]

EPIDEMIOLOGI

Diperkirakan sekitar 180 juta wanita di seluruh dunia terinfeksi TV. Infeksi TV merupakan salah satu dari tiga penyebab tersering vaginitis selain bakteri anaerob dan jamur candida. Prevalensi pada wanita bervariasi antara 5-74% dengan angka tertinggi dilaporkan pada klinik penyakit menular seksual dan populasi risiko tinggi.[3] Di Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Sanglah Denpasar selama periode Januari 2004–Desember 2008 dijumpai 5,07% kasus trikomoniasis.[8]

Prevalensi trikomoniasis pada laki-laki dilaporkan sekitar 5-29%,[3] Krieger melaporkan infeksi TV pada laki-laki yang melakukan kontak seksual dengan wanita yang menderita TV adalah 22%.[9] Prevalensi laki-laki lebih rendah dibandingkan wanita. Karena infeksi pada laki-laki sering asimtomatik, diagnosis pada laki-laki lebih jarang ditegakkan dan tidak mencari pertolongan ke klinik.[3] Infeksi TV dilaporkan sebagai penyebab 11-18% uretritis nongonore pada laki-laki.[9]

Manusia merupakan satu-satunya pejamu alamiah dari TV. Tropozoit ditransmisikan terutama melalui hubungan seksual. Transmisi nonseksual dilaporkan terjadi melalui semprotan air, spekulum, atau tempat duduk toilet.[1-3] Faktor risiko infeksi TV meliputi: 1) terdapat penyakit menular seksual lainya terutama gonore, 2) kontak seksual dengan pasangan yang terinfeksi, 3) memiliki 4 atau lebih pasangan seksual, 3) tidak memakai pengaman seksual seperti kondom 4) pekerja seks komersial 5) kadar pH vagina yang tinggi (pH 4 sampai 7).[5]

Infeksi bersama-sama dengan organisme penyakit menular seksual lainnya sering terjadi (15-28% koinfeksi dengan klamidia dan 10% koinfeksi dengan gonore). Oleh karena itu, pada individu dengan infeksi TV perlu dilakukan penapisan terhadap adanya infeksi menular seksual lainnya. [3]

PATOGENESIS

Sasaran infeksi TV adalah sel epitel gepeng saluran genitalia. Infeksi umumnya multifokal tetapi tidak terjadi invasi parasit ke dalam jaringan ikat. Pada laki-laki infeksi bisa terjadi pada genital eksterna, prostat, dan epididimis. Mekanisme patogenesis sampai saat ini belum jelas diketahui.[1,2,10] Secara umum terdapat interaksi antara penyebab dalam hal ini TV dengan respons pejamu.

Peranan Trichomonas Vaginalis

Perlekatan pada sel-sel epitel saluran urogenital merupakan langkah penting pada patogenesis. Peristiwa perlekatan tergantung pada waktu, suhu dan pH. Sel permukaan TV merupakan sebuah *adhesin mosaic*, reseptor–reseptor terhadap matriks protein dan karbohidrat ekstraselular, yang merupakan basis untuk ikatan reseptor ligan. Perlekatan parasit pada sel permukaan diperantarai oleh 4 protein adhesi yaitu AP65, AP51, AP33, dan AP23, serta *cystine proteinase* (CP). Ligan untuk perlekatan adalah laminin dan fibronektin. [1,2]

Selain mekanisme kontak *dependent*, diperkirakan juga terjadi mekanisme kontak *independent*. *Cell free product* dari TV bersifat sitotoksik dan menyebabkan kerusakan sel sasaran. Faktor sitotoksik itu disebut dengan *contact detachment factor* (CDF), yang merupakan protein dengan berat 200 kD, labil dengan pemanasan dan asam, aktivitas optimal pada pH 6.5 dan tidak aktif pada pH 4.5. Kadar CDF berkaitan dengan derajat berat manifestasi klinis. Semakin tinggi kadar CDF maka semakin berat manifestasi klinis yang timbul. [1,2,10]

Aspek lain yang berperan pada patogenesis adalah kemampuan TV menghindari sistem kekebalan pejamu. *Trichomonas vaginalis* dilaporkan dapat mengaktifkan jalur alternatif komplemen untuk menghindari sistem komplemen. Di samping itu TV juga memiliki variasi fenotip sebagai mekanisme untuk menghindari sistem imunitas. CPs yang disekresikan oleh TV dapat menurunkan konsentrasi IgG, IgM, dan IgA sehingga memungkinkan organisme bertahan dari respons antibodi. *Trichomonas vaginalis* juga mengeluarkan banyak antigen terlarut yang sangat imunogenik. Pelepasan antigen tersebut dapat menetralkan antibodi atau T limfosit sitotoksik. Selain itu, TV dapat melapisi permukaannya dengan protein plasma pejamu sehingga sistem kekebalan tubuh pejamu tidak mengenali parasit sebagai benda asing.[1,2]

Respons Kekebalan Pejamu

Pemahaman tentang imunitas terhadap TV berasal dari observasi respons klinis pasien dan penelitian eksprimen in vitro dan binatang coba. Infeksi alamiah akan memberikan kekebalan protektif parsial. Hal ini terbukti dari terjadinya reinfeksi sekitar 30% pada *follow up*. Infeksi pada manusia menyebabkan terbentuknya antibodi spesifik terhadap parasit pada saluran reproduksi dan serum. Di samping itu terdapat juga peran limfosit yang terdeteksi melalui proliferasi antigen spesifik dari sel-sel mononuklear darah tepi. Peran kekebalan alamiah yang melibatkan kemotaksis dan influks neutrofil lebih penting dalam mengendalikan infeksi daripada kekebalan yang didapat. [1]

MANIFESTASI KLINIS

Pada Wanita

Spektrum klinis trikomoniasis pada wanita sangat bervariasi dari *carrier* asimtomatik sampai vaginitis yang berat. Masa inkubasi antara 4 sampai 28, rata-rata 7 hari.[1-3] Berdasarkan beratnya, trikomoniasis diklasifikasikan menjadi akut, kronis, dan asimtomatik. Pada infeksi akut dijumpai vulvitis difus yang mengakibatkan timbulnya duh tubuh vagina yang berat. Duh tubuh vagina biasanya berwarna kuning kehijauan, mukopurulen, dan berbusa. Terdapat bercak-bercak hemoragik pada mukosa vagina dan serviks yang menyerupai buah strawberi. Tanda dan gejala tersebut bersifat siklik dan memburuk sekitar waktu menstruasi.[1,2,5,7]

Gejala–gejala infeksi kronis, umumnya ringan, gatal-gatal, dan dispareunia. Sekresi vagina sedikit dan bercampur dengan mukus. Secara epidemiologis individu dengan infeksi kronis merupakan sumber utama penularan parasit.[1,2]

Lebih dari 25% sampai 50% wanita yang terinfeksi adalah asimtomatik dan memiliki pH vagina normal antara 3.8 sampai 4.2 dan flora normal vagina. Walaupun demikian, bentuk *carrier* ini dapat menjadi simtomatik dalam waktu 6 bulan.[1,2]

Pada Laki-laki

Trikomoniasis pada laki-laki dapat dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu karier asimtomatik, akut, dan simtomatik ringan. Kelompok karier asimtomatik dapat diidentifikasi secara tidak langsung melalui pemeriksaan pasangan seksual yang terinfeksi, sedangkan infeksi akut ditandai dengan uretritis purulen yang berat. Pada kelompok yang asimtomatik ringan sangat sulit dibedakan dengan uretritis nongonokokus yang disebabkan oleh penyebab lain.[1,2,9]

DIAGNOSIS

Diagnosis trikomoniasis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan didukung oleh pemeriksaan laboratorium.

Anamnesis

Infeksi TV pada wanita sering menimbulkan keluhan duh tubuh vagina yang berwarna hijau kekuningan yang berbuih, berbau, gatal-gatal, terasa nyeri, dispareunia, dan disuria, sedangkan keluhan infeksi TV pada laki-laki bervariasi mulai keluhan yang sangat ringan sampai dengan keluhan urteritis dengan komplikasi prostatitis.[1,2,3,5,7] Keluhan yang paling sering pada laki-laki adalah uretritis non-gonokokus non-klamidia. Keluhan urtritis meliputi duh tubuh uretra, disuria, dan gatal-gatal pada uretra. Duh tubuh uretra bisa purulen sampai mukoid. Kebanyakan infeksi simtomatik adalah intermiten dan sembuh tanpa pengobatan [1,2,9]

Pemeriksaan Fisik

Pada wanita

Pada pemeriksaan fisik dapat dijumpai: [1,2,3,5,7]

- Tampak duh tubuh vagina yang purulen
- Eritema pada vulva atau vagina.
- Colpitis macularis atau *strawberry cervix* yang tampak berupa lesi bercak-bercak makula eritema yang difus atau terlokalisir pada serviks. Tanpa kolposkopi tanda yang spesifik tersebut terlihat hanya sekitar 1-2% kasus. Dengan kolposkopi, *colpitis macularis* tampak lebih dari 45% kasus.
- Nyeri abdomen bagian bawah (<10% kasus). Bila terjadi nyeri abdomen bagian bawah, perlu dipikirkan kemungkinan terjadi salpingitis atau kondisi patologis intraabdomen lainnya yang terjadi secara bersama-sama.
- Koinfeksi dengan infeksi gonore, kandidiasis, dan vaginosis bakteri sering terjadi dan memberikan gambaran klinis campuran

Pada laki-laki

Tanda klinis pada laki-laki jarang tampak, kecuali bila terjadi komplikasi. Tanda klinis yang tampak berkaitan dengan inflamasi lokal seperti balanitis dan balanopostitis.[1,2,9]

Laboratorium

Spesimen klinis yang representatif untuk pemeriksaan laboratorium meliputi urin, cairan vaginal, endoserviks, cairan semen, dan usapan uretra.[3] Sensitivitas dan spesifisitas berbagai metode pemeriksaan laboratorium dapat dilihat pada tabel 1.[11,13,18]

Pemeriksaan mikroskopis. Pemeriksaan mikroskopis dapat menggunakan preparat basah, dan pewarnaan menggunakan pengecatan Gram, giemsa, papanicolaou, *periodic acid-schiff, acridine orange*, fluorescein dan immunoperoksidase.[2,3] Pengecatan dengan pewarnaan papanicolaou dapat digunakan secara rutin untuk mendeteksi TV pada wanita yang asimtomatik. Sensitivitas dan spesifisitas dideteksi dengan pewarnaan papanicolaou dilaporkan 65% dan 95-97%.[11,13,18]

Biakan. Biakan merupakan baku emas untuk diagnosis infeksi TV. Biakan mikroorganisme dilakukan dalam medium *diamond*. [2,3]

Pemeriksaan diagnostik cepat (*rapid test*). Saat ini tersedia *rapid test* untuk mendeteksi TV pada wanita, namun belum ada untuk laki-laki. Terdapat 2 jenis pemeriksaan *rapid test* yaitu *The Affirm VPIII Micro*bial yang menggunakan probe oligonukleotida dan The *OSOM trichomonas Rapid test* yang merupakan tes strip immunokromatografi.[11,17]

Tabel 1. Sensitivitas Spesifisitas, Kelemahan dan Keuntungan Beberapa Metode Diagnostik Infeksi TV

Metode	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Kelemahan	Keuntungan
Sediaan basah mikroskopik	50 – 70	100	Perlu organisme viabel, perlu mikroskopis yang terampil	Murah dan cepat
Rapid test: OSOM Trichomonas Rapid test	83 – 90	99 - 100	Positif palsu dari organisme yang mati, mahal	Cepat, dan mudah memakainya
The Affirm VPIII Microbial test	80-90	95		
Biakan dengan medium diamond	75-85	100	Hasil sekitar 2-7 hari. Perlu mikroskopis yang terampil, berpotensi terkontaminasi bakterial	Baku emas
PCR	88-97	98-99	Biaya mahal, ketersediaan terbatas, sensitivitas dan spesifisitas bervariasi tergantung spesimen yang dipakai	Bermanfaat bila sulit melakukan biakan

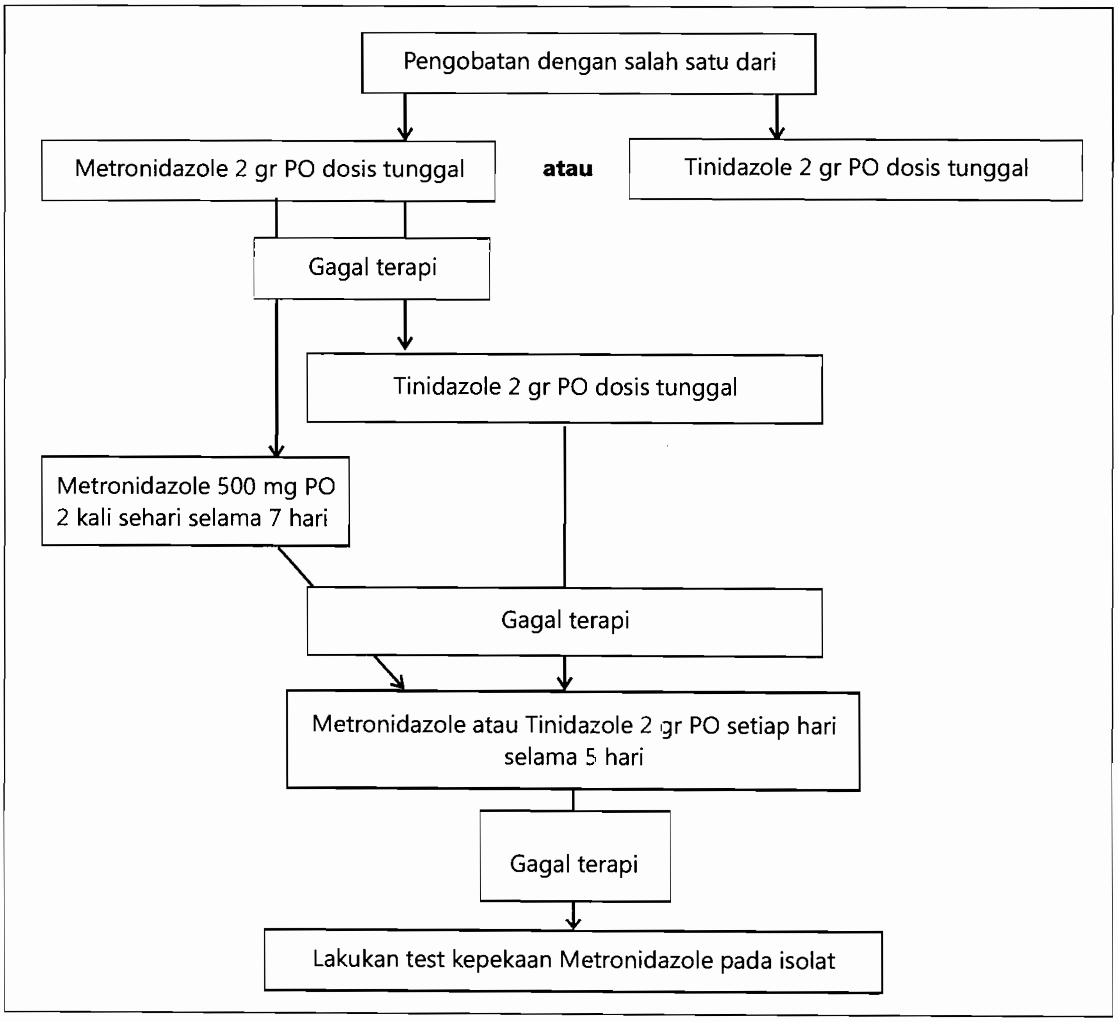
***Nucleic acid amplification test* (NAAT).** Metode NAAT, seperti *polymerase chain reaction* (PCR) menjadi alternatif dalam mendiagnosis infeksi TV karena rendahnya sensitivitas preparat basah dan terbatasnya ketersediaan medium biakan.[11,17] Spesimen usapan vagina lebih sensitif untuk pemeriksaan PCR dibandingkan dengan urin.[11] Sedangkan pada laki-laki, spesimen urin lebih sensitif dibandingkan usapan uretra.[12]

PENATALAKSANAAN

Terapi pilihan untuk trikomoniasis adalah obat golongan nitroimidazole (metronidazol, tinidazol, ornidazole, carnidazole, dan nimorazole). *Centre for Disease Control and prevention* (CDC) merekomendasikan metronidazol dan tinidazol untuk pengobatan trikomoniasis. Algoritme pengobatan trikomoniasis dapat dilihat pada gambar 1.

Efektivitas terapi metronidazol dilaporkan sekitar 85-95%, sedangkan tinidazol 86-100%.[18] *Follow up* tidak diperlukan bila asimtomatik setelah pengobatan atau sejak awal asimtomatik dan telah mendapat pengobatan yang adekuat.[17-19] Kegagalan pengobatan didefinisikan bila dengan pengobatan baku tidak memberikan respons yaitu masih ada gejala dan tanda klinis serta ditemukan TV pada pemeriksaan mikroskopis dan/atau biakan.[20] Beberapa kemungkinan penyebab kegagalan adalah ketidakpatuhan minum obat, reinfeksi, dan resistansi terhadap metronidazol. Ketidakpatuhan minum obat disingkirkan bila pengobatan memakai regimen dosis tunggal, sedangkan reinfeksi disingkirkan bila pasangan seksual juga sudah diobati secara bersamaan. Bila kedua penyebab diatas telah disingkirkan, maka kemungkinan terjadi resistansi terhadap metronidazol sehingga perlu dilakukan uji resistansi dan kepekaan. Resistansi TV terhadap metronidazol diperkirakan terjadi antara 2,5-5%.[17-19]

Trikomoniasis refrakter didefinisikan bila terjadi kegagalan pengobatan dengan pengobatan baku 2 kali berturut-turut. Pada infeksi refrakter diperlukan


Pengobatan dengan salah satu dari
Metronidazole 2 gr PO dosis tunggal
atau
Tinidazole 2 gr PO dosis tunggal
Gagal terapi
Tinidazole 2 gr PO dosis tunggal
Metronidazole 500 mg PO 2 kali sehari selama 7 hari
Gagal terapi
Metronidazole atau Tinidazole 2 gr PO setiap hari selama 5 hari
Gagal terapi
Lakukan test kepekaan Metronidazole pada isolat

Gambar 1. Algoritme pengobatan trikomoniasis. [17]

peningkatan dosis metronidazol (dua kali lipat dosis biasa) dan lama pemberian yang lebih panjang. Efektivitas pengobatan dengan dosis lebih tinggi dan lama dilaporkan sekitar 80%.[19] Pemberian metronidazol dosis tinggi dan lama akan meningkatkan risiko efek samping yang meliputi mual, muntah, nyeri kepala, rash, mulut kering, dan rasa kecap metalik. Efek samping yang berat dapat terjadi eosinofilia, leukopenia, palpitasi, bingung, dan neuropati perifer.[17,19]

Untuk menghindari efek toksik dosis tinggi peroral, metronidazol dapat diberikan secara intravena atau kombinasi sediaan oral dan vaginal supositoria.[19] Dosis tinggi yang disarankan adalah Metronidazol 800 mg 3 kali sehari selama 7 hari (efektivitas diperkirakan 70%), atau kombinasi metronidazol 400 mg 3 kali sehari dengan metronidazol 500 mg per vaginal setiap hari dan amoksilin atau eritromisin selama 7 hari (efektivitas diperkirakan 60%). Obat alternatif lain yang bisa digunakan adalah paramomisin sulfat cream 250 mg setiap malam selama 7-14 hari (efektivitas diperkirakan 30%).[20]

PENATALAKSANAAN PADA KONDISI KHUSUS

Alergi, Intoleran, dan Efek Samping

Pasien yang mengalami alergi terhadap derivat nitroimidazole dapat ditatalaksana dengan melakukan desensitasi metronidazol. Pengobatan topikal dengan obat-obat selain nitroimidazol dapat diberikan, akan tetapi angka kesembuhannya lebih rendah (<50%).[18]

Kehamilan

Trikomoniasis sangat berkaitan dengan keluaran kehamilan, seperti ketuban pecah dini, persalinan prematur, dan bayi berat badan lahir rendah. Manfaat pengobatan trikomoniasis pada kehamilan dapat mengurangi keluhan duh tubuh vagina pada wanita hamil, mencegah infeksi saluran nafas dan genital pada bayi baru lahir, serta mencegah penyakit menular seksual lainnya.

Obat pilihan adalah metronidazol 2 gram dosis tunggal yang dapat diberikan pada setiap trimester kehamilan, sedangkan keamanan tinidazol untuk wanita hamil sampai saat ini belum dievaluasi. Pada wanita menyusui yang mendapat metronidazol, aktivitas menyusui sementara dihentikan selama terapi sampai 12-24 jam setelah dosis terakhir. Pada pemakaian tinidazol, aktivitas menyusui sementara dihentikan selama terapi sampai 3 hari setelah dosis terakhir.[18]

Infeksi HIV

Pada koinfeksi HIV dengan TV disarankan memakai metronidazol 500 mg peroral 2 kali sehari selama 7 hari. Perlu dilakukan skrining ulang 3 bulan setelah terapi lengkap karena tingginya angka proporsi rekuren dan infeksi persisten.[18] Dilaporkan angka infeksi berulang setelah 1 bulan pengobatan lengkap dengan metronidazol 2 gram dosis tunggal per oral adalah 18.3%, yang disebabkan oleh kemungkinan reinfeksi (27%), infeksi dari pasangan seks yang baru (18%), dan kegagalan pengobatan (55%).[21]

KOMPLIKASI

Pada wanita bisa terjadi komplikasi adneksitis, piosalping, endometritis, erosi serviks, bayi berat badan lahir rendah, dan infertilitas, sedangkan pada laki-laki bisa terjadi komplikasi uretritis non-gonokokus, prostatitis, balanoposthitis, epididymitis, penyakit striktur uretral, dan infertilitas.[6]

Trikomoniasis dilaporkan meningkatkan risiko terinfeksi HIV sebesar 1.52 (95% CI 1.04-2.24) kali.[14] Beberapa mekanisme yang diperkirakan meningkatnya risiko terinfeksi HIV pada individu dengan infeksi TV adalah: 1) infeksi TV asimtomatik yang lama, 2) TV menyebabkan mikrolesi pada epitel genital yang memudahkan masuknya HIV ke dalam sirkulasi, 3) TV menyebabkan peningkatan sel-sel radang yang merupakan sel sasaran infeksi HIV, seperti misalnya CD4 sel limfosit T dan makrofag 4) TV menghambat produksi *secretory leucocyte protease inhibitor* yang berperan menghambat perlekatan HIV pada sel.[14,15]

PENCEGAHAN

Pencegahan yang efektif adalah menghindari kontak seksual yang tidak sehat dan pemakaian kondom secara benar dan konsisten. Aktivitas seksual dihentikan sementara sampai orang dengan trikomoniasis mendapat peng-obatan lengkap dan menjadi asimtomatik. Reinfeksi dapat dicegah dengan memberikan pengobatan yang lengkap pada saat yang sama pada pasangan seksualnya.[18]

PROGNOSIS

Prognosis baik. Angka kesembuhan dengan metronidazol adalah 90-95% dan tinidazol 86-100%.[18] Reinfeksi dilaporkan sekitar 30%.[1]

REFERENSI

1. Schwebke JR. Trichomonas vaginalis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R , ed. Mandell, Douglas, and Bennett's. Principle and Practice of Infectious Diseases.7th ed. Philadelphia:

Churchill Livingstone Elsevier. 2010. h. 3535-37.
2. Schwebke JR, Burgess D. Trichomoniasis. Clin Microbiol Rev 2004;17(4):794-803.
3. Swygard H, Sena AC, Hobbs MM, Cohen MS. Trichomoniasis: clinical manifestation, diagnosis and management. Sex Transm Infect 2004; 80:91-9.
4. Van Der Pol B, William JA, Orr DP, Batteiger BE, Fortenberry D. Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of Trichomonias vaginalis infection among adolescent women. JID. 2005;192:2039-43.
5. Wilkerson RG, Sinert RH, Friedman BW, Brillman JC. Trichomoniasis in Emergency Medicine [Internet]. [Updated: March 4, 2011; cited 2011 Apr 2]. Available from: http:/emedicine.medscape.com/article/787722.
6. Smith DS, Ramos N. Trichomoniasis [Internet]. [Updated: January 5, 2010; cited 2011 Apr 2]. Available from: http//emedicine.medscape.com/article/230617.
7. Sobel JD. Trichomoniasis vaginalis [Internet]. [Last updated May 24, 2011; cited 2011 Apr 2]. Avialable from: http://www.uptodate.com/contents/trichomonas-vaginalis.
8. Santoso IM, Saraswati Dewi AAI, Wiraguna AAGP. Vaginitis in Dermato-Venerology Clinic of Sanglah Hospital Denpasar (Januari 2004 - Desember 2008). In: Buku Makalah Lengkap I. Pertemuan Ilmiah Tahunan X Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia. 2009. p.71-4.
9. Krieger JN, Jenny C, Siegel N, Springwater R, Critchlow CW, Holmes KK. Clinical manifestations of trichomoniasis in men. Annals of Internal Medicine 1993;118 (11): 844-49.
10. Adegbaju A, Morenikeji OA. Cytoadherence and pathogenesis of Trichomonas vaginalis. Scientific Research and Essay 2008; 3(4):132-8.
11. Hobbs MM, Sena AC. Methods for detection of trichomonas vaginalis. European Urological Review 2007:39-41.
12. Hobbs MM, Lapple DM, Lawing LF, et al. Methods for detection of trichomonas vaginalis in the male partners of infected women: implication for control trichomoniasis. J Clin Microbiol 2006; 44 (11): 3994-99.
13. Pattullo L, Griffeth S, Ding L, et al. Stepwise Diagnosis of Trichomoniasis vaginalis Infection in Adolescent Women. J Clin Microbiol 2009 ;47(1): 39-41.
14. McClelland RS, Sangare L, Hassan WM, et al. Infection with Trichomonas vaginalis increases the risk of HIV-1 Acquisition. JID 2007; 195:698-702.
15. Lazenby GW. Trichomonas vaginalis screening and prevention in order to impact the HIV pandemic: Isn't it time we take this infection seriously? Infectious Disease Reports 2011; 3:12-14.
16. Shafir SC, Sorvillo FJ, Smith L. Current Issues and Consideration Regarding Trichomoniasis and Human immunodeficiency Virus in African-Americans. Clin Microbiol Rev 2009; 22(1):37-45.
17. Wendel KA, Workowski KA. Trichomoniasis: Challenges to Appropiate Management. CID 2007; 44:S123-129.
18. Centre for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010: Disease Characterized by Vaginal Discharge. Trichomoniasis. MMWR [Internet]. Available from: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/std-treatment-2010-rr5912.pdf
19. Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward-McClelland SF, Petrin DP, Garber GF. Treatment of Infections Caused by Metronidazole-Resistant Trichomonas vaginalis. Clin Microbiol Rev 2004; 17 (4):783-93.
20. Das S, Huengsberg M, Shahmanesh M. Treatment failure of vaginal trichomoniasis in clinical practice. International journal of STD & AIDS 2005;16: 284-6.
21. Kissinger P, Secor WE, Leichiter JS, et al. Early repeated Infections with Trichomoniasis vaginalis among HIV-Positive and HIV-negative women. CID 2008; 46:994-9.

113

GRANULOMA INGUINALE (DONOVANOSIS)

Rizka Humardewayanti Asdie Nugroho, Harakati Wangi

PENDAHULUAN

Donovanosis adalah penyakit infeksi bakteri menahun, progresif dan cenderung menular yang menyerang kulit dan mukosa area genital dan perigenital. Meskipun donovanosis ini merupakan suatu kondisi yang dapat disembuhkan dengan antibiotika, penyakit ini dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang bermakna karena penderita seringkali terlambat dalam mencari pengobatan, ataupun karena klinisi yang kurang pengalaman dalam mendiagnosis penyakit ini dengan manifestasi klinis yang tidak biasa (bentuk diseminata dari donovanosis) maupun karena penderita menolak dilakukan pemeriksaan pelvis.

DEFINISI

Donovanosis adalah suatu penyakit infeksi bakteri Gram negatif yang menahun, progresif dan destruktif yang di-sebabkan oleh kuman *Calymmatobacterium granulomatis*. Donovanosis dikenal pula sebaga ulkus sepinious selangkangan, lupoid dari ulkus selangkangan, ulkus granuloma kemaluan, granuloma inguinale tropik, granuloma venereum genitoinguinale, granuloma infektif, granuloma ulseratif sklerosis, tetapi lebih sering dikenal sebagai granuloma inguinale atau granuloma venereum. Pada jaman dahulu penyakit ini sering dibingungkan antara granuloma inguinale dengan lymphogranuloma. Marmel dan Santora merekomendasikan nama donovanosis sebagai nama penyakit ini.

Penyakit ini pertama kali dideskripsikan oleh seorang Profesor Bedah, McLeod pada tahun 1892 di Madras India sebagai *serpiginous ulceration* cengan pembentukan jaringan sikatrik yang tidak sempurna yang melibatkan jaringan skrotum dan penis pada laki-laki dan elephantiasis sepanjang klitoris dan labia pada wanita. Kasus yang lain dilaporkan di Guinea inggris dan Inggris. Donovan mendeskripsikan agen penyebab pada tahun 1895 berupa mikroorganisme intraselular berukuran 1,5 x 0,7µm di dalam makrofag dan sel epitel stratum malphii dari ulkus di mulut, dan tahun 1926 Goldzeiher dan Peck menyebut mirkoorganisme intraselular tersebut sebagai badan Donovan. Punt dan Grenblatt tahun 1937 mendeskripsikan patognomonik sel granuloma inguinale yang terdiri dari sel mononukleus besar yang berisi kista intrasitoplasmik yang di dalamnya mengandung badan-badan Donovan yang tercat. Kesulitan membiakkan kuman ini menyebabkan kuman penyebab penyakit ini menjadi perdebatan. Aragao dan Vianna mengklaim dapat mengkultur suatu bakteri pleomorfik dari lesi ulkus dan mengidentifikasi sebagai *Calymmatobacterium granulomatis*. Pund dan Greenblatt dengan menggunakan metode *Delafields hematoxylin-eosin* dan metode pewarnaan *Dieterle silver-impregmentation* mendeskripikan sebagai sel mononuklir berdiameter 25-90 µm mengandung kista intrasitoplasma yang berisi suatu badan yang terwarnai yang patognomonik untuk donovanosis. Bila kista ini ruptur, akan mengeluarkan organisme yang infektif. Sehgal dkk mendeskripsikan badan Donovanosis intra dan ekstraselular dengan morfologi yang berbeda yaitu *coccus, coccobasiler,* dan *basiler.*

EPIDEMIOLOGI

Pada era pra antibiotika, donovanosis ditemukan prevalen di lokasi geografi yang berbeda. Rajam dan Rangiah menyebutkan bahwa penyakit ini terdistribusi di kedua hemisfer dan endemik di daerah China Tenggara, India timur, Australia barat, dan beberapa negara di Amerika Tengah, Selatan dan Utara, serta India Barat. Di USA Greeblatt memperkirakan prevalensi donovanosis 5000-

1000 kasus pada tahun 1947. Sekarang ini ditemukan secara sporadik di negara-negara berkembang, di Papua, Papua Nugini, Afrika Selatan–Kwazulu-Natal, dan Transvaal Timur, bagian India dan Brazil, dan komunitas aborigin di Australia. Epidemi besar tercatat di Papua Nugini yaitu 10.000 kasus dari 15.000 penduduk selama 1922-1952, sedangkan epidemi kecil sekitar 20 kasus dilaporkan di USA pada tahun 1984.

Puncak insidens infeksi donovanosis ini terjadi pada usia dekade 3, 70% kasus terjadi pada usia 20-40 tahun. Beberapa peneliti mengatakan angka donovanosis pada laki-laki dan perempuan berbeda, ada yang melaporkan banyak ditemukan pada laki-laki daripada pada perempuan (dengan rasio 0,13:1), tetapi ada yang melaporkan banyak ditemukan pada perempuan (dengan rasio 7:1). Perbedaan ini mungkin disebabkan adanya perbedaan proses seleksi pasien dalam penelitian tersebut.

ETIOLOGI

Donovanosis disebabkan oleh mikroorganisme Klebsiella granulomatis, yang sebelumnya disebut dengan *Calymmatobacterium granulomatis,* merupakan bakteri pleomorfik Gram negatif, obligat intraselular, tidak berspora, *immobile*, berkapsul pada bentuk matur, dan tidak berkapsul pada bentuk imaturnya, berbentuk ovoid atau bentuk bean dengan ukuran bervariasi, panjang 1-1,5 µm dan ketebalan 0,5- 0,7µm. Pada pengecatan Giemsa memiliki inklusi kromatin biru pada masing-masing kutubnya yang memberikan gambaran khas sebakai *"closed safety pin" appearance.* Mikroskop elektron memperlihatkan struktur dinding sel tiga lapis yang terdiri dari membran luar, lapisan tengah berupa lapisan opaq dan membran dalam, yang diperkirakan sebagai kapsulnya. Sitoplasmanya mengandung materi yang padat terutama bagian perifer. Tidak terbukti mempunyai pili (fimbria) atau flagel.

Patogen ini dikaitkan dengan genus Klebsiella karena secara fenotip dan antigeniknya bereaksi silang dan kemiripannya dengan lesi rinoskleroma (penyakit ulkus menahun yang mendestruksi hidung, disebabkan oleh *K. Rhinoscleromatis*), tetapi bukti filogenetiknya menunjukkan bahwa bakteri ini seharusnya diklasifikasikan ulang sebagai *Klebsiella granulomatis comb nov.* Dikeluarkan dari genus Klebsiella. Kharsany melakukan analisis filogenetik *C. granulomatis* berdasar pada sekuensing gene 16SrRNA menemukan bahwa strain memiliki kemiripan dengan genus Klebsiella dan Enterobacter berturut-turut sebesar 95% dan 94%. Mereka menyimpulkan bahwa *C. granulomatis* merupakan spesies yang unik yang berbeda dengan organisme lain yang termasuk subkelas *Proteobacteria.*

TRANSMISI

Meskipun donovanosis ini dikaitkan dengan penyakit menular seksual terutama mengenai area genital, lesi ini tidak hanya ditransmisikan secara seksual tetapi dapat pula ditularkan secara autoinokulasi dan kontaminasi fekal kulit yang mengalami abrasi. Donovanosis dikaitkan dengan penyakit menular seksual dikarena adanya riwayat kontak seksual sebelum munculnya lesi. Insidensnya meningkat pada kelompok usia seksual aktif, lesi di anal pada kelompok homoseksual yang melakukan hubungan seksual secara anal, predominan infeksi di genital, sering ditemukan pada penderita dengan penyakit menular seksual, dan kenaikan kejadian pada pekerja seksual tertentu. Meskipun demikian, lesi ini ternyata dapat terjadi pada anak-anak dan pada usia dimana aktivitas seksual sudah tidak aktif lagi dan ditemukan lesi primer tidak di daerah genital. Transmisi pada anak dapat terjadi selama proses persalinan pervaginam ataupun duduk di atas individu yang terinfeksi.

MANIFESTASI KLINIS

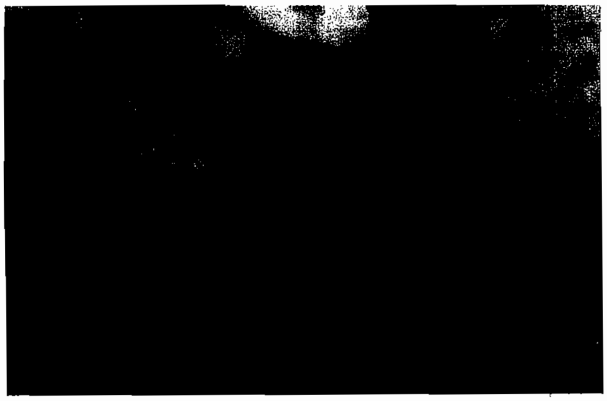
Masa inkubasi tidak dapat ditentukan. Sehgal dan Prasad menemukan masa inkubasinya sekitar 17 hari (rentang 1-360 hari). Pada percobaan yang dilakukan pada manusia, lesi donovanosis terjadi setelah 50 hari diinokulasi dan manifestasi penyakit dimulai dengan adanya nodul sub-kutan atau papul, yang kemudian berkembang menjadi ulkus pada tempat inokulasi. Bakteri bermultiplikasi dan melalui aliran limfe ke kelenjar getah bening. Ulkus kemudian meluas secara perlahan sepanjang lipatan genetalia dan menyebar secara langsung atau secara autoinokulasi ke area yang berdekatan. Pada kelenjar getah bening bakteri ini menyebabkan relatif sedikit perubahan patologi, tetapi bermigrasi ke permukaan kulit menimbul-kan abses, yang disebut pseudobubo, yang jika pecah menyebabkan ulkus di regio inguinal. Lesi dapat pula terjadi di vagina, leher rahim/serviks (menyerupai kanker leher rahim), anus, tuba fallopii, ovarium, epididymis, kolon dan kandung kemih. Sembilan puluh persen kasus terjadi di daerah genital, 10% kasus di regio inguinal. Tempat infeksi pada laki-laki adalah di preputium, sulkus koronal, freneum dan glans penis, serta area perianal sedang pada wanita di daerah labia minora dan *fourchette*; 6% kasus lesi terjadi di ekstra genital, termasuk di bibir, gusi, pipi, palatum, faring, leher, hidung, laring, dan dada. Lesi ekstragenital ini biasanya dikaitkan dengan primernya di area genital. Bentuk diseminata dari donovanosis jarang ditemukan. Penyebaran sekunder ke liver dan tulang dapat terjadi dan dikaitkan dengan lesi servikal serta kehamilan, karena pada kehamilan perjalanan donovanosis menjadi lebih agresif. Keterlibatan aliran limfe dapat menyebabkan limfedema dan elefantiasis dapat terjadi pada stadium akhir. Komplikasi lainnya termasuk stenosis uretra, anal dan vagina, sedang donovanosis oral dapat terjadi perlekatan antara gusi dan pipi dan menyebabkan mikrostomia dan kesulitan membuka mulut. Poliartritis dan osteomielitis merupakan komplikasi yang jarang ditemukan.

Terdapat empat tipe lesi yang pernah dilaporkan yaitu tipe ulserogranulomatosa, merupakan lesi yang sering ditemukan, lesi berupa ulkus tunggal atau multipel yang berwarna merah seperti warna daging, dengan batas tegas, tidak nyeri dengan jaringan granulasi yang profus sehingga mudah berdarah bila dipegang. Tipe berikutnya yaitu tipe hipertrofik atau tipe verukosa dengan tipe ulkus yang agak meninggi dan ireguler, kadang-kadang kering, tipe nekrotik (*phadegenic*) merupakan lesi yang sering ditemukan pada penderita donovanosis yang sudah lanjut. Tipe ketiga yaitu lesi berupa ulkus dengan bau yang menusuk disebabkan karena jaringan yang rusak dan diperkirakan terjadi akibat adanya infeksi sekunder, sangat sulit mendeteksi badan Donovan pada tipe lesi ini. Terakhir yaitu tipe sklerotik atau tipe sikatrik, merupakan tipe donovanosis yang jarang ditemukan ditandai dengan pembentukan jaringan fibrotik yang berlebihan. Pada tipe ini badan donovanosis jarang ditemukan.

Tidak ditemukan gejala sistemik pada infeksi C. *granulomatosis* ini. Tanda yang mungkin dapat ditemukan adalah perdarahan atau adanya discharge dari vagina, hematoskezia, hematuria, penyakit inflamasi pelvis, atau massa di daerah pelvis. Infeksi sekunder oleh kuman anaerob akan menyebabkan nyeri dan *discharge* yang berbau busuk.

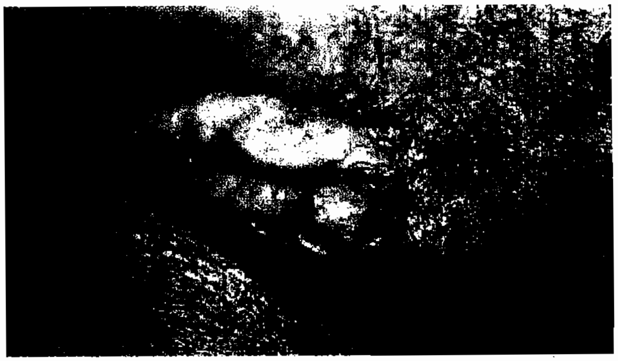
DIAGNOSIS

Meskipun penampakan Donovanosis di genital sangat tipikal, Donovanosis seringkali tidak terdiagnosis. Pada daerah endemik, diagnosis donovanosis genital jika hanya didasarkan pada pengalaman akan memberikan positif palsu yang tinggi. Jika memungkinkan, diagnosis harus dibuat sebelum diberikan antibiotika. Jika secara

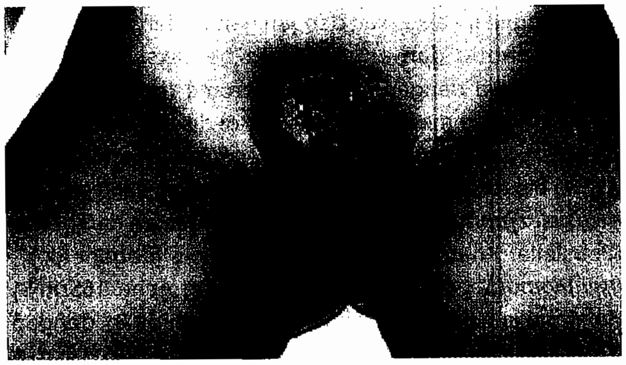


Gambar 1. Donovanosis tipe ulserogranulomatosis (sumber: O' Farrell, N., Donovanosis, Sex Transm Infect 2002;78:452–457)

Gambar 2. Donovanosis tipe hipertrofik dengan tepi yang reguler (sumber: O' Farrell, N., Donovanosis, Sex Transm Infect 2002;78:452–457)



Gambar 3. Donovanosis bentuk verukcosa/hipertrofik di daerah inguinal (sumber: Nigel O' Farrell, Donovanosis dalam King K. Holmes, P. Frederick Sparli, Peter Piot, Judith N,W., Lawrence Corey, Myron S. Cohen (editors). Sexual Transmitted Disease, 4th edition. 2008. Mc Graw Hill Company)



Gambar 4. Donovanosis tipe nekrotik yang menyebabkan destruksi jaringan(sumber: Nigel O' Farrell, Donovanosis dalam King K. Holmes, P. Frederick Sparli, Peter Piot, Judith N,W., Lawrence Corey, Myron S. Cohen (editors). Sexual Transmitted Disease, 4th edition. 2008. Mc Graw Hill Company)

klinis diduga donovanosis, maka harus dikonfirmasi secara laboratorium. Multipel *swab* harus dilakukan untuk mendeteksi organisme lain. Pemeriksaan mikroskopis secara langsung merupakan pemeriksaan yang paling cepat dan mudah dilakukan. Pengecatan Giemsa dapat digunakan untuk mengecat apusan jaringan yang diambil dengan cara menggulingkan swab secara ringan sepanjang lesi dan kemudian di atas kaca *deck glass*. Pengecatan lain yang dapat digunakan adalah Leishman atau Wright. Diagnosis donovanosis ditegakkan dengan ditemukannya badan donovan intraselular di dalam sel mononuklear yang besar pada spesimen, baik dari jaringan maupun sampel biopsi yang diambil dari tempat lesi (Gambar 5). Pengecatan lain yang dapat digunakan adalah *Delafield's hematoxylin-eosin, pinocyanole*, dan *RapiDiff* (modifikasi Giemsa).

Gambar 5. Jaringan yang dicat dengan pengecatan Giemsa menunjukkan badan-badan Donovan pada monosit, termasuk kista intrasitoplasmik. (sumber: N O' Farrell, Donovanosis, *Sex Transm Infect* 2002;78:452–457)

Biopsi dan pemeriksaan histologis mungkin dibutuhkan untuk lesi yang kecil, kering, sklerotik atau nekrotik dengan superinfeksi yang berat. Pemeriksaan histologis ini akan memberikan hasil terbaik bila dilakukan dengan pengecatan Giemsa atau perak. Gambaran histologis memperlihatkan adanya peradangan menahun dengan infiltrasi sel plasma dan leukosit polimorfonuklir, sedangkan dermis menunjukkan infiltrat selular yang padat dengan sejumlah besar sel plasma, dengan sedikit sel neutrofil polimorfonuklir dan sangat sedikit sel limfosit, sel endotel membengkak, dengan fibrosis dan edema dapat prominen pada beberapa pasien. Epidermis pada tepi ulkus seringkali menunjukkan berbagai tingkatan hiperplasia, dari akanthosis ringan hingga hiperplasia pseudoepiteliomatosis.

Tidak ada pemeriksaan serologi yang digunakan untuk menegakkan diagnosis donovanosis saat ini. Teknik immunofluoresen tidak langsung memiliki sensitivitas yang tinggi untuk lesi yang sudah lanjut, tidak bisa digunakan pada lesi awal, sedangkan PCR (*polymerase chain reaction*) hanya digunakan untuk tujuan penelitian. Isolasi kuman C. granulomatis sangat rumit, dan tidak rutin dikerjakan.

DIAGNOSIS BANDING

Donovanosis harus dibedakan dengan penyebab infeksi atau noninfeksi ulkus genital, bubo dan elefantiasis genital, seperti sifilis primer, kondilomata lata sifilis sekunder, Ulkus genital Warts, ulkus herpes yang luas pada HIV, dan chancroid. Karsinoma skuamosa dan amebiasis mirip dengan lesi Donovanosis tipe nekrotik.

Perbedaan ulkus genital dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan Gambaran Klinis Diagnosis Banding Penyakit Ulkus [illegible] Menular Seksual

Feature	Chancroid	Primary Syphilis	Genital Herpes	Granuloma Inguinale	Lymphogranuloma Venereum
Incubation period	3-7 days	2-4 weeks	2-7 days	1-4 weeks	10-14 days
Number of lesions	Usually 1-3	Usually 1	Multiple	Single or multiple	Usually 1
Genital lesion Appearance	Deep, defined or irregular ulcer	Defined ulcer	Superficial, grouped vesicles or ulcerations	Defined or irregular ulcer;hypertrophic or verrucous	Papule, postule, vesicle, or ulcer (transient)
Base	Yellow-gray, rough	Red, smooth, shiny	Red, smooth	Red, beefy,rough, usually friable	Variable
Induration	Soft	Finn	None	Finn	None
Pain	Common	None	Common*	Rare	Variable
inguinal lymph-adenopathy	Unilateral or bilateral; tender; may suppurate	Unilateral or bilateral; nontender; no suppuration	Bilateral; tender*	None; inguinal swelling	Unilateral orbilateral; tender, may suppurate
Constitutional symptoms	Rare	Rare	Common	Rare	Frequent

*Occurs more commonly in primary episodes of genital herpes than in recurrences.
(sumber : Sena et al., Sexually Transmitted and Urinary Tract Infections in Richard L Guerrant, David H Walker, Peter F Weller. Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens & Practice.2nd ed., Vol.. 1. pp 1625)

PENATALAKSANAAN

Penanganan yang optimal adalah diagnosis donovanosis dapat ditegakkan secara awal, sehngga terapi definitif lini pertama dan edukasi dapat diberikan sesegera mungkin. Pada keadaan dimana konfirmasi diagnostik tidak tersedia, antibiotika direkomendasikan untuk ulkus genital yang sering ditemukan. Antibiotika yang dapat mencakup sifilis dan chancroid mungkin tidak bisa untuk donovanosis sehingga pada keadaan dimana konfirmasi diagnostik tidak ada dan pada tempat tersebut donovanosis prevalen maka diberikan terapi definitif untuk Donovanosis secara *presumptive*.

WHO menganjurkan pemberian azitromisin 1 gram diikuti dengan 500 mg setiap hari hingga semua lesi sembuh. Di Australia azitromisin diberikan 1 gram tiap minggu selama 4-6 minggu atau 500 mg setiap hari selama 1 minggu sama efektifnya. Sedang CDC (*The Centers for Disease Control and Prevention*) merekomendasikan azitromisin 1 gram tiap minggu sekurang-kurangnya 3 minggu atau sampai semua lesi sembuh. Antibiotika lain yang dapat diberikan yaitu kotrimoksasol 160-800 mg 2 kali sehari, siprofloksasin 750 mg dua kali sehari, doksisiklin 100 mg dua kali sehari dan antibiotika tersebut harus diberikan selama 3 minggu atau semua lesi sembuh. Gentamisin 1 mg/kg BB 3 kali sehari intramuskuler atau intravaskular dapat diberikan jika tidak ada respons terhadap antibiotika sebelumnya. Antibiotika lain yang juga terbukti efektif adalah setriakson, norfloksasin, dan trovofloksasin.

Guideline Eropa juga merekomendasikan azitromisin 1 gram tiap minggu atau 500 mg tiap hari sebagai lini pertama (*grade* B, level 1B), kotrimoksasol 160/800 mg dua kali sehari (*grade* B, level IIB), doksisiklin 100 mg dua kali sehari (*grade* C, level IV). Eritromisin 500 mg empat kali sehari direkomendasikan pada ibu hamil (*grade* C, level IV). Gentamisin 1 mg/kg BB tiap 8 jam juga dapat diberikan pada kasus dengan respons terapi yang jelek (*grade* C, level III). Anak-anak dengan donovanosis harus mendapat azitromisin 20mg/kg BB jangka pendek (*grade* C, level IV), sedangkan anak yang lahir dari ibu dengan donovanosis harus mendapat terapi profilaksis azitromisin 20 mg/kg BB sekali sehari selama 3 hari (*Grade* C, level IV).

KOMPLIKASI

Komplikasi yang paling serius adalah karsinoma, dilaporkan terjadi pada 0.25% penderita, termasuk didalamnya adalah karsinoma sel skuamosa dan karsinoma sel basal. Selain itu bila lesi menyembuh terjadi fibrosis sehingga terbentuk striktur dan fimosis menyebabkan deformitas dan mengganggu fungsinya. Elefantiasis genital dapat terjadi akibat destruksi dari limfatik. Donovanosis dapat menyebar ke ekstragenital dan meningkatkan risiko terkena HIV, dan bila terjadi bersama maka dapat terjadi ulkus yang persisten yang membutuhkan terapi antibiotika jangka panjang. Autoamputasi penis pernah dilaporkan pada laki-laki penderita HIV-2 dengan donovanosis

KONTROL DAN PENCEGAHAN

Oleh karena ulkus genital merupakan sarana untuk transmisi HIV, maka konseling dan edukasi pada penderita tidak boleh dilupakan. Higiene genital dengan membasuh preputium. Semua pasangan yang berhubungan seksual dengan pasien donovanosis dalam jangka waktu 60 hari sebelum muncul gejala harus diperiksa, tetapi tidak perlu diterapi kecuali menunjukkan tanda dan gejala donovanosis. Anak yang lahir dari ibu yang menderita donovanosis yang tidak diterapi harus mendapat terapi profilaksis azitromisin 20 mg/kg BB selama 3 hari.

PROGNOSIS

Relaps dapat terjadi hingga 18 bulan setelah terapi, dan jika tidak diterapi lesi dapat berlanjut sampai bertahun-tahun.

REFERENSI

Fasoldt JJ, Satter EK. Granuloma inginale. Available from http://emedicine.medscape.com

Ferri FF. Ferri's Color Atlas and Text of Clinical Medicine.. Elsevier Saunder. 2009.

Freinkel AL, Dangor Y, Koornhof HJ, Ballrad RC. A serological test for granuloma inguinale. Genitourin Med 1992; 68:269-72.

Hart CA, Rao SK. Donovanosis. J Med Microbiol 1999; 48:707-9

Hart G. Donovanosis. Clinical Infectious Diseases 1997; 25: 24-32.

Hart G. Donovanosis. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. Harrison's Infectious Diseases. McGraw Hill Companies, 2010. p. 576-8.

Hammar L. The Dark Side to Donovanosis: Color, Climate, Race and Racism in American South Venereology. Journal of Medical Humanities 1997; 48:29-56.

Kibbi A, El-Shareef M. Granuloma Inguinale. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatick Dermatology in General Medicine. 7th ed. McGraw Hill Medical Companies, 2008. p. 1990-3

Kotra LP, Dixit P. Calymmatobacterium Granulomatis Infection. In: Enna SJ, Bylund DB, ed. The Comprehensive Pharmacology Reference. New York: Elsevier.

O' Farrell N. Donovanosis, Sex Transm Infec. 2002; 78: 452-7.

O' Farrell N. Donovanosis. In: Holmes KK, Sparli PF, Piot P, Judith N, Corey WL, Cohen MS, ed . Sexual Transmitted Disease. 4th ed. McGraw Hill Medical Company, 2008. p. 701-7.

O' Farrell N. Donovanosis: an update. International Journal of STD & AIDS 2001; 12:423-7

O' Farrell N. Calymmatobacterium granulomatis infection (Donovanosis). In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, ed. Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens & Practice. 2nd ed. Elsevier. p.345-8.

O' Farrell N. Calymmatobacterium granulomatis infection (Donovanosis). In: Holmes KK, Sparli PF, Piot P, Judith NW, Corey L, Cohen MS, ed. Sexual Transmitted Disease. 4th ed. Mc Graw Hill Company, 2008. p. 345-8

O' Farrell N, Moi H. European guideline for the management of Donovanosis 2010. International Journal of STD & AIDS 2010; 21:609-10.

Richens J. Donovanosis (granuloma inguinale). Sex Transm Infect 2006; 82.

Rajam RV, Rangiah PN. Donovanosis (Granuloma Inguinale, Granuloma Venereum). Geneva: World Health Organization, WHO Monograph Series No 24. 1954. p 1-72.

Sena AC, Ronald A, Fox K, Cohen M S, Sexually Transmitted and Urinary Tract Infections. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, ed. Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens & Practice. 2nd ed. p. 1625

Van DE, Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, lymphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med 1992; 68:130-3

Velho P.ENF, de Souza E.M, Belda JW. Donovanosis, The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2008; 12 (6): 521-5.

114

HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

Carta A. Gunawan

PENDAHULUAN

Human papilloma virus (HPV) merupakan virus yang tersebar luas dalam masyarakat dan menjadi penyebab infeksi/tumor pada kulit, mukosa, dan keganasan pada traktus genitalis.[1,2] Pada tahun 1907 Ciuffo menyatakan bahwa penyebab *warts* (kutil) adalah virus. Walaupun sejak akhir abad ke-19 telah diketahui bahwa *warts* dapat ditularkan dari satu orang ke orang lain, belakangan baru diketahui bahwa virus penyebab *warts* adalah HPV. Virus ini dapat menyebabkan berbagai penyakit, namun yang paling menjadi perhatian saat ini adalah keganasan pada genitalia, khususnya kanker serviks.[1,3]

EPIDEMIOLOGI

Infeksi HPV laten asimptomatis dan infeksi subklinis prevalensinya lebih besar daripada infeksi klinis dan individu dengan infeksi HPV di masa lalu merupakan kelompok terbesar.[1] Infeksi HPV pada kulit (*cutaneous warts*) dapat bermanifestasi sebagai *common warts* (71% dari *cutaneuous warts*, banyak terdapat pada anak usia sekolah dengan prevalensi 4–20%), *plantar warts* (34% dari *cutaneous warts*) banyak didapatkan pada remaja dan dewasa muda, *flat warts* (4%) predominan pada anak-anak.[1,4] Kelompok yang berisiko tinggi terkena *cutaneous warts*, antara lain penjagal, pengolah daging, dan pengolah ikan. Prevalensi infeksi HPV di dunia bervariasi antara 2% sampai 44%.[1] Penelitian di Amerika Serikat tahun 2003-2004 menunjukkan prevalensi HPV pada wanita 14-59 tahun adalah 26,8%, dimana prevalensi tertinggi pada kelompok usia 20-24 tahun (44,8%), sedangkan pada kelompok usia 14-19 tahun 24,5%.[5] Pada tahun 2004 di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 20 juta kasus infeksi HPV genital pada kelompok usia 14–44 tahun dan HPV genital merupakan penyakit menular seksual yang paling umum.[6-8] Prevalensi kondiloma akuminata atau *anogenital warts* pada populasi umum diperkirakan 1%. Penelitian di Korea pada 672 mahasiswi dan 381 mahasiswa, menunjukkan HPV sebagai infeksi genital didapatkan pada 38,8% mahasiswi dan 10,6% mahasiswa.[9] Penelitian di Indonesia pada 2.686 wanita berusia 15-70 tahun menunjukkan prevalensi HPV 11.4% dan terbanyak tipe 52, 16, 18, 39.[10] Keempat tipe ini termasuk tipe *high risk* (onkogenik).

VIROLOGI

Virus HPV termasuk famili *Papillomaviridae*, suatu virus yang tidak memiliki *envelope*, berdiameter 55 nm dan mengandung *double-stranded circulair* DNA yang terdiri dari sekitar 7900 *base pairs*.[1,2] Genom virus secara fungsional terbagi menjadi 3 regio yaitu *noncoding upstream regulatory region* (URR), regio awal (E1–E7) dan regio akhir (L1 – L2). Protein E1 dan E2 mengontrol replikasi dan transkripsi DNA. Protein E6 memfasilitasi degradasi protein *tumor supressor gene p53*. HPV onkogenik berkaitan dengan produksi gene E6 dan E7.11 Gene L1 mengkode mayoritas protein kapsid yang meliputi 80% massa virion. Tipe HPV lebih ditentukan berdasarkan derajat homogenitas urutan asam nukleat daripada uji serologi. Tipe HPV yang berbeda memiliki kesamaan 90% urutan DNA pada regio L1 ORF (*open reading frame*) dan subtipe memiliki kesamaan 90–98%. HPV termasuk dalam 5 dari 18 genus *Papillomaviridae*: alfa, beta, gamma, mu, dan nu.[1] Sedikitnya 130 tipe HPV telah diidentifikasi dan 50 di antaranya ditularkan melalui hubungan seksual. Virus ini bersifat *host-specific* dan berhubungan dengan proses histopatologi yang berbeda. Terdapat korelasi erat antara genotipe dan fenotipe virus.

TRANSMISI

Penularan *cutaneous warts* terjadi karena kontak erat dengan pasien dan adanya lesi minor pada tempat inokulasi. *Anogenital warts* ditularkan lewat hubungan seksual.[1,12,13] Pada anak-anak, *genital warts* dapat terjadi karena kontak tangan dengan lesi non-genital.[1] *Respiratory papillomatosis* berulang pada anak-anak diduga terjadi melalui jalan lahir yang terinfeksi, sedangkan pada orang dewasa melalui kontak oral-genital. Belum jelas apakah HPV dapat ditularkan lewat udara. Virus ini tahan terhadap panas sehingga untuk sterilisasi instrumen yang terkontaminasi harus digunakan autoklaf.

HUBUNGAN ANTARA HPV DENGAN KEGANASAN

Dalam 30 tahun terakhir, berbagai penelitian epidemiologi dan biologi menunjukkan HPV adalah penyebab kanker serviks.[1,14-17] Bukti hubungan kausatif HPV dengan kanker serviks adalah:

1. Terdapat hubungan kuat antara HPV tipe onkogenik risiko tinggi dengan kanker serviks (*odds ratio* 50 -100 kali). *Odds ratio* HPV-16 untuk karsinoma sel skuamosa dan HPV-18 untuk adenokarsinoma, sangat tinggi yaitu 100-900. Pada sebuah survei yang mencakup banyak negara di dunia, diketahui bahwa DNA HPV didapatkan pada 99,7% sampel kanker serviks.
2. Korelasi ini konsisten dalam berbagai penelitian yang dilakukan di negara yang berbeda dan populasi yang berbeda.
3. Hubungan ini bersifat spesifik, artinya dari 40 tipe HPV yang berkorelasi dengan genital, hanya 15 tipe yang onkogenik terhadap serviks. Sekitar 40 karsinoma vulva, vagina, dan penis berkaitan dengan HPV.
4. Perkembangan kelainan serviks dan kanker serviks didahului oleh infeksi HPV. Kebanyakan infeksi HPV bersifat sementara dan berlangsung rata-rata 13,5 bulan (HPV risiko tinggi) dan 4,8 bulan (HPV risiko rendah). Namun demikian, pada 15–30% wanita dengan sitologi servikal normal, infeksi HPV risiko tinggi akan menyebabkan *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) derajat 2 atau 3 dalam waktu 4 tahun kemudian. Risiko infeksi HPV dan kanker serviks tergantung banyaknya partner seksual, umur saat pertama melakukan hubungan seksual, dan perilaku seksual suami.
5. Pada beberapa penelitian, didapatkan korelasi langsung antara *viral load* dan risiko kanker.
6. Pada semua sel neoplastik pada pasien dengan kanker serviks didapatkan DNA HPV. Gen E6 dan E7 diekspresikan dengan kadar yang lebih tinggi pada neoplasma dibandingkan dengan lesi jinak.
7. *Papillomavirus* dapat menyebabkan kanker pada hewan percoban seperti kelinci atau sapi.
8. Faktor risiko alternatif untuk kanker serviks, seperti penggunaan kontrasepsi oral, paritas yang tinggi, merokok, nutrisi (vitamin C, E, karotenoid, *xanthophyl*), imunosupresi, infeksi HSV-2 atau *Chlamydia trachomatis* tidak memiliki hubungan yang kuat seperti yang didapatkan pada HPV. Faktor-faktor tersebut di atas mungkin berperan sebagai faktor sekunder, sedangkan HPV adalah faktor primer.
9. Penelitian klinis dengan vaksin HPV menunjukkan bahwa imunisasi terhadap HPV tipe 6, 11, 16, 18 terbukti dapat melindungi terhadap infeksi dan mencegah penyakit (*warts* dan *neoplasia intraepitelial*) yang disebabkan oleh genotipe homolog, pada serviks, vagina, vulva dan genitalia eksterna pria.

Berdasarkan kemampuan HPV menginduksi keganasan, terdapat 3 kelompok HPV yaitu: (1). risiko tinggi (tipe onkogenik) : tipe 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59; (2). kemungkinan risiko tinggi: tipe 26,53,66,68,73,82; (3). risiko rendah (tipe non-onkogenik): tipe 6,11,40,42,43,44,54,61, 70,72,81.[14] Penelitian di Turki pada wanita dengan sitologi serviks abnormal didapatkan HPV 16 (35%), HPV 6 (19%), HPV 18 (8%).[18] Penelitian di India pada wanita dengan kanker serviks jenis sel skuamous, 87,8% didapatkan HPV tipe tinggi dan yang terbanyak adalah HPV 16 (66,7%), HPV 18 (19,4%), HPV 33 (5,6%), HPV 35 (5,6%), HPV 45 (5,6%), dan HPV 52, 58, 59, 72.[19] Hasil ini kurang lebih sama dengan yang dilaporkan dari tempat lain di dunia.

PATOGENESIS

Berbagai penelitian eksperimental menunjukkan umumnya *cutaneous warts* muncul dalam waktu 3–4 bulan setelah inokulasi, namun dapat lebih awal (6 minggu) atau sampai 2 tahun. Masa inkubasi *genital warts* kurang lebih sama.

Siklus replikasi virus dimulai saat partikel virus masuk ke dalam stratum germinativum (basal). Pada saat sel basal berdiferensiasi dan menuju permukaan epitel, DNA HPV bereplikasi, transkripsi, dan partikel virus menyatu dengan inti sel. Replikasi virus selanjutnya, bersamaan dengan proliferasi yang berlebihan semua lapisan epidermal menyebabkan terjadinya akantosis, parakeratosis, dan hiperkeratosis. Pada tahap selanjutnya terbentuk papiloma. Epitel yang tampaknya normal mungkin mengandung DNA HPV dan adanya DNA residu setelah terapi *warts* dapat menyebabkan rekurensi penyakit.[1,2,20]

Pada lesi jinak DNA virus terletak di luar kromosom pada nukleus sel terinfeksi, tetapi pada neoplasia dan kanker, partikel virus terintegrasi dengan kromosom sel. Integrasi virus menyebabkan kerusakan regio E2 yang berhubungan dengan timbulnya keganasan melalui hambatan terhadap *downregulation* E6 dan E7 yang berinteraksi dengan gen *p53*. Proses patologis lain yang disebabkan HPV adalah hipermetilasi virus dan DNA sel, hambatan apoptosis dan aktivasi telomerase, instabilitas kromosom, dan delesi (6p, 3p, 4p, 6q, 1p, 11q).1

Respons imun hospes terhadap infeksi HPV tidak sepenuhnya dipahami. Infeksi HPV lebih sering dijumpai dan lebih berat pada pasien dengan imunodefisiensi primer maupun sekunder.[21] Infeksi HIV meningkatkan insidensi dan prevalensi *genital warts* dan CIN 4–40 kali lipat. Penelitian di Uganda pada 1.275 wanita berusia 12-24 tahun, menunjukkan bahwa wanita dengan HIV memiliki prevalensi tinggi infeksi HPV (87,8%) dan infeksi multipel HPV (64,6).[22] Penelitian ini juga menunjukkan bahwa wanita dengan infeksi HPV tipe 16 dan atau 18 juga terinfeksi oleh HPV tipe risiko tinggi lain. Pasien dengan terapi imunosupresan juga berisiko terkena infeksi HPV yang berat. Pada wanita hamil (suatu keadaan dengan imunosupresi relatif) risiko terinfeksi HPV meningkat dan dengan derajat yang berat.[1]

Proliferasi sel yang diinduksi HPV berhubungan dengan peningkatan migrasi leukosit dan angiogenesis sebagai akibat produksi berbagai sitokin dan kemokin, termasuk TNF-α, MCP-1, kemokin CCL27, VEGF, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, CXCL10, dan TGF-β. Respons molekuler ini menunjukkan pentingnya sistem imun alamiah dan adaptif dalam mengeliminasi virus.[23] Pada tingkat histologi didapatkan perubahan dalam kuantitas dan fungsi sel NK, sel T helper, dan sel Langerhans. Respons imun humoral dan selular terjadi setelah infeksi HPV, namun korelasinya dengan pemeriksaan laboratorium tidak jelas. Antigen virus yang terkuat adalah protein E7 dan L1. Antibodi anti-HPV cenderung menghilang bersamaan dengan resolusi penyakit, namun dapat bertahan beberapa tahun pada pasien asimptomatik.[1,21]

Kemampuan infeksi HPV tetap bertahan dan berkembang disebabkan oleh kemampuan protein E5, E6, dan E7 menekan sistem imun pada berbagai level. Terdapat hubungan antara HLA dengan risiko kanker serviks yang diinduksi HPV. Sebagai contoh, HLA kelas I alel A*0301 meningkatkan risiko, sedangkan B*1501 menurunkan risiko. HLA kelas II alel DQB1*0310 merupakan faktor risiko, sebaliknya DRB1*1302 faktor protektif. Kombinasi alel B*4402-DRB1*1101-DQB1*1302 meningkatkan risiko 10 kali lipat. Hasil ini membuktikan peran penting sel T *helper* dan sel T sitotoksik dalam perkembangan kanker genital yang berhubungan dengan HPV.[1]

GAMBARAN KLINIS

Manifestasi klinis infeksi HPV tergantung lokasi lesi dan tipe virus.[1,4,24]

Cutaneous warts. *Cutaneous warts* mencakup *deep plantar warts (verruca plantaris), common warts (verruca vulgaris)*, dan *flat warts (verruca planae)*. Biasanya *cutaneous warts* asimptomatik, namun dapat berdarah dan nyeri. *Common warts* biasanya didapatkan pada tangan, telapak tangan, dan telapak kaki, sebagai papula hiperkeratotik, eksofitik, dan kecoklatan. *Plantar warts* dapat disertai rasa nyeri yang hebat dan berdarah. *Flat warts* sering dijumpai pada anak-anak dengan lokasi pada wajah, leher, dada, permukaan fleksor lengan atas, dan tungkai. Pada anak-anak umumnya terjadi resolusi spontan dalam waktu 1–5 tahun dan jarang mengalami perubahan degeneratif menjadi *verrucous carcinoma*.[4]

Epidermodysplasia verruciformis. Suatu kelainan yang diturunkan secara autosomal resesif dan berhubungan dengan banyak tipe HPV (3,8,9,12,14,15,17). Lesi umumnya menyerupai *pityriasis versicolor* yang menutupi badan dan ekstremitas superior. Lesi ini muncul pada dewasa muda dan pada sepertiga pasien mengalami transfomasi menjadi karsinoma sel skuamosa invasif, terutama pada area yang terpapar sinar matahari.

Anogenital warts. Lesi dapat berukuran dari beberapa milimeter sampai beberapa sentimeter. Pada pria lokasi lesi adalah kavitas preputium, batang penis, meatus uretra, anus, kadang-kadang didapatkan pada skrotum, perineum, dan pubis. Pada wanita, lesi didapatkan pada introitus posterior, labia mayora, labia minora, dan klitoris, jarang didapatkan pada perineum, vagina, anus, serviks, atau uretra. Pada kehamilan, penyebaran HPV meningkat dan kondiloma menjadi sangat besar sehingga menghambat persalinan pervaginam. Tiga perempat kasus *anogenital warts* tidak disertai keluhan. Keluhan yang sering adalah rasa gatal, nyeri seperti terbakar. Pada 10–20% kasus dapat terjadi remisi spontan tanpa peng-obatan dalam 3 – 4 bulan. Infeksi HPV pada genital dapat merupakan spektrum neoplasia intraepitelial pada serviks, penis, anus, vulva, dan vagina (CIN, PIN, AIN, VIN, VAIN). Kemungkinan CIN mengalami progresivitas menjadi kanker serviks adalah: CIN derajat 1: 1%, CIN derajat 2: 5%, dan CIN derajat 3: 12%. Pada wanita dengan HIV prevalensi HPV pada anus 79% dan pada serviks 53%. Pada populasi umum, riwayat *anal warts* meningkatkan risiko kanker anus 10 kali lipat.[1,24]

Recurrent respiratory papillomatosis. Pada keadaan berat, penyakit ini dapat menyebar ke trakea dan paru, menyebabkan obstruksi, infeksi, dan gagal napas. Pada orang dewasa perjalanan penyakit umumnya lebih ringan daripada anak-anak. Lesi dapat mengalami transformasi menjadi keganasan, terutama pada pasien yang mendapat radioterapi atau lesi yang melibatkan paru.

Infeksi HPV lainnya. *Oral squamous cell papilloma* dan *oral condylomata acuminata* merupakan lesi oral yang berhubungan dengan HPV-6, HPV-11, dan HPV-16. Lesi lain adalah *verruca vulgaris* oral. Lesi lain yang berkaitan dengan HPV adalah *focal epithelial hyperplasia* pada rongga mulut (*Heck's disease*), *conjunctival HPV-related papilloma, periungal squamous cell carcinoma,* kista dermoid, *squamous cell carcinoma,* dan *basal cell carcinoma* pada kulit.

Tabel 1. [illegible] dengan HPV

Penyakit	**Tipe HPV**
Plantar warts	1,2
Common warts	1,2,4,7
Flat warts	3,10
Epidermodysplasia verruciformis	3,8,9,12,14,15,17
Kondiloma akuminata	6,11
Neoplasia intraepitel	
Low grade	6,11
High grade	16,18
Karsinoma serviks	16,18
Recurrent respiratory papillomatosis	6,11
Papiloma dan karsinoma konjungtiva	6,11,16

DIAGNOSIS

Diagnosis *warts* biasanya berdasarkan gambaran klinis dari pemeriksaan fisis, namun demikian banyak kelainan kulit yang menyerupai *warts.* Salah satu metode yang digunakan mendiagnosis *warts* adalah kolposkopi yang didahului pemberian larutan asam asetat 3–5% selama 3–5 menit yang memperlihatkan papul yang memutih karena larutan asetat.[1] Pada *Papanicolaou smear (Pap smear),* adanya koilosit pada pemeriksaan sitologi merupakan tanda khas infeksi HPV. Sensitivitas *Pap smear* dalam mendeteksi infeksi HPV berkisar antara 30–90% tergantung umur pasien, lokasi, dan sifat alamiah infeksi HPV. Dewasa ini dengan adanya teknologi *liquid-based collection,* pada satu sampel dapat dilakukan pemeriksaan sitologi dan DNA HPV. *Common antigen* HPV dapat dideteksi dengan peroksidase-antiperoksidase *immunochemical staining* (positif pada 50% lesi HPV). Dua tes DNA HPV, *Hybrid Capture II,* dan *Cervista HPV HR and HPV16/18* telah disetujui oleh FDA untuk triase *Pap smear* dan skrining primer kanker serviks bersamaan dengan pemeriksaan sitologi.[25] Kultur virus tidak dilakukan sebagai metode diagnosis HPV. Demikian pula sampai saat ini pemeriksaan serologi untuk mendiagnosis HPV tidak tersedia secara komersial.

PENATALAKSANAAN

Obat yang efektif dan aman untuk penanganan infeksi HPV saat ini belum tersedia. Terapi yang dilakukan lebih bertujuan untuk mengurangi atau menghilangkan gejala klinis. Modalitas terapi dewasa ini kebanyakan berdasarkan pengalaman empiris dengan tujuan menghancurkan lesi secara fisik atau kimia. Di masa akan datang pendekatan terapi ditujukan pada target molekul virus dan imunomodulator.[1]

Cutaneous warts

Terapi yang paling banyak digunakan adalah asam salisilat topikal, suatu bahan keratolitik yang efektif mengatasi *common warts* (respons komplit mencapai 75%). Terapi lain yang sama efektifnya dengan asam salisilat adalah krioterapi dengan nitrogen cair. Imikuimod, suatu imunomodulator yang disetujui FDA untuk terapi topikal (krim 5%), menghasilkan respons komplit dalam waktu 16 minggu.[26]

Anogenital warts

Podofilox (*podophyllotoxin*), suatu derivat podofilin, banyak digunakan dalam terapi *anogenital warts.*[1] Bahan ini diberikan dalam bentuk larutan 0,5% dioleskan pada lesi dua kali sehari selama 3 hari berturut-turut setiap minggu selama 4 minggu, penyembuhan total 45-58%. Selain dalam bentuk larutan juga tersedia podofilox gel 0,5%. Imikuimod, suatu *imidazoquinolineamine* yang menginduksi interferon-α dan sitokin lain, memiliki efek antivirus dan antitumor, digunakan untuk terapi kondiloma akuminata dalam bentuk krim 5% tiga kali seminggu selama 8 minggu, menghasilkan respons komplit 37%.[27] Bila diberikan sampai 16 minggu, penyembuhan bisa mencapai 50%. Suatu bahan lain, *poliphenon E* yang mengandung *cathecin green tea,* memiliki efek antivirus dan antikanker, disetujui FDA tahun 2008 dalam bentuk salep 15%. Bahan ini digunakan tidak lebih dari 16 minggu, efektifitasnya 58%. Asam trikloroasetat dalam larutan 10–90% yang diberikan seminggu sekali dapat menghasilkan respons komplit 81%, namun bahan ini menyebabkan rasa nyeri yang hebat dan dapat menimbulkan ulkus. Modalitas terapi lain adalah krioterapi dengan keberhasilan mencapai 50–80%. Metode elektrosurgikal (laser karbondioksida) menghasilkan respons komplit 80–90% pada *warts* genitalia eksterna. Alternatif terapi lain adalah 5-fluorourasil topikal, interferon intralesi, dan cidofovir gel.[1,28,29]

Pemberian *highly active antiretroviral therapy* (HAART) pada wanita dengan HIV, menunjukkan penurunan bermakna prevalensi dan insidensi infeksi HPV onkogenik, penurunan prevalensi, dan klirens yang lebih cepat HPV onkogenik pada *squamous intraepithelial lesion* (SIL).[30,31]

PENCEGAHAN

Pada bulan Juni 2006 FDA menyetujui penggunaan vaksin

HPV untuk mencegah infeksi HPV dan kanker serviks.[1,32] Vaksin ini (*Gardasil*™, produksi MSD) dikembangkan melalui teknologi rekombinan, berisi *virus-like particle* (VLP) yang dikloning dari L1 (gen *viral capsid*) dan ditujukan terhadap HPV tipe 6, 11, 16, dan 18 yang merupakan penyebab 80–90% *genital warts* (tipe 6, 11) dan 70% kanker serviks (tipe 16, 18).[33-37] Vaksin ini diberikan secara intramuskular pada regio deltoid, pada bulan 0, 2, 6. Pada suatu penelitian yang melibatkan 17.000 wanita berusia 16–26 tahun, vaksin ini menunjukkan efektivitas 100% dalam mencegah CIN pada derajat apapun calam pemantauan selama 3 tahun.[38] Penelitian juga menunjukkan vaksin ini efektif untuk wanita 24–45 tahun maupun pria untuk mencegah genital warts. *Advisory Committee on Immunization Practice* (ACIP) merekomendasikan pemberian vaksin HPV dimulai pada gadis berusia 11–12 tahun. Tidak diperlukan pemeriksaan DNA HPV servikal, sitologi, serta antibodi HPV sebelum vaksinasi dan tidak diperlukan *booster*. Efek samping vaksinasi yang pernah dilaporkan nyeri dan kemerahan pada tempat suntikan, sakit kepala, pusing, mual, muntah, diare, pruritus dan *rash*, mialgia, artralgia, demam. Vaksin HPV tidak boleh diberikan pada wanita hamil, namun boleh diberikan pada wanita menyusui. Pasien *immunocompromised*, termasuk pasien dengan infeksi HIV dapat diberikan vaksin HPV.[39] Saat ini di Indonesia tersedia 2 macam vaksin HPV yaitu *Gardasil*™ (HPV tipe 6,11,16,18) dan *Cervarix*™ (HPV tipe 16,18, produksi GSK). *Cervarix*™ diberikan secara intramuskular dengan jadwal bulan 0,1,6.[40] Karena 30% kanker serviks tidak dapat dicegah dengan vaksin HPV, pemeriksaan *Pap smear* rutin tetap dianjurkan.[1]

Pemakaian kondom dilaporkan dapat mengurangi risiko infeksi HPV pada vulvovagina dan serviks.[41]

REFERENSI

1. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2035-49.
2. Bonnez W. Papillomavirus. In : Richman RD, Whitley RJ, Hayden FG, Ed. Clinical Virology. 3rd ed. Washington DC : American Society of Microbiology; 2009. p. 603-44.
3. Reichman RC. Human papillomavirus infections. In : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York : McGraw-Hill; 2005. p.1056-8.
4. Luk NM, Tang YM. Warts (non-genital). BMJ Clin Evid 2007; 12: 1-18.
5. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007; 297: 813-9.
6. Center for Disease Control and Prevention. Genital HPV infection-CDC fact sheet. CDC.2004.
7. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine 2006; 24: S1-15.
8. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005; 191: 182-92.
9. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK. Prevalence and determinant of genital infection with papillomavirus in female and male university students in Busan, South Korea. J Infect Dis 2004; 190: 468-76.
10. Vet JN, de Boer MA, van den Akker BE, Siregar B, Lisnawati, Budiningsih S. Prevalence of human papillomavirus in Indonesia : a population-based study in three regions. Br J Cancer 2008; 99: 214-8.
11. Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. Papillomavirus E6 protein. Virology 2009; 384: 324-34.
12. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of human HPV infection: unresolved issue. Nature Rev Cancer 2007; 7: 11-22.
13. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. Emerg Infect Dis 2008; 14: 888-94.
14. Munoz N, Castellsaque X, de Gonzales AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 24: 1-10.
15. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Nowick PA. Prevalence of and risk for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;: 154: 127-34.
16. Parkin DM, Bray F. Chapter 2 : the burden of HPV-related cancer. Vaccine 2006; 24: S11-25.
17. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55: 244-65.
18. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuscu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. BMC Infectious Diseases 2009; 9: 191. Open access.
19. Sowjanya AP, Jain M, Poli UR, Padma S, Das M, Shah KV. Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in invasive squamous cell carcinoma of the cervix and in normal women in Andhra Pradesh, India. BMC Infectious Diseases 2005; 5: 116. Open access.
20. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses : basic mechanism of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol 2006; 16: 83-97.
21. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006; 24: S16-22.
22. Banura C, Francheschi S, van Doorn LJ, Arsian A, Mangen FW, Mbidde EK. Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. J Infect Dis 2008; 197: 555-62.
23. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP. Clinician's guide to human papillomavirus immunology : knowns and unknowns. Lancet Infect Dis 2009; 9: 347-56.
24. Buck HW Jr. Warts (genital). BMJ Clin Evid 2007; 12: 1-20.
25. Gravitt PE, Coutlee F, Iftner T. New technologies in cervical cancer screening. Vaccine 2008; 26: K42-52.
26. Gibbs S, Harvey I, Sterling J. Local treatment for cutaneous warts : systematic review. BMJ 2002; 325: 461.
27. Moore RA, Edwards JE, Hopwood J. Imiquimod for the treatment of genital warts : a quantitative systematic review. BMJ Infect Dis 2001; 1: 3.
28. Snoeck R, Bossen M, Parent D. Phase II double blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidovofir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. Clin Infect Dis 2011; 33: 597-602.
29. Snoeck R. Papillomavirus and treatment. Antiviral Res 2006; 71: 181-91.
30. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefsky JM, Xue XN, Watts

H. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. J Infect Dis 2010; 201: 681-90.

31. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine M. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. Antivir Ther 2004; 9: 13-22.
32. Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccine : new intervention for cancer control. Vaccine 2008; 26: 6244-57.
33. Villa LL, Costa RL, Petta CA. Prophylactic quadrivalent HPV L1 virus like particle vaccine in young women. Lancet Oncol 2005; 6: 271-8.
34. Bonnez W. Human papillomavirus vaccine-recent results and future development. Currrent Opin Pharmacol 2007; 7: 1-8.
35. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB. A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002: 347: 1645-51.
36. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M. Quadrivalent human papillomavirus vaccine : recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007; 56: 1-24
37. Munoz N, Bosch FX, Castellsaque X. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen ? The international perspective. Int J Cancer 2004; 111: 278-85.
38. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. Lancet 2009; 373: 1949-57.
39. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chaper 16: HPV vaccine in immunocompromised women and men. Vaccine 2006; 24: S140-146.
40. Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant-ASO4 adjuvanted, adsorbed) (Cervarix). Drugs 2008; 68: 359-72.
41. Winer RL, Hughes JP, Feng QH, O'Relly S, Kiviat NB, Holmes KK. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006; 354: 2645-54.

115

URETRITIS NON-GONOKOKAL

Gatoet Ismanoe

PENDAHULUAN

Uretritis merupakan inflamasi pada uretra, yang dapat disebabkan oleh infeksi maupun non-infeksi.[1] Infeksi yang menyebabkan uretritis terutama ditularkan melalui hubungan seksual. Uretritis disebut non-gonokokal bila tidak didapatkan *Nesseriae gonorrhoeae*.[2]

Gejala yang timbul dapat berupa duh yang mukopurulen maupun purulen, disuria atau gatal pada uretra. Infeksi bakteri yang asimtomatis sering pula terjadi. Diagnosis uretritis dikonfirmasi dengan ditemukannya leukosit polimorfonuklear yang dalam jumlah besar pada spesimen uretra, biasanya dengan apusan uretra maupun spesimen urin porsi awal (*first pass urine specimen*, FPU).[2, 3]

Penyebab uretritis bermacam-macam. Selain *C. trachomatis, Ureaplasma urealyticum* dan *Mycoplasma genitalium* juga merupakan organisme yang sering menyebabkan uretritis. Bila peralatan diagnostik tidak memadai, penderita sebaiknya diterapi dengan regimen yang efektif untuk infeksi gonokokal maupun *Chlamydia*.[1] Infeksi *C. trachomatis* pada pria dapat menimbulkan uretritis, epididimitis, dan prostatitis, sedangkan pada wanita dapat menyebabkan uretritis, servisitis dan salfingitis. Servisitis mukopurulen pada wanita sekitar 40 % disebabkan oleh infeksi *Chlamydia trachomatis*. Pria dan terutama wanita dengan infeksi *C. trachomatis* dapat tanpa gejala, sehingga wanita lebih rentan terhadap komplikasi termasuk *Pelvic Inflammatory Disease* (PID), kehamilan ektopik, dan infertilitas.[4]

DEFINISI

Inflamasi pada uretra yang disebabkan oleh infeksi, ditandai dengan duh mukopurulen atau purulen dan rasa terbakar saat berkemih, serta tidak ditemukan adanya gonokokus.[5]

ETIOLOGI

Beberapa organisme dapat menyebabkan uretritis karena infeksi. Uretritis non-gonokokal terbanyak disebabkan oleh *C. trachomatis* (15-55% kasus), *Ureaplasma urealyticum* dan *Mycoplasma genitalium* (10-20% kasus), *Trichomonas vaginalis* (1-17% kasus), virus Herpes Simpleks (2-3% kasus), Adenovirus (2-4% kasus), selain itu *N. meningitides*, Candida sp. (<10% kasus).[2, 3] Bakteri enterik juga diidentifikasi sebagai penyebab yang jarang dari uretritis non gonokokal, yang mungkin berhubungan dengan adanya hubungan seksual melalui dubur.[6]

C. trachomatis adalah bakteri Gram negatif obligat intraselular, dengan bagian infeksius yang memiliki dinding sel keras, dan dapat beradaptasi dengan kondisi ekstraselular. Bakteri ini menginfeksi terutama sel epitel kolumnar, yang secara aktif mengambil organisme ini. Didalam sel inang, *C. trachomatis* kemudian berdeferensiasi hingga terbentuk *inclusion body* intraselular yang berisi ribuan organisme baru. Siklus hidup lengkap saat sel inang lisis dan melepaskan *inclusion body* keluar. Beberapa serovar telah teridentifikasi. Serovar D – K berhubungan dengan infeksi urogenital, sedangkan serovar L1-3 dihubungkan juga dengan LGV.[4, 6] Chlamydia lebih sering ditemukan pada penderita dengan usia lebih muda daripada *M. genitalium*, dan kedua organisme ini jarang ditemukan bersamaan pada satu individu.[3]

EPIDEMIOLOGI

Infeksi genital *C. trachomatis* tersebar di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan lebih dari 89 juta kasus terjadi tiap tahunnya. Di Amerika Serikat, infeksi ini adalah kasus terbanyak dari semua penyakit infeksi. Pada tahun 2009 dilaporkan terdapat 1,24 juta kasus oleh U.S. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).[1, 7] Insiden infeksi meningkat tiap tahun, dengan wanita lebih banyak daripada pria, dimana wanita usia muda adalah yang terbanyak. Kelompok usia terbanyak pada wanita adalah 15-24 tahun, sedangkan pada pria adalah 20-24 tahun. Etnis American Indian/Alaska Natives dan Latin serta Afro-American lebih banyak daripada kulit putih.[1, 6]

PATOGENESIS

Patogenesis penting dari infeksi *C. trachomatis* adalah (1) Folikel limfoid subepitelial dan, (2) Fibrosis dan jaringan parut dari membran mukosa. Fibrosis dan jaringan parut ini dapat berkembang dalam waktu bulan hingga bertahun-tahun, bahkan tanpa ditemukannya organisme *Chlamydia* dengan cara konvensional. Sistem imun inang berperan penting dalam pathogenesis infeksi *Chlamydia*, serta adanya *Chlamydial heat shock protein* (57kDa) yang dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas pada hewan yang pernah terinfeksi, yang mungkin juga terjadi pada manusia.[7, 8]

Infeksi genital terutama disebabkan oleh *C. trachomatis* serovar D–K, dengan serovar yang tersering adalah D, E, dan F. Adanya gen *outer-membrane protein* (*omp1*) yang berasal dari serovar berbeda menunjukkan bahwa polimorfisme timbul pada penderita yang mengalami infeksi beberapa kali, dimana hal ini dapat menyebabkan adanya variasi antigenik.[8]

MANIFESTASI KLINIS

Anamnesis [2, 3]

- Duh uretra
- Krustasi pada meatus atau noda celana dalam
- Disuria
- Gatal/Iritasi pada penis/uretra
- Asimptomatis

Pemeriksaan Fisis[2, 3, 7]

- Kemerahan pada meatus uretra
- Duh uretra, didapatkan pada masase uretral, kadang didapatkan juga pada penderita tanpa keluhan duh sebelumnya.

DIAGNOSIS

Diagnosis konfirmasi uretritis non gonokokal bila didapatkan satu atau lebih[2, 9] : 1) duh uretral yang mukopurulen atau purulen, 2) ditemukan leukosit dari pemeriksaan mikroskopis urin, 3) hasil positif terhadap tes lekosit esterase pada urine fase awal.

Bila tidak didapatkan duh dari meatus uretra, apusan dengan kalsium alginate dapat dimasukkan 5 mm kedalam uretra.[9]

Diagnosis uretritis harus dikonfirmasi dengan ditemukannya lekosit PMN pada uretra dengan cara:[2, 3, 9]

a. Hapusan uretral dengan pewarnaan Gram atau methylene-blue, mengandung ≥ 5 leukosit PMN per lapangan pandang besar (x1000)

dan/atau

b. Spesimen porsi awal urin setelah sentrifugasi dengan pewarnaan Gram, mengandung ≥10 lekosit PMN per lapangan pandang besar (x1000)

Sensitivitas dari pemeriksaan tersebut juga dipengaruhi oleh lama berkemih terakhir. Secara konvensional disebutkan 4 jam adalah masa optimal untuk mendukung diagnosis pada pria dengan gejala, pada pria yang tidak menunjukkan gejala awal uretritis, dianjurkan pemeriksaan ulang dengan urine tampung semalam.[2, 6]

Chlamydia tidak tampak dengan pengecatan Gram.[7] NAATs, biakan sel, *direct immunofluorescence*, EIA, dan *nucleic acid hybridization tests* dapat digunakan untuk mendeteksi *C. trachomatis* dari spesimen apusan uretral pada pria. Infeksi *C. trachomatis* rektal dapat diperiksa melalui spesimen apusan rektal. Pemeriksaan NAATs merupakan metode yang paling sensitif saat ini dibandingkan dengan deteksi antigen atau isolasi organisme dalam kultur sel (sensitivitas 70%) serta dapat digunakan untuk spesimen urin,[1, 7] di mana kultur dan deteksi antigen penting untuk mengambil spesimen dari intra-uretra. Saat ini pemeriksaan NAATs merupakan baku emas pemeriksaan infeksi genital *Chlamydia*.[8]

Pasien yang baru terdiagnosis infeksi menular seksual sebaiknya diperiksa juga untuk infeksi lain, termasuk sifilis dan HIV.

PENGOBATAN

Terapi sebaiknya segera dimulai setelah diagnosis uretritis non-gonokokal, tanpa perlu menunggu hasil kultur. Terapi juga dipertimbangkan untuk dimulai pada penderita dengan gejala, meskipun hasil mikroskopis tidak mendukung.[3] Azithromycin dan doxycycline sangat efektif untuk uretritis chlamidial, namun infeksi oleh *M. genitalium* berespons lebih baik terhadap Azithromycin. Regimen dosis tunggal memiliki keuntungan yaitu kepatuhan yang lebih baik dan dapat dilakukan terapi dengan pengamatan langsung (*Direct observed treatment*).[1]

Regimen Rekomendasi

- **Azithromycin** 1 gram oral dosis tunggal
  Atau
- **Doxycycline** 100 mg oral dua kali sehari selama 7 hari

Regimen Alternatif

- **Erythromycin** basa 500 mg oral empat kali sehari selama 7 hari
  Atau
- **Erythromycin ethylsuccinate** 800 mg oral empat kali sehari selama 7 hari
  ATAU
- **Levofloxacin** 500 mg oral sekali sehari selama 7 hari
  Atau
- **Ofloxacin** 300 mg oral dua kali sehari selama 7 hari

Untuk menimimalisasi transmisi, pria yang mendapat terapi dianjurkan untuk menghindari hubungan seksual selama 7 hari setelah terapi dosis tunggal atau hingga selesai regimen 7 hari, dengan gejala yang telah hilang.[1]

Monitoring

Penderita disarankan untuk menjalani evaluasi ulang bila gejala menetap atau timbul kembali setelah menyelesaikan terapi. Hanya gejala saja tanpa ada tanda atau bukti laboratoris akan inflamasi uretral, tidak cukup untuk memulai terapi ulang. Perlu dipikirkan kemungkinan akan adanya prostatitis kronis/ sindroma nyeri pelvis kronis pada penderita pria yang mengalami nyeri menetap, tidak nyaman, gejala iritasi saat berkemih, nyeri saat atau setelah ejakulasi, atau onset baru ejakulasi dini selama lebih dari 3 bulan.[1,3]

Kecuali bila gejala menetap atau tidak patuh terhadap terapi atau dicurigai terjadi infeksi ulang, pemeriksaan ulang (3-4 minggu setelah terapi selesai) tidak direkomendasikan pada penderita yang telah diterapi sesuai regimen rekomendasi atau alternatifnya. Pemeriksaan ulang direkomendasikan pada 3-6 bulan setelah terapi pada pria, karena kejadian infeksi ulang dalam waktu 6 bulan setelah terapi cukup sering.[1]

Terlebih karena validitas dari tes diagnostik chlamidial pada waktu < 3 minggu setelah terapi belum ada. Hasil negatif palsu dapat timbul pada infeksi menetap dengan sedikit organisme *Chlamidia*. Sebaliknya, pemeriksaan NAATs pada waktu < 3 minggu setelah terapi yang berhasil, dapat memberikan hasil positif palsu karena organisme non-viabel yang masih ada.[6]

Uretritis Menetap dan Berulang

Tanda objektif dari uretritis harus didapatkan sebelum memulai terapi antimikroba. Pada penderita dengan gejala menetap setelah terapi tanpa tanda objektif dari uretritis, tidak ada keuntungan dari memperpanjang masa terapi. Penderita dengan uretritis menetap atau berulang dapat diterapi dengan regimen awal bila sebelumnya tidak patuh atau terekspos ulang pasangan yang tidak diterapi. Uretritis menetap setelah terapi regimen rekomendasi selama 30-90 hari (10-20% kasus) dapat disebabkan oleh strain resisten dari *U. urealyticum* atau *M. genitalium*. *T. vaginalis* juga diketahui menyebabkan uretritis menetap pada pria.[1,3]

Bila sebelumnya patuh pada regimen awal dan kemungkinan paparan ulang dapat disingkirkan, regimen berikut dapat diberikan sambil menunggu hasil dari tes diagnostik[1]

Regimen Rekomendasi

- **Metronidazol** 2 gram oral dosis tunggal
  Atau
- **Tinidazol** 2 gram oral dosis tunggal
  DITAMBAH
- **Azithromycin** 1 gram oral dosis tunggal (bila tidak digunakan pada terapi awal)

Beberapa studi kecil menunjukkan hasil yang efektif terhadap *M. Genitalium* dengan Moxifloxacin 400 mg oral sekali sehari yang mengalami kegagalan terapi.[1,3] Pria dengan probabilitas rendah terhadap *T. vaginalis* (contohnya MSM) tidak menunjukkan keuntungan dengan penambahan terapi metronidazol atau tinidazol.[1]

PERTIMBANGAN KHUSUS

Infeksi HIV

Uretritis dapat memfasilitasi transmisi HIV. Penderita dengan uretritis non gonokokal yang juga terinfeksi HIV sebaiknya mendapat terapi standar seperti penderita lain.[1]

KOMPLIKASI

- *Epididymo-orchitis*
- *Reactive arthritis/Reiter's syndrome* (dengan manifestasi klinis konjungtivitis, uretritis, arthritis, serta manifestasi kulit). Kejadiannya pada sekitar 1-2% kasus uretritis non gonokokal.[3,4]

PROGNOSIS

Kegagalan terapi dengan regimen rekomendasi cukup jarang. *Relaps* dapat terjadi dengan regimen alternatif. *Reinfection* cukup sering dan berhubungan dengan pasangan seksual yang tidak diterapi atau didapatkan dari pasangan seksual yang baru.

PENCEGAHAN

Metode terbaik dalam pencegahan komplikasi dari infeksi *Chlamydia* adalah penapisan terhadap remaja dan dewasa muda yang aktif secara seksual. Edukasi penderita sangat penting, menekankan penggunaan kondom.[4] CDC menganjurkan penapisan dilakukan pada wanita usia ≤ 25 tahun yang aktif secara seksual.[6]

Pasangan seksual penderita dalam waktu 60 hari atau lebih sebelum gejala timbul atau saat diagnosis, dianjurkan untuk diperiksa dan terapi. Tes untuk IMS yang lain juga dianjurkan. Penderita dianjurkan untuk menghentikan sementara aktifitas seksual hingga terapi selesai (7 hari) dan pasangan telah selesai menjalani evaluasi dan terapi. Penderita diberikan konseling tentang risiko dan penularan akan IMS yang lain.[1,4]

REFERENSI

1. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. 2010. RR-12.
2. Shahmanesh M. UK National Guideline on The Management of Non-Gonococcal Urethritis. London: British Association for Sexual Health and HIV Clinical Effectiveness Group, 2008.
3. Shahmanesh M, Moi H, Lassau F, Janier M. European Guideline on The Management of Non-Gonococcal Urethritis, 2009.
4. Karnath BM. Manifestations of Gonorrhea and Chlamydial Infection. Hospital Physician2009.
5. PHN Guideline: Urethritis: Oklahoma State Department of Health, 2011.
6. Ram S, Rice PA. Gonococcal Infections. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 18 ed: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 1220 - 7.
7. Geisler WM. Diseases Caused by Chlamydiae. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil Textbook. 24 ed: Elsevier Saunders; 2012.
8. Richens J, Mabey DCW. Sexually Transmitted Infections. In: Cook GC, Zumla AI, editors. Manson's Tropical Diseases. 22 ed: Saunders Elsevier; 2009. p. 406 - 20.
9. Cohen MS. Approach to The Patient with A Sexually Transmitted Disease. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil Textbook. 24 ed: Elsevier Saunders; 2012.

116

VULVOVAGINITIS

Doni Priambodo Wijisaksono

PENDAHULUAN

Vulvovaginitis merupakan salah satu keluhan sering yang membuat wanita datang berobat ke petugas kesehatan. Tercatat ditemukan sebesar 6 juta kunjungan pertahun akibat vulvovaginitis. Diperkirakan lebih dari 1 juta dolar Amerika dikeluarkan pertahunnya untuk mengobati infeksi ini sendiri atau setelah diobati di fasilitas kesehatan. Vulvovaginitis dapat mengenai wanita pada segala kelompok usia. Normalnya wanita memang mengeluarkan cairan vagina yang jumlah dan konsistensinya bervariasi tergantung dari siklus menstruasinya. Vulvovaginitis menyebabkan perubahan dari cairan vagina dan memberikan keluhan (Eckert, 2006).

Vulvovaginitis adalah peradangan pada daerah vulva dan vagina yang terutama disebabkan oleh infeksi bakteri, jamur atau parasit. Infeksi ini terutama terbagi menjadi tiga kelompok besar yaitu Vaginosis Bakterial, Vulvovaginitis Candidiasis dan Trikomoniasis (Eckert,2006).

Prevalensi dan penyebab vaginitis kerap tidak diketahui, hal ini sering dikarenakan hanya didiagnosis sendiri dan kemudian diterapi sendiri oleh pasien. Vulvovaginitis sebagian besar asimtomatik, penyebabnya lebih dari 1, dan berhubungan dengan faktor seksual. Di India diperkirakan 5% dari 40 juta infeksi menular seksual baru pertahun (Thulkar, 2008). Di Amerika Serikat, bakterial vaginosis adalah penyebab utama vuvovaginitis, sebesar 40 – 50% mengenai wanita pada usia pertumbuhan dan biasanya asimptomatik (Eckert, 2006).

Faktor risiko terjadinya vulvovagintis secara umum adalah pasangan seksual lebih dari satu, berganti pasangan dalam 30 hari terakhir, mempunyai pasangan seksual wanita, dan menggunakan pancuran air paling tidak 1 bulan atau dalam 7 hari terakhir. Kekurangan laktobasilus yang memproduksi *hydrogen peroksida* juga ditemukan sebagai faktor risiko terjadinya vulvovaginitis, hal ini dapat menjelaskan meningkatnya risiko pada wanita kulit hitam sebagai faktor risiko independen. Faktor sosial seperti tidak ada tempat tinggal, kebersihan diri yang buruk, dan stres yang tinggi juga meningkatkan risiko.

Gejala yang timbul secara umum adalah gatal pada daerah vulvovaginal, kemerahan, rasa panas, dan bau (Nyirjesy, 2008). Gejala akibat bakterial vaginosis adalah cairan vagina yang encer, berwarna putih keabu-abuan, dan berbau amis. Untuk vulvovaginal candidiasis adalah cairan vagina yang kental, berwarna putih, tanpa bau. Sedangkan untuk trikomoniasis cairan berwarna kekuningan dan kadang berbau busuk (Eckert, 2006).

Pada wanita dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), risiko terkena bakterial vaginosis dan trikomoniasis akan meningkat karena derajat proteksi dari laktobasilus akan berkurang dan adanya inflamasi (Eckert, 2006). Jika tidak diobati dengan benar vulvovaginitis akan berulang. Gejala yang behubungan dengan vaginitis dapat menyebabkan stres pada penderitanya, akibat waktu untuk pekerjaan yang terbuang, rasa tidak nyaman, penurunan kepuasan seksual, dan rasa rendah diri. Oleh karena itu diperlukan diagnosis yang tepat dan terapi yang tepat untuk menangani vulvovaginitis ini dan mencegah adanya rekurensi.

DEFINISI DAN ETIOLOGI

Vulvovaginitis adalah peradangan pada daerah vulva dan vagina yang terutama disebabkan oleh infeksi bakteri, jamur atau parasit, yang terutama terbagi dalam tiga kelompok besar yaitu Bakterial Vaginosis, Vulvovaginitis Candidiasis dan Trikomoniasis (Eckert,2006).

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi dan penyebab vaginitis kerap tidak diketahui, hal ini sering dikarenakan hanya didiagnosis sendiri dan kemudian diterapi sendiri oleh pasien. Vulvovaginitis sebagian besar asimtomatik, penyebabnya lebih dari 1, dan berhubungan dengan faktor seksual. Di India diperkirakan 5% dari 40 juta infeksi menular seksual baru pertahun (Thulkar, 2008). Di Amerika Serikat, bakterial vaginosis adalah penyebab utama vuvovaginitis, sebesar 40 – 50% mengenai wanita pada usia pertumbuhan dan biasanya asimptomatik (Eckert, 2006).

PATOGENESIS

Daerah vulvovagina memiliki flora normal yang akan menjaga agar pH vagina normal tetap terjaga antara 3,8 – 4,5. Flora normal yang predominan adalah laktobasilus yang menjaga kestabilan pH dengan memproduksi asam laktat dan menghambat penempelan bakteri pada sel epitel vagina. Sekitar 60% golongan laktobasilus pada vagina memproduksi hidrogen peroksida yang dapat menghambat pertumbuhan bakteria dan menghancurkan virus HIV secara in vitro. Estrogen memperbaiki kolonisasi laktobasilus dengan meningkatkan glikogen yang diproduksi sel epithelial vaginal, yang memecah menjadi glukosa dan bertindak sebagai substrat untuk bakteri. Bakteri lain yang juga flora normal di daerah vulvovaginal adalah golongan Streptokokus, bakteri Gram negatif, *Gardnerella vaginalis*, dan bakteri Anaerobs. *Candida albicans* juga ditemukan sebagai flora normal komensal dengan jumlah 10 – 25% pada wanita yang asimptomatik (Eckert,2006).

Variabel yang dapat mengganggu kestabilan flora normal pada daerah vulvovaginal adalah menstruasi, aktivitas seksual, penggunaan spermisida, hubungan seksual melalui vagina dan tidak menggunakan kondom (Nyirjesy, 2008).

GEJALA KLINIS

Pada beberapa penelitian, gejala seperti pruritus dan karakteristik cairan vagina tidak dapat secara tepat memprediksi penyebab vaginitis akut, Jumlah dan warna dari cairan vagina merupakan alat yang paling mungkin memprediksi penyebab vulvovaginitis. Gejala yang dikeluhkan secara umum adalah rasa gatal, rasa panas, *pruritus*, nyeri, *disuria*, *dispareunia*, *malodorous* dan perubahan sekret vagina (Eckert, 2006).

PEMERIKSAAN FISIS

Pemeriksaan fisis harus dilakukan secara seksama dengan inspeksi pada genitalia eksterna, dinding vagina dan serviks. Ada beberapa keterbatasan jika hanya dari pemeriksaan fisik untuk menegakkan diagnosis, namun perlu diingat jika adanya fisura dan ekskoriasi pada genitalia eksterna terjadi pada seperempat lebih kasus vulvovaginitis akibat candida tapi biasanya tidak didapatkan pada bakterial vaginosis atau trikomoniasis. Tanda kemerahan pada cervix, yang sering disebut *strawberry cervix*, berhubungan dengan trikomoniasis, namun jarang terjadi (2 – 5% dari kasus) (Eckert,2006). Tabel 1 menunjukkan beberapa gejala dan pemeriksaan yang ditemukan pada vulvovaginitis akut.

Tabel 1. Tipe Vulvovaginitis [illegible]

Kondisi	Gejala dan Tanda	Temuan pada Pemeriksaan Fisik	pH	Pemeriksaan *Wet Mount*	Keterangan
Bakterial vaginosis	Duh vagina banyak (putih dan tipis) Semakin berbau	Keluarnya cairan dari vagina yang berwarna putih keabuan homogen dan tipis	> 4,5	*Clue cells* (> 20%) Pergeseran flora Bau amis setelah ditambahkan kalium hidroksida pada *wet mount*	Laktobasilus banyak berkurang Jumlah kokus, basilus dan kuman batang dengan lekukan kecil meningkat
Kandidiasis	Duh vagina banyak (putih, tebal) Gatal Disuria Terbakar	Keputihan tebal dan seperti keju Eritema vagina	< 4,5	Hifa atau spora	Dapat bercampur dengan infeksi bakterial vaginosis, *T. vaginalis* atau keduanya dan mempunyai pH yang lebih tinggi
Trikomoniasis	Duh tubuh meningkat (kekuningan dan kental) Semakin berbau Gatal Disuria	Keputihan yang kental dan kekuningan dengan atau tanpa eritema vaginal atau servikal	>4,5	Trikomonas yang bergerak Meningkatnya sel putih (*white cells)*	Gejala lebih nyata pada pH vagina yang lebih tinggi

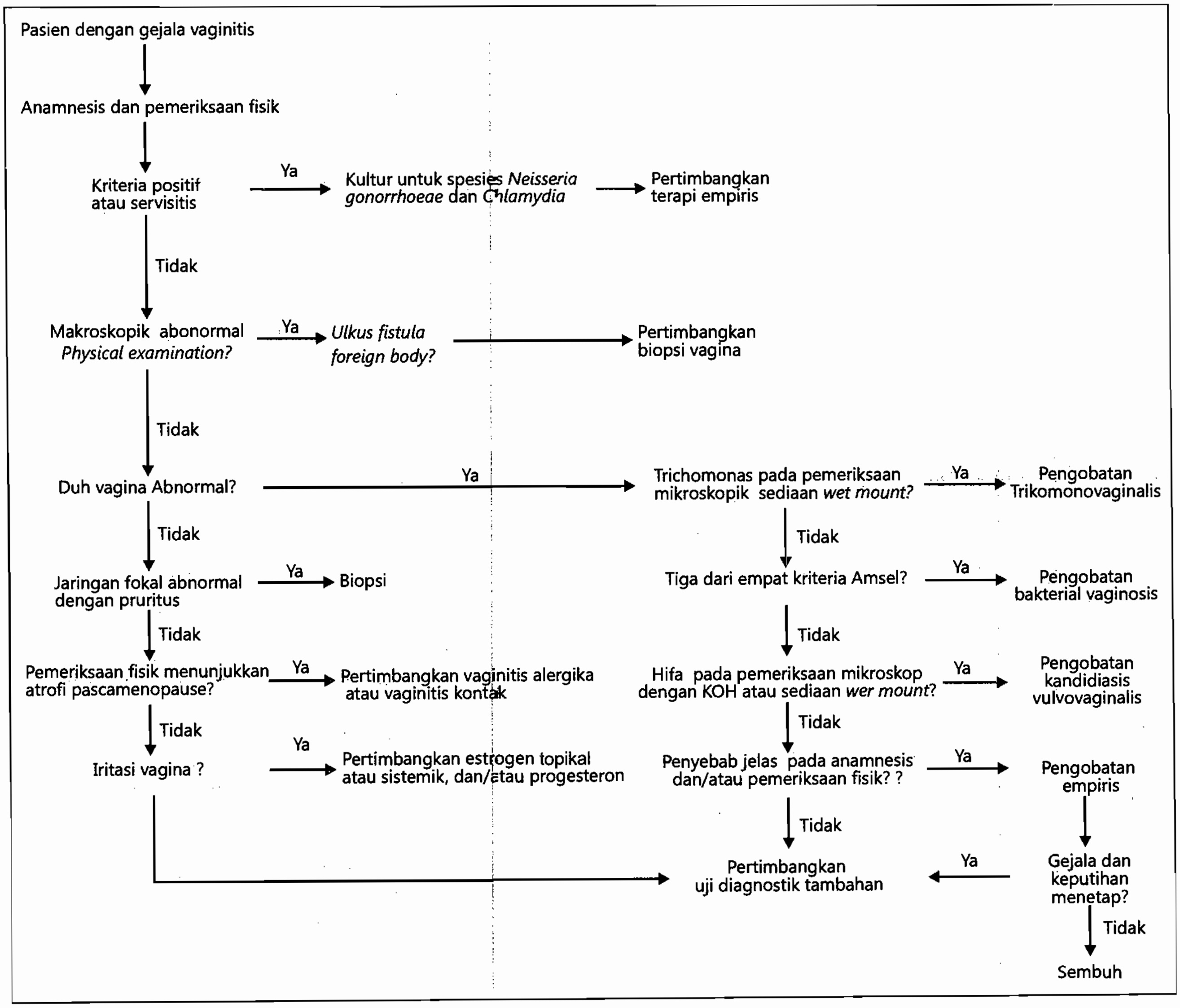
Eckert LO, et al., Acute Vulvovaginitis, N Engl J Med 355; 12; 1244-52

DIAGNOSIS DAN TERAPI

Diagnosis vulvovaginitis dilakukan dari anamnesis gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah pengukuran pH vagina, pemeriksaan mikroskopik, dan kultur jamur. Gambar 1 menunjukkan alur diagnosis pada pasien vulvovaginitis.

Pemeriksaan DNA untuk *G. vaginalis* dirasa masih mahal dan mempunyai keterbatasan yang sama dengan kultur, namun hasilnya yang cukup cepat kadang berguna untuk praktisi sebelum dilakukan pemeriksaan mikroskopik. Pada suatu penelitian disebutkan kombinasi dari pemeriksaan DNA yang positif (konsentrasi *G. vaginalis* $\geq 10^7$ CFU/mL) dan pH cairan vagina lebih dari 4.5 mempunyai sensitivitas dan spesifisitas 95 dan 99%, dimana kriteria klinis dipakai sebagai standar diagnosis (Sheiness, 1992).

pH vagina harus diukur dengan mengusapkan dengan *cotton-tipped swab* pada dinding vagina bagian tengah antara *introitus* dan cervix dengan kertas pH (dengan rentang pH 4 – 5,5). pH tidak boleh diambil dari cairan vagina dari *fornix posterior*, sebab pH dapat meningkat dikarenakan adanya mukus dari cervix. pH cairan vagina normal tidak terganggu pada vulvovaginal kandidiasis. Peningkatan pH 4,5 atau lebih muncul pada 97% wanita dengan bakterial vaginosis dan juga tipikal pada trikomoniasis. Walaupun koinsidesi bakterial vaginosis atau trikomoniasis dapat meningkatkan pH pada pasien dengan vulvovaginitis kandidiasis, pH yang normal dapat menyingkirkan adanya bakterial vaginosis atau trikomoniasis. Darah atau semen pada vagina juga dapat meningkatkan pH cairan vagina. Evaluasi mikroskopik cairan vagina menjadi alat diagnosis utama pada vulvovaginitis akut (Eckert,2006).


Pasien dengan gejala vaginitis
Anamnesis dan pemeriksaan fisik
Kriteria positif atau servisitis
Ya
Kultur untuk spesies *Neisseria gonorrhoeae* dan *Chlamydia*
Pertimbangkan terapi empiris
Tidak
Makroskopik abonormal *Physical examination?*
Ya
Ulkus fistula foreign body?
Pertimbangkan biopsi vagina
Tidak
Duh vagina Abnormal?
Ya
Trichomonas pada pemeriksaan mikroskopik sediaan *wet mount?*
Ya
Pengobatan Trikomonovaginalis
Tidak
Tidak
Jaringan fokal abnormal dengan pruritus
Ya
Biopsi
Tiga dari empat kriteria Amsel?
Ya
Pengobatan bakterial vaginosis
Tidak
Tidak
Pemeriksaan fisik menunjukkan atrofi pascamenopause?
Ya
Pertimbangkan vaginitis alergika atau vaginitis kontak
Hifa pada pemeriksaan mikroskop dengan KOH atau sediaan *wer mount*?
Ya
Pengobatan kandidiasis vulvovaginalis
Tidak
Tidak
Iritasi vagina ?
Ya
Pertimbangkan estrogen topikal atau sistemik, dan/atau progesteron
Penyebab jelas pada anamnesis dan/atau pemeriksaan fisik? ?
Ya
Pengobatan empiris
Tidak
Pertimbangkan uji diagnostik tambahan
Ya
Gejala dan keputihan menetap?
Tidak
Sembuh

Gambar 1. Alur diagnosis pada pasien vulvovaginitis. (Sumber: http://www.aafp.org/afp/20000901 1095/.html)

BAKTERIAL VAGINOSIS

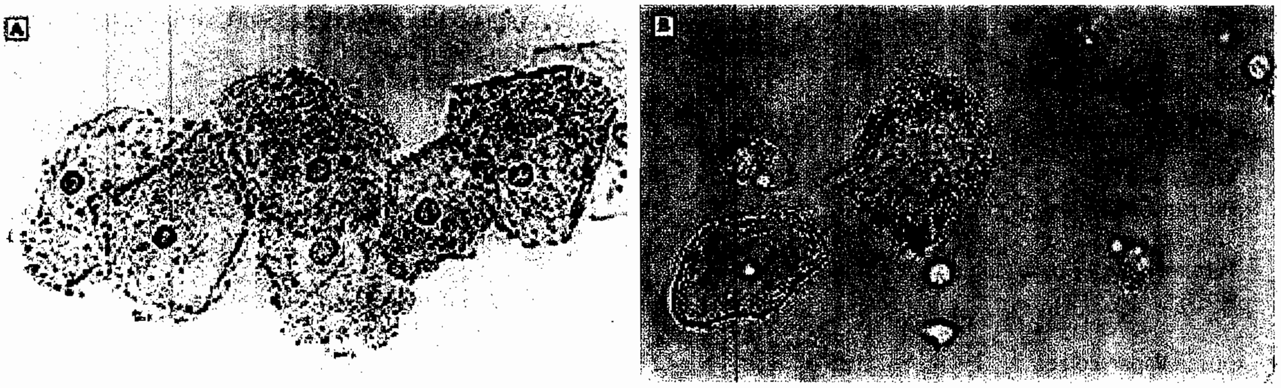
Bakterial vaginosis merupakan penyebab terbanyak dari vaginitis akut dan biasanya 15 – 50% memberikan gejala pada wanita. Pada bakterial vaginosis terjadi pergeseran dari flora normal yang dominan dengan laktobasilus menjadi perpaduan antara *mycoplasma genital*, *G. vaginalis*, dan anaerob seperti peptosstreptococci dan prevotella dan *mobiluncusspp* (Eckert,2006).

Faktor sosioekonomi yang berhubungan dengan bakterial vaginosis adalah usia muda, ras kulit hitam non hispanik atau *Mexican American*, derajat pendidikan yang rendah, tinggal di daerah miskin, menggunakan pancuran. Selain itu juga ada faktor risiko seksual seperti aktif secara seksual, usia pada saat pertama berhubungan seksual, dan mempunyai pasangan seksual pria lebih dari 1 terutama 1 tahun terakhir. Pada pasangan lesbian, pasangan dari wanita yang terkena bakterial vaginosis mempunyai risiko terkena bakterial vaginosis lebih tinggi. Pada wanita yang tidak hamil, bakterial vaginosis berhubungan dengan kelainan di traktus reproduksi, termasuk juga traktur urinarius, setelah tindakan bedah ginekologi, servisitis, dan *pelvic inflammatory disease*. Pada wanita hamil bakterial vaginosis berhubungan dengan abortus spontan, kelahiran prematur, dan endometritis postpartum (Nyirjesy, 2008). Bakterial vaginosis juga dihubungkan dengan penurunan probabilitas keberhasilan fertilisasi *in vitro* (Eckert,2006).

Sekitar 50 – 75% pasien dengan bakterial vaginosis adalah asimptomatik (Yen, 2003). Secara klasik gejala bakterial vaginosis adalah cairan vagina yang encer, berwarna putih keabu – abuan, dan *fishy – smelling* (Eckert,2006). Pada pemeriksaan fisik ditemukan sedikit tanda *eritema*. Bakterial vaginosis didiagnosis dengan menemukan 3 dari 4 dari kriteria *Amsel*, yaitu cairan vagina yang abnormal, pH vagina lebih dari 4,5, tes *Whiff – amine* yang positif, dan lebih dari 20% sel epitelial menjadi *clue cells*. Tes *Whiff- amine* positif bila adanya *fishy odor* ketika 10% *potassium hydroxide* (KOH) ditambahkan pada sampel cairan vagina (Eckert, 2006).

Kultur dan P*apanicolaou smea*r (sensitivitas 49%, spesifisitas 93%) tidak ada tempat untuk menegakkan diagnosis, sedangkan dengan pewarnaan gram, skor *Nugent*, menjadi baku emas (tabel 2). Skor maksimal yang didapat adalah 10, didapat jika tidak adanya bakteri batang Gram positif (menunjukkan laktobasilus – 4 poin), banyak bakteri batang Gram negatif (G vaginalis dan anaerob – 4 poin), dan gambaran *curved gram variable rods* (*morphotipe Mobiluncus* – 2 poin). Jumlah skor 7 atau lebih diperkirakan konsisten dengan diagnosis bakterial vaginosis. Dibandingan dengan baku emas, skor *Nugent* berdasarkan pewarnaan gram cairan vagina, kriteria *Amsel* memiliki sensitivitas sebesar 92% (Nugent, 1991).

Seiring perkembangan tehnik kultur anaerob, dimana vaginalis dan mikoplasma genital sebagai kofaktor, ditemukan juga bakteri lain, seperti *Bacteroides spp*,



Gambar 2. Gambaran *Clue cells* pada bakterial vaginosis

Tabel 2. Gambaran Pewarnaan Gram untuk Diagnosis Bakterial Vaginosis

Skor	Morfotipe Laktobasilus	Morfotipe Gardnerela dan Bakteroides	Variasi Batang Gram Berlekuk
0	+4	0	0
1	+3	+1	+1 atau +2
2	+2	+2	+3 atau +4
3	+1	+3	
4	0	+4	

Peptostreptoccus spp, Fusobacterium spp, Pretovella spp, dan Mobiluncus spp, memegang peranan penting (Ness, 2002). Pada beberapa tahun terakhir, dengan teknik molekular mikrobiologi, seperti 16S rDNA PCR, diketahui bahwa terdapat variasi yang luas bakteri yang tidak terkultur, seperti *BV-associated bacteria* (BVAB) 1, BVAB 2, BVAB 3, *Megasphera spp, Eggerthella spp,* and *Leptotrichia spp* (Fredricks, 2007).

Tabel 3 menunjukkan perbandingan sensitivitas dan spesifisitas beberapa macam pemeriksaan yang dilakukan pada bakterial vaginosis, vuvovaginal candidiasis, dan trikomoniasis.

Terapi untuk bakterial vaginosis ditujukan untuk bakteri anaerob. 7 hari pengobatan dengan *metronidazol* oral sama efektifnya dengan 5 hari pemberian per vagina, dengan angka kesembuhan simptomatik sekitar 80% dan angka kesembuhan mikrobiologis 70% pada 1 bulan pengobatan. Metronidazol oral dosis tunggal sudah tidak lagi digunakan sebagai terapi alternatif untuk bakterial vaginosis disebabkan karena angka kegagalan hampir 50% (Eckert, 2006). Tabel 4 menunjukkan rekomendasi terapi menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2006.

Tabel 3. Tes Diagnostik [illegible] untuk Vulvovaginitis

Tes	**Sensitivitas %**	**Spesifisitas %**	**Keterangan**
Bakterial vaginosis			
pH > 4,5	97	64	
Kriteria Amsel	92	77	Harus memenuhi 3 dari 4 kriteria (pH > 4,5, duh vagina encer dan tipis, >20% *clue cells*, *whiff test* positif, bau amis pada penambahan basa); namun hasil serupa juga bisa didapatkan bila 2 dari 4 kriteria dipenuhi
Kriteria Nugent			Morfologi pewarnaan gram skor (0-10) berdasrkan morfotipe laktobasilus dan morfotipe lainnya: skor 0-3 menunjukkan flora normal, skor 4-6 menunjukkan flora sedang dan skor 7-10 menunjukkan vaginosis bacterial; tingkat keberulangan atau reprodusibilitas antar-pengamat tinggi
Apusan Papanicolaou	49	93	
Uji *Point of care*			
QuickVue Advance pH+ amines	89	96	Positif bila pH > 4,7
QuickVue Advance *G. vaginalis*	91	>95	Uji aktivitas prolin iminopeptidase dalam cairan vagina: bila dipakai pada pH >4,5: sensitivitas 95% dan spesifisitas 99%
OSOM BV Blue			Uji aktivitas sialidase vagina
Kandida	90	>95	
Wet mount			
Keseluruhan	50	97	
Pertumbuhan +3-4 pada kultur	85		*C. albicans* merupakan flora komensal pada 10-25% wanita
Pertumbuhan +1 pada kultur	23		
pH < 4,5			pH dapat meningkat bila terjadi infeksi campuran dengan bakterial vaginosis atau ada *T. vaginalis*
Apusan Papanicolaou	25	72	
T. vaginalis			
Wet mount	45-60	95	Meningkatnya visibilitas mikroorganisme dengan beban infeksi yang lebih tinggi
Kultur	85-90	>95	
pH > 4,5	56	50	Tingkat positif palsu 8% untuk *Pap test* standar dan 4% untuk uji sitologi berbasis cairan (*liquid-based cytologic test*)
Apusan Papanicolaou	92	62	
Point-of-care test			
OSOM	83	98,8	Memerlukan 10 menit untuk melakukan uji ini, merupakan uji terhadap antigen *T. vaginalis*

(Eschenbach, 1988) dan the guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2006).

Tabel 4. Terapi Rekomendasi untuk Bakterial Vaginosis

Penyakit	Obat	Dosis
Bakterial vaginosis	Metronidazol (Flagyl)	500 mg oral dua kali sehari selama 7 hari
	Gel metronidazol 0,75% (Metrogel)	Aplikasi intravaginal 5 g setiap kalinya setiap hari selama 5 hari
	Krim Klindamisin 2% (Cleocin vaginal)	Aplikasi intravaginal 5 g setiap kalinya setiap hari selama 7 hari
	Krim klindamisin lepas lambat 2% (clindesse)	Aplikasi tunggal intra vagina
	Klindamisin	300 mg oral dua kali sehari selama 7 hari

Eckert LO, et al., 2005, Acute Vulvovaginitis, N Engl J Med 355; 12: 124452-

Setelah terapi, angka rekurensi bakterial vaginosis dapat muncul pada 30% wanita dalam 3 bulan (Wilson, 2004). Untuk kasus bakterial vaginosis yang berulang (3 atau lebih episode pada setahun terakhir), setelah 10 hari terapi induksi dengan metronidazol vaginal dilanjutkan dengan metronidazol gel 0,75% 2 kali seminggu selama 16 minggu menghasilkan kesembuhan klinis sebesar 75% pada 16 minggu dan 50% pada 28 minggu (Eckert, 2006).

VULVOVAGINITIS KANDIDIASIS

Wanita yang terkena vulvovagina candidiasis biasanya bermanifestasi dari yang asimptomatik sampai munculnya infeksi akut yang berat (Sobel, 1998). Walau kebanyakan wanita dengan vulvovaginitis akut beranggapan bahwa penyebabnya adalah kandida, yang dinyatakan positif hanya 15 – 30% kasus. Sekitar 75% wanita akan pernah didiagnosis vulvovagina kandidiasis paling tidak 1 kali, dan 50% akan berulang. Kebanyakan vulvovagina kandidiasis disebabkan oleh *C. albicans* (Eckert, 2006).

Faktor risiko termasuk kehamilan, berada pada saat fase luteal pada siklus menstruasi, multiparitas, penggunaan spermisida (namun bukan kontrasepsi oral dosis rendah), dan usia muda (risiko meningkat pada 15 – 19 tahun kemudian akan menurun). Penggunaan terapi antibiotik spektrum luas sebelumnya juga merupakan faktor risiko, hal ini mungkin dikarenakan karena menurunkan proteksi terhadap flora normal, terutama laktobasilus. Walaupun *C. albicans* merupakan komensal pada banyak kasus asimtomatik, pada kasus yang simtomatik akan terjadi infiltrasi vagina oleh karena neutrophil polimorfonuklear dan fungal yang banyak di vagina (Eckert, 2006).

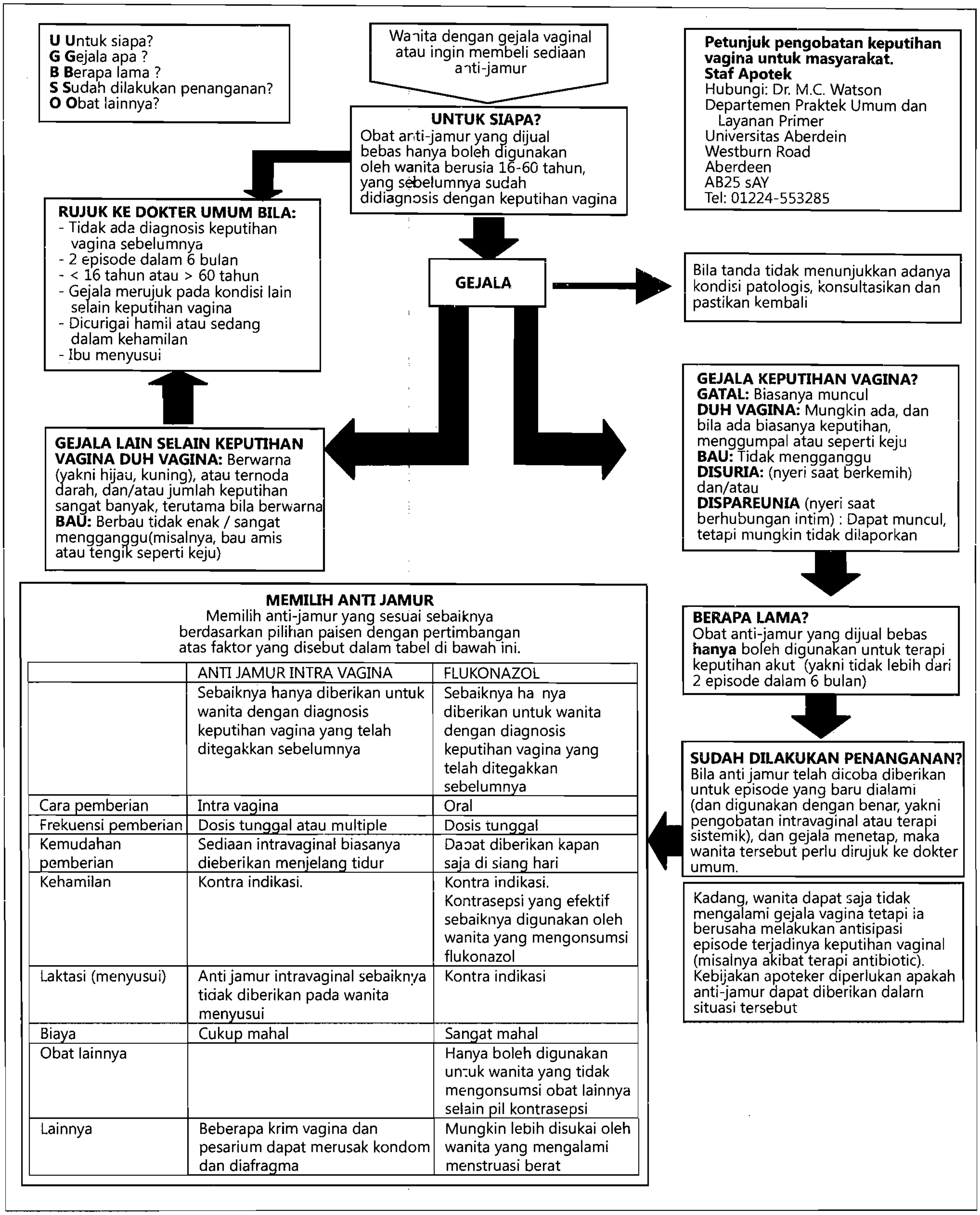
Vulvovaginal candidiasis tanpa komplikasi didefinisikan menurut CDC sebagai gejala yang jarang (3 atau kurang episode per tahun) dangan gejala ringan sampai sedang, kemungkinan disebabkan oleh *C. albicans* dan muncul pada orang yang imunokompeten. Untuk vulvovagina candidiasis dengan komplikasi didefinisikan sebagai terdapat episode ulangan lebih atau sama dengan 4 kali per tahun, atau dengan gejala berat, atau dicurigai atau terbukti bukan disebabkan oleh *C. albicans*, atau pada pasien yang tidak normal (diabetes, sakit berat, imunosupresi, kondisi vulvovaginal yang lain, kehamilan) (Workowski KA, 2006).Penyakit ini bukan merupakan penyakit menular seksual, sehingga pasangan laki – laki dari wanita yang terkena penyakit ini tidak rutin memerlukan pengobatan (Watson, 2003). Vulvovagina candidiasis sering mengenai pasien dengan imunosupresi seperti pada *leucosis*, infeksi HIV, mendapat kemoterapi dengan leukosit dibawah 1.0 nl^{-1} (Mendling, 2003).

Candida albicans merupakan penyebab utama pada 80 – 90 % kasus, dimana 2 – 10% adalah *C. glabrata*, dan 1–3% adalah *C. krusei*, diikuti *C. tropicalis, C. kefyr, C. parapsilosis, C. guilliermondii* dan lain – lain (Mendling, 2003).

Gejala klinis vulvovagina kandidiasis tidak spesifik, pasien sering tidak tahu adanya perubahan pada cairan vaginanya. Gejala yang paling sering adalah rasa gatal, iritasi, nyeri, panas, atau *dyspareunia*. Kadang vulvovagina kandidiasis juga menyebabkan *disuria* karena rasa panas yang muncul ketika urin mengenai bagian vulva yang inflamasi. Pada pemeriksaan vulva akan tampak adanya kemerahan, bengkak, *fisura* atau *ekskoriasi*, dan pada vagina akan nampak *eritema* atau cairan yang kental (Nyirjesy, 2008).

Wanita dengan gejala harus menjalani pemeriksaan standar, yaitu pemeriksaan pH, tes *Whiff-amine, saline,* dan mikroskopik dengan 10% *hydroxide potassium*. pH biasanya tidak berubah, kecuali ada komorbiditas dengan infeksi yang lain yaitu misalnya bakterial vaginosis atau trikomoniasis.

Pemeriksaan mikroskopik s*aline* akan ditemukan *blastospora* atau *pseudohifa*. Gambaran flora vagina bisa normal atau menurun, dengan sel darah putih yang menghilang. Penambahan 10% *hydroxide potassium* akan mempermudah visualisasi fungal (Nyirjesy, 2008). Kultur jamur diperlukan terutama jika gambaran mikroskopik tidak ditemukan namun pasien memberi gejala yang mengarah. Kultur jamur juga berguna untuk kasus rekuren untuk menyingkirkan kemungkinan penyebab lain diluar *C. albicans*. Kultur untuk bakteria tidak diperlukan (Eckert,



U Untuk siapa?
G Gejala apa ?
B Berapa lama ?
S Sudah dilakukan penanganan?
O Obat lainnya?

Wanita dengan gejala vaginal atau ingin membeli sediaan anti-jamur

UNTUK SIAPA?
Obat anti-jamur yang dijual bebas hanya boleh digunakan oleh wanita berusia 16-60 tahun, yang sebelumnya sudah didiagnosis dengan keputihan vagina

Petunjuk pengobatan keputihan vagina untuk masyarakat.
Staf Apotek
Hubungi: Dr. M.C. Watson
Departemen Praktek Umum dan Layanan Primer
Universitas Aberdein
Westburn Road
Aberdeen
AB25 sAY
Tel: 01224-553285

RUJUK KE DOKTER UMUM BILA:
- Tidak ada diagnosis keputihan vagina sebelumnya
- 2 episode dalam 6 bulan
- < 16 tahun atau > 60 tahun
- Gejala merujuk pada kondisi lain selain keputihan vagina
- Dicurigai hamil atau sedang dalam kehamilan
- Ibu menyusui

GEJALA

Bila tanda tidak menunjukkan adanya kondisi patologis, konsultasikan dan pastikan kembali

GEJALA LAIN SELAIN KEPUTIHAN VAGINA DUH VAGINA: Berwarna (yakni hijau, kuning), atau ternoda darah, dan/atau jumlah keputihan sangat banyak, terutama bila berwarna
BAU: Berbau tidak enak / sangat mengganggu(misalnya, bau amis atau tengik seperti keju)

GEJALA KEPUTIHAN VAGINA?
GATAL: Biasanya muncul
DUH VAGINA: Mungkin ada, dan bila ada biasanya keputihan, menggumpal atau seperti keju
BAU: Tidak mengganggu
DISURIA: (nyeri saat berkemih) dan/atau
DISPAREUNIA (nyeri saat berhubungan intim) : Dapat muncul, tetapi mungkin tidak dilaporkan

BERAPA LAMA?
Obat anti-jamur yang dijual bebas **hanya** boleh digunakan untuk terapi keputihan akut (yakni tidak lebih dari 2 episode dalam 6 bulan)

SUDAH DILAKUKAN PENANGANAN?
Bila anti jamur telah dicoba diberikan untuk episode yang baru dialami (dan digunakan dengan benar, yakni pengobatan intravaginal atau terapi sistemik), dan gejala menetap, maka wanita tersebut perlu dirujuk ke dokter umum.

Kadang, wanita dapat saja tidak mengalami gejala vagina tetapi ia berusaha melakukan antisipasi episode terjadinya keputihan vaginal (misalnya akibat terapi antibiotic). Kebijakan apoteker diperlukan apakah anti-jamur dapat diberikan dalarn situasi tersebut

MEMILIH ANTI JAMUR
Memilih anti-jamur yang sesuai sebaiknya berdasarkan pilihan paisen dengan pertimbangan atas faktor yang disebut dalam tabel di bawah ini.

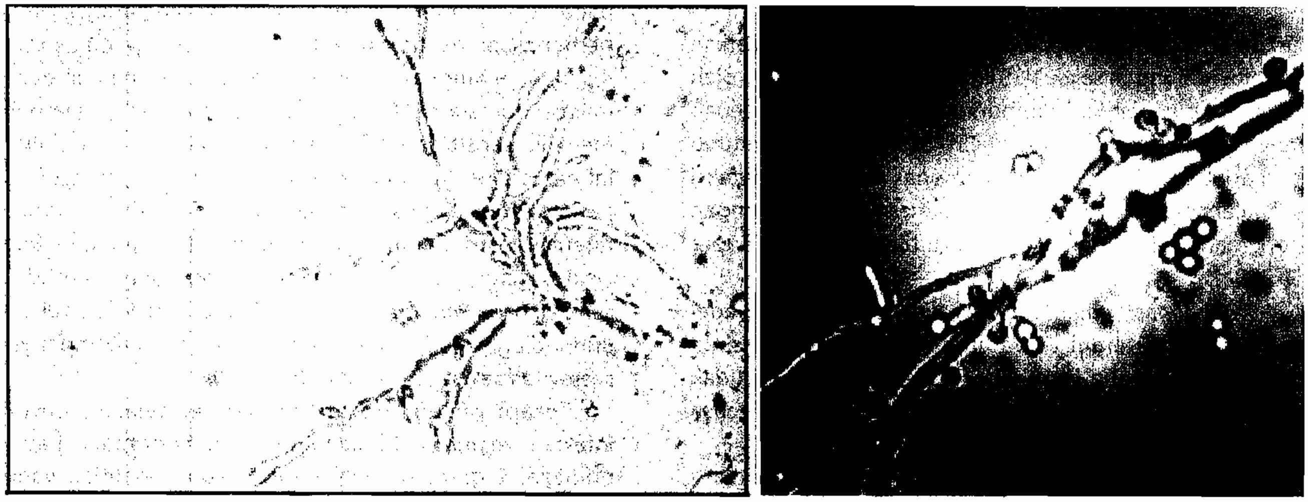
	ANTI JAMUR INTRA VAGINA	FLUKONAZOL
	Sebaiknya hanya diberikan untuk wanita dengan diagnosis keputihan vagina yang telah ditegakkan sebelumnya	Sebaiknya ha nya diberikan untuk wanita dengan diagnosis keputihan vagina yang telah ditegakkan sebelumnya
Cara pemberian	Intra vagina	Oral
Frekuensi pemberian	Dosis tunggal atau multiple	Dosis tunggal
Kemudahan pemberian	Sediaan intravaginal biasanya dieberikan menjelang tidur	Dapat diberikan kapan saja di siang hari
Kehamilan	Kontra indikasi.	Kontra indikasi. Kontrasepsi yang efektif sebaiknya digunakan oleh wanita yang mengonsumsi flukonazol
Laktasi (menyusui)	Anti jamur intravaginal sebaiknya tidak diberikan pada wanita menyusui	Kontra indikasi
Biaya	Cukup mahal	Sangat mahal
Obat lainnya		Hanya boleh digunakan untuk wanita yang tidak mengonsumsi obat lainnya selain pil kontrasepsi
Lainnya	Beberapa krim vagina dan pesarium dapat merusak kondom dan diafragma	Mungkin lebih disukai oleh wanita yang mengalami menstruasi berat

Gambar 3. Alur diagnosis untuk vulvovagina candidiasis (Sumber: Watson MC, 2003, Evidence-based guidelines for non-prescription treatment of vulvovaginal candidiasis (VVC), Pharm World Sci; 25(4): 129–34

2006). Gambar 4 menujukkan *blastospora* atau *pseudohifa* yang ditemukan pada vulvovaginal kandidiasis.

Terapi untuk vulvovaginal kandidiasis tanpa komplikasi adalah antifungal topikal untuk 1 – 3 hari, dan obat oral *fluconazole* 150 mg dosis tunggal. Pemakaian kedua obat oral dan topikal mengurangi keluhan dan kultur menjadi negatif pada 80 – 90% pasien. Pada pasien dengan kehamilan, anjuran terapi adalah dengan topikal *azole* selama 7 – 14 hari dan obat oral harus dihindari (Eckert, 2006). Fluconazole juga tidak diberikan pada pasien yang menyusui. *Clotrimazole* dapat diberikan sebagai terapi (Watson, 2003). Infeksi yang disebabkan *candida spp* selain *C. albicans* sering resisten terhadap golongan azole. Didapatkan penelitian menggunakan *terconazole* dengan hasil angka kesembuhan 56%, dan dengan kapsul *vaginal boric acid* 600 mg setiap hari minimal 14 hari menghasilkan kesembuhan gejala sebesar 75% untuk infeksi non-*C. albicans* (Eckert, 2006). Tabel 5 menunjukkan terapi yang direkomendasikan pada vulvovaginitis kandidiasis menurut CDC.

Vulvovaginitis kandidiasis sering ditemukan berulang pada pasien dengan diabetes melitus terutama dengan



Gambar 4. Gambaran *blastospora* atau *pseudohifa* yang ditemukan pada vulvovaginal kandidiasis.(Sumber: Nyirjesy P, 2001, Chronic Vulvovaginal Kandidiasis, American Family Physician, Volume 63, Number 4, p697–702

Tabel 5. [illegible] vulvovaginitis candidiasis [illegible]

Vulvovaginal candidiasis tanpa komplikasi		
Terapi intravaginal	Krim butokonazol 2% (Mycelex-3)	5 g setiap hari selama 3 hari
	Krim butokonazol 2% lepas lambat (Gynazole)	Dosis tunggal 5 gram
	Krim Klotrimazol 1% (Mycelex-7)	
	Klotrimazol (Gjyne-Lotrimin 3)	5 gram selama 7-14 hari
		Dua tablet vaginal 100 mg seitap hari selama 3 hari
	Krim mikonazol 2%	Satu tablet vaginal 100 mg setiap hari selama 7 hari
	Mikonazol (Monistat-7)	5 gram per hari selama 7 hari
	Mikonazol (Monistat 3)	Satu supositoria vainal 100 mg/hari selama 7 hari
	Mikonazol (Monistat 1, ovula vaginal)	Satu supositoria vaginal 200 mg/hari selama 3 hari
	Salep tiokonazol 6,5% (monistat 1-day)	Sati supositoria vaginal 1200 mg
	Krim Terkonazol 0,4% (Terazol 7)	Dosis tunggal 5 gram
	Krim Terkonazol 0,8% (Terazol 3)	5 gram setiap hari selama 7 hari
	Terkonazol vaginal	5 gram setiap hari selama 3 hari
	Nistatin vaginal	Satu supositoria vaginal 80 mg/hari selama 3 hari
		Satu tablet vagina 100.000 U /hari selama 14 hari
		Satu dosis tunggal 150 mg oral
Terapi oral	Flukonazol (Diflucan)	Dosis tunggal 150 mg oral
Vulvovaginal candidiasis degnan komplikasi		
Terapi intravaginal	Azole	7-14 hari
Terapi oral	Flukonazol (Diflucan)	Dua dosis 150 mg oral, yang berjarak 72 jam

Eckert LO, et al., 2006, Acute Vulvovaginitis, N Engl J Med 355; 12: 124452-

gula darah yang tidak terkontrol. Keadaan hiperglikemia pada jaringan genital menyebabkan peningkatan adhesi dan pertumbuhan jamur. Pada suatu penelitian disebutkan bahwa tidak seperti biasanya, jenis kuman terbanyak pada wanita diabetes yang menderita vulvovaginitis adalah *C. glabarta* (50%), diikuti *C. albicans* (36,1%). Penemuan ini penting untuk pengelolaan pasien, harus dipikirkan pengobatan untuk infeksi non-*C. albicans* pada pasien dengan diabetes (Bohannon, 1998).

TRIKOMONIASIS

Trikomonas merupakan parasit intraselular yang ditularkan melalui hubungan seksual. Trikomoniasis disebabkan oleh *trikomonas vaginalis.* Trikomoniasis merupakan penyebab vulvovaginitis akut pada sekita 5 – 50% kasus, tergantung dari populasi yang diteliti. Trikomonas merupakan infeksi menular seksual paling sering di Amerika Serikat dengan perkiraan sekitar 5 juta kasus baru tiap tahunnya (Soper D, 2004).

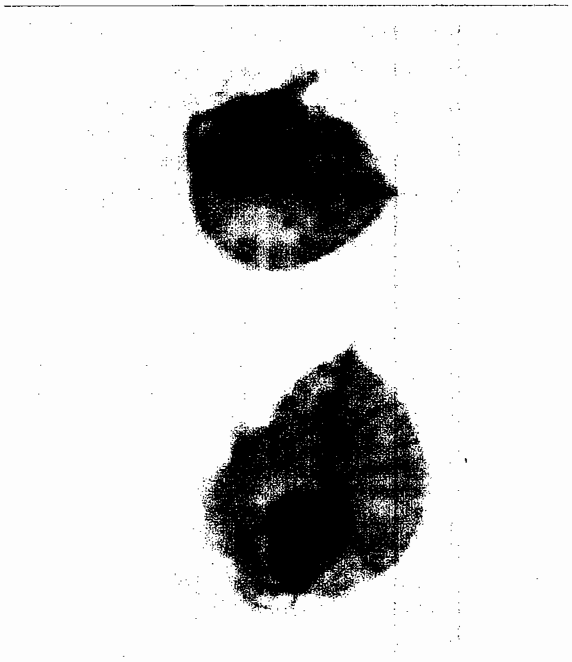
Trikomonas vaginalis merupakan protozoa berfagel yang dapat ditemui di vagina, uretra, dan glandula paraurethral wanita yang terinfeksi. Masa inkubasi tidak diketahui namun dari penelitian invitro dikatakan masa inkubasi selama 4 – 28 hari (Hesseltine H, 1942).

Faktor risiko terjadinya trikomonas adalah berganti pasangan seksual, berhubungan seksual dua kali per minggu atau lebih, mempunyai pasangan seksual 3 orang atau lebih pada 1 bulan terakhir, dan faktor lain yang berhubungan dengan penyakit menular seksual. Wanita dapat menularkan kepada wanita lain, namun laki – laki biasanya tidak menularkan ke laki – laki lain. Trikomonisasis berhubungan dengan infeksi genital bagian atas seperti halnya pada bakterial vaginosis, termasuk infeksi setelah melahirkan, pembedahan, aborsi, *pelvic inflammatory disease*, dan kelahiran prematur (Eckert, 2006). Trikomoniasis merupakan faktor risiko terjadinya selulitis post histerektomi, infertilitas tuba, dan keganasan cervix. Hal penting lain adalah infeksi ini memudahkan terjadinya penularan infeksi HIV (Soper D, 2004). Pencegahan infeksi trikomonas dilakukan dengan pemakaian kondom, menghindari berganti – ganti pasangan, dan menjaga kebersihan daerah vulvovagina (Sobel, 2011).

Gejala klinis yang didapat bisa dari asimptomatik sampai berat. Gejala klasik adalah cairan vagina yang *purulen, malodorus*, encer (pada 70% kasus) yang berhubungan dengan rasa panas, *pruritus, dysuria*, frekuensi, dan *dyspareunia.* Perdarahan post koitus dapat terjadi. Gejala dapat memberat pada saat menstruasi. Gambaran cairan vagina kehijauan, berbusa, berbau busuk, hanya ditemukan pada kurang dari 10% pasien dengan gejala. Dari pemeriksaan fisik ditemukan eritema, pada mukosa vulva dan vagina, gejala klasik sekret hijau kekuningan yang berbusa ditemukan pada 10 – 30% pasien yang terinfeksi. Tanda perdarahan pada cervix dan vagina yang disebut sebagai *strawberry cervix* ditemukan pada 2% kasus (Sobel, 2011).

Seperti penyebab vulvovaginitis yang lain, gejala klinis saja tidak cukup untuk menegakkan diagnosis trikomoniasis. Adanya gambaran trikomonas yang *motil* pada *wet mount* merupakan cara diagnosis untuk trikomoniasis, hal ini hanya muncul pada 60 – 70% dari kasus yang ter-konfirmasi kultur. Trikomonas tetap *motil* pada 10 – 20 menit setelah pengambilan sampel. Pada pemeriksaan kertas pH ditemukan peningkatan pH > 4,5 dan peningkatan leukosit polimorfonuklear pada mikroskopik *saline.* Kultur menggunakan media Diamond memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas > 95%. Kultur ini harus dipertimbangkan jika didapat peningkatan pH, peningkatan leukosit polimorfonuklear dengan tanpa ditemukan trikomonas yang motil. Kultur memerlukan waktu sekitar 7 hari. Trikomonas sering ditemukan tidak sengaja pada *Pap smears*, namun Pap smears tidak adekuat untuk diagnosis trikomoniasis karena hanya mempunyai sesitivitas sekitar 51 – 63% (Sobel, 2011).

Terapi *nitroimidazole* direkomendasikan untuk infeksi *T. vaginalis.* Direkomendasikan metronidazol atau tinidazol 2 gram sebagai terapi. Pada penelitian yang membandingkan metronidazol (2g) dan tinidazol (2g) menunjukkan bahwa tinidazol sama atau superior dengan



Gambar 5. Gambaran T. Vaginalis dengan *flagela (Sumber:* Sobel JD, 2011, Trichomonas vaginalis, Up To Date 19.1

metronidazol dengan angka kesembuhan 90 – 95%. Prevalensi resisten terhadap *T. vaginalis* adalah rendah, sebesar 2 – 5%. Dikarenakan *T. vaginalis* merupakan penyakit menular seksual, terapi berpasangan sangat penting dan meningkatkan angka kesembuhan (Eckert, 2006). Pasien diharapkan menghindari berhubungan seksual terlebih dahulu sampai mereka dan pasangannya mendapat terapi yang lengkap dan sampai asimtomatik, dimana kira – kira selama 1 minggu. Terapi diindikasikan untuk semua pasien wanita yang tidak hamil walaupun mereka asimtomatik. *Follow up* tidak diperlukan pada wanita yang sudah menjadi asimptomatik setelah terapi (Sobel, 2011).

Metronidazol 500mg 2 kali sehari selama 5 – 7 hari atau metronidazol 2 gram dosis tunggal merupakan terapi pilihan pada wanita hamil yang simtomatik. Walau beberapa klinisi menghindari pemakaian pada trimester pertama sebab metronidazol dapat melewati sawar plasenta yang akan menyebabkan teratogenik. Pada wanita hamil yang terinfeksi namun asimptomatik disarankan untuk tidak diterapi (Sobel, 2011).

CDC merekomendasikan terapi untuk trikomoniasis yang berulang setelah gagal dengan metronidazol 2 gram adalah dengan metronidazol 500 mg 2 kali sehari (total 7 gram). Jika terapi gagal di berikan tinidazol 2 gram per hari selama 5 hari (total 10 gram) (Sobel, 2011).

Tabel 6. Terapi yang Direkomendasikan untuk Trikomoniasis

Trikomoniasis	**Metronidazol (*Flagyl*)**	**Dosis tunggal 2 gram oral** 500 mg oral dua kali sehari selama 7 hari
	Tinidazol (Tindamax)	Dosis tunggal 2 gram oral

Eckert LO, et al., 2006, Acute Vulvovaginitis, N Engl J Med 355; 12: 124452-

PROGNOSIS

Prognosis vulvovaginitis secara umum bagus bila diobati dengan baik sehingga rekurensi dapat dicegah. Pada wanita dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), risiko terkena bakterial vaginosis dan trikomoniasis akan meningkat dikarenakan karena derajat proteksi dari laktobasilus akan berkurang dan adanya inflamasi (Eckert, 2006). Jika tidak diobati dengan benar vulvovaginitis akan berulang. Gejala yang berhubungan dengan vaginitis dapat menyebabkan stres pada penderitanya, akibat waktu untuk pekerjaan yang terbuang, rasa tidak nyaman, penurunan kepuasan seksual, dan rasa rendah diri.

KESIMPULAN

Pada pasien yang mempunyai gejala-gejala vulvovagitis seperti bakteri vaginosis, kandidiasis vulvovaginal, dan trikomoniasis diagnosis harus ditegakkan dengan tepat. Diagnosis ditegakkan dari anamnesis, gejala klinis, karakteristik cairan vagina, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. Pemeriksaan panggul harus dilakukan, dengan penentuan pH vagina. pH yang lebih tinggi dari pH normal konsisten dengan adanya vaginosis bakteri atau trikomoniasis. Pemeriksaan mikroskopik merupakan alat diagnostik pasti pada vulvovaginitis.

Pengobatan vulvovaginitis harus tuntas dan tepat sebab ada kemungkinan rekurensi yang dapat menyebabkan stres pada penderitanya akibat waktu untuk pekerjaan yang terbuang, rasa tidak nyaman, penurunan kepuasan seksual, dan rasa rendah diri.

REFERENSI

1. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 72, Obstet Gynecol. 2006; 107:1195-206.
2. Bohannon NJV. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis in Patients With Diabetes, Diabetes Care. 1998; Volume 21, Number 3, p 451-6
3. Eckert LO, et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. Obstet Gynecol. 1998; 92:757-65.
4. Eckert LO, et al. Acute Vulvovaginitis, N Engl J Med 355.2006; 12: 1244-52
5. Eschenbach DA, et al, Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158:819-28.
6. Fredricks DN, et al. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. J Clin Microbiol. 2007; 45(10):3270-6.
7. Hesseltine H, 1942, Experimental human vaginal trichomoniasis. J Infect Dis. 2007; 71:127.
8. Mendling W. Guideline vulvovaginal candidosis: Guideline of the German Dermatological Society, the German Speaking Mycological Society and the Working Group for Infections and Infectimmunology of the German Society for Gynecology and Obstetrics, Mycoses.2003; 46, 365-9.
9. Ness RB, et al. Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. Obstet Gynecol. 2002; 100:765-72.
10. Nugent RP. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol. 1991; 29:297-301.
11. Nyirjesy P. Chronic Vulvovaginal Candidiasis, American Family Physician. 2001; Volume 63, Number 4, p697-702
12. Sheiness D. High levels of Gardnerella vaginalis detected with an oligonucleotide probe combined with elevated pH as a diagnostic indicator of bacterial vaginosis, J Clin Microbiol. 1992; 30(3):642.
13. Sobel JD.Trichomonas vaginalis, Up To Date 19.1. 2011.
14. Sobel JD, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol. 1998; 178:203-11.

15. Soper D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? Am J Obstet Gynecol. 2004; 190:281-90.
16. Sweet RL, Gibbs RS. Atlas of Infectious Diseases of the Female Genital Tract. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
17. Watson MC. Evidence-based guidelines for non-prescription treatment of vulvovaginal candidiasis (VVC), Pharm World Sci. 2003; 25(4): 129-34.
18. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. Sex Transm Infect. 2004; 80:8-11.
19. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention, Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep 4. 2006; 55(RR-11):54.
20. www.aafp.org/afp/20000901/1095.html
21. Yen S. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young
22. women entering the military. Obstet Gynecol. 2003; 102(5 Pt 1):927.

117

PELVIC INFLAMMATORY DISEASE (PID)

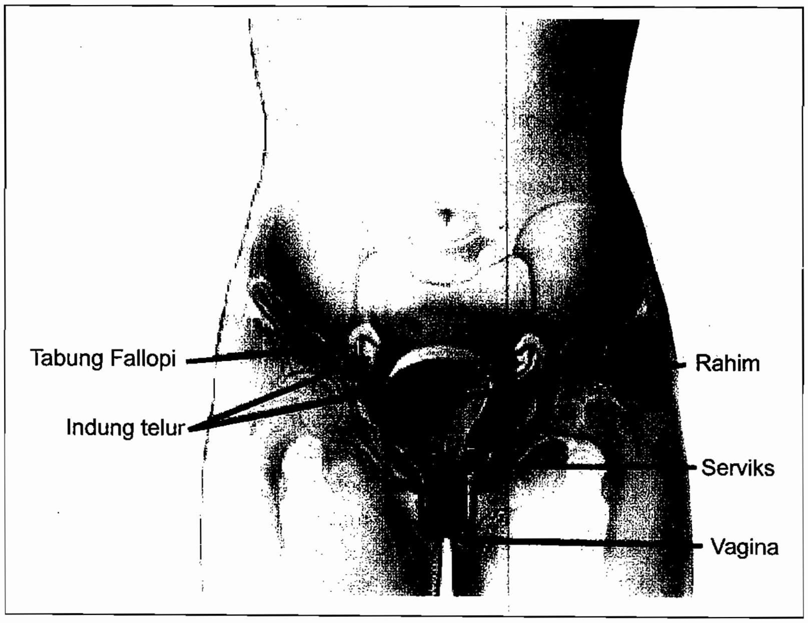
Niniek Budiarti Burhan, Leny Puspitasari

PENDAHULUAN

Pelvic Inflammatory Disease (PID) tetap merupakan hal yang penting dan utama pada infeksi pelvis yang terjadi pada wanita usia produktif. PID berperan pada beberapa morbiditas akut dan mengakibatkan sekuel dalam jangka panjang, termasuk infertilitas yang disebabkan gangguan tuba, kehamilan ektopik, serta nyeri pelvis kronis. Beban pengobatan dan beban ekonomi yang diakibatkan oleh PID cukup besar. Diagnosisnya, meskipun sulit, dapat dilakukan secara klinis dan harus dipertimbangkan pada wanita usia reproduksi yang memiliki faktor risiko dan menunjukkan gambaran klinis yang sesuai.[1]

Mempertahankan fertilitas merupakan tujuan utama dalam mengembangkan strategi pengobatan yang optimal pada PID.[2] Penegakan diagnosis, kepatuhan minum obat, *follow-up*, terapi dan pemeriksaan untuk partner seksual juga sangat penting untuk pengobatan yang efektif.[3]

PID juga merupakan komplikasi yang serius pada *Sexually Transmitted Disease* (STD)[4-6] dan pada semua kasus dengan STI pasien harus di *follow up* pada klinik ginekologi dan klinik *genito-urinary*. Riwayat kontak, pengobatan terhadap partner, menghindari infeksi ulang, dan kontrasepsi yang efektif harus dilakukan dan merupakan bagian dari perawatan menyeluruh terhadap PID.[5]



Gambar 1 Organ-organ pada pelvis[7]

DEFINISI

Pelvic inflammatory disease (PID) merupakan sindrom klinis pada wanita yang berhubungan dengan penyebaran mikroorganisme dari vagina atau serviks ke endometrium, tuba falopi, ovarium, dan struktur yang berhubungan. PID dinyatakan sebagai kombinasi antara endometritis-salpingitis, abses tuba-ovarium atau pelvik peritonitis.[1, 8] PID terutama mengenai wanita usia muda yang aktif secara seksual, dan wanita pada usia reproduksi.[1]

PID merupakan infeksi polimikrobial pada traktus genitalia atas yang berhubungan dengan organisme yang ditransmisikan pada saat hubungan seksual, terutama *N. gonorrhoeae* dan *Chlamydia trachomatis* begitu juga dengan organisme endogen termasuk bakteri anaerob, *Haemophilus influenzae*, bakteri batang Gram negatif enterik, dan *Streptococcus.* Hal ini sering terjadi pada usia muda, nullipara, wanita yang aktif secara seksual dan berganti-ganti pasangan.[9]

EPIDEMIOLOGI

Insiden PID meningkat secara konstan sejak tahun 1970-an sejalan dengan meningkatnya *sexually transmitted disease* (STD). Insiden PID mencapai puncaknya pada tahun 1982dengan perkiraan angka kejadian diagnosis mencapai satu juta dan sejumlah 14,2% wanita usia reproduksi di *United States* mendapat pengobatan untuk PID. Di Eropa, kejadian PID meningkat setelah perang dunia ke-2 dengan sebagian besar kasus berhubungan dengan infeksi *N gonorrhoeae.*[1] Di Amerika diperkirakan lebih dari satu juta orang menderita PID setiap tahunnya. Lebih dari 100.000 kemudian menjadi infertil karena PID.[6]

Insiden dan prevalensi PID di populasi umum sangat sulit di tentukan. Usaha untuk mengetahui jumlah ini sangat kompleks karena beberapa faktor diantaranya tingginya angka subklinis PID, meningkatnya diagnosis di unit rawat jalan, dan ketidaktepatan diagnosis.[1]

PID merupakan penyebab morbiditas yang bermakna pada wanita muda baik pada negara berkembang maupun pada negara maju. Sekitar 10-15% wanita pada usia reproduksi pernah mengalami paling tidak satu kali kejadian PID.[10]

FAKTOR RISIKO

Beberapa faktor risiko terjadinya PID sudah dapat diidentifikasi, sedangkan beberapa faktor risiko lainnya masih menjadi tanda tanya.[1]

Faktor risiko PID[8]

1. Usia muda, remaja: peningkatan angka kejadian nfeksi chlamidia dan *gonorrhoea*
2. Riwayat PID sebelumnya: terjadi kerusakan mukosa tuba falopii sehingga lebih mudah terjadi infeksi
3. Riwayat infeksi chlamidia dan gonorrhoea sebelumnya: meningkatkan kejadian infeksi chlamidia dan *gonorrhoea* berulang
4. Pasangan laki-laki dengan chlamidia dan *gonorrhoea*, atau berganti-ganti pasangan
5. Penggunaan cuci vagina yang sering: mungkin berperan menyebabkan perubahan flora normal vagina, kerusakan epitel, dan gangguan barier mukosa serviks
6. Pemasangan IUD pada 21 hari pertama, setelah lebih dari 21 hari maka risiko PID kembali normal
7. Vaginosis bakterial: perannya dalam menyebabkan terjadinya PID masih kontroversial
8. Demografi (status sosial ekonomi)
9. Penggunaan kontrasepsi oral: dapat meningkatkan risiko infeksi chlamidia pada serviks, tetapi menurunkan risiko PID yang secara klinis bermakna (mekanisme masih belum jelas)[8]

Penggunaan kontrasepsi oral dan kontrasepsi metode barier memberikan perlindungan yang signifikan untuk mencegah terjadinya PID.[9]

PATOGENESIS

PID terjadi karena adanya infeksi *ascending* dari infeksi pada serviks menjadi endometritis, yang kemudian berkembang menjadi salpingitis atau oophoritis maupun *tubo-ovarian* abses dan pada akhirnya menjadi peritonitis.[8]Kejadian PID yang pertama meningkatkan kemungkinan untuk menderita PID ulang karena pada infeksi pertama terjadi gangguan atau kerusakan organ reproduksi yang memudahkan terjadinya PID.[6]

Infeksi pada PID berawal dari serviks dan bila tidak diobati dengan baik akan menyebar ke traktus genital atas.[11, 12] Terjadi kerusakan epitel sehingga mikroorganisme masuk. Penyebaran ke traktus genital atas juga dapat disebabkan oleh masuknya benda asing ke dalam serviks seperti pada proses terminasi kehamilan maupun pemasangan IUD. Infeksi disebabkan karena rusaknya barier serviks dan juga karena masuknya bakteri secara langsung ke dalam rongga endometrium dari vagina dan dari serviks.[11] Bakteri pada PID biasanya terdiri dari beberapa jenis dan biasanya melibatkan baik bakteri aerob maupun bakteri anaerob.[12]

Penyebaran bakteri secara langsung pada struktur genetalia atas terjadi melalui migrasi dan transport sperma, atau karena terjadi refluks darah menstruasi. Sedangkan migrasi langsung terjadi karena adanya aliran darah menstrusi karena hilangnya proteksi mukosa serviks.

Bakteri yang masuk tersebut menginvasi sel-sel epitel, mukosa, dan serosa, sehingga menyebabkan keradangan dengan jaringan ikat.[13]

GEJALA DAN TANDA

Gejala klinis yang berhubungan dengan PID[5]

- Nyeri perut bawah
- Sekret vagina
- *Dysmenorrhoea*
- Perdarahan vagina yang tidak normal
- *Dyspareunia*
- Nyeri kencing
- Nyeri pada adnexa atau adanya benjolan
- Demam
- Nyeri pada panggul

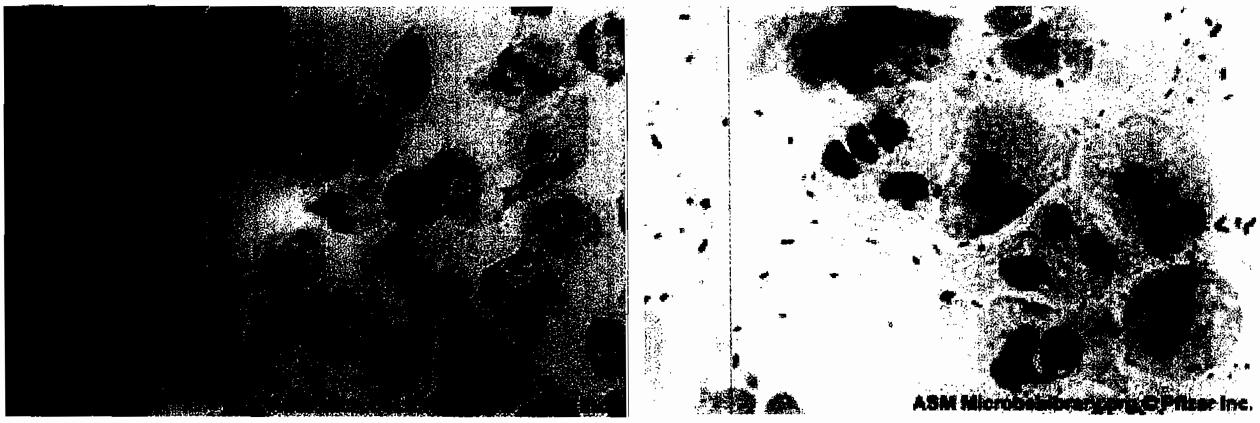
Tabel 1. Pemeriksaan Tambahan yang Dapat Dilakukan dan Kemungkinan Patogen Penyebab

Pemeriksaan tambahan	Kemungkinan patogen
• Swab endoservik	• Bakteri aerob misalnya Neisseria; bakteri anaerob
• Scrap endoservik/urin tampung pertama +/- PCR	• Chlamidia
• *Cervical smear*	• Displasia serviks, berhubungan dengan PID
• PCR pada swab uretra, vagina dengan menggunakan medium transport/ kultur endoserviks	• Gonorrhea
• Swab vagina atas	• Vaginosis bakterial
• USG pelvis	• Menunjukkan pyosalphinx dan abses
• Kultur darah perifer	• Bermakna pada septicemia

ETIOLOGI

Bakteri penyebab:[8]

1. Sebagian besar kasus PID disebabkan oleh bakteri. Berbagai bakteri aerob maupun anaerob dapat diisolasi dari tuba fallopi pasien yang menderita PID akut. Beberapa bakteri ini merupakan bakteri komensal pada vagina.[10]
2. Patogen yang paling sering menyebabkan PID: chlamidia dan gonorrhoea terjadi secara terpisah maupun kombinasi pada 20-60% pasien; prevalensi bakteri ini dan bakteri lain yang menjadi penyebab tergantung dari populasi yang diperiksa. Karena adanya penurunan angka kejadian chlamidia dan gonorrhoea maka mungkin juga terjadi penurunan angka kejadian PID.[8]
3. *N. Gonorrhoea* : ditemukan pada 30-80% wanita dengan PID[8]
4. *C. Trachomatis* : ditemukan di serviks pada 20-40%[14] wanita dengan PID; ditemukan juga di endometrium dan/atau tuba pada sebagian besar wanita dengan infeksi chlamidia pada serviks. Juga sangat berhubungan dengan perihepatitis (*Fitz-Hugh-Curtis Syndrome*)[8]
5. Batang Gram negatif (misalnya *E. Coli*)[8]
6. Anaerob (*Bacteroides spp., Prevotella spp., Peptostreptococcus spp.*)[8]
7. Mycoplasma, ureaplasma: penting terutama pada kehamilan dan infeksi yang berkaitan dengan prosedur infasif[8]
8. Organisme Gram positif, *streptococcus spp.*[8]
9. Peran dari *Cytomegallovirus* masih dalam penelitian[8]
10. Salpingitis tuberkulosa jarang terjadi di Amerika tetapi hal ini lebih sering terjadi di negara berkembang. Karakteristik dari salpingitis tuberkulosa adalah adanya nyeri pelvis dan adanya benjolan iregular (tidak beraturan) yang tidak berespon terhadap pemberian antibiotik. Salpingitis tuberkulosa bukan merupakan penyakit menular seksual.[9]



(a) (b)

Gambar 2. Pewarnaan gram a) Neisseria gonorrhoea; b) Chlamydia trachomatis[15]

Pada beberapa studi mengenai PID, terdapat 30-50% wanita dengan PID akut yang tidak ditemukan bakteri patogen. Hal ini menimbulkan dugaan adanya bakteri lain yang tidak teridentifikasi dengan teknik standar maupun adanya penyebab PID lain selain bakteri.[10]

Immunopathology re-infection:[8]

1. Peran dari heat-shock protein chlamydia[8]
2. Perubahan imun lokal dan defek imun lokal[8]

DIAGNOSIS

PID sulit didiagnosis karena gejalanya seringkali tidak jelas dan ringan. Banyak kejadian PID tetap tidak terdeteksi karena wanita maupun tenaga kesehatan tidak dapat mengenali gejala PID yang ringan dan tidak spesifik.[16]

Pada praktek sehari-hari, diagnosis PID dibuat secara klinis karena tidak ada tes yang spesifik untuk mendeteksi PID.[10, 16, 17] Pada masa lalu, digunakan kombinasi yang spesifik antara pemeriksaan dan pemeriksaan tambahan (kriteria Hagar) untuk menentukan diagnosis, akan tetapi kriteria ini kurang sensitif dengan satu dari lima kasus akan terlewatkan.[10]

Rekomendasi terbaru adalah segera memulai terapi empiris pada wanita usia muda yang aktif secara seksual dengan keluhan nyeri perut bawah dan nyeri tekan lokal pada pemeriksaan vagina.[10, 17]

KRITERIA DIAGNOSIS MINIMAL

Wanita dengan nyeri pada pergerakan adnexa uterus dan nyeri pada pergerakan servik pada pemeriksaan bimanual harus dipertimbangkan menderita PID dan diobati dengan antibiotik kecuali terdapat dugaan yang lain seperti kehamilan ektopik dan apendisitis.[3, 9]

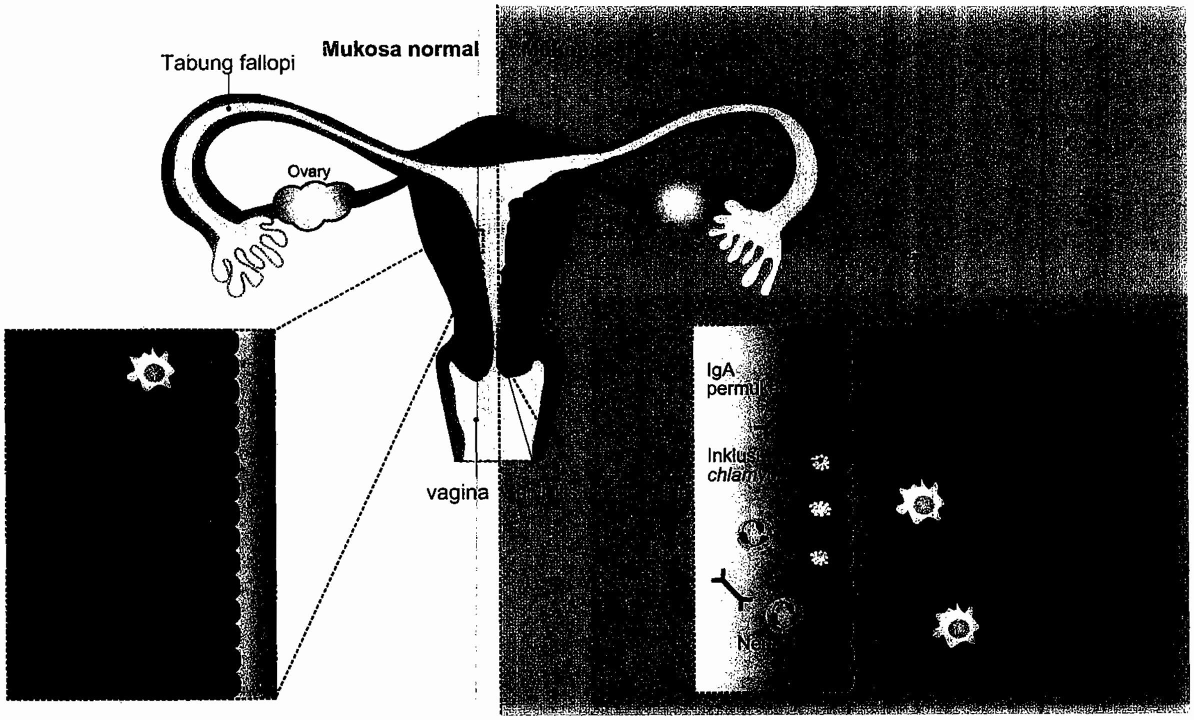
Kriteria tambahan berikut ini dapat digunakan untuk meningkatkan spesifisitas diagnosis:[3, 9]

1. Suhu oral lebih dari 38,3°C
2. Sekret serviks atau vagina yang tidak normal dengan sel darah putih pada pemeriksaan mikroskopik
3. Peningkatan laju endap darah
4. Peningkatan *C-reactive protein*
5. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan infeksi *N gonorrhoea* atau *C trachomatis*.

Kultur endoserviks harus dilakukan dengan rutin, tetapi pengobatan tidak boleh ditunda saat menunggu hasil

Pada kasus-kasus tertentu saat diagnosis dengan klinis dan laboratoris masih tidak pasti, kriteria berikut ini dapat digunakan:[3, 9]

1. Bukti histopatologis adanya endometritis pada biopsi endometrium
2. USG transvagina atau MRI menunjukkan adanya tuba yang menebal dan berisi cairan dengan atau tanpa cairan bebas pada pelvis atau adanya kompleks tuba ovarium



Gambar 3 Infeksi traktus genitalis wanita dengar Chlamydia trachomatis[14]

3. Tampak gangguan pada pemeriksaan laparoskopi yang sesuai dengan PID[3, 9]

DIAGNOSIS BANDING

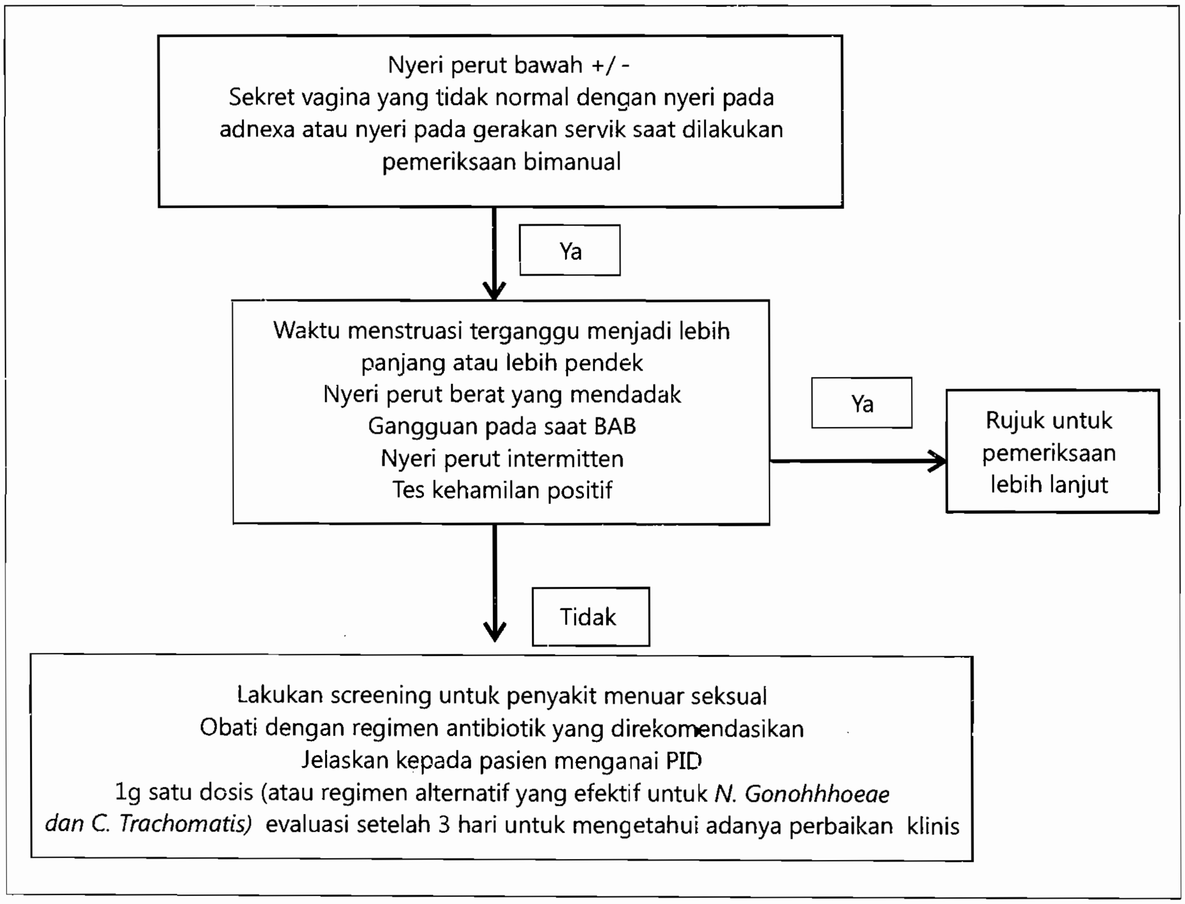
Diagnosis banding untuk wanita muda dengan nyeri perut bawah:[18]

- Kehamilan ektopik
- Apendisitis akut
- Endometriosis
- *Irritable Bowel Syndrome*
- Komplikasi kista ovarium (misalnya ruptur atau torsi)
- Nyeri fungsional (nyeri dengan penyebab fisik yang tidak diketahui)[18]
- Abortus infeksiosa[9]
- Perdarahan atau ruptur kista ovarium atau tumor
- Myoma yang degenerasi
- Enteritis akut[9]

PENATALAKSANAAN

Prinsip penatalaksanaan pasien dengan PID meliputi:[8]

a. Regimen pengobatan harus dapat mencakup pengobatan untuk *N.gonorrhoea, C.trachomatis,* anaerob, organisme fakultatif gram negatif, dan streptococcus.[8]
b. Pengobatan harus diberikan sesegera mungkin untuk mencegah terjadinya sekuele jangka panjang
c. Bila pasien menggunakan *Intra Uterine Device* (IUD) maka pertimbangan untuk melepas tergantung dari keparahan dan respon terhadap pengobatan.[8] Pelepasan dari IUD dapat berhubungan dengan perbaikan keluhan dan gejala.[18]
d. Bila pasien juga menderita *bacterial vaginosis* (BV) maka pilih antibiotik yang juga mencakup bakteri anaerob.[8]
e. PID jarang terjadi pada kehamilan akan tetapi hal ini berhubungan dengan peningkatan morbiditas baik pada ibu maupun pada bayinya, sehingga disarankan pengobatan pada orang tua meskipun belum ada bukti regimen yang aman pada situasi ini.[18]


Nyeri perut bawah +/ -
Sekret vagina yang tidak normal dengan nyeri pada adnexa atau nyeri pada gerakan servik saat dilakukan pemeriksaan bimanual
Ya
Waktu menstruasi terganggu menjadi lebih panjang atau lebih pendek
Nyeri perut berat yang mendadak
Gangguan pada saat BAB
Nyeri perut intermitten
Tes kehamilan positif
Ya
Rujuk untuk pemeriksaan lebih lanjut
Tidak
Lakukan screening untuk penyakit menuar seksual
Obati dengan regimen antibiotik yang direkomendasikan
Jelaskan kepada pasien menganai PID
1g satu dosis (atau regimen alternatif yang efektif untuk *N. Gonohhhoeae dan C. Trachomatis)* evaluasi setelah 3 hari untuk mengetahui adanya perbaikan klinis

Gambar 4. Algoritmen PID (digunakan bila peralatan diagnostik yang lengkap tidak tersedia)(18)

f. Wanita dengan HIV yang menderita PID memberikan gejala yang lebih berat akan tetapi biasanya berespon baik terhadap terapi yang diberikan, meskipun kadang-kadang diperlukan pengobatan intravena.[18]

g. Tidak ada bukti bahwa satu regimen lebih baik ddari regimen yang lain. Sehingga pasien yang diketahui alergi terhadap salah satu regimen dapat diterapi menggunakan regimen yang lainnya.[18]

h. Follow-up:[8]

  1. Pasien harus dievaluasi dalam 72 jam setelah memulai pengobatan untuk menunjukkan adanya perbaikan secara klinis. Bila tidak ada perbaikan pertimbangkan untuk melakkan pemeriksaan mengenai penyebab atau merubah pengobatan menjadi regimen parenteral.
  2. Beberapa ahli merekomendasikan untuk melakukan screening ulang untuk *C.trachomatis* dan *N.gonorrhoea* setelah pengobatan selesai, bila pada awal pemeriksaan kedua bekteri tersebut positif. Waktu yang optimal untuk pemeriksaan ulang masih kontroversial dan dapat dilakukan antara 4-6 minggu hingga 3-6 bulan.
  3. Berikan konseling kepada pasien mengenai risiko reinfeksi dan sekuele jangka panjang.
  4. Hindari *douching*

i. Tatalaksana pasangan seksual :[8]

  1. Pasangan seksual (dalam 60 hari onset sakit) wanita dengan PID harus menjalani pemeriksaan dan pengobatan. Evaluasi dan pengobatan harus segera dilakukan karena risiko reinfeksi dan infeksi *C.trachomatis* dan *N.gonorrhoea* seringkali terjadi pada pasangan seksual.
  2. Partner laki-laki pada wanita dengan PID karena *C.trachomatis* dan *N.gonorrhoea* seringkali tidak menunjukkan gejala. Pasangan seksual harus mendapat terapi empiris dengan regimen yang efektif untuk kedua bakteri tersebut.

ANTIBIOTIK UNTUK PID

PID dapat diobati dengan beberapa macam antibiotik. Akan tetapi pengobatan dengan antibiotik ini tetap tidak dapat mengatasi kerusakan yang sudah terjadi pada organ reproduksi. Pengobatan dengan antibiotik yang tepat dapat mencegah kerusakan berat yang terjadi pada organ reproduksi.[16]

TERAPI PER ORAL

Untuk pasien rawat jalan dengan PID, terdapat tiga regimen yang dapat digunakan:[3, 5]Pengobatan rawat jalan dengan regimen oral dindikasikan untuk wanita dengan PID akut yang ringan hingga sedang, karena terapi dengan oral dan parenteral memberikan *outcome* yang sama. Regimen yang digunakan berikut ini dapat digunakan untuk bakteri yang sering menyebabkan PID. Pasien yang tidak respon dengan terapi oral selama 72 jam harus dievaluasi ulang untuk menentukan diagnosis dan sebaiknya diberikan terapi parenteral baik rawat jalan maupun rawat inap.[19]

Regimen yang direkomendasikan:[19]

- Ceftriaxone 250 mg intramuskular (IM) dosis tunggal ditambah doxycycline 100 mg oral dua kali sehari selama 14 hari. Dengan atau tanpa metronidazol 500 mg oral dua kali sehari selama 14 hari
  atau
- Cefoxitin 2 g IM dosis tunggal dan probenecid 1 g oral diberikan bersama-sama dalam dosis tunggal ditambah doxycycline 100 mg oral dua kali sehari selama 14 hari. Dengan atau tanpa metronidazol 500 mg oral dua kali sehari selama 14 hari
  atau
- Cephalosporin oral generasi ketiga yang lain (misalnya ceftizoxime atau cefotaxime) ditambah doxycycline 100 mg oral dua kali sehari selama 14 hari. Dengan atau tanpa metronidazol 500 mg oral dua kali sehari selama 14 hari

TERAPI PARENTERAL

Untuk pasien dengan PID ringan dan sedang, terapi oral dan parenteral memiliki efikasi yang sama. Pengalaman klinis dapat digunakan untuk menentukan perubahan terapi dari parenteral menjadi terapi oral, yang biasanya dapat dimulai 24-48 jam setelah terjadi perbaikan keadaan klinis. Pada wanita dengan TOA, direkomendasikan paling tidak dilakukan observasi selama 24 jam.[19]

Regimen yang direkomendasikan:[19]

- Regimen A: Cefotetan 2 g intravena (IV) setiap 12 jam atau Cefoxitin 2 g IV setiap 6 jam.Ditambah doxycycline 100 mg oral atau IV setiap 12 jam
- Regimen B: Clindamycin 900 mg IV setiap 8 jam. Ditambah gentamicin loading dose IV atau IM (2 mg/kgBB), diikuti dengan dosis pemeliharaan (1,5 mg/kg) setiap 8 jam. Dapat juga digunakan dosis sekali sehri (3-5 mg/kg)

Alternatif regimen parenteral yang dapat digunakan:[19]

- Ampicillin/Sulbactam 3 g IV setiap 6 jamDitambah doxycycline 100 mg oral atau IV setiap 12 jam

Terapi parenteral dapat dihentikan 24 jam setelah terjadi perbaikan secara klinis; dan terapi lanjutan peroral harus disertai dengan doxycycline 100 mg dua kali sehari atau clindamycin 450 mg oral empat kali sehari sehingga pengobatan total selama 14 hari terlaksana. Bila terdapat TOA, maka clindamycin harus diteruskan dari pada doxycycline, karena clindamycin memberikan perlindungan yang lebih efektif terhadap bakteri anaerob.[19]

Indikasi rawat inap pada wanita dengan PID:[16, 18]

1. Sakit berat (misalnya mual, muntah, dan demam tinggi)
2. Hamil
3. Tidak berespon dengan antibiotik oral dan membutuhkan antibiotik intravena
4. Terdapat abses pada tuba falopii atau ovarium (*tubo-ovarian abcess*)
5. Perlu monitor untuk meyakinkan bahwa gejala yang dialami bukan merupakan gejala penyakit yang memerlukan tindakan bedah segera (misalnya apendisitis). Bila gejala menetap atau bila abses tidak segera sembuh maka mungkin dibutuhkan tindakan bedah.
6. Komplikasi PID seperti nyeri panggul kronis dan timbulnya bekas luka sulit diobati tetapi kadang-kadang hal ini dapat membaik dengan pembedahan.[16, 18]

KOMPLIKASI PID

- Salah satu komplikasi PID yang paling serius adalah *Tubo Ovarial Abcess* (TOA). TOA terjadi pada hampir 30% pasien yang dirawat dirumah sakit karena PID.[1]
- Komplikasi yang utama pada PID adalah kerusakan permanen pada organ reproduksi wanita. Pada PID, bakteri menginvasi tuba falopii menyebabkan jaringan pada tuba falopii menjadi jaringan ikat. Jaringan ikat ini akan menghalangi pergerakan ovum ke uterus sehingga wanita tersebut menjadi infertil.[16]
- Selain itu, adanya jaringan ikat ini juga dapat menyebabkan kehamilan ektopik karena ovum yang sudah dibuahi tidak dapat bergerak ke uterus. Dengan semakin bertambah besarnya kehamilan, maka kehamilan ektopik pada tuba falopii dapat menjadi ruptur sehingga menyebabkan nyeri berat, perdarahan internal, dan bahkan menyebabkan kematian.[16]
- Sindrom *Fitz-Hugh-Curtis* merupakan nyeri perut kanan atas yang berhubungan dengan perihepatitis yang terjadi pada 10-20% wanita dengan PID.[18] Pada *Fitz-Hugh-Curtis syndrome* terjadi perlekatan antara kapsul hepar dengan dinding perut bagian depan. Hal ini sering dijumpai pada PID yang disebabkan oleh *C.trachomatis* dan *N.gonorrhoeae.*[1] Meskipun dilakukan laparoskopi pada bagian hepar, tetapi masih terdapat kekurangan bukti penelitian untuk membuat rekomendasi pengobatan yang spesifik untuk komplikasi PID ini.[18]
- Nyeri pelvis kronis yang berhubungan dengan adanya perlekatan pada pelvis.[1]

Gambar 4 PID dengan TOA bilateral[20]

Gambar 5. Violin string adhesion pada Fitz Hugh Curtis Syndrome Kronis[21]

PENCEGAHAN

Pencegahan dapat dilakukan oleh wanita sendiri dengan mengambil langkah-langkah yang diperlukan untuk mencegah terjadinya STD atau segera berobat bila terkena STD.[16]

Langkah-langkah yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya PID diantaranya:[22]

- Tidak melakukan hubungan seks
- Penggunaan kondom
- Membatasi jumlah pasangan seks

PROGNOSIS[13]

- Prognosis pada PID baik bila terapi adekuat diberikan segera dan tidak ada komplikasi akut

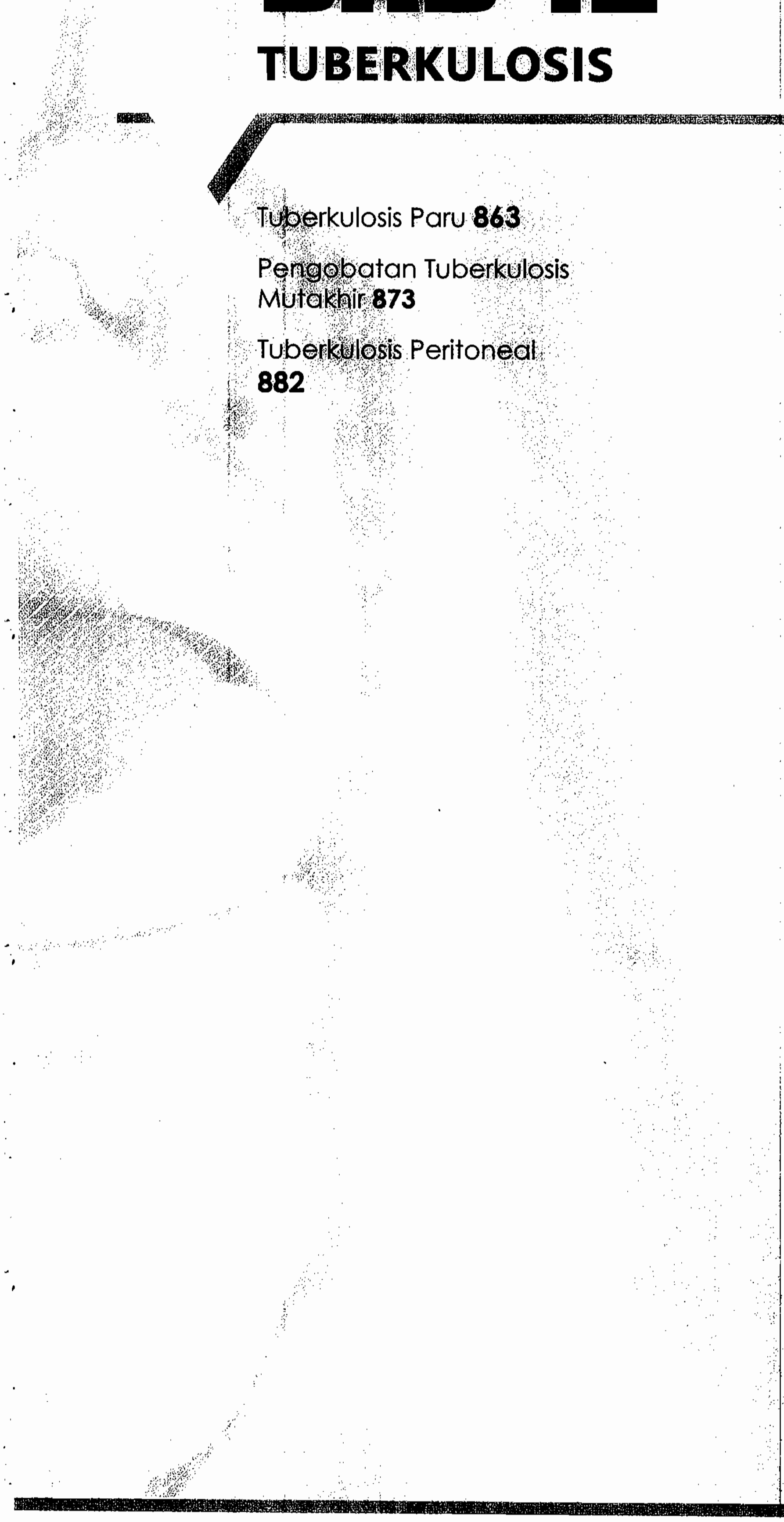
- Satu kali episode PID akan meningkatkan kemungkinan terjadinya kehamilan ektopik hingga sepuluh kali lipat
- Sekuele jangka panjang terjadi pada 25% wanita yang menderita PID, dengan presentase lebih tinggi pada remaja dengan gambaran klinis yang lanjut, keterlambatan diagnosis, dan pengobatan yang tidak adekuat.[13]

REFERENSI

1. Lareau SM, Beigi RH. Pelvic Inflammatory Disease and Tubo-Ovarian Abcess. Infectious Disease Clinics of North america. 2008;22(2008):693-708.
2. Songer TJ, Lave JR, Kamlet MS, Frederick S, Ness RB. Preferences for Fertility in Women with Pelvic Inflammatory Disease. Fertility and Sterility. 2004;81(5):1344-50.
3. Kung S, Ng M. Review on the Outpatient Treatment for Pelvic Inflammatory Disease, What is the Best for Hong Kong? Hong Kong Journal of Emergency Medicine. 2005;12 (3):162-7.
4. 2010 CDC STD Treatment Guidelines: Gonorrhea Treatment Frequently Asked Questions2010 [cited 2011 27 April]: Available from: www.sfcityclinic.org.
5. Sivalingam N, Vanitha NS, Loh KY. Managing Pelvic Inflammatory Disease. Medical Journal Malaysia. 2007 28 November 2007;62(5):425-8.
6. PID (Pelvic Inflammatory Disease) get the fact. In: Heritage House '76 I, editor.2009.
7. Barclift S. Pelvic Inflammatory Disease2010: Available from: http://www.womenshealth.gov.
8. Alexander J, Allen-Davis J, Eckert T, Eschenbach D, Marazzo J, Mason L, et al. Pelvic Inflammatory Disease: National Network of STD/HIV Prevention Training Centers; 2002 [cited 2011 18 April].
9. MacKay HT. Gynecologic Diorders. In: McPhee SJ, Papadakis MA, editors. LANGE 2010 Current Medical Diagnosis and Treatment. Forty ninth ed. New York: Mc Graw Hill; 2010. p. 674-704.
10. Ross J. Recent Advances in the Management of Pelvic Inflammatory Disease. European Genito Urinary Disease 2007. 2007:33-5.
11. Pelvic Inflammatory Disease: Pathophysiology [cited 2011 8 Juni]: Available from: www.bestpractice.com.
12. Pelvic Inflammatory Disease [database on the Internet]. Woman's Cancer and Disease Awareness. 2006 [cited 8 Juni 2011]. Available from: www.cancer-disease-symptoms.org.
13. Pletcher JR, Reirden MH. Pelvic Inflammatory Disease (pid). The 5-minute Pediatric Consult [serial on the Internet]. 2011 8 Juni 2011]: Available from: www.bettermedicine.com.
14. Brunham RC, Ladino JR. Immunology of Chlamydia Infections: Implication for Chlamydia trachomatis vaccine. Natural Reviews Immunology. 2005(5):149-61.
15. Examination of Gram Stains of Cervical and Urethral Discharges [database on the Internet]. American Society of Microbiology. 2007 [cited 11 Mei 2011].
16. PID (Pelvic Inflammatory Disease). In: CDC, editor. American College of Obstetricians and Gynaecologist. Rickville: American Social Health Association (ASHA); 2010.
17. Blenning CE, Muench J, Judkins DZ. Which Tests are the Most Useful for Diagnosis PID? The Journal of Family Practice. 2007;56(3):216-20.
18. Ross J, Judlin P, Nilas L. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease 2008.
19. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 : Pelvic Inflammatory Disease [database on the Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2011 [cited 8 Juni 2011]. Available from: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/pid.htm.
20. Sonographic Assessment of The Adnexa [database on the Internet]. Online CME Courses. 2010 [cited 11 Mei 2011].
21. Fitz-Hugh Curtis Syndrome [database on the Internet]. eMedicine. 2011 [cited 11 Mei 2011].
22. Proffitt B, Catalano L. STDs: A Hidden Epidemic. Healing Hands: A Publication of the High Clinicians Network. 2011;15(1).

BAB 12

TUBERKULOSIS



Tuberkulosis Paru **863**

Pengobatan Tuberkulosis Mutakhir **873**

Tuberkulosis Peritoneal **882**

118

TUBERKULOSIS PARU

Zulkifli Amin, Asril Bahar

PENDAHULUAN

Tuberkulosis paru (TB) adalah suatu penyakit infeksi kronik yang sudah sangat lama dikenal pada manusia, misalnya dia dihubungkan dengan tempat tinggal di daerah urban, lingkungan yang padat, dibuktikan dengan adanya penemuan kerusakan tulang vertebra toraks yang khas TB dari kerangka yang digali di Heidelberg dari kuburan zaman neolitikum, begitu juga penemuan yang berasal dari mumi dan ukiran dinding piramid di Mesir kuno pada tahun 2000-4000 SM. Hipokrates telah memperkenalkan terminologi *phthisis* yang diangkat dari bahasa Yunani yang menggambarkan tampilan TB paru ini.

Bukti yang lain dari Mesir, pada mummi-mummi yang berasal dari tahun 3500 SM, Jordania (300 SM), Scandinavia (200 SM), Nesperehan (1000 SM), Peru (700), United Kingdom (200-400 SM) masing-masing dengan fosil tulang manusia yang melukiskan adanya *Pott's disease* atau abses paru yang berasal dari tuberkulosis, atau terdapatnya lukisan orang-orang dengan bongkok tulang belakang karena sakit spondilitis TB.

Literatur Arab: Al Razi (850-953 M) dan Ibnu Sina (980-1037M) menyatakan adanya kavitas pada paru-paru dan hubungannya dengan lesi di kulit. Pencegahannya dengan makan-makanan yang bergizi, menghirup udara yang bersih dan kemungkinan (prognosis) dapat sembuh dari penyakit ini. Disebutkan juga bahwa TB sering didapat pada usia muda (18-30 th) dengan tanda-tanda badan kurus dan dada yang kecil.

Baru dalam tahun 1882 Robert Koch menemukan kuman penyebabnya semacam bakteri berbentuk batang dan dari sinilah diagnosis secara mikrobiologis dimulai dan penatalaksanaannya lebih terarah. Apalagi pada tahun 1896 *Rontgen* menemukan sinar X sebagai alat bantu menegakkan diagnosis yang lebih tepat.

Penyakit ini kemudian dinamakan Tuberkulosis, dan hampir seluruh tubuh manusia dapat terserang olehnya tetapi yang paling banyak adalah organ paru.

Pada permulaan abad 19, insidensi penyakit tuberkulosis di Eropa dan Amerika Serikat sangat besar. Angka kematian cukup tinggi yakni 400 per 100.000 penduduk, dan angka kematian berkisar 15-30% dari semua kematian. Di antara yang meninggal tercatat orang-orang terkenal seperti: Voltaire, Sir Walter-Scott, Edgar Allan Poe, Frederick Chopin, Laenec, Anton-Chekov, dan lain-lain. Usaha-usaha untuk mengurangi angka kematian dilakukan seperti menghirup udara segar di alam terbuka, makan/minum makanan bergizi, memberikan obat-obat seperti tuber-kulin (sebagai upaya terapi), digitalis, minyak ikan dan lain-lain, tetapi hasil-nya masih kurang memuaskan. Tahun 1840 George Bodingto dari Sutton Inggris mengemukakan konsep sanatorium untuk pengobatan TB tetapi ia tidak mendapat tanggapan pada waktu itu. Baru pada tahun 1859 Brehmen di Silesia Jerman, mendirikan sanatorium dan berhasil menyembuhkan sebagian pasiennya.

Sejak itu banyak sanatorium didirikan seperti di Denmark, Amerika Serikat dan kemudian terbanyak di Inggris yakni di Wales, England, Skotlandia. Setelah sukses dengan sanatorium, barulah dipikirkan usaha pencegahan seperti memusnahkan sapi yang tercemar TB, memberikan pendidikan kesehatan dan perbaikan lingkungan pada penduduk seperti makan/minum yang baik, tidak menghirup udara buruk, menghindari lingkungan hidup yang terlalu padat, mengurangi pekerjaan yang meletihkan.

Sejak awal abad 19, angka kesakitan dan kematian pertahun dapat diturunkan karena program perbaikan gizi dan kesehatan lingkungan yang baik serta adanya pengobatan lain/tindakan bedah seperti *collapse therapy.*

Robert Koch mengidentifikasi basil tahan asam *M.tuberculosis* untuk pertama kali sebagai bakteri penyebab TB ini. Ia mendemontrasikan bahwa basil ini bisa dipindahkan kepada binatang yang rentan, yang akan memenuhi kriteria postulat Koch yang merupakan prinsip utama dari patogenesis mikrobial. Selanjutnya ia menggambarkan suatu percobaan yang memakai *guinea pig*, untuk memastikan observasinya yang pertama yang menggambarkan bahwa imunitas didapat mengikuti infeksi primer sebagai suatu fenomena Koch. Konsep dari pada imunitas yang didapat (*acquired immunity*) diperlihatkan dengan pengembangan vaksin TB, satu vaksin yang sangat sukses, yaitu vaksin *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) dibuat dari suatu strain Mikobakterium Bovis, vaksin ini ditemukan oleh Albert Calmette dan Camille Guerin di Institut Pasteur Perancis dan diberikan pertama kali kemanusia pada tahun 1921.

Sejarah eradikasi TB dengan kemoterapi dimulai pada tahun 1944 ketika seorang perempuan umur 21 tahun dengan penyakit TB paru lanjut menerima injeksi pertama Streptomisin yang sebelumnya diisolasi oleh Selman Waksman. Segera disusul dengan penemuan asam para amino salisilik (PAS) .Kemudian dilanjutkan dengan penemuan Isoniazid yang signifikan yang dilaporkan oleh Robitzek dan Selikoff 1952. Kemudian diikuti penemuan berturut-turut pirazinamid tahun 1954 dan Etambutol 1952, Rifampisin 1963 yang menjadi obat utama TB sampai saat ini.

EPIDEMIOLOGI GLOBAL

Walaupun pengobatan TB yang efektif sudah tersedia tapi sampai saat ini TB masih tetap menjadi problem kesehatan dunia yang utama. Pada bulan Maret 1993 WHO mendeklarasikan TB sebagai *global health emergency*. TB dianggap sebagai masalah kesehatan dunia yang penting karena lebih kurang 1/3 penduduk dunia terinfeksi oleh mikobakterium TB. Pada tahun 1998 ada 3.617.047 kasus TB yang tercatat diseluruh dunia.

Sebagian besar dari kasus TB ini (95%) dan kematiannya (98%) terjadi dinegara-negara yang sedang berkembang. Di antara mereka 75 % berada pada usia produktif yaitu 20-49 tahun. Karena penduduk yang padat dan tingginya prevalensi maka lebih dari 65% dari kasus-kasus TB yang baru dan kematian yang muncul terjadi di Asia

Alasan utama munculnya atau meningkatnya beban TB global ini antara lain disebabkan : 1). Kemiskinan pada berbagai penduduk, tidak hanya pada negara yang sedang berkembang tetapi juga pada penduduk perkotaan tertentu dinegara maju. 2). Adanya perubahan demografik dengan meningkatnya penduduk dunia dan perubahan dari struktur usia manusia yang hidup. 3). Perlindungan kesehatan yang tidak mencukupi pada penduduk di kelompok yang rentan terutama dinegeri-negeri miskin. 4).Tidak memadainya pendidikan mengenai TB di antara para dokter. 5).Terlantar dan kurangnya biaya untuk obat, sarana diagnostik, dan pengawasan kasus TB dimana terjadi deteksi dan tatalaksana kasus yang tidak adekuat. 6). Adanya epidemi HIV terutama di Afrika dan Asia.

EPIDEMIOLOGI TB DI INDONESIA

Indonesia adalah negeri dengan prevalensi TB ke-3 tertinggi di dunia setelah China dan India. Pada tahun 1998 diperkirakan TB di China, India dan Indonesia berturut turut 1.828.000, 1.414.000, dan 591.000 kasus. Perkiraan kejadian BTA di sputum yang positif di Indonesia adalah 266.000 tahun 1998. Berdasarkan survei kesehatan rumah tangga 1985 dan survai kesehatan nasional 2001, TB menempati ranking nomor 3 sebagai penyebab kematian tertinggi di Indonesia. Prevalensi nasional terakhir TB paru diperkirakan 0,24 %. Sampai sekarang angka kejadian TB di Indonesia relatif terlepas dari angka pandemi infeksi HIV karena masih relatif rendahnya infeksi HIV, tapi hal ini mungkin akan berubah dimasa datang melihat semakin meningkatnya laporan infeksi HIV dari tahun ketahun. Suatu survei mengenai prevalensi TB yang dilaksanakan di 15 propinsi Indonesia tahun 1979-1982 diperlihatkan pada tabel 1.

CARA PENULARAN

Lingkungan hidup yang sangat padat dan pemukiman di wilayah perkotaan kemungkinan besar telah mempermudah proses penularan dan berperan sekali atas peningkatan jumlah kasus TB. Proses terjadinya infeksi oleh *M. tuberculosis* biasanya secara inhalasi, sehingga TB paru merupakan manifestasi klinis yang paling sering dibanding organ lainnya. Penularan penyakit ini sebagian besar melalui inhalasi basil yang mengandung *droplet nuclei*, khususnya yang didapat dari pasien TB paru dengan batuk berdarah atau berdahak yang mengandung basil tahan asam (BTA). Pada TB kulit atau jaringan lunak penularan bisa melalui inokulasi langsung. Infeksi yang disebabkan oleh *M. bovis* dapat disebabkan oleh susu yang kurang disterilkan dengan baik atau terkontaminasi. Sudah dibuktikan bahwa lingkungan sosial ekonomi yang baik, pengobatan teratur dan pengawasan minum obat ketat berhasil mengurangi angka morbiditas dan mortalitas di Amerika selama tahun 1950-1960.

Tabel 1. Prevalensi TB diantara Tahun 1979-1982 di 15 Propinsi di Indonesia

Tahun Survei	Provinsi	Jumlah Penduduk th 1982 (juta)	Prevalensi Positif Hapusan BTA Sputum (%)
1979	Jawa Tengah	26.2	0.13
1980	Bali	2.5	0.08
1980	DKI Jaya	7.0	0.16
1980	DI Yogyakarta	2.8	0.31
1980	Jawa Timur	30.0	0.34
1980	Sumatra Utara	8.8	0.53
1980	Sulawesi Selatan	6.2	0.45
1980	Sumatra Selatan	4.9	0.42
1980	Jawa Barat	28.9	0.31
1980	Kalimantan Barat	2.6	0.14
1980	Sumatra Barat	3.5	0.38
1981	Aceh	2.7	0.15
1981	Kalimantan Timur	1.3	0.52
1981	Sulawesi Utara	2.2	0.30
1982	Nusa Tenggara Timur	2.8	0.74

Modifikasi dari Aditama : Rata – rata prevalensi TB pada 15 propinsi : 0.29%, prevalensi tertinggi ada di NTT 0,74 % yang terendah di Bali 0,08 %. Pada tahun 1990 prevalensi di Jakarta 0,16 %.

Penyebab tuberkulosis adalah *Mycobacterium tuberculosis,* sejenis kuman berbentuk batang dengan ukuran panjang 1-4/um dan tebal 0,3-0,6/um. Yang tergolong dalam kuman *Mycobacterium tuberculosae complex* adalah : 1). *M. tuberculosae,* 2). Varian Asian, 3). Varian African I, 4. Varian African II, 5. *M. bovis.* Pembagian tersebut adalah berdasarkan perbedaan secara epidemiologi.

Kelompok kuman *Mycobacteria Other Than TB (MOTT, atypical* adalah: 1. *M. kansasi, 2. M. avium,* 3. *M. intra cellulare,* 4. *M.scrofulaceum,* 5. *M. malmacerse,* 6. *M. xenopi.*

Sebagian besar dinding kuman terdiri atas asam lemak (lipid), kemudian peptidoglikan dan arabinomannan. Lipid inilah yang membuat kuman lebih tahan terhadap asam (asam alkohol) sehingga disebut bakteri tahan asam (BTA) dan ia juga lebih tahan terhadap gangguan kimia dan fisis. Kuman dapat tahan hidup pada udara kering maupun dalam keadaan dingin (dapat tahan bertahun-tahun dalam lemari es). Hal ini terjadi karena kuman berada dalam sifat *dormant.* Dari sifat *dormant* ini kuman dapat bangkit kembali dan menjadikan penyakit tuberkulosis menjadi aktif lagi.

Di dalam jaringan, kuman hidup sebagai parasit intraselular yakni dalam sitoplasma makrofag. Makrofag yang semula memfagositasi malah kemudian disenanginya karena banyak mengandung lipid.

Sifat lain kuman ini adalah aerob. Sifat ini menunjukkan bahwa kuman lebih menyenangi jaringan yang tinggi kandungan oksigennya. Dalam hal ini tekanan oksigen pada bagian apikal paru-paru lebih tinggi dari bagian lain, sehingga bagian apikal ini merupakan tempat predileksi penyakit tuberkulosis.

PATOGENESIS

Tuberkulosis Primer

Penularan tuberkulosis paru terjadi karena kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara sekitar kita. Partikel infeksi ini dapat menetap dalam udara bebas selama 1-2 jam, tergantung pada ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk dan kelembaban. Dalam suasana lembab dan gelap kuman dapat tahan berhari-hari sampai berbulan-bulan. Bila partikel infeksi ini terisap oleh orang sehat, ia akan menempel pada saluran napas atau jaringan paru. Partikel dapat masuk ke alveolar bila ukuran partikel < 5 mikrometer. Kuman akan dihadapi pertama kali oleh neutrofil, kemudian baru oleh makrofag. Kebanyakan partikel ini akan mati atau dibersihkan oleh makrofag keluar dari percabangan trakeobronkial bersama gerakan silia dengan sekretnya.

Bila kuman menetap di jaringan paru, berkembang biak dalam sito-plasma makrofag. Di sini ia dapat terbawa masuk ke organ tubuh lainnya. Kuman yang bersarang di jaringan paru akan ber-bentuk sarang tuberkulosis pneumonia kecil dan disebut sarang primer atau afek primer atau sarang (fokus) *Ghon.* Sarang primer ini dapat terjadi di setiap bagian jaringan paru. Bila menjalar sampai ke pleura, maka terjadilah efusi pleura. Kuman dapat juga masuk melalui saluran gastrointestinal, jaringan limfe, orofaring, dan kulit, terjadi limfadenopati regional kemudian bakteri masuk ke dalam vena dan menjalar ke seluruh organ seperti paru, otak, ginjal, tulang. Bila masuk ke arteri pulmonalis maka terjadi penjalaran ke seluruh bagian paru menjadi TB milier.

Dari sarang primer akan timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal), dan juga diikuti pembesaran kelenjaf getah bening hilus (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis lokal + limfadenitis regional = kompleks primer (Ranke). Semua proses ini memakan waktu 3-8 minggu.Kompleks primer ini selanjut-nya dapat menjadi:

- Sembuh sama sekali tanpa meninggalkan cacat. Ini yang banyak terjadi.
- Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas berupa garis-garis fibrotik, kalsifikasi di hilus, keadaan ini terdapat pada lesi pneumonia yang luasnya > 5 mm dan ± 10% di antaranya dapat terjadi reaktivasi lagi karena kuman yang *dormant*.
- Berkomplikasi dan menyebar secara : a). per kontinuitatum, yakni menyebar ke sekitarnya, b). secara bronkogen pada paru yang bersangkutan maupun paru di sebelahnya. Kuman dapat juga tertelan bersama sputum dan ludah sehingga menyebar ke usus, c).secara limfogen, ke organ tubuh lain-lainnya, d). secara hematogen, ke organ tubuh lainnya.

Semua kejadian di atas tergolong dalam perjalanan tuberkulosis primer.

Tuberkulosis Pasca Primer (Tuberkulosis Sekunder)

Kuman yang *dormant* pada tuberkulosis primer akan muncul bertahun-tahun kemudian sebagai infeksi endogen menjadi tuberkulosis dewasa (tuberkulosis *post primer* = TB pasca primer = TB sekunder). Mayoritas reinfeksi mencapai 90%. Tuberkulosis sekunder terjadi karena imunitas menurun seperti malnutrisi, alkohol, penyakit maligna, diabetes, AIDS, gagal ginjal. Tuberkulosis pasca-primer ini dimulai dengan sarang dini yang berlokasi di regio atas paru (bagian apikal-posterior lobus superior atau inferior). Invasinya adalah ke daerah parenkim paru-paru dan tidak ke nodus hiler paru.

Sarang dini ini mula-mula juga berbentuk sarang pneumonia kecil. Dalam 3-10 minggu sarang ini menjadi tuberkel yakni suatu granuloma yang terdiri dari sel-sel Histiosit dan sel Datia-Langhans (sel besar dengan banyak inti) yang dikelilingi oleh sel-sel limfosit dan berbagai jaringan ikat.

TB pasca primer juga dapat berasal dari infeksi eksogen dari usia muda menjadi TB usia tua *(elderly tuberculosis)*. Tergantung dari jumlah kuman, virulensi-nya dan imunitas pasien, sarang dini ini dapat menjadi:

- Direabsorbsi kembali dan sembuh tanpa meninggalkan cacat.
- Sarang yang mula-mula meluas, tetapi segera menyembuh dengan serbukan jaringan fibrosis. Ada yang membungkus diri menjadi keras, menimbulkan per-kapuran. Sarang dini yang meluas sebagai granuloma berkembang menghancurkan jaringan ikat sekitarnya dan bagian tengahnya mengalami nekrosis, menjadi lembek membentuk jaringan keju. Bila jaringan keju dibatukkan keluar akan terjadilah kavitas. Kavitas ini mula-mula berdinding tipis, lama-lama dindingnya menebal karena infiltrasi jaringan fibroblas dalam jumlah besar, sehingga menjadi kavitas sklerotik (kronik). Terjadinya perkijuan dan kavitas adalah karena hidrolisis protein lipid dan asam nukleat oleh ensim yang diproduksi oleh makrofag, dan proses yang berlebihan sitokin dengan TNF-nya. Bentuk perkijuan lain yang jarang adalah *cryptic disseminate* TB yang terjadi pada imunodefisiensi dan usia lanjut.

Di sini lesi sangat kecil, tetapi berisi bakteri sangat banyak. Kavitas dapat: a).Meluas kembali dan menimbulkan sarang pneumonia baru. Bila isi kavitas ini masuk dalam peredaran darah arteri, maka akan terjadi TB milier. Dapat juga masuk ke paru sebelahnya atau tertelan masuk lambung dan selanjutnya ke usus jadi TB usus. Sarang ini selanjutnya mengikuti perjalanan seperti yang disebutkan terdahulu. Bisa juga terjadi TB endobronkial dan TB endotrakeal atau empiema bila ruptur ke pleura; b). memadat dan membungkus diri sehingga menjadi tuberkuloma. Tuberkuloma ini dapat mengapur dan menyembuh atau dapat aktif kembali menjadi cair dan jadi kavitas lagi. Komplikasi kronik kavitas adalah kolonisasi oleh fungus seperti Aspergillus dan kemudian menjadi mycetoma; c. bersih dan menyembuh, disebut *open healed cavity*. Dapat juga menyembuh dengan membungkus diri menjadi kecil. Kadang-kadang berakhir sebagai kavitas yang terbungkus, menciut dan berbentuk seperti bintang disebut *stellate shaped*.

Secara keseluruhan akan terdapat 3 macam sarang yakni: 1). Sarang yang sudah sembuh. Sarang bentuk ini tidak perlu pengobatan lagi; 2). Sarang aktif eksudatif. Sarang bentuk ini perlu pengobatan yang lengkap dan sempurna; 3). Sarang yang berada antara aktif dan sembuh. Sarang bentuk ini dapat sembuh spontan, tetapi mengingat kemungkinan terjadinya eksaserbasi kembali, sebaiknya diberi pengobatan yang sempurna juga.

KLASIFIKASI TUBERKULOSIS

Sampai sekarang belum ada kesepakatan di antara para klinikus, ahli radiologi, ahli patologi, mikrobiologi dan ahli kesehatan masyarakat tentang keseragaman klasifikasi tuberkulosis. Dari sistem lama diketahui beberapa klasifikasi seperti:

- Pembagian secara patologis
  - Tuberkulosis primer *(childhood tuberculosis)*

  - Tuberkulosis post-primer *(adult tuberculosis)*
- Pembagian secara aktivitas radiologis Tuberkulosis paru (Koch Pulmonum) aktif, non aktif dan *quiescent* (bentuk aktif yang mulai menyembuh).
- Pembagian secara radiologis (luas lesi)
  - Tuberkulosis minimal. Terdapat sebagian kecil infiltrat nonka-vitas pada satu paru maupun kedua paru, tetapi jumlahnya tidak melebihi satu lobus paru.
  - *Moderately advanced tuberculosis.* Ada kavitas dengan diameter tidak lebih dari 4 cm. Jumlah infiltrat bayangan halus tidak lebih dari satu bagian paru. Bila bayangannya kasar tidak lebih dari sepertiga bagian satu paru.
  - *Far advanced tuberculosis.* Terdapat infiltrat dan kavitas yang melebihi keadaan pada *moderately advanced tuberculosis.*

Pada tahun 1974 *American Thoracic Society* memberikan klasifikasi baru yang diambil berdasarkan aspek kesehatan masyarakat.

- Kategori 0 : Tidak pernah terpajan, dan tidak terinfeksi, riwayat kontak negatif, tes tuberkulin negatif.
- Kategori I : Terpajan tuberkulosis, tapi tidak terbukti ada infeksi. Di sini riwayat kontak positif, tes tuberkulin negatif.
- Kategori II : Terinfeksi tuberkulosis, tetapi tidak sakit. Tes tuberkulin positif, radiologis dan sputum negatif.
- Kategori III : Terinfeksi tuberkulosis dan sakit.

Di Indonesia klasifikasi yang banyak dipakai adalah berdasarkan kelainan klinis, radiologis, dan mikro biologis:

- Tuberkulosis paru
- Bekas tuberkulosis paru
- Tuberkulosis paru tersangka, yang terbagi dalam: a.) Tuberkulosis paru tersangka yang diobati. Di sini sputum BTA negatif, tetapi tanda-tanda lain positif. b). Tuberkulosis paru tersangka yang tidak diobati. Di sini sputum BTA negatif dan tanda-tanda lain juga meragukan.

Dalam 2-3 bulan, TB tersangka ini sudah harus dipastikan apakah termasuk TB paru (aktif) atau bekas TB paru. Dalam klasifikasi ini perlu dicantumkan : 1. Status bakteriologi, 2. Mikroskopik sputum BTA (langsung), 3. Biakan sputum BTA, 4. Status radiologis, kelainan yang relevan untuk tuberkulosis paru, 5. Status kemoterapi, riwayat pengobatan dengan obat anti tuberkulosis.

WHO 1991 berdasarkan terapi membagi TB dalam 4 kategori yakni:

Kategori I, ditujukan terhadap :

- Kasus baru dengan sputum positif.
- Kasus baru dengan bentuk TB berat.

Kategori II, ditujukan terhadap :

Kasus kambuh
Kasus gagal dengan sputum BTA positif

Kategori III, ditujukan terhadap :

- Kasus BTA negatif dengan kelainan paru yang tidak luas.
- Kasus TB ekstra paru selain dari yang disebut dalam kategori I

Kategori IV, ditujukan terhadap : TB kronik.

GEJALA-GEJALA KLINIS

Keluhan yang dirasakan pasien tuberkulosis dapat bemacam-macam atau malah banyak pasien ditemukan TB paru tanpa keluhan sama sekali dalam pemeriksaan kesehatan. Keluhan yang terbanyak adalah :

Demam. Biasanya subfebril menyerupai demam influenza. Tetapi kadang-kadang panas badan dapat mencapai 40-41°C. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar, tetapi kemudian dapat timbul kembali. Begitulah seterusnya hilang timbulnya demam influenza ini, sehingga pasien merasa tidak pernah terbebas dari serangan demam influenza. Keadaan ini sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya infeksi kuman tuberkulosis yang masuk.

Batuk/batuk darah. Gejala ini banyak ditemukan. Batuk terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Batuk ini diperlukan untuk membuang produk-produk radang keluar. Karena terlibatnya bronkus pada setiap penyakit tidak sama, mungkin saja batuk baru ada setelah penyakit berkembang dalam jaringan paru yakni setelah berminggu-minggu atau berbulan-bulan peradangan bermula. Sifat batuk dimulai dari batuk kering (non-produktif) kemudian setelah timbul peradangan menjadi produktif (menghasilkan sputum). Keadaan yang lanjut adalah berupa batuk darah karena terdapat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk darah pada tuberkulosis terjadi pada kavitas, tetapi dapat juga terjadi pada ulkus dinding bronkus.

Sesak napas. Pada penyakit yang ringan (baru tumbuh) belum dirasakan sesak napas. Sesak napas akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut, yang infiltrasinya sudah meliputi setengah bagian paru-paru.

Nyeri dada. Gejala ini agak jarang ditemukan. Nyeri dada timbul bila infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua pleura sewaktu pasien menarik/melepaskan napasnya.

Malaise. Penyakit tuberkulosis bersifat radang yang menahun. Gejala *malaise* sering ditemukan berupa anoreksia tidak ada nafsu makan, badan makin kurus (berat badan turun), sakit kepala, meriang, nyeri otot, keringat malam dll. Gejala *malaise* ini makin lama makin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur.

PEMERIKSAAN FISIS

Pemeriksaan pertama terhadap keadaan umum pasien mungkin ditemukan konjungtiva mata atau kulit yang pucat karena anemia, suhu demam (subfebris), badan kurus atau berat badan menurun.

Pada pemeriksaan fisis pasien sering tidak menunjukkan suatu kelainan pun terutama pada kasus-kasus dini atau yang sudah terinfiltrasi secara asimtomatik. Demikian juga bila sarang penyakit terletak di dalam, akan sulit menemukan kelainan pada pemeriksaan fisis, karena hantaran getaran/suara yang lebih dari 4 cm ke dalam paru sulit dinilai secara palpasi, perkusi dan auskultasi. Secara anamnesis dan pemeriksaan fisis, TB paru sulit dibedakan dengan pneumonia biasa.

Tempat kelainan lesi TB paru yang paling dicurigai adalah bagian apeks (puncak) paru. Bila dicurigai adanya infiltrat yang agak luas, maka didapatkan perkusi yang redup dan auskultasi suara napas bronkial. Akan didapatkan juga suara napas tambahan berupa ronki basah, kasar, dan nyaring. Tetapi bila infiltrat ini diliputi oleh penebalan pleura, suara napasnya menjadi vesikular melemah. Bila terdapat kavitas yang cukup besar, perkusi memberikan suara hipersonor atau timpani dan auskultasi memberikan suara amforik.

Pada tuberkulosis paru yang lanjut dengan fibrosis yang luas sering ditemukan atrofi dan retraksi otot-otot inter-kostal. Bagian paru yang sakit jadi menciut dan menarik isi mediastinum atau paru lainnya. Paru yang sehat menjadi lebih hiperinflasi. Bila jaringan fibrotik amat luas yakni lebih dari setengah jumlah jaringan paru-paru, akan terjadi pengecilan daerah aliran darah paru dan selanjutnya meningkatkan tekanan arteri pulmonalis (hipertensi pulmonal) diikuti terjadinya kor pulmonal dan gagal jantung kanan. Di sini akan didapatkan tanda-tanda kor pulmonal dengan gagal jantung kanan seperti takipnea, takikardia, sianosis, *right ventricular lift, right atrial gallop, murmur Graham-Steel,* bunyi P2 yang mengeras, tekanan vena jugularis yang meningkat, hepatomegali, asites, dan edema.

Bila tuberkulosis mengenai pleura, sering terbentuk efusi pleura. Paru yang sakit terlihat agak tertinggal dalam pernapasan. Perkusi memberikan suara pekak. Auskultasi memberikan suara napas yang lemah sampai tidak terdengar sama sekali.

Dalam penampilan klinis, TB paru sering asimtomatik dan penyakit baru dicurigai dengan didapatkannya kelainan radiologis dada pada pemeriksaan rutin atau uji tuberkulin yang positif.

PEMERIKSAAN RADIOLOGIS

Pada saat ini pemeriksaan radiologis dada merupakan cara yang praktis untuk menemukan lesi tuberkulosis. Pemeriksaan ini memang membutuhkan biaya lebih dibandingkan pemeriksaan sputum, tetapi dalam beberapa hal ia memberikan keuntungan seperti pada tuberkulosis anak-anak dan tuberkulosis milier. Pada kedua hal di atas diagnosis dapat diperoleh melalui pemeriksaan radiologis dada, sedangkan pemeriksaan sputum hampir selalu negatif.

Lokasi lesi tuberkulosis umumnya di daerah apeks paru (segmen apikal lobus atas atau segmen apikal lobus bawah), tetapi dapat juga mengenai lobus bawah (bagian inferior) atau di daerah hilus menyerupai tumor paru (misalnya pada tuberkulosis endobronkial).

Pada awal penyakit saat lesi masih merupakan sarang-sarang pneumonia, gambaran radiologis berupa bercak-bercak seperti awan dan dengan batas-batas yang tidak tegas. Bila lesi sudah diliputi jaringan ikat maka bayangan terlihat berupa bulatan dengan batas yang tegas. Lesi ini dikenal sebagai tuberkuloma.

Pada kavitas bayangannya berupa cincin yang mula-mula berdinding tipis. Lama-lama dinding jadi sklerotik dan terlihat menebal. Bila terjadi fibrosis terlihat bayangan yang bergaris-garis. Pada kalsifikasi bayangannya tampak sebagai bercak-bercak padat dengan densitas tinggi. Pada atelektasis terlihat seperti fibrosis yang luas disertai penciutan yang dapat terjadi pada sebagian atau satu lobus maupun pada satu bagian paru.

Gambaran tuberkulosis milier terlihat berupa bercak-bercak halus yang umumnya tersebar merata pada seluruh lapangan paru.

Gambaran radiologis lain yang sering menyertai tuberkulosis paru adalah penebalan pleura (pleuritis), massa cairan di bagian bawah paru (efusi pleura/empiema), bayangan hitam radiolusen di pinggir paru/pleura (pneumotoraks).

Pada satu foto dada sering didapatkan bermacam-macam bayangan sekaligus (pada tuberkulosis yang sudah lanjut) seperti infiltrat, garis-garis fibrotik, kalsifikasi, kavitas (non sklerotik/sklerotik) maupun atelektasis dan emfisema.

Tuberkulosis sering memberikan gambaran yang aneh-aneh, terutama gambaran radiologis, sehingga dikatakan *tuberculosis is the greatest imitator.* Gambaran infiltrasi dan tuberkuloma sering diartikan sebagai pneumonia, mikosis paru, karsinoma bronkus atau karsinoma metastasis. Gambaran kavitas sering diartikan sebagai abses paru. Di samping itu perlu diingat juga faktor kesalahan dalam membaca foto. Faktor kesalahan ini dapat mencapai 25%. Oleh sebab itu untuk diagnostik radiologi sering dilakukan juga foto lateral, top lordotik, oblik, tomografi dan foto dengan proyeksi densitas keras.

Adanya bayangan (lesi) pada foto dada, bukanlah menunjukkan adanya aktivitas penyakit, kecuali suatu infiltrat yang betul-betul nyata. Lesi penyakit yang sudah non-aktif, sering menetap selama hidup pasien. Lesi yang berupa fibrotik, kalsifikasi, kavitas, *schwarte,* sering dijumpai pada orang-orang yang sudah tua.

Pemeriksaan khusus yang kadang-kadang juga diperlukan adalah bronkografi, yakni untuk melihat kerusakan bronkus atau paru yang disebabkan oleh tuberkulosis. Pemeriksaan ini umumnya dilakukan bila pasien akan menjalani pembedahan paru.

Pemeriksaan radiologis dada yang lebih canggih dan saat ini sudah banyak dipakai di rumah sakit rujukan adalah *Computed Tomography Scanning* (CT *Scan*). Pemeriksaan ini lebih superior dibanding radiologis biasa. Perbedaan densitas jaringan terlihat lebih jelas dan sayatan dapat dibuat transversal.

Pemeriksaan lain yang lebih canggih lagi adalah *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Pemeriksaan MRI ini tidak sebaik *CT Scan*, tetapi dapat mengevaluasi proses-proses dekat apeks paru, tulang belakang, perbatasan dada-perut. Sayatan bisa dibuat transversal, sagital dan koronal.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Darah

Pemeriksaan ini kurang mendapat perhatian, karena hasilnya kadang-kadang meragukan, hasilnya tidak sensitif dan juga tidak spesifik. Pada saat tuberkulosis baru mulai (aktif) akan didapatkan jumlah leukosit yang sedikit meninggi dengan hitung jenis pergeseran ke kiri. Jumlah limfosit masih di bawah normal. Laju endap darah mulai meningkat. Bila penyakit mulai sembuh, jumlah leukosit kembali normal dan jumlah limfosit masih tinggi. Laju endap darah mulai turun ke arah normal lagi.

Hasil pemeriksaan darah lain didapatkan juga: 1). Anemia ringan dengan gambaran normokrom dan normositer; 2). Gama globulin meningkat; 3). Kadar natrium darah menurun. Pemeriksaan tersebut di atas nilainya juga tidak spesifik.

Pemeriksaan serologis yang pernah dipakai adalah reaksi Takahashi. Pemeriksaan ini dapat menunjukkan proses tuberkulosis masih aktif atau tidak. Kriteria positif yang dipakai di Indonesia adalah titer 1/128. Pemeriksaan ini juga kurang mendapat perhatian karena angka-angka positif palsu dan negatif palsunya masih besar.

Belakangan ini terdapat pemeriksaan serologis yang banyak juga dipakai yakni Peroksidase Anti Peroksida (PAP-TB) yang oleh beberapa peneliti mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitasnya cukup tinggi (85-95%), tetapi beberapa peneliti lain meragukannya karena mendapatkan angka-angka yang lebih rendah. Sungguhpun begitu PAP-TB ini masih dapat dipakai, tetapi kurang bermanfaat bila digunakan sebagai sarana tunggal untuk diagnosis TB. Prinsip dasar uji PAP-TB ini adalah menentukan adanya antibodi IgG yang spesifik terhadap antigen *M.tuberculosae.* Sebagai antigen dipakai polimer sitoplasma *M.tuberculin var bovis* BCG yang dihancurkan secara ultrasonik dan dipisahkan secara ultrasentrifus. Hasil uji PAP-TB dinyatakan patologis bila pada titer 1:10.000 didapatkan hasil uji PAP-TB positif. Hasil positif palsu kadang-kadang masih didapatkan pada pasien reumatik, kehamilan dan masa 3 bulan revaksinasi BCG.

Uji serologis lain terhadap TB yang hampir sama cara dan nilainya dengan uji PAP-TB adalah uji *Mycodot.* Di sini dipakai antigen LAM (Lipoarabinomannan) yang dilekatkan pada suatu alat berbentuk sisir plastik. Sisir ini dicelupkan ke dalam serum pasien. Antibodi spesifik anti LAM dalam serum akan terdeteksi sebagai perubahan warna pada sisir yang intensitasnya sesuai dengan jumlah antibodi.

Sputum

Pemeriksaan sputum adalah penting karena dengan ditemukannya kuman BTA, diagnosis tuberkulosis sudah dapat dipastikan. Di samping itu pemeriksaan sputum juga dapat memberikan evaluasi terhadap pengobatan yang sudah diberikan. Pemeriksaan ini mudah dan murah sehingga dapat dikerjakan di lapangan (puskesmas). Tetapi kadang-kadang tidak mudah untuk mendapat sputum, terutama pasien yang tidak batuk atau batuk yang non produktif. Dalam hal ini dianjurkan satu hari sebelum pemeriksaan sputum, pasien dianjurkan minum air sebanyak + 2 liter dan diajarkan melakukan refleks batuk. Dapat juga dengan memberikan tambahan obat-obat mukolitik eks-pektoran atau dengan inhalasi larutan garam hipertonik selama 20-30 menit. Bila masih sulit, sputum dapat diperoleh dengan cara bronkoskopi diambil dengan *brushing* atau *bronchial washing* atau BAL *(broncho alveolar lavage).* BTA dari sputum bisa juga didapat dengan cara bilasan lambung. Hal ini sering dikerjakan pada anak-anak karena mereka sulit mengeluarkan dahaknya. Sputum yang akan diperiksa hendaknya sesegar mungkin.

Bila sputum sudah didapat, kuman BTA pun kadang-kadang sulit ditemukan. Kuman baru dapat ditemukan bila bronkus yang terlibat proses penyakit ini terbuka ke luar, sehingga sputum yang mengandung kuman BTA mudah ke luar. Diperkirakan di Indonesia terdapat 50% pasien BTA positif tetapi kuman tersebut tidak ditemukan dalam sputum mereka.

Kriteria sputum BTA positif adalah bila sekurang-kurangnya ditemukan 3 batang kuman BTA pada satu sediaan. Dengan kata lain diperlukan 5.000 kuman dalam 1 mL sputum.

Untuk pewarnaan sediaan dianjurkan memakai cara

Tan Thiam Hok yang merupakan modifikasi gabungan cara pulasan Kinyoun dan Gabbet.

Cara pemeriksaan sediaan sputum yang dilakukan adalah :

- Pemeriksaan sediaan langsung dengan mikroskop biasa.
- Pemeriksaan sediaan langsung dengan mikroskop fluoresens (pewarnaan khusus)
- Pemeriksaan dengan biakan (kultur)
- Pemeriksaan terhadap resistensi obat.

Pemeriksaan dengan mikroskop fluoresens dengan sinar ultra violet walaupun sensitivitasnya tinggi sangat jarang dilakukan, karena pewarnaan yang dipakai (auramin-rho-damin) dicurigai bersifat karsinogenik.

Pada pemeriksaan dengan biakan, setelah 4-6 minggu penanaman sputum dalam medium biakan, koloni kuman tuberkuiosis mulai tampak. Bila setelah 8 minggu penanaman koloni tidak juga tampak, biakan dinyatakan negatif. Medium biakan yang sering dipakai yaitu Lowenstein Jensen, Kudoh atau Ogawa.

Saat ini sudah dikembangkan pemeriksaan biakan sputum BTA dengan cara Bactec (Bactec 400 *Radiometric System),* di mana kuman sudah dapat dideteksi dalam 7-10 hari. Di samping itu dengan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dapat dideteksi DNA kuman TB dalam waktu yang lebih cepat atau mendeteksi *M.tuberculosae* yang tidak tumbuh pada sediaan biakan. Dari hasil biakan biasanya dilakukan juga pemeriksaan terhadap resistensi obat dan identifikasi kuman.

Kadang-kadang dari hasil pemeriksaan mikroskopis biasa terdapat kuman BTA (positif), tetapi pada biakan hasilnya negatif. Ini terjadi pada fenomen *dead bacilli* atau *non culturable bacilli* yang disebabkan keampuhan panduan obat antituberkulosis jangka pendek yang cepat mematikan kuman BTA dalam waktu pendek.

Untuk pemeriksaan BTA sediaan mikroskopis biasa dan sediaan biakan, bahan-bahan selain sputum dapat juga diambil dari bilasan bronkus, jaringan paru, pleura, cairan pleura, cairan lambung, jaringan kelenjar, cairan serebrospinal, urin, dan tinja.

Tes Tuberkulin

Pemeriksaan ini masih banyak dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis tuberkuiosis terutama pada anak-anak (balita). Biasanya dipakai tes *Mantoux* yakni dengan menyuntikkan 0,1 cc tuberkulin P.P.D. *(Purified Protein Derivative)* intrakutan berkekuatan5

T.U. *(intermediate* strength). Bila ditakutkan reaksi hebat dengan 5 T.U. dapat diberikan dulu 1 atau 2 T.U *(first strength).* Kadang-kadang bila dengan 5 T.U. masih memberikan hasil negatif dapat diulangi dengan 250 T.U. (second *strength).* Bila dengan 250 T.U. masih memberikan hasil negatif, berarti tuberkulosis dapat disingkirkan. Umumnya tes Mantouks dengan 5 T.U. saja sudah cukup berarti.

Tes tuberkulin hanya menyatakan apakah seseorang individu sedang atau pemah mengalami infeksi *M. tuberculosae, M. bovis,* vaksinasi BCG dan *Mycobacteria* patogen lainnya. Dasar tes tuberkulin ini adalah reaksi alergi tipe lambat. Pada penularan dengan kuman patogen baik yang virulen ataupun tidak *(Mycobacterium tuberculosae* atau BCG) tubuh manusia akan mengadakan reaksi imunologi dengan dibentuknya antibodi selular pada permulaan dan kemudian diikuti oleh pembentukan antibodi humoral yang dalam perannya akan menekankan antibodi selular.

Bila pembentukan antibodi selular cukup misalnya pada penularan dengan kuman yang sangat virulen dan jumlah kuman sangat besar atau pada keadaan di mana pembentukan antibodi humoral amat berkurang (pada hipogama-globulinemia), maka akan mudah terjadi penyakit sesudah penularan.

Setelah 48-72 jam tuberkulin disuntikkan, akan timbul reaksi berupa indurasi kemerahan yang terdiri dari infiltrat limfosit yakni reaksi persenyawaan antara antibodi selular dan antigen tuberkulin. Banyak sedikitnya reaksi persenyawaan antibodi selular dan antigen tuberkulin amat dipengaruhi oleh antibodi humoral, makin besar pengaruh antibodi humoral, makin kecil indurasi yang ditimbulkan.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, hasil tes *Mantoux* ini dibagi dalam : 1). Indurasi 0-5 mm (diameternya): *Mantoux* negatif = golongan *no sensitivity.* Di sini peran antibodi humoral paling menonjol; 2). Indurasi 6-9 mm: hasil meragukan= golongan *low grade sensitivity.* Di sini peran antibodi humoral masih menonjol; 3). Indurasi 10-15 mm: *Mantoux* positif = golongan *normal sensitivity.* Di sini peran kedua antibodi seimbang; 4). Indurasi lebih dari 15 mm : *Mantoux* positif kuat = golongan *hypersensitivity.* Di sini peran antibodi selular paling menonjol.

Biasanya hampir seluruh pasien tuberkuiosis memberikan reaksi *Mantoux* yang positif (99,8%). Kelemahan tes ini juga terdapat positif palsu yakni pada pemberian BCG atau terinfeksi dengan *Mycobacterium* lain. Negatif palsu lebih banyak ditemui daripada positif palsu.

Hal-hal yang memberikan reaksi tuberkulin berkurang (negatif palsu) yakni:

- Pasien yang baru 2-10 minggu terpajan tuberkulosis.
- Anergi, penyakit sistemik berat (Sarkoidosis, LE).
- Penyakit eksantematous dengan panas yang akut: morbili, cacar air, poliomielitis.
- Reaksi hipersensitivitas menurun pada penyakit limfo-retikular (Hodgkin)
- Pemberian kortikosteroid yang lama, pemberian obat-obat imunosupresi lainnya.
- Usia tua, malnutrisi, uremia, penyakit keganasan.

Untuk pasien dengan HIV positif, test Mantoux ± 5 mm, dinilai positif.

DIAGNOSIS

Dari uraian-uraian sebelumnya tuberkulosis paru cukup mudah dikenal mulai dari keluhan-keluhan klinis, gejala-gejala, kelainan fisis, kelainan radiologis sampai dengan kelainan bakteriologis. Tetapi dalam prakteknya tidaklah selalu mudah menegakkan diagnosisnya. Menurut *American Thoracic Society* dan WHO 1964 diagnosis pasti tuberkulosis paru adalah dengan menemukan kuman *Mycobacterium tuberculosae* dalam sputum atau jaringan paru secara biakan. Tidak semua pasien memberikan sediaan atau biakan sputum yang positif karena kelainan paru yang belum berhubungan dengan bronkus atau pasien tidak bisa membatukkan sputumnya dengan baik. Kelainan baru jelas setelah penyakit berlanjut sekali.

Di Indonesia agak sulit menerapkan diagnosis di atas karena fasilitas laboratorium yang sangat terbatas untuk pemeriksaan biakan. Sebenarnya dengan menemukan kuman BTA dalam sediaan sputum secara mikroskopik biasa, sudah cukup untuk memastikan diagnosis tuberkulosis paru, karena kekerapan *Mycobacterium atypic* di Indonesia sangat rendah. Sungguhpun begitu hanya 30-70% saja dari seluruh kasus tuberkulosis paru yang dapat didiagnosis secara bakteriologis.

Diagnosis tuberkulosis paru masih banyak ditegakkan berdasarkan kelainan klinis dan radiologis saja. Kesalahan diagnosis dengan cara ini cukup banyak sehingga memberikan efek terhadap pengobatan yang sebenarnya tidak diperlukan. Oleh sebab itu dalam diagnosis tuberkulosis paru sebaiknya dicantumkan status klinis, status bakteriologis, status radiologis dan status kemoterapi. WHO tahun 1991 memberikan kriteria pasien tuberkulosis paru.

- Pasien dengan sputum BTA positif : 1). pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis ditemukan BTA, sekurang-kurangnya pada 2 kali pemeriksaan, atau 2). satu sediaan sputumnya positif disertai kelainan radiologis yang sesuai dengan gambaran TB aktif, atau 3). satu sediaan sputumnya positif disertai biakan yang positif.
- Pasien dengan sputum BTA negatif: 1. pasien yang pada pemeriksaan sputum-nya secara mikroskopis tidak ditemukan BTA sedikitnya pada 2 kali pemeriksaan tetapi gambaran radiologis sesuai dengan TB aktif atau, 2. pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis tidak ditemukan BTA sama sekali, tetapi pada biakannya positif.

Di samping TB paru terdapat juga TB ekstra paru, yakni pasien dengan kelainan histologis atau/dengan gambaran klinis sesuai dengan TB aktif atau pasien dengan satu sediaan dari organ ekstra parunya menunjukkan hasil bakteri *M. tuberculosae.*

Di luar pembagian tersebut di atas pasien digolongkan lagi berdasarkan riwayat penyakitnya, yakni:

- kasus baru, yakni pasien yang tidak mendapat obat anti TB lebih dari 1 bulan.
- kasus kambuh, yakni pasien yang pernah dinyatakan sembuh dari TB, tetapi kemudian timbul lagi TB aktifnya.
- kasus gagal *(smear positive failure),* yakni:
  - Pasien yang sputum BTA-nya tetap positif setelah mendapat obat anti TB lebih dari 5 bulan, atau
  - Pasien yang menghentikan pengobatannya setelah mendapat obat anti TB 1-5 bulan dan sputum BTA-nya masih positif.
- kasus kronik, yakni pasien yang sputum BTAnya tetap positif setelah mendapat pengobatan ulang *(retreatment)* lengkap yang disupervisi dengan baik.

Hal lain yang agak jarang ditemukan adalah *cryptic tuberculosis.* Di sini pemeriksaan radiologis dan laboratorium/sputum menunjukkan hasil negatif dan kelainan klinisnya sangat minimal (biasanya demam saja dan dianggap sebagai *fever of unknown origin.* Diagnosis diberikan berdasarkan percobaan terapi dengan obat anti tuberkulosis seperti INH + Etambutol selama 2 minggu. Bila keluhan membaik terapi dengan obat anti tuberkulosis diteruskan sebagaimana mestinya. Bila tidak ada perbaikan maka obat-obat di atas dihentikan.

KOMPLIKASI

Penyakit tuberkulosis paru bila tidak ditangani dengan bena- akan menimbulkan komplikasi. Komplikasi dibagi atas komplikasi dini dan komplikasi lanjut.

- Komplikasi dini: pleuritis, efusi pleura, empiema, laringitis, usus, *Poncet's arthropathy*
- Komplikasi lanjut: Obstruksi jalan napas ->SOPT (Sindrom Obstruksi Pasca Tuberkulosis), kerusakan parenkim berat-> fibrosis paru, kor pulmonal, amiloidosis, karsinoma paru, sindrom gagal napas dewasa (ARDS), sering terjadi pada TB milier dan kavitas TB.

REFERENSI

Aditama TY. Prevalence of tuberculosis in Indonesia, Singapore, Brunei Darussalam and the Philippines. Tubercle 1991;72:255-60.

Barnes PF, Barrow SA. Tuberculosis in the 1990s. Ann Intern Med. 1993; 119:400-10.

Batoeah HD. Beberapa pedoman pemberantasan tuberkulosis di Indonesia. Majalah Kedokteran Indonesia 1969;5:158-67.

Bothamley GH, Grange JM. The Koch phenomenon and delayed hypersensitivity . Tubercle 1991 ; 72 : 7-11

Collins FM. Pathogenecity of M.tuberculosis in experimental animal. In: Rom GN,Garay S.Tuberculosis. Little, and Brown Company. Boston.1996:259-268.

Dannenberg AM Jr, Rook GAW. Pathogesesis of pulmonary tuberculosis; an interplay of tissue-damaging and macrophage-activating immune responses-dual mechanisms that control bacillary multiplication. In: BR Bloom, ed. Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. Washington DC: ASM Press,1994 .

Depkes Republik Indonesia. Proposed national health research priorities: the view of National Institute of Health Research and Development (NIHRD). Jakarta: Depkes RI, 1999.

Depkes Republik Indonesia. Survai Kesehatan Rumah Tangga. Jakarta: Depkes Republik Indonesia. 1995.

Depkes Republik Indonesia. Survai kesehatan nasional. Jakarta: Depkes Republik Indonesia. Indonesia, 2001.

Ditjen P4M Depkes RI, Press Conference. Jakarta, 2000.

Daniel TM, Bates JH, Downes KA. History of tuberculosis. In : Bloom BR, ed. Tuberculosis : Pathogenesis, Protection and Control. 1St ed. Washington DC: ASM Press, 1994;: 17.

Fishman AP. Pulmonary Disease and Disorder. 1* ed. New York: McGraw Hill; 1980.1229-323.

Good RG, Mastro TD. The modem mycobacteriology laboratory. How it can help the clinician. Clinics in Chest Medicine, 1989; 10(3): 315-22.

Handoyo I. Uji peroksidase anti peroksidase pada penyakit tuberkulosis paru. Disertasi doktor FK Un-Air Surabaya. 1988.1-47.

Hinshaw HC, Murray JF. Disease of the chest kjaku. Shoin/ Saunders International Edition: 4» ed, 1980.298-355.

Home N. Tuberculosis, respiratory disorders. Medicine International. 1986; 2(12): 1490-8.

Iseman, MD. How is Tuberculosis transmitted? In: A Clinician's Guide to Tuberculosis. Lippincott Williams & Wiikins, Philadelphia, USA, 2000.51-62

Iseman, M..D. Extrapulmonary tuberculosis in adults In: A Clinician's Guide to Tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.145-197

Iseman, M,.D.. Clinical presentation pulmonary tuberculosis in adults. In: A Clinician's Guide to Tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.129-144 ZS.

Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 1993; 329: 784-91.

Iseman M D. Immunity and Pathogenesis. In: Iseman MD, ed. A Clinician guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2000; 63-96.

Kanai K. Introduction to tuberculosis and mycobacteria. SEAMIC Publication No.60,1990, Tokyo, 105-59.

Manaf A. Kebijaksanaan baru pemerintah dalam penanggulangan tuberkulosis paru. Simposium Tuberkulosis Paru Kembali. Jakarta 23-10-1993.

Mitchison DA. Basic Concepts in the Chemotherapy of Tuberculosis. In (Gangadharam PRJ and Jenkns PA, eds) Mycobacteria II Chemotherapy, Chapman & Hall, 1998. 15-50.

New Jersey Medical School National Tuberculosis Center. Brief History of Tuberculosis. Newark: Tuberculosis Centre, 1996:1-4.

Ormerod LP. Respiratory tuberculosis. In: Davies PDO, Eds. Clinical Tuberculosis. London: Chapman and Hall; 1994. 73-92.

Prihatini S . D.O.T.S. Directly Observed Treatment Shortcourse. Proceeding of the Integrated Tuberculosis Symposium. Faculty of Medicine, Universiy Of Indonesia Jakarta. 1998.

Robitzek EH, Selikoff IJ.Hydrazine derivatives of isonicotinic acid (Rimfon,Marsilid) in the treatment of active progressive caseouspneumonic tuberculosis. Am Rev Tuberc 1952;65:402-28

Sakula A. BCG: Who were Calmette and Guerin ? Thorax 1983; 38 : 806-12

Snider DE. Tuberculosis: The world situation. History of the diseases and efforts to combat it. In: Porter JDH, McAdam PWJ. Tuberculosis back to the future. Chichester England: John Wiley & Sons; 1994.13-31.

Waksman SA · The conquest of tuberculosis. Berkeley, University of California 1964.

World Health Organization. Guidelines for tuberculosis treatment in adult and children in National Tuberculosis Programmes 1991.1-23.

World Health Organization . Global Tuberculosis control . WHO report Geneva: WHO,2000.

World Health Organization. Tuberculosis control and medical schools. Report of WHO Workshop. Rome, Italy : WHO, 1997

World Health Organization · Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: Memorandum from a WHO meeting. WHO Bull. 1992;70:1721-.

World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report 1999. Geneva: WHO, 1999.

World Health Organization. Framework of effective tuberculosis control.WHO tuberculosis program. Geneva: WHO,1994

Yusuf A, Tjokronegoro A. Tuberkulosis Paru. Pedoman penatalaksanaan diagnostik dan terapi. FKUI, Jakarta, 1985.

119

PENGOBATAN TUBERKULOSIS MUTAKHIR

Zulkifli Amin, Asril Bahar

SEJARAH PENGOBATAN TUBERKULOSIS

Sepanjang sejarah penyakit tuberkulosis ini, berbagai cara sudah dilakukan untuk mengobati pasien. Mulai dari era sebelum dan sesudah ditemukan bakteri penyebab dan obat antituberkulosis, pengobatan tuberkulosis mengalami beberapa tahapan yakni :

Health Resort Era

Setiap pasien tuberkulosis harus dirawat di sanatorium, yakni tempat-tempat yang berudara segar, sinar matahari yang cukup, suasana yang menyenangkan dan makanan yang bergizi tinggi.

Bedrest Era

Dalam hal ini pasien tidak perlu dirawat di sanatorium, tetapi cukup diberi istirahat setempat terhadap fisiknya saja, di samping makanan yang bergizi tinggi. Usaha pengobatan pada *health resort and bed rest era,* masih bersifat pemberantasan terhadap gejala yang timbul.

Collapse Therapy Era

Di sini cukup paru yang sakit saja diistirahatkan dengan melakukan pneumonia artifisial. Paru-paru yang sakit dibuang secara *wedge resection,* satu lobus atau satu bagian paru.

Chemotherapy Era

Di sini revolusi dalam pengobatan tuberkulosis, yakni dengan ditemukannya streptomisin suatu obat antituberkulosis mulai tahun 1944 dan bermacam-macam obat lainnya pada tahun-tahun berikutnya. Pada tahun 1964 dengan ditemukannya rifampisin terjadi semacam mini revolusi dalam kemoterapi terhadap tuberkulosis, karena jangka waktu pengobatan dapat dipersingkat menjadi 6-9 bulan.

PRINSIP PENGOBATAN TUBERKULOSIS

Aktivitas Obat

Terdapat 2 macam sifat/aktivitas obat terhadap tuberkulosis yakni :

Aktivitas bakterisid. Di sini obat bersifat membunuh kuman-kuman yang sedang tumbuh (metabolismenya masih aktif). Aktivitas bakterisid biasanya diukur dari kecepatan obat tersebut membunuh atau melenyapkan kuman sehingga pada pembiakan akan didapatkan hasil yang negatif (2 bulan dari permulaan pengobatan).

Aktivitas sterilisasi. Di sini obat bersifat membunuh kuman-kuman yang pertumbuhannya lambat (metabolisme kurang aktif). Aktivitas sterilisasi diukur dari angka kekambuhan setelah pengobatan dihentikan.

Dari hasil percobaan pada binatang dan pengobatan pada manusia ternyata:

- Hampir semua obat antituberkulosis mempunyai sifat bakterisid kecuali etambutol dan tiasetazon yang hanya bersifat bakteriostatik dan masih berperan untuk mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap obat,
- Rifampisin dan pirazinamid mempunyai aktivitas sterilisasi yang baik, sedangkan INH dan streptomisin menempati urutan yang lebih bawah. Dalam aktivitas bakterisid :
    - Rifampisin dan INH disebut bakterisid yang lengkap *(complete bactericidal drug)* oleh karena kedua obat ini dapat masuk ke seluruh populasi kuman. Kedua obat ini masing-masing mendapat nilai satu.
    - Pirazinamid dan streptomisin masing-masing hanya mendapat nilai setengah, karena pirazinamid hanya bekerja dalam lingkungan asam sedangkan streptomisin dalam lingkungan basa.
    - Etambutol dan tiasetazon tidak mendapat nilai.

Tabel 1. Perkembangan Program Pengobatan TB di Indonesia

Periode	Program Pengobatan	Resimen Pengobatan TB	
		Fase Inisial	Fase Lanjutan
1950's-1969	Jangka Panjang	2-3 HSPAS	9-10 HS
	(≥ 12 bulan)	2-3 HSPAS	9-10 HPAS
		2-3 HS	12 HPAS
		2-3 HS	12 H
		2-3 HPAS	12 H
1969-1982	Jangka panjang	1 HS	11 H2S2
	(12 bulan)	1 HE	11 H2E2
1982-1986	Jangka panjang	1 HS	11 H2S2
	(12 bulan)	1 HE	11 H2E2
	Jangka pendek	1 HRE	11 H2E2
	(6-9 bulan)	1 HSZ	5-8 H2S2S2
1986-1995	Jangka pendek (6 bulan)	1 HRE	5 H2R2
1995-1997	Jangka pendek (6-8 bulan) :		
	Kategori 1	2 HRZE	4 H3R3
	Kategori 2	2 HRZES/1HRZE	5 H3R3E3
	Kategori 3	2 HRZ	4 H3R3
1997-sekarang	Jangka pendek (6-8 bulan) :	Metode DOTS	

Modifikasi dari Abdul Manaf dkk. 1984 dan Batuah dkk 1989. Contohnya: 1 HS/11 H2S2 ini adalah regimen yang didisain untuk 1 bulan penuh isoniazid dan streptomisin, keduanya diberikan setiap hari kemudian diikuti dengan program 11 bulan berikutnya yang terdiri dari: isoniazid dan streptomisin 2 kali seminggu

FAKTOR KUMAN TUBERKULOSIS

Penelitian Mitchison telah membagi kuman *M.tuberculosae* dalam beberapa populasi dalam hubungan antara pertumbuhannya dengan aktivitas obat yang membunuhnya yakni:

Populasi A. Dalam kelompok ini kuman tumbuh berkembang biak terus menerus dengan cepat. Kuman-kuman ini banyak terdapat pada dinding kavitas atau dalam lesi yang pH-nya netral. INH bekerja sangat baik pada populasi ini karena aktivitas bakterisid segera kerjanya adalah tertinggi. Rifampisin dan Streptomisin juga dapat bekerja pada populasi ini tetapi efeknya lebih kecil daripada INH.

Populasi B. Dalam kelompok ini kuman tumbuh sangat lambat dan berada dalam lingkungan asam (pH rendah). Lingkungan asam ini melindungi kuman terhadap obat antituberkulosis tertentu. Hanya pirazinamid yang dapat bekerja di sini.

Populasi C. Pada kelompok ini kuman berada dalam keadan *dormant* (tidak ada aktivitas metabolisme) hampir sepanjang waktu. Hanya kadang-kadang saja kuman ini mengadakan metabolisme secara aktif dalam waktu yang singkat. Kuman jenis ini banyak terdapat pada dinding kavitas. Di sini *hanya* rifampisin yang dapat bekerja *karena* obat ini dapat segera bekerja bila kontak dengan kuman selama 20 menit.

Populasi D. Dalam kelompok ini terdapat kuman-kuman yang sepenuhnya bersifat *dormant (complete dormant),* sehingga sama sekali tidak bisa dipengaruhi oleh obat anti tuberkulosis. Jumlah populasi ini tidak jelas dan hanya dapat dimusnahkan oleh mekanisme pertahanan tubuh .manusia itu sendiri

KEMOTERAPI TB

Kronologis Program Pengobatan

Program nasional pemberantasan TB di Indonesia sudah dilaksanakan sejak tahun 1950-an. Ada 6 macam obat esensial yang telah dipakai sbb; Isoniazid (H), para amino salisilik asid (PAS), Streptomisin (S), Etambutol (E), Rifampisin (R), dan pirazinamid (P).

Semenjak tahun 1994 program pengobatan TB di Indonesia sudah mengacu pada program *Directly Observed Treatment Short Course strategy* (DOTS) yang didasarkan pada rekomendasi WHO, strategi ini memasukkan pendidikan kesehatan, penyediaan obat anti TB gratis dan pencarian secara aktif kasus TB. Sampai tahun 2000 cakupan dari program DOTS baru mencapai 28 % dari 206.000 juta penduduk, dengan hasil pengobatan yang masih belum memuaskan. Ada beberapa daerah yang sukses antara lain: Sulawesi.

Pengobatan yang sukses di bawah program DOTS tetap tinggi walaupun turun dari 91% menjadi 81% di antara tahun 1985 –1996 kunci permasalahan dengan pengobatan sistem DOTS ini adalah rendahnya penemuan kasus-kasus baru.

Faktor-faktor risiko yang sudah diketahui menyebabkan tingginya prevalensi TB di Indonesia al: kurangnya gizi, kemiskinan dan sanitasi yang buruk.

Dasar Teori Pengobatan TB

Pengobatan tuberkulosis memiliki dua prinsip dasar.

Pertama. Bahwa terapi yang berhasil, memerlukan minimal dua macam obat yang basilnya peka terhadap obat tersebut, dan salah satu daripadanya harus bakterisidik. Karena suatu resistensi obat dapat timbul spontan pada sejumlah kecil basil, monoterapi memakai obat bakterisidik yang terkuatpun dapat menimbulkan kegagalan pengobatan dengan terjadinya pertumbuhan basil yang resisten. Keadaan ini lebih banyak dijumpai pada pasien dengan populasi basil yang besar, misalnya pada tuberkulosis paru dengan kavitas, oleh karena dapat terjadi mutasi 1 basil resisten dari 10 basil yang ada. Kemungkinan terjadinya resistensi spontan terhadap dua macam obat merupakan hasil probabilitas masing-masing obat, sehingga penggunaan dua macam obat yang aktif umumnya dapat mencegah perkembangan resistensi sekunder. Obat antituberkulosis mempunyai kemampuan yang berbeda dalam mencegah terjadinya resistensi terhadap obat lainnya. Obat H dan R merupakan obat yang paling efektif, E dan S dengan kemampuan menengah, sedangkan Z adalah yang efektivitasnya terkecil.

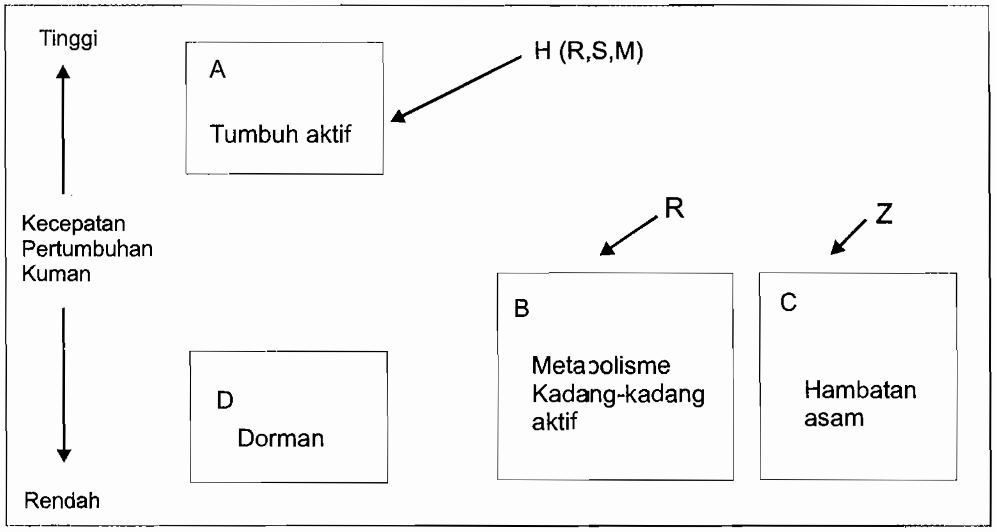
Kedua. Bahwa penyembuhan penyakit membutuhkan pengobatan yang baik setelah perbaikan gejala klinisnya, perpanjangan lama pengobatan diperlukan untuk mengeliminasi basil yang persisten. Basil persisten ini merupakan suatu populasi kecil yang metabolismenya inaktif. Pengobatan yang tidak memadai akan mengakibatkan bertambahnya kemungkinan kekambuhan, beberapa bulan-tahun mendatang setelah seolah tampak sembuh. Resimen pada pengobatan sekitar tahun 1950-1960 memerlukan waktu 18-24 bulan untuk jaminan menjadi sembuh. Dengan adanya cara pengobatan pada masa kini (metode DOTS) yang menggunakan paduan beberapa obat, pada umumnya pasien tuberkulosis berhasil disembuhkan secara baik dalam waktu 6 bulan. Kegagalan menyelesaikan program masa pengobatan suatu kategori merupakan penyebab dari kekambuhan.

Berdasarkan prinsip tersebut, program pengobatan tuberkulosis dibagi menjadi 2 fase, yaitu: fase bakterisidal awal (inisial) dan fase sterilisasi (lanjutan). Obat yang bersifat bakterisidal aktif belum tentu merupakan obat sterilisator terbaik dan obat yang efektif pada fase sterilisasi belum tentu obat bakterisidal yang paling aktif. Telah diketahui bahwa obat H merupakan bakterisidal yang paling poten, sedangkan obat R dan Z merupakan sterilisator yang paling efektif. Pada binatang percobaan, obat H dapat menghambat aktivitas sterilisasi dari obat R dan Z.

Daftar efek obat yang digunakan untuk terapi jangka pendek berdasarkan data dari laboratorium dan penetian klinis. Populasi basil yang terbesar terdiri dari: a). basil yang metabolismenya aktif yang cepat terbunuh oleh obat berkemampuan bakterisidal terutama H, b). obat R terutama efektif terhadap basil yang dorman dan yang muncul berlipat ganda secara periodik, c). populasi lain, yang terdiri dari basil yang terdapat di lingkungan asam (basil intrasel dan basil yang terdapat di dalam lokasi perkijuan), yang terutama peka terhadap efek obat Z, d). mungkin suatu populasi basil yang metabolismenya inaktif yang tidak dapat dipengaruhi oleh obat apapun, dan hanya dapat dieliminasi oleh respons imun pejamu. (Gambar 1).

Kemoterapi Bertujuan:

- Mengobati pasien dengan sesedikit mungkin mengganggu aktivitas hariannya, dalam periode pendek, tidak memandang apakah dia peka atau resisten terhadap obat yang ada.



Gambar 1. Hipotesis populasi M. Tuberculosis. Bagian-bagian populasi basil yang dibunuh oleh obat tertentu (Mitchison, 1998. Mycobacteria II, 1* ed.; p. 34)

Keterangan :
A = basil tumbuh aktif, terutama dibunuh oleh isoniazid
B = basil semi-dorman, kadang-kadang metabolisme aktif
C = basil semi-dorman dalam suasana asam, dibunuh oleh pirazinamide
D = basil dorman murni, tidak dapat dibunuh oleh obat

- Mencegah kematian atau komplikasi lanjut akibat penyakitnya.
- Mencegah kambuh
- Mencegah munculnya resistensi obat
- Mencegah lingkungannya dari penularan

Obat-obatan TB dapat diklasifikasi menjadi dua jenis resimen, *yaitu* obat- lapis pertama dan lapis kedua. Kedua lapisan obat ini diarahkan ke penghentian pertumbuhan basil, pengurangan basil *dorman* dan pencegahan terjadinya resistensi. Obat-obatan lapis pertama terdiri dari *Isoniazid (INH), Rifampicin, Pyrazinamide, Ethambutol dan Streptomycin*. Obat-obatan lapis kedua mencakup *Rifabutin, Ethionamide, Cycloserine, Para-Amino Salicylic acid, Clofazimine, Aminoglycosides di luar Streptomycin dan Quinolones*.

Isoniazid (INH) mempunyai kemampuan bakterisidal TB yang terkuat. Mekanisme kerjanya adalah menghambat *cell-wall biosynthesis pathway*. INH dianggap sejenis obat yang aman; efek samping utamanya antara lain hepatitis dan neuropati perifer karena interferensi fungsi biologi vitamin B6 atau piridoksin. Rifampisin juga merupakan obat anti TB yang ampuh, dia menghambat *polimerase DNA-dependent ribonucleic acid* (RNA) *M. tuberculosis*. Efek samping yang sering diakibatkannya antara lain hepatitis, *flu-like syndrome's* dan trombo-sitopenia. Rifampisin meningkatkan metabolisme hepatik kontrasepsi oral sehingga dosis kontrasepsi oral harus ditingkatkan. Pirazinamid merupakan obat bakterisidal untuk organisme intraselular dan agen antituberkulos ketiga yang juga cukup ampuh. Pirazinamid hanya diberikan untuk 2 bulan pertama pengobatan. Efek samping yang sering diakibatkannya adalah hepatotoksisitas dan hiperurisemia. Etambutol satu-satunya obat lapis pertama yang mempunyai efek bakteriostatis, tetapi bila dikombinasikan dengan INH dan Rifampisin terbukti bisa mencegah terjadinya resisten obat. Streptomisin merupakan salah satu obat antituberkulos pertama yang ditemukan. Streptomisin ini suatu antibiotik golongan aminoglikosida yang harus diberikan secara parenteral dan bekerja mencegah pertumbuhan organisme ekstraselular. Kekurangan obat ini adalah efek samping toksik pada saraf kranial kedelapan yang dapat menyebabkan disfungsi vestibular dan/atau hilangnya pendengaran. Obat tuberkulosis yang aman diberikan pada perempuan hamil adalah isoniazid, rifampisin dan etambutol. Obat lapisan kedua dicadangkan untuk pengobatan kasus-kasus resistan multi-obat.

Pengobatan TB memerlukan waktu sekurang-kurangnya 6 bulan agar dapat mencegah perkembangan resistensi obat. Oleh karena itu, WHO telah menerapkan strategi DOTS dimana terdapat petugas kesehatan tambahan yang berfungsi secara ketat mengawasi pasien minum obat untuk memastikan kepatuhannya. WHO juga telah menetapkan resimen pengobatan standar yang membagi pasien menjadi empat kategori berbeda menurut definisi kasus tersebut (Tabel 2).

Resimen Pengobatan Saat Ini (metode DOTS)

Keterangan Lengkap

Kategori I. Pasien tuberkulosis paru (TBP) dengan sputum BTA positif dan kasus baru, TBP lainnya dalam keadaan TB berat, seperti meningitis tuberkulosis, miliaris, perikarditis, peritonitis, pleuritis masif atau bilateral, spondilitis dengan gangguan neurologik, sputum BTA negatif tetapi kelainan di paru luas, tuberkulosis usus dan saluran kemih. Pengobatan fase inisial resimennya terdiri dari 2 HRZS (E), setiap hari selama dua bulan obat H, R, Z dan S

Tabel 2. Resimen Pengobatan Saat Ini

Kategori	Pasien TB	Resimen Pengobatan*	
		Fase Awal	**Fase Lanjutan**
1	TBP sputum BTA positif baru Bentuk TBP berat, TB ekstra-paru (berat), TBP BTA-negatif	2 SHRZ (EHRZ) 2 SHRZ (EHRZ) 2 SHRZ (EHRZ)	6 HE 4 HR 4 H_3R_3
2	Relaps Kegagalan peng-obatan Kembali ke *default*	2 SHZE/ 1 HRZE 2 SHZE/ 1 HRZE	5 $H_3R_3E_3$ 5 HRE
3	TBP sputum BTA-negatif TB ekstra-paru (menengah berat)	2 HRZ atau 2 $H_3R_3Z_3$ 2 HRZ atau 2 $H_3R_3Z_3$ 2 HRZ atau 2 $H_3R_3Z_3$	6 HE 2 HR/4H 2 H_3R_3/4H
4	Kasus kronis (masih BTA-positif setelah pengobatan ulang yang disupervisi)	Tidak dapat diaplikasikan (mempertimbangkan menggunakan obat-obatan barisan kedua)	

Singkatan: TB = TB; TBP = Tuberkulosis paru; S = Streptomisin; H = Isoniazid; R = Rifampisin; Z = Pirazinamide; E = Etambutol
Membaca resimen, misalnya: 2 SHRZ (EHRZ) / 4 H3R3 menunjukkan sebuah resimen untuk 2 bulan di antara obat-obatan etambutol, isoniazid, rifampisin dan pirazinamide yang diberikan setiap hari yang diikuti dengan 4 bulan isoniazid dan rifampisin yang diberikan tiap hari atau 3 kali seminggu.

atau E. Sputum BTA awal yang positif setelah dua bulan diharapkan menjadi negatif, dan kemudian dilanjutkan ke fase lanjutan 4HR atau $4H_3R3$ atau 6HE. Apabila sputum BTA masih tetap positif setelah dua bulan, fase intensif diperpanjang dengan 4 minggu lagi, tanpa melihat apakah sputum sudah negatif atau tidak.

Kategori 2. Pasien kasus kambuh atau gagal dengan sputum BTA positif. Pengobatan fese insial terdiri dan 2HRZES/1HRZE, yaitu R dengan H, Z, E setiap hari selama 3 bulan, ditambah dengan S selama 2 bulan pertama. Apabila sputum BTA menjadi negatif, fase lanjutan bisa segera dimulai. Apabila sputum BTA masih positif pada minggu ke-12, fase inisial dengan 4 obat dilanjutkan 1 bulan lagi. Bila akhir bulan ke-4 sputum BTA masih positif, semua obat dihentikan selama 2-3 hari dan dilakukan kultur sputum untuk uji kepekaan. obat dilanjutkan memakai resimen fase lanjutan, yaitu $5H_3R_3E_3$ atau 5HRE.

Kategori 3. Pasien TBP dengan sputum BTA negatif tetapi kelainan paru tidak luas dan kasus ekstra-pulmonal (selain dari kategori I). Pengobatan fase inisial terdiri dari 2HRZ atau 2 $H_3R_3E_3Z_3$, yang diteruskan dengan fase lanjutan 2HR atau H_3R_3.

Kategori 4. Tuberkulosis kronik. Pada pasien ini mungkin mengalami resistensi ganda, sputumnya harus dikultur dan uji kepekaan obat. Untuk seumur hidup diberi H saja (WHO) atau sesuai rekomendasi WHO untuk pengobatan TB resistensi ganda *(multidrugs resistant tuberculosis* (MDR-TB).

Kortikosteroid diberikan untuk tuberkulosis yang mengenai sistem saraf pusat (meningitis) dan perikarditis namun tidak dianjurkan untuk diberikan sebagai tambahan terapi pada tuberkulosis jenis lainnya. Pengobatan tuberkulosis pada pasien dengan HIV positif pada dasarnya tidak berbeda dengan pengobatan pada pasien dengan HIV negatif. Hal yang perlu diperhatikan adalah Rifampin tidak diberikan pada pasien HIV positif yang menggunakan obat protease inhibitor (kecuali obat ritonavir) atau obat *non nucleoside reverse transcriptase inhibitor*/NNRTI (kecuali obat efavirenz). Untuk mengatasinya dengan menggunakan rifabutin sebagai pengganti rifampin. Rifabutin dapat diberikan bersamaan dengan protease inhibitor (kecuali obat saquinavir) dan NNRTI (kecuali obat delavirdin) dengan penyesuaian dosis. Sebaiknya tatalaksana tuberkulosis pada pasien HIV dilakukan oleh ahlinya. Pasien HIV yang mendapat obat tuberkulosis dan antiretroviral dapat menunjukkan gejala dan tanda eksaserbasi tuberkulosis (reaksi paradoks). Keadaan ini disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas lambat dan meningkatnya antigen kuman setelah pemberian antituberkulosis bakterisidal. Pasien HIV dengan CD4 < 100 tidak boleh diberikan pengobatan dengan resimen 2 kali seminggu.

Pengobatan tuberkulosis pada anak-anak tidak mengikutsertakan etambutol (kecuali terjadi resistensi INH atau anak tersebut menunjukkan gejala tuberkulosis dewasa seperti infiltrat pada lobus atas dan kavitas).

Pemberian obat pada fase lanjutan akan diperpanjang menjadi 7 bulan (total pengobatan 9 bulan) jika tidak diberikan pirazinamid pada fase inisial.

Salah satu masalah utama pengobatan TB ini adalah munculnya strain *M. tuberculosis* yang bersifat resistensi ganda terhadap obat primer. Resistensi ganda dapat berkembang dengan salah satu dari dua cara berikut ini yaitu resisten obat primer dan resistensi obat sekunder. Resistensi obat primer berkembang pada seseorang yang belum menerima pengobatan TB sebelumnya, yaitu mereka yang terinfeksi dengan strain resistan, sedangkan resistensi sekunder atau yang diperoleh (*acquired resistance*) merujuk ke resistensi yang berkembang selama periode pengobatan. Jenis resistensi sekunder khususnya merupakan akibat resimen atau lama pengobatan yang kurang memadai. Agar dapat dicegah, penemuan atau penambahan modus pengobatan lain yang lebih ampuh sangat dibutuhkan dengan salah satu tujuannya dapat mengurangi jangka waktu pengobatan. Pada akhirnya, mungkin beberapa obat yang berperan sebagai imunomodulator berpotensi untuk memperbaiki hal ini. Tujuan jenis terapi ini adalah meningkatkan respons imun pejamu menuju proteksi optimal.

PANDUAN OBAT

Dalam riwayat kemoterapi terhadap tuberkulosis dahulu dipakai satu macam obat saja. Kenyataannya dengan pemakaian obat tunggal ini banyak terjadi resistensi karena sebagian besar kuman tuberkulosis memang dapat dibinasakan tetapi sebagian kecil tidak. Kelompok kecil yang resisten ini malah berkembang biak dengan leluasa. Untuk mencegah terjadinya resistensi ini, terapi tuberkulosis dilakukan dengan memakai paduan obat. sedikitnya diberikan 2 macam obat yang bersifat bakterisid.

Dengan memakai paduan obat ini, kemungkinan resistensi awal dapat diabaikan karena :

- Jarang ditemukan resistensi terhadap 2 macam obat atau lebih.
- Pola resistensi yang terbanyak ditemukan ialah terhadap INH.

Tetapi belakangan ini di beberapa negara banyak terdapat resistensi terhadap lebih dari satu obat *(multi drug resistance)* terutama terhadap INH dan rifampisin. Jenis obat yang dipakai:

Obat Primer (obat antituberkulosis tingkat satu): isoniazid, rifampisin, pirazinamid, streptomisin, etambutol

Obat Sekunder (obat antituberkulosis tingkat dua): kanamisin, pas *(para amino salicylic acid),* tiasetazon, etionamid, protio-namid, sikloserin, viomisin, kapreomisin, amikasin, ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin, levofloksasin, klofazimin.

Sebelum ditemukan rifampisin, metode terapi tuberkulosis paru adalah dengan sistem jangka panjang (terapi standar) yakni : INH (H) + streptomisin (S) + PAS atau etambutol (E) tiap hari dengan fase initial selama 1-3 bulan dan dilanjutkan dengan INH + etambutol atau PAS selama 12-18 bulan.

Setelah Rifampisin ditemukan paduan obat menjadi INH + rifampisin + streptomisin atau etambutol setiap hari (fase initial) dan diteruskan dengan INH + rifampisin atau etambutol (fase lanjut).

Paduan ini selanjutnya berkembang menjadi terapi jangka pendek, dengan memberikan INH + rifampisin + streptomisin atau etambutol atau pirazinamid (Z) setiap hari sebagai fase initial selama 1-2 bulan dilanjutkan dengan INH + rifampisin atau etambutol atau streptomisin 2-3 kali seminggu selama 4-7 bulan, sehingga lama peng-obatan keseluruhan menjadi 6-9 bulan.

Paduan obat yang dipakai di Indonesia dan dianjurkan juga oleh WHO adalah : 2 RHZ/4 RH dengan variasi 2 RHS/4RH, 2 RHZ/4R$_3$H$_3$, 2 RHS/4R$_2$H$_2$.

Untuk tuberkulosis paru yang berat (milier) dan tuberkulosis ekstraparu, terapi tahap lanjutan diperpanjang menjadi 7 bulan sehingga paduannya menjadi 2 RHZ/7 RH, dll. Dengan pemberian terapi jangka pendek akan didapat beberapa keuntungan seperti waktu pengobatan lebih singkat, biaya keseluruhan untuk pengobatan menjadi lebih rendah, jumlah pasien yang membangkang menjadi berkurang, dan tenaga pengawas pengobatan menjadi lebih hemat/efisien.

Oleh karena itu Departemen Kesehatan RI dalam rangka program pemberantasan penyakit tuberkulosis paru lebih menganjurkan terapi jangka pendek dengan paduan obat HRE/5 HaRa (isoniazid + rifampisin + etambutol setiap hari selama satu bulan, dan dilanjutkan dengan isoniazid + rifampisin 2 kali seminggu selama 5 bulan), daripada terapi jangka panjang HSZ/11 H$_2$Z$_2$ (INH + streptomisin + pirazinamid 2 kali seminggu 11 bulan).

Di negara-negara yang sedang berkembang, pengobatan jangka pendek ini banyak yang gagal mencapai kesembuhan yang ditargetkan (*cure rate)* yakni 85% karena program pengobatan yang kurang baik, kepatuhan berobat pasien yang buruk, sehingga menimbulkan populasi tuberkulosis makin meluas, resistensi obat makin banyak.

DOSIS OBAT

Tabel 3 menunjukkan dosis obat yang dipakai (di Indonesia) secara harian maupun berkala dan disesuaikan dengan berat badan pasien.

EFEK SAMPING OBAT

Dalam pemakaian obat-obat anti tuberkulosis tidak jarang ditemukan efek samping yang mempersulit sasaran pengobatan. Bila efek samping ini ditemukan, mungkin obat anti tuberkulosis yang bersangkutan masih dapat diberikan dalam dosis terapeutik yang kecil, tetapi bila efek samping ini sangat mengganggu, obat antituberkulosis yang bersangkutan harus dihentikan pemberiannya, dan pengobatan tuberkulosis dapat diteruskan dengan obat lain. Perlu diketahui bahwa semua obat anti tuberkulosis mempunyai efek samping yang kadarnya berbeda-beda pada tiap-tiap individu. Adapun efek samping tiap-tiap obat dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 3. Dosis Obat yang Dipakai di Indonesia

Nama Obat	Dosis Harian		Dosis Berkala
	BB < 50 kg	BB > 50 kg	3 x Seminggu
Isoniazid	300 mg	400 mg	600 mg
Rifampisin	450 mg	600 mg	600 mg
Pirazinamid	1000mg	2.000 mg	2-3 g
Streptomisin	750 mg	1000mg	1000mg
Etambutol	750 mg	1000mg	1-1,5g
Etionamid	500 mg	750 mg	
PAS	99	10 g	

Tabel 4. Efek Samping Obat

INH	neuropati perifer dapat dicegah dengan pemberian vitamin B6, hepatotoksik
Rifampisin	sindrom.flu, hepatotoksik.
Streptomisin	nefrotoksik, gangguan nervus VIII kranial.
Etambutol	neuritis optika, nefrotoksik, *skin rash/* dermatitis.
Etionamid	hepatotoksik, gangguan pencernaan.
PAS	hepatotoksik, gangguan pencernaan
Cycloserin:	*seizure* / kejang, depresi, psikosis

Ternyata sebagian besar obat-obat anti tuberkulosis yang banyak dipakai adalah hepatotoksik. Kelainan yang ditimbulkan mulai dari peningkatan kadar transminase darah (SGOT/ SGPT) yang ringan saja sampai pada hepatitis fulminan. Hepatitis karena obat antituberkulosis banyak terjadi karena pemakaian INH + rifampisin. Terdapat hipotesis yang menyatakan bahwa INH memproduksi hidrazin yakni suatu metabolik yang hepatotoksik. Hidrazin ini lebih banyak lagi diproduksi bila pemberian INH dikombinasikan dengan rifampisin.

Insidensi hepatitis ini tidak banyak, penelitian di RS Dr. Cipto Mangunkusumo (1987) mendapatkan 2,3% dan kebanyakan terjadi pada usia tua. Biasanya bila kadar SGOT/SGPT meningkat tetapi angkanya tidak lebih dari 2 x nilai normal, INH-rifampisin masih dapat diteruskan. Bila kadarnya meningkat terus, INH+rifampisin harus dihentikan pemberiannya. Bila memungkinkan hendaknya diperiksakan antibodi terhadap rifampisin. Jika ternyata antibodi ini positif, pemberian INH masih dapat dipertimbangkan kelanjutannya. Untuk mencegah terjadinya hepatitis karena obat anti tuberkulosis, dianjurkan agar memilih paduan obat yang tidak terlalu berat efek hepatotoksiknya, dan diperlukan evaluasi yang cermat secara klinis dan laboratoris terhadap pasien pada minggu-minggu pertama pengobatan. Bila sudah terjadi hepatitis karena obat ini, biasanya hepatitis ini sembuh sendiri jika obat-obat hepatotoksik tadi dihentikan pemberiannya, dan diganti dengan obat-obat yang tidak hepatotoksik. Pemberian steroid pada hepatitis karena OAT dapat dipertimbangkan. Rifampisin atau INH kemudian dapat diberikan kembali sendiri-sendiri secara desensitisasi (dosis obat dimulai dari yang paling kecil dan dinaikkan perlahan-lahan sambil menilai adakah kelainan toksik /alergi terjadi. Desentisasi dengan INH, dimulai dengan 25 mg dan dinaikkan 2 kali dosis sebelumnya setiap 3 hari (25-50-100-200-300-400 mg). Untuk rifampisin sama seperti INH dan dimulai dengan dosis 75 mg (hari pertama 75 mg, hari ke-4 75 mg, hari ke-7 150 mg, hari ke-10 150 mg, hari ke-13 450 mg, hari ke-16 450 mg, hari ke-19 600 mg). Untuk mencegah terjadinya efek samping OAT perlu dilakukan pemeriksaan kontrol seperti:

- Tes warna untuk mata, bagi pasien yang memakai obat etambutol
- Tes audiometri bagi yang memakai obat Streptomisin
- Pemeriksaan darah terhadap enzim hati, bilirubin, ureum/kreatinin, darah perifer dan asam urat (untuk pemakai pirazinamid)

EVALUASI PENGOBATAN

Klinis. Biasanya pasien dikontrol dalam 1 minggu pertama, selanjutnya setiap 2 minggu selama tahap intensif dan seterusnya sekali sebulan sampai akhir pengobatan. Secara klinis hendaknya terdapat perbaikan keluhan-keluhan pasien seperti batuk-batuk berkurang, batuk darah hilang, nafsu makan bertambah, berat badan meningkat, dll.

Bakteriologis. Biasanya setelah 2-3 minggu pengobatan sputum BTA mulai menjadi negatif. Pemeriksaan kontrol sputum BTA dilakukan sekali sebulan. WHO (1991) menganjurkan kontrol sputum BTA langsung dilakukan pada akhir bulan ke-2,4, dan 6. Pada yang memakai paduan obat 8 bulan sputum BTA diperiksa pada akhir bulan ke-2, 5, dan 8. Biakan BTA dilakukan pada permulaan, akhir bulan ke 2 dan akhir pengobatan. Pemeriksaan resistensi dilakukan pada pasien baru yang BTA-nya masih positif setelah tahap intensif dan pada awal terapi bagi pasien yang mendapatkan pengobatan ulang *(retreatment)*. Bila sudah negatif, sputum BTA tetap diperiksakan sedikitnya sampai 3 kali berturut-turut. Sputum BTA sebaiknya tetap diperiksa untuk kontrol pada kasus-kasus yang dianggap selesai pengobatan/sembuh. Sewaktu-waktu mungkin terjadi *silent bacterial shedding,* yaitu terdapat sputum BTA positif tanpa disertai keluhan-keluhan tuberkulosis yang relevan pada kasus-kasus yang memperoleh kesembuhan. Bila ini terjadi yakni BTA positif pada 3 kali pemeriksaan biakan (3 bulan), berarti pasien mulai kambuh lagi.

Radiologis. Evaluasi radiologis juga diperlukan untuk melihat kemajuan terapi. Beberapa ahli kedokteran menyatakan evaluasi radiologis ini sebenarnya kurang begitu berperan dalam evaluasi penyakitnya. Bila fasilitas memungkinkan foto kontrol dapat dibuat pada akhir pengobatan sebagai dokumentasi untuk perbandingan bila nanti timbul kasus kambuh. Jika keluhan pasien tetap tidak berkurang (misalnya tetap batuk-batuk), dengan pemeriksaan radiologis dapat dilihat keadaan tuberkulosis parunya atau adakah penyakit lain yang menyertainya. Karena perubahan gambaran radiologis tidak secepat perubahan bakteriologis, evaluasi foto dada dilakukan setiap 3 bulan sekali.

Bila secara bakteriologis ada perbaikan tetapi klinis dan radiologis tidak, harus dicurigai penyakit lain di samping tuberkulosis paru.

Bila secara klinis, bakteriologis dan radiologis tetap tidak ada perbaikan padahal pasien sudah diobati dengan dosis yang adekuat serta teratur, perlu dipikirkan adanya gangguan imunologis pada pasien tersebut, antara lain AIDS.

Pasien yang gagal pengobatan dapat diberikan resimen pengobatan yang dimodifikasi dengan menambahkan sedikitnya 3 obat baru (dimana kuman masih sensitif terhadap obat tersebut). Aturan utama untuk terapi gagal pengobatan adalah tidak pernah memberikan hanya satu obat tambahan pada resimen yang telah ada.

Pasien dengan MDR diterapi dengan 4-6 obat (dimana kuman masih sensitive) selama 18-24 bulan (jika terdapat resistensi terhadap etambutol dan pirazinamid maka pengobatan diberikan selama 24 bulan).

Semua pasien tuberkulosis harus diperiksa terhadap kemungkinan menderita HIV. Pasien dengan faktor risiko terkena hepatitis B atau C juga harus diperiksa.

KEGAGALAN PENGOBATAN

Sebab-sebab kegagalan pengobatan, antara lain :
Obat : 1). Paduan obat tidak adekuat. 2). Dosis obat tidak cukup. 3).Minum obat tidak teratur/tidak sesuai dengan petunjuk yang diberikan. 4). Jangka waktu pengobatan kurang dari semestinya. 5). Terjadi resistensi obat. 6). Resistensi obat sudah harus diwaspadai yakni bila dalam 1-2 bulan pengobatan tahap intensif, tidak terlihat perbaikan.

Di Amerika Serikat prevalensi pasien yang resisten terhadap OAT makin meningkat dan sudah mencapai 9%. Di negara yang sedang berkembang seperti di Afrika, diperkirakan lebih tinggi lagi. BTA yang sudah resisten terhadap OAT saat ini sudah dapat dideteksi dengan cara PCR-SSCP (*Polymerase Chain Reaction-Single Stranded Confirmation Polymorphism)* dalam waktu 1 hari.

Drop out: 1. Kekurangan biaya pengobatan. 2. Merasa sudah sembuh. 3. Malas berobat/kurang motivasi.

Penyakit : 1). Lesi paru yang sakit terlalu luas/sakit berat. 2). Penyakit lain yang menyertai tuberkulosis seperti diabetes melitus, alkoholisme. 3). Adanya gangguan imunologis.

Sebab-sebab kegagalan pengobatan yang terbanyak adalah karena kekurangan biaya pengobatan atau merasa sudah sembuh. Kegagalan pengobatan ini dapat mencapai 50% pada terapi Jangka panjang, karena sebagian besar pasien tuberkulosis adalah golongan yang tidak mampu sedangkan pengobatan tuberkulosis memerlukan waktu lama dan biaya banyak.

Untuk mencegah kegagalan pengobatan ini perlu kerjasama yang baik dari dokter dan paramedis lainnya serta motivasi pengobatan tersebut terhadap pasien. Penanggulangan terhadap kasus-kasus yang gagal ini adalah:

- Terhadap pasien yang sudah berobat secara teratur.
  - Menilai kembali apakah paduan obat sudah adekuat mengenai dosis dan cara pemberiannya.
  - Lakukan pemeriksaan uji kepekaan/tes resistensi kuman terhadap obat.
  - Bila sudah dicoba dengan obat-obat yang masih peka, tetapi ternyata gagal juga, maka pertimbangkan terapi dengan pembedahan terutama pada pasien dengan kavitas atau *destroyed lung.*
- Terhadap pasien dengan riwayat pengobatan tidak teratur.
  - Teruskan pengobatan lama selama + 3 bulan dengan evaluasi bakteriologis tiap-tiap bulan.
  - Nilai kembali tes resistensi kuman terhadap obat.
  - Bila ternyata terdapat resistensi terhadap obat, ganti dengan paduan obat yang masih sensitif.

PASIEN KAMBUH

Pasien kambuh adalah pasien yang telah menjalani pengobatan secara teratur dan adekuat sesuai dengan rencana, tetapi dalam kontrol ulangan ternyata sputum BTA kembali positif baik secara mikroskopik langsung ataupun secara biakan. Frekuensi kekambuhan ini adalah antara 2-10% tergantung pada jenis obat yang dipakai.

Umumnya kekambuhan terjadi pada tahun pertama setelah pengobatan selesai, dan sebagian besar kumannya masih sensitif terhadap obat-obat yang dipergunakan semula. Penanggulangan terhadap pasien kambuh ini adalah:

- berikan pengobatan yang sama dengan pengobatan pertama,
- lakukan pemeriksaan bakteriologis optimal yakni periksa sputum BTA mikroskopis langsung 3 kali, biakan, dan resistensi,
- evaluasi secara radiologis luasnya kelainan paru,
- identifikasi adakah penyakit lain yang memberatkan tuberkulosis seperti diabetes melitus, alkoholisme atau pemberian kortikosteroid yang lama,
- sesuaikan obat-obat dengan hasil tes kepekaan/ resistensi,
- nilai kembali secara ketat hasil pengobatan secara klinis, radiologis, dan bakteriologis tiap-tiap bulan.

PENGOBATAN PEMBEDAHAN

Pasien kambuh adalah pasien yang telah menjalani terapi TB adekuat dan sudah dinyatakan sembuh oleh dokter secara klinis, mikrobiologis maupun radiologis, kemudian pada evaluasi berikutnya terdapat gejala klinis tuberkulosis positif (mikrobiologi positif). Terapi bedah, banyak dilakukan dalam upaya penyembuhan pasien tuberkulosis paru yang kambuh. Pada saat ini dengan banyaknya obat-obat yang bersifat bakterisid, terapi bedah jarang sekali dilakukan terhadap pasien tuberkulosis paru.

Indikasi terapi bedah saat ini adalah : a. pasien dengan sputum BTA tetap positif (persisten) setelah pengobatan diulang; b. pasien dengan batuk darah masif atau berulang; c. Terapi fistula bronkopleura, d. Drainase empiema tuberkulosis; d. Untuk mengatasi gangguan mekanik yang timbul pada tuberkulosis tulang (seperti stabilisasi tulang vertebra pada penyakit pott).

Di samping syarat toleransi operasi (spirometri, analisis gas darah dll) diperlukan juga syarat adanya obat-obat antituberkulosis yang masih sensitif. Obat-obat antituberkulosis ini tetap diberikan sampai 6 bulan setelah operasi. Hasil operasi pasien dengan sputum BTA tetap positif, sebagian besar BTA menjadi negatif di samping perbaikan keluhan-keluhannya, sehingga dapat dikatakan tindakan bedah sangat berarti dalam penyembuhan pasien.

USAHA PREVENTIF TERHADAP TUBERKULOSIS

Vaksinasi BCG

Dari beberapa peneliti diketahui bahwa vaksinasi BCG yang telah dilakukan pada anak-anak selama ini hanya memberikan daya proteksi sebagian saja, yakni 0-80%. Tetapi BCG masih tetap dipakai karena ia dapat mengurangi kemungkinan terhadap tuberkulosis berat (meningitis, tuberkulosis milier dll) dan tuberkulosis ekstra paru lainnya.

Kemoprofilaksis

Kemoprofilaksis terhadap tuberkulosis merupakan masalah tersendiri dalam penanggulangan tuberkulosis paru di samping diagnosis yang cepat dan pengobatan yang adekuat. Isoniazid banyak dipakai selama ini karena harganya murah dan efek sampingnya sedikit (terbanyak hepatitis dengan frekuensi 1%, sedangkan yang berusia lebih dari 50 tahun adalah 2%).

Obat alternatif lain setelah Isoniazid adalah Rifampisin. Beberapa peneliti pada I DAT *(International Union Against Tuberculosis)* menyatakan bahwa profilaksis dengan INH diberikan selama 1 tahun, dapat menurunkan insidens tuberkulosis sampai 55-83%, dan yang kepatuhan minum obatnya cukup baik dapat mencapai penurunan 90%. Yang minum obatnya tidak teratur *(intermittent)*, efektivitasnya masih cukup baik.

Lama profilaksis yang optimal belum diketahui, tetapi banyak peneliti menganjurkan waktu antara 6-12 bulan, antara lain dari *American Thoracic Society* dan *US Centers for Diseases Control* terhadap tersangka dengan hasil uji tuberkulin yang diameternya lebih dari 5-10 mm. Yang mendapat profilaksis 12 bulan adalah pasien HIV positif dan pasien dengan kelainan radiologis dada. Yang lainnya seperti kontak tuberkulosis dan sebagainya cukup 6 bulan saja. Pada negara-negara dengan populasi tuberkulosis tinggi sebaiknya profilaksis diberikan terhadap semua pasien HIV positif dan pasien yang mendapat terapi imunosupresi.

REFERENSI

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR. 2003; 52 (RR-11):1.

Barner PF, Barrow SA. Tuberculosis in the 1990s. Ann Intern Med. 1993; 119: 40010-.

Batoeah HD. Beberapa pedoman pemberantasan tuberkulosis di Indonesia.Majalah Kedokteran Indonesia 1969;5:15867-.

Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169: 1103 - 1109.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Treatment of Tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations.

Fishman AP. Pulmonary disease and disorder. New York: 1st ed. McGrawHill; 1990, 1229323-.

Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1999; 340:367.

Hinshaw HC, Murray JF. Disease of the chest. 4th ed, Igaku-Shoin/ Saunders International Edition; 1980,298355-.

Holland, S.M. 2000. Cytokine therapy of mycobacterial infections. Acta.Intern. Med. 2000;45:431452-.

Home N. Tuberculosis, Respiratory Disorders. MedicineInternational. 1986; 2(12): 14901498-.

Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N. Engi J Med 1993; 329: 78491-.

Kanai K. Introduction to tuberculosis and mycobacteria. Tokyo; SEAMIC Publication no.60; 1990. 10559-.

Lobue PA.Tuberculosis treatment of disease. In: Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. 6th ed, Bordow RA,Ries AL and Morris TA eds.Lippincott Williams & Wilkins, Philladelphia 2005; 195200-

Manaf A. Kebijaksanaan baru pemerintah dalam pe-nanggulangan tuberkulosis paru. Simposium Tuberku-losis Paru Kembali, Jakarta, 231993-10-.

Manaf A. National Pulmonary Tuberculosis eradication Program. Proceeding of the Integrated Tuberculosis Symposium. Faculty of Medicine University of Indonesia . Jakarta, 1998.

Mitchison DA. Basic Concepts in the Chemotherapy of Tuberculosis. In (Gangadharam PRJ and Jenkns PA, eds) Mycobacteria II Chemotherapy, Chapman & Hall, 1998. 1550-.

Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respair Crit Care Med. 1998; 158:157.

Ormerod LP. Respiratory tuberculosis. Clinical Tuber-culosis, Davies PDO, Ed. London: Chapman and Hall; 1994.7392-.

Patterson PE, Kimerling ME, Bailey WC, and Dunlap NE. Chemotherapy of tuberculosis In; Schlossberg, D ed. Tuberculosis and non tuberculosis mycobacterial infections. 4th ed. W.B. Saunder Co. USA. 2000, 7182-.

Prihatini S . D.O.T.S. Directly Observed Treatment Shortcourse. Proceeding of the Integrated Tuberculosis Symposium. Faculty of Medicine, Universiy Of Indonesia Jakarta, 1998.

Snider DE. Tuberculosis: The world situation. History of the diseases and efforts to combat it. Tuberculosis back to the future. Porter JDH and Me Adam PWJ, Ed. Chichester England: John Wiley & Sons, 1994. 1331-.

World Health Organization. Guidelines for tuberculosis treatment in adult and children in National Tuberculosis Programmes 1991. 123-.

World Health Organization. Framework of effective tuberculosis control.WHO tuberculosis program. Geneva: WHO,1994

World Health Organization. 1993. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. WHO, 1993.Geneva.

WHO, . Guidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis. (Crofton Chaulet P, Maher D, Grosset J, Harris W, Home N, Iseman M and Watt B eds). 2 ed. 1997,Geneva.

120

TUBERKULOSIS PERITONEAL

Lukman Hakim Zain

PENDAHULUAN

Tuberkulosis peritoneal merupakan suatu peradangan peritoneum parietal atau viseral yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis.* Penyakit ini sering mengenai seluruh peritoneum dan alat-alat sistem gastrointestinal, mesenterium, serta organ genitalia interna. Penyakit ini jarang berdiri sendiri, biasanya merupakan kelanjutan proses tuberkulosis di tempat lain terutama dari paru, namun seringkali ditemukan pada waktu diagnosis ditegakkan, proses tuberkulosis di paru sudah tidak kelihatan lagi.

Tuberkulosis peritoneal masih sering dijumpai di negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia, sedangkan di Amerika dan negara Barat lainnya walaupun jarang, ada kecenderungan meningkat dengan meningkatnya jumlah pasien AIDS dan imigran. Karena perjalanan penyakitnya yang berlangsung secara perlahan-lahan dan manifestasi klinisnya tidak khas, tuberkulosis peritoneal sering tidak terdiagnosis atau terlambat ditegakkan, sehingga meningkatkan angka kesakitan dan angka kematian. Tidak jarang penyakit ini mempunyai keluhan menyerupai penyakit lain seperti sirosis hati atau neoplasma dengan gejala asites yang tidak terlalu menonjol.

INSIDENSI

Secara umum tuberkulosis peritoneal lebih sering dijumpai pada perempuan dibandingkan pria dengan perbandingan 1,5 : 1 dan lebih sering pada dekade ke 3 dan 4. Tuberkulosis peritoneal dijumpai pada 2% dari seluruh tuberkulosis paru dan 59,8% dari tuberkulosis abdominal. Peneliti lain melaporkan dari 91 pasien tuberkulosis peritoneal, hanya 2 pasien (2,1%) yang dideteksi ada TBC parunya. Pada saat ini dilaporkan bahwa kasus tuberkulosis peritoneal di negara maju semakin meningkat. Di Kanada dilaporkan pada tahun 1988 ditemukan 81 kasus tuberkulosis abdominal, 41 kasus diantaranya merupakan tuberkulosis peritoneal. Penyakit ini meningkat sesuai dengan meningkatnya insidens AIDS di negara maju.

Di Asia dan Afrika dimana tuberkulosis masih banyak dijumpai, tuberkulosis peritoneal masih merupakan masalah yang penting. Manohar dkk melaporkan di RS King Edward II Durban Afrika Selatan ditemukan 145 kasus tuberkulosis peritoneal selama periode 5 tahun (1984 – 1988) dengan cara peritoneoskopi. Daldiyono, menemukan sebanyak 15 kasus di rumah sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, selama periode 1968 – 1972 dan Sulaiman di rumah sakit yang sama periode 1975–1979 menemukan sebanyak 30 kasus tuberkulosis peritoneal. Di Medan, Zain LH melaporkan ada 8 kasus selama periode 1993- 1995. Sandicki dkk di Turki melaporkan 135 kasus tuberkulosis peritoneal dengan pemeriksaan peritoneoskopi.

PATOGENESIS

Peritoneum dapat dikenai oleh tuberkulosis melalui beberapa cara:

1. Melalui penyebaran hematogen terutama dari paru-paru.
2. Melalui dinding usus yang terinfeksi.
3. Dari kelenjar limfe mesenterium.
4. Melalui tuba fallopii yang terinfeksi.

Pada kebanyakan kasus tuberkulosis peritoneal terjadi bukan sebagai akibat penyebaran perkontinuitatum, tetapi sering karena reaktifasi proses laten yang terjadi pada peritoneum yang diperoleh melalui penyebaran hematogen proses primer terdahulu.

PATOLOGI

Dikenal tiga bentuk tuberkulosis peritoneal yaitu:

Bentuk eksudatif. Dikenal juga dalam bentuk yang basah atau bentuk dengan asites yang banyak. Gejala yang menonjol adalah perut yang membesar dan berisi cairan asites. Pada bentuk ini perlengketan tidak banyak dijumpai. Tuberkel sering dijumpai kecil-kecil berwarna putih kekuning-kuningan nampak tersebar di peritoneum atau pada alat-alat tubuh yang berada di rongga peritoneum. Bentuk ini paling dijumpai (95,5%).

Bentuk adesif. Dikenal juga dengan bentuk kering atau palastik. Cairan asites tidak banyak dibentuk. Usus dibungkus oleh peritoneum dan omentum yang mengalami reaksi fibrosis. Pada bentuk ini terdapat perlengketan-perlengketan antara peritoneum dan omentum. Perlengketan yang luas antara usus dan peritoneum sering memberikan gambaran seperti tumor, kadang-kadang terbentuk fisitel.

Bentuk campuran. Bentuk ini kadang-kadang disebut bentuk kista. Pembentukan kista terjadi melalui proses eksudasi dan adesi sehingga terbentuk cairan dalam kantong-kantong perlengketan tersebut.

Pada kedua bentuk di atas peritoneum penuh dengan nodul-nodul yang mengandung jaringan granuloma dan tuberkel.

GEJALA KLINIS

Gejala klinis bervariasi, umunya keluhan dan gejala timbul perlahan-lahan, sering pasien tidak menyadari keadaan ini. Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo lama keluhan berkisar dari 2 minggu sampai 2 tahun dengan rata-rata lebih dari 16 minggu.

Tabel 1. Keluhan-keluhan Pasien Tuberkulosis Peritoneal Menurut Beberapa Penulis

Keluhan	Sulaiman A 1975 – 1979 (30 ps) %	Sandikci dkk (135 ps) %	Manohar dkk 1984-1988 (45 ps) %
Sakit perut	57	82	35,9
Pembengkakan perut	50	96	73,1
Batuk	40	-	-
Demam	0	69	53,9
Keringat malam	6	-	-
Anoreksia	30	73	46,9
Kelelahan	23	76	-
Berat badan turun	23	80	44,1
Mencret	20	-	-

Keluhan yang paling sering ialah; tidak ada nafsu makan, batuk dan demam. Variasi keluhan-keluhan pasien tuberkulosis peritoneal menurut beberapa penulis (**Tabel 1**)

Pada pemeriksaan fisis gejala yang sering dijumpai ialah: asites, demam, pembengkakan perut dan nyeri, pucat dan kelelahan. Tergantung lamanya keluhan, keadaan umum pasien bisa masih cukup baik, sampai kedaan yang kurus dan kahektik. Pada perempuan sering dijumpai tuberkulosis peritoneal disertai oleh proses tuberkulosis pada ovarium atau tuba, sehingga pada pemeriksaan alat genitalia bisa ditemukan tanda-tanda peradangan yang sering sukar dibedakan dari kista ovari.

DIAGNOSIS

Laboratorium

Pada pemeriksaan darah sering ditemui anemia penyakit kronik, leukositosis ringan atau leukopenia, trombositosis dan sering dijumpai laju endapan darah (LED) yang meningkat. Sebagian besar pasien mungkin negatif uji tuberkulinnya. Uji faal hati terganggu dan sirosis hati tidak jarang ditemui bersama-sama dengan tuberkulosis peritoneal.

Pemeriksaan cairan asites umumnya memperlihatkan eksudat dengan protein > 3 g/dl. Jumlah sel di antara 100-3000 sel/ml, biasanya lebih dari 90% limfosit. LDH biasanya meningkat. Cairan asites yang purulen dapat ditemukan, begitu juga cairan asites yang bercampur darah (serosanguineus). Basil tahan asam didapati hasilnya kurang dari 5% yang positip dan kultur cairan ditemukan kurang dari 20 % yang positip. Ada beberapa peneliti yang mendapatkan hampir 66 % kultur BTA positip yang akan meningkat sampai 83% bila menggunakan kultur cairan asites yang telah *disentrifuge* dengan jumlah cairan lebih dari 1 liter. Hasil kultur cairan asites dapat diperoleh dalam waktu 4-8 minggu.

Perbandingan albumin serum asites pada tuberkulosis peritoneal ditemukan rasionya <1,1 gr/dl namun hal ini dapat juga dijumpai pada keadaan keganasan, sindrom nefrotik, penyakit pankreas, kandung empedu atau jaringan ikat . Bila ditemukan rasionya > 1,1 gr/dl merupakan cairan asites akibat portal hipertensi.

Perbandingan glukosa asites dan darah pada tuberkulosis peritoneal tersebut < 0,96, sedangkan pasien asites dengan penyebab lain rasionya > 0,96. Pemeriksaan cairan asites lain yang sangat membantu diagnosis tuberkulosis peritoneal, cepat dan non invasif adalah pemeriksaan *adenosin deaminase activity (ADA)*, interferon gamma (IFNγ), dan PCR. Menurut Gimene dkk nilai ADA lebih dari 0,40 uKat/l mempunyai sensitifitas 100% dan spesifisitas 99% untuk mendiagnosis tuberkulosis peritoneal. Menurut Gupta dkk nilai ADA 30 u/l mempunyai sensitifitas 100% dan spesifisitas 94,1%, serta mengurangi positip palsu dari sirosis hati atau keganasan karena nilai ADA nya 14 ± 10,6 u/l.

Hafta A dkk melakukan penelitian untuk membandingkan konsentrasi ADA pada pasien tuberkulosis peritoneal, tuberkulosis peritoneal dan sirosis hati. Didapatkan hasilnya 131,1 ± 38,1 u/l, 29 ± 18,6 u/l, dan 12,9 ± 7 u/l. Pada asites yang konsentrasi proteinnya rendah nilai ADA nya akan rendah sehingga dapat menyebabkan negatif palsu. Oleh sebab itu pada kasus seperti ini dapat dilakukan pemeriksaan IFNγ.

Fathy ME melaporkan angka sensitivitas IFNγ 90,9%, ADA 81,8% dan PCR 36,3% dengan masing-masing spesivisitas 100% untuk mendiagnosis tuberkulosis peritoneal. Bhargava dkk melakukan penelitian terhadap konsentrasi ADA pada cairan asites dan serum pasien tuberkulosis peritoneal. Konsentrasi ADA 36 u/l pada cairan asites dan 54 u/l pada serum dan perbandingan konsentrasi ADA pada asites dan serum > 0,984 mendukung diagnosis tuberkulosis peritoneal.

Pemeriksaan yang lain adalah mengukur konsentrasi CA-125 (*cancer antigen* 125). CA-125 merupakan antigen yang terkait karsinoma ovarium, antigen ini tidak ditemukan pada ovarium orang dewasa normal namun dilaporkan juga meningkat pada kista ovarium, gagal ginjal kronis, penyakit autoimun, pankreas, sirosis hati dan tuberkulosis peritoneal.

Zain LH di medan menemukan pada 8 kasus tuberkulosis peritoneal dijumpai konsentrasi CA-125 meninggi dengan konsentrasi rata-rata 370,7 u/ml (66,2-907 u/ml). Dengan demikian disimpulkan bahwa bila dijumpai peninggian serum CA-125 disertai dengan cairan asites yang eksudat, jumlah sel > 350/m^3, limfosit dominan maka tuberkulosis peritoneal dapat dipertimbangkan sebagai diagnosa.

Beberapa peneliti menggunakan CA-125 untuk melihat respon pengobatan seperti yang dilakukan Mas MR dkk yang menemukan CA-125 sama tingginya dengan kanker ovarium 475,80 ± 106,19 u/ml dan setelah pemberian obat antituberkulosis konsentrasi serum CA 125 menjadi 20,80 ± 5,18 u/ml (normal < 35 u/ml) setelah 4 bulan pengobatan antituberkulosis.

Teruya dkk pada tahun 2000 di Jepang menemukan peningkatan konsentrasi CA 19-9 pada serum dan cairan asites pasien tuberkulosis peritoneal, setelah diobati selama 6 minggu dijumpai penurunan menjadi normal.

Pemeriksaan Penunjang

Ultrasonografi. Pada pemeriksaan ultrasonografi (USG) dapat dilihat adanya cairan dalam rongga peritoneum yang bebas atau terfiksasi (dalam bentuk kantong-kantong). Menurut Ramaiya dan Walter gambaran sonografi tuberkulosis peritoneal yang sering antara lain, cairan yang bebas atau terlokalisasi dalam rongga abdomen, abses dalam abdomen, massa di daerah ileosekal dan pembesaran kelenjar limfe retroperitoneal. Adanya penebalan mesenterium, perlengketan lumen usus dan penebalan omentum, dapat dilihat dan harus diperiksa dengan seksama.

CT Scan. Pemeriksaan *CT Scan* untuk tuberkulosis peritoneal tidak ada suatu gambaran yang khas, secara umum ditemukan gambaran peritoneum yang berpasir.

Rodriguez dkk melakukan suatu penelitian yang membandingkan tuberkulosis peritoneal dengan karsinoma peritoneal. Didapatkan penemuan yang paling baik untuk membedakannya dengan melihat gambaran *CT scan* terhadap peritoneum parietalis. Bila peritoneumnya licin dengan penebalan yang minimal dan pembesaran yang jelas menunjukkan gambaran tuberkulosis peritoneal, sedangkan karsinoma peritoneal terlihat adanya nodul yang tertanam dan penebalan peritoneum yang tak teratur.

Peritoneoskopi. Peritoneoskopi cara yang terbaik untuk mendiagnosis tuberkulosis peritoneal. Tuberkel pada peritoneum yang khas akan terlihat pada lebih dari 90% pasien dan biopsi dapat dilakukan dengan terarah, selanjutnya dilakukan pemeriksaan histologi. Pada tuberkel peritoneal ini dapat ditemui BTA hampir 75% pasien tuberkulosis peritoneal. Hasil histologi yang penting adalah didapatnya granuloma. Yang lebih spesifik lagi adalah jika didapati granuloma dengan perkejuan.

Gambaran yang dapat dilihat pada tuberkulosis peritoneal : 1). Tuberkel kecil ataupun besar pada dinding peritoneum atau pada organ lain dalam rongga peritoneum seperti hati, omentum, ligamentum atau usus; 2). Perlengketan di antara usus, omentum, hati, kandung empedu dan peritoneum; 3). Penebalan peritoneum; 4). Adanya cairan eksudat atau purulen, mungkin cairan bercampur darah.

Walaupun dengan cara peritoneoskopi tuberkulosis peritoneal dapat dikenal dengan mudah namun gambarannya dapat menyerupai penyakit lain seperti peritonitis karsinomatosis. Karena itu pengobatan baru diberikan bila hasil pemeriksaan histologi menyokong suatu tuberkulosis peritoneal. Kadang-kadang peritoneoskopi tidak dapat dilakukan pada kasus dengan perlengketan jaringan yang luas, sehingga trokar sulit dimasukkan. Pada keadaan seperti itu sebaiknya dilakukan laparatomi diagnostik.

Laparatomi. Dahulu laparatomi eksplorasi merupakan tindakan diagnosis yang sering dilakukan, namun saat ini banyak penulis menganggap pembedahan hanya dilakukan jika cara lain yang lebih sederhana tidak memberikan kepastian diagnosis atau jika dijumpai indikasi yang mendesak seperti obstruksi usus.

PENGOBATAN

Pengobatannya sama dengan tuberkulosis paru. Obat-obatan seperti streptomisin, INH, etambutol, rifampisin, pirazinamid memberikan hasil yang baik, perbaikan akan terlihat dalan waktu 2 bulan. Lama pengobatan biasanya mencapai 9 bulan sampai 18 bulan atau lebih.

Beberapa penulis berpendapat kortikosteroid dapat mengurangi perlengketan peradangan dan mengurangi terjadinya asites. Terbukti juga kortikosteroid dapat mengurangi angka kesakitan dan kematian, namun pemberian kortikosteroid harus dicegah pada daerah endemis dimana terjadi resistensi terhadap mikobakterium tuberkulosis.

PROGNOSIS

Prognosis tuberkulosis peritoneal cukup baik bila diagnosis dapat ditegakkan dan biasanya akan sembuh dengan pengobatan anti tuberkulosis yang adekuat.

REFERENSI

Ahmad M. Tuberculous peritonitis: fatality associated with delayed diagnosis. South Med J. 1999:92:406-8.

Alrajhi AA, Halim MA, Al-hokail, et al. Corticosteroid treatment of peritoneal tuberculosis. Clin infect Dis. 1998:27:52-6.

Bhargava DK, Gupta M, Nijhawan S, Dasarathy S. Adenosin deaminase activity in peritoneal tuberculosis: diagnostic value in ascitic fluid and serum. Tubercle. 1990;71:121-6.

Daniel. TM tuberculous peritonitis. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York: MC Graw Hill Book Co; 2005. p. 712.

Ellis H. Primary and special types of peritonitis. In: Schawarz S, Ellis H, Hussic WC, editors. Maingots abdominal operations. 1st edition. New York: Prenticehall International inc; 1990:355-6.

Fathy EM, EL Salam FA, Lashin AH. et al. A comparative study of different procedures for diagnosis of tuberculosis ascites. Available from:http://www.memberstripod.com/ejimunology/prvious/jan 99-9.html.

Fox E. Tuberculous perionitis. Hunter's tropical medicine. 8th edition. London: WB Saunder Co; 2000. p. 503-4.

Gupta VK, Mukherjee S, Dutta SK, Mukherjee P. Diagnostic evaluation of ascitic adenosine deaminase activity in tubercular perionitis. J Assoc Physicians India. 1992;40 (6):387-9 (abstract).

Hafta A. Adenosin deaminase activity in the diagnosis of peritoneal tuberculosis with cirrhosis. http://wwwcu.edu.tr/fakulterer/tf/tfd/97-2-9.htm.

Ibrahim G, Gelzayd B, Demantia F, etal. CA-125 tumor associated antigen in a patien with tuberculous peritonitis. Available from: http://www.medscape.com/SMA/SMJ/1999V92nii/smj9211.13.ibra/pntsmj921113.ibra.html.

Isaev GB, Guseinov SA, Gasanov VM, Aliva EA'Mirzoev EB. Diagnosis and treatment of tuberculos peritonitis. Khiruggiia (Mosk). 1999;7:16-8.

Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA. Clinical features of abdominal tuberculosis. J Infect Dis. 1988;158 (4):687-92.

Lyche KD. Miscelaneous disease of the peritonium and mesentery. In: Grendell Jh, Mc Quaid KR, Friedman SL, editors. Current diagnosis and treatment gastroenterology. New York: Prentice Hall International; 1996. p. 144-5.

Mas MR, Comert B, Saglamkaya V. Ca 125 a new marker for diagnosis and follow up patients with tuberculous peritonitis. Dig Liber dis. 2000:32;595-7.

Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, Pettengell KE. Symptom and investigative findings in 145 patients with tuberculous perionitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. Gut. 1990;31:1130-2.

Nafeh MA, Medhat A, Abdul Hameed AG, et al. Tuberculous perionitis in Egypt: the value of laparoscopy in diagnosis. Am J Trop Med Hyg. 1992;47(4):470-7 (abstract).

Ramaiya LI, Walter DF. Sonographic features of tuberculous peritonitis. Abdom Imaging. 1993;18 (1):23-6 (abstract).

Rodriguez E, Pombo F. Peritoneal tuberculosis versus peritoneal carsinomatosis distingtion based on CT findings. J Conput assistttomogr. 1996;20;269-72.

Rosengat TK, Coppa GF. Abdominal mycobacterial infection in immuno-compromised patients. Am J Surg. 1990;159 (1):125-31.

Sandikci MU, Colakoglu B, Ergun Y, et al. Presntation and role of peritoneoscopy in the diagnosis of tuberculous peritonitis. J Gastroenterol Hepatol. 1992;7 (3):298-301 (abstract).

Spiro HM. Peritoneal tuberculosis. Clinical gastroenterologi. 14th edition. London: Mc Graw Hill Inc; 1993. p. 551-2.

Sulaiman HA. Peritonitis tuberkulosis. Gastroenterologi hepatologi. Jakarta: Infomedika; 1990. p. 456-61.

Teruya JU, Deguchi S, Takeshima Y, Nakachi A, Muto Y. Tuberculous peritonitis with high level of Ca 19-9 in serum acitic fluid. Jpn J Gastroenterol Surg. 2000;33:230-4.

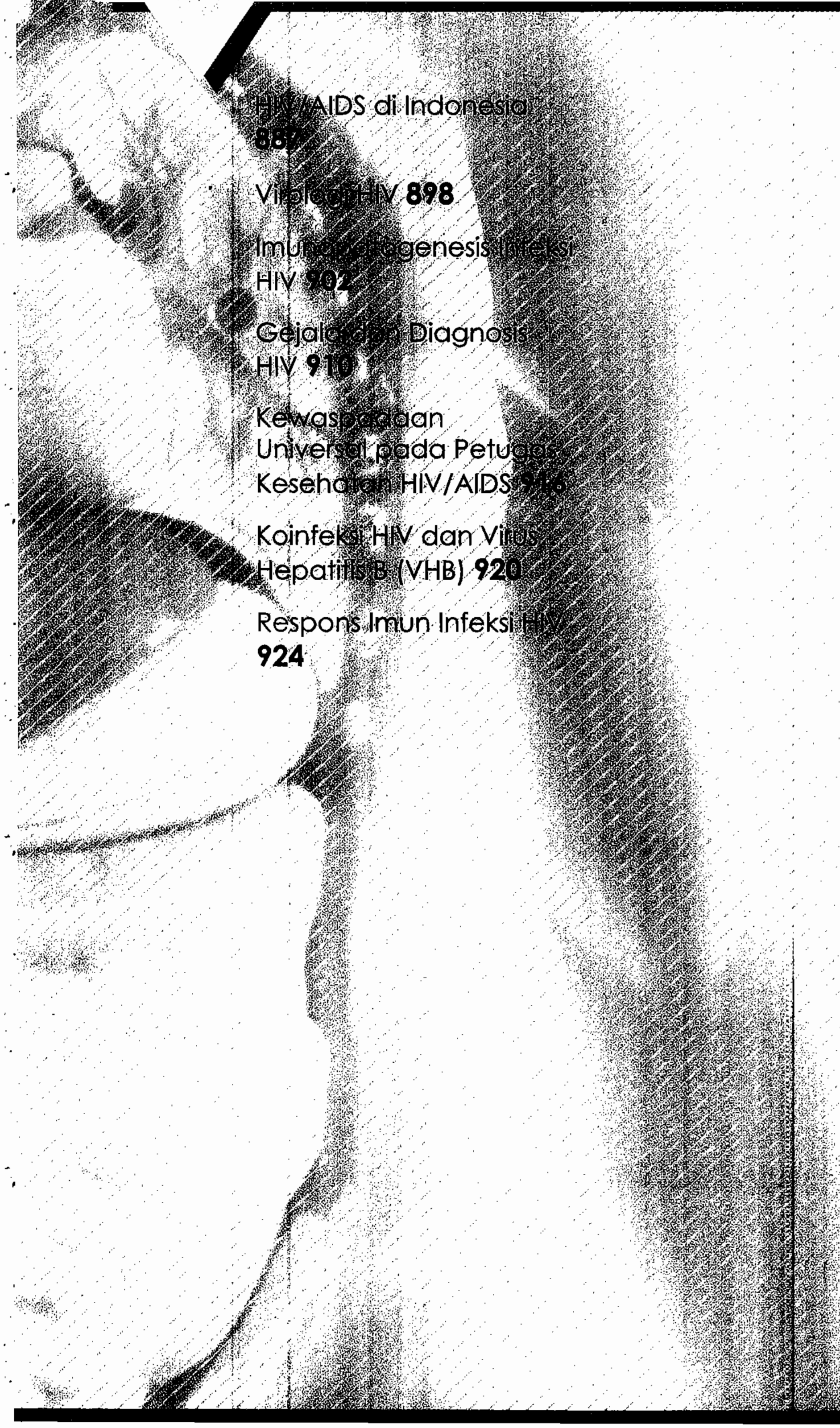
Varon J. Corticosteroid for tuberculosis Available from: http://www.postgrandmed.com/issues/2000/04-00/cc-cc-aproo.htm.

Yanshan Xue, Zhi ji, Xiumei liu. Form of peritoneal ostosis by tuberculosis: CT findings with pathologic correlation Available from:http//:www.Cmj.org/xueyanshanz:htm.

Zain LH. Peran analisis cairan asites dan serum Ca 125 dalam mendiagnosa TBC peritoneum. In: Acang, Nelwan RHH, Syamsuru W, editors. Padang: KOPAPDI X; 1996. p. 95.

BAB 13

INFEKSI HIV DAN AIDS



HIV/AIDS di Indonesia **887**

Virologi HIV **898**

Imunopatogenesis Infeksi HIV **902**

Gejala dan Diagnosis HIV **910**

Kewaspadaan Universal pada Petugas Kesehatan HIV/AIDS **916**

Koinfeksi HIV dan Virus Hepatitis B (VHB) **920**

Respons Imun Infeksi HIV **924**

121

HIV/AIDS DI INDONESIA

Zubairi Djoerban, Samsuridjal Djauzi

PENDAHULUAN

Masalah HIV/AIDS adalah masalah besar yang mengancam Indonesia dan banyak negara di seluruh dunia. UNAIDS, Badan WHO yang mengurusi masalah AIDS, memperkirakan jumlah odha di seluruh dunia pada Desember 2004 adalah 35,9-44,3 juta orang. Saat ini tidak ada negara yang terbebas dari HIV/AIDS. HIV/AIDS menyebabkan berbagai krisis secara bersamaan, menyebabkan krisis kesehatan, krisis pembangunan negara, krisis ekonomi, pendidikan dan juga krisis kemanusiaan. Dengan kata lain HIV/AIDS menyebabkan krisis multidimensi. Sebagai krisis kesehatan, AIDS memerlukan respons dari masyarakat dan memerlukan layanan pengobatan dan perawatan untuk individu yang terinfeksi HIV.

Hasil-hasil penelitian dalam bidang infeksi HIV memberi harapan dalam bidang pencegahan dan terapi. Berbagai upaya pencegahan yang sudah dikenal seperti perilaku sehat, penggunaan kondom, serta pencegahan pemakaian jarum suntik bersama tetap merupakan upaya yang penting, namun pemberian obat anti retroviral (ARV) ternyata mampu menurunkan risiko penularan secara nyata. Berdasarkan hasil-hasil penelitian ini, WHO menetapkan pencapaian pada tahun 2015 yaitu menurunkan infeksi baru HIV pada laki-laki dan perempuan muda sebesar 50%, menurunkan infeksi baru HIV pada bayi dan anak sebesar 90%, dan menurunkan angka kematian terkait HIV sebesar 50%. Bahkan para pakar pada bidang penyakit ini optimis dalam waktu yang tidak terlalu lama, infeksi HIV yang semula amat menakutkan akan dapat dikendalikan. Sudah tentu optimisme ini diharapkan juga akan mewarnai upaya penanganan HIV di Indonesia.

DEFINISI

AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) dapat diartikan sebagai kumpulan gejala atau penyakit yang disebabkan oleh menurunnya kekebalan tubuh akibat infeksi oleh virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) yang termasuk famili retroviridae. AIDS merupakan tahap akhir dari infeksi HIV.

SEJARAH

Kasus pertama AIDS di dunia dilaporkan pada tahun 1981. Meskipun demikian, dari beberapa literatur sebelumnya ditemukan kasus yang cocok dengan definisi surveilans AIDS pada tahun 1950 dan 1960-an di Amerika Serikat. Sampel jaringan potong beku dan serum dari seorang pria berusia 15 tahun di St. Louis, AS, yang dirawat dengan dan meninggal akibat Sarkoma Kaposi diseminata dan agresif pada 1968, menunjukkan antibodi HIV positif dengan Western Blot dan antigen HIV positif dengan ELISA. Pasien ini tidak pernah pergi ke luar negeri sebelumnya, sehingga diduga penularannya berasal dari orang lain yang juga tinggal di AS pada tahun 1960-an, atau lebih awal.

Virus penyebab AIDS diidentifikasi oleh Luc Montagnier pada tahun 1983 yang pada waktu itu diberi nama LAV (*lymphadenopathy virus*) sedangkan Robert Gallo menemukan virus penyebab AIDS pada 1984 yang saat itu dinamakan HTLV-III. Sedangkan tes untuk memeriksa antibodi terhadap HIV dengan cara Elisa baru tersedia pada tahun 1985.

Istilah pasien AIDS tidak dianjurkan dan istilah Odha (orang dengan HIV/AIDS) lebih dianjurkan agar pasien AIDS diperlakukan lebih manusiawi, sebagai subjek dan tidak dianggap sebagai sekadar objek, sebagai pasien.

Kasus pertama AIDS di Indonesia dilaporkan secara resmi oleh Departemen Kesehatan tahun 1987 yaitu pada seorang warga negara Belanda di Bali. Sebenarnya sebelum itu telah ditemukan kasus pada bulan Desember 1985 yang secara klinis sangat sesuai dengan diagnosis AIDS dan hasil tes Elisa tiga kali diulang, menyatakan positif. Hanya, hasil tes Western Blot, yang saat itu dilakukan di Amerika Serikat, hasilnya negatif sehingga tidak dilaporkan sebagai kasus AIDS. Kasus kedua infeksi HIV ditemukan pada bulan Maret 1986 di RS Cipto Mangunkusumo, pada pasien hemofilia dan termasuk jenis *non-progessor*, artinya kondisi kesehatan dan kekebalannya cukup baik selama 17 tahun tanpa pengobatan, dan sudah dikonfirmasi dengan Western Blot, serta masih berobat jalan di RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2002.

EPIDEMIOLOGI

Penularan HIV/AIDS terjadi akibat melalui cairan tubuh yang mengandung virus HIV yaitu melalui hubungan seksual, baik homoseksual maupun heteroseksual, jarum suntik pada pengguna narkotika, transfusi komponen darah dan dari ibu yang terinfeksi HIV ke bayi yang dilahirkannya. Oleh karena itu kelompok risiko tinggi terhadap HIV/AIDS misalnya pengguna narkotika, pekerja seks komersil dan pelanggannya, serta narapidana.

Namun, infeksi HIV/AIDS saat ini juga telah mengenai semua golongan masyarakat, baik kelompok risiko tinggi maupun masyarakat umum. Jika pada awalnya, sebagian besar odha berasal dari kelompok homoseksual maka kini telah terjadi pergeseran dimana persentase penularan secara heteroseksual dan pengguna narkotika semakin meningkat. Beberapa bayi yang terbukti tertular HIV dari ibunya menunjukkan tahap yang lebih lanjut dari tahap penularan heteroseksual.

Sejak 1985 sampai tahun 1996 kasus AIDS masih amat jarang ditemukan di Indonesia. Sebagian besar odha pada periode itu berasal dari kelompok homoseksual. Kemudian jumlah kasus baru HIV/AIDS semakin meningkat dan sejak pertengahan tahun 1999 mulai terlihat peningkatan tajam yang terutama disebabkan akibat penularan melalui narkotika suntik. Sampai dengan akhir Maret 2005 tercatat 6789 kasus HIV/AIDS yang dilaporkan. Jumlah itu tentu masih sangat jauh dari jumlah sebenarnya. Departemen Kesehatan RI pada tahun 2002 memperkirakan jumlah penduduk Indonesia yang terinfeksi HIV adalah antara 90.000 sampai 130.000 orang.

Sebuah survey yang dilakukan di Tanjung Balai Karimun menunjukkan peningkatan jumlah pekerja seks komersil (PSK) yang terinfeksi HIV yaitu dari 1% pada tahun 1995/1996 menjadi lebih dari 8,38% pada tahun 2000. Sementara itu survey yang dilakukan pada tahun 2000 menunjukkan angka infeksi HIV yang cukup tinggi di lingkungan PSK di Merauke yaitu 5-26,5%, 3,36% di Jakarta Utara, dan 5,5% di Jawa Barat.

Fakta yang paling mengkhawatirkan adalah bahwa peningkatan infeksi HIV yang semakin nyata pada pengguna narkotika. Padahal sebagian besar odha yang merupakan pengguna narkotika adalah remaja dan usia dewasa muda yang merupakan kelompok usia produktif. Anggapan bahwa pengguna narkotika hanya berasal dari keluarga *broken home* dan kaya juga tampaknya semakin luntur. Pengaruh teman sebaya (*peer group*) tampaknya lebih menonjol.

Pengguna narkotika suntik mempunyai risiko tinggi untuk tertular oleh virus HIV atau bibit-bibit penyakit lain yang dapat menular melalui darah. Penyebabnya adalah penggunaan jarum suntik secara bersama dan berulang yang lazim dilakukan oleh sebagian besar pengguna narkotika. Satu jarum suntik dipakai bersama antara 2 sampai lebih dari 15 orang pengguna narkotika. Survey sentinel yang dilakukan di RS Ketergantungan Obat di Jakarta menunjukkan peningkatan kasus infeksi HIV pada pengguna narkotika yang sedang menjalani rehabilitasi yaitu 15% pada tahun 1999, meningkat cepat menjadi 40,8% pada tahun 2000, dan 47,9% pada tahun 2001. Bahkan suatu survei di sebuah kelurahan di Jakarta Pusat yang dilakukan oleh Yayasan Pelita Ilmu menunjukkan 93% pengguna narkotika terinfeksi HIV.

Surveilens pada donor darah dan ibu hamil biasanya digunakan sebagai indikator untuk menggambarkan infeksi HIV/AIDS pada masyarakat umum. Jika pada tahun 1990 belum ditemukan darah donor di Palang Merah Indonesia (PMI) yang tercemar HIV, maka pada periode selanjutnya ditemukan infeksi HIV yang jumlahnya makin lama makin meningkat. Persentase kantung darah yang dinyatakan tercemar HIV adalah 0,002% pada periode 1992/1993, 0,003% pada periode 1994/1995, 0,004% pada periode 1998/1999 dan 0,016% pada tahun 2000.[11]

Prevalensi ini tentu perlu ditafsirkan dengan hati-hati, karena sebagian donor darah berasal tahanan di lembaga pemasyarakatan, dan dari pasien yang tersangka AIDS di rumah sakit yang belum mempunyai fasilitas laboratorium untuk tes HIV. Saat ini, tidak ada lagi darah donor yang berasal dari penjara.

Pada narapidana, suatu *survey cross sectional* di penjara narkotika di Bandung, memperlihatkan prevalensi HIV pada warga binaan yang 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan angka nasional.

Survey yang dilakukan pada tahun 1999-2000 pada beberapa klinik KB, puskesmas dan rumah sakit di Jakarta yang dipilih secara acak menemukan bahwa 6 (1,12%) ibu hamil dari 537 orang yang bersedia menjalani tes HIV ternyata positif terinfeksi HIV.

PATOGENESIS

Limfosit CD4+ merupakan target utama infeksi HIV karena virus mempunyai afinitas terhadap molekul permukaan CD4. Limfosit CD4+ berfungsi mengoordinasikan sejumlah fungsi imunologis yang penting. Hilangnya fungsi tersebut menyebabkan gangguan respons imun yang progresif.

Kejadian infeksi HIV primer dapat dipelajari pada model infeksi akut *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV). SIV dapat menginfeksi limfosit CD4+ dan monosit pada mukosa vagina. Virus dibawa oleh *antigen-presenting cells* ke kelenjar getah bening regional. Pada model ini, virus dideteksi pada kelenjar getah bening makaka dalam 5 hari setelah inokulasi. Sel individual di kelenjar getah bening yang mengekspresikan SIV dapat dideteksi dengan hibridisasi in situ dalam 7 sampi 14 hari setelah inokulasi. Viremia SIV dideteksi 7-21 hari setelah infeksi. Puncak jumlah sel yang mengekspresikan SIV di kelenjar getah bening berhubungan dengan puncak antigenemia p26 SIV. Jumlah sel yang mengekspresikan virus di jaringan limfoid kemudian menurun secara cepat dan dihubungkan sementara dengan pembentukan respons imun spesifik. Koinsiden dengan menghilangnya viremia adalah peningkatan sel limfosit CD8. Walaupun demikian tidak dapat dikatakan bahwa respons sel limfosit CD8+ menyebabkan kontrol optimal terhadap replikasi HIV. Replikasi HIV berada pada keadaan '*steady-state*' beberapa bulan setelah infeksi. Kondisi ini bertahan relatif stabil selama beberapa tahun, namun lamanya sangat bervariasi. Faktor yang mempengaruhi tingkat replikasi HIV tersebut, dengan demikan juga perjalanan kekebalan tubuh pejamu, adalah heterogeneitas kapasitas replikatif virus dan heterogenitas intrinsik pejamu.

Antibodi muncul di sirkulasi dalam beberapa minggu setelah infeksi, namun secara umum dapat dideteksi pertama kali setelah replikasi virus telah menurun sampai ke level '*steady- state*'. Walaupun antibodi ini umumnya memiliki aktifitas netralisasi yang kuat melawan infeksi virus, namun ternyata tidak dapat mematikan virus. Virus dapat menghindar dari netralisasi oleh antibodi dengan melakukan adaptasi pada amplopnya, termasuk kemampuannya mengubah situs glikosilasinya, akibatnya konfigurasi 3 dimensinya berubah sehingga netralisasi yang diperantarai antibodi tidak dapat terjadi.

PATOFISIOLOGI

Dalam tubuh odha, partikel virus bergabung dengan DNA sel pasien, sehingga satu kali seseorang terinfeksi HIV, seumur hidup ia akan tetap terinfeksi. Dari semua orang yang terinfeksi HIV, sebagian berkembang masuk tahap AIDS pada 3 tahun pertama, 50% berkembang menjadi pasien AIDS sesudah 10 tahun, dan sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS, dan kemudian meninggal. Perjalanan penyakit tersebut menunjukkan gambaran penyakit yang kronis, sesuai dengan perusakan sistem kekebalan tubuh yang juga bertahap.

Infeksi HIV tidak akan langsung memperlihatkan tanda atau gejala tertentu. Sebagian memperlihatkan gejala tidak khas pada infeksi HIV akut, 3-6 minggu setelah terinfeksi. Gejala yang terjadi adalah demam, nyeri menelan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, atau batuk. Setelah infeksi akut, dimulailah infeksi HIV asimptomatik (tanpa gejala). Masa tanpa gejala ini umumnya berlangsung selama 8-10 tahun. Tetapi ada sekelompok kecil orang yang perjalanan penyakitnya amat cepat, dapat hanya sekitar 2 tahun, dan ada pula yang perjalanannya lambat (non-progressor).

Seiring dengan makin memburuknya kekebalan tubuh, odha mulai menampakkan gejala-gejala akibat infeksi oportunistik seperti berat badan menurun, demam lama, rasa lemah, pembesaran kelenjar getah bening, diare, tuberkulosis, infeksi jamur, herpes, dan lain-lain.

Tanpa pengobatan ARV, walaupun selama beberapa tahun tidak menunjukkan gejala, secara bertahap sistem kekebalan tubuh orang yang terinfeksi HIV akan memburuk, dan akhirnya pasien menunjukkan gejala klinik yang makin berat, pasien masuk tahap AIDS. Jadi yang disebut laten secara klinik (tanpa gejala), sebetulnya bukan laten bila ditinjau dari sudut penyakit HIV. Manifestasi dari awal dari kerusakan sistem kekebalan tubuh adalah kerusakan mikro arsitektur folikel kelenjar getah bening dan infeksi HIV yang luas di jaringan limfoid, yang dapat dilihat dengan pemeriksaan hibridisasi in situ. Sebagian besar replikasi HIV terjadi di kelenjar getah bening, bukan di peredaran darah tepi.

Pada waktu orang dengan infeksi HIV masih merasa sehat, klinis tidak menunjukkan gejala, pada waktu itu terjadi replikasi HIV yang tinggi, 10 partikel setiap hari. Replikasi yang cepat ini disertai dengan mutasi HIV dan seleksi, muncul HIV yang resisten. Bersamaan dengan replikasi HIV, terjadi kehancuran limfosit CD4 yang tinggi, untungnya tubuh masih bisa mengkompensasi dengan memproduksi limfosit CD4 sekitar 10^9 sel setiap hari.

Perjalanan penyakit lebih progresif pada pengguna narkotika. Lebih dari 80% pengguna narkotika terinfeksi virus hepatitis C. Infeksi pada katup jantung juga adalah penyakit yang dijumpai pada odha pengguna narkotika dan biasanya tidak ditemukan pada odha yang tertular dengan cara lain. Lamanya penggunaan jarum suntik berbanding lurus dengan dengan infeksi pneumonia dan tuberkulosis. Makin lama seseorang menggunakan narkotika suntikan, makin mudah ia terkena pneumonia dan tuberkulosis. Infeksi secara bersamaan ini akan menimbulkan efek yang buruk. Infeksi oleh kuman penyakit lain akan menyebabkan virus HIV membelah dengan lebih cepat sehingga jumlahnya akan meningkat pesat Selain itu juga dapat menyebabkan reaktivasi virus di dalam limfosit T. Akibatnya perjalanan penyakitnya biasanya lebih progresif.

Perjalanan penyakit HIV yang lebih progresif pada pengguna narkotika ini juga tercermin dari hasil penelitian di RS dr. Cipto Mangunkusumo pada 57 pasien HIV asimptomatik yang berasal dari pengguna narkotika, dengan kadar CD4 lebih dari 200 sel/mm^3. Ternyata 56,14% mempunyai jumlah virus dalam darah (*viral load*) yang melebihi 55.000 kopi/ml, artinya penyakit infeksi HIV nya progresif, walaupun kadar CD4 relatif masih cukup baik.

TES HIV

Pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui secara pasti apakah seseorang terinfeksi HIV sangatlah penting, karena pada infeksi HIV gejala klinisnya dapat baru terlihat setelah bertahun-tahun lamanya.

Terdapat beberapa jenis pemeriksaan laboratorium untuk memastikan diagnosis infeksi HIV. Secara garis besar dapat dibagi menjadi pemeriksan serologik untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap HIV dan pemeriksaan untuk mendeteksi keberadaan virus HIV. Deteksi adanya virus HIV dalam tubuh dapat dilakukan dengan isolasi dan biakan virus, deteksi antigen, dan deteksi materi genetik dalam darah pasien.

Pemeriksaan yang lebih mudah dilaksanakan adalah pemeriksaan terhadap antibodi HIV. Sebagai penyaring biasanya digunakan teknik ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), aglutinasi atau *dot-blot immunobinding assay*. Metode yang biasanya digunakan di Indonesia adalah dengan ELISA.

Hal yang perlu diperhatikan dalam melakukan tes terhadap antibodi HIV ini yaitu adanya **masa jendela**. Masa jendela adalah waktu sejak tubuh terinfeksi HIV sampai mulai timbulnya antibodi yang dapat dideteksi dengan pemeriksaan. Antibodi mulai terbentuk pada 4-8 minggu setelah infeksi. Jadi jika pada masa ini hasil tes HIV pada seseorang yang sebenarnya sudah terinfeksi HIV dapat memberikan hasil yang negatif. Untuk itu jika kecurigaan akan adanya risiko terinfeksi cukup tinggi, perlu dilakukan pemeriksaan ulangan 3 bulan kemudian.

World Health Organization (WHO) menganjurkan pemakaian salah satu dari 3 strategi pemeriksaan antibodi terhadap HIV di bawah ini, tergantung pada tujuan penyaringan keadaan populasi dan keadaan pasien (Tabel 1).

Pada keadaan yang memenuhi dilakukannya Strategi I, hanya dilakukan 1 kali pemeriksaan. Bila hasil pemeriksaan reaktif, maka dianggap sebagai kasus terinfeksi HIV dan bila hasil pemeriksaan non-reaktif dianggap tidak terinfeksi HIV. Reagensia yang dipakai untuk pemeriksaan pada strategi ini harus memiliki sensitivitas yang tinggi (> 99%).

Tabel 1 Strategi Pemeriksaan Anti-HIB

Tujuan Pemeriksaan		Prevalensi infeksi HIV	Strategi pemeriksaan
keamanan transfusi dan trasplantasi		semua prevalersi	I
Surveillance		>10%	I
		<10%	II
Diagnosis	Bergejala infeks HIV/ AIDS	>30%	I
		<30%	II
	Tanpa gejala	>10%	II
		<10%	III

Strategi II menggunakan 2 kali pemeriksaan jika serum pada pemeriksaan pertama memberikan hasil reaktif. Jika pada pemeriksaan pertama hasilnya non-reaktif, maka dilaporkan hasil tesnya negatif. Pemeriksaan pertama menggunakan reagensia dengan sensitivitas tertinggi dan pada pemeriksaan kedua dipakai reagensia yang lebih spesifik serta berbeda jenis antigen atau tekniknya dari yang dipakai pada pemeriksaan pertama. Bila hasil pemeriksaan kedua juga reaktif, maka disimpulkan sebagai terinfeksi HIV. Namun jika hasil pemeriksaan yang kedua adalah non-reaktif, maka pemeriksaan harus diulang dengan ke-2 metode. Bila hasil tetap tidak sama, maka dilaporkan sebagai *indeterminate*.

Strategi III menggunakan 3 kali pemeriksaan. Bila hasil pemeriksaan pertama, kedua, dan ketiga reaktif, maka dapat disimpulkan bahwa pasien tersebut memang terinfeksi HIV. Bila hasil pemeriksaan tidak sama, misalnya hasil tes pertama reaktif, kedua reaktif dan ketiga non-reaktif atau pertama reaktif, kedua dan ketiga non-reaktif, maka keadaan ini disebut sebagai *equivocal* atau *indeterminate* bila pasien yang diperiksa memiliki riwayat pemaparan terhadap HIV atau berisiko tinggi tertular HIV. Sedangkan bila hasil seperti yang disebut sebelumnya terjadi pada orang tanpa riwayat pemaparan terhadap HIV atau tidak berisiko tertular HIV, maka hasil pemeriksaan dilaporkan sebagai non-reaktif. Perlu diperhatikan juga bahwa pada pemeriksaan ketiga dipakai reagensia yang berbeda asal antigen atau tekniknya, serta memiliki spesifisitas yang lebih tinggi.

Jika pemeriksaan penyaring menyatakan hasil yang reaktif, pemeriksaan dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan konfirmasi untuk memastikan adanya infeksi oleh HIV, yang paling sering dipakai saat ini adalah tehnik *Western Blot* (WB).

Seseorang yang ingin menjalani tes HIV untuk keperluan diagnosis harus mendapatkan **konseling pra tes**. Hal ini harus dilakukan agar ia dapat mendapat informasi yang sejelas-jelasnya mengenai infeksi HIV/AIDS sehingga dapat mengambil keputusan yang terbaik untuk dirinya serta lebih siap menerima apapun hasil tesnya nanti. Untuk keperluan survei tidak diperlukan konseling pra tes karena orang yang dites tidak akan diberitahu hasil tesnya.

Untuk memberitahu hasil tes juga diperlukan **konseling pasca tes**, baik hasil tes positif maupun negatif. Jika hasilnya positif akan diberikan informasi mengenai pengobatan untuk memperpanjang masa tanpa gejala serta cara pencegahan penularan. Jika hasilnya negatif, konseling tetap perlu dilakukan untuk memberikan informasi bagaimana mempertahankan perilaku yang tidak berisiko.

KRITERIA DIAGNOSIS

Seseorang dinyatakan terinfeksi HIV apabila dengan pemeriksaan laboratorium terbukti terinfeksi HIV, baik dengan meteode pemeriksaan antibodi atau pemeriksaan untuk mendeteksi adanya virus dalam tubuh.

Diagnosis AIDS untuk kepentingan surveilans ditegakkan apabila terdapat infeksi oportunistik (Tabel 2) atau limfosit CD4+ kurang dari 350 sel/mm^3.

PENATALAKSANAAN

HIV/AIDS sampai saat ini memang belum dapat disembuhkan secara total. Namun, data selama 8 tahun terakhir menunjukkan bukti yang amat meyakinkan bahwa pengobatan dengan kombinasi beberapa obat anti HIV (obat anti retroviral, disingkat obat ARV) bermanfaat menurunkan morbiditas dan mortalitas dini akibat infeksi HIV. Orang dengan HIV/AIDS menjadi lebih sehat, dapat bekerja normal dan produktif. Manfaat ARV dicapai melalui pulihnya sistem kekebalan akibat HIV dan pulihnya kerentanan odha terhadap infeksi oportunistik.

Secara umum, penatalaksanaan odha terdiri atas beberapa jenis, yaitu: a). pengobatan untuk menekan replikasi virus HIV dengan obat antiretroviral (ARV), b). pengobatan untuk mengatasi berbagai penyakit infeksi dan kanker yang menyertai infeksi HIV/AIDS, seperti jamur, tuberkulosis, hepatitis, toksoplasma, sarkoma kaposi, limfoma, kanker serviks, c). pengobatan suportif, yaitu makanan yang mempunyai nilai gizi yang lebih baik dan pengobatan pendukung lain seperti dukungan psikososial dan dukungan agama serta juga tidur yang cukup dan perlu menjaga kebersihan. Dengan pengobatan yang lengkap tersebut, angka kematian dapat ditekan, harapan hidup lebih baik dan kejadian infeksi oportunistik amat berkurang.

Tabel 2. Infeksi Oportunistik/Kondisi yang Sesuai dengan Kriteria Diagnosis AIDS

Cytomegalovirus (CMV) (selain hati, limpa, atau kelenjar getah bening)
CMV, retinitis (dengan penurunan fungsi penglihatan)
Ensefalopati HIV[a]
Herpes simpleks, ulkus kronik (lebih dari 1 bulan), bronkitis, pneumonitis, atau esofagitis
Histoplasmosis, diseminata atau ekstraparu
Isosporiasis, dengan diare kronik (lebih dari 1 bulan)
Kandidiasis bronkus, trakea, atau paru
Kandidiasis esofagus
Kanker serviks invasive
Koksidiodomikosis, diseminata atau ekstraparu
Kriptokokosis, ekstraparu
Kriptosporidiosis, dengan diare kronik (lebih dari 1 bulan)
Leukoensefalopati multifokal progresif
Limfoma, Burkitt
Limfoma, imunoblastik
Limfoma, primer pada otak
Mikobakterium avium kompleks atau M. kansasii, diseminata atau ekstraparu
Mikobakterium tuberkulosis, paru atau ekstraparu
Mikobakterium, spesies lain atau spesies yang tidak dapat teridentifikasi, diseminata atau ekstrapulmoner
Pneumonia *Pneumocystis carinii*
Pneumonia rekuren[b]
Sarkoma Kaposi
Septikemia Salmonella rekuren
Toksoplasmosis otak
Wasting syndrome[c]

[a] Terdapat gejala klinis gangguan kognitif atau disfungsi motorik yang mengganggukerja atau aktivitas sehari-hari, tanpa dapat dijelaskan oleh penyebab lain selain infeksi HIV. Untuk menyingkirkan penyakit lain dilakukan pemeriksaan lumbal punksi dan pemeriksaan pencitraan otak (CT Scan atau MRI)

[b] Berulang lebih dari satu episode dalam 1 tahun

[c] Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% ditambah diare kronik (minimal 2 kali selama > 30 hari), atau kelemahan kronik dan demam lama (>30 hari, intermiten atau konstan), tanpa dapat dijelaskan oleh penyakit/kondisi lain (mis. kanker, tuberkulosis, enteritis spesifik) selain HIV

TERAPI ANTIRETROVIRAL (ARV)

Manfaat pemberian ARV, yaitu:

1. Menurunkan angka kematian. Sejak dilaksanakan terapi ARV dengan subsidi penuh di Indonesia tahun 2004 terjadi penurunan angka kematian di masyarakat secara nyata yaitu pada tahun 2006 sebesar 48% dan tahun 2008 sebesar 17%.
2. Menurunkan risiko perawatan di Rumah Sakit. Biaya untuk perawatan di Rumah Sakit amat besar karena obat-obat untuk infeksi oportunistik sebagian mahal dan penderita umumnya memerlukan waktu perawatan yang lama.

3. Menekan *viral load.* Dalam waktu sekitar 6 bulan, terdapat 80% ODHA yang berobat di RSCM hasil pemeriksaan viral loadnya menunjukkan tidak terdeteksi.
4. Memulihkan kekebalan. Pemberian ARV akan meningkatkan CD4 sehingga tubuh ODHA pulih kekebalannya.
5. Menurunkan risiko penularan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian ARV secara dini pada pasien di Scotlandia (pasien yang salah satunya terinfeksi HIV) mampu menurunkan risiko penularan sebesar 96% karena itulah timbul pemahaman bahwa pengobatan ARV merupakan pencegahan juga (treatment as prevention).

Pemberian ARV telah menyebabkan kondisi kesehatan odha menjadi jauh lebih baik. Infeksi kriptosporidiasis yang sebelumnya sukar diobati, menjadi lebih mudah ditangani. Infeksi penyakit oportunistik lain yang berat, seperti infeksi virus sitomegalo dan infeksi mikobakterium atipikal, dapat disembuhkan. Pneumonia *Pneumocystis carinii* pada odha yang hilang timbul, biasanya mengharuskan odha minum obat infeksi agar tidak kambuh. Namun sekarang dengan minum obat ARV teratur, banyak odha yang tidak memerlukan minum obat profilaksis terhadap pneumonia.

Terdapat penurunan kasus kanker yang terkait dengan HIV seperti Sarkoma Kaposi dan limfoma dikarenakan pemberian obat-obat antiretroviral tersebut. Sarkoma Kaposi dapat spontan membaik tanpa pengobatan khusus. Penekanan terhadap replikasi virus menyebabkan penurunan produksi sitokin dan protein virus yang dapat menstimulasi pertumbuhan Sarkoma Kaposi. Selain itu pulihnya kekebalan tubuh menyebabkan tubuh dapat membentuk respons imun yang efektif terhadap human herpesvirus 8 (HHV-8) yang dihubungkan dengan kejadian sarkoma kaposi.

Obat ARV terdiri dari beberapa golongan seperti *nucleoside reverse transcriptase inhibitor, nucleotide reverse transcriptase inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, dan inhibitor protease. Tidak semua ARV yang ada telah tersedia di Indonesia (Tabel 3).

Waktu memulai terapi ARV harus dipertimbangkan dengan seksama karena obat ARV akan diberikan dalam jangka panjang. Obat ARV direkomendasikan pada semua pasien yang memiliki HIV +, telah menunjukkan gejala yang termasuk dalam kriteria diagnosis AIDS, atau menunjukkan gejala yang sangat berat, tanpa melihat jumlah limfosit CD4+. Obat ini juga direkomendasikan pada pasien dengan limfosit CD4 kurang dari 350 sel/mm^3. Pasien asimptomatik dengan limfosit CD4+ 200-350 sel/mm^3 dapat ditawarkan untuk memulai terapi. Pada pasien asimptomatik dengan limfosit CD4+ lebih dari 350 sel/mm^3 dan *viral load* lebih dari 100.000 kopi/ml terapi ARV dapat dimulai, namun dapat pula ditunda. Terapi ARV tidak dianjurkan dimulai pada pasien dengan limfosit CD4+ lebih dari 350 sel/mm^{3}dan *viral load* kurang dari 100.000 kopi/ml.

Tabel 3. Obat ARV yang Beredar di Indonesia

Nama Dagang	Nama Generik	Golongan	Sediaan	Dosis (per hari)
Duviral			Tablet, kandungan: zidovudin 300 mg, lamivudin 150 mg	2 x 1 tablet
Stavir Zerit	Stavudin (d4T)	NsRTI	Kapsul: 30 mg, 40 mg	> 60 kg : 2 x 40 mg < 60 kg : 2 x 30 mg
Hiviral 3TC	Lamivudin (3TC)	NsRTI	Tablet 150 mg Larutan.oral 10 mg/ml	2 x 150 mg < 50 kg: 2 mg/kg, 2x/hari
Viramune Neviral	Nevirapin (NVP)	NsRTI	Tablet 200 mg	1 x 200 mg selama 14 hari, dilanjutkan 2 x 200 mg
Retrovir Adovi Avirzid	Zidovudin (ZDV, AZT)	NsRTI	Kapsul 100 mg	2 x 300 mg, atau 2 x250 mg (dosis alternatif)
Videx	Didanosin (ddI)	NsRTI	Tablet kunyah: 100 mg	>60 kg: 2 x 200 mg atau 1 x 400 mg <60 kg: 2x 125 mg, atau 1 x 250 mg
Stocrin,	Efavirenz (EFV,EFZ)	NNRTI	Kapsul 200 mg	1 x 600 mg, malam
Nelvex Viracept	Nelfinavir (NFV)	PI	Tablet 250 mg	2 x 1250 mg

NsRTI= *nucleoside reverse transcriptase inhibitor,* NNRTI = *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor,* PI = *protease inhibitor.*[37]

Saat ini regimen pengobatan ARV yang dianjurkan WHO adalah kombinasi dari 3 obat ARV. Terdapat beberapa regimen yang dapat dipergunakan (Tabel 4), dengan keunggulan dan kerugiannya masing-masing. Kombinasi obat antiretroviral lini pertama yang umumnya digunakan di Indonesia adalah kombinasi zidovudin (ZDV)/lamivudin (3TC), nevirapin (NVP), stavudin (d4T), dan Efavirenz (EFV). Penggunaan d4T (stavudin) dlm waktu tidak terlalu lama karena efek samping jangka panjang yaitu lipodisatropi dan efek metabolik. Pada pengobatan ARV ini 2 digunakan Tenofovir, Lopi/Ritonavir. Efek samping tenofovir yaitu gangguan fungsi ginjal, osteoporosis, sedangkan efek samping PI adalah gangguan metabolik.

Tabel 4. Kombinasi Obat ARV untuk Terapi Inisial

Kolom A	Kolom B
lamivudin + zidovudin	Evafirenz*
lamivudin + didanosin	
lamivudin + stavudin	
lamivudin + zidovudin	Nevirapin
lamivudin + stavudin	
lamivudin + didanosin	
lamivudin + zidovudin	Nellfinavir
lamivudin + stavudin	
lamivudin + didanosin	

* Tidak dianjurkan pada wanita hamil trimester pertama atau wanita yang berpotensi tinggi untuk hamil
Catatan.: kombinasi yang sama sekali tidak boleh adalah :zidovudin + stavudin

Selain interaksi ARV dengan OAT, terdapat juga interaksi ARV dengan obat lain, yaitu Tenofovir dengan ddI (videx), dan PI dengan statin.

Interaksi dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Masalah koinfeksi tuberkulosis dengan HIV merupakan masalah yang sering dihadapi di Indonesia. Pada prinsipnya, pemberian OAT pada odha tidak berbeda dengan pasien HIV negatif. Interaksi antar OAT dan ARV, terutama efek hepatotoksisitasnya, harus sangat diperhatikan. Pada odha yang telah mendapat obat ARV sewaktu diagnosis TB ditegakkan, maka obat ARV tetap diteruskan dengan evaluasi yang lebih ketat. Pada odha yang belum mendapat terapi ARV, waktu pemberian obat disesuaikan dengan kondisinya (Tabel 5).

Tidak ada interaksi bermakna antara OAT dengan ARV golongan nukleosida, kecuali ddI yang harus diberikan selang 1 jam dengan OAT karena bersifat sebagai *buffer* antasida.

Interaksi dengan OAT terutama terjadi pada ARV golongan non-nukleosida dan inhibitor protease. Obat ARV yang dianjurkan digunakan pada odha dengan TB pada kolom B (Tabel 4) adalah evafirenz. Rifampisin dapat menurunkan kadar nelfinavir sampai 82% dan dapat menurunkan kadar nevirapin sampai 7%. Namun, jika evafirenz tidak memungkinkan diberikan pada pemberian bersama rifampisin dan nevirapin, dosi nevirapin tidak perlu dinaikkan.

EVALUASI PENGOBATAN

Pemantauan jumlah sel CD4 di dalam darah merupakan indikator yang dapat dipercaya untuk memantau beratnya kerusakan kekebalan tubuh akibat HIV, dan memudahkan kita untuk mengambil keputusan memberikan pengobatan ARV Jika tidak terdapat sarana pemeriksaan CD4, maka jumlah CD4 dapat diperkirakan dari jumlah limfosit total yang sudah dapat dikerjakan di banyak laboratorium pada umumnya.

Sebelum tahun 1996, para klinisi mengobati, menentukan prognosis dan menduga staging pasien, berdasarkan gambaran klinik pasien dan jumlah limfosit CD4. Sekarang ini sudah ada tambahan parameter baru yaitu hitung virus HIV dalam darah (*viral load*) sehingga upaya tersebut menjadi lebih tepat.

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa dengan pemeriksaan *viral load*, kita dapat memperkirakan risiko kecepatan perjalanan penyakit dan kematian akibat HIV. Pemeriksaan *viral load* memudahkan untuk memantau

Tabel 5. Definisi Kegagalan Terapeutik pada Terapi ARV Dewasa

Istilah	Definisi
Kegagalan virologis	Gagal untuk mencapai: • VL (viral load) <400cm c/mL dalam 24 minggu atau • VL < 50c/mL dalam 48 minggu atau • Konsisten (pada 2 pengukuran berurutan) VL>50c/mL setelah VL<50c/mL Catatan: kebanyakan pasien akan mengalami penurunan pada VL > $1\log_{10}$ c/mL pada 1-4 minggu
Kegagalan imunologis	Hitung CD4 gagal meningkat menjadi 25-50 cell/mm^3 dalam satu tahun Catatan: kebanyakan pasien mengalamai peningkatan hitun 1 CD4 150 cell/mm^3 dalam satu tahun pertama dengan HAART
Kegagalan klinis	Pada pasien yang belum pernah diobati. Terjadinya atau kekambuhan gejala terkait HIV lebih dari 3 bulan setelah terapi HAART dimulai Catatan: diagnosis sindrom rekonstitusional imunologis harus disingkirkan

efektivitas obat ARV.

Sejak awal pengobatan ARV, masalah kegagalan terapi ARV lini pertama menjadi hal yang banyak diteliti. Definisi kegagalan terapi dapat dilihat pada tabel 5.

Obat-obat golongan *protease inhibitor* (PIs) seperti lopinavir/ ritonavir, atazanavir, saquinavir, fosamprenavir, dan darunavir memiliki barier genetik yang tinggi terhadap resistensi. Obat golongan lain memiliki barier yang rendah. Walau demikian, kebanyakan pasien yang mendapatkan PIs- terkait HAART (*highly active anti-retroviral therapy*) yang mengalami kegagalan virologis biasanya memiliki strain virus HIV yang masih sensitif, kecuali bila digunakan jangka panjang. Obat golongan lain biasanya menjadi resisten dalam waktu yang lebih singkat ketika terdapat kegagalan virologis.

Indikasi untuk merubah terapi pada kasus gagal terapi adalah progresi penyakit secara klinis dimulai setelah > 6 bulan memakai ARV

Pada WHO stadium 3: penurunan BB > 10 %, diare atau demam > 1 bulan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya, oral hairy leukoplakia terdapat infeksi bakterial yang berat atau *"bedridden"* lebih dari 50% dari satu bulan terakhir

Tes resistensi seharusnya dilakukan selama terapi atau dalam 4 minggu penghentian regimen obat yang gagal. Interpretasi hasil tes resistensi merupakan hal yang kompleks, bahkan terkadang lebih baik dikerjakan oleh ahlinya.

Tabel 6. Indikasi Tes resistensi

Indikasi	Kegagalan virologis dengan VL (viral load)>1.000c/mL Infeksi HIV akut Baseline, untuk mendapatkan terapi inisial.
Tidak diindikasikan	Setelah penghentian terapi antiretoviral>1 bulan terapi VL< 1.000c/mL

TERAPI ARV PADA KEADAAN KHUSUS

Terapi ARV untuk Koinfeksi HIV/Tuberkulosis

Terapi ARV direkomendasikan pada semua pasien koinfeksi HIV/TB berapapun jumlah CD4 nya. Namun bagaimanapun terapi TB sendiri yaitu OAT (obat anti tuberkulosis) tetap menjadi prioritas utama. Sehingga untuk memulai terapinya, OAT diberikan terlebih dahulu, kemudian diikuti dengan ARV dalam waktu delapan minggu pertama. Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran 2011, rekomendasi terapi ARV untuk pasien koinfeksi HIV/ TB dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Rekomendasi Terapi ARV untuk Pasien Koinfeksi HIV/TB

Regimen terapi ARV lini pertama atau lini kedua	Regimen terapi ARV saat muncul TB	Pilihan
Terapi ARV lini pertama	2 NRTI + EFV	Lanjutkan dengan 2 NNRTI + EFV
	2 NRTI + NVP	Ganti NVP ke EFV [a,b] atau ganti ke regimen 3 NRTI atau lanjutkan dengan 2 NRTI + NVP [c]
Terapi ARV 2 lini kedua	2 NRTI + PI	Ganti ke atau lanjutkan (bila sudah mulai) regimen yang berisi LPV/r dengan dosis ganda.[a,d]

[a] bisa dipertimbangkan untuk mengembalikan ke NVP setelah terapi TB yang berisi Rifampicin selesai. Bila mengembalikan ke NVP tidak perlu *lead-in dose*.

[b] penggunaan regimen yang berisi EFV tidak dianjurkan untuk perempuan hamil (terutama trimester pertama) berpotensi untuk hamil dan tidak menggunakan kotrasepsi.

[c] perlunya dilakukan monitoring klinis dan laboratoris (ALT) bila menggunakan NVP atau boosted PI bersamaan dengan rifampicin.

[d] dosis LVP/r dinaikkan dua kali lipat sehingga LPV 800/ ritonavir 200 dua kali sehari.

Terapi ARV untuk Hepatitis

Pemeriksaan Hepatitis B dan C pada infeksi HIV amatlah penting mengingat ko-infeksi Hepatitis C/HIV sebesar 70%, sedangkan ko-infeksi Hepatitis B/HIV sebesar 16% dan ko-infeksi Hepatitis B dan C/HIV sebesar 9%. Sama seperti pada keadaan khusus HIV/TB, pada keadaan di mana pasien HIV memiliki Hepatitis kronik aktif, haruslah dimulai terapi ARV berapapun jumlah CD4 nya. Pengobatan ARV berhasil menurunkan angka kematian jangka pendek namun Hepatitis B dan C kronik merupakan ancaman jangka panjang. Berdasarkan Pedoman Nasionan Pelayanan Kedokteran 2011, regimen terapi ARV yang direkomendasikan yaitu TDF + 3 TC atau FTC untuk HBV. Untuk HCV menggunakan kombinasi terapi interferon alpha dan ribavirin (RBV). Selain itu vaksinasi Hepatitis A dan B juga diperlukan untuk mencegah hepatitis akut.

Terapi ARV untuk pengguna Metadon

Terdapat mitos bahwa ARV tak perlu diberikan kepada pengguna NAPZA/mantan pengguna NAPZA dan ARV tak boleh digunakan bersama Metadon. Namun, faktanya adalah interaksi Metadon dan ARV (Nevirapin dan Efavirenz) menurunkan kadar Metadon sekitar 20%. Jadi tak ada alasan untuk tak menggunakan ARV bersama Metadon. Bahkan pengguna metadon sangat dianjurkan untuk memulai terapi ARV. Berdasarkan Pedoman Nasionan Pelayanan Kedokteran 2011, regimen yang direkomendasikan adalah AZT atau TDF atau d4T + 3TC + EFV atau NVP.

PENCEGAHAN PENULARAN HIV DARI IBU HAMIL KE BAYI

Obat ARV juga diberikan pada beberapa kondisi khusus seperti pengobatan profilaksis pada orang yang terpapar dengan cairan tubuh yang mengandung virus HIV (*post-exposure prophylaxis*) dan pencegahan penularan dari ibu ke bayi. Menurut Pedoman Nasionan Pelayanan Kedokteran 2012, regimen yang direkomendasikan adalah AZT + 3TC + EFV, AZT + 3TC + NVP, TDF + 3TC atau FTC + EFV, dan TDF + 3TC atau FTC + NVP. Evafirenz (EFV) sebaiknya tidak diberikan pada kehamilan trimester 1. Pemberian ARV pada bayi yang lahir dari ibu HIV adalah AZT 2x/hari sejak lahir hingga usia 4-6 minggu, dosis 4 mg/kgBB/kali.

Program pencegahan penularan HIV dari ibu ke anak dengan pemberian obat ARV penting untuk mendapat perhatian lebih besar mengingat sudah ada beberapa bayi di Indonesia yang tertular HIV dari ibunya. Efektivitas penularan HIV dari ibu ke bayi adalah sebesar 10-30%. Artinya dari 100 ibu hamil yang terinfeksi HIV, ada 10 sampai 30 bayi yang akan tertular. Sebagian besar penularan terjadi sewaktu proses melahirkan, dan sebagian kecil melalui plasenta selama kehamilan dan sebagian lagi melalui air susu ibu.

Kendala yang dikhawatirkan adalah biaya untuk membeli obat ARV. Obat ARV yang dianjurkan untuk PTMCT adalah zidovudin (AZT) atau nevirapin. Pemberian nevirapin dosis tunggal untuk ibu dan anak dinilai sangat mudah untuk diterapkan dan ekonomis. Sebetulnya pilihan yang terbaik adalah pemberian ARV yang dikombinasikan dengan operasi *caesar*, karena dapat menekan penularan sampai 1%. Namun sayangnya di negara berkembang seperti Indonesia tidak mudah untuk melakukan operasi *sectio caesaria* yang murah dan aman. Kemudian pemberian ASI oleh wanita dengan HIV tidak direkomendasikan karena memiliki risiko transmisi sebesar 5-20%. Alternatif pemberian susu pada bayi adalah dengan susu formula. Namun, kendala pemberian susu formula masih dialami oleh Negara berkembang dikarenakan factor kultur dan ekonomi.

PENGOBATAN SEBAGAI PENCEGAHAN

Berbagai upaya pencegahan dapat dilakukan untuk mengendalikan infeksi HIV. Berdasarkan beberapa studi yang dilakukan, didapatkan bahwa peran pengobatan sebagai pecegahan amat besar seperti yang ditunjukkan pada tabel 8.

Berbagai upaya pencegahan ini harus diikuti dengan kepatuhan berobat yang tinggi. Seperti yang pernah diteliti sebelumnya, terdapat nilai keberhasilan pengobatan yang tinggi sesuai dengan tingginya tingkat kepatuhan berobat pasien. Pada pasien dengan tingkat kepatuhan berobat 95%, maka tingkat keberhasilan pengobatannya sebesar 80%, sedangkan pada pasien dengan tingkat kepatuhan berobat kurang dari 70% akan didapatkan nilai keberhasilan pengobatan sebesar 5%.

Tabel 8. Keberhasilan dan Strategi Pencegahan HIV

Studi	Keberhasilan (95%CI)
ARV sebagai pencegahan; Africa, Asia, America	96 (73-99)
HIV vaccine; Thailand	31 (1-51)
Sexually transmitted diseases treatment; Mwanza, Tanzania	42 (21-58)

KESIMPULAN

1. Jumlah orang dengan HIV AIDS di Indonesia masih akan meningkat terutama bila cakupan tes HIV dapat ditingkatkan.
2. Cakupan tes HIV yang tinggi akan dapat menemukan orang dengan HIV AIDS sehingga orang tersebut dapat diobati dengan antiretroviral sehingga risiko dia menularkan HIV pada orang lain menjadi amat rendah.
3. Infeksi HIV acap kali disertai dengan infeksi oportunistik TBC, koinfeksi hepatitis C dan B, dan berbagai infeksi oportunistik lain. Pengobatan infeksi HIV perlu memperhatikan infeksi oportunistik dan koinfeksi tersebut.
4. Terbuka kesempatan untuk mencegah penularan HIV baik melalui perubahan perilaku maupun intervensi biomedik.
5. Upaya penanggulangan HIV pada tingkat global telah memberikan hasil yang cukup nyata karena itu kita juga harus berusaha meningkatkan keberhasilan penanggulangan HIV di Indonesia.

REFERENSI

Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. J Virol 1994; 68:6103-10.

CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(no. RR-17).

Chakrabarti L, Isola P, Cumont M-C, et al. Early stages of simian immunodeficiency virus infection in lymph nodes. Am J Pathol 1994;144:1226-34.

Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A. Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection with Saquinavir, Zidovudine, and Zalcitabine. N Engl J Med 1996; 334:1011-8.

Djoerban Z. Membidik AIDS: Ikhtiar memahami HIV dan odha. Ed 1. Yogyakarta:Penerbit Galang;1999

Ditjen PPM & PL Depkes RI. Pedoman Nasional - Perawatan, dukungan dan pengobatan bagi odha.Jakarta:Departemen Kesehatan RI, 2003.

Djoerban Z, Wydiatna, Solehudin U, Sri Wahyuningsih. KAP STUDY on Narcotics and HIV/AIDS among Teenagers in South Jakarta. Proceeding of the XIII International AIDS Conference . 9-14 Juli 2000; Durban, South Africa. Bologna:Monduzzi Ed;2000.

Ditjen PPM & PL Depkes RI. Rencana strategis penanggulangan HIV/AIDS di Indonesia 2003-2007.Jakarta:Departemen Kesehatan RI,2003

Djauzi S, Djoerban Z, Eka B, Djoko P, Sulaiman A, Rifayani A,dkk. Profile of drug abusers in Jakarta's urban poor community. Med J Ind 2003;Kustin, Djauzi,dkk. Hasil survey pada wanita hamil di Jakarta 1999-2000. Yayasan Pelita Ilmu, 2000.

Djauzi S. Penatalaksanaan indeksi HIV. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Uji Diri. Jakarta: Yayasan Penerbit IDI,1997. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update 2004. [accessed Jan 20 2005]. Available at url: http://www.unaids.org/wad2004/ report.html

Djoerban Z. Viral Load Profiles in Drug Users with Asymptomatic HIV Infection with Normal CD4 Cell Counts. Med J Ind 2002;11(3).

Depkes RI. Protap TB

Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents.October 29 2004. [access 10 Jan 2005], available at url: http://aidsinfo.nih.gov/

Farley T, Buyse D, Gaillard P, Perriens J. Efficacy of Antiretroviral Regimens for the Prevention of Mother to Child Transmission of HIV and Some Programmatic Issue. Background documents for WHO Technical Consultation October 2000. [accessed 20 Feb 2003], available at url:http://www.who.int/reproductive-health/rtis/MTCT/mtct_consultation_october_2000/consultation_documents/efficacy_of_arv_regimens/efficacy_of_antiretroviral_regimens.en.html

Gotlieb MS. AIDS-Past and Future. N Engl J Med 2001;344(23):1788-90.

Goldie SJ, Kaplan JE, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Seage GR 3rd, et al.Prophylaxis for human immunodeficiency virus-related Pneumocystis carinii pneumonia: using simulation modeling to inform clinical guidelines. Arch Intern Med 2002;162(8):921-8.

Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR. Effect of Combination Therapy including Protease Inhibitors on Mortality among Children and Adolescents Infected with HIV-1. N Engl J Med 2001; 345:1522-28

Huminer D, Rosenfeld JB, Pitlik SD. AIDS in the pre-AIDS era. Rev Infect Dis. 1987 Nov-Dec;9(6):1102-8.

Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS defining opportunistic illnesses, 1992-1997. MMWR CDC Surveill Summ 1999;48(SS-2):1-22.

Jones JL,Hanson DL, Dworkin MS,et al. Incidence and trends in Kaposi's sarcoma in the era of effective antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;24:270-4.

Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, Irwin CE, Safrit JT, Mittler J, Weinberger L, Kostrikis LG, Zhang L, Perelson AS, Ho DD. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. J Exp Med 1999; 189:991-8.

Kementrian Kesehatan RI. Tatalaksana HIV/AIDS. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran.Jakarta 2012. h. 47-67.

Krown SE. AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: Biology and novel therapeutic strategies. Dalam: Perry MC, Chung M, Spahlinger M, editor. Proceeding of 38th Annual Meeting of ASCO; 18- 21 May 2002; Orlando,FL.Alexandria:ASCO;2002. h. 249-59.

Komisi Penanggulangan AIDS Nasional. Ancaman HIV/AIDS di Indonesia Semakin Nyata, Perlu Penanggulangan Lebih Nyata. Jakarta: Depkes RI; 2002.

Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infection in patients with human immunodeficiency patients. N Eng J Med 2000;342(19):1416-29.

Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies. JAMA 2000;284(2):223-8.

Lathey JL, Hughes MD,Fiscus Sa, Pi T, Jacson B, Rasheed S et al. Variability and Prognostic Values of Virologic and CD4 Cell Measures in Human Immunodeficiency Virus Type1 - Infected Patients with 200-500 CD4 cells/mm3 (ACTG 175). J Infect Dis 1998;177:617-24.

Lydia A. Hitung Limfosit Total sebagai Prediktor Hitung Limfosit CD4 pada Pasien AIDS. Tesis Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam, FKUI. 1996

Internal error: Invalid file format. | In-line.WMF *]Garry RF, Witte MH, Gottlieb AA, Elvin-Lewis M, Gottlieb MS, Witte CL, Alexander SS, Cole WR, Drake WL Jr. Documentation of an AIDS virus infection in the United States in 1968. JAMA. 1988 Oct 14;260(14):2085-7.

Montagnier L, Chermann JC, Barre-Sinoussi F, Klatzmann D, Wain-Hobson S, Alizon M, et al.Lymphadenopathy associated virus and its etiological role in AIDS. Princess Takamatsu Symp. 1984;15:319-31.

Monitoring the AIDS Pandemic (MAP). The Status and Trends of HIV/AIDS/STI Epidemics in Asia and the Pacific. Washington DC:;2001.

Mercader M, Nickoloff BJ, Foreman K E. Induction of Human Immunodeficiency Virus 1 Replication by Human Herpesvirus 8. Arch Pathol Lab 2001;125:785-9.

Palella FJ,DelaneyKM, Moorman AC, Loveless MO,FuhrerJ, Satten GA,et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. N Eng J Med 1998,38(13):853-60

Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. Role of lymphoid organs in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Immunol Rev 1994;140:105-30.

Reimann KA, Tenner-Racz K, Racz P, et al. Immunopathogenic events in acute infection of Rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus of Macaques. J Virol 194;68:2362-70.

Sarngadharan MG, DeVico AL, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC. HTLV-III: the etiologic agent of AIDS. Princess Takamatsu Symp. 1984;15:301-8.

Subdit PMS & AIDS Ditjen PPM & PLP Depkes RI. Statistik Kasus HIV/AIDS di Indonesia: s.d Maret 2005. Majalah Support. Jakarta: Yayasan Pelita Ilmu.2005.

Suryamin M. Hitung limfosit total sebagai indikasi memulai terapi antiretroviral pada pasien HIV/AIDS. Tesis Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam, FKUI.2002.

UNAIDS-WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. Weekly Epidemiological Report 1997;72:81-8.

O'Brien WA, Hartigan PA, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S et al. Changes in Plasma HIV-1 RNA and CD4+ Lymphocyte Counts and the Risk of Progression to AIDS, N Engl J Med1996;334:426-43.

Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, di Gennaro G, Nasti

G, et al. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2003;37(11):1556-64.

Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Kilby JM, Saag MS, Komarova NL, Nowak MA, Hahn BH, Kwong PD, Shaw GM. Antibody neutralization and escape by HIV-1. Nature 2003; 422:307-12.

Wigati. Hubungan antara pola penggunaan jarum suntik dengan risiko terjadinya infeksi maupun penurunan sistem imun selular pada pengguna heroin suntik. Tesis Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam, FKUI. 2003.

Wahl SM, Greenwell-Wild T, Peng G, Hale-Donze H, Doherty TM, Mizel D, Orenstein JM. Mycobacterium Avium Complex augments macrophage HIV-1 production and increases CCR5 expression. Proc Natl Acad Sci 1998;95:12574-9.

WHO. The use of antiretroviral therapy: A simplified approach for resource-constrained countries. New Delhi. World Health Organization,2002.

122

VIROLOGI HIV

Nasronudin

PENDAHULUAN

HIV termasuk famili *Retrovirus* subfamili *Lentivirus*. Retrovirus.disebut demikian karena genom RNA mentranskrip DNA ke sel menggunakan bantuan enzim *reverse transcriptase* (RT), sehingga mampu mengubah RNA menjadi DNA. Hasil transkrip DNA intermediit atau provirus yang terbentuk kemudian memasuki inti melalui bantuan enzim integrase dan berintegrasi di dalam kromosom.

Lentivirus non-onkogenik menyebabkan penyakit pada spesies binatang, termasuk domba, kuda, kambing, sapi, kucing, dan kera. Pada burung dan binatang mengerat, retrovirus semula dikenal sebagai penyebab leukemia dan limfoma. HIV erat kaitan dengan HTLV-1 (*human T-cell leukemia virus* yang bersifat onkogen) sebagai penyebab leukemia sel T. Tipe virus ini membentuk genera lain golongan *Oncovirinae*. Setidaknya ada 4 retrovirus potensial menimbulkan penyakit pada manusia yang terbagi dalam 2 kelompok: virus limfotropik T pada manusia (HTLV-1) dan HTLV-2, HIV-1 dan HIV-2 yang mempunyai efek sitopatik langsung maupun tidak langsung. Pada manusia HIV dikenal sebagai penyebab AIDS, dapat di isolasi dari berbagai cairan tubuh penderita. Perjalanan infeksi HIV menuju AIDS ditandai oleh dampak intervensi HIV terhadap sel imun host yaitu semakin menurunnya limfosit T-CD4, muncul infeksi oportunistik dan atau penyakit keganasan tertentu. Perjalanan progresif infeksi HIV membuka peluang terjadi replikasi virus secara persisten disamping penyebaran HIV.

HIV SEBAGAI PENYEBAB AIDS

HIV sebagai penyebab AIDS pertama diketahui pada tahun 1983, ketika **Barre-Sinoussi** dari Institut Pasteur menemukan virus yang memiliki aktivitas RT dari pembuluh limfe seorang laki-laki pengidap limpadenopati persisten generalisata (PGL). Pada saat itu peneliti mencurigai adanya sindrom terkait AIDS, tetapi belum didapatkan bukti nyata karena limpadenopati bisa disebabkan oleh berbagai virus termasuk virus Ebstein-Barr maupun virus Sitomegalo. Peneliti dari Institute Pasteur menduga bahwa *human T-cell leukemia virus* (HTLV) sebagai pemicu AIDS. Penelitian selanjutnya HTLV dapat di isolasi dari penderita AIDS. Pada manusia awalnya diketahui bahwa efek patogenik utama retrovirus adalah *human T cell lymphotropic/leukemia virus* (HTLV) yang mempunyai kaitan erat dengan limfoma. Namun pada perkembangannya replikasi HTLV tidak berkorelasi dengan penurunan limfosit CD4 dan tidak didapatkan bukti AIDS akibat infeksi HTLV.

Montagnier dan kawan-kawan melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengklarifikasi penyebab pembesaran kelenjar limfe generalisata adalah HTLV, kemudian disebut *Lymphadenopathy associated virus* (LAV). Pada evaluasi lebih lanjut diketahui bahwa LAV merupakan retrovirus yang terkait dengan sindroma semacam AIDS. Pada akhir penelitian dipastikan bahwa penyebab AIDS adalah HIV.

HTLV-1 mengakibatkan proliferasi, termasuk menyebabkan leukemia, maka HIV-1 dan HIV-2 bersifat menghancurkan sel yang terinfeksi. Lambat laun HIV menyebabkan AIDS setelah melalui masa laten panjang melalui paralisis kekebalan tubuh.

Pada proses infeksi glikoprotein 120 (gp120) pada amplop HIV berikatan dengan molekul CD4 pada permukaan limfosit, ikatan diperkuat oleh peran CXCR4 dan CCR5. Proses selanjutnya terjadi fusi kedua membran atas dukungan dan peran glikoprotein 41 (gp41). HIV dengan bantuan enzim *reverse transcriptase* mengubah RNA menjadi DNA. DNA kemudian berintegrasi ke DNA genom *host*, menjadi laten dalam waktu lama. Stimulasi terhadap limfosit T atau makrofag dapat mengaktifkan replikasi HIV melalui peningkatan aktivitas NFκB dimer dalam sel dan berikatan pada daerah peningkatan sekuen konsensus HIV. Sitokin proinflamasi seperti TNF-α cenderung mempercepat peningkatan replikasi HIV.

Tabel 1. HIV dan HTLV

Parameter	HIV	HTLV
Genus Retrovirus	Lentivirus	HTLV/BLV
Ukuran genome (kb)	9.8	8.5
Bentuk inti	Kerucut	Kubus
Gen tambahan	6	2
Infeksi limfosit $CD4^+$	++	++
Infeksi limfosit $CD8^+$	-	++
Tropisme jaringan	+	+
Formasi sinsisium	++	+
Sitotoksik	++	-
Sel Transformasi	-	++
Laju replikasi	++	-
Keterkaitan sel	-	++
Kemampuan hidup laten	+	+
Keterkaitan defisiensi imun	++	+
Potensi kelainan neurologist	++	++

Sumber: Levy, 2007 dengan modifikasi

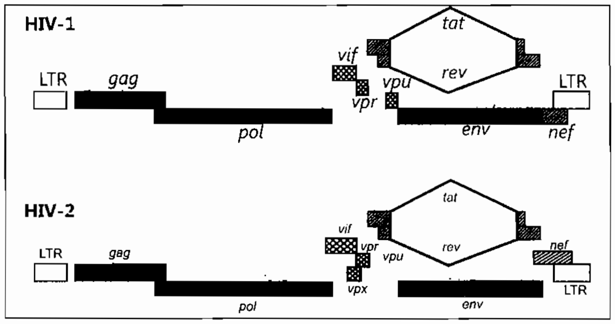
KLASIFIKASI HIV

Klasifikasi virus HIV didasarkan pada keterkaitan poligenetik rangkaian nukleotida. Akhir-akhir ini klasifikasi didasarkan pada kelompok, tipe, subtipe, sub-subtipe, dan bentuk rekombinan. Hingga kini dikenal dua tipe HIV yaitu HIV-1 dan HIV-2.

HIV-1 selanjutnya dibagi menjadi : kelompok major (M); kelompok outlier (O); dan kelompok non-M, non-O (N). Kebanyakan infeksi HIV terjadi pada kelompok M HIV-1. Melalui analisis sekuens genetik kelompok M HIV-1 dibagi lagi menjadi 9 subtipe atau varian dari kelompok M HIV-1 subtipe A,B, C,D,F, G,H, J, dan K. Subtipe A dan F selanjutnya di klasifikasi dalam sub-subtipe A1, A2, A3, F1, dan F2.

Subtipe ini penting guna mengetahui distribusi di dunia serta untuk menilai sifat dan perilaku virus. Sehingga dapat diketahui potensi menimbulkan resistensi obat dan kemampuan deteksi reagens tes antibodi HIV.

HIV-2 mempunyai dua subtipe utama yaitu A dan B. Bila virus dari kedua kelompok atau lebih HIV-1 menginfeksi seseorang serta merubah material genetik, maka keadaan ini disebut virus rekombinan. Jika transmisi virus rekombinan didokumentasi sebagai rangkaian genum virus seutuhnya pada tiga atau lebih individu, maka hal ini dikenal sebagai *circulating recombinant form* (CRF). Hingga kini dikenal CRF01 hingga CRF34. Variasi rangkaian nukleotida mempunyai berbagai implikasi biologis dan transmisi virus, ketahanan hidup pasien, dan juga dapat membantu menjelaskan distribusi geografi, serta epidemiologi infeksi HIV. Tinjauan diagnostik, variasi rangkaian nukleotida sangat berpengaruh nyata terhadap implikasi reaktivitas dan reaktivitas silang pada tes diagnostik guna mendeteksi protein maupun peptida spesifik virus.



Gambar 1. Pemetaan Genomik HIV-1 dan HIV-2 (Levy, 2007)

MORFOLOGI HIV

HIV termasuk golongan virus yang menggunakan RNA sebagai molekul pembawa informasi genetik. HIV memiliki sifat khusus yaitu memiliki enzim unik *reverse transcriptase* (*RNA-dependent DNA polymerase*). Melalui peran enzim *reverse transcriptase* ini HIV mampu mengubah informasi genetik dari RNA ke DNA sehingga terbentuk provirus. Perubahan informasi genetik tersebut di integrasikan ke dalam inti sel target. Kelihaian HIV juga memiliki kemampuan untuk memanfaatkan mekanisme yang sudah ada di dalam sel target untuk membuat kopi diri sehingga terbentuk virus baru dan matur yang memiliki karakter HIV.

HIV pada hakekatnya dibagi dua tipe virus, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 merupakan virus klasik pemicu AIDS, didapatkan pada sebagian besar populasi di dunia. HIV-2 merupakan virus yang di isolasi pada binatang dan beberapa pasien di Afrika Barat, meskipun dalam jumlah kecil juga ditemukan di Amerika. Organisasi genetik HIV-1 pada dasarnya mempunyai persamaan dengan HIV-2, perbedaan terutama pada glikoprotein kapsul. Potensi infeksi oleh HIV-2 di Afrika Barat kebanyakan asimptomatik. Beberapa pasien di Amerika juga terinfeksi HIV-2, tetapi umumnya kurang patogenik serta memerlukan waktu lebih lama untuk memunculkan gejala dan tanda penyakit.

HIV termasuk virus dengan genom relatif kompleks. Kebanyakan virion protein berasal dari pemisahan RNA dan protease virus. HIV merupakan virus RNA, berdiameter 100-120 nm, terdapat dua komponen penting yaitu kapsul dan inti. HIV mengandung untaian tunggal genom RNA dengan muatan polar positif.

Kapsul tersusun dari dua lapis lipid dan glikopeptida tunggal, terselip dalam lekukan protein transmembran non kovalen, terikat pada protein permukaan (SU). HIV termasuk heterodimer yang terangkai secara trimer.

Inti, secara umum mengandung genom virus terkait dengan protein nukleokapsid (NC), protein kapsid (PK), protein matrik (MA) dan protein posporilasi (p12).

HIV memiliki prototipe tiga domain genetik. Gen atau protein spesifik tersebut mempunyai peran sebagai regulator. Regulator enzimatik virus dan juga struktur protein.

Ketiga gen tersebut adalah: gag, berperan sebagai pengkode kelompok protein antigen atau protein kapsid. Gen gag (kelompok antigen spesifik), mengkode empat protein penyangga inti virus, termasuk matrik (MA. p17), dan nukleokapsid (NC, p7). Lokasi protein Gag pada prekursor p55, juga mengkode: p1/p2/p6/p7/p13/p17/p18/p24. Gag p55 memiliki 3 domain utama terkait target membran (M), interaksi (I), dan domain lambat (L). M terletak di dalam regio MA. Target protein Gag adalah protein pada membran. I, mencerminkan interaksi monomer Gag yang terdapat dalam nukleokapsid (NC). Domain L, juga ditemukan pada NC, berperan untuk memidiasi *budding* retroviral, tepatnya pada regio p6 dari poliprotein Gag. Di dalam Gag atau nukleoid, dapat di identifikasi dua RNA, berperan *RNA-dependent polimerase DNA Pol*, juga disebut RT (p66, p51) dan protein NC (p9, dan p6). Namun dalam perjalanan proses pengendalian peran tersebut seringkali disertai berbagai variasi strain. Variasi strain HIV sebagian besar ditemukan pada kapsul virus.

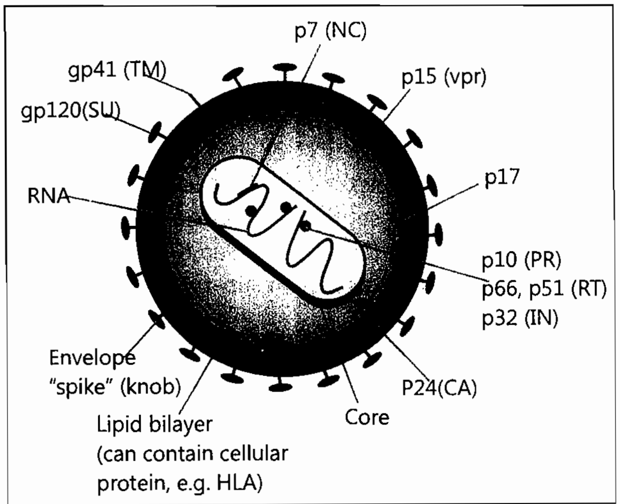
Gen pol (polimerase), sebagai pengkode polimerase dan mengendalikan enzim yaitu protease, *reverse transcriptase* dan intergrase serta polimerase. Protease yang terlipat pada poliprotein gag, tersusun dari empat unsur pokok peptida. Enzim *reverse transcriptase* yang mengkopi genom RNA ke DNA dan terbentuk provirus. Enzim integase yang mengkatalisir proses integrasi untaian ganda DNA atau provirus terhadap inti pada genom manusia.

Gene env, pengkode protein kapsul dan bertugas mengendalikan dua protein kapsul, terutama selubung protein gp120 (mengikat CD4) dan gp41 (transmembran). Gen env, juga mempunyai tugas khusus lain terutama pada situasi kritis sebagai penginisiasi *reverse transcriptase*, inkorporasi genom ke virion, serta menyiapkan posisi dan saat tepat 3' poliadenilasi molekul mRNA untuk menyusun komponen HIV. Guna menyusun rangkaian komponen lengkap HIV diperlukan protein, terutama interaksi asam nukleat pada partikel utama. Pada situasi ini MA perlu melakukan inkorporasi pada protein Env dalam virion matur.

HIV sebagai retrovirus mempunyai model unik dalam replikasi, salah satunya ditandai oleh peran *reverse transcriptase* guna menyiapkan terbentuknya intermediet DNA atau provirus agar berintegrasi ke genom host di awal proses replikasi.

Gen lain adalah vif, tat, rev, vpr, vpu, dan nef mempunyai keterkaitan erat dengan inti. Tat sebagai promotor perubahan yang memicu ekspresi gen virus. Erat kaitannya dengan aktivitas transkripsional poten. Rev, merupakan gen yang bertanggung jawab terhadap ekspresi struktur protein. Gen vif, berperan sebagai pengontrol daya infeksi virus yang pada posisi bebas tanpa terikat sel. Pada setiap vif dari setiap virion terdapat sekitar 7 hingga 20 molekul. Pada virion, diluar inti terdapat produk gen vpr (vpx pada HIV-2). Gen vpr, merupakan aktivator transkripsi. Gen vpu, mempunyai peran untuk *budding* yang efisien, serta penyiapan dan proses pada amplop. Gen nef, pleiotropik, mempengaruhi peningkatan atau penurunan replikasi. LTR= *long terminal repeats* berhubungan dengan regulasi ekspresi virus, mengandung region yang bereaksi dengan produk tat dan gen nef. Berbagai protein virus dalam partikel virion mempunyai peran penting pada awal infeksi HIV.

Beberapa protein pada sitoskleletal (misal, actin, ezrin, emerin, moesin, dan coflin) mempunyai peran beraneka ragam dalam berbagai aktivitas termasuk mempertahankan kehidupannya serta untuk kepentingan replikasi. Emerin mempunyai peran penting, terutama pada replikasi, dan juga membantu dalam hal interaksi cDNA virus dengan kromatin, serta dalam pengaturan dan penetapan rangkaian nukleotida selama proses integasi. Emerin juga berperan menjembatani hubungan antara permukaan dalam kapsul dengan kromatin.



Gambar 2. Struktur HIV (Levy, 2007)

Pada membran inti HIV-1 juga terdapat protein *heat shock* (hsp70). Hsp 70 bersifat sitoprotektif, berperan dalam penentuan saat yang tepat pada proses pelipatan protein, mengatur kelenturan, menghindari terjadi kekusutan protein, serta membantu menjaga integritas struktur inti.

Keterkaitan HIV dengan lipid diketahui diidentifikasi setelah terdapat inkorporasi HIV dengan domain lipid spesifik dari membran sel pejamu selama proses *budding* virus. Hal ini mencerminkan refleksi rasio molar kolesterol dengan posfolipid.

Pada protein kapsul terdapat suatu derivat glikoprotein. Misalnya, pada permukaan dalam kapsul terdapat gp160 kDa yang melipat di dalam sel (menyerupai enzim selular pada aparatus Golgi). Pada glikoprotein di permukaan luar kapsul terdapat gp120 dan protein transmembran gp41. Pemindahan komponen protein kapsul pada permukaan sel, memerlukan peran protein transmembran gp41. Segmen *loop* gp41 berperan utama dalam proses fusi membran. Regio sentral protein transmembran gp41 berikatan erat dengan permukaan luar gp120.

Pada permukaan luar kapsul virus terdapat 72 tonjolan, berlandaskan pada glikoprotein kapsul (Env) sebagai *trimers*. Ketika terjadi pelepasan virus baru dari sel, tidak semua tonjolan muncul, melainkan hanya sekitar 7 hingga 14 *trimers* atau tonjolan yang muncul pada permukaan virion. Model ini dapat diamati melalui mikroskop elektron. Hasil pengamatan ditampilkan melalui tomografi mikroskop krioelektron. Bila protein kapsul nampak cenderung semakin sedikit, maka keadaan ini ini menggambarkan terjadi penurunan jumlah tonjolan pada virion permukaan atau sekaligus mencerminkan terjadi reduksi dari pembentukan Env.

Bila HIV mendekati dan berhasil menggaet sel target melalui interaksi gp120 dengan CD4, ikatan semakin diperkokoh ko-reseptor CXCR4 dan CCR5, maka atas peran protein transmembran gp41 akan terjadi fusi membran virus dan membran sel target. Proses selanjutnya diteruskan melalui peran enzim *reverse transcriptase* dan integrase serta protease untuk mendukung proses replikasi.

Replikasi dimungkinkan melalui aktivitas enzim *reverse transcriptase*, di awali oleh transkripsi terbalik RNA genomik ke DNA. Kopi DNA yang terbentuk berintegrasi ke genom sel manusia untuk selanjutnya disebut proviral DNA. Komponen virus kemudian disusun mendekati membran sel host, keluar dari dalam sel menembus membran sebagai virion matur. Virion matur ini potensial penyebab infeksi pada sel lain, bahkan mampu memicu infeksi pada individu lain bila ditransmisikan. Selama proses replikasi HIV bisa mengalami perubahan karakter, mutasi setiap saat sehingga HIV yang beredar dalam sirkulasi praktis bukan merupakan populasi homogen, melainkan terdiri dari berbagai kelompok varian sebagai spesies *quasi*. Variasi virus ini cenderung terus mengalami mutasi, terutama pada tekanan selektif di lingkungan mikro yang penuh stresor. Hal ini memicu terjadi strain resisten terhadap obat maupun perubahan status imunologik.

REFERENSI

Branson BM, McDougal S (2008). Establishing the Diagnosis of HIV Infection. In: AIDS Therapy. Third Edition. Editors: Dolin R, Masur H, Saag M. Philadelphia, pp.1-12.

Fauci AS, Lane HC (2008). Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Editors: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. New York, pp. 1137-1142.

Levy JA (2007). Discovery, Structure, Heterogeneity, and Origins of HIV. In: HIV and the Pathogenesis of AIDS. Third Edition. Editor: Levy JA. Washington, D.C. pp. 1-25.

Nathanson N, Robinson HL (2007). Viral Oncogenesis: Retroviruses. In: Viral Pathogenesis and Immunity. Second edition. Editor: Nathanson N. Amsterdam, pp.146-156.

Zolopo AR, Kotz M (2010). HIV Infection & AIDS. In: Current Medical Diagnosis & Treatment. Forty-Ninth Edition. Editors: McPhee SJ, Papadakis MA. New York: pp.1205-1208.

123

IMUNOPATOGENESIS INFEKSI HIV

Tuti Parwati Merati

PENDAHULUAN

Setelah lebih dari 25 tahun ditemukannya AIDS dan HIV, telah banyak dicapai kemajuan dalam pengetahuan mengenai mekanisme replikasi HIV dan strategi pengobatan yang berhasil menurunkan mortalitas dan morbiditas pasien AIDS. Seiring dengan kemajuan dibidang imunologi dan biologi molekuler, imunopatogenesis infeksi HIV juga terus berkembang. Karakteristik AIDS berupa adanya infeksi HIV pada sel limfosit T CD4+ dan menurunnya jumlah dan fungsi sel limfosit T CD4+ bersama perjalanan infeksi HIV merupakan hal yang sudah baku. Tetapi baga mana patogenesis terjadinya penurunan jumlah dan fungsi sel limfosit CD4+ tersebut selama perjalanan infeksi telah mengalami kemajuan dan semakin jelas diketahui. HIV mempengaruhi hampir semua aspek dalam sistem imun manusia, baik imunitas bawaan, maupun imunitas adaptif yang spesifik baik selular maupun humoral, sehingga terjadi disfungsi imun. Respons imun untuk mengeliminir dan menekan replikasi HIV ternyata mengakibatkan aktivasi sistem imun yang berkepanjangan karena kegagalan untuk menghilangkan HIV sama sekali dari sel maupun organ dan aktivasi sistem imun yang kronik ini berdampak patologi pada tubuh manusia. Penelitian menunjukkan replikasi HIV sendiri merupakan penyebab utama keadaan *chronic inflamatory state* pada penderita HIV, dimana penderita menunjukkan peningkatan penanda inflamasi dan aktivasi imun. [1-4]

Berbagai hipotesis telah diajukan untuk menerangkan bagaimana patogenesis terjadinya defisiensi imun pada infeksi HIV. Tapi dari sekian banyak hipotesis, yang banyak disitir belakangan ini adalah hipotesis peranan aktivasi imun kronik dan inflamasi konik, karena berbagai penelitian menunjukkan bukti keterkaitan langsung antara tingginya aktivasi imun kronik dengan progresifitas penyakit. Beberapa mekanisme yang bertanggung jawab atas hilangnya sel T CD4+ ini selama fase infeksi kronik, mulai dari efek sitopatik HIV secara langsung pada sel limfosit T CD4+ sampai terjadinya aktivasi imun oleh HIV yang menimbulkan kematian sel. Dalam imunopatogenesis infeksi HIV secara bersamaan terjadi baik aktivasi maupun supresi sistem imun.[5-8]

PERJALANAN PENYAKIT

Perjalanan infeksi HIV dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu 1) infeksi akut, 2) infeksi kronik (asimptomatik dan simptomatik) dan 3) AIDS[5]. Enam puluh sampai tujuh puluh persen infeksi HIV akan mencapai stadium AIDS dalam waktu rata-rata 10-11 tahun (*typical progressor*), 10-20% sangat progresif dan berkembang menjadi AIDS dalam waktu kurang dari 5 tahun (*rapid progressor*). Sebagian kecil lainnya antara 5-15% infeksi HIV berjalan sangat lambat, masih belum mencapai AIDS dalam waktu lebih dari 15 tahun (*slow progressor*) dan sekitar 1% infeksi HIV dikenal sebagai bagian dari *slow progressor* yang disebut *Long-term non progressor* (LTNP).[5,9] Perbedaan progresivitas penyakit ditentukan oleh titer virus dalam plasma, jumlah limfosit T CD4 dan respons imun spesifik baik selular maupun humoral. Tingginya titer RNA HIV setelah menurun dari puncaknya saat serokonversi yang disebut *virologic set point*, menentukan prognosis kecepatan progresivitas penyakit. Perbedaan perjalanan alamiah ini membuktikan adanya variasi beberapa faktor yang mendorong terjadinya proses patologik, antara lain variasi genetik, imunologik dan faktor virologik.

TROPISME VIRUS

Mekanisme infeksi HIV diketahui lebih jelas setelah ditemukan kemokin dan reseptornya. Kemokin adalah suatu polpeptide yang disekresikan oleh sel-sel tertentu yang terikat dengan reseptor permukaan spesifik dengan transmisi signal melalui protein G. Ada dua kelas kemokin yang berkaitan dengan infeksi HIV, yaitu kemokin α(CXC kemokin), bila diantara dua *cystein* (C) ada asam amino lain (X), dan reseptornya diberi nomor yang sesuai, yaitu CXCR4. Kelas kemokin lainnya adalah kemokin β (CC kemokin), kedua *cystein* letaknya berdekatan, dan reseptornya disebut CCR5.[9,10] Reseptor kemokin pada sel target merupakan koreseptor, dan makrofag mempunyai koreseptor CCR5 sedangkan limfosit CD4 mempunyai keduanya, baik reseptor CCR5 maupun CXCR4 (Th-1 mempunyai CCR5, sedangkan sel T *naive* mempunyai CXCR4). Infeksi oleh *strain NSI* memerlukan koreseptor CCR5 sehingga *strain* ini disebut *R5 strain*, dapat menginfeksi makrofag maupun sel limfosit T, sedangkan *SI strain* menggunakan koreseptor CXCR4 (disebut *X4 strain*), karena itu *strain* ini tidak dapat menginfeksi makrofag.[9-11] Karena virus X4 adalah virus SI, maka virus X4 umumnya lebih sitopatik dibanding virus R5 yang bersifat NSI. Terdapat banyak koreseptor kemokin lain yang dapat sebagai tempat *attachment* primer atau sekunder untuk HIV-1 atau HIV-2, tapi umumnya tidak terlibat dalam proses infeksi. Sebagai tambahan, selain reseptor CD4,galactosyl ceramid (GalC) merupakan *binding site* utama bagi HIV-1 dimukosa vagina, saluran pencernaan dan sel otak. Di samping itu kompleks HIV dengan antibodi dapat masuk kedalam sel T, makrofag dan sel lain melalui ikatan reseptor Fc dan reseptor komplemen [10,12]

INTERAKSI HIV DAN SEL PEJAMU PADA INFEKSI AKUT

Cara penularan utama HIV adalah melalui mukosa genital. Untuk meneliti urutan perubahan selular yang terjadi pada fase dini segera setelah penularan seksual, dipakai model *rhesus monkey* dan *simian immunodeficiency virus* (SIV). Pada model ini, sel dendritik jaringan (sel langerhan) yang ada di lamina propria mukosa vagina menjadi target pertama. Sebagai telah diketahui, sel dendritik dapat bertindak sebagai *antigen presenting cell* (APC) yang dapat merangsang limfosit T *naive*, karena sel dendritik mengekspresikan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) klas I, MHC klas II dan molekul kostimulator pada permukaannya.[10] Dengan adanya kemokin yang spesifik, maka sel dendritik dapat menarik limfosit T *naive*. Jadi sel dendritik dapat berfungsi memberi dasar sel T *naive* untuk memulai respons imun spesifik, dan mengangkut HIV ke kelenjar limfe terdekat. Sekali sel langerhan bertemu dengan HIV pada epitel vagina, maka dia akan terinfeksi atau menangkap HIV untuk dibawa ke kelenjar limfe iliaka interna, menuju daerah sel limfosit T dan mempresentasikan HIV kepada sel limfosit T spesifik yang teraktivasi. Setelah diteliti, ternyata pada infeksi primer/infeksi akut ini HIV yang ditularkan adalah *strain* M-tropik dan hampir 95% *strain* HIV yang ditemukan pada infeksi primer/akut adalah strain M-tropik atau R5 HIV-1. Tapi walaupun sel dendritik dapat membawa *strain* virus R5 dan X4 ke kelenjar limfe terdekat, namun hanya *envelope strain* R5 saja yang mempunyai kemampuan untuk mentransmisikan sinyal yang mengaktifkan limfosit CD4 dan merekrutnya dengan mekanisme kemotaksis. Keadaan adanya perbedaan ekspresi koreseptor antara virus R5 dan X4 dan kemampuan unik dari *envelope* virus R5 inilah yang dapat menjelaskan mengapa *strain* yang ditransmisikan terutama virus R5. Beberapa alasan lain yang menjelaskan terdapatnya virus R5 pada infeksi akut atau infeksi primer adalah sebagai berikut : virus R5 mempunyai banyak sel target yang suseptibel selama aktivasi imun, virus R5 juga dapat menginfeksi sel yang tidak teraktivasi, dapat menginfeksi sel makrofag dan sel dendritik, produksi progenitor virus R5 lebih tinggi pada sel yang terinfeksi, virus R5 juga menginfeksi sel CCR5+CD4+ dari saluran cerna, dan virus R5 juga kurang dikenal oleh sel imun seperti sel T sitotoksik (CTL).[10,12]

Dua hari setelah infeksi (pada rhesus), HIV dapat ditemukan didalam jaringan limfoid dan dengan cepat menyebar keseluruh sistem limfatik. Akhirnya HIV mencapai sirkulasi darah dan replikasinya dapat dideteksi dalam plasma lima hari setelah infeksi. Pada manusia terdapat variasi waktu antara infeksi mukosa sampai terjadi viremia, berkisar antara 4-11 hari. Hal ini juga tergantung dari apakah ada hal-hal lain yang merusak barier mukosa yang memudahkan masuknya HIV, seperti adanya inflamasi dan infeksi (cervisitis, uretritis, ulkus genitalis, dsb). Segera setelah infeksi, akan terjadi replikasi HIV yang sangat tinggi, dimana ditemukan sejumlah 10^6 kopi/ml RNA HIV, puncaknya tercapai dalam 4-8 minggu, lalu akan menurun secara drastis, bahkan sampai kadar tidak terdeteksi, walaupun tanpa terapi ARV, dan kadar yang dicapai ini disebut *virologic set point*.[9-11] Secara klinis timbul gejala menyerupai infeksi mononukleosis atau *flu like syndrome*, berupa demam sakit kepala, mual, letargi dan anoreksia.[13] Gejala ini hanya bisa dikenali atau diingat oleh sebagian kecil orang, yaitu sekitar 30% saja, lainnya tidak mengenali atau tidak dapat mengingat, karena gejala dapat sembuh sendiri tanpa diobati. Secara imunologik, dalam beberapa jam akan terjadi respons mobilisasi sistem imun bawaan berupa aktivasi non spesifik sel makrofag, sel *natural killer*, komplemen dan pelepasan sitokin proinflamasi. Perangsangan pada sistem imun adaptif berupa respons antibodi humoral dengan terbentuknya antibodi netralisasi dan respons imun selular berupa meningkatnya sel limfosit T CD8+

sitotoksik yang melisiskan sel-sel yang terinfeksi dan pelepasan kemokin oleh sel T dan makrofag yang sudah teraktivasi. Kemokin termasuk RANTES, MIP 1 alfa, MIP 1 beta dapat mencegah infeksi dengan memblok reseptor kemokin untuk masuknya HIV kedalam sel. Dalam 2-4 minggu akan terjadi peningkatan jumlah sel limfosit total yang disebabkan karena tingginya subset limfosit CD8+ sebagai bagian dari respons imunitas selular terhadap HIV (**Gambar 1**: Dinamika kadar berbagai tipe dan fungsi sel imun selama infeksi HIV.14). Pada infeksi akut replikasi virus sangat cepat, infeksi menyebar luas, terutama ke sel-sel limfosit T. Saat ini dikatakan paling bagus untuk memulai pengobatan dipandang dari kemungkinan bisa menekan replikasi virus ketingkat *undetectable*, karena HIV masih sangat sensitif terhadap *highly active antretroviral therapy* (HAART). Karena itu banyak peneliti sepakat bahwa pemberian HAART harus dilakukan secara agresif pada stadium infeksi akut ini. Masalahnya adalah tidak mudah bagi pasien atau dokter untuk mengenal stadium infeksi akut ini, mungkin ditemukan secara kebetulan saja. Disamping itu bila diberi HAART, pasien seterusnya harus diikuti selama bertahun-tahun untuk menilai efek lanjutan jangka panjang, karena belum bisa diberi jaminan bahwa pengobatan pada infeksi akut dapat memberikan kesembuhan total.

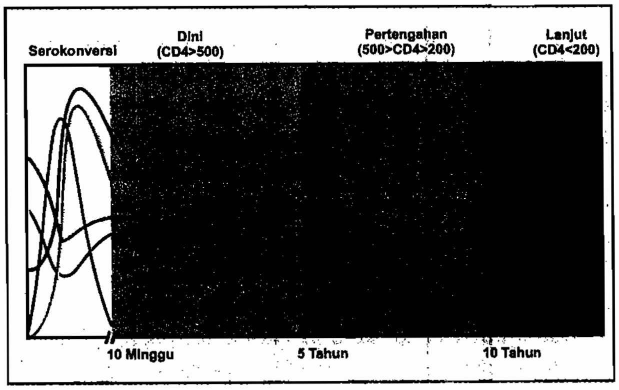
INFEKSI HIV KRONIK DAN FASE LANJUT

Sekitar 6 bulan setelah fase infeksi akut, sebagian besar pasien akan masuk ke fase asimptomatik, dimana kadar virus mencapai *set point*, seringkali RNA <20.000 kopi/ml. Ini menunjukkan adanya respons antiviral baik dari imun bawaan maupun imun adaptif. Dari imun bawaan ada *factor mannose binding lectins* (MBLs) dan komplemen. Disamping itu anti HIV antibodi, sel *Natural Killer* (NK), dan sel T memegang peranan. Sel limfosit T sitotoksik CD8+ sebagai sel efektor dapat mengontrol infeksi akut oleh virus, karena dia bisa mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi.[10] Pada infeksi HIV sejak awal ditemukan tingginya jumlah sel limfosit T CD8 sitotoksik. Limfosit CD8 sitotoksik yang teraktivasi oleh HIV ini akan mengeluarkan sejumlah solubel sitokin (termasuk CAF), yang dapat menghambat replikasi HIV dalam limfosit CD4 (*invitro*) tanpa menyebabkan sel lisis.[10] Keadaan seperti ini juga terjadi pada infeksi HIV akut, bahkan sebelum serokonversi.[13] Pada sekelompok kecil individu yang terinfeksi HIV tidak dapat ditemukan viremia, dan grup ini sangat jarang terdapat, dan disebut *elite controllers*.[15] Dalam periode infeksi persisten, dapat terjadi replikasi virus yang rendah didalam kelenjar limfe dan jaringan lain yang mencerminkan respons imun antiviral yang kuat. Selama fase kronik asimptomatik, merupakan keseimbangan yang dinamis antara pejamu dan HIV dimana respons imun selular dan humoral tetap aktif, sehingga sel limfosit CD4 jumlahnya masih tinggi, RNA HIV masih tetap rendah. HIV dapat menghindar dari survailan imun karena sudah terjadi integrasi DNA provirus ke gen sel pejamu, mutasi virus sangat cepat, adanya protein virus yang bersifat menekan imun, seperti gp 120 yang menyebabkan limfosit CD4 menjadi energi dan TAT ekstraselular dapat bersifat seperti toksin yang merangsang apoptosis sel limfosit CD4 dan menekan sistem imun. Jadi pada fase ini terjadi aktivasi sistem imun yang berkelanjutan.

Setelah infeksi selama 10 tahun, sekitar 50% dari orang yang terinfeksi dan tidak mendapat ARV akan menunjukkan gejala penyakit, penurunan sel limfosit CD4 dibawah 200-350 sel/uL dan hilangnya respons imun spesifik sel limfosit T CD4+ dan CD8+. Terjadinya destruksi jaringan limfoid oleh virus mencerminkan infeksi HIV yang progresif. Pada fase ini strain HIV bisa berupa fenotip virus X4 atau R5 yang mempunyai sifat virulen. Pada fase kronik simptomatik ini atau disebut stadium AIDS, kemokin yang diproduksi oleh sel limfosit yang teraktivasi tidak dapat memblok tempat masuk virus X4 kedalam sel. Terjadi peningkatan produksi HIV, penurunan sel limfosit CD4+ sehingga secara umum terjadi defisiensi sistem imun yang mengakibatkan timbulnya infeksi opportunistik, tumor ganas dan akhirnya kematian.[9-11,14]

INFEKSI LATEN

Infeksi HIV dapat bersifat laten tanpa menunjukkan bukti-bukti adanya produksi progenitor virus. Keadaan ini bisa meliputi site integrasi dan keadaan dimana tidak ada ekspresi TAT atau Rev. Di samping itu berbagai protein sel seperti *histone deacetylase* (HDAC), YY1 dan faktor antiviral CD8+ (CAF) dapat menekan virus pada sel yang terinfeksi. [10,16]



Gambar 1. Kadar dari berbagai jenis dan fungsi sel imun selama infeksi

MEKANISME PENURUNAN JUMLAH SEL LIMFOSIT CD4+

Berbagai faktor berperan dalam penurunan jumlah sel limfosit CD4+. Faktor-faktor tersebut adalah efek sitopatik langsung HIV terhadap sel limfosit CD4+ dan progenitornya, induksi apoptosis melalui aktivasi imun, destruksi stem sel dan sel stroma sumsum tulang, sitotoksisitas sitokin, destruksi jaringan limfoid termasuk kelenjar thymus sehingga produksi sel baru tidak terjadi. Disamping itu juga berperan faktor aktivitas anti sel CD4+ sitotoksik (sel CD4+, CD8+ dan sel NK) dan *autoantibody* anti sel CD4+. Disamping itu adanya efek indirek dari aktivasi imun akan menimbulkan hilangnya sel limfosit T CD4 dengan lebih cepat karena adanya *apoptosis by stander* pada sel limfosit T CD4 yang tidak terinfeksi HIV. [10,17] Pada fase infeksi akut, dampak utama yang terjadi adalah destruksi hebat sel memori limfosit T CD4 pada saluran cerna. [6,18] Sel T yang termasuk *mucosal associated lymphoid tissue* (MALT) ini dapat menginduksi keseluruhan respons imun pejamu. Lagi pula dengan rusaknya integritas epitel mukosa saluran cerna akan memudahkan translokasi bakteri kedalam darah dan menimbulkan inflamasi dan aktivasi sehingga menimbulkan matinya sel. Sekarang sedang diteliti seberapa jauh proses ini berperan dalam patogenesis penyakit.

AKTIVASI IMUN PADA INFEKSI HIV

Infeksi HIV mempunyai karakteristik adanya defisiensi imun yang terjadi secara kronik progresif dan pada saat yang sama juga terjadi aktivasi imun. Aktivasi imun pada infeksi HIV terjadi karena adanya disregulasi antara imunitas bawaan dan imunitas adaptif sebagai respons terhadap HIV, produk mikroba, koinfeksi dan kompensasi homeostasis.[6,7] Berbagai bukti telah menunjukkan bahwa aktivasi imun inilah yang terutama menjadi mediator terjadinya disfungsi imun dan defisiensi imun.[20,21] Stimulasi imun yang berkelanjutan tersebut memungkinkan terjadinya lingkungan homeostasis yang permisif untuk terus terjadi replikasi virus, walaupun sementara mungkin ada perbaikan sediaan sel T. Pada penelitian akhir-akhir ini ditemukan peranan dari IFN alfa, translokasi mikroba, aktivasi sel T CD8+ yang inefektif, respons sel Treg yang tidak menentu, sel Th17 yang inadekuat, dan kematian sel T yang mengakibatkan terjadinya defisiensi imun.

Aktivasi imun mengakibatkan meningkatnya ekspresi marker fenotip pada permukaan sel T dan sel B, dan meningkatnya kadar sitokin inflamasi pada plasma; disamping itu, sel limfosit pada Odha lebih sering ditemukan pada fase aktivasi dari proses siklus sel.Sel limfosit T akan mengekspresikan penanda permukaan berupa molekul HLA (Human Leucocyte Antigen) kelas II dan CD38, yaitu molekul *5'-diphosphate* (ADP) *ribosyl cyclase* yang terikat pada membran sel. Semakin aktif replikasi HIV, semakin meningkat pula ekspresi penanda fenotip tersebut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa meningkatnya CD38 dapat memprediksi perjalanan penyakit HIV lebih akurat dari pada kadar HIV dalam plasma.[22] Aktivasi fenotip sel limfosit T CD8+ ini sering ditemukan lebih dari 80%[10], jumlah yang benar-benar jauh melebihi proporsi sel yang dapat ditunjukkan untuk mengenal peptide HIV.[23]

Kadar plasma dari berbagai sitokin seperti TNF-alfa, IL-1, dan IL-6 akan meningkat pada tahap kemudian dari infeksi HIV. TNF dan IL-6 secara langsung berhubungan dengan tingginya kadar HIV RNA. Yang menarik adalah, pada jaringan limfoid yang merupakan tempat utama replikasi HIV, kadar TNF alfa tidak meningkat, walaupun ekspresi IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, dan interferon gamma meningkat. Dengan terapi ARV, indikator aktivasi imun tersebut diatas cenderung menurun, yang menunjukkan bahwa replikasi HIV merangsang keadaan tingginya aktivasi imun.[24,25] Pada keadaan ini harus dicatat bahwa ekspresi CD38 mungkin menghambat suseptibilitas sel untuk terjadinya replikasi HIV yang produktif .[25,26]

Hubungan antara aktivasi imun dan defisiensi imun selular yang progresif didukung oleh percobaan binatang sebagai berikut. Pejamu alami dari SIV yaitu *sooty mangabey* menunjukkan tingginya replikasi SIV namun muncul sedikit gejala penyakit. Secara jelas, patogenitas yang rendah ini disertai oleh tidak terjadinya aktivasi imun dan proliferasi sel yang membedakan infeksi SIV pada primata yang lain seperti *rhesus macaque*, dimana aktivasi imunnya mirip seperti terjadinya aktivasi infeksi HIV pada manusia.[27] Lebih jauh, pada *sooty mangabey* fungsi kelenjar Thymus dan sumsum tulangnya tetap baik dan tidak menunjukkan *bystander lymphocyte apoptosis*, dimana sel-sel yang tidak terinfeksi disekitar sel yang terinfeksi akan terangsang untuk terjadi apoptosis (kematian sel yang terprogram). Akhirnya, study pada manusia dengan memblok aktivasi imun dengan pemberian supresan cyclosporine A, bersama dengan pemberian kombinasi ARV akan menghasilkan restorasi sel limfosit CD4+ lebih lama dan berkelanjutan dibandingkan dengan pemberian terapi ARV saja. [27,28]

PERANAN KOFAKTOR PADA IMUNOPATOGENESIS INFEKSI HIV

Infeksi mikrobial dapat mempengaruhi patogenesis infeksi HIV melalui aktivasi imun akibat pelepasan sitokin yang dapat menginduksi sel-sel APC dan sel T spesifik. Koinfeksi antara lain dapat berupa infeksi virus CMV, HSV, EBV, HBV, HCV dan mikobakterium TB, Faktor genetik pejamu yang berbeda dan faktor virusnya sendiri juga akan mempengaruhi progresifitas penyakit, antara lain adanya mutasi reseptor kemokin, tipe HLA dan strain HIV, seperti tampak dalam tabel 1.[14]

SEL T REGULATOR (TREG)

Satu subset CD4+ sel T yang menunjukkan efek *regulator/ inhibitor* baru-baru ini telah ditemukan baik pada mencit maupun manusia. Regulator sel T (Treg) CD4+ ini mengeksprsikan rantai alfa dari reseptor interleukin (IL)-2 (CD25). Pada keadaan sehat, sel Treg berperan kunci dalam pencegahan *autoreactivitas*; dan pada sejumlah penyakit infeksi, Treg akan menekan/mengatur besaran respons imun.Penelitian melaporkan meningkatnya jumlah sel T reg pada orang yang terinfeksi HIV. Dengan menekan sel Treg, baik respons sitokin maupun respons proliferasi sel CD4+ dan CD8+ terhadap antigen HIV akan meningkat. Dan peningkatan ini nampaknya bersifat spesifik untuk respons terhadap HIV dan tidak terhadap respons candida.[10,29-31] Penemuan ini memastikan dan menambah penemuan oleh kelompok peneliti-peneliti lain yang telah meneliti populasi sel ini pada pasien HIV. Terbentuknya sel-sel T reg ini dan peranannya dalam penyakit HIV belum diketahui dengan jelas. Apakah sel ini berperan pada defisiensi imun dari penyakit-penyakit yang berhubungan dengan HIV atau apakah sel Treg muncul untuk menekan tingginya reaksi aktivasi imun yang berlebihan yang merupakan inti patogenesis hilangnya sel limfosit T CD4+ pada nfeksi HIV. Pada infeksi HIV kemungkinan munculnya sel CD8+ Treg juga perlu dipikirkan.

Pertanyaan yang tidak mudah dijawab dan masih diperdebatkan adalah mengenai imunopatogenesis pada laki-laki dan perempuan. Apakah imunopatogenesis infeksi HIV berbeda pada laki-laki dan perempuan? Meningkatnya bukti-bukti dari penelitian terdahulu dan penelitian yang disajikan belakangan ini mendukung kemungkinan ada perbedaan. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa perempuan cenderung datang ke klinik dengan kadar HIV RNA plasma lebih rendah, namun progresivitas penyakit nampaknya sama dengan laki-laki, demikian pula mortalitasnya juga sebanding. Tetapi Garcia de la Hera dan kawan-kawan, melaporkan penemuannya tentang risiko progresifitas penyakit dan kematian penasun laki-laki dan perempuan Spanyol yang diketahui mempunyai lama infeksi yang sama.[14,32] Ternyata risiko progresivitas menjadi AIDS dan kematian lebih rendah pada perempuan daripada laki-laki, meski masih perlu dilakukan koreksi untuk perbedaan faktor perancu lain yang umumnya lebih tinggi pada laki-laki. Laporan Lisgaris dan kawan-kawan menemukan bahwa, secara keseluruhan perempuan mengalami infeksi oportunistik pada jumlah CD4 yang lebih rendah dan pada kadar HIV RNA plasma yang lebih tinggi dari pada laki-laki.[33]

FAKTOR VIRUS

HIV dapat bertahan dalam tubuh karena HIV mempunyai kemampuan untuk membentuk *pooling* yang stabil dalam limfosit T CD4+, mempunyai kemampuan untuk replikasi, adanya variasi genetik HIV dan *trapping* HIV pada permukaan sel folikuler dendritik. *Pooling* dalam limfosit CD4 terjadi sangat dini sekali, sebelum terjadi respons imun spesifik terhadap HIV. *Pooling* tersebut mengandung DNA provirus dengan daya replikasi. Sebagai catatan, tipe ini juga dapat dijumpai pada seseorang yang telah memakai HAART dalam jangka waktu lama sekitar 2 tahun, sehingga bila HAART dihentikan, maka plasma HIV akan meningkat lagi yang berarti gejala penyakit akan muncul lagi. Perusakan sel limfosit CD4 yang mengandung provirus ini terjadi sangat lambat sekali, dan prosesnya tidak dapat dipengaruhi oleh HAART.

Dengan mengubah struktur gen, merupakan cara efektif untuk menghindarkan diri dari survailan imun. Hal ini dapat terjadi karena secara intrinsik, HIV mempunyai kemampuan untuk mutasi secara cepat pada epitope yang dikenal oleh CTLs spesifik HIV. Oleh karena itu baik respons imun selular maupun humoral dengan cepat akan kehilangan fungsi kontrol terhadap HIV, karena tidak dapat mengenali lagi.

Trapping oleh sel folikuler dendritik. Sebenarnya ini merupakan fungsi fisiologis untuk melakukan klirens

Tabel 1. Faktor Pejamu dan Faktor Virus pada Infeksi HIV-1

Faktor Genetik	Faktor Imunologik	Faktor Virologik
• HLA klasI haplotype	• Perbedaan kualitatif dari respons imun primer	• Replikasi HIV-1 • Fenotip virus (S1 atau NSI HIV-1)
• Mutasi reseptor kemokin atau gen ligand:	• Delesi sel T CTLs	• *Trapping* virus di jejaring sel dendritik
- 32 pada CCR5	• spesifik HIV-1	
- m303 pd CCR5	• Aktivasi imun kronik	• Besar/kecil inokulum
- G801A pada *stromal-derived factor-1*		
• Kadar kemokine β (RANTES, MIP-1α, MIP-1β		

terhadap patogen. Tetapi pada HIV justru akan menjadi *reservoir* kronik yang stabil (karena HIV terbebas dari serangan CTLs spesifik HIV) sehingga merupakan sumber infeksi bagi limfosit T CD4, terjadi inflamasi kronik dan akhirnya terjadi destruksi jaringan limfoid. [14,34]

Disamping karena sifat virus tersebut di atas, dikenal beberapa keadaan yang menyebabkan HIV terhindar dari respons imunitas tubuh, antara lain: menghilangnya *clone* sel limfosit CD4+ yang spesifik, menghilangnya sel sitotoksik limfosit CD8+, terjadi mutasi virus yang diperantarai oleh CTLs, gangguan fungsi APCs, dan adanya respons antibodi netralisasi.

RESPONS ANTIBODI HUMORAL PADA INFEKSI HIV

Banyak yang belum diketahui tentang antibodi terhadap HIV. Apakah bisa antibodi mencegah meluasnya infeksi HIV didalam tubuh, atau sedikitnya berperan untuk menetralkan HIV. Pada berbagai infeksi virus, respons antibodi mempunyai peran sentral untuk klirens virus, namun untuk HIV hal ini nampaknya tidak berlaku. Seperti halnya respons imun selular, sistem imun humoral ditandai oleh paradox hiperaktivasi dan hiporesponsif. [7,35] Hiperaktivasi dilihat dari adanya hiperglobulinemia poliklonal, adanya plasmasitosis pada sumsum tulang,peningkatan ekspresi aktivasi sel limfosit B, adanya antibodi autoreaktif didalam plasma dan adanya *autoimun-like disease* pada penderita HIV. Hiperreaktif sel limfosit B mungkin berperan dalam meningkatnya kejadian limfoma sel B pada infeksi HIV.Tetapi hubungannya belum jelas, walaupun didapatkan meningkatnya kadar stimulator sel limfosit B. Sebaliknya,secara *invitro* didapatkan rendahnya respons sel limfosit B terhadap stimulasi antigen, dimana keadaan ini sesuai dengan sering terjadinya kegagalan pembentukan antibodi protektif pasca imunisasi dengan vaksin berbahan protein atau polisakarida. Bila dibandingkan antara kasus AIDS stadium lanjut (dimana hitung limfosit CD4 < 200/ uL) dengan orang tanpa HIV, ternyata produksi antibodi dan terutama antibodi netralisasinya sangat berbeda, walaupun pada awalnya dimana hitung sel limfosit CD4 masih diatas 200-500/ uL, produksinya tidak begitu berbeda.

Antibodi spesifik baru mulai muncul pada minggu kedua atau ketiga, bahkan bisa mundur beberapa bulan setelah infeksi, terutama antibodi yang dapat menetralkan HIV (*neutralizing antibody*). Ada tiga domain dari HIV dimana antibodi netralisasi dapat efektif, yaitu pada loop V3 dari amplop glikoprotein, pada lokasi terikatnya CD4, dan protein transmembran gp41.[3] Dari ketiga domain tersebut yang paling baik adalah protein transmembran gp41 karena sekuensnya relatif stabil, dan antibodi monoklonal terhadap gp41 dapat menetralkan beberapa varian isolat HIV. *Domain loop* V3 dari gp120 bersifat *isolate-specific* karena cepatnya replikasi HIV dengan kecenderungan terjadi kesalahan tinggi dari ensim reverse transcriptase, sehingga terjadi mutasi virus. Domain lokasi tempat terikatnya CD4 relatif stabil dan dapat menetralkan beberapa varian isolat, namun efek netralisasi antibodi monoklonalnya sangat lemah.[3,10] Secara umum dapat dikatakan respons antibodi terhadap HIV sangat lemah, dan hanya sebagian kecil saja dari fraksi antibodi ini yang dapat menetralisasi HIV. Karena itu HIV dapat terhindar dari respons antibodi ini sehingga dapat bertahan hidup, bereplikasi dan menginfeksi sel lainnya

KESIMPULAN

Interaksi antara HIV dan respons imun pejamu berlangsung sangat kompleks, dan dari berbagai penelitian dapat disimpulkan, bahwa jaringan limfoid merupakan lokasi utama terjadinya proses imunopatologi. Organ limfoid adalah *reservoir* utama HIV, dan monosit serta makrofag merupakan target pertama dan berperan penting dalam proses imunopatogenesis infeksi HIV.

Infeksi HIV dapat berlangsung kronik persisten sebagai akibat gabungan dari sifat karakteristik HIV dan respons sistem imun yang tidak efektif, dimana HIV dapat berintegrasi dengan genom sel pejamu, HIV mempunyai kemampuan untuk mengubah struktur sehingga tidak dikenal oleh respons imun dan kegagalan respons imun selluler intrinsic dari penyakitnya sendiri. Setelah terjadi infeksi, virus baru yang diproduksi akan berinteraksi dengan sel-sel tertentu yang mengekspresikan reseptor CD4, termasuk sel dendritik plasmasitoid (pDC). Hipotesis stimulasi kronik sel T yang meningkatkan aktivasi respons imun akan berakhir pada malfungsi, ekshausi dan kematian sel.[7,30,31]

Adanya aktivasi imun kronik menyebabkan berkurangnya sel limfosit T CD4+ sehingga terjadi gangguan respons imun dan progresivitas penyakit. Peningkatan ekspresi berbagai penanda inflamasi seperti HLA-DR, CD38 dan Ki67 pada sel limfosit T CD4 dan T CD8 menunjukkan bahwa subset sel limfosit ini secara kronik terangsang oleh virus HIV. Terjadi pula produksi interferon (IFN)-α dan IFN-β oleh *plasmacytoid dendritic cells* (pDC) melalui induksi *Toll-like receptor* (TLR), yang mempunyai efek stimulasi imun dan efek anti virus, termasuk terhadap HIV.7 Pada stadium awal infeksi HIV terjadi stimulasi imun bawaan melalui aktivasi pDC sehingga dapat meningkatkan respons imun adaptif. Infeksi HIV yang berlangsung kronik akan menyebabkan terjadinya respons aktivasi imun kronik yang menimbulkan gangguan fungsi sel limfosit T. Respons yang tidak seimbang ini mempunyai dua konsekuensi berupa deplesi jumlah sel T yang progresif karena terjadi disregulasi produksi sitokin pro-apoptosis dan hilangnya fungsi sel T secara progresif karena mekanisme supresi imun yang berkaitan dengan imunitas bawaan.

Model ini menunjukkan bahwa paparan berkelanjutan terhadap replikasi virus akan menimbulkan gangguan imunologis yang tidak *reversible* sehingga strategi menekan respons imun mungkin memberikan nilai tambah disamping terapi antivirus. Data awal menunjukkan kemungkinan ini memang benar demikian adanya. Sejalan dengan itu kita juga melihat respons klinis terhadap terapi antivirus sering kurang efektif apabila pengobatan dimulai pada penyakit stadium lanjut.

Peranan sel Tregulator dalam progresifitas penyakit masih sukar dipahami dimana hasil penelitian belum konsisten. Karena dapat menekan aktivasi sel T, mungkin sel T reg bermanfaat untuk menekan aktivasi imun yang berlebihan sehingga menurunkan *bystander apoptosis*; atau mungkin sel Treg merupakan kerugian karena menekan respons imun adaptif sel T dan menghalangi klirens virus.[29-31] Dengan pengetahuan yang lebih rinci mengenai imunopatogenesis terjadinya defisiensi imun pada infeksi HIV akan dapat membantu upaya pencarian obat dan vaksin HIV.

REFERENSI

Brenchley JM, Price DA,Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? Nat Immunol 2006;7:235-239 [PubMed:16482171]

Picker LJ. Immunopathogenesis of Acute AIDS virus Infection. Curr Opin Immunol 2006;18:399-405.[PubMed:16753288]

Letvin NL and Walker BD.Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus Infections.Nat Med 2003;9:861-866 [PubMed:12835706]

Paiardini M. Cervasi B, Dunham R,Sumpter B,Radziewicz H, Silvestri G. Cel Cycle dysregulation in the immune pathogenesis of AIDS. Immunol Res 2004;29:253-268. [PubMed:15181287]

Stanley SK and Fauci AS. Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Rich RR. Editor. Clinical Immunology, Principles and practice. St. Louis, Wiesbaden: Mosby Co.1999; 1: 707-38.

Ford ES,Puronen CE, and Sereti I. Immunopathogenesis of Asymptomatic Chronic HIV Infection : The Calm before the Storm.Curr Opin HIV AIDS 2009;4(3):206-214.doi:10.1097/COH.0b013e328329c68c.

Boasso A and Shearer GM. Chronic Innate Immune activation as a cause of HIV-1 immunopathogenesis. Clin Immunol.2008;126(3):235-242.doi:10.1016/j.clim.2007.08.015.

Herbeuval JP and Shearer GM. HIV-1 Immunopathogenesis : How Good Interferon Turns bad. Clin Immunol.2007;123(2):121-128

Rizzardi GP and Pataleo G.The Immunopathogenesis of HIV-1 Infection. In: Amstrong D, Cohen J.Editors. Infectious Diseases. London:Mosby Co.1999; 601-12

Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. AIDS 2009; 23:147-160

Von Adrian UH and Mackay CR. T-Cell Function and Migration, two side of the same coin. N Engl J Med 2000; 343 : 1020-34.

Kawamura T, Gulden FO, Sugaya M, et al. R5 HIV productively infects Langerhans cells, and infection levels are regulated by compound CCR5 polymorphisms. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:8401-6

Ruxrungtham K. HIV pathogenesis and clinical implications. Paper presented at Symposium on HIV Medicine, Bangkok Thailand, January 12-14, 2000.

French RF, Stewart GJ, Penny R, Levy JA. How HIV produces immune deficiency. In: Stewart GJ. Editor. Managing HIV. Sydney: Australasian Medical Publishing Co.Ltd.1997:22-8.

Saeg-Cirion A, Pancino G,Sinet M, Venet A, Lambotte O. HIV controllers: how do they tame the virus?Trends Immunol 2007;28:532-540

Sagot-Lerolle N, Lamine A, Chaix ML, et al.Prolong Valproic acid treatment does not reduce the size of latent HIV reservoir. AIDS 2008;22:1125 - 9

Espert L, Denizot M, Grimaldi M,et al. Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope protein to CXCR4. J Clin Invest 2006; 116: 2161-72

Guadalope M, Reay E, Sankaran S, et al. Severe CD4+T cell depletion in gut lymphoid tissue during primary HIV-1 infection and substantial delay in restoration following HAART. J Virol 2003; 77: 11708-17

Brenchley JM, Price DA, Shecker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nat Med 2006; 12: 1365-71

Hazenberg MD, Stuart JW, Otto SA et al. T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). Blood 2000; 95:249-55.

Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. J Immunol 2002; 169:3400-6.

Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL et al. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:346-55.

Betts MR, Casazza JP, Koup RA. Monitoring HIV-specific CD8+ T cell responses by intracellular cytokine production. Immunol Lett 2001; 79:117-25.

Brazille P, Dereuddre-Bosquet N, Leport C, Clayette P, Boyer O, Vilde JL, Dormont D, Benveniste O. Decreases in plasma TNF-alpha level and IFN-gamma mRNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and an increase in IL-2 mRNA level in PBMC are associated with effective highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Clin Exp Immunol 2003; 131:304-11.

Tilling R, Kinloch S, Goh LE, et al. Parallel decline of CD8+/CD38++ T cells and viraemia in response to quadruple highly active antiretroviral therapy in primary HIV infection. AIDS 2002; 16:589-96.

Savarino A, Bensi T, Chiocchetti A, et al.Human CD38 interferes with HIV-1 fusion through a sequence homologous to theV3 loop of the viral envelop glycoprotein gp120. Faseb J 2003; 17:461-3.

Chakrabarti LA, Lewin SR, Zhang L, et al. Normal T-cell turnover in sooty mangabeys harboring active simian immunodeficiency virus infection. J Virol 2000; 74:1209-23.

Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al, Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy. J Clin Invest 2002; 109:681-8.

Kinter A, Hennessey M, Bell A, et al. CD4+CD25+ Regulatory T-like cells suppress HIV-specific CD4+ and CD8+ T cell

immune responses in vitro. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract M14.

Kinter AL, Hennesey M, Bell A, et al. CD25+CD4+ regulatory T cells from the peripheral blood of asymptomatic HIV-infected individuals regulate CD4+ and CD8+ HIV- specific T cell immune responses in vitro and are associated with favorable clinical markers of disease status. J Exp Med 2004; 200: 331-43

Chougnet CA and Shearer GM. Regulatory T cells (Treg) and HIV/ AIDS : summary of the September 7-8, 2006 Workshop. AIDS Res Hum Retroviruses 2007; 23:945-52

García de la Hera M, Ferreros I, del Amo J, et al. Gender differences in progression to AIDS and death from HIV seroconversion in a cohort of intravenous drug users from 1986 to 2001. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 152.

Lisgaris M, Rodriguez B, Yadavalli G, et al. AIDS-defining illnesses develop with lower CD4 cell Counts and higher plasma HIV RNA levels in HIV-infected women than in men. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 951.

Schacker TW, Nguyen PL, Beilman GJ, et al. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis.J Clin invest 2002; 110:1133-9

Wei X, Decker JM, Wang S, et.al. Antibody neutralization and escape by HIV-1.Nature 2003;422:307-12

124

GEJALA DAN DIAGNOSIS HIV

Erni J Nelwan, Rudi Wisaksana

PENDAHULUAN

Infeksi virus HIV, merupakan masalah global tidak hanya di dunia, namun juga di Indonesia. Prevalensi nasional dilaporkan sekitar 0,24% namun demikian pada kelompok risiko tinggi seperti pada para pengguna jarum suntik, kelompok pekerja seks komersial dan juga homoseksual/ gay/ waria, prevalensi ini dilaporkan lebih tinggi dari angka nasional. Ditambah lagi adanya risiko melalui kecelakaan kerja, penularan dari ibu kepada bayi, tranfusi darah yang tercemar virus HIV. Dalam penegakkan diagnosis dan penatalaksanaan penting sekali dikenali sejak dini gejala dan tanda yang merupakan petunjuk adanya infeksi HIV pada seseorang.

GEJALA HIV

Dalam pedoman WHO 2010 tentang pemberian antiretrovirus pada pasien dengan infeksi virus HIV dewasa, pertimbangan gejala klinis merupakan hal yang sangat penting dan masuk ke dalam stadium penyakit HIV. Dalam tabel berikut ini, dapat diperhatikan gejala yang berpotensi sebagai pintu masuk untuk kecurigaan adanya suatu infeksi HIV. Berdasarkan pengalaman klinis sebagian besar kasus terdiagnosis melalui infeksi oportunistik atau infeksi lain diluar dari kondisi *full blown* dari infeksi HIV itu sendiri.

Berdasarkan tabel di atas, maka seorang dengan infeksi HIV dapat datang ke dokter dengan berbagai macam keluhan baik akibat infeksi virus HIVnya ataupun

Tabel 1. Gejala Klinis Infeksi HIV

Pembesaran kelenjar getah bening	*Persistent generalized lymphadenopathy*
Penurunan berat badan yang tidak bisa dijelaskan	*Wasting syndrome*
Infeksi saluran napas atas berulang	Tonsilitis, sinusitis, otitis media, faringitis
Kelainan kulit	Herpes zoster, *papular pruritic eruptions*, dermatitis seboroik
Keluhan di rongga mulut dan saluran makan atas	*Angular cheilitis*, sariawan atau ulserasi di rongga mulut, adanya jamur mulut yang menetap, *oral hairy leucoplakia, candidiasis*
Keluhan di gigi geligi	*Ulserative stomatitis, gingivitis* atau *periodontitis*
Infeksi jamur di kuku	
Diare kronik lebih dari satu bulan	
Demam berkepanjangan	*Fever of unknown origin*
Nafsu makan menurun	
Gejala infeksi tuberkulosis paru dan ekstra paru	
Infeksi berat	Pneumonia, empiema, meningitis, *pelvic inflammatory disease*
Kelainan darah	Anemia yang tidak jelas sebabnya, trombositopenia yang bersifat kronis
Jamur paru	*Pneumonia jirovecii*
Infeksi menular seksual	Herpes simpleks, sifilis
Sarkoma kaposi	
Infeksi jamur sistemik	Histoplasmosis
Gangguan penglihatan	Infeksi sitomegalovirus
Infeksi di intrakranial	*Limfoma, meningitis, toxoplasmosis, ensefalopathy HIV*
Kebas atau kesemutan pada tangan dan kaki	
Kelemahan otot	

karena infeksi oportunistik. Pengenalan gejala dan pemeriksaan yang teliti perlu dilakukan supaya upaya untuk melakukan konseling dari hasil temuan pemeriksaan klinis ini dapat dilakukan secara tepat dan segera.

Pengenalan gejala HIV tersebut di atas, sangat erat juga kaitannya dengan program untuk memulai pemberian obat antiretrovirus (ART), selalin pemeriksaan kadar CD4 dalam darah.

INDIKATOR PENYAKIT UNTUK HIV

Selain memahami tentang gejala yang tidak khas yang berkaitan dengan infeksi HIV, saat ini salah satu tujuan penanganan kasus HIV adalah mendeteksi kasus dengan segera untuk dapat mencapai angka NOL terhadap infeksi baru, kematian dan diskriminasi. Salah satu pendekatan penting yang dapat dilakukan adalah dengan memahami penyakit-penyakit yang bisa menjadi indikator untuk HIV di waktu yang akan datang. Keterlambatan diagnosis HIV tidak hanya terjadi dinegara berkembang namun juga di negara maju, seperti yang baru ini di sampaikan pada *European Centre for Disease Control and Prevention's Dublin Declaration Progress Report 2010*.

Penelitian yang dilakukan di Denmark memperlihatkan bahwa dari lebih 2000 orang pasien yang didiagnosis HIV memiliki catatan kunjungan ke rumah sakit untuk berbagai macam penyakit dalam lima tahun sebelumnya.[3]

Tabel 2. Kategori Penyakit yang Menjadi Indikator HIV

Penyakit	Odds Ratio
Infeksi menular seksual dan hepatitis virus	12,3 (9,60-15,7)
Infeksi saluran napas bawah	3,98 (3,14-5,04)
Infeksi intrakranial	3,44 (1,74-6,80)
Infeksi kulit	3,05 (2,47-3,75)
Penyakit hematologi	4,28 (3,13-5,85)
Kanker tidak terkait HIV	1,72 (1,24-2,40)
Penyakit THT	1,84 (1,53-2,21)
Penyakit kulit lain	1,52 (1,16-2,01)
Penyakit gastroentritis	1,39 (1,20-1,60)
Penyakit mata	1,27 (0,98-1,64)
Penyakit paru	1,17 (0,85-1,60)
Penyakit ginjal	1,16 (0,80-1,69)
Penyakit neurologis	0,93 (0,71-1,22)
Trauma	0,87(0,78-0,97)
Penyakit reumatologi	0,72 (0,62-0,85)
Penyakit endokrin non-diabetes	0,60 (0,42-0,86)
Diabetes	0,40 (0,23-0,69)

Kelompok penyakit di atas, pada penelitian ini dilaporkan terjadi dengan frekuensi yang cukup sering dalam lima tahun sebelum pasien didiagnosis HIV. Hasil penelitian ini menjadi hal penting terutama pada dokter dilayanan primer atau untuk dokter yang tidak khusus menangani kasus HIV menjadi lebih waspada.

DIAGNOSIS HIV

Diagnosis HIV ditegakkan dengan kombinasi antara gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium.Seperti juga halnya penyakit infeksi lainnya, diagnosis laboratorium HIV dapat dengan cara deteksi langsung virus HIV atau bagian-bagian dari virus HIV misalnya dengan pemeriksaan antigen p24, PCR HIV-RNA atau kultur virus; atau dengan cara tidak langsung yaitu adalah dengan deteksi respon imun terhadap infeksi HIV atau konsekuensi klinis dari infeksi HIV. Pemeriksaan tidak langsung lebih sering dipergunakan karena lebih mudah dan murah daripada pemeriksaan langsung, tetapi mempunyai kerugian terutama karena respon imun memerlukan jangka waktu tertentu sejak mulai infeksi HIV hingga timbul reaksi tubuh. Pada waktu yang sering disebut masa jendela atau '*window period*'ini tubuh telah terinfeksi tetapi pemeriksaan antibodi memberikan hasil negatif.Masa jendela dapat berlangsung hingga 6 bulan, tetapi sebagian besar berlangsung kurang dari 3 bulan.

PEMERIKSAAN ANTIGEN P24

Salah satu cara pemeriksaan langsung terhadap virus HIV untuk mendiagnosis HIV adalah pemeriksaan antigen p24 yang ditemukan pada serum, plasma, dan cairan serebrospinal. Kadarnya meningkat saat awal infeksi dan beberapa saat sebelum penderita memasuki stadium AIDS. Oleh karena itu pemeriksaan ini dapat digunakan sebagai alat monitoring terapi ARV. Sensitivitas pemeriksaan ini mencapai 99% dan spesifitasnya lebih tinggi hingga 99.9%. Pada penderita yang baru terinfeksi, antigen p24 dapat positif hingga 45 hari setelah infeksi, sehingga pemeriksaan antigen p24 hanya dianjurkan sebagai pemeriksaan tanbahan pada penderita risiko tinggi tertular HIV dengan hasil pemeriksaan serologis negatif, dan tidak dianjutkan sebagai pemeriksaan awal yang berdiri sendiri.Pemeriksaan antigen p24 juga dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis HIV pada bayi yang lahir dari ibu HIV positif. Sensitifitas-nya bervariasi sesuai umur dan stabil pada bayi berumur lebih dari 1 bulan.

KULTUR HIV

HIV dapat dikultur dari cairan plasma, serum, *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs), cairan serebrospinal, saliva, semen, lendir serviks, serta ASI. Kultur HIV biasanya tumbuh dalam 21 hari. Pada saat ini kultur hanya digunakan untuk kepentingan penelitian, karena nilai diagnostiknya telah digantikan oleh pemeriksaan HIV-RNA yang lebih mudah, murah dan lebih sensitif.

HIV-RNA

Jumlah HIV-RNA atau sering disebut juga '*viral load*' adalah pemeriksaan yang menngunakan teknologi PCR untuk mengetahui jumlah HIV dalam darah. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang penting untuk mengetahui dinamika HIV dalam tubuh.Pemeriksaan HIV-RNA sangat berguna untuk mendiganosis HIV pada pada keadaan pemeriksaan serologis belum bisa memberikan hasil (misalnya *window period* atau bayi yang lahir dari ibu HIV positif) atau pemeriksaan serologis memberikan hasil indeterminate.HIV-RNA dapat positif pada 11 hari setelah terinifeksi HIV sehingga menurunkan masa jendela pada skrining donor darah. Selain untuk diagnostik HIV-RNA juga merupakan alat paling penting dalam monitring pengobatan ARV saat ini. Hasil negatif semu dapat ditemukan karena penggunaan plasma heparin, variasi genomik HIV, kegagalan primer / probe atau jumlah virus yang kurang dari batas minimal deteksi alat pemeriksaan. Sedangkan hasil positif semu dapat juga terjadi terutama akibat kontaminasi bahan pemeriksaan. Hal positif semu ini dapat dicegah dengan mengsyaratkan PCR positif bila ditemukan 2 atau lebih produk gen.

PEMERIKSAAN ANTIBODI

Pemeriksaan serologi untuk mendeteksi antibodi terhadap HIV secara umum diklasifikasikan sebagai pemeriksaan penapisan (skrining) dan pemeriksaan konfirmasi. Metode yang paling banyak digunakan untuk pemeriksaan penapisan adalah *Enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), karena metode ini dianggap merupakan metode yang paling cocok digunakan untuk penapisan spesimen dalam jumlah besar seperti pada donor darah. Metode ELISA mengalami perkembangan dengan menggunakan antigen yang dilabel sebagai konjugat sehingga hasil pemeriksaan sangat sensitif dan dapat mengurangi masa jendela. Untuk lebih mempersingkat masa jendela, pada ELISA generasi 4 dibuat pemeriksaan yang dapat mendeteksi baik antibodi dan antigen HIV.

Selain ELISA, metode lain untuk pemeriksaan serologi lain yang dapat digunakan adalah pemeriksaan sederhana yang tidak membutuhkan alat seperti aglutinasi, imunofiltrasi (*flow through tests*), imunokromatografi (*lateral flow tests*) dan uji celup (*dipstick*). Hasil yang positif pada metode ini diindikasikan dengan timbulnya bintik atau garis yang berwarna atau ditemukan pola aglutinasi. Pemeriksaan-pemeriksaan ini dapat dikerjakan kurang dari 20 menit, sehingga seringkali disebut uji cepat dan sederhana (*simple/rapid*, S/R). Pemeriksaan dengan metode yang sederhana ini sangat sesuai digunakan pada pelayanan pemeriksaan dan konseling serta pada laboratorium dengan fasilitas yang terbatas dengan jumlah spesimen perhari yang tidak terlalu banyak.

Sampai saat ini, pemeriksaan konfirmasi yang paling sering digunakan adalah pemeriksaan Western Blot (WB). Sayangnya, pemeriksaan ini membutuhkan biaya yang besar dan seringkali memberikan hasil yang meragukan. Berbagai penelitian menemukan bahwa kombinasi metode ELISA dan uji cepat dapat memberikan hasil yang setara dengan metode Western Blot dengan biaya yang lebih rendah. WHO dan UNAIDS merekomendasikan penggunaan kombinasi ELISA dan atau uji cepat untuk pemeriksaan antibodi terhadap HIV dibandingkan kombinasi ELISA dan WB. Hasil pengujian beberapa uji cepat dibandingkan ELISA dan WB, menemukan bahwa banyak uji cepat sudah memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik.

STRATEGI PEMERIKSAAN HIV

UNAIDS dan WHO merekomendasikan pemeriksaan strategi tiga, untuk memaksimalkan akurasi serta mengurangi biaya yang dibutuhkan. Strategi pemeriksaan yang harus digunakan tergantung dari tujuan pemeriksaan serta prevalensi infeksi HIV pada populasi tempat dilaksanakannya pemeriksaan, seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 1. Strategi pemeriksaan HIV berdasarkan tujuan pemeriksaan dan prevalensi infeksi HIV

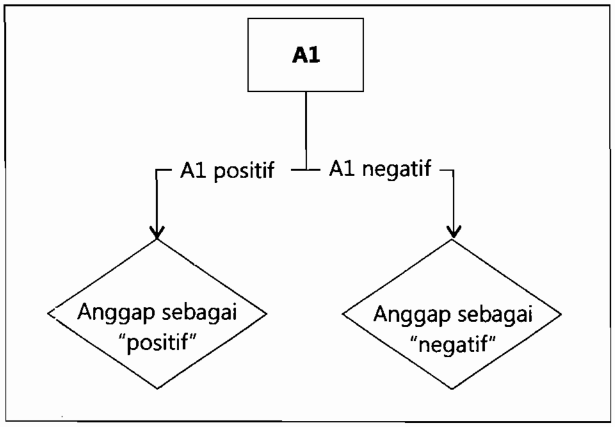
Tujuan pemeriksaan		Prevalensi Infeksi	Strategi pemeriksaan
Transfusi/ transplantasi		Seluruh prevalensi	I
Surveilans		>10%	I
		≤10%	II
Diagnosis	Tanda-tanda klinis/ gejala infeksi HIV	>30%	I
		≤30%	II
	Asimtomatik	>10%	II
		≤10%	III

TRANSFUSI ATAU TRANPLANTASI

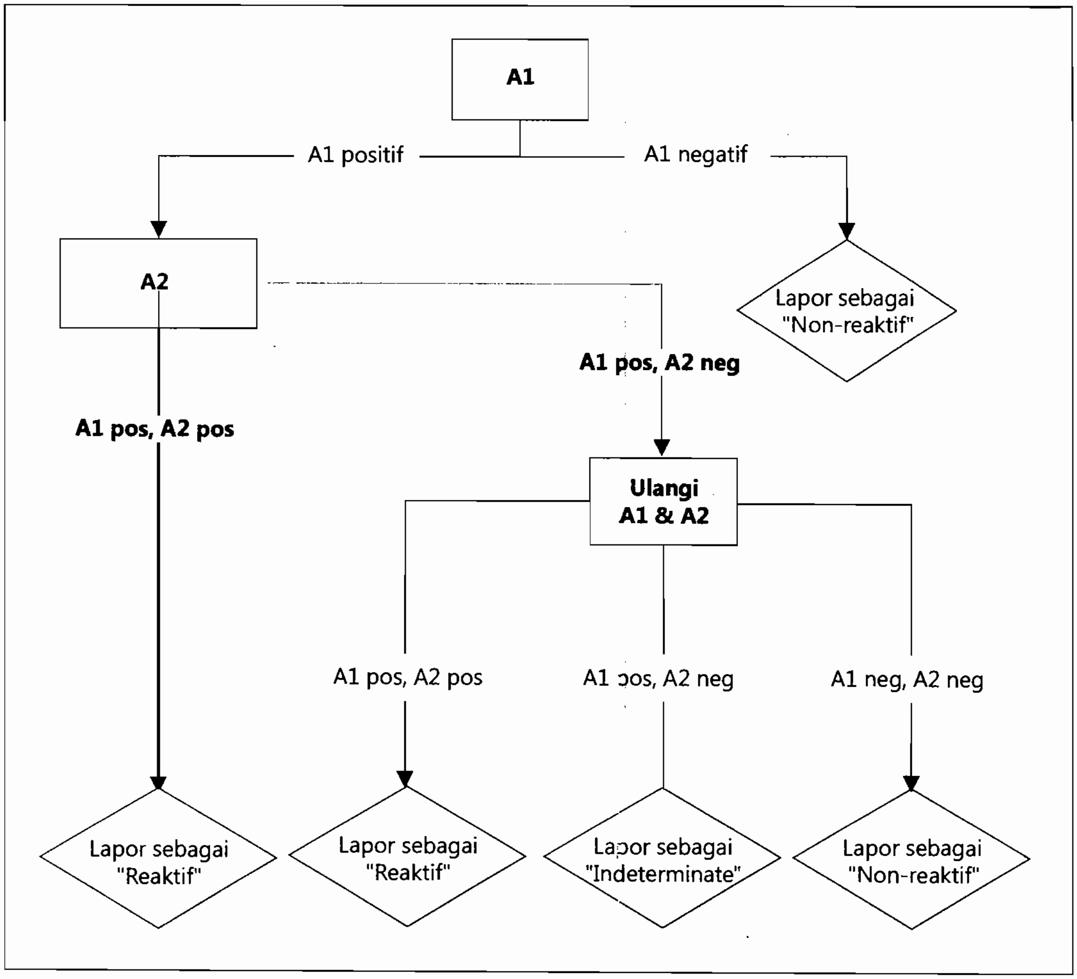
Guna menjamin keamanan pada transfusi dan transplantasi, pemeriksaan antibodi HIV-1/HIV-2 dengan sensitivitas tinggi harus digunakan. Darah donasi dengan hasil pemeriksaan reaktif atau indeterminate harus dimusnahkan sesuai aturan keamanan universal. Strategi I digunakan untuk memeriksa darah donasi, tetapi tidak dapat digunakan untuk menandai donor dengan hasil pemeriksaan positif. Bila pemeriksaan positif akan digunakan untuk donor, strategi pemeriksaan II atau III untuk diagnosis harus digunakan (Tabel 3, gambar 2 dan 3). Pada bank darah yang tidak memiliki fasilitas untuk pemeriksaan lebih lanjut, donor sebaiknya dirujuk pada klinisi atau rujukan kesehatan yang sesuai.Algoritme pemeriksaan dengan strategi I untuk keamanan transfusi/ transplantasi dapat dilihat pada gambar 1.

SURVEILANS

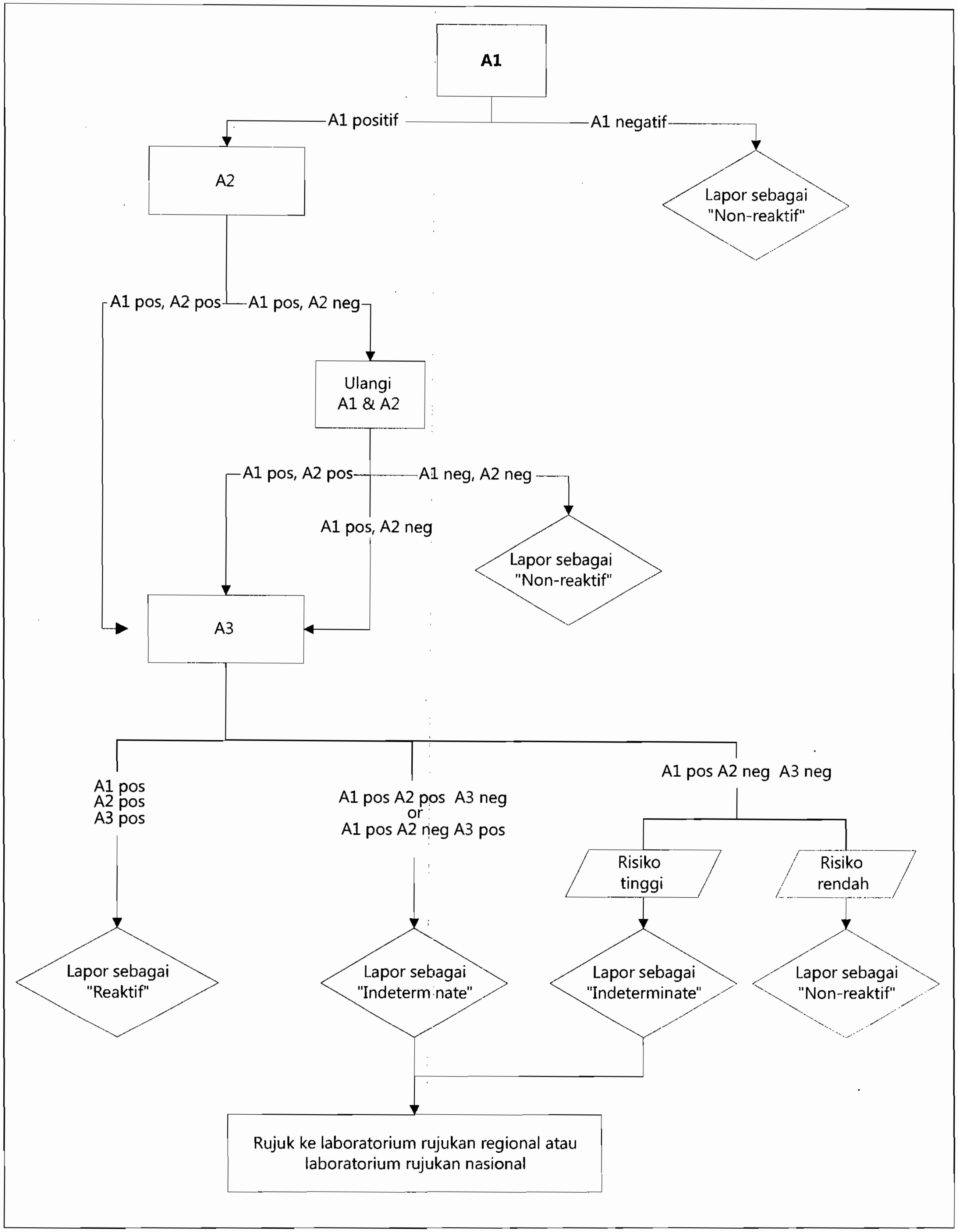
Pada surveilans, sensitivitas pemeriksaan kurang penting dibandingkan spesifisitas pemeriksaan. Pemeriksaan dengan spesifisitas lebih dari 98% direkomendasikan untuk surveilans. Pemeriksaan dengan metode yang sama sebaiknya digunakan untuk memonitor fluktuasi prevalensi HIV dari waktu ke waktu. Pemeriksaan HIV dengan tujuan surveilans pada populasi dengan prevalensi


A1
A1 positif
A1 negatif
Anggap sebagai "positif"
Anggap sebagai "negatif"

Gambar 1. Algoritme pemeriksaan dengan strategi I


A1
A1 positif
A1 negatif
A2
Lapor sebagai "Non-reaktif"
A1 pos, A2 neg
A1 pos, A2 pos
Ulangi A1 & A2
A1 pos, A2 pos
A1 pos, A2 neg
A1 neg, A2 neg
Lapor sebagai "Reaktif"
Lapor sebagai "Reaktif"
Lapor sebagai "Indeterminate"
Lapor sebagai "Non-reaktif"

Gambar 2. Algoritme pemeriksaan menggunakan strategi II


A1
A1 positif
A1 negatif
A2
Lapor sebagai "Non-reaktif"
A1 pos, A2 pos
A1 pos, A2 neg
Ulangi A1 & A2
A1 pos, A2 pos
A1 neg, A2 neg
A1 pos, A2 neg
Lapor sebagai "Non-reaktif"
A3
A1 pos A2 pos A3 pos
A1 pos A2 pos A3 neg or A1 pos A2 neg A3 pos
A1 pos A2 neg A3 neg
Risiko tinggi
Risiko rendah
Lapor sebagai "Reaktif"
Lapor sebagai "Indeterminate"
Lapor sebagai "Indeterminate"
Lapor sebagai "Non-reaktif"
Rujuk ke laboratorium rujukan regional atau laboratorium rujukan nasional

Gambar 3. Algoritme pemeriksaan menggunakan strategi III rendah, akan memiliki nilai duga positif rendah, walaupun menggunakan pemeriksaan dengan spesifisitas yang tinggi. Karenanya, pemeriksaan tambahan dibutuhkan agar tidak terjadi overestimasi prevalensi HIV pada daerah tersebut. Hasil pemeriksaan yang memiliki hasil berbeda sesudah pengulangan dengan dua pemeriksaan dianggap indeterminate, tetapi tidak seperti pada tujuan diagnosis, hasil indeterminate pada surveilans tidak memerlukan pemeriksaan lebih lanjut. Hasil indeterminate dilaporkan dan dianalisis secara terpisah.

DIAGNOSIS

Strategi pemeriksaan untuk kepentingan dapat menggunakan strategi II atau III tergantung prevalensi HIV pada kelompok tersebut. Pada kedua strategi serum atau plasma diperiksa menggunakan ELISA/ uji cepat pada pemeriksaan pertama. Pada strategi II (Gambar 2), setiap spesimen dengan hasil positif diperiksa ulang menggunakan metode ELISA/ uji cepat kedua yang memiliki preparasi antigen yang berbeda dan atau prinsip pemeriksaan yang berbeda (misalnya pemeriksaan indirek dan kompetitif). Serum dengan hasil "reaktif" pada dua pemeriksaan dianggap "positif" memiliki antibodi HIV. Serum dengan hasil pemeriksaan "non- reaktif" pada pemeriksaan pertama dianggap "negatif" dan tidak memiliki antibodi HIV.1,2 Serum dengan hasil reaktif pada pemeriksaan pertama, tetapi non reaktif pada pemeriksaan kedua, harus diperiksa ulang dengan kedua pemeriksaan. Hasil yang sama dari kedua pemeriksaan mengindikasikan hasil "positif" atau "negatif". Bila hasil pemeriksaan dari dua pemeriksaan tetap berbeda, hasil pemeriksaan dianggap "indeterminate".

Sedangkan pada strategi III untuk diagnosis (Gambar 3), setiap sampel dengan hasil reaktif harus diperiksa ulang menggunakan 2 pemeriksaan yang berbeda. Serum dengan hasil "non- reaktif" pada pemeriksaan pertama, dianggap "negatif"/ tidak memiliki antibodi HIV. Serum dengan hasil reaktif pada pada pemeriksaan pertama, tetapi non- reaktif pada pemeriksaan kedua, harus diulang dengan kedua pemeriksaan. Pada strategi III, dibutuhkan pemeriksaan ketiga pada serum dengan hasil reaktif pada pemeriksaan kedua. Ketiga pemeriksaan pada strategi III harus merupakan 3 pemeriksaan dengan preparasi antigen yang berbeda dan/atau prinsip pemeriksaan yang berbeda. Serum dengan hasil "reaktif" pada ketiga pemeriksaan dianggap "positif" atau memiliki antibodi HIV. Serum dengan hasil yang berbeda pada pemeriksaan kedua atau yang reaktif pada pemeriksaan pertama dan kedua, tetapi non reaktif pada pemeriksaan ketiga, dianggap "indeterminate". Serum yang reaktif pada pemeriksaan pertama dan non reaktif pada pemeriksaan kedua dan ketiga dianggap "indeterminate" pada individu yang mungkin pernah terekspos HIV sedikitnya pada 3 bulan terakhir dan dianggap "negatif" pada individu yang tidak mempunyai risiko infeksi HIV.

REFERENSI

1. WHO 2010. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach.
2. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran. Tatalaksana HIV/ AIDS 2011. (in press)
3. Sogard OS, Lohse N, Ostergaard L, Kronborg G, Roge Birgit, Gerstoft J, Sorenson HT, Obel Niels. Morbidity and Risk of Subsequent Diagnosis of HIV: a population based case control study identifying indicator diseases for HIV infection. Plos One, 7(3), 2012
4. HIV ASSAYS: OPERATIONAL CHARACTERISTICS (PHASE 1) WHO Library Cataloguing-in-Publication Data World Health Organization. HIV Assays: Operational Characteristics Report 14 / Simple/Rapid tests. World Health Organization, 2004
5. Owen SM, Yang C, Spira T, Ou CY, Pau CP, Parekh BS dkk. Alternative Algorithms for Human Immunodeficiency Virus Infection Diagnosis Using Tests That Are Licensed in the United States. Journal of Clinical Microbiology, 46:5, 2008, 1588–95
6. Plate DK. Evaluation and Implementation of Rapid HIV Tests: The Experience in 11 African Countries, AIDS research and Human Retroviruses. 2007, 2; 12, 1491–8.
7. Departemen Kesehatan Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Medik, Direktorat Bina Pelayanan Penunjang Medik. Hasil Evaluasi Reagensia HIV di Indonesia. Jakarta. 2006
8. World Health Organization. Rapid HIV Tests: Guidelines for Use in HIV Testing and Counselling Services in Resource-constrained Settings. France. 2004.
9. Wright RJ, Stringer JS. Rapid Testing Strategies for HIV-1 Serodiagnosis in High-Prevalence African Settings. American Journal of Preventive Medicine. 2004;27(1):42–8
10. Indrati AR. Metode dan Algoritme Pemeriksaan HIV. Sumantri R, Wisaksana R, Hartantri Y (Eds). Buku Panduan Dukungan Perawatan dan Pengobatan Komprehensif HIV-AIDS. Bandung. 2010. 45-55.
11. Weiss SH, Cowan EP. Laboratory Detection of Human Retrovirus Infection. In Wormser GP (Ed). AIDS and other manifestations of HIV infection. 4th ed. New York. 2003. 143-80.

125

KEWASPADAAN UNIVERSAL PADA PETUGAS KESEHATAN HIV/AIDS

Julius Daniel Tanasale

Kewaspadaan universal berarti kewaspadaan secara menyeluruh dalam mengurangi risiko penularan patogen HIV/AIDS melalui darah atau cairan tubuh. Cairan tubuh yang dimaksud adalah:

- air mani
- cairan ketuban
- cairan vagina
- cairan plasenta
- cairan otak
- cairan rongga perut
- cairan luka
- air susu
- cairan jaringan
- cairan sendi
- cairan perikardial
- cairan tubuh sekresi dan ekskresi
- cairan pleura
- cairan yang mengandung darah di air liur

Cairan tubuh yang mengandung mikro-organisme patogen adalah :

- tinja
- muntah
- kencing
- dahak

Cairan tubuh yang tidak mengandung kuman patogen adalah:

- air mata
- keringat
- ingus
- air liur

Kewaspadaan universal berarti juga bahwa semua darah dan cairan tubuh harus ditangani sebagai penularan penyakit yang berbahaya walaupun belum diketahui apakah HIV/AIDS atau tidak. Kontak dengan kulit yang tidak utuh dan kontak dengan membrana mukosa juga harus dihindari.

Perlengkapan Pencegahan

1. Sarung tangan.
   Harus memakai sarung tangan bila kontak langsung dengan darah atau cairan tubuh dan kontak langsung dengan kulit yang tidak utuh atau membrana mukosa.
   Sarung tangan harus terbuat dari latex dan sesuai dengan ukuran tangan. Sarung tangan harus sekali pakai.
   Disinfeksi sarung tangan dengan alkohol tidak dianjurkan karena virus bisa menetap di latex.
2. Apron plastik
   Harus dipakai untuk cegah kena darah atau cairan tubuh.
   Dapat didisinfeksi untuk dipakai sekali lagi.
3. Alat Pelindung mata.
   Kaca mata pelindung atau visor untuk menghindari percikan darah atau cairan tubuh ke konjungtiva.
4. Masker.
   Dipakai untuk melindungi mulut dan hidung.
5. Luka kulit.
   Luka atau abrasi kulit tangan dan lengan bawah harus ditutupi dengan pembalut tahan air.
6. Cuci tangan atau penggunaan antiseptik.
   Harus segera dilakukan dengan memakai air dan sabun setelah kontak dengan cairan tubuh walaupun memakai sarung tangan. Cuci tangan penting untuk menghindari penyebaran infeksi di Rumah Sakit.

   Ada 2 tipe cuci tangan

6.1 Cuci tangan sosial.
- sebelum dan sesudah kontak dengan penderita.
- mulai dan setelah kerja atau dinas.
- bila menyentuh barang-barang kotor.
- bila ada kontak dengan cairan tubuh atau barang organik.
- setelah dari toilet
- setelah membuka sarung tangan.
- setelah melakukan tindakan tak steril
- setelah kontak dengan penderita waktu ronde atau tindakan rutin seperti bereskan tempat tidur.

6.2 Cuci tangan aseptik.
- persiapan untuk tindakan aseptik seperti pemasangan jalur vena sentralis, kanula kanula periferal, atau kateter kencing
- cuci tangan dan pakai disinfektan dan juga pakai sarung tangan steril.

Cara mencuci tangan.
- lepaskan cincin, perhiasan, arloji dan gulung lengan baju,
- basahi tangan dengan air yang mengalir juga telapak tangan dan pakai sabun yang berbusa.
- gosok kedua tangan serta sela-sela jari satu persatu sampai seluruh tangan bersih.
- cuci pergelangan tangan dan bagian belakang tangan,
- bilas dengan air yang mengalir.
- keringkan tangan dengan anduk sekali pakai.

Cuci tangan aseptik
- selesai jangan menyentuh barang-barang tidak steril.
- pakai sarung tangan steril.
- lepas sarung tangan setelah tindakan dan segera cuci tangan.

Disinfektan tangan.
- Alkohol 70 % harus dipakai untuk bilas tangan.
- bila berpindah kelain penderita
- setelah tindakan non-steril tapi bukan kontak dengan cairan tubuh.
- Setelah kontak dengan permukaan barang yang terkontaminasi.
- Sebelum kontak dengan penderita yang neutropeni atau yang tergantungan tinggi.

Semua disinfektan tangan termasuk sabun harus disimpan di tempat yang steril, Tempat menyimpan harus bebas kontaminasi dan tidak mudah rusak. Buka dan tutup segera tempat penyimpanan agar tidak terkontaminasi bakteri. Bila telah kosong tempat penyimpanan segera dikirim ke farmasi untuk dicuci dan diisi ulang.

Sabun dan air.
- Sabun dan air dapat menghilangkan kontaminasi organik pada pencucian tangan secara sosial. Basil gram negatif yang resisten dapat terkontaminasi di batang sabun dan dapat menular ke staf dan penderita. Sabun harus tersimpan dalam keadaan kering dan alkohol 70 % harus tersedia untuk dipakai setelah mencuci tangan.
- Disinfektan.
- Chlorhexidine dan povidine iodine dapat menghilangkan kontaminasi organik. Bila alergi terhadap chlorhexidine maka dapat dipakai povidone iodine.

7. Fasilitas isolasi.

Kamar isolasi tersendiri harus disediakan untuk penderita dengan ketergantungan yang tinggi. Bila dirawat dalam ruangan penderita harus dianggap berisiko tinggi dan isolasi tidak diperlukan.

Perlengkapan pencegahan seperti baju, sarung tangan, apron dan masker harus disediakan.

8. Tumpahan darah dan cairan tubuh.

Harus ditangani secepat mungkin.
- pakai sarung tangan dari latex.
- tutupi tumpahan dengan granula hypochlorite atau dengan rendaman kertas anduk cairan hypochlorite (1000 p.p.m chloride atau 10.000 p.p.m. untuk tanah yang padat.)
- biarkan 2 menit untuk waktu kerja desinfektan
- bersihkan tumpahan seperti pembersihan klinis.
- bersihkan permukaan dengan air dan detergen

9. Sterilisasi dan disinfeksi.

Semua penyebab kuman patogen melalui darah akan mati dengan sterilisasi pemanasan.

Rekomendasi suhu minimal :
- 115° C x 30 menit atau
- 121° C x 15 menit atau
- 126° C x 10 menit atau
- 134° C x 3 menit.

Sinar ultraviolet dengan dosis kurang dari 5 x 10^3 j/m^2 atau radiasi gamma dibawah
- 2 x 10 rad tidak dapat membunuh virus ini.

Alat-alat yang peka panas seperti gelas serat didisinfeksi dengan 2 % glutaraldehyde selama 10 - 30 menit kemudian dicuci dengan bersih sebelum dipakai. Disinfeksi dengan pemanasan 85° C x 3 menit cukup efektif.

Disinfektan

- Hypochlorit dipakai untuk permukaan dan 2 % gluteraldehyde untuk alat-alat yang peka pemanasan.

PENCAIRAN CHLORINE

[illegible]	[illegible]	[illegible] dengan pembersihan [illegible] dari material
Chlorine perlu diencerkan	0,5 % (5g/liter, 5000 p.p.m.)	0,05-0,1 % (1g/ liter 500-1000 p.p.m.)
Cairan sodium hypochlorite (5 % chlorine)	100 ml/liter	10 – 20 ml/liter
Calcium hypochlorite 70 % tersedia sebagai chlorine	7.0 g/liter	0.7 – 1.4 g/liter
Sodium dichloroisocyanurate (NaDCC) (chlorine 60 %)	8.5 g/liter	0.9 – 1.7 g/liter
NaDCC berupa tablet (1.5 g chlorine tablet)	4 tablet/liter	½ - 1 tablet/ liter
Chloramine (tosylchloramide sodium, chloramines T (tersedia sebagai 25 % chlorine)	20 g/liter	10 – 20 g/liter

#Chloramine melepaskan chlorine secara lambat dibandingkan dengan dohypochlorite

Cairan chloramine dapat mengaktifasi material biologis seperti protein dan darah sehingga baik untuk pembersihan barang yang bersih maupun yang kotor. Chlorine sangat tak stabil. Gunakan botol coklat dengan lama penyimpanan maksimal 30 hari dan jauh dari sinar matahari.

10. Tindakan intravena.

    Harus dilakukan oleh yang telah berpengalaman. Harus memakai, sarung tangan, apron plastik, masker serta kaca mata.

    Perlu vacutainer jarum suntik, serta tempatnya. Jangan masukan jarum ketempatnya

    Pengambilan darah serta pengangkutannya.

    - batasi tes yang perlu untuk mengurangi resiko penularan.
    - kumpul sampel darah secara tertutup beri nama dan keterangan yang jelas.
    - punksi vena hanya dari petugas yang berpengalaman. Sarung tangan ganda 2 serta anduk kertas diletakkan di bawah tempat pengambilan darah. Hindari kontaminasi serta percikan darah.
    - pengiriman darah dengan *container* khusus.
    - tangani jarum suntik yang besar.

11. Pembuangan sampah alat sekali pakai.

    - Sampah dari klinik, nonklinik dan dari dapur.

    Barang-barang tajam.

    - harus sekali pakai kemudian dibuang.
    - jarum alat suntik tak boleh dipakai ulang.

    Barang pecah gelas.

    - ini termasuk katagori benda-benda tajam.
    - pakai sarung tangan yang tebal
    - pakai surat kabar atau kertas yang tebal untuk mengumpulkan gelas yang pecah.
    - masukan pecahan gelas kedalam kantong kertas.
    - kemudian masukan dalam boks dengan tulisan pecahan gelas.
    - beri tau petugas mengenai pecahan gelas ini.

    Kotoran dan limbah cair.

    - harus segera dibuang di toilet dan dibersihkan yang benar.
    - darah dan cairan tubuh harus ditempatkan dikantong yang berwarna kuning untuk di bawa ke incinerator atau tempat pembakaran.
    - bila tempat pembakaran tak ada dapat dimasukan dalam tanah dihalaman rumah sakit sedalam 2,5 meter.

12. Tertusuk jarum suntik.

    - beri gammaglobulin hiperimun untuk yang belum divaksinasi hepatitis B dalam waktu 48 jam paling lambat dari waktu yang tertusuk. Kemudian vaksinasi hepatitis B bila hepatitis B'eAg +.
    - Bila Hepatitis B'eAg - cukup Hepatitis B vaksin saja.
    - Bila tertusuk jarum dari penderita HIV/AIDS maka harus diberi Zidovudine segera dalam 24 jam

13. Binatu atau *Laundry*.

    Harus ada prosedur untuk mendistribusikan seprei/ selimut bersih dan mengumpulkan, menangani, menyimpan, mengangkut dan membersihkan seprei/ selimut yang telah dipakai. Semua seprei/selimut yang telah dipakai harus diperlakukan sebagai potensial infeksius dan ditempatkan dalam kantong standar untuk seprei. Bila ada risiko kontaminasi akibat cairan tubuh maka kantong untuk seprei harus ditempatkan dalam kantong plastik yang tahan bocor. Kantong untuk seprei/selimut harus diisi hanya tiga perempatnya dan harus diamankan sebelum diangkut. Sarung tangan dari kulit atau bahan tahan tusukan harus dipakai karena mungkin ada benda-benda tajam yang tertinggal didalam seprei/selimut. Wadah untuk benda tajam harus tersedia untuk membuang benda tajam yang ditemukan dan harus dicatat dan dilaporkan.

    Semua seprei/selimut harus dicuci dengan deterjen dan menggunakan air panas dengan suhu paling sedikit 80° C atau cuci kering diikuti penyeterikaan. Mesin cuci tak boleh dengan beban berlebihan.

Bila tak ada mesin cuci dan harus cuci dengan tangan maka harus memakai sarung tangan karet rumah tangga

14. Pengelolaan limbah.

    Limbah pelayanan kesehatan mempunyai potensi lebih besar dalam menyebabkan infeksi dan kesakitan dari pada jenis limbah lainnya. Penanganan limbah pelayanan kesehatan yang buruk dapat menimbulkan konsekuensi yang harus terhadap kesehatan masyarakat dan lingkungan. Pengusaha harus membuat prosedur pengelolaan limbah yang memenuhi hukum dan praktek nasional. Prosedur tersebut harus memberikan perhatian khusus pada limbah infeksius dan benda-benda tajam.

    Ini mencakup:

    - pengemasan dan penandaan limbah
    - pembuangan limbah awal dari daerah yang tidak menghasilkan limbah.
    - pengumpulan dan transportasi limbah keluar dari daerah yang dia dihasilkan.
    - penyimpanan, pengolahan dan pembuangan akhir limbah sebagaimana dituntut oleh peraturan dan pedoman teknis yang relevan

15. Penanganan mayat.

    Penularan HIV/AIDS melalui kontak seksual, darah dan produk darah. Walaupun demikian penanganan mayat HIV/AIDS atau yang dicurigai harus berhati-hati dengan darah, produk darah dan cairan tubuh dari mayat tersebut. Semua perlengkapan harus dipakai oleh mereka yang menangani mayat seperti sarung tangan, masker, apron plastik yang kedap air, kaca mata dan sepatu boot. Orang dengan luka terpotong, terbakar, terbuka dan penderita yang defisiensi imun dilarang menangani mayat. Semua petugas kesehatan harus menghormati agama mayat walaupun ada perbedaan. Sarung tangan kalau perlu ganda dan cuci tangan dengan sabun setelah tindakan. Keluarga tak boleh memeluk atau mencium mayat.

    Meninggal di rumah sakit.

    - penderita yang meninggal di rumah sakit harus dilaporkan sesuai peraturan dan diberitahu ke keluarga serta pemakaman dalam waktu 24 jam.
    - Mayat ditempatkan dalam kantong mayat yang tembus pandang.
    - Pakai *trolley* yang mudah didisinfeksi dengan sodium hypochlorite.
    - Sprei dan pembalut mayat harus direndam dengan sodium hypochlorite paling sedikit setengah jam.

    Kamar mayat.

    - Badan mayat dicuci dengan sodium hypochlorite mengikuti agama masing-masing.
    - Membersihkan rongga mulut, lubang hidung dan lain-lain harus memakai alat atau forsep. Lubang-lubang ditutupi dengan kapas yang telah dibasahi sodium hypochlorite.
    - Badan mayat yang terluka atau kulit yang lecet dibungkus dengan kain putih dan yang beragama Islam kain putih berlapis dua kemudian dimasukan ke kantong mayat yang tembus pandang.

    Transportasi mayat.

    - Transportasi mayat harus di dalam peti kayu atau logam untuk pemakaman atau untuk dikremasi.
    - Peti harus kuat, padat dan tahan bantingan serta tak mudah rusak.
    - Semua daerah yang terkontaminasi dengan darah, produk darah atau cairan tubuh mayat harus didisinfeksi dengan *sodium hypochlorite.*

REFERENSI

ILO: Guidelines on occupational safety and health management system: ILO-OSH 2001, Geneva 2001. http:// www.ilo.org/public/english/protection/safework/cops/english/download/e000913.pdf

Jere DL, MScN RN, Kaponda CPN. Improving Universal Precautions and Client Teaching for Rural Health Workers: A Peer-group Intervention. Malawi.2010.hal. 1-14.

Parmeggiani C, Abbate R, Marinelli P. Healthcare workers and health care-associated infections: knowledge, attitudes and behavior in emergency departments in Italy. Naples. Parmeggiani et al. BMC Infectious Diseases.2010. hal. 1-9.

Public Hospital Sector Occupational health and Safety Management Framework Model, Department of Human Services. Melbourne, Stae of Victoria, Australia. 2003. http: www. kesehatan.vic.gov.au/ohs.

Rahman MZA, Doraisamy G, Yusof AR. Kementerian Kesihatan Malaysia AIDS series Universal Infection Control Precaution. Kuala Lumpur Malaysia. Ministry of Health Malaysia. 2005. hal 2-45.

Uti OG, Agbelusi GA, Jeboda SO. Infection control knowledge and practices related to HIV among Nigerian dentists. Lagos. J Infect Dev Ctries 2009; 3(8): 604-10.

WHO: Guidelines on prevention and control of hospital associated infections, Regional Office for South-East Asia (New Delhi, 2002), http:// whglibdoc.who.int.searo/2002/SEA HLM 343.pdf.

Yanri Zulmiar. Pedoman Bersama ILO/WHO tentang Pelayanan Kesehatan dan HIV/AIDS. Jakarta. Direktorat Pengawasan Kesehatan Kerja.

Direktorat Jenderal Pembinaan Pengawasan Ketenagakerjaan Departemen Tenaga Kerja dan Transmigrasi RI September 2005. hal. 25-52.

126

KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS B (VHB)

Agus K. Somia, Erni J. Nelwan, Rudi Wisaksana

PENDAHULUAN

Infeksi virus hepatitis B (VHB) dapat meningkatkan morbiditas dan risiko mortalitas 4x lipat lebih tinggi pada pasien HIV pada pasien yang belum dan sudah memulai ARV. Peningkatan risiko kematian lebih banyak pada pasien HBsAg positif dibandingkan dengan pasien HBsAg negatif atau pada pasien dengan kadar CD4 yang rendah. Bila koinfeksi VHB/HIV tidak diobati, proses sirosis hati terjadi lebih cepat serta karsinoma hepatoselular dapat muncul pada usia lebih awal dan agresif. Perlu diketahui juga bahwa pada pasien yang telah mengalami serokonversi HbsAg, reaktivasi replikasi virus Hepatitis B dapat terjadi akibat defisiensi imunitas selular.[1] Telah terbukti bahwa pengobatan VHB dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV, pemilihan obat dan waktu untuk memulai terapi perlu dipertimbangkan untuk keberhasilan terapi.

EPIDEMIOLOGI

Di seluruh dunia, prevalensi infeksi VHB kronis jauh lebih banyak dibandingkan prevalensi HIV.[2] Di antara populasi yang terinfeksi HIV, kemungkinan untuk terkena VHB kronis meningkat tiga sampai enam kali lipat, yang kemudian mengakibatkan beban infeksi campur. Di antara kelompok berisiko tinggi yang mengidap koinfeksi VHB/HIV, 9 - 17% diantaranya adalah lelaki homoseksual, 4 - 6% heteroseksual dan 7-10% adalah pengguna narkoba suntik.[2]

TERAPI

Terapi VHB

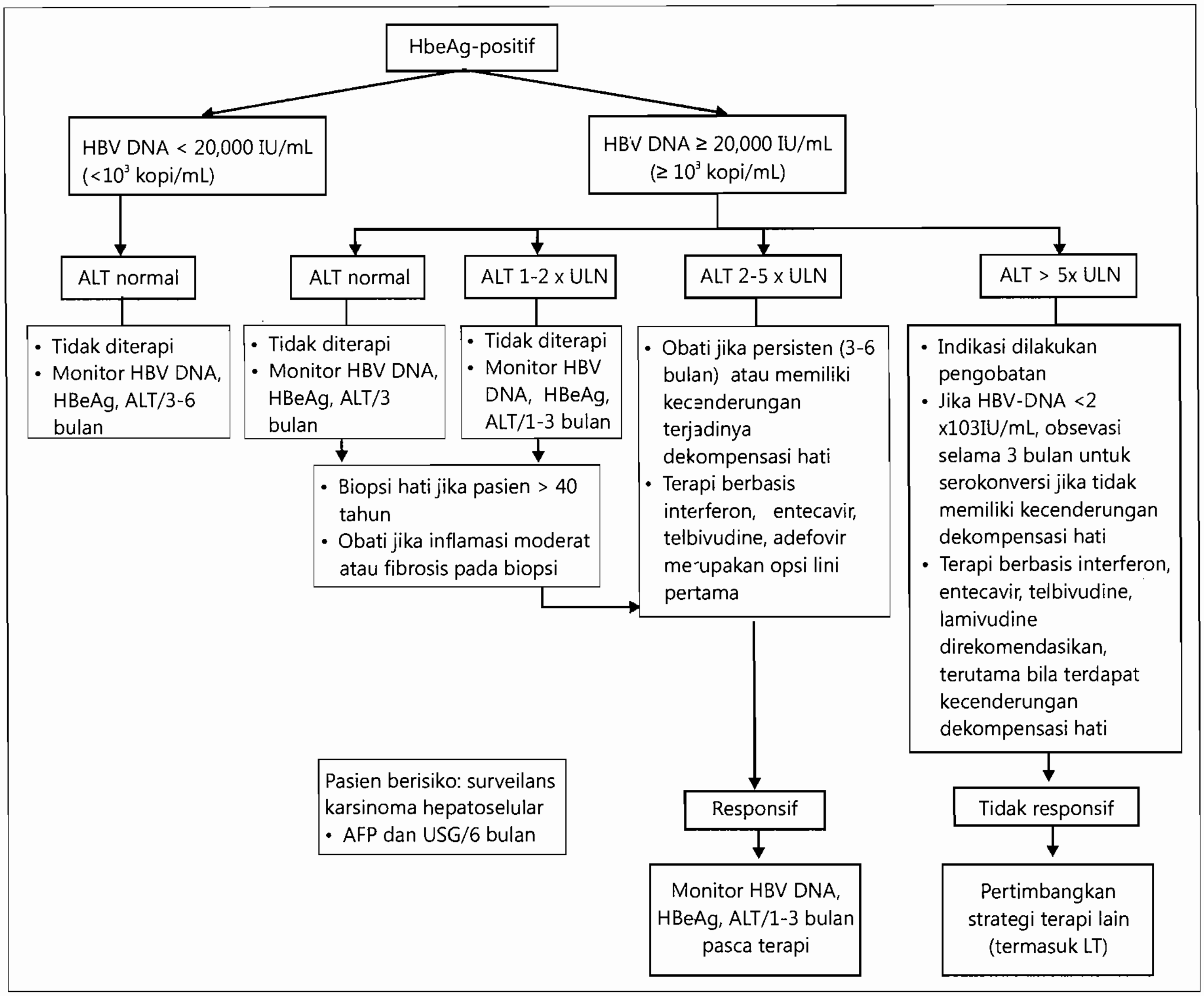
Pengobatan dapat dimulai bila pasien memiliki peningkatan kadar SGOT persisten ≥ 2 kali dari nilai batas atas normal selama 1 bulan pemantauan. Apabila didapatkan kecenderungan peningkatan kadar SGOT atau kadar SGOT > 5 kali nilai batas atas normal dapat terjadi hepatitis berat/dekompensasi hati; selain itu apabila serum HBV-DNA > 10^8 kopi/ml atau bila telah didapatkan fibrosis berat pada pemeriksaan fibroscan. Pada kondisi diatas inisiasi pengobatan perlu segera dilakukan untuk mencegah terjadinya dekompensasi hati. Apabila tidak didapatkan tanda dekompensasi hati, contohnya pada pasien dengan kadar HBV DNA < 10^6 kopi/ml, serokonversi HBeAg spontan dapat mendahului turunnya kadar virus yang kemudian baru diikuti remisi penyakit. Pada kondisi terakhir ini, pengobatan dapat ditunda selama 3 bulan.[5]

Obat yang dapat digunakan pada pasien tanpa dekompensasi hati yaitu interferon konvensional atau PegIFN-a2a, lamivudin, adefovir, entecavir, dan telbivudin. Pada pasien viremia (tanpa melihat status HBeAg) dengan SGOT >5 kali nilai batas atas normal direkomendasikan menggunakan entecavir, telbivudin, atau lamivudin. Interferom tidak dianjurkan karena efek terapi tidak cepat sehingga pasien dapat mengalami perburukan. Pada pasien HBeAg positif dengan kadar SGOT diantara 2-5 kali dari nilai batas normal maka interferon dapat digunakan. Kortikosteroid sebelum IFN atau lamivudin secara umum tidak dianjurkan dan harus diberikan dengan pengawasan ketat dan tidak pada pasien dengan penyakit VHB berat.[5]

Terapi VHB pada Koinfeksi HIV

Pada pasien dengan koinfeksi HIV dan $CD4^+$>500 sel/µl, maka pemilihan terapi yaitu IFN dan obat golongan polimerase *inhibitor* (adefovir/telbivudine). IFN atau adefovir lebih dipilih karena IFN tidak mengalami resistensi dan adefovir memiliki profil resistensi yang rendah.[5]

IFN pegilasi α-2a atau -2b merupakan pilihan yang tepat. Terapi dilakukan selama 48 hari. IFN pegilasi memiliki


HbeAg-positif
HBV DNA < 20,000 IU/mL (<10³ kopi/mL)
HBV DNA ≥ 20,000 IU/mL (≥ 10³ kopi/mL)
ALT normal
ALT normal
ALT 1-2 x ULN
ALT 2-5 x ULN
ALT > 5x ULN
• Tidak diterapi
• Monitor HBV DNA, HBeAg, ALT/3-6 bulan
• Tidak diterapi
• Monitor HBV DNA, HBeAg, ALT/3 bulan
• Tidak diterapi
• Monitor HBV DNA, HBeAg, ALT/1-3 bulan
• Obati jika persisten (3-6 bulan) atau memiliki kecenderungan terjadinya dekompensasi hati
• Terapi berbasis interferon, entecavir, telbivudine, adefovir merupakan opsi lini pertama
• Indikasi dilakukan pengobatan
• Jika HBV-DNA <2 x103IU/mL, obsevasi selama 3 bulan untuk serokonversi jika tidak memiliki kecenderungan dekompensasi hati
• Terapi berbasis interferon, entecavir, telbivudine, lamivudine direkomendasikan, terutama bila terdapat kecenderungan dekompensasi hati
• Biopsi hati jika pasien > 40 tahun
• Obati jika inflamasi moderat atau fibrosis pada biopsi
Pasien berisiko: surveilans karsinoma hepatoselular
• AFP dan USG/6 bulan
Responsif
Tidak responsif
Monitor HBV DNA, HBeAg, ALT/1-3 bulan pasca terapi
Pertimbangkan strategi terapi lain (termasuk LT)

Gambar 1. Penilaian indikasi pengobatan untuk VHB[5]

efek anti- HIV ringan namun tidak mengganggu resistensi HIV. Terapi direkomendasikan untuk dihentikan bila VHB DNA gagal disupresi sebanyak 1 log$_{10}$ pada minggu ke 12 dan kurang dari 2000 IU/L pada minggu ke-24.[1]

Faktor yang mendukung keberhasilan terapi IFN adalah VHB DNA yang rendah, peningkatan SGOT sebelum memulai terapi, VHB genotipe A atau infeksi VHB *wild type*. Namun demikian, pemakaian terapi interferon untuk VHB pada pasien koinfeksi HIV masih sangat terbatas.[1]

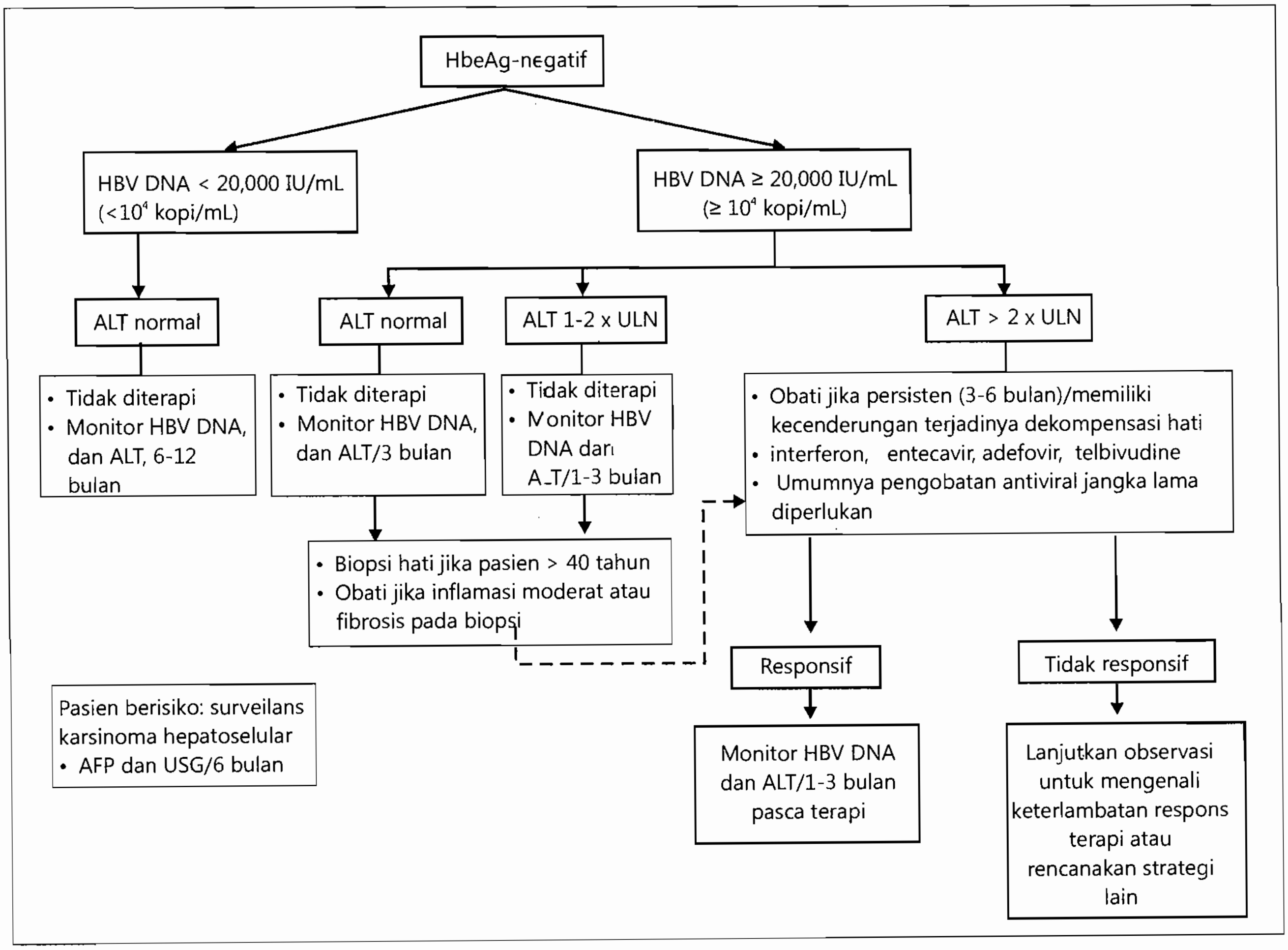
Pada pasien koinfeksi VHB/HIV yang tidak memerlukan terapi anti HIV, disarankan untuk menghindari obat golongan polimerase *inhibitors* yang memiliki efek antivirus terhadap HIV – yaitu emtricitabin, lamivudin, tenofovir, dan entecavir. Monoterapi entecavir sebaiknya tidak digunakan karena adanya risiko mutasi yang dapat menimbulkan resistensi terhadap lamivudin dan emtricitabin. Saat ini hanya telbivudin dan adefovir yang dianggap aman. Telbivudin dapat mengakibatkan mutasi pada Met204Ile dengan resistensi silang terhadap lamivudin, sehingga bila terdapat kegagalan terapi menggunakan telbivudin maka lamivudin tidak dapat digunakan, begitu juga sebaliknya.[5]

Karena telbivudin dan adefovir memiliki keterbatasan pada kasus monoinfeksi VHB (banyaknya kasus resisten terhadap telbivudine dan efikasi adefovir yang rendah), maka perlu dipikirkan untuk menginisiasi terapi antiviral menggunakan tenofovir ditambah lamivudin atau emtricitabine, terutama pada pasien koinfeksi HIV yang telah memperlihatkan adanya fibrosis hati. Durasi pengobatan ditentukan dengan serokonversi antigen HBe, sebagaimana halnya terapi pada kasus monoinfeksi VHB.[1]

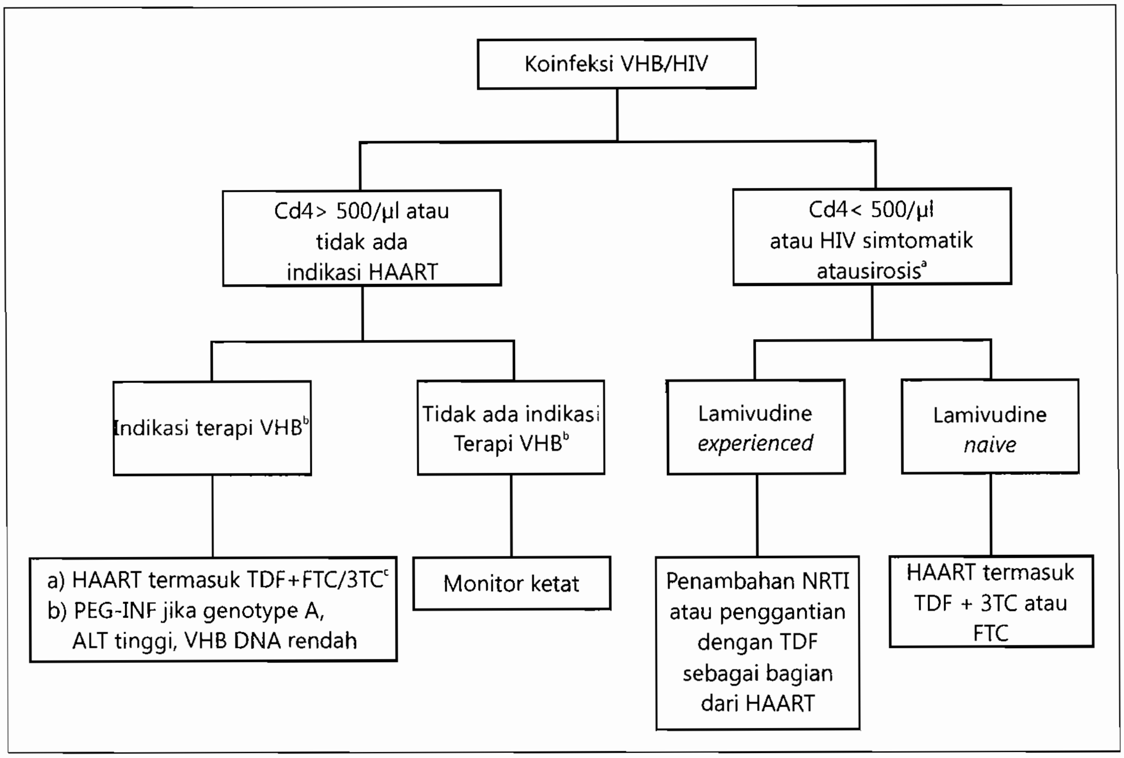
Lamivudin dan tenofovir memiliki aktivitas melawan VHB dan HIV dan dapat digunakan sebagai kombinasi ARV pada pasien yang membutuhkan terapi HBV dan HIV. Pada pasien dengan kadar CD4$^+$rendah dan penyakit hati aktif maka HBV harus diobati terlebih dahulu untuk menghindari terjadinya *immune reconstitusion syndrome*.[5]

Semua pasien yang terinfeksi HIV dengan replikasi VHB aktif dan peningkatan kadar SGOT dapat dipertimbangkan untuk diberi pengobatan. Pengobatan diperlukan untuk direncanakan mengikuti status HIV pasien. Bila infeksi HIV tidak memenuhi kriteria pengobatan, maka interferon atau monoterapi adefovir lebih dipilih. Lamivudin atau monoterapi tenofovir tidak direkomendasikan. ARV yang mengandung lamivudin/tenofovir atau kombinasi yang ekuivalen direkomendasikan jika pengobatan HIV diperlukan.[5]

Di dalam konsensus yang dibuat oleh Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia, pasien HIV dengan hepatitis B aktif dengan tanda replikasi dan peningkatan SGOT seharusnya diobati dan adevofir merupakan obat pilihan. Lamivudin dan tenofovir monoterapi bukan pilihan utama oleh karena kemungkinan terjadinya resistensi HIV.[6]


HbeAg-negatif
HBV DNA < 20,000 IU/mL (<10⁴ kopi/mL)
HBV DNA ≥ 20,000 IU/mL (≥ 10⁴ kopi/mL)
ALT normal
ALT normal
ALT 1-2 x ULN
ALT > 2 x ULN
• Tidak diterapi • Monitor HBV DNA, dan ALT, 6-12 bulan
• Tidak diterapi • Monitor HBV DNA, dan ALT/3 bulan
• Tidak diterapi • Monitor HBV DNA dari ALT/1-3 bulan
• Obati jika persisten (3-6 bulan)/memiliki kecenderungan terjadinya dekompensasi hati • interferon, entecavir, adefovir, telbivudine • Umumnya pengobatan antiviral jangka lama diperlukan
• Biopsi hati jika pasien > 40 tahun • Obati jika inflamasi moderat atau fibrosis pada biopsi
Responsif
Tidak responsif
Pasien berisiko: surveilans karsinoma hepatoselular • AFP dan USG/6 bulan
Monitor HBV DNA dan ALT/1-3 bulan pasca terapi
Lanjutkan observasi untuk mengenali keterlambatan respons terapi atau rencanakan strategi lain

Gambar 2


Koinfeksi VHB/HIV
Cd4> 500/µl atau tidak ada indikasi HAART
Cd4< 500/µl atau HIV simtomatik atausirosis[a]
Indikasi terapi VHB[b]
Tidak ada indikasi Terapi VHB[b]
Lamivudine *experienced*
Lamivudine *naive*
a) HAART termasuk TDF+FTC/3TC[c]
b) PEG-INF jika genotype A, ALT tinggi, VHB DNA rendah
Monitor ketat
Penambahan NRTI atau penggantian dengan TDF sebagai bagian dari HAART
HAART termasuk TDF + 3TC atau FTC

Gambar 3. Alur pengobatan untuk terapi VHB pada pasien koinfeksi HIV (EACS 2009).[1]

Keterangan gambar:

a. Pasien sirosis harus dirujuk untuk penilaian varises, monitor HCC reguler dan harus dirujuk awal untukpenilaiantransplantas. Pasien dengan sirosis hati danjumlah CD4 rendah memerlukan pengawasan hati-hati dalam bulan-bulan pertama setelah dimulainyaHAART agarterhindardari *immune-reconstitution syndrome* dan dekompensasi hati akibat peningkatanen zimhati.

b. Lihat gambar 1 untuk penilaian indikasi terapi VHB. Beberapa pakar percaya bahwa semua pasien terinfeksi VHB yang memerlukan HAART harus mendapat TDF+3TC atau FTC kecuali terdapat intoleransi TDF, terutama pada pasien koinfeksi VHB/HIV dengan fibrosis hati lanjut.

c. Jika pasien tidak bersedia untuk memakai ART dini,adefovir dan telbivudine dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengendalikanVHB saja. Data in vitro menunjukkan tidak adanya pengaruh telbivudine terhadap kapasitas replikasi HIV.

d. Lamanyapengobatan: 48 mingguuntuk PEG-INF; penentuan kuantitas HBsAg selama pengobatan pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg (-) yang diobati dengan PEG-INF dapat membantu identifikasi pasien yang dapat sembuh dengan terapi ini dan mengoptimalisasi strategi penobatan

e. Pada kasus intoleransi tenofovir (yaitu penyakit ginjal), maka dapat dipertimbangkan pemakaian entecavir + adefoviratau tenofovir dalam dosis yang disesuaikan dengan klirens ginjal. Substitusi NRTI hanya boleh dilakukan jika dinilai layak dan tepatdari perspektif mempertahankan penekanan HIV. Hati-hati pada peralihan jenis obat yaitu dari regime tenofovirkeobat dengan penghalang genetik yang lebih rendah, misalnya FTC/3TC, khususnya padapasiensirosis yang diberi lamivudine karena perkembangan virus akibat mutasi YMDD telah diamati.

REFERENSI

1. Mauss S, Rockstroh J. Management of HBV/HIV coinfection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editor. Hepatology: A Clinical Textbook. Flying publisher; 2012.
2. Cheruvu s, Marks K, Talal A. understanding the pathogenesis and management of hepatitis B/HIV and hepatitis B/hepatitis C virus coinfection. Clin Liver Dis. 2001;14:917-43.
3. Patel P, Davis S, Tolle M, Mabikwa V, Anabwani G. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C coinfections in an adult HIV centre population in Gaborone, Botswana. Am J Trop Med Hyg. 2011 Aug;85(2):390-4.
4. Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, Hoepeiman AI. Hepatitis B/C and HIV in sub-saharan Africa: an association between highly prevalent infectious disease. A systematic review and meta-analysis.Int J Infect Dis. 2010;14(12):1024-31.
5. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. HepatolInt (2008) 2:263-283
6. Lesmana LA, Akbar N, Djumhana A, Setiawan PB. KonsensusPerhimpunanPenelitiHati Indonesia: Panduan Tata LaksanaInfeksi Hepatitis B Kronik. Jakarta;2006.

127

RESPONS IMUN INFEKSI HIV

Tuti Parwati Merati, Samsuridjal Djauzi

Sel limfosit CD4 merupakan target utama pada infeksi HIV. Sel ini berfungsi sentral dalam sistem imun. Pada mulanya sistem imun dapat mengendalikan infeksi HIV, namun dengan perjalanan dari waktu ke waktu HIV akan menimbulkan penurunan jumlah sel limfosit CD4, terganggunya homeostasis dan fungsi sel-sel lainnya dalam sistem imun tersebut. Keadaan ini akan menimbulkan berbagai gejala penyakit dengan spektrum yang luas. Gejala penyakit tersebut terutama merupakan akibat terganggunya fungsi imunitas selular, di samping imunitas humoral karena gangguan sel T helper (TH) untuk mengaktivasi sel limfosit B. HIV menimbulkan patologi penyakit melalui beberapa mekanisme, antara lain: terjadinya defisiensi imun yang menimbulkan infeksi oportunistik, terjadinya reaksi autoimun, reaksi hipersensitivitas dan kecenderungan terjadinya malignansi atau keganasan pada stadium lanjut.

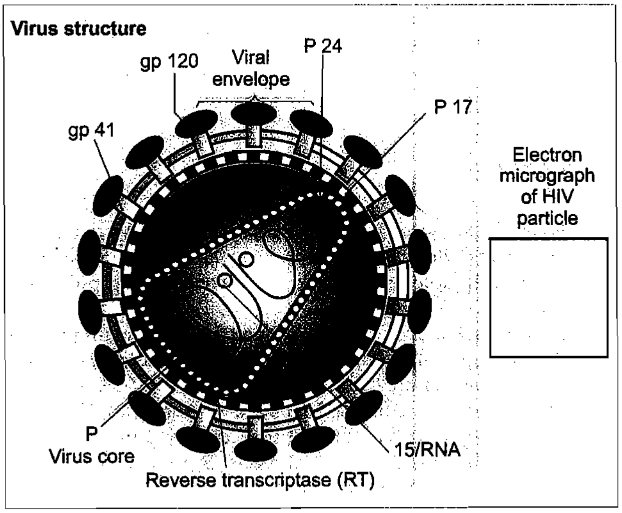
Infeksi HIV terjadi melalui tiga jalur transmisi utama, yaitu transmisi melalui mukosa genital, transmisi langsung ke peredaran darah melalui jarum suntik, dan transmisi vertikal dari ibu ke janin. Untuk bisa menginfeksi sel, HIV memerlukan reseptor dan reseptor utama untuk HIV adalah molekul CD4 pada permukaan sel pejamu. Namun reseptor CD4 saja ternyata tidak cukup. Ada beberapa sel yang tidak mempunyai reseptor CD4, tapi dapat diinfeksi oleh HIV. Di samping itu telah ditemukan juga koreseptor kemokin yang mempunyai peranan sangat penting dalam proses masuknya HIV ke dalam sel yaitu CCR5 dan CXCR4. Penelitian intensif di bidang virologi HIV dan kemajuan di bidang imunologi akhir-akhir ini dapat dengan lebih jelas menerangkan bagaimana HIV masuk kedalam sel *pejamu* dan menimbulkan perubahan patologi pada tubuh manusia.

STRUKTUR HIV

HIV merupakan suatu virus RNA bentuk sferis dengan diameter 1000 angstrom yang termasuk retrovirus dari famili Lentivirus.[12] Strukturnya terdiri dari lapisan luar atau envelop yang terdiri atas glikoprotein gp120 yang melekat pada glikoprotein gp 4. Dibagian dalamnya terdapat lapisan kedua yang terdiri dari protein p17. Setelah itu terdapat inti HIV yang dibentuk oleh protein p24. Didalam inti terdapat komponen penting berupa dua buah rantai RNA dan enzim *reverse transcriptase* (**Gambar 1**).

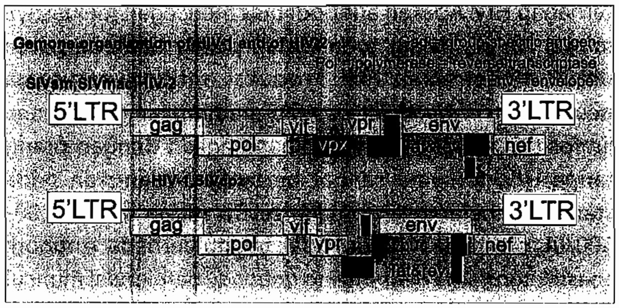
Dikenal dua tipe HIV, yaitu HIV-1 yang ditemukan pada tahun 1983. dan HIV-2 yang ditemukan pada tahun 1986 pada pasien AIDS di Afrika Barat. Epidemi HIV secara global terutama disebabkan oleh HIV-1, sedangkan tipe HIV-2 tidak terlalu luas penyebarannya, hanya terdapat di Afrika Barat dan beberapa negara Eropa yang mempunyai hubungan erat dengan Afrika Barat.

HIV-1 maupun HIV-2 mempunyai struktur yang hampir sama, HIV-1 mempunyai gen vpu tetapi tidak mempunyai vpx, sedangkan sebaliknya HIV-2 mempunyai vpx tetapi tidak mempunyai vpu. Perbedaan struktur genom ini



Gambar 1. Struktur HIV

walaupun sedikit, diperkirakan mempunyai peranan dalam menentukan patogenitas dan perbedaan perjalanan penyakit diantara kedua tipe HIV tersebut. Karena HIV-1 yang lebih sering ditemukan, maka penelitian-penelitian klinis dan laboratoris lebih sering dilakukan terhadap HIV-1.



Gambar 2. Perbedaan struktur gen HIV-1 dan HIV-2

SEL TARGET

Sel yang merupakan target utama HIV adalah sel yang mempunyai reseptor CD4, yaitu limfosit CD4+ (sel *T helper* atau Th) dan monosit/makrofag. Beberapa sel lainnya yang dapat terinfeksi yang ditemukan secara in vivo atau in vitro adalah megakariosit, epidermal langerhans, periferal dendritik, folikular dendritik, mukosa rektal, mukosa saluran cerna, sel serviks, mikroglia, astrosit, sel trofoblast, limfosit CD8, sel retina dan epitel ginjal. Beberapa sel yang pada mulanya dianggap CD4 negatif, ternyata juga dapat terinfeksi HIV namun kemudian diketahui bahwa sel-sel tersebut mempunyai CD4 kadar rendah. Sel tersebut antara lain adalah sel mieloid progenitor CD34+ dan sel timosit tripel negatif.

Di samping itu memang ada sel yang benar-benar CD4 negatif tetapi dapat terinfeksi HIV. Untuk hal ini diperkirakan ada reseptor lain untuk HIV, yaitu Fc reseptor untuk virion yang diliputi antibodi, atau galaktosil seramid. Terakhir ditemukan molekul CD26 yang diperkirakan merupakan koreseptor untuk terjadinya fusi sel dan masuknya virion setelah terjadi *binding*.

MEKANISME IMUNITAS PADA KEADAAN NORMAL

Aktivasi sel Th dalam keadaan normal terjadi pada awal terjadinya respons imunitas. Th dapat teraktivasi melalui dua sinyal, yaitu: pertama terikatnya reseptor Ag -TCR (*T Cell Receptor*) dengan kompleks Antigen-molekul MHC Clas II yang dipresentasikan oleh makrofag sebagai *antigen presenting cells* (APCs) yang teraktivasi oleh antigen. Sinyal kedua berasal dari Sitokin IL-1 yang dihasilkan oleh APC yang teraktivasi tadi. Kedua sinyal tadi akan merangsang Th mengekspresikan reseptor IL-2 dan produksi IL-2 dan sitokin lain yang dapat mengaktivasi makrofag, CTLs (sitotoksik T limfosit atau TC) dan sel limfosit B. IL-2 juga akan berfungsi autoaktivasi terhadap sel Th semula dan sel Th lainnya yang belum memproduksi IL-2 untuk berproliferasi. Jadi dengan demikian akan terjadi amplifikasi respons yang diawali oleh kontak APCs dengan sel Th semula.

Aktivasi sel Tc yang berfungsi untuk membunuh benda asing atau nonself-antigen, dan Tc dapat dibedakan dengan Th karena Tc mempunyai molekul CD8 dan akan mengenal antigen asing melalui molekul MHC class I. Seperti sel Th, sel Tc juga teraktivasi melalui dua sinyal, yaitu sinyal pertama adalah interaksi reseptor Ag-TCR dengan kompleks epitop benda asing dan molekul MHC Class I. Sel tersebut bisa berupa sel tumor atau jaringan asing. Sinyal kedua adalah rangsangan dari sitokin IL-2 yang diproduksi oleh sel Th tersebut.

Tangan ke tiga dari imunitas selular di lakukan oleh sel NK (*natural killer*), yaitu sel limfosit dengan granula kasar dengan petanda CD16 dan CD56. Fungsinya secara non spesifik menghancurkan langsung sel-sel asing, sel tumor atau sel terinfeksi virus. Atau juga dengan cara spesifik untuk sel-sel yang di lapisi oleh *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC).

Aktivasi sel limfosit B memerlukan paling sedikit tiga sinyal, yaitu pertama oleh imunogen yang terikat pada reseptor antigen, dan dua sinyal lainnya adalah limfokin BCDF (*B cell differentiaton factor*) dan BCGF (*B cell growth factor*) yang di produksi oleh sel TH yang teraktivasi. Dengan aktivasi sel limfosit B, maka akan terjadi pertumbuhan dan differensiasi sel limfosit B menjadi sel plasma sebagai sel yang akan memproduksi antibodi.

PENGARUH HIV TERHADAP SISTEM IMUN

HIV terutama menginfeksi limfosit CD4 atau T helper (Th), sehingga dari waktu ke waktu jumlahnya akan menurun, demikian juga fungsinya akan semakin menurun. Th mempunyai peranan sentral dalam mengatur sistem imunitas tubuh. Bila teraktivasi oleh antigen, Th akan merangsang baik respons imun selular maupun respons imun humoral, sehingga seluruh sistem imun akan terpengaruh. Namun yang terutama sekali mengalami kerusakan adalah sistem imun selular. Jadi akibat HIV akan terjadi gangguan jumlah maupun fungsi Th yang menyebabkan hampir keseluruhan respons imunitas tubuh tidak berlangsung normal.

Abnormalitas pada Imunitas Selular

Untuk mengatasi organisme intraselular seperti parasit, jamur dan bakteri intraselular yang paling diperlukan adalah respons imunitas selular yang disebut *Cell Mediated Immunity* (CMI). Fungsi ini dilakukan oleh sel makrofag dan CTLs (*cytotoxic T Lymphocyte atau TC*), yang teraktivasi oleh sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4. Demikian juga sel NK (*Natural Killer*), yang berfungsi membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel ganas secara direk non spesifik, di samping secara spesifik membunuh sel yang di bungkus oleh antibodi melalui mekanisme *antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC).* Mekanisme ini tidak berjalan seperti biasa akibat HIV.

Sel Th: Jumlah dan fungsinya akan menurun. Pada umumnya penyakit indikator AIDS tidak terjadi sebelum jumlah CD4 mencapai 200/uL bahkan sebagian besar setelah CD4 mencapai 100/uL.

Makrofag: Fungsi fagositosis dan kemotaksisnya menurun, termasuk juga kemampuannya menghancurkan organisme intra selular, misalnya kandida albikans dan .toksoplasma gondii

Sel Tc: Kemampuan sel T sitotoksik untuk menghancurkan sel yang terinfeksi virus menurun, terutama pada infeksi stadium lanjut, sehingga terjadi reaktivasi virus yang tadinya laten, seperti herpes zoster dan retinitis sitomegalo. Demikian juga sering terjadi diferensiasi sel ke arah keganasan atau malignansi.

Sel NK: Kemampuan sel NK untuk menghancurkan secara langsung antigen asing dan sel yang terinfeksi virus juga menurun. Belum diketahui dengan jelas apa penyebabnya, diperkirakan kemungkinan karena kurangnya IL-2 atau efek langsung HIV.

Abnormalitas pada Imunitas Humoral

Imunitas humoral adalah imunitas dengan pembentukan antibodi oleh sel plasma yang berasal dari limfosit B, sebagai akibat sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4 yang teraktivasi. Sitokin IL-2, BCGF (*B cell growth factors*) dan BCDF (*B cell differentiation factors*) akan merangsang limfosit B tumbuh dan berdiferensiasi menjadi sel plasma. Dengan adanya antibodi diharapkan akan meningkatkan daya fagositosis dan daya bunuh sel makrofag dan neutrofil melalui proses opsonisasi.

HIV menyebabkan terjadi stimulasi limfosit B secara poliklonal dan non-spesifik, sehingga terjadi hipergammaglobulinaemia terutama IgA dan IgG. Di samping memproduksi lebih banyak imunoglobulin, limfosit B pada odha (orang dengan infeksi HIV/AIDS) tidak memberi respons yang tepat. Terjadi perubahan dari pembentukan antibodi IgM ke antibodi IgA dan IgG. Infeksi bakteri dan parasit intrasel menjadi masalah berat karena respons yang tidak tepat, misalnya reaktivasi Toksoplasma gondii atau CMV.tidak direspons dengan pembentukan imunoglobulin M (IgM). Respons antibodi pasca vaksinasi dengan antigen protein atau polisakarida sangat lemah, misalnya vaksinasi Hepatitis B, Influenza, pneumokokus, dan lain-lain. Fungsi neutrofil juga terganggu, karena itu sering terjadi infeksi oleh stafilokokus aureus yang menyebabkan infeksi kulit dan pneumonia. Apalagi pemakaian obat antiretrovirus (ARV) seperti zidovudin atau anti virus sitomegalo yaitu gansiklovir dapat menimbulkan terjadinya neutropenia.

Banyak yang belum diketahui tentang antibodi terhadap HIV. Apakah antibodi bisa mencegah meluasnya infeksi HIV di dalam tubuh, atau paling tidak berperan untuk menetralkan HIV. Produksi antibodi terutama *neutralizing antibodi* kasus AIDS stadium lanjut (di mana limfosit CD4 <200/uL) bila dibandingkan dengan orang tanpa HIV, ternyata sangat berbeda. Sedangkan pada stadium sebelumnya di mana sel Th masih di atas 200-500/uL, produksi anitibodi tidak begitu berbeda. Antibodi spesifik terutama *neutralizing antibody* baru mulai muncul pada minggu kedua atau ketiga, bahkan bisa mundur beberapa bulan setelah infeksi.

Secara umum dapat dikatakan respons antibodi terhadap HIV sangat lemah, dan hanya sebagian kecil saja dari fraksi antibodi ini yang dapat menetralisasi HIV. Karena itu HIV dapat melewati respons antibodi sehingga dapat bertahan hidup dan menginfeksi sel lainnya.

Fase Infeksi Akut. Setelah transmisi HIV melalui mukosa genital yang merupakan transmisi utama, sel dendritik (DC) yang ada di lamina propria mukosa vagina akan menangkap HIV. DC bertindak sebagai *antigen presenting cell* (APC) dan mempresentasikan HIV ke sel limfosit CD4 sehingga dapat merangsang limfosit T naive. Hal ini terjadi karena DC mengekpresikan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) klas I, MHC klas II dan molekul kostimulator lain pada permukaannya. Setelah HIV tertangkap DC akan menuju kelenjar limfoid dan mempresentasikannya kepada sel limfosit T naive. Di samping mengangkut HIV kekelenjar limfe, DC juga mengaktivasi sel limfosit CD4, dengan demikian akan meningkatkan infeksi dan replikasi HIV pada sel limfosit Th.

Perlu diketahui terikatnya HIV ke DC melalui pengikatan protein envelop gp 120 pada sekelompok molekul yang disebut *C-type lectin receptor.* Termasuk dalam *C-type lectin receptor* adalah dendritik *cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin* (DC-SIGN), *mannose receptor* dan *Langerin.* Masing-masing molekul ini dapat mengikat gp 120 dan ini lalu dipresentasikan pada sel DC yang berbeda. DC sel mengekspresikan molekul CD4 dan molekul CCR5 tapi tidak mempunyai CXCR4. Mungkin ini berpengaruh dan dapat menjelaskan mengapa hampir 95% strain HIV yang ditemukan pada infeksi primer adalah strain M-tropik atau R5 HIV *strain.* Sama seperti transmisi mukosa, transmisi HIV secara vertikal juga terutama Strain R5. Pada manusia waktu lama dari infeksi mukosa sampai terjadi viremia, berkisar antara 4-11 hari. Hal ini juga tergantung dari apakah ada hal-hal lain yang merusak barier mukosa, seperti misalnya inflamasi dan infeksi (servisitis, uretritis, ulkus genitalis, dsb).

HIV baik sebagai virus bebas ataupun yang berada dalam sel yang terinfeksi akan menuju kelenjar limfe regional dan merangsang respons imun selular maupun humoral. Mobilisasi limfosit ke kelenjar ini justru menyebabkan makin banyak sel limfosit yang terinfeksi. Dalam beberapa hari akan terjadi limfopenia dan menurunnya limfosit CD4 dalam sirkulasi. Dalam fase ini di dalam darah akan ditemukan HIV bebas titer tinggi dan komponen inti p24, yang menunjukkan tingginya replikasi HIV yang tidak dapat dikontrol oleh sistem imun. Dalam 2-4 minggu akan terjadi peningkatan jumlah sel limfosit total yang disebabkan karena tingginya subset limfosit CD8 sebagai bagian dari respons imunitas selular terhadap HIV. Diperkirakan paling sedikit 10 milyard HIV diproduksi dan dihancurkan setiap harinya, karena waktu paruh virus dalam plasma adalah sekitar 6 jam. Tapi ada yang mengatakan *turnover HIV* adalah 2x10 milyar perhari, sedangkan sebagai bandingan, estimasi penurunan CD4 limfosit adalah 20-200 x 1 juta per hari dengan klirens waktu paruhnya sekitar dua hari.

Setelah fase akut, akan terjadi penurunan jumlah HIV bebas dalam plasma maupun dalam sel. Masih belum jelas, mengapa bisa demikian, akan tetapi analogi dengan infeksi virus pada umumnya. Sel limfosit T sitotoksik CD8 yang sebagai efektor sel dapat mengontrol infeksi akut oleh virus, karena dia bisa mengenal dan menghancurkan sel yang telah terinfeksi (ini kadang-kadang dapat merugikan juga), sehingga dapat mencegah replikasi dan pembentukan virus baru. Pada infeksi HIV sejak awal ditemukan tingginya jumlah sel T limfosit sitotoksik (TCLs atau Tc). Sel limfosit sitotoksik yang mempunyai petanda CD8, akan teraktivasi oleh HIV dan akan mengeluarkan sejumlah solubel sitokin (termasuk CAF), yang dapat menghambat replikasi HIV dalam limfosit CD4. Keadaan seperti ini juga terjadi pada infeksi HIV akut, bahkan sebelum serokonversi. Di samping jumlahnya menurun, maka fungsi limfosit CD4 juga terganggu, bahkan pada stadium di mana jumlahnya masih di atas 500/ml. Ternyata kemampuannya untuk proliferasi karena rangsangan berbagai macam antigen dan kemampuannya untuk memproduksi sitokin untuk fungsi helper juga menurun.Terjadi penurunan respons pengenalannya terhadap antigen bakteri, virus atau toksin yang pernah dikenal, lalu hilangnya respons terhadap sel asing (*allogeneic response*), terakhir juga kehilangan kemampuan untuk respons mitogen non-spesifik seperti fitohaemaglutinin.

Risiko infeksi oportunistik dipengaruhi oleh jumlah CD4. Pada jumlah CD4 di bawah 100 dapat terjadi infeksi toksoplasma sedangkan pada jumlah CD4 di bawah 50 dapat terjadi infeksi Sitomegal.

Peranan kelenjar limfe pada infeksi primer. Penelitian tentang peranan kelenjar limfe dalam infeksi akut HIV, dilakukan secara histopatologik biopsi kelenjar yang diikuti baik secara longitudinal, maupun *cross sectional*, pada percobaan *rhesus monkey* dengan SIV dan orang yang terinfeksi HIV. Didapatkan HIV telah berada dalam kelenjar limfe kera 5 hari setelah infeksi SIV, dan bila dilakukan analisis hibrida terhadap RNA HIV/SIV pada fase itu, ternyata HIV kebanyakan terdapat sebagai sel-sel individual yang mengekspresikan RNA, dan mencapai puncak pada hari ke 7 setelah inokulasi. Analisis biopsi kelenjar secara *cross sectional* pada orang yang terinfeksi HIV bersifat konsisten dengan model *rhesus monkey.* Dengan bukti itu, maka kelenjar limfe merupakan organ anatomi yang pertama yang terinfeksi HIV.

Pada fase transisi ke fase kronik, terjadi *switch* dari ekspresi sel-secara individual ke bentuk *trapping* HIV oleh jaringan sel dendritik folikuler didalam germinal senter kelenjar limfe. Bentuk ini mendominasi keberadaan HIV dan pada saat ini terjadi penurunan secara drastis jumlah sel-sel individual yang mengekspresikan HIV. Jadi pada fase akut ini dapat dilihat adanya upaya sel-sel limfosit T sitotoksik untuk mengurangi jumlah HIV. akan membentuk kompleks dengan imunoglobulin dan komplemen. Kompleks ini akan terikat pada reseptor komplemen pada permukaan sel dendritik. Secara klinik akan terjadi penurunan jumlah RNA HIV dalam plasma dan menghilangnya sindrom infeksi akut

Terjadinya gejala-gejala AIDS umumnya didahului oleh percepatan penurunan jumlah limfosit CD4, sering terjadi pada keadaan di mana sebelumnya jumlah limfosit CD4 di atas 300/uL. Pada umumnya perubahan ini berkorelasi dengan munculnya strain HIV yang lebih virulen, yaitu strain SI (*Syncitial Inducing*), diikuti oleh gejala klinis menghilangnya gejala limfadenopati generalisata yang merupakan prognosis yang buruk. Hal ini terjadi akibat hilangnya kemampuan respons imun selular untuk melawan *turnover* HIV dalam kelenjar limfe, ditandai oleh membanjirnya HIV kedalam sirkulasi karena rusaknya struktur kelenjar limfe.

Reaksi Autoantibodi

Reaksi autoantibodi cenderung terjadi pada fase awal infeksi HIV pada saat sistem imunitas masih relatif bagus. Karena limfosit B tidak memberi respons yang tepat, terbentuk autoantibodi terhadap beberapa protein tubuh, antara lain antibodi terhadap platelet, neutrofil, limfosit dan mielin. Mekanismenya tidak begitu jelas, ada dua jalur. Pertama akibat aktivasi sel B yang disregulasi sehingga terjadi poliklonal hipergammaglobulinemia. Kedua karena adanya *molecular mimicry* antara antigen HIV dengan beberapa protein tubuh. Keadaan ini menimbulkan sindrom autoimun, antara lain Autoimun trombositopenik purpura (AITP), antifosfolipid antibodi (APLA), autoimun gastropati dengan hipoklorhidria, autoimun hemolitik anemia (AIHA), *pruritic papulovesicular eruption* (PPVE). Proses autoimun juga mempercepat penurunan jumlah T CD4. Pada stadium awal infeksi HIV juga dapat terjadi Sindrom yang dimediasi oleh limfosit T-CD8, seperti sindrom Sjogren's, *Lymphocytic Interstitial Pneumonitis* (LIP), Autoimun Polimiositis, Autoimun *chronic active hepatitis* dan *Cardiac* miositis.

Sindrom demielinisasi, seperti sindrom Guillain Barre, kronik idiopatik demielinating polineuropati dan sindrom kompleks imun seperti *polyarteritis nodosa-like arteritis* dan hipersensitivitas vaskulitis bisa timbul juga pada awal penyakit Gambar 5 menunjukkan gejala klinik dihubungkan dengan lama infeksi dan jumlah Th (CD4). Jumlah CD4 menentukan manifestasi gejala klinik yang timbul melalui patogenesis yang berbeda. Pada awal merupakan respons tubuh yang sama seperti infeksi oleh virus lain, setelah itu, pada saat jumlah CD4 masih cukup tinggi (500-700) dapat timbul gejala akibat reaksi autoantibodi. Gejala klinik pada waktu CD4 sudah rendah (<500) merupakan infeksi oportunistik atau kanker oportunistik.

Reaksi Hipersensitivitas pada Infeksi HIV

Reaksi hipersensitivitas pada infeksi HIV tidak jarang terjadi, dan umumnya berkaitan dengan obat-obatan. Daftar obat-obatan yang diketahui menimbulkan reaksi hipersensitivitas pada infeksi HIV semakin lama semakin bertambah. Kejadian hipersensitivitas terhadap obat jauh lebih tinggi pada infeksi HIV dibandingkan pada non HIV. Misalnya hipersensitivitas terhadap trimetoprim-sulfametoksazol dosis tinggi untuk mengobati PCP terjadi antara 27-64%, dibandingkan 3% pada orang imunokompeten atau imunodefisiensi karena non HIV. Kejadian hipersensitivitas terhadap obat ini akan lebih buruk lagi karena selalu diperlukan obat pengganti, di mana obat ini mempunyai efektivitas kurang atau mempunyai efek yang lebih toksik.

Patogenesis terjadinya reaksi hipersensitivitas ini diperkirakan melalui jalur reaksi alergi, (jadi bersifat *immune mediated)* atau karena toksik yang penyebabnya belum diketahui. Namun reaksi hipersensitivitas yang ditemukan pada infeksi HIV ini tidak dapat dimasukkan pada salah satu dari 4 tipe reaksi hipersensitivitas menurut klasifikasi Gell and Coombs.[5] Memang bertentangan sekali terjadi reaksi hipersensitivitas pada orang yang 'anergi' terhadap beberapa stimulan lain, misalnya vaksinasi Hepatitis B atau tes tuberkulin.

Beberapa keadaan yang diduga berperan adalah:

a. Disregulasi pada sistem imun. Reaksi terhadap amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol dan obat anti TB (OAT) sering terjadi pada CD4 rendah (20-<200/uL). Pemeriksaan histopatologi kulit menunjukkan kelainan yang sama, tidak tergantung obat pencetus, sehingga diperkirakan patogenesisnya bersifat umum.

b. Koinfeksi virus-virus lain, seperti virus Epstein-Barr (EBV), Sitomegalo (CMV) dan beberapa virus saluran napas dikatakan berhubungan dengan terjadinya kemerahan pada kulit akibat Ampisilin. Tidak ditemukan timbulnya kemerahan pada kulit, bila fase infeksi akut oleh virus-virus tersebut sudah lewat.

c. Besar dosis dan lama pemakaian obat. Misalnya ditemukan reaksi hipersensitivitas pada pemakaian dosis tinggi trimetoprim-sulfametoksazol bila dibandingkan dengan pemakaian dosis rendah sebagai profilaksis. Dan semakin lama obat dikonsumsi, semakin tinggi kemungkinan terjadinya reaksi hipersensitivitas.

d. Faktor lain misalnya imunoglobulin yang spesifik untuk obat tertentu dan struktur obat dan metabolismenya dalam tubuh.

Timbulnya Malignansi atau Tumor Sekunder pada Infeksi HIV

Telah diketahui bahwa degenerasi maligna akan disebabkan oleh adanya diferensiasi dan proliferasi sel yang abnormal. Kerusakan genetik sel dapat berakibat kematian sel, atau beberapa sel dengan struktur genetik yang berubah tersebut masih dapat hidup dan menunjukkan fenotip yang berbeda. Fenotip yang berbeda bisa berkembang kearah malignansi atau keganasan.

Di sinilah peran sistem imun, terutama respons imun selular berfungsi untuk menghancurkan antigen asing. Sebab bila tidak terjadi klirens, maka antigen asing tersebut merupakan stimuli kronis terhadap proliferasi sel-sel imun yang cenderung berlebihan. Misalnya proliferasi poliklonal dari sel limfosit B dengan berbagai akibatnya dan terjadinya limfadenopati generalisata. Di samping itu sistem imun berfungsi untuk menghancurkan sel dengan fenotip yang berubah kearah keganasan akibat adanya virus yang bersifat onkogenik.

Pada infeksi HIV dengan adanya defisiensi imun akan memungkinkan aktivasi virus-virus laten dalam tubuh sehingga terjadi keganasan sekunder, misalnya EBV berkaitan dengan timbulnya Limfoma Non Hodgkin's, HPV (human papiloma virus) berkaitan dengan timbulnya karsinoma leher rahim, dan Human herpes Virus 8 berkaitan dengan sarkoma Kaposi's.

Faktor Pejamu dan Virus yang Mempengaruhi Infeksi HIV. Respons imun spesifik terhadap HIV tidak dapat mengontrol atau menghambat infeksi kearah kronik. Faktor-faktor yang menentukan hal tersebut adalah: faktor genetik *host*, mekanisme imunologis untuk melepaskan diri dari imun survailan dan faktor virusnya sendiri.

Faktor Pejamu: Genetik dengan HLA *classI haplotype* sering menunjukkan penyakit yang tidak progresif dibanding HLA lainnya. Di samping itu ditemukan adanya mutasi genetik homozigot pada reseptor kemokin CCR5, seperti "32CCR5-"32CCR5 akan relatif resisten terhadap infeksi HIV. Akan tetapi mutasi heterozigot seperti CCR5-"32CCR5 tidak dapat mencegah infeksi, namun secara bermakna berhubungan dengan progresifitas penyakit yang lambat. Faktor imunologik yang dapat mempengaruhi, antara lain: tingginya RNA HIV plasma yang terjadi setelah infeksi akut yang disebut *set point*, dapat dipakai untuk menduga kecepatan progresifitas penyakit. *Virologic set point* pada orang yang terinfeksi HIV akan berbeda-beda, tapi cenderung tetap stabil pada orang yang sama pada fase kronik. Menghilangnya *clone* sel sitotoksik limfosit CD8 yang spesifik, gangguan fungsi APCs, dan adanya respons antibodi humoral.

Faktor Virus: HIV dapat bertahan dalam tubuh karena HIV mempunyai kemampuan untuk tetap berada dalam limfosit CD4 dan mempunyai kemampuan untuk replikasi, adanya variabilitas genetik HIV dan *trapping* HIV pada permukaan sel folikuler dendritik. *Pooling* tersebut mengandung DNA provirus dengan daya replikasi. Sebagai catatan, tipe ini juga dapat dijumpai pada seseorang yang telah memakai HAART selama 2 tahun, sehingga bila HAART dihentikan, maka HIV plasma akan meningkat lagi yang berarti gejala penyakit akan muncul lagi. Perusakan sel limfosit CD4 yang membawa provirus ini terjadi sangat lambat sekali, dan prosesnya tidak dapat dipengaruhi oleh HAART, sehingga menghambat eradikasi HIV. *Trapping* oleh sel folikuler dendritik sebenarnya merupakan fungsi fisiologis untuk melakukan klirens terhadap patogen, akan tetapi pada HIV justru akan menjadi reservoir kronik yang stabil (karena HIV terbebas dari serangan CTLs spesifik) dan merupakan sumber infeksi bagi limfosit CD4, sehingga terjadi inflamasi kronik yang mengakibatkan terjadi destruksi jaringan limfosit pada stadium lanjut. HIV dapat bertahan dan berada dalam organ atau sel tertentu pada manusia, sehingga merupakan sumber HIV secara kronik.

Patogen penyebab infeksi oportunistik pada AIDS. Infeksi oportunistik (IO) adalah infeksi akibat adanya kesempatan untuk timbul pada kondisi-kondisi tertentu yang memungkinkan, karena itu IO bisa disebabkan oleh organisme non patogen. Pada infeksi oleh *human immunodeficiency virus* (HIV), tubuh secara gradual akan mengalami penurunan imunitas akibat penurunan jumlah dan fungsi limfosit CD4. Pada keadaan dimana jumlah limfosit CD4 <200/ml atau kurang, sering terjadi gejala penyakit indikator AIDS. Spektrum infeksi yang terjadi pada keadaan imunitas tubuh menurun pada infeksi HIV ini disebut sebagai infeksi oportunistik.

Organisme penyebab IO adalah organisme yang merupakan flora normal, maupun organisme patogen yang terdapat secara laten dalam tubuh yang kemudian mengalami reaktivasi. Spektrum IO pada defisiensi imun akibat HIV secara umum mempunyai pola tertentu dibandingkan IO pada defisiensi imun lainnya. Namun ada gambaran IO yang spesifik untuk beberapa daerah tertentu. Semakin menurun jumlah limfosit CD4 semakin berat manifestasi IO dan semakin sulit mengobati, bahkan sering mengakibatkan kematian. Pengobatan dengan antiretroviral (ARV) dapat menekan replikasi HIV, sehingga jumlah limfosit CD4 relatif stabil dalam jangka waktu panjang, dan keadaan ini mencegah timbulnya infeksi oportunistik. Organisme yang sering menyebabkan IO terdapat dilingkungan hidup kita yang terdekat, seperti air, tanah, atau organisme tersebut memang berada dalam tubuh kita pada keadaan normal, atau tinggal secara laten lalu mengalami reaktivasi.

Penyebab IO pada AIDS, sumber dan cara transmisinya dapat dilihat dalam tabel 1.

Gambaran Infeksi Oportunistik di POKDISUS AIDS RSCM. Pola infeksi oportunistik diberbagai negara dapat berbeda. Di Amerika Serikat infeksi oportunistik yang sering dijumpai adalah PCP (*Pneumocystic Carinii Peneumonia*) namun di Indonesia infeksi oportunistik yang sering dijumpai adalah infeksi jamur saluran vcerna dan tbc. Pola infeksi oportunistik di RS Ciptomangunkusumo dapat dilihat pada tabel 2.

Sindrom imun rekonstitusi dan disfungsi imun. Pemberian obat antiretroviral akan menekan jumlah HIV dalam darah sehingga penghancuran CD4 dapat dikurangi. Akibatnya jumlah CD4 akan meningkat. Peningkatan CD4 bermanfaat untuk mengurangi risiko infeksi oportunistik. Pasien yang berhasil meningkatkan CD4 di atas 200 risiko infeksi oportunistiknya akan rendah. Namun demikian pemulihan kekebalan tubuh juga dapat menimbulkan sindrom imun rekonstitusi yaitu sindrom yang timbul akibat terjadinya proses radang setelah kekebalan tubuh pulih kembali. Sindrom ini dapat berupa demam, pembengkakkan kelenjar limfe, batuk serta perburukan foto toraks. Sindrom ini sering terjadi pada pasien yang mengalami infeksi oprtunistik TBC namun juga dapat timbul pada infeksi oportnunistik lain. Sindrom ini biasanya timbul 6-8 minggu penggunaan obat antiretroviral, namun dapat juga muncul beberapa bulan sesudahnya. Pada sindrom ini gejala klinis lain seperti berat badan membaik, jumlah CD4 meningkat namun gejala karena infeksi oportunistik timbul kembali sebagai akibat gejala inflamasi. Selain infeksi oportunistik, sindrom ini juga bisa bermanifestasi sebagai penyakit autoimun (lupus, penyakit Graves), perburukan hepatitis B atau C yang sudah ada, atau penyakit inflamasi lainnya (sarkoidosis). Terapi obat

Tabel 1. Penyebab Infeksi Oportunistik pada AIDS, Sumber dan Transmisinya

Organisme	Sumber	Cara Transmisi	Penularan Orang ke Orang
Bakteria:			
1. MTB	Reaktivasi endogen, org sakit	Inhalasi	Ya
2. MAC	Air, tanah	Inhalasi, ingestion	Tidak
3. Salmonella	Air, tanah	Ingestion	Tidak
Virus:			
1. Herpes simpleks	Reaktivasi endogen, org sakit	Seksual	Ya
2. Herpes Zoster	Reaktivasi endogen, org sakit	Tidak tentu	Tidak tentu
3. CMV	Reaktivasi endogen, org sakit	Seksual, darah	Ya
4. EBV	Reaktivasi endogen, org sakit	Inhalasi/ingestion?	Ya
Parasit:			
1. Pneumocystiscarinii	Reaktivasi endogen, org sakit	Inhalasi	Mungkin
2. Toksoplasma Gondii	Reaktivasi endogen, kotoran kucing, daging mentah	Ingestion	Tidak
3. Mikrosporidia	Air, orang/bint terinfeksi	Ingestion/inhalasi?	Ya
4. Cryptosporidia	Air, orang/bint terinfeksi	Ingestion	Ya
Jamur			
1. Kandida	Air ,tanah,	Tidak tentu	Tidak
2. Kriptokokkus Neoforman	Tanah, kotoran burung/ binatang	Inhalasi	Tidak
3. Aspergilus	Tanah	Inhalasi	Tidak
4. Histoplasma Capsulatum	Air, tanah	Inhalasi/ingestion	Tidak
5. Coccidioido immitis	Air, tanah	Inhalasi/ingestion	Tidak

Tabel 2. Pola Infeksi Oportunistik di RS Cipto Mangun kusumo (n=698)

Infeksi oportunistik	%
Kandidiasis (oroparing, esofagus)	40
TBC paru	37,1
Diare kronik	27,1
Pneumonia bakteri	16,7
Toksoplasma ensefalitis	12
TBC luar paru	11,8
Herpes zoster	6,3

antiretroviral perlu diteruskan dan untuk menekan gejala radang diberikan obat kortikosteroid. Pada sisi lain dapat terjadi disfungsi imun, yaitu perbaikan klinis nyata namun CD4 tidak atau meningkat dengan lambat.

KESIMPULAN

Telah dibahas berbagai aspek imunodefisiensi pada infeksi HIV. Infeksi HIV mempunyai target utama sel limfosit CD4 yang berfungsi sentral dalam sistem imun. Pada mulanya sistem imun dapat mengendalikan infeksi HIV, namun dengan perjalanan dari waktu ke waktu HIV akan menimbulkan penurunan jumlah sel limfosit CD4, sehingga fungsi imunitas selular terganggu. Fungsi ini dilakukan oleh sel makrofag dan CTLs (sitotoksik T Limfosit atau TC), yang teraktivasi oleh sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4. Demikian juga sel NK (*Natural Killer*), yang berfungsi membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel ganas secara direk non spesifik, di samping secara spesifik membunuh sel yang di bungkus oleh antibodi melalui mekanisme *antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)*. Mekanisme ini tidak berjalan seperti biasa akibat HIV.

Di samping itu penurunan jumlah dan fungsi sel T CD4 ini mengakibatkan terganggunya homeostasis dan fungsi sel lainnya dalam sistem imun humoral, yaitu sel limfosit B yang berperan dalam imunitas humoral. Terganggunya fungsi limfosit B karena disregulasi oleh sel limfosit CD4 akan menimbulkan respons imun humoral yang tidak relevan dan terbentuknya poliklonal hipergamma-globulinemia.

Dapat dirangkumkan, defisiensi imun akibat HIV dapat mengakibatkan terjadinya infeksi oportunistik, timbulnya reaksi autoimun, mudah terjadi reaksi hipersensitivitas terhadap obat-obat yang sering dipakai dan pertumbuhan tumor ganas sekunder, seperti Limfoma Non Hodgkin, Sarkoma Kaposi's dan karsinoma serviks.

Pemberian obat antiretroviral dapat meningkatkan CD4 sehingga risiko infeksi oportunistik menurun. Namun pemulihan sistem imun juga dapat menimbulkan sindrom rekonstitusi imun . Sedangkan pada disfungsi imun, perbaikan klinik tidak disertai dengan peningkatan CD4 secara nyata.

REFERENSI

Abbas AK, Lichtman AH and Pober JS. Antigen recognition and lymphocyte activation. Cellular and molecular immunology. 3rd editors. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. p. 35-65.

Ananworanich J, Phanupak P, Ruxrungtham K. Immune reconstitution syndrome: when patient deteriorates after starting highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis Antimicrob Agents. 2003;20:109-18.

Barre-Sinoussi F, Nugeyre M, Dauguet C, et al. Isolation of a T-lymphocytotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220:868-71.

Bartlett JG, Gallant JE. Natural history and classification. In: Bartlett, Gallant, editors. Medical management of HIV infection. Baltimore: John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group; 2004. p. 1-4.

Boyle MJ, Goldstein DA, Frazer IH, Sculley TB. How HIV promotes malignancies. In: Stewart GJ, editor. Managing HIV. Sydney: Australasian Medical Publishing Co. Limited; 1997. p. 37-9.

Carr A, Garsia R. How HIV leads to hypersensitivity reactions. In: Stewart GJ, editor. Managing HIV. Sydney: Australasian Medical Publishing Co. Limited; 1997. p. 34-6.

Clavel F, guetard F, Brun-Veziner F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS in West Africa. Science.1986; 233:343-6.

Coffin J, Haase A, Levy JA, et al. What to call the AIDS virus? Nature. 1986; 321:10.

Crowe S and Kornbluth RS. How HIV leads to Opportunistic infection. In: Stewart GJ editor. Managing HIV. Sydney: Australasian Medical Publishing Co. Limited, 1997 p.28-30.

Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Eng J Med. 2000; 343: 37-49.

Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. N Eng J Med. 2000;343:108-17.

Essex M, Kanki PJ. The origins of the AIDS virus. The science of AIDS. In: WH Freeman, editor. New York; 1989. p. 27-37.

French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS. 2004;18:1615-27.

French RF, Stewart GJ, Penny R, Levy JA. How HIV produces immune deficiency. In: Stewart GJ, editor. Managing HIV. Sydney: Australasian medical publishing Co. Limited; 1997. p. 22-8.

Gallo RC, Salahudin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science. 1984;224:497-500.

Gallo RC, Montagnier L. The AIDS epidemic. The science of AIDS. In: WH Freeman, editor. New York; 1989. p. 1-12.

Goodman JW. The immune response. In: Stites, Terr, editors. Basic human immunology. Connecticut: Appleton and lange; 1995. p. 34-44.

Haseltine WA. Molecular biology of the human immunodeficiency virus type 1. FASEB J. 1991;5:2349-60.

Lawn SD, Buter ST, Folks TM. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. Clinical Microbiology Reviews. 2001;14:754-77.

Levy JA. HIV pathogenesis. Virologic and immunologic features with attention to cytokines. http://www.medscape.com/viewarticle/487733 di akses 5 Januari 2005.

Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, et al. Isolation of limphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science. 1984; 25:840-2.

Li X, Wainberg MA. In: Armstrong, Cohen, editors. Infectious diseases. Vol 2. 5. 7. p. 1-4.

Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. N Eng J Med. 1998;338:436-45.

Marriot DJE, McMurchie M. HIV and advanced immune deficiency. In: Stewart GJ, editor. Managing HIV. Sydney: Australasian Medical Publishing Co. Limited; 1997. p. 15-6.

Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1993;328:327-35.

Preiser W. HIV pathogenesis: what do the viruses do? http://www.kgu.de/zhyg/virologie/virologie.html. Diakses 8 Februari 2005.

Rizzardi GP, Pantaleo G. The immunopathogenesis of HIV-1 infection. In: Armstrong, Cohen, editors. Infectious diseases. London: Mosby Co; 1999. p. 6112-.

Stewart GJ, Irvine SS, Scott M, et al. Strategies of care in managing HIV. In: Stewart GJ, editor. Managing HIV. Sydney: Australasian Medical Publishing Co. Limited; 1997. p. 38-.

Yunihastuti E.C hanging opportunistic infection in Ciptomangunkusumo hospital. Temu Ilmiah PDPAI. Jakarta 2628- November 2005.

BAB 14

IMUNISASI

Dasar-Dasar Imunisasi **933**

Prosedur Imunisasi **939**

Imunisasi Dewasa **951**

Vaksinasi pada
Kelompok Khusus **958**

128

DASAR-DASAR IMUNISASI

Sukamto Koesnoe, Samsuridjal Djauzi

IMUNISASI SEBAGAI UPAYA PENCEGAHAN PRIMER

Tingginya angka penyakit infeksi menjadikannya sebagai salah satu beban utama dalam bidang kesehatan Indonesia. Imunisasi merupakan salah satu cara utama dalam mencegah penularan penyakit infeksi dalam masyarakat. Peran dari pemerintah serta inisiatif dari masyarakat berhasil meningkatkan kesuksesan program imunisasi untuk anak. Sedangkan program imunisasi dewasa sampai saat ini masih harus dikembangkan lebih lanjut.

Imunisasi merupakan salah satu intervensi kesehatan yang paling sukses dan efektif bagi masyarakat. Hal itu ditunjukkan dengan berbagai laporan yang menunjukkan keberhasilannya dalam menurunkan angka insidens, morbiditas, kecacatan, serta mortalitas akibat penyakit polio, difteri, tetanus, pertusis, dan campak, pada berbagai negara yang mencanangkan program imunisasi secara teratur dengan cakupan yang luas.

Pada dasarnya, imunisasi dewasa di negara Asia Tenggara dan Indonesia kurang terpublikasi luas di masyarakat, karena kebijakan imunisasi masih secara khusus diutamakan pada imunisasi bayi dan anak-anak. Padahal, bermacam penyakit dapat dicegah melalui imunisasi pada orang dewasa.

Untuk mencapai keberhasilan program imunisasi dewasa sebagaimana program imunisasi anak, diperlukan keterlibatan berbagai macam pihak, mulai dari pemahaman petugas kesehatan dan masyarakat tentang imunisasi dewasa, hingga pemerataan pelayanan imunisasi yang terjangkau serta dukungan program pembiayaan dan asuransi. Pada tahun 2003, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) telah menghasilkan konsensus imunisasi pada orang dewasa yang diharapkan dapat menjadi tumpuan agar imunisasi dewasa di Indonesia lebih digalakkan. WHO dan UNICEF, bersama komunitas internasional lainnya, telah mencanangkan bahwa tahun 2011-2020 sebagai "*The Decades of Vaccines* (DOV)". Ini menunjukkan besarnya harapan internasional terhadap program imunisasi sebagai upaya pencegahan primer.

Imunisasi dan vaksinasi merupakan istilah yang sering dipertukarkan. Secara teknis, imunisasi didefinisikan sebagai induksi agar terjadi pembentukan imunitas dengan berbagai cara, baik aktif maupun pasif. Sementara vaksinasi merupakan tindakan pemberian suatu vaksin. Vaksinasi belum tentu sebuah tindakan imunisasi, dan imun sasi tidak selalu melibatkan vaksin.

Imunitas manusia terdiri dari dua tipe: imunitas pasif dan aktif. Imunitas pasif terbentuk melalui pemberian antibodi dalam bentuk imunoglobulin, baik spesifik maupun nonspesifik. Imunoglobulin diberikan dalam jumlah besar dengan tujuan untuk mencegah serta menghilangkan efek dari infeksi atau toksin penyebab. Misalnya, pemberian *tetanus immunoglobulin* (TIG) dan *hepatitis B immunoglobulin* (HBIG). Imunitas pasif hanya bertahan beberapa bulan saja.

Imunitas aktif ditimbulkan dengan pemaparan antigen dari suatu patogen terhadap sistem imunitas pejamu, sehingga terbentuk suatu antibodi. Misalnya, hepatitis, tetanus, atau BCG (sel imun spesifik). Imunisasi aktif dapat dipicu oleh vaksin hidup (contoh: campak), vaksin virus yang dimatikan (contoh: influenza), atau vaksin subunit yang berasal dari bagian organisme patogen (contoh: pneumokokus, yang berasal dari komponen kapsul polisakarida bakteri).

Pada vaksinasi, dilakukan tindakan yang dengan sengaja memberikan paparan suatu antigen yang berasal dari suatu mikroorganisme. Antigen sudah mengalami penyesuaian sehingga tidak menimbulkan sakit, melainkan memiliki fungsi untuk memproduksi limfosit yang peka, antibodi, serta sel memori yang dapat memberi kekebalan.

Vaksin sendiri merupakan didefinisikan sebagai sediaan biologis yang menimbulkan suatu kekebalan terhadap penyakit. Di dalam sebuah vaksin, umumnya terkandung sejumlah kecil bahan yang menyerupai organisme patogen yang mampu menginduksi sistem imun. Sistem imun akan mengenalnya sebagai benda asing, menghancurkannya, kemudian menyimpannya dalam memori sel imun sehingga sistem imun tubuh dapat mengenalinya dan menghancurkannya jika terpapar kembali oleh patogen yang sama.

Vaksin untuk imunisasi terdiri dari berbagai tipe (Tabel 1). Pada dasarnya, vaksin terbagi menjadi vaksin yang dilemahkan (*live attenuated vaccine*) dan vaksin yang telah dimatikan (*killed vaccine/inactivated vaccine*). Vaksin inaktif dibagi lebih lanjut menjadi vaksin subunit (berasal dari bagian organisme, misalnya komponen kapsul bakteri), vaksin toksoid (berasal dari bahan toksik bakteri), dan vaksin konjugat (berasal dari polisakarida murni yang dikonjugasikan dengan protein karier). Tiap jenis vaksin memiliki keuntungan dan kerugiannya sendiri, yang dapat dilihat pada tabel 2.

Sedangkan berdasarkan pendekatan baru dalam pembuatannya, vaksin terdiri dari vaksin rekombinan dan vaksin DNA. Vaksin rekombinan berprinsip pada penyisipan satu lebih gen yang mengkode determinan imunitas yang penting pada mikroorganisme. Vektor yang sering digunakan adalah virus (*poxvirus vaccinia, canarypox, adenovirus*) dan bakteri (*Salmonella*). Contoh vaksin ini adalah vaksin hepatitis B. Vaksin DNA berasal dari asam nukleat yang mengkode antigen penting. Vaksin in imasih dalam penelitian dan dikembangkan untuk memproduksi vaksin influenza, HIV, dan herpes simpleks.

MANFAAT IMUNISASI PADA ORANG DEWASA

Secara umum, imunisasi bertujuan untuk meningkatkan derajat kekebalan serta memberikan perlindungan kekebalan dengan menginduksi respons memori terhadap patogen atau toksin tertentu dengan menggunakan preparat antigen nonvirulen atau nontoksik. Antibodi yang diproduksi haruslah efektif dalam mencegah adherensi atau efek yang merusak sel dengan menetralisasi toksin.

Tabel 1. Berbagai Tipe Vaksin

Tipe Vaksin	Contoh
Virus yang dilemahkan (*live attenuated virus*)	Polio sabin, meales, mumps, rubela, varicella, *yellow fever*
Bakteri yang dilemahkan (*live attenuated bacterium*)	BCG, Ty21a (vaksin oral tifoid)
Virus yang telah dimatikan (*killed whole virus*)	Polio salk, influenza, hepatitis A
Sel bakteri yang dimatikan (*killed whole cell bacterium*)	Pertussis, cholera, antraks
Toxoid	Difteria, tetanus
Mollecular vaccine: protein	Acellular pertussis, subunit influenza, hepatitis B
Mollecular vaccine: carbohydrate	*Haemophilus influenza type B* (Hib), Vi tifoid, meningokok, pneumokok
Mollecular vaccine: carbohydrate-protein conjugate	Hib, meningokok, pneumokok
Combination vaccine	Difteri-pertusis-tetanus (DPT), *measles-mumps-rubella* (MMR), DPT-Hib

Tabel 2. Keuntungan dan Kerugian Berbagai Jenis Vaksin

Jenis Vaksin	Keuntungan	Kerugian
Vaksin Hidup	• Proteksi lama setelah vaksinasi satu kali • Merangsang pembentukan sistem imun secara luas, termasuk respons sel T dan respons mukosa IgA • Mampu menyebarluaskan *herd immunity* (timbulnya imunitas pada orang yang tidak divaksinasi)	• Dapat menimbulkan penyakit pada orang imunokompromais yang tidak terdiagnosis • Dapat berubah menjadi virulen • Tidak dapat dilakukan pada bayi karena masih memiliki antibodi dari ibu • Perlu disimpan dan ditransportasi pada suhu 4°C atau lebih rendah, untuk mempertahankan potensi • Lebih reaktogenik
Vaksin Inaktif	• Aman karena tidak ada risiko menjadi virulen • Mudah diproduksi dan disimpan • Dapat digunakan pada bayi tanpa interferensi dengan antibodi yang berasal dari ibu • Toleransi lebih baik	• Memerlukan *booster* atau pemberian berulang untuk mempertahankan proteksi • Rangsangan imunitas seluler dan mukosa berkurang • Dapat menyebabkan penyakit karena imbalans respons imun pada kondisi tertentu

American Society of Internal Medicine, dalam pertemuan tahunannya di Atlanta, menyatakan bahwa imunisasi dewasa dapat mencegah kematian sepuluh kali lipat dibandingkan dengan anak. Namun, program pemberian imunisasi dewasa belum mencapai keberhasilan dan kepopuleran sebagaimana program pemberian imunisasi anak. Pierce dan Schaffner melaporkan bahwa kurangnya perhatian dan minat pada imunisasi dewasa dikarenakan adanya keraguan dari masyarakat maupun petugas pelayanan kesehatan terhadap keamanan dari vaksinasi, ganti rugi yang tidak memadai, serta sistem imunisasi dewasa yang belum berkembang.

Terdapat beberapa alasan mengapa orang dewasa tetap membutuhkan imunisasi. Pertama,①pemberian imunisasi sewaktu kecil tidak menjamin pembentukan kekebalan yang tetap untuk seumur hidup②Kedua, imunisasi terbukti berperan sama pentingnya dengan diet dan olahraga dalam menjaga kesehatan③Ketiga, pencegahan penyakit tertentu dengan imunisasi akan mencegah penyakit tersebut menjangkit keluarga dan lingkungan sekitar, sehingga biaya perawatan penyakit lebih murah.

Dengan tingkat keamanan dan keefektivitasan yang tinggi, imunisasi mampu mencegah beberapa penyakit yang dapat menyebabkan kematian dan berbagai komplikasi berat. Di Amerika Serikat, sekitar 50.000 orang meninggal tiap tahunnya akibat dari penyakit yang dapat dicegah dengan pemberian imunisasi. Beberapa contoh penyakit tersebut, misalnya: influenza yang menyebabkan sekitar 36.000 kematian di Amerika Serikat, penyakit akibat pneumokokus yang menyumbang 4.500 kematian, dua strain HPV penyebab sekitar 70% kanker serviks, hepatitis B yang menyebabkan 5.000 kematian tiap tahunnya, serta campak dan varicella dengan berbagai komplikasinya.

Walau data di Indonesia masih sangat terbatas, data-data di luar negeri menunjukkan bukti dari manfaat program imunisasi dewasa. Vaksin influenza pada orang dewasa < 65 tahun berhasil menurunkan insidens influenza sebesar 70-90%. Pada orang usia lanjut yang dirawat di rumah jompo, vaksin tersebut menurunkan insidens influenza sebesar 30-40%, 50-60% kasus influenza yang membutuhkan bantuan alat, serta mortalitas sebesar 70-100%. Vaksin pneumokok menunjukkan efektivitas sekitar 60-64%, sedangkan vaksin MMR sebesar 90-95%. Vaksinasi hepatitis B memberikan efektivitas umum sekitar 80-95% (70% pada usia > 50-59 tahun, dan 50% pada kelompok usia > 60 tahun), dan perlindungan selama kurang lebih 7 tahun.

Imunisasi dewasa dianjurkan bagi mereka yang berusia di atas 12 tahun dan ingin mendapatkan kekebalan terhadap berbagai penyakit, misalnya influenza, pneumokokus, hepatitis A dan B, MMR (*Measles, Mumps, Rubella*), DPT (*Difteri, Pertusis, Tetanus*), atau DT (*Difteri, Tetanus*). Selain itu, terdapat beberapa kondisi yang menyebabkan orang dewasa diindikasikan imunisasi tertentu. Misalnya, wisatawan yang akan mengunjungi negara dengan bahaya infeksi tertentu, terutama negara berkembang dengan angka penyakit polimielitis, difteri, tetanus, tifoid, hepatitis A, dan tuberkuloid yang masih tinggi. Juga peserta ibadah haji/umroh, yang dianjurkan mendapat vaksinasi meningitis dan influenza.

Imunisasi dewasa juga mencakup golongan usia lanjut (di atas 60 tahun). Walau mengalami penurunan sistem imun nonspesifik, data penelitian menunjukkan bahwa golongan lanjut usia masih memberikan respon yang baik terhadap polisakarida bakteri. Berdasarkan itu, pemberian vaksin polisakarida pneumokokus tetap mampu meningkatkan antibodi secara efektif. Vaksin influenza juga dianjurkan bagi golongan ini karena membantu mencegah penyakit influenza yang dapat merusak epitel saluran napas serta memudahkan infeksi pneumonia bakterial.

FENOMENA *"RESPONDERANDNONRESPONDER"* PADA VAKSINASI

Pada dasarnya, vaksin pada individu yang sehat akan menginduksi respons imun humoral dan seluler, sehingga tercapai respons imun yang mampu memproteksi dari infeksi atau penyakit spesifik lainnya. Untuk memastikan agar respons imun optimal tercapai, kadang vaksinasi tidak hanya diberikan 1 dosis namun dibutuhkan 2-3 dosis, bahkan dosis ulangan (booster). Respons imun juga bersifat individual karena dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal. Kadang, ditemukan bahwa respons imun yang diharapkan tidak terjadi. Chiaramonte et al mencetuskan bahwa fenomena *"responder and nonresponder"* terjadi akibat hanya tercetusnya respons imun seluler tanpa diikuti oleh respons imun humoral. Mekanisme imunologis yang menyebabkan terjadinya fenomena *"responder and nonresponder"* ini belum diketahui secara rinci.

Fenomena *"responder and nonresponder"* ini difokuskan pada vaksin hepatitis B karena pemakaiannya yang luas dan perannya sebagai bagian dari Program Imunisasi Nasional.

Antibodi serum anti-HBs yang protektif tercapai pada 90% orang dewasa sehat dan 95% bayi, anak, dan remaja sehat, setelah pemberian 3 dosis vaksin hepatitis B. Mereka yang mencapai titer antibodi spesifik ≥ 10 mIU/mL akan terproteksi dari penyakit hepatitis B. Efikasi vaksin ini mencapai hampir 100% pada orang sehat yang mencapai angka titer antibodi tersebut. Namun begitu, terdapat 10% pada populasi dewasa dan 5% pada populasi anak yang tidak mencapai respons imun protektif terhadap infeksi hepatitis B setelah pemberian suntikan 3 dosis.

Beberapa faktor mempengaruhi imunogenisitas vaksin hepatitis B. Angka kejadian responsif lebih rendah pada populasi yang tidak sehat daripada yang sehat. Selain itu, respons imun terhadap vaksinasi ini berbanding terbalik dengan pertambahan usia dan berat badan. Respons imun akan semakin baik pada golongan usia muda dibandingkan lanjut usia. Sedangkan golongan obesitas akan memiliki respons imun yang lebih buruk dibandingkan berat badan normal. Kondisi lain yang mempengaruhi kurangnya respons imun terhadap vaksin hepatitis B adalah predisposisi genetik, infeksi kronik hepatitis B, infeksi kronik hepatitis C, penyakit ginjal kronik, penyakit hati akibat alkoholisme, HIV/AIDS, transplantasi organ, dan keadaan imunodefisiensi lainnya.

Kekebalan yang Menghilang (*Waning Immunity* vs *Nonresponder*)

Untuk mengetahui apakah penerima vaksin berespons dengan baik atau tidak, dilakukan pemeriksaan respons antibodi 1-3 bulan pascapemberian suntikan vaksin hepatitis ketiga. Pemeriksaan yang dilakukan lebih dari 6 bulan seringkali menimbulkan interpretasi yang membingungkan. Respons imun terhadap vaksin hepatitis B tergolong nonresponsif bila titer antibodi anti-HbsAg setelah suntikan ketiga hanya mencapai <10 mIU/mL, dan tergolong hiporesponsif bila titer ≥ 10 hingga ≤ 99 mIU/mL. Kelompok hiporesponsif akan mengalami penurunan titer antibodi lebih cepat dibandingkan dengan kelompok dengan titer yang lebih tinggi. Namun, *The CDC US Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) tidak merekomendasikan pemeriksaan titer antibodi pascavaksinasi secara rutin, karena tingginya angka efektivitas vaksin hepatitis B. Sebuah studi menunjukkan bahwa mayoritas populasi akan menunjukkan titer ≥ 100 mIU/mL pascavaksinasi ketiga. Sehingga pemeriksaan lebih dianjurkan untuk kelompok risiko tinggi (tenaga medis, pasien imunosupresif, pasien hemodialisis, penerima transfusi darah rutin, orang yang berkontak dengan pengidap virus hepatitis B, homoseksual, heteroseksual dengan pasangan seks jamak, pengguna narkoba jarum suntik, dan pengidap HIV/AIDS).

Beberapa tahun pascavaksinasi, titer antibodi anti-HBsAg diperkirakan tidak terdeteksi pada 13-60% populasi. Hal tersebut dikenal sebagai *waning immunity*. *Waning immunity* merupakan penurunan titer antibodi seiring waktu pada seseorang yang awalnya berespons dengan baik dan tetap protektif terhadap infeksi kronis. Kondisi ini harus dibedakan dengan *true nonresponder* karena implikasi klinis keduanya sangat berbeda. Pada kondisi *true nonresponder*, sejak awal respons imun tidak ditunjukkan, sehingga sama sekali tak protektif terhadap penyakit kronis yang disebabkan oleh virus hepatitis B.

Waning immunity dan *true nonresponder* dapat dibedakan dengan cara memberikan suntikan vaksin dosis tunggal yang kemudian dinilai 4-12 minggu setelahnya. Pada *waning immunity*, titer akan melonjak tinggi kembali (≥ 10 mIU/mL), sedangkan pada *true nonresponder* titer antibodi akan tetap ≤ 10 mIU, atau bahkan tidak terdeteksi.

Tata laksana untuk *Nonresponder*

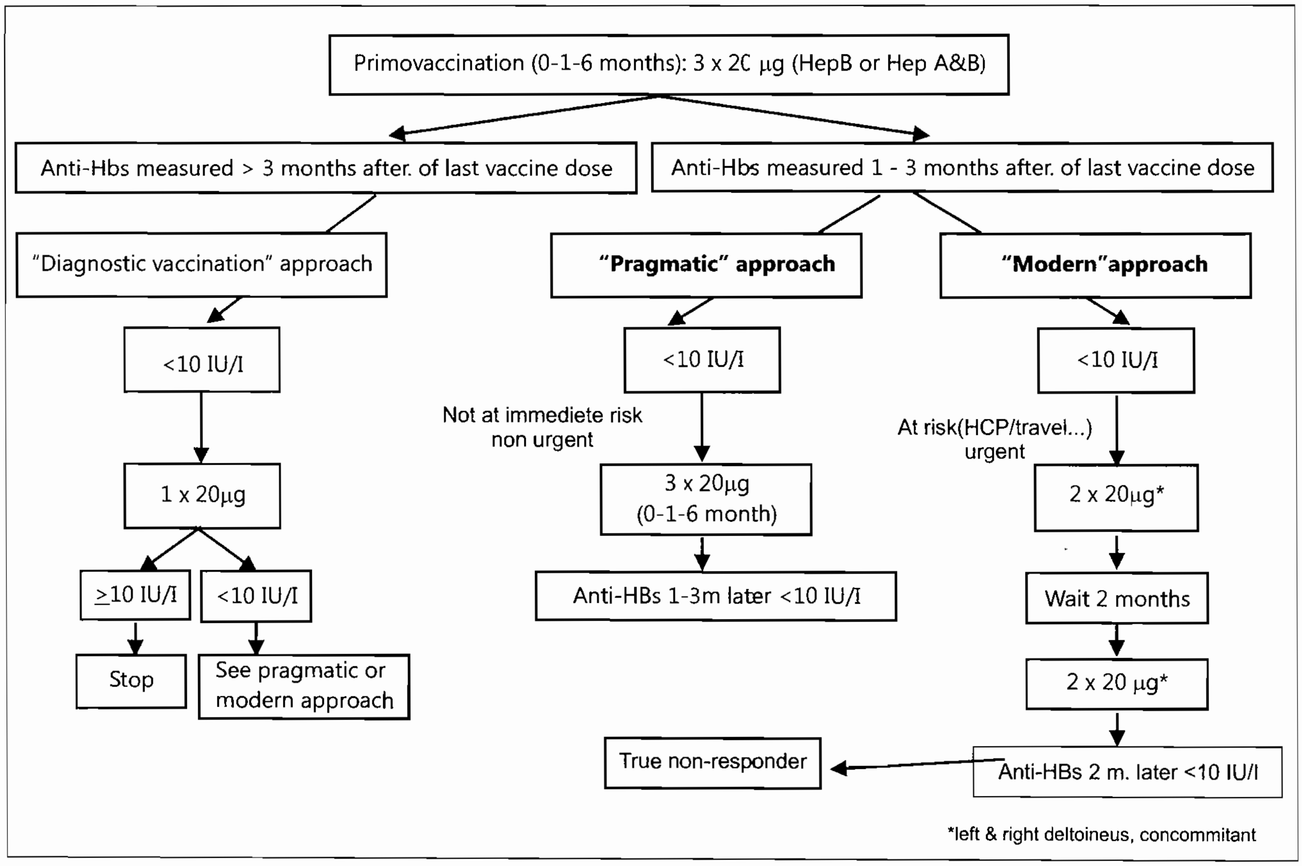
Diperlukan tata laksana lanjut untuk memicu respons imun optimal pada *nonresponder*. Kelompok *nonresponder* harus dianggap belum pernah mendapatkan vaksinasi bila terpapar oleh infeksi virus hepatitis B, sehingga sangat dianjurkan untuk mendapatkan imunoglobulin dan vaksinasi. Gambar 1 menunjukkan cara untuk membedakan kelompok *waning immunity* dan kelompok *nonresponder*.

Saat ini sedang dikembangkan beberapa kandidat vaksin hepatitis B dengan pendekatan berbeda. Kandidat vaksin in imengandung protein pre-S1, pre-S2, dan partikel subunit S. Kandidat lainnya mengandung protein rekombinan pre-S2 dan antigen S yang dikombinasikan dengan ajuvan MF059. Beberapa penelitian pendahuluan menunjukkan bahwa kandidat-kandidat vaksin tersebut memberikan respons imun yang lebih baik pada kelompok nonresponder. Strategi lainnya adalah menggunakan vaksin khusus yang mengandung 40 µg antigen hepatitis B pada kelompok *nonresponder*.

Kepentingan Dosis Penguat (*Booster*)

Dosis penguat atau *booster* adalah dosis tambahan yang perlu diberikan setelah pemberian dosis primer untuk menjamin proteksi dengan keperluan yang berbeda pada setiap vaksin. Beberapa vaksin memerlukan dosis penguat, sedangkan lainnya tidak. Kondisi ini berdasarkan apakah respons imunologis vaksin tersebut memberikan proteksi jangka panjang atau tidak. Penilaian proteksi vaksin dilakukan dengan 4 cara: 1) respons anamnestik yang timbul dari memori imunologis sel B; 2) jumlah kasus penyakit spesifik pada populasi yang divaksinasi; 3) studi *in vitro* sel B dan sel T; serta 4) studi seroepidemiologi.

Pada vaksin hepatitis B, tiga dosis primer (bulan 0-1-6) sudah cukup untuk memicu respons imun protektif yang bertahan selama 15-20 tahun. Dua dosis pertama sudah mampu mencetuskan produksi antibodi anti-HBs protektif, sedangkan dosis ketiga berfungsi untuk memperkuat. Pemeriksaan akan menunjukkan titer antibodi mencapai ≥ 10 mIU/mL, walau seiring waktu akan terjadi *waning immunity*. Angka titer tersebut tidak perlu dipertahankan dengan alasan kemampuan memori imunologis dari sel limfosit B mampu mencetuskan respons anamnestik saat terpapar virus hepatitis B pascavaksinasi. Pada paparan selanjutnya, dalam hitungan hari akan terjadi proses proliferasi, diferensiasi, dan produksi antibodi anti-HBs yang kuat.


Primovaccination (0-1-6 months): 3 x 20 µg (HepB or Hep A&B)
Anti-Hbs measured > 3 months after. of last vaccine dose
Anti-Hbs measured 1 - 3 months after. of last vaccine dose
"Diagnostic vaccination" approach
"Pragmatic" approach
"Modern"approach
<10 IU/l
<10 IU/l
<10 IU/l
Not at immediete risk non urgent
At risk(HCP/travel...) urgent
1 x 20µg
3 x 20µg (0-1-6 month)
2 x 20µg*
≥10 IU/l
<10 IU/l
Anti-HBs 1-3m later <10 IU/l
Wait 2 months
Stop
See pragmatic or modern approach
2 x 20 µg*
True non-responder
Anti-HBs 2 m. later <10 IU/l
*left & right deltoineus, concommitant

Gambar 1. Algoritme tatalaksana kelompok *nonresponder* atau dicurigai sebagai *nonresponder*

Kualitas respons yang terjadi pada kondisi *waning immunity* (antibodi anti-HBs tidak lagi terdeteksi atau bernilai ≤ 10 mIU/mL) ternyata tetap serupa dengan orang dengan titer antibodi tinggi. Pada dasarnya, sel memori B terus bersikulasi walau antibodi tidak terdeteksi lagi. Dengan begitu, pemberian dosis penguat vaksin hepatitis B pada orang yang sehat atau imunokompeten tidak dibutuhkan. Sedangkan pada kelompok imunokompromais, pemeriksaan antibodi-HBs Ag harus dilakukan secara berkala, dan dosis penguat dianjurkan untuk diberikan bila titer antibodi ≤ 10 mIU/mL.

REFERENSI

1. Djauzi S, Koesnoe S, Putra BA dalam Konsensus Imunisasi Dewasa, cetakan ketiga. Jakarta. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2008.
2. Erwanto BW, Djauzi S. Imunisasi Dewasa. Dalam: Sudoyo AW, dkk (Editor). 2006. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta:Pusat Penerbitan Dept IPD FK UI
3. Isaha, Iliana, et al. Adult Immunization-Neglected Issue in South East Asia. South East Asia J Trop Med Public Health. 31:173-184,2000.
4. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, dkk (Editor). Harrison's principles of internal medicine, edisi ke-17. New York: The McGraw-Hill Companies. 2008.
5. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. N Engl J Med. 1993; 328: 1252-8.
6. GJV Nossal. Classification of Vaccines. Dalam: William E, MD, Paul, Editors. Fundamental Immunology 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2003.
7. Isahak I. Adult Immunization - Neglected Issue in South East Asia. South East Asian J Trop Med Public Health 2000:31:173-184.
8. Satgas imunisasi dewasa PB PAPDI. Website: http://imunisasidewasa.com
9. US Department of Health and Home Service, CDC. CDC Global Immunization Strategic Framework 2011-2015. CDC;2011.
10. WHO. Global Immunization Vision and Strategy (GIVS) 2006-2015. Geneva: Department of Immunization Vaccines and Biologicals WHO; 2005.
11. 10 reasons for adults to get vaccinated. National Foundation of Infectious Disease. July 2009. Available from: http://www.NFID.org
12. Ann R Fingar MD. MPH and Byron J Grancis MD. MPH in Adult Immunization: American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement. http://www.acpm.org
13. IGN Ranuh. Imunisasi upaya pencegahan primer. Dalam: Kartasasmita C, Hadinegoro SRS, Soeyitno H, Ranuh IGN (Ed). Buku Imunisasi di Indonesia. Edisi Pertama. Jakarta: Satgas Imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2001; h. 13-.
14. Europen consensus group on hepatitis B immunity. Lancet 2000; 355: 56165-.
15. Poland GA. Hepatitis B immunization in health care workers. Am J Prev Med, 1998; 15: 73-77.

16. Kunal Das, RK Gupta, V Kumar et al. World J Gastroenterol 2003; 9(5): 1132-1134.
17. Damme P. Personal Communication. 2011.
18. Sjogren MH. The American Journal of Medicine. Supplement. 2005; 118:10: 34-39.
19. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med, 2004;35; 28322838-.
20. Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccine. SA Plotkin, WA Orenstein, editors. Vaccines. WB Saunders, Philadelphia. 2004;4;299337-.

129

PROSEDUR IMUNISASI

Sukamto Koesnoe, Teguh H. Karyadi, Iris Rengganis

TATA CARA PEMBERIAN IMUNISASI

Cara pemberian imunisasi yang tepat berperan penting terhadap efektifvitas imunisasi. Berdasarkan hasil uji klinis, pengalaman klinis, dan pertimbangan teori, didapatkan data tempat penyuntikan, cara pemberian, dan dosis setiap vaksin yang paling tepat untuk mengoptimalkan daya kerja vaksin.

Persiapan Pasien

1. Menilai HALO Pasien
   Vaksinasi yang akan diberikan kepada pasien akan ditentukan oleh kondisi HALO mereka, yaitu: *Health* (kondisi kesehatan saat itu), *Age* (umur), *Lifestyle* (pola hidup), dan *Occupation* (pekerjaan pasien).
   - Faktor *health* (kondisi kesehatan) dinilai berdasarkan adanya kondisi penyakit kronis, hamil, riwayat STD (*sexually transmitted disease*), atau penurunan imun termasuk HIV.
   - Faktor *age* (umur) dinilai berdasarkan apakah pasien tergolong dewasa muda atau di atas 50 tahun, karena masing-masing kelompok memerlukan vaksinasi tersendiri.
   - Faktor *lifestyles* (pola hidup) dipertimbangkan berdasarkan adanya perilaku seks bebas, homoseksual, penggunaan narkoba suntikan, atau hobi wisata mancanegara.
   - Faktor *occupation* (pekerjaan) dinilai berdasarkan adanya faktor risiko penyakit tertentu pada pekerjaan pasien, misalnya pelajar atau mahasiswa, pekerja kesehatan, pekerja pembuangan sampah, ataupun narapidana.
2. Menentukan Riwayat Vaksinasi Sebelumnya
   Riwayat vaksinasi sebelumnya dan penyakit apa yang membuat pasien telah mendapat kekebalan tubuh perlu diketahui sebelum menentukan vaksin yang akan diberikan.
3. Penyaringan terhadap Kontraindikasi dan Perhatian Khusus
   Semua pasien sebaiknya disaring untuk mencari ada tidaknya kontraindikasi dan kondisi berkaitan dengan imunisasi yang akan diberikan. Penyaringan dapat dilakukan dengan menggunakan "Kuesioner Penyaringan untuk Imunisasi Dewasa" (Tabel 1), yang diisi oleh pasien sebelum pemberian imunisasi. Selanjutnya kuesioner tersebut akan disimpan dalam *medical record* pasien sebagai dokumen. Selain itu dapat pula menggunakan alat bantu penyaring berupa "Pedoman Bagi Kontraindikasi dan Kondisi Khusus Dalam Vaksinasi Dewasa" yang merupakan referensi bagi praktisi kesehatan sebelum pemberian imunisasi.
4. Komunikasi Mengenai Keamanan dan Risiko Imunisasi
   Keuntungan dan risiko imunisasi perlu didiskusikan antara petugas kesehatan dan pasien agar pasien dapat mengevaluasi informasi yang pernah didapat, mendiskusikan permasalahan imunisasi, dan membuat keputusan berkaitan dengan imunisasi.
5. Persiapan Perlengkapan Penangan Reaksi Anafilaksis
   Perlu dilakukan pengecekan ketersediaan protokol, peralatan, dan obat-obatan untuk penanganan reaksi anafilaksis sebelum pemberian vaksin.
6. Posisi dan Kenyamanan
   Dalam menentukan posisi pasien, petugas kesehatan perlu mengakomodasi kenyamanan, keamanan, usia, tingkat aktivitas pasien, dan lokasi penyuntikan. Posisi pasien terbaik saat penyuntikan adalah duduk. Posisi tersebut dapat mencegah pasien terjatuh bila pasien merasa pusing selepas penyuntikan.
7. Kontrol Nyeri
   Anestesi topikal dapat digunakan untuk mengurangi nyeri pada tempat suntikan. Bila didapatkan demam setelah vaksinasi, dapat diberikan analgesik nonaspirin untuk mengurangi ketidaknyamanan.

Tabel 1. Kuesioner Penyaringan untuk Imunisasi Dewasa

1.	Apakah anda sakit hari ini?	Ya☐	Tidak ☐
2.	Apakah anda mempunyai alergi obat, makanan, atau vaksin?	Ya☐	Tidak ☐
3.	Apakah anda pernah mengalami efek samping berat setelah mendapat vaksinasi?	Ya☐	Tidak ☐
4.	Apakah anda pernah menderita kanker, leukemia, AIDS, atau masalah kekebalan tubuh lainnya?	Ya☐	Tidak ☐
5.	Apakah anda mengkonsumsi kortison, prednison, atau steroid lain, atau obat antikanker; atau apakah anda baru saja mendapat pengobatan sinar X?	Ya☐	Tidak ☐
6.	Dalam beberapa tahun terakhir, apakah anda pernah mendapat transfusi darah atau produk darah, atau anda pernah mendapat obat yang disebut imuno (gama) globulin?	Ya☐	Tidak ☐
7.	Untuk wanita: apakah anda hamil, atau kemungkinan akan/mau hamil dalam beberapa bulan berikut?	Ya☐	Tidak ☐
8.	Apakah anda pernah mendapat vaksinasi dalam 4 minggu sebelum ini?	Ya☐	Tidak ☐

Form diisi oleh:.. Tanggal:...

Apakah anda membawa kartu catatan imunisasi anda ? Ya☐ Tidak ☐

8. Kontrol Infeksi

Untuk mengurangi risiko penyebaran penyakit pada pemberian imunisasi maka petugas kesehatan harus mengikuti *standard precaution* berupa:

- mencuci tangan dengan sabun atau air atau alkohol pembersih setiap kali kontak dengan pasien,
- memakai sarung tangan untuk mengurangi risiko kontak dengan cairan tubuh infeksius dan melindungi lesi terbuka di tangan,
- memakai jarum suntik dan semprit steril dan sekali pakai,
- tidak perlu mengganti jarum setelah mengambil vaksin dari vialnya,
- tidak mencampur vaksin yang berbeda dalam semprit yang sama, kecuali dibolehkan oleh petunjuk, dan
- membuang jarum dan semprit yang telah digunakan pada kontainer berlabel yang tidak tembus jarum untuk mencegah cedera tertusuk jarum atau penggunaan ulang.

Tidak perlu dilakukan pembersihan dengan antiseptik bila kulit daerah penyuntikan tampak bersih. Namun, bila diputuskan untuk dilakukan pembersihan, maka alkohol dan disinfektan dibiarkan kering sebelum penyuntikan untuk meminimalisasi rasa nyeri. Daerah penyuntikan dibersihkan dengan kapas alkohol dengan gerakan spiral dari dalam ke luar, dan dengan diameter 2-3 inci.

Persiapan Vaksin

1. Pemeriksaan Vaksin

Setiap vial vaksin harus diperiksa untuk memastikan apakah terdapat kerusakan atau kontaminasi sebelum digunakan. Pemeriksaan berupa deteksi ada/tidaknya partikel asing maupun perubahan warna sebelum pemberian, serta memastikan tanggal kadaluwarsa yang tercetak di vial atau kotak. Bila terdapat kelainan pada hal-hal tersebut, maka vaksin tidak boleh digunakan.

2. Pengenceran atau Pelarutan Vaksin

Terdapat beberapa vaksin yang memerlukan pelarutan terlebih dahulu sebelum digunakan. Pelarutan dilakukan sesuai petunjuk dari pabrik pembuat, dengan menggunakan pelarut yang disediakan. Pelarut tidak dapat diganti dengan saline, air steril, atau cairan lainnya. Pelarutan dilakukan dengan menyuntikkan sejumlah volume cairan pelarut sesuai petunjuk ke dalam vial vaksin, lalu larutkan dengan baik. Vaksin yang sudah dilarutkan harus segera dipakai dalam waktu tertentu sesuai dengan petunjuk dari pabrik.

3. Vaksin yang Sudah Dipersiapkan dalam Alat Suntik

Vaksin harus disuntikkan segera setelah disiapkan. Pengisian vaksin dalam alat suntik jauh sebelum penyuntikan tidak disarankan karena akan sulit diidentifikasi jenis atau merknya. Selain itu, banyak vaksin yang akhirnya tidak terpakai, dan kemungkinan akan terjadi kontaminasi bakteri pada vaksin yang tidak mengandung pengawet. Beberapa vaksin tertentu yang mengandung virus hidup seperti vaksin MMR, varicela, atau zoster, harus disuntikkan sesegera mungkin setelah pengenceran karena tidak stabil dan mulai rusak begitu diencerkan.

4. Pelabelan

Identifikasi atau pelabelan alat suntik dilakukan dengan cara meletakkan alat suntik dekat vial vaksin, meletakkan alat suntik pada rak-rak berlabel yang terpisah, menggunakan label berwarna atau label yang telah dicetak nama vaksin.

5. Strategi Mencegah Kesalahan dalam Pemberian Imunisasi
   - Pelatihan staf mengenai penggunaan dan pemberian vaksin.
   - Penyediaan materi referensi terbaru untuk setiap vaksin. Referensi dapat berupa lembar petunjuk berisi waktu dan jeda pemberian vaksin, cara pemberian, atau tempat penyuntikan, panjang jarum suntik yang diperlukan, serta petunjuk lainnya.
   - Penyusunan vaksin dengan cara vaksin yang mendekati tanggal kadaluwarsa terletak di bagian depan unit penyimpanan. Vaksin tersebut digunakan terlebih dahulu, atau segera dibuang bila telah mencapai kadaluwarsa.
   - Pertimbangkan adanya kemungkinan tercampurnya produk saat penyimpanan. Sebaiknya vaksin dengan nama atau kemasan yang serupa tidak disimpan berdekatan.
   - Pengecekan ulang pekerjaan sebelum menyuntikkan vaksin.

Teknik Penyuntikan

Teknik pemberian imunisasi yang tidak tepat dapat menyebabkan kegagalan imunisasi. Jenis vaksin, dosis, rute, lokasi, dan ukuran jarum yang digunakan untuk vaksinasi dewasa dapat dilihat pada **tabel 2.** Pada orang dewasa, penyuntikan umumnya dilakukan pada lengan bagian atas. Penyuntikan dapat dilakukan dengan rute IM atau subkutan (SK). Bila vaksin mengandung adjuvan, maka dilakukan penyuntikan intramuskular sebab penyuntikan subkutan atau intradermis dapat menyebabkan iritasi lokal, indurasi, perubahan warna kulit, inflamasi,

Tabel 2. Cara Pemberian Vaksin pada Orang Dewasa

Vaksin	Dosis	Rute	Lokasi	Ukuran Jarum	Persiapan Vaksin
Difteri, tetanus, pertussis	0.5 mL	IM	Otot deltoid	22-25g, 1-1½"*	Kocok vial hingga terbentuk suspensi yang uniform sebelum dibagi beberapa dosis.
Hepatitis A	<18 th: 0.5 mL >18 th: 1.0 mL	IM	Otot deltoid	22-25g, 1-1½"*	
Hepatitis B	<19 th: 0.5 mL >20 th: 1.0 mL	IM	Otot deltoid	22-25g, 1-1½"*	
HepA + HepB (Twinrix)	<18 th: 1.0 mL	IM	Otot deltoid	22-25g, 1-1½"*	
Human papilloma virus (HPV)	0.5 mL	IM	Otot deltoid	22-25g, 1-1½"*	
Pneumococcal polysaccharide (PPSV)	0.5 mL	IM	Otot deltoid	22-25g, 1-1½"*	
		SK	Jaringan lemak di atas triseps	23-25g, 5/8"	
Meningococcal conjugated (MCV)	0.5 mL	IM	Otot deltoid	22-25g, 1-1½"*	
Meningococcal polysaccharide (MPSV)	0.5 mL	SK	Jaringan lemak di atas triseps	23-25g, 5/8"	Pelarutan vaksin dilakukan beberapa saat sebelum penyuntikan. Gunakan hanya cairan pelarut yang disediakan pabrik. Dosis tunggal vaksin MPSV, varicela, dan zoster segera dibuang jika tidak digunakan dalam 30 menit. Vaksin MMR yang telah dilarutkan dan multidosis vaksin MPSV yang telah dilarutkan dapat disimpan dalam suhu 2-8^{0}C dalam waktu terbatas (MMR harus digunakan dalam 35 hari; MPSV dalam 8 hari).
Measles, mumps, rubella (MMR)	0.5 mL	SK	Jaringan lemak di atas triseps	23-25g, 5/8"	
Zoster (Zos)	0.65 mL	SK	Jaringan lemak di atas triseps	23-25g, 5/8"	
Varicela (Var)	0.5 mL	SK	Jaringan lemak di atas triseps	23-25g, 5/8"	
Influenza, *live attenuated* (LAIV)	0.2 mL (0.1 setiap lubang hidung)	Intra nasal spray	Intranasal	N/A	Lihat petunjuk produk.

*Lihat bagian penyuntikam IM – panjang jarum suntik dan pembentukan granuloma. Ukuran panjang jarum suntik serta lokasi penyuntikan disesuaikan berdasarkan karakter pasien berupa ukuran otot, tebal jaringan lemak pada lokasi penyuntikan, dan teknik penyuntikan.

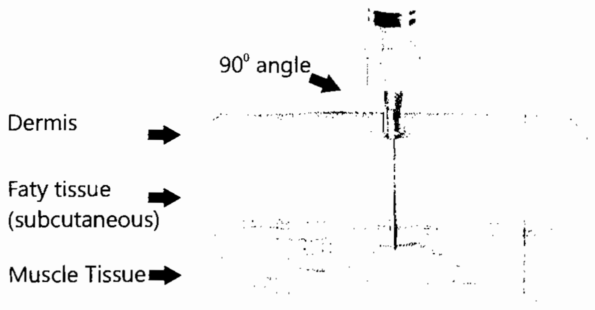
Teknik Penyuntikan Intramuskular (IM)

Suntikan IM adalah suntikan ke dalam daerah otot di bawah kulit dan jaringan subkutan (Gambar 1). Untuk penyuntikan IM, jarum harus cukup panjang untuk mencapai daerah otot dan mencegah vaksin menembus jaringan subkutan (**Gambar 1**). Namun jarum tidak boleh terlalu panjang karena dapat mencederai saraf, pembuluh darah, atau tulang. Oleh karena itu, penting bagi tenaga kesehatan untuk mengetahui anatomi lokasi penyuntikan vaksin. Lokasi penyuntikan IM yang direkomendasikan untuk orang dewasa adalah deltoid, yaitu daerah segitiga yang meliputi bahu hingga lengan atas (Gambar 2). Alternatifnya dapat juga menggunakan daerah otot vastus lateralis (daerah paha depan samping).

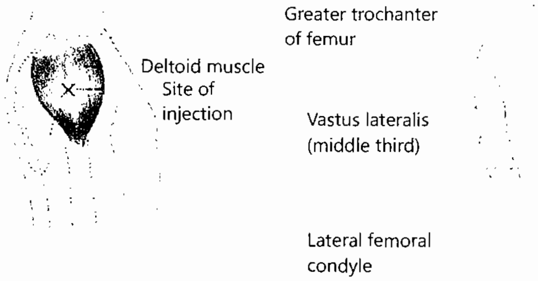
Besar jarum suntik yang biasa digunakan nomor 22-25. Sedangkan ukuran panjang jarum yang digunakan yaitu:

- 5/8" (16 mm) untuk dewasa dengan berat <60 kg (hanya jika kulit tempat penyuntikan kencang, jaringan subkutis tidak menumpuk, dan disuntikkan dengan sudut 90^{0})
- 1" untuk dewasa dengan berat 60-70 kg
- 1-1½" untuk wanita dengan berat 60-70 kg dan laki-laki dengan berat 70-118 kg
- 1½" untuk wanita dengan berat >90 kg dan laki-laki dengan berat >118 kg

Penyuntikan IM dilakukan dengan cara menggenggam otot antara ibu jari dan jari-jari tangan yang tidak memegang alat suntik. Jarum disuntikkan secara tegak lurus (sudut 90^{0}) ke dalam bagian yang tertebal dari otot. Jarum disuntikkan, umumnya hingga pangkal jarum, kemudian vaksin disemprotkan perlahan agar otot dapat mengabsorpsinya. Setelah jarum dicabut, dilakukan penekanan ringan pada tempat penyuntikan selama beberapa detik dengan kapas kering.



Gambar 1. Skema cara penyuntikan IM
(CDC. General recommendations on immunization. MMWR 2002)

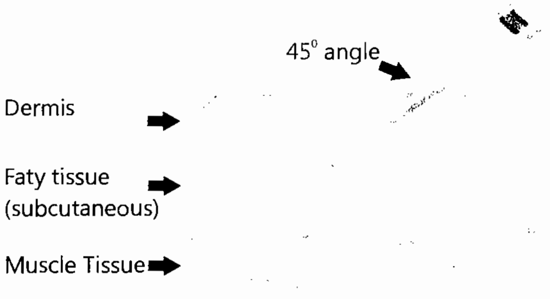


Gambar 2. Skema lokasi penyuntikan IM
(CDC. Appendix D: Vaccine administration. 2009)

Teknik Penyuntikan Subkutan (SK)

Suntikan SK merupakan suntikan ke dalam jaringan lemak di bawah kulit dan di atas otot (Gambar 3). Lokasi penyuntikan vaksin SK pada orang dewasa biasanya dilakukan pada bagian atas luar triseps lengan (Gambar 4). Rekomendasi besar jarum yang digunakan adalah nomor 23-25, dengan panjang jarum 5/8" (16 mm), sehingga memungkinkan vaksin mencapai lokasi subkutis namun tidak menembus hingga bagian otot.

Penyuntikan SK dilakukan dengan cara mencubit dahulu jaringan lemak di subkutis. Jarum dimasukkan dengan sudut 45^{0}, kemudian vaksin disuntikkan ke dalam jaringan lemak. Setelah jarum dicabut, dilakukan penekanan ringan pada tempat penyuntikan selama beberapa detik dengan kapas kering.



Gambar 3. Skema cara penyuntikan SK
(CDC. General recommendations on immunization. MMWR 2002)

Vaksinasi Multipel atau Bersamaan

Vaksin berbeda lebih dari satu macam dapat diberikan pada satu kali kunjungan selama tidak dicampur dalam satu semprit. Vaksin diberikan pada lokasi anatomi yang berbeda. Bila vaksin multipel harus diberikan pada lengan

Gambar 4. Skema lokasi penyuntikan SK
(CDC. Appendix D: Vaccine administration. 2009)

atau tungkai yang sama, maka diberikan jarak terpisah minimal 1-2 inci agar dapat membedakan penyebab reaksi lokal. Vaksin subkutan dapat diberikan bersamaan dengan vaksin intramuskular pada lengan atau tungkai yang sama. Sedangkan bila suatu vaksin diberikan bersamaan dengan suatu imunoglobulin (misal: Td/Tdap dan *tetanus immune globulin* [TIG], atau vaksin hepatitis B dan *hepatitis B immune globulin* [HBIG]), maka penyuntikan harus dilakukan pada lokasi anatomi yang berbeda. Lokasi penyuntikan harus didokumentasikan dalam rekam medis pasien.

Bila dua vaksin hidup akan diberikan secara terpisah, sebaiknya pemberian pertama dan kedua berjarak lebih dari 28 hari. Apabila pemberian vaksin hidup (MMR, MMRV, varicella zoster, *yellow fever*) atau vaksin influenza hidup intranasal dilakukan kurang dari 28 hari, pemberian kedua perlu diulang. Pada vaksin *yellow fever*, terdapat pengecualian dimana dapat dilakukan kurang dari empat minggu setelah pemberian vaksin campak.

Vaksin tidak boleh diberikan lebih cepat daripada interval minimum yang telah ditentukan karena dapat mempengaruhi proteksi dan respons antibodi. Namun, *Advisory Committee on Immunization Practicest* (ACIP) merekomendasikan pemberian vaksin empat hari sebelum interval dan usia minimum diperbolehkan. Sedangkan memperpanjang interval pemberian vaksin tidak mengurangi efektivitas vaksin, sehingga dosis tidak perlu diulang atau ditambah.

PENCATATAN IMUNISASI

Petugas kesehatan wajib melakukan pencatatan imunisasi. Sebelum memberikan imunisasi, dilakukan anamnesis dan pencatatan untuk mengetahui riwayat penyakit dan imunisasi sebelumnya. Data tersebut akan disimpan dalam rekam medis pasien. Sedangkan data yang berkaitan dengan imunisasi yang dilakukan, dicatat oleh petugas kesehatan dalam kartu imunisasi yang akan diberikan kepada pasien untuk disimpan. Kartu imunisasi sebaiknya dibawa setiap penerima pasien melakukan imunisasi maupun saat imunisasi ulangan.

Pentingnya pencatatan imunisasi adalah untuk menghindari alergi terhadap imunisasi pada orang-orang tertentu. Misalnya, bila diketahui bahwa pasien alergi terhadap telur, maka pemberian imunisasi influenza sebaiknya tidak dilakukan. Kartu imunisasi juga berperan sebagai pengingat kapan akan dilakukan imunisasi ulang.

Data-data yang harus dicantumkan pada kartu imunisasi adalah:

1. Identitas penerima vaksin
2. Jenis vaksin
3. Cara pemberian vaksin
4. Dosis vaksin
5. Merek vaksin
6. Nomor lot vaksin
7. Tanggal pemberian vaksin
8. Tanggal kembali bila perlu imunisasi ulangan
9. Nama dan tanda tangan dokter

PENYIMPANAN, TRANSPORTASI, DAN PEMBUANGAN VAKSIN

Vaksin rentan mengalami kerusakan bila terpapar oleh faktor fisik berupa suhu dan cahaya. Kerusakan bersifat *irreversible* dan menyebabkan berkurang hingga hilangnya potensi vaksin. Untuk menjaga agar vaksin tetap berada dalam kondisi optimal, maka dilakukan metode penyimpanan dan transportasi yang baik, yang disebut dengan *cold chain*. *Cold chain* terdiri dari rangkaian penyimpanan dan transportasi dimana suhu vaksin dipertahankan dalam rentang yang optimal (Gambar 5).

Karakteristik Vaksin

Vaksin secara umum terbagi menjadi *live attenuated* dan *inactivated*. Vaksin *live attenuated* berisi virus hidup yang dilemahkan, misalnya vaksin varicella, zoster, *mumps, measles, rubella* (MMR), *live attenuated influenza vaccine* (LAIV), tifoid oral (Ty21a), *yellow fever* (YF), dan *Japanese encephalitis* (JE). Vaksin varicella dan zoster harus disimpan di *freezer* (-15° s.d. -25°C), vaksin MMR dapat disimpan di *freezer* maupun kulkas, sedangkan vaksin tifoid oral (Ty21a), LAIV, YF, dan JE dapat disimpan di kulkas.

Contoh Data Penerima Vaksin (untuk klinik imunisasi dewasa)

DATA PENERIMA VAKSIN

Identitas

Nama :
Tanggal lahir :
Alamat :

Jenis Kelamin : L/P
Suku :
Pekerjaan :

Riwayat Penyakit Dahulu

1.
2.
3.

Riwayat Alergi

Obat : Ya/Tidak
Bila ya, nama obat:
………………………………, reaksi alergi berupa ………………………………………
………………………………, reaksi alergi berupa ………………………………………
………………………………, reaksi alergi berupa ………………………………………
Telur/Protein : Ya/Tidak
Bila ya, reaksi alergi berupa ……………………
Reaksi imunisasi : Ya/Tidak
Bila ya, reaksi alergi berupa ………………… ….

Riwayat Imunisasi

No	Jenis Vaksin	Tanggal Pemberian	Dilakukan di Klimik/RS
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			

Vaksin *inactivated* mengandung keseluruhan atau komponen virus/bakter yang tidak aktif, misalnya vaksin tetanus, difteri, pertusis (Td/Tdap), *human papilloma virus* (HPV), *trivalent inactivated influenza vaccine* (TIV), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophillus influenzae* tipe B (Hib), *pneumococcal* polisakarida, *meningococcal* polisakarida, dan tifoid Vi polisakarida. Umumnya vaksin *inactivated* tidak dapat disimpan di *freezer* sehingga harus disimpan di kulkas (2^0 s.d. 8^0C). Vaksin *inactivated* juga sering terabsorbsi adjuvan tertentu, misalnya aluminium. Pembekuan mengakibatkan koagulasi aluminium sehingga ukuran partikel vaksin menjadi lebih besar dan mudah mengendap.

Untuk mengetahui apakah suatu vaksin rusak setelah mengalami perubahan struktur dan morfologi akibat pembekuan, digunakan *shake test* (Gambar 6). *Shake test* membandingkan laju pengendapan vial yang diperiksa dengan vial kontrol yang dibekukan. Bila laju pengendapan sama atau lebih cepat daripada kontrol, maka isi vial tersebut telah rusak.

Selain paparan suhu, cahaya juga dapat mengakibatkan kerusakan vaksin yang bersifat *irreversible* dan kumulatif. Vaksin yang peka terhadap cahaya antara lain MMR, varicella, zoster, HPV, JE, rabies, serta tifoid oral (Ty21a). Tingkat stabilitas vaksin berbeda pada berbagai tingkat suhu, ditunjukkan pada tabel 3.

Penyimpanan Vaksin

Karakteristik vaksin menentukan cara penyimpanannya. Beberapa vaksin dapat bertahan cukup lama pada subuh yang lebih panas, walau masa hidupnya akan berkurang signifikan. Efek panas pada vaksin tidak dapat dinilai secara visual karena bersifat kumulatif. Untuk membantu menilai adanya kerusakan vaksin akibat panas, digunakan *vaccine vial monitor* (VVM). Sebaliknya, suhu beku juga dapat mempercepat kerusakan pada beberapa vaksin, misalnya hepatitits B dan Td. Paparan suhu beku dapat dideteksi menggunakan *freeze-tag*, yang digerakkan dengan baterai 1,5 volt dan bertahan selama 5 tahun. Bila *freeze-tag* terpapar

Kartu Imunisasi/*Certificate of Vaccination* (untuk penerima vaksin)

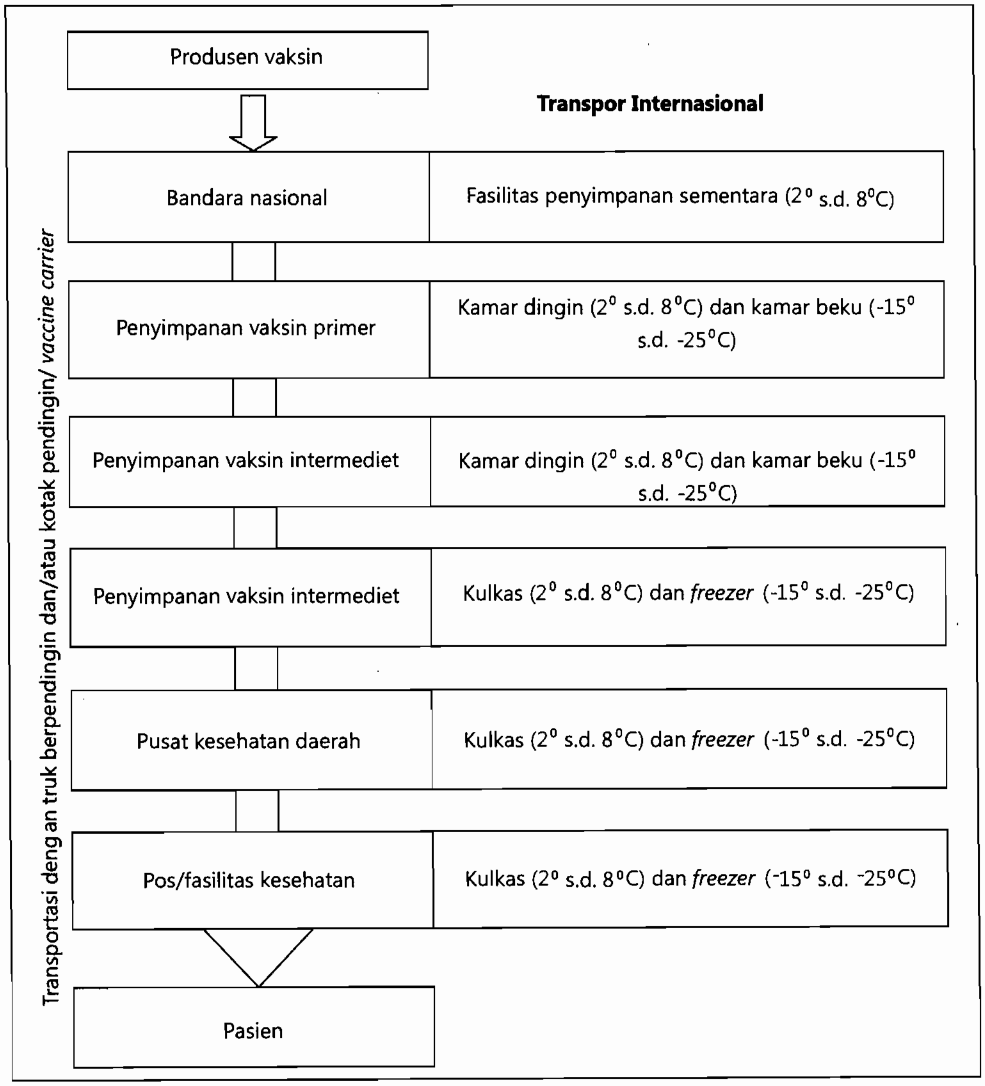
IDENTITAS PRIBADI

Nama :
Tanggal lahir :
Jenis kelamin : Laki-laki/Perempuan
Alamat :
No. Telepon/No. Hp :
No. Passport :

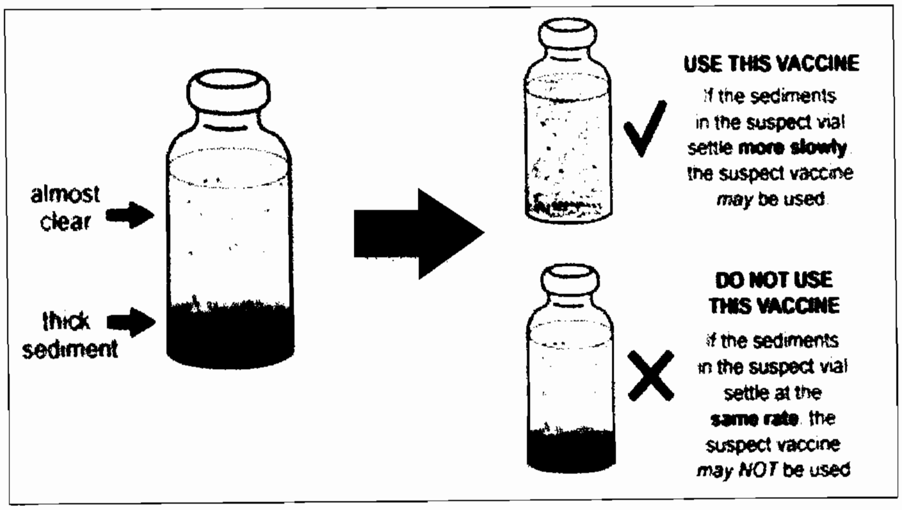
No.	Jenis Vaksin	Cara	Dosis	Merek	No. Lot	Tanggal Pemberian	Tanggal Kembali	Tanda Tangan Dokter
1	Hepatitis A	IM						
2	Hepatitis B	IM						
3	Hepatitis A & B	IM						
4	*Human Papilloma Virus* (HPV)	IM						
5	Influenza	IM						
6	*Measles* (campak); *mumps* (gondongan); *Rubella* (campak Jerman) MMR	SC						
7	Meningits	IM						
8	Pneumonia	IM/SC						
9	Tetanus, Difteri, Pertussis (Tdap.Td)	IM						
10	Varicella	SC						
11	Zoster	SC						

pada suhu <0^0 C selama 1 jam, maka terjadi perubahan tanda rumput (√) menjadi tanda silang (Gambar 7).

Kulkas dan *freezer* pada unit pendingin vaksin sebaiknya terpisah, karena suhu beku yang dibutuhkan beberapa vaksin *live attenuated* biasanya tidak tercapai bila keduanya menyatu sehingga berpotensi merusak vaksin. Suhu kulkas dijaga antara 2^0 s.d. 8^0C, sedangkan suhu *freezer* dijaga -15^0 s.d. -25^0C. Pintu unit pendingin dapat berupa pintu buka depan (Gambar 8) maupun buka ke atas (Gambar 9). Tidak disarankan menyimpan barang lain selain vaksin di dalam unit pendingin karena meningkatkan risiko kontaminasi dan menyebabkan suhu pendingin tidak stabil karena sering dibuka-tutup. Vaksin sebaiknya diletakkan di rak tengah lemari es. Peletakkan di pintu kulkas akan meningkatkan paparan terhadap panas ketika pintu kulkas dibuka. Sebaliknya, meletakkan vaksin di dekat evaporator meningkatkan risiko beku sehingga harus dihindari. Menyisakan ruang kosong ±50% volume kulkas dilakukan agar udara dapat bersikulasi. Vaksin di-tata sesuai dengan tanggal kadaluwarsa, yang lebih awal sebaiknya di simpan di barisan depan sehingga dapat digunakan lebih dahulu. Sedangkan vaksin yang sudah


Produsen vaksin
Transpor Internasional
Bandara nasional
Fasilitas penyimpanan sementara (2° s.d. 8°C)
Penyimpanan vaksin primer
Kamar dingin (2° s.d. 8°C) dan kamar beku (-15° s.d. -25°C)
Penyimpanan vaksin intermediet
Kamar dingin (2° s.d. 8°C) dan kamar beku (-15° s.d. -25°C)
Penyimpanan vaksin intermediet
Kulkas (2° s.d. 8°C) dan freezer (-15° s.d. -25°C)
Pusat kesehatan daerah
Kulkas (2° s.d. 8°C) dan freezer (-15° s.d. -25°C)
Pos/fasilitas kesehatan
Kulkas (2° s.d. 8°C) dan freezer (-15° s.d. -25°C)
Pasien
Transportasi dengan truk berpendingin dan/atau kotak pendingin/ vaccine carrier

Gambar 5. *Cold chain.* (*World Health Organization. Immunization in practice.* WHO: Geneva, 2006. WHO document WHOIVB/04.06)


almost clear
thick sediment
USE THIS VACCINE
if the sediments in the suspect vial settle more slowly the suspect vaccine may be used
DO NOT USE THIS VACCINE
if the sediments in the suspect vial settle at the same rate the suspect vaccine may NOT be used

Keterangan:

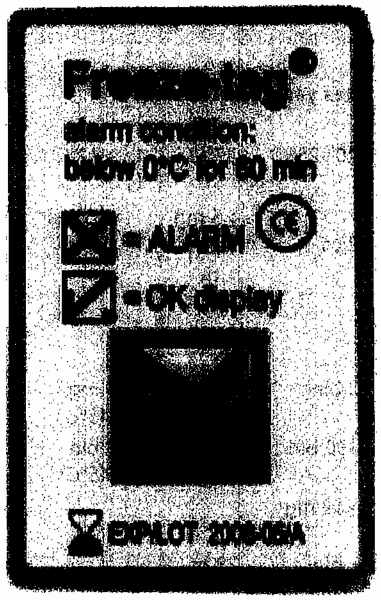
1. Kocok vial selama 30 detik
2. Tempatkan vaksin pada permukaan datar
3. Amati ada atau tidaknya sedimentasi
4. Bandingkan dengan vial beku

Gambar 6. *Shake test*

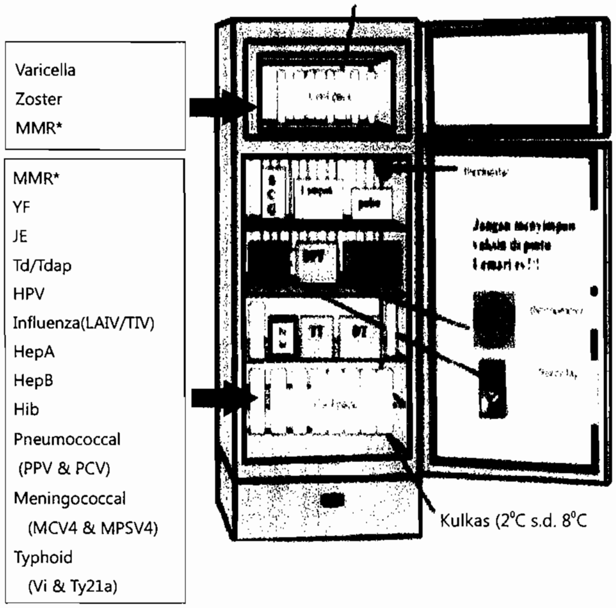
Tabel 3. Stabilitas Vaksin [illegible] Tingkat Suhu

Vaksin	Produk	TipeVaksin	Formulasi	Data Stabilitas yang Tersedia				Sensitif Terhadap Beku
				2°-8°	20°-25°C	37°C	>37°C	
Vaksintunggal								
Haemophilus Influenza b (Hib)	HibTITER: Wyeth	Konjugat	*Liquid*	2 th		≥5 mg	> 5 mg	Ya
	Hiberix: GSK	Konjugat	*Lyophilized*	3 th	2 th	1 bln	(55° C)	Tidak
Hepatitis A	Vaqta: Merck	*Inactivated*	*Liquid At adjuvant*	2 th		1 th		Ya
	Havrix:GSK	*Inactivated*	*Liquid At adjuvant*	2 th		1 mg		Ya
Hepatitis B	Engerix B:GSK	Protein sub unit	*Liquid At adjuvant*	>4 th	3 bln	1 bln	1 mg (45°C)	Ya
Human papilloma-virus (HPV)	Gardasil: Merck	*Inactivated*	*Liquid At adjuvant*	>3 th	130 bln	18 bln	3 bln (45°C)	Ya
Influenza seasonal	Fluerix: GSK	*Inactivated*	*Liquid*	≥69mg	≥12 mg			Ya
	Inflexal V: Berna Biotech	*Inactivated*	*Liquid virosome adjuvan*	18 bln	3 bln	28 hr		Ya
	Flumist: MedImmuno	*Live attenuated*	*Nasal spray*	18 mg				?
Japanese encephalitis	SA 14-14-2: Chengdu Institute of Biological Products	*Live attenuated*	*Lyophilized*	18 bln	4 bln	7-10 hr		Tidak
		Inactivated		1 th	28 mg	4 mg	Tidak stabil	Tidak
Meningococcal Serogroup ACWY	Mencevax ACWY: GSK	Polisakarida	*Lyophilized*	> 2 th			6 mg (60°C)	Tidak
Pneumococcal; 7-valent	Prevnar: Wyeth	Konjugat	*Liquid At adjuvant*	> 3 th				Ya
Pneumococcal; 23-valent	Pneumovax II; Sanofi Pasteur	Polisakarida	*Liquid*	30 bln				Ya
Rabies	Rabipur: Novartis	*Inactivated virus*	*Lyophilized*	> 3,5 th		3-4 bln	24 jm (56°C)	Tidak
Tetanus toxoid	Tetanus toxoid adsorbed: Sanofi Pasteur	*Inactivated*	*Liquid At adjuvant*	3-7 th	6-12 bln	2-6 bln		Ya
Tifoid	VI- Typherbix: GSK	Polisakarida	*Liquid*	> 2 th	2 th	6 bln		Ya
	TY21a-Vivotif: Berna Biotech	*Live Attenuated*	*Lyophilized atau kapsul gel*	> 1 th	14 hr	> 12 jam		Ya
Varicella	Varivax: Merck	Live Attenuated	*Lyophilized atau kapsul gel*	> 30 bln	3 bln	7 hr		Tidak
Yellow fever	Stamaril: Sanofi Pasteur	*Live Attenuated*	*Lyophilized*	>3th	> 6 bln	>2bln		Tidak
Vaksinkombinasi								
Diphteria tetanus (dT/Td)	dT/Td adsorbed: Serum Institute of India	*Inactivated*	*Liquid At adjuvant*	> 3 th	6-12 bln	2-6 bln	3-5 jam (60°C)	Ya
DtaP	Adacel: Sanofi Pasteur	*Inactivated*	*Liquid At adjuvant*	> 3 th	Beberapa bln	Beberapa mg	< 1 mg (45°C)	Ya
MMR	M-M-RvaxPro: Merck	*Live Attenuated*	*Lyophilized*	> 2 th	1 bln	1 mg		Tidak

(Dimodifikasidari: PATH Vaccine Stabilization Team. Summary of stability date for commonly used vaccines and novel vaccine *Formulations.2008. Diunduh dari http://www.path.org/files/TS vaccine stability table.pdf)*

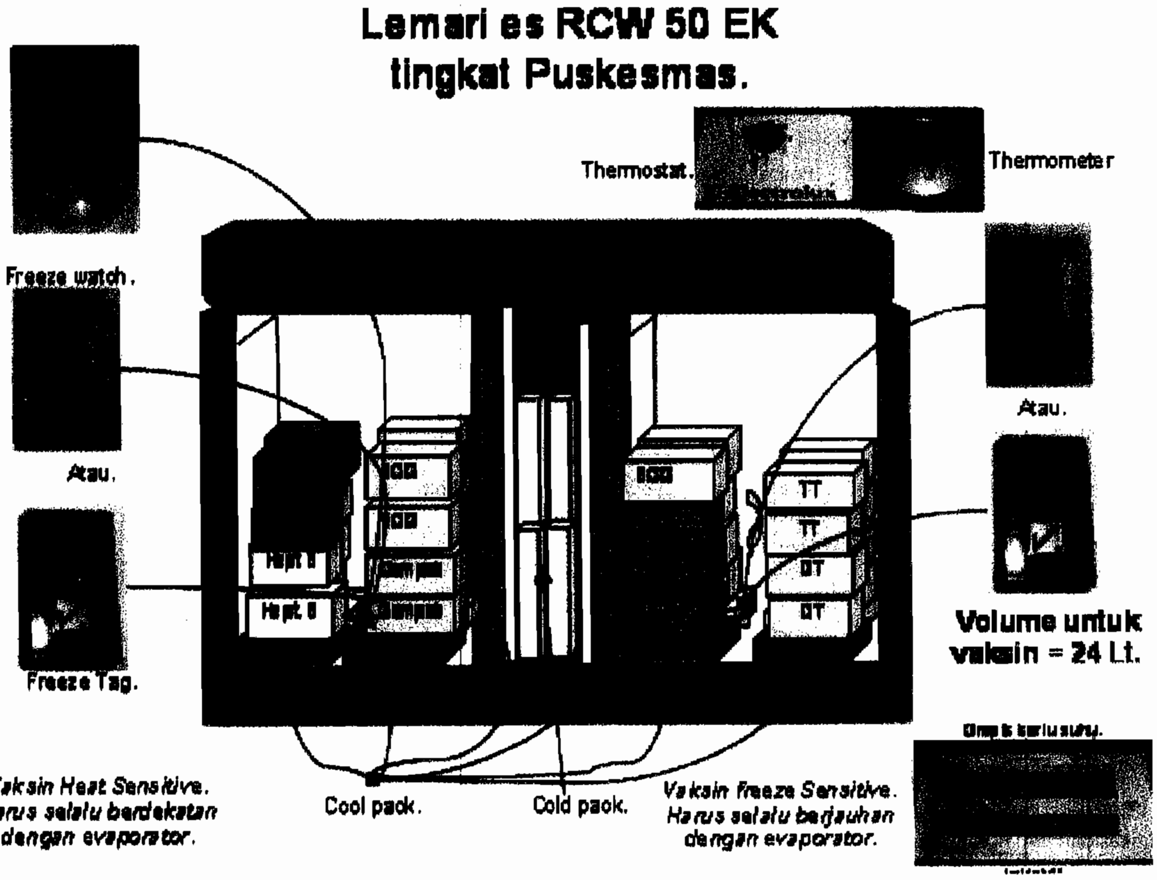

Freeze-tag®
alarm condition:
below 0°C for 60 min
= ALARM
= OK display
EXPLOT 2006-05A

Gambar 7. *Freeze Tag*


Varicella
Zoster
MMR*
MMR*
YF
JE
Td/Tdap
HPV
Influenza(LAIV/TIV)
HepA
HepB
Hib
Pneumococcal
(PPV & PCV)
Meningococcal
(MCV4 & MPSV4)
Typhoid
(Vi & Ty21a)
TT
DT
Kulkas (2°C s.d. 8°C

*MMR dapat disimpan di *freezer* maupun kulkas

Gambar 8. Penataan vaksin pada lemari es buka depan


Lemari es RCW 50 EK
tingkat Puskesmas.
Thermostat.
Thermometer
Freeze watch.
Atau.
Atau.
Freeze Tag.
Hep B
Hep B
BCG
BCG
Campak
Campak
BCG
TT
TT
DT
DT
Volume untuk vaksin = 24 Lt.
Vaksin Heat Sensitive. Harus selalu berdekatan dengan evaporator.
Cool pack.
Cold paok.
Vaksin freeze Sensitive. Harus selalu berjauhan dengan evaporator.

Gambar 9. Penataan vaksin pada lemari es bu<a atas

lewat kadaluwarsa harus dibuang.

Termometer dan buku log hendaknya disediakan untuk memantau suhu pendingin. Pencatatan sebaiknya dilakukan setiap dua hari sekali. Bila pendingin mati dalam waktu yang cukup lama, dapat digunakan *cold box* atau *vaccine carrier.* Selain itu, bila kulkas mati dapat pula digunakan cadangan *buffer* berupa *ice-pack* yang tidak dibekukan, atau botol berisi air yang diletakkan di bagian bawah atau di pintu kulkas. Sedangkan *ice-pack* yang dibekukan di *freezer* digunakan saat transpor atau penyimpanan.

Beberapa vaksin *freeze-dried* atau *lyophilized* harus dicampur dengan pengencer, misalnya MMR, *meningococcal* polisakarida, *varicella*, zoster, rabies, JE, dan YF. Pengencer disimpan di kulkas atau suhu rungan karena berisiko pecah bila dibekukan di *freezer*. Pengencer yang disimpan pada suhu ruang didinginkan dulu di kulkas sebelum digunakan, dan hanya dicampur dengan vaksin bila sesaat lagi akan digunakan. Vaksin yang telah dicampur tidak boleh didinginkan atau dibekukan kembali. Masa kadaluwarsa vaksin yang telah diencerkan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Kadaluwarsa Vaksin yang Telah Diencerkan

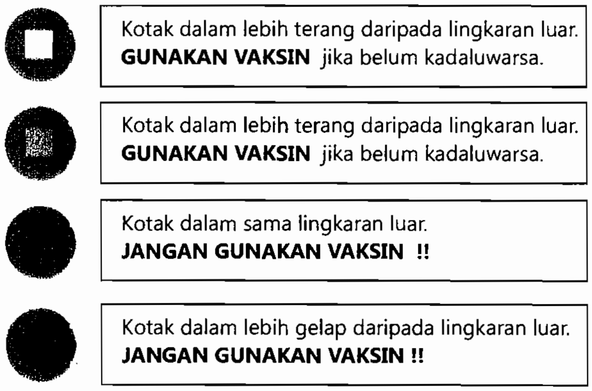
Vaksin	Kadaluwarsa setelah pengenceran
MMR	8 jam
Meningicoccal polisakarida	30 menit (*single-dose vial*), 35 hari (*multi-dose vial*)
Rabies	Digunakan segera
Varicella	30 menit
Yellow fever	1 jam
Zoster	30 menit

Transportasi Vaksin

Dalam melakukan transportasi vaksin, terutama saat akan melakukan vaksinasi di luar fasilitas kesehatan, metode *cold chain* tetap dilakukan. Kerusakan vaksin saat transportasi seringkali terjadi akibat paparan beku daripada paparan panas. Hal itu dikarenakan seringnya memasukkan *ice pack* beku ke dalam *vaccine carrier*, sehingga suhu mencapai -20°C dan merusak vaksin yang peka beku. Sebelum digunakan, sebaiknya *ice pack* beku diletakkan di suhu ruangan hingga air di dalamnya meleleh, ditandai dengan bunyi air bila diguncang. Selain itu, sebaiknya diberikan pemisah antara vaksin dengan *ice pack* agar tidak terjadi kontak langsung. WHO menyarankan penggunaan *cool water pack*, yaitu *ice pack* berisi air yang disimpan di kulkas semalaman sehingga tidak beku. Sedangkan untuk transportasi vaksin yang membutuhkan penyimpanan dalam suhu beku (misal: vaksin *varicella* dan zoster) sebaiknya menggunakan *dry ice.*

Vaccine carrier yang digunakan sebagai transportasi vaksin sebaiknya berkualitas baik dengan desain khusus agar suhu di dalamnya dapat bertahan optimal selama mungkin. WHO mensyaratkan *vaccine carrier* memiliki *cold life*, yaitu durasi mulai *vaccine carrier* berisi *ice pack* ditutup sampai suhu mencapai 10°C, dengan minimal 15 jam untuk transportasi jarak dekat, dan 30 jam untuk jarak jauh. Untuk alternatif, dapat pula digunakan kotak *styrofoam* setebal 2 inci (5 cm). Termometer harus selalu disediakan berdampingan dengan vaksin untuk memantau suhu selama transportasi.

WHO memperbolehkan vaksin yang relatif tahan panas dikeluarkan dari *cold chain*, terutama jika risiko kerusakan akibat pembekuan lebih besar daripada akibat panas, dan juga pada beberapa kondisi tertentu. Misalnya pada kondisi hari vaksinasi masal pada hari imunisasi nasional, atau vaksin di daerah yang sulit dijangkau. *Vaccine Vial Monitor* (VVM) sebaiknya digunakan pada vaksin yang dikeluarkan dari *cold chain*, untuk memantau paparan panas. VVM adalah label yang dapat berubah warna bila terpapar panas secara kumulatif dalam jangka waktu tertentu. Kecepatan reaksi VVM berbeda sesuai jenisnya. Misal: untuk vaksin polio oral untuk anak-anak, salah satu vaksin paling peka terhadap panas digunakan VVM2 yang berubah warna dalam 2 hari pada suhu 37° C. Sementara untuk vaksin hepatitis B yang sangat stabil pada suhu ruangan, digunakan VVM30 yang berubah warna dalam 30 hari. Gambar 10 menunjukkan cara pembacaan VVM.



Kotak dalam lebih terang daripada lingkaran luar. **GUNAKAN VAKSIN** jika belum kadaluwarsa.

Kotak dalam lebih terang daripada lingkaran luar. **GUNAKAN VAKSIN** jika belum kadaluwarsa.

Kotak dalam sama lingkaran luar. **JANGAN GUNAKAN VAKSIN !!**

Kotak dalam lebih gelap daripada lingkaran luar. **JANGAN GUNAKAN VAKSIN !!**

Gambar 10. Cara membaca *Vaccine Vial Monitor* (VVM).

(World Health Organization. Immunization in practice. WHO: Geneva, 2006. WHO document WHO/IVB/04.06)

Pembuangan Vaksin

Peralatan suntik harus dibuang segera setelah digunakan, kecuali bila alat injeksi tersebut dapat disterilisasi dan dibuang setelah 50 kali penggunaan. Semua peralatan suntik, terutama spuit dan jarum sekali pakai yang sudah digunakan dibuang ke *safety box* untuk menghindari terjadinya kontaminasi lingkungan atau masalah kesehatan akibat tertusuk benda bekas pakai yang tajam.

Masa Kadaluwarsa Vaksin

Vaksin dapat digunakan hingga tanggal yang tertera pada vial vaksin. Misal, bila pada vial tercantum 1/15/08, maka vaksin dapat digunakan hingga tanggal 15 Januari 2008, namun pada 16 Januari 2008 atau setelahnya sudah digolongkan kadaluwarsa. Bila pada vial tercantum 1/08, vaksin dapat digunakan hingga 31 Januari 2008, namun tidak bisa digunakan pada 1 Februari atau setelahnya. Bila tertulis "EXP BY" atau "EXP BEFORE 10/2010", vaksin dapat digunakan hingga 30 September 2010.

REFERENSI

1. Centers for Disease Control and Prevention's (CDC). Appendix D: Vaccine administration. Dalam: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, edisi 11, 2009: D1-D18.
2. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. MMWR 2002;51 (No. RR-2): 11-13.
3. Immunization Action Coalition. Administering vaccine. Dalam: Adults Only Vaccination: A Step-by-step Guide, 2004:45-59.
4. National Health and Medical Research Council. Administration of vaccines. Dalam: The Australian Immunization Handbook, edisi ke-9. Canberra: NHMRC 2008.
5. Toscano CM, da Silva JB; Plotkin S. Adolescent and adult immunization. In: Pan American Health Organization (PAHO). Recent advances in immunization. 2nd Ed. New York: PAHO 2009.
6. Adult Immunization Record. Available from: www. Needletips.org/adultizcard.pdf
7. Vaccine Administration Record for Adults. Available from: www.immunize.org/catg.d/p2023.pdf
8. National Guideline Clearinghouse. Available from: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=13982
9. Immunization Action Coalition. Adults Only Vaccination: A Step-by-Step Guide. 2004. Diunduh dari http://immunize.org/guide/aovguide_all.pdf.
10. Kartoglu U, Gabivet S, Guichard S, Aiyer V, Bollen P, Maire D, Altay B. Use of cool water packs to prevent freezing during vaccine transportation at the country level. PDA J Pharm Sci Technol 2009; 63:11-26.
11. Milstien J, Kartoglu U, Zaffran M. Temperature sensitivity of vaccines. World Health Organization: Geneva, 2006. WHO document WHO/ IVB/06.10.
12. Page SL, Earnest A, Birden H, Deaker R, Clark C. Improving vaccination cold chain in the general practice setting. Aust Fam Physician 2008; 37(10):892-6.
13. PATH Vaccine Stabilization Team. Summary of stability data for commonly used vaccines and novel vaccine formulations. 2008. Diunduh dari http://www.path.org/files/TS_vaccine_stability_table.pdf.
14. Phillips KL, Hayney MS. Vaccine storage and handling: maximizing effectiveness while reducing cost. J Am Pharm Assoc 2007; 47(4):536-8.
15. The Public Health Agency of Canada. National vaccine storage and handling guidelines for immunization providers. 2007. Diunduh dari http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/ nvshglp-ldemv/pdf/nvshglp-ldemv-eng.pdf. Diakses 2 September 2009.
16. World Health Organization. Aide-memoire for prevention of freeze damage to vaccines. WHO: Geneva, 2009. WHO document WHO/IVB/07.09.
17. World Health Organization. Immunization in practice. WHO: Geneva, 2006. WHO document WHO/IVB/04.06.
18. World Health Organization. PQS performance specification: vaccine carrier. WHO: Geneva, 2008. WHO document WHO/PQS/E04/VC01.1.
19. World Health Organization. Safe vaccine handling, cold chain, and immunizations. WHO: Geneva, 1998. WHO document WHO/EPI/LHIS/98.02.
20. Djauzi S, Koesnoe S, Putra BA. Konsensus imunisasi dewasa. Jakarta: PAPDI: 2008: 4-30.
21. Leeds, Greenville and Lanark Distrct Health Unit. Typhoid Fever. 2009.
22. Oreogon State Public Health Division. Immunization Protocol for Pharmacists. 2007.

130

IMUNISASI DEWASA

Erwanto Budi Winulyo

PENDAHULUAN

Imunisasi dewasa pada saat ini masih kurang mendapatkan perhatian dibandingkan dengan imunisasi anak, walaupun kematian akibat penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi cukup tinggi pada orang dewasa. Bukti keberhasilan imunisasi dalam mencegah penularan berbagai penyakit telah lama diakui. Pada tahun 1980 Badan Kesehatan Dunia WHO menyatakan penyakit cacar telah dilenyapkan dari muka bumi. Pada tahun 2000 sebenarnya WHO merencanakan eradikasi polio namun sampai 2005 masih banyak negara yang melaporkan adanya kasus polio termasuk Indonesia. Sekitar 50.000 hingga 70.000 orang pada usia dewasa di Amerika, dilaporkan meninggal karena infeksi pneumokok, influenza atau hepatitis B. Sebagai pembanding pada usia anak angka kematian berkisar antar 1000 orang karena penyakit – penyakit yang mendapat program imunisasi. Setiap tahun diperkirakan 1 milyar wisatawan melakukan perjalanan melalui udara dan lebih dari 50 juta orang melakukan perjalanan ke negara berkembang, 20-70% wisatawan mempunyai masalah kesehatan dalam perjalanan. Angka kematian akibat penyakit menular menduduki peringkat ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan kecelakaan. Oleh karena itu pemberian imunisasi harus mendapat perhatian untuk pencegahan penularan penyakit infeksi termasuk pada orang dewasa. Pada tahun 2003 Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) telah menghasilkan konsensus imunisasi pada orang dewasa, sehingga diharapkan imunisasi pada orang dewasa di Indonesia akan lebih digalakkan.[1,4,5,6]

RESPONS IMUN PADA VAKSINASI

Komponen penting dalam menimbulkan respons imun setelah pemberian vaksin adalah sel limfosit (Limfosit B dan T), APC (*Antigen Presenting Cell*) misalnya sel dendritik, dan makrofag. Respons imun yang ditimbulkan, dapat dibagi menjadi respons humoral dan selular melalui mekanisme berikut [2,3,7,13]:

Respons Humoral

Yang berperan dalam sistem imun spesifik humoral adalah limfosit B. Reseptor imunoglobulin pada limfosit B berfungsi untuk mengenal dan berinteraksi dengan antigen. Setelah antigen mengalami endositosis ke dalam sel dan berinteraksi dengan limfosit T maka akan terjadi aktivasi sel B yang berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi (IgG, IgA dan IgE), dan akan berhubungan dengan reseptor pada permukaan sel.

Respons Selular

Respons selular dilakukan terutama oleh limfosit T yang berfungsi sebagai sel antara dan diaktifkan melalui pelepasan sitokin.

Sel limfosit T mempunyai reseptor yang berbeda dengan reseptor pada sel limfosit B.

Sel T mempunyai 2 kelompok molekul besar yaitu CD4+ dan CD8+ yang berfungsi sebagai molekul aksesori pada reseptor sel T.

Sel CD4+ berperan membantu sel B membentuk antibodi sehingga disebut juga sebagai *Cell T helper* (Th). Sebaliknya sel CD8+ berfungsi untuk mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi, disebut sebagai *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTLs).

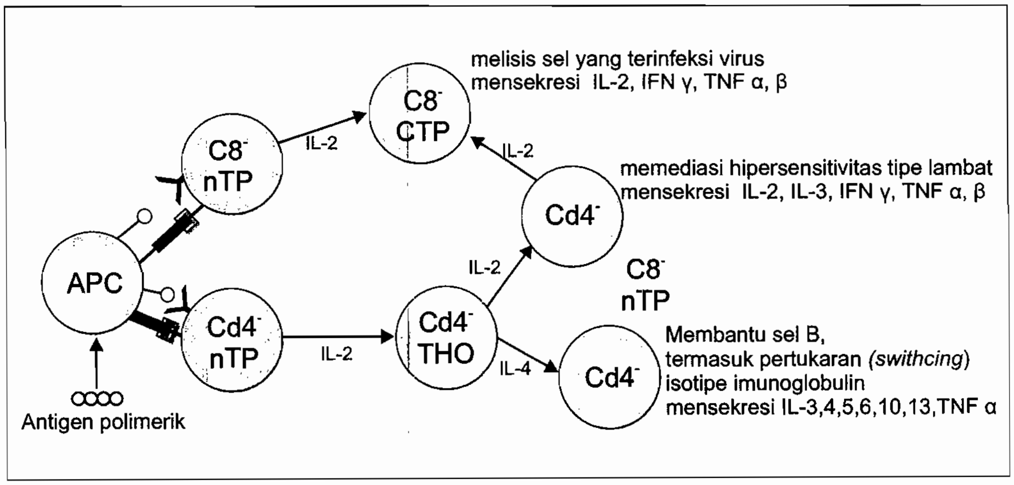
Vaksin berperan penting menginduksi memori imunologis pada sel T, sel B dan APC. Perkembangan memori pada sel T belum banyak diketahui. Satu penanda selular, isoform molukel CD45+ meningkat pada memori sel T. Salah satu hal yang penting pada memori sel T adalah antigen yang diperlukan untuk menstimulasi respons imun kedua dan seterusnya lebih sedikit dibandingkan kebutuhan antigen untuk merangsang respons awal.

Ajuvan merupakan bahan yang diperlukan sebagai tambahan pelarut antigen atau perangsang produksi antibodi. Hingga saat ini aluminium hidroksida merupakan bahan yang paling sering digunakan sebagai bahan ajuvan vaksin misanya pada vaksin difteri dan tetanus toksoid. Bahan–bahan lain seperti liposom, sitokin, ISCOM (*immune stimulating complexes*) saat ini masih dalam penelitian untuk digunakan sebagai ajuvan.

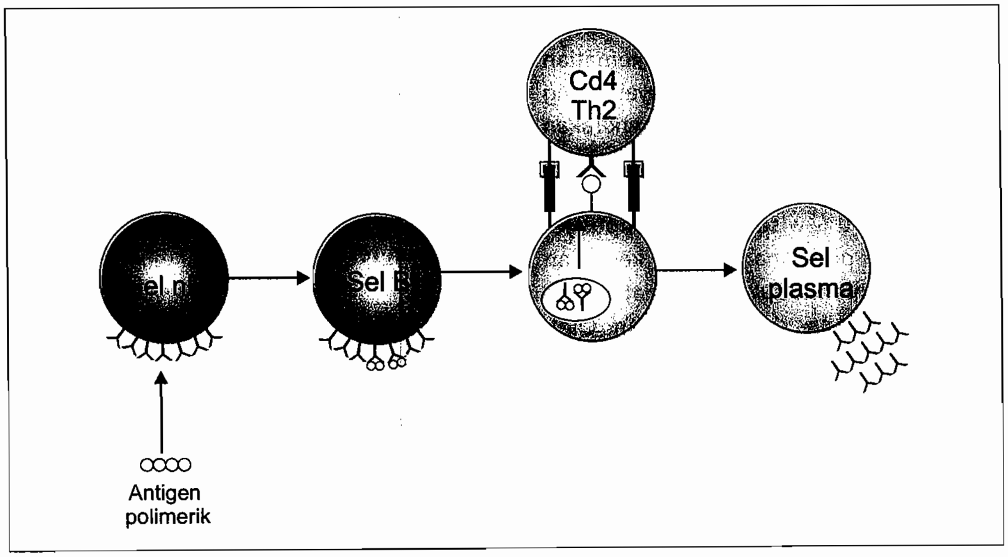
JENIS VAKSIN

Beberapa jenis vaksin dibuat berdasarkan proses produksinya antara lain [7,8]:

a. Vaksin hidup dilemahkan (*Live attenuatated vaccines*). Vaksin jenis ini memerlukan replikasi organismenya (terutama virus) pada penerima vaksin untuk meningkatkan rangsangan antigen. Proses melemahkan antigen tersebut dilakukan melalui pembiakan sel, pertumbuhan jaringan embrionik pada suhu rendah atau pengurangan gen patogen secara


melisis sel yang terinfeksi virus
mensekresi IL-2, IFN γ, TNF α, β
C8-
CTP
C8-
nTP
IL-2
IL-2
memediasi hipersensitivitas tipe lambat
mensekresi IL-2, IL-3, IFN γ, TNF α, β
Cd4-
APC
C8-
nTP
IL-2
Cd4-
nTP
IL-2
Cd4-
THO
IL-4
Cd4-
Membantu sel B,
termasuk pertukaran (swithcing)
isotipe imunoglobulin
mensekresi IL-3,4,5,6,10,13,TNF α
Antigen polimerik

Gambar 1. Presentasi antigen dan aktivasi sel T


Cd4
Th2
el n
Sel B
Sel
plasma
Antigen
polimerik

Gambar 2. Aktivasi sel B

selektif. Biasanya vaksin ini memberikan imunitas jangka panjang.

b. Vaksin dimatikan (*Killed Vaccine/Inactivated Vaccine).* Vaksin ini mengandung organisme yang tidak aktif setelah melalui proses pemanasan atau penambahan bahan kimiawi (misanya aseton, formalin, timerosal, fenol). Biasanya pemberian vaksin ini perlu beberapa dosis dan diperlukan bahan ajuvan untuk meningkatkan respons imunologis.
c. Vaksin Rekombinan. Susunan vaksin ini (misalnya hepatitis B) memerlukan epitop organisme yang patogen. Sintesis dari antigen vaksin tersebut melalui isolasi dan penentuan kode gen epitop bagi sel penerima vaksin.
d. Vaksin Plasma DNA (*Plasmid DNA Vaccines*) Vaksin ini dibuat berdasarkan isolasi DNA mikroba yang mengandung kode antigen yang patogen dan saat ini sedang dalam perkembangan penelitian. Hasil akhir penelitian pada binatang percobaan menunjukan bahwa vaksin DNA (virus dan bakteri) merangsang respons humoral dan selular yang cukup kuat. Sedangkan penelitian klinis pada manusia saat ini sedang dilakukan.

Pemilihan berbagai macam cara pemberian vaksin (intramuskular, subkutan, intradermal, intranasal atau oral) tergantung pada komposisi vaksin dan imunogenesitasnya. Sebaiknya vaksin diberikan pada tempat di mana respons imun yang diharapkan tercapai dan risiko terjadinya kerusakan jaringan saraf dan vaskular minimal.

Penyuntikan intramuskular dianjurkan pada kasus dimana bila dilakukan penyuntikan subkutan atau intradermal dapat meimbulkan iritasi, indurasi, perubahan warna kulit, peradangan, dan pembentukan granuloma. Pemberian suntikan secara subkutan mempunyai risiko komplikasi pada jaringan neurovaskular yang lebih jarang, non-reaktogenik dan cukup imunogenik.

VAKSIN UNTUK ORANG DEWASA

Imunisasi untuk orang dewasa dapat diberikan sebagai imunisasi ulangan atau imunisasi pertama. Dewasa ini vaksin yang tersedia untuk orang dewasa cukup banyak, seperti terlihat pada tabel 1.[3,8,9]

Dewasa ini sedang dikembangkan vaksin malaria, dengue, HIV dan *H.pylori.*

INDIKASI

Indikasi penggunaan vaksin adalah didapatkannya riwayat pajanan, risiko penularan, usia lanjut, imunokompromais, pekerjaan, gaya hidup dan rencana bepergian.[10]

- Riwayat pajanan : tetanus toksoid, rabies
- Risiko penularan : influenza, hepatitis A., tifoid, MMR
- Usia lanjut : pneumokok, influenza
- Risiko pekerjaan : hepatitis B, rabies
- Imunkompromais : pneumokok, influenza, hepatitis B, hemofilus Influenza tipe B
- Rencana bepergian : *Japanese B ensefalitis*, tifoid, hepatitis A, *Yellow Fever*,
- Jemaah haji: meningokok ACYW 135, influenza

Vaksin kolera yang dulu digunakan untuk perlindungan penularan ke daerah endemis sekarang tidak dianjurkan lagi.

Tabel 1. Vaksin Untuk Orang Dewasa

Nama Vaksin	Jenis Vaksin	Cara Pemberian
Tetanus	Toksoid	Suntikan IM
Kolera	Bakteri yang di matikan	Suntikan IM/SK
Hemofilus influenza tipe B	Polisakarida	Suntikan IM
Pneumokok	Polisakarida (23 tipe)	Suntikan IM/SK
Meningolok	Polisakarida	Suntikan SK
Tifoid	Bakteri yang dimatikan	Oral dan suntikan IM
BCG	Bakteri dilemahkan	Suntikan ID/SK
Campak	Virus dilemahkan	Suntikan SK
Parotitis (*Mumps*)	Virus dilemahkan	Suntikan SK
Polio oral	Virus dilemahkan	Oral
Polio *inactivated*	Virus tidak aktif	Suntikan SK (meningkatkan potensi polio oral)
Rubela	Virus dilemahkan	Suntikan SK
Yellow fever	Virus dilemahkan	Suntikan SK
Hepatitis B	DNA rekombinan	Suntikan IM
Hepatitis A	Virus tidak aktif	Suntikan IM
Influenza	Virus tidak aktif	Suntikan IM
Japanese B encephalitis	Virus tidak aktif	Suntikan SK
Rabies	Virus tidak aktif	Suntikan IM/ID
Papiloma virus	Virus tidak aktif	Suntikan IM

EFEKTIVITAS

Sebagian besar vaksin yang beredar mempunyai efektivitas tinggi, namun penggunaan vaksin masih rendah, walaupun vaksinasi terbukti dapat mencegah kematian. Influenza merupakan salah satu penyakit menular yang banyak menimbulkan kematian terutama pada kelompok usia lanjut. Di Amerika Serikat setiap tahun sekitar 150.000 sampai 200.000 orang dirawat karena penyakit ini dan jumlah yang meninggal mencapai 10.000 orang. Penyakit ini dapat menimbulkan penyulit pada pasien yang menderita penyakit jantung, paru, diabetes melitus. Vaksinasi influenza terutama ditujukan untuk kelompok usia di atas 65 tahun, penghuni wisma jompo, pasien penyakit kronik (jantung, paru, asma, diabetes melitus, gagal ginjal), dan pasien dalam keadaan imunokompromais. Hasil uji klinis di Prancis terhadap 53.382 orang, menunjukkan bahwa pada kelompok yang divaksinasi didapatkan serangan influenza pada 0,5% subyek sedangkan pada plasebo 4.6% sehingga vaksin ini dapat menurunkan morbiditas sekitar 89%. Sedangkan pada 285 pasien usia lanjut yang berumur 75-95 tahun vaksinasi influenza juga menunjukan perlindungan yang tinggi, hanya 1 orang yang tertular influenza. Angka pemakaian antibiotik akibat infeksi saluran napas pada kelompok yang mendapat vaksinasi 18% dibandingkan 36% kelompok yang tidak mendapat vaksinasi. Vaksinasi influenza secara signifikan menurunkan angka kesakitan dan pemakaian antibiotik pada jemaah haji sehingga dianjurkan pemberiannya sebelum berangkat ke Arab Saudi. Ada G, melaporkan pada tahun 1999 setelah dilakukan program imunisasi terhadap N. Meningitidis serogrup C di Inggris, ternyata insidens dalam satu tahun menurun sebesar 92% pada anak dan 95% pada usia remaja.

Demam tifoid menurut WHO tidak lagi masuk penyakit yang harus dilaporkan sehingga sulit untuk mengetahui insidens penyakit ini secara akurat. Edelman dan Levine memperkirakan sekitar 12,5 juta orang setiap tahun menderita Demam tifoid. Di Unit Perawatan Penyakit Dalam RS. Cipto Mangunkusumo Deman Tifoid masih termasuk penyakit infeksi yang paling sering dijumpai. Penyakit ini terutama menyerang remaja. Dengan berkembangnya pariwisata maka penularan penyakit ini pada penduduk negara maju meningkat. Sekitar 80% penduduk negara maju mengalami infeksi semasa dalam perjalanan di negara yang sedang berkembang.

Dewasa ini tersedia 3 macam bentuk vaksin. Dua macam diantaranya dalam bentuk suntikan yaitu vaksin yang mengandung bakteri utuh dan vaksin polisakarida antigen Vi, dan satu macam dalam bentuk oral.

Vaksin *Measles, Mumps, Rubella* (MMR) diperkenalkan pada tahun1960. Rubela meningkat 5 kali lipat pada tahun 1990 dibandingkan 1988 dengan peningkatan tajam terjadi pada kelompok umur di atas 15 tahun. Sekarang dianjurkan setiap orang yang lahir setelah tahun 1956 mendapatkan vaksin MMR sebanyak 2 kali.[5,14,16]

KEAMANAN

Selain efektivitas, perlu juga diperhatikan keamanan dalam menggunakan vaksin. Persoalan yang dapat timbul pada penggunaan vaksin adalah[12,13] :

1. Vaksin yang di lemahkan :
   - Proses untuk melemahkan bakteri/virus kurang mencukupi
   - Mutasi ke bentuk *wild type*.
   - Kontaminasi
   - Penerimaan vaksin imunokopromais
2. Vaksin yang memakai bakteri/virus yang dimatikan
   - Kontaminasi
   - Reaksi alergi atau autoimun
   - Proses mematikan bakteri/virus kurang memadai
3. Vaksin Plasmid DNA:
   - Dapat menimbulkan toleransi atau autoimun

KEJADIAN IKUTAN PASCA IMUNISASI

Reaksi lokal maupun sistemik yang tidak diinginkan dapat terjadi pasca imunisasi, namun sebagian besar bersifat ringan dan bisa hilang sendiri. Reaksi yang berat dan tidak terduga bisa terjadi meskipun jarang. Umumnya reaksi terjadi segera setelah dilakukan vaksinasi, namun bisa juga reaksi tersebut muncul kemudian.

Pasien dan keluarga harus diberi informasi mengenai risiko dan keuntungan vaksinasi, serta tentunya mengenai penyakit yang akan dicegah. Perlu dicatat di kartu imunisasi bahwa hal ini telah dilaksanakan. Untuk kepentingan operasional maka Komnas PP KIPI (Komite Nasional Pengurus Pusat Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi) menentukan apakah kejadian ikutan pasca imunisasi merupakan reaksi simpang yang dikenal sebagai kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) atau *adverse events following imunization* (AEFI). Secara definisi KIPI adalah kejadian medik yang berhubungan dengan imunisasi baik berupa efek samping maupun efek vaksin, toksisitas, reaksi sensitivitas, efek farmakologis, kesalahan program, koinsidens, reaksi suntikan, atau hubungan kausal yang tidak dapat ditentukan.

Pada keadaan tertentu lama pengamatan KIPI dapat mencapai masa 24 hari (artritis kronik pasca vaksinasi rubela), atau bahkan sampai 6 bulan (infeksi virus campak *vaccine-strain* pada pasien imunodefisiensi pasca vaksinasi campak, dan polio paralitik serta infeksi virus polio *vaccine-strain* pada resipien non imunodefisiensi atau resipien imunodefisiensi pasca vaksinasi polio)

Pada umumnya reaksi terhadap obat dan vaksin dapat merupakan reaksi samping (*adverse events*), atau kejadian lain yang bukan terjadi akibat efek langsung vaksin. Reaksi simpang vaksin antara lain bisa berupa efek farmakologi, efek samping (*side-effects*), interaksi obat intoleransi, reaksi idiosinkrasi, dan reaksi alergi yang umumnya secara klinis sulit dibedakan dengan yang lainnya. Efek farmakologis, efek samping, serta reaksi idiosinkrasi umumnya terjadi karena vaksin sendiri, dimana reaksi alergi merupakan kepekaan seseorang terhadap unsur vaksin dengan latar belakang genetik. Reaksi alergi dapat terjadi terhadap protein telur (vaksin campak, gondong, influenza, dan demam kuning) atau unsur lain yang terkandung dalam vaksin.

Kejadian yang bukan disebabkan efek langsung vaksin dapat terjadi karena kesalahan teknik pembuatan, pengadaan dan distribusi serta penyimpanan vaksin, kesalahan prosedur dan teknik pelaksanaan imunisasi, atau semata-mata kejadian yang timbul secara kebetulan

Pasien dan keluarganya juga harus diberitahu agar melaporkan ke tempat imunisasi diberikan bila terjadi reaksi pasca imunisasi yang serius. Petugas imunisasi harus melaporkan kejadian pasca imunisasi yang serius ini ke instansi yang berwenang di daerah tersebut dengan mengisi formulir KIPI yang telah tersedia.[17]

STABILITAS

Vaksin pada umumnya stabil selama 1 tahun pada suhu 4 °C sedangkan bila disimpan pada suhu 37 °C hanya dapat bertahan 2 sampai 3 hari.[4,8]

VAKSINASI MASSAL

Di Amerika Serikat; campak, rubela dan hepatitis B dianggap sebagai penyakit yang mungkin dapat dieradikasi. Untuk dapat melaksanakan eradikasi diperlukan upaya pencegahan penularan termasuk imunisasi. Agar imunisasi dapat memberikan dampak besar terhadap pemutusan rantai penularan penyakit, diperlukan vaksinasi masal yang dapat menjangkau sebagian besar masyarakat.

Data di Amerika Serikat menunjukkan bahwa pencapaian *Healthy People* 2000 dalam layanan imunisasi untuk orang dewasa berupa vaksinasi influenza dan pneumokok untuk usia 18 sampai 64 tahun masih di bawah sasaran (kurang dari 60%). Namun demikian selama tahun 1989 sampai 1993 proporsi penduduk Amerika Serikat yang berusia di atas 65 tahun yang menjalani vaksinasi influenza meningkat dari 33% menjadi 52% sedangkan vaksinasi pneumokok meningkat dari 15% menjadi 28%, sedangkan untuk kelompok kulit putih non Hispanik sasaran vaksinasi untuk influenza berhasil dicapai pada tahun 1997. Sasaran pencapaian vaksinasi pada *Healthy People* 2010 sebesar 90%. Upaya untuk meningkatkan jumlah orang yang dapat divaksinasi antara lain dengan cara : 1). Meningkatkan kepedulian petugas kesehatan; 2). Meningkatkan kemampuan pelayanan kesehatan dalam menyediakan vaksin; 3). Menyediakan vaksin yang murah dan mudah di jangkau; 4). Menyediakan pendanaan baik oleh pemerintah maupun asuransi (*Medicare* membiayai vaksin influenza dan pneumokok sejak 1993); 5). Menyelenggarakan acara khusus seperti Pekan Peduli Imunisasi Dewasa (di Amerika Serikat setiap bulan Oktober); 6). Memantau kinerja program imunisasi nasional; 7). Meningkatkan penelitian dalam bidang pelaksanaan vaksinasi.

Dokter mempunyai peran penting dalam memberikan informasi kepada pasien tentang manfaat imunisasi. Sekitar sepertiga responden yang termasuk indikasi untuk vaksinasi ternyata tidak mendapat anjuran imunisasi, walaupun telah mengunjungi dokter lebih dari 5 kali dalam setahun terakhir. Padahal anjuran dokter untuk menjalani imunisasi mempunyai pengaruh kuat dalam pengambilan keputusan pasien untuk menjalani vaksinasi.[5,14,16]

JADWAL IMUNISASI

Pedoman untuk jadwal imunisasi dapat mengacu pada keterangan yang terdapat dalam tabel 2.[15]

Tabel 2. Rekomendasi Jadwal Imunisasi Dewasa

Vaksin/Usia	19 – 44 th	45–49 thn	50 – 64 thn	65 thn
Tetanus difteria		Penguat setiap 10 thn		
MMR	1-2 dosis Lahir setelah 1950			
Influenza	Tahunan bagi yang berisiko dan menginginkan imunitas		Setiap tahun	
Pneumokok	1-2 dosis pada individu berisiko		1-2 dosis	
Hepatitis A	2 dosis untuk individu yang berisiko terinfeksi Hepatitis A atau yang menginginkan imunitas			
Hepatitis B (B1)	3 dosis bagi yang berisiko			
Meningokok	1 Atau lebih untuk mereka yang berisiko			
Varisela	2 seri untuk kelompok tertentu			

Penjelasan Rekomendasi Jadwal Imunisasi Dewasa

Tetanus Toksoid (TD). Semua orang dewasa mendapatkan vaksinasi lengkap 3 dosis seri primer dari difteri dan toksoid

tetanus, dengan 2 dosis diberikan paling tidak jarak 4 minggu dan dosis ketiga diberikan 6 hingga 12 bulan setelah dosis kedua. Jika orang dewasa belum pernah mendapat imunisasi tetanus dan difteri maka diberikan seri primer diikuti dosis penguat setiap 10 tahun.
Jenis vaksin : Toksoid
Efektivitas : 90 %
Rute suntikan : Intramuskular

Measles, Mumps, Rubella (MMR). Orang usia dewasa yang lahir sebelum tahun 1957 dianggap telah mendapat imunitas secara alami. Orang dewasa yang lahir pada tahun 1957 atau sesudahnya perlu mendapatkan 1 dosis vaksin MMR. Beberapa kelompok orang dewasa yang berisiko terpapar memerlukan 2 dosis yang di berikan tidak kurang dari jarak 4 minggu.
Jenis vaksin : Vaksin hidup
Efektivitas : 90 – 95 %
Rute suntikan : Subkutan

Influenza. Vaksinasi Influenza diberikan setiap tahun bagi orang dewasa berusia > 50 tahun, penghuni rumah jompo, dan penghuni fasilitas–fasilitas lain (biara, asrama). Vaksin ini juga diindikasikan untuk orang usia muda dengan penyakit jantung, paru-paru kronis, penyakit metabolik (diabetes), disfungsi ginjal, hemoglobinopati, atau imunosupresi, juga anggota rumah tangga, perawat, dan petugas-petugas kesehatan. Vaksin ini juga dianjurkan pada jemaah haji karena risiko pajanan yang cukup tinggi.
Jenis : Vaksin *split* atau sub unit
Efektivitas : 88 – 89 %
Rute suntikan : Intramuskular

Catatan : vaksin ini dianjurkan untuk usia > 50 tahun untuk individual sedangkan untuk program usia >65 tahun.

Pneumokok. Vaksin polisakarida diberikan pada orang dewasa usia >65 tahun dan mereka yang berusia <65 tahun dengan penyakit kronik (penyakit paru kronik, diabetes, alkoholik, sirosis, kebocoran cairan serebrospinal, asplenia anatomik/fungsional, infeksi HIV, leukemia, limfoma Hodgkins, mieloma multiple, malignansi umum, gagal ginjal kronik, sindrom nefrotik, atau individu yang mendapat kemoterapi imunosupresif. Tidak dianjurkan vaksinasi ulangan secara rutin bagi individu imunokompeten yang sebelumnya telah mendapat vaksinasi. Walaupun demikian revaksinasi dianjurkan jika vaksinasi sebelumnya sudah >5 tahun terdapat beberapa indikasi :

- Divaksinasi terdahulu diberikan pada umur < 65 tahun dan sekarang sudah berusia >65 tahun
- Individu berisiko tinggi terjadinya infeksi pnemokok yang serius sesuai deskripsi *the advisory committee on Imunization Practices* (ACIP)
- Individu mempunyai tingkat antibodi yang cepat turun

Jenis vaksin : polisakarida
Efektivitas : 90%
Rute suntikan : intramuskular atau sub kutan

Hepatitis A. diberikan dalam dua dosis dengan jarak 6 hingga 12 bulan pada individu yang berisiko mengalami infeksi hepatitis A; misalnya penyaji makanan atau mereka yang menginginkan imunitas, individu yang sering melakukan perjalanan atau kerja di suatu negara yang mempunyai prevalensi hepatitis A tinggi, homoseksual, pengguna narkoba, pasien penyakit hati, individu yang bekerja dengan hewan primata terinfeksi Hepatitis A, peneliti virus Hepatitis A dan pasien dengan gangguan faktor pembekuan darah.
Jenis vaksin : antigen virus inaktif
Efektifitas : 94-95%
Rute suntikan : Intramuskular

Hepatitis B. Kelompok individu yang mempunyai risiko terinfeksi hepatitis B diantaranya: individu yang terpapar darah atau produk darah dalam bekerja, klien dan staf dari institusi pendidikan cacat, pasien hemodialisis, penerima konsentrat faktor VII atau IX, kawin atau kontak seksual dengan individu yang teridentifikasi HbsAg positif, individu yang berencana pergi atau tinggal di suatu tempat di mana infeksi hepatitis B sering dijumpai, pengguna obat injeksi, homoseksual/biseksual aktif, individu heteroseksual aktif dengan pasangan berganti-ganti atau baru terkena penyakit menular seksual, fasilitas penampungan korban narkoba, individu etnis kepulauan pasifik, atau imigran/ pengungsi baru dimana endemisitas daerah asal sangat tinggi, dapat diberikan 3 dosis dengan jadwal 0, 1 dan 6 bulan. Bila respons imunisasi baik maka tidak perlu dilakukan pemberian imunisasi penguat (*booster*).
Jenis vaksin : Antigen virus aktif
Efektivitas : 75-90%
Rute suntikan : Intramuskular

Meningokok. Vaksin polisakarida tetravalen (A/C/Y/W-135) wajib diberikan pada calon jemaah haji. Vaksin ini juga dianjurkan untuk individu defisiensi komponen faktor pembekuan darah, pasien asplenia anatomik dan fungsional, serta pelancong ke negara dimana terdapat penyakit meningokok (*meningitis belt* di Sub Sahara Afrika). Pertimbangkan pemberian ulang setelah 3 tahun
Jenis vaksin : Polisakarida inaktif
Efektivitas : 90%
Rute suntikan : Sub kutan

Varisela. Vaksin diberikan pada individu yang kontak dekat dengan pasien yang berisiko tinggi terjadinya komplikasi (misalnya: petugas kesehatan dan keluarga yang kontak dengan individu imunokompromais). Pertimbangkan vaksinasi bagi mereka yang pekerjaannya berisiko (misalnya guru yang mengajar anak-anak, petugas kesehatan dan residen serta staf di lingkungan institusi

kesehatan), mahasiswa, penghuni serta staf rehabilitas militer, perempuan usia subur yang belum hamil, dan mereka yang sering melakukan perjalanan wisata. Vaksinasi terdiri dari 2 dosis yang diberikan dengan jarak 4-8 minggu.
Jenis vaksin : Virus hidup dilemahkan
Efektivitas : 86%
Rute suntikan : Sub kutan

Demam tifoid. Penggunaan vaksin ini dianjurkan pada pekerja jasa boga, wisatawan yang berkunjung ke daerah endemis. Pemberian vaksin tifoid perlu di ulang setiap 3 tahun.
Jenis vaksin : Antigen Vi inaktif
Efektivitas : 50 – 80%
Rute suntikan : Sub kutan

***Yellow Fever*.** Vaksin ini diwajibkan oleh WHO bagi wisatawan yang berkunjung ke Afrika Selatan. Pemberian ulang dianjurkan setiap 10 tahun.
Jenis vaksin : Virus hidup dilemahkan
Efektivitas : tinggi
Rute suntikan : Sub kutan

***Japanese ensefalitis*.** Pemberian vaksin dianjurkan bagi wisatawan yang akan bepergian ke daerah endemis (Asia) dan tinggal lebih dari 30 hari atau akan tinggal lama di sana, terutama jika mereka melakukan aktivitas di pedesaan.
Jenis vaksin : Virus inaktif
Efektivitas : 91%
Rute suntikan : Sub kutan

Rabies. Bukan merupakan imunisasi rutin, pemberiannya dianjurkan pada individu yang berisiko tinggi tertular (dokter hewan dan petugas yang bekerja dengan hewan, pekerja laboratorium), wisatawan berkujung ke daerah endemis yang berisiko kontak dengan hewan dan individu yang tergigit binatang tersangka rabies.
Jenis vaksin : Virus yang di lemahkan
Efektivitas : 100 %
Rute suntikan : Intramuskular, Sub kutan

REFERENSI

Ada G. Vaccines and vaccination. N engl J Med. 2001;345:1043-53

Ada G. The immunology of vaccination. In : Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccine. 3rd edition. Philadelphia; WB Saunders Company; 1999. p. 28 - 71.

Baratawidjaja KG. Imunisasi. Imunologi dasar. Jakarta: Balai Penerbit FKUI 2009. p. 557-619.

Djauzi S. imunisasi untuk orang dewasa. Siang Klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPNCM. November 2000.

Djauzi S. Manfaat imunisasi pada orang dewasa. Imunisasi dewasa. In: Djauzi Sundaru H, editor. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2003. p. 3-6.

Gardner P, Schafner W. Immunization of adult. N Engl J of Med. 1993;29:1252-8.

Goodman JW. The immune responssse. In: Sites DP, Terr AI, editors. Basic clinical immunology. 5th edition. New Jersey: Prentice-Hall International; 1991. p . 34-44.

Hyde Rm. Immunization. Immunology. 3rd edition. Philadelphia: William & wilkins; 1995. p . 137-45.

Johnson AG, Immunization. High yield immunology. Philadelphia: Lippincort William & Willkin; 1995. p . 137-45.

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia(PAPDI). Konsensus imunisasi dewasa. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2003.

Qureshi H, Gessner DB, Lebon Heux et al. The incidence of vaccine preventable influenza like illness and medization use among Pakistan pilgrim to the Haj in Saudi Arabia, Vaccine. 2000;18:2956-62.

Ramkisson A, Jugnundan. Reactogenicity and immunogenicity of a single dose of a typhoid VI polysaccharide vaccine in adolescent. Biodrugs. 2001; 15 (Suppl.): 21-6.

Roitt I, Brostoff J, Male D. Vaccination. Immunology. 4th edition. Mosby. London;1996. p . 19; 1-9.

Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunization for travelers. N Engl J of Med. 2000;8:1716-24.

Sundaru H. Rekomendasi jadwal imunisasi pada orang dewasa dalam. Imunisasi dewasa in: Djauzi S, Sundaru H, editor. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2003. p . 145-50.

Zimmerman RK, Ahwesh ER. Vaccines for persons at high risk teaching immunization for medical education (TIME) project (abstract). J Farm Pract. 2000;49:551-63.

Djauzi S dkk (ed). Pedoman Imunisasi Dewasa. Balai Penerbit FKUI.2012

131

VAKSINASI PADA KELOMPOK KHUSUS

Evy Yunihastuti

VAKSINASI PADA IBU HAMIL DAN MENYUSUI

Pemberian vaksinasi pada ibu hamil seringkali menimbulkan pertanyaan dan keraguan pada dokter dan ibu hamil akan keamanannya, terutama tentang kemungkinan transmisi virus kepada bayi dalam kandungan. Acapkali seorang wanita mendapatkan vaksin saat belum diketahui hamil atau kehamilan terjadi tidak lama setelah vaksinasi.Walaupun pemberian vaksin hidup secara umum dianggap kontraindikasi pada ibu hamil, risiko penularan virus pada janin akibat pemberian vaksin hidup ini sebenarnya masih berupa teori. Pada situasi seperti ini, keuntungan dan risiko pemberian vaksinasi tentu harus dipertimbangkan. Pemberian vaksin pada ibu hamil umumnya dipertimbangkan apabila kemungkinan paparan besar, infeksi ibu dapat membahayakan kehamilan dan janin, dan vaksin tersebut kemungkinan besar tidak berbahaya. Sampai saat ini pun tidak didapatkan peningkatan komplikasi kehamilan dan belum ada laporan bayi yang lahir dengan rubela kongenital atau sindrom varisela setelah pemberian vaksin rubela atau varisela pada ibu hamil. Pada kondisi seperti ini, ibu hamil perlu diberikan konseling, bahwa kemungkinan peningkatan risiko secara teori dan vaksinasi virus hidup bukan merupakan indikasi mengakhiri kehamilan.[1,2]

Vaksin bermanfaat menjaga kesehatan wanita sebelum, selama dan setelah kehamilan. Selain itu, vaksinasi pada saat kehamilan juga berpotensi melindungi bayi yang sedang dikandungnya dari penyakit pada bulan pertama kehidupan sampai bayi tersebut mendapatkan vaksin.[1] Sebagai contoh, vaksin influenza yang diberikan pada ibu hamil sangat efektif mencegah komplikasi influenza yang mengakibatkan perawatan rumah sakit pada 6 bulan pertama kehidupan bayi (91.5% efektivitas).[3] Akan lebih baik lagi jika seorang wanita sudah mempersiapkan diri dengan mendapatkan berbagai vaksinasi sebelum merencanakan kehamilan.[1,4]

Pemberian vaksin rutin umumnya aman diberikan pada kehamilan. Yang direkomendasikan adalah difteri, tetanus, influenza, dan hepatitis B.[1,2,4,5] Vaksin meningokok dan rabies dapat diberikan sesuai indikasi. Sedangkan vaksin yang tidak boleh diberikan adalah MMR (*measles, mumps, rubella*), varisela, serta BCG (bacille Calmette-Guerin). Pengaruh berbagai jenis vaksinasi terhadap kehamilan diuraikan pada tabel 1.

Hampir semua vaksin hidup atau mati dapat diberikan pada ibu menyusui dengan aman, sehingga menyusui bukan merupakan kontraindikasi untuk dilakukannya vaksinasi. Pemberian vaksin juga bukan merupakan alasan untuk menunda menyusui, kecuali vaksin *smallpox*. [2,4] Sebagian vaksin dari virus hidup seperti vaksin varisela dan rubela sebenarnya dapat dideteksi pada air susu ibu, namun tidak menyebabkan infeksi simtomatik pada bayi.[4]

VAKSINASI PADA PASIEN HIV

Pasien HIV berisiko lebih tinggi untuk tertular berbagai macam infeksi, tidak hanya karena keadaan imunokompromaisnya, tapi juga dari perilaku yang berisiko lebih tinggi tertular infeksi tertentu. Sebagai contoh, infeksi hepatitis A yang lebih tinggi prevalensinya pada kelompok lelaki homoseksual dan pengguna narkoba suntik, serta risiko infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) pada anus pada kelompok lelaki homoseksual dan infeksi HPV pada serviks pada wanita.[6-8]

Di sisi lain, akibat kondisi imunokompromaisnya, efektivitas vaksin pada pasien HIV menjadi lebih rendah dan efek samping dari penggunaan vaksin hidup lebih mungkin terjadi. Berbagai penelitian membuktikan bahwa respons vaksin pada pasien HIV sangat tergantung pada jumlah CD4. Makin rendah jumlah CD4 nya, maka makin rendah respons vaksinasi yang dihasilkan.[9] Sebagai contoh,

Tabel 1. Vaksinasi Selama Kehamilan

Vaksin	Indikasi pada kehamilan	Keterangan
Virus hidup		
Influenza	Direkomendasikan	
Polio	Bentuk inaktif dapat dipertimbangkan pada situasi risiko tinggi	Efek ke janin belum diketahui
MMR (*Mumps Measles Rubella*)	Kontraindikasi	Efek ke janin belum diketahui, namun secara teori meningkatkan risiko partus prematur dan berat badan lahir rendah
Varisela	Kontraindikasi	Efek ke janin belum diketahui, pertimbangkan pemberian immunoglobulin *varicella zooster* jika kontak dengan penularan selama kehamilan Dianjurkan menunda kehamilan 4 minggu setelah vaksinasi
Vaccinia	Kontraindikasi	Infeksi pada janin pernah dilaporkan
Yellow fever	Secara umum kontraindikasi, kecuali pada situasi risiko tinggi	Tidak ada data keamanan pada janin, meski belum ditemukan komplikasi pada Janin yang terpapar vaksin. Jika perjalanan ke daerah endemik tidak dapat dihindari, vaksin dapat dilakukan
Rabies	Tidak kontraindikasi, dapat diberikan jika terindikasi	Risiko kegagalan terapi jika terinfeksi tinggi, kehamilan bukan merupakan kontraindikasi profilaksis pasca paparan rabies
Virus/bakteri non hidup		
Hepatitis B	Direkomendasikan	Tidak berisiko menyebabkan efek samping bagi janin
Difteri/tetanus	Direkomendasikan	Tidak teratogenik
Pneumokokus	Indikasi pada pasien risiko tinggi	Belum ada data keamanan, namun tidak ada laporan efek samping
Meningokokus	Aman dan efektif	
Hepatitis A	Risiko kecil	
HPV	Tidak ada data keamanan	Vaksin kuadripel tidak dianjurkan digunakan pada kehamilan. Jika vaksin dimulai sebelum hamil, jadwal selanjutnya ditunda hingga melahirkan
Tifoid	Tidak ada data keamanan	Dapat dipertimbangkan pada keadaan risiko tinggi
Japanese encephalitis	Tidak ada data keamanan	Tidak diberikan rutin pada kehamilan, dapat dipertimbangkan jika perjalanan ke daerah endemik tidak dapat dihindarkan

respons vaksinasi hepatitis B yang diberikan pada pasien HIV dengan CD4 <200 sel/µL hanya 36% dibandingkan pada kelompok pasien dengan CD4 >200 sel/µL sebesar 86%.[10] Nadir CD4 atau jumlah CD4 terendah dan jumlah virus HIV (*viral load*) yang masih bereplikasi juga diketahui memengaruhi respons vaksinasi.[11]

Pasien HIV dalam kondisi kekebalan tubuh yang rendah (CD4 < 200 sel/mm3) merupakan kontraindikasi pemberian vaksin hidup seperti polio oral, varisela, *yellow fever*, dan MMR. Sebagai contoh laporan kasus pneumonitis dan ensefalitis *measles* terkait vaksin pada pasien HIV. Sedangkan vaksin mati aman diberikan pada CD4 berapapun, namun dengan efektivitas lebih rendah.[6-8]

Peningkatan sementara jumlah HIV RNA (*viral load*) atau *viral blips* pernah dilaporkan terjadi setelah pemberian beberapa jenis vaksin, namun dianggap tidak bermakna secara klinis.[12]

Setelah pemberian terapi antiretroviral (ARV) kombinasi, pemulihan respons imun diharapkan terjadi dan terlihat dengan peningkatan jumlah CD4. Walaupun data masih terbatas, pada kasus HIV yang terkontrol baik dengan terapi ARV kombinasi dan jumlah CD4 sudah meningkat di atas 200 sel/mm3, vaksin hidup yang sebelumnya ditunda dapat diberikan.Vaksin mati yang diberikan saat sistem imun masih terganggu perlu diulang saat sistem imun membaik.[6,7] Setelah pemberian terapi ARV kombinasi pun, respons imun vaksin akan lebih baik jika diberikan pada jumlah CD4 yang lebih tinggi.[9]

Dosis vaksin dan jadwal pemberian vaksin pada pasien HIV dewasa umumnya sama dengan orang dewasa sehat, seperti terlihat pada tabel 3.[2,6,7] Khusus untuk vaksinasi hepatitis B, mengingat respons yang lebih rendah, jadwal yang dianjurkan adalah sesuai standar pada bulan 0, 1, dan 6. Tidak dianjurkan penggunaan jadwal cepat pada bulan 0, 1, dan 2. Pemeriksaan anti-HBs sangat dianjurkan dilaksanakan 1 bulan setelah vaksin terakhir untuk memastikan serokonversi, dan diulang tiap tahun untuk menentukan kebutuhan vaksin *booster* (penguat). Vaksinasi ulangan juga acapkali diperlukan pada pasien HIV jika

Tabel 2. Jadwal Vaksin pada Pasien HIV Dewasa

Vaksin	Indikasi	Pemberian Awal	*Booster* (penguat)	CD4	Keterangan
Antraks	RS	4 dosis	Pertahun	berapapun	
Kolera	RS	2 dosis	2 tahun	berapapun	
hepatitis A	RS	2-3 dosis	5 tahun	berapapun	3 dosis jika CD4 < 300 sel/mm^3
hepatitis B	R	3-4 dosis	jika anti-HBs <10	berapapun	periksa kadar anti-HBs tiap tahun
HPV	R	3 dosis	tidak ada	berapapun	
Influenza	R	1 dosis	tiap tahun	berapapun	
japanese encephalitis	RS	3-4 dosis	3 tahun	berapapun	
MMR	RS	1-2 dosis	tidak ada	>200	2 dosis jika IgG measles negatif
meningokok	RS	1 dosis	5 tahun	berapapun	
pneumokok	R	1 dosis	5 tahun	berapapun	
Rabies	RS	3 dosis	1 tahunpertama, 3-5 tahun berikutnya	berapapun	
tetanus-difteri	R	1-5 dosis	10 tahun	berapapun	
Tifoid	RS	1 dosis	2-3 tahun	berapapun	
Varisela	RS/CS	2 dosis	tidak ada	>200	
yellow fever	CS	1 dosis	100 tahun	>200	kontraindikasi jika usia >60 tahun

R = rekomendasi; RS = rekomendasi pada orang tertentu; CS = dipertimbangkan pada orang tertentu
HPV= *human papilloma virus*
MMR= *measles mumps rubella*

pada seri pertama tidak terjadi serokonversi.[6-8] Strategi lain yang dapat dilakukan untuk meningkatkan respons vaksin hepatitis B pada pasien HIV adalah dengan meningkatkan dosis vaksin menjadi dua kali lipatnya (40 µg).[10-11]

VAKSINASI PADA PASIEN DIALISIS DAN PENYAKIT GINJAL KRONIK

Karena status imunokompromaisnya, infeksi merupakan salah satu hal penting yang harus diperhatikan pada pasien gagal ginjal kronik. Infeksi merupakan salah satu penyebab kematian tersering pada kelompok ini. Selain itu, pasien gagal ginjal kronik juga berisiko lebih tinggi terpapar infeksi menular lewat darah pada saat menjalani hemodialisis. Pasien gagal ginjal mempunyai risiko lebih tinggi terinfeksi dengan berbagai macam kuman, seperti hepatitis B dan pneumokok. Hepatitis B, influenza dan pneumokok adalah vaksin yang rutin dianjurkan pada pasien dengan penyakit ginjal kronik.[13, 14]

Keadaan gagal ginjal kronik membuat seseorang mengalami gangguan imunitas selular dan humoral, sehingga serokonversi pasca vaksinasi lebih jarang terjadi, titer antibodi lebih rendah dan lebih cepat berkurang dibandingkan dengan orang sehat. Sangat dianjurkan untuk melakukan vaksinasi sebelum memulai dialisis sebagai bagian persiapan dialisis pada pasien dengan penyakit ginjal stadium lebih awal, sehingga respons imun pasca vaksinasi akan lebih baik dibandingkan jika diberikan setelah pasien menjalani dialisis.[13]

Berbagai studi awal mengemukakan bahwa efektivitas vaksin hepatitis B pada pasien penyakit ginjal kronik jauh lebih rendah daripada populasi umum.Seringkali pasien menunjukkan titer antibodi (anti-HBs) yang lebih rendah dan lebih cepat berkurang pasca vaksinasi.[14] Respons vaksin juga lebih rendah pada pasien yang menjalani hemodialisis dibandingkan yang menjalani dialisis peritoneal.[13] Berbagai cara dilakukan untuk meningkatkan efektivitas vaksin ini, misalnya dengan menaikkan dosis, menambah jadwal, dan pemberian secara intradermal. Dosis vaksin hepatitis B yang dianjurkan terlihat pada tabel 3. [14]

Jika pasien sudah menjalani vaksin dengan dosis standar sebelum memulai dialisis dan memulai dialisis sebelum selesai, dosis vaksin selanjutnya dinaikkan dua kali lipatnya seperti vaksin hepatitis B pada pasien dialisis.[14]

Tabel 3. Dosis dan Jadwal Pemberian Vaksinasi Hepatitis B pada Pasien Gagal Ginjal

Grup	Vaksin hepatitis B		
	Dosis	Volume	Jadwal
Usia ≥ 20 tahun Predialisis*	20 ug	1,0 mL	3 dosis pada 0,1, dan 6 bulan
Usia ≥ 20 tahun Dependen dialisis	40 ug	2x1,0 mL Dosis pada satu sisi	4 dosis pada 0,1,2, dan 6 bulan

* derajat imunitas tergantung dari derajat insufisiensi renal

Tes serologi (anti-HBs) sangat dianjurkan dilakukan dalam 1-2 bulan setelah pemberian dosis terakhir dengan target kadar anti HBs ≥ 10 mIU/mL. Pada pasien dialisis, pemeriksaan kadar anti HBs dianjurkan diulang setiap tahunnya untuk menentukan kebutuhan vaksin ulangan.[13,14]

Pasien yang menjalani transplantasi ginjal juga menunjukkan kadar antibodi yang lebih rendah daripada populasi umum, terutama setelah vaksinasi hepatitis B dan influenza. Namun, vaksinasi influenza tetap diberikan dengan dosis standar setiap tahunnya. Akan lebih baik jika vaksinasi hepatitis B sudah dilengkapi dan mencapai kadar antibodi yang diinginkan sebelum menjalani transplantasi ginjal. Sementara itu, berbagai vaksin hidup seperti varisela, MMR dan *yellow fever* dikontraindikasikan pada kelompok ini.[13]

VAKSINASI PADA PASIEN DENGAN PENYAKIT AUTOIMUN

Beberapa penyakit autoimun pernah dilaporkan terjadi setelah pemberian vaksinasi, seperti kejadian artritis reumatoid pasca vaksinasi tifoid dan MMR. Namun, apakah vaksinasi dapat memicu kejadian penyakit autoimun masih menjadi perdebatan. Di sisi lain, infeksi masih merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang penting pada pasien autoimun. Dengan menimbang risiko dan keuntungan, pemberian vaksinasi tentu lebih baik dan dianjurkan diberikan saat penyakit sudah stabil.[15]

Pemberian terapi antibodi monoklonal, terutama *antitumor necrosis factor*, seperti adalimumab, infliksimab, *danetanercept* yang diikuti dengan pemberian vaksin hidup menyebabkan reaktivasi dari infeksi tuberkulosis laten, penyakit tuberkulosis, dan memicu timbulnya infeksi oportunistik lain.[6,16]

Vaksinasi yang dianjurkan untuk diberikan pada pasien dengan penyakit autoimun dapat dilihat pada tabel 4.[16]

VAKSINASI PADA PENGGUNA KORTIKOSTEROID DAN IMUNOSUPRESAN LAIN

Jumlah penyerapan kortikosteroid secara sistemik dan lama pemberiannya diperlukan untuk mengetahui derajat penurunan sistem imunitas. Efek imunosupresi dari kortikosteroid bervariasi namun para klinisi menyatakan jika dosis prednison melebihi 2mg/kgBB atau 20mg hari selama minimal 14 hari dapat memengaruhi respons imun terhadap vaksin.[6]

Vaksin hidup tidak dikontraindikasikan pada pemakai kortikosteroid sebagai berikut: 1) kurang dari 14 hari; 2) dosis kurang dari 20 mg prednison per hari; 3) penggunaan jangka panjang steroid kerja pendek dengan pemberian selang sehari; 4) terapi pengganti dosis fisiologis, seperti pada insufisiensi adrenal; 5) Kortikosteroid topikal (kulit atau mata), inhalasi, injeksi intraartikular, bursal, atau tendon. Sedang-kan pada pemberian selain keadaan di atas, pemberian vaksin hidup harus ditunda sampai 1 bulan setelah terapi steroid dosis tinggi dihentikan.[6]

Pasien kanker yang menjalani kemoterapi/ radioterapi untuk leukemia dan keganasan hematopoetik atau tumor solid tentu mengalami gangguan imunitas. Pemberian vaksinasi sebaiknya dilakukan sebelum memulai kemoterapi atau radiasi. Pemberian vaksin hidup sebaiknya tidak diberikan saat kemoterapi atau radiasi, paling cepat diberikan 3 bulan setelah terapi. Sedangkan vaksin lain yang diberikan saat kemoterapi atau radioterapi sebaiknya diulang segera setelah perbaikan sistem imun.[6]

Tabel 4. Vaksinasi pada Pasien dengan Penyakit Autoimun

	Sangat direkomendasikan*	**Kontraindikasi**	**Keterangan**
Tanpa terapi imunosupresan	Influenza pneumokok	Vaksin hidup	
DMARD	Influenza Pneumokok	Vaksin hidup	Dapat diberikan saat terapi
Anti-TNF (*infliximab, etanercept*)	Influenza Pneumokok	Vaksin hidup	Dapat diberikan saat terapi
B-cell depleting agent (rituximab)	Influenza pneumokok	Vaksin hidup	Sebaiknya diberikan sebelum terapi

Tabel 5. Rekomendasi Pemberian Vaksinasi pada Imunodefisiensi Sekunder

Imunodefisiensi Spesifik	Vaksin yang Dikontraindikasi	Vaksin yang Direkomendasikan	Efektivitas dan Keterangan
HIV/AIDS	OPV[2] *Smallpox* BCG LAIV Keterbatasan MMR dan Varisela pada imunokompromais yang berat	Influenza (TIV) Pnumokok Hib dipertimbangkan (jika belum diberikan saat masih bayi) dan vaksin meningokok	MMR, varicella, dan semua vaksin yang tidak aktif, termasuk vaksin influenza inaktif dapat efektif [3]
Keganasan, transplantasi, terapi immunosupresi atau radiasi	Vaksin bakteri dan virus yang hidup, tergantung respons imun [4,5]	Influenza (TIV)Pneumokok	Keefektifan vaksin tergantung dari derajat immunosupresi
Asplenia	Tidak ada	Pneumokok Meningokok Hib (jika tidak diberikan saat anak-anak)	Semua vaksin dapat efektif
Penyakit ginjal kronik	LAIV	Pneumokok Influenza (TIV) Hepatitis B	Semua vaksin dapat efektif

[1] setiap vaksin yang tidak spesifik menjadi kontraindikasi dapat digunakan jika indikasi

[2] OPV tidak dianjurkan lagi di Amerika Serikat, tidak direkomendasikan secara rutin

[3] Semua anak terinfeksi HIV sebaiknya menerima imunoglobulin setelah terpapar dengan measles dan dapat memperoleh vaksin varicella dan measles jika kadar CD4 ≥ 15%

[4] Vaksin virus hidup: MMR, OPV, LAIV, yellow fever, varicella (termasuk MMRV dan vaksin zoster), dan vaccinia (smallpox).

[5] Vaksin bakteri hidup: BCG dan Ty21a *Salmonella Typhii*

REFERENSI

Bozzo P, Narducci A, Einarson A. Vaccination during pregnancy. Can Fam Physician. 2011; 57: 555-7.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women: from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). October 1998.

Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. Clin Infect Dis. 2010; 51(12): 1355-61.

Gruslin A, Steben M, Halperin S, et al. Immunization in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2008;30(12):1149-54.

Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008;57(RR-4):1-51.

Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on Immunization: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2011;60; No 2: 1-61.

Geretti AM. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. HIV Med. 2008; 9:795-848.

Hecht FM. Luetkemeyer A. Immunization and HIV. HIVinsite knowledge base. http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-01-08 , updated October 2011.

Rimland D, Guest JL. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. AIDS. 2005; 19: 1702-4.

Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, et al. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. AIDS Res Ther. 2006 Apr 6;3:9.

Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE, et al. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. Int J STD AIDS. 2008 Sep;19(9):600-4.

Lee PD, Kieffer TL, Siciliano RF, Nettles RE. HIV-1 viral loadblips are of limited clinical significance. Antimicrob Chemother. 2006; 57: 803-5.

Janus N, Vachler L-V, Karie S, Ledneva E, Deray G. Vaccination and chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 800-7.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. Summarized from Recommendations of the Advisory Committee on Immnunization Practices (ACIP). CDC. June, 2006

Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. J Autoimmun. 1996; 9(6):699-703.

Bijl M, Kallenberg CGM, van Assen S. Vaccination of immune-compromised patients with the focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. Neth J Med. 2011; 1: 5-13.

BAB 15

TRAUMATOLOGI MEDIK

Heat Stroke **963**

Hipertermia **968**

Hipotermia **973**

Sindrom Termal dan Sengatan Listrik **979**

132

HEAT STROKE

Budiman Darmo Widjojo

PENDAHULUAN

Pada bulan Agustus 2003 terjadi bencana gelombang panas (*heat wave*) di Eropa. Saat itu terdapat 14.800 korban di Perancis, dengan 4.227 korban (28,9%) terkena *heat stroke*, hipertermia, atau dehidrasi. Percobaan di laboratorium pada tingkat selular dengan menggunakan hewan coba menunjukkan panas secara langsung dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Derajat keparahan kerusakan sel dan kematian sel menandakan derajat dan durasi hipertermia. Studi klinis menunjukkan bahwa kematian yang disebabkan *heat stroke* sebagian besar berlangsung segera setelah terjadinya hipertermia dan berkaitan dengan kegagalan kardiovaskular.

Heat stroke dibagi menjadi dua, yaitu *classic heat stroke* dan *exertional heat stroke*. *Heat stroke* yang dihasilkan dari pajanan terhadap temperatur lingkungan yang tinggi disebut sebagai *heat stroke* klasik atau *heat stroke non exertional*. Sedangkan *exertional heat stroke*, dihasilkan dari aktivitas fisik atau olahraga yang berat.

Luka akibat panas (*heat injury*) dan *heat stroke* cukup sering terjadi. Berdasarkan *US Armed Forces Health Surveillance Center* (2010), selama tahun 2009, terdapat 2361 kasus *exertional heat injury* (EHI) yang dilaporkan terjadi pada para tentara aktif, dengan 323 di antaranya merupakan *exertional heat stroke* (EHS). Sedangkan *heat stroke* klasik, biasanya pada orang tua, banyak terjadi selama masa *heat waves* atau gelombang panas seperti yang terjadi di Eropa pada tahun 2003.

DEFINISI

Heat stroke adalah keadaan yang dapat membahayakan jiwa, yang ditandai dengan peningkatan suhu inti tubuh secara cepat (*core body temperature*) hingga di atas 40°C dan meluas. Dapat terjadi *multiple organ tissue injury* dan diikuti gangguan pada sistem saraf pusat yang mengakibatkan terjadinya delirium, kejang, atau koma. Pada penderita yang berhasil selamat *Heat stroke* bisa mengakibatkan kerusakan saraf permanen. *Heat stroke* dapat disebabkan peningkatan suhu inti baik dari metabolisme panas internal yang dihasilkan dari aktivitas fisik, maupun panas dari lingkungan eksternal yang didapatkan tubuh dan tidak dapat dihilangkan untuk mencapai suhu inti yang normal.

Tujuan yang paling utama dari pengobatan *heat stroke* adalah untuk menurunkan temperatur tubuh secepat mungkin dan menunjang sistem kardiovaskular. Hasil yang diharapkan dari pengobatan adalah penting untuk mencegah kerusakan

Terdapat faktor ekstrinsik dan faktor intrinsik yang mempengaruhi temperatur tubuh dan risiko untuk terkena *heat stroke*. Faktor intrinsik adalah genetik, kebugaran tubuh, aklimatisasi, penyakit yang diderita, medikasi, dan kualitas tidur. Sedangkan faktor ekstrinsik antara lain intensitas berolahraga dan durasinya, pakaian dan perlengkapan yang digunakan, temperatur lingkungan yang tinggi, kelembaban relatif yang tinggi, dan radiasi matahari.

PATOGENESIS

Untuk memahami patogenesis terjadinya *heat stroke*, perlu diketahui respons selular dan sistemik terhadap *heat stress*. Respons yang terjadi antara lain termoregulasi (dengan aklimatisasi), respons fase akut, dan respons yang melibatkan diproduksinya *heat shock proteins*.

Termoregulasi

Panas tubuh didapat dari lingkungan dan diproduksi dari metabolisme. Total panas ini harus dibuang untuk menjaga temperatur ideal tubuh yaitu 37°C, dengan mekanisme yang

Tabel 1.

Gejala klinis	Klasik	Exertional
Umum		
• Hipertermia	>40°C	>40°C
• Perubahan Sistem Saraf Pusat	Delirium, kejang	Delirium, kejang
• Hipotensi	20%-30%	Tidak diketahui
Khas		
• Umur	Orang tua	Muda
• Kulit	Panas, kering	Panas, banyak keringat
• Rhabdomyolisis	Ringan/sedang	Berat
• Kerusakan ginjal	Jarang	Sering
• Asidosis laktat	Ringan/sedang	Berat
• Glukosa darah	Hiperglikemia	Hipoglikemia
• Koagulasi intravaskular disseminata	Ringan/sedang	Berat

disebut dengan termoregulasi. Peningkatan temperatur di darah hingga 1°C mengaktifkan reseptor panas di perifer dan hipotalamus yang kemudian memberi sinyal ke pusat termoregulasi hipotalamus, dan Respons eferen dari pusat termoregulasi ini kemudian meningkatkan penyaluran 'darah panas' tersebut ke permukaan tubuh.

Vasodilatasi simpatik yang aktif di kulit kemudian meningkatkan aliran darah hingga 8 liter per menit. Peningkatan temperatur darah juga menginisiasi terjadinya *thermal sweating*. Penguapan 1,7 ml keringat menggunakan 1 kkal energi panas. Jika dihitung dengan efisiensi maksimal, pada lingkungan yang kering, berkeringat dapat mengeluarkan kira-kira 600 kkal per jam. Derajat panas yang dihasilkan dari penguapan keringat sangat penting untuk mengalirkan panas dari tubuh ke lingkungan.

Aklimatisasi

Keberhasilan bertahap di tingkat pekerjaan yang dilakukan di lingkungan panas menghasilkan adaptasi yang pada akhirnya membuat pekerja dapat beraktivitas dengan aman pada level panas yang sebelumnya tidak dapat ditoleransi atau mengancam jiwa. Proses aklimatisasi terhadap panas dapat berlangsung selama beberapa minggu dan melibatkan peningkatan kinerja kardiovaskular, pengaktivan aksis renin-angiotensin-aldosteron, penyimpanan garam oleh kelenjar keringat dan ginjal, peningkatan kapasitas dalam sekresi keringat, peningkatan volume plasma, peningkatan laju filtrasi glomerulus, dan peningkatan kemampuan bertahan terhadap rhabdomiolisis akibat pengeluaran tenaga (*exertional rhabdomyolisis*)

Respons Fase Akut

Respons fase akut terhadap *heat stress* adalah reaksi terkoordinasi yang melibatkan sel-sel endotelial, leukosit, dan sel-sel epitel dan yang melindungi terjadap kerusakan jaringan dan mendorong terjadinya perbaikan. Interleukin -1 merupakan mediator pertama yang diketahui dari inflamasi sistemik yang ditimbulkan dari aktivitas fisik yang berat. Interleukin-6 yang yang diproduksi selama terjadinya *heat stress* memodulasi Respons inflamasi akut baik lokal maupun sistemik dengan mengontrol kadar dari sitokin inflamasi. Interleukin-6 juga menstimulasi produksi hepatik dari protein-protein anti inflamasi fase akut, yang dapat menghambat produksi spesies oksigen reaktif dan pelepasan dari enzim proteolitik dari leukosit yang teraktivasi. Protein-protein fase akut lainnya menstimulasi adhesi sel endotelial, proliferasi, dan angiogenesis yang berkontribusi terhadap terjadinya perbaikan dan penyembuhan. Tahap sistemik dari Respons inflamasi bersifat sekunder dan melibatkan sel-sel lain, seperti monosit. Sekuens kejadian yang sama terjadi pula pada sepsis.

Respons *Heat-Shock*

Hampir seluruh Respons sel terhadap pemanasan tiba-tiba adalah dengan membuat *heat-shock protein* atau protein stres. Ekspresi dari *heat-shock* protein secara primer dikontrol pada tingkat transkripsi gen. Selama terjadinya *heat stress*, satu atau lebih faktor transkripsi *heat-shock* menempel pada elemen *heat-shock*, menghasilkan peningkatan laju dari transkripsi protein *heat-shock*.

PERKEMBANGAN DARI *HEAT STRESS* MENJADI *HEAT STROKE*

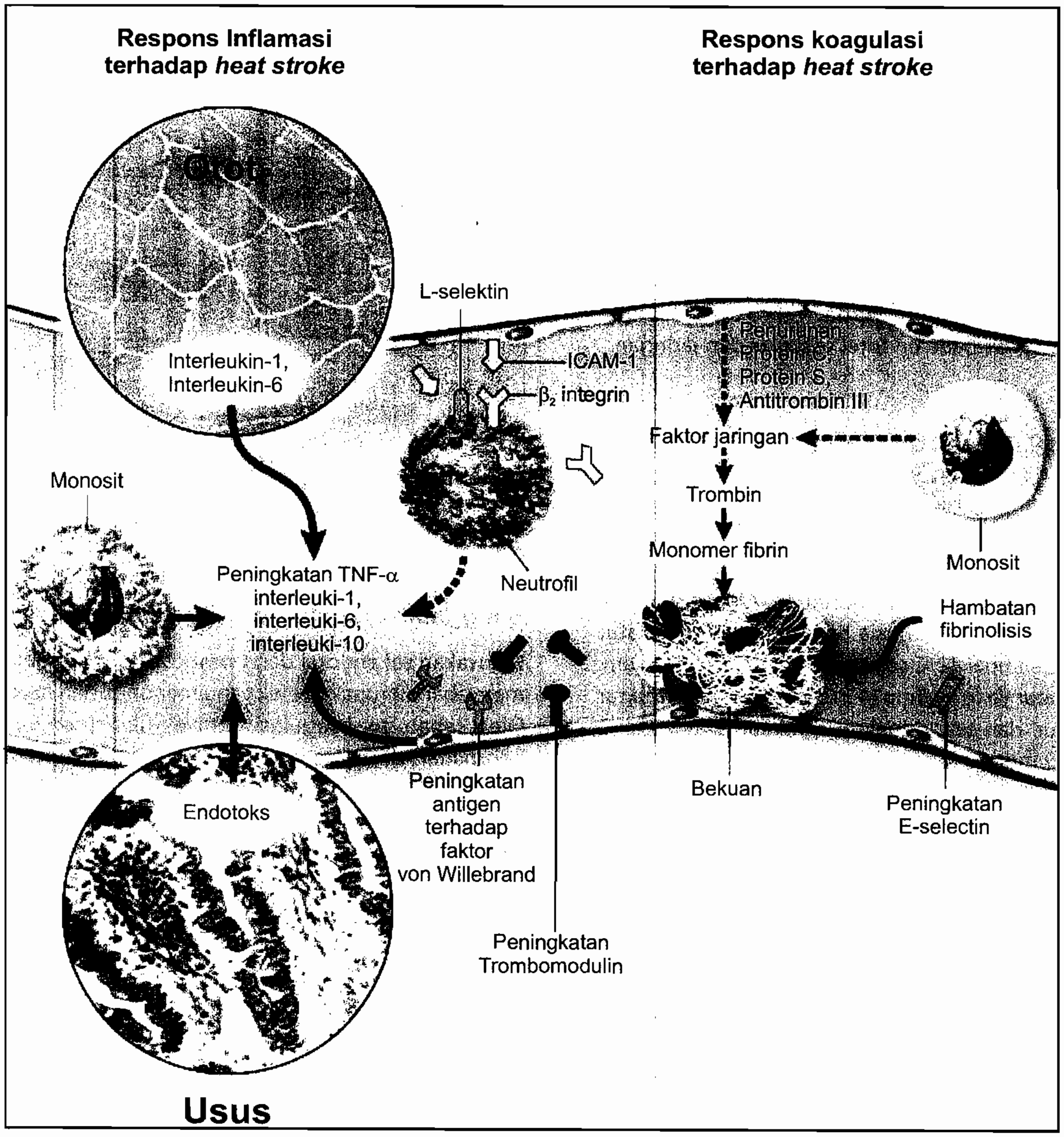
Kegagalan termoregulasi, Respons fase akut yang berlebihan, dan perubahan dari ekspresi protein *heat-shock* dapat berkontribusi terhadap perubahan *heat stress* menjadi *heat stroke*.

Kegagalan Termoregulasi

Adaptasi yang dapat dilakukan sistem kardiovaskular terhadap *heat stress* yang tinggi normalnya terjadi peningkatan *cardiac output* hingga 20 liter per menit dan pergeseran darah yang panas dari sirkulasi inti menuju sirkulasi perifer. Ketidakmampuan dalam meningkatkan *cardiac output* karena deplesi garam dan air, penyakit kardiovaskular, atau pengobatan yang berhubungan dengan fungsi jantung, dapat merusak toleransi panas dan mengakibatkan terjadinya peningkatan kerentanan terhadap *heat stroke*.

Respons Fase Akut yang Berlebihan

Selama aktivitas fisik yang berat atau hipertermia, terjadi perpindahan aliran darah dari sirkulasi mesenterik menuju otot yang bekerja dan kulit, yang mengakibatkan terjadinya iskemia dan hiperpermeabilitas usus. Melalui percobaan pada primata yang terpajan *heat stress*, endotoksin yang berasal dari usus memasuki sirkulasi saat temperatur inti mencapai 40°C, dan konsentrasinya meningkat seiring dengan meningkatnya temperatur inti. Endotoksemia dapat menyebabkan instabilitas hemodinamik dan kematian. Pada manusia, konsentrasi yang


Respons Inflamasi terhadap *heat stroke*
Respons koagulasi terhadap *heat stroke*
Otot
Interleukin-1, Interleukin-6
L-selektin
ICAM-1
β_2 integrin
Penurunan Protein C, Protein S, Antitrombin III
Faktor jaringan
Trombin
Monomer fibrin
Monosit
Monosit
Neutrofil
Peningkatan TNF-α interleuki-1, interleuki-6, interleuki-10
Hambatan fibrinolisis
Bekuan
Peningkatan E-selectin
Endotoks
Peningkatan antigen terhadap faktor von Willebrand
Peningkatan Trombomodulin
Usus

Gambar 1.

tinggi dari endotoksin, sitokin inflamasi dan protein fase akut ditemukan di darah setelah melakukan aktivitas fisik yang berat.

Perubahan Respons *Heat Shock*

Peningkatan level dari protein *heat shock* melindungi sel dari kerusakan oleh panas, iskemi, hipoksia, endotoksin dan sitokin inflamasi. Kondisi yang berkaitan dengan rendahnya pengeluaranprotein *heat shock* (seperti penuaan, kurangnya aklimatisasi terhadap panas, dan beberapa polimorfik genetik) dapat menyokong perkembangan dari *heat stress* menuju *heat stroke*.

PATOFISIOLOGI

Heat stroke yang berkembang menjadi sindrom disfungsi multi organ, adalah karena keterlibatan antara perubahan fisiologis akut yang berkaitan dengan hipertermia (kegagalan sirkulasi, hipoksia, dan peningkatan kebutuhan metabolisme), sitotoksisitas dari panas, dan inflamasi dan Respons koagulasi dari *host*. Kumpulan kejadian ini membawa perubahan pada mikrosirkulasi dan menyebabkan jejas pada endotel vaskular dan jaringan.

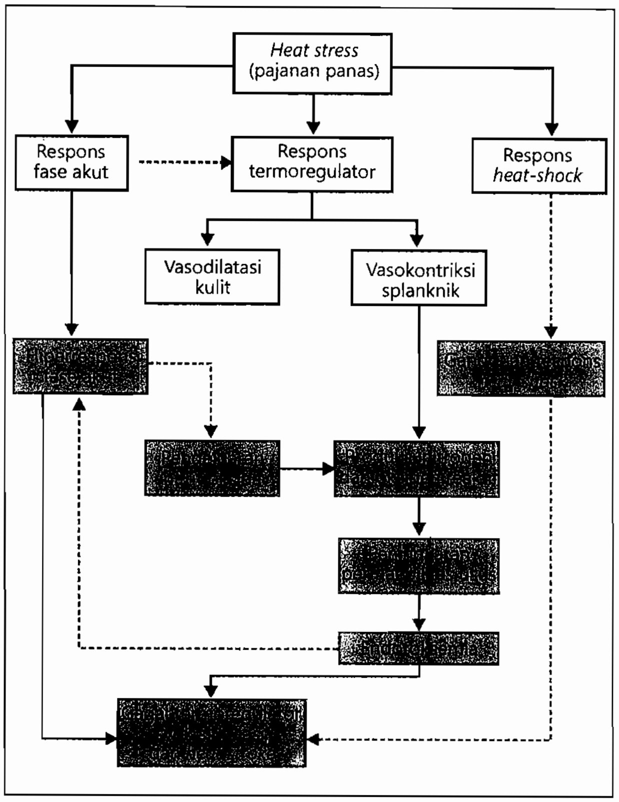
Panas

Penelitian selular menggunakan hewan percobaan menunjukkan jika panas secara langsung menyebabkan kerusakan jaringan. Derajat keparahan dari kerusakan tersebut bergantung kepada *critical thermal maximum*, keadaan upaya pengukuran tingkat dan durasi dari panas yang menyebabkan kerusakan jaringan. *Critical thermal maximum* pada tubuh manusia berada pada temperatur antara 41,6°C sampai 42°C selama 45 menit hingga 8 jam. Pada temperatur yang ekstrim (49°C- 50°C), semua struktur selular hancur, dan terjadi nekrosis selular dalam waktu kurang dari 5 menit.

Sitokin

Pada orang dengan *heat stroke*, terjadi peningkatan kadar sitokin inflamasi (TNF α, interleukin-1β, dan interleukin-γ) dan terjadi pula peningkatan kadar sitokin anti inflamasi (interleukin-6, soluble TNF reseptor p55 dan p75, dan interleukin-10). Pendinginan tubuh hingga ke temperatur normal tidak menyebabkan faktor-faktor tersebut berkurang.

Ketidakseimbangan antara sitokin inflamasi dan sitokin anti inflamasi dapat berakibat baik pada kerusakan yang berkaitan dengan inflamasi maupun imunosupresi *refractory*. Pada pasien dengan *heat stroke*, insiden terjadinya infeksi sangat tinggi. Penelitian terhada tikus dan kelinci menunjukkan *heat stroke* menimbulkan produksi sistemik dan lokal (sistem saraf pusat) dari TNF-α dan interleukin-1. Peningkatan kadar dari sitokin inflamasi ini berkaitan dengan tekanan intrakranial yang tinggi, penurunan aliran darah otak, dan kerusakan saraf berat.



Gambar 2. Perkembangan *heat stress* menjadi *heat stroke*

Gangguan Koagulasi dan Kerusakan Sel Endotel

Kerusakan sel endotel dan trombosis mikrovaskular yang menyebar merupakan efek yang menonjol dari *heat stroke*. Oleh sebab itu, koagulasi intravaskular diseminata dan perubahan di dalam endotel vaskular dapat merupakan mekanisme patologis yang penting dalam terjadinya *heat stroke*. Terjadinya *heat stroke* bersamaan dengan terjadinya aktivasi koagulasi, dimana fibrinolisis juga teraktivasi dengan sangat besar. Normalisasi terhadap temperatur inti menghambat fibrinolisis tetapi tidak terhadap aktivasi koagulasi yang terus berlanjut; pola ini menyerupai pola yang terjadi pada sepsis.

MANIFESTASI KLINIS DAN METABOLIK

Dua temuan yaitu hipertermia dan disfungsi sistem saraf pusat, harus ada sebagai dasar diagnosis terjadinya *heat stroke*. Temperatur inti dapat bervariasi antara 40°C sampai 47°C. Kerusakan otak bisa parah tapi dapat juga ringan, dengan manifestasi hanya sebagai tingkah laku yang tidak sesuai atau gangguan penilaian; lebih sering terjadi delirium atau *frank coma* pada pasien. Kejang dapat terjadi terutama selama masa pendinginan. Semua pasien mengalami takikardi dan hiperventilasi. Baik dalam *heat stroke* klasik maupun *exertional*, 25% pasien mengalami hipotensi.

Pasien dengan non-*exertional heat stroke* biasanya mengalami alkalosis respiratorik. Sebaliknya, pasien dengan *exertional heat stroke* hampir selalu mengalami alkalosis respiratorik dan asidosis laktat. Hipofosfatemia dan hipokalemia biasa terjadi. Jarang terjadi hipoglikemia. Sedangkan hiperkalsemia dan hiperproteinemia, menggambarkan hemokonsentrasi, dapat juga terjadi. Pada pasien dengan *heat stroke exertional*, rhabdomiolisis, hiperfofatemia, hipokalsemia, dan hiperkalemia dapat terjadi setelah selesai pendinginan.

Komplikasi yang paling serius dari *heat stroke* adalah terjadinya sindrom disfungsi multiorgan. Termasuk di-dalamnya ensefalopati, rhabdomyolisis, gagal ginjal akut, sindrom distres pernapasan akut, kerusakan miokard, kerusakan hepatoselular, iskemia atau infark usus, kerusakan pankreas, dan komplikasi perdarahan, terutama koagulasi intravaskular disseminata, dengan trombositopenia yang jelas.

PENGOBATAN

Pendinginan segera dan dukungan terhadap fungsi sistem organ merupakan dua hal utama dalam pengobatan pasien dengan *heat stroke*.

Pendinginan

Pembuangan panas yang efektif bergantung pada kecepatan perpindahan panas dari inti menuju kulit dan dari kulit menuju lingkungan luar. Pada pasien dengan hipertermia, perpindahan panas difasilitasi oleh vasodilatasi aktif pembuluh darah kulit. teknik pendinginan yang dilakukan adalah dengan meningkatkan gradien temperatur antara kulit dan lingkungan (untuk pendinginan dengan konduksi) atau dengan meningkatkan gradien tekanan uap air antara kulit dan lingkungan (untuk pendinginan dengan cara evaporasi/penguapan), atau dengan meningkatkan kecepatan udara yang berdekatan dengan kulit (untuk pendinginan dengan cara konveksi).

Dalam praktek, air dingin atau es diletakkan di kulit, dan dengan sambil dikipasi. Kebanyakan metode seperti itu dapat menurunkan temperatur kulit sampai di bawah 30°C, memicu terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah kulit dan menggigil. Untuk menghadapi respons tersebut, dapat dilakukan pemijatan yang banyak pada pasien, dilakukan penyemprotan dengan air hangat (40°C), atau pemajanan terhadap air panas yang bergerak (45°C), baik bersamaan dengan saat pendinginan dilakukan maupun dilakukan bergiliran. Sampai saat ini belum terdapat obat-obatan yang mempercepat pendinginan yang dapat menolong dalam pengobatan *heat stroke*. Penggunaan antipiretik pada *heat stroke* belum pernah dilakukan evaluasi sebelumnya, walaupun ditemukan sitokin pirogenik yang berimplikasi terhadap terjadinya *heat stress*.

PENCEGAHAN

Heat stroke merupakan penyakit yang dapat dicegah, dan pengetahuan lebih lanjut mengenai penyakit dapat menolong mengurangi mortilitas dan morbiditas. Walaupun *heat stroke* tipe klasik banyak terjadi pada orang yang sangat muda maupun orangtua dan pada orang yang tidak memiliki pendingin udara, tetapi *heat stroke* klasik ini cukup sering terjadi pada orang-orang yang memiliki gangguan mental kronis, atau penyakit kardiovaskular dan yang mendapatkan pengobatan yang mengganggu keseimbangan air dan garam, seperti diuretik, antikolinergik, dan obat penenang yang mengurangi keringat. *Heat stroke exertional* dapat terjadi pada laborer manual, anggota militer, pemain sepakbola, pelari jarak jauh, dan pada orang-orang yang meminum kokain atau amfetamin melebihi dosis.

Untuk mencegah kedua *heat stroke* tersebut, orang-orang dapat menyesuaikan diri mereka terlebih dahulu terhadap panas, menjadwalkan aktivitas diluar ruangan saat cuaca tidak terlalu panas, mengurangi aktivitas fisik, meminum air lebih banyak, mengkonsumsi makanan bergaram, dan menambah waktu mereka untuk berdiam di ruangan yang memiliki pendingin udara.

REFERENSI

Epstein, Y. Roberts WO. The pathopysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sport. 2011;

Bouchama, A. Knochel, JP. Heat stroke. New England journal of Medicine. 2002;346:1978-1988.

133

HIPERTERMIA

Budiman Darmo Widjojo

PENDAHULUAN

Suhu tubuh diatur oleh hipotalamus. Neuron yang berada di hipotalamus anterior preoptik dan hipotalamus posterior menerima rangsangan dari dua lokasi. Lokasi rangsangan pertama berasal dari saraf perifer yang menghantarkan informasi dari reseptor hangat/dingin dari kulit dan lokasi rangsangan yang kedua berasal dari suhu aliran darah yang melewati daerah tubuh tersebut. Kedua rangsangan ini terintegrasi secara sentral di hipotalamus untuk menjaga suhu tubuh agar tetap normal. Pada lingkungan suhu yang netral, kecepatan metabolisme tubuh menghasilkan panas lebih banyak daripada yang diperlukan untuk menjaga agar suhu inti tubuh tetap dalam rentang antara 36,5-37,5°C.[1]

Jika terdapat suhu inti tubuh yang tinggi pada pasien dengan riwayat penyakit yang mengarah kepada hipertermia disertai pemeriksaan fisik yang menunjukkan ke arah hipertermia, maka dengan segera perlu dilakukan terapi. Pada keadaan hipertermia, pemberian antipiretik tidak bermanfaat. Pendinginan secara fisik perlu segera dilakukan dengan kompres dingin dan selimut pendingin bersamaan dengan pemberian cairan intravena dan obat-obat farmakologis.[1]

EPIDEMIOLOGI

Dari beberapa penyebab hipertermia, *heat stroke* dan hipertermia maligna adalah penyebab yang paling sering ditemukan. *Heat stroke* yang terjadi saat tidak sedang latihan fisik dapat terjadi, baik pada individu usia muda atau usia tua. Berdasarkan *Centers for Disease Control and Prevention*, kematian yang terjadi akibat cedera panas di Amerika Serikat yang terjadi sejak 1979 menjadi 1997 adalah sebanyak 7000 orang. Orang-orang yang berisiko adalah yang berusia tua, terbaring di tempat tidur dalam waktu lama, mengkonsumsi obat antikolinergik, antiparkinson, atau diuretik.[1, 2]

Selain itu, telah dilaporkan juga frekuensi hipertermia maligna di Amerika Serikat berkisar sebanyak 1 dari 10.000 pasien yang menerima obat anestesi dari 1 dalam 50.000 pasien. Angka insidens dari hipertermia maligna yang sesungguhnya belum dapat dilaporkan dengan tepat, hal ini karena kurangnya pelaporan secara universal.[3]

DEFINISI

Hipertermia ditandai dengan peningkatan suhu tubuh yang melampaui kemampuan tubuh untuk mengeluarkan panas. Pada keadaan hipertermia, pengaturan suhu (*set point*) dari pusat termoregulator hipotalamus tidak berubah. Perbedaan hipertermia dengan demam adalah hipertermia tidak berkaitan dengan molekul pirogenik. Paparan panas eksogen dan produksi panas endogen adalah dua mekanisme yang menyebabkan hipertermia sangat berbahaya. Produksi panas yang berlebihan dapat dengan mudah menyebabkan hipertermia di samping karena kontrol suhu tubuh fisiologis yang abnormal.[1, 3, 4]

PATOGENESIS

Untuk memahami patogenesis hipertermia, hal yang perlu diperhatikan adalah respons sistemik dan selular terhadap pajanan panas. Respons-respons ini termasuk termoregulasi, respons fase akut, dan respons yang berkaitan dengan produksi berbagai protein akibat cedera panas.[4]

Termoregulasi

Panas tubuh didapatkan dari lingkungan sekitar dan diproduksi dari metabolisme tubuh. Salah satu dari proses termoregulasi adalah membuang panas berlebih secara keseluruhan untuk menjaga agar suhu tubuh tetap sekitar 37°C. Peningkatan suhu tubuh sebesar 1°C mengaktivasi reseptor panas di perifer dan di hipotalamus yang kemudian megirimkan sinyal ke pusat termoregulator hipotalamus. Respons eferen dari pusat termoregulator ini meningkatkan penghantaran panas melalui darah ke permukaan tubuh. Selanjutnya, terjadi vasodilatasi pembuluh darah kulit melalui mekanisme simpatis, disertai peningkatan aliran darah di kulit hingga dapat mencapai 8 liter per menit. Peningkatan temperatur darah juga menyebabkan timbulnnya keringat. Apabila udara di sekitar permukaan tubuh tidak tersaturasi dengan air, keringat akan menguap dan akan mendinginkan permukaan tubuh. Penguapan 1,7 ml keringat akan menghabiskan energi sebesar 1 kkal. Pada keadaan udara kering hingga maksimal, berkeringat akan menghabiskan sebanyak 600 kkal per jam. Gradien termal yang terjadi akibat penguapan keringat sangat penting untuk perpindahan panas dari tubuh ke lingkungan luar. Peningkatan suhu darah juga menyebabkan takikardi, peningkatan curah jantung, dan peningkatan ventilasi per menit. Perfusi ke organ dalam, terutama ke usus dan ginjal, akan berkurang. Hal tersebut karena dialihkannya aliran darah dari sentral ke perifer (kulit dan otot) untuk membuang panas berlebih ke luar tubuh.[1, 4]

Respons Fase Akut

Respons fase akut akibat cedera panas adalah suatu kondisi berkesinambungan yang berkaitan dengan sel-sel endotel, leukosit, dan sel-sel epitel. Mediator yang berperan dalam peradangan sistemik akibat aktivitas berat adalah interleukin-1. Berbagai macam sitokin telah diketahui akan muncul sebagai respons dari panas, baik endogen maupun dari lingkungan. Sitokin akan menimbulkan rangsang demam, leukositosis, peningkatan protein fase akut, katabolisme otot, stimulasi dari aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, dan aktivasi dari sel-sel leukosit dan endotelial. Interleukin-6 yang diproduksi selama cedera panas memodulasi respons inflamasi akut sistemik dengan mengatur kadar sitokin peradangan. Interleukin-6 juga menstimulasi produksi berbagai protein inflamasi fase akut. Protein ini menghambat produksi spesies oksigen reaktif dan pengeluaran enzim proteolitik dari leukosit-leukosit yang teraktivasi. Protein fase akut lainnya menstimulasi adhesi sel endotel, proliferasi, dan angiogenesis sehingga berkontribusi juga terhadap perbaikan dan penyembuhan jaringan. Pada respons fase akut ini terjadi peningkatan ekspresi gen pada sel otot dan tidak ada monosit. Hal ini menunjukkan bahwa awitan dari inflamasi ini bersifat lokal .[1, 4]

GEJALA DAN TANDA

Suhu inti tubuh pada keadaan hipertermia dapat berkisar antara 40 °C sampai 47 °C. Pada keadaan ini bisa terjadi disfungsi otak, gejala ringan pada susunan saraf pusat biasanya berupa gangguan perilaku, seringkali gejala yang timbul adalah delirium. Kejang biasanya timbul pada saat pasien sedang dilakukan pendinginan. Pada pasien dengan hipertermia akan terjadi takikardi dan hiperventilasi. Pada kondisi *heat-stroke*, tekanan arteri karbon dioksida seringkali kurang dari 20 mmHg. Pada sekitar 25% pasien dapat terjadi hipotensi.[4]

Komplikasi serius dari hipertermia adalah sindrom disfungsi organ multipel. Sindrom disfungsi organ multipel ini adalah ensefalopati, rhabdomiolisis, gagal ginjal akut, ARDS, cedera miokard, cedera hepatoselular, infark saluran cerna, cedera pankreas, komplikasi pendarahan, terutama koagulasi intarvaskular diseminata, dengan trombositopenia yang paling menonjol.[1,3]

ETIOLOGI

Penyebab tersering hipertermia adalah *heat stroke. Heat stroke* dapat dikategorikan menjadi saat latihan fisik dan tanpa latihan fisik. *Heat stroke* yang terjadi saat latihan fisik biasanya terjadi pada individu yang berlatih pada suhu yang terlampau tinggi dan atau kelembaban tinggi. Hipertermia imbas obat menjadi penyebab hipertermia yang semakin sering akibat meningkatnya peresepan obat-obat psikotropika. Hipertermia maligna terjadi pada individu dengan kelainan turunan pada retikulum sarkoplasma otot lurik. Kelainan ini menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraselular yang cepat saat dilakukan pemberian halotan atau obat anestetik inhalasi lainnya atau karena pemberian suksinilkolin. Sesaat setelah pemberian obat-obat tersebut dapat terjadi peningkatan suhu, peningkatan metabolisme otot, kekakuan otot, rhabdomiolisis, asidosis, dan instabilitas kardiovaskular. Kondisi yang berbahaya ini jarang ditemukan. Sindrom neuroleptik maligna terjadi akibat pemberian obat-obat neuroleptik. Sindrom ini ditandai oleh adanya kekakuan otot, efek samping ekstrapiramidal, disregulasi otonom, dan hipertermia. Kelainan ini disebabkan oleh penghambatan reseptor dopamin di hipotalamus, yang akhirnya menyebabkan peningkatan produksi panas dan berkurangnya pembuangan panas. Sindrom serotonin terjadi akibat pemberian obat-obat SSRI (*selective serotonin uptake inhibitors*), MAOI, dan obat-obat serotoninergik lainnya. Kondisi ini seringkali tumpang tindih dengan sindrom neuroleptik maligna, dan dapat dibedakan dengan adanya diare, tremor, dan mioklonus.[1]

DIAGNOSIS

Penegakan Diagnosis

Membedakan demam dengan hipertermia sangatlah penting karena hipertermia bisa sangat berbahaya dan tidak berespons terhadap pemberian antipiretik. Pada keadaan gawat darurat membedakan demam dan hipertermia dapat menjadi sulit. Pada kasus sepsis, awitan demam (hiperpireksia) dapat cepat terjadi dan suhu tubuh dapat melampaui 40,5 °C. Hipertermia seringkali didiagnosis berdasarkan kenaikan suhu inti tubuh yang tiba-tiba dengan riwayat pajanan panas atau pengobatan dengan obat-obatan yang menghambat berkeringat. Dari pemeriksaan fisis, kulit terasa panas dan kering pada hipertermia, sedangkan pada demam kulit terasa dingin karena vasokonstriksi. Obat antipiretik tidak menurunkan suhu pada hipertermia, sedangkan pada demam atau hiperpireksia pemberian aspirin atau asetaminofen dengan dosis tepat dapat menurunkan suhu tubuh.[1]

Anamnesis. Hipertermia pada umumnya didiagnosis berdasarkan dua kriteria, yaitu didapatkan suhu tubuh yang tinggi dan riwayat yang mengarah kepada hipertermia. Hal yang perlu ditanyakan adalah peningkatan suhu ini disebabkan oleh suatu aktivitas dalam kondisi lingkungan yang panas, lembab (*heat stroke*), atau disebabkan oleh konsumsi obat yang memiliki efek samping hipertermia (hipertermia imbas obat). Selain itu, untuk menegakkan diagnosis anamnesis perlu diarahkan pada gejala dan tanda yang berhubungan dengan sindrom hipertermia, seperti gejala ekstrapiramidal yang merupakan karakteristik dari sindrom neuroleptik maligna, sedangkan ketiadaan dari gejala dan tanda yang menyertai hipertermia menunjukkan ke arah demam. Dugaan hipertermia dapat disingkirkan jika pasien mengkonsumsi obat antipiretik, kemudian suhu tubuhnya turun walaupun tidak mencapai suhu normal.[1]

Tabel 1. Penyebab Hipertermia yang Paling Sering[1]

Penyebab Hipertermia
Heat Stroke
Saat latihan fisik: beraktivitas pada suhu yang panas dan/ atau kelembaban tinggi
Tanpa latihan: konsumsi antikolinergik, antihistamin, antiparkinson, diuretik, fenotiazin
Hipertermia imbas obat
Amfetamin, kokain, fencyclidin (PCP), metilendioksimetamfetamin (MDMA: ekstasi), asam lisergik dietilamid, salisilat, litium, antikolinergik, simpatomimetik.
Sindrom Neuroleptik Maligna
Fenotiazin, butirofenon, haloperidol, fluoksetin, loxapin, trisiklik dibenzodiazepin, metoklopramid, domperidon, tiotixen, molindon.
Sindrom Serotonin
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *monoamine oxidase inhibitors* (MAOIs), antidepresi trisiklik
Hipertermia Maligna
Anestetik inhalasi, suksinilkolin
Endokrinopati
Tirotoksikosis, feokromositoma
Kerusakan susunan saraf pusat
Pendarahan serebral, status epileptikus, cedera hipotalamus.

Pemeriksaan Fisik. Kronologi kejadian sebelum demam (misalnya, kontak terhadap pasien yang terinfeksi atau kontak dengan vektor penyakit) harus dipastikan. Alat digital untuk mengukur suhu mulut, membran timpani, dan suhu rektal dapat diandalkan, tapi lokasi yang sama harus digunakan secara konsisten untuk memonitor demam. Selain itu, yang perlu diperhatikan adalah bahwa bayi yang baru lahir, pasien lansia, pasien dengan penyakit hepar kronis atau gagal ginjal, dan pasien yang mengkonsumsi glukokortikoid mungkin memiliki infeksi tanpa disertai demam.[1]

Pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan harus mencakup pemeriksaan darah perifer lengkap; hitung jenis harus dilakukan secara manual atau dengan instrumen sensitif untuk identifikasi neutrofil bentuk muda atau batang, granulasi toksik, dan *Döhle body*, yang menandakan infeksi bakteri. Pada beberapa penyakit virus dapat terjadi neutropenia.[1, 4]

KLASIFIKASI

Hipertermia diklasifikasikan apabila suhu inti tubuh melebihi 37.5–38.3 °C, yang terjadi tanpa perubahan dari *set-point* suhu tubuh. Suhu tubuh normal pada orang dewasa dapat mencapai 37,7 °C pada sore hingga malam hari.[1, 3, 4]

Tabel 2. Klasifikasi Suhu[5]

Keadaan	**Rentang Suhu**
Normal	36,5 – 37,5 °C
Hipotermia	< 35,0 °C
Demam	> 37,5 – 38,3 °C
Hipertermia	> 37,5 – 38,3 °C
Hiperpireksia	> 40,0 – 41,5 °C

PENATALAKSANAAN

Pengobatan hipertermia tergantung dari penyebabnya. Hipertermia sedang yang disebabkan *heat stroke* saat aktivitas dapat ditangani dengan pemberian air minum atau beristirahat pada tempat yang dingin.[1,5] Hipertermia

Tabel 3. Penatalaksanaan Hipertermia[4]

Kondisi	Intervensi	Target
Rawat Jalan		
Pajanan panas (oleh karena gelombang panas, atau aktivitas berat) dengan perubahan pada status mental (ansietas, delirium, kejang, atau koma)	Ukur suhu inti tubuh	Diagnosis *heat stroke*
	Apabila suhu inti tubuh >40 °C, pindahkan pasien ke tempat yang lebih dingin, lepaskan pakaian pasien, dan mulai dengan pendinginan eksterna: kompres dingin pada leher, aksila, dan lipat paha. Kemudian semprot kulit dengan air pada suhu 25 °C sampai 30 °C	Turunkan suhu inti tubuh sampai <39,4 °C, memulai pendinginan dengan konduksi, dan evaporasi
	Pasien diposisikan pada sisi tubuhnya dan bebaskan jalan napas.	Meminimalisir risiko aspirasi
	Berikan oksigen 4 liter/menit	Meningkatkan saturasi oksigen arteri sampai >90%
	Berikan cairan kristaloid isotonik (normal saline)	Ekspansi volume intravaskular
	Pindahkan ke unit gawat darurat dengan segera	
Rawat di Rumah Sakit		
Periode pendinginan	Konfirmasi diagnosis dengan termometer terkalibrasi untuk mengukur suhu (40°C sampai 47°C)	
Hipertermia	Awasi suhu rektal dan suhu kulit; lanjutkan pendinginan	Menjaga suhu rektal <39,4 °C dan suhu kulit 30—33 °C
Kejang	Berikan benzodiazepin	Kendalikan kejang
Gagal napas	Pikirkan intubasi elektif (untuk gangguan refleks menelan dan reflek batuk atau penurunan fungsi pernapasan)	Menjaga jalan napas dan membantu oksigenasi (saturasi oksigen arteri > 90%)
Hipotensi	Berikan cairan untuk ekspansi volume, pikirkan vasopresor, dan awasi tekanan vena sentral	Meningkatkan tekanan arteri rerata sampai >60 mmHg dan mengembalikan perfusi organ dan oksigenisasi jaringan
Rhabdomiolisis	Tambahkan volume cairan tubuh dengan normal saline dan berikan furosemid, manitol, dan natrium bikarbonat (intravena)	Mencegah cedera renal imbas mioglobin: mendukung aliran darah renalis, diuresis, dan alkalisasi dari urin
	Awasi kadar kalium serum dan kadar kalsium dan tatalaksana hiperkalemia	Mencegah aritmia jantung
Setelah pendinginan	Terapi suportif	Memulihkan fungsi organ

yang terjadi akibat pemakaian obat ditangani dengan pemberhentian pemakaian obat tersebut atau dengan pemberian obat yang bekerja berlawanan dengan obat tersebut. Selain itu, hal yang perlu diingat adalah bahwa obat-obat antipiretik tidak bermanfaat untuk tatalaksana hipertermia.[1]

Prinsip utama penatalaksanaan hipertermia adalah dengan pendinginan segera dan suportif terhadap fungsi sistem-organ.[4]

Ketika suhu tubuh meningkat secara signifikan, metode mekanik untuk pendinginan digunakan untuk menghilangkan panas dari tubuh dan untuk mengembalikan kemampuan tubuh untuk meregulasi suhu. Hal yang perlu dikerjakan dengan segera adalah dengan teknik pendinginan secara pasif, seperti beristirahat dalam suasana dingin dan melepaskan pakaian. Metode pendinginan secara aktif dapat membuang panas dari dalam tubuh dan kemudian akan dengan cepat mengembalikan suhu tubuh ke suhu normal. Metode pendinginan aktif misalnya, kompres air dingin di kepala, leher dan badan.

Untuk meningkatkan evaporasi (berkeringat) dapat dilakukan dengan cara meminum air dan menya akan kipas atau membuat suasana menjadi tidak lembab. Metode berendam dengan air dingin dapat dengan cepat membuang panas dalam waktu singkat. Namun, metode ini masih kontroversial karena dapat menyebabkan vasokonstriksi pada kulit sehingga mencegah panas inti tubuh tidak bisa keluar. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa berendam dengan air dingin adalah teknik pendinginan yang paling efektif pada tatalaksana *heat stroke* saat aktivitas dan prediktor terbesar dari keluaran adalah derajat dan durasi dari hipertermia. Pada keadaan *heat stroke* tanpa aktivitas tidak ada metode pendinginan yang paling unggul.[6]

Ketika suhu tubuh mencapai sekitar 40 °C, atau ketika pasien menjadi tidak sadar atau menunjukkan tanda-tanda delirium maka keadaan ini adalah suatu kegawatdaruratan yang membutuhkan penatalaksanaan dengan segera dengan fasilitas medis yang tepat. Di rumah sakit, teknik pendinginan yang lebih agresif tersedia di antaranya hidrasi intravena, *gastric lavage* dengan salin yang didinginkan, dan hemodialisis untuk mendinginkan darah.[1, 6]

Hipertermia maligna harus ditatalaksana dengan pemberhentian anestesi dan pemberian dantrolen sodium IV. Dosis yang direkomendasikan adalah 1-2,5 mg/KgBB diberikan intravena setiap 6 jam sedikitnya selama 24-48 jam, sampai dantrolen oral dapat diberikan. Dantrolen pada dosis yang sama juga diindikasikan pada sindrom neuroleptik maligna dan pada hipertermia imbas obat dan dapat juga bermanfaat pada hipertermia karena sindrom serotonin dan tirotoksikosis. Sindrom neuroleptik maligna juga dapat ditatalaksana dengan bromokriptin, levodopa, amantadin, atau nifedipin atau dengan induksi obat relaksan otot seperti kurare dan pankuronium. Apabila terjadi kelebihan dosis dari antidepresan trisiklik dapat diberikan fisostigmin.[1, 6]

PENCEGAHAN

Pembatasan terhadap pajanan panas biasanya dilakukan dengan indeks berdasarkan suhu di seluruh belahan dunia. Hipertermia yang disebabkan *heat stroke*, biasanya disebabkan oleh aktivitas fisik. Pada kondisi ini untuk pencegahan sebaiknya dengan melakukan istirahat, tetap menjaga hidrasi dan secara teratur melakukan pengawasan terhadap suhu tubuh. *Heat stroke* adalah suatu kondisi yang dapat dicegah. Hipertermia karena *heat stroke* sering terjadi pada orang usia muda, lansia, dan pada sekelompok orang yang tidak mempunyai mesin pendingin udara pada musim panas. *Heat stroke* saat aktivitas sering ditemukan pada pekerja buruh, anggota militer, pemain sepak bola, pelari jarak jauh, dan pada orang yang biasa mengkonsumsi kokain atau amfetamin. Untuk mencegah *heat stroke* saat aktivitas ini, orang-orang yang berisiko tersebut dapat melakukan pencegahan dengan cara aklimatisasi terhadap panas, menjadwalkan aktivitas luar ruangan selama hari-hari yang dingin, mengurangi aktivitas fisik, minum air lebih banyak, mengkonsumsi makanan yang berkadar garam tinggi, dan sering berada di ruangan berpendingin udara.[1, 4, 5]

REFERENSI

1. Fauci AS. Harrison's principle of internal medicine. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, eds. 18th ed: The McGraw-Hill Companies; 2012.
2. Malignant Hyperthermia. 2011. (Accessed 30 November, 2011, at http://emedicine.medscape.com/article/1445509-overview.)
3. Simon HB. Hyperthermia. New England Journal of Medicine. 1993;329:483-7.
4. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. New England Journal of Medicine. 2002;346:1978-88.
5. Axelrod YK, Diringer MN. Temperature management in acute neurologic disorders. Neurol Clin. 2008;26:585-603.
6. Bouchama A, Dehbi M. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. Crit Care. 2007;11:54-9.

134

HIPOTERMIA

Budiman Darmo Widjojo

EPIDEMIOLOGI

Selama periode 20 tahun dari 1979-1998, hipotermia telah menyebabkan kematian hingga 700 orang per tahun di AS, setengah diantaranya disebabkan cuaca dingin. Angka kematian akibat hipotermia bervariasi dari 30 hingga 80%. Hipotermia tidak hanya disebabkan cuaca dingin, tetapi beberapa faktor juga berperan seperti alkohol, obat-obatan dan paparan terhadap dingin dalam durasi lama.[1]

DEFINISI

Hipotermia disebabkan oleh lepasnya panas karena konduksi, konveksi, radiasi, atau transpirasi. *Local cold injury* dan *frostbite* timbul karena hipotermia menyebabkan penurunan viskositas darah dan kerusakan intraselular (*intracellular injury*).

Hipotermia didefinisikan sebagai keadaan suhu tubuh di bawah 35 °C, dan dapat dikategorikan sebagai berikut:[1,2]

- Hipotermia ringan : 32 – 35 °C
- Hipotermia sedang : 28 – 32 °C
- Hipotermia berat : di bawah 28 °C

PATOFISIOLOGI

Tubuh menghasilkan panas melalui metabolisme makanan dan minuman, metabolisme otot, dan reaksi kimia. Panas tubuh hilang melalui beberapa cara seperti:[1]

- Radiasi : berpengaruh hingga 65% terhadap kehilangan panas tubuh. Kepala yang tidak terlindungi dapat menghilangkan 50% panas tubuh
- Konduksi: pindahnya panas ke objek terdekat dengan suhu lebih rendah. Hanya sedikit panas tubuh yang hilang melalui konduksi, tetapi pakaian yang basah menghilangkan panas tubuh 20 kali lipat lebih besar. Berendam di air dingin menghilangkan panas 32 kali lebih besar.
- Konveksi: Hilangnya panas melalui aliran udara, kecepatan hilangnya panas dipengaruhi oleh kecepatan angin. Contohnya, angin dengan kecepatan 12 mil/jam menghilangkan panas 5 kali lebih cepat.
- Evaporasi: Hilangnya panas saat cairan berubah menjadi gas. Keringat dan pernapasan berperan menghilangkan panas tubuh sebesar 20%.

PENYEBAB HIPOTERMIA

Dari penelitian di RS San Fransisco, penyebab utama hipotermia adalah infeksi atau sepsis sebanyak 39% dan konsumsi alkohol sebanyak 32%. Sekitar setengah dari kasus hipotermia berujung pada kematian.[1]

Balita mempunyai permukaan tubuh lebih besar dibandingkan massa tubuh. Sedangkan kemampuan lansia untuk vasokonstriksi dan menghasilkan panas sudah berkurang. Massa otot dan lemak seseorang lebih penting dibanding usia dalam mencegah hipotermia. Lemak tubuh yang sedikit mengurangi insulasi jaringan. Seseorang dengan malnutrisi lebih sulit menghasilkan panas. Alkohol dan obat sedatif lainnya, menurunkan respons terhadap dingin. Selain itu, alkohol menyebabkan vasodilatasi yang berlawanan dengan respons termoregulasi. Obat neuroleptik juga menyebabkan hipotermia melalui aktivitas reseptor antagonis serotonin. Pasien dengan diabetes mellitus memiliki neuropati perifer yang menurunkan respons *cold-induced nociception*. Degenerasi susunan saraf pusat, trauma, neoplasma mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus.[2] Beberapa diagnosis banding dari hipotermia, antara lain pajanan lingkungan, kondisi medis seperti sepsis, hipoglikemia, penyakit neuromuskular, malnutrisi, hipotiroid.[1]

Obat-obatan yang dapat menyebabkan hipotermia seperti penyekat reseptor beta (propranolol), klonidin, dan neuroleptik (haloperidol). Alkohol berbahaya karena menyebabkan vasodilatasi perifer yang meningkatkan hilangnya panas tubuh.[1]

Tabel 1. Penyebab Hipotermia

Faktor yang meningkatkan kerentanan terhadap dingin

- Umum: balita, lansia, malnutrisi, kelelahan
- Obat : alkohol, sedatif, klonidin, neuroleptik
- Sistem Endokrin : hipoglikemi, hipotiroid, insufisiensi adrenal, diabetes
- Kardiovaskular : penyakit pembuluh darah perifer
- Sistem neurologi: neuropati perifer
- Trauma : jatuh (cedera kepala, spinal)
- Infeksi : sepsis

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi hipotermia tidak seberat *frostbite* yang berupa luka gaung. *Trench foot* diakibatkan jaringan berada di lingkungan lembab dengan suhu dingin selama beberapa jam sampai beberapa hari. Pada *trench foot* akan timbul hiperhidrosis jangka panjang dan sensitif terhadap dingin.

Cedera karena dingin *(cold-induced injury)* menyebabkan gangguan pada respons termoregulasi, disfungsi seluler, iskemi dan edema.

Derajat pertama dan kedua *frostbite* superfisial ditandai dengan edema, luka bakar, dan eritema serta melepuh pada derajat kedua. Derajat ketiga *frostbite* ditandai dengan luka yang lebih dalam hingga jaringan kutis dan subkutis. Derajat keempat ditandai dengan luka yang mencapai jaringan subkutan, otot, tendon, dan tulang. Pasien datang dengan sianosis dan bisa terjadi hemoragik dan nekrosis kulit. Kadang-kadang jaringan menjadi seperti mumi.

Mild Hypothermia 32ºC (89,6ºF) sampai 35ºC (95ºF) menyebabkan menggigil, takikardia, dan peningkatan tekanan darah. Menggigil mengakibatkan penurunan denyut jantung dan tekanan darah ketika temperatur di bawah 32ºC. Selain itu, juga terjadi kesadaran yang apati dan kehilangan refleks menelan. Komplikasi yang umum terjadi adalah aspirasi.

Dengan temperatur yang sangat rendah, pasien menjadi letargi dan koma. Imobilisasi menimbulkan risiko rabdomiolisis dan gagal ginjal akut. Hemokonsentrasi dan pengurangan volume bisa menimbulkan trombosis intravaskular dan koagulasi intravaskular diseminata. Hiperglikemia bisa terjadi walaupun lebih dari 40% penderita mengalami hipoglikemia. Gangguan keseimbangan asam basa bisa timbul tetapi tidak mengikuti pola tertentu.

Pada EKG terlihat interval PR, QRS, dan QT memanjang dan gelombang Osborn J. Irama jantung takikardia sampai bradikardia, fibrilasi atrial dengan laju ventrikular yang lambat, fibrilasi ventrikular, hingga bisa terjadi asistolik pada temperatur yang sangat rendah.

EFEK SELULAR DAN JARINGAN

Suhu dingin menyebabkan kerusakan sel dan gangguan vaskular. Kerusakan sel terjadi karena kristalisasi cairan intrasel, perubahan protein dan membran. Pendinginan akan mengkristalkan cairan ekstrasel dan menarik cairan keluar dari sel. Hal ini menyebabkan perubahan pada struktur protein sel.[2] Saat terjadi hipotermia, cairan intrasel keluar, dan menyebabkan kerusakan enzim. Terjadi ketidakseimbangan elektrolit, terutama hiperkalemia. Menyebabkan kematian sel. Hipotalamus menghasilkan panas dengan menggigil dan meningkatkan produksi katekolamin dan aktivitas adrenal.[1]

Vasokonstriksi, cedera endotel, dan tromboemboli turut berperan dalam insufisiensi vaskular dan iskemi. Vasokonstriksi menyebabkan hipoperfusi dan stasis. Cedera endotel menyebabkan trombosis dan hilangnya integritas vaskular. Tromboemboli dapat timbul karena stasis, cedera endotel, hemokonsentrasi, dan hiperviskositas.

Saat jaringan mencair, timbul edema yang disebabkan melelehnya kristal, kerusakan sel, hilangnya integritas endotel, dan trombosis. Setelah beberapa saat bisa timbul nekrosis dan gangren.[2]

EFEK SISTEMIK

Sekuestrasi cairan pada jaringan yang rusak menyebabkan deplesi cairan. Walaupun filtrasi glomerolus berkurang, terjadi "cold-diuresis" karena defek pada tubulus distal reabsorpsi air dan natrium, *cold-induced glukosuria* atau inhibisi hormon antidiuretik.

Walaupun terjadi hipertensi dan takikardi, hipotermia menurunkan kontraktilitas jantung, dan karena adanya deplesi jaringan, maka tekanan darah juga akan menurun hingga terjadi syok. Syok juga dapat terjadi setelah proses penghangatan karena kebocoran protein plasma dari kapiler, gangguan homeostasis kalsium, dan fosfat. Edema dan iskemi menyebabkan otot menjadi kaku dan berisiko rhabdomiolisis. Selain itu, dapat terjadi penurunan fungsi kognitif dan gangguan konduksi neuron. Pasien dapat tampak mati jika menderita hipotermia berat.[2]

KLASIFIKASI[1]

Klasifikasi luka dingin menurut berat ringannya kasus terbagi menjadi tiga kategori (Tabel 2).

Tabel 2. Klasifikasi Luka Dingin Menurut Berat Kasus

Derajat Pertama
- Kulit membeku sebagian eritema, edema, hiperemia
- Tidak melepuh atau nekrosis
- Deskuamasi kulit jarang (5 sampai 10 hari kemudian)

Gejala : Seperti tersengat, dan rasa terbakar, berdenyut dan bisa timbul hiperhidrosis

Derajat Kedua
- Luka jaringan kulit
- Eritema, vesikel substansial dengan cairan bening melepuh, deskuamasi dan jaringan kehitaman

Gejala : Mati rasa dan gangguan vasomotor pada kasus berat

Derajat Ketiga (dalam)
- Jaringan kutis dan subkutis, otot, tendon dan tulang membeku
- Edema lokal
- Awalnya luka berwarna merah tua atau sianosis
- Kadang-kadang jaringan mengering, hitam, seperti mumi

Gejala : Sendi terasa nyeri

- Hipotermia ringan (32-35 °C): takikardi, takipnea, hiperventilasi, sulit berjalan, dan berbicara, menggigil, dan sering berkemih karena "*cold diuresis*"
- Hipotermia sedang (28–32 C°): Nadi berkurang, pernapasan dangkal dan pelan, berhenti menggigil, refleks melambat, pasien menjadi disorientasi, sering terjadi aritmia.
- Hipotermia berat (di bawah 28 °C): hipotensi, nadi lemah, edema paru, koma, aritmia ventrikel, henti jantung.

DIAGNOSIS

Deteksi dini berperan penting. Termometer yang digunakan tidak akurat bila suhu di bawah 34 °C, dan tidak cocok untuk mengukur hipotermia. Untuk mengetahui suhu pada pasien hipotermi lebih baik menggunakan termometer timpani.

Hipotermia didiagnosis bila suhu tubuh di bawah 35^{0}C (95^{0}F). Penyakit yang menyerupai gejala hipotermia seperti:

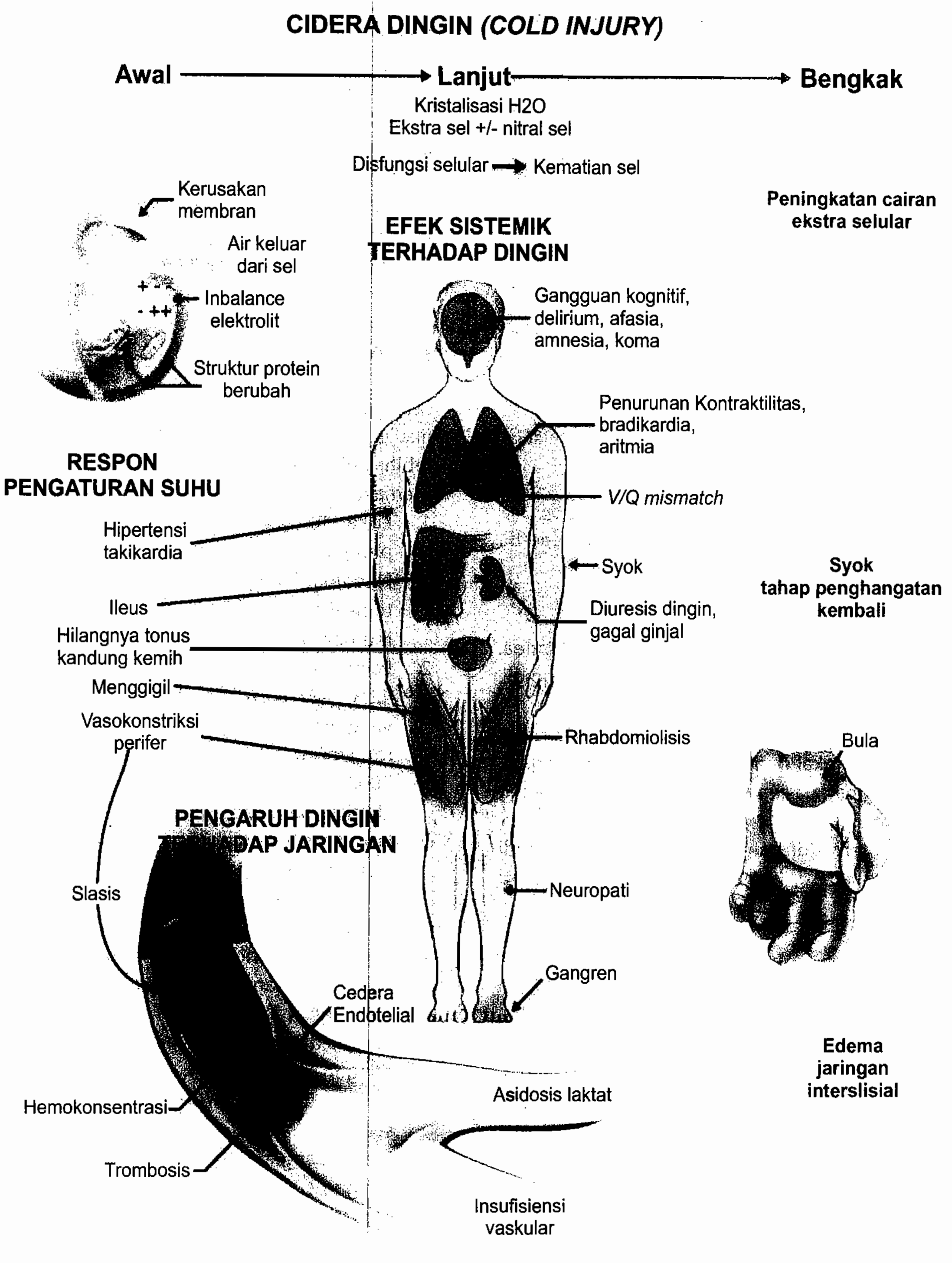
- Defisiensi tiroid, insufisiensi adrenal, disfungsi susunan saraf pusat, infeksi, sepsis, penyakit kulit, keracunan obat dan gangguan metabolisme yang perlu dipertimbangkan dan dievaluasi.
- *Cold injury* yang terlokalisir didapat dari anamnesis dan pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik pada hipotermia sedang dan berat sulit dibedakan. Pasien tampak koma, tekanan darah sulit didengar, nadi sulit diraba, pernapasan dangkal, pupil dilatasi, refleks tendon menghilang, dan saat sudah tidak menggigil (suhu 32 – 32°C) tonus otot akan meningkat menyerupai rigor mortis. Harus diperhatikan apakah terdapat tanda-tanda radang dingin *frostbite*, bekas penyuntikan insulin, tanda trauma kepala. Prinsip yang harus diingat adalah tidak mati hingga hangat dan terbukti mati atau *"no one is dead until warm and dead"*. Usaha resusitasi harus dilanjutkan hingga suhu tubuh mencapa 32-35 °C.[1]

PENATALAKSANAAN[1,2]

Manajemen hipotermia dimulai dengan penilaian primer, jika diperlukan lakukan RJP. Cegah kehilangan panas lebih lanjut seperti melepas pakaian yang basah dan memakaikan penutup kepala.

1. Luka di kaki ditangani dengan pengangkatan, penghangatan, dan pembalutan jari yang terluka. Nifedipin 20 mg per oral 3 kali sehari, kortikosteroid topikal prednison, dan prostaglandin E1 (limaprost 20 mg per oral 3 kali sehari) dapat membantu.
2. Pemanasan cepat dengan air yang mengalir pada suhu 42 °C (107 °F) selama 10-30 menit pada ekstremitas yang mengalami *frostbite*. Pasien bisa diberi narkotik, ibuprofen, dan *aloevera*. Pemberian penicillin E 500.000 U setiap 6 jam selama 48-72 jam memperlihatkan hasil yang baik.
3. Luka bersih banyak mengandung prostaglandin dan tromboksan dapat dibersihkan atau diaspirasi. Luka yang berdarah seharusnya dibersihkan dan dirapikan kembali.
4. Teknik penghangatan termasuk penghangatan pasif, penghangatan aktif eksternal, dan penghangatan aktif (**Tabel 3**)
5. Pasien dengan hipotermia sedang dapat diatasi dengan penghangatan pasif dengan cara memindahkannya dari lingkungan dingin dan menggunakan selimut kolasi.
6. Pasien dengan hipotermia berat, sebaiknya dipantau dengan *pulse oxymetri*.
7. Perhatikan jalan napas, pernapasan, dan jantung, Bila tidak ada gangguan kardiovaskular, penghangatan aktif eksternal dapat diterapkan (radiasi panas, selimut hangat, immersi air hangat, dan objek yang dipanaskan) dengan cairan hangat intravena dan oksigen yang dihangatkan.
8. Jika ada ketidakstabilan kardiovaskuler dibutuhkan pemanasan yang lebih agresif (bilas lambung, kandung kemih, lavase peritoneal, dan pleural). Temperatur cairan bilas bisa sampai 42 °C (107 °F)
9. Pasien dengan kecurigaan kekurangan tiamin dan


CIDERA DINGIN (COLD INJURY)
Awal
Lanjut
Bengkak
Kristalisasi H2O
Ekstra sel +/- nitral sel
Disfungsi selular
Kematian sel
Kerusakan membran
Air keluar dari sel
Inbalance elektrolit
Struktur protein berubah
Peningkatan cairan ekstra selular
EFEK SISTEMIK TERHADAP DINGIN
Gangguan kognitif, delirium, afasia, amnesia, koma
Penurunan Kontraktilitas, bradikardia, aritmia
V/Q mismatch
Syok
Diuresis dingin, gagal ginjal
Rhabdomiolisis
Neuropati
Gangren
RESPON PENGATURAN SUHU
Hipertensi takikardia
Ileus
Hilangnya tonus kandung kemih
Menggigil
Vasokonstriksi perifer
Syok tahap penghangatan kembali
Bula
PENGARUH DINGIN
DAP JARINGAN
Slasis
Cedera Endotelial
Asidosis laktat
Edema jaringan interslisial
Hemokonsentrasi
Trombosis
Insufisiensi vaskular

Gambar 1. Trauma yang diinduksi oleh suhu dingin misalnya hipotermia dan cedera dingin (*frostbite*) dapat mencetuskan respons pengaturan suhu (misalnya, menggigil dan peningkatan aktivitas saraf simpatis), mempengaruhi sel dan jaringan tubuh (yakni, menimbulkan kerusakan membran sel, menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit, jejas pada endotel dan trombosis) serta mempengaruhi secara sistemik (yaitu, menimbulkan syok, aritmia, dan gangguan fungsi neuromuskular alkoholisme bisa diberikan tiamin 100 mg intravena (intra-muskular) dan 50% glukosa sebanyak 50 ml-100 ml intravena jika kadar glukosa sewaktu rendah.

10. Pasien dengan kecurigaan hipotiroidisme atau insufisiensi adrenal dapat diberikan tiroksin intravena dan hidrokortison 100 mg.
11. Pada fibrilasi ventrikular dilakukan defibrilasi sampai temperatur 30 °C (86 °F), meskipun 3 *countershock* harus diukur.
12. Pemanasan kembali melalui sirkuit ekstrakorporal merupakan metode pilihan pada pasien hipotermia berat dalam henti jantung. Jika perlengkapan tidak tersedia, resusitasi trakeostomi dan pijat jantung dalam dan bilas mediastinal merupakan alternatif yang dapat diterima.
13. Semua pasien dengan *frostbite* superfisial terlokalisir atau hipotermia sedang dapat dirujuk ke RS. Pasien yang tidak dirawat, mereka bisa kembali ke lingkungan yang hangat.

Hangatkan pasien dengan 3 teknik dasar :

- Penghangatan pasif eksternal *"passive external rewarming"* : terapi untuk hipotermia ringan. Setelah memindahkan pakaian basah dan dingin, tutupi pasien dengan selimut. Hal ini akan membatasi pengeluaran panas dan meningkatkan suhu tubuh.
- Penghangatan aktif eksternal *"active external rewarming"* : Penggunaan selimut hangat, air hangat. Berguna untuk hipotermia sedang. Namun, terdapat risiko *"afterdrop"*. Ketika ekstremitas dan tubuh dihangatkan secara bersamaan, darah bersuhu rendah yang terkumpul di ekstremitas kembali ke sentral dan menyebabkan penurunan suhu tubuh inti. Pada saat yang sama, di ekstremitas juga terjadi vasodilatasi. Aliran ke perifer dapat menyebabkan penurunan tekanan darah timbul aritmia. Sehingga, sebaiknya penghangatan batang tubuh dilakukan sebelum ekstremitas.
- Penghangatan aktif internal *"active internal rewarming"* : beberapa modalitas dapat digunakan untuk menghangatkan hipotermia berat seperti irigasi pleura dengan cairan hangat.

Tabel 3. Perawatan Frostbite

Pencairan :

- Pencairan dalam air hangat (40-42 °C) selama 10-30 menit sampai ekstremitas melunak dan kemerahan
- Analgesik opioid parenteral (misalnya morfin 0,1 mg/kg IV)

Sesudah pencairan:

- Bersihkan luka
- Perbaiki jaringan yang mengalami perdarahan
- Oleskan daerah luka dengan imunisasi tetanus
- Ibuprofen 12 mg/kg/hr dalam dosis terbagi
- Mempertimbangkan limaprost 20 mg per oral 3 kali/hari
- Memulai hidroterapi harian

Tabel 4. Manifestasi Klinis dan Teknik Penghangatan

Sistem	**Hipotermia Ringan (suhu > 32 °C)**	**Hipotermia Sedang (suhu 28 °C-32 °C)**	**Hipotermia Berat (Suhu < 28 °C)**
Termoregulasi	Menggigil	Berhenti menggigil, tubuh dingin	Berhenti menggigil, tubuh dingin
Respirasi	Takipnea	Hipoventilasi, asidosis respirasi, hipoxemia, pneumonia aspirasi	Apnea, sindrom distres pernapasan akut
Kardiovaskular	Takikardi, hipertensi	Hipotensi, bradikardi, prolong interval QT	*Pulseless electrical activity*, atrial fibrilasi, henti jantung, ventrikel fibrilasi, asistol
Gastrointestinal	Ileus	Pankreatitis, erosi gaster	Pankreatitis, erosi gaster
Elektrolit	Atoni buli, *cold diuresis*	Hiperkalemi, hiperglikemi, asidosis laktat	Hiperkalemi, hiperglikemi, asidosis laktat
Muscular	Hipertonia	Rigiditas	Rhabdomiolisis
Hematologi		Hemokonsentrasi, hiperkoagulabilitas	Koagulasi intravaskular diseminata, perdarahan
Neurologi	Hiperrefleks, disorientasi, ataksia, disartria	Hiporefleks, agitasi, halusinasi, dilatasi pupil	Arefleksia, koma, respons pupil menghilang
Teknik penghangatan*	Penghangatan pasif	Aktif eksternal, noninvasif internal	Aktif eksternal, invasif internal, penghangatan menggunakan darah (hemodialisis, *cardiopulmonary bypass)*

*Pasif: Selimut (menutupi tubuh dan kepala) Aktif eksternal: Selimut pemanas; berendam air panas tidak dianjurkan karena menyusahkan pengawasan. Noninvasif internal: Oksigen, cairan iv. Invasif internal: lavage peritoneal, lavage pleura

REFERENSI

1. James J. O'Connell, Denise A. Petrella .Accidental hypothermia & frostbite: cold-related conditions. In:*the health care of homeless persons - part II - accidental hypothermia and frostbite. 2003;189-197.*
2. Biem Jay, Koehncke Niels, Classen Dale. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite. Canadian Medical Association Journal. 2003; 168 (3) 305-11
3. Cauchy E et al: Retrospective study of 70 cases of severe frostbite lesions: a prposed new classification scheme. Wildernedd Environ Med. 2001; 12:248
4. Danzl DF: Hypothermia and frostbite. Kasper DL, et al eds Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. McGraw-Hill. New York, 2005.
5. Danzl DF: Hypothermia. Senib Respir Crit Care Med. 2002;23:57
6. Giesbrecht GG: Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: A review. Aviat Space Environ Med. 2000; 71:733
7. Kochanek PM, et al: Theurapetic Hypothermia for severe traumatic brain injury. JAMA. 2003;22:289

135

SINDROM TERMAL DAN SENGATAN LISTRIK

Budiman Darmo Widjojo

HIPOTERMIA

Hipotermia diakibatkan oleh lepasnya panas karena konduksi, konveksi, radiasi, atau transpirasi. *Local cold injury* dan *frosbite* timbul karena terjadi hipotermia karena penurunan viskositas darah dan kerusakan intraselular (*intracellular injury*).

Manifestasi Klinis

Manifestasi tidak seberat *frosbite* yang berupa luka bergaung dan tidak ada jaringan yang terlepas. *Trench foot* diakibatkan jaringan di lingkungan yang lembab pada suhu dingin selama beberapa jam sampai beberapa hari. Akan timbul hiperhidrosis jangka panjang dan insensitivitas dingin.

Derajat pertama dan kedua *frosbite* superfisial ditandai dengan edema, luka bakar, dan eritema serta melepuh pada derajat kedua. Derajat ketiga *frosbite* ditandai dengan luka yang lebih dalam timbul sedalam kutis dan jaringan subkutis. Derajat keempat ditandai dengan luka yang mencapai jaringan subkutaneus, otot, tendon, dan tulang.

Pasien datang dengan sianosis dan bisa terjadi hemoragik dan nekrosis kulit. Kadang-kadang jaringan menjadi seperti mumi.

Mild hypothermia 32°C (89,6°F) sampai 35°C (95°F) menyebabkan timbulnya menggigil, takikardia, dan peningkatan tekanan darah. Menggigil mengakibatkan penurunan denyut jantung dan tekanan darah ketika temperatur di bawah 32°C (89,6°F). Mental melambat dan kehilangan refleks menelan. Komplikasi yang umum terjadi adalah aspirasi.

Dengan temperatur yang sangat rendah, pasien menjadi letargi dan koma. Imobilisasi menimbulkan risiko rabdomiolisis dan gagal ginjal akut. Hemokonsentrasi dan pengurangan volume bisa menimbulkan trombosis intravaskular dan koagulasi intravaskular diseminata. Hiperglikemia bisa terjadi walaupun lebih dari 40% penderita mengalami hipoglikemia. Gangguan keseimbangan asam basa bisa timbul tetapi tidak mengikuti pola tertentu.

Pada EKG terlihat interval PR, QRS, dan QT memanjang dan gelombang Osborn J. Irama jantung takikardia sampai bradikardia juga fibrilasi atrial dengan laju ventrikular yang lambat sampai fibrilasi ventrikular hingga bisa terjadi asistolik pada temperatur yang sangat rendah.

Diagnosis

Hipotermia didiagnosis bila suhu tubuh di bawah 35°C (95°F). penyakit yang menyerupai gejala hipotermia seperti:

- Defisiensi tiroid, insufisiensi adrenal, disfungsi susunan saraf pusat, infeksi, sepsis, penyakit kulit, keracunan obat dan gangguan metabolisme yang perlu dipertimbangkan dan dievaluasi.
- *Cold injury* yang terlokalisir didapat dari anamnesis dan pemeriksaan fisik

Klasifikasi Luka Dingin Menurut Beratnya

Klasifikasi luka dingin menurut berat kasus terbagi menjadi tiga kategori. (Tabel 1).

Penatalaksanaan

1. Luka di kaki ditangani dengan pengangkatan, penghangatan, dan pembalutan jari yang terluka. Nifedipin 20 mg per oral 3 kali sehari, kortikosteroid topikal prednison, dan prostaglandin E1 (limaprost 20 mg per oral 3 kali sehari) dapat membantu.
2. Pemanasan cepat dengan air yang mengalir pada suhu 42°C (107°F) selama 10-30 menit pada ekstremitas yang mengalami *frosbite*. Pasien bisa diberi narkotik, ibuprofen, dan *aloe vera*. Pemberian penicillin E 500.000 U setiap 6 jam selama 48-72 jam memperlihatkan hasil yang baik.

Tabel 1. Klasifikasi Luka Dingin Menurut Berat Kasus

Derajat pertama

- Kulit membeku sebagian Eritema, edema, hiperemia
- Tidak melepuh atau nekosis
- Deskuamasi kulit jarang (5 sampai 10 hari kemudian)

Gejala

- Seperti sengatan dan rasa terbakar, berdenyut dan bisa timbul hiperhidrosis

Derajat kedua

- Luka jaringan kulit
- Eritema, vesikel substansial dengan cairan bening melepuh merupakan deskuamasi dan jaringan kehitaman

Gejala

- Mati rasa dan gangguan vasomotor pada kasus berat

Derajat ketiga (dalam)

- Jaringan kutis dan subkutaneus, otot, tendon dan tulang membeku.
- Edema lokal
- Awalnya luka berwarna merah tua atau cyanosis
- Kadang-kadang jaringan mengering, hitam, seperti mumi.

Gejala

- Sendi terasa nyeri

3. Luka bersih banyak mengandung prostaglandin dan tromboksan dapat dibersihkan atau diaspirasi. Luka yang berdarah seharusnya dibersihkan dan dirapikan kembali.
4. Teknik penghangatan termasuk penghangatan pasif, penghangatan aktif eksternal, dan penghangatan perawatan aktif (Tabel 2).
5. Pasien dengan hipotermia sedang dapat diatasi dengan penghangatan pasif dengan cara memindahkannya dari lingkungan dingin dan menggunakan selimut kolasi.

Tabel 2. Perawatan *Frosbite*

Pencairan

- Pencairan dalam air hangat (40° C sampai 42° C) selama 10-30 menit sampai ekstremitas melunak dan kemerahan.
- Analgesik opioid parenteral (misalnya Morfin 0,1 mg/kg iv)

Sesudah Pencairan

- Bersihkan luka
- Perbaiki jaringan yang mengalami pendarahan
- Oleskan daerah luka dan lepuh dengan krim *aloe vera*.
- Profilaksis dengan imunisasi tetanus
- Ibuproten 12 m/kg/hr dalam dosis terbagi
- Mempertimbangkan limaprost 20/kg oral 3 kali/ hari
- Memulai hidroterapi harian

6. Pasien dengan hipotermia berat, sebaiknya dipantau degan *pulse oxymetri*..
7. Perhatikan jalan napas, pernapasan, dan jantung. Bila tidak ada gangguan kardiovaskular, penghangatan aktif eksternal dapat diterapkan (radiasi panas, selimut hangat, immersi air hangat dan obyek yang dipanaskan) dengan cairan hangat intravena dan oksigen yang dihangatkan.
8. Jika ada ketidakstabilan kardiovaskular, dibutuhkan pemanasan yang lebih agresif (bilas lambung, kandung kemih, lavase peritoneal dan pleural.) Temperatur cairan bilas bisa sampai 42° C (107° F)
9. Pasien dengan kecurigaan kekurangan tiamin dan alkoholisme bisa diberikan tiamin 100 mg intravena (intramuskular) dan 50% glukosa sebanyak 50 ml-100 ml intravena jika kadar glukosa sewaktu rendah.
10. Pasien dengan kecurigaan hipotiroidisme atau insufisiensi adrenal dapat diberikan tiroksin iv dan hidrokartison 100 mg.
11. Pada fibrilasi ventrikular dilakukan defibrillasi sampai temperatur 30°C (86°F), meskipun 3 *countershock* harus diukur.
12. Pemanasan kembali melalui sirkuit ekstrakorporal merupakan metode pilihan pada pasien hipotermia berat dalam henti jantung. Jika perlengkapan tidak tersedia, resusitasi trakeostomi dan pijat jantung dalam dan bilas mediastinal merupakan alternatif yang dapat diterima.
13. Semua pasien dengan *frosbite* superfisial terlokalisir atau hipotermia sedang dapat dirujuk ke RS. Pasien tidak dirawat, mereka bisa kembali pada lingkungan yang hangat.

HIPERTERMIA

Keringat dan penguapan jumlahnya cukup tinggi terjadi bila temperatur mencapai 35°C (95°F) atau lebih. Kelembaban mengurangi kemampuan tubuh untuk mendinginkan diri sendiri melalui keringat.

Ketidakmampuan respons termoregulasi dan kontrol terhadap sistem peningkatan presipitat atau depresi pusat temperatur disebabkan disfungsi organ lain, dapat menimbulkan manifestasi klinis antara lain sindrom hipertermia.

Pencegahan terjadinya peningkatan suhu abnormal tergantung pada keseimbangan antara pelepasan panas dan pembentukan panas.

Pakaian, ventilasi, latihan dan air serta pelepasan garam ditimbulkan oleh panas dan kesanggupan tubuh untuk mengatur temperatur rubuh.

Latihan yang berat harus disesuaikan dengan suhu

Tabel 3. Perkiraan Panas yang Didapatkan dari Sumber Endogen dan Eksogen

Sumber Panas

- Laju metabolik normal
- *Maximal shinering*
- Kelembaban O2 pada
  - 20 l/menit (45°C)
  - iv fluid (45°C)
- Dialisis peritonial
  - 1l/hari
  - 4Lhari
- *Cardiopulmonary bypass* (45°C)
  - 1l l/hari
  - 28 l/hr
- *Trunk immersion* pada air panas (45°C)
  - Vasokonstriksi
  - Vasodilatasi

udara, kelembaban udara, garam, dan yang lebih penting lagi, pelepasan air harus cukup dan diberikan sebelum timbul gangguan gejala suhu (*heat illness*). Usia muda, usia lanjut dan orang-orang dengan penyakit tertentu, umumnya penyakit kardiovaskular, kemungkinan terjadi risiko sakit akibat *heat stress*.

Salah satu akibat yang ditimbulkan oleh *heat stress* adalah *heat stroke*.

HEAT STROKE

Heat stroke merupakan kasus emergensi. Pasien yang mempunyai riwayat *heat exposure*, dapat disertai peningkatan suhu tubuh dan disfungsi CNS yang cukup berat, misalnya delirium, coma, atau kejang.

Kerusakan otak dapat terjadi pada kasus yang berat. Ada 2 tipe pada *heat stroke*; tipe klasik banyak terjadi pada usia lanjut, pada penyandang keterbelakangan mental atau pada usia muda. Terjadi beberapa kali sehari selama gelombang panas dan orang ini tidak mempunyai kesanggupan untuk bertahan pada lingkungan dingin dan mempertahankan asupan cairan yang cukup.

Tipe *heat stroke* yang terjadi saat latihan yang berlebihan pada suhu sangat panas dan lingkungan yang lembab. Terjadi cepat dan dehidrasi pada pasien dengan *heat stroke* klasik.

Gejala *heat stroke* diakibatkan oleh gangguan metabolik sel dan kematian sel. Kreatin kinase, aspartan aminotransferase (AST) dan enzim serum dehidrogenase laktat meningkat dan dapat terus meningkat selama 7-10 hari. Rabdomiolisis yang diakibatkan mioglobinuria, dapat menimbulkan gagal ginjal akut. Waktu pembekuan kadang-kadang memanjang dan koagulasi intraselular diseminata (KID)jarang terjadi.

Meskipun terjadi peningkatan curah jantung, hipotensi dapat timbul karena vasodilatasi perifer berat dan penurunan volume. Tahanan sistemik vaskular rendah terjadi vasodilatasi sekunder. Pada temperatur di atas 40°C, kontraksi jantung menurun dan terapi cairan harus dipantau secara hati-hati pada pasien hipotensi.

Terapi mendinginkan pasien harus dimulai di lapangan, jangan menunggu mencari penyebab hipertemia. Jika temperatur merupakan faktor untuk mendinginkan secara cepat terhadap pasien yang mengalami koma, prosedur diagnosa lain harus segera ditegakkan. Pungsi lumbal penting untuk menyingkirkan diagnosis meningitis atau ensefalitis. Sepsis, trauma kepala dan bencana serebrovaskular dapat juga dipertimbangkan.

Pendinginan yang cepat dan segera merupakan terapi utama pada *heat stroke*. Walaupun banyak perdebatan mengenai metoda pendinginan yang terbaik, umumnya merupakan pengecualian bagi *heat stroke* yang berat dan durasi dari hipertemia yang berpengaruh terhadap terjadinya kesakitan bahkan kematian. Penanganan yang umum merupakan dasar terapi. Intubasi endotrakeal disarankan untuk pasien dengan ventilasi yang tak cukup atau yang tidak mempunyai refleks muntah. Pemberian oksigen, pemantauan EKG, tekanan vena sentral, tekanan darah, dan output urin dengan kateter Foley merupakan prosedur standar penanganan *heat stroke*.

Pendinginan dengan cara pencelupan dalam tabung berisi air es, seperti pencelupan untuk penderita hipotermia, merupakan teknik yang sulit bila pasien labil. Meningkatkan penguapan merupakan cara yang praktis dan efektif. Pasien tanpa pakaian disemprot dengan air dingin dengan cara menyalakan kipas angin diatas pasien.

Teknik ini menggunakan pendinginan temperatur 0,31°C/menit, menghasilkan hal yang sama atau merupakan efek yang sama atau lebih baik daripada pendinginan dengan cara pencelupan dalam bak mandi. Teknik ini dilakukan pada pasien yang akses intavenanya mudah, dan perlengkapan monitor.

Pendinginan aktif dapat dihentikan ketika temperatur tubuh mencapai 39°C untuk mencegah dingin yang berlebihan. Hipertemia umumnya pulih 4-8 jam, sedangkan mekanisme termoregulasi pasien menjadi tidak stabil untuk beberapa minggu sesudah terjadi *heat stroke*.

Terapi cairan harus dievaluasi secara hati-hati, hipotensi dapat berubah dengan pendinginan. Produksi urin harus dipertahankan untuk mencegah terjadinya risiko gagal ginjal akut. Vasopressor dapat digunakan hanya pada kasus tertentu. Menggigil dengan peningkatan produksi panas dapat diatasi dengan pendinginan. Umumnya ditekan dengan klorpromazin 25-50 mg intravena. CPZ menurunkan ambang kejang dan dapat menyebabkan hipotensi.

Pengobatan kejang termasuk diazepam >10 mg intravena lambat, fenitoin 15 mg/kg intravena dalam larutan garam dengan kecepatan tidak lebih dari 50 mg/mnt atau fenobarbital 120-240 mg intravena lambat setiap 20-30 menit sampai total 400-600 mg. Asidosis berat (pH<7,2) dapat dikoreksi dengan natrium bikarbonat (0,5-1meq/kg, intravena lebih dari 30-60 menit)

Pasien *heat stroke* dipantau secara intensif selama 48-72 jam pada pendinginan cepat dan perubahan status mental. Ikterus, rabdomiolisis dan gagal ginjal akut dapat terjadi pada kasus yang berat. Prognosis buruk terjadi bila koma lebih dari 10 jam, ditandai dengan masa protrombin yang memanjang atau AST lebih dari 1000 IU/l.

SENGATAN LISTRIK

Pada sengatan listrik dapat timbul kerusakan jaringan dengan spektrum luas, mulai dari luka bakar kulit superfisial sampai kerusakan organ-organ tubuh hingga kematian.

Kerusakan yang timbul sangat penting untuk mendiagnosis adanya luka pada jaringan dan organ tubuh agar dapat ditentukan tindakan selanjutnya. Sebagian besar sengatan listrik terjadi pada anak-anak, remaja, dan pekerja yang terpapar bahaya listrik.

Gambaran Klinis

Listrik dapat menyebabkan kerusakan jaringan sebagai efek langsung arus listrik searah pada sel dan oleh kerusakan termal dari panas yang diteruskan oleh jaringan. Energi terbesar terjadi pada titik kontak sehingga kerusakan jaringan pada daerah tersebut harus diobservasi lebih baik.

Luka ke luar sengatan listrik lebih besar daripada luka masuk. Bila sengatan listrik masuk ke dalam tubuh, kerusakan terbesar terjadi pada jaringan saraf, pembuluh darah dan otot. Sengatan listrik dapat mengakibatkan nekrosis berupa koagulasi, kematian saraf, dan kerusakan pembuluh darah. Luka yang ditimbulkan lebih menyerupai jaringan nekrosis atau kerak daripada luka bakar termal.

Karena ukuran dari luka karena sengatan listrik tidak berkorelasi baik dengan kerusakan yang ditimbulkan, pemeriksaan teliti untuk luka yang dalam sangat penting. Luka traumatik sering terjadi bersamaan dengan sengatan listrik.

Diagnosis

Diagnosis sengatan listrik berdasarkan riwayat penyakit. Bila riwayat penyakit tidak jelas, ciri-ciri luka pada kulit sangat menolong. Pemeriksaan yang menyeluruh serta memperhatikan luka akibat sengatan listrik sangat penting untuk mengesampingkan adanya suatu trauma.

Pemeriksaan untuk tulang patah dan dislokasi tetap dilakukan walaupun tanpa riwayat trauma. Tidak ditemukannya luka sengatan listrik pada pemeriksaan jaringan mengesampingkan sengatan listrik serius.

Pemeriksaan laboratorium hitung darah lengkap elektrolit, kalsium, urea nitrogen darah, kreatinin, analisa gas darah, myoglobin (MB), kreatinin kinase (CK). CK – MB dapat meningkat tanpa adanya kerusakan otot jantung tapi ada luka otot secara ekstensif. Fungsi hati dan amilase diperiksa bila diduga ada luka abdomen.

EKG dapat dilakukan bila ada indikasi ; pemeriksaan radiologis dilakukan pada sisi luka sengatan listrik.*CT scan* kepala merupakan indikasi pada luka kepala yang berat, koma atau bila ada perubahan mental.

Komplikasi Sengatan Listrik

Kardiovaskular. Kematian mendadak (fibrilasi ventrikel, asistolik), Nyeri dada, disritonia, segmen ST-T abnormal, blok cabang berkas, kerusakan miokardial, disfungsi ventrikel, MCl, hipotensi (volume deplesi), hipertensi (pelepasan katekolamin)

Neurologis. Status mental, agitasi, koma, kejang, edema serebral, ensefalopati hipoksia, nyeri kepala, afasia, lemah, paraplegia, kuadriplegia, disfungsi sumsum tulang, perifer neuropati, insomnia, emosi labil

Kulit. luka akibat sengatan listrik, akibat sekunder luka bakar

Vaskular. Trombosis, nekrosis koagulasi, DIC, ruptur pembuluh darah, aneurisma, sindrom kompartemen

Pulmonal. Henti napas (sentral atau perifer mis. tetanus), pneumonia aspirasi, edema pulmonal, kontusi pulmonal, kerusakan inhalasi

Renal/metabolik. Gagal ginjal akut, mioglobinuria, asidosis metabolik, hipokalemia, hipokalsemia, hiperglikemia

Gastrointestinal. Perforasi, tukak stres (*Curling Ulcer*), Pendarahan GIT

Muskular. Mionekrosis, sindrom kompartemen

Skeletal. Fraktur kompressi vertebra, fraktur tulang, dislokasi bahu (anterior dan posterior), fraktur skapula

Optamologi. *Cornel burns, delayed catarac*, trombosis atau hemoragia intraokular, uveitis, fraktur orbita

Pendengaran. Hilangnya pendengaran, tinnitus, perforasi membran timpani, mastoiditis,_meningitis

Oral burns. Hemoragia arteri labialis, *scarring* dan deformitas fasialis,gangguan bicara, perubahan bentuk mandibula dan gangguan pembentukan gigi

Obstetrik. Aborsi spontan, kematian janin

Tindakan

1. *Airway, breathing* dan sirkulasi harus diperbaiki, mobilisasi spinal harus diperhatikan karena potensial terjadi trauma spinal.
2. Pemberian O_2 tekanan tinggi dengan masker.
3. Monitor jantung, saturasi oksigen, pemantauan tekanan darah non invasif.
4. Fibrilisasi ventrikel, asistolik atau takikardi ventrikular dapat diterapkan dengan protokol standar ACLS. Disritmia sering timbul tapi tidak membutuhkan tindakan langsung.
5. Cairan kristoloid intravena dengan bolus inisial 20-40 ml/kg setelah satu jam pertama. Perbaikan cairan tergantung pada luasnya luka bakar pasien. Untuk mengukur produksi urin digunakan kateter Foley pada kasus berat.
6. Jika terjadi rabdomiolisis, lebih banyak dibutuhkan cairan untuk mencegah gagal ginjal.
7. Profilaksis tetanus sebaiknya diberikan.
8. Antibiotik profilaksis tidak penting sekali, kecuali bila ditemukan luka terbuka yang besar.
9. Kejang diobati dengan terapi standar.
10. Fraktur dan luksasi setepat mungkin dikurangi.
11. Luka bakar pada kulit dapat diobati dengan *silver sulfadiazine* sesudah dibersihkan.
12. Konsultasi dengan dokter bedah umum bila terjadi luka jaringan yang dalam dan luas. Pasien di atas membutuhkan eksplorasi luka bakar, debridemen, fasiotomi, dan perawatan cukup lama. Anak-anak dengan luka lokal dapat dievaluasi dengan spesialis THT atau bedah plastik. Wanita hamil yang mengalami sengatan listrik membutuhkan konsultasi kandungan untuk penanganan dan pemantauan janin. Pasien dengan sengatan listrik yang berat dapat diisolasi di unit luka bakar atau pusat trauma.
13. Anak-anak yang mengalami luka lokal yang terlokalisir atau luka pada tangan dapat dipulangkan. Orang tuanya harus diberi instruksi untuk mengontrol pendarahan arteri labialis yang dapat timbul kemudian.
14. Pasien yang mengalami sengatan listrik 110-220V tanpa gejala/luka. EKG normal dan pemeriksaan fisik normal dapat dipulangkan.

REFERENSI

Bacon CJ, et al : Case control study of thermal environment proceeding haemorrogic shock encephalopathy. Arch Dis Child 81, 1999

Bouchama A, Knochel JP: Heat Stroke. N engl J Med. , 2002;346:1978

Cauchy E et al: Retrospective study of 70 cases of severe frostbite lesions: a proposed new classification scheme. Wildernedd Environ Med. 2001;12:248,

Daley BJ, et al: Electrical injuries. Updated November 17 2004. Available at: http://www.emedicine.com/med/topic2810.htm

Danzl DF: Hypothermia and Frostbite. Kasper DL, et al eds. Harrison's principles of Internal Medicine. 16th edition. McGraw-Hill. New York, 2005

Danzl DF: Hypothermia. Senib Respir Crit Care Med. 2002;23:57

Dinarello CA, et al: Fever and Hyperthermia. Kasper DL, et al eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. McGraw-Hill. New York, 2005

Dinarello CA: Proinflammatory cytokines. Chest. 2000;118:503

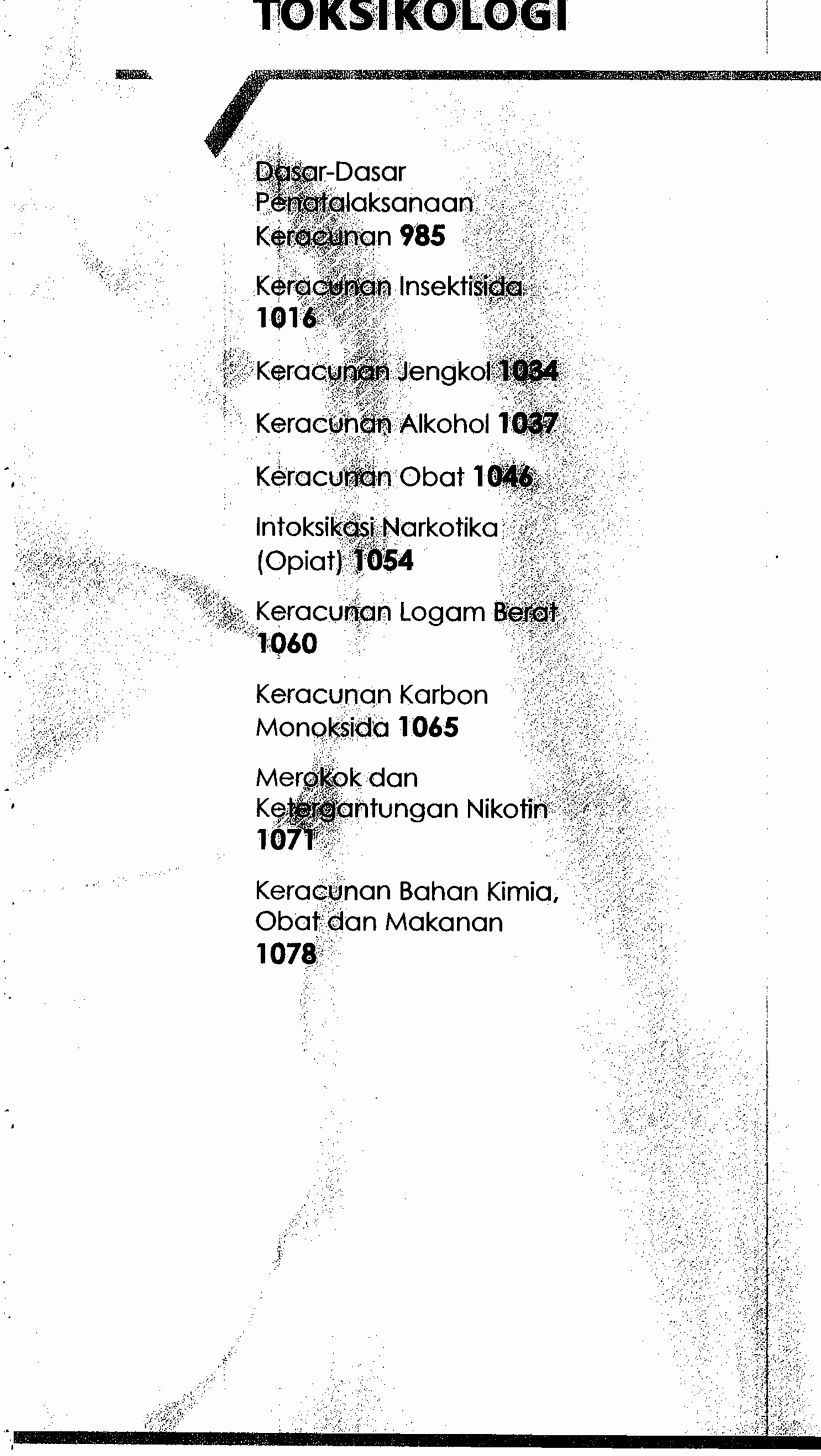
Giesbrecht GG: Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: A review. Aviat Space Environ Med. 2000;71:733

Kochanek PM, et al: Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury. JAMA. 2003;22:289

Leibovici D, et al: Electrical injuries: current concepts. Injury. 1995;9:26.

BAB 16

TOKSIKOLOGI



Dasar-Dasar Penatalaksanaan Keracunan **985**

Keracunan Insektisida **1016**

Keracunan Jengkol **1034**

Keracunan Alkohol **1037**

Keracunan Obat **1046**

Intoksikasi Narkotika (Opiat) **1054**

Keracunan Logam Berat **1060**

Keracunan Karbon Monoksida **1065**

Merokok dan Ketergantungan Nikotin **1071**

Keracunan Bahan Kimia, Obat dan Makanan **1078**

136

DASAR-DASAR PENATALAKSANAAN KERACUNAN

Djoko Widodo, Sudirman Katu

PENDAHULUAN

Istilah racun (*poison*) pertama kali diperkenalkan dalam literatur berbahasa Inggris sekitar tahun 1230 Masehi. Pada saat itu racun mulai dikenal ketika minuman dicampurkan zat tertentu yang bersifat mematikan.

Sejarah tentang racun dan keracunan sudah dikenal sejak beribu-ribu tahun yang lalu. Saat ini racun mempunyai tempat tersendiri dan memiliki peranan dalam mengubah sejarah hidup manusia misalnya pada jaman Romawi, racun digunakan untuk membantai politisi, juga digunakan sebagai senjata dalam berperang, sebagai pelindung lingkungan, dan yang terbaru racun digunakan sebagai senjata bagi teroris.

The American Association of Poison Control Centers (AAPCC) melaporkan 2 juta kasus keracunan setiap tahunnya terjadi di Amerika Serikat. Beberapa pasien meninggal di rumah atau di ruang gawat darurat yang tidak terdata dalam pusat keracunan, sehingga kemungkinan angka kasus keracunan sangat tinggi karena banyak yang tidak dilaporkan. Keracunan menempati urutan ketiga penyebab kematian di Amerika Serikat. Penyebab terbanyak keracunan pada orang dewasa adalah obat analgesik, psikotropika, dan obat penenang. Kematian akibat keracunan pada orang dewasa umumnya karena unsur kesengajaan dan penyebab tersering adalah keracunan karbonmonoksida, antidepresan, penyalahgunaan obat, toksin kardiovaskular, analgesik dan teofilin. Faktor resiko terjadinya keracunan lebih sering pada pasien depresi atau gangguan psikiatri dan pada orang tua dengan pengobatan polifarmasi karena overdosis, toksisitas obat kronik dan interaksi obat.

Penatalaksanaan awal pada pasien keracunan di fokuskan pada 7 aspek yaitu ; 1) Resusitasi dan stabilisasi, 2) Riwayat keracuan dan pemeriksaan fisik, termasuk evaluasi toksidrom spesifik, 3) Dekontaminasi saluran cerna, kulit dan mata, 4) Pemeriksaan laboratorium, elektrokardiografi dan pemeriksaan radiologi, 5) pemberian antidot spesifik sesuai indikasi, 6) penggunaan teknik eliminasi untuk toksin tertentu, 7) observasi dan disposisi.

DEFINISI

Racun (*poison*) adalah setiap bahan yang mempunyai kemampuan untuk menimbulkan efek yang merugikan pada mahluk hidup. Keracunan lebih sering dikaitkan dengan gejala klinis dan juga paparan racun yang tidak disengaja (misalnya pada orang tua yang tidak mampu membaca label obat). Istilah overdosis menyiratkan paparan racun yang disengaja dan sering dikaitkan dengan usaha bunuh diri, kejahatan penyalahgunaan obat (misalnya campuran alkohol dengan heroin, obat tidur/ penenang). Sedangkan istilah efek samping obat adalah suatu reaksi yang tidak diharapkan dan berbahaya yang diakibatkan oleh pengobatan. Karena spesifikasinya yang unik sehingga dibuat cabang ilmu untuk mempelajari racun yaitu toksikologi. Toksikologi adalah ilmu yang mempelajari masalah keracunan pada mahluk hidup meliputi antara lain: sumber penyebab, gejala-gejala, mekanisme kerjanya, proses terjadinya, penanggulangan/ pengobatannya, serta pencegahannya.

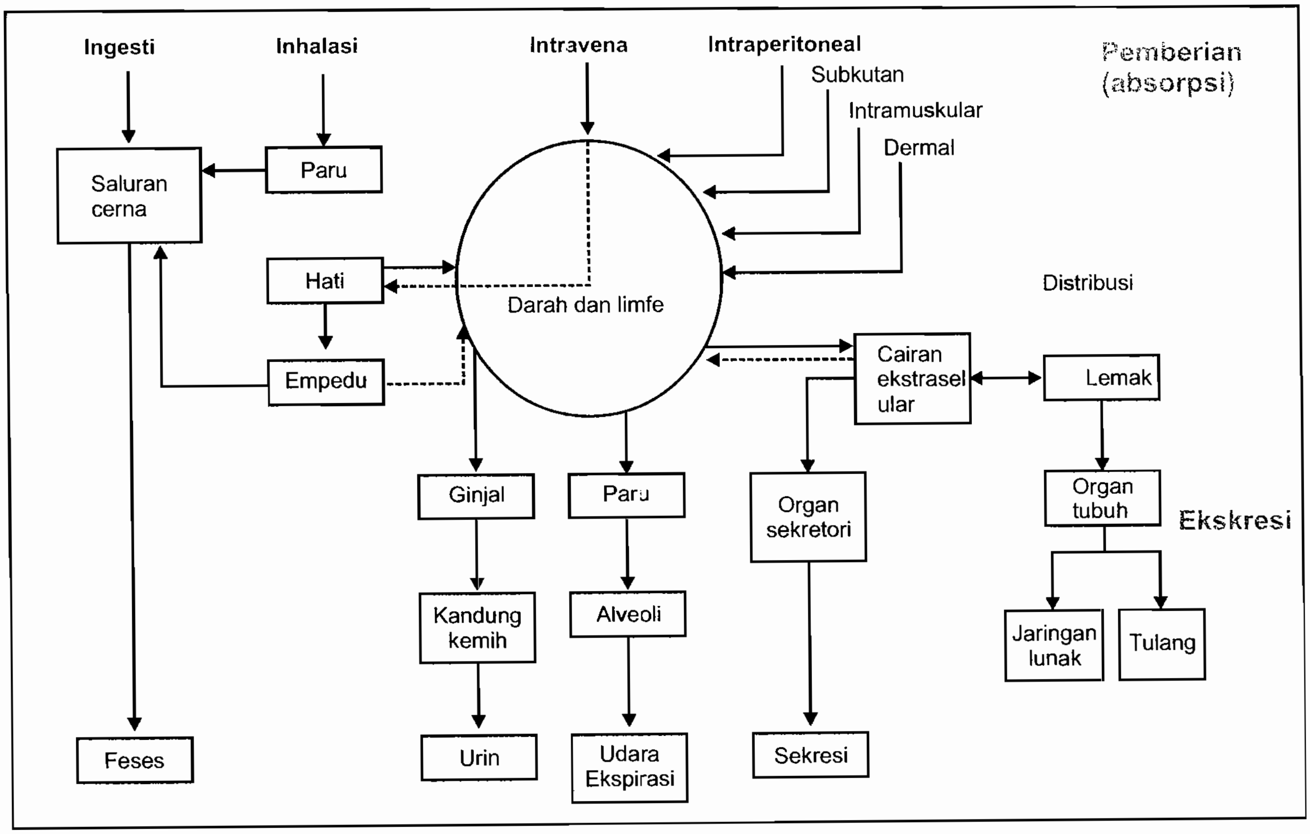
EPIDEMIOLOGI

Dokter pada jaman Yunani (40-80 Masehi) telah mengelompokkan racun berdasarkan sumber atau asalnya yaitu racun dari binatang, tumbuhan, mineral dan gas. Racun binatang umumnya dikaitkan dengan bisa (venom) dari binatang tersebut. Tidak hanya bisa ular sebagai racun sering menyebabkan keracunan, namun binatang lain pun demikian seperti katak, kadal, ubur-ubur, *stingrays* dan ular laut. Kematian akibat efek racun binatang yang pertama kali dicatat adalah kematian yang dialami oleh Cleopatra (69-30 SM) yang diduga bunuh diri dengan menggunakan ular berbisa.

Catatan tentang racun yang berasal dari tanaman telah digambarkan oleh Theoprastus (370-286 SM) dalam *De Historia Plantarum*, yang terkenal adalah *Aconitum* species (aconite, monkshood), *Conium maculatum* (poison hemlock), *Hyoscyamus niger* (henbane), *Mandragora officinarum* (mandrake), *Papaver somniferum* (opium poppy), *and Veratrum album* (hellebore). Racun Mineral jaman dahulu terdiri dari batang-batangan besi: antimonium, arsenik/warangan, logam berat, dan air raksa. Beberapa jenis gas juga dapat menyebabkan keracunan, dan efek racun gas ini telah diketahui sejak abad ke-3 SM oleh Aristoteles dengan pernyataan "uap batubara (carbonmonoksida) dapat menyebabkan kepala jadi berat dan kematian". Cicero (106-43 SM) menguraikan bahwa pada jaman itu digunakan uap batubara untuk membunuh atau mengeksekusi.

Menentukan insidens keracunan tidak mudah. Sejak tahun 1983 AAPCC telah mengkompilasi data dari *The Toxic Exposure Surveillance System* (TESS) dan mendapatkan kasus keracunan 2.395.582 dan kematian 1106 dari 63 pusat keracunan, data ini dilaporkan pada tahun 2004. Sedangkan *The National Institute of Drug Abuse* survei melalui D*rug Abuse Warning Network* (DAWN) di tahun 2002 melaporkan sekitar 4427 kematian akibat overdosis obat. Keracunan pada orang dewasa diperkirakan sepertiga dari seluruh kasus keracunan ini. Sebagian besar kasus keracunan karena ketidaksengajaan (71%) yang disebabkan oleh satu jenis racun (92%) dan hanya sekitar 5% kasus akibat efek samping obat atau keracunan makanan. Sebagian besar rute keracunan melalui oral dengan tempat kejadian keracunan tersering di rumah dan sekitar 75% ditangani di rumah dan tidak memerlukan bantuan tenaga medis. Hanya 3% pasien keracunan yang memerlukan perawatan segera. Terjadi peningkatan insiden keracunan 5% dengan umur pasien 20-90 tahun. Angka kematian lebih tinggi pada keracunan dengan unsur kesengajaan (79%) dibanding dengan keracunan karena ketidaksengajaan (10,5%). Di Indonesi belum ada data pasti angka kematian dan kesakitan akibat keracunan.

Obat atau toksin yang dapat menyebabkan kematian jika tertelan dalam jumlah banyak diantaranya analgesik, antidepresan, sedatif hipnotik/antipsikotik, stimulan, obat jalanan, obat jantung dan alkohol. Penyebab lainnya selain obat adalah bahan kimia pembersih, kosmetik, pestisida, produk rumah tangga lainnya, racun tanaman (misalnya

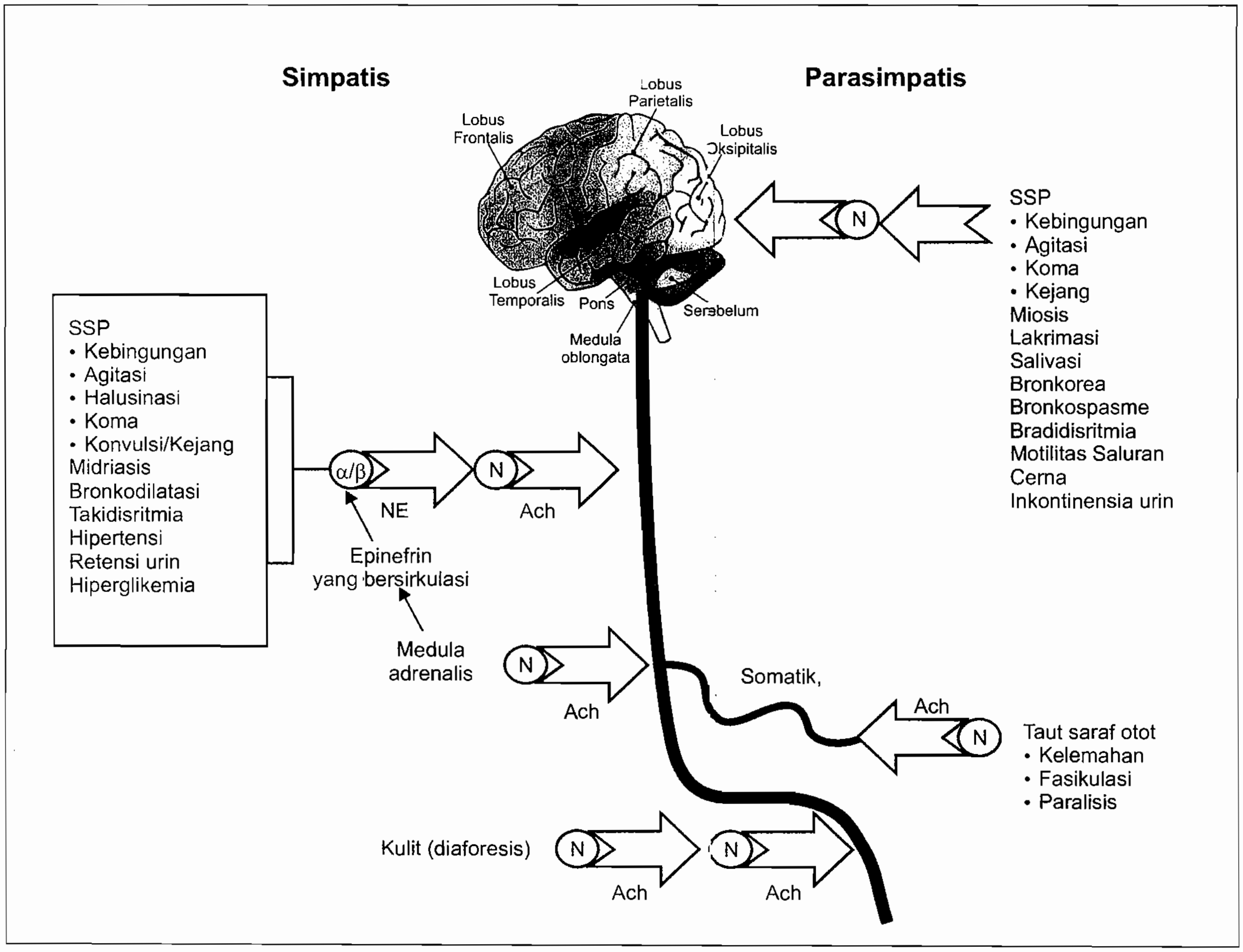

Ingesti
Inhalasi
Intravena
Intraperitoneal
Subkutan
Intramuskular
Dermal
Pemberian (absorpsi)
Saluran cerna
Paru
Hati
Empedu
Darah dan limfe
Distribusi
Cairan ekstraselular
Lemak
Ginjal
Paru
Organ sekretori
Organ tubuh
Ekskresi
Kandung kemih
Alveoli
Jaringan lunak
Tulang
Feses
Urin
Udara Ekspirasi
Sekresi

Gambar 1. Jalur masuknya racun ke dalam tubuh beberapa jenis tanaman jamur), dan racun binatang (bisa ular, kalajengking, laba-laba).

PATOGENESIS

Mekanisme pasti terjadinya keracunan masih belum dimengerti seluruhnya. Racun atau obat-obatan yang menyebabkan keracunan dapat masuk melalui tubuh dengan berbagai jalur (gambar 1). Setelah tubuh terpapar zat toksik, maka zat toksik tersebut akan diabsorbsi dengan baik sesuai jalur masuknya, dapat melalui inhalasi, kontak kulit, dan tertelan. Jika melalui kulit, bahan racun dapat memasuki pori-pori atau terserap langsung ke dalam sistem tubuh, terutama bahan yang larut minyak (*polar*). Ingesti atau pajanan subkutan umumnya membutuhkan waktu lebih lama untuk menimbulkan tanda dan gejala. Racun akut kebanyakan ditimbulkan oleh bahan-bahan racun yang larut air dan dapat menimbulkan gejala keracunan tidak lama setelah racun terserap ke dalam tubuh manusia.

Secara umum mekanisme toksisitas banyak melibatkan peranan aksi kolinergik neurotransmiter yaitu asetilkolin (ACh). Reseptor muskarinik dan nikotinik-asetilkolin dapat ditemukan pada sistem saraf pusat dan perifer. Pada sistem saraf perifer, asetilkolin dilepaskan di ganglion otonomik melalui sinaps preganglion simpatis dan parasimpatis, sinaps postgagglion parasimpatis, dan *neuromuscular junction* pada otot rangka. Pada sistem saraf pusat, reseptor asetilkolin berperan pada terjadinya toksisitas insektisida organofosfat yang menyebabkan terjadinya gangguan pada pusat sistem pernapasan dan pusat vasomotor. Ketika asetilkolin dilepaskan, peranannya melepaskan neurotransmiter untuk memperbanyak konduksi saraf perifer dan saraf pusat atau memulai kontraksi otot. Efek asetilkolin diakhiri melalui hidrolisis dengan munculnya enzim asetilkolinesterase (AChE). Ada dua bentuk AChE yaitu: *true cholinesterase* atau asetilkolinesterase yang ditemukan pada eritrosit, saraf dan *neuromuscular junction;* dan *pseudocholinesterase* atau serum cholisterase berada terutama pada serum, plasma dan hati (Gambar 2).


Simpatis
Parasimpatis
Lobus Parietalis
Lobus Frontalis
Lobus Oksipitalis
Lobus Temporalis
Pons
Serebelum
Medula oblongata
SSP
• Kebingungan
• Agitasi
• Koma
• Kejang
Miosis
Lakrimasi
Salivasi
Bronkorea
Bronkospasme
Bradidisritmia
Motilitas Saluran Cerna
Inkontinensia urin
N
SSP
• Kebingungan
• Agitasi
• Halusinasi
• Koma
• Konvulsi/Kejang
Midriasis
Bronkodilatasi
Takidisritmia
Hipertensi
Retensi urin
Hiperglikemia
α/β
NE
N
Ach
Epinefrin yang bersirkulasi
Medula adrenalis
N
Ach
Somatik,
Ach
N
Taut saraf otot
• Kelemahan
• Fasikulasi
• Paralisis
Kulit (diaforesis)
N
Ach
N
Ach

Gambar 2. Patofisiologi sindrom kolinergik terhadap sistem autonom dan sistim saraf somatik
N = Nicotinic, M = Muscarinic

GEJALA DAN TANDA KERACUNAN

Gejala dan tanda klinis yang bisa ditemukan pada pasien keracunan dapat dilihat pada gambar 3.

ETIOLOGI

Penyebab terjadinya keracunan bisa karena unsur kesengajaan atau kecelakaan (tanpa kesengajaan). Faktor kesengajaan biasanya karena depresi, usaha bunuh diri, usaha pembunuhan, dan penyalahgunaan obat yang berlebihan (ekstasi). Faktor penyebab keracunan yang tanpa disengaja biasanya lebih sering terjadi pada anak-anak, kesalahan minum obat (dosis dobel biasanya pada orang tua yang pikun) dan penggunaan ekstasi karena ingin mencoba-coba

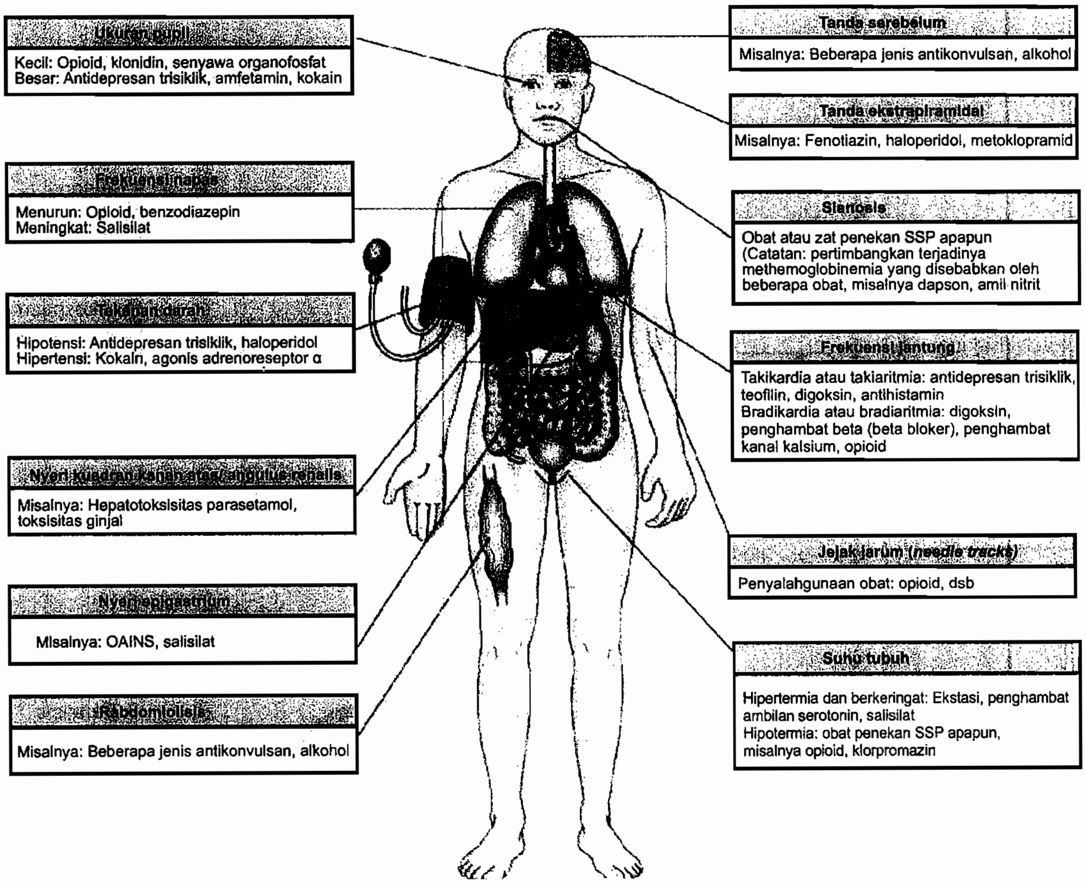
DIAGNOSIS KERACUNAN

Diagnosis dan terapi pasien keracunan harus secepatnya dilakukan tanpa harus menunggu pemeriksaan *screening* racun. Diagnosis kasus keracunan dapat didiagnosis berdasarkan anamnesis riwayat, pemeriksaan fisis langsung, dan tes laboratorium.

Anamnesis

Harus dilakukan dengan teliti dan ada beberapa hal yang harus dicari dan ditanyakan. Pada kasus keracunan, seringkali petugas penolong/petugas medis tidak bisa mendapatan informasi yang akurat dari pasien, oleh karena itu diperlukan informasi tambahan dari anggota keluarga, teman atau saksi lain yang melihat kejadian keracunan. Jika memungkinkan cari informasi jenis racun dari wadah/botol racun, jarum suntik, sampul zat kimia dan hal lain yang punya nilai diagnostik terhadap keracunan di sekitar lokasi kejadian. Jika hal ini diketahui, maka informasi yang harus ditanyakan adalah sebagai berikut:

1. Jenis, jumlah dan waktu terminum atau terpapar racun
2. Gejala sejak terpapar
3. Keadaan penyebab terpapar (kecelakaan atau kesengajaan)
4. Terapi yang telah diberikan (misalnya sirup ipecac)
5. Riwayat penyakit atau riwayat psikiatri
6. Apa ada riwayat alergi
7. Obat-obat yang rutin diminum



Ukuran pupil
Kecil: Opioid, klonidin, senyawa organofosfat
Besar: Antidepresan trisiklik, amfetamin, kokain

Frekuensi napas
Menurun: Opioid, benzodiazepin
Meningkat: Salisilat

Tekanan darah
Hipotensi: Antidepresan trisiklik, haloperidol
Hipertensi: Kokain, agonis adrenoreseptor α

Nyeri kuadran kanan atas/angulus renalis
Misalnya: Hepatotoksisitas parasetamol, toksisitas ginjal

Nyeri epigastrium
Misalnya: OAINS, salisilat

Rabdomiolisis
Misalnya: Beberapa jenis antikonvulsan, alkohol

Tanda serebelum
Misalnya: Beberapa jenis antikonvulsan, alkohol

Tanda ekstrapiramidal
Misalnya: Fenotiazin, haloperidol, metoklopramid

Sianosis
Obat atau zat penekan SSP apapun (Catatan: pertimbangkan terjadinya methemoglobinemia yang disebabkan oleh beberapa obat, misalnya dapson, amil nitrit

Frekuensi jantung
Takikardia atau takiaritmia: antidepresan trisiklik, teofilin, digoksin, antihistamin
Bradikardia atau bradiaritmia: digoksin, penghambat beta (beta bloker), penghambat kanal kalsium, opioid

Jejak jarum (*needle tracks*)
Penyalahgunaan obat: opioid, dsb

Suhu tubuh
Hipertermia dan berkeringat: Ekstasi, penghambat ambilan serotonin, salisilat
Hipotermia: obat penekan SSP apapun, misalnya opioid, klorpromazin

Gambar 3. Gejala dan tanda klinis serta bahan penyebab keracunan

8. Pekerjaan pasien dan anggota keluarga yang lain
9. Apakah pasien menggunakan terapi alternatif (misalnya herbal)

Pemeriksaan Fisis

Gejala umum. Cari sindrom autonomik (=toksidrome), termasuk tekanan darah, nadi, pupil, keringat dan aktivitas peristaltik (tabel 1). Pemeriksaan fisik yang cepat juga diperlukan untuk menentukan tatalaksana lebih lanjut. Pemeriksaan meliputi; (1) Jalan napas, (2) Ventilasi yang bagus, (3) Tanda vital, (4) Keadaan mental, (5) Ukuran dan refleks pupil. Penting untuk menentukan skoring keracunan untuk menentukan tindakan apa yang akan dilakukan (tabel 2).

Penilaian keadaan klinis yang paling awal adalah status kesadaran dengan GCS (*Glasgow Coma Scale*). Apabila pasien tidak sadar dan tidak ada keterangan apapun (alloanamnesis) maka diagnosis keracunan dapat dilakukan pereksklusionam. Untuk keracunan secara umum dapat digunakan skor yaitu *Poisoning System Score* (PSS) seperti tabel 2. Dengan nilai beratnya gejala : NONE (0): tidak ada gejala yang dikaitkan dengan keracunan, MINOR (1): ringan, gejala sementara dan sembuh spontan, MODERATE (2): gejala menetap dan memburuk, SEVERE (3): gejala berat dan mengancam nyawa, FATAL (4): kematian.

Pemeriksaan mata. Perubahan ukuran pupil, serta posisi pupil (nistagmus) dapat terjadi tergantung jenis obat/racunnya. MIOSIS: Kolinergik, klonidin, Opiates, organofosfates, Phenothiazines, pilokarpin, pontine bleed, Sedatif hipnotik (COPS). MIDRIASIS: Antihistamin, Antidepressan, Antikolinergik, Atropin, Simpatomimetik (AAAS).

Pemeriksaan neuropati. Berbagai obat dan racun dapat menyebabkan neuropati sensoris dan motoris setelah paparan berulangkali. Beberapa zat yang dapat menyebabkan neuropati tanpa paparan berulang, namun sekali terpapar dalam jumlah yang besar misalnya aresnik dan talium. Obat lainnya : Acrylamide, *Antineoplastic agents*, *Antiretroviral agents*, Arsenik, Buckthorn (K humboldtiana), Carbon disulfide, Dimethylaminopropionitrile, Disulfiram, Ethanol, Isoniazid (INH), Lead, Merkuri, Methyl n-butyl ketone, Nitrofurantoin, Nitrous oksid, *Organophosphate insecticides* , Piridoksin (Vitamin B6), Selenium, Thallium.

Pemeriksaan abdomen. Yang harus diperiksa adalah peristaltik, ileus, distensi abdomen, muntah (hematemesis) dan lain-lain. Ileus dapat disebabkan oleh faktor mekanik seperti luka pada saluran cerna berupa perforasi dan peritonitis atau obstruksi mekanik akibat tertelan benda asing. Distensi abdomen dan ileus merupakan manifestasi dari infark akut usus, meskipun jarang namun dapat juga sebagai komplikasi berat dari hipotensi lama atau vasospasme arteri mesenterium. Muntah terutama bila terjadi hematemesis dapat menjadi indikasi keracunan bahan korosif. Radiografi atau *CT scan* akan tampak gambaran udara di dinding usus, cabang bilier atau vena hepatik.

Tabel 1. Toksik Sindrom (toksidrome)

Golongan	Tanda Vital				Status Mental	Ukuran pupil	Peristalsis	Diaforesis	Lainnya
	TD	Nadi	Napas	Suhu					
Antikolinergik	-/↑	↑	±	↑	Delirium	↑	↓	⊠	Membran mukosa kering, rona merah, retensi urin
Kolinergik	±	±	-/↑	-	Normal hingga depresi	±	↑	↑	Salivasi, lakrimasi, mengompol, diare, bronkorea, fasikulasi, paralisis
Etanol atau hiptonik sedatif	↓	↓	↓	-/↓	Depresi	±	↓	-	Hiporefleksia, ataksia
Opioid	↓	↓	↓	↓	Depresi	↓	↓	-	Hiporefleksia
Simpatomimetik	↑	↑	↑	↑	Agitasi	↑	-/↑	↑	Tremor, kejang
Gejala putus obat golongan etanol atau hipnotik sedatif	↑	↑	-	-	Agitasi, disorientasi	↑	↑	↑	Tremor, kejang
Gejala putus obat golongan opioid	↑	↑	-	-	Normal, cemas	↑	↑	↑	Muntah, rinorea, piloereksi, diare, menguap

↑ = meningkat; ⊠ = menurun; ± = bervariasi; - = cenderung tidak berubah

Tabel 2. Sistem Skoring Keracunan

ORGAN	NONE	RINGAN	SEDANG	BERAT	FATAL
	0	1	2	3	4
	Tidak ada gejala dan tanda	**Ringan, Gejala dan tanda temporer dan membaik spontan**	**Gejala dan tanda menetap**	**Gejala dan tanda yang berat serta mengancam hidup**	**Kematian**
SISTEM GASTROINTESTINAL		• Muntah, diare, nyeri • Iritasi, luka bakar derajat 1 ulserasi pada mulut • Endoskopi: eritema, edema	• Muntah, diare, nyeri, ileus menetap • Luka bakar derajat 1 pada area berbahaya, luka bakar derajat 2-3 pada daerah tertentu • Disfagia • Endoskopi: lesi ulserasi transmukosa	• Perdarahan massif, perforasi • Luka bakar derajat 2-3 yang sangat luas • Disfagia berat • Endoskopi: lesi ulserasi transmukosa, lesi sirkumferensial, perforasi	
SISTEM RESPIRASI		• Iritasi, batuk, sulit bernapas, sesak ringan, spasme bronkus ringan • Foto toraks: tidak ada kelainan atau sedikit tanda abnormal	• Batuk menetap, bronkospasme, sesak, stridor, hipoksemia membutuhkan tambahan oksigen • Foto toraks: abnormal disertai gejala yang ringan	• Insufisiensi napas (bronkospasme berat, obstruksi jalan napas, edema glotis, edema paru, ARDS, pneumonitis, pneumonia, pneumotoraks) • Foto toraks: abnormal disertai gejala berat	
SISTEM SARAF		• Mengantuk, vertigo, tinitus, ataksia • Gelisah • Gejala ekstrapiramidal ringan • Gejala kolinergik/antikolinergik ringan • Paraestesia • Gangguan visual atau gangguan pendengaran ringan	• Tidak sadar namun bangun dengan respon nyeri • Apnoe, bradipnoe • Bingung, agitasi, halusinasi, delirium • Kadang-kadang kejang lokal atau generalisata • Gejala ekstrapiramidal yang menetap • Gejala kolinergik/antikolinergik yang menetap • Paralisis lokal yang tidak mempengaruhi fungsi vital • Gangguan visual dan pendengaran	• Koma dalam, tidak respon dengan rangsang nyeri • Insufisiensi napas • Agitasi yang ekstrim • Sering kejang generalisata, status epileptikus, opistotonus • Paralisis generalisata atau paralisis yang mengganggu fungsi vital • Kebutaan, ketulian	
SISTEM KARDIOVASKULAR		• Ekstrasistol isolated • Hipo/hipertensi sementara	• Sinus bradikardi (HR 40-50 x/mnt) • Sinus takikardi (HR 140-180 x/mnt) • Ekstrasistol, AF/flutter, AV blok-I-II, QRS memanjang, long QT, repolarisasi abnormal • Iskemia miokard • Hipo/hipertensi menetap	• Sinus bradikardi berat (HR <40 x/mnt) • Sinus takikardi berat (HR >180 x/mnt) • Disritmia ventrikel yang mengancam hidup, AV Blok III, asistol • Infark miokard • Syok, krisis hipertensi	
METABOLIK		• Gangguan asam basa ringan (HCO3 15-20 atau 30-40mmol/L pH 7,25-7,32 atau 7,50-7,59) • Gangguan cairan dan elektrolit ringan (K 3,0-3,4 atau 5,2-5,9 mmol/L) • Hipoglikemia ringan (GDS 50-70 mg/dl) • Hipertermia temporer	• Gangguan asam basa menetap (HCO3 10-14 atau >40mmol/L pH 7,15-7,24 atau 7,50-7,69) • Gangguan cairan dan elektrolit menetap (K 2,5-2,9 atau 6,0-6,9 mmol/L) • Hipoglikemia menetap (GDS 30-50 mg/dl) • Hipertermia menetap	• Gangguan asam basa berat (HCO3 <10mmol/L pH <7,15 atau >7,7) • Gangguan cairan dan elektrolit berat (K <2,5 atau >7,0 mmol/L) • Hipoglikemia menetap (GDS <30 mg/dl) • Hipo-hipertermia berat	
LIVER		• SGOT/SGPT 2-5 x N	• SGOT/SGPT 5-50 x N tetapi tidak ada gangguan fungsi hati	• SGOT/SGPT >50 x N atau ditemukan gangguan fungsi hati	
GINJAL		• Proteinuria/hematuria minimal	• Proteinuria/hematuria masiv • Disfungsi ginjal (oligouri, poliuri, kreatinin 200-500umol/L)	• Gagal ginjal (anuri, kreatinin >500umol/L)	
HEMATOLOGI		• Hemolisis ringan • Methemoglobinemia ringan (10-30%)	• Hemolisis • Methemoglobinemia ringan (30-50%) • Gangguan koagulasi tanpa perdarahan • Anemia, leukopenia, trombositopenia	• Hemolisis masiv • Methemoglobinemia berat (>50%) • Gangguan koagulasi disertai perdarahan • Anemia, leukopenia, trombositopenia berat	
SISTEM MUSKULAR		• Nyeri ringan • CPK 250-1500 iu/l	• Nyeri, kaku otot, kram dan fasikulasi • Rabdomiolisis, CPK 1500-10.000iu/l	• Nyeri, kekakuan otot ekstrim, kram yang bertambah dan fasikulasi • Rabdomiolisis dengan komplikasi, CPK >10.000iu/l • Sindrom kompartemen	
EFEK LOKAL DI KULIT		• Iritasi luka bakar derajat 1 atau luka bakar derajat 2<10% luas permukaan tubuh	• Luka bakar derajat 2 (10-15% luas permukaan tubuh) atau luka bakar derajat 3 (<2% luas permukaan tubuh)	• Luka bakar derajat 2 >50% luas permukaan tubuh atau luka bakar derajat 3 (>2% luas permukaan tubuh)	
EFEK LOKAL PADA MATA		• Iritasi, kemerahan, lakrimasi, edema palpebra ringan	• Iritasi, abrasi kornea • Ulser kornea ringan (punctale)	• Ulser kornea, perforasi • Kerusakan permanen	
EFEK LOKAL DI TEMPAT YANG TERKENA		• Bengkok, gatal • Nyeri ringan	• Bengkok yang meluas, nekrosis lokal • Nyeri sedang	• Bengkok yang meluas dan memberat nekrosis yang meluas • Bengkok saluran napas yang mengancam jiwa • Nyeri berat	

Pemeriksaan kulit. Berkeringat atau tidak dapat menjadi tanda gejala sindrom autonomik. Warna kulit kemerah-merahan dapat ditemukan pada keracunan karbon-monoksida, asam borak, zat kimia korosif atau hidrokarbon, atau obat antikolinergik, namun gejala ini bisa juga karena vasodilatasi akibat interaksi obat fenotiazin atau dislufiran dengan etanol. Kulit berwarna pucat dengan diaforesis sering karena obat simpatomimetik. Wajah pucat bisa juga karena vasospasme akibat keracunan ergot atau amfetamin. Sianosis merupakan indikasi terjadinya hipoksia, sulfahemoglobinemia atau methemoglobinemia.

Pemeriksaan bau atau aroma racun. Sejumlah racun dapat dikenali lewat baunya (tabel 3). Namun demikian kadang bau racun akan tertutupi dengan bau muntah sehingga akan menyulitkan deteksi bau racun. Disamping itu tidak semua orang dapat mengenal bau racun, misalnya bau kacang almond pada racun sianida hanya 50% orang dapat mengenali bau tersebut. Meskipun tidak ada bau racun bukan berarti tidak ada racun.

Pemeriksaan Laboratorium

Syaratnya simpel, mudah digunakan dan tersedia di laboratorium.

Tabel 3. Jenis Bau/Aroma dari Obat dan Racun

Aseton	**Aseton , isopropil alkohol**
Asam atau seperti buah pir	Kloral hidrat, paraldehid
Almond pahit	Sianida
Wortel	Situtoksin
Bawang putih	Arsenik (arsen), organofosfat, selenium, talium
Kamfer	Naftalen, paradiklorobenzena
Pedas aromatic	Etilklorvinol
Telur busuk	Hidrogen sulfide, stibin, merkaptan, obat sulfa lama
Wintergreen	Metil salisilat

Pemeriksaan rutin. Pemeriksaan rutin yang direkomendasikan untuk skreening pasien keracunan atau overdosis adalah ; Serum osmolalitas dan osmolar gap, elektrolit, gula darah, *Blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin untuk menilai fungsi ginjal, enzim hati dan tes fungsi hati, darah lengkap, urinalisa untuk memeriksa kristaluria, hemoglobinuria atau mioglobinuria, elektrokardoigrafi , kadar asetaminofen dan kadar etanol serum serta test kehamilan (untuk wanita usia subur).

Skrining Toksikologi

Diperlukan laboratorium yang lengkap untuk mengetahui efek racun pada pasien. Skrining komprehensif darah dan urin hanya merupakan bagian kecil dari awal tatalaksana pasien keracunan. Bagaimanapun diperlukan analisa toksikologi khusus untuk menghitung kadar obat/racun dalam tubuh. Sebelum melakukan pemeriksaan selalu tanyakan dua hal yaitu; apakah hasil test akan mempengaruhi pendekatan terapi?, dan dapatkah hasil tes diulang kembali jika efek terapi positif?.

Keterbatasan skrining toksikologi. Waktunya lama, alatnya tidak tersedia, keandalan alat, dan hanya memperkirakan dampak manajemen kurang dari 15% dari semua kasus keracunan atau overdosis. Skrining toksikologi komprehensif hanya mampu mendeteksi 40-100 obat/racun dari lebih 10.000 jenis obat/racun (atau 6 juta zat kimia). Deteksi di urin tergantung metode dan tipe pemeriksaan yang digunakan.

Penggunaan skrining toksikologi. Skrining komprehensif dari urin dan darah dapat dilakukan kapan saja,untuk membedakan efek obat depresan yang sering menyebabkan kehilangan temporer aktivitas otak dan memberikan gambaran seperti kematian otak, dan untuk konfirmasi klinis selama perawatan. Yang terpenting mencari penyebab yang mendasari,apakah usaha bunuh diri, usaha pembunuhan, kejahatan pada anak dll. Skrining selektif sering digunakan untuk konfirmasi klinis dan untuk rujukan perawatan pasien.

Pendekatan tes toksikologi : hasil laboratorium harus disesuaikan dengan keadaan klinis. Ambil darah dan urin pasien untuk diperiksa di laboratorium. Urin merupakan sampel terbaik untuk skrining keracunan (sampel darah baik untuk test kuantitatif tetapi darah bukan spesimen yang baik terutama untuk keracunan obat psikotropik, opioid dan obat stimulan), Tentukan kadar darah kuantitatif spesifik untuk mengambil kebijakan terapi (misalnya apakah perlu antidot atau dialisis) namun kadar kuantitatif hanya membantu memprediksi hubungan antara kadar serum dan efek toksik, dan hubungi pusat kontrol keracunan atau konsultan toksikologi.

X-ray abdomen dapat menunjukkan gambaran tablet *radioopaq, drug-filled condoms* atau material toksik lainnya. Pemeriksaan radiologi hanya bermanfaat jika hasil positif karena penelitian terbaru menyatakan hanya sedikit tablet yang bisa tampak pada pemeriksaan radiologi. Jangan mencoba mencari tablet dengan menempatkannya pada plat x-ray secara langsung karena akan menghasilkan false positif.

PRINSIP UMUM KERACUNAN

Prinsip umum dalam tatalaksana keracunan dibagi dalam enam fase yaitu ; 1) stabilisasi, 2) pemeriksaan laboratorium, 3) dekontaminasi saluran cerna, kulit atau mata, 4) pemberian antidot, 5) eliminasi toksin, 6) observasi dan disposisi.

MANAJEMEN KEGAWATDARURATAN

Sebagian besar pasien overdosis atau keracunan sering secara klinis tidak stabil saat ditemukan sehingga resusitasi jalan napas dengan ventilasi dan perfusi adekuat dan menjaga tanda vital (termasuk suhu) harus dilakukan pertamakali. Selanjutnya monitoring jantung dan *pulse oximetry. Rapid – sequence intubation* (RSI) dapat dilakukan pada pasien dengan resiko terjadi sumbatan jalan napas. Pemberian nalokson 2 mg intravena (IV), thiamine 100 mg IV, dan dextrose 50% sebanyak 50 ml IV (jika pasien hipoglikemia) umumnya diberikan pada pasien koma. Pasang akses intravena dan ambil sampel darah untuk pemeriksaan laboratorium. Pertahankan tekanan darah dan perfusi jaringan, koreksi kelainan asam basa, berikan obat pressor, dan antidot. Koreksi hipoksia dengan memberikan oksigen harus mempertimbangkan dan mengetahui alat dan jumlah oksigen yang akan diberikan (tabel 4).

RESUSITASI DAN STABILISASI

Prioritas utama dalam tatalaksana keracunan hampir sama dengan pasien lainnya. Harus dipastikan jalan napas tidak terganggu, bantuan napas, dan support sirkulasi. Pemantauan jantung, pulse oksimetri, dan akses intravena harus dilakukan. Tatalaksana jalan napas harus difokuskan pada koreksi hipoksia dan asidosis respiratorik dan mencegah terjadinya pneumonia aspirasi. Pasien dengan keadaan gangguan mental, pemberian nalokson, dekstros dan tiamin harus dipertimbangkan. Pada pemberian flumazenil seharusnya diberikan hati-hati pada kasus overdosis benzodiazepin dengan tanda-tanda depresi pernapasan.

AIRWAY

Bantuan ventilator diperlukan jika terjadi kegagalan dalam proteksi jalan napas.

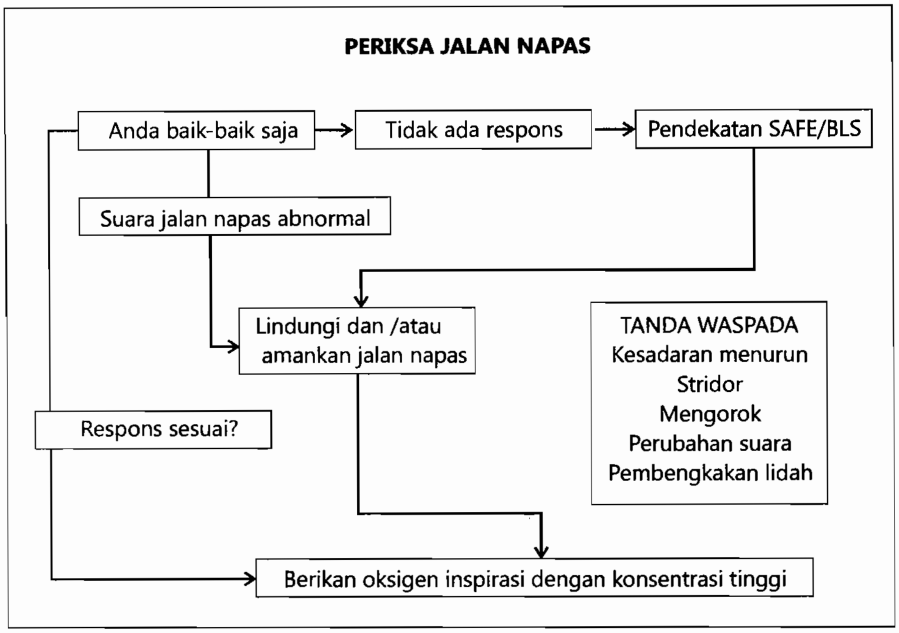
Menilai Jalan Napas. Pada umumnya penyebab kematian yang paling sering pada pasien keracunan adalah kegagalan refleks protektif dan obstruksi sebagian jalan napas akibat kelumpuhan lidah, aspirasi cairan lambung ke paru, henti napas. Semua pasien keracunan berpotensi mengalami gangguan jalan napas yang berbahaya. Pasien yang masih sadar dan dapat berbicara artinya refleks jalan napas masih bagus,akan tetapi harus selalu di monitor secara ketat karena keracunan cepat memperburuk kontrol jalan napas. Pasien yang lemah atau gelisah, muntah atau batuk menjadi indikasi tidak langsung bahwa pasien masih mempunyai kemampuan proteksi jalan napas. Jika ragu-ragu,yang terbaik dilakukan adalah intubasi endotrakea (tabel 5).

Tatalaksana Jalan Napas. Optimalisasi posisi dari jalan napas dan jika dibutuhkan dapat dipasang intubasi endotrakea. Penggunaan naloxone atau flumazenil lebih dini pada keracunan opioid atau benzodiazepine secara berurutan dapat mencegah penggunaan intubasi endotrakea.

Intubasi nasotrakea. Pada cara ini menggunakan tube fleksibel yang lembut dan dimasukkan ke dalam hidung hingga ke trakea dengan teknik *blind*. Keuntungannya yaitu dapat dilakukan pada pasien sadar tanpa perlu pemberian pelemas neuromuskuler, sekali pemasangan, dan ditoleransi dengan baik dibanding orotrakea *tube*. Kerugiannya yaitu bisa terjadi perforasi mukosa nasal, merangsang terjadinya muntah, pasien harus bernapas spontan, dan lebih sulit pada infant karena adanya epiglotis anterior.

Tabel 4. Teknik Pengantaran Oksigen, Kecepatan dan Konsentrasinya

Teknik pengantaran O2	Kecepatan aliran (L/menit)	Konsentrasi yang diantarkan (%)	Lainnya
Selang hidung	1-6	24-44	Konsentrasi O2 inspirasi tergantung pada kecepataan aliran dan volume tidal pasien
Masker wajah sederhana (simple face mask)	6-10	35-60	Dapat mencetuskan retensi CO2 pada kecepatan aliran rendah
Masker venturi	2-12	24-60	Secara akurat mengendalikan proporsi O2 inspirasi Dipakai untuk pasien dengan hiperkarbia kronik (misalnya PPOK)
Masker wajah dengan cadangan O2	12-15	60-90	Menyediakan konsentrasi O2 inspirasi yang tinggi
Ambubag	15	100	Menyediakan konsentrasi O2 inspirasi yang paling tinggi
Tiupan	6-10	Bervariasi	Untuk bayi dan anak kecil yang tidak dapat mentolerasi masker wajah atau selang



Gambar 4. Algoritme tatalaksana pemeriksaan napas

Tabel 5. Kondisi Klinis dan Penyebab Keracunan yang Harus Diintubasi

Kondisi Klinis	**Keracuna Zat**
Tertelan zat korosif	Natrium hidroksida, asam belerang
Inhalasi zat korosif	Amonia, klorin
Keracunan bias ular	Himenoptera, Krotalid
Anafilaksis	Himenoptera
Edema paru	Opioid, senjata kimiawi
Bronkorea	Organofosfat atau zat-zat saraf
Penekanan berat pada sistem saraf pusat	Kokain
Cedera serebrovaskular (*cerebrovascular accident*)	Isoniazid, teofilin
Aspirasi	Hldrokarbon
Hiperkarbia	Penekan SSP, zat saraf, botulisme

Intubasi orotrakea, teknik ini memasukkan tube ke dalam mulut pasien hingga ke trakea dengan cara melihat langsung. Keuntungannya yaitu lebih baik karena dilihat secara langsung sehingga menghindarkan dari intubasi esofagus yang tidak diinginkan, risiko perdarahan kecil, pasien tidak perlu bernapas spontan, angka keberhasilannya lebih tinggi dibanding pemasangan nasotrakea. Kerugiannya yaitu memerlukan pelemas neuromuskular sehingga dapat mencetuskan terjadinya henti napas yang fatal jika intubasi tidak berhasil dan memerlukan manipulasi leher sehingga pada pasien keracunan disertai trauma leher memungkinkan terjadinya injuri pada saraf *spinal cord.*

Intubasi akan memudahkan mengontrol jalan napas, mencegah aspirasi, sebagai jalur untuk melakukan suksion sekret, dan optimalisasi oksigenasi dan ventilasi. *Rapid – sequence intubation* (RSI) merupakan metode terbaik dengan kelainan fisiologis yang minimal. Prosedur RSI mencakup persiapan alat, pemberian obat, intubasi dan manajemen pasca intubasi. Untuk memberikan hasil optimal dan aman pada RSI maka diperlukan :

Evaluasi. Klinisi pertamakali harus mengevaluasi jalan napas untuk memastikan apakah perlu dan aman melakukan intubasi atau tidak. Memeriksa apakah ada cedera tulang servikal dan sendi temporomandibular karena akan menyulitkan dalam memasang intubasi. Untuk menstabilkan jika ada cedera servikal harus dilakukan imobilisasi. Rongga mulut juga harus diperiksa untuk mencari ada tidaknya benda asing yang menyumbat. Yang sering dilakukan dalam menilai jalan napas adalah menggunakan *LEMON Law (Look externally, Evaluate the 2-3 rule, Mallampati, Obstruction, Neck mobility). Look externally* yang perlu diingat adalah BONES (*Beard, Obese, No teeth, Elderly, Sleep apnea/Snoring*). Evaluasi 2-3 *rule,* artinya paling sedikit 2 jari yang dapat melewati jarak antara gigi atas dan bawah untuk membuka mulut (*Patil's test* positif) dan 3 jari antar batas atas kartilago tiroid dengan batas bawah mandibula (jarak tyromental). Nilai mallampati skor (Gambar 5), dan nilai obstruksi apakah ada benda asing atau trauma pada sekitar mulut/jalan napas. *Neck mobility* dilakukan dengan memposisikan kepala pasien *"sniffing morning air position"* yaitu fleksi tulang servikal dan ekstensi sendi *atlanto-occipital.*

Tabel 6. Langkah-langkah Melakukan RSI (9P)

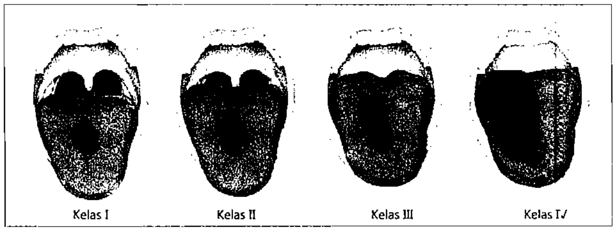
Waktu	Tindakan
0-10 Menit	Periksa kemungkinan keberhasilan
0-10 menit	Persiapan
0-5 menit	Pra-oksigenasi
0-3 menit	Pra-pengobatan
Waktu nol	Paralisis (dengan induksi)
0 + 20-30 detik	Proteksi dan pengaturan posisi
0 + 45 detik	Penempatan
0 + 45 detik	Pembuktian
0 + 1 menit	Penatalaksanaan pascaintubasi

Persiapan. Sebelum melakukan intubasi endotrakea pastikan semua alat, bahan dan obat penunjang telah tersedia untuk mencegah komplikasi lanjut. Jalur infus intravena harus sudah terpasang, pasang monitor jantung dan oksimetri. Ingat SOAP ME (*Suction, Oxygen, Airway equipment, Pharmacy, Medical Equipment*)

Preoksigenasi. Oksigen diberikan 2-3 menit sebelum dilakukan intubasi, hal ini akan membersihkan kadar nitrogen dalam paru-paru.

Preterapi. Preterapi meliputi pemberian obat farmakologi untuk mencegah kelainan fisiologis yang dapat terjadi saat melakukan intubasi. Obat ini adalah lidokain dan atropine. Pemberian lidokain intravena dapat mengurangi terjadinya peningkatan tekanan intrakranial saat melakukan intubasi dan diberikan 3-4 menit sebelum intubasi dengan dosis 1-2 mg/kgBB IV .

Induksi. Induksi terdiri dari dua komponen yaitu pemberian sedatif/anestesi untuk menidurkan pasien dan pemberian pelemas otot, keduanya merupakan hal yang harus diberikan sebelum melakukan intubasi. Karena pemberian obat ini dapat menyebabkan apnu dan paralisis maka tindakan proses intubasi harus cepat dan efisien.



Gambar 5. Mallampati skor

Klasifikasi Mallampati. Merupakan klasifikasi ukuran lidah relatif terhadap ukuran rongga mulut sebagaimana dijelaskan oleh Mallampati dan kawan-kawan. Kelas I: dinding posterior faring, palatum mole, dan uvula terlihat jelas. Kelas II: dinding posterior faring dan palatum mole terlihat, tetapi uvula tertutup sebagian oleh dasar lidah. Kelas III: hanya dasar uvula yang dapat dilihat. Kelas IV: Tidak ada satu pun dari ketiga struktur dapat terlihat

Intubasi. *Suction* harus segera dilakukan setelah intubasi terpasang. Karena pasien keracunan umumnya perutnya berisi makanan,racun dll, sehingga dilakukan untuk mencegah terjadinya muntah dan aspirasi.

Pasca intubasi. Setelah intubasi berhasil dilakukan segera pasang endotrakeal tube, pastikan bunyi napas di kedua paru dengan auskultasi,monitoring karbondioksida atau kalau perlu segera foto toraks untuk memastikan endotrakeal terpasang dengan baik atau tidak,kemudian fiksasi.

BREATHING

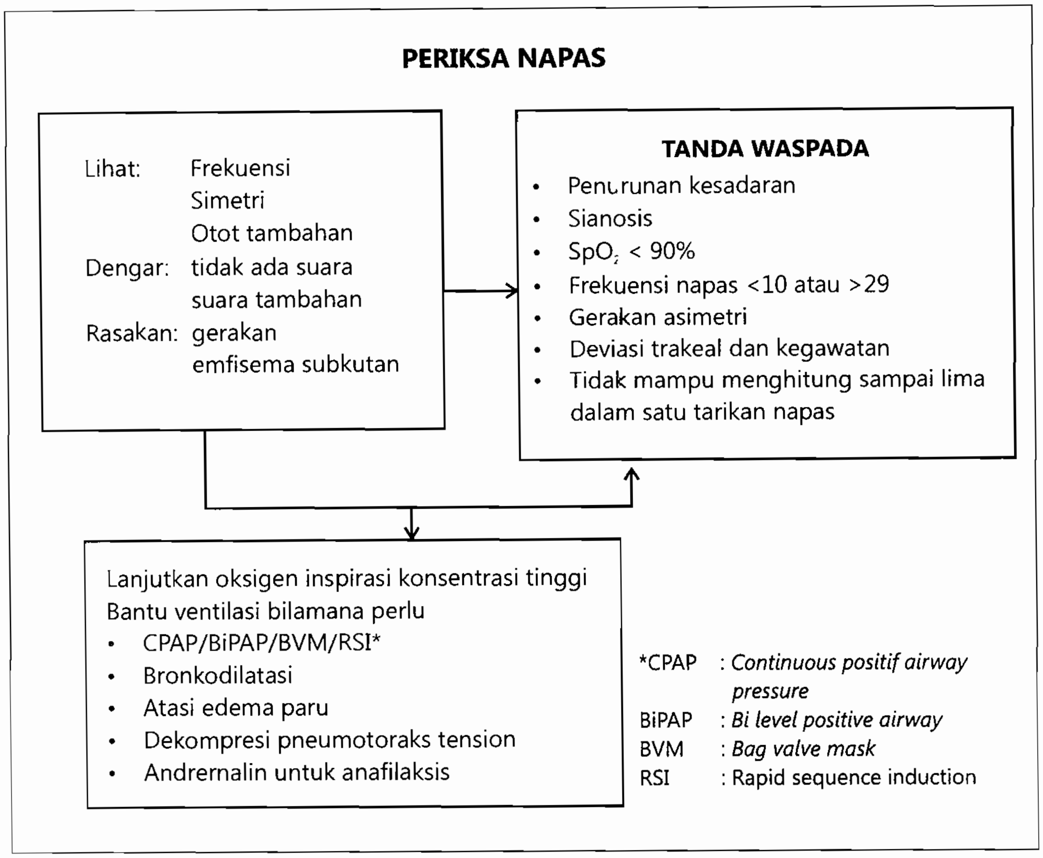
Masalah jalan napas terutama kesulitan bernapas, memiliki satu atau lebih komplikasi, kegagalan ventilasi, hipoksia atau spasme bronkus merupakan penyebab utama angka kesakitan dan kematian pada pasien keracunan atau overdosis obat. Oleh karena itu diperlukan pendekatan untuk menilai adekuat napas pasien. (Gambar 6).

Gagal ventilasi

Penyebabnya banyak diantaranya kegagalan otot ventilasi napas, depresi pusat napas, dan edema paru atau pneumonia berat dan beberapa obat atau racun dapat menyebabkan kegagalan ventilasi (Tabel 7). Komplikasi pada gagal ventilasi pada keracunan yaitu kematian akibat hipoksia karena terjadi kerusakan otak, aritmia jantung dan henti jantung dan kematian akibat hiperkarbia karena asidosis yang menyebabkan aritmia terutama pada overdosis salisilat atau trisiklik antidperesan.

Diagnosis banding yaitu pneumonia bakteri atau virus, ensefalitis virus atau mielitis virus (misal Polio), trauma atau iskemia spinal cord atau injuri sistem saraf pusat, tetanus penyebab kekakuan dari otot-otot dinding dada dan pneumotoraks.

Tatalaksana. Periksa analisa gas darah, estimasi cepat adekuatnya ventilasi dengan melihat kadar pCO_2; jika pasien gelisah disertai peningkatan pCO_2 (>60 mmHg) maka hal ini merupakan indikasi perlunya pemasangan ventilator. Jangan tunggu sampai pasien apneu atau sampai pCO2 di atas 60 mmHg baru memasang ventilator. Beri bantuan napas dengan ambu bag (*bag-valve-mask* atau *bag-valve-endotracheal tube*) sampai ventilator mekanik siap digunakan. Jika tidak tersedia maka intubasi endotrakea segera dilakukan. Atur ventilator dengan *tidal volume* (biasanya 15 ml/kgBB), kecepatan (umumnya 12-15 napas/menit) dan konsentrasi oksigen (umumnya dimulai pada 30-35%). Monitor respons pasien terhadap penggunaan ventilator dengan mengukur analisa gas darah.


PERIKSA NAPAS
Lihat: Frekuensi
Simetri
Otot tambahan
Dengar: tidak ada suara
suara tambahan
Rasakan: gerakan
emfisema subkutan
TANDA WASPADA
• Penurunan kesadaran
• Sianosis
• SpO_2 < 90%
• Frekuensi napas <10 atau >29
• Gerakan asimetri
• Deviasi trakeal dan kegawatan
• Tidak mampu menghitung sampai lima dalam satu tarikan napas
Lanjutkan oksigen inspirasi konsentrasi tinggi
Bantu ventilasi bilamana perlu
• CPAP/BiPAP/BVM/RSI*
• Bronkodilatasi
• Atasi edema paru
• Dekompresi pneumotoraks tension
• Andrernalin untuk anafilaksis
*CPAP : Continuous positif airway pressure
BiPAP : Bi level positive airway
BVM : Bag valve mask
RSI : Rapid sequence induction

Gambar 6. Algoritme tatalaksana pemeriksaan napas

Tabel 7. Obat-Obatan dan Racun Penyebab Gagal Ventilasi

Paralisis Otot-Otot Ventilator	**Penekanan Pusat Napas**
Toksin botulinum (botulism)	Antihistamin
Penghambat neuromuskular	Barbiturat
Nikotin	Klonidin dan obat simpatolitik lainnya
Organofosfat dan karbamat	Etanol dan alkohol
Saksitoksin ("pasang merah" /*red tide*)	Gama hidroksibutirat (GHB)
Gigitan ular	Opioid
Striknin dan tetanus (kekakuan otot)	Fenotiazin dan obat antipsikotik
Tetrodotoksin	Hipnotik-sedatif
Gas saraf perang (warfare nerve gases)	Antidepresan trisiklik

Jika pasien bernapas spontan maka mesin ventilator dapat diatur sesuai pernapasan pasien dengan hanya sekali-sekali menggunakan pernapasan ventilator (umumnya 10-12 napas/menit).

Jika endotrakea tube telah terpasang sebagai proteksi jalan napas, maka pasien dapat bernapas spontan melalui aliran oksigen yang dipasang pada *T-piece*.

Hipoksia

Selain obat atau racun yang dapat menyebabkan hipoksia **(tabel 8),** penyebab hipoksia lainnya adalah keadaan sebagai berikut :

- Insufisiensi oksigen karena pengaruh lingkungan
- Disrupsi dari absorpsi oksigen oleh paru (mis. Pneumonia atau edema paru).

  Pneumonia. Penyebab tersering pneumonia pada pasien keracunan karena aspirasi cairan lambung. Pneumonia juga dapat disebabkan oleh injeksi intravena benda asing atau bakteri, aspirasi cairan minyak, atau inhalasi gas iritan.

  Edema paru. Semua zat kimia yang dapat menyebabkan pneumonia (gas iritan dan hidrokarbon) dapat juga menyebabkan edema paru. Hal ini karena terjadi gangguan pada permeabilitas kapiler paru, menghasilkan edema paru nonkardiogenik (*adult respiratory distress syndrome* = ARDS). Pada edema paru nonkardiogenik, tekanan kapiler paru (refleksi tekanan pengisian ventrikel kiri) umumnya normal atau rendah. Berbeda pada edema paru kardiogenik, umumnya *cardiac output* disertai peningkatan tekanan kapiler paru.

- Hipoksia selular dapat memberikan nilai normal dari analisa gas darah. Karena keracunan karbonmonoksida dan methemoglobinemia dapat membatasi kemampuan ikatan oksigen dengan hemoglobin (yang mempengaruhi kapasitas angkut oksigen darah) tanpa mempengaruhi kadar PO_2, selain itu pemeriksaan analisa gas darah rutin hanya mengukur oksigen terlarut dalam plasma tetapi tidak mengukur kadar oksigen sebenarnya. Di samping itu beberapa kasus hanya mengukur saturasi oksigen menggunakan co-oximeter (tidak menghitung PO2) yang akan menunjukkan penurunan saturasi oksihemoglobin, oleh karena itu penggunaan oximetry akan memberikan hasil normal palsu atau mendekati normal jadi hasilnya tidak bisa dipercaya.

Komplikasi hipoksia secara signifikan akan menyebabkan kerusakan otak dan aritmia jantung. Diagnosa banding yaitu kesalahan pengambilan sampel dalam mengukur analisa gas darah (seharusnya mengambil darah arteri), pneumonia bakteri atau virus, kontusio paru karena trauma, infark miokard akut dengan kegagalan pompa jantung.

Tatalaksana. 1) Koreksi hipoksia. Berikan oksigen sesuai kebutuhan dan indikasi berdasarkan PO2 arteri. Jika diperlukan lakukan intubasi dan pemasangan ventilator; Jika keracunan karbonmonoksida maka berikan oksigen konsentrasi 100% dan pertimbangkan oksigen hiperbarik. Jika keracunan sianida, hidrogen sulfat dan methemoglobinemia atasi sesuai protokol keracunan ini. 2) Terapi pneumonia. Periksa sputum dan berikan antibiotik empirik yang sesuai jika ditemukan infeksi. Tidak ada dasar pemberian antibiotik profilaksis pada pneumonia yang dicetuskan oleh aspirasi atau zat kimia. Meskipun beberapa dokter merekomendasikan kortikosteroid untuk *chemical-induced pneumonia* namun masih sedikit bukti yang mendukung. 3)Terapi edema paru. Hindari pemberian cairan yang berlebihan dengan memasang CVP untuk mengontrol penggunaan cairan. Berikan suplemen oksigen untuk mempertahankan PO2 pada kadar 60-70 mmHg. Intubasi endotrakea dan penggunaan *ventilator positive end –expiratory pressure* (PEEP) mungkin diperlukan untuk mempertahankan oksigen adekuat.

Bronkospasme

Bronkospasme dapat terjadi pada beberapa keracunan atau overdosis obat (mis.*beta receptor antagonist, brevetoxin, chlorine and other irritant gases, drug causing allergic reactions, hydrocarbon aspiration, isocyanates, organophosphate, particulate dusts, smoke inhalation, sulfites*). Bronkospasme dapat disebabkan oleh ; 1) Iritasi langsung dari gas yang terhirup atau aspirasi cairan minyak tanah pada paru atau aspirasi cairan lambung 2) Efek farmakologi dari racun misalnya insektisida organofosfat atau karbamat dan antagonis beta adrenergik 3) Hipersensitivitas atau reaksi alergi.

Tabel 8. Obat-obatan dan Racun Penyebab Hipoksia

Gas Inert	**Pneumonia atau Edema Paru Non-Kardiogenik**
Karbondioksida	Aspirasi isi lambung
Metana dan Propana	Aspirasi hidrokarbon
Nitrogen	Klor dan gas iritan lainnya
Edema paru kardiogenik	Kokain
Antagonis beta reseptor	Ethklorvinol (IV dan oral)
Kuinidin, prokainamid, dan disopiramid	Etilen glikol
Antidepresan trisiklik	Uap merkuri
Verapamil	gas logam ("demam gas logam"/metal fumes fever)
Hipoksia selular	Nitrogen dioksida
Karbon monoksida	Opioid
Sianida	Parakuat
Hidrogen sulfida	Fosgen
Methemoglobinemia	Salisilat
Sulfhemoglobinemia	Obat-obat hipnotik sedatif
	Inhalasi asap

Komplikasi. Bronkospasme berat dapat menyebabkan hipoksia dan kegagalan ventilasi. Paparan gas iritan konsentrasi tinggi dapat menyebabkan asma (*reactive airway dysfunction syndrome* = RADS). Diagnosa Banding: Asma atau hal-hal yang dapat mencetuskan terjadinya bronkospastik, stridor akibat edema dan injuri saluran napas atas (edema jalan napas progresif dapat menyebabkan obstruksi jalan napas akut), dan obstruksi jalan napas karena benda asing.

Tatalaksana. Berikan oksigen, jika diperlukan pasang intubasi endotrakea atau ventilator. Jauhkan pasien dari sumber paparan gas iritan. Jangan berikan terapi antagonis beta adrenergik. Berikan bronkodilator dengan stimulan aerosol beta-2 reseptor (mis. Albuterol 2,5 – 5 mg) dengan nebulizer. (Ulangi jika diperlukan atau berikan 5-15 mg nebulizer kontinyu tiap 1 jam), aerosol ipratropium bromide 0,5 mg tiap 4-6 jam (terutama jika dicurigai adanya stimulasi kolinergik yang berlebihan), dan jika perlu tambahkan steroid inhalasi atau oral. Untuk pasien dengan bronkospasme dan bronkokorea karena keracunan organofosfat atau kolinesterase inhibitor yang lain, berikan atropin intravena. Ipratropium bromide dapat juga digunakan.

SIRKULASI

Pasien keracunan sering masuk ruang emergensi dalam keadaan hipotensi atau bahkan syok. Sehingga perlu ditetapkan tindakan untuk memperbaiki sirkulasi melalui intervensi cairan, terapi vasopresor, pemberian antidot dan koreksi gangguan elektrolit dan asam basa (Gambar 7).

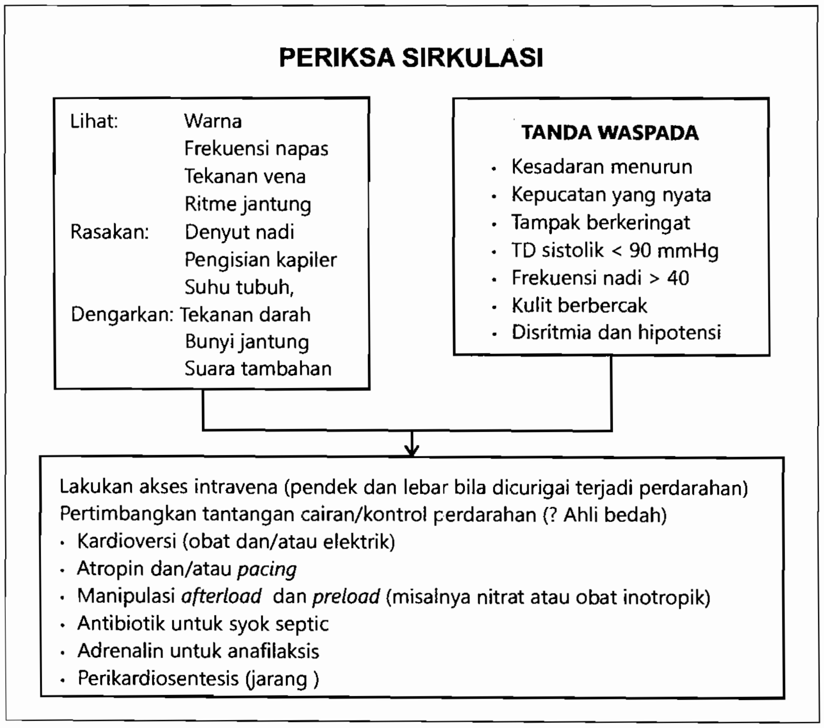
Penilaian Umum dan Tatalaksan Awal

a. Ukur tekanan darah, hitung kecepatan dan irama nadi. Persiapkan resusitasi jantung paru (RJP) jika tidak ada nadi dan lakukan protokol *advanced cardiac life support* (ACLS) untuk aritmia dan syok. Perlu diingat bahwa obat-obat ACLS mungkin tidak efektif atau berbahaya pada pasien dengan keracunan atau obat yang menginduksi kelainan jantung. Misalnya, procainamide kontraindikasi pada pasien dengan overdosis trisiklik antidepresan, dan atropin serta isoproterenol tidak efektif pada pasien dengan keracunan antagonis beta reseptor.

b. Monitoring elektrokardiografi (EKG). Aritmia sebagai komplikasi dari overdosis obat dan semua pasien keracunan obat yang kardiotoksik harus dimonitor di ruang *emergency atau intensive care unit (*ICU) paling lambat 6 jam setelah menelan racun/overdosis obat.

c. Pasang akses vena pada vena brachialis atau vena lengan bawah, atau pada vena femoral, subklavia, jugular interna dan vena sentral lainnya. Periksa laboratorium darah rutin.

d. Mulai infus cairan normal salin (NS), dextrose 5% dalam NS (D5-NS), dextrose 5% dalam setengah NS (D5W 0,45% sodium klorida), atau dextrose 5% dalam air (D5W). Jika pasien hipotensi, sebaiknya diberikan


PERIKSA SIRKULASI
Lihat: Warna
Frekuensi napas
Tekanan vena
Ritme jantung
Rasakan: Denyut nadi
Pengisian kapiler
Suhu tubuh,
Dengarkan: Tekanan darah
Bunyi jantung
Suara tambahan
TANDA WASPADA
• Kesadaran menurun
• Kepucatan yang nyata
• Tampak berkeringat
• TD sistolik < 90 mmHg
• Frekuensi nadi > 40
• Kulit berbercak
• Disritmia dan hipotensi
Lakukan akses intravena (pendek dan lebar bila dicurigai terjadi perdarahan)
Pertimbangkan tantangan cairan/kontrol perdarahan (? Ahli bedah)
• Kardioversi (obat dan/atau elektrik)
• Atropin dan/atau pacing
• Manipulasi afterload dan preload (misalnya nitrat atau obat inotropik)
• Antibiotik untuk syok septic
• Adrenalin untuk anafilaksis
• Perikardiosentesis (jarang)

Gambar 7. Algoritme tatalaksana pemeriksaan sirkulasi

NS atau larutan kristaloid isotonik.

e. Jika pasien sakit berat (hipotensi, gelisah, kejang atau koma), pasang kateter urin, takar urin dan periksa tes toksikologi serta ukur *urine output* tiap jam.

Bradikardi dan Blok Atrioventrikular

Penilaian. Obat atau racun yang dapat menyebabkan bradikardi atau AV blok dapat dilihat pada tabel 9. Bradikardi dan AV blok sering ditemukan pada keracunan antagonis kalsium dan obat yang menekan tonus simpatetik atau meningkatkan tonus parasimpatetik. Keadaan ini dapat juga ditemukan pada keracunan obat trisiklik antidepresan, quinidine dan obat antiaritmia tipe Ia dan Ic. Bradikardi dan AV blok dapat juga sebagai respons refleks (refleks baroreseptor) terhadap hipertensi karena phenylpropanolamine dan phenyleprine.

Komplikasi. Bradikardi dan AV blok sering menyebabkan hipotensi yang akan mencetuskan terjadinya henti jantung asistol. Diagnosa banding ; hipotermia, iskemia atau infark miokard, gangguan elektrolit (mis.hiperkalemia), gangguan metabolik (misal. hipotiroid), keadaan fisiologis (pada atlit biasanya nadinya lambat atau reaksi vasovagal akut), dan refleks *cushing* (akibat hipertensi intrakranial berat).

Tatalaksana. Jangan obati bradikardi atau AV blok kecuali ada gejala pada pasien (misal. sinkop atau hipotensi). Bradikardi atau AV blok mungkin merupakan refleks protektif untuk menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi berat. Pertahankan agar jalan napas tetap terbuka dan pasang ventilator jika diperlukan,serta tambahkan suplementasi oksigen. Hangatkan pasien hipotermi. Sinus bradikardi (40-50 x/mnt) normal pada suhu tubuh 32-35^{0}C. Berikan atropin 0,01-0,03 mg/kgBB IV. Jika tidak berhasil berikan isoproterenol 1-10 mcg/menit, titrasi sesuai dosis yang diinginkan atau gunakan *emergency trancutaneous* atau *transvenous pacemaker.* Berikan anti-dot yang sesuai jenis racun (overdosis antagonis beta reseptor berikan antidot glucagon; keracunan digitalis berikan Fab antibodi ; overdosis trisiklik antidepresan berikan sodium bicarbonat ; overdosis antagonis kalsium berikan kalsium).

Tabel 9. Obat-obatan dan Racun Penyebab Bradikardi dan AV Blok

Agen Kolinergik atau vagotonik	**Agen Simpatolitik**
Glikosida digitalis	Antagonis reseptor beta
Organofosfat dan karbamat	Klonidin
Fisostigmin, neostigmin	Opioid
Obat-obat penekan membran	**Lainnya**
Propranolol	Antagonis kalsium
Enkainid dan flekainid	Karbamazepin
Kuinidin, prokainamid dan disopiramid	Litium
Antidepresan trisiklik	Fenilpropanolamin dan agonis adrenergik alfa lainnya
	Propoksifen

Pemanjangan Interval QRS

Beberapa obat atau racun penyebab interval QRS memanjang adalah chloroquine, coccaine dosis tinggi, digitalis glikosida, diphenhydramine dosis tinggi, hiperkalemia, phenotiazine, propanolol, quinidine dll). Pemanjangan interval QRS > 0,12 detik sebagai indikasi kuat keracuanan trisiklik antidepresan yang berat, keracunan obat anti-aritmia tipe IA, flecainide, chloroquine, dan propanolol. *Right axis deviation 40 msec,* dengan gelombang R lambat pada *lead aVR* dapat menyebabkan QRS melebar pada pasien keracunan trisiklik antidepresan. Pemanjangan interval QRS dapat juga karena *ventrikel escape* pada pasien dengan blok jantung komplit (misal. karena obat digitalis, keracunan antagonis kalsium atau kelainan intrinsik jantung).

Komplikasi. Pemanjangan interval QRS pada pasien dengan trisiklik antidepresan atau obat sejenis sering menyebabkan hipotensi, AV blok dan kejang. Diagnosa banding ; gangguan sistim konduksi intrinsik (*bundle branch block* atau *complete heart block*) karena penyakit arteri koroner. Lihat EKG sebelumnya jika ada ; hiperkalemia pada toksisitas jantung akan memberikan gambaran *"sine wave"* dengan kompleks QRS yang lebar. Pada keadaan ini juga dapat ditemukan gelombang T ; hipotermia dengan suhu tubuh < 32^{0}C sering meyebabkan defleksi ekstra-terminal QRS dan menghasilkan QRS yang lebar.

Tatalaksana. Pertahankan jalan napas dengan ventilator jika perlu dan tambahkan oksigen, terapi hiperkalemia dan hipotermia, terapi AV blok dengan atropin, isoproterenol dan *pacemaker*, pada overdosis trisiklik antidepresan atau *sodium channel blocking* dapat diberikan sodium bikarbonat (1-2 mEq/kg IV bolus, dapat diulang jika perlu), berikan antidot jika ada (digoxin Fab antibodi untuk menginduksi blok jantung komplit karena keracunan digitalis ; glukagon untuk intoksikasi antagonis reseptor beta reseptor ; Kalsium untuk keracunan antagonis kalsium).

Takikardi

Sinus takikardi dan supraventrikuler takikardi sering disebabkan oleh stimulasi simpatetik berlebihan atau inhibisi tonus parasimpatetik dan sebagai respon pertahanan terhadap hipotensi atau hipoksia. Sinus takikardi dan supraventrikuler disertai interval QRS memanjang akan memberikan gambaran seperti ventrikel takikardi. Contoh obat atau racun yang dapat menyebabkan takikardi dapat dilihat pada tabel 10.

Komplikasi. Sinus takikardi (HR < 140 x/mnt) jarang menyebabkan gangguan hemodinamik karena tubuh masih mampu mentolerir kecepatan sampai 160-180 x/

menit. Meskipun demikian, cepatnya frekuensi denyut jantung dapat mengakibatkan hipotensi, nyeri dada, iskemia jantung atau sinkop.

Diagnosa banding; kehilangan darah karena perdarahan (misal. perdarahan gastrointestinal atau trauma), kehilangan cairan (misal. gastritis atau gastroenteritis), hipoksia, emam dan infeksi, infark miokard, ansietas, kelainan sistim konduksi intrinsik (misal. *Wolff-Parkinson-White syndrome*).

Tatalaksana. Jika takikardia tidak disertai hipotensi atau nyeri dada, observasi dan sedasi umumnya adekuat. Takikardia karena rangsangan simpatomimetik, berikan esmolol 0,025-0,1 mg/kg/mnt IV. Takikardi karena rangsangan antikolinergik, berikan prostigmin 0,01-0,03 mg/kg IV atau neostigmin 0,01-0,03 mg/kg IV.

Tabel 10. Obat-pbatan dan Racun Penyebab Takikardi

Agen Simpatomimetik
- Amfetamin dan turunannya
- Kafein
- Kokain
- Efedrin dan pseudoefedrin
- Fensiklidin/*phencyclidine* (PCP)
- Teofilin

Agen penyebab hipoksia selular
- Karbon monoksida
- Sianida
- Hidrogen sulfide
- Agen pengoksidasi (Methemoglobinemia)

Agen Antikolinergik
- Jamur Amanita muscaria
- Antihistamin
- Atropin dan antikolinergik lainnya
- Fenotiazin
- Tanaman
- Antidepresan trisiklik

Lainnya
- Putus obat golongan metanol atau hipnotik-sedatif
- Vasodilator (refleks takikardia)
- Hormon tiroid

Hati-hati menggunakan obat ini pada overdosis trisiklik antidepresan karena menambah depresi konduksi yang berakibat fatal menjadi asistol.

Aritmia Ventrikel

Contoh obat atau racun penyebab aritmi ventrikel dapat dilihat pada tabel 11. Iritabilitas ventrikuler umumnya disebabkan oleh stimulasi simpatetik berlebihan (misal. akibat kokain atau amfetamin). Pasien keracunan chlorinat, fluorinat atau hidrokarbon aromatik dapat meningkatkan sensitivitas miokard pada efek aritmogenik katekolamin. Ventrikel takikardi dapat ditemukan pada keracunan trisiklik antidepresan atau obat *sodium channel-blocking*, meskipun ventrikel takikardi akibat obat ini susah dibedakan dari supraventrikuler takikardi yang disertai interval QRS yang memanjang. Zat yang menyebabkan pemanjangan interval QT (>0,42 detik) dapat menghasilkan ventrikel takikardi atipik (*torsade de pointes*). Karakterisitk *Torsade de pointes* adalah polimorfik ventrikuler takikardi yang tampak seperti aksi yang berputar. *Torsade de pointes* dapat juga karena hipokalemia, hipokalsemia atau hipomagnesemia.

Tabel 11. Obat-obatan dan racun penyebab aritmia ventrikel

Takikardi ventrikel atau fibrilasi
- Amfetamin dan agen simpatomimetik lainnya
- Pelarut hidrokarbon aromatik
- Kafein
- Kloral hidrat
- Pelarut hidrokarbon berklorinasi atau berfluorinasi
- Kokain
- Glikosida digitalis
- Fluorida
- Fenotiazin
- Teofilin
- Antidepresan trisiklik

Prolongasi QT atau torsade de pointes[b]
- Alfuzosin
- Amiodaron
- Arsenik
- Astemizol dan terfenadin
- Azitromisin
- Bepridil
- Kloral hidrat
- Klorokuin, kuinin dan agen terkait lainnya
- Sisaprid
- Sitrat
- Klaritromisin
- Klozapin
- Diopiramid
- Dofetilid
- Dolasetron
- Metadon
- Moeksipril
- Mofiloksasin
- Nikardipin
- Oktreotid
- Ofloksasin
- Ondansetron
- Paroksetin
- Pentamidin
- Pimozid
- Prokainamid
- Insektisida organofosfat
- Kuetiapin
- Kuinidin
- Risperidon

Komplikasi. Dapat terjadi hipotensi atau terjadi perburukan ventrikel takikardi menjadi ventrikel fibrilasi.

Sebelum mencari diagnosa lainnya harus disingkirkan penyebab ventrilkuler prematur, ventrikel takikardi atau ventrikel fibrilasi. Diagnosa banding; hipoksemia, hipokalemia, asidosis metabolik, iskemia atau infark miokard, gangguan elektrolit (hipokalsemia atau hipomagnesemia) atau kelainan bawaan yang menyebabkan pemanjangan QT dan *torsade de pointes*.

Tatalaksana. Persiapkan RJP jika dibutuhkan sesuai standar tatalaksana artimia, dengan pengecualian penggunaan obat procainamide dan bretylium tidak boleh pada overdosis trisiklik antidepresan atau *sodium channel-blocking*. Pertahankan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu. Tetap berikan oksigen. Koreksi kelainan asam basa dan gangguan elektrolit. Untuk fibrilasi ventrikel lakukan tindakan cepat dengan *DC shock* 3-5 Joule/kg. Ulangi dua kali jika tidak respons. Lanjutkan RJP jika pasien belum teraba nadinya berikan epinefrin, ulangi *DC shock*, amiodaron dan atau lidokain sesuai rekomendasi ACLS. Untuk ventrikel takikardi tanpa nadi lakukan tumbukan pada dada atau *DC shock synchronize* 1-3 J/kg. Jika tidak berhasil, lakukan RKP dan DC shock 3-5 J/kg, berikan amiodaron dan atau lidokain dan ulangi *DC sock* sesuai protokol ACLS. Untuk ventrikel takikardia dengan nadi, berikan lidokain 1-3 mg/kg IV atau amiodarone 300 mg IV. Jangan gunakan procainamide atau obat anti aritmia tipe Ia. Untuk sensitivitas miokard akibat klorhidrat, halogen, atau hidrokarbon aromatik berikan esmolol 0,025-0,100 mg/kg/mnt IV, atau propanolol 0,5-3 mg IV. Untuk overdosis trisiklik antideperesan atau obat *sodium channel-blocking,* berikan sodium bikarbonat 1-2 mEq/kg IV, ulangi bolus sampai interval QRS memendek atau pH serum > 7,7. Untuk ventrikel takikardi polimorfik atau atipik lakukan ; gunakan alat pacu jantung atau berikan isoproterenol 1-10 mcg/mnt IV untuk meningkatkan denyut jantung (hal ini menyebabkan repolarisasi lebih homogen dan mengatasi aritmia) dan Alternatif, berikan magnesium sulfat intravena 1-2 g selama 20-30 menit.

Hipotensi

Contoh obat atau racun yang menyebabkan hipotensi dapat dilihat pada tabel 12 di bawah. Hipotensi dapat terjadi karena kehilangan volume cairan tubuh (akibat muntah, diare, dan perdarahan), juga karena deplesi volume cairan oleh obat venodilator, dilatasi arteriol, depresi kontraktilitas jantung, aritmia dan hipotermia.

Kehilangan volume, venodilatasi dan dilatasi arteriol yang menyebabkan hipotensi akan memberikan respon takikardi. Hipotensi disertai bradikardi kemungkinan disebabkan oeh keracunan obat simpatolitik, obat *membrane-depressant,* antagonis kalsium atau glikosida jantung atau pada hipotermia.

Komplikasi. Hipotensi berat dan lama dapat menyebabkan nekrosis tubular akut, kerusakan otak dan iskemia jantung. Asidosis metabolik juga sering terjadi pada pasien hipotensi akibat keracunan.

Diagnosa banding ; hipotermia, hipertermia, kehilangan cairan akibat gastroenteritis, kehilangan darah (trauma atau perdarahan saluran cerna), infark miokard, sepsis dan *injuri spinal cord.*

Tatalaksana. Hipotensi biasanya cepat berespon jika lebih awal diberikan terapi cairan intravena dan obat vasopressor dosis rendah (misal.dopamin). Ketika hipotensi tidak berespons dengan tindakan di atas, maka harus dicari penyebab lain untuk tatalaksana sesuai penyebab. Tetap pertahankan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu serta berikan oksigen. Terapi aritmia yang menyebabkan hipotensi (denyut jantung <40-50 x/mnt atau >80-200x/mnt). Hipotensi yang diserti

Tabel 12. Obat-obatan dan Racun Penyebab Hipotensi

Hipotensi dengan Bradikardia Relatif	**Hipotensi dengan Takikardia**
Agen simpatolitik	**Hilangnya cairan atau masuknya cairan ke ruang ketiga (*third spacing*)**
Antagonis reseptor beta	Jamur yang mengandung amatoksin
Bretilium	Arsenik
Klonidin dan metildopa	Kolkisin
Hipotermia	Tembaga sulfat
Opioid	Hipertermia
Reserpin	Besi
Tetrahidrazolin dan oksimetazolin	Keracunan bias ular derik (rattlesnake)
Obat-obat penekan membran	Agen hipnotik-sedatif
Enkainid dan flekainid	**Dilatasi vena perifer atau arteriol**
Kuinidin, prokainamid dan disopiramid	Antagonis alfa (doksazosin, prazosin, terazosin)
Propoksifen	Agonis reseptor beta-2 (misalnya, albuterol)
Propranolol	Kafein
Antidepresan trisiklik	Antagonis kalsium (nifedipin, amlodipin, nikardipin)
Lainnya	Hidralazin
Barbiturat	Hipertermia
Antagonis kalsium (verapamil, diltiazem)	Minoksidil
Fluorida	Nitrit
Organofosfat dan karbamat	Natrium nitroprusid
Agen hipnotik-sedatif	Fenotiazin
Tilmikosin	Teofilin
	Antidepresan trisiklik

hipotermia sering tidak membaik dengan pemberian cairan intravena tetapi cepat respons kembali ke normal dengan menghangatkan pasien. Target tekanan darah sistolik 80-90 mmHg jika suhu tubuh 32^{0}C. Berikan cairan NS 0-20 ml/kg atau cairan kristaloid. Berikan dopamin 5-15 mcg/kg/mnt. Terkadang dopamin tidak efektif pada pasien dengan deplesi neuron katekolamin (misal. overdosis disulfiram, reserpin,atau trisiklik antidepresan) atau pada kasus blok reseptor alpha-adrenergic (trisiklik antidepresan, phenothiazines). Pada kasus ini norefinefrin 0,1 mcg/kg/mnt IV atau fenilefinefrin lebih efektif. Berikan antidot spesifik (sodium bikarbonat untuk overdosis trisiklik antidepresan atau *sodium channel-blocking*; glucagon untuk overdosis antagonis reseptor beta; kalsium untuk overdosis antagonis kalsium; propanolol atau esmolol untuk overdosis teofilin, kafein,metaproterenol atau agonis beta).

Jika hal di atas gagal, pasang *central venous pressure* (CVP) atau *pulmonary artery catheter* untuk dapat menentukan cairan intravena yang akan diberikan dan mengukur *cardiac output* (CO) dan hitung resistensi vaskuler sistemik (SVR) dengan rumus di bawah, dimana MAP adalah *mean arterial pressure* dan normal SVR = 770-1500.;

$$\frac{\mathbf{SVR = 80\ (MAP - CVP)}}{\mathbf{CO}}$$

Pilih terapi berdasarkan ;

1. Jika tekanan vena sentral atau tekanan arteri pulmonar rendah maka berikan cairan intravena.
2. Jika CO rendah maka berikan dopamin atau dobutamin.
3. Jika SVR rendah berikan norefinefrin 4-8 mcg/mnt atau fenilefinefrin
4. Jika dicurigai insufisiensi adrenal berikan kortikosteroid (misal hidrokortison 100 mg IV tiap 8 jam).

Hipertensi

Hipertensi sering terabaikan pada pasien keracunan sehingga terkadang tidak diterapi. Beberapa orang muda memiliki tekanan darah normal pada kisaran 90/60 mmHg – 100/70 mmHg, dan peningkatan menjadi 170/100 mmHg lebih signifikan (potensi katastropik) dibanding tekanan darah yang sama pada orang tua dengan hipertensi kronik. Misalnya obat dan toksin yang dapat menyebabkan hipertensi pada tabel 13.

Hipertensi pada keracunan dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme; pada keracunan amfetamin dan obat sejenis lainnya dapat menyebabkan hipertensi dan takikardi melalui stimulasi simpatetik. Obat-obat selektif adrenergik alfa menyebabkan hipertensi sebagai refleks (dimediasi baroreseptor) terhadap bradikardi atau AV blok. Obat-obat antikolinergik dapat menyebabkan hipertensi ringan dengan takikardi. Penghentian tiba-tiba obat yang digunakan rutin misalnya obat sedativa-hipnotik, etanol, opioid atau clonidine dapat menyebabkan hipertensi dan takikardi.

Komplikasi. Perdarahan intrakranial, diseksi aorta, infark miokard dan gagal jantung kongestif. Diagnosa banding; hipertensi idiopatik, peningkatan tekanan intrakranial akibat perdarahan spontan, trauma atau penyebab lain. Pada keadaan ini hipertensi terjadi karena refleks terhadap bradikardi (refleks *chushing*).

Tatalaksana. Menurunkan tekanan darah dengan cepat diperlukan sepanjang tidak menyebabkan hipotensi karena akan berpotensi menyebabkan iskemia/infark serebral pada orang tua dengan penyakit serebrovaskular.

- Hipertensi dengan takikardi ringan atau tanpa takikardia berikan phentolamine 0,02-0,1 mg/kg IV atau nitroprusside 2-10 mcg/kg/mnt IV.
- Hipertensi dengan takikardi, tambahkan terapi (i) dengan propanolol 0,02-0,1 mg/kg IV atau esmolol 0.025-0,1 mg/kg/mnt IV atau labetolol 0,2-0,3 mg/kg

Tabel 13. Obat-obatan dan Racun Penyebab Hipertensi

Hipertensi dengan Takikardia

Agen simpatomimetik umum
Amfetamin dan turunannya
  Kokain
  Efedrin dan psudoefedrin
  Epinefrin
  Levodopa
  LSD (lysergic acid diethylamide)
  Marijuana
  Penghambat mono-amine oksidase

Agen antikolinergik
  Antihistamin
  Atropin dan antikolinergik lain
  Antidepresan trisiklik
  Lainnya
  Putus obat golongan etanol dan obat hipnotik sedative
  Nikotin (tahap awal)
  Organofosfat (tahap awal)

Hipertensi Dengan Bradikardia Atau Blok Atrioventrikular
  Klonidin, tetrahydrozolin dan oksimetazoline^{c}
  Turunan ergot
  Methoksamin
  Norepinefrin
  Fenilefrin
  Fenilpropanolamin

IV. Jangan gunakan propanolol atau esmolol tanpa vasodilator pada terapi hipertensi krisis. Antagonis reseptor beta dapat memperburuk hipertensi karena reseptor alfa memediasi vasokonstriksi karena tidak dihambat saat beta-2 yang memediasi vasodilatasi di blok.

- Jika hipertensi disertai kelainan neurologi (misalnya. hemiparese), maka *computed tomography* (CT) scan harus segera dilakukan. Pada pasien dengan trauma serebrovaskular, hipertensi umumnya tidak diterapi kecuali ada komplikasi (misal .gagal jantung atau iskemia jantung). Sebaiknya pasien dikonsulkan pula ke neurolog.

GANGGUAN KESADARAN

Koma dan Stupor

Penurunan tingkat kesadaran lebih sering sebagai komplikasi serius dari overdosis obat atau keracunan. Contoh obat atau racun penyebab koma dapat dilihat pada tabel 14. Koma lebih sering akibat depresi global dari sistem aktivasi retikuler otak karena penggunaan obat antikolinergik, simpatolitik, depresan SSP atau racun penyebab hipoksia seluler. Kadang-kadang representasi fenomena postictal setelah obat atau toksin menginduksi kejang. Dapat juga karena injuri otak dikaitkan dengan infark atau perdarahan intrakranial. Injuri otak mencetuskan gejala defisit neurologi fokal dan sebaiknya dikonfirmasi dengan pemeriksaan CT *scan*.

Komplikasi koma sering bersamaan dengan depresi napas yang merupakan penyebab kematian terbesar. Kondisi lain yang bisa menyertai atau sebagai komplikasi koma adalah hipotensi, hipotermi, hipertermi, dan rabdomiolisis.

Diagnosa banding. Trauma kepala atau penyebab lain perdarahan intrakranial, abnormalitas kadar gula darah termasuk sodium atau elektrolit, hipoksia, hipotiroid, gagal hati atau ginjal, hipertermia atau hipotermia, dan infeksi berat seperti ensefalitis dan meningitis.

Tatalaksana. Pertahankan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu serta berikan oksigen. Berikan dextrose, thiamin dan nalokson (koma koktail). Semua pasien penurunan kesadaran diberikan konsentrasi dextrose kecuali hipoglikemia telah disingkirkan dengan pemeriksaan gula darah. Gunakan vena sebagai jalur masuk dextrose untuk mencegah ekstravasasi, dan juga mencegah dextrose mengiritasi jaringan. Dosisnya 50% dextrose 50 ml (25 g) IV. Tiamin diberikan untuk mencegah atau mengobati sindrom Wernicke's akibat defisiensi tiamin pada pasien alkoholik dan suspek defisiensi vitamin yang lain, berikan tiamin 100 mg IV atau intramuskular. Semua pasien depresi napas berikan nalokson. Jika pasien telah diintubasi dan diberi ventilasi buatan, maka nalokson tidak perlu diberikan. (Berikan nalokson 0,4 mg IV atau IM ; Jika tidak berespon dalam 1-2 menit berikan nalokson 2 mg IV ; Jika masih tidak berespon dan diduga overdosis opioid secara riwayat dan klinis (*pinpoint pupil*,apnu atau hipotensi), berikan nalokson 10-20 mg IV. Pertimbangkan pemberian flumazenil jika penyebab koma kemungkinan benzodiazepin atau tidak ada kontra indikasi. Penggunaan flumazenil dapat mencetuskan kejang pada pasien yang addiksi terhadap benzodiazepin atau tertelan obat konvulsan atau racun. Normalkan suhu tubuh, jika kemungkinan adanya trauma SSP atau trauma serebrovaskuler sebaiknya periksa dengan *CT scan*. Dan jika dicurigai meningitis atau ensefalitis sebaiknya di punksi lumbar untuk diagnosis dan berikan antibiotik yang sesuai.

Hipotermia

Hipotermia merupakan tanda atau komplikasi overdosis obat dan juga bisa ditemukan pada pasien koma. Contoh obat atau racun penyebab hipotermia adalah barbiturat, etanol, obat hipoglikemia, opioid, fenotiazine, sedatif hipnotik, trisiklik antidepresan dan vasodilator. Hal ini karena obat/racun menyebabkan vasodilatasi, hambatan respon menggigil, mengurangi aktivitas metabolik atau menyebabkan gangguan kesadaran akibat lingkungan yang dingin. Hipotermia akibat paparan temperatur lingkungan yang rendah merupakan mekanisme respon stermoregulasi. Pasien dengan temperatur < 32°C akan tampak seperti orang mati, karena tidak teraba nadi

Tabel 14. Obat-obatan dan Racun Penyebab Stupor

Penekan SSP Umum
Antikolinergik
Antihistamin
Barbiturat
Benzodiazepin
Karbamazepin
Etanol dan alkohol lainnya
GHB (gama hidroksibutirat)
Fenotiazin
Agen hipnotik-sedatif
Antidepresan trisiklik
Asam valproat
Agen simpatolitik
Klonidin, tetrahidrozolin, dan oksimetazolin
Metildopa
Opioid

Hipoksia sel
Karbonmonoksida
Sianida
Hidrogen sulfide
Methemoglobinemia
Natrium azid
Lainnya atau mekanisme belum diketahui
Bromida
Dikuat
Disulfiram
Agen hipoglikemik
Litium
Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)
Fensiklidin
Salisilat

atau tekanan darah tidak terukur dan tanpa refleks. Pada keadaan ini pemeriksaan EKG dapat mendeteksi gelombang jantung yang abnormal.

Komplikasi. Hipotermi sering disertai hipotensi dan bradikardi. Hipotensi ringan (tekanan darah sistolik 70-90 mmHg) pada pasien dengan hipotermi tidak perlu diterapi agresif karena kelebihan cairan intravena menyebabkan overload cairan dan selanjutnya menurunkan temperatur. Hipotermia berat (suhu <28 – 30°C) dapat mencetuskan fibrilasi ventrikel dan henti jantung. Hal ini dapat terjadi saat pasien dihangatkan terlalu cepat atau bisa juga saat RJP. Diagnosos banding yaitu sepsis, hipoglikemia, hipotiroid, dan hipotermia karena paparan lingkungan yg dingin.

Tatalaksana. Pertahankan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu serta berikan oksigen. Jika kecepatan nadi yang sangat rendah dan lemah maka perlu pemeriksaan jantung yang teliti sebelum pasien dianggap henti jantung. Jangan terapi bradikardi karena akan kembali normal dengan menghangatkan paien. Pasien yang henti jantung (asistol atau fibrilasi ventrikel), hangatkan perlahan (gunakan selimut, cairan intravena hangat dan inhalasi uap panas) untuk mencegah aritmia akibat pemanasan kembali. Pasien dengan henti jantung, umumnya obat antiaritmia dan *Dc shock* sering tidak efektif sampai temperatur tubuh > 32-35°C. Siapkan bilas lambung atau peritoneal dengan cairan hangat dan lakukan RJP. Untuk fibrilasi ventrikel dapat diberikan bretylium 5-10 mg/kg IV. Pemijatan jantung terbuka dengan irigasi hangat langsung ke ventrikel atau *bypass* kardiopulmoner sebagian mungkin diperlukan pada pasien hipotermi yang henti jantung dan tidak berespons terhadap terapi di atas.

Hipertermi

Hipertermi (suhu >40°C) mungkin sebagai komplikasi katastropik dari keracunan atau overdosis obat (tabel 15). Hipertermia dapat menyebabkan timbulnya kejang, rigiditas atau hiperaktifitas otot, meningkatkan kecepatan metabolik, kegagalan disipasi panas karena keringat sedikit (misalnya obat antikolinergik) atau kelainan hipotalamus. *Neuroleptic malignant syndrome* (NMS) adalah kelainan hipertermi yang timbul pada pasien yang menggunakanobat antipsikotik dengan gejala khas hipertermia, rigiditas otot (sering berat sehingga dikenal sebagai "*lead-pipe*" rigiditas), asidosis metabolik dan konfusi. *Malignant hyperthermia* adalah kelainan yang ditandai dengan hipertermia, asidosis metabolik dan rigiditas setelah pemberian obat anestetik (lebih sering pada Halotan dan suksinilkolin). Sindrom serotonin terjadi terutama pada pasien yang mendapat monoamin oxidase (MAO) inhibitor bersamaan dengan obat peningkat serotonin seperti mesperidin (Demerol), fluoxetine (Prozac) atau *serotonin reuptake inhibitors* (SSRI). Gejalanya berupa iritabilitas, rigiditas otot, mioklonus (terutama ekstremitas bawah), diaforesis, instabilitas autonom dan hipertermia. Dapat juga terjadi pada pasien yang overdosis kombinasi SSRI dengan MAO inhibitor.

Komplikasi. Jika tidak diobati akan menyebabkan hipotensi, rabdomiolisis, koagulopati, gagal ginjal dan jantung, injuri otak dan kematian. Jika dapat diatasi biasanya akan timbul sekuele. Diagnosis banding yaitu putus obat sedatif hipnotik atau etanol (delirium tremens), *heat stroke* eksersional atau lingkungan, tirotoksikosis, meningitis atau ensefalitis, dan infeksi berat.

Tabel 15. Obat-obatan dan Racun yang Dikaitkan dengan Hipertermia

Hiperaktivitas otot berlebih, kekakuan atau kejang
- Amoksapin
- Amfetamin dan turunannya (termasuk MDMA)
- Kokain
- Litium
- LSD (*Lysergic acid diethylamide*)
- Maprotilin
- Penghambat monoamine oksidase
- Fensiklidin
- Antidepresan trisiklik

Laju metabolisme meningkat
- Dinitrofenol dan pentaklorofenol
- Salisilat
- Hormon tiroid

Hormon tiroid

Gangguan pelepasan panas atau kerusakan pengaturan suhu
- Amoksapin
- Agen antikolinergik
- Antihistamin
- Fenotiazin dan agen antipsikotik lainnya
- Antidepresan trisiklik

Lainnya
- Sengatan panas saat berolahraga (*exertional heatstroke*)
- Hipertermia malignan
- Demam gas logam (*metal fume fever*)
- Neuroleptic malignant syndrome (NMS)
- Sindrom serotonin
- Putus obat golongan etanol atau hipnotik sedatif

Tatalaksana. Mendinginkan pasien segera dapat mencegahan kematian atau kerusakan otak serius. Tetap perhatikan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu dan berikan oksigen dan berikan cairan infus yang mengandung gula dan berikan bolus glukosa jika pasien hipoglikemia. Kontrol kejang, agitasi atau rigiditas otot (distonia,dikinesis dan rigiditas). Cara lain mendinginkan pasien dengan kipas angin atau lap yang dibasahi air hangat-hangat kuku. Metode evaporasi ini lebih efektif dibanding metode pendinginan karena mengigil sering terjadi jika pendinginan terlalu cepat dan umumnya sering bertambah panas. Beberapa dokter memberikan clorpromazin untuk mengatasi menggigil, tetapi obat ini akan menurunkan ambang batas kejang, menghambat keluarnya keringat dan menyebabkan hipotensi. Lebih baik gunakan benzodiazepin seperti diazepam 0,1-0,2 mg/kg IV, lorazepam 0,05-0,1 mg/kg IV atau midazolam 0,05-0, mg/kg IV/IM atau gunakan obat pelemas otot. Sebagian besar penurunan suhu cepat dan efektif jika diberikan obat pelemas otot seperti obat nondepolarisasi (pancuronium 0,1 mg/kg IV atau vecuronium 0,1 mg/kg IV). Hati-hati karena pasien dapat berhenti bernapas, siapkan ventilator dan intubasi endotrakea. Pada *malignant hypertermia* dengan rigiditas otot menetap setelah pemberian neuromuskuar bloker, kemungkinan sudah terjadi kerusakan pada sel otot maka berikan dantrolene 1-10 mg/kg IV. Pada *neuroleptic malignant syndrome* berikan bromcriptine, sedangkan pada sindrom serotonin dapat diberikan cyproheptadine 4 mg oral tiap 3-4 jam.

Kejang

Kejang merupkan penyebab terbanyak morbiditas dan mortalitas overdosis dan keracunan. Kejang bisa sendiri atau bersamaan dengan gejala lain. Obat yang dapat menyebabkan terjadinya kejang dapat dilihat pada tabel 16. Kejang generalisata umumnya mengakibatkan kehilangan kesadaran, sering disertai lidah tergigit dan inkontinensia urin. Hiperaktivitas muskuler atau rigiditas kadang diduga sebagai kejang terutama pada pasien yang tidak sadar.

Komplikasi. Kejang dapat mengganggu jalan napas dan menyebabkan terjadinya apnu atau aspirasi pulmonar. Kejang berulang atau lama dapat menyebabkan asidosis metabolik, hipertermia, rabdomiolisis dan kerusakan otak. Diagnosa banding yaitu kelainan metabolik berat (hipoglikemia, hiponatremia, hipokalemia atau hipoksia), trauma kepala dengan injuri intrakranial, epilepsi idiopatik, *withdrawal* alkohol atau putus obat sedatif hipnotik, hipertermia karena pengaruh lingkungan atau latihan, dan kejang demam pada anak-anak.

Tabel 16. Obat-obatan dan Racun yang Menyebab Kejang

Agen adrenergik-simpatomimetik

Amfetamin dan turunannya (termasuk MDMA)
Kafein
Kokain
Efedrin
Fensiklidin
Fenilpropanolamin
Teofilin

Lainnya

Antihistamin (difenhidramin, hidroksizin)
Antagonis reseptor beta (terutama propranol, tidak ada laporan untuk atenolol, metaprolol, pindolol atau practolol)
Asam borat
Kamfer
Karbamazepin
Hipoksia sel (misalnya, karbon monoksida, sianida hidrogen sulfida)
Hidrokarbon terklorinasi
Agen kolinergik (karbamat, nikotin, organofosfat)
Sikutoksin (cemara air) dan racun tanaman lainnya
Sitrat
DEET (dietiltoluenamid) (jarang)
Etilen glilkol
Fipronil
Fluorida

Antidepresan dan antipsikotik

Amoksapin
Bupropion
Haloperidol dan butirofenon
Loksapin, clozapin dan olanzapin
Fenotiazin
Antidepresan trisiklik
Venlafaksin, serotonin reuptake inhibitors (SSRI) lainnya

GHB (gama hidroksibutirat)
Isoniazid (INH)

Lamotrigin
Timbal dan logam berat lainnya
Lidokain dan anestetik lokal lainnya
Litium

Asam mefenamat
Meperidin (metabolit normeperidin)
Metaldehid
Metanol
Metil bromida
Fenol
Fenilbutazon
Piroksikam

Tatalaksana. Pertahankan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu dan berikan oksigen. Berikan nalokson jika kejang disebabkan oleh hipoksia karena narkotik karena dapat menyebabkan depresi napas. Periksa kadar gula darah, jika hipoglikemia berikan dekstrose dan tiamin jika koma. Berikan obat antikonvulsan (hati-hati karena obat antikonvulsan dapat menyebabkan hipotensi, henti jantung atau henti napas jika diberikan terlalu cepat); Diazepam (0,1-0,2 mg/kg BB IV), Lorazepam (0,05-0,1 mg/kg BB IV), Midazolam (0,1-0,2 mg/kg BB IM (jika akses intravena sulit dilakukan) atau 0,005-0,1 mg/kg BB IV), Fenobarbital (10-15 mg/kg BB IV, infus lambat selama 15 20 menit), Pentobarbital (5-6 mg/kg BB IV, infus lambat selama 8-10 menit kemudian lanjutkan infus dosis 0,5-3 mg/kg BB/jam kemudian dititrasi), Propofol (2-2,5 mg/kg BB IV, dosis ditambahkan (40 mg setiap kali penambahan) tiap 10-20 detik sampai gejala hilang), dan Fenitoin (15-20 mg/kg BB IV, infus lambat tiap 25-30 menit). Fenitoin tidak efektif untuk kejang yang disebabkan oleh teofilin dan sebagai pilihan terakhir obat antikonvulsi.

Segera periksa suhu rektal atau suhu timpani dan dinginkan pasien secepatnya jika suhunya >40^{0}C. Metode efektif penurun suhu dengan menggunakan obat pelemas neuromuskuler yaitu pankuronium 0,1 mg/kg BB IV atau obat yang memblok nondepolarisasi neuromuskular. Jika menggunakan obat pelemas otot sebaiknya pasang intubasi atau ventilator disamping itu kontrol elektroensefalogram (EEG) untuk mengamati aktivitas kejang otak karena kejang perifer otot tidak lagi nampak. Gunakan antidot spesifik jika tersedia (Pyridoksin untuk INH ; Pralidoksin atau atropin jika keracunan insektisida organofosfat atau karbamat).

Agitasi, Delirium atau Psikosis

Beberapa obat dapat menyebabkan kelainan ini seperti pada tabel 17. Psikosis fungsional atau *stimulant-induced agitation* dan psikosis umumnya dikaitkan dengan sensoris yang normal sehingga halusinasi yang terjadi adalah halusinasi auditori. Pada ensefalopati metabolik atau obat yang menginduksi delirium umumnya yang terganggu adalah sensorium (manifestasinya bingung atau disorientasi) dan halusinasi yang terjadi umumnya halusinasi visual.

Komplikasi. Agitasi terutama yang disertai sikap hiperkinetik dan seperti berontak dapat menyebabkan hipertermia dan rabdomiolisis. Diagnosa banding yaitu kelainan metabolik berat (hipoksia, hipoglikemia, atau hiponatremia), *withdrawal* alkohol atau obat sedatif hipnotik, tirotoksikosis, infeksi SSP seperti meningitis atau ensefalitis, hipertermia karena pengaruh lingkungan dan aktivitas yang berlebihan.

Tatalaksana. Terkadang pasien dapat ditenangkan dengan bujukan dan mengurangi kebisingan, cahaya dan stimulasi fisik. Jika ini tidak efektif, cepat fiksasi pasien dan ukur suhu rektal atau timpani dan dinginkan dengan cepat dan terapi lain jika perlu. Pertahankan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu dan berikan oksigen. Terapi hipoglikemia, hipoksia atau kelainan metabolik lainnya.

Berikan obat penenang (Midazolam 0,05-0,1 mg/kgBB IV atau 0,1-0,2 mg/kgBB IM, Lorazepam 0.05-0,1 mg/kgBB IV, Diazepam 0,1-0,2 mg/kgBB, Droperidol 2,5-5 mg IV atau haloperidol 0,1-0,2 mg/kgBB IM atau IV). Jangan berikan garam dekanoat haloperidol secara intravena. Hati-hati, droperidol dan haloperidol dapat menyebabkan pemanjangan gelombang interval QT dan ventrikuler takikardi polimorfik (*torsade de pointes*), jadi hindari penggunaannya pada pasien dengan adanya faktor pencetus pemanjangan gelombang interval QT atau keracunan obat/zat yang diketahui dapat menyebabkan pemanjangan gelombang interval QT.

Jika ditemukan hipertermia akibat hiperaktivitas muskular berlebihan, maka dapat diberikan paralisis otot

Tabel 17. Obat-obatan dan Racun yang Menyebabkan Agitasi Delirium atau Konfusi

Dominan gejala kebingungan atau delirium	Dominan agitasi atau psikosis
Amantadin	Amfetamin dan turunannya
Agen antikoklinergik	Kafein
Antihistamin	Kokain
Bromida	Sikloserin
Karbon monoksida	Dekstrometorfan
Simetidin	LSDS (lysergic acid diethylamide)
Disulfiram	Marijuana
Timbal dan logam berat lainnya	Merkuri / raksa
Levodopa	Fensiklidin/ Phencyclidine (PCP)
Lidokain dan anestetik lokal lainnya	Prokain
Litium	Serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
Salisilat	Steroid (misalnya, prednison)
Putus obat dari etanol atau obat hipnotik-sedatif	Teofilin

skeletal dengan menggunakan pankuronium 0,1 mg/kgBB IV atau blok nondepolarisasi neuromuskular. Perhatian, siapkan ventilator dan intubasi endotrakea setelah pasien diberikan pelemas otot.

KOMPLIKASI LAINNYA

Distonia, Diskinesia dan Rigiditas

Reaksi distonia sering akibat keracunan obat antipsikotik dan beberapa obat antiemetik. Mekanisme yang mencetuskan reaksi ini dihubungkan dengan hambatan pada dopamin sentral. Distonia umumnya memberikan gambaran gerakan yang susah, tanpa disengaja, dan nyeri pada leher saat menoleh (tortikolli), protrusi lidah, ekstensi rahang atau trismus. Gangguan gerak akibat gejala ekstrapiramidal atau parkinson (misalnya bradikinesia, wajah tanpa ekspresi dll) dapat juga terlihat pada keracunan obat ini.

Dibandingkan diskinesia yang umumnya gerakan cepat, gerakan tubuh berulang dapat melibatkan beberapa kelompok otot lokal (seperti gerakan lidah cepat, mioklonus fokal) atau dapat berupa aktivitas hiperkinetik generalisata. Penyebab diskinesia bukan karena hambatan dopamin sentral tetapi lebih sering karena peningkatan efek dopamin atau peningkatan hambatan efek kolinergik sentral.

Rigiditas dapat juga disebabkan oleh beberapa racun, efek stimulasi SSP atau saraf tulang belakang. Sindrom malignan neuroleptik dan sindrom serotonin dapat memberikan gambaran rigiditas, hipertermia, asidosis metabolik dan gangguan kesadaran. Rigiditas yang tampak pada malignan hipertermia disebabkan oleh defek di tingkat sel otot dan bukan karena hambatan neuromuskular. Contoh obat dan racun yang dapat menyebabkan gangguan gerak atau kekakuan dapat dilihat pada tabel 18.

Komplikasi. Kekakuan otot atau hiperaktivitas otot dapat menyebabkan rabdomiolisis, hipertermia, kegagalan ventilator atau asidosis metabolik. Diagnosa banding yaitu rigiditas katatonik karena gangguan fungsional, tetanus, cedera serebrovaskuler, ensefalopati post anoksia, dan parkinson idiopatik.

Tatalaksana. Pertahankan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu dan berikan oksigen. Periksa suhu rektal dan timpani, terapi hipertermia dengan cepat jika suhu tubuh > 40°C.

Pada distonia, berikan obat antikolinergik seperti diphenhydramine 0,5-1 mg/kgBB IM atau IV, atau benztropine 1-4 mg IM. Selanjutnya terapi oral selama 2-3 hari.

Pada diskinesia, jangan terapi dengan antikolinergik, sebaiknya berikan sedatif seperti diazepam 0,1-0,2 mg/kgBB IV, lorazepam 0,05-0,1 mg IV atau IM, atau midazolam 0,05-0,1 mg/kgBB IM.

Pada rigiditas, jangan terapi dengan antikolinergik, sebaiknya berikan sedatif (seperti item di atas) atau berikan obat spesifik sesuai (Kalsium intravena atau antivenom lactrodectus untuk gigitan laba-laba *black widow* ; .Dantrolene untuk hipertermia malignan ; Bromocriptine untuk sindrom neuroleptik malignan).

Rabdomiolisis

Nekrosis sel otot sering sebagai komplikasi keracunan. Misalnya obat atau racun yang menyebabkan rabdomiolisis tampak pada tabel 19. Penyebab rabdomiolisis termasuk imobilisasi yang lama pada permukaan yang keras, kejang berlebihan atau hiperaktivitas muskular, hipertermia dan efek sitotoksik langsung dari obat atau racun (misalnya karbonmonoksida, colchicine, jamur amanita phalloides, dan beberapa bisa ular). Diagnosis dibuat dengan

Tabel 18. Obat-obatan dan Racun yang Menyebabkan Distonia, Diskinesia dan Rigiditas.

Distonia
- Haloperidol dan butirofenon
- Metoklopramid
- Fenotiazin (Proklorperazin)
- Ziprasidon dan agen antipsikotik atipikal lainnya

Kekakuan
- Gigitan laba-laba janda hitam (black widow spider)
- Litium
- Hipertermia malignan
- Metakualon
- Penghambat monoamin oksidase
- Sindroma neuroleptik malignan
- Fensiklidin / Phencyclidine (PCP)
- Striknin
- Tetanus

Diskinesia
- Amfetamin
- Agen antikolinergik
- Antihistamin
- Kafein
- Karbamazepin
- Karisoprodol
- Kokain
- GHB (gama hidroksibutirat)
- Ketamin
- Levodopa
- Litium
- Fensiklidin / Phencyclidine (PCP)
- Serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
- Antidepresan trisiklik

Tabel 19. Obat-obatan dan Racun yang Menyebabkan Radomiolisis.

Hiperaktivitas otot berlebih, kekakuan atau kejang
- Amfetamin dan turunannya
- Klozapin dan olanzapin
- Kokain
- Litium
- Penghambat monoamin oksidase
- Fensiklidin / Phencyclidine (PCP)
- Kejang yang disebabkan oleh berbagai jenis agen
- Striknin
- Tetanus
- Antidepresan trisiklik

Toksisitas seluler langsung
- Jamur yang mengandung amatoksin
- Karbon monoksida
- Kolkisin
- Etilen glikol

Lainnya atau mekanisme belum diketahui
- Herbisida klorofenoksi
- Etanol
- Gemfibrozil
- Racun cemara
- Hipertermia akibat berbagai jenis agen
- Hipokalemia
- Agen hipnotik-sedatif (imobilitas memanjang)
- Obat kolestrol golongan "statin" (misalnya serivastatin)
- Trauma

ditemukannya hematest urin positif dengan sedikit atau tanpa sel darah merah di urin, dan peningkatan serum kreatinin fosfokinase (CPK).

Komplikasi. Mioglobin yang dilepaskan oleh sel otot yang rusak dapat mencetuskan nekrosis tubuler akut dan gagal ginjal. Dan hal ini lebih jelas jika terjadi peningkatan CPK hingga ribuan IU/L dan jika pasien dehidrasi. Pada rabdomiolisis berat dapat juga ditemukan hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperurisemia dan hipokalsemia. Diagnosis banding. Hemolisis dengan hemoglobinuria dapat juga menghasilkan hematest urin positif.

Tatalaksana. Rehidrasi pasien secara agresif dengan cairan infus intravena, dan nilai urin *output* 3-5 ml/kgBB/jam. Untuk rabdomiolisis masif yang disertai oligouri, maka dapat dipertimbangkan pemberian manitol 0,5 g/kg IV. Alkalinisasi urin dengan memberikan larutan campuran 100 mEq sodium karbonat dalam 1 liter dextrose 5%. Persiapkan perawatan ICU, termasuk hemodialisis jika diperlukan untuk gagal ginjal akut. Fungsi ginjal umumnya membaik setelah 2-3 minggu.

Reaksi anafilaktik dan anafilaktoid

Reaksi ini berupa bronkospasme dan peningkatan permiabilitas vaskuler yang dapat menyebabkan edema laring, *skin rash* dan hipotensi. Contoh obat dan racun penyebab reaksi anafilaksis dan anafilaktoid dapat dilihat pada tabel 20. Anafilaksis terjadi ketika pasien dengan antigen spesifik imunoglobulin E (IgE) berikatan pada permukaan sel mast dan basofil yang telah terpapar antigen, ikatan ini akan mencetuskan pelepasan histamin dan komponen vasoaktif lainnya. Sedangkan reaksi anafilaktoid karena pelepasan komponen vasoaktif dari sel mast tetapi tidak melibatkan sensitisasi atau mediasi IgE.

Komplikasi. Reaksi anafilaksis dan anafilaktoid hebat dapat menyebabkan obstruksi laring, henti napas, hipotensi dan kematian. Diagnosis banding yaitu ansietas

Tabel 20. Obat-obatan dan racun yang Menyebabkan Anafilaksis dan Anafilaktoid.

Reaksi anafilaktik (dimediasi oleh Ig-E)
- Antiserum (anti-bisa)
- Makanan (kacang, ikan, kerang)
- Himenoptera dan sengatan serangga lain
- Imunoterapi ekstrak alergen
- Penisilin dan antibiotik lainnya
- Vaksin

Lainnya atau tidak terklasifikasi
- Olah raga
- Sulfit
- Pewarna tartrazin

Reaksi anafilaktoid (tidak dimediasi oleh Ig-E)
- Asetilsistein (ketika diberikan intravena
- Produk darah
- Zat kontras teriodinisasi
- Opioid (misalnya, morfin)
- *Scombroid*
- Tubokurare

dengan sinkop vasodepresor atau hiperventilasi, efek farmakologik obat atau racun (misalnya reaksi prokain dari penicilin prokain), dan bronkospasme atau edema laring akibat paparan gas iritan.

Tatalaksana. Pertahankan jalan napas dan pasang ventilator jika perlu dan berikan oksigen. Jika ditemukan edema laring yang berat segera lakukan intubasi endotrakea. Terapi hipotensi dengan cairan infus kristaloid (misalnya normal salin) dan tempatkan pasien pada posisi telentang. Berikan epinefrin (untuk reaksi ringan sampai moderat, berikan epinefrin 0,3-0,5 mg subkutan dan untuk reaksi yang berat, berikan 0,05-0,1 mg IV bolus tiap 5 menit atau berikan infus epinefrin dengan kecepatan 1-4 mcg/menit dan naikkan titrasi jika perlu). Berikan difenhidramin 0,5-1 mg/kgBB IV selama 1 menit. Lanjutkan dengan terapi oral 2-3 hari. Juga dapat diberikan antagonis reseptor H_2(misalnya Cimetidin) 300 mg IV tiap 8 jam, serta berikan kortikosteroid seperti hidrokortison 200-300 mg IV atau metilprednisolon 40-80 mg IV.

DEKONTAMINASI

Dekontaminasi permukaan

Kulit. Agen korosif cepat merusak kulit dan harus dibersihkan segera. Di samping itu beberapa racun dapat diserap melalui kulit dan absorpsi sistemik dapat dicegah jika cepat dilakukan dekontaminasi. Pakailah alat proteksi diri (sarung tangan, baju khusus,kacamata) sebelum memberikan bantuan untuk mencegah anda terpapar racun. Lepaskan semua pakaian atau bahan yang telah terkontaminasi racun, bersihkan tubuh pasien dengan air hangat-hangat kuku atau larutan fisiologis. Bersihkan belakang telinga, di bawah kuku dan lipatan kulit. Gunakan sabun atau sampo untuk racun yang berbahan dasar minyak. Tidak perlu memberikan penetral zat kimia untuk membersihkan racun pada kulit karena dapat menimbulkan iritasi pada kulit akibat panas yang ditimbulkan oleh zat tersebut.

Mata. Terutama kornea sangat sensitif terhadap agen korosif dan larutan hidrokarbon yang cepat merusak permukaan kornea dan menimbulkan kerusakan permanen pada kornea. Cegah kerusakan serius pada mata dengan mencuci mata yang terkena dengan air hangat-hangat kuku atau salin. Jika tersedia berikan anestesi lokal tetes mata sebelum dilakukan irigasi pada mata. Lepaskan semua lensa kontak yang dipakai pasien jika ada. Tempatkan pasien pada posisi telentang dan gunakan botol cairan infus yang berisi air atau larutan salin lalu alirkan ke arah mata. Gunakan 1 liter untuk masing-masing mata. Jika mata terkena bahan asam atau basa, periksa pH air mata setelah irigasi dan lanjutkan jika pH masih abnormal. Jangan gunakan larutan penetral karena akan menambah kerusakan pada mata. Setelah irigasi selesai, periksa konjungtiva dan kornea secara hati-hati untuk mencari apakah ada luka atau tidak. Dapat menggunakan *fluorescein dye* dan *Wood's lamp* untuk memeriksa injuri kornea. Pasien dengan luka konjungtiva atau kornea yang berat segera rujuk ke dokter spesialis mata.

Inhalasi. Biasanya bahan racun yang terhirup akan menyebabkan kerusakan pada sistim saluran napas terutama bahan gas atau uap yang bersifat iritasi. Gunakan alat pelindung diri agar anda terhindar dari paparan gas atau uap racun dengan memakai alat proteksi jalan napas yang adekuat. Jauhkan pasien dari sumber paparan gas/uap racun dan segera berikan oksigen. Cari tanda-tanda edema saluran napas seperti suara parau, stridor karena dapat menyebabkan obstruksi jalan napas dan sebaiknya intubasi endotrakea segera dilakukan. Observasi lanjut edema paru nonkardiogenik terutama pada racun yang kerjanya lambat dan gejala muncul dalam beberapa jam setelah terpapar. Tanda dan gejala awal biasanya dispnu, hipoksemia dan takipnu.

Dekontaminasi gastrointestinal. Masih banyak kontroversi tentang perlu tidaknya dilakukan rangsang muntah, bilas lambung, arang aktif, dan pencahar pada dekontaminasi gastrointestinal. Hanya sedikit data yang mendukung prosedur pengosongan usus, karena setelah lebih 60 menit pasca menelan racun hanya sedikit yang dapat dikeluarkan dengan rangsang muntah dan bilas lambung. Pada penelitian terbaru pasien overdosis, pemberian arang aktif secara oral tanpa usaha pengosongan usus sama efektif dengan pengosongan usus disertai pemberian arang aktif.

Meskipun demikian beberapa tindakan dekontaminasi agresif dapat membantu menyelamatkan jiwa pasien setelah 1-2 jam pasca paparan. Misalnya menelan obat-obat dengan kadar toksik yang tinggi (misal kalsium antagonis, colchisine), obat-obat yang tidak diserap oleh arang aktif (misal zat besi, litium), obat dalam jumlah yang banyak (misal 150-200 tablet aspirin) dan lain-lain.

a. **Rangsang muntah**. Sirup ipecac untuk merangsang muntah digunakan pada awal terjadinya keracunan dalam beberapa menit namun jarang digunakan jika keracunan sudah berlangsung > 60 menit. Saat ini sirup ipecac jarang digunakan sejak ditemukan arang aktif. Setelah pemberian sirup ipecac, muntah biasanya terjadi setelah 20-30 menit. Jika keracunan terjadi 30-60 menit sebelum pemberian sirup ipecac, biasanya muntah tidak akan efektif lagi.

   Indikasi. Manajemen awal sebelum ke RS pada pasien yang menelan racun, digunakan pada racun yang tidak diserap arang aktif (misal keracunan zat besi, litium, potasium). Pada kasus keracunan ini umumnya dilakukan *whole bowel irrigation*.

Kontraindikasi. Pasien tidak sadar, koma atau gelisah/mengamuk; Obat-obat yang menyebabkan depresi SSP atau kejang yang waktu kerja dan gejala klinis yang timbul cepat (misal opioid. obat sedatif hipnotik, trisiklik antidepresan, kamfor, kokain, INH, atau striknin); Menelan bahan korosif (misal asam, basa atau zat oksidasi kuat); Menelan zat hidorkarbon alifatik sederhana. Hidrokarbon sederhana ini akan menyebabkan pneumonitis jika aspirat masuk paru namun tidak memberikan gejala sistemik keracunan jika tertelan masuk ke dalam lambung. Untuk keracunan hidrokarbon, pemberian arang aktif atau bilas lambung sebaiknya dilakukan.

Efek samping. Muntah yang menetap akan memperlambat penyerapan arang aktif atau antidot oral, muntah hebat akan menyebabkan gastritis dan perdarahan atau sindrom Mallory-Weiss, muntah yang mencetuskan racun terdorong ke usus halus sehingga meningkatkan penyerapannya, pemberian berulang (misal pada pasien bulimia) akan menyebabkan aritmia jantung dan kardiomiopati akibat kardiotoksik karena akumulasi alkaloid.

Teknik pemberian. Berikan 30 ml sirup ipecac secara oral. Setelah 10-15 menit berikan 2-3 gelas air (belum ada kesepakatan berapa jumlah air dan waktu pemberian). Jika muntah belum terjadi dalam 20 menit, ulangi lagi dengan dosis dan cara yang sama di atas. Jika dosis kedua tidak menimbulkan muntah, gunakan metode lain seperti dekontaminasi usus dengan arang aktif. Larutan air sabun dapat digunakan sebagai alternatif perangsang muntah. Gunakan sabun cair standar dua sendok makan dalam segelas air. Jangan gunakan sabun bubuk detergen atau sabun cair konsentrat karena bersifat korosif. Belum ada laternatif lain pengganti sirup ipecac yang diterima. Stimulasi manual dengan jari tangan, tembaga sulfat, air asin, air mustard, apomorfin dan emetik lainnya tidak aman jadi tidak digunakan.

b. **Bilas lambung**. Hanya dilakukan di ruang emergensi atau RS. Meskipun data klinis masih sedikit mengurai cara ini, namun cara ini sedikit lebih efektif dibanding pemberian sirup ipecac terutama pada keracunan substansi cair. Bagaimanapun cara ini tidak bisa mengeluarkan atau menghancurkan racun berbentuk pil atau kapsul. Disamping itu cara ini akan memperlambat penyerapan arang aktif dan cepat mendorong racun masuk ke usus halus terutama pasien dengan posisi telentang atau posisi dekubitus. Bilas lambung tidak perlu dilakukan jika racun yang tertelan sedikit, sebaiknya berikan arang aktif.

Indikasi. Untuk mengeluarkan racun cair atau obat yang bersifat toksik. Cara ini efektif dalam 30-60 menit setelah racun tertelan. Dilakukan jika arang aktif dan *whole bowel irrigation* ditolak atau tidak dapat ditelan oleh pasien. Untuk mengencerkan racun korosif dari lambung dan mengosongkan lambung untuk persiapan endoskopi.

Kontraindikasi. Pasien tidak sadar, koma atau gelisah/mengamuk. Karena akan mengganggu fisiologi normal esofagus dan mekanisme proteksi jalan napas maka cara ini harus dilakukan hati-hati pada pasien tidak sadar karena refleks jalan napas berkurang. Dalam beberapa kasus dilakukan intubasi endotrakea. Menelan tablet *sustained-release* atau *enteric coated*, sehingga pada keracunan ini sebaiknya dilakukan *whole-bowel irrigation*. Tindakan bilas lambung pada keracunan akibat menelan bahan korosif masih kontroversi, beberapa gastroenterologis merekomendasikan untuk secepatnya membersihkan lambung dari bahan korosif agar segera dapat dilakukan endoskopi.

Efek samping . Perforasi esofagus atau lambung, perdarahan hidung akibat trauma nasal saat pemasangan tube, kekurang hatian dalam memasang intubasi trakea, dan muntah yang menyebabkan aspirasi cairan lambung pada paru.

Teknik. Jika pasien tidak sadar,proteksi jalan napas dengan intubasi trakea dengan *cuffed andotracheal tube*. Posisikan pasien pada posisi *left lateral decubitus,* hal ini akan membantu mencegah bahan racun masuk ke dalam duodenum selama pembilasan. Masukkan *gastric tube* yang besar melalui mulut atau hidung ke dalam lambung (ukuran 36-40F), jangan lupa periksa dengan stetoskop apakah *gastric tube* terpasang dengan benar. Keluarkan sebanyak mungkin isi lambung. Jika menelan racun yang berpotensi mengkontaminasi petugas RS (sianida, organofosfat insektisida dll) segera isolasi pasien atau gunakan alat *suction* sendiri dan tidak digunakan oleh orang lain. Berikan arang aktif 60-100 g (1 g/kgBB) sepanjang *gastric tube* sebelum memulai bilasan agar bahan penyerap dapat masuk ke dalam usus selama proses bilasan. Masukkan air atau larutan salin yang hangat 200-300 ml, dan keluarkan dengan *suction* atau teknik gravitasi. Ulangi sampai total cairan yang digunakan 2 liter hingga pasien terbebas dari racun.

c. **Arang aktif** memiliki kemampuan serap yang tinggi, yang dibuat dari bubur kayu. Oleh karena permukaan usus sangat luas, untuk mengefektifkan penyerapan racun berikan arang aktif dengan perbandingan 10 : 1 terhadap racun. Hanya sedikit racun yang sulit diserap oleh arang aktif dan beberapa kasus diperlukan arang aktif lebih banyak (misal keracunan sianida diperlukan perbandingan 100 : 1).

Indikasi. Digunakan setelah menelan racun untuk mencegah penyerapan racun dalam saluran cerna.

Untuk bahan yang tidak bisa diserap oleh arang biasa. Pengulangan pemberian arang aktif dapat meningkatkan eliminasi racun.

Kontraindikasi. Ileus tanpa distensi abdomen bukan merupakan kontraindikasi untuk dosis tunggal/sekali pemberian arang aktif, namun untuk pemberian selanjutnya sebaiknya tidak diberikan. Arang aktif jangan diberikan pada pasien yang seperti mengantuk tanpa proteksi jalan napas yang adekuat.

Efek samping. Konstipasi atau impaksi usus dan bezer jika diberikan secara berulang. Distensi abdomen dengan resiko aspirasi pulmonal terutama pasien yang seperti mengantuk. Beberapa produk arang aktif komersial berisi arang dan sorbitol pencahar dalam suspensi campurannya. Pemberian dosis tunggal dari sorbitol sering menyebabkan kram perut dan muntah sehingga jika diberikan berulang akan mengakibatkan diare, dehidrasi dan hipernatremia terutama pada orang tua. Dapat berikatan dengan asetilsistein.

Teknik. Berikan arang aktif dalam bentuk suspensi cair (tanpa sorbitol) 60-100 g (1 g/kgBB) oral atau melalui *gastric tube*. Satu atau dua dosis tambahan arang aktif dapat diberikan dalam interval 1-2 jam untuk memastikan dekontaminasi usus adekuat terutama menelan racun dalam jumlah yang banyak.

d. **Pencahar**. Masih kontroversi penggunaan pencahar untuk mempercepat eliminasi racun dari saluran cerna. Beberapa toksikologis masih menggunakan pencahar rutin meskipun data klinis efikasinya masih sedikit.

Indikasi. Untuk meningkatkan pengeluaran kompleks arang-racun dari saluran cerna, mengurangi penyerapan kembali dari racun. Mempercepat pengeluaran tablet besi dan bahan lain yang tidak bisa diserap oleh arang aktif.

Kontraindikasi. Ileus atau obstruksi usus. Pencahar yang mengandung sodium dan magnesium tidak digunakan pada pasien dengan *overload* cairan atau insufisiensi renal.

Efek samping. Dehidrasi, hipernatremia dan hiperosmolaritas. Hipermagnesium dapat terjadi pada pasien dengan insufisiensi renal yang diberikan pencahar yang mengandung magnesium. Kram perut dan muntah terutama pada pencahar yang mengandung sorbitol.

Teknik. Berikan pencahar (10% magnesium citrat, 3-4 ml/kgBB atau 70% sorbitol 1 ml/kgBB) dengan arang aktif atau dicampur bersama-sama. Jangan gunakan obat komersial kombinasi pencahar yang dicampur sorbitol karena kandungan sorbitolnya sangat tinggi (96 g sorbitol/50 g arang). Ulangi pemberian dengan setengah dari dosis awal jika tidak ada feses arang setelah 6-8 jam.

e. ***Whole-bowel irrigation***. Merupakan metode yang banyak digunakan untuk mengeliminasi racun dan obat dari usus. Bahan larutan yang digunakan adalah polietilen glikol yang melalui saluran cerna tanpa diserap. Larutan ini diberikan dengan kecepatan aliran yang tinggi untuk mendorong keluar isi usus yang tercemar racun.

Indikasi. Pada keracunan akibat menelan zat besi dalam jumlah besar, litium atau obat-obat yang tidak diserap oleh arang aktif. Menelan obat/racun yang *sustained-release* atau *enteric coated* yang mengandung asam valproic, teofilin, aspirin, verapamil, diltiazem atau obat berbahaya lainnya. Menelan benda asing atau paket obat bius dalam kondom karet (*body stuffers*).

Kontraindikasi. Ileus atau obstruksi usus. Pasien gelisah, koma atau kejang yang tidak ada proteksi jalan napas.

Efek samping. Mual dan kembung, regurgitasi dan aspirasi pulmonal, dan arang aktif menjadi tidak efektif saat diberikan bersamaan dengan *whole-bowel irrigation*.

Teknik. Berikan preparat larutan usus (misal Colyte atau GoLYTELY) 2 L/jam melalui *gastric tube* sampai rektal tampak bersih. Beberapa toksikologis merekomendasikan pemberian arang aktif 25-50 g tiap 2-3 jam ketika proses *whole-bowel irrigation* dilakukan untuk menyerap racun yang bisa diserap oleh arang tersebut. Siapkan penampung feses yang besar lebih baik jika pasien dapat didudukkan pada toilet khusus. Hentikan pemberian setelah 8-10 liter jika rektal tidak tampak bersih.

f. **Agen oral pengikat lainnya**. Diberikan untuk mengikat toksin di usus meskipun arang aktif lebih banyak digunakan. Beberapa obat alternatif pengikat toksin yang bisa digunakan dapat dilihat pada tabel.

g. **Tindakan pembedahan**. Seringkali obat/tablet atau paket obat masih utuh setelah bilas lambung yang agresif sehingga perlu tindakan pembedahan.

MENINGKATKAN ELIMINASI

Mengukur tingkat eliminasi obat dan racun sangat susah dilakukan pada masa lalu. Meskipun tujuannya untuk eliminasi cepat obat dan racun namun sering tidak praktis dan tidak aman. Pemahaman farmakokinetik untuk aplikasi toksikologi diperlukan untuk meningkatkan prosedur eliminasi. Ada tiga pertanyaan yang harus dijawab:

a. Apakah pasien memerlukan eliminasi cepat?. Lanjutkan pertanyaan berikut: Bagaimana pasien melakukannya? Apakah perawatan suportif dapat memulihkan pasien seutuhnya? Apakah ada tersedia antidot atau obat spesifik lainnya yang dapat digunakan? Indikasi utama untuk meningkatkan eliminasi obat adalah :

- jika intoksikasi berat atau kritis dengan kecenderungan mengancam jiwa walaupun telah dilakukan perawatan suportif yang maksimal (misal overdosis fenobarbital dengan hipotensi menetap).
- Eliminasi cara biasa tidak berhasil (misal overdosis litium pada pasien gagal ginjal).
- Pasien yang diketahui menelan racun atau obat dosis letal atau kadar racun atau obat dalam darah sudah taraf berbahaya (misal teofilin atau metanol).
- Pasien dengan kondisi medis yang dapat meningkatkan resiko koma berkepanjangan atau komplikasi lainnya (misal obstruksi paru kronik yang berat atau gagal jantung kongestif.

b. Apakah obat atau racun dapat dieliminasi dengan prosedur ini? Untuk obat yang dapat dieliminasi dengan prosedur ekstrakorporeal adalah yang lokasi utamanya dalam aliran darah atau ekstraselular. Jika lokasi dalam jaringan maka tidak akan mudah dieliminasi.

- Volume distribusi (Vd) adalah nilai yang menunjukkan indikasi dari kemampuan obat disebar.
  Vd = volume dari distribusi obat = jumlah obat dalam tubuh dibagi konsentrasi obat dalam plasma = (mg/kg)/(mg/L) = L/kg. Obat dengan Vd sangat besar mempunyai kadar konsentrasi plasma yang rendah. Sebaliknya obat dengan Vd kecil berpotensi untuk mudah dilakukan prosedur eliminasi ekstrakorporeal.
- Ikatan protein dapat mempengaruhi aksesibilitas obat, ikatan protein-obat yang tinggi mempunyai konsentrasi obat bebas yang rendah dan sulit dibersihkan dengan dialisis.

c. Apakah metode ini bekerja? Apakah prosedur eliminasi efisien dalam mengekastraksi racun dari dalam darah?. Klirens (*clearance* =CL) adalah kemampuan untuk membersihkan substansi melalui cairan yang diberikan. Klirens ini dapat dihitung menggunakan rasio ekstraksi dikalikan kecepatan aliran darah pada mesin dialisis atau hemoperfusi :

CL = rasio ekstraksi x kecepatan aliran darah

Klirens urin diukur untuk memperkirakan efektivitas terapi cairan yang diberikan untuk meningkatkan eliminasi pada ginjal dari substansi yang tidak disekresi atau diabsorbsi oleh tubulus ginjal (misal litium).

$$\text{Renal CL} = \textit{urine flow rate x } \frac{\textit{urine drug level}}{\textit{serum drug level}}$$

Note: The units of clearance are mililiters per minute. Clearrance is not the same as elimination rate (miligrams per minute) If the blood concentration is small, the actual amount of drug removed is

Total klirens adalah jumlah semua sumber klirens (misal ekskresi renal + metabolisme hepar + respirasi + ekskresi kulit + dialisis). Jika kontribusi dialisis kecil dibanding dengan kecepatan total klirens, prosedur akan berperan kecil untuk kecepatan eliminasi keseluruhan.

Waktu paruh ($T_{1/2}$) dipengaruhi oleh volume distribusi dan klirens.

$$T1/2 = \frac{0.693 \text{ x vd}}{CL}$$

Where the unit of measurement of Vd is liters (L) and that of CL is liters per hour (L/h)

Metode yang Tersedia untuk Meningkatkan Eliminasi

Manipulasi urinari. Metode ini membutuhkan rute renal agar peranannya signifikan pada total klirens. *Forced diuresis* dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus dan ikatan ion dengan perubahan pH urin dapat meningkatkan eliminasi obat-obat polar. Alkalinisasi sering dilakukan pada overdosis salisilat tetapi *forced diuresis* (menghasilkan volume urin sampai 1 L/jam) biasanya tidak digunakan karena beresiko terjadi kelebihan cairan.

Hemodialisis. Pasien diberikan antikoagulan untuk mencegah bekuan darah dalam dialiser. Obat dan racun mengalir secara pasif melalui membran semipermiabel dengan gradien konsentrasi rendah ke dalam larutan dialisat. Cairan dan elektrolit yang abnormal dapat dikoreksi secara bersamaan. Kecepatan aliran sampai 300-500 mL/menit dan kecepatan klirens dapat mencapai 200-300 mL/menit. Pembersihan obat tergantung kecepatan aliran, insufisiensi aliran (karena adanya bekuan) akan mengurangi klirens secara proporsional. Karakteristik obat atau racun yang dapat ditingkatkan eliminasinya dengan hemodialisa adalah ukurannya kecil (BM <500 dalton), larut dalam air, dan ikatan protein yang rendah. Dialisis portabel yang memakai resin atau filter untuk mengolah kembali sedikit volume dialisat (*mini-dialysis*) tidak efisien membersihkan obat atau racun sehingga tidak digunakan.

Hemoperfusi. Menggunakan alat dan akses vaskular yang sama dengan hemodialisis, darah dipompa langsung melalui penampung material penyerap. Antikoagulan sistemik diperlukan dengan dosis lebih tinggi dibanding dosis untuk hemodialisis. Komplikasi trombositopenia sering terjadi. Saat ini sangat sedikit pusat hemodialisis menggunakan alat hemoperfusi dan prosedur ini sudah jarang digunakan. Karena obat atau racun langsung kontak dengan material absorben, maka ukuran obat, kelarutan pada air dan ikatan protein menjadi faktor yang kurang berpengaruh. Untuk sebagian besar obat, hemoperfusi dapat memberikan hasil klirens yang besar dibanding hemodialisis. Sebagai contoh laju klirens hemodialisis dari fenobarbital 60-80 mL/menit, sedangkan dengan hemoperfusi laju klirensnya 200-300 mL/menit.

Peritoneal dialisis. Cairan dialisat diinfuskan masuk ke dalam rongga peritoneal melalui kateter transkutaneus dan dialirkan keluar dan prosedur ini diulang dengan dialisat baru. Dinding usus dan peritoneal menjadi barier membran semipermiabel. Peritoneal dialisis mudah disiapkan dibanding hemodialisis atau hemoperfusi dan tidak membutuhkan antikoagulan, tetapi hanya efektif sekitar 10-15% sehingga rasio ekstraksi jelek dan laju aliran melambat (laju klirens 10-15 mL/menit). Peritoneal dialisis yang dilakukan kontinyu 24 jam sehari dengan penggantian dialisat tiap 1-2 jam setara dengan 4 jam hemodialisis.

Terapi *renal replacement* kontinyu. *Continuous arterio-venous* atau *venovenous hemodiafiltration* (CAVHD atau CVVHD) sebagai alternatif konvensional hemodialisis ketika diperlukan pembersihan obat dengan cepat. Seperti peritoneal dialisis, prosedur ini mempunyai laju klirens yang rendah tetapi mempunyai kelebihan yaitu minimal invasif, tidak ada gangguan hemodinamik dan dapat dilakukan kontinyu dalam beberapa jam. Namun peranan prosedur ini dalam keracunan akut masih belum jelas.

Dosis arang aktif berulang. Pengulangan pemberian arang aktif dengan dosis (20-30 g atau 0,5-1 g/kgBB tiap 2-3 jam) diberikan via oral melalui *nasogastric tube*. Teknik ini mudah dan noninvasif dilakukan pada obat/racun dengan waktu paruh pendek seperti fenobarbital, teofilin dan obat lain. Hati-hati pemberian arang aktif berulang karena dapat menyebabkan gangguan elektrolit dan cairan yang serius akibat diare terutama jika arang yang kombinasi dengan suspensi sorbitol dan juga tidak boleh digunakan pada pasien keracunan dengan ileus atau obstruksi.

PEMBERIAN ANTIDOTUM

Untuk beberapa keracunan diperlukan antidot khusus untuk menetralisirnya namun masih sangat sedikit jenis racun yang ada antidotumnya dan sediaan obat antidot yang tersedia secara komersial sangat sedikit jumlahnya. Beberapa jenis antidotum pada keracunan dapat dilihat pada tabel 21.

PENEMPATAN PASIEN

Dikeluarkan dari ruang emergensi atau dirujuk ke ruang ICU?

Semua pasien overdosis yang berpotensi gawat seharusnya diobservasi 6-8 jam sebelum dipindahkan/dikeluarkan atau dirujuk ke fasilitas nonmedis (misal psikiatri). jika tanda atau gejala dari keracunan memburuk selama observasi maka segera rujuk untuk observasi dan terapi lanjutan. Hati-hati dan waspada terhadap komplikasi yang lambat muncul pada obat dengan absorbsi lambat.

Sebagian besar pasien keracunan memerlukan observasi dan perawatan ICU, meskipun ini tergantung potensi komplikasi kardiorespirasi serius yang mungkin timbul. Beberapa pasien keracunan akibat usaha bunuh diri harus diamati secara ketat.

Evaluasi Psikososial

Konsul psikiatri. Semua pasien keracunan harus dikonsul ke psikiatri untuk mencari kemungkinan adanya usaha bunuh diri atau kesengajaan. Jangan memulangkan pasien keracunan akibat usaha bunuh diri sebelum dievaluasi status mentalnya oleh psikiatri selama paling kurang 72 jam. Pasien keracunan sebaiknya dirujuk ke ruang emergensi untuk mendapatkan evaluasi medis dan psikiatri.

Overdosis pada Pasien Hamil

Secara umum, penting untuk memeriksa kehamilan pada setiap pasien keracunan terutama wanita muda (usia subur). Kehamilan yang tidak diinginkan dapat menjadi sebab untuk usaha bunuh diri dengan meminum obat overdosis atau perhatian khusus harus diberikan dalam terapi wanita hamil yang keracunan.

Induksi muntah dengan sirup ipecac kemungkinan aman pada awal kehamilan tetapi muntah yang berkepanjangan tidak diharapkan terutama pada trimester 3. Bilas lambung atau arang aktif dapat dilakukan pada semua trimester kehamilan. Beberapa racun diketahui bersifat teratogenik atau mutagenik.

Tabel 21. Jenis Keracunan, Antidotum, dan Metode Pemberiannya

Bahan Racun	Anti Dotum	Metode
Kimia		
Sianida	Nitrit (natrium/amil nitrit) Natrium tiosulfat, dikobalt edetat (kasus berat)	Inhalasi amil nitrit 0 ml (12,5 g) Na tiosulfat 25% dalam 10 menit
Metanol/ etilen glikol	Etanol, 4-metilpirazol	2,5 ml/kgBB etanol 40% (vodka, gin) dalam air/jus jeruk, oral 30 menit
Timbal	EDTA, asam 2,3 dimerkaptosuksinat, pensilamin, BAL	Terapi kelasi
Merkuri	D pensilamin	Terapi kelasi
Arsen	BAL (dimerkaptol), DMPS Asam 2,3-dimerkaptosuksinat	
Na hipoklorit	Natrium tiosulfat	50 mg atau 250 ml larutan 1% iv
Talium	Kalium ferat (prussian blue) Natrium iodida, BAL	10 g dalam 100 ml manitol 1,5%, 2 x oral
Organofosfat	Sulfas atropin Pralidoksim	1-2 mg iv ulang 10-15 menit, maks 50 mg/hari
Fe (besi)	Desferioksamin	15 mg/kgBB/jam
Obat		
Amfetamin	Lorazepam	2 mg iv
Digoksin	Fab fragmen (antibodispesifik)	Dosis tergantung digoksin serum
Isoniazid	Piridoksin	1 gram iv/ tiap gram INH, maks 5 g
Opioid	Nalokson	0,01 mg/kgBB iv ulang tiap 2 menit
Parasetamol	N-asetilsistein, metionin	Metionin efektif, paparan < 8 jam
Warfarin	Vitamin k1/FFP	5-10 mg iv pelan
Propranolol	Isoproterenol, adrenalin, glukagon	Titrasi mulai 4 mcg/menit Bolus 10 mg glukagon + 5 mg/jam drip iv
Racun alam		
Datura/kecubung	Fisostigmin salisilat	0,02 mg/kgBB iv 2 menit; ulang 20 menit
Amanita phaloides	Salibinin, benzilpenisilin	5 mg/kg BB infus 1 jam + 20 mg/kg/24 jam 300 mg/kg BB infus
Oleander	Kolestiramin	3 x 4 gram/hari
Racun binatang		
Kalajengking	Antibisa (polivalen)	
Ubur-ubur	Antivenom	Metode schwartz-way; metode luck
Ular berbisa	SABU	
Makanan		
Jengkol	Na bikarbonat	4 x 2 gram / hari
Toksin mikroba		
Botulinum	Antitoksin tipe A, B, E	100.000 unit tipe A + B + 10.000 unit tipe E

REFERENSI

Alan D Wolf, Andrew R Erdman, Lewis Nelson. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology.* 2007; 45: 203-233.

Alex T Proudfoot. Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clinical Toxicology.* 2009; 47: 89-100..

Alicia Bethany, Shirley Ebrahimi, Lena TE, et.al. A retrospective review of California poison control system data of sibutramine exposures .*Clinical Toxicology* .2009; 47: 814-817.

Amirhossein Ahmadi, Nasrin Pakravan, Ghazizadeh Z. Pattern of acute food, drug, and chemical poisoning in Sari City, Northern Iran. *Human and Experimental Toxicology.* 2010; 29 (9): 731-738.

Andrew H. Dawson1, Michael Eddleston1, Lalith Senarathna, Fahim Mohamed, Indika Gawarammana, Steven J. Bowe, Gamini Manuweera, Buckley NA. Acute Human Lethal Toxicity of Agricultural Pesticides:A Prospective Cohort Study. *PLoS Med* .2010; 7: 1-11.

Andrew JB Wall, Bateman DN, Waring WS. Variability in the quality of overdose advice in Summary of Product Characteristics (SPC) documents: gut decontamination recommendations for CNS drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 67(1) : 83-87.

Ansam F. Sawalha, Waleed M. Sweileh, Maysoon T. Tufaha.Analysis of the Pattern of Acute Poisoning in Patients Admitted to a Governmental Hospital in Palestine.*Basic & Clin.Pharmacology & Toxicology.*2010; 107: 914-918.

Anthony S Manoguerra, Andrew R Erdman, Alan D Woolf, et.al. Valproic acid poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology.* 2008; 46: 661-676.

Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal Efficacy of Pyridinium Oximes in Acute Organophosphate Poisoning. *CM&F.* 2007; 5(1): 71-82.

Babak Mokhlesi, Jerrold B. Leiken, Thomas C. Corbridge . Adult Toxicology in Critical Care* Part I: General Approach to the Intoxicated Patient. *Chest.* 2003; 123; 577-592.

Babak Mokhlesi, Jerrold B. Leiken, Thomas C. Corbridge . Adult Toxicology in Critical Care* Part II: Spesific Poisoning. *Chest* .2003; 123: 577-592.

Babak Mokhlesi, Jerrold B. Leikin, Patrick Murray, Corbridge TC. Adult Toxicology in Critical Care* Part II: Specific Poiscnings. *Chest.* 2003; 123: 897-922.

Betty Chan, Ian Whyte. Use of Neostigmine for the Management of Drug Induced Ileus in Severe Poisonings. *J Of Medical Toxicology.*2005; 1 (1): 19-25.

Bradberry S, Sheehan T, Vale A. Use of oral dimercaptosuccinic acid (succimer) in adult patients with inorganic lead poisoning .*Q J Med.* 2009; 102:721-732.

Costa LG. Toxic Agents Pesticide. In: Klassen CD, ed. *Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons.* 7 ed. New York: McGraw Hill. 2008; 881-895.

Craig Smollin, Kent Olson. Carbon monoxide poisoning (acute). *Clinical Evidence.* 2008; 7:21-23.

Curtis Snoock. Principle of Elimination Enhancement. Emergency Mangement of Poisoning. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4 ed.* Boston Saunders; 2007 : 44-53.

Dale C, Aulaqi AM, Baker J, Hobbs RC. Assessment of a point-of-care test for paracetamol and salicylate in blood. *Q J Med* 2005; 98: 113-118.

Daniel J Cobaugh, Andrew R Erdman, Lisa L Booze. Atypical antipsychotic medication poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology.* 2007 ; 45: 918-942.

David Leaton,Steven Gilbert. Principle of Toxycology. In: Klassen CD, ed. *Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons.* 7 ed. New York: McGraw Hill; 2008: 11-48.

David M Wood, Paul Dargani, Robert Hoffman. Management of cocaine-induced cardiac arrhythmias due to cardiac ion channel dysfunction. *Clinical Toxicology.* 2009; 47: 14-23.

Dong Haur Phua, Chung Chi Lin, Li M. Neonicotinoid insecticides: an emerging cause of acute pesticide poisoning. *Clinical Toxicology* .2009; 47: 336-341.

Eddleston M Mohamed F, Davies J, Eyer P, et.el. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning . *Q J Med.* 2006. 99; 513-522.

Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E, et.al. Pralidoxime in Acute Organophosphorus Insecticide Poisoning-A Randomised Controlled Trial. *PLoS.* 2009; 6(6): e1000.

Eddleston M. Relationship between blood alcohol concentration on admission and outcome in dimethoate organophosphorus self-poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68(6): 916-919.

Forda KA, Casidaa JE, Chandranb D, Gulevicha AG, et.al. Neonicotinoid insecticides induce salicylateassociated plant defense responses. *PNAS.* 2010; 107(41): 17527-17532.

Guohua Zhao Meiping Ding, Baorong Zhang, et.al. Clinical Manifestations and Management of Acute Thallium Poisoning. *Eur Neurol* .2008;60:292-297.

Hassan Solhi, Babak Mostafazadeh,Hamid Reza Khoddami Vishteh. Et.al.Benefit effect of naloxone in benzodiazepines intoxication: Findings of a preliminary study. *Human and Experimental Toxicology.* 2010: 535-540.

Hodgson Ernest. Introduction to Toxicology. *A Textbook of Modern Toxicology.* John Wiley & Sons. 2004 : 3-104.

Huang Y-J, Huang Y, Baldassarre H, Wang B, Lazaris A, Leduc M, Bilodeau AS, Touati M, Turcotte C, Valeanu L. Recombinant human butyrylcholinesterase from milk of transgenic animals to protect against organophosphate poisoning. *PNAS.* 2007; 104(34): 13603-13608.

James Mallows, Betty Chan, Andis Graudins. Quality of poisoning management advice in the Monthly Index of Medical Specialties Annual . *Emergency Medicine Australasia.* 2005; 17 : 511-519.

Jeffrey W. Goodman,David S. Goldfarb. The Role of Continuous Renal Replacement Therapy in the Treatment of Poisoning. *Seminars in Dialysis.* 2006 ; 19 (5): 402-407.

Josef G Thundiyil, Judy Stober, Besbelli N, Pronczuk J. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008; 86: 205-209.

Juan Arias. Hemodialysis and Hemoperfusion. Emergency Mangement of Poisoning. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4 ed.* Boston Saunders; 2007 : 53-61.

Kapur, Clements, Bateman, Mackway, et.el. Self-poisoning suicide deaths in England: could improved medical management contribute to suicide prevention? . *Q J Med* .2010; 103:765-775.

Kent R Olson. Comprehensive Evaluation and Treatment. *Poisoning and Drug Overdose.* Lange Mc Grawhill. 2007 : 1-60

Kent R Olson.Activated Charcoal for Acute Poisoning : One Toxicologist's Journey. *J of Med. Toxicol.* 2010; 6: 190-198.

Leo J Schep, Robin J Slaughter, Wayne A Temple, Michael G. Diethylene glycol poisoning. *Clinical Toxicology.* 2009; 47: 525-535.

Lewis Nelson, Andrew R Erdman, Lisa L Booze, Daniel J Cobaugh. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: an evidencebased consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* .2007; 45: 315-332.

M. K, Sirisoma NS, Ikeda T, Narahashi T, Casida JE. a-Thujone (the active component of absinthe): g-Aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. *PNAS.* 2000; 97(8): 3827.

Mallet M L. Pathophysiology of accidental hypothermia. *Q J Med.* 2002; 95: 775-785.

Manish Jagia, Salah Taqi, Mahmud Hanafi. Metformin poisoning: A complex presentation. *Indian Journal of Anaesthesia.* 2011 : 55(2) : 190-192.

Marc S. Lampell. Aspirin Overdose .*Emergency Medicine Reports* . 2011 ; 32 (3): 21-32.

Michael Shannon. General Approach to Poisoning. Emergency Mangement of Poisoning. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4 ed.* Boston Saunders; 2007 : 13-31.

Mollier R Poynton, Heather Bennet, Lee Ellngton, et.el. Specialist discrimination of toxic exposure severity at a poison control center. *Clinical Toxicology.* 2009; 47: 678-682.

Mutlu M CA, Karakas T, M K, E E. Pattern of pediatric poisoning in the east Karadeniz region between 2002 and 2006: increased suicide poisoning. *Human and Experimental Toxicology.* 2010; 29(2): 131-136.

Nastaran E Mood, Ali Mohammad S, Farzad G. Amitraz Poisoning Treatment: Still Supportive?. *Iranian J of Pharmac. Research.* 2011; 10 (1): 155-158.

Olsen RW. Picrotoxin-like channel blockers of GABAA receptors. *PNAS.* 2006; 103(16): 6081-6082.

Page CB, Duffull SB, Whyte M. Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *Q J Med* .2009; 102:123-131.

Peter A Chyka, Andrew R Erdman, Anthony S Manoguerra. Dextromethorphan poisoning: An evidence-based consensus

Philip M. Alapat, Janice L. Zimmerman. Toxicology in the Critical Care Unit. *Chest* .2008; 133:1006-1013.

Raffaella Butera, Carlo Locatelli, Teresa Coccini, Luigi Manzo. Diagnostic Accuracy of Urinary Amanitin in Suspected Mushroom Poisoning: A Pilot Study. *J of Clin. Toxicology.* 2004; 42 (6): 901-912.

Richard C Dart, Andrew R Erdman, Kent R Olson. Acetaminophen Poisoning : An Evidencce-Based Consensus Guideline For Out of Hospital Management. *Clinical Toxicology.* 2006; 44:1–18.

Robert FR, Philips M. Respiratory Prosedur in Poisoning. *Clinical Procedur in Eemergency Medicine. 5 ed.* Saunders Philadelphia. 2010 : 197-325.

Robert S. Hoffman, Lewis S. Nelson, Mary Ann Howland,et.al *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies.* The McGraw-Hill. 2007: 210-234.

Rom William. Toxicogenomics and Exposure Assessment. *Environmental and Occupational Medicine, 4th* ed.Lippincott Williams & Wilkins. 2007 : 364-380.

Rushton L, Mann V. Pesticide-related illness reported to and diagnosed in Primary Care:implications for surveillance of environmental causes of ill-health. *BMC.* 2009; 9: 219-221.

S.J.S. Flora. Metal Poisoning: Threat and Management . *Al Ameen J Med Sci.* 2 00 9 : 2 (2):24 -26.

Saralyn R. Williams, Matthew D. Sztajnkrycer, R. Jason Thurman. Toxicological Conditions. *The Atlas of Emergency Medicine.* Kevin J Knoop Ed. 2010 : 533-577.

Scharman J, Andrew R. Erdman, Paul M. Wax,et.al. Diphenhydramine and Dimenhydrinate Poisoning: an Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clinical Toxicology,* 2006; 44: 205–223.

Stephen Borron. Decontamination. Emergency Mangement of Poisoning. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4 ed. Boston Saunders; 2007 : 31-44.

Steven A M. Toxicologic Emergency. *An Introduction to Clinical Emergency Medicine.* Cambridge. 2005 : 531-542.

Timothy E Albertson, Kelly P Owen, Mark E Sutter, Andrew L Chan. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. *International J of Emergency Medicine* .2011; 4: 65.

Thomas SHL, White J. Poisoning in Practice Medicine. *Davidson's Principles and Practice of Medicine, 21st ed.* Nicki R , Brian ed. Churchill Livingstone. 2011 : 120-150.

Waring W S, Stephen AFL, Robinson OD, Dow MA, Pettie JM. Serum urea concentration and the risk of hepatotoxicity after paracetamol overdose. *Q J Med.* 2008; 101:359–363.

Waring WS, Laing WJ, Good AM,Bateman DN. Pattern of lithium exposure predicts poisoning severity: evaluation of referrals to a regional poisons unit . *Q J Med.* 2007; 100:271–276.

Waring WS, Robinson OD, Stephen AF,et.al. Does the patient history predict hepatotoxicity after acute paracetamol overdose? . *Q J Med.* 2008; 101:121–125.

Yen-Ching Lee1, Ja-Liang Lin, Shen-Yang Lee. Outcome of patients with lithium poisoning at a far-east poison center. *Human and Experimental Toxicology.* 2010 : 528–534.

Yi Li, Chenye Sun, Zewu Qiu, et.al. Clinical toxicology in China: Current situation and future development. *Clinical Toxicology.* 2009; 47: 263–269.

137

KERACUNAN INSEKTISIDA

Widayat Djoko, Sudirman Katu

PENDAHULUAN

Saat ini jumlah penduduk dunia makin meningkat tidak terkecuali Indonesia, dengan jumlah penduduk kurang lebih 250 juta dan setiap tahun cenderung terjadi peningkatan tentunya hal ini akan meningkatkan kebutuhan akan makanan. Dalam memenuhi kebutuhan makanan, berbagai upaya dilakukan untuk meningkatkan produksi pangan baik dengan membuka lahan baru maupun dengan penggunaan bahan kimia untuk penyubur tanaman. Selain itu, penggunaan zat kimia juga digunakan untuk menjaga dan memperbaiki mutu bahan pangan. Salah satu zat kimia yang banyak digunakan adalah pestisida. Beberapa golongan pestisida yang beredar adalah insektisida (pembunuh insekta), fungisida (pembunuh jamur), dan herbisida (pembunuh tanaman pengganggu/gulma), dan rodentisida, nematisida. Di antara jenis atau pengelompokan pestisida tersebut, jenis insektisida banyak digunakan di negara berkembang, sedangkan herbisida banyak digunakan di negara yang sudah maju.

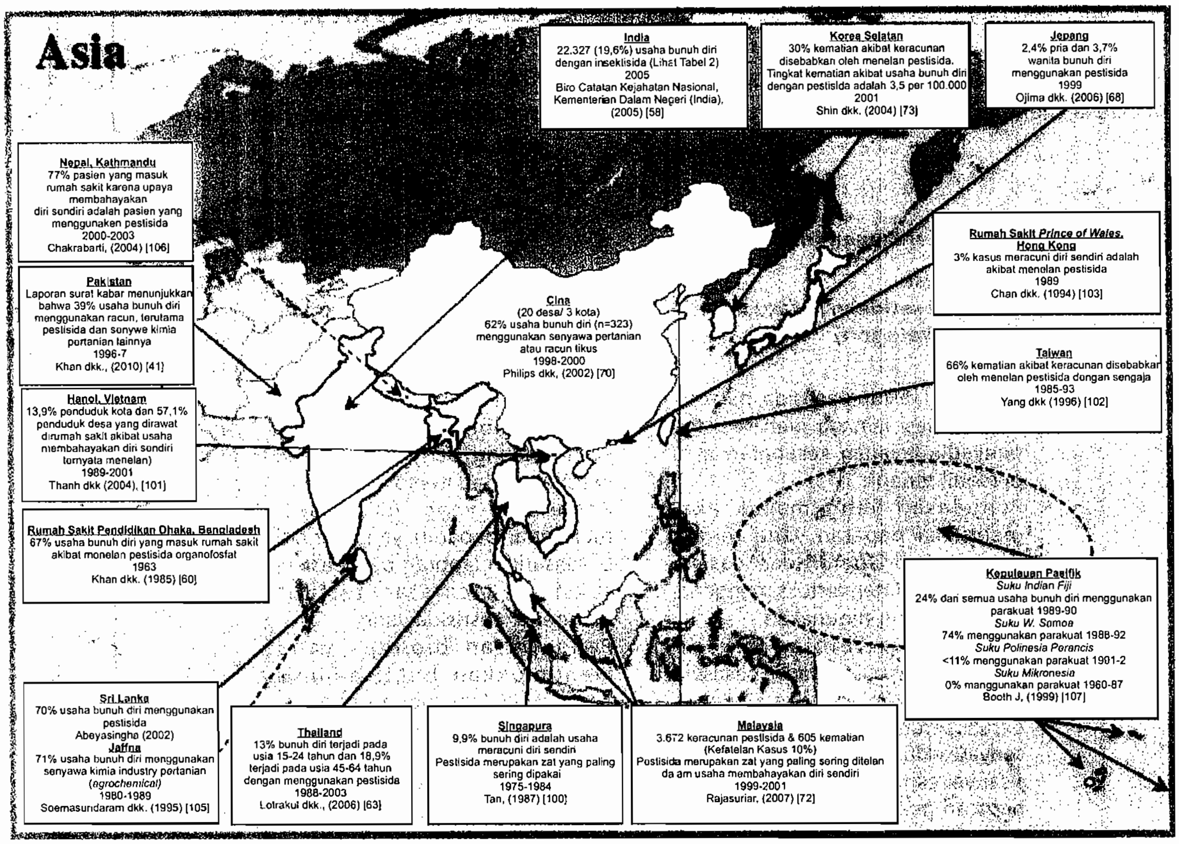
Di masa kini makin sering terjadi masalah keracunan insektisida, mulai dari kecelakaan wisata, kecelakaan kerja atau kecelakaan rumah tangga sampai usaha bunuh diri, pembunuhan perorangan bahkan pembunuhan massal yang dikaitkan dengan *Bio terrorism*. Insektisida yang digunakan saat ini pada umumnya bersifat neurotoksik dan target racunnya pada sistem saraf organisme. Penanggulangan masalah ini cukup rumit karena beberapa faktor yaitu kurangnya informasi tentang zat penyebab keracunan karena korban tidak sadar atau enggan bicara dan faktor ketersediaan antidot racun yang belum semuanya tersedia, serta terkadang antidotnya sendiri merupakan bahan toksik. Oleh karena itu, penatalaksanaan keracunan insektisida seringkali bersifat simptomatis dan suportif.

EPIDEMIOLOGI

Senyawa organofosfat awalnya ditemukan di Jerman selama Perang Dunia II. Mereka menggunakannya sebagai gas saraf dalam perang kimia seperti tabun, sarin, dan soman. Sintesis awal meliputi persenyawaan seperti tetraetilfirofosfat (TEPP), parathion, dan skradan yang nyata efektif sebagai insektisida, tetapi juga secara perlahan toksik pada mamalia. Insektisida organofosfat adalah di antara pestisida yang paling toksik pada manusia dan paling banyak frekuensinya ditemukan sebagai penyebab keracunan insektisida. Tertelan sedikit saja seperti 2 mg pada anak-anak dapat menimbulkan kematian. Angka kejadian keracunan insektisida di Indonesia belum dilaporkan secara teratur sehingga masih sulit mendapatkan data pasti. Menurut WHO 2004, dilaporkan 200.000 kematian yang terjadi akibat keracunan insektisida organofosfat. Distribusi kejadian keracunan pestisida ini beragam di tiap wilayah di dunia. Untuk wilayah Asia Tenggara, keracunan pestisida lebih sering ditemukan di India. Dari 113.914 kasus keracunan, 19,6% merupakan keracunan karena insektisida seperti tampak pada gambar 1.

Organofosfat sintetis antikolinesterase pertama kali disintesis pada tahun 1854. Sampai saat ini menurut WHO, sekitar 1 juta kejadian keracunan karena ketidaksengajaan dan 2 juta keracunan akibat percobaan bunuh diri menggunaan bahan ini. Jumlah tersebut mungkin hanya sebagian dari kasus yang terjadi karena sebagian besar kasus keracunan tidak dilaporkan.

Sejak tahun 1940 telah diketahui toksisitas dari pestisida arsenik, merkuri, sulfur, dan nikotin yang tinggi sehingga mulai dikembangkan insektisida klorin organik yang murah, *nonvolatile*, lingkungan stabil, dan insektisida dengan toksisitas akut yang relatif rendah. Penggunaan yang luas insektisida ini mulai tahun 1940 hingga



India
22.327 (19,6%) usaha bunuh diri
dengan inseklisida (Lihat Tabel 2)
2005
Biro Catatan Kejahatan Nasional,
Kementerian Dalam Negeri (India),
(2005) [58]

Korea Selatan
30% kematian akibat keracunan
disebabkan oleh menelan pestisida.
Tingkat kematian akibat usaha bunuh diri
dengan pestisida adalah 3,5 per 100.000
2001
Shin dkk. (2004) [73]

Jepang
2,4% pria dan 3,7%
wanita bunuh diri
menggunakan pestisida
1999
Ojima dkk. (2006) [68]

Nepal, Kathmandu
77% pasien yang masuk
rumah sakit karena upaya
membahayakan
diri sendiri adalah pasien yang
menggunaken pestisida
2000-2003
Chakrabarti, (2004) [106]

Pakistan
Laporan surat kabar menunjukkan
bahwa 39% usaha bunuh diri
menggunakan racun, terutama
pestisida dan senyawe kimia
pertanian lainnya
1996-7
Khan dkk., (2010) [41]

Cina
(20 desa/ 3 kota)
62% usaha bunuh diri (n=323)
menggunakan senyawa pertanian
atau racun tikus
1998-2000
Philips dkk, (2002) [70]

Rumah Sakit *Prince of Wales*, Hong Kong
3% kasus meracuni diri sendiri adalah
akibat menelan pestisida
1989
Chan dkk. (1094) [103]

Taiwan
66% kematian akibat keracunan disebabkan
oleh menelan pestisida dengan sengaja
1985-93
Yang dkk (1996) [102]

Hanoi, Vietnam
13,9% penduduk kota dan 57,1%
penduduk desa yang dirawat
dirumah sakit akibat usaha
membahayakan diri sendiri
ternyata menelan)
1989-2001
Thanh dkk (2004), [101]

Rumah Sakit Pendidikan Dhaka, Bangladesh
67% usaha bunuh diri yang masuk rumah sakit
akibat menelan pestisida organofosfat
1963
Khan dkk. (1985) [60]

Kepulauan Pasifik
Suku Indian Fiji
24% dari semua usaha bunuh diri menggunakan
parakuat 1989-90
Suku W. Samoa
74% menggunakan parakuat 1988-92
Suku Polinesia Perancis
<11% menggunakan parakuat 1991-2
Suku Mikronesia
0% manggunakan parakuat 1960-87
Booth J, (1999) [107]

Sri Lanka
70% usaha bunuh diri menggunakan
pestisida
Abeyasingha (2002)
Jaffna
71% usaha bunuh diri menggunakan
senyawa kimia industry pertanian
(*agrochemical*)
1980-1989
Soemasundaram dkk. (1995) [105]

Thailand
13% bunuh diri terjadi pada
usia 15-24 tahun dan 18,9%
terjadi pada usia 45-64 tahun
dengan menggunakan pestisida
1988-2003
Lotrakul dkk., (2006) [63]

Singapura
9,9% bunuh diri adalah usaha
meracuni diri sendiri
Pestisida merupakan zat yang paling
sering dipakai
1975-1984
Tan, (1987) [100]

Malaysia
3.672 keracunan pestisida & 605 kematian
(Kefatalan Kasus 10%)
Pestisida merupakan zat yang paling sering ditelan
dalam usaha membahayakan diri sendiri
1999-2001
Rajasuriar, (2007) [72]

Gambar 1. Distribusi kejadian keracunan pestisida di Asia

pertengahan 1970. Meskipun insektisida yang dibuat lebih efektif, namun tetap membahayakan ingkungan karena metabolismenya lambat, larut lemak, stabilitas kimiawi, dan menetap di lingkungan. Penggunaan *dichlorodiphenyltrichloroethane* (DDT) masih banyak digunakan untuk memberantas malaria di beberapa negara.

Pada manusia sebagai rantai makanan terakhir tidak mempunyai batas yang jelas. Pada orang Eropa kadar DDT dalam sel lemak rata-rata 0,2 ppm, sedangkan orang Amerika rata-rata 13,5 ppm. Menurut laporan kegiatan pemeriksaan aktivitas kholinesterase darah petani Provinsi Jawa Tengah tahun 1999, dari 240 orang yang diperiksa menunjukkan bahwa keracunan pestisida 67,5% dengan rincian keracunan berat 2,5%; keracunan sedang 8,75%; keracunan ringan 55,26% dan normal 32,5%. Jenis pestisida yang digunakan sebagian besar golongan organofosfat.

DEFINISI

Tidak ada batasan yang jelas mengenai keracunan insektisida. Beberapa penelitian menjelaskan keracunan insektisida adalah apabila ditemukan kadar kolinesterase dalam darah dengan menggunakan pemeriksaan spektrofotometer.

CARA TERJADINYA KERACUNAN

Sebelum terjadi keracunan insektisida organofosfat ada beberapa cara masuknya atau cara terjadinya keracunan yaitu:

a. *Self poisoning*

   Keracunan jenis ini sering karena ketidaktahuan dan kekurang hati-hatian dalam penggunaan. Penderita biasanya menggunakan insektisida organofosfat dengan dosis yang berlebihan tanpa mengetahui berapa dosis yang sebenarnya.

b. *Attempted poisoning*

   Pada kondisi ini umumnya didapatkan pada pasien yang dengan *tentamen suicide*/sengaja ingin mengakhiri hidupnya dengan menenggak insektisida organofosfat.

c. *Accidental poisoning*

   Keracunan pada keadaan ini biasanya murni akibat kecelakaan tanpa adanya unsur kesengajaan sama sekali. Pada umumnya banyak ditemukan keracunan ini pada anak usia di bawah 5 tahun karena kebiasaannya memasukkan segala benda ke dalam mulut dan kebetulan benda tersebut sudah tercemar pestisida.

d. *Homicidal piosoning*
Digolongkan sebagai tindak kejahatan karena seseorang dengan sengaja ingin menyebabkan orang lain celaka/meninggal karena keracunan.

KLASIFIKASI KASUS

Klasifikasi keracunan insektisida dapat ditegakkan berdasarkan beberapa kriteria klinis seperti yang diuraikan pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Kasus Keracunan Insektisida

Kategori	***Probable case*** **(memenuhi setidaknya satu kriteria untuk tiap kategori)**	***Possible case*** **(memenuhi setidaknya satu kriteria untuk tiap kategori)**	***Unlikely/unknown case*** **(memenuhi setidaknya satu kriteria untuk kategori apapun[a])**
Paparan	• Observasi residu pestisida, bau dan kontaminasi lainnya oleh seorang penyedia layanan kesehatan atau personil terlatih • Penjelasan yang masuk akal mengenai paparan yang terjadi berdasarkan laporan dari pasien, saksi atau catatan tertulis mengenai pestisida yang digunakan • Pengawasan biologis yang menunjukkan bukti adanya pestisida dalam tubuh (misalnya kadar dalam darah, serum, urin, keringat untuk senyawa kimia tertentu) atau bukti adanya respons fisiologis terhadap paparan pestisida (misalnya kadar kolinesterase yang menurun setelah paparan organofosfat, memanjangnya waktu protrombin setelah paparan kumarin) • Pengambilan sampel dari lingkungan memastikan adanya zat kimia dalam tanah, pakaian, udara atau air • Respons klinis terhadap pemberian pengobatan atau antidot untuk keracunan pestisida (misalnya atropine, vitamin K)	• Observasi residu pestisida, bau dan kontaminasi lainnya oleh seorang penyedia layanan kesehatan atau personil terlatih • Penjelasan yang masuk akal mengenai paparan yang terjadi berdasarkan laporan dari pasien, saksi atau catatan tertulis mengenai pestisida yang • Pengawasan biologis yang menunjukkan bukti adanya pestisida dalam tubuh (misalnya kadar dalam darah, serum, urin, keringat untuk senyawa kimia tertentu) atau bukti adanya respons fisiologis terhadap paparan pestisida • Pengambilan sampel dari lingkungan memastikan adanya zat kimia dalam tanah, pakaian, udara atau air	Tidak ada bukti adanya paparan Bukti tentang tidak adanya paparan
Pengaruh terhadap kesehatan	Dokumentasi oleh penyedia layanan kesehatan atau personil terlatih mengenai: • Karakteristik *toxidrome* atau pengaruh terhadap kesehatan dari pestisida • Tanda fisik[b] sesuai dengan paparan pestisida dan tidak mudah dijelaskan oleh kondisi lainnya • Uji laboratorium sesuai dengan paparan pestisida dan tidak mudah dijelaskan oleh kondisi lainnya • Tiga atau lebih gejala[b] (tidak dapat dibuktikan dengan cara-cara obyektif) yang sesuai dengan paparan pestisida • Bukti otopsi tentang adanya keracunan pestisida	Dokumentasi oleh penyedia layanan kesehatan atau personil terlatih mengenai: • Pengaruh kesehatan akibat paparan pestisida, bahkan ketika tidak ada *toxidrome* yang spesifik • Eksaserbasi penyakit yang telah ada sebelumnya (misalnya, mencetuskan asma) • Dua atau lebih gejala subyektif yang dilaporkan oleh pasien, tanpa tanda obyektif temuan fisik atau bukti laboratorium	• Tidak ada dokumentasi mengenai tanda atau gejala:[b] • Hanya ada satu gejala subyektif[b] (tidak dapat dibuktikan dengan cara-cara obyektif) • Kurang informasi mengenai pengaruh terhadap kesehatan

Hubungan sebab akibat	- Hubungan sebab-akibat sementara antara paparan dan pengaruh terhadap kesehatan yang sesuai dengan ilmu toksikologi tentang pestisida	- Hubungan sebab-akibat sementara antara paparan dan pengaruh terhadap kesehatan yang sesuai dengan ilmu toksikologi tentang pestisida - Hubungan sebab-akibat sementara antara paparan dan pengaruh terhadap kesehatan yang sesuai dengan laporan kasus yang dipublikasi mengenai pengaruh pestisida terhadap kesehatan - Hubungan sebab-akibat sementara antara paparan dan pengaruh terhadap kesehatan yang belum pernah diobbservasi semisalnya tidak ada penjelasan lain yang mungkin untuk pengaruh tersebut dan pengaruh itu tidak berlawanan dengan pengetahuan terkini mengenai toksikologi pestisida	- Hubungan sebab-akibat sementara yang masuk akal antara paparan dan pengaruh terhadap kesehatan - Pengaruh terhadap kesehatan tidak seuai dengan ilmu toksikologi yang diketahui atau laporan kasus mengenai pestisida - Kurang informasi mengenai hubungan sebab akibat

FARMAKOLOGI INSEKTISIDA

Organofosfat

Komposisi organofosfat organik diabsorpsi sangat baik melalui paru-paru, saluran cerna, kulit, membran mukosa, dan konjungtiva melalui kontak inhalasi, tertelan, atau kontak topikal. Kulit yang luka, dermatitis, dan temperatur lingkungan yang tinggi akan meningkatkan absorpsi melalui kulit. Sebagian besar organofosfat organik bersifat lipofilik. Penelitian pada tikus yang disuntikkan parathion radioaktif didapatkan distribusi yang cepat zat tersebut pada lemak coklat servikal dan kelenjar saliva, juga kadarnya sangat tinggi pada hati, ginjal dan jaringan adiposa. Konsentrasi tertinggi organofosfat organik pada manusia dideteksi 6 jam setelah zat ini tertelan. Meskipun waktu paruhnya beberapa menit hingga beberapa jam, absorpsi yang lebih lama atau redistribusi dari cadangan lemak menyebabkan kadar zat ini masih dapat terdeteksi hingga 48 hari. Organofosfat mengalami metabolisme oksidasi di hati dan mukosa usus, namun jalur pastinya belum diketahui. Kemampuan fosforilasi organofosfat akan berkurang jika sebagian rantainya mengalami hidrolisis. Hasil metabolit yang inaktif ini akan diekskresikan melalui urin. Mekanisme kerja organofosfat secara langsung menghambat asetilkolinesterase tanpa mengganggu struktur tubuh.

Carbamates

Insektisida jenis *carbamate* diabsorpsi baik melalui kulit dan membran mukosa setelah terhirup atau tertelan. Konsentrasi puncak zat ini dapat dideteksi setelah 30-40 menit setelah tertelan. Sebagian besar zat ini akan mengalami hidrolisis, hidroksilasi, dan konjugasi dalam hati dan dinding usus. Sekitar 90% akan dieksresikan melalui urin dalam 3 hari. Ada 2 sifat farmakokinetik yang khas pada *carbamate* yang membedakan dari organofosfat. Pertama yaitu tidak mudah mencapai sistim saraf pusat (SSP). Meskipun efeknya pada SSP jarang terjadi, namun disfungsi SSP masih dapat terjadi jika keracunan masif atau terjadi hipoksia sekunder akibat toksisitas dan paralisis pada paru. Kedua yaitu ikatan *carbamate*-kolinesterase tidak seperti ikatan pada keracunan organofosfat, ikatan *carbamate* bersifat reversibel dan dapat terjadi hidrolisis spontan dalam beberapa jam.

Organic chlorine pesticides

Pest sida klorin organik dibagi menjadi empat kelompok berdasarkan struktur kimia dan kesamaan toksisitasnya, yaitu: 1) DDT dan analognya; 2) *cyclodienes* (berhubungan dengan isomer aldrin, dieldrin dan endrin seperti *heptachlor*, endosulfan) dan komponennya (*toxaphene,dienochlor*); 3) *hexachlorocyclohexane* (*isomerlindane, misnomer benzene hexachloride*); dan 4) *mirex* dan *chlordecone*. Kelompok pestisida ini secara substansi berbeda dalam hal dosis toksik, absorpsi pada kulit, cadangan pada lemak, metabolisme dan eliminasinya. Tanda dan gejala keracunan pada manusia dari masing-masing kelompok tersebut sama.

Absorpsi. Pestisida golongan ini diabsorpsi dengan baik melalui oral dan inhalasi. Absorpsi transdermal bervariasi tergantung komposisi zat kimianya. DDT dan analognya sangat sedikit diserap melalui transdermal kecuali jika dilarutkan dengan pelarut hidrokarbon. DDT memiliki volatilitas yang rendah dan konsentrasinya di udara umumnya rendah sehingga toksisitas melalui jalur respirasi sangat jarang. Semua golongan *cyclodienes* mampu diabsorpsi dengan baik secara transdermal. *Toxaphene* kurang diabsorpsi melalui kulit baik pada paparan akut maupun paparan kronik. Lindane sangat baik diabsorpsi melalui kulit yang terluka. *Mirex dan chlordecodene* efisien diabsorpsi melalui kulit, inhalasi, dan oral.

Distribusi. Semua klorin organik bersifat lipofilik sehingga memiliki kemampuan penetrasi pada target aksinya. Rasio pada lemak dan serum sangat tinggi dan ditemukan 660 : 1 untuk *chlordane*; 220 : 1 untuk lindane; dan 150 : 1 untuk dieldrin.

Metabolisme. Golongan klorin yang mempunyai kelarutan dalam lemak tinggi dan metabolismenya lambat adalah DDT, DDE (*dichlorodiphenyldichloroethylene*, metabolit dari DDT), *dieldrin,heptachlor, chlordane, mirex* dan *chlordecone* menyebabkan cadangan cukup banyak pada jaringan adiposa dan meningkatkan beban tubuh terhadap paparan kronik. Golongan klorin organik yang cepat dimetabolisme dan dieliminasi adalah endrin (isomer dari dieldrin), endosulfan, lindane, *methoxychlor, dienochlor, chlorobenzilate, dicofol*, dan *toxaphene* sehingga kadarnya sangat kurang dalam tubuh dibanding yang larut dalam lemak. Sebagian besar klorin organik dimetabolisme di sistim enzim mikrosomal hepatik melalui deklorinasi, oksidasi, dan konjugasi. Pada hewan, sebagian besar klorin organik menginduksi sistim enzim mikrosomal hepatik. Bagaimanapun gambaran induksi ini tidak ditemukan pada manusia kecuali pada kasus yang jarang dari paparan masif dengan disertai gejala neurologis.

Eliminasi. Waktu paruh dalam cadangan lemak dan metabolisme yang buruk menyebakan klorin organik seperti DDT dan *chlordecone* dapat menetap dalam beberapa bulan hingga tahunan. Waktu paruh eliminasi dari lindane pada orang dewasa adalah 21 jam. Ekskresi klorin organik terutama melalui empedu, tetapi dapat juga dideteksi di urin sebagai metabolitnya.

Pyrethrins and Pyrethroids

Pyrethrin merupakan ekstrak aktif dari bunga *Chrysanthemum cinerariaefolium*. *Pyretrum* merupakan golongan *pyrethrin* yang pertama diidentifikasi yang terdiri dari 6 ester dan terdiri dari *chrysanthemic acid* dan *pyrethric acid*. Pada mamalia tidak ditemukan gejala sistemik keracunan ini karena cepat dihidrolisis. *Pyrethrin* cepat dirusak oleh cahaya dan air jadi tidak ditemukan di lingkungan dan tidak ada bioakumulasi.

Pyrethroid adalah derivat sintetik dari *pyrethrin* alamiah, yang dibuat dan dikembangkan untuk menghasilkan substansi yang stabil di lingkungan. Lebih dari 1000 *pyrethroid* dan sekitar 6-10 digunakan secara luas saat ini. Insektisida mempunyai efek paralitik terhadap insekta. Klasifikasi *pyethroid* berdasarkan struktur kimia, manifestasi klinis keracunan pada mamalia, kerjanya pada saraf insekta dan aktivitas insektisidanya. *Pyrethroid* tipe I memiliki ikatan ester sederhana pada rantai sentralnya tanpa gugus cyano. Tipe II memiliki gugus cyano pada rantai karbon dari ikatan ester. Gugus siano meningkatkan efek neurotoksik dari *pyrethroid* tipe II sehingga golongan ini lebih poten dan toksik dibanding dari pyrethroid tipe I.

Absorpsi. Absorpsi *pyrethrin* pada mamalia secara oral sangat rendah karena zat ini cepat dihidrolisis menjadi komponen inaktif. Toksisitas dermal juga rendah karena penetrasinya lambat dan metabolismenya cepat. *Pyrethroid* lebih stabil dibanding *pyrethrin* alamiah. Toksisitas sistemik dapat terjadi setelah zat ini tertelan. Absorpsi langsung *pyrethroid* melalui kulit dapat mengganggu saraf sensoris perifer. *Pyrethroid* juga dapat diabsorpsi melalui inhalasi tetapi tidak ada gejala klinis signifikan yang terjadi. Distribusi *pyrethroid* dan *pyrethrin* bersifat lipofilik sehingga cepat terdistribusi hingga ke SSP.

Metabolisme. Pada hewan dan manusia *pyrethroid* akan dimetabolisme melalui jalur hidrolisis dan melalui sitokrom P450 pada sistim mikrosomal. Metabolit yang dihasilkan mempunyai toksisitas yang rendah dibanding komponen asalnya. *Piperonyl butoxide* sebagai inhibitor P450 akan meningkatkan potensi dari *pyrethroid* dan zat ini sering ditambahkan pada preparat insektisida untuk meningkatkan efek letal, meskipun terkadang efek *knock down* dari *pyrethroid* sendiri tidak selalu letal terhadap serangga.

Eliminasi. Apakah *pyrethroid* mengalami resirkulasi enterohepatik belum diketahui secara lengkap karena belum ada data yang pasti namun komponen utama dan hasil metabolit *pyrethroid* ditemukan di urin.

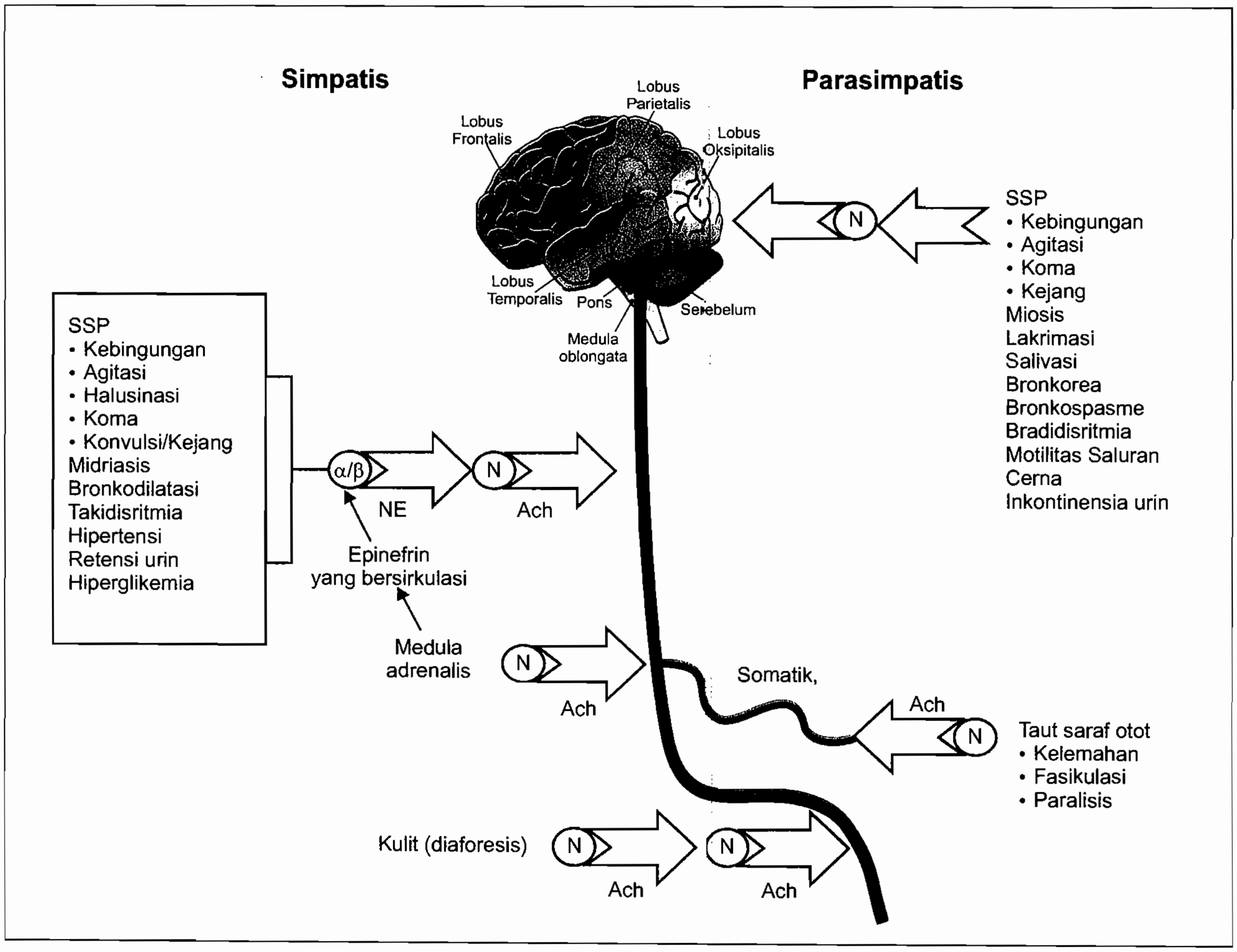
DEET

Zat ini digunakan sebagai pengusir serangga dengan rumus kimia *N,N-diethyl-3-methylbenzamide* (DEET dulu dikenal dengan *N,N-diethyl-m-toluamide*). Zat ini pertama dipatenkan oleh tentara Amerika Serikat tahun 1946 dan mulai dipasarkan secara komersil sejak 1956 sebagai pengusir nyamuk. *Environmental Protection Agency* (EPA) Amerika Serikat memperkirakan 38% populasi masyarakatnya menggunakan DEET setiap tahunnya. DEET dapat dibeli dalam berbagai bentuk dan jenis tanpa resep dengan konsentrasi 5 – 100%. DEET diserap dengan baik melalui saluran cerna. Penyerapan melalui kulit tergantung dari konsentrasi. Pada penelitian binatang ditemukan volume distribusi DEET sangat besar dengan kisaran 2,7 – 6,21 L/kg. DEET dimetabolisme melalui oksidasi dan hidroksilasi dengan bantuan enzim mikrosomal hepatik terutama oleh isozim CYP2B6, CYP3A4, CYP2C19, dan CYP2A6. DEET diekskresikan melalui urin dalam 12 jam terutama dalam bentuk metabolit dan kadang ditemukan 15% dalam bentuk komponen asalnya.

PATOGENESIS

Asetilkolin adalah neurotransmiter yang ditemukan pada ganglia simpatis dan prasimpatis, *skeletal neuromuscular junctions, terminal junctions* dari postganglion saraf parasimpatis, postganglion serat simpatis kelenjar keringat dan beberapa ujung saraf pada SSP. Pada akson terminalis yang depolarisasi, vesikelnya yang mengandung asetilkolin akan menyatu dengan membran eksternal dan ruptur kemudian melepaskan asetilkolin ke dalam sinaps atau *neuromuscular junction.* Asetilkolin kemudian berikatan dengan reseptor postsinaptik menyebabkan terjadinya aktivasi. Asetilkolinesterase menghidrolisis asetilkolin menjadi dua fragmen yaitu asam asetat dan kolin. Pada keadaan normal semua asetilkolin yang dilepaskan oleh akson akan cepat dihidrolisis. Komponen organofosfat dan *carbamates* akan menghambat hidrolisis *multiple carboxyl ester* ini, termasuk AChE dan butirilkolinesterase (yang dikenal sebagai plasma kolinesterase atau pseudokolinesterase). Hambatan ini menghasikan ikatan terhadap enzim seperti substansi normal. Meskipun pemisahan ikatan kolin dengan enzim pada metabolisme ACh selesai dalam beberapa detik, namun ikatan organofosfat organik dengan enzim dapat menetap hingga beberapa jam. Jika dalam beberapa jam ikatan ini tidak terlepas, maka akan terjadi ikatan permanen antara organofosfat dengan asetilkolinesterase sehingga menyebabkan asetilkolin pada seluruh sinaps kolinergik meningkat sehingga terjadi toksisitas (gambar 2).

Setelah tubuh terpapar organofosfat, maka organofosfat tersebut akan diabsorbsi dengan baik sesuai jalur masuknya, dapat melalui inhalasi, kontak kulit, dan tertelan. Jika melalui kulit, bahan racun dapat memasuki pori-pori


Simpatis
Parasimpatis
Lobus Parietalis
Lobus Frontalis
Lobus Oksipitalis
Lobus Temporalis
Pons
Serebelum
Medula oblongata
SSP
• Kebingungan
• Agitasi
• Koma
• Kejang
Miosis
Lakrimasi
Salivasi
Bronkorea
Bronkospasme
Bradidisritmia
Motilitas Saluran Cerna
Inkontinensia urin
N
SSP
• Kebingungan
• Agitasi
• Halusinasi
• Koma
• Konvulsi/Kejang
Midriasis
Bronkodilatasi
Takidisritmia
Hipertensi
Retensi urin
Hiperglikemia
α/β
NE
N
Ach
Epinefrin yang bersirkulasi
Medula adrenalis
N
Ach
Somatik,
Ach
N
Taut saraf otot
• Kelemahan
• Fasikulasi
• Paralisis
Kulit (diaforesis)
N
Ach
N
Ach

Gambar 2. Patofisiologi sindrom kolinergik terhadap sistem autonom dan sistim saraf somatik
N = Nicotinic, M = Muscarinic

atau terserap langsung ke dalam sistem tubuh, terutama bahan yang larut minyak (*polar*). Ingesti atau pajanan subkutan umumnya membutuhkan waktu lebih lama untuk menimbulkan tanda dan gejala. Racun akut kebanyakan ditimbulkan oleh bahan-bahan racun yang larut air dan dapat menimbulkan gejala keracunan tidak lama setelah racun terserap ke dalam tubuh manusia. Contoh yang paling nyata dari racun akut adalah insektisida racun serangga untuk rumahan yang terdiri dari senyawa organofosfat yang seringkali disalahgunakan untuk meracuni diri sendiri maupun orang lain, yang efeknya telah terlihat hanya beberapa menit setelah racun masuk ke dalam tubuh dan dapat menyebabkan kematian.

Pada umumnya organofosfat yang diperdagangkan dalam bentuk –thion(mengandung sulfur) atau yang telah mengalami konversi menjadi –okson(mengandung oksigen), dalam –okson lebih toksik dari bentuk –thion. Konversi pestisida terjadi pada lingkungan sehingga beberapa hasil produksi petani dijumpai pajanan residu ini yang lebih toksik. Sebagian besar sulfur dilepaskan ke dalam bentuk merkaptan, yang merupakan hasil bentuk aroma dari bentuk –thion organofosfat. Merkaptan memiliki aroma yang rendah, dan reaksi bahayanya meliputi sakit kepala, mual, muntah yang selalu keliru sebagai akibat keracunan akut organofosfat. Konversi dari –thion menjadi -okson juga dijumpai secara invivo pada metabolisme mikrosom hati sehingga –okson menjadi pestisida bentuk aktif pada hama binatang dan manusia. Hepatik esterase dengan cepat menghidrolisis organofosfat ester kemudian menghasilkan alkil fosfat dan fenol yang memiliki aktivitas toksikologi lebih kecil dan cepat diekskresi. Organofosfat menimbulkan efek pada serangga, mamalia, dan manusia melalui inhibisi asetilkolinesterase pada saraf. Fungsi normal asetilkolin esterase adalah hidrolisis dan dengan cara demikian tidak mengaktifkan asetilkolin.

Mekanisme toksisitas banyak melibatkan peran aksi kolinergik neurotransmiter yaitu asetilkolin (ACh), dimana reseptor muskarinik dan nikotinik-asetilkolin dapat ditemukan pada sistem saraf pusat dan perifer. Pada sistem saraf perifer, asetilkolin dilepaskan di ganglion otonomik melalui sinaps preganglion simpatis dan parasimpatis, sinaps postganglion parasimpatis, dan *neuromuscular junction* pada otot rangka. Pada sistem saraf pusat, reseptor asetilkolin berperan pada terjadinya toksisitas insektisida organofosfat yang menyebabkan terjadinya gangguan pada pusat sistem pernapasan dan pusat vasomotor. Ketika asetilkolin dilepaskan, perannya melepaskan neurotransmiter untuk memperbanyak konduksi saraf perifer dan saraf pusat atau memulai kontraksi otot. Efek asetilkolin diakhiri melalui hidrolisis dengan munculnya enzim asetilkolinesterase(AChE). Ada dua bentuk AChE yaitu *true cholinesterase* atau asetilkolinesterase yang ditemukan pada eritrosit, saraf, dan *neuromuscular junction* serta *pseudocholinesterase* atau serum *cholinesterase* berada terutama pada serum, plasma dan hati. Insektisida organofosfat menghambat AChE melalui proses fosforilasi pada gugus esteranion. Ikatan fosfor ini sangat kuat dan bersifat ireversibel. Aktivitas AChE tetap dihambat sampai enzim baru terbentuk atau suatu reaktivator kolinesterase diberikan. Dengan berfungsi sebagai anti-kolinesterase, kerjanya menginaktifkan enzim kolinesterase yang berfungsi menghidrolisis neurotransmiter asetilkolin (ACh) menjadi kolin yang tidak aktif. Akibatnya terjadi penumpukan ACh pada sinaps-sinapskolinergik dan hal tersebut yang menimbulkan gejala-gejala keracunan organofosfat. Pajanan pada dosis rendah, tanda dan gejala umumnya dihubungkan dengan stimulasi reseptor perifer muskarinik. Pada dosis lebih besar juga memengaruhi reseptor nikotinik dan reseptor sentral muskarinik. Aktivitas ini kemudian akan menurun, dalam dua atau empat minggu pada *pseudocholinesterase* plasma dan empat minggu sampai beberapa bulan untuk *true cholinesterase* eritrosit.

Pada penggunaan klorin organik efek yang timbul pada SSP terutama pada membran neuronal akan mengalami gangguan hambatan repolarisasi sehingga depolarisasi memanjang, atau gangguan mempertahankan polarisasi neuron. Hal ini akan menyebabkan hipereksitabilitas dari SSP. Efek primer dari DDT terhadap akson melalui *voltage-dependent Na$^+$ channels* yang akan terbuka setelah depolarisasi mengikuti potensial aksi yang berulang. *Cyclodienes, toxophene* dan lindane bekerja sebagai antagonis *γ-aminobutyric acid* (GABA). Klorin organik juga mensensitisasi miokardium dengan katekolamin endogen dan mencetuskan terjadinya disritmia.

Seperti DDT, *pyrethroid* dan *pyrethrin* menyebabkan aktivasi memanjang karena ikatan *voltage-dependent sodium channel* terbuka sehingga depolarisasi memanjang. Efek dari *voltage-sensitive sodium channels* berperan untuk aktivitas insektisida. Tipe II *pyrethroid* lebih poten dan signifikan dalam memblok konduksi saraf. Di samping itu *pyrethroid* memblok chanel *voltage-sensitive chloride* yang akan meningkatkan toksisitas SSP, sedangkan mekanisme toksisitas dari DEET belum jelas diketahui.

MANIFESTASI KLINIS

Organofosfat dan karbamat

Toksisitas Akut (Organofosfat dan karbamat). Gejala yang muncul tergantung jenis racun, rute, dan lamanya paparan. Pasien akan mengalami gejala dalam 5 menit setelah menelan zat ini dalam jumlah yang banyak dan bisa menyebabkan kematian dalam 15 menit. Sebagian besar korban keracunan akut gejala muncul pada 8 jam setelah terpapar dan pada 24 jam berikutnya semua gejala sudah muncul. Keterlambatan munculnya gejala dapat terjadi pada racun yang membutuhkan aktivasi metabolit seperti malathion. Aktivitas muskarinik yang berlebihan menimbulkan gejala "SLUD" (*salivation, lacrimation, urination, defecation*) dan "DUMBBELS" (*defecation, urination, miosis, bronchospasm* atau *bronchochorrea, emesis, lacrimation, salivation*). Dari aktivitas muskarinik ini, miosis merupakan tanda yang terpenting. Bronchochorrea merupakan gambaran efek toksik muskarinik yang dapat memberikan gambaran edema paru. Stimulasi berlebihan dari neuron ganglion adrenergik menyebabkan terjadinya takikardia, midriasis, hiperglikemia, ketosis, dan demarginasi leukosit yang menyebabkan leukositosis. Pemanjangan gelombang QT dan VT polimorfus (*torsades de pointes*) dapat pula terjadi. Stimulasi kelenjar keringat yang berlebihan menyebabkan diaforesis. Pada *neuromuscular junction*, stimulasi berlebihan akan menyebabkan blokade depolarisasi neuromuskular (efek yang sama oleh suksinilkolin) sehingga terjadi otot kaku, lemas, hingga paralisis.

Toksisitas kronik. Paparan kronik sering terjadi pada pekerja yang kontak dengan sedikit toksin dalam waktu lama sehingga pada akhirnya toksin tersebut sudah cukup untuk menyebabkan timbulnya gejala. Dengan mekanisme seperti pada keracunan akut. Keracunan karbamat jarang menjadi kronik karena sifatnya reversibel. Paparan kronik pada umumnya tidak menimbulkan gejala keracunan yang signifikan.

Delayed Toxic Syndromes (Organic Phosphorous Compounds Only). *Intermediate syndrome.* Kekakuan otot yang terjadi tanpa kedutan otot atau gambaran kolinergik yang dapat terjadi pada pasien dalam 24-96 jam setelah keracunan akut organofosfat. Sebagian besar kasus *intermediate sindrome* terjadi pada pasien dengan diawali tanda dan gejala klasik kolinergik dan membaik dalam 1-2 hari setelah terapi. Kekakuan berulang secara tiba-tiba pada limbus proksimal, fleksor leher, dan kelumpuhan saraf kranial dan otot respirasi membedakan sindrom ini dari keracunan klasik. Meskipun etiologi pastinya belum diketahui, teori yang populer menjelaskan bahwa terapi yang tidak adekuat dan redistribusi dari pestisida lipofilik pada jaringan adiposa berperan untuk terjadinya keracunan. Dengan terapi sesuai standar/ adekuat maka kekakuan dan kelumpuhan umumnya membaik setelah 5 – 18 hari.

Neuropati perifer. Neuropati perifer dapat terjadi dalam beberapa hari atau beberapa minggu setelah paparan akut atau paparan kronik dari pestisida organofosfat. Kelainan ini karena adanya hambatan dari enzim *neurotoxic esterase* atau *neuropathy target esterase* (NTE). Temuan patologik dari efek primer keracunan ini adalah pembesaran neuron distal dengan degenerasi aksonal hingga demielinasi. Kekakuan otot distal dan nyeri sering menyertai gejala keracunan tetapi kekakuan yang terjadi dapat lebih progresif untuk terjadinya kelumpuhan. Belum jelas diketahui apakah onset dan penyebab klinis dapat diperbaiki dengan atropin atau pralidoksim. Kenyataannya, toksisitas kolinergik jarang ditemukan dan pemulihan pada pasien ini membutuhkan waktu beberapa bulan hingga beberapa tahun. Gejala klinis yang muncul bervariasi sesuai jenis insektisida dan rute intoksikasi seperti pada tabel 2.

Organic Chlorines, Pyrethrins, Pyrethroids dan *DEET*

Paparan akut. Pada dosis yang rendahpun, chlorine organik mampu menyebabkan kejang (DDT dan *sodium channel xenobiotics*) atau menstimulasi SSP (sebagai antagonis GABA) dan mengakibatkan kejang, kegagalan respirasi, dan kematian. Setelah terpapar DDT gejala awal yang muncul berupa tremor. Mual, muntah, hiperestesia dari mulut dan wajah, parestesia wajah, lidah dan ekstremitas, sakit kepala, pusing, mioklonus, kekakuan tungkai, agitasi dan konfusi dapat terjadi. Kejang hanya terjadi setelah terpapar klorin sangat banyak terutama setelah tertelan dalam jumlah yang besar. Dosis DDT 10mg/kg atau lebih dapat menyebabkan terjadinya gejala akut. Keracunan lindane, *cyclodiene* dan *toxaphene* sering tanpa tanda dan gejala prodromal. Kejang merupakan gejala pertama dari keracunan dan terjadi dalam 1-2 jam setelah menelan zat ini pada kondisi perut kosong atau sekitar 5-6 jam jika perut berisi makanan. Pada paparan akut *cyclodiene* cenderung menyebabkan kejang dalam beberapa hari. Jika kejang cepat dan hipoksia tidak terjadi maka pemulihan akan sempurna. Hipertermia sekunder dapat terjadi karena mekanisme sentral atau peningkatan aktivitas otot.

Paparan kronik. *Chlordecone* tidak seperti golongan klorin organik yang lain karena memberikan gambaran toksisitas kronik yang dikaitkan dengan lamanya zat ini terdapat dalam tubuh. Gejala klinis seperti tremor yang menetap pada tangan, tremor pada kepala dan seluruh tubuh menggigil. Temuan lain berupa kelemahan, opsoklonus (gerakan mata yang cepat, ireguler dan disritmik), ataksia, gangguan status mental, rash, berat badan menurun, dan peningkatan enzim hati.

Sebagian besar keracunan *pyrethrin* memberikan gambaran reaksi alergi. Risiko alergi ini lebih tinggi pada pasien yang sensitif terhadap serbuk bunga. Umumnya *pyrethroid* sintetik tidak menginduksi reaksi alergi. *Pyrethroid* tipe I jarang menyebabkan keracunan pada manusia. *Pyrethroid* tipe II dapat menyebabkan parestesia, Tabel 2. Gambaran Klinis dan Rute Intoksikasi Jenis Insektisida/Pestisida

Zat kimia / Kelompok Kimia	Contoh pestisida	Gambaran Klinis	Rute paparan^b
Kelompok arsen	Arsen trioksida, CCA, natrium arsenat	Nyeri perut, mual, muntah, bau bawang putih, rasa logam, diare berdarah, sakit kepala, pusing, mengantuk, kelemahan, letargi, delirium, syok, insufisiensi ginjal, neuropati	O,R,D (jarang)
Borat (insektisida)	Asam borat, boraks	Iritasi saluran napas bagian atas, nyeri abdomen, mual, muntah, diare, sakit kepala, letargi, tremor, insufisiensi ginjal	O,R,D (kulit terbuka)
Karbamat (insektisida)	Karbaril, thiram, aldikarb, mekarbam	Malaise, kelemahan, pusing, berkeringat, sakit kepala, salivasi, mual, muntah, diare, nyeri perut, kebingungan, dispnea, dermatitis, edema paru	O,D
Senyawa klorfenoksi (herbisida)	Asam di/tri-klorofenoksiasetat, MCPP	Iritasi membrane mukosa dan saluran napas atas, nyeri perut, muntah, diare, takikardi, kelemahan, spasme otot, koma, asidosis, hipotensi, ataksia, hipertonia, kejang, iritasi kulit, sakit kepala, kebingungan, asidosis, takikardia	O,D
Kalsiferol (rodentisida)	Kolekalsiferol, ergokalsiferol	Kelelahan, anoreksia, kelemahan, sakit kepala, mual, poliuria, polidipsia, trauma ginjal, hiperkalsemia	O
Kloralose	Kloralose	Muntah, vertigo, tremor, mioklonus, fasikulasi, kebingungan dan kejang	O
Senyawa tembaga (fungisida)	Tembaga asetat, tembaga oleat	Nyeri perut, muntah, iritasi kulit/jalan napas/membrane mukosa, disfungsi ginjal, koma	O,R,D
Koumarin (insektisida)	Brodifakoum, warfarin, pindon	Ekimosis, epitaksis, perdarahan berlebihan, hematuria, waktu protrombin memanjang, perdarahan intracranial, anemia, kelelahan, dispnea	O,D (mungkin)
Dietiltoluenamid (penolak serangga)	DEET (N, N-dietil-meta-toluamid)	Dermatitis, iritasi mata, sakit kepala, gelisah, ataksia, kebingungan, kejang, urtikaria	O,D
Dipiridil (herbisida)	Parakuat, dikuat	Iritasi membran mukosa dan saluran napas, nyeri perut, diare, muntah, perdarahan saluran cerna, edema paru, dermatitis, kerusakan ginjal dan hati, koma, kejang	O,D (melalui kulit terbuka)
Fosfonat (herbisida)	*Roundup*, glifosat	Iritasi membran mukosa, kulit dan jalan napas, nyeri perut, mual, muntah, syok, dispnea, gagal napas	O, R
Fluoroasetat (rodentisida)	Natrium fluoroasetat	Muntah, parestesia, tremor, kejang, halusinasi, koma, kebingungan, aritmia, hipertensi, gagal jantung	O,D (mungkin)
Merkuri, organic (fungisida)	Metil merkuri	Rasa logam, parestesia, tremor, sakit kepala, kelemahan, delirium, ataksia, perubahan visual, dermatitis, disfungsi ginjal	O,R,D
Fosfid logam (rodentisida, fumigan)	Seng-, aluminium-, magnesium-fosfida	Nyeri perut, diare, asidosis, syok, ikterus, parestesia, ataksia, tremor, koma, edema paru, tetanus, iritasi kulit	O,R,D
Halokarbon (fumigan)	*Cellfume*, Metil bromida	Iritasi membran mukosa/jalan napas/kulit, batuk, disfungsi ginjal, kebingungan, kejang, koma, edema paru	O,R,D
Herbisida nitrofenolat dan nitrokresolat	Dinitrofenol, dinitrokresol, dinoseb, dinosarn	Berkeringat, demam, kebingungan, malaise, gelisah, takikardia, kekuningan pada kulit, kejang, koma, insufisiensi ginjal, kerusakan hati	O,R,D
Organoklorin (insektisida)	Aldrin, dieldrin HCB, endrin, lindan	Sianosis, eksitabilitas, pusing, sakit kepala, gelisah, tremor, kejang, koma, parestesia, mual, muntah, kebingungan, tremor, aritmia jantung, asidosis	O,R,D

Zat kimia / Kelompok Kimia	Contoh pestisida	Gambaran Klinis	Rute paparan[b]
Organofosfat (insektisida)	Malation, parathion, dikloros, klorpirifos	Sakit kepala, pusing, bradikardia, kelemahan, anxietas, keringat berlebih, fasikulasi, muntah, diare, kram perut, dispnea, miosis, paralisis, salivasi, keluar air mata, ataksia, edema paru, kebingungan inhibisi asetilkolinesterase	O,D
Organotin (fungisida)	Fentin asetat, fentin klorida	Iritasi membran mukosa, kulit dan jalan napas, dermatitis, salivasi, delirium, sakit kepala, muntah, pusing	O,R,D
Deritvat fenol (Fungisida, pengawet kayu)	Pentaklorofenol, dinitrofenol	Iritasi membran mukosa, jalan napas dan kulit, dermatitis kontak, dispnea, diaphoresis, urtikaria, takikardia, sakit kepala, nyeri perut, demam, tremor	O,R,D
Piretin, piretroid	Aletrin, siflutrin, permetrin	Reaksi alergi, anafilaksis, dermatitis, parestesia, mengi, kejang, koma, edema paru, diare, nyeri abdomen	R,D
Striknin (rodentisida)	Striknin	Kekakuan otot, opistotonus, rabdomiolisis	O
Talium (rodentisida)	Talium sulfat	Nyeri perut, mual, muntah, diare berdarah, sakit kepala, kelemahan, trauma hati, rambut rontok, parestesia, neuropati, ensefalopati, gagal jantung	O
Triazin (herbisida)	Atrazin, prometrin	Iritasi membran mukosa, mata dan kulit	O,R,D

salivasi, nausea, vomitus, pusing, fasikulasi, gangguan status mental, koma, kejang dan *acute lung injury*. Gejala lain seperti gambaran keracunan fosfor organik. Pada paparan dermal, gejala lokal pada daerah paparan lebih sering ditemukan seperti parestesi lokal pada daerah yang terpapar. Pada kontak okuler, keracunan zat ini menimbulkan gejala yang berat seperti nyeri sedang, lakrimasi, fotofobia, dan konjungtivitis.

Sebagian besar paparan DEET memberikan gambaran klinis minimal atau tanpa gejala. Gejala klinis akan terlihat jika DEET disemprotkan ke mata atau terhirup. Laporan terbaru menemukan efek samping DEET dari 26 kasus di antaranya ensefalopati, ataksia, konvulsi, kegagalan pernapasan, hipotensi, anafilaksis, atau kematian terutama setelah menelan atau paparan dermal dalam jumlah yang besar. Efek samping ini lebih sering terjadi pada anak-anak karena penggunaan yang lama dengan dosis yang berlebihan.

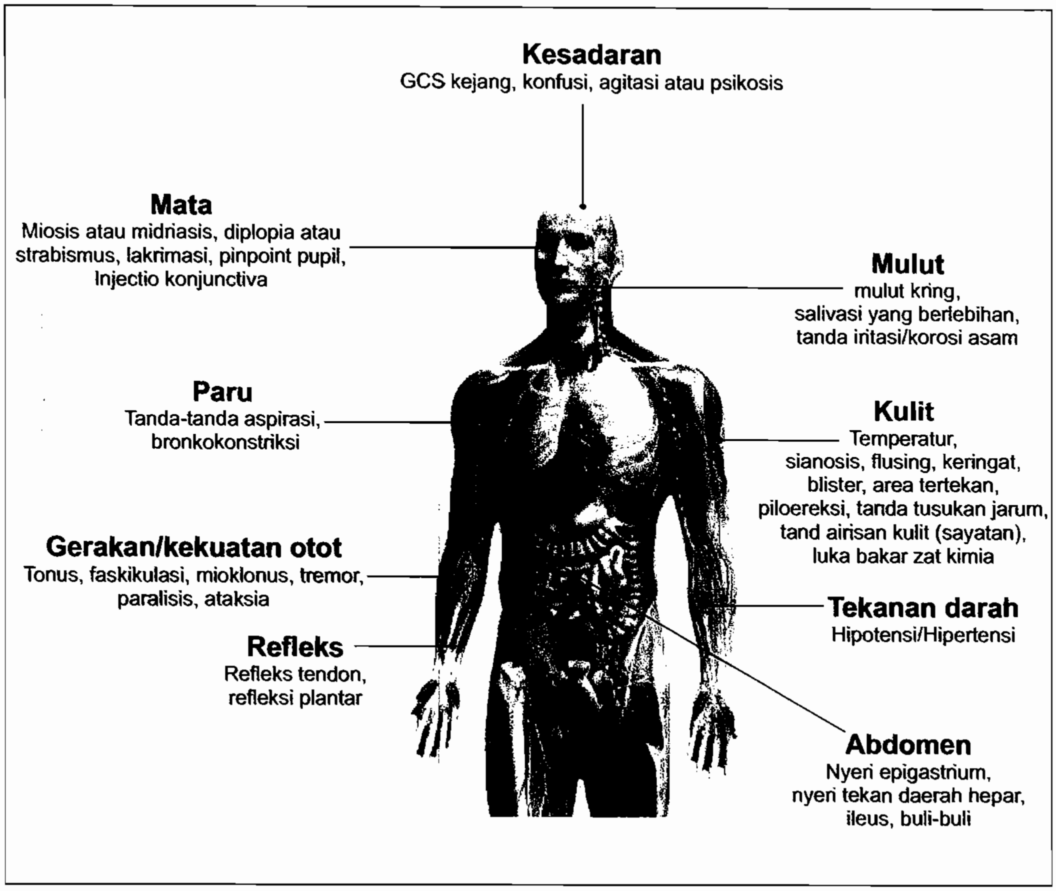
DIAGNOSIS

Penegakkan diagnosis pasti penyebab keracunan cukup sulit karena diperlukan sarana laboratorium toksikologi yang cukup handal, dan belum ada sarana laboratorium swasta yang ikut berperan sedangkan sarana laboratorium rumah sakit untuk pemeriksaan ini juga belum memadai sedangkan sarana instansi resmi pemerintah juga sangat minim jumlahnya.

Untuk membantu penegakkan diagnosis maka diperlukan autoanamnesis dan *aloanamnesis* yang cukup cermat serta diperlukan bukti-bukti yang diperoleh di tempat kejadian. Selanjutnya, pada pemeriksaan fisik harus ditemukan dugaan tempat masuknya racun yang dapat melalui berbagai cara yaitu inhalasi, per oral, absorpsi kulit dan mukosa atau parenteral. Hal ini penting diketahui karena berpengaruh pada efek kecepatan dan lamanya (durasi) reaksi keracunan (gambar 3).

Racun yang melalui rute oral biasanya bisa diketahui lewat bau mulut atau muntahan kecuali racun yang sifat dasarnya tidak berbau dan berwarna seperti arsenikum yang sulit ditemukan hanya berdasar inspeksi saja. Luka bakar warna keputihan pada mukosa mulut atau keabuan pada bibir dan dagu menunjukkan akibat bahan kaustik atau korosif baik yang bersifat asam kuat maupun basa kuat. Perbedaan pada dampak luka bakarnya yaitu nekrosis koagulatif akibat paparan asam kuat sedangkan basa kuat menyebabkan nekrosis likuitaktif. Kerusakan korosif hebat akibat alkali (basa) kuat pada esofagus lebih berat dibandingkan akibat asam kuat. Kerusakan terbesar bila pH>12 tapi tergantung juga pada konsentrasi bahan tersebut. Waspadai kemungkinan kerusakan esofagus dan lambung meskipun tidak ditemukan kerusakan pada rongga mulut. Beberapa ciri tertentu dari urin dapat pula membantu menegakkan diagnosis. *The Environmental Protection Agency* (EPA) membuat klasifikasi untuk memudahkan membuat dan menilai intoksikasi insektisida dengan membagi gejala klinis ke dalam empat kelompok seperti pada tabel 3.

Test konfirmasi tidak diperlukan untuk memulai terapi, namun dapat digunakan pada kasus yang belum jelas dan untuk mengambil kebijakan perawatan lanjutan. Insektisida dan metabolit aktifnya dapat ditemukan pada jaringan biologik seperti urin tetapi pemeriksaan ini hanya bersifat eksperimental. Umumnya laboratorium komersial dapat mengukur jumlah *butyrylcholines-terase* dan aktvitas


Kesadaran
GCS kejang, konfusi, agitasi atau psikosis
Mata
Miosis atau midriasis, diplopia atau strabismus, lakrimasi, pinpoint pupil, Injectio konjunctiva
Mulut
mulut kring, salivasi yang berlebihan, tanda iritasi/korosi asam
Paru
Tanda-tanda aspirasi, bronkokonstriksi
Kulit
Temperatur, sianosis, flusing, keringat, blister, area tertekan, piloereksi, tanda tusukan jarum, tand airisan kulit (sayatan), luka bakar zat kimia
Gerakan/kekuatan otot
Tonus, faskikulasi, mioklonus, tremor, paralisis, ataksia
Tekanan darah
Hipotensi/Hipertensi
Refleks
Refleks tendon, refleksi plantar
Abdomen
Nyeri epigastrium, nyeri tekan daerah hepar, ileus, buli-buli

Gambar 3. Gejala dan tanda klinis keracunan insektisida

AchE eritrosit, yang lebih lanjut bisa merefleksikan aktifitas kolinesterase neuronal. Pada keracunan organofosfat, kadar *butyrylcholinesterase* ditekan sampai enzim baru disintesis. Jika aktivitas AchE eritrosit tidak diperbaharui dengan *oximes* (seperti *pralidoxime*), maka aktivitasnya akan ditekan sampai terbentuknya sel darah merah yang baru. Pada keracunan karbamat, ikatan karbamat-kolinesterase secara spontan dihidrolisis sehingga aktivitas kolinesterase sel darah merah cepat kembali normal. Secara esensial sampel darah yang diperoleh untuk menilai aktivitas kolinesterase harus sesuai dengan tabung darah dan tidak mengandung fluorida karena dapat menginaktivasi kolinesterase secara permanen sehingga terjadi hasil konsentrasi rendah yang palsu. Spesimen untuk kolinesterase sel darah merah umumnya dimasukkan ke dalam tabung yang mengandung antikoagulan seperti *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) untuk mencegah penggumpalan/bekuan darah. Sampel untuk *butyrylcholinesterase* tidak membutuhkan antikoagulan dan dapat dimasukkan ke dalam tabung tanpa EDTA.

Informasi mengenai riwayat terpapar klorin merupakan informasi yang penting. Jika terpapar *toxaphene* yang merupakan *chlorinate pinene*, akan memberikan bau yang khas seperti bau terpentin yang lembut, sedangkan endosulfan memberikan bau seperti telur busuk atau bau belerang. Gas kromatografi dapat mendeteksi pestisida klorin organik dalam serum, jaringan adiposa, dan urin. Hasil pemeriksaan laboratorium tidak akan memengaruhi penatalaksanaan karena tidak ada data yang mengaitkan antara efek yang timbul dengan kadarnya dalam jaringan. sebagian besar penelitian pada manusia, mengukur konsentrasi DDT dalam jaringan adiposa. Kadar serum setelah terpapar lindane dilaporkan dalam batas toksik. Pekerja yang terpapar lindane dengan gejala neurologik kronik ditemukan kadar lindane dalam serum darahnya sekitar 0,02 mg/L. Efek akut dari paparan lindane pada kadar 0,12 mg/L berupa sedasi dan pada kadar 0,2 mg/L memberikan efek kejang dan koma.

Penilaian keadaan klinis yang paling awal adalah status kesadaran.Alat ukur kesadaran yang paling sering digunakan adalah GCS (*Glasgow Coma Scale*). Apabila pasien tidak sadar dan tidak ada keterangan apapun (aloanamnesis) maka diagnosis keracunan dapat dilakukan pereksklusionam dan semua penyebab penurunan kesadaran seperti meningoensefalitis, trauma,

Tabel 3. Klasifikasi Keracunan Insektisida Berdasarkan EPA

Kategori	Oral LD_{50} (mg/kg)	Demal LD_{50} (mg/kg)	Inhalation LC_{50} (mg/L)	Iritasi Mata	Iritasi Kulit
I. Bahaya	<50	0-199	0-0,,49	Korosif, kerusakan kornea tidak membaik dalam 21 hari	Korosif
II. Peringatan	50-499	200-1999	0,05-0,49	Kerusakan kornea membaik dalam 8-21 hari; iritasi yang menetap dalam 7 hari	Iritasi berat dalam 72 hari
III. Hati-hati	500-4999	2000-20.000	0,5-5,0	Kerusakan kornea : iritasi membaik dalam 7 hari	Iritasi sedang dalam 72 hari
IV. *None*	>5000	>20.000	>5,0	Iritasi bersih dalam 24 jam	Iritasi ringan dalam 72 hari

perdarahan subaraknoid/intrakranial, hematom subdural/ekstradural, hipoglikemia, diabetik ketoasidosis, uremia, dan ensefalopati. Untuk keracunan pestisida pada umumnya digunakan skor yaitu *Poisoning System Score* (PSS). (Tabel 4) Dengan nilai beratnya gejala **yaitu** *NONE* (0): tidak ada gejala yang dikaitkan dengan keracunan, MINOR (1): ringan, gejala sementara dan sembuh spontan; MODERAT (2): gejala menetap dan memburuk; *SEVERE* (3): gejala berat dan mengancam nyawa; FATAL (4): kematian.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Analisis toksikologi harus dilakukan sedini mungkin. Hal ini selain dapat membantu penegakan diagnosis, juga berguna untuk kepentingan penyidikan polisi pada kasus kejahatan. Sampel yang dikirim ke laboratorium adalah 50 ml urin, 10 ml serum, bahan muntahan, dan feses.

Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi perlu dilakukan terutama bila curiga adanya aspirasi zat racun melalui inhalasi atau dugaan adanya perforasi lambung.

Laboratorium Klinik

Pemeriksaan ini penting dilakukan terutama analisis gas darah. Beberapa gangguan gas darah dapat membantu penegakkan diagnosis penyebab keracunan (tabel 5). Pemeriksaan fungsi hati, ginjal, dan sedimen urin harus pula dilakukan karena selain berguna untuk mengetahui dampak keracunan juga dapat dijadikan sebagai dasar diagnosis penyebab keracunan seperti keracunan parasetamol atau makanan yang mengandung asam jengkol. Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu dan darah perifer lengkap juga harus dilakukan.

Pemeriksaan EKG

Pemeriksaan ini perlu dilakukan pada kasus keracunan karena sering diikuti terjadinya gangguan irama jantung yang berupa sinus takikardia, sinus bradikardia, takikardia supraventikular, takikardia ventrikular, *Torsade de pointes*, fibrilasi ventrikular, asistol, dan disosiasi elektromekanik. Beberapa faktor predisposisi timbulnya aritmia pada keracunan adalah keracunan obat kardiotoksik, hipoksia, nyeri dan ansietas, hiperkarbia, gangguan elektrolit darah, hipovolemia, dan penyakit dasar jantung iskemik. Sangat penting diperhatikan pada semua kasus aritmia: oksigenasi, koreksi gangguan elektrolit dan asam-basa, hindari obat antiaritmia karena justru bisa mencetuskan timbulnya aritmia, serta gunakan obat inotropik negatif dan kronotropik.

PENATALAKSANAAN

Stabilisasi

Penatalaksanaan keracunan pada waktu pertama kali berupa tindakan resusitasi kardiopulmoner yang dilakukan dengan cepat dan tepat berupa:

- Pembebasan jalan napas.
- Perbaikan fungsi pernapasan (ventilasi dan oksigenasi).
- Perbaikan sistem sirkulasi darah.

Dekontaminasi

Dekontaminasi merupakan terapi intervensi yang bertujuan untuk menurunkan pemaparan terhadap racun, mengurangi absorpsi dan mencegah kerusakan. Petugas, sebelum memberikan pertolongan harus menggunakan pelindung berupa sarung tangan, masker dan apron. Tindakan dekontaminasi tergantung pada lokasi tubuh yang terkena racun (tabel 6).

Dekontaminasi pulmonal. Dekontaminasi pumonal berupa tindakan menjauhkan korban dari pemaparan inhalasi zat racun. Monitor kemungkinan gawat napas dan berikan oksigen lembab 100% dan jika perlu beri ventilator.

Dekontaminasi mata. Dekontaminasi mata berupa

Tabel 4. Sistem Skoring Keracunan

	NONE	RINGAN	SEDANG	BERAT	FATAL
	0	1	2	3	4
ORGAN	**Tidak ada gejala dan tanda**	**Ringan, gejala dan tanda temporer dan membaik spontan**	**Gejala dan tanda menetap**	**Gejala dan tanda yang berat serta mengancam hidup**	**Kematian**
Sistem Gastrointestinal		• Muntah, diare, nyeri	• Muntah, diare, nyeri terus menetap	• Perdarahan massif, perforasi	
		• Iritasi, luka bakar derajat 1, ulserasi pada mulut	• Luka bakar derajat 1 pada area berbahaya, luka bakar derajat 2-3 pada area tertentu • Disfagia	• Luka bakar derajat 2-3 yang sangat luas • Disfagia berat	
		• Endoskopi: Eritema, udema	• Endoskopi: Lesi Ulserasi transmukosa	• Endoskopi: Lesi Ulserasi transmukosa lesi sirkumferensial, perforasi	
Sistem respirasi		• Iritasi, batuk, sulit bernapas, sesak ringan, spasme bronkus ringan	• Batuk menetap, bronkospasme, sesak, stridor, hipoksemia membutuhkan	• Insufisiensi nafas (bronkosfasme berat, obstruksi jalan napas, edema glottis, edema paru, ARDS, pneumonitis, pneumonia, pneumotorak	
		• Chest X-Ray: tidak ada kelainan atau sedikit tanda abnormal	• Chest X-Ray: abnormal disertai gejala yang ringan	• *Chest X-Ray*: abnormal disertai gejala berat	
Sistem Saraf		• Mengantuk, vertigo, tinitus, ataksia • Gelisah	• Tidak sadar namun bangun dengan respon nyeri • Apnoe, bradionoe • Bingung, akitasi, halusinasi, delirium	• Koma dalam, tidak respon dengan rancangan nyeri • Insufisiensi nafas • Aqitasi yang ekstrim	
		• Gejala ekstrapiramidal ringan • Gejala kolinergik/antikolinergik ringan • Paraestesia	• Kadang-kadang kejang local/generalisata • Gejala ekstrapiramidal yang menetap • Gejala kolinergik/antikolinergik yang menetap	• Sering kejang generalisata, status epileptikus, opistotonus • Paralisis generalisata atau paralisis yang mengganggu fungsi vital	
		• Gangguan visual atau gangguan pendengaran ringan.	• Paralisasi lokal yang tidak mempengaruhi fungsi vital • Gangguan visual dan pendengaran	• Kebutaan, ketulian	
Sistem Kardiovaskular		• Ekstrasistol Isolated	• Sinus Bradikardi (HR 40-50 m/menit) • Sinus Takikardi 140-180 x/menit • Ekstrasistol, AF/Flutter, AF Blok I-II, QRS Memanjang, long QT, leporalisasi abnormal • Iskemia Miokard	• Sinus Bradikardi (HR <40 m/menit) • Sinus Takikardi >180 x/menit • Disrutmia ventrikel yang mengancam hidup, AF Blok III, asistol • Infark miokard • Syok, krisis Hipertensi	
		• Hipo/hipertensi sementara	• Hipo/hipertensi menetap		
Metabolik		• Gangguan asam basa ringan (HC03 15-20 atau 30-40 mmol/L, PH 7,25-7,32 atau 7,50-7,59)	• Gangguan asam basa menetap (HCO3 10-14 atau >40 mmol/L, pH 7,15-7,24 atau 7,50 7,69)	• Gangguan asam basa berat (HC03 <10 mmol/L, pH <7,15 atau >7,71	
		• Gangguan cairan dan elektrolit ringan (K3,0-3,4 atau 5,2-5,9 mmol/L)	• Gangguan cairan dan elektrolit menetap (K 2,5-2,9 atau 6,0-6,9 mmol/L)	• Gangguan cairan dan elektrolit berat (K ,2,5 atau >7,0 mmol/L)	
		• Hipoglikemia ringan (GDS 50-7- mg/dl	• Hipoglikemia menetap (GDS 30-5- ml/dl)	• Hipoglikemia menetap (GDS <30 mg/dl)	
		• Hipertermia temporer	• Hipertermia menetap	• Hipo-hipertermia berat	

Liver	• SGOT/SGPT 2-5 x N	• SGOT/SGPT 5-50 x N tetapi tidak ada gangguan fungsi hati	• SGPT/SGOT .50 x N atau ditemukan gangguan fungsi hati
Ginjal	• Proteinuria/hematuria minimal	• Proteinuria/hematuria masiv. • Disfungsi ginjal (Oligouri, poliuria, kreatinin 200-500 umol/L	• Gagal ginjal (anuia, kreatinin >500 umol/L)
Hematologi	• Hemotisis ringan • Methemoglobinemia ringan (10-30%)	• Hemolisis • Methemoglobinemia (30-50%) • Gangguan koagulasi tanpa perdarahan • Anemia, leukopenia, trombositopenia	• Hemolisis masiv • Methemoglobinemia ringan (>50%) • Gangguan koagulasi disertai perdarahan • Anemia, leukopenia, trombositopenia berat
Sistem MuskuLAR	• Nyeri ringan • CPK 250-1500 iu/l	• Nyeri, kakau otot, kram dan faskikulasi • Rabdomiolisis, CPK 1500-10.000 ul	• Nyeri, kekakuan otot ekstrim, kram yang bertambah dan faskikularis • Robdomiolisis dengan komplikasi CPK > 10.000 ul/l • Sindro, kompartemen
Efek Lokal dikulit	• Iritasi, luka bakar derajat 1 atau luka bakar derajat 2 > 10% luas permukaan tubuh	• Luka bakar derajat 2 (10-20% luas permukaan tubuh) atau luka bakar derajat 3 (<2% luas permukaan tubuh)	• Luka bakar derajat 2 >50% luas permukaan tubuh atau luka bakar serajat 3 >2% luas permukaan tubuh
Efek Lokal Pada Mata	• Iritasi, kemerahan, lakrimasi, edema pappebra ringan	• Iritasi abrasi kornea • Ulser kornea ringan (punctate)	• Ulser kornea, perporasi • Kerusakan permanen
Efek lokal di tempat yang Terkena	• Bengkak, gatal • • • • • Nyeri ringan	• Bengkak yang meluas, nekrosis lokal • • • • Nyeris sedang	• Bengkak yang melua dan memberat, nekrosis yang meluas • Bengkak saluran napas yang mengancam jiwa • Nyeri berat

Tabel 5. Pemeriksaan Analisis Gas Darah dan Hubungannya dengan Keracunan

Analisis gas Darah	**Interpretasi**
Asidosis respiratorik (pH<7,3; PCO_2>5,6kPa)	Hipoventilasi, retensi CO_2 mungkin akibat antidepresan SSP.
Alkalosis respiratorik (pH>7,45; PCO_2<4,7kPa)	Hiperventilasi mungkin sebagai respons hipoksia, injuri obat (aspirin) atau injuri SSP.
Alkalosis metabolik (pH>7,45; HCO_3>30mmol/l)	Jarang tejadi akibat keracunan, sebagai akibat hilangnya asam atau kelebihan alkali.
Asidosis metabolik (pH<7,45; HCO_3<24mmol/l; defisit basa <-3), kompensasi bila PCO_2<4,7kPa.	Sering pada keracunan, bila berat waspada keracunan etanol, metanol/ etilen glikol.
Anion gap tinggi.	Metformin, isoniazid, salisilat, sianida.

tindakan untuk membersihkan mata dari racun yaitu posisi kepala pasien ditengadahkan dan miring ke sisi mata yang terkena atau terburuk kondisinya. Buka kelopak matanya perlahan dan irigasi larutan aquades atau NaCl 0,9% perlahan sampai zat racunnya diperkirakan sudah hilang (hindari bekas larutan pencucian mengenai wajah atau mata lainnya) selanjutnya tutup mata dengan kassa steril segera konsul dokter mata.

Dekontaminasi kulit (rambut dan kuku). Tindakan dekontaminasi paling awal adalah melepaskan pakaian, arloji, sepatu dan aksesori lainnya dan masukkan dalam wadah plastik yang kedap air dan tutup rapat. Cuci (*scrubbing*) bagian kulit yang terkena dengan air mengalir dan disabun minimal 10 menit. Selanjutnya keringkan dengan handuk kering dan lembut.

Dekontaminasi gastrointestinal. Penelanan merupakan rute pemaparan yang tersering sehingga tindakan pemberian bahan pengikat (karbon aktif), pengenceran atau

Tabel 6. Tatacara Dekontaminasi Gastrointestinal

Jenis Tindakan	Tata Cara	Kontraindikasi	Perhatian Khusus
Induksi muntah	Stimulasi mekanis pada orofaring.	• Kesadaran turun, kejang. • Apneu, paparan > 4jam. • Keracunan zat korosif.	Pneumopati inhalasi, sindrom Mallory Weis.
Pengenceran	Air dingin atau susu 250 ml.	• Kesadaran turun. • Gangguan menelan/ napas. • Nyeri abdomen. • Asam pekat, non kaustik.	
Aspirasi dan kumbah lambung	Posisi *Trendelenberg left lateral dekubitus*, pasang NGT, aspirasi, bilas 200-300 ml sampai bersih tambah karbon aktif 50 gram	• Kesadaran turun tanpa pasang intubasi. • Zat korosif. • Zat hidrokarbon. • Asam pekat, non kaustik • Petrolium destilat.	Efektif paparan < 1jam. Kehamilan, kelainan jantung, depresi SSP, perforasi lambung.
Arang aktif	Dosis tunggal 30-50 g + 240 ml air.	• Paparan >1jam. • Ileus/ obstruksi GIT • Zat korosif. • Zat hidrokarbon.	Konstipasi. Distensi lambung.
Irigasi usus	Polietilen glikol 60 gr + NaCl 1,46 g + KCl 0,75 g + Na bic 1,68 g+Na sulfat 5,68 g + air sampai 1 liter.	• Gangguan napas, SSP, jantung tidak stabil, kelainan patologis usus.	Indikasi keracunan Fe , lithium., tablet lepas lambat atau tablet salut enterik.
Bedah	Bila menelan zat sangat korosif (asam kuat), asing.		

mengeluarkan isi lambung dengan cara induksi muntah atau aspirasi dan kumbah lambung dapat mengurangi jumlah paparan bahan toksik. Namun tindakan ini dikontraindikasikan pada kasus keracunan bahan korosif, bahan berminyak, dan pada gangguan mental.

Pendekatan identifikasi pasien dengan keracunan organofosfat dan karbamat sama. Penanganan awa yang adekuat dan dekontaminasi simultan harus dilakukan bersamaan untuk mencegah terjadinya kematian akibat keracunan. Absorpsi melalui kulit yang cepat dapat diatasi dengan mencuci daerah yang terpapar dengan air dan sabun dan melepaskan seluruh pakaian pasien yang terkontaminasi/terpapar. Pada racun yang tertelan, absorpsi melalui kulit dapat juga terjadi karena kontak dengan muntahan dan diare. Insektisida yang berminyak sangat sulit untuk dihilangkan pada rambut lebat dan panjang sehingga kadang diperlukan penggunaan shampoo yang berulang dan jika diperlukan harus mencukur rambut kepala. Kadang-kadang sepatu kulit, ikat pinggang dan gelang jam tangan tidak dapat didekontaminasi sehingga harus dibuang. Jika gejala muntah belum terjadi pada pasien yang keracunan melalui saluran cerna, maka direkomendasikan untuk dilakukan *nasogastric lavage* atau diberikan *activated charcoal* (1g/kg) karena kontraindikasi kurang.

Dekontaminasi kulit khususnya pada yang terpapar lindane topikal. Pakaian harus dilepas dan disimpan dalam kantong plastik dan kulit yang terpapar dicuci dengan air dan sabun. Proteksi bagi petugas medis dengan menggunakan sarung tangan karet dan apron. Karena sebagian besar pestisida berupa larutan sehingga *suction* dan bilas lambung dapat dilakukan melalui pipa nasogastrik jika ada indikasi. Ini akan berhasil hanya pada kasus keracunan yang baru terjadi. Semua klorin organik bersifat neurotoksin oleh karena itu semua kasus yang berisiko terjadinya kejang dilakukan dekontaminasi saluran cerna. Kejang dapat diterapi dengan pemberian benzodiazepin disertai pemberian pentobarbital atau infus propofol dan blokade neuromuskuler jika diperlukan. Fenitoin kurang efektif pada kasus ini terutama keracunan lindane, toxaphene, dan cyclodiene. Hipertermia diterapi secara agresif dengan kompres air es (*external cooling*). *Cholestyramine* dapat diberikan dengan dosis 16 g/hari dalam dosis terbagi pada semua pasien keracunan *chlordecone* simptomatis dan keracunan klorin organik yang lain.

Eliminasi

Tindakan eliminasi adalah tindakan untuk mempercepat pengeluaran racun yang sedang beredar dalam darah atau dalam saluran gastrointestinal setelah lebih dari 4 jam. Apabila masih dalam saluran cerna dapat digunakan pemberian arang aktif yang diberikan berulang dengan dosis 30-50 gram (0,5 – 1 gram / kg BB) setiap 4 jam per oral/ enteral. Tindakan ini bermanfaat pada keracunan obat seperti karbamazepin, *chlordecone*, kuinin, dapson, digoksin, nadolol, fenobarbital, fenilbutazone, fenitoin, salisilat, teofilin, dan *phenoxyacetate herbisida*. Tindakan eliminasi yang lain perlu dikonsulkan pada dokter spesialis penyakit dalam karena tindakan spesialistik berupa cara eliminasi racun yaitu: 1). Diuresis paksa (*forced diuresis*), 2). Alkalinisasi urin, 3).Asidifikasi urin, 4). Hemodialisis/ peritoneal dialisis.

Perawatan Supportif

Penyebab kematian dari keracunan ini adalah kegagalan respirasi karena kekakuan dan kelumpuhan otot napas dan akibat *bronchorrhea*. Lebih lanjut perlu dilakukan intubasi endotrakea, namun pemberian suksinilkolin dan *mivacurium* harus dihindari karena dimetabolisme oleh *butyrylcholinesterase* sehingga paralisis dapat lebih lama hingga 24 jam atau lebih. Pasien yang menelan *pyrethroid* tipe II dalam jumlah besar diterapi tunggal dengan *activated charcoal* dengan dosis standar, kecuali jika pelarutnya mengandung bahan minyak tanah.

Antidotum

Pada kebanyakan kasus keracunan sangat sedikit jenis racun yang ada obat antidotumnya dan sediaan obat antidot yang tersedia secara komersial sangat sedikit jumlahnya. Beberapa jenis antidotum pada keracunan dapat dilihat pada tabel 7.

Atropin. Merupakan penatalaksanaan prioritas kedua untuk mengontrol aktivitas muskarinik yang berlebihan. Atropin sulfat berkompetisi dengan antagonis Ach pada reseptor muskarinik untuk menimbulkan sekresi yang berlebihan, miosis, bronkospasme, muntah, diare, diaforesis, dan inkontinensia urin. Pada pedoman ACLS dan PALS, keracunan serius ini kadang membutuhkan 1000 mg atropin dalam 24 jam dan total dosis yang dibutuhkan

Tabel 7. Jenis Keracunan, Antidotum, dan Metode Pemberiannya

Bahan racun	Anti dotum	Metode
Kimia		
Sianida	nitrit (sodium/amil nitrit) sodium tiosulfat dikobalt edetate (kasus berat)	*Amyl nitrite* inhalasi 50ml (12,5g)Na thiosulfat 25% dlm10mnt
Metanol/ Etilen glikol	ethanol 4-metilpirazol	2,5ml/kgBB ethanol 40% (vodka, gin) dalam air/jus jeruk, oral 30mnt
Timbal	EDTA Asam2,3-dimercaptosuksinat Penisilamin, BAL.	Terapi kelasi
Merkuri	D-penisilamin	Terapi kelasi
Arsenicum	BAL(Dimercaprol), DMPS Asam 2,3-dimercaptosuksinat.	
Na hipoklorit	Natrium tiosulfat	50mg atau 250 ml larutan 1%.i.v
Talium	Potasium ferric (prussian blue) Sodium jodida, BAL	10gr dalam 100ml manitol 1,5%; 2X oral
Organofosfat	Sulfas atropin Pralidoksim	1-2mg i.v. ulang10-15 mnt, max 50mg/hari
Fe (besi)	Desferrioksamin	15 mg/kg BB/jam
Obat		
Amfetamine	Lorazepam	2mg.i.v
Digoxin	Fab fragmen (antibodi spesifik)	Dosis tergantung digoksin serum
Isoniazide	Piridoksin	1 gram i.v./tiap gram INH, maks 5 g
Opioid	Nalokson	0,01mg/kgBBiv ulang tiap 2 menit
Parasetamol	N-asetilsistein, metionin	Metionin efektif, paparan <8jam
Warfarin	Vitamin K1./ FFP	5-10mg.i.v. pelan
Propranolol	Isoproterenol. Adrenalin Glukagon.	Titrasi mulai 4 mcg/menit Bolus 10mg glukagon + 5mg/jam drip i.v
Racun alam		
Datura/kecubung	Fisostigmin salisilat	0,02mg/kg BB.i.v.2mnt; ulang 20mnt
Amanita phaloides	Salibinin Benzilpenisilin	5mg/kg BB infus 1jam+20mg/kg/24jam 300mg/kg BB infus
Oleander	Kolestiramin	3X 4 gram/ hari
Racun binatang		
Scorpion	Antivenin (polivalen)	
Ubur-ubur	Antivenom	
Ular berbisa	SABU	Metode Schwartz-Way; metode Luck
Makanan		
Jengkol	Na bikarbonat.	4X 2 gram/ hari
Toxin mikroba		
Botulinum	Antitoksin tipe A, B, E	100.000 unit tipe A+B+10.000 unit tipe E

sampai 11.000 mg. Sebagian besar klinisi menggunakan strategi ganda (1,2,4,8,16 mg, ...dst) tiap 3-5 menit sampai terjadi atropinisasi. Beberapa pusat pengobatan lebih menyukai menggunakan infus atropin. Pada pemberian atropin diharapkan sekresi lendir pulmoner berkurang, dan perubahan pupil atau denyut jantung. Karena dosis atropin yang sangat besar sehingga dapat menimbulkan delirium yang berkepanjangan dan suplai berlebihan sehingga diperlukan obat pengganti yaitu *glycopyrrolate* (dosis awal 1-2 mg) jika diharapkan minimal penetrasi ke SSP.

Pralidoksim (2-PAM). Bekerja untuk memperbaiki AchE karena atropin tidak dapat melawan efek nikotinik. Pemberian pralidoksim dilakukan ketika efek toksik nikotinik muncul atau dosis atropin sesuai standar pedoman ACLS atau PALS sudah berlebihan. Ikatan organofosfat dengan AchE akan permanen seiring lamanya terpapar maka mulai pemberian terapi 2-PAM harus sesegera mungkin ketika ada indikasi. Dosis awal 2-PAM pada orang dewasa 2g intravena tiap 10-15 menit (dosis maksimum untuk anak-anak 25-50 mg/kg IV). Infus yang cepat dari 2-PAM sebaiknya dihindari karena dapat mencetuskan terjadinya toksisitas melalui blok sementara AchE. Jika pemberian dosis awal berespons, maka 2-PAM dilanjutkan tiap 6 jam sampai pasien bebas gejala dalam 24 jam. Pada sebagian besar kasus infus dilanjutkan pada dosis 250-500 mg/jam (10-20 mg/kg/jam pada anak-anak) dan dititrasi sampai timbul efek klinis. Dilanjutkan terapi sampai 24 jam setelah gejala klinis membaik. Jika terjadi sindrom intermediate dan aktivitas kolinesterase menurun maka terapi 2-PAM sebaiknya ditunda.

Benzodiazepin. Terapi ini berdasarkan pada model hewan, ditemukan diazepam dapat memperbaiki kesintasan dari korban keracunan pestisida organofosfat berat. Efek yang timbul lebih berupa terminasi sederhana dari kejang. Dosis standar yang digunakan sama pada pasien intubasi dan kejang.

Dermatitis kontak dan reaksi alergi akut diterapi dengan antihistamin, kortikosteroid, dan agonis adrenergik sesuai indikasi klinis.

Terapi Gejala Penyerta atau Penyulit

Gangguan Cairan, Elektrolit dan Asam Basa. Kebutuhan dasar cairan harian 30-35ml/kgBB/hari, natrium (Na+) 1-1,5 mmol/ kg BB/ hari, Kalium (K+) 1 mmol/kg BB/ hari. Apabila ada gangguan elektrolit dan asam-basa harus dikoreksi sesuai derajat berat ringannya.

Gangguan Irama Jantung. Sinus bradikardia yang di-sertai hipotensi dapat diberikan atropin 0,6 mg intravena. Pada sinus takikardia tidak diberikan terapi spesifik, penghambat beta jangan diberikan karena dapat menyebabkan dekompensasi. Gangguan SVT disertai gangguan hemodinamik diberikan kardioversi sinkronisasi mulai 50 Joule, 100, 200, 300 Joule, setelah stabil diberikan adenosin 3 mg i.v. bolus dan bila perlu dapat diulang tiap 1- 2 menit dengan dosis 6 mg dan kemudian 12 mg.

Methaemoglobinaemia (metHb). Kebanyakan obat oksidan dapat menyebabkan hal ini yaitu dapsone, sulfonamid, trimetoprim, nitrit, nitrat, lokal anestesia (benzokain, lignokain, prilokain), metoklopramid, metilen biru, klorat, dan bramat. Pada kasus ringan (kadar metHb < 30%) diberikan oksigen, sedangkan kasus berat diberikan metilen biru 1-2 mg/kg BB dalam >5 menit, selanjutnya periksa ulang kadar MetHb setelah 1jam. Perlu diwaspadai bahwa metilen biru sendiri dapat menyebabkan metHb dan hemolisis terutama pada dosis >15 mg/kg BB dan mudah terjadi pada pasien dengan defisiensi G6PD.

Hiperemesis. Bila muntah gagal dikendalikan, maka dapat diberikan metoklopropamid 10 mg .i.v.atau proklorperazin 10 mg oral atau ondansetron 8 mg intravena pelan.

Distonia. Distonia sering terjadi akibat overdosis obat anti psikotik dan beberapa antiemetik. Reaksi yang terjadi berupa *oculogyric, torticoli,s* dan trismus. Beberapa gejala ekstrapiramidal yang lain seperti tremor, diskinesia, rigiditas dapat terjadi akibat overdosis obat yang lain. Gejala ekstrapiramidal harus diterapi dengan *procyclidine* 5-10 mg i.v./i.m, maksimum 20 mg/ 24 jam atau diberikan *benztropine* 1-2 mg.i.m./ i.v.

Rabdomiolisis. Kelainan ini bisa dideteksi dengan pemeriksaan kadar kreatinin kinase (CK) serum dan kadar mioglobin urin. Penatalaksanaan meliputi pemberian cairan rehidrasi i.v. dan alkalinisasi urin.

Sindrom antikolinergik. Penatalaksanaan terbaik adalah terapi simptomatik dan suportif saja.

REFERENSI

Costa LG. Toxic Agents Pesticide. In: Klassen CD, ed. Casarett and Doull>s Toxcology, The Basic Science of Poisons. 7^{ed}. New York: McGraw Hill; 2008: 881-95.

Lin TJ, Walter FG, Hung DZ, et.al. Epidemiology of organophosphate pesticide poisoning in Taiwan. Clinical Toxicology 2008; 46:794-801.

Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Pesticide. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4 ed. Boston: Saunders; 2007: 1171-90.

WHO. Prevention of suicidal behaviours : feasibility demonstration projects on community interventions for safer access to pesticides. 2008: 1-30.

Dexter Tagwireyi, Douglas E. Ball, Charles F. B. Nhachi. Toxicoepidemiology in Zimbabwe: Pesticide Poisoning Admissions to Major Hospitals. Clinical Toxicology 2006; 44:59-66.

Apryanto. Kajian Keracunan Pestisida pada Petani Penyemprot Cabe di Desa Candi Kecamatan Bandungan Kabupaten Semarang. Semarang: Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat

Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Konsentrasi Kesehatan Lingkungan Industri, Universitas Diponegoro; 2008.

Stevens RC, Suzuki SM, Cole TB, Park SS, Richter RJ, Furlong CE. Engineered recombinant human paraoxonase 1 (rHuPON1) purified from Escherichia coli protects against organophosphate poisoning. PNAS 2008; 105(35):1-5.

Chang SS, Sterne JAC, Lu TH, Gunnell D. 'Hidden' suicides amongst deaths certified as undetermined intent, accident by pesticide poisoning and accident by suffocation in Taiwan. Soc Psychiat Epidemiol 2010; 45:143-52.

Rushton L, Mann V. Pesticide-related illness reported to and diagnosed in Primary Care:implications for surveillance of environmental causes of ill-health. BMC 2009; 9:219.

Rao CS, Venkateswarlu V, Surender T, Eddleston M, Buckley NA. Pesticide poisoning in south India: opportunities for prevention and improved medical management. Tropical Medicine and International Health 2005; 10(6):581-8.

Pibiri F, Kozikowski AP, Pinna G, et al. The combination of huperzine A and imidazenil is an effective strategy to prevent diisopropyl fluorophosphate toxicity in mice. PNAS 2008; 105(37):14169-74.

Olsen RW. Picrotoxin-like channel blockers of GABA receptors. PNAS 2006; 103(16):6081-2.

Sosan MB, Akingbohungbe AE, Durosinmi MA. Erythrocyte cholinesterase enzyme activity and hemoglobin values in Cacao Farmers of Southwestern Nigeria as related to insecticide exposure. Archives of Environmental & Occupational Health. 2010; 65(1):1-8.

Mutlu MCA, Karakas T, M K, E E. Pattern of pediatric poisoning in the east Karadeniz region between 2002 and 2006: increased suicide poisoning. Human and Experimental Toxicology 2010; 29(2):131-6.

Eddleston M, Karalliedde L, Buckley N, et al. Pesticide poisoning in the developing world—a minimum pesticides list. Lancet 2002; 360:1162-7.

Sirisoma NS, Ikeda T, Narahashi T, Casida JE. a-Thujone (the active component of absinthe): g-Aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. PNAS 2000; 97(8):3827.

Kamanyire R, Karalliedde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. Occupational Medicine 2004; 54:69-75.

Huang YJ, Huang Y, Baldassarre H, et al. Recombinant human butyrylcholinesterase from milk of transgenic animals to protect against organophosphate poisoning. PNAS 2007; 104(34):13603-8.

Josef G Thundiyil, Judy Stober, Besbelli N, Pronczuk J. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. Bulletin of the World Health Organization 2008; 86:205-9.

Forda KA, Casidaa JE, Chandranb D, et al. Neonicotinoid insecticides induce salicylateassociated plant defense responses. PNAS 2010; 107(41):17527-32.

Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning-a randomised controlled trial. PLoS 2009; 6(6):e1000.

Eddleston M. Relationship between blood alcohol concentration on admission and outcome in dimethoate organophosphorus self-poisoning. Br J Clin Pharmacol 2009; 68(6):916-9.

Dong Haur Phua, Chung Chi Lin, Li M. Neonicotinoid insecticides: an emerging cause of acute pesticide poisoning. Clinical Toxicology 2009; 47:336-41.

Coggon D. Work with pesticides and organophosphate sheep dips. Occup Med 2002; 52(8):467-70.

Beseler CL, Stallones L, Hoppin JA, et al. Depression and Pesticide Exposures among Private Pesticide Applicators Enrolled in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect 2008; 116:1713-19.

Caldas ED, Rebelo FM, Heliodoro VO, Magalhaes AFA, Rebelo RM. Poisonings with pesticides in the Federal District of Brazil. Clinical Toxicology 2008; 46:1058-63.

Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult Toxicology in Critical Care* Part II: Specific Poisonings. Chest. 2003; 123:897-922.

Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal Efficacy of Pyridinium Oximes in Acute Organophosphate Poisoning. CM&R 2007; 5(1):71-82.

Dawson AH, Eddleston M, Senarathna L, et al. Acute human lethal toxicity of agricultural pesticides: a prospective cohort study. PLoS Med 2010; 7:1-11.

Ahmadi A, Pakravan N, Ghazizadeh Z. Pattern of acute food, drug, and chemical poisoning in Sari City, Northern Iran. Human and Experimental Toxicology 2010; 29(9):731-8.

Albuquerque EX, Pereira EFR, Aracava Y, et al. Effective countermeasure against poisoning by organophosphorus insecticides and nerve agents. PNAS 2006; 103(35):13220-25.

138

KERACUNAN JENGKOL

Rudi Wisaksana

PENDAHULUAN

Keracunan jengkol atau yang disebut sebagai *Jenkolism* (*'jengkoleun'* dalam bahasa sunda), merupakan keracunan makanan yang sering terjadi di daerah tropik terutama pada daerah dengan penduduk yang mengemari jengkol sebagai makanan tradisional. Petugas kesehatan yang bertugas di tempat-tempat tersebut harus waspada terhadap kemungkinan keracunan jengkol sebagai salah satu penyebab obstruksi saluran kencing dan gagal ginjal serta melalukan upaya-upaya pendidikan kesehatan masyarakat untuk mencegah kejadian keracunan jengkol terutama yang berat.

DEFINISI

Keracunan jengkol diakibatkan memakan asam jengkolat (*jengkolic acid*) yang terdapat pada biji Jengkol.[1]

EPIDEMIOLOGI

Walaupun kejadian keracunan jengkol cukup sering terjadi, tetapi tidak banyak dilaporkan. Keracunan jengkol hanya terjadi pada daerah tertentu yang penduduknya banyak mengonsumsi jengkol. Jengkol dikonsumsi di daerah Asia Tenggara termasuk Indonesia. Di Malaysia jengkol disebut sebagai *yiniking* atau *yi-ring*; di Thailand disebut ma-*niang, cha-niang, niang kraniang* atau *niang-yai*; di Kamboja dikenal sebagai *krakos* dan di Burma dikenal sebagai *danyin-thee*.[2-4]

PATOGENESIS

Keracunan jengkol tidak selalu terjadi pada konsumsi jengkol. Kombinasi faktor prediktor pada biji jengkol dan inang menentukan kejadian keracunan jengkol. Faktor biji jengkol yang pernah diteliti adalah jumlah jengkol yang dikonsumsi, maturitas, dan proses pengolahannya. Sedangkan faktor inang adalah tingkat hidrasi dan faktor individual lain yang belum banyak diketahui. Keracunan jengkol terutama terjadi saat proses eliminasi asam jengkolat melalui ginjal. Tingginya konsentrasi asam jengkolat pada urin, pH urine, serta faktor-faktor spesifik inang pada saluran kencing dapat menjadi predisposisi pembentukan kristal asam jengkolat yang menyebabkan gejala keracunan jengkol.[4]

Asam jengkolat menyebabkan gangguan ginjal akibat iritasi mekanik dari kristal asam jengkolat pada tubulus ginjal dan saluran kencing. Kristal asam jengkolat mudah terbentuk pada urine dengan pH asam yang mengandung asam jengkolat. Asam jengkolat lebih mudah larut pada urin yang basa. Peningkatan pH urine dari 5 ke 7,4 akan meningkatkan solubilitas asam jengkolat hingga 43%, sedangkan pada pH 8,1 solubilitasnya dapat mencapat 92%. Penelitian in vitro menemukan bahwa pembentukan kristal asam jengkolat memerlukan waktu karena terbentuk setelah larutan asam jengkolat didiamkan semalam pada suhu kamar.[4]

Penelitian histopathologis pada ginjal binatang percobaan menemukan bahwa kristal-kristal asam jengkolat menyebabkan nekrosis tubular akut. Satu-satunya penelitian pada manusia menemukan edema ginjal dengan nekrosis kortikal, pembengkakan epitel tubular, sebukan lekosit pada glomerulus, dan perdarahan akut pada jaringan perirenal.[4,5]

GEJALA DAN TANDA

Gejala dan tanda keracunan jengkol telah lama diketahui masyarakat lokal yang sering mengonsumsi jengkol.

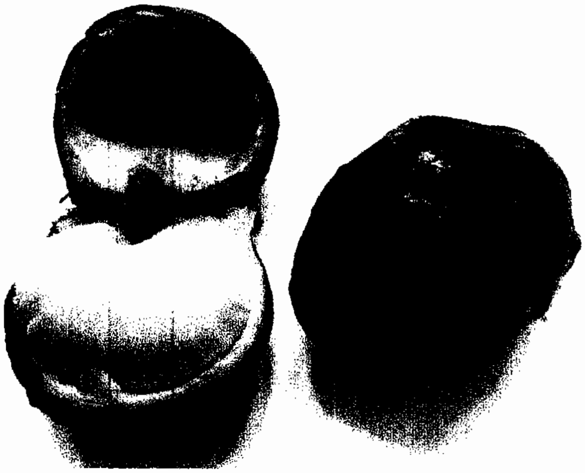
Keracunan jengkol dapat terjadi ketika seseorang pertama kali mengonsumsi jengkol dan tidak terjadi pada konsumsi berikutnya, tetapi dapat juga terjadi pada penderita yang sebelumnya pernah mengonsumsi jengkol tanpa mengalami gejala. Ketika beberapa orang menyantap jengkol bersama-sama, tidak semua orang mengalami keracunan jengkol.[4]

Keracunan jengkol biasa terjadi setelah 2 – 12 jam mengonsumsi jengkol dengan gejala dan tanda yang bervariasi ringan hingga berat dari mikrohematuria asimptomatik, kolik ringan pada abdomen, rasa mual, muntah, diare, konstipasi, disuria hingga hematuria masif, nyeri pinggang atau suprapubis yang hebat dan oligoanuria serta gagal ginjal akut. Penelitian selama 2 tahun di Thailand menemukan 22 kasus keracunan jengkol dengan gejala sebagian besar adalah nyeri perut, disuria, anuria, dan hipertensi, sedangkan pemeriksaan laboratorium mendapatkan gagal ginjal, hematuria, dan proteinuria sebagai temuan utama.[4]

ETIOLOGI

Biji jengkol didapat dari pohon jengkol (*Pithecellobium jiringa*). Jengkol termasuk dalam keluarga *leguminosae*. Pohon jengkol yang tingginya dapat mencapai 25 meter banyak tumbuh di daerah Asia Tenggara termasuk Indonesia. Biji jengkol, yang pada beberapa daerah di Indonesia disebut juga sebagai Jiring, berbentuk bulat lebar dengan diameter 3-3,5 cm dan tebal 1,5-2 cm; berwarna coklat kemerahan dan mempunyai bau khas yang dapat tercium bila biji jengkol ini dimakan[4] (Gambar 1).

Jengkol dimasak menjadi berbagai macam olahan dengan cara direbus, digoreng, dibakar atau dimakan secara mentah. Keracunan jengkol lebih sering terjadi pada jengkol muda yang dikonsumsi secara mentah. Jengkol mempunyai nilai nutrisi yang tinggi. Jengkol mengandung protein, karbohidrat, vitamin B1, B2, asam folat serta beberapa mineral termasuk besi, kalsium dan fosfat Delapan belas asam amino termasuk 8 asam amino esensial terdapat pada jengkol. Jengkol juga kadang-kadang digunakan untuk pengobatan penyakit kencing manis pada pengobatan tradisional.[4]



Gambar 1. Buah jengkol

Asam jengkolat (*jengkolic acid*) yang menyebabkan keracunan jengkol terkandung dengan kadar 1.6 gram per 100 gram jengkol atau sekitar 1-2 % dari berat jengkol. Asam jengkolat terutama terdapat dalam bentuk bebas sebanyak 93% dan sisanya terikat dengan protein. Jengkol yang muda lebih banyak mengandung asam jengkolat daripada jengkol yang lebih tua. Menurunkan kadar asam jengkolat bebas dengan cara merebus dengan larutan 5% HCl atau 5% $NaHCO_3$ diketahui dapat mengurangi kejadian keracunan jengkol.[4]

DIAGNOSIS

Diagnosis keracunan jengkol mudah ditegakkan dari anamnesis riwayat konsumsi jengkol sebelumnya dan bau jengkol yang khas pada napas dan urin penderita. Pemeriksaan fisik menemukan tanda-tanda obstruksi saluran kencing dan pemeriksaan laboratorium dapat menemukan kristal-kristal asam jengkolat yang berbentuk seperti jarum.[6]

KLASIFIKASI

Berdasarkan berat ringannya penyakit, keracunan jengkol dapat digolongkan dalam 2 kelompok: (1) Keracunan jengkol ringan, penderita mengeluh nyeri spasmosdik pada pinggang dan daerah suprapubis yang hilang sendiri dalam waktu 1 atau 2 hari dan penderita jarang memerlukan pertolongan medis. (2) Keracunan jengkol berat, penderita mengeluh nyeri kolik yang hebat pada abdomen disertai dengan muntah, diare, disuria dan oliguria.[4]

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan keracunan jengkol seluruhnya bertujuan membuang kristal asam jengkolat. Hidrasi yang agresif, dan alkalinisasi urin dengan mengunakan sodium bikarbonat akan meningkatkan solubilitas asam jengkolat. Peningkatan aliran urin dengan hidrasi dan diuretik diperlukan untuk membuang endapan asam jengkolat. Dialisis diperlukan pada kasus-kasus yang berat. Pada beberapa kasus dengan anuria yang tidak berespons terhadap pengobatan konservatif, intervensi bedah dengan pemasangan *stent* pada ureter kadang diperlukan. Setelah obstruksi teratasi dan jumlah aliran urine cukup, penderita akan membaik tanpa gejala sisa.[7]

KOMPLIKASI

Komplikasi keracunan jengkol terjadi pada keracunan jengkol berat dengan bentuk nefropati obstruktif akibat endapan kristal asam jengkolat. Gagal ginjal akut dapat terjadi dengan semua komplikasi termasuk asidosis metabolik. Hidronefrosis akibat obstruksi saluran kemih juga dapat ditemukan.[6]

PENCEGAHAN

Apabila konsumsi jengkol tidak dapat dihindari, maka kejadian keracunan jengkol dapat diturunkan dengan menurunkan kadar asam jengkolat bebas dalam jengkol, misalnya dengan cara menghindari jengkol yang masih muda dan mengolahnya terlebih dahulu.[4]

PROGNOSIS

Keracunan jengkol ringan mempunyai prognosis yang baik, gejala dan tanda ini akan menghilang sendiri dalam waktu 1 atau 2 hari dan penderita jarang memerlukan pertolongan medis. Keracunan jengkol berat mempunyai angka mortalitas hingga 6%, sebagian besar membaik dengan terapi dini yang agresif. Keracunan jengkol sebagai faktor etiologi gagal ginjal kronik belum banyak diketahui, tetapi beberapa penelitian menemukan asam jengkolat pada inti dari batu saluran kemih.[4]

REFERENSI

Ahmad G. Djengkol bean nephrology: an update. Nephrology 2003; 8(Suppl):A10.
Vachanichsanong P, Lebel L. Djenkol beans as a cause of hematuria in children. Nephron 1997; 76:39-42.
Segasothy M, Swaminathan M, Kong NC, et al. Djenkol bean poisoning (djenkolism): an unusual cause of acute renal failure. Am J Kidney Dis 1995; 25:63-6.
Eiam-ong S, Sitprija V. Tropical plant-associated nephropathy. Nephrology 1998; 4:313-9.
Kirdudom P. Studies on the toxicity of niang bean and the pathology in experimental animals. Thai. J. Pharm. Sci. 1997; 2: 777-89.
Wong JS, Ong TA, Chia HH, Tan C. Acute renal failure following jering bean ingestion. Asian J Surg 2007; 1:80-1.
H'ng PK, Nayar SK, Lau WM, et al. Acute renal failure following jering ingestion. Singapore Med J 1991; 32:148-9.

139

KERACUNAN ALKOHOL

I Ketut Agus Somia

PENDAHULUAN

Alkohol merupakan zat kimia yang banyak beredar dan mudah ditemukan di tengah-tengah masyarakat sebagai produk minuman, obat-obatan, bahan-bahan rumah tangga dan industri. Keracunan alkohol biasanya terjadi akibat penyalahgunaan minuman yang mengandung alkohol atau pada populasi tertentu terjadi akibat minum produk-produk rumah tangga atau industri yang mengandung alkohol. Penyalahgunaan minuman yang mengandung alkohol merupakan masalah kesehatan global yang berdampak terhadap kesehatan individu dan sosial. WHO memperkirakan penyalahgunaan minuman yang mengandung alkohol menyebabkan 2.5 juta kematian setiap tahun di seluruh dunia.[1] Penyalahgunaan alkohol yang menyebabkan keracunan, sering disertai dengan perilaku yang berisiko, seperti misalnya aktivitas seksual yang tidak aman, kecelakaan dan tindak kejahatan. Dampak dari perilaku tersebut dapat menimbulkan masalah kronik seperti kecacatan akibat kecelakaan atau infeksi HIV, hepatitis B dan hepatitis C karena aktifitas seksual yang tidak aman.[2]

DEFINISI

Keracunan alkohol merupakan konsekuensi yang bisa diprediksi bila seseorang minum alkohol dalam volume besar dalam jangka waktu pendek. Keracunan alkohol tercatat dalam *International Classification of Disease* (ICD-10 pada F10.0) sebagai sindroma klinis, berupa kondisi *transient* yang meliputi gangguan derajat kesadaran, kognitif, persepsi, afektif atau tingkah laku, serta fungsi dan respon psikofisiologis lainnya yang terjadi setelah pemakaian alkohol. Derajat berat keracunan akut berhubungan erat dengan kadar alkohol, kecuali pada individu yang memiliki penyakit dasar (seperti gangguan ginjal atau hati), dimana pada kadar yang rendah dapat menyebabkan keracunan berat. Intensitas keracunan berkurang sesuai dengan waktu, pengaruhnya berkurang dan hilang setelah dieliminasi, dan sembuh sempurna bila tidak terjadi kerusakan jaringan atau komplikasi.[2,3]

ETIOLOGI

Jenis- jenis alkohol yang dapat menyebabkan keracunan adalah:[4,5]

Etanol

Etanol (etil etanol, CH_3-CH_2-OH) merupakan hidrokarbon dengan berat molekul rendah yang berasal dari fermentasi gula. Etanol banyak beredar di masyarakat sebagai minuman, ekstrak makanan, obat batuk dan pilek, serta pembersih mulut.

Metanol

Metanol (metil alkohol, CH3OH) merupakan jenis alkohol yang paling sederhana, sangat ringan, mudah menguap, tidak berwarna, mudah terbakar, bau khas sedikit lebih manis daripada etanol. Metanol digunakan untuk produk-produk industri dan juga sebagai campuran dengan etanol untuk minuman keras tradisional. Produk- produk industri yang memakai metanol adalah cairan pembersih mobil, pelarut cat, pembersih, parfum, bahan bakar mobil dan produk industri lainnya.

Etilen Glikol

Etilen glikol ($C_2H_6O_2$) merupakan larutan alkohol polihidrik yang tidak berwarna, tidak berbau dan terasa manis. Banyak digunakan dalam produk industri, pendingin mobil, cairan pemindah panas dan cairan pembersih rumah tangga.

Dietilen Glikol

Dietilen glikol merupakan jenis alkohol yang jernih, tidak berwarna, tidak berbau, higroskopis dan terasa manis. Banyak digunakan untuk produk industri seperti minyak rem dan minyak pelumas.

Propilen glikol

Propilen glikol (C3H8O2 atau HO-CH2-CHOH-CH3) tidak berwarna, tidak berbau, jernih, kental, terasa manis, higroskopis, larut dengan air, aseton, dan kloroform. Banyak dipakai sebagai pelarut obat intravena, oral dan topikal, sebagai anti dingin dan cairan hidraulik. Obat-obat yang mengandung propilen glikol meliputi etomidate, phenytoin, diazepam, lorazepam, phenobarbital, nitroglyserin, digoxin, hydralazine dan sulfamethoxazole-trimethoprim.

Isoprophyl Alkohol

Isopropil alkohol (isopropanol, 2-propanol, propan-2-ol) banyak digunakan pada berbagai produk industri, seperti pembersih dan desinfektan.

EPIDEMIOLOGI

Diperkirakan lebih dari 50% orang dewasa didunia minum alkohol.[2] Data prevalensi keracunan alkohol secara global dan di Indonesia sulit ditemukan. Diantara semua jenis alkohol, keracunan akut etanol yang paling sering dirujuk ke unit gawat darurat. Di Australia dijumpai 29% kelompok remaja dan dewasa minum etanol pada kadar yang menyebabkan keracunan. Sedangkan keracunan metanol biasanya terjadi secara sporadis karena kecelakaan atau berupa wabah keracunan massal akibat meminum minuman keras oplosan tradisional yang berisi campuran metanol dan etanol.[4] Dari seluruh kasus keracunan di RSUP Sanglah Denpasar Bali selama tahun 2009 dijumpai 15,32% keracunan akut etanol dan 2,8% keracunan akut metanol.

Keracunan etilen glikol, dietilen glikol, propilen glikol dan isopropanol lebih jarang dijumpai. *The American Association of Poison Control Centre* melaporkan 5800 kasus keracunan etilen glikol pada tahun 1999, sekitar 600 kasus (11%) terjadi pada anak-anak < 6 tahun dan sekitar 800 kasus (14%) terjadi pada anak berumur 6 – 19 tahun. Keracunan dietilen glikol pertama kali dilaporkan pada tahun 1937 di Amerika Serikat, dan pernah terjadi wabah keracunan di Cina, Haiti, India, Bangladesh dan Amerika Latin. Total dari tahun 1997, 1999 dan 2004 dilaporkan terjadi hampir 27.000 paparan isopropanol, sepertiga terjadi pada anak-anak < 6 tahun. Prevalensi keracunan propilen glikol tidak diketahui secara pasti, penelitian pada 21 pasien yang mendapat benzodiazepine di unit terapi intensif dilaporkan terjadi 4 kasus (19%).[4]

PATOFISIOLOGI

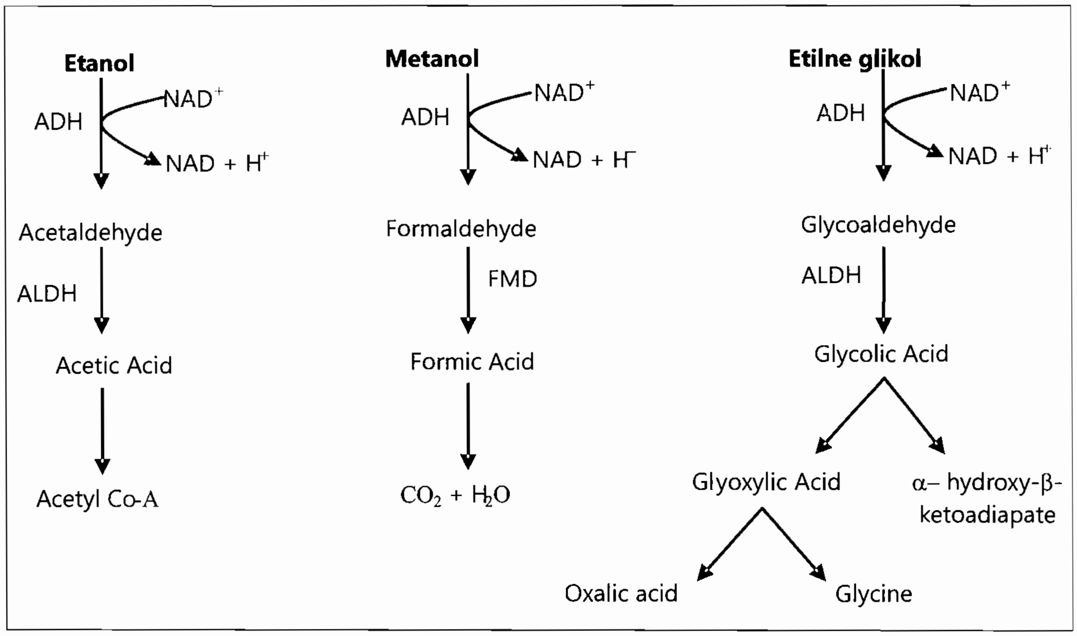
Absorpsi, Distribusi, Metabolism dan Eliminasi Alkohol

Sebagian besar keracunan alkohol terjadi setelah diminum, atau pada keracunan propilen glikol bisa terjadi setelah pemakaian secara intravena. Setelah diminum, absorpsi dengan cepat terjadi di saluran cerna. Setelah diabsorpsi volume distribusinya hampir sama dengan cairan tubuh, konsentrasi puncak dalam darah tercapai dalam waktu 30 – 60 menit. Secara bertahap metabolisme kemudian terjadi di hati atau diekskresikan melalui ginjal.[4] Volume distribusi, waktu paruh dan rute eliminasi alkohol setelah diminum dapat dilihat pada tabel 1.

Proses oksidasi alkohol, pertama dikatalisa oleh enzim alkohol dehydrogenase (ADH) yang terdapat di hati. Proses ini merupakan tahap penting dalam biotransformasi: etanol menjadi asetaldehid, metanol menjadi formaldehid, etilen glikol menjadi glikoaldehid, propilen glikol menjadi laktaldehid dan isopropanol menjadi aseton. Jalur metabolisme beberapa jenis alkohol dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.[4]

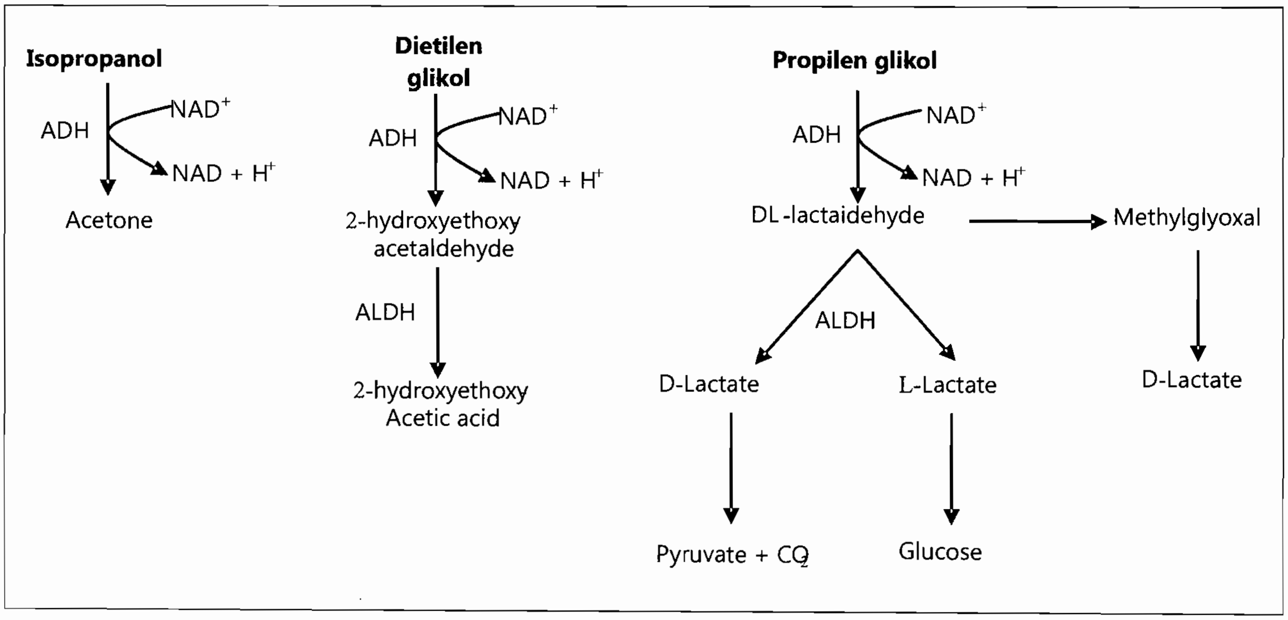
Tabel 1. Volume Distribusi, Waktu Paruh dan Rute Eliminasi Beberapa Jenis Alkohol.[4]

Alkohol	Volume distribusi (L/Kg)	Waktu paruh (jam)		Rute eliminasi (%)		
		Tanpa etanol	Dengan etanol	Hati	Paru	Ginjal
Etanol	0.5	2 – 6	-	95	2	3
Metanol	0.6 – 0.7	14 – 30	43 – 96	97	2.5	1
Etilen glikol	0.5 – 0.8	3 – 8	17 – 18	80	-	20
Dietilen glikol	0.5	4 – 6	?	30 – 50	-	50 - 70
Propilen glikol	0.5	1.4 – 3.3	17	55 – 75	-	25 – 45
Isopropanol	0.5	2.5 – 6.4	?	80 – 90	-	10 – 20


Etanol
ADH
NAD+
NAD + H+
Acetaldehyde
ALDH
Acetic Acid
Acetyl Co-A
Metanol
ADH
NAD+
NAD + H-
Formaldehyde
FMD
Formic Acid
CO2 + H2O
Etilne glikol
ADH
NAD+
NAD + H+
Glycoaldehyde
ALDH
Glycolic Acid
Glyoxylic Acid
α– hydroxy-β-ketoadiapate
Oxalic acid
Glycine

Gambar 1. Jalur metabolisme etanol, metanol dan etilin glikol.[3]

Metabolisme awal berbagai jenis alkohol difasilitasi oleh enzyme yang sama yaitu enzim alkohol dehidrogenase (ADH). Enzim langkah kedua berikutnya untuk setiap jenis alkohol tampak pada gambar. Konversi asam format menjadi CO_2 dan H_2O tergantung pada konsentrasi asam folat. Konversi asam glioksilat menjadi glisin difasilitasi oleh piridoksin. Sedangkan tiamin mempromosikan metabolism asam glikolat menjadi hidroksi B ketodiapat. ALDH: *aldehyde dehydrogenase;* FMD: *formaldehyde dehydrogenase*


Isopropanol
ADH
NAD+
NAD + H+
Acetone
Dietilen glikol
ADH
NAD+
NAD + H+
2-hydroxyethoxy acetaldehyde
ALDH
2-hydroxyethoxy Acetic acid
Propilen glikol
ADH
NAD+
NAD + H+
DL -lactaidehyde
Methylglyoxal
ALDH
D-Lactate
L-Lactate
D-Lactate
Pyruvate + CO2
Glucose

Gambar 2. Jalur metabolisme isopropanol, dietil glikol dan propilen glikol.[3]

Meskipun hasil metabolit toksik setiap jenis alkohol berbeda, tetapi metabolisme awal difasilitasi oleh enzyme yang sama yaitu enzim alkohol dehidrogenase (ADH). Enzim langkah kedua berikutnya untuk setiap jenis alkohol tampak pada gambar.

Pengaruh alkohol terhadap osmolalitas serum dan osmolalitas gap

Osmolalitas serum diukur dengan penurunan titik beku plasma (*freezing point depression*). Sedangkan perkiraan osmolalitas serum dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:[4,6]

Perkiraan osmolalitas serum = 2 X Na+ glukosa darah/18 + BUN/2,8

Osmolalitas gap = Osm (terukur) – Osm (dihitung)

Osmolalitas serum normal: 290 mOsm/KgH_2O
Osmolalitas gap normal: < 10

Akumulasi substansi dengan berat molekul rendah dalam serum, seperti alkohol akan meningkatkan osmolalitas gap. Efek beberapa jenis alkohol pada osmolalitas serum dapat dilihat pada tabel 2. Pada tabel tersebut, tampak peningkatan osmolalitas serum metanol sebesar 3.09 mOsm/L untuk setiap peningkatan 10 mg/dl kadar metanol dalam serum, dan peningkatan osmolalitas serum ini lebih tingi diantara jenis alkohol yang lain.[4]

Tabel 2. Pengaruh Alkohol Terhadap Osmolalitas Serum.[4]

Jenis alkohol	Berat molekul	Δ Osm serum (mOsm/L) per 10 mg /dl Δ kadar alkohol serum
Metanol	32.04	3.09
Etanol	46.07	2.12
Isopropanolol	60.02	1.66
Etilen glikol	62.07	1.60
Propilen glikol	76.09	1.31
Dietilen glikol	106.12	0.90

PENGARUH METABOLIT TOKSIK SPESIFIK JENIS ALKOHOL TERHADAP ORGAN SASARAN

Etanol

Etanol berikatan dengan reseptor GABA (gamma-aminobutiryc acid) di sistem syaraf pusat yang menyebabkan efek sedatif. Disamping itu etanol juga menghambat reseptor N-methyl-D-Aspartat, mempengaruhi reseptor opioid, meningkatkan kerja sistem dopamin, meningkatkan aksi serotonin dan meningkatkan kerja sistem neurokimia lainnya.[5] Etanol juga memil ki efek sekunder menghambat proses glukoneogenesis sehingga menyebabkan hipoglikemia yang terjadi 6 sampai 36 jam setelah diminum.[4,7,8]

Metanol

Gangguan utama keracunan metanol adalah pada sistem syaraf pusat, nervus optikus dan basal ganglia. Asam format berperan menimbulkan toksisitas terhadap mata dengan cara menghambat sitokrom oksidase di nervus optikus sehingga mengganggu aliran axoplasma. Sedangkan zat yang berperan terhadap terjadinya asidosis metabolik dan penurunan bikarbonat plasma adalah formaldehid, asam format dan asam laktat.[5,9]

Etilen Glikol

Asidosis metabolik dan disfungsi organ disebabkan oleh asam glikolat dan asam oksalat yang merupakan hasil metabolisme etilen glikol. Asam glikolat juga mengganggu respirasi selular yang menyebabkan asidosis laktat. Penumpukan kalsium oksalat di ginjal, jantung, otak dan paru akan menyebabkan gagal ginjal akut, disfungsi miokardium, gangguan neurologis dan disfungsi paru-paru. Penumpukan kalsium oksalat di jaringan akan menyebabkan hipokalsemia yang bisa menganggu fungsi jantung dan menyebabkan hipotensi.[9-11]

Dietilen Glikol

Asidosis metabolik dan disfungsi organ disebabkan oleh asam glikolat dan asam oksalat yang merupakan hasil dari pembentukan 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) dari metabolisme dietilen glikol. Mekanisme HEAA menyebabkan disfungsi selular masih belum jelas.[12]

Propilen Glikol

Asam laktat yang terbentuk pada metabolisme propilen glikol menyebabkan asidosis metabolik. Pasien-pasien dengan penyakit kritis dengan disfungsi hati dan ginjal berisiko tinggi mengalami keracunan oleh karena penurunan metabolisme dan eliminasi propilen glikol.[13-15]

Isopropanol

Isopropanol dimetabolisme menjadi aseton, namun aseton tidak dapat dioksidasi menjadi asam karboksilat sehingga sangat jarang menyebabkan asidemia dan kurang toksik.[16] Abnormalitas klinis dan laboratorium disebabkan oleh pengaruh langsung isopropanol terhadap fungsi organ.[4]

GEJALA DAN TANDA

Etanol

Berat ringannya gejala dan tanda klinis keracunan etanol tergantung dari kadar etanol dalam minuman, jumlah etanol yang diminum, lama minum, berat badan dan toleransi terhadap etanol.[7] Gejala dan tanda klinis keracunan etanol bisa dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Gejala Klinis Utama Keracunan Akut Etanol Sesuai dengan Kadar Etanol Darah.[6]

Gejala	**Kadar Etanol Darah**
Gangguan dalam melakukan tugas yang memerlukan keterampilan	< 50 mg/dl (10.9 mmol/l)
Banyak bicara	
Relaksasi	
Gangguan persepsi terhadap lingkungan	> 100 mg/dl (21.7 mmol/l)
Ataksia	
Hiper refleks	
Gangguan dalam mengambil keputusan	
Kehilangan koordinasi	
Perubahan mood, personalitas, dan perilaku, nistagmus	
Waktu reaksi yang memanjang	
Bicara kacau	
Amnesia	> 200 mg/dl (43.4 mmol/L)
Diplopia	
Disatria	
Hipotermia	
Mual	
Muntah	
Depresi pernapasan	> 400 mg/dl (86.8 mmol/l)
Koma	
Meninggal	

Metanol

Dosis toksis metanol berkisar antara 15-500 cc larutan yang mengandung metanol 40% sampai 60–600 cc metanol murni.[4] Keracunan metanol diawali dengan mabuk ringan dan mengantuk. Kemudian diikuti oleh fase laten (40 menit-72 jam) yang merupakan periode tanpa gejala, akibat lambatnya produksi formaldehid dan asam format. Fase ini kemudian diikuti oleh munculnya asidosis metabolik, *anion gap* dan gangguan penglihatan. Gangguan penglihatan berupa pandangan kabur sampai penurunan tajam penglihatan. Pada fase lanjut terjadi kejang, koma dan kematian.[4,5,9] Awitan keracunan metanol lebih lambat jika pasien juga minum etanol secara bersamaan. Pada alkoholik yang minum berbagai jenis alkohol akan memberikan gambaran klinis yang tidak khas.[9]

Etilen Glikol

Dosis toksis etilen glikol berkisar antara 10- 30 cc larutan yang mengandung kadar etilen glikol 80-90%, sedangkan dosis letal adalah 1.4–1.5 cc/Kg BB.[17] Awitan gejala dan tanda klinis terjadi 30–60 menit setelah minum. Gejala dan tanda klinis timbul lebih lambat bila pasien juga minum etanol.[4] Gejala dan tanda klinis terdiri dari 3 fase yaitu fase pertama terjadi abnormalitas neurologis, kemudian berturut-turut diikuti oleh disfungsi kardio-respirasi dan disfungsi ginjal. Ketiga fase tersebut sering terjadi bersamaan.[4,10,11]

Abnormalitas neurologis diawali dengan kebingungan atau stupor. Dalam waktu 12-24 jam (bila tanpa etanol) gejala dan tanda neurologis menjadi lebih jelas dan terjadi defisit fokal neurologis. Gejala dan tanda kardiopulmoner meliputi sesak napas, hiperventilasi dan bisa dijumpai tanda-tanda gagal jantung kongestif. Gagal ginjal akut terjadi setelah 24-72 jam yang ditandai dengan oligouria atau nonoligouria. Jarang terjadi gagal ginjal akut tanpa adanya stigmata keracunan etilen glikol.[10,11]

Dietilen Glikol

Dosis toksis adalah 0.14 mg/KgBB, dan dosis letal 1-1.63 g/KgBB.[4] Awitan gejala klinis terjadi 24 jam sampai beberapa hari setelah minum. Gejala dan tanda klinis dapat dikelompokkan menjadi 3 fase. Fase pertama adalah gejala gastrointestinal (dapat berupa gangguan hati dan pankreatitis), mabuk dan terjadinya asidosis metabolik. Fase kedua ditandai dengan asidosis metabolik yang berat dan gagal ginjal. Pada fase ini bila tidak mendapat terapi suportif yang optimal dapat menyebabkan kematian. Fase ketiga terjadi berbagai gejala dan tanda neurologis.[12]

Propilen glikol

Dosis toksis berkisar antara 12-520 mg/dl, namun umumnya keracunan terjadi bila kadarnya > 100 mg/dl.[4] Gejala dan tanda klinis keracunan propilen glikol berkaitan dengan asidosis metabolik dan konsekuensinya. Spektrum klinis derajat keparahannya bervariasi, mulai dari abnormalitas metabolik ringan sampai dengan perburukan klinis.[4,13-15]

Isopropanol

Awitan klinis biasanya terjadi 30-60 menit setelah diminum, tetapi bisa terjadi dalam waktu 3-4 jam. Gejala mabuk yang diikuti dengan disatria dan ataksia timbul bila minum isopropanol dalam kadar 50-100 mg/dl. Sedangkan lethargi dan koma terjadi bila minum melebihi 150 mg/dl. Depresi sistem kardiovaskular terjadi bila minum melebihi 450 mg/dl. Kadang-kadang dijumpai hematemesis, edema paru dan trakeobronkitis hemoragik.[4,16]

DIAGNOSIS

Anamnesis

Anamnesis yang rinci perlu untuk mengetahui jumlah, waktu dan jenis alkohol yang diminum, awitan gejala, riwayat pemakaian alkohol yang kronis dan episode keracunan berulang. Anamnesis spesifik sesuai dengan gejala dan tanda klinis keracunan spesifik jenis alkohol masing-masing. Petunjuk diagnosis keracunan metanol adalah adanya keluhan gangguan penglihatan seperti berkabut atau buta.[9] Sedangkan keracunan propilen glikol perlu dipikirkan bila terjadi gejala dan tanda keracunan yang tidak diketahui penyebabnya setelah pemberian obat intravena yang mengandung propilen glikol.[15]

Pemeriksaan fisis

Pemeriksaan fisis perlu dilakukan berulang untuk memantau perubahan-perubahan spesifik yang berkaitan dengan keracunan masing – masing jenis alkohol. Petunjuk diagnosis keracunan metanol adalah dijumpai gambaran khas hiperemi diskus optikus dan edema peripapiler pada pemeriksaan mata.[9] Pada keracunan isopropanol, tercium bau aseton yang khas, seperti bau buah.[16] Sedangkan pada keracunan etilen glikol tidak tercium bau alkohol pada pasien dengan gambaran klinis keracunan yang berat.[10,11]

Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dasar meliputi pemeriksaan darah lengkap, urinalisis dan kadar glukosa darah. Pemeriksaan laboratorium tambahan untuk mengetahui terjadinya kerusakan organ meliputi *blood urea nitrogen* serum, kreatinin serum, fungsi hati, analisa gas darah dan elektrolit serum.[4,5] Beberapa gambaran laboratorium spesifik pada beberapa jenis keracunan alkohol adalah:

- Etanol: bisa terjadi peningkatan osmolalitas serum, asidosis laktat, dan hipoglikemia. Diagnosis pasti keracunan dipastikan dengan pemeriksaan kadar etanol dalam serum.[7,8]
- Metanol: peningkatan osmolalitas serum, anion gap, asam laktat serum dan asidosis metabolik. Diagnosis pasti dan pemantauan respon pengobatan berdasarkan pemeriksaan kadar metanol serum.[4,9]
- Etilen glikol: Indikator cepat untuk diagnosis adalah peningkatan anion gap, asidosis metabolik, osmolalitas gap, adanya hipokalsemia dan kristaluria. Pemeriksaan kadar etilen glikol dalam serum untuk memastikan diagnosis.[4,10,11]
- Propilen glikol: peningkatan anion gap, laktat serum, asidosis metabolik dan hiperosmolalitas.[15] Osmolalitas serum yang meningkat segera menjadi normal, oleh karena waktu paruh propilen glikol dalam darah yang sangat singkat setelah pemberian intravena. Diagnosis keracunan dipastikan dengan pemeriksaan kadar propilen glikol serum.[4,14,15]
- Isopropanol: keton serum dan urin sering positif meskipun pasien tidak mengalami asidosis metabolik. Kadar keton serum 100 mg/dl atau lebih dapat menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum yang palsu. Sehingga kadar kreatinin serum yang tinggi dengan kadar BUN dan pH yang normal, menunjukkan kemungkinan asetonemia yang disebabkan oleh minum isopropanol. Pemeriksaan kadar isopropanol serum untuk memastikan diagnosis.[16]

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding yang perlu dipertimbangkan adalah: ketoasidosis diabetik, koma hiperglikemia hiperosmolar non ketotik, hipoglikemia, gagal ginjal akut, stroke, perdarahan subaraknoid, meningoensefalitis, pankreatitis akut, keracunan obat trisiklik antidepresan, opioid, benzodiazepin dan barbiturat.[5]

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan Umum

Penatalaksaan awal sama seperti keracunan akut atau keadaan gawat darurat yaitu secara simultan membebaskan jalan napas, memeriksa dan menjaga pernapasan serta sirkulasi. Dekontaminasi untuk mencegah absorpsi alkohol, dilakukan dengan cara mengeluarkan alkohol dari saluran cerna melalui induksi muntah, kumbah lambung dan pemberian arang aktif. Dekontaminasi efektif bila dilakukan segera, 30-60 menit setelah minum. Eliminasi dilakukan dengan cara hemodialis pada keracunan akut metanol, etilen glikol, dietilen glikol dan isopropanol yang berat.[4] Terapi suportif dan komplikasi sesuai dengan abnormalitas klinis yang terjadi.

Penatalaksanaan Spesifik

- **Etanol**

  Obat spesifik untuk meningkatkan eliminasi etanol dalam darah dan jaringan adalah metadoxine (pyridoxol L-2 pyrrolidone-5-carboxilate). Dosis metadoxin yang dianjurkan adalah 300-900 mg intravena dosis tunggal.[7] Pada kasus keracunan yang berat, hemodialisis dilakukan untuk mempercepat eliminasi etanol.[18]

Penatalaksanaan suportif keracunan akut etanol meliputi pemberian dextrose 5% untuk mencegah hipoglikemia.[7,8] Pada keracunan berat dengan ketoasidosis, pemberian dextrose 5% juga dapat mengkoreksi asidosis dengan memperbaiki rasio betahidroksibutirat dan asam asetat menjadi normal lebih cepat dibandingkan dengan pemberian larutan salin saja. Hindari pemberian larutan salin saja pada kondisi ketoasidosis, karena menyebabkan penurunan kadar laktat tetapi kadar betahidroksibutirat meningkat, sehingga dapat memperburuk asidosis. Disamping itu kelebihan klorida dapat menyebabkan asidosis metabolik hiperkloremik.[19] Pada kasus dengan defisit cairan dan hipoglikemia dianjurkan pemberian cairan dekstrose bersama-sama larutan salin.[4]

Bila terjadi penurunan kesadaran dianjurkan pemberian thiamine intravena untuk mencegah atau mengobati *encephalopathy wernicke's*.[7,8,19] Belum ada pedoman dosis optimum, frekuensi, rute dan lama pemberian thiamine untuk mencegah dan mengobati *encephalo-pathy wernicke's* akibat penyalahgunaan alkohol. Salah satu kepustakaan menganjurkankan dosis thiamine hidroklorid untuk pengobatan adalah 500 mg, diencerkan dalam 100 cc normal saline diberikan perinfus dalam waktu 30 menit, setiap 8 jam selama 2-3 hari. Bila tidak terjadi respon, pemberian bisa dihentikan setelah 2-3 hari. Bila terjadi respon perbaikan, dilanjutkan dengan dosis 250 mg setiap hari secara intravena atau intramuskular selama 3-5 hari atau sampai terjadi perbaikan. Untuk profilaksis dianjurkan pemberian thiamine 250 mg sekali sehari selama 3-5 hari berturut-turut.[20]

- **Metanol**

  Tatalaksana keracunan akut metanol, meliputi:

  - Penghambat alkohol dehidrogenase

    Penghambat *alkohol dehydrogenase* (ADH) akan menghambat bioaktivasi metanol menjadi metabolik asam toksik. Etanol atau fomepizole dapat digunakan untuk menghambat ADH.[9,21]

    Indikasi pemberian penghambat alkohol dehydrogenase meliputi konsentrasi plasma metanol > 20 mg/dl atau riwayat minum metanol dengan osmolal gap serum > 10 mOsm/L atau dugaan klinis yang kuat keracunan metanol dengan disertai paling sedikit 2 keadaan berikut: pH arterial < 7.3, HCO3 serum < 20 mEq/L dan osmolal gap > 20 mOsm/L.[4,9,21]

    Fomepizole lebih baik dibandingkan etanol. Dosis dan cara pemberian fomepizole lebih mudah dan efek samping lebih jarang terjadi. Fomepizole diberikan dangan dosis *loading* 15 mg/kg IV diikuti dengan 10 mg/Kg setiap 12 jam, penyesuaian dosis dilakukan untuk hemodialisis atau setelah terapi lebih dari 2 hari.[9,21,22]

    Kelemahan etanol adalah penentuan dosis dan cara pemberian yang lebih sulit dan kadar yang sesuai untuk setiap pasien sulit dijaga sehingga perlu pemeriksaan kadar etanol serum dan penyesuaian dosis yang lebih sering. Kekurangan etanol yang lain adalah efek sedatif dan perilaku yang meningkatkan risiko aspirasi dan terjadinya komplikasi yang lain.[9]

  - Pengobatan dengan *Co- factor*

    Semua pasien keracunan metanol yang mendapat penghambat ADH sebaiknya mendapat pengobatan dengan *co-factor* yaitu salah satu dari asam folinic 50 mg IV atau asam folat 50 mg IV setiap 6 jam. [4,9]

  - Sodium Bikarbonat

    Sodium bikarbonat diberikan untuk mengkoreksi asidosis metabolik, dan menghambat penetrasi asam format ke dalam jaringan ikat *end-organ* seperti retina. Belum ada bukti yang menentukan besar dosis pemberiannya. Dosis yang dianjurkan adalah 1-2 meq/Kg IV bolus pada setiap pasien dengan pH dibawah 7.3. Infus rumatan 133 meq sodium bikarbonat dalam 1 liter D5W dengan kecepatan 150-250 ml/jam. Infus dihentikan bila tercapai kadar pH arteri atau vena diatas 7.35.[9]

  - Hemodialisis

    Hemodialisis adalah cara yang paling cepat menge-luarkan metabolik asam toksik dan metanol. Indikasi hemodialisis bila terjadi asidosis metabolik (pH darah 7.25- 7.30), abnormalitas penglihatan, gagal ginjal, gangguan elektrolit yang tidak membaik dengan pengobatan konvensional dan/atau kadar metanol serum > 50 mg/dl.[9,10,21,22]

- **Etilen glikol**

  - Penghambat ADH dan LADH

    Etanol atau fomepizole diberikan bila kadar etilen glikol > 20 mg/dl atau terdapat riwayat minum sejumlah etilen glikol dan osmolal gap serum > 10 mOsm/L atau kecurigaan klinis yang kuat keracunan etilen glikol dan 2 abnormalitas berikut: pH arterial < 7.3, kadar bikarbonat serum < 20 mEq/L, osmolal gap > 10 mOsm/L dan adanya kristaluria oksalat.[4,10,11,22,23]

  - Hemodialisis

    Indikasi hemodialisis bila terjadi asidosis metabolik yang tidak membaik dengan terapi medikamentosa (pH darah < 7.25), gagal ginjal akut, kadar asam glikolat > 50 mg/dl dan kadar asam glikolat serum > 8-10 mmol/L.[4,10,11,22,23]

- **Dietilen glikol**
  - Penghambat ADH dan ALDH
    Pemberian penghambat ADH dan ALDH dapat mencegah produksi HEAA. Pemberian penghambat ADH dan LADH dianjurkan sebagai tambahan untuk dialisis.[4,12]
  - Hemodialisis
    Indikasi hemodialisis bila terjadi osmolal gap, *high anion gap metabolic acidosis*, dan gagal ginjal akut pada orang yang dicurigai keracunan etilen glikol. Terapi dihentikan bila terjadi perbaikan fungsi ginjal, asam basa dan osmolal gap.[4,12]
- **Propilen glikol**
  Pada kasus asidosis metabolik ringan dan sedang, dengan menghentikan obat-obat yang mengandung propilen glikol dapat mengkoreksi asidosis dalam waktu < 24 jam. Indikasi hemodialisis adalah asidosis metabolik yang berat, gagal ginjal, kadar propilen glikol serum > 400 mg/dl.[4]
- **Isopropanol**
  Pengobatan suportif sudah cukup memadai pada pasien yang tidak mengalami koma dan/atau hipotensi. Hemodialisis efektif dan aman untuk mengeliminasi isopropanol. Indikasi hemodialisis meliputi koma yang dalam, hipotensi atau kadar isopropanol serum > 200 mg/dl.[15]

KOMPLIKASI

Komplikasi tergantung dari jenis alkohol dan derajat berat keracunan serta kecepatan penatalaksanaan yang dilakukan.

Etanol

Komplikasi keracunan etanol meliputi hipoglikemia, asidosis laktat, hipokalemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, hipokalsemia, hipofosfatemia, takiaritmia, vasodilatasi perifer, *holiday heart syndrome* (yang ditandai dengan takiaritmia atrial atau ventrikular dan timbulnya fibrilasi atrial baru setelah minum etanol), depresi pernapasan, pneumonia aspirasi, gastritis erosif, tukak lambung, pankreatitis, *ensefalopati wernick's*, kejang-kejang dan koma.[7]

Metanol

Komplikasi keracunan metanol meliputi kebutaan permanen, hiperkalemia, asidosis laktat, asidosis metabolik, depresi kardiovaskular, gagal napas akut, pneumonia aspirasi, gagal ginjal akut, perdarahan intrakranial dan koma.[21,22]

Etilen Glikol

Komplikasi keracunan etilen glikol bisa terjadi asidosis laktat, asidosis metabolik, disfungsi miokardium, hipotensi, gagal jantung kongestif, gagal napas akut, nekrosis tubular akut, penumpukan kalsium oksalat pada otak (cerebral oxalosis) dan koma.[10,11,17]

Dietilen Glikol

Komplikasi keracunan dietilen glikol meliputi asidosis laktat dan asidosis metabolik, pankreatitis akut, gagal hati, gagal ginjal akut, gangguan pada susunan syaraf pusat berupa kejang-kejang dan koma.[12]

Propilen glikol

Komplikasi propilen glikol meliputi asidosis laktat, asidosis metabolik, gagal ginjal akut dan koma.[13-15]

Isopropanol

Komplikasi meliputi depresi sistem kardiovaskular, trakeobronkitis hemoragik, edema paru dan aspirasi pneumonia, hematemesis, kerusakan hepatoselular dan koma.[16]

PROGNOSIS

Prognosis tergantung dari jenis dan jumlah alkohol yang diminum, komplikasi dan kecepatan penatalaksanaan yang dilakukan.

Etanol

Prognosis buruk bila terjadi asidosis metabolik yang berat dan terdapat penyakit penyerta akibat pemakaian alkohol kronis.[7] Komplikasi sindroma ketoasidosis alkoholik pada keracunan akut etanol dijumpai < 10%. Angka kematian sindrom ketoasidosis dilaporkan sebesar 1%.[4]

Metanol

Prognosis buruk bila kadar pH <7.1, asidosis laktat, koma yang berat, hipotensi yang berat dan kadar serum metanol >50 sampai 100 mg/dl, dan keterlambatan rawat inap >24 jam setelah minum.[4,23] Kematian disebabkan karena komplikasi asidosis metabolik seperti koma, kolaps kardiovaskular, edema serebri dan edema paru. Angka kematian keracunan metanol dilaporkan sebesar 48%.[23] Sekuele yang dijumpai pada pemantauan selama 6 tahun setelah keluar dari rumah sakit adalah gangguan neurologis baru (36%) dan gangguan penglihatan baru (36%). Sedangkan pasien yang keluar rumah sakit dengan sekuele, tetap permanen selama pemantauan 6 tahun.[24]

Etilen glikol

Angka kematian dilaporkan antara 1- 22%.[4] Prognosis buruk bila terjadi asidosis metabolik berat (pH <7.1), hiperkalemia, keterlambatan pengobatan spesifik > 10 jam setelah minum, kadar glikolat serum > 8 mg/dl sampai 10 mmol/L, gagal ginjal akut yang memerlukan hemodialisis dan kadar etilen glikol serum > 50 mg/dl sampai 100 mg/dl.[4,25]

Dietilen glikol

Angka kematian dilaporkan sebesar 90%. Prognosis buruk bila pH darah < 7.1, gagal ginjal yang memerlukan hemodialisis, koma, dan minum > 1.34 mg/KgBB.[4,12]

Propilen glikol

Prognosis buruk bila terjadi asidosis laktat yang berat, dan kadar propilen glikol serum > 400 mg/dl.[4]

Isopropanol

Prognosis buruk bila terjadi koma, hipotensi dan kadar isopropanol serum > 200 sampai 400 mg/dl. Angka kematian dilaporkan sebesar 0.1%. [4]

PENCEGAHAN

Upaya pencegahan keracunan alkohol termasuk dalam bagian kebijakan penanggulangan penyalahgunaan alkohol. Beberapa cara penanggulangan penyalahgunaan alkohol adalah:[2]

- Mengatur pemasaran, memperketat ketersediaan dan peredaran minuman yang mengandung alkohol, terutama pada remaja dan dewasa
- Menyediakan akses pengobatan untuk orang dengan gangguan pemakaian alkohol
- Menerapkan program penapisan dan intervensi cepat pada penyalahgunaan dan keracunan alkohol.

REFERENSI

[cited 2011 Oct 16]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/

WHO Expert Committee On Problem Related To Alkohol Consumption.[homepage on internet]. Geneva, World Health Organization, Second report. 2007 (WHO Technical Report Series, No.944).[cited 2011 Sep 14]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/expert_committee_alkohol_trs944.pdf

World Health Orgainization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorder: clinical descriptions and diagnostic guidelines.[Internet]. [Cited 2011 Sep 14]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/ICD10ClinicalDiagnosis.pdf

Kraut JA, Kurtz I. Toxic alkohol ingestion: clinical features, diagnosis, and management. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:208-225. Doi:10.2215/CJN.03220807.

Levine MD, Barker TD. Toxicity alkohol.[Internet] Updated Nov 11, 2009 [cited 2011 Sep 14]. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/812411.

Madjid AM, Hegar B, Nur BM, et al. Aspek laboratorik gangguan kesimbangan air-elektrolit dan asam basa. In: Darwis D, Moenadjat Y, Siregar P, editors. Gangguan Keseimbangan air-elektrolit dan asam-basa: fisiologi, patofisiologi, diagnosis dan tatalaksana.. Balai Penerbit FKUI Jakarta. 2007.p.18

Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, et al. Acute alkohol intoxication. European Journal of Internal Medicine. 2008;19:561-67.

Cowan E, Su M, Traub SJ, Grayzel J. Etanol Intoxication in adults.[Internet]. Updated: April 18, 2010. [cited 2011 sep 15]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/ethanol-intoxication-in-adults?source=search_result&selectedTitle=35~107.

Sivilotti MLA, Winchester JF, Traub SJ, Ewald MB, Grayzel J. Metanol and Ethylene Glycol Poisoning.[Internet].Updated September 20 2010. [cited 2011 sep 15]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/metanol-and-ethylene-glycol-poisoning

Abramson S, Singh AK. Treatment of the alkohol intoxication: ethylene glycol, metanol and isopropanol. Cur Opin Nephrol Hypertens. 2000;9:695-701.

Scalley R, Ferguson DR, Piccaro JC, Smart ML, Archie TE. Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Am Fam Physician 2002;66 (5):807-12.

Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DM. Diethylene glycol poisoning. Clin Toxicol (Phila).2009;47 (6):525-35.

Neale BW, Mesler EL, Young M, Rabuck JA, Weise WJ. Propylene glycol-induced lactic acidosis in a patient with normal renal function: a proposed mechanism and monitoring recommendations. Ann Pharmacother. 2005; 39:1732-6.

Zosel A, Egelhoff E, Heard K. Severe lactic acidosis from iatrogenic propylene glycol. Pharmacotherapy.2010;30:219

Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene toxicity: A severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines. CHEST. 2005;128:1674-1681.

Sivilotti MLA, Traub SJ, Eald MB, Grayzel J. Isoprophyl alkohol poisoning.[Internet] Updated November 22, 2010. [cited 2011 Sep 15]. Available: http://www.uptodate.com/contents/isopropyl-alkohol-poisoning.

Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, et al. Ethylene glycol exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicology. 2005; 43: 327-45.

Sanap M, Chapman MJ. Severe ethanol poisoning: a case report and brief review. Critical Care and Resuscitation 2003;5:106-8.

McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alkoholic ketoacidosis. Emerg Med J 2006; 23:417-420.

Sechi GP, Sera A. Wernick's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. LancetNeurol 2007;6:442-55.

Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of metanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:415-46.

Brent J. Fomepizole for Ethylene Glycol and Metanol Poisoning. NEJM. 2009; 360:2216-23.Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia S. Prognostic factors in patients with metanol Poisoning. Human & Exprimental Toxicology.2007;26:583-6.

Hassanian MH, Pajoumand A, Dadgar SM. Shadnia S. Prognostic factors in metanol poisoning. Human & Experimental Toxicology.2007;26:583-6.

Paasma R, Hovda KE, Jacobsen D. Mehanol poisoning and long term sequale- a six years follow-up after a large metanol outbreak. BMC Clinical Pharmacology2009;9:5. doi:10.1.1186/1472-6904-9-5.

Hylander B, Kjellstrand CM. Prognostic factors and treatment of severe ethylene glycol intoxication. Intensive Care Med 1996;22(6):546-52.

140

KERACUNAN OBAT

A. Guntur Hermawan

PENDAHULUAN

Sebab-sebab terjadinya keracunan obat dapat dibagi menjadi 3 golongan yaitu keracunan karena kecelakaan/ tidak disengaja, keracunan karena disengaja untuk maksud bunuh diri dan keracunan kriminal atau tindak kejahatan.

Tingkat kematian akibat keracunan yang tidak disengaja lebih tinggi di lingkungan yang berpendapatan rendah dan di antara orang-orang yang berpendidikan lebih rendah. Di beberapa negara, khususnya dengan perekonomian menengah ke atas dan pelayanan medis yang relatif canggih mencampur racun dengan obat-obatan adalah hal biasa. Di banyak negara, mencampur racun dengan obat adalah hal yang sering terjadi, misalnya pada kasus bunuh diri dan keracunan.[1]

Ini terjadi karena mudahnya mendapatkan zat-zat tersebut, diperoleh dari resep dokter, atau atas permintaan dari apotik lain. Dengan adanya pelayanan kesehatan dari pemerintah memberikan harga yang murah kepada pembeli atau gratis sehingga persediaan obat-obatan yang banyak memudahkan masyarakat untuk mendapatkannya.

Untuk meningkatkan usaha dalam pencegahan maupun dalam penanggulangan kasus-kasus keracunan serta lebih meningkatkan kewaspadaan akan bahaya penyakit-penyakit atau kematian perlu adanya data-data tentang keracunan.[2]

ANGKA KEJADIAN

Insiden keracunan di beberapa rumah sakit di Jakarta selama periode 1971-1972 dilaporkan sebesar 34 per 10.000 penderita yang dirawat dengan angka kematian 4,2%. Dari 437 kasus keracunan yang dilaporkan, penyebab utama yang terbanyak adalah barbiturat dan salisilat, sedangkan pestisida menduduki tempat ketiga[2]. Pada penelitian Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit DR. Karyadi Semarang selama periode 1972-1974 dilaporkan dari 100 penderita akibat keracunan yang dirawat didapatkan penyebab utama dari keracunan adalah pestisida (25%), obat penenang (24%), salisilat (7%), keracunan makanan (19%), dan zat kimia lain (26%). Latar belakang keracunan ialah tidak disengaja (36%), bunuh diri (64%), sedangkan keracunan dengan tindakan kriminal tidak didapatkan.[3]

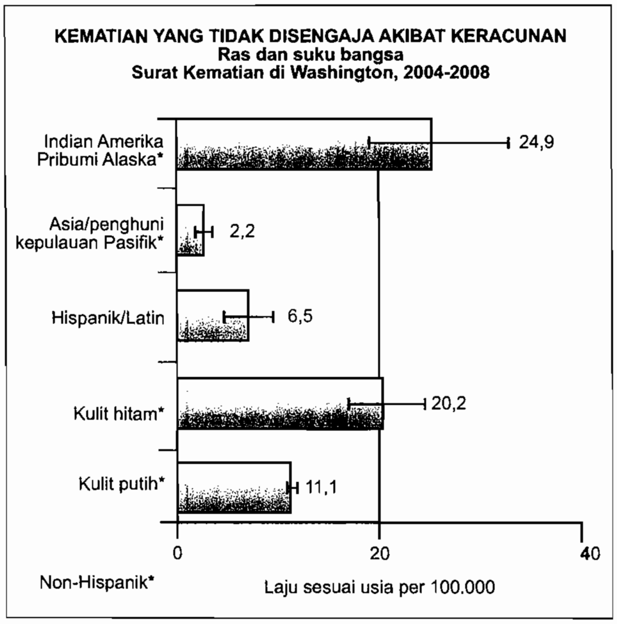
Selama tahun 1990-2006, tingkat kematian akibat keracunan yang tidak disengaja telah meningkat sebesar 395% dari 2,3 ke 11,3 per 100.000. Bunuh diri, pembunuhan, dan tingkat keracunan yang tidak dapat ditentukan tetap relatif stabil. Karena tren ini, sisa dari tulisan ini akan fokus pada keracunan yang tidak disengaja.

Penggunaan dan penyalahgunaan opiat tampaknya mendorong peningkatan kematian keracunan. Alkohol dan penyalahgunaan obat juga masalah kesehatan masyarakat yang penting dengan yang sangat besar pada banyak jenis cedera dan kekerasan.

Selama tahun 2004-2006, Indian Amerika dan pribumi Alaska memiliki tingkat keracunan disesuaikan usia kematian tertinggi yang tidak disengaja (**gambar 1**). Afrika Amerika memiliki angka tertinggi berikutnya. Angka kematian untuk kulit putih berada di tengah, diikuti oleh orang-orang asal Hispanik. Asia dan Kepulauan Pasifik memiliki tingkat terendah.

Tabel 1 menunjukkan penyebab keracunan yang tidak disengaja pada tahun 2006 di Washington State. Metadon adalah obat yang paling sering tercantum pada sertifikat kematian, diikuti oleh kokain dan alkohol.[4]

Jenis penyebab keracunan obat meliputi alkohol, parasetamol, heroin, dan metadon/opiat.



Gambar 1. Kematian karena keracunan tidak disengaja di Wahington tahun 2004-2006

Tabel 1. Penyebab Keracunan Obat yang Tidak Disengaja (Jumlah total kematian 745)

Obat yang diidentifikasi dari surat kematian	Jumlah sertifikat kematian
Metadon	308
Kokain	186
Alkohol	174
Oksikodon	102
Hidrokodon	71
Metamfetamin	69
Morfin	54
Diazepam	53
Heroin, tidak dispesifikasi	51
Heroin	47

KERACUNAN ALKOHOL

Alkohol adalah bahan kimia, jelas relatif tidak berbau terdiri dari tiga molekul umum : karbon, hidrogen, dan oksigen. Alkohol juga merupakan obat psikoaktif yang mengubah kimia otak dan mematikan dalam dosis tinggi. Jika minum banyak dalam waktu singkat, jumlah alkohol dalam aliran darah atau *blood alcohol concentration* (BAC) dapat menjadi sangat tinggi.

Hal ini dapat merusak ataupun menghentikan kinerja tubuh yang normal. Dalam kasus ekstrim, bisa terjadi henti napas, henti jantung, atau pasien bisa tersedak muntah sendiri.

Meninggalkan mereka dalam keadaan pingsan dapat memperburuk keadaan. Dengan mengenali tanda-tanda keracunan alkohol dan mengetahui bagaimana meresponsnya, kita bisa menyelamatkan hidup seseorang[5].

Fakta Tentang Alkohol[5]

Alkohol adalah depresan, yang berarti memperlambat fungsi otak. Peminum mungkin kehilangan rasa malu dan keseimbangan. Alkohol juga memengaruhi saraf yang mengendalikan refleks detak jantung, pernapasan, dan muntah.

Alkohol dapat mengiritasi perut, yang menyebabkan muntah, berbahaya jika refleks muntah tidak disengaja seseorang tidak bekerja dengan baik. Orang meninggal karena tersedak atau sengaja menghirup muntah ke paru-paru mereka (aspirasi pneumonia).

BAC terus meningkat bahkan setelah berhenti minum. Alkohol dalam sistem pencernaan terus diserap ke dalam aliran darah. Hal tersebut berarti tidak harus meninggalkan seseorang untuk *'sleep off* karena kondisi mereka dapat makin buruk.

Tidak ada dosis minimum untuk keracunan alkohol akut yang berlaku, tergantung usia, jenis kelamin, ukuran, berat, seberapa cepat dan banyak yang diminum, serta obat lain yang mungkin telah diminum

Lebih dari 30.000 orang dirawat di rumah sakit dengan keracunan alkohol di Inggris selama tahun 2007-2008 (13.400 pria dan 16.700 wanita)-lebih dari 500 setiap minggu.

157 orang meninggal karena keracunan alkohol di Inggris pada tahun 2007.

Bagaimana Alkohol Dapat Mematikan?

Alkohol dapat menyebabkan kematian secara langsung melalui efeknya pada daerah-daerah otak yang mengontrol kesadaran, pernapasan, dan detak jantung. Sebagai penekan sistem saraf pusat, alkohol dapat "mematikan" daerah-daerah otak yang penting sehingga terjadi koma dan kematian.

Muntah adalah suatu usaha untuk menghilangkan alkohol diserap. Logikanya adalah jika dapat mencegah alkohol yang masih dalam perut masuk ke aliran darah, mungkin dapat menyelamatkan dari kematian[5].

Gejala Keracunan Alkohol[5]

Tanda-tanda dari overdosis yaitu muntah, pingsan, sulit untuk bangun, lambat bernapas, pernapasan dangkal, dan detak jantung lambat (bradikardia).

Penatalaksanaan

Memperbaiki jalan napas kalau perlu sampai pemasangan ventilator (alat bantu pernapasan)

Pasang infus untuk mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh dan memasukkan obat-

obatan dan vitamin.

Pasang kateter untuk mengosongkan dengan cepat urin yang tertampung dalam kandung kemih

Pasang *naso gastric tube* (NGT) untuk melakukan bilas cairan lambung.

KERACUNAN PARASETAMOL

Mekanisme Keracunan

Sebagaimana juga obat-obat lain, bila penggunaan parasetamol tidak benar, maka berisiko menyebabkan efek yang tidak diinginkan. Parasetamol dalam jumlah 10–15g (20-30 tablet) dapat menyebabkan kerusakan serius pada hati dan ginjal.

Kerusakan fungsi hati juga bisa terjadi pada peminum alkohol kronik yang mengonsumsi parasetamol dengan dosis 2g/hari atau bahkan kurang dari itu. Keracunan parasetamol disebabkan karena akumulasi dari salah satu metabolitnya yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI), yang dapat terjadi karena overdosis, pada pasien malnutrisi, atau pada peminum alkohol kronik.[6]

Mengapa Terlalu Banyak Parasetamol bisa berbahaya?

Setelah memiliki efek yang diinginkan, sejumlah kecil parasetamol mudah dikeluarkan dari tubuh. Ketika sejumlah besar parasetamol diambil, tubuh tidak dapat menghapusnya dengan baik dan racun yang diproduksi oleh parasetamol menumpuk dalam tubuh. Seseorang mungkin tidak memiliki gejala apapun, di luar perut ringan sampai produk-olah telah dibentuk. Dalam kondisi tertentu, hati bisa rusak, dan pasien mulai mengalami gejala seperti nyeri pada sisi kanan perut atau dada. Hati melakukan banyak fungsi penting dalam tubuh dan kerusakan hati dapat membuat seseorang sangat sakit.[6]

Fase Keracunan Parasetamol

Keracunan parasetamol biasanya terbagi dalam 4 fase, yaitu:

- Fase 1

  Kehilangan nafsu makan, mual, muntah, perasaan tak menentu pada tubuh yang tak nyaman (malaise) dan banyak mengeluarkan keringat.
- Fase 2

  Pembesaran hati, peningkatan bilirubin dan konsentrasi enzim hepatik, waktu yang dibutuhkan untuk pembekuan darah menjadi bertambah lama, dan kadang-kadang terjadi penurunan volume urin.
- Fase 3

  Berulangnya kejadian pada fase 1 (biasanya 3-5 hari setelah munculnya gejala awal) serta terlihat gejala awal gagal hati seperti pasien tampak kuning karena terjadinya penumpukan pigmen empedu di kulit, membran mukosa, dan sklera (*jaundice*), hipoglikemia, kelainan pembekuan darah, dan penyakit degeneratif pada otak (ensefalopati). Pada fase ini juga mungkin terjadi gagal ginjal dan berkembangnya penyakit yang terjadi pada jantung (kardiomiopati).
- Fase 4

  Penyembuhan atau berkembang menuju gagal hati yang fatal.

Penegakkan Diagnosis

Penegakkan diagnosis keracunan parasetamol dilakukan setelah mendapatkan riwayat/ anamnesis yang jelas dari korban maupun saksi (keluarga atau penolong). Saat melakukan anamnesis, tenaga medis harus menanyakan apakah korban sedang menjalani terapi menggunakan obat-obatan yang bersifat menginduksi enzim CYP2E1 (seperti isoniazid), atau obat-obatan yang meningkatkan metabolisme enzim CYP450 (seperti fenobarbital dan rifampisin).

Selain itu harus diketahui juga apakah pasien mempunyai riwayat mengonsumsi alkohol secara kronik serta periksa kondisi pasien, apakah pasien tersebut mengalami malnutrisi. Pemberian antidot (N-asetilsistein) dilakukan setelah mendapatkan hasil konsentrasi parasetamol dalam plasma pasien maksimal 4 jam setelah parasetamol ditelan.[6]

Cara Mencegah Terjadinya Keracunan Dalam Pemberian Parasetamol[7]

Ketika Memberikan Parasetamol:

- Gunakan untuk nyeri ringan dan sedang dan demam persisten atau seperti yang ditentukan oleh dokter
- Baca label dengan hati-hati
- Tidak semua parasetamol memiliki kekuatan yang sama, sangat penting untuk membaca label setiap saat
- Gunakan ukuran kedokteran dan ukur secara akurat
- Tidak memberikan lebih dari satu dosis setiap 4-6 jam dan tidak lebih dari 4 dosis dalam 24 jam
- Periksa dengan pengasuh/dokter lain untuk memastikan tidak ada dosis lainnya telah diberikan
- Sadarilah bahwa obat-obatan lain mungkin mengandung parasetamol. Periksa label dan pastikan tidak ada dosis ganda.

Penatalaksanaan

Beberapa tindakan yang dapat dilakukan sebagai pertolongan pertama saat menemukan korban yang dicurigai keracunan parasetamol adalah sebagai berikut :

- Rangsang muntah (tindakan ini hanya efektif bila parasetamol baru ditelan atau peristiwa tersebut terjadi kurang dari 1 jam sebelum diketahui)

- Berikan arang aktif dengan dosis 100 gram dalam 200 ml air untuk orang dewasa dan larutan 1 g/kgBB untuk anak-anak.

Bila kadar serum parasetamol di atas batas toksik maka N-asetilsistein dapat mulai diberikan dengan *loading dose* 140 mg/kg BB secara oral, lalu dosis berikutnya 40 mg/kg BB diberikan setiap 4 jam. Larutkan asetilsistein ke dalam air, jus, atau larutan soda.

Bila terjadi muntah spontan, maka pemberian asetilsistein dapat dilakukan melalui sonde lambung (*nasogastric tube*) atau berikan metoklopramid pada pasien untuk mengatasi kondisi muntah tersebut. Terapi asetilsistein paling efektif bila diberikan dalam waktu 8-10 jam pasca penelanan parasetamol. N-asetilsistein harus diberikan secara hati-hati dengan memperhatikan kontraindikasi dan riwayat alergi pada korban, terutama riwayat asma bronkial.[6]

KERACUNAN HEROIN

Intoksikasi Akut (overdosis)[8]

Dosis toksik yaitu 500 mg untuk bukan pecandu dan 1800 mg untuk pecandu narkotik. Gejala overdosis biasanya timbul beberapa saat setelah pemberian obat. Gejala intoksikasi akut (overdosis) yaitu:

- Kesadaran menurun, sopor- koma
- Depresi pernapasan, frekuensi pernapasan rendah 2-4 kali semenit, dan pernapasan mungkin bersifat Cheyene stokes
- Pupil kecil (*pin point* pupil), simetris dan reaktif
- Tampak sianotik, kulit muka kemerahan secara tidak merata
- Tekanan darah pada awalnya baik, tetapi dapat menjadi hipotensi apabila pernapasan memburuk dan terjadi syok
- Suhu badan rendah (hipotermia) dan kulit terasa dingin
- Bradikardi
- Edema paru
- Kejang

Kematian biasanya disebabkan oleh depresi pernapasan. Angka kematian meningkat bila pecandu narkotik menggabungkannya dengan obat-obatan yang menimbulkan reaksi silang seperti alkohol dan tranquilizer.

- Angka kematian heroin + alkohol → 40%
- Angka kematian heroin+tranquilizer → 30%

Intoksikasi Kronik

Adiksi heroin menunjukkan berbagai segi:[8]

Habituasi yaitu perubahan psikis emosional sehingga penderita ketagihan akan obat tersebut.

Ketergantungan fisik yaitu kebutuhan akan obat tersebut oleh karena faal dan biokimia badan tidak dapat berfungsi lagi tanpa obat tersebut.

Toleransi yaitu meningkatnya kebutuhan obat tersebut untuk mendapat efek yang sama. Walaupun toleransi timbul pada saat pertama penggunaan opioid, tetapi baru bermanifestasi setelah 2-3 minggu penggunaan opioid dosis terapi. Toleransi akan terjadi lebih cepat bila diberikan dalam dosis tinggi dan interval pemberian yang singkat. Toleransi silang merupakan karakteristik opioid yang penting. Apabila penderita telah toleran dengan morfin, dia juga akan toleran terhadap opioid agonis lainnya, seperti metadon dan meperidin.

Mekanisme terjadinya toleransi dan ketergantungan obat

Mekanisme secara pasti belum diketahui. Kemungkinan disebabkan oleh adaptasi seluler yang menyebabkan perubahan aktivitas enzim, pelepasan biogenik amin tertentu, atau beberapa respons imun.

Nukleus *locus ceruleus* diduga bertanggung jawab dalam menimbulkan gejala putus obat. Nukleus ini kaya akan tempat reseptor opioid, alfa-adrenergik dan reseptor lainnya. Stimulasi pada reseptor opioid dan alfa-adrenergik memberikan respons yang sama pada intraseluler. Stimulasi reseptor oleh agonis opioid (morfin) akan menekan aktivitas adenilsiklase pada siklik AMP.[8]

Bila stimulasi ini diberikan secara terus menerus, akan terjadi adaptasi fisiologik di dalam neuron yang membuat level normal dari adeniliklase walaupun berikatan dengan opiat. Bila ikatan opiat ini dihentikan dengan mendadak atau diganti dengan obat yang bersifat antagonis opioid, maka akan terjadi peningkatan efek adenilsilase pada siklik AMP secara mendadak dan berhubungan dengan gejala pasien berupa gejala hiperaktivitas. Gejala putus obat (gejala abstinensi) terjadi bila pecandu obat tersebut menghentikan penggunaan obat secara tiba-tiba. Gejala biasanya timbul dalam 6-10 jam setelah pemberian obat yang terakhir dan puncaknya pada 36-48 jam. Gejala putus obat dapat terjadi secara spontan akibat penghentian obat secara tiba-tiba atau dapat pula dipresipitasi dengan pemberian antagonis opioid seperti nalokson atau naltrekson.

Dalam 3 menit setelah injeksi antagonis opioid, timbul gejala putus obat, puncak terjadi dalam 10-20 menit, kemudian menghilang setelah 1 jam.[9]

Gejala Putus Obat

Gejala putus obat meliputi:

- 6-12 jam: lakrimasi, rhinorea, berkeringat, sering menguap, gelisah

- 12-24 jam: tidur gelisah, iritabel, tremor, pupil dilatasi (midriasis), anoreksia
- 24-72 jam: semua gejala di atas intensitasnya bertambah disertai adanya kelemahan, depresi, mual, muntah, diare, kram perut, nyeri pada otot dan tulang, kedinginan dan kepanasan yang bergantian, peningkatan tekanan darah dan denyut jantung, gerakan involunter dari lengan dan tungkai, dehidrasi, dan gangguan elektrolit
- Selanjutnya, gejala hiperaktivitas otonom mulai berkurang secara berangsur-angsur dalam 7-10 hari, tetapi penderita masih tergantung kuat pada obat.

Beberapa gejala ringan masih dapat terdeteksi dalam 6 bulan. Pada bayi dengan ibu pecandu obat akan terjadi keterlambatan dalam perkembangan dan pertumbuhan yang dapat terdeteksi setelah usia 1 tahun.[9]

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan:[8]

1. Anamnesis
   - Autoanamnesis (pengakuan jujur dari pasien)
   - Aloanamnesis (dari keluarga yang dapat dipercaya)
2. Pemeriksaan fisik

   Intoksikasi akut:
   - Penurunan kesadaran
   - Ganguan otonom, bradikardi, hipotermia, hipotensi, sianosis, *pin point* pupil
   - Depresi pernapasan
   - Edema paru
   - Kejang (jarang)
   - Mata, sklera dapat ikterik akibat komplikasi pemakaian opiat secara intravena
   - Bicara menjadi kaku, dismetri

   Gejala abstinensia :
   - Gelisah, insomnia, berkeringat, sering menguap, pupil dilatasi, takikardi, kram perut. Baik pada intoksikasi maupun abstinensia, pada kulit ditemukan bekas suntikan (hiperpigmentasi) di sepanjang pembuluh vena lengan
3. Ditemukannya benda-benda yang berhubungan dengan penggunaan obat seperti jarum suntik, pipa, aluminium foil, bubuk heroin dan lain-lain di sekitar penderita
4. Pemeriksaan laboratorium
   - Urin (*drug screening*)

     Untuk mengetahui zat yang dipakai oleh penderita, urin harus diperoleh tidak lebih dari 24 jam setelah pemakaian zat terakhir. Metode pemeriksaan antara lain dengan cara *paper chromatography, thin layer chromatography, enzyme immunoassay*
   - Rambut

     Dengan metode *liquid chromatography* menggunakan ultraviolet dapat ditentukan adanya opiat pada rambut pecandu heroin (opiat). Seseorang dikatakan pecandu heroin, bila pada rambutnya ditemukan kandungan 10 ng heroin/mg rambut.

Penatalaksanaan

Intoksikasi akut (overdosis)

- Perbaiki dan pertahankan jalan napas sebaik mungkin
- Oksigenasi yang adekuat
- Nalokson injeksi, dosis awal 0,4 – 2,0 mg IV (anak-anak 0,01 mg/kgBB). Efek nalokson terlihat dalam 1 – 3 menit dan mencapai puncaknya pada 5-10 menit. Bila tidak ada respon nalokson 2 mg dapat diulang tiap 5 menit hingga maksimum 10 mg. Nalokson efektif untuk memperbaiki derjat kesadaran, depresi pernapasan, dan ukuran pupil. Pasien masih harus diobservasi terhadap efek nalokson dalam 2-3 jam karena masa kerja yang pendek.

Untuk mencegah rekurensi efek opiat dapat diberikan infus nalokson 0,4-0,8 mg/jam hingga gejala minimal (menghilang).[10]

KERACUNAN METADON/OPIAT

Secara tradisional, metadon digunakan untuk pengobatan ketergantungan opioid. Saat ini makin sering digunakan sebagai analgesik karena biaya rendah, onset yang cepat, dan aman pada gagal ginjal kronis. Metadon sebagai analgesik kontroversial karena kinetikanya, potensi toksisitas, dan peningkatan jumlah korban jiwa terkait dengan penggunaan tersebut.

Metadon adalah opiat sintetis, digunakan baik sebagai analgesik pada nyeri berat dan sekarang terutama dalam pengobatan ketergantungan opiat. Penggunaan obat tersebut meningkat, namun dampak negatif penggunaan metadon, antara lain tingginya jumlah kematian akibat metadon.[11]

Penting untuk memahami bagaimana dan mengapa metadon menyebabkan kematian dan menyebarkan informasi tersebut sehingga korban jiwa dapat diminimalkan. Oleh karena itu, pada tulisan ini dijelaskan efek utama metadon pada tubuh manusia, metabolisme, interaksi obat dan toleransi obat. Mekanisme utama bagaimana metadon menyebabkan kematian yang akan dibahas yaitu depresi pernapasan, aspirasi muntah, edema paru, bronkopneumonia, masalah jantung, dan gagal ginjal. Kematian dapat dicegah jika interaksi obat dan penggunaan polifarmasi dihindari.

Farmakologi

Metadon memiliki aktivitas agonis pada reseptor opioid *mu, kappa, dan delta* seperti opiat analgesik lainnya. Selain itu, metadon memiliki efek antagonis pada N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptor, dan blok reuptake serotonin dan norepinefrin. Toleransi silang dengan opioid lain tidak lengkap sehingga perawatan harus dilakukan pada konversi ke terapi metadon. Depresi pernapasan dapat terjadi bahkan pada pasien yang toleran dengan opioid.

Penyerapan gastrointestinal umumnya cepat dan lengkap, tetapi variabel, dan mencapai puncaknya satu sampai enam jam setelah konsumsi. Eliminasi metadon rata-rata 33 jam, dengan kisaran 27-59 jam. Urin yang basa meningkatkan eliminasi. Akumulasi obat dapat menyebabkan masalah karena perbedaan antara lama eliminasi dan durasi analgesia (sekitar 4-12 jam).

Konsentrasi plasma dapat bervariasi secara signifikan antara individu yang menerima dosis yang sama. Variabilitas farmakokinetik disebabkan variasi aktivitas enzim sitokrom P450 yang bertanggung jawab untuk metabolisme. Variabilitas aktivitas CYP 3A4 adalah signifikan (hingga 400 kali lipat) dan dapat disebabkan oleh interaksi obat atau perbedaan genetik dalam ekspresi enzim.

Toleransi terhadap efek sedatif umumnya terjadi setelah beberapa hari, sedangkan toleransi terhadap analgesia terjadi dalam beberapa hari hingga bulan. Yang paling berbahaya adalah hilangnya toleransi terhadap depresi pernapasan yang terjadi setelah tanpa obat selama satu atau dua hari. Hilangnya toleransi tersebut merupakan faktor yang dapat menyebabkan kematian.[12]

Toksikologi Klinis

Toxidrome Opioid. Presentasi klasik dari toksisitas opioid termasuk *pin point* pupil, depresi sistem saraf pusat, depresi pernapasan, hipotensi, bradikardia, dan penurunan bising usus. Gambaran klinis dapat disamarkan oleh konsumsi obat lain dengan efek toksikologi yang berbeda.

Miosis merupakan tanda pasti toksisitas opioid, terutama pada anak-anak, karena hanya sebagian kecil yang datang dengan midriasis atau ukuran pupil yang normal. Kematian terjadi karena berhentinya pernapasan.

Torsade De Pointes

Metadon dapat memblokir kanal kalium pada miosit jantung sehingga mengganggu aliran kalium yang penting untuk repolarisasi dan memperpanjang interval QT. Perpanjangan QT berhubungan dengan dosis dan baru kembali normal setelah satu minggu karena waktu paruh metadon yang panjang. Terdapat laporan kasus *torsade de pointes* atau pemanjangan QT karena metadon. Faktor risiko lain terjadinya aritmia yaitu kelainan elektrolit. Pemanjangan QT dapat terjadi karena penggunaan kokain dan obat-obatan yang menghambat metabolisme metadon bersamaan dengan metadon.[13]

Penatalaksanaan

Pengobatan keracunan metadon adalah sama seperti opioid yang lainnya dengan pengecualian bahwa pasien bergejala harus diamati selama 48 sampai 72 jam karena waktu paruh obat yang panjang. Satu dosis nalokson bisa menjadi diagnostik dan resolusi dari tanda-tanda serta gejala ini seharusnya terjadi dalam 2-3 menit. Pada henti napas yang mengancam jiwa, dosis kecil mungkin lebih disukai untuk mengembalikan pernapasan spontan sementara memungkinkan pasien untuk tetap nyaman dibius. Dosis awal 0,4 mg IV, namun pada pasien ketergantungan opioid yang stabil dosis dapat dimulai dari 0,05 mg dan diulangi setiap 2-3 menit sampai tercapai respons yang diinginkan. Jika tidak ada respons yang terlihat setelah pemberian 10-15 mg, diagnosis overdosis opioid harus dievaluasi. Pemberian nalokson secara infus mungkin lebih baik untuk dosis periodik. Infus ini dapat dimulai pada 0,4-0,8 mg/jam (atau 2/3 dari dosis awal yang diperlukan untuk membangunkan pasien yang diberikan setiap jam) diberikan dalam cairan *normal saline* atau *dextrose* 5% dan dititrasi untuk efek. Perawatan harus dilakukan untuk menghindari gejala putus obat pada pasien yang ketergantungan.[12]

Pasien harus dipantau untuk terjadinya pemanjangan interval QT. Kondisi yang meningkatkan risiko terjadinya pemanjangan interval QT yaitu riwayat pemanjangan interval QT sebelumnya, riwayat kelainan jantung, kelainan elektrolit, adanya obat lain yang memperpanjang interval QT, atau obat yang menghambat metabolisme metadon. Sebagian besar kasus perpanjangan QT dan *torsade de pointes* terkait metadon membaik dengan koreksi kelainan elektrolit, pengurangan dosis metadon, penghentian obat lain yang juga dapat menyebabkan pemanjangan QT dan/atau penghentian metadon.

Interval QT dapat kembail normal dalam satu minggu. Konsumsi metadon lagi setelah penghentiannya mengakibatkan kekambuhan perpanjangan QT. Hemodialisis tidak diindikasikan karena distribusi metadon yang luas dan tingginya ikatan metadon dengan protein. Meskipun keasaman urin meningkatkan bersihan metadon, risiko dilakukannya pengasaman urin sangat besar, melebihi manfaatnya.[14]

Intoksikasi Kronis

Rawat inap

Rawat inap dilakukan pada pasien adiksi zat, terutama ditujukan untuk:

1. Terapi kondisi putus obat
2. Terapi detoksifikasi
3. Terapi rumatan (*maintenance*)

4. Terapi komplikasi
5. Terapi *aftercare*

Dengan masuknya pasien adiksi ke rumah sakit, evaluasi fisik medis perlu mendapat prioritas. Di samping pemeriksaan penyaring obat di urin (untuk mengetahui apakah pasien menggunakan zat lain yang tidak diakuinya), pemeriksaan laboratorium rutin (termasuk fungsi faal hati, ginjal, dan jantung) serta rontgen dada juga dilakukan.[9]

Terapi detoksifikasi bertujuan agar pasien menghentikan penggunaan zat dan mengembalikan kemampuan kognitifnya. Tidak ada bentuk terapi lain yang harus dilakukan sebelum kedua tujuan tersebut berhasil dicapai.

Tujuan rawat inap lainnya adalah membantu pasien agar dapat mengidentifikasi konsekuensi yang diperoleh sebagai akibat penggunaan zat dan memahami risikonya bila terjadi relaps. Dari segi mental, rawat inap membantu mengendalikan suasana perasaan pasien, seperti depresi, paranoid, perasaan bersalah karena menyesali perbuatannya di masa lalu, destruksi diri, dan tindak kekerasan.

Perawatan jangka pendek sangat disarankan bagi adiksi zat yang memang harus mendapatkan perawatan karena kondisinya. Selama perawatan jangka pendek, pasien dipersiapkan untuk mengikuti terapi rumatan. Untuk kondisi adiksinya, pasien tidak pernah disarankan untuk perawatan jangka panjang[8].

Farmakoterapi

Terapi putus obat opioid[9]

- Gejala putus obat opioid tidak mengancam jiwa, tetapi berhubungan dengan gangguan fisikologis dan *distress* fisik yang cukup berat.
- Kebanyakan pasien dengan gejala putus obat yang ringan hanya membutuhkan lingkungan yang mendukung mereka tanpa memerlukan obat
- Klonidin dapat digunakan untuk mengurangi gejala putus obat dengan menekan perasaan gelisah, lakrimasi, rhinorrhea, dan keringat berlebihan.

Dosis awal diberikan 0,1-0,2 mg tiap 8 jam. Kemudian dapat dinaikkan bila diperlukan hingga 0,8 –1,2 mg/hari, selanjutnya dosis dapat diturunkan perlahan setelah 10-14 hari.

- Terapi nonspesifik (simptomatik)
- Gangguan tidur (insomnia) dapat diberikan hipnotik sedatif
- Nyeri dapat diberikan analgetik
- Mual dan muntah dapat diberikan golongan metoklorpamid
- Kolik dapat diberikan antispasmolitik
- Gelisah dapat diberikan antiansietas
- *Rhinorrhea* dapat diberikan golongan fenilpropanolamin

Terapi Detoksifikasi Adiksi Opioid

Metadon merupakan obat pilihan pada terapi detoksifikasi adiksi opioid. Namun bila dosis metadon diturunkan, kemungkinan relaps sering terjadi. Kendala lain adalah dibutuhkan waktu lama dalam terapi detoksifikasi, dan bila menggunakan opioid antagonis maka harus menunggu gejala abstinensia selama 5-7 hari. Dosis metadon yang dianjurkan untuk terapi detoksifikasi heroin (morfin) adalah 2-3 x 5-10 mg per hari per oral. Setelah 2-3 hari stabil dosis mulai diturunkan perlahan dalam 1-3 minggu.

Buprenorphine dosis rendah (1,5-5 mg sublingual setiap 2-3 x seminggu) dilaporkan lebih efektif dan efek gejala putus obat lebih ringan dibandingkan metadone.

Terapi alternatif lain yang disarankan adalah detoksifikasi cepat yang mempersingkat waktu terapi detoksifikasi dan memudahkan pasien untuk segera masuk dalam terapi antagonis opiat. Jenis teknik detoksifikasi cepat antara lain klonidin naltrekson.

Terapi Rumatan Adiksi Opioid

Metadon dan *levo alfa acetyl methadol* (LAAM) merupakan standar terapi rumatan adiksi opioid. Metadon diberikan setiap hari, sedangkan LAAM hanya 3 kali seminggu. Pemberian metadon dan LAAM pada terapi rumatan sangat membantu menekan perilaku kriminal. Untuk terapi rumatan, dosis metadon dapat ditingkatkan (biasanya 40-100 mg/hari), dan diturunkan secara perlahan-lahan.

Buprenorphine dapat pula digunakan sebagai terapi rumatan dengan dosis antara 2 mg-20 mg/hari.

Naltrekson digunakan untuk adiksi opioid yang mempunyai motivasi tinggi untuk berhenti. Naltrekson diberikan setiap hari 50-100 mg peroral untuk 2 – 3 kali seminggu.[10]

Terapi *After Care*

Terapi *after care* meliputi upaya pemantapan dalam bidang fisik, mental, keagamaan, komunikasi-interaksi sosial, dan edukasional yang bertujuan untuk mencapai kondisi perilaku dan fungsi yang lebih baik dari seorang mantan penyalah guna zat. Peran keluarga pada saat ini sangat diperlukan[9].

CARA MENGETAHUI KERACUNAN OBAT

Tes Laboratorium

Penelitian menunjukkan bahwa keracunan merupakan kolaborasi antara patologis dan toksikologis. Autopsi mengevaluasi ada tidaknya trauma atau penyakit yang mendasari. Laboratorium toksikologi menunjukkan hasil yang bersifat kualitatif dan kuantitatif yang diartikan dengan menyediakan dosis terapeutik toksik dan fatal pada berbagai cairan tubuh dan jaringan sewaktu *post-*

ingestion, metabolisme dan lainnya. Kemudian patologis menghubungkan informasi tersebut dengan temuan sewaktu autopsi. Masalah timbul ketika informasi tentang obat (terutama bila kadar toksiknya rendah) tidak lengkap dalam hal kadar toksik dalam darah dan jaringan karena paruh waktu post-ingesti menyebabkan kadar letal sama dengan dosis terapeutik atau bahkan lebih rendah[15].

Perkiraan kisaran sering lebar dan masalah berkisar antara dosis yang tidak pasti, kadar post-*ingesti*, dan variasi biologis individu yang luas menyebabkan tidak mungkin untuk membentuk dosis yang tepat antara terapi, toksik, dan fatal.

Bila mungkin, analisis toksikologi diperlukan untuk setiap kasus, namun bila tidak bisa, data material yang selalu diperbaharui oleh forensik dan toksikologi dapat membantu. Berikut beberapa obat yang sering dipakai dalam bunuh diri dan keracunan.

Hasil Autopsi

Tidak adanya tanda khas dari hasil autopsi seringkali membuat ahli forensik bingung kecuali ada kecurigaan telah meminum obat atau racun yang bisa diambil untuk penyelidikan. Jika tidak ditemukan kelainan morfologi, dipertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan toksikologi, yang mana di beberapa pengadilan menjadi sulit atau sangat mahal.

Obat-obatan yang baik adalah mudah dicerna dan tidak mengiritasi jaringan dan saluran pencernaan. Kebanyakan dalam praktek forensik dipilih oral, dan baik untuk efek farmakologis dari organ dan jaringan sasaran yang tidak mengiritasi/merusak saluran pencernaan.

Obat-obatan bisa menyebabkan kematian dengan cara yang paling sering yaitu gagal jantung dan yang ke dua menekan SSP. Cara kematian tersebut hanya perubahan tidak spesifik yang ditemukan pada autopsi, biasanya bukan alasan dasar untuk kematian. Kegagalan jantung akut, edema paru, kadang-kadang edem otak, dan petekie pada membran serosa tidak satupun hal di atas digunakan oleh ahli forensik, yang lebih mempercayai hasil analisis toksikologi untuk jawaban pasti.[15]

Ada beberapa jenis pengobatan yang meskipun bukan penyebab kelainan dapat membantu hasil autopsi, seperti pecahnya membran ekimosis yang terlihat pada keracunan aspirin. Hal ini bagaimanapun tidak bisa diterima sebagai penyebab kematian, kecuali ada bukti nyata dan ditemukan sisa-sisa tablet yang tidak habis dicerna dalam perut.

KESIMPULAN

Keracunan obat perlu ditata laksana secara serius dan tepat meskipun korban tidak menampakkan gejala keracunan. Dengan tata laksana yang tepat kerusakan akibat keracunan yang mungkin timbul dapat diminimalisir, bahkan sebelum gejala keracunan tersebut terdeteksi.

Apabila dicurigai telah terjadi keracunan obat, segera hubungi Sentra Informasi Keracunan atau dokter setempat untuk mendapatkan informasi dan petunjuk seputar penanganan keracunan.

REFEFENSI

1. Sjamsuir Munaf, Syahril Azis. Berbagai jenis keracunan yang dirawat pada empat rumah sakit di Palembang selama periode Januari 1980 sampai dengan Juni 1983. Cermin Dunia Kedokteran 1984; 33.
2. Darmansyah I, Handoko T, Sintasari M. Poisoning admissions in Jakarta Hospitals during 1971. Obat dan Pembangunan Masyarakat Sehat, Kuat dan Cerdas, Kumpulan Naskah Konas IKAFI II, Jakarta 1974. Bagian Farmakologi FKUI 1978; 469 - 81.
3. Sugiri. Macam-macam intoksikasi di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit DR. Karyadi 1972-1974. Obat dan Pembangunan Masyarakat Sehat, Kuat, Cerdas. Bagian Farmakologi FKUI 1978;452 - 55.
4. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. BMC Health Services Research 2006; 6:46.
5. John Brick. Alcohol Poisoning. Intoxikon International 2005;
6. Olson KR. Poisoning and Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill Inc, 2007. p. 68-71.
7. Paracetamol-A Useful Medicine and Common Poison. 2007; Available from: URL: http://www.poisons.co.nz/fact.php?f=33&c=21. 2007.
8. Japardi I. Efek Neurologis Pada Penggunaan Heroin (Putaw). 2002
9. Cohan SL. Central nervous system disturbances and brain death narcotics. In: Haddad LM, ed. Clinical management of poisoning and drug overdose. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990. p. 223-7
10. Hubbell KC. Opiats and narcotics. In: Haddad LM, ed. Clinical management of poisoning and drug overdose. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990. p.706-16
11. Increase in poisoning deaths caused by non-illicit drugs—Utah, 1991-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54(2):33-6.
12. Utah Poison Control Center. Methadone Toxicity. Utox Update 2005; 7.
13. Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. Pharmacotherapy. Apr 2005;25(4):611-614.
14. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. Addiction 1999; 94(7):961-72.
15. Dinny Arianti. Keracunan Obat. 2006; Available from: URL: http://www.freewebs.com/reef_forensik/keracunanobat.htm

141

INTOKSIKASI NARKOTIKA (OPIAT)

Nanang Sukmana

PENDAHULUAN

Kecepatan dan ketepatan penanganan intoksikasi (keracunan) sangatlah penting agar penderita dapat segera dikelola dan diobati sesuai dengan besar masalah sehingga penderita tersebut tidak mengalami komplikasi yang lebih berat maupun kematian. Akan tetapi pada kenyataannya sering kita jumpai penanganan kasus keracunan mendapat kesulitan karena penyebab yang sukar diketahui atau banyak organ yang mengalami kerusakan akibat zat/bahan penyebab.

Setiap keadaan yang menunjukkan kelainan multi-sistem dengan penyebab yang tidak jelas harus dicurigai kemungkinan keracunan, misalnya bila ditemukan penurunan tingkat kesadaran mendadak, gangguan napas, pasien psikiatri dengan manifestasi berat, anak remaja dengan sakit dada , aritmia yang mengancam nyawa atau pekerja yang menunjukkan gejala klinis di lingkungan kerja yang mengandung bahan kimia, asidosis metabolik yang sukar dicari penyebabnya, tingkah laku aneh ataupun kelainan neurologis dengan kausa yang sukar diketahui.

Dari keadaan tersebut di atas maka setiap klinikus harus mempunyai kemampuan dan penalaran yang baik untuk dapat menegakkan diagnosis keracunan meskipun dihadapkan dengan kasus yang rumit.

Pada tulisan ini akan dibahas "simtomatologi dan penatalaksanaan darurat pada pengguna zat adiktif ".

Simtomatologi Opiat

Pada kelompok ini dimasukan beberapa obat dengan simptomatologi yang hampir sama yaitu golongan opiat (morpin, petidin, heroin, kodein) dan sedatif : 1). narkotika. 2). barbiturat. 3). benzodiazepin. 4). meprebamat. 5). etanol.

Tanda dan gejala yang sering ditemukan : koma, depresi napas, miosis, hipotensi, bradikardi, hipotermi, edema paru, bising usus menurun, hiporefleksi, kejang (pada kasus berat).

PRINSIP PENATALAKSANAAN KASUS KERACUNAN

Mengingat kecepatan diagnosis sangat bervariasi dan disisi lain bahaya keracunan dapat mengancam nyawa maka upaya penatalaksanaan kasus keracunan ditujukan kepada hal seperti berikut: 1). Penatalaksanaan kegawatan. 2). Penilaian klinis. 3). Dekontaminasi racun. 4). Pemberian antidotum. 5). Terapi suportif. 6). Observasi dan konsultasi. 7). Rehabilitasi.

Dari rincian tersebut di atas terlihat dengan jelas bahwa yang paling utama adalah menentukan besar masalah yang muncul untuk segera diatasi.

Penatalaksanaan Kegawatan

Berhubung setiap keracunan dapat mengancam nyawa maka walaupun tidak dijumpai adanya kegawatan maka setiap kasus keracunan harus diperlakukan seperti pada keadaan kegawatan yang mengancam nyawa. Penilaian terhadap tanda vital seperti jalan napas/pernapasan, sirkulasi dan penurunan kesadaran harus dilakukan secara cepat dan seksama sehingga tindakan resusitasi tidak terlambat dimulai. Semua urutan resusitasi seperti yang umumnya dilakukan, yaitu :

A ***(Airways)***, bebaskan jalan napas dari sumbatan bahan muntahan, lendir, gigi palsu. Bila perlu dengan perubahan posisi dan *oropharyngeal airway* dan alat penghisap lendir.

B ***(Breathing)***, jaga agar pernapasan sebaik mungkin dan bila memang diperlukan dapat dengan alat respirator.

C ***(Circulation)***, tekanan darah dan volume cairan harus dipertahankan secukupnya dengan pemberian cairan dalam keadaan tertentu dapat diberikan cairan koloid. Bila terjadi henti jantung lakukan RJP (Resusitasi Jantung Paru).

Penilaian Klinis

Sebagaimana telah dikemukakan sebelumnya bahwa penatalaksanaan keracunan harus segera dilakukan tanpa menunggu hasil penapisan toksikologis. Walaupun diagnosis etiologi hampir sebagian sulit ditegakkan akan tetapi dengan penilaian dan pemeriksaan klinis yang cermat dapat ditemukan beberapa kelompok kelainan yang memberi arah kepada diagnosis etiologi.

Oleh karena itu pada kasus keracunan bukan saja hasil laboratorium toksikologis yang selalu harus diperhatikan akan tetapi standar pemeriksaan kasus keracunan yang telah disetujui di masing-masing rumah sakit perlu dibuat untuk memudahkan penanganan yang bertepat guna.

Beberapa keadaan klinis yang perlu mendapat perhatian karena dapat mengancam nyawa ialah: koma, kejang, henti jantung, henti napas dan syok.

Anamnesis. Upaya yang paling penting adalah anamnesis atau allo-anamnesis yang rinci. Beberapa pegangan anamnesis yang penting dalam upaya mengatasi keracunan ialah :

- Kumpulkan informasi selengkapnya tentang seluruh obat yang digunakan termasuk obat yang sering dipakai.
- Kumpulkan informasi dari anggota keluarga, teman dan petugas tentang obat yang digunakan.
- Tanyakan dan simpan (untuk pemeriksaan toksikologis) sisa obat, muntahan yang masih ada.
- Tanyakan riwayat alergi obat atau riwayat syok anafilaksis.

Pemeriksaan Fisis. Lakukan pemeriksaan fisik untuk menemukan tanda atau kelainan akibat keracunan yaitu pemeriksaan kesadaran, tekanan darah, nadi, denyut jantung, ukuran pupil, keringat, air liur dan lainnya. Pemeriksaan penunjang diperlukan berdasarkan skala prioritas dan pada keadaan yang memerlukan observasi pemeriksaan fisik harus dilakukan berulang.

Dekontaminasi

Umumnya zat atau bahan kimia tertentu dapat dengan cepat diserap melalui kulit sehingga dekontaminasi permukaan sangat diperlukan, sedang dekontaminasi saluran cerna ditujukan agar bahan yang tertelan akan sedikit diabsorbsi. Biasanya dapat diberikan arang aktif, pencahar, pemberian obat perangsang muntah dan kumbah lambung.

Beberapa upaya lain untuk mengeluarkan bahan/obat dapat dilakukan dengan dialisis, akan tetapi kadang-kadang peralatan tersebut tidak tersedia di rumah sakit (hanya RS tertentu) sehingga pemberian diuretikum dapat dicoba sebagai tindakan pengganti.

Pemberian Antidotum

Tidak semua keracunan ada penawarnya sehingga prinsip utama adalah mengatasi sesuai dengan besar masalah. Apalagi antidotum belum tentu tersedia setiap saat.

Suportif, Konsultasi dan Rehabilitasi

Terapi suportif, konsultasi dan rehabilitasi medik harus dilihat secara *holistik* dan *cost effectivenes* disesuaikan dengan kondisi di masing-masing pelayanan kesehatan.

OPIAT

Umumnya kelompok opiat digunakan untuk mengatasi nyeri melalui mekanisme efek depresi pada otak *(depressant effect on the brain)*. Morfin yang merupakan bagian dari kelompok ini sering digunakan (untuk medis) pada nyeri dada, edema paru dan untuk mengatasi rasa sakit berlebih pada keganasan. Akan tetapi dalam perkembangannya sering disalahgunakan. Untuk mengetahui lebih jauh beberapa obat yang termasuk golongan narkotika yang sering dijumpai di lapangan yaitu: walaupun penyalahgunaan obat tersebut sering dilaporkan, misalnya di New York 1970 terjadi kematian 1200 penderita karena overdosis dan di Amerika Serikat diperkirakan lebih dari 10.000 kematian karena kelebihan dosis, akan tetapi angka kematian (karena over dosis) di Indonesia belum ada pelaporan. Belum adanya laporan ini jangan sampai melengahkan para klinisi karena mungkin saja kasus penyalahgunaan obat akan bertambah seiring dengan kemajuan zaman.

Pengaruh obat terhadap susunan saraf pusat (SSP) sangat bervariasi dari berbagai obat tersebut di atas. Sedangkan penemuan secara patologis pada kematian yang disebabkan overdosis gambarannya tidak khas.

Farmakologi Opiat

Setelah pemberian dosis tunggal heroin (putaw) di dalam tubuh akan dihidrolisis oleh hati (6 – 10 menit) menjadi

[illegible]

Jenis obat	Dosis fatal (g)	Dosis pengobatan (mg)
Kodein	0,8	60
Dekstrometorfan	0,5	60 -120/hari
Heroin	0,2	4
Loperamid (imodium)	0,5	
Meperidin (petidin)	1	100
Morfin	0,2	10
Naloxone (Narcan) *)		
Opium (Papaver somniferum)	0,3	
Pentazocaine (Talwin)	0,3	

*) Antagonis narkotika. Dosis s/d 5 mg tidak menyebabkan kematian

6 *monoacetyl morphine* dan setelah itu akan diubah menjadi morfin. Yang selanjutnya diubah menjadi *Mo 3 monoglucoronide* dan *Mo 6 monoglucoronide* yang larut di dalam air. Bentuk metabolit ini yang dapat di tes di dalam urin.

Oleh karena heroin (putaw) larut di dalam lemak maka bahan tersebut (± 60%) dapat melalui sawar otak dalam waktu yang cepat.

Mekanisme Toksisitas

Pada umumnya kelompok opiat mempunyai kemampuan untuk menstimulasi SSP melalui aktivasi reseptornya yang akan menyebabkan efek sedasi dan depresi napas. Kematian umumnya terjadi karena apnea atau aspirasi paru dari cairan lambung, sedangkan reaksi edema pulmoner yang akut (non kardiogenik) mekanismenya masih belum jelas.

Reaksi toksisitas sangat beragam dari masing-masing jenis obat opiat tergantung cara (rute) pemberian, efek toleransi (pemakai kronik), lama kerja dan masa paruh obat yang akhirnya akan menentukan tingkat toksisitas.

Dengan ditemukannya tipe reseptor opiat di SSP (otak) maka mekanisme toksisitas dan antidotnya dapat diterangkan melalui reseptor.

Beberapa jenis reseptor ialah :

- Reseptor Mu1 (m1) : berefek analgesik, euforia, dan hipotermia
- Mu2 (m2) : bradikardi, depresi napas, miosis, euforia, penurunan kontraksi usus dan ketergantungan fisik.
- Reseptor Kappa (κ) : spinal analgesik, depresi napas dan miosis, hipotermia.
- Reseptor Delta (σ) : depresi napas, disporia, halusinasi, vasomotor stimulasi.
- Reseptor Gamma (γ) : inhibisi otot polos, spinal analgesik.

Tabel 2. Tipe Reseptor dan Aktivitasnya

	μ	κ	σ	γ
Morfin	Ag (+++)	Ag (+)	- (0)	Ag (+)
Meperidin	Ant (-)	Ag (+)	Ag (+)	
Nalorpin	Ant (-)	Ag	(Ag) +++	
Nalokson	Ant (---)	Ant (-)	Ag (-)	Ant -

DIAGNOSIS

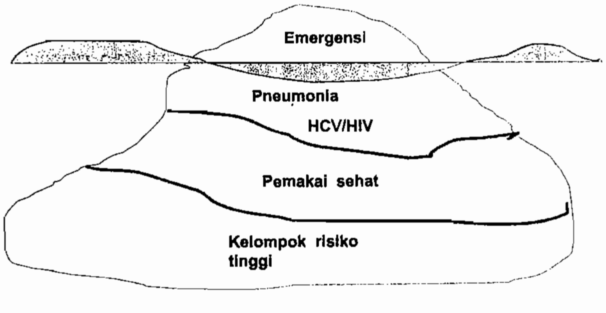
Bila ditemukan gejala klinis yang khas (*pin point*, depresi napas dan membaik setelah pemberian nalokson) maka penegakan secara klinis dapat dengan mudah. Kadang-kadang ditemukan bekas suntikan yang khas (*needle track sign*). Pemeriksaan laboratorium tidak selalu seiring dengan gejala klinis. Pemeriksaan secara kualitatif dari bahan urin cukup efektif untuk memastikan diagnosis keracunan opiat dan zat adiktif lainnya.

GAMBARAN KLINIK

Umumnya kasus keracunan dari golongan narkotika cenderung adanya penurunan kesadaran (sampai koma) dan gangguan sistem pernapasan (depresi napas). Kita perlu mengetahui tanda dan gejala keracunan akut baik karena pemakaian per oral maupun parenteral.

Dosis toksis selalu akan menyebakan kesadaran yang turun sampai koma, pupil yang *pin point* dapat terjadi dilatasi pupil pada anoksia yang berat, pernapasan yang pelan (depresi pernapasan), sianosis, nadi yang lemah, hipotensi, spasme dari saluran cerna dan bilier, dapat terjadi edema paru, dan kejang. Kematian karena gagal napas dapat terjadi dalam 2 - 4 jam setelah pemakaian oral maupun subkutan, sedang pada pemakaian secara intravena dapat berlangsung lebih cepat lagi. Beberapa tanda gejala yang dapat terjadi ialah hipertermi, aritmia jantung, hipertensi, bronkospasme, *parkinson like syndrome*, nekrosis tubular akut yang terjadi karena rabdomiolisis dan mioglobulinuria, gagal ginjal. Kulit dapat berwarna kemerahan, dapat terjadi leukositosis dan hipoglikemia (pernah dilaporkan).

Kasus-kasus keracunan opiat merupakan bagian kecil dari seluruh pemakai sesuai dengan fenomena gunung es seperti tertera di bawah ini:

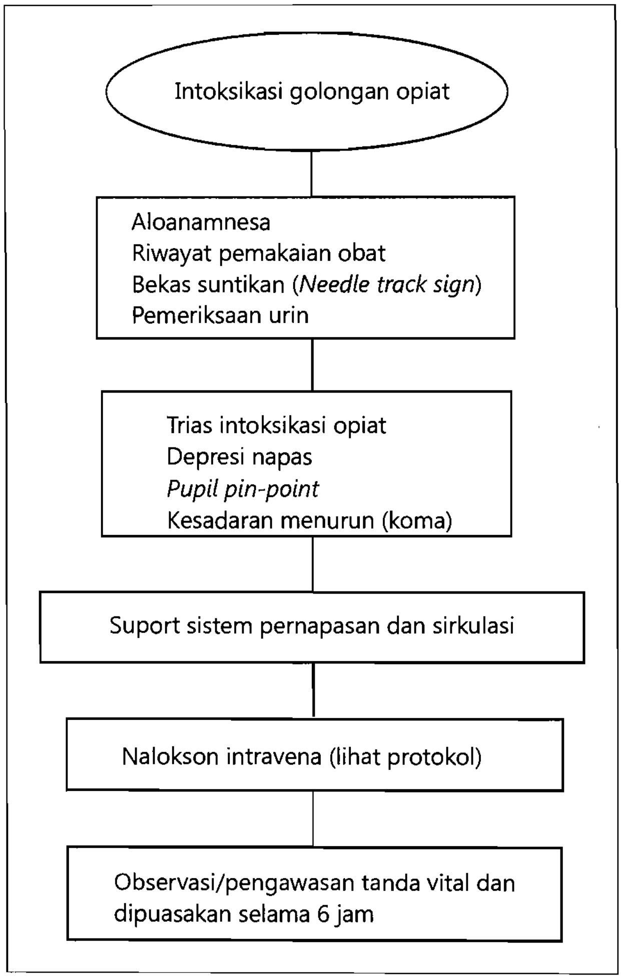


Gambar 1. Fenomena gunung es pemakai narkoba

Pemeriksaan laboratorium untuk melihat kadar dalam darah tidak selalu diperlukan karena pengobatan berdasar besar masalah sangat diperlukan daripada konfirmasi kadar/jenis obat. Pada evaluasi perlu pemeriksaan analisa darah serial, penilaian fungsi paru dan foto dada untuk kasus dengan kelainan paru, di samping pemeriksaan glukosa darah dan elektrolit.

PENATALAKSANAAN INTOKSIKASI OPIAT

Sebelum melangkah pada pengobatan maka para klinisi perlu mengetahui alur penatalaksanaan keracunan opiat seperti dibawah ini agar mendapat suatu gambaran yang jelas.


Intoksikasi golongan opiat
Aloanamnesa
Riwayat pemakaian obat
Bekas suntikan (*Needle track sign*)
Pemeriksaan urin
Trias intoksikasi opiat
Depresi napas
Pupil pin-point
Kesadaran menurun (koma)
Suport sistem pernapasan dan sirkulasi
Nalokson intravena (lihat protokol)
Observasi/pengawasan tanda vital dan dipuasakan selama 6 jam

Gambar 2. Alur tatalaksana intoksikasi opiat

Gejala Klinis

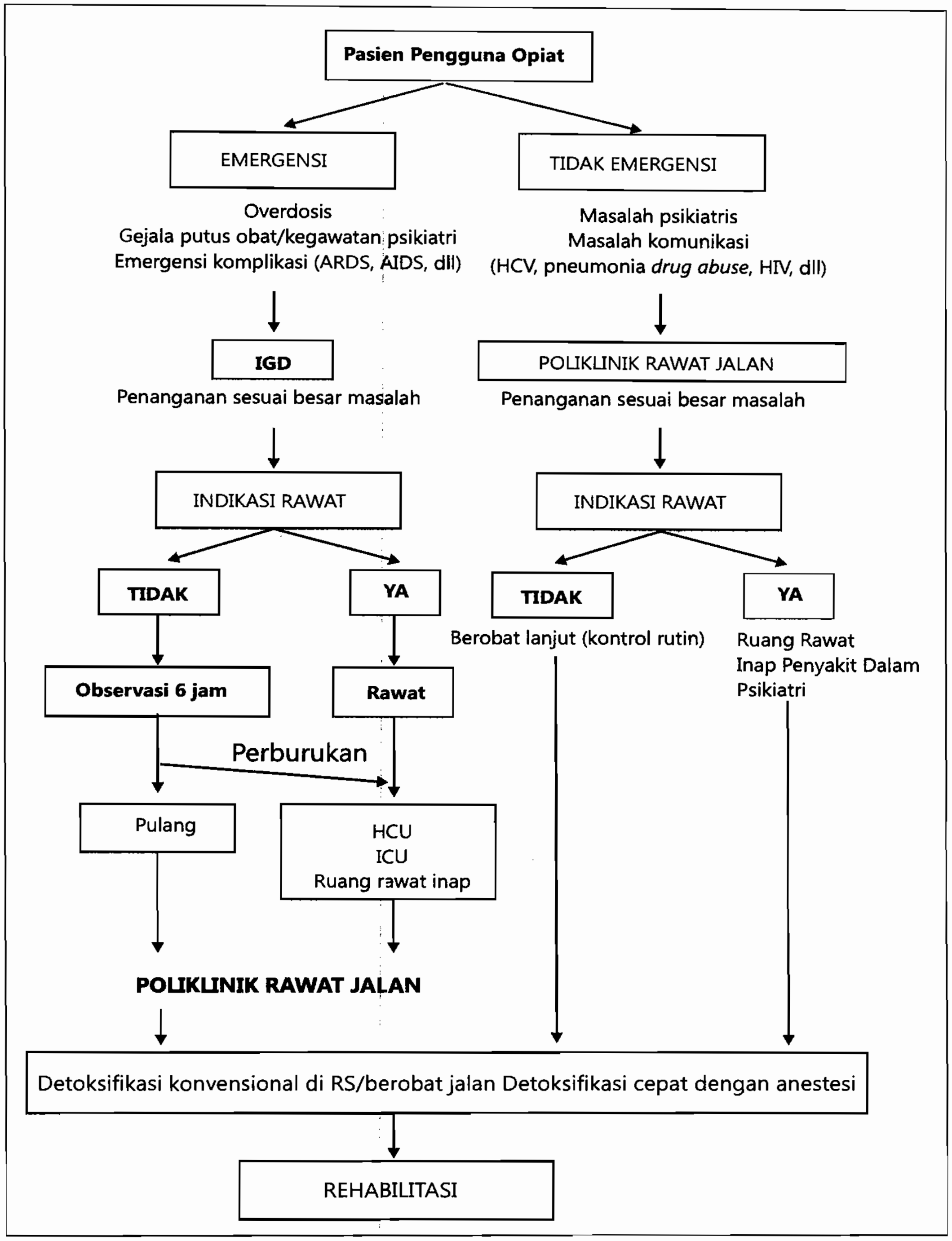
Penurunan kesadaran disertai salah satu dari: 1). Frekuensi pernapasan < 12 kali/menit; 2). Pupil miosis (seringkali *pin-point*); 3). Adanya riwayat pemakaian morfin/heroin/ terdapat *needle track sign.*

Tindakan

- Penanganan kegawatan : 1). Bebaskan jalan napas; 2). Berikan oksigen 100% sesuai kebutuhan; 3). Pasang infus dektrose 5% emergensi atau NaCl 0,9%; cairan koloid bila diperlukan
- Pemberian antidotum nalokson: 1). Tanpa hipoventilasi: Dosis awal diberikan 0,4 mg iv; 2). Dengan hipoventilasi : Dosis awal diberikan 1-2 mg iv; 3). Bila tidak ada respons dalam 5 menit, diberikan nalokson 1-2 mg iv hingga timbul respons perbaikan kesadaran dan hilangnya depresi pernapasan, dilatasi pupil atau telah mencapai dosis maksimal 10 mg. Bila tetap tidak ada respons lapor konsulen tim narkoba; 4). Efek nalokson berkurang 20–40 menit dan pasien dapat jatuh kedalam keadaan overdosis kembali, sehingga perlu pemantauan ketat tanda-tanda penurunan kesadaran, pernapasan dan perubahan pada pupil serta tanda vital lainnya selama 24 jam. Untuk pencegahan dapat diberikan drip nalokson satu ampul dalam 500 cc D5% atau NaCl 0,9% diberikan dalam 4 – 6 jam; 5). Simpan sampel urin untuk pemeriksaan opiat urin dan lakukan foto dada; 6). Pertimbangkan pemasangan ETT (*endotracheal tube*) bila: a). Pernapasan tidak adekuat, b). Oksigenasi kurang meski ventilasi cukup, c). Hipoventilasi menetap setelah pemberian nalokson ke– 2; 7). Pasien dipuasakan untuk menghindari aspirasi akibat spasme pilorik.
- Pasien dirawat dan dikonsultasikan ke Tim Narkoba Bagian Ilmu Penyakit Dalam untuk penilaian keadaan klinis dan rencana rehabilitasi.
- Dalam menjalankan semua tindakan harus memperhatikan prinsip-prinsip kewaspadaan universal oleh karena tingginya angka prevalensi hepatitis C dan HIV.
- Bila diperlukan, pasien sebelumnya dipasang NGT untuk mencegah aspirasi.

PENGOBATAN

- Nalokson. Nalokson adalah antidotum dari intoksikasi opiat baik kasus dewasa maupun anak. Dosis dewasa : 0,4 - 2.0 mg , dosis dapat diulang pada kasus berat dengan pemanduan perbaikan gejala klinik. Dapat dipertimbangkan nalokson drip bila ada kecurigaan intoksikasi dengan obat narkotik kerja panjang. Efek nalokson sekitar 2 - 3 jam.
  Bila dalam observasi tidak ada respon setelah pemakaian total 10 mg (nalokson) diagnosis intoksikasi opiat perlu dikaji ulang. (Gambar 3)
- Edema paru diobati sesuai dengan antidotnya yaitu pemberian nalokson disamping oksigen dan respirator bila diperlukan.
- Hipotensi diberikan cairan intravena yang adekuat, dapat dipertimbangkan pemberian dopamin dengan dosis 2 - 5 mcg/Kg BB/menit dan dapat dititrasi bila diperlukan.
- Pasien jangan dicoba untuk muntah (pada intoksikasi oral)
- Kumbah lambung. Dapat dilakukan segera setelah intoksikasi dengan opiat oral , awasi jalan napas dengan baik.


Pasien Pengguna Opiat
EMERGENSI
TIDAK EMERGENSI
Overdosis
Gejala putus obat/kegawatan psikiatri
Emergensi komplikasi (ARDS, AIDS, dll)
Masalah psikiatris
Masalah komunikasi
(HCV, pneumonia drug abuse, HIV, dll)
IGD
Penanganan sesuai besar masalah
POLIKLINIK RAWAT JALAN
Penanganan sesuai besar masalah
INDIKASI RAWAT
INDIKASI RAWAT
TIDAK
YA
TIDAK
YA
Berobat lanjut (kontrol rutin)
Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam Psikiatri
Observasi 6 jam
Rawat
Perburukan
Pulang
HCU
ICU
Ruang rawat inap
POLIKLINIK RAWAT JALAN
Detoksifikasi konvensional di RS/berobat jalan Detoksifikasi cepat dengan anestesi
REHABILITASI

Gambar 3. Protokol penanganan intoksikasi opiat di unit gawat darurat

- *Activated Charcoal* dapat diberikan pada intoksikasi peroral dengan memberikan 240 ml cairan dengan 30 g charcoal. Dapat diberikan sampai 100 gram.
- Bila terjadi kejang dapat diberikan diazepam iv 5 - 10 mg dan dapat diulang bila diperlukan. Monitor tekanan darah dan depresi napas dan bila ada indikasi dapat dilakukan intubasi.

REFERENSI

Bittikofer JA. Toxicology. Dalam : Bishop ML, Fody EP, Duben - von Laufen JL (Editors). Philadelphia : Lippincott C, 1985 : 547 - 9.

Bronstein AL, Currance PL. Morphine sulfate. Dalam : Weiner R, Culverwell (Editors). Emergency care for Hazardous materials exposure. Missouri: Mosby Company, 1988: 280 - 1.

Chiu LPW. Diagnosis and Management of drug abuser. Medicine Digest 1996; 14 : 18 - 25

Dreisbach RH, Robertson WO, editors. Handbook of poisoning : Narcotic analgesic. Norwalk: Appleton & Lange, 1987 : 324 - 8.

Grant HD, Murray RH, Bergeron JD., editors. Basic life support I. The airway and pulmonary resuscitation. Emergency care. Fift edition. London : Prentice Hall International Editions 1990.

Handley AJ, Fisher JM. Dalam : Colquhoun MC, Handley AJ, Evans TR (Editors). Dalam : ABC of Resuscitation. London : BMJ Publishing Group, 1995: 1 - 5.

Hung OL, Hoffman RS. Opioid Intoxication. Reversal. Medical Progress 1997; 24 : 39 - 43.

Micromedex, Inc. Volume 93. 1997.

Olson KR. Opiats and Opioids. Dalam : Olson KR, Anderson IB, Blanc PD, Benowitz NL, Kearney TE, Osterloh JD dan Woo OF (Editors). Poisoning & Drug Overdose. Norwalk: Appleton & Lange, 1994: 238 - 40.

Sukmana N. Penatalaksanaan kasus keracunan bahan kimia obat-obatan. In service training for National and Provincial level poison information centre and hospital staff. Direktorat Pengawasan Narkotika dan Bahan berbahaya. Jakarta 5 - 17 Desember 1994.

Widodo D, Sukmana N, Basri , Husni Azis, Muchtar A, Latif A. Kasus keracunan akut di RSUPN Cipto Mangunkusumo (tahun 1996 - 1997). Tim Penanggulangan dan Informasi Keracunan RSCM - Jakarta.

Widodo D. Pelatihan tatalaksana perawatan kasus penyalahgunaan obat dan bahan berbahaya. Jakarta 25 - 29 Nopember 1996

Schrank KS. Poisoning. Dalam : Gardner LB (Editors). Acute Internal Medicine. New York : Elsevier Science Publishing Co, 1986: 467 - 82.

Snodgrass WR. Dalam : Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, (Editors). Toxicology. The basic science of Poisons. New York: Mc.Graw - Hill, 1996: 969 - 86.

142

KERACUNAN LOGAM BERAT

Usman Hadi

PENDAHULUAN

Masalah keracunan logam berat semakin sering muncul ke permukaan seiring dengan meningkatnya penggunaan logam berat untuk kehidupan sehari-hari, ataupun pabrik-pabrik yang menggunakan logam berat dan pemurnian logam, seperti pabrik thermometer, spignomanometer, barometer, baterai dan peralatan elektronik.[1,2] Keracunan logam berat dapat pula terjadi di lingkungan yang kadar logam beratnya tinggi, sehingga terjadi kontaminasi dalam makanan, air dan udara.[3] Timbulnya gejala keracunan tidak selalu dapat dideteksi dengan segera, sehingga keracunan logam berat tersebut dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh yang fatal pada masyarakat luas.[4]

Semua logam dapat menimbulkan keracunan bila masuk ke dalam tubuh dalam jumlah yang melebihi batas keamanan, tetapi beberapa jenis logam berat dapat menimbulkan keracunan pada kadar yang sangat rendah. Di sisi lain logam berat tertentu pada kadar yang tepat sangat dibutuhkan oleh tubuh karena fungsinya dalam metabolisme dan nutrisi tubuh manusia.[5]

DEFINISI

Istilah terbaru dari "logam berat" adalah logam-logam atau semi-logam yang mempunyai potensi sebagai bahan toksik untuk manusia dan lingkungan.[1,6] Sedangkan elemen-elemen kimiawi logam berat mempunyai berat jenis lebih dari 5. Terbanyak sebagai penyebab keracunan ialah: merkuri (Hg), timbal (Pb), aluminum (Al), arsenic (As), cadmium (Cd), besi (Fe), tembaga (Cu), kromium (Cr), bismuth (Bi), manganese (Mn), nikel (Ni), silver (Si), zink (Zn), thalium (Ti), cobalt (Co), dan selenium (Se). Keracunan logam berat terjadi oleh karena adanya akumulasi logam berat tersebut di dalam tubuh yang melebihi batas aman, sehingga mengakibatkan gangguan lokal atau pada berbagai sistem organ tubuh.[1,5]

EPIDEMIOLOGI

Di Amerika Serikat, angka kejadian intoksikasi kronis timbal dilaporkan yang paling banyak dijumpai. Menurut *The National Health and Nutrition Examination Survey*, diperkirakan lebih dari 2 juta anak pra sekolah terkena keracunan timbal melebihi batas ambang yang aman, dan kebanyakan berasal dari anak-anak keluarga yang miskin dan pada kelompok orang Amerika keturunan Afrika. Survey ini dilaksanakan pada tahun 1988-1990. Sebagai penyebab biasanya setelah ada kontak dengan hasil-hasil industri.[5]

Di Cina dan Asia Tenggara banyak terjadi keracunan logam berat akibat adanya industri elektronik daur ulang dimana peraturan tentang keselamatan pekerja masih kurang diperhatikan.[5] Faktor usia juga mempengaruhi angka kejadian keracunan logam berat, anak-anak memiliki kecenderungan untuk menerima efek yang lebih berat dibanding dengan orang dewasa.[1]

Kasus kematian oleh karena keracunan arsen pernah dilaporkan terjadi di Indonesia pada Munir seorang aktivis hak asasi manusia pada tahun 2004.[1]

PATOFISIOLOGI

Logam berat dapat masuk ke tubuh melalui, mulut (ditelan), pernapasan (dihirup), atau diserap melalui kulit dan selaput mukosa. Selanjutnya logam tersebut akan ditimbun di dalam jaringan lunak tubuh dan berikatan dengan protein. Sebagian besar logam berat mengikat oksigen, nitrogen dan kelompok *sulfhydryl* pada protein sehingga merubah aktivitas enzimatik protein tersebut, dan dapat menyebabkan terjadinya kerusakan organ di seluruh tubuh baik lokal maupun sistemik.[5,6]

Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan penyerapan logam berat:[5,6]

1. Usia: anak-anak menyerap lebih banyak logam berat yang tertelan dibandingkan dengan orang dewasa
2. Defisiensi elektrolit seperti Fe , calcium, Zn meningkatkan penyerapan logam berat,
3. Diet *milk* (susu) yang berlebihan

Hampir semua organ tubuh manusia dapat terkena dampak dari keracunan logam berat ini tetapi yang paling berat terkena dampaknya ialah sistim saraf pusat, sistem saraf tepi, sistem pencernaan, ginjal, dan sistem kardiovaskular.[4]

GEJALA DAN TANDA

Gejala keracunan logam berat dapat bersifat akut ataupun kronis.[5] Gejala akut yang paling sering dijumpai adalah demam, mual , muntah, diare, ensefalopati, gagal ginjal akut, pneumonitis, perdarahan lambung, hemolisis, asidosis metabolik, miokarditis, nyeri saraf tepi, nyeri perut, dan penurunan kesadaran.

Metal Fume Fever (MFF): demam, nyeri kepala, lelah, batuk, dan rasa logam yang terjadi sekitar 3-10 jam setelah paparan. Sebagai penyebab biasanya ialah *zinc oxide*, magnesium, dan *cobalt*.

Gejala kronis dapat berupa penyakit diabetes mellitus, karsinoma, ensefalopati, hipopigmentasi/hiperkeratosis, osteomalasia, fibrosis paru, pneumokoniosis, sirosis hati, *foot-drop/wrist-drop, Parkinson-like syndrome*, osteoporosis dan alopesia, *itay-itay disease*. Secara terperinci manifestasi klinis dari berbagai keracunan logam berat yang sering dijumpai dapat dilihat pada **tabel 1**.[5]

ETIOLOGI

Penyebab keracunan logam berat akut ataupun kronis yang tersering ialah sebagai berikut: *lead* (timah), *mercury* (air raksa), *Iron* (besi), *cadmium* (kadmium), thallium, *bismuth* (bismut), *arsenic* (warangan).[1,5]

DIAGNOSIS

Gejala klinis keracunan logam berat sering tidak spesifik atau menyerupai penyakit-penyakit tertentu sehingga tidak disadari bahwa gejala tersebut adalah akibat dari keracunan logam berat. Riwayat adanya paparan terhadap logam berat tertentu dapat dipakai sebagai acuan adanya kemungkinan penyebab penyakit tersebut.[4,5]

Pemeriksaan laboratorium spesifik untuk jenis logam berat yang dicurigai sebagai penyebab keracunan menjadi sangat penting untuk menegakkan diagnosis pada keracunan logam berat ini.[2]

Perlu diperhatikan bahwa sampel harus dikirim dengan media yang bebas dari logam. Saat ini sudah tersedia berbagai jenis *test kits* untuk mengetahui adanya logam berat dalam sampel yang diuji.[2]

Beberapa pemeriksaan laboratorium rutin yang perlu diperiksa antara lain pemeriksaan darah lengkap, hapusan darah, tes faal ginjal, urinalisis, dan tes faal hati.

Beberapa jenis test spesifik untuk keracunan logam berat adalah sebagai berikut:

a. Keracunan timah (*lead*)
   Pemeriksaan urine (jumlah koproporfirin III meningkat), pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang paling dianjurkan sebagai *screening test* pada keracunan timah. Kadar timah dalam urin juga bisa membantu menegakkan diagnosis, ketika kadarnya di atas 0,2 mikrogram /liter, dianggap sudah cukup bermakna untuk diagnosis keracunan timah.[7]
b. Keracunan arsen
   Pada keracunan arsen ini bisa ditentukan dengan analisis rambut, apabila ditemukan adanya arsen pada folikel rambut maka biasanya juga terjadi penumpukan arsen pada organ tubuh lainnya.

PEMERIKSAAN RADIOLOGI

Apabila dicurigai adanya benda asing dalam tubuh, dapat dilakukan pemeriksaan radiologi , misalnya adanya peluru atau benda asing lainnya. Pemeriksaan sinar-x pada anak-anak untuk melihat garis yang radio-opak pada metafisis tulang-tulang panjang bisa digunakan untuk menegakkan diagnosis pada keracunan timah.[5]

PEMERIKSAAN ELEKTROKARDIOGRAFI (EKG)

Untuk melihat adanya gangguan pada irama jantung (disritmia) dan kerusakan pada jantung (kardiomiopati).[5]

KLASIFIKASI

Keracunan logam berat dapat dikelompokkan menjadi dua golongan yaitu keracunan akut dan keracunan kronis.[1,5]Keracunan akut terjadi apabila ada sejumlah besar logam berat yang diabsorbsi tubuh dalam waktu singkat, sedangkan keracunan kronis bila tubuh terkontaminasi logam berat dalam periode waktu yang lama sebelum menimbulkan gejala klinis. Kondisi klinis yang muncul tergantung dari berbagai hal diantaranya ialah usia dari orang yang terkontaminasi logam berat, jenis logam berat sebagai penyebabnya, cara kontaminasi, dan apakah kontaminasi akut atau kronis.[0]

PENATALAKSANAAN

Menghilangkan sumber keracunan adalah hal yang terpenting pada kasus keracunan logam berat, baik itu berasal dari lingkungan penderita tinggal ataupun sumber keracunan yang ada dalam tubuh penderita.

Terapi *chelasi* menggunakan berbagai jenis regimen obat dapat dipakai untuk meningkatkan eliminasi logam berat yang sudah terdiagnosis, tetapi terapi *chelasi* ini tidak boleh dipakai secara rutin untuk semua keracunan logam berat karena ada logam berat yang setelah terapi *chelasi* ini terjadi peningkatan toksisitasnya contohnya pada keracunan selenium.[1,2]

PERAWATAN DI RUANG GAWAT DARURAT

Dekontaminasi

Menghilangkan sumber keracunan pada penderita sangat penting untuk menghilangkan atau memperkecil racun yang masuk ke dalam tubuh.[1,4] Apabila masih ada bukti benda asing yang tertinggal di dalam saluran pencernaan maka diperlukan irigasi saluran pencernaan dengan cairan elektrolit *polyethylene glycol.*[5,7]

Resusitasi

Penanganan suportif harus dilakukan sesuai dengan prosedur untuk menjamin *Airway Breathing Circulation* (ABC) secara baik, bila perlu dilakukan ventilasi secara mekanik, dilakukan pemberian cairan dan elektrolit, serta monitoring dan terapi bila terdapat gangguan fungsi organ.[5,6] Bila ada gangguan irama jantung (*dysrythmias*) harus diterapi.

Bila sudah ada konfirmasi penyebab keracunan logam berat, dapat dilakukan terapi dengan *Chelating agent.* (table 1.) *Chelating agents* berguna untuk mengikat logam berat menjadi komponen yang kurang toksik dan mempercepat ekskresinya. Proses *Chelating* juga menghilangkan vitamin C dan E, maka harus dilakukan pemberian suplemen kedua vitamin tersebut.[4,6] Beberapa *chelating agent* yang sering digunakan ialah:

a. Dimercaprol/BAL
   Dosis: 3–5 mg/kg IM setiap 4 jam selama 2 hari, dilanjutkan tiap 6 jam selama 1 hari dan tiap 12 jam selama 10 hari
b. CaNa2EDTA
   Dosis pada keracunan akut yang diberikan 1-2 ampul per hari, diberikan selama 5 hari, setelah istirahat selama 7 hari, dimulai lagi dengan dosis 1-2 ampul per hari selama 5 hari, cara pemberian dengan dilarutkan dalam 250 cc Na Cl fisiologis atau dextrose
c. Succimer
   Dosis untuk orang dewasa 30 mg/kg BB/hari, tetapi tidak boleh lebih dari 1800 mg/hari
   Untuk anak-anak berdasarkan berat badan: 10 mg/kg BB.
   Berat badan: 8 kg s/d 15 kg: 100 mg/hari (1/2 kapsul)
   Berat badan: 16 kg s/d 23 kg: 200 mg/hari
   Berat badan: 24kg s/d 34 kg 300 mg/hari
   Berat badan: 35 kg s/d 44 kg: 400 mg/hari (2 kapsul)
   Berat badan lebih dari 45 kg: 500 mg/hari (2 ½ kapsul)
   Dosis tersebut diberikan 3X sehari(tiap 8 jam) selama 5 hari, kemudian dapat diberikan setiap 12 jam selama 14 hari
d. DMPS
   Keracunan akut: dosis awal perhari 12-24 kapsul diberikan secara berturut-turut sebanyak 12 X pemberian (1-2 kapsul)
   Keracunan kronis: 3-4 kapsul/hari dosis dapat dinaikkan sesuai dengan beratnya keracunan/ penyakit. Lama pemberian tergantung pada kondisi klinis dan hasil laboratorium (kadar logam berat dalam urine)

KOMPLIKASI

Komplikasi yang dapat terjadi ialah adanya kelemahan atau kontraktur otot, kerusakan ginjal, atau kerusakan multi organ dan kerusakan sistim saraf.[4,5]

PENCEGAHAN

1. Menghindari paparan dengan berbagai logam berat dalam kehidupan sehari-hari, misalnya mainan anak yang berasal dari logam, ataupun peralatan rumah tangga yang terbuat dari logam berat yang berbahaya. Menggunakan pelindung agar tidak terpapar di tempat kerja yang berhubungan dengan logam berat, misalnya pabrik baterai/accu.[2,4,7]
2. Menegakkan peraturan bagi industri-industri yang berpotensi memberikan pencemaran lingkungan untuk pengolahan limbah secara benar dan baik
3. Mencegah penumpukan logam berat sebagai racun dalam tubuh dengan menambah *chelating agents alami* dalam makanan sehari-hari seperti: vitamin A, vitamin C, vitamin E, mineral, bawang putih, teh hijau dll.[2,4,7]
4. Apabila dicurigai terkontaminasi logam berat atau ada gejala keracunan logam berat, agar segera dilakukan pemeriksaan sehingga tidak terjadi keterlambatan terapi yang berakibat fatal.[2,4,7]

PROGNOSIS

Keterlambatan dan kegagalan untuk melakukan identifikasi keracunan logam berat dapat mengakibatkan terjadinya suatu penyakit dan kematian. Ensefalopati merupakan penyebab terbanyak terjadinya kematian pada penderita dengan keracunan baik akut maupun kronis.[6]

[illegible]

Jenis logam berat	**Keracunan akut**	**Keracunan kronis**	**Kadar toksik**	**Terapi**
Arsen	Nyeri perut Muntah Ensefalopati Kerusakan hati dan ginjal dan sistim saraf Gangguan fungsi jantung	Diabetes, hipopigmentasi/ hiperkeratosis, kanker paru, kulit, kandung kencing, ensefalopati	Urine 24 jam: ≥50 µg/L urin, atau 100 µg/g kreatinin	Dimercaprol (BAL) DMPS Succimer
Bismuth	Gagal ginjal akut;	*Diffuse myoclonic ensefalopati*	Tidak ada referensi standar	Tidak ada referensi standar
Cadmium	Pneumonitis (*oxide fumes*)	Proteinuria, kanker paru, osteomalacia *"itai itai disease"* (outbreak in Japan 1946)	≥15 µg/ g creatinine	Tidak ada terap *chelasi* yang efektif
Chromium	Perdarahan saluran cerna, hemolisis, gagal ginjal akut	Fibrosis paru, kanker paru	Tidak ada referensi standar	Tidak ada referensi standar
Cobalt	*Beer drinker's dilated kardiomiopati*	Pneumoconiosis (dihirup); goiter	Ekskresi normal 0.1-1.2 µg/L (serum) 0.1-2.2 µg/L (urin)	EDTA
Copper	*Blue vomitus*, iritasi lambung MODS (ditelan); MFF (dihirup)	*Vineyard sprayer's lung* (dihirup); *Wilson disease* (degenerasi hepar dan basal ganglia)	Ekskresi normal: 25 µg/24 jam (urin)	D-penicillamine Succimer
Iron	Muntah, perdarahan saluran cerna, depresi jantung, asidosis metabolik	Sirosis hati	Nontoksik: < 300 µg/dL Berat : >500 µg/dL	Deferoxamine
Lead	Mual, muntah, ensefalopati.	Ensefalopati, anemia, nyeri perut, neuropati, *foot-drop/ wrist-drop*	Anak: ada gejala atau [Pb] ≥45 µ/dL (darah); Dewasa: ada gejala atau [Pb] ≥70 µ/dL	CaNa2 EDTA Succimer
Manganese	MFF (dihirup)	*Parkinson-like syndrome*, Gangguan sistem pernapasab dan neuropsychiatric	Tidak ada referensi standar	Tidak ada referensi standar
Mercury	Elemental (dihirup): muntah, diare,edema paru; Garam anorganik (ditelan): *caustic gastroenteritis*	Nausea, rasa logam di mulut, gingivo-stomatitis, tremor, neurasthenia, sindrom nefrotik; hipersensitivitas (*Pink disease*)	*Background exposure* batas normal 10 µg/L (darah); 20 µg/L (24-jam urine)	Succimer DMPS
Nickel	Dermatitis; nickel carbonyl: miocarditis, *Acute Lung Injury (ALI)*, ensefalopati	*Occupational* (dihirup): , penurunan jumlah sperma, fibrosis paru, tumor nasofaring	*Excessive exposure*: ≥8 µg/L (darah) *Severe poisoning*: ≥500 µg/L (8-h urine)	Tidak ada referensi standar
Selenium	*Caustic burns*, pneumonitis, hipotensi	*Brittle hair/nails, red skin*, paresthesia, hemiplegia	*Mild toxicity*: [Se] >1 mg/L (serum); *Serious*: >2 mg/L	

Silver	Dosis tinggi Supresi sumsum tulang, edema paru, nekrosis hepatorenal	Argyria: *blue-grey discoloration of skin, nails, mucosa*	Tidak ada referensi standar	Selenium, vitamin E
Thallium	Muntah, diare, *painful neuropathy,* koma, instabilitas autonom, *MODS*	*Late findings*: Alopecia, *Mees lines, residual neurologic symptoms*	Toksik: >3 μg/L (darah)	*MDAC* *Prussian blue*
Zinc	*MFF (oxide fumes)*; muntah, diare, nyeri perut (ditelan)	Anemia defisiensi Copper, degenerasi saraf, osteoporosis	Batas normal 0.6-1.1 mg/L (plasma) 10-14 mg/L (darah)	Tidak ada referensi standar

Keterangan:

MODS: *multi-organ dysfunction syndrome*; ALI : acute lung injury; ATN : *acute tubular necrosis*; ARF : *acute renal failure*; DMPS *2,3-dimercapto-1-propane-sulfonic acid*, Dimercaprol nama lainnya ialah *British Anti Lewisite* atau BAL; CaNa2 EDTA : *edetate calcium disodium*; MDAC : *multi-dose activated charcoal*; NAC : *N –acetylcysteine*; MFF : *metal fume fever*.[5]

REFERENSI

1. Toksisitas logam. Wikipedia bahasa Indonesia. (cited 2011, Nov 18) Available from: http://id.wikipedia.org/wiki/Logam#Logam_berat
2. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G,.et al. Elemental mercury exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital. Clin Toxicol. 2008;46(1):1-21
3. Lestari and Edward. Dampak pencemaran logam berat terhadap kualitas air laut dan sumber daya perikanan (studi kasus kematian massal ikan-ikan di teluk Jakarta), 2004. (cited 2011, November 20). Available from: http://journal.ui.ac.id/upload/artikel/02_Dampak%20Pencemaran%20Logam%20Berat_Lestari.PDF
4. Herman DS, Geraldine M, and Venkates T. Evaluation, diagnosis, and treatment of lead poisoning in a patient with occupational lead exposure: a case presentation. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2007, 2:7 doi:10.1186/1745-6673 -2-7 (cited 2011 November 28). Available from: http://www.occup-med.com/content/2/1/7
5. Sogholan S, Sinert RH Heavy Metal Toxicity , Medscape reference Drug, Diseases and Procedure. No date (cited 2011, Nov 18). Available from: http://emedicine.medscape.com/article/814960-overview.
6. Howard Hu. Heavy Metal Poisoning. Editors: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. In: Harrison's principles of Internal Medicine. 18th. Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. New York 2008, e 49.
7. Beadberry S, Vale A. Dimercaptosuccinic acid (succimer, DMSA) in inorganic lead poisoning. Clin Toxicol (Phila) 2009. 47:617-31.

143

KERACUNAN KARBON MONOKSIDA

Nasronudin

PENDAHULUAN

Karbon monoksida merupakan gas toksik, tidak berbau dan tidak berwarna. Paparan kadar rendah, menimbulkan keluhan sakit kepala, disorientasi, mual dan kelelahan. Dampak paparan tergantung umur, status kesehatan, kadar gas serta lama paparan.

Karbon monoksida terdapat terutama dalam gas yang dikeluarkan motor bensin, juga pada tungku pembakaran dengan pengaturan udara yang tidak sempurna.

Karbon monoksida memiliki tempat ikatan yang sama pada hemoglobin seperti oksigen, maka keracunan karbon monoksida dapat meniadakan kemampuan eritrosit untuk transpor oksigen. Gas karbon monoksida (CO) dihasilkan dari proses pembakaran bahan organik secara tidak sempurna, pengolahan hasil jadi industri, maupun proses alam sehingga gas CO dihasilkan dari proses pembakaran bensin, gas, kayu dan batubara.

Gejala keracunan karbon monoksida timbul akibat terjadinya hipoksia jaringan. Kematian akibat keracunan karbon monoksida sering tidak diduga dan tanpa disadari oleh yang bersangkutan. Hal ini terjadi karena individu tidak merasa, bahkan sering berhalusinasi, terkait karbon monoksida merupakan gas tidak terlihat dan tak dapat dicium baunya.

ETIOLOGI DAN TOKSISITAS

Karbon monoksida, mempunyai rumus kimia CO, merupakan gas tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak berasa. Terdiri dari satu atom karbon, secara kovalen berikatan dengan satu atom oksigen. Dalam ikatan ini terdapat dua ikatan kovalen. Keracunan gas karbon monoksida dapat menyebabkan hipoksia jaringan tubuh, sehingga membahayakan kesehatan manusia.

Karbon monoksida terbentuk dari pembakaran karbon dioksida pada temperatur tinggi bila terdapat karbon berlebihan. Pada upaya pemanasan CO_2 yang terbentuk akan mengalami keseimbangan dengan karbon panas, menghasilkan CO. Reaksi O_2 dengan karbon membentuk CO disebut sebagai keseimbangan *Boudouard*. Pada suhu di atas 800^0 C, CO merupakan produk sangat dominan: O2 + 2C $\rightarrow$2 CO, A H= -221 Kj/mol.

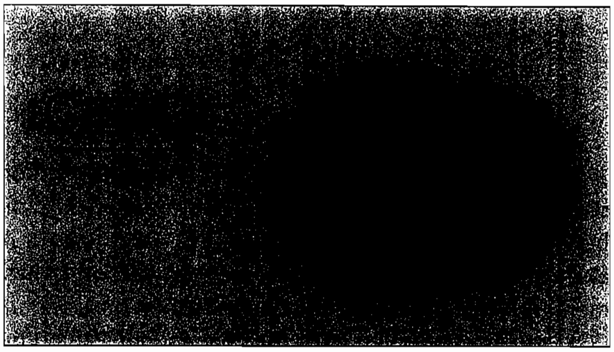
Molekul CO memiliki panjang ikat 0,1128 nm. Perbedaan muatan formal dan elektronegativitas saling meniadakan, sehingga terdapat momen dipol yang kecil dengan kutub negatif di atom karbon meskipun oksigen memiliki elektronegativitas lebih besar. Hal tersebut terkait orbital molekul yang terpenuhi paling tinggi memiliki energi lebih dekat dengan orbital karbon, berarti terdapat rapatan elektron lebih besar dekat karbon. Elektronegativitas karbon yang lebih rendah menghasilkan awan elektron yang lebih baur, sehingga menambah momen dipol. Hal ini yang semakin menjelaskan mengapa kebanyakan reaksi kimia yang melibatkan karbon monoksida terjadi pada atom karbon, bukan pada atom oksigen. Panjang ikatan molekul karbon monoksida sesuai dengan ikatan rangkap tiga parsialnya. Dinitrogen bersifat isoelektronik terhadap karbon monoksida. Molekul molekul ini memiliki jumlah elektron dan ikatan yang mirip satu sama lainnya.

Kadar oksigen dalam darah sekitar 20 vol% oksigen, dan 18 vol% mengikat hemoglobin, 2 vol% larut di dalam plasma. Distribusi dari 18 vol% oksigen tersebut ke sistem saraf 6,1 vol%, sistem kardiovaskular 11,0 vol% oksigen. Keadaan ini yang menjelaskan pada keracunan gas CO kedua sistem organ tersebut paling mengalami hipoksia jaringan lebih awal serta mengalami gangguan berat.

Karbon dan oksigen membentuk senyawa karbon monoksida dengan rumus molekul C dengan berat molekul 28,01. Karbon monoksida terbentuk sebagai hasil pembakaran tidak sempurna dari karbon dioksida

(CO_2). Masa molar 28,0101 g/mol, karakter penampilan merupakan gas tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa, titik leleh -205°C (68 K); titik didih -192°C (81 K); kelarutan dalam air 0,0026 g/100 mL (20°C); momen dipol 0,112 D (3,74x10^{-31}C.$_{m}$). Densitas 0,789 g/cm^3, liquid; 1,250 g/L pada 0°C,1 atm, 1,145 g/L pada 25°C, 1 atm, lebih ringan dari udara (beratnya 96,5% dari berat udara), tidak larut dalam air, gas mudah terbakar.

Dalam tubuh akan menghalangi ikatan oksigen dengan hemoglobin yang menyebabkan seluruh sel tubuh mengalami kekurangan oksigen.



Gambar 1. Karbon monoksida

Karbon monoksida sangatlah beracun dan tidak berbau maupun berwarna. Ia merupakan sebab utama keracunan yang paling umum terjadi di beberapa negara. Paparan dengan karbon monoksida dapat mengakibatkan keracunan sistem saraf pusat dan jantung. Setelah keracunan, sering terjadi sekuele berkepanjangan. Karbon monoksida juga memiliki efek buruk bagi bayi dan wanita hamil. Gejala keracunan ringan meliput sakit kepala dan mual-mual pada konsentrasi kurang dari 100 ppm. Konsentrasi 667 ppm dapat menyebabkan 50% hemoglobin tubuh berubah menjadi karboksihemoglobin (HbCO). Karboksihemoglobin cukup stabil, namun perubahan ini reversibel. Karboksihemoglobin tidak efektif dalam menghantarkan oksigen, sehingga beberapa bagian tubuh tidak mendapatkan oksigen cukup. Akibatnya, paparan pada tingkat ini dapat membahayakan jiwa. Di Amerika Serikat, organisasi Administrasi Kesehatan dan Keselamatan Kerja membatasi paparan di tempat kerja sebesar 50 ppm.

Mekanisme karbon monoksida mengakibatkan efek keracunan belum sepenuhnya dimengerti, namun hemoglobin, dan sitosom oksidase mitokondria diduga terkompromi (*compromised*). Kebanyakan pengobatan terdiri dari pemberian 100% oksigen atau terapi oksigen hiperbarik, walaupun pengobatan ini masih kontroversial. Keracunan karbon monoksida domestik dapat dicegah dengan menggunakan detektor karbon monoksida.

Batas pemaparan karbon monoksida yang diperbolehkan oleh OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) adalah 35 ppm untuk waktu 8 jam/hari kerja. Menurut ACGIH TLV-TWV yang bisa ditoleransi adalah 25 ppm untuk waktu 8 jam. Kadar dianggap langsung berbahaya terhadap kesehatan adalah 1500 ppm (0,15%). Paparan 1000 ppm (0,1%) dalam beberapa menit dapat menyebabkan 50% kejenuhan karboksi hemoglobin yang dapat berakibat fatal. Paparan 4000 ppm berdampak fatal, karena dapat menyebabkan kematian dalam waktu kurang dari 1 jam.

RISIKO TINGGI TERPAJAN GAS CO

- Peleburan tungku api
- Pekerja bengkel
- Pekerja pemadam kebakaran
- Penggunaan pelarut Metil klorida, pada pengelolaan furniture, pabrik fiber sintetis, plastik, pembuatan film foto, bahan cat
- Polisi lalu lintas di jalan raya yang padat
- Pengendara mobil dengan knalpot bocor
- Penghangat ruangan dengan menggunakan kayu bakar
- Garasi mobil yang tertutup rapat selama lebih dari 10 menit tanpa ventilasi memadai.
- Aktivitas terkait dengan bahan api yang berasaskan karbon dan nyala api (tungku kayu), kompor, asap kereta api, pembakaran gas, asap tembakau. Meski paling umum adalah residu pembakaran mesin.
- Kasus kematian akibat kebakaran gedung atau bangunan disebabkan karena keracunan CO, oleh karena itu petugas pemadam kebakaran berisiko tinggi mengalami keracunan CO.
- Pengecat, menggunakan cat yang mengandung metilin, asapnya mudah diserap melalui paru dan mudah masuk ke peredaran darah, metilin klorida ditukar ke karbon monoksida di hati.
- Perokok adalah salah satu kelompok yang berisiko keracunan CO karena asap tembakau merupakan salah satu sumber CO.
- Bayi, anak dan mereka yang mengalami masalah kardiovaskular lebih mudah berisiko keracunan karbon monoksida, walaupun pada kadar rendah.

EPIDEMIOLOGI

Pada perokok berat sekitar 5-10% hemoglobin berada dalam bentuk karboksi hemoglobin. Keadaan ini setara dengan kadar karboksi hemoglobin yang disebabkan kadar CO 50 ppm, yaitu harga MAC untuk CO atau lebih.

Pembuangan asap mobil mengandung 9% karbon monoksida, terutama pada daerah macet dan knalpot bocor akan meningkatkan risiko keracunan. Asap rokok juga mengandung gas CO, pada orang dewasa tidak merokok potensi terbentuk karboksi hemoglobin tidak lebih dari 1%, pada perokok berat karbon monoksida bisa mencapai 5-10%.

Kejadian kematian di dalam mobil terutama pada kondisi mobil tertutup rapat dan mesin pada keadaan hidup, sistim pergantian udara tidak lancar, knalpot bocor sehingga asap masuk ke dalam mobil secara perlahan-lahan tanpa disadari. Pengaruh lain yang punya andil dalam produk gas CO adalah kebakaran. Keadaan ini sering terjadi pada mesin pembakaran,karbon monoksida terbentuk apabila terdapat kekurangan oksigen selama proses pembakaran. Bahaya karbon monoksida dapat juga terjadi di dalam garasi tertutup rapat kira-kira 10 menit. Untuk mencegah terjadi keracunan, semua pintu dan jendela garasi harus terbuka bila mesin mobil sedang dihidupkan.

Proses pembakaran berlebihan dapat menghasilkan gas CO dalam jumlah membahayakan. Industri menyumbang sekitar 20% dari total gas CO yang ada. Termasuk dari gas emisi mesin pembakar dalam yang menggunakan bahan bakar berkarbon. Karbon monoksida dihasilkan dari pembakaran tak sempurna dari senyawa karbon dari peleburan besi dan baja, generator disel. Lingkungan juga dapat menyumbang gas CO sekitar 4% akibat asap rokok.

Meski bersifat racun, CO mempunyai peran penting dalam teknologi modern, karena merupakan prekursor dari banyak senyawa karbon. Menyadari pentingnya karbon monoksida, maka banyak metode dikembangkan untuk memproduksi.

SUMBER PENCEMARAN KARBON MONOKSIDA

Pencemaran karbon monoksida berasal dari sumber alami seperti kebakaran hutan, oksidasi terpene yang diemisikan hutan ke atmosfir, produksi CO oleh vegetasi dan kehidupan dilaut. Sumber CO lain berasal dari sumber antropogenik yaitu hasil pembakaran bahan bakar fosil yang memberikan sumbangan 78,5% dari emisi total.

Pencemaran dari sumber antropogenik 55,3% berasal dari pembakaran bensin pada otomotif. Kadar CO di bengkel kendaraan bermotor ditemukan mencapai setinggi 600 mg/m^3 dan di dalam darah para pekerja bengkel tersebut bisa mengandung HbCO (Karboksi hemoglobin) sampai lima kali lebih tinggi dari kadar normal. Para petugas yang bekerja di jalan raya diketahui mengandung HbCO dengan kadar 4-7,6% (perokok) dan 1,4-3,8% (bukan perokok) selama sehari bekerja. Sebaliknya kadar HbCO pada masyarakat umum, jarang yang melampaui 1% walaupun studi yang dilakukan di 18 kota besar di Amerika Utara menunjukkan bahwa 45% dari masyarakat bukan perokok yang tercemar oleh CO udara, di dalam darahnya terkandung HbCO melampaui 1,5%. Perlu juga diketahui bahwa manusia sendiri dapat memproduksi CO dari proses metabolisme normal. Produksi CO di dalam tubuh sendiri (endogenous) bisa sekitar 0,1 -1% dari total HbCO dalam darah.

MEKANISME KERACUNAN GAS KARBON MONOKSIDA

Karbon monoksida (CO) memiliki posisi ikatan sama pada hemoglobin seperti oksigen, maka keracunan CO dapat meniadakan kemampuan eritrosit untuk transpor oksigen. Kompleks hemoglobin dengan karbon monoksida disebut karboksi hemoglobin. Karbon monoksida memiliki kecenderungan ikatan lebih kuat dari ikatan oksigen pada hemoglobin. Keadaan ini berarti kadar CO relatif rendah dalam atmosfer dapat menginaktifkan sebagian besar hemoglobin.

Gas CO masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi, masuk ke dalam saluran napas, masuk ke alveoli dan ke dalam sirkulasi sistemik. Gas CO yang terhirup berlebihan, masuk ke dalam tubuh manusia, selanjutnya bertindak sebagai kompetitor dari hemoglobin oksida (HbO) yang mengikat oksigen. Keberadan gas CO sangat berbahaya karena akan menggantikan posisi oksigen yang berkaitan dengan hemoglobin dalam darah. Karbon monoksida yang terikat pada hemoglobin dalam sel darah merah membentuk karboksi hemoglobin. Dalam sirkulasi sistemik, gas CO segera mengikat hemoglobin sehingga terbentuk karboksi hemoglobin (COHb), namun ikatan ini bersifat reversibel.

Mekanisme gas CO mengikat hemoglobin tersebut berkompetisi dengan oksigen. Kekuatan gas CO mengikat hemoglobin 200-300 kali lebih kuat dari pada oksigen. Oleh karena itu ikatan oksigen terdesak dan lepas dari hemoglobin, memicu pengurangan distribusi oksigen ke jaringan, terjadi hipoksia jaringan.

Ikatan COHb mempengaruhi interaksi protein heme, terjadi pergeseran kurva penguraian HbO2 bergeser ke kiri, tekanan oksigen jaringan berada pada posisi terendah, jumlah oksigen menurun, sehingga terjadi penurunan pelepasan oksigen dari darah ke jaringan tubuh.

Keracunan gas CO menyebabkan terganggunya metabolisme rantai pernapasan mitokondria, menghambat enzim sitokrom oksidase a3, akibatnya oksidasi mitokondria guna menghasilkan Adenosine Tri Posfat (ATP) menurun.

Ekskresi gas CO terutama melalui respirasi, dimetabolisme menjadi karbon dioksida dalam jumlah tidak melebihi 1%. Ikatan karboksi hemoglobin lebih kuat dibandingkan dengan ikatan antara oksigen dan hemoglobin. Hal ini bisa berakibat fatal karena oksigen akan kalah bersaing dengan CO saat berikatan dengan molekul hemoglobin, dampaknya kadar oksigen dalam darah berkurang. Oksigen sangat diperlukan oleh sel dan jaringan tubuh untuk melakukan fungsi metabo isme. Disamping itu gas CO akan menghambat komplek oksidase sitokrom. Dampaknya respirasi intraselular menjadi kurang efektif. Gas CO juga dapat berikatan secara langsung dengan sel otot jantung dan tulang dan serta sistem saraf. Keadaan ini sangat serius karena terjadi keracunan pada semua sel tersebut. Karboksi hemoglobin menghambat masuknya oksigen ke dalam molekul hemoglobin, menghambat pertukaran gas dari sel darah merah yang mestinya didistribusikan ke dalam saluran napas serta ke seluruh sel tubuh. Gas karbon monoksida mengikat lebih kuat sehingga menghalangi ikatan oksigen dan hemoglobin darah. Akibatnya sel tubuh kekurangan oksigen, menyebabkan kematian sel, kerusakan jaringan dan organ tubuh manusia.

GEJALA KLINIS

Gas CO selain dihasilkan diluar tubuh akibat pembakaran tidak sempurna, juga dihasilkan dari dalam tubuh meskipun jumlah kecil atau kurang dari 0,5% dari katabolisme normal cincin protoporfirin hemoglobin didalam tubuh dan tidak toksik. Gas CO memiliki karakter gas tidak berwarna, tidak berbau, merupakan salah satu gas pencemar udara pada lapisan bawah atmosfer. Karakteristik gas CO tersebut menyebabkan keberadaannya tidak segera terdeteksi di lingkungan kerja. Pada kadar tinggi gas CO bersifat racun.

Gejala klinis awal keracunan gas CO tidak khas, tergantung dari derajat pajanan gas CO, dan aktivitas fisik, serta penyakit yang mendasari sebelumnya. Karena gejala yang tidak khas, maka keracunan CO sering tidak terdeteksi. Keracunan gas CO kadar rendah menimbulkan sakit kepala, mual dan pening, gejala semacam flu. Pada keracunan berat, efek karboksihemoglobin menunjukkan gejala merah jambu pada wajah.

Keracunan ringan

Individu mengeluh sakit kepala berdenyut terutama khas pada pelipis, sebagai dampak vasodilatasi jaringan SSP yang mengalami hipoksia. Juga terdapat gejala mual, muntah dan rasa lelah.

Keracunan Berat

Pada keracunan berat akan muncul gejala berkeringat banyak, hiperpireksia, frekuensi pernapasan meningkat, kebingungan, gangguan penglihatan, tremor, korea, spastik, distonia, kekakuan, bradikinesia atau gerakan pelan dan tidak normal, gangguan fungsi pengertian, gangguan keseimbangan, gangguan fungsi penglihatan dan pendengaran, hipotensi, takikardi, nyeri dada, penurunan kesadaran, hingga menyebabkan kematian. Kematian terjadi terutama pada keracunan akut akibat edema pada jaringan otak. Pengaruh keracunan kronis, dan efek lambat dapat menyebabkan hipoksia, hipoperfusi, vasodilatasi, edema serebri yang memicu penurunan asupan glukosa, berdampak munculnya asidosis berat sehingga muncul gangguan neuropsikiatrik berupa demensia, psikosis, manik depresi. Dampak lambat keracunan gas CO akibat lesi *white matter* menyebabkan perubahan fungsi membran akibat paparan terus menerus. Keadaan ini dapat muncul pada awal keracunan maupun beberapa hari atau minggu setelah fase penyembuhan.

Kematian sering disebabkan karena kesulitan bernapas dan edema paru akibat kekurangan oksigen pada tingkat sel. Organ yang paling menderita adalah organ yang menggunakan oksigen dalam jumlah besar seperti otak dan jantung, sehingga efek keracunan sangat berbahaya terhadap sel otot jantung dan sistim saraf.

PENGARUH GAS CO PADA SISTEM KARDIOVASKULAR

Gas CO pada jaringan ekstravaskuler 10-15%, terikat pada mioglobin, sitokrom P 450 dan enzim sitokrom oksidase a3 mitokondria miokard. Kondisi ini mengakibatkan terjadi penurunan ATP akibat penurunan oksidasi mitokondria.

Tabel 1. Gejala Klinis Berdasarkan Kadar CO

Kadar CO dalam Darah	Gejala Klinis
< 20 %	Tidak Ada Gejala
20%	Napas Sesak
30%	Sakit kepala, lemah, mual, frekuensi nadi dan napas meningkat
30-40%	Sakit Kepala Berat, Kebingungan, penurunan daya ingat, gangguan koordinasi gerakan
40-50%	Kebingungan, kesadaran menurun
60-70%	Tidak sadar, inkoordinasi urin dan defekasi
70-89%	Koma, nadi ireguler, gagal napas, kematian

Dikutip dari: Murti Hadiyani, Sentra Informasi Keracunan Nasional Badan POM RI

Untuk keperluan aktivitas neuron dan miokard mutlak sangat memerlukan ATP. Bila terjadi penurunan ATP, maka kemampuan kontraksi miokard menurun, terjadi hipotensi, gangguan irama berupa aritmia ventrikular dan terjadi kematian mendadak.

Kondisi normal, miokard menghasilkan asam piruvat dan asam laktat sebagai hasil oksidasi sirkulasi koroner. Pada keadaan kadar COHb mencapai 10%, miokard gagal melepas kedua asam tersebut, sejalan dengan penurunan daya kontraksi terkait penurunan ketersediaan ATP, akibatnya terjadi asidosis laktat.

Bila terjadi hipoksia jaringan, tubuh akan berusaha melakukan kompensasi dengan cara meningkatkan frekuensi denyut jantung dan curah jantung. Oksigen yang dikirim ke miokard melalui arteri koronaria ditingkatkan, akibatnya distribusi oksigen ke otak menurun, terjadi iskemia otak secara global.

Individu yang sebelumnya telah mengidap penyakit jantung koroner, lebih cepat mengalami hipoksia, memicu serangan angina pektoris, terjadi depresi gelombang ST pada EKG. Hemodinamik juga mengalami gangguan, terjadi takikardia dan hipotensi. Serangan miokard infark potensial terjadi pada saat keracunan gas CO dan pada saat bekerja berat. Paparan kronis gas CO, terutama pada kadar lebih dari 30% dapat memicu terjadi kardiomiopati dan penyakit jantung kongestif.

PENGARUH KERACUNAN GAS CO PADA SISTEM SARAF

Otak merupakan organ tubuh yang sangat peka terhadap keracunan gas CO. Keracunan gas CO menyebabkan hipoksia serebral. Kerusakan terutama pada area *gray matter*, globus palidus basal ganglia, hipocampus, *white matter*, substansia nigra dan kortek serebri.

Keracunan gas CO pada sistem saraf pusat dapat menyebabkan Parkinsonisme. Terdapat gejala menyerupai penyakit Parkinson seperti tremor, kekakuan, bradikinesia dan gaya berjalan tidak stabil. Hal ini terjadi akibat hipoksia pada basal ganglia, menyebabkan sel pada globus pallidus basal ganglia terjadi peningkatan intensitas bilateral simetri pada globus pallidus, terjadi hipoksia sistemik. Gas CO mengganggu neurotransmiter dopamin yang berperan penting pada sistem transmiter katekolamin. Akibatnya mekanisme transmisi lambat, terjadi gerakan kaku, bradikinesia akibat komunikasi antar bagian di otak terganggu. Keracunan gas CO juga mengganggu neurotransmiter lain, termasuk serotonin, asam amino gaba butirat sehingga memicu gangguan perangai.

PENGARUH KERACUNAN GAS CO PADA PARU

Pada suhu dan pH normal, afinitas ikatan COHb 200-300 kali lebih kuat daripada ikatan oksigen dengan hemoglobin.

Dampak keracunan berat gas CO menyebabkan edem paru dan perdarahan. Edem paru terjadi akibat gangguan fungsi ventrikel kiri dan pengaruh hipoksia terhadap parenkim paru. Keracunan gas CO dapat menyebabkan terjadi sesak napas, takipnue, napas pendek hingga gagal napas.

DIAGNOSIS

Diagnosis ditetapkan berdasar gejala klinis dan laboratoris. Praduga keracunan gas CO terutama bila terdapat:

Manifestasi klinis membaik setelah pemberian udara segar, tidak terdapat tanda-tanda infeksi, kadar COHb di dalam darah > 10%, terdapat manifestasi klinis pada orang disekitarnya

Tabel 2. Efek Pajanan Gas CO

Konsentrasi rerata 8 jam (ppm)	Konsentrasi COHb di dalam darah (%)	Gejala
25 50	2,55	Tidak ada gejala
50 100	5 10	Aliran darah meningkat, sakit kepala ringan
100 250	10 20	Sakit kepala, gangguan penglihatan
250 450	20 30	Sakit kepala, muka merah, mual
450 650	30 40	Sakit kepala berat, mual, muntah, lemah, pingsan
650 1000	40 50	Sering pingsan, tiba tiba jatuh
1000 1500	50 60	Hipotensi, kejang, pernapasan *Cheyne-stokes*, penurunan kesadaran hingga koma
1500 2500	60 70	Depresi pernapasan, gangguan irama jantung, kejang, koma
2500 4000	70 80	Denyut nadi kecil, frekuensi pernapasan melambat, gangguan hemodinamik, meninggal

Dikutip dari : Aryawan Wichaksana, Sudi Astono, Kholidah Haman. CDK 136, 2002.

LABORATORIUM

Penetapan status keracunan CO melalui pengukuran kadar COHb dalam darah dilakukan secepat mungkin melalui spektrometer dari sampel darah vena atau arteri. Cara lain untuk di lapangan dilakukan dengan cara pengukuran kadar COHb udara ekspirasi. Hal ini dilakukan pada petugas pemadam kebakaran setelah menjalankan tugas memadamkan api. Pengukuran melalui cara kromatografi yaitu udara pernapasan ditampung dalam kantong, kadar CO ditentukan dengan bantuan detektor. Perubahan ionisasi dinilai sesudah hidralasi katalik dengan *Tomethane*.

PENATALAKSANAAN

Tatalaksana Kedaruratan dan Suportif

Menjamin saluran napas berfungsi dengan baik dan jauhkan dari paparan. Menanggulangi hipotensi dan gangguan pernapasan.

Pertolongan pertama keracunan bila terjadi keracunan gas karbon monoksida yaitu segera bawa korban ke tempat yang jauh dari sumber karbon monoksida dan longgarkan pakaian supaya mudah bernapas. Pastikan korban masih bernapas dan segera berikan oksigen murni. Korban harus istirahat dan usahakan tenang, karena peningkatan aktivitas otot menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen, sehingga persediaan oksigen untuk otak dapat berkurang.

Tatalaksana Khusus

Waktu paruh karbon monoksida sekitar 4-5 jam di udara kamar, tetapi akan menurun dramatis bila mendapatkan oksigen kadar tinggi.

Prinsip tatalaksana di rumah sakit:

- segera dijauhkan dari asal paparan gas CO
- diberikan oksigen 100% melalui masker karet yang ketat, kalau perlu menggunakan tube endotrakeal, terutama bila penderita tidak sadar guna menjamin masuknya oksigen. Tindakan yang cepat ini mengurangi waktu paruh ikatan COHb dan segera memperbaiki oksigenasi jaringan.
- terapi hiperbarik, dengan memanfaatkan oksigen tekanan 3 atmosfer sehingga memperpendek waktu paruh COHb

PENCEGAHAN

Karakteristik gas karbon monoksida adalah tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, maka sangat sulit mengenali munculnya gas karbon monoksida di sekitar kita. Pencegahan perlu dilakukan sebagai berikut:

1. Menjamin mesin pembakar agar tetap berfungsi baik
2. Mengatur tempat kerja agar ventilasinya terjamin baik
3. Pengukuran kadar gas CO secara berkala di lingkungan kerja
4. Bila tidur di dalam mobil sebaiknya kaca jendela tidak ditutup penuh
5. Knalpot mobil yang bocor segera diperbaiki agar gas karbon monoksida tidak masuk ke dalam mobil.
6. Memasang detektor guna mendeteksi keberadaan gas karbon monoksida di suatu ruangan, kendaraan atau lingkungan yang dapat menetapkan tingkat kadar tertentu.
7. Semua pintu dan jendela garasi mobil harus terbuka bila mesin mobil sedang dihidupkan.
8. Periksa semua saluran rumah yang buangannya menghadap ke luar rumah (pemanas air, dsb) setiap tahun untuk memastikan saluran pengeluaran tidak tersumbat.
9. Periksa sistim AC mobil untuk menentukan kebocoran yang mungkin terjadi.
10. Periksa pemanas air, pastikan bukaannya sempurna dan saluran tidak bocor.
11. Jangan nyalakan mobil di dalam garasi yang tertutup rapat.

REFERENSI

Aryawan Wichaksana, Sudi Astono, Kholidah Hanum (2002). Dampak Keracunan Gas Karbon Monoksida Bagi Kesehatan Pekerja. Cermin Dunia Kedokteran,136, hlm.24-28.

Hadiyani M (2010). Keracunan Karbon Monoksida. Badan POM RI. Jakarta, 1-4.

Mushawwir A (2011). Karbon Monoksida (C0): Pembunuh?. http://www.1pmpjabar.go.id. Accessed 4/25/2011 12:16 PM

Sunshine I (1990). Carbon Monoxide. Handbook of Analytical Toxicology. Editor: Sunshine I. Ohio, pp.703-704.

US EPA (2011). Carbon Monoxide (CO). hhttp://www.epa.gov/iaq/co.html. accessed 5/13/2011 10:32 AM.

Olson KR, 2010. Poisoning: Carbon Monoxide. In: Current Medical Diagnosis & Treatment. Editors: McPhee SJ, Papadakis MA. New York, pp. 1433-1434.

144

MEROKOK DAN KETERGANTUNGAN NIKOTIN

Budiman Darmo Widjojo

EPIDEMIOLOGI

Penggunaan daun tembakau untuk membuat rokok dan memuaskan ketergantungan nikotin, diperkenalkan oleh orang Indian pada Christopher Columbus yang kemudian menyebar secara cepat di Eropa. Hingga tahun 2003 hampir 40% (39,4%) penduduk Eropa adalah perokok. Profil sosiodemografik di Eropa menunjukkan pria lebih banyak merokok dibanding perempuan (44,8% dibandingkan 34,3%) dan usia muda lebih banyak yang merokok dibanding usia tua. Selain itu, orang dengan pendidikan kurang lebih banyak merokok dibanding yang berpendidikan tinggi.[1]

KONSUMSI TEMBAKAU DI INDONESIA

Sebanyak 57 juta penduduk Indonesia merokok.[2] Secara nasional, konsumsi rokok di Indonesia pada tahun 2002 berjumlah 182 milyar batang yang merupakan urutan ke-5 diantara 10 negara di dunia dengan konsumsi tertinggi pada tahun yang sama.

Pada tahun 2001 besarnya prevalensi merokok penduduk usia 15 tahun ke atas adalah 31,5%, lebih tinggi dibandingkan tahun 1995 yang besarnya 26,9%. 78 persen perokok mulai merokok sebelum umur 19 tahun. Rata-rata umur mulai merokok pertama kali adalah 17,4 tahun.[2] Sedangkan menurut jenis kelamin prevalensi merokok pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan prevalensi pada perempuan. Pada tahun 2001, prevalensi pada laki-laki sebesar 62,2% dan perempuan sebesar 1,3%. Bila dilihat dari daerah tempat tinggal, penduduk yang tinggal di pedesaan mempunyai prevalensi merokok yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tinggal di perkotaan.[2]

DAMPAK KONSUMSI TEMBAKAU DI INDONESIA

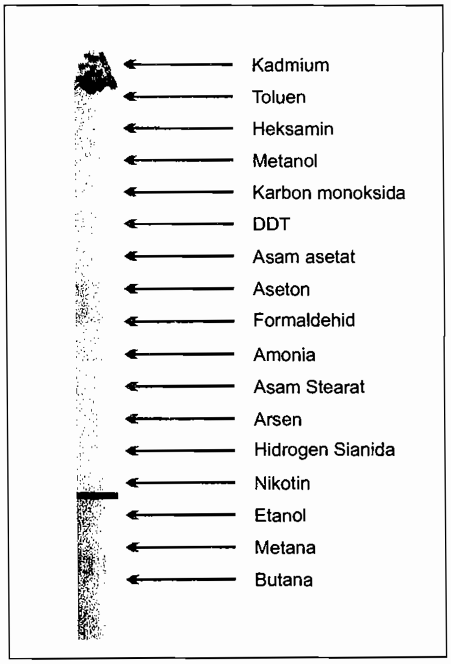
Tingginya prevalensi perokok berkontribusi secara signifikan pada kematian dini. Akibatnya memperpendek umur harapan hidup laki-laki,meningkatkan biaya kesehatan dan menurunkan produktivitas. Setiap tahun, 200.000 orang meninggal akibat merokok di Indonesia. Sebanyak 50% perokok aktif akan meninggal akibat penyakit yang terkait dengan tembakau.

Pada tahun 2005, penelitiaan LitBang Depkes menunjukkan rumah tangga dengan perokok menghabiskan 11,5% pengeluaran rumah tangganya untuk konsumsi tembakau, sementara hanya 11% digunakan untuk membeli ikan, daging, telur dan susu secara keseluruhan, 2,3% untuk kesehatan dan 3,2% untuk pendidikan.[3]

KANDUNGAN TEMBAKAU

Kandungan utama tembakau yang menyebabkan terjadinya ketergantungan adalah nikotin. Pecandu rokok mengatur asupan nikotin dan kadar darah dengan menyesuaikan frekuensi dan intensitas penggunaan rokok, baik untuk menghindari efek psikoaktif yang diinginkan dan menghindari pengeluaran. Rokok yang belum dinyalakan mengandung nikotin, karsinogen dan toksin lain yang dapat menyebabkan penyakit gusi dan kanker mulut. Jika rokok dinyalakan maka asap resultan mengandung nikotin, CO, dan 4000 komponen lain sebagai hasil dari volatisasi, pirolisis, dan pirosintesis tembakau, serta aditif kimia lain yang digunakan dalam memproduksi rokok (Gambar 1).[4]

Inhalasi asap rokok mengandung nikotin yang masuk ke paru dan diserap dalam sirkulasi vena pulmonalis. Nikotin kemudian memasuki sirkulasi arterial dari paru menuju otak, berikatan dengan reseptor kolinergik nikotinik (kanal ion yang dapat berikatan dengan asetil-


Kadmium
Toluen
Heksamin
Metanol
Karbon monoksida
DDT
Asam asetat
Aseton
Formaldehid
Amonia
Asam Stearat
Arsen
Hidrogen Sianida
Nikotin
Etanol
Metana
Butana

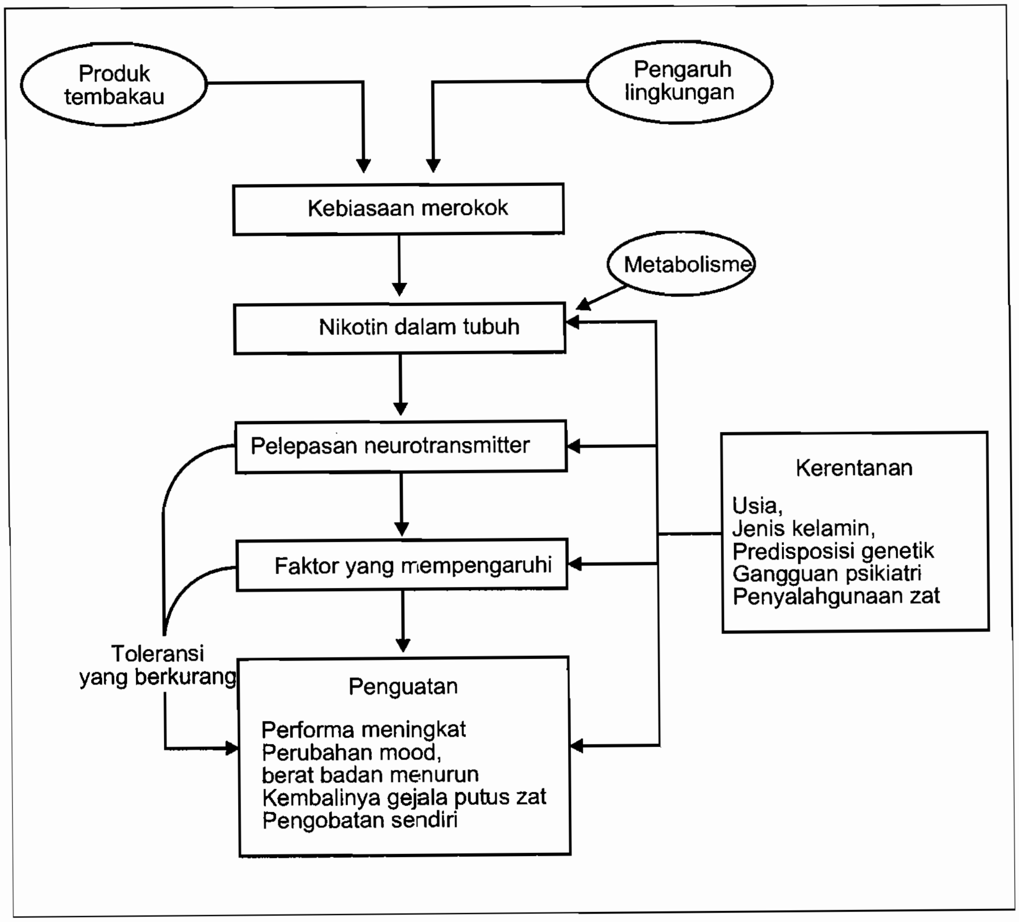
Gambar 1. Kandungan rokok

kolin). Pengikatan nikotin pada 2 subunit membuka kanal natrium atau kalsium, mengaktifkan kanal kalsium dan meningkatkan jumlah kalsium yang masuk. Salah satu efek yang dihasilkan adalah lepasnya neurotransmiter.[4]

NIKOTIN DAN PELEPASAN NEUROTRANSMITTER

Stimulasi reseptor kolinergik nikotin melepaskan berbagai neurotransmiter di otak seperti dopamin, sinyal yang memberikan perasaan menyenangkan, dan dapat menyebabkan adiksi. Nikotin juga memicu pengeluaran glutamat, yang memfasilitasi pengeluaran dopamin, dan GABA yang menghambat pengeluaran dopamin. Dengan pajanan jangka panjang terhadap nikotin, beberapa reseptor kolinergik nikotin menjadi terdesensitisasi. Sehingga, efek yang dimediasi oleh GABA berkurang sedangkan yang dimediasi glutamat meningkat. Respon terhadap nikotin juga meningkat (Gambar 2).

Pajanan nikotin berulang menimbulkan efek neuroadaptasi (toleransi). Ditandai dengan peningkatan


Produk tembakau
Pengaruh lingkungan
Kebiasaan merokok
Metabolisme
Nikotin dalam tubuh
Pelepasan neurotransmitter
Faktor yang mempengaruhi
Toleransi yang berkurang
Penguatan
Performa meningkat
Perubahan mood,
berat badan menurun
Kembalinya gejala putus zat
Pengobatan sendiri
Kerentanan
Usia,
Jenis kelamin,
Predisposisi genetik
Gangguan psikiatri
Penyalahgunaan zat

Gambar 2. Adiksi nikotin

reseptor kolinergik nikotin. Reseptor tersebut menjadi responsif saat tidak merokok terutama malam dan saat tidur. Pengikatan nikotin terhadap reseptor tersebut selama merokok memenuhi hasrat untuk merokok. Dengan menjaga level nikotin plasma dapat mencegah efek *withdrawal*, seperti stres dan gelisah yang memicu untuk kembali merokok. Efek *withdrawal* disebabkan peningkatan *extrahypothalamic corticotropin-releasing factor* (CRF) dan meningkatkan pengikatan CRF terhadap *corticotropin-releasing factor* (CRF1) di otak, mengaktifkan sistem reseptor CRF-CRF1, yang memediasi respons terhadap stres.[4]

PENYAKIT YANG DIAKIBATKAN OLEH MEROKOK

Penyakit utama yang disebabkan oleh merokok, dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Risiko Relatif Perokok

Penyakit atau Kondisi	Pria	Wanita
Penyakit Jantung Koroner		
Usia 35-64	2.8	3.1
Usia >65	1.5	1.6
Lesi serebrovaskular		
Usia 35-64	3.3	4
Usia >65	1.6	1.5
Aneurisma Aorta	6.2	7.1
Obstruksi jalan napas kronik	10.6	13.1
Kanker		
Bibir, mulut, faring	10.9	5.1
Esofagus	6.8	7.8
Perut	2	1.4
Pankreas	2.3	2.3
Laring	14.6	13
Paru-paru	23.3	12.7
Serviks		1.6
Ginjal	2.7	1.3
Kandung kemih, organ urinari lain	3.3	2.2
Sudden infant death syndrome		2.3
Infant respiratory distress syndrome		1.3
Berat badan lahir rendah		1.8

Penyakit Kardiovaskular

Perokok lebih rentan menderita aterosklerosis pembuluh darah besar dibandingkan bukan perokok. Terdapat interaksi multiplikatif antara merokok dan faktor risiko penyakit jantung lebih tinggi pada perokok dengan hipertensi dan peningkatan serum lipid.

Merokok juga meningkatkan kejadian infark miokard dan *sudden cardiac death* melalui agregasi platelet dan oklusi vaskular.

Berhenti merokok menurunkan risiko serangan jantung kedua dalam 6-12 bulan. Infark miokard dan kematian akibat PJK juga menurun dalam tahun-tahun pertama setelah berhenti merokok.

Kanker

Merokok menyebabkan kanker paru-paru, mulut, nasooro dan hipofaring, lubang hidung dan sinus paranasal, laring esofagus, perut, pankreas, hati, ginjal (badan dan pelvis), ureter, kandung kemih, dan serviks uterin juga leukimia mieloid. Terdapat bukti bahwa merokok berperan meningkatkan risiko kanker kolorektal dan payudara.

Risiko kanker meningkat berdasarkan meningkatnya jumlah rokok per hari dan meningkatnya durasi merokok, dan terdapat hubungan sinergistik antara merokok dan minum alkohol dengan kanker mulut, esofagus, dan paru.

Berhenti merokok menurunkan risiko terjadinya kanker. Kendati demikian, terdapat kemungkinan terjadinya kanker paru setelah 20 tahun.

Penyakit Pernapasan

Merokok merupakan sebab utama penyakit paru obstruktif kronik. Dalam 1-2 tahun merokok, seorang perokok muda akan terjadi perubahan inflamasi di jalur pernapasan kecil, kendati pengukuran fungsi paru pada perubahan ini tidak dapat memprediksi terjadinya obstruksi kronis jalur napas. Setelah 20 tahun merokok, terjadi perubahan patofisiologi pada paru secara proporsional seiring dengan intensitas dan durasi merokok. Inflamasi kronik dan penyempitan jalur napas kecil dan/atau digestif enzimatik dinding alveolar pada emfisema pulmonal menyebabkan pengurangan aliran napas ekspirasi sehingga terjadi gejala klinis napas terhambat pada 15% perokok.

Seorang perokok muda yang mengalami perubahan pada jalur pernapasan kecil akan kembali normal setelah berhenti merokok selama 1-2 tahun.

Kehamilan

Merokok berhubungan dnegan beberapa komplikasi maternal selama kehamilan: ruptur prematur pada membran, abrupsio plasenta, dan plasenta previa; juga terdapat sedikit peningkatan risiko aborsi spontan pada perempuan perokok. Janin seorang ibu yang merokok akan lebih berisiko mengalami kelahiran sebelum waktunya, mortalitas perinatal yang lebih tinggi, ukuran janin yang lebih kecil dari ukuran normal yang sesuai kandungan, berisiko lebih tinggi mengalami *infant respiratory distress syndrome*, kemungkinan mengalami kematian akibat *sudden infant death syndrome*, dan mengalami pertumbuhan yang terhambat setidaknya pada tahun-tahun pertama.

Kondisi Lain

Merokok menghambat penyembuhan ulkus peptik, meningkatkan risiko osteoporosis, katarak senilis, dan degenerasi makular, dan menyebabkan menopause prematur, keriput, batu empedu dan kolesistitis pada perempuan dan impotensi pada pria.

Perokok Pasif

Lebih dari 97 juta penduduk Indonesia dan 70 persen anak-anak di bawah umur 15 tahun adalah perokok pasif yang terus menerus terpapar asap rokok.[3]

Sedangkan prevalensi perokok pasif perempuan (66,0%) dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki (31,8%). Dilihat menurut wilayah tempat tinggal, wanita yang tinggal di pedesaan merupakan perokok pasif yang memiliki prevalensi tertinggi yaitu 70,6%.[2] Asap rokok dapat dipisahkan menjadi dua komponen, asap utama yang dihisap oleh perokok dan asap sampingan yang tidak terfilter (dikeluarkan dari ujung rokok) yang dihisap secara pasif oleh bukan perokok.

Diperkirakan di Australia terdapat 150 kematian akibat kanker paru dan 1000 kematian akibat penyakit jantung, disebabkan perokok pasif.

Paparan jangka panjang pada asap rokok dapat meningkatkan risiko kanker paru dan penyakit arteri koroner pada bukan perokok. Juga meningkatkan insiden infeksi pernapasan, otitis media kronik, dan asma pada anak-anak. Faktor risiko merokok pada anak dipengaruhi oleh lingkungan, keluarga, karakteristik pribadi, dan genetik. Risiko adiksi terhadap nikotin meningkat, dengan semakin mudanya usia merokok. Nikotin dapat menyebabkan perubahan permanen pada otak yang menimbulkan adiksi.[2]

MANIFESTASI PENYAKIT AKIBAT ALKOHOL DAN ROKOK

Ketergantungan alkohol dan rokok seringkali berdampingan satu sama lain. Perokok, termasuk pecandu nikotin, berisiko lebih tinggi untuk ketergantungan alkohol. Perokok pada umumnya 2,1 kali lebih besar dan ketergantungan nikotin memiliki 2,7 kali lebih besar untuk berisiko menjadi pecandu alkohol dibandingkan bukan perokok. Sementara itu, orang yang mengalami ketergantungan alkohol, juga berisiko untuk merokok daripada orang yang tidak mengalami ketergantungan alkohol.

Merokok dan penggunaan alkohol yang berlebihan merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular dan penyakit paru, yang kemudian dapat mengakibatkan kanker.

Risiko kanker mulut, faring, dan esofagus, bagi seseorang perokok-peminum lebih tinggi dibandingkan yang menggunakannya sendiri-sendiri. Misalnya risiko relatif terjadinya kanker mulut dan faring lebih besar 7 kali pada seorang perokok; 6 kali lebih besar pada peminum; dan 38 kali lebih besar pada peminum-perokok, daripada mereka yang tidak merokok dan minum alkohol.

Hal tersebut disebabkan oleh lebih kurang 4000 substansi kimia yang terjadi akibat reaksi kimia dari panas yang dibuat oleh rokok yang menyala. Zat kimia seperti tar akan dibawa ke paru-paru melalui asap rokok yang terhisap, kemudian aliran darah akan mendistribusikan ke seluruh tubuh. Suatu enzim di hati (enzim mikrosomal) mengikat beberapa kandungan tar menjadi zat kimia yang menyebabkan kanker. Seorang peminum lama, dapat mengaktifkan beberapa enzim mikrosomal sehingga meningkatkan aktivitas dan berkontribusi pada berkembangnya penyakit kanker yang berhubungan dengan merokok.

PENATALAKSANAAN PENGGUNAAN DAN KETERGANTUNGAN TEMBAKAU

Diperkirakan 70% perokok datang ke dokter setiap tahun karena penyakit yang berhubungan dengan kebiasaan merokoknya. Namun, pasien tetap merokok walaupun sudah mengetahui dan mengalami akibat penggunaan tembakau tersebut. Faktor psikologis dapat menjadi penyebab sulitnya berhenti merokok. Merokok menjadi kebiasaan sehari-hari, seperti setelah makan, mengatasi stres, marah dan gelisah. Untuk berhenti merokok, perokok harus menemukan cara mengatasi stres lain selain merokok.[2]

Pendekatan yang paling efektif untuk berhenti merokok adalah farmakoterapi dan konseling. Memberikan konseling singkat (3 menit atau kurang) lebih efektif daripada hanya menyarankan pasien untuk berhenti merokok tanpa intervensi. Pasien membuat "status merokok" setiap hari.[2]

Konseling

Konseling tentang berhenti merokok dapat dilakukan secara langsung atau melalui telepon. Konseling berkelompok atau individual akan efektif jika dilakukan oleh konselor terlatih dan diulang dalam beberapa waktu (4 minggu). Konseling bertujuan untuk merubah tingkah laku, sehingga pasien belajar untuk mengidentifikasi saat tercetus keinginan merokok dan mengalihkannya dengan melakukan sesuatu yang lain. Pasien juga belajar untuk menangani stres, gejala *nicotine withdrawal* dan mencegah kekambuhan.[2]

Farmakoterapi

Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui 5 produk untuk berhenti merokok : bupropion lepas lambat, 4 produk pengganti nikotin (permen karet, *transdermal patch*, semprotan nasal, dan *inhaler*). Sebagian besar farmakoterapi dikombinasikan dengan konseling menyebabkan 40-60% pasien berhenti merokok pada akhir pengobatan.

Terapi pengganti nikotin meringankan gejala *withdrawal* pada perokok dan menghentikan penggunaan tembakau. Farmakokinetik obat-obat tersebut berbeda tetapi tidak ada yang menghantarkan nikotin ke sirkulasi secepat menghisap rokok.

Transdermal patch lebih stabil, dosis tetap nikotin selama 16-24 jam. Obat lain memiliki onset lebih cepat dan durasi lebih singkat, memudahkan pasien untuk menyesuaikan dosis. Level nikotin dalam darah mencapai puncak 5-10 menit setelah nikotin semprot nasal, 20 menit setelah memakan permen karet nikotin atau menggunakan inhaler, dan 2-4 jam setelah *transdermal patch*. Permen karet nikotin dan inhaler mempunyai farmakokinetik yang sama karena diserap melalui mukosa oral.

Penelitian membandingkan 4 pengganti nikotin, efikasi tiap produk menunjukkan hasil yang sama hingga 12 minggu setelah penggunaan, tetapi angka kepatuhan bervariasi, paling tinggi pada transdermal *patch*, kemudian permen karet, dan paling rendah pada inhaler dan semprotan nasal (Tabel 2).[4]

Tabel 2. Obat Yang Dipakai untuk Menghentikan Kebiasaan Merokok

Produk	Dosis harian	Lama pengobatan	Efek samping umum	Keuntungan	Kerugian
Terapi sulih nikotin Tapel atau plester transdermal *(transdermal patch)*[*]					
Tapel 24 jam (misalnya, Nicoderm CQ)	Tapel 7, 14, atau 21 mg yang dipakai selama 24 jam[†]	8 minggu	Iritasi kulit, insomnia	Kadar nikotin stabil, mudah digunakan, tidak tampak mencolok, tersedia tanpa perlu resep	Pengguna tidak bisa menyesuaikan dosis bila terjadi gejala ketagihan; nikotin dilepaskan lebih lambat dibandingkan produk lainnya
Tapel 16 jam (misalnya, Nicotrol)	Tapel 15 mg dipakai selama 16 jam	8 minggu			
Permen karet nikotin / *nicotine polacrilex gum* (Nicorette)[*] 2 mg (<25 batang rokok/hari) 4 mg (≥25 batang rokok/hari)	1 buah/jam (< 24 jam/ hari)	8-12 minggu	Iritasi mulut, rahang kaku, dispepsia, kecegukan	Dosis dapat dikendalikan oleh pengguna; substitusi oral untuk rokok; tersedia tanpa perlu resep	Diperlukan teknik mengunyah yang tepat untuk menghindari efek samping dan mendapatkan manfaat[‡]; pengguna tidak dapat makan atau minum ketika mengunyah permen karet ; dapat merusak tambalan gigi; sulit dipakai oleh pengguna gigi palsu atau aplikasi gigi lainya
Inhaler uap (*Nicotrol Inhaler*)[*]	6-16 slot/hari (dosis yang diberikan 4 mg/ slot)	3 – 6 bulan	Iritasi mulut dan tenggorokan, batuk	Pengguna dapat mengendalikan dosis; substitusi rokok dari tangan ke mulut	Memerlukan penyemprotan yang sering; alat terlihat ketika dipakai
Semprot hidung (Nicotrol NS)[*]	1-2 dosis/ jam (total 1 mg; 0,5 mg untuk setiap lubang hidung) (maksimal 40 mg/hari)	3-6 bulan	Iritasi hidung; bersin, batuk, mata berair	Dosis dikendalikan oleh pengguna; memberikan hantaran nikotin yang paling cepat di antara seluruh produk pengganti nikotin	Produk pengganti nikotin yang paling iritatif[§]; alat terlihat ketika dipakai

Terapi non-nikotin

Bupropion lepas lambat (Zyban atau Wellbutrin SR)[*]	150 mg/hari selama 3 hari, kemudian 150 mg dua kali sehari[¶]	7-12 minggu (hingga 6 bulan untuk mempertahankan pantangan)	Insomnia, mulut kering, agitasi	Mudah digunakan (pil), tidak ada paparan terhadap nikotin	Meningkatkan risiko kejang (<0,1 persen)
Nortriptilin[||]	75-100 mg/hari[**]	12 minggu	Mulut kering, sedasi, pusing	Mudah digunakan (pil), tidak ada paparan terhadap nikotin	Efek samping umum terjadi; harus dipakai dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit jantung koroner
Klonidin[||]	0,1 – 0,3 mg dua kali sehari	3-10 minggu	Mulut kering, sedasi, pusing	Tidak ada paparan terhadap nikotin	Efek samping membatasi penggunaan

[*] Produk ini telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (*the Food and Drug Administrtion)* sebagai alat bantu untuk menghentikan kebiasaan merokok. Petunjuk klinis Layanan Kesehatan Masyarakat (*Public Health Service)* juga telah mereko mendasikannya sebagai obat lini pertama untuk menghentikan kebiasaan merokok.[8]

[†] Dosis awal adalah 21 mg setiap hari, kecuali bila perokok memiliki berat badan kurang dari 45,5 kg (100 lb) atau merokok kurang dari 10 batang rokok setiap hari, maka dosis awalnya menjadi 14 mg setiap hari. Dosis awal harus dipertahankan selama empat minggu, setelah itu dosis perlu diturunkan setiap minggu hingga terapi dihentikan

[‡] Pengguna sebaiknya mengunyah permen karet dengan perlahan hingga ia mendapatkan rasa tertentu, yang menunjukkan bahwa nikotin sedang dilepaskan. Pengguna kemudian sebaiknya meletakkan permen karet tersebut di antara pipi dalam hingga rasanya menghilang, agar nikotin dapat diserap melalui mukosa mulut. Urutan langkah ini sebaiknya diulang selama 30 menit sebelum permen karet dibuang. Minuman yang bersifat asam (misalnya kopi dan minuman ringan) dapat mengurangi absorpsi nikotin dan sebaiknya dihindari 30 menit sebelum dan selama mengunyah permen karet

[§] Toleransi terhadap efek samping lokal dapat terjadi dalam waktu satu minggu pertama penggunaan

[¶] Pengobatan sebaiknya dimulai satu minggu sebelum menghentikan dosis

[||] Obat ini belum disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagai alat untuk menghentikan kebiasaan merokok. Petunjuk klinis Layanan Kesehatan Masyarakat (*Public Health Service)* merekomendasikannya sebagai obat lini kedua untuk menghentikan kebiasaan rokok.[8]

[**] Pengobatan sebaiknya dimulai 10 hingga 28 hari sebelum menghentikan dosis pada dosis 25 mg setiap hari, dan dosis perlu ditingkatkan sesuai dengan tingkat toleransi yang terjadi.

Terapi Non-Nikotin

Bupropion, antidepresan dengan aktivitas dopaminergik dan noradrenergik efektif untuk berhenti merokok jika dikombinasikan dengan konseling. Bupropion menurunkan ambang batas kejang dan kontraindikasi pada pasien dengan risiko kejang. Risiko kejang dengan penggunaan bupropion sebesar 0.1%. Bupropion memberikan angka abstinen selama 1 tahun daripada *nicotine patch* atau plasebo. Pengobatan bupropion dengan *nicotine patch* aman tetapi tidak memberikan angka yang siginifikan dibanding pengobatan dengan bupropion saja (36% dan 30%).[4]

Nortriptilin menunjukkan hasil yang efektif dengan dosis 75-100 mg/hari selama 3 bulan, dimulai 10 – 28 hari sebelum akhirnya berhenti merokok

REFERENSI:

1. European Opinion Research Group. Smoking And The Environment: Actions And Attitudes. EEIG. 2003.
2. Benowitz NL : Nociotine Addiction Mechanisms of Disease. N Engl J Med. 2010; 362:2295-303.
3. Tobacco Source Book. Litbang Depkes. 2004. Diunduh dari : http://www.litbang.depkes.go.id/tobaccofree/media/TheTobaccoSourceBook/BukuTembakau/ch.1-march.ino_SB1.mar04.pdf
4. Rigotti NA : Treatment of Tobacco Use And Dependence. 2002. N Engl J Med, Vol.346, No. 7
5. Glassman AH et al: Smoking, smoking cessatrion, and major depression. JAMA 12:264, 1990.
6. International Agency for Research on Cancer: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Lyon, France, vol 83, 2003.
7. Murin S, et al: The effect of cigarette smoke exposure on pulmonary metastatic disease in a murine mpdel of metastatic

breast cancer. Chest 4:125, 2004.
8. US Department of Health adn Human Services: The health consequences of tobacco use: a report of the surgeon general. National center fpr chronic disease prevention and Health Promotion, Office on Smiking and Health, 2003.
9. US Department of Health and Human Services: Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice Guideline. Public Health Service, DHHS, 2000.

145

KERACUNAN BAHAN KIMIA, OBAT DAN MAKANAN

Widayat Djoko, Djoko widodo

PENDAHULUAN

Di masa kini makin sering terjadi masalah keracunan, mulai dari kecelakaan wisata, kecelakaan kerja atau kecelakaan rumah tangga sampai usaha bunuh diri, pembunuhan perorangan bahkan pembunuhan masal yang dikaitkan dengan *"Bio terrorism"*. Penanggulangan masalah ini cukup rumit karena beberapa faktor yaitu kurangnya informasi tentang zat penyebab keracunan karena korban tidak sadar atau enggan bicara dan faktor ketersediaan antidot racun yang belum semuanya tersedia, serta terkadang antidotnya sendiri merupakan bahan toksik, oleh karena itu penatalaksanaan keracunan seringkali bersifat simptomatis dan suportif.

DIAGNOSIS

Penegakkan diagnosis pasti penyebab keracunan cukup sulit karena diperlukan sarana laboratorium toksikologi yang cukup handal, dan belum ada sarana laboratorium swasta yang ikut berperan sedangkan sarana laboratorium rumah sakit untuk pemeriksaan ini juga belum memadai dan sarana instansi resmi pemerintah juga sangat minim jumlahnya.

Untuk membantu penegakan diagnosis maka diperlukan autoanamnesis dan *aloanamnesis* yang cukup cermat serta diperlukan bukti-bukti yang diperoleh di tempat kejadian. Selanjutnya pada pemeriksaan fisik harus ditemukan dugaan tempat masuknya racun yang dapat melalui berbagai cara yaitu inhalasi, per oral, absorpsi kulit dan mukosa atau parenteral. Hal ini penting diketahui karena berpengaruh pada efek kecepatan dan lamanya (durasi) reaksi keracunan.

Racun yang melalui rute oral biasanya bisa diketahui lewat bau mulut atau muntahan kecuali racun yang sifat dasarnya tidak berbau dan berwarna seperti arsenikum yang sulit ditemukan hanya berdasar inspeksi saja. Luka bakar warna keputihan pada mukosa mulut atau keabuan pada bibir dan dagu menunjukkan akibat bahan kaustik atau korosif baik yang bersifat asam kuat maupun basa kuat. Perbedaan pada dampak luka bakarnya yaitu nekrosis koagulatif akibat paparan asam kuat sedangkan basa kuat menyebabkan nekrosis likuitaktif. Kerusakan korosif hebat akibat alkali (basa) kuat pada esofagus lebih berat dibandingkan akibat asam kuat, kerusakan terbesar bila pH>12 tapi tergantung juga pada konsentrasi bahan tersebut. Waspadai kemungkinan kerusakan esofagus dan lambung meskipun tidak ditemukan kerusakan pada rongga mulut.

Beberapa jenis racun mempunyai bau yang spesifik tetapi kemampuan mendeteksi bau pada populasi umum di masyarakat hanya 50%. (Tabel 1) Beberapa ciri tertentu dari urin dapat pula membantu menegakkan diagnosis. (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik Bau Racun

Bau	Penyebab
Aseton	Isopropil alkohol. Aseton.
Almond	Sinida
Bawang putih	Arsenik, selenium, talium.
Telur busuk	Hidrogen sulfida, Merkaptan

Tabel 2. Karakteristik Warna Urin

Warna urin	Penyebab
Hijau/ biru	Metilin biru
Kuning-merah	Rifampisin, besi (Fe).
Coklat tua	Fenol, kresol.
Butiran keputihan	Primidon
Coklat.	Mio/haemoglobinuria.

Penilaian keadaan klinis yang paling awal adalah status kesadaran. Alat ukur kesadaran yang paling sering digunakan adalah GCS (*Glasgow Coma Scale*). Apabila pasien tidak sadar dan tidak ada keterangan apapun (alloanamnesis) maka diagnosis keracunan dapat dilakukan pereksklusi-onam dan semua penyebab penurunan kesadaran seperti meningoensefalitis, trauma, perdarahan subaraknoid/intrakranial, hematom subdural/ekstradural, hipoglikemia, diabetik ketoasidosis, uremia, ensefalopati.

Penemuan klinis seperti ukuran pupil mata, frekuensi napas dan denyut jantung mungkin dapat membantu penegakkan diagnosis pada pasien dengan penurunan kesadaran. (Tabel 3).

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Analisis toksikologi harus dilakukan sedini mungkin hal ini selain dapat membantu penegakan diagnosis juga berguna untuk kepentingan penyidikan polisi pada kasus kejahatan. Sampel yang dikirim ke laboratorium adalah 50 ml urin, 10 ml serum, bahan muntahan, feses.

Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi perlu dilakukan terutama bila curiga adanya aspirasi zat racun melalui inhalasi atau dugaan adanya perforasi lambung.

LABORATORIUM KLINIK

Pemeriksaan ini penting dilakukan terutama analisis gas darah. Beberapa gangguan gas darah dapat membantu penegakkan diagnosis penyebab keracunan. (Tabel 4).

Pemeriksaan fungsi hati, ginjal dan sedimen urin harus pula dilakukan karena selain berguna untuk mengetahui dampak keracunan juga dapat dijadikan sebagai dasar diagnosis penyebab keracunan seperti keracunan parasetamol atau makanan yang mengandung asam jengkol. Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu dan darah perifer lengkap juga harus dilakukan.

Pemeriksaan EKG

Pemeriksaan ini perlu dilakukan pada kasus keracunan karena sering diikuti terjadinya gangguan irama jantung yang berupa sinus takikardia, sinus bradikardia, takikardia supraventikular, takikardia ventrikular,

Tabel 3. Gambaran Klinis yang Dapat Menunjukkan Bahan Penyebab Keracunan

Gambaran klinis	Kemungkinan penyebab
Pupil pin point, frekuensi napas turun.	Opioid. Inhibitor kolinesterase (organofosfat,carbamate insektisida) Klonidin. Fenotiazin.
Dilatasi pupil, laju napas turun	Benzodiazepin
Dilatasi pupil, takikardia	Antidepresan trisiklik Amfetamin,ekstasi, kokain. Antikolinergik (benzeksol, benztropin) Antihistamin.
Sianosis.	Obat depresan SSP. Bahan penyebab methaemoglobinemia.
Hipersalivasi	Organofosfat / karbamat, insektisida.
Nistagmus, ataksia, tanda serebelar.	Antikonvulsan (fenitoin, karbamazepin) Alkohol.
Gejala ekstrapiramidal.	Fenotiazin, haloperidol. Metoklopramid.
Seizures	Antidepresan trisiklik, antikonvulsan. teofilin, antihistamin, OAINS. fenothiazin, isoniazid.
Hipertermia	Litium, antidepresan trisiklik, antihistamin.
Hipertermia & hipertensi, takikardi, agitasi.	amfetamin, ekstasi, kokain.
Hipertermia & takikardi, asidosis metabolik.	Salisilat.
Bradikardia.	Penghambat beta, digoksin, opioid, klonidin. antagonis kalsium (kecuali dihidropiridin). Organofosfat insektisida.
Abdominal cramp, diare, takikardi, halusinasi	*Withdrawal* alkohol, opiat, benzodiazepin.

Tabel 4. Pemeriksaan Analisis Gas Darah dan Hubungannya dengan Keracunan

Analisis gas Darah	Interpretasi
Asidosis respiratorik (pH<7,3; PCO_2>5,6kPa)	Hipoventilasi, retensi CO_2 mungkin akibat anti-depresan SSP.
Alkalosis respiratorik (pH>7,45; PCO_2<4,7kPa)	Hiperventilasi mungkin sebagai respons hipoksia, injuri obat (aspirin) atau injuri SSP.
Alkalosis metabolik (pH>7,45; HCO_3>30mmol/l)	Jarang tejadi akibat keracunan, sebagai akibat hilangnya asam atau kelebihan alkali.
Asidosis metabolik (pH<7,45; HCO_3<24mmol/l; defisit basa <-3), kompensasi bila PCO_2<4,7kPa.	Sering pada keracunan, bila berat waspada keracunan etanol, metanol/ etilen glikol.
Anion gap tinggi.	Metformin, isoniazid, salisilat, sianida.

Torsade de pointes, fibrilasi ventrikular, asistol, disosiasi elektromekanik. Beberapa faktor predisposisi timbulnya aritmia pada keracunan adalah keracunan obat kardiotoksik, hipoksia, nyeri dan ansietas, hiperkarbia, gangguan elektrolit darah, hipovolemia, dan penyakit dasar jantung iskemik.

Sangat penting diperhatikan pada semua kasus aritmia: oksigenasi, koreksi gangguan elektrolit dan asam-basa, hindari obat antiaritmia karena justru bisa mencetuskan timbulnya aritmia, gunakan obat inotropik negatif dan kronotropik.

PENATALAKSANAAN

Stabilisasi

Penatalaksanaan keracunan pada waktu pertama kali berupa tindakan resusitasi kardiopulmoner yang dilakukan dengan cepat dan tepat berupa:

- Pembebasan jalan napas.
- Perbaikan fungsi pernapasan. (ventilasi dan oksigenasi).
- Perbaikan sistem sirkulasi darah.

Dekontaminasi

Dekontaminasi merupakan terapi intervensi yang bertujuan untuk menurunkan pemaparan terhadap racun, mengurangi absorpsi dan mencegah kerusakan. Petugas, sebelum memberikan pertolongan harus menggunakan pelindung berupa sarung tangan, masker dan apron. Tindakan dekontaminasi tergantung pada lokasi tubuh yang terkena racun yaitu:

Dekontaminasi pulmonal. Dekontaminasi pumonal berupa tindakan menjauhkan korban dari pemaparan inhalasi zat racun, monitor kemungkinan gawat napas dan berikan oksigen lembab 100% dan jika perlu beri ventilator.

Dekontaminasi mata. Dekontaminasi mata berupa tindakan untuk membersihkan mata dari racun yaitu posisi kepala pasien ditengadahkan dan miring ke sisi mata yang terkena atau terburuk kondisinya. Buka kelopak matanya perlahan dan irigasi larutan aquades atau NaCl 0,9% perlahan sampai zat racunnya diperkirakan sudah hilang (hindari bekas larutan pencucian mengenai wajah atau mata lainnya) selanjutnya tutup mata dengan kassa steril segera konsul dokter mata.

Dekontaminasi kulit (rambut dan kuku). Tindakan dekontaminasi paling awal adalah melepaskan pakaian, arloji, sepatu dan aksesori lainnya dan masukkan dalam wadah plastik yang kedap air dan tutup rapat, cuci (*scrubbing*) bagian kulit yang terkena dengan air mengalir dan disabun minimal 10 menit selanjutnya keringkan dengan handuk kering dan lembut.

Dekontaminasi gastrointestinal. Penelanan merupakan rute pemaparan yang tersering, sehingga tindakan pemberian bahan pengikat (karbon aktif), pengenceran atau mengeluarkan isi lambung dengan cara induksi muntah atau aspirasi dan kumbah lambung dapat mengurangi jumlah paparan bahan toksik. (Tabel 5).

Eliminasi

Tindakan eliminasi adalah tindakan untuk mempercepat pengeluaran racun yang sedang beredar dalam darah, atau dalam saluran gastrointestinal setelah lebih dari 4 jam. Apabila masih dalam saluran cerna dapat digunakan pemberian arang aktif yang diberikan berulang dengan dosis 30-50 gram (0,5 – 1 gram/ kg BB) setiap 4 jam per oral/ enteral. Tindakan ini bermanfaat pada keracunan obat seperti karbamazepin, *Chlordecone*, quinin, dapson, digoksin, nadolol, fenobarbital, fenilbutazone, fenitoin, salisilat, teofilin, *phenoxyacetate herbisida*.

Tindakan eliminasi yang lain perlu dikonsulkan pada dokter spesialis penyakit dalam karena tindakan spesialistik berupa cara eliminasi racun yaitu: 1). Diuresis paksa (*forced diuresis*); 2). Alkalinisasi urin, 3). Asidifikasi urin; 4). Hemodialisis/peritoneal dialisis.

Tabel 5. Tatacara Dekontaminasi Gastrointestinal

Jenis Tindakan	Tata Cara	Kontraindikasi	Perhatian Khusus
Induksi muntah	Stimulasi mekanis pada orofaring.	• Kesadaran turun, kejang. • Apneu, paparan > 4jam. • Keracunan zat korosif.	Pneumopati inhalasi, sindrom Mallory Weis.
Pengenceran	Air dingin atau susu 250 ml.	• Kesadaran turun. • Gangguan menelan/ napas. • Nyeri abdomen. • Asam pekat, non kaustik.	
Aspirasi dan kumbah lambung	Posisi *Trendelenberg left lateral dekubitus*, pasang NGT, aspirasi, bilas 200-300 ml sampai bersih tambah karbon aktif 50 gram	• Kesadaran turun tanpa pasang intubasi. • Zat korosif. • Zat hidrokarbon. • Asam pekat, non kaustik • Petrolium destilat.	Efektif paparan < 1jam. Kehamilan, kelainan jantung, depresi SSP, perforasi lambung.
Arang aktif	Dosis tunggal 30-50 g + 240 ml air.	Paparan >1jam. Ileus/ obstruksi GIT Zat korosif. Zat hidrokarbon.	Konstipasi. Distensi lambung.
Irigasi usus	Polietilen glikol 60 gr + NaCl 1,46 g + KCl 0,75 g + Na bic 1,68 g+Na sulfat 5,68 g + air sampai 1 liter.	Gangguan napas, SSP, jantung tidak stabil, kelainan patologis usus.	Indikasi keracunan Fe , lithium., tablet lepas lambat atau tablet salut enterik.
Bedah	Bila menelan zat sangat korosif (asam kuat), asing.		

Anti Dotum

Pada kebanyakan kasus keracunan sangat sedikit jenis racun yang ada obat antidotumnya dan sediaan obat antidot yang tersedia secara komersial sangat sedikit jumlahnya. Beberapa jenis antidotum pada keracunan dapat dilihat pada tabel 6.

TERAPI GEJALA PENYERTA ATAU PENYULIT

Gangguan Cairan, Elektrolit dan Asam Basa

Kebutuhan dasar cairan harian 30-35ml/kgBB/hari, natrium (Na+) 1-1,5 mmol/ kg BB/ hari, Kalium (K+) 1 mmol/kg BB/ hari. Apabila ada gangguan elektrolit dan asam-basa harus dikoreksi sesuai derajat berat ringannya.

Gangguan Irama Jantung

Sinus bradikardia yang disertai hipotensi dapat diberikan atropin 0,6 mg intravena. Pada sinus takikardia tidak diberikan terapi spesifik dan penghambat beta jangan diberikan karena dapat menyebabkan dekompensasi. Gangguan SVT disertai gangguan hemodinamik diberikan kardioversi sinkronisasi mulai 50 Joule, 100, 200, 300 Joule, setelah stabil diberikan adenosin 3 mg i.v. bolus dan bila perlu dapat diulang tiap 1-2 menit dengan dosis 6 mg dan kemudian 12 mg.

Methaemoglobinaemia (metHb).

Kebanyakan obat oksidan dapat menyebabkan hal ini yaitu dapsone, sulfonamid, trimetoprim, nitrit, nitrat, lokal anestesia (benzokain, lignokain, prilokain), metoklopramid, metilen biru, klorat dan bramat. Pada kasus ringan (kadar metHb < 30%) diberikan oksigen, sedangkan kasus berat diberikan metilen biru 1-2 mg/kg BB dalam > 5 menit, selanjutnya periksa ulang kadar MetHb setelah 1jam. Perlu diwaspadai bahwa metilen biru sendiri dapat menyebabkan metHb dan hemolisis terutama pada dosis >15 mg/kg BB dan mudah terjadi pada pasien dengan defisiensi G6PD.

Hiperemesis. Bila muntah gagal dikendalikan, maka dapat diberikan metoklopropamid 10 mg .i.v.atau proklorperazin 10 mg oral atau ondansetron 8 mg intravena pelan.

Distonia. Distonia sering terjadi akibat overdosis obat anti psikotik dan beberapa antiemetik. Reaksi yang terjadi berupa *oculogyric, torticolis* dan trismus. Beberapa gejala ekstrapiramidal yang lain seperti tremor, diskinesia, rigiditas dapat terjadi akibat overdosis obat yang lain. Gejala ekstrapiramidal harus diterapi dengan *procyclidine* 5-10 mg i.v./i.m, maksimum 20 mg/ 24 jam atau diberikan *benztropine* 1-2 mg.i.m./ i.v.

Rabdomiolisis. Kelainan ini bisa dideteksi dengan pemeriksaan kadar kreatinin kinase (CK) serum dan kadar mioglobin urin. Penatalaksanaan meliputi pemberian cairan rehidrasi i.v. dan alkalinisasi urin.

Sindrom antikolinergik. Penatalaksanaan terbaik adalah terapi simptomatik dan suportif saja.

Tabel 6. Jenis Keracunan, Antidotum dan Metode Pemberiannya

Bahan racun	Anti dotum	Metode
Kimia		
Sianida	nitrit (sodium/amil nitrit). sodium tiosulfat. dikobalt edetate (kasus berat)	Amyl nitrite inhalasi 50ml (12,5g)Na thiosulfat 25% dlm10mnt
Metanol/ Etilen glikol	ethanol. 4-metilpirazol	2,5ml/kgBB ethanol 40% (vodka, gin) dalam air/ jus jeruk, oral 30mnt
Timbal.	EDTA Asam 2,3-dimercaptosuksinat Penisilamin, BAL	Terapi kelasi
Merkuri. Arsenicum.	D-penisilamine. BAL(Dimercaprol), DMPS Asam 2,3-dimercaptosuksinat	Terapi kelasi
Na hipoklorit	Natrium tiosulfat	50mg atau 250 ml larutan 1%.i.v
Talium	Potasium ferric (*prussian blue*) Sodium jodida, BAL	10gr dalam 100ml manitol 1,5%; 2X oral
Organofosfat	Sulfas atropine pralidoksim	1-2mg i.v. ulang10-15 mnt, max 50mg/hari
Fe (besi)	Desferrioxamine	15 mg/kg BB/jam
Obat		
Amfetamine	Lorazepam	2mg.i.v
Digoxin	Fab fragmen (antibodispesifik)	Dosis tergantung digoksin serum
Isoniazide	Piridoksin	1 gram i.v./tiap gram INH, maks 5 g
Opioid	Nalokson	0,01mg/kgBBiv ulang tiap 2 menit
Parasetamol	N-asetilsistein, metionin	Metionin efektif, paparan <8jam
Warfarin	Vitamin K1./ FFP	5-10mg.i.v. pelan
Propranolol	Isoproterenol. Adrenalin Glukagon	Titrasi mulai 4 mcg/menit. Bolus 10mg glukagon + 5mg/jam drip i.v
Racun alam.		
Datura/kecubung	Fisostigmin salisilat	0,02mg/kg BB.i.v.2mnt; ulang 20mnt
Amanita phaloides	Salibinin Benzilpenisilin	5mg/kg BB infus 1jam+20mg/kg/24jam 300mg/kg BB infus.
Oleander	Kolestiramin	3X 4 gram/ hari
Racun binatang		
Scorpion	Antivenin (polivalen)	
Ubur-ubur	Antivenom	
Ular berbisa	SABU	Metode Schwartz-Way; metode Luck
Makanan.		
Jengkol	Na bikarbonat	4X 2 gram/ hari
Toxin mikroba.		
Botulinum	Antitoksin tipe A, B, E	100.000 unit tipe A+B+10.000 unit tipe E

REFERENSI

Jones AL, Dargan PI. Churchill's Pocke book of Toxicology. 1stedition. 2001. Harcourt publisher. London.

Henry J, Wiseman H. Management of poisoning. A handbook for Health care workers.WHO, Geneva 1997.

Olson KR. Caustic and Corrosive Agents. In Olson Kr editor. Poisoning Drug Overdosis. 1st edition. Prentice Hall Int, London. 1990; 114-116.

Buchanan JF. Etanol. In Olson Kr editor. Poisoning Drug Overdosis. 1stedition. Prentice Hall Int,London.1990;312-313.

Becker CE. Ethylen Oxide, . In Olson Kr editor. Poisoning Drug Overdosis.1st edition. Prentice Hall Int, London.1990; 153-154.

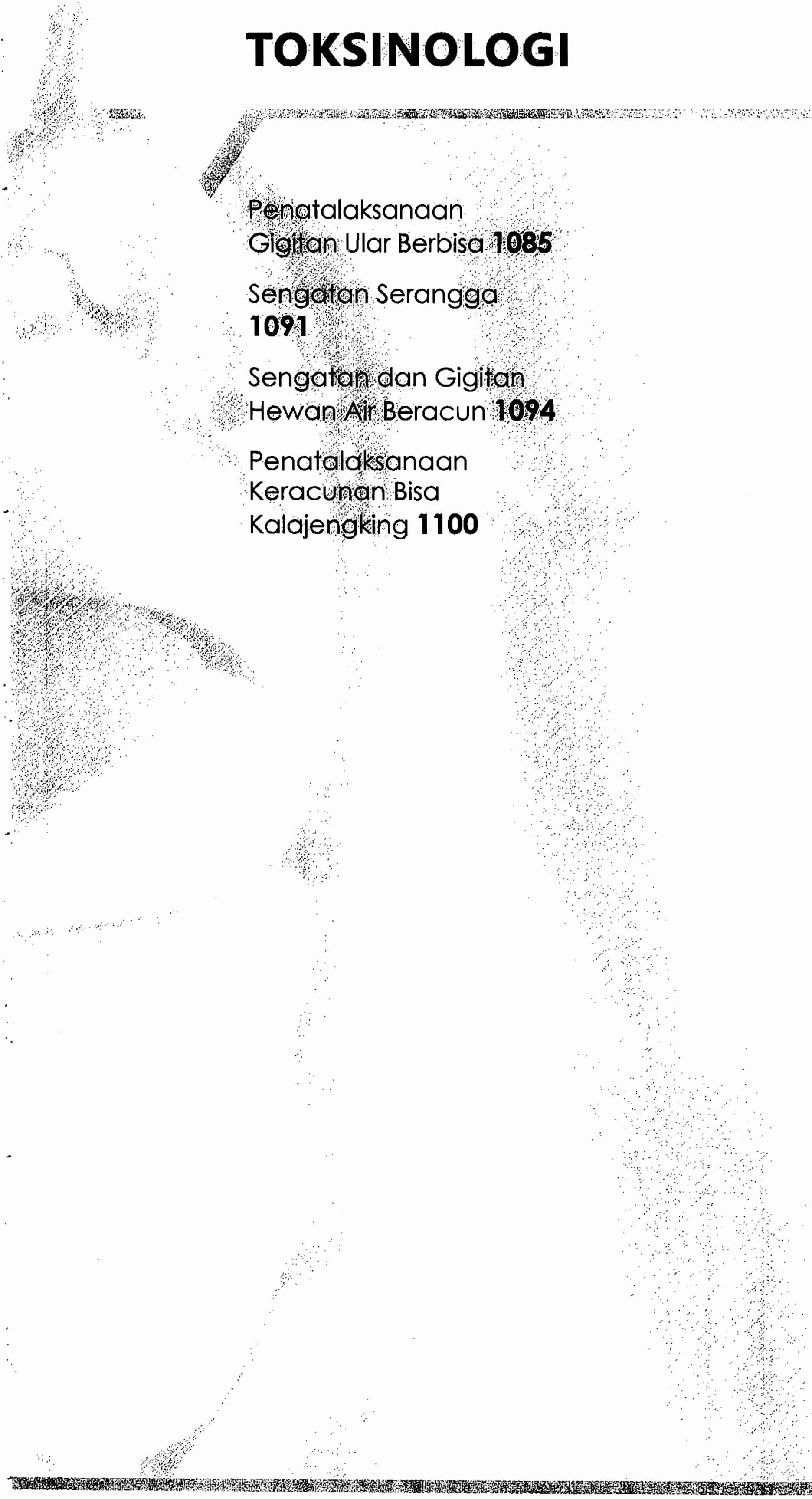
Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis & Treatment of Human Poisoning.2nd ed. Williams & Wilkins. Baltimore. 1997.

Anderson BI. Ethylene glycol and other Glycols. In Olson Kr editor. Poisoning Drug Overdosis. 1st edition. Prentice HallInt,London.1990; 202-203.

Almond GL. Salicylate. In Viccelio P editor. Handbook of Medical Toxicology. 1st edition. Little Brown.Co. USA. 1993.

BAB 17

TOKSINOLOGI



Penatalaksanaan Gigitan Ular Berbisa **1085**

Sengatan Serangga **1091**

Sengatan dan Gigitan Hewan Air Beracun **1094**

Penatalaksanaan Keracunan Bisa Kalajengking **1100**

146

PENATALAKSANAAN GIGITAN ULAR BERBISA

Djoni Djunaedi

INSIDENSI

Luka akibat gigitan ular dapat berasal dari gigitan ular berbisa maupun tidak berbisa. Umumnya ular menggigit pada saat ia aktif, yaitu pada pagi dan sore hari, apabila ia merasa terancam atau diganggu. Berdasarkan laporan yang diperoleh dari berbagai daerah di seluruh dunia, setiap tahunnya ditemukan lebih dari 5 juta kasus gigitan ular berbisa yang menyebabkan lebih dari 100.000 angka kematian. Namun ditemukan bahwa kasus gigitan ular yang paling dominan terjadi di daerah tropis yang memiliki suhu udara yang tidak ekstrem dan merupakan daerah agraris. Di Amerika Serikat ditemukan 8000 kasus gigitan ular berbisa per tahunnya, yang disebabkan oleh gigitan *Rattlesnake, Copperhead, Cottonmouth Water Moccasin*, dan *Coral Snake*. Di bagian UGD RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung dalam kurun waktu 1996-1998 dilaporkan sejumlah 180 kasus gigitan ular berbisa. Sementara di RSUD dr. Saiful Anwar Malang dalam kurun waktu satu tahun (2004) dilaporkan 36 kasus gigitan ular berbisa. Semua kasus gigitan ular tersebut diberikan terapi antivenom dan menunjukkan hasil yang baik kecuali pada satu kasus di mana pasien sudah dalam keadaan koma dan *apnoe*.

KOMPOSISI, SIFAT DAN MEKANISME "KERJA" BISA ULAR

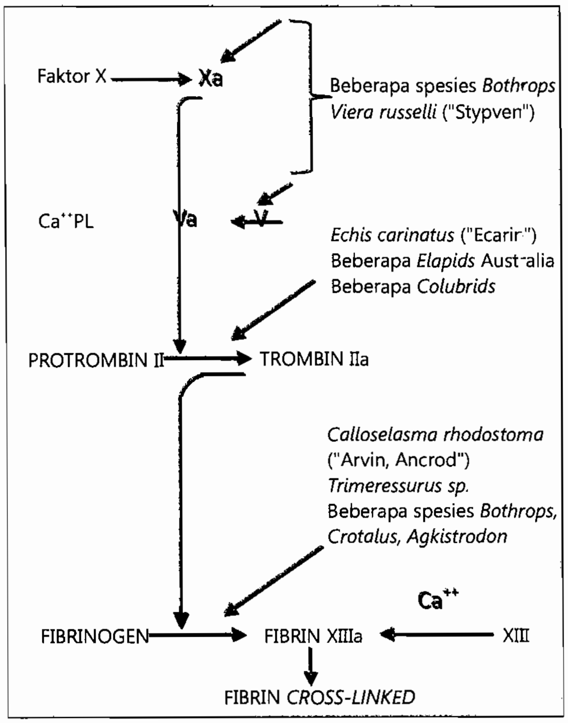
Bisa ular (venom) terdiri dari 20 atau lebih komponen sehingga pengaruhnya tidak dapat diinterpretasikan sebagai akibat dari satu jenis toksin saja.Venom yang sebagian besar (90%) adalah protein, terdiri dari berbagai macam enzim, polipeptida non-enzimatik dan protein non-toksik. Berbagai logam seperti *zinc* berhubungan dengan beberapa enzim seperti *ecarin* (suatu enzim prokoagulan dari *E. carinatus venom* yang mengaktivasi protrombin). Karbohidrat dalam bentuk glikoprotein seperti *serine protease ancrod* merupakan prokoagulan *C. rhodostoma venom* (menekan fibrinpeptida-A dari fibrinogen dan dipakai untuk mengobati kelainan trombosis). Amin biogenik seperti *histamine* dan 5-hidroksitriptamin, yang ditemukan dalam jumlah dan variasi yang besar pada Viperidae, diperkirakan dapat menyebabkan timbulnya rasa nyeri pada gigitan ular. Sebagian besar bisa ular mengandung fosfolipase A yang bertanggung jawab pada aktifitas neurotoksik presinaptik, rabdomiolisis dan kerusakan endotel vaskular. Enzim venom lain seperti fosfoesterase, hialuronidase, ATP-ase, 5-nuklotidase, kolinesterase, protease, RNA-ase dan DNA-ase masih belum jelas diketahui peranannya. Peran *procoagulant venom factors* (enzim) dapat dilihat pada gambar 1.

Bisa ular dapat pula dikelompokkan berdasarkan sifat dan dampak yang ditimbulkan seperti neurotoksik, hemoragik, trombogenik, hemolitik, sitotoksik, antifibrin, antikoagulan, kardiotoksik dan gangguan vaskular (merusak tunika intima). Selain itu, bisa ular juga merangsang jaringan untuk menghasilkan zat-zat peradangan lain seperti kinin, histamin dan substansi cepat lambat.

JENIS-JENIS ULAR BERBISA

Di dunia dikenal lebih dari 2000 spesies ular, namun jenis yang berbisa hanya sekitar 250 spesies. Berdasarkan morfologi gigi taringnya, ular dapat diklasifikasikan ke dalam 4 famili utama:

- Famili *Colubridae* (atau dikenal sebagai ular *Opisthoglyphous*, menyuntikkan bisa melalui gigi taring yang terletak di geraham belakang) misalnya ular pohon.
- Famili *Elapidae* (atau dikenal sebagai *Proteroglyphous*, memiliki geraham pendek yang hanya berisi beberapa gigi biasa, dan 2 gigi taring yang lebih besar yang



Gambar 1. Kerja beberapa bisa ular yang bersifat prokoagulan pada kaskade pembekuan (adaptasi dari Warrell, 1991)

bentuknya melengkung ke arah bawah dalam, di bagian atas depan geraham) misalnya ular weling, ular welang, ular sendok, ular anang, ular cabai, ular kobra sembur, dan ular laut.

- Famili *Viperidae* (atau dikenal sebagai *Solenoglyph*. Gigi taring ular jenis ini terletak di bagian atas depan geraham, berukuran sangat besar dan bentuknya melengkung ke arah tenggorokan. Ular famili ini bisa membuka mulut sampai 180 derajat) misalnya ular tanah, ular hijau dan ular bandotan puspo.
- Famili *Atractaspididae* (gigi taring ular jenis ini terletak di bagian atas depan geraham, berukuran sangat besar dan bentuknya melengkung ke arah samping. Desain taring tersebut diduga memudahkan ular untuk mematikan mangsa tanpa harus membuka mulut lebar-lebar) misalnya ular *stiletto*, dan *viper* bertahi lalat.

Untuk menduga jenis ular yang menggigit adalah ular berbisa atau tidak berbisa dapat dipakai ciri khas dari bentuk kepala ular dan luka bekas gigitan sebagai berikut:

Ciri-ciri ular berbisa: 1). Bentuk kepala segi empat panjang, 2). Gigi taring kecil, 3). Bekas gigitan: luka halus berbentuk lengkungan.

Ciri-ciri ular tidak berbisa: 1). Kepala segi tiga, 2). Dua gigi taring besar di rahang atas, 3). Dua luka gigitan utama akibat gigi taring.

Jenis ular berbisa berdasarkan dampak yang ditimbulkannya yang banyak dijumpai di Indonesia adalah jenis ular:

Hematotoksik: *Trimeresurus albolaris* (ular hijau), *Ankistrodon rhodostoma* (ular tanah). Aktifitas hemoragik pada bisa ular *Viperidae* menyebabkan perdarahan spontan dan kerusakan endotel (racun prokoagulan memicu kaskade pembekuan).

Neurotoksik: *Bungarusfasciatus* (ular welang), *Naya sputatrix* (ular sendok), ular kobra, ular laut.

Nerutoksin pascasinaps seperti *a-bungarotoxin* dan *cobrotoxin* terikat pada reseptor asetilkolin pada *motor end-plate* sedangkan neurotoksin prasinaps seperti *b-bungarotoxin, crotoxin, taipoxin* dan *notexin* merupakan fosfolipase-A2 yang mencegah pelepasan asetilkolin pada *neuromuscular junction.*

Beberapa spesies *Viperidae, hydrophiidae* memproduksi rabdomiolisin sistemik; sementara spesies yang lain menimbulkan mionekrosis pada tempat gigitan.

GAMBARAN KLINIS

Diagnosis gigitan ular berbisa tergantung pada keadaan bekas gigitan atau luka yang terjadi dan memberikan gejala lokal dan sistemik sebagai berikut (*True* dan Dreisbach, 2001):

1. Gejala lokal: edema, nyeri tekan pada luka gigitan, ekimosis (dalam 30 menit – 24 jam)
2. Gejala sistemik: hipotensi, kelemahan otot, berkeringat, menggigil, mual, hipersalivasi, muntah, nyeri kepala dan pandangan kabur
3. Gejala khusus gigitan ular berbisa:
    - Hematotoksik: perdarahan di tempat gigitan, paru, jantung, ginjal, peritonium, otak, gusi, hematemesis dan melena, perdarahan kulit (petekie, ekimosis), hemoptoe, hematuria, koagulasi intravaskular diseminata (KID)
    - Neurotoksik: hipertonik, fasikulasi, paresis, paralisis pernapasan, ptosis, oftalmoplegi, paralisis otot laring, refleks abnormal, kejang dan koma
    - Kardiotoksik: hipotensi, henti jantung, koma
    - Sindrom kompartemen: edema tungkai dengan tanda-tanda 5P (*pain, pallor, paresthesia, paralysis, pulselesness*)

Pada setiap kasus gigitan ular perlu dilakukan:

- Anamnesis lengkap: identitas, waktu dan tempat kejadian, jenis dan ukuran ular, riwayat penyakit sebelumnya.
- Pemeriksaan fisik: status umum dan lokal serta perkembangannya setiap 12 jam.

Tabel 1. Klasifikasi Gigitan Ular Menurut Schwartz (Depkes,2001)

Derajat	Venerasi	Luka	Nyeri	Edema/Eritema	Sistemik
0	0	+	+ / –	< 3 cm / 12 jam	0
I	+ / –	+	–	3-12 jam / 12 jam	0
II	+	+	+ + +	>12-25 cm / 12 jam	+ Neurotoksik, mual, pusing, syok
III	+	+	+ + +	> 25 cm / 12 jam	+ + Petekiae, syok, ekhimosis
IV	+ + +	+	+ + +	> ekstremitas	+ + gagal ginjal akut, koma, perdarahan

GAMBAR KLINIS GIGITAN BEBERAPA JENIS ULAR

Gigitan *Elapidae*

- Efek lokal (krais, mambas, *coral snakes* dan beberapa kobra) timbul berupa sakit ringan, sedikit atau tanpa pembengkakan, atau kerusakan kulit dekat gigitan. Gigitan ular dari Afrika dan beberapa kobra Asia memberikan gambaran sakit yg berat, melepuh dan kulit yang rusak dekat gigitan melebar.
- Semburan kobra pada mata dapat menimbulkan rasa sakit yang berdenyut, kaku pada kelopak mata, bengkak di sekitar mulut dan kerusakan pada lapisan luar mata.
- Gejala sistemik muncul 15 menit setelah digigit ular atau muncul setelah 10 jam kemudian dalam bentuk paralisis dari urat-urat di wajah, bibir, lidah dan tenggorokan sehingga menyebabkan sukar bicara, kelopak mata menurun, susah menelan, otot lemas, sakit kepala, kulit dingin, muntah, pandangan kabur dan mati rasa di sekitar mulut. Selanjutnya dapat terjadi paralisis otot leher dan anggota badan, paralisis otot pernapasan sehingga lambat dan sukar bernapas, tekanan darah menurun, denyut nadi lambat dan menurun kesadarannya. Nyeri abdomen seringkali terjadi dan berlangsung hebat. Pada keracunan berat dalam waktu satu jam dapat timbul gejala-gelaja neurotoksik. Kematian dapat terjadi dalam 24 jam.

Gigitan *Viperidae*:

- Efek lokal timbul dalam 15 menit atau setelah beberapa jam berupa bengkak dekat gigitan dan selanjutnya cepat menyebar ke seluruh anggota badan, rasa sakit dekat gigitan.
- Efek sistemik muncul dalam 5 menit atau setelah beberapa jam kemudian berupa muntah, berkeringat, kolik, diare, perdarahan pada bekas gigitan (lubang dan luka yang dibuat taring ular), hidung berdarah, darah dalam muntah, urin dan tinja. Perdarahan terjadi akibat kegagalan faal pembekuan darah. Beberapa hari berikutnya akan timbul memar, melepuh dan kerusakan jaringan, kerusakan ginjal, edema paru, kadang-kadang tekanan darah rendah dan denyut nadi cepat. Keracunan berat ditandai dengan pembengkakan di atas siku dan lutut dalam waktu 2 jam atau ditandai dengan perdarahan hebat.

Gigitan *Hydropiidae*

- Gejala yg segera muncul berupa sakit kepala, lidah terasa tebal, berkeringat dan muntah.
- Setelah 30 menit sampai beberapa jam dapat timbul kaku dan nyeri menyeluruh, spasme pada otot rahang, paralisis otot, kelemahan otot ekstraokular, dilatasi pupil dan ptosis, mioglobulinuria yang ditandai dengan urin warna coklat gelap (gejala ini penting untuk diagnostik), ginjal rusak, henti jantung.

Gigitan *Rattlesnake* dan *Crotalidae*

- Efek lokal berupa tanda gigitan taring, pembengkakan, ekimosis dan nyeri pada daerah gigitan merupakan inidikasi minimal yang perlu dipertimbangkan untuk pemberian *polivalen crotalidae antivenin*.
- Anemia, hipotensi dan trombositopenia merupakan tanda penting.

Gigitan *Coral Snake*

- Efek gigitan langsung menyerang saraf, sehingga pada daerah gigitan terasa kebal (mati rasa). Jika tidak segera ditangani, pasien bisa terkena resiko *cranial nerve palsies*, paralisis saluran pernapasan, dan mati.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

- Pemeriksaan darah: Hb, leukosit, trombosit, kreatinin, urea-N, elektrolit, waktu perdarahan, waktu pembekuan, waktu protrombin, fibrinogen, APTT, D-dimer, uji faal hepar, golongan darah dan uji cocok silang.
- Pemeriksaan urin: hematuria, glukosuria, proteinuria (mioglobulinuria).
- EKG.
- Foto dada.

TATALAKSANA

Tujuan tatalaksana pada kasus gigitan ular berbisa adalah:

- Menghalangi/memperlambat absorpsi bisa ular.
- Menetralkan bisa ular yang sudah masuk ke dalam sirkulasi darah.
- Mengatasi efek lokal dan sistemik.

Tindakan Tatalaksana

a. Sebelum penderita dibawa ke pusat pengobatan, beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah:
   - Penderita diistirahatkan dalam posisi horizontal terhadap luka gigitan.
   - Jangan memanipulasi daerah gigitan.
   - Penderita dilarang berjalan dan dilarang minum minuman yang mengandung alkohol.
   - Apabila gejala timbul secara cepat sementara belum tersedia antivenin, ikat daerah proksimal dan distal dari gigitan. Tindakan mengikat ini kurang berguna jika dilakukan lebih dari 30 menit pasca gigitan. Tujuan ikatan adalah untuk menahan aliran limfe, bukan menahan aliran vena atau arteri, sehingga ikatan tidak boleh lebih menekan lebih dari 20 mm Hg.

b. Setelah penderita tiba di pusat pengobatan, diberikan terapi suportif sebagai berikut:
   - Tatalaksana jalan napas.
   - Tatalaksana fungsi pernapasan.
   - Tatalaksana sirkulasi: beri infus cairan kristaloid.
   - Beri pertolongan pertama pada luka gigitan: verban ketat dan luas di atas luka, imobilisasi (dengan bidai).
   - Ambil 5-10 ml darah untuk pemeriksaan: waktu protrombin, APTT, D-Dimer, fibrinogen dan Hb, leukosit, trombosit, kreatinin, urea N, elektrolit (terutama K), *Creatine Kinase* (CK). Periksa waktu pembekuan, jika >10 menit, menunjukkan kemungkinan adanya koagulopati.
   - Beri SABU (Serum Anti Bisa Ular, serum kuda yang dikebalkan) polivalen 1 ml berisi:
     - 10-50 LD50 bisa *Ankystrodon*
     - 25-50 LD50 bisa *Bungarus*
     - 25-50 LD50 bisa *Naya Sputarix*
     - Fenol 0.25% v/v

Teknik pemberian:

- *Intravenous "push"* injection: suntikan diberikan secara manual oleh paramedik secara perlahan, tidak lebih dari 2 ml/menit.
- *Intravenous infusion*: antivenom dilarutkan dalam 5-10 ml cairan isotonik per kg berat badan (dalam 250-500 ml NaCl 0,9% atau *Dextrose* 5%) dengan kecepatan 40-80 tetes/menit. Maksimal 100 ml (20 vial).
- Infiltrasi lokal pada luka tidak dianjurkan.
- Indikasi SABU adalah gejala venerasi sistemik dan edema hebat pada bagian luka.

Pedoman terapi SABU mengacu pada Schwartz dan Way (Depkes, 2001):

- Derajat 0 dan 1: tidak diperlukan SABU; dilakukan evaluasi dalam 12 jam, jika derajat meningkat maka diberikan SABU sampai 5 vial.
- Derajat II: 5-15 vial SABU
- Derajat III: 15-20 vial SABU
- Derajat IV: berikan penambahan 6-8 vial SABU sampai paling tidak mencapai 25 vial

Pedoman terapi SABU menurut Luck (Depkes, 2001) dan WHO SEARO

- Pantau keseimbangan cairan dan elektrolit.
- Ulangi pemeriksaan darah pada 3 jam setelah pemberian antivenom
  - Jika koagulopati tidak membaik (fibrinogen tidak meningkat, waktu pembekuan darah tetap memanjang), ulangi pemberian SABU. Ulangi pemeriksaan darah pada 1 dan 3 jam berikutnya, dan seterusnya.
  - Jika koagulopati membaik (fibrinogen meningkat, waktu pembekuan menurun) maka monitor ketat diteruskan dan ulangi pemeriksaan darah untuk evaluasi perbaikannya. Pemantauan dilanjutkan hingga 2 x 24 jam untuk mendeteksi kemungkinan koagulopati berulang. Perhatian untuk penderita dengan gigitan *Viperidae* untuk tidak menjalani operasi minimal 2 minggu setelah gigitan.

Tabel 2. Pedoman Terapi SABU Menurut Luck (Depkes, 2001)

Derajat	Beratnya envenomasi	Taring atau gigi	Ukuran zona edema/eritema kulit (cm)	Gejala sistemik	Jumlah vial venom
0	Tidak ada	+	< 2	-	0
I	Minimal	+	2 – 15	-	5
II	Sedang	+	15 – 30	+	10
III	Berat	+	> 30	+ +	15
IV	Berat	+	< 2	+ + +	15

- Terapi suportif lainnya dalam keadaan:
  - **Gangguan neurotoksik:** beri 1 dosis Neostigmin (asetilkolinesterase) 10 mg IV untuk dewasa selama 3-4 menit dan 0,25 mg/kg berat badan untuk anak-anak. Pemberian Neostigmin bisa menyebabkan efek samping yang tidak nyaman (diare, kejang usus, atau keringat dingin). Karena itu, pemberiannya harus diawali dengan antikolinergik sulfas atropine sebanyak 0,6 mg setiap 4 jam. Jika Neostigmin tidak tersedia, bisa diberikan Distigmine, Pyridostigmine (60 mg 4 kali sehari) atau Ambenomium (5-25 mg 4 kali sehari secara oral).
  - **Gangguan koagulasi berat:** Bila 6 jam setelah diberi antivenin, penderita tetap mengalami gangguan koagulasi (berdasarkan tes 20 menit koagulasi darah), ulangi pemberian antivenin dengan dosis sesuai kadar envenomasi (lihat tabel 2) dalam 1-2 jam. Perlu diingat bahwa waktu yang diperlukan oleh ginjal untuk kembali ke fungsi normal adalah 3-9 jam.
  - **Rabdomiolisis berat (hiperkalemia):** Beri 10 ml infus 10% Kalsium glukonat bersamaan dengan 250-500 ml 10% infus glukosa dan 10-20 unit insulin. Untuk meringankan efek kalemia, bisa diberikan Salbutamol 1200-1500 µg melalui aerosol (6-8 hembusan per 200 µg), atau Albuterol 10-20 mg dalam 4 ml cairan nebuliser. Albuterol dan insulin akan lebih efektif bila diberikan bersama. Jika hiperkalemia tidak bisa dihentikan melalui pengobatan di atas, perlu dilakukan peritoneal atau hemodialisis (3-4 liter per jam).
  - Bila terjadi **infeksi bakterial** pada luka bekas gigitan, beri 1 dosis Gentamisin atau Kloramfenicol, bersamaan dengan 1 booster dosis anti tetanus. Jika luka bekas gigitan harus dioperasi, untuk menghindari infeksi bakterial lebih lanjut, bisa diberikan Amoksisilin atau Sefalosporin, ditambah dengan Gentamisin dan Metronidazole).
  - Bila terjadi **Sindrom kompartemen** dan **fasiotomi**: Bila bagian badan yang terkena gigitan tidak bisa digerakkan, membengkak, dingin, dan tidak memiliki denyut darah, lakukan tes tekanan intrakompartmental, < 40 mm Hg untuk anak-anak dan > 40 mm Hg untuk dewasa. Jika fasiotomi tetap terjadi, ulang pemberian antivenin berdasarkan terapi SABU di tabel 2.
  - **Perdarahan:** beri transfusi darah segar atau komponen darah, fibrinogen, vitamin K, transfusi trombosit.
  - **Hipotensi:** beri infus cairan kristaloid.
  - Pantau pembengkakan lokal setiap jam dengan ukuran lilitan lengan atau anggota badan.
  - Untuk mengurangi rasa nyeri berikan aspirin atau kodein, hindari penggunaan obat-obatan narkotik depresan.
- Terapi profilaksis:
  - Pemberian antibiotika spektrum luas. Kuman terbanyak yang dijumpai adalah *P.aeruginosa, Proteus sp., Clostridium sp., B.fragilis.*
  - Beri toksoid tetanus
  - Pemberian serum anti tetanus: sesuai indikasi.

Petunjuk Praktis Pencegahan Terhadap Gigitan Ular

- Penduduk di daerah dimana banyak ditemukan ular berbisa dianjurkan untuk memakai sepatu dan celana berbahan kulit sebatas paha sebab lebih dari 50% kasus gigitan ular terjadi pada daerah paha bagian bawah sampai dengan kaki.
- Ketersediaan serum antibisa ular (SABU) untuk daerah yang sering terjadi kasus gigitan ular.
- Hindari berjalan pada malam hari terutama di daerah berumput dan semak-semak.
- Apabila mendaki tebing berbatu harus mengamati sekitar dengan teliti.
- Jangan membunuh ular bila tidak terpaksa sebab banyak penderita yang tergigit akibat kejadian semacam itu.

Respons yang diharapkan bila antivenin bekerja dengan baik

- Penderita merasa lebih baik
- Gusi berdarah berhenti dalam 15-30 menit
- Tes koagulasi darah menjadi normal dalam 3-9 jam; perdarahan klinis berhenti lebih awal
- Tekanan darah menjadi normal dalam 1 jam dan abnormal detak jantung hilang.
- Efek neurotoksik menghilang dalam 30 menit, walaupun gigitan beberapa jenis ular seperti ular laut bisa menyebabkan efek neurotoksik bertahan lebih dari 30 menit setelah terapi SABU.
- Hemolisis dan Rabdomiolisis berhenti dalam beberapa jam. Warna air kencing berubah menjadi normal.

REFERENSI

Auerbach, P.S. dan Norris, R.L.: Disorders caused by reptile bites and marine animal exposures. In D.L. Kasper et.al. (eds.) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. NY: McGraw-Hill, 2008, Ch.391, p.2741-4.

Depkes: "Sumber Lain Bisa Binatang".Dalam Buku Saku Pelayanan Kesehatan Anak di Rumah Sakit.Pedoman Bagi Rumah Sakit Rujukan Tingkat Pertama di Kabupaten/Kota: 2009, p.39.

Depkes: Tatalaksana keracunan bisa sengatan kalajengking (scorpion). Dalam SIKer. Dirjen POM Depkes RI.Pedoman Tatalaksana Keracunan untuk Rumah Sakit: 2001, p.240-42.

True, B-L dan Dreisbach, R.H.: Handbook of poisoning: prevention, diagnosis, and treatment. 13th Ed. Parthenon Publishing: 2001, p.587-600.

University of Maryland Medical Center.: First Aid: Snake Bites. http://www.umm.edu/non_trauma/snake.htm: 3 Maret 2010. Di-download 12 November 2011.

Warrell, D.A.: Snakes. In: G.T. Strickland (ed.). Hunter's Tropical Medicine. 7th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 1991, p.877-888.

WHO: Snake Antivenoms. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs337/en/index.html: Fact Sheet N° 337. Mei 2010. Di-download 1 Juni 2012.

WHO SEARO. Guidelines for the Clinical Management of Snake bites in the South-East Asia Region. 2005. http://www.searo.who.int/LinkFiles/SDE_mgmt_snake-bite.pdf. Di-download 3 Juni 2012.

147

SENGATAN SERANGGA

Budiman Darmo Widjojo

PENDAHULUAN

Sengatan serangga dan pagutan ular merupakan bagian dari kegawatan karena lingkungan. Pada dasarnya penatalaksanaan sengatan serangga dan pagutan ular tergantung jenis binatang itu sendiri. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengetahui secara langsung binatang yang menggigit atau setidaknya mengetahui ciri binatang tersebut melalui wawancara dengan pasien maupun saksi kejadian.

Perlu diketahui bahwa tidak semua serangga dan ular itu beracun. Kendati beracun pun, belum tentu kadar toksinnya dapat membahayakan manusia. Toksin itu sendiri merupakan alat mempertahankan diri maupun mencari makan bagi serangga maupun ular.

Pada tulisan ini, akan dibahas penatalaksanaan gigitan dan pagutan beberapa jenis serangga dan ular yang dapat membahayakan manusia, baik secara umum maupun khusus.

SENGATAN SERANGGGA

- Sengatan laba-laba dapat menimbulkan rasa sakit, bahkan dapat menimbulkan nekrosis kulit dan keracunan sistemik.
- Dari 30000 spesies laba-laba, ada seratus yang bersifat agresif dan mempunyai gigi taring yang cukup mengadakan penetrasi pada kulit manusia.
- Identifikasi bahwa ini gigitan laba-laba dapat diketahui sejak awal terapi.

GIGITAN LABA-LABA PERTAPA DAN NEKROSIS ARACHNIDISM

Nekrosis kulit yang berat dan nekrosis jaringan subkutis diikuti pengracunan dapat disebabkan oleh *Laxosceles reclusa*, laba-laba cokelat, dan empat spesies terakhir dari *Laxosceles* yang banyak terdapat di Amerika Tengah dan Utara.

Laba-laba lain yang menyebabkan ulkus nekrotik termasuk dalam jenis laba-laba hobo (*Tegenaria agrestis*). Laba-laba *recluse* berwarna cokelat dan mempunyai warna ungu gelap berbentuk titik pada permukaan dorsal. Laba-laba hobo cokelat dengan tanda abu-abu dan laba-laba kantung dapat berwarna kuning pucat, hijau atau cokelat.

Laba-laba ini tidak agresif dalam menggigit manusia dan gigitannya hanya berupa tekanan pada kulit. Laba-laba ini menyerang dari balik batu dan tumpukan kayu, sering menyerang pada malam hari. Gigitan timbul pada korban yang berpakaian, mula-mula di lengan, di leher, dan di bawah perut.

Cairan jernih dari laba-laba ini berisi esterase, fosfatase alkalin protease dan enzim lain yang menyebabkan nekrosis jaringan dan hemolisis.

Sfingomielinase B, faktor dermonekrotik yang penting, terletak di antara membran sel yang merupakan kemotaksis neutrofil, akan menyebabkan trombosis vaskular dan reaksi seperti Arthus.

Mulanya gigitan tidak nyeri atau terasa panas. Setelah beberapa jam terasa nyeri dan gatal dengan indurasi di sekeliling gigitan ada daerah pucat iskemik dan daerah kemerahan. Pada banyak kasus tanpa terapi akan sembuh dalam waktu 2-3 hari.

Pada kasus yang berat, kemerahan merata dan di bagian tengah ada pendarahan dan nekrosis disertai timbulnya bula. Timbul jaringan kehitaman dan terkelupas yang beberapa minggu kemudian meninggalkan ulkus yang diameternya bisa mencapai 25 cm dan kadang-kadang membuat jaringan cekung.

Proses penyembuhan bisa 3 hingga 6 bulan. Bila mengenai jaringan lemak, penyembuhan bisa sampai 3 tahun. Kompikasi lokal bisa melukai jaringan saraf dan infeksi sekunder. Demam, nyeri, lemah, mual, muntah, mialgia, artralgia, makulopapular dan leukositosis dapat timbul setelah 72 jam gigitan serangga. Jarang terjadi komplikasi akut berupa anemia hemolitik, hemoglobinuria dan gagal ginjal.

Penatalaksanaan

- Tindakan awal dengan membersihkan gigitan, balut dengan balutan yang steril dan beri kompres dingin, angkat dan lakukan imobilisasi bagian yang baru digigit.
- Bila ada indikasi, berikan analgetik, antihistamin, antibiotik dan profilaksis tetanus.
- Pada 48-72 jam pertama diberi dapson, inhibitor leukosit yang dapat menghentikan lesi yang akan menjadi nekrosis. Dapson diberikan per oral 50-100mg 2 kali/hari, setelah dipastikan tidak ada *G6 phosphatase dehydrogenase (G6PD) deficiency.*
- Bila efek lokal atau sistemik dari glukokortikoid tidak terlihat maka lebih potensial digunakan *Laxosceles* yang spesifik antivenin.
- Debridemen dilanjutkan dengan *skin grafting*
- Pasien dimonitor terhadap tanda-tanda hemolisis, gagal ginjal dan komplikasi sistemik yang lain.

SENGATAN KALAJENGKING

Kalajengking merupakan binatang yang hidup di tanah dan memakan artropoda serta kadal kecil. Kalajengking memiliki sepasang penjepit yang digunakan untuk menggenggam mangsanya. Kemudian melumpuhkan mangsanya dengan sengatan yang terdapat pada ujung ekor. Sengatan tersebut menimbulkan rasa nyeri dan panas yang potensial menimbulkan pengracunan yang mematikan. Kalajengking yang mematikan terdiri dari 30-1000 spesies (yang telah diketahui) dan menyebabkan 5000 kematian di dunia setiap tahunnya.

Kalajengking mencari makan pada malam hari dan menyengat pada siang hari biasanya tinggal di bawah kayu, di batu atau di dalam tanah. Bila di dalam gedung, ia ditemukan di sepatu, pakaian, tempat tidur, bak mandi dan bak cuci piring. Kalajengking menyengat manusia bila diganggu.

Penatalaksanaan

- Sengatan dari spesies yang tidak mematikan, sebaiknya diberikan es batu, analgetik atau antihistamin.
- Umumnya sengatan hanya menimbulkan nyeri lokal dapat ditangani di rumah dengan instruksi kembali ke bagian gawat darurat bila terjadi perkembangan penyakit menjadi gangguan saraf dan otot atau gangguan saraf kranial.
- Perlakukan pasien dengan tenang, berikan tekanan dengan kompres dingin pada sengatan agar mengurangi absorbsi racun. Berikan infus intravena midazolam untuk mengontrol agitasi, gerakan otot yang tidak beraturan yang disebabkan oleh sengatan kalajengking.
- Pemantauan selama pengobatan dapat diberi sedatif atau narkotik jika perlu terutama pasien yang mengalami gejala-gejala neuromuskular untuk mencegah terjadinya henti napas.
- Hipertensi dan edema pulmonal dapat dikontrol dengan nifedipin, hidralazin atau prazosin dan bradiaritmia dapat dikontrol dengan atropin.

SENGATAN *HYMENOPTERA*

Yang termasuk di dalamnya adalah lebah, tawon dan semut. Umumnya mereka menyerang bila koloni atau sarangnya diganggu. Racunnya diproduksi pada kelenjar di bagian belakang perut yang akan keluar dengan cepat bila terjadi kontraksi otot kantung racun dengan kapasitas di atas 0,1 ml pada serangga yang besar.

Toksin polipeptida pada lebah madu termasuk melitin yang dapat merusak sel membran; degranulasi protein sel mast dapat menyebabkan pelepasan histamin berupa apamin (neurotoksin); adolapin (anti inflamasi). Enzim dalam racun terdiri dari hialuronidase yang merupakan sebagian besar komponen dan fospolipase yang merupakan *major venom allergen*.

Sengatan lebih menimbulkan nyeri, bengkak dan reaksi kemerahan, edema lokal dan bengkak yang timbul setelah beberapa jam. Gigitan multipel dapat menyebabkan mual, diare, edema menyeluruh, dispnea, hipotensi, dan kolaps. Rabdomiolisis dan hemolisis intravaskular dapat menyebabkan gagal ginjal. Kematian akibat efek langsung dari racun terjadi bila sengatan lebah madu antara 300-500 sengatan.

Penatalaksanaan

Pada sengatan dibersihkan, diberi desinfektan dan diberikan es batu. Bila perlu diberikan analgetik, antihistamin oral dan losio kalamin topikal. Reaksi lokal yang cukup luas diobati dengan glukokortikoid. Pasien dengan banyak sengatan dimonitor selama 24 jam untuk mencegah terjadinya gagal ginjal atau koagulopati.

SENGATAN SEMUT API DAN SEMUT LAIN

Sengatan semut api merupakan masalah kesehatan di

Amerika. Semut menggigit pada waktu banjir bila terjadi kontak dengan manusia. Semut merah-cokelat atau semut cokelat-hitam menyengat kulit manusia dengan kekuatan rahang ketika menyemprotkan racun. Racun alkaloid berisi piperidines sitotoksik dan hemolitik serta beberapa protein dengan enzim aktif.

Mula-mula timbul reaksi kemerahan, bengkak dan rasa terbakar timbul dalam 30 menit, terjadi pustula steril dalam waktu 24 jam. Pustula menjadi ulkus setelah 48 jam dan sembuh dalam 10 hari bila tak terjadi infeksi sekunder.

Eritem yang cukup luas dan edema dapat timbul dalam beberapa hari walaupun tak selalu terjadi. Pada kasus yang berat dapat terjadi penekanan saraf dan pembuluh darah. Sengatan diberi es batu, glukokortikoid topikal dan antihistamin oral. Pustula ditutup dengan verban dan diberi antibiotik bila ada indikasi. Epinefrin dan terapi suportif lainnya diberikan bila ada reaksi anafilaktik.

GIGITAN KUTU

Umumnya kutu yang menggigit manusia adalah kutu anjing, kutu kucing atau kutu tikus yang mempunyai sarang dan tinggal pada pejamu. Larva kutu memakan butir-butir darah pejamu yang mengering yang dikeluarkan oleh kutu dewasa pada waktu makan. Kutu manusia menetap pada tempat tidur atau furnitur.

Pada orang yang sensitif akan timbul eritema, papul, urtika vesikel dan infeksi bakteri pada tempat gigitan. Pengobatan dengan antihistamin dan antipruritus. Pencegahannya yaitu membersihkan tempat bersarangnya kutu, tempat tidur dan pejamu dengan menyemprot insektisida seperti *pyrethin*, DDT atau *malathion*.

REFERENSI

Auerbach PS, Norris RL. Disorders caused by reptile bites and marine animal exposures.In: Kasper DL, et al eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York:McGraw-Hill; 2005

Auerbach PS, ed. *Wilderness medicine*.4th ed. St. Louis: Mosby;2001

Barzilai A et al.Insect bite-like reaction in patients with hematologic malignant neoplasms. Arch Dermatol.1999;135.

Goddard J.Physician's guide to arthropods of medical importance. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2002

Gold BS et al.Bites of venomous snakes. N Engl J Med. 2002;347.

Mauguire JH, et al. Ectoparasite infestations and arthropod bites and sting. Kasper DL, et al eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York:McGraw-Hill;2005

Sharma SK et al.Impact of snake bites and determinants of fatal outcomes in Southeastern Nepal. Am J Trop Med Hyg. 2004;2:71.

Werner GT.Poisonous-snake bites. Therapy and preventive measures. Fortschr Med. 1978;6:96.

148

SENGATAN DAN GIGITAN HEWAN AIR BERACUN

Adityo Susilo, Erni J Nelwan

PENDAHULUAN

Interaksi manusia dengan lingkungannya merupakan suatu proses dinamika alamiah yang akan terus berlangsung sepanjang masa. Air (samudera) menempati lebih dari dua pertiga dari permukaan luas bumi, menyimpan beragam kekayaan mineral dan hayati yang tentu tidak mungkin terlepas di dalam dinamika siklus hidup manusia tersebut. Beragam makhluk hidup yang terkandung di dalamnya bermanfaat bagi kelangsungan ekologi, termasuk di antaranya hewan air beracun (*Venomous aquatic animals*), yang sedianya racun tersebut merupakan bentuk mekanisme pertahanan hidupnya di lingkungan.

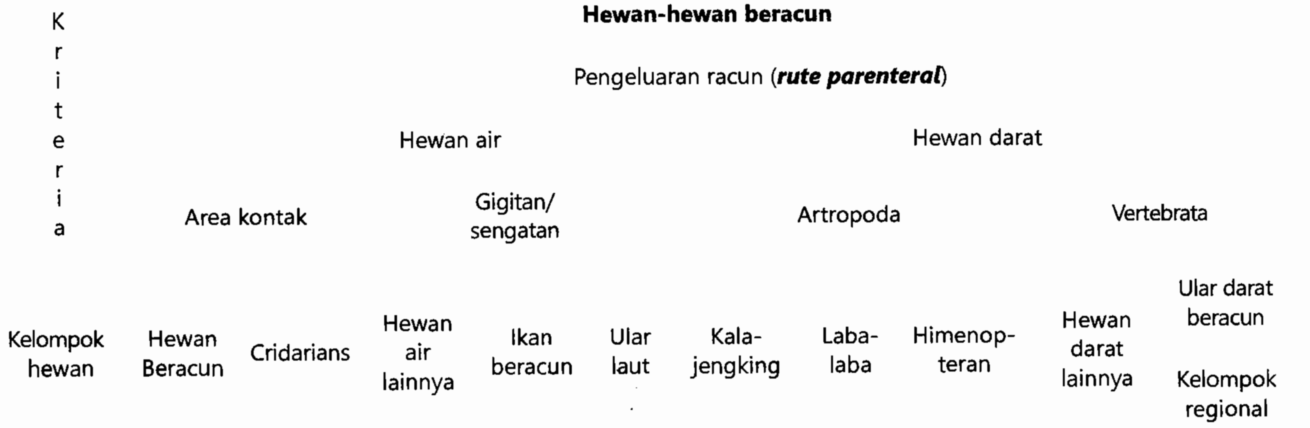
Manusia memiliki risiko terpajan dengan jenis hewan air ini dan tidak jarang menimbulkan permasalahan klinis yang serius. Cedera yang mungkin timbul dapat disebabkan oleh reaksi toksin langsung maupun jejas traumatik pasca gigitan/ sengatan hewan laut dengan komplikasi terburuk berupa kematian.

JENIS HEWAN AIR BERACUN

Untuk mempermudah klinisi dalam memahami proses dan manifastasi envenomasi (keracunan) hewan air, berbagai klasifikasi diajukan untuk menyederhanakan dan memilah hewan air beracun manakah yang paling sering menimbulkan masalah medis. Salah satu pembagian tersebut dipaparkan pada gambar 1.

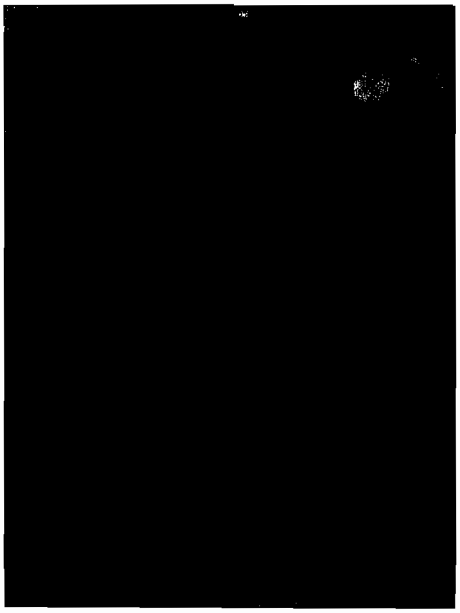
A. Cnidaria

Beberapa spesies coelentarata termasuk di dalam filum ini, dan yang terbanyak dibincangkan di berbagai literatur ialah *anemone*, *Jellyfish* (ubur-ubur) dan *coral*. Sengatan *cnidaria* merupakan penyumbang terbesar terhadap keracunan di laut. Di Australia, sekitar 10.000 sengatan terjadi setiap tahunnya. Di Malaysia, rerata 2-3 kematian tiap tahunnya terjadi karena sengatan hewan laut ini. Filipina melaporkan jumlah kematian yang lebih tinggi antara 20-40 kematian per tahun.


Kriteria
Hewan-hewan beracun
Pengeluaran racun (***rute parenteral***)
Hewan air
Hewan darat
Area kontak
Gigitan/ sengatan
Artropoda
Vertebrata
Kelompok hewan
Hewan Beracun
Cridarians
Hewan air lainnya
Ikan beracun
Ular laut
Kala-jengking
Laba-laba
Himenop-teran
Hewan darat lainnya
Ular darat beracun
Kelompok regional

Gambar 1. Pembagian jenis hewan beracun menggunakan kriteria sederhana

Hewan ini memiliki kekhususan yang hanya dimiliki kelompok hewan filum cnidaria, yaitu terdapatnya 'cnidae' atau 'nematocyst' (kumpulan cnidae). Organel khusus berukuran mikroskopik ini mengandung racun dan tersebar secara merata di seluruh tentakel yang dimiliki ubur-ubur. Meskipun cnidae dikatakan tidak dapat menembus kulit manusia namun sengatannya dapat berisiko terhadap keracunan dan kematian.



Gambar 2. Ubur-ubur jenis Pellagia noctiluca (foto: koleksi pribadi dr. Erni Nelwan)

Gejala Klinis

Sengatan langsung dari hewan-hewan *cnidaria* umumnya menimbulkan manifestasi iritasi lokal di kulit (rasa terbakar dan eritema). Selain manifestasi lokal ini, beberapa spesies ubur-ubur dapat menimbulkan gejala envenomasi sistemik selain manifestasi radang lokal yang berat. Episode "*flare-up*" lanjutan dapat terjadi mengikuti sengatan primer. Beberapa spesies ubur-ubur yang mampu menimbulkan envenomasi sistemik berasal dari kawasan Samudera Pasifik dan Lautan Karibia (*box jellyfish; Chironex fleckeri, Carukia barnesi, Chiropsalmus quadrigatus*) serta Samudera Atlantik dan Indopacific (*Portuguese man o'war; Physalia spp.*). Kematian dapat terjadi dalam hitungan menit pasca sengatan racun dari nematocyst dalam jumlah besar.

Venom *cnidaria* dapat menimbulkan dermatonecrosis, myonecrosis, hemolysis atau kardiotoksisitas, tergantung dari spesies *cnidaria* yang menyengat. Spesies *Chironex fleckeri*, yang cukup banyak ditemukan di kawasan Australia, menimbulkan gangguan sirkulasi darah yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah tiba-tiba, diikuti dengan turunnya tekanan darah, hingga kolaps kardiovaskular. *C.fleckeri* juga memiliki dua jenis myotoksin yang dapat menimbulkan kontraksi otot terus-menerus sehingga menyerupai gejala tetani. Keluhan nyeri yang ditimbulkan oleh sengatan spesies ini merupakan yang terberat dibandingkan dengan spesies lainnya, disertai gambaran kemerahan pada kulit berbentuk seperti cambuk (*whiplike*) dan "*frosted ladder appearance*". Gejala envenomasi sistemik meliputi keluhan mual, muntah, spasme otot, nyeri kepala, malaise, demam, menggigil, vertigo, ataksia hingga paralisis otot. Hipotensi, disritmia jantung, edema pulmoner, hemolisis dan gagal ginjal akut dapat muncul pada kasus yang gawat. Laju mortalitas pada keracunan *C.fleckeri* berkisar 15-20%.

Gambaran status lokalis pasca sengatan oleh ubur-ubur Irukandji (*Carukia barnesi*) yang banyak terdapat di kawasan tropikal Australia umumnya ringan dan tidak terlihat, namun manifestasi sistemik ("Sindroma Irukandji") pasca sengatan akan lebih dominan, sebagai akibat dari pelepasan katekolamin dalam jumlah yang sangat banyak. Hipertensi akut merupakan kondisi yang prominen dan dapat berakibat fatal sebagai akibat dari meningkatnya kadar katekolamin darah secara mendadak. Keadaan darurat ini umumnya timbul 30 menit pasca sengatan, dengan gejala penyerta lainnya juga sebagai dampak dari tingginya kadar katekolamin darah seperti takikardi, palpitasi, hiperpnea, nyeri kepala, gelisah, berkeringat dan ketakutan. Seluruh gejala tersebut akan nampak berat. Spasme otot terutama di daerah punggung tidak jarang terjadi. Hipotensi biasanya terjadi mengikuti kondisi krisis hipertensi, dengan edema pulmoner sebagai konsekuensi dari disfungsi miokard.

Kebalikan dari ubur-ubur irukandji, sengatan ubur-ubur *'Portuguese man'o war'* (*Physalia spp.*) menimbulkan gambaran lokal yang berat dengan bullae dan nekrosis kulit dengan rasa nyeri yang hebat. Gejala envenomasi sistemik, merupakan manifestasi dari blokade penghantaran saraf yang diakibatkan oleh hambatan masuknya Ca2+ ke dalam retikulum sarkoplasma seluler oleh venom. Kondisi ini dapat menimbulkan kelemahan, perasan baal, kecemasan, spasme otot punggung dan perut, nyeri kepala, lakrimasi, *nasal discharge*, diaforesis, vertigo, dan yang lebih berat meliputi fokus ektopik ventrikel, kolaps kardiovaskular, hiperkalemia, hemolisis, gagal ginjal hingga kematian.

Selain gejala iritasi lokal di kulit dan tanda-tanda keracunan sistemik yang relatif berbeda pada tiap-tiap spesies, seluruh spesies cnidaria dapat bermanifestasi sebagai hasil dari reaksi hipersensitivitas tipe 1 dengan manifestasi terburuk berupa syok anafilaktik.

Pencegahan dan Pertolongan Pertama

Usaha pencegahan terpenting terhadap sengatan *jellyfish* adalah untuk selalu menggunakan baju renang anti sengat (*stinger suit*) sebelum memutuskan untuk berenang atau menyelam di lautan. Sayangnya pertolongan pertama yang spesifik terhadap sengatan hewan ini tidak tersedia. Cuka dapat digunakan untuk menginaktivasi racun nematocyst *box jellyfish* di kawasan Australia. Namun penggunaan zat tersebut ternyata tidak efektif pada sengatan *Portugese man o'war* dan spesies *box jellyfish* di daerah Atlantik. Oleh karena itu pemahaman yang memadai terhadap kondisi geografis dan kemungkinan cnidaria yang ada menjadi sangat penting. Di kawasan Amerika Serikat, spesies *P.physalis* dan *C.quinquecirrha* adalah yang terbanyak, sehingga air laut menjadi opsi utama untuk membantu melepaskan tentakel dibandingkan penggunaan cuka yang sebaliknya dapat memacu pelepasan racun nematocyst. Sementara di lautan Indo-Pacific, *C.fleckeri* dan *C.barnesi* adalah yang utama, cuka menjadi pertolongan perama yang terpilih.

Tentakel yang melekat harus dilepaskan dengan menggunakan sarung tangan atau alas kain lainnya, dengan sedikit menaburkan pasir dan dicungkil secara perlahan menggunakan punggung pisau. Penggunaan es batu dianjurkan untuk mengurangi rasa nyeri sementara air panas tidak terbukti dalam mentralisir racun dan hanya akan memperberat rasa nyeri.

Uji Diagnostik

Uji diagnostik terhadap venom cnidaria saat ini belum tersedia, sementara pemeriksaan titer antibodi tidak bermanfaat secara kinis. Namun demikian, pemeriksaan laboratoris secara umum diperlukan pada kasus envenomasi sistemik. Pemeriksaan enzim jantung serial dibutuhkan pada kasus sengatan Irukandji. Urinalisis dan pemeriksaan fungsi ginjal juga dibutuhkan untuk mengetahui risiko komplikasi gagal ginjal. Apabila didapatkan tanda-tanda sesak napas, pemeriksaan ronsen thoraks dan analisa gas darah menjadi yang utama.

Manajemen Klinis

Obat-obatan untuk menekan rasa nyeri umumnya diperlukan sebagai bagian dari manajemen sengatan cnidaria. Tatalaksana jejas jaringan lokal harus segera dilakukan, berikut dengan suntikan profilaksis tetanus apabila terdapat kerusakan jaringan kulit.

Pada kasus envenomasi sistemik berat tatalaksana bersifat simtomatik dengan fokus utama pada pemeliharaan respirasi dan sirkulasi darah. Dukungan respiratorik dan kompresi jantung (pada kasus henti jantung) dianjurkan untuk tidak dihentikan secara tergesa-gesa (prematur) karena toksin dari *jellyfish* bersifat labil terhadap panas; beberapa kasus menunjukkan keberhasilan pada periode resusitasi yang diperpanjang.

Terapi antivenom hanya tersedia khusus pada kasus sengatan *box jellyfish* spesies *Chironex fleckeri*. Antivenom yang tersedia adalah antibodi IgG yang diambil dari domba pasca paparan venom. Cara pemberian adalah dengan menyuntikkan 1 ampul antivenom yang diencerkan (1:10) dalam saline secara intravena atau dengan menyuntikkan 3 ampul tanpa diencerkan (masing-masing 1,5-4 ml) IM di tiga lokasi tubuh yang berbeda. Pada kasus yang mengancam nyawa, pemberian antivenom secara titrasi bertahap (mulai 1 ampul iv, dapat ditingkatkan hingga 3 ampul iv. Dosis maksimal 6 ampul.) disertai dengan resusitasi jantung paru dianjurkan.

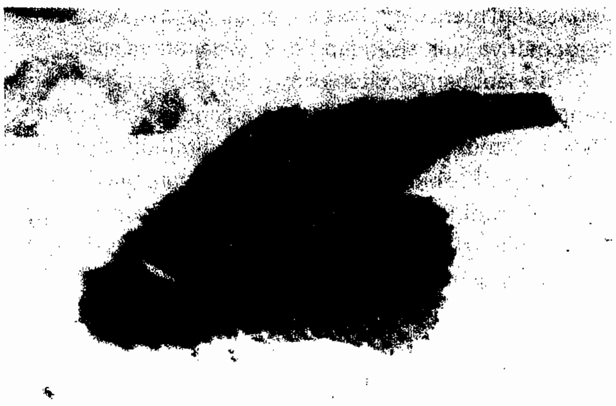
B. Ikan Beracun (*venomous fish*)

Beberapa jenis ikan memiliki kelenjar racun pada sirip (*venom-gland-bearing fin rays*) sebagai mekanisme pertahanan diri. Kelenjar racun tersebut terutama terletak pada sirip punggung (*dorsal fin*), namun juga masih mungkin ditemukan pada sirip perut (*ventral fin*) dan sirip belakang (*anal fin*) pada jenis *scorpion fish*, *lion fish*, dan *stone fish* yang kesemuanya tergolong ikan laut atau pada sirip samping (*pectoral fin*) dan sirip punggung pada jenis catfish yang tergolong ikan air tawar. Jenis ikan air tawar lain yang cukup sering menimbulkan keracunan adalah jenis *stingray*. Jenis ikan ini memiliki racun pada ekor yang berbentuk seperti cambuk dengan panjang sekitar 30 cm. *Stingrays* jenis *Potamotrygon sp.* ini banyak terdapat di sungai dan danau di kawasan Amerika Selatan dan Afrika.

Jumlah kasus tusukan *stingrays* berkisar antara 1500-2000 setiap tahunnya di Amerika Serikat. Beberapa kasus

Gambar 3. Ikan beracun jenis Trachinus sp. (weever fish) dengan sirip punggung beracun

Gambar 4. *Blue-spotted stingray* (Foto koleksi pribadi dr. Erni Nelwan)



Gambar 5. *Stone fish* (Foto koleksi pribadi Bagus Lesmana)

berakhir fatal oleh karena komplikasi kerusakan jaringan yang berat, perdarahan dan tetanus. Belum ada kasus kematian yang murni disebabkan oleh karena efek racun. *Stonefish* merupakan jenis ikan laut beracun yang paling sering menimbulkan kematian dibandingkan jenis *lion fish*, *scorpion fish*, maupun *weever fish*.

Pada kebanyakan spesies, bagian tubuh ikan yang beracun telah mengalami evolusi sebagai bentuk pertahanan diri terhadap serangan yang banyak berasal dari permukaan air. Manusia dapat secara tidak sengaja menginjak dan terkena tusukan dari sirip beracun tersebut di bagian kaki, pergelangan atau betis pada saat beraktivitas di air dangkal. Para pedagang ikan juga tetap harus waspada terhadap risiko keracunan karena kontak dengan sirip ikan mati yang akan dijual sebab risiko keracunan akan selalu ada meskipun ikan tersebut sudah mati.

Gejala Klinis

Jenis *stingrays* memiliki ekor yang diliputi oleh racun yang dihasilkan oleh kelenjar racun di sekitarnya. Racun tersebut mengandung asam amino, 5-HT, 5-nucleotidase dan phosphodiesterase. Efek dari venom yang dihasilkan pada binatang uji meliputi vasokonstriksi lokal, bradiaritmia, kejang, koma, kolaps kardiovaskular hingga kematian.

Ikan *stonefish* memiliki 3 jenis racun yang bervariasi di tiap-tiap spesies: stonustoxin, verrucotoxin dan trachynylisin. Efek toksisitas yang dibuktikan pada hewan uji, meliputi hemolisis, edema lokal, peningkatan permeabilitas vaskular, agregasi platelet, vasodilatasi dan hipotensi, serta penurunan kontraktilitas miokard.

Apabila seseorang tertusuk sirip ikan beracun, keluhan nyeri akan sangat berat dan menyiksa. Keluhan tersebut akan mengalami progresi dan mencapai puncaknya pada 30-90 menit pasca tusukan dan akan lambat laun berkurang dalam 6-12 jam meskipun dapat bertahan hingga berhari-hari. Kerusakan jaringan lokal dapat meluas, dan apabila ditambah dengan efek envenomasi dari kelenjar racun yang ada, akan semakin memperberat kondisi. Pada beberapa kasus, penetrasi racun yang lebih dalam dapat menembus pembuluh darah besar dan saraf tepi; menyebar dan menimbulkan envenomasi sistemik. Gejala yang dilaporkan meliputi nyeri kepala, vomitus, nyeri abdomen, delirium, kejang, paralisis tungkai, hipertensi/ hipotensi, disritmia, gagal jantung kongestif dan distress pernapasan.

Pencegahan dan Pertolongan Pertama

Pengamatan dan kewaspadaan yang teliti terhadap keberadaan ikan saat berada di perairan dan selalu berusaha untuk menghindar dari kontak langsung merupakan usaha pencegahan terbaik. Apabila korban tidak sengaja tertusuk, usahakan untuk tidak panik dan segera membawa korban ke tepian. Merendam tungkai yang tertusuk ke dalam air panas (< 45°C) diketahui efektif sebagai pertolongan pertama untuk mencegah nekrosis jaringan dan hipotensi pada kasus envenomasi *stonefish*, *weeverfish*, dan *stingrays*.

Manajemen Klinis

Kontrol nyeri, perawatan luka dan profilaksis tetanus menjadi esensial di dalam tatalaksana keracunan. Apabila memungkinkan, blok saraf dengan anastesi lokal sangat efektif dalam menekan nyeri. Tindakan pembedahan mungkin diperlukan untuk merawat luka, mengeluarkan sisa sirip atau benda asing yang menancap dan mengatasi kerusakan jaringan yang diperberat oleh envenomasi lokal. Antivenom spesifik hanya tersedia untuk sengatan *stonefish*. Antivenom IgG tersebut diperoleh dari equine dan dianjurkan untuk diberikan secara intramuskular. Dosis penyuntikan adalah 1 vial untuk 1-2 lokasi tusukan, 2 vial untuk 3-4 lokasi tusukan dan 3 vial untuk 5 atau lebih lokasi tusukan.

Epinefrin dan difenhidramin harus disiapkan untuk mengatasi kemungkinan reaksi anafilaksis. Antibiotika direkomendasikan untuk mengontrol infeksi sekunder yang mungkin disebabkan oleh *Vibrio sp.* atau *Pseudomonas sp.* Bakteri yang hidup di laut (*Marine bacteria*) juga berisiko untuk menginfeksi luka pasca tertusuk, salah satu yang ditemukan adalah *Halomonas venusta*.

C. Ular Laut

Literatur menyebutkan bila diketahui terdapat sekitar 50 spesies ular laut yang tergolong ke dalam famili *Hydrophiidae* dan *Elapidae*. Mayoritas ular laut hidup tentunya di lautan, terutama di daerah bibir laut namun beberapa di antaranya juga dapat ditemukan pada hilir sungai. Jenis *Beaked sea snake* (*Enhydrina schistosa*), *Annulated sea snake* (*Hydrophis cyanocinctus*) dan *Pelamis platurus* adalah tiga spesies yang banyak ditemukan. Ular laut merupakan ancaman utama bagi nelayan di daerah tropik dan subtropik, yang berisiko tergigit pada saat mengosongkan jala atau saat berburu ikan di perairan dangkal dan berlumpur.

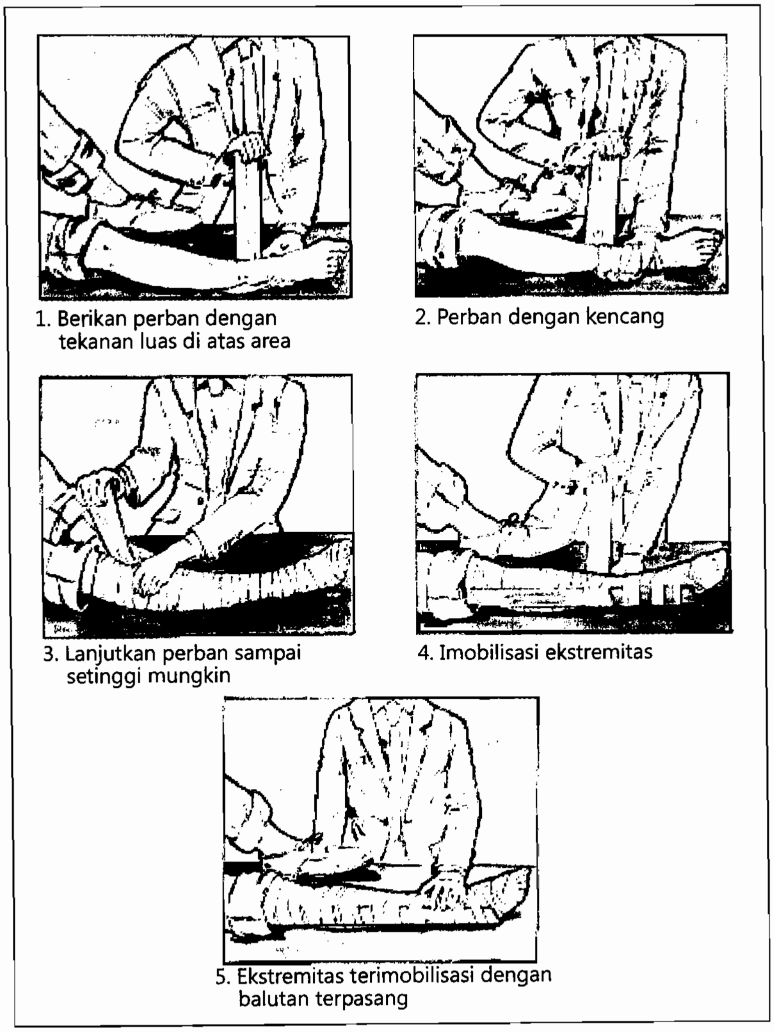
Ular laut memiliki panjang kurang dari 1 meter, dengan ekor pipih dan seringkali dengan warna kulit yang terang dan mencolok. Perbedaan utama dari belut adalah terdapatnya kulit sisik dan tidak terdapatnya sirip.

Gambar 6. Ular laut

Ular laut banyak ditemukan di lautan tropis dan bagian yang lebih hangat dari Samudera Hindia dan Samudera Pasifik, namun beberapa juga dapat ditemukan di bagian timur Amerika Tengah dan Amerika Selatan. Ular laut tidak ditemukan di Samudera Atlantik. Jumlah kematian pada gigitan ular laut per tahunnya sekitar 150 kasus di seluruh dunia, dengan laju mortalitas rerata sebesar 3%.

Gejala Klinis

Semua ular laut memiliki taring yang kecil sehingga sangat sulit untuk mendeteksi bekas gigitan. Racunnya bersifat neurotoksik, myotoksik, nefrotoksik dan hemolitik. Beberapa komponen kimiawi dari racun ular laut yang telah diketahui adalah asetilkolinesterase, hyaluronidase, leucin aminopeptidase, 5'-nucleotidase, phosphodiesterase dan phospholipase A. Neurotoksin yang dihasilkan serupa dengan racun dari kobra namun dengan potensi 4-5



1. Berikan perban dengan tekanan luas di atas area
2. Perban dengan kencang
3. Lanjutkan perban sampai setinggi mungkin
4. Imobilisasi ekstremitas
5. Ekstremitas terimobilisasi dengan balutan terpasang

Gambar 4. Imobilisasi dan pembebatan pasca gigitan kali lebih tinggi. Neurotoksin bekerja pada daerah post sinaps melalui blokade reseptor asetilkolin pada tautan neuromuskular dan di daerah presinaps melalui hambatan dan pelepasan asetilkolin secara simultan.

Gigitan ular laut biasanya tidak menimbulkan nyeri. Gejala klinis dapat mulai terlihat dalam hitungan menit, meskipun beberapa kasus baru muncul setelah 6 jam. Mekipun gejala paralisis muncul sebagai akibat dari fraksi neurotoksik, kerusakan otot yang ditimbulkan efek myotoksik (rabdomyolisis) akan semakin memperberat, dengan rasa nyeri yang teramat sangat, kekakuan dan myoglobinuria yang umumnya terjadi dalam 30 menit hingga 8 jam pasca gigitan. Gejala rabdomyolisis merupakan yang tersering pada kasus gigitan ular laut beracun. Tanda klinis awal berupa nyeri otot dan *tenderness*, dengan gejala lain berupa paralisis flasid asending, disfagia, trismus, ptosis, afonia, vomitus, fasikulasi, hingga gangguan pernapasan, kejang dan koma. Hampir pada seluruh kasus gigitan ular laut, tidak ditemukan adanya gejala dari envenomasi lokal. Jenis *Astrotia stokesi* dilaporkan juga dapat menimbulkan manifestasi klinis neurotoksik.

Pencegahan dan Pertolongan Pertama

Sama seperti usaha untuk menghindari sengatan ikan beracun, berjalan di rawa-rawa atau perairan dangkal dianjurkan untuk dihindari, atau bila sangat perlu diharapkan agar lebih waspada terhadap kemungkinan kontak dengan ular atau sebisa mungkin menggunakan asepatu bot. Tindakan pertolongan pertama meliputi tindakan imobilisasi tungkai yang terkena dan pembebatan di daerah proksimal dengan *bandage* elastis, untuk mencegah penyebaran racun via limfatik.

Manajemen Klinis

Pemberian antivenom diindikasikan segera pasca gigitan, terlebih apabila gejala envenomasi sistemik mulai nyata. Antivenom yang tersedia saat ini berasal dari kuda, IgG fragmen terhadap *E.schistosa* (*beaked sea snake*) dan *Notechis scutatus* (*terrestrial tiger snake*). Panduan penggunaan antivenom ular laut beracun monovalent adalah 1 vial (1000 unit) yang diencerkan dalam saline 1:10, dan diberikan secara intravena selama 30 menit. Epinefrin dan antihistamn juga harus selalu tersedia. Tidak ada jumlah maksimum dari penggunaan antibisa ular laut, meskipun semakin tinggi dosis tentu semakin meningkatkan risiko terjadinya *serum sickness*. 1 vial antibisa *tiger snake* dapat menjadi alternatif bila antivenom ular laut tidek tersedia.

Tindakan dialisis dan dukungan respiratorik merupakan tindakan penting yang harus segera dilakukan apabila terdapat indikasi.

KESIMPULAN

Permasalahan medis akibat kontak dengan hewan air berbisa merupakan ancaman yang selalu mengintai bagi setiap manusia, khususnya wisatawan yang datang untuk menikmati waktu senggangnya di pantai/laut. Perhatian khusus perlu diberikan bagi dunia internasional untuk menekan risiko tersebut. Mengingat tingginya jumlah pelancong di seluruh dunia, klinisi khususnya yang bergerak di dunia *travel medicine*, perlu dibekali dengan pengetahuan yang memadai terhadap aspek pencegahan, pertolongan ertama dan menajemen klinis yang tepat.

REFERENSI

Junghanss T, Bodio M. Medically important venomous animals: biology, prevention, first aid and clinical management. Clin Inf Dis 2006;43:1309-17.

Warrell DA. Treatment of bites by adders and exotic venomous animals. BMJ 2005;331:1244-47.

Graevenitz A, Bowman J, Notaro CD, Ritzler M. Human infection with Halomonas venusta following fish bite. J Clin Microbiol 2000;8(38):3123-24.

Harris JB, Goonetilleke A. Animal poisons and the nervous system: what the neurologist needs to know. J Neurol Neurosurg Psych 2004;75:iii40-iii46.

Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR. Goldfrank: Manual of toxicologic emergencies. McGraw-Hill 2007. 914-22.

Little M. Marine bites and stings. Australia 2002. Diunduh April 2012. Tersedia di www.2dix.com.

Fenner P. Awareness, prevention and treatment of world-wide marine marine stings and bites. International Life Saving Federation Medical/Rescue Conferrence Proceedings, Australia 1997. Diunduh Mei 2012. Tersedia di www.2dix.com

149

PENATALAKSANAAN KERACUNAN BISA KALAJENGKING

Djoni Djunaedi

INSIDENSI, JENIS DAN KARAKTERISTIK KALAJENGKING

Kalajengking (*Scorpions*) merupakan jenis binatang tanah yang tertua. Diperkirakan kalajengking telah ada di muka bumi sejak sekitar 400 juta tahun yang lalu. Diketahui ada sekitar 2000 spesies kalajengking yang hidup di dunia, namun hanya 30-50 jenis saja yang memiliki kekuatan racun yang cukup untuk membunuh seorang manusia.

Beberapa jenis kalajengking yang mematikan berasal dari famili *Buthidae*, genus *Buthus* (Spanyol sampai Timur Tengah), *Parabuthus* (Afrika Barat dan Selatan), *Mesobuthus* (Asia), *Buthotus (Hottentotta)* (Afrika Selatan sampai Asia Tenggara), *Tityus* (Amerika Tengah dan Selatan, serta Karibia), *Leiurus* (Afrika Utara dan Timur Tengah), *Androctonus* (Afrika Utara sampai Asia Tenggara), dan *Centruroides* (Amerika Serikat, Meksiko, Amerika Tengah dan Karibia). *Centruroides sculpturatus* atau *C. axilacauda* (*bark scorpion*) terutama hidup di Amerika Serikat, di Arizona, Utah, New Mexico, Nevada, dan California

Centruroides sculpturatus memiliki panjang 1-7 cm dengan alat penyengat di bagian ekor dan melakukan kegiatan aktif pada malam hari (nokturnal). Pada tahun 1950 kalajengking jenis ini dilaporkan menyebabkan banyak kematian meskipun sejak tahun 1968 tidak pernah ada laporan mengenai kematian akibat sengatan selain *C. sculpturatus* selain kematian bayi umur 5 bulan. Di seluruh dunia, setiap tahunnya diperkirakan terjadi 1,2 juta kasus sengatan kalajengking yang mengakibatkan sekitar 3250 kematian. IRD RSUD dr. Saiful Anwar Malang sepanjang tahun 2004-2005 hanya menerima satu kasus sengatan kalajengking tanpa kejadian kematian. Melihat angka tersebut, perlu disadari bahwa data sengatan kalajengking cenderung tidak akurat karena kejadiannya banyak terjadi di daerah terpencil di mana pelaporan dianggap tidak perlu dan/atau tidak memungkinkan

Pada umumnya kalajengking tidak agresif kepada manusia namun dapat menyengat jika terancam atau marah akibat diusik oleh manusia. Kalajengking umumnya melakukan kegiatan pada malam hari dan sebagian besar hidup di dalam pohon, dekat pohon atau mencari tempat teduh di bawah bangunan. Namun adakalanya kalajengking juga ditemukan masuk ke dalam rumah dan bersembunyi di dalam sepatu, pakaian, tempat tidur bahkan menyelam di dalam bak mandi serta ditemukan di tempat-tempat gelap lain dalam rumah.

Sengatan kalajengking terasa nyeri namun pada umumnya tidak berbahaya kecuali sengatan oleh kalajengking jenis beracun. Racun kalajengking mengandung campuran kompleks fosfolipase A2, asetilkolinesterase, hialuronidase, protein dengan berat molekul rendah, asam amino dan serotonin. Spesies *Leirus quinquestriatus* merupakan spesies dengan racun yang kardiotoksik dan dapat menyebabkan syok, hipotensi serta edema paru.

GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis pada lokasi sengatan kalajengking kadang-kadang terlihat minimal dan secara umum racun kalajengking menunjukkan sifat hemolitik dan neurotoksik yang dapat bermuara pada tingkat keracunan berat

Tingkat Keparahan Sengatan berdasarkan Gejala lokal dan klinis (Barceloux, 2008)

- Tingkat 1: Rasa sakit atau *paresthesia* di tempat kalajengking menggigit

- Tingkat 2: Rasa sakit atau *paresthesia* di bagian tubuh yang lain, selain di tempat kalajengking menggigit
- Tingkat 3: Disfungsi otonom atau syaraf kranial, atau disfungsi somatik neuromuskular skeletal atau disfungsi kardiovaskular
    - Disfungsi otonom atau syaraf kranial – penglihatan kabur atau tidak bisa fokus, hipersalivasi, fasikulasi lidah, *dysphagia*, *dysphonia*, sesak di sekitar tenggorokan
    - Disfungsi somatik neuromuskular skeletal – gelisah, tubuh kejang-kejang
    - Disfungsi kardiovaskular – *moderate* atau *severe* hipertensi, disritmia jantung, iskemia miokard, edema paru
- Tingkat 4: Kombinasi antara disfungsi syaraf kranial/ otonom dan syaraf somatik

  Skoring *Hector hospitalization*
    - Priapisme : +3
    - Muntah : +2
    - SBP > 160 : +2
    - Kortikosteroid PTA : +2
    - Suhu > 38°C : +1
    - Detak jantung >100 /menit : +1

Perlu diingat bahwa tingkat keparahan dan skoring sengatan kalajengking sangat tergantung dari jenis spesies kalajengking dan kondisi kesehatan penderita sebelum kena sengatan.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Lakukan pemeriksaan darah untuk mengukur kadar: hemoglobin, leukosit, trombosit, elektrolit, gula darah, urea, kreatinin, CPK (kreatinin fosfokinase), profil koagulasi, analisis gas darah dan uji faal hati.

TATALAKSANA

Tatalaksana kasus sengatan kalajengking dapat dipilah ke dalam:

Terapi Suportif

Stabilisasi: 1). Tatalaksana jalan napas, 2). Tatalaksana fungsi pernapasan: ventilasi dan oksigenasi, 3). Tatalaksana sirkulasi: pasang infus kristaloid dan letakkan bagian tubuh yang terkena sengatan pada posisi yang lebih rendah daripada posisi jantung.

Dekontaminasi: 1). Cuci luka dan berikan tetanus profilaksis jika diperlukan, 2). Kompres es pada lokasi sengatan beberapa jam pertama dengan tujuan untuk melokalisasi racun sehingga absorpsi racun berkurang.

Terapi Spesifik

Dapat diberikan terapi antivenin dengan pemberian serum skorpion (polivalen). Perlu diingat bahwa efek antivenom akan lebih kuat jika dilakukan sesegera mungkin setelah terjadi sengatan (< 2 jam setelah kejadian) dan dalam dosis yang cukup untuk menetralisasi bisa kalajengking (50-100 kali jumlah LD50).

Sebelum memberikan antivenom, lakukan tes alergi kepada penderita. Caranya:

1. Larutkan 0,1mL antivenom dengan ratio 1:10 ke dalam natrium klorida isotonik.
2. Berikan 0.2 mL antivenom secara intradermal. Jika penderita alergi terhadap antivenom, akan terjadi pembengkakan pada kulit dalam jangka waktu 10 menit. Tes kulit ini sensitivitasnya 96% dan spesifikasinya 68%.

ANJURAN PENCEGAHAN PADA DAERAH YANG TERINFESTASI OLEH KALAJENGKING

- Buang semua tempat persembunyian kalajengking seperti sampah, tumpukan kayu, papan, batu, bata dan berbagai benda yang menumpuk di sekitar gedung.
- Pelihara rumput di sekitar perumahan dengan rutin memotongnya. Cabang pohon dapat menjadi jalan ke atap bagi kalajengking. Pangkas pohon dan cabang-cabangnya yang menggantung di sekitar rumah.
- Taruh kontainer sampah di dalam kerangka yang membuat tempat sampah tidak langsung berhubungan dengan tanah.
- Kayu bakar agar tidak diletakkan di dalam rumah, kecuali langsung dimasukkan ke dalam api.
- Tutup celah dan retakan yang ada di atap, dinding, pipa dan bagian bangunan lainnya.
- Pasang kawat kasa pada jendela, pintu, dan tetap dijaga dari kerusakan.
- Gunakan lampu "*black light*"pada malam hari untuk memeriksa keberadaan kalajengking. Tangkap dengan menggunakan tang yang besar dan panjang, kemudian lepas kembali di alam bebas atau hancurkan.
- Berbagai jenis insektisida dapat digunakan, meski kurang efektif. Aplikasi insektisida residual dapat dilakukan pada bagian dasar rumah yang dicurigai banyak terdapat kalajengking.
- Apabila disengat kalajengking, segera lakukan pengompresan dingin dengan es, dan segera pergi ke dokter.

Tabel 1. Terapi Spesifik yang Diberikan untuk Tatalaksana Sengatan Kalajengking (Barceloux, 2008)

Kategori: Benzodiazepin

Cara kerja: Meningkatkan daya kerja GABA (penghambat neurotransmiter), yang menetralisasi *scorpion-induced excessive motor activity and nervous system excitation*

Nama Obat	Dosis dewasa	Dosis Pediatri	Kontraindikasi	Interaksi	Perhatian
Lorazepam (Ativan)	1-4 mg IV selama 2-5 menit. Ulang dosisnya dalam 10-15 menit.	0,05 mg/kg IV selama 2-5 menit. Ulang dosis dalam 10-15 menit.	Hipersensitivitas, pre-eksistensi depresi SSP, hipotensi, dan glaukoma sudut sempit	• Jangan digunakan bersamaan dengan alkohol, phenothiazines, barbiturates, dan MAOIs • Jangan diberikan pada orang hamil	Dapat menyebabkan kerusakan ginjal atau hati, *myasthenia gravis*, sindrom otak organik, Parkinson, hipotensi, dan depresi pernapasan
Midazolam (Versed)	0,1 mg/kg IV bolus, kemudian 0,1 mg/kg/jam. Titrasi dosis dapat dinaikkan tiap 5 menit sampai gejala keracunan bisa terkontrol.	Sama dengan dosis dewasa	Hipersensitivitas, pre-eksistensi hipotensi, glaukoma sudut sempit, dan sensitivitas terhadap propylene glycol (yang dilarutkan)	• Efek sedatif dapat dikurangi dengan pemberian teofilin • Narkotik dan erythromycin dapat memperkuat efek sedatif • Jangan diberikan pada orang hamil	Dapat menyebabkan gagal jantung kongestif, gangguan paru , kerusakan ginjal atau hati; kemungkinan diperlukan intubasi dan vasopresor

Kategori: Barbiturat

Cara kerja: Cara kerja singkat barbiturat yang memiliki efek sedatif dan antikonvulsan dimanfaatkan untuk membuat *barbiturate coma* untuk hipereksitasi SSP yang parah. Obat ini harus diberikan melalui intubasi.

Nama Obat	Dosis dewasa	Dosis Pediatri	Kontraindikasi	Interaksi	Perhatian
Pentobarbital (Nembutal)	12 mg/kg IV bolus, kemudian 5 mg/kg/h; titrasikan sampai gejala keracunan mereda atau sampai terjadi inaktivitas EEG	Sama dengan dosis dewasa	Hipersensitivitas, gagal hati, *porphyria*	• Penggunaan bersama alkohol memperparah efek samping SSP dan kematian; • Chloramphenicol dan asam Valproat dapat mengurangi metabolisme barbiturates, tapi menambah racunnya; • MAOIs dapat memperparah efek sedatif dari barbiturates; • Barbiturat dapat mengurangi: • efek antikoagulan tubuh • efektivitas kontrasepsi karena induksi enzim milrosomal • efek kortikosteroid dan digitalis melalui induksi enzim mikrosomal hepar • kadar dan efektivitas teofilin • bioavailabilitas verapamil • Jangan diberikan pada orang hamil	Dapat meningkatkan toleransi pasien terhadap efek hipnotis Hati-hati memberikan obat ini kepada pasien yang pernah menderita syok hipovolemik, disfungsi respiratori, hipotensi, disfungsi renal, gagal jantung kongestif, dan pernah kecanduan hipnotik sedatif

Kategori: Lokal Anastesia

Cara kerja: Cenderung lebih efektif daripada opiat untuk mengkontrol paresthesia dan rasa sakit pada daerah gigitan

Nama Obat	Dosis dewasa	Dosis Pediatri	Kontraindikasi	Interaksi	Perhatian
Bupivacaine (Marcaine)	1,25 mg/kg/dosis yang diberikan intralesi sampai rasa sakit mereda. JANGAN melebihi 3-4 mg/kg	Sama dengan dosis dewasa	Hipersensitivitas, septicemia, deformitas spinal, hipertensi berat, dan bisa memperberat penyakit neurologis yang sedang diderita pasien	• Penggunaan bersama alkohol dapat meningkatkan toksisitas MAOIs, TCAs, beta-bloker, vasopresor dan phenothiazines	• Lakukan tes untuk mengukur toksisitas SSP, kardiovaskular, dan tanda-tanda buruk dari pemberian intrathecal

					• Hati-hati bila terjadi bengkak atau sepsis di bagian yang akan disuntik • Monitor kesadaran pasien setelah injeksi • Hati-hati terjadi hipertensi, *cerebral vascular, peripheral vascular/heart block*, hipoksia, hipovolemia dan penyakit jantung arteriosklerotik

Kategori: Adrenergik Bloker dan Vasodilator

Cara kerja: Mengkontrol efek adrenergik kardiovaskular dari bisa kalajengking

Nama Obat	**Dosis dewasa**	**Dosis Pediatri**	**Kontraindikasi**	**Interaksi**	**Perhatian**
Labetalol (Normodyne, Trandate)	20 mg IV, lalu 40 mg IV, ulang tiap 10-15 menit sampai tekanan darah terkontrol atau sampai dosis akumulasi total mencapai 300 mg	Disarankan: 0,1 mg/kg IV, lalu ulang tiap 15-20 menit	Hipersensitivitas, syok kardiogenik, edema paru, bradikardi, , blok atrioventrikel, gagal jantung kongestif tidak terkompensasi, penyakit saluran napas reaktif,	• Obat ini mengurangi efek diuretik dan meningkatkan toksisitas *methotrexate, lithium*, dan salisilat • Dapat mengurangi reflek takikardi karena penggunaan *nitroglycerin* • Simetidin dapat menaikkan tekanan darah; glutethimide dapat mengurangi efek samping ini melalui enzim mikrosomal	• Perhatikan kemungkinan terjadinya gagal hati, hentikan terapi bila terlihat tanda-tanda disfungsi hati • Pada pasien usia lanjut, reaksi terhadap obat mungkin kurang kuat, tetapi tingkat toksisitas lebih tinggi • Hati-hati dengan penggunaan bersama beta bloker dan hipertensi meski detak jantung melemah karena *alpha blockade*
Prazosin (Minipress)	1 mg PO bid/tid; JANGAN melebihi 5 mg/dosis	(Belum pernah diberikan)	Hipersensitivitas	• Dapat memperbaiki edema paru melalui efek vasodilatasi • Reaksi postural hipotensi akut dari beta bloker bisa memburuk • Indomethacin dapat mengurangi aktifitas antihipertensi • Verapamil dapat meningkatkan kadar serum dan sensitivitas pasien terhadap *prazosin-induced postural hypotension* • Dapat mengurangi efek antihipertensi dari klonidin	Insufisiensi renal dan hipotensi
Hydralazine (Apresoline)	10-20 mg IV tiap 4-6 jam	(Belum pernah diberikan)	• Mengurangi resistensi sistemik melalui vasodilasi langsung *arterioles* • Hipersensitivitas	• MAOIs dan beta bloker dapat memperberat toksisitas • Dapat diberikan pada orang hamil secara hati-hati	• Dapat menyebabkan *hydralazine-induced tachycardia*, sindrom SLE, dan neuritis perifer

Kategori: Antikolinergik

Cara kerja: Mengkontrol gejala kolinergik dari bisa kalajengking

Nama Obat	**Dosis dewasa**	**Dosis Pediatri**	**Kontraindikasi**	**Interaksi**	**Perhatian**
Atropin (Atropair)	0,5 mg IV tiap 15 menit (untuk efek vagolitik jantung, JANGAN melebihi 3 mg)	0,01 mg/kg IV tiap 15 menit (JANGAN melebihi 3 mg)	Hipersensitivitas, tirotoksikosis, glaukoma sudut sempit, dan takikardia	Penggunaan dengan antikolinergik lain bisa berbahaya; efek farmakologi atenolol dan digoxin dapat meningkat; dan efek antipsikotik *phenothiazines* menurun	• Jangan berikan obat ini pada penderita *down syndrome* atau kerusakan otak untuk mencegah respons hiperaktivitas • Hindari pemakaian pada penderita sakit jantung koroner, takikardia, gagal jantung kongestif, aritmia jantung dan hipertensi • Hati-hati pemakaian pada penderita peritonitis, kolitis ulseratif, gangguan hati, dan *hiatal hernia* dengan *reflux esophagitis* • Prostatism pada pasien hipertrofi prostat dapat menyebabkan disuria dan diperlukan kateterisasi • Monitor reaksi pasien terhadap antikolinergik (hipertermia, dilatasi pupil, kekeringan mukosa, takikardia)

Kategori: Vasopresor / inotropik

Cara kerja: **Digunakan untuk mengurangi hipotensi yang refrakter terhadap terapi cairan intravena**

Nama Obat	**Dosis dewasa**	**Dosis Pediatri**	**Kontraindikasi**	**Interaksi**	**Perhatian**
Norepinephrin (Levophed)	0,05-0,15 mcg/kg/menit IV ; titrasi sesuai dengan respon yang diinginkan	0,1-1 mcg/kg/menit IV ; titrasi sesuai dengan respon yang diinginkan	Hipersensitivitas	Chlorpromazine dapat meningkatkan respon *pressor* dengan cara menghambat reflek bradikardi yang disebabkan oleh norepinephrine	Berikan ke vena besar karena ekstravasasi dapat menyebabkan nekrosis jaringan berat. Hati-hati penggunaan pada *occlusive vascular disease*
Dobutamin (Dobutrex)	5-20 mcg/kg/min IV, titrasi sesuai dengan respons yang diinginkan; JANGAN melebihi 40 mcg/kg/min	Sama dengan dosis dewasa	Hipersensitivitas	• Sympathomimeticamine dengan efek beta yang lebih besar daripada alpha • Bersifat inotropik dengan menurunkan *afterload*	Pemberian dosis tinggi dapat menyebabkan peningkatan detak jantung dan hipotensi
Milrinon (Primacor)	50 mcg/kg *loading dose IV* selama 10 menit, dilanjutkan dengan 0,375-0,75 mcg/kg/menit *continuous IV infusion*	Sama dengan dosis dewasa (pernah diberikan di ICU, tetapi belum ada penelitian yang membuktikan keamanan dosis untuk anak-anak)	Hipersensitivitas	• Milrinon merupakan agen inotropik positif dan vasodilator dengan sedikit aktifitas kronotropik. Dapat membentuk *precipitate* jika diinfuskan di dalam IV yang sama dengan furosemide	Perlambat atau hentikan infus jika tekanan darah pasien turun secara berlebihan

REFERENSI

Barceloux, Donald G.: Scorpions. In Medical Toxicology of natural substances: foods, fungi, medicinal herbs, plants, and venomous animals. Wiley: 2008, p.914-924.

Cheng, David, et.al.:Scorpion Envenomation. Medscape Reference: Drugs, Diseases, & Procedures, http://emedicine.medscape.com/article/168230-overview#showall:9 Agustus 2011. Diunduh- 4 November 2011.

Chippaux, J.P., dan Goyffon, M.: Epidemiology of scorpionism: a global apprasial. Acta Trop.:2010, vol.08; p.107:71-9.

Depkes: "Sumber Lain Bisa Binatang".Dalam Buku Saku Pelayanan Kesehatan Anak di Rumah Sakit.Pedoman Bagi Rumah Sakit Rujukan Tingkat Pertama di Kabupaten/Kota: 2009, p.39.

Depkes: Penatalaksanaan keracunan bisa sengatan kalajengking (scorpion). Dalam SIKer. Dirjen POM Depkes RI.Pedoman Penatalaksanaan Keracunan untuk Rumah Sakit: 2001, p.240-42.

Kovařík, František: «Illustrated catalog of scorpions, Part I», http://kovarex.com/scorpio/pdf/scorpions-Kovarik-2009.pdf: 2009.Diunduh 4 November 2011.

Hadi, U.K. Kalajengking:http://upikke.staff.ipb.ac.id/files/2011/05/Kalajengking-Biologi-dan-Arti-Penting.pdf: 2011. Di-download 4 November 2011.

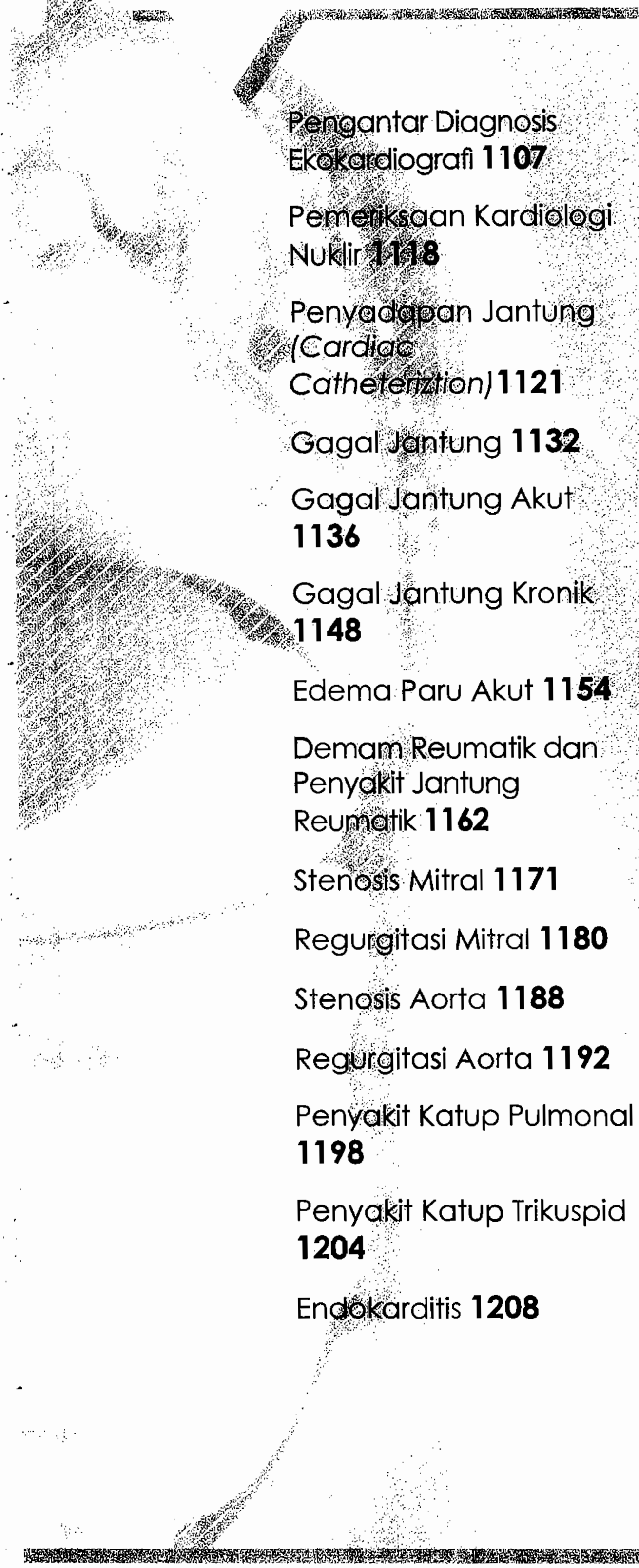
Maguire, J.H., et.al:Ectoparasite infestations and arthropod bites and stings. In D.L. Kasper et.al. (eds.) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. NY: McGraw-Hill, 2008, Ch.392, p.2751-2.

National Geographic Animals: Scorpion, http://animals.nationalgeographic.com/animals/bugs/scorpion/: 2011. Diunduh- 4 November 2011.

Wirtz, R. dan Azad, A.F.: Injurious Arthropods. In: G.T. Strickland (ed.). Hunter's Tropical Medicine. 7th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 1991, p.907-9.

BAB 18

KARDIOLOGI



Pengantar Diagnosis Ekokardiografi **1107**

Pemeriksaan Kardiologi Nuklir **1118**

Penyadapan Jantung *(Cardiac Catheteriztion)* **1121**

Gagal Jantung **1132**

Gagal Jantung Akut **1136**

Gagal Jantung Kronik **1148**

Edema Paru Akut **1154**

Demam Reumatik dan Penyakit Jantung Reumatik **1162**

Stenosis Mitral **1171**

Regurgitasi Mitral **1180**

Stenosis Aorta **1188**

Regurgitasi Aorta **1192**

Penyakit Katup Pulmonal **1198**

Penyakit Katup Trikuspid **1204**

Endokarditis **1208**

Miokarditis **1222**

Kardiomiopati **1233**

Perikarditis **1238**

Hipertensi Pulmonar Primer **1241**

Kor Pulmonal Kronik **1251**

Penyakit Jantung Kongenital pada Dewasa **1254**

Penyakit Jantung Hipertensi **1265**

Penyakit Jantung Tiroid **1268**

Penyakit Jantung pada Usia Lanjut **1277**

Manifestasi Klinis Jantung pada Penyakit Sistemik **1279**

Penyakit Jantung pada Penyakit Jaringan Ikat **1285**

Penyakit Jantung dan Operasi Non Jantung **1299**

Sinkop **1315**

150

PENGANTAR DIAGNOSIS EKOKARDIOGRAFI

Ali Ghanie

PENDAHULUAN

Ekokardiografi merupakan alat diagnostik di bidang kardiovaskular dengan prinsip dasar gelombang suara frekuensi tinggi. Dengan transmisi gelombang suara, diharapkan terjadi pantulan gelombang yang akan memberikan kontur yang sesuai dengan jaringan yang memantulkan transmisi gelombang. Sehingga dengan alat ekokardiografi akan diperoleh kontur dinding pembuluh darah, ruang-ruang jantung, katup-katup jantung serta selaput pembungkus jantung. Pencitraan akan tergambar dalam bentuk satu dimensi (*m-mode*) dua (2-D) bahkan dimensi tiga(3-D) atau empat (4-D).

Adanya dopler pada alat eko yang menggunakan prinsip transmisi pantulan gelombang suara oleh sel darah merah, akan memungkinkan pengukuran kecepatan (velositas) dan arah aliran darah dalam jantung dan pembuluh. Oleh karena itu dapat dipakai untuk pengukuran hemodinamik jantung seperti isi sekuncup, curah jantung, tekanan, dan '*pressure gradien*'.

Sementara sistem warna pada eko (*color flow mapping*) memungkinkan untuk menentukan arah dan sifat aliran darah baik yang '*stream line*' atau turbulen. Oleh karena itu dengan modalitas tersebut pengukuran dopler dapat diarahkan melalui bimbingan aliran yang berwarna (*color guided dopler*), selain dapat dengan mudah melihat adanya aliran-aliran turbulen akibat regurgitasi, stenosis maupun aliran abnormal melalui defek pada septum atrial atau ventrikel.

Pada awalnya pemeriksaan eko bersifat noninvasif, karena pemeriksaan dilakukan dengan transduser (sumber: dan penerima gelombang suara) melalui dinding dada, dikenal sebagai pemeriksaan eko transtorakal (ETT). Namun ada beberapa keterbatasan ETT pada keadaan tertentu seperti pasien emfisema, gemuk, serta tidak mampu dalam evaluasi ruang seperti apendik atrium. Untuk mengatasi hal tersebut belakangan muncul eko transesofageal (ETE) yang bersifat invasif, di mana transduser dilekatkan pada ujung alat endoskopi. Dengan cara ini transduser dimasukkan melalui esofagus sampai kelambung, dan evaluasi jantung dilakukan dari belakang, sehingga limitasi TTE dapat diatasi karena jarak yang lebih dekat dengan target, serta jaringan pemisah antara transduser dan target dapat diabaikan.

Selain daripada itu dikenal beberapa prosedur eko invasif yang lain yaitu intraoperatif, dengan meletakkan transduser langsung ke permukaan jantung pada saat operasi jantung, serta pemeriksaan eko intravaskular (intra vascular *ultrasound*=IVUS) di mana transduser diletakkan pada ujung kateter pada prosedur angiografi koroner.

Dengan perkembangan teknologi di bidang *ultrasound* belakangan dikenal pula pemeriksaan eko dengan kontras untuk melihat adanya defek pada sekat maupun dalam evaluasi kinesis gerakan dinding jantung, sementara itu pemeriksaan *tissue dopler* lebih diarahkan untuk mendeteksi kinesis jantung yang dapat dikaitkan dengan penyakit jantung iskemia, dan diastologi.

Dalam bab diagnosis ekokardiografi ini hanya akan dibicarakan beberapa basis modalitas eko seperti M-mode, eko 2 dimensi, eko warna, eko dopler sederhana, dan eko transesofageal yang sering ditemukan dalam praktek sehari-hari.

INSTRUMENTASI

Transduser

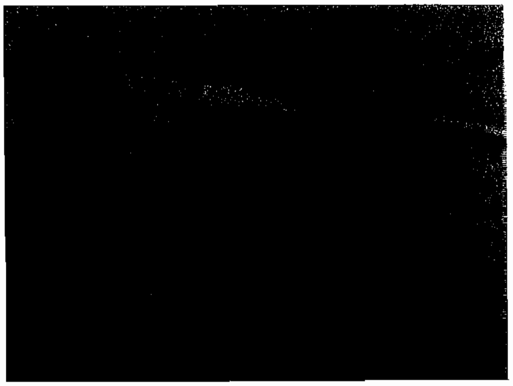
Merupakan kelengkapan alat eko berupa sumber: gelombang suara ultra yang berasal dari kristal piezoelektrik, sehingga memungkinkan terjadinya pencitraan. Melalui transduser, gelombang suara dapat diarahkan secara elektronik atau mekanikal ke arah target sasaran yang dikehendaki.

Pilihan transduser tergantung dengan frekuensi, semakin tinggi frekuensi semakin besar kemampuan resolusi (kemampuan memisahkan dua objek yang berdekatan), namun ke dalaman penetrasi akan berkurang. Oleh karena itu dalam pemeriksaan eko diupayakan menggunakan frekuensi yang paling tinggi tetapi masih mempunyai kemampuan penetrasi yang maksimal. Biasanya pada satu transduser telah dilengkapi dengan multi frekuensi, sementara kedalaman dapat diatur.

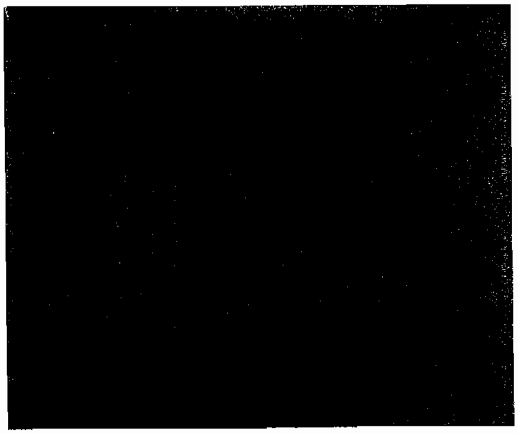
Dikenal dua macam transduser yaitu transduser untuk pemeriksaan melalui dinding toraks, dan transduser untuk pemeriksaan melalui esofagus. (Gambar 1 dan 2).

Oskiloskop

Merupakan layar dengan berbagai ukuran, menampilkan hasil proses pengolahan gelombang suara yang diterima oleh transduser setelah melalui berbagai proses perubahan sifat gelombang suara, amplifikasi serta prosedur teknis lain yang tidak menjadi topik dalam bab ini.



Gambar 1. A. Transduser linear untuk pemeriksaan vaskular B. Transduser Eko Transtorakal (*Sumber: A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 2. Transduser Ekoardiografikardiografi transesofageal (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

Printer

Dapat dilakukan dokumentasi dengan printer hitam putih, berwarna, dengan video maupun sistem digital. Pada rekaman gambar/foto ('*stop picture*') terdapat beberapa kendala kelengkapan gambar yang barangkali tidak dianggap penting oleh ekokardiografer. Oleh karena itu sebaiknya dilakukan dokumentasi dengan video sehingga diperoleh kondisi yang menyerupai 'real time', akan tetapi menyita waktu dan terjadi penurunan gradasi kualitas gambar. Sistem digital dapat mengatasi masalah kualitas gambar sama dengan aslinya dan memudahkan sistem arsip.

TEKNIK PEMERIKSAAN

Hasil gambar eko sangat subjektif tergantung keterampilan dan pengalaman dari ekokardiografer. Oleh karena itu seorang ekokardiografer dituntut mempunyai kompetensi pengetahuan dasar mengenai gelombang suara ultra dan karakteristik kemampuan mesin eko dalam pengaturan gambar, sehingga dapat dibuat gambar yang standar, informatif dan dapat diulang dengan kualitas gambar yang sama. Selain itu dibutuhkan pengetahuan anatomi jantung normal beserta varian normal, kelainan yang berhubungan dengan anatomi maupun hemodinamik akibat kelainan yang didapat maupun kongenital.

MODALITAS EKO DAN PERANNYA DALAM DIAGNOSIS KARDIOVASKULAR

Ekokardiografi *M-Mode*

Merupakan eko satu dimensi, di mana dilakukan pencitraan satu garis dari anterior sampai ke posterior bidang jantung yang kemudian dengan waktu akan tampak pada layar sebagai gerakan dari kiri ke kanan (*motion mode=M-mode*). Walaupun merupakan modalitas yang pertama di bidang eko, kemampuan resolusi spatial jelek, namun mempunyai kelebihan dalam resolusi temporal karena '*frame rate*' yang cepat, oleh karena itu sangat baik untuk objek yang bergerak.

Agar gambar dan pengukuran akurat, dibutuhkan potongan tegak lurus terhadap struktur yang akan diambil. Saat ini dengan adanya sistem digital, potongan tegak lurus dapat dilakukan pasca pengambilan gambar, walaupun dengan posisi yang kurang baik.

Beberapa informasi yang dapat diperoleh dengan modalitas *M-mode* ini antara lain:

- Pengukuran dimensi ventrikel, tebal dinding ventrikel atau septum, atrium, aorta
- Pengukuran fungsi jantung dengan fraksi ejeksi, bila kondisi gambar memungkinkan untuk melakukan potongan yang perpendikuler.

- Estimasi masa ventrikel kiri dengan menggunakan
- formula, misalnya '*formula Pen*'
- Gambaran perikardium
- Kejadian waktu di jantung, misalnya waktu relaksasi isovolemik, waktu ejeksi
- Bersama dengan eko warna dapat menentukan gambaran aliran.
- Beberapa rujukan parameter ukuran normal pada pemeriksaan *M-mode* dapat dilihat pada tabel 1, 2, demikian pula beberapa contoh kasus yang dapat dievaluasi dengan modalitas *M-mode*.

Tabel 1. Parameter Ekokardiografi Normal Laki-laki (n=79)

Parameter Ekokardiografi	**Range**	**Rata-rata**	Standar deviasi
EDD	3.10 - 4.90	4.02	0.4580
ESD	1.50 - 3.30	2.069	0.3799
IVS	0.70 - 1.00	0.844	0.07
PW	0.70 - 0.90	0.772	0.078
FS	28.0 - 58.0	48.25	7.93
EF	63.0 - 90.0	80,307	4.07
A0	2.20 - 3.60	2.867	0.245
LA	1.70 - 3.00	2.217	0.412
LVM	53.53 - 177.41	106.087	29.5619
LVMI	36.42 - 101.12	67.4192	17.5942
RWT	0.23 - 0.53	0.388	0.05326
BW	47.0 - 72.00	59.33	8.033
H	154.0 - 179.0	163.359	5.98
BSA	1.34 - 1.80	1.6213	0.1042

Sumber : A.Ghanie. Parameter echo normal. *Unpublished*

Keterangan :

EDD: *End Diastolic Diameter*, ESD: *End Systolic Diameter*, IVS: I*nterventricular Septum*, PW: *Post Wall*, FS: *Fractional Shortening*, E: *Ejection Fraction*, AO: *Aorta*, LA: *Left Atrium*, LVM: *Left Ventricular Mass*, LVMI: *Left Ventricular Mass Index*, RWT: *Relative Wall Thickness*, BW: *Body Weight*, H: *Height*, BSA: *Body Survace Area*

EKO DUA DIMENSI (EKO 2-D)

Lebih mampu melihat struktur dan fungsi secara 'real time', mempunyai resolusi spasial lebih baik dari M-mode.

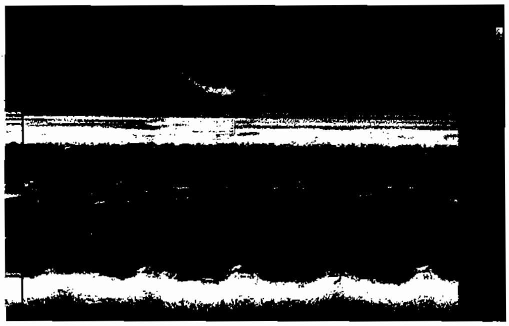
Target adalah jaringan, sehingga lebih berperan dalam evaluasi morfologi jantung.

- Mencerminkan gerakan dan anatomi jantung.
- Pengukuran ventrikel kiri dan tebal dinding pada keadaan di mana M-mode tidak memenuhi syarat.
- Pengukuran isi sekuncup
- Pengukuran fraksi ejeksi dan volume
- Pengukuran area mitral dengan planimetri.

Tabel 2. Parameter Eko Normal pada Wanita (n = 79)

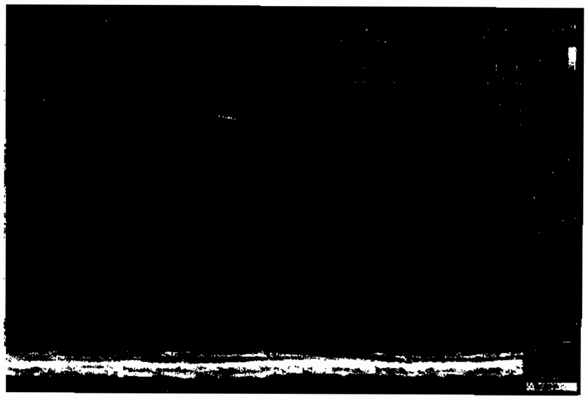
Parameter Ekokardiografi	**Range**	**Rata-rata**	**Standar deviasi**
EDD	3.20 - 4.60	3.9353	0.3549
ESD	1.50 - 3.30	2.1324	0.3607
IVS	0.60 - 1.00	0.8147	8.214E-02
PW	0.50 - 0.90	0.7176	8.338E-02
FS	27.00 - 57.00	46.0294	7.2007
EF	61.00 - 90.00	81.2941	5.9520
A0	2.00 - 3.10	2.7088	0.2927
LA	1.80 - 3.00	2.2324	0.4290
LVM	35.01 - 157.85	95.0418	29.4444
LVMI	23.34 - 108.82	61.1988	18.8395
RWT	0.30 - 0.45	0.3761	4.199E-02
BW	48.00 - 70.00	55.6029	7.1189
H	153.00 - 180.00	163.4412	7.2329
BSA	1.42 - 1.77	1.5718	8.266E-02

Sumber : A.Ghanie. Parameter echo normal. *Unpublished*

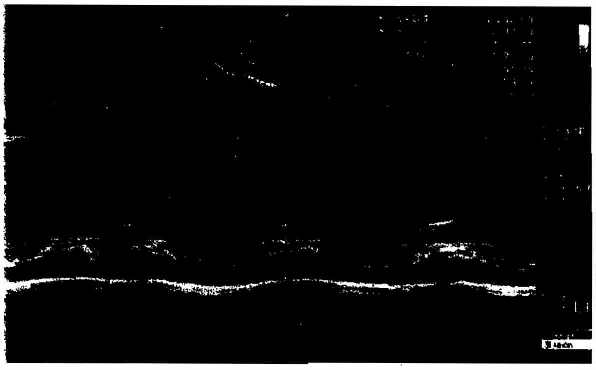


Gambar 3. Ekokardiografikardiografi M-mode pada orang normal dengan bimbingan 2-D melalui katup mitral menunjukkan titik pembukaan katup mitral fase cepat (E), plateu (F), pembukaan fase lambat (A), penutupan mitral (CD). Ventrikel kanan (RV), septum ventrikel (IVS), ventrikel kiri (LV). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

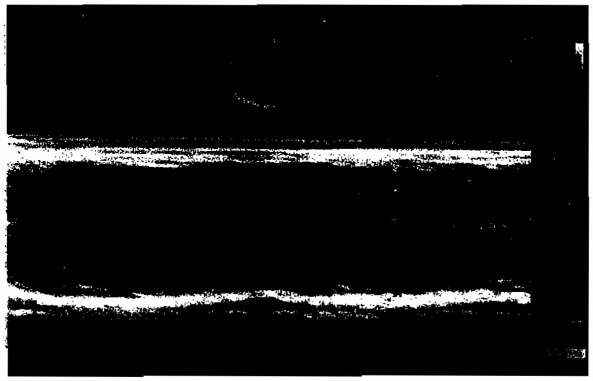
Gambar 4. Ekokardiografi *M-mode* dengan bimbingan 2-D menunjukkan gambaran katup aorta yang normal berupa gambaran jajaran genjang pada saat sistol dan berupa garis pada saat diastol Di sini terlihat atrium kiri membesar 4.7 cm. (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



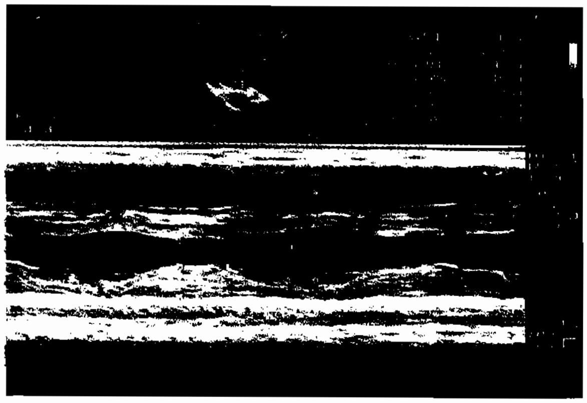
Gambar 5. Ekokardiografi *M-mode* dengan bimbingan 2-D pada pasien gagal jantung kongesti (kardiomiopati dilatasi), terlihat dilatasi ventrikel kiri pada saat diastol dan sistol, septum dan dinding belakang ventrikel terlihat hipokinesis (tidak ada perubahan ketebalan septum dan dinding belakang sepanjang fase). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



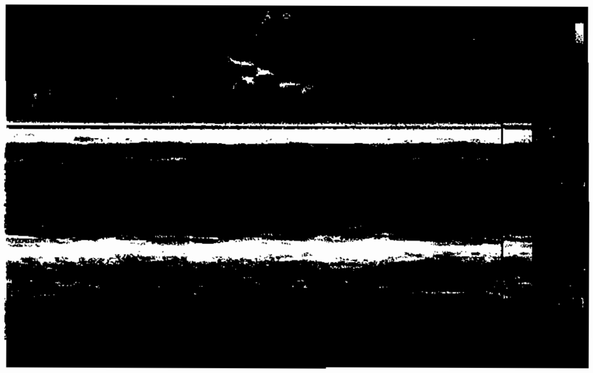
Gambar 6. Ekokardiografi *M-mode* dengan bimbingan 2-D pada pasien efusi perikardium, hipertensi dan gagal ginjal kronik, terlihat daerah posterior yang bebas ekokardiografi, penebalan septum ventrikel (IVS) dan dinding posterior ventrikel kiri (LVPW). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept. int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



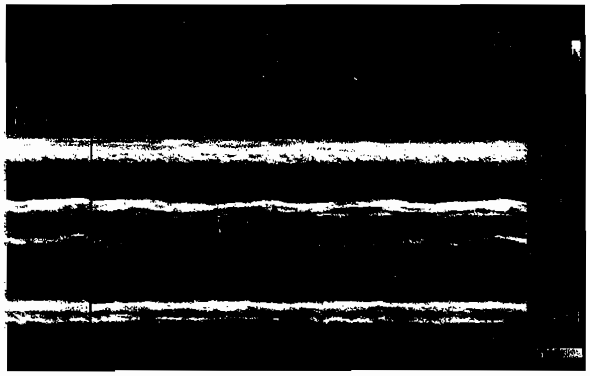
Gambar.7. Ekokardiografi *M-mode* dengan bimbingan 2-D pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofik obstruktif, terlihat gerakan katup mitral ke anterior pada saat sistol (SAM= '*systolic anterior motion*'). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int. Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



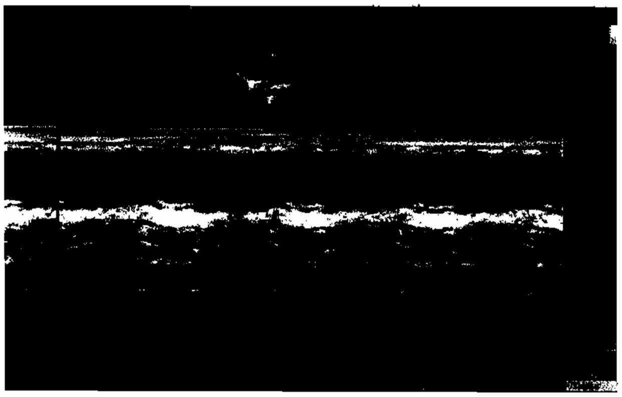
Gambar.8. Ekokardiografi *M-mode* dengan bimbingan 2-D pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri. Septum ventrikel (IVSD=2.27 cm) normal <1 cm, dinding posterior (LVPWd= 1.16 cm) normal < 1 cm. (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



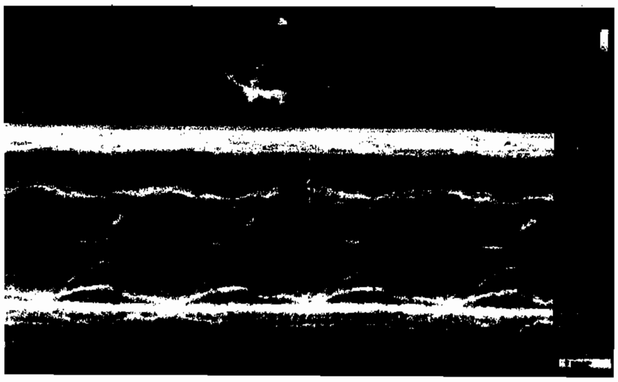
Gambar 9. Ekokardiografi *M-Mode* dengan bimbingan 2-D pasien stenosis mitral, EF slope mendatar, katup posterior bergerak ke anterior sejajar dengan katup anterior (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



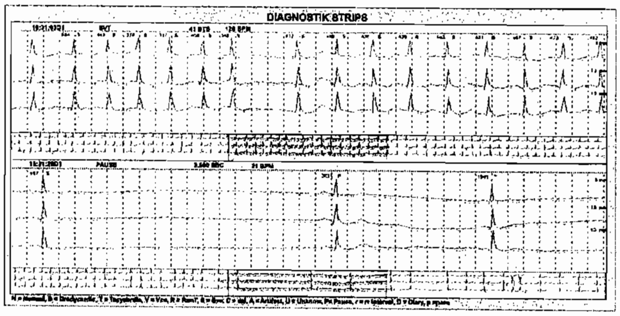
Gambar 10. Ekokardiografi *M-mode* dengan bimbingan 2-D melalui aorta terlihat separasi daun katup aorta anterior (AAC) dan posterior (PAC) aorta Stenosis. (*Sumber: A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 11. Ekokardiografi *M-Mode* dengan bibingan 2-D dari katup pulmonal normal (*Sumber :A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

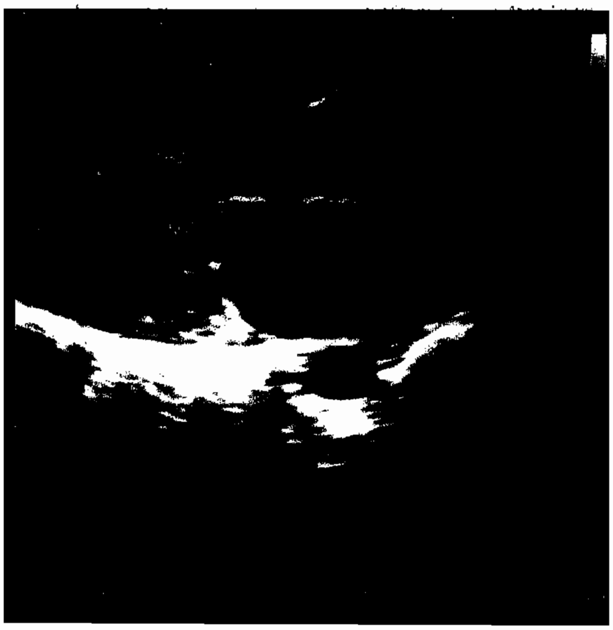


Gambar 12 Ekokardiografi *M-mode* dengan bimbingan 2-D pasien regurgitasi mitral potongan perpendicular sempurna melalui ujung katup mitral, terlihat hipertrofi septum dan dilatasi ventrikel kiri dengan fungsi pompa yang masih baik. (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Bidang Penyitraan

- Pengambilan gambar eko dilakukan melalui suatu celah sempit yang disebut '*acoustic windows*' atau jendela eko pada sela iga III garis para sternal kanan, apeks, melalui suprasternal, atau subkostal.
- Pada dasarnya ada tiga bidang utama dalam pengambilan gambar eko:
- Sumbu panjang ('*long axis*'), merupakan bidang tegak lurus dengan permukaan anteroposterior dada dan sejajar dengan sumbu panjang jantung. Pada bidang ini secara anatomi akan tergambar dinding depan ventrikel kanan, ventrikel kanan, septum ventrikel, ventrikel kiri, serta dinding posterior ventrikel kiri (gambar 13)

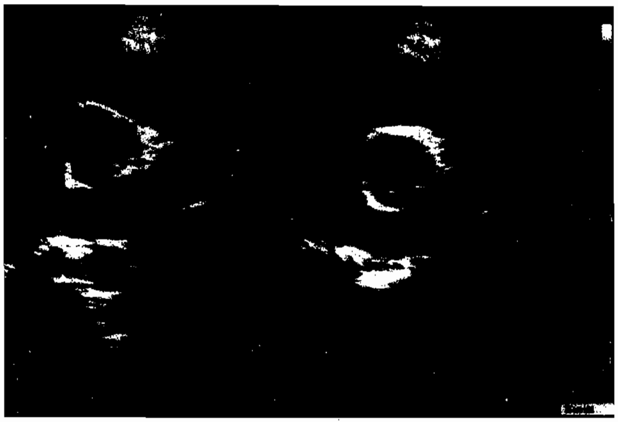


Gambar 13. Ekokardiografi 2-D sumbu panjang menunjukkan potongan ventrikel kanan (RV), ventrikel kiri (LV), septum ventrikel (IVS), Aorta (Ao), Atrium kiri (LA), katup mitral dalam hal ini stenosis (MV). (*Sumber: A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept. int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

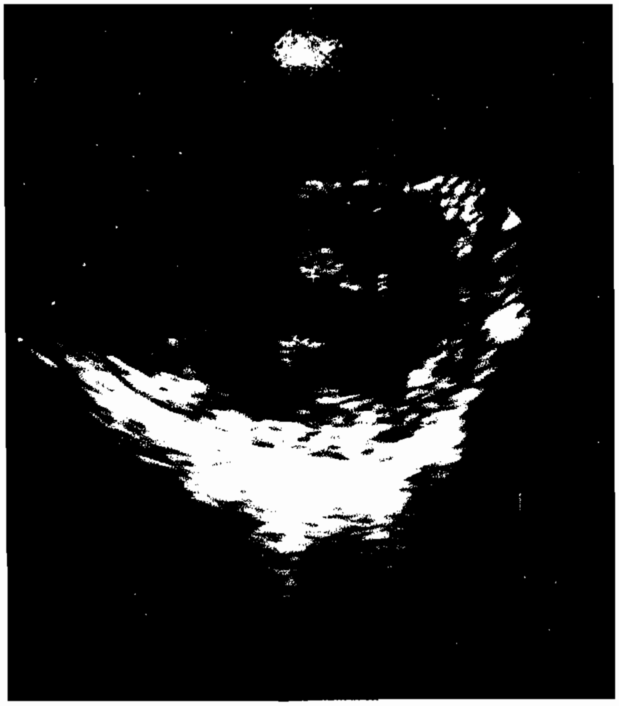
- Sumbu pendek ('*short axis*'), merupakan bidang tegak lurus permukaan anteroposterior dada dan tegak lurus dengan bidang sumbu panjang jantung. Pada bidang ini akan tergambar struktur jantung sesuai dengan daerah potongan. Pada dasar jantung akan tergambar atrium, sekat atrium, pembuluh darah besar, katup trikuspid serta pulmonal. (Gambar 14) Pada bagian tengah akan tampak katup mitral, ventrikel kanan,
- septum ventrikel, dan ventrikel kiri, dan katup mitral. (Gambar 15) Sedangkan potongan setinggi apeks akan menampilkan ventrikel kiri, septum ventrikel, sebagian ventrikel kanan dan muskulus papilaris. (Gambar 16)
- Bidang empat ruang ('*apical four chamber*'), merupakan bidang sejajar dengan permukaan
- anteroposterior melalui potongan dari apeks ke dasar jantung. Pada bidang ini akan tergambar kedua ventrikel, atrium, sekat atrium dan ventrikel, serta kedua katup mitral dan trikuspid. (Gambar 17 A)
- Ada juga bidang-bidang lain yang dipergunakan dalam pemeriksaan sehari-hari seperti bidang dua ruang yang menggambarkan atrium, katup mitral dan ventrikel kiri. (lihat gambar). Bidang lain yang juga sering dipakai

adalah bidang lima ruang sama seperti empat ruang dengan tambahan aorta (Gambar 17 B).

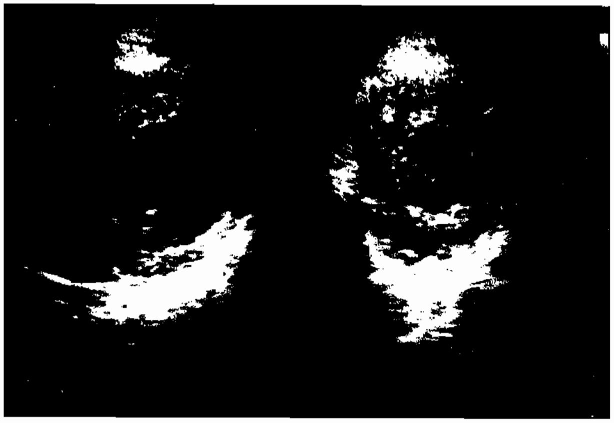
- Namun adakalanya pada pasien tertentu dibutuhkan posisi lain yang tidak standar untuk dapat memberikan informasi yang kita kehendaki.
- Dengan kemajuan dibidang teknologi (*'second harmonic imaging'*), dimungkinkan untuk membuat gambar itu menjadi lebih baik, sehingga delineasi endokardium menjadi lebih tegas. (Gambar 18)



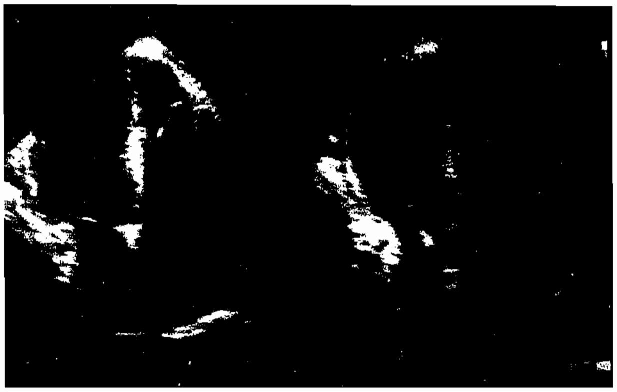
Gambar 14. Ekokardiografi 2-D sumbu pendek setinggi aorta. Terlihat aorta (ao), muara ventrikel kanan ke pulmonal (rvot), arteri pulmonalis utama (mpa), atrium kiri (la), atrium kanan (ra), katup tricuspid (tv). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept. int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



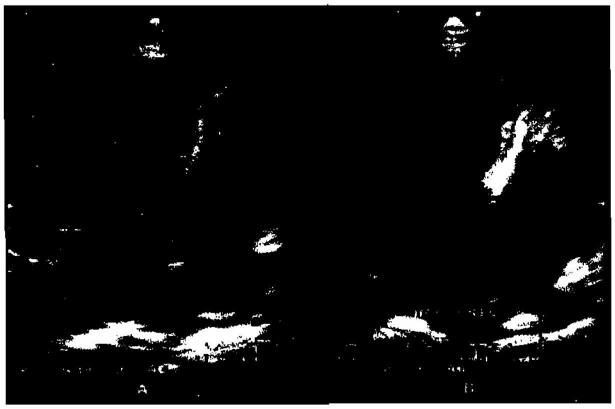
Gambar 15. Ekokardiografikardiografi 2-D sumbu pendek setinggi katup mitral. Terlihat area mitral yang kecil (stenosis), ventrikel kiri (LV), septum ventrikel (IVS), ventrikel kanan (RV). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



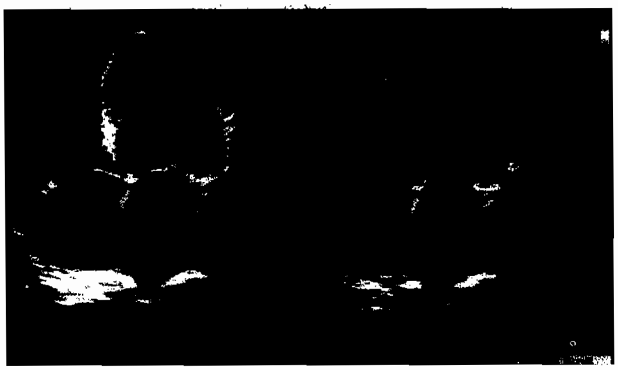
Gambar 16. Ekokardiografi 2-D suhu pendek setinggi m. papilaris. (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



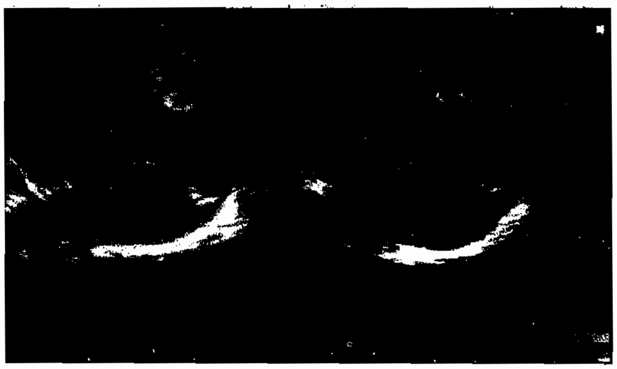
Gambar 17. A). Ekokardiografi 2-D potongan apeks 4 ruang pasien normal, terlihat ventrikel kiri (LV), serambi kiri (LA), ventrikel kanan (RV), serambi kanan (RA), septum ventrikel (IVS), septum atrial (IAS). **B)**. Ekokardiografikardiografi 2-D potongan apeks 5 ruang sama seperti gambar A dengan tambahan aorta (Ao) (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



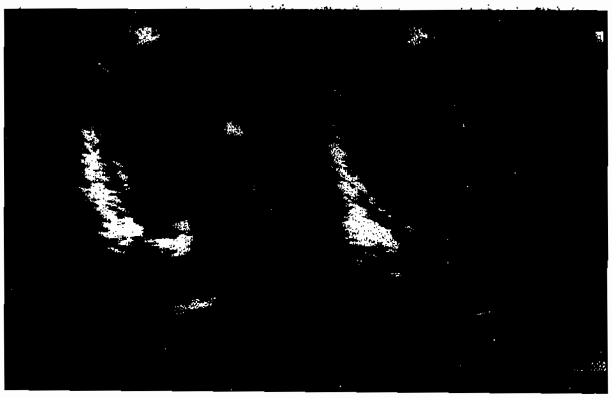
Gambar 18. Ekokardiografi2-D potongan 4 ruang menunjukkan kemampuan teknologi harmonik dalam meningkatkan kemampuan pencitraan ekokardiografi (A. tanpa *tissue harmonic*, B. dengan harmonik terlihat deliniasi endokardium lebih jelas) (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



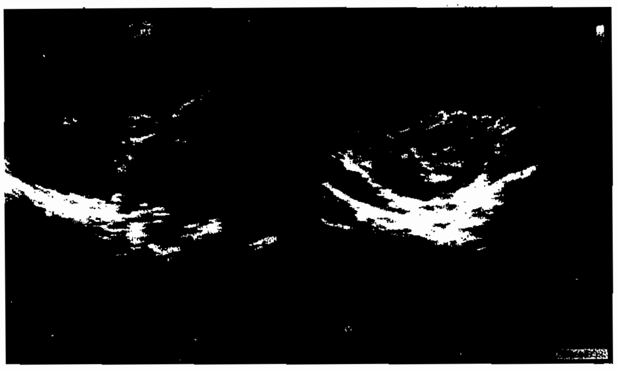
Gambar 19. Pengukuran fraksi ejeksi dengan pengukuran area, pada kondisi di mana pemeriksaan dengan *M-mode* tidak memenuhi syarat. Terlihat fraksi ejeksi 32%. (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



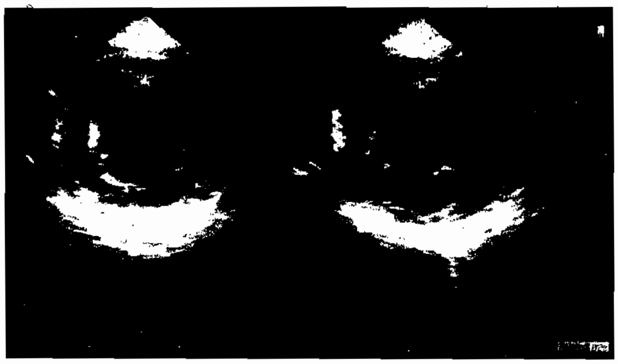
Gambar 20. Ekokardiografi 4 ruang apical pada gagal jantung kongestif jantung kanan menunjukkan trombus multipel pada ventrikel kanan (tanda panah). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



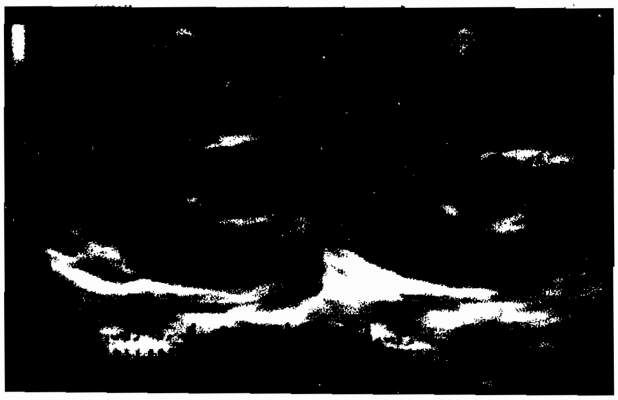
Gambar 21. Ekokardiografi 2-D sumbu panjang melalui apeks pada pasien hipertrofi kardiomiopati obstruktif, terlihat katup mitral bergerak menutup '*left ventricle out flow tract*' (LVOT) (tanda panah) (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 22. Ekokardiografi 2-D sumbu panjang pasien stenosis mitra berat, terlihat penebalan daun katup (A), pada potongan pendek terlihat area mitral secara planimetri sangat sempit 0.57 cm^2 (B). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine,* Sriwijaya University Palembang)

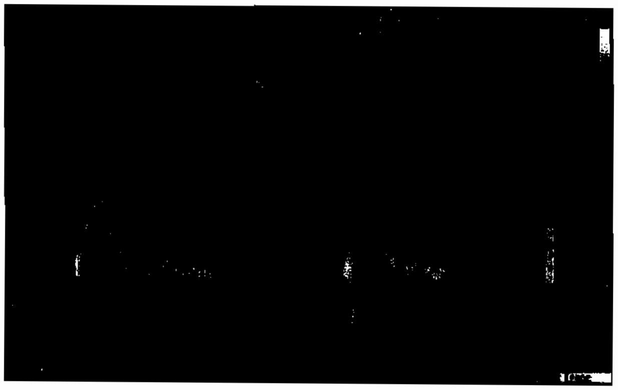


Gambar 23. Ekokardiografi 2-D potongan pendek setinggi mitral pasien gagal jantung dan infark anteroseptal, terlihat akinesis dari daerah anterior pada saat sistol (tanda panah) (Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, *Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 24. Ekokardiografi 2-D sumbu panjang pasien miksoma pada atrium kiri yang bergerak keluar masuk ventrikel kiri melalui mitral pada setiap siklus (M) (Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of *Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

Gambar 25. Ekokardiografikardiografi 2-D sumbu panjang pasien miksoma atrium kiri dengan tangkai yang jelas (tanda panah). (Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of *Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 26. Doppler normal pengisian ventrikel kiri melalui mitral, dengan meletakkan '*sample volume*' (dua garis sejajar) pada daerah mitral, terlihat fase pengisian cepat (E) dan fase pengisian lambat kontraksi atrium (A) (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

EKO DOPLER

Seperti disebutkan pada pendahuluan, konsep eko dopler adalah menangkap sinyal yang dipantulkan oleh sel darah merah, sehingga dapat ditentukan adanya aliran darah, arah, kecepatan, dan karakteristik aliran.

Dikenal dua modalitas dopler yaitu,

- Dopler spectrum ('*spectral dopler*') yang terdiri dari '*pulsed wave dopler*' (dopler gelombang pulsasi) dan '*continuous wave dopler*' (dopler gelombang kontinu).
- *Color flow dopler.*

Pada saat ini satu transduser memiliki kemampuan sebagai dopler gelombang pulsasi, sekaligus gelombang kontinyu dan dopler aliran berwarna.

Belakangan dikenal '*tissue dopler*', bukan seperti dopler yang menangkap pantulan sinyal sel darah merah tetapi sinyal yang dipantulkan oleh kinesis jaringan, oleh karena itu dipergunakan untuk mengukur kinesis jaringan.

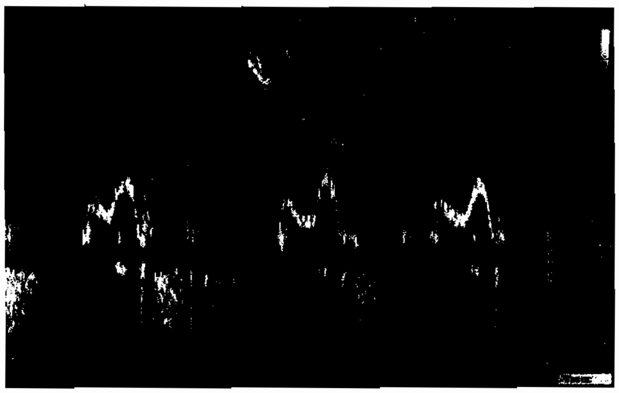
PULSED WAVE DOPLER (PW)

Dengan PW transmisi sinyal gelombang suara dikirim dalam bentuk pulsasi ('*pulse*'). Oleh karena itu dapat dilakukan pemeriksaan pada area tertentu dari suatu area aliran dengan menggunakan yang disebut '*sample volume*', yang merupakan marka dari daerah yang diinginkan, pada alat ekokardiografi ditandai dengan dua garis sejajar.

Informasi yang dapat diperoleh berupa:

- Pengukuran fungsi diastolik
- Pengukuran area mitral atau orifisium aorta
- Pengukuran isi sekuncup dan curah jantung
- Mengukur besarnya *shunt*.

Gambar 27. Dopler PW normal melalui katup aorta, dengan bimbingan 2-D ekokardiografi warna '*sample volume* diletakkan pada daerah katup aorta, diperoleh velositas 1.2 m/sec. (Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, *Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 28. Dopler PW melalui area mitral pada pasien hipertensi dengan disfungsi diastolik, terlihat gelombang E lebih rendah dibandingkan dengan gelombang A dengan ratio EA 0,67 (normal 2:1) (Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept. int.Med. Faculty of Medicine, *Sriwijaya University Palembang*)

Dalam prakteknya pengukuran-pengukuran itu dapat dilakukan oleh alat eko secara otomatis hanya dengan meletakkan marka-marka pada gambar yang dibuat.

CONTINUOUS WAVE DOPLER (CW)

Tidak seperti *pulsed wave dopler* di sini transmisi gelombang suara berlangsung kontinu, sehingga spektrum lebih luas dari semua area yang dilewati gelombang suara. Karena tidak mempunyai *'sample volume'*, tidak bisa melokalisir sinyal aliran sehingga tidak spesifik, dan sering terjadi kontaminasi aliran dari area yang tidak kita kehendaki. Namun karena gelombang kontinyu dapat menangkap aliran darah kecepatan tinggi dengan baik tanpa terjadi *'aliasing'*, yaitu suatu keadaan gambar dopler terputus akibat terlampauinya batas maksimal kecepatan yang dapat diukur dengan dopler. (Gambar.29)

Karena sifatnya, maka CW sangat bermanfaat untuk menangkap sinyal dari aliran frekwensi tinggi seperti stenosis katup, dan pengukuran semi kuantitatif dari regurgitasi.

EKO *DOPLER* WARNA

Prinsip eko dopler warna adalah sama dengan *'pulsed dopler'* tetapi menangkap sinyal pada beberapa beberapa titik sepanjang garis penyitraan. Dengan kesepakatan diberikan warna merah untuk aliran darah yang mendekati transduser, dan warna biru untuk aliran yang menjauhi transduser. (Gambar 35) Pada keadaan tertentu di mana aliran bersifat turbulen terjadi campuran warna merah dan biru atau mosaik. (Gambar 36 dan 37)

Informasi yang diperoleh:

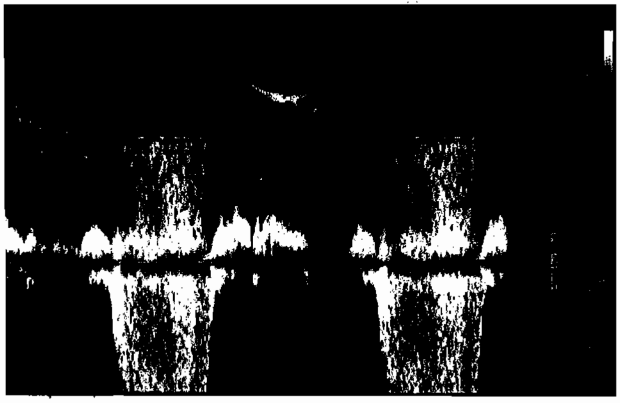
- Menentukan arah dan waktu aliran
- Menentukan sifat aliran laminar atau turbulen

TISSUE DOPPLER

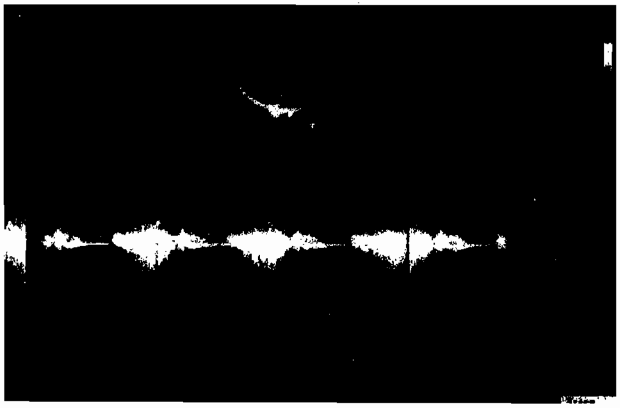
Dengan majunya teknologi dapat dilakukan pengukuran kecepatan dopler dari jaringan miokardium, bukan sel darah merah seperti pada dopler biasa. Dengan modalitas ini dapat diperoleh informasi mengenai relaksasi abnormal, pseudonormal, dan kondisi restriktif dari miokardium.

EKOKARDIOGRAFI TRANS ESOFAGEAL (ETE)

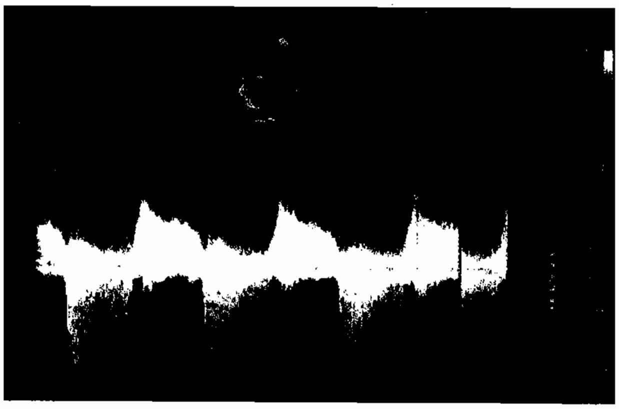
Dengan ETE, transduser dilengkapi dengan frekuensi yang relatif lebih tinggi, karena jarak bukan masalah maka kualitas gambar lebih baik dan jendela eko lebih luas. Oleh karena itu beberapa informasi dapat diperoleh sebagai tambahan terhadap informasi yang tidak bisa didapat dengan TTE.



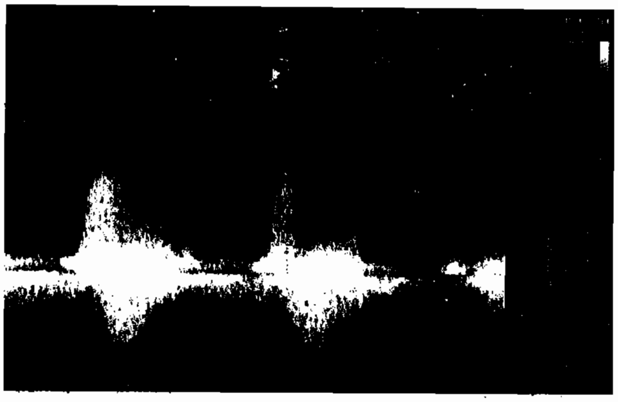
Gambar 29. Dopler PW melalui area mitral pada pasien regurgitasi mitral, doplelr tidak sempurna menuju kedua arah garis Nyhquist dan terputus tanpa amplop, dikenal sebagai *aliasing* (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



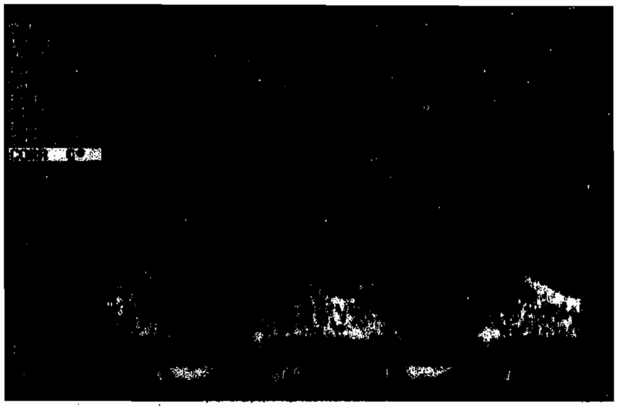
Gambar 30. Eko dopler CW pada pasien yang sama dengan di atas, tetapi dopler terambil dengan amplop yang sempurna dengan velositas 5.31 m/sec. (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



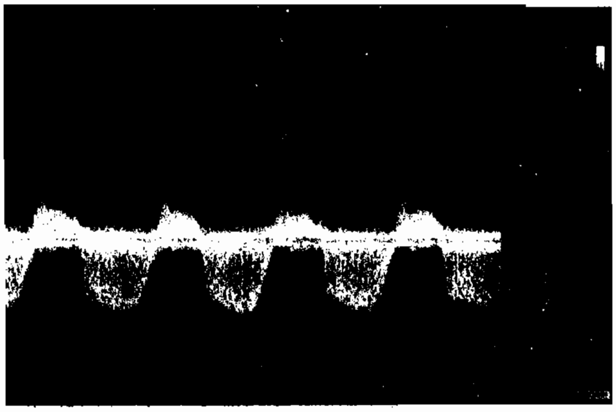
Gambar 31. Eko dopler CW melalui mitral pada pasien setonis dan regurgitasi mitral dengan amplop yang sempurna (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



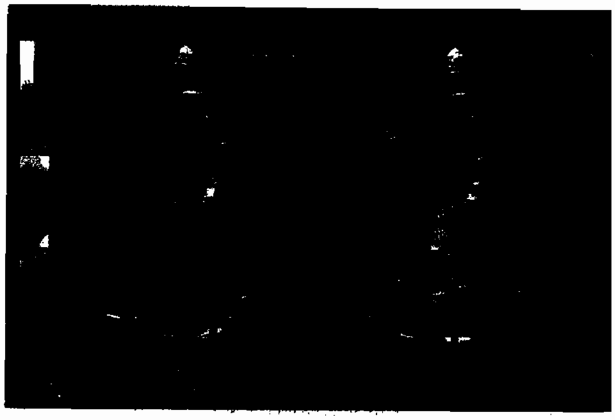
Gambar 32. Eko dopler CW melalui katup mitral yang stenosis, pengukuran area dengan *'pressure half time'* diperoleh area seluas 0,66 cm² lebih kurang sama dengan pengukuran secara planimetri pada gambar 22. (Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang



Gambar 33. Eko dopler CW pasien dengan stenosis mitral terlihat gradien 9 mmHg dengan area mitral 1,10 cm² (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

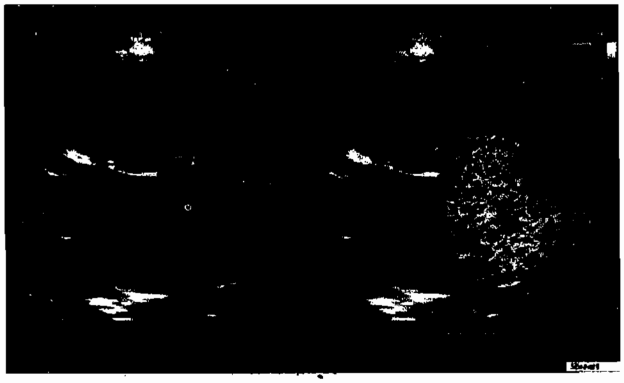


Gambar 34. Eko dopler warna pada pasien regurgitasi trikuspid, menunjukkan velositas 5 m/sec dengan gradient 123 mmHg, dengan asumsi tek ventrikel kanan 10 mmHg, maka diperkirakan tekanan pulmonal 133 mHg (hipertensi pulmonal). (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 35. Ekokardiografi warna pada orang normal, warna merah menunjukkan arah aliran dari atrium kiri ke ventrikel kiri pada saat diastol (mengarah ke transduser), sementara warna biru menunjukkan aliran dari ventrikel kiri ke aorta pada saat sistol (menjauhi transduser) (Sumber : *A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

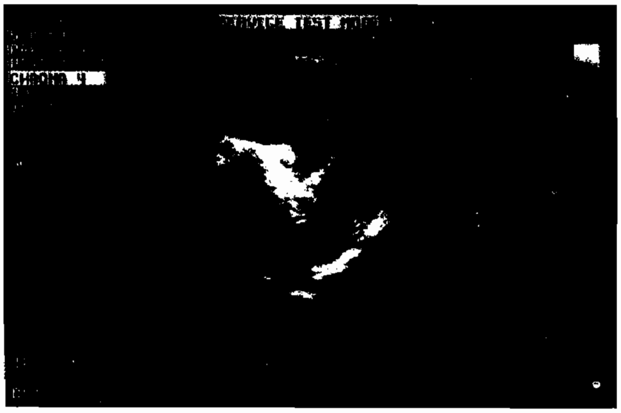
Gambar 36. Ekokardiografi warna pada pasien regurgitasi mitral, terlihat gangguan koaptasi katup mitral (pada gambar kiri, a), dan adanya gambaran aliran balik dengan warna biru mosaik (menjauhi transduser, b) melalui katup mitral pada saat sistol. (*Sumber : A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



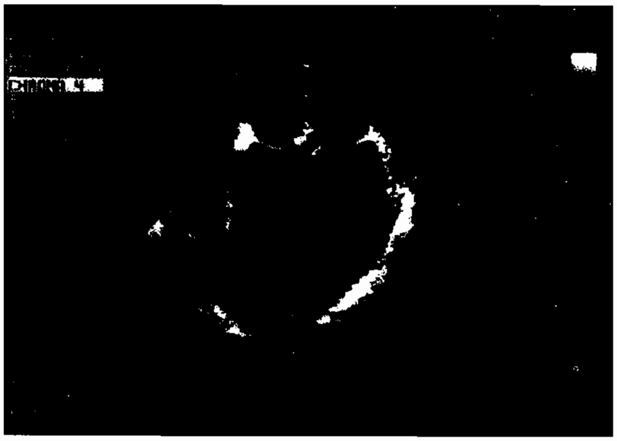
Gambar 37 Ekokardiografi dopler warna pasien regurgitasi trikuspid berat, menunjukkan gambaran aliran mozaik melalui tricuspid pada saat sistol. (Sumber: *A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept. int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

Beberapa contoh pencitraan dengan ETE yang sulit didapat dengan ETT dapat dilihat pada gambar 39, 40, 41.

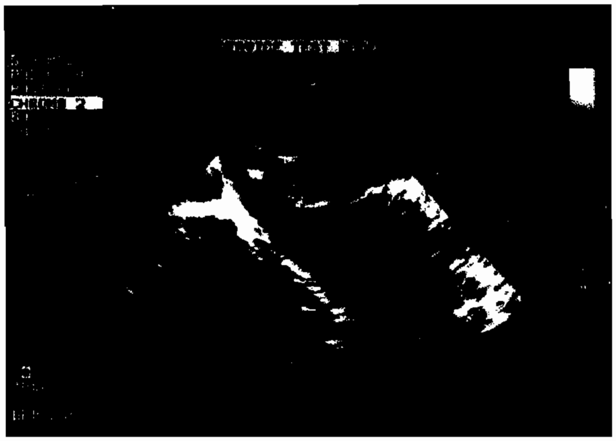
Gambar. 38 Ekokardiografi 2-D dengan warna pada pasien stenosis mitral, aliran turbulen memberikan warna mosaik (kiri) melalui katup mitral yang sempit (kanan) (Sumber : *A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 39. Ekokardiografi transesofageal pasien stenosis mitral dengan strok, terlihat trombus di daerah apendik atrium kiri yang tidak terlihat dengan eko trastorakal (TH, panah besar) (Sumber: *A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 40. Ekokardiograf transesofageal pasien dengan endokarditis, terlihat vegetasi yang jelas melekat pada katup mitral anterior. (Sumber : A.*Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int. Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)



Gambar 41 Ekokardiografi transesofageal pasien klinis dengan regurgitasi mitral, terlihat ruptur daun katup mitral anterior (panah tunggal, koaptasi mitral dua panah). (Sumbe: *A.Ghanie, Div. Cardiology, Dept.int.Med. Faculty of Medicine, Sriwijaya University Palembang*)

REFERENSI

Anderson, B. Echocardiography: the normal examination and Echocardigraphic measurements. MGA Graphics, Manly, Queensland, Australia. First edition. 2000

Chambers, J. Echocardiography in clinical practice. The parthenon publishing group, Spain. 2002.

Feigenbaum, H. Echocardiography. Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania, USA. Fifth edition. 1994.

Feigenbaum, H. Echocardiography. Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania, USA. Sixth edition. 2005.

Ghanie,A. arsip ekokardiografi, Divisi Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RS. Dr. Mohammad Hoesin Palembang. 1987 - 2006.

Ghanie, A. Parameter ekokardiografi normal. Unpublished. 2005.

151

PEMERIKSAAN KARDIOLOGI NUKLIR

Ika Prasetya Wijaya

PENDAHULUAN

Pemeriksaan pencitraan jantung dengan radionuklir invasif bermula di tahun 1970-an, dengan pemeriksaan aliran darah miokardial. Seiring dengan perkembangan jaman maka saat ini pencitraan dengan radionuklir sudah mampu menganalisis fisiologi dan patofisiologi kerja jantung. Pemeriksaan dimaksud adalah aliran darah miokard, metabolisme miokard serta fungsi ventrikel.

PRINSIP DASAR KARDIOLOGI NUKLIR

Pemeriksaan kardiologi nuklir bergantung kepada penyuntikan isotop yang mengandung foton ke dalam darah pasien. Hasil dari adanya foton tadi akan keluar sinar gamma yang kemudian ditangkap oleh kamera khusus, dinamakan kamera gamma. Kelemahan dari pemeriksaan ini adalah foton yang disuntik dapat memancar ke segala penjuru, menyebar, melemahkan serta dapat diserap. Semakin tinggi energi dari isotop, semakin rendah kemungkinan untuk menyebar dan penyerapan. Ada dua isotop yang sering digunakan saat ini, talium 201 (^{201}Tl) dan teknetium 99m (^{99m}Tc), teknetium 99m sendiri terbagi atas beberapa bahan: sestamibi, tetrofosmin dan teboroksim.

PENILAIAN FUNGSI VENTRIKEL

Angiografi radionuklir dalam kesetimbangan atau *multiple-gated blood pool imaging* sangat sering digunakan sebagai salah satu cara untuk menilai fungsi ventrikel yang bersifat tak invasif. Teknik yang digunakan adalah dengan memberi label ^{99m}Tc pada albumin atau sel darah merah yang secara seragam akan didistribusikan ke seluruh pembuluh darah. Untuk mendapatkan hasil optimal pada pemeriksaan saat istirahat maka sebaiknya tidak ada gangguan irama jantung. Pemeriksaan ini sangat akurat. Hasil lain dari pemeriksaan ini adalah dengan didapatkannya ukuran dan fungsi ventrikel kanan, ukuran ruang atrium dan pembuluh darah besar, parameter pengisian diastolik, dan tingkatan berat ringannya regurgitasi katup.

Thallium 201	**Technetium 99m sestamibi**
• Waktu paruh fisik 73 jam • Biaya radiofarmasi rendah • Digunakan untuk mengukur ambilan paru • Baik pada pemeriksaan iskemia saat istirahat	• Waktu paruh fisik 6 jam • Hasil pencitraan yang lebih baik • Untuk menilai fungsi ventrikel • Waktu pencitraan yang pendek • Protokol pencitraan yang cepat • Dapat dilakukan pada IMA dan angina pektoris tak stabil • Kuantifikasi baik terutama untuk mengukur luas iskemia saat istirahat

First-pass radionuclide angiography adalah metode lain yang juga dapat digunakan untuk menilai fungsi ventrikel di dalamnya terdapat rekaman perjalanan bolus radionuklir dalam darah dari saat pemberian hingga mencapai pembuluh darah pusat. Metode ini tidak memerlukan sela darah merah yang dilabel dengan. Penggunaan ^{99m}Tc pada pemeriksaan ini karena biaya murah dan waktu paruh yang pendek. Selama pemeriksaan, perjalanan radioisotop melalui atrium kanan, ventrikel kanan, pembuluh paru kemudian atrium kiri, ventrikel kiri dan aorta direkam dengan kamera khusus (*high-count camera*). Kelemahan pemeriksaan ini dibandingkan dengan pemeriksaan dalam kesetimbangan adalah rendahnya resolusi dari pergerakan otot ventrikel.

Gated single-photon emission computed tomography (*SPECT*) dapat digunakan untuk menilai fraksi ejeksi dan pergerakan otot ventrikel regional dengan mengambil manfaat dari pemeriksaan perfusi miokard SPECT. Pemeriksaan ini bisa menggunakan ^{201}Tl, tetapi yang sering digunakan adalah karena bersifat *higher count rate* adalah ^{99m}Tc sestamibi. Aritmia juga menjadi faktor yang dihindari pada pemeriksaan ini.

PENILAIAN PERFUSI MIOKARD

Pemeriksaan pencitraan radionuklir dengan metode *SPECT myocardial perfusion* banyak digunakan penyakit jantung iskemia. Penyuntikan radioisotop pada saat istirahat dan saat aktivitas dilakukan untuk menghasilkan gambaran citra dari hasil dar aliran darah setempat. Terkadang untuk mendapatkan keadaan dengan aktivitas dapat diberikan dipiridamol dan adenosin. Bila terdapat kontra indikasi pada kelainan paru terutama bronkospasme maka dapat diganti dengan menggunakan dobutamin.

TOMOGRAFI EMISI POSITRON (*POSITRON EMISSION TOMOGRAFI*)

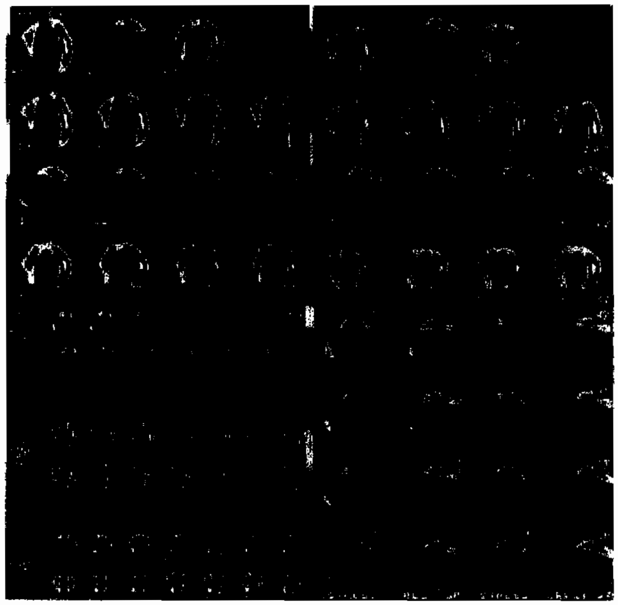
Pemeriksaan ini berbeda dengan dua pemeriksaan terdahulu di atas. Dengan menghirup positron, maka emisi yang dihasilkan sangat tinggi. Berguna untuk memeriksa aliran darah di miokard dan lain-lain. Bahan yang dapat digunakan saat ini adalah: amonia nitrogen-13, air oksigen-15, dan rubidium.

Aplikasi klinis pemeriksaan PET adalah untuk menilai kehidupan dari otot-otot ventrikel jantung (*myocardial viability*). Selanjutnya dapat diketahui manfaat dari tindakan PTCA atau CABG dengan membandingkan hasil sebelum dan sesudah tindakan. Dengan adanya hasil ini maka diketahui apakah CABG ataupun PTCA yang sudah atau akan dikerjakan dapat memberikan hasil optimal.

REKOMENDASI PEMERIKSAAN

Pemeriksaan kardiologi nuklir ini direkomendasikan dikerjakan pada:

- Angina pektoris tak stabil dan infark miokard tanpa peningkatan segmen ST untuk menilai beratnya iskemia dan menilai fungsi ventrikel.
- Penyakit iskemia jantung kronis untuk menilai perluasan dan beratnya gangguan arteri koroner pada pasien. Pada pasien yang tidak mampu melakukan aktivitas fisik dengan baik maka dapat dibantu dengan menggunakan adenosin atau dipiridamol. Walau demikian uji latih jantung dengan EKG lebih diutamakan.
- Pada gagal jantung digunakan untuk mengetahui fungsi ventrikel. Pada pasien penyakit jantung koroner lama yang menderita gagal jantung namun tanpa nyeri dapat dilakukan pemeriksaan kardiologi nuklir untuk persiapan revaskularisasi.
- Pasca tindakan revaskularisasi yang menunjukkan gejala adanya iskemia berulang.



Gambar 1.

Pemeriksaan tidak direkomendasikan pada

- Infark miokard akut dengan peningkatan segmen ST apalagi digunakan untuk menegakkan diagnosis. Pemeriksaan ini hanya digunakan untuk mengukur luasnya daerah infark. Sebagai pemeriksaan utama tetap uji latih jantung dengan EKG.
- Pasien yang diduga menderita sakit jantung tanpa gejala, pemeriksaan ini tidak direkomendasikan digunakan sebagai alat untuk mendiagnosis penyakit jantung. Tetapi dapat digunakan untuk memastikan diagnosis dari hasil uji latih jantung yang positif.
- Persiapan menjalani pembedahan rutin yang bukan berkenaan dengan pembedahan vaskular karena risikonya rendah. Tetapi pada pasien penyakit jantung iskemia kronis sebaiknya dilakukan untuk menilai fungsi ventrikel maupun viabilitas otot ventrikel.
- Pasien pasca tindakan revaskularisasi yang tidak bergejala.

REFERENSI

Nishimura RA et al. Non-invasif. Cardial imaging: ekokardiografi. Dalam Kasper. Dalam Harrison's principle of internal medicine. New York. McGraw-Hill. 2005.

Sabharwal NK et al. role of myocardial perfusion imaging for risk stratification in suspected or known coronary artery disease. Heart, 2003; 89: 12917-.

Udelson JE et al. Nuclear cardiology. Dalam Braunwald's editor. Heart disesase a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia. Elsevier saunders. 2005.

152

PENYADAPAN JANTUNG (*CARDIAC CATHETERIZATION*)

Rachmat Hamonangan, Hanafi B. Trisnohadi

PENDAHULUAN

Pada tahun 1980 dan 1990-an teknik non invasif mulai dikenal dan membantu klinisi untuk menilai anatomi dan hemodinamik jantung pada pasien dengan penyakit jantung struktural. Hingga saat ini teknik-teknik non invasif yang sudah dikembangkan meliputi ekokardiografi, *multislice* CT *scan*, kardiologi nuklir, dan *cardiac magnetic resonance*. Namun, seiring dengan meningkatnya jumlah pasien dengan permasalahan kardiovaskular yang kompleks, tindakan non invasif dirasakan memiliki keterbatasan.[1] Oleh karena itu, saat ini direkomendasikan kateterisasi atau penyadapan jantung untuk memecahkan persoalan tersebut. Penyadapan jantung ini memiliki akurasi yang paling baik dibandingkan teknik-teknik non invasif dalam menilai anatomi dan fisiologi jantung dan pembuluh darah. Melalui prosedur tersebut, klinisi dapat melihat keberadaan atau keparahan lesi jantung yang tidak dapat dievaluasi secara adekuat oleh teknik-teknik non invasif. Risiko dari komplikasi berat dari penyadapan jantung kurang dari 1% dengan angka mortalitas kurang dari 0,08%. [2]

DEFINISI

Kateterisasi atau penyadapan jantung adalah proses memasukkan tabung plastik kecil (kateter) ke dalam arteri dan vena untuk mencapai jantung dengan tujuan memperoleh gambaran x-ray (angiografi) dari arteri koroner dan ruang jantung, serta untuk mengukur tekanan di dalam jantung (hemodinamik). Angiografi dilakukan tidak hanya untuk menegakkan suatu diagnosis, namun juga untuk melihat adanya penyakit di pembuluh darah aorta, pulmonalis, dan perifer. [3]

Selain berguna untuk diagnosis, penyadapan jantung juga bisa digunakan untuk melakukan intervensi, seperti angioplasti, untuk mengobati penyakit kardiovaskular akut. Berikut adalah daftar prosedur yang dapat dilakukan.[3]

INDIKASI

Penyadapan jantung dilakukan untuk mengidentifikasi penyakit jantung struktural seperi penyakit arteri aterosklerotik, kelainan otot jantung (infark atau kardiomiopati), kelainan katup jantung, atau penyakit jantung kongenital. Pada orang dewasa, penyadapan jantung lebih sering dilakukan untuk mendiagnosis penyakit arteri koroner. Indikasi lainnya tergantung pada riwayat, pemeriksaan fisik, elektrokardiogram (EKG), *cardiac stress test*, hasil ekokardiografi, dan radiografi dada. Indikasi penyadapan jantung lainnya dijelaskan dalam tabel 2.[3]

Penyadapan jantung dapat dilakukan pada berbagai kondisi pasien, baik pada pasien yang kondisinya kritis dan secara hemodinamik tidak stabil, hingga pasien rawat jalan. Berikut adalah penjelasan mengenai kepentingan kateterisasi pada berbagai penyakit jantung:[2]

- Pada pasien dengan penyakit miokardium dan disfungsi ventrikel kiri

  Kateterisasi jantung berguna untuk mengevaluasi apakah gejala yang timbul merupakan akibat penyakit arteri koroner dan mengukur fungsi ventrikel kiri, tekanan jantung kanan, dan *cardiac output*. Kateterisasi jantung juga dapat digunakan untuk mengukur beratnya disfungsi sistolik dan diastolik, mendiferensiasi restriksi miokardium dari konstriksi

Tabel 1. Prosedur yang Mungkin Dilakukan Bersamaan dengan Angiografi Koroner

No	Prosedur	Keterangan
1.	Akses vena sentral (femoral, jugular interna. subklavian)	Digunakan sebagai akses IV untuk pengobatan atau pemberian cairan yang bersifat emergensi, pacu jantung sementara
2	Penilaian hemodinamik	
	a. Tekanan jantung kiri (aorta dan ventrikel kiri)	Rutin untuk semua penyelidikan
	b. Tekanan kombinasi jantung kiri dan kanan	Tidak rutin untuk penyakit arteri koroner; wajib untuk penyakit katup jantung; rutin untuk gagal jantung kongestif (CHF), disfungsi ventrikel kanan, penyakit perikardium, kardiomiopati, *intracardiac shunts*, dan kelainan kongenital.
3	Angiografi ventrikel kiri	Rutin untuk semua penyelidikan, mungkin tidak dilakukan pada pasien dengan risiko tinggi, stenosis aorta atau stenosis *left main*, CHF berat, gagal ginjal.
4	Angiografi selektif arteri mammari interna	Tidak rutin kecuali digunakan saat evaluasi pada pasien post CABG
5	Studi farmakologi	
	a. Ergonovine	Rutin untuk kecurigaan adanya vasospasme koroner
	b. Nitrogliserin intrakoroner/intravena/sublingual	Rutin untuk semua angigrafi koroner
6	Aortografi	Rutin untuk insufisiensi aorta, diseksi aorta, aneurisma aorta, dengan atau tanpa stenosis aorta, rutin untuk menentukan lokasi bypass *graft* yang tidak dapat dilihat dengan angiografi selektif
7	Pacu jantung dan studi elektrofisiologi	Evaluasi aritmia
8	Teknik intervensi dan khusus	Angioplasti koroner (contoh, PTCA, *stenting*) *Intracoronary flow pressure* untuk penilaian lesi Valvuloplasti kateter balon Biopsi miokardium Pungsi ventrikel kiri secara transseptal atau direk Teknik ablasi kateter
9	Arterial closure device	Untuk pasien yang cenderung mengalami perdarahan di tempat punksi arteri

PTCA, *Percutaneous transluminal coronary angioplasty*

Tabel 2. Indikasi Penyadapan Jantung

No	Indikasi	Prosedur
1	Penyakit arteri koroner baik yang masih dicurigai maupun yang sudah diketahui	
	Angina onset-baru	LV, COR
	Angina *unstable*	LV, COR
	Evaluasi sebelum tindakan pembedahan besar (atas indikasi)	LV, COR
	Iskemia *silent*	LV, COR, ERGO
	Tes *positive excercise tolerance*	LV, COR, ERGO
	Nyeri dada atipikal atau *spasm* koroner	LV, COR ERGO
2	Infark miokard	
	Angina *unstable* post infark	LV, COR
	Trombolisis gagal	LV, COR, RH
	Syok	LV, COR, RH
	Komplikasi mekanik (*ventricular septal defect* (VSD), rupturnya dinding atau otot *papillary*	LV, COR, RH
3	Kematian kardiovasular mendadak	LV, COR, R + L
4	Penyakit katup jantung	LV, COR, R + L, AO
5	Penyakit jantung kongenital (sebelum pembedahan untuk mengoreksi kelainan)	LV, COR, R + L, AO
6	Diseksi aorta	AO, COR
7	Tamponade atau konstriksi perikardium	LV, COR, R + L
8	Kardiomiopati	LV, COR, R + L, BX
9	Penilaian awal dan *follow-up* pada transplantasi jantung	LV, COR, R + L, BX

AO, *aortography*; BX, *endomyocardial biopsy*; COR, *coronary angiography*; ERGO, *ergonovine provocation of coronary spasm*; LV *left ventriculography*; RH, *right heart oxygen saturation and hemodynamics* (contoh, penempatan kateter Swan-Ganz); R + L, *right and left heart hemodynamic*.

perikardium, menilai luas regurgitasi katup, dan menilai respon kardiovaskular terhadap intervensi farmakologis akut.

- Pada pasien dengan penyakit katup jantung
  Kateterisasi jantung dapat mendefinisikan keparahan stenosis atau regurgitasi katup, terutama yang tidak dapat diyakinkan dengan tindakan non invasif. Dengan mengidentifikasi kelainan, menilai konsekuensi hemodinamik dari lesi katup, dan respon hemodinamik akut terhadap terapi farmakologi, hal itu menjadi informasi yang berguna untuk menentukan risiko operasi dan respon terhadap pembedahan serta mengizinkan pendekatan pembedahan secara langsung.
- Pada pasien dengan penyakit jantung kongenital
  Sebenarnya dengan teknin non invasif seperti ekokardiografi dan *cardiac magnetic resonance* , informasi mengenai anatomi jantung dan sebagainya yang diperoleh sudah adekuat. Kateterisasi jantung pada penyakit ini hanya berfungsi untuk mendapatkan beberapa informasi mengenai hemodinamik, seperti ukuran pintas (*shunt*), resistensi vaskular pulmoner, dan reversibilitas hipertensi pulmoner dengan vasodilator untuk menentukan indikasi prosedur pembedahan atau PCI.

METODE

Data yang didapatkan melalui kateterisasi jantung dibagi menjadi 2 kategori: data hemodinamik dan data angiografi. Data hemodinamik, yang diambil saat kateter berada di dalam jantung, berguna untuk mengukur tekanan, curah jantung, dan saturasi oksigen di dalam jantung. Sedangkan data angiografi, yang saat ini menggunakan teknologi *digital cineangiogram*, berguna untuk menggambarkan anatomi ruang jantung dan arteri koroner.[3]

Sebelum memulai proses kateterisasi jantung, terdapat beberapa persiapan yang harus dilakukan. Pertama persiapan fasilitas laboratorium kateter (*catheterization laboratory*). Fasilitas yang harus tersedia sebelum melakukan kateterisasi jantung antara lain:[2]

- Personel
  Personel yang dibutuhkan pada laboratorium kateterisasi antara lain: direktur medis, dokter, perawat, tim kardiovaskular, asisten dokter, dan teknisi radiologi. Seluruh personel diharapkan sudah mendapatkan pelatihan mengenai resusitasi jantung paru dan ACLS.
- Beban kerja untuk laboran
  Untuk menjaga kecakapan, laboran untuk dewasa harus melakukan minimal 300 prosedur per tahunnya.
- Perlengkapan
  Perlengkapan yang dibutuhkan untuk kateterisasi jantung antara lain perlengkapan radiografi dan monitor data fisiologi yang terdiri atas alat perekam dan akuisisi, alat steril, dan *cart* emergensi.
- Pengamanan radiasi
  Prinsip dasar untuk meminimalisir pajanan radiasi adalah dengan meminimalisir *fluoroscopic beam time* untuk fluoroskopi, menggunakan *beam collimation*, memposisikan sumber x-ray dan penerimaan gambar secara optimal, menggunakan magnifikasi terendah, mengubah proyeksi radiografi pada prosedur yang panjang untuk meminimalisir pajanan melalui kulit, mencatat dosis pasien, dan memilih perlengkapan dengan pengurangan dosis, termasuk mode rendah fluoroskopi.

Protokol laboratorium kateterisasi[2]

- Persiapan pasien
  Persiapan pasien sebelum proses kateterisasi terdiri atas informed consent dan evaluasi prekateterisasi.
  - Informed consent
    Dokter harus menjelaskan risiko dan keuntungan kateterisasi ini dan menjawab seluruh pertanyaan baik dari pasien maupun keluarga.
  - Evaluasi prekateterisasi
    Evaluasi prekateterisasi terdiri atas pengecekan identitas pasien, anamnesa, termasuk riwayat penyakit sebelumnya (DM, status antikoagulan, penyakit arteri perifer, riwayat alergi lateks/ media kontras) dan riwayat tindakan yang pernah diterima sebelumnya (kateterisasi jantung, PCI, pembedahan arteri perifer, dan operasi jantung); pemeriksaan fisik; pemeriksaan laboratorium; dan EKG. Pemeriksaan laboratorium berupa pengecekan darah lengkap dengan platelet, elektrolit, prothrombin time dengan INR <1,8, dan partial thromboplastin time (pada pasien yang menerima heparin).
  - Pasien dipuasakan minimal 6 jam
  - Pasien terpasang IV line dan oksimetri
  - Penggunaan sedasi, baik oral maupun intravena (contoh, benzodiazepin)
  - Obat-obatan yang diperlukan atau yang tidak boleh dilanjutkan sebelum prosedur kateterisasi
- Protokol kateterisasi
  Pada proses kateterisasi, prinsip dasarnya adalah dengan mengukur hemodinamik dan curah jantung sebelum melakukan angiografi. Tujuannya adalah agar hasil yang diperoleh lebih mencerminkan kondisi basal secara akurat dan untuk menuntun angiografi. Pada kasus yang dianggap memiliki risiko tinggi, sebaiknya informasi diagnostik yang penting dilakukan di awal karena jika dilakukan kemudian

masih ada kemungkinan terjadinya kejadian yang tidak diinginkan.

- Perlengkapan kateter dan pelengkapnya

Kateter. Kateter yang digunakan untuk kateterisasi jantung bermacam-macam panjang, ukuran, dan konfigurasinya. Tipikal kateter panjangnya bervariasi antara 50 hingga 125 cm. Ukuran panjang yang biasanya digunakan untuk orang dewasa yang melakukan kateterisasi jantung kiri melalui femoral adalah 100 cm. Diameter luar kateter dinyatakan dengan satuan French unit (F) = 0,33 mm sedangkan diameter dalamnya lebih kecil dari diameter luar.

Guidewire. Guidewire yang digunakan harus lebih kecil dibandingkan diameter kateter dan *introducer needle*. Guidewire digambarkan dengan panjang dalam cm, diameter dalam inch, dan ujungnya. Guidewire yang paling umum digunakan berukuran panjang 150 cm, 0,035 inci J-tip.

Pemilihan ukuran kateter yang akan digunakan dibuat dengan melihat kebutuhan untuk mengopasifikasi arteri koroner dan ruang jantung, membatasi komplikasi vaskular, dan mengizinkan ambulasi dini. Ukuran kateter yang lebih besar biasanya memiliki manipulasi kateter yang lebih besar dan visualisasi yang sempurna. Sedangkan semakin kecil ukuran kateter, semakin membutuhkan keterampilan yang hebat untuk memanipulasi. Hingga saat ini, kateter yang sering digunakan berukuran 4F hingga 6F. Sampai saat ini belum ditemukan hubungan antara ukuran kateter dengan komplikasi vaskular.

DATA HEMODINAMIK

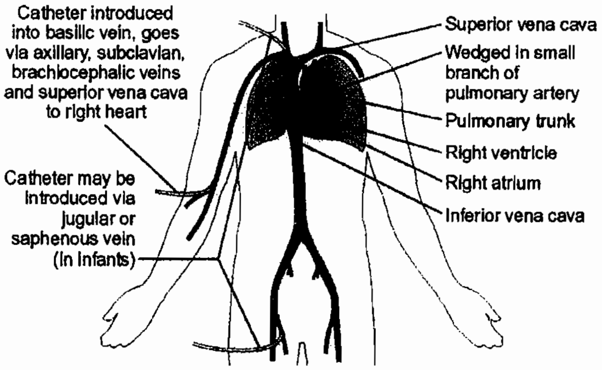
Kateterisasi jantung menyediakan informasi fisiologis jantung melalui pengukuran data hemodinamik, meliputi: pengukuran tekanan darah, pengukuran aliran (curah jantung, aliran *shunt*, aliran yang melewati lubang stenosis, aliran regugirtasi, dan aliran darah koroner), oksimetri darah, serta penentuan resistensi vaskular.

Darah bisa mengalir di dalam pembuluh darah karena adanya perbedaan tekanan di dalam pembuluh darah dan resistensi vaskular, seperti yang dideskripsikan oleh hukum Ohm: $Q = \Delta P/R$. Tekanan darah dihasilkan oleh kontraksi otot jantung dan ditransmisikan dari pembuluh darah atau ruang jantung sepanjang kateter ke transducer tekanan, yang mengkonversikan tekanan mekanik ke sinyal listrik yang akan ditampilkan di layar monitor. Di dalam laboratorium kateterisasi, pengukuran dilakukan secara berurutan. Urutan ini memfasilitasi pengukuran tekan di jantung secara simultan. Pengukuran tekanan darah juga disertai pengukuran CO dan pengambilan sampel untuk saturasi oksigen. Pengambilan data hemodinamik dapat dilakukan dalam waktu kurang dari 30 menit.[2, 3]

Kateterisasi Jantung Kanan

Indikasi. Kateterisasi jantung kanan dilakukan untuk mengukur dan menganalisis atrium kanan, ventrikel kanan, arteri pulmonalis, dan *pulmonary capillary wedge*; menentukan curah jantung; dan skrining *shunt* intrakardiak. Biasanya kateterisasi jantung kanan diindikasikan pada pasien dengan riwayat dispneu, kelainan katup jantung, atau shunt intrakardiak. Prosedur ini dilakukan sebelum kateterisasi jantung kiri.[3]

Protokol. Kateter jantung kanan yang paling banyak digunakan adalah *balloon flotation catheters*. Kateter jantung kanan memiliki lengkungan distal berbentuk J atau S yang berguna untuk memfasilitasi aliran dari vena kava superior ke arteri pulmonalis.[2] Kateter dimasukan secara per kutan yang aksesnya dapat dicapai melalui vena femoralis, internal, jugular, subklavian, atau antekubital.[2] Pada kateterisasi jantung kanan, akses yang paling sering digunakan adalah vena femoralis.


Catheter introduced into basilic vein, goes via axillary, subclavian, brachiocephalic veins and superior vena cava to right heart
Catheter may be introduced via jugular or saphenous vein (in infants)
Superior vena cava
Wedged in small branch of pulmonary artery
Pulmonary trunk
Right ventricle
Right atrium
Inferior vena cava

Gambar 1. Akses kateterisasi jantung kanan[3]

Dengan kontrol fluoroskopi, kateter akan didorong masuk ke dalam **atrium kanan, ventrikel kanan, *pulmonary capillary wedge*, dan arteri pulmonalis**. Tekanan dan saturasi oksigen akan diukur dalam setiap ruangan yang dilewatinya. Protokol kateterisasi jantung kanan akan dijelaskan secara lebih rinci sebagai berikut.[3]

Atrium kanan

- Dorong kateter ke vena kava inferior
- Ambil sampel saturasi oksigen (1 ml *syringe* yang berheparin)*.
- Dorong kateter ke atrium kanan
- Rekam tekanan fasik (*phasic pressure*) (0–40 mm Hg *scale*, 25 mm/detik *sweep speed*)
- Cek tekanan rata-rata (10 mm/detik *sweep speed*), manuver inspirasi (*inspiration maneuver*)

- Ventrikel kanan
  - Dorong kateter ke ventrikel kanan
  - Rekam tekanan fasik (0–40 mmHg *scale*, 25 mm/detik *sweep speed*)
- *Pulmonary Capillary Wedge* (PCW)
  - Dorong kateter ke PCW
  - Rekam tekanan fasik/rata-rata/fasik (25/10/25 mm/detik *sweep speed*)
- Arteri pulmonalis
  - Dari PCW, biarkan balon turun, tarik kateter kembali untuk tekanan arteri pulmonalis
  - Rekam tekanan fasik/rata-rata/fasik (25/10/25 mm/detik *sweep speed*)
  - Ambil sampel saturasi oksigen, arteri pulmonalis dan arteri

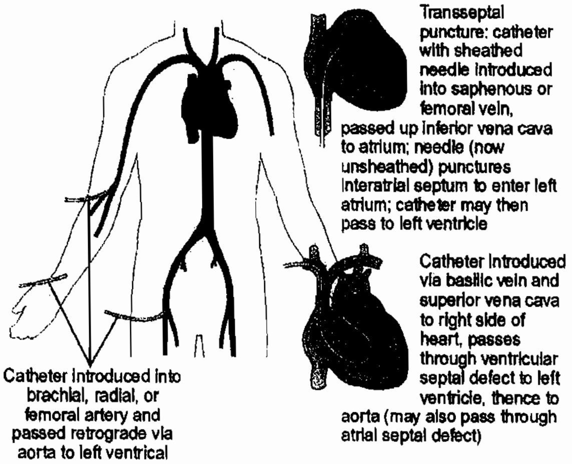
*) hanya 1-2 tetes heparin yang perlu diaspirasi dan *flushed out* dalam 1-3 ml syringe berheparin

Kateterisasi Jantung Kiri

Kateterisasi jantung kiri paling banyak dilakukan dengan teknik Judkins. Teknik Judkins dipilih karena relatif mudah, cepat, reliabel, dan memiliki rasio komplikasi yang rendah. Teknik ini juga yang paling banyak digunakan dalam arteriografi koroner.

Indikasi. Indikasi dilakukannya kateterisasi jantung kiri sama seperti indikasi dilakukan kateterisasi pada umumnya yang disampaikan dalam tabel 2

Protokol. Akses arteri yang biasanya digunakan adalah arteri femoralis. Penggunaan heparin secara rutin belum ditetapkan. Heparin biasanya digunakan pada prosedur yang lama, seperti pada pasien dengan *bypass graft* atau kelainan katup stenosis.


Transseptal puncture: catheter with sheathed needle introduced into saphenous or femoral vein, passed up inferior vena cava to atrium; needle (now unsheathed) punctures interatrial septum to enter left atrium; catheter may then pass to left ventricle
Catheter introduced via basilic vein and superior vena cava to right side of heart, passes through ventricular septal defect to left ventricle, thence to aorta (may also pass through atrial septal defect)
Catheter introduced into brachial, radial, or femoral artery and passed retrograde via aorta to left ventrical

Gambar 2. Kateterisasi jantung kiri[3]

Protokol kateterisasi jantung kiri akan dijelaskan sebagai berikut.

Menyamakan Tekanan di Perifer dan Aorta Sentral

Kateter pigtail dimasukan melalui selubung arteri (selubung harus lebih besar 1 french dibandingkan kateter)
Masukan heparin (40 U/kg atau *per laboratory routine*)
Dorong kateter ke katup aorta
Zero pigtail pressure (0–200 mmHg skala)
Zero sheath pressure (0–200 mm Hg skala)
Rekam arteri femoral (selubung) dan tekanan aorta sentral (fasik/rata-rata/fasik 25/10/25 mm/detik *sweep speed*)

Penilaian Katup Aorta

Dorong *pigtail* ke ventrikel kiri
Rekam tekanan ventrikel kiri dan arteri femoralis (25 mm/detik *speed*, 0–200 *scale*) tekanan fasik/arteri femoralis rata-rata/fasik

Perhitungan Data Hemodinamik

Setelah memperoleh data hemodinamik, selanjutnya dilakukan perhitungan untuk mengklarifikasi dan meningkatkan perhitungan fungsi jantung. Perhitungan yang biasanya digunakan adalah penilaian kerja jantung, perhitungan resistensi aliran, perhitungan luas katup, dan perhitungan *shunt*.

- **Mengukur Curah Jantung**

  Saat ini, terdapat 2 cara pengukuran jantung yang sering digunakan: metode fick dan metode termodilusi.

  Metode fick

  Prinsip Fick mengasumsikan bahwa kecepatan oksigen dikonsumsi sama dengan kecepatan aliran darah dikali kecepatan oksigen yang diambil oleh sel darah merah.[2]

$$\text{Curah jantung Fick} = \frac{\text{Konsumsi oksigen (mL/min}}{\text{AVO2} \times 1{,}36 \times \text{Hgb} \times 10}$$

Dimana AVO2 adalah perbedaan saturasi oksigen arteri-vena, Hgb adalah konsentrasi hemoglobin (mg/dL), dan konstanta 1,36 adalah kapasitas hemoglobin untuk membawa oksigen (diekspresikan dalam ml O2/g Hgb).

Metode termodilusi

Pengukuran curah jantung dengan metode ini dilakukan dengan menggunaan persamaan yang menganggap temperatur dan gravitasi spesifik dari darah bersama dengan volume yang diinjeksikan.

- **Menghitung resistensi aliran**

  Resistensi aliran dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

  Resistensi arteri pulmonalis

  $$\frac{\text{Rerata tekanan pulmonalis - rerata tekanan atrium kiri (atau rerata PCW)}}{\text{Curah jantung}}$$

  Resistensi total pulmonalis

  $$\frac{\text{Rerata tekanan arteri pulmonalis}}{\text{Curah jantung}}$$

  Resistensi pembuluh darah sistemik

  $$\frac{\text{Rerata pembuluh darah sistemik}}{\text{Curah jantung}}$$

  Perhitungan resistensi mengikuti bentuk hukum Ohm, $R = \Delta p/Q$, yang mana R = *resistance*, Δp = perbedaan rerata tekanan yang melintasi *vascular bed*; Q = aliran darah. Satuan resistensi (mmHg/L/min) disebut juga unit resistensi *hybrid* atau unit *Wood*. Untuk mengubah unit Wood menjadi resistensi metrik (dynes x s x cm-5), dikali dengan 80.

- **Menghitung luas katup**

  Luas katup dapat dihitung dengan menggunakan rumus dari Gorlin. Untuk menggunakan rumus Gorlin perlu diketahui:

  - *Cardiac output*
  - Perbedaan tekanan (*pressure gradient*) pada katup yang mau dihitung luasnya.
  - *Systolic ejection period* atau *diastolic filling period* tergantung dari katup yang mau diukur luasnya.

  Perhitungan luas katup dijelaskan sebagai berikut

  Luas katup =

  $$\frac{\text{Aliran katup (ml/detik)}}{K \times C \times \sqrt{\text{MVG}}}$$

  MVG berarti *mean valvular gradient* (mmHg), K(44,3) adalah konstanta turunan dari gorlin dan gorlin, C adalah konstanta empirik yang mana nilai 1 untuk katup semilunar dan 0,85 untuk katup mitral, sedangkan aliran katup diukur dalam mililiter per detik selama periode aliran diastolik dan sistolik.

  Luas katup mitral =

  $$\frac{\text{Curah jantung (ml/menit)}}{\textit{diastolic filling period}\text{ (detik/menit)}}$$

Yang mana *diastolic filling period* didapatkan dari = diastolic period (detik/denyut) x HR

Luas katup semilunar=

$$\frac{\text{Curah jantung (ml/menit)}}{\textit{sistolic ejection period}\text{ (detik/menit)}}$$

Yang mana *systolic ejection period* (detik/menit) = *systolic period* (detik/denyut) x HR

- **Menghitung *shunt***

  Untuk menghitung shunt di dalam jantung, prinsip yang digunakan sama seperti yang digunakan untuk menentukan curah jantung dengan metode Fick. Untuk menentukan ukuran *shunt* kiri ke kanan sebelumnya harus menentukan aliran darah pulmonalis (PBF) dan aliran darah sistemik (SBF). Aliran darah pulmonalis didapat dengan membagi konsumsi oksigen dengan perbedaan kandungan oksigen yan melintasi *pulmonary bed*, sedangkan aliran darah sistemik didapat dengan membagi konsumsi oksigen dengan perbedaan kandungan oksigen yang melintasi *systemic bed*. Alirah darah efektif (EBF) adalah fraksi campuran *venous return* yang diterima oleh paru-paru tanpa kontaminasi oleh aliran shunt. Tanpa adanya shunt, PBF, SBF, EBF semuanya sama. Persamaannya adalah sebagai berikut

$$\text{PBF} = \frac{\text{Konsumsi } O_2 \text{ (ml/menit)}}{(\text{PVO}_2\text{-PAO}_2)}$$

$$\text{SBF} = \frac{\text{Konsumsi } O_2 \text{ (ml/menit)}}{(\text{SAVO}_2\text{-MVO}_2)}$$

$$\text{EBF} = \frac{\text{Konsumsi } O_2 \text{ (ml/menit)}}{(\text{PVO}_2\text{-PMVO}_2)}$$

Yang mana PVO2, PAO2, SAO2, dan MVO2 merupakan kandungan oksigen di vena pulmonalis, arteri pulmonalis, arteri sistemik, dan campuran darah vena. Rasio aliran PBF/SBF digunakan untuk menentukan signifikansi dari shunt. Rasio <1,5 mengindikasikan shunt kiri-ke-kanan berukuran kecil, 1,5–2,0 berukuran sedang, dan >2,0 berukuran besar dan biasanya membutuhkan perbaikan per kutan atau pembedahan untuk mencegah terjadinya komplikasi pulmonalis atau ventrikel kanan. Sedangkan rasio <1,0 mengindikasikan shunt dari kanan-ke-kiri. Jika konsumsi oksigen tidak diukur, maka rasio aliran darah paru-ke-sistemik dapat dihitung sebagai berikut:

$$\text{Qp/Qs} = \text{PBF/SBF} = \frac{\text{(SA)2-MV)2)}}{(\text{PVO}_2\text{-PAO}_2)}$$

Yang mana SAO2, MVO2, PVO2, dan PAO2 adalah arteri sistemik, *mixed venous*, vena pulmonalis, dan saturasi oksigen di dalam arteri pulmonalis.

DATA ANGIOGRAFI

Angiogram merupakan hasil dari kateterisasi jantung dan merupakan tes yang paling penting pada pasien dengan penyakit jantung. Data angiografi terdiri atas arteriografi koroner, ventrikulografi, dan aortografi. Data angiografi yang akan dibahas di sini adalah arteriografi koroner dan ventrikulografi.

Arteriografi Koroner

Arteriografi koroner masih menjadi standar untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya penyempitan arteri yang berhubungan dengan penyakit arteri koroner (CAD) dan menyediakan informasi anatomi yang paling dapat dipercaya untuk menentukan kesesuaian terapi medis, *percutaneous coronary intervention* (PCI), atau pembedahan *coronary artery bypass graft* (CABG) pada pasien dengan iskemik CAD.

Indikasi Arteriografi

Tujuan dari angiografi koroner adalah untuk memvisualisasikan arteri koroner, cabang, kolateral, dan kelainannya dengan cukup detil untuk membuat sebuah diagnosis yang tepat, merencanakan strategi terapi, dan menentukan prognosis untuk pasien dengan tanda-tanda dan gejala iskemik CAD.[3,4] Arteriografi koroner juga bisa digunakan sebagai alat penelitian untuk mengevaluasi perubahan serial yang terjadi setelah PCI atau terapi farmakologi.

Indikasi arteriografi koroner:

- Pasien dengan angina pektoris stabil ataupun tak stabil
- Pasien dengan *exercise test* yang positif
- Pasien dengan infark jantung akut maupun infark lama

Kontraindikasi Arteriografi

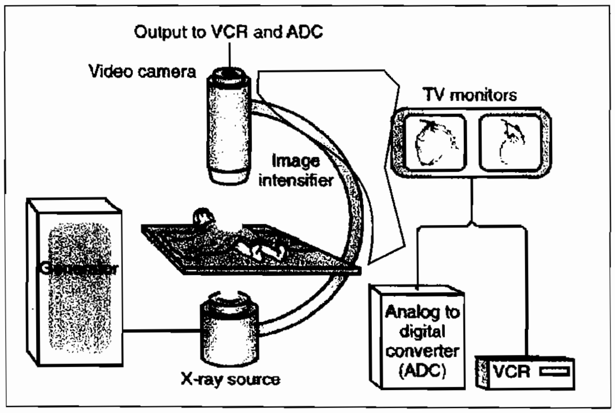
Tidak ada kontraindikasi absolut untuk tindakan arteriografi koroner. Sedangkan kontraindikasi relatif dari arteriografi koroner antara lain: demam yang tidak dapat dijelaskan, infeksi yang tidak diobati, anemia berat dengan konsentrasi hemoglobin kurang dari 8mg/dL, ketidakseimbangan elektrolit berat, perdarahan aktif yang berat, hipertensi sistemik yang tak terkontrol, toksisitas digitalis, reaksi terhadap kontras namun tidak dilakukan premedikasi dengan kortikosteroid, dan stroke yang sedang berlangsung. Penyakit lain yang merupakan kontraindikasi relatif antara lain gagal ginjal akut, gagal jantung kongestif yang terdekompensasi, koagulopati intrinsik atau iatrogenik (INR >2.0), dan endokarditif aktif.[4]

Teknik Arteriografi

Kateter didorong sampai di muara arteri koroner, dan secara selektif disuntikkan bahan kontras radiografi ke dalam pembuluh koroner dan dilakukan pemotretan dengan alat cineangiografi, sehingga pembuluh koroner sampai ke cabang-cabangnya dapat divisualisasi.

Ada 2 macam cara melakukan arteriografi koroner yaitu metode Sones dengan memakai kateter Sones yang biasa dilakukan melalui arteri brakialis dan metode Judkins yang dilakukan dengan kateter Judkins melalui arteri femoralis. Belakangan melalui arteri brakialis juga dipakai kateter Judkins maupun kateter multipurpose. Akhir-akhir ini banyak juga dipakai arteri radialis. Dengan arteriografi koroner, lokasi, beratnya dan morfologi tempat penyempitan dapat dianalisis dengan baik, dan hasilnya penting untuk menentukan apakah pasien membutuhkan bedah pintas koroner atau tindakan intervensi dengan memakai dasar kateter.

Untuk mendapatkan data yang optimal, mengurangi *overlapping*, serta menentukan beratnya penyempitan secara lebih akurat, setiap pembuluh koroner dilihat dari berbagai projeksi. Untuk semua prosedur kateterisasi jantung, sumber x-ray diletakkan di bawah pasien atau di bawah meja pemeriksaan sedangkan image intensifier diletakkan di atas pasien. Sumber dan *image intensifier* ini akan bergerak secara berlawanan dengan mengelilingi pasien yang berada di tengah. Permukaan tubuh pasien yang menghadap observer menentukan pandangan spesifik. Posisi ini dipertahankan untuk segala posisi, baik terlentang, berdiri, atau berputar.



Gambar 3. Peralatan sineangiografi. Komponen utama meliputi sebuah generator, tabung x-ray, *image intensifier* menempel ke *positioner* seperti C-arm, sistem optikal, kamera video, perekam videokaset (VCR), analog terhadap *digital converter* (ADC), dan monitor televisi. Tabung x-ray merupakan sumber dari x-ray beam, yang mana melewati pasien secara superior.[2]

Berikut adalah beberapa istilah yang digunakan

- Posisi anteroposterior. *Image intensifier* berada di atas pasien dengan cahaya berjalan secara tegak lurus dari belakang ke depan menembus pasien yang berbaring datar di meja pemeriksaan.
- Posisi RAO (*right anterior oblique*). *Image intensifier* berada di sisi kanan pasien.
- Posisi LAO (*left anterior oblique*). *Image intensifier* berada di sebelah kiri pasien.

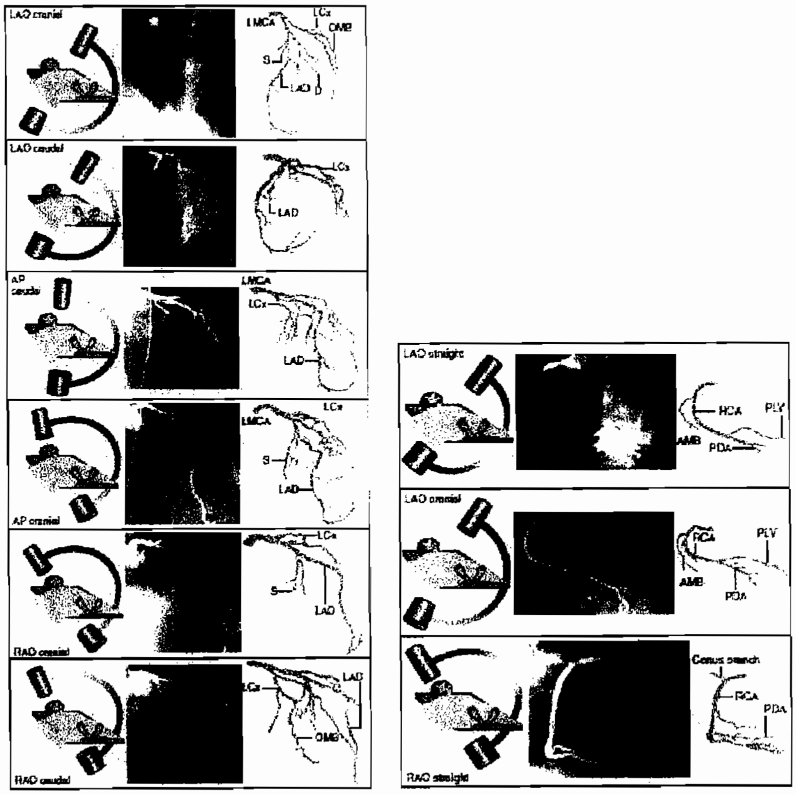
- Pada posisi oblik, sisi bahu yang maju menghadap *image intensifier*.
- Posisi kranial-kaudal. Posisi ini menggambarkan hubungan antara sudut *image intensifier* dengan sumbu panjang pasien.
- Kranial. *Image intensifier* dimiringkan ke arah kepala pasien.
- Kaudal. *Image intensifier* dimiringkan ke arah kaki pasien.

Catatan:

View kranial paling baik digunakan untuk melihat arteri LAD, sedangkan pandangan kaudal paling baik untuk melihat arteri sirkumfleks. Arteri koronari kiri biasanya dilihat menggunakan sudut pandang anteroposterior (AP).

Tabel 3. Rasional *Angiographic Views* Rutin

Arteri koroner kiri	Arteri koroner kanan
1. Anteroposterior (AP) Untuk melihat seluruh *left main coronary artery* (LMCA)	**1. LAO-kranial** Untuk melihat pangkal RCA, dan bifurkasi *posterior descending artery* (PDA)
2. LAO-kranial Untuk melihat LMCA (sedikit *foreshortened*), LAD, dan cabang diagonalnya	**2. RAO** Untuk melihat RCA bagian tengah dan panjang PDA serta cabang posterolateral
3. RAO-kaudal Untuk melihat bifurkasi LMCA yang tegak lurus terhadap sudut LAO-kranial	**3. AP-kranial** Untuk melihat pangkal dari RCA
4. RAO-kranial Melihat pangkal arteri LAD bagian tengah (mid) dan distal	**4. Lateral** Untuk melihat pangkal RCA (terutama pada pasien dengan lubang yang lebih terorientasi secara anterior) dan RCA bagian tengah (mid)
5. LAO-kaudal (*spider view*) Melihat LMCA (*foreshortened*) dan bifurkasi LMCA ke dalam arteri sirkumfleks dan LAD	
6. Lateral Posisi terbaik untuk melihat LAD bagian tengah (mid) dan distal	


LAO cranial
LMCA
LCx
OMB
S
LAD
LAO caudal
LCx
LAD
AP caudal
LMCA
LCx
LAD
LCx
LMCA
S
LAD
AP cranial
LCx
S
LAD
RAO cranial
LAD
LCx
OMB
RAO caudal
LAO straight
RCA
PLV
AMB
PDA
LAO cranial
RCA
PLV
AMB
PDA
Conus branch
RCA
PDA
RAO straight

Gambar 4. Pandangan angiografi arteri koroner kiri[2]

Ventrikulografi

Ventrikulografi dapat dilakukan sebelum atau sesudah arteriografi koroner. Pergerakan dinding jantung dapat dilihat dan diperhitungkan. Pergerakan abnormal dinding jantung mengindikasikan keberadaan iskemia koroner, infark, aneurisma, atau hipertropi. Ventrikulografi kiri juga menyediakan informasi mengenai volume ventrikel saat sistol dan diastol, *ejection fraction*, kecepatan ejeksi, kualitas dari kontraktilitas, keberadaan miopati hipertropi, dan regurgitasi katup. Menilai fungsi ventrikel dapat memprediksi *outcome* jangka panjang pasien dengan penyakit arteri koroner

Indikasi Ventrikulografi

Indikasi ventrikulografi kiri

- Identifikasi fungsi ventrikel kiri pada pasien dengan penyakit arteri koroner, miopati, atau penyakit katup jantung
- Identifikasi ventricular septal defect
- Menghitung derajat regurgitasi mitral
- Menghitung masa miokardium untuk regresi hipertropi atau penelitian yang mirip

Indikasi ventrikulografi kanan

- Mendokumentasikan regurgitasi trikuspid
- Menilai displasia ventrikel kanan untuk aritmia
- Menilai stenosis pulmonalis
- Menilai kelainan aliran pulmonalis
- Menilai shunt ventrikel kanan-ke-kiri

KOMPLIKASI

Komplikasi berat arteriografi koroner jarang terjadi (<2%). Angka kematian 0,1 – 0,14%), infark miokard (0,06 – 0,07%), reaksi agen kontras (0,23%), stroke 0,07 – 0,14%, dan komplikasi vaskular lokal 0,24 – 1%.

KONTRAINDIKASI

Tidak ada kontraindikasi absolut untuk dilakukannya kateterisasi jantung selain penolakan dari pasien yang dianggap kompeten dan ketidakcukupan alat atau fasilitas untuk melakukan kateterisasi.[2,3] Bahkan prosedur ini dapat dilakukan pada pasien yang berada dalam kondisi yang sangat kritis dengan risiko yang relatif rendah.[2] Sedangkan kontraindikasi relatif dilakukannya kateterisasi jantung adalah sebagai berikut[2,3]:

- Perdarahan akut gastrointestinal
- Hipokalemia berat
- Intoksikasi obat (contoh: digitalis, phenothiazine)
- Antikoagulasi dengan rasio internasional yang dinormalkan >1,8 atau mengalami koagulopati berat
- Reaksi anafilaktoid sebelumnya terhadap media kontras
- Stroke akut (<1 bulan)
- Gagal ginjal akut atau penyakit ginjal kronik berat yang tidak bergantung pada dialisis
- Demam yang tidak dapat dijelaskan atau infeksi aktif yang tidak diobati
- Anemia berat
- CHF yang tidak terkontrol, tekanan darah tinggi, aritmia
- Kehamilan
- Pasien yang tidak kooperatif

KOMPLIKASI DAN RISIKO

Kateterisasi jantung merupakan prosedur yang relatif aman namun memiliki risiko yang digambarkan dengan jelas, baik dari segi morbiditas dan mortalitasnya. Komplikasi yang terjadi biasanya berhubungan dengan penyakit penyertanya.

Komplikasi yang paling sering terjadi adalah perdarahan di arteri yang dijadikan jalan masuk kateter. Perdarahan tersebut biasanya bermanifestasi menjadi oozing minor atau hematoma kecil. Sedangkan komplikasi mayor di vaskular biasanya meliputi oklusi, perdarahan retroperitoneal, pembentukan hematoma, pseucoaneurisma, pembentukan fistula arteriovena, dan infeksi.

Komplikasi sistemik yang bisa terjadi bervariasi dari respon vasovagal ringan hingga respon vasovagal berat yang mengakibatkan hipotensi berkepanjangan. Pasien juga bisa merasakan adanya episode angina yang singkat, yang hanya berlangsung kurang dari 10 menit.

Komplikasi yang sering terjadi pada kateterisasi jantung kanan adalah terjadinya aritmia atrial dan ventrikular. Sedangkan komplikasi mayor yang jarang terjadi meliputi infark pulmoner, perforasi arteri pulmoner atau ventrikel kanan, dan infeksi.

Angka kejadian kematian pada tindakan kateterisasi adalah sebesar 0,08% hingga 0,75% pasien, tergantung dari populasi yang diselidiki.[2] Angka morbiditas lainnya ditampilkan pada tabel 4.[2]

Saat ini, insidensi terjadinya komplikasi sudah menurun seiring dengan penggunaan media kontras yang bersifat rendah dan isoosmolar, *lower profile diagnostic catheter*, pengurangan penggunaan antikoagulasi, serta peningkatan pengalaman operator. Risiko terhadap komplikasi kateterisasi meningkat pada kondisi pasien sebagai berikut:[3]

Tabel 4. Risiko Kateterisasi Jantung dan Angiografi Koroner

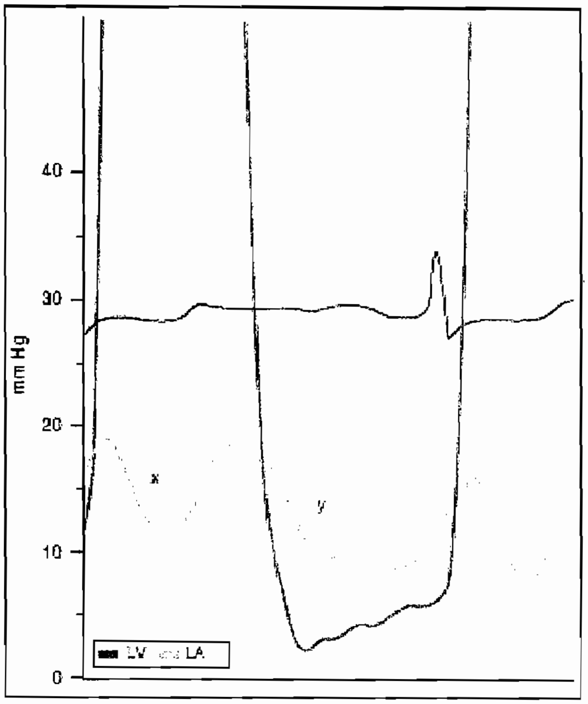
Komplikasi	Risiko (%)
Mortalitas	0,11
Infark Miokard	0,05
Cerebrovascular accident (CVS)	0,07
Aritmia	0,38
Komplikasi vaskular	0,43
Reaksi kontras	0,37
Komplikasi hemodinamik	0,26
Perforasi ruang jantung	0,03
Komplikasi lainnya	0,28
Total komplikasi mayor	1,70

- Infark miokard akut
- Usia lanjut (>75 tahun)
- Aneurisma aorta
- Stenosis aorta
- Gagal jantung kongestif
- Diabetes
- Penyakit arteri koroner perluasan tiga pembuluh
- Disfungsi ventrikel kiri (ejection fraction dari ventrikular kiri <35%)
- Obesitas
- CVA sebelumnya
- Insufisiensi renal
- Stenosis koroner kiri utama yang dicurigai ataupun yang sudah tegak
- Hipertensi tidak terkontrol
- Angina *unstable*

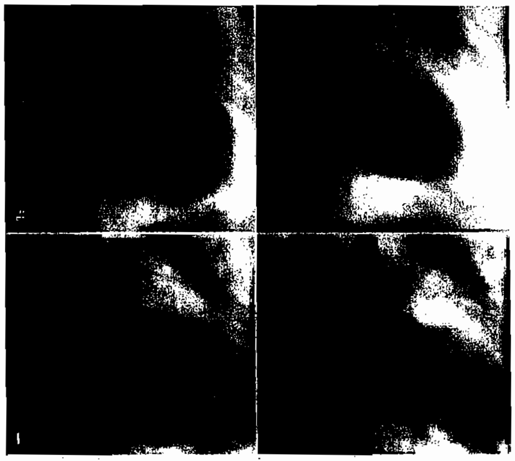
Contoh data yang diperoleh dari penyadapan jantung pada pelbagai macam kelainan jantung

Stenosis mitral. Pada stenosis mitral tekanan di atrium kiri lebih tinggi dari ventrikel kiri pada masa diastol, sehingga ada perbedaan tekanan di atrium kiri dan ventrikel kiri yang disebut "*gradient* katup mitral". Makin tinggi perbedaan tekanan tersebut makin berat stenosis katup mitral. Luas katup mitral dapat dihitung dengan rumus Gorlin. Dari ventrikulografi kiri dapat dilihat pergerakan katup mitral, adanya kalsifikasi pada katup mitral dan apakah ada kebocoran pada katup mitral. Faal ventrikel kiri juga dapat dinilai dan kadang dapat dinilai apakah ada trombus di atrium kiri. Adanya hipertensi pulmonal juga dapat dinilai dengan mengukur tekanan di arteri pulmonalis.

Insufisiensi mitral. Adanya insufisiensi mitral dapat diduga bila dari pemeriksaan grafik rekaman tekanan di posisi *wedge* dari arteri pulmonalis yang menggambarkan tekanan di atrium kiri menunjukkan adanya gelombang v yang besar. Kebocoran dari katup mitral dapat dengan mudah dilihat dari pemeriksaan ventrikulografi kiri, di mana akan tampak aliran kontras dari ventrikel kiri ke atrium kiri pada waktu sistol. Dari ventrikulografi juga dapat dinilai besarnya dan faal ventrikel kiri.



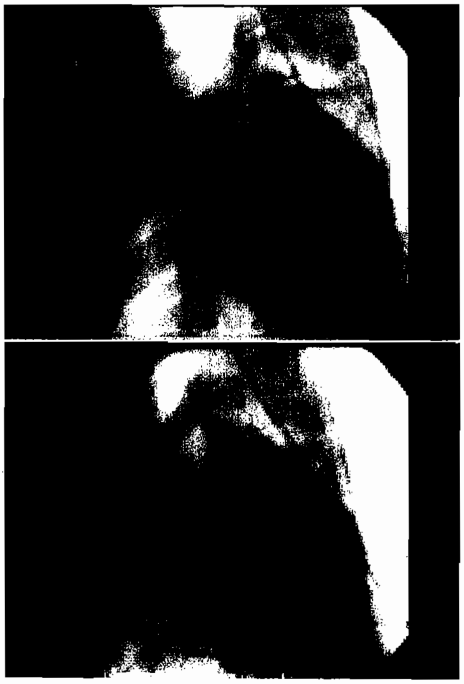
Gambar 5. *pressure gradient* pada pasien dengan stenosis mitral. Tekanan di atrium kiri melebihi tekanan di ventrikel kiri saat diastol, menghasilkan sebuah *diastolic pressure gradient* (daerah yang berwarna hijau).[2]



Gambar 6. Evaluasi angiografi regurgitasi mitral[3]

Stenosis aorta. Diagnosis stenosis aorta ditegakkan bila ada perbedaan tekanan sistolik di ventrikel kiri dibandingkan dengan tekanan sistolik di aorta (tekanan sistolik di ventrikel kiri lebih tinggi dari tekanan sistolik di aorta, dalam keadaan normal tekanan sistolik di ventrikel kiri dan aorta sama) Makin tinggi perbedaan tekanannya makin besar stenosisnya. Luas katup aorta dapat dihitung dengan rumus Gorlin. Dari pemeriksaan aortografi dapat dilihat bentuk katup aorta, pergerakannya, adanya kalsifikasi dan apakah ada insufisiensi aorta.

Insufisiensi aorta. Pada insufisiensi aorta adanya kebocoran katup aorta dapat dilihat dari pemeriksaan aortografi. Bentuknya katup aorta, dan beratnya insufisiensi juga dapat ditentukan. Faal ventrikel kiri juga dengan mudah dapat dilihat.



Gambar 7. Atas. Cineframe yang menunjukan regurgitasi aorta dari aortogram *left anterior descending*. Lihat opasifikasi ventrikel kiri menyamai aorta. Bawah. Ventrikel kiri masih mengalamai opasifikasi setelah beberapa kali denyutan. Ini menggambarkan regurgitasi aorta berat.[3]

Defek septal ventrikel. Adanya defek septal ventrikel (VSD) dapat diketahui karena adanya kenaikan saturasi oksigen di ventrikel kanan dibandingkan dengan atrium kanan. Dari pemeriksaan ventrikulografi kiri tampak adanya aliran kontras dari ventrikel kiri ke ventrikel kanan melalui septum interventrikularis (posisi *left anterior oblique*). Lokasi VSD juga dapat ditentukan. *Flow ratio* dapat dinilai dan tekanan di arteri pulmonalis dapat diukur apakah sudah ada hipertensi pulmonal. Biasanya dianjurkan tindakan operasi penutupan VSD bila *flow ratio* lebih dari 1,5.

REFERENSI

1. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. Circulation. 2012 May 1;125(17):2138-50.
2. Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac Catheterization. In: Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwalds's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelpia: Elsevier Saunders; 2012. p. 383-405.
3. Kern MJ. The Cardiac Catheterization Handbook. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
4. Popma JJ. Coronary Arteriography. In: Braunwald E, editor. Braundwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 406-31.

153

GAGAL JANTUNG

Marulam M. Panggabean

DEFINISI GAGAL JANTUNG

Gagal jantung (GJ) adalah sindrom klinis (sekumpulan tanda dan gejala), ditandai oleh sesak napas dan fatik (saat istirahat atau saat aktivitas) yang disebabkan oleh kelainan struktur atau fungsi jantung.

PARADIGMA LAMA (MODEL HEMODINAMIK)

Dulu GJ dianggap merupakan akibat dari berkurangnya kontraktilitas dan daya pompa sehingga diperlukan inotropik untuk meningkatkannya dan diuretik serta vasodilator untuk mengurangi beban (*un-load*).

PARADIGMA BARU (MODEL NEUROHUMORAL)

Sekarang GJ dianggap sebagai *remodelling* progresif akibat beban/penyakit pada miokard sehingga pencegahan progresivitas dengan penghambat neurohumoral (*neurohumoral blocker*) seperti *ACE-Inhibitor, Angiotensin Receptor-Blocker* atau penyekat beta diutamakan di samping obat konvensional (diuretik dan digitalis) ditambah dengan terapi yang muncul belakangan ini seperti *biventricular pacing, recyncronizing cardiac teraphy* (RCT), *intra cardiac defibrllator* (ICD), bedah rekonstruksi ventrikel kiri (LV *reconstruction surgery*) dan mioplasti.

BEBERAPA ISTILAH DALAM GAGAL JANTUNG

Gagal Jantung Sistolik dan Diastolik

Kedua jenis ini terjadi secara tumpang tindih dan tidak dapat dibedakan dari pemeriksaan jasmani, foto toraks atau EKG dan hanya dapat dibedakan dengan eko-Doppler.

Gagal jantung sistolik adalah ketidakmampuan kontraksi jantung memompa sehingga curah jantung menurun dan menyebabkan kelemahan,fatik,kemampuan aktivitas fisik menurun dan gejala hipoperfusi lainnya.

Gagal jantung diastolik adalah gangguan relaksasi dan gangguan pengisian ventrikel.Gagal jantung diastolik didefenisikan sebagai gagal jantung dengan fraksi ejeksi lebih dari 50%. Diagnosis dibuat dengan pemeriksaan Doppler-ekokardiografi aliran darah mitral dan aliran vena pulmonalis. Tidak dapat dibedakan dengan pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan jasmani saja. Ada 3 macam gangguan fungsi diastolik:

- Gangguan relaksasi,
- Pseudo-normal
- Tipe restriktif.

Penatalaksanaan ditujukan untuk menghilangkan atau mengurangi penyebab gangguan diastolik seperti fibrosis, hipertrofi, atau iskemia. Di samping itu kongesti sistemik/pulmonal akibat dari gangguan diatolik tersebut dapat diperbaiki dengan restriksi garam dan pemberian diuretik. Mengurangi denyut jantung agar waktu untuk diastolik bertambah, dapat dilakukan dengan pemberian penyekat beta atau penyekat kalsium non-dihidropiridin.

Low Output dan *High Output Heart Failure*

Low out put HF disebabkan oleh hipertensi, kardiomiopati dilatasi, kelainan katup dan perikard. *High out put HF* ditemukan pada penurunan resistensi vaskular sistemik seperti hipertiroidisme, anemia, kehamilan, fistula A-V, beri-beri dan penyakit Paget. Secara praktis, kedua kelainan ini tidak dapat dibedakan.

Gagal Jantung Akut dan kronik

Contoh klasik gagal jantung akut (GJA) adalah robekan daun katup secara tiba-tiba akibat endokarditis,trauma atau infark miokard luas. Curah jantung yang menurun secara tiba tiba menyebabkan penurunan tekanan darah tanpa disertai edema perifer.

Contoh gagal jantung kronis (GJK) adalah kardiomiopati dilatasi atau kelainan multivalvular yang terjadi secara perlahan lahan.Kongesti perifer sangat menyolok, namun tekanan darah masih terpelihara dengan baik.

Gagal Jantung Kanan dan Gagal Jantung Kiri

Gagal jantung kiri akibat kelemahan ventrikel, meningkatkan tekanan vena pulmonalis dan paru menyebabkan pasien sesak napas dan ortopnea. Gagal jantung kanan terjadi kalau kelainannya melemahkan ventrikel kanan seperti pada hipertensi pulmonal primer/ sekunder, tromboemboli paru kronik sehingga terjadi kongesti vena sistemik yang menyebabkan edema perifer, hepatomegali, dan distensi vena jugularis. Tetapi karena perubahan biokimia gagal jantung terjadi pada miokard kedua ventriel, maka retensi cairan pada gagal jantung yang sudah berlangsung bulanan atau tahun tidak lagi berbeda.

PATOGENESIS GAGAL JANTUNG SISTOLIK

GJ sistolik didasari oleh suatu beban/penyakit miokard (*underlying HD/index of events*) yang mengakibatkan remodeling struktural, lalu diperberat oleh progresivitas beban/penyakit tersebut dan menghasilkan sindrom klinis yang disebut gagal jantung.

Remodeling struktural ini dipicu dan diperberat oleh berbagai mekanisme kompensasi sehingga fungsi jantung terpelihara relatif normal (gagal jantung asimtomatik). Sindrom gagal jantung yang simtomatik akan tampak bila timbul faktor presipitasi seperti infeksi, aritmia, infark jantung, anemia, hipertiroid dan kehamilan, aktivitas berlebihan,emosi atau konsumsi garam berlebih, emboli paru, hipertensi, miokarditis, virus, demam reuma, endokarditis infektif. Gagal jantung simtomatik juga akan tampak kalau terjadi kerusakan miokard akibat progresivitas penyakit yang mendasarinya/*underlying* HD.

Skema di bawah ini dapat menerangkan patogenesis tersebut:

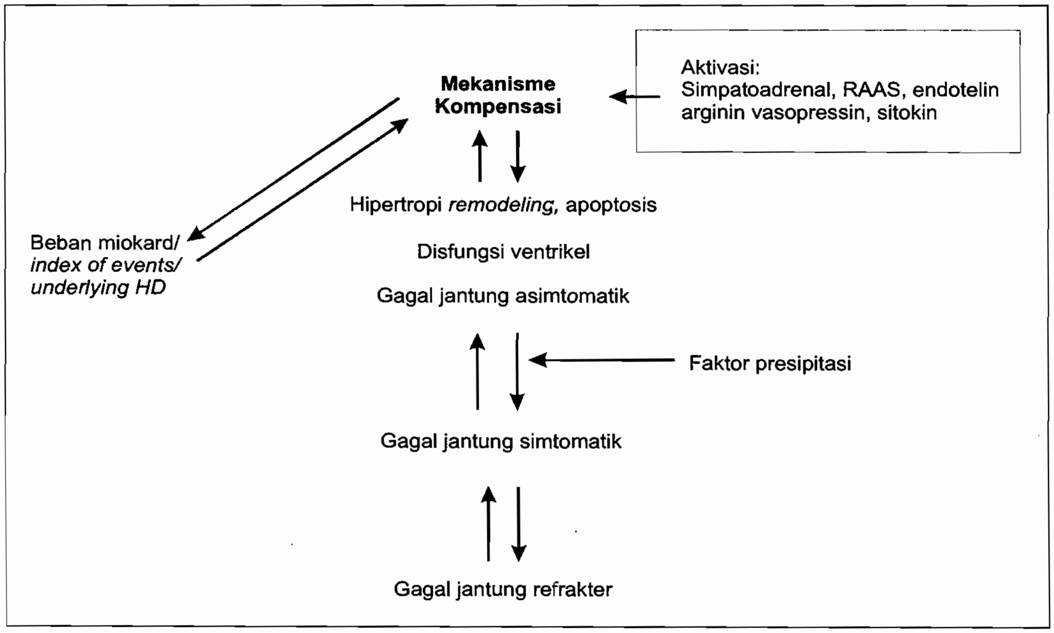
DIAGNOSIS

Diagnosis dibuat berdasarkan anamnesis, pemeriksaan jasmani, elektrokardiografi/foto toraks, ekokardiografi-Doppler dan kateterisasi seperti terlihat pada gambar di bawah ini

Kriteria Framingham dapat pula dipakai untuk diagnosis gagal jantung kongestif.

Kriteria Major

- Paroksismal nokturnal dispnea
- Distensi vena leher
- Ronki paru
- Kardiomegali
- Edema paru akut
- Gallop S3
- Peninggian tekanan vena jugularis
- Refluks hepatojugular


Mekanisme Kompensasi
Aktivasi:
Simpatoadrenal, RAAS, endotelin arginin vasopressin, sitokin
Hipertropi *remodeling*, apoptosis
Disfungsi ventrikel
Gagal jantung asimtomatik
Beban miokard/ *index of events/ underlying HD*
Faktor presipitasi
Gagal jantung simtomatik
Gagal jantung refrakter

Gambar 1. Patogenesis gagal jantung

Kriteria Minor

- Edema ekstremitas
- Batuk malam hari
- Dispnea *d'effort*
- Hepatomegali
- Efusi pleura
- Penurunan kapasitas vital 1/3 dari ormal
- Takikardia(>120/menit)

Major atau Minor

Penurunan BB >4.5 kg dalam 5 hari pengobatan
Diagnosis gagal jantung ditegakkan minimal ada 1 kriteria major dan 2 kriteria minor

PENATALAKSANAAN GAGAL JANTUNG

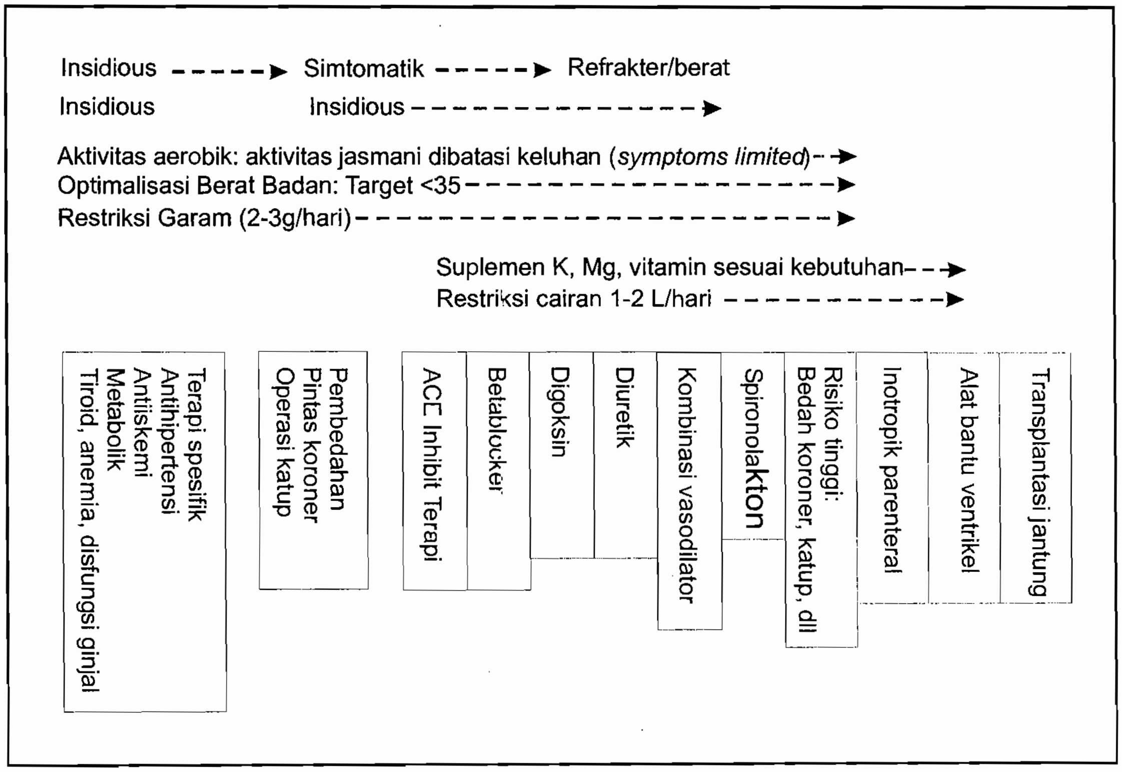
Pada tahap simtomatik di mana sindrom GJ sudah terlihat jelas seperti cepat capek (fatik), sesak napas (*dyspnea in effort, orthopnea*),kardiomegali,peningkatan tekanan vena jugularis, asites, hepatomegalia dan edema sudah jelas, maka diagnosis GJ mudah dibuat. Tetapi bila sindrom tersebut belum terlihat jelas seperti pada tahap disfungsi ventrikel kiri/ LV *dysfunction* (tahap asimtomatik), maka keluhan fatik dan keluhan di atas yang hilang timbul tidak khas, sehingga harus ditopang oleh pemeriksaan foto rontgen, ekokardiografi dan pemeriksaan *Brain Natriuretic Peptide*.

Diuretik oral maupun parenteral tetap merupakan ujung tombak pengobatan gagal jantung sampai edema atau asites hilang (tercapai euvolemik). *ACE-inhibitor* atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dosis kecil dapat dimulai setelah euvolemik sampai dosis optimal. Penyekat beta dosis kecil sampai optimal dapat dimulai setelah diuretik dan *ACE-inhibitor* tersebut diberikan.

Digitalis diberikan bila ada aritmia supra-ventrikular (fibrilasi atrium atau SVT lainnya) atau ketiga obat di atas belum memberikan hasil yang memuaskan. Intoksikasi digitalis sangat mudah terjadi bila fungsi ginjal menurun(ureum/kreatinin meningkat) atau kadar kalium rendah (kurang dari 3.5 meq/L).

Aldosteron antagonis dipakai untuk memperkuat efek diuretik atau pada pasien dengan hipokalemia,dan ada beberapa studi yang menunjukkan penurunan mortalitas dengan pemberian jenis obat ini.

Pemakaian obat dengan efek diuretik-vasodilatasi seperti *Brain Natriuretic Peptide* (*Nesiritide*) masih dalam penelitian. Pemakaian alat Bantu seperti *Cardiac Resychronization Theraphy* (CRT) maupun Pembedahan, pemasangan ICD (*Intra-Cardiac Defibrillator*) sebagai alat mencegah mati mendadak pada gagal jantung akibat iskemia maupun non-iskemia dapat memperbaiki status fungsional dan kualitas hidup, namun mahal. Transplantasi sel dan stimulasi regenerasi miokard,masih terkendala dengan masih minimalnya jumlah miokard yang dapat


Insidious -----> Simtomatik -----> Refrakter/berat
Insidious
Insidious ------------->
Aktivitas aerobik: aktivitas jasmani dibatasi keluhan (*symptoms limited*)-->
Optimalisasi Berat Badan: Target <35------------------>
Restriksi Garam (2-3g/hari)------------------------>
Suplemen K, Mg, vitamin sesuai kebutuhan--->
Restriksi cairan 1-2 L/hari ----------->
Terapi spesifik
Antihipertensi
Antiiskemi
Metabolik
Tiroid, anemia, disfungsi ginjal
Pembedahan
Pintas koroner
Operasi katup
ACE Inhibit Terapi
Betablocker
Digoksin
Diuretik
Kombinasi vasodilator
Spironolakton
Risiko tinggi:
Bedah koroner, katup, dll
Inotropik parenteral
Alat bantu ventrikel
Transplantasi jantung

Gambar 2. Langkah-langkah penatalaksanaan gagal jantung sesuai beratnya penyakit ditumbuhkan untuk mengganti miokard yang rusak dan masih memerlukan penelitian lanjut.

REFERENSI

Braunwald E.Heart Failure and Cor Pulmonal. In: Kasper DL,Braunwald E,Fauchi AS et.al, eds. Harrison's principles of internal medicine 16 ed,2003 :1367-77

Francis GS.Systolic dysfunction and pathogenesis:two coceptual pathways. humoral,neurogenic and hemodynamic pathways.The 37th Annual New york Cardiovascular Symposium:Major Topics in Cardiology Today,New York Hilton and Towers,New York,December 10-12,2004:149-63

Maisel Alan, B-type natriuretic peptide:a marker with two clinical applications.cardiac failure diagnosis and prognosis. The 37th Annual New york Cardiovascular Symposium:Major Topics in Cardiology Today,New York Hilton and Towers,December 10-12,2004.p.188-201.

154

GAGAL JANTUNG AKUT

Daulat Manurung, Muhadi

PENDAHULUAN

Heart Failure (HF) atau gagal jantung (GJ) adalah suatu sindroma klinis kompleks, yang didasari oleh ketidakmampuan jantung untuk memompakan darah keseluruh jaringan tubuh secara adekuat, akibat adanya gangguan struktural dan fungsional dari jantung. Pasien dengan HF harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

- Gejala-gejala (*symptoms*) dari HF berupa sesak napas yang spesifik pada saat istirahat atau saat beraktivitas dan atau rasa lemah, tidak bertenaga
- Tanda-tanda (*signs*) dari HF berupa retensi air seperti kongesti paru, edema tungkai
- dan objektif, ditemukannya abnormalitas dari struktur dan fungsional jantung (Tabel 1).

Tabel 1. Gagal Jantung Merupakan Sindrom Klinis dengan Gambaran berikut :

Gejala gagal jantung (sesak napas saat istirahat atau aktifitas, lelah, letih, pembengkakan pergelangan kaki)

dan

Gejala khasgagal jantung (takikardi, takipnu, rales pada paru, efusi pleura, peningkatan tekanan vena jugular, edema perifer, hepatomegali)

dan

Bukti objektif abnormalitas struktur dan fungsi jantung saat istirahat (kardiomegali, bunyi jantung tiga, bising jantung, abnormalitas pada echocardiografi, peningkatan konsentrasi *natriuretic peptide*)

HF dapat memberikan spektrum klinis yang luas, mulai dari ukuran jantung LV yang masih normal, dengan *Ejection Fraction* (EF) yang masih cukup, sampai LV dilatasi berat, dengan/atau EF yang sangat buruk. Manifestasi klinis utama dari HF sesak napas, mudah capek yang mengakibatkan toleransi aktivitas berkurang retensi air yang dapat memicu edema paru dan edema perifer.

Perlu diingat bahwa keluhan dan gejala bisa berbeda pada setiap individu, ada sesak napas, belum tentu ada edema perifer dan sebagainya.

Penilaian fraksi ejeksi ventrikel kiri (*Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF*) penting dalam klasifikasi gagal jantung dikarenakan adanya perbedaan demografi, komorbid, prognosis dan respons terapi serta akhir-akhir ini kebanyakan studi klinis menyeleksi pasien gagal jantung berdasarkan EF. Nilai EF tergantung dari tehnik imaging yang digunakan, metode analisis, dan operator. Dikarenakan beberapa tehnik pemeriksaan dapat menunjukkan adanya abnormalitas fungsi sistolik pada pasien dengan EF yang masih baik (*preserved* EF), penggunaan istilah *preserved* atau *reduced* EF lebih digunakan daripada *preserved* atau *reduced* fungsi sistolik. (Tabel 2).

Untuk menilai derajat gangguan kapasitas fungsional dari HF, pertama kali diperkenalkan oleh *New York Heart Association* (NYHA) tahun 1994, yang membagi HF menjadi 4 klasifikasi, dari kelas 1 sampai kelas 4 tergantung dari tingkat aktivitas dan timbulnya keluhan, misalnya sesak sudah timbul saat istirahat menjadi kelas 4, sesak timbul pada aktivitas ringan kelas 3, sesak timbul saat aktivitas sedang menjadi kelas 2, sedangkan kelas 1 sesak timbul saat beraktivitas berlebih. Klasifikasi menurut NYHA lebih banyak atau pada umumnya berdasarkan keluhan subyektif.

Klasifikasi lain yang dikeluarkan *American College of Cardiology/Amercan Heart Association* (ACC/AHA) pada tahun 2005 menekankan pembagian HF berdasarkan progressivitas kelainan struktural dari jantung dan perkembangan status fungsional. Klasifikasi dari ACC/AHA ini, perkembangan HF dibagi juga menjadi 4 *stages*, A,B,C dan D. *Stage* A dan B jelas belum HF, hanya mengingatkan pelaksana pelayanan kesehatan (*health care provider*) bahwa kondisi ini kedepan dapat masuk kedalam keadaan

Tabel 2. Definisi HFpEF dan HFrEFP

Klasifikasi	EF (%)	Deskripsi
I. Gagal jantung dengan penurunan EF (*Reduced* EF (HF*r*EF)	≤ 40%	Dapat juga disebut gagal jantung sistolik.
II. Gagal jantung dengan EF baik (*Preserved* EF (HF*p*EF)	≥ 50%	Dapat juga disebut gagal jantung diastolik.
a. HF*p*EF *borderline*	41-49	Karakteristik, tatalaksana dan tujuan terapi serupa dengan HFpEF
b. HF*p*EF perbaikan	> 40	Pasien gagal jantung dengan EF yang masih baik (HFpEF) yang sebelumnya memiliki EF yang menurun (HFrEF).

*Modifikasi Journal ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure 2013

HF. Stage A menandakan ada faktor risiko HF (diabetes, hipertensi, penyakit jantung koroner) namun belum ada kelainan struktural dari jantung (kardiomegali, LVH, dan lain-lain) maupun kelainan fungsional. Sedangkan pada *stage* B ada faktor-faktor risiko HF seperti pada *stage* A dan sudah terdapat kelainan struktural, LVH,kardiomegali dengan atau tanpa gangguan fungsional, namun bersifat asimtomatik. *Stage* C, sedang dalam dekompensasi dan atau pernah HF, yang didasari oleh kelainan struktural dari jantung. *Stage* D adalah yang benar-benar masuk ke dalam *refractory* HF, dan perlu tatalaksana khusus

GAGAL JANTUNG AKUT

Gagal jantung akut didefinisikan sebagai serangan cepat/ *rapid onset* atau adanya perubahan mendadak gejala atau tanda gagal jantung. Ini merupakan kondisi mengancam jiwa yang memerlukan perhatian medis segera dan biasanya perlu dibawa ke rumah sakit. Dalam sebagian besar kasus, gagal jantung akut timbul akibat perburukan pasien dengan riwayat gagal jantung sebelumnya (baik gagal jantung yang r*educed EF* atau *preserved EF*). Gagal jantung akut dapat pula disebabkan abnormalitas dari beberapa aspek fungsi jantung. Pada pasien yang pernah menderita gagal jantung, seringkali pemicunya terlihat dengan jelas (seperti aritmia, pengobatan diuretik yang tidak tuntas pada pasien dengan gagal jantung tipe rEF dan *volume overload* atau hipertensi berat pada pasien gagal jantung tipe pEF) (Tabel 3).

Gejala akut dapat bervariasi, perburukan dapat terjadi dalam hitungan hari ataupun minggu (misalnya sesak napas yang berat atau edema) tapi beberapa berkembang dalam hitungan jam sampai menit (misalnya yang berhubungan dengan infark miokard akut). Gejala biasanya bervariasi mulai dari edema paru yang mengancam jiwa atau syok kardiogenik sampai edema perifer yang berat.

Disfungsi jantung dapat berhubungan dengan atau diakibatkan iskemia jantung, irama jantung yang abnormal, disfungsi katup jantung, penyakit perikard, peninggian dari tekanan pengisian ventrikel atau peninggian dari tahanan sirkulasi sistemik.

Dengan demikian berbagai faktor kardiovaskular dapat merupakan etiologi dari GJA ini, dan juga bisa beberapa kondisi (*comorbid*) ikut berinteraksi.

Ada banyak kondisi kardiovaskular yang merupakan kausa dari GJA ini dan juga faktor–faktor yang dapat mencetuskan (*precipitating factors*) terjadinya GJA. Semua faktor-faktor ini sangat penting untuk diidentifikasi; dan dihimpun untuk mengatur strategi pengobatan.

Gambaran klinis khas dari GJA adalah kongesti paru, walau beberapa pasien lebih banyak memberikan gambaran penurunan *cardiac output* dan hipoperfusi jaringan lebih mendominasi penampilan klinis.

Penyakit kardiovaskular dan non kardiovaskular dapat mencetuskan GJA. Contoh yang paling sering antara lain.

1. Peninggian *afterload* pada pasien hipertensi sistemik atau pada pasien hipertensi pulmonal
2. Peninggian preload karena volume overload atau retensi air
3. Gagal sirkulasi (*circulatory failure*) seperti pada keadaan *high output states* antara lain pada infeksi, anemia atau *thyrotoxicosis*.

Kondisi lain yang dapat mencetuskan GJA adalah ketidakpatuhan minum obat-obat GJ, atau nasehat-nasehat medik, pemakaian obat seperti NSAIDs, cyclo-oxygenare (COX) inhibitor, dan thiazolidinediones. GJ berat juga bisa sebagai akibat dari gagal multi organ (*multiorgan failure*) (Tabel 3).

Diagnosis dan pengobatan biasanya dilakukan secara bersamaan terutama pada pasien dengan keadaan umum tidak baik dan pengobatan harus dimulai dengan tepat. Monitoring tanda vital yang akurat penting pada evaluasi dini dan pengobatan; beberapa pasien lebih baik dirawat di ruang intensif atau *coronary care unit*. Walaupun target tatalaksana awal adalah memperbaiki gejala serta menstabilkan hemodinamik, perawatan jangka panjang termasuk perawatan saat pulang juga memiliki peranan sangat penting dalam mencegah serangan kembali dan memperbaiki prognosis pada gagal jantung tipe r*EF*.Bila mungkin, koreksi kelainan anatomis yang mendasarinya seperti penggantian katup atau revaskularisasi, dapat mencegah episode GJA dan memperbaiki prognosis jangka panjang.

Tabel [illegible] Jantung Akut

- Keadaan yang biasanya membuat perburukan lebih cepat
- Takiaritmia atau bradikardia berat/gangguan konduksi
- Sindrom koroner akut
- Komplikasi mekanik dari sindrom koroner akut (misalnya ruptur septum interventrikuler, ruptur korda katup mitral, infark ventrikel kanan)
- Emboli pulmonal akut
- Krisis hipertensi
- Tamponad jantung
- Diseksi aorta
- Masalah bedah dan perioperatif
- Kardiomiopati peripertum

Keadaan yang biasanya membuat perburukan melambat

- Infeksi (infeksi endokarditis)
- PPOK eksaserbasi atau asma
- Anemia
- Disfungsi ginjal

Ketidakpatuhan terhadap obat dan diet

- Iatrogenik (interaksi penggunaan NSAID dan kortikosteroid)
- Aritmia, bradikardia dan gangguan konduksi yang tidak bersifat fatal)
- Hipertensi yang tidak terkontrol
- Hipertiroid atau hipotiroid
- Penyalahgunaan obat dan alkohol

Klasifikasi Klinis

Manifestasi klinis GJA memberikan gambaran atau kondisi spektrum yang luas dan setiap klasifikasi tidak akan dapat menggambarkan secara spesifik.

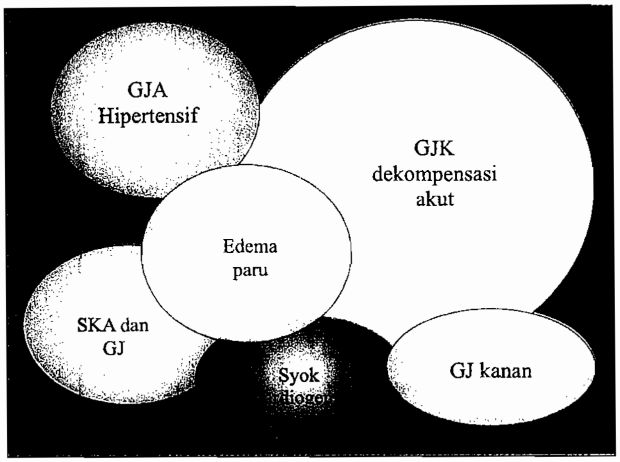
Pasien dengan GJA biasanya akan memperlihatkan salah satu dari enam bentuk GJA. Edema paru tidak selalu menyertai semua keenam bentuk GJA.

Keragaman dari sindrom gagal jantung akut mengakibatkan perkembangan skema klasifikasi yang komperehensif menjadi sulit. Walaupun tidak ada satu pun sistem klasifikasi yang diterima secara universal, banyak dari klasifikasi yang disebutkan disini memiliki kesamaan yang substansial dan menjadi alat untuk memahami epidemiologi sindrom gagal jantung akut secara keseluruhan. Salah satu metode klasifikasi yang dapat digunakan adalah berdasarkan dari ada atau tidaknya riwayat gagal jantung sebelumnya. *Guidelines European Society of Cardiology* (ESC) 2008 mencakup pendekatan ini dan menekankan pada ada tidaknya riwayat dan waktu timbulnya gejala klinis. Berdasarkan hal ini, kita mengkategorikan pasien berdasarkan :

1. *New onset* atau *de novo HF* (kurang lebih 20% dari total pasien sindrom gagal jantung akut). Pasien pada grup ini memperlihatkan gejala gagal jantung akut untuk pertama kalinya. Mereka mungkin tidak memiliki riwayat penyakit kardiovaskular atau faktor risiko (seperti miokarditis akut), namun sering kali mereka memiliki riwayat atau faktor risiko untuk gagal jantung (gagal jantung stage A berdasarkan ACC/AHA *Guidelines*) atau kelainan struktur jantung sebelumnya (gagal jantung stage B berdasarkan ACC/AHA *Guidelines*). Beberapa bagian dari pasien ini akan berkembang menjadi sindrom gagal jantung akut pada saat mengalami sindrom koroner akut.

2. Gagal jantung perburukan. Pasien pada grup ini memiliki riwayat gagal jantung kronik (gagal jantung stage C berdasarkan ACC/AHA *Guidelines*) dan menunjukkan episode dekompensasi. Pasien pada grup ini (kurang lebih 80%) terdapat pada pasien rawat inap dengan sindrom gagal jantung akut. Pasien seperti ini dapat ditentukan penyebabnya dengan mudah atau tidak ada penjelasan lebih lanjut mengenai terjadinya dekompensasi. Beberapa grup pada kasus ini (10-15%) berkembang menjadi gagal jantung stadium akhir yang tidak bisa ditangani dengan pengobatan yang ada (ACC/AHA *stage* D). Pada tahap gagal jantung stadium akhir ini, rawat inap biasanya lebih banyak dikarenakan gejala kronik yang berat dari pada kondisi klinis yang menurun secara mendadak.

Beberapa tambahan profil klinis atau skenario yang berdasarkan manifestasi klinis dan yang mungkin mempengaruhi penatalaksanaan telah dijelaskan. Skema profil klinis atau skenario yang diadopsi dari guidelines ESC 2008 membagi sindrom gagal jantung akut menjadi beberapa skenario, termasuk peningkatan tekanan darah (>160 mmHg), normal atau peningkatan ringan tekanan darah, penurunan tekanan darah (<90 mmHg), edema paru, syok kardiogenik, sindrom koroner akut, dan gagal jantung kanan terisolasi. Beberapa profil klinis atau skenario seperti edem paru, gagal jantung hipertensif dan sindrom koroner akut mungkin menjadi tumpang tindih.



Gambar 1. Klasifikasi klinis gagal jantung akut

Gambar 1 dapat memperlihatkan kemungkinan terjadinya tumpang tindih dari ke enam bentuk GJA ini. Keenam bentuk dari PJA ini, adalah:

1. Perburukan atau gagal jantung kronik (GJK) dekompensasi, adanya riwayat perburukan yang progresif pada pasien yang sudah diketahui dan mendapat terapi sebelumnya sebagai pasien GJK dan dijumpai adanya kongesti sistemik dan kongesti paru. Tekanan darah yang rendah pada saat masuk RS, merupakan petanda prognose buruk.
2. Edema paru.
   Pasien dengan *respiratory distress* yang berat, pernapasan yang cepat, dan ortopnea dan ronki pada seluruh lapangan paru. Saturasi O_2 arterial bisaanya < 90% pada suhu ruangan, sebelum mendapat terapi oksigen.
3. Gagal jantung hipertensif, terdapat gejala dan tanda-tanda gagal jantung yang disertai dengan tekanan darah tinggi dan bisaanya fungsi sistolik jantung masih relatif cukup baik, juga terdapat tanda-tanda peninggian tonus simpatitik dengan takikardia dan vasokonstriksi. Pasien mungkin masih eu volemia atau hanya hipervolemia yang ringan. Umumnya memperlihatkan kongesti paru tanpa tanda-tanda kongesti sistemik.
4. Syok kardiogenik, didefinisikan sebagai adanya bukti tanda-tanda hipoperfusi jaringan yang disebabkan oleh gagal jantung, walau sesudah preload dan aritmia berat sudah dikoreksi secara adekuat.Tidak ada parameter hemodinamik diagnostik yang pasti. Akan tetapi cirikhas dari syok kardiogenik adalah tekanan darah sistolik yang rendah (tekanan darah sistolik <90mmHg, atau penurunan dari tekanan arteriol rata-rata (*mean arterial pressure*>30mmHg), dan tidak adanya produksi urin, atau berkurang (<0,5ml/kg/jam). Gangguan irama jantung sering ditemukan. Tanda-tanda hipoperfusi organ dan kongesti paru timbul dalam waktu cepat.
5. Gagal jantung kanan terisolasi, ditandai dengan adanya sindrom "*low out put*" tanpa disertai oleh kongesti paru dengan peninggian tekanan vena jugularis dengan atau tanpa hepatomegali dan tekanan pengisian ventrikel kiri yang rendah.
6. Sindrom koroner akut dan gagal jantung. Banyak pasien GJA timbul bersamaan dengan SKA yang dibuktikan dari gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang. Kira-kira 15% pasien SKA memperlihatkan gejala dan tanda-tanda GJ. Episode GJA bisaanya disertai atau dipresipitasi oleh aritmia (bradikardia, AF, VT)

Terdapat pula klasifikasi berdasarkan *American College of Cardiology atau American Heart Association* (ACC/AHA) *guidelines* 2009 yang menjelaskan tiga kriteria pasien dengan gagal jantung:

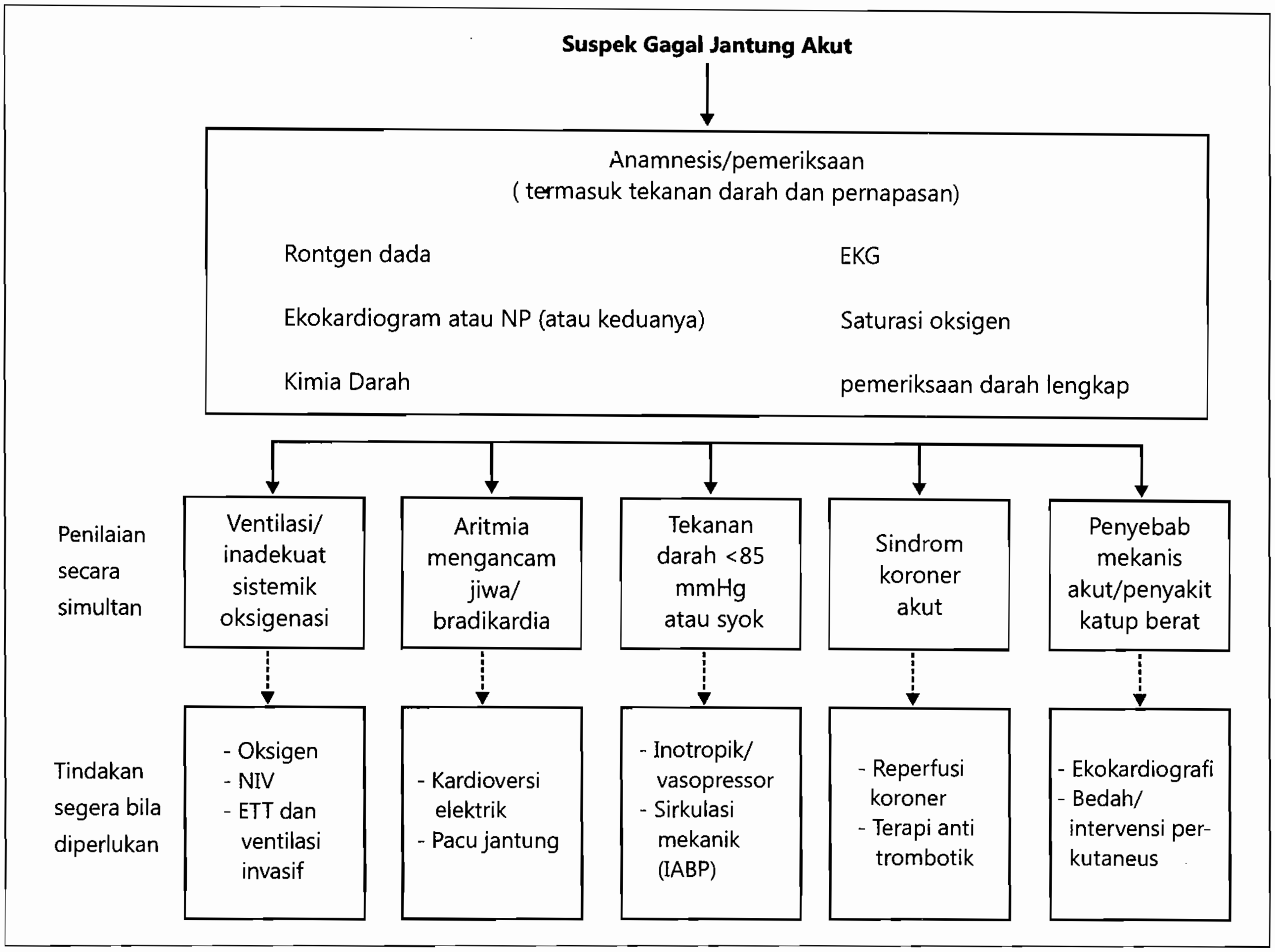
1. Pasien dengan volume *overload* yang ditandai dengan kongesti pulmonal atau sistemik, biasanya disebabkan oleh peningkatan akut pada hipertensi kronis.
2. Pasien dengan penurunan bermakna dari *cardiac output*, ditandai dengan hipotensi, insufisiensi ginjal, atau sindrom syok.
3. Pasien dengan tanda dan gejala dari overload cairan dan hipoperfusi sistemik

Di samping itu, ada beberapa klasifikasi GJA yang bisaa dipakai di ICCU, antara lain:

1. Klasifikasi Killip, berdasarkan tanda-tanda klinis sesudah infark jantung akut,
2. Klasifikasi Forester yang juga berdasarkan tanda-tanda klinis dan karakteristik hemodinamik pada infark akut.

Prognosis

Data yang diperoleh dari beberapa registry terbaru dari GJA dan beberapa survey yang telah dipublikasikan seperti *the Euro-Heart Failure Survey II, the ADHERE registry* di Amerika Serikat dan survey Nasional dari Italia, Perancis dan Finlandia . Namun banyak dari pasien-pasien yang masuk dalam registry ini adalah pasien-pasien dengan usia lanjut dengan faktor-faktor kormobid kardio vaskular dan non kardiovaskular yang sangat banyak, dengan prognose jangka pendek dan jangka panjang yang buruk. Sindrom koroner akut merupakan kausa yang paling sering dari gagal jantung akut yang baru. Kematian di RS yang tinggi didapatkan pada pasien dengan shok kardiogenik berkisar antara 40-60%. Sangat berbeda dengan pasien gagal jantung akut hipertensif angka kematian di rumah sakit rendah dan kebanyakan pulang dari rumah sakit dalam keadaan asimtomatik.


Suspek Gagal Jantung Akut
Anamnesis/pemeriksaan
(termasuk tekanan darah dan pernapasan)
Rontgen dada
EKG
Ekokardiogram atau NP (atau keduanya)
Saturasi oksigen
Kimia Darah
pemeriksaan darah lengkap
Penilaian secara simultan
Ventilasi/ inadekuat sistemik oksigenasi
Aritmia mengancam jiwa/ bradikardia
Tekanan darah <85 mmHg atau syok
Sindrom koroner akut
Penyebab mekanis akut/penyakit katup berat
Tindakan segera bila diperlukan
- Oksigen
- NIV
- ETT dan ventilasi invasif
- Kardioversi elektrik
- Pacu jantung
- Inotropik/ vasopressor
- Sirkulasi mekanik (IABP)
- Reperfusi koroner
- Terapi anti trombotik
- Ekokardiografi
- Bedah/ intervensi perkutaneus

Gambar 2. Evaluasi pasien dengan dugaan GJA

Rata-rata perawatan di RS akibat GJA dari the Euro Heart Survey adalah 9 hari. Dari studi registri yang dirawat karena GJA, hampir separuh diantaranya dirawat kembali paling tidak sekali dalam 12 bulan pertama. Estimasi kombinasi kematian dan perawatan ulang untuk 60 hari sejak perawatan diperkirakan berkisar antara 30-50%.

Indikator prognostik selanjutnya sama dengan yang dijumpai pada gagal jantung kronik lainnya.

Diagnosis GJA

Diagnosis GJA adalah berdasarkan simtom-simtom yang ada dan penemuan-penemuan klinis. Konfirmasi dan pemantauan dari diagnosis diperoleh dari anamnesa yang teliti, pemeriksaan jasmani, EKG, foto toraks, ekokardiografi, dan penemuan laboratorium dan analisis gas darah dan biomarker spesifik.

Evaluasi Awal

Penilaian secara sistematik presentasi klinik adalah sangat penting, meliputi riwayat penyakit dan pemeriksaan fisis yang teliti.

Penilaian perfusi perifer , suhu kulit, peninggian tekanan pengisian vena adalah sangat penting, adanya sistolik murmur dan diastolik murmur, demikian juga irama *gallop* sangat perlu dideteksi pada auskultasi bunyi jantung. Mitral inefisiensi sangat sering ditemukan pada fase akut. Adanya stenosis aorta atau inefisiensi aorta juga harus dideteksi. Kongesti paru dideteksi dengan auskultasi dada dimana ditemukan ronki basah pada kedua basal paru dan konstriksi bronchial pada seluruh lapangan paru sebagai petanda peninggian dari tekanan pengisian ventrikel kiri. Tekanan pengisian jantung kanan dapat dinilai dari evaluasi pengisian vena jugularis.

Efusi pleura umumnya ditemukan pada dekompensasi akut dari GJH. Berikut ini adalah beberapa pemeriksaan yang dianjurkan pada pasien dengan GJA

Elektrokardiogram (EKG)

Pemeriksaan EKG dapat memberikan informasi yang sangat penting, meliputi frekuensi debar jantung, irama jantung, sistem konduksi dan kadang etiologi dari GJA. Kelainan segmen ST; berupa infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI) atau Non STEMI. Gelombang Q petanda infark transmural sebelumnya. Adanya hipertropi, *bundle branch block*, disinkroni elektrikal, interval QT yang memanjang, disritmia atau perimiokarditis harus diperhatikan.

Foto Toraks

Foto toraks harus diperiksakan secepat mungkin saat masuk pada semua pasien yang diduga GJA, untuk menilai derajat kongesti paru, dan untuk mengetahui adanya kelainan paru dan jantung yang lain seperti efusi pleura, infiltrat atau kardiomegali.

Analisis Gas Darah Arterial

Analisis gas darah arterial, memungkinkan kita untuk menilai oksigenasi (pO2) fungsi respirasi (pCO_2) dan keseimbangan asam basa (pH) dan harus dinilai pada setiap pasien dengan *respiratory distress* berat. Asidosis petanda perfusi jaringan yang buruk atau retensi CO_2 dikaitkan dengan prognos buruk. Pengukuran dengan pulse oksmetri dapat mengganti analisis gas darah arterial. Tetapi tidak bisa memberikan informasi pCO_2 atau keseimbangan asam basa, dan tidak bisa dipercaya pada sindroma *low output* yang berat atau vasokonstriksi dan status syok.

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah lengkap, elektrolit, urea, kretinin, gula darah, albumin, enzim hati dan INR harus merupakan pemeriksaan awal pada semua pasien GJA. Kadar sodium yang rendah, urea dan kreatinin yang tinggi memberikan prognos buruk pada GJA. Peninggian sedikit kardiak troponin bila terlihat pada GJA, walau tidak ada SKA. Peningkatan Troponin yang disertai dengan SKA merupakan petanda prognosis yang tidak baik.

Natriuretic Peptide

B-type natriuretic peptides (BNP dan NT-pro BNP) yang diperiksa pada fase akut dapat diterima sebagai prediktif negatif untuk mengeklusi GJ, walau tidak sepenting pada GJK dalam praktik sehari-hari. Belum ada kesepakatan mengenai referensi nilai BNP atau NT-pro BNP pada GJA. Pada saat serangan (*flash*) edema paru atau regurgitasi mitral akut, kadar natriuretik peptide bisa masih normal saat masuk RS. Namun pemeriksaan BNP atau NT pro BNP saat masuk dan sebelum pulang, akan memberikan informasi prognostik yang penting.

Ekokardiografi

Ekokardiografi memegang peranan yang sangat penting untuk evaluasi kelainan struktural dan fungsional dari jantung yang berkaitan dengan GJA. Semua pasien GJA harus dievaluasi/ekokardiografi secepat mungkin. Penemuan dengan ekokardiografi bisa langsung menentukan strategi pengobatan.

Pencitraan echo/dopler harus dilakukan untuk evaluasi dan memonitor fungsi sistolik ventrikel kiri dan kanan secara regional dan global, fungsi diastolik, struktur dan fungsi valvular, kelainan perikard, komplikasi mekanis dari infark akut, adanya disinkroni, juga dapat menilai semi kuantitatif, non invasif, tekanan pengisian dari ventrikel kanan dan kiri, stroke volume dan tekanan arteri pulmonalis, yang dengan demikian bisa menentukan strategi pengobatan. Echo/dopler dapat diulang sesuai kebutuhan, dan dapat mengganti pemeriksaan atau monitoring invasif.

Instrumentasi dan Monitoring Pasien dengan GJA

Monitoring pasien dengan GJA harus dimulai secepat mungkin sesudah sampai di RS atau unit darurat medis, bersamaan juga pemeriksaan-pemeriksaan yang menunjang diagnosis etiologi primer dan juga bagaimana respons terhadap terapi awal

Monitoring Non Invasif

Semua pasien sakit berat harus dimonitor hal-hal yang mendasar seperti suhu, laju pernapasan, laju detak jantung, tekanan darah, oksigenasi, produksi urine dan pemeriksaan EKG. Perlu oximeter harus dipasang secara continue, dan dinilai secara regular interval.

Monitoring Invasif

Arterial line : Di indikasikan apabila memerlukan analisis secara kontinu tekanan darah arterial pada pasien dengan hemodinamik yang tidak stabil, atau untuk kebutuhan pengambilan sampel darah arterial yang sering.

Central Venous Line

- Untuk mendapatkan alkes sirkulasi sentral, dipakai untuk pemberian cairan dan obat-obatan dan memonitor *Central Venous Pressure* (CVP). Dapat juga dipakai untuk mengukur saturasi oxygen vena (SVO2) yang merupakan evaluasi dari konsumsi oksigen/ *delivery ratio* .

Kateter Arteri Pulmonali

Pemasangan kateter arteri pulmonal (*pulmonary artery catheter* (PAC) untuk diagnosis GJA biasanya tidak diperlukan. PAC biasanya diperlukan untuk membedakan antara mekanikal kardiogenik atau non kardiogenik pada pasien yang kompleks. Kemungkinan bersamaan sakit jantung dan penyakit paru, terutama apabila dengan ekokardiografi/Doppler sangat sulit untuk diperoleh. PAC juga berguna pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil, walau sudah mendapat terapi konvensional.

Angiografi Koroner

Pada pasien GJA yang didasari iskemia seperti angina tak stabil atau SKA, maka angiografi koroner sangat diperlukan kecuali ada kontraindikasi kuat. Opsi revaskularisasi (PCI/ CABG) harus dipertimbangkan apabila secara teknis memungkinkan, dan risiko tindakan masih bisa diterima. Reperfusi yang berhasil akan memperlihatkan prognosis yang baik.

Manajemen GJA

Kebanyakan GJA didasari oleh adanya PJK. Oleh sebab itu identifikasi PJK ini harus dipikirkan dari sejak awal untuk memilih terapi yang tepat. Target terapi awal adalah secepatnya memperbaiki gejala-gejala atau keluhan dan menstabilkan kondisi hemodinamik.

Penanganan GJA selama perawatan memerlukan strategi pengobatan yang sudah terbukti manfaatnya, dan dipertimbangkan dengan realitas objektif, dan sebelum dipulangkan harus direncanakan tentang pengobatan lanjutan. Penanganan GJA sebaiknya dilakukan menurut program management GJ, apabila tersedia, misalnya yang mengacu pada *European Society of Cardiology* (ESC) yaitu ESC *guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012* dan *American College of Cardiology Foundation/The American Heart Association* yaitu 2013 ACCF/AHA *guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure* (Tabel 4).

Walaupun tidak semua tatalaksana memiliki *evidence-based* yang sama, tetapi terapi yang penting adalah oksigen, diuretik dan vasodilator.Opiat dan inotropik merupakan pilihan dan alat bantu mekanis juga dibutuhkan namun jarang digunakan. Tekanan darah sistolik, frekuensi nadi dan irama jantung, saturasi oksigen perifer (SpO2) dan output urin harus dipantau secara reguler sampai kondisi pasien stabil.

Tabel 4. Target Pengobatan pada Pasien dengan GJA

- Segera/saat perawatan di ruang intensif (ED, ICU, CCU) *Immediate*
  - Memperbaiki keluhan-keluhan
  - Memperbaiki oksigenisasi
  - Memperbaiki perfusi organ dan hemodinamik
  - Mencegah kerusakan jantung dan ginjal
  - Perawatan di ruang intensif sesingkat mungkin.
- Saat perawatan di ruang perawatan (*Intermediate*)
  - Stabilkan pasien dan optimalkan strategi terapi
  - Mulai pengobatan terapi farmakologi yang tepat untuk penyelamataan (*life/saving*)
  - Pertimbangkan pemasangan alat bantu (*device therapy*) untuk pasien yang tepat.
  - Perawatan di RS sesingkat mungkin
- Jangka panjang dan penangan saat berobat jalan
  - Rencanakan strategi perawatan lanjut
  - Diingatkan untuk penyesuaian pola hidup yang tepat.
  - Penjelasan mengenai pencegahan sekunder
  - Pencegahan perawatan ulang
  - Memperbaiki kualitas hidup dan harapan hidup.

Oksigen

Diberikan secepat mungkin pada pasien hipoksemia untuk memperoleh saturasi O_2 arterial > 95%, atau >90% pada pasien PPOK. Harus hati-hati pada pasien obstruksi saluran napas berat untuk mencegah hiperkapnia.Tidak diberikan rutin pada pasien yang non hipoksemia karena efek vasokonstriksi dan penurunan curah jantung.

Ventilasi Non Invasif (*Non Invasive Vantilation* = NIV)

Ventilasi non invasif digunakan sebagai terapi tambahan untuk mengatasi gejala pasien edema paru dan distress pernapasan yang berat atau yang gagal dengan terapi farmakologi

Indikasi. Ventilasi non invasive merujuk ke semua upaya untuk membantu pernapasan, tanpa memakai *endotracheal tube,* tetapi lebih jauh dari pemasangan masker penutup wajah. NIV dengan positif *end-expiratory pressure* (PEEP) harus dipertimbangkan secepat mungkin pada semua pasien dengan edema paru kardiogenik akut (*acute cardiogenic pulmonary oedema*) dan GJA hipertensif, akan segera memperbaiki parameter klinis termasuk gagal napas. NIV dengan PEEP akan memperbaiki fungsi ventrikel kiri, karena dapat mengurangi *after load* dari ventrikel kiri. Pemakaian NIV harus hati-hati pada syok kardiogenik dan gagal jantung kanan.

Kontraindikasi

- Pasien tidak kooperatif (tidak sadar, gangguan kognitif berat, ansietas, muntah, hipotensi dan kemungkinan pneumotoraks)
- Diperkirakan perlu segera pemakaian intubasi endotrakial karena hipoksia yang progresif)
- Hati-hati pada penyakit obstruksi saluran napas berat.

Efek yang tidak diinginkan

- Perburukan gagal jantung kanan
- Mukosa membran yang jadi kering akibat pemakaian yang lama
- Hiperkapnia
- Ansietas dan claustrophobia
- Pnemotoraks
- Asfiksia.

Morfin dan Analog Morfin pada GJA

Morfin harus dipertimbangkan pada stadium awal GJA, terutama bila pasien gelisah, sesak napas, ansietas atau nyeri dada. Morfin sebagai venodilator, menurunkan preload juga menurunkan rangsangan saraf simpatis. Morfin diberikan bolus 2,5 – 5 mg IU dan dapat diulang seperlunya. Respirasi harus dimonitor, kadang timbul nausea dan bila perlu boleh pakai anti emetic. Hati-hati pada hipotensi, bradikardia AV *block* lanjut dan retensi CO2.

Loop Diuretik

Pemberian diuretik intravena direkomendasikan pada GJA bila ada simtom akibat kongesti atau *volume overload.* **(Tabel 5)**

Beberapa hal yang perlu diingat:

- Manfaat simtomatik diuretik sudah terbukti dan sudah diterima dan sudah diterima secara universal
- Pasien dengan hipotensi (sistolik <90 mmHg) hiponatremia berat dan asidosis tidak sama responsifnya terhadap terapi diuretik.
- Dosis tinggi diuretik dapat memicu hipoalbuminemia dan hiponatremia dan meningkatkan kemungkinan hipotensi apabila bersamaan dengan ACE I atau ARB.
- Opsi terapi alternatif seperti pemakaian vasodilator IV dapat mengurangi keluhan dan mengurangi pemakaian diuretik dosis tinggi.

Bagaimana cara pemberian *loop* diuretik pada GJA.

- Dosis awal yang dianjurkan adalah 20-40mg I.V (0,5 – 1 mg bumetadin; 10-20 mg torasemid) atau harus sama atau lebih daridosis sehari-hari yang biasa didapat. Pada fase awal ini pasien harus sering diawasi terutama mengenai produksi urin. Pemasangan kateter urin umumnya perlu untuk memonitor produksi urin, dan mengetahui secara cepat respons pengobatan.
- Pada pasien dengan bukti adanya *volume overload* dosis furosemide IV dapat ditingkatkan,sesuai dengan fungsi renal dan pemakaian oral diuretik yang sudah lama sebelumnya. Pada pasien seperti ini, pemakaian furosemid IV secara *continous* (IV drips) dapat dipertimbangkan sesudah pemberian initial. Pemakaian furosemid tidak boleh melebihi 100 mg untuk 6 jam pertama, dan 240 mg pada 24 jam pertama.

Kombinasi dengan Diuretik Lain

Pada pasien dengan edema perifer resisten (danasites), kombinasi furosemide (*loop diuretik*) dan thiazide (bendroflumethiazide) atau *thiazide like diuretics* (metolazone) dapat diberikan untuk mencapai efek diuresis yang optimal.Pada GJA dengan *volume overload*, dapat diberikan hidrochlorothiazide (HCT) 25 mg per oral dan antagonis aldosteron (spironolakton, eplerenon 25-50 mg per oral), dapat diberikan, disamping furosemid kombinasi dengan dosis rendah, kadang lebih efektif dengan efek samping yang kurang, ketimbang obat tunggal dengan dosis tinggi. Netrofiltrasi dapat diterima apabila kongesti refrakter terhadap terapi medikamentosa. Kombinasi obat ini biasanya hanya digunakan beberapa hari saja dan diperlukan pengawasan agar tidak terjadi hipokalemia, disfungsi renal dan hipovolemia.

Efek Samping Diuretik

- Hipokalemia, hiponatremia, hiperurisemia
- Hipovolemia,dehidrasi, produksi urin harus dimonitor.
- Aktivasi neurohormonal
- Dapat memicu hipotensi apabila sebelumnya dapat ACE-I/ARB.

Tabel 5. Indikasi dan Dosis Diuretik pada GJA

Retensi air	Duretika	Dosis Harian (mg)	Perkalian
Sedang	furosemid atau	20-40	- Oral atau IV sesuai klinis
	Bumetanid atau	0,5 – 1	- Dosis dititrasi
	torasemid	10-20	- Monitor K, Na, creatinin, tekanan darah,
Berat	Furosemid	40-100	- i.v ditinggikan
	Furosemid infus	5-40 mg/jam	- Lebih baik daripada bolus dosis tinggi
	Bumetanid	1-4	- Oral atau intravena
	Torasemid	20-100	- Oral
Refraktor terhadap diuretik	Tambah HCT	50 -100	- Kombinasi lebih baik daripada *loop diuretic* dosis tinggi
	Atau metolazon	2,5-10	- Lebih poten bila CCT<30mL/mnt
	Atau spironolakton	25-50	- Terutama bila fungsi renal baik dan K normal atau rendah.
Dengan Alkalosis	Acetazolamid	0,5	- i.v
Refraktor terhadap diuretik dan HCT	Tambah dopamin atau dobutamin		- Pertimbangkan ultrafiltrasi dan HD apabila ada gangguan renal dan Hiponatremia

VASODILATOR

Vasodilator dapat berupa nitrogliserin (NGT) isosorbid dirutrat (ISDN) nitroprusside dan nesiritid. Vasodilator direkomendasikan pada tahap awal dari GJA apabila tidak ada tanda-tanda hipotensi yang simtomatik, tekanan sistolik <110 mmHg atau penyakit valvular obstruktif yang serius. Penurunan tekanan darah yang drastis sebaiknya dihindari karena hipotensi berkaitan dengan mortalitas yang tinggi pada pasien gagal jantung. Vasodilator juga digunakan secara hati-hati pada pasien dengan stenosis mitral atau aorta.

Indikasi:

Pemberian IV nitrat atau nitroprusid direkomendasikan bila tekanan sistolik >110 mmHg dan hati-hati bila tekanan darah sistolik antara 90 dan 110 mmHg.

Vasodilator dapat menurunkan tekanan sistolik, mengurangi tekanan pengisian jantung sisi kiri dan sisi kanan dan tekanan vaskular sistemik dan memperbaiki sesak napas. Aliran darah koroner bisaanya masih baik apabila tekanan darah diastolik masih baik/tidak terlalu rendah.

Beberapa hal yang perlu diingat:

- Vasodilator mengatasi kongesti paru tanpa mempengaruhi strok volume atau meningkatkan konsumsi oksigen pada miokardium, terutama pada pasien SKA
- Kalcium antagonis tidak direkomendasikan pada GJA.
- Vasodilator jangan diberikan apabila tekanan darah sistolik <110 mmHg, dapat mengurangi perfusi organ.
- Hipotensi harus dicegah terutama bila ada disfungsi renal.
- Hati-hati pada stenosis aorta.
- Nitrat (introgliserin dan ISDN). Sodium nitroprusid, dan nesiritid biasanya diberikan dengan cara intravena, per infus. Nitrogliserin, merupakan hal yang sering dipakai pada GJA, dengan efek utama adalah venodilator. Nitroprusid memiliki balans vasodilator yang poten, antara penurunan preload dan *afterload*. Nesiritide memiliki efek vasodilator dan arterial venodilator. Juga efek sedang (*modest*) sebagai diuretik dan efek natriuretik
- Efek samping yang potensial adalah sakit kepala pada pemberian nitrat, Takipilaksis sering sesudah pemberian 24-48 jam, diperlukan peningkatan dosis dengan nitrat. Nitroprusid harus hati-hati pada pasien SKA, dapat menyebabkan tekanan darah turun dengan tiba-tiba.

Nesiritid

Nesiritid (human BNP)bersifat vasodilator, dapat menurunkan tekanan pengisian ventrikel kiri, namun efek terhadap *cardiac output* produksi urin, ekskresi natrium, adalah bervariasi. Sesak napas yang berat bisa lebih cepat teratasi daripada hanya dengan pemberian diuretik saja. Nesiritid mempunyai efek yang lama dan juga waktu paruhnya (*half life*) dari nitroglycerin atau nitroprusid, maka efek samping seperti hipotensi berlangsung lebih lama. Bisa diantisipasi dengan pemberian dosis rendah dan tanpa bolus. Efek samping yang tidak diinginkan, berupa gangguan renal, sehingga perlu monitoring fungsi ginjal. Efek nesiritid terhadap mortalitas masih perlu dibuktikan, menunggu investigasi klinis yang sedang berjalan.

OBAT-OBAT INOTROPIK

Obat inotropik harus harus dipertimbangkan pada keadaan *low output states*, adanya tanda-tanda hipoperfusi atau kongesti, walaupun pemberian vasodilator dan atau diuretik dapat memperbaiki simtom.Obat inotropik dapat menyebabkan sinus takikardi dan mencetuskan terjadinya iskemia dan aritmia. Terdapat rasional farmakologis untuk menggunakan Levosimendan (Pengahambat fosfodiesterase III seperti milrinone) jika dibutuhkan untuk menetralkan efek penyekat beta.

Indikasi Pemberian Terapi Inotropik

Obat inotropik hanya boleh diberikan pada pasien dengan tekanan sistolik yang rendah, atau *cardiac index* yang rendah dengan adanya tanda-tanda hipoperfusi atau kongesti. Tanda-tanda hipoperfusi seperti, kulit dingin, basah (*claming skin*) pada pasien yang disertai vasokonstriksi dengan asidosis, gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hati atau gangguan kesadaran, terutama bila pasien dengan dilatasi dan hipokinetik dari ventrikel. Bila memang diperlukan harus diberikan sedini mungkin. Pasien harus dalam monitoring EKG.

Dobutamin

Dobutamine adalah obat inotropik positif, bekerja melalui stimulasi B1-reseptor untuk menginduksi efek inotropik positif dan efek kronotropik. Efek stimulasi ini sebanding dengan dosis yang diberikan.

Dosis awal antara 2-3 μg/kg/menit secara infus intravena, tanpa didahului oleh bolus, atau *loading dose*. Dosis boleh naikkan secara progressif tergantung respons terhadap diuretik, dan gambaran klinisnya. Efek hemodinamik sejajar dengan dosisnya dan dapat ditingkatkan sampai 15 μg/kg/menit. Apabila sebelumnya mendapat beta blocker, maka dosis bisa ditingkatkan jadi 20 μg/kg/menit, untuk memperbaiki efek inotropiknya. Tekanan darah harus dimonitor secara invasif atau non invasif.

Eliminasi obat berlangsung cepat apabila infus dihentikan. Oleh sebab itu harus hati-hati apabila dobutamine akan dihentikan. Penurunan dosis secara gradual secara bertahap misalnya 2μg/kg/menit, dan secara bersamaan pemakaian oral harus dioptimalkan.

Dopamine

Dopamine juga menstimulasi reseptor B-adrenergik, secara langsung dan tidak langsung, dengan akibat meningkatkan kontraktilitas miokardium dan curah jantung, merupakan efek inotropik tambahan. Infus dopamine dosis rendah (<2-3 μg/kg/menit) akan menstimulasi reseptor dopaminergik, tetapi sedikit efek terhadap diuresa Dosis tinggi dopamine (>5mcg/kg/menit) memiliki efek inotropik dan vasokonstriksi dapat dapat dipakai untuk mempertahankan tekanan darah sistolik, tetapi dapat meningkatkan risiko takikardi, aritmia, dan stimulasi α adenergik. Dopamin dan dobutamin harus hati-hati bila frekuensi denyut jantung >100 kali permenit. Saturasi oksigen harus dimonitor dan pemberian suplemen oksigen dapat diberikan. Stimulasi α adenergik pada pemakaian dosis tinggi dapat menyebabkan vasokonstriksi dan peninggian resistensi vaskular sistemik. Dosis rendah dopamine sering dikombinasi dengan dobutamin dosis tinggi.

Milrinon dan Enoksimon

Milrinon dan enoksimon keduanya adalah fospodiesterase inhibitor tipe III (PDEIs) yang dipakai dalam klinis sehari-hari. Obat ini mencegah pemecahan dari cyclic AMP dan memiliki efek inotropik dan efek vasodilator perifer dengan meningkatkan *cardiac output* dan volume sekuncup, bersamaan dengan penurunan tekanan arteri pulmonalis, tekanan baji paru (*pulmonary wedge pressure*) resistensi sistemik dan sirkulasi paru.

Milrinon dan enoksimon diberikan secara infus intravena, bisa didahului oleh bolus pada pasien dengan tekanan darah yang masih cukup baik. Hati-hati pemberian PDEIs pada pasien dengan PJK, dapat meningkatkan kematian jangka menengah.

Levosimendan

Levosimandan merupakan salah satu dari calcium sensitizer yang dapat memperbaiki kontrolisitas jantung secara berikatan dengan troponin C didalam kardiomiosit. Levosimendan memiliki vasodilator yang signifikan yang dimediasi ATP *sensitive potassium channels* dan juga mempunyai efek/kerja seperti PDEi yang ringan. Pemberian levosimendan infuse pada GJA dekompensasi akan meningkatkan *cardiac output* dan volume sekuncup mengurangi tekanan baji paru, tahanan vaskular sistemik dan tahanan vaskular paru mengurangi tekanan vaskular paru. Respons hemodinamik pada pemberian levosimendan dapat bertahan berhari-hari. Levosimendan dapat efektif pada GJ kronik dekompensasi. Levosimendan dapat meningkatkan detak jantung dan penurunan dari tekanan darah, terutama bila sebelumnya mendapat bolus pembebanan (*loading dose*). Levasimendan dapat diberikan bolus (3-12 mg/kg) selama 10 menit, kemudian diikuti drip intravena (0,05-0,2 mg/kg/menit untuk 24 jam). Kecepatan infuse dapat ditingkatkan sampai tekanan darah stabil. Apabila tekanan sistolik kurang dari 100mmHg, infuse darus dimulai tanpa pemberian bolus sebelumnya untuk mencegah hipotensi.

VASOPRESSOR

Vasopressor (norepinefrin) tidak direkomendasikan sebagai terapi awal (*first line agents*) pada GJA, dan hanya diberikan pada pasien dengan syok kardiogenik apabila kombinasi obat-obat inotropik dan pengaturan cairan, gagal menaikkan tekanan darah sistolik lebih dari 90mmHg, dengan perfusi perifer yang tidak adekuat, meskipun ada perbaikan *cardiac output* (IC). Pasien dengan sepsis yang menyebabkan GJA mungkin memerlukan vasopressor, sementara syok kardiogenik biasanya disertai oleh tahanan vaskular sistemik yang tinggi. Semua vasopressor pemakaiannya harus hati-hati dan harus dihentikan secepat mungkin. Noradrenalin bisa dikombinasi dengan inotropik lain pada syok kardiogenik, walau idealnya diberikan lewat "*central line*". Epinephrine tidak direkomendasikan sebagai inotropik atau vasopressor pada pasien syok kardiogenik, dan hanya dibatasi sebagai terapi penyelamatan (*rescue therapy*) pada pasien dengan henti jantung (*cardiac arrest*).

Glikosida Jantung

Pada GJA glikosida jantung hanya menaikkan sedikit kardiak output dan penurunan dari tekanan pengisian mungkin bermanfaat untuk menurunkan laju ventrikel pada keadaan fibrilasi atrial cepat.

ALUR PENANGANAN GJA

Sesudah penilaian awal, semua pasien harus diberikan terapi oksigen, dan NIV. Target terapi pada fase prehospital atau ruang emergensi adalah segera memperbaiki oksigenasi jaringan dan mengoptimalkan hemodinamik dan saat bersamaan segera memperbaiki simtom-simtom dan memungkinkan untuk intervensi. Strategi terapi spesifik harus berdasarkan ciri khas kondisi klinis yang terutama seperti berikut ini.

GJK Dekompensasi

Direkomendasikan pemberian vasodilator bersamaan dengan *loop diuretic*. Pertimbangkan pemakaian dosis tinggi dari diuretik pada penerita yang sudah mendapat diuretik lama sebelumnya dan pasien dengan disfungsi ginjal. Obat-obat inotropik dapat diberikan pada pasien hipotensi, dan pasien dengan hipoperfusi.

Edema Paru

Morfin biasanya diindikasikan, terutama apabila sesak disertai rasa nyeri dan ketakutan. Vasodilator dapat direkomendasikan asal tekanan darah normal atau tinggi dan diuretik apabila ada *volume overload* atau retensi air.

Inotropik diperlukan apabila ada hipotensi dan tanda-tanda hipoperfusi organ. Intubasi atau ventilasi mekanik mungkin diperlukan untuk memperoleh oksigensasi yang adekuat.

GJ Hipertensif

Direkomedasikan vasodilator dengan monitoring yang ketat dan terapi diuretik dosis rendah pada pasien dengan volume *overload*, atau edema paru.

Syok Kardiogenik

Pembebanan cairan apabila secara klinis diperlukan (250 ml/10 menit) diikuti obat inotropik, apabila tekanan darah sistolik masih < 90 mmHg. Apabila dengan inotropik gagal menaikkan tekanan darah dan tanda hipoperfusi organ masih menetap, norepineptrian boleh ditambahkan dengan sangat hati-hati, Pompa *intraaortic ballon* (iABP) dan intubasi harus dipertimbangkan. Alat bantu jantung (LVADs) mungkin dipertimbangkan apabila potensial kausa dari GJA adalah reversibel, dan dapat sebagai jembatan (*bridge*) untuk tindakan selanjutnya. (misalnya operasi).

GJ Kanan

Pembebanan cairan biasanya tidak efektif, ventilasi mekanikal harus dihindari. Obat-obat inotropik diperlukan apabila ada tanda-tanda hipoperfusi jaringan. Harus dipikirkan adanya emboli paru atau infark akut ventrikel kanan.

GJA pada SKA

Semua pasien dengan SKA dan tanda-tanda GJ harus diperiksakan ekokardiografi dan menilai fungsi sistolik dan diastolik. Fungsi katup dan menyingkirkan gangguan jantung lainnya atau komplikasi mekanis dari infark jantung akut.

Pada pasien SKA dengan komplikasi GJA, reperfusi dini dapat memperbaiki program (ada *guidelines* tersendiri) Apabila PCI atau bedah (CABG) belum tersedia boleh juga dicoba dengan fibrinolitik pada pasien dengan STEMI. CABG secepatnya diindikasikan pada pasien dengan komplikasi mekanikal pada pasien infark jantung akut. Syok kardiogenik pada SKA harus dipasang IABP, korangiografi koroner, dan revaskularisasi primer (PCI) harus dipertimbangkan secepat mungkin.

Pemakaian penyekat beta dan ACE I/ARB pada dekompensasi akut gagal jantung kronik.

ACE I tidak diindikasikan untuk menstabilkan awal dari GJA. Akan tetapi pasien dengan risiko tinggi pasien masuk pada keadaan GJK, ACE I/ARB memegang peranan penting pada fase awal GJA pasien infark jantung akut, terutama bila dijumpai tanda-tanda gagal jantung atau bukti gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri. Kedua obat ini dapat mencegah remodeling, mengurangi morbiditas dan mortalitas. Belum ada kesepakatan kapan memulai obat-obat ACE i/ARB pada pasien GJA. Pada umumnya disetujui pemberiannya sebelum pulang dari RS. Apabila terjadi perburukan dari gagal jantung pada pemberian ACE i/ARB, obat ini harus diteruskan selama mungkin.

Pada pasien gagal jantung dekompensasi akut, dosis beta *blocker* mungkin perlu diturunkan sementara, atau dihentikan, walaupun umumnya pengobatan jangan dihentikan sampai pasien secara klinis belum stabil dengan tanda-tanda *low out put*. Pengobatan mungkin bisa dihentikan dulu apabila terdapat komplikasi bradikardia. AV *Block* derajat tinggi, bronchospasme atau syok kardiogenik, atau pada kasus GJA berat dan respons tidak adekuat pada terapi initial. Pasien infark jantung akut dengan tanda-tanda gagal jantung atau disfungsi ventrikel kiri, B Blocker harus dimulai sedini mungkin paling tidak sebelum dipulangkan dari RS. Pasien yang dirawat dengan GJA, B *blocker* harus dipertimbangkan apabila klinis sudah stabil dengan ACE I atau ARB dan dimulai sebelum pasien dipulangkan dari RS.

REFERENSI

The Criteria Committee of The New York Heart Association. Nomenclature and criteria for Diagnosis of Disease of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Little Brown & Co;1994. pp253-256.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH,et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2005;112:e154-e235.

Kenneth Dickstein, Alain Cohen-Solal, Garasimos Filippatos, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2008) 29, 2388-2442.

Sharon Ann Hunt, Abraham WT., Marshall H.Chin, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. (Full Text). Circulation. 2009; 119:e391-e479).

Nieminen MS, Bohm M, Cowie RM, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:384-416.

Fillipatos G, Zannad F. An introductionto acute heart failure syndromes: definition and classification. Heart Fail Rev

2007;12:87-90.

Killip T 3rd, Kimball JT. Trereatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cordiol 1967:20:457-464.

Forrester JS. Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J.Cardiol 1977;39:137-145.

Maisel AS, Bhaila V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. Nature Clin Pract.2006;3:24-34.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161-167.

Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective random- ized multicenter IMPROVED-CHF study Circulation. 2007;115:3103-10.

Bassand JP, Hamm CW. Ardissino D,et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598-1660.

Peter JV, Moran JL. Philips-Hughes J, Graham P.Bersten AD. Effects of non invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analylis. Lancet 2006;367:1155-1163.

Lee G.DeMaria AN, Amsterdam EA, et al. Comparative effects of morfin, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamic in patients with acute myocardial infarction. Am J Med 1976;60:949-955.

Mebazaa A, Gheorghiade M, Pina IL, et al. Practical recommendations for prehospital and early in -hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. Crit Care Med.2008;36:S129-39.

Costanzo RM, Johannes RS, Pine M, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. Am Heart J. 2007;154:267-77.

Costanzo RM, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49:675-83.

Elkayam U, Bitar F, Akhter MW,et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004;9:227-241.

Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. Circulation. 2005;111:1487-91.

Bayram M, De Luca L, Massie MB,Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol 2005;96:47G-58G.

Galley HF. Renal dose dopamine: will the message now get through? Lancet 2000;356:2112-2113.

Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTOME-CHF study. J Am Coll Cardiol 2003;41:997-1003.

Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287:1541-7.

Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompesated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. JAMA 2007;297:1883-1891.

McMurray, J.J.V, Adamopoulos, S; et all. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Hear Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal (2012) 33, 1787-1847.

Yancy, Clyde W, Jessup, Marriell; et all. 2013 ACFF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology Vol 62, No 16, 2013.

155

GAGAL JANTUNG KRONIK

Ali Ghanie

PENDAHULUAN

Definisi Gagal Jantung Kronik

Gagal jantung adalah suatu kondisi patofisiologi, di mana terdapat kegagalan jantung memompa darah yang sesuai dengan kebutuhan jaringan. Suatu definisi objektif yang sederhana untuk menentukan batasan gagal jantung kronik hampir tidak mungkin dibuat karena tidak terdapat nilai batas yang tegas pada disfungsi ventrikel.

Guna kepentingan praktis, gagal jantung kronik didefinisikan sebagai sindrom klinik yang komplek yang disertai keluhan gagal jantung berupa sesak, fatik, baik dalam keadaan istirahat atau latihan, edema dan tanda objektif adanya disfungsi jantung dalam keadaan istirahat.

Epidemiologi

Di Eropa kejadian gagal jantung berkisar 0,4-2% dan meningkat pada usia yang lebih lanjut, dengan rata-rata umur 74 tahun. Ramalan dari gagal jantung akan jelek bila dasar atau penyebabnya tidak dapat diperbaiki. Setengah dari populasi pasien gagal jantung akan meninggal dalam 4 tahun sejak diagnosis ditegakkan, dan pada keadaan gagal jantung berat lebih dari 50% akan meninggal dalam tahun pertama.

ETIOLOGI DAN FAKTOR PENCETUS

Penyebab dari gagal jantung antara lain disfungsi miokard, endokard, perikardium, pembuluh darah besar, aritmia, kelainan katup, dan gangguan irama. Di Eropa dan Amerika disfungsi miokard paling sering terjadi akibat penyakit jantung koroner biasanya akibat infark miokard, yang merupakan penyebab paling sering pada usia kurang dari 75 tahun, disusul hipertensi dan diabetes. Sedangkan di Indonesia belum ada data yang pasti, sementara data rumah sakit di Palembang menunjukkan hipertensi sebagai penyebab terbanyak, disusul penyakit jantung koroner dan katup.

Pencetus

Sebagaimana diketahui keluhan dan gejala gagal jantung, edema paru dan syok sering dicetuskan oleh adanya berbagai faktor pencetus. Hal ini penting diidentifikasi terutama yang bersifat reversibel karena prognosis akan menjadi lebih baik.

TATALAKSANA GAGAL JANTUNG KRONIK

Dalam 10-15 tahun terakhir terlihat berbagai perubahan dalam pengobatan gagal jantung. Pengobatan tidak saja ditujukan dalam memperbaiki keluhan, tetapi juga diupayakan pencegahan agar tidak terjadi perubahan disfungsi jantung yang asimtomatik menjadi gagal jantung yang simtomatik. Selain dari pada itu upaya juga ditujukan untuk menurunkan angka kesakitan dan diharapkan jangka panjang terjadi penurunan angka kematian.

Oleh karena itu dalam pengobatan gagal jantung kronik perlu dilakukan identifikasi objektif jangka pendek dan jangka panjang.

Dalam tulisan ini kami mengacu kepada petunjuk atau *guidelines* dari *European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2001 dan 2005 serta *American Heart Association* 2001.

Tingkat rekomendasi (*Class*) dan tingkat kepercayaan (*evidence*) mengikuti format petunjuk atau *guidelines* dari ESC 2005, di mana untuk rekomendasi:

Class I Adanya bukti/kesepakatan umum bahwa tindakan bermanfaat dan efektif
Class II Bukti kontroversi
II.a Adanya bukti bahwa tindakan cenderung bermanfaat

II.b Manfaat dan efektivitas kurang terbukti

Class III Tindakan tidak bermanfaat bahkan berbahaya sedangkan tingkat kepercayaan:

A data berasal dari uji random multipel, atau metaanalisis

B data berasal dari satu uji random klinik

C Konsensus, pendapat para pakar, uji klinik kecil, studi retrospektif atau registrasi

Upaya Pencegahan

Pencegahan gagal jantung, harus selalu menjadi objektif primer terutama pada kelompok dengan risiko tinggi.

- Obati penyebab potensial dari kerusakan miokard, faktor risiko jantung koroner
- Pengobatan infark jantung segera di triase, serta pencegahan infark ulangan
- Pengobatan hipertensi yang agresif
- Koreksi kelainan kongenital serta penyakit jantung katup
- Memerlukan pembahasan khusus
- Bila sudah ada disfungsi miokard, upayakan eliminasi penyebab yang mendasari, selain modulasi progresi dari disfungsi asimtomatik menjadi gagal jantung.

PENANGANAN GAGAL JANTUNG KRONIK

Pendekatan terapi pada gagal jantung dalam hal ini disfungsi sistolik dapat berupa:

- Saran umum, tanpa obat-obatan
- Pemakaian obat-obatan
- Pemakaian alat, dan tindakan bedah

Penatalaksanan Umum, Tanpa Obat-obatan

- Edukasi mengenai gagal jantung, penyebab, dan bagaimana mengenal serta upaya bila timbul keluhan, dan dasar pengobatan
- Istirahat, olahraga, aktivitas sehari-hari, edukasi aktivitas seksual, serta rehabilitasi
- Edukasi pola diet, kontrol asupan garam, air dan kebiasaan alkohol
- Monitor berat badan, hati-hati dengan kenaikan berat badan yang tiba-tiba
- Mengurangi berat badan pada pasien dengan obesitas
- Hentikan kebiasaan merokok.
- Pada perjalanan jauh dengan pesawat, ketinggian, udara panas dan humiditas memerlukan perhatian khusus
- Konseling mengenai obat, baik efek samping, dan menghindari obat-obat tertentu seperti NSAID, antiaritmia klas I, verapamil, diltiazem, dihidropiridin efek cepat, antidepresan trisiklik, steroid

Pemakaian Obat-obatan

- *Angiotensin-converting enzyme inhibitor*/penyekat enzim konversi angiotensin
- Diuretik
- Penyekat beta
- Antagonis reseptor aldesteron
- Antagonis reseptor angiotensin II
- Glikosida jantung
- Vasodilator agents (nitrat/hidralazin)
- Nesiritid, merupakan peptid natriuretik tipe B
- Obat inotropik positif, dobutamin, milrinon, enoksimon
- *Calcium sensitizer*, levosimendan
- Antikoagulan
- Anti aritmia
- Oksigen

Pemakaian Alat dan Tindakan Bedah

- Revaskularisasi (perkutan, bedah)
- Operasi katup mitral
- Aneurismektomi
- Kardiomioplasti
- *External cardiac support*
- Pacu jantung, konvensional, resinkronisasi pacu jantung biventrikular
- *Implantable cardioverter defibrillators* (ICD)
- *Heart transplantation, ventricular assist devices, artificial heart*
- Ultrafiltrasi, hemodialisis.

Terapi Farmakologi

*Angiotensin–converting enzyme inhibitors/*penyekat enzim konversi angiotensin (Tabel 1 dan 2).

- Dianjurkan sebagai obat lini pertama baik dengan atau tanpa keluhan dengan fraksi ejeksi 40-45% untuk meningkatkan *survival*, memperbaiki simtom, mengurangi kekerapan rawat inap di rumah sakit (I, A)
- Harus diberikan sebagai terapi awal bila tidak ditemui retensi cairan. Bila disertai retensi cairan harus diberikan bersama diuretik. (I, B)
- Harus segera diberikan bila ditemui tanda dan gejala gagal jantung, segera sesudah infark jantung, untuk meningkatkan *survival*, menurunkan angka reinfark serta kekerapan rawat inap.
- Harus dititrasi sampai dosis yang dianggap bermanfaat sesuai dengan bukti klinis, bukan berdasarkan perbaikan gejala.

Diuretik

Loop diuretic,tiazid, metolazon (Tabel 3).

- Penting untuk pengobatan simtomatik bila ditemukan beban cairan berlebihan, kongesti paru dan edema perifer.(I, A)

Tabel. 1. Dosis Penyekat Enzym Konversi Angiotensin yang Terbukti Efektif Berdasarkan Uji Klinik yang Besar pada Gagal Jantung dan Disfungsi Ventrikel Kiri.[2]

		Mortalitas Penelitian	
	Obat	**Target Dosis**	**Dosis Harian Rerata**
Penelitian pada Gagal jantung kronik			
Consensus Trial Study Group, 1978	Enalapril	20 mg b.i.d	18.4 mg
Cohn et al. (V-HeFT II,1991)	Enalapril	10 mg b.i.d	15.0 mg
The SOLVD Investigators, 1991	Enalapril	10 mg b.i.d	16.6 mg
ATLAS	Lisinopril	Dosis tinggi:	32.5 – 35 mg per hari
		Dosis rendah:	2.5 – 5 mg per hari
Penelitian pasca IM dengan disfungsi LV dengan atau tanpa GJ			
Pfeffer et al (SAVE, 1992)	Captopril	50 mg t.i.d	(tidak ada)
AIRE	Ramipril	5 mg b.i.d	(tidak ada)
TRACE	Trandolapril	4 mg daily	(tidak ada)

LV = *Left Ventricular*, MI = *Myocardial Infarction*; HF = *Heart failure*

Tabel 2. Dosis Obat Penyekat Enzim Konversi Angiotensin yang Dianjurkan

Obat	**Dosis Inisial**	**Dosis Pemeliharaan**
Benazepril	2.5 mg	5 – 10 mg b.i.d
Captopril	6.25 mg t.i.d	25 – 50 mg t.i.d.
Enalapril	2.5 mg per hari	10 mg b.i.d.
Lisinopril	2.5 mg per hari	5 – 20 mg per hari
Quinapril	2.5-5 mg per hari	5 – 10 mg per hari
Perindopril	2 mg per hari	4 mg per hari
Ramipril	1.25 – 2.5 mg per hari	2.5 – 5 mg b.i.d
Cilazapril	0.5 mg per hari	1 – 2.5 mg per hari
Fosinopril	10 mg per hari	20 mg per hari
Trandolapril	1 mg per hari	4 mg per hari

* *Manufacture's or regulatory recommendations*

Tabel 3. Diuretik

	Dosis Inisial		**Rekomendasi Harian Maksimum (mg)**		**Efek Samping Utama**
Loop diuretics					
Furosemid	20 – 40		250 – 500		Hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Bumetanid	0.5 – 1.0		5 – 10		Hiperurikemia, intoleransi glukosa
Torasemid	5 – 10		100 - 200		Gangguan asam basa
Tiazid					
Hidroklorotiazid	25		50 – 75		Hipokalemia, hipomagnesaemia, hiponatremia
Metolazon	2.5		10		Hiperuricaemia, intoleransi glukosa
Indapamid	2.5		2.5		Gangguan asam basa
Potassium-sparing diuretic	+ACEI	- ACEI	+ ACEI	- ACEI	
Amilorid	2.5	5	20	40	Hiperkalemia, *rash*
Triamteren	25	50	100	200	Hiperkalemia
Spironolacton	26	50	50	100-200	Hiperkalemia, ginaekomastia

- Tidak ada bukti dalam memperbaiki survival, dan harus dikombinasi dengan penyekat enzim konversi angiotensin atau penyekat beta.

β- *Blocker* (Obat Penyekat Beta)

- Direkomendasi pada semua gagal jantung ringan, sedang, dan berat yang stabil baik karena iskemi atau kardiomiopati non iskemi dalam pengobatan standar seperti diureti atau penyekat enzim konversi angiotensin. Dengan syarat tidak ditemukan adanya kontra indikasi terhadap penyekat beta.
- Terbukti menurunkan angka masuk rumah sakit, meningkatkan klasifikasi fungsi (I, A).
- Pada disfungsi jantung sistolik sesudah suatu infark miokard baik simtomatik atau asimtomatik, penambahan penyekat beta jangka panjang pada pemakaian penyekat enzim konversi angiotensin terbukti menurunkan mortalitas.(I.B).
- Sampai saat ini hanya beberapa penyekat beta yang direkomendasi yaitu bisoprolol, karvedilol, metoprolol suksinat, dan nebivolol (I,A) (Tabel 4).

Antagonist Reseptor Aldosteron (Tabel 5)

- Penambahan terhadap penyekat enzim konversi angiotensin, penyekat beta, diuretik pada gagal jantung berat (NYHA III-IV) dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas (I, B).
- Sebagai tambahan terhadap obat penyekat enzim konversi angiotensin dan penyekat beta pada gagal jantung sesudah infark jantung, atau diabetes, menurunkan morbiditas dan mortalitas (I, B) .

Antagonis Penyekat Reseptor Angiotensin II

- Masih merupakan alternatif bila pasien tidak toleran terhadap penyekat enzim konversi angiotensin.
- Penyekat angiotensin II sama efeketif dengan penyekat enzim konversi angiotensin pada gagal jantung kronik dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas (IIa, B).
- Pada infark miokard akut dengan gagal jantung atau disfungsi ventrikel, penyekat angiotensin II sama efektif dengan penyekat enzim konversi angiotensin dalam menurunkan mortalitas (I, A).
- Dapat dipertimbangkan penambahan penyekat angiotensin II pada pemakaian penyekat enzim konversi angiotensin pada pasien yang simtomatik guna menurunkan mortalitas (IIa, B).

Glikosida Jantung (Digitalis)

- Merupakan indikasi pada fibrilasi atrium pada berbagai derajat gagal jantung, terlepas apakah gagal jantung bukan atau sebagai penyebab.(I,B)
- Kombinasi digoksin dan penyekat beta lebih superior dibandingkan bila dipakai sendiri-sendiri tanpa kombinasi.
- Tidak mempunyai efek terhadap mortalitas, tetapi dapat menurunkan angka kekerapan rawat inap. (IIa, A).

Tabel 4. Cara Pemakaian Penyekat Beta Berdasarkan Uji Coba Klinis yang Besar

Beta-blocker	***First dose (mg)***	***Increments (mg.day^{-1})***	***Target dose (mg.day^{-1})***	***Titration period***
Bisoprolol	1.25	2.5, 3.75, 5, 7.5, 10	10	Minggu-Bulan
Metoprolol suksinat CR	5	10, 15, 30, 50, 75, 100	150	Minggu-Bulan
Carvedilol	12.5/25	25, 50, 100, 200	200	Minggu-Bulan
Nebivolol	3.125	6.25, 12.5, 25, 50	50	Minggu-Bulan

Frekuensi pemberian harian seperti pada penglihatan rujukan diatas.

Tabel 5. Pemakaian dan Dosis Spironolakton

1. Pertimbangkan apabila gagal jantung berat (NYHA III – IV) meskipun telah menggunakan penyekat enzym konversi angiotensin/diuretik
2. Periksa potasium serum (<5.0 mmol.l^{-1}) dankreatini (<250 µmol.l^{-1})
3. Tambahkan 25 mg spironolacton per hari
4. Periksa serum potassium dan kreatinin setelah 4 – 6 days
5. Jika serum potassium > 5 – 5.5 < mmol.l^{-1}, kurangi dosis sampai 50%, dan hentikan bila serum potassium > 5.5 mmol.l^{-1}.
6. Jika setelah 1 bulan keluhan menetap tanpa kenaikan serum potasium, naikkan dosis sampai 50 mg perhari. Ulangi pemeriksaan serum potassium/kreatinin sesudah 1 minggu

Tabel 6. Penyekat Angiotensin II yang Tersedia dan Dosis

Obat	Dosis (mg)
Terbukti menurunkan mortalitas dan morbiditas	
Candesartan	4 – 32
Valsartan	80 – 320
Lain – lain	
Eprosartan	400 – 800
Losartan	50 – 100
Irbesartan	150 – 300
Telmisartan	40 – 80

Vasodilator

- Tidak ada peran spesifik vasodilator direk pada gagal jantung kronik (III, A).

Hidralazin-isosorbid Dinitrat

- Dapat dipakai sebagai tambahan, pada keadaan di mana pasien tidak toleran terhadap penyekat enzim konversi angiotensin atau penyekat angiotensin II (I,B). Dosis besar hidralazin (300 mg) dengan kombinasi isosorbid dinitrat 160 mg tanpa penyekat enzim konversi angiotensin dikatakan dapat menurunkan mortalitas. Pada kelompok pasien Afrika-Amerika pemakaian kombinasi isosorbid dinitrat 20 mg dan hidralazin 37.5 mg, tiga kali sehari dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas dan memperbaiki kualitas hidup.

Nitrat

- Sebagai tambahan bila ada keluhan angina atau sesak (IIa, C), jangka panjang tidak terbukti memperbaiki simtom gagal jantung. Dengan pemakaian dosis yang sering, dapat terjadi toleran (takipilaksis), oleh karena itu dianjurkan interval 8 atau 12 jam, atau kombinasi dengan penyekat enzim konversi angiotensin.

Obat Penyekat Kalsium

- Pada gagal jantung sistolik penyekat kalsium tidak direkomendasi, dan dikontraindikasikan pemakaiaan kombinasi dengan penyekat beta (III, C)
- Felodipin dan amlodipin tidak memberikan efek yang lebih baik untuk *survival* bila digabung dengan obat penyekat enzim konversi angiotensin dan diuretik. (III,A) Data jangka panjang menunjukkan efek netral terhadap *survival*, dapat dipertimbangkan sebagai tambahan obat hipertensi bila kontrol tekanan darah sulit dengan pemakaian nitrat atau penyekat beta.

Nesiritid

Merupakan klas obat vasodilator baru, merupakan rekombinan otak manusia yang dikenal sebagai natriuretik peptida tipe B. Obat ini identik dengan hormon endogen dari ventrikel, yang mempunyai efek dilatasi arteri, vena dan koroner, dan menurunkan *pre dan afterload*, meningkatkan curah jantung tanpa efek inotropik.

Sejauh ini belum banyak data klinis yang menyokong pemakaian obat ini.

Inotropik Positif

- Pemakaian jangka panjang dan berulang tidak dianjurkan karena meningkatkan mortalitas (III, A)
- Pemakaian intravena pada kasus berat sering digunakan, namun tidak ada bukti manfaat, justru komplikasi lebih sering muncul. (II b, C).
- Penyekat fosfodiesterase, seperti milrinon, enoksimon efektif bila digabung dengan penyekat beta, dan mempunyai efek vasodilatasi perifer dan koroner. Namun disertai juga dengan efek takiaritmia atrial dan ventrikel, dan vasodilatasi berlebihan dapat menimbulkan hipotensi.
- Levosimendan, merupakan sensitisasi kalsium yang baru, mempunyai efek vasodilatasi namun tidak seperti penyekat fosfodiesterase, tidak menimbulkan hipotensi. Uji klinis menunjukkan efek yang lebih baik dibandingkan dobutamin.

Anti Trombotik

- Pada gagal jantung kronik yang disertai fibrilasi atrium, riwayat fenomena tromboemboli, bukti adanya trombus yang mobil, pemakaian antikoagulan sangat dianjurkan (I, A)
- Pada gagal jantung kronik dengan penyakit jantung koroner, dianjurkan pemakaian antiplatelet. (IIa, B)
- Aspirin harus dihindari pada perawatan rumah sakit berulang dengan gagal jantung yang memburuk.

Anti Aritmia

- Pemakaian selain penyekat beta tidak dianjurkan pada gagal jantung kronik, kecuali pada atrial fibrilasi dan ventrikel takikardi.
- Obat aritmia klas I tidak dianjurkan
- Obat anti aritmia klas II (penyekat beta) terbukti menurunkan kejadian mati mendadak (I,A) dapat dipergunakan sendiri atau kombinasi dengan amiodaron (IIa, C).
- Anti aritmia klas III, amiodaron efektif untuk supraventrikel dan ventrikel aritmia (I,A) amiodaron rutin pada gagal jantung tidak dianjurkan.

Suatu data survei di Eropa menunjukkan bahwa pemakaian obat-obat pada gagal jantung kronik masih belum maksimal, demikian juga yang terjadi dalam praktek sehari-hari di Indonesia. Sebagai acuan praktis dari *ESC guidelnes 2005*, strategi pemilihan kombinasi obat pada berbagai keadaan gagal jantung secara sistematis dapat dilihat pada tabel 7 dan 8.

Tabel 7. Petunjuk Pilihan Obat pada Gagal Jantung Kronik pada Disfungsi Sistolik

	ACE-Inhibitor	Angiotensin Receptor Blocker	Diuretik	Penyekat Beta	Antagonis Aldosteron	Glikosida Jantung
Disfungsi LV asimtomatik dysfunction	Indikasi	If ACE intolerant	*Not indicated*	Pasca Infark	Infark baru	Dengan fibrilasi atrial
GJ simtomatik (NYHA II)	Indikasi	Indikasi dengan atau tanpa ACE-inhibitor	*Indicated if fluid retention*	Indikasi	Infark baru	*A. when atrial fibrillation* *B. when improved from more severe HF in sinus rhythm*
GJ memburuk (NYHA III-IV)	Indikasi	Indikasi dengan atau tanpa ACE inhibitor	*Indicated, combination of diuretics*	Indikasi (di bawah pengawasan spesialis)	Indikasi	Indikasi
GJ tahap akhir (NYHA IV)	indikasi	Indikasi dengan atau tanpa ACE-inhibitor	*Indicated, combination of diuretics*	Indikasi (di bawah pengawasan spesialis)	Indikasi	Indikasi

Tabel 8. Terapi Pasien Disfungsi Sistolik yang Simtomatik Menurut Derajat Gagal Jantung

	Untuk Survival/Morbiditas	**Untuk gejala**
NYHA I	Lanjutkan ACE inhibitor/ARB jika intoleran ACE inhibitor, lanjutkan antagonis aldosteron jika pasca–MI Tambah penyekat beta jika pasca MI.	Pengurangan/hentikan diuretik
NYHA II	Ace inhibitor sebagai terapi lini pertama ARB jika intoleran ACE inhibitor tambah penyekat beta dan antagonis aldosteron jika pasca MI	+/- diuretik tergantung pada retensi cairan
NYHA III	ACE inhibitor + ARB atau ARB Jika intoleran ACE sendiri Penyekat beta Tambah antagonis aldosteron	+ diuretik + digitalis jika masih simtomatik
NYHA IV	Lanjutkan ACE inhibitor/ARB Penyekat beta Antagonis aldosteron	+ diuretik + digitalis + pertimbangkan bantuan inotropis sementara

KESIMPULAN

Telah dibahas suatu tatalaksana gagal jantung terkini yang mengacu pada ESC guidelines, di mana terlihat bahwa penanganan pasien gagal jantung kronik mengalami perkembangan yang signifikan.

Tatalaksana gagal jantung kronik harus disesuaikan bagi setiap individu dan daerah, karena perbedaan sosial ekonomi, sarana dan modalitas kesehatan yang berbeda.

Terlihat perlunya pelayanan holistik terpadu mulai dari pusat pelayanan primer, dokter umum di daerah, dokter spesialis di pusat-pusat pelayanan sekunder dan pusat rujukan.

REFERENSI

Chodilawati,R., Ghanie,A. Pola etiologi gagal jantung di RSMH Palembang. Kopapdi Menado 2003.

Francis, GS, Gassler, JP, Sonnenblick, EH. Pathophysiology and diagnosis of heart failure. In The Heart. Fuster V, Alexander, RW., O'Rourke, AR. 10th edition. Volume 1. Mc. Graw Hill. p.655.

Gibbsons, RJ., Antman, EA., Alpert, J.S., et al. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. ACC/ AHA Practice guidelines-Full text. American College of Cardiology and the American Heart Association, Inc. 2001.

Remme, W.J., Swedberg, K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure : Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Euro Heart J. 2001;22:1527-55

Swedberg, K., Chairperson. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The European Society of Cardiology 2005.

156

EDEMA PARU AKUT

Zainal Safri

PENDAHULUAN

Edema paru akut (EPA) merupakan suatu keadaan emergensi yang mengancam jiwa (*life threatening*) dan memerlukan penanganan dengan segera dan tepat. Gejala dan tanda-tanda klinis dari suatu EPA umumnya sesak napas (dyspnea), napas cepat (takipnea) atau, gelisah, berkeringat berlebihan, batuk darah, dan perasaan seolah-olah "tenggelam" karena tidak bisa mendapatkan cukup udara. Penatalaksanaan edema paru harus segera dimulai setelah diagnosis ditegakkan dengan tujuan utama memastikan oksigenasi yang cukup, mengurangi *venous return* dari paru, mengurangi tahanan sistemik pembuluh darah, dan pemberian inotropik pada beberapa kasus. Namun meskipun dengan penangan yang baik, prognosis edema paru akut diprediksi buruk.

DEFINISI

Edema paru akut adalah akumulasi cairan pada jaringan interstisial paru yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara tekanan hidrostatik dan onkotik didalam pembuluh darah kapiler paru dengan jaringan sekitarnya. Edema paru akut dapat terjadi sebagai akibat kelainan pada jantung serta gangguan organ lain diluar jantung.

EPIDEMIOLOGI

Edema paru merupakan kondisi klinis yang sering dijumpai pada pasien gagal jantung akut maupun kronis namun tidak banyak data mengenai insiden edema paru ini. Suatu penelitian yang berbasis survey-observasional berskala internasional, *Acute Heart Failure Global of Standard Treatement* (*ALARM-HF*) tahun 2010, terhadap 4953 pasien yang dirawat dengan gagal jantung akut di 666 rumah sakit yang tesebar di Eropa, Amerika Latin dan Australia mendapatkan edema paru akut merupakan salah satu kondisi klinis terbanyak yang dijumpai dengan persentase 37% dari keseluruhan pasien. Penelitian sebelumnya, *EuroHeart Failure Survey II* didapatkan hasil 16% pasien yang dirawat akibat gagal jantung akut mengalami EPA.

PATOFISIOLOGI

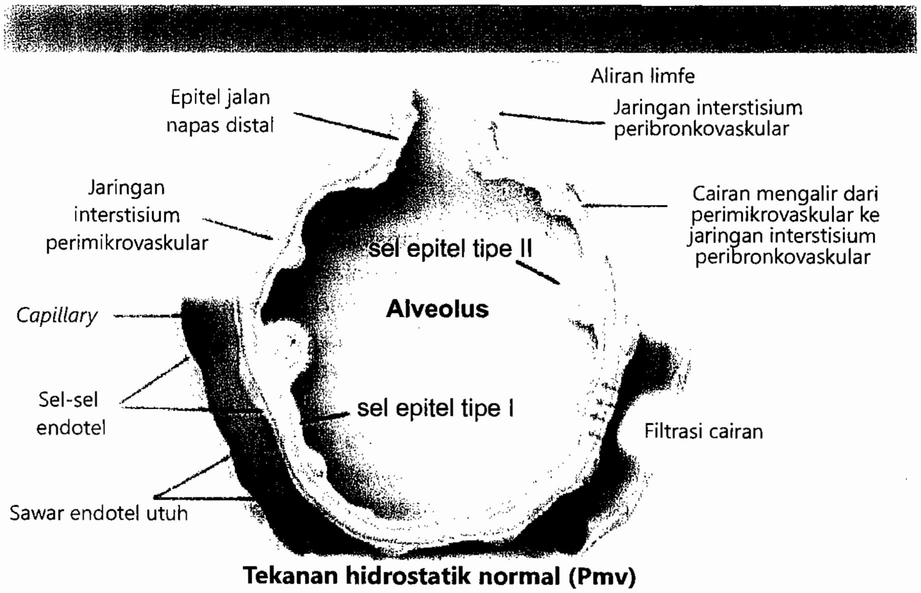
Patofisiologi edema paru berhubungan dengan mekanisme pertukaran cairan (*fluid exchange*) yang normal yang terjadi pada pembuluh darah kapiler (*mikrovascular*). Sejumlah volume cairan bebas protein tersaring ke luar kapiler, melintasi dinding kapiler pembuluh darah, bercampur dengan cairan interstisium di sekitarnya, dan kemudian diabsorbsi kembali ke dalam pembuluh darah, proses seperti ini disebut sebagai *bulk flow* karena berbagai konstituen cairan berpindah bersama-sama sebagai suatu kesatuan.

Bulk flow terjadi karena perbedaan tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik koloid antara plasma dengan cairan interstisium. Secara umum ada empat gaya yang mempengaruhi perpindahan cairan menembus dinding kapiler, yaitu 1) Tekanan darah kapiler merupakan tekanan hidrostatik darah yang cenderung mendorong cairan ke luar kapiler menuju cairan interstisium; 2) Tekanan osmotik koloid plasma disebut juga sebagai tekanan onkotik, merupakan suatu gaya yang disebabkan dispersi koloid protein-protein plasma dan mendorong pergerakan cairan ke dalam kapiler. dalam keadaan normal, protein plasma tetap dipertahankan berada didalam plasma dan tidak masuk ke cairan interstisium sehingga adanya perbedaan konsentrasi antara plasma dan interstisium; 3) Tekanan hidrostatik cairan interstisium, merupakan tekanan cairan yang bekerja di bagian luar dinding kapiler oleh cairan interstisium. Tekanan ini cenderung mendorong cairan masuk ke dalam kapiler; 4) Tekanan osmotik koloid cairan interstisium, merupakan gaya lain yang dalam keadaan normal tidak banyak berperan dalam perpindahan cairan melalui kapiler. Perpindahan cairan dari intravaskular dapat dinyatakan sebagai suatu perpindahan cairan melalui suatu membran semipermeable dan dapat dihitung dengan menggunakan persamaan Starling $\mathbf{Q = K[(Pmv-Ppmv) - (\pi mv-\pi pmv)]}$, dimana Q adalah *net transvascular flow* dari cairan, K adalah permeabilitas membran, Pmv adalah tekanan hidrostatik di dalam kapiler (*hydrostatic pressure in the microvessels*), Ppmv adalah tekanan hidrostatik di interstisial sekitar kapiler (*hydrostatic pressure in the perimicrovascular interstitium*), πmv adalah tekanan osmotik plasma sirkulasi, dan πpmv tekanan osmotik di interstisial perikapiler.

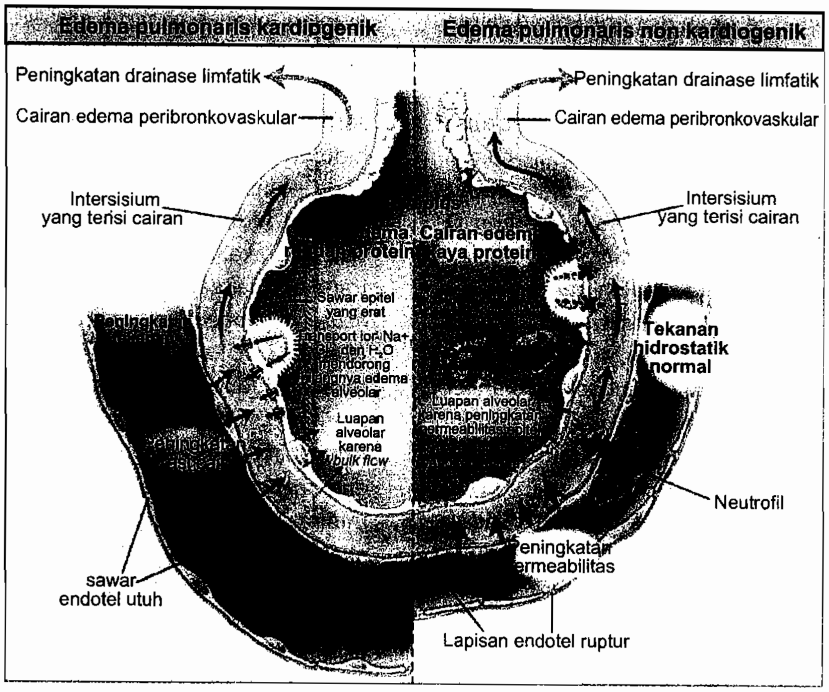
Pada jaringan paru yang normal **(Gambar 1)**, cairan dan protein merembes melalui celah sempit (*gap*) diantara sel-sel endotel kapiler paru, dan dengan adanya anyaman epitel yang sangat rapat pada kapiler tersebut, maka perpindahan protein berukuran besar dapat dibatasi, serta dipertahankan tetap berada didalam plasma. Pada keadaan ini cairan beserta zat terlarut lainnya yang difiltrasi dari sirkulasi menuju jaringan interstisial alveolar, tidak akan memasuki alveoli karena epitel alveolar juga memiliki tautan antar sel yang sangat rapat. Selanjutnya, filtrat yang memasuki celah interstisial alveolar akan mengalir ke arah proksimal menuju celah *peribronchovasacular*. Pada jaringan paru yang normal, seluruh filtrat tersebut akan dialirkan kembali menuju sirkulasi sistemik melalui sistem limfe. Tekanan hidrostatik untuk filtrasi cairan sepanjang mikrosirkulasi paru, diperkirakan berbanding lurus dengan selisih antara tekanan hidrostatik kapiler paru dengan gradien tekanan osmotik protein.

Edema paru terjadi apabila jumlah cairan yang difiltrasi melebihi *clearance capability* sistem limfe, keadaan ini sering dijumpai pada keadaan peningkatan tekanan hidrostatik kapiler oleh karena meningkatnya tekanan pada pembuluh darah kapiler pulmonalis. Peningkatan tekanan hidrostatik kapiler pulmoner secara cepat dan tiba-tiba akan menyebabkan peningkatan filtrasi cairan transvaskular dan ini merupakan karakteristik utama suatu *acute cardiogenic edema* atau *volume-overload edema*. **(Gambar 2)**. Pada edema paru kardiogenik, peningkatan tekanan hidrostatik pada pembuluh darah kapiler paru umumnya disebabkan oleh karena peningkatan tekanan vena pulmonalis sebagai akibat peningkatan *left ventricular end-diastolic pressure* and *left atrial pressure*. Peningkatan minimal (*mild*) tekanan pada atrium kiri (18-25 mmHg) akan menyebabkan edema pada *perimicrovascular* serta *perimicrovascular interstisial space*. Dengan peningkatan tekanan pada atrium kiri yang lebih tinggi (>25 mmHg), cairan akan menembus lapisan epitel paru dan mengisi seluruh alveoli dengan cairan-rendah protein.

Hal yang berbeda didapati pada keadaan edema paru nonkardiogenik, adanya peningkatan permeabilitas pembuluh darah di paru menyebabkan cairan intravaskular keluar menuju interstisial paru serta *air space* (gambar 2). Pada edema paru nonkardiogenik akan dijumpai cairan edema yang tinggi protein karena membran pembuluh darah yang lebih permeabel dapat melewatkan protein-protein plasma. Total jumlah netto akumulasi cairan edema paru ditentukan oleh keseimbangan antara laju filtrasi cairan ke dalam paru dengan laju pengeluaran dan penyerapan cairan edema dari interstisial serta *air space*.


Aliran limfe
Epitel jalan napas distal
Jaringan interstisium peribronkovaskular
Jaringan interstisium perimikrovaskular
Cairan mengalir dari perimikrovaskular ke jaringan interstisium peribronkovaskular
sel epitel tipe II
Alveolus
Capillary
Sel-sel endotel
sel epitel tipe I
Filtrasi cairan
Sawar endotel utuh
Tekanan hidrostatik normal (Pmv)

Gambar 1. Fisiologi pertukaran cairan di mikrovaskular paru.[9]


Edema pulmonaris kardiogenik
Edema pulmonaris non-kardiogenik
Peningkatan drainase limfatik
Cairan edema peribronkovaskular
Intersisium yang terisi cairan
Cairan edema kaya protein
Sawar epitel yang erat
Transport ion Na+ Cl- dan H2O mendorong hilangnya edema alveolar
Luapan alveolar karena bulk flow
Luapan alveolar karena peningkatan permeabilitas epitel
Peningkatan drainase limfatik
Cairan edema peribronkovaskular
Intersisium yang terisi cairan
Tekanan hidrostatik normal
Neutrofil
Peningkatan permeabilitas
sawar endotel utuh
Lapisan endotel ruptur

Gambar 2. Patofisiologi edema paru akut: kardiogenik dan non-kardiogenik.[9]

Pembagian Edema Pulmonal Akut

A. Edema Non-kardiogenik

Pada edema non kardiogenik, jarang sekali dijumpai peningkatan tekanan pembuluh kapiler di paru kecuali pada keadaan *overload* cairan akibat gagal ginjal akut. Edema non kardiogenik memperlihatkan adanya perubahan permeabilitas alveolar-kapiler membran seperti yang terjadi pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), serta kelainan sistem limfe seperti *limphangitic carcinomatosis.* Edema non kardiogenik juga dapat terjadi sebagai akibat berkurangnya tekanan onkotik plasma akibat hipoalbuminemia, seperti yang terjadi pada penyakit hati kronis, sindroma nefrotik, dan *protein-losing enteropathy.* Mekanisme terjadinya edema non kardiogenik pada beberapa keadaan masih belum dapat diketahui secara pasti, seperti terjadinya edema paru overdosis narkotika atau edema paru neurogenik.

B. Edema Kardiogenik

Edema paru akibat kardiogenik dapat terjadi akibat peningkatan tekanan vena pulmonalis. Gambaran klinis sangat bergantung kepada lama dan besarnya peningkatan tekanan intravaskular. *Mild tachypnoe* dapat terjadi oleh karena *engorgement* pembuluh kapiler paru yang menyebabkan menurunnya *compliance* paru sehingga menyebabkan peningkatan beban kerja sistem pernapasan. Edema pada alveolus dan saluran napas dapat dijumpai dengan klinis edema paru yang berat jika peningkatan tekanan intavaskular terjadi terus-menerus.

ETIOLOGI EDEMA PULMONAL AKUT

Edema paru akut dapat timbul sebagai manifestasi klinis dari suatu gagal jantung akut (*de novo*) ataupun dijumpai pada pasien gagal jantung kongestif yang mengalami eksaserbasi dengan faktor pencetus seperti infark miokard, anemia, obat-obatan, diet yang banyak mengandung air maupun garam, hipertensi, aritmia, tirotoksikosis, infeksi, endokarditis atau emboli paru, gagal ginjal maupun kehamilan. Suatu EPA dengan etiologi kardiak dan non-kardiak dapat di bedakan dengan beberapa tanda klinis seperti terlihat pada tabel 1.

DIAGNOSIS

Diagnosis EPA didasarkan pada simtom dan gejala klinis yaitu *distress* pernapasan yang hebat, ronki seluruh lapangan paru dan orthopnoe. Beberapa pemeriksaan penunjang yang mendukung adalah foto toraks, EKG, Ekokardiografi dan laboratorium. Foto toraks harus segera di lakukan dan sangat membantu dalam menegakkan suatu EPA.

Gejala Klinis

Gejala klinis edema paru akut kardiak berkembang secara sangat cepat sebagai akibat terjadinya peningkatan tekanan pada pembuluh darah paru secara ekstrim sehingga berbeda dari ortopnoe dan paroksismal nokturnal dyspnoe. Pasien-pasien dengan edema paru kardiogenik akan menunjukkan gejala klinis gagal jantung

Tabel 1. Tanda Klinis untuk Membedakan Edema Paru Kardiak dan Non-Kardiak

	Edema paru kardiak	Edema paru non-kardiak
Riwayat Penyakit	Penyakit jantung akut	Penyakit dasar di luar jantung
	Orthopnoe	
Pemeriksaan Klinis	Akral dingin	Akral hangat
	S3 gallop,	Pulsasi nadi meningkat
	Distensi vena jugularis	Tidak terdengar *gallop*
	Ronkhi basah	Tidak ada distensi vena jugularis
		Ronkhi kering
Pemeriksaan Penunjang	**EKG:** biasanya abnormal	**EKG:** biasanya normal
	Ro: distribusi edema perihiler	**Ro:** distribusi edema perifer
	PCWP: >20 mmHg	**PCWP:** <20 mmHg
	Echo: umumnya abnormal	**Echo:** umumnya normal

Keterangan: EKG: elektrokardiografi Ro: foto *rontgen thorax*, PCWP: *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*

kiri dengan simtom sesak napas secara mendadak, cemas dan perasaan seperti tenggelam. Hal ini merupakan pengalaman yang menakutkan bagi pasien. Gejala lain yang dapat muncul pada pasien dengan edema paru akut adalah dispnoe dan takipnoe karena edema interstisial, hipoksemia sebagai akibat penumpukan cairan di alveolus, mungkin disertai sianosis, batuk dengan *frothy sputum*, berkeringat dingin dan biasanya pasien dalam posisi duduk agar dapat mempergunakan otot-otot bantu pernapasan dengan lebih baik pada saat respirasi atau sedikit membungkuk kedepan untuk mengurangi gejala sesak napas.

Pemeriksaan Fisis

Pada pemeriksaan klinis pasien dengan edema paru , sering didapati

- Dispnoe, Takipnoe, Takikardia
- Hipertensi/Hipotensi; Hipertensi sebagai akibat hiperadrenergik; Hipotensi menunjukkan disfungsi ventrikel kiri yang berat dan kemungkinan munculnya syok kardiogenik.
- Akral dingin sebagai indikasi rendahnya *cardiac output* serta perfusi yang kurang.
- Pada auskultasi paru dapat dijumpai krepitasi umumnya terdengar dibasal, namun bisa juga muncul di apeks bila kondisi sudah semakin memburuk.
- Pada pemeriksaan suara jantung dapat dijumpai S3 serta peningkatan vena jugularis. Murmur dapat membantu menegakkan diagnosa gangguan valvular yang dapat menyebabkan terjadinya edema paru.
- Pasien dengan gagal jantung kanan dapat ditemukan hepatomegali, refluks hepatojugular serta edema perifer.
- Perubahan status mental sebagai akibat dari hipoksia atau hiperkapnia ; cemas serta keringat dingin.

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium

Sejumlah pemeriksaan laboratorium harus dilakukan pada EPA, yaitu pemeriksaan darah rutin, troponin dan analisis gas darah arteri (AGDA). AGDA terutama dilakukan untuk menilai oksigenasi (pO2), pCO_2), Asam-basa (pH), dan defisit basa yang harus dilakukan pada semua pasien dengan sangkaan suatu EPA. Pemeriksaan non-invasif dengan oximetry dapat dilakukan menggantikan pemeriksaan analisis gas darah arteri kecuali pada keadaan kardiak *output* yang sangat jelek atau dengan shok vasokontriksi.

Plasma B-type natriuretic peptide (BNP) dihasilkan dari ventrikel jantung sebagai respon dari meningkatnya *wall stretch* dan *volume overload*. Pemeriksaan terhadap BNP telah digunakan untuk mengidentifikasi EPA akibat kardiak dan menyingkirkan penyebab lainnya seperti dari kelainan paru pada pasien sesak napas hebat yang baru datang ke instalasi gawat darurat. Disepakati nilai *cut-point* untuk NT-proBNP adalah 300 pq/mL dan BNP 100 pq/mL. Nilai *cut off* dari BNP ini memiliki ketepatan 80 – 85 %, sensitivitas 90% dan spesifitas 75% bersamaan dengan ditemukannya gejala klinik dan nilai laboratorium.

Elektrokardiografi (EKG)

Pemeriksaan EKG pada suatu EPA terutama untuk menilai irama jantung, aritmia, serta adanya tanda-tanda iskemia. Pasien dengan edema paru kardiogenik tetapi yang non-iskemik biasanya menunjukkan gambaran gelombang T yang negatif yang lebar dengan QT yang memanjang yang akan membaik dalam 24 jam setelah klinis stabil dan menghilang dalam satu minggu. Penyebab dari keadaan non-iskemia ini belum diketahui tetapi ada beberapa penyebab, antara lain iskemia sub-endokardial yang berhubungan dengan peningkatan tekanan pada dinding, peningkatan akut dari tonus simpatis kardiak atau peningkatan elektrikal akibat perubahan metabolik atau katekolamin.

Radiologi

Foto toraks harus dilakukan segera pada semua pasien dengan sangkaan suatu EPA untuk mengevaluasi tanda-tanda edema paru serta menilai kondisi jantung baik ukuran, bentuk serta tanda-tanda kongesti. Foto toraks dapat menyingkirkan *differential diagnosis* EPA. Foto toraks selain untuk menegakkan diagnosis juga dilakukan untuk evaluasi perkembangan respon pengobatan. Foto toraks di bawah ini memberikan gambaran karakteristik suatu edema paru kardiak ataupun non kardiak **(Gambar 3)**.

Ekokardiografi

Ekokardiogrfi merupakan pemeriksaan yang penting dalam menegakkan suatu EPA terutama yang disebabkan oleh kardiak dengan menilai fungsi, stuktur serta disfungsi dari masing-masing katup dari jantung yang dapat menjadi etiologi dari EPA.

Pulmonary Artery Catheter

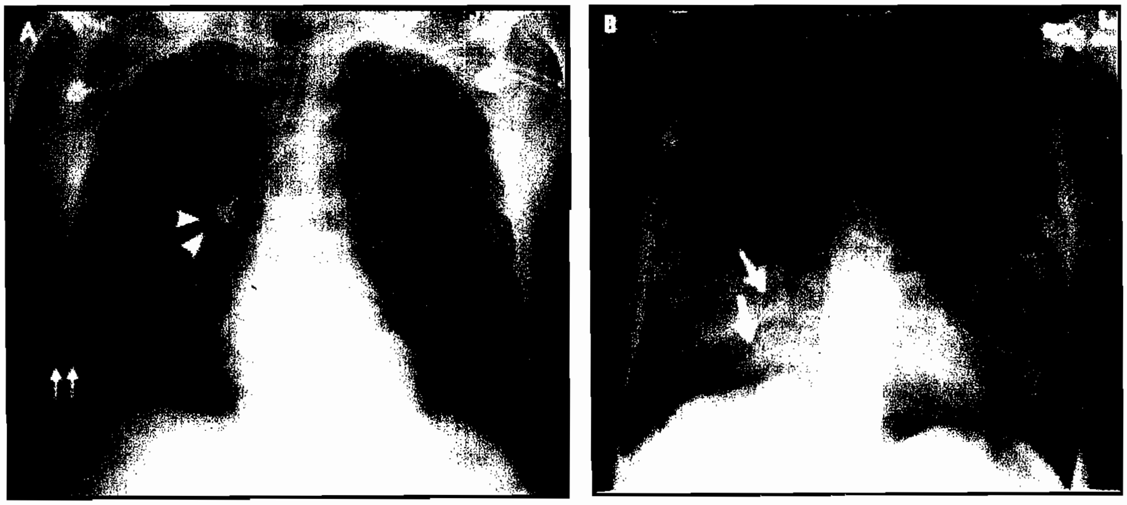
Pulmonary Artery Catheter (PAC) merupakan pemeriksaan "Gold Standart" untuk meng-estimasi nilai dari *Pulmonary Capillary Wedge Pressure* (PCWP) yang merupakan refleksi dari *Left Ventricle End Diastolic Pressure* (LVEDP) dan menjelaskan penyebab EPA apakah kardiogenik atau lainnya. Walaupun tidak menjadi keharusan dalam menegakkan suatu EPA, PAC dikatakan meningkat bila nilainya > 18 mmHg dan biasanya jika terjadi peningkatan > 25 mmHg akan terjadi edema paru.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan EPA harus segera dimulai setelah diagnosis ditegakkan meskipun pemeriksaan untuk melengkapi anamnesis dan pemeriksaan fisik masih berlangsung. Penatalaksaan dari EPA dengan penyebab kardiogenik mempunyai 3 tujuan utama,yaitu:

1. Mengurangi *venous return* dari paru (mengurangi preload) yang bertujuan untuk menurunkan tekanan hidrostatik dari kapiler paru dan mengurangi cairan transudat dari interstitium paru dan alveoli.
2. Mengurangi tahanan sistemik pembuluh darah (mengurangi *afterload*) yang bertujuan untuk meningkatkan *cardiac output* dan perfusi ginjal dalam diuresis pada pasien dengan kelebihan cairan.
3. Pemberian inotropik pada beberapa kasus misalnya pasien dengan disfungsi ventrikel kiri ataupun gangguan katup yang dapat menyebabkan hipotensi.

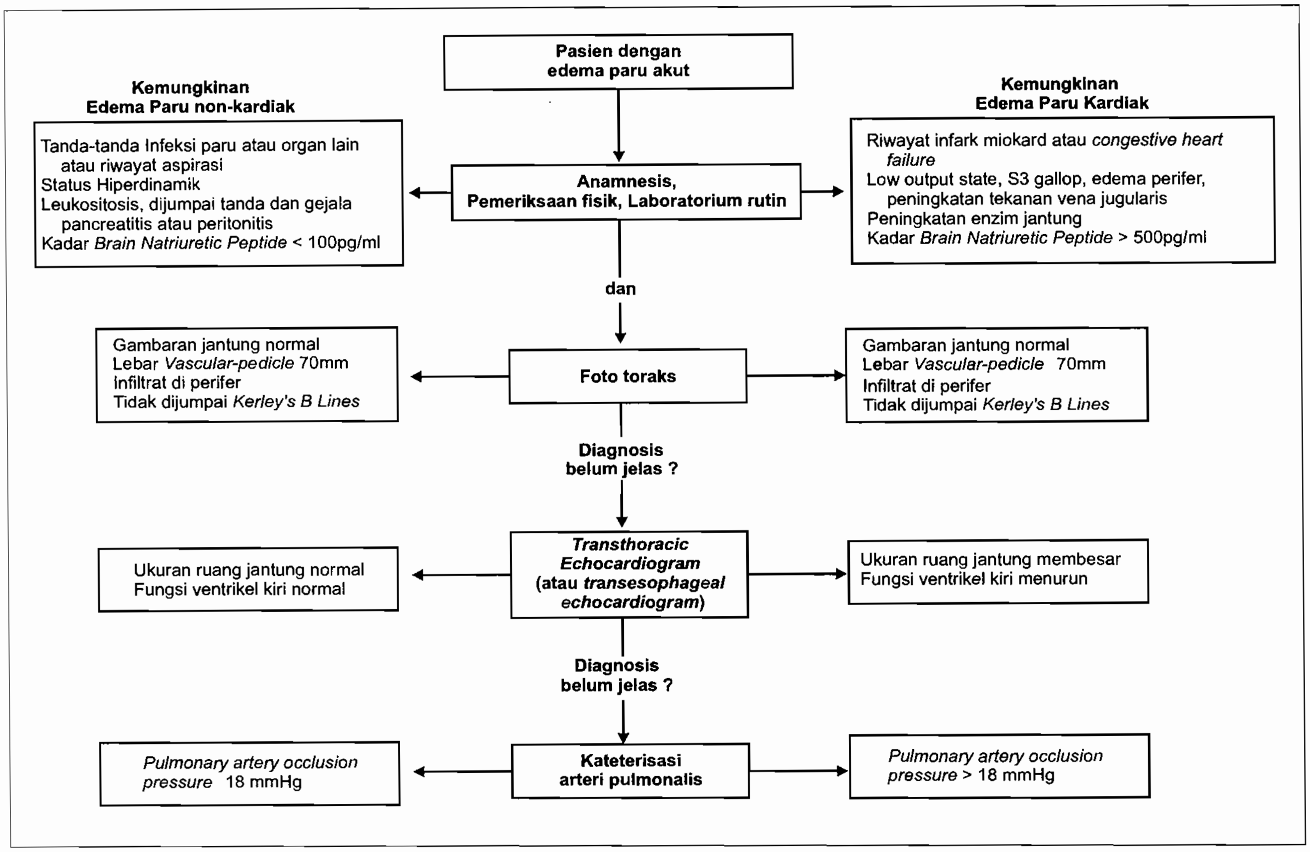
Terapi oksigen: Oksigen dapat diberikan mencapai 8 L/menit untuk mempertahankan PaO2, bila perlu dapat diberikan dengan masker. Saturasi oksigen harus dipertahankan dalam batas normal (95-98%), hal ini penting untuk memaksimalkan penghantaran oksigen ke jaringan sehingga tidak terjadi disfungsi *end-organ*



Gambar 3. Karakteristik edema paru kardiak dan non-kardiak pada foto toraks.

(A) menunjukkan foto toraks pasien dengan acute anterior miokardial infark dan edema paru kardiogenik. Tampak pembesaran di ruang peribronkovaskular dan garis septal yang menonjol (Kerley's B Lines). Bagian perifer relatif tersebar, merupakan tanda umum yang ditemukan pada edema kardiogenik.

(B) menunjukkan foto toraks pasien dengan hasil kultur darah dijumpai Streptococcus pneumonia, yang menyebabkan pneumonia dengan komplikasi sepsis syok. Infiltrat alveolar terlihat menyebar bilateral dengan gambaran bronchogram udara, merupakan karakteristik untuk non-kardiogenik edema.$^{\text{dikutip dari 9}}$


Pasien dengan edema paru akut
Kemungkinan Edema Paru non-kardiak
Tanda-tanda Infeksi paru atau organ lain atau riwayat aspirasi
Status Hiperdinamik
Leukositosis, dijumpai tanda dan gejala pancreatitis atau peritonitis
Kadar Brain Natriuretic Peptide < 100pg/ml
Anamnesis, Pemeriksaan fisik, Laboratorium rutin
Kemungkinan Edema Paru Kardiak
Riwayat infark miokard atau congestive heart failure
Low output state, S3 gallop, edema perifer, peningkatan tekanan vena jugularis
Peningkatan enzim jantung
Kadar Brain Natriuretic Peptide > 500pg/ml
dan
Gambaran jantung normal
Lebar Vascular-pedicle 70mm
Infiltrat di perifer
Tidak dijumpai Kerley's B Lines
Foto toraks
Gambaran jantung normal
Lebar Vascular-pedicle 70mm
Infiltrat di perifer
Tidak dijumpai Kerley's B Lines
Diagnosis belum jelas ?
Ukuran ruang jantung normal
Fungsi ventrikel kiri normal
Transthoracic Echocardiogram (atau transesophageal echocardiogram)
Ukuran ruang jantung membesar
Fungsi ventrikel kiri menurun
Diagnosis belum jelas ?
Pulmonary artery occlusion pressure 18 mmHg
Kateterisasi arteri pulmonalis
Pulmonary artery occlusion pressure > 18 mmHg

Gambar 4. Algoritme penegakan diagnosis edema paru akut.[9]

atau *multiple end-organ*. Jika kondisi pasien makin memburuk, akan muncul sianosis, pasien semakin sesak napas, takipnoe, ronki bertambah, dan PaO2 tidak bisa dipertahankan > 60 mmHg dengan terapi O2 konsentrasi dan aliran tinggi, retensi CO2, hipoventilasi, atau tidak mampu mengurangi cairan edema secara adekuat, maka perlu dilakukan intubasi endotrakeal, CPAP, NIPPV ataupun dengan penggunaan ventilator mekanik.

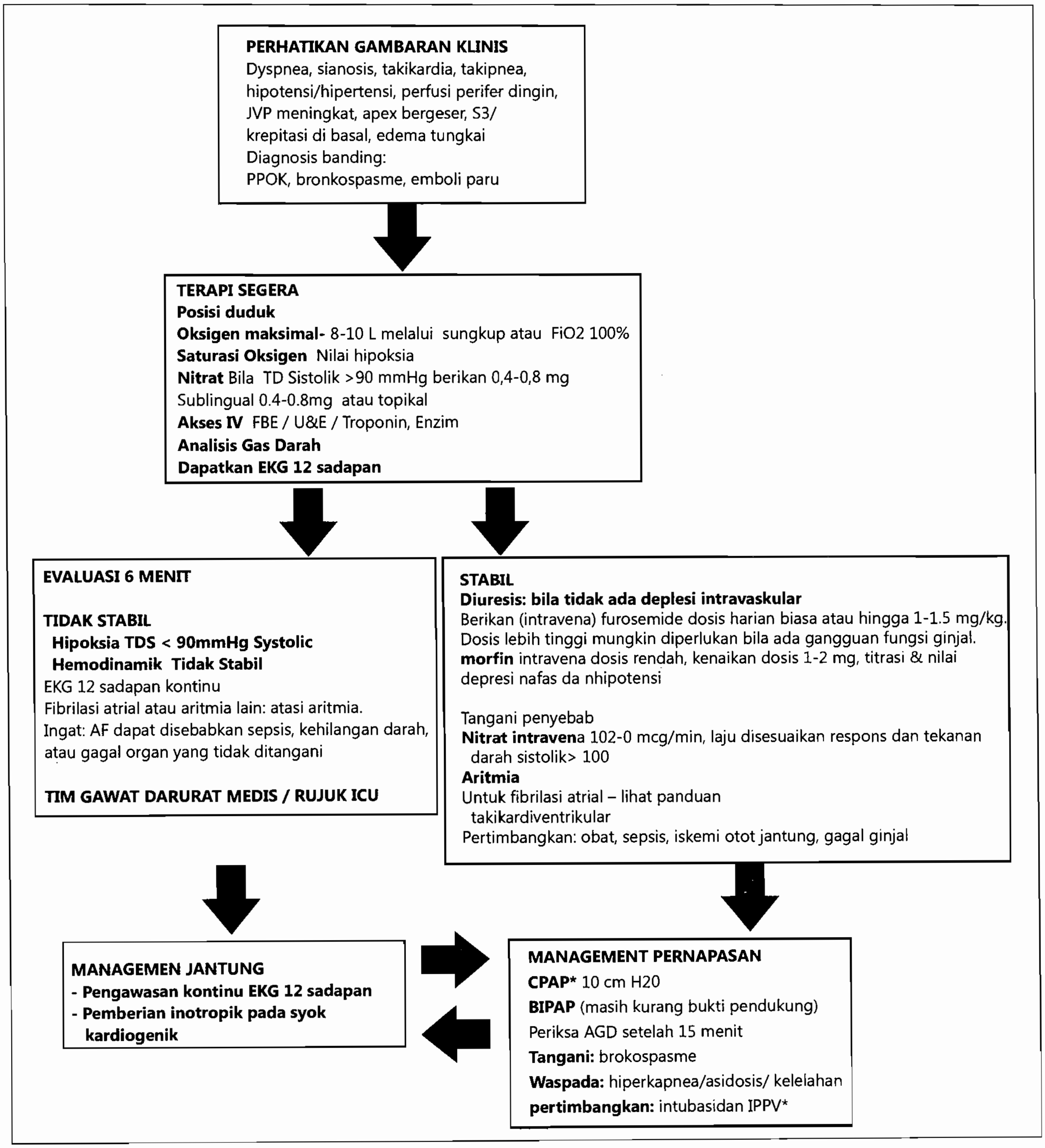
Vasodilator : Pada EPA dengan etiologi kardiak peningkatan LVEDP dengan edema paru disertai peningkatan tahanan pembuluh darah sistemik. Vasodilator disini menjadi terapi utama dengan tujuan untuk membuka sirkulasi perifer dan selanjutnya akan menurunkan preload, afterload dan akhirnya menurunkan tekanan PCWP.

Sodium nitroprussid : Dapat diberikan dengan dosis 0,3 µg/kg/menit dan dapat di tingkatkan sampai 5 µg/kg/mnt. Penggunaan jangka lama ditakutkan terjadi toxisitas dari hasil metabolik obat tersebut yaitu thiocyanida dan cyanida, dan di kontraindikasikan pada gangguan hati dan ginjal yang berat. Pengguanan obat ini juga harus mempertimbangkan timbulnya efek *rebound* pada penghentian yang tiba-tiba.

Nitrat: Pemberian nitrat akan segera menurunkan *preload*, menurunkan kongesti tanpa mengganggu stoke volume dan *cardiac oksigen demand*. Nitrat sebagai vasodilator vena dan sirkulasi arteri akan menurunkan *preload* dan *afterload*. Pemberian nitrat intra vena yang dikombinasikan dengan furosemid telah di rekomendasikan dalam penanganan EPA. Dosis nitrat intra vena dapat dimulai dengan 20 µg/mnt dan dapat dinaikkan sampai 200 µg/mnt atau jika menggunakan isosorbid dinitrat dosisnya 1 sampai 10 mg/jam. Pemberian vasodilator ini harus dilakukan dengan monitor tekanan darah. Dosis nitrat harus di turunkan jika tekanan darah sistolik turun ke 90 – 100 mmHg dan di berhentikan jika tekanan darah bertambah turun. Untuk pemberian secara oral dapat diberikan Nitrogliserin 0,3 -0,6 mg sub lingual atau isosorbide dinitrate 2,5-10 mg sublingual. Pemberian secara intravena lebih dianjurkan pada pasien dengan EPA.

Nesiritede : Obat ini merupakan vasodilator yang baru, yang merupakan *recombinant human brain* atau BNP. Nesiride mempunyai efek vasodilator pada vena, arteriol dan koroner sehingga akan menurunkan *pre-load, after-load* sehingga akan meningkatkan *cardiac output* tanpa efek initropik langsung.

Diuretik: Penggunaan diuretik di indikasikan pada pasien dengan EPA dengan tujuan meningkatkan volume urine sehingga meningkatkan pengeluaran air, natrium dan ion-ion lain, hal ini akan menurunkan volume cairan di plasma, ektraselular, tekanan pengisian ventrikel kiri dan kanan dan akhirnya akan menurunkan kongesti pulmonal dan edema paru. Furosemid dapat di bolus 40-60 mg intravena atau di berikan secara kontinu. Efek pemberian furosemid diuresis akan terjadi dalam 5 menit, dan mencapai puncak dalam 30 menit serta berakhir setelah 2 jam. Tetapi biasanya edema paru sudah berkurang sebelum efek diuresis terjadi, sehingga diduga efek awal pemberian furosemid dapat


PERHATIKAN GAMBARAN KLINIS
Dyspnea, sianosis, takikardia, takipnea, hipotensi/hipertensi, perfusi perifer dingin, JVP meningkat, apex bergeser, S3/ krepitasi di basal, edema tungkai
Diagnosis banding:
PPOK, bronkospasme, emboli paru
TERAPI SEGERA
Posisi duduk
Oksigen maksimal- 8-10 L melalui sungkup atau FiO2 100%
Saturasi Oksigen Nilai hipoksia
Nitrat Bila TD Sistolik >90 mmHg berikan 0,4-0,8 mg
Sublingual 0.4-0.8mg atau topikal
Akses IV FBE / U&E / Troponin, Enzim
Analisis Gas Darah
Dapatkan EKG 12 sadapan
EVALUASI 6 MENIT
TIDAK STABIL
Hipoksia TDS < 90mmHg Systolic
Hemodinamik Tidak Stabil
EKG 12 sadapan kontinu
Fibrilasi atrial atau aritmia lain: atasi aritmia.
Ingat: AF dapat disebabkan sepsis, kehilangan darah, atau gagal organ yang tidak ditangani
TIM GAWAT DARURAT MEDIS / RUJUK ICU
STABIL
Diuresis: bila tidak ada deplesi intravaskular
Berikan (intravena) furosemide dosis harian biasa atau hingga 1-1.5 mg/kg.
Dosis lebih tinggi mungkin diperlukan bila ada gangguan fungsi ginjal.
morfin intravena dosis rendah, kenaikan dosis 1-2 mg, titrasi & nilai depresi nafas da nhipotensi
Tangani penyebab
Nitrat intravena 102-0 mcg/min, laju disesuaikan respons dan tekanan darah sistolik> 100
Aritmia
Untuk fibrilasi atrial – lihat panduan takikardiventrikular
Pertimbangkan: obat, sepsis, iskemi otot jantung, gagal ginjal
MANAGEMEN JANTUNG
- Pengawasan kontinu EKG 12 sadapan
- Pemberian inotropik pada syok kardiogenik
MANAGEMENT PERNAPASAN
CPAP* 10 cm H20
BIPAP (masih kurang bukti pendukung)
Periksa AGD setelah 15 menit
Tangani: brokospasme
Waspada: hiperkapnea/asidosis/ kelelahan
pertimbangkan: intubasidan IPPV*

Gambar 4. Pedoman penanganan edema pulmonal akut. Dikutip dari 6 menyebabkan dilatasi vena dan juga mengurangi *afterload* sehingga memperbaiki pengosongan ventrikel kiri.

Morfin sulfat: Morfin di indikasikan pada stage awal terapi EPA. Morfin berfungsi sebagai venodilator, arterodilator serta menurunkan *heart rate*. Berdasarkan beberapa penelitian pemberian segera morphin 2-3 mg bolus setelah diagnosa ditegakkan sangat memperbaiki keadaan klinis pasien dan dosis ini dapat di ulang jika diperlukan setiap 15 menit sampai total dosis 15 mg.

Inotropik: Inotropik di indikasikan jika terjadi hipoperfusi perifer dengan hipotensi dan penurunan fungsi ginjal. Dosis dopamin dapat dimulai dengan 2 – 5 μg/kg BB/menit sampai maksimal 20 μg/kg BB/menit. Dobutamin dosis 2 – 20 μg/kg BB/menit. Dosis kedua inotropik ini dapat ditingkatkan sesuai respon klinis.

Intubasi dan ventilator: Dapat dipertimbangkan bila pasien dengan hipoksia berat, gangguan perfusi ke jaringan serta ancaman gagal napas.

PROGNOSIS

Prognosis suatu EPA tergantung dari penyakit yang mendasarinya, apakah kardiak ataupun non-kardiak. Pasien dengan etiologi infark miokard akut serta keadaan komorbiditas yang menyertai seperti diabetes melitus, gagal ginjal kronik akan memiliki prognosis yang jelek. Secara umum pasien dengan EPA akibat kelainan jantung memiliki prognosis yang jelek dengan angka kematian di rumah sakit sekitar 12% dan setelah *follow-up* selama satu tahun mencapai 40%.

REFERENSI

Baird A. Acute pulmonary oedema: Management in general practice. Australian Family Physician. 2010; 39(12): 910-914

Gheorghiade M, Filippatos G, Felker G M. Diagnosis and Management of Acute Heart Failure Syndromes. In: Braundwauld's heart disease, a text book of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia : WB Saunders Company, 2012; p. 517-539

Davies CH. Acute pulmonary edema. In: Davies C, Bashir Y, editors. Cardiovascular emergencies. London: BMJ books, 2001; p.101-26

Hochman JS, Ingbar DH. Cardiogenic shock and pulmonary edema. In: Faucu AS, Kasper DL, Longo DL et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York : McGraw-Hill companies, 2008; p.1702-1707

Miller AB, Chiong JR. Hypertension in acute decompensated heart failure. In: O'connor CM, Stough WG, Gheorghiade M, Aams Jr KF, editors. Managing acute decompensated heart failure. London: Taylor and Francis , 2005; p.241-51

Nguyen TT, Wai B, Hutchinson A, Brand C. Evidence based guidelines: Management of acute pulmonary Oedema. Melbourne: The Royal Melbourne Hospital, 2005; 1-26

Parissis JT, Nikolaou M, Mebazaa A , Ikonomidis I, Delgado J. Acute pulmonary oedema: clinical characteristics, prognostic factors, and in-hospital management. European Journal of Heart Failure. 2010; 12: 1193-1202

Sherwood L. Pembuluh darah dan tekanan darah. In: Santoso BI, editor. Fisiologi manusia: dari sel ke system. Edisi 2. Jakarta: EGC , 2001; p. 297-344

Ware LB, Matthay MA. Acute pulmonary edema. New England Journal Medicine 2005; 353: 2788-96

157

DEMAM REUMATIK DAN PENYAKIT JANTUNG REUMATIK

Saharman Leman

PENDAHULUAN

Data pola etiologi penyakit jantung yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP dr.M.Djamil Padang tahun 1973 – 1977 menunjukkan terdapat 31,4% pasien Demam Reumatik/Penyakit Jantung Reumatik **(DR/PJR)** pada usia 10 – 40 tahun, dengan mortalitas sebesar 12,4%.

DEFINISI

DR merupakan suatu penyakit inflamasi sistemik non supuratif dengan proses *"delayed autoimmun"* pada kelainan vaskular kolagen atau kelainan jaringan ikat. Proses reumatik ini merupakan reaksi peradangan yang dapat mengenai banyak organ tubuh terutama jantung, sendi dan sistem saraf pusat.

Manifestasi klinis dari penyakit DR ini disebabkan oleh kuman Streptokokus Grup-A (SGA) betahemolitik pada tonsilofaringitis dengan masa laten ± 1 – 3 minggu. Sedangkan yang dimaksud dengan PJR adalah kelainan jantung yang terjadi akibat DR, atau kelainan karditis reumatik (Taranta A dan Markowitz, 1981).

DR akut adalah sinonim dari DR dengan penekanan onset terjadinya akut., sedangkan yang dimaksud dengan DR inaktif adalah DR tanpa ditemui tanda-tanda radang, sinonim dengan **riwayat DR**. DR dapat sembuh dengan sendirinya tanpa pengobatan, tetapi manifestasi akut dapat timbul kembali berulang-ulang, yang disebut dengan **kekambuhan (*recurrent*)**. Dan biasanya setelah peradangan kuman SGA, sehingga dapat menyebabkan DR tersebut berlangsung terus-menerus melebihi 6 bulan. DR yang demikian disebut **DR menahun**.

Meskipun sendi –sendi merupakan organ yang paling tersering dikenai, tetapi jantung merupakan organ dengan kerusakan yang terberat. Sedangkan keterlibatan organ-organ lain bersifat *benigna* dan sementara.

Kuman Beta Haemolitik Streptokopkus Group A (SGA) adalah kuman yang terbanyak menimbulkan tonsilofaringitis, dengan akibat ***delayed autoimmune*** dan berakibat **demam reumatik)*Rheumatic Fever*=RF**) dan **Penyakit Jantung Reumatik (*Rheumatic Heart Disease*=RHD**). Hampir semua Streptokokus grup A (SGA) adalah beta hemolitik.

EPIDEMIOLOGI DAN INSIDEN

DR dapat **ditemukan diseluruh dunia, dan mengenai semua umur,** tetapi 90% dari serangan pertama terdapat pada umur 5–15 tahun, sedangkan yang terjadi dibawah umur 5 tahun jarang sekali.[22,37]

Pada th 1994 diperkirakan 12 juta pasien RF dan RHD diseluruh dunia dengan 3 juta diantaranya harus dirawat berulang kali dan dalam 5 -10 tahun Mortalitas pada tahun 2000 sebanyak 332.000. ***Disability-adjusted life years* (DALYs')** kira-kira 27,4 tahun dibelahan dunia sebagaimana tercantum di tabel 1.

Yang sangat penting dari penyakit demam reumatik akut ini adalah **kemampuannya menyebabkan katup-katup jantung menjadi fibrosis,** yang berpotensi menimbulkan gangguan hemodinamik dengan penyakit jantung yang kronis dan berat. Demam reumatik merupakan kelainan jantung yang biasanya bukan kelainan bawaan, tetapi yang didapat. Penyakit Demam Reumatik dapat mengakibatkan gejala sisa (*sequele*) yang amat

Tabel 1. Perkiraan Kematian dan DALYs akibat RHD

Regio WHO	Kematian		DALYs	
	N (x 10^3)	Rerata (Per 100.000 Population)	N (x 10^6)	Rerata (Per 100.000 Population)
Afrika	29	4.5	0.77	119.8
Amerika	15	1.8	0.24	27.4
Mediteranía Timur	21	4.4	0.59	121.6
Eropa	38	4.3	0.49	56.1
Asia Tenggara	117	7.6	2.66	173.4
Pasifik Barat	115	6.8	1.78	105.4
Dunia	332	5.5	6.63	109.6

DALY's (*Disability-Adjusted Life Years*)

penting pada jantung tergantung derajat berat ringannya karditis selama serangan akut demam reumatik. Dari beberapa penelitian tentang insidensi karditis dan PJR yang menetap kekambuhan DR tanpa PJR sebelumnya adalah 6 – 14%

Meskipun individu dari segala umur dapat mengalami DR akut , tetapi DR ini banyak terdapat pada anak-anak dan orang usia muda (5-15 tahun). Ada dua keadaan terpenting dari segi epidemiologik pada DR akut ini yaitu kemiskinan dan kepadatan penduduk. Tetapi pada saat wabah DR tahun 1980 di Amerika pasien-pasien anak yang terserang juga pada kelompok ekonomi menengah dan atas.

Ternyata insiden yang tinggi dari karditis terjadi pada anak muda dan terjadinya kelainan katup jantung adalah sebagai akibat kurangnya kemampuan untuk melakukan pencegahan sekunder DR dan PJR. Taranta A dan Markowitz M, melaporkan bahwa DR adalah penyebab utama terjadinya penyakit jantung untuk usia 5 – 30 tahun. DR dan PJR adalah penyebabutama kematian penyakit jantung untuk usia dibawah 45 tahun, selain itu juga dilaporkan bahwa 25 – 40% penyakit jantung disebabkan oleh PJR untuk semua umur.

PATOGENESIS

Meskipun masih ada hal-hal yang belum jelas, tetapi terdapat penelitian yang menyimpulkan bahwa DR yang mengakibatkan PJR terjadi akibat sensitisasi dari antigen streptokok sesudah 1-4 minggu infeksi streptokok di faring.(proses "*delayed autoimmune*") Lebih kurang 95% pasien menunjukkan peninggian titer antistreptoksin O (ASTO) dan antideoxyribonuklease B (anti DNA-ase B) yang keduanya merupakan dua macam tes yang biasa dilakukan untuk infeksi kuman SGA.

Patofisiologinya adalah sebagai berikut:

1. M-protein dari membran sel streptokok bertindak sebagai *alfa-helical coiled* coil dan terikat dengan stuktur yang homolog dengan *cardiac myosin* sebagai tropomyosin, keratin dan laminin yang mengakibatkan DR dan PJR.
2. Adanya region N-terminal yang berbeda di jantung, synovia dan otak. Didapatkannya injuri pada endotelial valvular karena adanya antibodi anti-carbohydrates yang mempengaruhi VCAM1 dan molekul adhesif lainnya dan interaksi dengan limfosit T-cell CD4 + CD8+ dan seterusnya merusak katup dengan cara menyebabkan gangguan mineralisasi katup.
3. Faktor-faktor yang diduga mendasari terjadinya komplikasi pasca streptokok ini adalah virulensi dan antigenisitas streptokok, dan besarnya responsi umum dari host dan persistensi organisme yang menginfeksi faring. Risiko untuk kambuh sesudah pernah mendapat serangan streptokok adalah 50-60%. Robbins dkk. mendapatkan tidak adanya predisposisi genetik. Sedangkan Moreheid mengganggap pada mulanya faktor predisposisi genetik mungkin penting.
4. Penelitian-penelitian lain kebanyakan menyokong mekanisme **otoimmunitas** atas dasar reaksi antigen antibodi terhadap antigen streptokok. Salah satu antigen tersebut adalah protein–M streptokok. Pada serum pasien DR akut dapat ditemukan antibodi dan antigen. Antibodi yang terbentuk bukan bersifat kekebalan. Dan reaksi ini dapat ditemukan pada miokard, otot skelet dan sel otot polos. Dengan imunofloresensi dapat ditemukan imunoglobulin dan komplemen pada sarkolema miokard dan akan menetap hingga inflamasi streptokok berlanjut terus.

Lesi yang patognomonik DR adalah Badan Aschoff sebagai diagnostik histopatologik. Badan Aschoff ini sering ditemukan juga pada saat tidak ada tanda-tanda keaktifan kelainan jantung, dan dapat bertahan lama setelah tanda-tanda gambaran klinis menghilang, atau masih ada keaktifan laten. Badan Aschoff ini umumnya terdapat pada septumfibrosa intervaskular, dijaringan ikat perivaskular dan didaerah subendotelial. Pada PJR biasanya terkena ketiga lapisan endokard miokard dan perikard secara bersamaan atau sendiri-sendiri atau kombinasi.

Pada endokard, yang terkena terutama adalah katup-katup jantung dan 50%-nya mengenai katup mitral. Pada keadaan dini DR akut katup-katup yang terkena ini akan merah, edema dan menebal dengan vegetasi yang disebut sebagai **Verruceae.** Setelah agak tenang katup-katup yang terkena menjadi tebal, fibrotik, pendek dan tumpul yang menimbulkan **stenosis.**

MANIFESTASI KLINIS:

DR/PJR yang kita kenal sekarang merupakan kumpulan gejala terpisah-pisah dan kemudian menjadi suatu penyakit DR/PJR. Adapun gejala-gejala itu adalah

1. Artritis

Artritis merupakan gejala major yang sering ditemukan pada DR akut. Sendi yang dikenai berpindah-pindah tanpa cacad. Sendi yang biasanya terkena adalah sendi besar seperti lutut, pergelangan kaki, paha, lengan, panggul, siku dan bahu. Gejala ini munculnya tiba-tiba dengan rasa nyeri yang meningkat 12-24 jam yang diikuti dengan reaksi radang. Nyeri ini akan menghilang secara perlahan-lahan.

Radang sendi ini jarang yang menetap lebih dari satu minggu dan seringkali sembuh sempurna. Proses migrasi artritis ini membu-tuhkan waktu 3 – 6 minggu. Sendi-sendi kecil jari tangan dan kaki juga dapat terkena. Pengobatan dengan aspirin dapat merupakan diagnosis terapetik pada atritis yang sangat bermanfaat. Bila tidak membaik dalam 24 – 72 jam, maka diagnosis menjadi meragukan.

2. Karditis :

Karditis merupakan manifestasi klinis yang penting dengan insidensi 40-50% dan dapat berlanjut dengan gejala yang lebih berat yaitu gagal jantung. Kadang-kadang karditis asimtomatik dan terdeteksi saat adanya nyeri sendi. Karditis ini bisa hanya mengenai endokardium saja. Endokarditis terdeteksi saat adanya bising jantung. Katup mitral merupakan katup yang paling banyak terkena dan dapat bersamaan dengan katup aorta. Katup aorta sendiri jarang dikenai. Dapat dijumpai regurgitasi mitral ditemukan dengan bising sistolik yang menjalar ke aksila, dan kadang-kadang juga disertai bising mid-diastolik (Bising *Carey Coobs*). Dengan ekokardiografi dua dimensi dapat mengevaluasi kelainan anatomi jantung sedangkan dengan pemeriksaan Doppler dapat ditentukan fungsi dari jantung. Miokarditis dapat terjadi bersamaan dengan endokarditis sehingga terdapat kardiomegali atau gagal jantung. Perikarditis tak akan berdiri sendiri, biasanya yang terjadi adalah pankarditis.

3. Chorea

Chorea ini didapatkan pada 10 % dari DR dan dapat merupakan manifestasi klinis sendiri atau ditemui bersamaan dengan karditis. Masa laten infeksi SGA dengan chorea cukup lama yaitu 2 – 6 bulan atau lebih. Lebih sering menyerang wanita pada umur 8 – 12 tahun dan gejalanya biasanya muncul selama 3 – 4 bulan. Gerakan-gerakan tidak disadari yang menghilang saat tidur akan ditemukan pada wajah dan angota-anggota gerak tubuh dan biasanya unilateral.

4. Eritema Marginatum

Eritema marginatum ini ditemukan pada kira-kira 5% dari pasien DR, dan berlangsung berminggu-minggu dan berbulan, tidak nyeri dan tidak gatal.

5. Nodul Subkutanius

Besarnya kira-kira 0.5 – 2 Cm, bundar, terbatas dan tidak nyeri tekan.

Demam pada DR tidak khas, dan jarang menjadi keluhan utama oleh pasien DR

Untuk menetapkan ada atau pernah adanya infeksi kuman SGA ini perlu dilkukan pemeriksaan mikrobiologi klinik yaitu:

1. dengan hapusan tenggorok pada saat akut. Biasanya kultur SGA negatif pada fase akut itu. Bila positif pun belum pasti membantu diagnosis sebab masih ada kemungkinan terjadi akibat kekambuhan dari kuman SGA itu atau infeksi streptokok dengan strain yang lain.

Tetapi antibodi streptokok lebih menjelaskan adanya infeksi streptokok dengan adanya kenaikan titer ASTO dan anti DNA-se.

Tabel 2. Manifestasi Klinis dari Gejala Mayor DR/PJR dari Berbagai Negara

Di Negara	Artritis	Karditis	Chorea	Eritema Marginatum	Nodul Subkutan	Kematian
* S. Arabia,1984 (30)	80%	60%	7%	0%	0%	0%
* Iraq, 1988 (86)	92%	47%	1%	0%	0%	0%
* Tunisia, 1982 (324)	79%	63%	6%	6,4%	NI	NI
* Kuwait,1992 (445)	81%	44%	10%	2%	0,4%	0,45%
* USA, 1962 (275)	76%	42%	8%	1%	4%	0,36%
* India, 1974 (102)	66%	34%	20%	2%	2%	0,98%
* Indonesia:						
Asikin H 1984	38%	57%	35%	1,7%	2,2%	-
Saharman L 1999	83%	94%	4,4%	1,6%	0	11,5%

NB: NI= tidak ada laporan
Data ini dikutip dari Majeed AH untuk negara diluar Indonesia

Terbentuknya antibodi-antibodi ini sangat dipengaruhi oleh umur dan lingkungan. Titer ASTO positif bila besarnya 210 Todd pada orang dewasa dan 320 Todd pada anak-anak, sedangkan titer pada DNA-se B 120 Todd untuk orang dewasa dan 240 Todd untuk anak-anak. Dan anti bodi ini dapat terdeteksi pada minggu kedua sampai minggu ketiga setelah fase akut DR atau 4 – 5 minggu setelah infeksi kuman SGA di tenggorokan. Untuk inilah pencegahan sekunder perlu dilakukan tiap 3 – 5 minggu (Stollerman, 1961). Pada fase akut ditemukan lekositosis, laju endap darah yang meningkat, protein C- *reactive*, mikoprotein serum. Laju endap darah dan protein *C-reactive* yang tersering diperiksa. Keduanya selalu meningkat atau positif saat fase akut dan tidak dipengaruhi oleh obat-obat antireumatik.

Anemia yang ringan sering ditemukan dengan morfologi normositer normokrom karena infeksi yang kronis dari DR. Dengan kortikosteroid anemia dapat diperbaiki.Tidak ada pola yang khas dari EKG pada DR dengan karditis. Kelainan EKG yang ditemukan dapat berupa PR interval yang memanjang atau perubahan patern ST-T yang tidak spesifik.

UPAYA-UPAYA DIAGNOSTIK:[6,7,8,9,10]

Diagnosis DR akut didasarkan pada manifestasi klinis, bukan hanya pada tanda, gejala atau kelainan laboratorium patognomonis. Pada tahun 1944 Jones menetapkan kriteria diagnosis atas dasar beberapa sifat dan gejala saja.

Setelah itu kriteria ini dimodifikasi pada tahun 1955 dan selanjutnya direvisi 1965, 1984 dan 1992 dan terakhir tahun 2004 oleh AHA dan WHO menetapkan adanya perubahan-perubahan gejala sebagai berikut: (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan Manifestasi Klinis dan Pengobatan

Manifestasi klinis	Pengobatan
Artralgia	Salisilat saja
Artritis saja dan/ atau karditis tanpa Kardiomegali	Salisilat 100 mg/kgbb/hari selama 2 minggu dan diteruskan dengan 75 mg/ kgBB/hari selama 4-6 minggu.
Karditis dengan kardiomegali atau Payah jantung	Prednison 2 mg/kgbb/hari selama 2 minggu dan tapering selama 2 minggu dengan ditambahkan salisilat 75 mg/ kgbb/hari 6 minggu.

Untuk program pencegahan primer dipergunakan obat Penicillin V 2 juta Unit/hari selama 10 hari atau Eritromisin 40 mg/kgbb/ hari selama 10 hari (WHO,2004).

A Ditambah : bukti-bukti adanya suatu infeksi streptokok sebelumnya yaitu hapusan tenggorok yang positif atau kenaikan titer tes serologi ASTO dan anti DNA-se B. Terutama pada anak/dewasa muda alloanamnesa pada orang tua dan keluarga sangat diperlukan.

Bila terdapat adanya infeksi streptokok (laboratorium mikrobiologi klinik) sebelumnya maka diagnosis **DR/PJR didasarkan atas adanya :**

1. dua gejala mayor atau
2. satu gejala mayor dengan dua gejala minor

Karena fasilitas pemeriksaan kuman streptokok belum ada di semua sente maka manifestasi klinis diatas harus dijadikan pegangan diagnosis suatu DR/PJR. **Tentu perlu dibedakan** dengan gejala-gejala penyakit-penyakit lain seperti rematoid artritis, pegal-pegal kaki infeksi virus, kelainan jantung bawaan dan lain-lain.

PERJALANAN PENYAKIT

Manifestasi DR sangat bervariasi, tetapi umumnya muncul dengan bermacam-macam manifestasi klinis, yaitu :

- *a primary episode of RF*
- *recurrent attacks of RF in patients* ***tanpa*** *RHD*
- *recurrent attacks of RF in patients* ***dengan*** *RHD*
- *rheumatic chorea*
- *insidious onset rheumatic carditis*
- *chronic RHD.*

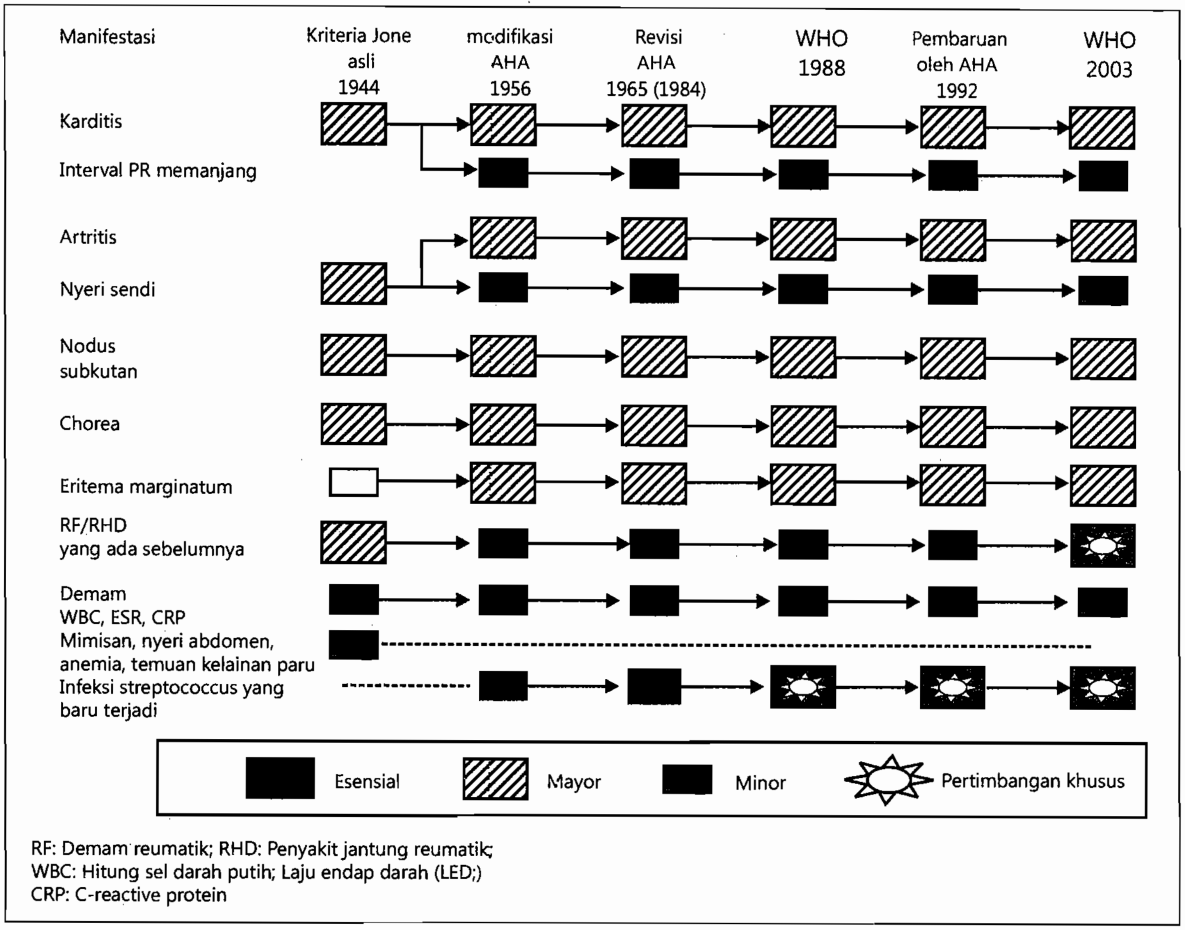
Lamanya **DR akut** jarang melebihi 3 bulan. Tetapi bila ada **karditis** yang berat biasanya klinis DR akut akan berlangsung 6 bulan atau lebih. Gejala karditis akan ditemukan pada tiga bulan pertama dari 93% pasien DR akut.[25,31,32]

Kadang-kadang karditis dapat juga terjadi pertama kali saat serangan DR akut pada umur > 25 tahun. Bila ringan akan sembuh, tetapi bila terjadi karditis yang disertai demam dan takikardia seringkali berlanjut dengan **kardiomegali** dan menetap dan bising-bising katup akan terdengar. **Dekompensatio kordis** dapat terjadi selama karditis masih aktif.

PROGNOSIS/KEKAMBUHAN

Kekambuhan yang terbanyak dan terpenting adalah akibat perjalanan penyakit demam reumatik itu sendiri. Cukup banyak dilaporkan insidensi dari kekambuhan demam reumatik yang yang berlanjut dan mengakibatkan Penyakit Jantung Reumatik. Pencegahan primer DR dapat diatasi dengan antibiotika Penicillin – V atau benzathin penicillin parentral yang adekuat terhadap kuman SGA betahemolitikus. Atau dapat juga dengan makrolid lainnya, bila biakan hapusan tenggorok merupakan diagnostik untuk kuman SGA tersebut.

Dajani A. dkk melaporkan bahwa pasien DR berisiko tinggi untuk mengalami kekambuhan kembali akibat kuman SGA , sehingga diperlukan pencegahan yang


Manifestasi
Kriteria Jone asli 1944
modifikasi AHA 1956
Revisi AHA 1965 (1984)
WHO 1988
Pembaruan oleh AHA 1992
WHO 2003
Karditis
Interval PR memanjang
Artritis
Nyeri sendi
Nodus subkutan
Chorea
Eritema marginatum
RF/RHD yang ada sebelumnya
Demam
WBC, ESR, CRP
Mimisan, nyeri abdomen, anemia, temuan kelainan paru
Infeksi streptococcus yang baru terjadi
Esensial
Mayor
Minor
Pertimbangan khusus
RF: Demam reumatik; RHD: Penyakit jantung reumatik;
WBC: Hitung sel darah putih; Laju endap darah (LED;)
CRP: C-reactive protein

Gambar 1. Pendekatan strategi kriteria Jones menurut AHA dan WHO (Dikutip dari Report WHO, 2004)

berkelanjutan dengan antibiotika sebagai **pencegahan sekunder** terhadap kekambuhan tersebut.

"American Heart Asscosiation 1988" merekomendasikan perlunya dilakukan pencegahan sekunder yang berkelanjutan dengan protokol seperti yang dianjurkan oleh "Irvington House Group" (U.K and U.S, 1965), tetapi yang sukar adalah menetapkan untuk berapa **lama** pencegahan sekunder ini dilakukan. Walaupun risiko kekambuhan berkurang dengan bertambahnya umur dan juga interval kekambuhan makin panjang tetapi kekambuhan ini bisa terjadi selama 5–10 tahun. Hanya akan berkurang atau menghilang bila dilakukan pengobatan **pencegahan sekunder secara teratur** untuk waktu yang cukup lama.[41]

Eradikasi untuk pencegahan sekunder dengan "Benzhatin Penisilin G kerja panjang" sangat diperlukan dalam mencegah terjadinya kelainan hemodinamik pada sirkulasi darah jantung (Stollerman, 1955).

Seperti diketahui bahwa pencegahan demam reumatik ada 2 cara:

1. Pencegahan primer : yaitu upaya **pencegahan infeksi** Streptokokus beta hemolitikus grup A sehingga tercegah dari penyakit demam reumatik. (**Tabel 4** dan **5**)
2. Pencegahan sekunder: yaitu upaya **mencegah menetapnya** infeksi Streptokokus beta hemolitikus grup A pada bekas pasien demam reumatik.

Program pencegahan primer sangat sukar dilaksanakan karena sangat banyaknya penduduk yang dicakup dan juga adanya infeksi Steptokous hemolitik grup A (SGA) yang tidak memperlihatkan gejala-gejala yang khas. Sedangkan kekambuhan demam reumatik dapat terjadi pada ± 30% kasus bila terserang infeksi SGA.

Majeed H.A dkk, menganjurkan cara **pengobatan pencegahan sekunder** tersebut menggunakan Penisilin kerja panjang dengan cara sebagai berikut:

1. DR dengan karditis dan atau PJR (kelainan katup) perlu diberi pencegahan sekunder selama 10 tahun sesudah serangan akut sampai umur 40 tahun dan kadang-kadang diperlukan selama hidup.
2. DR dengan karditis tanpa PJR perlu pencegahan sekunder selama 10 tahun .
3. DR saja tanpa karditis perlu dilakukan pengobatan pencegahan selama 5 tahun sampai umur 21 tahun.[11-13,34]

Secara umum *Committee on Rheumatic Fever* tahun 1995 menganjurkan pencegahan sekunder ini sampai umur 21 tahun dan 5 tahun lagi setelah terjadi serangan ulangan, yang dilakukan tiap 4 minggu. Tetapi Lue H.C dkk menganjurkan pencegahan sekunder ini **tiap 3 minggu** pada daerah dengan insiden DR yang tinggi atau pasien dengan gela PJR (Tabel 6).

Majeed H.A melaporkan bahwa selama 12 tahun pencegahan sekunder ini didapatkan kekambuhan DR sebanyak 0.003% pasien pertahun dibandingkan **tanpa melakukan pencegahan sekunder** yaitu sebanyak 0.2% pasien pertahun. Juga dilaporkan bahwa kekambuhan yang dicegah dengan cara diatas ternyata pada 70% pasien dengan karditis menghilang bising jantungnya serta dengan irama jantung yang normal.

Tabel 4. Prevensi Primer "Demam Rematik"

Antibiotik	Administrasi	Dosis	Keterangan
Benzathine benzylpenicillin	Injeksi tunggal intramuskular	1200000 unit melalui intramuskular; 600000 unit untuk anak dengan berat <27 kg.	Penicillin oral lebih di sarankan karena masalah kompliens pasien.
Phenoxymethyl penicillin (Penicillin V)	Per oral 2-4 kali/hari selama 10 hari	Anak-anak: 250 mg 2 kali sehari atau tiga kali sehari Remaja atau dewasa: 250 mg tiga ali sehari atau empat kali sehari, atau 500 mg dua kali sehari.	Resistensi streptococcus grup A terhadap penicillin belum pernah dilaporkan sebelumnya
Amoxicillin	Per oral 2-3 kali/hari selama 10 hari	25-50mg/kg/hari dalam tiga dosis. Dosis penuh dewasa adalah 750-1500mg/hari	Dapat juga digunakan sebagai alternatif penisilin oral karena rasanya
Generasi pertama cephalosporin	Per oral 2-3 kali/hari selama 10 hari	Beragam tergantung jenis obatnya	Dapat digunakan sebagai alternatif penisilin oral
Erythromycin ethylsuccinate	Per oral 4 kali/hari selama 10 hari	Beragam tergantung formulasi obat. Tersedia dalam ikatan dengan stearat, etilsuksinat, basa estolateor	Dapat digunakan sebagai alternatif bagi pasien yang memiliki alergi terhadap penisilin. Sebaiknya tidak digunakan di daerah di mana streptococcus grup A memiliki tingkat resistensi tinggi terhadap makrolide.

a. Sebagian dimodifikasi dari (24)
b. Di beberapa negara, makrolid sudah disetujui sebagai terapi jangka pendek (kurang dari 10 hari), tetapi efikasinya masih kontroversial dan tidak direkomendasikan saat ini. Trimethoprim, sulfonamid, dan tetrasiklin juga bukan merupakan antibiotik yang efektif untuk mengeradikasi streptokokus grup A dan tidak diindikasikan untuk pencegahan primer RF.
c. Agen-agen ini seharusnya tidak diberikan pada pasien yang memiliki hipersensitivitas tipe *immediate* terhadap antibiotik beta laktam.
d. Zat ini telah digunakan pada beberapa pasien dengan riwayat alergi terhadap penisilin yang tidak diketahui, tetapi tidak seharusnya digunakan pada pasien dengan hipersensitivitas *immediate* (seperti anafilaksis atau gatal-gatal). Sekitar 5% dari orang-orang yang memiliki alergi ringan terhadap penicillin kemungkinan juga memiliki reaksi terhadap sefalosporin.

Tabel 5. Antibiotik yang Dianjurkan pada Prefensi Profilaks Sekunder DR (WHO)

Antibiotik	Administrasi	Dosis
Benzathine benzylpenicillin	injeksi intramuskular tunggal setiap 3-4 minggu	Untuk dewasa dan anak-anak dengan berat badan ≥30 kg: 1 200 000 unit. Untukanak-anakdenganberatbadan<30 kg: 600 000 unit
Penisillin V.	Oral	250 mg dua kali sehari.
Sulfonamid (Misal. sulfadiazin, sulfadoksin, sulfisoksazol).	Oral	Untuk dewasa dan anak-anak dengan berat badan ≥30 kg: 1 gram setiap hari. Untuk anak-anak dengan berat badan< 30 kg: 500 mg setiap hari.
Eritromisin	Oral	250 mg dua kali sehari.

Dimodifikasi sebagian dari (5)

Tabel 6. Anjuran Durasi Profilaks Sekunder (WHO, 2004)

Kategori Pasien	Durasi Profilaksis
pasien tanpa bukti karditis	Selama 5 tahun setelah serangan terakhir, atau sampai usia 18 tahun (manapun yang lebih lama)
pasien dengan karditis (regurgitasi mitral ringan atau karditis yang sudah sembuh)	Selama 10 tahun setelah serangan terakhir, atau paling tidak sampai usia 25 tahun (manapun yang lebih lama)
kelainan katup yang lebih parah	Seumur hidup
Setelah operasi katup	Seumur hidup

*Lihat keterangan. Ini hanya rekomendasi dan harus dimodifikasi berdasarkan keadaan individu

Maka dari itu di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-Unand/RSUP dr.M.Djamil Padang dilaksanakan suatu **program pencegahan sekunder** yang dapat mengurangi/menghilangkan perjalanan penyakit Demam Reumatik (DR) dan PJR. Protokol tetap yang dilaksanakan **sejak tahun 1978 sampai sekarang** adalah sebagai berikut:

1. pasien <20 tahun, mendapat suntikan Benzathin Penisilin G 1,2 juta unit tiap 4 minggu sampai umur 25 tahun.
2. pasien > 20 tahun, harus mendapatkan suntikan Benzathin Penisilin G (kerja panjang) selama 5 tahun.
3. Bila pasien telah selesai dengan protokol 1 dan 2 sedangkan terjadi kekambuhan lagi maka akan mendapatkan kembali suntikan Benzathin Penisilin G dengan dosis 1,2 juta unit tiap 4 minggu se ama 5 tahun berikutnya. Sedangkan untuk kasus berat tiap 3 minggu
   Bila kasus berat tiap 3 minggu

Selama 20 tahun, sejak Agustus 1978 sampai Agustus 1998 di bagian Penyakit Dalam FK-UNAND/RSUP Dr M Jamil Padang telah dilakukan analisis kesintasan dari hasil program/protokol tetap di atas, dengan hasil kekambuhan dapat dicegah sebanyak 80,2% dengan p<0,001. Kesembuhan yang dating teratur adalah 92,4% dengan odds ratio 11,61 dengan p < 0,001 dan RR 1,81. yang datang dengan **kepatuhan/taat.**

Sedangkan pengobatan serangan akut demam reumatik dipergunakan protokol tetap yang direkomendasikan oleh Taranta A (1970) sebagai berikut :

1. Ditujukan pada manifestasi klinis yang didapat pada serangan akut (lihat tabel 2).
2. Pencegahan primer ditujukan langsung pada SGA pada saat serangan akut.

Untuk pengobatan dari bermacam-macam manifestasi klinis sewaktu pasien datang berobat maka pada fase akut ini dilakukan pengobatan sebagai berikut (**Tabel 1**).

UPAYA PENGENDALIAN DR/PJR:

Bila seorang pasien **DR** akut telah sembuh, maka masalah berikutnya adalah **pencegahan sekunder**. Kita tidak mempersoalkan bagaimanapun ringan atau beratnya serangan pertama, namun kerentanan penyakit ini sangat tinggi sehingga serangan berulang-ulang dapat timbul kembali. Kekerapan penyakit ini sudah menurun dalam 25 tahun terakhir ini di Amerika dan Eropa. Dimana keadaan ini sebahagian besar disebabkan oleh pencegahan sekunder yang telah dilaksanakan. Dari penelitian "Irvington House" 1954 diketahui bahwa dengan parentral Penisillin G lah yang paling baik diantara tiga obat pencegahan yang dicobakan yaitu Sulfadiazine, Oral penisilin G dan suntikan benzatin penisilin G setiap bulan.

Keunggulan cara ini mungkin disebabkan oleh :

1. Kunjungan sekali sebulan yang mendapat pencegahan sekunder itu dipatuhi dan kesediaan obat lebih terjamin dalam depot obat.
2. Absorpsi obat dari otot mungkin lebih lengkap dari pada di usus.
3. Yang terpenting kadar terapetik penisilin cukup untuk menghilangkan setiap "intercurrent " streptokok selama satu minggu dari tiap interval 4 minggu.

Sesuai dengan laporan dari "*Intersociaty Commition for Heart Disease Resources*" (AHA, 1988) bahwa semua pasien yang sembuh dari DR akut dengan atau tanpa karditis perlu diberikan suatu pencegahan sekunder sehingga serangan ulang dapat dicegah. Tentang **lamanya** pencegahan belum ada kata sepakat sampai saat ini. Ternyata bahwa kekerapan serangan- serangan berulang pada usia dewasa, tetapi serangan akut ini masih ditemukan pada usia 20 dan 30 tahunan. Tentu tidaklah bijaksana bila mengandalkan pengobatan infeksi streptokok dengan antibiotika saja, sedangkan pencegahan sekunder terus-menerus dipertahankan untuk waktu yang tidak ditentukan. Dari itu pencegahan sekunder perlu disesuaikan dengan lingkungan, cuaca, umur, pekerjaan, keadaan rumah tangga, dan keadaan jantung itu sendiri yang sangat berpengaruh terhadap timbulnya risiko serangan berulang (Tabel 7).

Beberapa faktor yang mempengaruhi kekambuhan demam reumatik ini adalah: umur, adanya PJR, serangan terakhir dan jumlah serangan sebelumnya.

Untuk menunjang keberhasilan pengendalian atau eradikasi DR/PJR yaitu dengan pencegahan sekunder sangatlah tergantung pada :

1. cara pemberian obat
2. keyakinan dan ketaatan pasien untuk pencegahan sekunder ini secara spontan dan penuh pengertian.
3. Pendidikan orang tua.
4. Keadaan sosioekonomi pasien atau keluarga
5. Jarak antara tempat tinggal dan Rumah sakit. Manifestasi klinis waktu pasien masuk ke Rumah Sakit.

Tabel 7. Kriteria WHO Tahun 2002-2003 untuk Diagnosis Demam Reumatik dan Penyakit Jantung Reumatik (berdasarkan Kriteria Revisi Jones)[3,4]

Kategori Diagnostik	Kriteria
Rangkaian pertama demam reumatik	Dua manifestasi mayor **atau satu manifestasi mayor dan dua manifestasi minor**** ditambah bukti infeksi *streptococcal* kelompok A sebelumnya***
Rekurensi serangan demam reumatik pada pasien tanpa penyakit jantung reumatik	Dua manifestasi mayor **atau satu manifestasi mayor dan dua manifestasi minor** ditambah bukti infeksi *streptococcal* kelompok A sebelumnya
Rekurensi serangan demam reumatik pada pasien dengan penyakit jantung reumatik	Dua manifestasi minor ditambah dengan bukti infeksi *streptococcal* kelompok A sebelumnya
Reumatik chorea. Onset berbahaya rematik karditis	Manifestasi mayor lainnya atau bukti infeksi *streptococcal* kelompok A sebelumnya
Lesi katup kronik dari penyakit jantung reumatik (pasien untuk pertama kalinya dengan gangguan katup, baik stenosis mitral murni ataupun gangguan katup mitral campuran dan/atau penyakit katup aorta).	Tidak membutuhkan kriteria lain untuk dapat didiagnosis memiliki penyakit jantung reumatik
* Manifestasi mayor :	• Karditis • Poliartritis • Chorea • Eritema marginatum • Nodulus subkutan
**Manifestasi minor	• klinis: demam, poliartralgia • laboratorium: peningkatan fase akut reaktan (laju sedimentasi eritrosit atau jumlah leukosit)
*** bukti pendukung adanya infeksi streptococcal terdahulu dalam 45 hari terakhir	• Elektrokardiogram: interval P-R berkepanjangan • Antistreptolisin atau antibodi *streptococcal* lain meningkat, atau-. • kultur tenggorokan positif, atau-. • Rapid antigen test untuk *streptococci* kelompok A, atau-. • Riwayat demam berdarah terbaru

a. Pasien bisa disertai poliartritis (atau hanya dengan poliartralgia atau monoartritis dan dengan beberapa manifestasi minor lainnya (3 atau lebih), bersama-sama dengan adanya bukti infeksi baru *streptococcal* kelompok A. Beberapa kasus ini diantaranya dapat berubah menjadi demam reumatik. Sebaiknya beberapa kasus ini dapat dianggap sebagai kasus dengan "kemungkinan demam reumatik" (saat diagnosis lainnya telah disingkirkankan) dan disarankan untuk diberikan profilaksis sekunder secara rutin. Pasien dengan keadaan tersebut membutuhkan pemantauan dekat (*close follow up*) dan pemeriksaan rutin jantung. Pendekatan dengan kewaspadaan seperti ini secara khusus cocok untuk pasien kelompok usia yang rawan dengan insidensi tinggi
b. Endokarditis infektif harus dikecualikan
c. Beberapa pasien dengan serangan yang rekuren dapat tidak memenuhi kriteria tersebut
d. Penyakit jantung kongenital harus dikecualikan

REFERENSI

Ad hoc Committee to Revise the Jones criteria (Modified) of the councill on Rheumatic Fever And Congetudinal Heart Disease 1967 Jones criteria (revised) for quidence in the diagnosis of rheumatic fever. Amarican Heart Asso-ciation.

Abraham M.T, Ghersam G,: Rheumartic fever. Dalam Parmley W.W, Chateryee K : Cardiology vol. 2, published J.B Lippincoot Company Phyladelphia, 1988.

American Heart Association, Committee on Rheumatic Fever and Bacterial Endo carditis: Prevention of rheumatic fever. Cieculation 1988; 78: 1082.

Barrent A.L, Ferry E.E, Perselin R.M: Acute rheumatic fever in adults JAMA, 1975: 232.

Bravo L.C, et.al: Streptococcal infections and rheumatic recurrences in subjects on secondary prophylaxis. Philipp. J. Intern. Med.1979; 17: 12.

Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of AmaericanHeart Association. Guidelines for Diagnosis of Rheumatic Fever: Jones criteria, 1992 Update : JAMA 1992; 268 : 2069-73.

Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of American Heart Association. Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis and Prevention of Rheumatic Fever: Pediatrics 1995; 96:758-64.

Denny F.W, Wannamaker L.W, Brink W.R : Prevention of rheumatic fever, Treatment of the proceeding streptococcal infection. JAMA 1950; 143 : 151.

Dajani A.S, : Current status of pharing complication of group A streptococci. Pediatatrics Heart J 1991; 10 : 225.

Feinstein A.R, Wood H.F, Spagnoulo M, Taranta A, Jones S, Kleinberg E, and Tursky E,: Rheumatic fever in children and adolescent VII, Cardiac changes and sequele. Ann. Intern. Med 1964; 60 (2) supll. 5.

Frankish J.D : Management of rheumatic fever. Med. Prog. 1975; Dec.: 27 - 33.

Gupta R.C , Bahdiwar A.K, Bisno A.L : Detection of Creative protein, Streptolysin O, antistreptolysin O antibodies in immune complexis related form sera of patients with acute rheumatic fever. Immunol. J 1986; 137: 2173.

Gordis L, : Effectiveness of comprehensive care programs in preventing rheumatic fever. N. Enggl. J. Med. 1973; 289: 331.]

Hanafiah A : Diagnosis Demam Reumatik dan Penyakit Jantung Reumatik. Berita Klinik IDAI 1976; Jakarta.

Hanif, Saharman Leman, Chairul Safri : Pola etiologik Penyakit Jantung di Bagian Penyakit Dalam RSUP dr.M.Jamil Padang 1973-1977. Naskah Lengkap KOPAPDI IV, 1978.

Jones T.D: The diagnosis of rheumatic fever. J. Am. Med.Associa. 1944; 126 : 481.

Lue H.C, et. al: The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease in the Orient. Jpn. Heart. J 1979; 20 : 237.

Krause R.M : Prevention of streptococcal sequele by penicillin prophylaxis : a resses-sement. J. Infec. Dis. 1975; 131 (5): 592-601.

Markowitz M, : The decline of rheumatic fever, role of medical intervention. J. Pediatr. 1985; 106: 545.

Majeed H.A, Batnager S, Yousof A.M et.al : Acute Rheumatic Fever and the Evaluation of Rheumatic Heart Disease: A Prospective 12 year Follow-up Study. J.Clin.Epidemiol. 1992; 45:871-5.

Majeed H.A: Acute Rheumatic Fever medicine streptococcal. Them Medicine Publishing Company Inter. 1991; 40 (11):100-105.

Padmavati S, : Rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. Bull. WHO 1978; 56 : 543.

Pattaroyo M.E, Winchester R, Vejerano A et.al: Association of B- cell alloantigen with Susceptibility to rheumatic fever. Nature 1979; 278: 173.

Saharman Leman : Rheumatic fever and rheumatic heart diseases eradication with secondary prophylaxis prevention Benzanthine penicillin G long acting 1,2 million unit in M.Djamil Hospital Padang, 1978-1998. Abstract 13th Asian Congress of Cardiology, Singapore, June 2000, 182-183..

Saharman Leman : Perjalanan Penyakit Demam Reumatik dan Penyakit Jantung Reumatik di Lab./UPF Penyakit Dalam FK-Unand/RSUP dr.M.Djamil Padang. Analisis "survival". Naskah Lengkap KOPAPDI VIII, Yogjakarta, 1990, 153 - 160.

Strasser T:Recent advances in rheumatic fever control and future prospects.Bull.WHO 1978; 56 : 887.

Strasser T; Community control of rheumatic heart disease in developing countries. WHO Chron. 1980; 34 : 336.

Strasser T, Dondog N, Al Kholy A, et.al: The community control of rheumatic fever and Rheumatic heart disease: Report of a WHO International cooperative project. WHO Bull. 1981; 59 : 2.

Taranta A, A. Markowithz M : Rheumatic Fever. MTB Press Ltd. 1981.

Taranta A, Kleinberg E, Feinstein A.R: et.al: Rheumatic fever in children and adolescents. A long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae: V.Relation of the rheumatic fever recurrence rate per streptococcal infection to pre-existing clinical features of the patients. Ann. Intern. Med. 1964; 60 (suppl.5): 58.

Toompkins D, et.al: Long term programs of rheumatic fever patients receiving regular inramuscular benzanthiine penicillin. Circulation 1972; 45 : 543.

UK and US, Joint Report. The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease: cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin. Circulation 1967; 32 : 457.

United Kingdom and United States Joint Report on Rheumatic Heart Disease: The natural History of the rheumatic fever and rheumatic heart disease. Ten-year report of a cooperative clinical trial of ACTH, corsitone and aspirin. Circulation. 1965; 32: 457.

W.H.O : Preventive of rheumatic fever. Report of W.H.O Expert. Committee Geneve, 1966.

W.H.O : Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report ofW.H.O Study Group, Geneve, 1988./2004

Whitnack E, and Stollermen G.H: Antistreptococcal antibodies in the diagnosis of rheumatic fever: In Cohen A.S (eds.): Lab. Diagnostic Procedures in Rheumatic Diseases, 3rd Ed. Boston, Little, Brown and Co. 1985; pp. 273-292.

Wood H.F, Simpson R, Feinstein A.R, Taranta A, Tursky E, and Stollerman : Rheumatic Fever in children and adoloscent, a long epidemiologic study of subsequent prophylaxis, strepto coccal infection and clinical sequele. Description of the investigative techniques and of population studied. Ann. Intern. Med, 1964; 60 (2) supll. 5.

158

STENOSIS MITRAL

Taufik Indrajaya, Ali Ghanie

PENDAHULUAN

Stenosis mitral merupakan kasus yang sudah jarang ditemukan dalam praktek sehari-hari terutama di luar negeri. Sebagaimana diketahui stenosis mitral paling sering disebabkan oleh penyakit jantung reumatik yang menggambarkan tingkat sosial ekonomi yang rendah. Oleh karena itu di negara maju seperti Amerika, penyakit ini sudah jarang ditemukan, walaupun ada kecenderungan meningkat karena meningkatnya jumlah imigran dengan kasus infeksi streptokokus yang resisten. Sedangkan di Indonesia walaupun kasus baru juga cenderung menurun, namun kasus stenosis mitral ini masih banyak kita temukan. Angka yang pasti tidak diketahui namun dari pola etiologi penyakit jantung di poliklinik Rumah Sakit Moehammad Hoesin Palembang selama 5 tahun (1990-1994) didapatkan angka 13.94% dengan penyakit jantung katup.

Seperti di luar negeri maka kasus stenosis mitral memang terlihat pada orang-orang dengan umur yang lebih tua, dan biasanya dengan penyakit penyerta baik kelainan kardiovaskular atau yang lain sehingga lebih merupakan tantangan.

Dengan perkembangan di bidang ekokardiografi diagnosis stenosis mitral, derajat berat ringannya dan efek terhadap hipertensi pulmonal sudah dapat diambil alih, yang sebelumya hanya dapat dilakukan dengan prosedur invasif kateterisasi.

DEFINISI

Merupakan suatu keadaan di mana terjadi gangguan aliran darah dari atrium kiri melalui katup mitral oleh karena obstruksi pada level katup mitral. Kelainan struktur mitral ini menyebabkan gangguan pembukaan sehingga timbul gangguan pengisian ventrikel kiri pada saat diastol.

ETIOLOGI

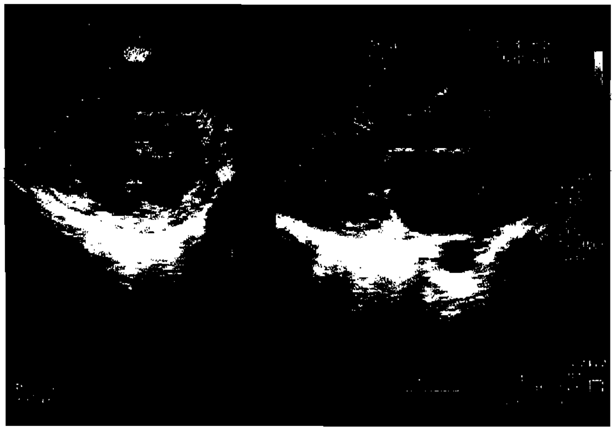
Penyebab tersering adalah endokarditis reumatika, akibat reaksi yang progresif dari demam reumatik oleh infeksi streptokokus. Penyebab lain walaupun jarang dapat juga stenosis mitral kongenital, deformitas parasut mitral, vegetasi *systemic lupus erythematosus* (SLE), karsinosis sistemik, deposit amiloid, akibat obat fenfluramin/ phentermin, *rhematoid arthritis* (RA), serta kalsifikasi annulus maupun daun katup pada usia lanjut akibat proses degeneratif.

Beberapa keadaan juga dapat menimbulkan obstruksi aliran darah ke ventrikel kiri seperti *Cor triatrium*, miksoma atrium serta trombus sehingga menyerupai stenosis mitral.

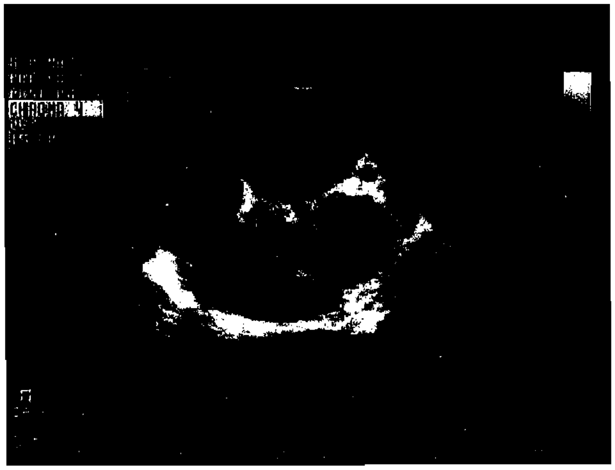
Dari pasien dengan penyakit jantung katup ini 60% dengan riwayat demam reumatik, sisanya menyangkal. Selain daripada itu 50% pasien dengan karditis reumatik akut tidak berlanjut sebagai penyakit jantung katup secara klinik (*Rahimtoola*). Pada kasus kami di klinik (*data tidak dipublikasi*) juga terlihat beberapa kasus demam reumatik akut yang tidak berlanjut menjadi penyakit jantung katup, walaupun ada di antaranya memberi manifestasi chorea. Kemungkinan hal ini disebabkan karena pengenalan dini dan terapi antibiotik yang adekuat.

PATOLOGI

Pada stenosis mitral akibat demam reumatik akan terjadi proses peradangan (valvulitis) dan pembentukan nodul tipis di sepanjang garis penutupan katup. Proses ini akan menimbulkan fibrosis dan penebalan daun katup, kalsifikasi, fusi komisura, fusi serta pemendekan korda atau kombinasi dari proses tersebut. Keadaan ini akan menimbulkan distorsi dari aparatus mitral yang normal, mengecilnya area katup mitral menjadi seperti bentuk mulut ikan (*'fish mouth'*) atau lubang kancing (*button hole*) (**Gambar 1**).



Gambar 1. Ekokardiografi 2-D sumbu pendek (kanan) yang menunjukan bentuk mulut ikan (*'fish mouth'*) atau lubang kancing (button hole); dan sumbu panjang yang menunjukan 'dooming' area mitral dan fusi dari korda (*Sumber: A. Ghanie. Divisi Kardiologi. Dept. Int. Med. FK. UNSRI/RSMH Palembang*).



Gambar 2. Ekokardiografi transesofageal Potongan 4-ruang, menunjukan penebalan daun katup mitral dengan fusi khorda mengakibatkan penyempitan dari orifisium sekunder. (*Sumber : A. Ghanie. Div. Kardiologi. Dept. Int. Med. FK. UNSRI/RSMH Palembang*)

Fusi dari komisura akan menimbulkan penyempitan dari orifisium primer, sedangkan fusi korda mengakibatkan penyempitan dari orifisium sekunder.

Pada endokarditis reumatika, daun katup dan khorda akan mengalami sikatrik dan kontraktur bersamaan dengan pemendekan korda sehingga menimbulkan penarikan daun katup menjadi bentuk *funnel shaped.*

Kalsifikasi biasanya terjadi pada usia lanjut dan biasanya lebih sering pada perempuan dibanding pria serta lebih sering pada keadaan gagal ginjal kronik. Apakah proses degeneratif tersebut dapat menimbulkan gangguan fungsi masih perlu evaluasi lebih jauh, tetapi biasanya ringan.

Proses perubahan patologi sampai terjadinya gejala klinis (periode laten) biasanya memakan waktu bertahun-tahun (10-20 tahun).

PATOFISIOLOGI

Pada keadaan normal area katup mitral mempunyai ukuran 4-6 cm^2. Bila area orifisium katup ini berkurang sampai 2 cm^2, maka diperlukan upaya aktif atrium kiri berupa peningkatan tekanan atrium kiri agar aliran transmitral yang normal tetap terjadi. Stenosis mitral kritis terjadi bila pembukaan katup berkurang hingga menjadi 1 cm2. Pada tahap ini, dibutuhkan suatu tekanan atrium kiri sebesar 25 mmHg untuk mempertahankan *cardiac output* yang normal (Swain,2005).

Gradien transmitral merupakan *'hall mark'* stenosis mitral selain luasnya area katup mitral, walaupun Rahimtoola berpendapat bahwa gradien dapat terjadi akibat aliran besar melalui katup normal, atau aliran normal melalui katup sempit. Sebagai akibatnya kenaikan tekanan atrium kiri akan diteruskan ke v. pulmonalis dan seterusnya mengakibatkan kongesti paru serta keluhan sesak (*exertional dyspnea*).

Derajat berat ringannya stenosis mitral, selain berdasarkan gradien transmitral, dapat juga ditentukan oleh luasnya area katup mitral, serta hubungan antara lamanya waktu antara penutupan katup aorta dan kejadian *opening snap*. Berdasarkan luasnya area katup mitral derajat stenosis mitral sebagai berikut:

1. Minimal : bila area >2.5 cm^2
2. Ringan : bila area 1.4-2.5 cm^2
3. Sedang : bila area 1-1.4 cm^2
4. Berat : bila area <1.0 cm^2
5. Reaktif : bila area < 1.0 cm^2

Keluhan dan gejala stenosis mitral mulai akan muncul bila luas area katup mitral menurun sampai seperdua normal (<2-2.5 cm^2). Hubungan antara gradien dan luasnya area katup serta waktu pembukaan katup mitral dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hubungan Antara Gradien dan Luasnya Area Katup Serta Waktu Pembukaan Katup Mitral

Derajat Stenosis	A2-OS interval	Area	Gradien
Ringan	>110 msec	> 1.5 cm^2	< 5 mmHg
Sedang	80-110 msec	>1 dan < 1.5 cm^2	5-10 mmHg
Berat	< 80 msec	< 1 cm^2	>10 mmHg

A2-OS :Waktu antara penutupan katup aorta dan pembukaan katup mitral

Kalau kita lihat fungsi lama waktu pengisian dan besarnya pengisian, gejala/simtom akan muncul bila waktu pengisian menjadi pendek dan aliran transmitral besar, sehingga terjadi kenaikan tekanan atrium kiri walaupun area belum terlalu sempit (>1.5 cm^2). Pada stenosis mitral ringan simtom yang muncul biasanya dicetuskan oleh faktor yang meningkatkan kecepatan aliran atau curah jantung, atau menurunkan periode pengisian diastol, yang akan meningkatkan tekanan atrium kiri secara dramatis. Beberapa keadaan antara lain: (1) latihan, (2) stres emosi, (3) infeksi, (4) kehamilan, dan (5) fibrilasi atrium dengan respons ventrikel cepat.

Dengan bertambah sempitnya area mitral maka tekanan atrium kiri akan meningkat bersamaan dengan progresi keluhan. Apabila area mitral <1 cm2 yang berupa stenosis mitral berat maka akan terjadi limitasi dalam aktifitas.

Hipertensi pulmonal merupakan komplikasi yang sering terjadi pada stenosis mitral, dengan patofisiologi yang komplek. Pada awalnya kenaikan tekanan atau hipertensi pulmonal terjadi secara *pasif* akibat kenaikan tekanan atrium kiri. Demikian pula terjadi perubahan pada vaskular paru berupa vasokonstriksi akibat bahan neurohumoral seperti endotelin, atau perubahan anatomik yaitu remodel akibat hipertrofi tunika media dan penebalan intima (*'reactive hypertension'*). Kenaikan resistensi arteriolar paru ini sebenarnya merupakan mekanisme adaptif untuk melindungi paru dari kongesti. Dengan meningkatnya hipertensi pulmonal ini akan menyebabkan kenaikan tekanan dan volume akhir diastol, regurgitasi trikuspid dan pulmonal sekunder, dan seterusnya sebagai gagal jantung kanan dan kongesti sistemik.

Perjalanan Penyakit

Stenosis mitral merupakan suatu proses progresif kontinyu dan penyakit seumur hidup. Merupakan penyakit *'a disease of plateaus'* yang pada mulanya hanya ditemui tanda dari stenosis mitral yang kemudian dengan kurun waktu (10-20 th) akan diikuti dengan keluhan, fibrilasi atrium dan akhirnya keluhan disabilitas.

Di luar negeri periode laten bisa berlangsung lebih lama sampai keluhan muncul, sedangkan di negara kita manifestasi muncul lebih awal, hal ini dapat karena tidak atau lambatnya terdeteksi, pengobatan yang kurang adekuat pada fase awalnya.

Angka 10 tahun *survival* pada stenosis mitral yang tidak diobati berkisar 50%-60%, bila tidak disertai keluhan atau minimal angka meningkat 80%. Dari kelompok ini 60% tidak menunjukkan progresi penyakitnya. Tetapi bila simtom muncul biasanya ada fase plateu selama 5-20 tahun sampai keluhan itu benar-benar berat, menimbulkan disabilitas. Pada kelompok pasien dengan kelas III-IV prognosis jelek di mana angka hidup dalam 10 tahun <15%.

Apabila timbul fibrilasi atrium prognosisnya kurang baik (25% angka harapan hidup 10 th) dibanding pada kelompok irama sinus (46% angka harapan hidup 10 th). Risiko terjadinya emboli arterial secara bermakna meningkat pada fibrilasi atrium.

MANIFESTASI KLINIS

Riwayat

Kebanyakan pasien dengan stenosis mitral bebas keluhan, dan biasanya keluhan utama berupa sesak napas, dapat juga fatigue. Pada stenosis mitral yang bermakna dapat mengalami sesak pada aktivitas sehari-hari, paroksismal nokturnal dispnea, ortopnea atau edema paru yang tegas. Hal ini akan dicetuskan oleh berbagai keadaan meningkatnya aliran darah melalui mitral atau menurunnya waktu pengisian diastol, termasuk latihan, emosi, infeksi respirasi, demam, aktivitas seksual, kehamilan serta fibrilasi atrium dengan respons ventrikel cepat.

Fatigue juga merupakan keluhan umum pada stenosis mitral. Wood menyatakan bahwa pada kenaikan resistensi vaskular paru lebih jarang mengalami paroksismal nokturnal dispnea atau ortopnea, oleh karena vaskular tersebut akan menghalangi (sumbatan) sirkulasi pada daerah proksimal kapiler paru. Hal ini mencegah kenaikan dramatis dari tekanan v.pulmonalis tetapi tentunya dalam situasi curah jantung rendah. Oleh karena itu simtom kongesti paru akan digantikan oleh keluhan fatig akibat rendahnya curah jantung pada aktifitas dan edema perifer.

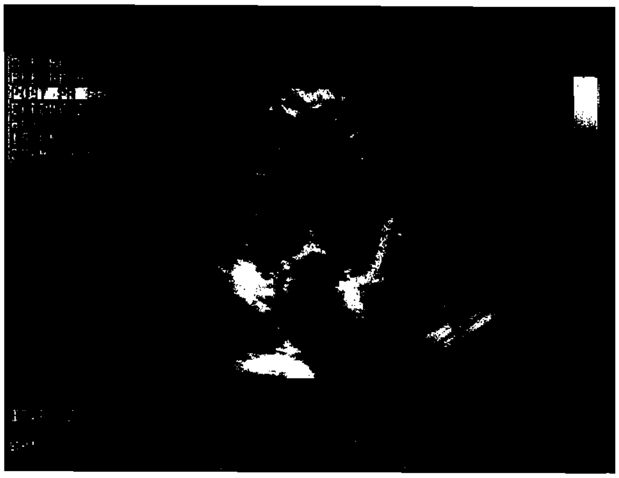
Aritmia atrial berupa fibrilasi atrium juga merupakan kejadian yang sering terjadi pada stenosis mitral yaitu 30-40%. Kejadian ini sering terjadi pada umur yang lebih lanjut atau distensi atrium yang menyolok akan merubah sifat elektrofisiologi dari atrium kiri. Hal ini tidak berhubungan dengan derajat stenosis. Fibrilasi atrium yang tidak dikontrol akan menimbulkan keluhan sesak atau kongesti yang lebih berat, karena hilangnya peran kontraksi atrium dalam pengisian ventrikel (1/4 dari isi sekuncup) serta memendeknya waktu pengisian diastol. Dan seterusnya akan menimbulkan gradien transmitral dan kenaikan tekanan atrium kiri.

Kadang-kadang pasien mengeluh terjadi hemoptisis yang menurut Wood dapat terjadi karena: (1) apopleksi pulmonal akibat rupturnya vena bronkial yang melebar, (2) sputum dengan bercak darah pada saat serangan paroksismal nokturnal dispnea,(3) sputum seperti karat (*pink frothy*) oleh karena edema paru yang jelas, (4) infark paru, (5) bronkitis kronis oleh karena edema mukosa bronkus. Di luar negeri keluhan hemoptisis sudah jarang ditemukan dan biasanya merupakan stadium akhir, sedangkan di Indonesia sering ditemukan dan didiagnosa secara keliru sebagai tuberkulosis paru pada awalnya. Nyeri dada dapat terjadi pada sebagian kecil pasien dan tidak dapat dibedakan dengan angina pektoris. Diyakini hal ini disebabkan oleh karena hipertrofi ventrikel kanan dan jarang bersamaan dengan aterosklerosis koroner.

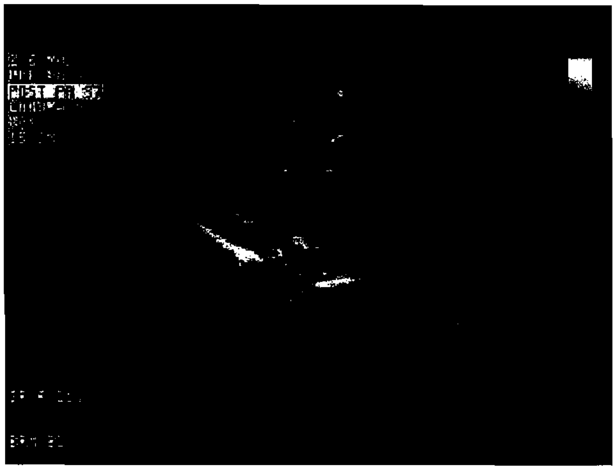
Manifestasi klinis dapat juga berupa komplikasi stenosis mitral, seperti tromboemboli, infektif endokarditis atau simtom karena kompresi akibat besarnya atrium kiri seperti disfagia dan suara serak.

Emboli sistemik terjadi pada 10%-20% pasien dengan stenosis mitral dengan distribusi 75% serebral, 33% perifer dan 6% viseral. Risiko embolisasi tergantung umur dan ada tidaknya fibrilasi atrium, 80% kejadian emboli terjadi pada fibrilasi atrium. Sepertiga dari kejadian emboli terjadi dalam 3 bulan dari fibrilasi atrium, sedangkan 2/3 terjadi dalam 1 tahun. Jika embolisasi terjadi pada pasien dengan irama sinus, harus dipertimbangkan suatu endokarditis infektif. Kejadian emboli tampaknya tidak tergantung dengan berat ringannya stenosis, curah jantung, ukuran atrium kiri serta ada tidaknya gagal jantung. Oleh karena itu kejadian emboli dapat berupa manifestasi awal stenosis mitral. Pada kejadian emboli angka rekuren dapat sampai 15-40 kejadian dalam 100 pasien/bulan.

Dapat juga terjadi trombus masif dalam atrium kiri *'pedunculated ball-valve thrombus'* yang dapat memperberat keluhan obstruksi bahkan dapat terjadi kematian mendadak (dikatakan jarang, tetapi pada seri kami cukup banyak) (Gambar 4) Endokarditis infektif jarang terjadi dengan insiden 2% dalam 1 tahun (pada kasus tanpa operasi).



Gambar 3. Ekokardiografi 2-D potongan 4 ruang melalui apek, tampak vegetasi di katup mitral yang bisa menjadi sumber emboli (tanda panah). (*Sumber : A. Ghanie. Div. Kardiologi. Dept. Int. Med. FK. UNSRI/RSMH Palembang*)



Gambar 4. Ekokardiografi 2-D, menunjukan trombus di dinding posterior atrium kiri dan muara apendiks atrium kiri. (*Sumber : A. Ghanie. Div. Kardiologi. Dept. Int. Med. FK. UNSRI/RSMH Palembang*)

DIAGNOSIS

Pemeriksaan Fisis

Temuan klasik pada stenosis mitral adalah 'opening snap' dan bising diastol kasar (*'diastolic rumble'*) pada daerah mitral. Tetapi sering pada pemeriksaan rutin sulit bahkan tidak ditemukan rumbel diastol dengan nada rendah, apalagi bila tidak dilakukan dengan hati-hati. Diluar negeri kasus stenosis mitral ini jarang yang berat, sehingga gambaran klasik tidak ditemukan, sedangkan di Indonesia kasus berat masih banyak. Walaupun demikian pada kasus-kasus ringan harus dicurigai stenosis mitral ini bila teraba dan terdengar S1 yang keras. S1 mengeras oleh karena pengisian yang lama membuat tekanan ventrikel kiri meningkat dan menutup katup sebelum katup itu kembali ke posisinya. Di apeks rumbel diastolik ini dapat diraba sebagai *thrill.*

Dengan lain perkataan katup mitral ditutup dengan tekanan yang keras secara mendadak, Pada keadaan di mana katup mengalami kalsifikasi dan kaku maka penutupan katup mitral tidak menimbulkan bunyi S1 yang keras. Demikian pula bila terdengar bunyi P2 yang mengeras sebagai petunjuk hipertensi pulmonal, harus dicurigai adanya bising diastol pada mitral.

Beberapa usaha harus dilakukan untuk mendengar bising diastol antara lain posisi lateral dekubitus, gerakan-gerakan atau latihan ringan, menahan napas dan menggunakan *bell* dengan meletakkan pada dinding dada tanpa tekanan keras.

Derajat dari bising diastol tidak menggambarkan beratnya stenosis tetapi waktu atau lamanya bising dapat menggambarkan derajat stenosis. Pada stenosis ringan bising halus dan pendek, sedangkan pada yang berat holodiastol dan aksentuasi presistolik. Waktu dari A2-OS juga dapat menggambarkan berat ringannya stenosis, bila pendek stenosis lebih berat.

Bising diastol pada stenosis mitral dapat menjadi halus oleh karena obesitas, PPOM, edema paru, atau status curah jantung yang rendah. Beberapa keadaan yang dapat menimbulkan bising diastol antara lain aliran besar melalui trikuspid seperti pada ASD, atau aliran besar melalui mitral seperti pada VSD, atau regurgitasi mitral. Pada AR juga dapat terjadi bising diastol pada daerah mitral akibat tertutupnya katup mitral anterior oleh aliran balik dari aorta (murmur Austin-Flint). Bising diastol pada RM atau AR akan menurun intensitasnya bila diberikan amil nitrit karena menurunnya *after load* dan berkurangnya derajat regurgitasi.

Pemeriksaan Foto Toraks

Gambaran klasik dari foto toraks adalah pembesaran atrium kiri serta pembesaran arteri pulmonalis (terdapat hubungan yang bermakna antara besarnya ukuran pembuluh darah dan resistensi vaskular pulmonal) (Gambar 4). Edema intertisial berupa garis Kerley terdapat pada 30% pasien dengan tekanan atrium kiri <20 mmHg, pada 70% bila tekanan atrium kiri >20 mmHg. Temuan lain dapat berupa garis Kerley A serta kalsifikasi pada daerah katup mitral.

Ekokardiografi Doppler

Merupakan modalitas pilihan yang paling sensitif dan spesifik untuk diagnosis stenosis mitral. Sebelum era ekokardiografi, kateterisasi jantung merupakan suatu keharusan dalam diagnosis.

Dengan ekokardiografik dapat dilakukan evaluasi struktur dari katup, pliabilitas dari daun katup, ukuran dari area katup dengan planimetri (*'mitral valve area'*), struktur dari aparatus subvalvular, juga dapat ditentukan fungsi ventrikel (Gambar 5).

Gambar 5. Foto polos dada menunjukkan pembesaran segmen pulmonal dan atrium kiri, sehingga pinggang jantung hilang (*Sumber : A. Ghanie. Div. Kardiologi. Dept. Int. Med. FK. UNSRI/ RSMH Palembang*)

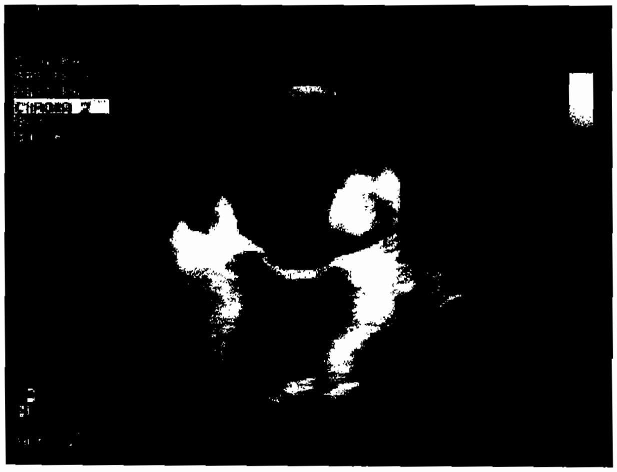
Sedangkan dengan doppler dapat ditentukan gradien dari mitral, serta ukuran dari area mitral dengan cara mengukur '*pressure half time*' terutama bila struktur katup sedemikian jelek karena kalsifikasi, sehingga pengukuran dengan planimetri tidak dimungkinkan. Selain dari pada itu dapat diketahui juga adanya regurgitasi mitral yang sering menyertai stenosis mitral

Derajat berat ringannya stenosis mitral berdasarkan eko doppler ditentukan antara lain oleh *gradien transmitral, area katup mitral,* serta *besarnya tekanan pulmonal.*

Selain itu dapat juga ditentukan perubahan hemodinamik pada latihan atau pemberian beban dengan dobutamin, sehingga dapat ditentukan derajat stenosis pada kelompok pasien yang tidak menunjukkan beratnya stenosis pada saat istirahat.

Ekokardiografi Transesofageal

Merupakan pemeriksaan ekokardiografi dengan menggunakan tranduser endoskop, sehingga jendela ekokardiografi akan lebih luas, terutama untuk struktur katup, atrium kiri atau apendiks atrium. Dari data kami dengan ekokardiografi transesofagus lebih sensitif dalam deteksi trombus pada atrium kiri atau terutama sekali apendiks atrium kiri (Gambar 6).



Gambar 6. Ekokardiografi transesofageal potongan 4-ruang yang memperlihatkan spontan eko kontras di atrium kiri yang tidak terlihat pada TTE. (Sumber : A. Ghanie. Div. Kardiologi. Dept. Int. Med. FK. UNSRI/*RSMH Palembang*)

Selama ini eko transesofageal bukan merupakan prosedur rutin pada stenosis mitral, namun ada prosedur valvulotomi balon atau pertimbangan antikoagulan sebaiknya dilakukan.

Kateterisasi

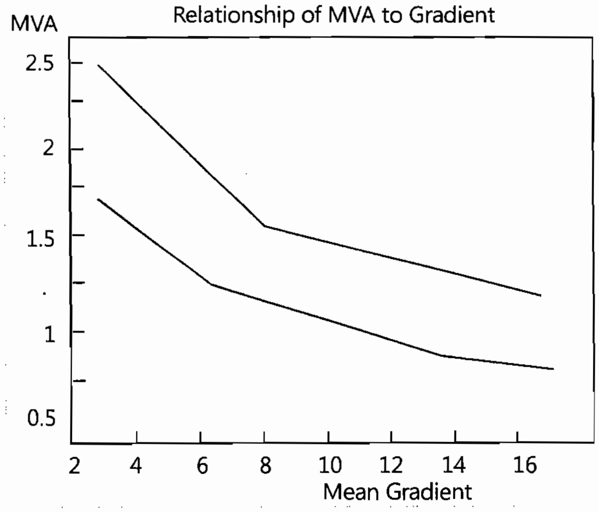
Seperti disebutkan di atas dulu kateterisasi merupakan standar baku untuk diagnosis dan menentukan berat ringan stenosis mitral. Walaupun demikian pada keadaan tertentu masih dikerjakan setelah suatu prosedur eko yang lengkap. Saat ini kateterisasi dipergunakan secara primer untuk suatu prosedur pengobatan intervensi non bedah yaitu valvulotomi dengan balon.

PENATALAKSANAAN

Pendekatan Klinis Pasien dengan Stenosis Mitral

Pada setiap pasien stenosis mitral anamnesis dan pemeriksaan fisik lengkap harus dilakukan. Prosedur penunjang EKG, foto toraks, ekokardiografi seperti yang telah disebutkan di atas harus dilakukan secara lengkap.

Pada kelompok pasien stenosis mitral yang asimtomatik, tindakan lanjutan sangat tergantung dengan hasil pemeriksaan eko. Sebagai contoh pasien aktif asimtomatik dengan area >1,5 cm^2, gradien <5 mmHg, maka tidak perlu dilakukan evaluasi lanjutan, selain pencegahan terhadap kemungkinan endokarditis. Lain halnya bila pasien tersebut dengan area mitral <1.5 cm^2. *Balon mitral valvuloplasty* (lihat skema di bawah ini).



Gambar 7. Hubungan antara gradien transmitral area mitral (MVA) pada pasien stenosis

Pendekatan Medis

Prinsip Umum. Stenosis mitral merupakan kelainan mekanik, oleh karena itu obat bersifat suportif atau simtomatik terhadap gangguan fungsional jantung, atau pencegahan terhadap infeksi.

Beberapa obat-obatan seperti antibiotik golongan penisilin, eritromisin, sulfa, sefalosporin untuk demam reumatik atau pencegahan endokarditis sering dipakai. Obat-obat inotropik negatif seperti β-*blocker* atau *Ca-blocker*, dapat memberi manfaat pada pasien dengan irama sinus yang memberi keluhan pada saat frekuensi jantung meningkat seperti pada latihan. Retriksi garam atau pemberian diuretik secara intermiten bermanfaat jika terdapat bukti adanya kongesti vaskular paru.

Pada stenosis mitral dengan irama sinus, digitalis tidak bermanfaat, kecuali terdapat disfungsi ventrikel baik kiri atau kanan. Latihan fisik tidak dianjurkan, kecuali ringan hanya untuk menjaga kebugaran, karena latihan akan meningkatkan frekuensi jantung dan memperpendek fase diastole dan seterusnya akan meningkatkan *gradient* transmitral.

Fibrilasi Atrium. Prevalensi 30-40%, akan muncul akibat hemodinamik yang bermakna karena hilangnya kontribusi atrium terhadap pengisian ventrikel serta frekuensi ventrikel yang cepat.

Pada keadaan ini pemakaian digitalis merupakan indikasi, dapat dikombinasikan dengan penyekat beta atau antagonis kalsium. Penyekat beta atau anti aritmia juga dapat dipakai untuk mengontrol frekuensi jantung, atau pada keadaan tertentu untuk mencegah terjadinya fibrilasi atrial paroksismal. Bila perlu pada keadaan tertentu di mana terdapat gangguan hemodinamik dapat dilakukan kardioversi elektrik, dengan pemberian heparin *intravenous* sebelum pada saat ataupun sesudahnya.

Pencegahan Embolisasi Sistemik. Antikoagulan warfarin sebaiknya dipakai pada stenosis mitral dengan fibrilasi atrium atau irama sinus dengan kecenderungan pembentukan trombus untuk mencegah fenomena tromboemboli.

Valvotomi Mitral Perkutan dengan Balon. Pertama kali diperkenalkan oleh Inoue pada tahun 1984 dan pada tahun 1994 ditermia sebagai prosedur klinik. Mulanya dilakukan dengan dua balon, tetapi akhir-akhir ini dengan perkembangan dalam teknik pembuatan balon, prosedur valvotomi cukup memuaskan dengan prosedur 1 balon.

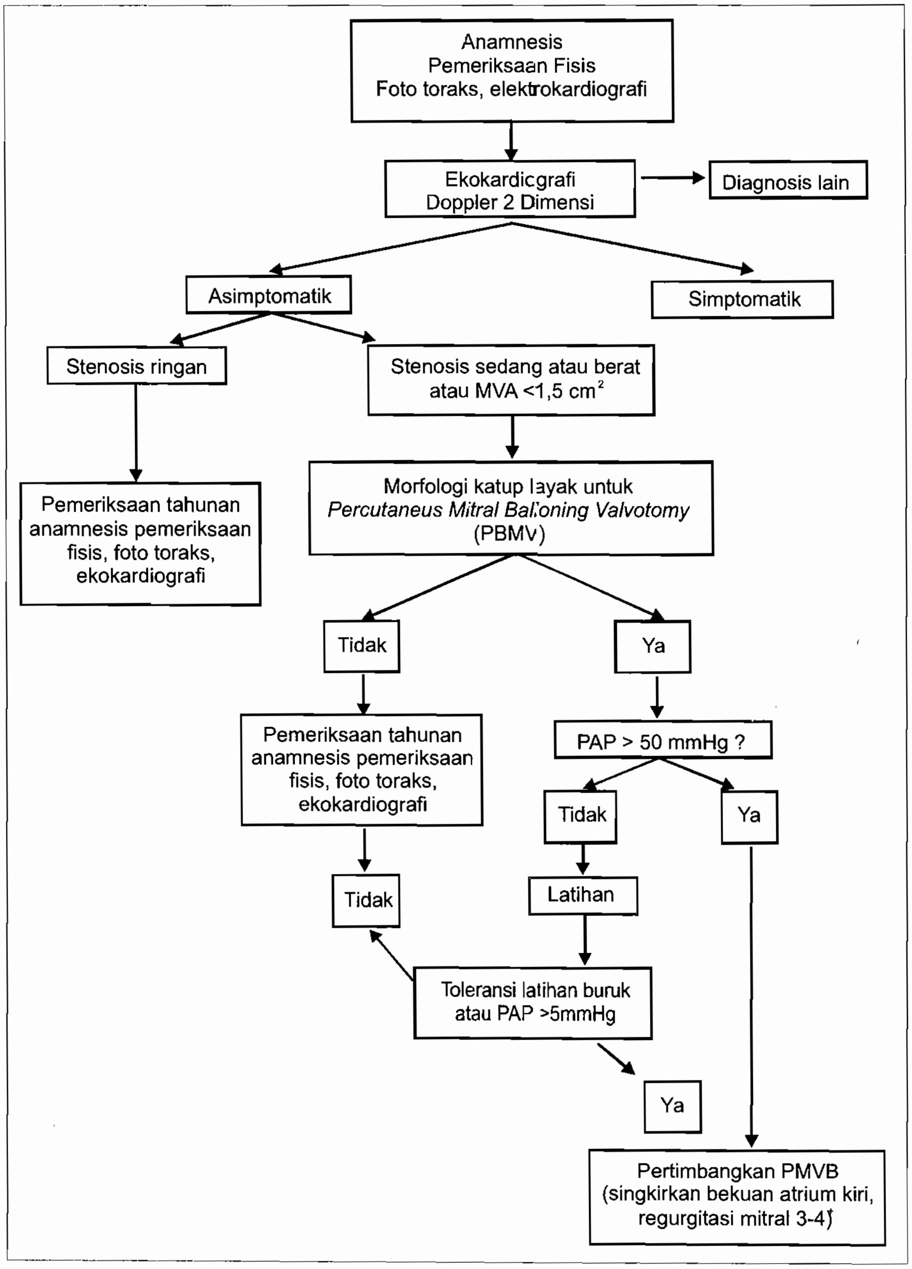
Intervensi Bedah, Reparasi atau Ganti Katup. Konsep komisurotomi mitral pertama kali diajukan oleh Brunton pada tahun 1902, dan berhasil pertamakali pada tahun 1920. Sampai dengan tahun 1940 prosedur yang dilakukan adalah komisurotomi bedah tertutup. Tahun 1950 sampai dengan 1960 komisurotomi bedah tertutup dilakukan melalui transatrial serta transventrikel.

Akhir-akhir ini komisurotomi bedah dilakukan secara terbuka karena adanya mesin jantung-paru. Dengan cara ini katup terlihat dengan jelas, pemisahan komisura, atau korda, otot papilaris, serta pembersihan kalsifikasi dapat dilakukan dengan lebih baik. Juga dapat ditentukan tindakan yang akan diambil apakah itu reparasi atau penggantian katup mitral dengan protesa. Perlu diingat bahwa sedapat mungkin diupayakan operasi bersifat reparasi oleh karena dengan protesa akan timbul risiko antikoagulasi, trombosis pada katup, infeksi endokarditis, malfungsi protesa serta kejadian trombo emboli.

LAMPIRAN

Sesuai dengan petunjuk dari *'American College of Cardiology/ American Heart Association* (ACC/AHA) dipakai klasifikasi indikasi diagnosis prosedur terapi, sebagai berikut:

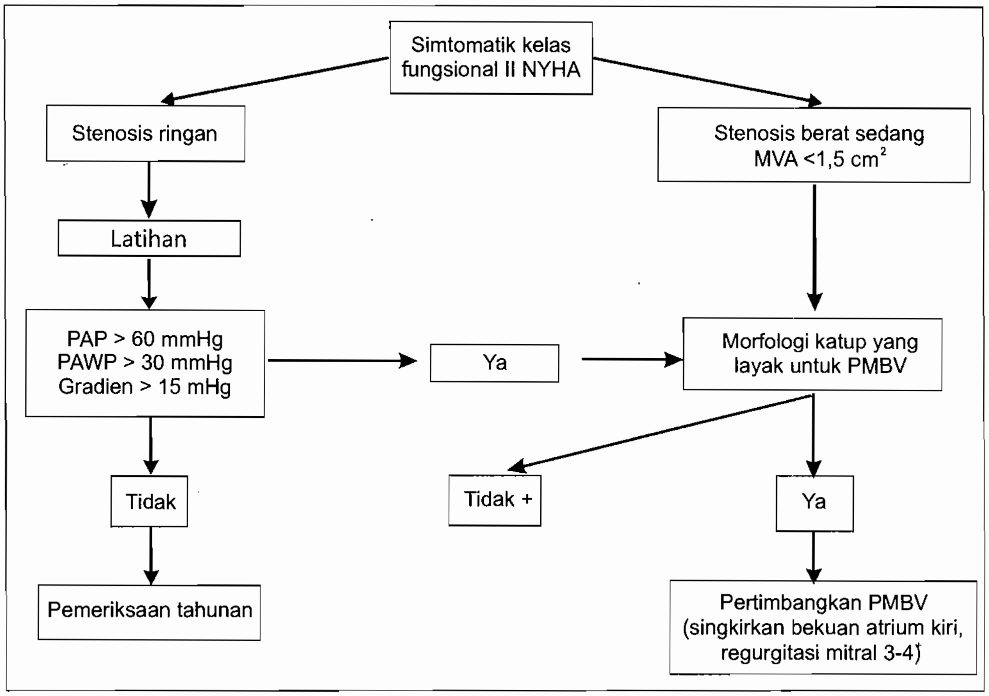
- Klas I : keadaan di mana terdapat bukti atau kesepakatan umum bahwa prosedur atau pengobatan itu bermanfaat dan efektif.
- Klas II: keadaan di mana terdapat konflik/perbedaan pendapat tentang manfaat atau efikasi dari suatu prosedur atau pengobatan.
  - II.a. Bukti atau pendapat lebih kearah bermanfaat atau efektif
  - II.b. Kurang/tidak terdapat bukti adanya manfaat atau efikasi
- Klas III: keadaan di mana terdapat bukti atau kesepakatan umum bahwa prosedur atau pengobatan itu tidak bermanfaat bahkan pada beberapa kasus berbahaya.


Anamnesis
Pemeriksaan Fisis
Foto toraks, elektrokardiografi
Ekokardicgrafi
Doppler 2 Dimensi
Diagnosis lain
Asimptomatik
Simptomatik
Stenosis ringan
Stenosis sedang atau berat atau MVA <1,5 cm²
Pemeriksaan tahunan anamnesis pemeriksaan fisis, foto toraks, ekokardiografi
Morfologi katup layak untuk Percutaneus Mitral Bal:oning Valvotomy (PBMV)
Tidak
Ya
Pemeriksaan tahunan anamnesis pemeriksaan fisis, foto toraks, ekokardiografi
PAP > 50 mmHg ?
Tidak
Ya
Tidak
Latihan
Toleransi latihan buruk atau PAP >5mmHg
Ya
Pertimbangkan PMVB (singkirkan bekuan atrium kiri, regurgitasi mitral 3-4)

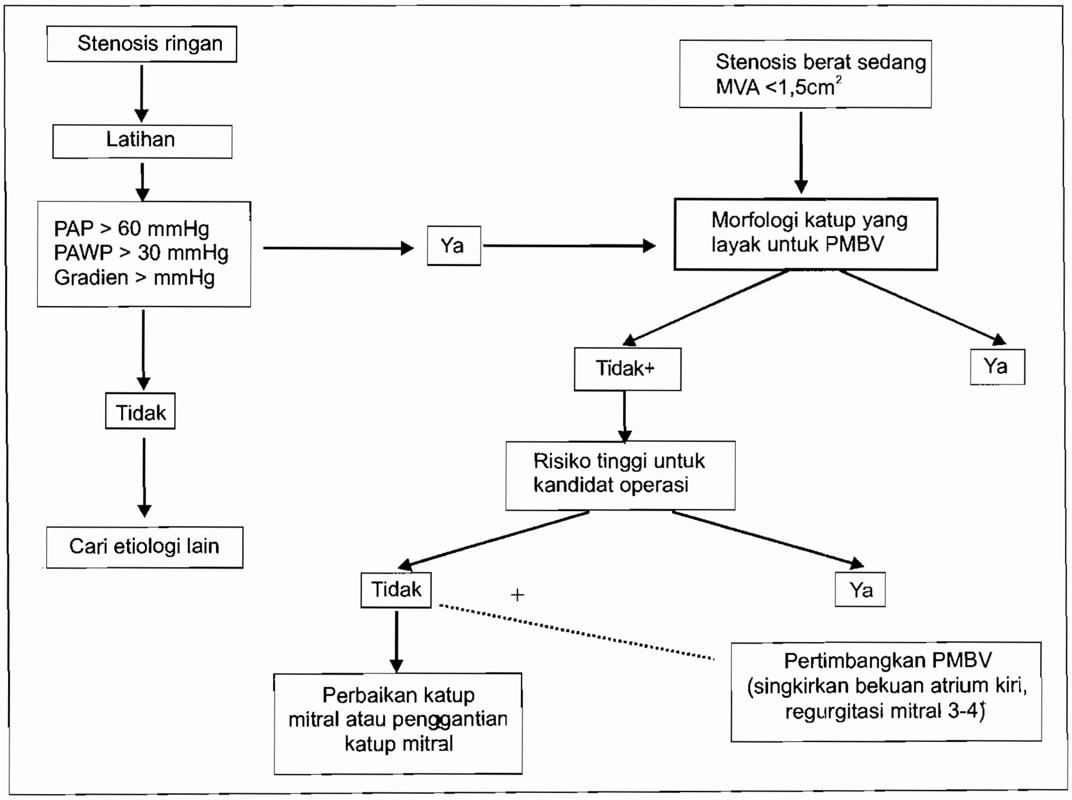
Gambar 8. Algoritme pada pasien stenosis mitral (from Bonow R, et al. ACC/AHA Task Force report on guidelines for valvular heart disease MVR, penggantian katup mitral; LA atrium kiri,RM, regurgitasi mitral; PMBV, *percutaneous mitral ballon valvotomy.*

* Terdapat variabilitas pengukuran area katup mitral dan gradien rata-rata transmitral, dan tekanan pulmonar yang seharusnya menjadi pertimbangan.

+ Terdapat kontroversi tentang apakah pasien dengan stenosis mitral berat dan hipertensi pulmonar berat harus menjalani penggantian katup mitral untuk mencegah gagal ventrikel kanan.


Simtomatik kelas fungsional II NYHA
Stenosis ringan
Stenosis berat sedang MVA <1,5 cm²
Latihan
PAP > 60 mmHg
PAWP > 30 mmHg
Gradien > 15 mHg
Ya
Morfologi katup yang layak untuk PMBV
Tidak
Tidak +
Ya
Pemeriksaan tahunan
Pertimbangkan PMBV (singkirkan bekuan atrium kiri, regurgitasi mitral 3-4)

Gambar 9. Algoritme pasien dengan stenosis mitral dengan simtom klasifikasi II. (From Bonow R, et al. ACC/AHA Task Force report on guidelines for valvular heart disease. J Am Coll Cardiol (in press). MVA, Area katup mitral; PAP, tekanan sistolik arteri pulmonar; PAWP, tekanan baji arteri pulmonar; MV, *mitral valve*. MVR, penggantian katup mitral; LA, atrium kiri; RM, regurgitasi mitral; PMBV, *percutaneous mitral balloon valvotomy*.


Stenosis ringan
Stenosis berat sedang MVA <1,5cm²
Latihan
PAP > 60 mmHg
PAWP > 30 mmHg
Gradien > mmHg
Ya
Morfologi katup yang layak untuk PMBV
Tidak+
Ya
Tidak
Risiko tinggi untuk kandidat operasi
Cari etiologi lain
Tidak
+
Ya
Pertimbangkan PMBV (singkirkan bekuan atrium kiri, regurgitasi mitral 3-4)
Perbaikan katup mitral atau penggantian katup mitral

Gambar 10. Algoritme pasien dengan stenosis mitral dengan simtom klasifikasi III-IV. (From Bonow R, et al. ACC/AHA Task Force report on guidelines for valvular heart disease. J Am Coll Cardiol (in press). MVA, Area katup mitral; PAP, tekanan sistolik arteri pulmonar; PAWP, tekanan baji arteri pulmonar; MV, *mitral valve*. MVR, penggantian katup mitral; LA, atrium kiri; RM, regurgitasi mitral; PMBV, *percutaneous mitral balloon valvotomy*.

Rekomendasi Ekokardiografi

	Indikasi	Klas
1.	Diagnosis stenosis mitral, evaluasi berat ringannya (gradient rata-rata, area katup, tekanan arteri pulmonalis), serta ukuran dan fungsi ventrikel kanan	I
2.	Evaluasi morfologis katup, guna menentukan kelayakan tindakan balon katup	I
3.	Diagnosis dan evaluasi kelainan katup yang menyertai	I
4.	Re-evaluasi stenosis mitral dengan perubahan gejala dan tanda	I
5.	Evaluasi respons hemodinamik dari gradient rata-rata pada latihan, bila terlihat perbedaan gambaran klinis dengan hemodinamik pada latihan	IIa
6.	Re-evaluasi pasien stenosis sedang-berat asimtomatik untuk menentukan tekanan arteri pulmonalis	IIb
7.	Evaluasi rutin stenosis ringan dan klinis stabil	III

Rekomendasi Ekokardiografi Transesofageal (ETT)

	Indikasi	Klas
1.	Untuk menentukan ada tidaknya trombus atrium kiri pada pasien dengan rencana balon valvotomi atau kardioversi	IIa
2.	Evaluasi morfologis katup bila data transtorakal kurang optimal	IIa
3.	Evaluasi rutin morfologis katup mitral bila data transtorakal cukup optimal	III

Rekomendasi Pemakaian Antikoagulansia

	Indikasi	Klas
1.	Fibrilasi atrial paroksismal atau kronik	I
2.	Riwayat kejadian emboli sebelumnya	I
3.	Stenosis berat dengan dimensi atrium kiri >55 mm	II b
4.	Seluruh pasien dengan stenosis mitral	III

Rekomendasi Kateterisasi Jantung

	Indikasi	Klas
1.	Pada pasien secara selektif	I
2.	Menentukan gradasi stenosis pada rencana balon valvotomi, dimana gambaran klinis dan eko tidak sesuai	II a
3.	Evaluasi arteri pulmonal, atrium kiri, tekanan diastoliK ventrikel kiri jika simtom tidak sesuai dengan 2-D echo dan doppler	II a
4.	Evaluasi respons hemodinamik arteri pulmonal dan tekanan artrium kiri terhadap stres bila simtom klinis dan hemodinamik pada istirahat tidak sesuai	II a
5.	Evaluasi hemodinamik katup mitral bila data 2-D dan doppler sesuai dengan temuan klinis	III

Rekomendasi Valvotomi Perkutan dengan Balon

	Indikasi	Klas
1.	Pasien simtomatik klasifikasi NYHA II-IV, stenosis mitral sedang atau berat dengan area < 1.5 cm², morfologis katup memenuhi syarat untuk valvotomi balon, tanpa adanya trombus atrium kiri atau regurgitasi mitral sedang-berat	I
2.	Pasien asimtomatik dengan gradasi sedang-berat (area < 1.5 cm²), morfologis katup memenuhi syarat dengan hipertensi pulmonal (>50 mmHg pada istirahat, 60 mmHg dengan latihan), tanpa adanya trombus di atrium kiri atau regurgitasi mitral sedang-berat	II a
3.	Pasien dengan klasifikasi NYHA II-IV, gradasi sedang-berat (area <1.5 cm²), katup tidak *pliable* disertai kalsifikasi dengan risiko tinggi operasi, tanpa adanya trombus diatrium kiri atau regurgitasi mitral sedang dan berat	II a
4.	Pasien asimtomatik, gradasi sedang-berat (area < 1.5 cm²), morfologi katup memenuhi syarat untuk valvotomi balon, disertai onset atrial fibrilasi yang baru, tanpa adanya trombus diatrium kiri atau regurgitasi mitral sedang-berat	II b
5.	Klasifikasi NYHA III-IV, gradasi sedang – berat (area <1.5 cm²), katup kaku disertai kalsifikasi dan risiko rendah untuk operasi	II b
6.	Pasien dengan stenosis mitral ringan	III

REFERENSI

Bruce, C.J., Nishimura, R.A. Newer Advances in the Diagnosis and Treatment of Mitral Stenosis In Current Problems in Cardiology. Mosby Inc.Vol. 23, Number 3, March 1998, p.125-96.

Braunwald, E. Mitral Stenosis. In Valvular heart disease. In Horrison's Principles of Internal Medicine. Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. 16th edition. Vol. II.McGraw-hill. 2005. p.1390-92.

Dalen, J.E., Fenster, P.E. Mitral Stenosis. In : Valvular heart disease. Alpert, J.S., Dalen, J.E., Rahimtoola, S.H. Third edition. Philadelphia Lippincott Williams & walkins, USA. 2000. p. 75-112.

Bonow R, et al. ACC/AHA Task Force report on guidelines for valvular MV, mitral valve replacement

Ghanie,A. Arsip ekokardiografikardiografi, Divisi Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RS. Dr. Mohammad Hoesin Palembang. 1987 - 2006.

Ghanie, A. Comparative study of transesophageal to transthoracal in detecting thrombus and spontaneous ekokardiografi contrast in mitral stenosis. Acta Medica Indonesiana. Vol. XXXIV. No. 2. edition April - June 2002. p. 52-4.

Swain,2005. Mitral Stenosis. McNamara *et al*, eds. eMedicine. http//www.eMedicine.com/emerg.topic.315.htm.

159

REGURGITASI MITRAL

Birry Karim, Daulat Manurung

PENDAHULUAN

Regurgitasi mitral (RM) adalah suatu keadaan dimana terdapat aliran darah balik dari ventrikel kiri ke dalam atrium kiri pada saat sistol, akibat tidak dapat menutupnya katup mitral secara sempurna. Dengan demikian aliran darah saat sistole akan terbagi dua, di samping ke aorta yang seterusnya ke aliran darah sistemik, sebagai fungsi utama, juga akan masuk ke atrium kiri. Akan tetapi daya pompa jantung jadi tidak efisien dengan berbagai tingkat klinisnya, mulai dari yang asimtomatis sampai gagal jantung berat. Di Eropa, RM merupakan penyakit katub kedua tersering yang memerlukan pembedahan. Dari segi proses terjadinya regurgitasi mitral dapat dibagi menjadi regurgitasi mitral yang akut, transient atau bersifat sementara, dan kronik. Sedangkan etiologi regurgitasi mitral sangat banyak. *European society of cardiology guidelines* 2012 mengelompokkan RM berdasarkan mekanisme terjadinya RM menjadi RM primer dan RM sekunder.

STRUKTUR DAN FUNGSI KOMPONEN KATUP MITRAL

Katup mitral terdiri dari empat komponen utama yaitu:

1. Annulus katup mitral. Terdiri dari bagian yang kaku (*fixed*) yang berhubungan dengan annulus katup aorta. Terdiri dari jaringan fibrosa dan merupakan bagian dari pangkal katup mitral bagian anterior, Bagian annulus mitralis yang lain yaitu bagian yang dinamik, bagian yang terbesar dan tempat pangkal dari daun katup mitral bagian posterior.
2. Kedua daun katup. Terdiri dari daun katup anterior dan posterior. Keduanya asimetris. Celah dari kedua katup ini disebut komisura, bagian antero medial dan postero lateral.
3. *Chordae tendinea*. Terdiri dari dua berkas, berpangkal pada muskulus papillaris. Berkas *chordae tendinea* ini menempel pada masing-masing daun katup, yang berfungsi untuk menopang daun katup mitral dalam berkoaptasi. Setiap berkas *chorda* terdiri dari beberapa serabut yang *flexible*.
4. Muskulus papillaris. Terdiri dari dua buah, tempat berpangkalnya kedua *chordae tendinea*, dan berhubungan langsung dengan dinding ventrikel kiri. Berfungsi untuk menyanggah kedua *chordae*. *Muskulus papillaris* adalah bagian dari endokardium yang menonjol, satu di medial, dan satu lagi di dinding lateral.

Kelainan pada apparatus mitral ini pada keadaan regurgitasi bisa saja hanya satu dari keempat komponen tadi, misalnya pada annulus yang melebar, pada penyakit jantung degeneratif seperti penyakit jantung koroner, namun bisa saja mengenai dua atau lebih, seperti katup mitral memendek, mengapur dan kelainan pada *chordae*, fusi dan memendek seperti pada penyakit jantung reumatik.

Pada akut infark, dapat terjadi ruptur dari muskulus papillaris yang dapat bermanifestasi syok kardiogenik maupun edema paru akut.

ETIOLOGI

Etiologi regurgitasi mitral (RM) sangat banyak, erat hubungannya dengan klinisnya RM akut atau RM kronik. RM primer meliputi semua penyebab lesi intrinsic yang mempengaruhi 1 atau lebih komponen dari katub mitral. RM akut secara garis besar ada tiga bentuk:

a. RM primer akut non iskemik yang terdiri dari:
   - ruptur *chordae* spontan
   - endokarditis infektif
   - degerasi myxomatous dari valvular
   - trauma
   - hipovolemia pada mitral valve prolapse (MVP)

b. RM karena iskemia akut

RM yang terjadi karena iskemia akut dapat dijelaskan sebagai berikut. Akibat adanya iskemia akut, maka akan terjadi gangguan fungsi ventrikel kiri, annular geometri atau gangguan fungsi muskulus papilaris. Pada infark akut, dapat terjadi ruptur dari musculus papilaris, satu atau keduanya. Selanjutnya timbul edema paru, syok dan kematian. Namun apabila hanya satu musculus papillaris yang ruptur, biasanya walau klinisnya berat, namun kemungkinan masih bisa diatasi. Ruptur muskulus papillaris pada infark akut biasanya timbul antara hari kedua sampai hari kelima, klinisnya berat, biasanya perlu tindakan operasi. RM juga bisa timbul sebagai kelanjutan dari infark akut, dimana terjadi *remodeling* miokard, gangguan fungsi muskulus papillaris, dan dilatasi annulus, gangguan koaptasi katup mitral, selanjutnya timbul RM. RM akut akibat ruptur muskulus papillaris harus dipikirkan pada pasien dengan edema paru akut atau syok karena infark miokard akut.

c. RM akut sekunder pada kardiomiopati.

Pada kardiomiopati terdapat penembalan dari miokard yang tidak proporsional dan bisa asimetris, yang berakibat kedua muskulus papillaris berubah posisi, akibatnya tidak berfungsi dengan sempurna, selanjutnya penutupan katup mitral tidak sempurna.

ETIOLOGI DAN MEKANISME RM KRONIS

Etiologi RM kronis sangat banyak. RM kronik dapat terjadi pada penyakit jantung valvular yang berlangsung secara *slowly progressive*, seperti pada penyakit jantung rematik. Dapat juga terjadi sebagai konsekuensi lesi akut seperti perforasi katup atau ruptur *chordae* yang tidak pernah memperlihatkan gejala-gejala akut, namun dapat diadaptasi sampai timbul bentuk kronis dari RM. Beberapa jenis etiologi RM kronis terdiri dari hal–hal sebagai berikut (Tabel 1).

Tabel 1. Regurgitasi Mitral

Etiologi	Mekanisme	Penampakan Ekokardiografik
Posinflamasi	Retraksi	Penebalan korda/katup
Reumatik	Penebalan	Gerak normal atau terbatas
Lupus eritematosus		
Sindrom antikardolipin		
Pos radiation		
Degeneratif	Prolaps katup	Katup jatuh/lemas
Prolapsi katup mitral	Ruptur korda	Jaringan tidak berfungsi
Ruptur korda idiopatik		Ruptur korda
Sindrom Marfan		
Sindrom *Ehlers-Danios*		
RM traumatik		
Penyakit Miokardial	Dilatasi anulus	Katup Normal
Iskemik (kronik)	*Leaflets tenting*	Berkurangnya gerakan
Kardiomiopati		
Penyakit Infiltratif	Penebalan katup	Katup menebal
Penyakit Amyloid	Kehilangan koaptasi	Reduksi gerak
Penyakit Hurler		
Encasing disease	Imobilisasi katup	Katup dan korda menebal
Sindrom hipereosinofilik	Katup menebal	Gerakan terbatas
Fibrosis endomiokardial		
Penyakit karsinoid		
Lesi egot		
Lesi diet-obat		
Endokarditis	Lesi destruktif	Perforasi Katup lemas
Kongenital	*Cleft leaflets* Transposisi katup	*Cleft leaflets* Katup trikuspid

RM: Regurgitasi Mitral

RM Atas Dasar Reumatik

Biasanya disertai juga dengan stenosis mitral berbagai tingkatan dan fusi dari *commisura*, hanya sekitar 10% kasus rematik mitral murni RM tanpa ada stenosis. RM berat karena reuma yang memerlukan tindakan operasi masih sering ditemukan pada negara-negara yang sedang berkembang, tetapi sudah jarang dinegara-negara yang sudah maju. Biasanya lesi rematik dapat berupa retraksi fibrosis pada apparatus valvular, yang mengakibatkan koaptasi dari katup mitral tidak berfungsi secara sempurna. Pada kasus-kasus RM yang mengalami koreksi operasi, terdapat 3-40% karena atas dasar rematik.

RM Degeratif

Yang paling sering penyebabnya adalah mitral valve prolapse (MVP), dimana terjadi gerakan abnormal dari daun katup mitral ke dalam atrium kiri saat systole, diakibatkan oleh tidak adekwatnya sokongan (*support*) dari chordae, memanjang atau ruptur, dan terdapat jaringan valvular yang berlebihan.

Menurunnya angka kejadian penyakit demam rematik dan peningkatan harapan hidup di negara maju merubah distribusi etiologi RM, dimana RM akibat proses degeneratif merupakan penyebab yang cukup sering. Di negara-negara maju, lesi MVP merupakan lesi yang terbanyak didapatkan, 20 – 70 % dari kasus-kasus RM yang mendapat tindakan koreksi dengan operasi.

RM Karena *Infective Endocarditis*

Infective endocareditis dapat menyebabkan destruksi dan perforasi dari daun katup.

RM Karena Iskemia atau RM Fungsional

Timbul sebagai akibat adanya disfungsi muskulus papilaris yang bersifat transient atau permanen akibat adanya iskemia kronis. Iskemia kronis dan RM fungsional dapat juga terjadi akibat dilatasi ventrikel kiri, aneurisma ventrikel, miokardiopati atau miokarditis.

Kausa Lain RM Kronik

Masih sangat banyak, walau sangat jarang ditemukan, seperti penyakit jaringan ikat (*Conective tissue disorders*), seperti sindroma Marfan, sindroma anticardiolipin, sindroma SLE dan lain-lain.

PATOFISIOLOGI RM AKUT

Pada RM primer akut, atrium kiri dan ventrikel kiri yang sebelumnya normal-normal saja, tiba-tiba mendapat beban yang berlebihan (*severe volume overload*). Pada saat sistole atrium kiri akan mengalami pengisian yang berlebihan, disamping aliran darah yang biasa dari vena-vena pulmonalis, juga mendapat aliran darah tambahan dari ventrikel kiri akibat regurgitasi tadi. Sebaliknya pada saat diastole, volume darah yang masuk ke ventrikel kiri akan mengalami peningkatan yang berasal dari atrium kiri yang mengalami *volume overload* tadi. Dinding ventrikel kiri cukup tebal tidak akan sempat berdilatasi, namun akan mengakibatkan mekanisme Frank-Starling akan berlangsung secara maksimal, yang selanjutnya pasien masuk dalam keadaan dekompensasi jantung kiri akut. Tekanan atau volume ventrikel kiri yang berlebih diteruskan ke atrium kiri, selanjutnya ke vena-vena pulmonalis dan timbullah edema paru yang akut. Pada saat yang bersamaan pada fase sistole dimana ventrikel kiri mengalami *volume overload* dan tekanan di ventrikel kiri meningkat, tekanan *after load* berkurang akibat regurgitasi ke atrium kiri yang bisa mencapai 50% dari stroke volume ventrikel kiri. Aliran darah ke aorta (sistemik) akan berkurang karena berbagi ke atrium kiri. Akibatnya *cardiac output* akan berkurang walaupun fungsi ventrikel kiri sebelumnya masih normal atau bahkan diatas normal.

Pada keadaan seperti ini, pasien akan memperlihatkan gejala-gejala gagal jantung kiri akut, kongesti paru, dan penurunan *cardiac out put*.

PATOFISIOLOGI RM KRONIK

Tidak sempurnanya koaptasi dari kedua daun katup mitral pada fase sistole, menimbulkan ada pintu/celah terbuka (*regurgitant orifice*) untuk aliran darah balik ke atrium kiri. Adanya *systolic pressure gradient* antara ventrikel kiri dan atrium kiri, akan mendorong darah balik ke atrium kiri. Volume darah yang balik ke atrium kiri disebut *volume regurgitant*, dan presentase *regurgitant volume* dibanding dari total *ejection* ventrikel kiri, disebut sebagai fraksi regurgitant. Dengan demikian pada fase *systole*, akan terdapat beban pengisian atrium kiri yang meningkat, dan pada fase *diastole*, beban pengisian ventrikel kiri juga akan meningkat, yang lama kelamaan akan memperburuk *performance* ventrikel kiri (*remodeling*).

Pada RM kronis, terjadi dilatasi ventrikel kiri, walau lebih ringan ketimbang pada aorta regurgitasi (AR), pada tingkat regurgitasi yang sama. Tekanan volume akhir diastole (*end diastolic volume*) dan regangan dinding ventrikel (*wall stress*) akan meningkat. Volume akhir *systole* akan meningkat pada RM kronik, meskipun demikian, regangan akhir *systole* dinding ventrikel kiri biasanya masih normal. Selanjutnya massa ventrikel kiri pada RM akan meningkat sejajar dengan besarnya dilatasi ventrikel kiri.

Fungsi ventrikel kiri sulit dinilai karena ada perubahan pada *preload* dan *after load*. *After load* lebih sulit lagi dinilai karena ada aliran darah regurgitasi ke atrium kiri, yang sedikit banyak akan mengurangi tahanan pengeluaran darah dari ventrikel kiri, padahal pengukuran after load dan regangan akhir dinding ventrikel kiri masih dalam batas normal. Bagaimanapun juga, terdapat korelasi terbalik antara tekanan akhir dinding ventrikel dengan fraksi ejeksi pada RM.

Petunjuk yang cukup kompleks dengan memakai *after load* seperti regangan akhir sistolik dinding ventrikel kiri yang disejajarkan dengan volume ventrikel kiri, dapat dipakai sebagai pengukur perubahan fungsi ventrikel kiri yang cukup sensitif. Disfungsi ventrikel kiri akibat RM merupakan pertanda prognosis yang tidak baik.

Fungsi diastolik pada RM sangat sulit dianalisis akibat peningkatan volume pengisian. Relaksasi ventrikel kiri biasanya memanjang dan kekakuan (*stiffness*) ventrikel kiri juga biasanya berkurang akibat bertambahnya diameter rongga ventrikel kiri.

Pada pasien RM fungsional akibat penyakit jantung koroner atau kardiomiopati, kelainan primer terdapat pada ventrikel kiri, dimana kontraktilitas dinding ventrikel sangat berkurang, padahal daun katup mitral itu sendiri masih normal. RM kebanyakan tidak sejajar dengan derajat disfungsi ventrikel kiri, tetapi lebih berhubungan dengan remodeling ventrikel kiri secara regional. RM fungsional agak berbeda dengan RM organic (*valvular*). Pada RM fungsional, volume regurgitasi biasanya sedikit dan dilatasi ventrikel kiri biasanya tidak proporsional dengan derajat RM. Tetapi RM fungsional punya arti klinis yang penting, berhubungan dengan peninggian volume dan tekanan di atrium kiri, dan suatu pertanda penyakit miokardium yang sudah lanjut. RM fungsional sangat efektif diobati dengan vasodilator.

MANIFESTASI KLINIS

Pasien RM berat akut hampir semuanya simtomatik. Pada beberapa kasus dapat diperberat oleh adanya ruptur chorda, umumnya ditandai oleh sesak napas dan rasa lemas yang berlebihan, yang timbul secara tiba-tiba. Kadang ruptur chordae ditandai oleh adanya nyeri dada, *orthopnea, paroxysmal nocturnal dispnea* dan rasa cape kadang ditemukan pada RM akut.

Dari anamnesis juga kemungkinan dapat diperoleh perkiraan etiologi dari RM akut. RM akut akibat iskemia berat, dapat diperkirakan pada kasus dengan shock atau gagal jantung kongestif pada pasien dengan infark akut, terutama bila didapatkan adanya murmur sistolik yang baru, walau kadang tidak ditemukan murmur sistolik pada RM akut akibat iskemia, karena dapat terjadi keseimbangan tekanan darah di dalam ventrikel kiri dan atrium kiri, yang dapat menimbulkan lamamya murmur jadi memendek yang secara auskultasi sulit dideteksi (Tabel 2).

Manefestasi klinis dari RM kronik, termasuk simtom, pemeriksaan fisis, perekaman EKG dan perubahan radiologi sangat tergantung dari derajat dan kausa dari RM, dan bagaimana performa dari atrium dan ventrikel kiri (Tabel 3).

GEJALA

Pasien dengan RM ringan biasanya asimtomatik. RM berat dapat asimtomatik atau gejala minimal untuk bertahun-tahun. Rasa cepat cape karena *cardiac output* yang rendah dan sesak napas ringan pada saat beraktivitas, biasanya segera hilang apabila aktivitas segera dihentikan.

Tabel 2. Regurgitasi Mitral Akut Berat vs Reguritasi Mitral Kronis Berat

	Akut	**Kronis**
Gejala	Hampir selalu ada, biasanya berat	Dapat tidak muncul
Palpasi Kardiak	Tidak ada tanda-tanda	Impuls apikal dinamis berpindah
		Halus atau normal
S1	Halus	Holosistolik
Murmur	Sistolik awal sampai holosistolik	LVH dan fibrilasi atrial umum Perbesaran jantung: bidang paru normal
Elektrokardiogram	Normal	Perbesaran LA dan operasi
CXR	Bayangan kardiak normal; edema pulmonaris	
Terapi ekokardiogram	Vasodilator LA dan LV normal	

LA, *Left atrium* (atrium kiri), LV, *Left ventricle* (ventrikel kiri)

Tabel 3. Gambaran Klinis dari RM Kronik

	Sindrom MVP	RM Organik	RM Fungsional
Gejala	Sakit dada	Letih/Lelah	CHF
Pemeriksaan fisik	*Click* sistolik ringan, dan murmur sistolik Perubahan	Murmur holosistolik yang keras, S_3	Murmur sistolik awal halus S_4, S_3
ECG	ST-T	Fibrilasi atrium	Gelombang Q, LBBB
CXR	Pektus ekskavatum	Kardiomegali, Pembesaran atrium kiri	Kardiomegali, edema paru

RM, regurgitasi mitral; MVP, prolaps katup mitral (*mitral valve prolapse*); CHF, gagal jantung kongestif (*congestive heart failure*); ECG, elektrokardiogram (*electrocardiogram*); LBBB, blok cabang berkas kiri (*left bundle branch block*); CXR, X-ray dada (*chest X-ray*); LA, atrium kiri (*left atrium*)

Sesak napas berat saat beraktivitas, *paroxysmal nocturnal dyspnea* atau edema paru bahkan hemoptisis dapat juga terjadi. Gejala-gejala berat tersebut dapat dipicu oleh fibrilasi atrial yang baru timbul atau karena peningkatan derajat regurgitasi, atau ruptur chordae atau menurunnya *performance* ventrikel kiri.

Sedangkan periode transisi dari akut menjadi kronik RM, dapat juga terjadi misalnya dari gejala akut seperti edema paru dan gagal jantung dapat mereda secara progresif akibat perbaikan *performance* ventrikel kiri atau akibat pemberian diuretik.

PEMERIKSAAN FISIS

Tekanan darah biasanya normal. Pada pemeriksaan palpasi, apeks biasanya terdorong ke lateral/kiri sesuai dengan pembesaran ventrikel kiri. *Thrill* pada apeks pertanda terdapatnya RM berat. Juga bisa terdapat *right ventricular heaving*, bisa juga didapatkan pembesaran ventrikel kanan.

Bunyi jantung pertama biasanya bergabung dengan murmur. Umumnya normal, namun dapat mengeras pada RM karena penyakit jantung rematik. Bunyi jantung kedua biasanya normal. Bunyi jantung ketiga terdengar terutama pada RM akibat kelainan organik, dimana terjadi peningkatan volume dan dilatasi ventrikel kiri. Murmur diastolik yang bersifat *rumbling* pada awal diastolik bisa juga terdengar akibat adanya peningkatan aliran darah pada fase diastole, walau tidak disertai oleh adanya stenosis mitral. Namun perlu diingat bahwa bunyi jantung ketiga dan murmur diastolik ini biasanya bunyinya bersifat *low pitch*, sulit dideteksi, perlu auskultasi yang hati-hati, lebih jelas terdengar pada posisi dekubitus lateral kiri, dan pada saat ekspirasi.

Gallop atrial biasanya terdengar pada RM dengan awitan yang masih baru dan pada RM fungsional atau iskemia serta pada irama yang masih sinus.

Pada RM karena MVP dapat terdengar *mid systolic click* yang merupakan petanda MVP, bersamaan dengan murmur sistolik. Hal ini terjadi sebagai akibat peregangan yang tiba-tiba dari *chordae tendinea*.

Petanda utama RM adalah murmur sistolik, minimal derajat sedang, berupa murmur holosistolik yang meliputi bunyi jantung pertama sampai bunyi jantung kedua. Murmur biasanya bersifat *blowing*, tetapi bisa juga bersifat kasar (*harsh*) terutama pada MVP. Pada RM karena penyakit jantung valvular dan MVP dari daun katup anterior, *punctum maximum* terdengar di apeks, menjalar ke aksila. Sedangkan pada MVP katup posterior arah *jet* dari murmur menuju superior dan medial. Akibatnya murmur menjalar ke basis jantung dan sulit dibedakan dengan murmur karena stenosis aorta atau *cardiomyopathia obstructive*. Murmur juga bisa terdengar di punggung. Murmur biasanya paralel dengan derajat RM, namun tidak demikian pada RM karena iskemia atau fungsional.

ELEKTROKARDIOGRAFI

Gambaran EKG pada RM tidak ada yang spesifik, namun fibrilasi atrial sering ditemukan pada RM karena kelainan organik.

RM karena iskemia, Q patologis dan LBBB bisa terlihat sedangkan pada MVP bisa terlihat perobahan segmen ST-T yang tidak spesifik.

Pada keadaan dengan irama sinus, tanda-tanda dilatasi atrium kiri (LAH) dan dilatasi atrium kanan (RAH) bisa ditemukan apabila sudah ada hipertensi pulmonal yang berat. Tanda-tanda hipertropi ventrikel kiri (LVH) bisa juga ditemukan pada RM kronik.

FOTO TORAKS

Bisa memperlihatkan tanda-tanda pembesaran atrium kiri dan ventrikel kiri. Juga tanda-tanda hipertensi pulmonal atau edema paru bisa ditemukan pada RM kronik. Sedangkan pada RM akut, biasanya pembesaran jantung belum jelas, walaupun sudah ada tanda-tanda gagal jantung kiri.

EKOKARDIOGRAFI

Ekokardiografi transtorakal (TTE) dengan ekokardiografi doppler merupakan pemeriksaan diagnostik noninvasif yang penting meliputi penilaian terhadap morfologi lesi katub mitral, derajat beratnya RM, mekanisme, dapat/tidak di operasi, dan prognosis, serta mengetahui fungsi ventrikel kiri dan atrium kiri. Dengan Echo bisa diketahui etiologi dari RM.

Color Flow Doppler imaging merupakan pemeriksaan *non-invasive* yang sangat akurat dalam medeteksi dan estimasi dari RM. Atrium kiri biasanya dilatasi, sedangkan ventrikel kiri cenderung hiperdinamik. Dengan *guided M-mode*, diameter dapat diukur besarnya ventrikel kiri, massa ventrikel kiri dan tekanan dinding ventrikel, dan fraksi ejeksi dapat dikalkulasi atau diestimasi. Volume ventrikel juga dapat diukur dengan Echo dua dimensi (2 D *Echocardiography*).

Pemeriksaan *Transoesophageal echocardiography* (TEE) dilakukan bila perlu, terutama pada kondisi pasien direncanakan operasi katub jantung, akan tetapi modalitas TTE dapat memberikan kualitas gambar yang sangat baik, sehingga pemeriksaan TEE dilakukan intraoperatif untuk menilai kondisi katub paska operasi.

PENATALAKSANAAN TERAPI

Terapi Medikamentosa

Terapi RM akut adalah secepatnya menurunkan volume regurgitant, yang seterusnya akan mengurangi hipertensi pulmonal dan tekanan atrial dan meningkatkan stroke volume. Vasodilator arterial seperti sodium nitroprusid merupakan terapi utama untuk tujuan ini. Vasodilator arterial dapat mengurangi resistensi valvular, meningkatkan aliran pengeluaran (*forward flow*) dan bersamaan dengan ini akan terjadi juga pengurangan dari aliran regurgitasi. Pada saat bersamaan dengan berkurangnya volume ventrikel kiri dapat membantu perbaikan kompetensi katup mitral.

Sodium nitropruside diberikan secara intravena, sangat bermanfaat karena *half life* sangat pendek, sehingga mudah dititrasi, apalagi bila diberikan dengan pemasangan *Swan-Ganz catheter*.

Pada pasien RM berat dengan hipotensi, sebaiknya pemberian sodium Nitropruside harus dihindari. *Intra Aortic Balloon Counter Pulsation* dapat dipergunakan untuk memperbaiki *mean arterial blood pressure*, dimana diharapkan dapat mengurangi *afterload* dan meningkatkan *forward output* (pengeluaran darah dari ventrikel kiri).

Pergantian katup mitral baru bisa dipertimbangkan sesudah hemodinamik stabil.

Terapi Medikamentosa pada RM Kronik

Prevensi terhadap endokarditis infektif pada RM sangat penting. Pasien usia muda dengan RM karena penyakit jantung rematik harus mendapat profilaksis terhadap demam rematik. Untuk pasien dengan AF perlu diberikan digoksin dan atau beta bloker untuk kontrol frekuensi detak jantung (*rate control*).

Oral antikoagulan harus diberikan pada pasien dengan AF. *Beta blocker* merupakan obat pilihan utama pada sindroma MVP, dimana sering ditemukan keluhan berdebar dan nyeri dada. Diuretik sangat bermanfaat untuk kontrol gagal jantung, dan untuk kontrol keluhan terutama sesak napas. *ACE inhibitor* dilaporkan bermanfaat pada RM dengan disfungsi ventrikel kiri, memperbaiki survival dan memperbaiki simtom. Juga RM fungsional sangat bermanfaat dengan *ACE inhibitor* ini.

Intervensi Perkutan

Prosedur *mitral clip* ini dipertimbangkan pada pasien RM derajat berat dengan gejala yang memenuhi kriteria secara ekokardiografi, kasus yang berdasarkan pendapat tim jantung tidak dapat dioperasi, atau berisiko tinggi, dan memiliki angka harapan hidup lebih dari 1 tahun. (rekomendasi kelas IIb)

Catheter-based intervention telah berkembang untuk menkoreksi RM secara perkutan. Data dari EVEREST (*endovascular Velve Edge to Edge Repair Study trials*) menyatakan angka keberhasilan prosedur *mitral clip* sekitar 75%.

Indikasi prosedur mitral clip masih terbatas karena memerlukan penilaian yang tepat sehingga kriteria indikasi prosedur mitral *clip* terpenuhi secara ekokardiografi.

Terapi dengan Operasi

Ada dua pilihan yaitu rekonstruksi dari katup mitral dan penggantian katup mitral (*mitral valve replacement*).

Ada beberapa pendekatan dengan rekonstruksi valvular ini, tergantung dari morfologi lesi dan etiologi RM, dapat berupa valvular *repair* misalnya pada MVP, *annuloplasty*, memperpendek *chordae* dan sebagainya.

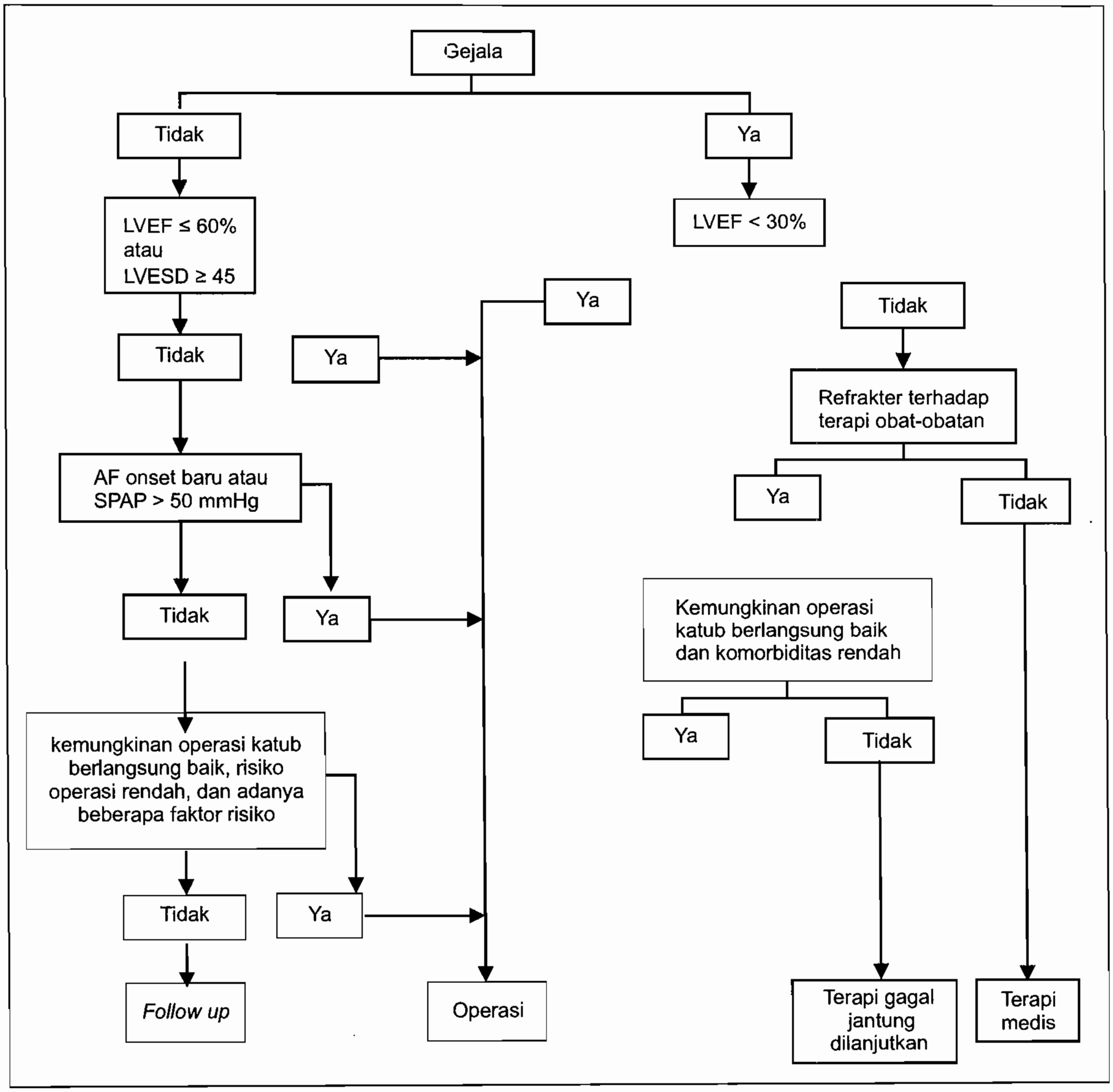
Sebelum rekonstruksi ataupun sebelum *replacement* perlu penilaian apparatus mitral secara cermat, dan *performance* dari ventrikel kiri. Namun kadang saat direncanakan rekonstruksi, sesudah dibuka, ternyata harus diganti atau di *replacement*.

Penggantian katup mitral, dipastikan apabila dengan rekonstruksi tidak mungkin dilakukan.

Apabila diputuskan untuk *replacement*, maka pilihan adalah apakah pakai katup *mechanical* dimana ketahanan dari *valve mechanical* ini sudah terjamin, namun terdapat risiko tromboemboli dan harus minum antikoagulan seumur hidup atau katup bioprotese (*biologic valve*) dimana umur *valve* sulit diprediksi, namun tidak perlu pakai antikoagulan lama.

Kapan tindakan penggantian katup diakukan masih banyak para ahli yang belum sepaham, namun ada kecenderungan semakin cepat semakin baik, sebelum terjadi disfungsi ventrikel kiri. Disfungsi ventrikel kiri biasanya *irreversible*, walau katupnya sudah diganti. Sebagai pegangan, *European society of cardiology* mengeluarkan bagan dan rekomendasi dalam penatalaksanaan RM

Pembedahan diindikasikan pada pasien RM dengan gejala. Indikasi lain ialah pasien RM dengan gejala, LVEF >30% dan LVESD <55 mm (rekomendasi IB), pasien RM tampa gejala dengan disfungsi LV (LVESD ≥ 45 mm dan atau LVEF ≤60%) (rekomendasi IC), pasien RM tak bergejala dengan fungsi LV masih baik dan didapatkan Atrial fibrilasi onset baru atau SPAP >50 mmHg (rekomendasi IIA), pasien RM tampa gejala dengan fungsi LV baik, risiko operasi ringan, flail leaflet, LVESD ≥40mm (rekomendasi IIA), dan pasien RM dengan disfungsi LV (LVEF <30% atau LVESD ≥55 mm) refrakter dengan terapi obat-obatan dan memiliki komorbid ringan. (rekomendasi IIA).


Gejala
Tidak
Ya
LVEF ≤ 60% atau LVESD ≥ 45
LVEF < 30%
Ya
Tidak
Ya
Tidak
Refrakter terhadap terapi obat-obatan
AF onset baru atau SPAP > 50 mmHg
Ya
Tidak
Tidak
Ya
Kemungkinan operasi katub berlangsung baik dan komorbiditas rendah
kemungkinan operasi katub berlangsung baik, risiko operasi rendah, dan adanya beberapa faktor risiko
Ya
Tidak
Tidak
Ya
Follow up
Operasi
Terapi gagal jantung dilanjutkan
Terapi medis

Gambar 1. Algoritme regurgitasi mitral

AF: atrial fibrilasi; SPAP: *systolic pulmonary arterial pressure*; LVEF: *left ventricular ejection fraction*, LVESD: *left ventricular end systolic diameter*

Sumber: Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

RM Kronik

Indikasi pembedahan katub mitral pada RM kronik: pembedahan diindikasikan pada pasien RM berat, yang akan menjalani CABG, LVEF >30% (rekomendasi IC), pembedahan diindikasikan pasien RM derajat sedang yang akan dilakukan operasi CABG (rekomendasi IIA).

REFERENSI

Sarano ME, Hartzell VS, Abdul Jamil T, Robert LF. Chronic mitral regurgitation. 3rd Ed. Valvular Heart Disease 2000 by Lippincott William & Wilkin;115-55.

Carabello BA. Acute mitral regurgitation. 3rd Ed. Valvular Heart Disease 2000 by Lippincott William & Wilkin;143-55.

Eugene Brauwald. Valvular heart disease. 16 ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2005 Mc Graw-Hill; 1390-5. Edited by Kaspen et al.

Barry M Massie Thomas M Amidon: Mitral regurgitation in Current medical diagnosis & treatment 2003. Edited by Tierney LM, McPhee J/Hapadakis MA. Lange Medical Books/ McGraw Hill. The Heart. 42nd Ed. Current Medical Diagnosis & Treatment 2003.; 322-8.

J.S. Fleming. Lecture notes on cardiology. (Chapter 7: Mitral Valve Disease).

Sjahbudin HR, Maurice ES, Hartzel et all. Mitral regurgitation. 10th ed. 2001; in Hursts the Heart Ed. By Fuster V, et al. Internal edition Mc Graw Hill Medical Publish Divisi; 1708-27..

Catherine M Otto. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N Engl J Med, Vol.345, 2001; 740-5.

ACA/AHA guidelines for the management of patient with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Quidelines (Committee on Management of Patient with Valvular Heart Disease). J Am. Coll Cardiol 1998:32:1486-588.

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes AJ, Esquivias GB, Baumgartner H et all. Mitral regurgitation.Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS);2012:19-25

160

STENOSIS AORTA

Marulam M. Panggabean, Birry Karim

PENDAHULUAN

Stenosis aorta yang dikenal sebagai *aortic stenosis* (AS) merupakan jenis penyakit jantung katub tersering d Eropa dan Amerika Utara. AS primer ditandai dengan kalsifikasi pada usia lanjut (2-7% populasi di atas >65 tahun). Penyebab kedua tersering ialah AS akibat kongenital yaitu penyakit jantung reumatik, yang saat ini mulai jarang kekerapannya, terjadi pada kelompok usia muda.

Gejala seperti sesak saat aktivitas, angina, hingga sinkop merupakan petunjuk yang penting dalam menangani kasus stenosis aorta. Pemeriksaan ekokardiografi merupakan pemeriksaan diagnostik yang penting karena dapat menilai adanya AS, menilai derajat berat tidaknya kalsifikasi katub, fungsi LV, dan ketebalan dinding, mendeteksi adanya penyakit katub lain dan abnormalitas aorta, dan memberikan informasi prognosis. Ekokardiografi Doppler merupakan tehnik yang baik untuk menilai derajat beratnya AS.

ETIOLOGI STENOSIS AORTA

Etiologi stenosis aorta adalah kalsifikasi senilis, variasi kongenital, penyakit jantung rematik. Di negara maju, etiologi terutama oleh kalsifikasi-degeneratif dan seiring dengan prevalensi penyakit jantung koroner dengan faktor risiko yang sama, sedang di negara kurang maju didominasi oleh penyakit jantung rematik

DIAGNOSIS STENOSIS AORTA.

Pada tahap asimtomatik, stenosis aorta ditandai oleh murmur sistolik ejeksi di basis jantung yang menyebar ke leher, paling keras di daerah aorta dan apeks. Pada awalnya karena curah jantung masih baik, murmur ini keras dan kasar puncak mid-sistol dan disertai *thrill*. Pada perkembangannya curah jantung mulai menurun, murmur ini menjadi lebih halus dengan puncak di akhir sistol. Pada stenosis aorta kongenital, murmur ini biasanya didahului oleh klik sistolik. Perabaan amplitude nadi menurun (*pulsus parvus et tardus*). Bunyi jantung kedua melemah atau terdengar hanya satu komponen saja. Bila disertai regurgitasi aorta akan ditemukan *early diastolik murmur*. Foto toraks dapat normal tahap awal karena hipertrofi konsentrik ventrikel kiri. Kalsifikasi aorta dapat terlihat pada fluoroskopi. Pada tahap lanjut akan ditemukan dilatasi *post stenotik aorta asendens,* dilatasi venrikel kiri, kongesti paru, pembesaran atrium kiri dan rongga jantung kanan. Elektrokardiografi menunjukkan pembesaran ventrikel kiri. Pada kasus lanjut akan ditemukan depresi segmen ST dan inversi gelombang T (*LV Strain*) di sandapan I,AVL dan prekordial. Namun beratnya AS tidak bisa disingkirkan walaupun tanpa hipertrofi ventrikel kiri pada EKG. Ekokardiografi sangat membantu untuk menunjukkan penebalan dan kalsifikasi daun katup aorta. Gerak dan Jenis katup bikuspid (kongenital) atau trikuspid, hipertrofi ventrikel kiri, fraksi ejeksi yang menggambarkan fungsi sistolik ventrike kiri dapat pula dinilai. Kecepatan aliran darah di katup aorta (*trans-valvular aortic velocity disingkat V*) dapat diukur dengan Doppler-Ekokardiografi. [2,3,4]. Gradien katup aorta dapat dikalkulasi dengan memakai rumus Bernoulli Gradien = 4 x V2

Treadmil Exercise Test dulu dianggap kontraindikasi pada stenosis aorta. Sekarang perlu bagi pasien stenosis aorta asimtomatik dengan *velocity* transvalvular antara 3-4 m/detik.[2,3,4] Dobutamin stress eko dapat pula dipakai untuk memastikan beratnya penyakit pada stenosis aorta dengan gradien trans-aorta rendah atau fungsi sistolik yang menurun.[1]

MSCT dan CRM memberikan informasi dalam menilai pelebaran aorta asenden. MSCT dapat berguna dalam menilai area katub dan kalsifikasi koroner terutama menilai prognosis. MSCT telah menjadi alat diagnostikc untuk mengevaluasi aorta, distribusi kalsium, aorta asenden, dan patologi arteri perifer dan dimensi sebelum menjalani tindakan TAVI. CRM juga bermanfaat untuk mendeteksi dan mengukur fibrosis miokard, dan memberikan tambahan informasi prognosis pada pasien yang bergejala tampa disertai CAD.

Kateterisasi jantung dan angiografi koroner diperlukan oleh ahli bedah jantung bila direncanakan tindakan operasi katup untuk menilai beratnya stenosis (gradien katup dan area katup aorta), menilai anatomi katup,fungsi sistolik ventrikel kiri dan menilai ada tidaknya penyakit jantung koroner.[1,3,4] Indikasi kateterisasi adalah: pasien dengan 1) AS serta tanda iskemia miokard untuk memastikan keterlibatan arteri koronaria, 2) Kelainan Multivalvular untuk memastikan kelainan di masing-masing katup, 3) Pasien AS muda asimtomatik dan non-kalsifikasi dan tindakan *valvotomi* balon masih dapat dilakukan, 4) Kecurigaan obstruksi infra-valvular seperti kardiomiopati hipertrofik obstruktif

PERJALANAN PENYAKIT

Stenosis aorta asimtomatik mengalami periode normal yang laten dan lamanya tergantung etiologi. Pada masa laten ini akan terjadi fibrosis dan kalsifikasi katup. Periode laten ini lebih pendek pada stenosis aorta karena aorta bikuspid serta reumatik dibandingkan dengan sklerotik aorta. Gejala yang paling sering muncul adalah angina (35%), sinkop (15%) dan gagal jantung (50%). Begitu gejala muncul, rata-rata hanya 25% yang bertahan hidup 3 tahun. Pasien dengan angina hanya 50% bertahan hidup 5 tahun, kecuali dilakukan operasi ganti katup. Pasien dengan sinkop hanya 50% yang bertahan hidup 3 tahun. Pasien dengan gagal jantung hanya 50% yang bertahan hidup 2 tahun.[2] Risiko mati mendadak pada pasien asimtomatik hanya sekitar 2% sehingga pembedahan harus segera dilakukan pada pasien stenosis aorta simtomatik.

Pasien asimtomatik akan mengalami mati mendadak sebesar 0,5%/tahun. Pasien yang sudah dioperasi akan mengalami re-operasi sebesar 1% pertahun dengan risiko kematian operasi sebesar 1%

Gradasi stenosis asimtomatik dapat diukur dengan Doppler dan dapat dipakai sebagai penentu timbulnya gejala. Hanya 3% pasien dengan Trans-valvular *velocity* >4m/detik yang bertahan asimtomatik dalam 2 tahun. Sedangkan 85% pasien asimtomatik dengan kecepatan <3m/detik dapat tetap hidup tanpa keluhan dalam 5 tahun. Beratnya kalsifikasi katup oarta, peningkatan *jet velocity* yang progresif serta adanya penyakit jantung koroner mempercepat timbulnya gejala dan memperburuk prognosis.[3,4]

PATOGENESIS

Hambatan aliran darah di katup aorta (*progressive pressure overload of left ventricle* akibat stenosis aorta) akan merangsang mekanisme RAA (Renin-Angiotensin-Aldosteron) beserta mekanisme lainnya agar miokard hipertrofi. Penambahan massa otot ventrikel kiri ini akan meniqkatkan tekanan intra-ventrikel agar dapat melampaui tahanan stenosis aorta tersebut dan mempertahankan *wall stress* berdasarkan rumus Laplace: *Stress*= (*pressurexradius*): *2 x thickness*. Namun bila tahanan aorta bertambah, maka hipertrofi akan berkembang menjadi patologik dengan gejala sinkop, iskemia sub-endokard yang menghasilkan angina dan berakhir dengan gagal miokard (gagal jantung kongestif)

PENATALAKSANAAN

Tidak ada pengobatan medikamentosa untuk AS asimtomatik, tetapi begitu timbul gejala seperti sinkop, angina atau gagal jantung segera harus dilakukan operasi katup, tergantung pada kemampuan dokter bedah jantung (*repair atau replace*).

Pasien asimtomatik perlu dirujuk untuk pemeriksaan Doppler-Ekokardiografi.

Trans-valvular velocity lebih dari 4m/detik dianjurkan untuk menjalani operasi seperti pasien simtomatik.

Transvalvular-velocity kurang dari 3m/detik tetap diobservasi saja dan dibuat Doppler-ekokardiografi tiap 6 (bagi mereka yang disertai penyakit jantung koroner atau kalsifikasi sedang dan berat) atau tiap tahun bila tidak ditemukan hal dimuka. Bila transvalvular–*velocity* antara 3-4 m/detik dianjurkan *Treadmil Exercise Test* protokol Bruce dengan pengawasan ketat dilakukan untuk menetukan saat operasi. Bila timbul gejala saat tes, tekanan darah turun saat tes atau kemampuan yang sangat rendah (digambarkan dengan waktu latihan yang sangat pendek), maka pasien dianjurkan untuk operasi katup seperti pada pasien simtomatik.

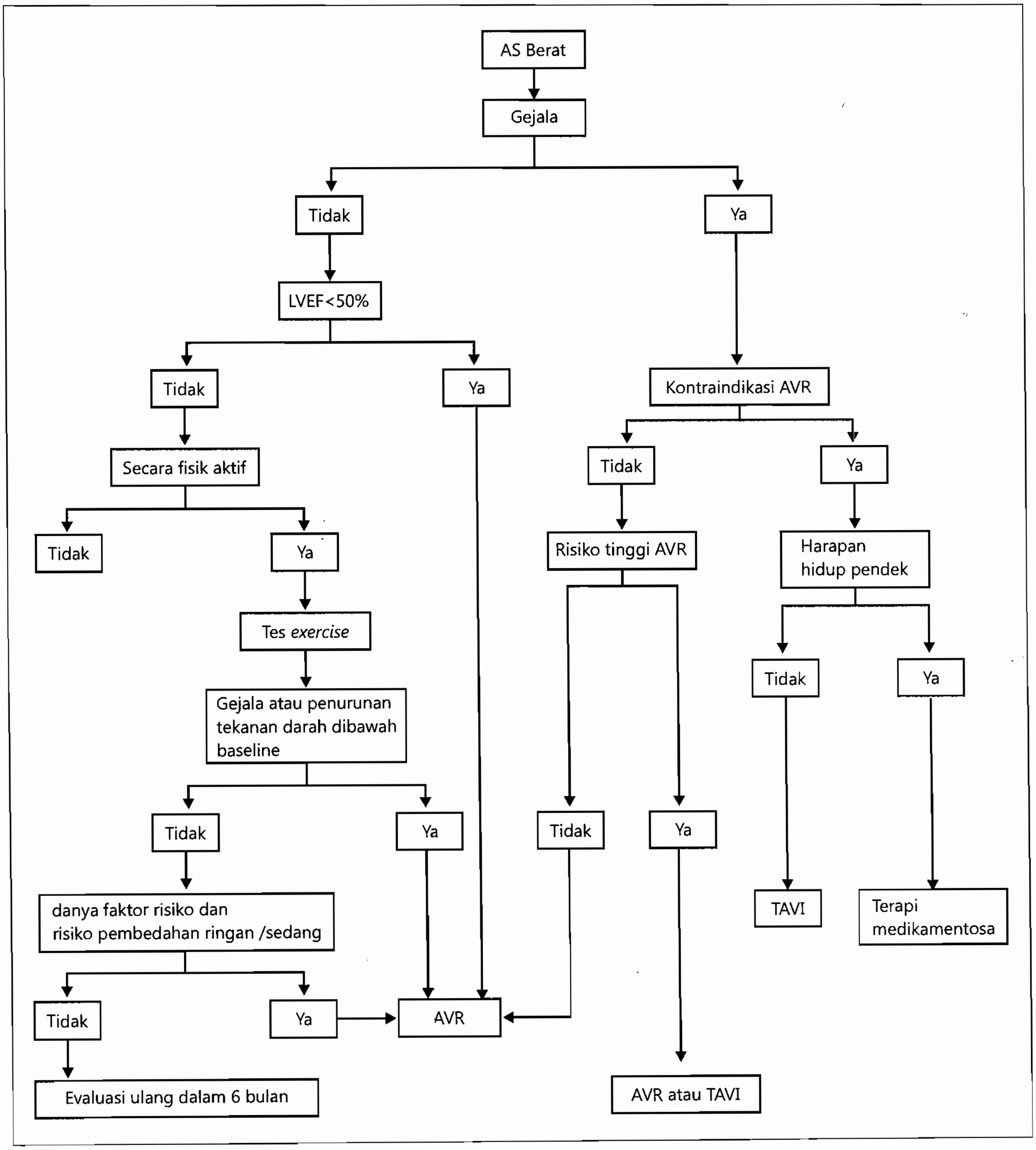
Karena patogenesis stenosis aorta akibat skerosis aorta dianggap sama seperti aterosklerosis, maka semua tindakan untuk pencegahan aterosklerosis harus diberikan untuk mencegah progresivitas stenosis.[5]

TERAPI MEDIKAMENTOSA

Aktivitas fisik berat dihindarkan pada pasien AS berat (<0,5 cm^2/m^2 walaupun masih asimtomatik. Pasien AS dengan gejala membutuhkan intervensi dini karena tidak ada terapi medikamentosa untuk AS yang dapat memperbaiki kondisi pasien. Pasien yang tidak dapat dilakukan TAVI atau menunggu penjadwalan tindakan operasi ataupun prosedur TAVI dapat diberikan obat-obatan seperti digoxin, diuretik, ACE *inhibitor* atau ARB bila didapatkan gejala-gejala gagal jantung. NTG diberikan bila ada angina. Statin dianjurkankan untuk mencegah kalsifikasi daun katup aorta.

INDIKASI *BALLOON VALVULOPLASTY*

Balloon valvuloplasty merupakan tindakan yang dilakukan pada pasien dengan hemodinamik stabil sebelum dilakukan operasi atau TAVI, atau pasien dengan AS berat bergejala yang memerlukan operasi non jantung


AS Berat
Gejala
Tidak
Ya
LVEF<50%
Tidak
Ya
Kontraindikasi AVR
Secara fisik aktif
Tidak
Ya
Tidak
Ya
Risiko tinggi AVR
Harapan hidup pendek
Tes exercise
Tidak
Ya
Gejala atau penurunan tekanan darah dibawah baseline
Tidak
Ya
Tidak
Ya
danya faktor risiko dan risiko pembedahan ringan /sedang
TAVI
Terapi medikamentosa
Tidak
Ya
AVR
Evaluasi ulang dalam 6 bulan
AVR atau TAVI

Gambar 1. Algoritme stenosis aorta

aS: *aortic stenosis;* AVR: *aortic valve replacement*; TAVI: *transcatheter aortic valve implantation* segera. Balloon valvuloplasty dipertimbangkan pada kasus tertentu dimana pembedahan menjadi kontraindikasi akibat beberapa komorbid yang berat dan didapatkan kontraindikasi TAVI.

INDIKASI *TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION*

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) sebaiknya hanya dilakukan di rumah sakit dengan ahli bedah jantung yang selalu siap. TAVI diindikasikan pada pasien AS berat dengan gejala yang berdasarkan keputusan tim jantung tidak dapat dilakukan pembedahan karena banyaknya komorbid pada pasien.

OPERASI

Operasi dianjurkan bila area katup <1 cm^2 atau 0.6 cm/m^2 permukaan tubuh), disfungsi ventrikel kiri (*stress test*), dilatasi post stenostik aorta walaupun asimtomatik. Stenosis aorta karena kalsifikasi biasanya terjadi pada orang tua yang telah pula mengalami penurunan fungsi ginjal, hati dan paru. Evaluasi dari organ organ ini diperlukan sebelum operasi dilakukan.

Indikasi AVR: AS berat dengan gejala (rekomendasi IB), AS berat pada pasien yang menjalani CABG, operasi aorta asenden atau katub lain (rekomendasi IC), AS berat tak bergejala dan disfungsi LV sistolik (EF<50%) (rekomendasi IC), AS berat tanpa gejala dan dengan uji latih jantung didapatkan gejala yang berhubungan dengan AS (rekomendasi IC), AS berat tanpa gejala dan dengan uji latih jantung didapatkan hipotensi (rekomendasi IIa), AS derajat sedang pada pasien yang menjalani CABG, operasi aorta asenden atau katub lain (rekomendasi IIa), AS berat dengan gejala *low flow, low gradient* dengan penurunan fungsi ejeksi fraksi (rekomendasi IIa), pasien tampa gejala, dengan EF normal, tanmpa disertai abnormalitas dari uji latih jantung, bila risiko operasi risiko rendah dan terdapat lebih dari 1 temuan berikut: AS berat dengan *peak transvalvular velocity* >5.5 m/s atau kalsifikasi katub berat dan kecepatan progresi *peak transvalvular velocity* ≥ 0.3m/s tiap tahunnnya (rekomendasi IIa), AS berat tak bergejala *low flow, low gradient*, dan disfungsi LV tampa *flow reserve* (rekomendasi IIb)

PEMERIKSAAN SERIAL

Evaluasi meliputi pemeriksaan ekokardiografi dengan focus pemeriksaan progresifitas hemodinamik, fungsi LV, dan hipertrofi, serta aorta asenden. AS berat tampa gejala dievaluasi tiap 6 bulan, sedangkan penilaian adanya derajat kalsifikasi dievaluasi setiap tahun.

PROGNOSIS

Survival rate 10 tahun pasien pasca operasi ganti katup aorta adalah sekitar 60% dan rata rata 30% katup artifisial bioprotesis mengalami gangguan setelah 10 tahun dan memerlukan operasi ulang. Katup metal artifisial harus dilindungi dengan antikoagulan untuk mencegah trombus dan embolisasi. Sebanyak 30% pasien ini akan mengalami komplikasi perdarahan ringan-berat akibat dari terapi tersebut. Valvuloplasti aorta perkutan dengan balon dapat dilakukan pada pasien anak atau anak muda dengan AS kongenital non-kalsifikasi. Pada orang dewasa dengan kalsifikasi, tindakan ini menimbulkan restenosis yang tinggi.[6]

REFERENSI

Stewart WJ and Carabello BA,Aortic Valve Disease.In:Topol EJ(Editor),Textbook of Cardiovascular Medicine,ed2,Lippincot Williams and Wilkins,Philadelphia,2002,509-516

Carabello,BA,Is it time to Operate on Asymptomatic Aortic Stensosis?ACCEL.November 2004,vol 36,no 11,Disc 1

Otto,CM,Aortic Stenosis:even mild disease is significant.Eur J Card 2004;25:185-187

Roserhek R,Klaar U,Schemper M etal,Mild and moderate aortic stenosis.Eur J Card 2004;25:199-205

Fuster V, Aortic Valve Sclerosis.The 37th Annual New york Cardiovascular Symposium:Major Topics in Cardiology Today,New York Hilton and Towers,New York,December 10-12,2004:

Brauwald E.Valvular Heart Disease. In Kasper DL,Braunwald E,Fauchi AS et.al(editor),Harrison's Principles of Internal Medicine 16 ed,2003:1390-1403

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes AJ, Esquivias GB, Baumgartner H et all. Aortic Stenosis. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS);2012:13-19

161

REGURGITASI AORTA

Saharman Leman, Birry Karim

PENDAHULUAN

Abnormalitas katup jantung yang dibahas dalam bab ini menyangkut katup aorta, baik segi etiologi, patofisiologis, gambaran klinis serta penatalaksanaannya. Kelainan ini merupakan penyakit jantung yang masih cukup tinggi insidensinya. Beberapa jenis pemeriksaan dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis seperti fonokardiografi, kateterisasi kardiak, serta angiografi, seperti yang sudah dibahas pada bab sebelumnya.

EPIDEMIOLOGI

Karl et al melakukan penelitian terhadap 246 pasien yang menderita regurgitasi aorta yang berat. Didapatkan angka kematian lebih tinggi dari yang diharapkan (10 tahun, 34 ± 5%, p <0,001) dan angka kesakitan meningkat tinggi pada pasien yang diterapi secara konservatif. Prediksi angka harapan hidup pasien tergantung dari umur, kelas fungsional, *index comorbidity*, fibrilasi atrium, dan diameter sistolik akhir ventrikel kiri. Dari penelitian prospektif di Eropa terhadap pasien dengan kelainan katup jantung, didapatkan bahwa pasien dengan kelainan katup ini masih perlu tindakan intervensi yang segera. Jenis kelainan katup yang sering didapatkan adalah stenosis aorta 43,1% dari 1197 pasien, regurgitasi mitral 31,5% dari 877 pasien, regurgitasi aorta 13,3% dari 369 pasien, stenosis mitral 12,1% dari 336 pasien. Kelainan degeneratif masih merupakan penyebab tersering regurgitasi aorta. Dari studi *Framingham* didapatkan 4,9% angka kejadian regurgitasi aorta dan 10% dari *strong heart study* dari 250 pasien.

ETIOLOGI

Regurgitasi darah dari aorta ke ventrikel kiri dapat terjadi dalam 2 macam kelainan yaitu:

- Dilatasi pangkal aorta seperti yang ditemukan pada:
  - Penyakit kolagen
  - Aortitis sifilitika
  - Diseksi aorta
- Penyakit katup artifisial.
  - Penyakit jantung reumatik
  - Endokarditis bakterialis
  - *Aorta artificial congenital*
  - *Ventricular septal defect* (VSD)
  - Ruptur traumatik
  - *Aortic left ventricular tunnel*
- Genetik
  - Sindrom marfan
  - Mukopolisakaridosis

PATOFISIOLOGI

Dilatasi ventrikel merupakan kompensasi utama pada regurgitasi aorta, bertujuan untuk mempertahankan curah jantung disertai peninggian tekanan artifisial ventrikel kiri. Pada saat aktivitas, denyut jantung dan resistensi vaskular perifer menurun sehingga curah jantung bisa terpenuhi.

Pada tahap lanjut, tekanan atrium kiri, *pulmonary wedge pressure,* arteri pulmonal, ventrikel kanan dan atrium kanan meningkat sedangkan curah jantung menurun walaupun pada waktu istirahat

GEJALA KLINIS

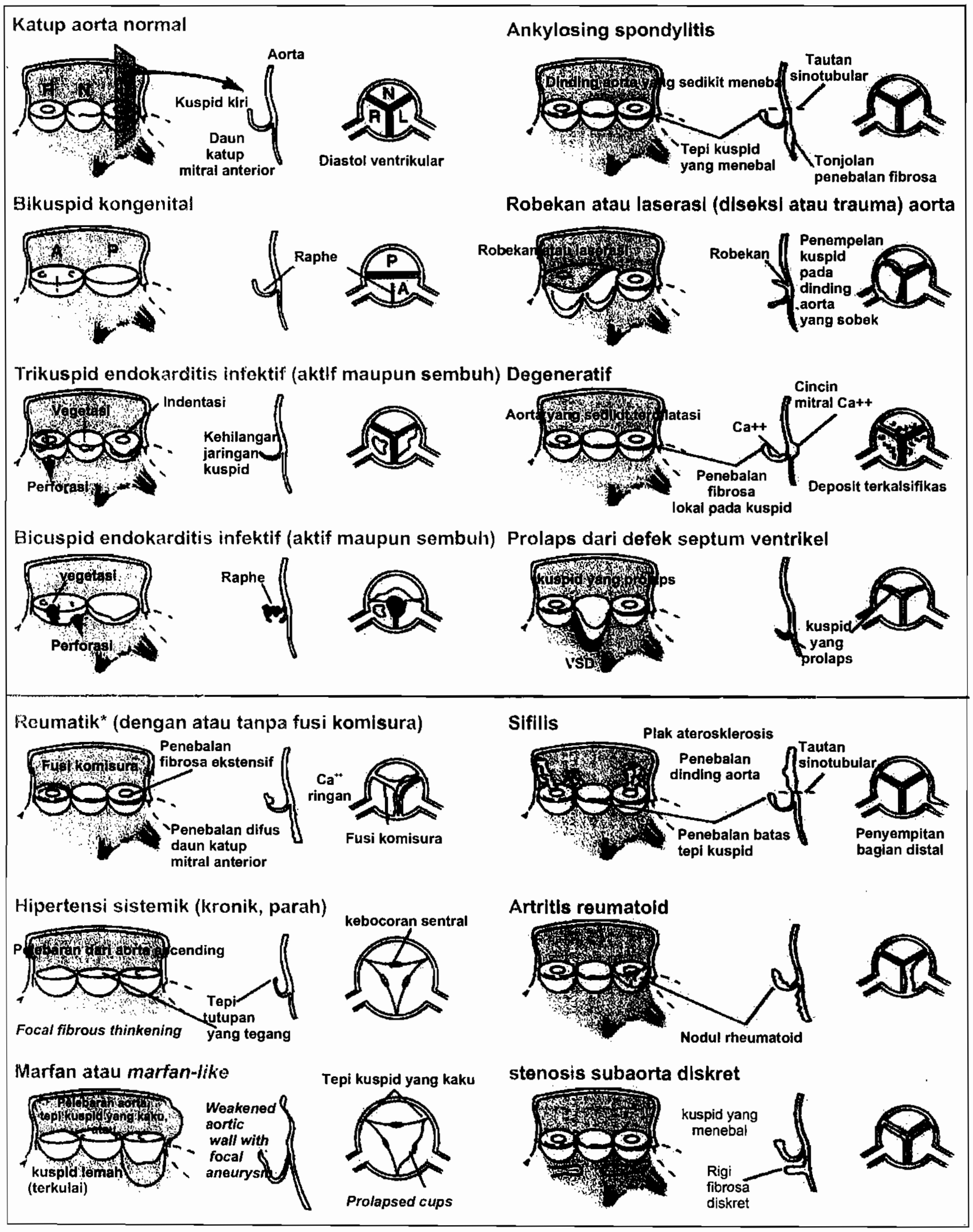
Ada 2 macam gambaran klinis regurgitasi yang berbeda yaitu:

Regurgitasi aorta kronik. Biasanya terjadi akibat proses kronik seperti penyakit jantung reumatik, sehingga artifisial kardiovaskular sempat melakukan mekanisme kompensasi. Tapi bila kegagalan ventrikel sudah muncul, timbullah keluhan sesak napas pada waktu melakukan aktivitas dan sekali-sekali timbul *artificial nocturnal dyspnea*. Keluhan akan semakin memburuk antara 1 –10 tahun berikutnya. Angina pektoris muncul pada tahap akhir penyakit akibat rendahnya tekanan artifisial dan timbulnya hipertrofi ventrikel kiri.

Pemeriksaan jasmani menunjukkan nadi, selar dengan tekanan nadi yang besar dan tekanan artifisial rendah, gallop dan bising artifisial timbul akibat besarnya curah sekuncup dan regurgitasi darah dari aorta ke ventrikel kiri. Bising artifisial lebih keras terdengar di garis sternal kiri bawah atau apeks pada kelainan katup artifisial, sedang pada dilatasi pangkal aorta, bising terutama terdengar di garis sternal kanan. Bila ada ruptur daun katup, bising ini sangat keras dan musikal.

Kadang-kadang ditemukan juga bising sistolik dan *thrill* akibat curah sekuncup meningkat (tidak selalu merupakan akibat stenosis aorta). Tabrakan antara regurgitasi aorta yang besar dan aliran darah dari katup mitral menyebabkan bising *mid/late* diastolik (bising *Austin Flint*).

Elektrokardiografi menunjukkan adanya hipertrofi ventrikel kiri dengan *strain*. Foto dada memperlihatkan adanya pembesaran ventrikel kiri, elongasi aorta, dan pembesaran atrium kiri.


Katup aorta normal
R
N
Aorta
Kuspid kiri
Daun katup mitral anterior
N
R
L
Diastol ventrikular
Ankylosing spondylitis
Dinding aorta yang sedikit menebal
Tautan sinotubular
Tepi kuspid yang menebal
Tonjolan penebalan fibrosa
Bikuspid kongenital
A
P
Raphe
P
A
Robekan atau laserasi (diseksi atau trauma) aorta
Robekan atau laserasi
Robekan
Penempelan kuspid pada dinding aorta yang sobek
Trikuspid endokarditis infektif (aktif maupun sembuh)
Vegetasi
Indentasi
Kehilangan jaringan kuspid
Perforasi
Degeneratif
Aorta yang sedikit terdilatasi
Ca++
Cincin mitral Ca++
Penebalan fibrosa lokal pada kuspid
Deposit terkalsifikas
Bicuspid endokarditis infektif (aktif maupun sembuh)
vegetasi
Raphe
Perforasi
Prolaps dari defek septum ventrikel
kuspid yang prolaps
VSD
kuspid yang prolaps
Reumatik* (dengan atau tanpa fusi komisura)
Fusi komisura
Penebalan fibrosa ekstensif
Ca++ ringan
Penebalan difus daun katup mitral anterior
Fusi komisura
Sifilis
Plak aterosklerosis
Penebalan dinding aorta
Tautan sinotubular
Penebalan batas tepi kuspid
Penyempitan bagian distal
Hipertensi sistemik (kronik, parah)
Pelebaran dari aorta ascending
kebocoran sentral
Tepi tutupan yang tegang
Focal fibrous thinkening
Artritis reumatoid
Nodul rheumatoid
Marfan atau marfan-like
Pelebaran aorta, tepi kuspid yang kaku, atau
Weakened aortic wall with focal aneurysm
Tepi kuspid yang kaku
Prolapsed cups
kuspid lemah (terkulai)
stenosis subaorta diskret
kuspid yang menebal
Rigi fibrosa diskret

Gambar 1. Diagram bermacam-macam kasus regurgitasi aorta (Braunwald, 2001)

Ekokardiografi menunjukkan adanya volume berlebih pada ventrikel kiri dengan dimensi ventrikel kiri yang sangat melebar dan gerakan septum dan dinding posterior ventrikel kiri yang hiperkinetik. Kadang kadang daun katup mitral anterior atau septum interventrikular bergetar halus (*fluttering*). Ekokardiografi merupakan kunci pemeriksaan dalam mendiagnosis dan mengkuantifikasi derajat severitas AR, menggunakan *colour Doppler* (terutama *vena contracta*), dan *pulsed-wave Doppler.*

Ekokardiografi juga penting dalam mengevaluasi mekanisme regurgitasi, menjelaskan anatomi katub, dan menentukan apakah katub dapat dilakukan operasi atau tidak. Kalau koreksi katub atau *valve sparring intervention* dilakukan, *transoesophageal echocardiography* (TEE) dapat dilakukan preoperatif untuk menentukan anatomi dari katub aorta.

Cardiac RMI atau MSCT ialah pemeriksaan yang direkomendasi untuk mengevaluasi aorta pada pasien dengan sindrom Marfan, atau bila pelebaran aorta dideteksi dari pemeriksaan ekokardiografi, terutama pada pasien dengan *bicuspid aortic valves.*

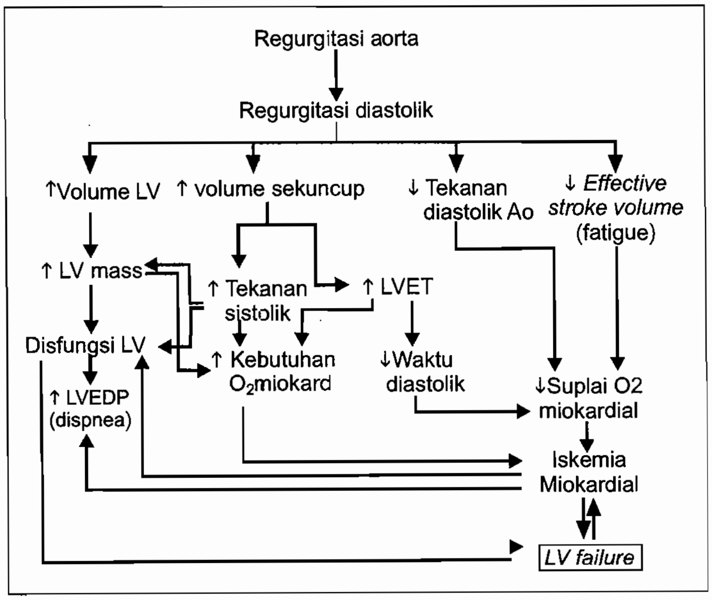
Tanda kebocoran perifer yang dapat ditemukan pada regurgitasi aorta adalah:

- tekanan nadi yang melebar
- nadi *artifici's*
- nadi *quincke's*
- tanda *hill's*
- pistol *shot sound*
- tanda *traube's*
- tanda *duroziez's*
- tanda *de musset*
    - tanda *muller's*
    - tanda *rosenbach*
    - tanda *gerhardt's*
    - tanda *landolfi's*

Regurgitasi aorta akut. Berbeda dengan regurgitasi kronik, regurgitasi akut biasanya timbul secara mendadak dan banyak, sehingga belum sempat terjadi mekanisme kompensasi yang sempurna. Gejala sesak napas berat akibat tekanan vena pulmonal yang meningkat secara tiba-tiba. Dengan semakin beratnya gagal jantung peninggian tekanan artifisial ventrikel kiri menyamai tekanan artifisial aorta, sehingga bising artifisial makin melemah. Hal ini akan menyulitkan diagnosis. Pemeriksaan elektrokardiografi dan foto rontgen bisa normal karena belum cukup waktu untuk terjadinya dilatasi dan hipertrofi, tetapi pada ekokardiografi terlihat kelebihan volume ventrikel kiri (*ventricular volume overload*), penutupan artifisial katup mitral dan kadang kadang endokarditis bakterialis dapat diagnosis dengan katup vegetasi.

PENATALAKSANAAN

Pengobatan medikamentosa. Digitalis harus diberikan pada regurgitasi berat dan dilatasi jantung walaupun asimtomatik. Regurgitasi aorta karena penyakit jantung reumatik harus mendapat pencegahan sekunder dengan antibiotik. Juga terhadap kemungkinan endokarditis bakterialis bila ada tindakan khusus.



Gambar 2. Patofisiologi regurgitasi aorta sehingga terjadi gagal jantung kiri melalui regurgitasi diastolik. LV :*Left Ventricle*, LVET: *Left Ventricle EjectionTime*, Ao: *Aortic*, LVEDP : *Left Ventricle End Diastolic Pressure* (Braunwald, 2001).

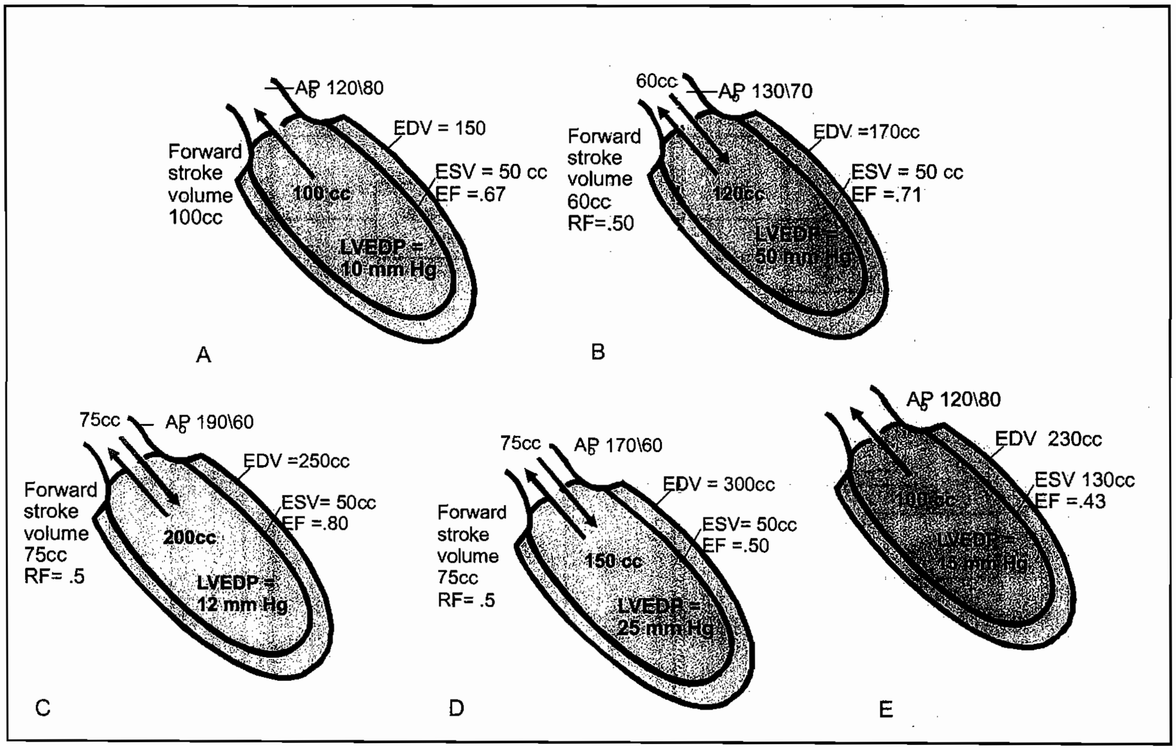
Mortalitas operasi pada regurgitasi aorta akibat sindrom *Marfan* cukup tinggi (10%). Beberapa pusat penelitian menganjurkan penggunaan obat-obatan penyekat beta seperti propranolol pada dilatasi aorta akibat sindrom *Marfan* untuk mengurangi pulsasi aorta yang begitu kuat memperlambat pelebaran aorta dan menurunkan risiko komplikasi aorta dan sebaiknya diberikan sebelum dan sesudah pembedahan.

Pengobatan dengan vasodilator seperti nifedipine, felodipine dan ACE inhibitor dapat mempengaruhi ukuran dan fungsi dari ventrikel kiri dan mengurangi beban di ventrikel kiri, sehingga dapat memperlambat progresivitas dari disfungsi miokardium.

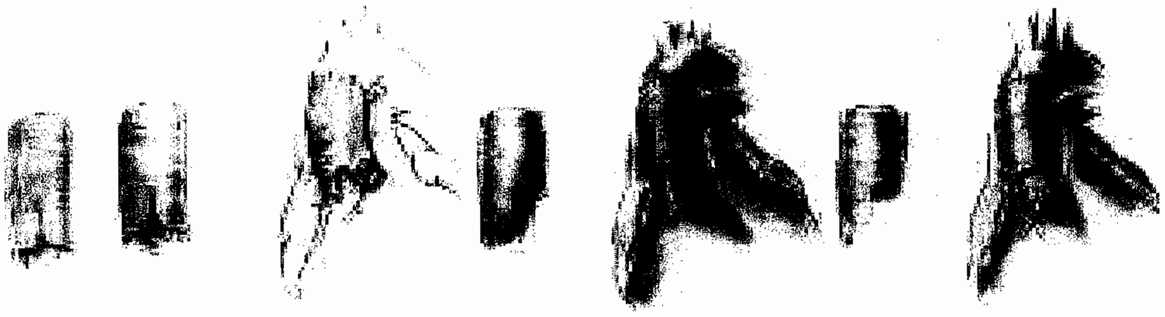
Pada individu dengan AR kronik berat dan gagal jantung, vasodilator (ACE *inhibitor* atau ARB) bermanfaat bila didapatkan hipertensi, ketika operasi kontraindikasi, atau disfungsi LV yang menetap pasca operasi.

PENGOBATAN

Pembedahan. Hanya pada regurgitasi aorta akibat diseksi aorta, reparasi katup aorta bisa dipertimbangkan. Sedang pada regurgitasi aorta akibat penyakit lainnya, katup aorta umumnya harus diganti dengan katup artifisial.


AoP 120\80
EDV = 150
Forward stroke volume 100cc
ESV = 50 cc
EF =.67
100cc
LVEDP = 10 mm Hg
A
60cc
AoP 130\70
EDV =170cc
Forward stroke volume 60cc RF=.50
ESV = 50 cc
EF =.71
120cc
LVEDP = 50 mm Hg
B
75cc
AoP 190\60
EDV =250cc
Forward stroke volume 75cc RF= .5
ESV= 50cc
EF =.80
200cc
LVEDP = 12 mm Hg
C
75cc
AoP 170\60
EDV = 300cc
Forward stroke volume 75cc RF= .5
ESV= 50cc
EF =.50
150 cc
LVEDP = 25 mm Hg
D
AoP 120\80
EDV 230cc
ESV 130cc
EF =.43
100cc
LVEDP = 15 mm Hg
E

Gambar 3. Perubahan hemodinamik pada regurgitasi aorta. A.Normal. B.Regurgitasi aorta akut. C.Regurgitasi aorta kronik. D.Regurgitasi aorta kronik dalam dekompensasi. E.Segera sesudah replacement katup aorta. (Kutip Braunwald, 2001)

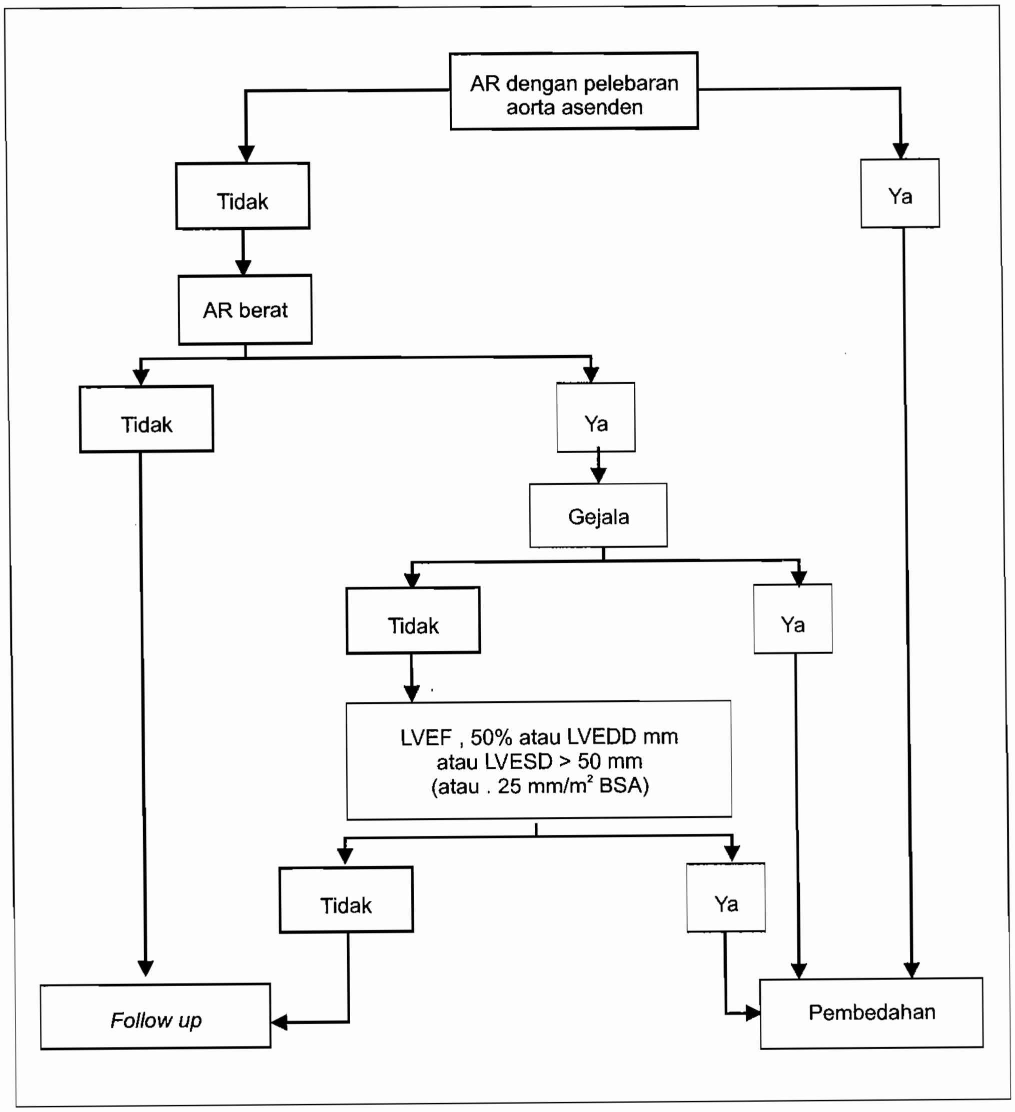


Gambar 4. Perbaikan katup aorta pada pasien dengan regurgitasi aorta berat (Kutip Braunwald, 2001)

Tehnik pergantian katub aorta merupakan teknik yang paling banyak digunakan dalam praktek sehari-hari dimana proporsi prosedur perbaikan katub meningkat di Rumah Sakit pusat rujukan. Prosedur ini dapat menyebabkan beberapa komplikasi yaitu kalsifikasi dan retraksi cuspis. Mortalitas operasi cukup rendah (1-4%) dimana angka mortalitas yang meningkat berkaitan dengan usia lanjut, gangguan fungsi LV, dan perlu tidaknya operasi katub disertai *coronary artery bypass grafting* (CABG) yang berkisar 3-7%.

Timbulnya keluhan, terutama sesak napas, merupakan indikasi operasi. Tapi pasien dengan regurgitasi beratpun bisa asimtomatik, padahal ventrikel kiri sudah dilatasi dan hipertrofi sehingga bisa mengakibatkan fibrosis otot jantung apabila dibiarkan. Bila ekokardiografi menunjukkan dimensi sistolik ventrikel kiri 55 mm atau *fractional shortening* 25% dipertimbangkan untuk tindakan operasi, sebelum timbul gagal jantung. Studi jangka panjang terhadap pasien dengan regurgitasi aorta dengan pembedahan memberikan hasil yang baik. Dari 125 pasien yang diikuti selama 13 tahun, didapatkan *mortality rate* 2,5% per pasien setahun. Prediksi yang baik didapatkan pada pasien dengan umur muda, *index endsystolic* angiografi kurang dari 120 ml/m^2 sebelum operasi, dan *dimensi end diastolic* berkurang pasca operasi lebih dari 20%. Dari data yang ada ternyata hasil akhir pembedahan pada perempuan dengan mengganti katup aorta lebih jelek dibandingkan pria. Sebagai contoh dari suatu studi terhadap 51 perempuan dan 198 pria, didapatkan tindakan bedah lebih sering terhadap perempuan dengan gejala yang berat, tetapi proporsi kematian setelah tindakan bedah pada perempuan dan pria adalah sama.

Secara umum rekomendasi untuk tindakan pengobatan dan pembedahan adalah pasien dengan pembesaran


AR dengan pelebaran aorta asenden
Tidak
Ya
AR berat
Tidak
Ya
Gejala
Tidak
Ya
LVEF , 50% atau LVEDD mm atau LVESD > 50 mm (atau . 25 mm/m² BSA)
Tidak
Ya
Follow up
Pembedahan

Gambar 5. Algoritme penatalaksanaan regurgitasi aorta ventrikel kiri (LV *end diastolic dimention* besar dari 65 mm) dan normal fungsi sistolik, dapat diterapi dengan vasodilator, dan nifedipin merupakan pilihan yang baik. Pembedahan dilakukan terhadap pasien dengan pembesaran ventrikel kiri yang progresif, dimensi diastolik akhir lebih dari 70 mm,.dimensi sistolik 50 mm dan EF 50%. Pasien dengan disfungsi ventrikel kiri yang simtomatis, harus dilakukan penggantian katup setelah periode pengobatan intensif dengan digitalis, diuretik, dan vasodilator untuk mencegah timbulnya gejala gagal jantung.

Indikasi Pembedahan

Pada pasien AR akut berat dengan gejala, intervensi operasi segera merupakan indikasi utama. Pada kasus AR kronik berat tujuan pengobatan adalah untuk mencegah kematian, mengurangi gejala, untuk mencegah timbulnya gagal jantung, dan untuk mencegah komplikasi aorta pada pasien dengan aneurisma aorta.

Pemeriksaan Serial

Pasien dengan AR ringan – sedang dapat dievaluasi tiap tahun dan dilakukan tiap 2 tahun dengan pemeriksaan ekokardiografi. Sedangkan semua pasien dengan AR berat dan normal fungsi LV sebaiknya diobservasi tiap 6 bulan. Bila diameter LV dan atau fungsi LV berubah signifikan, atau mendekati kriteria ambang untuk dilakukan tindakan, maka evaluasi sebaiknya dilakukan setiap 6 bulan. Sedangkan pada AR berat dengan fungsi sistolik LV baik dan parameter evaluasi menunjukkan hasil baik, maka evaluasi ulang dapat dilakukan setiap tahun

REFERENSI

Braunwald E (ed). Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company; 1980.p. 1127-47.

Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia : WB Saunders Company; 1980.p. 1153-5

Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia : WB Saunders Company; 2001.p. 1671-89

Bernard Lung et al, A Prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease, Euro Heart J. 2003;24: 1231-43

David Daniel, Chin C. Chen and Joel Morganroth. Ekokardiografi cardiography in the diagnosis and quantification of valvular heart disease. In : Nobel 0 Fowler (ed), Non Invasive Diagnostic Methods in Cardiology, Philadelphia : FA Davis, Company; 1983.p. 67 115.

Emmanouillidies, George C and Barry G. Baylen. Pulmonary stenosis in moss. In: Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, 1983: 234.

Fuster Valentine, Robert 0 Braudenburg, Emillio R Giuliani and Dwight C Mc Goon. Clinical approach and management of acquired valvular heart disease. In : Robert 0. Brandenburt l Ed, Office Cardiology, Philadelphia: FA Davis Company; 1980.p. 125-59.

Joseph S A, Valvular heart decease in manual ofcardiovascular diagnosis and therapy, little brown and company, fourth edition,1996: 228-36

Karl .S.D.MD, Mortality and Morbidity of Aortic Regurgitation in Clinical Practice, Circulation. 1999; 99:1851-7

Maurice Enriquez. S, MD. Aortic Regurgitation in N Engl J Med. 2004;351: 1539-46

Panggabean, Marulam M dan kawan kawan : Penyakit jantung kongenital pada orang dewasa, KOPAPDI V: Jakarta, 1984 (in Press).

Quinones Miguel A, Davis A. Mokotoff, Sorya Nouri, William Winters and Rochard R Miller. Non invasive quantification of left ventricular wall stress.Validation of method and application to assessment of chronic pressure overload. Am J Cardiol. 1980: 45: 782-90.

Wilccx W Dean. Indication for surgery for aortic valve disease in children. In : J. Willis Hurst (ed), Clicinal Essay on The Heart, Vol. 1, New York Graw Hill Book Company, 1983: 249-69.

William H G, course and management of chronic aortic regurgitation in up to date, www.up to date. Com, 2002,10 : (800) 998 - 6374, (781) 237 - 4788.

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes AJ, Esquivias GB, Baumgartner H et all. Aortic regurgitation.Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS);2012:10-13

162

PENYAKIT KATUP PULMONAL

Muhammad A Sungkar, Andreas Arie

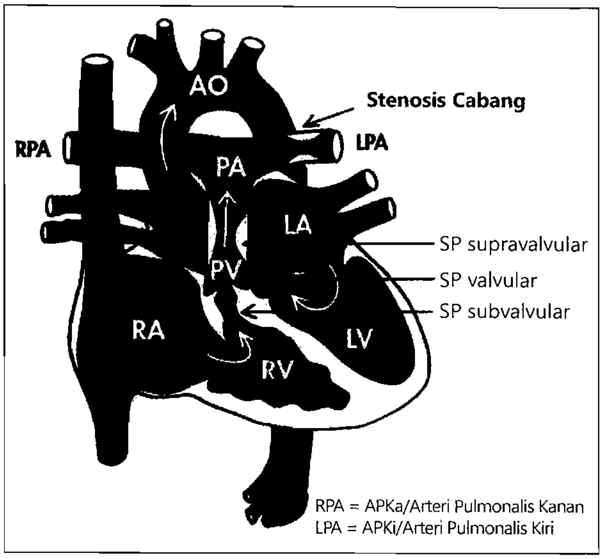
PENDAHULUAN

Katup pulmonal memiliki tiga daun katup, berfungsi mengatur aliran darah yang mengalami deoksigenasi dari ventrikel kanan ke paru melalui arteri pulmonalis. Penyakit katup pulmonal (PKP) lebih sering dijumpai berasal dari kelainan kongenital dan hanya sedikit disebabkan oleh kelainan dapatan seperti akibat infeksi (misalnya endokarditis infektif), atau karena kelainan-kelainan seperti karsinoid, sindroma Marfan, hipertensi pulmonal dan demam rematik yang mengenai katup pulmonal. Kelainan yang dapat dijumpai pada katup pulmonal dapat berupa stenotik, atretik atau tidak terbentuknya daun katup. Abnormalitas lain dari katup pulmonal adalah regurgitasi pulmonal baik yang kongenital maupun dapatan.

STENOSIS PULMONAL

Stenosis pulmonal adalah suatu keadaan di mana lumen katup pulmonal atau lumen dekat katup pulmonal menyempit. Penyempitan ini menyebabkan berkurangnya aliran darah dari ventrikel kanan ke paru, di mana seharusnya darah mendapatkan oksigen.

Stenosis pulmonal sebagian besar (90%) berupa *isolated valvular,* sebagian kecil subvalvular atau peripheral (supravalvular) atau yang berkaitan dengan kelainan jantung kongenital yang rumit. Stenosis pulmonal yang berupa *isolated valvular* kira-kira terjadi pada 8-12% defek kongenital jantung pada anak. Stenosis subvalvular terjadi bila penyempitan dijumpai di regio infundibular atau sub infundibular, sering dengan katup pulmonal yang normal, misalnya pada tetralogi Fallot>s. Sementara stenosis pulmonal peripheral, obstruksi terjadi pada arteri pulmonalis utama pada bifurkasio atau pada cabang distal, misalnya pada *atrial septal defect* (*ASD*), *ventricle septal defect* (*VSD*), *atau patent ductus arteriosus* (*PDA*).



Gambar 1. Stenosis pulmonal

ETIOLOGI

Stenosis pulmonal biasanya terjadi akibat adanya defek yang timbul pada masa perkembangan fetus.Stenosis pulmonal dapat terjadi tanpa disertai kelainan kongenital, misalnya karena demam rematik,endokarditis atau keadaan-keadaan lain yang menyebabkan kerusakan atau timbulnya jaringan parut di katup pulmonal. Keadaan ini sering berhubungan dengan abnormalitas struktur jantung. (**Tabel 1**). Untuk membedakan keduanya digunakan terminologi stenosis pulmonal dengan *aortic root* normal atau dengan *intact ventricular septum.*Rao PS lebih suka menggunakan terminologi *isolated pulmonary valve stenosis.*

Prevalensi stenosis pulmonal pada individu dewasa berkisar sekitar 15% dari seluruh kelainan kongenital dan tidak dijumpai perbedaan jenis kelamin. Stenosis pulmonal paling sering dijumpai pada lesi kardiak sindroma Noonan's dan juga pada pasien dengan sindrom rubella. Stenosis pulmonal valvar dan supravalvar dapat juga dijumpai pada pasien sindrom William's.

Tabel 1. Lesi Kardiak dan Sindrom yang Berhubungan dengan Stenosis Katup Mitral.[1]

Defek	Sindrom
Atrial septal defect	*Asplenia syndrome*
Ventricular septal defect	*Rubella syndrome*
Tetralogy of Fallot	*Noonan's syndrome*
Hypoplastic right ventricle	*Cardiofacial syndrome*
Transposition of the great arteries	*Williams syndrome*
Double-outlet right ventricle	
Double-inlet left ventricle (single ventricles)	
Corrected transposition of the great arteries	
Tricuspid atresia	

PATOFISIOLOGI

Penyempitan yang bermakna dari katup atau pembuluh darah akan mengakibatkan peningkatan tekanan yang lebih tinggi dibagian proksimal dibandingkan dengan dibagian distal dan perbedaan tekanan ini penting dalam memelihara aliran melewati daerah stenotik. Pada stenosis pulmonal akan terjadi hipertrofi ventrikel kanan yang akan memelihara aliran ke paru dan apabila tak tercapai maka akan terjadi gagal jantung kanan. Besarnya tekanan ventrikel kanan dan perbedaan tekanan melalui katup pulmonal pada umumnya sesuai dengan derajat dari sumbatan.

Dengan meningkatnya hipertrofi ventrikel kanan dan kemampuan ventrikel kanan menurun akan berakibat peningkatan tekanan akhir diastolik dan gelombang A yang menonjol pada atrium kanan yang dapat mengkibatkan peningkatan tekanan pada atrium kanan dan terjadi pirau kanan ke kiri dan bila keadaan ini dengan *patent foramen ovale* (PFO) atau *atrial septal defect* (ASD) akan menyebabkan desaturasi arterial sistemik dan secara klinik didapatkan sianosis. Pirau kanan ke kiri dapat juga terjadi pada pasien dengan ventrikel kanan hipoplastik.

Gejala

Gejala stenosis pulmonal bervariasi tergantung derajat stenosisnya. Stenosis pulmonal ringan dapat asimtomatik. Derajat berat ringannya stenosis pulmonal dikategorikan berdasarkan perbedaan tekanan katup pada pemeriksaan kateterisasi yang dibagi menjadi :

- *trivial*: < 25 mgHg,
- ringan: 25-49 mmHg,
- sedang: 50-79 mmHg,
- berat: ≥ 80 mmHg.

Pada pasien dewasa mungkin tanpa gejala terlepas dari berat ringannya sumbatan. Pada stenosis pulmonal berat dapat dijumpai:

- gejala gagal jantung kongestif karena disfungsi ventrikel kanan dapat berupa *dyspneu on effort*, mudah lelah.
- sianosis akibat pirau kanan ke kiri melalui foramen ovale yang patent atau suatu ASD.
- nyeri kepala, sinkop dan nyeri dada seperti angina pektoris, bahkan kematian mendadak

Beberapa pasien stenosis pulmonal sedang atau berat dapat tetap asimtomatik.

Tanda klinik

Sianosis dapat terjadi akibat pirau atrium kanan ke kiri. Namun pada stenosis trivial, ringan, sedang dan beberapa stenosis berat dapat tidak dijumpai sianosis.

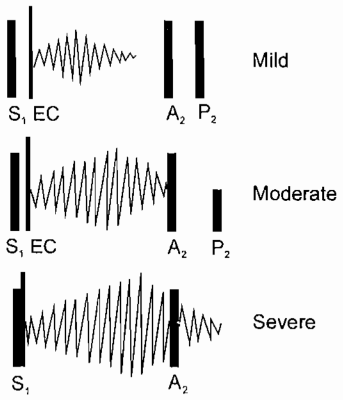
JVP normal namun pada beberapa pasien dengan kemampuan ventrikel kanan yang menurun tampak gelombang A pada pulsasi leher yang dapat dijumpai bersamaan dengan pulsasi presistolik pada hati.

Impuls ventrikel kanan pada stenosis trivial atau ringan normal, namun pada yang sedang dan berat kuat angkat (*right ventricular heave*).

Thrill pada *suprasternal notch*, parasternal,area pulmonal dan *thrill* presistolik

Auskultasi:

- S1 normal atau mengeras,
- S2 terpisah melebar (*S2 delayed*) yang meningkat dengan peningkatan beratnya sumbatan.Intensitas komponen pulmonal S2 mungkin keras, berkurang atau menghilang tergantung dari beratnya stenosis.
- S4 mungkin terdengar pada tepi kiri bawah sternum pada pasien dengan stenosis pulmonal berat dan biasanya berhubungan dengan gelombang A yang menonjol pada pulsasi jugular.
- Klik ejeksi pulmonal terdengar sepanjang tepi kiri sternum di mana intesitasnya menurun saat inspirasi. Klik ejeksi makin mendekat S1 dengan meningkatnya sumbatan.
- Bising mid-sistolik ejeksi derajat II/IV sampai V/VI terdengar paling baik saat inspirasi dispasium interkostal II di tepi kiri atas sternum dengan penjalaran ke regio klavikula, axilla dan leher. Intensitas bising tak selalu berhubungan dengan beratnya obstruksi katup pulmonal tapi lama dan waktu mencapai puncak dari bising mempunyai hubungan yang erat dengan beratnya stenosis.



Gambar 1. Evaluasi suara jantung pada stenosis pulmonal

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Foto Polos Dada

- Besar jantung normal dengan dilatasi segmen arteri pulmonalis pada 80-90% kasus.
- Pembesaran ventrikel kanan pada stenosis pulmonal sedang dan berat.
- Pembesaran atrium kanan.
- Gambaran vaskular paru biasanya normal namun bisa terjadi oligemia bila terjadi gagal jantung ventrikel kanan berat atau adanya pirau kanan ke kiri intraatrial.

Elektrokardiogram

Elektrokardiogram (EKG) merupakan alat noninvasif yang digunakan dalam mengevaluasi stenosis pulmonal.

Stenosis pulmonal trivial dan ringan:

- Deviasi axis kekanan (*Right Axis Deviation/RAD*)
- Perlambatan konduksi interventrikular (*Inter Ventricular Conduction Delay/IVCD*) sebagai rSR' atau rSr'
- Gelombang P dan T yang normal.

Stenosis pulmonal sedang:

- RAD (+90^0 - +130^0)
- Prominent R pada sadapan dada kanan
- Gelombang S yang dalam pada sadapan dada kiri.

Stenosis pulmonal berat:

- RAD (>110^0),
- Gelombang R atau qR di sadapan dada kanan, peningkatan gelombang S di sadapan V_5 dan V_6/ hipertrofi ventrikel kanan,
- Gelombang P (>2.5 mm) pada sadapan II, III, aVF dan sadapan prekordial kanan.
- *RV strain pattern*

Ekokardiografi

Evaluasi M-mode pada studi-studi terakhir menunjukkan keterbatasan dalam mengevaluasi katup pulmonal.

Ekokardiogram 2D dengan gambaran *precordial short axis, long axis* dan *subcostal* banyak digunakan untuk mengevaluasi katup pulmonal dimana dapat dilihat kekakuan dan *dooming* daun katup pulmonal, atau daun katup bikuspid. Peningkatan kekakuan, nodular dan daun katup pulmonal yang tak bergerak menunjukkan katup pulmonal yang displastik. Annulus katup pulmonal dapat terlihat dan dapat diukur. Evaluasi *pulsed continous wave, color* Doppler dan 2D ekokardiogram adalah yang paling banyak digunakan untuk konfirmasi diagnosis klinik defek katup dan mengukur derajat beratnya obstruksi.

Computed Tomography dan Magnetic Resonance Imaging

Computed tomography dan *magnetic resonance imaging* dapat digunakan untuk menunjukkan stenosis katup pulmonal namun saat ini studi eko-Doppler adalah yang paling banyak digunakan dalam diagnosis dan mengukur obstruksi katup pulmonal.

Kateterisasi Jantung

Kateterisasi jantung tidak terlalu penting untuk menyakinkan diagnosis, kecuali merupakan bagian dari tindakan dilatasi balon. Apabila temuan klinik, EKG dan ekokardiografi menunjukkan stenosis pulmonal sedang sampai berat, kateterisasi jantung dapat dilaksanakan untuk mengkonfirmasi diagnosis dan menilai beratnya obstruksi serta untuk menyingkirkan kemungkinan lain kelainan kardiak dan pertimbangan untuk dilakukan *ballon pulmonary valvuloplasty*.

TATALAKSANA

Medis

Pasien dengan stenosis pulmonal trivial dan ringan tidak membutuhkan intervensi untuk mengurangi obstruksi katup pulmonal dan hanya memerlukan pengawasan klinik secara periodik. Pada pasien asimtomatik dan tekanan di ventrikel kanan <60mmHg maka pasien dapat diobservasi setiap 1-2 tahun. Pasien dengan stenosis pulmonal mempunyai kemungkinan untuk terjadi endokarditis infektif sehingga diperlukan pencegahan sebelum dilakukan tindakan atau operasi yang memungkinkan terjadinya bakteremia.

Pasien dengan tanda gagal jantung kanan harus diberikan pengobatan untuk mengatasi kongestif termasuk digitalis dan diuretik.

Pasien dengan stenosis sedang dan berat harus dilakukan tindakan intervensi untuk mengurangi obstruksi. Setelah perbaikan, tetap dipertimbangkan monitoring rutin dan pencegahan endokarditis.

Intervensi

Bermacam teknik sekarang dikembangkan seperti valvulotomi dengan *inflow oclusion*, hipotermia dan dengan penggunaan *cardiopulmonary bypass*. Saat ini lebih disukai pendekatan *transpulmonary* arterial valvulotomi dalam *cardiopulmonary bypass*. Hasil dari pembedahan pada umumnya baik dengan mortalitas 3-7% dengan penurunan tekanan ventrikel kanan dan perbedaan tekanan katup pulmonal.

Meskipun hasil pembedahan baik, pembedahan mulai digantikan dengan *balloon valvuloplasty*. Pembedahan dicadangkan untuk kasus dimana *balloon valvuloplasty*tidak memungkinkan atau tidak berhasil baik, misalnya pada stenosis pulmonal berat. Pemilihan prostesis sangat bersifat individual. Bioprostese lebih dipilih namun dapat mengalami degenerasi prematur sehingga menyebabkan obstruksi atau regurgitasi, terutama pada pasien dengan hipertensi pulmonal. Sementara katup mekanik bersifat trombogenik sehingga membutuhkan warfarin. *Percutaneous pulmonal valve implantation* pada pasien stenosis pulmonal memberikan hasil yang baik juga dengan reduksi tekanan sistolik ventrikel kanan dan graden transpulmonik.

Data yang tersedia saat ini menunjukkan kesepakatan umum bahwa *balloon valvuloplasty* adalah pilihan terapi utama. Indikasi *balloon valvuloplasty* adalah serupa dengan yang digunakan untuk bedah pulmonal valvulotomi yakni pada stenosis pulmonal sedang dengan gradient >60 mmHg.

Pada pasien dewasa dengan stenosis pulmonal sedang dan berat tanpa gejala, beberapa penulis masih ragu untuk merekomendasikan intervensi, namun Rao PS lebih menyukai dilakukan *balloon valvuloplasty* untuk mengurangi obstruksi pada seluruh pasien dengan stenosis sedang sampai berat. Tindakan ini dapat menyebabkan inkompetensi pulmonal, dan apabila bertambah berat maka sebaiknya dilakukan *pulmonary valve replacement*.

Prognosis

Tergantung derajat berat dari stenosis pulmonal dan kerusakan yang terjadi pada atrium dan ventrikel kanan.

Atlet dengan stenosis pulmonal ringan asimtomatik (misal dengan gradien 40mmHg) dan fungsi ventrikel kanan yang normal tetap dapat mengikuti kegiatan olahraganya dengan evaluasi setiap tahun. Atau dapat juga dirujuk untuk intervensi, dan 2-4 minggu setelah *balloon valvuloplasty* dapat melakukan kegiatan olah raganyaapabila residual stenosis pulmonalnya ringan serta fungsi ventrikelnya normal. Interval 3 bulan disarankan setelah tindakan operatif.

Kehamilan biasanya dapat ditoleransi pada stenosis pulmonal. Pada stenosis pulmonal yang berat, risiko persalinan dan post partum meningkat.*Pulmonal baloon valvuloplasty* dapat dikerjakan dengan risiko ringan saat kehamilan pada stenosis pulmonal yang berat.

Regurgitasi Pulmonal

Regurgitasi pulmonal dapat disebabkan oleh berbagai sebab seperti: daun katup pulmonal tak ada atau mengalami rudimentasi, kelainan kongenital (bikuspid atau quadrikuspid), prolaps, idiopatik, karsinoid, rheuma, sifilis, endokarditis (pada pemakai narkoba intravena), ASD, *Marfan's syndrome*, hipertensi pulmonal berat. Regurgitasi pulmonal sering dijumpai iatrogenik karena pembedahan atau *pulmonal baloon valvuloplasty* pada pasien dengan *tetralogy of Fallot* atau kelainan kongenital lainnya.

Regurgitasi pulmonal pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik pada masa kanak-kanak, namun studi jangka panjang terbaru menunjukkan bahwa regurgitasi pulmonal mengawali dilatasi ventrikel kanan yang progresif, disfungsi ventrikel kanan, intoleransi latihan, takikardi ventrikel dan kematian mendadak.

Patofisiologi

Aliran darah pulmonal dapat dipelihara secara tidak langsung oleh kerja dari ventrikel kiri melalui *venous return* sistemik dan oleh kontraksi atrium kanan. *Pulmonal microvascular bed* resistensinya lebih rendah dibandingkan dengan resistensi sistemik dan lokasinya lebih dekat dengan jantung. Pentingnya keadaan ini adalah bahwa setiap keadaan sistolik ventrikel kanan, darah akan mengalir ke paru melalui mikrovaskular pulmonal dengan tahanan ringan ke vena pulmonalis pada tekanan rendah oleh aksi dari ventrikel kiri. Pada regurgitasi pulmonal berat, *pulmonal microvascular bed* mempunyai efek seperti katup yang terbukti bahwa pada regurgitasi pulmonal berat seringkali berhubungan dengan rendahnya fraksi ejeksi yang hanya sekitar 40% yang dapat ditoleransi dengan baik untuk periode waktu yang panjang. Eksaserbasi regurgitasi pulmonal terjadi karena adanya peningkatan tekanan arteri pulmonal seperti pada stenosis cabang arteri pulmonal, penyakit bronkopulmonal, disfungsi ventrikel kiri atau penyakit vaskular pulmonal.

Respons adaptif ventrikel kanan terhadap volume yang berlebihan dari PR tergantung pada derajat dan lamanya regurgitasi. Regurgitasi pulmonal berat kronik akan menyebabkan beban berlebih volume ventrikel kanan dengan peningkanan volume akhir diastolik (*end-diastolic volume*) yang akan diikuti dengan peningkatan volume akhir sistolik (*end-systolic volume*) dan perburukan progresif dari fungsi miokard. Sekitar 32% didapat iregurgitasi trikuspid sebagai akibat perbaikan pada *tetralogi of Fallot* pada pasien dewasa dan ini berkontribusi dengan penambahan dilatasi dari ventrikel kanan dan atrium kanan. Selanjutnya dilatasi dan peregangan ventrikel kanan memperlambat konduksi interventikel dan menciptakan suatu substrat *mechano-electrical* untuk sirkuit *re-entry,* menjadi predisposisi terjadinya*sustained ventricle tachycardia.* Terdapat hubungan yang konsisten antara perpanjangan QRS dan dilatasi ventrikel kanan dimana durasi QRS 180 ms atau lebih menunjukkan suatu prediktor sensitif yang tinggi dari *sustained ventricle tachycardia* dan kematian mendadak pada pasien dengan riwayat *tetralogy of Fallot.*

Presentasi Klinis

Regurgitasi pulmonal biasanya dapat ditoleransi untuk waktu yang lama dan sering kali asimtomatik sampai terjadi dilatasi ventrikel kanan dan disfungsi sistolik ventrikel kanan. Bila pasien menjadi makin simtomatik, disfungsi ventrikel kanan makin nyata dan akan menjadi ireversibel.

Pasien dengan regurgitasi pulmonal kongenital *isolated,* gejala jarang terjadi sebelum umur 30 tahun dan setelah umur 40 tahun pasien akan menunjukkan gejala gagal jantung kanan dan bisa terjadi kematian mendadak. Sebaliknya gejala pada pasien dengan perbaikan *tetralogy of Fallot* akan timbul lebih awal yang kemungkinan besar berhubungan dengan lesi dan juga merupakan pengaruh buruk dari sianosis awal, hipertrofi ventrikel dan operasi sebelumnya serta fungsi miokard.

Manifestasi klinik meliputi intoleransi terhadap aktivitas, gagal jantung kongestif, aritmia atrial dan ventrikel serta kematian mendadak. Bila terjadi disfungsi ventrikel kanan dengan tanda klink gagal jantung, dapat dijumpai peningkatan *jugular venous pressure* (JVP), pembesaran hati dan edema perifer.

Pasien regurgitasi pulmonal datang karena ditemukan bising pada pemeriksaan rutin atau pada foto polos dada dijumpai segmen arteri pulmonal yang menonjol, namun pada umumnya tanpa gejala. Denyut jantung biasanya normal kecuali pada regurgitasi pulmonal berat dapat dirasakan denyut ventrikel kanan yang hiperdinamik di daerah parasternal (*parasternal lift*) atau dapat dirasakan denyut pada tepi sternum kiri yang menandakan denyutan arteri pulmonaris yang melebar.

S1 biasanya normal, S2 bisa normal atau terpisah lebar dengan komponen pulmonal mungkin normal, atau mengeras. Bila arteri pulmonalis melebar, dapat didengar klik ejeksi pada tepi kiri sternum.

Suatu bising diastolik dekresendo derajat I sampai III/IV dapat didengar pada tepi kiri atas dan tengah sternum kiri.Bising dengan nada rendah sampai menengah yang berbeda dengan bising nada tinggi dari regurgitasi aorta. Intensitas bising meningkat saat inspirasi. Bising PR dengan hipertensi pulmonal bernada tinggi yang dikenal sebagai bising Graham-Steele di mana dengan inspirasi terjadi peningkatan bising pada awal diastolik.

Elektrokardiogram

Pada sebagian besar pasien dijumpai irama sinus meskipun demikian dapat dijumpai :

- Aritmia atrial
- Perpanjangan QRS: rSr pada sadapan prekordial kanan
- RBBB
- Durasi QRS menggambarkan pembesaran ventrikel kanan dan berpotensiasi terjadinya disfungsi ventrikel kanan. Durasi dan perubahan QRS berimplikasi prognostik untuk aritmia maligna (ventrikular aritmia) dan kematian mendadak (SCD).

Foto Polos Dada

Ukuran jantung pada foto polos dada normal dengan segmen arteri pulmonal yang menonjol atau dapat dijumpai pembesaran ventrikel kanan yang dapat diihat pada foto lateral sebagai akibat PR berat.

Ekokardiografi

Evaluasi katup pulmonal, morfologi*right ventricular outflow tract* (RVOT) dan derajat regurgitasi dapat dilihat dengan ekokardiografi. Dijumpai *retrograde colour flow* dari arteri pulmonal distal atau cabangnya dan fraksi regurgitasi dapat dihitung dengan pulsed Doppler untjuk melihat derajat beratnya regurgitasi pulmonal. Ukuran dan fungsi ventrikel kanan dapat juga dievaluasi.Gerakan septum interventrikular seringkali paradoks menggambarkan suatu beban volume berlebihan.

Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Biasanya dikerjakan untuk mengkaji ukuran jantung kanan dan fungsinya pada pasien regurgitasi pulmonal berat yang asimtomatik untuk menentukan waktu optimal penggantian katup.

Kateterisasi Jantung

Pemeriksaan kateterisasi jantung biasanya tidak dikerjakan kecuali untuk menentukan penyebab yang mendasari atau adanya penyakit jantung yang lain yang terjadi bersamaan.

TATALAKSANA

Medis

Diuretik dapat diberikan pada pasien yang datang dengan gejala gagal jantung ventrikel kanan. Bukti terbaru menunjukkan bahwa pada pasien dengan *tetralogi of Fallot* terjadi aktivasi neurohormonal dan kegagalan aktivitas kardiak saraf otonomik.Antagonis neurohormonal dengan *ACE-inhibitor* dan penyekat beta bermanfaat mengurangi gejala, memperbaiki prognostik dan memperlambat untuk operasi ulangan.

Profilaksis terhadap endokarditis infektif dan pengobatan hipertensi pulmonal serta pengamatan perjalanan penyakit perlu dilakukan.Pada yang asimtomatik tidak dilakukan intervensi khusus dengan observasi setiap 1-3 tahun tergantung beratnya regurgitasi.

Intervensi Bedah

Terapi medikamentosa sebenarnya tidak efektif menurunkan derajat regurgitasi atau pengaruh regurgitasi terhadap ventrikel kanan. Indikasi intervensi meningkat pada keadaan *tetralogi of Fallot* yang mengalami pembedahan sebelumnya atau stenosis pulmonal sebelumnya. Pada umumnya pasien dipertimbangkan untuk *pulmonal valve replacement* jika dijumpai regurgitasi pulmonal sedang sampai berat atau dijumpainya dilatasi ventrikel kanan yang progresif. Menunda operasi pada beberapa pasien berisiko untuk terjadinya disfungsi ventrikel kanan yang ireversibel.

Kombinasi dari tanda klinik, pembesaran rasio kardiothorak, perpanjangan QRS lebih lanjut, dilatasi ventrikel kanan dan peningkatan *volume end-systolic* ventrikel kanan secara ekokardiografi merupakan alasan untuk *pulmonal valve replacement.*

Apabila terdapat gagal jantung kanan serta hipertensi pulmonal yang berat, mungkin tranplantasi jantung-paru dapat dipertimbangkan

Prognosis

Regurgitasi pulmonal biasanya dapat ditoleransi semasa kanak-kanak. Namun demikian penelitian menunjukkan bahwa regurgitasi pulmonal dapat menyebabkan dilatasi ventrikel kanan yang progresif, disfungsi ventrikel kanan, intoloeransi terhadap aktivitas, ventrikel takikardi bahkan kematian mendadak.

REFERENSI

Rao P.S. Pulmonic Valve Disease. In: Valvular Heart Disease, 3rd ed, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2000:339-76.

RaoP Set al; ValvarPulmonar yStenosis,Medscape,Jun 2012

Charles J. Bruce and Heidi M. ConnollyRight-Sided Valve Disease Deserves a Little More RespectCirculation. 2009;119:2726-2734

Leatham A, Bull C, Braimbridge MV. Pulmonary valve disease. In: Lecture Note on Cardiology, 3ed, Oxford Blackwell Scientific Publication, 1991:187-91.

Otto C.M. Right-sided Valve Disease In: Valvular Heart Disease. 2nd, Philadelphia, Saunders: 424-31.

O'Rourke R.A. Tricuspid valve, Pulmonic valve and Multivalvular disease In: Hurst's The Heart. 10thed. New York, McGraw-Hill,1741-55.

Otto C.M, Bonow R.O. Valvular Heart Disease In: Braunwald's Heart Disease. 8ed, Philadelphia, Saunders: 1678-80.

Lin C, Hwang J.J, Hsu KL et al. Balloon Pulmonary Valvuloplasty in Adults with Congenital Valvular Pulmonary Stenosis. Acta Cardiol Sin 2004;20:147-53.

David M. Harrild, Andrew J. Powell, Trang X. Trang et al. Long-Term Pulmonary Regurgitation Following Balloon Valvuloplasty for Pulmonary Stenosis: Risk Factors and Relationship to Exercise Capacity and Ventricular Volume and Function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55;1041-1047.

Geggel R.L, Gauvreau K, Lock JE. Balloon Dilation Angioplasty of Peripheral Pulmonary Stenosis Associated With Williams Syndrome Circulation 2001, 103:2165-2170

Chen C.R, Cheng T.O, Huang T et al. Percutaneous Balloon Valvuloplasty for Pulmonic Stenosis in Adolescents and adults *N Engl J Med* 1996;335:21-5.

Boshra H. Balloon Pulmonary Valvuloplasty in adults with Congenital Valvular Pulmonary Stenosis Heart Mirror j 2011; 5(1): 288-292

Roos-Hesselink J.W, Meijboom F.J, Spitaels S.E.C et al. Long-term outcome aftersurgery for pulmonary stenosis (a longitudinal study of 22-33 years) Eur Heart J 2006;27:482-488.

Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. Eur Heart J 2005; 26: 433-439

163

PENYAKIT KATUP TRIKUSPID

Ali Ghanie

PENDAHULUAN

Dalam pembicaraan katup trikuspid penting diketahui peran sirkulasi paru. Sistem sirkulasi paru merupakan sirkuit dengan resistensi yang rendah, kira-kira seperdelapan dari resistensi sistemik. Hal ini disebabkan karena: (1) tidak terdapat arterior muskular yang mempunyai resistensi yang tinggi; (2) anastomosis kapiler *bed* yang difus; (3) kapasitas cadangan yang besar, dengan resistensi yang rendah terhadap distensi pasif akibat kenaikan aliran darah pulmonal.

Tekanan darah arteri pulmonalis adalah 22/8 mmHg, dengan tekanan rata-rata 13 mmHg. Kalau kita lihat tekanan rata-rata atrium kiri sebesar 7 mmHg, maka perbedaan tekanan 6 mmHg saja sudah cukup untuk mengalirkan darah ke paru-paru.

Daun katup trikuspid yang merupakan bagian dari sirkuit tekanan rendah, akan mengakibatkan toleransi terhadap beban tekanan akan sangat kurang. Selain itu daun katup trikuspid tidak setebal katup mitral, demikian pula anulus fibrosisnya tidak sekuat katup mitral. Oleh karena itu sangat mudah melebar pada keadaan kenaikan beban atau stres.

REGURGITASI TRIKUSPID

Etiologi dan Patologi

Regurgitasi trikuspid adalah suatu keadaan kembalinya sebagian darah ke atrium kanan pada saat sistolik. Keadaan ini dapat terjadi primer akibat kelainan organik katup, ataupun sekunder karena hipertensi pulmonal, perubahan fungsi maupun geometri ventrikel berupa dilatasi ventrikel kanan maupun anulus trikuspid. (Tabel 1).

Penyakit jantung reumatik, dapat mengenai katup trikuspid secara langsung walupun lebih sering disertai dengan katup jantung lain. Biasanya bila penyebabnya penyakit jantung reumatik, selain regurgitasi disertai pula dengan stenosis.

Tabel 1. Penyebab Regurgitasi Trikuspid

Anatomis katup abnormal
- Penyakit jantung reumatik
- Bukan reumatik :
    - Endokarditis infektif
    - Anomali Ebstein's
    - Prolaps katup trikuspid
    - Kongenital, defek atrio-ventrikular kanan
    - Karsinoid (dengan hipertensi pulmonal)
    - Infark miokard, iskemia/ruptur muskulus papilaris
    - Trauma
    - Kelainan jaringan ikat (sindrom Marfan)
    - Artritis reumatoid
    - Radiasi, dengan akibat gagal jantung
    - Fibrosis endomiokard

Anatomis katup normal

Kenaikan tekanan sistolik ventrikel kanan oleh berbagai sebab (dilatasi anulus)

Lain – lain
- Kawat pacu jantung (jarang)
- Hipertiroidisme
- Endokarditis Loeffler
- Aneurisma sinus valsava

Hemodinamik

Pada regurgitasi trikuspid baik organik maupun sekunder, akan terjadi kenaikan tekanan akhir diastolik pada atrium dan ventrikel kanan. Tekanan atrium kanan akan meningkat mendekati tekanan ventrikel kanan sesuai dengan kenaikan tekanan ventrikel kanan, yaitu sesuai dengan kenaikan derajat regurgitasi trikuspid.

Tekanan sistolik arteri pulmonalis dan ventrikel kanan dapat dipakai sebagai petunjuk kasar terhadap regurgitasi primer atau sekunder. Bila tekanan kurang dari 40 mmHg, lebih menunjukkan kelainan primer dibandingkan bila tekanan lebih dari 40 mmHg.

Curah jantung biasanya sangat menurun, dan saat sistolik tekanan atrium tidak akan menunjukkan *x descent*, tetapi gelombang yang mencolok dari c-v dan *y descent* yang cepat (pada *venous wave*).

Manifestasi Klinis

Riwayat. Regurgitasi trikuspid tanpa hipertensi pulmonal biasanya tidak memberikan keluhan dan dapat ditoleransi dengan baik. Rasio perempuan terhadap pria adalah 2: 1, dengan rata-rata umur 40 tahun. Oleh karena lebih sering bersamaan dengan stenosis mitral, maka gejala stenosis mitral biasanya lebih dominan. Riwayat sesak napas pada latihan yang progresif, mudah lelah dan juga batuk darah. Bila keadaan lebih berat akan timbul keluhan bengkak tungkai, perut membesar, maka kelelahan/*fatig* dan anoreksia merupakan keluhan yang paling mencolok. Adanya asites dan hepatomegali akan menimbulkan keluhan kurang enak pada perut kanan atas dan timbul pulsasi pada leher akibat pulsasi regurgitasi vena. Pada keadaan ini justru pasien dapat tidur berbaring dengan rata.

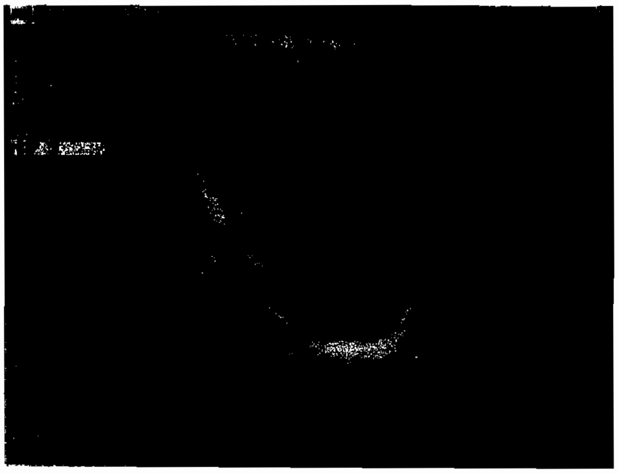
Pemeriksaan Fisis. Pada inspeksi selalu terlihat adanya gambaran penurunan berat badan, kakeksia, sianosis dan ikterus. Biasanya selalu dijumpai pelebaran vena jugularis, gambaran gelombang x dan x^1 yang normal akan menghilang, sedangkan *y descent* akan menjadi nyata, terutama pada inspirasi. Akan terlihat juga impuls ventrikel kanan yang mencolok. Pada saat sistolik juga dapat teraba impuls atrium kanan pada garis sternal kiri bawah. Biasanya pada fase awal dapat teraba pulsasi sistolik pada permukaan hati, namun pada keadaan sirosis kongestif pulsasi menghilang karena hati menjadi tegang dan keras. Selain itu terlihat juga asites dan edema.

Pada auskultasi dapat terdengar S3 dari ventrikel kanan yang terdengar lebih keras pada inspirasi, dan bila disertai hipertensi pulmonal suara P2 akan mengeras. Bising pansistolik dengan nada tinggi terdengar paling keras di sela iga 4 garis parasternal kiri dan dapat pula sampai ke subxifoid. Bila regurgitasi ringan, bising sistolik pendek, tetapi bila ventrikel kanan sangat besar bising dapat sampai ke apeks dan sulit dibedakan dengan regurgitasi mitral. Perlu diingat bahwa derajat bising pada regurgitasi trikuspid akan meningkat pada inspirasi (*Rivero-Carvello's sign*). Adanya kenaikan aliran melalui katup trikuspid dapat menimbulkan bising diastolik pada daerah parasternal kiri.

Gambaran Radiologis

Adanya kardiomegali yang mencolok akibat pembesaran ventrikel kanan. Kadang-kadang akibat tingginya tekanan ventrikel kanan yang akan berlangsung lama dapat terjadi kalsifikasi pada anulus trikuspidalis. Dapat terjadi gambaran hipertensi pulmonal, dan pada fluoroskopi terlihat pulsasi sistolik pada atrium kanan.

Gambar 1. Pemeriksaan eko 2 dimensi pada pasien mitral stenosis, yang juga disertai trikuspid stenosis



Gambar 2. Eko 2 dimensi pada pasien DSA sekundum yang disertai trikuspid regurgitasi (warna biru)

Elektrokardiogram

Biasanya tidak spesifik, dapat berupa blok cabang *bundle* kanan, tanda pembesaran atrium dan ventrikel kanan, dan sering juga terjadi fibrilasi atrium.

Ekokardiografi

Pulsed color doppler echocardiography, merupakan sarana yang mempunyai akurasi, sensitivitas dan spesivisitas yang tinggi dalam menentukan adanya regurgitasi trikuspid. Di sini dapat dilihat morfologi katup mitral, sehingga dapat diketahui berbagai penyebab yang mendasari regurgitasi trikuspid ini. Demikian pula dapat dilakukan pemeriksaan semikuantitatif terhadap tekanan ventrikel kanan maupun arteri pulmonalis.

Kateterisasi

Dengan kateterisasi berupa ventrikulografi ventrikel kanan dapat diketahui adanya regurgitasi, namun adanya kateter pada katup dapat juga menimbulkan regurgitasi positif palsu.

Gambar 3. Eko 2 dimensi pada pasien DSA sekundum dengan trikuspid stenosis dan mitral stenosis (tanda panah)

Gambar 4. Eko 2 dimensi pada pasien dengan DSA sekundum (tanda panah) yang disertai dengan gangguan koaptasi katup trikuspid

Gambar 5. Pemeriksaan doppler eko berwarna pada DSA sekundum menunjukkan regurgitasi trikuspid (warna biru) dan doppler menunjukkan dengan tekanan yang tinggi

Pengobatan

Konservatif. Ditujukan terutama bila terdapat tanda-tanda kegagalan fungsi jantung berupa istirahat, pemakaian diuretik dan digitalis.

Pembedahan. Tanpa suatu tanda hipertensi pulmonal biasanya tidak diperlukan suatu tindakan pembedahan. Tetapi pada keadaan tertentu dapat dilakukan tindakan anuloplasti dan pada yang lebih berat dilakukan penggantian katup dengan prostesis.

STENOSIS TRIKUSPID

Stenosis trikuspid terisolasi merupakan kelainan katup yang relatif jarang ditemukan, dan paling sering merupakan penyakit jantung reumatik yang menyertai kelainan katup mitral atau aorta. Pada autopsi ditemukan 15 persen stenosis trikuspid pada pasien penyakit jantung reumatik, dan hanya 5 persen yang memberi arti klinis. Kejadian stenosis trikuspid lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan dengan pria, dengan umur 20-60 tahun.

Etiologi dan Patologi

Stenosis trikuspid selalu disebabkan oleh penyakit jantung reumatik. Keadaan lain walaupun jarang, yang dapat menimbulkan obstruksi terhadap pengosongan atrium kanan adalah atresia trikuspid, tumor atrium kanan, sindrom karsinoid dan vegetasi pada daun katup.

Perubahan anatomik yang paling sering ditemukan sebagaimana stenosis mitral berupa fusi dan pemendekan korda tendinea dan fusi pinggiran katup, sehingga terjadi bentukan diafragma dengan celah yang terfiksasi. Sebagaimana pada katup mitral, selain stenosis sering terjadi juga regurgitasi. Atrium kanan akan melebar dengan dinding yang tebal.

Patofisiologi

Gambaran hemodinamik ditentukan oleh besarnya *pressure gradient* antara atrium dan ventrikel kanan, yang akan meningkat pada saat latihan atau inspirasi, dan menurun pada saat istirahat atau ekspirasi. Hal ini disebabkan perubahan besarnya volume pada latihan dan pernapasan. Pada keadaan normal *pressure gradient* itu hanya 1 mmHg. Bila meningkat sampai 2 mmHg sudah dapat menunjukkan suatu stenosis trikuspid, sedangkan 5 mmHg merupakan gambaran stenosis berat dengan tanda kongesti sistemik.

Manifestasi Klinis

Rendahnya curah jantung akan menimbulkan keluhan mudah lelah, dan adanya kongesti sistemik dan hepatomegali menimbulkan keluhan tidak enak pada perut, perut membesar dan bengkak umum. Beberapa pasien mengeluh denyut pada leher akibat besarnya gelombang 'a' pada vena jugularis.

Pemeriksaan Fisis

Oleh karena sering menyertai kelainan katup lain, maka stenosis trikuspid ini tidak terdiagnosis, kecuali memang sengaja dicari. Suatu stenosis berat akan menimbulkan bendungan hati yang berat sehingga terjadi sirosis, ikterus, malnutrisi yang berat, edema dan asites yang berat bahkan splenomegali. Vena jugularis akan melebar dengan gelombang 'a' yang besar, sedangkan gelombang 'v' tidak jelas dan *y descent* menjadi lambat. Dapat ditemukan pulsasi presistolik yang jelas pada permukaan hati yang membesar.

Pada auskultasi dapat terdengar *opening snap* pada daerah garis sternal kiri sampai pada daerah xifoideus, terutama presistolik. Bising ini akan menjadi lebih keras pada inspirasi, dan melemah pada ekspirasi dan manuver valsava karena menurunnya aliran darah melalui trikuspid.

Pemeriksaan Non-invasif

Adanya gambaran pembesaran atrium kanan pada EKG berupa gelombang p yang tinggi dan tajam pada sandapan II, demikian pula pada V1. tidak adanya hipertrofi ventrikel kanan pada pasien yang dicurigai sebagai stenosis mitral, sangat mungkin disertai dengan stenosis trikuspid.

Pada pemeriksaan foto dada didapatkan pembesaran atrium kanan dan vena kava superior tanpa pembesaran arteri pulmonalis. Lain halnya dengan stenosis mitral, pada stenosis trikuspid tidak didapatkan tanda bendungan paru

Ekokardiografi menunjukkan penebalan daun katup trikuspid dengan gambaran *dooming* dan adanya *gradient* transvalvular pada pemeriksaan doppler. Ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang 100% sensitif dan 90% spesifik.

Pemeriksaan Invasif

Dengan kateterisasi dapat ditentukan *gradient* transvalvular antara atrium dan ventrikel kanan, sehingga dapat ditentukan gradasi stenosis guna tindakan selanjutnya.

Pengobatan

Pengobatan konservatif ditujukan untuk mengurangi kongesti sistemik yang merupakan kondisi yang dominan, dalam hal ini dibutuhkan diuretik atau restriksi konsumsi garam, Keadaan ini dibutuhkan untuk memperbaiki fungsi hati yang sangat dibutuhkan pada saat operasi. Selain itu pemakaian antibiotik juga penting pada keadaan tertentu untuk mencegah terjadinya endokarditis infektif.

Tindakan Operasi

Tindakan operatif dapat berupa komisurotomi, tetapi bila disertai regurgitasi dapat juga dilakukan anuloplasti secara bersamaan. Penggantian katup dilakukan bila kelainan katup lanjut yang disertai regurgitasi berat yang tidak dikoreksi dengan anuloplasti.

REFERENSI

Braunwald E. Valvular heart disease. In : Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine third edition 1988.
Feigenbaum H. Ekokardiograficardiograhy fisth edition 1994
Ockene IS. Tricuspid valve disease. In : Valvular Heart Disease edited by Dalen JE and Alpert JS, Little, Brown and Company, Boston, 1981.
Rackle CE. Tricuspid and pulmonary valve disease. In : Hurst's The Heart eight edition 1994.

164

ENDOKARDITIS

Idrus Alwi

PENDAHULUAN

Endokarditis infektif (EI) adalah infeksi mikroba pada permukaan endotel jantung. Infeksi biasanya paling banyak mengenai katup jantung, namun dapat juga terjadi pada lokasi defek septal, atau korda tendinea atau endokardium mural.

Mortalitas di rumah sakit pada penelitian populasi di negara maju berkisar antara 15-22%, dan mortalitas dalam 5 tahun sekitar 40%. Mortalitas tersebut bervariasi luas tergantung sub kelompok pasien. Pada pasien dengan lesi di sisi kanan jantung atau streptococcus sebagai penyebab, lesi sisi kiri jantung dan lesi katup asli mortalitas di rumah sakit < 10%. Sedangkan EI katup prostetik yang disebabkan *Staphylococcus aureus* mortalitasnya ≥ 40%. Faktor risiko terjadinya kematian pada pasien EI mencakup usia anjut, infeksi S. Aureus, gagal jantung, kejadian emboli dan serebrovaskular dan EI terkait layanan kesehatan.

Lesi yang khas berupa vegetasi, yaitu massa yang tediri platelet, fibrin, mikroorganisme dan sel-sel inflamasi, dengan ukuran yang bervariasi. Banyak jenis bakteri dan jamur, *mycobacteria, rickettsiae, chlamydiae* dan mikoplasma menjadi penyebab EI, namun *streptococci, staphylococci, enterococci* dan *cocobacilli* gram negatif yang berkembang lambat (*fastidious*) merupakan penyebab tersering.

Terminologi akut dan subakut sering dipakai untuk menggambarkan EI. EI akut menunjukkan toksisitas yang nyata dan berkembang dalam beberapa hari sampai beberapa minggu, mengakibatkan destruksi katup jantung dan infeksi metastatik, dan penyebabnya khas yaitu *Staphylococcus aureus*. Sebaliknya, EI subakut berkembang dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan dengan penyebabnya biasanya *Streptococcus viridans, enterococci, staphylococci* koagulase negatif atau *coccobacilli* gram negatif.

KLASIFIKASI DAN TERMINOLOGI

Berbeda dengan klasifikasi sebelumnya yang membuat klasifikasi berdasarkan modus presentasi (akut, subakut dan kronik), klasifikasi baru dibuat berdasarkan kondisi sebagai berikut:

Aktivitas penyakit dan rekurensi: membedakan aktif dan sembuh terutama penting untuk pasien yang menjalani operasi. EI aktif jika kultur darah positif dan demam ada pada saat operasi, atau kultur positif saat operasi atau morfologi inflamasi aktif ditemukan intraoperatif, atau operasi dikerjakan sebelum terapi antibiotik lengkap selesai. Akhir-akhir ini direkomendasikan menyebut EI aktif jika diagnosis ditetapkan <2 bulan sebelum operasi

Status diagnosis: *definite, suspected* dan *possible* (lihat kriteria Duke pada tabel 1).

Patogenesis: endokarditis pada katup asli (*native valve endocarditis*), endokarditis katup prostetik (*prostethetic valve endocarditis*) dan endokarditis pada penyalahguna narkoba intravena (*intravenous drug abuse*).

Lokasi anatomis: EI pada sisi kanan jantung (*right sided endocarditis*) dan EI pada sisi kiri jantung (*left sided endocarditis*)

Mikrobiologi: jika organisme penyebab dapat diidentifikasi. Jika tidak ditemukan secara mikrobiologi disebut EI mikrobiologi negatif.

EPIDEMIOLOGI

Insidens di negara maju berkisar antara 3 sampai 9 kasus per 100.000 populasi. EI biasanya lebih sering terjadi pada pria dibandingkan perempuan dengan rasio lebih dari 2:1.

Tabel 1. Kriteria Klinis Duke untuk Diagnosis Endokarditis Infektif

EI *Definite*

Kriteria Patologis

Mikroorganisme : ditemukan dengan kultur atau histologi dalam vegetasi, dalam vegetasi yang mengalami emboli, atau dalam suatu abses intrakardiak,

Lesi patologis : vegetasi atau terdapat abses intrakardiak, yang dikonfirmasi dengan histologis yang menunjukkan endokarditis infektif.

Kriteria Klinis, menggunakan definisi spesifik (lihat pada tabel 2)

Dua kriteria mayor, atau

Satu mayor dan 3 kriteria minor, atau

Lima kriteria minor

EI *Possible*

Temuan konsisten dengan EI, turun dari kriteria *definite* tetapi tidak memenuhi kriteria *rejected.*

EI *Rejected*

Diagnosis alternatif tidak memenuhi manifestasi endokarditis atau

Resolusi manifestasi endokarditis dengan terapi antibiotika selama ≤ 4 hari, Atau

Tidak ditemukan bukti patologis EI pada saat operasi atau autopsi, setelah terapi antibiotika selama ≤ 4 hari.

Durack, dkk

Sekitar 36-75 % pasien dengan EI katup asli (*native valve endocarditis*) mempunyai faktor predisposisi; penyakit jantung reumatik, penyakit jantung kongenital, prolaps katup mitral, penyakit jantung degeneratif, hipertrofi septal asimetrik atau penyalahguna NARKOBA intravena (PNIV). Sekitar 7-25% kasus melibatkan katup prostetik. Faktor predisposisi tidak dapat diidentifikasi pada 25 sampai 47% pasien.

Epidemiologi endokarditis infektif selama 50 tahun terakhir ini telah banyak berubah. Kalau dulu sebagian besar pasien endokarditis infektif mempunyai penyakit dasar penyakit jantung reumatik, penyakit jantung kongenital atau sifilis sebagai penyebab kelainan endokard, namun dengan meningkatnya intervensi medis, surgikal dan yang terpenting adalah meningkatnya angka PNIV, maka kejadian endokarditis infektif karena penyebab di atas semakin meningkat.

Di Amerika Serikat hampir 25% pasien EI adalah PNIV. Walaupun insidens EI belum diketahui secara pasti, diperkirakan kejadian EI pada PNIV berkisar antara 1,5-20 kasus per 1000 PNIV pertahun. EI memberikan risiko tinggi terhadap morbiditas dan mortalitas. Risiko EI pada PNIV 2-5 % perpasien pertahun, beberapa kali lebih tinggi dari pasien penyakit jantung reumatik atau katup prostetik. Meskipun mortalitas EI pada PNIV yang terutama melibatkan sisi kanan jantung tidak setinggi EI pada sisi kiri jantung, namun komplikasi kardiopulmonar, neurologis, ginjal, mata, abdomen dan ekstremitas dapat mengakibatkan morbiditas yang bermakna. Mortalitas EI pada PNIV berkisar antara 7-15%.

PATOGENESIS

Mekanisme terjadinya EI pada pasien dengan katup normal belum diketahui dengan pasti. Mikrotrombi steril yang menempel pada endokardium yang rusak diduga merupakan nodus primer untuk adhesi bakteri. Faktor hemodinamik (stres mekanik) dan proses imunologis mempunyai peran penting pada kerusakan endokard.

Adanya kerusakan endotel, selanjutnya akan mengakibatkan deposisi fibrin dan agregasi trombosit, sehingga akan terbentuk lesi *nonbacterial thrombotic endocardial* (NBTE). Jika terjadi infeksi mikroorganisme, yang masuk dalam sirkulasi melalui infeksi fokal atau trauma, maka endokarditis non bakterial akan menjadi endokarditis infektif. Faktor-faktor yang terdapat pada bakteri seperti dekstran, ikatan fibronektin dan asam *teichoic* berpengaruh terhadap perlekatan bakteri dengan matriks fibrin-trombosit pada katup yang rusak. Tahapan patogenesis endokarditis dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Tahapan Patogenesis Endokarditis

Kerusakan endotel katup

Pembentukan trombus fibrin-trombosit

Perlekatan bakteri pada plak trombus- trombosit

Proliferasi bakteri lokal dengan penyebaran hematogen

Frontera dan Gradon

Patogenesis EI pada PNIV

Beberapa teori mengemukakan adanya kerusakan endotel (*endothelial injury*), karena bombardir secara terus menerus oleh partikel yang terdapat pada materi yang diinjeksikan. Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya granulasi *talk* subendotel pada katup trikuspid pasien EI yang diautopsi. Karena materi yang diinjeksikan secara intravena, katup jantung yang pertama menyaring partikel adalah sisi kanan jantung. Di samping kerusakan mekanis secara langsung, faktor lain yang juga berperan adalah *diluent* (pelarut) yang dipakai dapat menyebabkan vasospasme, kerusakan intima, dan pembentukan trombus. Selain itu obat adiktif sendiri dapat menyebabkan kerusakan endotel. Pada PNIV kuman dapat berasal dari kulit yang tak steril maupun jarum yang tak steril/spuit yang terkontaminasi kuman dan berfungsi sebagai *reservoir* pada penggunaan berikutnya. Oleh karena *Staphylococcus aureus* merupakan kuman flora kulit normal, maka kuman ini merupakan kuman penyebab tersering, berkisar antara 50-60%.

RESPONS IMUN PADA ENDOKARDITIS

Patogenesis Vegetasi Jantung

Penelitian terhadap peran respons imun pejamu (*host*), dalam proteksi terhadap endokarditis menunjukkan hasil yang beragam. Pada beberapa kasus, imunisasi aktif dapat mencegah terjadinya endokarditis, tanpa memicu laju klirens bakteri dalam sirkulasi. Diduga terdapat mekanisme yang berhubungan dengan penghambatan perlekatan bakteri terhadap vegetasi. Perkembangan endokarditis, tergantung pada keseimbangan antara kemampuan organisme untuk melekat pada vegetasi dan menolak respons pejamu.

Kompleks Imun

Penelitian nekropsi menunjukkan adanya glomerulonefritis pada sejumlah besar kasus endokarditis pada manusia, dan pada penelitian imunofluoresens, ditemukan lesi khas yang merupakan deposisi kompleks imun. Deposisi kompleks imun juga ditemukan pada organ lain seperti limpa dan kulit. Pemeriksaan yang mendeteksi adanya kompleks imun dalam sirkulasi, menunjukkan korelasi antara konsentrasi kompleks imun dalam sirkulasi dengan lamanya penyakit, manifestasi di luar katup dan rendahnya kadar komplemen dalam darah. Kadar kompleks imun dalam sirkulasi, juga menurun sebagai respons terhadap terapi. Antibodi spesifik terhadap kuman penyebab infeksi dan dinding sel bakteri sudah dapat diidentifikasi pada kompleks imun tersebut. Dalam keadaan normal kompleks antigen-antibodi ini akan larut dan difagositosis. Pada endokarditis, terdapat faktor yang menghambat larutnya kompleks ini, sehingga mengalami deposisi dalam jaringan. Bukti menunjukkan, faktor reumatoid yang terdeteksi pada 50% kasus endokarditis, menutupi reseptor untuk fagositosis dan akan menghambat klirens kompleks imun. Hal ini dapat menjelaskan mengapa pasien endokarditis mengalami bakteremia yang cukup lama walaupun terdapat antibodi IgG spesifik yang cukup tinggi, kadar komplemen yang cukup dan neutrofil yang masih berfungsi.

Antibodi Terhadap Protein Miokard

Gambaran klinis lain pada endokarditis yang menarik perhatian adalah adanya disfungsi miokard yang lebih berat daripada lesi katup yang ada, bahkan tanpa adanya destruksi katup yang bermakna. Maisch melaporkan terdapat respons antibodi poliklonal pada endokarditis yang terdiri dari antibodi antisarkolema dan antibodi antimiolema. Antibodi antimiolema bersifat sitolitik terhadap sel jantung *invitro* jika terdapat komplemen. Aktivitas sitolitik serum pada beberapa pasien, hanya ada jika ditemukan antibodi antimiolema dan berhubungan dengan titer antibodi antimiolema.

Aktivitas Limfosit

Analisis fungsi leukosit pada endokarditis menunjukkan peningkatan jumlah monosit dan granulosit, namun terdapat penurunan jumlah dan aktivitas sel T *helper*, sel T *suppressor* dan *natural killer cells* selama infeksi. Pada beberapa penelitian, aktivitas sel T *suppressor,* sebagian mengalami perbaikan setelah terapi. Hal ini memperkuat dugaan bahwa faktor predisposisi endokarditis, merupakan hasil penurunan fungsi limfosit pada pasien, daripada disfungsi limfosit murni akibat infeksi (risiko EI meningkat pada individu dengan supresi imun).

Mekanisme Inflamasi dan Sitokin

Terdapat peningkatan ekspresi interleukin-8 pada makrofag, di dalam endokard yang mengalami inflamasi, pada pasien dengan endokarditis karena *S. aureus*. Selanjutnya asam *lipoteichoic*, yang berasal dari dinding sel bakteri gram positif dan diketahui mempunyai efek stimulasi sangat penting terhadap makrofag, merupakan perangsang produksi sitokin yang kuat. Interleukin-6, suatu sitokin yang terlibat dalam stimulasi sel B dan produksi antibodi serta pelepasan protein fase akut, didapatkan meningkat pada endokarditis karena streptokokus dan *Q fever*. Aktivitas proinflamasi *tumour necrosis factor* (TNF), yang menginduksi respons fase akut mungkin berperan pada manifestasi sistemik EI.

PATOLOGI ENDOKARDITIS

Patologi EI katup asli dapat lokal (kardiak) mencakup valvular dan perivalvular atau distal (non kardiak) karena perlekatan vegetasi septik dengan emboli, infeksi metastatik dan septikemia. Vegetasi biasanya melekat pada aspek atrial katup atrioventrikular dan sisi ventrikular katup semilunar, predominan pada garis penutupan katup.

Patologi intrakardiak pada EI katup prostetik berbeda bermakna dengan EI katup asli. Jika katup mekanik terlibat, lokasi infeksi adalah perivalvular dan komplikasi yang biasa adalah *periprosthetic leaks* dan *dehiscence*, abses cincin dan fistula, disrupsi sistem konduksi dan perikarditis purulenta. Pada katup bioprotese, elemen yang bergerak berasal dari jaringan, mungkin menjadi lokasi infeksi dan perforasi katup serta vegetasi. Abses cincin juga dapat ditemukan.

PATOFISIOLOGI

Manifestasi klinis EI merupakan akibat dari beberapa mekanisme antara lain:

- Efek destruksi lokal akibat infeksi intrakardiak. Koloni

kuman pada katup jantung dan jaringan sekitarnya dapat mengakibatkan kerusakan dan kebocoran katup, terbentuk abses atau perluasan vegetasi ke perivalvular.
- Adanya vegetasi fragmen septik yang terlepas, dapat mengakibatkan terjadinya tromboemboli, mulai dari emboli paru (vegetasi katup trikuspid) atau sampai ke otak (vegetasi sisi kiri), yang merupakan emboli septik.
- Vegetasi akan melepas bakteri secara terus menerus ke dalam sirkulasi (bakteremia kontinus), yang mengakibatkan gejala konstitusional seperti demam, *malaise*, tak nafsu makan, penurunan berat badan dan lain-lain.
- Respons antibodi humoral dan selular terhadap infeksi mikroorganisme dengan kerusakan jaringan akibat kompleks imun atau interaksi komplemen-antibodi dengan antigen yang menetap dalam jaringan. Manifestasi klinis EI dapat berupa; petekie, *Osler's node*, artritis, glomerulonefritis dan faktor reumatoid positif.

MANIFESTASI KLINIS

Demam merupakan gejala dan tanda yang paling sering ditemukan, terjadi pada 80% kasus EI. Demam mungkin tak ditemukan atau minimal pada pasien usia lanjut, debilitas berat, gagal ginjal kronik dan jarang pada EI katup asli yang disebabkan stafilokokus koagulase negatif.

Murmur jantung yang baru dilaporkan pada 48% kasus dan perburukan murmur yang sudah ada dijumpai pada 20% kasus. Pembesaran limpa ditemukan pada 11% kasus, dan lebih sering pada EI subakut.

Ptekie, merupakan manifestasi perifer tersering, dapat ditemukan pada konjungtiva palpebra, mukosa palatal dan bukal, ekstremitas dan tidak spesifik pada EI. *Splinter* atau *subungual hemorrhages* merupakan gambaran merah gelap, linier atau jarang berupa *flame-shaped streak* pada dasar kuku atau jari, biasanya pada bagian proksimal, ditemukan pada 8% kasus. *Osler nodes* biasanya berupa nodul subkutan kecil yang nyeri yang terdapat pada jari atau jarang pada jari lebih proksimal dan menetap dalam beberapa jam atau hari, dan tak patognomonis untuk EI. Lesi *Janeway* berupa eritema kecil atau makula hemoragis yang tak nyeri pada tapak tangan atau kaki dan merupakan akibat emboli septik, dijumpai pada 5% kasus. *Roth spots*, perdarahan retina oval dengan pusat yang pucat jarang ditemukan pada EI, ditemukan pada 5% kasus.

Gejala muskuloskletal sering ditemukan berupa artralgia dan mialgia, jarang artritis dan nyeri bagian belakang yang prominen.

Emboli sistemik merupakan *sequellae* klinis tersering EI, dapat terjadi sampai 40% pasien dan kejadiannya cenderung menurun selama terapi antibiotik yang efektif. Gejala dan tanda neurologis terjadi pada 30-40% pasien EI dan dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Strok emboli merupakan manifestasi klinis tersering. Manifestasi klinis lain yaitu perdarahan intrakranial yang berasal dari ruptur aneurisma mikotik, ruptur arteri karena arteritis septik, kejang dan ensefalopati. Peningkatan petanda inflamasi (laju endap darah dan *C-reactive protein*) dijumpai pada dua pertiga kasus dan leukositosis serta anemia ditemukan pada separuh kasus.

ENDOKARDITISPADAPENYALAHGUNANARKOBA INTRAVENA (PNIV)

Pada pasien PNIV, lokasi keterlibatan katup pada EI biasanya paling sering mengenai sisi kanan jantung, sesuai dengan patogenesis penyakit yang dikaitkan dengan infeksi dari kulit, kemudian melalui suntikan intravena akan dibawa mengikuti aliran darah vena menuju sisi kanan jantung. Penelitian di Divisi Kardiologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN CM mendapatkan vegetasi hanya pada katup trikuspid pada 80,8% kasus, vegetasi hanya pada katup mitral atau hanya pada katup aorta masing-masing sebesar 7,7% dan vegetasi campuran pada katup mitral dan aorta 3,8%.

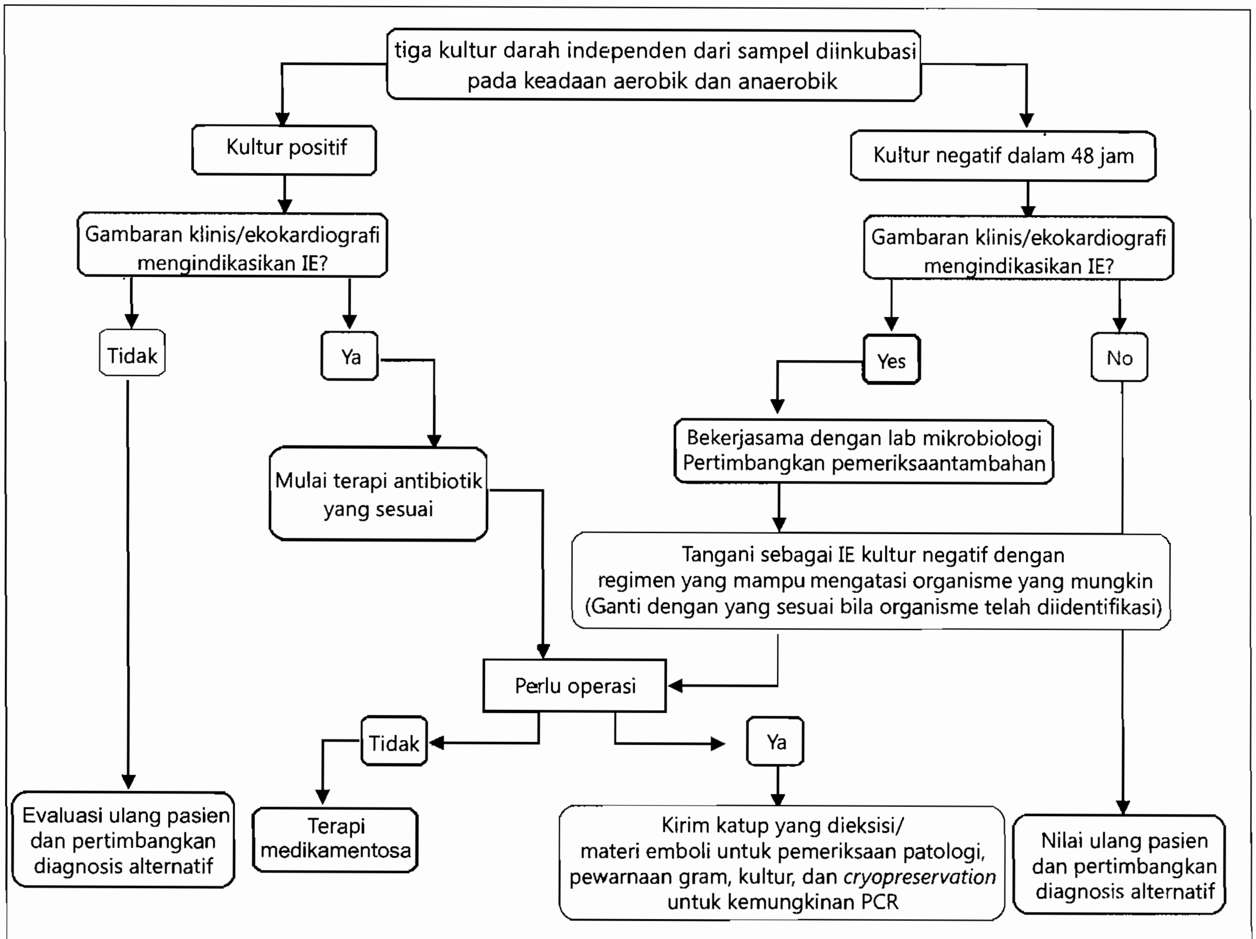
Endokarditis infektif pada PNIV memberikan gambaran klinis, mikrobiologi dan prognosis yang berbeda daripada EI non PNIV. Diperkirakan lebih dari 76% kasus kasus EI pada PNIV terjadi pada sisi kanan jantung, dibandingkan hanya 9% pada non PNIV, dan melibatkan katup trikuspid pada 40-69% kasus. Stafilokokus merupakan kuman penyebab tersering EI pada PNIV.

DIAGNOSIS

Diagnosis EI ditegakkan berdasarkan anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisis yang teliti, pemeriksaan laboratorium antara lain: kultur darah dan pemeriksaan penunjang ekokardiografi. Investigasi diagnosis harus dilakukan jika pasien demam disertai satu atau lebih gejala kardinal; ada predisposisi lesi jantung atau pola lingkungan, bakteremia, fenomena emboli dan bukti proses endokard aktif, serta pasien dengan katup prostetik.

Pada anamnesis, keluhan yang paling sering ditemukan adalah demam. Keluhan lain dapat berupa menggigil, sesak napas, batuk, nyeri dada, mual, muntah, penurunan berat badan dan nyeri otot atau sendi.

Pemeriksaan fisis yang cukup penting adalah ditemukannya murmur yang merupakan petunjuk lokasi


tiga kultur darah independen dari sampel diinkubasi pada keadaan aerobik dan anaerobik
Kultur positif
Kultur negatif dalam 48 jam
Gambaran klinis/ekokardiografi mengindikasikan IE?
Gambaran klinis/ekokardiografi mengindikasikan IE?
Tidak
Ya
Yes
No
Bekerjasama dengan lab mikrobiologi Pertimbangkan pemeriksaantambahan
Mulai terapi antibiotik yang sesuai
Tangani sebagai IE kultur negatif dengan regimen yang mampu mengatasi organisme yang mungkin (Ganti dengan yang sesuai bila organisme telah diidentifikasi)
Perlu operasi
Tidak
Ya
Evaluasi ulang pasien dan pertimbangkan diagnosis alternatif
Terapi medikamentosa
Kirim katup yang dieksisi/ materi emboli untuk pemeriksaan patologi, pewarnaan gram, kultur, dan *cryopreservation* untuk kemungkinan PCR
Nilai ulang pasien dan pertimbangkan diagnosis alternatif

IE= infective endocarditis = endokarditis infektif, PCR = polymerase chain reaction
bila organime tetap tidak teridentifikasi dan pasien stabil, pertimbangkan untuk menghentikan antibiotik dan mengulangi kultur darah

Gambar 1 . Diagnosis mikrobiologis pada endokarditis infektif kultur positif dan kultur negatif.

keterlibatan katup. Pada EI dengan keterlibatan katup trikuspid murmur ditemukan pada 30-50% kasus pada presentasi awal. Murmur yang khas adalah *blowing* holosistolik pada garis sternal kiri bawah dan terdengar lebih jelas pada saat inspirasi (*Rivello-Carvallo maneuver*). Sedangkan EI pada katup jantung kiri, murmur ditemukan pada lebih dari 90%. Tanda EI pada pemeriksaan fisis yang lain adalah kelainan kulit antara lain fenomena emboli, splenomegali, *clubbing*, petekie, *Osler"s node* dan lesi *Janeway*, lesi retina/*Roth spots*.

Diagnosis EI perlu diwaspadai pada PNIV yang d sertai gejala demam. Marantz el al, mendapatkan diagnosis EI pada 13% pasien PNIV yang menderita demam yang datang ke Instalasi Gawat Darurat. Kecermatan dalam menentukan diagnosis secara cepat, sangat membantu dalam penatalaksanaan pasien secara optimal, sehingga terapi terhadap EI dan komplikasinya dapat dilakukan sedini mungkin.

Kultur Darah

Kultur darah yang positif merupakan kriteria diagnostik utama dan memberikan petunjuk sensitivitas antimikroba. Beberapa peneliti merekomendasikan kultur darah diambil pada saat suhu tubuh tinggi. Dianjurkan pengambilan darah kultur 3 kali, sekurang kurangnya dengan interval 1 jam, dan tidak melalui jalur infus. Pemeriksaan kultur darah terdiri atas satu botol untuk kuman aerob dan satu botol untuk kuman anaerob dan diencerkan sekurang-kurangnya 1:5 dalam *broth media*. Minimal jumlah darah yang diambil 5 ml, lebih baik 10 ml pada orang dewasa. Jika kondisi pasien tidak akut, terapi antibiotika dapat ditunda 2-4 hari. Jika dilakukan pengambilan kultur darah sebanyak 3 kali, dapat diidentifikasi patogen pada 90% kasus. Tes serologi terhadap bartonella, *C. Burnetii* dan brucella harus dilakukan pada pasien dengan kultur darah negatif, yang mempunyai faktor risiko terhadap infeksi tersebut.

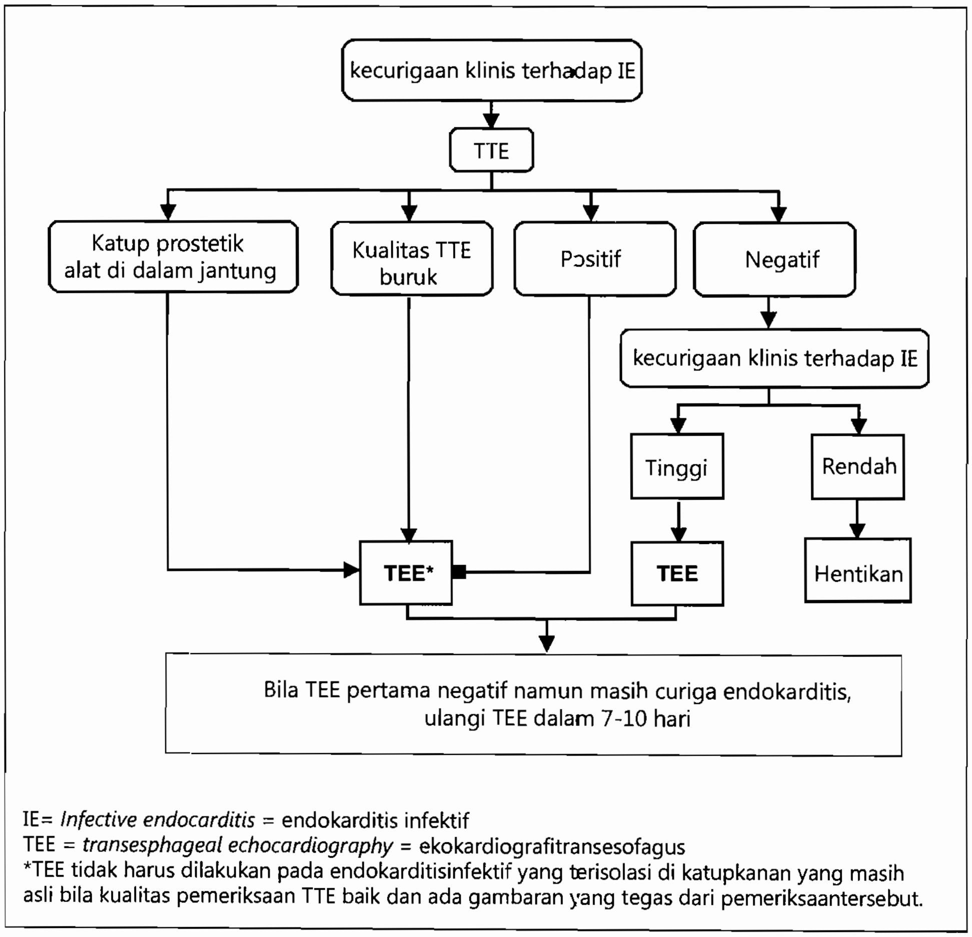
Peran Ekokardiografi

Pemeriksaan ekokardiografi sangat berguna dalam menegakkan diagnosis terutama jika kultur darah negatif. Demikian juga pada diagnosis bakteremia persisten di mana sumber infeksi belum dapat diketahui. Deteksi ekokardiografi transtorakal (TTE) pada pasien yang dicurigai EI sekitar 50%. Pada katup asli sekitar 20% TTE memperlihatkan kualitas suboptimal. Hanya 25% vegetasi <5 mm dapat diidentifikasi, persentase meningkat sampai 70% pada vegetasi >6 mm. Jika bukti klinis EI ditemukan, ekokardiografi transesofageal (TEE) meningkatkan sensitivitas kriteria Duke untuk diagnosis pasti EI. Sensitivitas TEE dilaporkan 88-100% dan spesifisitas 91-100%. Pada kasus yang dicurigai terdapat komplikasi, seperti pasien dengan katup prostetik dan kondisi tertentu seperti penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), atau terdapat deformitas pada dinding dada, ekokardiografi transesofageal lebih terpilih daripada transtorakal.

Kriteria Endokarditis Infektif

Mengingat manifestasi klinis EI yang cukup beragam, maka diperlukan suatu strategi diagnosis yang sensitif untuk mendeteksi penyakit dan spesifik untuk menyingkirkan penyakit lain. Durack et al, dari Universitas Duke mengajukan kriteria, yang terdiri dari berbagai aspek baik secara klinis maupun histopatologis, dengan mempertimbangkan dan memasukkan hal-hal yang tersebut di atas.

Kriteria Duke ini dapat dilihat pada tabel 1 dan 3.


kecurigaan klinis terhadap IE
TTE
Katup prostetik alat di dalam jantung
Kualitas TTE buruk
Positif
Negatif
kecurigaan klinis terhadap IE
Tinggi
Rendah
TEE*
TEE
Hentikan
Bila TEE pertama negatif namun masih curiga endokarditis, ulangi TEE dalam 7-10 hari

IE= *Infective endocarditis* = endokarditis infektif
TEE = *transesphageal echocardiography* = ekokardiografitransesofagus
*TEE tidak harus dilakukan pada endokarditisinfektif yang terisolasi di katupkanan yang masih asli bila kualitas pemeriksaan TTE baik dan ada gambaran yang tegas dari pemeriksaantersebut.

Gambar 2. Indikasi ekokardiografi pada kecurigaan endokarditis infektif..

Table 3. Krikeria Duke yang Dimodifikasi untuk Diagnosis Endokarditis

Kriteria Mayor

Kultur darah positif untuk Endokarditis infektif (EI):

- Mikroorganisme yang sama secara konsisten menunjukkan EI pada 2 kultur darah terpisah:•
- *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, grup HAEK, *Staphylococcus aureus*; atau
- *Community-acquired*enterococcocus, denga ntidak adanyafokus primer:

atau

- Mikroorganisme yang sama secara konsisten menunjukkan IE menetap pada beberapa kultur darah:•
- Setidaknya dua kultur darah dari sampel darah dibuat> 12 jam terpisah; atau
- Tiga atau mayoritas ≥ kultur darah terpisah (dengan sampel pertama dan terakhir setidaknya terpisah 1 jam saat pembuatan)

atau

- Sebuah kultur darah positif untuk *Coxiellaburnettii* atau titer antibodi IgG fase I> 1:800

Bukti keterlibatan endokardial

- Ekokardiografi positif untuk EI
  vegetasi - Abses–Pelepasan parsial baru dari katup prostetik
- Regurgitasi katup yang baru

Kriteria Minor

- Predisposisi: kondisi jantung, penggunaan obat injeksi
- Demam : temperatur> 38° C
- Fenomena vaskular: emboli arteri mayor, infark pulmoner septik, aneurisma mikotik, perdarahan intrakranial, • perdarahan konjungtiva, lesi Janeway
- Fenomena imunologis: glomerulonefritis, nodus Osler, bercak Roth, faktor reumatoid
- Bukti infeksi aktif mikrobiologis yang konsisten dengan EI

EI diagnosis ditentukan denga nadanya

- 2 kriteria mayor, atau
- 1 mayor dan 3 kriteria minor, atau
- 5 kriteria minor

Diagnosis EI memungkinkan ketika terdapat

- 1 kriteria mayor dan 1 kriteria minor, atau
- 3 kriteria minor

Diadaptasi dari Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin infect Dis 2000;30:633-638

Kriteria Duke ini terbukti mempunyai sensitivitas yang lebih tinggi dan lebih efektif dalam menegakkan diagnosis klinis dibandingkan kriteria von Reyn. Kedua kriteria di atas pada mulanya berkembang untuk riset klinis dan epidemiologis. Karena EI merupakan penyakit yang heterogen dengan presentasi klinis yang sangat beragam, penggunaan kriteria seperti di atas saja tidaklah cukup. Penilaian klinis tetap penting pada evaluasi pasien yang dicurigai EI. Dokter dapat secara tepat dan bijak memutuskan untuk mengobati atau tidak pasien, tanpa melihat apakah dapat memenuhi atau gagal memenuhi kriteria *definite* atau *possible* berdasarkan skema Duke.

Dalam praktek di lapangan kita sering mendapatkan kriteria yang tak memenuhi *definite*. Misalnya hanya ditemukan adanya riwayat PNIV (1 kriteria minor), demam ≥38° C (1 kriteria minor) dan vegetasi di katup jantung (1 kriteria mayor). Berdasarkan kriteria Duke, maka pasien di atas hanya memenuhi kriteria *possible*. Namun pertimbangan diagnosis klinis EI dan penatalaksanaannya tetap harus mempertimbangkan *judgement* klinis. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa kriteria Duke ini juga mempunyai keterbatasan, khususnya pada pasien PNIV yang sudah mendapat terapi antibiotika sering ditemukan kultur darah yang negatif, kemungkinan lain adalah teknis pengambilan kultur darah yang salah, sehingga diagnosis EI *definite* sulit ditegakkan.

Kriteria Duke hanya merupakan petunjuk klinis untuk diagnosis EI tentunya tidak harus menggantikan *judgement* klinis.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan kasus EI biasanya berdasarkan terapi empiris, sementara menunggu hasil kultur. Pemilihan antibiotika pada terapi empiris ini dengan melihat kondisi pasien dalam keadaan akut atau subakut. Faktor lain yang juga perlu dipertimbangkan adalah riwayat penggunaan antibiotika sebelumnya, infeksi di organ lain dan resistensi obat. Seyogyanya antibiotika yang diberikan pada terapi empiris berdasarkan pola kuman serta resistensi obat pada daerah tertentu yang *evidence based.*

Pada keadaan EI akut, antibiotika yang dipilih haruslah yang mempunyai spektrum luas yang dapat mencakup *S.*

aureus, Streptokokus dan basil gram negatif. Sedangkan pada keadaan EI subakut regimen terapi yang dipilih harus dapat membasmi streptokokus termasuk *E. faecalis*.

Terapi empiris ini biasanya hanya diperlukan beberapa hari sambil menunggu hasil tes sensitivitas yang akan menentukan modifikasi terapi.

Untuk memudahkan dalam penatalaksanaan EI, telah dikeluarkan beberapa *guidelines* (pedoman) yaitu: *American Heart Association* (AHA) dan *European Society of Cardiology* (ESC). Rekomendasi yang dianjurkan kedua pedoman ini pada prinsipnya hampir sama. Penelitian menunjukkan bahwa terapi kombinasi penisilin ditambah aminoglikosida membasmi kuman lebih cepat daripada penisilin saja.

Regimen terapi yang pernah diteliti antara lain: seftriakson 1 x 2 gram IV selama 4 minggu, diberikan pada kasus EI karena *Streptococcus*. Pemberian regimen ini cukup efektif dan aman, praktis karena pemberiannya satu kali dalam sehari, dan dapat diberikan sebagai terapi rawat jalan.

Beberapa penelitian lain juga melaporkan efektivitas regimen terapi oral: siprofloksasin 2 x 750 mg dan rifampisin 2 x 300 mg selama 4 minggu dan dapat diberikan pada pasien rawat jalan

Regimen terapi vankomisin merupakan terapi pilihan pada kasus EI dengan *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (RMSA), walaupun demikian respons klinis yang lambat masih cukup sering ditemukan.

Infeksi HIV sering ditemukan pada pasien EI yang disebabkan PNIV, sekitar 75%. Penatalaksanaannya pada prinsipnya sama, terapi antibiotika diberikan secara maksimal dan tidak boleh dengan regimen terapi jangka pendek.

Tabel 4. Regimen Antibiotik yang Diajukan untuk Terapi Empiris pada EI

Antibiotik	Dosis dan Rute	Durasi (minggu)	Tingkat Pembuktian/ golongan	Keterangan
Katup asli				
Ampisilin-Sulbaktam, atau	12 g/hari iv dalam 4 dosis	4-6	IIb C IIb C	Pasien dengan kultur darah negatif EI seharusnya ditangani di bawah konsultasi spesialis penyakit infeksi.
Amoksisilin-Klavulanat, dengan	12 g/hari iv dalam 4 dosis	4-6		
Gentamisin[a]	3 mg/kg/hari iv atau im dalam 2 atau 3 dosis	4-6		
Vankomisin[b] dengan	30 mg/kg/hari iv dalam 2 dosis	4-6	IIb C	Untuk pasien yang tidak bisa menerima β -laktam.
Gentamisin[a] dengan	3 mg/kg/hari iv atau im dalam 2 atau 3 dosis	4-6		
Siprofloksasin	1000 mg/hari per oral dalam 2 dosis atau 800 mg/hari iv dalam 2 dosis	4-6		Siprofloksasin tidak aktif secara merata pada *Bartonella* spp. Penambahan doksisilin (lihatTabel 16) dapat digunakan sebagai opsi jika ada kemungkinan *Bartonella* spp.
Katup prostetis (diawal, < 12 bulan setelah operasi)				
Vankomisin[b] dengan	30 mg/kg/hari iv dalam 2 dosis	6	IIb C	Jika tida terdapat respons klinis, operasi dan mungkin ekstensi spektrum antibiotik terhadap gram-negatif perlu dipertimbangkan.
Gentamisin[a] dengan	3 mg/kg/hari iv atau i.m. dalam 2 atau 3 dosis	2		
Rifampin	1200 mg/hari per oral dalam 2 dosis			
Katup prostetis (diawal, ≥12 bulan setelah operasi)				
Sama dengan katup asli				

[a,b] Memonitor dosis gentamisin dan vankomisin seperti yang tertera pada tabel.

Tabel 5. Terapi Antibiotik pada EI karena Streptococci Oral dan Streptococci Grup D

Antibiotik	Dosis dan Pemakaian	Durasi (Minggu)	Tingkat pembuktian
	Bakteri yang peka terhadap penisilin (MIC <0,125 mg/L)		
Terapi Standar			
Penisilin G[b]	12-18 juta U/hari iv dalam 6 dosis	4[c]	I B
atau			
Amoksisilin[d]	100-200 mg/kg/hari iv dalam 4-6 dosis	4[c]	I B
atau			
Seftriakson[e]	2 g/hari i.v. or i.m. dalam 1 dosis	4[c]	I B
	Dosis pada anak:[f] Penisilin G 200.000 U/kg/day iv dalam dosis terbagi. Amoksisilin 300 mg/kg/day iv dalam 4-6 dosis sama rata. Seftriakson 100 mg/kg/hari iv atau im dalam 1 dosis.		
Terapi Dua Pekan[(g)]			
Penisilin G	12-18 juta U/day iv dalam 6 dosis	2	I B
atau			
Amoksisilin[d]	100-200 mg/kg/day iv dalam 4-6 dosis	2	I B
atau			
Seftriakson[e]	2 g/day iv or im dalam 1 dosis	2	I B
dengan			
Gentamisin[h]	3 mg/kg/day iv atau im dalam 1 dosis.	2	I B
atau			
Netilmisin	4-5 mg/kg/day iv atau im in 1 dosis.	2	I B
	Dosis pada anak:[f] Penisilin, amoksisillin and seftriakson sesuai dengan dosis di atas. Gentamisin 3 mg/kg/hari iv atau im dalam 1 dosis atau dibagi ke dalam 3 dosis sama rata.		
Pada pasien alergi beta-laktam			
Vankomisin[i]	30 mg/kg/hari i.v. dalam 2 dosis Dosis pada anak:[f] Vankomisin 40 mg/kg/hari iv dalam 2-3 dosis sama rata	4[c]	I C
	Bakteri resisten terhadap penisilin (MIC 0,125-2 mg/L)		
Terapi Standar			
Penisilin G	24 juta U/hari iv dalam 6 dosis	4[c]	I B
atau			
Amoksisilin[d]	200 mg/kg/day iv dalam 4-6 dosis	4[c]	I B
dengan			
Gentamisin[h]	3 mg/kg/hari iv atau im dalam 1 dosis.	2	
Pada pasien alergi beta-lactam			
Vankomisin[i]	30 mg/kg/day iv in 2 dosis Dosis pada anak:[f] Sesuai dosis di atas	4[c]	I C
dengan			
Gentamisin[h]	3 mg/kg/hari iv atau im dalam 1 dosis.	2	

[a] Lihat teks untuk spesies streptococci lainnya.
[b] lebih baik pada pasien berusia >65 tahun atau dengan gangguan fungsi ginjal.
[c] terapi 6 pekan pada PVE.
[d] Atau Ampisilin, dengan dosis sama seperti amoksisilin
[e] lebih baik pada terapi rawat jalan
[f] dosis pada anak sebaiknya tidak melebihi dosis dewasa.
[g] hanya pada kasus IE katup asli tanpa komplikasi.
hfungsi ginjal dan konsentrasi gentamisin serum harus terus dimonitor sekali dalam sepekan. Saat diberikan dosis sekali dalam sehari, konsentrasi harus <1 mg/L dan dosis sesudahnya (puncak: 1 jam setelah injeksi) konsentrasi pada serum harus 1012- mg/L
[i] Konsentrasi vankomisin serum harus mencapai pada 10-15 mg/L pada dosis awal (*pre-dose*) dan 30-45 mg/L pada dosis akhir (*post-dose*) (puncak: 1 jam setelah infus selesai)

Tabel 6. Terapi Antibiotik pada El karena Staphylococcus spp

Antibiotik	Dosis dan Pemakaian	Durasi (Minggu)	Tingkat Pembuktian
Katup Asli			
	Stafilokokus yang peka terhadap metisilin:		
(Flu) kloksasillin atau Oksasilin	12 g/hari iv dalam 4-6 dosis	4-6	I B
dengan			
Gentamisin[a]	3mg/kg/hari iv or im dalam 2 or 3 dosis	3-5 hari	
	Dosis pada anak:[b] Oksasilin or (Flu) kloksasilin200 mg/kg/day i.v. dalam 4-6 dosis terbagi rata. Gentamisin 3 mg/kg/day iv atau im dalam 3 dosis terbagi rata		
	Pasien dengan alergi penisilin atau stafilokokus resisten terhadap metisilin:		
Vankomisin[c]	30 mg/kg/hari iv dalam 2 dosis.	4-6	
dengan			
Gentamisin[a]	3 mg/kg/hari iv atau im dalam 2 atau 3 dosis	3-5 hari	
	Dosis pada anak:[b] Vankomisin 40 mg/kg/hari iv in 2-3 dosis terbagi rata.		
Katup Prostetetik			
	Stafilokokus yang peka terhadap metilsilin:		
(Flu)kloksasilin atau Oksasilin	12 g/hari iv dalam 4-6 dosis	≥6	I B
atau			
Rifampin[d]	1200 mg/hari iv atau oral dalam 2 dosis	≥6	
dan			
Gentamisin[e]	3 mg/kg/hari iv atau im dalam 2 or 3 dosis	2	
	Dosis pada anak:[b] Oksasilin and (Flu) kloksasilin sama. Rifampin 20 mg/kg/hari iv atau oral dalam 3 dosis terbagi rata.		
	Penisilin dengan alergi penisilin atau stafilikokus resisten terhadap metisilin		
Vankomisin[c]	30 mg/kg/hari iv dalam 2 dosis	≥6	I B
dengan			
Rifampin[d]	1200 mg/hari iv atau orally in 2 dosis	≥6	
dan			
Gentamisin[e]	3 mg/kg/hari iv atau im dalam 2 or 3 dosis.	2	
	Dosis pada anak sama:[b]		

[a] keuntungan klinis dari penggunaan gentamisin sebagai tambahan belum dijelaskan secara formal. Penggunaannya berkaitan dengan peningkatan toksisitas, sehingga bersifat opsional sama

[b] dosis pada anak sebaiknya tidak melebihi dosis dewasa.

[c] konsentrasi vankomisin serum harus mencapai 2530- mg/L pada dosis awal (*pre-dose*)

[d] Rifampin meningkatkan metabolisme hepatik dari warfarin dan obat lainnya. Rifampin dipercaya memiliki peran khusus pada infeksi benda prostetik karena membantu mengeradikasi bakteri yang menempe . Rifampin harus selalu dikombinasikan dengan antistafilokokal lainnya yang efektif untuk meminimalisasi risiko terjadinya resistensi mutan.

[e] Walaupun keuntungan gentamisin secara klinis belum dapat terlihat, obat ini tetap direkomendasikan untuk PVE. Fungsi renal dan konsentrasi gentamisin serum harus terus dimonitor seminggu sekali (dua minggu sekali pada pasien dengan gagal ginjal). Pada pemberian 3 dosis sama rata, dosis awal (*pre-dose*) harus pada konsentrasi <1 mg/L dan dosis akhir (*post-dose*) (puncak: 1 jam setelah injeksi) harus mencapai konsentrasi 34- mg/L.

Tabel 7. Terapi Antibiotik pada EI karena Enterococus spp

Antibiotik	Dosis dan Pemakaian	Durasi (Minggu)	Tingkat Pembuktian
	Strain bakteri peka terhadap beta-lactam dan gentamisin (pada isolat resistan isolates lihat[b,c])		
Amoksisilin dengan	200 mg/kg/hari iv dalam 4-6 dosis	4-6[d]	I B
Gentamisin[c]	3 mg/kg/hari iv atau im dalam 2-3 dosis Dosis pada anak: Amoksisilin 300 mg/kg/hari iv dalam 4-6 dosis terbagi rata Gentamisin 3 mg/kg/hari iv atau im dalam 3 dosis terbagi rata	4-6	
	Atau		
Ampisilin dengan	200 mg/kg/hari iv dalam 4-6 dosis	4-6[d]	I B
Gentamisin[c]	3 mg/kg/hari iv atau im in 2 or 3 dosis Dosis pada anak: Ampisilin 300 mg/kg/hari iv dalam 4-6 dosis terbagi rata Gentamisin sesuai dosis di atas	4-6	
	Atau		
Vankomisin[g] dengan	30 mg/kg/hari iv dalam 2 dosis	6	I C
Gentamisin[e]	3 mg/kg/hari iv atau i.m. dalam 2-3 doses Dosis pada anak: Vankomisin 40 mg/kg/hari iv dalam 2-3 dosis terbagi rata Gentamisin sesuai dosis di atas	6	

[a] Pada resistensi gentamisin tingkat tinggi (MIC > 500 mg/L): bila peka terhadap streptomisin, ganti dengan streptomisin 15 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi rata (I, A). Sebaliknya, gunakan terapi beta-laktam berkelanjutan. Kombinasi ampisilin dengan seftriason dianjurkan pada E. foecalis resisten gentamisin (IIa, B)

[b] Resistensi beta-laktam: (i) bila disebabkan oleh produksi beta-laktamase, gantikan ampisilin dengan ampisilin-subactam atau gantikan amoksisilin dengan amoksisilin-cluvalanate (I, C) (ii) bila disebabkan oleh perubahan PBPS, gunakan rezim yang berbasis vankomisin

[c] Alternatif yang dianjurkan pada multiresistensi aminoglikosida, beta-laktam, dan vankomisin adalah (i) linezolid 2 x 600 mg/hari i.v atau oral untuk lebih dari 8 pekan (iia, C) (monitor toksisitas hematologis), (ii) kuinupristen-dafopristin 3 x 7,5 mg/kg/hari selama lebih dari 8 pekan (IIa, C), (iii) kombinasi beta-laktam termasuk imipenem ditambah ampisilin atau ceftriaxone ditambah amisilin untuk lebih dari 8 pekan (IIb, C)

[d] Monitor tingkat aminoglikosida pada serum dan fungsi ginjal seperti yang diindikasikan pada tabel

[e] Dosis pada anak tidak boleh melebihi dosis dewasa

[f] pada pasien alergi beta-laktam, monitor konsentrasi vankomisin serum seperti yang diindikasikan pada tabel

TERAPI SURGIKAL

Intervensi surgikal dianjurkan pada beberapa keadaan antara lain:

- Vegetasi menetap setelah emboli sistemik: vegetasi pada katup mitral anterior, terutama dengan ukuran >10 mm atau ukuran vegetasi meningkat setelah terapi antimikroba 4 minggu.
- Regurgitasi aorta atau mitral akut dengan tanda-tanda gagal ventrikel
- Gagal jantung kongestif yang tidak responsif terhadap terapi medis
- Perforasi atau ruptur katup
- Ekstensi perivalvular: abses besar atau ekstensi abses walaupun terapi antimikroba adekuat
- Bakteremia menetap setelah pemberian terapi medis yang adekuat.

KOMPLIKASI

Komplikasi EI dapat terjadi pada setiap organ, sesuai dengan patofisiologi terjadinya manifestasi klinis (lihat patofisiologi):

- Jantung: katup jantung: regurgitasi, gagal jantung, abses
- Paru : emboli paru, pneumonia , pneumotoraks, empiema dan abses.
- Ginjal: glomerulonefritis
- Otak: perdarahan subaraknoid, strok emboli, infark serebral

PENCEGAHAN ENDOKARDITIS INFEKTIF

Beberapa kondisi jantung dikaitkan dengan risiko

Tabel 8. Kondisi Jantung yang Mempunyai Risiko Tertinggi EI di mana [illegible] Prosedur Risiko Tinggi Dikerjakan

Rekomendasi : profilaksis	Kelas[a]	Tingkat[b]
Antibiotik profilaksis hanya digunakan pada pasien dengan risiko tinggi IE	IIa	C
1. Pasien dengan katup prostetik atau material prostetik yang digunakan untuk perbaikan katup		
2. Pasien yang pernah menderita IE		
3. Pasien dengan penyakit jantung bawaan		
a. Penyakit jantung bawaan sianotik, tanpa perbaikan secara bedah, atau defek residual, pirau atau konduksi paliatif		
b. Penyakit jantung bawaan dengan perbaikan komplit menggunakan material prostetik, baik pada penanganan bedah ataupun teknik intervensi perkutan, gunakan hingga 6 bulan setelah penanganan tadi		
c. Saat defek residual menetap pada lokasi implan material prostetik atau pada pembedahan atau pada teknik intervensi perkutan		
Antibiotik profilaksis tidak lagi direkomendasikan pada bentuk lain kelainan jantung bawaan dan kelainan katup jantung	III	C

[a]Kelas rekomendasi
bTingkat pembuktian

Tabel 9. Rekomendasi Profilaksis EI pada Pasien Risiko Sangat Tinggi Sehubungan dengan [illegible] Prosedur yang Berisiko

Rekomendasi : profilaksis	Klass[a]	Tingkat
A - Prosedur Dental:	IIa	C
Antibiotik profilaksis hanya ditujukan untuk prosedur dental yang membutuhkan manipulasi gingival atau regio periapikal dari gigi atau pada perforasi mukosa mulut		
Antibiotik profilaksis tidak direkomendasikan untuk injeki anestesi lokal pada jaringan yang tidak terinfeksi, pembukaan jahitan, X-ray gigi, penempatan atau penyesuaian pada pembukaan material prostodontik atau ortodontik	III	C
Profilaksis juga tidak direkomendasikan pada pencopotan gigi atau trauma pada bibir dan mukosa oral		
B - Prosedur Saluran Napas:	III	C
Antibiotik profilaksis tidak direkomendasikan untuk prosedur pada saluran napas, termask bronkoskopi atau laringoskopi, serta intubasi transnasal atau endotrakeal		
C - Prosedur Gastrointestinal atau urogenital*:	III	C
Antibiotik profilaksis tidak direkomendasikan untuk gastroskopi, kolonoskopi, sistoskopi, atau ekokardiografi transesofageal		
D - Kulit dan jaringan lunak*:	III	C
Antibiotik profilaksis tidak direkomendasikan pada prosedur apapun		

[a]Klass rekomendasi
[b]Tingkat pembuktian

Tabel 10. Rekomendasi Profilaksis untuk Prosedur Gigi yang Berisiko

		Dosis tunggal 30-60 menit sebelum prosedur	
Kondisi	**Antibiotik**	**Dewasa**	**Anak**
Tanpa alergi penisilin atau ampisilin	amoksisillin or ampisilin*	2 g oral atau iv	50 mg/kg oral atau iv
Alergi penisilin atau ampisilin	Klindamisin	600 mg oral atau iv	20 mg/kg oral atau iv

Sefalosporin sebaiknya tidak digunakan pada pasien anafilaksis, angio-edema, atau urtikaria setelah penggunaan penisilin dan ampisilin.

*Alternatif lainnya sefaleksin 2 g i.v atau 50 mg/kg iv untuk anak, sefazolin atau seftriakson 1 g iv untuk dewasa atau 50 mg/kg i.v untuk anak endokarditis lebih besar dari populasi normal. Kondisi ini dikelompokkan pada 3 kategori; risiko tinggi, risiko sedang dan risiko rendah/tanpa risiko (Tabel 7).

Kondisi non kardiak yang meningkatkan risiko EI adalah penyalahguna narkoba intravena (PNIV) yang dikalkulasikan 12 x lebih tinggi daripada non PNIV. Kondisi lain yang menjadi predisposisi EI adalah hiperkoagulasi, penyakit kolon inflamasi, lupus eritematosus sistemik, pengobatan steroid, diabetes melitus, luka bakar, pemakaian respirator, status gizi buruk dan hemodialisis.

Target primer pencegahan pada prosedur yang melibatkan rongga mulut, saluran pernapasan atau esofagus adalah *Streptococcus viridans*, yang merupakan penyebab sering katup asli dan katup jantung prostetik onset akhir. Prosedur yang melibatkan traktus genitourinari dan gastrointestinal sering mendahului berkembangnya endokarditis enterokokkal sehingga target kumannya adalah enterokokkus. Jika dilakukan insisi dan *drainage* kulit dan jaringan lunak yang terifeksi, profilaksis difokuskan pada *S.aureus*.

Prosedur di mana pencegahan endokarditis infektif direkomendasikan dapat dilihat pada tabel 9,10. Prosedur dianjurkan pada semua pasien dengan semua risiko yang menjalani prosedur gigi yang menyebabkan perdarahan, namun ekstraksi merupakan risiko yang paling kuat terjadinya EI. Profilaksis tidak rutin direkomendasikan pada prosedur endoskopi dengan atau tanpa biopsi, karena kejadian EI jarang dilaporkan. Profilaksis tidak direkomendasikan secara rutin pada kateterisasi jantung atau TEE.

REFERENSI

Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary populationbased profile of 1536 patients in Australia. Eur Heart J 2010;31:1890-7.

Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis 2012;54:1230-9.

Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short- and longterm mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? Eur Heart J 2011;32:2003-15.

Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 2010;85:422-6. [Erratum, Mayo Clin Proc 2010;85:772.]

Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population- based surveys. J Am Coll Cardiol 2012;59:1968-76.

Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. BMC Infect Dis 2011;11:48.

Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG Jr. Increasing US rates of endocarditis with Staphylococcus aureus: 1999-2008. Arch Intern Med 2012;172:363-5.

Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary populationbased profile of 1536 patients in Australia. Eur Heart J 2010;31:1890-7.

Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169:463-73.

Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis 2012;54:1230-9.

Crawford MH, Durack DT. Clinical presentation of infective endocarditis. Cardiol Clin 2003;21:159-66.

Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. N Engl J Med 2013;368:1425-33.

Alwi I, Rahman AM, Madjid A, Ismail D, Harun S, Suryadipradja RM. Endokarditis infeksi pada penyalahgunaan obat intravena: spektrum ekokardiografi pada 26 kasus. Makalah Bebas Oral KOPAPDI XI, Surabaya, 2000.

Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009;30:2369-413.

Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2012;67:269- 89. [Erratum, J Antimicrob Chemother 2012;67:1304.]

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. Circulation 2005;111:e394-e433.

Bayer AS, Bolger AN, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW et al. AHA Scientific Statement. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998;98:293648-.

Brown M, Griffin GE. Immune responses in endocarditis. Editorial. Heart 1998;79:12-.

Chambers HE, Korzenioski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. Medicine 1983;62:1707-.

Cheitlein MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Ekokardiograficardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Ekokardiograficardiography). Circulation 1997;95:1686744-.

Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of spesific ekokardiograficardiographic findings. Am J Med 1994;96:2009-.

Dworkin RJ, Lee BI, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right sided Staphyloccus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. Lancet 1989:10713-.

Durack DT. Infective and non-infective endocarditis. In : Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Robert R, Sonnenblick EH. The Heart.8 th Eds. New York , Mc Graw Hill Inc. 1994 p.1681709-.

Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment

of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and outpatient treatment feasibility. JAMA 1992;267:2647-.

Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;00:137-

Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili EJ et al. Oral antibiotic treatment of right sided staphylococcal endocarditis in injection drug users : prospective randomized comparison with parenteral therapy. Am J Med 1996;101:6876-.

Heeht SR, Berger M. Right sided endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1992;117:5606-.

Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, jamal F, Volot F et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1999;33:20239-.

Karchmer AW. Infective endocarditis. In : Braunwald's. Heart Disease. A Textbook of Cardivascular Medicine. 7 th Eds. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2005.p.163358-.

Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:67480-.

Mathew J, Addai T, Anan A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1995;155:16418-.

Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users : a comparison of human immunodeficiency virus tipe-1 negative and positive patients. J Infect Dis 1990;162:967-70.

Ribera E, Miro JM, Cortes E, Cruceta A, Merce J, Marco F et al. Influence of human immunodeficiency virus-1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1998;158:2043-9.

Roberts R, Slovis CM. Endocarditis in intravenous drug abusers. Emergency Med Clin North Am. 1990;8:665-81.

Shanson DC. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. J Antimicrobial Chemotherapy 1998;42:292-6.

Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D et al. Antibiotic treatment of adult with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. JAMA 1995;274:170613-.

165

MIOKARDITIS

Idrus Alwi, Lukman H. Makmun

PENDAHULUAN

Miokarditis merupakan penyakit inflamasi pada miokard, yang bisa disebabkan karena infeksi maupun non infeksi. Patofisologi miokarditis belum sepenuhnya dimengerti. Miokarditis primer diduga karena infeksi virus akut atau respons autoimun pasca infeksi viral. Miokarditis sekunder adalah inflamasi miokard yang disebabkan patogen spesifik. Patogen ini mencakup bakteri, spiroseta, riketsia, jamur, protozoa, obat, bahan kimia, obat fisika dan penyakit inflamasi lain seperti lupus eritematosus sistemik. Etiologi miokarditis karena infeksi yang terbanyak adalah infeksi viral. Dengan perkembangan teknik molekular baru seperti *polymerase chain reaction* (PCR) dan hibridisasi in situ, spektrum virus yang paling sering ditemukan pada biopsi endomiokard bergeser dari enterovirus dan adenovirus menjadi terutama parvovirus B19 (PVB-9) and human herpes virus.[6]

Pada sebagian besar pasien, miokarditis tak dapat diduga karena disfungsi jantung bersifat subklinis, asimtomatik dan sembuh sendiri (*self limited*). Oleh karena miokarditis biasanya asimtomatik, maka data epidemiologi yang ada berasal dari penelitian pasca mortem. Pada pemeriksaan pasca mortem miokarditis ditemukan sekitar 8,6-12% kasus kematian mendadak pada usia muda. Penelitian jangka panjang pada pasien miokarditis akut menunjukkan perkembangan menjadi kardiomiopati dilatasi pada 21% pasien dalam pemantauan selama 3 tahun.

MIOKARDITIS VIRAL

Patogenesis

Patogenesis miokarditis manusia belum sepenuhnya dimengerti. Beberapa peneliti melaporkan bahwa disfungsi miokard membaik setelah eradikasi penyebab infeksi dan menduga bahwa patogenesis miokarditis mungkin disebabkan 2 fase berbeda kerusakan sel miokard; pertama akibat infeksi virus langsung dan kedua akibat respons imun pejamu.

Pengertian respons imun spesifik yang mengakibatkan kerusakan miokard sebagian besar berasal dari model penelitian miokarditis pada hewan oleh virus kardiotropik. Model murine pada miokarditis enterovirus menduga perjalanan miokarditis virus dibagi menjadi 3 fase. Pertama, masuknya virus ke dalam miosit dimediasi melalui reseptor spesifik. Tahapan fase miokarditis viral pada penelitian eksperimental dapat dilihat pada gambar 1. Setelah masuk tubuh melalui saluran cerna (enterovirus) atau melalui saluran napas (adenovirus dan enterovirus), virus kadiotropik ini akan mengikat *coxsackie adenoviral receptor* (CAR), untuk penggabungan genom virus ke dalam miosit.

Pada fase akut miokarditis viral (hari 0-3), tikus yang diinjeksi dengan virus koksaki menunjukkan bukti sitotoksisitas virus langsung, dengan nekrosis miokard tanpa infiltrasi sel inflamasi. Makrofag yang teraktivasi mulai mengekspresikan interleukin (IL)-1a, IL-2, TNF-α dan interferon gamma (IFN-α).

Pada fase subakut (hari 4-14) terdapat infiltrasi sel *natural killer* (sel NK) yang memproduksi *neutralizing antibody* dan sel patogen yang dimediasi imun. Gelombang pertama infiltrasi sel terutama terdiri dari sel NK yang mempunyai 2 peran penting yaitu menghambat replikasi virus (protektif) dan melepaskan perforin dan *granzymes* yang membentuk lesi inti sirkular pada permukaan membran sel yang terinfeksi virus (menimbulkan kerusakan miosit). Sitokin merupakan mediator utama aktivasi imun. Kadar IL-1, IL-2 dan IL-6 meningkat pada pasien miokarditis akut, seperti juga TNF-α dan ekspresi protein. Nitrik oksida yang bermanfaat mempertahankan tonus vaskular, mungkin mempunyai efek buruk pada miokarditis akut dan berperan pada progresivitas kerusakan miosit.

Pada sebagian besar pasien miokarditis, respons imun akan menurun setelah hilangnya virus dan fungsi ventrikel kiri membaik tanpa gejala sisa. Namun pada beberapa model murine dan mungkin pasien, proses autoimun akan menetap, independen terahadap genom virus di dalam miokard yang mengakibatkan fase kronik dengan ciri remodeling miokard dan perkembangan menjadi kardiomiopati dilatasi.

Pada fase kronis (hari 15-90) terjadi eliminasi virus dan kerusakan miokardial yang terus berlanjut. Jantung tikus yang terinfeksi mengalami hipertrofi dan fibrosis miokard menetap. Sel inflamasi tak tampak lagi. Mekanisme yang melibatkan transisi stadium ini menjadi kardiomiopati dilatasi belum sepenuhnya dipahami (Gambar 1).

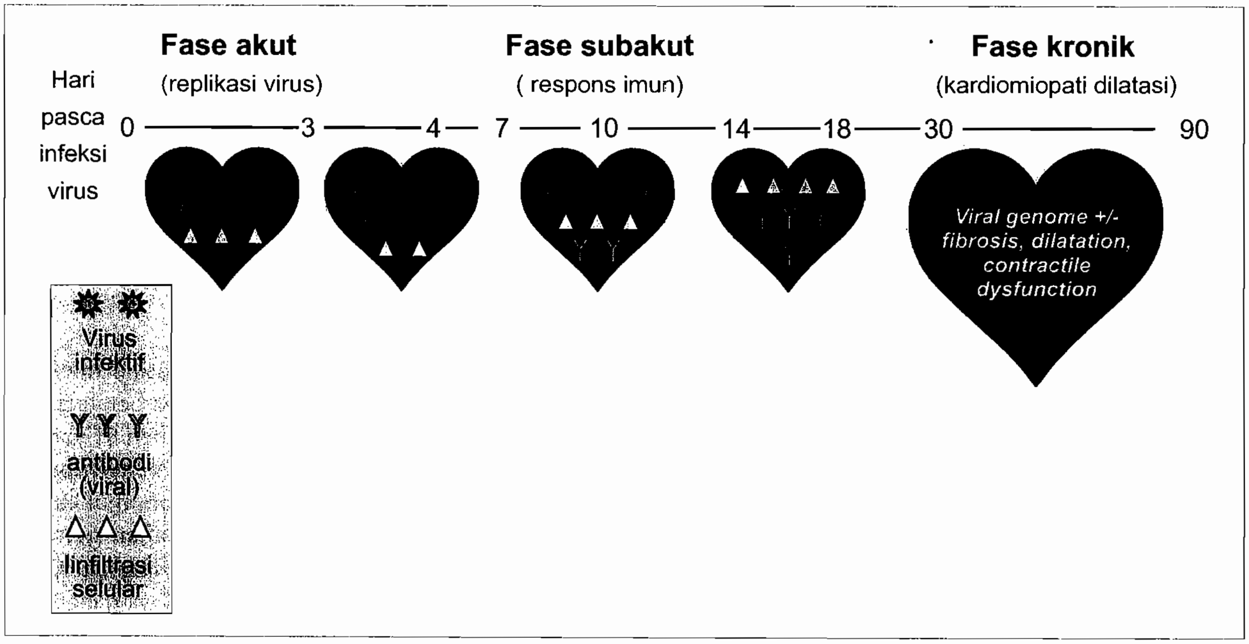
Apoptosis atau kematian sel terprogram, mungkin merupakan mekanisme patogenesis ketiga yang mengakibatkan miokarditis menjadi kardiomiopati dilatasi.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis miokarditis bervariasi, mulai dari asimtomatik (*self-limited disease*) sampai syok kardiogenik. Keterlibatan jantung biasanya muncul 7 sampai 10 hari setelah penyakit sistemik. Gejala paling jelas yang menunjukkan miokarditis adalah sindrom infeksi viral dengan demam, nyeri otot, nyeri sendi, dan malaise. Sebagian besar pasien tidak mempunyai keluhan kardiovaskular yang spesifik namun mungkin memiliki kelainan segmen ST dan gelombang T pada elektrokardiogram (EKG). Nyeri dada ditemukan sampai dengan 35 persen pasien dan mungkin berupa iskemia yang khas, atau pada umumnya perikardial. Nyeri dada biasanya menunjukkan perikarditis yang terkait, namun terkadang dikarenakan adanya iskemia miokard.

Kardiomiopati dilatasi akut pada miokarditis limfositik dapat menyebabkan gagal jantung ringan, sedang, atau gagal jantung berat. Sebagian besar pasien dengan gejala ringan mengalami tahap penyembuhan spontan fungsi ventrikel dan normalisasi pada ukuran jantung. Pasien dengan gagal jantung *New York Heart Association* (NYHA) kelas III atau IV umumnya memiliki derajat pelebaran dan disfungsi ventrikel yang lebih besar. Meskipun sebagian sembuh spontan, diperkirakan separuh pasien akan mengalami gejala sisa disfungsi miokard dan seperempatnya akan meninggal atau membutuhkan transplantasi jantung. Pasien dengan miokarditis berat seringkali disertai dengan kolaps sirkulasi dan tanda-tanda disfungsi organ. Pasien seringkali mengalami demam, disfungsi miokard global berat, dan peningkatan minimal dimensi ventrikel kiri dan dimensi pada akhir diastolik. Dibutuhkan *support* sirkulasi mekanik sebagai jembatan untuk transplantasi jantung atau penyembuhan.

Kadang-kadang pasien mengalami sindrom klinis yang serupa dengan infark miokard akut, dengan nyeri dada iskemia dan elevasi segmen ST pada EKG. Disfungsi ventrikel kiri mungkin ditemukan pada kurang dari setengah pasien dan cenderung bersifat difus. Pada autopsi, arteri koroner biasanya masih paten, meskipun arteritis koroner viral pernah dilaporkan. Vasopasme koroner juga pernah dihubungkan dengan miokarditis akut.



Gambar 1. Perjalanan waktu miokarditis viral eksperimental (Adaptasi dari Kawai)

Tabel 1. Etiologi Miokarditis

Infeksi

- **Virus**
  - *Coxsackievirus, echovirus*, HIV, virus Epstein-Barr, influenza, *cytomegalovirus, adenovirus*, hepatitis (A dan B), mumps, *poliovirus*, rabies, respiratory syncitial virus, rubella, vaccinia, varicella zoster, *arbovirus*
- **Bakteri**
  - *Corynebacterium diphteriae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Haemophilus pneumoniae, Salmonella* spp., *Neisseria gonorrhoeae, Leptospira, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Brucella, Myobacterium tuberculosis*, Actinomyces, *Chlamydia* spp., *Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia* spp.
- **Jamur**
  - *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Histoplasma, Blastomyces, Cryptococcus, Coccidioidiomyces*
- **Parasit**
  - *Trypanosoma cruzii, Toxoplasma, Schistosoma, Trichina*

Noninfeksi

- **Obat-obatan yang menyebabkan reaksi hipersensitivitas**
  - Antibiotik: sulfonamida, penisillin, kloramfenikol, amfoterisin B, tetrasiklin, streptomisin
  - Antituberkulosis: isoniazid, para-aminosalicylic acid
  - Antikonvulsan: penindion, fenitoin, karbamazepin
  - Anti-inflamasi: indometasin, fenilbutazon
  - Diuretik: asetazolamid, klortalidon, hidroklorotiazid, spironolakton
  - Lain-lain: amitriptilin, metildopa, sulfonilurea
- **Obat-obatan yang tidak menyebabkan reaksi hipersensitivitas**
  - Kokain, siklofosfamid, litium, interferon alpha
- **Penyebab selain obat-obatan**
  - Radiasi, *giant- cells, myocarditis*

Pasien mungkin mengalami sinkop atau palpitasi dengan blok atrioventrikular (AV) atau aritmia ventrikular. Blok AV lengkap umum dijumpai, dan sebagian pasien mengalami serangan Stokes-Adams. Blok jantung lengkap umumnya bersifat sementara dan jarang membutuhkan alat bantu jantung permanen.

Kecenderungan familial pada miokarditis dapat terjadi. Pada beberapa laporan, terdeteksi adanya defek sel supresor, menjadi predisposisi perkembangan ke arah miokarditis aktif. Pasien dengan kardiomiopati peripartum memiliki frekuensi miokarditis yang lebih tinggi pada biopsi endomiokardial. Perubahan-perubahan imunoregulasi pada saat kehamilan dan setelahnya mungkin meningkatkan miokarditis viral, dan pajanan terhadap antigen trofoblastik mungkin akan menyebabkan kerusakan miokard yang dimediasi imun.

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis adanya sindrom seperti flu atau mungkin asimtomatik. Pemeriksaan laboratorium dapat menunjukkan leukositosis, eosinofilia, laju endap darah yang meningkat atau peningkatan *MB band of creatine phosphokinase* (CKMB). Peningkatan CKMB ditemukan pada kurang lebih 10 persen pasien, namun pemeriksaan troponin lebih sensitif untuk mendeteksi kerusakan miokard pada kecurigaan miokarditis. Dapat dijumpai peningkatan titer virus kardiotrofik. Dibutuhkan peningkatan empat kali lipat pada titer IgG setelah lebih dari 4-6 minggu untuk mendokumentasikan infeksi akut. Peningkatan titer antibodi IgM mungkin menunjukkan infeksi akut secara lebih spesifik dibandingkan dengan peningkatan pada titer antibodi IgG. Sayangnya, peningkatan pada titer antibodi hanya menangkap respons infeksi virus yang masih baru dan tidak menunjukkan keberadaan miokarditis aktif. Dilaporkan kelainan pada hitung limfosit T and B, namun tidak konsisten dan tidak dapat digunakan sebagai penentu diagnostik. Tiga hal klinis yaitu infeksi viral sebelumnya, perikarditis, dan kelainan laboratorium terkait yang digunakan untuk mendiagnosis miokarditis karena *coxsackie* B dijumpai pada kurang dari 10 persen kasus yang terbukti secara histologis.

Elektrokardiografi

EKG hampir selalu abnormal pada pasien miokarditis. Gambaran EKG pada pasien miokarditis bervariasi mulai dari perubahan gelombang T dan segmen ST yang tidak khas sampai elevasi segmen ST yang menyerupai infark miokard akut. EKG paling sering menunjukkan sinus takikardia. Lebih khas adalah perubahan gelombang ST-T. Dapat ditemukan perlambatan interval QTc dan voltase rendah (*low voltage*). Interval QT yang memanjang >440 mdetik, aksis QRS abnormal dan denyut ektopik ventrikular dikaitkan dengan *outcome* klinis yang buruk.

Durasi QRS yang memanjang >120 mdetik merupakan prediktor independen kematian jantung atau transplantasi jantung. Sehingga EKG merupakan sarana mudah yang tersedia untuk stratifikasi risiko pada pasien yang dicurigai miokarditis. Aritmia jantung seringkali ditemukan, termasuk blok jantung total, takikardia ventrikular dan aritmia supraventrikular terutama dengan adanya gagal jantung kongestif atau inflamasi perikard.

Foto *Rontgen* Dada

Rasio kardiotorasik biasanya normal, terutama pada fase awal penyakit sebelum terjadi kardiomiopati. Fungsi ventrikel kiri yang menurun progresif dapat mengakibatkan kardiomegali. Dapat ditemukan manifestasi gagal jantung kongestif seperti sefalisasi atau edema paru.

Ekokardiografi

Tidak ada gambaran ekokardiografi yang spesifik untuk miokarditis. Ekokardiografi dapat menunjukkan disfungsi sistolik ventrikel kiri pada pasien dengan dimensi ventrikel kiri yang berukuran normal. Kelainan gerakan dinding segmental mungkin ditemukan. Ketebalan dinding jantung mungkin bertambah, terutama saat permulaan penyakit, saat inflamasi sedang hebat. Trombus ventrikel terdeteksi sekitar 15 persen. Gambaran ekokardiografi pada miokarditis aktif dapat meniru restriktif, hipertropik, atau kardiomiopati dilatasi.

Biomarker dan Serologi Virus

Biomarker seperti troponin atau kreatin kinase mempunyai spesifisitas yang rendah namun dapat membantu mengkonfirmasi diagnosis miokarditis. Pada pasien miokarditis akut, kadar troponin I dan T serum meningkat lebih sering daripada CKMB, dan kadar troponin T yang lebih tinggi menunjukkan nilai prognostik.

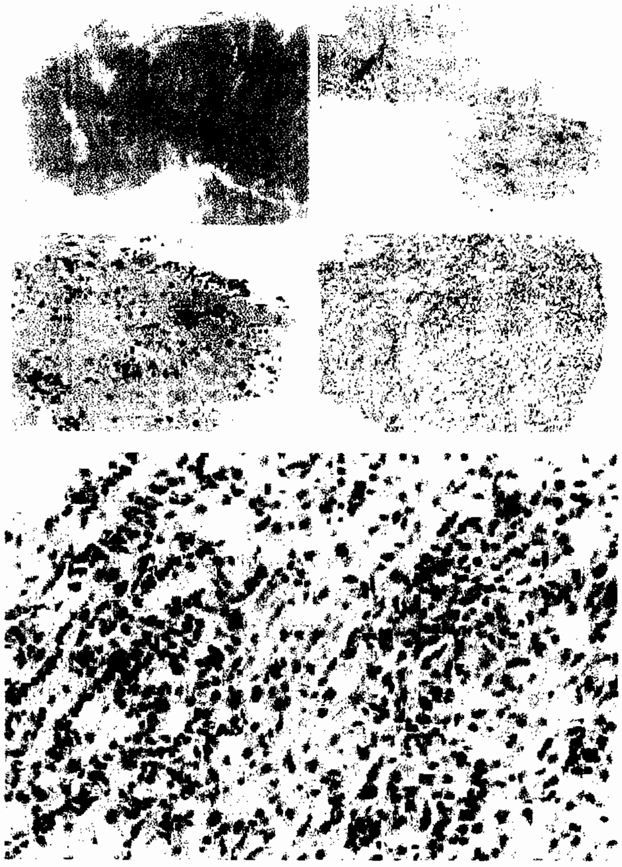
Biopsi Endomiokardial

Biopsi endomiokardial masih merupakan baku emas untuk diagnosis miokarditis. Spesimen miokard ventrikel kanan bisa didapatkan dengan mengakses vena jugularis interna kanan atau vena femoralis. Biopsi intravaskular dari ventrikel kiri jarang dilakukan dikarenakan angka kematian yang lebih tinggi. Bioptom ventrikular kanan yang tepat diletakkan di bawah fluoroskopi atau ekokardiografi untuk mengambil sampel septum interventrikel. Karena miokarditis dapat terjadi setempat, maka sampel diambil minimal empat sampai enam fragmen. Dengan menggunakan bioptom Stanford, sampel-sampel pada umumnya memiliki diameter maksimal 2 sampai 3 mm dan berat basah 5 mg. Sampel-sampel tersebut diproses, ditempel pada parafin, diletakkan dan diwarnai dengan *hematocylin-eosin* dan *trichrome*. Beberapa peneliti melakukan biopsi endomiokardial pada pasien dengan gagal jantung kongestif yang tak jelas dan/atau aritmia ventrikular.

Kriteria Histologis Miokarditis

Persentase pasien dengan hasil biopsi yang diinterpretasi sebagai miokarditis bervariasi luas. Hal ini pada dasarnya karena adanya perbedaan kriteria diagnosis untuk miokarditis aktif yang digunakan oleh peneliti. Ketidakpastian kriteria biopsi endomiokardial ini menyebabkan adanya pertemuan bagi patologi jantung untuk mencapai kesepakatan umum definisi patologis miokarditis, yang sekarang dikenal sebagai kriteria Dallas.

Kriteria ini membagi hasil biopsi menjadi miokarditis, miokarditis *borderline*, atau tidak ada miokarditis. Miokarditis aktif didefinisikan sebagai infiltrat inflamasi pada miokard dengan nekrosis dan atau degenerasi miosit, tidak khas adanya kerusakan iskemia yang terkait dengan PJK. Miokarditis *borderline* digunakan jika infiltrat inflamasi terlalu ringan atau saat kerusakan miosit tidak tampak. Frekuensi miokarditis aktif yang tinggi dikonfirmasi dengan pengulangan biopsi pada pasien yang sampel histologis



Gambar 2. Gambaran Histopatologis Miokardium Normal (A,X100), Miokarditis Borderline (B,X100 ,C,X350), Miokarditis Aktif (D,X100,E,X300), Menurut Kriteria Dallas (Dikutip dari Feldman AM, et al. N Engl J Med 2000;1388-98).

terdahulunya menunjukkan miokarditis *borderline*. Kriteria Dallas dibatasi oleh variabilitas interobserver dalam interpretasi spesimen biopsi dan karena proses inflamasi non selular tidak dapat dideteksi.

Meskipun kriteria Dallas menyamakan deskripsi sampel biopsi, gambaran histopatologis sendiri mungkin tidak cukup untuk mengidentifikasi keberadaan miokarditis aktif. Skema klasifikasi alternatif sudah dianjurkan, termasuk satu yang menggabungkan kriteria histopatologis dan klinis. Miokarditis terbagi menjadi empat sub-grup fulminan (kuat), akut, kronik aktif, dan kronik persisten. Penggunaan petanda inflamasi imunohistologis, seperti *histocompatibility leukocyte antigens* (HLAs) pada miosit atau pendeteksian terhadap autoantibodi, mungkin membantu diagnosis.

Biopsi endomiokardial harus dilaksanakan secepat mungkin untuk memaksimalkan hasil diagnosis. Resolusi miokarditis aktif dapat dijumpai dalam waktu 4 hari dari biopsi awal, dengan penyembuhan progresif dalam waktu beberapa minggu pada biopsi serial. Perkembangan miokarditis aktif menjadi kardiomiopati dilatasi didapatkan saat biopsi serial dilakukan.

Studi Noninvasif

Meskipun skintigrafi *technetium 99m-pyrophosphate* telah terbukti berguna dalam mendeteksi miokarditis pada model murin, namun tidak efektif dalam mendiagnosis miokarditis pada manusia. Proses penggambaran dengan gallium 67, radioisotop *inflammation-avid*, cukup menjanjikan sebagai metode skrining untuk miokarditis aktif, dengan spesifisitas dan sensitivitas sebesar 83 persen dan nilai prediksi negatif sebesar 98 persen pada miokarditis yang terbukti dengan biopsi. *Scan* dengan *Indium 111 – labeled antimyosin antibody* dapat digunakan untuk mendeteksi nekrosis miosit. Penggunaan teknik ini pada pasien miokarditis menunjukkan sensitivitas 83 persen, spesifisitas 53 persen, dan nilai prediksi negatif *scan* normal sebesar 92 persen. Pada pasien-pasien yang antibodi antimiosin positif dan biopsi negatif, kemungkinan tidak terdeteksinya inflamasi dapat terjadi. Proses penggambaran antimiosin dapat mendeteksi kerusakan miosit tanpa membutuhkan etiologi, dan penyebab kerusakan otot jantung non inflamasi. Pada pasien muda dapat terjadi *scan* positif palsu. Kegunaan skintigrafi dalam mendiagnosis miokarditis terbatas oleh rendahnya spesifisitas dan pajanan terhadap radiasi.

Perubahan jaringan sehubungan dengan miokarditis mungkin bisa diidentifikasi dengan menggunakan *magnetic resonance imaging* (RMI). Hasil-hasil awal menunjukkan inflamasi miokard mungkin menyebabkan intensitas sinyal dinding miokard abnormal. Penggunaan *T2-weighted images* untuk memvisualkan edema jaringan telah dilaporkan dalam beberapa laporan kasus pasien miokarditis aktif. Baru-baru ini, *contrast medium-enhanced RMI* telah digunakan untuk mendeteksi perubahan miokardial pada miokarditis. Obat kontras dalam proses pencitraan RMI yaitu *gadopentetate dimeglumine* berkumpul pada lesi-lesi inflamasi. Bahan tersebut bersifat hidrofilik yang berkumpul pada ruang ekstraselular jaringan yang mengandung air. Gadolinium meningkatkan sinyal *T1-weighted images*. Pada sejumlah 19 pasien dengan dugaan miokarditis secara klinis dan 18 subyek normal melalui *contrast-enhanced RMI*, menunjukkan peningkatan global relatif lebih tinggi pada pasien dibandingkan dengan kontrol. RMI kontras dan peRMosesan gambar ekokardiografi digital dapat memvisualkan area inflamasi dan berapa besar inflamasi tersebut, dan juga terbukti berguna sebagai teknik dalam diagnosis dan pemantauan aktivitas penyakit.

Meskipun teknik-teknik noninvasif cukup menjanjikan, biopsi endomiokardial tetap menjadi standar baku dalam diagnosis.

Penatalaksanaan

Perawatan suportif merupakan terapi lini pertama pada pasien miokarditis akut. Tidak ada bukti terapi spesifik patogen pada miokarditis viral dapat memperbaiki survival gagal jantung. Terapi farmakologis gagal jantung diberikan sesuai dengan guideline terakhir. Pada pasien dengan gejala gagal jantung, terapi mencakup diuretik untuk menurunkan tekanan pengisian ventrikel; inhibitor *angiotensin-converting enzyme* untuk menurunkan resistensi vaskular, dapat menghambat remodeling jantung dan menurunkan perkembangan menjadi kardiomiopati dilatasi; penyekat beta jika kondisi klinis sudah stabil, dapat memperbaiki fungsi ventrikel, menurunkan risiko perawatan karena perburukan gagal jantung serta meningkatkan survival; antagonis aldosteron dianjurkan pada pasien gagal jantung sistolik dengan klas fungsional NYHA II-IV, dapat menurunkan risiko kunjungan ke rumah sakit karena perburukan gagal jantung dan meningkatkan survival.

Digitalis dapat menurunkan morbiditas pada pasien gagal jantung klas NYHA II-IV. Karena digoksin telah terbukti dapat meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi dan mortalitas pada model murin miokarditis viral, maka obat tersebut harus digunakan secara hati-hati dan dalam dosis rendah.

Pada pasien dengan keluhan hebat, seperti kolaps hemodinamik, perawatan suportif mencakup terapi inotropik intravena dan alat *support* sirkulasi mekanis yang dapat digunakan untuk menjembatani pasien yang akan dilakukan transplantasi jantung. Adanya aritmia atrial atau ventrikular dapat diberikan antiaritmia yang tepat atau mungkin implantasi defibrilator.

Antiinflamasi

Diterimanya hipotesis *immune-mediated injury* telah mendorong penelitian untuk membuktikan apakah terapi anti-inflamasi dapat memberikan keuntungan klinis tambahan pada pasien dengan kardiomiopati dilatasi inflamasi yang dirawat dengan regimen gagal jantung konvensional. Parillo mempelajari 102 pasien dengan kardiomiopati dilatasi dan mengklasifikasikannya sebagai "reaktif", dengan bukti endomiokardial atau laboratorium adanya inflamasi yang berlanjut, atau "nonreaktif." Titik akhir primer studi tersebut adalah peningkatan pada fraksi ejeksi ventrikel kiri sebesar atau lebih besar dari 5 persen. Pada pemantauan setelah 3 bulan, 67 persen pasien reaktif yang mendapat terapi prednison mencapai titik akhir ini, dibandingkan dengan hanya 28 persen pada kelompok kontrol reaktif. Setelah 9 bulan pemantauan, peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang disebabkan oleh prednison sudah tidak ditemukan. Pasien-pasien nonreaktif tidak mengalami peningkatan fraksi ejeksi dengan terapi prednison. Meskipun didapat hasil-hasil negatif tersebut, para pengamat menyimpulkan bahwa terapi prednison dapat memberikan peningkatan yang cukup dalam titik akhir klinis, tapi hanya pada subpopulasi reaktif tertentu.

Imunosupresif

Terapi dengan obat imunosupresif (siklosporin, prednisolon, azatioprin) pada miokarditis akut menunjukkan hasil yang kontroversial. Pada kardiomiopati dilatasi kronik, azatioprin dan prednisolon menunjukkan perbaikan terhadap fungsi ventrikel kiri dan klas NYHA. Penelitian TIMIC (*Immunosuppressive Therapy in Patients With Virus Negative Inflammatory Cardiomyopathy*) merupakan uji klinis acak pertama di mana biopsi elektromiokardial dilakukan untuk melihat inflamasi dengan kriteria histologis dan imunohistologis. Dilakukan analisis biologis pada semua spesimen biopsi untuk menyingkirkan infeksi virus. Terdapat perbaikan bermakna pada fraksi ejeksi ventrikel kiri dan penurunan dimensi ventrikel kiri dengan terapi prednison dan azatioprin.

Imunoglobulin Intravena

Dasar penggunaan imunoglobulin pada miokarditis viral adalah melalui efek antivirus dan modulasi imun. Pada miokarditis onset baru atau kardiomiopati dilatasi, tidak terdapat bukti perbaikan terhadap fungsi ventrikel kiri. Namun, miokarditis akut pada anak menunjukkan perbaikan fungsi ventrikel kiri dan survival pada tahun pertama setelah terapi.

Antivirus

Rasionalisasi penggunaan obat antivirus berdasarkan fakta bahwa sebagian besar kasus miokarditis dipicu oleh infeksi virus. Pada miokarditis yang diinduksi oleh coxsackievirus B3, terapi interferon (IFN)-beta dan IFN-alpha2 menunjukkan proteksi terhadap kerusakan miosit dan menurunkan infiltrasi sel-sel inflamasi. Namun, hanya IFn-beta yang berhasil mengeliminasi *viral load* di jantung. Terapi IFN-beta pada pasien dengan miokarditis enteroviral dan adenoviral yang menetap serta disfungsi ventrikel kiri menunjukkan eliminasi geno virus pada semua pasien dan perbaikan fungsi ventrikel kiri pada 15 dari 22 pasien. Pada penelitian *Europewide multicenter* BICC (*Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy*), 143 pasien dengan kardiomiopati dilatasi dan terbukti ada infeksi virus diberikan terapi betaferon (IFN-beta-1b) dibandingkan dengan plasebo. Terapi betaferon menurunkan secara bermakna *viral load* (enterovirus) pada miokard, namun eliminasi virus lengkap tidak terjadi pada semua pasien. Dilakukan evaluasi terahadap berbagai parameter, tapi hanya klas fungsional NYHA dan penilaian secara keseluruhan yang menunjukkan perbaikan.

Prognosis

Prognosis pasien miokarditis tergantung pada presentasi klinis dan hasil biopsi endomiokardial. Pasien miokarditis akut dan fraksi ejeksi ventrikel kiri normal mempunyai prognosis baik dengan perbaikan spontan yang tinggi tanpa gejala sisa. Pasien miokarditis viral fulminan dan gangguan hemodinamik mempunyai prognosis jangka panjang yang sangat baik dan biasanya akan sembuh kembali dibandingkan dengan pasie miokarditis akut, jika diberikan terapi farmakologis agresif dan atau bantuan sirkulasi mekanis diberikan secara dini selama fase fulminan.

Nilai prognostik gambaran biopsi endomiokardial masih merupakan kontroversi yang berkepanjangan karena tidak ada pilihan terapi spesifik. Peran prognostik biopsi endomiokardial dilaporkan pada penelitian Kinderman dkk, dengan analisis rinci terhadap spesimen miokardial mencakup pewarnaan imunohistokimia untuk karakterisktik inflamasi dan analisis patologi molekular untuk mendeteksi genom viral, pada 181 pasien yang dicurigai miokarditis. Bukti imunohistologis ilfiltrat inflamasi dalam miokardium (dengan atau tanpa bukti adanya genom viral) dapat memprediksi kematian kardiovaskular dan kebutuhan akan transplantasi jantung. Pendekatan stratifikasi risiko berdasarkan hasil biopsi, gambaran klinis, dan terapi obat menunjukkan pasien dengan klas fungsional NYHA III atau IV dengan imunohistologis positif dan tanpa terapi penyekat beta mempunyai prognosis terburuk dengan survival bebas transplantasi dalam 5 tahun hanya 39%.

Human Immunodeficiency Virus

Human immunodeficiency virus (HIV) dikenal luas sebagai penyebab kardiomiopati dilatasi. Etiologi kardiomiopati mungkin berasal dari infeksi sel-sel miokardial oleh HIV atau koinfeksi dengan virus-virus kardiotropik lainnya, respons autoimun pasca viral atau keracunan jantung oleh obat-obat terlarang atau terapi obat. Barbaro et al. mempelajari perkembangan kardiomiopati dilatasi pada 952 pasien HIV-positif tanpa gejala. Pasien-pasien dengan riwayat penggunaan obat-obatan terlarang, riwayat penyakit jantung sebelumnya, riwayat pengobatan dengan obat-obatan antiretroviral atau imunomodulator, atau fraksi ejeksi <50 persen dikeluarkan dari studi prospektif. Dalam 60 bulan perawatan lanjutan, 8 persen pasien mengalami kardiomiopati, dengan rata-rata angka kejadian pertahun 16 kasus per 1000 pasien. Faktor yang memungkinkan perkembangan kardiomiopati adalah *CD4 cell count* di bawah 400/mL. Infeksi koeksisten dengan *coxsackievirus* grup B, CMV, dan virus Epstein-Barr dapat dideteksi pada sebagian kecil pasien. Penelitian lainnya menunjukkan lama penyakit dan penggunaan obat-obatan terlarang sebagai faktor yang berperan dalam perkembangan penyakit.

Sitomegalovirus

CMV mungkin akan mengarah ke miokarditis dalam populasi pada umumnya, tapi umumnya miokarditis adalah *self-limited* dan tak memiliki gejala. Pada resipien transplantasi jantung, miokarditis CMV mungkin menjadi penyakit yang lebih serius, yang akan menyebabkan disfungsi jantung. Penatalaksanaan miokarditis CMV adalah ganciclovir intravena, yang secara efektif menyingkirkan virus tersebut. Infeksi CMV dini berhubungan dengan perkembangan *allograft* penyakit jantung koroner, yang menjadi penyebab utama kematian setahun setelah transplantasi jantung. Infeksi fibroblas subintimal atau sel-sel endotel akan menyebabkan kerusakan imunologis yang mengarah ke kondisi yang fatal.

NON VIRUS

Penyakit Chagas'

American tripanosomiasis, atau penyakit Chagas' , merupakan penyebab paling umum gagal jantung kongestif di dunia. Kondisi ini disebabkan oleh gigitan *reduviid bug*, yang diikuti dengan infeksi oleh *Trypanosoma cruzi*, dan endemis pada daerah pedesaan di Amerika Selatan dan Tengah.

Patogenesis

Patogenesis kardiomiopati kagasik kronik masih kontroversial karena parasit tersebut jarang muncul pada miokardium. Seperti pada model kardiomiopati, maka cedera jantung dianggap melalui proses imunologis. Respons imun selular dan humoral keduanya berperan pada cedera miokardial. Biopsi miokardial menunjukkan, infiltrat inflamasi pada penyakit Chagas' kronis sebagian besar terdiri dari sel-sel CD8+ T. Hal ini menunjukkan bahwa ada beberapa tingkatan depresi imunologis pada *host*, sehubungan aktivasi sel-sel *T-helper* dikenal sebagai mekanisme pertahanan paling efektif terhadap parasit. Beberapa peneliti mengusulkan ekspresi terbatas sel-sel CD4+ T selama infeksi *T. cruzi* akut mungkin berhubungan dengan mekanisme toleransi yang disebabkan oleh parasit tersebut. Bukti hal ini dapat dilihat pada penelitian yang menunjukkan penambahan IL-1 *invitro* mengembalikan fungsi sel *T helper*, sehingga diduga terdapat defek makrofag dalam proses ini. Lebih lanjutnya, IL-2 dan reseptor IL-2 tidak ditemukan atau hanya ada sedikit dalam infiltrat inflamasi, membuktikan peran subset *T-helper* yang tidak besar pada penyakit ini.

Manifestasi Klinis

Penyakit parasit ini memiliki fase akut, di mana penyebaran hematogen parasit tersebut akan menginvasi jaringan dan sistem organ. Invasi tersebut diikuti dengan reaksi inflamasi hebat sel-sel mononuklear dan manifestasi klinis demam, berkeringat, mialgia, miokarditis, hepatosplenomegali, dan *case fatality rate* sekitar 5 persen. Sebagian besar pasien sembuh dari fase akut dan memasuki fase laten tanpa gejala, namun 20 sampai 30 persen akan menjadi kronis sampai dengan 20 tahun sejak infeksi pertama.

Tahap kronis adalah hasil penghancuran jaringan yang bertahap. Saluran cerna dan jantung merupakan lokasi keterlibatan yang tersering, dengan penyebab kematian utama adalah gagal jantung. Di dalam abdomen, penghancuran pleksus mienterik menyebabkan pembentukan megaesofagus dan megakolon. Pada jantung, miofibril dan serat-serat Purkinje digantikan oleh jaringan fibrosa, yang akan menyebabkan kardiomegali, gagal jantung kongestif, blok jantung, dan aritmia. Penemuan-penemuan mikroskopis menunjukkan adanya fibrosis luas, tapi seringkali ada infiltrat selular kronik yang terdiri dari limfosit, sel-sel plasma, dan makrofag, dan ditemukan parasit-parasit pada sekitar seperempat pasien.

Diagnosis

Diagnosis penyakit akut tergantung pada ada-tidaknya tripomastigotes dalam darah individu yang terinfeksi. Pada infeksi yang kronis, diagnosis langsung kurang berguna karena tripomastigotes yang beredar dalam sirkulasi darah lebih sedikit. Xenodiagnosis (di mana pasien digigit dengan *reduviid bugs* yang dikembangkan di laboratorium, lalu parasit itu akan diidentifikasi dalam pencernaan serangga tersebut) adalah tes yang paling berguna, yang akan mendeteksi adanya infeksi pada sekitar separuh pasien. Tes fiksasi komplemen (tes *Machado-Guerreiro*) juga memiliki sensitivitas dan spesifisitas untuk mengidentifikasi penyakit Chagas' kronis. Tes laboratorium lainnya, tergantung pada tes serologi positif (seperti *indirect immunofluorescent antibody, enzyme-linked immuno- sorbent assay*, dan tes hemaglutinasi) bersamaan dengan gejala-gejala dan tanda-tanda yang cocok dengan penyakit Chagas'.

Biopsi endomiokardial mungkin menunjukkan miokarditis aktif menggunakan kriteria Dallas. Penilaian noninvasif umumnya menunjukkan kelainan gerakan dinding segmental, khususnya aneurisma apikal. Penemuan pada EKG termasuk blok jantung lengkap, blok atrioventrikular, atau blok cabang berkas kanan, dengan atau tanpa blok fasikular pada 11 persen individu yang terinfeksi. Aritmia ventrikular mungkin memerlukan obat-obatan antiaritmia.

Penatalaksanaan

Perawatan untuk penyakit Chagas' kronis adalah simtomatik dan termasuk alat pacu jantung untuk blok jantung total, *implanttable cardioverter-defibrillator* (ICD) untuk aritmia ventrikel rekuren, dan terapi standar untuk gagal jantung kongestif seperti pada bentuk miokarditis lainnya. Obat antiparasit seperti Nifurtimoks dan benzimidazol menghilangkan parasitemia selama fase akut dan biasanya menyembuhkan. Obat tersebut harus dipertimbangkan jika penyakit tersebut belum pernah dirawat sebelumnya dan mungkin dapat dipergunakan sebagai profilaksis jika kemungkinan besar penyakit muncul kembali, misalnya mengikuti terapi imunosupresif. Peran terapi imunosupresif untuk miokarditis chagas masih kontroversial, dan transplantasi jantung efektif untuk penyakit jantung refrakter tahap akhir.

Lyme Carditis. Penyakit Lyme disebabkan oleh infeksi spiroseta *Borrelia burgdorferi*, dikenali dengan gigitan kutu. Gejala awal yang menyertai pasien-pasien dengan penyakit ini yang berlanjut ke keterlibatan jantung seringkali adalah blok jantung total. Disfungsi ventrikel kiri dapat dijumpai tapi jarang. Biopsi endomiokardial mungkin menunjukkan miokarditis aktif. Spirosetes jarang ditemukan pada biopsi. Pemberian kortikosteroid sangat membantu mengatasi *Lyme carditis* sebagai tambahan terapi tetrasiklin.

Penyebab Infeksi Kardiomiopati Lainnya

Di antara sekian banyak etiologi infeksi lainnya adalah *Toxoplasma gondii*, yang dapat disembuhkan dengan pirimetamin dan sulfadiazin dan paling sering muncul pada pejamu dengan defisiensi imun. Leptospirosis adalah penyebab umum lainnya pada kasus miokarditis fatal. Lima puluh persen kasus memiliki perubahan gelombang ST dan T pada EKG.

Karditis Reumatik

Salah satu jenis miokarditis yang menurun secara mendadak kejadiannya pada setengah akhir dari abad dua puluh adalah karditis reumatik. Tersedianya antibiotik dan perubahan-perubahan pada virulensi dan serotip Streptokokkus grup A mungkin dapat menjelaskan penurunan kejadian penyakit saat ini.

Demam reumatik akut dapat terjadi pada anak kecil dan remaja. Penyakit tersebut umumnya merupakan kelanjutan dari faringitis karena streptokokkus grup A. Karditis reumatik bisa disebabkan oleh efek langsung beberapa produk streptokokkus *versus* mekanisme kekebalan. Streptokokkus grup A memiliki komponen struktur yang mirip dengan struktur jaringan manusia. Antibodi terhadap streptokokkus bereaksi silang dengan glikoprotein katup jantung. Serum pasien demam reumatik mengandung autoantibodi untuk miosin dan sarkolema. Nodul ini dapat bertahan bertahun-tahun setelah serangan akut. Makrofag yang mengandung miosin dapat diidentifikasi dalam nodul tersebut.

Diagnosis klinis dibuat menggunakan kriteria Jones. Manifestasi utama adalah karditis, poliartritis, korea, eritema marginatum, nodul subkutan, dan bukti infeksi streptokokkal yang akan muncul (misalnya kultur tenggorok positif, riwayat demam, peninggian titer antistreptolisin). Kriteria minornya adalah penemuan nonspesifik misalnya demam, artralgia, demam reumatik sebelumnya atau penyakit jantung reumatik. Peninggian laju endap darah atau *C-reactive protein*, dan interval PR memanjang. Diagnosis dibuat berdasarkan adanya dua kriteria mayor atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor.

Dua pertiga pasien yang mengalami faringitis, akan diikuti dengan gejala-gejala demam reumatik dalam 1 sampai 5 minggu, dengan rata-rata presentasi 18,6 hari. Karditis berat yang mengakibatkan kematian dapat terjadi, namun jarang. Gagal jantung kongestif ditemukan hanya sebanyak 5 sampai 10 persen kasus. Biasanya karditis tersebut ringan, dengan efek predominannya adalah jaringan parut pada katup jantung. Demam dan murmur jantung, menggambarkan valvulitis akut. Keterlibatan katup mitral tiga kali lebih sering daripada katup aorta; karena itu murmur pada katup mitral lebih sering dijumpai. Regurgitasi mitral adalah penemuan yang paling sering. Murmur midsistolik pada apeks terkadang dapat didengar, disebut murmur *Carey Coombs* dan keberadaanya hampir selalu memastikan adanya valvulitis mitral.

Tidak ada penemuan EKG yang khas, meskipun interval PR memanjang dan perubahan gelombang ST-T nonspesifik seringkali dijumpai. Biopsi endomiokardial menunjukkan nodul *Aschoff* dan juga infiltrat interstisial selular difus termasuk limfosit, sel polimorfonuklear, histiosit, dan eosinofil. Tes laboratorium yang menunjukkan demam reumatik termasuk antibodi antistreptolysin O (ASTO) dan anti-DNAase B, peninggian LED, dan peningkatan *C-reactive protein*. Manifestasi di luar jantung umumnya muncul sebagai poliartritis migrasi pada sendi besar.

Aspirin dan penisilin merupakan terapi terpenting. Kortikosteroid juga dapat meredakan gejala. Perbaikan katup mitral selama karditis akut berkaitan dengan risiko kematian yang lebih tinggi dan harus dilakukan hanya saat gagal jantung refrakter terhadap terapi antiinflamasi optimal. Begitu demam reumatik didiagnosis, diperlukan antibiotik profilaksis untuk mencegah kekambuhan penyakit dengan memberikan injeksi benzatin penisilin G 1,2 juta unit intramuskular sekali sebulan sampai usia 21 tahun.

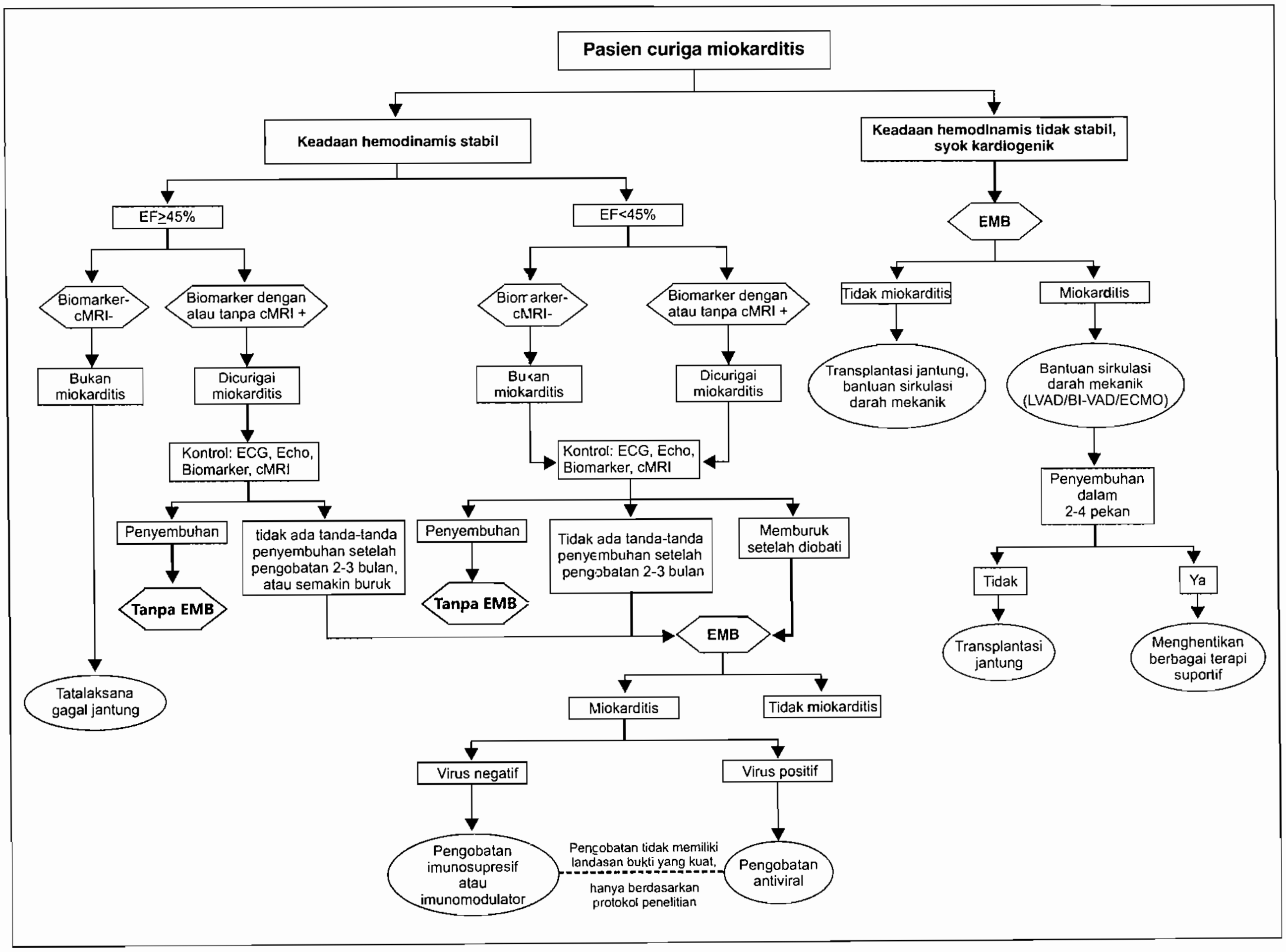
NONINFEKSI

Hipersensitivitas

Miokarditis hipersensitivitas adalah sebuah contoh fase awal miokarditis eosinofilik dan dianggap karena reaksi alergi terhadap macam-macam obat Metildopa, penisilin, sulfanomida, tetrasiklin, dan obat-obat antituberkulosis adalah obat-obatan yang paling sering terkait dengan hal ini. Penyakit tersebut mempunyai ciri adanya eosinofilia perifer dan penyusupan eosinofil ke dalam miokardium, *multinucleated giant cells*, dan leukosit. Penatalaksanaan dengan menghentikan bahan-bahan penyebab dan menggunakan kortikosteroid. Sayangnya, kondisi ini seringkali tidak disadari dan manifestasi pertama keterlibatan jantung adalah kematian mendadak yang disebabkan oleh aritmia.

Giant-cell Myocarditis

Giant-cell myocarditis sangat jarang namun merupakan bentuk miokarditis yang berat umumnya progresif dan tidak respons terhadap terapi medis. Penyakit ini paling umum terjadi pada remaja, dengan usia-rerata saat *onset* 42 tahun (berkisar antara 16 sampai 69 tahun). Hubungan dengan kelainan-kelainan autoimun lainnya dilaporkan pada kurang lebih 20 persen kasus. Diagnosis dibuat berdasarkan biopsi endomiokardial. Nekrosis multifokal atau luas dengan infiltrat inflamasi campuran termasuk limfosit dan histiosit diperlukan untuk diagnosis


Pasien curiga miokarditis
Keadaan hemodinamis stabil
Keadaan hemodinamis tidak stabil, syok kardiogenik
EF≥45%
EF<45%
EMB
Biomarker- cMRI-
Biomarker dengan atau tanpa cMRI +
Biomarker- cMRI-
Biomarker dengan atau tanpa cMRI +
Tidak miokarditis
Miokarditis
Bukan miokarditis
Dicurigai miokarditis
Bukan miokarditis
Dicurigai miokarditis
Transplantasi jantung, bantuan sirkulasi darah mekanik
Bantuan sirkulasi darah mekanik (LVAD/BI-VAD/ECMO)
Kontrol: ECG, Echo, Biomarker, cMRI
Kontrol: ECG, Echo, Biomarker, cMRI
Penyembuhan dalam 2-4 pekan
Penyembuhan
tidak ada tanda-tanda penyembuhan setelah pengobatan 2-3 bulan, atau semakin buruk
Penyembuhan
Tidak ada tanda-tanda penyembuhan setelah pengobatan 2-3 bulan
Memburuk setelah diobati
Tidak
Ya
Tanpa EMB
Tanpa EMB
EMB
Transplantasi jantung
Menghentikan berbagai terapi suportif
Tatalaksana gagal jantung
Miokarditis
Tidak miokarditis
Virus negatif
Virus positif
Pengobatan imunosupresif atau imunomodulator
Pengobatan tidak memiliki landasan bukti yang kuat, hanya berdasarkan protokol penelitian
Pengobatan antiviral

Gambar 1. Algoritme diagnosis dan tatalaksana kecurigaan miokarditis histologis. Eosinofil seringkali ditemukan, seperti halnya *multinucleated giant cells* sebagai ganti granuloma. *Immunophenotyping* infiltrat selular menunjukkan populasi limfosit terdiri dari *T-helper* atau pada beberapa kasus sel-sel *T-supressor.*

Manifestasi klinis biasanya berupa gagal jantung kongestif progresif dan seringkali berhubungan dengan aritmia ventrikular refrakter. Angka harapan hidup buruk. Laporan kasus dari *the Giant Cell Myocarditis Registry* menunjukkan bahwa penatalaksanaan dengan regimen imunosupresif tertentu, bukan hanya steroid, dapat memperpanjang kemungkinan bertahan tanpa transplantasi sampai beberapa bulan. Beberapa pasien mungkin membutuhkan *support* sirkulasi mekanis sebelum transplantasi. Transplantasi jantung merupakan pilihan penatalaksanaan yang terbaik meskipun ada kemungkinan rekuren pada jantung yang ditransplantasi. *Giant cells* dapat dideteksi pada pengamatan biopsi rutin sampai dengan 9 tahun setelah transplantasi.

REFERENSI

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995. World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841-2.
2. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr., Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. Mayo Clin Proc 2009;84:1001-9.
3. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. J Heart Lung Transplant 2010;29:739-46.
4. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. Circulation 2008; 118:63948.
5. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsyspecimens. Hum Pathol 2003;34:497-503.
6. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation 2003;107:2793- 8.
7. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. Heart 2006;92:316 -20.
8. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. Heart 2001;85:499 -504.
9. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999;99:1091-100.
10. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 2001;104:1076-82.
11. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med 2009;360:1526 -38.
12. Pauschinger M, Noutsias M, Lassner D, Schultheiss HP, Kuehl U. Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: who to biopsy in suspected myocarditis? Clin Res Cardiol 2006;95:569-83.
13. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation 1997;95:163- 8.
14. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 1997;30: 1354-9.
15. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? Eur Heart J 2011;32:897- 903.
16. Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. Beneficial effects of olmesartan, an angiotensin II receptor type 1 antagonist, in rats with dilated cardiomyopathy. Exp Biol Med (Maywood) 2010;235:1338-46.
17. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al., for the Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med 1995;333:269 -75.
18. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. Herz 2000;25:279-85.
19. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. Circulation 2001;104:39-45.
20. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1989;321:1061- 8.
21. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. Eur Heart J 2009;30:1995-2002.
22. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation 2001;103:2254 -9.
23. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. Circulation 1994;89:252-7.
24. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. Prog Cardiovasc Dis 2010;52:274-88.
25. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med 2000;342:690 -5.
26. Anandasabapathy S, Frishman WH. Innovative drug treatments for viral and autoimmune myocarditis. J Clin Pharmacol 1998;38:295-308.
27. Baughman KL, Wynne J. Myocarditis. In : Zipes et al. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7 th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005.p.1697-717.
28. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EGJ, Archard LC. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. Lancet 1986; 1:1120-3.
29. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIVpositive patients. N Engl J Med 1998;339:1093-9.
30. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1999;34:177-80.
31. Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Hypersensitivity myocarditis. Arch Pathol Lab Med 1991;115:764-9.
32. Caforio AL, McKenna WJ. Recognition and optimum management of myocarditis. Drugs 1996;52:515-25.
33. Caforio ALP, Goldman JH, Baig MK, et al. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy become undetectable with disease progression. Heart 1997;77:62-7.
34. Caforio ALP, Keeling PJ, Zachara E, et al. Evidence from

family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. Lancet 1994;344:773-7.

35. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment. N Engl J Med 1997;336:1860-6.
36. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. N Engl J Med 1985;312:885-90.
37. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. Am J Cardiol 1991;68:1388-92.
38. Davies MJ, Ward DE. How can myocarditis be diagnosed and should it be treated? Br Heart J 1992;68:346-7.
39. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med 2000;343:1388-98.
40. Fenoglio JJ Jr, Ursell PC, Kellogg CF, Drusin RE, Weiss MB. Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. N Engl J Med 1983;308:12-8.
41. Fairweather D, Lawson CM, Chapman AJ, et al. Wild isolates of murine cytomegalovirus induce myocarditis and antibodies that cross-react with virus and cardiac myosin. Immunology 1998;94:263-70.
42. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, Mullick FG. Drug related myocarditis. I. Hypersensitivity myocarditis. Hum Pathol 1981;12:900-7.
43. Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. Am Heart J 1947;34:827-30.
44. Higuchi ML, Reis MM, Aiello VD, et al. Association of an increase in CD8+ T cells with the presence of *Trypanosoma cruzi* antigens in chronic, human, chagasic myocarditis. Am J Trop Med Hyg 1997;56:485-9.
45. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines: HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction pharmacologic approaches. J Card Fail 1999;5:357-82. [Erratum, J Card Fail 2000;6:74.]
46. Huber SA. Autoimmunity in myocarditis: relevance of animal models. Clin Immunol Immunopathol 1997;83:93-102.
47. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999;99:1091-100.
48. Knowlton KU, Badorff C. The immune system in viral myocarditis: maintaining the balance. Circ Res 1999;85:559-61.
49. Liu P, Martino T, Opavsky MA, Penninger J. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. Can J Cardiol 1996;12:935-43.
50. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 1997;30:1354-9.
51. Lieback E, Hardouin I, Meyer R, Bellach J, Hetzer R. Clinical value of ekokardiograficardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. Eur Heart J 1996;17:135-42.
52. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. Ann Intern Med 1988;109:525-8.
53. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med 1995;333:269-75.
54. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. Am J Cardiol 1978;41:887-92.
55. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. Circulation 1997;95:24768-.
56. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis.N Engl J Med 2000;342:6905-.
57. McNamara DM, Starling RC, Dec GW, et al. Intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy with immune globulin: results from the randomized placebo controlled IMAC trial. Circulation 1999;100:Suppl I: I-21. abstract.
58. Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM, Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. Circulation 1990;81: 922-8.
59. McCormack JG, Bowler SD, Donnelly JE, Steadman C. Successful treatment of severe cytomegalovirus infection with ganciclovir in an immunocompetent host. Clin Infect Dis 1998;26:1007-8.
60. Maisch B, Hufnagel G, Schonian U, Hengstenberg C. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). Eur Heart J 1995;16:1735-.
61. Pinney SP, Mancini DM. Myocarditis in : Fuster et al. The Heart. 11 th ed. New York, McGraw-Hill. 2004.p.194974-.
62. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1989;321:10618-.
63. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. N Engl J Med 1998;339:9005-.
64. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. Circulation 1997;95:1638-.
65. Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A, Kawai C. Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. J Am Coll Cardiol 1986;7:86872-.

166

KARDIOMIOPATI

Sally Aman Nasution

PENDAHULUAN

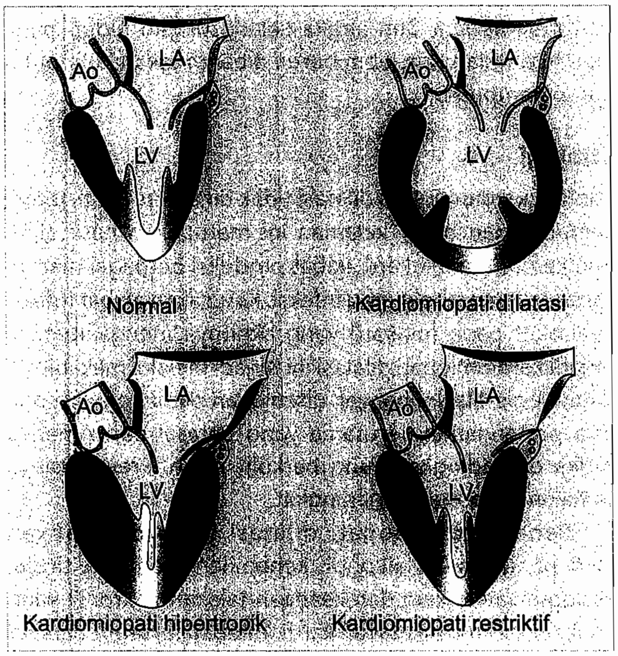
Kelompok penyakit ini beberapa kali mengalami perubahan dalam hal klasifikasi kelainannya. Bila dilihat dari definisi dapat disebutkan bahwa kardiomiopati merupakan suatu kelompok penyakit yang langsung mengenai otot jantung atau miokard itu sendiri. Kelompok penyakit ini tergolong khusus karena kelainan yang ditimbulkannya bukan terjadi akibat penyakit perikardium, hipertensi, koroner, kelainan kongenital atau kelainan katup. Walaupun untuk menegakkan diagnosis perlu menyingkirkan faktor-faktor etiologi tersebut, gambaran dari kardiomiopati itu sendiri sangat khusus baik secara klinis maupun hemodinamik. Dengan meningkatnya kewaspadaan terhadap kondisi penyakit ini serta teknik dan prosedur diagnostik yang semakin canggih saat ini kardiomiopati diketahui sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas yang bermakna.

Akhir-akhir ini, insidens kardiomiopati semakin meningkat frekuensinya. Dengan bertambah majunya teknik diagnostik, ternyata kardiomiopati idiopatik merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang utama. Di beberapa negara, penyakit ini bahkan merupakan penyebab kematian sampai sebesar 30% atau lebih dari pada semua kematian akibat penyakit jantung.

Banyak usaha yang telah dilakukan untuk membuat klasifikasi yang tepat dari penyakit ini. Klasifikasi yang saat ini telah dikenal luas adalah pembagian yang dibuat oleh kerjasama antara *World Health Organization* (*WHO*) dan *International Society and Federation of Cardiology* (*ISFC*). Pada klasifikasi ini kardiomiopati diklasifikasikan berdasarkan gambaran patofisiologi yang dominan.

Bila kardiomiopati diklasifikasikan berdasarkan etiologi maka dikenal dua bentuk dasar, yaitu (1). Tipe primer, apabila terdapat penyakit pada otot jantung dengan penyebab yang tidak diketahui. Termasuk di dalamnya adalah idiopatik kardiomiopati, familial kardiomiopati, penyakit eosinofilik endomiokardium dan fibrosis endomiokardium, (2). Tipe sekunder, apabila ditemukan penyakit miokardium dengan penyebab yang dapat diketahui, termasuk bila berhubungan dengan penyakit yang melibatkan sistem organ lain. Sedangkan bila klasifikasi berdasarkan klinis dan patofisiologi, maka kardiomiopati dibagi menjadi dilatasi, restriktif dan hipert·ofik.

Perbedaan kelainan yang ditemukan antara ketiga klasifikasi kardiomiopati tersebut dapat dilihat secara skematis pada gambar 1.



Gambar 1. Perbandingan antara tiga klasifikasi kardiomiopati. Ao, Aorta; LA, Left Atrium; LV, Left Ventricle (Dari BF Waller : J Am Soc Ekokardiograficardiogra 1:4, 1998)

KARDIOMIOPATI DILATASI (*DILATED CARDIOMYOPATHY/DCM*)

Merupakan jenis kardiomiopati yang paling banyak ditemukan. Dengan deskripsi kelainan yang ditemukan: dilatasi ventrikel kanan dan atau ventrikel kiri, disfungsi kontraktilitas pada salah satu atau kedua ventrikel, aritmia, emboli dan seringkali disertai gejala gagal jantung kongestif. Satu dari tiga kasus gagal jantung kongestif terjadi pada kardiomiopati dilatasi, dan yang lainnya merupakan konsekuensi dari penyakit jantung koroner.

Dulu kelainan ini sering disebut dengan kardiomiopati kongestif, tetapi saat ini terminologi yang dipergunakan adalah kardiomiopati dilatasi karena pada saat awal abnormalitas yang ditemukan adalah pembesaran ventrikel dan disfungsi kontraktilitas sistolik, dengan tanda dan gejala gagal jantung kongestif yang timbul kemudian. Apabila hanya ditemukan disfungsi kontraktilitas dengan dilatasi minimal ventrikel kiri, maka varian dari kardiomiopati dilatasi ini digolongkan ke dalam kelompok kardiomiopati yang tidak dapat diklasifikasikan (menurut klasifikasi WHO/ISFC). Sebaliknya, pada atlet sehat sering ditemukan.

Klasifikasi penyakit ini dapat mengenai segala usia, tetapi kebanyakan mengenai usia pertengahan dan lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan perempuan. Insidens kejadian dilaporkan 5-8 kasus per 100.000 populasi pertahun dan kejadian ini terus meningkat jumlahnya. Kejadian pada pria dan kulit hitam dikatakan tiga kali lebih sering dibandingkan populasi kulit putih dan perempuan. Dan angka kelangsungan hidup pada kulit hitam dan pria lebih buruk dibandingkan kulit putih dan perempuan.

Etiologi

Etiologi kardiomiopati dilatasi tidak diketahui pasti, tetapi kemungkinan besar kelainan ini merupakan hasil akhir dari kerusakan miokard akibat produksi berbagai macam toksin, zat metabolit atau infeksi. Kerusakan akibat infeksi viral akut pada miokard yang akhirnya mengakibatkan terjadi kardiomiopati dilatasi ini terjadi melalui mekanisme imunologis. Hal ini banyak ditemukan pada populasi pria usia pertengahan, terutama yang berasal dari Amerika Afrika dibandingkan yang berkulit putih. Prevalensinya semakin lama makin meningkat.

Pada kardiomiopati dilatasi yang disebabkan oleh penggunaan alkohol, kehamilan, penyakit tiroid, penggunaan kokain dan keadaan takikardia kronik yang tidak terkontrol, dikatakan kardiomiopati tersebut bersifat reversibel. Obesitas akan meningkatkan risiko terjadinya gagal jantung, sebagaimana juga gejala *sleep apnea*.

Kira-kira 20-40% pasien memiliki kelainan yang bersifat familial akibat dari mutasi genetik. Kelainan tersebut dapat terjadi pada sitoskeletal gen (seperti gen distrofin dan desmin), kontraktilitas dan membran sel (seperti gen lamin A/C) dan protein-protein lainnya. Penyakit ini bersifat genetik heterogen tetapi kebanyakan transmisinya secara autosomal dominan, walaupun dapat pula secara autosomal resesif dan *x-linked inheritance*. Sampai saat ini belum diketahui bagaimana menentukan seseorang akan memiliki predisposisi kardiomiopati dilatasi apabila tidak diketahui riwayat kejadian penyakit ini dalam keluarganya. Hal yang cukup menjanjikan adalah melalui teknik molekular genetik untuk identifikasi petanda kerentanan pada pembawa sifat yang asimtomatik sebelum timbul gejala klinis yang jelas dari kardiomiopati dilatasi tersebut. Sebagai contoh salah satu petanda yang menjanjikan adalah pemeriksaan enzim konversi angiotensin genotip DD yang berhubungan dengan kejadian klinis pasien kardiomiopati dilatasi. Pada keadaan jantung yang lemah, walaupun tidak terdapat riwayat keluarga ditemukan variasi dari perubahan gen dan ekspresi protein pada beberapa protein kontraktilitas.

Displasia ventrikel kanan (*Right Ventricular Dysplasia*) merupakan kardiomiopati familial yang menarik karena ditandai dengan dinding ventrikel kanan yang digantikan secara progresif menjadi jaringan adiposa. Seringkali berhubungan dengan kejadian aritmia ventrikel, gejala klinis sangat bervariasi, tetapi kejadian kematian mendadak akibat kelainan ini selalu merupakan ancaman yang dapat terjadi sewaktu-waktu. Sehingga penggunaan modalitas terapi seperti ablasi kateter dari fokus-fokus aritmia atau bahkan implantasi alat defibrilator kardioversi kemungkinan dibutuhkan.

Gejala Klinis

Gejala klinis yang menonjol adalah gagal jantung kongestif, yang timbul secara bertahap pada sebagian besar pasien. Beberapa pasien mengalami dilatasi ventrikel kiri dalam beberapa bulan bahkan sampai beberapa tahun sebelum timbul gejala. Pada beberapa kasus sering ditemukan gejala nyeri dada yang tidak khas, sedangkan nyeri dada yang tipikal kardiak tidak lazim ditemukan. Bila terdapat keluhan nyeri dada yang tipikal, dipikirkan kemungkinan terdapat penyakit jantung iskemia secara bersamaan. Akibat dari aritmia dan emboli sistemik kejadian sinkop cukup sering ditemukan. Pada penyakit yang telah lanjut dapat pula ditemukan keluhan nyeri dada akibat sekunder dari emboli paru dan nyeri abdomen akibat hepatomegali kongestif.

Keluhan seringkali timbul secara gradual, bahkan sebagian besar awalnya asimtomatik walaupun telah terjadi dilatasi ventrikel kiri selama berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun. Dilatasi ini kadangkala diketahui bila telah timbul gejala atau secara kebetulan bila dilakukan pemeriksaan radiologi dada yang rutin.

Pemeriksaan Fisis

Pembesaran jantung dengan derajat yang bervariasi dapat ditemukan, begitu pula dengan gejala-gejala yang menyokong diagnosis gagal jantung kongestif. Pada penyakit yang lanjut dapat ditemukan tekanan nadi yang sempit akibat gangguan pada isi sekuncup. *Pulsus alternans* dapat terjadi bila terdapat gagal ventrikel kiri yang berat. Tekanan darah dapat normal atau rendah. Jenis pernapasan *Cheyne-Stokes* menunjukkan prognosis yang buruk. Peningkatan tekanan vena jugularis bila terdapat gagal jantung kanan. Bunyi jantung ketiga dan keempat dapat pula terdengar, serta dapat ditemukan regurgitasi mitral ataupun trikuspid. Hati akan membesar dan seringkali teraba pulsasi, edema perifer serta asites akan timbul pada gagal jantung kanan yang lanjut.

Pada pemeriksaan fisis jantung dapat ditemukan tanda-tanda sebagai berikut:

- prekordium bergeser ke arah kiri
- impuls pada ventrikel kanan
- impuls apikal bergeser ke lateral yang menunjukkan dilatasi ventrikel kiri
- gelombang presistolik pada palpasi, serta pada auskultasi terdengar presistolik gallop (S4)
- split pada bunyi jantung kedua
- gallop ventrikular (S3) terdengar bila terjadi dekompensasi jantung

Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan radiologi dada akan terlihat pembesaran jantung akibat dilatasi ventrikel kiri, walaupun seringkali terjadi pembesaran pada seluruh ruang jantung. Pada lapangan paru akan terlihat gambaran hipertensi pulmonal serta edema alveolar dan interstitial.

Elektrokardiografi akan menunjukkan gambaran sinus takikardia atau fibrilasi atrial, aritmia ventrikel, abnormalitas atrium kiri, abnormalitas segmen ST yang tidak spesifik dan kadang-kadang tampak gambaran gangguan konduksi intraventrikular dan *low voltage*.

Sedangkan dari pemeriksaan ekokardiografi dan ventrikulografi radionuklir menunjukkan dilatasi ventrikel dan sedikit penebalan dinding jantung atau bahkan normal atau menipis, gangguan fungsi sistolik dengan penurunan fraksi ejeksi. Dapat pula ditemukan peningkatan kadar *brain natriuretic peptide* dalam sirkulasi akan membantu diagnostik pasien dengan gejala sesak napas yang tidak jelas etiologinya.

Pemeriksaan kateterisasi jantung dan angiografi koroner seringkali dibutuhkan untuk dapat menyingkirkan penyakit jantung iskemia. Pada angiografi akan terlihat dilatasi, hipokinetik difus dari ventrikel kiri dan regurgitasi mitral dalam derajat yang bervariasi.

Modalitas pemeriksaan lain seperti biopsi endomiokardial transvena tidak diperlukan untuk kardiomiopati dilatasi yang familial atau idiopatik. Tetapi pemeriksaan dibutuhkan untuk diagnostik kardiomiopati sekunder seperti amiloidosis dan miokarditis akut.

Pengobatan

Karena penyebab dari kardiomiopati dilatasi idiopatik tersebut sesuai definisi tidak diketahui sehingga pengobatan khusus tidak dapat dilakukan. Pengobatan ditujukan sesuai gambaran klinis yang timbul, di mana sebagian besar timbul gejala gagal jantung kongestif. Sehingga pengobatan standar untuk gagal jantung kongestif tersebut yang diberikan, seperti diuretik untuk mengurangi gejala, *ACE Inhibitor*, dan penghambat beta. Digoksin merupakan pilihan pengobatan lini kedua, di mana dosis optimal yang akan dicapai adalah bila kadar dalam serum mencapai 0,5-0,8 ng/mL.

Pengobatan farmakologis bertujuan untuk modifikasi secara langsung akibat dari aktivasi yang lama sistem adrenergik dan renin angiotensin. Sedangkan pengobatan non-farmakologis seperti pengaturan diet, latihan fisik dan pengobatan farmakologis seperti yang telah disebutkan di atas bertujuan untuk membantu mengontrol gejala yang mungkin timbul. Latihan fisik yang teratur sesuai dengan toleransi masing-masing individu akan meningkatkan kapasitas latihan dengan memperbaiki disfungsi endotel dan meningkatkan aliran darah di otot-otot skeletal. Kematian seringkali terjadi akibat gagal jantung kongestif atau bradi-takiaritmia. Risiko terjadi emboli sistemik juga harus dipertimbangkan untuk pemberian antikoagulan.

Sedangkan modalitas pengobatan yang terbukti dapat memperpanjang usia harapan hidup dengan menurunkan hampir 50% mortalitas akibat gagal jantung pada waktu-waktu terakhir ini adalah: transplantasi jantung dan pengobatan farmakologis spesifik seperti vasodilator hidralazin ditambah nitrat, *ACE Inhibitor* (enalapril), penghambat beta (karvedilol dan metoprolol) serta penghambat aldosteron (spironolakton). *Angiotensin II Receptor Blocker* dapat diberikan pada pasien dengan intoleransi terhadap golongan *ACE inhibitor*.

Golongan *calcium antagonist* tidak dianjurkan untuk dikombinasi pemberiannya dengan pengobatan standar seperti di atas, dan bukan merupakan pengobatan lini pertama. Kemungkinan terdapatnya hubungan antara kardiomiopati dilatasi dengan abnormalitas sirkulasi mikrovaskular, gangguan pada kanal kalsium merupakan alasan pertimbangan pemberian golongan obat ini sebagai salah satu pilihan pengobatan. Secara umum penggunaan obat-obat golongan ini dapat ditoleransi dengan baik, walaupun efek depresi miokardium yang merupakan efek samping penting yang harus dipertimbangkan dalam pilihan pengobatan.

Prognosis

Secara umum prognosis penyakit ini jelek. Beberapa variasi klinis yang dapat menjadi prediktor pasien kardiomiopati dilatasi yang mempunyai risiko kematian tinggi antara lain: terdapatnya gallop protodiastolik (S3), aritmia ventrikel, usia lanjut dan kegagalan stimulasi inotropik terhadap ventrikel yang telah mengalami miopati tersebut. Walaupun akurasi dan gambaran pada masing-masing individu akan berbeda dalam menentukan prognosis tersebut, tetapi dikatakan bahwa semakin besar ventrikel yang disertai disfungsi yang semakin berat berhubungan erat dengan prognosis yang semakin buruk. Khususnya bila terdapat dilatasi ventrikel kanan disertai gangguan fungsinya. Uji latih kardiopulmonal juga berguna sebagai gambaran prognostik. Keterbatasan yang bermakna dari kapasitas latihan yang digambarkan dengan penurunan ambilan oksigen sistemik maksimal merupakan prediktor mortalitas dan dipergunakan sebagai indikator dan pertimbangan untuk transplantasi jantung.

KARDIOMIOPATI HIPERTROFIK

Kardiomiopati hipertrofik ada 2 macam/bentuk, yaitu:

- Hipertrofi yang simetris atau konsentris
- Hipertrofi septal simetris
  - Dengan *left venticular outflow tract obstruction* atau disebut juga *idiopathic hypertropic subaortic stenosis* (*IHSS*), atau *hypertrophis obstructive cardiomyopathy* (HOCM).
  - Tanda *left ventricular outflow tract obstruction.*

Kardiomiopati hipertrofik adalah hipertrofi ventrikel tanpa penyakit jantung atau sistemik lain yang dapat menyebabkan hipertrofi ventrikel ini. Perubahan makroskopik ini dapat ditemukan pada daerah septum. interventrikularis. Hipertrofi asimetris pada septum ini, bisa ditemukan di daerah distal katup aorta, di daerah apeks. Hipertrofi yang simetris tidak sering ditemukan.

Kardiomiopati hipertrofik di daerah apikal biasanya disertai dengan kelainan EKG, gelombang T negatif yang dalam.

Etiologi

Etiologi kelainan ini tidak diketahui. Di duga disebabkan katekolamin, kelainan pembuluh darah koroner kecil, kelainan yang menyebabkan iskemia miokard, kelainan konduksi atrioventrikular dan kelainan kolagen.

Penyakit ini dapat ditemukan pada kedua jenis kelamin dalam frekuensi yang sama, serta dapat menyerang semua umur. Gangguan irama sering terjadi dan menyebabkan berdebar-debar, pusing sampai sinkop. Tekanan darah sistolik dapat pula menurun, banyak kasus kardiomiopati hipertrofik tidak bergejala/asimtomatis.

Orang tua dengan kardiomiopati hipertrofik sering mengeluh sesak napas akibat gagal jantung dan angina pektoris yang mengganggu disertai fibrilasi atrium. Pada kasus-kasus yang sudah lanjut, malah bisa terdapat pengerasan/kekakuan katup mitral, sehingga dapat memberikan gejala-gejala stenosis atau regurgitasi mitral.

Pemeriksaan Fisis

Pasien kardiomiopati hipertrofik biasanya fisisnya baik, berumur muda. Denyut jantung teratur. Bising sistolik dihubungkan dengan aliran turbulensi pada jalur keluar ventrikel kiri. Bising sistolik dapat berubah-ubah, bisa hilang atau mengurang bila pasien berubah posisi dari berdiri lalu menjongkok atau dengan melakukan olah raga isometrik.

Pada pemeriksaan fisis akan ditemukan pembesaran jantung ringan. Pada apeks teraba getaran jantung sistolik dan kuat angkat. Bunyi jantung ke-4 biasanya terdengar. Terdengar bising sistolik yang mengeras pada tindakan valsava.

Pemeriksaan Penunjang

Pada foto rontgen dada terlihat pembesaran jantung ringan sampai sedang, terutama pembesaran atrium kiri. Pada pemeriksaan elektrokardiografi ditemukan hipertrofi ventrikel kiri, kelainan segmen ST dan gelombang T, gelombang Q yang abnormal dan aritmia atrial dan ventrikular. Pada pemeriksaan ekokardiografi Ten Cate menemukan tiga jenis hipertrofi ventrikel kiri yaitu:

- Hipertrofi septal saja (41%)
- Hipertrofi septal disertai hipertrofi dinding lateral (53%)
- Hipertrofi apikal distal (6%) (septum dan dinding lateral, kedua-duanya).

Pada pemeriksaan radionuklir akan ditemukan ventrikel kiri mengecil atau normal. Fungsi sistolik menguat dan hipertrofi septal asimetrik.

Dengan pemeriksaan pencitraan *nuclear magnetic resonance* (M.R.I.) berbagai jenis hipertrofi apikal ventrikel kiri dapat dibedakan. Pada sadapan jantung akan ditemukan *compliance ventricular outflow tract obstruction.*

Pengobatan

Pengobatan yang utama adalah menggunakan penghambat beta adrenergik, yag efeknya di samping mengurangi peninggian obstruksi jalan pengosongan ventrikel kiri, juga untuk mencegah gangguan irama yang sering menyebabkan kematian mendadak. Akhir-akhir ini dilaporkan adanya khasiat yang baik golongan antagonis kalsium seperti verapamil.

Obat-obat lain tidak dianjurkan untuk diberikan, karena dapat memperburuk keadaan penyakit. Operasi miomektomi juga dilakukan pada keadaan tertentu.

Prognosis

Prognosis penyakit ini ternyata sekarang ini cukup jinak. Angka mortalitas hanya 1% per tahun, dibanding penelitian sebelumnya yang 2-4 x lebih tinggi. Ada beberapa pasien yang keadaannya stabil atau malah membaik dalam jangka waktu 10 tahun. Sebagian besar pasien akan bertambah berat penyakitnya, pasien mengalami gagal jantung kongestif; kardiomiopati hipertrofi ini berubah menjadi kardiomiopati kongestif sekali pun sudah dilakukan mimektomi. Kematian mendadak sering terjadi pada orang muda.

KARDIOMIOPATI RESTRIKTIF

Kardiomiopati restriktif merupakan kelainan yang amat jarang dan sebabnya pun tidak diketahui. Tanda khas untuk kardiomiopati ini adalah adanya gangguan pada fungsi diastolik, dinding ventrikel sangat kaku dan menghalangi pengisian ventrikel.

Pada pemeriksaan patologi-anatomis ditemukan adanya fibrosis, hipertrofi atau infiltrasi pada otot-otot jantung yang menyebabkan gangguan fungsi diastolik tersebut.

Etiologi

Etiologi penyakit ini tidak diketahui. Kardiomiopati restriktif sering ditemukan pada amiloidosis, hemokromatosis, deposisi glikogen, fibrosis endomiokardial, eosinofilia, fibroelastosis, dan lain-lain.

Gejala Klinis

Pasien merasa lemah, sesak napas. Ditemukan tanda-tanda gagal jantung sebelah kanan. Juga ditemukan tanda-tanda serta gejala penyakit sistemik seperti amiloidosis, hemokromatosis.

Pemeriksaan Fisis

Pada pemeriksaan fisis ditemukan adanya pembesaran jantung sedang. Terdengar bunyi jantung ke-3 atau ke-4 dan adanya regurgitasi mitral atau trikuspid.

Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan elektrokardiografi ditemukan *low voltage*. Terlihat juga gangguan konduksi intra-ventrikular dan gangguan konduksi atrio-ventrikular. Pada pemeriksaan ekokardiografi tampak dinding ventrikel kiri menebal serta penambahan massa di dalam ventrikel. Ruangan ventrikel normal atau mengecil dan fungsi sistolik yang masih normal. Pada pemeriksaan radionuklir terlihat adanya infiltrasi pada otot jantung. Ventrikel kiri normal atau mengecil, dan fungsi sistolik yang normal. Pada sadapan jantung ditemukan *complience* ventrikel kiri mengurang dan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri dan kanan.

Diagnosis Banding

Perikarditis konstriktif adalah penyakit jantung yang secara klinis dan hemodinamik sukar dibedakan dengan kardiomiopati restriktif. Kedua kelainan ini perlu dibedakan karena implikasi pengobatan dan prognosisnya berbeda.

Tabel 1. Diagnosis Banding antara Kardiomiopati Restriktif dengan Perikarditis Konstriktif

	Kardiomiopati Restriktif	**Perikarditis Konstriktif**
Tekanan permulaan diastolik di dalam ventrikel kanan	Di atas 0	di bawah 0
Tekanan akhir diastolik di dalam ventrikel kiri dan kanan	berbeda	Sama
Hipertensi pulmonal	ada	tidak ada
Ekokardiografi	Dinding ventrikel kiri menebal serta massanya bertambah	dinding ventrikel normal serta pergerakan septum yang paradoksal

Pengobatan

Pengobatan pada umumnya sukar diberikan, karena panyakit ini tidak efisien untuk diobati dan lagi pula bergantung pada penyakit yang menyertainya. Obat-obat anti-aritmia diberikan bila ada gangguan irama. Umumnya aritmia dapat menyebabkan kematian mendadak. Pemasangan alat pacu jantung untuk gangguan konduksi yang berat dapat diberikan.

Dengan ekokardiografi transesofagus dapat dibedakan antara kardiomiopati restriktif dan perikarditis konstriktif secara jelas dengan mengevaluasi perubahan aliran vena pulmonalis pada pernapasan.

167

PERIKARDITIS

Marulam M. Panggabean

PENDAHULUAN

Perikardium terdiri dari perikardium viseralis yang melekat ke miokardium dan bagian luar yaitu perikardium parietalis yang terdiri dari jaringan elastik dan kolagen serta villi-villi penghasil cairan perikard dan membungkus rongga perikard. Rongga perikard normal berisi 15-50 ml cairan perikard yang mengandung elektrolit, protein dan cairan limfe dan berfungsi sebagai lubrikan

Spektrum penyakit perikard mencakup defek kongenital, perikarditis, neoplasma dan kista. Etiologi terdiri dari perikarditis infeksi, perkarditis pada penyakit autoimun sistemik, sindrom pasca infark miokard atau perikarditis kronik

Perikarditis adalah peradangan perikard parietalis, viseralis atau keduanya. Respons perikard terhadap peradangan bervariasi dari akumulasi cairan atau darah (efusi perikard), deposisi fibrin, proliferasi jaringan fibrosa, pembentukan granuloma atau kalsifikasi. Itulah sebabnya manifestasi klinis perikarditis sangat bervariasi dari yang tidak khas sampai yang khas

Klasifikasi Perikarditis

Variasi klinis perikarditis sangat luas mulai dari efusi perikard tanpa tanda tamponad, tamponad jantung. perikarditis akut, dan perikarditis konstriktif.

PATOGENESIS

Salah satu reaksi radang pada perikarditis akut adalah penumpukan cairan (eksudasi) di dalam rongga perikard yang disebut sebagai efusi perikard. Efek hemodinamik efusi perikard ditentukan oleh jumlah dan kecepatan pembentukan cairan perikard. Efusi yang banyak atau timbul cepat akan menghambat pengisian ventrikel, penurunan volume akhir diastolik sehingga curah jantung sekuncup dan semenit berkurang. Kompensasinya adalah takikardia, tetapi pada tahap berat atau kritis akan meyebabkan gangguan sirkulasi dengan penurunan tekanan darah serta gangguan perfusi organ dengan segala akibatnya yang disebut sebagai tamponad jantung. Bila reaksi radang ini berlanjut terus, perikard mengalami fibrosis, jaringan parut luas, penebalan, kalsifikasi dan juga terisi eksudat,yang akan menghambat proses diastolik ventrikel, mengurangi isi sekuncup dan semenit serta mengakibatkan kongesti sistemik (perikarditis konstriktifa)

Perikarditis Akut

Perikarditis akut adalah peradangan primer maupun sekuder perkardium parietalis/viseralis atau keduanya. Etiologi bervariasi luas dari virus, bakteri, tuberkulosis, jamur, uremia, neoplasia, autoimun, trauma, infark jantung sampai ke idiopatik.

Keluhan paling sering adalah sakit/nyeri dada yang tajam, retrosternal atau sebelah kiri. Bertambah sakit bila bernapas, batuk atau menelan. Keluhan lainnya rasa sulit bernapas karena nyeri pleuritik di atas atau karena efusi perikard.

Pemeriksaan jasmani didapatkan *friction rub* presistolik, sistolik atau diastolik. Bila efusi banyak atau cepat terjadi,akan didapatkan tanda tamponad. Elektrokardiografi menunjukkan elevasi segmen ST. Gelombang T umumnya ke atas, tetapi bila ada miokarditis akan ke bawah (inversi)

Foto jantung normal atau membesar (bila ada efusi perikard). Foto paru dapat normal atau menunjukkan patologi (misalnya bila penyebabnya tumor paru, TBC, dan lain-lain).

Pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan : leukosit, ureum, kreatinin, enzim jantung, mikrobiologis parasitologis, serologis, virologis, patologis dan imunologis untuk mencari penyebab peradangan dari sediaan darah, cairan perikad atau jaringan biopsi perikard.

Ekokradiografi diharapkan untuk:

1. Menunjukkan efusi perikard, perkiraan jumlah dan lokasinya.
2. Menilai kontraktilitas ventrikel kiri (akan terganggu bila ada miokarditis)
3. Membedakan perikarditis dengan infark jantung.

PENATALAKSANAAN

Semua pasien perikarditis akut harus dirawat untuk menilai/observasi timbulnya tamponad (1 dalam 10 perikarditis akut) dan membedakannya dengan infark jantung akut. Ekokardiografi diperlukan untuk mengira banyaknya efusi perikard.

OAINS (obat anti inflamasi nonsteroid) dipakai sebagai dasar pengobatan medikamentosa (mengurangi rasa sakit dan anti-inflamasi). Kortikosetroid (prednisolon oral 60mg/hari) diperlukan bila sakitnya tidak teratasi dengan OAINS. Pungsi perikard dilakukan untuk tindakan diagnostik. Bila timbul tamponad, maka pungsi perikard dilakukan sebagai tindakan terapi. Perikarditis rekurens (non-bakterial/virus yang dibuktikan dengan PCR) dapat diobati dengan kolkisin 1mg-2mg/hari.

TAMPONAD

Tamponad terjadi bila jumlah efusi perikard menyebabkan hambatan serius aliran darah ke jantung (gangguan diastolik ventrikel). Penyebab tersering adalah neoplasma, idiopatik dan uremia. Perdarahan intraperikard juga dapat terjadi akibat dari kateterisasi jantung intervensi koroner, pemasangan pacu jantung, tuberkulosis, dan penggunaan antikoagulan.

Keadaan umum pasien tampak buruk/berat. Tekanan darah turun, peninggian tekanan vena jugularis → tanda kusmaule (penurunan tekanan V jugularis pada saat inspirasi), takikardia, nadi lemah dengan tekanan nadi kecil, bunyi jantung yang lemah, serta napas yang cepat. Pelebaran area pekak prekordial, pulsus paradoksus (penurunan tekanan sistolik >10mg pada inspirasi). Pulsus paradoksus terjadi karena pembesaran ventrikel kanan akibat inspirasi, menekan septum dan rongga ventrikel kiri, hingga mengurangi volume ventrikel kiri dan menurunkan curah jantung sekuncup.

Foto toraks menunjukkan paru yang relatif bersih kecuali bila penyebabnya tumor paru/radang paru, bayangan jantung yang besar bentuk kendi (bila cairan >250ml) dengan pulsasi yang sangat minimal pada flouroskopi.

EKG menunjukkan pengurangan voltase QRS (*low voltage*) dan *electrical alternans*.

Ekokardiografi menunjukkan efusi perikard moderat atau berat (*echo free spase* di ruang depan jantung di bawah sternum dan dinding belakang jantung), *swinging heart* dengan kompresi diastolik vena cava, atrium kanan atau ventrikel kanan.

Kateterisasi menununjukkan peninggian tekanan atrium kanan dengan gelombang X yang prominen serta gelombang Y yang berkurang atau menghilang. Tampak pula kesamaan tekanan diastolik keempat ruang jantung (atrium kanan, ventrikel kanan, atrium kiri dan ventrikel kiri). Pulsus alternans tampak pula lebih jelas.

Tamponad jantung merupakan keadaan darurat dan harus diatasi dengan pungsi perikard. Etiologi harus dicari seperti pada perikarditis lainnya dan diobati sesuai penyebabnya.

Perikarditis Konstriktif Kronik

Peradangan kronik perikard menyebabkan penebalan, fibrosis, fusi viseral dan parietal perikard yang mengurangi rongga perikard.

Etiologi mulai dari idiopatik, pasca perikardiotomi, tuberkulosis, radiasi, keganasan, bekas perikarditis purulen, lain lain seperti uremia, reumatoid artritis, lupus eritematosus sistemik, dan obat.

Pasien tampak seperti mengalami gagal jantung kronik. Keluhan disebabkan oleh penurunan curah jantung seperti lelah, takikardia dan bengkak. Pemeriksaan jasmani menunjukkan tanda gagal jantung kanan seperti tekanan vena jugularis meninggi dengan tanda kusmaule (peninggian tekanan V. jugularis saat inspirasi), pembesaran hati, asites, dan edema tungkai.

Foto toraks menunjukkan perkapuran pada setengah pasien (terutama pada etiologi TBC). Elektrokrdiografi menunjukkan voltase rendah (*low voltage*) atau gelombang T yang datar (*generalized T wave flatteing*). Ekokardiografi menunjukkan penebalan perikard, ada tidaknya cairan perikard dan gerak septum interventrikel yang abnormal.

Ekokardiografi Doppler menunjukkan variasi aliran darah yang besar saat diastolik melalui katup mitral dengan gambaran konstriktif.

Bila tersedia CT *scan*/RMI akan tampak penebalan dan kalsifikasi perikardium. Bila dilakukan kateterisasi jantung maka akan ditemukan kesamaan tekanan akhir diastolik dari keempat ruang jantung dengan gelombang Y yang dominan.

Penatalaksaan dapat dimulai dengan diuretik untuk mengurangi gejala sesak dan retensi cairan. Reseksi perikard (perikardiektomi) merupakan terapi kausal dan umumnya akan memperbaiki keluhan dan memperbaiki prognosis. Bila penyebabnya radiasi atau miokard yang telah mengalami fibrosis atau atrofi, maka prognosisnya sangat buruk.

REFERENSI

Grub NR and Newby DE. Pericardial Disease,Churchil's Pocketbook of Cardiology, London: Chuchil Livingstone; 2000.p. 172-77

Guidelines on Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. Executive Summary. The Task Force of the European Society of Cardiology Eur Heart J 2004;25:585-610

Artom G,Koren-Morag N, Spodik DH et al,Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicines in preventing recurrent pericarditis:a multi-centre all-case analysis. Eur Heart J, 2005;26:723-27

Braunwald E, Pericardial disease.In Kasper DL, Braunwald E, Fauchi AS et.al (editor), Harrison's Principles of Internal Medicine 16 ed.2003.p.1414-20

168

HIPERTENSI PULMONAR PRIMER

Muhammad Diah, Ali Ghanie

PENDAHULUAN

Hipertensi pulmonal primer (HPP) atau hipertensi pulmonal idiopatik adalah suatu penyakit atau sindroma yang komplek, memerlukan pendekatan multi disiplin dan jarang didapat, namun bersifat progresif karena adanya peningkatan resistensi vaskular pulmonal, yang lebih lanjut menyebabkan menurunnya fungsi ventrikel kanan oleh karena peningkatan *afterload* ventrikel kanan. HPP sering didapatkan pada usia muda dan usia pertengahan, lebih sering didapatkan pada wanita dengan perbandingan 2: 1. Angka kejadian pertahun sekitar 2-3 kasus per 1 juta penduduk, dengan rerata survival dari onset penyakit sampai timbulnya gejala sekitar 2-3 tahun.[1,2]

Kriteria diagnosis untuk hipertensi pulmonal merujuk pada kriteria dari *National Institute of Health* (NIH), yaitu bila didapatkan tekanan sistolik arteri pulmonalis lebih dari 35 mmHg atau "rerata" tekanan arteri pulmonalis lebih besar dari 25 mmHg pada saat istirahat atau lebih 30 mmHg pada aktivitas, dan tidak didapatkan adanya kelainan valvular pada jantung kiri, penyakit miokardium, penyakit jantung kongenital, dan tidak adanya kelainan paru, penyakit jaringan ikat atau penyakit tromboemboli kronik, sehingga HPP juga disebut sebagai *"unexplained pulmonary hypertension"*.

DEFINISI

PATOGENESIS

Penyebab HPP belum diketahui dengan pasti. Beberapa konsep patogenesis mempertimbangkan kepekaan individu dan adanya pemicu sebagai faktor inisiasi terhadap proses kerusakan dan perbaikan vaskular pulmonal. Hanya sebagian kecil kelompok dengan risiko tinggi (seperti pada pasien dengan konsumsi obat penekan nafsu makan dan pasien HIV-1) yang menjadi hipertensi pulmonal. Kejadian HPP dalam satu keluarga menunjukkan adanya kepekaan genetik. Bentuk kelainan bawanan adalah autosomal dominan dengan rasio kejadian wanita dan pria adalah 2 : 1. Meskipun terlibat, gen yang berperan dalam HPP familial belum dapat diidentifikasi, kemungkinan lokasi gen yang terlibat pada tangan panjang (long arm) dari kromosom 2 (q31). Lokasi ini mengandung 7 juta pasang basa. Suatu pendekatan telah dicoba untuk mengidentifikasi gen potensial dengan vasoaktif, proliferatif atau aktivitas trombotik, namun tidak didapatkan kandidat gen sampai saat ini.

Stimulus yang dapat merangsang HPP adalah : bahan-bahan yang dapat dicerna, seperti obat penekan nafsu makan, ekstrak monokrotalie, bahan pelarut inhaler, methamphetamine, cocaine, L-tryptophan; infeksi, terutama HIV-1; and penyakit inflamasi (seperti HPP yang dihubungkan dengan penyakit tiroid autoimun dan antinuklear anti-Ku antibodi. Walaupun bentuk rangsangan berbeda, namun bentuk kerusakan dan perbaikannya sama.

Vasokonstriksi dan hipertrofi tunika media pembuluh darah pada paru terjadi pada proses awal HPP. Keadaan ini sekunder terhadap kerusakan sel endotelial, yang dapat menyebabkan berkurangnya produksi "*endothelium derived vasodilator*" atau meningkatkan vasokonstriktor. (Gambar 1).

Penelitian imunohistokimia, menunjukkan ekspresi *endothelial NO synthetase* (eNOS; NOS III) menurun pada arteri pulmonalis dari pasien dengan HPP, dan sekesi metabolit prostasiklin melalui urin juga rendah. Konsentrasi *endothelin-1* (suatu vasokonstriktor pulmonal poten) darah meningkat baik pada hipertensi pulmonal primer ataupun sekunder, yang pada pemeriksaan imunohistokimia memperlihatkan peningkatan ekspresi endothelin pada arteri pulmonalis pasien dengan hipertensi pulmonal tersebut.

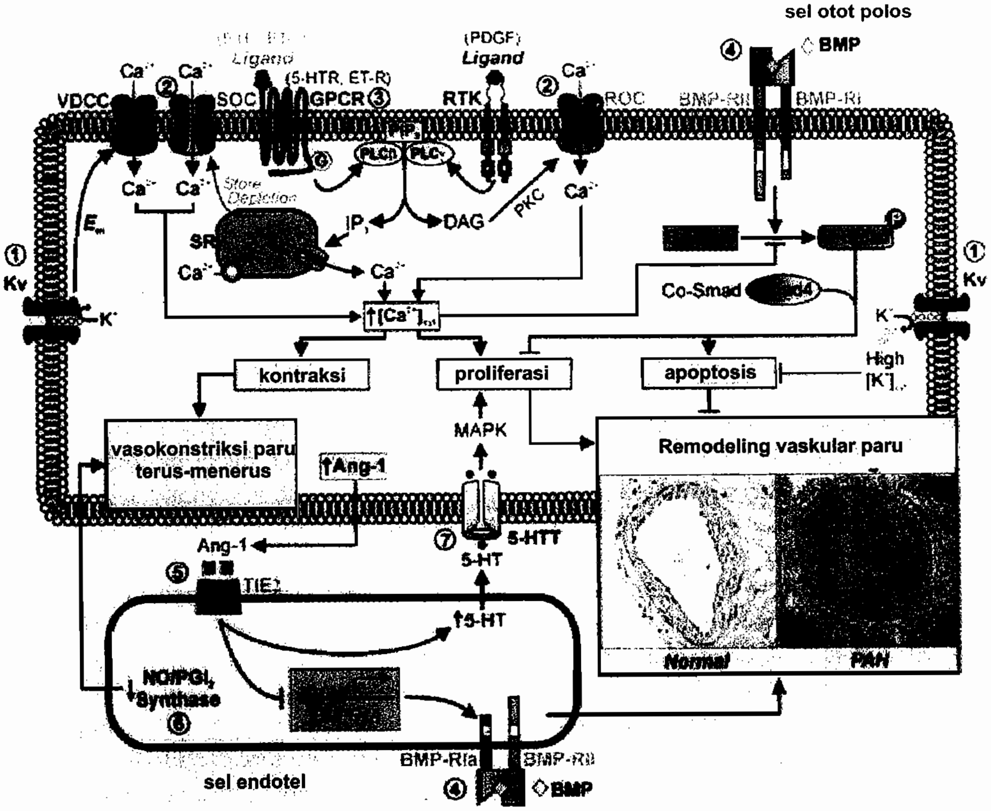
Mediator vasoaktif sirkulasi lain juga berperan pada HPP. Kadar plasma serotonin meningkat pada pasien dengan HPP, dan tetap meningkat setelah transplantasi jantung. Obat penekan nafsu makan: fenfluramine dan dexfenfluramine yang menghambat reuptake seretonin, dapat mencetuskan HPP pada individu yang peka melalui peningkatan kosentrasi platelet-derived serotonin (suatu vasokonstriktor pulmonal, yang merangsang pertumbuhan vaskular).

Kerusakan saluran ion pada sel otot polos arteri pulmonal juga dapat menambah vasokonstriksi. Kalsium intra seluler berperan penting dalam regulator kontraksi dan dan proliferasi otot polos vaskular, dan kanal kalium yang menentukan konsentrasi kalsium bebas di dalam sitoplasma mungkin terganggu pada pasien dengan hipertensi pulmonal primer.

Vasokonstriksi diikuti oleh proliferasi dan fibrosis intima, trombosis insitu, dan perubahan plexogenik . Peningkatan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), suatu mitogen sel endothelial spesifik yang dihasilkan oleh makrofag dan otot polos vaskular, suatu mitogen spesifik sel endotelial yang dihasilkan oleh makrofag dan sel otot polos, berperan dalam remodeling vaskular.

PATOLOGI

Arteri pulmonal normal merupakan suatu struktur "complaint" dengan sedikit serat otot, yang memungkinkan


sel otot polos
④ BMP
(PDGF) Ligand
Ligand
(5-HTR, ET-R)
Ca^{2+}
② Ca^{2+}
VDCC
SOC
GPCR ③
RTK
② Ca^{2+}
ROC
BMP-RII
BMP-RI
PIP_2
⑥
PLCβ
PLCγ
Ca^{2+} Ca^{2+}
Store Depletion
E_m
SR
Ca^{2+}
IP_3
DAG
PKC
Ca^{2+}
Ca^{2+}
P
① Kv
K^+
↑$[Ca^{2+}]_{cyt}$
Co-Smad
① Kv
K^+
kontraksi
proliferasi
apoptosis
High $[K^+]_{cyt}$
MAPK
vasokonstriksi paru terus-menerus
↑Ang-1
Remodeling vaskular paru
Ang-1
⑦ 5-HTT
5-HT
⑤ TIE2
↑5-HT
Normal
PAH
↓NO/PGI₂ Synthase
⑥
BMP-RIa
BMP-RII
sel endotel
④ BMP

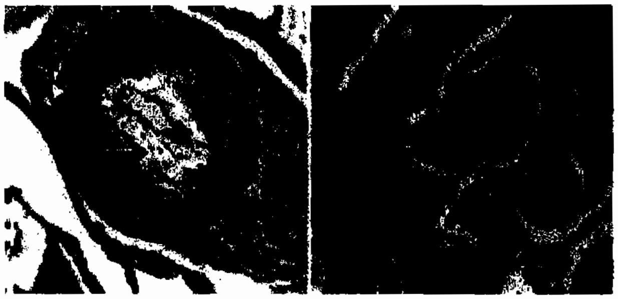
Gambar 1. Kemungkinan Patogénesis hipertensi arteri pulmonal

Peningkatan Ca dalam otot polos arteri pulmonalis (PASMC) oleh karena aktivitas saluran K dan depolarisasi membran, dengan pembukaan saluran kalsium (VDCC): yang akan meningkatkan saluran TRCP yang berperan dalam pembentukan reseptor Ca dan peningkatan regulasi membran reseptor (seperti serotonin, endotelin atau leukotrien dan menurunkan kaskade sinyal) yang memicu vasikonstriksi pulmonal. Merangsang proliferasi PASMC, dan hambatan BMP signal pathway yang menyebabkan antiproliperasi dan efek apoptosis pada PASMC

5-HT indicates 5-hydroxytryptamine; 5-HTT, 5-HT transporter; 5-HTR, 5-hydroxytryptophan; Ang-1, angiopoietin; AVD, apoptotic volume decrease; BMP, bone morphogenetic protein; BMP-RI, BMP type I receptor; BMP-RII, BMP type II receptor; BMPR-IA, BMP receptor IA; Ca2_, calcium ion; Co-Smad, common smad; cyt, cytosine; DAG, diacylglycerol; Em, membrane potential; ET-1, endothelin-1; ET-R, endothelin receptor; GPCR, G protein-coupled receptor; IP3, inositol 1,4,5-trisphosphate; K, potassium; Kv, voltagegated potassium channel; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NO/PGI2, nitric oxide/prostacyclin; PAEC, pulmonary arterial endothelial cell; PAH, pulmonary arterial hypertension; PASMC, pulmonary artery smooth muscle; PDGF, platelet-derived growth factor; PIP2, phosphatidylinositol biphosphate; PLC, phospholipase C; PLC_, PLC-beta; PLC_, PLC gamma; PKC, protein kinase C; ROC, receptor-operated calcium channel; R-Smad, receptor-activated smad signaling pathway; RTK, receptor tyrosine kinase; SOC, ; TRPC, transient receptor potential channel; and VDCC, voltage-dependent calcium channel.

fungsi "*pulmonary vascular bed*" sebagai sirkuit yang *low pressure* dan *high flow*. Gambaran patologi vaskular pada HPP tidak patognomonis untuk kelainan ini, karena menyerupai gambaran arteriopathy pada hipertensi pulmonal dari berbagai macam sebab, kelainan vaskular disini termasuk hyperplasia otot polos vaskular, hiperplasia intima, dan trombosis insitu. Kelainan yang terjadi pada HPP ini mengenai ateri-arteri pulmonalis kecil dengan diameter antara 40 sampai 100 mm dan arteriole. Evolusi vaskular pada PPH ini tergantung progresivitas penipisan arteri pulmonalis, yang secara gradual meningkatkan resistensi pulmonal yang pada akhirnya menyebabkan strain dan gagal ventrikel kanan.

Pada stadium awal HPP, peningkatan tekanan arteri pulmonalis menyebabkan peningkatan kerja ventrikel kanan, dan terjadi trombotik arteriopati pulmonal . Karakteristik dari trombotik arteriopati pulmonal ini adalah thrombus insitu pada muscularis arteri dari vaskulatur pulmonal. Pada stadium lanjut, dimana tekanan pulmonal meningkat secara terus menerus dan progresif, lesi berkembang menjadi bentuk arteriopati flexogenik pulmonal yang ditandai dengan hipertrofi media, fibrosis laminaris intima konsentrik, yang menggantikan struktur endotelial pulmonal normal (Gambar 2). Secara patologik HPP dapat di kelompokkan secara 3 sub-tipe:



Gambar 2. Karakteristik patologi pada hipertensi pulmonal

Kiri : Muskulus arteri pulmonaris pada pasien HPP: hipertrofi media (panah putih) dan penyepitan lumen oleh kerana proliferasi intima (panah hitam) dan proliferasi adventitia (X).

Kanan : Lesi plexiform yang karakteristik, obstruksi musculus papillaris (panah).

Primary Arteriopati Fleksogenik (30-60% dari HPP)

Secara patologik lesi fleksogenik adalah disorganisasi kapiler pulmonal. Beberapa keadaan lesi mengandung proliferasi monoklonal dari sel-sel endothelial. Lesi fleksiform merupakan suatu bentuk hipertensi pulmonal berat, dengan insiden 1-2/juta penduduk dan perbandingan antara pria : wanita 1,7 : 1 dan usia saat ditegakkan diagnosis antara 20-50 tahun. Kelainan ini tampaknya mempunyai komponen genetik, dimana 7% kasus bersifat familial.

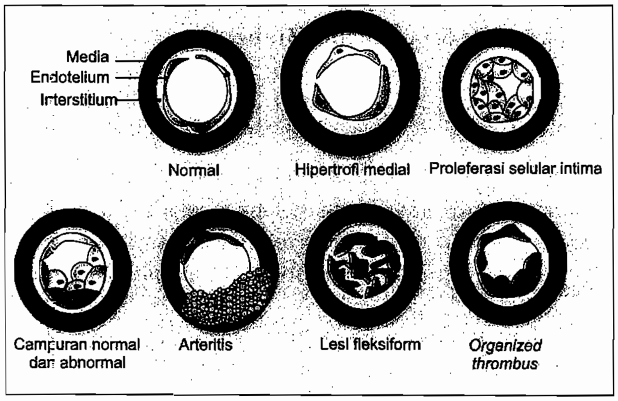
Tromboembolik arteriopati (45-50% dari HPP)

Secara patologik subtipe ini ditandai dengan fibrosis eksentrik tunika intima dan gambaran rekanalisissi trombosis insitu (jaringan dan septum dalam lumen arterial). Subtipe tromboemboli hipertensi pulmonal terdapat 2 bentuk: bentuk makro-tromboemboli, yang biasanya didapatkan pada tipe hipertensi pulmonal sekunder dan berisi gumpalan besar ditengah lumen, dan bentuk mikro-tromboemboli dengan trombus di distal yang menyumbat pembuluh-pembuluh darah kecil. Bentuk makro biasa biasanya respon terhadap tromboendarterektomi. Sementara bentuk mikro berhubungan dengan trombosis insitu dan secara klinis tumpang tindih dengan arteriopati pleksognik primer .

Oklusif Vena Pulmonal

Bentuk yang jarang didapat, disebabkan oleh penipisan tunika intima vena pulmonal

HPP secara patologis dapat dibedakan dalam 6 tingkatan berdasarkan derajat beratnya penyakit: dimulai dari hipertrofi medial (grade 1) sampai grade 6 berupa nekrosis arteritis, namun tidak ada korelasi antara gradasi patologis dengan tekanan pulmonalis. Rasio ketebalan tunika media dan intima terhadap total "*cross-sectional area*" dihubungkan dengan respon terhadap vasodilator, sementara artropati flexogenik dihubungkan dengan "*survival time*" yang pendek (Gambar 3).



Gambar 3. Lesi vaskular pada hipertensi pulmonal primer. Lesi plexiform, merupakan petanda histologi hipertensi pulmonal primer (The Heart)

GEJALA DAN TANDA

Hipertensi pulmonal sering tidak menunjukkan gejala yang spesifik. Gejala-gejala tersebut sering sulit dibedakan dengan HPP sekunder atau HPP karena kelainan jantung, kesulitan utama adalah gejala umumnya berkembang secara gradual. Gejala yang paling sering adalah : dispneu saat aktivitas, fatigue dan sinkop, menunjukkan ketidakmampuan untuk menaikkan curah jantung selama aktivitas. Angina tipikal juga dapat terjadi meskipun arteri koroner normal, tetapi nyeri dada disebabkan oleh karena distensi arteri pulmonal atau iskemia ventrikel kanan.

Hemoptisis oleh karena pecahnya pembuluh darah paru yang mengalami distensi jarang terjadi, namun hemoptisis pada pasien dengan HPP merupakan suatu keadaan yang berbahaya. Fenomena Raynaud>s terjadi kira-kira 2% dari pasien dengan HPP tetapi sering terjadi pada hipertensi pulmonal yang berhubungan dengan penyakit jaringan ikat. Gejala-gejala yang lebih spesifik dapat oleh karena penyakit yang mendasari hipertensi pulmonal.

Pemeriksaan fisik relatif tidak sensitif untuk menegakkan diagnosis hipertensi pulmonal primer, namun dapat membantu menyingkirkan berbagai penyebab lain dari hipertensi pulmonal (hipertensi pulmonal sekunder). Pemeriksaan auskultasi paru pasien HPP umumnya bersih. Bila ditemukan *wheezing* dan *ronkhi*, kemungkinan kelainan disebabkan oleh penyakit paru yang lain seperti: asma bronkial, bronkitis atau fibrosis. Ronkhi basah seperti pada gagal jantung kongestif menunjukkan penyakit jantung kiri, bukan hipertensi arteri pulmonal. Bunyi jantung II pada daerah pulmonal kadang dapat ditemui pada hampir 90% pasien dengan hipertensi pulmonal, pada stadium lanjut dimana telah terjadi gagal jantung kanan, gejala dan tanda seperti gallop ventrikel kanan (S4 kanan), distensi vena jugularis, pembesaran hepar atau limpa, asites atau edema perifer dapat ditemui **(Tabel 1)**.

Tabel 1. Gejala dan Tanda Hipertensi Pulmonal

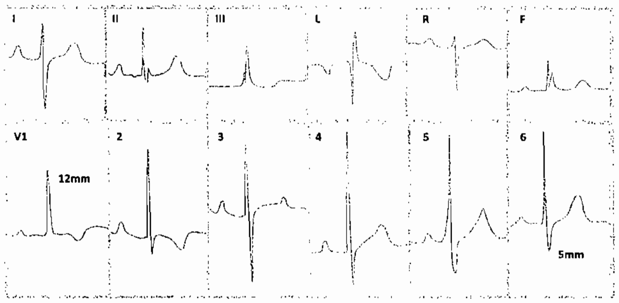
Gejala	**Tanda**
Dispnu saat aktivitas	Distensi vena jugularis
Fatique	Impuls ventrikel kanan dominan
Sinkop	Komponen katup paru menguat (P_2)
Nyeri dada angina	S3 jantung kanan
Hemoptisis	Murmur trikuspid
Fenomena Raynaud's	Hepatomegali
	Edema perifer

UJI DIAGNOSIS

Bila dicurigai adanya suatu hipertensi pulmonal primer, harus dilakukan beberapa pemeriksaan untuk menyingkirkan hipertensi pulmonal tipe lain atau untuk mencari kemungkinan penyebab hipertensi pulmonal, disamping untuk menentukan beratnya atau prognosis. Berikut beberapa pemeriksaan yang dianjurkan untuk HPP:

Elektrokardiografi

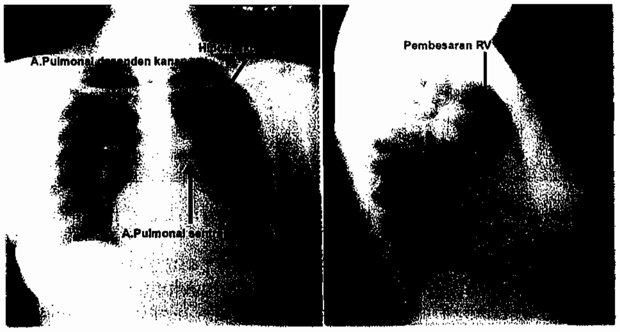
Elektrokardiografi (EKG) juga harus dilakukan pada pasien yang dicurigai HPP, meskipun tidak spesifik untuk HPP. Gambaran tipikal pada EKG berupa strain ventrikel kanan, hipertrofi ventrikel kanan dan pergeseran aksis kekanan dapat membantu menegakkan diagnosis hipertensi pulmonal (Gambar 4).



Gambar 4. EKG pada pasien hipertensi pulmonal

Pemeriksaan Radiologi

Foto toraks dapat membantu menegakkan diagnosis, atau membantu menemukan penyakit paru lain yang mendasari hipertensi pulmonal (membedakan hipertensi primer dengan hipertensi sekunder). Gambaran khas foto toraks pada hipertensi pulmonal ditemukan pembesaran hilus, bayangan arteri pulmonalis dan pada foto toraks lateral pembesaran ventrikel kanan (Gambar 5).



Gambar 5. Foto Postero-anterior dan lateral pasien dengan hipertensi pulmonal idiopatik memerlihatkan penurunan vaskular paru perifer, arteri pulmonal di hilus prominen, dengan pembesaran ventrikel kanan (RV)

Ekokardiografi

Pada pasien yang secara klinis dicurigai hipertensi pulmonal, untuk diagnosis sebaiknya dilakukan ekokardiografi. Ekokardiografi tidak hanya membantu menetapkan diagnosis, namun juga dapat menilai etiologi dan prognosis. Ekokardiografi dapat mendeteksi kelainan katup, disfungsi ventrikel kiri, *shunt* (pintas) jantung. Untuk menilai tekanan sistolik ventrikel kanan dengan ekokardiogram harus ada regurgitasi trikuspid (TR). **(Gambar 6).**

Gambar 6. Gambaran ekokardiografi pasien hipertensi pulmonal. Dapat dilihat PG (*pressure gradient*) 53,6 mmHg yang menunjukkan tekanan pulmonal

Bila pada pasien dengan hipertensi pulmonal tidak ada trikuspid regurgitasi untuk menilai tekanan ventrikel kanan secara kuantitatif, dapat dipakai nilai kualitatif pada pemeriksaan ekokardiografi. Tanda-tanda kualitatif tersebut termasuk pembesaran atrium dan ventrikel kanan, dan septum yang cembung atau rata. Adanya efusi perikardium menunjukkan beratnya penyakit dan prognosis yang kurang baik (Tabel 2).

Namun demikian ekokardiografi saja tidak cukup untuk menegakkan diagnosis secara definitif hipertensi pulmonal. Pemeriksaan kateterisasi jantung kanan dapat dipertimbangkan untuk dilakukan dan pemeriksaan ini merupakan baku emas untuk memastikan ada tidaknya peningkatan tekanan arteri pulmonalis.

Tabel 2. Pengukuran Ekokardiografi pada HPP

Pengukuran 2D
- Ukuran ventrikel kanan (diameter ruang dan volume, ketebalan dinding)
- Volume diastolik ventrikel kanan/kiri
- Kontraktilitas ventrikel kanan
- Efusi perikard (apakah ada dan ukurannya)
- Ukuran vena kava inferior, *respiratory variation*

Pengukuran doppler
- Regurgitasi trikuspid (kecepatan dan derajatnya)
- Kecepatan pengisian diastolik awal ventrikel kiri

Pemeriksaan Angiografi

Kateterisasi jantung merupakan **baku emas** untuk diagnosis hipertensi ateri pulmonal. Kateterisasi membantu diagnosis dengan menyingkirkan etiologi lain, seperti penyakit jantung kiri, dan memberikan informasi penting untuk dugaan prognostik pada pasien dengan hipertensi pulmonal. Tes vasodilator dengan obat kerja singkat (seperti: adenosin, inhalasi *nitric oxide* atau epoprostenol) dapat dilakukan selama kateterisasi, respon vasodilatasi positif bila didapatkan penurunan tekanan arteri pulmonalis dan resistensi vaskular paru sedikitnya 20% dari tekanan awal.

Konsensus *European Society of Cardiology*, mendefinisikan respon vasodilatasi akut positif bila terjadi penurunan "rerata" tekanan arteri pulmonalis paling sedikit 10 mmHg sampai < 40 mmHg dengan peningkatan curah jantung atau tidak ada perubahan pada curah jantung dibandingkan dengan nilai seperti sebelum dilakukan test. Pasien dengan hipertensi arteri pulmonal yang berespon positif dengan pemberian vasodilator pada pemeriksaan kateterisasi, survivalnya akan meningkat dengan pengobatan antagonis saluran kalsium (*calcium channel blocker*) jangka lama. Dengan kateterisasi jantung juga dapat memberikan informasi mengenai saturasi oksigen pada vena sentral, artrium dan ventrikel kanan, serta arteri pulmonal yang berguna dalam menilai prognostik hipertensi pulmonal.

DIAGNOSIS BANDING

Kelainan lain seperti penyakit jantung, paru dan gangguan vaskular paru harus di singkirkan. Pemeriksaan fungsi paru dapat mengidentifikasi PPOK yang menyebabkan hipertensi pulmonal dan kor pulmonal. Scan perfusi paru dipertimbangkan untuk eksklusi emboli paru kronik. Spiral CT scan, arteriografi paru dan biopsi paru dipertimbangkan untuk membedakan emboli paru dari HPP.

Harus juga dipastikan tidak ada kelainan jantung yang mendasari HPP, termasuk kelainan arteri pulmonal dan stenosis katup pulmonal. Shunt arteri pulmonal dan ventrikel dan atrial dengan penyakit vaskular paru (sindrom Eisenmenger) sebaiknya ditelusuri. Stenosis mitral yang ringan (*silent* MS) dapat di eksklusi dengan pemeriksaan ekokardiografi.

KLASIFIKASI KLINIK DAN FUNGSIONAL HIPERTENSI PULMONAL

Selama beberapa tahun hipertensi pulmonal dikelasifikasikan sebagai hipertensi pulmonal primer (idiopatik) dan hipertensi pulmonal sekunder. Pada tahun 2003, pada World Symposium III mengenai hipertensi pulmonal di Venesia, dilakukan revisi kelasifikasi klinik, dimana hipertensi pulmonal di kelompokkan dalm 5 kelompok, dan hipertensi pulmonal primer atau hipertensi pulmonal idiopatik dimasukkan dalam kelompok hipertensi arteri pulmonal (Tabel 3).

Tabel 3. Klasifikasi Klinik Hipertensi Pulmonal yang Direvisi (Venice 2003)

- **Hipertensi arteri pulmonal**
  - Idiopatik atau primer
  - Familial
  - Hipertensi yang berhubungan dengan:
    - Penyakit kolagen pada pembuluh darah
    - Shunt kongenital sistemik ke pulmonal
    - Hipertensi portal
    - Infeksi HIV
    - Toksin dan obat-obatan
    - Penyakit lain (kelainan tiroid, kelainan penyimpanan glikogen, penyakit Gaucher, hemoragik telangiektasis herediter, hemoglobinopati, kelainan mieloproliferatif, splenektomi
  - Yang berhubungan dengan kerterlibatan vena atau kapiler
  - Penyakit oklusi vena pulmonal
  - Hemangiomatosis kapiler pulmonal
- **Hipertensi pulmonal dengan penyakit jantung kiri**
  - Penyakit atrium atau ventrikel kiri jantung
  - Penyakit katup jantung kiri
- **Hipertensi pulmonal yang dihubungkan dengan penyakit paru adan atau hipoksia**
  - Penyakit paru obstruksi kronik
  - Penyakit jaringan paru
  - Gangguan napas saat tidus
  - Kelainan hipoventilasi alveolar
  - Tinggal lama di tempat yang tinggi
  - Perkembangan abnormal
- **Hipertensi pulmonal oleh karena penyakit emboli dan trombotik kronik**
  - Obstruksi tromboembolik arteri pulmonalis proksimal
  - Obstruksi tromboembolik arteri pulmonalis distal
  - Emboli pulmonal non trombotik (tumor, parasit, benda asing)
- **Miscellaneous**
  - Sarcoidosis, histiositosis-X, limfangiomatosis, penekanan pembuluh darah paru (adenopati, tumor, fibrosis mediastinitis)

WHO juga mengusulkan kelasifikasi fungsional hipertensi pulmonal dengan memodifikasi kelasifikasi fungsional dari *New York Heart Association* (NYHA) *system* (Tabel 4).

Tabel 4. Klasifikasi Status Fungsional WHO Pasien Hipertensi Pulmonal.

Kelas I	Pasien dengan hipertensi pulmonal tanpa keterbatasan dalam melakukan aktivitas sehari-hari
Kelas II	Pasien dengan hipertensi pulmonal, dengan sedikit keterbatasan dalam melakukan aktivitas sehari-hari.
Kelas III	Pasien dengan hipertensi pulmonal, yang bila melakukan aktivitas ringan akan merasakan sesak dan rasa lelah yang hilan bila istirahat
Kelas IV	Pasien dengan hipertensi pulmonal, yang tidak mampu melakukan aktifitas apapun (aktivitas ringan akan merasakan sesak), dengan tanda dan gejala gagal jantung kanan.

PENATALAKSANAAN HIPERTENSI PULMONAL PRIMER

Medikamentosa

Resistensi vaskular pulmonal secara dramatis meningkat pada saat latihan atau aktivitas pada pasien hipertensi, dan pasien sebaiknya harus memperhatikan dan membatasi aktifitas yang berlebihan. Penggunaan digoksin saat ini masih kontroversial, karena belum ada data terhadap keuntungan atau kerugian penggunaan digoksin pada hipertensi pulmonal. Pengunaan diretik untuk mengurangi sesak dan edema pada pereifer, dapat bermanfaat untuk mengurangi kelebihan cairan terutama bila ada regurgitasi tricuspid. Saat ini banyak penelitian untuk pengobatan hipertensi pulmonal telah dilakukan; golongan vasodilator, prostanoid, *nitric oxide*, penghambat fosfodiesterase, antagonis reseptor endothelin dan antikoagulan.

a. Terapi Vasodilator

Penggunaan penghambat kalsium telah banyak diteliti dan digunakan sebagai terapi pada hipertensi pulmonal, perbaikan terjadi pada kira-kira 25-30% kasus terutama pada pasien yang tes vasodilator akut positif, pada kelompok ini dapat dipertimbangkan penggunaannya dalam jangka lama, dan penggunaan golongan obat ini pada pasein hipertensi pulmonal sebaiknya dibatasi terutama pada pasien dengan gagal jantung kanan.

Nifedipin 120-240 mg/hari atau diltiazem 540-900 mg/hari merupakan agen yang sering digunakan, sementara verapamil memperlihatkan efek inotropik negatif. Namun obat-obat tersebut menyebabkan efek samping yang bermakna, seperti hipotensi yang mengancam hidup pasien dengan fungsi ventrikel kanan yang terganggu berat, untuk ini diperlukan monitoring ketat terhadap hemodinamik pasien.

Vasodilator lain yang telah dievaluasi adalah peranan *angiotensin converting enzime* pada patofisiologi hipertensi pulmonal, namun enzim ini tidak bermanfaat secara signifikan, disamping belum ada studi yang luas yang telah dilakukan.

b. Prostanoid

Epoprostenol

Epoprostenol intravena pertama kali disetujui oleh FDA untuk terapi hipertensi pulmonal pada tahun 1995.

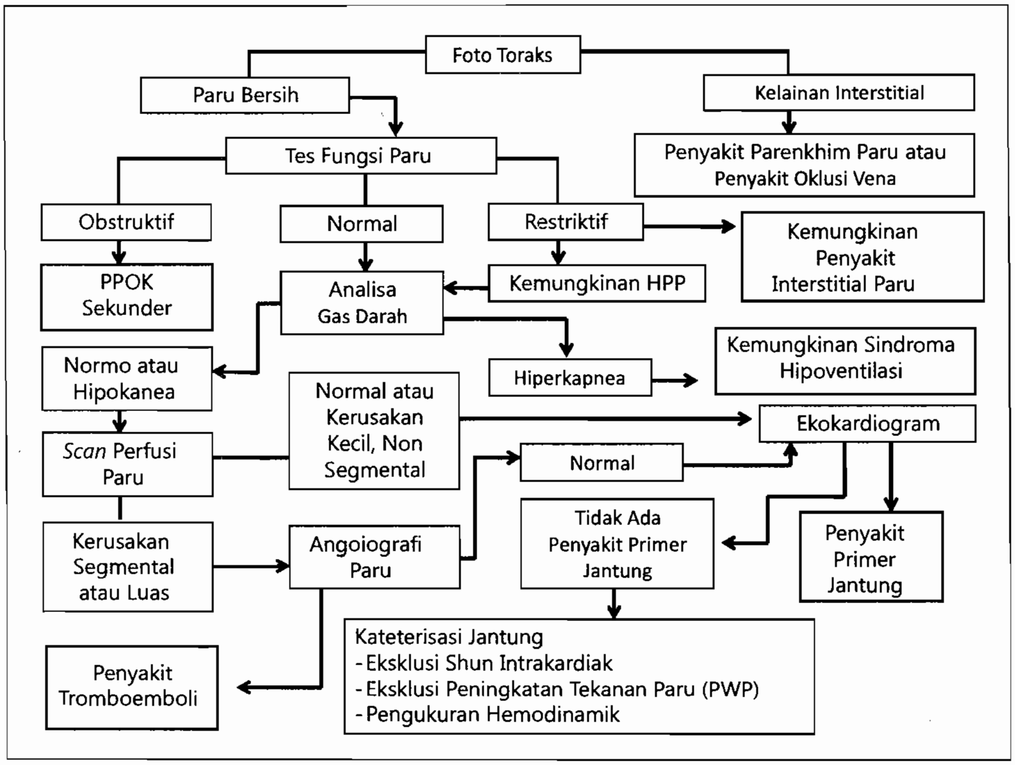


Foto Toraks
Paru Bersih
Kelainan Interstitial
Tes Fungsi Paru
Penyakit Parenkhim Paru atau Penyakit Oklusi Vena
Obstruktif
Normal
Restriktif
Kemungkinan Penyakit Interstitial Paru
PPOK Sekunder
Analisa Gas Darah
Kemungkinan HPP
Kemungkinan Sindroma Hipoventilasi
Normo atau Hipokanea
Hiperkapnea
Normal atau Kerusakan Kecil, Non Segmental
Ekokardiogram
Scan Perfusi Paru
Normal
Tidak Ada Penyakit Primer Jantung
Penyakit Primer Jantung
Kerusakan Segmental atau Luas
Angoiografi Paru
Kateterisasi Jantung
- Eksklusi Shun Intrakardiak
- Eksklusi Peningkatan Tekanan Paru (PWP)
- Pengukuran Hemodinamik
Penyakit Tromboemboli

Gambar 7. Alogaritme pemeriksaan pada pasien dengan hipertensi pulmonal yang tidak diketahui penyebabnya.

Pemakaian epoprostenol jangka panjang memperbaiki hemodinamik, toleransi latihan, kelas fungsional NYHA, dan *survival rate* pasien hipertensi pulmonal. Namun karena waktu paruh singkat diperlukan bentuk infus intravena yang secara tetap melalui kateter dengan *portable pump*, penggunaannya rumit sehingga diperlukan rujukan ke rumah sakit atau klinik yang canggih. Karena rumitnya pemakaian epoprostenol, dikembangkan produk prostasiklin yang lain, dan yang saat ini juga sudh diakui oleh FDA sebagai obat untuk hipertensi pulmonal adalah: treprostinil dan inhalasi iloprost.

Treprostinil

Treprostinil memiliki waktu paruh yang lebih lama dan dapat digunakan secara subkutan. Pada penelitian POVITAL dengan penggunaan treprostinil pada 470 pasien selama 12 minggu (*randomized placebo controlled trial*). Penelitian ini dilakukan pada kelompok pasien dengan 58% hipertensi pulmonal primer, 27% hipertensi pulmonal dengan penyakit jaringan ikat, dan 25% hipertensi pulmonal dengan penyakit jantung kongenital, serta dengan derajat keparahan penyakit : NYHA II (12%) NYHA III (81%) dan NYHA IV (7%). Didapatkan perbaikan indeks hemodinamik dan kapasitas latihan yang diukur dengan katetarisasi dan latihan berjalan 6 menit. Tidak ada pengaruh treprostinil pada kelompok penyakit jantung bawaan, mungkin kerena singkatnya waktu penelitian. Treprostinil subkutan juga menyebabkan rasa nyeri pada tempat suntikan yang juga membatasi penggunan obat ini pada pasien tertentu.

Inhalasi Iloprost

Iloprost adalah prostasiklin dengan bentuk kimia stabil yang tersedia dalam bentuk intravena, oral, dan aerosol, dengan waktu paruh 20 sampai 25 menit. Bentuk inhalasi dalam pengobatan hipertensi pulmonal adalah konsep yang baik dan praktis dalam pengunaan klinik. Pada hipertensi pulmonal idiopatik, inhalasi iloprost memberikan efek vasodilatasi yang lebih efektif dibandingkan dengan inhalasi NO. Untuk pengunaan jangka panjang karena waktu paruh pendek dapat digunakan 6 sampai 9 kali inhalsi perhari.

Penelitian terbuka selama 3 bulan pada 19 pasien dengan berbagai bentuk hipertensi pulmonal, iloprost inhalasi dengan dosis 50-200 µg, 6 sampai 12 inhalasi perhari, memperbaiki kelas fungsional, kapasitas latihan dan hemodinamik paru. Pada penelitian lain selama 1 tahun juga penelitian terbuka tanpa kelompok kontrol, pada 24 pasien, dengan dosis 100 – 150 µg, 6 sampai 8 kali inhalasi per hari memberikan hasil yang sama.

Penelitian *randomized, double-blind, placebo-controlled European Multicenter*, dengan dosis iloprost 2.5 µg atau 5 µg, 6 sampai 9 kali perhari (dosis maksim 45 µg/hari; median dose, 30 µg/hari), terhadap 203 pasien dengan hipertensi pulmonal primer (50,5%), hipertensi pulmonal dengan tromboemboli kronik (33%) dan hipertensi pulmonal dengan penyakit jaringan ikat (13%) dengan NHYA II (59%) dan NYHA IV (41%) , didapatkan perbaikan kapasitas latihan (waktu berjalan 6 menit meningkat 36 m pada kelompok iloprost), perbaikan kelas NYHA, perbaikan klinis dan kualitas hidup yang bermakna pada kelompok iloprost dibanding kelompok plasebo.

Secara umum pengobatan dengan iloprost ditoleransi dengan baik kecuali pada beberapa pasien mengalami batuk ringan, *flushing*, sakit kepala dan nyeri rahang yang berlangsung singkat dan ringan.

c. *Nitric Oxide* (NO)

Merupakan suatu vasodilator pulmonal selektif, diberikan secara inhalasi dengan waktu paruh singkat, hal ini bermanfaat sebagai "screening vasodilator" pada pengobatan hipertensi pulmonal.

Efek inhalasi NO pada pasien hipertensi pulmonal primer memperlihat perbaikan dalam parameter hemodinamik. Efek jangka panjang belum diteliti namun beberapa pasien tampak menunjukkan manfaat dengan terapi tersebut untuk jangka lama.

d. Penghambat Fosfodiesterase

Mekanisme yang memodulasi *cyclic guanosine 3'-5' monophosphate* (cGMP) didalam otot polos berperan dalam meregulasi tonus, pertumbuhan dan struktur vaskular. Efek vasodilator NO tergantung pada kemampuannya meningkatkan isi cGMP didalam otot polos vaskular. Sekali diproduksi NO langsung mengaktifkan *soluble guanylate cyclase* yang meningkatkan produksi cGMP, kemudian cGMP mengaktifkan cGMP kinase, membuka kanal potasium dan menyebabkan vasorelaksasi. Efek cGMP intraseluler bertahan singkat, menyebabkan degradasi cepat cGMP oleh fosfodiesterase.

Fosfodiesterase merupakan kelompok enzim yang menghidrolisis *cyclic nucleotide*, *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dan cGMP, dan membatasi sifat signal intraseluler mereka dengan menghasilkan produk inaktif (*5'-adenosine monophosphate* dan *5'-guanosine monophosphate*). Sedangkan penghambatan *cAMP spesific phosphodiesterase* (tipe 3) berperan dalam pengobatan asma (mis : teofilin) dan disfungsi miokardial (mis : milrinone dan aRMinone), obat-obat yang secara spesifik menghambat *cAMP-spesific phosphodiesterase* memiliki efek yang lemah terhadap sirkulasi pulmonal. Sebalknya obat-obat yang menghambat secara selektif *cGMP-spesific phosphodiesterase* (*phosphodiesterase type 5 inhibitor*) meningkatkan respon vaskular terhadap NO inhalasi dan endogen pada hipertensi pulmonal. Fosfodiesterase tipe 5 mempengaruhi paru dengan kuat dan *phosphodiesterase type 5 gene expression* dan aktifitasnya meningkat pada hipertensi pulmonal kronik. Beberapa *phosphodiesterase type 5 inhibitor*, termasuk dipyridamole, zaprinast, dan lainnya, menyebabkan vasodilatasi pulmonal kuat pada paru hewan percobaan yang menderita hipertensi pulmonal akut dan kronik.

Dipiridamol

Dipiridamol dapat menurunkan resistensi vaskular paru, vasokontriksi pulmonal hipoksik, menurunkan hipertensi pulmonal dan meningkatkan atau memperpanjang efek inhalasi NO pada anak dengan hipertensi pulmonal. Beberapa pasien yang gagal merespon NO inhalasi membaik dengan terapi kombinasi NO inhalasi + dipyridamole. Ini menunjukkan bahwa *phosphodiesterase type 5 inhibitor* merupakan strategi klinis yang efektif dalam mengobati hipertensi arteri pulmonal, tetapi masih terbatas karena potensi dan selektivitasnya masih kurang dan efek samping sistemiknya besar.

Sildenafil

Sildenafil merupakan *phosphodiesterase type 5 inhibitor* yang potensial dan sangat spesifik. Studi klinis yang meneliti efek hemodinamik akut sildenafil dan perannya pada pengobatan jangka panjang pada pasien hipertensi arteri pulmonal oleh Michelakis dkk, pada 13 pasien didapatkan penurunan rerata tekanan arteri pulmonal dan resistensi vaskular pulmonal, dengan peningkatan indeks kardiak. Dibandingkan dengan NO inhalasi, sildenafil memiliki efek yang sama dalam menurunkan rerata tekanan arteri pulmonalis, berbeda dengan NO, sildenafil juga memiliki efek hemodinamik.

Bila dikombinasikan dengan NO, sildenafil meningkatkan dan memperpanjang efek NO inhalasi. Sildenafil dengan NO inhalasi menurunkan tekanan artery pulmonal dan meningkatkan indeks kardiak, dan menurunkan resistensi vaskular pulmonal lebih besar daripada masing-masing obat. Sildenafil mencegah vasoconstriksi pulmonal yang berulang setelah gagal dengan inhalasi NO.

Pada penelitian VASOREACTIVITY, sildenafil dikombinasikan dengan inhalasi NO, Iloprost aerosol menyebabkan penurunan mencolok pada rerata tekanan arteri pulmonal dan resistensi vaskular paru daripada sildenafil, tetapi terapi kombinasi menyebabkan penurunan lebih besar dan lebih lama dari pada preparat tunggal.

Bharani dkk mengobati 10 pasien dengan sildenafil dan 10 pasien dengan placebo selama 2 minggu. Setelah 2 minggu pengobatan, pasien mengalami perbaikan bermakna pada tes berjalan 6 menit dan *dyspnea index*, dengan penurunan tekanan arteri pulmoanal sistolik secara ekokardiographi. Pada penelitian lain, 29 pasien diterapi dengan sildenafil (25-100 mg) selama 5-20 bulan, didapatlkan perbaikan kelas fungsional NYHA, tes berjalan 6 menit dan *dyspnea index* serta menurunnya tekanan sistolik arteri pulmonalis.

Banyak penelitian menunjukkan efektivitas terapi dengan sildenafil pada penatalaksanaan jangka panjang pasien dengan hipertensi arteri pulmonal kronik. Terapi sildenafil dilaporkan dapat menurunkan rerata tekanan arteri pulmonalis 15% dan resistensi vaskular pulmonal 30%, meningkatkan indeks kardiak sebesar 17% dan meningkatkan jarak dari tes berjalan 6 menit. Tak ada efek samping yang berarti yang dilaporkan, hanya sakit kepala, kongesti nasal, nausea, dan gangguan penglihatan ringan

e. Antagonis Reseptor Endotelin

Pada penelitian terakhir menunjukan antagonis reseptor endotelin (ERAs) efektif dalam mengobati hipertensi pulmonal. Antagonis reseptor endotelin (ERAs) tanpaknya berperan dalam pengobatan karena meningkatnya bukti peranan endotelin-1 dalam patogenik pada hipertensi pulmonal. Endotelin-1 adalah suatu vasikonstriktor poten dan mitogen otot polos yang berperan dalam meningkatkan tonus vaskular dan hipertrofi vaskular paru yang dihubungkan dengan hipertensi pulmonal. Pada pasien dengan hipertensi arteri pulmonal didapatkan peningkatan endotelin-1 dan produknya dalam plasma, dan kadar ini berhubungan dengan beratnya penyakit.

Reseptor endotelin telah diidentifikasi mempunyai 2 bentuk isoform: ET_A dan ET_B. Aktivasi reseptor ET_A menyebabkan vasokonstriksi dan proliferasi otot polos vaskular, sebaliknya aktivasi reseptor ET_B menyebabkan vasodilatasi dan pelepasan NO. Ini menimbulkan kontroversi apakah lebih baik diblok keduanya ET_A dan ET_B atau hanya terhadap ET_A saja. Namun bosentan oral suatu nonpeptida antagonis terhadap dua subtipe endotelin (ET_A and ET_B) aktif, dapat mencegah dan memperbaiki perkembangan hipertensi pulmonal, remodeling vaskular paru hipertrofi ventrikel kanan, yang tidak terikat dengan mekanisme yang mencetuskannya.

Bosentan

Penelitian pertama randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter dengan bosentan dosis 62,5 mg 2 kali sehari selama 4 minggu pertama, dilanjutkan sampai dosis 125 mg 2 kali sehari. Pasien pada penelitian ini adalah hipertensi pulmonal idiopatik berat, atau hipertensi pulmonal dengan skleroderma dengan kelas NYHA III atau IV, meskipun telah diobati sebelumnya vasodilator, antikoagulan, diuretik, glikosida jantung, atau suplementasi oksigen. Pada penelitian ini memperlihatkan bosenten memperbaiki indeks kardiak, hemodinamik kardiopulmonal dan kelas funsional, menurunkan resisrensi vaskular pulmonal, rerata tekanan arteri pulmonal, *pulmonary capillary wedge pressure*, dan rerata tekanan atrium kanan. Selama 12 minggu tidak didapatkan efek samping yang bermakna, namun didapatkan kenaikan kadar enzim aminotransferase hati yang asimtomatik pada 2 pasien dan normal kembali tanpa perubahan dosis. Jadi sebaiknya sebelum terapi dengan bosentan dimulai dilakukan pemeriksaan fungsi hati. Banyak penelitian lain juga menunjukkan hasil yang sama.

Sitaxentan

Penelitian dengan sitaxentan dengan dosis 100 mg – 300 mg oral 3 kali sehari pada pasien dengan hipertensi arteri pulmonal fungsional kelas NYHA II, III, IV selama 12 minggu memperbaiki kelas fungsional, kapasitas latihan (menambah jarak jalan pada uji berjalan 6 menit), menurunkan resistensi vaskular paru secara bermakna, memperbaiki indeks kardiak, dan memperbaiki hemodinamik. Insiden abnormalitas fungsi hati selama 12 minggu pengobatan hanya didapatkan 10% pada pengunaan dosis 300 mg diamana didapatkan peningkatan enzim aminotransferase 3 kali lipat dari normal dan dilaporkan kejadian hepatitis fatal dapat terjad pada pengunaan sitaxentan dengan dosis yang lebih tinggi. Gangguan laboratorium lain yang sering terjadi adalah peningkatan INR atau waktu protrombin (dihubungkan dengan efek sitaxentan terhadap inhibisi enzim CYP2C9 P450, suatu enzim hepar yang berperan dalam metabolisme warfarin).

Efek samping yang sering didapatkan pada pengobatan dengan sitaxentan adalah sakit kepala, edema perifer, nausea, kongesti nasal, dan *dizziness*.

Ambrisentan

Ambrisentan suatu antagonis endothelin ke tiga, saat ini masih dalam phase III penelitian klinik dengan hipertensi arteri pulmonal. Antagonis ET_A-selective ini sedikit berbeda secara biokimia.

Antikoagulan

Pemakaian antikoagulan direkomendasikan pada pengobatan hipertensi pulmonal sehubungan dengan meningkatnya risiko trombosis insitu. Suatu uji klinik prospektif non-randomisasi memperlihatkan peningkatan kesintasan penederita hipertensi pulmonal yang mendapatkan terapi antikoagulan, obat antikoagulan yang dianjurkan pada hipertensi pulmonal adalah warfarin, meskipun heparin memperlihatkan efek inhibisi pada proleferasi otot polos vaskular pada binatang percobaan.

TERAPI INTERVENSI (BEDAH)

Atrial Septostomy

Blade ballon atrial septostomy dilakukan pada pasien dengan tekanan ventrikel kanan yang tinggi dan *volume* *overload* yang refrakter dengan terapi medikamentosa yang maksimal. Tujuan prosedur ini adalah dekompresi *overload* jantung kanan dan perbaikan output sistemik ventrikel kiri. Didapatkan perbaikan fungsi latihan dan tanda disfungsi jantung kanan berat seperti asites dan sinkop setelah prosedur ini. *Atrial septostomy* harus dilakukan di fasilitas yang memadai dan operator yang berpengalaman.

Pulmonary Thromboenarterectomy

Thromboendarterectomy menjadi pilihan pengobatan pada pasien hipertensi pulmonal yang berhubungan dengan penyakit tromboembolik kronik. *Pulmonary Thromboendarterectomy* dilakukan melalui median sternotomi pada *cardiopulmonary bypass*. Secara keseluruhan angka kematian terus membaik dan hingga kini kurang dari 5%. Respon terhadap terapi tersebut cukup mengesankan dengan perbaikan yang dramatis pada disfungsi ventrikel kanan.

Transplantasi Paru

Transplantasi paru dan transplantasi jantung-paru digunakan sebagai terapi bedah pada pasien dengan penyakit perenkim paru dan gangguan pembuluh darah paru. Pasien dipertimbangkan untuk transplantasi jika berada pada kelas NYHA III atau IV.

Pasien hipertensi pulmonal primer atau hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit skleroderma harus menjalani terapi prostasiklin yang diberikan secara infus terus-menerus sebelum dilakukan tindakan transplantasi paru karena obat tersebut telah menunjukkan efektifitas pada keadaan tersebut. Baik transplantasi paru bilateral atau unilateral, dan juga transplantasi jantung-paru, pemilihan prosedur dilakukan dengan melihat kemampuan organ. Ventrikel kanan mempunyai suatu kapasitas yang besar dalam perbaikan keadaan disfungsi yang berat sekalipun, afterload membaik oleh karena membaiknya keadaan abnormal pembuluh darah paru.

Transplantasi paru tunggal dilakukan pada pasien perenkim paru, kecuali mereka dengan penyakit supuratif seperti fibrosis kistik, dimana pada kasus tersebut transplantasi bilateral lebih dianjurkan. Sebagian besar pusat-pusat pelayanan lebih menyukai melakukan tindakan transplantasi paru bilateral pada pasien dengan hipetensi pulmonal primer karena hasilnya lebih baik.

Terdapatnya penurunan fungsi ventrikel kanan yang sangat mencolok bukan suatu kontraindikasi untuk dilakukan transplantasi paru tunggal ataupun bilateral oleh karena fungsi ventrikel kanan akan segera membaik setelah dilakaukan transplantasi. Bentuk ventrikel kanan juga terlihat menjadi normal setelah dilakukan transplantasi.

Kemampuan hidup tahun pertama bagi pasien yang menjalani transplantasi paru rata-rata mendekati 80%. Bronchiolitis obliterasi (proses rejeksi kronik) merupakan komplikasi jangka panjang bagi pasien yang menjalani transplantasi. Terdapat kekambuhan dari gangguan primer paru-paru pada pasien transplantasi dapat terjadi pada beberapa keadaan akan tetapi belum pernah dilaporkan pada pasien dengan hipertensi pulmonal primer.

REFERENSI

Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. The heart, 10th ed, McGraw-Hill, New York. 2001: 1616- 1621

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine, 16th ed, McGraw-Hill, New York. 2005: 1403-1406

Badesch DB, Abman SH, Ahearn, GS at al. Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension· ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest.* 2004;126:35S-62S

Rich S, MD, Rubin L, Walker AM, at al. Anorexigens and Pulmonary Hypertension in the United States, CHEST. 2000;117(3):870-874

Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, at al. Blade Balloon Atrial Septostomy in Patients With Severe Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 1995;91:2028-2035

Lee SH, Channick RN. Endothelin Antagonism in Pulmonary Arterial. HypertensionSemin Respir Crit Care Med. 2005;26(4):402-408

Kothari SS, Yusuf A, Juneja R, Yadav R, Naik N. Graded Balloon Atrial Septostomy in Severe Pulmonary Hypertension. Indian Heart J 2002; 54: 164–169

Rubin LJ. Primary Pulmonary. Hypertension. N Engl J Med 1997;336:111-117

Gaine SP, Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. Lancet 1998; 352: 719-25

Hofmann LV. Lee DS. Gupta A, Arepally A, Sood S. Safety and Hemodynamic Effects of Pulmonary Angiography in Patients With Pulmonary Hypertension: 10-Year Single-Center Experience. Am J Roentgenol 2004; 183(3):779-785

Hofmann LV. Pulmonary Angiography in Patients With Pulmonary Hypertension. Am J Roentgenol 2004; 183(3):779-785

Vallerie V. McLaughlin, at al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J. Am. Coll. Cardiol. 2009;53;1573-1619

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J (2009) 30, 2493–2537

169

KOR PULMONAL KRONIK

Sjaharuddin Harun, Ika Prasetya Wijaya

PENDAHULUAN

Kor pulmonal adalah hipertrofi/dilatasi ventrikel kanan akibat hipertensi pulmonal yang disebabkan penyakit parenkim paru dan atau pembuluh darah paru yang tidak berhubungan dengan kelainan jantung kiri. Istilah hipertrofi yang bermakna patologis menurut Weitzenblum sebaiknya diganti menjadi perubahan struktur dan fungsi ventrikel kanan. Untuk menetapkan adanya kor pulmonal secara klinis pada pasien gagal napas diperlukan tanda pada pemeriksaan fisis yakni edema. Hipertensi pulmonal *"sine qua non"* dengan kor pulmonal maka definisi kor pulmonal yang terbaik adalah: hipertensi pulmonal yang disebabkan penyakit yang mengenai struktur dan atau pembuluh darah paru; hipertensi pulmonal menghasilkan pembesaran ventrikel kanan (hipertrofi dan atau dilatasi) dan berlanjut dengan berjalannya waktu menjadi gagal jantung kanan. Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) merupakan penyebab utama insufisiensi respirasi kronik dan kor pulmonal, diperkirakan 80 – 90% kasus.

Kor pulmonal akut adalah peregangan atau pembebanan akibat hipertensi pulmonal akut, sering disebabkan oleh emboli paru masif, sedangkan kor pulmonal kronis adalah hipertrofi dan dilatasi ventrikel kanan akibat hipertensi pulmonal yang berhubungan dengan penyakit paru obstruktif atau restriktif. Pada PPOK, progresivitas hipertensi pulmonal berlangsung lambat.

ETIOLOGI

Etiologi kor pulmonal dapat digolongkan dalam 4 kelompok: (1) Penyakit pembuluh darah paru; (2) Tekanan darah pada arteri pulmonal oleh tumor mediastinum, aneurisma, granuloma atau fibrosis; (3) Penyakit neuro muskular dan dinding dada; (4) Penyakit yang mengenai aliran udara paru, alveoli, termasuk PPOK. Penyakit paru lain adalah penyakit paru interstisial dan gangguan pernapasan saat tidur.

PATOFISIOLOGI

Penyakit paru kronis akan mengakibatkan: (1) berkurangnya *"vascular bed"* paru, dapat disebabkan oleh semakin terdesaknya pembuluh darah oleh paru yang mengembang atau kerusakan paru; (2) asidosis dan hiperkapnia; (3) hipoksia alveolar, yang akan merangsang vasokonstriksi pembuluh paru; (4) polisitemia dan hiperviskositas darah. Keempat kelainan ini akan menyebabkan timbulnya hipertensi pulmonal (perjalanan lambat). Dalam jangka panjang akan mengakibatkan hipertrofi dan dilatasi ventrikel kanan dan kemudian akan berlanjut menjadi gagal jantung kanan.

GEJALA KLINIS

Tingkat klinis kor pulmonal dimulai PPOK kemudian PPOK dengan hipertensi pulmonal dan akhirnya menjadi PPOK dengan hipertensi pulmonal serta gagal jantung kanan.

DIAGNOSIS

Diagnosis kor pulmonal pada PPOK ditegakkan dengan menemukan tanda PPOK; asidosis dan hiperkapnia, hipoksia, polisitemia dan hiperviskositas darah; hipertensi pulmonal, hipertrofi/dilatasi ventrikel kanan dan gagal jantung kanan.

PPOK

Adanya PPOK dapat diduga/ditegakkan dengan pemeriksaan klinis (anamnesis dan pemeriksaan jasmani), laboratorium, foto torak, tes faal paru.

ASIDOSIS, HIPERKAPNIA, HIPOKSIA, POLISITEMIA DAN HIPERVISKOSITAS DARAH

Kelainan ini dapat dikenal terutama dengan pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan klinis.

HIPERTENSI PULMONAL

Tanda hipertensi pulmonal bisa didapatkan dari pemeriksaan klinis, elektrokardiografi dengan P pulmonal dengan deviasi aksis ke kanan dan hipertrofi ventrikel kanan, foto toraks terdapat pelebaran daerah cabang paru di hilus, ekokardiografi dengan ditemukan hipertrofi ventrikel kanan (RV) dan kateterisasi jantung.

HIPERTROFI DAN DILATASI VENTRIKEL KANAN

Dengan pemeriksaan foto toraks, elektrokardiografi (EKG), ekokardiografi, *Radionuclide ventriculography, thalium Imaging: CT scan* dan *magnetic resonance imaging* (*RMI*)

GAGAL JANTUNG KANAN

Ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, biasanya dengan adanya peningkatan tekanan vena jugularis, hepatomegali, asites maupun edema tungkai.

PERJALANAN PENYAKIT HIPERTENSI PULMONAL PADA PPOK

Curah jantung dari ventrikel kanan seperti pula di kiri disesuaikan dengan *preload,* kontraktilitas dan *afterload.* Meski dinding ventrikel kanan tipis, namun masih dapat memenuhi kebutuhan saat terjadi aliran balik vena yang meningkat mendadak (seperti saat menarik napas).

Peningkatan *afterload* akan menyebabkan pembesaran ventrikel kanan yang berlebihan. Hal ini terjadi karena tahanan di pembuluh darah paru sebagai akibat gangguan di pembuluh sendiri maupun akibat kerusakan parenkim paru. Peningkatan *afterload* ventrikel kanan dapat terjadi karena hiperinflasi paru akibat PPOK, sebagai akibat kompresi kapiler alveolar dan pemanjangan pembuluh darah dalam paru. Peningkatan ini juga dapat terjadi ketika volume paru turun mendadak akibat reseksi paru demikian pula pada restriksi paru ketika pembuluh darah mengalami kompresi dan berubah bentuk. *Afterload* meningkat pada ventrikel kanan juga dapat ditimbulkan pada vasokonstriksi paru dengan hipoksia atau asidosis.

Perubahan hemodinamik kor pulmonal pada PPOK dari normal menjadi hipertensi pulmonal, kor pulmonal, dan akhirnya menjadi kor pulmonal yang diikuti dengan gagal jantung.

TATALAKSANA

Tujuan pengobatan kor pulmonal pada PPOK ditinjau dari aspek jantung sama dengan pengobatan kor pulmonal pada umumnya untuk: (1) Mengoptimalkan efisiensi pertukaran gas; (2) Menurunkan hipertensi pulmonal; (3) Meningkatkan kelangsungan hidup; (4) Pengobatan penyakit dasar dan komplikasinya.

Pengobatan kor pulmonal dari aspek jantung bertujuan untuk menurunkan hipertensi pulmonal, pengobatan gagal jantung kanan dan meningkatkan kelangsungan hidup. Untuk tujuan tersebut pengobatan yang dapat dilaksanakan diawali dengan menghentikan merokok serta tatalaksana lanjut adalah sebagai berikut:

TERAPI OKSIGEN

Mekanisme bagaimana terapi oksigen dapat meningkatkan kelangsungan hidup belum diketahui. Ditemukan 2 hipotesis: (1) Terapi oksigen mengurangi vasokonstriksi dan menurunkan resistensi vaskular paru yang kemudian meningkatkan isi sekuncup ventrikel kanan; (2) Terapi oksigen meningkatkan kadar oksigen arteri dan meningkatkan hantaran oksigen ke jantung, otak dan organ vital lain.

Pemakaian oksigen secara kontinyu selama 12 jam (*National Institute of Health*/NIH, Amerika); 15 jam (*British Medical Research Council*/RMC dan 24 jam (NIH) meningkatkan kelangsungan hidup dibandingkan dengan pasien tanpa terapi oksigen.

Indikasi terapi oksigen (di rumah) adalah: (a) PaO2 $\leq$ 55 mmHg atau SaO2 $\leq$ 88%; (b) PaO2 55-59 mmHg disertai salah satu dari: (b.1) Edema disebabkan gagal jantung kanan; (b.2) P pulmonal pada EKG; (b.3) Ertrositosis hematokrit > 56%).

VASODILATOR

Vasodilator (nitrat, hidralazin, antagonis kalsium, agonis alfa adrenergik, inhibitor ACE, dan postaglandin sampai saat ini belum direkomendasikan pemakaiannya secara rutin. Rubin menemukan pedoman untuk menggunakan vasodilator bila didapatkan 4 respons hemodinamik sebagai berikut: (a) resistensi vaskular paru diturunkan minimal 20%; (b) curah jantung meningkatkan atau tidak berubah; (c) tekanan arteri pulmonal menurunkan atau tidak berubah; (d) tekanan darah sistemik tidak berubah secara signifikan. Kemudian harus dievaluasi setelah 4 atau 5 bulan untuk menilai apakah keuntungan hemodinamik di atas masih menetap atau tidak. Pemakaian sildenafil untuk melebarkan pembuluh darah paru pada *Primary Pulmonary Hypertension*, sedang ditunggu hasil penelitian untuk kor pulmonal lengkap.

DIGITALIS

Digitalis hanya digunakan pada pasien kor pulmonal bila disertai gagal jantung kiri. Digitalis tidak terbukti meningkatkan fungsi ventrikel kanan pada pasien kor pulmonal dengan fungsi ventrikel kiri normal, hanya pada pasien kor pulmonal dengan fungsi ventrikel kiri yang menurunkan digoksin bisa meningkatkan fungsi ventrikel kanan. Di samping itu pengobatan dengan digitalis menunjukkan peningkatkan terjadinya komplikasi aritmia.

DIURETIK

Diuretik diberikan bila ada gagal jantung kanan. Pemberian diuretik yang berlebihan dapat menimbulkan alkolosis metabolik yang bisa memicu peningkatan hiperkapnia. Di samping itu dengan terapi diuretik dapat terjadi kekurangan cairan yang mengakibatkan *preload* ventrikel kanan dan curah jantung menurun.

FLEBOTOMI

Tindakan flebotomi pada pasien kor pulmonal dengan hematokrit yang tinggi untuk menurunkan hematokrit sampai dengan nilai 59% hanya merupakan terapi tambahan pada pasien kor pulmonal dengan gagal jantung kanan akut.

ANTIKOAGULAN

Pemberian antikoagulan pada kor pulmonal didasarkan atas kemungkinan terjadinya tromboemboli akibat pembesaran dan disfungsi ventrikel kanan dan adanya faktor imobilisasi pada pasien.

Di samping terapi di atas pasien kor pulmonal pada PPOK harus mendapat terapi standar untuk PPOK, komplikasi dan penyakit penyerta.

KESIMPULAN

Terapi optimal kor pulmonal karena PPOK harus di mulai dengan terapi optimal PPOK untuk mencegah atau memperlambat timbulnya hipertensi pulmonal. Terapi tambahan baru diberikan bila timbul tanda-tanda gagal jantung kanan.

REFERENSI

Benisty Jacques I. Pulmonary hypertension. Circulation 2002;106:192-4

Braunwald E, Heart failure and cor pulmonale, dalam Kasper DL et al (editor) Harrison's Principles Internal Medicine, edisi 16, New York, McGraw-Hill, 2005.p.: 1377-89.

Lenfant C, Khaltaev N, Global Strategy for the Dignosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO Workshop. National Institutes of Healt and National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 2701 April 2001.

Macree. W, Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: bagian pertama ke Am J. Respir Crit Care med 1994; 833-52.

Macree. W, Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part two. Am J. Respir Crit Care Med 1994; 150:1158-68

Matthay RA, Niederman MS and Weiderman HP. Cardiovascular-pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. Med Clin North Am. 1990; 74: 571-618

MC Laughin VV, Rich S. cor pulmonale dalam Braunwald E., editor. Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine, 6th ed Philadelphia; WB Saunders, 2001.p.1936-54.

Restrepo Clara I, Tapson Victor F. Pulmonary hipertension and cor pulmonale in Topol Eric J, eds. Text book of Cardiovascular Medicine 2nd ed Philadelphia: Lippincott William & Wilkins 2002: 649-65.

Rich S et al, Pulmonary hypertension, dalam Braunwald E, Heart Disease: A Text book of Cardiovascular Medicine, edisi ke-7. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005. p. 1807-42.

Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale Heart 2003; 89:225-30.

170

PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL PADA DEWASA

Ali Ghanie

PENDAHULUAN

Definisi

Penyakit jantung kongenital merupakan kelainan struktur atau fungsi dari sistem kardiovaskular yang ditemukan pada saat lahir, walaupun dapat ditemukan di kemudian hari.

Insiden

Kejadian yang sebenarnya dari kelainan kardiovaskular sulit ditentukan secara akurat, oleh karena ada beberapa hal yang tidak terdeteksi pada saat kelahiran, misalnya stenosis aorta bikuspidalis dan prolaps katup mitral, padahal keduanya merupakan kelainan paling sering ditemukan. Demikian pula beberapa kelainan lain seperti sindrom Marfan dan anomali Ebstein.

Frekuensi relatif kejadian malformasi jantung pada persalinan

• Defek septum ventrikel	30,5 %
• Defek septum atrium	9,8 %
• Duktus arteriosus persisten	9,7 %
• Stenosis pulmonal	6,9 %
• Koarktasio aorta	6,8 %
• Stenosis aorta	6,1 %
• Tetralogi Fallot	5,8 %
• Transposisi pembuluh darah besar	4,2 %
• Trunkus arteriosus persisten	2,2 %
• Atresia trikuspid	1,3 %

Dalam 20-30 tahun terjadi kemajuan pesat dalam diagnosis dan pengobatan penyakit jantung kongenital pada anak-anak. Sebagai akibatnya anak-anak dengan penyakit jantung kongenital bertahan hidup sampai dewasa.

Di Amerika penyakit jantung kongenital baik yang dikoreksi maupun yang tidak diperkirakan meningkat 5% pertahun. Insiden penyakit jantung kongenital diperkirakan sebesar 0.8%, di mana 85% di antaranya bertahan hidup sampai dewasa muda.

Pada dasarnya kelainan jantung kongenital dikelompokkan atas dua kelompok besar yaitu kelompok tanpa sianosis, dan yang disertai sianosis.

Kelompok sianosis secara rinci lebih banyak dibicarakan dalam kardiologi anak, sebagian di antaranya dilakukan tindakan reparasi, sebagian lagi hanya paliasi. Sedangkan sembuh pada beberapa kasus masih jauh dari memuaskan, sehingga tetap menjadi pasien sesudah suatu tindakan, karena sebagian tindakan bersifat bukan kuratif. Sementara itu kelainan kongenital yang mencakup katup dibicarakan pada bab penyakit jantung katup.

Cakupan dalam buku ajar ini hanya kelompok non-sianosis sebelum tindakan intervensi yang bertahan sampai dewasa, antara lain defek septum atrium (DSA), defek septum ventrikel (DSV), duktus arteriosus persisten (DAP), koarktasio aorta (KA), tetralogi Fallot (TF), serta transposisi pembuluh darah besar (TPB)

Etiologi

Sulit ditentukan, terjadi akibat interaksi genetik yang multi faktorial dan sistem lingkungan, sehingga sulit untuk ditentukan satu penyebab yang spesifik.

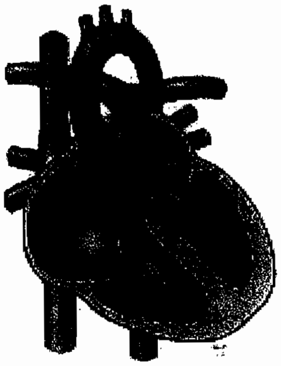
DEFEK SEPTUM ATRIUM (DSA)

Definisi dan Morfologi

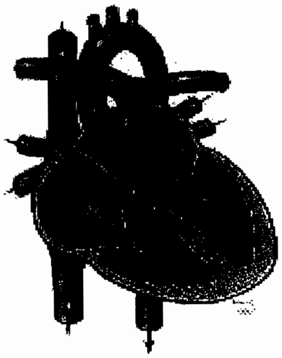
Defek septum atrium merupakan keadaan di mana terjadi defek pada bagian septum antar atrium sehingga terjadi komunikasi langsung antara atrium kiri dan kanan. Septum atrium yang sesungguhnya adalah dalam lingkaran fosa ovalis.

Menurut lokasi defek DSA dikelompokkan menjadi :

- Defek septum atrium (DSA) sekundum, defek terjadi pada fosa ovalis, meskipun sesungguhnya fosa ovalis merupakan septum primum. (Gambar 1) .

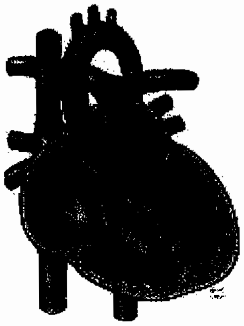


Gambar 1. Defek septum atrium sekundum



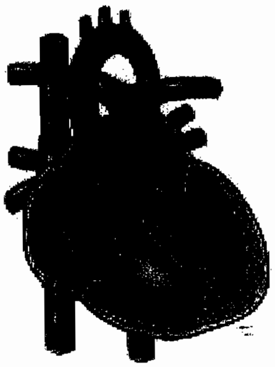
Gambar 2. Jantung normal

- Pada keadaan tertentu di mana defek cukup besar dapat keluar dari lingkaran fosa ovalis. Umumnya defek bersifat tunggal tetapi pada keadaan tertentu dapat terjadi beberapa fenestrasi kecil, dan sering disertai dengan aneurisma fosa ovalis.
- Defek septum atrium dengan defek sinus venosus superior, defek terjadi dekat muara vena kava superior, sehingga terjadi koneksi biatrial. (Gambar 3) Sering vena pulmonalis dari paru-paru kanan juga mengalami anomali, di mana vena tersebut bermuara ke vena kava superior dekat muaranya di atrium. Dapat juga terjadi defek sinus venosus tipe vena kava inferior, dengan lokasi di bawah foramen ovale dan bergabung dengan dasar vena kava inferior.



Gambar 3. Defek septum atrium sinus venosus

- Defek septum atrium primum, merupakan bagian dari defek septum atrioventrikular dan pada bagian atas berbatas dengan fosa ovalis sedangkan bagian bawah dengan katup atrioventrikular (Gambar 4.).



Gambar 4. Defek septum primum

Fisiologi/Hemodinamik

Akibat yang timbul karena adanya defek septum atrium sangat tergantung dari besar dan lamanya pirau serta resistensi vaskular paru. Ukuran defek sendiri tidak banyak berperan dalam menentukan besaran dan arah pirau. Sebagaimana diketahui tidak terdapat gradien antara atrium kiri dan kanan, aliran darah akan tergantung dengan besarnya resistensi. Oleh karena ventrikel kanan lebih tipis dan *lebih akomodatif*, arah aliran dari atrium kiri dan atrium kanan akan menuju ventrikel kanan. Terjadi beban volume berlebihan pada atrium dan ventrikel kanan, sementara volume di atrium dan ventrikel kiri tetap atau menurun. Terjadi perubahan konfigurasi diastol di ventrikel kiri, karena septum ventrikel akan mencembung ke arah kiri

Manifestasi dan Pemeriksaan Fisis

Defek septum atrium sekundum lebih sering terjadi pada perempuan dengan rasio 2 : 1 antara perempuan dan pria, sedangkan pada tipe sinus venosus rasio 1 : 1.

Defek septum atrium (DSA) sering tidak terdeteksi sampai dewasa karena biasanya asimtomatik, dan tidak memberikan gambaran diagnosis fisik yang khas. Lebih sering ditemukan secara kebetulan pada pemeriksaan rutin foto toraks (Gambar 7,8,9,10,11) atau ekokardiografi.

Walaupun angka kekerapan hidup tidak seperti normal, cukup banyak yang bertahan hidup sampai usia lanjut. Oleh karena itu DSA tipe sekundum merupakan kelainan jantung kongenital yang paling sering ditemukan pada dewasa.

Sesak napas dan rasa capek paling sering merupakan keluhan awal, demikian pula infeksi napas yang berulang.

Pasien dapat sesak pada saat aktivitas, dan berdebar-debar akibat takiaritmia atrium. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan pulsasi ventrikel kanan pada daerah para sternal kanan, *wide fixed splitting* bunyi jantung kedua walaupun tidak selalu ada, bising sistolik tipe ejeksi pada daerah pulmonal pada garis sternal kiri atas, bising mid diastolik pada daerah trikuspid, dapat menyebar ke apeks. Bunyi jantung kedua mengeras di daerah pulmonal, oleh karena kenaikan tekanan pulmonal, dan perlu diingat bahwa bising-bising yang terjadi pada DSA merupakan bising fungsional akibat adanya beban volume yang besar pada jantung kanan. Sianosis jarang ditemukan, kecuali bila defek besar atau *common* atrium, defek sinus koronarius, kelainan vaskular paru, stenosis pulmonal , atau bila disertai anomali Ebstein.

Elektrokardiografi

Elektrokardiografi menunjukkan aksis ke kanan, blok bundel kanan, hipertrofi ventrikel kanan, interval PR memanjang, aksis gelombang P abnormal, aksis ke kanan secara ekstrim biasanya akibat defek ostium primum (Gambar 5 dan 6).

Foto Rontgen Dada

- Pada foto lateral terlihat daerah retrosternal terisi, akibat pembesaran ventrikel kanan.
- Dilatasi atrium kanan
- Segmen pulmonal menonjol, corakan vaskular paru prominen

Ekokardiografi

- Dengan menggunakan ekokardiografi transtorakal (ETT) dan doppler berwarna dapat ditentukan lokasi defek septum, arah pirau, ukuran atrium dan ventrikel kanan, keterlibatan katup mitral misalnya prolaps yang memang sering terjadi pada DSA (Gambar 12 s.d 18)
- Ekokardiografi transesofageal (ETE) sangat bermanfaat bila, dengan cara ini dapat dilakukan pengukuran besar defek secara presisi, sehingga dapat membantu dalam tindakan penutupan DSA perkutan, juga kelainan yang menyertai (Gambar. 15,16,17,18)

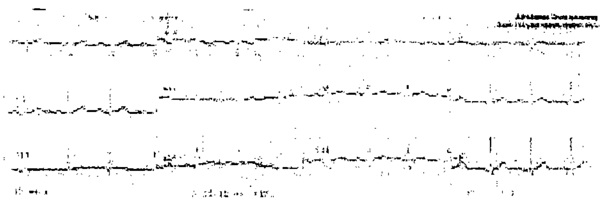
Kateterisasi Jantung

Pemeriksaan ini diperlukan guna

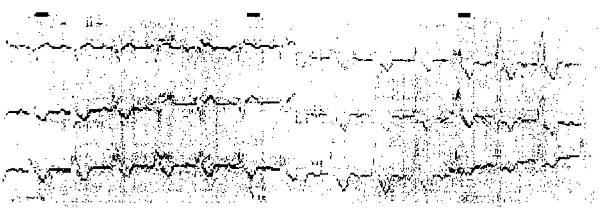
- Melihat adanya peningkatan saturasi oksigen di atrium kanan
- Mengukur rasio besarnya aliran pulmonal dan sistemik (Qp/Qs)
- Menetapkan tekanan dan resistensi arteri pulmonalis
- Evaluasi anomali aliran vena pulmonalis
- Angiografi koroner selektif pada kelompok umur yang lebih tua, sebelum tindakan operasi penutupan DSA.

Magnetic Resonance Imaging

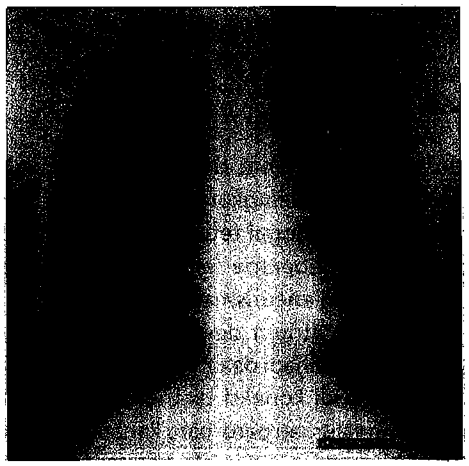
- Sebagai tambahan dalam menentukan adanya dan lokasi DSA
- Evaluasi anomali aliran vena, bila belum bisa dibuktikan dengan modalitas lain
- Dapat juga dipakai untuk estimasi Qp/Qs



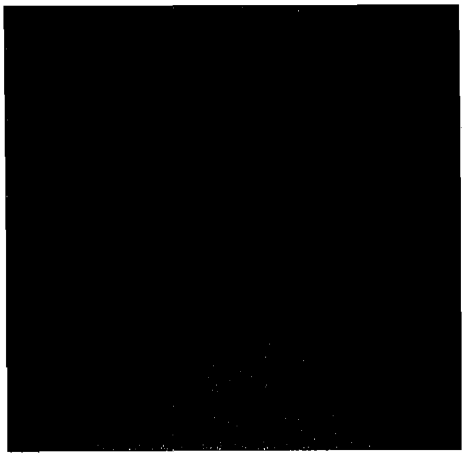
Gambar 5. Elektrokardiogram seorang perempuan 17 tahun, menderita DSA II yang menunjukan gambaran *incomplete RBBB*



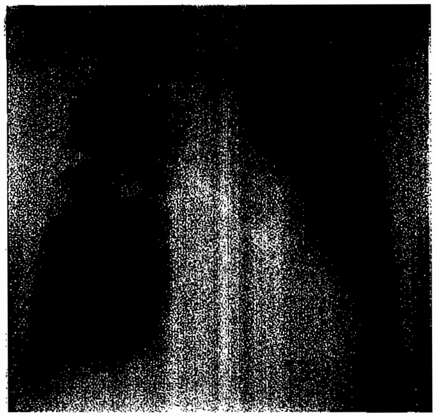
Gambar 6. Elektrokardiogram seorang perempuan 33 tahun, menderita DSA II yang menunjukan gambaran *complete RBBB*



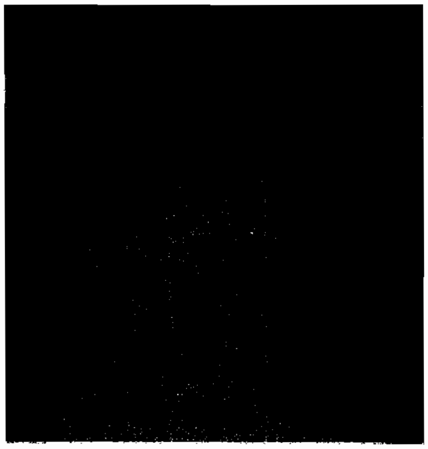
Gambar 7. Pada foto *rontgen* dada secara kebetulan ditemukan adanya pembesaran segmen pulmonal, dan pada pemeriksaan ekokardiografi terbukti sebagai DSA sekundum



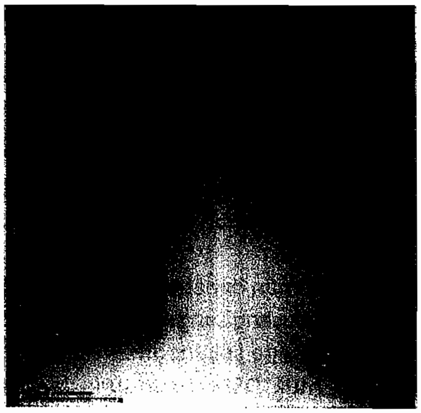
Gambar 8. Foto *rontgen* dada pada pemeriksaan rutin, rasio jantung-toraks membesar, segmen pulmonal menonjol, dan arteri pulmonal kanan juga melebar dan *tappered.* Pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan suatu DSA sekundum



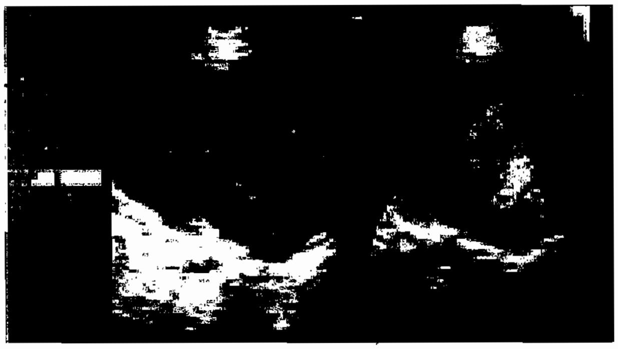
Gambar 9. Foto *rontgen* dada atas indikasi kelainan paru, terlihat fibrosis pada kedua lapangan paru, segmen pulmonal terlihat membesar, walaupun pinggang jantung juga terlihat menghilang, tetapi akibat tarikan fibrosis pada daerah hilus. Ekokardiografi menunjukkan DSA sekundum.



Gambar 10. Foto *rontgen* dada seseorang yang memang diketahui sebagai pasien DSA sekundum berat tanpa tindakan, setelah 7 tahun terlihat kardiomegali dengan segmen pulmonal dan arteri pulmonalis kanan yang sangat menonjol.

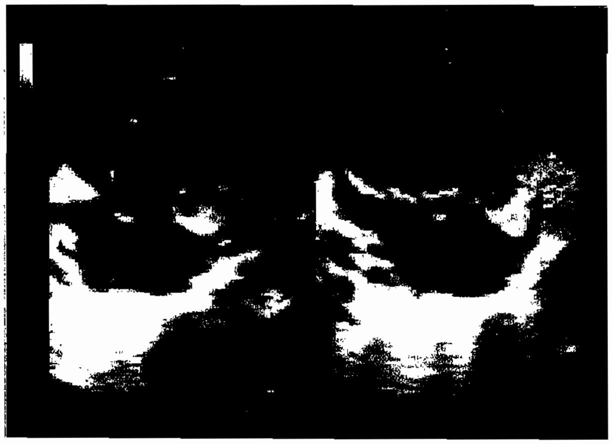


Gambar 11. Foto *rontgen* dada seorang laki-laki, 49 tahun, dengan keluhan sesak napas, splitting bunyi kedua, menunjukkan rasio jantung- thorak membesar dengan segmen pulmonal yang menonjol, terbukti sebagai DSA II pada pemeriksaan ekokardiografi pulmonal menonjol dan pembesaran arteri pulmonalis kanan.



Gambar 12. Ekokardiografi 2-D seorang laki-laki 49 th menunjukkan defek atrium sekundum dengan pirau dari atrium kiri ke kanan.(secara kebetulan dicurigai dari foto rontgen dada pada gambar 10 sebagai DSA).

Gambar 13. Ekokardiografi warna 2-D yang diambil pada tahun 1998 menunjukkan defek septum sekundum dengan pirau dari atrium kiri ke atrium kanan (warna merah). Foto terakhir pada tahun 2005 menunjukkan adanya hipertensi pulmonal yang berat (Gambar 9).



Gambar 14. Ekokardiografi 2-D transtorakal menunjukan adanya defek septum atrium dan ventrikel (sinus venosus, defek atrioventrikulo septum).

Gambar 15. Eko transesofageal menunjukkan defek septum primum dan adanya defek septum ventrikel (tanda panah)

Gambar 16. Seorang laki-laki 63 tahun diketahui menderita DSA sekundum, menolak tindakan penutupan defek. Setelah beberapa tahun terjadi kenaikan tekanan hipertensi pulmonal sedemikian (sindrom Eisenmenger). Pada pemeriksaan ekokardiografi 2-D transtorakal, terlihat defek septum namun pada ekokardiografi warna tidak jelas terlihat arah pirau. Pada pemeriksaan ekokardiografi transesofageal terlihat defek cukup besar dengan pirau dua arah (warna biru berupa pirau dari atrium kanan ke atrium kiri dan merah berupa pirau dari atrium kiri kekanan, tanda panah).

Penatalaksanaan

Pada dewasa sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk keluhan, umur, ukuran dan anatomi defek, adanya kelainan yang menyertai, tekanan arteri pulmonal serta resistensi vaskular paru.

Indikasi penutupan DSA :

- Pembesaran jantung pada foto toraks, dilatasi ventrikel kanan, kenaikan tekanan arteri pulmonalis 50% atau kurang dari tekanan aorta, tanpa mempertimbangkan keluhan. Prognosis penutupan DSA akan sangat baik dibanding dengan pengobatan medikamentosa. Pada kelompok umur 40 tahun ke atas harus dipertimbangkan terjadinya aritmia atrial, apalagi bila sebelumnya telah ditemui adanya gangguan irama. Pada kelompok ini perlu dipertimbangkan ablasi perkutan atau ablasi operatif pada saat penutupan DSA.
- Adanya riwayat iskemik *transient* atau strok pada DSA atau foramen ovale persisten

Operasi merupakan kontraindikasi bila terjadi kenaikan resistensi vaskular paru 7-8 unit, atau ukuran defek kurang dari 8 mm tanpa adanya keluhan dan pembesaran jantung kanan.

Tindakan penutupan dapat dilakukan dengan operasi terutama untuk defek yang sangat besar lebih dari 40 mm, atau tipe DSA selain tipe sekundum.

Sedangkan untuk DSA sekundum dengan ukuran defek lebih kecil dari 40 mm harus dipertimbangkan penutupan dengan kateter dengan menggunakan *amplatzer septal occluder.* Masih dibutuhkan evaluasi jangka panjang untuk menentukan kejadian aritmia dan komplikasi tromboemboli.

Gambar 17. Pemeriksaan eko transesofageal menunjukkan kelainan berupa stenosis katup trikuspid, dan stenosis katup pulmonal yang menyertai kelainan DSA sekundum

Gambar 18. Pemeriksaan eko transesofageal menunjukkan defek septum atrium sekundum dan adanya stenosis tricuspid.

Pemantauan pasca penutupan DSA

- Pada anak-anak tidak bermasalah, dan tidak memerlukan pemantauan
- Pada dewasa atau umur yang lebih lanjut perlu evaluasi periodik, terutama bila pada saat operasi telah ada kenaikan tekanan arteri pulmonal, gangguan irama atau disfungsi ventrikel
- Profilaksis untuk endokarditis diperlukan pada DSA primum, regurgitasi katup, juga dianjurkan pemakaian antibiotik selama 6 bulan pada kelompok yang menjalani penutupan perkutan.

DEFEK SEPTUM VENTRIKEL (DSV)

Definisi dan Morfologi

Merupakan kelainan jantung di mana terjadi defek sekat antarventrikel pada berbagai lokasi (Gambar 18).

Merupakan kelainan kongenital yang tersering sesudah kelainan aorta bikuspidalis, sekitar 20 % (1.5 – 2.5 dalam 1000 persalinan, tidak ada perbedaan kejadian antara laki-laki dan perempuan)

Klasifikasi defek septum ventrikel ditentukan oleh lokasi defek relatif pada empat komponen lokasi septum (ekokardiografi gambar 19,20).

- Perimembranous, merupakan tipe yang paling sering (80%), menggambarkan defisiensi dari membran septum langsung di bawah katup aorta (Gambar 19).
- Muskular, di mana defek dibatasi oleh daerah otot (5 - 20%) (Gambar 20).
- *Double committed subarterial ventricular septal defect,* sebagian dari batas defek dibentuk oleh terusan jaringan ikat katup aorta dan pulmonal (6%).

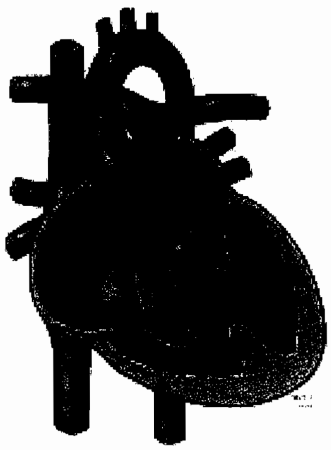
Fisiologi

Pada DSV terjadi aliran darah dari ventrikel kiri menuju ventrikel kanan, terjadi percampuran darah arteri dan vena tanpa sianosis.

Ukuran dan besarnya aliran melalui defek merupakan faktor yang penting dalam menentukan akibat fisiologis serta tambahan klasifikasi DSV.

Ekokardiografi dapat dipakai untuk mengukur besarnya defek dan menghitung perbandingan besar defek terhadap ukuran annulus aorta.

- Pada DSV kecil (*'maladie de Roger'*), ukuran defek lebih kecil dari 1/3 anulus aorta, terjadi gradien yang signifikan antara ventrikel kiri dan kanan (>64 mmHg). Defek seperti ini disebut restriktif, dengan berbagai variasi aliran dari kiri ke kanan, tekanan sistol ventrikel kanan dan resistensi pulmonal normal(Gambar ekokardiografi 20).
- Defek septum ventrikel moderat dengan restriksi, gradien berkisar 36 mmHg, besar defek sekitar ½ anulus aorta. Awalnya derajat aliran dari kiri ke kanan bersifat sedang berat. Resistensi vaskular paru dapat meningkat, tekanan sistolik ventrikel kanan dapat meningkat walaupun tridak melampaui tekanan sistemik. Ukuran atrium dan ventrikel kiri dapat membesar akibat bertambahnya beban volume.
- Pada DSV besar non restriktif, tekanan sistol ventrikel kiri dan kanan sama. Sebagian besar pasien akan mengalami perubahan vaskular paru yang menetap dalam waktu satu atau dua tahun kehidupan. Dengan waktu terjadi penurunan aliran dari kiri ke kanan, bahkan terjadi aliran dari kanan ke kiri, yang kita kenal sebagai fisiologi Eisenmenger (Gambar ekokardiografi 19).



Gambar 19. Defek septum ventrikel

Gambar 20. Eko transesofageal seorang perempuan 40 tahun dengan bising sistolik tipe ejeksi menunjukkan t DSV besar perimembran dengan arah pirau dari apek ventrikel kiri (warna merah) menuju ventrikel kanan (warna biru)

Gambar 21. Eko transesofageal pasien dengan DSV pada pars membranous

Gambaran Klinis

Tergantung ukuran defek dan umur saat ditemukan, pada DSV kecil terdengar bising pansistolik. Defek kecil bersifat benigna, dan dapat menutup spontan tergantung tipenya, dan biasanya tidak mengganggu pertumbuhan.

Pada DSV besar dapat disertai sesak napas dan gangguan pertumbuhan oleh karena meningkatnya aliran pulmonal

Pemeriksaan fisis

Oksimetri, saturasi oksigen normal, kecuali bila ada kompleks Eisenmenger.

Elektrokardiografi

Biasanya dapat ditemukan gelombang melebar P pada atrium kiri yang membesar, atau gelombang Q dalam dan R tinggi pada daerah lateral. Adanya gelombang R tinggi di V1 dan perubahan aksis kekanan menunjukkan hipertrofi ventrikel kanan dan hipertensi pulmonal.

Foto Rontgen dada

Bisa normal pada DSV kecil, bisa juga terjadi pembesaran segmen pulmonal dengan kardiomegali.

Ekokardiografi

Dapat menentukan lokasi defek, ukuran defek, arah dan gradien aliran, perkiraan tekanan ventrikel kanan dan pulmonal, gambaran beban volume pada jantung kiri, keterlibatan katup aorta atau trikuspid serta kelainan lain (lihat gambar 19,20).

Magnetic Resonance Imaging

Memberikan gambaran yang lebih baik terutama DSV dengan lokasi apikal yang sulit dilihat dengan ekokardiografi. Juga dapat dilakukan besarnya curah jantung, besaran pirau, dan evaluasi kelainan yang menyertai seperti pada aorta asendens dan arkus aorta.

Kateterisasi

Menentukan tekanan serta resistensi arteri pulmonalis, reversibilitas resistensi dengan menggunakan oksigen, nitric oksid, prostaglandin atau adenosin.

Evaluasi aliran intrakardiak, kelainan yang menyertai seperti regurgitasi aorta, menyingkirkan DSV multipel , serta evaluasi koroner pada usia yang lebih lanjut.

Penatalaksanaan

Tujuannya untuk mencegah timbulnya kelainan vaskular paru yang permanen, mempertahankan fungsi atrium dan ventrikel kiri, serta mencegah kejadian endokarditis infektif.

Defek kecil biasanya disertai *thrill* pada garis sternal kiri sela iga keempat. Bising bersifat holosistolik, tetapi dapat juga pendek.

Perjalanan Penyakit

Defek septum ventrikel dapat menutup dengan bertambahnya usia, kecuali defek sub aortik, sub pulmonik, atau defek tipe kanal.

Defek septum ini dapat menutup secara spontan pada 25 – 40 % saat umur pasien 2 tahun, 90 % pada saat umur 10 tahun.

Pada pasien yang tidak dioperasi, prognosis baik bila terjadi penutupan spontan DSV, demikian pula DSV kecil yang asimtomatik. Dengan angka kekerapan hidup 25 tahun sebesar 95.9 %. Sedangkan pada DSV non-restriktif apalagi disertai komplek Eisenmenger prognosis jelek, dengan angka kekerapan hidup 25 tahun 41.7 %.

Pada pasien yang dioperasi tanpa hipertensi pulmonal mempunyai angka kekerapan hidup yang normal.

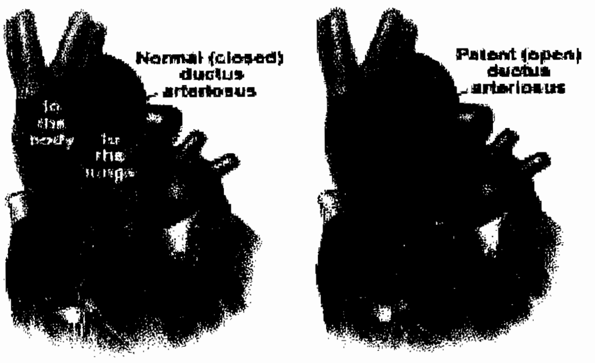
DUKTUS ARTERIOSUS PERSISTEN (DAP)

Definisi dan Morfologi

Merupakan suatu kelainan di mana vaskular yang menghubungkan arteri pulmonal dan aorta pada fase fetal, tetap paten sampai lahir, pertama kali ditemukan oleh Galen (131 AD)

Lokasi muara duktus terletak lebih ke kiri percabangan arteri pulmonalis, sedangkan ujung aorta duktus terletak pada bagian bawah aorta setinggi arteri subklavia kiri. Bentuk duktus mengecil pada lokasi arteri pulmonal, sehingga berbentuk kerucut karena penutupan dimulai dari daerah pulmonal (Gambar 22).

Hemodinamik (akibat fisiologis) tergantung dari beberapa faktor, ukuran dari komunikasi tersebut, resistensi pembuluh darah paru, derajat prematuritas, dan kemampuan fungsional ventrikel kiri yang mengalami beban volume.


Normal (closed) ductus arteriosus
to the body
to the lungs
Patent (open) ductus arteriosus

Gambar 22. Duktus arteriosus persisten (DAP)

Bila duktus kecil, resistensi vaskular paru normal. Terdapat gradien tekanan antara aorta dan arteri pulmonalis sepanjang siklus kardiak, dan bertanggung jawab terhadap aliran darah aorto-pulmonal. Aliran tidak besar dan gangguan hemodinamik tidak signifikan.

Bila duktus besar tetapi restriktif, aliran pulmonal meningkat, sehingga terjadi beban volume pada ventrikel kiri, tetapi resistensi pulmonal tetap normal. Atrium kiri dan ventrikel kiri akan membesar, tetapi tanpa disertai hipertrofi ventrikel kanan. Bila duktus tidak restriktif, tekanan aorta akan diteruskan langsung ke trunkus pulmonal, sehingga terjadi hipertensi pulmonal dengan konsekuensi beban tekanan pada ventrikel kanan

- Gradasi dari DAP dapat dikelompokkan sebagai berikut :
- *Silent*, berupa DAP kecil yang biasanya ditemukan secara kebetulan pada saat ekokardiografi, tidak terdengar bising.
- Kecil, terdengar bising bersifat ejeksi panjang, atau kontinu, tidak ditemui perubahan hemodinamik, pulsasi perifer normal, tanpa perubahan ukuran atrium dan ventrikel kiri, juga tanpa disertai hipertensi pulmonal.
- Moderat, tekanan nadi besar seperti pada regurgitasi aorta, bising kontinu, ditemukan pembesaran atrium dan ventrikel kiri, dan hipertensi pulmonal yang biasanya masih reversibel
- Besar, biasanya pada dewasa disertai dengan Eisenmenger, bising kontinu tidak ditemukan. Akan terjadi sianosis setempat akibat saturasi oksigen dibagian bawah tubuh lebih rendah dibanding lengan kanan, dan pada kaki dapat terjadi jari tabuh.

PEMERIKSAAN PADA NATIF ATAU RESIDUAL DAP

Pemeriksaan Fisis

- Tekanan nadi yang besar menunjukkan DAP yang signifikan
- Adanya hiperdinamik ventrikel kanan, terabanya suara kedua menunjukkan hipertensi pulmonal. Bising kontinu pada garis sternal kiri atas, menyebar ke belakang. Ada kalanya bising bersifat ejeksi panjang bukan kontinu. Pada DAP besar dan komplek Eisenmenger, tidak ditemukan bising kontinu, tetap tanda-tanda hipertensi pulmonal, sianosis tubuh bagian bawah dan jari tabuh pada tungkai

Elektrokardiogram

Dapat ditemukan gelombang P yang melebar, komplek QRS yang tinggi akibat beban tekanan pada atrium dan ventrikel kiri. Hipertrofi ventrikel kanan dapat terlihat akibat hipertensi pulmonal.

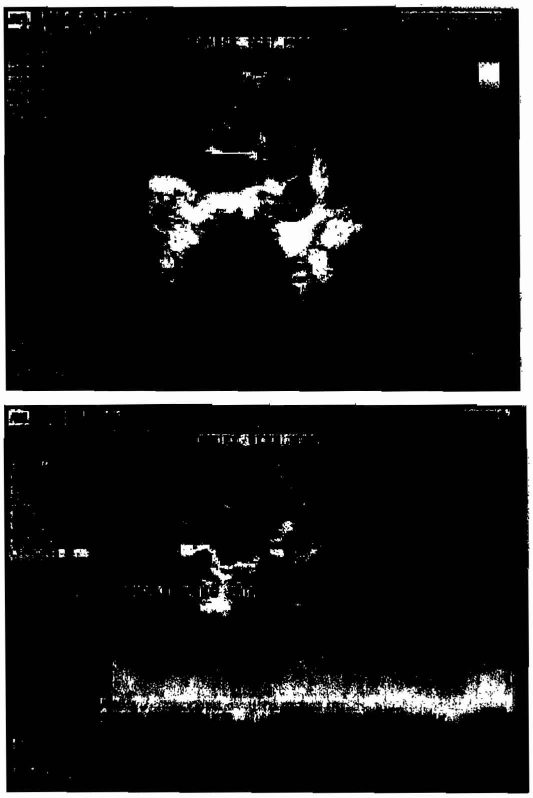
Foto *Rontgen*

Adanya dilatasi arteri pulmonal, meningkatnya corakan vaskular, dilatasi atrium kiri, menunjukkan adanya aliran dari kiri ke kanan yang signifikan.

Dapat terlihat adanya kalsifikasi pada posisi anteroposterior dan lateral pada pasien yang lebih tua.

Ekokardiografi

Dapat diukur ukuran dari DAP, pada dewasa biasanya sukar



Gambar 23. Foto (A) menunjukkan ekokardiografi 2-D tanpa warna dengan potongan sumbu pendek setinggi aorta, terlihat hubungan antara aorta dan a.pulmonalis kiri. Sedangkan foto (B) menunjukkan arah aliran (merah) dari aorta dengan velositi pada doppler yang kontinu pada fase sistol dan diastol

dan kurang tepat. Dapat ditentukan ukuran atrium dan ventrikel kiri sebagai petanda aliran dari kiri ke kanan yang signifikan. Juga dapat diukur tekanan arteri pulmonalis, adanya gradien lebih dari 64 mmHg pada daerah DAP menunjukkaan tidak adanya hipertensi pulmonal

Kateterisasi

Dilakukan apabila ada keragu-raguan dalam penentuan tekanan pulmonal dan kemungkinan reversibilitas dari tekanan pulmonal, dengan menggunakan tes oklusi balon.

Penatalaksanaan

Penutupan DAP, dianjurkan dengan alasan hemodinamik, mencegah endarteritis, dan mencegah terjadinya hipertensi pulmonal.

- Intervensi dengan kateter, merupakan pilihan dalam penutupan DAP, terutama bila terdapat kalsifikasi pada duktus, karena akan meningkatkan risiko pada operasi.
- Operasi dianjurkan pada DAP yang besar, atau terdapat distorsi seperti aneurisma.

KOARKTASIO AORTA (KA)

Definisi dan Morfologi

Merupakan stenosis atau penyempitan lokal atau segmen hipoplastik yang panjang. Pertama kali ditemukan oleh Morgagni pada tahun 1760 pada autopsi dari seorang rahib, kemudian dijelaskan secara rinci patoanatominya oleh Jordan (1827) dan Reynaud (1828).

Pada dewasa lokasi tersering KA ditemukan pada pertemuan arkus aorta dan aorta desenden, segera sesudah muara dari arteri subklavia kiri. Pada keadaan tertentu, tetapi jarang dapat juga ditemukan pada aorta abdominalis.

Koarktasio Aorta dapat berupa kelainan tersendiri (KA *simple*), tanpa kelainan jantung lain. Dapat berupa KA kompleks yang disertai kelainan intra kardiak seperti katup aorta bukuspid, defek septum ventrikel, kelainan katup mitral, serta ekstra kardiak berupa aneurisma sirkulus dari Willisi atau sindrom Turner.

Manifestasi Klinis

Sangat tergantung pada derajat KA dan adanya kelainan kardiovaskular penyerta. Pada pasien yang tidak diobati, 60% KA berat tanpa penyerta dan 90% yang disertai kelainan jantung penyerta, akan meninggal pada tahun-tahun pertama kehidupan. Walaupun ekspektasi umur rata-rata KA adalah 35 tahun, ada yang bertahan hidup sampai umur lanjut.

Pasien yang bertahan hidup sampai dewasa tanpa diobati biasanya mempunyai kelainan KA pasca duktal yang ringan, umumnya asimtomatik dalam waktu lama.

Sering tidak ditemukan tekanan darah yang tinggi , oleh karena itu diagnosis baru ditegakkan sesudah umur dewasa.

Masalah yang mungkin timbul nantinya dapat berupa dan mungkin sebagai penyebab kematian adalah gagal jantung kiri (28%), perdarahan intrakranial (12%), endokarditis bakterialis (18 %), ruptur atau diseksi aorta (21%), dan penyakit jantung koroner yang lebih awal.

Gejala

Pasien dewasa biasanya hipertensi, dan dapat ditemukan bising, walaupun pada dewasa sering asimtomatik.

Gejala yang khas akibat tekanan darah tinggi pada badan bagian atas dapat berupa sakit kepala, perdarahan hidung, melayang, tinitus, tungkai dingin, angina abdomen, kelelahan tungkai pada latihan bahkan perdarahan intrakranial. Klaudikasio tungkai dapat menggambarkan KA abdominalis.

Pemeriksaan Fisis

Tekanan darah sistolik lebih tinggi pada lengan dibanding tungkai, tetapi tekanan diastolik sama, oleh karena itu tekanan nadi di lengan akan besar. Pulsasi arteri femoralis lemah dan terlambat dibanding arteri radialis. Dapat teraba *thrill* sistolik pada pada daerah suprasternal. Bila disertai aorta bikuspid, dapat terdengar bising sistolik tipe ejeksi, dan suara kedua mengeras. Bising sistolik kasar tipe ejeksi dapat terdengar sepanjang garis sternal kiri dan belakang, terutama didaerah koarktasio. Adanya kolateral dapat menimbulkan bising kontinyu.

Elektrokardiografi

Dapat memberikan gambaran berbagai derajat beban tekanan pada atrium dan ventrikel kiri, secara fungsional akibat hipertensi, berupa hipertrofi atrium dan ventrikel kiri.

Foto *Rontgen* Dada

Ukuran jantung pada radiografi toraks bisa normal, dilatasi aorta asenden, *kinking* atau gambaran *double contour* di daerah aorta desenden, sehingga terlihat gambaran seperti angka tiga dibawah a*ortic knob* ('figure 3' sign), serta pelebaran bayangan jaringan lunak arteri subklavia kiri.

Rib notching dari daerah posteroinferior kosta ketiga dan keempat, terjadi akibat kolateral arteri sela iga, jarang terlihat sebelum umur 50 tahun.

Ekokardiografi

Tidak terlalu mudah untuk mendeteksi isthmus aorta, pengambilan sudut dari supra sternal dapat membantu. Dengan ekokardiografikardiografi dapat dilihat kelainan akibat koarktasio atau adanya kelainan intra kradiak yang menyertai.

Magnetic Resonance Imaging (RMI) dan *Computed Tomography*

Dapat memberikan gambaran seluruh aorta, dan merupakan pemeriksaan pilihan non invasif untuk KA. Dengan RMI dan CT dapat ditentukan lokasi dan derajat penyempitan aorta.

Kateterisasi

Merupakan baku emas untuk evaluasi anatomi KA serta pembuluh supraaortik, dapat ditentukan gradien tekanan yang menggambarkan derajat KA, fungsi ventrikel kiri, dan status arteri koroner.

Penatalaksanaan

Tindakan operatif, dengan tujuan menghilangkan stenosis dan regangan pada dinding aorta, serta mempertahankan patensi dari aorta. Reparasi segera sesudah diagnosis pada usia muda mempunyai risiko yang lebih kecil dibanding usia yang lebih lanjut. Sesudah 30 – 40 tahun mortalitas intra-operatif tinggi akibat akibat adanya proses degenerasi pada dinding aorta.

Tindakan intervensi berupa angioplasti dengan atau tanpa implanttasi *stent* merupakan pengobatan alternatif baik pada anak-anak maupun dewasa.

Pada kondisi rekoarktasio, terdapat kesepakan bahwa pilihan lebih kepada tindakan angioplasti baik dengan atau tanpa *stent* .

TETRALOGI FALLOT (TF)

Definisi/Morfologi

Pertama kali dijelaskan oleh Nicholas Steno (1673), dan pada tahun 1888 Etienne-Louis Arthur Fallot menjelaskan hubungan klinis dengan perubahan patologis. Secara anatomis malformasi terdiri dari stenosis katup pulmonal (umumnya stenosis subinfundibular), defek septum ventrikel, deviasi katup aorta ke kanan sehingga kedua ventrikel bermuara ke aorta (*overriding* aorta), hipertrofi ventrikel kanan. Defek septum ventrikel, defek biasanya tunggal, besar dan bersifat non restriktif, 80% bersifat perimembran. Stenosis pulmonal, pada sebagian besar kasus stenosis subinfundibular, katup biasanya abnormal, walaupun biasanya bukan sebagai penyebab utama obstruksi. Dapat juga terjadi atresia dari infundibulum atau katup, serta hipoplasia dari arteri pulmonal. Aorta overriding, derajat override aorta terhadap ventrikel kanan bervariasi dari 5 - 95%. Oleh karena itu Tetralogi Fallot bisa sebagai *double outlet* ventrikel kanan bila lebih dari 50 % muara aorta berada di ventrikel kanan. Hal ini penting saat tindakan koreksi di mana diperlukan penutup yang lebih besar. Lesi yang menyertai, penting diketahui karena mempunyai nilai pada saat tindakan koreksi bedah. Dapat berupa DSA, DSV tipe muskular, defek septum atrioventrikular anomali arteri koroner.

Gambaran Klinis

Perubahan fisiologis yang terjadi tergantung dua variabel, derajat obstruksi pulmonal, dan resistensi vaskular sistemik. Sebagian besar pasien dengan TF akan mengalami gangguan pertumbuhan, kadang terjadi sirkulasi kolateral ke paru sehingga dapat mempertahankan pertumbuhan. Sianosis yang terjadi simetris, akibat pirau dari ventrikel kanan ke kiri melalui defek besar yang non-restriktif. Hipertrofi ventrikel kanan biasanya tidak terlalu berat, lain halnya pada hipoplasi arteri pulmonal, sehingga tidak sampai terjadi obliterasi rongga ventrikel kanan. Sehingga masih dimungkinkan tindakan reparasi Bila obstruksi pulmonal tidak terlalu berat maka derajat sianosispun ringan, dikenal sebagai *acyanotic Fallot* atau *pink tetralogy*, dan kadang-kadang ditemui pada dewasa muda.

Cepat Lelah

Hypoxic spells, merupakan hal penting berupa paroksismal hiperpnea, hipoksia, anoksia, biru atau serangan sinkop.

Riwayat jongkok pada keadaan tertentu, akan menurunkan aliran darah balik yang kurang kandungan oksigennya, meningkatkan resistensi sistemik sehingga aliran darah ke paru akan besar, saturasi oksigen akan meningkat.

Adanya gelombang pada dinding dada pada bagian bawah sternum akibat gerakan hiperdinamik ventrikel kanan yang mengalami hipertrofi. Suara jantung I normal, bising sistolik akibat aliran darah melalui daerah stenosis bukan melalui defek septum, terdengar di sela iga II, III garis sternal kiri.

Bunyi jantung II keras dan tunggal bukan karena komponen pulmonal tetapi aorta yang biasanya melebar, pada keadaan ini dapat terdengar bising ejeksi sistolik .

Dapat terdengar bising kontinu yang berasal dari kolateral aortopulmonal, merupakan tanda penting dari atresia pulmonal.

Elektrokardiogram, menunjukkan gelombang P tajam dengan amplitudo yang normal, dapat disertai dengan hipertrofi ventrikel kanan.

Foto Rontgen toraks menunjukkan ukuran jantung bisa normal, paru oligemik, aorta asenden prominen, segmen pulmonal cekung, apek terangkat keatas memberikan gambaran seperti sepatu bot.

Penatalaksanaan

Operasi reparasi biasanya dilakukan pada masa anak-anak, namun dapat saja ditemukan TF pada dewasa muda tanpa tindakan operatif sebelumnya. Bila ditemukan pada dewasa operasi masih dianjurkan karena hasilnya bila dibandingkan dengan operasi pada masa anak-anak sama baiknya.

Bentuk operasi adalah penutupan DSV dan menghilangkan obstruksi pulmonal. Upaya menghilangkan obstruksi ini dapat melalui valvulotomi pulmonal, reseksi otot infundibulum pada muara pulmonal, implanttasi katup pulmonal baik *homograft* atau bioprotese katup babi, atau operasi pintas ekstra kardiak antara ventrikel kanan dan arteri pulmonalis dan dapat pula dilakukan angioplasti pada arteri pulmonalis sentral.

Sedangkan terapi medikamentosa, mencakup pemakaian antibiotika untuk mencegah endokarditis, penghambat beta untuk menurunkan frekuensi denyut jantung sehingga dapat menghindari *spell*, dan bila diperlukan dapat dilakukan flebotomi.

TRANSPOSISI PEMBULUH DARAH BESAR (TPB)

Definisi

Kelainan ini pertama kali dijelaskan oleh Baillie pada tahun 1797, dan kemudian oleh Farre pada tahun 1814. Biasanya 50 % disertai oleh kelainan kongenital lain . Defek septum ventrikel paling sering menyertai TPB, disusul obstruksi muara aorta dan koartasio aorta.

Anatomis

Dikenal ada dua macam TPB,

1. Transposisi pembuluh darah besar lengkap

   Merupakan kondisi anatomi di mana aorta keluar dari ventrikel kanan, dan arteri pulmonal keluar dari ventrikel kiri, hubungan ini disebut sebagai *ventriculo-arterial discordance*. Sementara hubungan antara atrium dan ventrikel normal yang kita kenal sebagai *atrioventricular concordance*. Oleh karena itu transposisi ini dikenal sebagai transposisi lengkap dan secara fisiologis tak terkoreksi
2. Transposisi pembuluh darah besar terkoreksi, di sini terjadi *atrio ventricular* dan *ventriculoarterial discordance*.

   Posisi ventrikel terbalik, ventrikel yang secara morfologis ventrikel kanan berada dikiri, sebaliknya ventrikel yang morfologis ventrikel kiri berada di kanan.

Gambaran Klinis/Diagnosis

Transposisi pembuluh darah besar komplit jarang bertahan sampai dewasa kecuali bila disertai DSV atau DSA. Sedangkan TPB terkoreksi bisa bertahan sampai dewasa namun biasanya mengalami gagal jantung kiri akibat kegagalan ventrikel yang secara morfologis merupakan ventrikel kanan. Klinis ditemukan sianosis, gambaran radiologis berupa meningkatnya corakan vaskular paru, dan identifikasi *ventriculoarterial discordance* dengan ekokardiografi

REFERENSI

Gatzoulis, MA. Tetralogy of fallot. In: Gatzoulis, MA., Webb, GD., Daubeney, PEF, editors. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. 2003; p.315.

Hornung, T. Transposition of the great arteries. In: Gatzoulis, MA., Webb, GD., Daubeney, PEF, editors Diagnosis and management of adult congenital heart disease. 2003; p.349.

Prasad S. Ventricular septal defect. In: Gatzoulis, MA., Webb, GD., Daubeney,PEF, editors. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. 2003; p.171.

Perloff, JK. The clinical recognition of congenital heart disease. Clinical recognition of congenital heart disease. 3rd edition. 1987.

Shinebourne, WA., Ho, SY. Atrioventricular septal defect: complete and partial (ostium primum atrial septal defect). In: Gatzoulis, MA., Webb, GD., Daubeney, PEF, editors. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. 2003; p.179.

171

PENYAKIT JANTUNG HIPERTENSI

Marulam M. Panggabean

PENDAHULUAN

Sampai saat ini prevalensi hipertensi di Indonesia berkisar antara 5-10% sedangkan tercatat pada tahun 1978 proporsi penyakit jantung hipertensi sekitar 14,3% dan meningkat menjadi sekitar 39% pada tahun 1985 sebagai penyebab penyakit jantung di Indonesia.

Sejumlah 85–90% hipertensi tidak diketahui penyebabnya atau disebut sebagai hipertensi primer (hipertensi esensial atau idiopatik). Hanya sebagian kecil hipertensi yang dapat ditetapkan penyebabnya (hipertensi sekunder).Tidak ada data akurat mengenai prevalensi hipertensi sekunder dan sangat tergantung di mana angka itu diteliti. Diperkirakan terdapat sekitar 6% pasien hipertensi sekunder sedangkan di pusat rujukan dapat mencapai sekitar 35%. Hampir semua hipertensi sekunder didasarkan pada 2 mekanisme yaitu gangguan sekresi hormon dan gangguan fungsi ginjal. Pasien hipertensi sering meninggal dini karena komplikasi jantung (yang disebut sebagai penyakit jantung hipertensi). Juga dapat menyebabkan strok, gagal ginjal, atau gangguan retina mata.

PATOGENESIS PENYAKIT JANTUNG HIPERTENSI

Hipertrofi ventrikel kiri (HVK) merupakan kompensasi jantung menghadapi tekanan darah tinggi ditambah dengan faktor neurohumoral yang ditandai oleh penebalan konsentrik otot jantung (hipertrofi konsentrik). Fungsi diastolik akan mulai terganggu akibat dari gangguan relaksasi ventrikel kiri, kemudian disusul oleh dilatasi ventrikel kiri (hipertrofi eksentrik). Rangsangan simpatis dan aktivasi sistem RAA memacu mekanisme Frank-Starling melalui peningkatan volume diastolik ventrikel sampai tahap tertentu dan pada akhirnya akan terjadi gangguan kontraksi miokard (penurunan/gangguan fungsi sistolik)

Iskemia miokard (asimtomatik, angina pektoris,infark jantung dll) dapat terjadi karena kombinasi akselerasi proses aterosklerosis (lihat patogenesis aterosklerosis atau penyakit jantung koroner) dengan peningkatan kebutuhan oksigen miokard akibat dari HVK. HVK, iskemia miokard dan gangguan fungsi endotel merupakan faktor utama kerusakan miosit pada hipertensi.

Evaluasi pasien hipertensi atau penyakit jantung hipertensi ditujukan untuk:

- meneliti kemungkinan hipertensi sekunder,
- menetapkan keadaan pra pengobatan,
- menetapkan faktor faktor yang mempengaruhi pengobatan atau faktor yang akan berubah karena pengobatan,
- menetapkan kerusakan organ target, dan
- menetapkan faktor risiko PJK lainnya.

KELUHAN DAN GEJALA

Pada tahap awal, seperti hipertensi pada umumnya kebanyakan pasien tidak ada keluhan. Bila simtomatik, maka biasanya disebabkan oleh

1. Peninggian tekanan darah itu sendiri, seperti berdebar debar,rasa melayang (*dizzy*) dan impoten
2. Penyakit jantung/hipertensi vaskular seperti cepat capek, sesak napas,sakit dada (iskemia miokard atau diseksi aorta), bengkak kedua kaki atau perut. Gangguan vaskular lainnya adalah epistaksis, hematuria, pandangan kabur karena perdarahan retina, *transient cerebral ischemic*.
3. Penyakit dasar seperti pada hipertensi sekunder: polidipsia, poliuria, dan kelemahan otot pada

aldosteronisme primer, peningkatan berat badan dengan emosi yang labil pada sindrom Cushing. Feokromositoma dapat muncul dengan keluhan episode sakit kepala, palpitasi, banyak keringat dan rasa melayang saat berdiri (*postural dizzy*).

PEMERIKSAAN FISIS

Pemeriksaan fisis dimulai dengan menilai keadan umum: memperhatikan keadaan khusus seperti: Cushing, feokromasitoma, perkembangan tidak proporsionalnya tubuh atas dibanding bawah yang sering ditemukan pada pada koarktasio aorta.Pengukuran tekanan darah di tangan kiri dan kanan saat tidur dan berdiri. Funduskopi dengan klasifikasi Keith-Wagener-Barker sangat berguna untuk menilai prognosis. Palpasi dan auskultasi arterikarotis untuk menilai stenosis atau oklusi.

Pemeriksaan jantung untuk mencari pembesaran jantung ditujukan untuk menilai HVK dan tanda-tanda gagal jantung. Impuls apeks yang prominen. Bunyi jantung S2 yang meningkat akibat kerasnya penutupan katup aorta. Kadang ditemukan murmur diastolik akibat regurgitasi aorta. Bunyi S4 (*gallop* atrial atau presistolik) dapat ditemukan akibat dari peninggian tekanan atrium kiri. Sedangkan bunyi S3 (*gallop* ventrikel atau protodiastolik) ditemukan bila tekanan akhir diastolik ventrikel kiri meningkat akibat dari dilatasi ventrikel kiri.Bila S3 dan S4 ditemukan bersama disebut *summation gallop*. Paru perlu diperhatikan apakah ada suara napas tambahan seperti ronki basah atau ronki kering/mengi. Pemeriksaan perut ditujukan untuk mencari aneurisma, pembesaran hati, limpa, ginjal dan asites. Auskultasi bising sekitar kiri kanan umbilikus (*renal artery stenosis*). Arteri radialis, arteri femoralis dan arteri dorsalis pedia harus diraba.Tekanan darah di betis harus diukur minimal sekali pada hipertensi umur muda (kurang dari 30 tahun).

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan laboratorium awal meliputi:

- Urinalisis:protein,leukosit,eritrosit, dan silinder
- Hemoglobin/hematokrit
- Elektrolit darah:Kalium
- Ureum/kreatinin
- Gula darah puasa
- Kolesterol total
- Elektrokardiografi menunjukkan HVK pada sekitar 20-50% (kurang sensitif) tetapi masih menjadi metode standar.

Apabila keuangan tidak menjadi kendala,maka diperlukan pula pemeriksaan:

- TSH
- Leukosit darah
- Trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL
- Kalsium dan fosfor
- Foto toraks
- Ekokardiografi dilakukan karena dapat menemukan HVK lebih dini dan lebih spesifik (spesifisitas sekitar 95-100%).

  Indikasi ekokardiografi pada pasien hipertensi adalah:
  - Konfirmasi gangguan jantung atau murmur
  - Hipertensi dengan kelainan katup
  - Hipertensi pada anak atau remaja
  - Hipertensi saat aktivitas,tetapi normal saat istirahat
  - Hipertensi disertai sesak napas yang belum jelas sebabnya (gangguan fungsi diastolik atau sistolik)
- Ekokardiografi-Doppler dapat dipakai untuk menilai fungsi diastolik (gangguan fungsi relaksasi ventrikel kiri, pseudo-normal atau tipe restriktif).

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan umum hipertensi mengacu kepada tuntunan umum (JNC VIII 2013, ESH/ESC 2013). Pengelolaan lipid agresif dan pemberian aspirin sangat bermanfaat.

Pasien hipertensi pasca infark jantung sangat mendapat manfaat pengobatan dengan penyekat beta , penghambat ACE atau antialdosteron

Pasien hipertensi dengan risiko PJK yang tinggi mendapat manfaat dengan pengobatan diuretik, penyekat beta dan penghambat kalsium.

Pasien hipertensi dengan gangguan fungsi ventrikel mendapat manfaat tinggi dengan pengobatan diuretik, penghambat ACE/ARB, penyekat beta dan antagonis aldosteron.

Bila sudah dalam tahap gagal jantung hipertensi, maka prinsip pengobatannya sama dengan pengobatan gagal jantung yang lain yaitu diuretik, penghambat ACE/ARB, penghambat beta, dan penghambat aldosteron.

REFERENSI

Boedi-Darmojo et al,6th ASEAN Congress of Cardiology,Jakarta,1986

Chobanian AV,Bakris GL,Black HR et al.The seventh report of the joint national committee on prevention,detection ,evaluation and tratment of high blood pressure:the JNC 7 report.JAMA. 2003;289:2560-72.

Fisher NDL, Williams GH.Hipertensive vascular disease.In: Kasper DL,Braunwald E,Fauchi AS, et.al.editors.Harrison's principles of internal medicine. 16 ed.2003 :1463-81.

Guidelines Committee.2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.J Hypertens. 2003;21:1011.

Panggabean MM.Diagnosis dan penatalaksanaan penyakit jantung hipertensi. In:Bawazir LA, Alwi I, Fahrial Syam A, et al.Prosiding simposium Pendekatan Holistik Penyakit Kardiovaskular 23 Februari-25 Februari 2001.Jakarta:Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian I.P.DaIam FKUI.

172

PENYAKIT JANTUNG TIROID

Charles Limantoro

PENDAHULUAN

Keadaan gangguan fungsi tiroid yang berat, baik hipotiroid maupun hipertiroid akan menimbulkan bermacam gejala dan tanda yang terutama terlihat pada sistem jantung dan pembuluh darah. Hormon Tiroid (HT) memiliki peranan mendasar untuk homeostasis kardiovaskular pada berbagai keadaan baik fisiologis maupun patologis. Disfungsi tiroid dapat mengakibatkan terjadinya gangguan hemodinamik dan atau memperberat gangguan kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya. Disfungsi tiroid, baik hipotiroid maupun hipertiroid akan mengakibatkan perubahan kontraktilitas jantung, fungsi diastolik, konsumsi oksigen miokard, curah jantung dan tekanan darah, tahanan vaskular sistemik (TVS) dan gangguan irama jantung. Secara klinis, efek kardiovaskular akan terlihat lebih jelas pada keadaan hipertiroidisme daripada hipotiroidisme. Berbagai kelainan kardiovaskular tersebut seringkali membaik dengan kembali normalnya fungsi tiroid. Dalam beberapa dekade terakhir ini disfungsi tiroid subklinis juga telah terbukti dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular dan meningkatkan risiko terjadinya gangguan kardiovaskular. Sebaliknya, berbagai penyakit kardiovaskular akut maupun kronik dapat menyebabkan perubahan metabolisme HT dan turut mengganggu sistem kardiovaskular lebih lanjut.

DEFINISI

Sebetulnya tidak ada definisi yang pasti dari istilah penyakit jantung tiroid. Konsep penyakit jantung tiroid (*thyrocardiac disease*) diperkenalkan oleh Samuel Levine tahun 1924, yang menerangkan tentang adanya aritmia atrium, gagal jantung kongestif dan pembesaran jantung pada hipertiroidisme. Dengan demikian, maka dapat dikatakan Penyakit Jantung Tiroid ialah suatu keadaan kelainan fungsi dan atau struktural jantung menetap yang murni terjadi akibat gangguan fungsi tiroid, dan tidak didapatkan penyebab atau etiologi lain dari kelainan jantung tersebut.

EPIDEMIOLOGI

Penyakit tiroid cukup sering dijumpai, lebih banyak pada populasi wanita dibandingkan dengan pria dewasa. Prevalensi penyakit tiroid pada wanita 9-15%. Hipertiroidisme 4-8 kali lebih sering pada wanita, dengan insiden terbanyak pada dekade ke-3 atau ke-4. Perbedaan prevalensi antara pria dan wanita ini diduga berkaitan dengan mekanisme autoimun yang mendasari sebagian besar bentuk penyakit tiroid, termasuk penyakit Graves' dan Hashimoto. Selama ini telah diketahui bahwa keadaan autoimun lebih banyak terjadi pada wanita. Dengan bertambahnya usia, terutama di atas 80 tahun, insidensi penyakit tiroid tidak berbeda antara pria dan wanita. Data epidemiologi penyakit jantung tiroid sendiri sampai saat ini belum diketahui.

PATOGENESIS

Penyakit Jantung Tiroid (PJT) dapat disebabkan oleh berbagai keadaan gangguan fungsi tiroid, baik hipertiorid maupun hipotiroid yang sudah berlangsung cukup lama, sehingga menyebabkan perubahan menetap terhadap struktur dan atau fungsi jantung. Untuk memahami patogenesis PJT, maka kita perlu mengetahui terlebih dahulu mekanisme aksi hormon tiroid dan efeknya terhadap hemodinamik kardiovaskular.

MEKANISME SELULAR AKSI HORMON TIROID

Kelenjar tiroid mensekresi 2 macam hormon, T3 (triiodotironin) dan T4 (tiroksin) sebagai respons terhadap TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*). Kelenjar tiroid terutama mensekresi T4 (sekitar 85%) yang kemudian diubah menjadi T3 (bentuk yang aktif secara biologis) melalui proses 5'-mono de-iodinasi di perifer (hati, ginjal dan otot skelet). Proses de-iodinasi T4 di perifer sebagian besar melalui jalur desiodatif D1 (5' de-iodinasi tipe I) dan D2 (5' iodinasi tipe II). Tipe de-iodinasi lainnya ialah D3 (tipe III) yang mengambil yodium dari posisi 5 (equivalen 3) dari cincin tirosil molekul hormon, sehingga merupakan inaktivator enzim utama. Otot jantung terutama dipengaruhi oleh T3 dalam darah sebab tidak ada aktivitas de-iodinasi intrasel miosit yang signifikan, selain itu telah diketahui bahwa yang ditransport ke dalam miosit hanyalah T3. Beberapa penelitian *in vitro* dan hewan coba menunjukkan adanya penurunan aktivitas D1 dan peningkatan aktivitas D3 pada miosit/miokard yang hipertrofik, hipoksia maupun gagal jantung. HT pada sistem kardiovaskular memiliki efek terhadap sel otot jantung, sel otot polos pembuluh darah dan efek terhadap perubahan hemodinamik. Efek HT di tingkat sel dibedakan atas efeknya terhadap sel otot jantung (miosit) dan sel otot polos pembuluh darah.

Fungsi jantung dan hemodinamik kardiovaskular terutama diatur melalui efek genomik dan non genomik HT. Membran miosit memiliki protein transporter khusus untuk T3 dan membawanya masuk ke inti sel. Aksi genomik T3 di tingkat sel ialah melalui ikatannya dengan reseptor inti untuk HT (*T3 nuclear Receptor/*TR). Protein reseptor ini memediasi induksi transkripsi gen melalui ikatannya dengan elemen respon untuk HT (*T3-Response-Element/* TRE) di regio promoter gen-gen yang secara positif diatur oleh HT. TRE terdapat di *promoter-sequence* gen-gen untuk α-myosin, CA-ATPase retikulum sarkoplasma (SERCA2) dan Na-K-ATPase, ketiganya merupakan regulator dari otot jantung. TR termasuk keluarga besar reseptor hormon steroid, tapi agak berbeda, yaitu TR dapat berikatan dengan TRE baik ada maupun tidak ada ligand. Ikatan TR ke TRE bisa berupa monomer atau homodimer, meskipun lebih sering sebagai heterodimer dengan 1 dari 3 isoform reseptor X retinoid (RXRα, RXRβ, RXRγ). TR akan menginduksi transkripsi gen bila berikatan dengan T3, dan bila tidak ada T3 akan merepresi transkripsi. Gen-gen jantung yang diatur secara negatif akan terinduksi bila tidak ada T3 dan terepresi pada adanya T3 (lihat Tabel 1).

Efek HT pada miosit jantung didapat melalui pengaturan ekspresi gen-gen pengatur dan struktural utama dari beberapa enzim, berbagai protein struktural dan fungsional seperti MHC α dan β, SERCA2 dan penghambatnya (yaitu fosfolamban), kanal K yang diatur voltase, reseptor adrenergik β1, protein pengatur nukleotid guanine, adenilat siklase, Na/K-ATP ase dan penukar Na/Ca (tabel 1). Efek keseluruhannya ialah pengaruh HT baik langsung maupun tak langsung terhadap fungsi sistolik dan diastolik.

Otot jantung bergerak secara involunter, di dalamnya terdapat elemen kontraktil yang disebut myofibril. Miofibril ini terdiri dari gabungan filamen tebal dan tipis, selang-seling masing-masing unit disebut sarkomer. Filamen tipis terdiri atas aktin filamen tebal terdiri atas myosin, kontraksi terjadi bila kedua filamen saling bergerak menggeser. Gen rantai berat myosin mengkode 2 isoform protein kontraktil dari filamen tebal di miosit. Efek langsung HT pada kontraktilitas didapat melalui peningkatan kandungan MHC-α (yang memiliki keadaan kontraktilitas yang tinggi) dan penurunan ekspresi MHC-β (yang berkaitan dengan penggunaan energy yang efisien dan efektif). SERCA2 dan penghambatnya (fosfolamban, regulator negatif ambilan kalsium oleh Retikulum Sarkoplasma (RS)) mengatur siklus kalsium intrasel. Peningkatan relaksasi ventrikel dimediasi lewat aktivasi SERCA2 yang menurunkan Ca sitosolik. Peningkatan fungsi kontraksi dan relaksasi ventrikel amat dipengaruhi oleh keduanya. Reseptor adrenergik-β dan Na/K ATPase juga dibawah pengaturan T3.

HT juga memiliki efek nongenomik ekstranuklear miosit jantung (misalnya di sitoskeleton, membran plasma, RS, retikulum endoplasmik, sitoplasma dan mitokondria) dan pembuluh darah sistemik. Efek nongenomik T3 ini terjadi dengan cepat dan tidak melibatkan proses transkripsi yang dimediasi TRE. Efek T3 ini meliputi perubahan pada berbagai kanal ion membran (kanal Na, K, Ca), efek pada polimerisasi aktin, fungsi dan ekspresi gen di mitokondria (translokator nukleotid adenine 1 di membran mitokondria), dan berbagai jalur sinyal intrasel di jantung dan sel otot polos pembuluh darah (SOP PD),

Tabel 1. Pengaruh Hormon Tiroid pada Ekspresi Gen Jantung

Yang diatur secara positif	**Yang diatur secara negatif**
Rantai berat miosin-α	Rantai berat miosin-β
Ca-ATP ase retikulum sarkoplasma (SERCA2)	Fosfolamban
Na/K-ATP ase	Subunit katalitik adenilil siklase
Reseptor adrenergik β1	Reseptor HT α-1
Hormon natriuretik natrium	Penukar Na/Ca
Kanal kalium yang diatur voltase (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3)	

seperti kaskade sinyal siklik AMP yang tergantung-Kalsium atau kaskade sinyal protein kinase. Pada percobaan in vitro terlihat efek langsung T3 pada vaskular ialah nongenomik dan tidak tergantung endotel, tetapi pada percobaan in vivo didapat hasil berbeda, terdapat korelasi antara dilatasi yang diinduksi T3 dan aktivasi NOS. T3 juga memiliki beberapa efek genomik pada vaskular, yaitu memodulasi ekspresi gen-gen vital untuk menjaga homeostasis endotel seperti reseptor angiotensin di sel otot polos pembuluh darah.

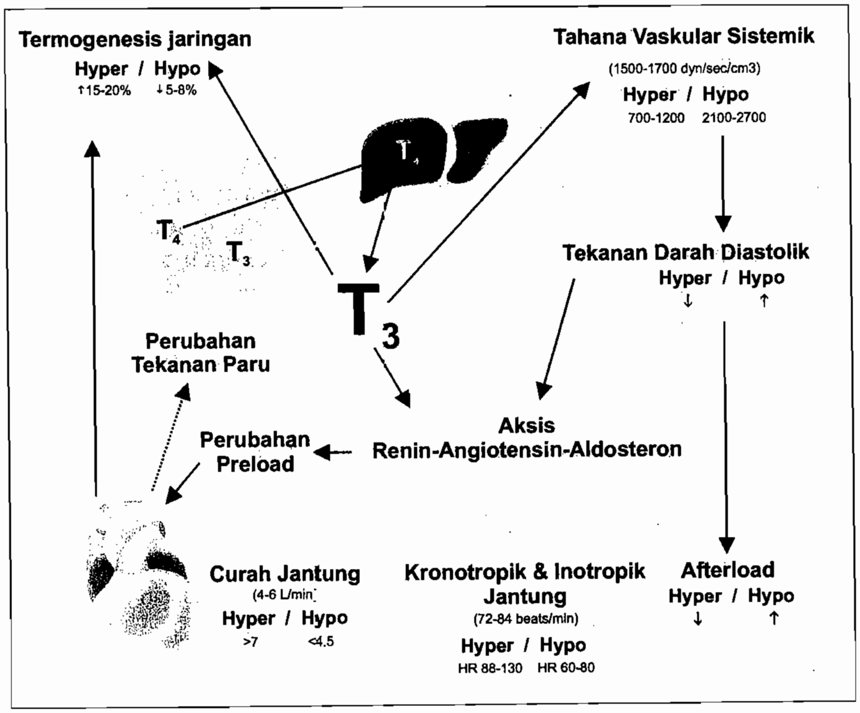
EFEK HORMON TIROID PADA HEMODINAMIK KARDIOVASKULAR

Efek HT terhadap hemodinamik sistem jantung dan pembuluh darah meliputi penurunan TVS, peningkatan frekuensi denyut jantung saat istirahat, peningkatan kontraktilitas ventrikel kiri dan peningkatan volume darah. (lihat gambar 1)

HT menurunkan TVS melalui efek langsungnya pada sel otot polos pembuluh darah sehingga menurunkan tahanan arteriol perifer dan rerata tekanan arteri. Hal ini menyebabkan pengisian volume efektif arteri turun dan akan direspon ginjal dengan mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron sehingga meningkatkan reabsorpsi natrium. T3 juga meningkatkan sintesis eritropoetin yang akan berakibat meningkatnya massa eritrosit. Perubahan-perubahan ini menyebabkan peningkatan volume darah dan preload, efek kombinasi ini akan menaikkan curah jantung 50-300% lebih tinggi dari orang normal.

Pada hipotiroidisme, efek-efek kardiovaskularnya berlawanan dari hipertiroidisme dan curah jantung bisa menurun 30-50%. Pada hipotiroidisme yang diterapi, perbaikan hemodinamik kardiovaskular bisa terjadi tanpa peningkatan bermakna frekuensi jantung saat istirahat.

Selain efek HT yang telah nyata pada jantung, HT juga mampu mengubah fungsi sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah. Efek HT pada sel otot polos pembuluh darah juga melalui aksi genomik dan non-genomik. Aksi non-genomik bekerja pada kanal-kanal ion membran dan sintesis nitrit oksid endotel (e-NOS) yang akan menurunkan TVS. Relaksasi sel otot polos pembuluh darah akan menyebabkan penurunan tekanan dan tahanan arteri, sehingga akan meningkatkan curah jantung. Peningkatan produksi nitrit oksid endotel bisa diakibatkan efek TR yang dimediasi T3 pada jalur akt kinase protein baik melalui mekanisme genomik maupun non-genomik. Sintesis nitrit oksid pada sel endotel akan beraksi secara parakrin pada sel otot polos sekitarnya menyebabkan relaksasi vaskular. Pada hipotiroidisme, kelenturan arteri berkurang mengakibatkan peningkatan TVS. Pada hipotiroid subklinik juga telah terlihat adanya gangguan vasodilatasi terkait-endotel akibat penurunan ketersediaan nitrit oksid. Pada hipertiroidisme TVS menurun, sedangkan volume darah dan perfusi di jaringan perifer meningkat. Berdasarkan


Termogenesis jaringan
Hyper / Hypo
↑15-20% ↓5-8%
Tahana Vaskular Sistemik
(1500-1700 dyn/sec/cm3)
Hyper / Hypo
700-1200 2100-2700
T_4
T_4
T_3
T_3
Tekanan Darah Diastolik
Hyper / Hypo
↓ ↑
Perubahan Tekanan Paru
Perubahan Preload
Aksis Renin-Angiotensin-Aldosteron
Curah Jantung
(4-6 L/min
Hyper / Hypo
>7 <4.5
Kronotropik & Inotropik Jantung
(72-84 beats/min)
Hyper / Hypo
HR 88-130 HR 60-80
Afterload
Hyper / Hypo
↓ ↑

Gambar 1. Efek HT pada hemodinamik kardiovaskular observasi, diduga T3 juga dapat meningkatkan densitas kapiler melalui peningkatan angiogenesis.

Selain itu diduga juga ada peranan dari Adrenomedulin, polipeptida dengan 52 asam amino, yang merupakan vasodilator poten yang secara transkripsional diatur oleh HT. Kadarnya meningkat pada keadaan tirotoksikosis.

Penurunan TVS oleh T3, selanjutnya juga akan menurunkan rerata tekanan arteri. Hal ini diketahui oleh aparatus jukstaglomerulus yang akan meningkatkan sintesis dan sekresi renin. T3 juga secara langsung menstimulasi sintesis substrat renin di hati. Jadi, sementara T3 menurunkan TVS dan afterload, ia juga meningkatkan sekresi renin dan aldosteron, menaikkan volume darah dan preload, dengan hasil akhir peningkatan curah jantung yang khas. Peningkatan frekuensi denyut nadi, melebarnya tekanan nadi, dan naiknya curah jantung menyerupai efek aktivitas adrenergik, meski begitu kadar katekolamin darah tetap normal. Hipertiroid menyebabkan perubahan semua kompleks reseptor adrenergik β di membran sel, namun secara keseluruhan sensitivitas jantung terhadap stimulus adrenergik masih normal. Pemberian antagonis reseptor adrenergik β memperlambat nadi, tetapi tidak mengubah kekuatan sistolik dan diastoliknya, hal ini menunjukkan bahwa T3 berefek langsung pada miosit.

Keadaan hipotiroidisme sering disertai kenaikan tekanan darah diastolik. Curah jantung yang rendah menyebabkan tekanan nadi yang sempit. Peningkatan tekanan diastolik terjadi dengan kadar renin serum yang rendah dan merupakan suatu bentuk hipertensi yang sensitif sodium.

Ekspresi gen-gen prohormonal untuk Peptida Natriuretik (ANP dan BNP) juga diatur oleh HT dan diubah dengan berbagai perubahan pada tekanan darah dan berbagai keadaan penyakit yang mempengaruhi fungsi jantung.

Konsentrasi eritropoetin serum juga meningkat pada hipertiroidisme, meski demikian kadar hemoglobin dan hematokrit tetap normal karena peningkatan volume darah secara bersamaan. Pada hipotiroidisme kadar eritropetin serum rendah dan bisa menyebabkan anemia normokromik normositik pada sebanyaknya 35% pasien.

GEJALA DAN TANDA

Gejala dan tanda yang didapatkan pada penyakit jantung tiroid adalah kombinasi antara gejala dan tanda akibat gangguan fungsi tiroid yang terjadi dengan gejala dan tanda yang terjadi akibat kelainan struktural dan fungsional dari jantung dan pengaruh hemodinamik yang timbul.

A. Penyakit Jantung Tiroid akibat Hipertiroidisme

Sindrom klasik pasien hipertiroidisme antara lain berupa mudah marah/emosi, sulit tidur, mudah gelisah (*restless*), mudah berkeringat (tak tahan udara panas), mudah lapar, tetap kurus meski nafsu makan di atas rata-rata, haid tak teratur (berkurang jumlah dan lamanya), kelemahan otot, serig buang air besar (tapi tidak diare), infertilitas, penurunan libido, eksoftalmus dan berbagai tanda-tanda mata yang khas (hanya pada penyakit Graves'), bisa terlihat struma/nodul di leher, akropaki, dan tremor halus pada jari-jari tangan.

Pasien hipertiroidisme juga memiliki berbagai gejala dan tanda terkait sistem kardiovaskular yang khas (lihat Tabel 2), seperti palpitasi, takikardi, intoleransi aktivitas berat, nyeri dada bila beraktivitas, tekanan nadi yang melebar (tekanan sistolik naik, tekanan diastolik turun) dan kadang terdapat pulsus defisit dan irama jantung yang ireguler. Pada pemeriksaan fisik dapat terlihat prekordial yang hiperdinamik, peningkatan tekanan nadi, peningkatan intensitas suara jantung pertama, peningkatan komponen pulmonal suara jantung kedua dan terdengar suara jantung ketiga. Bisa juga terdengar *Means-Lehrman scratch* yaitu suara gesekan perikardium jantung yang hiperdinamik dengan pleura, biasanya didengar di sela iga dua kiri selama ekspirasi. Kontraktilitas jantung meningkat, frekuensi jantung saat istirahat dan curah jantung meningkat. Curah jantung bisa meningkat 50-300% dibanding orang normal, sebagai akibat kombinasi dari peningkatan frekuensi jantung istirahat, kontraktilitas, fraksi ejeksi, volume darah serta penurunan TVS.

Tabel 2. Gejala dan Tanda Kardiovaskular pada Hipertiroidisme

Gejala dan tanda edema perifer

Palpitasi
Nyeri dada atipikal
Intoleransi latihan
Sesak napas saat aktivitas
Hipertensi sistolik
Peningkatan tekanan nadi
Prekordium yang hiperdinamik
Bising sistolik
Edema perifer
Sinus takikardia
Fibrilasi atrium (FA)
Hipertrofi jantung
Gagal jantung kongestif

Intoleransi latihan pada pasien hipertiroid bisa diakibatkan oleh ketidakmampuan untuk menaikkan frekuensi jantung dan fraksi ejeksi lebih tinggi lagi atau untuk menurunkan TVS lebih rendah lagi. Intoleransi latihan bisa juga akibat kelemahan otot skelet dan respirasi pada lansia atau mereka yang sudah lama hipertiroid. Meski jarang, pada beberapa kasus pasien hipertiroid bisa datang dengan keluhan utama nyeri dada atau keluhan itu muncul saat perawatan, disertai perubahan EKG yang mengarah pada iskemik jantung. Pada lansia yang telah diketahui atau dicurigai memiliki PJK, hal ini merefleksikan peningkatan kebutuhan oksigen miokard akibat peningkatan kontraktilitas jantung dan beban kerja pada tirotoksikosis.

Tirotoksikosis terselubung (subklinis) dapat merupakan penyebab FA kronik atau paroksismal. Adanya FA pada pasien lansia bisa merupakan satu-satunya gejala tirotoksikosis yang terlihat, keadaan ini disebut hipertiroid apatetik (hanya terlihat manifestasi kardiovaskularnya saja).

Pasien hipertiroidisme bisa menunjukkan tanda dan gejala gagal jantung, sementara kontraktilitas dan curah jantungnya meningkat. Kepustakaan lama menunjukkan ini sebagai salah satu contoh gagal jantung curah tinggi (*high-output heart failure*). Istilah ini tidak tepat benar, sebab kapasitas menaikkan curah jantung saat istirahat dan saat aktivitas tidak berubah.

Pasien hipertiroidisme lama yang mengalami stres akibat infeksi atau paska tiroidektomi dalam keadaan yang belum eutiroid, dapat mengalami Krisis Tiroid, suatu kegawatan tiroid yang ditandai oleh denyut nadi yang amat cepat (>150x/m), keringat berlebihan, demam, kesadaran menurun dan gejala-tanda gastrointestinal.

Sebagian pasien hipertiroidisme yang sudah lama dengan sinus takikardia atau FA dapat berakhir dengan disfungsi ventrikel kiri terkait-laju ventrikel (yang selalu cepat) dan gagal jantung, karena tidak mampu lagi menaikkan frekuensi nadi dan menurunkan TVS pada saat beraktivitas. Adanya Penyakit Jantung Iskemik (PJI) dan Penyakit Jantung Hipertensi (PJH) sebelumnya juga bisa menjadi predisposisi pasien hipertiroid untuk menjadi gagal jantung. Bila sudah terjadi gagal jantung dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri maka akan didapatkan berbagai gejala dan tanda klasik gagal jantung yang merupakan kumpulan gejala dan tanda akibat curah jantung yang rendah, akibat bendungan (kongesti) dan akibat pembesaran jantung itu sendiri.

Prevalensi Prolaps Katup Mitral (PKM) juga meningkat pada penyakit Graves dan Hashimoto. Pemeriksaan fisik yang khas pada PKM ialah adanya mid-sistolik klik yang bisa diikuti oleh bising sistolik di apikal yang bersifat meniup, terutama bila PKM disertai regurgitasi katup mitral. PKM dengan regurgitasi mitral pada akhirnya juga bisa mengakibatkan pembesaran atrium kiri dan FA.

B. Penyakit Jantung Tiroid akibat Hipotiroidisme

Sindrom hipotiroidisme yang klasik biasanya berupa keluhan jarang berkerinngat, tidak tahan udara dingin, tidak mudah lapar, sulit konsentrasi (daya pikir lambat), senang tidur, berat badan meningkat, suara serak dan rambut kasar.

Berbagai gejala dan tanda kardiovaskular dari hipotiroidisme berlawanan dengan hipertiroidisme, meskipun demikian gejala dan tandanya tidak sejelas hipertiroidisme. Yang tersering antara lain bradikardia, hipertensi ringan (diastolik), tekanan nadi sempit, intoleransi dingin, kulit kasar, otot kram, pelupa, suara berat dan parau, konstipasi, darah menstruasi banyak, gerak lamban, muka sembab, dan mudah lelah. Hipotiroidisme berat akan mengakibatkan peningkatan TVS, penurunan tekanan nadi, penurunan kontraktilitas jantung, penurunan volume sekuncup dan curah jantung, penurunan tekanan darah, edema non-pitting pada wajah dan perifer, suara jantung dapat terdengar jauh akibat adanya efusi perikard. Edema non-pitting (myxedema) terjadi akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran protein ke ruang interstisial.

ETIOLOGI

Berbagai keadaan bisa mengakibatkan gangguan fungsi tiroid baik hipertiroid maupun hipotiroid, dan apabila hal ini berlangsung cukup lama maka akan mengakibatkan terjadinya Penyakit Jantung Tiroid.

Beberapa penyebab hipertiroidisme ialah penyakit Graves' (akibat autoimun), goiter multinodular, adenoma toksik dan proses keganasan kelenjar tiroid. Penyebab Hipotiroidisme antara lain tiroiditis Hashimoto, tiroiditis sub-akut (de Quervain's), hipotiroid primer/atropik dan akibat defisiensi yodium. Tiroiditis Hashimoto dan Tiroiditis Sub-akut (de Quervain's), awalnya dapat mengakibatkan hipertiroid, lama-kelamaan hipotiroid.

DIAGNOSIS

Untuk menegakkan diagnosis Penyakit Jantung Tiroid, perlu ditegakkan terlebih dahulu adanya gangguan fungsi tiroid dan terdapat bukti adanya kelainan struktur dan atau fungsi jantung yang dapat dianggap murni terjadi akibat gangguan fungsi tiroid yang sudah lama menetap. Penentuan gangguan fungsi tiroid dan etiologinya bisa dilakukan dengan pemeriksaan kadar FT3, FT4, TSHs, antibodi tiroid, scan radioisotop, USG tiroid dan biopsi jarum halus bila diperlukan. Penentuan adanya gangguan struktur dan fungsi jantung dapat dilakukkan dengan pemeriksaan foto ronsen toraks, EKG dan ekokardiografi.

Gambaran EKG pada pasien hipotiroidisme umumnya berupa sinus bradikardia dan *low voltage*. Hipotiroidisme dapat mengakibatkan pemanjangan interval QT, penurunan voltase gelombang P, pemanjangan waktu konduksi AV, gangguan konduksi intraventrikel dan kelainan ST-T yang tidak spesifik. Pemanjangan interval QT bisa menjadi predisposisi iritabilitas ventrikel. Meski jarang, bisa terjadi *torsades de pointes* dan bisa reversibel dengan terapi.

Penurunan kontraktilitas jantung pada hipotiroidisme sebagian diakibatkan oleh perubahan-perubahan ekspresi gen jantung, terutama penurunan ekspresi Ca-ATPase retikulum sarkoplasmik dan peningkatan ekspresi inhibitornya (fosfolamban). Kedua protein ini mengatur siklus kalsium intrasel dan mengatur fungsi diastolik, sehingga juga dapat menjelaskan perlambatan fase relaksasi isovolemik dari fungsi diastolik yang menjadi karakteristik hipotiroidisme.

Efusi perikard yang masif yang terjadi perlahan dapat menyebabkan gambaran jantung yang besar di foto ronsen, seperti botol air atau labu Erlenmeyer, tanpa pasien mengalami tamponade jantung.

KLASIFIKASI

Secara garis besar, Penyakit Jantung Tiroid dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok besar, pertama mereka yang memiliki kontraktilitas ventrikel kiri yang baik dan mereka yang memiliki kontraktilitas ventrikel kiri yang terganggu. Kelompok yang memiliki kontraktilitas ventrikel kiri yang baik umumnya terjadi akibat hipertiroidisme (meskipun ada juga keadaan hipertiroidisme yang pada jangka panjangnya mengakibatkan gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri), sedangkan kelompok kedua sebagian besar terjadi akibat hipotiroidisme.

PENATALAKSANAAN

Tatalaksana meliputi penatalaksanaan untuk Penyakit Jantung Tiroidnya dan untuk keadaan hipertiroid atau hipotiroid yang mendasarinya. Pengobatan hipertiroid dapat melalui 3 cara, yaitu pemberian OAT (obat anti tiroid), tiroidektomi atau pemberian yodium radioaktif. Pengobatan hipotiroidisme satu-satunya ialah dengan obat sintetis yang mengandung hormon tiroid. Tatalaksana umum untuk kelainan jantungnya sendiri dibedakan berdasarkan gangguan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri, ada tidaknya sindrom kongestif, ada tidaknya gangguan irama dan komplikasi yang menyertai seperti syok dan tamponade jantung.

Untuk gagal jantung kongestif yang disertai gangguan fungsi sistolik, maka tatalaksana umumnya meliputi pembatasan aktivitas, restriksi garam dan cairan, pemberian diuretik, vasodilator, obat penghambat Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (SRAA), dan penghambat beta bila keadaan sudah tidak kongestif.

Suatu takiaritmia dengan gangguan hemodinamik yang bermakna perlu segera diatasi dengan kardioversi elektrik, bila takiaritmia terjadi dengan keadaan hemodinamik stabil maka dapat dilakukan kardioversi farmakologis untuk mengembalikan ke irama sinus atau dipilih strategi pengendalian laju ventrikel.

Pasien hipertiroidisme dengan FA bisa diberikan obat penghambat beta untuk mengendalikan laju ventrikel. Bisa dipilih penghambat beta-1 yang selektif atau penghambat beta non-selektif pada mereka yang tidak ada indikasi kontra. Penghambat beta intravena maupun peroral lebih cepat efeknya untuk mengendalikan laju ventrikel pada FA daripada menunggu keadaan eutiroid dengan terapi antitiroid ataupun radio-iodine. Penghambat beta dapat mengendalikan palpitasi, tremor, kecemasan dan mengurangi aliran darah ke kelenjar tiroid. Digitalis kurang dianjurkan untuk mengatasi FA pada hipertiroidisme, karena adanya peningkatan klirens dan penurunan sensitivitas digitalis pada keadaan hipertiroidisme, sehingga diperlukan dosis yang lebih besar, selain itu efeknya juga sulit diprediksi pada pasien hipertiroid. Terapi dengan penghambat kalsium (terutama yang parenteral) sebaiknya dihindari sebab dikuatirkan akan lebih mempotensiasi penurunan tekanan darah melalui efeknya pada sel otot polos arteriola, sehingga menyebabkan syok kardiovaskular dan hipotensi akut. Penghambat kalsium dapat digunakan dengan ekstra hati-hati pada mereka yang tidak bisa diberikan penghambat beta.

Antikoagulan pada hipertiroidisme dengan FA perlu pertimbangan untung dan ruginya. Risiko emboli sistemik pada tirotoksikosis tidak diketahui, tampaknya usia lanjut lebih merupakan faktor risiko utama daripada FA itu sendiri. Risiko akan lebih besar dari manfaat pada pasien muda dengan FA dan hipertiroidisme. Jadi antikoagulan pada FA dengan hipertiroidisme lebih disarankan pada orang tua yang disertai penyakit jantung organik, hipertensi atau faktor risiko independen untuk emboli lainnya.

Pada disfungsi ventrikel kiri terkait laju ventrikel, pemberian penghambat beta bukan merupakan indikasi kontra absolut. Terapi penghambat beta merupakan pilihan pertama untuk menurunkan frekuensi jantung pada pasien tirotoksikosis. Digitalis dan diuretik bisa diberikan pada pasien gagal jantung berat dengan edem paru dan kedua obat itu juga aman dan efektif bila diberikan bersama dengan penghambat beta adrenergik.

Syok yang terjadi akibat penurunan berat fungsi sistolik ventrikel kiri dapat diberikan obat inotropik dan vasoaktif, sedangkan syok obstruktif yang terjadi akibat tamponade jantung perlu segera diatasi dengan perikardiosintesis.

Ada pendapat yang menyetujui pemberian T3 pada keadaan gagal jantung yang disertai T3 yang rendah, sebab dianggap dapat menaikkan curah jantung dan inotropik, termasuk juga pada keadaan 'sindrom sinus sakit' pascaoperasi.

Sebagian besar perubahan fungsi dan struktur akibat hipotiroidisme responsif dengan pemberian T4. Pasien lansia dengan dasar penyakit jantung perlu hati-hati (mulai dengan dosis rendah dan bertahap) dalam pemberian HT, dalam beberapa kasus dapat terjadi angina dan infark miokard. Pasien hipotiroidisme berat dengan angina pectoris, perlu mendapat terapi HT dalam dosis kecil, penghambat beta tidak bisa diberikan sebab umumnya sudah terdapat bradikardia. HT dapat diberikan dalam dosis maksimal bila telah dievaluasi angiografi koronernya dan direvaskularisasi.

KOMPLIKASI

Gangguan irama jantung tersering pada hipertiroidisme ialah sinus takikardia (ST) dan FA. Prevalensi ST bisa mencapai 40% pada kasus hipertiroidisme, sedangkan FA bervariasi antara 2-20% pada kasus hipertiroidisme, dan hanya 62% yang bisa kembali ke irama sinus setelah eutiroidisme. FA yang proksismal maupun menetap merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya kejadian serebrovaskular (*cerebrovascular acccident* = CVA), baik stroke infark akibat tromboemboli dari jantung maupun stroke hemoragik akibat antiplatelet/antikoagulan yang terus diminum untuk pencegahan tromboemboli. Pasien dengan laju ventrikel kiri yang selalu cepat juga berisiko untuk terjadinya kardiomiopati dilatasi.

Pada pasien hipotiroidisme bisa terjadi efusi pleura, efusi perikard, peningkatan kadar kolesterol, percepatan aterosklerosis dan penyakit arteri koroner. Efusi perikard yang cepat terbentuk ataupun yang masif dapat mengakibatkan gangguan pengembangan jantung dan gangguan pengisian ventrikel kiri akibat desakan cairan di sekeliling jantung, keadaan ini disebut tamponade jantung. Percepatan aterosklerosis dan penyakit arteri koroner bisa merupakan akibat hiperkolesterolemia dan hipertensi diastolik. Hipotiroidisme yang tidak tertangani dengan baik bisa berkembang menjadi koma miksedema, yang ditandai oleh hipotensi dan bradikardia yang berat, kadar gula dan natrium darah yang rendah dan dapat terjadi gagal napas tipe 2. Pasien hipotiroidisme juga memiliki faktor-faktor risiko aterosklerotik lain dan peningkatan risiko stroke (lihat tabel 3).

Tabel 3. Risiko-risiko Kardiovaskular pada Hipertiroidisme

Risiko Kardiovaskular
Gangguan kontraktilitas jantung dan fungsi diastolik
Peningkatan TVS
Penurunan faktor relaksasi yang dikeluarkan endotel
Peningkatan kolesterol serum
Peningkatan protein C-reaktif
Peningkatan homosistein

PENCEGAHAN

Penyakit Jantung Tiroid terjadi akibat gangguan fungsi tiroid baik hipertiroid maupun hipotiroid yang telah berlangsung cukup lama sehingga menimbulkan perubahan menetap struktural dan atau fungsional jantung. Untuk mencegah terjadinya Penyakit Jantung Tiroid, maka setiap gangguan fungsi tiroid yang terjadi perlu diketahui sedini mungkin dan ditangani dengan baik sejak awal.

PROGNOSIS

Prognosis Penyakit Jantung Tiroid ditentukan oleh berat-ringannya gangguan struktur dan atau fungsi jantung yang ada. Prognosis tidak terlalu jelek pada mereka dengan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri yang masih cukup baik dan tidak ada gangguan irama jantung. Prognosis menjadi dubia ad malam pada mereka yang sudah terlanjur terjadi kardiomiopati dilatasi dengan tamponade jantung dan yang telah terjadi penyakit arteri koroner.

PENYAKIT TIROID SUBKLINIK

Prevalensi Hipertiroid Subklinik (HiperSK) meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Pasien HiperSK tidak memiliki gejala dan tanda hipertiroidisme, meski demikian berbagai studi menunjukkan pada HiperSK sudah ada peningkatan risiko mortalitas kardiovaskular dan risiko timbulnya FA. T3 menyebabkan penurunan potensial aksi dan durasi periode refrakter miokardium atrium dan ventrikel, akibatnya frekuensi denyut jantung dan risiko aritmia supraventrikel (terutama FA) meningkat. EKG Holter (24 jam) pada pasien HiperSK menunjukkan penurunan kendali vagal jantung, sehingga variabilitas frekuensi denyut jantung menurun (hal ini telah diketahui merupakan prediktor peningkatan risiko kejadian kardiovaskular pada populasi umum). Pada pemeriksaan ekokardiografi Doppler, pasien HiperSK menunjukkan peningkatan massa ventrikel kiri, yang berkorelasi signifikan dengan disfungsi diastolik lanjut, penurunan toleransi latihan dan VO2-max pada puncak latihan. Meski masih banyak kontroversi, terapi pada HiperSK dianjurkan pada pasien-pasien lansia dengan goiter multinoduler atau penyakit Graves, terutama yang memiliki risiko penyakit kardiovaskular.

Diperkirakan sebanyak 7-10% wanita lansia mengidap Hipotiroid Subklinik (HipoSK). TSH yang tinggi mengakibatkan perubahan metabolism lipid berupa peningkatan kadar kolesterol total, LDL dan penurunan HDL. HipoSK juga mengakibatkan disfungsi endotel (gangguan vasodilatasi tergantung-endotel akibat penurunan ketersediaan nitrit oksid), peningkatan CRP dan peningkatan ketebalan intima-media. HipoSK juga telah diketahui merupakan prediktor mortalitas yang kuat dari pasien-pasien dialisis kronik, dan sebagai faktor risiko nefropati dan kejadian kardioovaskular pada pasien-pasien DM tipe 2. Semua hal itu menyebabkan terdapat peningkatan risiko aterosklerosis, penyakit jantung koroner dan infark miokard pada HipoSK. HipoSK berkaitan dengan disfungsi diastolik Ventrikel Kiri (relaksasi abnormal/lambat), gangguan fungsi sistolik, penurunan preload, peningkatan afterload, penurunan volume sekuncup. Pada suatu studi populasi, keadaan HipoSK (TSH tinggi) berasosiasi dengan insidensi dan rekurensi Gagal Jantung (GJ) yang lebih tinggi. Meski terapi L-tiroksin untuk HipoSK masih kontroversial, tetapi berbagai studi terakhir menunjukkan manfaat kardiovaskular dari terapi ini.

FUNGSI TIROID PADA PENYAKIT JANTUNG

Berbagai gangguan jantung akut dan kronik akan menyebabkan kelainan faal tiroid, hal ini juga terjadi pada berbagai penyakit non-tiroid lain. Beberapa studi potong lintang menunjukkan rendahnya kadar T3 pada sekitar 30% pasien dengan gagal jantung kongestif. Besarnya penurunan kadar T3 serum sebanding dengan makin beratnya penyakit jantung berdasarkan klasifikasi NYHA. Sindrom T3 Rendah (ST3R) ini secara umum disebut juga Sindrom Penyakit Non-Tiroid (*Non-Thyroidal Illness - NTI syndrome*), ditandai oleh penurunan kadar T3 total dan T3 bebas (fT3), sedangkan kadar T4 dan TSHs biasanya tetap normal. Setidaknya ada 3 mekanisme yang menyebabkan ST3R : 1) akibat gangguan konversi T4 menjadi T3 oleh 5-mono de-iodinasi di hati; 2) peningkatan katabolisme T3 perifer akibat induksi ektopik aktivitas D3 di jaringan perifer dan peningkatan sulfas; 3) terjadinya hipotiroidisme sentral ditandai penurunan TSH, abnormalitas TRH, klirens, waktu paruh dan efeknya. ST3R memiliki efek negatif yang potensial, mengakibatkan berbagai penurunan progresif fungsi jantung, remodeling miokardium, dan ekspresi gen yang sama dengan yang terjadi pada hipotiroidisme primer. ST3R merupakan prediktor mortalitas yang kuat pada pasien gagal jantung. Pada suatu penelitian, penurunan kadar T3 merupakan prediktor kuat mortalitas untuk sebab apapun dan kardiovaskular, bahkan merupakan prediktor yang lebih kuat dibanding usia, fraksi ejeksi ventrikel kiri ataupun dislipidemia. Beberapa studi awal menunjukkan pemberian T3 mampu memperbaiki fungsi jantung pada situasi ini.

Fenomena hipotiroid dan fenomena gagal jantung memiliki kemiripan dalam hal penurunan kontraktilitas dan curah jantung, serta perubahan profil ekspresi gen. Pasien hipotiroid yang gagal jantung memiliki RMNA MHC-α yang jauh lebih rendah dari MHC-β, sedangkan kadar fosfolamban 10 kali lebih tinggi. Pasien gagal jantung akan mengalami program gen fetal, yaitu terjadi proses de diferensiasi sel, menciptakan suatu keadaan energi-rendah, yang memberi adaptasi, perlindungan dan memungkinkan miokardium yang rusak untuk memperbaiki diri. HT berperan penting dalam memberi sinyal jalur molekular untuk mengendalikan proses de diferensiasi/re diferensiasi sebagai respons terhadap stres. Diferensiasi dan kelangsungan hidup sel memiliki jalur sinyal yang sama, aktivasi diferensiasi sel oleh T3 pada saat yang sama juga akan menyebabkan peningkatan molekul kardioproteksi seperti HSPs (*Heat Shock Proteins*) yang dapat meningkatkan toleransi sel terhadap keadaan iskemik. Keadaan ini dikenal sebagai Paradoks HT. Hal ini menjelaskan HT yang lebih bersifat melindungi daripada merusak pada keadaan iskemik jantung meskipun ia meningkatkan konsumsi oksigen (dengan meningkatkan frekuensi irama dan kontraktilitas jantung) dan menghabiskan cadangan glikogen jantung. Secara keseluruhan, pengetahuan klinis dan eksperimental yang ada saat ini menunjukkan terapi HT pada pasien jantung bisa memberikan keuntungan lebih banyak daripada kerugiannya, termasuk membatasi dan/atau membalik arah remodeling, dan progresi disfungsi jantung. Meski demikian, kepastian mengenai tipe, dosis dan saat pemberian terapi HT ini masih menunggu hasil-hasil penelitian lebih lanjut lagi.

AMIODARON DAN FUNGSI TIROID

Amiodaron merupakan obat anti-takiaritmia atrium dan ventrikel yang poten. Amiodaron bisa mengakibatkan hipotiroid (pada 5-25%) maupun hipertiroid (pada 2-10% pasien) karena kandungan yodiumnya yang tinggi. Amiodaron menghambat aktivitas 5-deyodinase sehingga menghambat konversi T4 menjadi T3. Yodium yang dilepaskan dari metabolisme amiodaron bisa menghambat fungsi kelenjar tiroid secara langsung, dan lama-kelamaan mengakibatkan Hipotiroid Akibat Amiodaron (HipoAA). Penyakit tiroid otoimun dan tiroiditis Hashimoto yang sudah ada sebelumnya merupakan faktor-faktor risiko untuk terjadinya HipoAA. Umumnya pasien yang mendapat terapi amiodaron jangka lama perlu dites fungsi tiroidnya (terutama TSH) secara periodik, pada awal pemberian amiodaron, TSH yang meningkat umumnya bisa kembali normal setelah 3 bulan terapi. Bila terjadi hipotiroid yang menetap akibat amiodaron, pasien perlu diterapi L-tiroksin dan hal ini tidak mengganggu efek antiaritmik yang ada.

Sekitar 2-10% pasien yang mendapat amiodaron jangka lama akan terjadi Hipertiroid Akibat Amiodaron

(HiperAA), ditandai munculnya berbagai gejala dan tanda hipertiroidisme, termasuk gangguan irama jantung. Ada dua bentuk HiperAA. Hipertiroid tipe I terjadi pada pasien dengan penyakit nodul tiroid (struma nodosa) dan goiter difus (Graves) sebelumnya, dan lebih sering terjadi pada daerah dengan asupan yodium yang rendah. Hipertiroid tipe 2 disebabkan proses inflamasi yang menyebabkan peningkatan pelepasan HT dari kelenjar tiroid yang sebelumnya normal. Penggunaan USG *color flow doppler* dapat membedakan kedua tipe ini, pada tipe 1 akan terlihat hipervaskularisasi, sedangkan pada tipe 2 akan terlihat hipovaskularisasi.

Penanganan pasien dengan HiperAA tidaklah mudah, belum ada kata sepakat di antara para ahli tiroid. Penting sekali untuk mengukur kadar TSH, total T4, FT4, total T3 dan antibodi antitiroid. Penghambat beta adrenergik bisa diberikan. Hipertiroid tipe I akan respon dengan tioamide, sedangkan tipe 2 akan berespon baik dengan steroid. Sebagian besar protokol menganjurkan penghentian amiodaron dan penggunaan tiourea dosis tinggi. Penggunaan glukokortikoid prednison 20-30 mg perhari untuk 14 -21 hari mampu cepat menurunkan T4. Perjalanan penyakit HiperAA bisa sampai 1-3 bulan. Pasien HiperAA akan mengalami peningkatan klirens dan metabolisme vitamin D, sehingga menurunkan kebutuhan dosis warfarin/Coumadin. Seperti pada tipe tiroiditis destruktif lainnya, fase hipertiroidisme seringkali diikuti periode hipotiroidisme.

REFERENSI

Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circ. 2007;116:1725-1735

Djokomoeljanto R. Thyroid and the heart. Paper presented at : Konas PERKENI, Medan, 2003

Seely EW, Williams GH. The heart in endocrine disorders. In : Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine , 9th ed. [CD ROM]. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012

Endocrinology and metabolism. In : Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. [CD ROM]. New York: McGraww-Hill; 2012

Larsen PR, Davies TF, Martin-Jean S et al. Thyroid section. In : Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS et al, eds. William's Textbook of Endocrinology 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008

Galli E, A Pingitore, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the patophysiology of heart failure : clinical evidence. Heart Fail Rev. [online]. 2008 [cited 2011 Dec 20]. Available from : MDConsult

Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. [online]. 2004. [cited 2011 Dec 18]. Available from : rphr.endojournals.org

Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider?. Heart Fail Rev. 2011; 16(1): 79-96

Mourouzis I, Forini F, Pantos C, et al. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application. J Thyroid Res. [online]. 2011. [cited 2011 Dec 20]. Available from : SAGE-Hindawi Access to Research

Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Rev. 2005; 29(1): 76-131

173

PENYAKIT JANTUNG PADA USIA LANJUT

Lukman H. Makmun

PENDAHULUAN

Perubahan yang terjadi pada usia lanjut (usila) adalah terjadi proses menua, di mana secara struktur anatomi maupun fungsional terjadi kemunduran, yaitu terjadi proses degenerasi. Pada usila berusia 80-90 tahun terjadi penurunan fungsi pada banyak organ dan sistem, sehingga yang tersisa adalah sebagai berikut: kecepatan konduksi saraf tinggal 85%, *basal metabolic rate* menjadi 80%, volume cairan tubuh juga menjadi 80%, sehingga mudah terjadi dehidrasi bila ada infeksi, indeks kardiak menurun, tinggal 70%, sehingga mudah terjadi sesak bila beraktivitas, kapasitas vital paru pun menurun, menjadi 68%, *vital capacity* maksimum menjadi 40%, *glomerular filtration rate* turun menjadi 67%, *renal plasma flow* tinggal: 40–47%

Pada sistem kardiovaskular, proses menua menyebabkan: *basal heart rate* menurun, respons terhadap stres menurun, LV *compliance* menurun: karena terjadi hipertrofi, *senile amyloidosis*, pada katup terjadi sklerosis dan kalsifikasi yang menyebabkan disfungsi katup, *AV node* dan sistem konduksi fibrosis, komplains pembuluh darah perifer menurun, sehingga *afterload* meningkat, dan terjadi proses aterosklerotik.

Pada penyakit jantung koroner (PJK) yaitu IMA (infark miokard akut) pada usila hanya 50% memberikan gejala nyeri dada. Perbedaan yang terjadi pada pasien usia lanjut ini adalah karena perubahan fisiologis, ataupun terkena suatu penyakit penyerta lain, sehingga akibat ataupun efeknya akan berbeda juga.

Penyakit jantung yang sering terdapat pada usia lanjut adalah : penyakit jantung koroner, aritmia, gagal jantung di samping hipertensi.

PENYAKIT JANTUNG KORONER (PJK)

Natural history sama seperti dengan pasien muda. Dimulai dari proses aterosklerosis awal, yang dipicu dengan adanya berbagai faktor risiko baik yang konvensional maupun yang novel (baru). Pada usia lanjut perempuan dengan menurunnya kadar estrogen, prevalensi PJK meningkat, menyamai prevalensi pada pria. PJK ini sangat sering didapatkan pada populasi usia lanjut, karena progresivitas proses aterosklerosis akibat proses menua. Di Indonesia, menurut *WHO-Community study of the elderly* di Jawa Tengah tahun 1990 angka morbiditas karena penyakit kardiovaskular pada usia lanjut menduduki tempat kedua setelah rematisme. Manifestasi klinis antara pasien PJK usia lanjut dan pasien usia dewasa muda berbeda, sehingga PJK pada usia lanjut kadang-kadang tidak atau salah terdiagnosis. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh adanya penyakit penyerta (*superimposed*). Selain itu pada pasien usila, karena sudah menurunnya aktivitas fisik, keluhan sakit dada yang biasanya terpicu oleh aktivitas fisik, tidak akan terasa. Karena itu keluhan sesak napas (dyspnea) akan lebih banyak terasa daripada nyeri dada sebagai keluhan utama, baik pada kasus angina pektoris ataupun pada infark miokard. Hal ini mungkin karena sudah terjadi perubahan pada miokard dan kelenturan perikard (*compliance*) karena proses menua sehingga terjadi gangguan fungsi diastolik ventrikel. Di samping itu dengan adanya penyakit penyerta seperti emfisem paru akan lebih memperkuat timbulnya keluhan sesak napas dibanding nyeri dada sendiri. Pada pemeriksaan fisik tidak didapatkan kelainan khusus. Kelainan seperti gallop S4 ataupun bising sistolik sering didapat juga pada pasien usila tidak dengan kelainan jantung akibat proses menua. Pemeriksaan penunjang test *treadmill* dapat dipergunakan pada pasien dengan dugaan PJK, tetapi perlu diperhatikan keterbatasannya, misal pengaruh obat antara lain digitalis ataupun kemampuan durasi latihan. Pemeriksaan *cardiac imaging* dengan *thallium scanning* dapat menolong, bila hasil tes *treadmill* negatif, sedangkan pasien tersebut sangat dicurigai menderita PJK. Pemeriksaan angiografi koroner bukan merupakan kontra indikasi untuk dilakukan pada pasien usila, tetapi tetap dengan memperhitungkan *cost* and benefit setiap tindakan.

Pengobatan pada iskemia kronik. Sebenarnya sama seperti pada usia muda. Semua faktor risiko yang dapat dimodifikasi harus diatasi. Penyakit-penyakit seperti anemia, hipertensi dan gagal jantung sering didapat pada usila, sehingga harus diperhatikan, begitu juga dengan kepatuhan minum obat. Farmaka yang diberikan sama seperti pada pederita muda, tetapi harus diperhatikan adalah mencegah polifarmasi, interaksi obat, efek samping dan pengaturan dosis obat mengingat daya metabolisme dan daya sekresi obat sudah menurun untuk mencegah intoksikasi, yang kesemuanya ini karena sudah terjadi proses menua pada semua organ. Seandainya dengan pengobatan konservatif tidak memberikan hasil yang memuaskan, PTCA (*percutaneous trans coronary angioplasty*) dapat dipertimbangkan. Lebih lanjut tindakan operasi *By-pass* arteri koroner (CABG) pada usila juga masih dapat dipertimbangkan dengan lebih hati-hati mengingat angka mortalitas, morbiditas akan lebih tinggi.

Pada infark miokard akut (IMA). Kemungkinan komplikasi yang perlu diperhatikan adalah edema paru, gagal jantung kongestif, ruptur ventrikel . Meningkatnya insidens ini belum diketahui dengan pasti patofisiologinya, ada kemungkinan karena sudah berkurangnya fungsi miokard yang masih sehat, kerusakan miokard sebelumnya, turunnya respons terhadap katekolamin, efek hipertensi atau luasnya infark. Perubahan karena proses menua terjadi perubahan pada tebal dinding ventrikel, impendans di perifer meningkat, muatan kolagen berkurang, ataupun sudah adanya proses inflamasi miokard yang kesemuanya ini mempengaruhi kerja miokard sendiri. Pengobatan juga tidak berbeda dengan pasien dewasa muda. Perlu diperhatikan efek samping dari obat tertentu, misal pemberian heparin dapat lebih mudah menimbulkan pendarahan sehingga perlu lebih ketat pengawasannya dan juga efek lidokain terhadap susunan saraf pusat yang dapat menurunkan kesadaran.

Aritmia

Karena insidens PJK dan hipertensi tinggi, aritmia lebih sering didapat dan dapat berpengaruh terhadap hemodinamik. Bila curah jantung dan tekanan darah turun banyak, berpengaruh terhadap aliran darah ke otak, dapat juga menyebabkan angina, gagal jantung. Perlu diperiksa faktor presipitasi seperti kadar elektrolit darah, efek digitalis, hipertiroidisme, anemia, emboli paru dan gagal jantung. Pengobatan dengan anti aritmia tergantung dari beratnya simtom dengan memperhatikan kekhususan pada usila seperti efek samping, dosis dan juga mengobati penyakit dasarnya, serta mengatasi faktor presipitasinya.

Bradiaritmia sering didapat pada usila, meskipun tak ada penyakit jantungnya. Hal ini berkaitan dengan perubahan pada *sinus node*, hipersensitif refleks sinus caroticus atau pengaruh obat seperti digitalis, penyekat beta, antagonis kalsium dan obat anti hipertensi lain. Pengobatan tergantung simtom yang timbul, dan dapat diberikan sulfas atropin, isoproterenol. Bila berat, dapat dipertimbangkan untuk pemasangan *pace maker* baik sementara maupun permanen.

REFERENSI

Cardiovascular Disease in the Elderly. Editor: Aronow WS, Fleg JL.New York. Marcel Dekker Inc. Ed.3. 2004

Weisfeldt ML, Lakatta EG, Gerstenblith G. Aging and cardiac disease. In: Braunwald E, editor : Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia. WB Saunders co. 1998. Ed.3. p. 1650-60.

174

MANIFESTASI KLINIS JANTUNG PADA PENYAKIT SISTEMIK

Idrus Alwi

DIABETES MELITUS

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian pada DM, diperkirakan dua pertiga dari semua kematian. Tiga perempat dari penyebab kematian ini karena penyakit jantung koroner (PJK). Penelitian menunjukkan pasien DM tipe 2 tanpa riwayat infark miokard mempunyai risiko terjadinya infark sama dengan pasien non DM yang mempunyai infark miokard sebelumnya sehingga DM saat ini dianggap sebagai *coronary risk equivalent.*

PENYAKIT JANTUNG KORONER

Angka kejadian aterosklerosis pada pembuluh darah besar dan infark miokard meningkat pada pasien diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. Diabetes melitus juga merupakan faktor risiko independen untuk penyakit jantung koroner dan angka kejadian penyakit jantung koroner berhubungan dengan lama menderita diabetes. DM tipe 2 meningkatkan risiko terjadinya PJK sebanyak 2 kali lebih besar. Diabetes melitus dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian karena PJK pada pria maupun perempuan dan peningkatan mortalitas pasca infark miokard akut. Pada pasien diabetes melitus, infark miokard tidak hanya terjadi lebih sering namun juga cenderung lebih berat dan cenderung mengakibatkan komplikasi seperti gagal jantung, syok, dan kematian. Pada pasca infark miokard akut, fatalitas pasien DM lebih tinggi daripada pasien non DM. Pasien DM dengan angina pektoris tak stabil menunjukkan mortalitas 2 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok non-DM.

Pasien diabetes melitus mungkin tidak mempunyai respons nyeri terhadap adanya iskemia miokard, kemungkinan karena disfungsi sistem saraf autonom menyeluruh. Pemantauan EKG holter menunjukkan sampai 90% episode iskemia tidak dikeluhkan (*silent*) pada pasien diabetes dengan penyakit jantung koroner; presentasi iskemia mungkin berupa sesak saat aktivitas atau episodik, edema paru, aritmia, blok jantung, atau sinkop.

Karena penyakit jantung koroner lebih sering ditemukan pada pasien diabetes melitus dan seringkali tidak berhubungan dengan gejala-gejala angina yang khas, maka *threshold* diagnosis harus rendah, terutama jika penyakit sudah berlangsung lama dan terdapat faktor risiko terkait untuk penyakit jantung koroner (misalnya hipertensi, merokok, hiperlipidemia).

KARDIOMIOPATI

Penelitian epidemiologi, autopsi, penelitian hewan dan klinis menduga adanya penyakit jantung diabetik atau kardiomiopati diabetik sebagai *entity* klinis yang berbeda yang tidak berhubungan dengan hipertensi dan penyakit jantung koroner.

Pasien diabetes melitus mungkin mengalami difungsi miokardial berupa kardiomiopati restriktif tanpa adanya penyakit jantung koroner, dengan relaksasi abnormal miokard, dan dibuktikan secara klinis dengan tekanan pengisian ventrikel kiri yang meningkat.

Mekanisme yang mendasari terjadinya kardiomiopati diabetik adalah multifaktorial antara lain gangguan metabolik berupa deplesi *glucose transporter 4*, peningkatan asam lemak bebas, perubahan metabolisme energi miokard, defisiensi karnitin dan perubahan homeostasis kalsium; fibrosis miokard dikaitkan dengan peningkatan angiotensin II, IGF-I, dan sitokin inflamasi; penyakit pembuluh kecil (mikroangiopati, penurunan cadangan aliran koroner dan disfungsi endotel), resistensi insulin (hiperinsulinemia dan penurunan sensitivitas insulin) dan neuropati autonom jantung (denervasi dan perubahan kadar katekolamin miokardial).

Manifestasi klinis kardiomiopati diabetik awalnya berupa disfungsi diastolik, mulai dari disfungsi diastolik ringan sampai berat dan berlanjut menjadi disfungsi sistolik. Prevalensi disfungsi diastolik pada pasien DM tipe 2 dengan menggunakan ekokardiografi Doppler dilaporkan cukup tinggi. Prevalensi disfungsi diastolik pada pasien DM tipe2 yang terkendali sebesar 60%. Penelitian pada pasien DM tipe2 tanpa kelainan kardiovaskular (hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, penyakit jantung koroner dan penyakit jantung valvular) mendapatkan prevalensi disfungsi diastolik 73,3%. Penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara mikroalbuminuria dengan disfungsi sistolik dan diastolik. Penelitian lain dengan menyingkirkan penyakit kardiovaskular menunjukkan tidak ada hubungan antara mikroalbuminuria dengan difungsi diastolik.

Secara histologis, pasien-pasien ini memiliki fibrosis interstisial dengan jumlah kolagen, glikoprotein, trigliserida, dan kolesterol yang meningkat pada interstisium miokard. Pada beberapa kasus ditemukan penebalan intima, deposisi hialin, dan perubahan inflamasi pada arteri-arteri intramural kecil.

Insidens gagal jantung yang tinggi dan prognosis yang buruk pada pasien DM, selain karena faktor hipertensi dan penyakit jantung koroner, dikaitkan juga dengan adanya kardiomiopati diabetik. Gagal jantung dapat terjadi pada pasien DM tanpa adanya koeksistensi dengan hipertensi dan atau stenosis arteri koroner yang bermakna. Pasien diabetes melitus memiliki risiko lebih besar mengalami gagal jantung klinis, bahkan setelah koreksi penyakit jantung koroner, hipertensi, dan kegemukan, dan mungkin kardiomiopati diabetik memberi kontribusi pada angka kesakitan dan angka kematian kardiovaskular yang meningkat pada pasien DM. Ada beberapa bukti menunjukkan terapi insulin memperbaiki disfungsi miokardial.

Mengingat prevalensi kardiomiopati diabetik diketahui cukup tinggi pada pasien DM tipe 2 yang asimtomatik, maka untuk mencegah progresivitas menjadi gagal jantung perlu ditegakkan diagnosis secara dini. Deteksi dini kardiomiopati diabetik dapat dilakukan dengan pemeriksaan ekokardiografi Doppler baik untuk melihat disfungsi diastolik dengan berbagai stadiumnya yaitu; abnormalitas relaksasi (disfungsi diastolik ringan), pseudonormal (disfungsi diastolik sedang), gangguan restriksi (disfungsi diastolik berat), maupun disfungsi sistolik.

Penatalaksanaan kardiomiopati diabetik adalah dengan pengendalian gula darah. Pengobatan lain yang mungkin efektif dalam mencegah atau menghambat kardiomiopati diabetik antara lain : inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan antagonis reseptor angiotensin. Obat lain yang menunjukkan manfaat pada penelitian hewan antara lain antagonis kalsium, terapi penurun lipid, antioksidan dan obat *insulin sensitizer*

OBESITAS

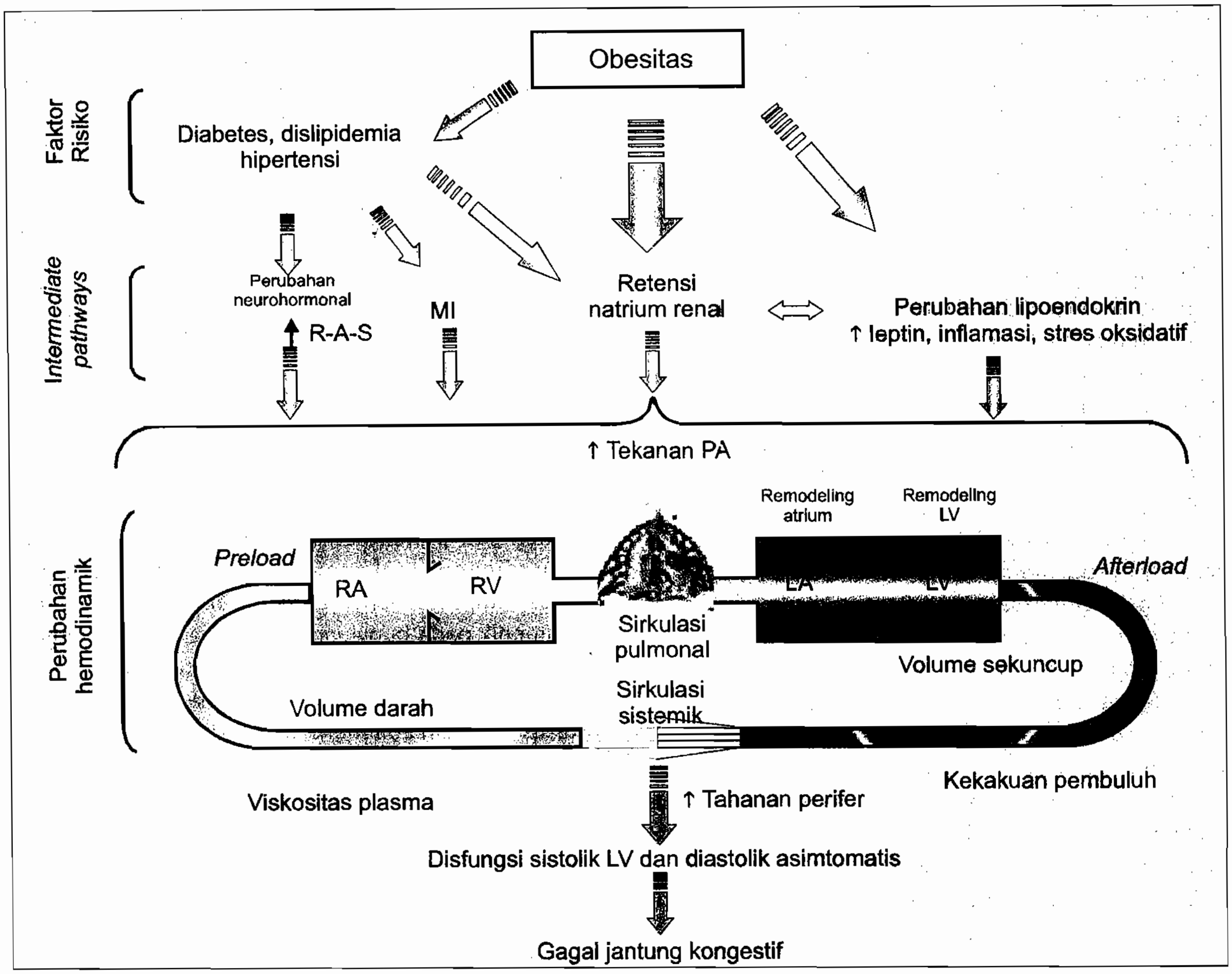
Penelitian klinis dan epidemiologi menunjukkan obesitas mempunyai hubungan kuat dengan semua faktor risiko kardiovaskular. Obesitas berat, terutama jika terjadi pada distribusi tubuh bagian atas, berhubungan dengan peningkatan angka kesakitan dan kematian kardiovaskular. Meskipun obesitas itu sendiri tidak dianggap sebuah penyakit, namun jelas terdapat peningkatan prevalensi hipertensi, intoleransi glukosa, dan penyakit jantung koroner aterosklerotik pada pasien-pasien yang obes.

Jaringan adiposa merupakan sumber beberapa molekul yang potensial patogenik seperti : kelebihan asam lemak nonesterifikasi, sitokin (*tumor necrosis factor-a*), resistin, adiponektin, leptin dan PAI-1. Kadar CRP yang tinggi juga ditemukan pada obesitas yang menunjukkan kondisi proinflamasi. Mekanisme yang mendasari hubungan antara obesitas abdominal (sebagian obesitas viseral) dan sindrom metabolik belum sepenuhnya diketahui dan tampaknya kompleks. Diduga jaringan adiposa obes melepas kelebihan asam lemak dan sitokin yang menginduksi resistensi insulin.

Pasien mempunyai abnormalitas sistem kardiovaskular yang berbeda, dengan ciri peningkatan volume darah total and sentral, curah jantung dan tekanan pengisian ventrikel kiri. Tekanan pengisian ventrikel kiri seringkali berada di batas atas normal dan meningkat secara berlebihan dengan latihan. Sebagai hasil *overload* volume kronik, dapat terjadi hipertrofi jantung eksentrik dengan dilatasi dan fungsi ventrikel yang abnormal.

Secara patologis, terdapat hipertrofi ventrikel kiri dan pada beberapa kasus, hipertrofi ventrikel kanan dan dilatasi jantung menyeluruh, yang bukan hanya karena infiltrasi lemak pada miokardium. Meskipun pasien-pasien ini mungkin mengalami kongesti paru, edema perifer dan intoleransi latihan, kesadaran terhadap temuan-temuan ini mungkin tidak dipikirkan pada sebagian besar pasien obes.

Penurunan berat badan merupakan terapi yang paling efektif dan menghasilkan pengurangan volume darah dan kembalinya curah jantung menjadi normal. Namun, penurunan berat badan secara mendadak mungkin berbahaya, karena pernah dilaporkan aritmia jantung dan kematian mendadak dikarenakan ketidakseimbangan elektrolit.


Obesitas
Faktor Risiko
Diabetes, dislipidemia hipertensi
Intermediate pathways
Perubahan neurohormonal
R-A-S
MI
Retensi natrium renal
Perubahan lipoendokrin
↑ leptin, inflamasi, stres oksidatif
↑ Tekanan PA
Perubahan hemodinamik
Remodeling atrium
Remodeling LV
Preload
RA
RV
LA
LV
Afterload
Sirkulasi pulmonal
Sirkulasi sistemik
Volume sekuncup
Volume darah
Viskositas plasma
↑ Tahanan perifer
Kekakuan pembuluh
Disfungsi sistolik LV dan diastolik asimtomatis
Gagal jantung kongestif

Gambar 1. Mekanisme disfungsi jantung pada obesitas

MALNUTRISI DAN DEFISIENSI VITAMIN

Pada pasien di mana asupan protein, kalori, atau keduanya sangat kurang, jantungnya mungkin menjadi kecil, pucat, dan lemah dengan atrofi miofibril dan edema interstisial. Tekanan sistolik dan curah jantungnya rendah, dan tekanan nadi sempit. Edema generalisata sering dijumpai dan disebabkan karena kombinasi beberapa faktor, termasuk penurunan tekanan onkotik serum dan disfungsi miokardial. Keadaan malnutrisi berat, pada kasus kekurangan kalori disebut *marasmus* dan pada kasus kekurangan protein yang relatif disebut *kwashiorkor*, sangat sering dijumpai di negara-negara yang kurang berkembang. Namun penyakit jantung nutrisional yang bermakna mungkin juga terjadi di negara-negara maju, terutama pada pasien dengan penyakit kronis seperti AIDS, pada pasien dengan anoreksia nervosa, dan pada pasien dengan gagal jantung berat di mana terdapat hipoperfusi gastrointestinal dan kongesti vena yang mungkin mengarah kepada anoreksia dan malabsorpsi. Operasi jantung terbuka mempunyai risiko yang lebih besar pada pasien kekurangan gizi, dan pasien mungkin bermanfaat dengan pemberian hiperalimentasi praoperatif.

DEFISIENSI TIAMIN (BERI-BERI)

Pada banyak kasus, malnutrisi diikuti dengan kekurangan tiamin, meskipun hipovitaminosis ini mungkin juga muncul dengan keberadaan protein dan asupan kalori yang cukup, terutama di Timur, di mana nasi yang kekurangan tiamin menjadi komponen makanan utama. Di negara-negara Barat, penggunaan tepung yang luas yang diperkaya dengan tiamin menghambat adanya kekurangan tiamin terutama pada pecandu alkohol dan *food faddist*. Pengukuran *thiamine-pyrophosphate effect* (TPPE) secara biokimia dapat menghitung cadangan tiamin. TPPE yang meningkat, merupakan indikasi kekurangan tiamin. ditemukan pada 20 sampai 90% pasien dengan gagal jantung kronis. Kekurangan tersebut nampaknya disebabkan oleh asupan makanan yang dikurangi dan peningkatan ekskresi tiamin urin yang dinduksi obat. Pemberian tiamin akut pada pasien-pasien ini akan meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan pembuangan garam dan air.

Secara klinis, biasanya terdapat bukti malnutrisi umum, neuropati perifer, glossitis, dan anemia. Sindrom kardiovaskular khas adalah gagal jantung dengan peningkatan curah jantung, takikardia, dan seringkali tekanan pengisian bagian kiri dan kanan jantung meninggi. Penyebab utama keadaan jantung *high-output* ini adalah depresi vasomotor, mekanisme yang tepat belum diketahui namun mengarah pada penurunan resistensi vaskular sistemik. Pemeriksaan jantung menunjukkan tekanan nadi melebar, takikardia, bunyi jantung ketiga (*gallop*) dan, seringkali terdengar murmur sistolik apikal.

EKG mungkin menunjukkan voltase yang menurun, interval QT yang memanjang, dan kelainan-kelainan gelombang T. Pemeriksaan foto *Rontgen* dada umumnya menunjukkan jantung membesar dengan tanda-tanda gagal jantung kongestif. Respons pada tiamin seringkali diamati, dengan peningkatan resistensi vaskular sistemik, penurunan curah jantung, hilangnya kongesti paru, dan penurunan dimensi jantung yang sering terjadi dalam12 sampai 48 jam. Meskipun respons pada pemberian digitalis dan diuretik mungkin buruk sebelum terapi tiamin, obat tersebut mungkin penting setelah diberikan tiamin, karena ventrikel kiri mungkin tidak mampu mengatasi beban kerja yang meningkat yang dikarenakan kembalinya tonus vaskular.

DEFISIENSI VITAMIN B_6, B_{12}, DAN FOLAT

Vitamin-vitamin ini merupakan kofaktor pembantu dalam metabolisme homosistein yang mungkin memberikan kontribusi dalam sebagian besar kasus hiperhomosisteinemia pada populasi umum. Hiperhomosisteinemia dihubungkan dengan meningkatnya risiko aterosklerosis. Namun, keuntungan klinis menormalkan peninggian kadar homosistein masih belum terbukti.

PENYAKIT TIROID

Hormon tiroid memberikan pengaruh yang besar pada sistem kardiovaskular dengan sejumlah mekanisme langsung atau tidak langsung. Efek kardiovaskular penting pada hipo- dan hipertiroidisme. Hormon tiroid menyebabkan peningkatan pada metabolisme dan konsumsi oksigen seluruh tubuh yang secara tidak langsung memberikan beban kerja tambahan pada jantung. Selain itu, meskipun mekanisme yang jelas belum didefinisikan, hormon tiroid memberikan efek langsung inotropik, kronotropik, dan dromotropik yang mirip dengan apa yang terlihat dengan stimulasi adrenergik (misalnya takikardia, peningkatan curah jantung). Hormon tiroid meningkatkan sintesis miosin dan Na+, K+-ATPase, seperti halnya dengan densitas reseptor miokardial a-adrenergik.

HIPERTIROIDISME

Manifestasi kardiovaskular hipertiroidisme termasuk berdebar, hipertensi sistolik, lelah atau, pada pasien-pasien dengan penyakit jantung tersembunyi, angina atau gagal jantung. Takikardia sinus ditemukan pada sekitar 40% pasien dan fibrilasi atrial pada sekitar 15% pasien. Penemuan-penemuan lainnya termasuk prekordium hiperdinamik, tekanan nadi melebar, peningkatan pada intensitas bunyi jantung pertama dan komponen pulmonik pada bunyi jantung kedua, dan bunyi jantung ketiga. Peningkatan angka kejadian prolaps katup mitral berhubungan dengan hipertiroidisme, dan pada beberapa kasus mungkin ada murmur mid sistolik yang terdengan paling jelas pada *left sternal border* dengan atau tanpa *systolic ejection click*. *Means-Lerman scratch* adalah suara sistolik yang kasar, terdengar pada ruang interkostal kedua kiri selama ekspirasi; karena pergesekan perikardium hiperdinamik pada pleura.

Pasien lanjut dengan hipertiroidisme, yang disebut *apathetic hyperthyroidism*, mungkin muncul hanya berupa manifestasi kardiovaskular tirotoksikosis, seperti fibrilasi atrial, yang mungkin resisten terhadap terapi sampai hipertiroidisme dapat terkendali. Angina pektoris dan gagal jantung kongestif jarang terjadi kecuali ada penyakit jantung yang tersembunyi, dan pada banyak kasus gejala-gejala akan hilang dengan pengobatan hipertiroidisme.

HIPOTIROIDISME

Manifestasi kardiak hipotiroidisme termasuk penurunan curah jantung, volume sekuncup (*stroke volume*), frekuensi jantung, tekanan darah, dan tekanan nadi. Pada sekitar sepertiga pasien terdapat efusi perikardial yang jarang menimbulkan tamponad. Permeabelitas kapiler yang meningkat menyebabkan efusi perikard dan pleura. Tanda-tanda klinis lainnya mencakup kardiomegali, bradikardia, denyut nadi melemah dan bunyi jantung menjauh. Meskipun tanda-tanda dan gejala miksedema mungkin mengarah ke diagnosis gagal jantung kongestif, tanpa adanya penyakit jantung lainnya, kegagalan miokard jarang dijumpai. EKG umumnya menunjukkan sinus bradikardia dan voltase rendah dan mungkin menunjukkan interval QT memanjang, penurunan voltase gelombang P, waktu konduksi AV memanjang, gangguan-gangguan konduksi intraventrikular dan kelainan gelombang ST-T non-spesifik. Foto *rontgen* dada mungkin menunjukkan kardiomegali, seringkali dengan konfigurasi "*water bottle*", efusi pleura, dan, pada beberapa kasus, terdapat gagal jantung kongestif. Secara patologis, jantungnya pucat, dilatasi, dan *flabby*, seringkali dengan pembengkakan miofibril, hilangnya, dan fibrosis interstisial.

Pasien hipotiroidisme seringkali mengalami peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida, dan penyakit aterosklerosis arteri koroner berat. Sebelum pengobatan dengan hormon tiroid, pasien hipotiroidisme seringkali tidak mengalami angina pektoris, kemungkinan karena kebutuhan metabolik yang rendah. Angina dan infark miokard mungkin terjadi selama permulaan penggantian hormon tiroid, terutama pada pasien-pasien berusia lanjut dengan penyakit jantung yang tersembunyi. Oleh karena itu, penggantian harus dilaksanakan dengan hati-hati, dimulai dengan dosis rendah yang ditingkatkan secara berkala.

KARSINOID GANAS

Tumor-tumor ini terdiri dari sejumlah amin vasoaktif (misalnya serotonin), kinin, indol, dan bahan-bahan lain yang dipercaya mengakibatkan diare, *flushing*, dan tekanan darah yang labil. Lesi kardiak, karena karsinoid gastrointestinal, hampir hanya ditemukan pada sisi kanan jantung dan hanya muncul saat ada metastasis ke hati, menunjukkan bahwa substansi yang mengakibatkan lesi tersebut diinaktivasi oleh jalur yang melalui hati dan paru-paru. Lesi-lesi yang serupa muncul pada sisi kiri jantung saat terdapat *shunt* kanan ke kiri atau ketika terdapat tumor pada paru-paru. Lesi-lesi ini berupa *fibrous plaques* pada endotelium ruang jantung, katup, dan pembuluh besar jantung. Plak-plak ini, yang mengakibatkan distorsi pada katup-katup jantung, terdiri dari sel-sel otot halus yang tertanam pada stroma dari mukopolisakarida asam dan kolagen dan kemungkinan disebabkan oleh penyembuhan luka endotel.

Gejala klinisnya seringkali berupa regurgitasi trikuspid, stenosis pulmonal, atau keduanya. Pada beberapa kasus keadaan jantung *high-output* mungkin terjadi, kemungkinan akibat penurunan resistensi vaskular sistemik yang disebabkan oleh substansi vasoaktif yang dilepaskan oleh tumor. Progresi lesi-lesi kardiak tampaknya tidak terpengaruh oleh antagonis serotonin, dan, pada pasien yang memiliki gejala berat, diindikasikan penggantian katup. Spasme arteri koroner, kemungkinan disebabkan oleh substansi vasoaktif dalam sirkulasi, mungkin ditemukan pada pasien sindrom karsinoid.

FEOKROMOSITOMA

Selain menyebabkan hipertensi labil atau menetap, kadar katekolamin dalam sirkulasi yang tinggi yang disebabkan oleh peokromositoma juga mungkin menyebabkan kerusakan miokard langsung. Nekrosis miokard fokal dan infiltrasi sel inflamasi ditemukan pada sekitar 50% pasien yang meninggal karena peokromositoma dan mungkin berperan dalam gagal ventrikel kiri yang bermakna dan edema paru. Selain itu, hipertensi menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri. Fungsi ventrikel kiri dan gagal jantung kongestif mungkin menghilang setelah pengangkatan tumor.

AKROMEGALI

Efek hormon pertumbuhan yang berlebihan pada fungsi jantung mengakibatkan gagal jantung kongestif yang mungkin disebabkan oleh curah jantung yang tinggi, disfungsi diastolik yang disebabkan oleh hipertrofi ventrikel (dengan peningkatan pada ukuran atau ketebalan dinding ruang ventrikel kiri), atau disfungsi sistolik global. Hipertensi muncul pada sampai sepertiga pasien dengan ciri supresi aksis renin aldosteron dan peningkatan pada jumlah sodium tubuh dan volume plasma. Penyakit jantung muncul pada sekitar sepertiga pasien akromegali, dan berhubungan dengan penggandaan risiko kematian karena penyakit jantung.

Manifestasi kardiovaskular pada penyakit sistemik lain seperti penyakit kolagen akan dibahas dalam bab tersendiri.

REFERENSI

Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men. A meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2000; 23:962-8.

Goldberg RB. Cardiovascular disease in diabetic patients. Med Clin North Am 2000; 84:81-93.

Colucci WS, Price DT. Cardiac tumors, cardiac manifestations of systemic diseases, and traumatic cardiac injury. In: Kasper et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 th Ed.New York. McGraw Hill.2005.p.1420-5.

Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:229-34.

James RW. Diabetes and other coronary heart disease risk equivalents. Curr Opin Lipidol 2001; 12:425-31.

Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. N Engl J Med 2000; 342:1040-2.

Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willet WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. J Am Coll Cardiol 2002; 40:954-60.

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willet WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. 20 years of follow up. Arch Intern Med 2001; 161:1717-23.

Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. Diabetes Care 2001; 24:1422-7.

Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. Diabetes Care 1998; 21:69-75.

Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H: Outcome of unstable angina in
patients with diabetes mellitus. Diab Med 1997; 14:209-13.

Nichols GA, Gullion CM, Koro CF, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type diabetes. An update. Diabetes Care 2004;27:1879-84.

NHLBI Working Group on Cellular and Molecular Mechanism of Diabetic Cardiomyopathy. 1998

Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease and diabetes. Diabetes Care 2003;26:230-7.

Bell DSH. Heart failure. The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. Diabetes Care 2003;26:2433-41.

Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, Ohmori K, Matsuo H. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of type II diabetic rat model. Circulation 2000;101:899-907.

Alwi I. Deteksi dini dan tatalaksana kardiomiopati diabetik. In: Alwi I, Widjaya IP, Nasution SA. Prosiding Simposium Pendekatan Holistik Penyakit Kardiovaskular IV. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Departemen Penyakit Dalam FKUI. 2005.p.128-38.

Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomiopathy. A nationwide case-control study. Diabetes Care 2003;26:2791-5.

Bell DSH. Diabetic cardiomiopathy. Diabetes Care 2003;26:2949-51

Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? Heart 2001; 85:247-8.

Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8:65-73.

Porier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; 24:5-10.

Nugroho BS, Rahman AM, Suryadipradja RM, Waspadji S. Diastolic
dysfunction in type diabetes mellitus without cardiovascular abnormality. Acta Med Indones 2003; 35:131-5.

Alwi I, Harun S, Soehardjono et al. Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients without cardiovascular disease: the association with microalbuminuria. Med J Indones 2005;14:169-72

Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanism, and therapeutic implications. Endocrine Reviews 2004; 25(4):543-67.

Grundy SM, Howard B, Smith S, Eckek R, Redberg R, Bonow RO. Diabetes and cardiovascular disease. Executive summary. Conference Proceeding for Healhcare Professionals from a Special Writing Group of the
American Heart Association. Circulation 2002; 105:2231-9.

Feuvray D. Diabetic cardiomyopathy. Arch Mal Coeur 2004; 97:261-5.

Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaption of the heart in diabetes: Part II. Potential mechanisms. Circulation 2002;105:1861-70.

Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2003; 42:328-35.

Mottram PM, Marwick TH. Assesment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. Heart 2005; 91:681-95.

Nesto RW. Diabetes and heart disease. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7 th Eds. In: Zipes, Libby, Bonow, Braunwald. Eds. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2005. p.1355-66.

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342:145-60.

Alwi I. Sindrom metabolik sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner. In:Setiati S, Alwi I, Simadibrata M et al Eds. Proceeding Simposium Curent Diagnosis and Treatment in Internal Medicine 2004. Jakarta; Pusat Informasi dan Penerbitan Departemen Penyakit Dalam FKUI..2004.p.213-24

Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol & Metab. 2004; 89(6):2595-600.

175

PENYAKIT JANTUNG PADA PENYAKIT JARINGAN IKAT

Idrus Alwi

LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang melibatkan berbagai organ dengan manifestasi klinis yang sangat bervariasi. Komplikasi pada jantung merupakan salah satu manifestasi klinis LES yang mempengaruhi morbiditas dan mortalitas. Mortalitas karena kelainan kardiovaskular menempati urutan ketiga setelah infeksi dan gagal ginjal. Salah satu laporan menunjukkan mortalitas karena perikarditis/miokarditis pada pasien LES sebesar 15%.

Kelainan kardiovaskular sering dijumpai pada pasien LES pada penelitian klinis dan *post mortem*. Gambaran patologis adalah pankarditis yang melibatkan perikard, miokard, endokard, katup jantung, dan pembuluh darah. Perikarditis (efusi perikard) merupakan kelainan jantung yang paling sering ditemukan yaitu 21-54%, kelainan valvular 28-44%, dan kelainan miokard 5-20%.

Seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup pasien LES dan teknik diagnostik, penyakit jantung pada LES menjadi lebih sering ditemukan. Dengan menggunakan ekokardiografi 2-D, Doppler, dan ekokardiografi transesofageal prevalensi kelainan jantung pada LES cukup tinggi di mana sebagian besar kasus secara klinis tidak tampak.

Faktor yang diduga berhubungan dengan kelainan jantung pada pasien LES antara lain aktivitas penyakit, lama penyakit, lama penggunaan steroid dan antibodi antikardiolipin.

Patofisiologi

Patofisiologi komplikasi pada organ pada pasien LES belum jelas. Diduga terdapat deposit kompleks imun pada organ disertai dengan aktivasi komplemen. Faktor imunologis diduga berperan penting pada patogenesis berbagai bentuk serositis (seperti pleuritis dan perikarditis), miokarditis dan endokarditis pada LES. Hal ini didukung berdasarkan pengamatan sebagai berikut:

- terdapat kompleks imun, ANA, antibodi anti dsDNA dan sel LES yang khas pada cairan perikard pasien LES.
- ditemukan deposit kompleks imun pada pembuluh darah perikard pada penelitian imunopatologi jaringan jantung pada kasus LES fatal yang diautopsi serta IgG, IgM dan C3 pada arteriol perikard pasien LES yang mengalami perikarditis konstriktif.
- konsentrasi komplemen hemolitik cairan perikard pasien LES menurun dan ditemukan komplemen spesifik C1q, C4, dan C3 pada cairan perikard. Terdapat aktivasi komplemen jalur klasik (melalui IgM) dan alternatif (melalui IgA) *in vivo* pada cairan perikard pasien LES.
- ditemukan deposit imunoglobulin granular dan komponen komplemen pada dinding pembuluh darah miokard.
- lesi endokarditis Libman-Sacks mengandung imunoglobulin dan komplemen.

Spektrum Kelainan Jantung pada LES

Penelitian ekokardiografi pasien LES yang dilakukan di Divisi Kardiologi Departemen Penyakit Dalam menunjukkan efusi perikard ditemukan pada 13 pasien (36,11%), masing-masing 3 pasien (8,33%) dengan efusi perikard sedang dan berat dan 8 pasien (27,78%) dengan efusi perikard ringan. Hanya pasien dengan efusi perikard berat menunjukkan gambaran EKG *low voltage* tanpa gejala klinis perikarditis. Spektrum kelainan jantung yang didapatkan pada pemeriksaan ekokardiografi 36 pasien LES dapat dilihat pada tabel 1.

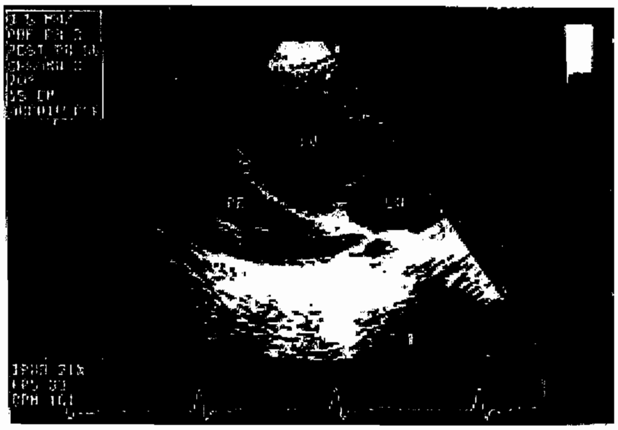
Tabel 1. Spektrum Kelainan Jantung pada LES dengan Pemeriksaan Ekokardiografi dan Hubungannya dengan Aktivitas Penyakit

Kelainan Jantung	n	%	LES Aktif	LES Tak Aktif
Efusi perikard	13	36,11	11	2
- Ringan	10	27,78	8	2
- Sedang	2	5,56	2	0
- Berat	1	2,78	1	0
Pembesaran ruang jantung				
- Dilatasi atrium kiri	2	5,56	2	0
- Dilatasi ventrikel kiri	2	5,56	1	1
Hipertrofi ventrikel kiri	3	8,33	2	1
Disfungsi sistolik ventrikel kiri	5	13,88	5	0
Disfungsi diastolik ventrikel kiri	2	5,56	2	0
Hipokinetik global	3	8,33	3	0
Hipokinetik segmental	2	5,56	2	0
Kelainan valvular				
- Prolaps katup mitral	3	8,33	2	1

Ismail dkk.

Penelitian mengenai hubungan aktivitas penyakit LES dengan kejadian efusi perikard menunjukkan efusi perikard lebih sering ditemukan pada LES aktif dibandingkan LES yang tidak aktif.

Pada gambar 1 dapat dilihat efusi perikard masif pada LES dengan pemeriksaan ekokardiografi.



Gambar 1. Efusi perikard berat pada pemeriksaan ekokardiografi (*Parasternal Long Axis View*)

Perikarditis dan Efusi Perikard pada LES

Keterlibatan perikard pada LES pertama kali dilaporkan oleh Keefer dan Felty, pada 1924 dan merupakan kelainan jantung yang paling sering ditemukan. Perikarditis yang tampak secara klinis dilaporkan berkisar antara 23-30%. Data dari beberapa penelitian mendapatkan keterlibatan perikard secara klinis, ekokardiografis, dan histopatologis masing-masing 29%, 37%, dan 66%.

Pada beberapa penelitian baik dengan atau tanpa kontrol menunjukkan prevalensi efusi perikard berkisar antara 21-54%.

Angka kejadian tamponad jantung pada LES dilaporkan kurang dari 10%. Pada penelitian terhadap 395 pasien LES, ditemukan kejadian perikarditis pada 75 pasien (19%), dengan episode tamponad jantung pada 10 pasien (13% dari kasus perikarditis, 2,5% dari seluruh kasus LES). Laporan penelitian lain secara retrospektif terhadap 88 pasien LES selama enam tahun didapatkan kejadian perikarditis pada 29,5% pasien, di mana perikarditis merupakan manifestasi pertama pada 9 pasien (10,2%). Dua dari sembilan pasien perikarditis tersebut (2,3% dari seluruh kasus LES) mengalami tamponad sebagai manifestasi pertama penyakit.

Manifestasi Klinis

Gambaran klinis perikarditis lupus biasanya khas, dengan keluhan nyeri substernal atau perikardial yang diperberat oleh gerakan napas dan batuk yang berkurang bila membongkok ke depan. Dapat terdengar suara gesekan perikard (*pericardial friction rub*). Terdapat hubungan yang bermakna antara keluhan nyeri dada dengan *pericardial friction rub* dan efusi perikard. Suara *friction rub* yang khas ditemukan hanya pada 5% dari 520 kasus LES. Keluhan-keluhan ini bisa berat dan menetap atau hanya ringan dan sesaat. Keluhan dapat menghilang dalam beberapa jam atau minggu dan sering berulang dalam periode beberapa tahun. Namun demikian, perikarditis mungkin ditemukan dalam keadaan tanpa nyeri dan secara klinis tanpa gejala. Pada keadaan tamponad dapat ditemukan pulsus paradoks, tekanan vena jugularis (JVP) meningkat, hipotensi dan pembesaran hati, selain gejala dan tanda perikarditis lain. Salah satu laporan menunjukkan nyeri dada, sesak napas, dan *pericardial rub* ditemukan masing-masing pada 40% pasien tamponad. Sedangkan pulsus paradoks hanya ditemukan pada satu di antara empat kasus tamponad yang diperiksa.

Elektrokardiografi (EKG)

Perubahan elektrokardiografi (EKG) dapat mengkonfirmasi diagnosis klinis perikarditis akut pada pasien LES. Perubahan EKG pada perikarditis terjadi dalam beberapa jam atau beberapa hari setelah awitan nyeri dada. Gambaran EKG yang khas pada fase akut yaitu ditemukannya gelombang T yang tinggi dan elevasi ST yang konkaf.

Pada keadaan di mana terdapat efusi perikard dapat ditemukan penurunan voltage QRS (*low voltage*) dan gelombang T datar. Jika terdapat gambaran *electrical alternans*, mungkin ditemukan efusi perikard masif dan tamponad jantung.

Foto Toraks

Pada perikarditis akut yang disertai adanya efusi perikard dapat terlihat kardiomegali dan perubahan konfigurasi *silhoutte* jantung. Gambaran pembesaran *silhoutte* ini baru terjadi jika cairan yang terkumpul dalam ruang perikard sekurang-kurangnya 250 ml.

Laboratorium

Perikarditis umumnya terjadi selama periode aktif penyakit sehingga biasanya ditemukan tanda aktivitas penyakit pada pemeriksaan darah antara lain kadar komplemen rendah, anti dsDNA meningkat, dapat ditemukan sel LE, dan kadar LED meningkat.

Ekokardiografi

Diagnosis efusi perikard ditegakkan berdasarkan adanya gambaran area bebas eko (*ekokardiografi free space*) di antara gambaran eko epikard dan perikard posterior. Adanya efusi perikard dapat diperiksa pada *parasternal long axis, short axis*, dan *apical four chamber view*. Pemeriksaan dilakukan pada tingkat muskulus papilaris atau apeks ventrikel kiri. Dengan pemeriksaan ekokardiografi 2-D, perkiraan jumlah cairan lebih akurat, identifikasi struktur jantung lebih jelas, dan efusi berkantong (*pocket*) dapat dideteksi lebih baik.

PERIKARDIOSENTESIS

Perikardiosentesis diagnostik hanya dilakukan pada keadaan di mana dipikirkan perikarditis purulenta.

Analisis Cairan Perikard

Cairan perikard pada LES berwarna kekuning-kuningan sampai kemerahan, eksudatif, dan jumlah sel leukosit tinggi, dengan dominasi sel PMN. Sel LE yang khas mungkin ditemukan pada sedimen sel yang disentrifugasi, yang menyokong diagnosis LES sebagai penyebab perikarditis. Analisis cairan perikard pada 10 episode tamponad menunjukkan volume cairan bervariasi antara 300-1400 ml. Cairan efusi khas eksudat dengan kadar protein rata-rata 4,8 mg/dl (2,7-4,8).

Secara keseluruhan, analisis cairan perikard menunjukkan leukositosis dengan neutrofil > 90%. Hasil analisis ini menyerupai gambaran analisis perikard perikarditis bakterial, yang dapat ditemukan juga pada pasien LES yang mendapat terapi steroid. Beberapa laporan lain menunjukkan penurunan aktivitas komplemen dan ANA meningkat.

Gambaran Histopatologi

Gambaran patologi perikard pada pasien LES dipengaruhi oleh terapi steroid. Pada penelitian autopsi terhadap 28 pasien LES didapatkan bahwa sebelum masa terapi steroid, kasus-kasus autopsi menunjukkan perikarditis fibrinosa difus atau fokal. Dengan penggunaan steroid yang luas untuk pengobatan, perikarditis fibrosa lebih sering ditemukan.

Diagnosis

Diagnosis perikarditis akut ditentukan bila ditemukan nyeri dada yang khas dan/atau suara gesekan perikard dan perubahan EKG yang khas. Diagnosis efusi perikard juga dapat ditegakkan jika pada pemeriksaan ekokardiografi M mode ditemukan pemisahan epikard dan perikard, baik pada fase sistolik maupun diastolik. Selain itu, pada pemeriksaan ekokardiografi 2-D tampak gambaran daerah bebas eko posterior di antara dinding ventrikel kiri.

Diagnosis tamponad ditentukan bila pada pemeriksaan ekokardiografi ditemukan kolaps atrium kanan dan kolaps diastolik ventrikel kanan, yang menunjukkan spesifisitas 100% pada pasien tamponad yang dikonfirmasi dengan kateterisasi. Ini merupakan teknik diagnostik non-invasif terbaik untuk diagnosis tamponad.

Untuk menentukan etiologi efusi perikard pada pasien LES dilakukan analisis cairan perikard, pemeriksaan ANA anti dsDNA, komplemen, dan sel LE pada cairan perikard. Untuk menyingkirkan kemungkinan perikard septik, dilakukan pemeriksaan kultur cairan perikard.

Karena risiko komplikasi pada tindakan perikardiosentesis cukup besar, diagnosis etiologi ditegakkan secara klinis. Bila pasien LES dalam keadaan aktif, maka efusi perikard pada LES secara klinis dianggap sebagai bagian dari serositis LE. Tetapi jika efusi perikard merupakan satu-satunya manifestasi aktivitas LES dan terdapat kecurigaan perikarditis septik dapat dilakukan perikardiosentesis diagnostik.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan perikarditis lupus terutama tergantung pada beratnya kondisi perikarditis dan memperhatikan aktivitas penyakit LES di luar jantung. Pasien perikarditis simtomatik akut harus dirawat di rumah sakit karena perkembangan efusi ke arah tamponad jantung tidak dapat diprediksi. Pasien perlu istirahat sampai nyeri dada dan demam hilang karena aktivitas akan memperburuk gejala.

Pasien LES dengan gejala ringan dan dengan efusi perikard ringan atau tanpa efusi perikard dapat diterapi dengan salisilat 1 gram setiap 4 jam sampai tercapai kadar terapi 20-30 mg/hari. Atau dapat juga diberikan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) lain seperti indometasin 100-150 mg/hari. Jika tidak ada respons, dapat ditambahkan antimalaria hidroksiklorokuin sulfat 200 mg sehari (5-7mg/kgBB/hari), klorokuin fosfat 250 mg/hari, atau kuinakrin hidroklorida 100 mg/hari. Bila perlu, dapat diberikan prednison 2,5-10 mg/hari. Pada keadaan yang lebih berat, dapat diberikan prednison 20-40 mg/hari. Efusi perikard masif diberikan terapi prednison dosis tinggi 60-100 mg/hari. Pada pasien yang sangat kritis, steroid dosis tinggi (1 g metil prednisolon intravena) yang diberikan secara parenteral, dapat mengurangi gejala dengan cepat dan mengurangi tingkat efusi secara bertahap.

MIOKARDITIS DAN ABNORMALITAS MIOKARD

Pada evaluasi klinis pasien LES, prevalensi miokarditis dilaporkan berkisar antara 8-25%. Pada penelitian prospektif manifestasi kardiovaskular pada 100 pasien LES, kejadian miokarditis didapatkan 14%.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis miokarditis pada LES sama dengan miokarditis yang berasal dari infeksi viral atau beberapa penyebab lain. Tanda paling awal adalah takikardia yang tak sesuai dengan demam. Pasien dapat mengalami sesak atau berdebar. Pada pemeriksaan fisis, sering ditandai titik impuls maksimal pada linea aksilaris anterior, dapat ditemukan juga murmur, irama gallop dan/atau manifestasi gagal jantung kongestif. Pada pemeriksaan EKG dapat ditemukan takikardia sinus atau aritmia ventrikular. Pemeriksaan foto toraks dapat terlihat jantung membesar secara difus.

Biopsi Endomiokardial

Biopsi endomiokardial telah digunakan untuk diagnosis miokarditis LES pada sejumlah kecil pasien LES. Tindakan ini tidak hanya menunjang diagnostik tetapi juga menentukan perluasan miokarditis pada LES.

Gambaran Histopatologi

Abnormalitas patologis bervariasi sesuai beratnya miokarditis, biasanya terdiri atas fokus kecil sel plasma interstisial dan infiltrasi limfosit dan jarang terjadi inflamasi interstisial difus. Dapat ditemukan juga perubahan fibrinoid dan *hematoxyllin bodies*. Pada pasien yang mendapat terapi steroid sering ditemukan fibrosis miokard.

Diagnosis

Diagnosis miokarditis LES sering sulit ditegakkan secara klinis karena faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan gagal jantung kongestif mungkin ditemukan seperti anemia, hipertensi yang tak terkontrol, infeksi sistemik, penyakit valvular atau retensi garam dan air yang berasal dari penyakit ginjal atau penggunaan kortikosteroid sistemik.

Diagnosis klinis miokarditis LES ditegakkan berdasarkan kombinasi keadaan sebagai berikut

- Takikardia saat istirahat yang tak sesuai dengan suhu tubuh
- Perubahan ST-T nonspesifik pada pemeriksaan EKG
- Satu atau lebih keadaan berikut: kardiomegali pada pemeriksaan *rontgen* dada tanpa adanya efusi perikard, irama derap (*gallop*), gagal jantung kongestif, aritmia ventrikular dan peningkatan kadar enzim CKMB

Penatalaksanaan

Pasien LES dengan miokarditis akut diterapi dengan prednison sekurang-kurangnya 1 mg/kgBB/hari. Obat sitotoksik seperti azatioprin dan siklofosfamid juga pernah digunakan pada beberapa pasien.

ENDOKARDITIS DAN PENYAKIT JANTUNG VALVULAR

Endokarditis pertama kali dilaporkan oleh Libman dan Sacks pada tahun 1924, jauh sebelum hubungannya dengan LES diketahui. Lesi endokarditis ini secara patologis berbeda dengan endokarditis karena etiologi lain, dan dipercayai karakteristik untuk LES, yaitu berupa vegetasi *verrucous*, non-bakterial, 3-4 mm pada katup dan/atau permukaan endokard mural. Vegetasi ini dapat tunggal atau berkelompok berupa kluster seperti mulberry. Katup yang sering terkena adalah katup mitral.

Vegetasi Libman Sacks ditemukan 35-65% pada penelitian autopsi awal pasien LES, namun tidak ditemukan gejala secara klinis (*silent*) dan pengaruhnya terhadap hemodinamik kecil. Penelitian *post mortem* selanjutnya menunjukkan kejadian dan ukuran vegetasi menjadi lebih kecil. Penyakit jantung valvular pada beberapa penelitian dilaporkan berhubungan dengan antibodi antiposfolipid.

Ekokardiografi

Dengan pemeriksaan ekokardiografi, penebalan katup mitral yang diduga *verrucae* dilaporkan pada 3-4% kasus, namun vegetasi biasanya terlalu kecil untuk dideteksi. Penelitian dengan menggunakan ekokardiografi transesofageal (TEE) pada 69 pasien LES yang dilakukan pemantauan selama 57 bulan menunjukkan abnormalitas valvular sering ditemukan, baik pada saat awal dan tindak lanjut masing-masing 61% dan 53%. Abnormalitas katup tersebut antara lain:

	Fase awal	**Tindak lanjut**
• Penebalan katup	51%	52%
• Vegetasi	43%	34%
• Regurgitasi valvular	25%	28%
• Stenosis	4%	3%

Pada penelitian tersebut, penyakit jantung valvular tidak berhubungan dengan lama penyakit, aktivitas penyakit, beratnya lupus atau pengobatan yang diberikan.

Gambaran Hispatologi

Secara mikroskopis vegetasi terdiri atas proliferasi dan degenerasi sel, fibrin, jaringan fibrosa, dan jarang *hematoxyllin bodies*. Terdapat pula deposit imunoglobulin dan komplemen sepanjang dinding *verrucae*, yang menyokong dugaan adanya kompleks imun dalam sirkulasi yang berperan dalam pertumbuhan dan proliferasi vegetasi *verrucous Libman-Sacks*.

Diagnosis

Sebelum ditemukan ekokardiografi, sulit menegakkan diagnosis klinis. Pemeriksaan fisis dan ekokardiografi dapat menduga adanya *verrucae*, tetapi tidak diagnostik. Murmur dapat disebabkan demam, takikardia, hipertensi atau anemia. Diagnosis endokarditis *Libman-Sacks* primer ditegakkan berdasarkan pemeriksaan autopsi.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan endokarditis dan abnormalitas valvular pada LES, tergantung pada aktivitas LES secara keseluruhan. Pada pasien lupus yang stabil, penyakit valvular yang baru didiagnosis, tidak merefleksikan peningkatan aktivitas atau beratnya penyakit, sehingga mungkin tidak memerlukan modifikasi terapi antiinflamasi. Pada keadaan di mana ditemukan stenosis berat atau regurgitasi berat yang biasanya mengenai katup mitral, dilakukan tindakan operatif penggatian katup.

ARTRITIS REUMATOID

Artritis reumatoid adalah penyakit inflamasi kronik yang dimediasi imun dengan ciri kekakuan pada pagi hari (*morning stiffness*), artralgia atau artritis terutama pada metakarpopalangeal atau sendi interpalang proksimal, nodul reumatoid, faktor reumatoid IgM atau IgG serum dan erosi artikular pada pemeriksaan foto *rontgen*.

Penyebab kematian tersering adalah komplikasi artikular dan ekstraartikular seperti subluksasi atlantoaksial, sinovitis krikoaritenoid, sepsis, komplikasi jantung paru dan vaskulitis difus.

Penyakit kardiovaskular reumatoid disebabkan karena inflamasi imun nonspesifik, vaskulitis atau deposisi granulomatous pada perikardium, miokardium, katup jantung, arteri koroner, aorta atau sistem konduksi. Penyakit jantung reumatoid secara klinis ditemukan pada sepertiga pasien, dibandingkan sampai 80% pada pemeriksaan autopsi. Penyakit jantung reumatoid dapat berupa perikarditis, miokarditis, penyakit jantung valvular, gangguan konduksi, arteritis koroner, artitis atau kor pulmonal.

Penelitian kohort prospektif yang membandingkan insidens infark miokard dan bencana serebrovaskular antara pasien AR dan non AR menunjukkan pasien AR mempunyai insiden bencana vaskular dan mortalitas lebih tinggi. Aterosklerosis juga menunjukkan laju akselerasi pada AR. Terdapat korelasi yang kuat antara adanya petanda biokimia inflamasi dan plak aterosklerosis karotis pada AR.

Prediktor penyakit kardiovaskular secara klinis mencakup jenis kelamin laki-laki, usia lanjut, awitan penyakit, hipertensi, terapi kortikosteroid dini, penyakit yang lama, manifestasi ekstraartikular yang aktif, poliartikular erosif dan penyakit nodular, vaskulitis sistemik dan kadar faktor reumatoid serum yang tinggi. Pasien yang mengalami bencana kardiovaskular mempunyai LED yang tinggi, kadar haptoglobin, kadar faktor von Willebrand dan *plasminogen activator inhibitor* yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit kardiovaskular. Hal ini menunjukkan bahwa proses inflamasi dan protrombotik mengakibatkan penyakit kardiovaskular.

Perikarditis

Keterlibatan jantung jarang pada AR, namun terjadi dalam berbagai bentuk. Perikarditis fibrofibrinous non spesifik difus terjadi pada sekitar 50 % pasien AR, biasanya secara klinis *silent* dan tertutupi oleh pleuritis atau nyeri sendi. Penyakit perikard cenderung benigna, namun efusi berat dapat terjadi dan memerlukan tindakan perikardiosentesis, dan konstriksi perikarditis konstriktif jarang memerlukan tindakan perikardiektomi. Perikarditis konstriktif terjadi pada 4 dari 47 pasien AR yang kasusnya dipantau selama periode 10 tahun.

Prevalensi perikarditis ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan penyakit aktif yang dirawat. Terdapat hubungan kuat antara perikarditis dan faktor reumatoid IgM atau Ig G yang positif, penyakit nodular reumatoid dan LED > 55 mm/jam.

Perikarditis reumatoid terjadi melalui 3 mekanisme: proses inflamasi imun nonspesifik, vaskulitis dan jarang penyakit nodular atau granulomatous.

Manifestasi Klinis

Perikarditis reumatoid umumnya tanpa komplikasi dan sangat sering dengan tanda nyeri pleuritik, fibrilasi atria atau fluter. Sepertiga pasien asimtomatik. Pada pemeriksaan fisis dapat didengar *pericardial* rub. Tamponad dan perikarditis konstriktif jarang dijumpai, biasanya pada pasien dewasa yang aktif dan berat yang lama dan pasien dengan keterlibatan ekstrartikular. Keluhan lain seperti dispnu, ortopnu, edema, distensi vena jugularis, ronki, pulsus paradoksus, tanda Kusmaull dan distensi vena hepatojugular sering dijumpai jika terjadi kompresi jantung.

Pemeriksaan Penunjang

EKG sering menunjukkan perubahan gelombang T dan segmen ST nonspesifik, demikian juga elevasi segmen ST difus yang klasik. Pada efusi perikard yang banyak dapat ditemukan *low voltage* atau *electrical alternans*. Pemeriksaan foto *rontgen* dada biasanya normal, Kardiomegali ditemukan pada pasien dengan efusi perikard yang berat. Kalsifikasi perikard jarang dijumpai.

Pemeriksaan ekokardiografi merupakan teknik diagnostik yang sangat penting yang kelainan tersering dijumpai adalah efusi perikard dan penebalan perikard. Kompresi diastolik ventrikel kanan dan atrium kanan dapat ditemukan pada efusi perikard berat yang menunjukkan adanya tamponad. Tidak dijumpai abnormalitas perikard pada pemeriksaan ekokardiografi tidak menyingkirkan adanya perikarditis pada pasien dengan gejala khas atau *pericardial rub*.

Pemeriksaan laboratorium sering menunjukkan LED meningkat > 55 mm/jam. Cairan perikard eksudatif dan serosanguineus dan kadar protein dan LDH yang tinggi, tapi kadar glukosa rendah dan dapat mengandung faktor reumatoid. Hitung jenis sel biasanya > 2000, dengan neutrofil predominan. Pada biopsi perikard dapat ditemukan deposit granular IgG, IgM, C3 dan C1q pada interstisium dan dinding pembuluh carah perikard.

Penatalaksanaan

Pada perikarditis reumatoid ringan tanpa komplikasi dianjurkan istirahat di tempat tidur dan pemberian antiinflamasi non steroid. Pada kasus yang berat dan tak respons dengan terapi OAINS dapat diberikan steroid. Pada efusi perikard masif atau tamponad dilakukan perikardiosentesis atau perikardiotomi. Pada perikarditis konstriktif dilakukan perikardiektomi. Penggunaan steroid intraperikard saat perikardiosentesis masih kontroversial.

Penyakit Jantung Valvular Reumatoid

Penyakit jantung valvular reumatoid diakibatkan oleh proses inflamasi akut nonspesifik, kronik atau rekuren, vaskulitis atau deposisi granulomata pada katup. Proses inflamasi ini terdiri dari infiltrasi sel plasma, histiosit, limfosit dan eusinofil yang mengakibatkan fibrosis, penebalan dan retraksi katup. Granulomata katup yang merupakan nodul reumatoid, ditemukan pada katup, cincin katup, puncak musculus papilaris dan endokardium atrial atau ventrikular. Katup jantung yang sering terlibat adalah katup mitral dan aorta. Granulomata tersering dijumpai pada basal melekatnya katup, biasanya fokal dan biasanya tidak mengakibatkan disfungsi katup. Penyakit katup reumatoid terjadi pada pasien penyakit reumatoid yang sudah lama dan berat dengan penyakit nodular dan poliartikular erosif, vaskulitis sistemik dan kadar faktor reumatoid yang tinggi.

Penyakit katup mitral atau aorta reumatoid biasanya ringan dan asimtomatik, akut atau kronik jarang berkembang menjadi berat. Valvulitis akut dan berat atau ruptur ganulumata katup yang mengakibatkan regurgitasi berat dan gagal jantung jarang dijumpai. Aortitis yang menyebabkan dilatasi aorta (*aortic root*) dan regurgitasi aorta juga jarang ditemukan. Regurgitasi aorta reumatoid lebih berkembang cepat jika dibandingkan dengan penyebab lain.

Manifestasi Klinis

Pada pemeriksaan fisis penyakit jantung reumatoid mungkin tak tampak kelainan karena sebagian besar kasus ringan. Pada kasus yang jarang berupa regurgitasi mitral atau aorta akut atau kronik, dapat ditemukan auskultasi yang klasik dan tanda–tanda yang berhubungan dengan kegagalan ventrikel dapat ditemukan.

Diagnosis

Pemeriksaan EKG dan foto *rontgen* dada mempunyai nilai diagnostik yang terbatas. Pada kasus penyakit katup berat dapat menunjukkan pembesaran ruang jantung.

Ekokardiografi transtorakal dengan Dopler berwarna merupakan pemeriksaan tersering yang digunakan untuk mendeteksi dan menilai beratnya penyakit katup reumatoid. Katup mitral dan aorta yang tersering terlibat dapat menunjukkan penebalan nodular lokal atau difus, dengan atau tanpa kalsifikasi. Pada pemeriksaan ekokardiografi transesofageal, regurgitasi mitral atau aorta pada semua derajat ditemukan masing-masing pada 80 % dan 33 % pasien. Nodul katup reumatoid biasanya berukuran kecil < 0,5 cm2, berbentuk oval yang homogen, biasanya tunggal.

Penatalaksanaan

Tak ada terapi antiinflamasi khusus pada penyakit katup reumatoid. Penggunaan steroid dan imunosupresif lain pada beberapa kasus valvulitis berat akut ,menunjukkan perbaikan yang nyata. Penggantian katup mitral atau aorta berhasil dilakukan pada regurgitasi berat akut atau kronik.

Miokarditis Reumatoid

Miokarditis reumatoid ditemukan sebanyak 30% pada pasien *post mortem* namun jarang pada laporan klinis dan ekokardiografi. Biasanya lebih sering dijumpai pada pasien RA aktif dan penyakit ekstraartikular, faktor reumatoid positif yang tinggi, ANA, dan vaskulitis sistemik. Miokarditis reumatoid dapat berasal dari proses autoimun, vaskulitis, atau deposisi granulomata, jarang karena infiltrasi amiloid. Kecuali granulomata, miokarditis reumatoid sukar dibedakan pada pemeriksaan histopatologi dari eosinofilik, toksik atau infeksi.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis miokarditis reumatoid adalah sama dengan miokarditis karena sebab lain. Yang sangat sering ringan, asimtomatik dan tak dikenali secara klinis. Jika simtomatik, gejala nonspesifik seperti lelah, sesak, palpitasi dan nyeri dada dapat ditemukan. Nyeri dada biasanya pleuritik, dan mungkin menggambarkan adanya mioperikarditis. Miokarditis akut berat dengan disfungsi ventrikel kiri dengan manifestasi gagal jantung kongestif atau aritmia atrial/ventrikular jarang dijumpai.

Pada pemeriksaan fisis sering dijumpai demam dan takikardia sinus. Bunyi jantung I dan II normal, bunyi jantung III dan IV jarang terdengar. Murmur sistolik fungsional dapat terdengar. Jika terdapat mioperikarditis, dapat ditemukan *pericardial rub*.

Diagnosis

Pada pemeriksaan EKG biasanya menunjukkan abnormalitas gelombang T dan segmen ST non spesifik. Dapat ditemukan juga gangguan konduksi atrioventrikular dan ektopi atrial atau ventrikular.

Ekokardiografi dapat menunjukkan abnormalitas gerakan dinding segmental atau disfungsi kontraksi ventrikel kiri difus dan dilatasi ruang jantung pada kasus miokarditis fokal berat atau difus. Namun pada sebagian besar pasien miokarditis ringan, pemeriksaan ekokardiografi tidak menunjukkan kelainan. *Scanning* radionuklid dengan indium 111, galium 67 atau technitium 99 dapat menunjukkan *uptake* miokardial fokal atau difus yang menunjukkan inflamasi miokard, nekrosis atau keduanya.

Pemeriksaan laboratorium pada kasus berat, menunjukkan peningkatan ringan CKMB atau LDH.

Penatalaksanaan

Pasien perlu istihat di tempat tidur, diberikan analgesik jika ada keluhan dan pemantauan jantung sekurang-kurangnya 48-72 jam. Pada beberapa kasus berat steroid oral atau IV dosis tinggi menunjukkan manfaat.

Penyakit Jantung Koroner Reumatoid

Prevalensi PJK pada pasien AR pada penelitian *post mortem* sekitar 20%. Terdapat 2 tipe etiologi:

1. Yang tersering adalah aterosklerosis koroner yang mungkin diakselerasi steroid dan episod arteritis koroner berulang.
2. Yang jarang karena arteritis koroner sendiri

Pasien arteritis koroner biasanya mempunyai nodul reumatoid, vaskulitis, penyakit reumatoid progresif cepat, titer faktor reumatoid yang tinggi dan peningkatan mortalitas kardiovaskular.

Manifestasi Klinis

Sebagian besar pasien artritis reumatoid dengan PJK asimtomatik. Penyakit koroner aterosklerotik dapat bergejala angina pektoris stabil kronik, angina pektoris tak stabil atau infark miokard akut, di mana arteritis koroner lebih sering muncul sebagai angina pektoris tak stabil dan jarang sebagai infark miokard akut.

Pada pemeriksaan fisis selama sindrom iskemia akut dapat ditemukan takikardia, bunyi jantung ketiga atau keempat dan ronki basah pada paru jika terdapat gagal jantung kiri.

Diagnosis

Pada pemeriksaan EKG dapat ditemukan gelombang Q yang menunjukkan infark miokard sebelumnya, elevasi atau depresi segmen ST menunjukkan kerusakan iskemia subendokard atau epikard, atau inversi gelombang T yang menunjukkan iskemia.

Pemeriksaan ekokardiografi selama iskemia berat dapat menunjukkan abnormalitas gerakan dinding atau jariangan parut miokard jika terdapat infark miokard sebelumnya. Juga dapat ditentukan ada tidaknya serta beratnya disfungsi ventrikel kiri.

Pemeriksaan laboratorium CKMB, troponin, dan LDH dapat meningkat jika terjadi nekrosis miokard. Angiografi koroner dapat dilakukan jika terdapat kecurigaan tinggi adanya PJK atau pemeriksaan *treadmill* yang dicurigai PJK. Diagnosis arteritis koroner dicurigai jika teradapat lesi stenosis multipel pada arteri koroner epikardial.

Penatalaksanaan

Jika terdapat kecurigaan arteritis koroner simtomatik dan berat dapat diberikan terapi steroid dosis tinggi dan siklofosfamid sebagai tambahan dengan heparin, aspirin, nitrat, penyekat beta atau antagonis kalsium. Tak ada data penggunaan PCI pada arteritis koroner reumatoid. Aterosklerosis koroner simtomatik dapat diberikan terapi medis atau revaskularisasi koroner.

Gangguan Konduksi

Prevalensi gangguan konduksi atrioventrikular atau intraventrikular pada pasien artritis reumatoid mungkin tak berbeda dengan populasi umum. Mekanismenya antara lain inflamasi akut pada nodus AV atau berkas His, vaskulitis pada arteriol yang mensuplai jalur konduksi, deposisi granulomata pada sistem konduksi dan infiltrasi amiloid.

Manifestasi Klinis

Rerata usia pasien dengan gangguan konduksi biasanya

> 60 tahun, dan sebagian besar mempunyai gambaran penyakit berat dengan penyakit nodular yang membutuhkan terapi steroid. Gangguan konduksi biasanya ringan dan asimtomatik dan didiagnosis secara kebetulan pada pemeriksaan EKG. Pada kasus yang jarang di mana terdapat blok AV derajat tinggi dapat ditemukan keluhan pusing, lelah, prasinkop atau sinkop. Walaupun jarang, blok AV total mungkin asimtomatik karenas penyakit sendi berat membatasi aktivitas pasien. Blok AV selintas dan kembali normal setelah terapi antiinflamasi jarang dijumpai.

Diagnosis

Metode diagnosis terbaik adalah pemeriksaan EKG rutin, pemantauan EKG 24 jam (Holter) atau keduanya.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan blok AV derajat tinggi simtomatik atau blok intraventrikular terdiri dari pacu jantung sementara dan steroid dosis tinggi. Pasien yang tak responsif harus mendapatkan pacu jantung permanen.

Hipertensi Pulmonal Reumatoid

Penyebab hipertensi pulmonal dengan tekanan vena pulmonal normal mencakup hiperviskositas serum, fibrosis interstisial, bronkiolitis obliteratif dan vaskulitis pulmonal. Prevalensinya masih belum jelas, tetapi rendah.

Manifestasi Klinis

Sesak merupakan manifestasi yang biasa dijumpai pada hipertensi pulmonal dan kor pulmonal. Hipertensi pulmonal sedang yang tak berhubungan dengan kor pulmonal dapat asimtomatik.

Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan *heaving* parasternal, bunyi jantung II *split*, regurgitasi trikuspid, gallop S3 sisi kanan dan jarang hepatomegali dan edema.

Diagnosis

Pada pemeriksaan EKG dapat ditemukan pembesaran atrium dan ventrikel kanan dan blok cabang berkas.

Pemeriksaan ekokardiografi dapat menunjukkan pembesaran atrium dan ventrikel kanan, hipertrofi atau disfungsi, regurgitasi trikuspid dan bukti tekanan sistolik arteri pulmonal yang tinggi.

Biopsi paru terbuka dan lavage bronkoalveolar merupakan metoda yang dikerjakan jika vaskulitis paru berat atau bronkolitis obliterans dicurigai sebagai penyebab hipertensi pulmonal.

Penatalaksanaan

Penalatalaksanaan hipertensi pulmonal karena vaskulitis pulmonal adalah imunosupresan atau steroid, namun prognosis buruk dan sebagian besar pasien meninggal dalam satu tahun sejak diagnosis.

SKLERODERMA

Skleroderma atau sklerosis sistemik adalah penyakit sistemik dengan ciri akumulasi jaringan ikat berlebihan, fibrosis dan perubahan degeneratif pada kulit, otot skeletal, sinovium, pembuluh darah, saluran cerna, ginjal, paru dan jantung.

Penyakit paru terutama hipertensi pulmonal dan penyakit ginjal merupakan penyebab utama mortalitas, diikuti penyakit jantung, dengan *survival* kumulatif hanya 20% dalam 7 tahun. Penyebab kematian karena jantung yang utama adalah penyakit jantung iskemia, kemudian gagal jantung refrakter, kematian mendadak dan perikarditis. Penyakit jantung skleroderma manifestasinya predominan sebagai PJK, miokarditis dan hipertensi pulmonal dengan atau tanpa kor pulmonal. Perikarditis, gangguan konduksi dan aritmia jarang dijumpai. Penyakit jantung skleroderma yang nyata secara klinis dilaporkan kurang dari seperempat pasien, kejadiannya meningkat sampai 80 % pada pemeriksaan autopsi. Penyakit jantung skleroderma umumnya kurang sering dan kurang berat pada tipe *limited* (terbatas) dibandingkan tipe difus.

Penyakit jantung Koroner

Walaupun arteri koroner epikardial biasanya normal, arteri koroner intramural dan arteriol sering menunjukkan penyempitan, fibrosis, nekrosis fibrinoid dan hipetrofi intima. Kerusakan endotel yang dimediasi imun, stimulasi fibroblas, deposisi kolagen dan peningkatan produksi *platelet derived growth factor* dapat menurunkan respons endotel terhadap trombosis, inflamasi dan vasodilatasi. Selanjutnya degranulasi sel mast melepas zat vasoaktif seperti histamin, prostaglandin D2 dan leukotrien C4 dan D3 yang dapat menyebabkan vasospasme. Hampir semua pasien dengan bukti PJK intramiokardial mempunyai fenomena Raynaud's perifer.

Manifestasi Klinis

Nyeri dada jarang ditemukan; jika ada, dikaitkan lebih sering dengan perikarditis atau refluks esofageal daripada iskemia miokard. Sebagian besar pasien, bahkan dengan defek pada pencitraan perfusi miokard yang dinduksi latihan atau istirahat adalah asimtomatik. Walaupun vasospasme koroner intramiokardial dapat ditemukan, vasospasme berat arteri koroner epikardial yang menyebabkan infark miokard transmural jarang dilaporkan.

Diagnosis

Pemeriksaan tes treadmill merupakan metode dengan sensitivitas terbatas karena prevalensi PJK epikardial pada pasien skleroderma rendah.

Pada pemeriksaan radionuklid, abnormalitas perfusi multisegmental yang dinduksi latihan atau istirahat sering ditemukan. Keadaan ini sering kembali normal atau membaik dengan nifedipin atau dipiridamol yang menunjukkan episode vasospasme berulang yang meyebabkan iskemia miokard atau fibrosis.

Pada pemeriksan ekokardiografi infark miokard transmural yang khas biasanya tidak ditemukan. Pasien biasanya menunjukkan disfungsi diastolik atau sistolik global. Jarang dijumpai infark miokard transmural karena vasospasme koroner epikardial.

Angiografi koroner biasanya menunjukkan arteri koroner epikardial normal, aliran yang lambat menunjukkan resistensi koroner intramiokardial yang meninggi dan penurunan aliran darah sinus koronarius menunjukkan cadangan aliran koroner abnormal.

Penatalaksanaan

Walaupun antagonis kalsium seperti nifedipin dan nikardipin jelas menunjukkan perbaikan jangka pendek dalam jumlah dan beratnya defek perfusi, manfaat jangka panjang belum diketahui. Kaptopril menunjukkan manfaat yang sama.

Miokarditis

Terdapat 2 tipe penyakit miokardial skleroderma. Yang tersering karena iskemia intramiokardial berulang yang mengakibatkan fibrosis; yang kedua jarang di mana patogenesisnya tak diketahui adalah miokarditis inflamasi akut. Pasien skleroderma dengan miopati skeletal aktif mempunyai prevalensi penyakit niokardial sampai 21%, dibandingkan hanya 10% pada pasien tanpa miopati perifer. Penyakit miokardial juga lebih sering dan berat pada pasien skleroderma dengan penyakit kutaneus difus, antibodi anti Scl70 dan usia > 60 tahun.

Miokarditis secara klinis jarang dijumpai, namun pada penelitian *post mortem* menunjukkan prevalensi yang tinggi. Fibrosis miokardial difus atau fokal dan nekrosis pita kontraksi (*contraction-band*) sering ditemukan.

Manifestasi Klinis

Penyakit fibrosis miokardial difus atau fokal dapat mengakibatkan disfungsi diastolik atau sistolik ventrikel kiri yang bermakna, aritmia dan gangguan konduksi. Pasien dengan miopati skletal dan dengan miokarditis lebih sering mengalami gagal jantung klinis yang sering intraktabel. Gejala yang muncul perlahan seperti dispnu, ortopnu dan edema perifer merupakan gejala yang paling sering ditemukan. Gejala akut gagal jantung dan mati mendadak jarang dijumpai.

Pada pemeriksaan fisis dapat menunjukkan kardiomegali, *gallop* S3 atau S4, murmur sistolik, penurunan intensitas bunyi jantung, ronki paru dan edema perifer.

Diagnosis

Jika terdapat bukti miokarditis secara klinis atau laboratorium, penapisan diagnosis keterlibatan jantung yang asimtomatik harus dilakukan.

Pada pemeriksaan EKG dapat ditemukan pola infark septal pada beberapa pasien, berhubungan dengan abnormalitas perfusi thalium anteroseptal atau septal, walaupun arteri koroner epikardial normal. Keadaan ini diduga menunjukkan fibrosis septal.

Pada pemeriksaan ekokardiografi sebagian besar pasien menunjukkan fungsi sistolik ventrikel kiri yang masih baik. Dapat dijumpai abnormalitas gerakan dinding ventrikel kiri regional atau global dan jarang abnormalitas gerakan dinding ventrikel kanan dan lebih sering tampak pada pasien dengan penyakit jantung secara klinis.

Biopsi endomiokardial merupakan pemeriksaan pemeriksaan yang jarag, digunakan untuk diagnosis penyakit miokardial skleroderma, namun pola keterlibatan yang heterogen dan nonspesifik membatasi sensitivitas dan spesifisitas teknik ini.

Penatalaksanaan

Jika citemukan disfungsi sistolik ventrikel kiri asimtomatik, terapi bersifat nonspesifik dan terdiri dari diuretik, digitalis dan vasodilator. Penggunaan metilprednisolon intravena pada miokarditis inflamasi akut masih kontroversial.

Adanya *gallop* S3 menunjukkan disfungsi sistolik ventrikel kiri dan meningkatkan risiko kematian lebih dari 500%. Pasien dengan gagal jantung mempunyai laju mortalitas 100% dalam 7 tahun, dengan angka tertinggi (82 %) terjadi dalam tahun pertama diagnosis.

Gangguan Konduksi dan Aritmia

Defek konduksi terjadi sampai 20% pasien skleroderma. Prevalensi tertinggi pada ditemukan pada pasien miokarditis atau defek perfusi miokardial. Penggantian fibrosa pada nodus SA dan AV, cabang berkas dan miokardium tampak pada pemeriksaan *post mortem* pasien dengan gangguan konduksi.

Manifestasi Klinis

Aritmia sering dijumpai dan dikaitkan dengan miokarditis aktif. Kontraksi ventrikel dan atrial prematur, takikardia supraventrikular dan takikardia ventrikular *non sustained* juga sering dijumpai. Aritmia ventrikular dan supraventrikular lebih sering terjadi pada pasien dengan penyakit kutaneus difus daripada pasien dengan tipe terbatas. Palpitasi terjadi pada 50% pasien. Sinkop dapat terjadi dan dikaitkan dengan blok AV derajat tinggi atau aritmia ventrikular; jarang merupakan manifestasi pertama skleroderma. Sinkop dapat juga terjadi pada pasien hipertensi pulmonal berat. Sekitar 40-70% kematian jantung pada pasien skleroderma yang mempunyai miopati skeletal aktif dan miokarditis mungkin tiba-tiba dan terkait dengan aritmia ventrikular.

Diagnosis

Mayoritas pasien mempunyai EKG normal, yang mempunyai prediksi tinggi fungsi ventrikel kiri normal. Adanya blok cabang berkas kiri dan kanan atau bifasikular umumnya berhubungan dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri saat istirahat atau yang diinduksi latihan. Terdapat peningkatan frekuensi aritmia atrial dan vetrikular atau abnormalitas konduksi pada pemeriksaan EKG dan berhubungan dengan disfungsi ventrikel kiri.

Penatalaksanaan

Pacu jantung diindikasikan pada gangguan konduksi derajat tinggi yang simtomatik dan terapi antiaritmia diberikan pada aritmia simtomatik. Belum diketahui apakah supresi aritmia menurunkan risiko mati mendadak pada pasien skleroderma.

Perikarditis

Patogenesis penyakit perikardial skleroderma tak diketahui dan biasanya secara klinis *silent*. Perikarditis akut simtomatik jarang dijumpai, kontras dengan prevalensi penyakit perikard yang tinggi pada pemeriksaan *post mortem*. Perikarditis fibrinosa, perikarditis fibrosa kronik, adhesi perikardial dan efusi perikardial adalah tipe patologis yang dijumpai. Penyakit perikardial lebih sering terjadi pada pasien dengan bentuk kutaneus terbatas.

Manifestasi Klinis

Bukti klinis pada penyakit perikard ditemukan 5-15% pasien dan lebih sering pada pasien dengan tipe kutaneus terbatas. Manifestasi klinis tersering adalah efusi perikard kronik dengan sesak, ortopnu dan edema; dan jarang tampak sebagai perikarditis akut dengan demam, nyeri dada pleuritik, dispnu dan *pericardial rub*. Tamponad jantung atau perikarditis konstriktif kronik jarang dijumpai.

Diagnosis

Ekokardiografi sering menunjukkan efusi perikard ringan asimtomatik dan penebalan dan dapat mengkonfirmasi tamponad jantung yang dicurigai secara klinis.

Penatalaksanaan

Perikarditis simtomatik atau efusi perikard bermakna dapat diterapi dengan obat antiinflamasi nonsteroid. Jika dicurigai tamponad, perikardiosentesis atau perikardiektomi biasanya bermanfaat. Steroid tidak efektif pada pasien efusi perikard kronik yang berat.

Penyakit Jantung Valvular

Prevalensi sebenarnya tak diketahui, dan jarang dijumpai secara klinis. Prevalensi pada penelitian *post mortem* dilaporkan sampai 18%. Pada pemeriksaan ekokardiografi, frekuensi regurgitasi mitral pada pasien skleroderma dilaporkan 67% dibandingkan hanya 15% pada kelompok kontrol. Dapat dijumpai penebalan nonspesifik pada katup mitral dan aorta tanpa disertai regurgitasi bermakna.

Penyakit jantung Skleroderma Sekunder

Penyebab sekunder penyakit jantung skleroderma dikaitkan dengan hipertensi sistemik dan pulmonal. Fibrosis paru dapat terjadi sampai 80% dan hipertensi pulmonal dengan kor pulmonal sampai 40-50% pasien. Hipertensi pulmonal sekunder karena vaskulopati inflamasi atau vasospasme pulmonal jarang terjadi dan lebih sering dikaitkan dengan tipe kutaneus terbatas (*limited cutaneus*) dan sindrom overlap. Hipertensi pulmonal dikaitkan dengan 50% mortalitas dalam 8 tahun. Oksigen, antagonis kalsium dan inhibitor ACE menunjukkan manfaat jangka panjang. Hipertensi dan penyakit jantung hipertensi biasanya dikaitkan dengan penyakit renovaskular. Prognosis dikaitkan dengan beratnya penyakit jantung.

SPONDILITIS ANKILOSING

Spondilitis ankilosing merupakan penyakit inflamasi yang asalnya tak diketahui yang melibatkan predominan pada vertebra dan sendi sakroiliaka. Manifestasinya sebagai nyeri pinggang bawah dan hambatan gerakan bagian belakang dan pengembangan dada. Jarang melibatkan sendi perifer dan organ ekstrartikular seperti jantung.

Manifestasi kardiovaskular umumnya mengikuti sindrom artritis setelah 10-20 tahun, kadang-kadang mendahulai artritis. Manifestasi kardiovaskular terpenting adalah aortitis dengan atau tanpa regurgitasi aorta, gangguan konduksi, regurgitasi mitral, disfungsi miokardial dan penyakit perikard. Prevalensi penyakit kardiovaskular secara klinis bervariasi luas. Prevalensinya lebih tinggi pada pasien dengan lama penyakit >20 tahun, pasien dengan usia >50 tahun dan keterlibatan artikular perifer.

Aortitis dan Regurgitasi Aorta

Patogenesis aortitis belum diketahui. Meningkatnya aktivitas agregasi trombosit dan *platelet-derived growth factor* dipercayai sebagai faktor yang berperan pada patogenesis. Proses inflamasi juga dimediasi oleh sel plasma dan limfosit.

Manifestasi Klinis

Manifestasi penyakit jantung yang terkait spondilitis ankilosing tersering adalah aortitis proksimal dengan atau tanpa regurgitasi. Penyakit katup mitral yang terkait juga sering dijumpai. Aortitis dan regurgitasi aorta umumnya ringan sampai sedang, secara klinis *silent* dan kronik. Jarang terjadi regurgitasi aorta berat berasal dari aortitis kronik atau akut berat atau valvulitis atau komplikasi endokarditis infektif. Penyakit katup aorta *silent* secara klinis dengan atau tanpa regurgitasi aorta dapat terjadi pada sepertiga pasien sebelum manifestasi penyakit sendi.

Walaupun penyakit aorta dan regurgitasi katup dapat ditemukan pada pemeriksaan ekokardiografi pada 60% pasien, karena biasanya ringan sampai sedang, hanya sedikit yang terdeteksi secara klinis.

Diagnosis

Pada pemeriksaan foto *rontgen* dada siluet jantung dan pembuluh darah besar biasanya normal. Jika terdapat penyakit aorta berat atau regurgitasi aorta, aorta asenden dapat menunjukkan dilatasi atau elongasi dan pembesaran atrium dan ventrikel kiri dapat ditemukan.

Pada pemeriksaan ekokardiografi transesofageal, penebalan aorta, peningkatan kekakuan dan dilatasi didapatkan masing-masing 60%, 60% dan 25% pasien. Penebalan katup aorta pada 40% pasien,manifestasi predominan sebagai nodularitas katup aorta. Penebalan katup mitral yang tampak pada 30% pasien, manifestasi predominan sebagai penebalan basal katup mitral anterior. Regurgitasi katup yang tampak pada hampir 50% pasien adalah sedang pada sepertiga kasus. Penyakit aorta dan katup dikaitkan dengan lama penyakit spondilitis ankilosing tapi tidak terhadap aktivitas penyakit, berat penyakit dan terapi.

Penatalaksanaan

Belum ada data mengenai peran terapi medis dengan antiinflamasi spesifik seperti kortikosteroid. Terapi dengan diuretik dan vasodilator dapat digunakan pada regurgitasi aorta yang bermakna. Profilaksis antibiotik pada endokarditis infektif diindikasikan pada penyakit katup aorta dengan regurgitasi.

Gangguan Konduksi

Gangguan konduksi merupakan penyakit jantung terkait spondilitis ankilosing kedua tersering ditemukan dan patogenesisnya belum diketahui. Gangguan konduksi dapat merupakan akibat proses fibrosis subaortik yang meluas ke septum basilar, mengakibatkan destruksi atau disfungsi nodus atrioventrikular, bagian proksimal berkas His, cabang berkas dan fasikel.

Manifestasi Klinis

Prevalensi gangguan konduksi bervariasi sangat luas, sekurang-kurangnya 20%. Blok atrioventrikular (derajat satu, derajat dua dan jarang derajat tiga) tersering ditemukan, diikuti disfungsi nodus sinus (aritmia sinus, blok sinoatrial, henti sinus, dan *sick sinus syndrome*) dan blok fasikular dan cabang berkas.

Pasien dengan gangguan konduksi umumnya asimtomatik dan dapat dideteksi sebelum manifestasi secara klinis pada kurang dari seperlima pasien. Prevalensi penyakit aorta dan regurgitasi katup tinggi pada gangguan konduksi. Jarang terjadi, gangguan konduksi berat yang berhubungan dengan gejala pusing, prasinkop atau sinkop dan membutuhkan pacu jantung mendahului diagnosis spondilitis ankilosing.

Pada pemeriksaan fisis bradiaritmia berat dapat secara klinis dideteksi jika pasien simtomatik. Gangguan konduksi umumnya insidental dideteksi dengan EKG.

Diagnosis

EKG mencakup pemantauan ambulatori 24 jam, dapat secara mudah mendeteksi adanya gangguan konduksi.

Penatalaksanaan

Terapi antiinflamasi tidak menunjukkan manfaat pada pasien dengan gangguan konduksi. Pacu jantung dapat dilakukan dengan sukses dengan indikasi terbanyak adalah blok jantung total dan *sick sinus syndrome*.

PENYAKIT KATUP MITRAL

Prevalensi penyakit katup mitral sekitar 30%, namun secara umum tak bermakna dan sering tak diketahui. Penyakit katup mitral umumnya asimtomatik dan sering secara insidentil dideteksi dengan ekokardiografi. Patogenesisnya dikaitkan dengan perluasan fibrosis aorta sampai bagian basilar subaortik dari katup mitral anterior, mengaibatkan *subaortic bump*. Regurgitasi mitral berasal dari mobilitas katup anterior yang menurun yang disebabkan *subaortic bump* basilar atau jarang akibat dilatasi ventrikel karena regurgitasi aorta. Kecuali profilaksis antibiotik untuk pencegahan endokarditis infektif pada pasien dengan regurgitasi mitral, tak ada terapi lain yang direkomendasikan.

Penyakit Miokard, Penyakit Perikard dan Endokarditis Bakterialis

Penyakit miokard primer jarang dijumpai. Patogenesisnya belum diketahui, diduga karena peningkatan jaringan ikat interstisial miokardial yang difus dan serat retikulum. Manifestasinya dapat berupa disfungsi sistolik dan dilatasi ventrikel kiri sampai seperlima pasien. Fungsi diastolik ventrikel kiri abnormal dengan pemerikasaan ekokardiografi Doppler dan ventrikulografi radionuklid dilaporkan sebanyak 50 % pasien. Disfungsi diastolik tidak terkait dengan usia, lama penyakit atau aktivitas penyakit. Disfungsi miokard sekunder terkait dengan *overload* volume kronik pada regurgitasi mitral dan aorta. Dapat didengar bunyi jantung ketiga dan keempat dan ronki paru jika terdapat disfungsi sistolik atau diastolik ventrikel kiri yang bermakna. Ekokardiografi merupakan metode diagnostik terbaik untuk melihat disfungsi ventrikel kiri primer atau sekunder. Tak ada terapi spesifik untuk penyakit miokardial primer.

Prevalensi penyakit perikardial tak diketahui, dan jarang ditemukan pada spondilitis ankilosing. Patogenesisnya belum diketahui dengan pasti. Umumnya asimtomatik dan tak ada gangguan hemodinamik bermakna. Biasanya secara insidental terdeteksi pada pemeriksaan ekokardiografi berupa penebalan perikard atau efusi perikard ringan. Tak ada terapi spesifik.

Polimiositis/Dermatomiositis

Polimiositis atau dermatomiositis adalah miopati inflamasi kronik, didapat yang penyebabnya tak diketahui dengan manifestasi klinis kelelahan otot proksimal yang simetri pada ekstremitas, tulang belakang dan leher. Dermatomiositis berbeda dengan polimiositis dengan adanya *rash* pada muka, leher, dada dan ekstremitas, terbanyak pada permukaan ekstensor, terutama punggung tangan dan jari. Penyebab utama mortalitas adalah keganasan, sepsis dan penyakit kardiovaskular. Indikator prognosis yang buruk mencakup usia >45 tahun, penyakit kardiopulmoner dan lesi nekrotik kutaneus.

Manifestasi Klinis

Penyakit jantung yang terkait polimiositis/dermatomiositis tidak jarang dijumpai dan manifestasinya predominan sebagai aritmia atau gangguan konduksi dan miokarditis. Kardiomiopati dilatasi, perikarditis, vaskulitis koroner, hipertensi pulmonal dengan kor pulmonal, prolaps katup mitral dan sindrom jantung hiperkinetik pernah dilaporkan. Penyakit jantung yang nyata secara klinis jarang dibandingkan pada penemuan *post mortem*. Penyakit jantung klinis lebih sering ditemukan pada polimiositis dan sindrom *overlap* daripada dermatomiositis. Adanya penyakit jantung tidak berhubungan dengan usia, aktivitas berat atau lamanya penyakit dan tak berbeda antara pria dan perempuan.

Aritmia dan Gangguan Konduksi

Abnormalitas gelombang T dan segmen ST non spesifik ditemukan pada separuh pasien. Gangguan lain mencakup blok cabang berkas kanan, blok fasikular anterior kiri, blok bifasikular, perlambatan konduksi intraventrikular nonspesifik, bok cabang berkas kiri, blok AV derajat satu dan blok AV derajat tinggi. Gangguan konduksi jarang berkembang menjadi lebih berat, meskipun pada beberapa kasus memerlukan pacu jantung permanen.

Aritmia yang tersering ditemukan adalah kompleks atrial dan ventrikel prematur. Takiaritmia supraventrikular dan takikardia ventrikular jarang terjadi. Miokarditis aktif atau degenerasi miokardial dan fibrosis yang meluas ke sinoatrial, nodus AV dan cabang berkas menjelaskan adanya aritmia dan abnormalitas konduksi.

MIOKARDITIS

Pada penelitian, miokarditis ditemukan pada separuh pasien, dengan manifestasi sama sebagai miokarditis aktif atau fibrosis miokardial fokal. Sekitar 10-20% mengalami kardiomiopati dilatasi. Terdapat korelasi kuat antara miokarditis dan miositis aktif. Miokarditis dapat bermanifestasi secara klinis sebagai gagal jantung kongestif atau kardiomiopati dilatasi.

Arteritis Koroner

Prevalensi klinis tak diketahui. Salah satu penelitian *post mortem* menunjukkan adanya arteritis koroner pada 30% pasien, manifestasi sebagai vaskulitis aktif dengan proliferasi intima atau nekrosis medial dengan kalsifikasi.

Penyakit Jantung Valvular

Prevalensi prolaps katup mitral dilaporkan lebih dari separuh pasien. Tidak ada penyakit katup spesifik ditemukan. Penyebab prolaps katup mitral belum dapat ditentukan.

Perikarditis

Perikarditis akut tanpa komplikasi dengan efusi perikard ringan sampai sedang pernah dilaporkan. Perikarditis akut dengan tamponad dan perikarditis konstriktif kronis jarang dijumpai. Perikarditis melibatkan < 20% pasien dewasa dan sedikit lebih sering dari anak-anak. Ekokardiografi menunjukkan prevalensi efusi perikard biasanya sedikit pada 25% pasien dewasa dan sampai 50% pada anak-anak.

Hipertensi Pulmonal, Kor Pulmonal dan Sindrom jantung Hiperkinetik

Dapat ditemukan hipertensi pulmonal sekunder sampai penyakit paru interstisial dan vaskulopati paru primer yang memyebabkan kor pulmonal.

MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (MCTD)

Pasien dengan MCTD adalah pasien dengan manifestasi klinis LES, artritis reumatoid, skleroderma dan polimiositis.

Keterlibatan jantung primer pada MCTD jarang dijumpai dibandingkan penyakit jaringan ikat lain.

Manifestasi Klinis

Penyakit perikardial dengan manifestasi perikarditis, efusi perikard ringan atau penebalan perikard merupakan yang tersering ditemukan. Perikarditis lebih sering pada anak-anak, melibatkan hampir separuh pasien. Pada kasus yang jarang, perikarditis dapat merupakan presentasi awal penyakit. Dapat ditemukan penebalan *verrucous* dan regurgitasi katup mitral dan tidak dapat dibedakan dengan LES. Aritmia supraventrikular dan ventrikular dan gangguan konduksi jarang ditemukan. Walaupun hiperplasia intima pada arteri koroner, perivaskular dan infiltrasi leukositik miokardial dilaporkan pada pemeriksaan *postmortem*, arteritis koroner klinis atau miokarditis jarang dijumpai.

Manifestasi klinis penyakit jantung primer, hipertensi pulmonal dan kor pulmonal yang terkait MCTD tidak berbeda dengan penyakit jaringan ikat lain.

Diagnosis

Metode yang digunakan untuk mendiagnosis penyakit jantung yang terkait MCTD sama dengan penyakit jaringan ikat lain.

Penatalaksanaan

Data yang ada masih sedikit dalam hal penatalaksanaan penyakit jantung yang terkait MCTD. Perikarditis umumnya memberikan respons baik dengan kortikosteroid. Nifedipin 30 mg/hari menunjukkan penurunan resistensi vaskular pulmonal akut dan menetap pada pasien hipertensi pulmonal.

REFERENSI

Abdurahman N, Alwi I, Hakim L, Ismail D, Soelistijo H. Association of disease activity and pericardial effusion on systemic lupus erythemathosus patients. Med J Univ Indones 1998;7:89-93.

Alwi I, Hakim L, Abdurahman N. Perikarditis dan efusi perikard pada pasien lupus eritematosus sistemik. Medika 1998;6:386-95.

Ansari A, Larson PH, Bates HD. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:421-34.

Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospestive study of 100 patients. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:421-34.

Bahl VK, Vasan RS, Aradhye, Malaviya AN. Prevalence of cardiac abnormalities early in the course of systemic lupus erythematosus. Am J Cardiol 1991;68: 1540-1.

Boumpas DT, Austin II HA, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann Intern Med 1995;122(Pt 1):940-50.

Cervera R, Font J, Pare C, et al. Cardiac diseases in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. Ann Rheum Dis 1992;51:156-9.

Cohen MG, Li EK. Mortality in systemic lupus erythematosus: active disease is the most important factor. Aust NZ J Med 1992;22:5-8.

Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls MG. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography Am J Cardiol 1990;65:1145-8.

Cujec B, Sibley 3, Haga M. Cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Can J Cardiol 1991;7(8):343-9.

Doherty III NE, Feldman G, Maurer G, Siegel U. Ekokardiografi findings in systemic lupus erythematosus. Am J Cardiol 1988;61:1144.

Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Am Heart J 1985:1257-65.

Ehrenfeld M, Asman A, Shpilberg O. Pericarditis in SLE: a retrospective analysis [abstract]. Lupus Avis International Journal; Jerusalem, Israel; 1995 March 26-31; 1995.

Enomoto K, Kaji Y, Mayumi T, et al. Frequency of valvular regurgitation by color Doppler echocardiography in systemic lupus erythematosus. Am J Cardiol 1991;67:209-11.

Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, et al. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1988;319:817-23.

Gleason CB, Stoddard MF, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli, Harris EN. A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. Am Heart J 1993;125:1123-9.

Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. Circulation 1996;93:1579-87.

Ismail D, Alwi I, Hakim L, Soelistijo H, Abdurahman N. Gambaran ekokardiografi pasien lupus eritematosus sistemik. Maj Kedokt Indon 1999;49:350-3.

Jouhikainen T, Pohjola SS, Stephanssou E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic erythematosus. Lupus 1994;3(3):167-72.

Kahl LE. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. Arthritis-Rheum 1992;35:1343-9.

Klinkhoff AV, Thompson CR, Reid GD, Tomlinson CW. M-mode and two dimensional echocardiography abnormalities in systemic lupus erythematosus. JAMA 1985;253:3273-7.

Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. Lancet 1990;335:1541-4.

Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M-mode cross sectional and Doppler ekokardiografi study. Int J Cardiol 1990;27(3):267-75.

Levine JS, Branch DW, Raugh J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-63.

Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 1990;89:411-9.

Lolli C, Foscoli M, Giofre R, Tarquinii M, Pasquali S, Toschi GP. Cardiac anomalies in systemic lupus erythematosus: their prevalence and relation to duration, disease activity and the presence of antiphospholipid antibodies. G Ital Cardiol 1993;23(11):1125-34.

Lorell BH, Braunwald E. Pericardial disease. In: Braunwald, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1992. p.1465-1516.

Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus

erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1987;17:126-41.

Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Jostn J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Circulation 1990;81:369-75.

Ong ML, Veerapen K, Chambers JB, Lim MN, Manisavagar M, Wang F. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: prevalence and relationship to disease activity. Int J Cardiol 1992;34(l):69-74.

Qiusmorio FP. Systemic corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Qiusmorio FP, Klienberg JR, editors. Dubois' Lupus Erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p.574-8.

Quismorio Jr. FP cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' Lupus Erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p.332-42.

Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule Fr, Smith FA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. J Am Coll Cardiol 1992;20:1127-34.

Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiography study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1996;335:1424-30

Steven MB. Systemic lupus erythematosus and the cardiovascular system: the heart. In: Lahita RG, editor. Systemic lupus Erythematosus. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. p.707-17.

Ward MM, Pyum E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1995;38:149-9.

176

PENYAKIT JANTUNG DAN OPERASI NON JANTUNG

Abdul Madjid

PENDAHULUAN

Kejadian penyakit kardiovaskular semakin bertambah dengan meningkatnya usia dan diperkirakan populasi yang berusia lebih dari 65 tahun naik 25-35% dalam 30 tahun di USA. Tindakan operasi non jantung yang terbanyak dilakukan pada kelompok usia ini. Di Indonesia diperkirakan hal yang sama akan terjadi dengan bertambahnya usia harapan hidup, persentase usia lanjut dalam populasi akan meningkat, sehingga tindakan pembedahan pada kelompok usia ini akan lebih banyak dilakukan.

Dilaporkan bahwa angka morbiditas dan mortalitas yang terbanyak disebabkan oleh kelainan kardiovaskular perioperatif.

Komplikasi kardiovaskular pada perioperatif dapat terjadi kematian karena jantung sebesar 0,5-1% dan infark miokard non fatal, angina tidak stabil, iskemia miokard, gagal jantung, aritmia, hipertensi dan stroke (2-3,5%). Pada pasien yang mempunyai penyakit kardiovaskular kejadian tersebut lebih tinggi dibandingkan orang sehat, misalnya insiden penyakit jantung koroner (PJK) meningkat lebih kurang tiga kali lipat dibandingkan orang sehat. Oleh karena itu penilaian risiko kardiovaskular penting dilakukan pada pasien yang menjalani operasi non jantung.

Dalam melaksanakan evaluasi kardiologi prabedah perlu diperhatikan jenis penyakit jantung yang diderita pasien, kapasitas fungsional pasien, jenis operasi yang akan dilakukan, penyakit penyerta yang dapat memperberat risiko kardiovaskular dan tindakan *percutaneous coronary intervention* (PCI) yang akhir akhir ini sering pula dijumpai pada pasien pasien yang akan dilakukan tindakan operasi non jantung.[1,2,3]

Pada makalah ini akan dibahas bagaimana evaluasi kardiologi prabedah , penatalaksanaan risiko jantung perioperatif dan peranan PCI pada pasien dilakukan tindakan operasi non jantung yang memerlukan perhatian khusus

EVALUASI PREOPERATIF

Dalam mengevaluasi pasien yang dicurigai atau telah terbukti mempunyai kelainan kardiovaskular, perlu diketahui apakah tindakan operasi harus dilakukan segera atau tidak.

Pada tindakan bedah emergensi, misal: aneurisme aorta robek, perforasi usus, pendarahan yang mengancam jiwa, ileus, dan lain-lain, dan dapat menyebabkan kematian bila operasi ditunda, evaluasi prabedah dilakukan secara cepat untuk menilai tanda-tanda vital kardiovaskular, status hidrasi/volume intravaskular elektrolit, fungsi ginjal dan EKG Pemeriksaan lebih lanjut dapat dilakukan setelah pembedahan. Usaha yang harus dilakukan adalah untuk memperbaiki kondisi pasien semaksimal mungkin.

Pada tindakan bedah yang non emergensi, evaluasi prabedah harus dilakukan seoptimal mungkin, sehingga dari hasil evaluasi akan dapat ditentukan apakah tindakan bedah dapat dilakukan, ditunda atau dibatalkan.[1,3,4]

Evaluasi prabedah meliputi evaluasi penyakit kardiovaskular, kapasitas fungsional, faktor yang mempengaruhi kemampuan jantung, penyakit penyerta, dan risiko operasi, jenis operasi yang akan dilakukan (operasi besar, sedang atau kecil). Evaluasi yang dilakukan adalah:

- Anamnesis lengkap, pemeriksaan fisis, dan elektrokardiografi (EKG).
- Pemeriksaan penunjang: laboratorium, foto dada, pemeriksaan noninvasif, dan invasif sesuai indikasi.
- Tetapkan kapasitas fungsional pasien dengan anamnesis ataupun dengan *exercise stress test.*

- Faktor-faktor yang bisa mempengaruhi kemampuan jantung dan risiko operasi, seperti : demam, hematokrit <39% atau >51% dapat meningkatkan angka kematian pasca operasi dan hematokrit <28% akan meningkatkan insiden iskemi perioperatif, gangguan elektrolit, hipoksia, hiperkapnia, hipervolemia, merokok, diabetes melitus (DM) yang selalu disertai PJK dan DM usia tua selalu terjadi gagal jantung walaupun telah diberikan ACE-I yang adekuat, kelainan paru, gangguan fungsi ginjal dengan kreatinin >2mg/dl, kelainan hati, kelainan darah dan lain-lain.

Prediktor yang dapat berpengaruh kuat terhadap hasil operasi dilihat dari[1-4]

- Kondisi kardiak aktif (lihat Tabel 1)
- Kapasitas fungsional (lihat Tabel 2)
- Stratifikasi risiko pembedahan (lihat Tabel 3)
- Faktor risiko klinis (lihat Tabel 4).

Risiko jantung perioperatif ditentukan dari hasil analisis dan pemeriksaan diatas.

Kondisi Kardiak Aktif

Dari anamnesis dapat diketahui apakah pasien menderita kelainan jantung dan apakah pasien mempunyai kondisi kardiak aktif seperti sindrom koroner tidak stabil, riwayat angina, infark miokard, gagal jantung dekompensasi, aritmia dan kelainan katup berat (lihat tabel1). Kondisi kardiak aktif dihubungkan dengan hasil operasi yang jelek. Bila hal ini dijumpai harus diobati oleh kardiologist/internis. Operasi apakah dtunda atau dibatalkan tergantung dari hasil pemeriksaan dan respons pengobatan.

Tabel 1. [illegible] evaluasi dan [illegible] tidak [illegible]

- Sindrom koroner tidak stabil
  - IMA baru (>7 hari dan <30 hari) dan adanya risiko iskemik secara simtom klinis ataupun pemeriksaan non invasif
  - *Unstable angina* atau angina pektoris berat (*Canadian Class III* atau IV)
- Gagal jantung kongestif stadium dekompensasi (NYHA IV; memburuk atau gagal jantung baru)
- Aritmia signifikan
  - blok AV derajat tinggi
  - Mobitz II blok AV
  - aritmia ventrikular simtomatik
  - aritmia supra ventrikular (termasuk atrial fibrillasi) yang tidak terkontrol (denyut jantung >100 kali per menit pada istirahat)
  - bradikardi simtomatik
  - takikardi ventrikular baru
- Penyakit katup yang berat
  - aortik stenosis berat (*mean pressure gradient* >40 mmHg, *aortic valve area* < 1 cm2, atau simtomatik)

Kapasitas Fungsional

Status fungsional merupakan prediktor penting dalam penilaian hasil operasi. Toleransi *exercise* yang rendah dihubungkan dengan hasil perioperatif yang jelek .

Pengukuran kapasitas fungsional bisa dengan:[1,2]

- *exercise test* ataupun
- ditaksir dari aktivitas sehari-hari dengan menggunakan *Duke activity status index* (secara anamnesis, lihat tabel 2). Kapasitas fungsional dinyatakan dalam metabolik ekuivalen (MET). Klasifikasi kapasits fungsional: 4 METs; buruk; 4-7 MTSs : sedang; >7 METs: baik. Pada pasien yang tidak dapat mencapai 4 MET, risiko jantung perioperatif menjadi meningkat. Hal ini penting untuk evaluasi risiko jantung secara keseluruhan dan perencanaan pemeriksaan prabedah.

Tabel 3. Taksiran Kebutuhan Energi pada Berbagai Aktivitas

1 METs

Apakah dapat mengurus diri sendiri? Makan, berpakaian, ke toilet? Brjalan dari rumah? Berjalan 1 atau 2 blok pada jalan datar 3,2-4,8 km/jam. Dapat mengerjakan pekerjaan rumah seperti membersihkan debu atau mencuci piring.

↓

4 METs

↓

Naik 1 trap anak tangga atau jalan mendaki? Jalan datar 6,4 km/jam? Lari jarak pendek? Mengerjakan pekerjaan berat seperti menyikat lantai, mengangkat/menggeser perabot yang berat? Mengikuti aktivitas seperti golf, bowling, menari, tenis ganda, melempar *base ball* atau bola kaki?

>10 METs

Olahraga renang, tenis tunggal, bola kaki, bola basket atau main ski?

Risiko Pembedahan[1,2]

Komplikasi kardiovaskular sesudah dilakukan operasi non jantung bukan hanya tergantung dari risiko spesifik tapi juga dari jenis operasi yang dilakukan dan juga keadaan seperti urgensi, lama operasi, perubahan temperatur, kehilangan darah dan pergeseran cairan.

Pada tindakan pembedahan terjadi *stress response* yang dimulai dengan kerusakan jaringan dan dimediasi oleh faktor neuroendokrin yang mengakibatkan terjadi takikardi dan hipertensi. Selain itu juga pergeseran cairan pada perioperatif dapat menambah stress. Akibat stres akan terjadi peningkatan *oxygen demand*. Tindakan pembedahan juga menyebabkan gangguan keseimbangan antara faktor protrombotik dan fibrinolitik, yang menyebabkan terjadi hiperkoabiliti dan trombosis koroner. Hal ini dapat menyebabkan iskemik miokard dan gagal jantung. Tindakan bedah yang menyebabkan risiko jantung dapat dibagi risiko rendah, sedang dan tinggi (Tabel 3).

Tabel 3. Stratifikasi Risiko Kardiak pada Tindakan Bedah Non Jantung.(2)

- Vaskular (risiko kardiak > 5%)
  - aorta dan vaskular major lainnya
  - vaskular perifer
  - tindakan bedah yang lama dan terjadi pergeseran
  - cairan dan/atau darah hilang yang banyak
- Sedang (risiko kardiak antara 1- 5%)
  - *carotid end arterectomy*
  - operasi kepala dan leher
  - operasi intra peritoneal dan intratorak
  - operasi ortopedi
  - operasi prostat
- Rendah (risiko kardiak < 1%)
  - prosedur endoskopi
  - preosedur superfisial
  - operasi katarak
  - operasi payudara
  - operasi ambulatoir

Faktor Risiko Klinis [1,3]

Faktor risiko klinis yang sebelumnya adalah risiko *intermediate* (Tabel 4).

Tabel 4. Faktor Risiko Klinis yang Disangkakan Merupakan Risiko Kematian/Jantung dan Non Fatal Infark Miokard pada Masa Operaasi Non Jantung[12]

Kondisi	Contoh
Riwayat penyakit jantung iskemik	Infark miokard sebelumnya *Stress test* positif sebelumnya Pemakaian nitrogliserin Angina tipikal EKG gelombang Q PCI atau CABG sebelumnya
Riwayat gagal jantung kongestif terkompensasi	Riwayat gagal jantung Edema paru sebelumnya Suara jantung ke 3 Ronki bilateral Foto dada menunjukkan gagal jantung
Riwayat penyakit serebrovaskular	TIA sebelumnya Stroke sebelumnya
Diabetes Melitus	Dengan atau tanpa terapi insulin preoperatif
Insufisiensi renal	Angka kreatinin > 2 mg/dl

Pemeriksaan Noninvasif[1-6]

Pemeriksaan noninvasif dilakukan untuk menetapkan diagnosis ataupun memperkirakan prognosis terutama pada pasien dengan risiko tinggi dan/atau yang mempunyai kapasitas fungsional yang buruk.

Berbagai jenis pemeriksaan antara lain:

Exercise stress testing. Pemeriksaan ini berguna untuk mendeteksi iskemia miokard dan menentukan kapasitas fungsional secara objektif. Pemeriksaan ini tidak dianjurkan untuk dikerjakan secara rutin sebelum operasi. Untuk prediksi kelainan kardiovaskular perioperatif, rekomendasi penggunaan *exercise ECG stress testing* adalah sebagai berikut:(14)

- *Stress testing* direkomendasikan pada pasien yang mempunyai risiko operasi tinggi dengan ≥3 faktor risiko (*Class 1, LOE C*)
- *Stress testing* dipertimbangkan pada pasien yang mempunyai risiko operasi dengan ≤2 faktor risiko (*Class 11b , LOE B*)
- *Stress testing* dipertimbangkan pada pasien yang mempunyai risiko operasi sedang (*Class 11b, LOE C*)
- *Stress testing* tidak direkomendasikan pada pasien yang mempunyai risiko operasi rendah (*Class 111, LOE C*)

Dari hasil *stress testing* dapat diketahui gradien iskemik respons apakah tinggi, sedang atau rendah (Tabel 5)

Tabel 5. Ting [illegible] *Exercise* [illegible] yang Diduga atau [illegible]

Tingkatan Risiko	Gradient Iskemik Respons
Tinggi	• Iskemi pada *exercise* tingkat rendah (< 4 MET atau denyut jantung < 100 x per menit atau kurang dari 70% denyut jantung sesuai usia) yang dinyatakan oleh 1 atau lebih yang berikut ini : • ST depressi horizontal atau *downsloping* > 0,1 mV in lead non infark. • ST segment elevasi >0,1 mV pada lead non infark. • 5 atau lebih lead abnormal. • Iskemik respons menetap > 3 menit sesudah latihan. • Angina tipikal. • Exercise menyebabkan tekanan darah sistolik turun 10 mmHg.
Sedang	Iskemia pada *exercise* tingkat sedang* (4 s/d 6 METs atau denyut jantung 100 – 130 x per menit [70% s.d 85% dari denyut jantung sesuai usia]) yang dinyatakan oleh 1 atau lebih yang berikut ini : • ST depresi horizontal atau *downsloping* > 0,1 mV. • Iskemik respons menetap > 1 s/d 3 menit sesudah latihan. • 3 sampai 4 lead abnormal.

Rendah	Tidak ada iskemia atau iskemia disebabkan level exercise yang tinggi* (> 7 METs atau denyut jantung > 130 x per menit [> 85% denyut jantung sesuai usia) yang dinyatakan oleh : • ST depresi horizontal atau downsloping > 0,1 mV • Satu atau dua lead abnormal
Tes inadekuat	Tidak mampu mencapai target beban kerja secara adekuat tanpa iskemik respons. Pada pasien yang dilakukan operasi non jantung, ketidak mampuan melakukan *exercise* sampai risiko sedang tanpa iskemi harus dianggap sebagai tes inadekuat.

Bila hasil *stress testing* menunjukkan tidak ada/ atau hanya ringan terjadinya iskemi miokard, menurut ESC guidelines tidak perlu dilakukan pemeriksaan invasif, tetapi operasi dapat dilaksanakan dan mulai terapi statin dan penyekat beta dosis rendah dititrasi (lihat gambar 1). Pada pasien dengan hasil *stress test* ekstensif iskemi miokard, hal ini merupakan masalah yang perlu dipertimbangkan dengan hati-hati. Dari satu sisi, walaupun diberi pengobatan medis yang optimal, belum menjamin proteksi jantung yang diharapkan. Sebaliknya revaskularisasi koroner profilaksis biasanya tidaklah memperbaiki hasil perioperatif pada pasien ini. Dalam situasi ini perlu pertimbangan individual yang matang. Pasien dengan risiko kardiak yang sangat tinggi pada pasien yang akan dioperasi harus dipertimbangkan tahapan kemungkinan terjadinya bahaya bila operasi tidak dikerjakan (misal risiko robeknya aneurisma aorta). Bila ada indikasi revaskularisasi koroner, maka revaskularisasi koroner dipengaruhi oleh hasil angiografi, pasien dan antisipasi waktu pelaksanaan operasi.[1,4]

Nonexercise (pharmacologic) stress testing. Pemeriksaan ini untuk menentukan risiko jantung bedah non jantung, terutama pada pasien yang tidak dapat melakukan *exercise ECG stress testing*, kelainan pada EKG istirahat (*left ventricular hypertrophy*/LVH, *left bundle branch block*/ LBBB). Jenis pemeriksaan yaitu *dypiridamole-thallium* dan *dobutamine stress echocardiography*.

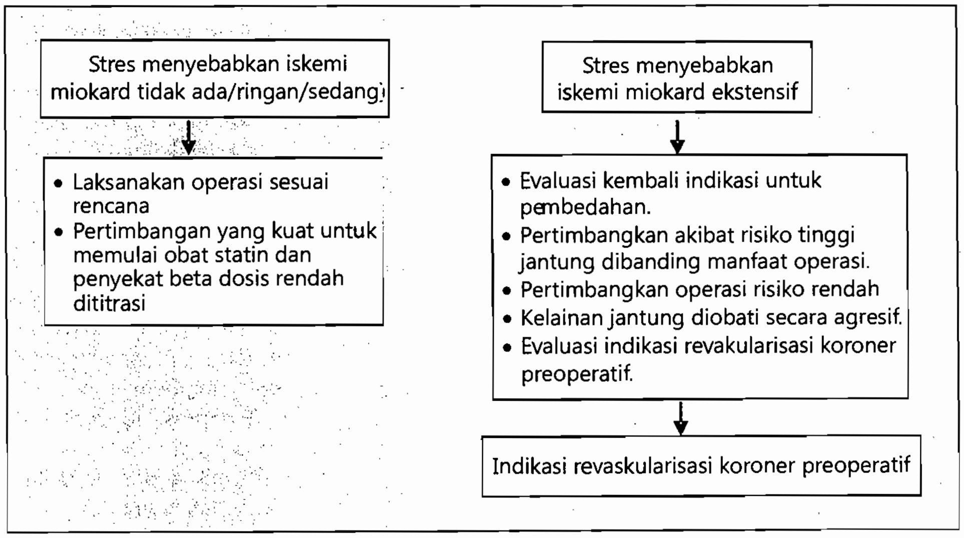
Monitor EKG ambulatoar. Pemeriksaan ini terutama untuk pasien dengan risiko tinggi yang mungkin diperlukan tindakan intervensi sebelum bedah non jantung. Pasien dengan sinkop yang tidak diketahui penyebabnya, nyeri dada, palpitasi, dan lain-lain.

Ekokardiografi.: Dengan ekokardiografi dapat diketahui fungsi ventrikel kiri. Penilaian *ejection fraction* (EF) ventrikel kiri penting dilakukan oleh karena adanya hubungan yang positif antara penurunan EF prabedah dan mortalitas-morbiditas pascabedah.Risiko komplikasi terbesar pada pasien dengan EF <35%.

Pemeriksaan ekokardiografi tidak dianjurkan secara rutin untuk evaluasi fungsi ventrikel kiri preoperatif. Rekomendari ACC/AHA untuk penilaian fungsi sistolik ventrikel kiri sebelum tindakan operasi non jantung adalah :

Ekokardiografi harus dipertimbangkan pada pasien dengan risiko operasi tinggi (Class IIa, LOE C)

Computed Tomography Coronary Angiography (CTCA). Pemeriksaan CTCA akhir-akhir ini makin populer untuk mengetahui anatomi arteri koroner karena pemeriksaan ini adalah non invasif dan hasilnya cukup signifikan. Pada pasien operasi non jantung, kemampuan kita untuk memprediksi komplikasi kardiovaskular major dan juga sulit untuk mengetahui anatomi arteri koroner yang terkena pada infark miokard perioperatif.


Stres menyebabkan iskemi miokard tidak ada/ringan/sedang
• Laksanakan operasi sesuai rencana
• Pertimbangan yang kuat untuk memulai obat statin dan penyekat beta dosis rendah dititrasi
Stres menyebabkan iskemi miokard ekstensif
• Evaluasi kembali indikasi untuk pembedahan.
• Pertimbangkan akibat risiko tinggi jantung dibanding manfaat operasi.
• Pertimbangkan operasi risiko rendah
• Kelainan jantung diobati secara agresif.
• Evaluasi indikasi revakularisasi koroner preoperatif.
Indikasi revaskularisasi koroner preoperatif

Gambar 1. Evaluasi dan algoritme hasil non invansif *cardiac stress test* (modifikasi) [(4)]

Dari penelitian diketahui pada pasien yang dilakukan operasi risiko intermediate, pemeriksaan CTCA memberikan nilai tambahan pada *revised cardiac risk index* (RCRI).

CTCA dapat dipertimbangkan pada pasien :

- Kapasitas fungsional jelek atau tidak diketahui
- Nilai RCRI tinggi (≥3)
- Kontra indikasi untuk *stress test*
- Mungkin berguna pada pasien nilai RCRI rendah.

Pemeriksaan Invasif[1,2,7,8]

Secara umum dapat dikatakan bahwa indikasi angiografi koroner prabedah adalah sama seperti pasien non operasi. Indikasi angiografi koroner pada evaluasi perioperatif sebelum operasi non jantung Kelas I (kondisi dimana telah terbukti memberikan manfaat dan sudah merupakan kesepakatan) ACC/AHA *guidelines coronary angiography* adalah:

1. Pasien angina stabil dengan stenosis signifikan *left main* arteri koroner (LOE A)
2. Pasien angina stabil dengan *3-vessel disease* (LOE A)
3. Pasien angina stabil dengan *2-vessel disease* dengan stenosis signifikan LAD proksimal (LOE A)
4. Pasien angina pektoris tidak stabil (*unstable angina pectoris)* risiko tinggi atau *non ST-elevation MI* (LOE A)
5. Pasien dengan *acute ST-elevation MI*

Biomarker

Biomarker yang perlu diperiksa pada perioperatif dapat dibagi menjadi : marker untuk iskemia dan kerusakan miokard, inflamasi dan fungsi ventrikel kiri.

- Marker untuk iskemia dan kerusakan miokard :
    - *Cardiac* troponin T and I (cTnT dan cTnI) merupakan marker pilihan untuk diagnosa MI dan menunjukkan sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dibanding marker yang lain.
    - Kenaikan yang sedikit saja dari troponin mempunyai nilai prognostik pada pasien risiko tinggi ataupun sedang.
    - Kenaikan sedikit saja cTnT pada masa perioperatif mencerminkan adanya myocardial injury sehingga memperburuk prognosa jantung.
    - Perlu diketahui bahwa kenaikan troponin juga dapat terjadi pada berbagai kondisi lain seperti gagal ginjal.
- Marker inflamasi
    - CRP merupakan marker yang digunakan untuk inflammasi. Marker ini mungkin bisa mengidentifikasi pasien dengan plak koroner tidak stabil. Belum ada data yang kuat pemeriksaannya pada preoperatif.
    - Marker fungsi ventrikel kiri
    - *Brain natriuretic peptide* (BNP) dan *N-terminal pro BNP* (NT-pro BNP) dihasilkan di miosit jantung sehubungan dengan meningkatnya myocardial wall stress. Ini dapat terjadi pada semua tahap gagal jantung walaupun tanpa iskemik miokard.
    - Plasma BNP dan NT-pro BNP dapat merupakan indikator prognostik yang penting pada pasien gagal jantung, ACS dan PJK stabil pada pasien tanpa operasi.

    Pemeriksaan biomarker ini tidak dianjurkan secara rutin pada pasien yang akan dilakukan operasi non jantung.

    Rekomendasi yang dianjurkan adalah:
    - Pemeriksaan NT pro BNP dan BNP dipertimbangkan pada pasien risiko tinggi (IIa, B)
    - Pemeriksaan rutin untuk pencegahan kejadian jantung tidak dianjurkan (III, C).

ANESTESI[2,9]

Tindakan pembedahan maupun pascabedah dapat mengakibatkan beban iskemia serta dapat mengancam pasien, baik yang diduga ataupun yang tidak diduga mempunyai penyakit kardiovaskular. Pada pembedahan dapat terjadi perdarahan yang tidak terduga, asidosis, gangguan ventilasi, hiperkapnia, resistensi sistemik menurun, kontraksi dan konduktivitas jantung menurun, aritmia, dan hipotensi (dengan atau tanpa perdarahan). Hal itu akan mengganggu fungsi jantung. Umumnya teknik anestesi dapat mengurangi tonus simpatis, terjadi vasodilatasi dan TD sistemik menurun.

Penggunaan anestesi umum dapat menurunkan 20-30% tekanan arteri sistemik, intubasi trakeal akan meningkatkan tekanan darah sebesar 20-30 mmHg, dan obat nitric oxide menurunkan *cardiac output* sebanyak 15%.

Obat anestesi opiat pada dosis tinggi dihubungkan dengan ventilasi pasca-bedah, penurunan denyut jantung dan tekanan darah (TD). Suksinilkolin menyebabkan takikardi ataupun bradikardia, tetapi lebih sering timbul respons bradikardi (sinus bradikardi berat, ritme nodal dan bahkan asistol.

Obat anestesi inhalasi (halotan, enfuran, isofluran) dapat menyebabkan depresi kontraksi miokard, mengurangi *after-load*.Obat-obat baru seperti desfluramin dan sevofluran belum terbukti keamanannya terhadap sistem kardiovaskular.

Anestesi spinal/epidural dapat menyebabkan dilatasi arteri dan vena dengan memblok jalur simpatis, mengurangi *preload*, sehingga menurunkan *cardiac output*, menyebabkan hipotensi dan bradikardia.

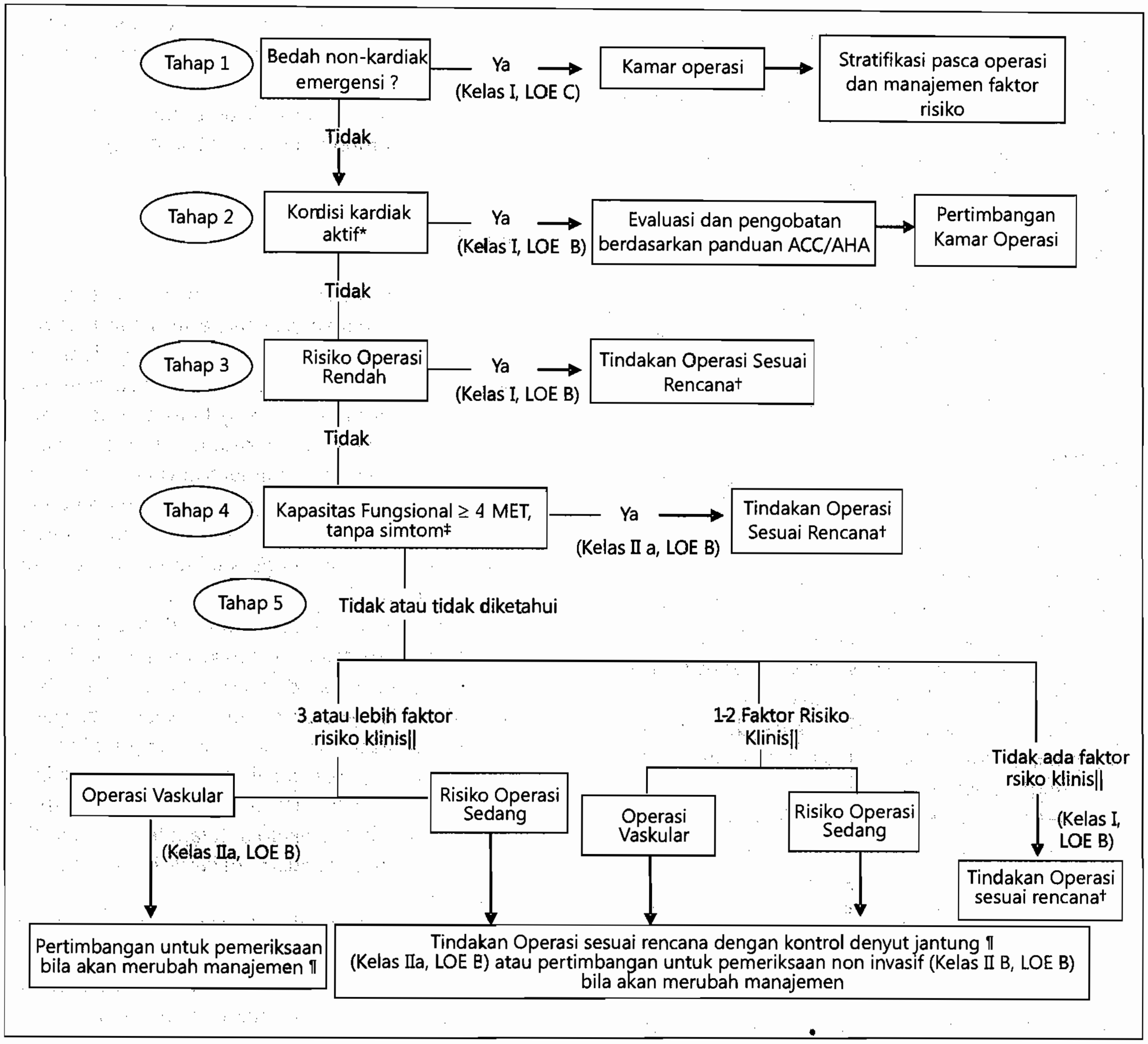
Belum ada satu pun teknik maupun obat-obat anestesi yang benar-benar dapat melindungi jantung. Oleh karena itu pilihan anestesi dan pemantauan intraoperatif diserahkan pada tim anestesi.

ALGORITME EVALUASI KARDIOVASKULAR PRABEDAH[1,2,7]

Dari algoritme evaluasi kardiovaskular ini dapat ditentukan pasien mana yang perlu dilakukan tes kardiak. Tujuannya adalah untuk mengenal pasien dengan kelainan koroner tersembunyi ataupun yang jelas dan melakukan cara untuk mengurangi risiko jantung perioperatif maupun risiko jangka panjang. Dengan demikian pemeriksaan-pemeriksaan yang dilakukan benar-benar rasional sehingga dapat menekan biaya.

Pada gambar 2 dapat dilihat pasien-pasien mana yang perlu dilakukan pemeriksaan kardiovaskular. Perlu dipertimbangkan berbagai interaksi variabel sehingga diberikan bobot yang sesuai.

Langkah 1: Tentukan apakah tindakan bedah non jantung ini sifatnya elektif, urgensi atau emergensi. Pada


Tahap 1
Bedah non-kardiak emergensi ?
Ya
(Kelas I, LOE C)
Kamar operasi
Stratifikasi pasca operasi dan manajemen faktor risiko
Tidak
Tahap 2
Kondisi kardiak aktif*
Ya
(Kelas I, LOE B)
Evaluasi dan pengobatan berdasarkan panduan ACC/AHA
Pertimbangan Kamar Operasi
Tidak
Tahap 3
Risiko Operasi Rendah
Ya
(Kelas I, LOE B)
Tindakan Operasi Sesuai Rencana†
Tidak
Tahap 4
Kapasitas Fungsional ≥ 4 MET, tanpa simtom‡
Ya
(Kelas II a, LOE B)
Tindakan Operasi Sesuai Rencana†
Tahap 5
Tidak atau tidak diketahui
3 atau lebih faktor risiko klinis||
1-2 Faktor Risiko Klinis||
Tidak ada faktor rsiko klinis||
Operasi Vaskular
Risiko Operasi Sedang
Operasi Vaskular
Risiko Operasi Sedang
(Kelas I, LOE B)
Tindakan Operasi sesuai rencana†
(Kelas IIa, LOE B)
Pertimbangan untuk pemeriksaan bila akan merubah manajemen ¶
Tindakan Operasi sesuai rencana dengan kontrol denyut jantung ¶ (Kelas IIa, LOE B) atau pertimbangan untuk pemeriksaan non invasif (Kelas II B, LOE B) bila akan merubah manajemen

Gambar 2. Algoritme evaluasi kardiak untuk operasi non kardiak berdasarkan kondisi klinis aktif, kelainan kardiovaskular yang diketahui, atau risiko kardiak untuk pasien usia 50 tahun atau lebih. * Lihat Tabel 1 untuk kondisi kardiak aktif. †Lihat rekomendasi pada bagian nonvasif stres testing ‡Lihat Tabel 2 untuk tingkat ekuivalen taksiran MET. §Noninvasive Testing sebelum operasi dapat dipertimbangkan pada pasien dengan faktor risiko bila hal ini akan merubah manajemen. ||Faktor risiko klinis adalah penyakit jantung iskemik, gagal jantung terkompensasi, diabetes melitus, renal insufficiency, dan penyakit serebro vaskular. ¶Pertimbangan obat penyakit beta (lihat Tabel 6). ACC/AHA adalah *American College of Cardiology/American Heart Association; LOE, Level of Evidance*; dan MET, *metabolic equivalent.*[1]

operasi emergensi tidak dapat dilakukan evaluasi jantung prabedah mengingat waktu yang mendesak.Bagian pasien yang sebelumnya tidak pernah mengalami pemeriksaan kardiovaskular, dilakukan stratifikasi risiko pasca operasi.

Langkah 2: Apakah pasien mempunyai 1 (satu) kondisi kardiak aktif pada tabel 1 ? Jika tidak, lanjut ke langkah 3. Pada pasien yang akan dilakukan operasi elektif non kardiak, tapi pasien mempunyai kelainan penyakit jantung koroner tidak stabil, gagal jantung dekompensasi, ataupun aritmia berat atau penyakit katup jantung, maka tindakan operasi ditunda sampai kondisi ini dapat diatasi.

Langkah 3: Apakah pasien akan menjalani operasi risiko rendah ? Pada tindakan ini, kejadian morbiditas dan mortalitas kurang dari 1%, walaupun pada pasien dengan risiko tinggi. Pada pasien yang stabil umumnya walaupun dilakukan tes kardiovaskular, hal ini jarang merubah manajemen dan pasien dapat dilakukan operasi yang sudah direncanakan.

Langkah 4: Bila tindakan operasi risiko bukan rendah, maka lihat kapasitas fungsional. Bila kapasitas fungsional ≥4 MET, tanpa simtom, pasien dapat dilanjutkan operasi sesuai rencana. Pada pasien dengan kelainan kardiovaskular atau paling sedikit 1 faktor risiko klinis, maka kontrol denyut jantung perioperatif dengan obat penyakit beta.

Status fungsional pasien dapat diketahui dari uji tes latihan ataupun dapat ditaksir dari aktivitas sehari-hari.

Langkah 5 : Jika pasien mempunyai kapasitas fungsional yang jelek, atau tidak diketahui besarnya kapasitas fungsional, maka penentuan apakah perlu pemeriksaan selanjutnya adalah dari faktor risiko klinis (lihat Tabel 4). Jika faktor risiko klinis tidak ada, maka operasi dapat dikerjakan.

Jika pasien mempunyai 1-2 faktor risiko klinis, operasi dapat dilanjutkan dengan kontrol denyut jantung menggunakan obat penyakit beta atau pertimbangan tes kardiovaskular bila hal ini akan merubah manajemen.

Pada pasien dengan 3 atau lebih faktor risiko klinis, perlu dilihat risiko kardiak spesifik operasi. Risiko kardiak spesifik operasi dapat dilihat pada tabel 3.

PENGOBATAN RISIKO KARDIOVASKULAR PRABEDAH

Pasien yang akan dilakukan operasi non jantung dan disertai dengan penyakit spesifik, perlu dilakukan evaluasi dan manajemen pada masa perioperatif. Berikut ini yang dibahas adalah :

Gagal Jantung Kronik[9,10]

Gagal jantung merupakan salah satu keadaan yang paling sering dievaluasi dan diobati pada perioperatif. Operasi non jantung sering ditunda karena gagal jantung dapat menyebabkan komplikasi jantung lain pada pasca bedah. Gagal jantung dapat terjadi 1-6% pada pasien yang dilakukan operasi mayor. Risiko ini bisa lebih tinggi menjadi 6-25% pada pasien penyakit jantung koroner, riwayat gagal jantung, ataupun penyakit katup jantung. Keadaan lain yang dapat menyebabakan peningkatan risiko ini antara lain pasien dengan diabetes melitus atau *renal insufficiency*, pada pasien risiko operasi tinggi seperti bedah vaskular, atau pemberian cairan yang berlebihan pada intra operatif.

Pasien gagal jantung yang harus dilakukan operasi non jantung mempunyai prognosis yang buruk. Pasien dengan gagal jantung kongestif yang harus dilakukan opersi emergensi mempunyai risiko tinggi morbiditas dan mortalitas tanpa memandang etiologi gagal jantung.Risiko komplikasi meningkat bila NYHA bertambah buruk. Pada CHF dengan NYHA IV, kematian mencapai 70%. Risiko yang terjadi adalah gagal jantung, edema paru, aritmia dan kematian. Edema paru akibat gagal jantung pasca bedah dapat disebabkan hal yang lain seperti post-anesthesia laryngospasm pada pasien usia muda yang sehat yang dilakukan operasi minor. Keadaan ini terjadi pada 0,1% dari keseluruhan kasus anestesi dan mempunyai prognosa yang baik.Penyebab lain edema paru pasca bedah antara lain posisi lateral dekubitus selama pembedahan, *pneumonectomy*, transplantasi paru , penggunaan kokain, ataupun *pheochromocytoma* tapi jarang.

Pasien yang baru didiagnosa gagal jantung, oerasi diberi pengobatan yang adekuat agar dapat memperbaiki remodeling dan fungsi ventrikel kiri. β-Blockers (bisoprolol, carvedilol or metoprolol succinate) dan ACE inhibitors atau ARBs harus diteruskan pada masa perioperatife kecuali kalau terjadi hipotensi atau bradikardi simtomatik.

Tindakan operasi dilakukan sebaiknya setelah kondisi pasien stabil paling sedikit satu minggu sebelum pembedahan dan diupayakan agar jangan terjadi intoksikasi digitalis dan hipokalemia akibat diuretika.

Persiapan prabedah:

- Cari penyebab gagal jantung
- Atasi faktor predisposisi yang dapat mencetuskan gagal jantung seperti demam, anemia, gangguan elektrolit, gangguan asam-basa, hipoksia, hiperkarbia, hipovolemia, hipertensi dan aritmia jantung.
- Penggunaan obat-obatan
    - Diuretik: pemberian diuretik yang agresif dapat menyebabkan hipovolemia dan pengaruh anestesi (general dan spinal) dapat mengakibatkan hipotensi intraoperatif. Dosis diuretik (furosemid) disesuaikan berdasarkan status klinis dan fungsi ginjal. Diuretik biasanya tidak diberikan pada pagi hari operasi dan penilaian klinis dilakukan

pasca operasi.
- Digitalis (digoksin)
    - Pasien gagal jantung yang telah mendapat digoksin diteruskan pemberiannya. Biasanya digoksin tidak diberikan pada pagi hari operasi untuk mengurangi risiko toksisitas.
    - Bila digitalis diperlukan pada pasien gagal jantung prabedah, diberikan digitalisasi beberapa hari sebelum operasi. Profilaksis digitalis tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan aritmia pasca operatif.
- Vasodilator : penggunaan ACE (*Angiostensin Converting Enzyme*) inhibitor diteruskan sampai pada hari operasi dan selanjutnya. Bila diperlukan dapat diberi nitroprussid i.v., hydralazin i.v.

Hipertensi[2,11]

Adanya hipertensi sering merupakan alasan untuk menunda operasi dan hal ini selalu menjadi perdebatan apakah penundaan ini memang perlu. Namun hal yang lebih penting lagi adalah kita harus dapat melakukan stratifikasi risiko pasien hipertensi.

Hipertensi (HT) tanpa disertai penyakit koroner atau disfungsi miokard yang nyata, tidak menambah risiko kardiovskular yang berarti pada bedah non jantung. Demikian juga pasien HT tanpa komplikasi, walaupun disertai hipertrofi ventrikel kiri (LVH), dapat mentolerir pembedahan tanpa meningkatkan mortalitas yang nyata bila tidak ada tanda-tanda PJK, CHF dan bila fungsi ginjal normal. Namun di sisi lain dilaporkan bahwa adanya riwayat hipertensi prabedah dapat meningkatkan mortalitas perioperatif dan pemberian obat anti HT dapat mengurangi risiko. Pasien hipertensi pada prabedah cenderung mempunyai fluktuasi tekanan darah yang signifikan pada intraoperatif dan mengalami iskemia miokard.

Hal-hal yang perlu diperhatikan pada pasien dengan riwayat hipertensi :

- Tindakan bedah tidak perlu ditunda atau dibatalkan pada pasien dengan hipertensi ringan atau sedang tanpa komplikasi.
- Obat anti hipertensi yang digunakan pasien sebelumnya dapat diteruskan pada perioperatif.
- Tekanan darah dipertahankan mendekati nilai tekanan darah prabedah untuk mengurangi risiko iskemia miokard.
- Pada hipertensi berat (tekanan darah ≥ 180/110): dipertimbangkan untuk penundaan operasi bila hal ini tidak membahayakan kalau operasi ini ditunda. Kontrol tekanan darah sebelum pembedahan (efektivits regimen pengobatan dapat dicapai dalam beberapa hari s/dbeberapa minggu).
- Bedah urgensi pada hipertensi berat: obati dengan anti hipertensi kerja cepat (dalam beberpa menit sampai beberapa jam, misalnya penyekat beta intravena.)
- Perhatian khusus untuk pasien hipertensi dengan tindakan bedah vaskular karena pada keadaan ini selalu terjadi hipertensi pasca operasi.
- Pasien HT dengan PJK dan berisiko tinggi komplikasi kardiovaskular, maka dianjurkan pemberian obat penyekat beta perioperatif.
- Hindari penghentian obat penyekat beta dan klonidin secara tiba-tiba (karena *rebound phenomena*).
- Pengobatan: pada umumnya sama dengan hipertensi pada nonbedah:
    - Pilihan pertama lebih diutamakan penyekat beta kardioselektif.
    - Diuretik tidak diberi pada hari pembedahan untuk menghindari deplesi cairan.
    - ACE inhibitors and ARBs dapat dipengaruhi oleh deplesi cairan dan dianjurkan tidak diberikan pada hari operasi dan dapat diberikan kembali bila cairan sudah dapat diatasi.
- Kenaikan TD pasca bedah selalu diakibatkan oleh ansietas dan rasa nyeri sesudah pasien bangun dan dan dapat pulih bila ansietas dan nyeri dapat diatasi

Penyakit Katup Jantung[1-3]

Pasien dengan kelainan katup yang dilakukan operasi non jantung mempunyai risiko yang lebih tinggi terjadinya komplikasi. Ekokardiografi harus dilakukan pada pasien yang dicurigai untuk menilai keparahan penyakitnya.

Stenosis Aorta

Stenosis aorta berat (*aortic valve area* <1 cm^2, 0,6 cm2/ *body surface area*) mempunyai risiko sangat tinggi yang menyebabkan kematian dan iskemi miokard, sehingga tindakan bedah elektif haruslah ditunda atau dibatalkan.

Pada kasus operasi non jantung urgensi dengan aortik stenosis berat, harus dilakukan monitoring hemodinamik yang ketat.

Pada kasus operasi non jantung elektif, keputusan diambil berdasarkan simtom

- Bila pasien ada simtom, harus dipertimbangkan. Bila penggantian katup tidak dapat dilakukan oleh karena risiko tinggi, ataupun pasien menolak, maka operasi jantung hanya dilakukan bila amat penting. Dalam keadaan ini, dapat dilakukan tindakan *percutaneous ballon aortic valvuloplasty* atau *transcatether value implantation* sebelum operasi.

Regurgitasi Aorta

- Pasien-pasien dengan regurgitasi aorta signifikan mempunyai kecenderungan terjadi volume *overload* pada masa perioperatif.
- Pasien regurgitasi aorta sensitif terhadap bradikardia

(interval diastolik bertambah dan meningkatkan volume regurgitasi).

- Pengobatan: perlu pemantauan status volume pasien, obat untuk mengurangi *after load* seperti: penghambat ACE (ACE *inhibitor*), penghambat saluran kalsium atau nitrogliserin dan hidralazin.

Stenosis Mitral

- Tindakan operasi dapat dilakukan pada :
  - Pasien dengan mitral stenose (MS) non signifikan (valve area >1,5 cm) mempunyai risiko operasi rendah.
  - Pasien asimtomatis dengan MS signifikan (valve area <1,5 cm) dan tekanan sistolik pulmonal < 50 mmHg.

  Pasien dengan stenosis mitral ringan atau sedang :
  - Kontrol denyut jantung selama masa perioperatif karena peningkatan denyut jantung mengakibatkan masa diastol menjadi lebih singkat pada siklus jantung. Hal ini mengakibatkan timbulnya kongesti pulmonal yang dipresipitasi oleh takikardi (kebalikan dari regurgitsi aorta yang sensitif terhadap bradikardia). Dipertimbangkan pemberian penyekat beta.
  - Hindari obat yang meningkatkan denyut jantung.
- Pasien dengan MS berat dan tekanan sistolik pulmonal > 50 mmHg dan pada pasien yang simtomatis, risiko operasi adalah lebih tinggi dan perlu dilakukan *percutaneous ballon mitral valvulotomy, surgical commisurotomy* atau penggantian katup mitral.

Regurgitasi Mitral

Berbagai penyebab regurgitsi mitral (MR) antara lain disfungsi muskulus papilaris, prolaps katup mitral (MVP), penyakit jantung iskemia, penyakit jantung kongenital, endokarditis dan lain-lain. Pasien regurgitasi mitral dapat menyebabkan *volume overload* dan kongesti pulmonal secara signifikan.

Pengobatan :

- Regurgitasi mitral : untuk mengurangi *after load*, diberikan diuretika sebelum operasi. Bila perlu pasien dirawat di unit intensif (ICU) untuk pemantauan tekanan arteri pulmonalis dengan menggunakan kateter.
  - Pasien dengan katup jantung prostetik :
  - Pasien yang sudah dilakukan koreksi katup dan menggunakan katup prostetik dapat dilakukan operasi non jantung bila tidak ada disfungsi katup ataupun ventrikel kiri.
  - Perlu dilakukan profilaksis endokarditis dan modifikasi pemberian antikoagulan pada masa preoperatif, dimana antikoagulan oral diganti sementara dengan UFH intravena/subkutan, LMWH subkutan.
  - Profilaksis infektif endokarditis. Pasien dengan kelainan katup jantung dan pasien dengan katup prostetik yang mempunyai risiko bakterimik, maka dilakukan tindakan propilaksis infektif endokarditis (lihat tabel 7).

Aritmia dan Gangguan Konduksi [1-3]

Aritmia dan gangguan konduksi jantung selalu dijumpai pada masa perioperatif terutama pada pasien usia tua. Dilaporkan bahwa aritmia dapat terjadi pada 70 % pasien yang dilakukan operasi dengan menggunakan anertesi umum. Adanya aritmia supraventrikular maupun ventrikular harus dicari penyakit yang mendasarinya yaitu penyakit kardiopulmonal intoksikasi obat, ataupun kelainan metabolik. Pada pasien dengan gangguan hemodinamik dan/ataupun aritmia simtomatik diperlukan pemantauan EKG ambultoar ataupun studi elektrofisiologi jantung dengan penggunaan obat-obat yang munculnya kembali aritmia. Pengobatan aritmia sama dengan pasien yang tidak mengalami operasi non jantung.

Aritmia Supraventrikular

Bila simtom (+)/gangguan hemodinamik, dilakukan kard oversi secara elektris atau farmakologik. Bila kardioversi tidak memungkinkan, beri obat oral atau digitalis intravena, penyekat beta, atau penghambat saluran kalsium. Pasien atrial fibrilasi disertai CHF pilihan adalah digitalis atau amiodaron. Bila pasien atrial fibrilasi memakai

antikoagulan maka antikoagulan dihentikan beberapa hari sebelum operasi. Bila waktu mendesak dan pasien harusnya tidak memakai antikoagulan, maka efek warfarin dapat diatasi dengan vitamin K parenteral atau plasma beku segar *(fresh frozen plasma)*.

Aritmia Ventrikular

Hampir separuh dari pasien risiko tinggi yang dilakukan operasi non jantung terjadi *frequent ventricular premature beat* (VPB) atau *non sustained* VT.

- Ekstrasistol ventrikular, VPB kompleks, atau takikardi ventrikular *(non sustained)* biasanya tidak memerlukan pengobatan, kecuali bila ditemukan iskemia miokard dan disfungsi ventrikel kiri.
- Takikardia ventrikular simtomatik ataupun menetap harus mendapat terapi prabedah dengan lidokain i.v. atau amiodaron (terutama bila disertai CHF) atau prokainamid.

Gangguan Konduksi

- Pasien dengan EKG menunjukkan *intraventricular conduction delay* (IVCD) dan jika tanpa simtom atau bukti blok jantung lanjut secara elektris, tampaknya

tidak berisiko untuk berlanjut menjadi blok jantung yang komplit pada masa perioperatif. Pasien dengan IVCD, blok bifasikular *(right bundle branch block* dengan *left anterior* atau *posterior hemiblock*), atau *left bundle branch block*, dengan atau tanpa *first degree antrioventricular block* tidak memerlukan implanttasi *temporary pace maker* bila tidak ada sinkop atau blok atrioventrikular lanjut.
- Bila timbul blok konduksi derajat tinggi, diatasi dengan pemasangan pacu jantung sementara.

Bradiaritmia

Perioperatif bradiaritmia yang berat memerlukan pengobatan.

Penggunaan *temporary pacemakers (TPM)* jarang dilakukan, walaupun adanya *bifasicular block* atau *left bundle branch block* asimptomatik preoperatif. Indikasi TPM perioperatif sama dengan permanent pacemakers.

Pasien dengan Pacu Jantung

Pacu Jantung Permanen

- Pada prabedah diteliti apakah alat pacu berfungsi dengan baik.
- Bila pada pembedahan digunakan alat kauter elektris, alat kauter diletakkan sejauh mungkin dari alat pacu (untuk mengurangi gangguan elektromagnetik). Harus tersedia magnit di kamar bedah untuk merubah alat pacu dari *demand* menjadi *fixed rate*. Kauterisasi juga dapat mengganggu monitor EKG. Sebaliknya kauterisasi tidak dilakukan secara kontinu.

Pacu Jantung Temporer

Indikasi pemasangan pacu jantung temporer profilaksis prabedah:

- Bradikardia simtomtik pada kondisi : *sick sinus syndrome*, atrial fibrilasi atau fluter dengan blok AV derajat tinggi, dan blok AV total.
- Takikardi simtomatik: takikardia ventrikular intermiten dan ventrikular fibrilasi intermiten.
- Malfungsi pacu jantung permanen
- Sinkop sinus karotis.

STRATEGI PENGURANGAN RISIKO DENGAN OBAT FARMAKOLOGIK[1,2,12,13]

Akibat pembedahan dan anastesia dapat menjadi pencetus terjadinya iskemi miokard dimana terjadi gangguan keseimbangan antara *demand* dan *supply* oksigen miokard. Faktor risiko kardiovaskular perlu dikontrol dengan ketat. Secara farmakologi ada beberapa obat yang berperan dalam hal pengurangan risiko, antara lain penyekat beta, ACE-I, *calcium channel blockers*, ivabradine, diuretik, nitrates, α_2 receptor agonists, aspirin, statin dan antikoagulan.

Penyekat Beta

ACC/AHA merekomendasikan pengobatan perioperatif dengan penyekat beta diteruskan penggunaannya pada operasi non jantung bagi yang sudah menerima obat sebelum pembedahan untuk kontrol keluhan angina ataupun pasien dengan aritmia simtomatik dan hipertensi (Kelas I.C).

ESC *guideline* menganjurkan pemberian penyekat beta pada : (i) pasien PJK atau iskemi miokard pada *stress test* preoperatif (*level of evidence* B), (ii) pasien yang dilakukan operasi risiko tinggi (level of evidence B); dan (iii) pasien yang sebelumnya sudah diobati dengan penyekat beta pada pasien PJK, aritmia atau hipertensi *(level of evidence C)*.

Berbagai jenis penyekat beta seperti metoprolol, labetalol, atenolol, bermanfaat dalam mengurangi kejadian iskemia perioperatif.

[redacted]

Kelas 1

1. Penyekat beta harus diteruskan pada pasien yang sudah menggunakan penyekat beta untuk mengobati angina, simtomatik aritmia, hypertensi atau indikasi standard lain.
2. Penyekat beta harus diberikan pada pasien yang dilakukan operasi vaskular yang mempunyai risiko kardiak tinggi dari hasil temuan adanya iskemi pada pemeriksaan pre operatif.

Kelas IIa

1. Penyekat beta mungkin direkomendasikan untuk pasien yang dilakukan operasi vaskular atau risiko operasi sedang dimana pemeriksaan pre operatif menunjukkan PJK atau risiko kardiak tinggi, dimana adanya > 1 faktor risiko klinis.

Kelas IIb

1. Penggunaan penyekat beta tidak mesti pada pasien operasi vaskular atau risiko operasi sedang, dimana adanya satu faktor risiko klinis.
2. Penggunaan penyekat beta tidak mesti pada pasien dengan tanpa faktor risiko klinis yang mengalami operasi vaskular dan belum menggunakan obat penyekat beta.

Kelas III

1. Penyekat beta tidak boleh diberikan pada pasien yang menjalani operasi dimana ada kontra indikasi absolut penyekat beta.

Rekomendasi pemberian penyekat beta dimulai dari beberapa hari sampai beberapa minggu sebelum operasi dan tujuan yang ingin dicapai adalah denyut jantung 60-80 x/menit, dan cegah terjadinya hipertensi. Rekomendasi dari ESC guidelines adalah diberikan sebaiknya dalam 30 hari dan sekurang-kurangnya 1 minggu sebelum operasi dengan denyut jantung 60-70 x/menit dan TD sistolik ≥ 100 mmHg.

Hal yang penting perlu diketahui adalah penyebab takikardi selain dari iskemi miokard. Takikardi preoperatif bisa juga oleh karena hipovolemia, nyeri, cemas, hipothermia, dan anemia, tidak bertoleransi baik dengan obat penyekat beta.

Statin

Statin selain dapat menurunkan lipid, juga mempunyai effek pleiotropik. Statin dapat memperbaiki fungsi endotel dan stabilisasi plak aterosklerotik. Pasien yang sudah menggunakan statin, dapat meneruskan pengobatannya pada perioperatif. Berdasarkan bukti yang ada, statin direkomendasikan pada pasien risiko tinggi, sebaiknya 30 hari dan sekurang-kurangnya 1 minggu sebelum operasi (I, B), dan penggunaan statin yang sudah lama jangan dihentikan sebelum operasi.

Angiotensin II Inhibitors

ACE inhibitors dan angiotensin II *receptor blockers* (ARBs) bermanfaat bagi kardio vaskular dan organ lain seperti ginjal.

Pasien yang sudah menggunakan ACE I ataupun ARB dapat meneruskan obatnya bila menjalani operasi risiko tinggi (I, C), dan obat ini dapat diteruskan bila akan dilakukan operasi risiko sedang dan ringan (IIa, C).

Ivabradine

Ivabradine inhibitor spesifik *pacemaker* pada SA node dan mengurangi denyut jantung tanpa melalui aktifitas simpatik. Obat ini tidak mempengaruhi tekanan darah ataupun kontraksi miokard. Dari studi *preeliminary* yang membandingkan ivabradine dengan metoprolol succinate pada pasien operasi vaskular, keduanya dapat mengurangi insiden iskemia dan MI secara signifikan. Ivabradine dapat dipertimbangkan pada pasien yang mempunyai kontra indikasi yang ketat terhadap obat penyekat beta.

Nitrat

Penggunaan nitrogliserin dapat memperbaiki iskemi miokard. Rekomendasi yang dianjurkan adalah pemberian nitro gliserin dapat dipertimbangkan untuk pencegahan iskemik (IIb, B).

Pencegahan Endokarditis Bakterial

Dari rekomendasi AHA ditekankan bahwa profilaksis hanya diberikan pada pasien risiko tinggi sebelum prosedur dental. Pasien risiko tinggi adalah pasien dengan kelainan jantung yang bisa menyebabkan risiko tinggi akibat infektif endokardtis.

[illegible]

Situasi	Obat	Regimen: Single Dose 30 to 60 min Before Procedure	
		Dewasa	Anak
Oral	Amoksisilin	2 g	50 mg/kg
Tidak dapat menggunakan obat oral	Ampisilin	2 g IM atau IV	50 mg/kg IM atau IV
	atau		50 mg/kg IM atau IV
	Sefazolin atau seftriakson	1 g IM atau IV	
Alergi terhadap penicillin atau ampisilin-oral	Cephalexin†‡	2 g	50 mg/kg
	atau		
	Klindamisin	600 mg	20 mg/kg
	atau azitromisin atau klaritromisin	500 mg	15 mg/kg
Alergi terhadap penisilin atau ampisilin dan tidak dapat menggunakan obat oral	Sefazolin atau seftriakson‡	1 g IM atau IV	50 mg/kg IM atau IV
	atau klindamisin	600 mg IM atau IV	20 mg/kg IM atau IV

* Tabel ini sesuai Tabel 7 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 *Guidelines* untuk manajemen penyakit katup jantung† atau gunakan dari generasi pertama atau kedua sefalosporin oral pada dosis ekuivalen dewasa atau anak. ‡sefalosporin tidak digunakan pada individu dengan riwayat anafilaksis, angioedema, atau urtikaria dengan penisilin.

Profilaksis antibiotik untuk mencegah infektif endokardtis tidak diindikasikan lagi pada:

Aortik stenosis, mitral stenosis, mitral valve prolapse simtomatik ataupun asimtomatik.

Prosedur gastro intestinal dan genito urinaria termasuk diagnostik esofagogastroduodenoskopi atau kolonoskopi. Pada pasien risiko tinggi dengan infeksi dapat diberikan antibiotik untuk mencegah infeksi luka ataupun sepsis.

Pemberian profilaksis antibiotik untuk mencegah infektif endokardtis dapat dilihat pada tabel 7.

Terapi Antikoagulan[2,14-20]

Tindakan operasi dapat merupakan predisposisi timbulnya *deep vein thrombosis* (DVT) pada ekstrimitas bawah dan emboli paru (PE) sekunder. Dari berbagai hasil penelitian di Eropa dan USA, dilaporkan bahwa insiden DVT berkisar 7-25% pada pasien usia di atas 40 tahun yang dilakukan operasi abdomen mayor. Pencegahan DVT sesudah operasi dapat mengurangi angka kejadian sebesar 19-86%.

Pasien-pasien yang kemungkinan dapat terjadi risiko tromboemboli pasca bedah, antara lain imobilitas lama, usia tua, paralisis, riwayat tromboemboli vena, proses keganasan, operasi.

1. **Manajemen Perioperatif Pasien yang Menggunakan Vitamin K Antagonists (VKAs).**

   Pasien yang akan menjalani operasi akan merupakan dilemma bagi para klinisi karena pemakaian VKAs dapat meningkatkan perdarahan pada operasi non jantung.

   Apabila *international normalized ratio* (INR) <1,5, maka operasi dapat dilakukan dengan aman (lihat tabel 8). Pasien dengan risiko tinggi tromboemboli, penghentian VKAs dapat membahayakan dan untk ini diperlukan *bridging therapy* dengan UFH atau LMWH. Pasien yang mempunyai risiko tinggi thromboemboli misal atrial fibrillasi (AF), katup jantung mekanis, katup jantung prostetik atau *mitral valve repair* dalam 3 bulan terakhir,atau riwayat VTE kurang dari 3 bulan. Pada tabel 8 dapat dilihat *bridging therapy* dengan UFH atau LMWH.

   American College of Physician 9th Edition 2012 merekomendasikan sebagai berikut :

   - Penghentian sementara VKA dianjurkan 5 hari sebelum operasi (*Grade* 1C).
   - VKA dipertimbangkan pemberiannya 12 sampai 24 jam sesudah operasi (malam atau pagi berikutnya).
   - Pasien dengan katup jantung mekanis, atrial fibrillasi atau VTE mempunyai risiko tinggi untuk tromboemboli, dianjurkan *bridging anticoagulation* dengan UFH IV dan dihentikan 4 sampai 6 jam sebelum operasi.
   - Pasien dengan prosedur dental minor, VKAs dilanjutkan dan disertai pemberian obat prohemostatik oral atau VKAs dihentikan 2 sampai 3 hari sebelum prosedur, dianjurkan VKAs diteruskan sampai sekitar saat prosedur dan optimalisasi hemostatis lokal.

     Pasien operasi katarak: VKA diteruskan sampai sekitar operasi.

Tabel 8. *Bridging Therapy* VKA dengan UFH atau LMWH pada Prosedur Pasien Risiko Tinggi dan Rendah[2]

- Risiko Tromboemboli rendah / risiko perdarahan rendah.
- Teruskan terapi antikoagulan dengan INR pada batas terapeutis
- Risiko tromboemboli rendah / risiko perdarahan tinggi.
- Terapi antikoagulan dihentikan 5 hari sebelum prosedur.
- Mulai LMWH propilaksis sekali sehari atau UFH i.v. sesudah penghentian 1 hari acenocoumarol, dan 2 hari sesudah warfarin dihentikan. Berikan dosis terakhir LMWH sekurang-kurangnya 12 jam selama prosedur atau beri UFH i.v. sampai dengan 4 jam sebelum operasi.
- Tentukan dosis LMWH atau UFH sebelum prosedur 1 – 2 hari (sekurang-kurangnya 12 jam) sesudah prosedur sesuai status hemostatis. Berikan terapi antikoagulan 1 sampai 2 hari sesudah operasi pada dosis sebelum prosedur + 50% boost dose untuk 2 hari berturut sesuai dengan status hemostatis.
- LMWH atau UFH diteruskan sampai INR kembali pada level terapeutik.
- Risiko tromboemboli tinggi
- Hentikan terapi antikoagulan 5 hari sebelum prosedur.
- Mulai LMWH 2x sehari atau UFH i.v. 1 hari sesudah penghentian acenocoumarol dan 2 hari sesudah penghentian warfarin. Berikan dosis terakhir LMWH sekurang-kurangnya sebelum prosedur atau beri UFH i.v. sampai 4 jam sebelum operasi.
- Beri LMWH atau UFH pada dosis sebelum prosedur 1 – 2 hari (sekurang-kurangnya 12 jam) sesudah prosedur sesuai dengan keadaan hemostatis. Beri terapi antikoagulan 1-2 hari sesudah operasi pada dosis sebelum prosedur + 50% *boost dose* untuk 2 hari berturut sesuai dengan keadaan hemostatis.
- LMWH atau UFH diteruskan sampai INR kembali ke level terapeutik.

INR = *International normalized ratio;* LMWH = *low molecular weight heparin;* UFH = *unfractionated heparin.*

2. Penggunaan Antikoagulan Oral Baru Menurut EHRA pada Pasien Operasi

Pertimbangan untuk menghentikan atau memulai kembali untuk anti koagulan dilihat dari keadaan pasien (fungsi gagal ginjal, usia, riwayat perdarahan, obat yang digunakan) dan faktor pembedahan. Pada tabel 9 dapat dilihat berbagai keterangan dari berbagai jenis oral antioagulan baru (NOAC).

Pasien dengan operasi yang direncanakan ataupun ablasi.

- **Kapan oral antikoagulan dihentikan ?**
  - Pada berbagai tindakan yang risiko perdarahannya rendah seperti prosedur dental, operasi katarak/glaukoma maka dapat dilakukan pada *trough concentration* dari NOAC (misal 12 – 24 jam) sesudah dosis terakhir dan dapat dimulai 6 jam kemudian.
  - Untuk praktisnya, tindakan intervensi setelah 18-24 jam dari pemakaian obat terakhir. Untuk pasien dengan risiko perdarahan kecil, direkomendasikan penghentian NOAC 24 jam sebelum operasi dengan fungsi ginjal normal. Pada pasien risiko perdarahan tinggi, penggunaan obat terakhir adalah 48 jam sebelumnya.
  - Kapan oral antikoagulan dimulai kembali ?
  - Pada prosedur dengan hemostasis yang cepat dan sempurna, NOAC dapat dimulai 6-8 jam pasca bedah.
  - Pada kebanyakan tindakan bedah, pemakaian antikoagulan dalam 48-72 jam sesudah tindakan, dapat memberi risiko perdarahan dan hal ini perlu dipertimbangkan risiko tromboemboli. Pada pasien immobilisasi, dianjurkan LMWH 6-8 jam sesudah operasi bila telah terjadi hemostasis dan anti koagulan dapat dimulai 48-72 jam pasca bedah.

Pasien yang akan dilakukan operasi segera

Bila dibutuhkan tindakan intervensi emergensi, maka NOAC harus dihentikan. Bila memungkinkan , tindakan operasi dilakukan sekurang-kurangnya dalam waktu 12 jam dan idealnya 24 jam sesudah dosis terakhir. Pemeriksaan test koagulasi tidak dianjurkan secara rutin, dan dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

OPERASI NON JANTUNG DAN INTERVENSI KORONER PERKUTAN (PCI)[1,2,7,8,20,21]

Tindakan intervensi koroner perkutan (PCI) semakin sering dilakukan dalam 2 dekade terakhir ini. Ditaksir bahwa sekurang-kurangnya 5% pasien yang mengalami PCI akan menjalani operasi non jantung. Pasien ini dalam keadaan hiperkoagulabel, dapat terjadi respon inflammasi selama pembedahan dan penghentian antiplatelet akan menyebabkan peningkatan risiko trombosis stent. Kejadian trombosis stent akan lebih sering pada pasien yang pemasangan stent <30 hari dibandingkan pemasangan stent > 90 hari sebelum dilakukan operasi.

Untuk pencegahan terjadinya trombosis stent, terapi dual antiplatelet mempunyai peranan yang penting. Obat-obat yang digunakan antara lain aspirin, thienopyridines seperti klopidogrel, prasugurel, ticagrelor dan *GPIIb inhibitors* seperti eptifibatide, tirofiban dan abciximab. Golongan *GPIIb inhibitor* digunakan terutama pada ACS.

Evaluasi preoperatif Non-jantung pada Pasien yang Sudah Dipasang Stent

Perlu dilakukan *check list* pada pasien operasi non jantung yang sudah mengalami pemasangan stent sebagai berikut :

- Tentukan jenis stent BMS atau DES ?
- Bila DES, sirolimus/paclitaxel/everlolimus/lainnya.

Tabel 9. Pemakaian Obat Terakhir Sebelum Intervensi Operasi Elektif

	Dabigatran		**Apixaban**		**Edoxaban**[a]		**Rivaroxaban**	
	Risiko perdarahan tidak ada yang penting/hemostasis lokal mungkin adekuat: lakukan pada *trough* level (misal ≥ 24 jam sesudah pemakaian terakhir)							
	Risiko rendah (h)	**Risiko tinggi**	**Risiko rendah**	**Risiko tinggi**	**Risiko rendah**	**Risiko tinggi**	**Risiko rendah**	**Risiko tinggi**
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48	data (-)	data (-)	≥ 24	≥ 48
CrCl 50 – 80 mL/min	**≥ 36**	**≥ 72**	≥ 24	≥ 48	data (-)	data (-)	≥ 24	≥ 48
CrCl 30– 50 mL/min[b]	**≥ 48**	**≥ 96**	≥ 24	≥ 48	data (-)	data (-)	≥ 24	≥ 48
CrCl 15– 30 mL/min[b]	Tidak indikasi	Tidak indikasi	**≥ 36**	**≥ 48**	data (-)	data (-)	**≥ 36**	**≥ 48**
CrCl < 15 mL/min	Tidak indikasi	Tidak indikasi	Tidak indikasi	Tidak indikasi	Tidak indikasi	Tidak indikasi	Tidak indikasi	Tidak indikasi

Risiko rendah, operasi dengan risiko pendarahan rendah, risiko tinggi, operasi dengan risiko perdarahan tinggi. CrCl, *creatinine clearance.*

[a] Belum ada persetujuan EMA.

[b] Pasien dengan dosis dabigatran (misal 110 mg 2x sehari) atau apixaban (misal 25 mg 2x sehari), atau dosis terendah rivaroxaban (15 mg sekali sehari).

- Tentukan berapa lama sudah pemasangan stent.
- Tentukan lokasi tiap stent pada sirkulasi koroner.
- Komplikasi revaskularisasi ?
- Apakah ada riwayat trombosis (ST)
- Antiplatelet mana yang digunakan ?
- Tentukan kelainan penyerta untuk antisipasi tingkatan ST risiko (fraksi ejeksi, diabetes, insuffisiensi renal).
- Berapa lama terapi antiplatelet yang direkomendasikan pada pasien yang spesifik ?

Berapa Lama Penggunaan *Double* Antiplatelet Minimum Sesudah PCI ?

Rekomendasi ACC/AHA guideline tentang penggunaan antiplatelet sebagai berikut:

- ***Bare metal stents:*** Aspirin 81 mg pasca PCI, Clopidogrel 75 mg/hari sekurang-kurangnya 1 bulan dan idealnya sampai 1 tahun. Demikian juga Prasugrel dan Ticagrelor.
- ***Drug eluting stents :*** Aspirin 81 mg pasca PCI. P_2Y_{12} inhibitor diberikan sekurang-kurangnya 12 bln: klopidogrel 75 mg/hari, parasugrel 10 mg/hari, dan ticagrelor 90 mg 2x sehari.

Risiko Pemakaian Double Anti Platelet

Dual anti platelet (DAPT) terapi adalah kombinasi aspirin dengan *P2Y12 receptor blocker* seperti klopidogrel, prasugrel, atau ticagrelor.

Pada perioperatif dapat terjadi sindrom koroner akut, kematian, revaskularisasi urgensi akibat penghentian DAPT lebih awal dan sebaliknya dapat terjadi perdarahan perioperatif apabila DAPT diteruskan. Stent trombosis juga dapat terjadi pada perioperatif.

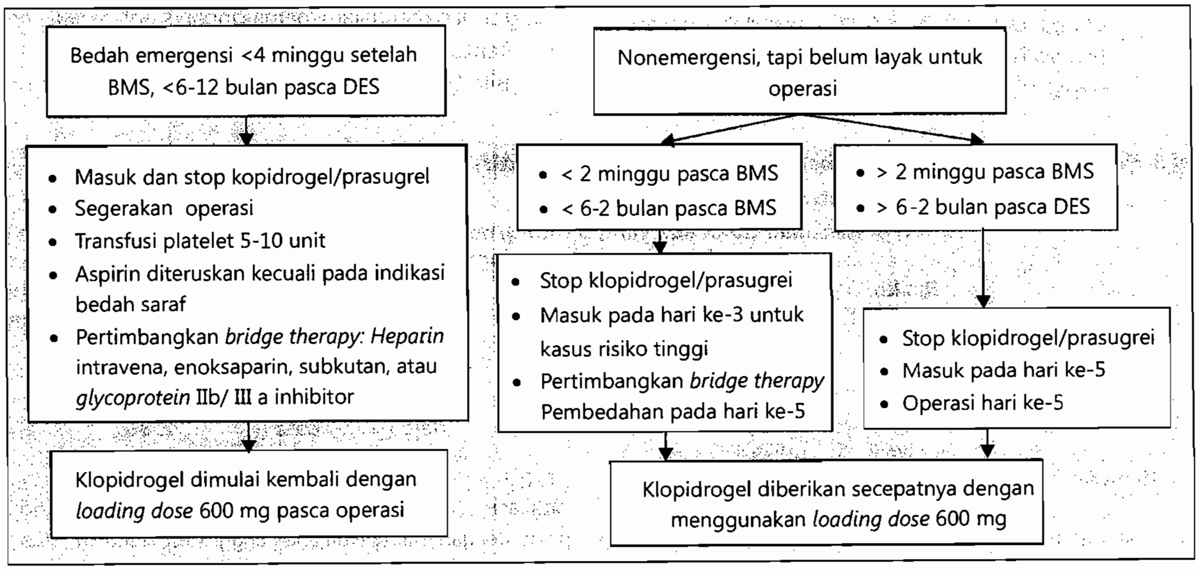
Strategi Manajemen DAPT Perioperatif Pasca PCI[15,21]

Untuk menghindari risiko-risiko yang dapat terjadi pada pasien yang akan mengalami operasi nonjantung pasca PCI, perlu diperhatikan risiko stent trombosis (ST), check list pada seksi VII.1 dan risiko komplikasi perdarahan dari jenis operasi (tabel 10).

Sebaiknya operasi non jantung elektif dilakukan setelah penggunaan minimal *double antiplatelet* untuk setiap jenis stent. Operasi elektif ditunda sekurang-kurangnya 1 bulan untuk BMS dan idealnya 12 bulan sesudah pemasangan DES. Salah satu algoritme pasien yang memerlukan penghentian sementara DAPT dapat dilihat pada gambar 3.

[redacted]

Risiko Perdarahan Pembedahan	Kebutuhan Transfusi Darah	Jenis Operasi
Rendah	Biasanya tidak dibutuhkan	Perifer, plastik, bedah umum, biopsi,ortopedik minor, otolaringologi, endoskopi, mata *anterior chamber*, ekstraksi gigi.
Sedang	Sering dibutuhkan	Bedah viseral, operasi kardiovaskular, ortopedik mayor, otolaringologikopi, bedah urologi rekonstruktif.
Tinggi	Kemungkinan perdarahan pada *closed space*	Bedah saraf intrakranial, bedah spinal cord, bedah mata *posterior chamber*.


Bedah emergensi <4 minggu setelah BMS, <6-12 bulan pasca DES
• Masuk dan stop kopidrogel/prasugrel
• Segerakan operasi
• Transfusi platelet 5-10 unit
• Aspirin diteruskan kecuali pada indikasi bedah saraf
• Pertimbangkan bridge therapy: Heparin intravena, enoksaparin, subkutan, atau glycoprotein IIb/ III a inhibitor
Klopidrogel dimulai kembali dengan loading dose 600 mg pasca operasi
Nonemergensi, tapi belum layak untuk operasi
• < 2 minggu pasca BMS
• < 6-2 bulan pasca BMS
• Stop klopidrogel/prasugrei
• Masuk pada hari ke-3 untuk kasus risiko tinggi
• Pertimbangkan bridge therapy Pembedahan pada hari ke-5
• > 2 minggu pasca BMS
• > 6-2 bulan pasca DES
• Stop klopidrogel/prasugrei
• Masuk pada hari ke-5
• Operasi hari ke-5
Klopidrogel diberikan secepatnya dengan menggunakan loading dose 600 mg

Gambar 3. Manajemen pasien yang memerlukar penghentian DAPT untuk sementara. Protokol Mount Sinai Hospital.[21]

Manajemen Perioperatif Pasien yang Sudah Dilakukan PCI dan Akan Dilakukan Operasi Non-jantung[1,7,8,22]

Pada pasien yang sudah dilaksanakan PCI, kapan sebaiknya boleh dilakukan operasi non jantung ?

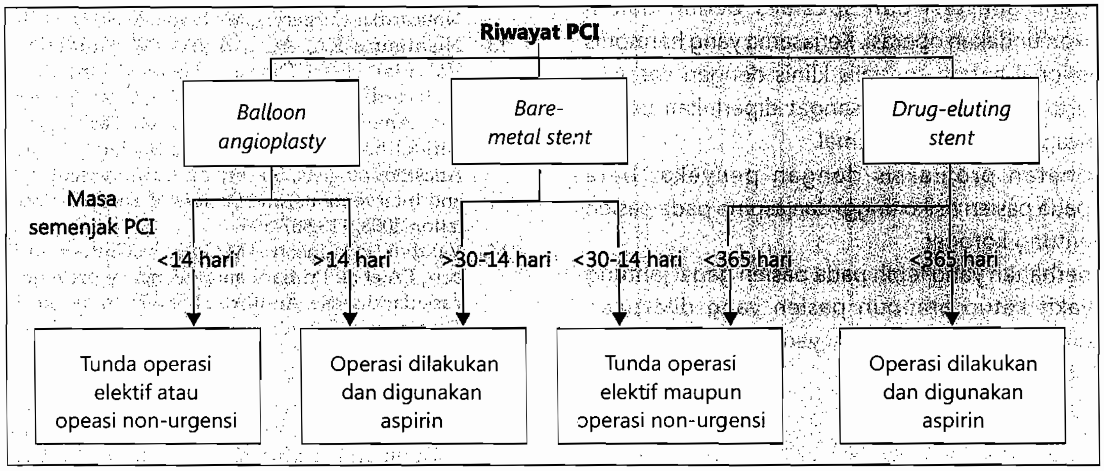
Walaupun belum ada bukti yang kuat, para ahli sepakat perlu diperhatikan interval waktu antara PCI dan operasi non kardiak dan rekomendasi pemberian antiplatelet tergantung dari tindakan intervensi sebelumnya (Gambar 4).

Strategi Pilihan PCI pada Pasien yang Membutuhkan Operasi Non Kardiak Urgensi[1,21,22]

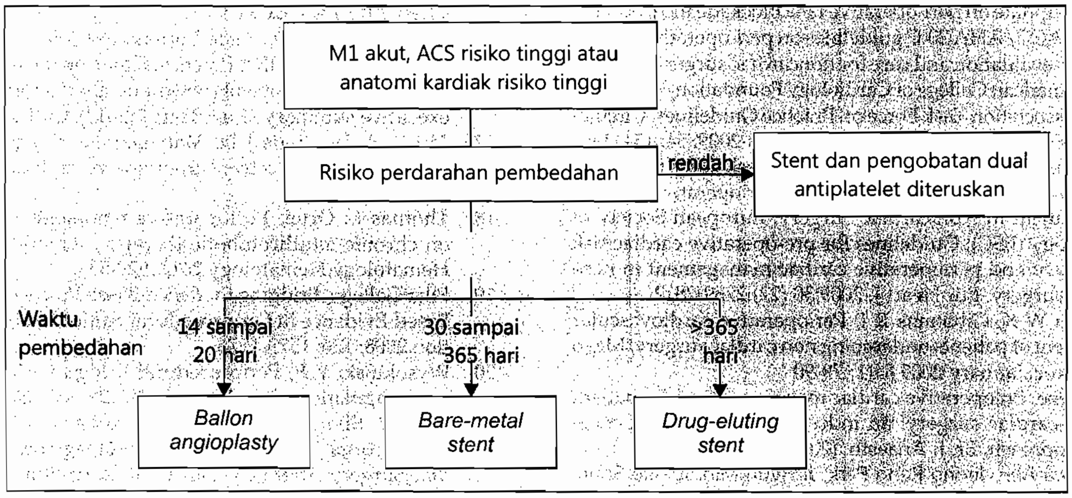
Pasien yang perlu dilakukan PCI dan dalam waktu yang dekat membutuhkan operasi non kardiak, maka perlu dilakukan pertimbangan khusus. Strategi yang dapat dilakukan terlihat pada gambar 5.

Tindakan PCI tidak dilakukan secara rutin pada pasien yang membutuhkan operasi nonkardiak, kecuali jelas diindikasikan pada pasien risiko tinggi, anatomi koroner, *unstable angina,* MI ataupun penyakit aktif dengan gangguan hemodinamik. Bila PCI memang diperlukan, maka perlu pertimbangan terjadinya risiko perdarahan oleh tindakan operasi pada pasien yang menggunakan dual antiplatelet sebagai berikut :

- Bila risiko perdarahan rendah ataupun operasi dapat ditunda 12 bulan atau lebih, maka PCI dengan DES dan penggunaan aspirin dan thienopyridine diteruskan sesuai guidelines AHA/ACC/SCAI/ACS/ADA.
- Bila operasi nonkardiak akan dilakukan dalam waktu 1–12 bulan, maka strateginya adalah PCI dengan BMS dan aspirin dan thienopyridine dan aspirin diteruskan perioperatif.
- Bila operasi nonjantung perlu segera (antara 2-6 minggu) dan risiko perdarahan tinggi, maka dipertimbangkan *balloon angioplasty.*


Riwayat PCI
Balloon angioplasty
Bare-metal stent
Drug-eluting stent
Masa semenjak PCI
<14 hari
>14 hari
>30-14 hari
<30-14 hari
<365 hari
<365 hari
Tunda operasi elektif atau opeasi non-urgensi
Operasi dilakukan dan digunakan aspirin
Tunda operasi elektif maupun operasi non-urgensi
Operasi dilakukan dan digunakan aspirin

Gambar 4. Manajemen pasien dengan riwayat PCI yang memerlukan tindakan operasi non jantung [1]


M1 akut, ACS risiko tinggi atau anatomi kardiak risiko tinggi
Risiko perdarahan pembedahan
rendah
Stent dan pengobatan dual antiplatelet diteruskan
Waktu pembedahan
14 sampai 20 hari
30 sampai 365 hari
>365 hari
Ballon angioplasty
Bare-metal stent
Drug-eluting stent

Gambar 5. Rencana pengobatan *percutaneous coronary intervention* (PCI) pada pasien yang memerlukan tindakan bedah. ACS = *Acute coronary syndrome, dan* MI = *Myocardial infarction.*(1)

PENUTUP

Komplikasi jantung perioperatif merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang sering pada pasien yang dilakukan operasi non jantung.

Risiko jantung perioperatif pada pasien mengalami operasi nonjantung berhubungan dengan kondisi jantung aktif, kapasitas fungsionl pasien, jenis operasi, penyakit penyerta dan jenis anestesi. Bila pasien mempunyai kondisi jantung aktif, toleransi *exercise* yang jelek dan tindakan operasi risiko tinggi, hal ini merupakan prediktor yang kuat terhadap hasil perioperatif.

Dalam upaya mengurangi risiko jantung perioperatif ini diperlukan evaluasi yang tepat oleh dokter klinisi (spesialis penyakit dalam/jantung) untuk menetapkan jenis kelainan jantung, jenis operasi, kapasitas fungsional dan selanjutnya melakukan upaya prevensi dan pengobatan yang diperlukan pada prabedah. Informasi yang diberikan oleh dokter klinisi dapat digunakan/diperlukan oleh spesialis anestesi dan spesialis bedah dalam melaksanakan tindakan operasi. Kerjasama yang harmonis dan professional antara spesialis klinis dengan spesialis anestesi serta spesialis bedah sangat diperlukan pasien untuk mencapai hasil yang optimal.

Pengobatan profilaksis dengan penyekat beta dilakukan pada pasien risiko tinggi dan aspirin pada pasien penyakit jantung koroner.

Perlu perhatian yang lebih pada pasien gagal jantung atau penyakit katup ataupun pasien yang dilakukan stenting koroner atau atrial fibrilasi yang mendapat terapi antitrombotik.

REFERENSI

1. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on peri-operative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on peri-operative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2009;120:e169-276. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 13–118.
2. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al.; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2009;30 (22):2769-2812.
3. Freeman W K, Gibbonns R J, Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing non cardiac surgery; Mayo Clinic Proc.,January 2009 84(1);79-90
4. H.J. Priebe. Preoperative cardiac management of the patient for non-cardiac surgery: an individualized and evidence-based approach, Br. J. Anaesth. (2011) 107 (1): 83-96.
5. Jong-Hwa Ahn, Jeong Rang Park, Ji Hyun Min, Ju-Tae Sohn, Seok-Jae Hwang, Yongwhi et al, Risk Stratification Using Computed Tomography Coronary Angiography in Patients Undergoing Intermediate-Risk Noncardiac Surgery'*J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(6):661-668.
6. Sheth T., Benjamin C, Chan M T V, Mitha A, et al. The coronary CT angiography vision protocol: a prospective observational imaging cohort study in patients undergoing non-cardiac surgery ; BMJ Open 2012;2.e001474
7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: e44-122.
8. William Wijns, Philippe Kolh, Nicolas Danchin et al; The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal (2010) 31, 2501–2555.
9. Jassal D. Perioperative Cardiac Management: Medscape Updated: May 10, 2013
10. Peter F Weissmann, Steven D Hillson, Perioperative heart failure in noncardiac surgery ; UpToDate website 2012.
11. Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz ; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC); 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension,European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219.
12. Gregoratos G. Current Guideline-Based Preoperative Evaluation Provides the Best Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery; Circulation.2008;117:3131-3144
13. Nishimura RA, ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis;A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons; Circulation.2008; 118:887-896
14. Vandvik PO,Lincoff AM,Gore JM,Gutterman DD, Sonnenberg FA,et al; Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e637S-68S.
15. James D. Douketis, Alex C. Spyropoulos, Frederick A. Spencer, Michael Mayr, Amir K. Jaffer, Mark H. Eckman, Andrew S. Dunn and Regina Kunz . Clinical Practice Guidelines College of Chest Physicians Evidence-Based Prevention of Thrombosis, 9th ed: American Therapy: Antithrombotic Therapy and Perioperative Management of Antithrombotic: Chest 2012;141;e326S-e350S.
16. Hein Heidbuchell, Peter Verhammel, Marco Alings, Matthias Antz,et al: EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary; Eur Heart J (2013)April 26, 2013
17. Lip Y H, Douketis J D, Management of anticoagulation before and after elective surgery; www.uptodate.com@2014 Up To Date
18. Thomas L. Ortel, Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy ; American Society of Hematology,Hematology 2012 ,529-534
19. Pilar Gallego, Bridging Evidence-Based Practice and Practice-Based Evidence in Periprocedural Anticoagulation; Circulation.2008; 126: 1573-1576
20. Wysokinski WE, Periprocedural Bridging Management of Anticoagulation; Circulation.2008; 126: 486-490
21. Amit B. Sharma, MD; Jason C. Kovacic, MD, PhD; and Annapoorna S. Kini, MD: DAPT Management for Noncardiac Surgery After PCI. Cardiac intervention to day. February 2012.
22. Cutlip D, Windecker S, Elective noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention . www.uptodate.com@2014 Up To Date.

177

SINKOP

Kasim Rasjidi, Sally Aman Nasution

PENDAHULUAN

Sinkop berasal dari bahasa Yunani yang terdiri dari kata *syn* dan *koptein*, yang artinya memutuskan. Sehingga definisi dari sinkop tersebut adalah kehilangan kesadaran dan kekuatan postural tubuh yang tiba-tiba dan bersifat sementara, dengan konsekuensi terjadi pemulihan spontan. Kehilangan kesadaran tersebut terjadi akibat penurunan aliran darah ke sistem aktivasi retikular yang berlokasi di batang otak, dan akan membaik tanpa membutuhkan terapi kimiawi maupun elektrik.

Kebanyakan individu yang pernah mengalami pingsan (terutama sinkop vasovagal) tidak mencari pertolongan dokter sehingga prevalensi dari sinkop tersebut sulit ditentukan. Diperkirakan sepertiga dari orang dewasa pernah mengalami paling sedikit sekali episode sinkop selama hidupnya. Di Amerika dikatakan bahwa ± 3% dari kunjungan pasien di gawat darurat disebabkan oleh kejadian sinkop, dan merupakan 6% dari alasan seseorang datang ke rumah sakit. Angka rekurensi dalam pemantauan selama 3 tahun lebih kurang 34%. Pada studi Framingham mengenai kejadian sinkop dilakukan pemeriksaan sekali dalam dua tahun yang melibatkan 7814 individu, dilaporkan bahwa insidens sinkop pertama kali terjadi 6,2/1000 orang/tahun. Sedangkan biaya yang dikeluarkan untuk melakukan evaluasi dan pengobatan pasien dengan sinkop tersebut dapat mencapai 800 juta Dollar Amerika. Pasien yang mengalami episode sinkop akan mengalami penurunan kualitas hidup mereka. Prognosis dari sinkop sangat bervariasi tergantung dari diagnosis etiologinya. Sebagai contoh pada studi Framingham tersebut, individu yang mengalami sinkop termasuk sinkop yang tidak diketahui penyebabnya mempunyai tingkat mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan yang tidak pernah mengalami episode sinkop. Pada pengamatan dikatakan bahwa tingkat mortalitas tertinggi ditemukan pada kasus sinkop yang disebabkan oleh masalah kardiak. Sedangkan pada kelompok dengan kejadian sinkop yang berhubungan dengan persarafan termasuk hipotensi ortostatik dan sinkop yang berhubungan dengan obat-obatan, tidak menunjukkan peningkatan tingkat mortalitas.

KLASIFIKASI

Penyebab sinkop dapat diklasifikasikan dalam enam kelompok utama yaitu vaskular, kardiak, neurologik-serebrovaskular, psikogenik, metabolik dan sinkop yang tidak diketahui penyebabnya. Kelompok vaskular merupakan penyebab sinkop terbanyak kemudian diikuti oleh kelompok kardiak.

Penyebab Vaskular pada Sinkop

Dibagi dalam beberapa kelompok gangguan vaskular seperti kelainan anatomik (*subclavian steal syndrome*), ortostatik (insufisiensi otonom, idiopatik, hipovolemia dan akibat induksi obat-obatan) serta diakibatkan refleks (hipersensitivitas sinus karotis, sinkop yang dimediasi persarafan, sinkop glossofaringeal, situasional pada keadaan batuk, mengunyah atau berkemih serta keadaan sensitif terhadap adenosin).

Hipotensi ortostatik. Definisi hipotensi ortostatik adalah apabila terjadi penurunan tekanan darah sistolik 20 mmHg atau tekanan darah diastolik 10 mmHg pada posisi berdiri selama 3 menit . Pada saat seseorang dalam posisi berdiri sejumlah 500-800 ml darah akan berpindah ke daerah abdomen dan ekstremitas bawah, sehingga berakibat terjadinya penurunan besar volume darah balik vena secara tiba-tiba ke jantung. Penurunan besar volume ini akan mengakibatkan penurunan curah jantung dan stimulasi pada aorta, karotis dan baroreseptor kardiopulmonal yang akan mencetuskan peningkatan refleks simpatis. Hasil akhir yang ditemukan adalah keadaan di mana terjadi peningkatan denyut jantung, kontraktilitas otot jantung dan resistensi vaskular untuk mempertahankan tekanan darah sistemik menjadi stabil.

Kondisi hipotensi ortostatik ini dapat asimtomatik tetapi dapat pula menimbulkan gejala-gejala seperti kepala terasa ringan, pusing, gangguan penglihatan, lemah, berdebar, gemetar dan sinkop. Sinkop yang terjadi setelah makan, terutama pada usia lanjut disebabkan oleh redistribusi darah ke usus. Penurunan tekanan darah sistolik sebanyak 20 mmHg rata-rata satu jam setelah makan terjadi pada sekitar sepertiga populasi usia lanjut yang berada di rumah perawatan. Walaupun sering tidak bergejala tetapi dapat mengakibatkan gejala kepala terasa ringan bahkan sinkop.

Penyebab lain terjadinya hipotensi ortostatik adalah obat-obatan terutama yang mengakibatkan terjadinya deplesi volume atau vasodilatasi. Populasi usia lanjut merupakan kelompok yang rentan dengan efek hipotensif obat-obatan akibat penurunan sensitivitas baroreseptor, berkurangnya aliran darah serebral, renal sodium wasting dan gangguan mekanisme haus akibat proses penuaan.

Di antara obat-obatan yang sering menyebabkan hipotensi ortostatik adalah:

- diuretik
- penghambat adrenergik alfa misalnya : terazosin
- penghambat saraf adrenergik misalnya : guanetidin
- penghambat ACE
- antidepresan : MAO Inhibitor
- alkohol
- penghambat ganglion misalnya : heksametonium, mekamilamin
- tranquilizer misalnya : fenotiazin, barbiturat
- vasodilator : prazosin, hidralazin, penghambat saluran kalsium
- obat hipotensif yang bekerja sentral misalnya : metildopa, clonidin.

Hipotensi ortostatik juga dapat disebabkan oleh penyebab neurogenik yang digolongkan dalam gangguan primer dan sekunder. Gangguan atau kelainan primer biasanya idiopatik, sedangkan kelainan sekunder biasanya berhubungan dengan zat biokimiawi tertentu atau kelainan struktur yang merupakan bagian dari sindrom tertentu. Salah satu contoh adalah *postural orthostatic tachycardia syndrome* (POTS) adalah salah satu bentuk ringan dari gangguan otonom kronik dan intoleransi ortostatik ini ditandai dengan gejala-gejala yaitu peningkatan denyut jantung sebanyak 28 kali/menit atau lebih tanpa diikuti perubahan bermakna dari tekanan darah selama 5 menit dalam posisi berdiri atau *upright tilt*. POTS ini diakibatkan oleh kegagalan vaskular perifer sehingga terjadi vasokonstriksi. Dapat pula terjadi akibat sinkop yang berhubungan dengan hipotensi yang dimediasi persarafan.

Sinkop yang dimediasi persarafan. Ada beberapa sindrom sinkop yang dimediasi refleks di antaranya adalah hipersensitivitas sinus karotis, sinkop yang dimediasi persarafan, sinkop glossofaringeal, situasional (batuk, mengunyah dan berkemih) serta sensitif terhadap adenosin. Pada setiap kasus refleks timbul akibat pencetus (pada *afferent limb*) dan respon (pada *efferent limb*). Akibat dari refleks tersebut akan timbul peningkatan aktivitas vagal dan umpan balik pada simpatis perifer sehingga terjadi bradikardi, vasodilatasi dan pada akhirnya hipotensi, presinkop atau sinkop. Penyebab refleks yang paling sering adalah hipersensitivitas sinus karotis dan hipotensi yang dimediasi persarafan.

Pencetus yang khusus dari masing-masing keadaan misalnya pada sinkop akibat berkemih disebabkan oleh aktivasi mekanoreseptor pada kandung kemih. Sinkop akibat defekasi timbul akibat input neural dari reseptor tekanan pada dinding usus, sedangkan sinkop akibat mengunyah timbul akibat impuls saraf aferen yang berada di saluran cerna bagian atas.

Penyebab Kardiak pada Sinkop

Sinkop yang disebabkan oleh masalah kardiak merupakan penyebab kedua tersering dari sinkop tersebut, meliputi 10-20% atau seperlima dari seluruh kejadian. Sinkop yang disebabkan kardiak ini akan menyebabkan risiko mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan kasus yang tidak mempunyai dasar kelainan jantung. Pasien dengan sinkop kardiak ini mempunyai risiko kematian tertinggi dalam 1 sampai 6 bulan. Tingkat mortalitas dalam 1 tahun pertama 18-33%, dibandingkan dengan sinkop yang bukan disebabkan kelainan kardiak yaitu 0-12%, bahkan pada sinkop tanpa sebab yang jelas hanya kira-kira 6%. Demikian pula dengan angka kematian mendadak yang lebih tinggi pada populasi yang mempunyai kelainan dasar kardiak.

Aritmia. Sinkop akibat irama jantung yang tidak beraturan paling sering disebabkan oleh keadaan takiaritmia (ventrikular atau supraventrikular) atau bradiaritmia. Takikardia ventrikel merupakan keadaan takiaritmia yang paling sering menyebabkan sinkop. Takikardia supraventrikular juga merupakan penyebab sinkop yang cukup sering, walaupun sebagian besar pasien mempunyai keluhan yang lebih ringan seperti berdebar, sesak napas dan kepala terasa ringan. Bradiaritmia juga dapat menyebabkan terjadinya sinkop termasuk sick sinus syndrome dan blok atrioventrikular. Contoh yang spesifik misalnya *sinus arrest*, fibrilasi atrial dengan respons ventrikel yang sangat cepat melalui jalur aksesori pada pasien dengan sindrom Wolff-Parkinson-White dan takikardia ventrikel monomorfik yang menetap. Sedangkan pada pasien dengan blok jantung komplit dapat mengalami episode sinkop yang membaik sendiri pada saat terjadinya curah jantung yang tidak efektif akibat takiaritmia ventrikel atau episode asistol sementara (pada serangan stokes-Adams).

Satu bentuk dari takikardi ventrikel polimorfik adalah Torsade de pointes yang terjadi pada pasien dengan repolarisasi ventrikel yang memanjang (sindrom QT memanjang atau *Long QT syndrome*/LQTS), tetapi mempunyai jantung yang secara struktural normal. LQTS dapat terjadi akibat penyakit dasar yang didapat ataupun kongenital misalnya pada keadaan hipokalemia atau terpapar obat-obatan tertentu. Torsade de pointes dalam perkembangannya dapat menjadi fibrilasi ventrikel. Maka seseorang dengan LQTS mempunyai risiko mengalami sinkop atau bahkan kejang (akibat hipoksia serebral sesaat) dan yang lebih fatal adalah kematian mendadak. Kelainan kongenital lain yang berpotensi mengakibatkan gangguan aritmia yang fatal adalah sindrom Brugada (elevasi segmen ST di daerah prekordial V1, V2 dan V3 yang sering disertai blok berkas cabang kanan inkomplit maupun komplit), takikardi ventrikel polimorfik akibat katekolaminergik familial serta displasia ventrikel kanan yang berhubungan dengan aritmia ventrikel. Pada kardiomiopati hipertrofi, akibat hipertrofi kardiak yang terjadi dapat menyebabkan kematian mendadak karena takiaritmia ventrikel menetap. Penjelasan lain dari sinkop yang dapat terjadi adalah tipe obstruktif di mana terdapat gradien intraventrikular.

Pada pengguna pacu jantung dan ICD (*Implantable Cardiac Defibrillator*) yang mengalami gangguan fungsi dapat menyebabkan terjadinya sinkop. Individu pengguna ICD misalnya, apabila terjadi takiaritmia ventrikel yang cepat dan dapat diatasi dengan alat tersebut, sinkop masih mungkin dapat terjadi, hal ini tergantung dari lamanya keadaan hipotensi akibat proses terminasi dari takiaritmia tersebut. Sehingga penting sekali mendapatkan keterangan mengenai ICD yang dipergunakan terutama apabila terdapat episode sinkop tersebut.

Struktur anatomi jantung. Kelainan anatomi jantung yang dapat menyebabkan sinkop termasuk stenosis valvular (aorta, mitral, pulmonal), disfungsi katup protesa atau trombosis, kardiomiopati hipertrofik, emboli paru, hipertensi pulmonal, tamponade jantung dan anomali dari arteri koroner. Sinkop pada stenosis aorta terjadi saat aktivitas ketika terjadi obstruksi katup menetap dan menghambat peningkatan curah jantung sehingga timbul dilatasi vaskular pada otot-otot skeletal yang bergerak. Sinkop dapat terjadi saat aktivitas atau latihan tersebut bahkan sesaat setelahnya. Sinkop juga dapat terjadi pada saat istirahat pada stenosis aorta bila ditemukan keadaan takiaritmia paroksismal atau bradiaritmia yang timbul bersamaan dengan abnormalitas katup ini.

Diseksi aorta, subclavian steal syndrome, disfungsi berat ventrikel kiri dan infark miokard merupakan penyebab penting lain dari sinkop kardiak. Pada usia lanjut, sinkop dapat merupakan tampilan dari infark miokard akut. Miksoma atrial kiri atau trombus pada katup protesa yang menutupi katup mitral selama fase diastolik akan menyebabkan obstruksi pada pengisian ventrikel dan terjadi sinkop.

Penyebab neurologik/serebrovaskular dari sinkop. Penyebab neurologik dari sinkop termasuk migrain, kejang, malformasi Arnold-Chiari dan TIA (*Transient Ischemic Attack*) yang ternyata cukup mengejutkan karena merupakan < 10% sebagai penyebab sinkop secara keseluruhan. Kebanyakan individu yang mengalami sinkop akibat kelainan neurologik seringkali mengalami kejang, daripada hanya episode sinkop saja.

Kelainan neurologi yang terjadi seringkali mirip dengan sinkop yaitu terdapatnya gangguan atau hilangnya kesadaran seseorang. Keadaan ini termasuk iskemi serebral sementara (biasanya pada daerah vertebrobasiler), migrain (daerah arteri basiler), epilepsi lobus temporal, kejang atonik dan serangan kejang umum. Pada gangguan neurologi yang berhubungan dengan nyeri hebat seperti neuralgia trigeminal atau glosofaringeal, kehilangan kesadaran biasanya disebabkan sinkop vasovagal.

Penyebab metabolik/lain-lain dari sinkop. Penyebab metabolik pada sinkop sangat jarang, hanya kira-kira 5% dari seluruh episode sinkop. Gangguan metabolik yang seringkali menjadi penyebab sinkop tersebut adalah hipoglikemi, hipoksia dan hiperventilasi. Sinkop akibat hipoglikemi adalah hilangnya kesadaran yang berhubungan dengan kadar gula darah di bawah 40 mg/dL dan disertai gejala tremor, bingung, hipersalivasi, keadaan hiperadrenergik dan rasa lapar. Hipoglikemi selalu harus dipikirkan pada pasien dengan diabetes melitus yang mendapatkan terapi insulin atau obat hipoglikemik oral. Penting diperhatikan bahwa sinkop akibat hipoglikemi berbeda dengan sinkop pada keadaan lain yaitu tidak berhubungan dengan hipotensi, bahkan pada saat pasien dalam posisi terlentang. Hipoadrenalism yang dapat menyebabkan terjadinya hipotensi postural akibat sekresi kortisol yang tidak adekuat, merupakan penyebab penting episode sinkop yang dapat diobati. Keadaan ini harus dipikirkan pada individu yang mendapatkan terapi steroid jangka panjang dan tiba-tiba menghentikannya atau bila sudah terdapat stigmata insufisiensi adrenal.

UJI DIAGNOSTIK

Mengetahui penyebab pasti dari sinkop seringkali merupakan sesuatu keadaan sulit yang menantang. Hal ini disebabkan oleh karena kejadian sinkop tersebut terjadi secara sporadis dan jarang, sehingga sulit untuk dapat melakukan pemeriksaan fisis ataupun membuat rekaman jantung saat kejadian sinkop tersebut.

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

Pada saat sinkop kehilangan kesadaran terjadi akibat berkurangnya perfusi darah di otak. Penting sekali diketahui riwayat kejadian di saat-saat sebelum terjadinya sinkop tersebut untuk menentukan penyebab sinkop serta menyingkirkan diagnosis banding yang ada. Dari anamnesis harus ditanyakan riwayat pasien secara teliti dan seksama, sehingga dari riwayat tersebut dapat menggambarkan kemungkinan penyebab sinkop tersebut atau dapat sebagai petunjuk untuk strategi evaluasi pada pasien. Gambaran klinis yang muncul pada setiap pasien sangat penting untuk diketahui terutama faktor-faktor yang dapat merupakan predisposisi terjadinya sinkop beserta akibatnya.

Hal-hal penting untuk ditanyakan pada saat anamnesis tercantum pada tabel 1. Sebaiknya semua hal yang tercantum ditanyakan secara teliti dan seksama. Selain berguna untuk diagnostik, mengetahui riwayat kejadian juga dapat merupakan strategi untuk evaluasi. Sebagai contoh, penyebab kardiak sangat mungkin dipikirkan apabila sinkop didahului dengan keluhan berdebar-debar, atau sinkop terjadi pada posisi terlentang atau pada saat selama melakukan latihan fisik.

Sebaliknya, mekanisme mediasi oleh persarafan sangat mungkin menjadi penyebab apabila terdapat faktor-faktor predisposisi, keadaan yang memberatkan, gejala ikutan dan pasien mengalami episode sinkop berulang dalam beberapa tahun.

Beberapa penyebab terjadinya kehilangan kesadaran yang paling sering ditemukan antara lain : 1). Serangan Stokes-Adam misalnya, keadaan asistol sementara atau fibrilasi ventrikel pada blok atrioventrikular; 2). Aritmia Jantung lain, atau 3). Kejang (misalnya petit mal pada epilepsi). Kemungkinan bahwa hal-hal tersebut di atas merupakan penyebabnya harus dipikirkan apabila kehilangan kesadaran tersebut terjadi tiba-tiba dan lamanya berkisar antara 1 sampai 2 detik. Kejadian yang gradual atau bertahap kemungkinan disebabkan oleh sinkop vasodepresor, misalnya pingsan pada umumnya atau sinkop akibat hiperventilasi atau hal lain yang lebih jarang adalah hipoglikemia.

Pada pemeriksaan fisis, gambaran klinis dan tampilan pasien sangat penting diketahui. Pemeriksaan-pemeriksaan yang meliputi tanda-tanda sistem kardiovaskular, pemeriksaan neurologis serta gejala-gejala terdapatnya hipotensi ortostatik harus dilakukan pada pasien dengan sinkop. (Tabel 2)

Rekomendasi klas 1 untuk diagnosis berdasarkan evaluasi awal (anamnesis, pemeriksaan fisis, pengukuran tekanan darah ortostatik dan elektrokardiogram, maka diagnosis penyebab sinkop pada keadaan-keadaan :

Tabel 1. Pertanyaan-pertanyaan pada Anamnesis Pasien dengan Sinkop

Pertanyaan-pertanyaan seputar keadaan saat sebelum serangan

- Posisi (duduk, terlentang atau berdiri)
- Aktivitas (istirahat, perubahan posisi, sedang atau sehabis melakukan latihan fisik, sedang atau sesaat setelah berkemih, buang air besar, batuk atau menelan)
- Faktor-faktor predisposisi (misalnya tempat ramai atau panas, berdiri dalam waktu lama, saat setelah makan) dan faktor yang memberatkan (misalnya ketakutan, nyeri hebat, pergerakan leher)

Pertanyaan-pertanyaan mengenai saat terjadinya serangan

- Mual, muntah, rasa tidak enak di perut, rasa dingin, berkeringat, aura, nyeri pada leher atau bahu, penglihatan kabur

Pertanyaan-pertanyaan mengenai serangan yang terjadi (saksi mata)

- Bagaimana cara seseorang tersebut jatuh (merosot atau berlutut), warna kulit (pucat, sianosis, kemerahan), lamanya hilang kesadaran, jenis pernapasan (mengorok), pergerakan (tonik, klonik, tonik-klonik atau minimal mioklonus, otomatisasi) dan lama kejadiannya, jarak antara timbulnya pergerakan-pergerakan tersebut dengan kejadian jatuh, lidah tergigit

Pertanyaan-pertanyaan mengenai latar belakang

- Riwayat keluarga dengan kematian mendadak, penyakit jantung aritmogenik kongenital atau pingsan
- Riwayat penyakit jantung sebelumnya
- Riwayat kelainan neurologis (parkinsonisme, epilepsi, narkolepsi)
- Gangguan metabolik (misalnya diabetes melitus)
- Obat-obatan (antihipertensi, antiangina, antidepresan, antiaritmia, diuretik dan obat-obatan yang dapat membuat QT memanjang)
- (Bila terjadi sinkop berulang) Keterangan mengenai berulangnya sinkop misalnya waktu dari saat episode sinkop pertama dan jumlah rekurensi yang terjadi

Sinkop vasovagal : bila terdapat kejadian-kejadian yang memberatkan seperti rasa takut, nyeri hebat, stres emosi, berdiri lama yang timbul dengan gejala prodromal tipikal

Sinkop situasional : bila sinkop terjadi selama atau segera setelah berkemih, defekasi, batuk atau mengunyah

Sinkop ortostatik : bila diketahui terdapat hipotensi ortostatik dan berhubungan dengan kejadian sinkop atau pre-sinkop. Pengukuran tekanan darah ortostatik dilakukan setelah pasien berbaring terlentang selama 5 menit. Pengukuran diteruskan setelah 1 atau 3 menit berdiri dan tetap diteruskan pengukurannya bila tekanan darah masih menurun dalam 3 menit. Bila pasien tidak dapat berdiri lama, tekanan darah sistolik terendah selama posisi tegak harus direkam. Penurunan tekanan darah sistolik > atau

[redacted]

Gejala atau Penemuan Klinis	Kemungkinan Penyebab
Setelah tibatiba timbul perasaan, suara atau bau yang tidak menyenangkan dan tidak dapat dijelaskan	Vasovagal
Posisi berdiri dalam waktu lama atau di keramaian, tempat yang hangat	Vasovagal atau gangguan otonom
Mual, muntah berhubungan dengan sinkop	Vasovagal
Satu jam setelah makan	Post prandial (gangguan otonom)
Setelah latihan fisik	Vasovagal atau gangguan otonom
Sinkop dengan nyeri di daerah tenggorokan atau wajah	Neuralgia (neuralgia glosofaringeal atau trigeminal)
Dengan rotasi kepala, terdapat penekanan pada sinus karotis (tumor, bercukur, kerah yang ketat)	Sinkop akibat gangguan sinus karotis yang spontan
Dalam beberapa detik sampai menit bila berdiri aktif	Hipotensi ortostatik
Terdapat hubungan waktu dengan dimulainya terapi obat tertentu atau perubahan dosis obat yang diberikan	*Drug Induced*
Selama latihan fisik, atau posisi terlentang	Sinkop kardiak
Didahului keluhan berdebar-debar	Takiaritmia
Riwayat keluarga mengalami kematian mendadak	Sindrom QT memanjang, sindrom Brugada, Displasi Ventrikel Kanan, Hipertrofi Kardiomiopati
Disertai gejala vertigo, disartria dan diplopia	*TIA* (*Transient Ischemic Attack*) pada batang otak
Lengan yang sering dipergunakan untuk latihan	Subclavian steal
Perbedaan tekanan darah atau denyut nadi pada kedua lengan	*Subclavian steal* atau diseksi aorta
Bingung setelah serangan selama lebih dari 5 menit	Kejang
Pergerakan tonik klonik, automatisme, lidah tergigit, wajah kebiruan, aura epileptik	Kejang
Seringkali serangan disertai keluhan somatis, tanpa kelainan organik pada jantung.	Gangguan psikiatrik

sama dengan 20 mmHg atau penurunan tekanan darah sistolik sampai 90 mmHg dapat didefinisikan sebagai hipotensi ortostatik, terlepas dari ada atau tidaknya gejala yang menyertainya.

Sinkop akibat aritmia : Dilihat dari gambaran EKG dan bila terdapat:

- Sinus bradikardia < 40 kali/menit atau blok sinoatrial berulang atau henti sinus > 3 detik
- Mobitz II. Blok AV derajat 2 atau 3
- Blok berkas cabang kanan dan diri bergantian
- Takikardia supraventrikular paroksismal dengan laju ventrikel cepat
- Malfungsi pacu jantung dengan henti irama.

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan darah rutin. Pemeriksaan laboratorium darah rutin seperti elektrolit serum, enzim jantung, kadar gula darah dan hematokrit memiliki nilai diagnostik yang rendah. Sehingga pemeriksaan-pemeriksaan tersebut tidak direkomendasikan pada pasien dengan sinkop, kecuali terdapat indikasi tertentu dari hasil anamnesis dan pemeriksaan fisis. Misalnya pemeriksaan kadar gula darah untuk menyingkirkan kemungkinan hipoglikemia dan kadar hematokrit untuk mengetahui kemungkinan adanya perdarahan dan lain-lain. Pada keadaan sindrom QT memanjang keadaan hipokalemia dan hipomagnesemia harus disingkirkan terlebih dahulu. Tes kehamilan harus dilakukan pada wanita usia reproduksi, terutama yang akan menjalani *head-up tilt testing* atau uji elektrofisiologi.

Pemeriksaan elektrokardiografi. Rekaman elektrokardiografi 12 sandapan harus selalu dilakukan pada pasien dengan sinkop. Walaupun tidak banyak informasi yang dapat diperoleh apabila sinkop tersebut disebabkan keadaan non-kardiak, tetapi pemeriksaan ini mudah, cepat, tanpa risiko dan tidak mahal. Beberapa penemuan penting yang dapat diperoleh dari pemeriksaan ini serta kemungkinan dapat diidentifikasi sebagai penyebab sinkop antara lain, pemanjangan interval QT (sindrom QT memanjang), pemendekan interval PR dan gelombang delta (pada sindrom Wolff-Parkinson-White), blok berkas cabang kanan dengan elevasi segmen ST (pada sindrom Brugada), infark miokard akut, blok atrioventrikular derajat tinggi atau inversi gelombang T pada sandapan prekordial kanan (pada displasi ventrikel kanan aritmogenik). Banyak pasien dengan sinkop menunjukkan gambaran rekaman elektrokardiografi yang normal. Hal ini sangat berguna untuk menunjukkan kemungkinan kecil penyebab sinkop berasal dari kelainan kardiak, yang berhubungan dengan prognosis yang lebih baik. Terutama bila terjadi pada pasien usia muda yang mengalami sinkop.

Ekokardiografi. Dipergunakan sebagai uji penapisan untuk deteksi penyakit jantung pada pasien dengan sinkop. Walaupun mempunyai nilai diagnostik yang rendah bila dari anamnesis, pemeriksaan fisis dan EKG tidak ditemukan abnormalitas kardiak. Pada pasien yang mengalami sinkop atau pre-sinkop dengan pemeriksaan fisis yang normal, kelainan yang paling sering ditemukan (4-6% sampai 18-50% kasus) adalah prolaps katup mitral. Abnormalitas kardiak lain termasuk penyakit katup jantung (paling banyak stenosis aorta), kardiomiopati, abnormalitas pergerakan dinding ventrikel regional yang menunjukkan kemungkinan terdapat infark miokard, penyakit jantung infiltratif seperti amyloidosis, tumor kardiak, aneurysma dan tromboemboli atrial. Penemuan kelainan jantung ini penting sebagai stratifikasi risiko. Bila ditemukan kelainan jantung yang sedang-berat, maka evaluasi langsung dilakukan pada penyebab kardiak dari sinkop tersebut. Di sisi lain, bila kelainan struktur yang ditemukan hanya ringan, kemungkinan sinkop kardiak menjadi kecil sehingga evaluasi dilanjutkan seperti pada seseorang tanpa kelainan struktur jantung.

Elektrofisiologi. Untuk indikasi rekomendasi dilakukannya studi elektrofisiologi invasif bila pada evaluasi awal dicurigai sinkop terjadi disebabkan oleh aritmia (pasien dengan abnormalitas EKG dan atau terdapat penyakit struktur jantung atun sinkop yang berhubungan dengan palpitasi, atau pasien dengan riwayat kematian mendadak pada keluarga). Sedangkan untuk diagnosis dikatakan apabila hasil studi elektrofisiologi normal tidak dapat sepenuhnya menyingkirkan aritmia sebagai penyebab sinkop, sangat dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan selanjutnya. Pada beberapa keadaan dikatakan studi elektrofisiologi sangat tinggi nilai diagnostiknya sehingga tidak diperlukan pemeriksaan tambahan lain. Sebagian besar ahli berpendapat bila hasil studi dapat menginduksi terjadinya ventrikular takikardia monomorfik yang menetap dengan mempergunakan protokol standard. Sedangkan kriteria lain yang menunjukkan hasil positif adalah : 1). Pemanjangan waktu CSNRT (*Corrected Sinus Node Recovery Time*) lebih dari 1000 ms; 2). Pemanjangan yang bermakna dari interval HV (His-Purkinje) lebih dari 90-100 ms; 3). Terjadinya blok infra-His baik akibat induksi ataupun secara spontan; 4). Takikardia supraventrikular dengan hipotensi

Tabel 3. Gambaran Abnormalitas EKG yang Menunjukkan Sinkop Akibat Aritmia

Blok bifasikular (didefinisikan sebagai blok berkas cabang kiri atau blok berkas cabang kanan atau blok fasikular posterior kiri)
Abnormalitas/kelainan konsuksi intraventrikular lain (durasi QRS $\geq$ 0,12 detik)
Blok atrioventrikular derajat dua Mobitz I
Bradikardia sinus asimtomatik (< 50 derajat per menit), atau blok sinoatrial
Kompleks QRS praeksitasi
Interval QT memanjang
Pola blok berkas cabang kanan dengan elevasi ST pada sadapan V_1-V_3 (sindrom Brugada)
Gelombang T negatif pada sadap prakordial kanan, gelombang epsilon, dan kelambatan ventrikular yang berpotensi pada dugaan dispasia ventrikular kanan aritmogenik
Gelombang Q diduga infark miokard.

Pemijatan pada sinus karotis. Pemijatan pada sinus karotis ini adalah suatu teknik dengan melakukan tekanan secara halus pada sinus karotis untuk mendiagnosis hipersensitivitas sinus karotis. Bila hasil yang ditemukan :

- Terjadi asistol selama lebih dari 3 detik berarti : terjadi respons kardioinhibisi
- Terjadi penurunan tekanan darah sistolik 50 mmHg berarti: terjadi respons vasodepresor

Pasien dengan respons kardioinhibisi harus ditatalaksana dengan menggunakan alat pacu jantung. Pada beberapa studi dikatakan bahwa manuver ini sangat berguna bila dilakukan pada individu berusia > 60 tahun dengan rata-rata nilai diagnostiknya 46%. Selama dilakukan manuver ini selalu dilakukan dengan pemantauan EKG dan pengukuran tekanan darah, karena manuver ini bukan tanpa risiko walaupun kecil. Tentu saja pasien yang sebelumnya diketahui mempunyai kelainan pada arteri karotis (misalnya terdapat bruit karotis) atau yang mempunyai risiko strok tidak dianjurkan untuk dilakukan manuver tersebut.

Tilt-Table Testing. Uji ini merupakan pemeriksaan standar dan sudah diterima secara luas sebagai salah satu uji diagnostik pada evaluasi pasien dengan sinkop. Pemeriksaan upright tilt testing diindikasikan pada sinkop yang kemungkinan dimediasi oleh persarafan, dan uji ini penting sebagai baku emas untuk membuat diagnosis tersebut. Dalam acuan yang dikeluarkan *the American College of Cardiology* dicantumkan rekomendasi sekaligus interpretasi dari pemeriksaan ini. *Upright tilt testing* biasanya dilakukan selama 30 sampai 45 menit dengan sudut kemiringan antara 60 sampai 80 derajat (biasanya dipakai 70 derajat). Sensitivitas dari hasil pemeriksaan ini dapat meningkat, dengan spesifisitas yang lebih rendah, menggunakan lama pemeriksaan yang lebih panjang, sudut pemeriksaan yang lebih curam dan obat-obatan provokatif seperti isoproterenol atau nitrogliserin. Kesepakatan yang dipakai adalah uji ini disarankan pada kejadian sinkop berulang, atau pada kejadian sinkop pertama kali tetapi pasien dengan risiko tinggi, pada serangan sinkop pertama kali tanpa kelainan struktur jantung atau penyebab sinkop lain dapat disingkirkan dengan pemeriksaan ini, dan pada evaluasi pasien yang penyebab sinkop telah terbukti (seperti asistol, blok atrioventrikular) tetapi menunjukkan kemungkinan adanya penyebab persarafan pada kejadian sinkop tersebut yang akan mempengaruhi rencana pengobatan selanjutnya, serta pemeriksaan ini juga dianjurkan sebagai evaluasi sinkop yang berhubungan atau akibat aktivitas fisik.

PENATALAKSANAAN PASIEN DENGAN SINKOP

Pendekatan dalam penatalaksanaan pasien dengan sinkop sangat bergantung dari diagnosis yang telah dibuat. Seperti contohnya pasien dengan sinkop yang disebabkan oleh blok atrioventrikular atau *sick sinus* syndrome harus dilakukan pemasangan pacu jantung menetap, tatalaksana pasien dengan sindrom Wolff-Parkinson-White membutuhkan ablasi kateter, sedangkan pasien dengan takikardi ventrikel kemungkinan harus dilakukan implantasi defibrilator. Jenis-jenis lain dari penyebab sinkop mengharuskan penghentian obat-obatan tertentu, peningkatan asupan garam atau edukasi terhadap pasien.

- Sinkop neurokardiogenik : Yaitu pada pasien-pasien dengan sinkop berulang atau sinkop yang berhubungan dengan cedera fisik atau stres pada pasien. Pendekatan non-farmakologik biasanya merupakan pilihan pertama dalam terapi, termasuk mengajari pasien untuk menghindari faktor-faktor yang dapat menjadi pemicu timbulnya sinkop, seperti panas yang berlebihan, dehidrasi, posisi berdiri setelah latihan fisik, alkohol dan obat-obatan tertentu. Ada pula pengalaman klinis yang mengatakan bahwa suplementasi garam dan asupan cairan dapat menurunkan episode sinkop. Sedangkan untuk terapi farmakologis, ada beberapa obat-obatan yang direkomendasikan seperti golongan: atenolol (β-*blocker*), midodrine (*a-agonist*), paroxetine (*selective serotonin reuptake inhibitor*) dan enalapril. Golongan obat-obatan lain yang juga direkomendasikan sebagai terapi sinkop vasovagal adalah : disopiramid, golongan antikolinergik, teofilin dan clonidine. **Pacu Jantung:** Secara teoritis, pacu jantung akan banyak bermanfaat pada pasien dengan dominasi kelainan pada kardioinhibisi dibandingkan dengan respon vasodepresan.
- Sinkop akibat aritmia: Belum banyak data yang mengevaluasi efek antiaritmia, baik farmakologik ataupun pemasangan alat pada pasien dengan episode sinkop akibat aritmia. Saat ini telah dipertimbangkan untuk pemasangan defibrilator intrakardiak pada pasien yang mengalami sinkop dan membutuhkannya sesuai rekomendasi dari *American College Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA), yaitu: pasien dengan riwayat infark miokard, *ejection fraction* (EF) < 35% atau sama, terdapat dokumentasi yang membuktikan terjadinya takikardia ventrikular yang tidak menetap, dan takikardia ventrikular yang diinduksi pada studi elektrofisiologi, atau kejadian takikardia ventrikular yang spontan. Sedangkan pacu jantung harus dipasang pada pasien dengan bukti dokumentasi terjadinya bradiaritmia berat atau simtomatik.

Tabel 4. Klasifikasi Respon Pada Uji *Tilt Testing*

Tipe 1. Campuran. Denyut jantung menurun pada saat sinkop tetapi laju ventrikel tidak menurun < 40 kali/menit atau turun sampai < 40 kali/menit selama minimal 10 detik dengan atau tanpa periode asistol < 3 detik. Tekanan darah menurun sebelum penurunan denyut jantung.

Tipe 2 A. Hambatan kardiak tanpa asistol. Denyut jantung menurun sampai laju ventrikel < 40 kali/menit selama lebih dari 10 detik tetapi tidak terjadi episode asistol yang > 3 detik. Tekanan darah menurun sebelum penurunan denyut jantung.

Tipe 2 B. Hambatan kardiak dengan asistol. Asistol terjadi > 3 detik. Tekanan darah menurun bersamaan dengan atau terjadi sebelum penurunan denyut jantung.

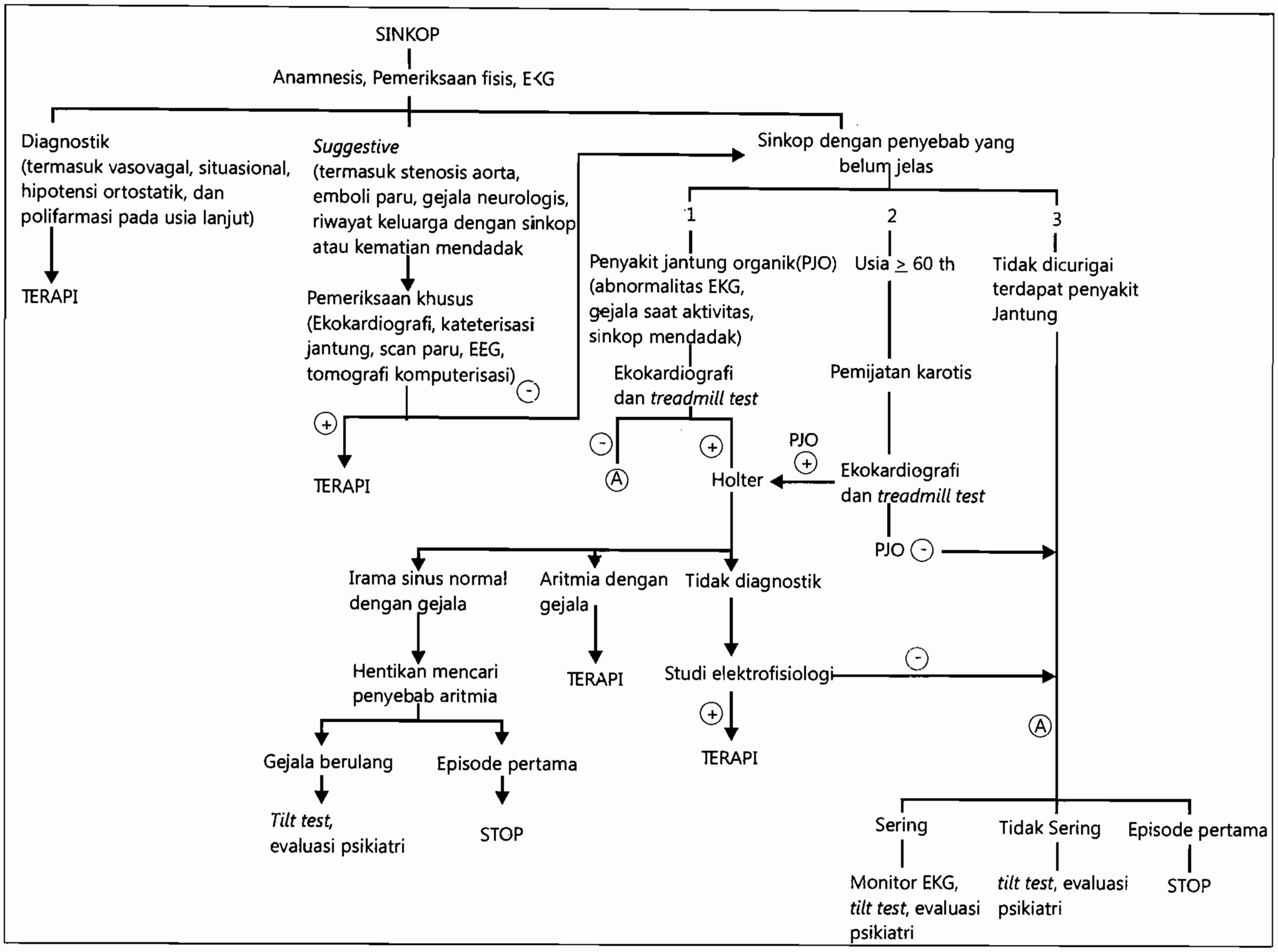
Tipe 3. Vasodepresor. Denyut jantung tidak menurun lebih dari 10% dari puncaknya pada saat sinkop.

Pengecualian 1. Inkompetensi kronotropik. Tidak terjadi peningkatan denyut jantung selama *tilt testing* (misalnya < 10% dari laju pre-*tilt testing*)

Pengecualian 2. Peningkatan denyut jantung berlebihan. Peningkatan denyut jantung yang berlebihan pada saat posisi tegak dan selama waktu sebelum sinkop (misalnya > 130 kali/menit)

Hal lain yang harus diperhatikan adalah indikasi perawatan di rumah sakit pada pasien dengan sinkop dan lamanya larangan seorang pasien untuk mengemudikan kendaraan. Pada umumnya perawatan di rumah sakit diindikasikan pada pasien yang :

- Mempunyai riwayat penyakit arteri koroner, gagal jantung kongestif atau aritmia ventrikular
- Disertai gejala nyeri dada
- Pada pemeriksaan fisik terdapat kelainan katup yang bermakna, gagal jantung kongestif, strok atau gangguan neurologis fokal
- Pada pemeriksaan EKG ditemukan gambaran : iskemia, aritmia, interval QT memanjang atau blok berkas cabang
- Indikasi lain :
- Kehilangan kesadaran yang tiba-tiba disertai terjadinya cedera, denyut jantung yang cepat atau sinkop yang berhubungan dengan aktivitas
- Frekuensi kejadian makin meningkat, kemungkinan penyakit jantung koroner atau terdapat aritmia (misalnya pada pemakaian obat-obatan yang dapat menginduksi terjadinya *torsades de pointes*).
- Hipotensi ortostatik sedang – berat
- Usia di atas 70 tahun


SINKOP
Anamnesis, Pemeriksaan fisis, EKG
Diagnostik
(termasuk vasovagal, situasional, hipotensi ortostatik, dan polifarmasi pada usia lanjut)
TERAPI
Suggestive
(termasuk stenosis aorta, emboli paru, gejala neurologis, riwayat keluarga dengan sinkop atau kematian mendadak
Pemeriksaan khusus
(Ekokardiografi, kateterisasi jantung, scan paru, EEG, tomografi komputerisasi)
-
+
TERAPI
Sinkop dengan penyebab yang belum jelas
1
2
3
Penyakit jantung organik(PJO)
(abnormalitas EKG, gejala saat aktivitas, sinkop mendadak)
Usia ≥ 60 th
Tidak dicurigai terdapat penyakit Jantung
Ekokardiografi dan treadmill test
Pemijatan karotis
-
+
A
Holter
PJO
+
Ekokardiografi dan treadmill test
PJO -
Irama sinus normal dengan gejala
Aritmia dengan gejala
Tidak diagnostik
Hentikan mencari penyebab aritmia
TERAPI
Studi elektrofisiologi
-
+
TERAPI
A
Gejala berulang
Episode pertama
Tilt test, evaluasi psikiatri
STOP
Sering
Tidak Sering
Episode pertama
Monitor EKG, tilt test, evaluasi psikiatri
tilt test, evaluasi psikiatri
STOP

Gambar 1. Algoritme Diagnostik Sinkop (Sumber: Linzer M, et al, Ann Intern Med. 1997;126:989-96)

Demikian pula dengan masalah izin mengemudikan kendaraan bermotor. Dokter yang merawat pasien dengan sinkop harus memberitahukan kemungkinan risiko yang dapat timbul bila pasien tersebut mengemudikan kendaraan, baik risiko terhadap dirinya maupun terhadap orang di sekitarnya. Sebagian ahli berpendapat seseorang yang pernah mengalami sinkop sebaiknya tidak diizinkan untuk mengemudikan kendaraan, karena terdapat kemungkinan sinkop berulang. Di AS dari AHA/NASPE dibuat suatu rekomendasi mengenai izin mengemudikan kendaraan bermotor bagi individu yang pernah mengalami episode sinkop, aturan ini dikenakan pada kejadian aritmia yang mengakibatkan kehilangan kesadaran, yaitu :

- Episode vasovagal ringan (hanya pre-sinkop saja, dengan tanda-tanda sebelum kejadian sinkop tersebut, hanya pada posisi berdiri, jelas faktor pemicunya, tidak sering frekuensi timbul serangan), tidak dikenai batasan dalam memperoleh izin mengemudikan kendaraan bermotor.
- Sinkop vasovagal berat (kehilangan kesadaran sepenuhnya, tanpa tanda-tanda sebelum kejadian sinkop tersebut, dapat timbul pada berbagai posisi tubuh, tanpa faktor pemicu yang jelas, frekuensi timbul serangan cukup sering), izin untuk mengemudikan kendaraan bermotor setelah sinkop teratasi dapat diberikan dengan pemantauan dalam 3 bulan.
- Sinkop vasovagal berat yang tidak diobati : izin untuk mengemudikan kendaraan bermotor sama sekali tidak dapat diberikan.

REFERENSI

Abboud FM, Neurocardiogenic syncope. N Engl J Med 1993; 328: 1117-20.
Alboni P, Menozzi C, Brignole M et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. J Am Coll Cardiol 1993;22: 1123-9.
Alboni P, Brignole M, Menozzi C et al. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37; 1921-8.
Atkins D, Hanusa B, Sefcik T et al. Syncope and orthostatic hypotension. Am J Med 1991 ; 91 : 179-85.
Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP et al. Tilt table testing for

assessing syncope. American College of Cardiology, J Am Coll Cardiol 1996; 28: 263-75.

Benditt DG, Lurie KG, Fabian WH : Clinical approach to diagnosis of syncope. An overview. Cardiol Clin 1997; 15: 165-76.

Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1989; 63: 58-65.

Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PEB,Van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J, 2001; 22: 1256-1306.

Brugada J, Brugada R, Antzelevithch C et al. Long-term follow-up of individual with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. Circulation 2002; 105: 73-8.

Day SC, Cook EF, Funkenstein H et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. Am J Med 1982; 73: 15-23.

Denes P, Uretz E, Ezri MD et al. Clinical predictors of electrophysiologic findings in patients with syncope of unknown origin. Arch Intern Med 1988; 148: 1922-8.

Fonarow GC, Feliciano Z, Boyle NG et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter defibrillator. Am J Cardiol 2000; 85: 981-5.

Hoefnagels WAJ, Padberg GW, Overweg J et al. Transient loss of consciousness : the value of the history for distinguishing seizure from syncope. J Neurol 1991; 238: 39-43.

Knight BP, Goyal R, Pelosi F et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1964-70.

Krumholz HM, Douglas PS, Goldman L, Waksmonski C. Clinical utility of transthoracic two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 125-31.

Leitch JW, Klein GJ, Yee R et al. Syncope associated with supraventricular tachycardia : An expression of tachycardia or vasomotor response. Circulation 1992; 85: 1064-71.

Linzer M et al. Syncope. Ann Intern Med 1997; 126: 989-96.

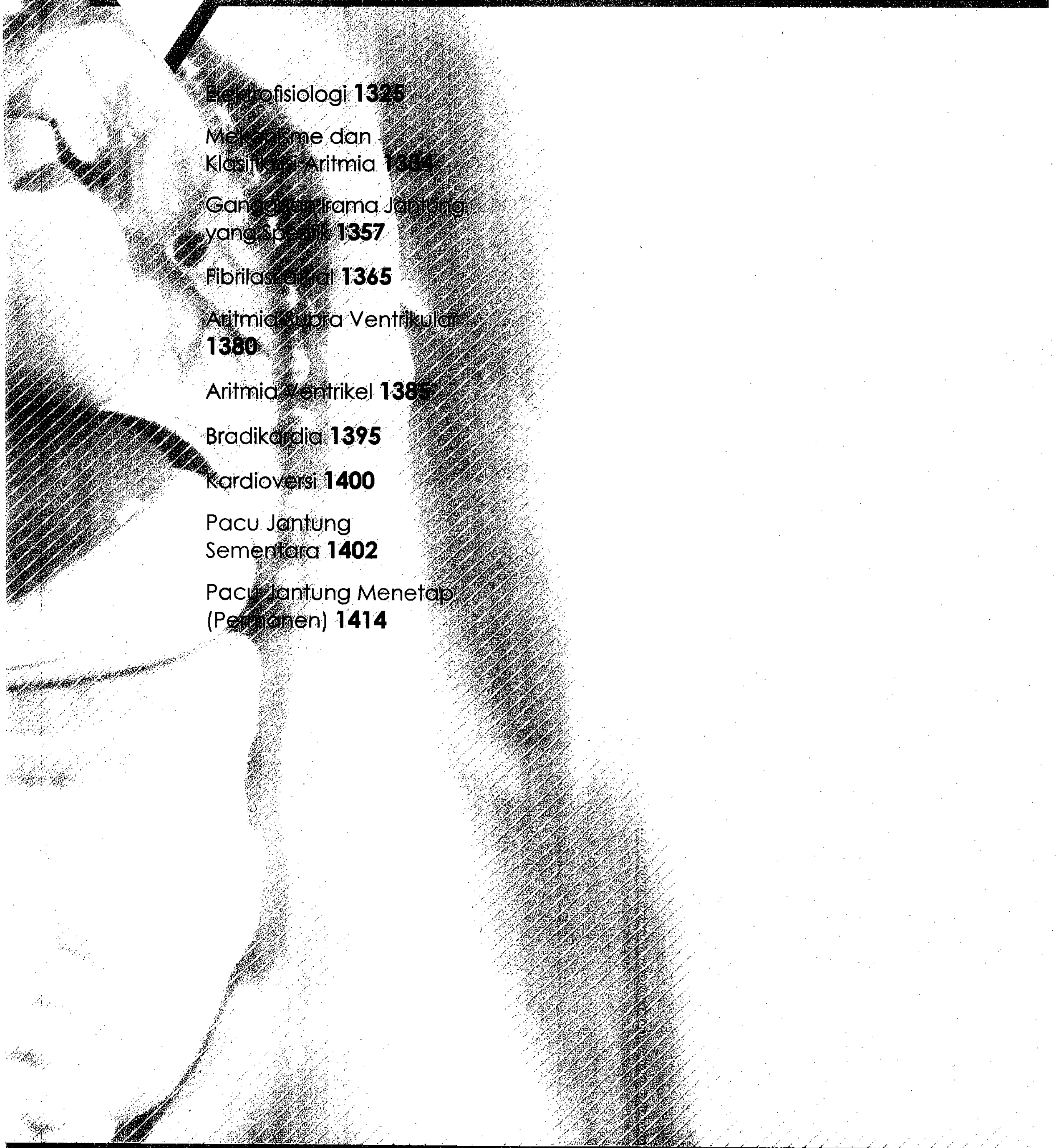
Nienaber CA, Hiller S, Spielmann RP, Geiger M, Kuck KH. Syncope in hypertropic cardiomyopathy : multivariate analysis of the heart of prognostic determinants. J Am Coll Cardiolo 1990; 15: 948-55.

Schnipper JL, Kapoor WN. Diagnostic evaluation and management of patients with syncope. In : Thakur RK, ed. The Medical Clinics of North America, WB Saunders Company, 2001; 85(2): 423-56.

Zhang L, Timothy KW, Vincent GM et al. Spectrum of ST-T wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome : ECG findings identify genotypes. Circulation 2000; 102: 2849-55.

BAB 19

ELEKTROFISIOLOGI DAN ARITMIA



Elektrofisiologi **1325**

Mekanisme dan Klasifikasi Aritmia **1344**

Gangguan Irama Jantung yang Spesifik **1357**

Fibrilasi Atrial **1365**

Aritmia Supra Ventrikular **1380**

Aritmia Ventrikel **1385**

Bradikardia **1395**

Kardioversi **1400**

Pacu Jantung Sementara **1402**

Pacu Jantung Menetap (Permanen) **1414**

178

ELEKTROFISIOLOGI

M. Yamin, Sjaharuddin Harun, Lukman H. Makmun

PENDAHULUAN

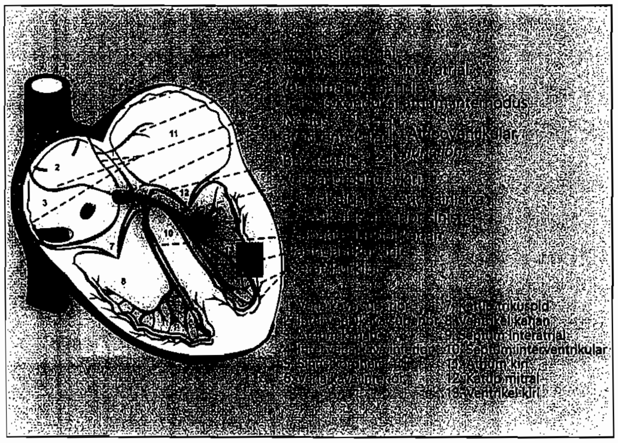
Elektrofisiologi adalah prosedur pemeriksaan sistem listrik jantung dengan tujuan utama untuk mengetahui mekanisme dan terapi aritmia. Prosedur pemeriksaan ini meliputi penempatan kateter dengan elektroda multipolar melalui vena dan atau arteri pada beberapa tempat di dalam jantung untuk perekaman dan pemacuan. Dengan kata lain dilakukan perekaman dan pemacuan pada bagian yang spesifik pada sistem listrik jantung misalnya atrium, ventrikel, sinus koronarius dan *His bundle*. Umumnya pemeriksaan elektrofisiologi dilanjutkan dengan prosedur ablasi kateter yaitu suatu tindakan memutus (terminasi) sirkuit atau fokus aritmia dengan menggunakan energi gelombang (*radiofrequency ablation*).

Secara umum ada tiga tujuan utama pemeriksaan elektrofisiologi yaitu menentukan jenis aritmia, memastikan mekanisme aritmia, dan memilih jenis terapi yang paling tepat untuk aritmia tersebut, termasuk ablasi radiofrekuensi. Jadi pemeriksaan elektrofisiologi umumnya menjadi satu kesatuan dengan prosedur terapi ablasi radiofrekuensi yang dikenal juga sebagai elektrofisiologi intervensi. Bidang ini menjadi satu subspesialisasi kardiologi yang mengkhususkan pada terapi aritmia yang kompleks dengan intervensi kateter dan alat-alat (*devices*).

Sebelum memahami elektrofisiologi secara lebih baik diperlukan pemahaman dasar tentang sistem listrik dan konduksi jantung, dan mekanisme terjadinya gangguan irama (aritmia) baik takiaritmia (gangguan irama dengan laju jantung yang cepat) maupun bradiaritmia (gangguan irama dengan laju jantung lambat). Selanjutnya akan dibahas cara, prinsip, dan indikasi pemeriksaan elektrofisiologi. Pada akhir dari tulisan ini diulas pula secara ringkas peranan terapi ablasi radiofrekuensi untuk beberapa jenis aritmia yang kerap dijumpai dalam praktek sehari-hari.

DASAR SISTEM KONDUKSI DAN KELISTRIKAN JANTUNG

Sistem kelistrikan jantung bersumber dan dimulai dari Nodus Sinoatrial (NSA) yang terletak di antara pertemuan vena kava superior dan atrium kanan seperti yang terlihat pada gambar 1. Sinyal listrik kemudian disebarkan ke seluruh atrium melalui nodus interatrial (anterior, media, dan posterior) dan ke atrium kiri melalui *bundle* dari Bachman. Di antara atrium dan ventrikel pada sulkus atrioventrikular terdapat suatu struktur jaringan ikat (*cardiac skeleton*) yang berfungsi sebagai tempat melekatnya katup jantung. Secara elektris, komponen ini bersifat sebagai penyekat (insulator) sehingga sinyal listrik tadi tidak dapat lewat ke ventrikel kecuali melalui Nodus Atrioventrikular (NAV). NAV terletak di atrium kanan pada bagian bawah septum interatrial Saat memasuki NAV, impuls mengalami perlambatan yang tergambar sebagai interval PR pada EKG permukaan. Selanjutnya



Gambar 1. Anatomi sistem konduksi jantung. Penjelasan terinci lihat teks (Dikutip dari Huszan RJ. Basic dysrhythmias. 7th Ed, Mosby 2002)

impuls masuk ke *bundle* His, yang merupakan bagian pangkal (proksimal) dari sistem His-Purkinje yang bersifat menghantarkan listrik dengan sangat cepat. Kemudian sinyal listrik ini diteruskan ke berkas cabang kanan dan kiri dan berakhir pada serabut Purkinje dan miokard untuk membuat otot jantung berkontraksi.

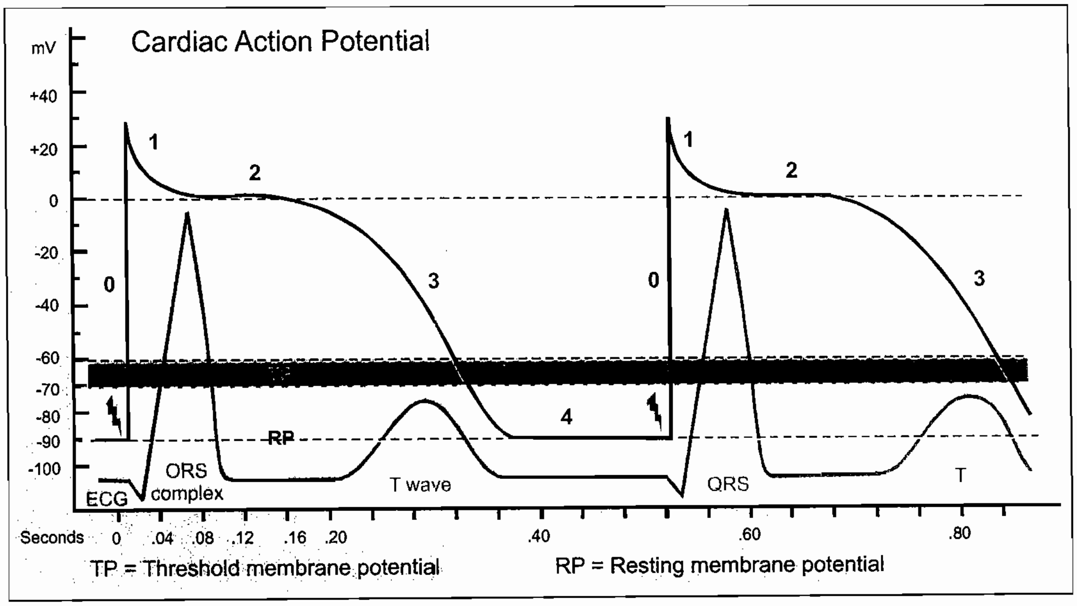
NSA merupakan pembangkit listrik alamiah yang dominan (automatisasi dengan laju yang paling cepat) sehingga mengendalikan seluruh pacuan. Bagian lain dari jantung terutama jaringan konduksi, pada dasarnya juga mampu membangkitkan impuls listrik. Bila NSA tidak dapat membangkitkan impuls karena satu dan lain hal, maka akan diambil alih oleh bagian lain seperti atrium, NAV, atau *bundle* His. Demikian pula bila terjadi blok atrioventrikel (keadaan bila impuls dari NSA tidak dapat diteruskan ke ventrikel) maka NAV atau *bundle* His akan menjadi pembangkit listrik cadangan tentu dengan laju yang lebih lambat dari NSA.

POTENSIAL AKSI JANTUNG (*CARDIAC ACTION POTENTIAL*)

Semua sel hidup, termasuk sel jantung, pada saat istirahat memiliki muatan positif di luar sel dan muatan negatif di dalam sel dan perbedaan potensial yang timbul akibat hal ini disebut potensial transmembran istirahat. Besarnya perbedaan potensial berkisar antara -90 sampai -60 mV. Bila sel tersebut dirangsang akan menimbulkan pergerakan ion dari luar sel ke dalam sel. Pergerakan ini akan menimbulkan potensial listrik dan bila digambarkan berdasarkan waktu akan terlihat sebagai sebuah grafik yang dikenal sebagai Potensial Aksi Jantung (PAJ). Jadi PAJ merupakan gambaran EKG dari satu sel jantung yang bisa direkam dengan meletakkan electrode mikro di dalam sel.

PAJ terdiri dari lima fase yaitu fase 0 (depolarisasi cepat), fase 1 (repolarisasi cepat dini), fase 2 (*plateu*), fase 3 (repolarisasi akhir), dan fase 4 (potensial membran istirahat) seperti terlihat pada gambar 2.

Pada fase 0 (depolarisasi cepat) terjadi pembukaan kanal natrium cepat (*rapid sodium channel*) sehingga terjadi pergerakan ion natrium dari luar sel ke dalam sel dan membuat potensial trans membran menjadi lebih positif. Hasil akhir (resultan) dari peningkatan puncak voltase ini yang dikenal sebagai depolarisasi. Setelah fase depolarisasi ini maka sel akan kembali ke dalam potensial membran istirahat yang dikenal dengan istilah repolarisasi. Pada fase 1 dan 2 sel tetap mengalami depolarisasi walaupun sudah mulai memasuki fase repolarisasi. Pada saat ini sel sama sekali tidak dapat dirangsang yang dikenal dengan *periode refrakter efektif* (*effective refractory periode*). Peran kanal kalsium lambat amat menonjol pada fase ini yaitu dengan memompa kalsium masuk kembali ke dalam sel secara perlahan sehingga memperlambat fase repolarisasi. Selama fase 3 repolarisasi terus berlangsung dan sel mulai kembali ke keadaan istirahat dan pada saat ini sel sudah dapat dirangsang tetapi dengan energi yang lebih besar (periode refrakter relatif). Fase 4 adalah fase akhir saat sel kembali dalam keadaan istirahat penuh dan siap untuk menerima rangsangan kembali.



Gambar 2. Potensial Aksi Jantung (PAJ) dimulai bila rangsangan yang diberikan melampaui ambang batas ((*threshold*) yaitu -60 mV. (Dikutip dari Huszan RJ. Basic dysrhythmias. 7th Ed, Mosby 2002

MEKANISME TERJADINYA ARITMIA

Gangguan irama jantung (dikenal sebagai aritmia) dapat dikelompokkan menjadi *takiaritmia* (gangguan irama dengan laju cepat) dan *bradiaritmia* (gangguan irama dengan laju lambat). Terjadinya aritmia (*arryhthmogenesis*) disebabkan oleh tiga mekanisme utama yaitu gangguan pembentukan impuls, gangguan hantaran impuls, dan kombinasi kedua-duanya.

Yang termasuk gangguan pembentukan impuls adalah otomatisasi yang tidak normal (*abnormal automaticity*), aktivitas yang dicetuskan (*triggered activity*), dan setelah depolarisasi lambat (*delayed afterdepolarization*). Yang tergolong gangguan hantaran impuls adalah blok satu atau dua arah tanpa *reentry* (blok AV, blok SA, dan blok berkas cabang), blok satu arah dengan *reentry* (resiprokal takikardia pada sindrom Wolf-Parkinson-White), *reentry* nodus AV, dan takikardia ventrikel karena *reentry* berkas cabang.

Pada tulisan ini pembahasan akan disederhanakan pada penyebab yang paling sering yaitu gangguan pembentukan (inisiasi) impuls yang lebih dikenal dengan otomatisasi dan gangguan hantaran impuls yang lebih dikenal dengan *reentry.*

AUTOMATISASI (*AUTOMATICITY*)

Automatisasi yang meningkat (*enhanced automaticity*) disebabkan oleh percepatan (akselerasi) pada fase 4 dan dapat terjadi di atrium, *bundle* His, dan ventrikel sehingga muncul istilah takikardi atrial, *junctional*, dan ventrikel otomatis. Struktur lain yang dapat menjadi sumber fokus otomatisasi adalah vena pulmonal dan vena kava superior. Contoh takikardi otomatis yang normal adalah sinus takikardi. Ciri khas takiaritmia ini adalah adanya fenomena *warm-up* dan *warm-down* yaitu peningkatan laju nadi secara perlahan dan kemudian laju nadi berkurang secara perlahan sebelum akhirnya takiaritmia berhenti.

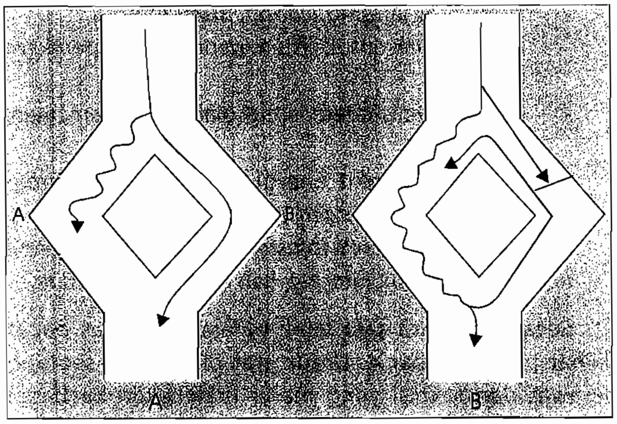
Takiaritmia karena automatisasi sering berkaitan dengan gangguan metabolik seperti hipoksia, hipokalemia, hipomagnesemia, dan asidosis.

REENTRY

Ini adalah mekanisme yang terbanyak sebagai penyebab takiaritmia dan paling mudah dibuktikan pada pemeriksaan elektrofisiologi. Prasyarat mutlak untuk timbulnya *reentry* adalah sebagai berikut:

- Adanya dua jalur konduksi yang saling berhubungan baik pada bagian distal maupun proksimal
- Salah satu jalur tersebut harus memiliki periode refrakter yang lebih panjang dari yang lain
- Jalur dengan periode refrakter yang lebih pendek harus memiliki kecepatan konduksi yang lebih lambat dari yang lain
- Inisiasi *reentry* memerlukan adanya hambatan pada salah satu jalur tersebut (*unidirectional block*).

Secara skematis mekanisme tersebut dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Mekanisme terjadinya *reentry*. Jalur A adalah jalur dengan periode refrakter pendek tapi kecepatan konduksi lambat sedangkan jalur B adalah jalur dengan kecepatan konduksi cepat tapi masa refrakter lebih panjang. Mekanisme terinci dapat dilihat pada teks.(Dikutip dari Fogoros RN. *Electrophysiologic testing.* 3rd Ed, Blackwell Science, 1999)

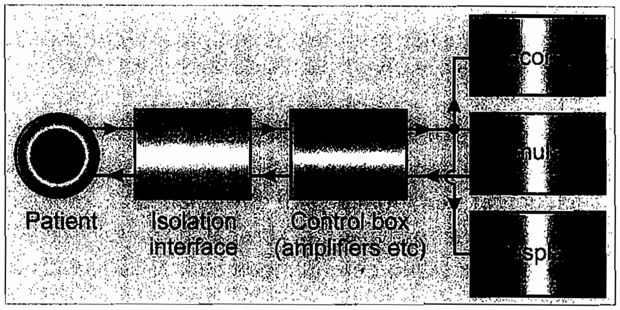
Pada gambar 3 jalur A adalah jalur dengan periode refrakter lebih pendek tapi memiliki kecepatan konduksi yang lambat sedangkan jalur B adalah jalur dengan periode refrakter panjang tapi kecepatan konduksi cepat. Kedua jalur ini saling berhubungan baik di bagian distal maupun proksimal seperti yang disyaratkan di atas. Pada gambar 3 B, bila impuls prematur tiba di jalur B pada saat jalur tersebut masih refrakter karena stimulasi sebelumnya (ingat jalur B memiliki masa refrakter yang relatif lebih panjang), maka impuls tadi tidak bisa melewati jalur tersebut dan beralih ke jalur A. Pada saat impuls tadi beralih dari jalur B ke jalur A, saat itu jalur A sudah pulih dari masa refrakternya karena ia memiliki masa refrakter yang lebih pendek daripada jalur B. Oleh karena itu impuls tadi dapat turun ke distal melalui jalur A. Karena kecepatan konduksi di jalur A lebih lambat maka saat impuls tiba di bagian distal, jalur B telah pulih dari masa refrakternya sehingga impuls dapat melewati jalur B secara retrograd dan kembali ke jalur A dan demikian seterusnya dan timbullah sirkuit *reentry.*

PELAKSANAAN PEMERIKSAAN ELEKTROFISIOLOGI

Pemeriksaan elektrofisiologi jantung merupakan suatu cabang spesialisasi kardiologi yang memerlukan fasilitas dan alat yang khusus, staf yang terampil, dan ekspertise yang akurat. Persiapan pemeriksaan elektrofisiologi meliputi persiapan alat, staf dan pasien. Peralatan yang paling utama diperlukan adalah:

- Alat fluoroskopi (biasanya sudah tersedia di laboratorium kateterisasi)
- Alat khusus elektrofisiologi yang meliputi:
    - stimulator jantung (*cardiac stimulator*)
    - piranti lunak untuk sistem pencatat dan perekam data
    - berbagai jenis kateter untuk diagnostik, pemetaan, dan ablasi
    - alat pembangkit energi radiofrekuensi (*radio frequency energy generator*)
- Alat tambahan seperti *infusion pump, pulse oximetry, haemodynamic monitoring*, dan *external defibrillator.*

Secara skematis tata letak peralatan di atas dapat dilihat pada gambar 4. Untuk staf diperlukan seorang perawat dan teknisi yang mahir melakukan berbagai stimulasi jantung dengan memakai alat stimulator jantung.

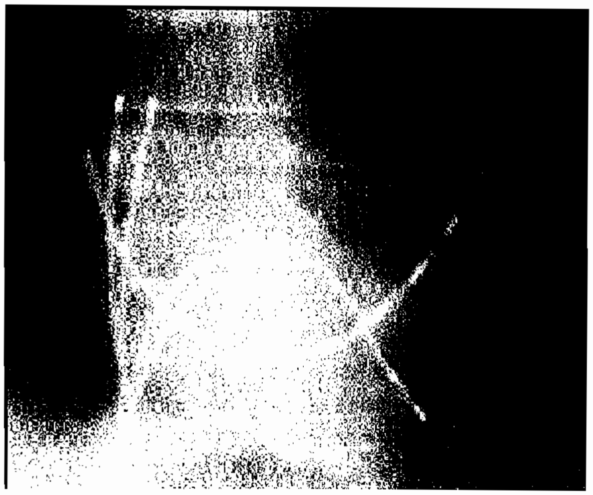


Gambar 4. Skema tata letak semua peralatan utama yang diperlukan dalam pemeriksaan elektrofisiologi (Dikutip dari ESI EP Training material)

Persiapan pasien dilakukan sama seperti untuk prosedur invasif lainnya yaitu puasa sekitar 6 jam dan memberikan surat persetujuan tindakan (*informed consent*). Obat-obat antiaritmia harus dihentikan paling tidak empat kali waktu paruh (rata-rata 2-3 hari sebelumnya). Yang agak problematik adalah amiodaron karena waktu paruhnya sangat panjang. Obat antikoagulan juga harus dihentikan.

Akses (jalan masuk) kateter yang akan ditempatkan di dalam ruang jantung dapat dimasukkan melalui vena femoralis, vena jugularis interna, vena subklavia, dan vena basilika. Sering pula diperlukan akses melalui arteri femoralis dan pungsi septum interatrium (*transeptal puncture*) untuk mencapai atrium kiri.

Kateter selanjutnya ditempatkan di atrium kanan, apeks ventrikel kanan, *His bundle*, dan sinus koronarius (Gambar 5). Kadang-kadang diperlukan penempatan kateter di ventrikel kiri, *right ventricular outflow tract (RVOT)*, dan vena pulmonalis untuk studi khusus seperti ablasi pada fibrilasi atrium.



Gambar 5. Posisi kateter di dalam jantung masing-masing di ventrikel kanan, atrium kanan, bundle dari His, dan sinus koronarius.

Langkah selanjutnya adalah melakukan perekaman sinyal listrik dalam jantung (dikenal dengan elektrogram) dari masing-masing lokasi khusus dalam jantung (atrium kanan, ventrikel kanan, His *bundle*, dan sinus koronarius). **Gambar 6** memperlihatkan contoh elektrogram dari tempat tersebut di atas.

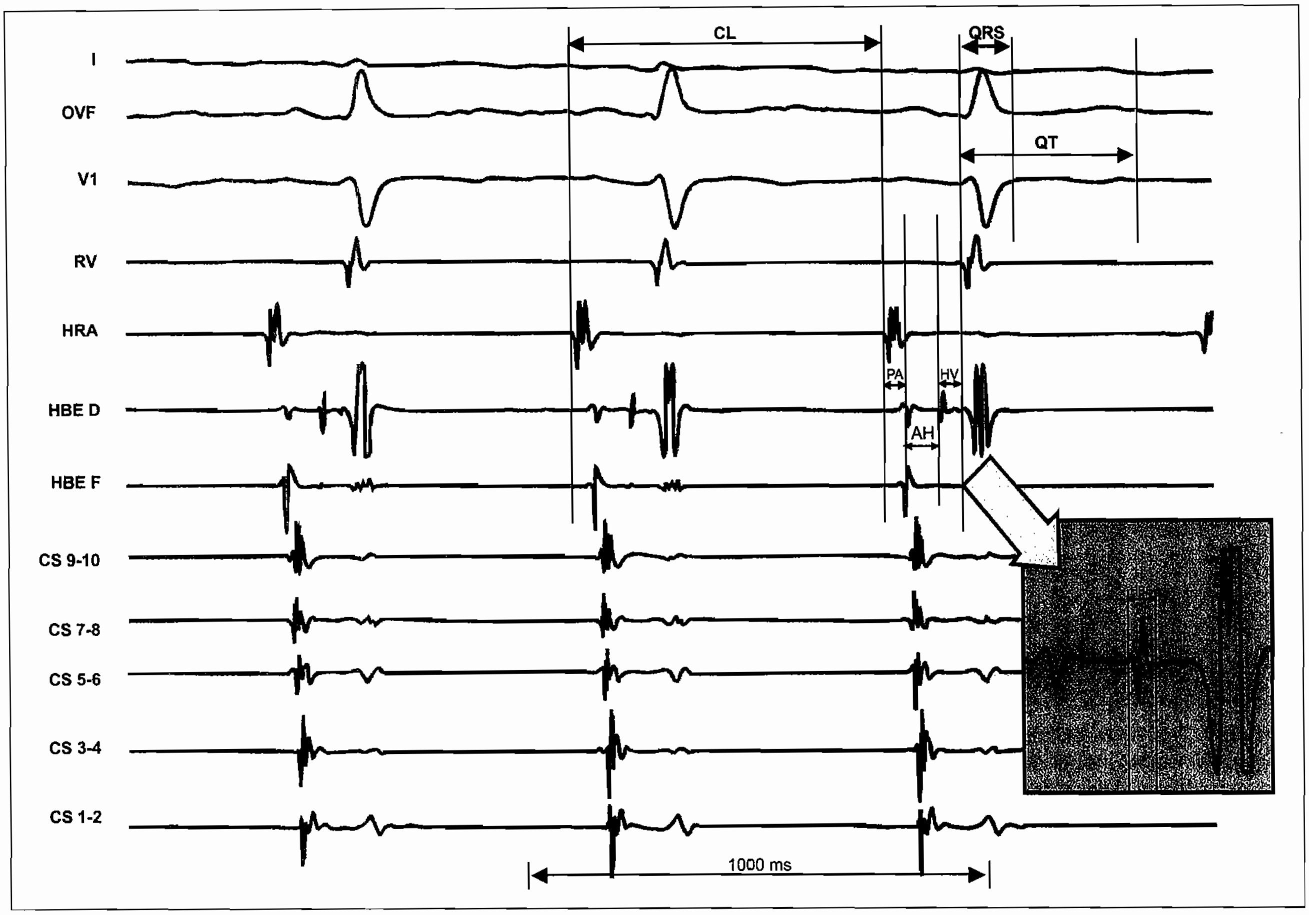
Secara umum ada empat protokol utama dalam pemeriksaan elektrofisiologi yaitu:

- Pengukuran interval sistem konduksi pada saat awal (*baseline*)
- Pemacuan atrium:
    - penilaian sifat konduksi dan otomatisasi NSA
    - penilaian konduksi dan masa refraktori NAV
    - penilaian konduksi dan masa refraktori sistem His-Purkinje
    - induksi aritmia atrial
- Pemacuan ventrikel
    - penilaian konduksi retrograd
    - induksi aritmia ventrikel
- Uji-coba efek obat

Pada tulisan ini hanya diterangkan cara pengukuran interval dasar saja sedangkan protokol lainnya tidak.

PENGUKURAN INTERVAL DASAR

Sebelum dilakukan stimulasi dilakukan perekaman dan penghitungan interval dasar (**Gambar 6**) yaitu:



Gambar 6 . Contoh pengukuran interval dasar dari EKG permukaan dan intrakardiak (elektrogram). Dari EKG permukaan ditampilkan sandapan I, AVF, dan V1. RV=*right ventricle,* HRA=*high right atrium,* HBE D=*his bundle coronary*=2-*coronary sinus proximal,* CS 1 =10-*electrogram distal,* HBE P=*his bundle electrogram proximal,* CS 9 *sinus distal.* (Dikutip dari Murgatroyd FD, Krahn AD, Klein GJ, et al. *Handbook of cardiac electrophysiology: a (practical guide to invasive EP studies and catheter ablation. Remedica Publishing,* 2002

- Dari EKG permukaan:
  - interval PR (dari mulai gelombang P sampai awal kompleks QRS)
  - durasi kompleks QRS
  - interval QT (dari mulai gelombang sampai akhir gelombang T)
- Dari EGM (Elektrogram)
  - panjang siklus dasar (*Basic Cycle Length*) yang mencerminkan laju irama dasar (intrinsik)
  - interval PA
  - interval AH
  - interval HV

PEMERIKSAAN ELEKTROFISIOLOGI PADA TAKIKARDIA SUPRAVENTRIKEL (TSV)

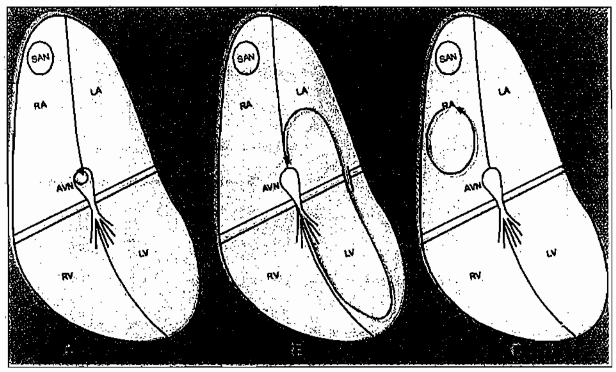
Takikardia supraventrikel (TSV) adalah aritmia yang diderita sekitar 1% populasi, paling sering ditemukan dalam praktek sehari-hari, dan digunakan untuk menggantikan istilah lama untuk *paroxysmal atrial tachycardia.*

TSV merupakan suatu kelompok aritmia yang melibatkan struktur di atas bundel dari His dengan atau tanpa melibatkan ventrikel . TSV dapat dibagi lagi menjadi yang tidak teratur (iregular) yaitu fibrillasi atrial dan yang teratur (regular) yaitu:

- Takikardia reentri nodal atrioventrikular (*Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia*)
- Sirkuit reentri berada di dalam nodus atrioventrikel dan ventrikel tidak ikut serta dalam mempertahankan aritmia (Gambar 7)
- Takikardia reentri atrioventrikular (*Atrioventricular-reentrant tachycardia*)
- Takikardia ini amat bergantung pada keberadaan jaras tambahan (*accessory pathway*) dan melibatkan ventrikel dalam sirkuit takikardia
- Takikardia atrial. Takikardia ini sama sekali tidak melibatkan struktur *bundle* dari His (AV *junction*).

Contohnya adalah takikardi atrial ektopik dan flutter atrial.

Dari ketiga jenis TSV yang teratur tersebut, yang paling kerap ditemukan adalah takikardi reentri nodus atrioventrikular yang meliputi 90% dari seluruh TSV dan 25% TSV yang datang ke laboratorium elektrofisiologi. Oleh karena itu jenis ini akan dibahas lebih rinci dibandingkan dengan yang lainnya.

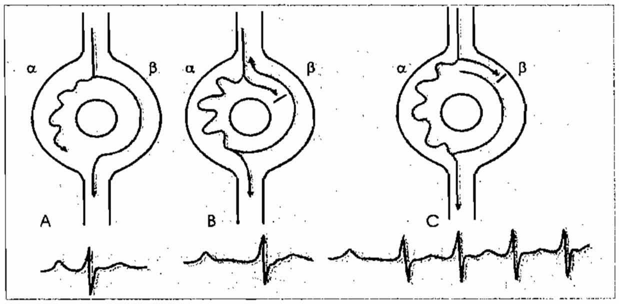


Gambar 7. Tiga jenis takikardia supraventrikel yang tersering. A. Takikardi reentri nodal atrioventrikular. B. Takikardi reentri atrioventrikular. C. Takikardi atrial. Untuk penjelasan rinci dapat dilihat pada teks. (Dikutip dari Fogoros RN. Electrophysiologic testing. 3rd Ed, Blackwell Science, 1999)

TAKIKARDIAREENTRINODUSATRIOVENTRIKULAR (TRNA)

Pada kebanyakan pasien terdapat dua jalur masuk (*dual AV nodal pathway*) dari atrium ke nodus atrioventrikuler (NA) yaitu jalur cepat (*fast pathway*) dan jalur lambat (*slow pathway*). Penelitian terkini mendapatkan adanya tiga jalur masuk dari atrium ke NA yaitu jalur lambat, jalur menengah, dan jalur cepat. Umumnya pada saat irama sinus, impuls masuk melalui jalur cepat karena impuls melalui jalur lambat terhambat akibat jalur tersebut masih dalam masa refrakter dari depolarisasi melalui jalur cepat.

Karakteristik jalur ganda pada NAV (*dual AV nodal pathway*) adalah adanya jalur lambat (α) dan jalur cepat (β). Jalur lambat mempunyai masa refrakter singkat tapi kecepatan konduksi yang lambat. Sedangkan jalur cepat memiliki masa refrakter lebih panjang tapi kecepatan konduksi yang cepat. Ini adalah syarat mutlak untuk memungkinkan terjadinya *reentri*. Pada gambar A, impuls dari atrium masuk ke NAV dan ventrikel melalu jalur cepat (β). Pada gambar B, impuls prematur dari atrium yang masuk ke jalur cepat (β) terhambat karena pada saat itu jalur β masih dalam masa refrakter. Akibatnya impuls akan beralih ke jalur lambat (α) dan karena konduksi di jalur ini lambat maka tercermin pada EKG permukaan sebagai pemanjangan interval PR. Pada gambar C, impuls yang lewat melalui jalur lambat tadi naik kembali secara retrograd melalui jalur α dan turun kembali secara antegrad melalui jalur β dan membentuk sirkuit *reentry* di dalam NA. Pemanjangan interval PR ini menandakan adanya lompatan impuls dari jalur cepat ke jalur lambat yang merupakan salah satu karakteristik inisiasi pada takikardi rentri nodus atrioventrikuler. Jenis TRNA ini disebut tipe biasa (*common/typical type*). *Reentry* dapat pula terjadi sebaliknya yaitu antegrad melalui jalur cepat dan retrograd melalui jalur lambat (tipe tidak umum/*uncommon type*). Karena NAV memegang peranan penting dalam sirkuit reentri ini maka perasat vagal (*vagal maneuver*) dan obat-obat yang menghambat konduksi NAV (penyekat beta, digoksin, dan antagonis kalsium) dapat memutus aritmia ini. Pada gambar 8 diperlihatkan gambaran rekaman intrakardiak (elektrogram) saat inisiasi TRNA tipe biasa (*common/typical type*).

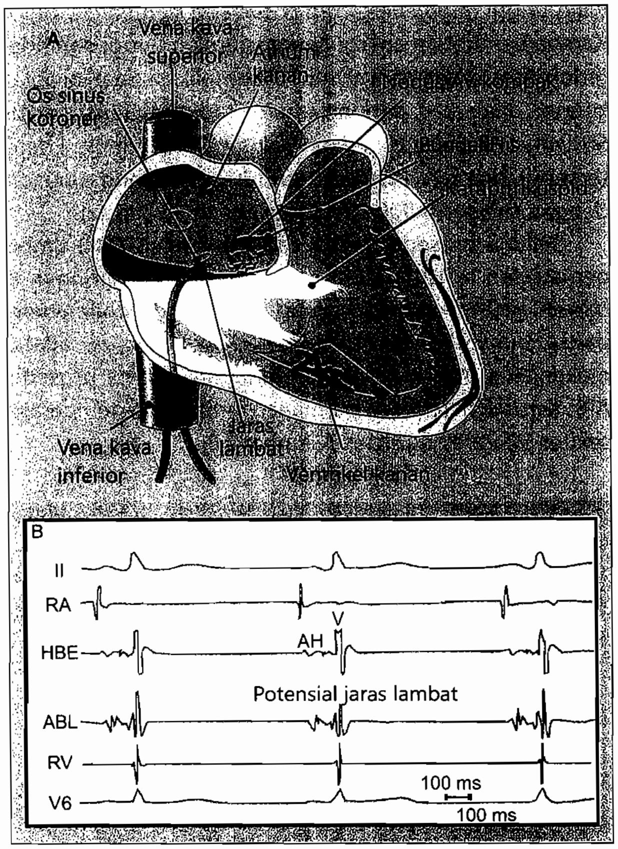


Gambar 8. Mekanisme terjadinya takikardia reentri nodus atrioventrikuler. penjelasan rinci dapat dilihat pada teks (Dikutip dari Fogoros RN. Electrophysiologic testing. 3rd Ed, Blackwell Science, 1999)

Ablasi TRNA merupakan tindakan terapi kuratif dengan angka keberhasilan 95-97%. Pendekatan ablasi TRNA adalah dengan memutus jalur lambat (*slow pathway*). gambar 9 memperlihatkan skema lokasi ablasi dan rekaman elektrogram yang spesifik dari jalur lambat (*slow pathway*).

TAKIKARDIA *REENTRY* ATRIOVENTRIKULAR (TRA)

Pasien dengan TRA dilahirkan memiliki jaras tambahan (*accessory pathway*) yang biasanya memiliki karakteristik konduksi yang berbeda dengan NAV sehingga takikardi dapat muncul pada usia neonatus, kanak-kanak, dan dewasa. Jaras tambahan tersebut menghubungkan permukaan epikardial atrium dengan ventrikel sepanjang sulkus atrioventrikuler. Jaras tambahan dapat

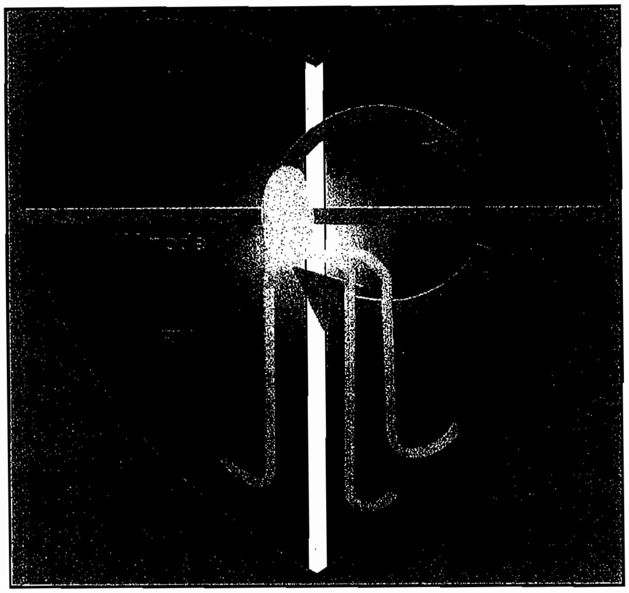


Gambar 9. (A) Skema ablasi pada jalur lambat (*slow pathway*) pada TRNA. Kateter ablasi diletakkan di depan ostium sinus koronarius.(B) Gambaran elektrogram tempat ablasi yang baik:terlihat defleksi ventrikel yang lebih besar dari defleksi atrium yang diikuti oleh defleksi potensial jalur lambat (slow pathway potential). Diperlihatkan juga elektrogram atrium dan ventrikel kanan, dan bundel dari His. (Dikutip dari Culkins H. Radiofrequency ablation of supraventricular arrhythmias.Heart 2001;85:594600-).

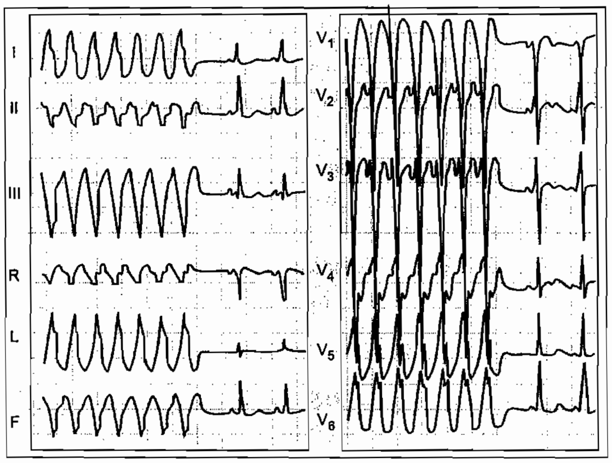
dikelompokkan berdasarkan lokasinya di sepanjang anulus katub trikuspid dan mitral, sifat konduksinya (detrimental atau non-detrimental), dan apakah ia mampu melakukan konduksi antegrad saja, retrograd saja, atau kedua-duanya. Bila jaras tambahan ini hanya mampu melakukan konduksi secara retrograd saja maka disebut sebagi jaras yang tersembunyi (*concealed pathway*). Sedangkan yang mampu melakukan konduksi secara antegrade disebut *manifest,* tercermin dengan adanya preeksitasi pada EKG permukaan (gelombang delta). Jadi istilah sindrom *Wolf Parkinson White* hanya diberikan kepada pasien dengan preeksitasi dan takiaritmi yang bergejala.

Mekanisme terjadinya TRA dapat dilihat pada gambar 10.

TRA dapat dibagi menjadi *antidromik* dan *ortodromik.* Pada TRA antidromik konduksi antegrad terjadi melalui jaras tambahan sedangkan konduksi retrograd melalui NAV sehingga pada rekaman EKG permukaan akan memberikan gambaran takikardia dengan kompleks QRS lebar (contoh pada gambar 11). Pada TRA ortodromik konduksi antegrad melalui NAV dan retrograd melalui jaras tambahan sehingga gambaran EKG permukaan terlihat sebagai takikardi dengan kompleks QRS sempit (normal).



Gambar 10. Takikardia Reentran Atrioventrikular (TRA). Atrium Kanan dan kiri (RA/LA) dan ventrikel kanan dan kiri (R/LV) secara normal tidak dapat menghantarkan impuls listrik karena adanya skeleton kardiak (membentuk annulus tricuspid dan mitral) yang bersifat sebagai insulator. Satu-satunya penghubung secara elektris adalah NAV. Jika pasien memiliki penghubung tambahan dalam hal ini *accessory pathway,* maka kriteria sirkuit reentri terpenuhi. (Dikutip dari: Schilling RJ. Which patient should be referred to an electrophysiologist: supraventricular tachycardia. *Heart 2002;87:299304-.*)



Gambar 11. Takikardia Reentran Atrioventrikular (TRA) tipe ortodromik dengan gambaran kompleks QRS lebar. (Dikutip dari Wellen HJJ. Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. *Heart 2001;86:579585-*)

TRA merupakan jenis aritmia yang sangat diindikasikan untuk tindakan kuratif dengan ablasi radiofrekuensi dengan angka keberhasilan 99% dan komplikasi 1,8%.

Pada tulisan tidak dibahas tentang elektrofisiologi pada takikardia ventrikuler (TV) karena akan dibahas pada topik TV.

PEMERIKSAAN ELEKTROFISIOLOGI PADA BRADIARITMIA

Penyebab bradiaritmia yang kerap didapatkan di klinik adalah penyakit pada NSA dan blok atrioventrikular (*AV block*).

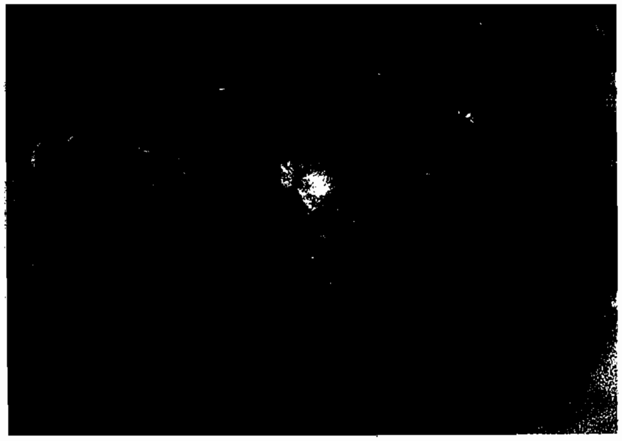
Kelainan pada NSA dapat bermanifestasi berupa sinus bradikardia, sinus *arrest*, atau bradikardia yang bergantian dengan fibrilasi atrial (FA) paroksismal. Evaluasi otomatisitas (*automaticity*) NSA dilakukan dengan menilai Waktu pemulihan nodus sinoatrial (*Sinus Node Recovery Time*). Caranya adalah dengan meletakkan kateter pada atrium kanan di dekat NSA, dan dilakukan pemacuan dengan laju sedikit lebih tinggi dari irama dasar selama 30 detik. Pemacuan selanjutnya dihentikan secara mendadak. Interval pemulihan (diukur dari saat pacuan atrial terakhir sampai munculnya irama sinus spontan) mencerminkan normal tidaknya fungsi NSA. Umumnya bila nilai interval ini melebihi 1500 milidetik dianggap tidak normal.

Penilaian gangguan konduksi pada NAV umumnya tidak memerlukan prosedur invasif. Prosedur elektrofisiologi lebih menekankan pada penilaian lokasi hambatan hantaran: pada NAV, pada *His*-Purkinje, atau distal dari *His*-Purkinje (infrahis). Gangguan pada tingkat NAV umumnya bersifat sementara seperti pada iskemia dan infark miokard akut. Umumnya gangguan pada NAV bersifat jinak karena laju nadi berkisar 55 kali per menit sehingga jarang menyebabkan gangguan hemodinamik. Gangguan pada *His* atau pada bagian distalnya kerap menimbulkan gangguan hemodinamik yang signifikan. Infark miokard akut yang melibatkan arteri koroner kiri desendens adalah penyebab tersering karena daerah ini diperdarahi oleh arteri tersebut. Miokarditis kerap juga mengenai jaringan konduksi ini. Pada pemeriksaan elektrofisiologi untuk menilai gangguan hantaran pada NAV adalah dengan melihat rekaman dari *His* (*His electrogram*). Berdasarkan gambaran elektrogram tersebut dapat ditentukan tingkat hambatan pada NAV.

ABLASI KATETER (*CATHETER ABLATION*) SEBAGAI TINDAKAN KURATIF PADA TAKIARITMIA

Prosedur elektrofisiologi hampir selalu diikuti oleh tindakan kuratif berupa ablasi kateter. Sebelum tahun 1989 ablasi kateter dilakukan dengan sumber energi arus langsung yang tinggi (*high energy direct current*) berupa *DC shock*. Karena pemberian energi dengan jumlah tinggi dan tidak terlokalisasi maka banyak timbul komplikasi. Saat ini ablasi kateter dilakukan dengan energi radiofrekuensi sekitar 50 watt (W) yang diberikan sekitar 30-60 detik. Energi tersebut diberikan dalam bentuk gelombang sinusoid dengan frekuensi 500.000 siklus per detik (Hertz).

Selama prosedur ablasi radiofrekuensi (ARF) timbul pemanasan resistif akibat agitasi ionik. Jadi jaringan di bawah kateter ablasilah yang menjadi sumber energi panas, bukan kateter itu sendiri. *Thermal injury* adalah mekanisme utama kerusakan jaringan selama prosedur ARF. Kerusakan jaringan permanen timbul pada temperatur sekitar 50 derajat Celcius (Gambar 12).



Gambar 12. Kerusakan jaringan permanen (daerah berwarna putih) akibat ablasi radiofrekuensi. (Dikutip dari ESI training material)

Prosedur ARF adalah prosedur invasif minimal dengan memasukkan kateter ukuran 4-8 mm secara intravaskular (umumnya ke jantung kanan) dengan panduan sinar X. Biasanya prosedur ini bersamaan dengan pemeriksaan elektrofisiologi. Prosedur elektrofisiologi bertujuan untuk mencetuskan aritmia dan memahami mekanismenya. Selanjutnya kateter ablasi diletakkan pada sirkuit yang penting dalam mempertahankan kelangsungan aritmia tersebut di luar jaringan konduksi normal. Bila lokasi yang tepat sudah ditemukan maka energi radiofrekuensi diberikan melalui kateter ablasi. Umumnya pasien tidak merasakan adanya rasa panas tapi kadang-kadang dapat juga dirasakan adanya rasa sakit. Bila tidak terjadi komplikasi pasien hanya perlu dirawat selama satu hari bahkan bisa pulang hari.

KAPAN HARUS MERUJUK PASIEN UNTUK PROSEDUR ELEKTROFISIOLOGI DAN ABLASI KATETER?

Indikasi untuk ARF bergantung pada banyak hal seperti lama dan frekuensi takikardi, toleransi terhadap gejala, efektivitas dan toleransi terhadap obat antiaritmia, dan ada tidaknya kelainan struktur jantung. Untuk TSV yang teratur (*regular supraventricular tachycardia*), banyak penelitian yang menunjukkan bahwa ARF lebih efektif daripada obat dalam aspek peningkatan kualitas hidup pasien dan penghematan biaya daripada obat antiaritmia.

Kelompok pasien berikut ini sebaiknya dirujuk untuk prosedur elektrofisiologi dan ARF:

- Pasien dengan aritmia yang mengancam jiwa:
  Pasien Fibrilasi Atrial (FA) dengan sindrom *Wolf-Parkinson-White* dengan masa refrakter antegrad jaras tambahan yang pendek
- Pasien dengan aritmia yang menimbulkan gagal jantung:
  - takikardia atrial *incessant*
  - TRA dengan menggunakan jaras tambahan dengan sifat penghantaran yang lambat dari ventrikel ke atrium
  - fluter atrial
  - fibrilasi atrial
- Pasien dengan takiaritmia bergejala meskipun telah mendapat terapi obat:
  - takikardia atrial
  - fluter atrial
  - fibrilasi atrial
  - TRNA
  - TRA
  - takikardia ventrikel idiopatik
- Pasien seperti pilot, supir bis, atlit professional dengan jaras tambahan (*atrioventricular accessory pathway*) dengan periode refrakter antegrad yang pendek sehingga dapat membahayakan jiwa orang lain.

Dari beberapa meta analisis didapatkan angka keberhasilan rata-rata ARF pada TSV adalah 90-98% dengan angka kekambuhan sekitar 2-5%. Angka penyulit rata-rata adalah sekitar 1%. Oleh karena itu ARF dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama dibandingkan dengan obat-obatan. Seandainya diperlukan tindakan ulang biasanya angka keberhasilannya jauh lebih tinggi lagi.

REFERENSI

Calkins H. Radiofrequency ablation of supraventricular arrhythmias . Heart 2001;85:594-600.

Chauhan VS, Krahn AD, Klein GJ, et al. Supraventricular tachycardia, Medical Clin of North Am;85:196-223.

Fogoros RN. Electrophysiologic testing. 3rd Ed, Blackwell Science, 1999

Friedman PA. Novel mapping techniques for cardiac electrophysiology. Heart 2002;87:575-82

Huszar RJ. Basic dysrhythmias. 7th Ed, Mosby, 2002

Lundqvist CB, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. Circulation 2003 ;108:1871-909

Miller JM and Zipes DP. Diagnosis of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.7th Ed, Elsevier Saunders, 2005.

Murgatroyd FD, Krahn AD, Klein GJ, et al. Handbook of cardiac electrophysiology: a practical guide to invasive EP studies and catheter ablation. Remedica Publishing, 2002.

Ramo BW and Wagner GS. The Physiology of normal and abnormal rhythms. In: Waugh RA, Ramo BW, Wagner GS, et al. Cardiac arrhythmias : a practical guide for clinician. 2nd Ed, FA Davis Company, 1994.

Rubart M and Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological consideration. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.7th Ed, Elsevier Saunders, 2005.

Schilling RJ. Which patient should be referred to an electrophysiologist: supraventricular tachycardia. Heart 2002;87:299-304.

Singer I (Ed). Interventional electrophysiology. 2nd Ed, Lippincort Williams and Wilkins, 2001

Wellen HJJ. Ventricular tachycardia: diagnosis of broad complex QRS tachycardia. Heart 2001;86:579-85

Wellen HJJ. Catheter ablation for cardiac arrhythmias. N Eng J Med 2005;12:1172-4

179

MEKANISME DAN KLASIFIKASI ARITMIA

Simon Salim, A. Muin Rachman

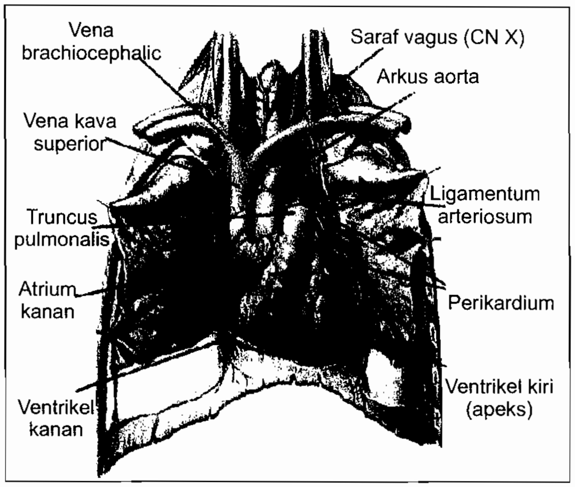
Aritmia adalah variasi-variasi di luar irama normal jantung berupa kelainan pada kecepatan, keteraturan, tempat asal impuls atau urutan aktivasi,[1] dengan atau tanpa adanya penyakit jantung struktural yang mendasari.[2] Berdasarkan definisi tersebut, maka kondisi yang termasuk aritmia antara lain:

- Laju dengan frekuensi terlalu cepat (lebih dari 100 kali/menit) yang disebut takikardia atau terlalu lambat (kurang dari 60 kali/menit) yang disebut bradikardia
- Irama yang tidak teratur
- Irama yang berasal bukan dari nodus SA
- Terdapat hambatan impuls supra atau intra ventrikular

ANATOMI DAN FISIOLOGI JANTUNG

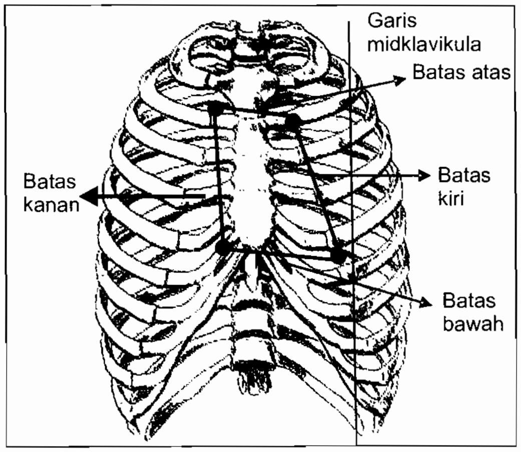
Jantung merupakan salah satu organ vital yang memiliki fungsi: 1)untuk mengumpulkan darah rendah oksigen dari jaringan dan memompa darah tersebut ke paru-paru; 2) untuk mengumpulkan darah tinggi oksigen dari paru-paru dan memompa darah tersebut ke seluruh jaringan di dalam tubuh. Jantung terletak di mediastinum (di antara 2 rongga pleura paru-paru), posterior terhadap sternum dan tulang iga, dan sisanya berada di permukaan superior diafragma. Posisi jantung oblik terhadap toraks, dengan 2/3 bagiannya di sebelah kiri. Basis jantung mengarah ke superior dan posterior, setinggi iga ke-3 sebelah kanan. Sedangkan apeks jantung terletak di bagian anterior setinggi sela iga ke-5 bagian medial dari garis midklavikular sebelah kiri.[3,4] Batas-batas jantung akan dijelaskan sebagai berikut:[3-5]

1. Batas atas jantung: dimulai dari batas bawah tulang rawan iga ke-2 sebelah kiri ke batas atas tulang rawan iga ke-2 sebelah kanan.
2. Batas bawah jantung: dimulai dari tulang rawan iga ke-6 kanan hingga ke apeks jantung di sela iga ke-5 garis midklavikula kiri.
3. Batas kanan dan kiri jantung: mengikuti garis yang menghubungkan ujung kiri dan kanan batas atas dan bawah jantung. Batas kanan dan kiri jantung disebut juga batas pulmonal.


Vena brachiocephalic
Saraf vagus (CN X)
Arkus aorta
Vena kava superior
Ligamentum arteriosum
Truncus pulmonalis
Atrium kanan
Perikardium
Ventrikel kiri (apeks)
Ventrikel kanan

Gambar 1. Posisi jantung

Sumber: Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices


Garis midklavikula
Batas atas
Batas kanan
Batas kiri
Batas bawah

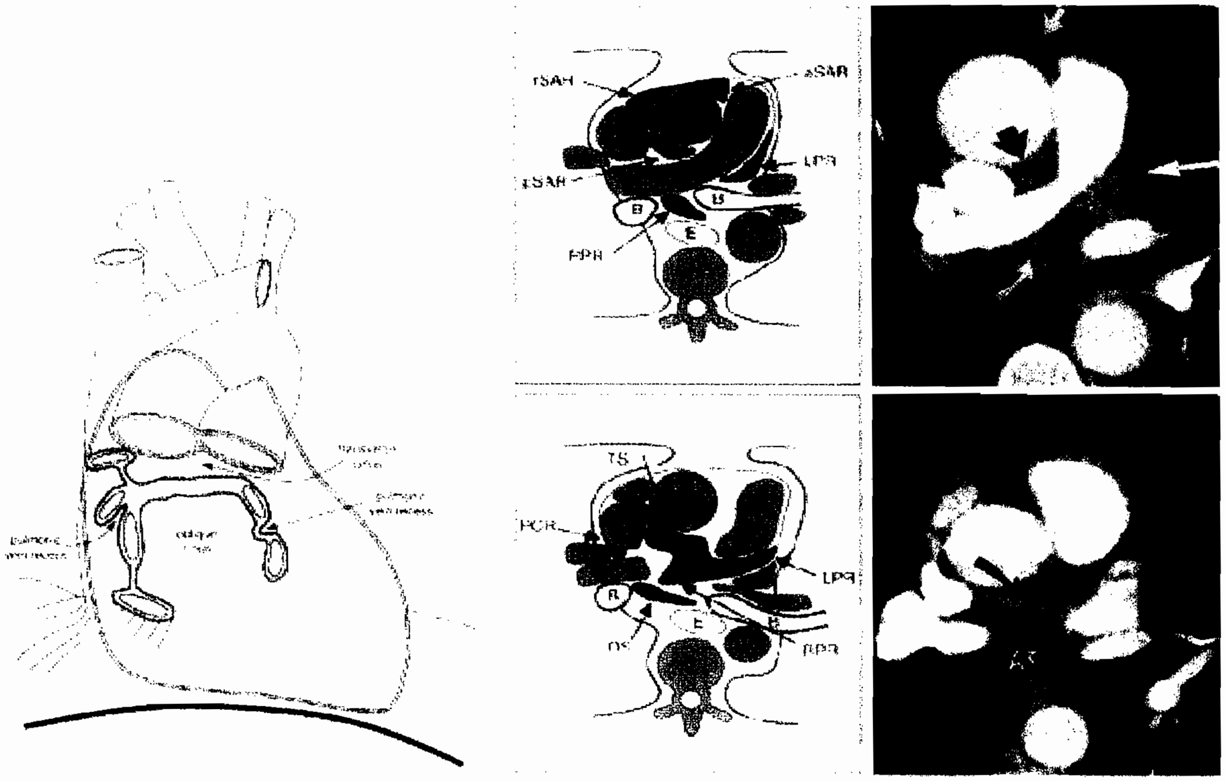
Gambar 2. Batas-batas jantung secara skematis

Jantung dilapisi oleh sebuah membran yang bernama perikardium. Perikardium terdiri atas 2 lapisan, parietal dan viseral, yang dipisahkan oleh sebuah rongga. Rongga tersebut terisi oleh 20–50 ml cairan perikardium yang berfungsi untuk lubrikasi.[4] Perikardium memiliki fungsi untuk menjaga posisi jantung, memisahkan jantung dari jaringan sekitarnya di mediastinum, melindungi jantung dari dilatasi ventrikel, menjaga tekanan transmural rendah, dan memfasilitasi ketergantungan ventrikel dan pengisian atrium.[6]

Dalam studi mengenai elektrofisiologi, perlu diketahui mengenai beberapa struktur anatomi perikardium yang berhubungan, seperti *pericardial recesses*, sinus, dan lemak epikardium (*epicardial fat*). Rongga perikardial normal memiliki kapasitas yang dibatasi oleh ukuran, ekstensibilitas membran perikardium, dan kecepatan akumulasi cairan. *Pericardial recesses* dan sinus merupakan bagian dari rongga perikardium yang berfungsi untuk meningkatkan kapasitas rongga untuk mengakomodasi cairan. Dengan kata lain, *pericardial recesses* dan sinus memiliki kontribusi bagi volume cadangan perikardium.*Pericardial recesses* memiliki struktur *superior aortic* (SAR), *inferior aortic* (IAR), *posterior pericardialrecess*(PPR), *postcaval* (PCR), *left pulmonary* (LPR), *right pulmonary* (RPR), *right pulmonary vein* (RPVR), *left pulmonary vein* (LPVR). Pericardial sinusterletak di superior (SS), transversal (TS), dan oblik (OS).[7]

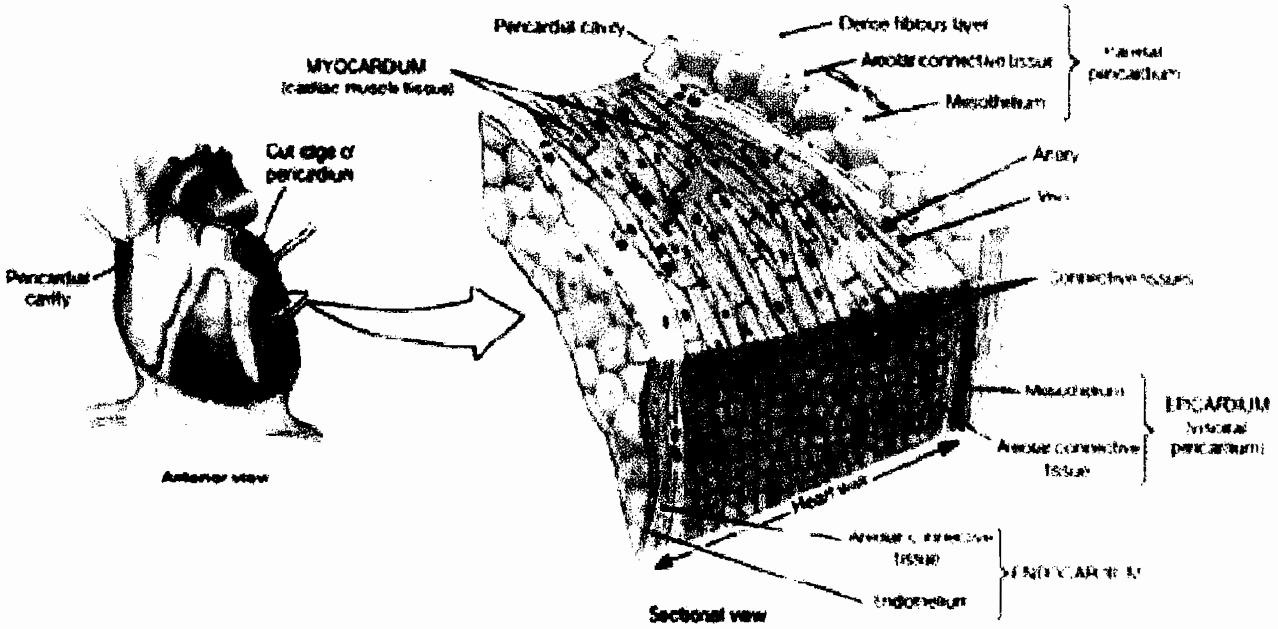
Dalam melakukan tindakan invasif pada epikardium, operator harus mengetahui distribusi jaringan lemak yang terletak di sekeliling jantung. Jaringan lemak yang terdapat di dalam perikardium hanya dapat ditemukan di 2 lokasi: 1) di bagian luar membran perikardium, yang menempel pada lapisan luar perikardium-fibrosa (*pericardial fat*); 2) di bawah lapisan viseral epikardium (*epicardial* atau *subepicardial fat*). Ketebalan lemak epikardium berbeda di tiap bagian jantung. Lapisan lemak epikardium di permukaan ventrikel kanan bisa mencapai 13,6 mm dan ketebalannya meningkat seiring bertambahnya usia dan obesitas. Jumlah lemak epikardium diketahui memiliki hubungan dengan kejadian aterosklerosis dan penyakit arteri koroner.[7]

Dinding jantung terdiri atas 3 lapisan: 1) epikardium, yang merupakan perikardium bagian viseral; 2) miokardium, yang terdiri atas otot jantung dan memiliki peranan penting dalam memompa darah; dan 3) endokardium, yang terdiri atas selapis epitel yang melapisi ruang jantung dan membentuk katup jantung.[4]



Gambar 3. posisi *pericardial recesses* dan sinus

Sumber: Interventional Pericardiology: pericardiocentesis, pericardioscopy, pericardial biopsy, balloon pericardiotomy, and intrapericardial therapy


Pericardial cavity
Dense fibrous layer
Areolar connective tissue
Mesothelium
Parietal pericardium
MYOCARDIUM
(cardiac muscle tissue)
Cut edge of pericardium
Artery
Vein
Pericardial cavity
Connective tissues
Mesothelium
Areolar connective tissue
EPICARDIUM
(visceral pericardium)
Anterior view
Heart wall
Areolar connective tissue
ENDOCARDIUM
Endothelium
Sectional view

Gambar 4. Anatomi dinding jantung

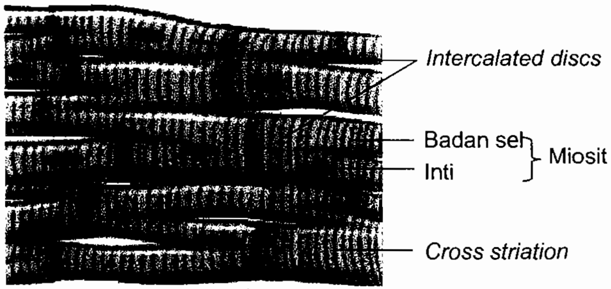
Sumber: Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices

Jantung memiliki 4 ruang yang terbagi di sisi kiri dan kanan, masing-masing memiliki 1 atrium dan 1 ventrikel. Sisi kanan bertanggung jawab dalam mengumpulkan darah rendah oksigen dan memompanya ke paru-paru, sedangkan sisi kiri bertanggung jawab untuk mengumpulkan darah kaya oksigen dari paru-paru dan memompanya ke seluruh jaringan di tubuh. Atrium dan ventrikel dibatasi oleh katup, begitu juga ventrikel dan arteripulmonal dan aorta. Katup tersebut berfungsi untuk mencegah aliran balik darah yang sudah dipompakan. Atrium kanan dan ventrikel kanan dibatasi oleh katup trikuspid, sedangkan ventrikel kanan dan arteri pulmonal dibatasi oleh katup semilunar pulmonal. Atrium kiri dan ventrikel kiri dibatasi oleh katup mitral (bikuspid), sedangkan dari ventrikel kiri dan aorta dibatasi oleh katup semilunar aorta.[4]

Otot jantung, selain mengisi sebagian besar ketebalan jantung, memiliki peranan penting untuk menjalankan fungsi jantung sebagai pemompa darah.

OTOT JANTUNG SEBAGAI SEBUAH SINSITIUM

Otot jantung memiliki struktur bernama*intercalated discs*, yang merupakan membran sel yang memisahkan satu sel otot jantung dengan yang lainnya. Sel-sel otot jantung ini berhubungan satu sama lainnya secara serial dan paralel untuk membentuk serabut otot jantung.[8]

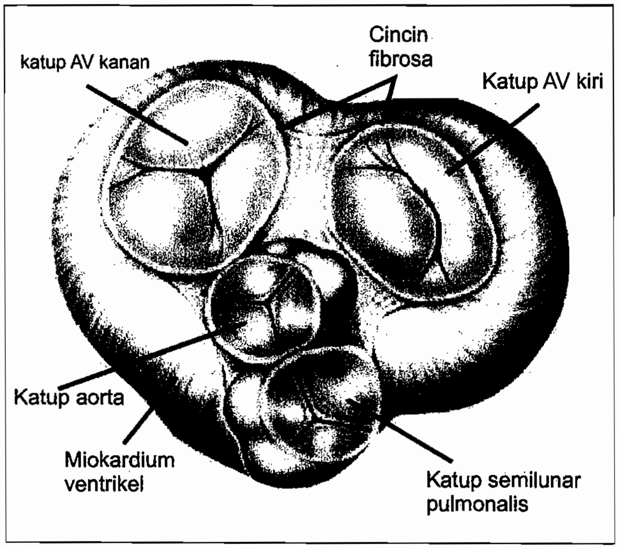

Intercalated discs
Badan sel
Inti
Miosit
Cross striation

Gambar 5 "sinsitium" merupakan sifat dasar serabut otot jantung yang saling berhubungan

Sumber: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* edisi 12

Pada setiap *intercalated disc*, membran sel menempel antara satu dengan yang lainnya dan membentuk *gap junction* yang mengizinkan difusi ion secara bebas. Oleh karena itu, ion dapat bergerak dengan mudah sepanjang aksis longitudinal dari serabut otot jantung.Hal inilah yang menyebabkan potensial aksi dapat berjalan dengan mudah dari 1 sel otot jantung ke sebelahnya dan menyebar ke seluruh sel.[8]

Serabut-serabut otot jantung membentuk sinsitium dari sejumlah sel otot jantung yang saling berhubungan. Antara atrium kanan dan kiri terdapat sinsitium atrial, dan antara ventrikel kanan dan kiri terdapat sinsitium ventrikel. Sinsitium ini berguna untuk menyebarkan aksi potensial dari satu sel ke sel lainnya. Antara atrium dan ventrikel, terdapat suatu jaringan ikat yang dikenal sebagai ***annulus fibrosus***, yaitu struktur yang berfungsi untuk mempertahankan bentuk katup-katup jantung saat otot jantung berkontraksi. Selain untuk memberi bentuk rangka jantung, annulus fibrosus penting dalam kaitannya terhadap elektrofisiologi jantung. Struktur ini memberikan isolasi listrik antara atrium dan ventrikel, sedemikian sehingga satu-satunya jalan agar potensial aksi dapat mencapai ventrikel hanya melalui nodus AV.



Gambar 6 Annulus fibrosus dan hubungannya dengan katup jantung

Sumber: http://bodterms.weebly.com/annulus-fibrosus-cordis.html

AKTIVITAS LISTRIK JANTUNG

Potensial Aksi

Potensial aksi adalah aktivitas listrik yang timbul di dalam sel otot atau sel saraf selama berlangsung atau menunjukkan adanya aktivitas sel tersebut.[9] Potensial aksi muncul saat nilai potensial membran bergeser ke nilai yang lebih positif.[10]Pada keadaan "istirahat" sel otot jantung berada dalam keadaan polarisasi dengan kondisi intraseluler yang lebih elektronegatif (-90mV). Adanya perubahan polaritas intrasel menjadi lebih elektropositif akan mengaktifkan potensial aksi tersebut. Hal ini terjadi saat kondisi intrasel mencapai –60 hingga –70 mV, yang dikenal sebagai *threshold* untuk potensial aksi.[10]

Potensial aksi terjadi karena adanya perubahan permeabilitas sel terhadap ion natrium (Na$^+$), kalsium (Ca $^{2+}$), dan kalium (K$^+$).[11] Masing-masing ion tersebut dapat bergerak keluar masuk sel karena adanya *channel*. Terdapat 3 *channel* ion yang memiliki peranan penting dalam membentuk potensial aksi: 1) *channel*Na$^+$ cepat, 2) *channel*Ca^{2+}lambat, 3) *channel* K$^+$.[8]

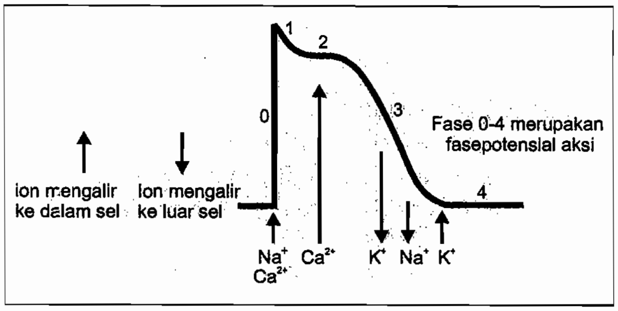
Jika *channel* Na$^+$ teraktivasi atau terbuka, maka ion Na$^+$ akan mengalir masuk ke dalam sel dan membuat membran intrasel menjadi lebih postif. Sebaliknya jika *channel* K$^+$ yang teraktivasi, maka ion K$^+$ akan mengalir keluar sel dan membuat membran intrasel menjadi lebih negatif. Sedangkan jika *channel* Ca^{2+} yang teraktivasi, maka akan mengakibatkan ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel.[11] Hal inilah yang menjadi dasar terbentuknya potensial aksi sel otot jantung.

Tidak semua potensial aksi yang dikeluarkan oleh otot jantung memiliki polaaktivasi yang sama. Terdapat 2 pola aktivasi sel sebagai respon dari suatu potensial aksi: 1) pola aktivasi cepat (sel *nonpacemaker*); 2) pola aktivasi lambat (sel *pacemaker*). Perbedaan di antara keduanya terdapat pada arus listrik di tiap fasenya.

Pola Aktivasi Cepat

Pola ini dapat dijumpai pada sel-sel *nonpacemaker*, seperti miosit atrium, ventrikel, dan serabut purkinje. Pola ini dapat dibagi menjadi 5 fase.[12]

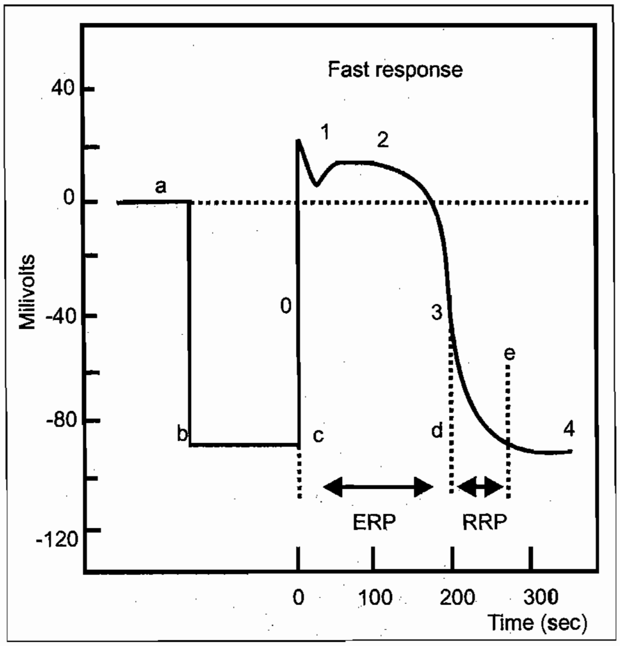
1. Fase 4: potensial membran istirahat (*resting membrane potential*). Sel *nonpacemaker* memiliki potensial membran istirahat yang hampir mendekati potensial ekuilibrium untuk K$^+$ yaitu -90 mV. [8, 12-14]
2. Fase 0: Depolarisasi cepat (*upstroke*). Pada fase ini, terjadi aktivasi *channel*Na$^+$ cepat sehingga Na$^+$ masuk ke dalam sel. Hal ini mengakibatkan membran potensial bergeser menjadi lebih positif menuju ekuilibrium Na$^+$. [8, 11, 12]
3. Fase 1: Repolarisasi inisial/cepat (*rapid repolarization*). Proses ini terjadi akibat terbukanya*channel* K$^+$ tipe khusus (*transient outward*) dan inaktivasi *channel* Na$^+$.[12]
4. Fase 2: Fase *plateau*. Fase ini terjadi karena adanya peningkatan arus masuk Ca^{2+} secara lambat*channel* Ca^{2+} tipe L, sehingga repolarisasi tertunda dan membentuk fase plateau.[11]
5. Fase 3: Repolarisasi akhir cepat. Penurunan nilai positif intrasel akibat terbukanya *channel* K$^+$ (*delayed rectifier*) yang mengakibatkan ion K$^+$ mengalir keluar sel sehingga potensial membran kembali ke level istirahat.[8, 12, 13]


1
2
0
3
4
Fase 0-4 merupakan fasepotensial aksi
ion mengalir ke dalam sel
ion mengalir ke luar sel
Na⁺ Ca²⁺
Ca²⁺
K⁺ Na⁺ K⁺

Gambar 7. Aliran ion selama fase potensial aksi jantung

Sumber: Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices

Selama fase 0, 1, 2, dan sebagian fase 3, sel berada dalam fase refrakter (tidak tereksitasi) terhadap inisiasi potensial aksi yang baru. Hal ini dinamakan periode refrakter absolut atau***effective/absolute refractory period***(ERP atau ARP). ERP berfungsi sebagai mekanisme perlindungan jantung dengan membatasi frekuensi potensial aksi yang dapat dibuat oleh jantung. Hal ini memberikan kesempatan bagi jantung untuk mengisi dan mengejeksikan darah. Pada akhir ERP, sel akan memasuki periode refrakterrelative atau *relative refractory period* (RRP). Pada periode ini, dibutuhkan stimulus depolarisasi yang lebih tinggi untuk menimbulkan potensial aksi. Karena tidak semua *channel*Na^+kembali ke *resting state*, potensial aksi baru muncul saat periode refraktori relatif mencapai fase 0. Saat *channel* Na^+ sudah pulih, sel kembali mengalami eksitasi dan stimulus depolarisasi yang dapat menimbulkan potensil aksi yang baru dan cepat.



Gambar 8. Fase potensial aksi jantung pada sel *nonpacemaker*. ERP merupakan saat dimana otot jantung tidak bisa menerima potensial aksi baru. RRP merupakan saat dimana otot jantung sudah bisa menerima potensial aksi baru (Sumber: *handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*)

Pola Aktivasi Lambat

Pola ini dapat dijumpai pada sel *pacemaker* seperti SA *node* dan AV *node*. Selain memiliki fase depolarisasi awal yang lebih lambat, potensial aksi pada sel ini memiliki amplitudo yang rendah dan fase plateau yang lebih pendek dan kurang stabil.Potensial aksi di sel *pacemaker*bergantung pada ion kalsium yang lambat (*channel* Ca^{2+} tipe-L) sehingga peningkatannya tidak cepat.

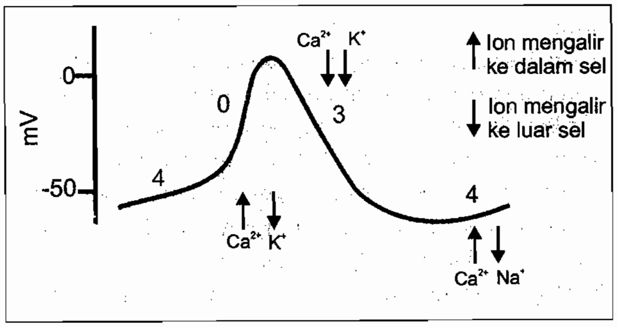
Beberapa bagian jantung dapat berfungsi menjadi *pacemaker*, termasuk sel-sel di SA *node*, AV *node*, dan serabut purkinje.[8]Masing-masing memiliki frekuensi pacu yang berbeda-beda pada keadaan normal, mulai dari SA *node* yang memiliki frekuensi tercepat (60–100 kali/menit), diikuti oleh AV *node* (40–60 kali/menit), dan sel purkinje (25–40 kali/menit).[8, 10]Saat jantung bekerja, SA *node*, yang berlokasi di dalam dinding posterior atrium kanan, mengambil peranan sebagai *pacemaker* primer. Sedangkan AV *node* dan serabut purkinje menjadi *pacemaker* sekunder. Aktivitas intrinsik dari *pacemaker* sekunder ini ditekan oleh mekanisme yang dinamakan *overdrive suppression.*[12]

Mekanisme *overdrive suppression*menyebabkan *pacemaker* sekunder menjadi terhiperpolarisasi saat dipacu dengan kecepatan di atas kecepatan instrinsiknya. Hiperpolarisasi terjadi karena peningkatan frekuensi potensial aksi menstimulus aktivitas pompa elektrogenik Na^+/K^+-ATPase sebagai akibat dari percepatan masuknya Na^+ per unit *time* ke dalam sel. Karena frekuensi pacu SA *node* lebih cepat, maka sebelum *pacemaker* lain sempat menghasilkan listrik, mereka sudah terlebih dahulu diaktivasi oleh impuls yang datang dari SA *node.*[12]

Jika SA *node* terdepresi, atau potensial aksi gagal mencapai *pacemaker* sekunder, maka *overdrive suppression*akan terhenti dan mengizinkan tempat sekunder untuk mengambil alih *pacemaker* jantung. Jika hal ini terjadi, terbentuklah *pacemaker* baru selain SA *node.*[12]

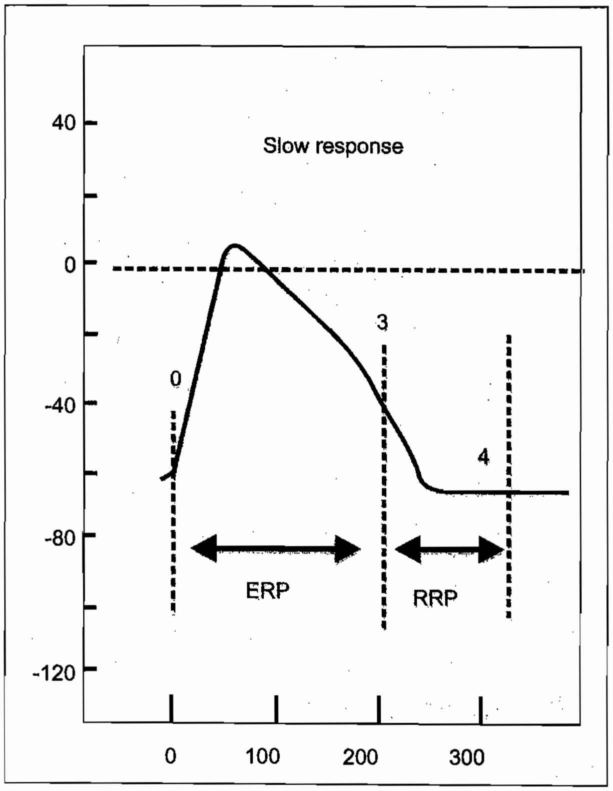
Potensial aksi SA *node* dibagi menjadi 3 fase:[12]

1. Fase 0: Depolarisasi. Depolarisasi terjadi karena adanya pembukaan *channel* Ca^{2+} tipe L sehingga Ca^{2+} dapat masuk ke dalam sel.[12]
2. Fase 3: Repolarisasi. Pada fase ini terjadi pembukaan *channel* K^+ sehingga ion K^+ keluar sel hingga mencapai potensial ekuilibriumnya. Pada saat yang sama, terjadi penutupan *channel* Ca^{2+} tipe L. Fase 3 berakhir saat mencapai –65 mV.[12]



Gambar 9. Perubahan konduktans ion yang berhubungan dengan potensial aksi *pacemaker* SA *node* (Sumber: *cardiovascular physiology concept* edisi 2

3. Fase 4: depolarisasi spontan potensi *pacemaker*. Setelah sel mengalami repolarisasi, terjadi kebocoran *channel* lambat Na$^+$ yang mengakibatkan ketidakstabilan membran potensial. Pada akhir fase 4, terdapat sedikit peningkatan Ca^{2+} melalui *channel* Ca^{2+} tipe T.[11, 12]



Gambar 10. Fase potensial aksi jantung pada selnonpacemaker. ERP merupakan saat dimana otot jantung tidak bisa menerima potensial aksi baru. RRP merupakan saat dimana otot jantung sudah bisa menerima potensial aksi baru (Sumber: *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*)

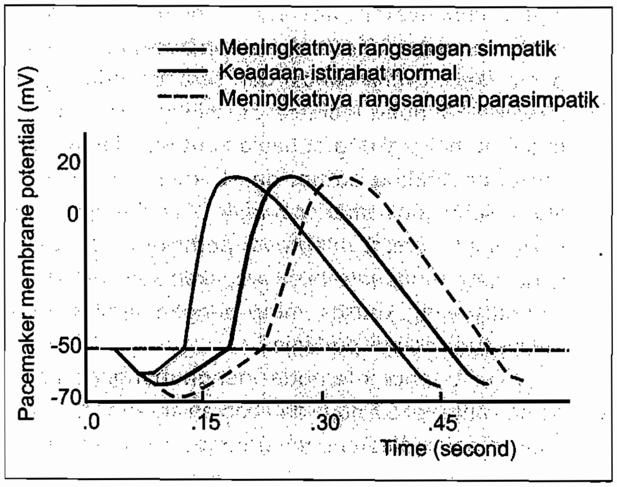
Regulasi Aktivitas *Pacemaker* SA *Node*

Beberapa hal diketahui memegang peranan dalam meregulasi aktivitas *pacemaker* SA *node*. Hal tersebut antara lain:[12]

- Aktivitas saraf otonom

  Saraf autonom mengatur kerja SA *node* dengan cara meningkatkan atau menurunkan waktu untuk mencapai *threshold*. Perangsangan pada saraf simpatis menyebabkan peningkatan denyut jantung,sedangkan perangsangan pada saraf parasimpatis akan menurunkan denyut jantung.
- Elektrolit

  Keadaan hipokalemia akan meningkatkan denyut jantung, sedangkan hiperkalemia akan menurunkan denyut jantung



Gambar 11. Efek perubahan rangsangan simpatik dan parasimpatik terhadap waktu untuk mencapai threshold (Sumber: *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*)

- Suhu

  Hipertermia akan meningkatkan denyut jantung, sedangkan hipotermia akan menurunkan denyut jantung.
- Obat-obatan

  Obat-obatan yang bekerja pada reseptor muskarinik dan β-adrenoceptor juga dapat mempengaruhi denyut jantung seseorang.
- Lain-lain

  Keadaan seperti hipertiroidisme akan menyebabkan peningkatan denyut jantung. Sebaliknya, keadaan yang dapat memblok *channel*Na$^+$ dan Ca^{2+}akan menurunkan denyut jantung.

Anatomi Sistem Konduksi Jantung

- **SA *Node***

  SA *node* merupakan otot jantung yang terspesialisasi berbentuk kecil, mendatar, berbentuk spindle, dengan panjang 10–20 mm, lebar 2–3 mm, dan tebal sekitar 1 mm.SA *node* terletak di dinding superior posterolateral atrium kanan, tepat di bawah dan sedikit lateral dari pembukaan vena kava superior. Fungsi SA *node* adalah sebagai *pacemaker*.[13]

  Potensial aksi yang dihasilkan oleh SA *node* akan menyebar ke seluruh atrium dengan konduksi dari sel-ke-sel. Saat 1 miosit terdepolarisasi, muatan positif akan berakumulasi di dalam sarkolemma. Karena adanya *gap junction* yang terletak di *intercalated disks*, arus ionik dapat mengalir dari satu sel ke sel lainnya di antara 2 sel yang berdampingan. Saat arus tersebut sudah cukup untuk membuat sel terdekat mengalami depolarisasi, maka terbentuklah potensial aksi yang baru di sel kedua. Siklus ini berulang serterusnya hingga potensial aksi menyebar ke seluruh atrium. Potensial aksi di kebanyakan otot atrium memiliki kecepatan hantaran sekitar 0,3 m/s.[8, 12] Namun terdapat beberapa berkas kecil (*small bands*) dari serabut atrium yang memiliki konduksi lebih cepat, sekitar 1 m/s. Berkas tersebut melengkung di bagian anterior, lateral, dan posterior dinding atrium dan berhenti di AV *node* atau disebut juga *anterior*, *middle* (*Wenckebach's*), dan *posterior* (*Thorel's*) *internodal pathways*. Kecepatan pada hantaran*bundle* ini dikarenakan adanya serabut konduksi yang khusus, mirip dengan serabut yang menyusun serabut purkinje.[8]

Jalur anterior internodal menghubungkan antara bagian anterior SA *node* dan bagian anterior AV *node*. Jalur middle (Weckenbach's) internodal memanjang dari bagian superior SA *node*, menuju posterior ke superior vena kava, menurun ke septum atrial dan bergabung dengan bundle anterior saat masuk ke AV *node*. Jalur posterior (Thorel) internodal memanjang dari bagian inferior SA *node*, melewati *crista terminalis* dan katup eustachian untuk memasuki ke AV *node* bagian posterior.[10]

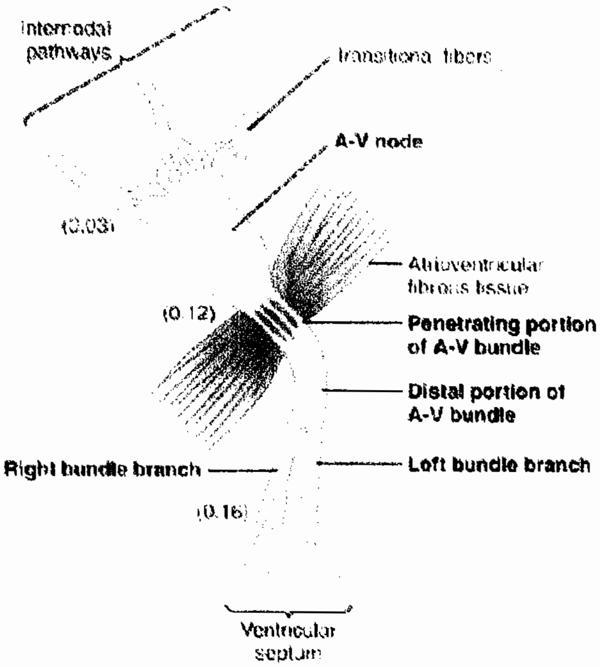
- ***Antrioventricular Junctional Area* dan *Intraventricular Conduction System***

Area pertemuan atrium dan ventrikel (AV *junctional area*) terdiri atas berbagai strukur, antara lain jaringan transisional, ekstensi nodal inferior, *penetrating bundle*, *his bundle*, otot atrium dan ventrikel, *central fibrous body*, *tendon of todaro*, dan katup.[13]

Pada AV *junction*, jaringan nodal dibagi menjadi 2 komponen, ekstensi nodal inferior dan *penetrating bundle*. Ekstensi nodal inferior terletak di antara sinus koroner dan katup trikuspid. Ekstensi nodal inferior bersambungan dengan *penetrating bundle*, yang akan mempenetrasi jaringan fibrosa yang memisahkan atrium dan ventrikel dan bergabung di ventrikel sebagai *bundle of his*.[13]

Central fibrous body atau annulus fibrosus terdiri atas cincin jaringan ikat padat yang mengelilingi katup, bergabung antara satu yang lainnya, dan menyatu dengan septum intraventrikular. Fungsi dari jaringan fibrosa tersebut antara lain: 1) membentuk fondasi dimana katup bisa menempel; 2) mencegah peregangan katup yang berlebihan; 3) menjadi menjadi titik insersi serabut otot jantung; dan 4) bekerja sebagai insulator elektrik yang mencegah penyebaran langsung potensial aksi dari atrium ke ventrikel.[10]

Impuls dari SA *node* mencapai AV*node*dalam waktu sekitar 0,03 detik. Kemudian terdapat penundaan 0,09 detik di AV *node* sebelum masuk ke bagian *penetrating* dari AV bundle, yang kemudian akan diteruskan ke ventrikel. Kemudian akan terjadi penundaan selama 0,04 detik yang terjadi di penetrating AV bundle. Jadi, total penundaan di AV*node* dan *AVbundle system* adalah sekitar 0,13 detik. Dengan kata lain, total penundaan dari SA *node* sebelum mencapai otot ventrikel untuk berkontraksi adalah 0,16 detik.[8]



Gambar 12. Interval waktu yang diperlukan oleh impuls berjalan dari SA node ke seluruh bagian jantung (Sumber: *Guyton and Hall Textbook of Physiology* edisi 12)

AV *Node*

AV *node* merupakan jaringan penghantar yang sangat terspesialisasi yang terletak di dinding posterior dari atrium kanan, tepat di bawah katup trikuspid. Fungsi dari AV *node* adalah memperlambat atau menunda konduksi impuls.

Penundaan ini terjadi karena *gap junction* pada serabut AV *bundle* berkurang jumlahnya sehingga terdapat resistensi dalam penghantaran ion dari 1 serabut ke serabut lainnya.Penundaan hantaran listrik antara atrium dan ventrikel di AV *node* memiliki berbagai kepentingan. Pertama, penundaan ini memberikan waktu yang cukup untuk atrium menyelesaikan depolarisasi, kontraksi, dan mengosongkan darah dari atrium ke ventrikel sebelum terjadinya depolarisasi dan kontraksi ventrikel. Kedua, keadaan laju impuls dari atrium yang tinggi dibatasi oleh AV *node*, sehingga waktu pengisian ventrikel cukup untuk menghasilkan curah jantung yang cukup.[8]

Bundle of his dan *bundle branches* kiri dan kanan

Bundle of his merupakan kelanjutan dari *bundle* yang berpenetrasi di sisi ventrikel dari AV *junction* sebelum terbagi untuk membentuk cabang kanan dan kiri.

Sedangakan *bundle branches* kiri dan kanan dimulai di batas superior septum interventrikular muskular, tepat di bawah septum membran. Saat potensial aksi meninggalkan AV *node*, potensial aksi tersebut akan memasuki dasar dari ventrikel di *bundle of his* kemudian diteruskan ke *bundle branches* kiri dan kanan di sepanjang septum interventrikular yang memisahkan kedua ventrikel. *Bundle branches* ini akan menghantarkan potensial aksi dengan kecepatan tinggi (sekitar 2 m/s). Kemudian *bundle branches* akan terbagi menjadi serabut purkinje.

Terminal Purkinje Fibers

Serabut purkinje memiliki ukuran serabut yang sangat besar, bahkan lebih besar dari serabut otot ventrikel normal, dan mentransmisikan potensial aksi dengan kecepatan 1,5–4 m/s, 6 kali kecepatan otot ventrikel biasa dan 150 kali kecepatan AV *node*. Transmisi yang sangat cepat tersebut dikarenakan kadar permeabilitas *gap junction* yang sangat tinggi antara *intercalated discs*. Kecepatan penghantaran impuls di purkinje berguna untuk mentransmisikan potensial aksi secara cepat ke seluruh bagian ventrikel.[8]

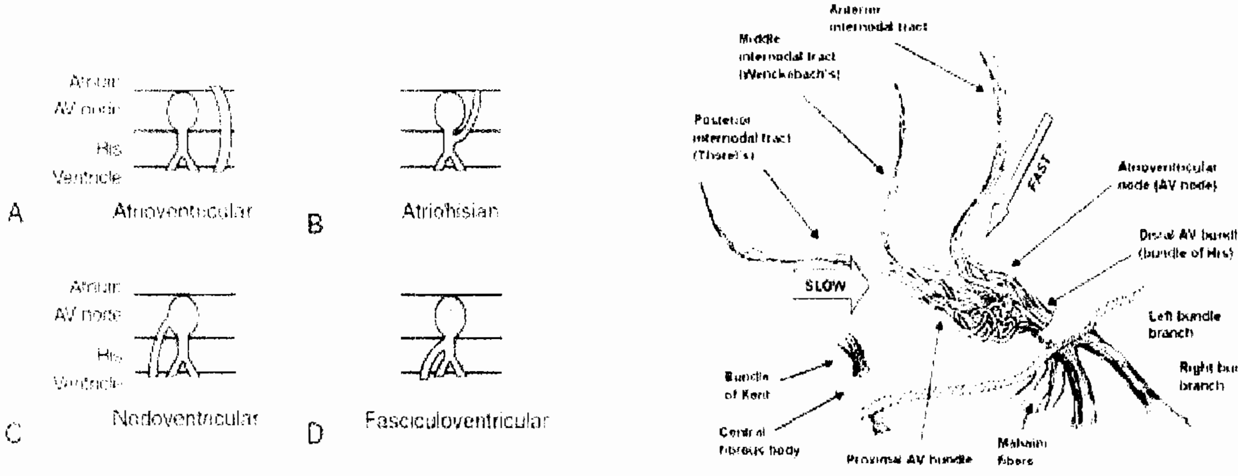
Sindrom Preeksitasi

Sindrom preeksitasi terjadi saat impuls atrium mengaktifkan seluruh atau sebagian ventrikel atau sebaliknya lebih cepat daripada sebagaimana impuls dihantarkan oleh sistem konduksi normal. Aktivasi prematur ini disebabkan karena adanya serabut miokard yang muncul di luar jaringan konduksi terspesialisasi dan menghubungkan atrium dan ventrikel dengan mem-*bypass* konduksi perlambatan AV *node*. Serabut tersebut disebut sebagai jalur aksesori AV. Terdapat berbagai variasi anatomi pada sindrom preeksitasi, yang akan dijelaskan sebagai berikut[10, 15, 16]:

1. Atriventrikular: Serabut yang menghubungkan atrium ke ventrikel (*bundle of Kent*). Serabut ini merupakan jalur AV tambahan "biasa" yang berperan dalam terbentuknya sindrom *Wolff-Parkinson-White* (WPW).
2. Atriohisian: Serabut yang menghubungkan atrium ke bundle His. Gambaran EKG yang terbentuk adalah interval PR yang pendek dan kompleks QRS yang normal. Salah satu keadaan yang terjadi akibat kondisi ini adalah sindrom*Lown-Ganong-Levine* (LGL).
3. Nodoventrikular/nodofascicular: Serabut yang menghubungkan AV *node*ke ventrikel di sebut serabut nodoventrikular, namun jika insersinya di bundle branch kanan, maka disebut nodofascicular. Jalur ini kadang disebut konduksi Mahaim yang berhubungan dengan terjadinya aritmia non letal. Gambaran EKG yang terbentuk adalah interval PR yang normal dengan pelebaran kompleks QRS.
4. Fasciculoventrikular: jalur aksesori ini tidak memiliki peran yang penting dalam pembentukan takikardia. Gambaran EKG yang terbentuk adalah interval PR yang normal dan H-V yang pendek.

Terdapat 2 jalur konduksi anomali pada otot jantung, *bundle of Kent* (*Kent's bundle*) yang menghubungkan atrium dan ventrikel dan serabut Mahaim, yang menghubungkan AV *node* dengan AV *node*. Bundle of Kent berperan dalam terbentuknya sindrom *Wolff-Parkinson-White* dan serabut Mahaim berhubungan dengan terjadinya aritmia nonletal.[10, 15]

Perbedaan tersebut dapat digambarkan sebagai berikut.


Atrium
AV node
His
Ventricle
A
Atrioventricular
B
Atriohisian
Atrium
AV node
His
Ventricle
C
Nodoventricular
D
Fasciculoventricular
Anterior internodal tract
Middle internodal tract (Wenckebach's)
Posterior internodal tract (Thorel's)
FAST
SLOW
Atrioventricular node (AV node)
Distal AV bundle (bundle of His)
Left bundle branch
Right bundle branch
Bundle of Kent
Central fibrous body
Proximal AV bundle
Mahaim fibers

Gambar 13 Jalur aksesori AV

Sumber: Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices
Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine

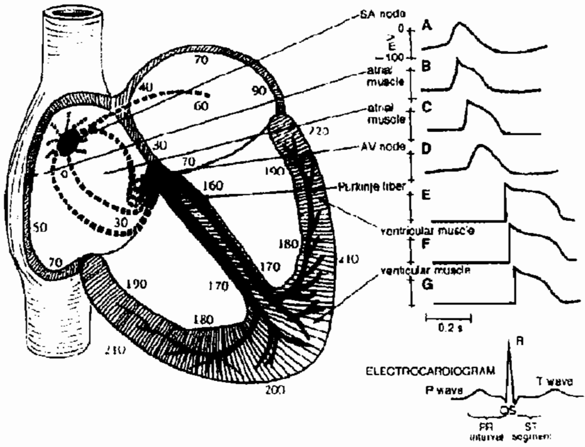
Berikut adalah kecepatan konduksi dan laju *pacemaker* intrinsik di berbagai sistem konduksi jantung.

Tabel [illegible] dan Laju [illegible]

Urutan aktivasi normal	Struktur	Kecepatan konduksi (m/detik)	Laju pacemaker (denyut/ menit)
1	SA *node*	< 0,01	60–100
2	Miokardium atrium	1,0–1,2	Tidak ada
3	AV *node*	0,02–0,05	40–55
4	Bundle of His	1,2–2,0	25–40
5	Cabang bundle	2,0–4,0	25–40
6	Serabut purkinje	2,0–4,0	25–40
7	Miokardium ventrikel	0,3–1,0	Tidak ada

Sumber: Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices

Hubungan antara potensial aksi dengan terbentuknya gelombang di EKG digambarkan sebagai berikut.



Gambar 14 Gambar jalur konduksi di jantung dan waktu aktivasi relatif masing-masing bagian mengikuti depolarisasi inisial SA *node*. (Sumber: Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices)

ARITMIA

Aritmia adalah variasi-variasi di luar irama normal jantung yang kelainannya mungkin mengenai kecepatan, keteraturan, tempat asal impuls atau urutan aktivasi[1], dengan atau tanpa adanya penyakit jantung struktural yang mendasari[2].

Mekanisme Pembentukan Aritmia

Aritmia timbul melalui 3 mekanisme, yaitu: 1) gangguan pembentukan impuls; 2) gangguan konduksi impuls; 3) kombinasi keduanya.[13, 17, 18]

Bradiaritmia biasanya muncul akibat gangguan pembentukan impuls pada SA *node* atau gangguan penyebaran impuls di berbagai tingkat, seperti*exit block sinus node*, blok konduksi di AV *node*, dan gangguan konduksi di sistem His-Purkinje. Sedangkan takiaritmia terjadi karena adanya*enhanced automaticity*(depolarisasi spontan *pacemaker* atrium, *junctional*, atau ventrikel), *reentry* (perambatan berputar dari fron gelombang yang berdepolarisasi), atau *triggered arrhytmia*(diinsiasi oleh *afterdepolarization*) yang terjadi selama atau segera sesudah fase repolarisasi.[17]

1. Gangguan Pembentukan Impuls

- **Automatisitas**

Automatisitas merupakan karakter dari serabut untuk menginisiasi impuls secara spontan tanpa adanya stimulasi sebelumnya, sehingga tidak terjadi *electrical quiescence*. Gangguan ini dikarakteristikan dengan adanya ketidaksesuaian kecepatan pelepasan impuls dari *pacemaker* normal di SA *node*(misalnya terlalu cepat atau terlalu lambat unutk memenuhi kebutuhan fisiologi pasien) atau adanya pelepasan impuls dari *pacemaker* di tempat ektopik yang biasanya disebut *pacemaker* laten/tambahan. *Pacemaker* ektopik atau tambahan tersebut dapat berasal dariserabut yang berada di atrium, sinus koroner dan vena pulmonalis, katup AV, AV junction, bundle of His, dan serabut purkinje.

Secara fisiologi, aktivitas *pacemaker*laten/ tambahan ini akan ditekan dengan mekanisme *overdrive supression*. Mekanisme ini menekan terjadinya depolarisasi sel secara mandiri sehingga menghambat pembentukan potensial aksi spontan. Saat *pacemaker* laten terdepolarisasi dengan frekuensi laju yang lebih tinggi dibandingkan kecepatan intrinsiknya sendiri (SA *node* memiliki laju *pacemaker* yang lebih cepat dibandingkan sel-sel *pacemaker* lainnya), maka hal tersebut akan mengakibatkan peningkatan Na^+ intrasel. Peningkatan Na^+ akan menstimulasi pompa Na-K-ATPase untuk mengeluarkan banyak natrium dari dalam sel dan memasukkan kalium ke dalam sel. Akibatnya sel membran akan mengalami hiperpolarisasi, dan membuat membran potensial menjadi lebih negatif. Hal tersebut akan mengakibatkan depolarisasi *pacemaker* laten tidak terjadi.[12]

Namun, jika SA *node* mengalami depresi dan tak dapat mengeluarkan impuls pada waktunya, maka fokus yang berada di tempat lain akan mengambil alih pembentukan impuls, sehingga terjadilah irama jantung yang baru yang dikatakan sebagai aritmia. Kadang-kadang fokus lainnya secara aktif mengambil alih dominasi SA*node* dan menentukan irama jantung tersebut, dengan frekuensi yang lebih cepat, misalnya pada *ventricular* atau *supraventricular tachycardia*.[2]

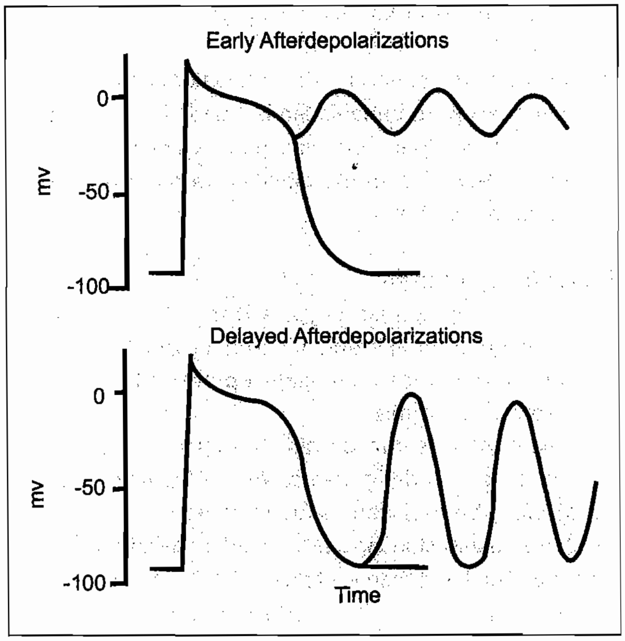
Aritmia melalui mekanisme automatisitas antara lain irama atrium lambat, irama junctional, irama *ventricular escape;atrial tachycardia;* irama *accelerated junctional* (*nonparoxysmal junctional tachycardia*) dan *idioventricular;* dan parasistole.[13]

- ***Triggered Activity***

Triggered activity atau automatisitas merupakan inisiasi impuls yang bergantung pada *afterdepolarization. Afterdepolarization* adalah osilasi depolarisasi voltase membran yang diinduksi oleh 1 atau lebih potensial aksi.[17]Depolarisasi ini dapat terjadi sebelum atau sesudah repolarisasi sempurna.

Depolarisasi yang terjadi sebelum fase 4, disebut *early afterdepolarization* (EAD). *Early afterdepolarization* biasanya terjadi pada fase 2 dan fase 3 potensial aksi jantung, sebelum repolarisasi terjadi.[18]EAD terjadi saat potensial aksi sedang berlangsung dan mengganggu repolarisasi miosit. Kalsium di dalam sitosol meningkat jika potensial aksi berlangsung lama.[17] Akibatnya hal ini akan meningkatkan arus Ca^{2+} tipe L, memperpanjang durasi potensial aksi sehingga menyebabkan arus bergerak masuk dan mengakibatkan EAD. Tidak semua *afterdepolarization* dapat mencapai threshold, namun jika *afterdepolarization* bisa mencapai *threshold*, mereka bisa memicu terjadinya *afterdepolarization* lainnya dan muncul terus menerus.[18] Beberapa keadaan yang dapat memicu terjadinya EAD antara lain rangsangan simpatik, hipoksia, dan obat-obatan (makrolida, haloperidol, beberapa antijamur golongan azol, dan beberapa antihistamin nonsedasi).[18] EAD terjadi pada berbagai kondisi *long-QT syndrome*, baik kongenital maupun didapat, yang termasuk di antaranya *Torsades de Pointes* (TdP), *polymorphic ventricular tachycardia* (PVT), dan *ventricular fibrillation* (VF).[19]

Depolarisasi yang terjadi setelah fase 4, atau setelah repolarisasi jaringan di sekitar sudah lengkap, disebut *late* atau *delayed afterdepolarization* (DAD). DAD terjadi karena adanya peningkatan muatan Ca^{2+} di sitosol dan retikulum sarkoplasma. Semua keadaan yang dapat meningkatkan kadar Ca^{2+} dapat menghasilkan DADs. Keadaan-keadaan tersebut antara lain keracunan digitalis, katekolamin, dan iskemia. Sel-sel yang berasal dari area yang rusak atau sel yang bertahan dari infark miokard akan mengeluarkan kalsium dari retikulum sarkoplasma dan hal ini dapat menghasilkan "gelombang" peningkatan kalsium intraseluler dan aritmia.



Gambar 15. Gambaran skematik potensial aksi dengan early depolarizations (EADs) dan delayed afterdepolarization (DADs)

Sumber: cardiovascular physiology concept edisi 2

2. Gangguan Konduksi Impuls

Konduksi merupakan aliran impuls yang melalui jantung dan menyebabkan jantung berdenyut. Gangguan pada konduksi impuls ini dapat menyebabkan baik bradiaritmia maupun takiaritmia. Bradiaritmia terjadi saat impuls yang disebarkan terblok dan diikuti asistol atau *slow escape rhythm*. Sedangkan takiaritmia terjadi saat perlambatan dan blok menghasilkan eksitasi reentrant.[13]

Gangguan konduksi impuls ini meliputi blok, baik dengan ataupun tanpa *reentry*. Blok konduksi dari atrium ke ventrikel dapat terjadi karena beberapa hal, antara lain otonom, metabolik, infeksi, keturunan, neoplasma, penyakit arteri koroner, dan sebagainya.[20] Saat terdapat blok pada salah satu cabang, misalnya pada *bundle branch block*, impuls harus berjalan memutar sehingga memperlambat sampainya impuls ke ventrikel.

*Reentry*merupakan penyebab utama *ventricular tachycardia*. Skar atau iskemia dapat menyebabkan beberapa area di jantung menghantarkan impuls secara inhomogenous. Oleh karena itu, impuls dapat menyebar ke area yang sudah mengalami repolarisasi setelah sebelumnya mengalami depolarisasi. Hal ini dapat menyebabkan pergerakan sirkular impuls yang mengakibatkan terjadinya *sustained tachyarrhytmia* seperti pada VT. Terdapat 3 kondisi yang akan menyebabkan terjadinya *reentry*:[18]

1. Terdapat 2 jalur konduksi yang berbeda secara fungsional
2. Blok *unidirectional* di salah satu jalur konduksi
3. Konduksi yang berjalan lambat pada jalur yang tidak terblok, memberikan waktu kepada jalur yang terblok untuk memulihkan eksitabilitasnya dan mendukung terjadinya aritmia.

Klasifikasi Aritmia

Berdasarkan mekanismenya, aritmia dibagi menjadi takiaritmia dan bradiaritmia,[17, 21] sedangkan berdasarkan letaknya aritmia dibagi menjadi supraventrikular aritmia dan ventrikular aritmia.[22, 23]

Takiaritmia adalah bentuk takikardia *nonsustained* (berlangsung <30 detik) dan *sustained* (berlangsung >30 detik) yang berasal dari fokus miokardium atau sirkuit reentran. Definisi standar dari takikardia adalah irama yang menghasilkan kecepatan ventrikel >100 denyut per menit.[24]

Bradiaritmia adalah seluruh gangguan pada irama jantung yang lambat secara abnormal.[25] Secara kasar, bradiaritmia didefinisikan sebagai denyut jantung di bawah 60 kali per menit (bpm).[26] Sedangkan menurut Dresing[27] bradiaritmia adalah bradikardia (denyut jantung kurang dari 60 kali per menit) yang disertai dengan gejala sinkop atau hampir sinkop, gagal jantung kongestif, intoleransi olahraga, fatigue, atau status mental yang membaik dengan membaiknya bradikardia.

Berdasarkan letaknya, aritmia dibagi menjadi supraventrikular aritmia dan ventrikular aritmia. Jenis aritmia yang masuk ke dalam supraventrikular aritmia antara lain:[22] 1) *sinus tachyarrhythmia* (*sinus tachycardia* fisiologis, *inappropriatesinus tachycardia*,sindrom takikardia ortostatik postural, *Sinus Node Re-entry Tachycardia* (SNRT); 2) *Atrioventricular Nodal Reciprocating Tachycardia* (AVNRT); 3) *Focal* dan *nonparoxysmal junctional tachycardia* (*focal junctional tachycardia, non paroxysmal junctional tachycardia*); 4) *Atrioventricular reciprocating tachycardia*; 5) *Focal atrial tachycardias*.

Jenis aritmia yang masuk ke dalam ventrikular aritmia berdasarkan hasil EKG antara lain:[23] *Nonsustained VT, sustained VT, bundle-branch re-entrant tachycardia, bidirectional VT, torsades de pointes, ventricular flutter,* dan *ventricular fibrillation*.

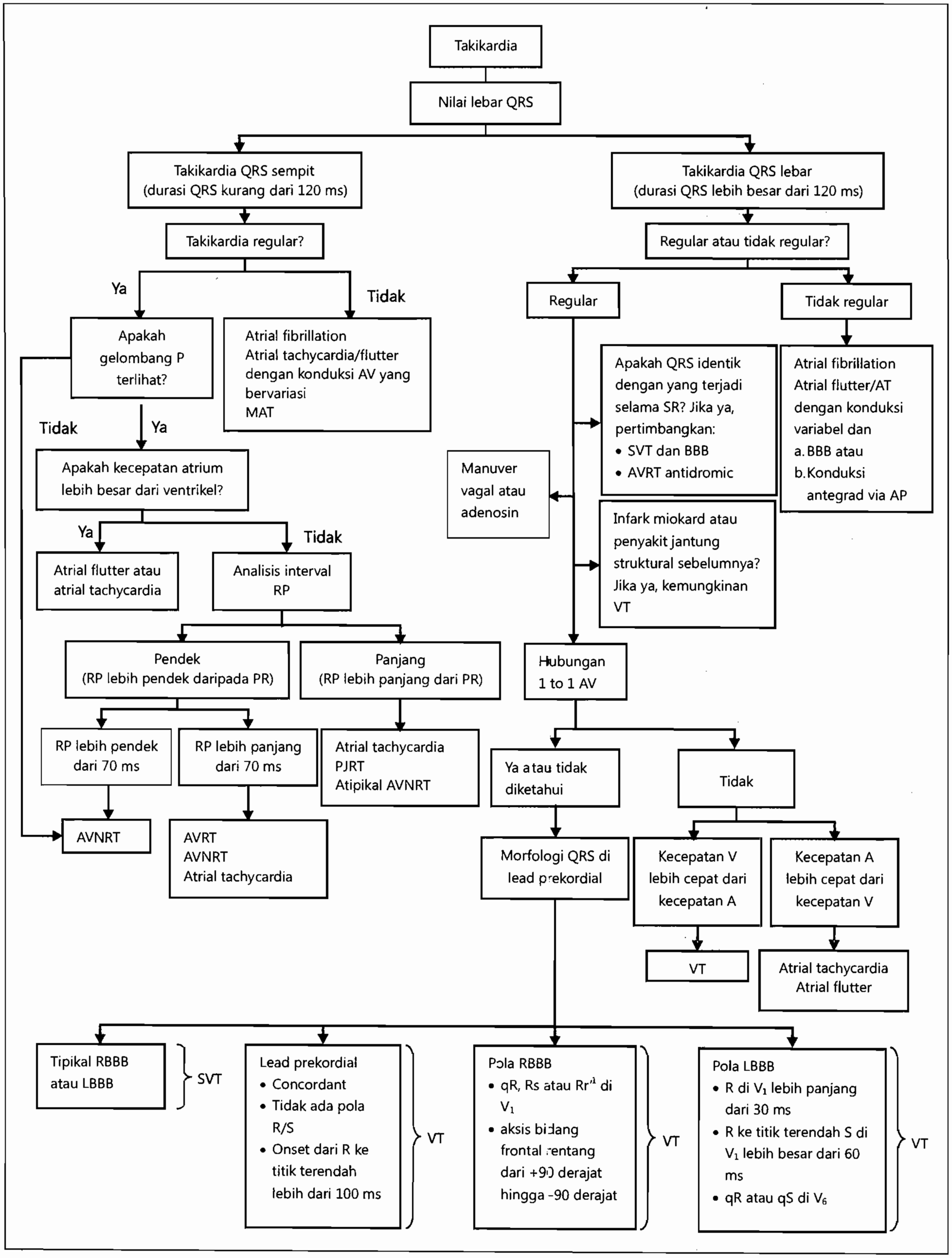
TAKIARITMIA

Takiaritmia secara luas dikarakteristikan dengan *supraventricular tachycardia* (SVT), yang didefinisikan sebagai takikardia yang pemacunya berasal dari jaringan di atas level ventrikel (misalnya, *sinus node*, AV *node*, atau His bundle), dan *ventricular tachycardia* (VT), yang didefinisikan sebagai takikardia yang pemacunya berasal dari jaringan ventrikel atau serabut purkinje.[16]

Tabel 2. Mekanisme Aritmogenesis

Mekanisme		**Contoh klinis**
Gangguan pembentukan impuls	Automatisitas	
	• Automatisitas Normal	• *Sinus tachycardia* atau *bradykardia* yang tidak sesuai dengan keadaan klinis; kemungkinan ventrikular parasistol
	• Automatisitas Abnormal	• Irama ventrikular terakselerasi setelah infark miokard
	Triggered activity	
	• *Afterdepolarization* dini	• Sindrom QT-panjang yang didapat dan aritmia ventrikular yeng berhubungan
	• *Afterdepolarization* tertunda	• *Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*
Gangguan konduksi impuls	Blok	
	• *Bidirectional* atau *unidirectional* tanpa *reentry*	• Blok sinoatrial, AV, dan *bundle branch*
	• *Unidirectional* dengan *reentry*	• Takikardia resiprokal pada sindrom *Wolff-Parkinson-White, reentry AV nodal reentry tachycardia, ventricular tachycardia*yang disebabkan oleh *bundle branch reentry*
	Reflection	• Tidak diketahui
Gangguan kombinasi	• Interaksi antara foci otomatis	• Parasistol termodulasi
	• Interaksi antara otomatisasi dan konduksi	• Blok *deceleration-dependent, overdrive suppression of conduction*, blok *entrance* dan *exit*.

Sumber: Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine edisi 9


Takikardia
Nilai lebar QRS
Takikardia QRS sempit (durasi QRS kurang dari 120 ms)
Takikardia QRS lebar (durasi QRS lebih besar dari 120 ms)
Takikardia regular?
Regular atau tidak regular?
Ya
Tidak
Regular
Tidak regular
Apakah gelombang P terlihat?
Atrial fibrillation
Atrial tachycardia/flutter dengan konduksi AV yang bervariasi
MAT
Apakah QRS identik dengan yang terjadi selama SR? Jika ya, pertimbangkan:
• SVT dan BBB
• AVRT antidromic
Atrial fibrillation
Atrial flutter/AT dengan konduksi variabel dan
a. BBB atau
b. Konduksi antegrad via AP
Tidak
Ya
Apakah kecepatan atrium lebih besar dari ventrikel?
Manuver vagal atau adenosin
Infark miokard atau penyakit jantung struktural sebelumnya? Jika ya, kemungkinan VT
Ya
Tidak
Atrial flutter atau atrial tachycardia
Analisis interval RP
Pendek (RP lebih pendek daripada PR)
Panjang (RP lebih panjang dari PR)
Hubungan 1 to 1 AV
RP lebih pendek dari 70 ms
RP lebih panjang dari 70 ms
Atrial tachycardia
PJRT
Atipikal AVNRT
Ya atau tidak diketahui
Tidak
AVNRT
AVRT
AVNRT
Atrial tachycardia
Morfologi QRS di lead prekordial
Kecepatan V lebih cepat dari kecepatan A
Kecepatan A lebih cepat dari kecepatan V
VT
Atrial tachycardia
Atrial flutter
Tipikal RBBB atau LBBB
SVT
Lead prekordial
• Concordant
• Tidak ada pola R/S
• Onset dari R ke titik terendah lebih dari 100 ms
VT
Pola RBBB
• qR, Rs atau Rr' di V_1
• aksis bidang frontal rentang dari +90 derajat hingga -90 derajat
VT
Pola LBBB
• R di V_1 lebih panjang dari 30 ms
• R ke titik terendah S di V_1 lebih besar dari 60 ms
• qR atau qS di V_6
VT

Gambar 16. Klasifikasi takikardia

Sumber: *Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine edisi 9*[16]
ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias[22]

Supraventricular Tachycardia

Supraventricular tachycardia merupakan seluruh bentuk takikardia yang muncul baik di atas bifurkasi *bundle of his* maupun yang muncul dari *bundle of his* nya sendiri. Denyut jantung minimal 100 kali per menit, tapi kecepatan ventrikular bisa lebih rendah akibat adanya blok di AV. Pada kebanyakan pasien dengan SVT, gejala muncul secara tiba-tiba (*sudden onset*) dan berhenti tiba-tiba (*abrupt offset*) atau disebut juga paroksimal SVT. SVT yang paroksismal tersebut diklasfikasikan berdasarkan ketergantungannya terhadap konduksi AV nodal.Jika SVT masih terjadi setelahdilakukan intervensi untuk memblok AV, maka SVT tersebut merupakan jenis AV *node independent*. Dan sebaliknya, jika SVT berhenti setelah dilakukan intervensi untuk memblok AV, maka SVT tersebut merupakan jenis AV *nodedependent*. Aritmia yang termasuk AV *node-dependent* antara lain AVNRT, AVRT, *Junctional Ectopic Tachycardia* (JET). Sedangkan aritmia yang termasuk AV *node* independent arryhythmia antara lain *multifocalatrial tachycardia*, *atrial flutter*, dan *atrial fibrillation*.[28]

1. *Sinus Tachycardia*

Sinus tachycardia bermanisfestasi sebagai irama sinus dengan kecepatan di atas 100 denyut/menit.[18]Selama *sinus tachycardia*, SA *node* dapat melepaskan impuls antara 100 dan 180 denyut/menit, namun nilainya bisa lebih tinggi dari itu pada aktivitas yang ekstrem atau pada anak muda. Denyut jantung maksimum yang bisa dicapai seseorang saat melakukan aktivitas fisik yang berat berkurang seiring dengan pertambahan usia, yaitu 200 denyut/menit pada orang usia 20 dan kurang dari 140 denyut/menit pada orang usia 80 tahun.[16]

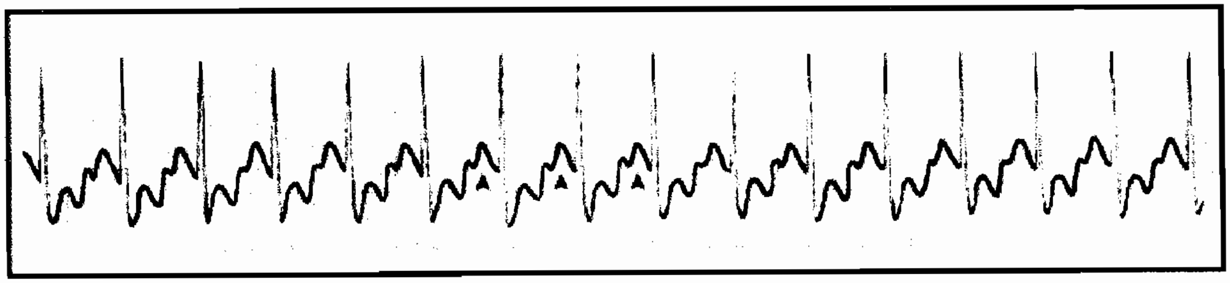
Sinus tachycardia dibagi 2, fisiologis (*appropriate*) dan non fisiologis (*inappropriate*).*Sinus tachycardia*yang fisiologis menggambarkan keadaan yang normal atau sesuai terhadap respon stres fisiologis (aktivitas fisik, rasa cemas), kondisi patologis (demam, tirotoksikosis, anemia, hipovolemia), atau stres farmakologis (salbutamol, aminofilin, atropin, katekolamin) untuk menjaga curah jantung.[22, 24] Sedangkan *sinus tachycardia*non fisiologis terjadi akibat kerusakan pada sistem vagal atau simpatik atau masalah intrinsik di dalam SA *node* sendiri. Biasanya *sinus tachycardia* ini disertai dengan rasa pusing, berdebar-debar, sinkop, nyeri dada, nyeri kepala, dan gangguan GI.

2. *Sinus Node Reentrant Tachycardia* (SNRT)

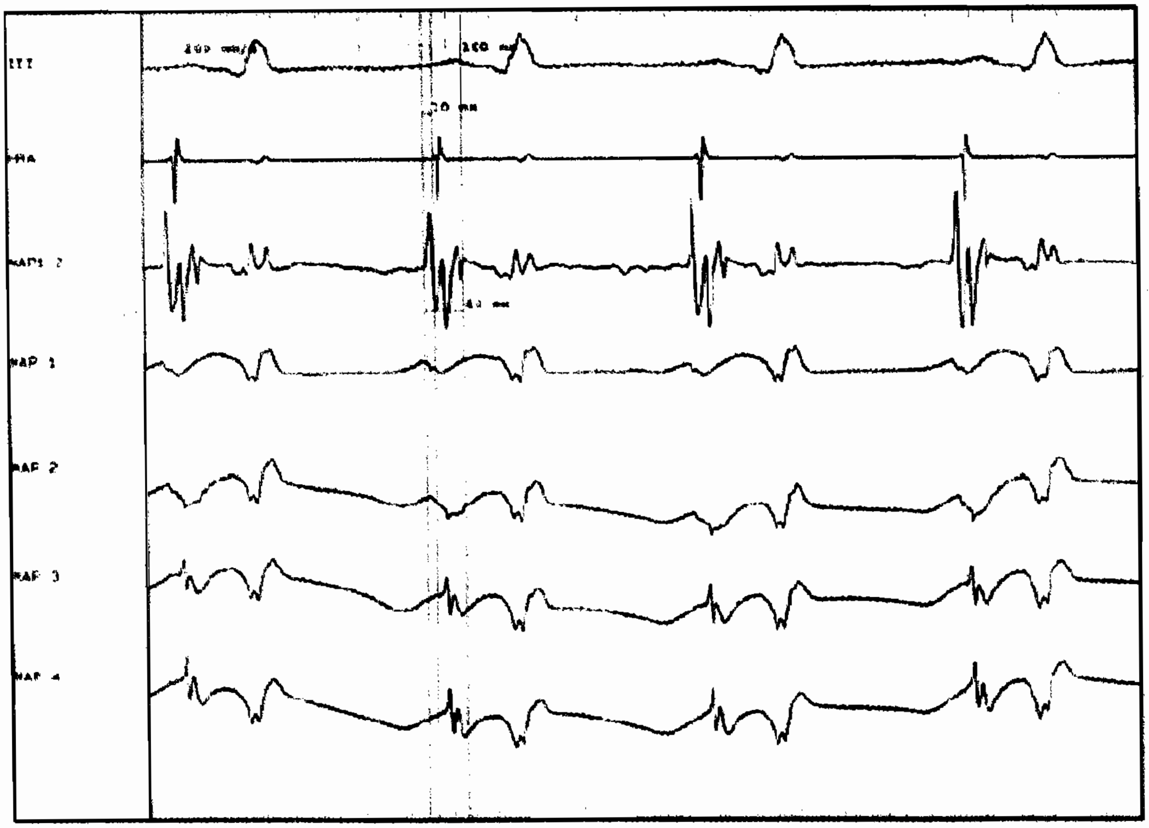
SNRT bertanggung jawab atas 5–10% kejadian *supraventricular tachyarrhytmias*. SNRT paling sering ditemukan pada pasien dengan penyakit jantung struktural atau CAD, terutama infark miokardium inferior.[18] SNRT terjadi akibat *entrance block* pada satu tempat, konduksi yang lama di dalam nodal dengan masa refrakter yang berbeda-beda, dan reeksitasi atrium para daerah asal *entrance block*.[29]Sirkuit *reentry* pada SNRT adalah di dalam sinus nodal sendiri dan biasanya terdapat dari lahir. Tidak seperti *sinus tachycardia* yang non fisiologis, SNRT merupakan *reentry tachycardia*, jadi bisa mulai dan berhenti secara tiba-tiba. Di antara episode SNRT, denyut dan irama jantung tetap normal. Pasien dengan SNRT memiliki gejala palpitasi paroksismal, dispneu, pusing, (hampir) sinkop, ketidaknyamanan di dada, dan gejala lainnya.[29]

3. *Atrial Premature Complexes/Premature Atrial Complexes*

Kompleks prematur merupakan penyebab tersering dari denyut yang ireguler dan dapat berasal dari berbagai area di jantung. SVT jenis ini paling sering terjadi di daerah ventrikel dan jarang terjadi di daerah SA *node*. Kompleks prematur juga dapat terjadi di atrium dan area AV *junction*, namun angka kejadiannya tidak terlalu banyak.Meskipun kompleks prematur sering muncul padajantung normal,keadaan ini biasanya berhubungan dengan penyakit jantung struktural dan meningkat frekuensinya seiring dengan pertambahan usia.[16]



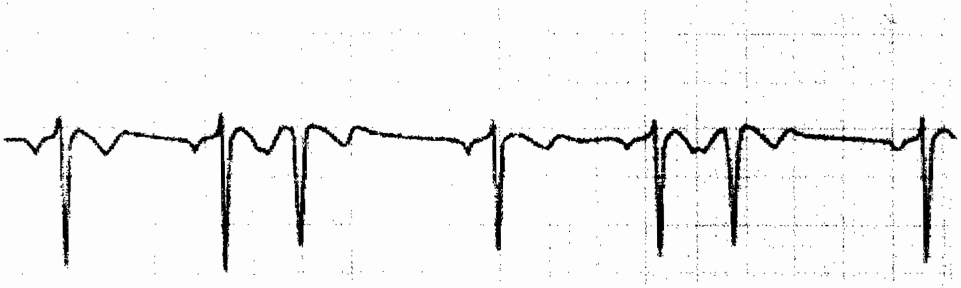
Gambar 17. *Sinus tachycardia* (150 denyut/menit) pada pasien iskemia miokard akut; lihat depresi ST segmen. Gelombang P ditandai dengan panah merah (Sumber: *Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine* edisi 9)



Gambar 18. SNRT pada bayi yang dilaporkan oleh Simmers et al (Sumber: dikutip dari 23)

APC didiagnosis berdasarkan adanya gelombang P yang timbul sebelum denyut sinus normal yang seharusnya muncul. Kontur gelombang P pada APC biasanya berbeda dengan irama sinus normal. Namun, gelombang P pada APC dapat menyerupai gelombang P pada irama sinus bila sumber APC berasal dari atrium kanan, vena kava superior, dan bagian superior dari *crista terminalis*. Beberapa APC yang terjadi terlalu dini dapat menyebabkan pemanjangan interval PR, dan beberapa dapat tidak dikonduksikan ke ventrikel yang menyebabkan denyut tidak teratur. Denyut seperti itu dianggap *pause* atau "dropped beat". Jika APC dikonduksikan secara cepat melalui AV *node*, namun sistem His-Purkinje yang pulih baru sebagian, maka impuls tersebut akan mengalami aberansi dan membentuk pola QRS yang mirip seperti RBBB atau LBBB, tergantung berkas mana yang sudah pulih. Bila berkas kanan yang telat pulih (yang biasanya lebih sering terjadi), maka aberansi APC akan membentuk pola RBBB.[24]

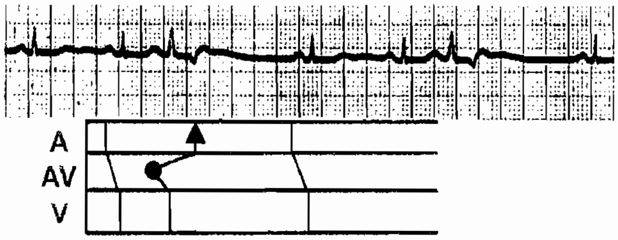
APC yang biasanya asimtomatik, meskipun beberapa pasien merasakan berdebar-debar dan nadi yang tidak reguler.[24] APC dapat terjadi pada berbagai situasi, seperti infeksi, inflamasi, atau iskemia miokardium, atau dapat dicetuskan oleh berbagai pengobatan, keadaan tegang, tembakau, alkohol, atau kafein.[16]



Gambar 19. APC me-*reset* sinus nodal dan tidak terjadi *compensatory pause* (Sumber: *Harrison's Principles of Internal Medicine*)

4. *Junctional premature complexes*

Junctional premature complexes merupakan kejadian yang sangat jarang. Kompleks ini berasal dari AV *node* dan area *bundle His* dan dapat menghasilkan aktivasi atrial retrograde dengan gelombang P mendistorsi bagian inisial dan terminal kompleks QRS, membentuk pseudo Q atau gelombang S di *lead* II, III, dan aVF.[24]



Gambar 20. *Junctional premature complexes* (Sumber: http://ecg.utah.edu/lesson/5-2)

5. *Atrial Fibrillation* (AF)

Atrial fibrillation merupakan *sustained aritmia* yang paling sering terjadi.[24] AF ditandai dengan adanya aktivasi atrium yang berantakan, cepat, dan iregular. AF memiliki etiologi yang jelas, antara lain hipertiroidisme akut, episode vagotonik atau intoksikasi alkohol akut. AF juga bisa terjadi saat fase pemulihan post operasi. AF juga bisa dipicu oleh *supraventricular tachycardia* lainnya, seperti AVNRT. Karakteristik AF adalah 1) hilangnya kontraktilitas atrium, 2) ketidaksesuaian respons ventrikel yang cepat, 3) hilangnya kemampuan kontraktilitas dan pengosongan berisiko terhadap pembentukan *clot* dan kejadian tromboemboli setelahnya. Gejala yang dirasakan sangat bervariasi. Banyak pasien yang asimtomatik dan tidak mengalami perubahan hemodinamik, beberapa pasien lainnya merasakan sedikit berdebar-debar atau nadinya yang tidak teratur, dan beberapa pasien sisanya dapat merasakan berdebar-debar hebat.[24]

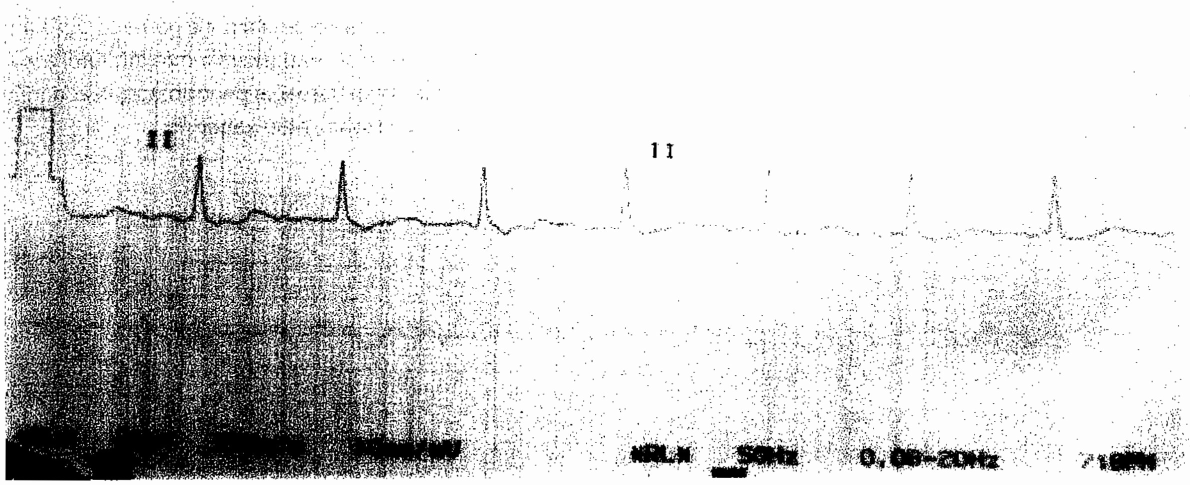
6. *Atrial Tachycardia*

Sebanyak 10–15% kejadian atrial tachycardia terjadi pada orang yang lebih tua, dengan penyakit jantung struktural atau penyakit jantung iskemik, COPD, ketidakseimbangan elektrrolit, atau intoksikasi obat (biasanya digitalis).[18] Terdapat 3 tipe atrial tachycardiayang dibedakan secara eksperimental: *automatic, triggered,* dan *reentrant.*[16] Sesuai dengan mekanismenya, atrial tachycardias dibagi menjadi *focal* (yang berasal dari area kecil di atrium dengan eksitasi atrium yang berasal dari fokus tersebut) dan *macroreentrant* (sirkuit reentrant yang relatif besar yang menggunakan barrier konduksi untuk menciptakan sirkuit).[16]

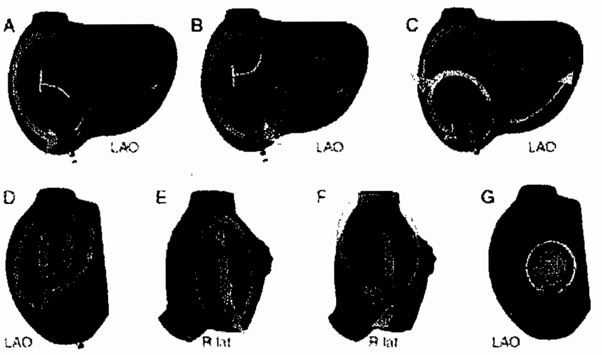
- *Atrial Flutter dan Macroreentrant Atrial Tachycardia* (MAT) Lainnya

Pada MAT, aktivasi atrium terjadi dalam bentuk yang berkelanjutan, tanpa interupsi karena wavefront yang berotasi mengelilingi hambatannya dibentuk oleh struktur anatomi (vena atau orifisium katup), skar, atau blok pada area fungsional (anisotropik).[30] Diameter sirkuitnya harus ≥2 cm.

Atrial flutter merupakan tipe paling sering dari *macroreentrant atrial tachycardia*. Atrial flutter adalah irama *reentrant* di atrium kanan yang dibatasi secara anterior oleh anulus trikuspid dan secara posterior oleh crista terminalis dan *eustachian ridge*. Flutter dapat bersikulasi berlawanan arah jarum jam



Gambar 21. *Atrial fibrillation* (sumber: arsip)



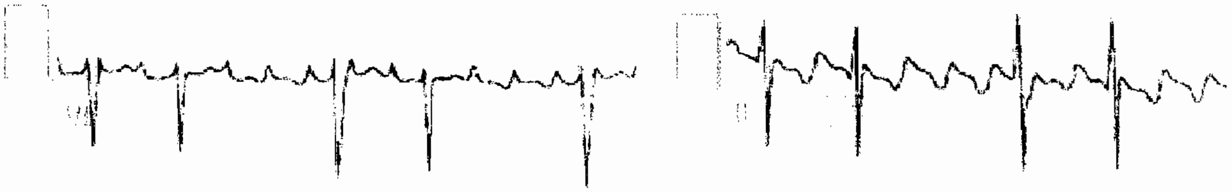
Gambar 22. Diagram MAT dari atrium kanan. Dilihat dari *left anterior oblique*, atrium kanan menunjukkan orifisium vena kava dan sinus koroner dan *crista terminalis* (strip putih). Panah menunjukkan arah aktivasi. Titik hijau menandai isthmus tiap sirkuit, target ablasi. A, *Atrial flutter* tipikal; B, *Atrial flutter* tipikal *reverse*; C, *Atrial flutter* tipikal dengan konduksi melalui *crista terminalis*; D, MAT dengan sebuah *nonsurgical low-voltage unexcitable area*; E, MAT skar tanpa melibatkan vena kava superior; F, MAT dengan isthmus antara 2 skar yang melibatkan vena kava superior; G, MAT yang berputar mengelilingi sebuah *septal patch*. LAO, *left anterior oblique*; R lat, *right laterial*. (Sumber: dikutip dari 29)

mengelilingi anulus trikuspid pada bidang frontal (flutter tipikal, *counterclockwise fllutter*) atau searah jarum jam (atipikal, *clockwise*, atau *reverse flutter*).[16]

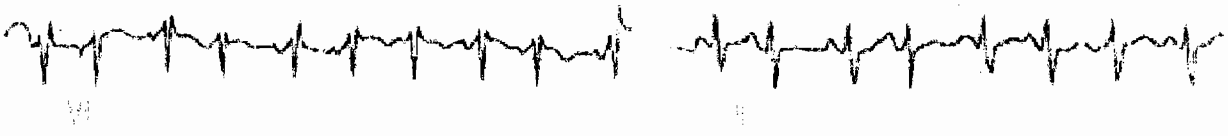
- *Focal Atrial Tachycardia*(FAT)
  Focal atrial tachycardias merupakan irama atrium yang cepat, dengan kecepatan atrium 150–200 denyut per menit, teratur, tidak berasal dari sinus node, dengan kontur gelombang P yang berbeda dari gelombang P sinus.[16,30] FAT dikarakteristikan dengan aktivasi atrium secara radial dan sentrifugal dari titik asalnya yang bisa berasal darimanapun di atrium, vena pulmonalis, superior vena kava, atau sinus koroner.
- *Multifocal Atrial Tachycardia* (MAT)
  MAT merupakan tanda-tanda takikardia pada pasien dengan penyakit pulmonal yang signifikan. Irama atrium dikarakteristikan dengan minimal 3 morfologi gelombang P dan 3 interval PR yang berbeda, serta hubungan kecepatan atrium dan ventrikel tipikal antara 100 dan 150 denyut per menit.[24]

7. AV *nodal tachycardias*

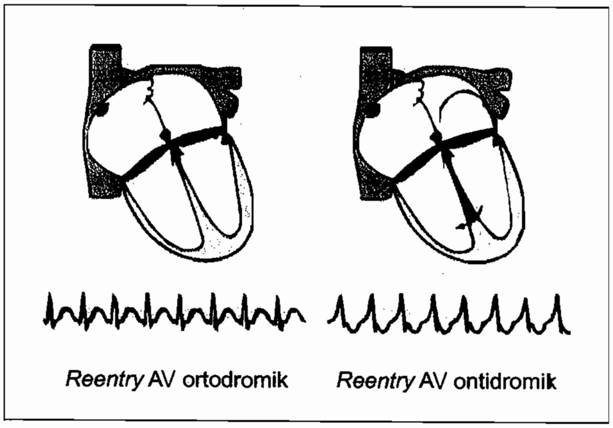
- **AV *nodal reentrant tachycardia* (AVNRT)**
  AVNRT merupakan SVT reguler paroksismal yang paling umum ditemukan danbiasanya lebih sering ditemukan pada wanita dan bermanifestasi pada usia 20 hingga 40-an.[24] AVNRT terbentuk karena adanya 2 jalur konduksi yang berbeda secara elektrofisiologi pada kompleks sinsitium serabut otot yang membentuk AV *node*. Di bagian superior, jalur yang terbentuk cepat dan memiliki periode refrakter yang lebih panjang, sedangkan jalur di bagian bawah menghantarkan lebih lambat namun memiliki periode refrakter yang lebih pendek. Meskipun kedua konduksi terjadi pada saat irama sinus, hanya konduksiyang dihantarkan jalur cepat yang bermanifestasi. Oleh karena itu interval PRnya normal.[24]
- **AV *reentrant tachycardia* (AVRT)**
  Sama seperti AVNRT, AVRT merupakan contoh lain AV *nodal-dependent* SVT. AVRT terjadi karena adanya jalur aksesori di 1 bagian sirkuit dan AV *node* di bagian sirkuit yang lain. Atrium dan ventrikel di sisi yang sama dengan jalur aksesori merupakan komponen yang dibutuhkan dari sirkuit. AVRT bisa ortodromik atau antidromik. Ortodromik, tipe yang paling banyak ditemukan, memiliki



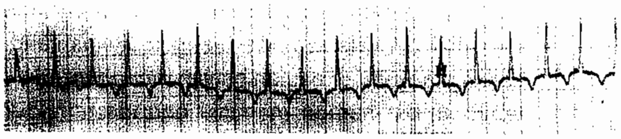
Gambar 23. Atrial flutter (Sumber: Harrison's Principles of Internal Medicine edisi 18)



Gambar 24. *Multifocal Atrial Tachycardia.* (Sumber: Harrison>s Principles of Internal Medicine edisi 18)



Gambar 25. Skema Reentry AV ortodromik dan antidromik (Sumber: http://www.drguide.mohp.gov.eg/NewSite/E-Learning/Cases/Case77.asp)



Gambar 26 AVRT ortodromik (Sumber: Arsip)

kompleks yang sempit yang menggunakan AV *node* sebagai *antegrade limb* dan jalur aksesori sebagai *retrograde limb*. Sedangkan antidromik memiliki kompleks yang lebih lebar dan memiliki karakteristik berkebalikan dengan orthodromic (jalur aksesori sebagai antegrade limb dan AV *node* sebagai retrograde limb). Tidak seperti AVNRT, sirkuit AVRT harus melibatkan 1 ventrikel; oleh karena itu, terjadinya *bundle branch block* pada sisi ipsilateral jalut aksesori dapat memperlama panjang siklus dari takikardia.[18]

- **AV *junctional tachycardias***
  Takikardia ini bisa atau tidak berhubungan dengan konduksi retrograde ke atrium, dan gelombang P muncul terdisosiasi atau menghasilkan konduksi intermiten dan aktivasi junction secara dini. Aritmia ini dapat terjadi sebagai manifestasi peningkatan tonus adrenergik atau efek obat pada pasien dengan disfungsi sinus nodal atau setelah pembedahan dan kateter. Aktivitas sinus muncul terdisosiasi atau menghasilkan *capture beats* intermiten dengan interval PR yang panjang. Jika kecepatannya >50 denyut per menit dan <100 denyut per menit, maka disebut *accelerated junctional rythm.*[24]

Ventricular Tachycardia

1. *Ventricular Premature Complexes/Premature Ventricular Complexes*

VPC dikarakteristikan dengan munculnya kompleks QRS prematur yang bentuknya abnormal dan memiliki durasi melebihi kompleks QRS dominan, dan panjangnya biasanya lebih dari 120 ms.[16] Denyut prematur berasal dari ventrikel di bagian tertutup dari jaringan purkinje dan menghasilkan aktivasi ventrikel lambat. Kejadian VPC sering ditemukan dan biasanya meningkat seiring dengan pertambahan usia dan adanya penyakit jantung struktural.

Terdapat beberapa terminologi VPC:

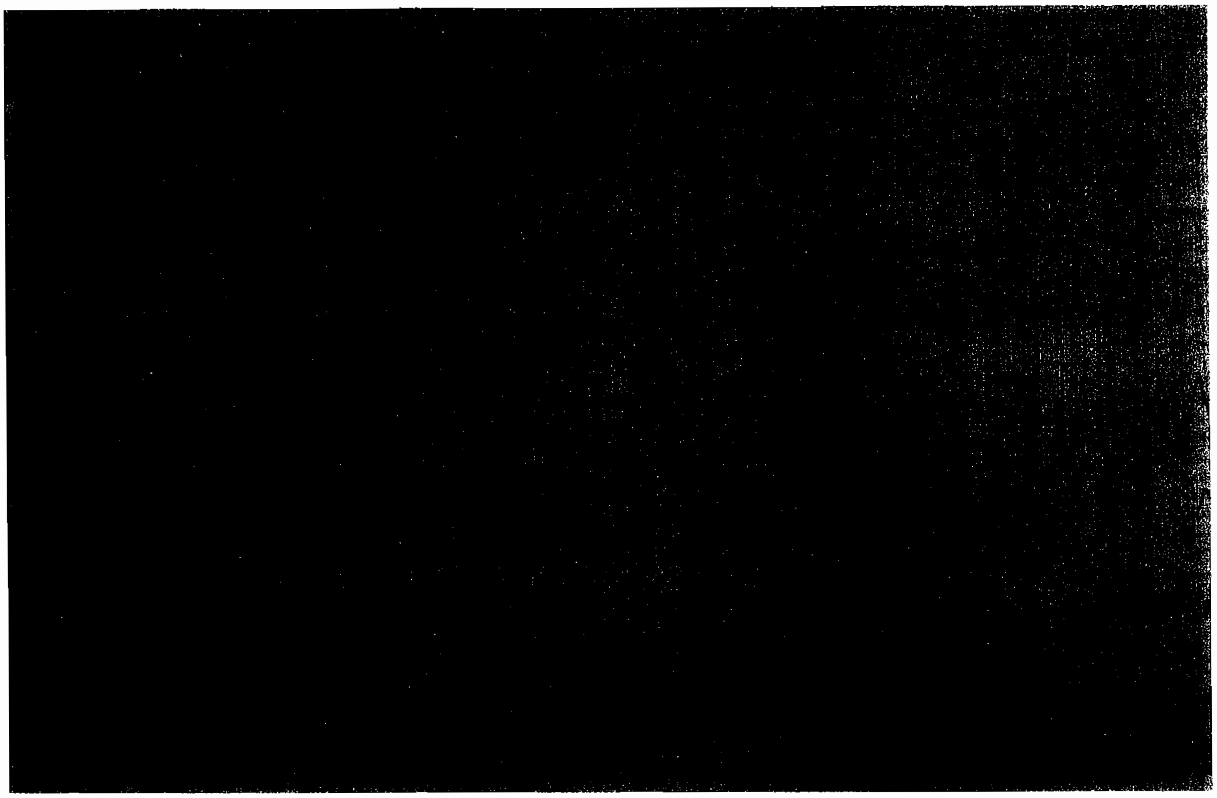
1. VPC bigemini: 1 VPC yang mengikuti setiap irama sinus (denyut normal)
2. VPC trigemini: 1 VPC yang mengikuti setiap 2 irama sinus (denyut normal)
3. VPC *quadrigeminy*: 1 VPC yang mengikuti 3 irama sinus (denyut normal)
4. VPC *pairs* atau *couplets*: 2 VPC yang muncul secara berurutan
5. VPC triplet: 3 VPC yang muncul secara berurutan
6. VPC multiforme atau multifokal: VPC yang memiliki morfologi yang berbeda-beda
7. VT: 3 atau lebih VPC dengan kecepatan lebih dari 100 denyut per menit. Jika VPC yang berulang tersebut (lebih dari 3 denyut) berhenti secara spontan dalam waktu kurang dari 30 detik, maka disebut VT *nonsustained.* Dan sebaliknya, jika VT berlangsung selama lebih darri 30 detik, maka disebut VT *sustained.*
8. *Right Ventricular Outflow Tract* (RVOT) *tachycardia*: merupakan bentuk VT monomorfik yang berasal dari aliran ventrikel kanan atau terkadang anulus trikuspid. Takikardia ini biasanya digambarkan dengan adanya morfologi LBBB.
9. Fenomena R on T: denyut ektopik menindih gelombang T denyut sebelumnya. R on T merupakan gambaran yang biasanya menginisiasi terjadinya ventrikular *arrhythmia sustained.*

2. *Accelerated Idioventricular Rhythm* (AIVR)

AIVR adalah irama ventrikel yang dikarakteristikan oleh 3 atau lebih kompleks pada kecepatan lebih dari 40 denyut per menit dan kurang dari 120 denyut per menit. Aritmia ini terjadi karena automatisitas yang abnormal. Terdapat overlap antara AIVR dan "slow" VT; kedua irama tersebut dapat bermanifestasi antara 90–120 denyut/menit. AIVR merupakan irama *benign.*

3. *Ventricular Tachycardia*

VT muncul pada distal dari bifurkasi bundle His pada sistem konduksi khusus, otot ventrikel, dan kombinasi kedua jaringan. Mekanisme yang mengakibatkan VT meliputi gangguan pembentukan impuls dan konduksi. Dalam EKG, VT terlihat sebagai PVC abnormal dengan durasi lebih dari 120 ms yang



Gambar 27. *Ventricular Tachycardia* (Sumber: arsip)

muncul sebanyak 3 atau lebih secara berurutan. Kecepatan VT bervariasi dari 70 hingga 250 denyut per menit, onset yang paroksismal atau non paroksismal. Kontur QRS selama VT bisa tidak berubah (uniform, monoformic) atau sangat bervariasi (multiform, polimorfik, atau pleomorfik), bahkan dalam bentuk *torsades de pointes.*

4. ***Unique VT syndromes***
   Aritmia yang masuk ke dalam *unique VT syndromes* antara lain *idiopathic outflow tract* VT, *idiopathic* LV septal/fascicular VT, VT yang berhubungan dengan LV kardiomiopati terdilasi, *bundle branch reentrant* VT, VT yang berhubungan dengan kardiomiopati hipertropi, VT yang berhubungan dengan kardiomiopati lainnya dan kelainan neuromuskular, aritmogenik RV kardiomiopati/displasia, dan sebagainya.[24]

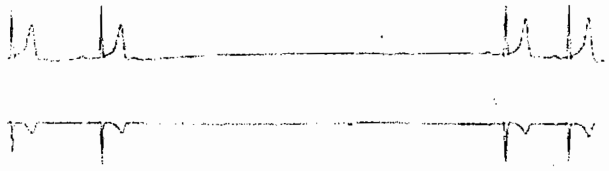
BRADIARITMIA

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, secara kasar bradiaritmia didefinisikan sebagai denyut nadi kurang dari 60 kali per menit. Secara klinis, gejala bradiaritmia bervariasi, dari asimtomatik hingga muncul gejala-gejala seperti sinkop/hampir sinkop, dispneu, nyeri dada, lemah, pusing, dan sebagainya.[26]Bradikardia merupakan akibat dari gagalnya inisiasi ataupun konduksi impuls. Kegagalan inisisasi impuls dikarenakan tertekannya automatisitas akibat dari lambat atau gagalnya depolarisasi diastolik fase 4. Biasanya kegagalan ini disebabkan oleh penyakit atau pajanan terhadap obat. Sedangkan kegagalan konduksi impuls dari jaringan nodal ke atrium atau ventrikel juga dapat mengakibatkan bradikardia. Kegagalan konduksi tersebut diakibatkan kondisi-kondisi yang dapat mengubak aktivasi dan koneksi antar sel (seperti fibrosis). Bentuk paling umum dari bradikardia patologis adalah SA *node dysfunction* dan blok konduksi AV.[26]

Sinus Node Dysfunction (SND)

Sinus Node Dysfunction (atau disebut *sick sinus syndrome* pada pasien yang memiliki gejala) merupakan berbagai gangguan yang mengganggu pembentukan impuls sinus nodal dan transmisi di dalam atrium dan bukan hanya mengakibatkan bradikardia, namun juga takikardia. Manifestasi EKG SNDmeliputi *sinus bradycardia*yang tidak sesuai(saat denyut jantung terlalu lambat untuk memenuhi kebutuhan tubuh),*persistent sinus bradycardia,sinoatrial exit block, sinoatrial arrest*atau *sinus pause* (berhentinya aktivitas normal sinus nodal selama lebih dari 2 atau 3 detik), inkompetensi kronotropik (ketidakmampuan jantung untuk menyesuaikan kecepatan sebagai respon untuk meningkatkan aktivitas fisik atau perubahan kebutuhan metabolik), atrial *tachycardia*, dan sindrom takikardia-bradikardia (denyut jantung cepat dan lambat secara bergantian).[26, 31] Biasanya sulit untuk membedakan*sinus bradycardia*yang fisiologi dengan yang patologi.*sinus bradycardia*merupakan irama yang dipacu oleh SA *node* dengan kecepatan kurang dari 60 denyut per menit.[20]

Disfungsi SA *node* disebabkan oleh faktor intrinsik (contoh, penyakit degeneratif idiopatik, penyakit arteri koroner) dan ekstrinsik (contoh, efek obat, pengaruh otonom).



Gambar 28. Sinus melambat dan berhenti sebentar (pause) pada EKG (Sumber: Harrison's Principles of Internal Medicine edisi 18)

Blok Konduksi Atrioventrikular

Blok konduksi AV merupakan kelainan yang mana impuls atrium dikonduksikan terlambat atau bahkan tidak dikonduksikan sama sekali ke ventrikel pada saat jalur av konduksi tidak refrakter secara fisiologi.[26] Kelainan ini terjadi karena berbagai hal, antara lain otonom (hipersensitif sinus karotid, vasovagal), metabolik (hiperkalemia, hipotiroidisme, dsb), infeksi (endokarditis, tuberkulosis, dsb), keturunan (penyakit jantung kongenital, SLE maternal, dsb), inflamasi (SLE, RA, dsb), infiltrasi (amiloidosis, sarcoidosis, dsb), neoplasma (limfoma, melanoma), trauma (radiasi, kateter), degenerasi (penyakit Lev, penyakit Lenegre), dan penyakit arteri koroner (infark miokard akut).[20]

Kelainan ini diklasifikasikan sebagai blok AV derajat satu, dua, dan tiga, tergantung pada keparahan abnormalitas.[32]

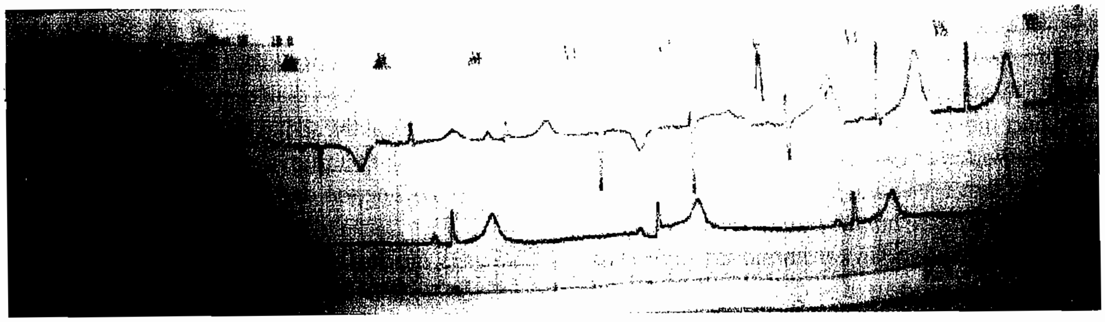
a. Blok AV derajat 1

   Kelainan ini dikarakteristikan dengan pemanjangan abnormal interval PR di atas 200 ms (>0,2 s). Setiap gelombang P diikuti dengan gelombang QRS, namun dengan pemnjang interval PR yang konstan. Pemanjangan interval PR paling sering terjadi akibat keterlambatan konduksi di dalam AV *node*.Blok AV derajat 1 biasanya tidak menimbulkan suatu gejala.[26]

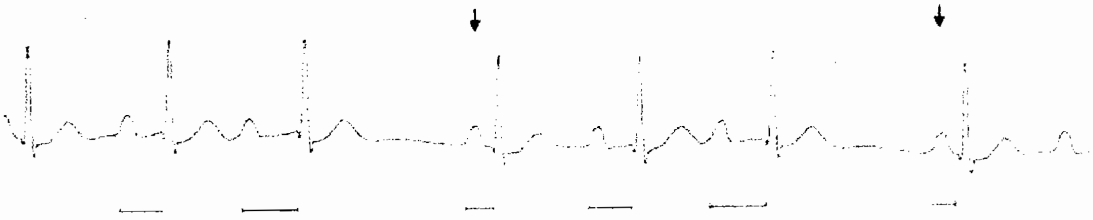
b. Blok AV derajat 2

   Kelainan ini dikarakteristikan dengan kegagalan intermiten konduksi AV.[26] Blok bisa terjadi di berbagai level sistem konduks AV. Berdasarkan gambaran EKG nya, blok AV derajat 2 dibagi menjadi 2 tipe: tipe I (mobitz I atau weckenbach) dan tipe II (mobitz II).[26]

   Mobitz tipe I dikarakteristikan dengan pemanjangan interval PR secara progresif yang muncul sebelum gelombang P yang tidak terkonduksikan (*non conducted P wave*) atau disebut perilaku Weckenbach. Konduksi pertama gelombang P setelah *nonconducted P wave* memiliki gelombang P terpendek. Menurut



Gambar 29. Blok AV derajat 1 (Sumber: Arsip)



Gambar 30. Blok AV derajat 2tipe I (Sumber:http://lifeinthefastlane.com/ecg-library/basics/wenckebach/)

WHO dan *the American College of Cardiology*, blok AV derajat 2 tipe I merupakan terjadinya 1 *nonconducted P wave* yang berhubungan dengan interval PR tidak konstan sebelum dan sesudah impuls yang terblok, selama terdapat minimal 2 *conducted P wave* berturut-turut (misalnya, 3:2 blok AV).

Mobitz tipe II didefinisikan sebagai terjadinya 1 nonconducted P wave yang berhubungan dengan interval PR yang konstan sebelum dan sesudah 1 impuls yang terblok (interval PP dan interval RR konstan). Mobitz tipe II biasanya terjadi bersamaan dengan blok intraventrikular.

Blok AV derajat 2 jarang menimbulkan gejala, namun mobitz tipe II bisa berprogresi menjadi blok AV derajat 3.

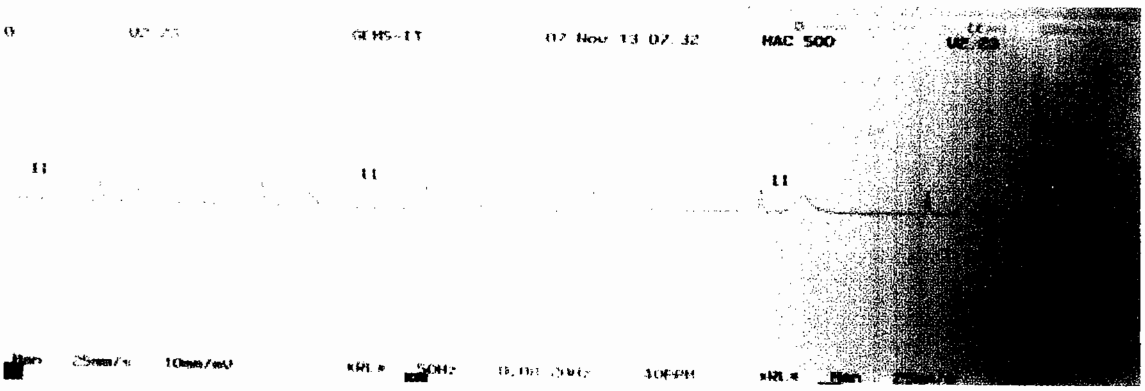
c. Blok AV derajat 3

Kelainan ini disebut juga Blok AV total, yaitu kegagalan total konduksi atrium ke ventrikel, yang terjadi baik saat tidak ada aktivitas atrium yang dihantarkan ke ventrikel maupun saat atrium dan ventrikel diatur oleh *pacemaker* yang tidak bergantung satu sama lain. Blok AV total merupakan salah satu jenis AV disosiasi total. Penyebab blok AV total bisa didapatkan saat dewasa maupun kongenital. Kecepatan ventrikel pada blok AV kurang dari 40 denyut per menit, namun bisa lebih cepat jika penyebabnya kongenital.[16] Secara klinis, pasien dengan blok AV derajat 3 dapat mengalami fatigue atau sinkop, tergantung kecepatan dari *ventricular escape*.

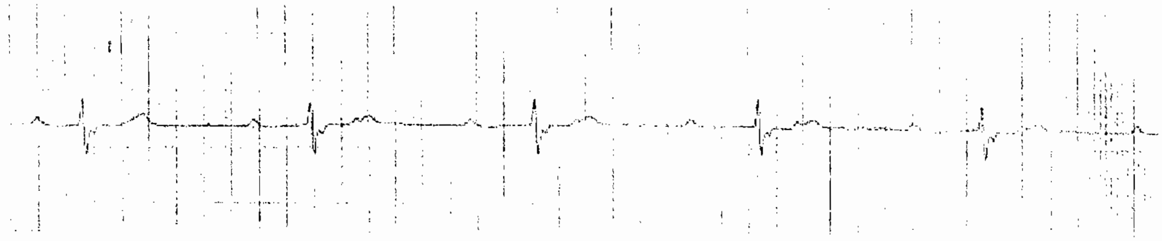
d. Kelainan sistem konduksi AV lanjut

1. Blok Atrioventrikular dengan rasio tetap (2:1, 3:1)
   Blok 2:1 disebut juga blok AV lanjut dan tidak bisa diklasifikasikan blok AV derajat 2. Pada blok jenis ini, biasanya blok terjadi di AV *node* atau sistem His-Purkinje dan blok AV derajat 2 dapat berprogresi atau beregresi menjadi blok 2:1.
2. High-grade AV block
   High-grade AV block merupakan pertengahan antara blok AV derajat 2 dan 3 dan termasuk penyakit sistem konduksi AV lanjut. Blok pada tipe ini paling sering terjadi di distal dari AV *node* dan durasi kompleks QRS sangat membantu untuk menentukan level bloknya.*High grade AV block* terjadi saat terdapat disosiasi AV yang mana aksi potensial dari SA *node* dihantarkan ke ventrikel secara acak.

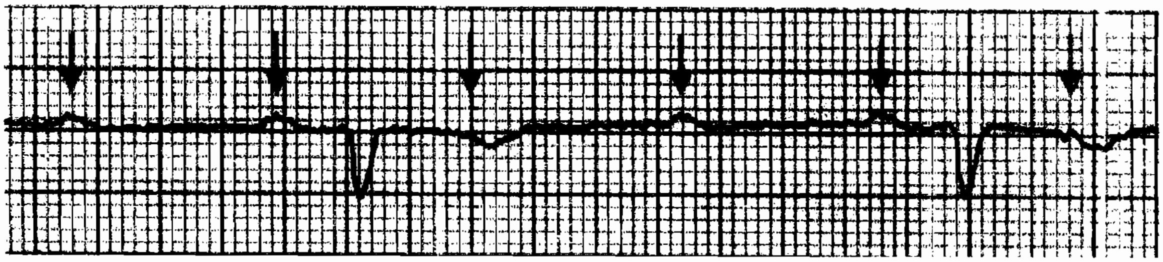
Gambar 31. Blok AV derajat 2 tipe II (Sumber: lifeinthefastlane.com/ecg-library/basics/mobitz-2/)



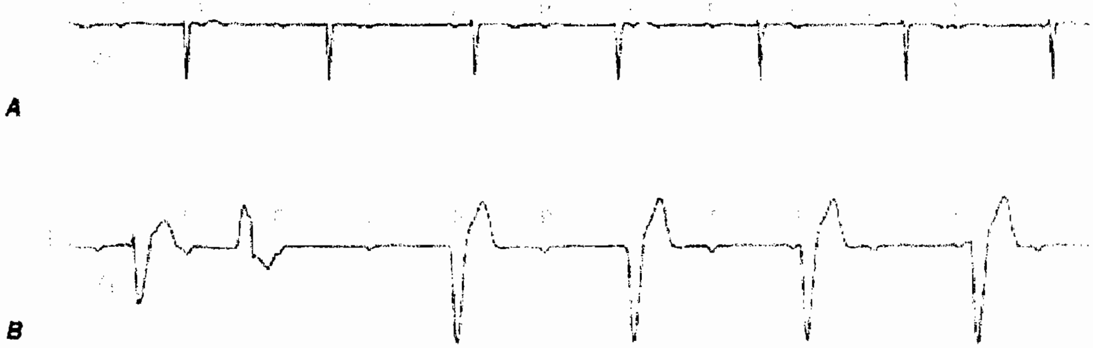
Gambar 32. Blok AV total (Sumber: arsip)



Gambar 33. Blok AV dengan rasio 2:1 (Sumber:http://lifeinthefastlane.com/ecg-library/basics/fixed-ratio-blocks/)



Gambar 34. Blok AV dengan rasio 3:1 (Sumber: http://lifeinthefastlane.com/ecg-library/basics/fixed-ratio-blocks/)



Gambar 35. High-grade AV block (Sumber: *Harrison's Principle of Internal Medicine* edisi 18)

Berikut adalah rangkuman gambaran EKG berbagai tipe aritmia.[16]

Tabel 3. Karakteritik Aritmia

Tipe-tipe Aritmia	**Gelombang P**			**Kompleks QRS**		
	Kecepatan (denyut/ menit)	**Irama**	**Kontur**	**Kecepatan (denyut/ menit)**	**Irama**	**Kontur**
Irama sinus	60–100	Regular	Normal	60–100	Regular	Normal
Sinus bradycardia	<60	Regular	Normal	<60	Regular	Normal
Sinus tachycardia	100–180	Regular	Mungkin mencapai puncak	100–180	Regular	Normal
AV nodal reentry	150–250	Sangat regular, kecuali saat onset dan berhenti	Retrograde; sulit untuk melihat hilangnya kompleks QRS	150–250	Sangat regular, kecuali saat onset dan berhenti	Normal
Atrial flutter	250–350	Regular	Gigi gergaji (*sawtooth*)	75–175	Biasanya regular jika tidak disertai obat-obatan atau penyakit	Normal
Atrial fibrillarion	400–600	Sangat iregular	Undulasi *baseline*, tidak ada gelombang P	100–160	Sangat iregular	Normal
Atrial tachycardia dengan blok	150–250	Regular; mungkin iregular	Abnormal	75–200	Biasanya regular jika tidak disertai obat-obatan atau penyakit	Normal
Irama AV *junctional*	40–100*	Regular	Normal	40–60	Cukup regular	Normal
Reciprocating tachycardia menggunakan jalur aksesori (WPW)	150–250	Sangat regular, kecuali saat onset dan berhenti	Retrograde; sulit untuk melihat kompleks QRS	150–250	Sangat regular, kecuali saat onset dan berhenti	Normal
AV *junctional tachycardia* non paroksismal	60–100**	Regular	Normal	70–130	Cukup regular	Normal
Ventricular tachycardia	60–100**	Regular	Normal	110–250	Cukup regular; mungkin iregular	Abnormal, >0,12 detik
Irama *accelerated idioventricular*	60–100**	Regular	Normal	50–110	Cukup regular; mungkin iregular	Abnormal, >0,12 detik
Ventricular flutter	60–100**	Regular	Normal; sulit dilihat	150–300	Regular	Sine wave
Ventricular fibrillation	60–100**	Regular	Normal; sulit dilihat	400–600	Sangat iregular	Baseline undulation; tidak terdapat QRS
Blok AV derajat 1	60–100***	Regular	Normal	60–100	Regular	Normal
Blok AV derajat 2 tipe I	60–100***	Regular	Normal	30–100	Iregular****	Normal
Blok AV derajat 2 tipe II	60–100***	Regular	Normal	30–100	Iregular****	Abnormal, >0,12 detik
Blok AV total	60–100**	Regular	Normal	<40	Cukup regular	Abnormal, 0,12 detik
RBBB	60–100	Regular	Normal	60–100	Regular	Abnormal, 0,12 detik
LBBB	60–100	Regular	Normal	60–100	Regular	Abnormal, >0,12 detik

Dikutip dari Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine edisi 9
*) *any independent atrial arrhythmia may exit or the atria may be captured retrogradely*
**) *constant if the atria are captured retrogradely*
***) irama dan kecepatan atrium bisa bervariasi, tergantung dari apakah *sinus bradycardia, sinus tachycardia*, atau kelainan lainnya yang merupakan mekanisme atrium
****) regular atau konstan jika blok tidak berubah

DAFTAR PUSTAKA

1. Kamus Kedokteran Dorland. 29 ed. Jakarta: EGC; 2002. Aritmia.
2. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of Cardiac Arrhythmias. In: Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald>s Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
3. Roberts KP, Weinhaus AJ. Anatomy of the Thoracic Wall, Pulmonary Cavities, and Mediastinum. In: Iaizzo PA, editor. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. New York: Humana Press; 2005.
4. Weinhaus AJ, Roberts KP. Anatomy of the Human Heart. In: Iaizzo PA, editor. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. New York: Humana Press; 2005.
5. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of Anatomy and Physiology. 11th ed. Hoboken: Wiley; 2006.
6. Dubiel JP. [Function and importance of the pericardium]. Folia Med Cracov. 1991;32(1-2):5-14.
7. Maisch B, Ristic AD, Seferovic PM, Tsang TSM. Interventional Pericardiology: Pericardiocentesis, Pericardioscopy, Pericardial Biopsy, Balloon Pericardiotomy, and Intrapericardial Therapy. Heidelberg: Springer; 2011.
8. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
9. Kamus Kedokteran Dorland. Jakarta: EGC; 2002. Action Potential.
10. Laske TG, Iaizzo PA. The Cardiac Conduction System. In: Iaizzo PA, editor. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. New York: Humana Press; 2005.
11. Barnett VA. Cardiac Myocytes. In: Iaizzo PA, editor. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. New York: Humana Press; 2005.
12. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concept. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
13. Rubart M, Zipes DP. Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiology Considerations. In: Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braundwald>s Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
14. Grant AO. Cardiac ion channels. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009 Apr;2(2):185-94.
15. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald>s Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
16. Olgin J, Zipes DP. Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. In: Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald>s Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
17. Spragg DD, Tomaselli GF. Principles of Electrophysiology. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison>s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012.
18. Downey RA. Tachyarrhytmias. In: Griffin BP, Topol EJ, editors. Manual of Cardiovascular Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
19. 19. Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Chen P-S, Qu Z. Early Afterdepolarizations and Cardiac Arrhythmias. Heart Rhythm. 2010;7(12):1891-9.
20. Spragg DD. The Bradyarrhythmias. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison>s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012.
21. McPherson CA, Rosenfeld LE. Heart Rhythm Disorders. In: Zaret BL, Moser M, Cohen LS, editors. Yale University School of Medicine Heart Book. New York: Hearst Books; 1992.
22. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2003 Oct 15;42(8):1493-531.
23. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Eur Heart J. 2006 Sep;27(17):2099-140.
24. Marchlinski F. The Tachyarrhythmias. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison>s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012.
25. Kamus Kedokteran Dorland. 29 ed. Jakarta: EGC; 2002. Bradiaritmia.
26. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradyarrhythmias and conduction blocks. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012 Jul;65(7):656-67.
27. Dresing TJ, B LW. Bradyarrhythmias. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2001 Aug;3(4):291-8.
28. Fox DJ, Tischenko A, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Yee RK, et al. Supraventricular tachycardia: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2008 Dec;83(12):1400-11.
29. Simmers TA, Sreeram N. Sinoatrial reentry tachycardia: a review. Indian Pacing Electrophysiol J. 2003;3(3):109-16.
30. Garcia-Cosio F, Fuentes AnP, Angulo AN. Clinical Approach to Atrial Tachycardia and Atrial Flutter From an Understanding of the Mechanisms. Electrophysiology Based on Anatomy. Rev Esp Cardiol. 2012;65(4):363-75.
31. Gregoratos G. Cardiology patient pages. Sick sinus syndrome. Circulation. 2003 Nov 18;108(20):e143-4.
32. Bashian GG, Wazni O. Bradyarrhythmias, Atrioventricular Block, Asystole, and Pulseless Electrical Activity. In: Griffin BP, Topol EJ, editors. Manual of Cardiovascular Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

180

GANGGUAN IRAMA JANTUNG YANG SPESIFIK

Hanafi B. Trisnohadi

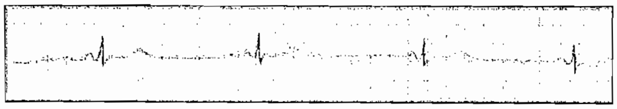
PENDAHULUAN

Gangguan irama jantung (disritmia atau aritmia) tidak hanya terbatas pada denyut jantung yang tidak teratur, tetapi juga termasuk kecepatan denyut jantung yang abnormal dan gangguan konduksi.

GANGGUAN PADA NODUS SINUS

Sinus Bradikardia

Sinus bradikardia ialah irama sinus yang kurang dari 60 kali per menit. (Gambar 1) Hal ini sering diketemukan pada olahragawan yang terlatih. Pada pasien usia lanjut bradikardia sinus dapat disebabkan oleh gangguan faal nodus sinus. Bradikardia sinus dapat juga disebabkan karena miksedema (hipotiroidisme), hipotermia, vagotonia dan tekanan intrakranial yang meninggi. Umumnya bradikardia sinus tidak perlu diobati bila tidak ada keluhan. Tetapi bila denyut kurang dari 40 kali per menit dan pasien merasa gelap (*black out*), mendapat serangan sinkop, lelah, hipotensi karena curah jantung yang sangat menurun, maka sebaiknya diobati dengan sulfas atropin, yang dapat diberikan secara intravena. Bila tidak berhasil dengan terapi medikamentosa, kadang-kadang perlu pemasangan pacu jantung.



Gambar 1. EKG menunjukkan bradikardia sinus di mana tampak gelombang P normal dan tiap gelombang P diikuti kompleks QRS yang normal, interval PR juga normal (0.16 detik) tapi frekuensi gelombang P sangat lambat hanya 38 kali per menit.

Blok Sinoatrial

Blok sinoatrial ialah keadaan di mana pembentukan impuls di nodus sinus masih normal tapi impuls dari nodus sinus tidak dapat mencapai atrium secara lengkap sehingga pada gelombang P pada EKG tidak muncul pada waktunya dan jarak interval P-P menjadi dua kali jarak interval PP yang normal.

Keadaan ini dapat disebabkan oleh stimulasi vagus yang berlebihan, miokarditis, penyakit jantung koroner, terutama infark jantung bagian inferior, keracunan digitalis atau obat anti aritmia yang lain. Blok sinoatrial dapat menimbulkan serangan sinkop pada pasien. Pengobatan ditujukan pada penyakit dasarnya disertai pemberian sulfas atropin, atau perangsang beta adrenergik, seperti efedrin, isoproterenol, alupen. Pasien yang resisten terhadap pengobatan perlu dilakukan pemasangan pacu jantung

Sinus Aritmia

Sinus aritmia ialah kelainan irama jantung di mana irama sinus menjadi lebih cepat pada waktu inspirasi dan menjadi lebih lambat pada waktu ekspirasi. Keadaan ini menjadi lebih nyata ketika pasien disuruh menarik napas dalam. Aritmia ini hilang kalau timbul takikardia pada pasien karena melakukan kegiatan olahraga atau pasien menderita demam. Keadaan ini dapat ditemukan pada individu sehat dan tidak membutuhkan pengobatan.

Sinus Takikardia

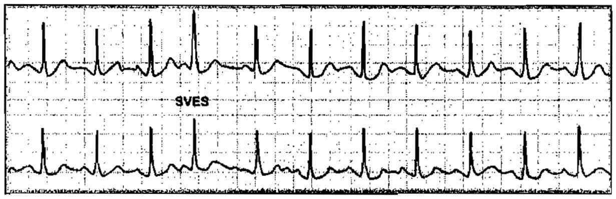
Sinus takikardia ialah irama sinus yang lebih cepat dari 100 kali per menit (Gambar 2).

Keadaan ini biasa ditemukan pada bayi dan anak kecil dan takikardia sinus juga sering ditemukan pada beberapa keadaan stres fisiologis maupun patologis seperti kegiatan fisik (olahraga), demam, hipertiroidisme, anemia, infeksi, sepsis, hipovolemia, penyakit paru kronik. Obat-obatan seperti atropin, katekolamin, kafein, hormon tiroid dapat menimbulkan takikardia sinus. Takikardia sinus dapat juga disebabkan karena gagal jantung. Terapi ditujukan pada kelainan dasarnya. Pemberian digitalis hanya pada gagal jantung. Pada hipertiroidisme kadang-kadang perlu diberikan penghambat beta.

KELAINAN IRAMA JANTUNG YANG BERASAL DARI ATRIUM.

Ekstrasistol Atrial

Ekstrasistol atrial disebut juga *premature atrial beats*. Hal ini terjadi karena adanya impuls yang berasal dari atrium yang timbul secara prematur. Keadaan ini biasanya tidak mempunyai arti klinis yang penting, tetapi kadang-kadang dapat menjadi pencetus timbulnya takikardia supraventrikular dan fibrilasi atrial. Pemeriksaan EKG menunjukkan adanya gelombang P yang timbul prematur diikuti komplek QRS yang normal. Ekstrasistol atrial tidak membutuhkan pengobatan (Gambar 2).



Gambar 2. EKG menunjukkan takikardia sinus dengan kecepatan 104 kali per menit, tampak adanya ekstrasistol atrial (SVES= *supraventricular extrasystole* atau *premature atrial beat*)

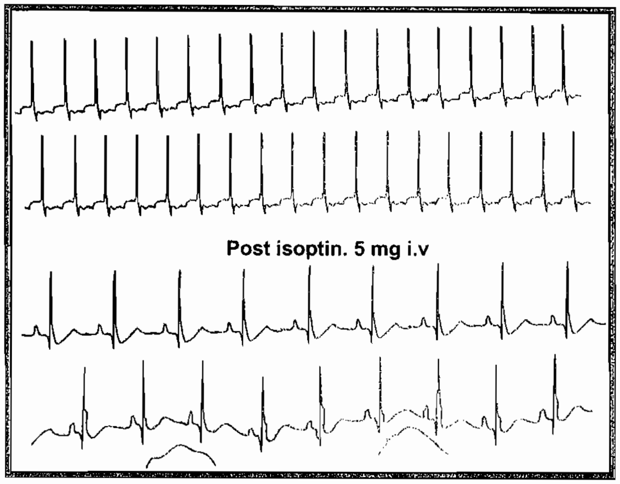
Takikardia Atrial Paroksismal

Takikardia atrial paroksismal disebut juga takikardia supraventrikular paroksismal. Takikardia atrial paroksismal ialah suatu takikardia yang berasal dari atrium atau nodus AV, Biasanya karena adanya *re-entry* baik di atrium atau nodus AV.

Pasien dengan takikardia atrial merasa jantung berdebar cepat sekali, dapat disertai keringat dingin dan pasien akan merasa lemah. Kadang-kadang timbul sesak napas dan hipotensi. Pada pasien dengan penyakit jantung koroner bila mendapat serangan takikardia akan timbul serangan angina.

Pada pemeriksaan EKG akan terlihat gambaran seperti ekstrasistol atrial yang berturut-turut lebih dari enam. Pada EKG kadang-kadang sukar dibedakan antara takikardia atrial dan takikardia ventrikel terutama bila gelombang P tidak jelas dan ada aberansi kompleks QRS. Takikardia atrial dapat berlangsung sebentar atau menetap sampai beberapa hari.

Penatalaksanaan takikardia atrial paroksismal harus dilakukan segera, yaitu dengan memberikan penekanan pada bola mata (*eye ball pressure*) atau *massage* sinus karotikus. Bila tak berhasil dapat diberikan verapamil secara intravena. Obat lain yang dapat dipakai adenosin, diltiazem, digitalis dan penyekat beta secara intravena. Bila obat-obatan tidak berhasil menghentikan takikardia perlu dipertimbangkan tindakan defibrilasi dengan DC (*direct current*) *counter shock*.

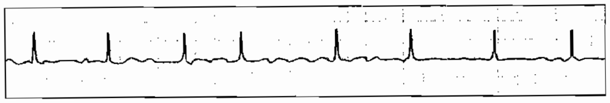


Gambar 3. Gambar di atas menunjukkan takikardia supraventrikular paroksismal, dengan kecepatan 160 kali per menit dan kompleks QRS tidak melebar, Gambar di bawahnya menunjukkan irama sinus stelah diberi obat isoptin secara intravena.

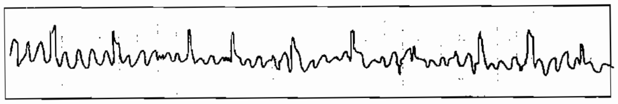
Fibrilasi Atrial

Pada fibrilasi atrial terjadi eksitasi dan *recovery* yang sangat tidak teratur dari atrium. Oleh karena itu impuls listrik yang timbul dari atrium juga sangat cepat dan sama sekali tidak teratur. Pada pemeriksaan EKG akan tampak adanya gelombang fibrilasi (*fibrillation wave*) yang berupa gelombang yang sangat tidak teratur dan sangat cepat dengan frekuensi dari 300 sampai 500 kali per menit. Bentuk gelombang fibrilasi dapat kasar (*coarse atrial fibrillation*) (Gambar 5) dengan amplitude lebih 1 mm, atau halus (*fine atrial fibrillation*) sehingga gelombangnya tidak begitu nyata. (Gambar 4). Biasanya hanya sebagian kecil dari impuls tersebut yang sampai di ventrikel karena dihambat oleh nodus AV untuk melindungi ventrikel, supaya denyut ventrikel tidak terlalu cepat, sehingga akan menimbulkan denyut ventrikel antara 80-150 per menit. (Gambar 4 dan 5)

Pada pemeriksaan klinis ditemukan irama jantung yang sama sekali tidak teratur dengan bunyi jantung yang intensitasnya tidak sama. Seringkali didapatkan adanya defisit pulsus. Diagnosis dapat dengan mudah dilakukan dengan pemeriksaan EKG.



Gambar 4. EKG menunjukkan fibrilasi atrial yang halus, di mana tampak gelombang fibrilasi yang cepat dan sama sekali tidak teratur, kompleks QRS juga tidak teratur.



Gambar 5. EKG menunjukkan fibrilasi atrial yang kasar, dengan gelombang fibrilasi lebih dari 1 mm, juga cepat dan tidak teratur dengan kecepatan lebih dari 300 per menit, diikuti kompleks QRS juga tidak teratur dengan kecepatan sekitar 100 kali per menit.

Fibrilasi atrial dapat berlangsung sebentar (paroksismal) atau menetap. Fibrilasi atrial dapat disebabkan karena penyakit katup mitral, seperti stenosis mitral atau insufisiensi mitral, penyakit jantung iskemia, infark miokard akut, tirotoksikosis, dan infeksi akut pada jantung.

Pengobatan tergantung pada cepatnya denyut jantung, penyebab dan keadaan pasien. Bila denyut jantung cepat sekali, lebih dari 150 per menit dan pasien dalam keadaan *shock*, mungkin perlu segera dilakukan kardioversi dengan *direct current counter shock* (DC *shock*). Bila denyut jantung cepat sekali dan pasien dengan gagal jantung, dapat diberikan digoksin secara intravena bersama-sama dengan pemberian furosemid dan amiodaron secara intravena.

Bila denyut jantung tidak terlalu cepat dapat diberikan digoksin secara oral untuk mengontrol denyut jantung, kadang-kadang perlu diberikan bersama penyekat beta misalnya pada tirotoksikosis atau dapat diberikan verapamil kalau ada kontraindikasi pemberian penyekat beta.

Untuk mengkonversi fibrilasi menjadi irama sinus dapat diberikan amiodaron secara intravena, *rhythmonom* propafenon per oral atau disopiramid secara oral. Akhir-akhir ini ada obat baru yang lebih efektif untuk konversi fibrilasi atrial seperti dofetilid dan ibutilid.

ARITMIAYANGDISEBABKANOLEHPEMBENTUKAN RANGSANG EKTOPIK DI NODUS AV

Ekstrasistol Nodal

Irama ektopik dapat berasal dari nodus AV. Seperti ekstrasistol atrial biasanya bersifat jinak. Secara klinis ekstrasistol nodal tidak dapat dibedakan dengan ekstrasistol ventrikular atau atrial. Diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan EKG, yang menunjukkan gambaran seperti ekstrasistol atrial, kecuali gelombang P dari ekstrasistol berbentuk negatif di hantaran II atau gelombang P tak nampak, atau gelombang P muncul setelah kompleks QRS.

Irama Nodal (*nodal rhythm*)

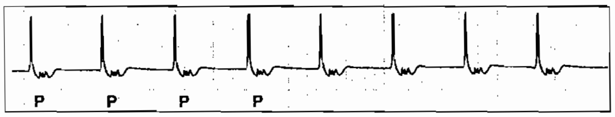
Pada irama nodal (*junctional rhythm* atau *AV nodal escape rhythm*), maka nodus atrioventrikularis bertindak sebagai pusat ektopik yang memacu jantung dan pada gambaran EKG tampak irama jantung dengan gelombang P berasal dari nodus AV diikuti kompleks QRS biasa dengan kecepatan 50-60 per menit. Keadaan ini dapat terjadi karena iskemia jantung atau intoksikasi digitalis. Kelainan ini belum tentu memerlukan pengobatan khusus, kecuali bila frekuensi jantung menjadi sangat lambat, kurang dari 40 kali per menit atau menimbulkan gangguan hemodinamik, maka perlu terapi dengan atropin sulfat secara intravena, kadang-kadang perlu pemasangan pacu jantung sementara.

Takikardia Nodal (AV *junctional tachycardia* atau *nodal tachycardia*)

Ada dua macam takikardia nodal yaitu *junctional tachycardia* dengan kecepatan 100-140 per menit dan *extrasystolic* AV *junctional tachycardia* dengan denyut ventrikel 140-200 per menit.

Pada yang pertama terdapat percepatan *junctional rhythm*, yang menjadi nyata bila kecepatannya melebihi kecepatan nodus sinus. Hal ini dapat disebabkan oleh intoksikasi digitalis, infark miokard akut atau demam reumatik akut. Pada intoksikasi digitalis harus diobati secepatnya karena dapat berkembang menjadi takikardia ventrikel dan fibrilasi ventrikel. Digitalis harus dihentikan dan diberikan difenilhidantoin.

Takikardia AV *junctional* sangat mirip dengan takikardia atrial, baik dalam diagnosis, gambaran klinis maupun pengobatannya.

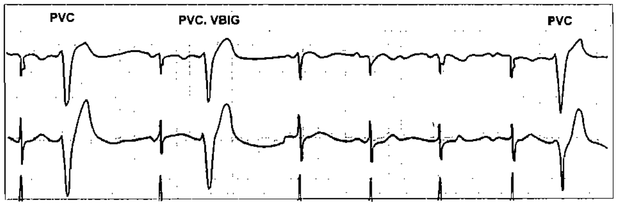


Gambar 6. EKG menunjukkan tiap kompleks QRS diikuti dengan dengan gelombang P, sesuai untuk irama nodal, disini frekuensi kompleks QRS 70 per menit jadi lebih cepat dari irama nodal biasa, dan disebut takikardia idionodal.

ARITMIAYANGDISEBABKANOLEHPEMBENTUKAN RANGSANG EKTOPIK DI NODUS AV

Ekstrasistol Ventrikel

Ekstrasistol ventrikel ialah gangguan irama di mana timbul denyut jantung prematur yang berasal dari fokus yang terletak di ventrikel. Ekstrasistol ventrikel dapat berasal dari satu fokus atau lebih (multifokal). Ekstrasistol ventrikel merupakan kelainan irama jantung yang paling sering ditemukan dan dapat timbul pada jantung yang normal. Biasanya frekuensinya bertambah dengan bertambahnya usia, terlebih bila banyak minum kopi, merokok, atau emosi (Gambar 7).



Gambar 7. EKG menunjukkan irama dasar masih irama sinus, tapi tampak ada beberapa ekstrasistol ventrikel, yaitu kompleks QRS ke 2, 4 dan 9 yang timbulnya prematur, bentuknya lebar dan *bizarre* dan tidak didahului gelombang P.

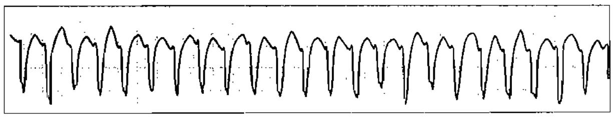
Ekstrasistol ventrikel dapat disebabkan oleh iskemia miokard, infark miokard akut, gagal jantung, sindrom QT yang memanjang, prolaps katup mitral, *cerebrovascular accident*, keracunan digitalis, hipokalemia, miokarditis, kardiomiopati. Pengobatan ditujukan pada penyakit dasarnya atau pengobatan perlu diberikan pada ventrikel ekstrasistol yang dapat berkembang menjadi aritmia ventrikel yang lebih berbahaya, seperti takikardia ventrikel.

Pada pasien dengan infark jantung akut terapi perlu diberikan bila ekstrasistol dianggap maligna, karena dapat berkembang menjadi aritmia ventrikel yang berbahaya seperti takikadia atau fibrilasi ventrikel. Ekstrasistol yang maligna yaitu yang jumlahnya lebih dari 5 kali per menit, ekstrasistol ventrikel yang timbul secara berturut-turut (*consecutive*), ekstrasistol ventrikel yang multifokal, ekstrasistol yang timbul pada gelombang T (R *on* T).

Obat yang paling sering dipakai pada ekstrasistol ventrikel yang maligna pada infark jantung akut ialah xilokain yang diberikan secara intravena dengan dosis bolus 1-2 mg per kg berat badan, dilanjutkan dengan infus 1-2 mg per menit. Dosis dapat dinaikkan sampai 4 mg per menit. Obat lain yang dapat dipakai amiodaron, meksiletin, dilantin. Pada pasien yang tak ada kelainan jantung organik lain maka pengobatan ekstrasistol ditujukan pada terapi non farmakologi seperti menghentikan kebiasaan minum kopi, merokok, menghindari obat-obat simpatomimetik seperti adrenalin, efedrin dan lain-lain. Kadang-kadang perlu pemberian *tranquilizer* pada pasien yang banyak ketegangan.

Takikardia Ventrikel

Takikardia ventrikel ialah ekstrasistol ventrikel yang timbul berturut-turut 4 kali atau lebih. Kelainan irama ini berbahaya dan membutuhkan pengobatan segera. Takikardia ventrikel mudah berkembang menjadi fibrilasi ventrikel dan dapat menyebabkan henti jantung (*cardiac arrest*). Penyebab takikardia ventrikel antara lain penyakit jantung koroner, infark miokard akut, gagal jantung, keracunan digitalis. Takikardia ventrikel umumnya menunjukkan adanya penyakit jantung yang berat. Diagnosis takikardia ventrikel ditegakkan bila ditemukan takikardia dengan kecepatan 150-210 per menit, umumnya teratur tapi kadang-kadang sedikit tak teratur. Biasanya timbul tiba-tiba dan tidak pernah terjadi sebelumnya. Penekanan pada bola mata atau penekanan pada arteri karotis tidak ada efek apa-apa. Intensitas bunyi jantung kadang-kadang berubah-ubah karena adanya disosiasi AV (Gambar 8).



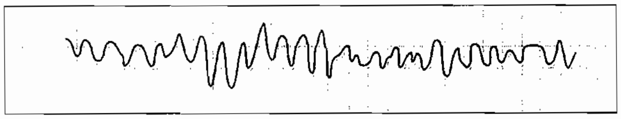
Gambar 8. EKG menunjukkan takikardia ventrikel, tampak kompleks QRS lebar, *bizarre* seperti ekstrasistol ventrikel, yang timbul berturut-turut dan terus menerus, dengan kecepatan lebih dari 150 per menit.

Kepastian diagnosis dengan melakukan pemeriksaan EKG di mana didapatkan adanya takikardia dengan kompleks QRS yang lebar, lebih dari 0.12 detik dan tak ada hubungan dengan gelombang P. Kadang-kadang sukar dibedakan dengan takikardia atrial paroksismal disertai konduksi aberan. Sehingga kadang-kadang diperlukan pemeriksaan *His bundle electrocardiogram* untuk menegakkan diagnosis yang pasti.

Pengobatan dengan memakai *xylocain* 1-2mg per kg berat badan dilanjutkan dengan pemberian infus 1-2 mg per menit seperti pada pengobatan ekstrasistol ventrikel yang maligna. Infus diberikan paling sedikit selama 24 jam, selanjutnya dapat diberikan amiodaron, meksiletin atau sotalol secara oral. Dalam keadaan akut selain *xylocain* juga dapat diberikan amiodaron per infus. Bila pasien dalam keadaan distres, gagal jantung atau syok harus segera dilakukan defibrilasi dengan *direct current countershock* dengan dosis 50-100 Joules.

Fibrilasi Ventrikel

Fibrilasi ventrikel ialah irama ventrikel yang *chaos* dan sama sekali tidak teratur. (Gambar 9) Hal ini menyebabkan ventrikel tak dapat berkontraksi dengan cukup sehingga curah jantung sangat menurun, bahkan sama sekali tidak ada, sehingga tekanan darah dan nadi tak bisa diukur, pasien tidak sadar dan bila tidak segera ditolong akan menyebabkan kematian. Fibrilasi ventrikel paling sering

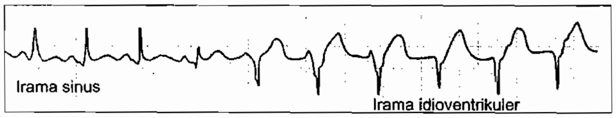


Gambar 9. EKG menunjukkan fibrilasi ventrikel, dapat dilihat gelombang yang sama sekali tidak teratur dan *chaos*

karena penyakit jantung koroner, terutama infark miokard akut, penyebab lain intoksikasi digitalis, sindrom QT yang memanjang. Pada pasien harus secepatnya dilakukan resusitasi jantung paru, yaitu pernapasan buatan dan pijat jantung dan secepatnya dilakukan *direct current countershock* dengan dosis 400 Joules. Pasien juga diberikan *xilocain* atau amiodaron secara intravena. Pertolongan harus diberikan dalam 2-4 menit, bila tidak terlambat prognosis cukup baik. Bila sudah lebih dari 5 menit dapat terjadi kerusakan otak, sehingga walaupun irama jantung kembali normal, mungkin kesadaran pasien tidak dapat kembali.

Takikardia Idioventrikular

Pada takikardia idioventrikular, gambaran EKG memperlihatkan adanya kompleks QRS yang berasal dari ventrikel (lebar dan *bizarre*) berturut-turut 3 atau lebih dengan kecepatan 60-100 kali per menit. Keadaan ini disebut juga *slow ventricular tachycardia* atau *accelerated idioventricular rhythm*. (Gambar 10) Kelainan ini paling sering disebabkan oleh infark miokard akut. Takikardia idioventrikular biasanya tidak berbahaya dan tidak memerlukan pengobatan. Bila terjadi terus-menerus dan ditemukan tanda hipoperfusi jaringan, maka perlu diberi terapi dengan atropin sulfat 0.5-1 mg secara intravena.



Gambar 10. EKG menunjukkan semula irama sinus dengan kecepatan sekitar 100 per menit dan diambil alih oleh irama idioventrikular (mulai kompleks QRS ke 5) dengan kecepatan sekitar 100 kali per menit, kompleks QRS menjadi lebih lebar karena berasal dari ventrikel, kemungkinan karena irama sinus menjadi lambat.

Gangguan Konduksi

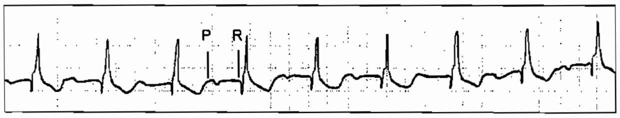
Heart block (blok jantung). Istilah blok jantung menunjukkan suatu keadaan di mana terjadi gangguan konduksi di nodus AV. Interval PR ialah waktu yang dibutuhkan oleh impuls listrik untuk menjalar dari atrium ke nodus AV dan *His bundle* serta cabang-cabangnya sampai ke ventrikel. Interval PR yang normal berkisar antara 0,12-0,20 detik.

Berdasarkan pemeriksaan EKG blok AV dibagi 3 yaitu:

- Blok AV tingkat I:
  Pada blok AV tingkat I interval PR memanjang lebih dari 0,20 detik.
- Blok AV tingkat II:
  Terjadi kegagalan impuls dari atrium untuk mencapai ventrikel secara intermiten, sehingga denyut ventrikel berkurang.
- Blok AV tingkat III: (blok jantung yang komplit = *complete heart block*)
  Terjadi blok total di nodus AV sehingga impuls dari atrium sama sekali tidak dapat sampai ke ventrikel, sehingga ventrikel berdenyut sendiri karena stimulasi impuls yang berasal dariventrikelsendiri.

Blok AV Tingkat I

Blok AV tingkat I umumnya disebabkan karena gangguan konduksi di proksimal His bundle. (Gambar 11) Hal ini disebabkan karena intoksikasi digitalis, peradangan, proses degenerasi atau variasi normal. Biasanya tidak membutuhkan terapi apa-apa dan prognosisnya baik.

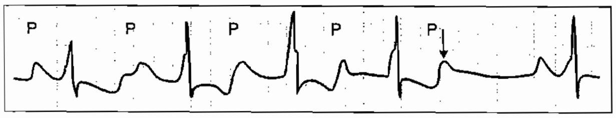


Gambar 11. EKG menunjukkan irama sinus dan interval PR memanjang menjadi 0.30 detik karena ada blok AV tingkat 1, pada EKG diatas juga tampak QRS melebar karena *right bundle branch block* (RBBB).

Blok AV Tingkat II

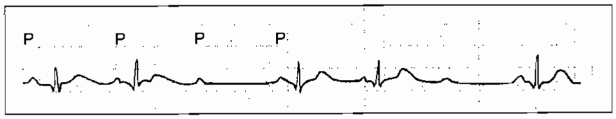
Dibagi 2, yaitu Mobitz tipe I (Wenckebach block) dan Mobitz tipe II.

Pada Mobitz tipe I interval PR secara progresif bertambah panjang sampai suatu ketika impuls dari atrium tidak dapat sampai ke ventrikel dan denyut ventrikel (kompleks QRS) tidak tampak atau gelombang P tidak diikuti oleh kompleks QRS (Gambar 12). Pada pemeriksaan *His bundle electrocardiogram* (elektrokardiogram bundel His) biasanya lokasi dar blok proksimal dari bundel His. Mobitz tipe I dapat disebabkan karena tonus vagus yang meningkat, keracunan digitalis atau iskemia. Bila tidak menimbulkan keluhan dan tidak ada gangguan hemodinamik tidak memerlukan pengobatan.



Gambar 12. EKG menunjukkan blok AV tingkat II tipe Wenckebach (atau Mobitz tipel), di mana tampak interval PR makin memanjang, dan pada P ke 5 tidak diikuti kompleks QRS

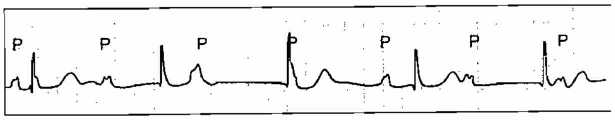
Pada Mobitz tipe II, interval PR tetap sama tetapi didapatkan denyut ventrikel yang berkurang (*dropped beat*) (Gambar 13). Kekurangan denyut ventrikel dapat teratur atau tidak seperti 2:1, 4:1, 4:3 dan sebagainya. Pemeriksaan elektrokardiogram bundel His menunjukkan gangguan konduksi distal dari bundel His. Etiologinya ialah infark miokard akut, miokarditis, proses degenerasi (penyekat Lev's atau Lenegre). Kelainan dapat timbul sementara dan kembali normal, menetap, atau berkembang jadi blok yang komplit. Pasien dengan Mobitz tipe II dapat timbul serangan sinkop dan sebaiknya dilakukan pemasangan pacu jantung.



Gambar 13. EKG menunjukkan blok AV tingkat II tipe Mobitz II, di mana interval PR tidak memanjang tapi pada gelombang P ke 3 tidak diikuti kompleks QRS, jadi ada *dropped beat* tanpa pemanjangan interval PR.

Blok AV Tingkat III

Blok AV tingkat III disebut juga blok jantung komplit. Pada blok AV tingkat III impuls dari atrium tidak bisa sampai di ventrikel. Kontraksi ventrikel karena rangsangan oleh fokus di nodus AV atau fokus di ventrikel, sehingga ventrikel berdenyut sendiri tidak ada hubungan dengan denyut atrium (Gambar 14). Gambaran EKG memperlihatkan adanya gelombang P teratur dengan kecepatan 60-90 kali per menit, sedangkan kecepatan kompleks QRS hanya 40-60 kali per menit. Blok AV tingkat III disebabkan oleh proses degenerasi, peradangan, intoksikasi digitalis, infark miokard akut. Blok AV tingkat III pada infark biasanya hanya sementara dan akan kembali normal setelah infark sudah tenang, walaupun ada yang menetap. Bila blok AV tingkat III menetap sebaiknya dilakukan pemasangan pacu jantung. Blok AV tingkat III biasanya menimbulkan gangguan hemodinamik dan menimbulkan keluhan lelah, sinkop, sesak dan angina pada usia lanjut.

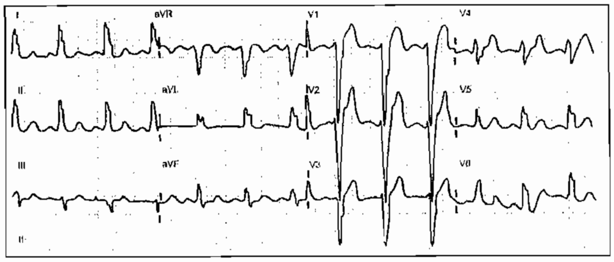


Gambar 14. EKG pada blok AV tingkat III di mana dapat dilihat gelombang P tak ada hubungan dengan kompleks QRS. gelombang P kecepatan 60 kali per menit sedangkan kompleks QRS hanya 42 kali per menit

Bundle Branch Block (BBB):

Bundle branch block menunjukkan adanya gangguan konduksi di cabang kanan atau kiri sistem konduksi, atau divisi anterior atau posterior cabang kiri. Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan EKG di mana ditemukan kompleks QRS yang melebar lebih dari 0.11 detik disertai perubahan bentuk kompleks QRS dan aksis QRS.

Bila cabang kiri yang terganggu disebut *left bundle branch block* (LBBB). Pada pemeriksaan EKG akan tampak bentuk rsR' atau R yang lebar di I, aVL, V5 dan V6. (Gambar 15) Gangguan konduksi yang terjadi pada divisi anterior cabang kiri akan menyebabkan perubahan aksis menjadi deviasi ke kiri yang ekstrim dan disebut *left anterior hemiblock*, sedangkan bila divisi *posterior* cabang kiri terganggu akan menimbulkan aksis yang deviasi ke kanan yang ekstrim dan dinamakan *left posterior hemiblock.*



Gambar 15. EKG menunjukkan irama sinus dan LBBB, di mana dapat dilihat kompleks QRS melebar sampai 0.20 detik, dengan R yang lebar di I, aVL, V5 dan V6. Di V1-V3 gelombang r kecil dengan S yang dalam dan lebar. EKG dari pasien dengan kardiomiopati dilatasi tanpa infark jantung.

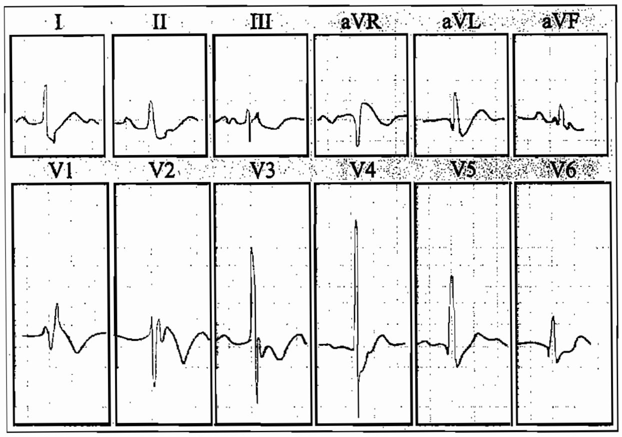
Pasien dengan LBBB seringkali tak ada keluhan dan tidak membutuhkan pacu jantung. Kalau ada sinkop atau timbul gangguan konduksi lebih berat seperti blok AV tingkat II atau III, maka seringkali perlu dilakukan pemasangan pacu jantung.

Bila cabang kanan yang terganggu disebut *right bundle branch block* (RBBB). Pada pemeriksaan EKG akan tampak adanya kompleks QRS yang melebar lebih dari 0,12 detik dan akan tampak gambaran rsR' atau RSR' di V1, V2, sementara itu di I, aVL, V5 dan V6 didapatkan S yang melebar karena depolarisasi ventrikel kanan yang terlambat (Gambar 16).

RBBB dapat diketemukan pada jantung yang normal, dapat juga pada kelainan kongenital seperti *atrial septal defect* (ASD), pada infark miokard maupun iskemia miokard atau pada penyakit degenerasi sistem konduksi (penyakit Lenegre atau Lev)

Pasien dengan RBBB seringkali tak ada keluhan dan membutuhkan terapi. Tapi bila terjadi sinkop dan ada tanda gangguan konduksi yang lain seperti blok AV tingkat II atau III, maka perlu dipertimbangkan pemasangan pacu jantung.

Sindrom Brugada ialah kelainan EKG berupa RBBB dengan elevasi ST di V1-V3 dan biasanya tak ada gelombang S yang lebar. Pasien dengan sindrom ini



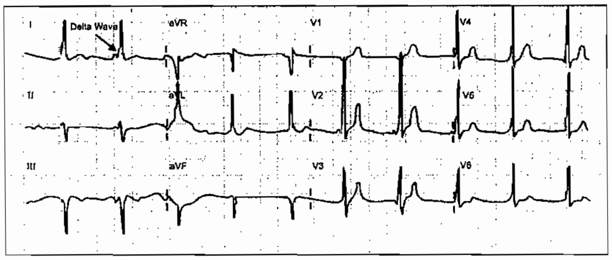
Gambar 16. EKG menunjukkan RBBB (*right bundle branch block*), di mana dapat dilihat kompleks QRS lebar lebih dari 0,12 (mungkin 0,18) detik dengan gambaran rsR' di V1 dan S lebar di I aVL, V5 dan V6.

terancam kematian mendadak. Sindrom ini diterapi dengan Quinidin dosis tinggi atau amiodaron. Akhir-akhir dianjurkan pemasangan ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*).

Sindrom Praeksitasi

Sindrom ini ditandai dengan adanya depolarisasi ventrikel yang prematur. Termasuk dalam golongan ini ialah sindrom *Wolff Parkinson White* (WPW) dan sindrom *Lown Ganong Levine* (LGL). Pada WPW gambaran EKG menunjukkan adanya gelombang P yang normal, interval PR yang memendek, kurang dari 0,11 detik, kompleks QRS melebar karena adanya gelombang delta (adanya defleksi permulaan kompleks QRS yang dini dan *slurred*). Perubahan kompleks QRS disertai perubahan gelombang T yang sekunder. (Gambar 17) Gambaran EKG ini disebabkan karena adanya jalur asesori atau jalur anomalus yang menghubungkan atrium dengan ventrikel, sehingga sebagian ventrikel akan diaktivasi sangat dini. WPW lebih sering ditemukan pada pria dan dapat ditemukan pada pasien tanpa kelainan jantung lain. WPW umumnya jinak tapi dapat menimbulkan takiaritmia seperti *reciprocating tachycardia* atau *paroxysmal flutter* atau fibrilasi. Pengobatan diberikan bila ada takiaritmia dengan digitalis, propanolol atau amiodaron. Kadang-kadang perlu dilakukan tindakan ablasi jalur anomalus.

Pada LGL gambaran EKG menunjukkan gelombang P normal, interval PR memendek kurang dari 0,11 detik, kompleks QRS normal. Pada LGL dapat terjadi serangan takikardia supraventrikular. Keadaan ini karena adanya jalur asesori yang menghubungkan atrium dengan bundel His. Kelainan ini lebih sering pada perempuan; aritmia yang sering terjadi selain takikardia supraventrikular juga fibrillasi dan *flutter* atrium. Pengobatan dengan propanolol, amiodaron, verapamil. Bila hasil kurang memuaskan perlu dilakukan pemeriksaan elektrofisiologi dan dilakukan tindakan ablasi jalur yang abnormal tadi.



Gambar 17. EKG menunjukkan WPW (*Wolff Parkinson White syndrome*) ditandai adanya gelombang delta (delta wave) sehingga kompleks QRS melebar dan interval PR memendek.

Disosiasi AV

Pada disosiasi AV, atrium dikontrol oleh fokus di atrium, seringkali oleh nodus AV sedangkan ventrikel dikontrol oleh *pacemaker* di ventrikel sendiri. Disosiasi AV dapat disebabkan karena aktivitas nodus sinus berkurang atau nodus AV menjadi lebih cepat sehingga mendominasi ventrikel atau kombinasi keduanya. Disosiasi AV dapat karena keracunan digitalis atau komplikasi infark miokard akut atau karena peradangan seperti penyakit demam reumatik yang aktif.

Keadaan ini harus dibedakan dengan blok AV tingkat III karena disosiasi AV mempunyai prognosis lebih baik dan seringkali tidak membutuhkan obat aritmia dan juga tidak membutuhkan pacu jantung. Pengobatan terutama untuk penyakit dasarnya.

REFERENSI

Atrial Fibrillation: Current understanding and research imperatives: The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1993: 22: 1830-4

Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M et al. Wide QRS complex tachycardia: Reappraisal of a common clinical problem. Ann Intern Med 1988; 109: 905-12.

Boriani G, Capucci A, Lenzi T, et al. Propafenon for Conversion of Recent Onset Atrial Fibrllation. A Controlled Comparison Between Oral Loading Dose and Intravenous Administration. Chest 1995; 108: 355-8

Bar FW, Den Dulk K, Wellens HJJ. Atrioventricular dissociation. In Comprehensive Electrocardiography; Theory and Practice in Health and Disease, MacFarlane PW, Lawrie TDV, Pergamon Press, New York 1989, page 933.

Chung EK. Wolff Parkinson White syndrome: Current views. Am J Med 1977;62:252-66.

Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K et al. Spontaneous Conversion and Maintenance of Sinus Rhythm by Amiodarone in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Observations From Veteran Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Circulation 1998; 98: 2574-9.

Denes P, Levy L, Pick A et al : The incidence of typical and atypical A-V Wenckebach periodicity. Am Heart J 1975; 89: 26-31

Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, Morady F: Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. J Electrocardiol 1999;32:315-9.

Rotman M, Triebwasser JH,. A Clinical and follow up study of right and left bundle branch block . Circulation 1975; 51: 447.

Rosenbaum M, Elizari MV, Lazzari JO. The hemiblocks. Tampa Tracings, Tampa 1970.

Spodick DH. Normal sinus heart rate: Sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined. Am Heart J 1992; 124: 1119.

181

FIBRILASI ATRIAL

Sally Aman Nasution, Ryan Ranitya, Eka Ginanjar

PENDAHULUAN

Fibrilasi atrial (FA) merupakan aritmia yang paling sering dijumpai dalam praktek sehari-hari dan paling sering menjadi penyebab seorang harus menjalani perawatan di rumah sakit. Walaupun bukan merupakan keadaan yang mengancam jiwa secara langsung, tetapi FA berhubungan dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas.

Fibrilasi Atrial (FA) merupakan gangguan irama jantung yang sering berkaitan dengan berbagai mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan gagal jantung, stroke, penurunan kualitas hidup dan tingkat kesehatan.[1]

Sepertiga sampai separuh penderita FA sebenarnya belum terdeteksi. Saat ini menurut *Framingham Heart Study* tahun 2004 setiap orang yang berusia > 40 tahun memiliki risiko mengalami AF dengan previlensi 1:4.[2] Fibrilasi atrial juga meningkatkan risiko terkena stroke sebesar 5x lipat dibandingkan irama normal.[3]

EPIDEMIOLOGI

Fibrilasi atrial terjadi pada 1-2% dari populasi, dan tampaknya akan terjadi peningkatan dalam 50 tahun ke depan. Prevalensi fibrilasi atrial meningkat berdasarkan usia, mulai dari 0,5 % pada usia 40-50 tahun, dan mendekati 5-15% pada usia 80 tahun.Dicatat penemuan FA pada 0,5% di kelompok usia 50-59 tahun dan 9% di kelompok usia 80-89 tahun.[4] Pada pasien stroke akut, EKG menunjukkan gambaran FA pada 1 dari 20 pasien, dan terdapat angka yang lebih besar bila dideteksi dengan menggunakan EKG 12 lead. Sebagian besar fibrilasi atrial banyak yang tidak terdiagnosa (*silent AF*) dan banyak pasien-pasien dengan fibrilasi atrial yang tidak dibawa ke fasilitas kesehatan.Prevalensi dan insidens dari fibrilasi atrial pada populasi non-Caucasian belum banyak dipelajari lebih lanjut. Insidens dari FA meningkat sebesar 13% dalam dua dekade terakhir.

Lebih dari 800.000 pasien di Inggris mengalami FA. Previlensi terjadinya FA sebesar 1,7 per 1000 pasien, bila dihitung pada populasi di Inggris sekarang setidaknya terdapat 105.000 pasien baru yang ditemukan FA setiap tahunnya. Para ahli mengatakan setidaknya total dari seluruh pasien yang ada sebesar 1,5 juta, namun tidak terdeteksi karena tidak bergejala dan belum adanya deteksi untuk mengetahui FA lebih dini.Selama tahun 1994 hingga 2006, previlensi FA meningkat dari 0,78% menjadi 1,42%. Peningkatan ini terjadi seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup pasien pada pasien-pasien yang telah mengalami serangan jantung.[6]

Di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 2,2 juta pasien FA dan setiap tahun ditemukan 160.000 kasus baru. Pada populasi umum prevalensi FA terdapat ± 1-2% dan meningkat dengan bertambahnya umur. Pada umur di bawah 50 tahun prevalensi FA kurang dari 1% dan meningkat menjadi lebih dari 9% pada usia 80 tahun. Lebih banyak dijumpai pada laki-laki dibandingkan wanita, walaupun terdapat kepustakaan yang mengatakan tidak terdapat perbedaan jenis kelamin.

Pada tahun 2004, Mayo Clinic menyebutkan FA mempengaruhi <1 % dari jumlah populasi, namun saat ini diperkirakan 2% penduduk mengalami FA dan diprediksikan akan mencapai>4% dari jumlah populasi pada tahun 2050 mendatang[7].Berdasarkan data dari NHS, dalam 20 tahun terakhir, terjadi peningkatan penemuan FA sebesar 60% pada pasien pasien yang datang ke rumah sakit.[8] Pada tahun 2008, tercatat ± 850.000 kunjungan ke rumah sakit-rumah sakit di Inggris akibat FA,[6] total pembiayaan yang harus dikeluarkan untuk masalah ini mencapai 2,2 juta Euro setiap tahunnya.[1] Sepertiga pasien FA dapat menderita ansietas yang menetap bahkan depresi.[9] Gejalanya antara lain, palpitasi, napas terasa pendek, rasa melayang, ingin pingsan, kekelahan dan nyeri di dada.Pada penelitian secara luas, didapatkan data perkiraan rata-rata pasien dengan AF mengalami keterlambatan dalam penegakan diagnosis selama 2.6 tahun semenjak onset pertama kali.[10]

FA merupakan faktor risiko independen yang kuat terhadap kejadian stroke emboli. Kejadian stroke iskemik pada pasien FA non valvular ditemukan sebanyak 5% per tahun, 2-7 kali lebih banyak dibandingkan pasien tanpa FA. Pada studi Framingham risiko terjadinya stroke emboli 5,6 kali lebih banyak pada FA non valvular dan 17,6 kali lebih banyak pada FA valvular dibandingkan dengan kontrol. FA disebutkan berperan pada ½ dari angka kejadian stroke emboli .Danish clinical study menyebutkan pasien dengan FA 70% lebih tinggi mortalitasnya dari pada pasien tanpa FA. Di Italia dan Australia disebutkan risiko kematian 50% lebih tinggi pada pasien dengan FA daripada pasien tanpa FA.[11]

Tabel 1. Perbandingan Angka Kematian Pasien dengan dan Tanpa FA Per tahunnya[12]

Tahun	Angka Kematian Per tahun (%)	
	Dengan FA	Tanpa FAa
1	50	27
2	14	8
3	14	6
4	10	6
5	11	6
6	4	3
7	5	4
8	4	3

DEFINISI FIBRILASI ATRIAL[13]

Fibrilasi atrial didefinisikan sebagai aritmia jantung yang memiliki karakteristik :

1. RR interval yang ireguler dan tidak repetitif pada gambaran EKG
2. Tidak terdapatnya gelombang P yang jelas pada gambaran EKG
3. Siklus atrial (interval diantara dua aktivasi atrial) bila dapat dilihat, bervariasi dengan kecepatan >300 x/ menit (<200 ms)

PENYEBAB FIBRILASI ATRIAL

Fibrilasi Atrial (FA) mempunyai hubungan yang bermakna dengan kelainan struktural akibat penyakit jantung. Diketahui bahwa sekitar 25% pasien FA juga menderita penyakit jantung koroner. Walaupun hanya 10% dari seluruh kejadian infark miokard akut yang mengalami FA, tetapi kejadian tersebut akan meningkatkan angka mortalitas sampai 40%. Pada pasien yang menjalani operasi pintas koroner, sepertiganya mengalami episode FA terutama pada tiga hari pasca operasi. Walaupun seringkali menghilang secara spontan, FA pasca operatif tersebut akan memperpanjang lama tinggal di rumah sakit.

Sedangkan hubungan antara FA dengan penyakit katup jantung telah lama diketahui. Penyakit katup reumatik meningkatkan kemungkinan terjadinya FA dan mempunyai risiko empat kali lipat untuk terjadinya komplikasi tromboemboli. Pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri, kejadian FA ditemukan pada satu di antara lima pasien. FA juga dapat merupakan tampilan awal dari perikarditis akut dan jarang pada tumor jantung seperti miksoma atrial. Aritmia jantung lain seperti sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW) dapat berhubungan dengan FA. Hal yang menguntungkan adalah apabila dilakukan tindakan ablasi pada jalur aksesori ekstranodal yang menjadi penyebab sindrom ini, akan mengeliminasi FA pada 90% kasus. Aritmia lain yang berhubungan dengan FA misalnya takikardia atrial, AVNRT (*AtrioVentricular Nodal Reentrant Tachycardia*) dan bradiaritmia seperti *sick sinus syndrome* dan gangguan fungsi sinus node lainnya.

Dari beberapa literatur didapatkan penyebab yang paling sering dari FA adalah hipertensi, penyakit tiroid, penyakit jantung koroner dan diabetes melitus.[14] Diet asupan makanan, gaya hidup, stres emosional dan fisik, intake alkohol serta kafein yang berlebihan juga ikut andil dalam timbulnya FA pada seseorang.[15] 20 tahun yang lalu, FA sering dikaitkan dengan stenosis katup mitral, namun saat ini FA yang bermanifestasi sebagai akibat dari stenosis katup mitral jarang ditemukan. Untuk FA yang tidak berkaitan dengan stenosis katup mitral sering diistilahkan dengan FA non-valvular.[16]

Untuk FA yang ditimbulkan oleh penyakit sistemik non-kardiak saat ini semakin meningkat angka kejadiannya. Misalnya pada hipertensi sistemik ditemukan 45% dan diabetes melitus 10% dari pasien FA. Demikian pula pada beberapa keadaan lain seperti penyakit paru obstruktif kronik dan emboli paru akut. Tetapi pada sekitar 3% pasien FA tidak dapat ditemukan penyebabnya, atau disebut dengan *lone* FA. *Lone* FA ini dikatakan tidak berhubungan dengan risiko tromboemboli yang tinggi pada kelompok usia muda, tetapi bila terjadi pada kelompok usia lanjut risiko ini tetap akan meningkat.

Untuk mengetahui kondisi yang kemungkinan berhubungan dengan kejadian FA tersebut harus dicari kondisi yang berhubungan dengan kelainan jantung maupun kelainan di luar jantung. Kondisi-kondisi yang berhubungan dengan kejadian FA dibagi berdasarkan:

Penyakit Jantung yang Berhubungan dengan FA:

- Penyakit jantung koroner
- Kardiomiopati dilatasi
- Kardiomiopati hipertrofik
- Penyakit katup jantung : reumatik maupun non-reumatik
- Aritmia jantung : takikardia atrial, fluter atrial, AVNRT, sindrom WPW, *sick sinus syndrome*.
- Perikarditis

Penyakit di luar Jantung yang berhubungan dengan FA:

- Hipertensi sistemik
- Diabetes melitus
- Hipertiroidisme
- Penyakit paru: penyakit paru obstruktif kronik, hipertensi pulmonal primer, emboli paru akut
- Neurogenik : sistem saraf autonom dapat mencetuskan FA pada pasien yang sensitif melalui peninggian tonus vagal atau adrenergik.

KLASIFIKASI FIBRILASI ATRIAL

Klasifikasi FA banyak berubah seiring dengan perkembangan waktu. PAda tahun 2006 gabungan *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA) dan *European Society of Cardiology* (ESC) membuat klasifikasi FA secara bersama. Klasifikasi tersebut dapat dilihat di tabel 2.

Secara klinis, FA dibedakan menjadi 5 tipe berdasarkan bentuk dan lama aritmia berlangsung, yakni : saat pertama kali didiagnosa, paroksismal, persisten, *long-standing persistent* dan permanen fibrilasi atrial.[13]

1. Setiap pasien yang menunjukkan irama FA yang pertama kali dikategorikan sebagai pasien dengan **diagnosis FA pertama kali**, terlepas dari durasi dari aritmia atau bentuk dan keparahan gejala yang berhubungan dengan irama FA tersebut.
2. **Paroksismal FA**, akan kembali sendiri ke irama normal, biasanya dalam 48 jam. Walaupun FA paroksismal dapat berlanjut hingga 7 hari, patokan 48 jam penting, setelah melewati patokan ini kemungkinan konversi spontan rendah dan antikoagulasi harus dipertimbangkan
3. **FA Persisten**, muncul ketika episode FA berlangsung lebih dari 7 hari atau membutuhkan kardioversi, baik dengan obat atau dengan kardioversi arus searah (DCC).
4. ***Long-standing persistent* AF**, ketika berlangsung FA berlangsung ≥ 1 tahun dan ketika telah diputuskan suatu strategi pengendalian ritme.
5. **FA Permanen** merupakan munculnya aritmia yang sudah dapat diterima oleh pasien (dan dokter). Intervensi pengendalian irama tidak diterapkan pada pasien dengan FA yang permanen.

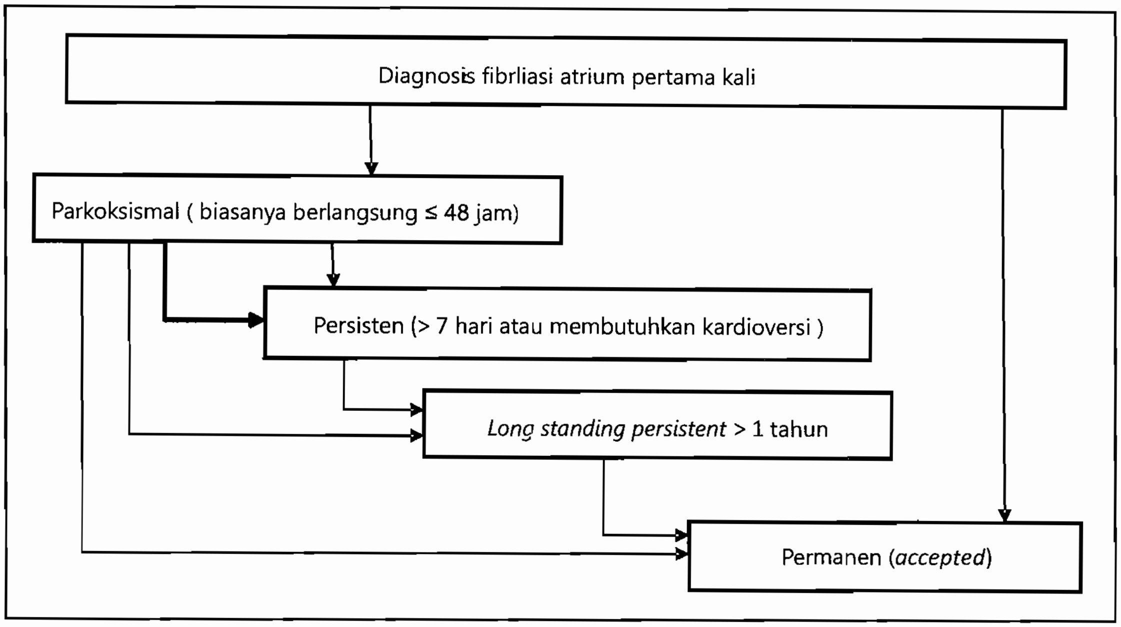
Klasifikasi ini bermanfaat dalam tatalaksana pasien FA, terutama ketika gejala yang berhubungan dengan irama FA tersebut. Banyak keputusan terapetik yang membutuhkan pertimbangan dari berbagai faktor individual pasien dan komorbiditas.

Silent AF (asimptomatis) dapat bermanifestasi sebagai FA dari hasil komplikasi (stroke iskemik atau takikardiomiopati) atau mungkin didiagnosis sebagai hasil EKG yang oportunistik. *Silent AF* dapat muncul sebagai salah satu bentuk temporal dari FA.

Pada perkembangannya seorang penderita FA biasanya akan mengalami perburukan atau perkembangan penyakitnya kearah FA permanen. Hal ini terlihat jelas dalam gambar 1 di bawah ini.

Tabel 2. Klasifikasi FA Berdasarkan ACC/AHA/ESC 2006 *Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation*[16]

Tipe Atrial Fibrilasi	Karakteristik
Kronik / permanen	Atrial fibrilasi menetap yang tidak responsif terhadap kardioversi, kardioversi tidak dilakukan kembali
Lone	Terjadi pada pasien yang berusia kurang dari 60 tahun dan yang tidak memiliki gejala klinis atau kelainan dari EKG
Non valvular	Bukan disebabkan oleh penyakit katup, katup protesa atau perbaikan katup
Paroksismal	Episode akan kembali secara spontan
Persisten	Paroksismal atrial fibrilasi yang menetap dalam 7 hari atau atrial fibrilasi yang hanya dapat dihilangkan dengan kardioversi
Rekuren	Dua atau lebih episode atrial fibrilasi
Sekunder	Disebabkan oleh dua penyebab yang terpisah (contoh : infark miokardial, operasi jantung, penyakit paru, hipertiroid)


Diagnosis fibrliasi atrium pertama kali
Parkoksismal (biasanya berlangsung ≤ 48 jam)
Persisten (> 7 hari atau membutuhkan kardioversi)
Long standing persistent > 1 tahun
Permanen (accepted)

Gambar 1. Klasifikasi fibrilasi atrial dan perkembangannya

Prinsip Mekanisme Elektrofisiologi FA [13]

1. **Faktor atrial**

   Berbagai penyakit pada jantung dapat memicu suatu proses perubahan struktur *remodeling* pada jantung, baik di ventrikel dan atrium, perubahan yang terjadi perlahan namun pasti. Pada atrium, proliferasi dan perubahan pada fibroblas. Hal ini yang menjadi cikal bakal proses dari fibrilasi atrial. *Remodeling* struktur mengakibatkan gangguan penghantaran elektrik diantara otot, dan penghantaran lokal yang heterogen mencetuskan suatu irama inisiasi FA. Setelah terjadi fibrilasi atrial, terjadi perubahan dari elektro fisiologis, fungsi mekanik dan struktur atrial. Terjadi pemendekan dari periode refrakter yang efektif pada hari pertama fibrilasi atrial. Pemendekan ini disebabkan oleh ketidakseimbangan dari ion Ca^{2+} dan K^{+} di dalam sel.

2. **Mekanisme elektrofisiologi**

   Mekanisme selular dari aktivitas fokal mencetuskan terjadinya *reentry*. Karena pemendekan dari periode refrakter pada serat miosit, vena pulmoner cenderung berpotensi untuk mencetuskan terjadinya atrial takiaritmia. Ablasi dilakukan pada lokasi dimana terdapat frekuensi yang sangat tinggi, ablasi biasanya dilakukan dekat dengan persimpangan antara vena pulmoner dan atrium kiri. Diharapkan terjadi pemanjangan siklus FA dan konversi kembali ke irama sinus pada pasien-pasien dengan FA paroksismal, sedangkan pada pasien dengan FA persisten frekuensi fokal yang tinggi menyebar di seluruh atrium, sehingga sulit untuk dilakukan ablasi dan konversi untuk kembali ke irama sinus lebih sulit didapat.

   Hipotesis *wavelet* multipel

   Pada hipotesis ini, FA disebabkan adanya gelombang yang independen, kacau dan saling bertabrakan di otot atrial, gelombang tersebut sebenarnya akan saling meniadakan satu sama lain, namun bila jumlah cetusan gelombang masih cukup banyak, tetap dapat menimbulkan FA. Pasien dengan FA paroksismal dapat ditentukan sumber dari aritmianya, dimana upaya ini seringkali sulit ditemukan pada pasien yang memiliki fibrilasi yang permanen.

3. **Predisposisi genetik**

   Pengaruh genetik terhadap fibrilasi atrial belum sepenuhnya diketahui. Fibrilasi atrial memiliki pengaruh dari elemen genetik. Sindrom QT(gelombang panjang maupun pendek) dan Brugada sindrom berhubungan dengan aritmia supraventrikular (termasuk FA). Selain itu FA juga berhubungan dengan hipertrofi kardiomiopati, suatu bentuk pre-eksitasi ventrikular dan hipertrofi atrium kiri yang berhubungan dengan mutasi dari gen PRKAG. Selain itu juga dapat disebabkan dari mutasi dalam coding peptida atrial natriuretik, mutasi *channel* SCN5A, peningkatan fungsi pada *channel* potasium di jantung

MANIFESTASI KLINIS FIBRILASI ATRIAL

FA dapat simptomatik dapat pula asimptomatik. Gejala-gejala FA sangat bervariasi tergantung dari kecepatan laju irama ventrikel, lamanya FA, penyakit yang mendasarinya. Sebagian mengeluh berdebar-debar, sakit dada terutama saat beraktivitas, sesak napas, cepat lelah, sinkop atau gejala tromboemboli. FA dapat mencetuskan gejala iskemik pada FA dengan dasar penyakit jantung koroner. Fungsi kontraksi atrial yang sangat berkurang pada FA akan menurunkan curah jantung dan dapat menyebabkan terjadi gagal jantung kongestif pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri.

Deteksi Awal FA[13]

Nadi yang ireguler biasanya dicurigai disebabkan oleh FA, butuh pemeriksaan lebih lanjut dengan EKG, Aritmia yang panjang (setidaknya dalam 30 detik pengukuran EKG) dapat digolongkan sebagai FA. Tidak terdapat peningkatan kemungkinan terjadinya komplikasi berdasarkan panjang atau pendeknya gelombang FA yang ditimbulkan, namun risiko terjadi komplikasi dapat dilihat dari seberapa lama gelombang FA tersebut terjadi.

Evaluasi klinik pada pasien FA meliputi :

- Anamnesis :
  1. Dapat diketahui tipe FA dengan mengetahui lama timbulnya (episode pertama, paroksismal, persisten, permanen)
  2. Menentukan beratnya gejala yang menyertai: berdebar-debar, lemah, sesak napas terutama saat aktivitas, pusing, gejala yang menunjukkan adanya iskemia atau gagal jantung kongestif
  3. Penyakit jantung yang mendasari, penyebab lain dari FA misalnya hipertiroid.
- Pemeriksaan Fisis:
  1. Tanda vital: denyut nadi berupa kecepatan dan regularitasnya, tekanan darah
  2. Tekanan vena jugularis
  3. Ronki pada paru menunjukkan kemungkinan terdapat gagal jantung kongestif
  4. Irama gallop S3 pada auskultasi jantung menunjukkan kemungkinan terdapat gagal jantung kongestif, terdapatnya bising pada auskultasi kemungkinan adanya penyakit katup jantung
  5. Hepatomegali: kemungkinan terdapat gagal jantung kanan
  6. Edema perifer: kemungkinan terdapat gagal jantung kongestif
- Laboratorium: hematokrit (anemia), TSH (penyakit gondok), enzim jantung bila dicurigai terdapat iskemia jantung.
- Pemeriksaan EKG: dapat diketahui antara lain irama (verifikasi FA), hipertrofi ventrikel kiri, pre-eksitasi ventrikel kiri, sindrom pre-eksitasi (sindrom WPW), identifikasi adanya iskemia
- Foto rontgen toraks
- Ekokardiografi untuk melihat antara lain kelainan katup, ukuran dari atrium dan ventrikel, hipertrofi ventrikel kiri, fungsi ventrikel kiri, obstruksi *outflow* dan TEE (*Trans Esophago Echocardiography*) untuk melihat trombus di atrium kiri.
- Pemeriksaan fungsi tiroid. Pada FA episode pertama bila laju irama ventrikel sulit dikontrol.
- Uji latih : identifikasi iskemia jantung, menentukan adekuasi dari kontrol laju irama jantung
- Pemeriksaan lain yang mungkin diperlukan adalah *holter monitoring,* studi elektrofisiologi.

Stratifikasi Beratnya Fibrilasi Atrial

Stratifikasi beratnya FA dapat ditegakkan dengan menggunakan skor EHRA IV (*European Heart Rhythm Association* IV)[13] sebagai berikut:

Kelas EHRA	Keterangan
EHRA I	Tidak ada keluhan
EHRA II	Ringan, aktivitas sehari-hari tidak terganggu
EHRA III	Berat, aktivitas sehari-hari terganggu
EHRA IV	Sangat berat, tidak dapat beraktivitas

DIAGNOSIS BANDING[13]

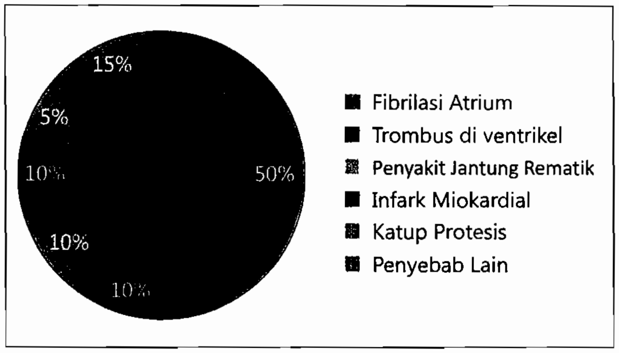
Berbagai gelombang yang memiliki RR interval yang panjang dan cepat (aritmia supraventikular, atrial takikardi dan atrial flutter) menyerupai fibrilasi atrial, namun takikardi atrial dan *atrial flutter* biasanya menunjukkan gambaran siklus atrial yang lebih panjang yaitu ≥ 200 ms. Bila terdapat aktivitas ventrikel yang meningkat, dapat dilakukan Manuver Valsava, pijat carotis atau pemberian Adenosin IV untuk menentukan apakah irama tersebut benar berasal dari atrial atau bukan.

KOMPLIKASI

FA dapat mengakibatkan terjadi beberapa komplikasi yang dapat meningkatkan angka morbiditas maupun mortalitas. Pada pasien dengan sindrom WPW dan konduksi yang cepat melalui jalur ekstranodal yang memintas nodus atrioventrikular, dimana pada saat terjadi FA disertai pre-eksitasi ventrikular, dapat berubah menjadi fibrilasi ventrikel dan menyebabkan kematian mendadak. Pada keadaan seperti ini ablasi dengan radiofrekuensi sangat dianjurkan. FA yang disertai dengan laju irama ventrikel yang cepat serta berhubungan dengan keadaan obstruksi jalur keluar dari ventrikel atau terdapat stenosis mitral, dapat menyebabkan terjadinya hipotensi dan perubahan keadaan klinis.

Beberapa komplikasi lain dapat terjadi pada *atrial flutter* dengan laju irama ventrikel yang cepat. Laju ventrikel yang cepat ini bila tidak dapat terkontrol dapat menyebabkan kardiomiopati akibat takikardia persisten. Di antara komplikasi yang paling sering muncul dan membahayakan adalah tromboemboli, terutama stroke.

Peningkatan risiko terjadi stroke pada pasien FA disebabkan karena darah berjalan lebih lambat di dalam jantung seiring dengan terjadinya fibrilasi yang menghambat tekanan tinggi yang seharusnya terjadi di sepanjang jantung dan arteri. FA dikatakan memiliki peran sedikitnya 15-20 % dari seluruh angka kejadian stroke.[17]



Gambar 2. Stroke dilihat dari penyebabnya

Risiko Stroke pada Pasien Fibrilasi Atrial

Pasien dengan FA yang berlangsung < 48 jam dan tanpa risiko stroke dapat diberikan *low molecular weight heparin* (LMWH), namun apabila FA berlangsung lebih dari 48 jam atau diragukan durasi terjadinya aritmia, dapat digunakan *Transesofageal Echocardiography* untuk melihat adanya trombus di dalam jantung terutama di *Left Atrial Appendages* (LAA)[13].Pasien dengan FA paroksimal yang memiliki faktor risiko, memiliki kemungkinan yang sama dengan pasien dengan persisten dan permanen untuk mengalami stroke.

Tabel 3. Risiko Terjadinya Stroke pada Pasien FA Menurut Skor CHA_2DS_2VASc[13]

Faktor Risiko Mayor	Faktor Risiko "Non-mayor"
Riwayat stroke, TIA atau *systemic embolism*	Gagal jantung (*moderate-severe systolic dysfunction*), LV EF ≤40 %
Usia ≥ 75 tahun	Hipertensi- Diabetes melitus
	Jenis kelamin wanita- Usia 65 hingga 74 tahun
	Penyakit vaskular

Tabel 4. Faktor Risiko dan Skor CHA_2DS_2VASc[13]

Faktor risiko	Skor
C = *Congestive Heart Failure* Gagal jantung kongestif/ disfungsi LV	1
H = Hipertensi	1
A_2 = *Age* (Usia ≥ 75)	2
D = Diabetes melitus	1
S_2 = Riwayat Stroke/ TIA/ Tromboemboli	2
V = Penyakit vaskular	1
A = *Age* (Usia 65-74)	1
Sc = *Sex Category* (perempuan)	1
Total skor	**9**

Total skor 9, faktor risiko usia dapat bervariasi, mulai dari 0, 1, atau 2

Tabel 5. Faktor Risiko Terjadinya Stroke Dibandingkan dengan Skor CHA_2DS_2VASc[13]

Skor CHA_2DS_2VASc	Pasien (n= 7329)	*Adjusted stroke rate* (%/tahun)
0	1	0 %
1	422	1,3 %
2	1230	2,2 %
3	1730	3,2 %
4	1718	4,0 %
5	1159	6,7 %
6	679	9,8 %
7	294	9,6 %
8	82	6,7 %
9	14	15,2 %

Beberapa ahli mengatakan bahwa skor CHA_2DS_2VASc terlalu sulit atau memiliki kecenderungan untuk mendapatkan hasil > 2. Maka ada yang masih suka memakai scoring yang terdahulu yaitu skor $CHADS_2$. Skoring tersebut dapat dilihat pada tabel 6, di bawah ini.

Tabel 6. Skoring $CHADS_2$

Kriteria risiko CHADs	Skor
C = Gagal jantung	1
H = Hipertensi	1
A = Usia > 75 tahun	1
D = Diabetes Melitus	1
S_2 = Riwayat stroke atau TIA	2

PENATALAKSANAAN FIBRILASI ATRIAL

Tujuan yang ingin dicapai dalam penatalaksanaan FA adalah mengembalikan ke irama sinus, mengontrol laju irama ventrikel dan pencegahan komplikasi khususnya tromboemboli.Dalam penatalaksanaan FA perlu diperhatikan apakah pada pasien tersebut dapat dilakukan konversi ke irama sinus atau cukup dengan pengontrolan laju irama ventrikel. Pada pasien yang masih dapat dikembalikan ke irama sinus perlu segera dilakukan konversi, sedangkan pada FA permanen sedikit sekali kemungkinan atau tidak mungkin dikembalikan ke irama sinus, alternatif pengobatan dengan menurunkan laju irama ventrikel harus dipertimbangkan.

Berikut manajemen pengelolaan pasien dengan atrial fibrilasi menurut NHS (GRASP-AF *tool*)

1. Penemuan pasien dengan fibrilasi atrial
2. Pertimbangkan faktor risiko
3. Hitung skor CHA_2DS_2VASc atau $CHADS_2$
4. Ketahui pengobatan yang sedang dijalani saat ini
5. Pertimbangkan apakah pasien perlu mendapatkan antikoagulan atau tidak
6. Ketahui faktor risiko stroke pada pasien

KARDIOVERSI

Pengembalian ke irama sinus pada FA akan mengurangi gejala, memperbaiki hemodinamik, meningkatkan kemampuan latihan, mencegah komplikasi tromboemboli, mencegah kardiomiopati, mencegah remodeling elektroanatomi dan memperbaiki fungsi atrium. Kardioversi dapat dilakukan secara elektrik atau farmakologis. Kardioversi farmakologis kurang efektif dibandingkan dengan kardioversi elektrik. Risiko tromboemboli atau stroke emboli tidak berbeda antara kardioversi elektrik dan farmakologi sehingga rekomendasi pemberian antikoagulan sama pada keduanya.

Kardioversi Farmakologis

Kardioversi farmakologis paling efektif bila dilakukan dalam 7 hari setelah terjadinya FA. Klasifikasi obat anti aritmia dan obat-obat yang dianjurkan dapat dilihat pada tabel 7.Dalam pemberian obat anti aritmia efek samping obat-obat tersebut harus diperhatikan. Salah satu efek samping obat anti aritmia adalah pro-aritmia. Untuk mengurangi timbulnya pro-aritmia maka dalam memilih obat perlu diperhatikan keadaan pasien.

Pasien dengan denyut ventrikular yang tidak normal dan iregular dapat menyebabkan gejala dan distress hemodinamik pada pasien dengan FA. Pasien dengan respons ventrikular yang sangat cepat (*rapid ventricular response*) membutuhkan Beta bloker oral atau *Non Dihidropiridin Calcium Channel Blocker*. Verapamil dan Metoprolol banyak digunakan untuk memperlambat konduksi nodus aterioventrikular yang sangat cepat. Target utama denyut ventrikular dalam pengobatan FA adalah 80-100 kali per menit. Amiodaron dapat digunakan pada beberapa pasien, terutama yang mengalami penurunan fungsi dari ventrikel kiri. FA dengan denyut ventrikular yang lebih lambat dapat berespons terhadap Atropin (0,5-2 mg intravena), namun banyak pasien yang menunjukkan gejala bradiaritmia membutuhkan kardioversi segera atau penggunaan pemacu denyut jantung sementara yang diletakkan di ventrikel kanan.[13]

Walaupun penerapan kardioversi secara farmakologis lebih sedikit keberhasilannya dibanding menggunakan kardioversi elektrik, namun kelebihannya adalah kardioversi dengan farmakologis tidak membutuhkan sedasi atau anestesi dan dapat menjadi pilihan bagi pengobatan untuk mencegah rekurensi dari FA. [13]

Tabel 7. Obat yang Digunakan untuk Kardioversi Farmakologis[13]

Jenis obat	Dosis	Dosis *follow up*	Risiko
Amiodaron	5mg/kgBB i.v dalam 1 jam	50mg/jam	Flebitis, hipotensi, memperlambat irama ventrikular.
Flecainide	2mg/kgBB iv dalam 10 menit atau 200 mg per oral	-	Tidak disarankan bagi pasien dengan penyakit jantung struktural sebelumnya, QRS memanjang, ameningkatkan irama ventrikular
Ibutilide	1 mg iv dalam 10 menit	1 mg iv dalam 10 menit setelah jeda 10 menit dari dosis pertama	QT interval memanjang, torsades de pointes, perhatikan kemunculan gelombang T-U
Propafenone	2mg/kgBB iv dalam 10 menit atau 450 mg per oral		Tidak disarankan bagi pasien dengan penyakit jantung struktural sebelumnya, QRS memanjang, meningkatkan irama ventrikular
Vernakalant	3 mg/kgBB iv dalam 10 menit	Pemberian kedua 2 mg/kgBB iv dalam 10 menit setelah jeda 15 menit dari dosis pertama	Baru disetujui, sedang dilakukan uji klinis

Selama pasien menjalani kardioversi farmako ogis, mereka harus di bawah pengawasan terus menerus dan harus dilakukan monitoring EKG selama proses infus obat antiaritmia, untuk dapat mengawasi berbagai risiko seperti ventrikular proaritmia, sinus node arrest atau blok atrioventrikular. Pengobatan lanjutan (*Pill-in-the-pocket therapy*) sebaiknya dilanjutkan bagi pasien yang melakukan rawat jalan. Penggunaan obat Proparfenon secara oral dilaporkan sebesar 45% pasien mengalami perubahan kembali ke irama sinus (55 dari 119 pasien) dibandingkan dengan pemberian plasebo 18% (22 dari 121 pasien).[13]

Kardioversi Elektrik

Pasien FA dengan hemodinamik yang tidak stabil akibat laju irama ventrikel yang cepat disertai tanda iskemia, hipotensi, sinkop perlu segera dilakukan kardioversi elektrik. Kardioversi elektrik dimulai dengan 100 Joule (bifasik). Bila tidak berhasil dapat dinaikkan menjadi 200 Joule. Pasien dipuasakan dan dilakukan anestesi dengan obat anestesi kerja pendek.

Untuk pasien yang stabil, *Transesophageal Echocardiography* (TEE) sebaiknya dilakukan sebelum melakukan kardioversi secara elektrik, kecuali FA berlangsung <48 jam atau pasien telah mendapatkan antikoagulan oral 3 minggu sebelumnya. Kardioversi dinyatakan berhasil apabila didapatkan satu atau dua gelombang P setelah kardioversi. Penelitian terbaru menyebutkan peletakan elektroda secara anterioposterior lebih efektif daripada peletakan secara anterolateral. Kardioversi dapat diulang dan direposisi kembali letak elektrodanya apabila tidak berhasil untuk menghilangkan aritmia. Setidaknya diperlukan monitoring selama 3 jam setelah pasien mendapatkan kardioversi elektrik sebelum pasien meninggalkan rumah sakit.Pada pasien yang menggunakan implan pacu jantung, elektroda harus diletakkan setidaknya 8 cm dari baterai pacu jantung, dan direkomendasikan untuk meletakkan elektroda secara antero-posterior.[13]

Ada 3 macam rekurensi FA yang dapat terjadi :

1. Rekurensi FA segera yang terjadi dalam menit-menit pertama setelah kardioversi elektrik
2. Rekurensi FA terjadi dalam 5 hari pertama setelah dilakukan kardioversi elektrik
3. Rekurensi terjadi lama setelah dilakukan kardioversi elektrik

Faktor yang dapat memicu kembali terjadinya rekurensi FA antara lain adalah usia, durasi FA sebelum dilakukan kardioversi, rekurensi FA sebelumnya, penebalan atrium kiri, adanya penyakit jantung koroner, gangguang katup dan kelainan paru.[13]

Premedikasi dengan obat antiaritmia sebelumnya (Amiodaron, ibutilide, sotalol, flecainide dan propafone) dapat meningkatkan peluang untuk kembalinya ke irama sinus.

Komplikasi kardioversi elektrik[13]

1. Kejadian trombo-embolik sebesar (1-2 %), namun kejadian ini diminimalisir dengan pemberian anti-koagulan atau pemeriksaan trombus di atrium kanan sebelumnya.
2. Luka bakar
3. Aritmia yang berbahaya (Ventrikular takikardi dan fibrilasi)
4. Hipotensi dan edema paru (jarang)

Tromboemboli merupakan komplikasi yang dapat terjadi setelah kardioversi baik kardioversi elektrik, farmakologis, maupun kardioversi spontan. Kejadian tromboemboli setelah kardioversi pada pasien FA tanpa pemberian antikoagulan antara 1,5-3%.Byerkeland dan Orning melaporkan insiden tromboemboli pasca kardioversi tanpa pemberian antikoagulan 5,3% sedangkan yang mendapatkan antikoagulan 0,8%.

Setelah kardioversi kontraksi mekanik atrium kiri masih belum pulih (*atrial stunning*) sampai 2-4 minggu setelah kardioversi sehingga ada kemungkinan terbentuknya trombus baru yang dapat lepas pada periode pasca kardioversi. Oleh karena itu antikoagulan diberikan sampai empat minggu pasca kardioversi untuk mencegah pembentukan trombus baru selama periode *atrial stunning* dan mencegah pembentukan trombus apabila setelah kardioversi, FA timbul kembali. Trombus yang terbentuk di atrium kiri memerlukan waktu kurang lebih 2 minggu untuk mengalami organisasi dan melekat erat pada dinding atrium sehingga tidak mudah lepas bila atrium berkontraksi setelah kembali ke irama sinus. Pemberian warfarin akan mempercepat proses organisasi trombus, penempelan pada dinding atrium dan resolusi trombus.

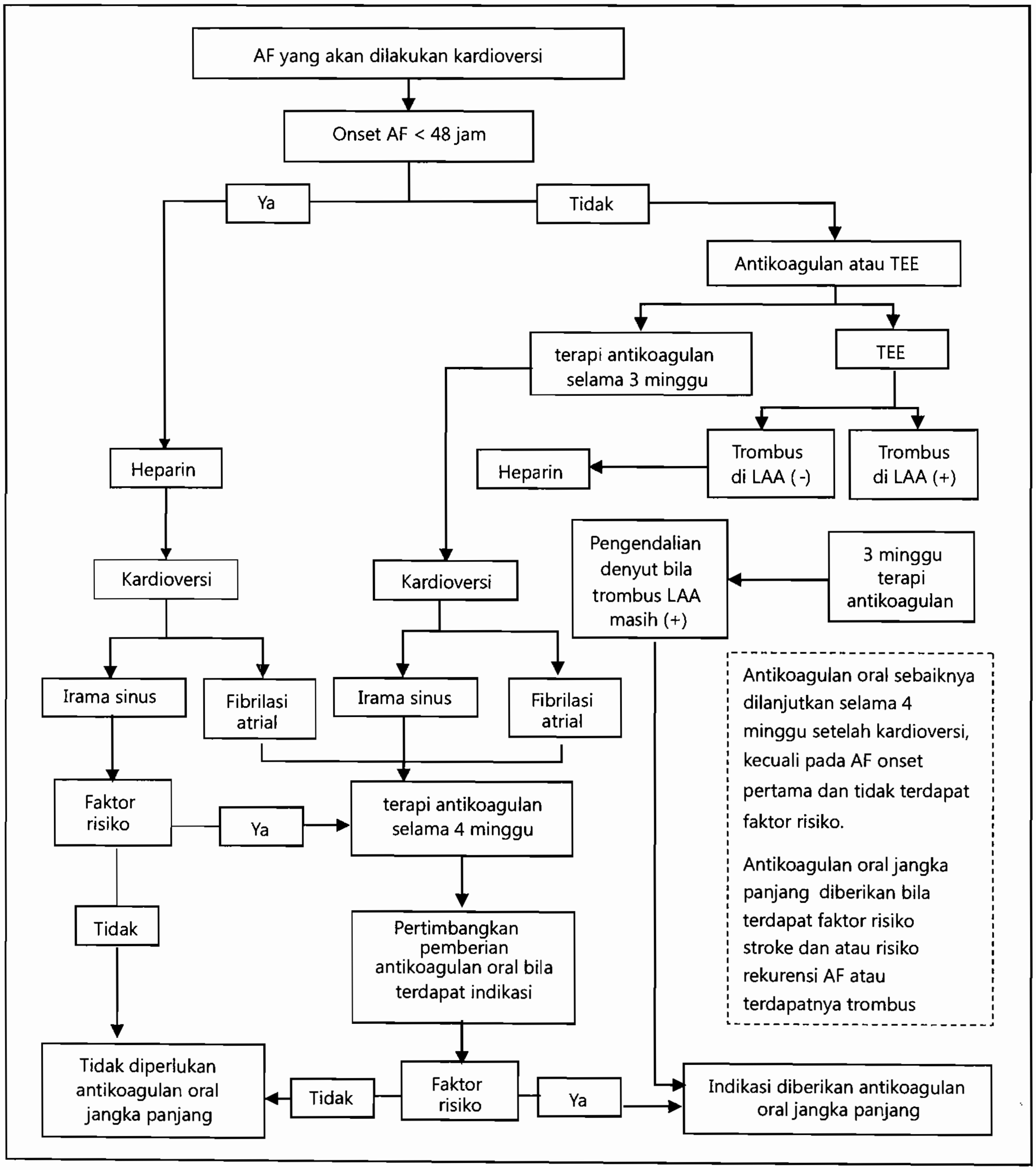
Pada pasien FA yang timbul lebih dari 48 jam atau tidak diketahui lamanya dianjurkan pemberian warfarin dengan target INR 2-3 diberikan 3 minggu sebelum kardioversi dan dilanjutkan 4 minggu pasca kardioversi. Manning menganjurkan pemeriksaan TEE sebelum kardioversi. Pasien diberikan heparin bila tidak ditemukan trombus, dilakukan kardioversi dan diberikan antikogulan sampai 4 minggu pasca kardioversi.

Pada studi multisenter *Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography* (*ACUTE*) kejadian tromboemboli 0,8% pada strategi dengan pemeriksaan TEE, sedangkan pada strategi konvensional 0,5% tidak ada perbedaan yang bermakna. Waktu yang diperlukan untuk kardioversi lebih pendek dengan pemeriksaanTEE. Pada FA yang berlangsung kurang dari 48 jam kemungkinan terjadinya tromboemboli pasca kardioversi sangat rendah (0,8%).

Pada beberapa kasus pembentukan trombus dapat terjadi pada FA yang kurang dari 48jam dianjurkan pemberian antikoagulan selama periode peri kardioversi.Pada pasien dengan FA yang terjadi < 48 jam dapat diberikan kardioversi setelah diberikan UFH intravena dan dilanjutkan dengan pemberian infus atau subkutan LMWH. Pada pasien dengan faktor risiko stroke, antikoagulan oral sebaiknya diberikan setelah kardioversi dan dilanjutkan seumur hidup. UFH dan LMWH sebaiknya dilanjutkan sampai INR mencapai level terapeutik. Pasien yang tidak memiliki faktor risiko tromboembolik tidak memerlukan obat anti koagulan oral.[13]

MEMPERTAHANKAN IRAMA SINUS DAN MENCEGAH REKURENSI

FA adalah penyakit kronis dan rekurensi sering terjadi baik pada FA paroksismal maupun pada FA persisten. Bila telah terjadi konversi ke irama sinus maka hal ini perlu dipertahankan dengan pengobatan profilaktik.FA yang berlangsung lebih dari 3 bulan merupakan salah satu prediktor terjadinya rekurensi. Obat antiaritmia yang sering dipergunakan untuk mempertahankan irama sinus dapat dilihat pada tabel 8.


AF yang akan dilakukan kardioversi
Onset AF < 48 jam
Ya
Tidak
Antikoagulan atau TEE
terapi antikoagulan selama 3 minggu
TEE
Trombus di LAA (-)
Trombus di LAA (+)
Heparin
Heparin
Pengendalian denyut bila trombus LAA masih (+)
3 minggu terapi antikoagulan
Kardioversi
Kardioversi
Irama sinus
Fibrilasi atrial
Irama sinus
Fibrilasi atrial
Antikoagulan oral sebaiknya dilanjutkan selama 4 minggu setelah kardioversi, kecuali pada AF onset pertama dan tidak terdapat faktor risiko.
Antikoagulan oral jangka panjang diberikan bila terdapat faktor risiko stroke dan atau risiko rekurensi AF atau terdapatnya trombus
Faktor risiko
Ya
terapi antikoagulan selama 4 minggu
Tidak
Pertimbangkan pemberian antikoagulan oral bila terdapat indikasi
Tidak diperlukan antikoagulan oral jangka panjang
Tidak
Faktor risiko
Ya
Indikasi diberikan antikoagulan oral jangka panjang

Gambar 3. Pemberian kardioversi dan terapi antikoagulan pada fibrilasi atrial. [13]

PEMILIHAN OBAT-OBAT ANTIARITMIA PADA PASIEN DENGAN KELAINAN JANTUNG

Pemilihan obat-obat antiaritmia disesuaikan dengan keadaan penyakit jantung yang diderita untuk mencegah timbulnya pro aritmia.Pada sindrom WPW digoksin tidak boleh diberikan oleh karena dapat menimbulkan kenaikan paradoksal laju ventrikel selama FA. Penyekat beta tidak menurunkan hantaran pada jalur aksesori selama periode pre-eksitasi dari FA.

PENGONTROLAN LAJU IRAMA VENTRIKEL

Obat-obat yang sering dipergunakan untuk mengontrol laju irama ventrikel adalah digoksin, antagonis kalsium (verapamil, diltiazem) dan penyekat beta. Laju irama yang dianggap terkontrol adalah di antara 60-80 kali/menit pada saat istirahat dan 90-115 kali/menit pada saat aktivitas.

Tabel 8. Dosis Obat untuk Mempertahankan Irama Sinus pada FA

Obat	Dosis Harian	Efek Samping
Amiodaron	600 mg/hari selama 4 minggu, 400 mg untuk 4 minggu dilanjutkan 200 mg	Fotosentivitas, toksisitas paru, polineuropati, kel GI, bradikardia, torsade de pointes (jarang), hepatotoksis, disfungsi tiroid
Disopyramide	3 x 100-200 mg	*Torsade de pointes*, gagal jantung, glaukoma, retensi urin, mulut kering
Dofetilide	500-1000 ug	Torsade de pointes
Flecainide	3x 100-200 mg	Takikardia ventrikular, gagal jantung kongestif, konduksi nodal AV berubah (konversi menjadi fluter atrial)
Procainamide	1000-4000 mg	*Torsade de pointes,lupus like syndrome,* gejala GI
Propafenon	3 x 150-300 mg	Takikardia ventrikular, gagal jantung kongestif, konduksi nodal AV berubah (konversi menjadi fluter atrial)
Quinidine	600-1500 mg	Torsade de pointes, keluhan sal cerna, konduksi nodal AV berubah
Sotalol	2 x 80 -160 mg	Torsade de pointes, gagal jantung kongestif, bradikardia, penyakit paru bronkospastik yang merupakan eksaserbasi dari obstruksi kronik, bradikardia
Dronedarone	2x400 mg	Dikontraindikasikan pada NYHA kelas III-IV atau gagal jantung yang tidak stabil, dalam pengobatan QT interval, kreatinin klirens <30 mg/ml. Dosis digitoksin/digoksin harus diturunkan. Dapat terjadi peningkatan serum kreatinin 0,1-0,2 mg/dl namun tidak menurunkan fungsi ginjal.[13]

Tabel 9. Obat yang Digunakan untuk Pengontrolan Laju Irama Ventrikel[13]

Obat	Dosis intravena	Dosis pemeliharaan
Beta bloker		
Metoprolol CR/XL	2,5-5 mg iv bolus dalam 2 menit dapat lebih dari 3 dosis	100-200 mg/hari
Bisoprolol	-	2,5-10 mg/hari
Atenolol	-	25-100 mg/hari
Esmolol	50-200 µg/kgBB/menit iv	-
Propranolol	0,15 mg/kgBB iv dalam 1 menit	3 x 10-40 mg
Carvedilol	-	2 x 3,125-25 mg
Non-dihidropiridin Calcium Channel antagonist		
Verapamil	0,0375-0,15 mg/kgBB iv dalam 2 menit	2x40mg, maksimal 360 mg/hari
Diltiazem	-	3x60mg, maksimal 360 mg/hari
Digitalis		
Digoksin	0,5-1 mg	0,125 - 0,5 mg/hari
Digitoksin	0,4-0,6 mg	0,05-0,1 mg/hari
Lainnya		
Amiodaron	5 mg/kg BB dalam 1 jam dan 50 mg/jam untuk dosis pemeliharaan	100 mg -200 mg/hari
Dronedaron	-	2 x 400 mg

FIBRILASI ATRIAL YANG BARU DITEMUKAN ATAU EPISODE PERTAMA FIBRILASI ATRIAL.

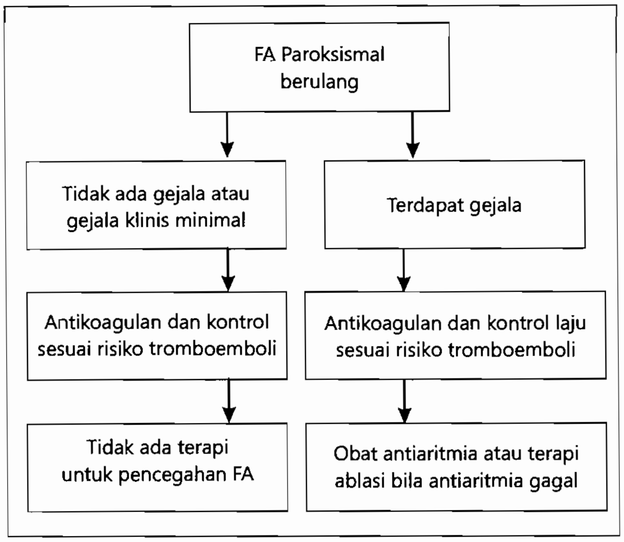
Kadang-kadang sulit menentukan apakah FA yang baru pertama ditemukan merupakan episode pertama FA. Apalagi bila gejala minimal atau asimptomatik. Pada FA paroksismal yang secara spontan kembali ke irama sinus tidak perlu pemberian obat antiaritmia untuk pencegahan rekurensi, kecuali bila FA dengan gejala-gejala hipotensi, iskemia miokard atau gagal jantung. Pemberian antikoagulan tergantung dari adanya faktor risiko tromboemboli. Pada FA persisten ada 2 pilihan dalam penatalaksanaannya. Pilihan pertama pada pasien tersebut tidak dilakukan kardioversi dan membiarkan progresivitas FA tersebut ke arah FA permanen. Pada pasien tersebut dilakukan pengontrolan laju irama ventrikel dan pemberian obat antikoagulan. Dasar pemikiran pilihan tersebut karena pemberian obat-obat antiaritmia pada pasien tersebut lebih banyak ruginya. Pilihan kedua adalah dilakukan kardioversi dan mempertahankan ke irama sinus. Sebelum dilakukan kardioversi, diberikan antikoagulan dan pengontrolan laju irama ventrikel. Pada FA yang berlangsung lebih dari 3 bulan biasanya timbul rekurensi awal setelah kardioversi maka perlu pemberian obat antiaritmia sebelum kardioversi (setelah dapat obat antikoagulan) dan diberikan selama 1 bulan.

FA paroksismal rekuren. Pada FA paroksismal yang mengalami rekurensi bila gejala-gejala minimal dan berlangsung singkat tidak perlu diberikan obat-obat antiaritmia, tetapi bila gejala-gejala tersebut mengganggu maka perlu diberikan obat-obat antiaritmia. Pada pasien tersebut dilakukan pengontrolan laju irama ventrikel dan pemberian obat antikoagulansia.

FA persisten rekuen. Pasien dengan gejala minimal dan paling sedikit pernah dicoba untuk mengembalikan ke irama sinus tetapi kembali ke FA maka dilakukan pengontrolan laju irama ventrikel dan pemberian antikoagulan. Sebaliknya bila gejala mengganggu maka dilakukan kardioversi dengan pemberian obat antiaritmia (di samping obat untuk mengontrol laju irama ventrikel dan antikoagulansia) sebelum kardioversi.

PENCEGAHAN STROKE DAN TROMBOEMBOLI

Pencegahan komplikasi tromboemboli merupakan salah satu tujuan yang penting dalam pengobatan FA. Risiko tromboemboli 7 kali lebih tinggi pada FA. Menurut studi Framingham risiko terjadinya emboli 5,6 kali lebih tinggi pada FA non valvular dan 17,6 kali pada FA valvular dibandingkan dengan kontrol. Risiko terjadinya stroke emboli pada FA meningkat pada orang usia lanjut. Pada golongan umur antara 50-59 tahun kejadian stroke emboli 6,7% dan 36,2% pada golongan umur antara 80-89 tahun. Tidak ada perbedaan risiko terjadinya stroke antara pasien dengan FA paroksismal dan FA kronik.


FA Paroksismal berulang
Tidak ada gejala atau gejala klinis minimal
Terdapat gejala
Antikoagulan dan kontrol sesuai risiko tromboemboli
Antikoagulan dan kontrol laju sesuai risiko tromboemboli
Tidak ada terapi untuk pencegahan FA
Obat antiaritmia atau terapi ablasi bila antiaritmia gagal

Gambar 2. Algoritme tatalaksana pasien FA paroksismal berulang

Kopeky melaporkan risiko stroke emboli pada *Lone AF* 2,7%. *Lone AF* pada umur kurang dari 60 tahun bukan merupakan faktor risiko stroke emboli.

Patofisiologi Terbentuknya Tromboembolik pada Fibrilasi Atrial

Pada FA aktivitas sistolik pada atrium kiri tidak teratur, terjadi penurunan *atrial flow velocities* yang menyebabkan stasis pada atrium kiri dan memudahkan terbentuknya trombus. Pada pemeriksaan TEE, trombus pada atrium kiri lebih banyak dijumpai pada pasien FA dengan stroke emboli dibandingkan dengan FA tanpa stroke emboli. Dua pertiga sampai tiga perempat stroke iskemik yang terjadi pada pasien dengan FA non valvular karena stroke emboli. Beberapa penelitian menghubungkan FA dengan gangguan hemostasis dan trombosis. Kelainan tersebut mungkin akibat dari stasis atrial tetapi mungkin juga sebagai kofaktor terjadinya tromboemboli pada FA.

Kelainan-kelainan tersebut adalah peningkatan faktor von Willebrand (faktor VII), fibrinogen, D-dimer, dan fragmen protrombin 1,2. Sohaya et al melaporkan FA akan meningkatkan agregasi trombosit, koagulasi dan hal ini dipergaruhi oleh lamanya FA.

Terapi Antitrombotik untuk Mencegah Kejadian Stroke dan Tromboembolik pada Fibrilasi Atrial

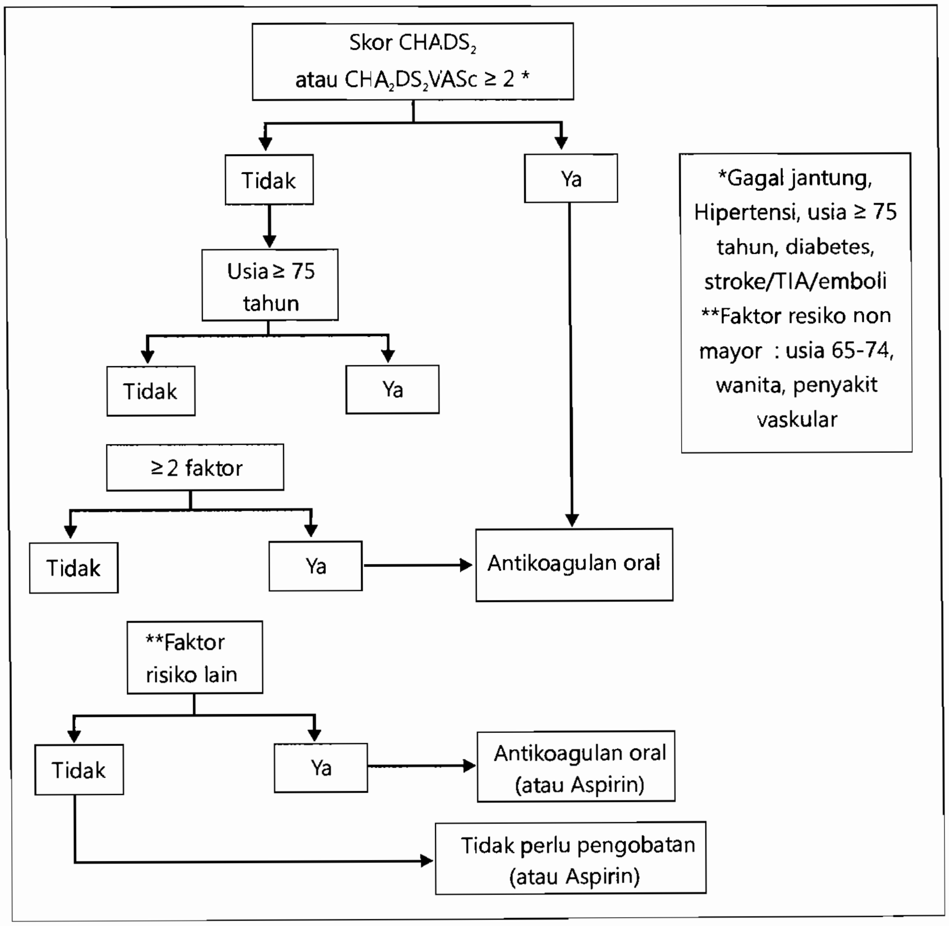
Banyak laporan mengenai efektivitas anti trombotik dalam pencegahan komplikasi tromboemboli pada FA. Pada *Atrial Fibrillation Investigator* (*AFI*), didapatkan bahwa warfarin secara bermakna menurunkan risiko stroke dari 4,5% per tahun menjadi 1,45%. Terdapat penurunan risikosebesar 68%. Warfarin menurunkan risiko stroke ada wanita 89% dan pada laki-laki 60%. Pada studi AFASAK pemberian aspirin 75 mg akan menurunkan risiko 18% (95% CI 60-58%) sedangkan pada SPAF, pemberian aspirin 325 mg menurunkan risiko 44% (95% CI 7-66%). Kombinasi dari kedua studi tersebut menurunkan risiko 36% (95% CI 4-57%). Pada metaanalisis warfarin menurunkan kejadian stroke 62% (95% CI 48-72%) penurunan risiko absolut 2,7% per tahun pada pencegahan primer dan 8,4% per tahun pada pencegahan sekunder. Warfarin lebih baik dari pada aspirin dengan penurunan risiko relatif 36% (CI 14-52%). Warfarin dan aspirin menurunkan kejadian stroke pada pasien dengan FA dan warfarin jauh lebih efektif dibandingkan aspirin.

Dosis optimal yang efektif dan aman untuk pencegahan komplikasi tromboemboli pada FA adalah INR 2,5 dengan rentang antara 2-3. Pada pasien dengan usia lebih dari 75 tahun target INR 2 dengan rentang antara 1,6-2.

Ada beberapa faktor risiko pada pasien fibrilasi atrial yang direkomendasikan untuk mendapatkan terapi antitrombotik aspirin atau warfarin untuk pencegahan emboli. rekomendasi antitrombotik pada pasien dengan FA (Tabel 10).

Tabel 10. Rekomendasikan Tromboprofilaksis pada Pasien FA Berdasarkan CHA_2DS_2VASc[13]

Kategori risiko	Skor CHA_2DS_2VASc	Antitombotik terapi yang disarankan
1 faktor risiko mayor Atau ≥ 2 faktor risiko non mayor	≥ 2	Antikoagulasi oral (seperti, vitamin K antagonis dengan INR 2,0-3,0 (target 2,5)
1 faktor risiko non mayor	1	Antikoagulasi oral atau Aspirin 75-325 mg/ hari (lebih disarankan antikoagulasi oral daripada Aspirin)
Tidak terdapat faktor risiko	0	Aspirin 75-325 mg / hari atau tidak diperlukan antitrombotik terapi (lebih disarankan tidak digunakan antitrombotik terapi dibandingkan pemberian Aspirin)


Skor CHADS2
atau CHA2DS2VASc ≥ 2 *
Tidak
Ya
Usia ≥ 75 tahun
Tidak
Ya
≥ 2 faktor
Tidak
Ya
Antikoagulan oral
*Gagal jantung, Hipertensi, usia ≥ 75 tahun, diabetes, stroke/TIA/emboli
**Faktor resiko non mayor : usia 65-74, wanita, penyakit vaskular
**Faktor risiko lain
Tidak
Ya
Antikoagulan oral (atau Aspirin)
Tidak perlu pengobatan (atau Aspirin)

Gambar 5. Skema penggunaan antikoagulan oral sebagai upaya pencegahan dari fibrilasi atrium [13]

Risiko Terjadinya Perdarahan[13]

Sebelum pasien mendapatkan antikoagulan, harus ditentukan apakah pasien berisiko untuk terjadi perdarahan, dilaporkan terjadi perdarahan intraserebral pada pasien usia lanjut dengan FA sebesar 0,1 -0,6 %. Risiko perdarahan meningkat dengan patokan INR >3,5 -4,0. Risiko perdarahan lebih rendah didapatkan bila INR 2,0-3,0.

Tabel 11. Skoring HAS-BLED untuk Menentukan Risiko Perdarahan[13]

	Karakteristik	Skor
H	Hipertensi	1
A	Abnormalitas fungsi hati dan ginjal (masing-masing 1 skor)	1 atau 2
S	Stroke	1
B	*Bleeding* (Perdarahan)	1
L	INR yang labil	1
E	*Elderly* (usia >65 tahun)	1
D	Drugs (Obat-obatan atau alkohol, masing-masing 1 skor)	1 atau 2
		Maksimal 9

Pasien dengan skor HASBLED ≥3 memiliki faktor risiko tinggi mengalami perdarahan.

Disebutkan oleh EHS-AF bahwa tidak perlu diberikan antikoagulan bila skor HAS-BLED > skor $CHADS_2$, atau skor HAS-BLED >2 dengan skor $CHADS_2$ 0/1, atau skor HAS-BLED >3 dengan skor $CHADS_2$ 2. Dengan patokan tersebut, dapat mencegah risiko perdarahan sebesar 12,1% pada pasien FA bila diberikan antikoagulan.[18]

Catatan :

Hipertensi disini didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik > 160 mmHg

Abnormalitas fungsi ginjal apabila terdapat dialisis kronil, transplantasi ginjal atau serum kreatinin ≥ 200 µmol/L

Abnormalitas fungsi hati apabila terdapat penyakit hati kronis (contoh : sirosis) atau peningkatan kadar enzim hati yang signifikan (Bilirubin >2x batas atas normal, SGOT, SGPT alkalin fostatase >3x batas atas normal)

Bleeding (perdarahan) dimaksudkan apakah terdapat riwayat atau faktor predisposisi perdarahan sebelumnya.

INR yang labil diartikan sebagai INR yang tidak stabil selama mendapatkan perawatan (<60%)

Drugs (obat-obatan dan alkohol) dinyatakan apabila pasien mengkonsumsi obat antiplatelet, NSAID atau meminum alkohol

PERAN EKOKARDIOGRAFI PADA FIBRILASI ATRIAL

Ekokardiografi sangat bermanfaat untuk evaluasi penyebab FA yaitu pada pasien dengan penyakit jantung rematik dimana terdapat kelainan katup jantung seperti stenosis mitral. Gambaran ekokardiografi tranesofageal (TEE) yang mempunyai risiko tromboemboli yang tinggi yaitu adanya disfungsi sistolik ventrikel kiri, tromus, gambaran spontaneous echo contrast, kecepatan aliran darah yang menurun < 20 cm/detik dan plak aterom kompleks pada aorta torakalis.Transesofageal echokardiogram disarankan dilakukan sebelum kardioversi, hal ini karena TEE dirasa lebih praktis dibandingkan pemberian 3 minggu obat anti koagulan oral. Waktu untuk kardioversi dapat lebih cepat dilakukan bila pada TEE tidak ditemukan trombus di atrium kiri dan LAA. Apabila ditemukan trombus di atrium kiri atau LAA, pengobatan dengan vitamin K antagonis selama 3 minggu dan TEE diulang kembali. Apabila setelah pemberian vitamin K trombus menghilang, kardioversi dapat dilakukan. Setelah pelaksanaan kardioversi, antikoagulan oral tetap harus diberikan seumur hidup. Apabila trombus masih ada, strategi untuk mengontrol ritme (*rhythm control strategy*) dapat diubah menjadi strategi pengontrolan denyut jantung (*rate control strategy*), terutama bila keluhan yang berhubungan dengan FA dapat diatasi dan berisiko tromboemboli apabila kardioversi tetap dilakukan.[13]

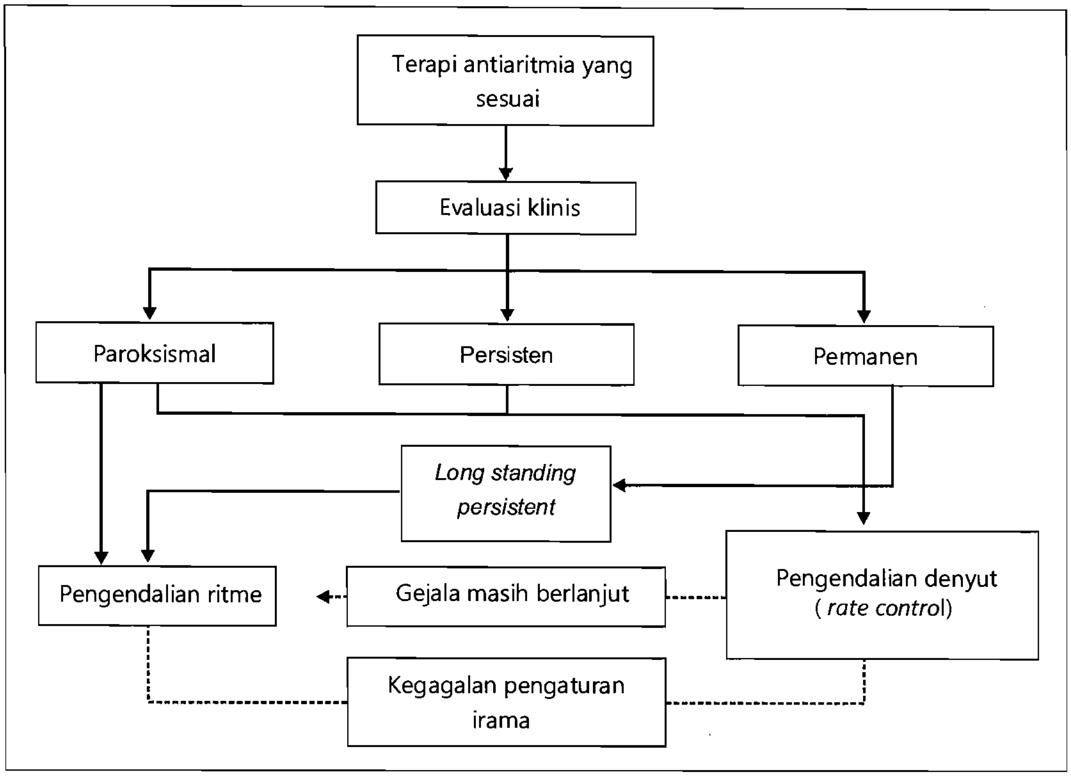
MANAJEMEN JANGKA PANJANG FIBRILASI ATRIAL[13]

Hal yang perlu diperhatikan dalam manajemen jangka panjang pasien atrial fibrilasi antara lain adalah :

1. Pencegahan terjadinya trombo-emboli
2. Mengatasi gejala klinis yang timbul
3. Manajemen yang optimal terhadap ancaman penyakit jantung yang menyertai
4. Pengontrolan denyut jantung
5. Koreksi terhadap gangguan ritme jantung

Pengontrolan denyut dan ritme jantung[13]

Sebelum memutuskan untuk melakukan pengontrolan denyut jantung, sebelumnya seorang dokter harus menentukan seberapa permanen irama AF yang terjadi, hal ini penting untuk menentukan seberapa besar kemungkinan pengembalian ritme dapat kembali. Riwayat FA yang lama, usia tua, dan keterlibatan penyakit kardiovaskular lain mempengaruhi kemungkinan kembalinya irama sinus.


Terapi antiaritmia yang sesuai
Evaluasi klinis
Paroksismal
Persisten
Permanen
Long standing persistent
Pengendalian ritme
Gejala masih berlanjut
Pengendalian denyut (*rate control*)
Kegagalan pengaturan irama

Gambar 6. Pembagian ritme dan denyut nadi berdasarkan tipe FA yang ada[13]

Pengendalian denyut diperlukan pada sebagian besar pasien dengan FA kecuali denyut jantung selama FA dalam batas normal. Pengendalian irama dapat ditambahkan bersama dengan denyut jantung jika pasien memberikan gejala walaupun dengan denyut yang terkendali, atau pengendalian ritme dapat diberikan kepada pasien dengan keluhan dan gejala yang berat, usia lebih muda dan aktivitas yang lebih tinggi. FA yang permanen dapat diatasi dengan pengendalian denyut kecuali FA ditentukan sebagai "*long-standing persistent*". FA paroksismal lebih sering dikendalikan dengan pengendalian ritme, terutama bagi yang FA simptomatis dan tidak memiliki gangguan jantung sebelumnya. Garis yang lurus menggambarkan pilihan pertama dalam pengendalian yang dilakukan, garis terputus-putus menggambarkan alternatifnya.[13]

REFERENSI

1. Stewart S HC, Hole DJ et al. A population-based study of the long- term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. . 2011.
2. Donald M. Lloyd-Jones MSTJW, MD; Eric P. Leip, MS; Martin G. Larson, ScD; Daniel Levy, MD; Ramachandran S. Vasan, MD; Ralph B. D'Agostino, PhD. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. The Framingham Heart Study. American heart association. 2004.
3. p a wolf rda. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. american heart association. 1991.
4. Jan Heeringa DAMvdK, Albert Hofman, Jan A. Kors, Gerard van Herpen,, Bruno H.Ch. Stricker TS, Gregory Y.H. Lip, and Jacqueline C.M. Witteman. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 2006.
5. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619. PubMed PMID: 22922416. Epub 2012/08/28. eng.
6. The Office of Health Economics Estimating the direct costs of atrial fibrillation to the NHS in the constituent countries of the UK and at SHA level in England 2008 [cited 2013 21 Desember]. Available from: http://www.atrialfibrillation.org.uk/files/file/Media%20Centre/AFA%20Welsh%20Report%20consumer%20release%20-%20draft1%20(11_10_10).pdf.
7. Adamson J, Beswick, A. and Ebrahim, S.,. "Stroke and Disability" in Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2004; Vol 13(No 4).
8. Friberg J BP, Scharling H, et al., editor. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation.: 14; 2003.
9. Thrall G LG, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation, editor. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation.2007.
10. AF AWARE. AF AWARE cardiology groups call for greater awareness and better education on atrial fibrillation. 2009 [cited 2013 21 Desember]. Available from: http://www.world- heart-federation.org/press/press- releases/news-details/article/af-aware- cardiology-groups-call-for-greater-awareness-and-better-education-on- atrial-fibrillation/.
11. Jorgensen HS NH, Reith J et al., editor. Acute stroke with atrial fibrillation. 1996.
12. Steger C PA, Martinek-Bregel M et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients

without: data from the Austrian Stroke registry. Eur Heart J. 2004;25:1734-4.

13. A. John Camm PK. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal. 2010.
14. Lip GY BD, Singh SP et al. ABC of atrial fibrillation. Aetiology, pathophysiology, and clinical features. BMJ. 1995.
15. 15. Royal College of Physicians. Atrial fibrillation. National clinical guideline for management in primary and secondary care. . National Collaborating Centre for Chronic Conditions.
16. Fuster V RL, Cannom DS et al.. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.. 2006.
17. Wolf PA AR, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contrib- utor to stroke in the elderly. The Framingham Study. 1987;147:1561-4.
18. 18. MD RP. HAS BLED Major Risk Bleeding: Maastricht University Medical Centre (NL); [cited 2013 22 Desember]. Available from: http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=40&fp=5150.
19. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation : executive summar Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Circulation 2006; 114: 700-52.
20. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism : a decade of progress in stroke prevention. Ann Intern Med 1999; 131: 688-95.
21. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339: 659-66.
22. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS et al. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. Lancet 1982; 1: 1142-7.
23. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med 1987; 317: 669-74.
24. Kannels WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation : the Framingham Study. Am Heart J 1983; 106: 389-96.
25. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation : Population based estimates. Am J Cardiol 1998;81: 40D-46D.
26. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation : incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. Am J Med 1995; 98: 476-84.
27. Lanzarotti CJ. Thromboembolism in chronis atrial fibrillation : is the risk underestimated ? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1506-11.
28. Lee SH, Chen SA, Tai CT et al. Comparisons of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular junction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 637-44.
29. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP et al. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal achocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. N Engl J Med 1993; 328: 750-55.
30. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In : Topol ES, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1827-61.
31. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997; 96: 2455-61.
32. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 1994; 89: 224-7
33. Peterson P, Boysen G, Godtfredsen J et al. Placebo controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complication in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet 1989; 1: 175-9.
34. Singer DE, Hughes RA, Gress DR et al. The effect of aspirin on the risk of stroke in patientswith nonrheumatic atrial fibrillation : the BAATAF Study. Am Heart J 1992; 124: 1567-73.
35. Sakata K, Kurihara H, Iwamori K et al. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997;80: 1522-7
36. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. Circulation 1994; 89: 724-30.

182

ARITMIA SUPRA VENTRIKULAR

Lukman H. Makmun

PENDAHULUAN

Aritmia dapat merupakan kelainan sekunder akibat penyakit jantung atau ekstra kardiak, tetapi dapat juga merupakan kelainan primer. Kesemuanya mempunyai mekanisme yang sama dan penatalaksanaan yang sama juga. Kelainan irama jantung ini dapat terjadi pada pasien usia muda ataupun usia lanjut.

Aritmia dapat dibagi menjadi kelompok aritmia supraventrikular dan aritmia ventrikular berdasarkan letak lokasi yaitu apakah di atrial termasuk AV node dan berkas *His* ataukah di ventrikel mulai dari infra *his bundle*. Selain itu aritmia dapat dibagi menurut denyut jantung yaitu bradikardia ataupun takikardia, dengan nilai normal berkisar antara 60-00/menit. Tergantung dari letak fokus, selain menyebabkan VES (*Ventricular Extra Systole*), dapat terjadi *Supra Ventricular Extra systole* (SVES) atau *Supra Ventricular Tachycardy* (SVT) di mana fokusnya berasal dari berkas *His* ke atas. AVNRT (*AV Nodal Reentry Tachycardia*) merupakan salah satu dari SVT di mana terjadi proses *reentry mechanism* di sekitar nodus AV. Pada bab ini akan membahas tentang aritmia dengan fokus di supra ventrikel yang bersifat takikardia.

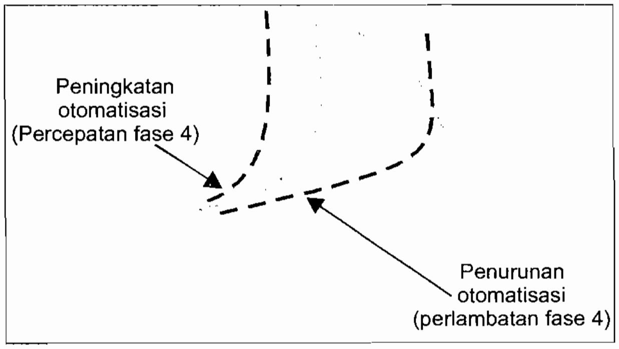
MEKANISME TAKIARITMIA

Ada beberapa teori yang menerangkan mekanisme takiaritmia, yang biasanya dipicu oleh *premature beat*. Mekanisme ini tergantung dari peran ion-ion natrium, kalium, kalsium, khususnya mengenai fungsi kanal ion, sehingga berpengaruh terhadap potensial aksi dan juga konduksi elektrisnya. Gangguan ini dibagi menjadi gangguan fungsi pembentukan impuls (rangsang) dan gangguan perbanyakan (*propagation*) impuls.

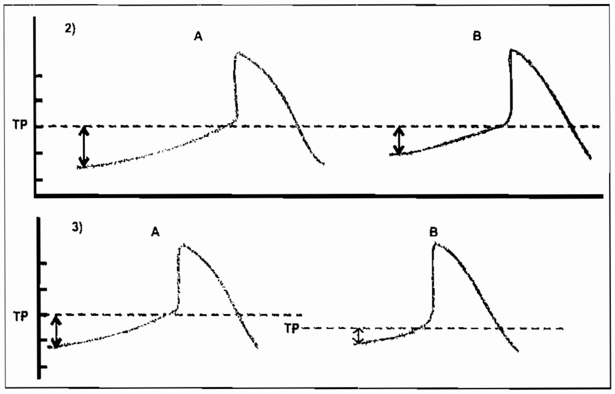
Pembentukan rangsang bertambah (*enhanced impulsed formation*) yang dapat disebabkan oleh peningkatan otomatisitas (*enhanced auto*maticity) dan aktivitas pemicu (*triggered activity*).

Peningkatan Automatisitas

Aktivitas *pacemaker* otomatis selain pada nodus SA, juga didapat pada serabut atrial khusus, serabut AV *junction* dan serabut Purkinje. Sel miokard pada keadaan normal tidak mempunyai aktivitas sebagai *pacemaker*. Peningkatan automatisitas serabut *pacemaker* laten karena terjadi depolarisasi parsial pada *resting membrane*. Terjadi perubahan kecepatan depolarisasi pada fase diastolik yaitu percepatan fase 4 sehingga automatisitas meningkat. Bila mencapai ambang rangsang, akan terjadi aksi potensial baru sehingga dengan demikian mengakibatkan peningkatan frekuensi denyut jantung. Keadaan ini didapat pada: 1) peningkatan katekolamin endogen dan eksogen, 2) gangguan elektrolit (misal hipokalemia), 3) hipoksia atau iskemia, 4) efek mekanis dan(5) obat-obatan (misal digitalis).


Peningkatan otomatisasi (Percepatan fase 4)
Penurunan otomatisasi (perlambatan fase 4)

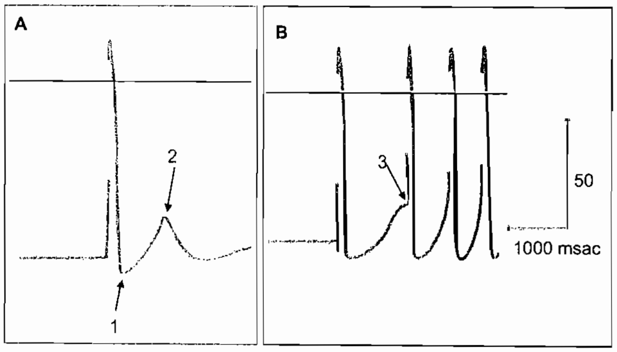
Gambar 1. Pada fase 4 potensial aksi dapat terjadi kenaikan potensial membran sehingga terjadi pemendekan atau percepatan fase 4 (fase repolarisasi diastolik) karena lebih mendekati ambang rangsang dengan akibat mudah terjadi rangsangan baru (*enhanced automaticity= accelerated*). Dapat juga terjadi pelambatan fase 4, sehingga irama melambat (*decreased automaticity = depressed*).



Gambar 2. Pada gambar atas: Ambang rangsang A normal (TP= Threshold potentiale) . Sedangkan pada B: potential membrane mendekati ambang rangsang sehingga mudah dirangsang. Pada gambar bawah: A = normal. Pada B: Ambang rangsang menurun sehingga mendekati potensial diastolic. Keduanya ini memudahkan timbul perangsangan baru.

Aktivitas Pemicu (*Triggered Activity*)

Dapat disebabkan oleh *early after depolarization*, yang terjadi pada fase 2 dan fase 3 potensial aksi atau pada after depolarisasi terlambat (*delayed*). Karena itu mekanisme ini terjadi tidak secara spontan, tetapi sudah ada gangguan elektris jantung. Setelah hiperpolarisasi akhir (*late*), Na dan Ca yang masuk ke dalam sel meningkat, sehingga terjadi gelombang sesudah (*after*) depolarisasi dan bila mencapai ambang rangsang maka akan terjadi ekstrasistol. Mekanisme ini telah diobservasi terjadi di atrial, ventrikel dan jaringan *His-Purkinje* di mana kadar katekolamin meningkat, hiperkalsemia, intoksikasi digitalis atau pada bradikardia, hipokalimia. Semua keadaan ini menghasilkan akumulasi *Ca intraselular.*



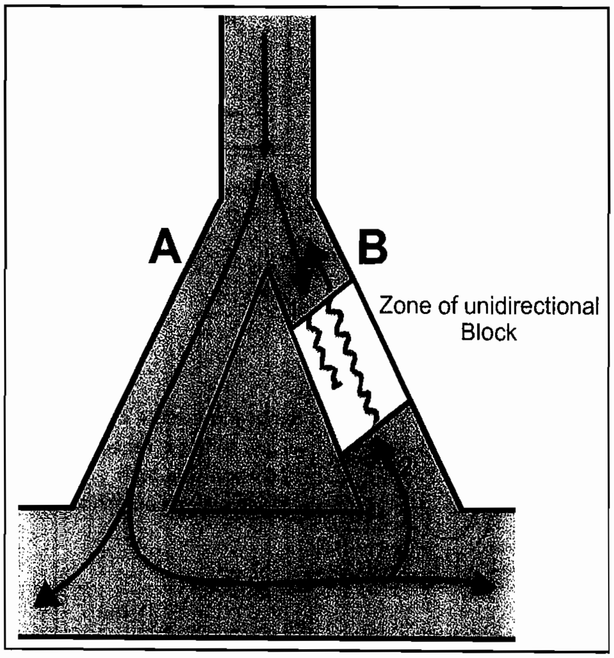
Gambar 3. Pada A: Potensial aksi yang terjadi diikuti oleh hiperpolarisasi yang terlambat (*delayed hyperpolarization*) atau identik dengan *early after depolarization* (panah 1) dan pasca depolarisasi terlambat (*delayed after depolarization*) (panah 2) B.: Potensial aksi yang terjadi diikuti pasca depolarisasi terlambat (*delayed after depolarization*) yang mencapai ambang rangsang dan nondriven potensial aksi (panah 3) yang muncul dari puncak pasca depolarisasi (*after depolarization*) menyebabkan terjadi ekstra sistol baru.

Mekanisme *Reentry*

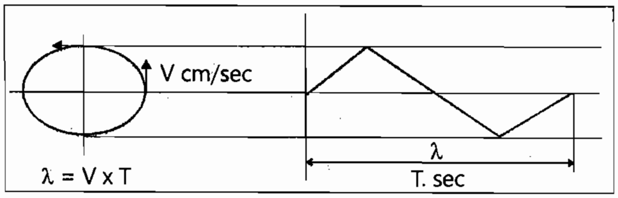
Teori ini banyak dipakai untuk menerangkan terjadinya takiaritmia paroksismal menetap (*sustain*). Persyaratan terjadinya mekanisme ini adalah: (1) adanya *blok unidirectional* pada salah satu jalan konduksi, baik sementara maupun menetap, (2) adanya jalan tambahan sehingga membentuk sirkuit tertutup, (3) Konduksi perangsangan cukup lambat, sehingga pada saat rangsang sampai di titik blok, titik tersebut sudah berada dalam fase *refrakter relative* kembali, (4) ada *extra beat* sebagai pemicu terjadinya mekanisme reentri. Secara matematis panjang gelombang = kecepatan konduksi x masa refrakter.

Perjalanan berulang dari impuls tersebut mengakibatkan timbulnya takiaritmia menetap. Contoh yang jelas mekanisme ini adalah pada sindrom WPW (*Wolff Parkinson White*) di mana terdapat jalan tambahan misal dari atrium ke ventrikel, di samping jalan normal nodus AV-*His-Purkinje*.

Perlambatan konduksi terjadi, jika terjadi fibrosis patologis karena jaringan parut (*scar*) akibat infark miokard. Blok unidireksional terjadi karena perubahan arsitektur jaringan sehingga tidak homogen sehingga menyebabkan refrakter yang inhomogen misal karena infark miokard.

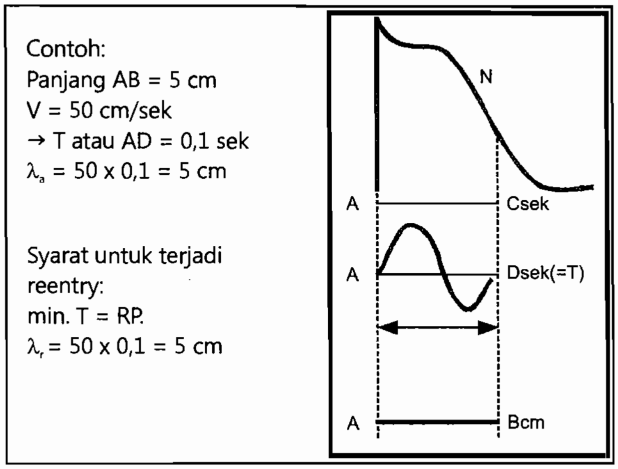


Gambar 4. skematik mekanisme reentry. A= jalan normal. B = jalan ekstra. Rangsang mengalir dari atas melalui tangan A dan B. Pada waktu sampai di B terdapat blok satu arah sehingga rangsang tersebut tidak dapat lewat. Kemudian rangsang awal tadi, ketika sampai di zona blok, area tersebut tidak lagi dalam keadaan terblokade (refrakter absolute) tetapi sudah dalam keadaan refrakter relative, sehingga dapat meliwatinya. Begitu seterusnya, rangsang melalui *circuit* tersebut.



Gambar 5. *Mathematical Reentry Mechanism* (LH Makmun,1982)

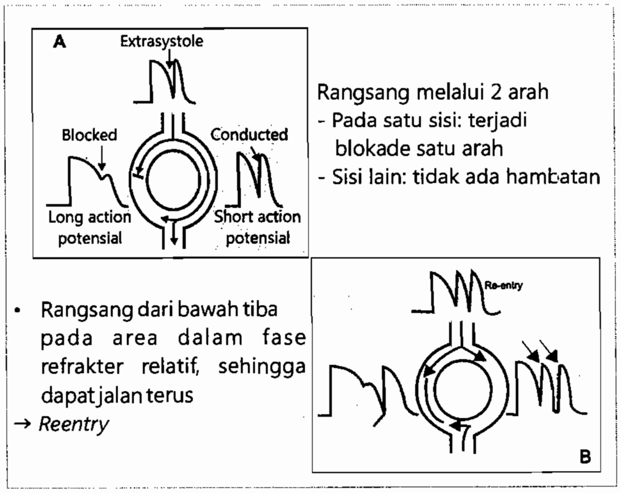
Jika suatu massa mengelilingi suatu *circuit*, akan membentuk suatu bentuk gelombang.
Misal: panjang jalan = panjang lingkaran = l atau A3 cm.
Waktu tempuh = T sek atau = AD sek.
Kecepatan (V) vcm/sek. $l = V \times T$ (l_a = anatomis).
Syarat untuk *reentry*:
Minimal T = PR (Period Refrakter). $l_a = V \times PR$ ($l_a = l_T$)



Contoh:
Panjang AB = 5 cm
V = 50 cm/sek
→ T atau AD = 0,1 sek
$\lambda_a = 50 \times 0{,}1 = 5$ cm

Syarat untuk terjadi reentry:
min. T = RP.
$\lambda_r = 50 \times 0{,}1 = 5$ cm

Gambar 6. Cara penghitungan matematik untuk terjadinya mekanisme *reentry*. (Makmun LH,1982)



Rangsang melalui 2 arah
- Pada satu sisi: terjadi blokade satu arah
- Sisi lain: tidak ada hambatan

- Rangsang dari bawah tiba pada area dalam fase refrakter relatif, sehingga dapat jalan terus

→ *Reentry*

Gambar 7. Bagan terjadinya mekanisme *reentry* setelah dipicu oleh aksi ekstra

Sinus Takikardia

Frekuensi nadi melebihi 100/menit dan biasanya bukan merupakan kelainan jantung primer, tetapi akibat sekunder karena berbagai stres, yaitu demam, kehilangan cairan, khawatir, latihan, tirotoksikosis, hipoksemia, hipotensi atau gagal jantung kongestif. Pada gambaran EKG terlihat gelombang P masih jelas dan masih diikuti oleh gelombang kompleks QRS. Masase sinus karotis bisa memperlambat takikardia.

Pengobatan: ditujukan pada penyakit primer. Lain halnya bila terdapat pada kasus gagal jantung kongestif, yaitu pemberian penyekat beta haruslah bersama dengan *inhibitor* ACE atau *Angiotensin Receptor Blocker.*

Fibrilasi Atrial: (FA)

Kelainan ini sering didapat dan dibagi menjadi paroksismal, persisten dan permanen tergantung dari cara timbul dan lamanya bertahan.

Bila timbul secara mendadak dan hilang spontan dalam waktu 2 x 24 jam, disebut paroksismal. Bila terus menerus menetap menjadi kronik disebut permanen. Sedangkan persisten adalah bila bertahan sampai 7 hari. Dapat terjadi pada manusia normal terutama karena stres emosional atau sesudah operasi, latihan, intoksikasi alkohol akut atau karena peningkatan tonus vagal. Dapat juga terjadi pada pasien jantung atau paru dengan hipoksia, hiperkapnia atau gangguan metabolik atau gangguan hemodinamik. FA persisten sering terdapat pada pasien jantung, yaitu reuma jantung, penyakit katup mitral non reuma, penyakit hipertensi kardiovaskular, penyakit paru kronik, defek septal atrial, juga pada *tirotoksikosis.* Sedangkan *lone* FA bila pasien tidak mengidap penyakit jantung.

Fibrilasi atrial dapat menimbulkan komplikasi yang berkaitan dengan (1) frekuensi ventrikel yang sangat cepat sehingga terjadi hipotensi, edema paru, angina pektoris dan dapat juga menyebabkan kardiomiopati yang disebabkan oleh takikardia (*tachycardia-mediated*). (2) Bila terlalu lambat dapat menimbulkan sinkop. (3) emboli sistemik yang biasanya terjadi pada pasien dengan demam reuma jantung dan sebagai penyebab tersering stroke non hemoragik. (4) Hilangnya kontraksi atrial sehingga mengurangi curah jantung *output* dengan akibat terjadi *fatigue.* (5) rasa khawatir (ansietas) dengan palpitasi. Pada gambaran EKG gelombang P tidak terlihat dengan jelas. Respons aksi ventrikel (gelombang kompleks QRS) tidak teratur (iregular). Hal ini terjadi karena dari sekian banyak aksi atrial, tetapi hanya sebagian impuls yang dapat meliwati nodus AV, sehingga frekuensi aksi ventrikel lebih lambat daripada aksi atrial.

Pengobatan: penyakit primer harus diobati, seperti tirotoksikosis, panas dan lainnya. Bila keadaan klinis buruk, misal hemodinamik menurun, dapat dilakukan kardioversi.

Bila keadaan masih cukup baik, dapat diberikan obat penyekat beta atau antagonis kalsium, di mana keduanya memblokade di nodus AV yaitu pada *slow conduction pathway*, dengan memperpanjang masa refrakternya. Pemberian antikoagulan sampai INR minimal 1,8 untuk mencegah emboli. Pada pasien FA kronik tujuan pengobatan adalah untuk kontrol *rate* yaitu dengan penyekat beta, atau antagonis kalsium atau digitalis.

Sedangkan pada pasien yang telah kembali ke irama sinus dapat diberikan obat-obatan golongan IC, sotalol, amiodaron untuk mempertahankan iramanya, yaitu sebagai kontrol ritme.

PENATALAKSANAAN FARMAKOLOGIS

Penyakit dasarnya seharusnya diobati juga di samping penatalaksanaan terhadap aritmianya sendiri, seperti gagal jantung, PJK, perbaikan elektrolit dan lainnya.

Pada pasien usia lanjut harus diperhatikan efek samping, berkenaan dengan sudah menurunnya fungsi hepar, renal, distribusi dengan berkurangnya volume cairan tubuh. Selain itu dilihat juga interaksi obat-obat dan juga dihindari polifarmaka.

Obat-obatan antia aritmia yang digunakan pada pengobatan AF adalah: (A). (1) kelompok kontrol *rate* untuk mengatasi denyut nadi, yaitu golongan penyekat beta (class II), (2) golongan antagonis kalsium yaitu verapamil, diltiazem (kelas IV). Di samping itu dapat dipergunakan juga digitalis. (B) adalah kelompok *rythme control* untuk mengkonversi dari AF ke irama sinus dan juga untuk mempertahankannya bila telah kembali ke irama sinus, yaitu : (1). Golongan yang memblokade kanal ion Na (kelas IA, IC) yaitu antara lain kuinidin, propafenon. (2) kelas III yang memperpanjang masa refrakter potensial aksi dengan menghambat kanal ion K, yaitu antara lain amiodaron, sotalol.

Intervensi Invasif

- Yang paling sederhana adalah dengan menggunakan defibrilator untuk mengatasi VT dan VF yang termasuk dalam resusitasi jantung paru.
- Ablasi biasanya dilakukan pada AF paroksismal. Biasanya tipe ini dipicu oleh fokus otomatis yang berlokasi di vena pulmonalis. Dengan menggunakan teknik kateterisasi sampai ke atrium kiri mencapai vena pulmonalis kemudian setelah didapat signal fokus, dilakukan ablasi. Selain itu ada juga teknik bedah MAZE dengan membentuk multipel *scars* di atria kanan dan kiri sehingga mencegah penjalaran gelombang fibrillasi.

Fluter Atrial (FlAT)

Aritmia ini biasanya berkaitan dengan penyakit jantung organik. *Fluter* ini dapat terjadi secara paroksismal dengan faktor presipitasi seperti perikarditis, gagal napas akut. Dapat juga terjadi dalam minggu pertama setelah operasi jantung terbuka. FlAT dapat berubah menjadi AF dan jarang menimbulkan emboli sistemik.

FlAT mempunyai kekhasan berupa gambaran gelombang P seperti gigi gergaji (*saw teeth*), mempunyai frekuensi atrial sekitar 250-350/menit. Sedangkan frekuensi ventrikel adalah setengahnya karena terjadi blok 2:1 di nodus AV.

Pengobatan. Yang paling efektif adalah dengan kardioversi dengan *low energy* (25-50Ws). Selain itu bila frekuensi ventrikel meningkat dapat diturunkan dengan antagonis kalsium atau penyekat beta atau digitalis yang memblokade di nodus AV. Kemudian setelah itu dapat diberikan anti aritmia golongan IA atau IC atau Amiodaron untuk merubah menjadi irama sinus. Untuk menjaga jangan sampai kembali ke FlAT dapat diberikan golongan IA, IC atau golongan III.

Ablasi dengan radiofrekuensi biasanya dilakukan di lokasi sekitar katup trikuspidal yaitu pada daerah isthmus yang sempit. Keberhasilan cukup tinggi sampai 85%.

AV Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT)

Termasuk Paroksismal supra takikardia ventrikular. Letak kelainan adalah di nodus AV dan lebih sering terjadi pada perempuan. Kompleks QRS langsing dengan frekuensi berkisar antara 120-250/menit dan dipicu oleh atrial ekstra sistol dan berkaitan dengan PR memanjang karena terjadi keterlambatan konduksi di dalam AV node. Dalam AV node terdapat dua *pathway* yaitu *fast* dan *slow pathway* yang disebut *dual pathway*. *Fast pathway* memberikan konduksi yang cepat serta mempunyai periode refrakter panjang sedangkan *slow pathway* memberikan konduksi lambat dengan periode refrakter pendek. Pada irama sinus konduksi rangsang hanya melalui *fast pathway* sehingga interval PR normal. Dengan adanya atrial ekstra sistol, terjadi blokade di *fast pathway* sehingga konduksi rangsang berikutnya dialirkan melalui *slow pathway* dan selain itu kecepatan rambat menurun, sehingga memenuhi persyaratan untuk terjadi *reentry AV* nodal dan terjadilah takikardia dan disebut *AV nodal reentrant tachycardia*. Aktivasi atrial retrograd dan ventrikel antegrad terjadi bersamaan sehingga gelombang P tak terlihat di EKG.

Gambaran klinis berupa palpitasi, dapat terjadi sinkop dengan hipotensi.

Pengobatan Tindakan pijat sinus karotikus sebagai manipulasi vagal dapat dicoba untuk menghentikan aritmia. Bila tak berhasil dapat diberikan Adenosin intravena. Selain itu dapat dilakukan dengan verapamil atau penyekat beta. Sedangkan digitalis, awitan aksinya lebih lambat sehingga tidak dianjurkan pada keadaan akut. Bila tak berhasil dapat dilakukan dengan pacing di atrial atau ventrikel melalui intravena. Dalam keadaan hemodinamik jelek dengan hipotensi atau iskemia berat, dipertimbangkan untuk dilakukan kardioversi.

Non Reentrant Tachycardia: Multifocal Atrial Tachycardia (MAT).

Biasanya terjadi karena intoksikasi digitalis atau hipokalimia atau efek teofilin atau obat adrenergik. Gambaran EKG adalah lebih dari tiga gelombang *P consecutive* dengan gambaran berbeda-beda. *Interval R-R irreguler.*

Pengobatan dapat diberikan penyekat beta, antagonis kalsium, dan digitalis yang bekerja di nodus AV untuk menghentikan respons ventrikel.

OBAT ANTIARITMIA

Obat-obatan antiaritmia dibagi menjadi beberapa golongan yaitu:

Klas I. yang berfungsi memblokade kanal Na pada membran sel sehingga menurunkan kecepatan maksimal depolarisasi (Vmaks) pada fase 0, sehingga tidak terjadi potensial aksi baru yang berarti mencegah timbulnya ekstrasistol. Tergantung dari intensitasnya memblokade kanal Na tersebut, Klas I dibagi menjadi:

Klas IA. Kinetik kerjanya *intermediate*, memperpanjang masa repolarisasi potensial aksi. Menurunkan Vmaks pada semua *heart rate*. Contoh: kuinidin, prokainamid, disopiramid.

Klas I B. kinetik kerjanya cepat dan memperpendek repolarisasi potensial aksi hanya ringan saja. Mempunyai efek yang ringan terhadap kasus dengan *heart rate* rendah, tetapi mempunyai efek lebih besar pada kasus dengan *heart rate* tinggi. Contoh: lidokain, meksiletin, fenitoin, tokainid.

Klas I C. kinetik kerjanya lambat dan mempunyai efek kecil terhadap repolarisasi potensial aksi. Contoh: Propafenon, flekainid, lorkainid.

Pada penelitian-penelitian obat-obatan kelas I ini tidak menunjukkan penurunan angka kematian secara signifikan dibandingkan dengan kontrol. Bila diberikan pada pasien usia lanjut dengan penyakit jantung sering terjadi proaritmia.

Klas II. Obat anti simpatik: menurunkan otomatisasi nodus SA, memperpanjang refrakter nodus AV, menurunkan kecepatan konduksi nodus AV. Golongan ini adalah penyekat beta, misal propranolol dan lainnya. Pemberian penyekat beta pada pasien pasca IMA menunjukkan penurunan angka mortalitas secara signifikan, dengan mencegah terjadinya *suddent cardiac death* dan IMA berulang. Golongan ini menurunkan kejadian terjadinya *Ventricular Activity* (*VA*) *complex* termasuk VT.

Klas III. Golongan ini memblokade kanal kalium sehingga repolarisasi potensial aksi diperpanjang dan pada EKG dapat dilihat dengan perpanjangan QT. Obat ini menekan terjadinya VA kompleks, dengan memperlama periode refrakter. Contoh: amiodaron, bretilium, sotalol (sebetulnya termasuk golongan penyekat beta). Amiodaron sangat efektif dalam menurunkan kejadian VA kompleks yang berkaitan dengan penyakit jantung. Namun mesti diperhatikan efek sampingnya yang antara lain terhadap paru, saluran cerna dan lain-lain.

Klas IV. Antagonis kalsium. Memperlambat kecepatan konduksi dan memperpanjang masa refrakter dari jaringan dengan potensial aksi yang *slow respons* misal di nodus AV. Contoh: verapamil, diltiazem. Golongan ini tidak bermanfaat pada *Ventricular Arrhytmia* (VA) kompleks. Pada pasien dengan VT bila diberikan verapamil intravena dapat menyebabkan kolaps hemodinamik. Angka kematian menunjukkan kenaikan tidak signifikan dibanding kontrol. Karena itu tidak diberikan pada pasien dengan VT.

Digitalis dan Adenosin tidak termasuk golongan anti aritmia. Efek Digitalis: memperlambat ventrikular *rate* sehingga dapat dipakai pada FA, FIAT dan atrial täkikardia lain.

Adenosin: menterminasi SVT *reentrant* yaitu AVNRT dan bekerja di nodus AV.

ACE *INHIBITOR*

Pada pasien dengan gagal jantung kongestif menurut beberapa penelitian golongan obat ini dapat menurunkan kejadian VA kompleks termasuk VT, sehingga angka *suddent cardiac death* juga akan menurun.

REFERENSI

Josephson ME, Zimetbaum P. The Tachyarrhytmias. In: Harrison's Principle of Internal Medicine. Editor: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson. 16th. Ed. New York: McGraw Hill;2005.p. 1342-9.

Jossephson. Clinical Cardiac Electrophysiology. 2nd. Lea & Fabiger;1993

Khan MIG. Cardiac Drug Therapy. 1st ed.London. Bailliere Tindall; 1984.

183

ARITMIA VENTRIKEL

M. Yamin, Sjaharuddin Harun

PENDAHULUAN

Aritmia ventrikel memiliki spektrum yang luas mulai dari *premature ventricular contraction* (PVC, dikenal juga sebagai *ventricular extrasystole atau VES*), takikardia ventrikel (selanjutnya disebut VT), fibrilasi ventrikel (selanjutnya disebut VF), sampai *torsades de pointes* (selanjutnya disebut TDP). Tantangan utama bagi klinisi adalah mengindentifikasi aritmia ventrikel yang berpotensi fatal pada kelompok pasien tertentu (misalnya PVC frekuen pada pasien pasca infark miokard dengan penurunan fungsi ventrikel kiri) karena dapat menimbulkan kematian mendadak.

Dalam tulisan ini akan diulas etiologi, gambaran EKG, kepentingan klinis dan tatalaksana aritmia ventrikel yang sering dijumpai dalam praktek sehari hari yaitu PVC, Takikardia ventrikel, fibrilasi ventrikel, dan *torsades de pointes*. Pembahasan lebih mendalam diberikan pada VT.

ETIOLOGI DAN MEKANISME ARITMIA VENTRIKEL

Secara umum terdapat empat mekanisme terjadinya aritmia, termasuk artimia ventrikel, yaitu *automaticity*, *reentrant*, dan *triggered activity*.

Automaticity terjadi karena adanya percepatan aktivitas fase 4 dari potensial aksi jantung. Aritmia ventrikel karena gangguan *automaticity* biasanya tercetus pada keadaan akut dan kritis seperti infark miokard akut, gangguan elektrolit, gangguan keseimbangan asam basa, dan tonus adrenergik yang tinggi. Oleh karena itu bila berhadapan dengan aritmia ventrikel karena gangguan *automaticity*, perlu dikoreksi faktor penyebab yang mendasarinya. Aritmia ventrikel yang terjadi pada keadaan akut tidaklah memiliki aspek prognostik jangka panjang yang penting.

Mekanisme aritmia ventrikel yang tersering adalah *reentry* dan biasanya disebabkan oleh kelainan kronis seperti infark miokard lama atau kardiomiopati dilatasi (*dilated cardiomyopathy*). Jaringan parut (*scar tissue*) yang terbentuk akibat infark miokard yang berbatasan dengan jaringan sehat menjadi keadaan yang ideal untuk terbentuknya sirkuit *reentry*. Bila sirkuit ini telah terbentuk maka aritmia ventrikel *reentrant* dapat timbul setiap saat dan menyebabkan kematian mendadak.

Triggered activity memiliki gambaran campuran dari kedua mekanisme di atas. Mekanismenya adalah adanya kebocoran ion positif ke dalam sel sehingga terjadi lonjakan potensial pada akhir fase 3 atau awal fase 4 dari aksi potensial jantung. Bila lonjakan ini cukup bermakna maka akan tercetus aksi potensial baru. Keadaan ini disebut *afterdepolarization*.

PREMATURE VENTRICULAR CONTRACTION (PVC)

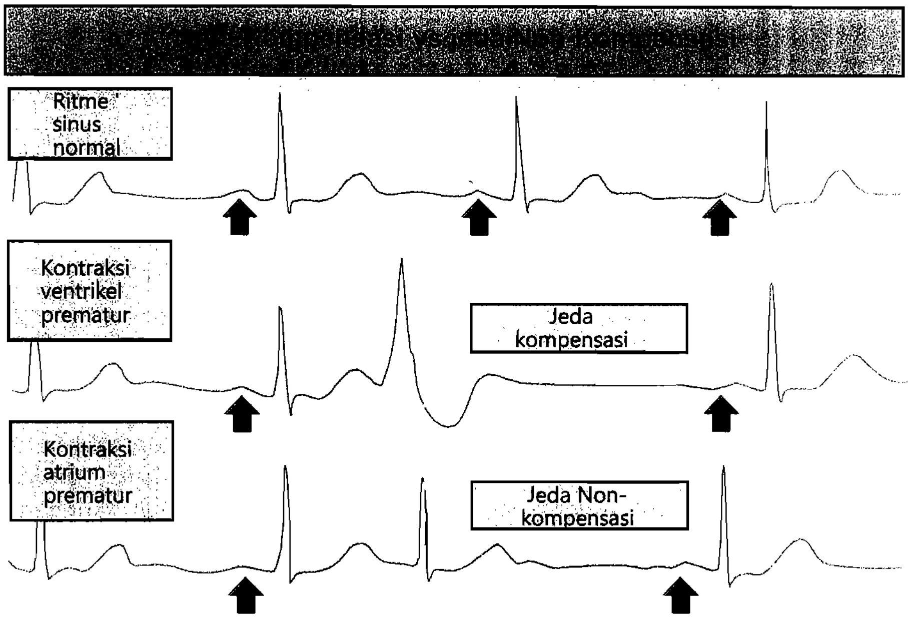
PVC timbul bila karena adanya fokus ektopik pada ventrikel yang muncul lebih awal dari irama dasarnya. Pada EKG akan terlihat kompleks QRS yang lebar, terdapat perubahan segmen ST-T sekunder, dan terdapat *pause* kompensasi penuh (*fully compensatory pause*) seperti pada gambar 1.

Berdasarkan frekuensi dan bentuknya PVC dapat dibagi menjadi:

- PVC Jarang (*infrequent*): kurang dari lima kali per menit
- PVC Sering (*frequent*): lebih dari lima kali per menit
- PVC Repetitif: bila muncul pada tiap denyutan (*beat*) kedua dari irama dasar disebut PVC bigemini (gambar

2), bila timbul pada denyutan ketiga dari irama dasar disebut PVC trigemini.

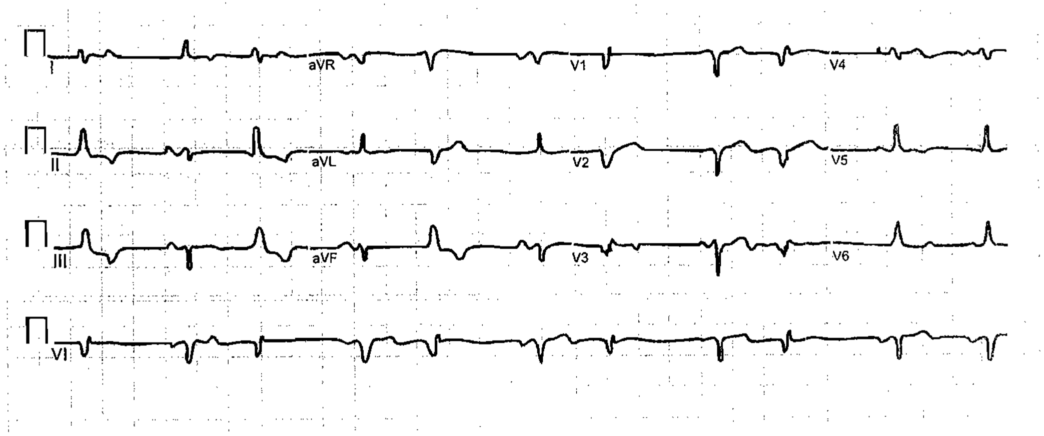
- PVC berkelompok: bila dua PVC muncul berkelompok disebut PVC *salvo*. Bila tiga atau lebih PVC disebut VT
- PVC Multifokal: Bila bentuk PVC dalam satu sandapan bentuknya berlainan. Ini menandakan fokus ektopik berasal lebih dari satu tempat
- Fenomena R on T: PVC muncul pada periode repolarisasi ventrikel yang rentan untuk terjadinya VF yaitu pada *down-slope* gelombang T


Ritme sinus normal
Kontraksi ventrikel prematur
Jeda kompensasi
Kontraksi atrium prematur
Jeda Non-kompensasi

Untuk mengukur kompensasi penuh

1. Tandai 3 siklus normal
2. Beri tanda gelombang P siklus EKG normal yang berada tepat sebelum kompleks kontraksi prematur
3. Tanda gelombang P ke-3 harus jatuh tepat pada gelombang P yang seharusnya seharusnya setelah kompleks prematur disebut compensatory pause

Gambar 1. Rekaman EKG PVC dengan ciri kompleks QRS lebar dan adanya *fully compensatory pause* yaitu interval antara gelombang P irama dasar sebelum PVC dengan sesudah PVC adalah dua kali interval P-P irama casar (Dikutip dari www.ekglearning.com)


I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
VI

Gambar 2. PVC bigemini. Tampak PVC muncul secara bergantian dengan denyut (*beat*) normal

Secara klinis PVC yang terjadi pada pasien dengan jantung normal tidak memiliki faktor prognostik yang penting. Pada keadaan ini tidak diperlukan terapi. Bila pasien merasa tidak nyaman dapat diberikan *minor tranquilizer* dan menghindarkan faktor yang memperberat seperti kopi dan rokok. Bila gejala tidak berkurang dapat diberikan obat penyekat beta.

Pada keadaan akut seperti infark miokard akut, terutama PVC bigemini, multifokal, atau R on T, dapat diberikan lidokain, prokainamid, atau amiodaron.

Bila PVC yang sering (*frequent*) muncul pada pasien pasca infark dengan penurunan fungsi LV (fraksi ejeksi <35%) atau kardiomiopati dilatasi, maka nilai prognostiknya menjadi penting karena kelompok pasien ini memiliki risiko kematian mendadak yang tinggi. Kelompok pasien ini sebaiknya dirujuk untuk pemeriksaan elektrofisiogi untuk menentukan apakah perlu dipasang *implanttable cardioverter defibrillator* (ICD).

TAKIKARDIA VENTRIKEL (VT)

Takikardia Ventrikel (untuk kemudahan selanjutnya disebut VT) adalah terdapat tiga atau lebih *premature ventricular contraction* (*PVC*) atau *ventricular extrasystoles* (*VES*) dengan laju lebih dari 120 kali per menit. Fokus Takikardia dapat berasal dari ventrikel (kiri atau kanan) atau akibat dari proses *reentry* pada salah satu bagian dari berkas cabang (*bundle branch reentry VT*). Dari rekaman EKG permukaan VT umumnya memberikan gambaran EKG dengan ciri kompleks QRS yang lebar (>0,12 detik). Namun tidak semua Takikardia dengan kompleks QRS lebar adalah VT karena Takikardia supraventrikel (*SVT*) dengan konduksi aberan atau dengan konduksi melalui jaras tambahan (*accessory pathway*) juga akan memberikan gambaran Takikardia dengan komplek QRS lebar. Oleh karena itu pengenalan VT menjadi penting dalam keadaan kegawatan karena pemberian obat untuk SVT dapat membahayakan pada pasien dengan VT. Pengenalan VT juga harus mencakup identifikasi etiologi, sumber fokus, terapi, dan prognosisnya. VT idiopatik misalnya, dapat diterapi secara definitif dengan ablasi kateter, sangat jarang menyebabkan kematian mendadak, dan memiliki prognosis yang baik. Sebaliknya VT iskemia (VT akibat penyakit jantung koroner) memberikan risiko tinggi untuk terjadinya kematian mendadak (*sudden cardiac death*) akibat aritmia fatal (VT yang berdegenerasi menjadi *ventricular fibrillation*).

Klasifikasi

Secara umum VT dapat dibagi menjadi monomorfik dan polimorfik. VT monomorfik memiliki kompleks QRS yang sama pada tiap denyutan (*beat*) dan menandakan adanya depolarisasi yang berulang dari tempat yang sama. Umumya disebabkan oleh adanya fokus atau substrat aritmia yang mudah dieliminasi dengan teknik ablasi kateter. Sedangkan VT polimorfik ditandai dengan adanya kompleks QRS yang bervariasi (berubah) dan menunjukkan adanya urutan depolarisasi yang berubah dari beberapa tempat. Biasanya VT jenis ini berkaitan dengan jaringan parut (*scar tissue*) akibat infark miokard (*ischemic VT*). Bila VT berlangsung lebih dari 30 detik disebut *sustained* dan sebaliknya bila kurang dari 30 detik disebut *non-sustained.*

- Berdasarkan etiologi VT dikelompokkan menjadi:
- VT Idiopatik (*Idiopathic VT*):
  - VT Idiopatik Alur Keluar Ventrikel Kanan (*Right Ventricular Outflow Tract VT=RVOT VT*)
  - VT Idiopatik Ventrikel Kiri (*Idiopathic Left Ventricular VT*)
- VT pada Kardiomiopati Dilatasi Non-Iskemia
  - *Bundle Branch Reentrant* VT
  - *Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia* (ARVD)
- VT iskemia (*Ischemic VT*)

Diagnosis Takikardia Ventrikel

Diagnosis VT didasarkan pada gambaran berikut ini:

Durasi dan morfologi kompleks QRS, pada VT urutan aktivasi tidak mengikuti arah konduksi normal (terganggu) sehingga bentuk kompleks QRS akan kacau dan durasi kompleks QRS menjadi panjang (biasanya lebih dari 0,12 detik). Pedoman umum yang berlaku adalah semakin lebar kompleks QRS semakin besar kemungkinannya suatu VT, khususnya bila lebih dari 0,16 detik. Pengecualian adalah VT yang berasal dari fasikel posterior berkas cabang kiri (*idiopathic left venricular tachycardia*) yang memiliki kompleks QRS kurang dari 0,12 detik karena pada VT jenis ini lokasi *reentry* dekat dengan septum interventrikel seperti konduksi normal.

Morfologi kompleks QRS bergantung pada asal fokus VT. Bila berasal dari ventrikel kanan akan memberikan gambaran morfologi blok berkas cabang kiri (*left bundle branch block morphology*) dan jika berasal dari ventrikel kiri akan menunjukkan gambaran blok berkas cabang kanan (*right bundle branch block morphology*). Kalau morfologi QRS adalah RBBB maka Takikardia adalah VT jika morfologi kompleks QRS adalah monomorfik atau bifasik (QR atau RS). Jika morfologi QRS adalah LBBB maka akan menguatkan diagnosis VT jika adanya takik (*notching*) gelombang S atau nadir S yang lambat (>70 milidetik).

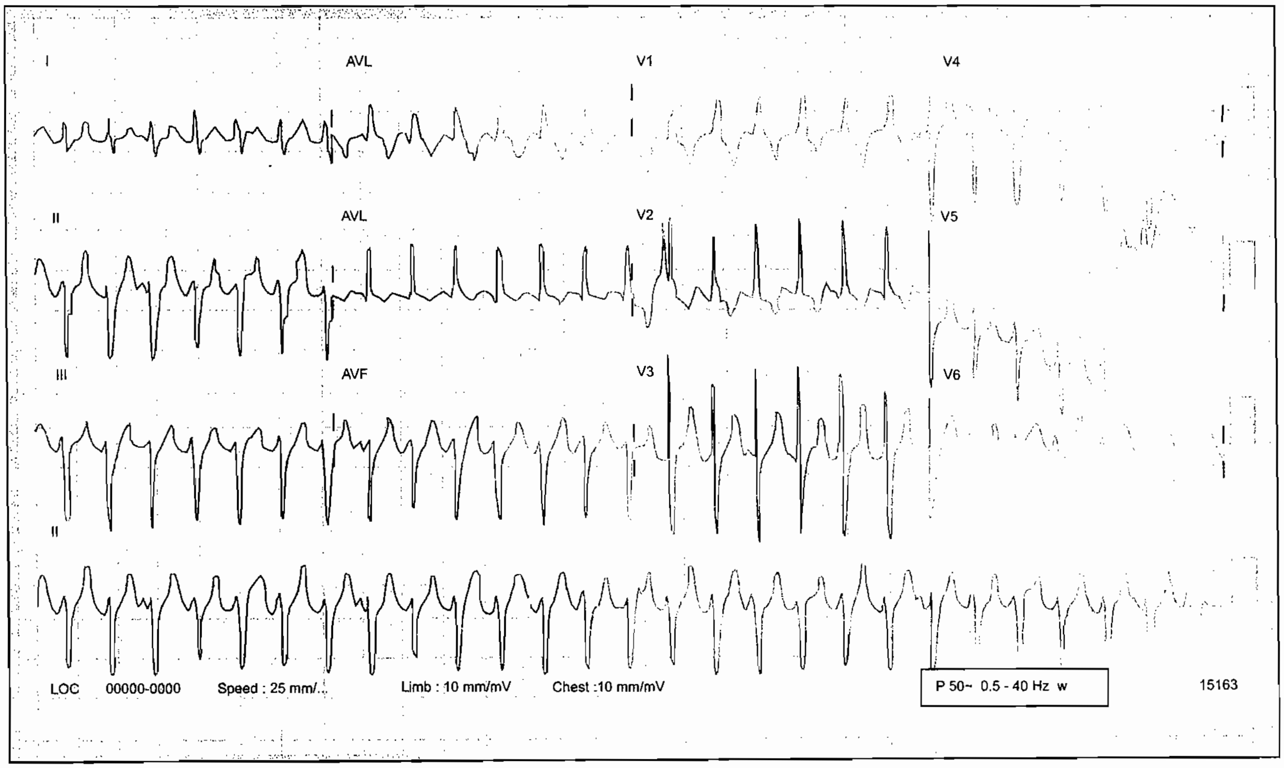
Laju dan Irama, laju (*rate*) VT berkisar antara 120-300 kali per menit dengan irama yang teratur atau hampir teratur (variasi antar denyut adalah <0,04 detik). Jika Takikardia disertai irama yang tidak teratur (*irregular*) maka harus dipikirkan adanya AF dengan konduksi aberan atau preeksitasi.

Aksis kompleks QRS, aksis kompleks QRS tidak hanya penting untuk diagnosis tapi juga untuk menentukan asal fokus. Adanya perubahan aksis lebih dari 40 derajat baik ke kiri maupun ke kanan umumnya adalah VT. Kompleks QRS pada sandapan aVR berada pada posisi -210 derajat dengan kompleks QRS negatif. Bila kompleks QRS menjadi positif saat Takikardia sangat menyokong adanya VT yang berasal dari apeks mengarah ke bagian basal ventrikel. Aksis ke superior pada Takikardia QRS lebar dengan morfologi RBBB sangat menyokong kearah VT. Adanya takikardia QRS lebar dengan aksis inferior dan morfologi LBBB mendukung adanya VT yang berasal dari *right ventricular outflow tract*.

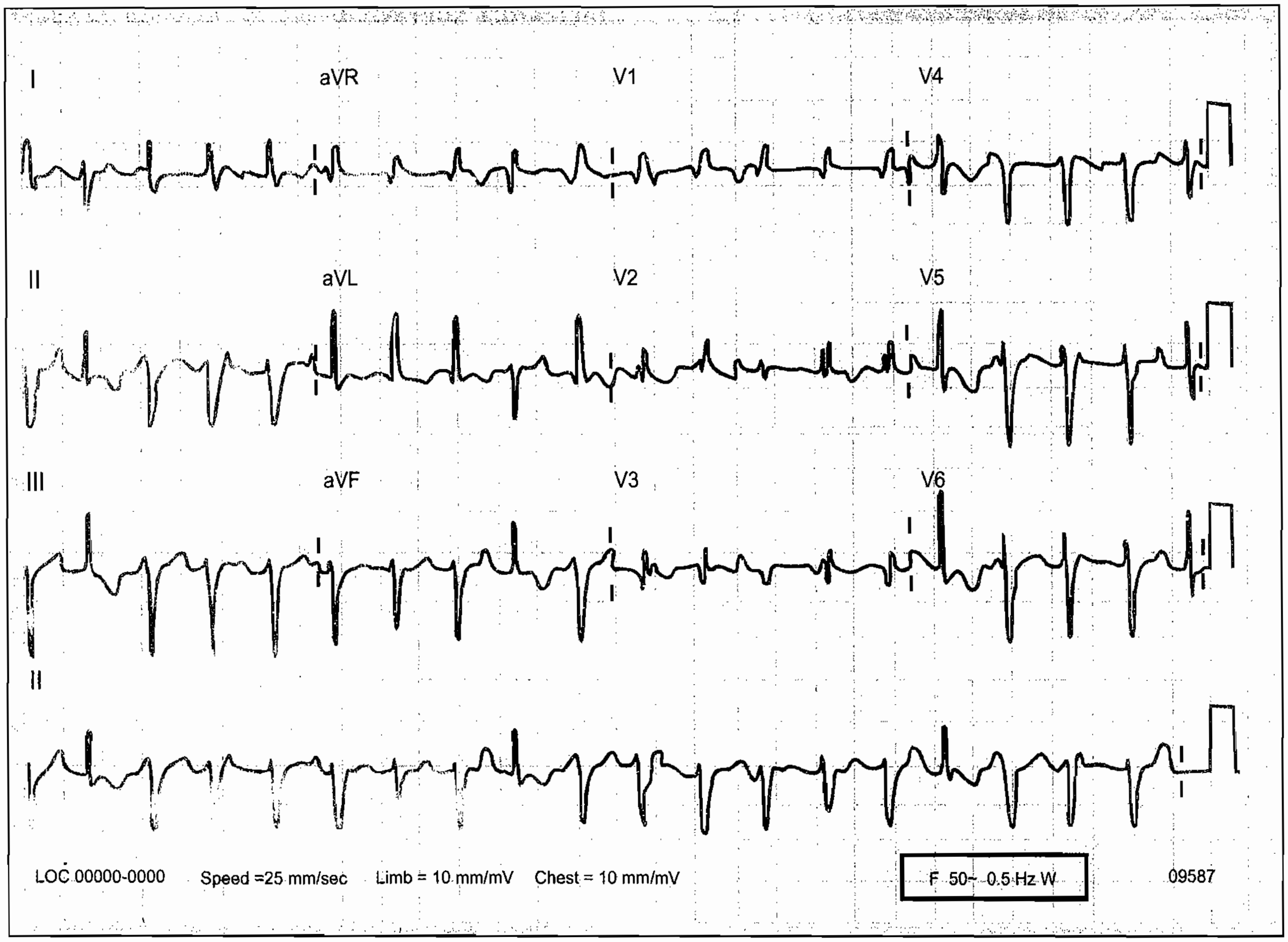
Disosiasi antara atrium dan ventrikel (*Atrio-Ventricular Dissociation*), pada VT nodus sinus terus memberikan impuls secara bebas tanpa ada hubungan dengan aktivitas ventrikel (atrium dikontrol oleh nodus sinus dan ventrikel dikontrol oleh fokus Takikardia dengan laju lebih cepat) sehingga gelombang P yang muncul tidak berkaitan dengan kompleks QRS (dikenal dengan *AV dissociation*) seperti terlihat pada gambar 3. Adanya disosiasi AV sangat khas untuk VT walaupun adanya asosiasi (hubungan) AV belum dapat menyingkirkan VT. Secara klinis disosiasi AV dapat dikenal dengan adanya variasi bunyi jantung satu dan variasi tekanan darah sistolik.

***Capture beat* dan *Fusion beat*,** Kadang-kadang saat berlangsungnya VT, impuls dari atrium dapat mendepolarisasi ventrikel melalui sistem konduksi normal sehingga memunculkan kompleks QRS yang lebih awal dengan ukuran normal (sempit). Keadaan ini disebut *capture beat* (Gambar 3). *Fusion beat* terjadi bila impuls dari nodus sinus dihantarkan ke ventrikel melalui nodus atrioventrikel (nodus AV) dan bergabung dengan impuls dari ventrikel. Jadi ventrikel sebagian didepolarisasi dari nodus sinus dan sebagian dari ventrikel sehingga kompleks QRS berbentuk antara kompleks normal dan VT (Gambar 4). *Capture* dan *fusion beat* jarang ditemukan dan sangat khas untuk VT walaupun tidak adanya mereka bukan berarti VT dapat disingkirkan.

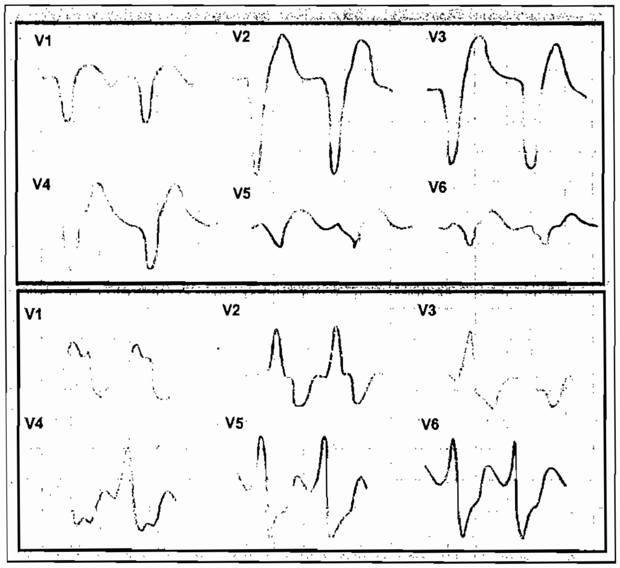
Konfigurasi kompleks QRS, adanya *concordance* (kesesuaian) dari kompleks QRS pada sandapan dada sangat menyokong diagnosis VT. Kesesuaian positif (*positive concordance*) kompleks QRS pada sandapan dada dominan positif menunjukkan asal fokus Takikardia dari dinding posterior ventrikel. Kesesuaian negatif (*negative concordance*) kompleks QRS pada sandapan dada dominan negatif menunjukkan asal fokus dari dinding anterior ventrikel. Kedua gambaran tersebut dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 3. Gambaran disosiasi AV pada idiopathic left ventricular tachycardia. Perhatikan sandapan II dan terlihat gelombang P di depan kompleks QRS ke-3, ke-6, ke-8, ke-15, ke-21, dan ke-24 (tanda panah) yang tidak berkaitan dengan kompleks QRS yang mengikutinya.



Gambar 4. Pada sadapan II, kompleks QRS ke-2, ke-9, irri -16 menunjukkan *capture beat* dengan irri kompleks sempit dan muncul lebih awal dari seharusnya. Fusion beat terlihat pada kompleks QRS ke-7



Gambar 5. A. Menunjukkan kesesuaian negatif (*negative concordance*) dan gambar B menunjukkan kesesuaian positif (*positive concordance*)

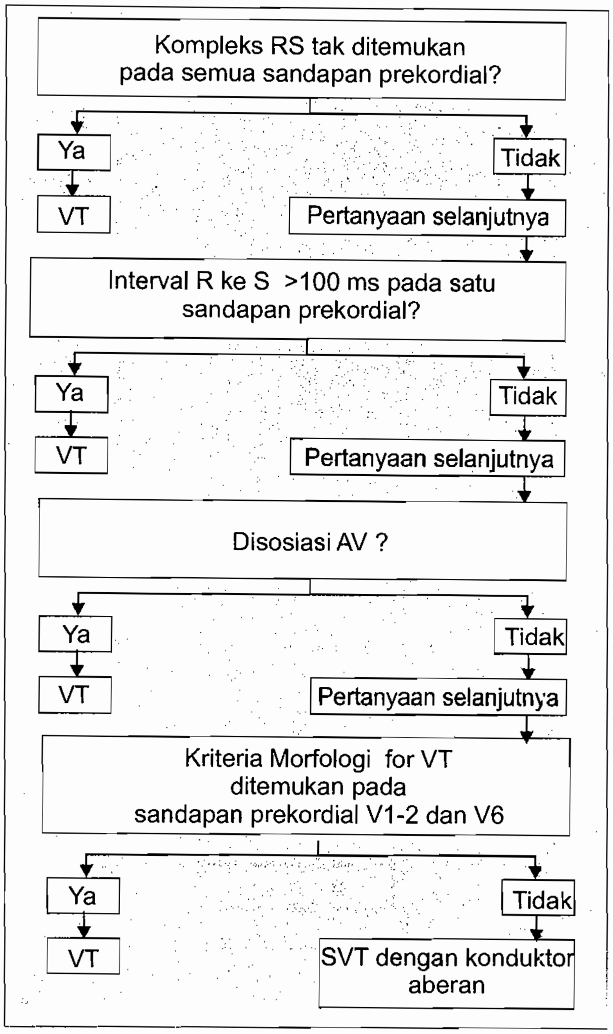
Kriteria untuk diagnosis VT yang telah dibahas tadi, tidak selalu didapatkan dan tidak jarang hanya satu atau dua kriteria saja yang ditemukan. Oleh karena itu Brugada membuat kriteria pendekatan yang sederhana seperti yang terlihat pada gambar 6. Pedoman tersebut lebih mudah dan praktis untuk di pakai dalam praktek sehari-hari.

Selain rekaman EKG, anamnesis, pemeriksaan fisik, data penunjang lainnya (foto toraks, dan ekokardiografi) dapat membantu. Pada pasien yang pernah mengalami infark miokard dengan gangguan fungsi ventrikel misalnya, maka diagnosis VT lebih diutamakan bila pasien tersebut mendapat Takikardia dengan kompleks QRS lebar. Penting diingat untuk selalu membuat EKG lengkap 12 sandapan saat dan sesudah Takikardia.

DIAGNOSIS BANDING

Tidak semua Takikardia dengan kompleks QRS lebar adalah VT meskipun 70% Takikardia jenis ini adalah VT.

Takikardia dengan kompleks QRS lebar bisa terjadi pada:


Kompleks RS tak ditemukan pada semua sandapan prekordial?
Ya
Tidak
VT
Pertanyaan selanjutnya
Interval R ke S >100 ms pada satu sandapan prekordial?
Ya
Tidak
VT
Pertanyaan selanjutnya
Disosiasi AV ?
Ya
Tidak
VT
Pertanyaan selanjutnya
Kriteria Morfologi for VT ditemukan pada sandapan prekordial V1-2 dan V6
Ya
Tidak
VT
SVT dengan konduktor aberan

Gambar 6. Kriteria Brugada untuk diagnosis VT (Dikutip dari *Circulation 1991;83:1649-59*)

Takikardia Supraventrikel (SVT) dengan Konduksi Aberan, pada keadaan SVT biasa maka konduksi dari atrium ke ventrikel melalui jalur konduksi normal sehingga kompleks QRS akan normal. Namun secara fisiologis dapat terjadi hambatan (blok) pada salah satu berkas cabang (kiri atau kanan) karena adanya perbedaan masa refrakter di antara keduanya. Kedaan ini disebut konduksi aberan (*aberrant conduction*). Karena adanya hambatan berkas cabang maka kompleks QRS akan lebar seperti keadaan LBBB atau RBBB biasa.

Takikardia Supraventrikel (SVT) dengan Konduksi Melalui Jaras Tambahan (*Accessory Pathway*), Bila terdapat jaras tambahan yang memintas jalur konduksi normal dari atrium ke ventrikel, maka pada saat Takikardia supraventrikel (SVT), ventrikel diaktivasi tidak melalui jalur konduksi normal sehingga ventrikel mengalami aktivasi dini (preeksitasi). Akibatnya kompleks QRS akan terlihat lebar.

Takikardia Supraventrikel (SVT) pada Keadaan Hambatan Berkas Cabang yang Sudah Ada, bila pada keadaan irama sinus sudah terdapat gambaran hambatan berkas cabang (kiri atau kanan) maka saat timbul SVT kompleks QRS akan terlihat lebar seperti pada keadaan sinus. Oleh karena itu sangat penting untuk membandingkan EKG sebelum dengan pada saat takikardia.

KEPENTINGAN KLINIS TAKIKARDIA VENTRIKEL

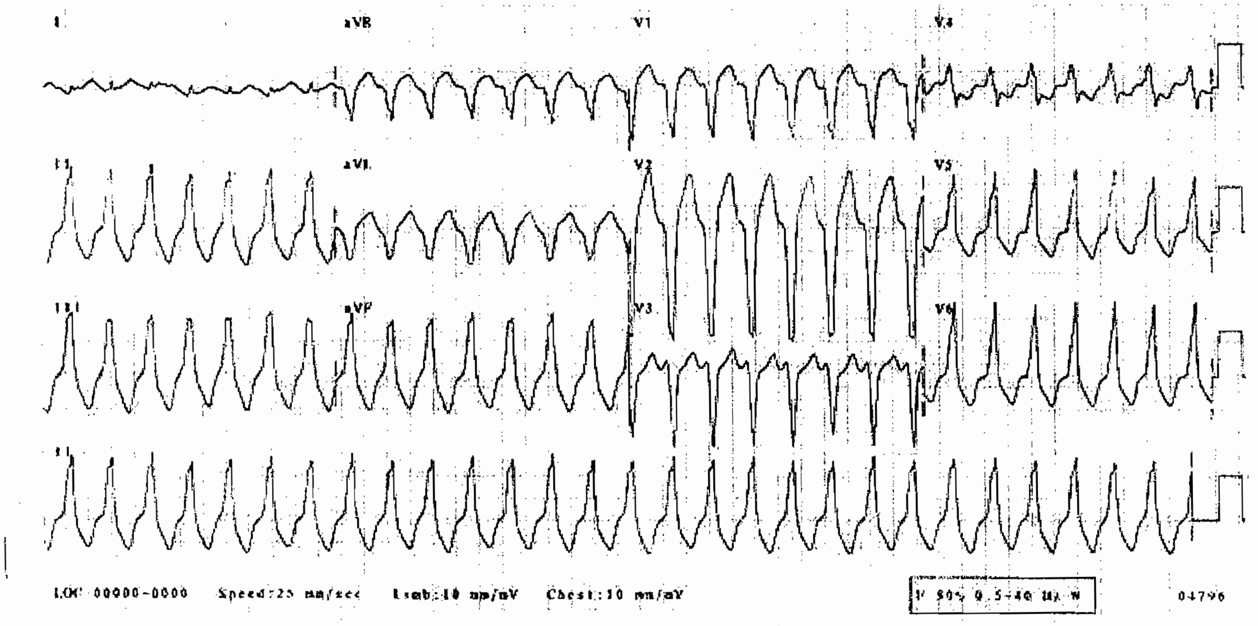
Takikardia Ventrikel Idiopatik

Dijumpai pada pasien dengan jantung normal (tidak ada kelainan struktural). Umumnya VT tidak berbahaya, tidak mengganggu hemodinamik, dan tidak menyebabkan kematian mendadak (*suddent cardiac death*). Namun bila VT timbul dengan laju yang cepat dapat menyebabkan sinkop. Karena disebabkan oleh fokus ektopik yang terbatas pada satu lokasi maka umumnya sangat mudah dihilangkan dengan cara ablasi kateter.

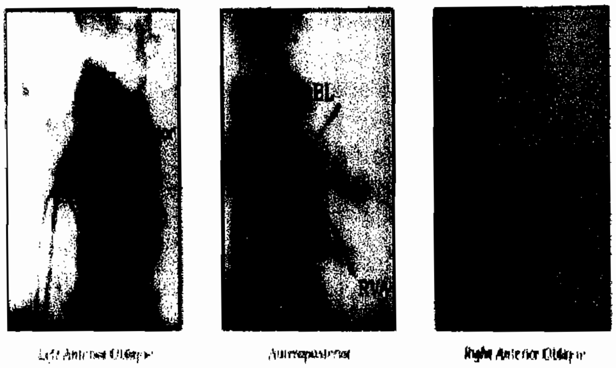
VT Idiopatik Alur Keluar Ventrikel Kanan *(Right Ventricular Out flow Tract* VT*)*, fokus VT berasal dari RVOT dan jenis VT ini merupakan 90% dari VT idiopatik. Pasien umumnya adalah perempuan muda. VT dapat dicetuskan oleh ketegangan, emosi, dan aktivitas fisik. Manifestasi klinis jenis ini dapat berupa VT yang dicetuskan oleh latihan (*exercised-induced VT*) atau VT monomorfik yang berulang (*repetitive monomorphic VT*) yang timbul saat istirahat. Pada beberapa pasien kerap dijumpai dalam bentuk *premature ventricular contraction* (PVC) bigemini atau VT *non-sustained* yang simptomatik dan mengganggu. Pemeriksaan ekokardiografi dan angiografi koroner biasanya normal.

Gambaran elektrokardiogram (EKG) menunjukkan suatu Takikardia dengan kompleks QRS lebar, morfologi kompleks QRS *left bundle branch block* (*LBBB*) pada sandapan V1, dengan aksis kompleks QRS ke arah inferior (*right axis deviation*) atau normal (Gambar 7).

Umumnya VT jenis ini disebabkan oleh proses otomatisasi, *triggered activity*, dan Takikardia dengan perantaraan siklik-*AMP* yang dirangsang oleh sistem saraf adrenergik dan sensitif terhadap peningkatan kalsium intrasel. Oleh karena itu dapat diberikan pengobatan dengan obat penyekat kalsium (*calcium channel blocker*) seperti verapamil. Sedangkan pada VT jenis lain obat ini adalah kontraindikasi. Karena salah satu jenis VT ini dicetuskan oleh latihan (*exercise induced*) maka obat penyekat beta (*beta blocker*) juga efektif. Dapat diberikan metoprolol sampai dosis optimal 2 x 100 mg per hari. Bila pasien tetap bergejala maka dapat diberikan terapi definitif dengan ablasi kateter (Gambar 8). Keberhasilan tindakan



Gambar 7. VT Idiopatik dari RVOT. Rekaman EKG memperlihatkan Takikardia dengan kompleks QRS lebar, morfologi *left bundle branch block* (LBBB) pada V1, aksis kompleks QRS normal.



Left Anterior Oblique   Anteroposterior   Right Anterior Oblique

Gambar 8. Ablasi kateter pada RVOT VT dari berbagai posisi. ABL (kateter ablasi) yang ditempatkan pada RVOT. RVA adalah kateter yang ditempatkan di apeks ventrikel kanan.

ini berkisar 70-85% dengan angka komplikasi yang rendah (misalnya perforasi).

Diagnosis banding VT tipe ini adalah jenis VT lainnya. Hanya saja perlu diperhatikan jenis VT yang paling mirip dengan VT ini yaitu *Arhytmogenic Right Ventricular Dysplasia* (ARVD). Pebedaannya adalah pada ARVD didapatkan adanya infiltrasi lemak pada ventrikel kanan (terdapat kelainan struktural).

VT Idiopatik dari Ventrikel Kiri (*Idiopathic left ventricular tachycardia*=ILVT), istilah lain untuk VT jenis ini adalah takikardia fasikular karena adanya proses *reentry* pada fasikel anterior dan posterior sebagai penyebab Takikardia. Ada tiga sub-kelompok pada VT ini yaitu kelompok yang sensitif terhadap verapamil (*verapamil sensitive*), sensitif terhadap adenosin (*adenosine sensitive*), dan sensitif terhadap propanolol (*propanolol sensitive*). Yang terbanyak adalah kelompok sensitif terhadap verapamil. VT jenis ini umumnya diderita oleh pria usia muda. Pada rekaman EKG permukaan terlihat Takikardia dengan morfologi kompleks QRS berbentuk blok berkas cabang kanan (RBBB), dengan aksis superior (Gambar 2). Kompleks QRS tidak begitu lebar karena fokus Takikardia dekat dengan septum (lokasi jaringan konduksi normal). Takikardia ini sering dikelirukan dengan SVT karena kompleks QRS tidak terlalu lebar dan sensitif terhadap verapamil sehingga dapat diterminasi dengan verapamil seperti umumnya SVT.

Pada pasien yang simptomatik dapat diberikan terapi obat-obatan. Bila gagal dapat dilakukan eliminasi dengan ablasi kateter dengan angka keberhasilan rata-rata 87%. Ablasi kateter juga diindikasikan pada pasien yang tidak ingin minum obat dalam jangka waktu lama.

Takikardia Ventrikel pada Kardiomiopati Dilatasi Non-iskemia

Bundle Branch Reentrant Ventricular Tachycardia, VT jenis ini (gambar 9) ditemukan sekitar 40% pada pasien kardiomiopati dilatasi idiopatik (non-iskemia) dan 6% dari seluruh jenis VT yang dirujuk ke laboratorium elektrofisiologi. Secara klinis VT jenis ini bersifat berbahaya sehingga menyebabkan sinkop atau henti jantung. Pada EKG biasanya ditandai oleh kompleks QRS dengan morfologi blok berkas cabang kiri (LBBB).Takikardia dapat dihilangkan dengan melakukan ablasi kateter pada berkas cabang kanan tapi kesintasan pasien menurun karena adanya disfungsi ventrikel kiri sebagai penyerta.

Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia (ARVD), kelainan ini sangat jarang, biasanya diderita oleh kelompok usia muda, di mana terdapat infiltrasi lemak dan jaringan parut pada miokard ventrikel kanan. Karakteristik VT adalah kompleks QRS dengan morfologi blok berkas

Cabang kiri (LBBB). Tatalaksana VT jenis ini hampir sama dengan VT iskemia dengan peran ICD (*implanttable cardioverter defibrillator*) yang efektif untuk mencegah kematian jantung mendadak (*suddent cardiac death*). Terapi pembedahan dengan mengisolasi daerah yang displastik ternyata tidak efektif karena timbulnya gagal jantung kanan.

Takikardia Ventrikel Iskemia

VT iskemia disebabkan oleh penyakit jantung koroner seperti infark miokard akut. Secara prognostik VT jenis ini sangat penting karena dapat menyebabkan kematian jantung mendadak. VT iskemia terjadi karena adanya *reentry* akibat adanya jaringan parut di sekitar jaringan sehat. Secara umum, semakin luas jaringan infark semakin besar peluang terjadinya *reentry*. VT iskemia cenderung bersifat fatal karena dapat berdegenerasi menjadi fibrilasi ventrikel dan kematian mendadak. Prediktor kematian jantung mendadak adalah adanya riwayat serangan jantung sebelumnya, penurunan fungsi ventrikel kiri (fraksi ejeksi <40%), dan adanya *premature ventricular contraction* yang sering.

Terapi VT iskemia pada umumnya adalah dengan obat-obatan. Sedangkan ablasi kateter pada VT iskemia belum memberikan hasil yang memadai.

TATALAKSANA UMUM

Tatalaksana pada Keadaan Akut

Bila keadaan hemodinamik stabil, terminasi VT dilakukan dengan pemberian obat-obatan secara intravena seperti amoidaron, lidokaine, dan prokainamid. Dua obat yang pertama tersedia di Indonesia. Amiodaron dan prokainamid lebih unggul dibandingkan dengan lidokain.

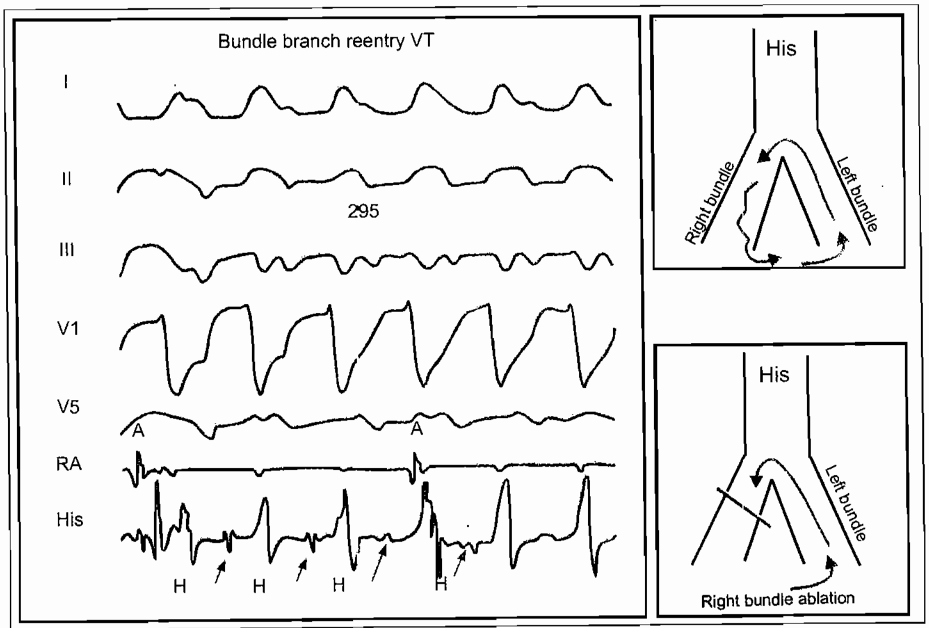
Amiodaron dapat diberikan dengan dosis pembebanan (*loading dose*) 15 mg/menit diberikan dalam 10 menit dan diikuti dengan infus kontinu 1mg/menit selama 6 jam, dan dosis pemeliharaan 0,5 mg/menit dalam 18 jam berikutnya. Bila gagal dengan obat, dilakukan kardioversi elektrik yang dapat dimulai dengan energi rendah (10 joule dan 50 joule).

Dalam tatalaksana akut perlu dicari faktor penyebab yang dapat dikoreksi seperti iskemia, gangguan elektrolit, hipotensi, dan asidosis.

Bila keadaan hemodinamik tidak stabil (hipotensi, syok, angina, gagal jantung, dan gejala hipoperfusi otak) maka pilihan pertama adalah kardioversi elektrik.

Tatalaksana Jangka Panjang

Tujuan terapi jangka panjang adalah mencegah kematian



Gambar 9. Mekanisme dan gambaran EKG permukaan dan intrakardiak pada *bundle branch reentry* **VT**

mendadak. Pada pasien dengan VT *non-sustained* dan bergejala dapat diberikan obat penyekat beta. Bila tidak efektif dapat diberikan sotalol atau amiodaron.

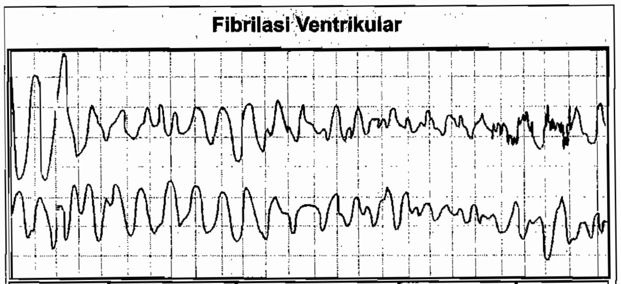
Pada pasien dengan riwayat infark miokard akut dan penurunan fungsi ventrikel kiri (fraksi ejeksi <35%), terdapat VT yang dapat dicetuskan dan tidak dapat dihilangkan dengan obat, maka ICD lebih unggul dalam menurunkan mortalitas (*The Multicenter Automatic Defibrillator Trial*=MADIT). Untuk pencegahan sekunder kematian mendadak (pasien yang berhasil diselamatkan dari aritmia fatal) pada pasien pasca infark miokard dengan penurunan fungsi ventrikel kiri, ICD telah terbukti lebih unggul daripada amiodaron.

FIBRILASI VENTRIKEL (VF)

Fibrilasi ventrikel (VF) merupakan keadaan terminal dari aritmia ventrikel yang ditandai oleh kompleks QRS, gelombang P, dan segmen ST yang tidak beraturan dan sulit dikenali (*disorganized*) seperti pada gambar 10. VF merupakan penyebab utama kematian mendadak.

Penyebab utama VF adalah infark miokard akut, blok AV total dengan respons ventrikel sangat lambat, gangguan elektrolit (hipokalemia dan hiperkalemia), asidosis berat, dan hipoksia. Salah satu penyebab VF primer yang sering pada orang dengan jantung normal adalah sindrom Brugada. Pada keadaan ini terjadi kelainan genetik pada gen yang mengatur kanal natrium (SCN5A) sehingga tercetus VF primer. Angka kejadiannya tinggi pada populasi Asia dan kelompok laki-laki usia muda. Pada EKG permukaan saat irama sinus ditemukan adanya gambaran RBBB inkomplit dengan elevasi segmen ST di sandapan V1-V3.

VF akan menyebabkan tidak adanya curah jantung sehingga pasien dapat pingsan dan mengalami henti napas dalam hitungan detik. VF kasar (*coarse VF*) menunjukkan aritmia ini baru terjadi dan lebih besar peluangnya untuk diterminasi dengan defibrilasi. Sedangkan VF halus (*fine VF*) sulit dibedakan dengan asistol dan biasanya sulit diterminasi. Penanganan VF harus cepat dengan protokol resusitasi kardiopulmonal yang baku meliputi pemberian *unsynchronized DC shock* mulai 200 J sampai 360 J dan obat-obatan seperti adrenalin, amiodaron, dan magnesium sulfat.



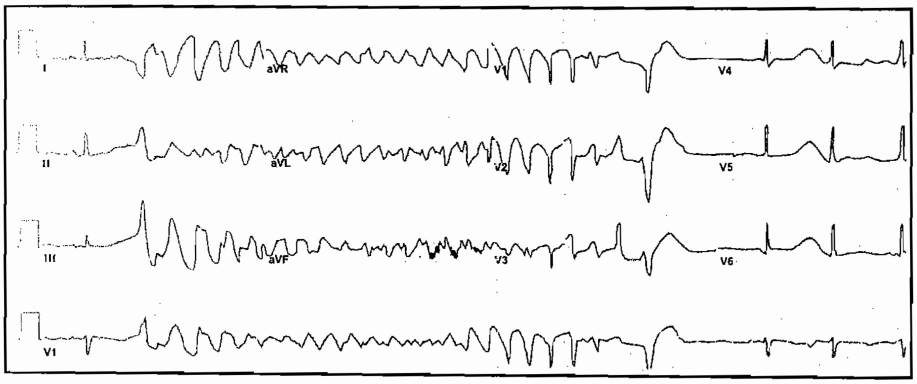
Denyut jantung	Ritme	Gelombang P	Interval PR	QRS (dalam detik)
300-500	Sangat iregular	Tidak ada	-	Fibrilasi

Gambar 10. Contoh gambaran EKG VF. Tampak gambaran kompleks QRS yang sangat tidak beraturan dan tidak terlihat gelombang P dan segmen ST yang jelas. (Dikutip dari www.ekglearning.com)

TORSADES DE POINTES (TDP)

Istilah TDP (dalam bahasa Perancis berarti berputar-putar mengelilingi satu titik) adalah suatu bentuk Takikardia ventrikel yang ditandai oleh perubahan bentuk dan arah (aksis) kompleks QRS dalam satu beberapa denyutan (*beat*) seperti pada gambar 11.

Penyebab tersering TDP adalah adanya pemanjangan interval QT akibat pengaruh obat-obatan antiaritmia (misalnya amiodaron, sotalol, dan flekainid), dan penyakit sindrom QT panjang (*long QT syndrome*), bradikardia berat, dan sindrom Brugada.



Gambar 11. Rekaman EKG TDP dengan karateristik kompleks QRS yang berubah bentuk dan arah dalam beberapa denyutan. Pada denyut awal sebelum TDP terlihat adanya pemanjangan interval QT

Tatalaksana TDP adalah pemberian magnesium sulfat, pemasangan pacu jantung sementara (pada keadaaan bradikardia), dan obat penyekat beta.

REFERENSI

Brugada P, Brugada J, Mont L, et al. A new approach to the differential diagnosis of regular tachycardia with wide QRS complex. Circulation 1991;83:1649-59)

Davis DW. Catheter ablation of ventricular tachycardia: are there limits? Heart 2000;84:585-6

Edhouse J and Morris . Broad complex tachycardia part I. BMJ 324:719-22

Edhouse J and Morris F. Broad complex tachycardia part II. BMJ 324:776-9.

Farzanh A, Lerman BB. Idiopathic outflow tract ventricular tachycardia. Heart 2005;91:136-8

Fogoros RN. Electrophysiologic testing. 3rd Ed, Blackwell Science, 1999

Huszar RJ. Basic dysrhythmias: interpretation and management. 7th Ed, Mosby, 2002

Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, et al. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long-term experience of a tertiary centre. Heart 2005;91:1167-72

Miles WM and Mitrani RL. Ablation of idiopathic left ventricular tachycardia, right ventricular outflow tract tachycardia, and bundle branch reentry tachycardia. In: Singer I (Ed). Interventional electrophysiology.2nd Ed, Lippincort Williams & Wilkins, 2002.

Morgan JM. Patients with ventricular arrythmias: whom should be referred to an electrophysiolgist? Heart 2002;88:544-550.

Stevenson WG and Delacretaz E. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia. Heart 2000;84:553-9

184

BRADIKARDIA

M. Yamin, A. Muin Rachman

PENDAHULUAN

Bradikardia merupakan temuan klinis yang kerap dijumpai dalam praktek sehari-hari. Secara elektrokardiografi manifestasinya dapat berupa sinus bradikardia, *sinus arrest*, atau hambatan konduksi di nodus atrioventrikular (*atrioventicular node=AV node*)). Karena bradikardia dapat menurunkan curah jantung maka gejala yang dirasakan pasien berkaitan gejala hipoperfusi seperti pusing, lemas, hampir pingsan (*near syncope*), pingsan (*syncope*), dan kadang-kadang dapat menyebabkan kematian. Namun sering bradikardia tidak memberikan gejala samasekali (asimptomatik).

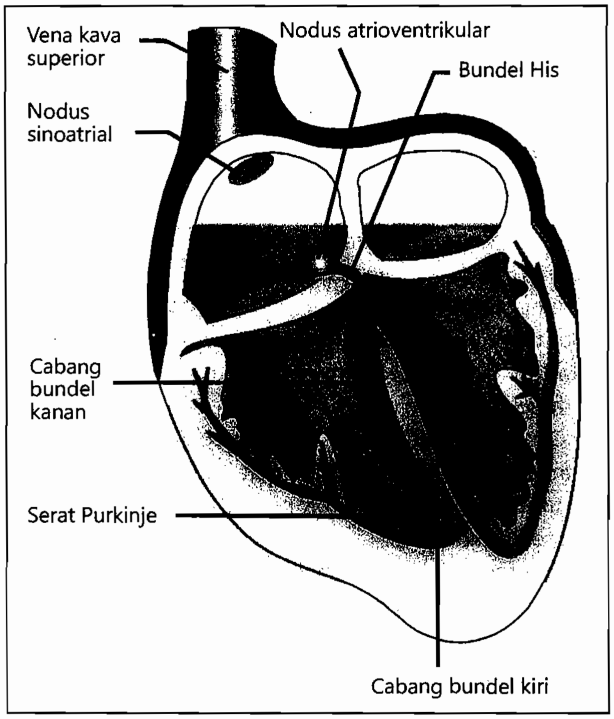
Secara umum bradikardia disebabkan oleh kegagalan pembentukan impuls oleh nodus sinoatrial (*sinoatrial node=SA node*) atau kegagalan penghantaran (konduksi) impuls dari nodus SA ke ventrikel (hambatan pada *AV node*). Identifikasi penyebab yang akurat akan memberikan arah terapi dan penentuan prognosis yang tepat.

Dalam tulisan ini akan diuraikan etiologi, patofisiologi, gambaran klinis, dan tatalaksana kelainan ini..

ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Nodus SA adalah pembangkit impuls alamiah pada sistem konduksi jantung dengan laju 60-100 kali per menit. Struktur ini terletak di atrium kanan pada pertemuan vena kava superior dengan atrium kanan. nodus SA mendapatkan pasokan darah dari arteri nodus SA yang merupakan cabang dari arteri koroner kanan (pada 65% populasi) atau cabang dari arteri koroner sirkumfleks (pada 25% populasi). Oleh karena itu infark miokard inferior (biasanya akibat stenosis di arteri koroner kanan) bisa disertai komplikasi bradikardia.

Selanjutnya impuls diteruskan ke atrium kanan dan ke atrium kiri melalui *Bachman's bundle*, dilanjutkan ke nodus AV, *His bundle*, berkas cabang kanan dan kiri, serabut *Purkinje*, dan berakhir di miokard. Secara ringkas dapat dilihat pada gambar 1. Nodus AV mendapatkan pasokan darah dari arteri desenden posterior yang merupakan cabang dari arteri koroner kanan pada 80% populasi. Maka infark miokard inferior paling sering menimbulkan komplikasi gangguan hantaran pada nodus AV (blok AV).



Gambar 1. Sistem konduksi (hantaran) jantung normal.

Nodus SA dan nodus AV dipengaruhi oleh sistem persarafan simpatis dan parasimpatis. Rangsangan simpatis akan meningkatkan otomatisasi dan konduksi nodus SA dan nodus AV. Sebaliknya rangsangan parasimpatis menekan otomatisasi nodus SA dan menurunkan kecepatan konduksi nodus AV. Jadi dalam menilai keadaan bradikardia faktor sistem persarafan ini harus dipertimbangkan.

Penyebab bradikardia adalah sebagai berikut:

Penyebab Intrinsik

1. Proses degeneratif (penuaan)
2. Infeksi atau iskemia
3. Penyakit infiltratif (amiloidosis, sarkoidosis)
4. Penyakit kolagen (SLE, reumatoid artritis)
5. Trauma bedah (penggantian katup, koreksi penyakit jantung bawaan)

Penyebab Ekstrinsik

1. Obat-obatan (penyekat beta, digoksin, antiaritmia)
2. Hipotiroid
3. Gangguan elektrolit
4. Hipotermia
5. Kelainan neurologis
6. Gangguan saraf otonom (sinkop neurokardiogenik, hipersensitif sinus karotis)

GAMBARAN KLINIS DAN TATALAKSANA

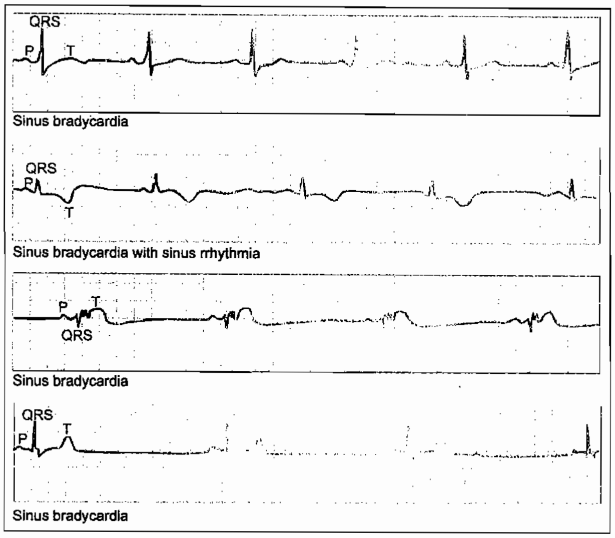
Secara klinis bradikardia dapat ditemukan dalam bentuk sinus bradikardia, sindrom sinus sakit (*sick sinus syndrome*), dan ganggauan hantaran pada nodus AV (blok AV).

Sinus Bradikardia

Sinus bradikardia (SB) biasanya disebabkan stimulasi vagal yang berlebihan dan atau penurunan tonus simpatis. Penyebab tersering lainnya adalah pengaruh obat-obatan. SB asimptomatik kerap dijumpai pada atlit terlatih. SB juga dapat terjadi saat muntah atau sinkop vasovagal, operasi mata, peningkatan tekanan intrakranial, tumor servikal, dan hipoksia berat.

Gambaran EKG (Gambar 2) SB adalah bila laju nadi kurang dari 60 kali/menit dengan bentuk gelombang P normal di depan setiap kompleks QRS dan interval PR yang tetap (konstan).

Umumnya SB tidak berbahaya bahkan kadang-kadang bermanfaat untuk memperpanjang waktu pengisian ventrikel. Pada infark miokard akut dapat terjadi SB dan bila tidak disertai gangguan hemodinamik umumnya tidak memerlukan terapi khusus. Yang terpenting adalah memastikan hubungan antara gejala dengan bradikardia. Hal ini dapat dilakukan dengan pemantauan irama jantung 24 jam (*holter monitoring*), *event recorder* (perekam irama jantung yang dapat diaktifkan setiap saat ada gejala), dan *loop recorder* (alat perekam irama jantung yang ditanam di bawah kulit)



Gambar 2. Rekaman EKG sinus bradikardia dengan laju kurang dari 60 kali/menit, jarak antar kompleks QRS teratur, dan interval PR konstan.

Tatalaksana SB tidak diperlukan bila tidak terdapat gejala dan gangguan hemodinamik. Dalam keadaan infark miokard akut dan disertai gangguan hemodinamik dapat diberikan sulfas atropin (SA) 0,5 mg intravena dan dapat diulang seperlunya. Bila tidak membaik atau SB cenderung berulang maka harus dipasang pacu jantung sementara (*temporary pacing*).

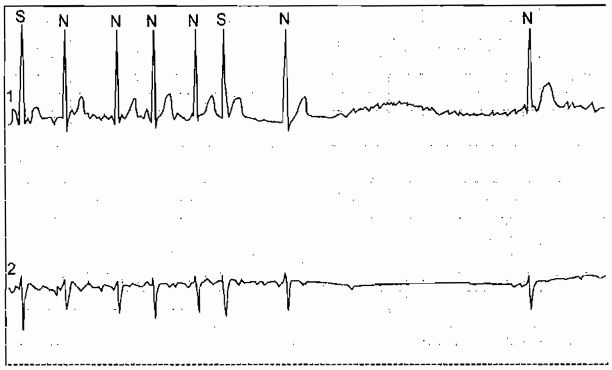
Sindrom Sinus Sakit (*Sick Sinus Syndrome*)

Gangguan atau penyakit pada nodus SA merupakan penyebab bradikardia tersering. Sindrom sinus sakit (SSS) adalah gangguan fungsi nodus SA yang disertai gejala. SSS. Gambaran EKG dapat berupa sinus bradikardi persisten tanpa pengaruh obat, *sinus arrest* atau *sinus exit block* , AF (atrial fibrillasi) respons lambat, atau suatu braditakikardia yang bergantian (Gambar 3).

Penanganan SSS tergantung pada irama dasarnya. Umumnya diperlukan pemasangan pacu jantung permanen (Gambar 4). Pada keadaan braditakikardia diperlukan kombinasi obat antiaritmia dan pacu jantung permanen (PPM).

Hambatan Atrioventrikular (*Atrioventricular Block*)

Hambatan atrioventrikuler (blok AV) kerap menjadi penyebab bradikardia meskipun lebih jarang dibandingkan dengan kelainan fungsi nodus SA. Penyebab tersering blok AV adalah obat-obatan, proses degeneratif, penyakit jantung koroner, dan efek samping tindakan operasi jantung. Gejala yang ditimbulkan sama seperti gejala akibat bradikardi lainnya yaitu pusing, lemas, hampir pingsan, pingsan, dan kadang-kadang kematian mendadak. Keputusan apakah perlu pemasangan pacu



Gambar 3. Rekaman irama jantung 24 jam (*Holter monitoring*) dari seorang pasien dengan gambaran SSS. Terlihat episode AF dengan *sinus arrest* saat terminasi AF (*brady-tachyarrhythmia*).

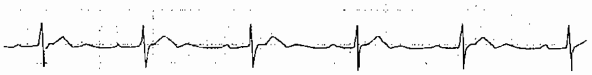
Gambar 4. Pasien pasca operasi bedah pintas koroner yang menderita SSS dan menjalani pemasangan pacu jantung permanen kamar ganda (*dual chamber pacemaker*). Terlihat juga electrode wire pacu jantung sementara yang berwarna hitam terang

jantung atau tidak ditentukan oleh tiga hal: pertama adalah gejala, kedua adalah lokasi hambatan (blok), dan ketiga adalah derajat hambatan tersebut. Gangguan ini dibagi menjadi blok AV derajat 1, blok AV derajat 2, dan blok AV derajat 3 (total).

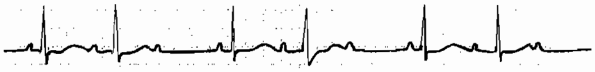
Blok AV derajat 1, blok AV derajat 1 bila semua impuls dari atrium dapat dihantarkan ke ventrikel dengan waktu hantaran yang lebih lama (pada EKG interval PR> 0,20 detik seperti pada gambar 5). Kelainannya biasanya pada tingkat nodus AV dan jarang pada sistem His-Purkinje. Karena semua impuls dari atrium dapat dihantarkan ke ventrikel maka tidak menimbulkan gejala.

Blok AV derajat 2, pada keadaan ini tidak semua impuls dari atrium dapat dihantarkan melalui nodus AV dan sistem His-Purkinje ke ventrikel.

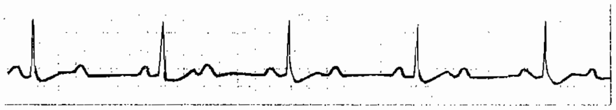
Berdasarkan rekaman EKG kelainan ini dapat dikelompokkan menjadi tipe Mobizt I (tipe Wenckebach) dan tipe Mobizt II. Pada tipe Mobizt I terdapat pemanjangan interval PR yang progresif sebelum terjadinya hambatan total (**Gambar 6)**. Lokasi kelainan ini biasanya di tingkat nodus AV. Sedangkan pada tipe Mobizt II terdapat hambatan impuls dari atrium yang intermiten di mana impuls dari atrium tiba-tiba tidak dapat dihantarkan ke ventrikel (**Gambar 7)**. Pada tipe ini lokasi hambatan adalah *infranodal* (pada sistem His-Purkinje). Gejala yang muncul sangat bergantung pada besarnya laju ventrikel. Jarang blok AV derajat 2 menimbulkan gejala.



gambar 5. Rekaman EKG pad blok AV derajat 1. Semua gelombang dapat diteruskan ke ventrikel dengan waktu hantaran lebih panjang (interval PR=0,32 detik)



Gambar 6. Pada blok AV derajat 2 tipe Wenckebach terlihat pemanjangan interval secara progressif (dari 0,16 detik menjadi 0,24 detik pada gelombang P pertama dan kedua) dan gelombang P ketiga tidak dapat dihantarkan (blok)



Gambar 7. Blok AV derajat 2 tipe Mobizt II. Tampak hambatan hantaran impuls dari atrium ke ventrikel yang intermiten

Blok AV derajat 3 (*complete heart block*), bila hantaran impuls dari atrium samasekali tidak dapat mencapai ventrikel disebut blok AV derajat 3 (blok AV total). Pada keadaan ini laju ventrikel tergantung pada *pacemaker* cadangan (*subsidiary pacemaker*) yang mengambil alih. Bila lokasi hambatan berada di AV Node maka laju ventrikel biasanya cukup untuk mempertahankan curah jantung.

Namun bila lokasi hambatan berada di bawah nodus AV (infranodal) kerap menimbulkan gangguan hemodinamik karena lajunya sangat pelan (< 40 kali per menit)

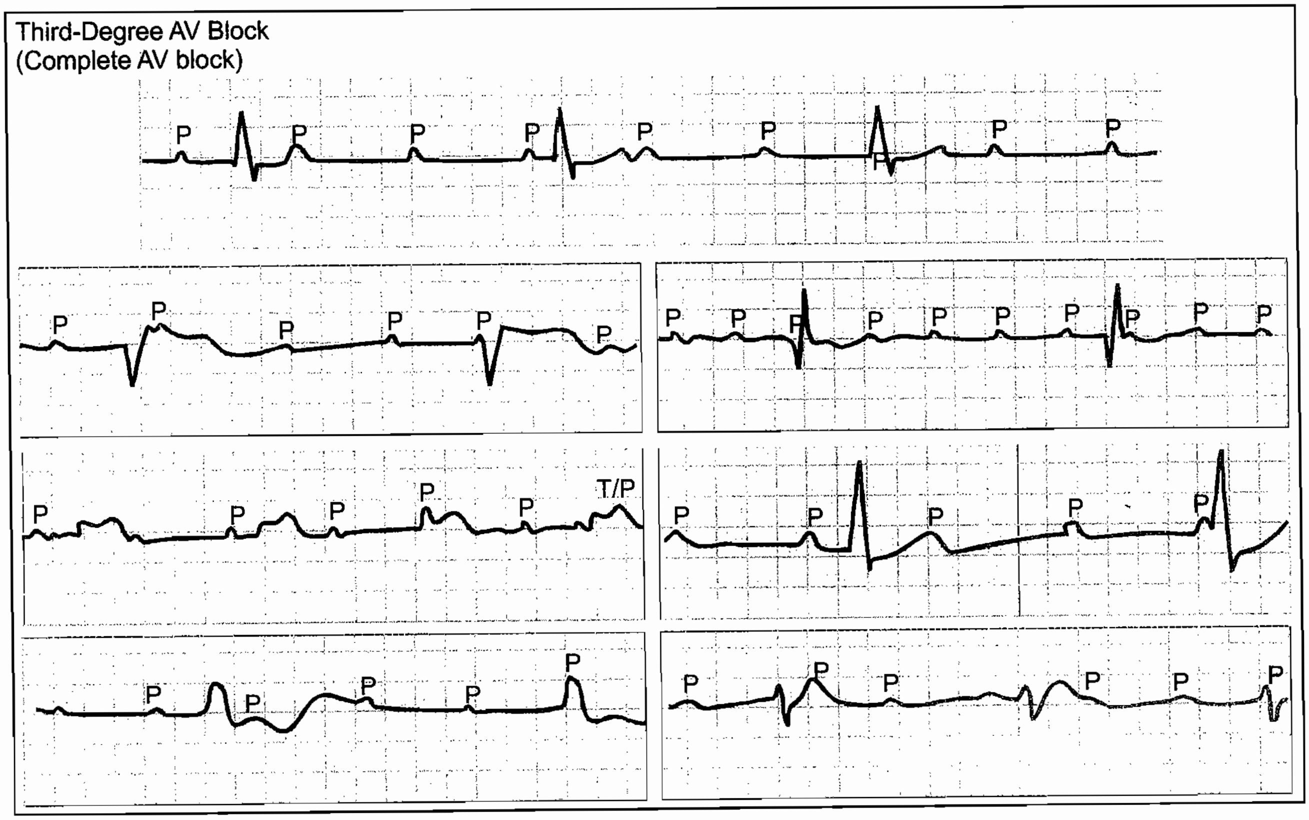
Karena pada blok AV total atrium dan ventrikel dikendalikan oleh *pacemaker* yang berbeda dan tidak berkaitan maka pada EKG permukaan akan terlihat gambaran disosiasi atrioventrikuler (*AV dissociation*). Contoh disosiasi AV dapat dilihat pada gambar 7.

Seperti telah dikemukakan sebelumnya bahwa salah satu pertimbangan keputusan apakah perlu pemasangan pacu jantung permanen adalah lokasi hambatan (blok). Rekaman EKG permukaan dapat membantu hal ini. Kompleks QRS yang lebar dengan laju 20-40 kali per menit menunjukkan lokasi hambatan *infranodal*. Sedangkan kompleks QRS yang normal (sempit) dengan laju sekitar 40-60 kali per menit menandakan lokasi hambatan pada nodus AV.

Karena nodus AV dipersarafi oleh sistem saraf otonom (terutama parasimpatis) yang dominan sedangkan jaringan infranodal (sistem His-Purkinje) tidak, maka manuver yang merangsang atau menghambat sistem saraf tersebut dapat dipakai untuk menentukan lokasi gangguan hantaran. Jika lokasi hambatan ada di nodus AV maka atropin atau latihan fisik akan mengurangi atau bahkan menghilangkan blok. Sebaliknya jika lokasi gangguan hantaran ada di infranodal, maka pemberian atropin atau latihan fisik tidak akan mengurangi blok bahkan kadang-kadang dapat memperburuk. Umumnya blok infranodal menimbulkan gejala yang bermakna sehingga memerlukan pemasangan pacu jantung permanen.

Umumnya blok AV derajat 1 tidak memerlukan terapi PPM kecuali pada pemeriksaan elektrofisiologi didapatkan interval HV (dari *His* ke ventrikel) >100 milidetik. Untuk blok AV derajat 2 apapun tipe dan lokasi gangguan memerlukan PPM jika bergejala (simptomatik). Pada blok AV derajat 3 indikasi PPM adalah:

- Bila disertai bradikardi yang simptomatik
- Bila disertai *pause* >3 detik atau laju ventrikel <40 kali per menit pada saat terjaga, walaupun tidak bergejala
- Blok AV pasca pembedahan yang diperkirakan tidak dapat pulih kembali
- Pasca ablasi nodus AV



Gambar 8. Disosiasi atrioventrikuler pada blok AV derajat 3 (*complete heart block*). Pada gambar paling atas terlihat laju atrium (gelombang P) adalah 80 x/menit sedangkan laju ventrikel (kompleks QRS) sekitar 30x/menit. Ini menunjukkan pacemaker cadangan yang mengambil alih adalah ventrikel karena lajunya di bawah 40 x/.menit dan kompkes QRS lebar (>0,12 detik). Dari gambaran ini dapat pula ditentukan bahwa lokasi hambatan adalah *infranodal*.

KESIMPULAN

Bradikardia adalah gejala klinis yang kerap didapatkan dalam praktek sehari-hari. Pengaruh obat-obatan dan proses degeneratif merupakan penyebab bradikardia tersering. Gangguan fungsi nodus SA adalah jenis bradikardi yang paling banyak dijumpai, terutama pada orang tua. Sedangkan blok AV lebih jarang didapat. Penyebab blok AV tersering selain proses degenaratif adalah infark miokard akut dan proses pembedahan. Pengenalan etiologi, patofisiologi, dan gambaran EKG yang baik akan mempermudah diagnosis etiologi dan tatalaksana yang baik. Umumnya bradikardi yang bergejala, apapun sebabnya, memerlukan terapi definitif yaitu pemasangan pacu jantung permanen.

REFERENSI

Fogoros RN. Electrophysiologic testing. 3rd Ed, Blackwell Science, 1999

Gold MR. Permanent pacing:new indications. *Heart 2001;86:355-60*

Huszar RJ. Basic dysrhythmias: interpretation and management. 7th Ed, Mosby, 2002.

Magrum JM and DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Eng J Med 2005;10:703-9*

Moses HW, Miller BD, Moulton KP, et al. Practical guide to cardiac pacing. 5th Ed. Lippincott Williams, 2000.

Munawar M, Yuniadi Y, Yamin M (Eds). Minicourse on arrhythmia, 16th Weekend Course on Cardiology, 2004

Olgin JE and Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.7th Ed, Elsevier Saunders, 2005.

Rowlands DJ. Understanding the electrocardiogram. Imperial Chemicals Industries, 1987.

Simmons JD, Chakko SC, Myerburg RJ. Arrhythmias and conduction disturbances. In: O'Rourke RA, Fuster V, Alexander RW, et al (Eds). The heart manual of cardiology. 11th Ed, Mc Graw Hill, 2005.

185

KARDIOVERSI

M. Yamin, A. Muin Rachman

PENDAHULUAN

Kardioversi ialah suatu tindakan elektif atau emergensi untuk mengobati takiaritmia di mana diberikan aliran listrik, biasanya dengan energi yang rendah dan disinkronkan dengan gelombang R, di mana aliran listrik diberikan pada puncak gelombang R. Kardioversi secara elektrik dilakukan dengan DC (*direct current*) *counter. shock* yang *synchronized.*

Direct current(DC) counter shock ialah impuls listrik energi tinggi yang diberikan melalui dada (ke jantung) untuk waktu yang singkat. *DC countershock* dilakukan dengan alat defibrilator.

MEKANISME KERJA KARDIOVERSI

Pada kardioversi diberikan aliran listrik ke miokardium pada puncak gelombang R. Hal ini menyebabkan terjadinya depolarisasi seluruh miokardium, dar masa refrakter memanjang, sehingga dapat menghambat dan menghentikan terjadinya *re-entry,* dan memungkinkan *nodus sinus* mengambil alih irama jantung menjadi irama sinus. Pada fibrilasi ventrikel *shock* listrik menyebabkan hiperpolarisasi membran sel sehingga fibrilasi dapat dihentikan dan kembali ke irama sinus. Kardioversi elektrik paling efektif dalam menghentikan takikardia karena *re-entry,* seperti fluter atrial, fibrilasi atrial, takikardia nodal AV, *reciprocating tachycardia* karena sindrom *Wolff Parkinson White* (WPW), takikardia ventrikel. Takiaritmia dapat juga karena pembentukan impuls (*automaticity*) yang bertambah seperti pada parasistol atau takikardia ideoventrikular. Gangguan irama seperti itu tidak perlu dilakukan kardioversi listrik karena akan kembali lagi dalam waktu singkat.

INDIKASI KARDIOVERSI

- Fibrilasi ventrikel
- Takikardia ventrikel, bila pengobatan medikamentosa yang adekuat tidak berhasil menghentikan takikardia tersebut atau pasien dengan keadaan hemodinamik yang buruk.
- Takikardia supraventrikular yang tidak bisa dihentikan dengan pemberian obat-obatan atau keadaan hemodinamik yang buruk.
- Fibrilasi atrial yang tidak bisa dikonversi menjadi irama sinus dengan obat-obatan.
- Fluter atrial yang tidak bisa dikonversi menjadi irama sinus dengan obat-obatan.

PERSIAPAN KARDIOVERSI

Antikoagulan

Pada fibrilasi atrial kronik perlu diberikan antikoagulan seperti koumadin selama dua minggu sebelum tindakan, untuk menghindari terjadinya emboli sistemik. Bentuk takikardia yang lain tidak membutuhkan antikoagulan. Pada fibrilasi ventrikel, DC kardioversi harus segera dilakukan, disertai dengan pemberian pernapasan buatan dan *massage* kardiak, jadi merupakan bagian dari resusitasi jantung paru

Anestesia

Perlu diberikan obat anestesia karena prosedur DC defibrilasi menimbulkan rasa sakit yang cukup berat. Obat anestesi diberikan secara intravena, biasanya golongan barbiturat kerja pendek atau fentanil.

Jumlah Energi untuk Kardioversi

Jumlah energi yang dibutuhkan biasanya dimulai rendah, lalu dapat dinaikkan tergantung macamnya takikardia. Pada fluter atrial biasanya cukup 25-50 Joule. Takikardia supraventrikular membutuhkan energi sebesar 50-100 Joule, sedangkan fibrilasi atrial dan takikardia ventrikular membutuhkan 100-200 Joule. Pada henti jantung (*cardiac arrest*) dengan fibrilasi ventrikel energi yang dibutuhkan 200-400 Joule.

PROSEDUR KARDIOVERSI LISTRIK

Sebelum dilakukan tindakan kardioversi secara elektif, dilakukan pemeriksaan fisis yang menyeluruh dan pemeriksaan EKG lengkap. Pasien sebaiknya dalam keadaan puasa selama 6-12 jam dan tidak ada tanda-tanda intoksikasi obat seperti digitalis. Pasien juga dipantau tekanan darah, irama jantung dan saturasi oksigen dengan *pulse oxymeter*. Setelah diberikan obat sedatif secara intravena.

Paddle pertama diberi *jelly* secukupnya dan diletakkan di dada bagian depan sedikit sebelah kanan sternum di sela iga III, *paddle* kedua setelah diberi *jelly* diletakkan di sebelah kiri apeks kordis; alat defibrilator dinyalakan dan dipilih tingkat energi yang ditentukan, alat untuk sinkronisasi gelombang R juga dinyalakan lalu kedua *paddle* diberi tekanan yang cukup dan alat dinyalakan dengan energi yang dibutuhkan, misalnya untuk fluter dimulai dengan 50 Joule sedangkan untuk fibrilasi atrial dimulai 100 Joule dan untuk fibrilasi ventrikel diberikan energi 200 Joule. Bila belum berhasil dinaikkan menjadi 300 Joule sampai 400 Joule. Pasien yang menderita *cardiac arrest* paling sedikit harus dicoba 3 kali, sebagai awal tindakan resusitasi. Pemberian *shock* listrik yang disinkronkan pada komplek QRS atau pada puncak gelombang R, biasanya dipakai pada semua kardioversi secara elektif kecuali pada fibrilasi ventrikel atau fluter atau takikardia ventrikel yang sangat cepat dan keadaan hemodinamik pasien kurang baik. Pada waktu dilakukan *shock* biasanya terjadi spasme otot dada dan juga otot lengan.

HASIL

Kardioversi dapat mengembalikan irama sinus sampai 95%, tergantung tipe takiaritmia. Tetapi kadang-kadang gangguan irama timbul lagi kurang dari 12 bulan. Oleh karena itu mempertahankan irama sinus perlu diperhatikan dengan memperbaiki kelainan jantung yang ada dan memberikan obat anti-aritmia yang sesuai. Bila irama sinus sudah kembali maka atrium kiri dapat mengecil dan kapasitas fungsionil akan menjadi lebih baik.

KOMPLIKASI

Aritmia dapat timbul sesudah kardioversi secara listrik karena sinkronisasi terhadap gelombang R tidak cukup sehingga *shock* listrik terjadi pada segmen ST atau gelombang T dan dapat menimbulkan fibrilasi ventrikel (dalam hal ini dapat dilakukan DC *countershock* sekali lagi). Juga dapat timbul bradiaritmia atau asistol sehingga perlu disiapkan obat atropin dan pacu jantung sementara. Peristiwa tromboemboli dilaporkan terjadi 1-3% pada pasien fibrilasi atrial kronik yang dikonversi menjadi irama sinus, oleh karena itu pada pasien dengan fibrilasi atrial yang sudah lebih dari 2-3 hari sebaiknya diberi antikoagulan selama 2 minggu sebelum dilakukan tindakan kardioversi, Hal ini terutama untuk pasien dengan stenosis mitral dengan atrium kiri yang membesar dan terjadi fibrilasi atrial yang baru.

REFERENSI

Ewy GA:Optimal technique forelectrical cardioversion of atrial fibrillation. Circulation 1986:1645-7

Prystowsky EN, Benson W, Fuster Vet al : Managements of patients with atrial fibrillation. Circulation 1993:1262-77

Kerber RE.Transthoradc cardioversion and defibrillation. In : Zipes DP, Jaliffe J, editors. Cardiac Electrophysiology: From the Cell to Bedside, :3rd ed, Philadelphia: WBSaunders; 2000

Kerber RE. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and flutter: Standard technique and new advances. Am J Cardiol 1996;78:22

Wacott GP, Knisley SB, Zhou x, et al: On the mechanism of ventricular fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20(2pt 2):422.

186

PACU JANTUNG SEMENTARA

A. Muin Rachman, Eka Ginanjar

PENDAHULUAN

Di dalam jantung terdapat beberapa kelompok sel yang dapat mengeluarkan impuls listrik ke otot jantung untuk merangsang terjadinya kontraksi jantung.Bila kelompok sel ini gagal atau membutuhkan waktu terlalu lama untuk mengeluarkan impuls atau impuls yang dikeluarkan abnormal atau terhambat hantarannya sehingga tidak atau terlalu lambat menghasilkan denyut jantung.Sehingga harus ada alat yang dapat mengeluarkan impuls listrik untuk menggantikannya.Alat ini disebut pacu jantung buatan.

Pacu jantung buatan ini dibedakan menjadi 2 macam berdasarkan lama pemakaiannya, yaitu yang dipakai hanya untuk sementara waktu saja, disebut *temporary pacemaker* (TPM), dan yang dapat dipakai seterusnya/menetap. disebut*permanent pacemaker* (PPM). TPM ditempatkan di luar badan pasien.sedangkan PPM yang harus dipakai seumur hidup ditempatkan di dalam badan, biasanya diletakkan di bawah kulit pada dinding dada (di atas m. *Pectoralis mayor*) atau perut.

Pacu jantung sementara digunakan pada pengobatan gawat darurat pada pasien dengan bradiaritmia yang berat. Pacu jantung sementara ini sering di gunakan pada keadaan gawat darurat dan kondisi umum dan tidak stabil secara hemodinamik. Pacu jantung sementara biasanya digunakan selama 6 tahun. Dari penelitian Jorge dkk (Spanyol), dilakukan review terhadap 530 kasus (mean usia 74,8 tahun) dari 568 kasus pacu jantung sementara. Indikasi utama dari pacu jantung sementara adalah AV blok total yang memberikan gejala (51%), sebagai profilaksis untuk penggantian pacemaker definitif (14,7%), blokade pada fase akut miokard infark (12,6%), bradiaritmia yang disebabkan oleh intoksikasi obat-obatan (12,2%), sindrom*sick sinus* simptomatik (7,5%) dan interval QT yang panjang atau ventrikular takikardi (2,5%). Rute dari pemasangan pacu jantung sementara banyak dilakukan melalui vena femoralis (99% pemasangan). Durasi rata-rata penggunaan dari pacu jantung sementara sebesar 4,2 hari (jangka waktu 1-31 hari) dan 69,6% dari 369 pasien membutuhkan kelanjutan pemasangan pacu jantung menetap.[1]

Pada penelitian tersebut, terdapat 34 pasien meningggal akibat komplikasi, namun hanya 3 kematian yang disebabkan secaralangsung oleh pemasangan pacu jantung sementara. Terdapat 48 pasien (9%) yang mengalami malfungsi pacu jantung sementara yang disebabkan oleh kesalahan dalam peletakan elektroda. Kondisi tersebut mengakibatkan kegagalan pacu jantung untuk menangkap irama ventrikular, sehingga harus dilakukan reposisi.Komplikasi lain yang dapat terjadi adalah hematoma femoral sampai terjadi tamponade jantung (6%).[1]

Dewasa ini, teknik elektrofisiologi pacu jantung mengalami kemajuan pesat.Sehingga kesulitan yang ditimbulkan oleh pemakaian PPM diperkecil, sedangkan indikasi penggunaannya diperluas, bahkan dipakai pula sebagai pengontrol takiaritmia.

Pacu jantung sementara sudah ada sejak kurang lebih 50 tahun yang lalu, namun penggunaannya masih kontroversial.Terdapat pedoman dalam penggunaannya, namun rekomendasi pemasangan pacu jantung sementara lebih banyak datang dari pengalaman klinis dibandingkan uji ilmiah. Lebih dari 30 tahun yang lalu telah dilakukan penelitian terhadap pacu jantung sementara (± 15 penelitian yang melibatkan 3700 pasien).[2]

Pemasangan pacu jantung sementara sebaiknya seminimal mungkin dilakukan dan digunakan dalam waktu yang singkat.Pacu jantung sementara merupakan usaha terakhir yang dilakukan apabila pasien tidak respons terhadap obat- obat kronotropik. Obat-obatan kronotropik intravena seperti isopreterenol, dan epinefrin dapat digunakan dalam waktu yang terbatas, kecuali terdapat kontraindikasi. Secara umum, pacu jantung sementara biasanya digunakan pada AV blok derajat tinggi yang tidak memiliki *escape rhythm*, bradiaritmia yang mengancam nyawa (dapat ditemukan dalam prosedur intervensi pembuluh darah perkutan). Jika sudah ada indikasi untuk memberikan pacu jantung menetap, maka segera ganti pacu jantung sementara dengan pacu jantung menetap.[2]

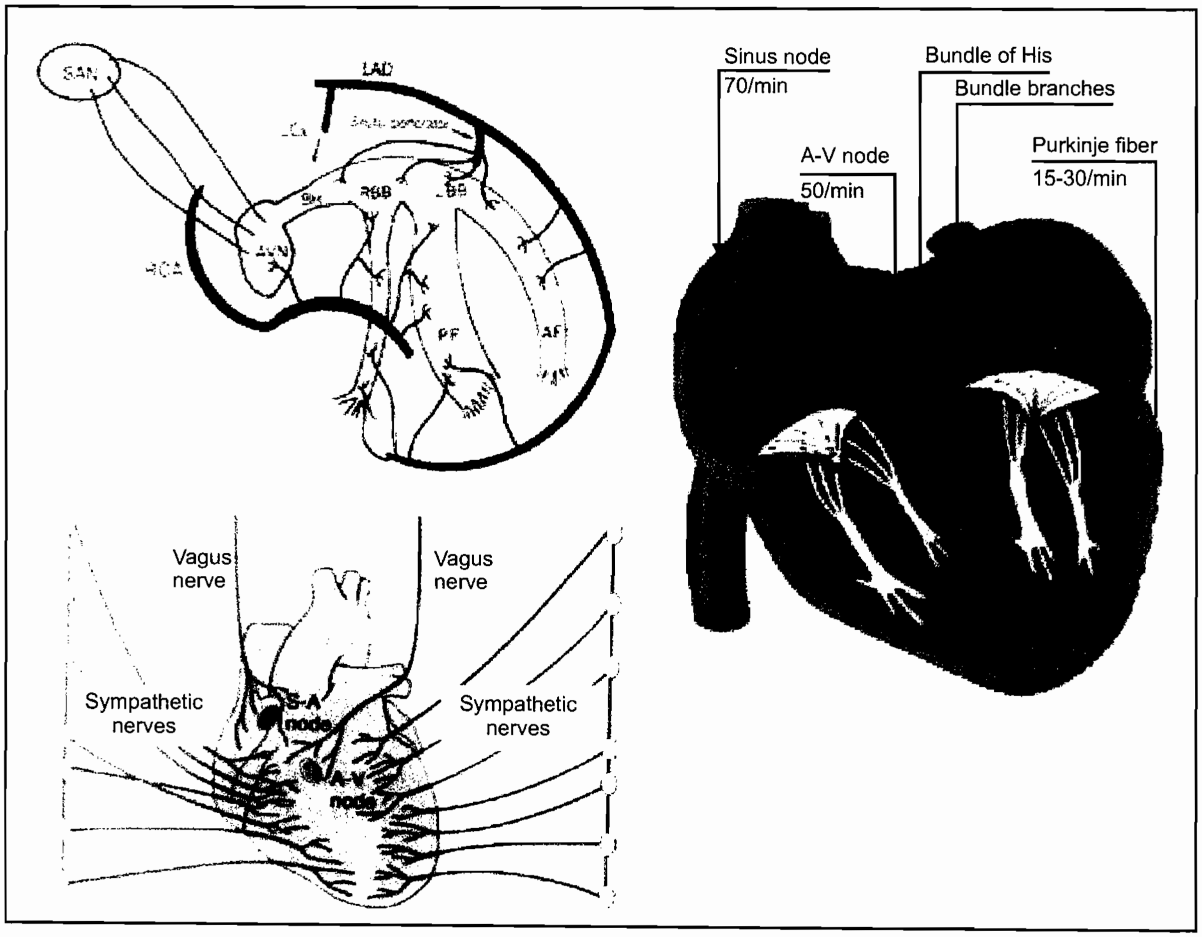
Untuk mengetahui prinsip dan konsep tentang pacu jantung lebih lengkap, di bawah ini ilustrasi singkat dari anatomi dan fisiologi sistem konduksi jantung.

Nodus SA memiliki tingkatan tertinggi dari depolarisasi spontan sistem konduksi jantung pada keadaan normal. Nodus SA merupakan generator utama dari impuls jantung dan dapat berubah sesuai dengan kebutuhan metabolisme tubuh. Nodus SA berhubungan dengan nodus AV melalui traktus fiber . Fungsi dari nodus AV adalah memperlambat impus yang lewat sekitar 0,04 detik, nodus AV juga memiliki sel P yang dimiliki oleh nodus SA, sehingga dapat berfungsi sebagai generator cadangan/kedua dan sebagai penyaring denyut ventrukular pada takiartimia atrium. Setelah itu nodus AV berkaitan dengan berkas His melalui serat-serat Purkinje, dengan demikian apabila terdapat lesi di bawah bifurkasi dari cabang-cabang bundle dapat mempengaruhi sinkronisasi nodus AV dan aktivasi ventrikel kiri dan kanan.[3]

SEJARAH PERKEMBANGAN PEMAKAIAN PACU JANTUNG

Pemasangan alat pacu jantung sementara selalu dilakukan pada keadaan gawat darurat dan biasanya bukan merupakan prosedur yang rutin dilakukan.Di Inggris,dokter spesialis penyakit dalam, rata-rata melakukan pemasangan pacu jantung sementara sebanyak <5x/ tahun, sehingga baru sedikit penelitian yang dapat dilakukan untuk menelaah manfaat pacu jantung sementara secara mendalam.[3]

Fercobaan untuk memacu jantung dengan arus listrik telah dimulai sejak tahun 1935 oleh Hyman dan kemudian oleh Callaghan dan Bigelow tahun 1951.Para peneliti ini menggunakan elektroda yang ditanam langsung pada



Gambar 1.

(SAN = *Sinus Atria Node*, AVN : AV Node, BH= *Bundle His*, LBB = *Left Bundle Branch*, RBB=*Right Bundle Branch*, AF = Fasikulus *Left Anterior Superior* , PF = Fasikulus Posterior Inferior dari *Left Bundle Branch*, RCA = *Right Conronary Artery*, LAD = Left *Anterior descending coronary artery*, LCx= *left circumflex coronary artery*) jantung (epikardium/miokardium) sehingga memerlukan sarana yang cukup untuk pemasangannya dan sangat tidak praktis untuk menolong pasien yang mengalami henti jantung, Zoll (1952), setelah mencobanya pada anjing, menggunakan elektroda yang ditempatkan secara subkutan pada dinding dada, berhasil menolong pasien sindrom *Adam-Stokes*. Sayangnya arus listrik yang dipakai dengan cara ini jauh lebih besar dibandingkan dengan bila elektroda tersebut ditempatkan langsung pada jantung.

Karena itu pada pemakaian pacu jantung tetap, elektroda sebaiknya ditempatkan langsung pada endokardium ventrikel kanan melalui vena (*transvenous*). Cara ini lebih praktis dan dapat dilakukan tanpa melakukan operasi torakotomi.

Pacu jantung eksternal telah mengalami banyak perubahan dan dapat dibuat dalam ukuran lebih kecil sehingga dapat dibawa ke mana-mana oleh pasien.Akan tetapi pada pacu jantung *transvenous*, bahaya infeksi tetap besar karena adanya hubungan langsung antara jantung pasien dengan dunia luar (melalui elektroda). Untuk mengatasi hal tersebut, kemudian diusahakan pacu jantung steril yang ditanam di bawah kulit.

Arrne Larson (Swedia) adalah orang pertama yang memakai pacu jantung steril yang ditanam dalam badannya di bawah kulit oleh Elquist dan Senning. Akan tetapi, isi muatan listrik pacu jantungnya tak dapat bertahan cukup lama meskipun dapat diisi lagi (*rechargeable*).

Pada tahun 1960, Chardack, Gege dan Greatbach mencoba menanamkan pacu jantung yang memakai baterai agar dapat bertahan lebih lama. Metode ini akhirnya merupakan cara yang lazim dipakai sampai sekarang.

Pacu jantung berkembang sangat pesat dalam waktu 20 tahun ini, seperti terlihat pada perubahan-perubahannya baik elektroda, perubahan bentuk atau ukuran dan sistem sirkuit listrik dalam alat pacu jantung.

Di Indonesia pada tahun 1972, pacu jantung *transvenous* permanen pertama kali ditanamkan oleh Nurhay dkk pada seorang perempuan yang menderita *sick sinus syndrome* (SSS) .Kemudian pada tahun yang sama di Surabaya, pacu jantung yang ditanammemakai elektroda di epikardial pada seorang anak. Setelah itu, semakin banyak penggunaan pacu jantung tetap di Indonesia. Di antaranya terdapat juga pasien yang memakai pacu jantung yang dapat diatur beberapa parameternya dari luar (*programmable*).

Akhirnya pada bulan Januari 1984, Santoso dkk memasang pacu jantung fisiologis (*dual demand*) yang pertama di Indonesia.

MACAM-MACAM PACU JANTUNG

Pacu jantung mungkin hanya dipakai untuk sementara (TPM/*Temporary Pacemaker*) untuk mengatasi gangguan yang biasanya berlangsung tidak lama.TPM dapat dibiarkan terpasang untuk waktu kurang dari 30 hari. Setelah itu, elektrodanya harus diangkat dan kalau perlu diganti dengan elektroda yang lebih permanen. Pacu jantung yang dipakai lebih lama atau mungkin selamanya, adalah pacu jantung permanen (Permanent Pacemaker/PPM) .Di samping itu, terdapat pembagian bermacam-macam pacu jantung dengan berbagai klasifikasi.

ELEKTRODA

Diketahui bahawa pacu jantung terdiri atas dua bagian penting, yaitu sumber listrik(*pulse generator*) dan elektroda yaitu penghubung antara sumber listrik dengan jantung (endokardium, epikardium atau miokardium).

Ada dua macam elektroda yaitu unipolar dan bipolar. Pada unipolar, elektroda di dalam jantung hanya ada satu, yaitu kutub negatif (katoda).Sedangkan bipolar, di dalam jantung ada 2 elektroda, yaitu bagian distal katoda (negatif) dan sedikit di proksimalnya terdapat anoda (positif).

Dengan demikian terdapat pacu jantung unipolar dan bipolar.Ada beberapa keuntungan dan kerugian diantara keduanya, tetapi pacu jantung bipolar dapat diubah menjadi unipolar.

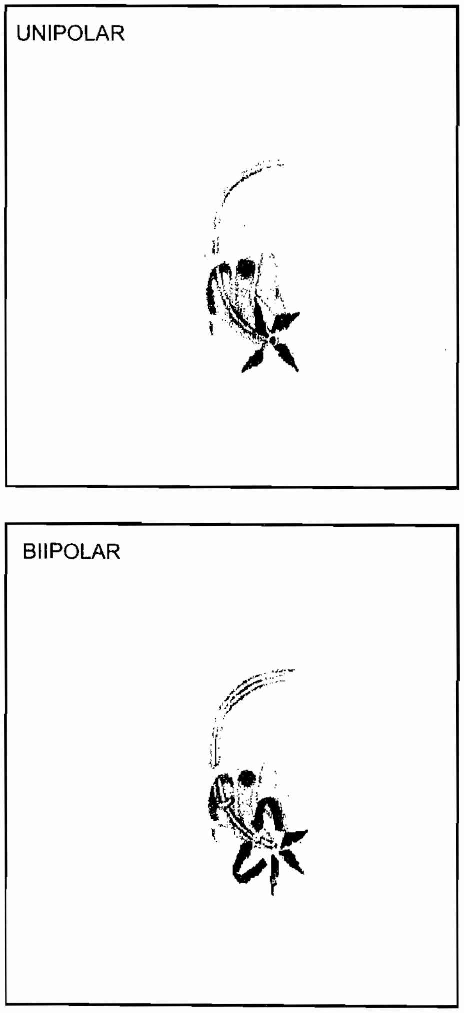
Penempatan elektroda dalam jantung dapat menentukan pula jenis pacu jantung. Elektroda dapat ditempatkan pada endokardium, epikardium atau miokardium dari:

- Atrium, disebut *atrial pacing*.
- Ventrikel, disebut *ventricular pacing*.
- Atrium dan ventrikel disebut *atrio-ventricular pacing* (*dual-chamber pacing*).
- Sinus koronarius: *coronary sinus pacing*.

Berdasarkancara penempatan elektroda di dalam jantung dibagi menjadi:

- *Transvenous pacing*, penempatan elektroda melalui vena.
- *Transthoracic pacing*, penempatan elektroda melalui dinding dada, dengan cara pungsi langsung ataupun operasi.

Perbedaan antara elektroda unipolar dan bipolar[4]



Elektroda unipolar

Hanya menggunakan satu elektroda yang kontak dengan satu ruang jantung, elektroda memacu dan mensensitisasi

Keuntungan penggunaan unipolar :

Ambang stimulasi lebih rendah
Gelombang spike saat memacu terlihat lebih besar pada gambaran EKG

Kekurangan penggunaan unipolar :

Berisiko untuk sensitisasi berlebih pada konduksi jantung
Stimulasi dari otot dengan kembali pada elektrode positif
Tidak dapat me-reverse lead apabila terjadi malfungsi alat pacu jantung

Elektroda bipolar
Menggunakan elektroda positif dan negatif yang kontak dengan ruang jantung

Keuntungan penggunaan unipolar :

Lebih jarang terjadi kelebihan sensitivitas
Lead yang malfungsi dapat di kembalikan

Kekurangan penggunaan unipolar :

Gelombang *spike* saat memacu jantung terlihat kecil di EKG

Gambar 2.

PULSE GENERATOR

Ada *pulse generator* yang hanya ditempatkan di luar badan (eksternal) yang biasanya dipakai pada TPM, tapi ada juga yang ditanam dalam badan (*implantted*), yaitu pada pacu jantung permanen.

Di samping untuk mengeluarkan impuls (stimulator), *pulse generator* juga mempunyai unit untuk mendeteksi impuls yang dikeluarkan oleh jantung (sensor) baik yang berasal dari atrium (P) maupun dari ventrikel (QRS). Impuls dari *pulse generator* yang memacu jantung dikeluarkan berdasarkan kerja sama antara unit sensor dan stimulator tersebut.

Berdasarkan cara pengeluaran impuls dari *pulse generator* itu (modus), terdapat bermacam-macam pacu jantung, misalnya pacu jantung *asynchronous* yaitu pacu jantung yang mengeluarkan impuls secara tetap ke jantung menurut frekuensi tertentu (*fixed rate*), tidak bergantung pada ada atau tidaknya impuls jantung itu sendiri. Apabila jantung mengeluarkan impulsnya juga, dan mungkin saja impuls dari *pulse generator* tersebut jatuh pada fase bahaya (*vulnerable periode*) sehingga dapat timbul aritmia berat.

Pacu jantung *synchronous* ialah pacu jantung yang mengeluarkan impuls sesuai dengan impuls yang dikeluarkan oleh atrium (*atrial synchronous*) atau ventrikel (*ventricular synchronous*).Bila impuls jantung tidak ada, maka dengan sendirinya pacu jantung itu mengeluarkan impuls menurut frekuensi tertentu (*fixed rate*).

Pacu jantung *on demand* (*stand by*) ialah pacu jantung yang mengeluarkan impuls ke ventrikel (*ventricular demand*) atau atrium (*atrial demand*).Apabila frekuensi atrium atau ventrikel kurang dibandingkan frekuensi impuls pacu jantung.

Dahulu, elektroda untuk atrium hanya bisa ditanam di epikardium atau miokardium.Sekarang, seiring dengan perkembangan dan kemajuan teknologi, elektroda telah dapat dipasang di endokardium, baik pada atrium maupunventrikel.Dengan demikian secara *transvenous* telah dapat dipasang elektroda dalam atrium dan ventrikel sekaligus sehingga atrium dan ventrikel dapat disensor dan distimulasi.

*Pulse generator*sendiri ada yang dapat diatur dari luar untuk berbagai parameternya (*programmable*), seperti frekuensi, voltase, sensitivitas, modus pacu(*synchronous* menjadi *asynchronous*,dll), katup elektroda (bipolar menjadi unipolar), interval AV, dan masa refrakter.Yang sederhana adalah hanya dapat diatur frekuensi dan voltase (*simple programmable*), tetapi ada pula yang lebih cari 2 parameternya dapat diatur (*multiprogrammable*).Awalnya pengaturannya dilakukan secara invasif, tetapi sekarang sudah dapat dilakukan dari luar (noninvasif), bahkan dengan telemetri.

Pada pacu jantung yang digunakan untuk pengobatan takikardia, bentuk impuls yang dikeluarkan berbeda dengan pacu jantung yang biasa. Impuls yang dikeluarkan ada yang berfrekuensi cepat dan sekaligus banyak (*burst*), ada pula yang berfrekuensi biasa (normal) sehingga terjadi kompetisi dengan frekuensi jantungnya sendiri (misalnya berupa pacu jantung *synchronous* yang diletakkan magnet di atasnya sehingga menjadi *asynchronous*); dan ada lagi pacu jantung dengan kemampuan *scanning* sampai ditemukannya waktu yang tepat untuk mengeluarkan impulsnya guna memutus siklus *"reentry tachycardia"* jantung yang mengalami takikardia tersebut.

Dengan demikian terdapat bermacam-macam pacu jantung bila ditinjau dari keluarnya impuls (modus) dan bagian jantung yang disensor/dipacunya. Komisi istilah telah menyusun suatu cara untuk pemberian nama pada pacu jantung tersebut menurut modusnya dengan singkatan 5 huruf sebagai berikut.

Huruf pertama (I)	Huruf kedua (II)	Huruf ketiga (III)	Huruf keempat (IV)	Huruf kelima (V)
Bagian jantungnya yang dipacu (*Chamber-paced*)	Bagian jantungnya disensor (*Chamber-sensed*)	Respons (*mode of response*)	Kemampuan pemrogram	Khususnya fungsi takiaritmia (*special tachyarrytmias function*)
V-ventrikel A-atrium D-*double* S-*single*	V-ventrikel A-atrium D-*double* S-*single*	T-*trigger* I-*inhibitor* D-*double* O-*one* R-*reverse*	P-*simple* M-*multi programmable* T-*multi programmable* telemetri	B-burst N-*normal rate competition* S-*scanning* E-*external*

Jadi menurut cara kerjanya, pacu jantung disebut dengan sekurang-kurangnya tiga huruf, dapat juga empat atau lima huruf. Setelah huruf ke-3, diberikan tanda koma (,) baru dilanjutkan ke 4 dan 5.

Contoh:

VOO, Pacu jantung dengan impuls ke ventrikel M, sedang sensor: tidak ada (0), dan keluarnya impuls tak bergantung ada sensor (0).Pacu jantung ini mengeluarkan impuls ke ventrikel, menurut frekuensi tertentu (*fixed rate*), jadi suatu pacu jantung *asynchronous*.Di sini tidak dinyatakan apakah pacu jantung ini dapat diprogram atau tidak, bila hendak disebutkan maka harus ditambah satu huruf lagi:

VOO, O tak dapat diprogram
VOO, P dapat diprogram sederhana (frekuensi/ output).
VOO, M dapat diprogram lebih dari 2 parameternya
VOO, T dapat diprogram lebih dari 2 parameternya dengan telemetri.

VVI, Pacu jantung dengan impuls ke ventrikel (V), sedangkan sensor dari ventrikel (V), dan impuls dihambat oleh tanda sensor (I).Bila ventrikel mengeluarkan impuls (QRS) maka jantung tidak mengeluarkan impuls sampai waktu tertentu.Bila dalam waktu tersebut QRS tak keluar lagi, maka jantung mengeluarkan impulsnya.Jadi ini suatu pacu jantung *ventricular demand*.Sekarang banyak jenis pacu jantung ini yang dapat diprogram secara sederhana misalnya VVI,P dari Medtronic,Teletronic, Siemens dan lain-lain, dan juga yang dapat diprogram multipel misalnya VVI, M dari Medtronics.

AAI, Seperti VVI mengenai atrium.Pacu jantung VVI atau AAI mempunyai*pulse generator* yang sama yaitu bergantung pada penempatan elektroda di atrium (AAI) atau ventrikel (VVI). Pacu jantung ini disebut *single chamber pacing* (SSI). Contoh dari Medtronic adalah SSI, M atau Spectrax SXT: SSI, T.

VAT, Pacu jantung dengan impuls ke ventrikel (V), sensor di atrium (A), dan impuls dikeluarkan bila ada tanda dari sensor (T). Bila ada impuls dari atrium (gelombang P) maka pacu jantung mengeluarkan impulsnya ke ventrikel setelah selang waktu tertentu (sesuai P-R interval).Bila tidak ada gelombang P maka picu jantung mengeluarkan impuls ke ventrikel secara spontan.Jadi suatu pacu jantung *atrial synchonous*.Contoh pacu jantung demikian adalah Omni Stanicor (Cordis) dan Siemens 625.

DVI, Pacu jantung dengan impuls ke atrium dan ventrikel (*D-double*), sensor di ventrikel (V), dan impuls dihambat bila ada tanda sensor (I).Bila ventrikel mengeluarkan impuls, maka pacu jantung tak mengeluarkan impuls. Bila tak ada impuls dari ventrikel maka pacu jantung mengeluarkan impuls ke atrium dan ventrikel dengan interval sama dengan interval PR yang normal. Suatu pacu jantung *dual demand* (A-V *sequential*) tak disebut apakah *programmable* atau tidak.Contoh pacu jantung demikian adalah Medtronic; Byrel dan Versatrax. Versatrax adalah suatu pacu jantung *multiprogrammable*,DVI, M. Pacu jantung ini dapat dipakai untuk mengontrol takikardia supraventrikular paroksimal dengan cara kompetisi. Jadi dalam hal ini adalah suatu .DVI, MN (N = *normal rate competition*).

VDD, Pacu jantung dengan impuls ke ventrikel (V), sensor di atrium dan ventrikel (D), sedangkan impuls bisa dihambat atau dikeluarkan bila ada tanda dari sensor (D). Jadi bisa bekerja seperti VVI atau VAT. Contoh pacu jantung demikian adalah Medtronic: Enertrax. Pacu jantung ini *multi programmable,* iadi suatu VDD, M.

DDD, Pacu jantung dengan impuls ke atrium dan ventrikel (D), sensor di atrium dan ventrikel (D) dan impuls dihambat atau dikeluarkan bila ada tanda dari sensor (D) sesuai dengan kebutuhan. Dengan demikian pacu jantung ini berfungsi sebagai AAI, VVI dan VAT. Selain itu dapat pula berfungsi sebagai DVI,VDD. Jelas bahwa pacu jantung ini *multiprogrammable,* jadi suatu DDD,M. Pacu jantung ini disebut juga pacu jantung universal.

Contoh pacu jantung demikian adalah Medtronic: Versatrax; Cordis: Sequicor dan Biotronic: di plos.

INDIKASI PEMAKAIAN PACU JANTUNG

Seperti telah disebutkan di atas, pacu jantung dapat dipakai sementara (TPM, <30 hari) atau menetap (PPM) bergantung pada gangguan yang timbul apakah sementara atau menetap.Pada keadaan akut yang belum pasti biasanya dipasang dulu TPM, sedang pada keadaan tertentu yang sudah pasti, langsung dipasang PPM. TPM dapat juga dipasang tidak untuk langsung dipakai, melainkan hanya untuk persiapan kalau-kalau ternyata diperlukan (profilaksis).

Pemasangan pacu jantung dimaksudkan untuk menghilangkan gejala klinis gangguan irama jantung, seperti pusing sampai sinkop, berdebar sampai meninggal mendadak atau dekompensasi jantung.Pacu jantung sementara dipakai juga untuk mengatasi keadaan sementara ketika dilakukan anestesia umum, operasi jantung, tindakan-tindakan jantung (kateterisasi, PTCA, dan lain-lain), penggantian generator pacu jantung, dan lain-lain.

Keadaan yang memerlukan pemakaian pacu jantung adalah

Keadaan I

- Blok A-V derajat 3 atau derajat 2 permanen atau intermiten diikuti dengan takikardia/bradikardia simptomatis, atau gagal jantung, atau keadaan-keadaan yang memerlukan pemakaian obat yang menekan automatisitas jantung, atau adanya asistol tiga detik atau lebih. Keadaan ini mungkin pula diikuti adanya *atrial flutter paroxysmal.*
- Blok A-V derajat 2 yang berat (*advanced*) atau derajat 3 yang persisten sesudah infark jantung akut (paling sering anterior).
- Blok bifasikular dengan blok A-V intermiten derajat 3 atau derajat 2 tipe 2 yang simptomatik.
- *Dysfungsi A-V node* (*SSS*) dengan bradikardia simtomatis (tanpa/dengan terapi dan tak ada obat alternatif lain).
- Sindrom karotis hipersensitif.
- Sinkop berulang yang timbul spontan ataupun dengan rangsangan karotis atau pasien yang menunjukkan asistol selama 3 detik atau lebih pada rangsangan karotis minimal.

Keadaan II

- Blok A-V derajat 3 atau 2 tipe 1/2 asimptomatis, permanen atau intermiten, dengan frekuensi ventrikel 40/menit atau lebih.
- Blok A-V deraiat 1 menetap dengan BBB yang baru atau blok A-V derajat 2 berat (*advanced*) sementara, disertai yang BBB.
- Blok bi/tri fasikular dengan sinkop tanpa sebab lain, atau denganblok A-V derajat 2 yang berat meski asimptomatis.
- *Dysfungsi sinus node* (*SSS*) spontan atau karena terapi yang diperlukan, dengan *Heart Rate*< 40 kali/menit, simptomatis.
- Pada sindrom karotis hipersensitif dengan sinkop yang berulang walaupun adanya rangsangan karotis tak jelas.

Pada keadaan I jelas diperlukan PPM, sedangkan pada keadaan IIbiasanya diperlukan PPM, meskipun ada yang menganggap hanya diperlukan TPM, selanjutnya bisa dilepas bila tetap stabil.

Keadaan III

Ada pula PPMyang dipakai sebagai defibrilator automatis, suatu alat menyerupai pacu jantung yang memantau irama jantung, dan bila tiba-tiba muncul takiaritmia ventrikel atau fibrilasi ventrikel maka alat ini akan mengeluarkan arus listrik cukup besar dan berlaku sebagai defibrilator internal untuk mengoreksinya.

Sampai dengan tahun 1990 di Sub-bagian Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia telah ditanamkan 187 pacu jantung permanen pada 109 pasien. Di antara indikasi pemakaian PPM pada pasien-pasien tersebut, adalah (menurut urutan terbanyak) sebagai berikut:

- Gangguan hantaran pada 98 pasien (Blok AV total).
- Blok AV derajat 2 dengan bradikardia simptomatik.
- *Symptomatic Bifascicular Block*
- *Sick sinus syndrome,* (89 pasien, satu pasien di

antaranya dengan gangguan hemodinamik sehingga dipasang pacu jantung DDD,M).

INDIKASI PACU JANTUNG SEMENTARA[5]

Gawat darurat/akut

- Akut miokardial infark[5]
  - Asistol
  - Bradikardi simptomatis (Sinus bradikardi dengan hipotensi dan Mobitz derajat 2 tipe 1 AV blok dengan hipotensi yang tidak responsif terhadap atropin.
  - BBB bilateral (alternating BBB or RBBB *with alternating* LAHB/LPHB)
  - Bifaskular blok dengan derajat I AV blok yang baru atau usia belum dapat ditentukan
  - AV blok Mobitz derajat 2 tipe II
- Bradikardi yang tidak berhubungan dengan infark miokard akut[5]
  - Asistol
  - AV blok derajat 2 atau 3 dengan gangguan hemodinamik atau pingsan saat istirahat
  - Takiaritma ventrikular akibat bradikardi

Elektif[5]

- Pada prosedur yang dapat menyebabkan bradikardi
- Anestesi umum dengan AV blok derajat 2/3, intermiten AV blok, AV blok derajat 1 dengan blok bivaskular, dan AV blok derajat 1 dan LBBB
- Operasi jantung, operasi aorta/ katup aorta, operasi katup trikuspidalis, penutupan defek septum ventrikular, dan perbaikan ostium primum
- Jarang dipertimbangkan untuk PCI (biasanya arteri koroner kanan)
- Supresi *overdrive* dari takiaritmia

Indikasi Belum Jelas

- Akut miokard infark[5]
  - RBBB dengan FAFB atau LPFB
  - RBBB dengan AV blok derajat I
  - LBBB (baru atau tidak dapat ditentukan)
  - Irama sinus berhenti > 3 detik dan tidak berespon terhadap atropin
  - VT yang terus menerus, untuk atria atau ventrikular *overdrive pacing*
  - Blok bifaskular dari usia yang tidak dapat ditentukan, RBBB terisolasi baru atau usia tidak dapat ditentukan

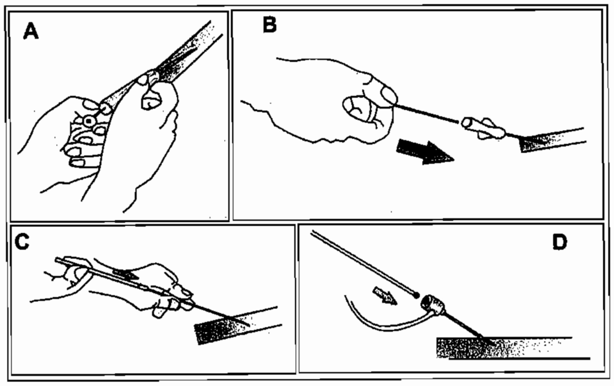
Indikasi Tidak Jelas

- Gawat darurat/ Akut [5]
  - Infark miokard akut
  - AV blok derajat 1
  - AV blok Mobitz derajat 2 tipe I dengan hemodinamik yang normal
  - Irama idioventrikular terakselerasi
  - BBB atau blok bivaskular yang terdapat sebelum infark miokard akut
- Bradikardi yang tidak berhubungan dengan infark miokard akut
  - Gangguan nodus sinus tanpa gangguan hemodinamik atau pingsan saat istirahat
  - AV blok Mobitz derajat 2 tipe II atau derajat 3 (konstan atau perlahan) tanpa gangguan hemodinamik, pingsan atau berhubungan dengan takiaritmia saat istirahat.

Banyaknya macam pacu jantung menyebabkan perlunya melakukan seleksi pasien dengan hati-hati, kalau perlu secara elektrofisiologi supaya pasien tersebut mendapat pacu jantung yang sesuai. Hal ini tidak akan dibicarakan lebih jauh di sini.

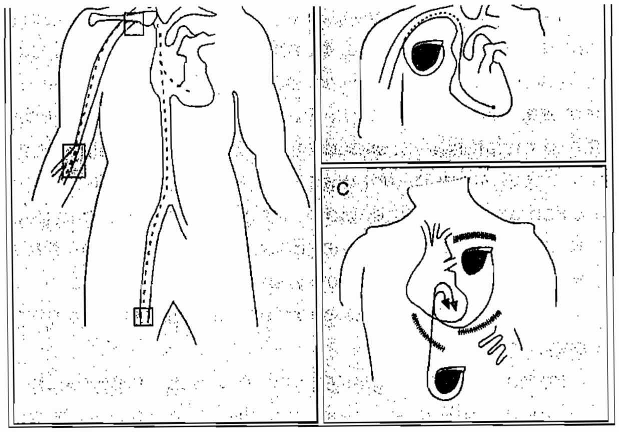
Sebelum memasang alat pacu jantung sementara, banyak hal yang perlu dipertimbangkan, antara lain [2]:

1. Apakah pasien tersebut benar-benar membutuhkan alat pacu jantung sementara? Apakah terdapat alternatif lain?
2. Apakah ada operator yang lebih kompeten untuk melakukan pemasangan pacu jantung sementara?
3. *British Cardiology Society* (BCS) merekomendasikan untuk melakukan pemasangan pacu jantung sementara melalui akses vena jugularis interna kanan.
4. Gunakan USG bila tersedia
5. Benar-benar cermat dalam teknik aseptik saat pemasangan.



Gambar 3 . Teknik pemasukan elektroda ke dalam vena

A. Pungsi vena memakai jarum cukup besar sehingga *guide.wire* dapat masuk
B. *Guide wire* dimasukkan lalu jarum dikeluarkan dari *guide wire*
C. Dilator dimasukkan *ke guide wire* diikuti oleh *sheath*
D. *guide wire* dan dilator dikeluarkan dari sheath dan elektroda dimasukkan melalui *sheath*



Gambar 4. Teknik pemasangan elektroda ke dalam jantung

A. Tempat untuk pungsi vena atau vena seksi (☐). Garis titik-titik menunjukkan jalannya elektroda yang didorong ke jantung dari tempat-tempat tersebut
B. PPM, Transvenous
C. Transtorakal

TEKNIK PEMASANGAN

Menempatkan elektroda ke dalam jantung dapat dilakukan secara

Transtorakal

Pungsi langsung melalui dinding dada ke dalam jantung, kemudian elektroda dimasukkan melalui jarum pungsi tersebut.Dahulu, metode ini dipergunakan untuk menolong pasien dalam keadaan gawat darurat, tetapi sekarang sudah ditinggalkan.

Torakotomi, membuka dinding dada atau dari bawah melalui diafragma ditanamkan elektroda ke epikard/miokard (prosedur operatif).

Transvena, Melalui Pembuluh Vena

Elektroda didorong ke dalam jantung sampai mencapai endokardium atrium (*appendage*) atau ventrikel kanan (apeks).Vena yang biasanya dipakai adalah v. Femoralis, v. Subklavia, v. Brakhialis, v. Sefalika. v.Jugularis eksterna dan lain-lain. Pemasukan elektroda ke dalam vena dilakukan dengan cara seperti terlihat pada gambar (Gambar 1 dan 2).

Pungsi langsung perkutan, biasanya melalui vena-vena yang besar seperti v. Femoralis. v.Subklavia atau v. Jugularis eksterna. Metodenyasama seperti melakukan kateterisasi jantung melalui v. Femoralis atau memasang CVP.

Dengan sayatan pada vena kemudian dibuka sedikit untuk memasukkan elektrodanya.Hal ini dilakukan terutama pada vena-vena yang lebih kecil dan tak mungkin dilakukan fungsi misalnya v. Brakhialis, v. cephalica dan lain-lain.

Untuk pacu jantung tetap (PPM), biasanya dipakai v. cephalica atau v. Subclavia atau v. Jugularis eksterna kanan, kadang-kadang kiri.Sedangkan untuk TPM biasanya paling mucah dipakai v. Femoralis, kadang-kadang dipakai v. Brakialis atau v. Subklavia.

Harus diperhatikan bahwa apabila seorang pasien membutuhkanPPM, maka sebaiknya pada TPM tidakmemasang melalui vena-vena yang perlu untuk PPM, yaitu v. Subklavia atau v. cephalica kanan atau kiri. Karena itulah sebaiknya pemasangan TPM dilakukan pada v. Femoralis.

BSC merekomendasikan akses dari vena jugular interna kanan sebagai lokasi dari insersi pacu jantung sementara, terutama pada operator yang belum berpengalaman, karena lokasi ini lebih mudah untuk mencapai ventrikel kanan, dengan tingkat keberhasilan pemasangannya lebih tinggi, dan komplikasi yang timbul lebih sedikit.[2]

Berdasarkan hasil pengamatan, Hynes juga menyarankan akses vena jugular interna kanan sebagai akses insersi TPM. Vena jugularis interna kanan dinilai lebih kecil kemungkinan untuk kehilangan daya rekam terhadap denyut ventrikel (rata-rata kemungkinan TPM untuk kehilangan denyut ventrikel sebesar 11,5%, setelah menggunakan akses vena jugularis interna kanan presentasinya menurun menjadi 7,2%). Angka tertinggi terjadinya komplikasi adalah apabila insersi pacu jantung sementara dilakukan melalui *antecubital*.Sejak tahun 1987, belum ada penelitian yang menggunakan akses *ante cubital*, akses yang paling sering digunakan adalah melalui akses vena subklavia.[2]

Apabila elektroda sudah masuk vena maka didorong terus sampai masuk ke atrium kanan.Dari sini kemudian diusahakan masuk RV dengan sedikit manipulasi (memutar).Bila tidak dapat segera masuk, dibuat sedikit lengkungan yang menghadap ke dinding luar atrium kanan, lalu kemudian diputar sehingga lengkungan itu mengarah ke katup trikuspid dan kemudian didorong masuk ke ventrikel kanan.Elektroda ditempatkan pada apeks ventrikel kanan.

Setelah diperkirakan posisi elektroda sudah baik, dilakukan beberapa uji seperti EKG intra-kardiak (untuk melihat adanya elevasi ST, pertanda bahwa elektroda berkontak pada endokardium dengan baik, sedang voltase QRS lebih dari 4,0 mV supaya mekanisme sensor berjalan dengan baik), pengukuran ambang rangsang (*threshold*), perubahan posisi pasien seperti batuk, tarik nafas dalam dan sebagainya. Paling mudah ambang rangsang dan voltase QRS diukur dengan alat PSA (*pacing system analyzer*).Stimulasi dilakukan dengan *pulse width* 0.5 ms dan voltase 5V dan frekuensi di atas frekuensi jantung sendiri sehingga terlihat respons ventrikel yang konsisten (bila tidak, berarti posisi eletktroda tak baik). Kemudian voltase diturunkan perlahan-lahan bertingkat sampai didapat voltase terendah yang dapat memberikan respons ventrikel konsisten, bila dikurangi lagi sebagian respons ventrikel hilang.Inilah ambang rangsang tersebut. Sebaiknya pada saat permulaan ini, ambang rangsang adalah 0.6 MA/0.3 volt atau paling tidak kurang dari 1.0 volt.Berarti tahanan elektroda sekitar 250-1000 Ohms.Bila tidak didapatkan demikian maka posisi elektroda harus diperbaiki lagi/dicarikan tempat yang baru.

Menanam *Pulse Generator*

Pulse generator paling sering ditanam di dinding dada kanan, kadang di kiri. Pada prosedur torakotomi, melalui diafragma, biasanya *pulse generator* ditanam di dinding perut.*Pulse generator* ditanamdi antara jaringan kulit (subkutan) dan otot, bukan di jaringan lemak bawah kulit, untuk mengurangi erosi. Sehingga dinding dada diinsisi transversal, di daerah dada melengkung ke bawah, di bagian lateral ke arah sulkus deltoid pektoralis. Dengan insisi inilah dicari v. cephalica bila elektroda akan dimasukan melalui vena ini.

Di lapisan antara subkutan dan otot dibuat kantong yang agak besar secara tumpul.*Pulse generator* ditanamkan di dalam kantong ini, dengan tempat hubungan elektroda dan pulse generator mengarah ke atas. Bila perlu dilakukan fiksasi di dua tempat.Kemudian lengkungan elektroda diatur melewati bagian bawah *pulse generator.* Setelah dilakukan irigasi dengan antibiotik, kantong ditutup.Semua prosedur pemasangan pacu jantung dilakukan dengan anestesi lokal, kecuali prosedur dengan torakotomi, yang sudah jarang dilakukan pada saat ini. Karena itu pemasangan pacu jantung sebetulnya hanya suatu operasi kecil saja.

Insidens terjadinya infeksi lokal tanpa infeksi sistemik adalah 1.37 per 1000 pemasangan dan infeksi sistemik yang berkaitan dengan endokarditis yang disebabkan oleh pemasangan alat pacu jantung adalah 1.14 per 1000 pemasangan. Riwayat pemasangan pacu jantung sementara sebelum pacu jantung menetap dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi (*Odds Ratio* 2.3). Penelitian terakhir mengungkapkan manfaat dari 1 gram antibiotik Cefazolin yang diberikan sebelum prosedur pemasangan akan menurunkan angka infeksi sistemik. Perbandingan kejadian infeksi yang terjadi pasien yang mendapat antibiotik dan tidak mendapat antibiotik adalah 0.3%; 3.28%. [6]

Komplikasi

Berbagai komplikasi dapat terjadi sehubungan dengan pemakaian TPM atau PPM ini. Komplikasi pada TPM tentu lebih sedikit dibanding PPM, karena periode pemakaiannya yang pendek dan prosedur pemasangannya sederhana, sedangkan intervensi terhadap komplikasi pun mudah dilakukan, meskipun sebetulnya TPM lebih sering digunakan dalam keadaan darurat pada pasien-pasien dengan keadaan yang lebih berat.

Pemasangan dari vena *antecubital* sebaiknya dihindari, karenan memiliki angka komplikasi yang paling tinggi. Vena-vena di bagian kanan lebih dipilih sebagai tempat pemasangan pacu jantung sementara karena lebih mudah dalam melakukan prosedurnya dan biasanya selanjutnya alat pacu jantung menetap akan diletakkan di sebelah kiri. Pedoman NICE merekomendasikan pemasangan pacu jantung sementara dengan dibantu USG, sehingga dapat lebih terarah dalam peletakan alat.[2]

Komplikasi yang mungkin terjadi dapat digolongkan sebagai berikut

- Berhubungan dengan teknik operasi seperti: perdarahan, infeksi, perforasi, pneumotoraks, *post cardiotomy syndrome* dll.

  Komplikasi dan ketidaktepatan peletakan alat (seperti aritmia dan perforasi) dapat diminimalkan dengan meningkatkan kemampuan dari operator. Di Amerika Serikat, seorang operator setidaknya kompeten dalam memasang kateter intrakardiak (minimal 25 kali pemasangan dan harus diawasi dalam 10 kali pemasangan, total 35 kali pemasangan). BSC menyatakan seorang dokter dikatakan kompeten dalam memasang pacu jantung sementara dengan minimum sudah pernah pemasangan sebanyak 25 kali tindakan, berbeda dengan tahun 1995, seorang dokter dapat melakukan pemasangan pacu jantung sementara dengan hanya melihat 2 kali tindakan pemasangan, dan melakukan pemasangan 2x di bawah supervisi dan selanjutnya boleh melakukan pemasangan pacu jantung sementara dengan mandiri.[2]
- Sepsis merupakan komplikasi yang sangat umum dan dapat berakibat serius, seperti dapat menyebabkan lepasnya *wire* setelah peletakan pacu jantung sementara, menambah lamanya hari perawatan bahkan kematian. Teknik aseptik saat pemasangan pacu jantung sementara harus diikutin dengan ketat untuk mecegah terjadinya sepsis. Tidak terdapat bukti pemberian antibiotik profilaksis dapat mengurangi angka kejadian sepsis.[2]
- Berhubungan dengan pacu jantungnya.
  - Elektroda: dislokasi/malposisi yang terjadi dini atau lambat, fraktur, diskoneksi dengan *pulse generator,* trombosis tromboemboli, dan erosi karena penekanan jaringan setempat oleh lengkungan stimulasi diafragma atau dinding dada dan lain-lain.
  - *Pulse generator:* erosi, aritmia, gangguan hemodinamik dan lain-lain.
  - Sirkuit listrik pacu jantung, baik terjadi dengan sendirinya atau karena lingkungan seperti tegangan listrik yang tinggi atau medan magnit yang besar dari luar. Kesulitan yang terjadi misalnya *exit block*

sehingga bisa timbul bradikardia sampai dengan asistol, *run away pacing* dll. Meskipun generator pacu jantung telah diusahakan untuk terlindung dari hal-hal tersebut, sedapat-dapat-nya kontak dengan tempat-tempat dihindarkan.

Dengan teknik operasi yang baik dan pemilihan *pulse generator* yang sesuai.komplikasi dapat ditekan serendah-rendahnya sehingga pemasangan pacu jantung betul-betul merupakan prosedur yang aman.

Komplikasi terjadi pada 10%-59,9% dari seluruh total presedur, namun banyak studi yang memasukkan komplikasi minor yang mungkin terjadi, seperti *friction rub* dan infeksi lokal di daerah pemasangan[2]

[illegible]

Komplikasi	**Rata-rata**	***Range***
1. Kegagalan akses *pacemaker* saat pemasangan	15%	6-40%
2. Kegagalan saat meletakkan *lead*	10%	5-25%
3. Sepsis	9%	2-18%
4. Pemasangan pacemaker mengenai arteri	4%	0-6%
5. Pemasangan *pacemaker* mengenai paru/miokardium	2%	0-4%
6. Aritmia	1%	0-2%

Infeksi yang paling sering terjadi disebabkan oleh *Staphilococcus epidermidis*. Dicatat terjadi komplikasi sebesar 1/3 dari separuh total prosedur yang dilakukan. *East Lancashire study* mengungkapkan terjadi 32% komplikasi dari jumlah prosedur pemasangan pacu jantung sementara.[2]

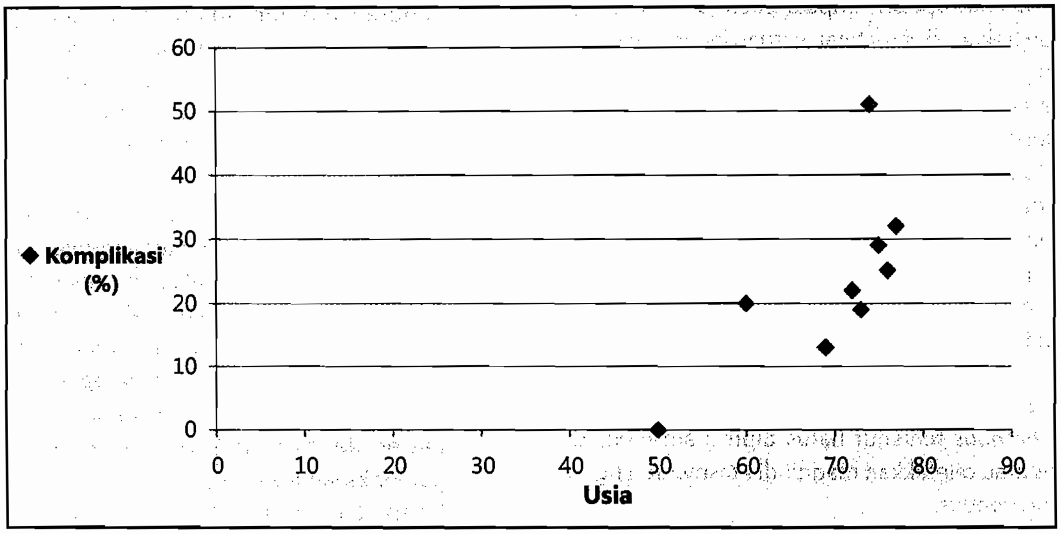
Komplikasi yang mungkin timbul juga berhubungan dengan usia pasien, berikut grafik yang menunjukkan hubungan sejajar antara usia pasien dan kemungkinan terjadinya komplikasi pada pemasangan pacu jantung sementara[2]

Di Subbagian Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, ternyata terdapat komplikasi sebagai berikut:

- Dislokasi dini 13%
- Dislokasi lambat 0%
- Stimulasi diafragma 4%
- Infeksi 3%
- Perdarahan 2%
- Erosi 3%
- *Run away pacing* baru terjadi pada 1 kasus (sampai dengan *rate* 145/menit).

Pemasangan pacu jantung melalui torakotomi baru dilakukan dua kali, sedangkan pemasangan elektroda dengan pungsi perkutan pada vena subklavia baru akhir-akhir ini dikembangkan sehingga komplikasi berat seperti *post cardiotomy syndrome* dan pneumotoraks belum pernah ditemukan.Aritmia yang berat seperti *endless loop tachycardia,* dan *pacemaker syndrome* belum pernah ditemukan.

Pemasangan pacu jantung sementara sebaiknya dilakukan oleh operator yang memiliki keahlian dan terlatih untuk itu. Studi tahun 2004 melaporkan bahwa dokter umum yang terlatih dan bekerja di ruang gawat darurat lebih sedikit menyebabkan komplikasi dibandingkan ahli jantung. Hanya 9 komplikasi yang terjadi dari 30 pasien dipasang TPM oleh dokter umum yang sudah terlatih, dibandingkan 20 komplikasi dari 87 pasien yang terjadi yang dilakukan oleh kardiolog (23%).[2]



Gambar 5. Grafik usia - komplikasi pemasangan pacu jantung sementara

Evaluasi dan Penggantian Generator

Setelah pacu jantung ditanam, perlu dievaluasi keadaan pasien dan pacu jantungnya untuk mendeteksi kemungkinan adanya komplikasi.Pasien dikembalikan ke ruangan untuk pemantauan satu atau beberapa hari, kemudian dilakukan mobilisasi dan akhirnya dipulangkan. Satu minggu setelah dipulangkan, pasien harus kembali untuk reevaluasi.Kemudian tiga bulan pertama, pasien diperiksa ulang setiap bulan dan setelah itu bila ternyata tak ada kesulitan barulah observasi ditangguhkan menjadi setiap 2/3/6 bulan.

Enam bulan sebelum usia pacu jantung (*pulse generator*) habis (usia pacu jantung dinyatakan oleh pabriknya), pasien diobservasi dengan ketat lagi. Evaluasi ulangan dilakukan setiap bulan atau 2 minggu sekali, sampai saatnya pacu jantung harus diganti.

Observasi yang ketat juga dilakukan pada pasien yang pada pemeriksaan EKG menunjukkan tanda-tanda tidak efektifnya impuls pada jantung atau sensornya sehingga timbul aritmia yang mungkin membahayakan.

Penggantian pacu jantung tidak didasarkan atas usiadisebutkan oleh pabriknya. Penggantian dilakukan atas dasar evaluasi ulang terhadap keadaan klinis pasien dan fungsi jantung tersebut. Usia pacu jantung yang disebut oleh pabrik hanya dipakai sebagai pegangan. Yang diganti hanyalah sumber impuls (*pulse generator*), sedangkan elektroda atau lead tetap dipakai, dihubungkan dengan sumber yang baru. Biasanya selalu sesuai hubungannya dan kalau diperlukan selalu ada adaptor untuk menyesuaikannya sehingga hubungan dengan elektroda mudah dan baik.

Pada tiap-tiap evaluasi ulang biasanya dilihat:

EKG, untuk melihat apakah impuls pacu jantung tetap efektif dengan frekuensi yang tetap sesuai dengan keadaan pemasangan pertama.Untuk maksud ini kecepatan mesin EKG harus tetap utuh 25 mm/detik.

Hal ini supaya tidak terdapat salah penafsiran bahwa seolah-olah frekuensi impuls pacu jantung telah berubah. Selain itu, dapat dilihat adanya aritmia dan fungsi mekanisme sensor pacu jantung. Bila yang ditanamkan adalah pacu jantung *synchronous* maka adanya impuls intrinsik dari jantung mungkin akan menyebabkan impuls pacu jantung tidak keluar sehingga frekuensi impuls tidak dapat dinilai.

Untuk mengeluarkan pacu jantung secara tetap, pacu jantung *synchronous* tersebut harus diprogram menjadi *asynchronous* atau diletakkan magnit di atasnya sehingga menjadi *asynchronous*.

Dengan demikian frekuensi dan stabilitas keluarnya impuls dapat dilihat dengan baik. Hal ini merupakan indikasi penting dari berkurangnya baterai pacu jantung. Bila frekuensi berkurang 10% atau lebih, generator harus segera diganti.

Parameter Lain, untuk impuls yang dikeluarkan oleh jantung, adalah terutama lebarnya impuls (*pulse width*), bentuk dan amplitudonya. Hal ini diperiksa dengan alat khusus yang mempunyai *osciloscope* untuk membuat gambaran *output* impuls tersebut.

Sekarang ada alat sederhana yang dapat digunakan untuk memeriksa frekuensi dan lebarnya impuls pacu jantung sekaligus.Untuk pasien-pasien yang jauh lebih dari pusat-pusat pacu jantung dapat diperiksa EKG melalui telpon (*transtelephonic ECG*).

PENGARUH LUAR TERHADAP PACU JANTUNG

Pacu jantung adalah suatu sirkuit listrik.Karena itu setiap perubahan potensial listrik atau gelombang elektro magneti dari luar dapat mempengaruhinya.

Pertama-pertama, gangguan dapat timbul karena potensial otot pada waktu kontraksi otot-otot dinding dada, perut dan diafragma.Pacu jantung yang diproduksi akhir-akhir ini telah diusahakan untuk tidak begitu dipengaruhi oleh miopotensial ini.

Kemudian gangguan dapat juga ditimbulkan elektromagnet (EM) dari luar. Akan tetapi sebetulnya pacu jantung sendiri begitu ditanamkan, dengan sendirinya akan terlindung dari pengaruh EM tersebut. Selain itu pacu jantung yang diproduksi akhir-akhir ini juga telah dibuat lebih kebal terhadap pengaruh EM dengan pelindung elektronik dan kapsulasi metal dan pulse generator. Kalau gelombang EM tersebut masuk juga ke dalam pacu jantung maka pacu jantung tersebut berubah modusnya menjadi *asynchronous* sehingga tetap bekerja.

Laporan tentang adanya gangguan yang terjadi karena EM dari luar, kebanyakan mengenai pacu jantung model lama atau pacu jantung eksternal.

Yang masih mungkin berpengaruh adalah:

- Sumber listrik yang berkekuatan besar, seperti yang dipakai dalam industri.
- Kauter bedah elektronik (*electro surgical coutery*) yang dapat menimbulkan fibrilasi ventrikel. Kalau terpaksa harus digunakan, usahakan letaknya sejauh mungkin dari pulse generator atau elektroda/leadnya.
- Alat-alat diatermi untuk fisioterapi dan defibrilator dapat dipakai dengan aman, tetapi sebaiknya dijauhkan dari elektroda/lead, sekurang-kurangnya 5 inci.
- Pasien dengan PPM sebaiknya jangan menjalani pemeriksaan MRI.
- Listrik dan alat-alat elektronik rumah tangga yang berjalan normal, begitu pula kebanyakan alat-alat listrik di rumah sakit dan alat keamanan di lapangan terbang tak berpengaruh pasca pacu jantung.

REFERENSI

1. Jorge López Ayerbea RVS, Cosme García Garcíaa, Oriol Rodríguez Leora, Miquel Gómez Péreza, Antoni Curós Abadala, Jordi Serra Floresa, Eduardo Larroussea, Vicente Vallea. Temporary Pacemakers: Current Use and Complications. 2004; Vol. 57 Num.11 (57):1045-52.
2. McCann P. A Review of Temporary Cardiac Pacing Wire. Indian Pacing and Electrophysiology Journal. 2007(7(1)):40-9.
3. Robert W Peters PV, Kenneth A , Ellenbogen. Indications for permanent and temporary cardiac pacing.
4. Mortell M. Temporarycardiac pacemaker learnbook. 2012.
5. MD G. Temporary cardiac pacing. Heart 2000. 2000(83):715-20.
6. Michele Brignole AAB, Ole-A Breithardt, John Cleland,, Deharo J-C. ESCGuidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. European Society of Cardiology. 2013.

187

PACU JANTUNG MENETAP (PERMANEN)

M. Yamin

PENDAHULUAN

Pacu jantung permanen (PJP) adalah suatu sirkuit di mana sebuah *generator* mengeluarkan arus listrik yang mengalir ke otot jantung (miokard) melalui sebuah kabel (*wire*) penghantar untuk merangsang jantung berdenyut, dan selanjutnya kembali ke *generator* (sirkuit berakhir). Jadi PJP umumnya diindikasikan pada kelainan irama jantung yang lambat (bradikardia), baik oleh karena kelainan pembentukan impuls misalnya sindrom sinus sakit (SSS) maupun kelainan hantaran impuls (misalnya blok atrioventrikel total). PJP akan mengembalikan sistem pemacuan jantung ke keadaan fisiologis sehingga dapat meningkatkan curah jantung dan memperbaiki sirkulasi otak dan organ tubuh lainnya. Hasil akhirnya adalah menghilangkan keluhan pasien yang mengalami bradikardia. seperti mudah lelah, sinkop, dan sesak napas. Teknologi PJP telah mengalami perkembangan dan kemajuan yang pesat sejak pemasangan PJP pertama pada manusia yang dilakukan oleh Ake Senning, seorang dokter bedah toraks dari Swedia, pada tahun 1958. Pada waktu itu indikasi pemasangan PJP masih sangat terbatas pada kasus bradikardia seperti hambatan atrioventrikel total dan proses pemasangan melalui prosedur torakotomi yang dilakukan oleh seorang ahli bedah toraks.

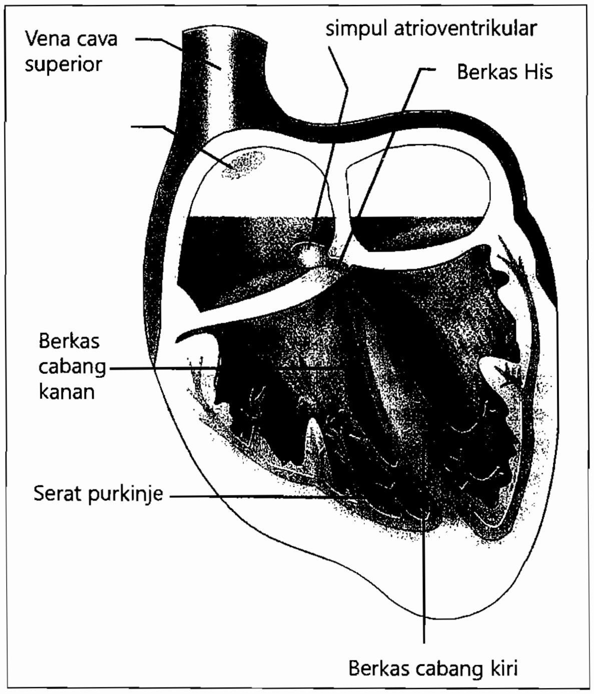
Saat ini perkembangan PJP semakin luas dari segi indikasi dan penempatan *pacing lead.* Terobosan terkini dari segi indikasi adalah untuk mencegah takiaritmia seperti fibrilasi atrium (FA). Lokasi penempatan *pacing lead* pun mengalami perubahan dari yang klasik (apeks ventrikel kanan dan apendiks atrium kanan) menjadi septum ventrikel kanan atau, *Right Ventricular Outflow Tract* (RVOT) untuk *lead* ventrikel dan septum bagian bawah atrium kanan untuk *lead* atrium untuk mengurangi kejadian FA. Demikian pula dengan prosedur implant yang semakin sederhana dan dilakukan oleh seorang kardiolog dengan anestesi lokal dan masa perawatan singkat (satu hari).

Para dokter umum, peserta program pendidikan spesialis penyakit dalam atau kardiologi, spesialis penyakit dalam, atau spesialis jantung baik pada saat pendidikan maupun melaksanakan praktek tidak jarang berhadapan dengan pasien yang memerlukan pemasangan PJP atau yang sudah terpasang PJP. Oleh karena itu diperlukan pengetahuan dasar tentang PJP, terutama indikasi pemasangan dan tindak lanjut (*follow-up*) sederhana dan praktis. Dalam tulisan ini akan dibahas prinsip kerja PJP, terminologi yang dipakai pada PJP, indikasi pemasangan dan pemilihan jenis PJP, dan kemajuan terkini di bidang PJP.

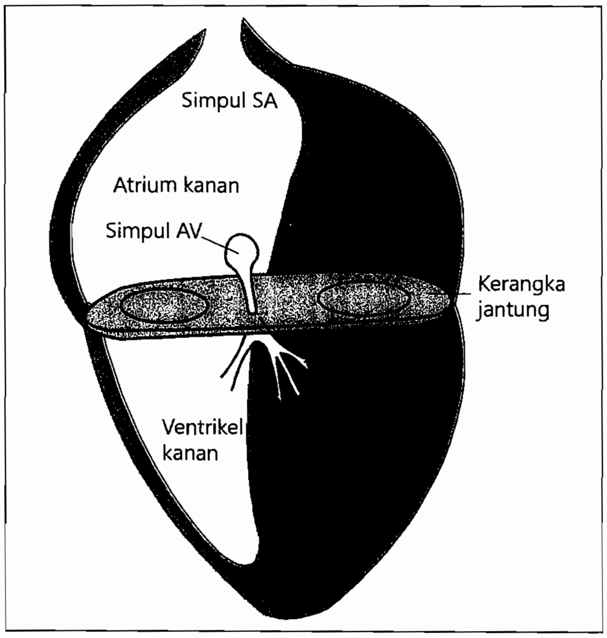
ANATOMI DAN FISIOLOGI SISTEM KONDUKSI JANTUNG

Jantung memiliki pembangkit listrik (*generator*) sendiri yaitu nodus sinoatrial (NSA) yang bekerja menghasilkan impuls listrik secara otomatis (Gambar 1). Impuls listrik ini diteruskan ke sistem konduksi lain yaitu jaras interatrial dan *bundle* dari Bachman ke atrium kiri. Di antara atrium dan ventrikel terdapat jaringan kartilago yang dikenal sebagai *cardiac skeleton* (Gambar 2). Struktur ini berfungsi sebagai *insulator* (penyekat hantaran impuls listrik) sehingga setelah terjadi depolarisasi atrium semua impuls listrik akan masuk ke Nodus Atrioventrikuler (NAV). Di sini impuls listrik mengalami perlambatan untuk memberikan kesempatan pengisian darah dari atrium ke ventrikel secara optimal. Selanjutnya impuls akan diteruskan ke berkas His yang kemudian bercabang menjadi Berkas Cabang Kiri (BCK) dan Berkas Cabang Kanan (BCKa) dan berakhir di serabut Purkinje dan otot jantung (miokard) dan membuat bilik jantung berkontraksi.

Gangguan pada salah satu komponen sistem konduksi ini dapat berupa gangguan pembentukan impuls pada NSA dan atau gangguan hantaran impuls yang secara



Gambar 1. Sistem konduksi jantung. Pembentukan impuls dimulai secara otomatis di Nodus Sinoatrial (*Sinoatrial Node*) dan dihantarkan ke seluruh atrium untuk mendepolarisasi atrium. Selanjutnya impuls diteruskan ke Nodus Atrioventrikel (*Atrioventricular Node*), berkas dari His, Berkas Cabang Kanan dan Kiri, serabut Purkinje, dan berakhir di otot jantung.(Dikutip dari AHA ECG tutorial)



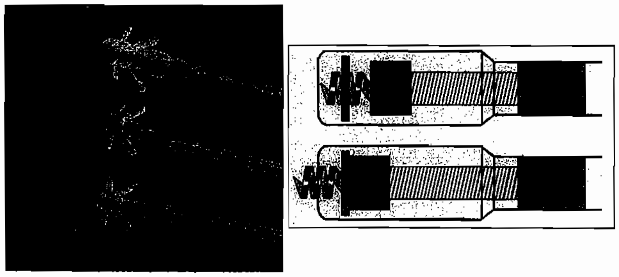
Gambar 2. *Cardiac skeleton*. Jaringan kartilago yang menyokong struktur katup jantung dan berfungsi sebagai penyekat impuls listrik dari Nodus Sinoatrial agar tdk menyebar ke jaringan lain tapi terkumpul di Nodus Atrioventrikular. (Dikutip dari: Fogoros RN. Electrophysiologic testing. 2nd Ed, Blackwell Science, 1999)

klinis berdampak timbulnya gejala hampir pingsan (*near-syncope*) atau pingsan (*syncope*). Keadaan klinis inilah yang menjadi indikasi utama pemasangan pacu jantung.

KONSEP DASAR DAN PRINSIP KERJA PACU JANTUNG PERMANEN

PJP pada dasarnya terdiri dari dua komponen utama yaitu *pulse generator* (Gambar 3) dan *pacing lead* (Gambar 4). *Pulse generator* terbuat dari *lithium iodine battery* yang merupakan sumber energi utama untuk menghantarkan impuls ke miokard. Fungsi tambahannya adalah sebagai pusat pengaturan fungsi PJP. Rata-rata generator mempunyai lama kerja sekitar 4-10 thn (tergantung apakah pasien sepenuhnya tergantung pada PJP atau tidak). Generator dihubungkan dengan endokardium jantung melalui *pacing lead*. *Pacing lead* merupakan suatu *insulated-wire* yang berfungsi menghantarkan impuls dari *pulse generator* ke otot jantung dan melakukan deteksi (*sensing*) sinyal depolarisasi (kontraksi) jantung. Secara umum *pacing lead* dibagi dua yaitu *pacing lead* yang dimasukkan secara intravena ke dalam endokardium (*transvenous lead*) dan yang dipasang di atas epikardium (*epicardial lead*). Yang paling sering dipakai adalah jenis yang pertama. *Transvenous lead* terdiri dari dua jenis yaitu

Gambar 3. Pada gambar ini diperlihatkan contoh generator dari berbagai merek dan model. (Dikutip dari www.medtronicConnect.com dan www.guidant.com)

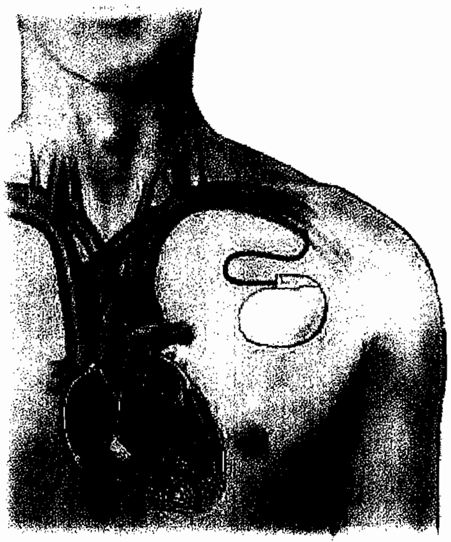


Gambar 4. Gambar di sebelah kiri adalah jenis *lead* fiksasi pasif (*tine lead*) dengan tonjolan seperti duri pada ujungnya untuk memudahkan perlekatan dengan trabekel endokardium. Sedangkan gambar sebelah kanan adalah lead fiksasi aktif (*screw-in*) dengan screw pada ujungnya. (Dikutip dari St Jude Medical Teaching Material)

untuk fiksasi pasif (*tine lead*) atau untuk fiksasi aktif (*screw-in lead*) seperti terlihat dalam gambar 4.

Lead untuk fiksasi aktif lebih stabil dan jarang lepas (dislokasi) pada fase akut pasca implant karena ujung *lead* di tanam melalui *screw* ke dalam septum atau endokardium dan mudah ditanam di mana saja di dalam ruang jantung. Sedangkan *tine lead* melekat pada trabekel endokardium sehingga relatif lebih mudah mengalami perubahan posisi pada fase akut pasca implantt apalagi bila terdapat kelainan regurgitasi katub trikuspid. Di samping itu *pacing lead* juga ada yang dilapisi obat steroid dan ada yang tidak.

Jadi arus listrik yang dikeluarkan oleh *generator* akan dihantarkan ke otot jantung melalui *pacing lead* dan kembali ke *generator* dan demikian seterusnya. Pada ujung *pacing lead* terdapat elektroda bermuatan regatif (katoda) yang kontak langsung miokard. Sedangkan elektroda yang menerima impuls listrik setelah terjadi depolarisasi disebut anoda. Pada sistem kutub tunggal (unipolar) maka katodanya terletak di ujung *pacing lead* dan anodanya di generator. Sedangkan pada sistem kutub ganda (bipolar) katoda terletak di ujung pacing *lead* yang kontak langsung dengan miokard dan anoda terletak pada bagian proksimal *pacing lead* (terdapat dua elekroda). Jadi saat terjadi pemacuan maka impuls listrik akan keluar dari generator dialirkan melalui *lead* dan katoda dan kembali ke anoda. Untuk PJP kamar tunggal (*single chamber*) maka hanya dipakai satu *lead* yang biasanya ditempatkan pada apeks ventrikel kanan (Gambar 5). Pada PJP kamar ganda (*double chamber*) *lead* ditempatkan di atrium kanan dan ventrikel kanan.



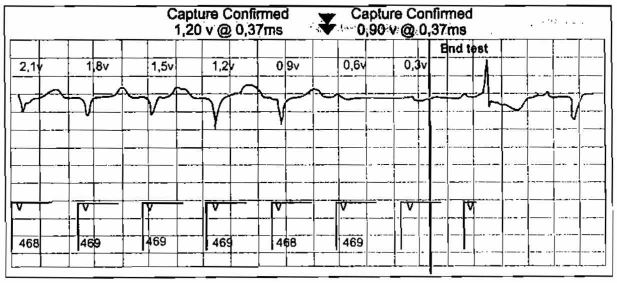
Gambar 5. Pada pacu jantung kamar tunggal maka lead umumnya diletakkan pada ventrikel kanan. Pada indikasi tertentu lead dapat pula diletakkan pada atrium kanan. (Dikutip dari www.guidant.com/condition/arrhythmia/ image)

Prinsip kerja PJP terkait erat dengan konsep dan hukum elektrodinamik terutama hukum ohm. Hukum ohm menyatakan bahwa tegangan listrik (V) adalah berbanding lurus dengan perkalian kuat arus (I) dan resistensi (R). Semakin besar resistensi dalam sirkuit PJP maka semakin besar tegangan yang diperlukan untuk mengalirkan arus listrik dalam sirkuit tersebut. Penerapan hukum ini pada sistem PJP amat penting untuk menilai keutuhan sistem PJP baik pada saat pemasangan (*implant*) maupun pada saat tindak lanjut. Pada tahanan (*impedance*) yang tinggi maka arus yang dikeluarkan akan berkurang sehingga kelangsungan generator akan lebih panjang.

Beberapa konsep dasar yang perlu dipahami adalah ambang rangsang (*stimulation threshold*) dan *sensing*. Ambang rangsang (*threshold*) adalah energi minimal yang diperlukan untuk membuat kontraksi otot jantung (depolarisasi). Agar ambang rangsang dapat membuat kontraksi otot jantung (*capture*) maka diperlukan besarnya arus yang diberikan oleh pacu jantung ke miokard (*amplitude*) dan lamanya stimulus diberikan (*pulse width*). Amplitude (yang dinyatakan dalam volt) yang diberikan harus memiliki nilai yang cukup untuk depolarisasi miokard. Demikian pula dengan *pulse width* (yang dinyatakan dalam milisekon) harus mempunyai durasi yang cukup agar dapat membuat otot jantung kontraksi. Kombinasi kedua komponen inilah yang menentukan apakah stimulasi dari pacu jantung dapat mendepolarisas miokard (*capture*).

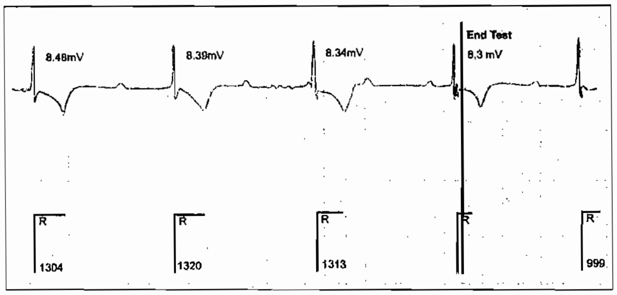
Pada Gambar 6 (diambil dari hasil uji *threshold* salah satu pasien penulis saat tindak lanjut di Divisi Kardiologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam/PJT RSUPN Cipto Mangunkusumo) diperlihatkan contoh gambaran EKG pada saat *capture* dan *lost capture*.

Komponen lain yang penting adalah *sensing* yaitu kemampuan pacu jantung untuk mengenali adanya



Gambar 6. Gambaran EKG yang diambil dari *programer* pada saat tindak lanjut pasien dengan PJP. Dengan amplitude 2,4 volt terlihat stimulus pacu jantung dapat membuat depolarisasi ventrikel kanan (*capture*) yang terlihat pada EKG sebagai kompleks QRS dengan morfologi Blok Berkas Cabang Kiri (*Left Bundle Branch Block Morphology*). Amplitude terus diturunkan secara bertahap dan pada angka 0,6 volt stimulus ini tidak dapat mendepolarisasi ventrikel (*lost capture*).Berarti *threshold* (energi minimal yang diperlukan untuk mendepolarisasi ventrikel) pada pasien ini adalah 0,9 volt.

irama intrinsik jantung (*intrinsic rhythm*) sehingga bila irama tersebut muncul maka pacu jantung tidak akan memberikan stimulus (*inhibited*). Sensing yang akurat memungkinkan pacu jantung untuk mengetahui apakah jantung dapat membentuk iramanya sendiri. Jadi pacu jantung hanya akan bekerja bila jantung tidak dapat membentuk atau menghantarkan impuls. Pada gambar 7 berikut ini disajikan contoh penilaian *sensing* oleh pacu jantung (diambil dari salah satu pasien penulis):



Gambar 7. *Sensing* yang dilakukan oleh pacu jantung mendapat nilai gelombang R (irama intrinsik pada ventrikel) adalah 8,4 milivolt (mV). Nilai ini cukup baik untuk ventrikel (minimal 5 mV).

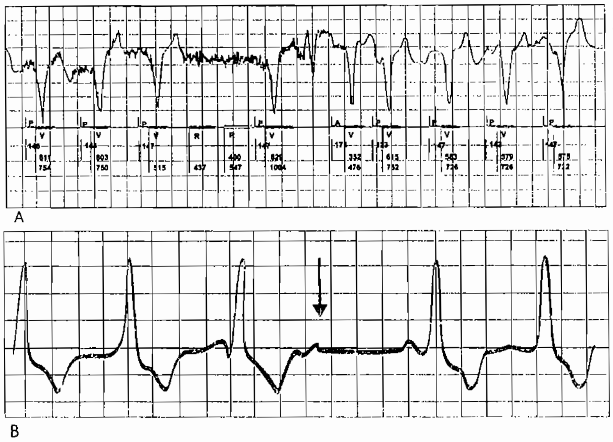
Dalam kaitan ini dikenal istilah *undersensing* dan *oversensing*. Yang pertama berarti jantung tidak dapat mengenali irama intrinsik pasien baik di atrium maupun di ventrikel sehingga tetap memberikan pacuan (stimulus) walaupun jantung tidak memerlukannya. Sedangkan yang kedua berarti jantung terlalu berlebihan dalam mengenali aktivitas di luar jantung (aktivitas otot di daerah dada) sebagai irama intrinsik jantung atau mengenali gelombang T sebagai kompleks QRS sehingga pacu jantung tidak memberikan stimulus yang diperlukan (dihambat). Faktor-faktor yang mempengaruhi *sensing* adalah polaritas lead (unipolar atau bipolar), integritas lead (retak pada insulasi atau patah pada wire), dan interferens elektromagnetik. Pada Gambar 8 ditampilkan contoh keadaan *oversensing* dan Gambar 9 untuk *undersensing*.

Untuk mendapat kedua komponen (*threshold* dan *sensing*) yang ideal maka *pacing lead* harus diposisikan di lokasi yang tepat pada atrium dan atau ventrikel.

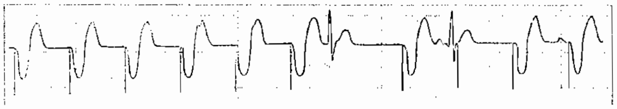
TERMINOLOGI DALAM PJP

Untuk memudahkan dalam komunikasi dan penamaan PJP maka oleh *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (*NASPE*) dan *British Pacing and Electrophysiology Group* (*BPEG*) dibuatlah pedoman istilah yang dipakai pada PJP sebagai berikut:

Posisi I menggambarkan ruangan dipacu untuk mengatasi bradikardia. Posisi II menggambarkan ruang tempat deteksi irama spontan (intrinsik) untuk tujuan mencetuskan atau menghambat pacuan. Sedangkan posisi III menggambarkan reaksi terhadap posisi II.



Gambar 8. Keadaan *oversensing* pada gambar A terjadi setelah kompleks QRS ketiga akibat adanya aktivitas otot dada (miopotensial). Aktivitas otot ini ditangkap oleh pacu jantung sebagai irama intrinsik ventrikel sehingga pacu jantung tidak memberikan stimulus pada saatnya yaitu di antara kompleks QRS ketiga dan keempat. Pada gambar B pacu jantung salah mengenali gelombang T sebagai kompleks QRS sehingga tidak memerikan stimulus pada saat seharusnya (tanda panah) (Gambar A dikutip dari buku The Medtronic ECG Workbook dan gambar B dikutip dari St Jude Medical Teaching Material).



Gambar 9. Kompleks QRS yang ke-7 tidak dapat dikenali (*undersensing*) oleh pacu jantung sehingga stimulus tetap diberikan (tanda garis lurus, spike, setelah QRS kompleks). Seharusnya pada saat tersebut pacu jantung tidak memberikan stimulus (Dikutip dari St Jude Medical Teaching Material)

Posisi IV agak unik karena menggambarkan apakah PJP tertentu memiliki kemampuan untuk menyesuaikan laju pacuan (*rate adaptive*) sesuai dengan kebutuhan aktivitas pasien. Ini penting pada pasien dengan *chronotropic incompetence*. Sedangkan posisi V menggambarkan apakah ada pemacuan lebih dari satu tempat pada ruang yang sama (*biatrial atau biventricle pacing*). Umumnya empat posisi pertama yang kerap dipakai dalam praktek sehari hari. Berikut ini disajikan berbagai contoh istilah tersebut:

VOO

Ruang yang dipacu adalah ventrikel (V) tanpa ada ruang yang dideteksi (O) dan tentu tidak ada respons terhadap deteksi/sensing (O). Jenis ini dikenal sebagai pemacuan ventrikel tidak sinkron

Tabel 1.

	I	II	III	IV	V
Posisi	Ruang yang dipacu	Ruang yang mendeteksi (*sensing*)	Respons terhadap *sensing*	Pengaturan Laju Pacuan (*rate modulation*)	Pemacuan Banyak Tempat (*multisite pacing*)
Kategori	O = Tidak ada A = atrium V = ventrikel D = atrium dan ventrikel	O = tidak ada A = atrium V = ventrikel D = atrium dan vetrikel	O = tidak ada I = inhibisi T = *trigerred* D = inhibisi dan *trigerred*	O = tidak ada R = *rate modulation*	O=tdk ada A=atrium V=ventrikel D=atrium dan ventrikel

VVI

Ruang yang dipacu adalah ventrikel (V) dan ruang tempat deteksi adalah ventrikel juga (V) dan respons bila terdapat *sensing*/irama intrinsik adalah inhibisi (I)/ penghambatan.

VVIR

Sama seperti di atas tetapi pada jenis ini terdapat kemampuan adaptasi laju pacuan (R=*rate adaptive*) sesuai dengan kebutuhan aktivitas pasien. Biasanya dipasang pada pasien FA dengan blok AV total

DDD

Pemacuan dan deteksi kamar ganda (D) dengan respons inhibisi bila terdapat *sensing* irama intrinsik baik pada atrium dan ventrikel pada nilai AV tertentu dan akan memberikan pemicuan (*trigger*) pada ventrikel bila terdapat sensing/deteksi pada atrium pada interval VA tertentu

DDDR

Sama seperti di atas ditambah kemampuan adaptasi laju pemacuan. Inilah jenis PJP yang paling fisiologis dan ideal.

HEMODINAMIK PADA PACU JANTUNG

Tujuan yang paling ideal dalam pemasangan PJP adalah tercapainya pemacuan yang fisiologis (*physiological pacing*) untuk mendapatkan efek hemodinamik yang optimal. Konsep pemacuan fisiologis ini telah berkembang seiring dengan bertambahnya pemahaman tentang hemodinamik yang berkaitan dengan pacu jantung dan kecanggihan sistem pacu jantung itu sendiri.

Adanya keselarasan antara pemacuan atrium dan ventrikel (*AV synchrony*) adalah amat penting untuk memberikan efek hemodinamik yang positif. Seperti diketahui bahwa atrium menyumbang sekitar 30% terhadap curah jantung (*atrial kick*). Pada pemacuan kamar tunggal (*single chamber pacing*) maka hal ini tidak dapat dicapai. Pemacuan kamar tunggal juga dapat memberikan efek samping berupa peningkatan angka rawat-inap karena gagal jantung dan peningkatan kejadian fibrilasi atrium. Sebaliknya pada pemacuan kamar ganda (*dual chamber pacing*) tujuan ini dapat dicapai secara maksimal.

Tekanan darah sistemik dan curah jantung adalah dua parameter yang menjadi perhatian utama pada pemacuan fisiologis. Pada uji klinis *The Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction* didapatkan pemacuan kamar ganda menyebabkan adanya penurunan risiko fibrilasi atrial, pengurangan gejala gagal jantung, dan sedikit perbaikan angka kesintasan (*survival*).

INDIKASI PEMASANGAN PACU JANTUNG PERMANEN

Secara umum indikasi pemasangan PJP adalah keadaan laju jantung lambat yang bergejala (*symptomatic bradycardia*). Secara terinci indikasi pemasangan PJP menurut pedoman bersama dari *American College Cardiology, American Heart Association,* dan *North American Society of Pacing and Electrophysiology*, terutama untuk indikasi kelas I, adalah sebagai berikut:

Blok Atrioventrikel Didapat (*Acquired Atrioventricular Block*)

- Blok AV derajat 3 atau blok AV derajat dua yang lanjut pada lokasi anatomi manapun yang disertai:
  - Bradikardi yang bergejala (termasuk gagal jantung) yang berkaitan dengan blok AV
  - Aritmia dan keadaan lain yang memerlukan obat yang menyebabkan bradikardi bergejala
  - Adanya *asystole* yang terdokumentasi dengan durasi 3 detik atau lebih atau laju irama *escape* yang kurang dari 40 kali per menit pada pasien sadar meskipun tanpa gejala (*symptom-free*)
  - Setelah prosedur ablasi pada *Atrioventricular junction*

  - Blok AV pasca operasi yang tidak dapat pulih kembali
  - Penyakit neuromuskular dengan blok AV seperti distrofi muskular miotonik
- Blok AV derajat dua pada tingkatan manapun yang diserta bradikardi bergejala.

Pemacuan pada Blok Bifasikular dan Trifasikular Kronis

- Blok AV derajat tiga yang hilang timbul (*intermittent*)
- Blok AV derajat dua tipe II
- Blok berkas cabang yang bergantian (*alternating bundle branch block*)

Pemacuan pada Blok AV pada Infark Miokard Akut (IMA)

- Blok AV derajat dua menetap dengan blok berkas cabang bilateral atau blok AV derajat tiga pada IMA
- Blok AV (derajat dua atau tiga) sesaat yang disertai blok berkas cabang. Jika lokasi blok tidak jelas maka diperlukan pemeriksaan elektrofisiologi.
- Blok AV derajat dua atau tiga yang menetap dan simtomatik

Pemacuan pada Disfungsi Nodus Sinus (*Sinus Node Dysfunction*)

- Disfungsi nodus sinus dengan bradikardi yang terdokumentasi, termasuk sinus *pauses* yang sering. Pada kebanyakan pasien hal ini disebabkan oleh obat-obatan yang penting dengan indikasi kuat dan tidak ada pilihan pengganti obat tersebut
- Inkompetensi kronotropik (laju nadi yang tidak dapat naik saat kebutuhan meningkat mislanya latihan) yang simtomatik

Pencegahan dan Terminasi Takiaritmia dengan Pemacuan (Indikasi Kelas IIa)

- Takikardia supraventrikel yang berulang dan bergejala serta terbukti dapat diterminasi dengan pemacuan dan ablasi atau obat akan memberikan efek samping yang tidak dapat ditoleransi.
- Fluter atrium dan takikardia supraventrikel yang terbukti dapat diterminasi dengan pemacuan dan obat atau ablasi tidak efektif

Pemacuan pada Sinkop Neurogenik dan Sindrom Sinus Karotis Hipersensitif

Sinkop berulang akibat stimulasi pada sinus karotis, atau penekanan minimal pada nodus sinus karotis yang menimbulkan asistol ventrikel selama 3 detik atau lebih tanpa adanya obat-obat yang menekan fungsi nodus sinus karotis

Pemacuan pada Anak dan Orang Dewasa dengan Penyakit Jantung Bawaan

- Blok AV derajat dua atau tiga yang berkaitan bradikardi asimptomatik, disfungsi ventrikel, dan penurunan curah jantung
- Disfungsi nodus sinus yang bergejala dan berkaitan dengan bradikardi yang tidak sesuai dengan usia
- Blok AV derajat dua atau tiga pasca operasi yang tidak pulih setelah tujuh hari
- Blok AV bawaan dengan irama pengganti tipe kompleks QRS lebar, irama ektopik ventrikel, dan disfungsi ventrikel kiri
- Blok AV total pada bayi dengan irama ventrikel kurang dari 50-55 kali per menit atau disertai penyakit jantung bawaan dengan irama ventrikel kurang dari 70 kali per menit
- Takikardia ventrikel yang bergantung pada *pause* (*pause-dependent VT*) dengan atau tanpa pemanjangan interval QT dan manfaat pacing terbukti efektif.

Pemacuan pada Keadaan Khusus (Spesifik)

- **Pemacuan pada Kardiomiopati Obstruktif Hipertrofi,** indikasi kelas I pada kelainan ini adalah adanya disfungsi nodus sinus dan blok AV seperti pada keadaan lain yang telah dijelaskan di atas. Sedangkan indikasi kelas II adalah keadaan kardiomiopati obstruktif hipertrofi yang simptomatik dan gagal dengan terapi obat dengan adanya bukti obstruksi alur keluar ventrikel kiri baik saat istirahat maupun dengan provokasi
- **Pemacuan pada Kardiomiopati Dilatasi**, indikasi kelas I adalah pada keadaan yang disertai disfungsi nodus sinus. Sedangkan indikasi kelas II adalah pemasangan pacu jantung ventrikel ganda (*biventricular pacing*) pada pasien kardiomiopati iskemia atau dilatasi yang bergejala, fungsional klas *New York Heart Association* (NYHA) III atau IV, tidak membaik dengan obat, durasi kompleks QRS memanjang (130 milidetik atau lebih), diameter diastolik akhir ventrikel kiri sama atau lebih dari 55 mm, dan fraksi ejeksi kurang atau sama dengan 35%
- **Pemacuan pasca Transplantasi Jantung**, adanya disfungsi nodus sinus dan inkompentensi kronotropik yang tidak dapat pulih setelah transplantasi jantung.

TEKNIK DAN PROSES PEMASANGAN PACU JANTUNG

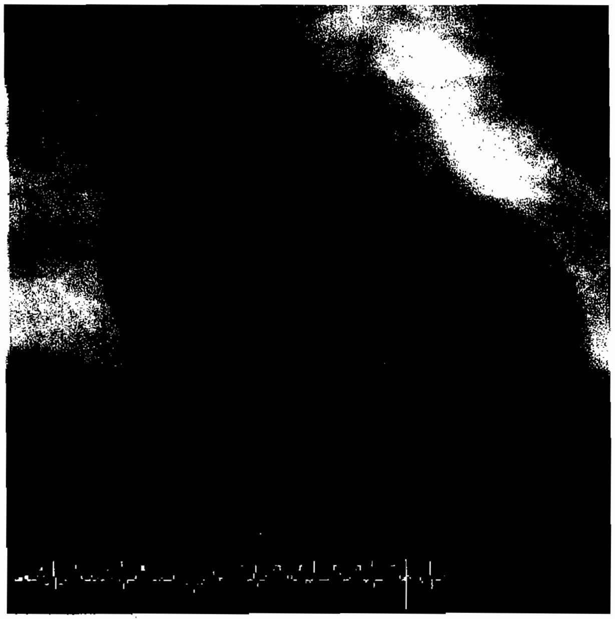
Pemasangan PJP saat ini tidaklah sesulit pada masa dulu dan dapat dilakukan dengan anestesi lokal serta oleh seorang kardiolog saja. Persiapan pasien adalah puasa sekitar 6 jam sebelum prosedur. Antibiotika intravena diberikan sebelum dan 24 jam sesudah prosedur dilaksanakan. Selama tindakan pasien hanya diberikan sedasi ringan tanpa anestesi umum.

Akses yang umumnya dipakai adalah dengan *cephalic vein cut-down* atau punksi vena subklavia. Pada teknik pertama dilakukan insisi di atas sulkus deltopektoralis, dan dengan pemisahan jaringan secara tumpul, dicari vena sefalika yang umumnya berjalan sejajar dengan sulkus deltopektoralis. Pada saat yang sama dibuat kantung (*pocket*) untuk generator. Bila vena ditemukan, dilakukan *cut-down* untuk memasukkan *lead* atau *wire* ke dalam atrium dan atau vetrikel kanan. Teknik lain adalah dengan langsung melakukan punksi pada vena subklavia untuk mendapatkan akses ke ventrikel dan atau atrium kanan. Setelah akses didapat dimasukkan *wire* dan disusul dengan *peel-away sheath* (jenis sheath yang dapat disobek). Setelah lead dimasukkan, *peel-away sheath* dikeluarkan dengan cara merobeknya.

Penempatan lead untuk ventrikel umumnya adalah di apeks ventrikel kanan. Namun berdasarkan studi terkini tempat alternatif seperti RVOT, adalah lebih baik karena aktivasi antara ventrikel kanan dan kiri lebih sinkron. Telah pula dibuktikan bahwa pemacuan pada apeks ventrikel kanan berdampak buruk secara jangka panjang berupa *remodeling* dan dilatasi ventrikel kiri serta penurunan kapasitas fungsional. Pada pacu jantung kamar tunggal, setelah *lead* berada di posisi yang dimaksud, dilakukan pengujian parameter berupa *threshold, sensing*, dan *impedance*. Untuk penempatan *lead* atrium yang konvensional adalah pada *right atrial appendage*. Namun saat ini untuk mencapai sinkronisasi antara atrium kanan dan kiri dan mengurangi dispersi elektris antara kedua atrium, posisi lead diletakkan pada *right atrial high septum* dan *right atrial low septum* (pada ostium sinus koronarius). Gambar 10 merupakan salah satu contoh pasien penulis yang dipasang PJP kamar ganda (*dual chamber pacemaker*).

Selanjutnya *lead* difiksasi secara baik dan dihubungkan ke generator. Kulit ditutup lapis demi lapis secara jahitan berkesinambungan. Antibiotika diberikan sehari sebelum dan sampai sehari pasca pemasangan. Segera setelah selesai dilakukan pemograman dan pengecekan akhir dengan memakai alat yang disebut *programmer*. Pemeriksaan rutin dengan programmer ini diulang kembali tiga bulan kemudian untuk mengubah *acute threshold* menjadi *chronic threshold* dan secara berkala setiap 6 bulan.
Parameter baku untuk atrium dan ventrikel dapat dilihat pada tabel 2.

Komplikasi yang mungkin timbul saat dan setelah pemasangan PJP adalah pneumotoraks, hemotoraks, emboli udara, hematoma, trombosis intravaskular, erosi dan infeksi.



Gambar 10. PJP kamar ganda dengan penempatan lead atrium pada appendiks atrium kanan dan lead ventrikel di apeks ventrikel kanan. Jenis yang dipakai adalah fiksasi aktif (screw-in lead) yang pada ujung terlihat adanya screw (gambar diambil dari Laboratorium Kateterisasi Divisi Kardiologi Dept Ilmu Penyakit Dalam FKUI/Pelayanan Jantung Terpadu RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta)

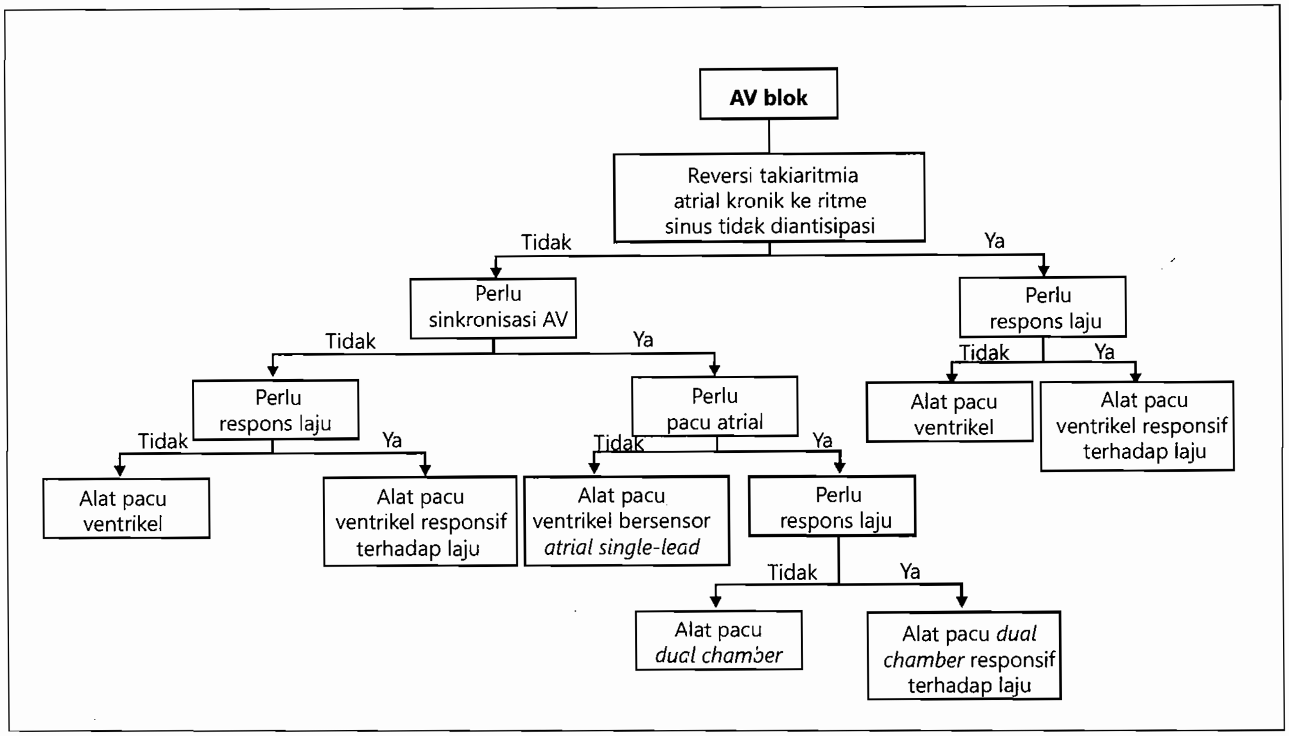
PEMILIHAN JENIS PJP

Yang menjadi pegangan utama dalam pemilihan PJP adalah jenis kelainan dalam sistem konduksi jantung dan aspek sosial ekonomi pasien. Pada kelainan berupa blok AV maka pemilihan PJP bergantung pada beberapa hal seperti yang terlihat pada gambar 11.

Pada prinsipnya pada blok AV yang disertai oleh aritmia atrial yang kronik maka dipilih pacu jantung kamar tunggal di ventrikel. Sebaliknya bila tidak disertai aritmia atrial kronik dan diperlukan adanya keselarasan antara atrium dan ventrikel (*AV synchrony*) maka dipilih jenis pacu jantung kamar ganda. Faktor penentu lainnya adalah kompetensi kronotropik (*chronotropic competence*).

Pada kelainan atau penyakit nodus sinus (*sinus node dysfunction*) maka faktor penentu pemilihan jenis pacu jantung adalah ada tidaknya kelainan konduksi nodus AV.

Bila kelainan nodus sinus disertai dengan blok AV maka diperlukan pacu jantung di ventrikel dan bila diperlukan keselarasan antara atrium dan venrikel maka dipilih pacu jantung kamar ganda. Berdasarkan uji klinik MOSD(*Mode Selection in Sinus-node Dysfucntion*) didapatkan bahwa pada pasien dengan disfungsi nodus sinus yang dipasang PJP kamar ganda dibandingkan kamar


AV blok
Reversi takiaritmia atrial kronik ke ritme sinus tidak diantisipasi
Tidak
Ya
Perlu sinkronisasi AV
Tidak
Ya
Perlu respons laju
Tidak
Ya
Alat pacu ventrikel
Alat pacu ventrikel responsif terhadap laju
Perlu pacu atrial
Tidak
Ya
Alat pacu ventrikel bersensor atrial single-lead
Perlu respons laju
Tidak
Ya
Alat pacu dual chamber
Alat pacu dual chamber responsif terhadap laju
Perlu respons laju
Tidak
Ya
Alat pacu ventrikel
Alat pacu ventrikel responsif terhadap laju

Gambar 11. Pemilihan jenis pacu jantung pada kelainan blok atrioventrikular (Dikutip dari Gregoratos G, Abraham J, Epstein AE et al. ACC/AHA/NASPE *guideline update for implanttation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices.Circulation 2002;106:2145-61.*)

Tabel 2. Parameter Baku pada Fase Akut dan Kronis Pasca Pemasangan PJP

I. Parameter implant akut (segera setelah implant sampai dengan 3 bulan):
   - A Threshold
     - *Voltage*: < 1 V, tapi lebih disukai <0,5V
     - *Current* <1,5 mA
     - *Impedance* kira-kira 400-1200 ohm
   - B Sensing
     - Gelombang R: > 5 mV
     - Gelombang P: > 2 mV

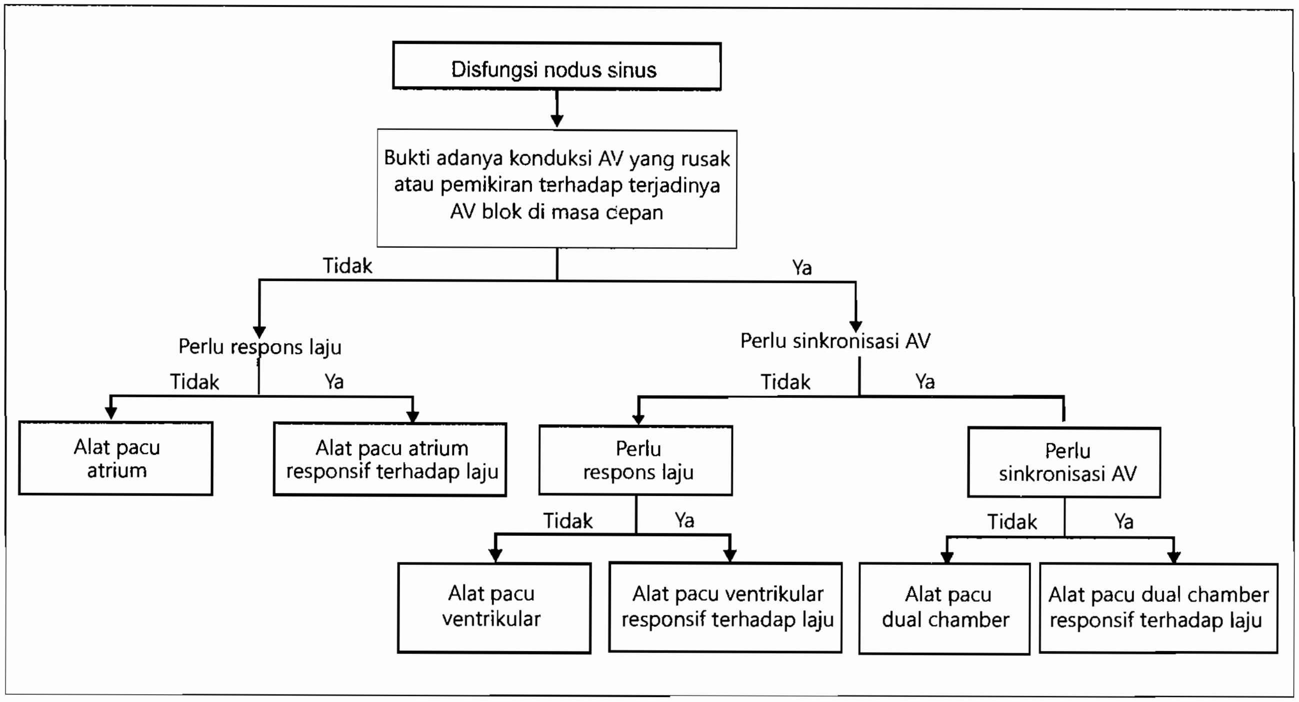
II. Parameter pada saat kronis
   - A Threshold
     - *Voltage*: <3 mV
     - *Current*:< 6 mA
     - *Impedance* sekitar 500 ohm
   - B Sensing
     - Gelombang R: > mV
     - Gelombang P:> 1,5 mV, sebaiknya 2,0-3,0 mV

tungal, kelompok yang mendapatkan PJP kamar ganda mempunyai risiko kejadian fibrilasi atrial yang lebih rendah, gejala gagal jantung berkurang, dan mempunyai kualitas hidup yang lebih baik. Pemilihan secara rinci dapat dilihat pada gambar 12.

TINDAK LANJUT (*FOLLOW-UP*) PASIEN DENGAN PACU JANTUNG PERMANEN

Tujuan pokok tindak lanjut pada pasien dengan PJP adalah menilai sistem dan kinerja PJP secara menyeluruh untuk menjamin adanya fungsi pemacuan yang optimal dan sesuai dan mendeteksi serta mencegah masalah yang berkaitan dengan PJP. Yang lebih penting lagi adalah merangkum semua informasi yang diperoleh dari riwayat penyakit, pemeriksaan fisis, data kejadian yang tersimpan di dalam pacu jantung, dan hasil penilaian yang kesemuanya diramu dalam satu "resep pacu jantung". Pada prinsipnya tindak lanjut dimulai segera setelah implant dan sampai sepanjang hayat pasien.

Pada fase akut pasca pemasangan PJP, tindak lanjut awal dilakukan satu minggu setelah prosedur untuk menilai keadaan luka. Hal penting lain yang harus diinformasikan ke pasien adalah agar tidak mengangkat sisi tar gan yang dipasang pacu jantung melebihi bahu dan tidak mengangkat beban berat >5 kg pada selama 1 bulan. Pasien tidak perlu kuatir akan pengaruh alat-alat elektronik di rumah. Yang perlu dihindari adalah alat generator besar di pabrik yang dapat menghasilkan gelombang elektro magnetik yang besar. Kemudian dilakukan tiga bulan berikutnya dengan tujuan utama untuk mengubah *acute threshold* (nilai *amplitude* yang diprogram pada saat pemasangan dan biasanya lebih tinggi untuk


Disfungsi nodus sinus
Bukti adanya konduksi AV yang rusak atau pemikiran terhadap terjadinya AV blok di masa depan
Tidak
Ya
Perlu respons laju
Tidak
Ya
Perlu sinkronisasi AV
Tidak
Ya
Alat pacu atrium
Alat pacu atrium responsif terhadap laju
Perlu respons laju
Perlu sinkronisasi AV
Tidak
Ya
Tidak
Ya
Alat pacu ventrikular
Alat pacu ventrikular responsif terhadap laju
Alat pacu dual chamber
Alat pacu dual chamber responsif terhadap laju

Gambar 12. Pemilihan pacu jantung pada kelainan nodus sinus. (Dikutip dari Gregoratos G, Abraham J, Epstein AE et al. ACC/AHA/NASPE guideline update for implanttation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices.*Circulation 2002;106:2145-61.*)

menjamin adanya *capture* karena masih adanya edema antara ujung *lead* dan endokardium) ke *chronic threshold* (nilai amplitude yang diprogram lebih rendah dari *acute threshold* dan minimal dua kali *threshold*). Tindak lanjut rutin selanjutnya adalah tiap 6 bulan.

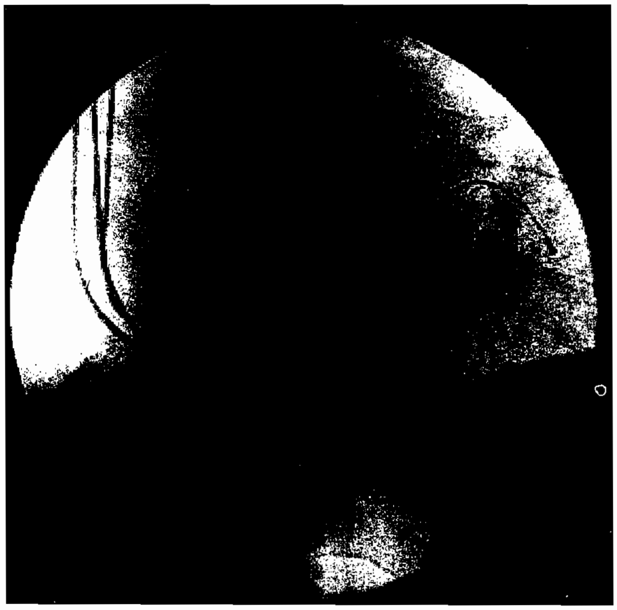
Penilaian dan pemeriksaan rutin yang dikerjakan saat tindak lanjut adalah menilai *sensing* dan *capture*, memantau integritas sistem, memantau keadaan baterai generator, dan memodifikasi pemrograman sesuai kebutuhan pasien. Untuk itu setiap pasien datang dilakukan pengambilan riwayat penyakit, pemeriksaan EKG 12 sadapan, dan pemeriksaan dengan *programmer* untuk menilai parameter yang telah disebutkan di atas. Dalam memodifikasi semua parameter tersebut maka keselamatan pasien menjadi prioritas utama.

KEMAJUAN TERKINI DALAM BIDANG PACU JANTUNG

Beberapa tahun belakangan ini bidang pacu jantung mengalami kemajuan yang pesat dalam hal indikasi. PJP tidak hanya digunakan untuk indikasi yang konvensional seperti bradikardi tapi dikembangkan pula untuk pemakaian pada pasien gagal jantung (*cadiac resynchronization therapy*) dan untuk pencegahan FA.

Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) adalah istilah yang dipakai untuk menyelaraskan (sinkronisasi) kontraksi antara dinding ventrikel kiri dengan septum interventrikel dalam usaha memperbaiki efisiensi ventrikel kiri dan selanjutnya berdampak kepada perbaikan klas fungsional. CRT memiliki 3 buah *pacing lead* yang masing-masing diletakkan di atrium kanan, ventrikel kanan, dan sinus koronarius untuk pemacuan pada dinding ventrikel kiri (Gambar 13). Dengan demikian pemacuan akan menyelaraskan kontraksi antara venrikel kiri dan kanan dan ini memberikan perbaikan hemodinamik berupa penurunan tekanan baji arteri pulmonal dan peningkatan curah jantung.

Braun MU dan kawan-kawan mendapatkan adanya penurunan aktivasi neurohormonal, perbaikan klas fungsional, dan kapasitas latihan paru jantung pada pasien gagal jantung klas fungsional III-IV, fraksi ejeksi <35%, blok berkas cabang kiri dengan lebar kompleks QRS >150 ms yang mendapat CRT selama $\leq$ 24 bulan. Bahkan Cleland dan kawan-kawan dalam *Cardiac Resynchronization and Heart Failure* (CARE-HF) *Study* mendapatkan adanya perbaikan gejala dan kualitas hidup pada pasien gagal jantung yang diberikan CRT. Saat ini CRT kerap dikombinasi dengan *implanttable cadioverter defibrillator* (ICD) karena angka kejadian kematian jantung mendadak pada pasien gagal jantung cukup tinggi yaitu sekitar 40% dari semua penyebab kematian. Mengingat mahalnya harga alat ini maka pemakaiannya harus sangat selektif pada pasien yang memang sangat memerlukan dan akan mendapatkan manfaat yang maksimal dari alat tersebut.



Gambar 13. Pada CRT terdapat tiga buah *lead* yang dipasang di atrium kanan (kiri atas) ventrikel kanan (paling bawah), dan sinus koronarius (kanan atas). Gambar dikutip dari *Cardiac Resynchronization Therapy for heart failure management, Medtronic* Inc 2002)

Indikasi pemakaian CRT menurut pedoman ACC/AHA/NASPE (indikasi kelas IIa) untuk pemasangan CRT adalah:

- pasien gagal jantung kelas funsional III-IV
- simptomatik
- tidak membaik dengan obat yang optimal
- penyebab gagal jantung oleh karena kardiomiopati iskemia atau idiopatik
- durasi kompleks QRS ≥ 130 ms
- fraksi ejeksi ≤ 35%
- dimensi akhir diastolik ventrikel kiri ≥ 55 mm

Pacu jantung telah dicoba untuk mencegah takiaritmia atrial termasuk FA. Alasannya berdasarkan pengamatan bahwa denyut atrial prematur atau takikardi atrial muncul pada saat sinus bradikardi, *sinus pause*, atau saat laju atrial menurun. Selanjutnya denyut *atrial premature* ini mencetuskan FA (*focally-initiated* AF). Oleh karena itu, dengan pacu jantung, sinus bradikardi dan *pause* dapat dicegah sehingga denyut atrial prematur sebagai pemicu dapat ditekan. Hasil uji klinis *Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial* (ADOPT) pemacuan pada atrium dapat mengurangi beban FA (AF *burden*). Jadi untuk pasien FA paroksismal dengan kecendrungan bradikardi dan FA yang dicetuskan oleh denyut atrial prematur maka PJP dengan kemampuan penekanan FA (AF *suppression ability*) ada tempatnya dalam pilihan terapi.

REFERENSI

Berstein AD, Daubert JC, Fletcher ED, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. PACE 2002;25:260-4.

Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, et al. Long term biventricular resynchronization therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones. Heart 2005;91:601-5.

Cleland JG, Daubert JC, Erdman E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Eng J Med 2005;352:62.

Cooper JM, Katcher MS, Orlov MV. Implanttable devices for treatment of atrial fibrillation. N Eng J Med; 2002;346:2062-8.

Ellenbogen KA. Cardiac pacing. Blackwell Scientific Publications, 1992

Gregoratos G, Abraham J, Epstein AE et al. ACC/AHA/NASPE guideline update for implanttation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices.Circulation 2002;106:2145-61.

Hayes DI, Zipes DP. Cardiac pacemakers and cardioverter-defibrilators. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th Ed. Elsevier Saunders, 2005.

Jeffrey, K, Parsonnet, V. Cardiac pacing, 1960-1985, a quarter century of medical and industrial innovation. Circulation 1998;97:1978-91.

Knight BP, Gesrh BJ, Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation. Circulation 2005;111:240-5

Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R. Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus node dysfunction. N Eng J Med 2002;346:1854-2.

Levine PA. Guidelines to the routine evaluation, programming and follow-up of the patient with an implantted dual-chamber rate-modulated pacing system. St Jude Medical Inc. 2004

Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure. Results from the MUSTIC (multisite stimulation in cardiomyopathy) study. J Am Coll Cardiol 2002;40:111-18.

Moses HW, Miller BD, Moulton KP, et al. Practical guide to cardiac pacing. 5th Ed. Lippincott Williams, 2000.

Reynods DW. Hemodynamics of cardiac pacing. In: Ellenbogen KA, Wood MA. Cardiac pacing and ICDs. 3rd Ed. Blackwell Science, 2002.

Schoenfeld MH. Follow-up assessments of pacemaker patient. In: Ellenbogen KA, Wood MA. Cardiac pacing and ICDs. 3rd Ed. Blackwell Science, 2002.

Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 2003;107:2932-7.

Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al.Detrimental ventricle remodeling in congenital complete heart block and chronic right ventricle apical pacing. Circulation 2004;110:3766-37.

Turner MS, Bleasdale RA, Mumford CE, et al.Left ventricular pacing improves haemodynamics variables in patients with heart failure with a normal QRS duration. Heart 2004;90:502-5.

BAB 20

PENYAKIT JANTUNG KORONER

Pencegahan dan Penatalaksanaan Aterosklerosis **1425**

Angina Pektoris Stabil (APS) **1436**

Angina Pektoris Tak Stabil/ Infark Miokard Akut Tanpa Elevasi ST **1449**

Infark Miokard Akut dengan Elevasi ST **1457**

Antitrombotik, Antikoagulan dan Trombolitik pada Penyakit Jantung Koroner **1475**

Intervensi Koroner Perkutan **1480**

Operasi Pintas Koroner **1491**

188

PENCEGAHAN DAN PENATALAKSANAAN ATEROSKLEROSIS

Pudji Rusmono Adi

PENDAHULUAN

Aterosklerosis digambarkan sebagai "pembuluh darah arteri yang kaku". Merupakan suatu proses inflamasi yang kronik yang dalam patofisiologinya melibatkan lipid, thrombosis, dinding vaskular dan sel-sel imun.[1] Proses aterosklerosis ini sudah mulai terbentuk pada usia yang sangat dini, bahkan saat masih ada di dalam kandungan ibu.[2,3] Sejalan dengan bertambahnya usia, dan dengan adanya faktor-faktor risiko proses akan semakin berkembang dan memunculkan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis beserta komplikasinya.(Gambar 1).

Sebagai faktor risiko, kolesterol plasma terutama lipoprotein yang aterogenik yaitu *Low Density Lipo-protein* (LDL) berperan sangat khusus. Faktor-faktor risiko lain seolah-olah hanya mempercepat munculnya penyakit aterosklerosis. Mekanismenya tidak jelas, tetapi mungkin keadaan-keadaan tersebut akan menaikkan aterogenisitas LDL atau menaikkan kerentanan dinding arteri.[4]

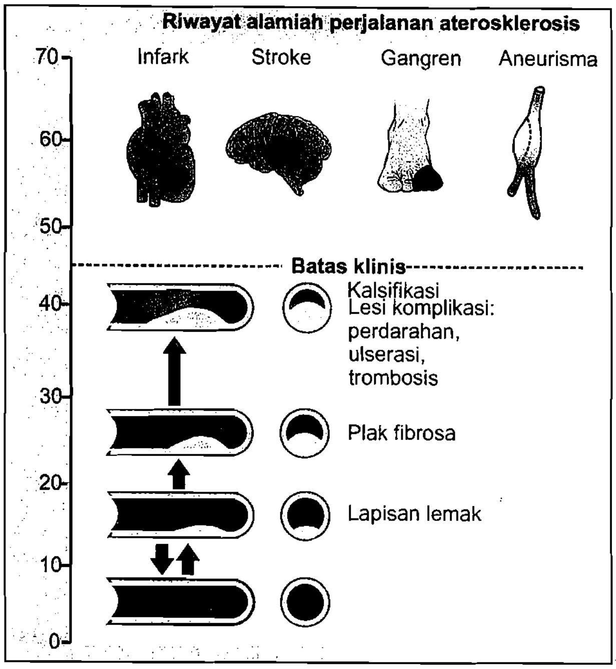
Secara patofisiologis aterosklerosis disebabkan karena disfungsi endotel dan inflamasi. Endotel vaskular akan mengatur homeostasis vaskular dengan menghasilkan zat-zat yang bisa menyebabkan penggumpalan (*clotting*) atau anti penggumpalan (*anti clotting*). Nitrogen monoksida (NO) adalah bahan antiaterogenik utama yang dihasilkan endotel sebagai faktor protektif. Adanya faktor inflamasi dan faktor-faktor risiko lain akan menyebabkan hilangnya efek proteksi endotel tersebut.[2]

Ada perubahan konsep dalam melihat proses aterosklerosis. Bukan hanya sekedar penyakit degeneratif kronik yang berkaitan dengan usia lanjut tetapi adalah penyakit inflamasi kronik yang sudah ada atau muncul sejak usia dini.[2] Jadi dalam usaha pencegahan dan penanganannyapun sudah harus dimulai pada usia dini bahkan sudah harus diantisipasi pada saat masih dalam kandungan ibu.

ATEROSKLEROSIS PADA ANAK DAN REMAJA

Proses aterosklerosis sebenarnya sudah dimulai sejak masa anak-anak. Guratan Lemak (*fatty streak*) sudah muncul di tunika intima aorta pada anak usia 3 tahun. Guratan Lemak (GL) ini bisa berkembang lebih lanjut atau tetap atau mungkin bisa regresi.[2,3] Dari penelitian otopsi pada anak baru lahir dan remaja yang meninggal karena penyakit non kardiovaskular menunjukkan adanya perkembangan awal aterosklerosis. Pada pembuluh darahnya ditemukan GL dan lesi aterosklerosis awal dengan predileksi tempat yang sama dengan dewasa, dan ini berhubungan dengan kadar kolesterol ibu.[3,5,6]

Data pada anak-anak sangat terbatas. Faktor-faktor risiko biasanya ada secara bersama-sama (tabel 1). Pada hasil otopsi dari anak-anak dengan berat badan lebih, menunjukkan adanya perubahan aterosklerotik pada aorta dan arteri koronarianya. Selain itu obesitas juga akan menaikkan risiko untuk penyakit lain misalnya: hipertensi dan Diabetes Melitus (DM). Pada anak dengan berat badan lebih atau obes dengan dislipidemia, akan menyebabkan Tebal Intima Media (*Intima Media tickness*) karotis bertambah dibandingkan dengan yang normal. Dan secara umum biasanya anak-anak obes akan cenderung inaktif secara fisik dan mempunyai henti napas obstruktif saat tidur (*obstructive sleep apnea*) yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular (PKV) saat dewasa.



Gambar 1. Riwayat alamiah aterosklerosis. (Dikutip dari 2)

Tabel 1. Faktor-faktor Risiko Aterosklerosis pada Anak-Anak.[2]

- Berat badan lebih atau obesitas.
- Hipertensi.
- Dislipidemia.
- Riwayat keluarga.
- Merokok.
- Hiperglikemia.

Pada anak dengan hipertensi, setelah dewasa akan cenderung menjadi hipertensi juga. Tebal Intima Media (TIM) dan kekakuan arterinya bertambah, memberi kesan ada percepatan terjadinya aterosklerosis.

Anak yang mempunyai orang tua, kakek atau nenek dengan riwayat serangan jantung/stroke dini, pada usia pertengahan mempunyai kemungkinan penyakit kardiovaskular (PKV) 2 kali lebih sering.

Merokok aktif atau pasif akan menaikkan risiko kardiovaskular. Remaja yang merokok akan cenderung tetap merokok sehingga menyebabkan timbulnya PKV yang dini. Rokok akan memperluas GL dan menambah lesi di a. abdominalis. Mekanismenya memang belum jelas. Tetapi rokok akan menaikkan inflamasi, memicu pembentukan trombus dan oksidasi kolesterol-LDL (k-LDL). Jadi rokok akan menaikkan stres oksidatif dan mengawali disfungsi kardiovaskular.

Hiperglikemi berhubungan dengan luasnya GL baik di a. koronaria atau di aorta abdominalis. Pada anak dengan DM tipe I didapati TIM bertambah.

Secara umum anak-anak yang termasuk kelompok risiko tinggi untuk terkena PKV adalah yang mempunyai: hiperkolesterolemia familial, DM tipe I/II, Penyakit Ginjal Kronik (PGK), tranplantasi jantung, penyakit Kawasaki, penyakit inflamasi kronik, karsinoma anak dan penyakit jantung kongenital. Pada kelompok ini harus dikelola risiko kardiovaskularnya.[2]

Jadi pencegahan primer PKV akan lebih efektif apabila dilakukan pada saat usia dini bahkan sebenarnya sudah harus dinilai dan diantisipasi saat masih dalam kandungan ibu sehingga dapat mengontrol lebih baik penyakitnya sejak awal proses.[2,5]

PATOFISIOLOGI

Secara patofisiologis aterosklerosis adalah sekumpulan proses yang kompleks yang melibatkan darah dan material yang dikandungnya, endotel vaskular, vasa vasorum dan mungkin juga lingkungan intra uterin.5 Ada daerah-daerah predileksi aterosklerosis seperti aorta dan arteri koronaria.

Proses diawali dari berubahnya k-LDL menjadi lebih aterogenik mungkin setelah proses oksidasi dan berubah menjadi LDL yang teroksidasi (*Ox LDL*). Di sisi lain pada daerah-daerah rawan/predileksi aterosklerosis (misalnya: aorta dan arteri koronaria) endotel bisa mengalami gangguan (intak tetapi bocor) sehingga menjadi aktif dan terjadi gangguan fungsi, lama kelamaan bisa terjadi deendotelisasi dengan atau tanpa disertai proses adesi trombosit. Berdasarkan ukuran dan konsentrasinya, molekul plasma dan partikel lipoprotein lain bisa melakukan ekstravasasi melalui endotel yang rusak/bocor dan masuk ke ruang subendotelial. LDL yang aterogenik (*Ox LDL*) akan tertahan dan berubah menjadi bersifat sitotoksik, proinflamasi, khemotaktik dan proaterogenik. Karena pengaruh aterogenesis dan stimuli inflamasi tersebut endotel menjadi aktif. Endotel akan mengeluarkan sitokin. NO (Nitrogen monoksida) yang dihasilkan endotel menjadi berkurang sehingga fungsi dilatasi endotelpun akan berkurang, selain itu juga akan mengeluarkan sel-sel adesi (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1, InterCellular Adhesion Molecule-1, E selectin, P selectin*) dan menangkap monosit dan sel T. Monosit akan berubah menjadi makrofag yang akan menangkap *Ox-LDL* dan berubah menjadi sel busa (*foam cell*) yang kemudian akan berkembang menjadi inti lemak (*lipid core*) dan mempunyai pelindung fibrosa (*Fibrouse cap*). Pelindung Fibrosa (PF) ini bisa rapuh sehingga memicu proses trombogenesis yang berakibat terjadinya sindrom koroner akut (SKA). Gangguan fungsi dilatasi endotel inilah yang dianggap sebagai disfungsi endotel. Dan sel apoptotik yang dihasilkan *Ox-LDL* akan menyebabkan instabilitas/plak dan memicu terbentuknya trombus.[6,7]

Kadar Trigliserida (TG) yang tinggi (hipertrigliseridemia) juga merupakan faktor risiko tersendiri yang lepas dari faktor risiko yang lain. Karena sebagian besar merupakan trigliserida yang kaya akan lipoprotein (*TG rich lipoprotein*) terutama khilomikron remnant dan *Very-low Density Lipoprotein (*VLDL) remnant. Remnant lipoprotein ini ukurannya kecil sehingga dapat masuk ke dalam sub endotel dan selanjutnya akan menyebabkan aterosklerosis. Dari sisi lain, kadar *High-Density Lipoprotein cholesterol* (kolesterol-HDL) yang tinggi dapat menurunkan risiko KV. HDL akan menyebabkan tranpor kolesterol balik (*reverse cholesterol transport*) yang merupakan mekanisme protektif dari progresi aterosklerosis.[8]

PENCEGAHAN ATEROSKLEROSIS

Yang dimaksud dengan pencegahan primer (*primary prevention*) adalah usaha pencegahan untuk menghindari kejadian KV pada pasien yang asimptomatik. Dan dasar dari usaha pencegahan tersebut adalah pengenalan dan intervensi faktor risiko. Penapisan dimulai dari individu-individu secara perorangan, dinilai dengan akurat faktor risiko global dan jangka panjang untuk terjadinya PKV aterosklerotik dan dihitung (prediksi) berapa % kemungkinan untuk terjadinya serangan PKV.[6,9]

Secara global faktor risiko dibagi menjadi faktor risiko yang tidak bisa dirubah (*unmodified risk factors*) seperti: usia lanjut, laki-laki dan riwayat keluarga. Dan faktor risiko yang bisa dirubah (*modified risk factors*) seperti: dislipidemia, merokok, hipertensi, DM/sindrom metabolik, dan aktifitas fisik yang kurang (Tabel 2). Selain itu dikenal pula faktor risiko yang baru (*novel risk factors*), seperti: *high sensitive C-Reactive Protein* (hsCRP), *Lipoprotein-a* (Lp-a), fibrinogen, homosistein, apolipoprotein-B (apo-B) dll.[9,10,11,12]

Penilaian faktor risiko harus dimulai sejak usia anak-anak (Tabel 3). Sebab proses aterosklerosis sudah dimulai sejak anak-anak (bahkan sudah ada sejak dalam kandungan ibu) dan akan semakin berkembang menjadi PKV yang nyata setelah dewasa karena pengaruh faktor risiko. Apabila ada riwayat keluarga PKV premature harus dilakukan penapisan dislipidemia sejak usia dini. Dan apabila tidak ditemukan riwayat keluarga disarankan pemeriksaan klinis dan asesmen risiko PKV secara teliti pada saat usia remaja. Keluarga harus diberi semangat untuk hidup sehat dengan Diet/gaya hidup dan olah raga yang sehat pula.[9]

Tabel 2. Faktor Risiko Kardiovaskular.[1]

Faktor risiko yang dapat diubah
Dislipidemia (LDL meningkat, HDL menurun)
Merokok
Hipertensi
Diabetes melitus, sindrom metabolik
Kurang aktivitas fisik

Faktor risiko yang tidak dapat diubah
Usia lanjut
Jenis kelamin laki-laki
Herediter

Tabel 3. Evaluasi Dalam 10 Menit.[9]

- Lakukan anamnesis.
- Tanyakan tentang:
- Usia
- Kebiasaan merokok
- Tingkat aktivitas fisik
- Asupan makanan
- Riwayat kejadian kardiovaskular dini dalam keluarga
- Riwayat penyakit dahulu: diabetes melitus, hipertensi, sindromametabolik
- Ukur tinggi dan berat badan dan hitung IMT
- Ukur tekanan darah
- Lakukan pemeriksaan fisik berupa pemeriksaan jantung, paru, aorta dan arteri-arteri utama
- Dorong perilaku makan sehat dan olah raga untuk keluarga

Dari studi MESA (*Multi Etnic Study of Atherosclerosis*) pada individu asimtomatik didapatkan bahwa riwayat keluarga dengan PKV premature pada orang tua dan saudara kandung mempunyai arti prediktif yang sangat kuat untuk terjadinya aterosklerosis yang asimptomatik dan terlepas dari faktor risiko yang lain. Ditemukannya 1 faktor risiko saja (misalnya: DM, riwayat keluarga) sebenarnya sudah mencerminkan risiko yang besar, padahal pada kenyataannya kebanyakan ditemukan kombinasi beberapa faktor risiko pada seseorang sehingga menempatkan individu tersebut pada kelompok risiko sangat tinggi terjadinya aterosklerosis asimtomatik. Jadi stratifikasi faktor risiko perlu dan modifikasi semua faktor risiko sangatlah penting. Skore Framingham membagi pasien dalam kelompok risiko tinggi, moderate dan ringan berdasarkan adanya faktor risiko, dan meramalkan terjadinya penyakit kardiovaskular dalam 10 tahun ke depan. (*Lihat Lampiran*). Pada praktek sehari-hari kecenderungannya adalah pada individu-individu dengan risiko yang tinggi biasanya akan segera ditangani, tetapi pada individu-individu dengan risiko ringan-sedang cenderung terlewatkan atau ditangani kurang adekuat. Karena itu diperlukan suatu alat/cara sederhana untuk dapat menangkap keadaan seperti tersebut dan selanjutnya supaya mendapat penanganan yang baik (Gambar 2).

Penapisan faktor risiko:

- *Profil lipid puasa. National Cholesterol Education Program* (NCEP) menganjurkan pemeriksaan profil lipid puasa sejak usia 20 tahun. Naiknya kadar kolesterol darah merupakan prediktor PKV prematur yang baik. Dan penurunan LDL sangat berarti.

- *Hipertensi.* Tekanan darah (TD) ≥140/90 akan menaikkan risiko PKV. Penurunan tekanan darah ringan (-6/-3 mmHg) pada penderita prehipertensi akan menurunkan risiko stroke, gagal jantung dan infark miokard. Secara umum penurunan TD akan menurun-kan risiko relatif kejadian KV.
- *DM.* DM sama dengan risiko tinggi. Pasien DM yang asimptomatik mempunyai risiko yang sama dengan seseorang yang pernah mengalami infark miokard sebelumnya. DM menaikkan >3 kali lipat risiko KV. Perlu diperiksa pada usia ≥ 45 tahun, atau pada usia yang lebih muda apabila berat badannya lebih. HbA1c harus diperiksa setiap 3 bulan, dan target HbA1c adalah < 7%.
- Sindrom metabolik (SMet). Obesitas sentral, dislipidemia aterogenik (TG tinggi, HDL rendah, LDL tinggi), hipertensi, resistensi insulin dan inflamasi/ status protrombotik secara bersama-sama menaikkan risiko PKV lepas dari kadar LDL. Pada individu dengan PJK dan SMet akan lebih sering mengalami kejadian KV. Menurunkan berat badan dan meningkatkan aktifitas fisik adalah lini pertama dalam mengatasi SMet dan menjaga kadar kolesterol darah pada kadar aman adalah target utama.[9] (Tabel 4).

Tabel 4. Profil Lipid Puasa[9]

- Komponen khas dan nilai yang berkaitan dengan risiko kardiovaskular rendah:
  - Kolesterol total/*total cholesterol* (TC) <200 mg/dl
  - Kolesterol LDL/LDL-C <100 mg/dl
  - Kolesterol HDL/HDL-C ≥40 mg/dl
  - Trigliserida (TG) <150 mg/dl
  - Kolesterol Non-HDL-C <130 mg/dl (bermanfaat bila TG >200 mg/dl)
  - Rasio TC/HDL-C <3.0
- Metode penentuan klasik:
  - Pengukuran langsung: kolesterol total, kolesterol HDL dan trigliserida
  - Dihitung:
    - LDL-C = TC – HDL-C – TG/5
    - Non-HDL-C = TC – HDL-C

Ada beberapa cara untuk asesmen faktor risiko, yang paling umum dipergunakan adalah memakai Skore Risiko Framingham (*Lihat lampiran*), di negara Eropa dipakai sistem SCORE (*Systematic COronary Risk Estimation*) . Hasilnya adalah kalkulasi risiko terjadinya kejadian PJK (infark miokard dan kematian karena penyakit koroner) dalam 10 tahun mendatang.

Pada skore Framingham komponen yang diperiksa adalah: jenis kelamin, usia, kadar kolesterol total, status merokok, kadar HDL dan tekanan sistolik. Hasilnya pasien dikelompokkan dalam kategori:

1. Risiko tinggi: kalkulasi risiko ≥20%. Disini termasuk pasien yang mempunyai penyakit vaskular aterosklerotik seperti: PJK, penyakit serebrovaskular atau penyakit arteri perifer, termasuk pasien dengan Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dan DM.
2. Risiko moderat: kalkulasi risiko antara 10%-19%.
3. Risiko rendah: Kalkulasi risiko <10%.[13]

Pada implementasinya dan disesuaikan dengan hasil penelitian terbaru. Pasien dikelompokkan berdasarkan adanya faktor risiko (Tabel 5) dan dikaitkan dengan target penurunan k-LDL menjadi:

Tabel 5. Faktor Risiko Utama Selain LDL (Karena LDL Merupakan Target Terapi)[14]

- Merokok
- Hipertensi (TD > 140/90 mmHg atau dalam pengobatan antihipertensi)
- Kolesterol HDL rendah (<40 mg/dl)†
- Riwayat penyakit jantung koroner dini dalam keluarga (Penyakit jantung koroner pada laki-laki keturunan keluarga pertama yang berusia<55 tahun; Penyakit jantung koroner pada perempuan keturunan keluarga pertama yang berusia<65 tahun)
- Usia (pria>45 tahun; wanita>55 tahun)*

*Dalam ATP III, diabetes dianggap sebagai risiko penyakit jantung vaskular yang setara.
†KolesterolHDL >60 mg/dl dihitung sebagai faktor risiko "negatif"; keberadaannya menyingkirkan satu faktor risiko dari perhitungan total.

1. Risiko tinggi: pasien dengan PJK atau yang mempunyai risiko PJK yang ekuivalen. Kalkulasi risiko >20%.
2. Risiko tinggi moderat: mempunyai 2 faktor risiko selain k-LDL. Kalkulasi risiko ≥10% - 20%.
3. Risiko moderat: mempunyai 2 faktor risiko selain k-LDL. Kalkulasi risiko <10%.
4. Risiko rendah: mempunyai 0 – 1 faktor risiko. [14]

Di negara Eropa dengan memakai sistem SCORE pasien dikelompokkan menjadi:

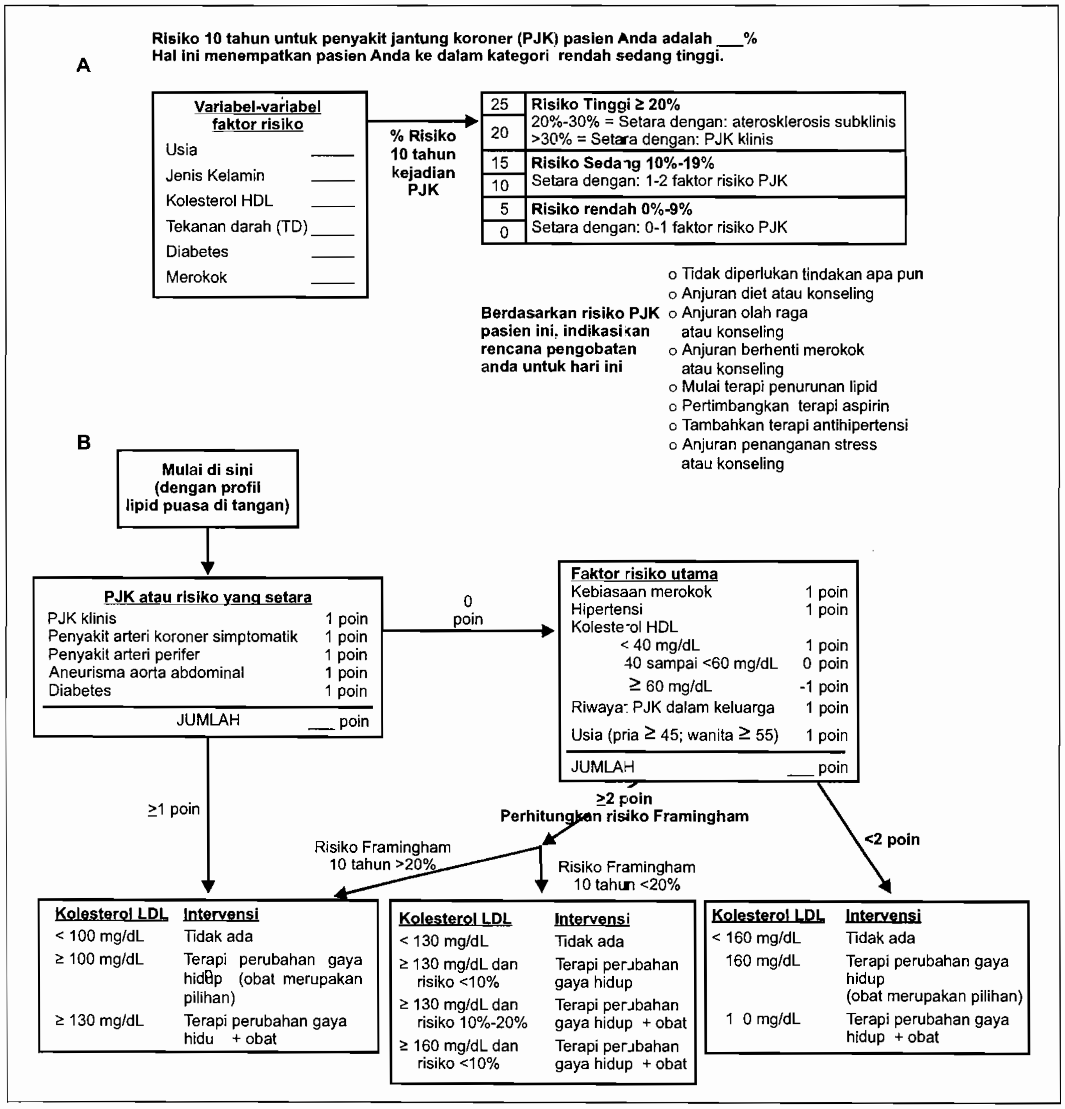
1. Risiko sangat tinggi: Pasien mempunyai PKV jelas yang sudah terbukti baik dengan pemeriksaan invasive atau noninvasive (angiografi koroner, nuklir, ekokardiografi dengan beban, ultrasonografi plak karotis), pernah infark miokard, SKA, riwayat revaskularisasi koroner baik intervensi koroner perkutan atau operasi pintas jantung koroner atau prosedur revaskularisasi arteri yang lain, pernah mengalami stroke iskemik dan penyakit arteri perifer; pasien dengan DM tipe 2 atau tipe 1 dengan kerusakan organ target; pasien dengan PGK moderate sampai berat; perhitungan risiko 10

tahun dengan sistem SCORE ≥10%.
2. Risiko tinggi: Adanya kenaikan salah satu faktor risiko seperti dislipidemia familial; perhitungan risiko 10 tahun dengan sistem SCORE ≥5% dan ≤10%.
3. Risiko moderate: Perhitungan sistem Score ≥1 dan <5%.
4. Risiko rendah: Perhitungan dengan sistem SCORE <1%. (15)

Dasar dari usaha prevensi primer adalah pengenalan faktor risiko. Proses aterosklerosis sudah berjalan sejak dalam kandungan ibu. Pada penelitian terbukti bahwa proses awal aterosklerosis sudah terjadi pada saat itu dan bisa semakin berkembang menjadi PKV awal pada anak kalau lingkungannya (faktor risiko) mendukung. Tetapi bisa juga menjadi tidak berkembang atau bahkan regresi bila dilakukan intervensi yang memadai. Jadi pemikiran dan penapisan sudah harus dimulai sejak saat itu.

Pada anak-anak dan remaja ada beberapa keadaan yang menjadi faktor risiko PKV awal (Tabel 1). Pemikiran dan penapisan awal sudah harus dimulai. Intervensi sudah harus dilakukan, untuk menjaga supaya tidak berkembang menjadi PKV nyata setelah dewasa. Karena bagaimanapun juga manusia adalah mahluk yang berubah/berkembang dari keadaan anak-anak dengan segala permasalahannya, dan akan menjadi sosok dewasa/tua dengan membawa segala hasil dari perjalanan usianya beserta konsekuensinya.

Dengan memakai skor Framingham pasien bisa dikelompokkan dalam risiko tingi, moderat dan rendah. Setelah itu harus dilakukan usaha intervensi/terapi sesuai panduan. Untuk itu supaya hasilnya baik diperlukan suatu cara/alat sederhana sebagai sarana untuk pendidikan dan sekaligus panduan dalam penanganan penderita. (Gambar 2).


A
Risiko 10 tahun untuk penyakit jantung koroner (PJK) pasien Anda adalah ___%
Hal ini menempatkan pasien Anda ke dalam kategori rendah sedang tinggi.
Variabel-variabel faktor risiko
Usia ____
Jenis Kelamin ____
Kolesterol HDL ____
Tekanan darah (TD) ____
Diabetes ____
Merokok ____
% Risiko 10 tahun kejadian PJK
25
20
15
10
5
0
Risiko Tinggi ≥ 20%
20%-30% = Setara dengan: aterosklerosis subklinis
>30% = Setara dengan: PJK klinis
Risiko Sedang 10%-19%
Setara dengan: 1-2 faktor risiko PJK
Risiko rendah 0%-9%
Setara dengan: 0-1 faktor risiko PJK
Berdasarkan risiko PJK pasien ini, indikasikan rencana pengobatan anda untuk hari ini
o Tidak diperlukan tindakan apa pun
o Anjuran diet atau konseling
o Anjuran olah raga atau konseling
o Anjuran berhenti merokok atau konseling
o Mulai terapi penurunan lipid
o Pertimbangkan terapi aspirin
o Tambahkan terapi antihipertensi
o Anjuran penanganan stress atau konseling
B
Mulai di sini (dengan profil lipid puasa di tangan)
PJK atau risiko yang setara
PJK klinis 1 poin
Penyakit arteri koroner simptomatik 1 poin
Penyakit arteri perifer 1 poin
Aneurisma aorta abdominal 1 poin
Diabetes 1 poin
JUMLAH ___ poin
0 poin
Faktor risiko utama
Kebiasaan merokok 1 poin
Hipertensi 1 poin
Kolesterol HDL
< 40 mg/dL 1 poin
40 sampai <60 mg/dL 0 poin
≥ 60 mg/dL -1 poin
Riwayat PJK dalam keluarga 1 poin
Usia (pria ≥ 45; wanita ≥ 55) 1 poin
JUMLAH ___ poin
≥1 poin
≥2 poin
Perhitungkan risiko Framingham
<2 poin
Risiko Framingham 10 tahun >20%
Risiko Framingham 10 tahun <20%
Kolesterol LDL
Intervensi
< 100 mg/dL
Tidak ada
≥ 100 mg/dL
Terapi perubahan gaya hidup (obat merupakan pilihan)
≥ 130 mg/dL
Terapi perubahan gaya hidup + obat
Kolesterol LDL
Intervensi
< 130 mg/dL
Tidak ada
≥ 130 mg/dL dan risiko <10%
Terapi perubahan gaya hidup
≥ 130 mg/dL dan risiko 10%-20%
Terapi perubahan gaya hidup + obat
≥ 160 mg/dL dan risiko <10%
Terapi perubahan gaya hidup + obat
Kolesterol LDL
Intervensi
< 160 mg/dL
Tidak ada
160 mg/dL
Terapi perubahan gaya hidup (obat merupakan pilihan)
1 0 mg/dL
Terapi perubahan gaya hidup + obat

Gambar 2. Model alat edukasi untuk kalkulasi risiko (A) dan pendekatan penanganan penderita berdasarkan kalkulasi risiko (B).[9]

Secara garis besar konsep pencegahan aterosklerosis adalah:

1. Asesmen secara terintegrasi faktor-faktor risiko untuk mencari penderita-penderita yang rentan.
2. Identifikasi dan intervensi obesitas dan DM pada usia dini (dekade ke 2-3).
3. Pemberian terapi farmakologis setelah dewasa.[5]

PENATALAKSANAAN

Diet dan Perubahan Gaya Hidup

Perubahan Gaya Hidup (PGH) merupakan ujung tombak usaha pencegahan PJK. Yang harus dilakukan adalah:

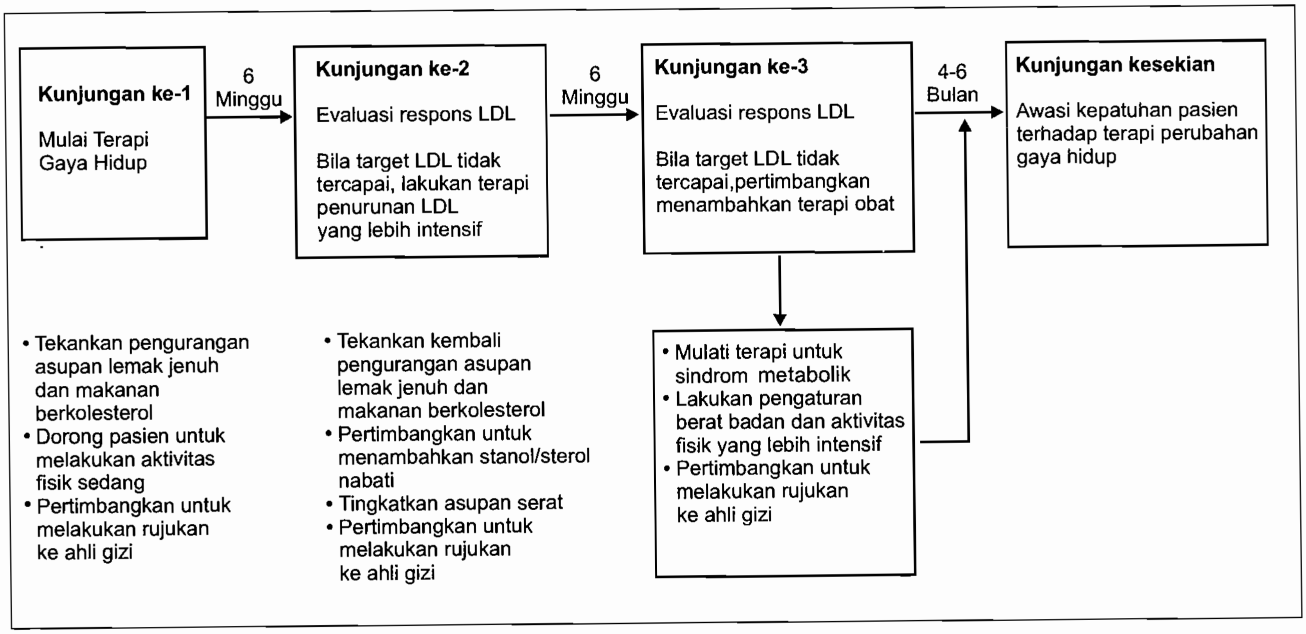
- Olah raga teratur, batasi konsumsi alkohol (moderate), berhenti merokok, mengontrol tekanan darah dan kadar gula darah, mengusahakan dan mempertahankan berat badan ideal dan Diet rendah kolesterol.
- Konsumsi antioksidan: flavanoid teh hijau, minyak olive dan wine merah.
- Diet rendah lemak trans dan jenuh. Konsumsi asam lemak omega 3, buah, sayur segar dan kacang-kacangan.[10]

Ukuran lingkar pinggang dijaga optimal (Asia Tenggara: pria <90cm, wanita <80cm). IMT minimal <27 kg/m2 atau optimal <25 kg/m2. Olah raga dilakukan secara teratur 4-7 hari seminggu: olah raga berat selama 30 menit, moderate 30-60 menit dan ringan dilakukan selama 60 menit.[3] PGH harus dilakukan dengan sungguh-sungguh dengan sasaran yang jelas dan secara bertahap dievaluasi serta diperbaiki supaya hasilnya maksimal. (Gambar 3).

Terapi Medikamentosa

Obat Penurun Kolesterol. Kolesterol LDL adalah aktor utama aterosklerosis karena itu menjadi target utama dalam terapi lipid.(16) Obat penurun lipid yang biasa dipakai adalah: statin, fibrat, bile acid squestrans, niasin, dan ezetimibe. Diantara semua golongan obat yang ada, yang paling efektif adalah statin.[5] Seberapa jauh kita turunkan kadar kolesterol tergantung dari posisi pasien dalam kategori yang mana. (Tabel 6).

- **Statin**. Statin merupakan obat yang aman dan ditoleransi dengan baik. Sekarang ini merupakan pilihan pertama untuk menurunkan k-LDL. Tergantung jenis dan dosisnya, statin dapat menurunkan k-LDL lebih dari 55% dan trigliserida (TG) lebih dari 30% serta dapat menaikkan k-HDL lebih dari 15%. Statin akan memberikan keuntungan yang paling besar pada orang dengan risiko tinggi. Dosis yang diberikan bisa cukup besar karena mungkin harus menurunkan 30%-40% dari kadar awalnya, karena itu mungkin diperlukan beberapa kali peningkatan dosis (Gambar 4). Harus diberitahukan kepada pasien bagaimana pilihan-pilihan obat dan mengevaluasi hasilnya. Sasaran harus sudah bisa tercapai dalam 6 minggu. (Gambar 6). Bisa terjadi efek samping terhadap liver tetapi jarang, karena itu disarankan untuk pemeriksaan fungsi liver sebelum memberikan statin dan dievaluasi secara berkala setiap 6 bulan.


Kunjungan ke-1
Mulai Terapi Gaya Hidup
6 Minggu
Kunjungan ke-2
Evaluasi respons LDL
Bila target LDL tidak tercapai, lakukan terapi penurunan LDL yang lebih intensif
6 Minggu
Kunjungan ke-3
Evaluasi respons LDL
Bila target LDL tidak tercapai,pertimbangkan menambahkan terapi obat
4-6 Bulan
Kunjungan kesekian
Awasi kepatuhan pasien terhadap terapi perubahan gaya hidup
• Tekankan pengurangan asupan lemak jenuh dan makanan berkolesterol
• Dorong pasien untuk melakukan aktivitas fisik sedang
• Pertimbangkan untuk melakukan rujukan ke ahli gizi
• Tekankan kembali pengurangan asupan lemak jenuh dan makanan berkolesterol
• Pertimbangkan untuk menambahkan stanol/sterol nabati
• Tingkatkan asupan serat
• Pertimbangkan untuk melakukan rujukan ke ahli gizi
• Mulati terapi untuk sindrom metabolik
• Lakukan pengaturan berat badan dan aktivitas fisik yang lebih intensif
• Pertimbangkan untuk melakukan rujukan ke ahli gizi

Gambar 3. Model langkah perubahan gaya hidup (PGH).[13]

Tabel 6. Target K-LDL dan Batasan Kadar TG dari ATP III. (Dikutip dari 14)

Kategori Risiko	Target Kolesterol LDL	Total Kolesterol Awal	Pertimbangkan Terapi Obat**
Risiko Tinggi: PJK* atau risiko PJK yang setara † (risiko 10 tahun > 20%)	< 100 mg/dL (target pilihan: < 70 mg/dL) ‖	≥ 100 mg/dL #	≥ 100 mg/dL ††(< 100 mg/dL; pertimbangkan pilihan obat)**
Risiko cukup tinggi: faktor risiko 2+‡ (risiko 10 tahun 10% - 20%)§§	< 130 mg/dL ¶	≥ 130 mg/dL #	≥ 130 mg/dL (100-129 mg/dL; pertimbangkan pilihan obat)‡‡
Risiko sedang: faktor risiko 2+‡ (risiko 10 tahun <10%)§	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL
Risiko rendah: faktor § risiko 0-1	< 160 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (160-189 mg/dL; Obat penurun LDL merupakan pilihan)

*PJK, termasuk riwayat infark miokardium, angina tidak stabil, angina stabil, prosedur arteri koroner (angioplasti atau operasi *bypass*) atau adanya bukti iskemia miokardium klinis yang bermakna.

†Risiko PJK yang setara, termasuk manifestasi klinis penyakit aterosklerosis non-koroner (penyakit arteri perifer, aneurisma aorta abdominal, dan penyakit arteri karotis [serangan iskemia sementara atau stroke yang berasal dari karotis atau obstruksi arteri karotis >50%]), diabetes dan faktor risiko 2+ dengan risiko 10 tahun PJK berat > 20%.

‡ Faktor-faktor risiko, termasuk kebiasaan merokok, hipertensi (TD ≥ 140/90 mmHg atau sedang dalam pengobatan antihipertensi), kolesterol HDL rendah (<40 mg/dL), riwayat PJK dini dalam keluarga (PJK pada laki-laki keturunan keluarga pertama yang berusia <55 tahun; PJK pada perempuan keturunan keluarga pertama yang berusia <65 tahun), dan usia (pria ≥ 45 tahun; wanita ≥ 55 tahun)

§§§Kalkulator risiko 10 tahun tersedia di www.nhibi.nih.gov/guidelines/cholesterol

§Hampir semua orang dengan faktor risiko nol atau 1 mempunyai risiko 10 tahun <10%; dan oleh karena itu, penilaian risiko 10 tahun orang dengan faktor risiko nol atau 1 tidak diperlukan.

‖ Risiko yang sangat tinggi lebih mendukung pilihan target kolesterol LDL < 70 mg/dL, dan pada pasien dengan trigliserida tinggi, kolesterol non-HDL < 100 mg/dL

¶ Target kolesterol LDL pilihan < 100 mg/dL

#Setiap orang yang berisiko tinggi atau cukup tinggi dengan gaya hidup yang berkaitan dengan faktor risiko (misalnya obesitas, aktivitas fisik kurang, kadar trigliserida tinggi, kadar kolesterol HDL rendah atau penderita sindrom metabolik) merupakan kandidat untuk terapi perubahan gaya hidup agar dapat memodifikasi faktor-faktor risiko tersebut tanpa memandang kadar kolesterol LDL yang dimilikinya.

** Ketika terapi obat penurun kolesterol diberikan, disarankan agar intensitas terapi diberikan dalam jumlah yang cukup sehingga tercapai setidaknya penurunan kadar kolesterol LDL hingga 30%-40%

†† Bila kadar kolesterol LDL dasar < 100 mg/dL, pemberian obat penurun LDL merupakan pilihan terapi berdasarkan hasil uji klinis yang ada. Bila orang berisiko tinggi

juga mempunyai kadar trigliserida yang tinggi atau kadar kolesterol HDL yang rendah, kombinasi fibrat atau asam nikotinat dengan obat penurun kolesterol LDL dapat dipertimbangkan

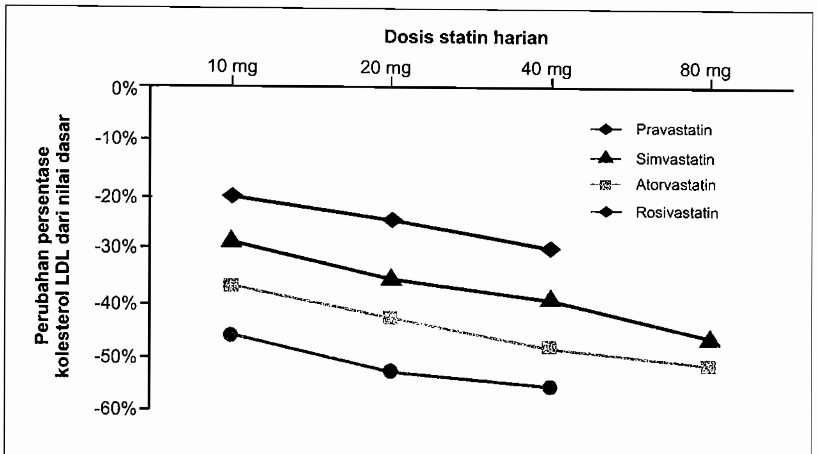
‡‡ Untuk orang dengan risiko cukup tinggi, ketika kadar kolesterol LDL 100 – 129 mg/dL pada data dasar atau dengan terapi gaya hidup, memulai obat penurun kolesterol untuk mencapai kadar kolesterol LDL < 100 mg/dL merupakan pilihan terapi berdasarkan hasil uji klinis yang ada.

- **Fibrat**. Merupakan obat tunggal yang paling efektif untuk orang dengan TG yang sangat tinggi dan bisa digunakan sebagai obat tambahan apabila dengan statin TG masih tetap tinggi. Masalah utamanya adalah efek samping gastrointestinal dan kemungkinan terbentuknya batu empedu serta interaksi dengan obat lain. Apabila dipakai fenofibrat akan mengurangi kemungkinan efek interaksi dengan obat lain.
- **Niasin** *(asam Nikotinat)*. Pemberian niasin dalam dosis 1-2 g/hari dapat menurunkan kadar TG, k-LDL, k-HDL. Penurunan TG biasa sampai >50% dan k-LDL >25%. Tetapi masalah utamanya adalah efek sampingnya yaitu kemerahan dimuka (*flushing*) dan di badan, juga efek samping gastro-intestinalnya. Peningkatan dosis secara pelan-pelan akan mengurangi efek samping tersebut. Niasin tunggal atau sebagai kombinasi dengan statin merupakan alternatif terapi pada pasein dengan dislipidemia aterogenik. (Gambar 5)
- ***Bile acid squestrant.*** Bekerja di intestinum mengikat asam empedu dan tidak diabsorbsi, karena itu aman untuk anak-anak, wanita hamil dan menyusui. Terutama menurunkan k-LDL tetapi bisa juga menaikkan TG. Karena itu tidak dianjurkan pada pasien dengan TG yang tinggi.

- *Ezetemibi*. Pada pasien yang tidak bisa memakai statin bisa menggunakan ezetimibi, tetapi efeknya sangat lemah. Kecuali dipakai dalam kombinasi dengan statin akan memperbesar efek penurunan k-LDL.[9]

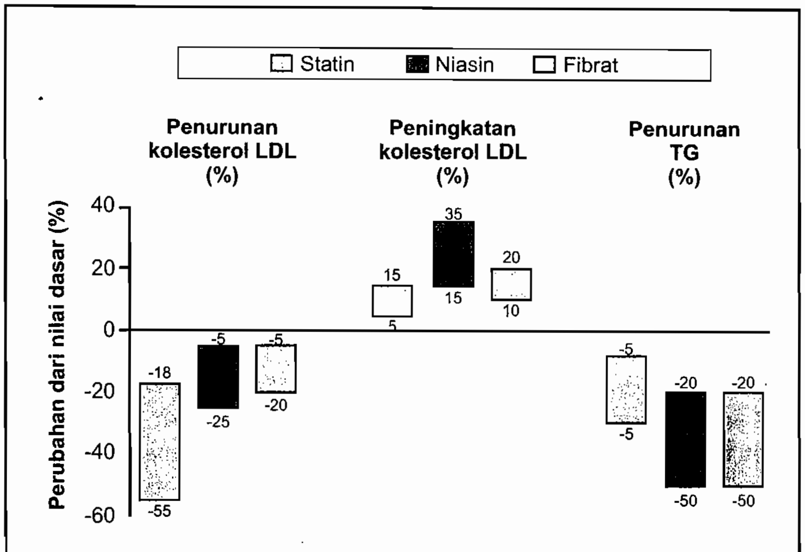
Obat-obat yang mempunyai efek anti inflamasi. Aterogenesis berlanjut disebabkan karena adanya proses inflamasi vaskular. Inflamasi vaskular ini dikaitkan langsung dengan tingginya kadar kolesterol darah tetapi bisa juga disebabkan karena infeksi kuman. Dari penelitian dapat dibuktikan bahwa penyakit aterosklerosis adalah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh reaksi imun (*immune-mediated inflammatory disease*). Beberapa kuman (*Helicobacter pylori* dan *Clamydia pneumonia*) dapat memicu atau memulai aterosklerosis. Kuman-kuman tersebut akan menyebabkan infeksi lokal dan reaksi inflamasi kronis. Dan dengan pemakaian antibiotik ternyata dapat menurunkan kejadian kardiovaskular.

Dalam morbiditas penyakit kardiovaskular respons inflamasi ini berperan sangat penting. Karena itu pemberian obat-obat yang bisa menekan reaksi inflamasi akan sangat bermanfaat dalam mencegah berkembangnya proses lebih lanjut walaupun tidak akan mungkin untuk



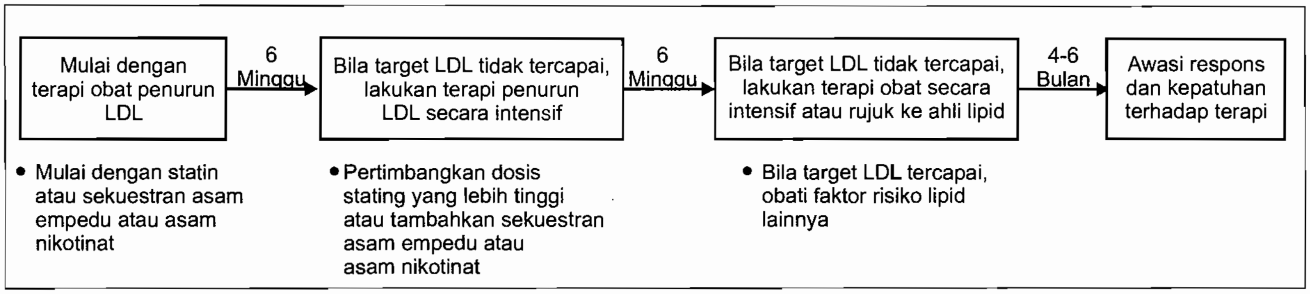
Perubahan persentase rata-rata kuadrat terkecil dari nilai dasar kolesterol LDL terhadap dosis statin (data dari penelitian The STELAR)

Gambar 4. Penurunan K-LDL dengan statin dosis harian. [9]



Berbagai efek inhibitor ko-enzim A reductase 3-hidroksi-3-metilglutaril (statin), niasin, dan fibrat terhadap lipid. Diagram batang menunjukkan efek maksimal yang dipercepat dan garis-garis yang melintasi diagram batang menunjukkan efek minimal y ang diharapkan. Besarnya efek tergantung dari dosis dan jenis obat dari setiap kelasnya

Gambar 5. Efek statin, niasin dan fibrat.[9]


Mulai dengan terapi obat penurun LDL
6 Minggu
Bila target LDL tidak tercapai, lakukan terapi penurun LDL secara intensif
6 Minggu
Bila target LDL tidak tercapai, lakukan terapi obat secara intensif atau rujuk ke ahli lipid
4-6 Bulan
Awasi respons dan kepatuhan terhadap terapi
• Mulai dengan statin atau sekuestran asam empedu atau asam nikotinat
• Pertimbangkan dosis stating yang lebih tinggi atau tambahkan sekuestran asam empedu atau asam nikotinat
• Bila target LDL tercapai, obati faktor risiko lipid lainnya

Gambar 6. Progresi pemilihan obat.[13].

mengatasi semua faktor risiko. Beberapa obat yang mempunyai efek anti-inflamasi antara lain adalah:

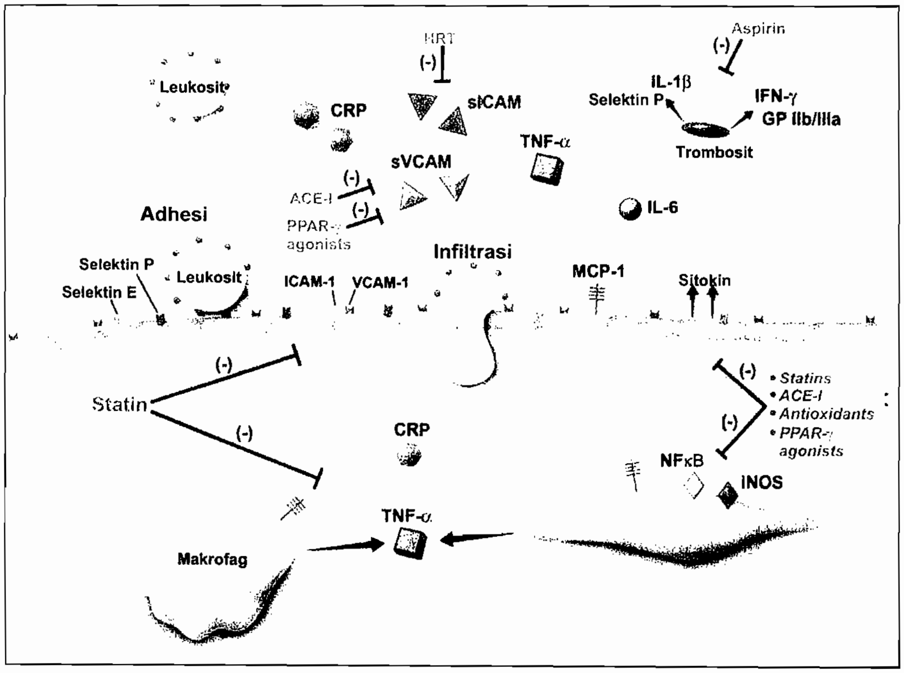
- *Statin.* Efek utama statin adalah menurunkan kadar kolesterol darah, tetapi selain itu juga mempunyai efek anti-oksidan sistemik yang kuat, anti-inflamasi dan anti-proliferatif. Menurunkan reaksi inflamasi ini mungkin menjadi salah satu mekanisme berkurangnya kejadian kardiovaskular pada pemakaian statin.
- *Angiotensine Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)* dan *Angitensin Receptor Blocker (ARB).* Mempunyai efek anti-oksidan langsung, anti-inflamasi dan anti-proliferative, karena itu akan menghentikan proses aterosklerosis.
- *Aspirin.* Aspirin akan menurunkan aktivitas trombosit. Selain itu juga akan menurunkan ekspresi mediator-mediator inflamasi (misalnya: CRP, TNF, IL-6 dan I-CAM) dan menghambat proliferasi sel otot polos vaskular.- *Hormon Replacement Therapy* (*Terapi Sulih Hormon).* Dapat menurunkan ICAM-1, VCAM-1 dan E-Selectin.
- *Agonist Peroxisome Proliferator Activated Receptor – γ (Agonist PPAR-γ).* Akan menurunkan *Inter leukin-4* (IL-4), *Interleukin-5* (IL-5) dan *Interleukin-13* (IL-13) dan menurunkan ekspresi gen proinflamatori.
- *Suplemen anti-oksidan.* Pemakaian pada manusia manfaatnya masih meragukan karena selama ini peneliannya hanya dalam waktu yang pendek dan dosis anti-okasidannya terlalu kecil, sehingga manfaatnya masih belum jelas.[12] (Gambar 7).

Yang dimaksud dengan Penanganan Medis Optimal (PMO) adalah usaha untuk memperbaiki semua faktor risiko, melakukan PGH dan pemberian obat-obatan yang diperlukan dan dicapai target-target terapi sesuai panduan. Sejauh apapun tindakan kita termasuk intervensi tanpa PMO hasilnya tidak akan lebih baik. Pada pasien dengan PJK yang stabil, strategi intervensi perkutan koroner (IPK) awal tidak memberikan proteksi yang lebih baik dibandingkan dengan hanya PMO saja.[17] Jadi untuk mencapai hasil penanganan yang paling baik adalah dilakukan PMO dan dilakukan intervensi apabila diperlukan.

KESIMPULAN

Ada perubahan konsep dalam melihat proses aterosklerosis. Sekarang ini ateroseklerosis dianggap sebagai penyakit inflamasi kronik yang sudah ada atau muncul sejak usia dini. Secara patofisiologi merupakan suatu proses yang kompleks yang melibatkan darah dan material yang dikandungnya, endotel vaskular, vasa vasorum dan mungkin juga lingkungan intra uterin. Ada faktor-faktor risiko sebagai latarbelakang dan k-LDL berperan sebagai aktor utama. Hasil akhirnya adalah disfungsi endotel dan pada suatu saat bisa terjadi trombus yang akan memunculkan kejadian kardiovakular.

Karena proses aterosklerosis sudah mulai muncul saat masih dalam kandungan ibu, maka pemikiran dan



Gambar 7. Mekanisme terjadinya respons inflamasi pada dinding arteri dan obat-obat yang manfaat klinisnya berhubungan dengan efek antiinflamasinya sehingga menurunkan petanda inflamasi sistemik.[5]

penapisan serta pananganan sudah harus dimulai pada saat itu. Proses bisa dihambat bahkan bisa regresi apabila dilakukan intervensi dengan baik sehingga mencegah terjadinya lesi lebih lanjut. Pada usia anak-anakpun ada beberapa faktor risiko terjadinya PKV yang harus ditapis dan kemudian dilakukan intervensi dengan baik.

Pada dasarnya yang dimaksud dengan pencegahan primer (*primary prevention*) adalah usaha untuk menghindari kejadian KV pada pasien yang asimptomatik. Karena itu konsep dasarnya adalah asesmen terintegrasi factor risiko, identifikasi dan intervensi obesitas dan DM pada usia dini dan pemberian terapi farmakologis setelah dewasa.

Ada beberapa cara menggolongkan pasien dengan risiko KV. Yang paling umum dipakai adalah skore Framingham. Di negara-negara Eropa memakai cara SCORE. Maksudnya adalah mengelompokkan pasien berdasarkan kalkulasi besarnya risiko terjadinya PKV, serta sebagai panduan dalam penapisan, penanganan dan evaluasi penderita.

Selaras dengan besarnya kalkulasi risiko yang didapat, dimulailah antisipasi penanganannya. Pada kelompok risiko yang kecil, dilakukan intervensi/penanganan faktor risiko. Pada kelompok risiko yang sedang atau berat penanganan harus lebih baik. Sebisa mungkin faktor risiko harus diperbaiki. Kadar k-LDL diturunkan sedemikian rupa untuk memperkecil/mencegah kemungkinan terjadinya aterosklerosis, kadar TG diturunkan seoptimal mungkin dan kadar k-HDL ditingkatkan sebagai faktor proteksi. Selain itu dipakai pula obat-obatan yang mempunyai efek anti inflamasi untuk menetralisir respon inflamasi yang terjadi sehingga dapat menghindari kemungkinan terbentuknya thrombus yang akan menyebabkan kejadian PKV.

REFERENSI

1. Strom JB, Libby P. Atherosclerosis. In: Lily LS. Pathophysiology of Heart Disease. 5 ed. Walter Kluwer 2011:113-134
2. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Korean Circ J 2010;40:1-9
3. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J. Canadian Cardiovascular Society position statement - recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular deisease. Can J Cardiol 2006;22(11):913-927
4. Falk E. Patogenesis of Atherosclerosis. J Am Cardiol 2006;47(8):7-12Lewis SJ. Prevention & treatment of atherosclerosis: A Practioner's guide for 2008. Am J Med 2009;122:S38-S50.
5. Ford MA, Allison TG, Lerman A. New approach to the concept of primary prevention of atherosclerosis. Current Treatment Option in Cardiovascular Medicine 2008;10:73-82
6. Napoli C, Lerman LO, Nigris F, Gossl M, Balestrieri ML, Lerman A. Rethinking Primary Prevention of Atherosclerosis-Related Disease. Circulation 2006;114:2517-2527 doi:10 1161/ CIRCULATION AHA.105.570358
7. Musunuru K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. Lipid 2010;45:907-914
8. Fujioka Y, Ishikawa Y. Remnant lipoprotein as strong key particle to atherogenesis. J Atheroscler Thromb 2009;16:145-154
9. Lewis SJ. Prevention and Treatment of Atherosclerosis: A Practioner's Guide for 2008. Am J Med 2009;122:S38-S50
10. Goldhaber SZ. European Atherosclerosis Society Screening Recommendations for Lipoprotein(a) and High-Sensitive C-Reactive Protein: Double standard or Failure of Evidence-Based Medicine? Clinical Chemistry 2010;56(10):1544-1546
11. Brown TM, Bittner V. Biomarkers of Atherosclerosis: Clinical Applications. Curr cardiol Rep 2008;10(6):497-504
12. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Risk Factor for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence. Arq Bras cardiol 2008;90(4):276-283
13. National Institute of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adult (ATP III). NIH Publication No 01-3670. May 2001.
14. Grundy et al. Implication of Recent Clinical Trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004;110:227239. doi:10.1161/01.CIR.0000133317. 49796.OE
15. The Task Force for the management of dyslipidemias of the Europen Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal 2011;32:1769-1818 doi:10.1093/eurheartj/ehj158
16. Davidson MH. Overview of prevention and treatment of atherosclerosis with lipid-altering therapy for pharmacy directors. Am J Manag Care 2007;13:S260-S269
17. Boden WE et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for stable Coronary Disease. N Engl J med 2007;356:1503-16

Lampiran: Skor Framingham. (Dikutip dari 15)

Perkiraan Risiko dalam 10 Tahun untuk Pria (Skor Framingham)

Usia	Poin
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Kolesterol Total	Poin				
	Usia 20-39	Usia 40-49	Usia 50-59	Usia 60-69	Usia 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Poin				
	Usia 20-39	Usia 40-49	Usia 50-59	Usia 60-69	Usia 70-79
Bukan Perokok	0	0	0	0	0
Perokok	8	5	3	1	1

HDL (mg/dl)	Poin
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Bila tidak diobati	Bila diobati
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

Total Poin	% Risiko 10 tahun
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20

Perkiraan Risiko dalam 10 tahun untuk Wanita (Skor Framingham)

Usia	Poin
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Kolesterol Total	Poin				
	Usia 20-39	Usia 40-49	Usia 50-59	Usia 60-69	Usia 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Poin				
	Usia 20-39	Usia 40-49	Usia 50-59	Usia 60-69	Usia 70-79
Bukan Perokok	0	0	0	0	0
Perokok	9	7	4	2	1

HDL (mg/dl)	Poin
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Bila tidak diobati	Bila diobati
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

Total Poin	% Risiko 10 tahun
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30

189

ANGINA PEKTORIS STABIL (APS)

Eka Ginanjar, A. Muin Rachman

PENDAHULUAN

Angina pektoris (AP) adalah rasa nyeri yang timbul karena iskemia miokardium. Angina pektoris ini mempunyai karakteristik tertentu yaitu nyeri retrosternal yang lokasi terseringnyadi dada, substernal atau sedikit ke kiri, dengan penjalaran ke leher, rahang, bahu kiri sampai dengan lengan dan jari-jari bagian ulnar, punggung/pundak kiri. AP sering juga dirasakan sebagai rasa tidak nyaman di dada, biasanya dalam waktu ± 10 menit di dada, rahang, bahu kiri punggung sampai ke pergelangan tangan atau jari-jari, yang dipicu oleh aktivitas, stres emosional dan menghilang dengan istirahat atau pemberian nitrogliserin. AP dapat juga bermanifestasi sebagai rasa tidak nyaman di daerah epigastrium.

Karakteristik yang penting dari AP adalah adanya perburukan dari nyeri dada yang berhubungan dengan aktifitas fisik dan stres emosi. Gejala klasik dari angina bisa juga terlihat setelah makan dalam porsi yang banyak atau muncul pertama kali di pagi hari.[1] Kelainan-kelainan tersebut dapat dihubungkan dengan kejadian iskemia miokardium, namun dapat juga terkait dengan kelainan di esofagus, paru atau dinding dada. Nyeri yang bukan tergolong angina biasanya ditandai dengan keterlibatan nyeri di sebagian kecil hemotoraks kiri dan berlangsung dalam beberapa jam atau hari, dan nyeri tidak berkurang dengan pemberian nitrogliserin. [1]

Kualitas nyeri biasanya merupakan nyeri yang tumpul seperti rasa tertindih/berat di dada, rasa desakan yang kuat dari dalam atau dari bawah diafragma, seperti diremas-remas atau dada mau pecah dan biasanya pada keadaan yang berat disertai keringat dingin dan sesak napas serta perasaan takut mati. Biasanya bukanlah nyeri yang tajam, seperti rasa ditusuk-tusuk/diiris sembilu, dan bukan pula mules. Tidak jarang pasien mengatakan bahwa ia hanya merasa tidak enak di dadanya.

Berikut beberapa karakteristik dari Angina Pektoris (AP) yang dapat dijadikan patokan dalam membedakan dengan nyeri non kardiak:

- Nyeri berhubungan dengan aktivitas, hilang dengan istirahat akantetapi tak berhubungan dengan gerakan pernapasan atau gerakan dada ke kiri dan kekanan. Nyeri juga dapat dipicu oleh stres baik fisik maupun emosional.
- Kuantitas: Nyeri yang pertama muncul biasanya agak nyata, dari beberapa menit sampai kurang dari 20 menit. Bila lebih dari 20 menit dan berat maka harus dipertimbangkan sebagai angina tak stabil (*unstablea ngina pectoris* = UAP) sehingga dimasukkan ke dalam sindrom koroner akut = *acute coronary syndrome* (ACS), yang memerlukan perawatan khusus. Nyeri dapat dihilangkan dengan nitrogliserin sublingual dalam hitungan detik sampai beberapa menit. Nyeri tidak terus-menerus, tapi hilang timbul dengan intensitas yang makin bertambah atau makin berkurang sampai terkontrol. Nyeri yang berlangsung terus-menerus sepanjang hari, bahkan sampai berhari-hari biasanya bukanlah nyeri angina pektoris.

Klasifikasi Angina Pektoris (AP):[1]

1. Angina tipikal (*definite*)
   Memenuhi tiga dari tiga karakteristik nyeri dada :
   a. Rasa tidak nyaman di retrosternal yang sesuai dengan karakteristik nyeri dan lamanya nyeri
   b. Dipicu oleh aktivitas fisik atau stres emosional
   c. Nyeri berkurang pada istirahat dengan atau pemberian nitrat
2. Angina atipikal (*probable*)
   Memenuhi dua dari tiga karakteristik di atas.
3. Nyeri dada non-kardiak
   Memenuhi satu atau tidak memenuhi karakteristik di atas.

Secara klinis beratnya AP menggambarkan beratnya iskemik otot jantung yang dialami oleh pasien. Untuk itu diperlukan gradasi beratnya AP yang berguna untuk penatalaksanaan selanjutnya dan juga sebagai prediktor dari prognosis pasien yang mengalami AP. Gradasi beratnya nyeri dada telah dibuat oleh "*Canadian Cardiovascular Society*" (CCS) sebagai berikut:

- **CCS Kelas I**
  Aktivitas sehari-hari seperti jalan kaki, berkebun, naik tangga 1-2 lantai dan lain-lain tak menimbulkan nyeri dada. Nyeri dada baru timbul pada saat latihan yang berat, berjalan cepat, dan terburu-buru waktu kerja atau bepergian.
- **CCS Kelas II**
  Aktivitas sehari-hari agak terbatas, misalnya AP timbul bila melakukan aktivitas lebih berat dari biasanya, seperti jalan kaki dua blok, naik tangga lebih dari satu lantai atau terburu-buru, berjalan menanjak atau melawan angin dan lain-lain.
- **CCS Kelas III**
  Aktivitas sehari-hari terbatas. AP timbul bila berjalan satu sampai dua blok, naik tangga satu lantai dengan kecepatan yang biasa.
- **CCS Kelas IV**
  AP bisa timbul waktu istirahat sekalipun.Hampir semua aktivitas dapat menimbulkan angina termasuk mandi, menyapu, dan lain-lain.

Penyebab paling sering dari APS adalah adanya aterokslerotik yang mempersempit arteri koroner. Pada keadaan normal, saat aktivitas tinggi, pembuluh darah memiliki kapasitas untuk menurunkan resistensinya, sehingga pembuluh darah mampu untuk menerima aliran darah sebesar 5-6 kali lipat (sumbatan di lumen pembuluh darah hanya sebesar ≤40%). Namun, apabila sumbatan aterosklerotik sudah mencapai >50%, sumbatan tersebut dapat mencetuskan iskemik, karena pembuluh darah koroner jantung sudah tidak mampu untuk memenuhi metabolisme otot jantung selama latihan atau ketika mengalami stres emosional.[1] Secara angiografik penyempitan pembuluh darah yang dianggap signifikan adalah yang melebihi 70% penyempitan walau penilaian klinis tetap menjadi utama dalam menentukan terapi.

Iskemik miokardium dapat disebabkan karena tidak keseimbangan antara suplai oksigen dan konsumsi oksigen. Suplai oksigen ditunjukkan dengan saturasi oksigen dan kebutuhan oksigen di miokardium. Pada iskemik miokardium dan hipoksia pada APS terjadi keadaan keadaan berikut:[1, 2]

1. Peningkatan konsentrasi dari H^+ dan K^+ pada darah vena yang berada di daerah iskemik.
2. Gangguan dari ventrikel, dan disfungsi diastolik dan sistolik,serta abnormalitas gerakan dinding regional.
3. Perubahan dari segmen ST.
4. Nyeri dada iskemik (angina).

Untuk membantu menentukan nyeri tipikal atau bukan maka anamnesis harus dilengkapi dengan mencoba menemukan adanya faktor risiko baik pada pasien atau keluarganya seperti kebiasaan makan/kolesterol, Diabetes Melitus (DM), hipertensi (HT), merokok, penyakit vaskular lain seperti stroke dan penyakit vaskular perifer, obesitas, kurangnya latihan, dan lain-lain.

Pada APS, nyeri dada yang tadinya agak berat, sekalipun tidak termasuk UAP, berangsur-angsur turun kuantitas dan intensitasnya dengan atau tanpa pengobatan, kemudian menetap (misalnya beberapa hari sekali, atau baru timbul pada beban/stres yang tertentu atau lebih berat dari sehari-harinya). Bahkan pada sebagian pasien, nyeri dadanya bahkan berkurang terus sampai akhirnya menghilang, yaitu menjadi asimptomatik, walaupun sebenarnya adanya iskemia tetap dapat terlihat misalnya pada pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) istirahat, keadaan ini disebut sebagai "*silent ischemia*" sedangkan pasien-pasien lainnya lagi yang telah menjadi asimptomatik, EKG istirahatnya normal pula, dan iskemia baru terlihat pada uji latih atau*stress test* (EKG Latihan).

Sedangkan pada nyeri yang terasa semakin berat maka APS tersebut dikategorikan menjadi APS *crescendo* yang masuk kedalam kategori UAP. Tatalaksana pada pasien tersebut disamakan seperti tatalaksana pada pasien sindrom koroner akut (SKA).

Epidemiologi

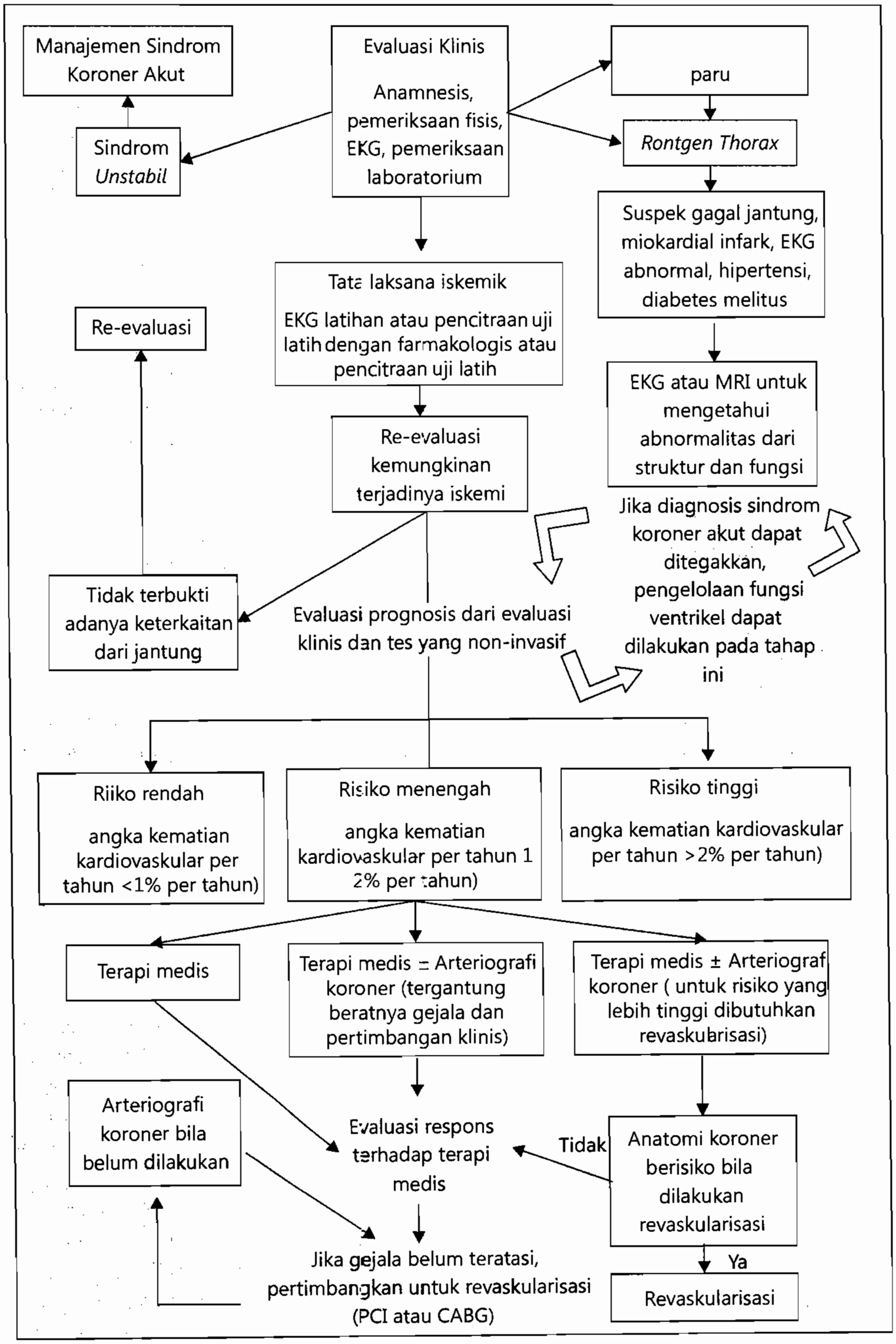
Prevalensi terjadinya angina pada studi populasi meningkat di setiap tingkatan usia dan perbedaan jenis kelamin. Terdapat data 5-7% di wanita berusia 45-67 tahun dan 10-12% di wanita berusia 65-84 tahun mengalami angina pektoris stabil, dan ada pria ditemukan 4-7% usia 45-64 tahun, dan 12-14% pada usia 65-84 tahun.[2]

PEMERIKSAAN FISIS

Tak ada hal-hal yang khusus/spesifik pada pemeriksaan fisis. Sering didapatkan hasil pemeriksaan fisikyang normal pada kebanyakan pasien. Mungkin pemeriksaan fisis yang dilakukan waktu nyeri dada dapat menemukan adanya aritmia, *gallop* bahkan murmur, split S2 paradoksal, ronki basah dibagian basal paru, yang menghilang lagi pada waktu nyeri sudah berhenti. Penemuan adanya tanda-tanda aterosklerosis umumnya seperti sklerosis A. Carotis, aneurisma abdominal, nadi dorsalis pedis/tibialis posterior yang tidak teraba, penyakit valvular karena sklerosis, adanya HT, *left ventricle hypertrophy* (LVH), xantoma, kelainan fundus mata, dan lain-lain tentu amat membantu.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Beberapa pemeriksaan lab yang diperlukan adalah hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), trombosit dan pemeriksaan terhadap faktor risiko koroner seperti gula darah, profil lipid, dan penanda inflamasi akut bila diperlukan, yaitu bila nyeri dada cukup berat dan lama, seperti enzim *creatinine kinase* (CK) /*creatinine kinasemuscle brain* (CKMB) *C-reactive protein*(CRP)/*high sensitive* (hs) CRP, dan troponin. Bila nyeri dada tidak mirip suatu UAP maka tidak semuanya pemeriksaan ini diperlukan.


Manajemen Sindrom Koroner Akut
Evaluasi Klinis
Anamnesis, pemeriksaan fisis, EKG, pemeriksaan laboratorium
paru
Sindrom *Unstabil*
Rontgen Thorax
Suspek gagal jantung, miokardial infark, EKG abnormal, hipertensi, diabetes melitus
Tata laksana iskemik
EKG latihan atau pencitraan uji latih dengan farmakologis atau pencitraan uji latih
Re-evaluasi
EKG atau MRI untuk mengetahui abnormalitas dari struktur dan fungsi
Re-evaluasi kemungkinan terjadinya iskemi
Jika diagnosis sindrom koroner akut dapat ditegakkan, pengelolaan fungsi ventrikel dapat dilakukan pada tahap ini
Tidak terbukti adanya keterkaitan dari jantung
Evaluasi prognosis dari evaluasi klinis dan tes yang non-invasif
Riiko rendah
angka kematian kardiovaskular per tahun <1% per tahun)
Risiko menengah
angka kematian kardiovaskular per tahun 1 2% per tahun)
Risiko tinggi
angka kematian kardiovaskular per tahun >2% per tahun)
Terapi medis
Terapi medis ± Arteriografi koroner (tergantung beratnya gejala dan pertimbangan klinis)
Terapi medis ± Arteriograf koroner (untuk risiko yang lebih tinggi dibutuhkan revaskubrisasi)
Arteriografi koroner bila belum dilakukan
Evaluasi respons terhadap terapi medis
Tidak
Anatomi koroner berisiko bila dilakukan revaskularisasi
Ya
Jika gejala belum teratasi, pertimbangkan untuk revaskularisasi (PCI atau CABG)
Revaskularisasi

Gambar 1. Pedoman ESC dalam penatalaksanaan angina pektoris stabil[1]

DIAGNOSTIK

Pedoman yang disusun oleh *American Heart Association* (AHA) telah cukup lengkap sebagai dasar untuk melakukan pemeriksaan dan penatalaksanaan yang efektif dan efisien pada pasien penyakit jantung koroner (PJK) sehingga dapat digunakan sebagai dasar penyusunan pedoman-pedoman yang diusulkan berikut ini.

Untuk memastikan adanya iskemia miokardium sebagai penyebab nyeri dada maka diperlukan beberapa pemeriksaan sebagai berikut

EKG Waktu Istirahat

Pemeriksaan ini dikerjakan bila belum dapat dipastikan bahwa nyeri dada adalah non kardiak.Bila angina tidak tipikal, maka pemeriksaan ini hanya positif pada 50% pasien. Kelainan EKG 12 *leads* yang khas adalah perubahan segmen ST-T yang sesuai dengan iskemia miokardium. Akan tetapi perubahan-perubahan lain ke arah faktor risiko seperti LVH dan adanya Q abnormal sangat berarti untuk diagnostik. Gambaran EKG lainnya tidak khas seperti aritmia, *bundle branch block* (BBB), bi atau trifasikular blok, dan sebagainya. Pemeriksaan ini yang dilakukan ketika nyeri dada dapat menambah kemungkinan ditemukannya kelainan yang sesuai dengan iskemia sampai 50% lagi, walaupun EKG waktu istirahat ini masih normal. Depresi segmen ST-T 1 mm atau lebih merupakan pertanda iskemia yang spesifik, sedangkan perubahan-perubahan lainnya seperti takikardia, BBB, blok fasikular, dan lain-lain, apalagi yang kembali normal pada waktu nyeri hilang sesuai pula untuk iskemia.

Foto Toraks

Pemeriksaan ini dapat melihat misalnya adanya kalsifikasi koroner maupun katup jantung, tanda-tanda lain, misalnya pasien juga menderita gagal jantung, penyakit jantung katup, perikarditis, aneurisma, dan diseksi, serta pasien-pasien yang cenderung nyeri dada karena kelainan paru.

EKG Waktu Aktivitas/Latihan

Pemeriksaan ini sangat penting dilakukan pada pasien-pasien yang amat dicurigai, termasuk kelainan EKG seperti BBB dan depresi ST ringan.Begitu pula pada pasien-pasien dengan angina vasospastik.Sedangkan pada pasien-pasien dengan kemungkinan iskemianya rendah, LVH, minum digoksin, dengan depresi ST kurang dari 1 mm boleh saja dikerjakan, meskipun sebenarnya tak terlalu diperlukan. Kontraindikasi pemeriksaan ini adalahinfark miokardium akut (IMA) kurang dari 2 hari, aritmia berat dengan hemodinamik terganggu, gagal jantung simptomatik, emboli paru dan infark paru, perikarditis dan miokarditis akut, dan diseksi aorta. Kontraindikasi relatif adalah stenosis *left main* (LM), stenosis aorta sedang atau obstruksi "*outflow*" lainnya, elektrolit abnormal, HT dengan sistolik >200 mmHg dan diastolik >100 mm Hg, bradi atau takiaritmia, kardiomiopati hipertrofik, UAP (kecuali yang berisiko rendah dan sudah bebas nyeri), dan gangguan fisik yang menyulitkan untuk melakukan tes ini. *Treadmill exercise test* memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 68% ± 16% dan 77% ± 17%. Tes ini ternyata sensitivitasnya lebih rendah dari uji latih lainnya.

Pasien yang direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan EKG saat latihan adalah pasien dengan abnormalitas EKG saat istirahat yang perlu dievaluasi lebih lanjut, seperti pasien dengan penyakit jantung koroner stabil yang mengalami perburukan pada gejala dan pasien post-revaskularisasi dengan perburukan gejala.[1]

Dapat digunakan *The Duke treadmill score* (DTS) digunakan sebagai perbandingan waktu latihan, ST deviasi dan angina selama latihan dapat digunakan untuk memperhitungkan risiko pasien.[1]

DTS = *Exercise time in minutes* (n) – (5x mm ST depresi) – [(4x angina indeks, *non limitting*) atau (8x angina indeks, *limiting*)]

Risiko	[illegible]	[illegible]
Rendah	≥ 5	0,25%
Menengah	4 hingga -10	1,25%
Tinggi	≤-11	5,25%

Indeks angina:

0 = tidak ada angina

1 = terdapat angina

2 = terjadi angina yang memberhentikan stress test

2/3 pasien yang berada dalam risiko rendah memiliki *4-years survival rate* sebesar 99% dan 4% pasien yang berada pada risiko tinggi memiliki *4-years survival rate* sebesar 79%. [1]

Ekokardiografi

Pemeriksaan ini sangat bermanfaat pada pasien dengan murmur sistolik untuk memperlihatkan ada tidaknya stenosis aorta yang signifikan atau kardiomiopati hipertrofik. Selain itu dapat pula menentukan luasnya iskemia bila dilakukan waktu berlangsungnya nyeri dada. Pemeriksaan ini bermanfaat untuk menganalisis fungsi miokardium segmental bila hal ini telah terjadi pada pasien APS kronik atau bila telah pernah infark jantung sebelumnya, walaupun hal ini tidak dapat memperlihatkan adanya iskemia yang baru terjadi.

Bila ekokardiografi dilakukan dalam waktu sampai 30 menit dari serangan angina, sangat mungkin masih dapat memperlihatkan adanya segmen miokardium yang mengalami disfungsi karena iskemia akut. Segmen ini akan pulih lagi setelah hilangnya iskemia akut. Kuantitas iskemia dapat diperlihatkan dengan sistem skor. Bila daerah disfungsi iskemik itu sukar terlihat, maka sensitivitas dapat ditambah dengan memakai alat ekokardiograf yang menggunakan *harmonic imaging* atau dapat dipakai juga ekokardiografi kontras memakai gelembung-gelembung mikro (*micro bubbles*) yang terjadi waktu injeksi IV larutan kontras. Pada saat terjadi iskemia dapat timbul mitral regurgitasi (MR), yang dapat diperlihatkan pula dengan eko doppler.

Ekokardiografi direkomendasikan bagi pasien yang dicurigai mengalami gangguan katup dan hipertrofi kardiomiopati, pasien dicurigai gagal jantung, pasien dengan infark miokardium, pasien dengan LBBB, gelombang Q, dan LVH.[1]

Ekg Latihan dengan Skintigrafi ^{201}Th dan ^{99m} Tc

Dapat dilakukan skintigrafi dengan menggunakan *single photon emission computed tomography* (SPECT), dari teknik ini dapat dilihat gambaran ambilan miokardial, terutama di bagian yang mengalami hipoperfusi. Saat dilakukan skintigrafi, dilakukan perbandingan ambilan yang berkurang saat latihan dibandingan dengan ambilan saat istirahat. SPECT ini memberikan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik daripada EKG saat latihan, yakni mencapai 70-98% dan spesifisitas 40-90%. [1]

Uji Latih dengan Farmakologis dan Teknik Pencitraan

Uji latih dengan farmakologis dan teknik pencitraan dilakukan sebagai alternatif bagi pasien yang tidak mampu melakukan pemeriksaan EKG latihan. Obat yang digunakan antara lain pemberian obat simpatomimetik jangka pendek, contohnya dobutamin, pemberian obat ini akan meningkatkan konsumsi oksigen oleh miokardial dan menyerupai efek dari latihan fisik. Selain itu juga dapat diberikan vasodilator koroner, contohnya : adenosin dan dipiridamol, pemberian vasodilator ini akan terlihat sebagai peningkatan perfusi (apabila penyebab nyeri dada bukan berasal dari arteri koroner jantung) dan bagian pembuluh darah yang mengalami stenosis akan berkurang perfusinya (*steal phenomenon*). Risiko yang mungkin terjadi saat tes ini adalah terjadinya *ventricle tachycardia* (VT) atau komplikasi lainnya, namun kemungkinannya kecil, yakni 1 dari 1500 tes dengan menggunakan dipiridamol atau 1 kejadian dari 300 dengan menggunakan dobutamin. Diperhatikan pasien tidak boleh sedang mengkonsumsi dipiridamol atau antiplatelet dan tidak mengonsumsi kafein dalam 12-24 jam terakhir. Pemberian adenosin dapat memicu terjadinya bronkospasme pada pasien asma. Dobutamin tidak memberikan efek yang besar dibandingkan dengan vasodilator. Yang paling sering digunakan adalah pemberian dobutamin, pemberian obat ini dapat diberikan pada pasien yang tidak bisa dilakukan latihan fisik dan kontraindikasi terhadap vasodilator.[1]

Tabel 1. Pemeriksaan yang Dilakukan pada Pasien Angina Pektoris Stabil[2]

	Diagnosis Penyakit Arteri Koroner	
	Sensitivitas (%)	**Spesifisitas (%)**
EKG saat latihan	40-50	85-90
Ekokardiografi saat latihan	80-85	80-88
Tes SPECT saat latihan	73-92	63-87
Dobutamin stres ekokardiografi	79-83	82-86
Dobutamin stres MRI	79-88	81-91
Vasodilator stres ekokardiografi	72-79	92-95
Vasodilator stres SPECT	90-91	75-84
Vasodilator stres MRI	67-94	61-85
CT angiografi koroner	95-99	64-83
Vasodilator stress PET	81-97	74-91

Pasien yang direkomendasikan untuk dilakukan tes latihan dengan teknik pencitraan antara lain adalah[2] :

1. Pasien dengan abnormalitas EKG saat istirahat, LBBB,>1 mm ST depresi, *pace rhythm*, *wolf Parkinson weckenbach* (WPW)
2. Pasien dengan keraguan diagnosis, normal pada EKG namun tidak toleransi pada latihan yang berat.
3. Pasien dengan revaskularisasi riwayat *percutaneous coronary intervention* (PCI) atau *coronary arterial bypass graft* (CABG)
4. Bertujuan untuk menunjukkan lokasi dari iskemi juga pasien direncanakan untuk melakukan revaskularisasi

Stress Imaging, dengan Ekokardiografi atau Radionuklir

Pemeriksaan stres ekokardiografi ini bermanfaat dikerjakan pada pasien yang dicurigai menderita APSsedangkan EKG istirahatnya menunjukkan ST depresi 1 mm atau lebih atau memperlihatkan adanya sindrom WPW. Kedua tes ini berguna juga pada pasien pre-revaskularisasi atau pasien-pasien dengan pacu jantung atau LBBB. Ekokardiografi stres dengan memakai obat-obatan bermanfaat sekali dilakukan pada pasien-pasien yang tak dapat melakukan stres dengan latihan ataupun yang akan dilakukan revaskularisasi (dengan PCI atau CABG).Tes-tes ini kurang bermanfaat bila dikerjakan pada pasien-pasien yang sudah hampir pasti atau sama sekali belum jelas menderita iskemia miokardium. Pemeriksaan-pemeriksaan stres tes ini dapat diterapkan juga bagi pasien-pasien asimptomatik, terutama pada pasien-pasien asimptomatik yang berisiko tinggi. Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan stres ekokardiografi berkisar pada 60-85%, sedangkan pemeriksaan dengan radionuklir diperkirakan berkisar antara 80-90%.Selain untuk diagnostik, tes-tes ini dapat dimanfaatkan juga untuk stratifikasi prognostik serta evaluasi pasien-pasien yang telah dilakukan revaskularisasi dengan PCI atau CABG.Sampai dengan dilakukannya pemeriksaan noninvasif ini dapatlah digolongkan pasien-pasien ke dalam risiko ringan, sedang, dan tinggi.

Angiografi Koroner

Pemeriksaan ini diperlukan pada pasien-pasien yang tetap pada APS kelas III-IV meskipun telah mendapat terapi yang cukup, atau pasien-pasien dengan risiko tinggi tanpa mempertimbangkan beratnya angina, serta pasien-pasien yang pulih dari serangan aritmia ventrikel yang berat sampai *cardiac arrest*, yang telah berhasil diatasi. Begitu pula perlunya pemeriksaan ini pada pasien-pasien yang mengalami gagal jantung dan pasien-pasien yang karakteristik klinisnya tergolong risiko tinggi.

Pemeriksaan ini diperlukan juga bagi pasien-pasien yang diketahui mempunyai disfungsi ventrikel kiri dengan *ejection fraction* (EF) kurang dari 45% walaupun dengan angina kelas I-II dan pemeriksaan noninvasif tidak menunjukkan risiko tinggi, serta pasien-pasien yang tidak dapat ditentukan status koronernya dengan pemeriksaan noninvasif.

Keterbatasan angiografi koroner misalnya adalah tak dapat menentukan perubahan fungsi miokardium berdasarkan stenosis koroner yang ada dan insensitif dalam menentukan adanya trombus. Lagipula juga tak dapat menunjukkan plak sklerosis yang akan menyebabkan berkembangnya menjadi UAP, yang tergantung pada isi dan kapsul plak tersebut. Tidak jarang plak yang demikian biasanya hanyalah menunjukkan stenosis 50%.Dengan tambahan beratnya disfungsi LV, angiografi koroner sangat bermanfaat untuk stratifikasi prognostik, yang berkorelasi dengan jumlah pembuluh darah yang mengalami stenosis, yaitu 1, 2, 3 pembuluh atau LM.*Survival*12 tahun untuk pasien dengan 0,1,2, dan 3 pembuluh adalah masing-masing 91%, 74%, 59% dan 40%, sedangkan LV fungsi sistolik dengan EF 50-100%, 35-49% dan <35% berturut-turut adalah 73%, 54% dan 21%.

Pemilihan kandidat pasien untuk dilakukan berbagai pemeriksaan dalam rangka menegakkan diagnosis APS dapat menggunakan *"Probabilitas pre-test"* (PTP), dengan menggunakan acuan PTP, pasien dapat dibedakan menjadi pasien yang berisiko rendah dan tinggi untuk dilakukan pemeriksaan. Pasien dengan skor PTP yang rendah yakni <15% diasumsikan sebagai pasien yang sehat dan diperbolehkan untuk melakukan tes.[2]

Dengan pemeriksaan-pemeriksaan noninvasif dan invasif didapatkan klasifikasi pasien menjadipasien yang asimPtomatik diberlakukan menyerupai APS juga, hanya dengan skala yang lebih ringan misalnya bila EKG istirahatnya normal, tidak memerlukan stres ekokardiografi lagi, apalagi adanya PJK sudah dibuktikan sebelumnya. Apabila pasien termasuk*high risk* pada pemeriksaan-pemeriksaaan noninvasif, maka pemeriksaan invasif mungkin diperlukan juga.Apabila hasil dari pemeriksaan penunjang tersebut dalam batas normal, namun nyeri

Tabel 2.

Data	*Low Risk*	*Intermediate risk*	*High Risk*
Mortalitas	<1 % / th	1 – 3 % /th	> 3% / th
Disfungsi LV (angio)	Tidak ada	EF 35-49 %	EF < 35%
TMT/*Stress test*	*low risk*	*Intermediate*	*High risk*
Disfungsi LV	Tidak ada /terbatas	dosis tinggi	mencapai < 35%
Defek perfusi pada stres	Normal	Moderat	Besar
Stres Eko	Normal	iskemia terbatas	multipel/besar

Tabel 3.

Usia	Angina tipikal		Angina atipikal		Nyeri non angina	
	Pria	Wanita	Pria	Wanita	Pria	Wanita
30-39	■	■	■	10	■	5
40-49	■	■	■	14	■	8
50-59	■	■	■	■	■	12
60-69	■	■	■	■	■	■
70-79	■	■	■	■	■	■
>80	■	■	■	■	■	■

Keterangan :

Pasien di kotak putih menunjukkan PTP <15% dapat di tatalaksana tanpa tes lebih lanjut

Pasien di kotak biru menunjukkan PTP 15-65% diperbolehkan melakukan EKG latihan jika meragukan di tes pertama. Pencitraan non invasif dan radiasi diperbolehkan kepada pasien ini.

Pasien di kotak merah menunjukkan PTP 66-85%, pencitraan non invasif lebih disarankan pada kelompok pasien ini.

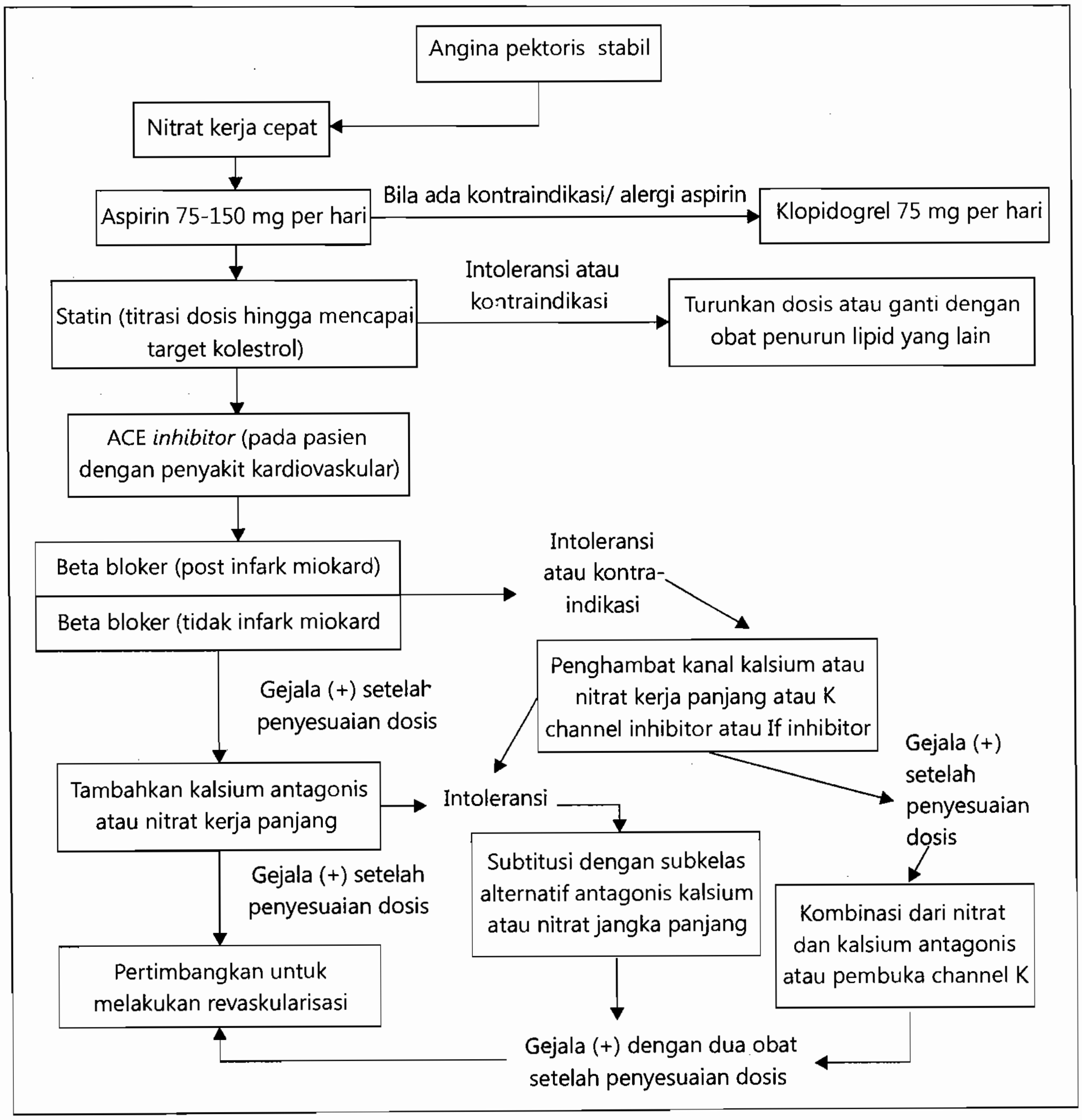
Pasien di kotak merah tua menunjukkan PTP >85% dapat diasumsikan mengalami angina pektoris stabil dan hanya perlu stratifikasi faktor resiko dada tetap dirasa, terdapat 3 kemungkinan yang mungkin terjadi, antara lain, nyeri muskuloskeletal, spasme vasospastik koroner (biasanya dirasakan saat istirahat) atau sindrom X kardial (biasanya terlihat abnomal pada EKG latihan).[1]

PENATALAKSANAAN

Tujuan pengobatan terutama adalah mencegah kematian dan terjadinya serangan jantung (infark).Sedangkan yang lainnya adalah mengontrol serangan angina sehingga memperbaiki kualitas hidup.Pengobatan terdiri dari farmakologis dan nonfarmakologis seperti penurunan berat badan (BB), dan lain-lain, termasuk terapi reperfusi dengan cara intervensi atau bedah pintas (CABG).Bila ada 2 cara terapi mempunyai efektivitas sama dalam mengontrol angina, maka yang dipilih adalah terapi yang terbukti lebih efektif mengurangi serangan jantung dan mencegah kematian. Pada stenosis LM misalnya, bedah pintas koroner lebih dipilih karena lebih efektif mencegah kematian.

Kebanyakan terapi farmakologis adalah untuk segera mengontrol angina dan memperbaiki kualitas hidup, tetapi belakangan telah terbukti adanya terapi farmakologis yang mencegah serangan jantung dan kematian juga, misalnya statin sebagai obat penurun lemak darah.

Tujuan dalam pengobatan dari APS adalah menurunkan angka kejadian trombotik yang tiba-tiba dan disfungsi dari ventrikel. Selain itu, harus dilakukan perubahan dari gaya hidup dan intervensi farmakologis untuk menurunkan progresi plak, menstabilkan plak dengan cara menurunkan inlamasi dan menjaga fungsi endotel dan mencegah terjadinya trombosis jika terjadi disfungsi endotel atau ruptur dari plak.[1]


Angina pektoris stabil
Nitrat kerja cepat
Aspirin 75-150 mg per hari
Bila ada kontraindikasi/ alergi aspirin
Klopidogrel 75 mg per hari
Intoleransi atau kontraindikasi
Statin (titrasi dosis hingga mencapai target kolestrol)
Turunkan dosis atau ganti dengan obat penurun lipid yang lain
ACE *inhibitor* (pada pasien dengan penyakit kardiovaskular)
Beta bloker (post infark miokard)
Beta bloker (tidak infark miokard
Intoleransi atau kontra-indikasi
Penghambat kanal kalsium atau nitrat kerja panjang atau K channel inhibitor atau If inhibitor
Gejala (+) setelah penyesuaian dosis
Gejala (+) setelah penyesuaian dosis
Tambahkan kalsium antagonis atau nitrat kerja panjang
Intoleransi
Subtitusi dengan subkelas alternatif antagonis kalsium atau nitrat jangka panjang
Kombinasi dari nitrat dan kalsium antagonis atau pembuka channel K
Gejala (+) setelah penyesuaian dosis
Pertimbangkan untuk melakukan revaskularisasi
Gejala (+) dengan dua obat setelah penyesuaian dosis

Gambar 2. Algoritme manajemen dari angina pektoris stabil [1]

Penatalaksanaan angina pektoris stabil sebagai berikut

- Pada pasien yang mengalami serangan angina pada APS, dapat diberikan nitogliserin sublingual (0,3-0,6 mg) setiap 5 menit hingga nyeri menghilang atau hingga dosis maksimal 1,2 mg dalam 15 menit, pasien didudukkan(karena berdiri memicu pingsan, sedangkan berbaring dapat meningkatkan aliran balik dan kerja jantung). Selain itu dapat diberikan Isosorbid dinitrat (ISDN) 5 mg sublingual, dapat digunakan untuk menghindarkan serangan angina kembali dalam 1 jam.[2]
- Nitrat jangka panjang dapat digunakan sebagai profilasksis angina, antara lain, ISDN, mononitrat dan *transdermal nitroglicerin patch*, namun belum dapat dibuktikan secara langsung pengaruhnya, pemberian nitrat dalam jangka panjang perlu re-evaluasi dikarenakan bila intake nitrat jangka panjang tanpa ada waktu "bebas-nitrat" atau waktu kadar nitrat yang rendah dalam 8-10 jam dapat mengakibatkan perburukan pada dinding endotel[2]
- Isosorbid dinitrat sering digunakan sebagai profilaksis dari angina, pada penelitian placebo-kontrol, waktu latihan meningkat seiring pemberian 6-8 jam setelah dosis tunggal oral 12-120 mg isosorbid dinitrat, tetapi hal ini hanya bertahan 2 jam ketika dosis yang sama diberikan secara terus menerus sebanyak 4 kali per hari, dimana dibutuhkan dosis yang lebih tinggi daripada terapi saat serangan akut. Oleh karena itu, pemberian formulasi *extended release* dari Isosorbid dinitrat 2 x 40 mg tidak lebih efektif bila dibandingkan dengan pemberian plasebo, sehingga pemberian terapi jangka panjang dengan Isosorbid dinitrat belum berdasarkan *evidence based medicine*. Penggunaan mononitrat *slow released* dinilai memberikan manfaat anti-angina.[2]
- Hati-hati dalam penggunaan nitrat jangka panjang dapat memicu terjadinya sakit kepala dan hipotensi. Hipotensi dapat terjadi apabila nitrat digabungkan dengan penghambat kanal kalsium (*Calcium Channel Blocker*). Penggunaan bersamaan dengan *Phosphate diesterase-5 inhibitor* (PDE5)/Sildenafil dapat menyebabkan hipotensi berat. Sildenafil dapat menurunkan tekanan darah seitar 8,4/5,5 mmHg, apalagi bila digabungkan bersama dengan nitrat. Nitrat juga sebaiknya tidak diberikan bersamaan dengan penghambat α-adrenergik. Pada pasien dengan gangguan prostat, pemberian nitrat bersama dengan Tamsulosin diperbolehkan.[2]
- Aspirin

  Penggunaan aspirin merupakan pencegahan terjadinya trombosis arteri. Berperan sebagai *COX-1 inhibitor*. Dosis yang biasa digunakan ≥ 75 mg/ hari (75-150 mg/ hari). Hati hati efek samping terhadap saluran cerna. [2]
- Beta bloker

  Beta bloker berkerja langsung pada jantung untuk menurunkan denyut jantung, kontraktilitas, konduksi atrioventrikular dan aktivitas ektopik.Pada pasien yang telah mengalami infark miokardium, pemberian beta bloker dapat menurunkan angka kematian sebesar 30 % akibat kardiovaskular dan infark miokardium. Namun, belum ada bukti yang mendukung bahwa pemberian beta bloker bermanfaat untuk pencegahan terjadinya infark miokardium pada pasien APS. Beta bloker dikatakan bermanfaat untuk mengontrol terjadinya angina yang dicetuskan oleh latihan fisik. Beta bloker dapat dikombinasikan dengan dihidropiridin untuk mengatasi angina. Kombinasi beta bloker dengan verapamil dan diltiazem sebaiknya dihindari karena risiko untuk terjadinya bradikardia atau AV blok. Contoh beta bloker yang sering digunakan adalah : Metoprolol, bisoprolol, atenolol, nevibolol karvedilol. Karvedilol dan metoprolol sering digunakan dalam pasien dengan gangguan ginjal.[2]
- *Angiotensin converting enzyme*, terutama bila disertai hipertensi atau disfungsi LV.
- Pemakaian obat-obatan untuk penurunan *low density lipoprotein* (LDL) pada pasien-pasien dengan LDL >130 mg/dl (target <100mg/dl).
- Nitrogliserin semprot/sublingual untuk mengontrol angina.
- Antagonis kalsium atau nitrat jangka panjang dan kombinasinya untuk tambahan beta bloker apabila ada kontraindikasi penyekat beta, atau efek samping tak dapat ditolerir atau gagal.
- Tidak terdapat studi yang mengungkapkan manfaat dari klopidogrel terhadap APS.[2] Penggunaan klopidogrel hanya pada kondisi terdapat kontraindikasi terhadap penggunaan aspirin.
- Antagonis kalsium nondihidropiridin *long acting,* sebagai pengganti penyekat beta untuk terapi permulaan. Contohnya adalah :
  a. Verapamil, obat ini dapat digunakan untuk ber-bagai variasi angina (angina saat latihan, vasospastik dan *unstable angina*), dengan supraventikular takikardi dan HT. Hasil penelitian menunjukkan obat ini aman, namun masih tetap ada risiko untuk terjadi blok, bradikardi, dan gagal jantung. Dibandingkan dengan metoprolol, efektivitasnya sama, dibandingkan dengan atenolol (pada pemberian kepada pasien HT dengan penyakit arteri koronor), verapamil memberikan risiko kecil untuk terjadinya diabetes, serangan angina dan kejadian depresi psikologis. Penggunaan verapamil bersamaan dengan beta bloker tidak disarankan karena dapat meningkatkan risiko blok pada jantung.

b. Diltiazem, obat ini memiliki efek samping yang lebih kecil. Efek dari pemberian ditiazem adalah vasodilatasi perifer, menurunkan konstriksi koroner saat latihan, efek negatif terhadap inotropik dan inhibisi terhadap nodus sinus. Sama seperti verapamil, penggunaan diltiazem bersamaan dengan beta bloker tidak disarankan.[2]

- Antagonis kalsium dihidropiridin[2]
  a. *Long acting nifedipin*
  Obat ini merupakan vasodilator kuat terhadap arteri dan memberikan efek samping yang serius. Nifedipin dengan kerja yang panjang ini biasanya digunakan pada pasien angina yang memiliki hipertensi dan biasa dikombinasikan dengan beta bloker. Kontraindikasi dari nifedipin ini antara lain stenosis aorta, kardiomiopati, dan gagal jantung.
  b. Amlodipin
  Obat ini memiliki masa kerja yang panjang dapat diminum satu kali per hari. Amlodipin lebih disukai karena meminimalisir kadar obat yang fluktuatif di darah dan efek kardiovaskular. Efek anti angina dari antagonis kalcium berhubungan dengan menurunkan kerja jantung akibat terjadinya vasodilatasi. Pencegahan terjadinya serangan angina saat istirahat dilaporkan lebih efektif menggunakan amlodipin daripada beta bloker atenolol, dan lebih baik lagi bila keduanya dikombinasikan.
- Ivabradin, obat ini merupakan obat yang menurunkan denyut jantung (*heart rate*) dengan cara menginhibisi nodus sinus, sehingga dapat menurunkan kebutuhan oksigen dari miokardium tanpa memberikan efek terhadap inotropik dan tekanan darah. Obat ini telah disetujui oleh *European Medicines Agency* (EMA) untuk pasien dengan APS yang kronis dan tidak berespons terhadap pemberian beta bloker sebelumnya dan pada mereka yang memiliki nadi 60 x/menit. Ivabradine memiliki keefektifan yang sama dengan atenolol atau amlodipin. Penambahan Ivabradin 2x 7,5 mg per hari dalam pengobatan dengan atenolol akan memberikan hasil yang lebih memuaskan dalam mengontrol denyut jantung dan gejala angina. Dari studi BEAUTIFUL (*Morbidity-mortality evealuation of the If inhibitor Ivabradine in patients with coronary artery disease and ventricular dysfunction*), dari 1507 pasien dilaporkan mengalami penurunan dalam angka kunjungan ke rumah sakit akibat infark miokardium dan gagal jantung dan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Efeknya menjadi predominan pada pasien dengan denyut jantung ≥ 70x/ menit. Ivabradine merupakan obat yang efektif sebagai antiangina, dapat digunakan tunggal atau dikombinasikan dengan beta bloker[2]
- Nicorandil. Nicorandil merupakan obat turunan dari nitrat (nicotinamide) yang dapat digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan jangka panjang dari angina, dapat ditambahkan setelah pemberian beta bloker dan penyekat kalsium. Obat ini sudah disetujui oleh EMA namun belum disetujui oleh *Food Drug Association* (FDA). Nicorandil dikatakan dapat bekerja sebagai vasodilator arteri koroner epikardium dan menstimulasi channel yang sensitif terhadap ATP (KATP) pada otot polos. Penelitian IONA mengungkapkan rata rata dari 1,6 tahun pemberian nicorandil pada 5126 pasien dengan APS dapat menurunkan angka kejadian kardiovaskular sebesar 14% (RR 0.86; p=0,027). Namun keefektiFan nicorandil dalam menghilangkan gejala belum dilaporkan lebih lanjut. Penggunaan nicorandil jangka panjang dapat menstabilkan plak yang ada di pembuluh darah koroner jantung pada pasien APS. Efek samping yang dilaporkan adalah terjadi ulserasi di oral, usus dan perianal.[2]
- Trimetazidin. Trimetazidin adalah antiiskemik modulator metabolik, kegunaannya menyerupai pemberian propranolol 20 mg. Trimetazidine 2x35 mg dikombinasikan dengan beta bloker (atenolol) telah disepakati untuk mencegah terjadinya iskemik miokardium (dievaluasi oleh EMA pada Juni 2012). Kontraindikasi pada pasien dengan penyakit Parkinson dan gangguan gerak (tremor, rigiditas, gangguan dalam berjalan, *restless rest syndrome*) dan pada pasien DM dapat meningkatkan HbA1c dan kadar gula darah.[2]
- Ranolazin. Ranolazin adalah inhibitor selektif terhadap sodium. Dosisnya sebesar 500-2000 mg per hari, efektif untuk mecegah terjadinya angina dan meningkatkan kapasitas latihan fisik tanpa memberikan perubahan pada denyut jantung dan tekanan darah. EMA telah menyetujui ranolazin pada tahun 2009 sebagai pengobatan tambahan pada pasien APS, terutama bagi pasien yang tidak berespons terhadap beta bloker dan penghambat kanal kalsium. Pada penelitian TIMI 36 dilaporkan tidak terdapat pengaruh dalam pemberian ranolazin pada pasien angina pektoris stabil, namun pada studi selanjutnya, penelitian MERLIN, dilaporkan terdapat kegunaan ranolazin dalam menurunkan angka iskemik yang berulang (HR=0.78, p=0,002). Ranolazin dapat mencegah peningkatan HbA1c sebesar 32%. Pada penelitian TERISA, ranolazin dapat menurunkan episode terjadinya APS pada 949 pasien dengan DM. Kadar ranolazin di dalam plasma dapat meningkat bila pemberiannya bersamaan dengan obat-obat sitokrom P3A inhibitor (diltiazem, verapamil, antibiotik makrolid, grapefruit

juice). Ranolazin klirens menurun pada pasien dengan gangguan hati dan ginjal.[2]

- Alopurinol. Allopurinol 600 mg merupakan *xantin oksidase inhibitor* yang mereduksi asam urat pada pasien gout. Ternyata obat ini memiliki kegunaan lain sebagai antiangina. Pada pasien dengan gagal ginjal, dosis alupurinol yang tinggi dapat mencapai dosis toksis. Alopurinol dapat menurunkan stress oksidatif pada pembuluh darah yang bermanfaat bagi pasien gagal jantung.[2]
- Molsidomine. Molsidomine merupakan donor NO langsung yang dapat berfungsi sebagai antiiskemik, efek yang ditimbulkan menyerupai pemberian isosorbid dinitrat. Dosis yang biasa digunakan sebesar dosis tunggal 16 mg/ hari atau 2x8 mg/ hari.[2]
- Obat-obat antiangina harus lebih hati-hati pemberiannya pada pasien dengan tekanan darah rendah dan harus dimulai dengan dosis yang rendah. Penggunaan obat ivabradin, ranolazin dan trimetazidin tidak mempengaruhi tekanan darah.[2]
- Walaupun penurunan denyut jantung penting pada pasien dengan angina pektoris stabil untuk mencegah terjadinya infark miokardium, namun pemberian obat-obat yang dapat menurunkan denyut jantung (beta bloker, ivabradin, penghambat kanal kalsium) harus dimulai dengan dosis paling kecil.[2]

Terapi Terhadap Faktor Risiko

Penurunan kolesterol LDL pada pasien yang jelas menderita PJK atau dicurigai menderita PJK dengan LDL antara 100-129 mg/dl, dengan target LDL adalah di bawah 100 mg/dl. Ada beberapa pilihan terapi untuk ini, yaitu:

- Gaya hidup atau dengan obat-obatan.
- Penurunan BB dan peningkatan latihan pada sindrom metabolik.
- Pengobatan terhadap peninggian lipid lainnya atau faktor risiko nonlipid lainnya; pemakaian asam nikotinat atau asam fibrat untuk peninggian trigliserid atau HDL yang rendah.
- Penurunan berat badan pada obesitas meskipun pasien tidak menderita hipertensi, dislipidemia ataupun diabetes melitus.

Sudah disebutkan di atas bahwa dalam terapi APS ataupun PJK asimtomatik, maka tujuan yang utama adalah pencegahan serangan jantung (infark) dan kematian. Setelah itu barulah menghilangkan simtom dan perbaikan kualitas hidup.

Maka diantara obat-obatan ini yang berguna untuk mengurangi angka kematian dan serangan jantung adalah aspirin, penurunan kolesterol darah terutama dengan statin, penyekat beta dan *ACE inhibitors*. Obat-obatan lainnya berguna untuk mengurangi angina dan memperbaiki kualitas hidup.

NON FARMAKOLOGIS

Di samping pemberian oksigen dan istirahat pada waktu datangnya serangan angina misalnya, maka hal-hal yang telah disebut di atas seperti perubahan *life style* (termasuk berhenti merokok dan lain-lain), penurunan BB, penyesuaian diet, olahraga teratur dan lain-lain, merupakan terapi non farmakologis yang dianjurkan.

Semuanya ini, termasuk pula perlunya pemakaian obat secara terus menerus sesuai yang disarankan dokter dan mengontrol faktor risiko, serta bila perlu mengikutsertakan keluarganya dalam pengobatan pasien, dapat dimasukkan juga ke dalam pendidikan.

Diet [2]

Pengaturan diet yang sehat akan menurunkan risiko terjadinya infark miokardium. Energi dari asupan makanan yang dikonsumsi biasanya disesuaikan dan ditargetkan dengan *body mass index* (BMI)yang ditargetkan yakni < 25 kg/m^2. Disarankan untuk mengkonsumsi :

- Buah-buahan 200 gram per minggu (dalam 2-3 penyajian)
- Asupan sayur-sayuran 200 gram per minggu (dalam 2-3 penyajian)
- Asam lemak tak jenuh (PUFA) yang bisa didapat dari minyak ikan, minyak ikan tidak selalu didapatkan dari suplemen, saat ini disarankan untuk mengkonsumsi ikan itu sendiri daripada suplemen.
- Asupan energi asam lemak jenuh dibatasi hanya < 1% dari total asupan energi.
- Asupan garam <5 gram per hari.
- Asupan serat 30-45 gram per hari (bisa didapatkan dari produk gandum, buah atau sayur)
- Asupan Asupan ikan setidaknya 2x per minggu
- Konsumsi alkohol dibatasi 2 gelas per hari (20 gram/hari) untuk pria dan 1 gelas per hari (10 gram per hari pada wanita yang sedang tidak hamil.

Saat ini diterapkan juga pola makanan Mediteranian yang banyak mengandung minyak zaitun (*extra-virgin olive oil*) atau kacang dapat menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada pasien yang berisiko tinggi tanpa penyakit penyerta kardiovaskular.

Aktivitas Olahraga[2]

Pasien dengan APS disarankan untuk berolahraga sebanyak ≥ 3 kali per minggu dengan durasi 30 menit setiap sesi nya.

Aktivitas Seksual[2]

Aktivitas seksual dapat memicu terjadinya angina, dapat digunakan nitrogliserin pada saat melakuan hubungan seksual, dan hindari pemberian Sildenafilbersamaan dengan nitrat

Pengelolaan Berat Badan[2]

Penurunan berat badan disarankan bagi pasien *overweight* dan obesitas, hal ini juga dapat membantu untuk mencapai target tekanan darah, dislipidemia dan metabolisme glukosa. Munculnya apnea saat tidur perludiperhatikan pada pasien obesitas karena berhubungan dengan angka morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular

REPERFUSI MIOKARDIUM

Reperfusi miokardium dapat dilakukan dengan berbagai cara, seperti intervensi koroner dengan balon dan pemakaian *stent* sampai operasi CABG. Terapi ini pun haruslah mengutamakan tujuan penurunan mortalitas serta mengurangi serangan jantung akut, bukan hanya untuk mengurangi simtom dan memperbaiki kualitas hidup. Misalnya pasien APS/asimptomatik dengan kelainan 1-2 pembuluh koroner, haruslah diberikan terapi farmakologis yang intensif dulu sebelum dikatakan bahwa terapi yang diberikan telah gagal; sedangkan pasien dengan kelainan pembuluh LM sebaiknya langsung dilakukan reperfusi karena memang terbukti menurunkan mortalitas.

Keadaan-keadaan yang memerlukan reperfusi miokardium pada APS:

- CABG pada stenosis LM.
- CABG pada lesi 3 pembuluh terutama bila ada disfungsi LV.
- CABGpada pasien lesi 2 pembuluh dan proksimal LAD dan disfungsi LV atau terdapat iskemia pada tes non invasif.
- PCI pada pasien-pasien dengan lesi 2 pembuluh dan proksimal LAD yang anatomis baik untuk PCI, apalagi bila LV fungsi normal dan tidak diobati untuk DM.
- PCI atau CABG pada pasien-pasien dengan lesi 1 atau 2 pembuluh, tanpa proksimal LAD yang bermakna, tetapi terdapat "*viable*" miokardium cukup luas atau pada tes non-invasif termasuk risiko tinggi.
- CABG pada pasien-pasien dengan lesi 1-2 pembuluh tanpa proksimal left artery descendent (LAD), yang pulih dari aritmia ventrikel yang berat/*cardiac arrest*.
- PCI atau CABG pada pasien yang sebelumnya sudah reperfusi PCI tapi meng-alami restenosis, sedangkan terdapat miokardium "*viable*" luas ataupun pada tes noninvasif termasuk *high risk*
- PCI atau CABG pada pasien-pasien yang tak berhasil baik dengan terapi konservatif, sedangkan reperfusi dapat dikerjakan dengan risiko cukup baik
- Reperfusi transmiokardial secara operatif dengan menggunakan laser

Terapi lain yang dapat dipertimbangkan pula pada pasien-pasien APS atau asimtomatik PJK adalah:

- Pemberian hormon pengganti pada pasien perempuan posmenopause, bila tak ada Kontraindikasi.
- Penurunan BB pada obesitas, sekalipun tak ada HT, DM, dan hiperlipidemia.
- Terapi asam folat pada pasien dengan peninggian homosistein.
- Suplemen vitamin E dan C.
- Identifikasi adanya depresi dan pengobatannya yang adekuat

Penatalaksanaan Lanjutan

Belum tersedia pedoman yang jelas mengenai evaluasi lanjutan pasien-pasien APS dan asimptomatik PJK yang telah berhasil distabilkan dengan pengobatan atau/ dilakukan terapi revaskularisasi.Beberapa pedoman yang tersusun berikut ini merupakan hasil pengalaman, namun dapat dipakai untuk pegangan.

Yang lebih dulu perlu dievaluasi antara lain adalah bagaimana keluhan-keluhan AP nya, apakah bertambah lagi atau tetap stabil, apakah timbul tanda-tanda disfungsi LV yang baru, apakah terapi yang ada dapat toleransi dengan baik dan bagaimana kontrol faktor risikonya serta adanya komorbid baru yang memerlukan terapi tapi mengganggu stabilitas AP nya.

Setelah anamnesis yang teliti mengenai perubahan dan perkembangan simptom, maka pemeriksaan harus dilakukan dengan hati-hati pula mengenai adanya tanda-tanda gagal jantung, aritmia, perubahan-perubahan pada pembuluh darah tepi lain, perubahan-perubahan pada jantung, dan lain-lain.

Pemeriksaan laboratorium terutama ditujukan pada faktor risiko, seperti gula darah dan glikosilat Hb pada DM, profil lipid, fungsi ginjal, dan lain-lain.Profil lipid mula-mula diperiksa 4-8 minggu, lalu tiap 4-6 bulan.

Dalam penatalaksanaan lanjutan (*follow up*) pasien-pasien APS/asimptomatik mungkin diperlukan lagi tes-tes noninvasif, seperti direkomendasikan sebagai berikut

- Foto toraks bila terdapat tanda-tanda *congestive heart failure* (CHF) yang baru atau perburukannya.
- Penilaian kembali fungsi sistolis LV ataupun analisa segmental LV dengan cara ekokardiografi ataupun radionuklir pada pasien-pasien dengan CHF yang baru timbul maupun perburukannya ataupun timbulnya tanda-tanda infark jantung.
- Ekokardiografi pada pasien-pasien dengan tanda-tanda kelainan katup yang baru atau perburukan kelainan Katup yang ada.
- Uji *treadmill* pada pasien-pasien yang belum dilakukan revaskularisasi, yang menunjukkan perubahan-perubahan klinis yang cukup berarti dan mampu melakukan uji latihan, sedangkan pada yang tak mampu melakukanuji latihan dilakukan pemeriksaan radionuklir, dan tak menunjukkan perubahan-

perubahan EKG seperti WPW, *electrical pacing rhythm* dan ST depresi lebih dari 1 mm pada EKG istirahat.

REFERENSI

Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2006 Jun;27(11):1341-81.

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619.

Chatterjee K. Recognition and management of patients with stable angina pectoris. In: Goldman L, Braunwald E, eds. Primary Cardiology. Philadelphia: WB Saunders, 1998:234-56.

Levine HJ. Difficult problems in the diagnosis of chest pain. Am Heart J 1980;100:108-18.

Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort[letter]. J Am Coll Cardiol 1983;1:574-5.

Wise CM, Semble EL, Dalton CB. Musculoskeletal chest wall syndromes in patients with noncardiac chest pain: a study of 100 patients. Arch Phys Med Rehabil 1992;73:147-9.

Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. Circulation 1976;54:522-3.

Alonso J, Permanyer-Miralda G, Cascant P, Brotons C, Prieto L, Soler-Soler J. Measuring functional status of chronic coronary patients. Reliability, validity and responsiveness to clinical change of the reduced version of the Duke Activity Status Index (DASI). Eur Heart J 1997;18:414-9.

Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epide miology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. Circulation 1996;94:1175-92.

Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE.Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol 1996;27:1007-19.

Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional cardiography for immediate detection of myocardial iskhaemia in the emergency room. Am J Cardiol 1990;65:687-91.

Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part I. Exercise cardiography: techniques,implementation, clinical applications, and correlations. Mayo Clin Proc 1995;70:5-15.

Marwick TH. Use of stress ekokardiograficardiography for the prognostic assessment of patients with stable chronic coronary artery disease. Eur Heart J 1997;18(Suppl D):D97-101.

Chuah SC, Pellikka PA, Roger VL, McCully RB, Seward JB. Role of dobutamine stress ekokardiograficardiography in predicting outcome in 860 patients with known or suspected coronary artery disease. Circulation 1998;97:1474-80.

Severi S, Picano E, Michelassi C, et al. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole cardiography in patients with suspected coronary artery disease.Comparison with exercise electrocardiography. Circulation 1994;89:1160-73

Berman DS, Hachamovitch R. Risk assessment in patients with stable coronary artery disease: incremental value of nuclear imaging. J Nucl Cardiol 1996;3:S41-9.

McTavish D, Faulds D, Goa KL.Ticlopidine.An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. Drugs 1990;40:238-59.

Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrono C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness, and side effects. Chest 1995;108:247S-57S.

Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1995;308:81-106.

Hansscn L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hy pertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999;353:611-6.

Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease.Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999;341:70-6.

Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med 2001;344:1117-24.

Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001;104:499-503.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:22-33.

Marie YP, Danchin N, Durand JF, et al. Long-term prediction of major ischemic events by exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 1995;26:879-86.

Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion SPECT for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction [published erratum appears in Circulation 1998;98:120]. Circulation 1998;97:533-43.

Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress technetium-99m sestamibi perfusion scintigraphy in patients with chest pain. J Am Coll Cardiol 1996;28:447-54.

Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Miller DD. Prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise. Am J Cardiol 1994;73:647-52.

Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA.The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification: report of 800 cases. Radiology 1980;137:609-16.

Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical examinations in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. Ann Intern Med 1993;118:81-90.

Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). Circulation 1981;64:360-7.

Evans AT.Sensitivity and specificity of the history and physical examination for coronary artery disease [letter; comment]. Ann Intern Med 1994;120:344-5.

Lonn EM,Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994;90:2056-69.

Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF. Correlation between resting ST segment depression, exercise testing, coronary angiography, and long-term prognosis. Am Heart J 1991;122:1617-28.

Aronow WS.Correlation of ischemic ST-segment depression on the resting electrocardiogram with new cardiac events in 1,106 patients over 62 years of age. Am J Cardiol 1989;64:232-3.

Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, Pollock BH, Swan HJ.Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evalu-

ation of ptients with suspected coronary disease. J Am Coll Cardiol 1983;1:444-55.

Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. Am Heart J 1995;130:741-7.

Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. Circulation 1989;79:1171-9.

190

ANGINA PEKTORIS TAK STABIL/ INFARK MIOKARD AKUT TANPA ELEVASI ST

Hanafi B. Trisnohadi, Muhadi

Di Amerika Serikat setiap tahun 1 juta pasien dirawat di rumah sakit karena angina pektoris tak stabil; di mana 6 sampai 8 persen kemudian mendapat serangan infark jantung yang tak fatal atau meninggal dalam satu tahun setelah diagnosis ditegakkan.

Angina pektoris stabil memiliki tampilan klinis yang khas yaitu rasa tidak nyaman (jarang digambarkan sebagai nyeri) yang dalam dan lokasi yang sulit ditunjuk di daerah dada atau lengan, dipicu oleh aktivitas fisik atau stress emosional dan membaik dalam 5 – 10 menit dengan istirahat atau pemberian nitrogliserin sublingual. Sedangkan angina pektoris tidak stabil didefinisikan sebagai angina pektoris (atau ekuivalen rasa tidak nyaman di dada tipe iskemik) dengan satu diantara tampilan klinis: (1) terjadi saat istirahat (atau aktivitas minimal) dan biasanya berlangsung lebih dari 20 menit (jika tidak ada penggunaan nitrat atau analgetik); (2) nyeri hebat dan biasanya nyeri nya jelas; atau (3) biasanya lambat laun bertambah berat (misalnya nyeri yang membangunkan pasien dari tidur atau yang semakin parah, terus menerus atau lebih sering dari sebelumnya).

Pada tahun 1989 Braunwald menganjurkan dibuat klasifikasi supaya ada keseragaman. Klasifikasi berdasarkan beratnya serangan angina dan keadaan klinik.

Beratnya angina:

- Kelas I. Angina yang berat untuk pertama kali, atau makin bertambah beratnya nyeri dada;
- Kelas II. Angina pada waktu istirahat dan terjadinya subakut dalam 1 bulan, tapi tak ada serangan angina dalam waktu 48 jam terakhir.
- Kelas III. Adanya serangan angina waktu istirahat dan terjadinya secara akut baik sekali atau lebih, dalam waktu 48 jam terakhir.

Keadaan klinis:

- Kelas A. Angina tak stabil sekunder. Berasal dari ekstra kardiak yang dapat memperberat iskemia miokard. Keadaan tersebut dapat menyebabkan berkurangnya suplai oksigen ke miokard atau meningkatnya kebutuhan oksigen. Keadaan ini meliputi anemia, demam, infeksi, hipotensi, hipertensi tidak terkontrol, takiaritmia, stress emosional, tirotoksikosis dan hipoksemia sekunder sampai gagal napas.
- Kelas B. Angina tak stabil yang primer, tak ada faktor ekstra kardiak.
- Kelas C. Angina yang timbul 2 minggu setelah serangan infark jantung.

Intensitas pengobatan:

- Tak ada pengobatan atau hanya mendapat pengobatan minimal untuk angina pektoris stabil kronik.
- Timbul keluhan walaupun telah dapat terapi yang standar untuk angina pectoris stabil kronik (pemberian dosis oral konvensional antiangina seperti penyekat beta, nitrat kerja panjang dan antagonis kalsium.
- Masih timbul serangan angina tidak stabil walaupun telah diberikan pengobatan anti iskemik yang maksimum, termasuk dengan nitrat intravena.

Menurut pedoman *American College of Cardiology* (ACC) dan *America Heart Association* (AHA) perbedaan angina tak stabil dan infark tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI=*non ST elevation myocardial infarction*) ialah apakah iskemia yang timbul cukup berat sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada miokardium, sehingga adanya petanda kerusakan miokardium dapat diperiksa. Diagnosis angina tak stabil bila pasien mempunyai keluhan iskemia sedangkan tak ada kenaikan troponin maupun CK-

MB, dengan ataupun tanpa perubahan ECG untuk iskemia, seperti adanya depresi segmen ST ataupun elevasi yang sebentar atau adanya gelombang T yang negatif. Karena kenaikan enzim biasanya dalam waktu 12 jam, maka pada tahap awal serangan, angina tak stabil seringkali tak bisa dibedakan dari NSTEMI.

PATOFISIOLOGI

Lima proses patofisiologi yang berperan terhadap perkembangan UA/NSTEMI :

1. Ruptur plak atau erosi plak dengan ~~tumpukan~~ trombus non oklusif (penyebab ini yang paling berperan dalam terjadinya UA/NSTEMI)
2. Obstruksi dinamis yang disebabkan oleh :
   a. Spasme arteri koroner epikardium, seperti pada variant Prinzmetal angina;
   b. resistensi pembuluh darah koroner
   c. Vasokonstriktor lokal seperti tromboksan A2, yang dilepaskan dari trombosit
   d. Disfungsi dari endotel koroner; dan
   e. Stimulus adrenergik termasuk dingin dan kokain
3. Penyempitan hebat lumen arteri koroner yang disebabkan oleh pembentukan aterosklerotik yang progresif atau restenosis pasca-intervensi koroner perkutan
4. Inflamasi; dan
5. Angina pektoris tidak stabil sekunder, yang menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen atau penurunan suplai oksigen (misalnya dalam keadaan takikardi, demam, hipotensi atau anemia).

Tiap individu mungkin memiliki proses yang telah dijelaskan diatas yang mengakibatkan terjadinya UA/ NSTEMI

Ruptur Plak

Ruptur plak aterosklerotik dianggap penyebab terpenting angina pektoris tak stabil, sehingga tiba-tiba terjadi oklusi subtotal atau total dari pembuluh koroner yang sebelumnya mempunyai penyempitan yang minimal. Dua pertiga dari pembuluh yang mengalami ruptur sebelumnya mempunyai penyempitan 50% atau kurang, dan pada 97% pasien dengan angina tak stabil mempunyai penyempitan kurang dari 70%. Plak aterosklerotik terdiri dari inti yang mengandung banyak lemak dan pelindung jaringan fibrotik (*fibrotic cap*).Plak yang tidak stabil terdiri dari inti yang banyak mengandung lemak dan adanya infiltrasi sel makrofag.Biasanya ruptur terjadi pada tepi plak yang berdekatan dengan intima yang normal atau pada bahu dari timbunan lemak.Kadang-kadang keretakan timbul pada dinding plak yang paling lemah karena adanya enzim protease yang dihasilkan makrofag dan secara enzimatik melemahkan dinding plak (*fibrous cap*).

Terjadinya ruptur menyebabkan aktivasi, adhesi dan agregasi platelet dan menyebabkan aktivasi terbentuknya trombus. Bila trombus menutup pembuluh darah 100% akan terjadi infark dengan elevasi segmen ST, sedangkan bila trombus tidak menyumbat 100%, dan hanya menimbulkan stenosis yang berat akan terjadi angina tak stabil.

Trombosis dan Agregasi Trombosit

Agregasi platelet dan pembentukan trombus merupakan salah satu dasar terjadinya angina tak stabil.Terjadinya trombosis setelah plak terganggu disebabkan karena interaksi yang terjadi antara lemak, sel otot polos, makrofag dan kolagen.Inti lemak merupakan bahan terpenting dalam pembentukan trombus yang kaya trombosit, sedangkan sel otot polos dan sel busa (*foam cell*) yang ada dalam plak berhubungan dengan ekspresi faktor jaringan dalam plak tak stabil.Setelah berhubungan dengan darah, faktor jaringan berinteraksi dengan faktor VIIa untuk memulai kaskade reaksi enzimatik yang menghasilkan pembentukan trombin dan fibrin.

Sebagai reaksi terhadap gangguan faal endotel, terjadi agregasi platelet dan platelet melepaskan isi granulasi sehingga memicu agregasi yang lebih luas, vasokonstriksi dan pembentukan trombus.Faktor sistemik dan inflamasi ikut berperan dalam perubahan terjadinya hemostase dan koagulasi dan berperan dalam memulai trombosis yang intermiten, pada angina tak stabil.

Vasospasme

Terjadinya vasokonstriksi juga mempunyai peran penting pada angina tak stabil.Diperkirakan adanya disfungsi endotel dan bahan vasoaktif yang diproduksi oleh platelet berperan dalam perubahan dalam tonus pembuluh darah dan menyebabkan spasme.Spasme yang terlokalisir seperti pada angina Printzmetal juga dapat menyebabkan angina tak stabil.Adanya spasme seringkali terjadi pada plak yang tak stabil, dan mempunyai peran dalam pembentukan trombus.

Erosi pada Plak tanpa Ruptur

Terjadinya penyempitan juga dapat disebabkan karena terjadinya proliferasi dan migrasi dari otot polos sebagai reaksi terhadap kerusakan endotel; adanya perubahan bentuk dan lesi karena bertambahnya sel otot polos dapat menimbulkan penyempitan pembuluh dengan cepat dan keluhan iskemia.

GAMBARAN KLINIS ANGINA

Keluhan pasien umumnya berupa angina untuk pertama kali atau keluhan angina yang bertambah dari biasa.Nyeri dada seperti pada angina biasa tapi lebih berat dan lebih lama, mungkin timbul pada waktu istirahat, atau timbul karena aktivitas yang minimal. Nyeri dada dapat disertai keluhan sesak napas, mual, sampai muntah, kadang-kadang disertai keringat dingin. Pada pemeriksaan jasmani seringkali tidak ada yang khas.

Di antara pasien dengan SKA, perempuan lebih sering menderita angina tidak stabil dan pasien dengan UA/NSTEMI umumnya lebih tua dan memiliki riwayat infark miokard sebelumnya, angina pektoris stabil, diabetes, memiliki riwayat revaskularisasi koroner, dan penyakit vascular ekstra kardiak dibandingkan dengan STEMI.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Elektrokardiografi (EKG)

Pemeriksaan EKG sangat penting baik untuk diagnosis maupun stratifikasi risiko pasien angina tak stabil.Adanya depresi segmen ST yang baru menunjukkan kemungkinan adanya iskemia akut. Gelombang T negatif juga salah satu tanda iskemia atau NSTEMI. Perubahan gelombang ST dan T yang nonspesifik seperti depresi segmen ST kurang dari 0.5 mm dan gelombang T negatif kurang dari 2 mm, tidak spesifik untuk iskemia, dan dapat disebabkan karena hal lain. Pada angina tak stabil 4% mempunyai EKG normal, dan pada NSTEMI 1-6% EKG juga normal.

Uji Latih

Pasien yang telah stabil dengan terapi medikamentosa dan menunjukkan tanda risiko tinggi perlu pemeriksaan *exercise test* dengan alat *treadmill*. Bila hasilnya negatif maka prognosis baik. Sedangkan bila hasilnya positif, lebih-lebih bila didapatkan depresi segmen ST yang dalam, dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan angiografi koroner, untuk menilai keadaan pembuluh koronernya apakah perlu tindakan revaskularisasi (PCI atau CABG) karena risiko terjadinya komplikasi kardiovaskular dalam waktu mendatang cukup besar.

Ekokardiografi

Pemeriksaan ekokardiografi tidak memberikan data untuk diagnosis angina tak stabil secara langsung.Tetapi bila tampak adanya gangguan faal ventrikel kiri, adanya insufisiensi mitral dan abnormalitas gerakan dinding regional jantung, menandakan prognosis kurang baik.

Ekokardiografi stres juga dapat membantu menegakkan adanya iskemia miokard

Rontgen Toraks

Rontgen dada sangat berperan untuk mengidentifikasi adanya kongesti pulmonal atau oedem, yang biasanya terjadi pada pasien UA/NSTEMI luas yang melibatkan ventrikel kiri sehingga terjadi disfungsi ventrikel kiri.

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan troponin T atau I dan pemeriksaan CK-MB telah diterima sebagai petanda paling penting dalam diagnosis SKA.Menurut *European Society of Cardiology* (ESC) dan ACC dianggap ada mionekrosis bila troponin T atau I positif dalam 24 jam.Troponin tetap positif sampai 2 minggu.Risiko kematian bertambah dengan tingkat kenaikan troponin.

CK-MB kurang spesifik untuk diagnosis karena juga diketemukan di otot skeletal, tapi berguna untuk diagnosis infark akut dan akan meningkat dalam beberapa jam dan kembali normal dalam 48 jam.

Kenaikan CRP dalam SKA berhubungan dengan mortalitas jangka panjang. Marker yang lain seperti amioid A, interleukin-6 belum secara rutin dipakai dalam diagnosis SKA.

PENATALAKSANAAN

Tindakan Umum

Pasien perlu perawatan di rumah sakit, sebaiknya di unit intensif koroner, pasien perlu diistirahatkan (*bed rest*), diberi penenang dan oksigen.Sangat dianjurkan pemberian oksigen tambahan kepada pasien yang sianotik atau terdapat ronki yang memberat dan jika saturasi oksigen arteri di bawah 90%. Berkurangnya nyeri dada merupakan target terapi awal. Pemberian morfin atau petidin perlu pada pasien yang masih merasakan sakit dada walaupun sudah mendapat nitrogliserin.

Terapi Medikamentosa

OBAT ANTI ISKEMIA

Nitrat

Nitrat dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh vena dan arteriol perifer, dengan efek mengurangi *preload* dan *afterload* sehingga dapat mengurangi *wall stress* dan kebutuhan oksigen (*oxygen demand*).Nitrat juga menambah oksigen suplai dengan vasodilatasi pembuluh koroner dan memperbaiki aliran darah kolateral.Dalam keadaan akut nitrogliserin atau isosorbid dinitrat diberikan secara sublingual atau melalui infus intravena; yang ada di Indonesia terutama isosorbid dinitrat, yang dapat diberikan secara intravena dengan dosis 1-4 mg per jam.Karena adanya toleransi terhadap nitrat, dosis dapat dinaikkan dari waktu ke waktu.Bila keluhan sudah terkendali infus dapat diganti isosorbid dinitrat per oral.

Kontraindikasi penggunaan nitrat adalah hipotensi dan penggunaan sildenafil atau *inhibitor phosphodiesterase tipe 5* dalam 24 sampai 48 jam sebelumnya. Nitrat topikal atau oral kerja panjangdapat digunakan jika pasien sudah bebas nyeri selama 12 sampai 24 jam. Penggunaan dosis nitrat tergantung sediaan yang ada, diupayakan tercapaikondisi bebas nitrat 8 sampai 10 jam sehingga dapat dicegah terjadinya toleransi. Terapi nitrat yang berkepanjangan dapat diturunkan bertahap dalam terapijangka panjang kecuali telah berkembang menjadi angina stabil kronik.

Penyekat Beta

Penyekat beta dapat menurunkan kebutuhan oksigen miokardium melalui efek penurunan denyut jantung dan daya kontraksi miokardium. Data-data menunjukkan penyekat beta dapat memperbaiki morbiditas dan mortalitas pasien dengan infark miokard, Meta analisis dari 4700 pasien dengan angina tak stabil menunjukkan penyekat beta dapat menurunkan risiko infark sebesar 13%. (P<0,04).

Semua pasien dengan angina tak stabil harus diberi penyekat beta kecuali ada kontraindikasi.Berbagai macam beta-bloker seperti propranolol, metoprolol, atenolol, telah diteliti pada pasien dengan angina tak stabil, yang menunjukkan efektivitas yang serupa.

Kontra indikasi pemberian penyekat beta antara lain pasien dengan asma bronkial, pasien dengan bradiaritmia.

Terapi penyekat beta oral harus segera dimulai dalam 24 jam pertama pada pasien yang tidak mempunyai kontraindikasi: (1) tanda gagal jantung, (2) bukti rendahnya cardiac output, (3) peningkatan risiko syok kardiogenik, atau (4) kontraindikasi relatif lainnya (interval PR >0,24 detik, blok jantung derajat 2 atau 3, asthma yang aktif, penyakit saluran napas yang reaktif). Penyekat beta dapat diberikan dengan dosis rendah pada pasien gagal jantung ketika sudah stabil. Jika iskemia dan nyeri dada terus berlangsung walaupun telah diberikan terapi nitrat intravena, penyekat beta intravena dapat diberikan secara hati-hati, yang kemudian diikuti pemberian secara oral.

Antagonis Kalsium

Antagonis kalsium dibagi dalam 2 golongan besar: golongan dihidropiridin seperti nifedipin dan golongan nondihidropiridin seperti diltiazem dan verapamil. Kedua golongan dapat menyebabkan vasodilatasi koroner dan menurunkan tekanan darah.

Golongan dihidropiridin mempunyai efek vasodilatasi lebih kuat dan penghambatan nodus sinus maupun nodus AV lebih sedikit, dan efek inotropik negatif juga lebih kecil.

Meta analisis studi pada pasien dengan angina tak stabil yang mendapat antagonis kalsium, menunjukkan tak ada pengurangan angka kematian dan infark. Pada pasien yang sebelumnya tidak mendapat antagonis pemberian nifedipin menaikkan infark dan angina yang rekuren sebesar 16%, sedangkan kombinasi nifedipin dan metoprolol dapat mengurangi kematian dan infark sebesar 20%, tapi kedua studi secara statistik tak bermakna. Kenaikan mortalitas mungkin karena pemberian nifedipin menyebabkan takikardia dan kenaikan kebutuhan oksigen.

Verapamil dan diltiazem dapat memperbaiki *survival* dan mengurangi infark pada pasien dengan sindrom koroner akut dan fraksi ejeksi normal.Denyut jantung yang berkurang, pengurangan afterload memberikan keuntungan pada golongan nondihidropiridin.pada pasien SKA dengan faal jantung normal.Pemakaian antagonis kalsium biasanya pada pasien yang ada kontraindikasi dengan antagonis atau telah diberi penyekat beta tapi keluhan angina masih refrakter.

OBAT ANTIAGREGASI TROMBOSIT

Obat antiplatelet merupakan salah satu dasar dalam pengobatan angina tak stabil maupun infark tanpa elevasi ST segmen.Tiga golongan obat anti platelet seperti aspirin, tienopiridin dan inhibitor GP IIb/IIIa telah terbukti bermanfaat.

Aspirin

Banyak studi telah membuktikan bahwa aspirin dapat mengurangi kematian jantung dan mengurangi infark fatal maupun non fatal dari 51% sampai 72% pada pasien dengan angina tak stabil. Oleh karena itu aspirin dianjurkan untuk diberikan seumur hidup dengan dosis awal 160 mg per hari dan dosis selanjutnya 80 sampai 325 mg per hari.

Tiklopidin

Tiklopidin suatu derivat tienopiridin merupakan obat lini kedua dalam pengobatan angina tak stabil bila pasien tidak tahan aspirin. Studi dengan tiklopidin dibandingkan plasebo pada angina tak stabil ternyata menunjukkan bahwa kematian dan infark non fatal berkurang 46,3%. Dalam pemberian tiklopidin harus diperhatikan efek samping granulositopenia, di mana insidennya 2,4%. Dengan adanya klopidogrel yang lebih aman pemakaian tiklopidin mulai ditinggalkan.

Klopidogrel

Klopidogrel juga merupakan derivat tienopiridin, yang dapat menghambat agregasi platelet.Efek samping lebih kecil dari tiklopidin dan belum ada laporan adanya neutropenia.Klopidogrel juga terbukti dapat mengurangi strok, infark dan kematian kardiovaskular.Klopidogrel dianjurkan untuk diberikan pada pasien yang tak tahan aspirin.Tapi dalam pedoman ACC/AHA klopidogrel juga dianjurkan untuk diberikan bersama aspirin paling sedikit 1 bulan sampai 9 bulan.

Pada *UA/STEMI*, dosis loading awal klopidogrel sebesar 300 sampai 600 mg diikuti dengan dosis rumatan 75mg/hari. Pemberian awal dengan hanya 75 mg perhari akan mencapai target level inhibisi trombosit setelah 3 sampai 5 hari, sedangkan dosis *loading* 300 mg akan mencapai inhibisi trombosit yang efektif dalam 4 sampai 6 jam. Penggunaan 600 mg dosis loading mencapai *steady-state level*dari inhibisi trombosit hanya dalam 2 jam.

Prasugrel

Prasugrel merupakan derivat tienopiridine lain selain tiklopidin dan klopidogrel yang juga merupakan suatu prodrug. Meskipun efikasi biologik metabolit aktif klopidogrel dan prasugrel dalam studi *invitro* memiliki efek antikoagulan yang sama, metabolit prasugrel memiliki efek 10 kali lebih kuat dan lebih poten dibandingkan klopidogrel.

Dalam studi *crossover* pada pasien yang menjalani *PCI* untuk angina yang stabil, Wiviott dan rekan-rekan melaporkan bahwa dosis *loading* dengan 60 mg prasugrel menghasilkan inhibisi trombosit yang lebih baik bila dibandingkan dengan dosisloading klopidogrel 600 mg. Hal yang sama terlihat selama terapi rumatan, antara dosis prasugrel 10 mg dan kopidogrel 150 mg per hari.

Efek inhibisi trombosit yang lebih baik dari prasugrel dikaitkan dengan perdarahan serius yang lebih sering terjadi. Pada TRITON-TIMI 38, terdapat 32% kejadian serius yang relatif lebih tinggi, termasuk perdarahan fatal. Risiko perdarahan biasanya lebih tinggi pada lansia (≥75 tahun), penggunaan prasugrel harus terbatas pada yang berisiko tinggi, dan yang mengalami penurunan berat badan (<60 kg, 132 pounds). Prasugrel disarankan dihindaripadalansia kecuali mereka dengan risiko tinggi trombosis dengan dosis rumatan 5 mg. Prasugrel dikontraindikasikan pada pasien riwayat stroke atau *Transient Ischemic Attack(TIA)*. Prasugrel sebaiknya dihentikan setidaknya seminggu sebelum operasi.

Ticagrelor

Berbeda dengan golongan tienopiridine (tiklopidin, klopidogrel dan prasugrel) dimana aktivitas metabolitnya merupakan penghambat trombosit yang ireversibel, ticagrelor adalah penghambat reseptor P2Y12 yang reversible dan bekerja secara langsung pada trombosit.

Studi PLATO memperhitungkan jika terdapat 1000 pasien dengan *ACS* yang diberikan ticagrelor dan aspilet jika dibandingkan dengan grup yang sama yang diberikan klopidogrel dan aspilet akan terdapat 14 kematian lebih sedikit, 11 kejadian MI lebih sedikit, dan 6 sampai 8 kasus *stent thrombosis* lebih sedikit serta diperkirakan terdapat 9 pasien yang mengganti ticagrelor dengan thienopyridine karena sesak akibat efek obat. Ticagrelor harus dimulai saat munculnya gejala akut pada perawatan gawat darurat dan dilanjutkan pada pasien yang direncanakan PCI, namun dapat juga dihentikan apabila diperlukan, dan *CABG*dapat dilaksanakan dalam 48 sampai 72 jam.

Inhibitor Glikoprotein IIb/IIIa

Ikatan fibrinogen dengan reseptor GP IIb/IIIa pada platelet ialah ikatan terakhir pada proses agregasi platelet. Karena inhibitor GP IIb/IIIa menduduki reseptor tadi maka ikatan platelet dengan fibrinogen dapat dihalangi dan agregasi platelet tidak terjadi.

Pada saat in ada 3 macam obat golongan ini yang telah disetujui untuk pemakaian dalam klinik yaitu: absiksimab, suatu antibodi monoklonal; eptifibatid, suatu siklik heptapeptid; dan tirofiban, suatu nonpeptid mimetik. Obat-obat ini telah dipakai untuk pengobatan angina tak stabil maupun untuk obat tambahan dalam tindakan PCI terutama pada kasus-kasus angina tak stabil. Suatu metaanalisis dari 12,296 pasien didapatkan pengurangan mortalitas dan infark miokard secara relatif sebesar 34% selama 24 jam terapi medikamentosa tanpa revaskularisasi. (2.5% vs 3,5%; p = 0,001). Keuntungan lebih nyata pada pasien risiko tinggi, dan lebih tampak pada pasien dengan PCI karena strategi invasif dini.Penelitian pada pasien SKA tanpa elevasi segmen ST dan mendapat tindakan PCI, kematian dan infark miokard dalam 30 hari berkurang dari 30-70%.Tirofiban dan eptifibatid harus diberikan bersama aspirin dan heparin pada pasien dengan iskemia terus menerus atau pasien risiko tinggi dan pasien yang direncanakan untuk tindakan PCI.Abciximab disetujui untuk pasien dengan angina tak stabil dan NSTEMI yang direncanakan untuk tindakan invasif dini di mana PCI direncanakan dalam 12 jam.

OBAT ANTITROMBIN

Unfractionated Heparin

Heparin ialah suatu glikosaminoglikan yang terdiri dari pelbagai rantai polisakarida yang berbeda panjangnya dengan aktivitas antikoagulan yang berbeda-beda. Antitrombin III, bila terikat dengan heparin, akan bekerja menghambat trombin dan faktor Xa. Heparin juga juga mengikat protein plasma yang lain, sel darah dan sel endotel, yang akan mempengaruhi bioavailibilitas. Kelemahan lain heparin adalah efek terhadap trombus yang kaya trombosit dan heparin dapat dirusak oleh platelet faktor 4.

Metaanalisis dari 6 penelitian menunjukkan bahwa pemberian heparin bersama aspirin dapat mengurangi risiko sebesar 33% dibandingkan dengan aspirin saja.

Karena adanya ikatan protein yang lain dan perubahan bioavailabilitas yang berubah-ubah maka pada pemberian selalu perlu pemeriksaan laboratorium untuk memastikan dosis pemberian cukup efektif. *Activated partial thromboplastin time*(APTT) harus 1.5-2.5 kali kontrol dan dilakukan pemantauan tiap 6 jam.setelah pemberian. Pemeriksaan trombosit juga perlu untuk mendeteksi adanya kemungkinan *heparin induced thrombocytopenia* (HIT).

Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

Low molecular Weight Heparin (LMWH) dibuat dengan melakukan depolimerisasi rantai polisakarida heparin. Kebanyakan mengandung sakarida kurang dari 18 dan hanya bekerja pada faktor Xa, sedangkan heparin menghambat faktor Xa dan trombin. Dibandingkan dengan *unfractionated* heparin, LMWH mempunyai ikatan terhadap protein plasma kurang, bioavailabilitas lebih besar dan tidak mudah dinetralisir oleh faktor 4, lebih besar pelepasan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dan kejadian trombositopenia lebih sedikit.

Dalteparin sama efektifnya dengan heparin sedang penelitian dengan enoksaparin menunjukkan berkurangnya mortalitas atau infark sebesar 20% pada pasien yang mendapat enoksaparin dibandingkan heparin.

Keuntungan pemberian LMWH karena cara pemberian mudah yaitu dapat disuntikkan secara subkutan dan tidak membutuhkan pemeriksaan laboratorium.

Low molecular weight heparin (LMWH) yang ada di Indonesia ialah dalteparin, nadroparin, dan enoksaparin.

Fondaparinux

Fondaparinux adalah sintesis *pentasaccharide*, yang merupakanpenghambat tidak langsung faktor Xa dan memerlukan antihrombin untuk kerjanya. Studi OASIS-5 membandingkan fondaparinuxdosis rendah (2,5 mg subkutan sekali sehari) dengan dosis standar enoxaparin pada 20.078 pasien UA/NSTEMI risiko tinggi. Angka kematian, MI, atau iskemik refrakter selama 9 hari pertama adalah serupa. Perdarahan mayor berkurang secara signifikan-hampir setengahnya- pada fondaparinux (2,2% berbanding 4,1%). Dalam 30 hari, angka kematian secara signifikan lebih rendah pada fondaparinux (2,9% berbanding 3,5%). Pada pasien STEMI yang menjalani *PCI*, fondaparinux dikaitkan dengan peningkatan risiko thrombosis post kateterisasi lebih dari tiga kali lipat. Pemberian tambahan UFH pada saat kateterisasi dapat meminimalisir risiko ini. Fondaparinux adalah alternatif terapi pada pasien*UA/NSTEMI* karena rendahnya risiko perdarahan dan direkomendasikan terutama untuk pasien dengan risiko tinggi perdarahan.

DIRECT THROMBIN INHIBITORS

Directtrombin inhibitor secara teoritis mempunyai kelebihan karena bekerja langsung mencegah pembentukan bekuan darah, tanpa dihambat oleh plasma protein maupun platelet faktor 4. *Activated partial thromboplastin time* dapat dipakai untuk memonitor aktivitas antikoagulasi, tetapi biasanya tidak perlu.Hirudin dapat menurunkan angka kematian dan infark miokard, tetapi komplikasi perdarahan bertambah. Bivalirudin juga menunjukkan efektivitas yang sama dengan efek samping perdarahan kurang dari heparin. Bivalirudin telah disetujui untuk menggantikan heparin pada pasien angina tak stabil yang menjalani PCI. Hirudin maupun bivalirudin dapat menggantikan heparin bila ada efek samping trombositopenia akibat heparin (HIT).

TINDAKAN REVASKULARISASI PEMBULUH KORONER

Tindakan revaskularisasi perlu dipertimbangkan pada pasien dengan iskemia berat, dan refrakter dengan terapi medikamentosa.

Pada pasien dengan penyempitan di *left main* atau penyempitan pada 3 pembuluh darah, bila disertai faal ventrikel kiri yang kurang tindakan operasi *bypass* (CABG) dapat memperbaiki harapan hidup, kualitas hidup dan mengurangi masuknya kembali ke rumah sakit. Pada tindakan bedah darurat mortalitas dan morbiditas lebih buruk dari pada bedah elektif.

Pada pasien dengan faal jantung yang masih baik dengan penyempitan pada satu pembuluh darah atau 2 pembuluh darah atau bila ada kontra-indikasi tindakan pembedahan PCI merupakan pilihan utama.

Pada angina tak stabil apa perlu tindakan invasif dini atau konservatif tergantung dari stratifikasi risiko pasien; pada risiko tinggi, seperti angina terus-menerus, adanya depresi segmen ST, kadar troponin yang meningkat, faal ventrikel kiri yang buruk, adanya gangguan irama jantung yang maligna seperti takikardia ventrikel, perlu tindakan invasif dini.[2,55,56,57]

Stratifikasi Risiko

Delapan puluh persen pasien dengan angina tak stabil dapat distabilkan dalam 48 jam setelah diberi terapi medikamentosa secara agresif. Pasien-pasien ini kemudian membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut dengan *treadmill test* atau ekokardiografi untuk menentukan apakah pasien cukup dengan terapi medikamentosa atau pasien membutuhkan pemeriksaan angiografi dan selanjutnya tindakan revaskularisasi.

Pasien yang termasuk risiko rendah antara lain pasien yang tidak mempunyai angina sebelumnya, dan sudah tidak ada serangan angina, sebelumnya tidak memakai obat anti angina dan ECG normal atau tak ada perubahan dari sebelumnya; enzim jantung tidak meningkat termasuk troponin dan biasanya usia masih muda. Risiko sedang bila ada angina yang baru dan makin berat, didapatkan angina pada waktu istirahat, tak ada perubahan segmen ST, dan enzim jantung tidak meningkat. Risiko tinggi bila pasien mempunyai angina waktu istirahat, angina berlangsung lama atau angina pasca infark; sebelumnya sudah mendapat terapi yang intensif, usia lanjut, didapatkan perubahan segmen ST yang baru, didapatkan kenaikan troponin, dan ada keadaan hemodinamik tidak stabil.

Bila manifestasi iskemia datang kembali secara spontan atau pada waktu pemeriksaan, maka pasien sebaiknya dilakukan angiografi.Bila pasien tetap stabil dan termasuk risiko rendah maka terapi medikamentosa sudah cukup. Hanya pasien dengan risiko tinggi yang membutuhkan tindakan invasif segera, dengan kemungkinan tindakan revaskularisasi.

REFERENSI

Graves E. National Hospital Discharge Survey.Annual survey 1996.Series 13, no. 4. Washington, D.C.: National Center for Health Statistics,1998.

Braunwald E. Unstable angina.A classification. Circulation 1989; 80: 410

Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiographypredict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? Circulation 1988;78:1157-66.

Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? Circulation 1996;94:2662-6.

Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. J Am Coll Cardiol 1986;7:472-8.

Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988;12:56-62.

Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989;2:941-4.

Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture: mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation 1994;90:2126-46. [Erratum, Circulation 1995;91:256.

Théroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation 1998;97:1195-206.

Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions:a structural analysis with histopathological correlation. Circulation 1993;87:1179-87.

Fernàndez-Ortiz A, Badimón JJ, Falk E, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implicationsfor consequences of plaque rupture. J Am Coll Cardiol 1994;23:1562-9.

Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuéllar J, et al. Macrophages,smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. Circulation 1996;94:3090-7.

Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. ProcNatl Sci U S A 1989;86:2839-43.

Patrono C, Renda G. Platelet activation and inhibition in unstable coronary syndromes. Am J Cardiol 1997;80:17E-20E.

Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood 1993;82:513-20.

Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation 1998;97:2007-11.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral

Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (theTIMI Registry and TIMI IIIB). Am J Cardiol 1997;79:253-8

Alpert JS. Coronary vasomotion, coronary thrombosis, myocardial infarction and the camel's back. J Am Coll Cardiol 1985;5:617-8.

Meredith IT, Yeung AC, Weidinger FF, et al. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations ofcoronary artery disease. Circulation 1993;87:Suppl V:V-56-V-66.

Wieczorek I, Haynes WG, Webb DJ, Ludlam CA, Fox KAA. Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: relation to cardiovascular outcome. Br Heart J 1994;72:436-41.

Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Contribution of endogenous endothelin to the extension of myocardial infarct size in rats. Circ Res 1991;69:370-7.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. N Engl J Med 1986;314:488-500.

Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? J Am Coll Cardiol 1991;18:904-10

Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion withoutrupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996;93:1354-63.

Flugelman MY, Virmani R, Correa R, et al. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina: a clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. Circulation 1993;88:2493-500.

Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. J Am Coll Cardiol 1997;30:133-40.

Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707-13.

Pettijohn TL, Doyle T, Spiekerman AM, Watson LE, Riggs MW,Lawrence ME. Usefulness of positive troponin-T and negative creatine kinase levels in identifying high-risk patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1997;80:510-1.

Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease.Circulation 1996;93:1651-7.

Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)

11A substudy. J Am Coll Cardiol 1998;31:326-30.

Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, et al. Intravenous nitroglycerin reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. J Intern Med 1998; 243:25.

Curfman, GD, Heinsimes, JA, Lozner, EC, Fung, HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: A prospective randomized trial. Circulation 1983; 67:276.

Horowitz, JD. Role of nitrates in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1992; 70:64B.

Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA 1988;260:2259-63.

Ferrari R. Prognosis of patients with unstable angina or acute myocardial infarction treated with calcium channel antagonists. Am J Cardiol 1996;77:22D-25D.

Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. BMJ 1989;299: 1187-92.

Thĕroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. J Am Coll Cardiol 1985;5:717-22

Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstableangina: results of a Veterans Administration cooperative study. N Engl JMed 1983;309:396-403.

Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. N Engl J Med 1985;313:1369-75.

Antiplatelet Trialists' Collaboration.Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction,and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106. [Erratum, BMJ 1994;308:1540.]

Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. Circulation 1990;82:17-26.

CAPRIE Steering Committee.A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.

The CAPTURE Investigators.Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina.The CAPTURE study. Lancet 1997; 349: 1429-35

Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndromes Management in Pateints Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non Q wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 1488-97.

The PURSUIT Trial Investigators.Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998; 339: 436-43

Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al. Platelet glycoprotein Iib/IIIa receptor inhibition in non ST elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical therapy only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. Circulation 1999; 100:2045-2048

The PARAGON Investigators. An international, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Circulation 1998;97:2386-95.

Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. JAMA 1996;276:811-5.

Klein LW, Wahid F, VandenBerg BJ, Parrillo JE, Calvin JE. Comparison of heparin therapy for < or = 48 hours to > 48 hours in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1997;79:259-63.

Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995;332:1330-5.

Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al.A comparison of lowmolecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:447-52.

Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/ non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999;100:1593-601.

Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Lancet 1999;353:429-38.

Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH, Principal Investigators and Their Associates of Veterans Administration Cooperative Study No. 28. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris: results of a Veterans Administration cooperative study. N Engl J Med 1987;316:977-84.

Braunwald E,Cannon, C.P, et al. Unstable Angina and Non ST Elevation Myocardial Infarction in Braunwald's Heart Disease 9th edition.Philadelphia, Elsevier Saunders 2012:1178-91.

Anderson J.L, Adams, C.D, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patint With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Journal of The American College of Cardiology Vol 61, No 23,2013.

ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. The Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2011) 32, 2999-3054.

191

INFARK MIOKARD AKUT DENGAN ELEVASI ST

Idrus Alwi

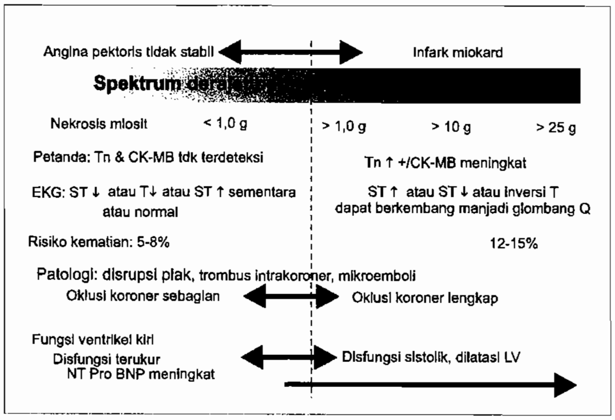
PENDAHULUAN

Infark miokard akut (IMA) dengan elevasi ST (*ST elevation myocardial infarction = STEMI*) merupakan bagian dari spektrum sindrom koroner akut (SKA) yang terdiri dari angina pektoris tak stabil, IMA tanpa elevasi ST dan IMA dengan elevasi ST (Gambar 1 dan 2).

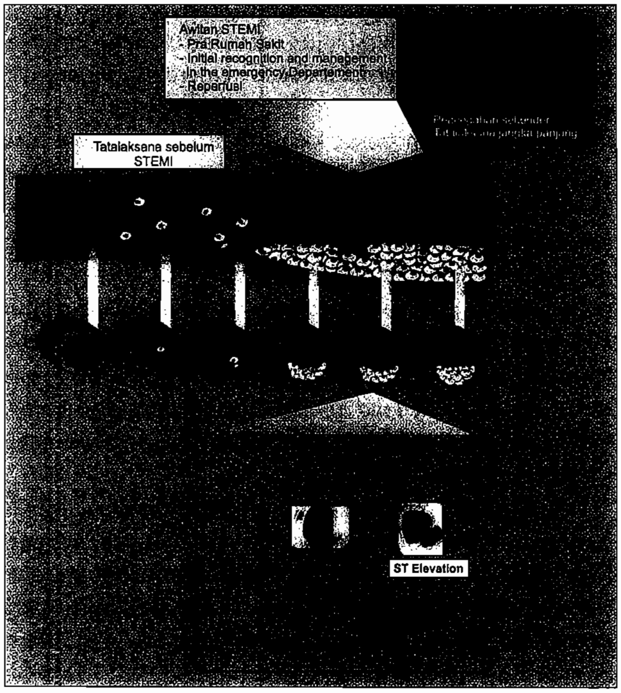
STEMI adalah sindrom klinis yang didefinisikan sebagai gejala iskemia miokard khas yang dikaitkan dengan gambaran EKG berupa elevasi ST yang persisten dan diikuti pelepasan biomarker nekrosis miokard. Mortalitas selama perawatan (5-6 %) dan mortalitas 1 tahun (7-18%) cenderung menurun dikaitkan dengan peningkatan terapi medis sesuai pedoman (*guideline*) dan intervensi.

PATOFISIOLOGI

Infark mikard akut dengan elevasi ST (STEMI) umumnya terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak


Angina pektoris tidak stabil
Infark miokard
Spektrum derajat
Nekrosis miosit
< 1,0 g
> 1,0 g
> 10 g
> 25 g
Petanda: Tn & CK-MB tdk terdeteksi
Tn ↑ +/CK-MB meningkat
EKG: ST ↓ atau T↓ atau ST ↑ sementara atau normal
ST ↑ atau ST ↓ atau inversi T dapat berkembang manjadi glombang Q
Risiko kematian: 5-8%
12-15%
Patologi: disrupsi plak, trombus intrakoroner, mikroemboli
Oklusi koroner sebagian
Oklusi koroner lengkap
Fungsi ventrikel kiri
Disfungsi terukur
NT Pro BNP meningkat
Disfungsi sistolik, dilatasi LV

Gambar 1. Rentang sindrom koroner akut mulai dari angina pektoris tak stabil tanpa nekrosis miokard yang terdeteksi sampai infark miokard ekstensif (Dikutip dari Fox Heart. 2004;90:698706-).


Awitan STEMI
- Pra Rumah Sakit
- Initial recognition and management
In the emergency Departement
- Reperfusi
Tatalaksana sebelum STEMI
ST Elevation

Gambar 2. Patogenesis sindrom koroner akut (Dikutip dari Antman, et al)

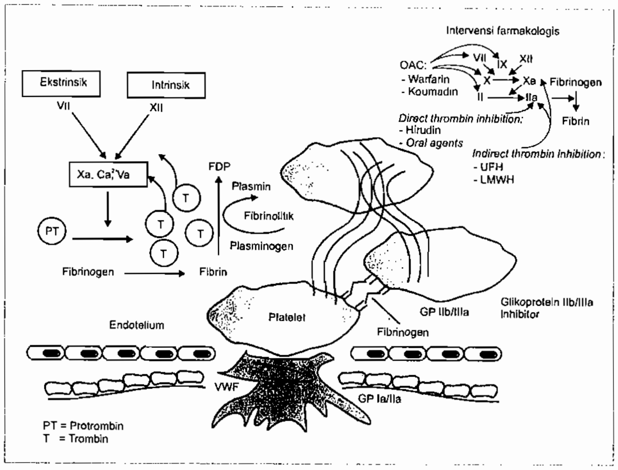
Gambar 2 menunjukkan kronologis interaksi antara pasien dan dokter sepanjang progresi pembentukan plak, onset dan komplikasi STEMI dengan relevansi tatalaksana pada masing-masing tahap. Potongan longitudinal arteri menggambarkan timeline proses aterogenesis dari arteri normal. (1); (2) Lesi inisiasi dan akumulasi lipid ekstraselular dalam intima; (3) evolusi stadium *fibrofatty*; (4) lesi progresi dengan ekspresi prokoagulan dan lemahnya *fibrous cap*. Sindrom koroner akut berkembang jika plak vulnerabel dan risiko tinggi mengalami disrupsi pada *fibrous cap*. (5) disrupsi plak adalah rangsangan terhadap trombogenesis. Resorpsi trombus dilanjutkan dengan akumulasi kolagen dan pertumbuhan sel otot polos. (6). Selanjutnya disrupsi plak vulnerabel atau plak risiko tinggi mengakibatkan pasien mengalami nyeri iskemia akibat penurunan aliran arteri koroner epikardial yang terlibat. Reduksi aliran dapat menyebabkan oklusi trombus total (bawah kanan) atau oklusi trombus subtotal (bawah kiri) Pasien dengan nyeri iskemia dapat berupa elevasi ST atau tanpa elevasi segmen ST pada EKG. Pasien dengan elevasi ST sebagian besar berkembang menjadi infark miokard gelombang Q, sebagian kecil berkembang menjadi infark miokard gelombang nonQ. Pasien tanpa elevasi segmen ST dapat mengalami angina pektoris tak stabil atau infark miokard akut tanpa elevasi ST. Sebagian besar pasien dengan NSTEMI berkembang menjadi infark miokard non Q, dan sebagian kecil menjadi infark miokard gelombang Q. Dx = diagnosis; NQMI, *non-Q-wave myocardial infarction*; QwMI = Q-*wave myocardial infarction*; CK-MB = M*B isoenzyme of creatine kinase*.

setelah oklusi trombus pada plak aterosklerotik yang sudah ada sebelumnya. Stenosis arteri koroner berat yang berkembang secara lambat biasanya tidak memicu STEMI karena berkembangnya banyak kolateral sepanjang waktu. STEMI terjadi jika trombus arteri koroner terjadi secara cepat pada lokasi injuri vaskular, di mana injuri ini dicetuskan oleh faktor-faktor seperti merokok, hipertensi, dan akumulasi lipid.

Pada sebagian besar kasus, infark terjadi jika plak aterosklerosis mengalami fisur, ruptur atau ulserasi dan jika kondisi lokal atau sistemik memicu trombogenesis, sehingga terjadi trombus mural pada lokasi ruptur yang mengakibatkan oklusi arteri koroner. Penelitian histologis menunjukkan plak koroner cenderung mengalami ruptur jika mempunyai *fibrous cap* yang tipis dan inti kaya lipid (*lipid rich core*). Pada STEMI gambaran patologis klasik terdiri dari *fibrin rich red trombus*, yang dipercaya menjadi dasar sehingga STEMI memberikan respons terhadap terapi trombolitik.

Selanjutnya pada lokasi ruptur plak, berbagai agonis (kolagen, ADP, epinefrin, serotonin) memicu aktivasi trombosit, yang selanjutnya akan memproduksi dan melepaskan tromboksan A2 (vasokonstriktor lokal yang poten). Selain itu aktivasi trombosit memicu perubahan konformasi reseptor glikoprotein IIb/IIIa. Setelah mengalami konversi fungsinya, reseptor mempunyai afinitas tinggi terhadap sekuen asam amino pada protein adhesi yang larut (integrin) seperti faktor von Willebrand (vWF) dan fibrinogen, di mana keduanya adalah molekul multivalen yang dapat mengikat 2 platelet yang berbeda secara simultan, menghasilkan ikatan silang platelet dan agregasi.

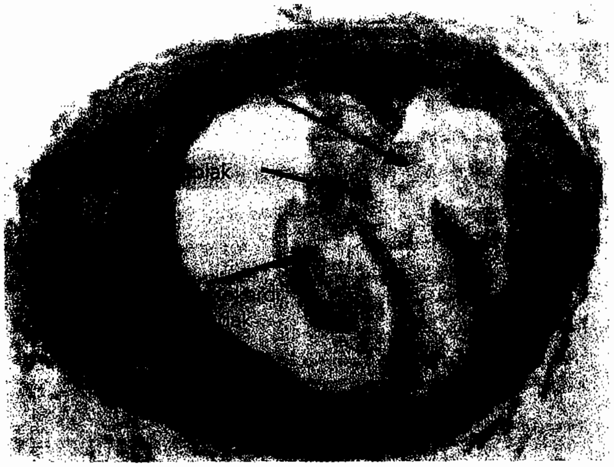
Kaskade koagulasi diaktivasi oleh pajanan *tissue factor* pada sel endotel yang rusak. Faktor VII dan X diaktivasi, mengakibatkan konversi protrombin menjadi trombin, yang kemudian mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin. Pembentukan trombus pada kaskade koagulasi dapat dilihat pada gambar 3. Arteri koroner yang terlibat (*culprit*) kemudian akan mengalami oklusi oleh trombus yang terdiri agregat trombosit dan fibrin.



Gambar 3. Pembentukan trombus dan intervensi farmakologis dalam kaskade koagulasi (Dikutip dari: Brouwer, et al. Heart. 2004;90:5818-).

Interaksi agregasi trombosit (fibrinogen, glikoprotein IIb/IIIa) dan aktivasi kaskade koagulasi menghasilkan trombin yang menginduksi pembentukan bekuan yang kaya fibrin. Fibrin akan berikatan dengan faktor XIII yang meningkatkan kekuatan bekuan (*clot*). Antikoagulan oral menghambat produksi faktor koagulasi, obat lain menghambat aksi faktor pembekuan yang teraktivasi. Target fibrinolisis adalah degradasi fibrin, melalui plasmin. FDP,s *fibrin degradation products*; LMWH, *low molecular weight heparin*; OAC, *oral anticoagulans*; PT, prothrombin (II),;T, Thrombin (IIa); UFH, *unfractionated heparin*; vWF, *von Willebrand factor*.

Pada kondisi yang jarang, STEMI dapat juga disebabkan oleh oklusi arteri koroner yang disebabkan oleh emboli koroner, abnormalitas kongenital, spasme koroner dan berbagai penyakit inflamasi sistemik.



Gambar 4. Gambar potong lintang arteri koroner pada pasien dengan ateroma ekstensif (Dikutip dari: Fox. Heart. 2004;90:698706-)

DIAGNOSIS

Diagnosis IMA dengan elevasi ST menurut *European Society of Cardiology/ACCF/AHA/World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction* ditegakkan berdasarkan anamnesis nyeri dada yang khas dan gambaran EKG adanya elevasi ST baru pada titik J ≥2 mm pada pria atau ≥ 1,5 mm pada wanita, minimal pada 2 sandapan V2-V3 dan atau ≥1mm pada sandapan dada yang lain atau sandapan ekstremitas. LBB baru atau diduga baru dipertimbangkan sebagai STEMI *equivalent*. Adanya depresi ST pada banyak sandapan prekordial (V1-V4) mungkin menunjukkan kerusakan posterior transmural; depresi ST pada banyak sandapan dengan elevasi ST pada sandapan aVR, ditemukan pada pasien dengan oklusi pada left main atau arteri desendens anterior kiri proksimal. Perubahan gelombang T hiperakut jarang dijumpai pada fase paling awal STEMI, sebelum berkembang menjadi elevasi ST.

Pemeriksaan enzim jantung, terutama troponin T yang meningkat, memperkuat diagnosis, namun keputusan memberikan terapi revaskularisasi tak perlu menunggu hasil pemeriksaan enzim, mengingat dalam tatalaksana STEMI , prinsip utama penatalaksanaan adalah lebih cepat dilakukan revaskularisasi lebih banyak otot jantung yang diselamatkan (*time is muscle*).

ANAMNESIS

Pasien yang datang dengan keluhan nyeri dada perlu dilakukan anamnesis secara cermat apakah nyeri dadanya berasal dari jantung atau dari luar jantung. Jika dicurigai nyeri dada yang berasal dari jantung perlu dibedakan apakah nyerinya berasal dari koroner atau bukan. Perlu dianamnesis pula apakah ada riwayat infark miokard sebelumnya serta faktor-faktor risiko antara lain hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok, stres serta riwayat sakit jantung koroner pada keluarga.

Pada hampir setengah kasus, terdapat faktor pencetus sebelum terjadi STEMI, seperti aktivitas fisik berat, stres emosi atau penyakit medis atau bedah. Walaupun STEMI bisa terjadi sepanjang hari atau malam, variasi sirkadian dilaporkan pada pagi hari dalam beberapa jam setelah bangun tidur.

NYERI DADA

Bila dijumpai pasien dengan nyeri dada akut perlu dipastikan secara cepat dan tepat apakah pasien menderita IMA atau tidak. Diagnosis yang terlambat atau yang salah, dalam jangka panjang dapat menyebabkan konsekuensi yang berat.

Nyeri dada tipikal (angina) merupakan gejala kardinal pasien IMA. Seorang dokter harus mampu mengenal nyeri dada angina dan mampu membedakan dengan nyeri dada lainnya, karena gejala ini merupakan petanda awal dalam pengelolaan pasien IMA.

Sifat nyeri dada angina sebagai berikut:

- Lokasi: substernal, retrosternal, dan prekordial.
- Sifat nyeri: rasa sakit, seperti ditekan, rasa terbakar, ditindih benda berat, seperti ditusuk, rasa diperas, dan dipelintir.
- Penjalaran: biasanya ke lengan kiri, dapat juga ke leher, rahang bawah, gigi, punggung/interskapula, perut, dan dapat juga ke lengan kanan.
- Nyeri membaik atau hilang dengan istirahat, atau obat nitrat.
- Faktor pencetus: latihan fisik, stres emosi, udara dingin, dan sesudah makan.
- Gejala yang menyertai: mual, muntah, sulit bernapas, keringat dingin, cemas dan lemas.

Diagnosis banding nyeri dada STEMI antara lain perikarditis akut, emboli paru, diseksi aorta akut, kostokondritis dan gangguan gastrointestinal. Nyeri dada tidak selalu ditemukan pada STEMI. Infark miokard akut dengan elevasi ST (STEMI) tanpa nyeri lebih sering dijumpai pada diabetes melitus dan usia lanjut.

PEMERIKSAAN FISIS

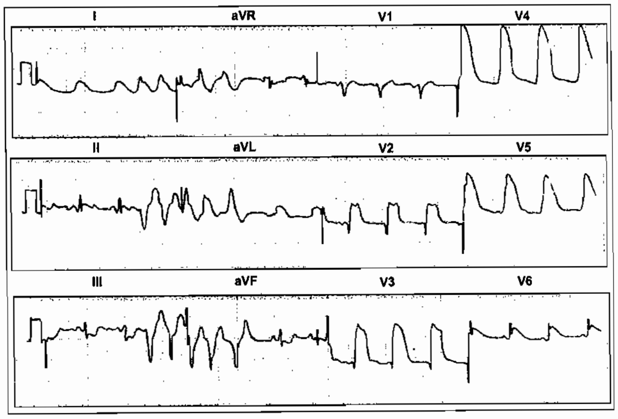
Sebagian besar pasien cemas dan tidak bisa istirahat (gelisah). Seringkali ekstremitas pucat disertai keringat dingin. Kombinasi nyeri dada substernal >30 menit dan banyak keringat dicurigai kuat adanya STEMI. Sekitar seperempat pasien infark anterior mempunyai manifestasi hiperaktivitas saraf simpatis (takikardia dan/atau hipotensi) dan hampir setengah pasien infark inferior menunjukkan hiperaktivitas parasimpatis (bradikardia dan/atau hipotensi)

Tanda fisis lain pada disfungsi ventrikular adalah S4 dan S3 *gallop*, penurunan intensitas bunyi jantung pertama dan split paradoksikal bunyi jantung kedua. Dapat ditemukan murmur midsistolik atau *late* sistolik apikal yang bersifat sementara karena disfungsi aparatus katup mitral dan *pericardial friction rub*. Peningkatan suhu sampai 38°C dapat dijumpai dalam minggu pertama pasca STEMI.

ELEKTROKARDIOGRAM

Pemeriksaan EKG 12 sandapan harus dilakukan pada semua pasien dengan nyeri dada atau keluhan yang dicurigai STEMI. Pemeriksaan ini harus dilakukan segera dalam 10 menit sejak kedatangan di IGD. Pemeriksaan EKG di IGD merupakan landasan dalam menentukan keputusan terapi karena bukti kuat menunjukkan gambaran elevasi segmen ST dapat mengidentifikasi pasien yang bermanfaat untuk dilakukan terapi reperfusi. Jika pemeriksaan EKG awal tidak diagnostik untuk STEMI tetapi pasien tetap simtomatik dan terdapat kecurigaan kuat STEMI, EKG serial dengan interval 5-10 menit atau pemantauan EKG 12 sandapan secara kontinyu harus dilakukan untuk mendeteksi potensi perkembangan elevasi segmen ST. Pada pasien dengan STEMI inferior, EKG sisi kanan harus diambil untuk mendeteksi kemungkinan infark pada ventrikel kanan.

Sebagian besar pasien dengan presentasi awal elevasi segmen ST mengalami evolusi menjadi gelombang Q pada EKG yang akhirnya didiagnosis infark miokard gelombang Q. sebagian kecil menetap menjadi infark miokard gelombang non Q. Jika obstruksi trombus tidak total, obstruksi bersifat sementara atau ditemukan banyak kolateral, biasanya tidak ditemukan elevasi segmen ST. Pasien tersebut biasanya mengalami angina pektoris tak stabil atau non STEMI. Pada sebagian pasien tanpa elevasi ST berkembang tanpa menunjukkan gelombang Q disebut infark non Q. Sebelumnya istilah infark miokard transmural digunakan jika EKG menunjukkan gelombang Q atau hilangnya gelombang R dan infark miokard non transmural jika EKG hanya menunjukkan perubahan sementara segmen ST dan gelombang T, namun ternyata tidak selalu ada korelasi gambaran patologis EKG dengan lokasi infark (mural/transmural) sehingga terminologi IMA gelombang Q dan non Q menggantikan IMA mural/nontransmural. Pada gambar 5 dapat dilihat EKG yang menyebabkan STEMI anterior ekstensif



Gambar 5. EKG menunjukkan STEMI anterior ekstensif.

LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium harus dilakukan sebagai bagian dalam tatalaksana pasien STEMI namun tidak boleh menghambat implementasi terapi repefusi.

PETANDA (*BIOMARKER*) KERUSAKAN JANTUNG

Pemeriksaan yang dianjurkan adalah *creatinine* kinase (CK)MB dan *cardiac specific troponin* (cTn)T atau cTn I dan dilakukan secara serial. cTn harus digunakan sebagai petanda optimal untuk pasien STEMI yang disertai kerusakan otot skeletal, karena pada keadaan ini juga akan diikuti peningkatan CKMB. Pada pasien dengan elevasi ST dan gejala IMA, terapi reperfusi diberikan segera mungkin dan tidak tergantung pada pemeriksaan biomarker.

Peningkatan nilai enzim di atas 2 kali nilai batas atas normal menunjukkan ada nekrosis jantung (infark miokard).

- CKMB: meningkat setelah 3 jam bila ada infark miokard dan mencapai puncak dalam 10-24 jam dan kembali normal dalam 2-4 hari. Operasi jantung, miokarditis dan kardioversi elektrik dapat meningkatkan CKMB.
- cTn: ada 2 jenis yaitu cTn T dan cTn I. Enzim ini meningkat setelah 2 jam bila ada infark miokard dan mencapai puncak dalam 10-24 jam dan cTn T masih dapat dideteksi setelah 5-14 hari, sedangkan cTn I setelah 5-10 hari.

Pemeriksaan enzim jantung yang lain yaitu:

- Mioglobin: dapat dideteksi satu jam setelah infark dan mencapai puncak dalam 4-8 jam.
- *Creatinin kinase* (CK): Meningkat setelah 3-8 jam bila ada infark miokard dan mencapai puncak dalam 10-36 jam dan kembali normal dalam 3-4 hari.
- *Lactic dehydrogenase* (LDH): meningkat setelah 24-48 jam bila ada infark miokard, mencapai puncak 3-6 hari dan kembali normal dalam 8-14 hari.

Garis horizontal menunjukkan *upper reference limit* (URL) biomarker jantung pada laboratorium kimia klinis. URL adalah nilai yang mempresentasikan *99th percentile* kelompok kontrol tanpa STEMI.

Reaksi non spesifik terhadap injuri miokard adalah leukositosis polimorfonuklear yang dapat terjadi dalam beberapa jam setelah *onset* nyeri dan menetap selama 3-7 hari. Leukosit dapat mencapai 12.000-15.000/ul.

PENATALAKSANAAN

Tatalaksana IMA dengan elevasi ST saat ini mengacu pada data-data dari *evidence based* berdasarkan penelitian *randomized clinical trial* yang terus berkembang ataupun konsensus dari para ahli sesuai pedoman (*guideline*).

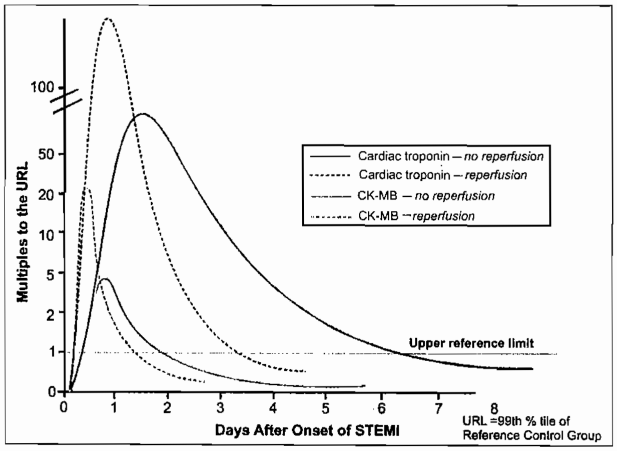
Tujuan utama tatalaksana IMA adalah diagnosis cepat, menghilangkan nyeri dada, penilaian dan implementasi strategi reperfusi yang mungkin dilakukan, pemberian antitrombotik dan terapi antiplatelet, pemberian obat

Tabel 1. Biomarker Molekular untuk Evaluasi Pasien Infark Miokard dengan Elevasi ST

Biomarker	Berat Molekul, Da	Rentang waktu untuk meningkat	Rerata Waktu Elevasi Puncak (Non reperfusi)	Waktu Kembali ke Rentang Normal
Sering Digunakan di Praktek Klinik				
CK-MB	86 000	3-12 jam	24 jam	48-72 jam
cTnI	23 500	3-12 jam	24 jam	5-10 hari
cTnT	33 000	3-12 jam	12 jam–2 hari	5-14 hari
Jarang Digunakan di Praktek Klinik				
Myoglobin	17 800	1-4 jam	6-7 jam	24 hari
CK-MB tissue isoform	86 000	2-6 jam	18 jam	Tak diketahui
CK-MM tissue isoform	86 000	1-6 jam	12 jam	38 jam

Da = Daltons; CK-MB = MB *isoenzyme of creatine kinase*; cTnI = *cardiac troponin I*; cTnT = *cardiac troponin T*; CK-MM = MM *isoenzyme of creatine kinase* (Modifikasi dari Adams et al. Circulation 1993;88:750)

penunjang dan tatalaksana komplikasi IMA. Terdapat beberapa pedoman (*guideline*) dalam tatalaksana IMA dengan elevasi ST yaitu dari ACC/AHA tahun 2013 dan ESC tahun 2012. Walaupun demikian perlu disesuaikan dengan kondisi sarana/fasilitas di tempat masing-masing senter dan kemampuan ahli yang ada (khususnya di bidang kardiologi intervensi).



Gambar 6. Biomarker jantung pada infark miokard akut dengan elevasi ST (STEMI).

TATALAKSANA AWAL

Talaksana Pra Rumah Sakit

Prognosis STEMI sebagian besar tergantung adanya 2 kelompok komplikasi umum yaitu: komplikasi elektrikal (aritmia) dan komplikasi mekanik (*pump failure*).

Sebagian besar kematian di luar Rumah Sakit pada STEMI disebabkan adanya fibrilasi ventrikel mendadak, yang sebagian besar terjadi dalam 24 jam pertama onset gejala. Dan lebih dari separuhnya terjadi pada jam pertama. Sehingga elemen utama tatalaksana pra hospital pada pasien yang dicurigai STEMI antara lain:

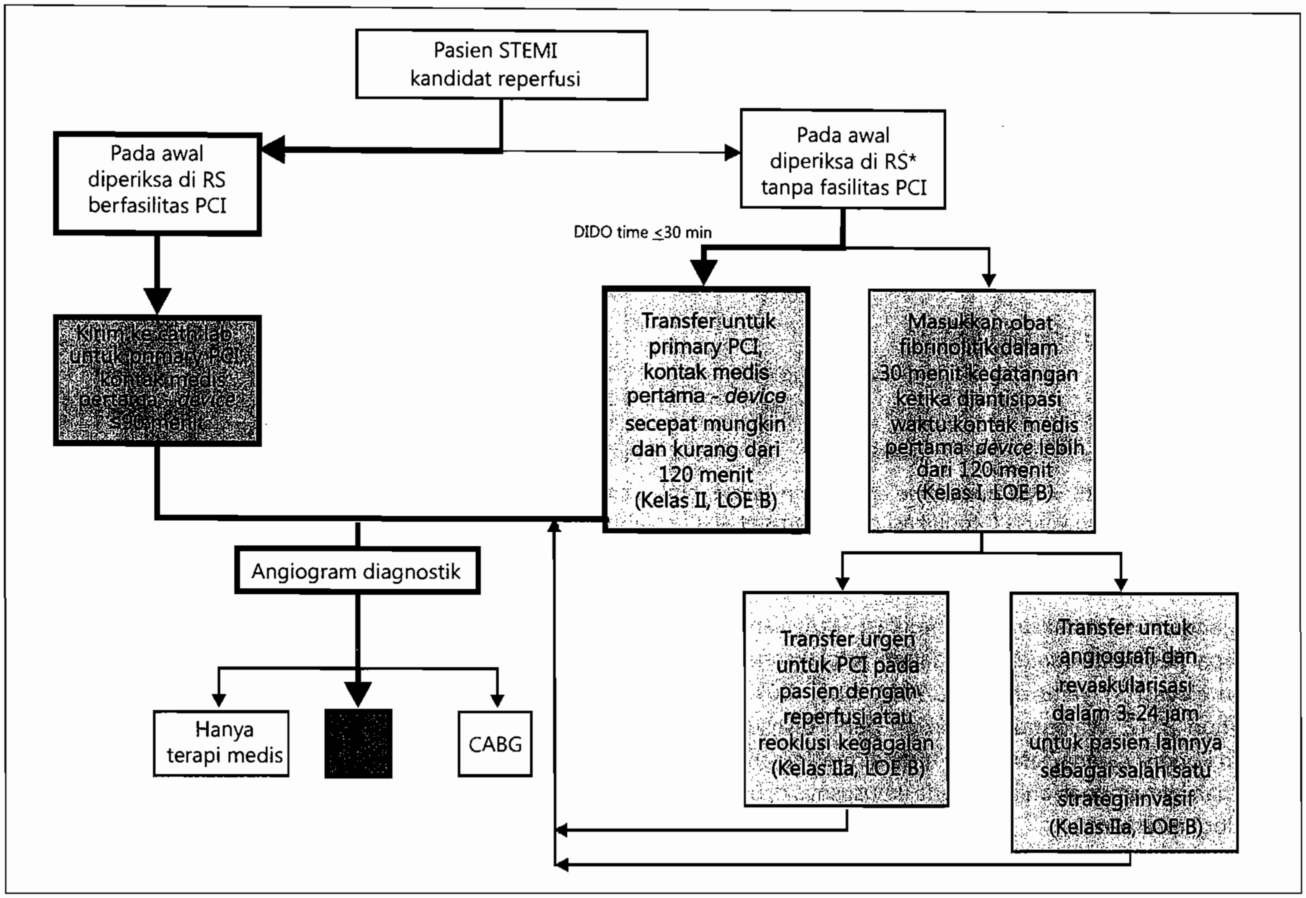
- Pengenalan gejala oleh pasien dan segera mencari pertolongan medis
- Segera memanggil tim medis emergensi yang dapat melakukan tindakan resusitasi
- Transportasi pasien ke Rumah Sakit yang mempunyai fasilitas ICCU/ICU serta staf medis dokter dan perawat yang terlatih.
- Melakukan terapi reperfusi

Keterlambatan terbanyak yang terjadi pada penanganan pasien biasanya bukan selama transportasi ke Rumah Sakit, namun karena lama waktu mulai *onset* nyeri dada sampai keputusan pasien untuk meminta pertolongan. Hal ini bisa ditanggulangi dengan cara edukasi kepada masyarakat oleh tenaga profesional kesehatan mengenai pentingnya tatalaksana dini.

Pemberian fibrinolitik pra hospital hanya bisa dikerjakan jika ada paramedis di ambulans yang sudah terlatih untuk menginterpretasi EKG dan tatalaksana STEMI dan kendali komando medis *online* yang bertanggung jawab pada pemberian terapi.

Tatalaksana di Ruang Emergensi

Tujuan tatalaksana di IGD pada pasien yang dicurigai STEMI mencakup: mengurangi/menghilangkan nyeri dada, identifikasi cepat pasien yang merupakan kandidat terapi reperfusi segera, triase pasien risiko rendah ke ruangan yang tepat di rumah sakit dan menghindari pemulangan cepat pasien dengan STEMI.


Pasien STEMI
kandidat reperfusi
Pada awal
diperiksa di RS
berfasilitas PCI
Pada awal
diperiksa di RS*
tanpa fasilitas PCI
DIDO time ≤30 min
Kirim ke cath lab
untuk primary PCI
kontak medis
pertama - device
≤90 menit
Transfer untuk
primary PCI,
kontak medis
pertama - device
secepat mungkin
dan kurang dari
120 menit
(Kelas II, LOE B)
Masukkan obat
fibrinolitik dalam
30 menit kedatangan
ketika diantisipasi
waktu kontak medis
pertama- device lebih
dari 120 menit
(Kelas I, LOE B)
Angiogram diagnostik
Hanya
terapi medis
CABG
Transfer urgen
untuk PCI pada
pasien dengan
reperfusi atau
reoklusi kegagalan
(Kelas IIa, LOE B)
Transfer untuk
angiografi dan
revaskularisasi
dalam 3-24 jam
untuk pasien lainnya
sebagai salah satu
strategi invasif
(Kelas IIa, LOE B)

Gambar 7. Terapi reperfusi pada pasien STEMI

Garis panah dan kotak tebal adalah strategi yang lebih dipilih.*Pasien syok kardiogenik atau gagal jantung berat yang awalnya diperiksa di tempat yang tidak tersedia fasilitas PCI harus dirujuk untuk dilakukan kateterisasi jantung dan revaskularisasi sesegera mungkin, tanpa melihat keterlambatan waktu sejak onset infark miokard. (*Class I, LOE: B*). † Angiografi dan revaskularisasi jangan dilakukan dalam 2 sampai 3 jam setelah terapi fibrinolitik.

CABG :*coronary artery bypass graft*; DIDO: *door-in–doorout*, LOE: *Level of Evidence*; MI: *myocardial infarction*; PCI: *percutaneous coronary intervention*; dan STEMI: *ST-elevation myocardial infarction.*

TATALAKSANA UMUM

Oksigen

Suplemen oksigen harus diberikan pada pasien dengan saturasi oksigen arteri <90%. Pada semua pasien STEMI tanpa komplikasi dapat diberikan oksigen selama 6 jam pertama.

Nitrogliserin (NTG)

Nitrogliserin sublingual dapat diberikan dengan aman dengan dosis 0,4 mg dan dapat diberikan sampai 3 dosis dengan interval 5 menit. Selain mengurangi nyeri dada, NTG juga dapat menurunkan kebutuhan oksigen miokard dengan menurunkan *preload* dan meningkatkan suplai oksigen miokard dengan cara dilatasi pembuluh koroner yang terkena infark atau pembuluh kolateral. Jika nyeri dada terus berlangsung dapat diberikan NTG intravena. NTG intravena juga diberikan untuk mengendalikan hipertensi atau edema paru.

Terapi nitrat harus dihindari pada pasien dengan tekanan darah sistolik <90 mmHg atau pasien yang dicurigai menderita infark ventrikel kanan (infark inferior pada EKG, JVP meningkat, paru bersih dan hipotensi). Nitrat juga harus dihindari pada pasien yang menggunakan *phosphodiesterase-5 inhibitor* sildenafil dalam 24 jam sebelumnya karena dapat memicu efek hipotensi nitrat.

Mengurangi/Menghilangkan Nyeri Dada

Mengurangi/menghilangkan nyeri dada sangat penting, karena nyeri dikaitkan dengan aktivasi simpatis yang menyebabkan vasokonstriksi dan meningkatkan beban jantung.

Morfin

Morfin sangat efektif mengurangi nyeri dada dan merupakan analgesik pilihan dalam tatalaksana nyeri dada pada STEMI. Morfin diberikan dengan dosis 2-4 mg dan dapat diulang dengan interval 5-15 menit sampai dosis total 20 mg. Efek samping yang perlu diwaspadai pada pemberian morfin adalah konstriksi vena dan arteriolar melalui penurunan simpatis, sehingga terjadi *pooling* vena yang akan mengurangi curah jantung dan tekanan arteri. Efek hemodinamik ini dapat diatasi dengan elevasi tungkai dan pada kondisi tertentu diperlukan penambahan cairan IV dengan NaCl 0,9%. Morfin juga dapat menyebabkan efek vagotonik yang menyebabkan bradikardia atau blok jantung derajat tinggi, terutama pasien dengan infark posterior. Efek ini biasanya dapat diatasi dengan pemberian atropin 0,5 mg IV.

Aspirin

Aspirin merupakan tatalaksana dasar pada pasien yang dicurigai STEMI dan efektif pada spektrum sindrom koroner akut. Inhibisi cepat siklooksigenase trombosit yang dilanjutkan reduksi kadar tromboksan A2 dicapai dengan absorpsi aspirin bukkal dengan dosis 160-325 mg di ruang emergensi. Selanjutnya aspirin diberikan oral dengan dosis 75-162 mg.

Penyekat Beta

Jika morfin tidak berhasil mengurangi nyeri dada, pemberian penyekat beta IV, selain nitrat mungkin efektif. Regimen yang biasa diberikan adalah metoprolol 5 mg setiap 2-5 menit sampai total 3 dosis, dengan syarat frekuensi jantung >60 menit, tekanan darah sistolik >100 mmHg, interval PR <0,24 detik dan ronki tidak lebih dari 10 cm dari diafragma. Lima belas menit setelah dosis IV terakhir dilanjutkan dengan metoprolol oral dengan dosis 50 mg tiap 6 jam selama 48 jam, dan dilanjutkan 100 mg tiap 12 jam.

Terapi Reperfusi

Reperfusi dini akan memperpendek lama oklusi koroner, meminimalkan derajat disfungsi dan dilatasi ventrikel dan mengurangi kemungkinan pasien STEMI berkembang menjadi *pump failure* atau takiaritmia ventrikular yang maligna.

Sasaran terapi reperfusi pada pasien STEMI adalah *door-to-needle* (atau *medical contact-to-needle*) *time* untuk memulai terapi fibrinolitik dapat dicapai dalam 30 menit atau *door-to-balloon* (atau *medical contact-to-balloon*) *time* untuk PCI dapat dicapai dalam 90 menit.

SELEKSI STRATEGI REPERFUSI

Beberapa faktor harus dipertimbangkan dalam seleksi jenis terapi reperfusi (Gambar 2). Untuk pasien STEMI yang dikirim ke RS yang tersedia fasilitas PCI, PCI primer harus dikerjakan dalam 90 menit. Untuk pasien yang datang ke RS tanpa fasilitas PCI, harus dinilai secara cepat :

1. Waktu mulai onset gejala
2. Risiko komplikasi terkait STEMI
3. Risiko perdarahan dengan fibrinolisis
4. Adanya syok atau gagal jantung berat
5. Waktu yang dibutuhkan untuk transfer ke RS yang mempunyai fasilitas PCI

Waktu *Onset* Gejala

Waktu *onset* gejala untuk terapi fibrinolitik merupakan prediktor penting luas infark dan *outcome* pasien. Efektivitas obat fibrinolisis dalam menghancurkan trombus sangat tergantung dengan waktu. Terapi fibrinolisis yang diberikan dalam 2 jam pertama (terutama dalam jam pertama) terkadang menghentikan infark miokard dan secara dramatis menurunkan angka kematian.

Sebaliknya, kemampuan memperbaiki arteri yang mengalami infark menjadi paten, kurang banyak tergantung pada lama gejala pasien yang menjalani PCI. Beberapa laporan menunjukkan tidak ada pengaruh keterlambatan waktu terhadap laju mortalitas jika PCI dikerjakan setelah 2 sampai 3 jam setelah gejala.

The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology dan ACC/ AHA merekomendasikan target *medical contact-to-balloon* atau *door-to-balloon time* dalam waktu 90 menit.

Risiko STEMI

Beberapa model telah dikembangkan yang membantu dokter dalam menilai risiko mortalitas pada pasien STEMI. Jika estimasi mortalitas dengan fibrinolisis sangat tinggi, seperti pada pasien renjatan kardiogenik, bukti klinis menunjukkan strategi PCI lebih baik.

Risiko Perdarahan

Pemilihan terapi reperfusi juga melibatkan risiko perdarahan pada pasien. Jika terapi reperfusi bersama-sama tersedia PCI dan fibrinolisis), semakin tinggi risiko perdarahan dengan terapi fibrinolisis, semakin kuat keputusan untuk memilih PCI. Jika PCI tak tersedia, manfaat terapi reperfusi farmakologis harus mempertimbangkan manfaat dan risiko.

Waktu yang Dibutuhkan untuk *Transport* ke Laboratorium PCI

Adanya fasilitas kardiologi intervensi merupakan penentu utama apakah PCI dapat dikerjakan. Untuk fasilitas yang dapat mengerjakan PCI, penelitian menunjukkan PCI lebih superior dari reperfusi farmakologis. Jika *composite end point* kematian, infark miokard rekuren non fatal atau strok dianalisis, superioritas PCI terutama dalam hal penurunan laju infark miokard non fatal berulang.

PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PCI)

Intervensi koroner perkutan, biasanya angioplasti dan/atau *stenting* tanpa didahului fibrinolisis disebut PCI primer. PCI ini efektif dalam mengembalikan perfusi pada STEMI jika dilakukan dalam beberapa jam pertama infark miokark akut. PCI primer lebih efektif dari fibrinolisis dalam membuka arteri koroner yang tersumbat dan dikaitkan dengan *outcome* klinis jangka pendek dan jangka panjang yang lebih baik. Dibandingkan trombolisis, PCI primer lebih dipilih jika terdapat syok kardiogenik (terutama pasien <75 tahun), risiko perdarahan meningkat, atau gejala sudah ada sekurang-kurangnya 2 atau 3 jam jika bekuan darah lebih matur dan kurang mudah hancur dengan obat fibrinolisis. Namun demikian PCI lebih mahal dalam hal personil dan fasilitas, dan aplikasinya terbatas berdasarkan tersedianya sarana, hanya di beberapa Rumah Sakit.

REPERFUSI FARMAKOLOGIS

Fibrinolisis

Jika tidak ada kontraindikasi, terapi fibrinolisis idealnya diberikan dalam 30 menit sejak masuk (*door-to-needle time* < 30 menit). Tujuan utama fibrinolisis adalah restorasi cepat patensi arteri koroner. Terdapat beberapa macam obat fibrinolitik antara lain: *tissue plasminogen activator* (tPA), streptokinase, tenekteplase (TNK) dan reteplase (rPA). Semua obat ini bekerja dengan cara memicu konversi plasminogen menjadi plasmin, yang selanjutnya melisiskan trombus fibrin. Terdapat 2 kelompok yaitu: golongan spesifik fibrin seperti tPA dan non spesifik fibrin seperti streptokinase.

Jika dinilai secara angiografi, aliran di dalam arteri koroner yang terlibat (*culprit*) digambarkan dengan skala kualitatif sederhana disebut *thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grading system*:

- *Grade* 0 menunjukkan oklusi total (*complete occlusion*) pada arteri yang terkena infark.
- *Grade* 1 menunjukkan penetrasi sebagian materi kontras melewati titik obstruksi tetapi tanpa perfusi vaskular distal.
- *Grade* 2 menunjukkan perfusi pembuluh yang mengalami infark ke bagian distal tetapi dengan aliran yang melambat dibandingkan aliran arteri normal.
- *Grade* 3 menunjukkan perfusi penuh pembuluh yang mengalami infark dengan aliran normal

Target terapi reperfusi adalah aliran TIMI grade 3, karena perfusi penuh pada arteri koroner yang terkena infark menunjukkan hasil yang lebih baik dalam membatasi luasnya infark, mempertahankan fungsi ventrikel kiri dan menurunkan laju mortalitas jangka pendek dan jangka panjang.

Terapi fibrinolitik dapat menurunkan risiko relatif kematian di rumah sakit sampai 50% jika diberikan dalam jam pertama *onset* gejala STEMI, dan manfaat ini dipertahankan sampai 10 tahun. Setiap hitungan menit dan pasien yang mendapat terapi dalam 1-3 jam *onset* gejala akan mendapat manfaat yang terbaik. Walaupun laju mortalitas lebih tinggi jika dibandingkan terapi dalam 1-3 jam, kontraindikasi terapi fibrinolitik pada STEMI dapat dilihat pada tabel 3, terapi masih tetap bermanfaat pada banyak pasien 3-6 jam setelah *onset* infark, dan beberapa manfaat tampaknya masih ada sampai 12 jam, terutama jika nyeri dada masih ada dan segmen ST masih tetap elevasi pada sandapan EKG yang belum menunjukkan gelombang Q yang baru. Jika dibandingkan dengan PCI pada STEMI (PCI primer), fibrinolisis secara umum merupakan strategi reperfusi yang lebih disukai pada pasien pada jam pertama gejala, jika perhatian terhadap masalah logistik seperti transportasi pasien ke pusat PCI yang baik, atau ada antisipasi keterlambatan sekurang-kurangnya 1 jam antara waktu trombolisis dapat dimulai dibandingkan implementasi PCI.

Tabel 2. Obat Fibrinolitik Mutakhir dalam Pengobatan STEMI

	Streptokinase	**Alteplase (rt-PA)**	**Reteplase (r-PA)**	**Tenecteplase (TNK-PA)**
T ½ (menit)	15-25	4-8	11-14	17-20
Alergenik	ya	Tidak	Tidak	Tidak
Spesifik fibrin	-	+	+	++
Resisten PAI-1	-	-	-	+
Bolus	Tidak	Tidak	Dobel	Satu
Dosis	1,5 juta unit lebih dari 30-60 menit	15 mg bolus, dilanjutkan dengan 0,75 mg/kg (maks 50 mg) lebih dari 30 menit, dilanjutkan 0,5 mg/kg (maks 35 mg) lebih dari 1 jam	10 U bolus, dua kali, interval 30 menit	berdasarkan BB < 60 kg 30 mg 60-69 kg 35 mg 70-79 kg 40 mg 80-89 kg 45 mg > 90 kg 50 mg

Tissue plasminogen activator (tPA) dan aktivator plasminogen spesifik fibrin lain seperti rPA dan TNK lebih efektif daripada streptokinase dalam mengembalikan perfusi penuh, aliran koroner TIMI grade 3 dan memperbaiki survival sedikit lebih baik.

OBAT FIBRINOLITIK

Streptokinase (SK)

Merupakan fibrinolitik non spesifik fibrin. Pasien yang pernah terpajan dengan SK tidak boleh diberikan pajanan selanjutnya karena terbentuknya antibodi. Reaksi alergi tidak jarang ditemukan. Manfaat mencakup harganya yang murah dan insidens perdarahan intrakranial yang rendah, manfaat pertama diperlihatkan pada *GISSI-1 trial*.

Tissue Plasminogen Activator (tPA, alteplase)

Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries-1 (GUSTO-1) trial menunjukkan penurunan mortalitas 30 hari sebesar 15% pada pasien yang mendapat tPA dibandingkan SK. Namun tPA harganya lebih mahal daripada SK dan risiko perdarahan intrakranial sedikit lebih tinggi.

Reteplase (Retavase)

INJECT trial menunjukkan efikasi dan keamanan sebanding SK dan sebanding tPA pada *GUSTO III trial*, dengan dosis bolus lebih mudah karena waktu paruh yang lebih panjang.

Tenekteplase (TNKase)

Keuntungannya mencakup memperbaiki spesifisitas fibrin dan resistensi tinggi tehadap *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1). Laporan awal dari TIMI 10 B menunjukkan tenekteplase mempunyai laju *TIMI 3 flow* dan komplikasi perdarahan yang sama dibandingkan dengan tPA.

Indikasi Terapi Fibrinolitik (ACCF-AHA 2013)

Klas I

1. Jika tidak ada kontraindikasi, terapi fibrinolitik harus dilakukan pada pasien STEMI dengan *onset* gejala iskemik <12 jam jika diantisipasi intervensi koroner perkutan primer tidak dapat dikerjakan dalam 120 menit setelah kontak medis pertama. (*Level of Evidence*:A)

Klas II a

1. Jika tidak terdapat kontraindikasi dan jika intervensi koroner perkutan tidak tersedia,
2. Terapi fibrinolitik dipertimbangkan pada pasien STEMI jika terdapat bukti klinis dan/atau EKG iskemia yang sedang berlangsung dalam sampai 24 jam onset gejala dan area miokard luas yang berisiko atau hemodinamik tidak stabil. (Lvel of Evidence:C).

Trombolitik dianggap berhasil jika terdapat resolusi nyeri dada dan penurunan elevasi ST >50% dalam 90 menit pemberian trombolitik. Trombolitik tidak menunjukkan hasil pada *graft* vena, sehingga jika pasien pasca CABG datang dengan IMA, cara reperfusi yang lebih disukai adalah *percutaneous coronary intervention* (PCI)

TATALAKSANA DI RUMAH SAKIT

ICCU

Aktivitas. Pasien harus istirahat dalam 12 jam pertama.

Diet. Karena risiko muntah dan aspirasi segera setelah infark miokard, pasien harus puasa atau hanya minum cair dengan mulut dalam 4-12 jam pertama. Diet mencakup lemak <30% kalori total dan kandungan kolesterol <300 mg/hari. Menu harus diperkaya dengan makanan yang kaya serat, kalium, magnesium dan rendah natrium.

Bowels. Istirahat di tempat tidur dan efek penggunaan narkotik untuk menghilangkan nyeri sering megakibatkan konstipasi. Dianjurkan penggunaan kursi komod di samping tempat tidur, diet tinggi serat dan penggunaan pencahar ringan secara rutin seperti dioctyl sodium sulfosuksinat (200 mg/hari).

Sedasi. Pasien memerlukan sedasi selama perawatan untuk mempertahankan periode inaktivitas dengan penenang. Diazepam 5 mg, oksazepam 15-30 mg, atau lorazepam 0,5-2 mg, diberikan 3 atau 4 kali sehari biasanya efektif.

TERAPI FARMAKOLOGIS

Antitrombotik

Terapi Antiplatelet

Penggunaan terapi antiplatelet dan antitrombin selama fase awal STEMI berdasarkan bukti klinis dan laboratoris bahwa trombosis mempunyai peran penting dalam patogenesis. Tujuan primer pengobatan adalah untuk memantapkan dan mempertahankan patensi arteri koroner yang terkait infark. Tujuan sekunder adalah menurunkan tendensi pasien menjadi trombosis.

Aspirin

Aspirin merupakan antiplatelet standar pada STEMI. Manfaat antiplatelet terutama aspirin pada STEMI dapat

Tabel 3. Kontraindikasi Terapi Fibrinolitik pada STEMI

Kontraindikasi absolut

Setiap riwayat perdarahan intraserebral

- Terdapat lesi vaskular serebral struktural (malformasi AV)
- Terdapat neoplasma intrakranial ganas (primer atau metastasis)
- Strok iskemik dalam 3 bulan kecuali strok iskemik akut dalam 3 jam
- Dicurigai diseksi aorta
- Perdarahan aktif atau diatesis berdarah (kecuali mens)
- Trauma muka atau kepala tertutup yang bermakna dalam 3 bulan

Kontraindikasi relatif

- Riwayat hipertensi kronik berat, tak terkendali
- Hipertensi berat tak terkendali saat masuk (TDS > 180 mgHG atau TDD > 110 mmHG)
- Riwayat strok iskemik sebelumnya > 3 bulan, demensia, atau diketahui patologi intrakranial yang tidak termasuk kontraindikasi
- Resusitasi jantung paru traumatik atau lama (> 10 menit) atau operasi besar (< 3 minggu)
- Perdarahan internal baru (dalam 2-4 minggu)
- Pungsi vaskular yang tak terkompresi
- Untuk streptase/anisreplase: riwayat penggunaan > 5 hari sebelumnya atau reaksi alergi sebelumnya terhadap obat ini.
- Kehamilan
- Ulkus peptikum aktif
- Penggunaan antikoagulan baru: makin tinggi INR makin tinggi risiko perdarahan

TDS = tekanan darah sistolik TDD = tekanan darah diastolik

dilihat pada *Antiplatelets Trialists' Collaboration*. Data dari hampir 20.000 pasien dengan infark miokard yang berasal dari 15 *randomised trial* dikumpulkan dan menunjukkan penurunan relatif laju mortalitas sebesar 27%, dari 14,2% pada kelompok kontrol dibandingkan 10,4% pada pasien yang mendapat antiplatelet. Pada penelitian ISIS-2 pemberian aspirin menurunkan mortalitas vaskular sebesar 23% dan infark nonfatal sebesar 49%.

Klopidogrel

Klopidogrel harus diberikan segera mungkin pada semua pasien STEMI yang mengalami PCI. Pada pasien yang mengalami PCI dianjurkan dosing loading 600 mg. Sedangkan yang tidak menjalani PCI dosis loading 300 mg dilanjutkan dosis pemulihan 75 mg/hari.

Prasugrel

Prasugrel, suatu tienopiridin alternatif, menghambat agregasi trombosit lebih besar dibandingkan dengan klopidogrel. Pada peneletian TRITON-TIMI 38 yang membandingkan prasugrel dengan klopidogrel pada pasien sindrom kooroner akut yang direncanakan strategi invasuf dini, pasien STEMI yang mendapat prasugrel mempunyai mortalitas 30 hari lebih rendah pada outcome primer dan perbedaan tersebut menetap sampai 15 bulan. Laju trombosis stent pada hari ke30 lebih rendah bermakna dengan prasugrel. Manfaat prasugrel relatif terhadap klopidogrel pada pasien STEMI harus lebih besar daripada meningkatnya risiko perdarahan. Prasugrel tidak boleh diberikan pada pasien dengan riwayat strok atau serangan iskemik sementara dan tidak menunjukkan manfaat pada pasien >75 tahun atau pasien dengan berat badan > 60 kg.

Ticagrelor

Ticagrelor merupakan antagonis reseptor $P2Y_{12}$ reversibel, yang tidak memerlukan konversi metabolik menjadi obat aktif. Penelitian PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) membandingkan ticagrelor (dosis *loading* 180 mg, dilanjutkan 90 mg dua kali sehari) dengan klopidogrel (dosis *loading* 300 sampai 600 mg, dilanjutkan 75 mg perhari), untuk pencegahan kejadian kardiovaskular pada 18624 pasien SKA di mana 35% adalah STEMI. Terdapat penurunan bermakna kejadian trombosis stent dan kematian total pada kelompok yang mendapat ticagrelor yang menjalani intervensi koroner perkutan (PCI) primer, walaupun terdapat lebih banyak strok dan kejadian perdarahan intrakranial pada kelompok ticagrelor. Analisis

Tabel 4. Terapi Antiplatelet pada STEMI

Terap antiplatelet	
Aspirin	
• 162 - 325 mg *load* sebelum prosedur	B
• 81 - 325 mg dosis pemeliharaan per hari (indefinite)*	
• 81 mg per hari adalah dosis pemeliharaan yang dianjurkan*	B
P2Y12 inhibitors	
Loading doses	
• Klopidogrel: 600 mg sesegera mungkin atau sewaktu akan PCI	B
• Prasugrel: 60 mg as sesegera mungkin atau sewaktu akan PCI	B
• Ticagrelor: 180 mg sesegera mungkin atau sewaktu akan PCI	B

**Dosis pemeliharaan aspirin yang direkomendasikan bersama ticagrelor adalah 81 mg.*

PCI, *percutaneous coronary intervention* subgrup pada penelitian PLATO menunjukkan interaksi yang bermakna antara efek terapi dan regio geografis, dengan efek ticagrelor lebih kecil di Amerika Utara dibandingkan dengan area lain. Walaupun interaksi tersebut dapat terjadi secara kebetulan, pengaruh dosis aspirin yang lebih tinggi, yang digunakan lebih sering di Amerika Serikat tidak dapat disingkirkan. Jika akan digunakan ticagrelor jangka panjang sebagai komponen terapi dua antiplatelet, dosis aspirin tidak boleh melebihi 100 mg.

GP IIb/IIIa Inhibitor

Penggunaan obat GP IIb/IIIa pada waktu PCI dapat dipertimbangkan secara individual untuk trombus yang besar atau *loading* anatagonis reseptor $P2Y_{12}$ yang tidak adekuat. Pada pasien yang mendapat bivalirudin sebagai antikoagulan primer, penggunaan inhibitor GP IIb/IIIa tambahan secara rutin tidak direkomendasikan, namun dapat dipertimbangkan sebagai penunjang atau terapi *bail out* pada kasus tertentu.

TERAPI ANTIKOAGULAN

Unfractionated Heparin

Obat antitrombin standar yang digunakan dalam praktek klinis adalah *unfractionated heparin*. Pemberian UFH IV segera sebagai tambahan terapi regimen aspirin dan obat trombolitik spesifik fibrin relatif (tPA, rPA atau TNK), membantu trombolisis dan memantapkan dan mempertahankan patensi arteri yang terkait infark. Dosis yang direkomendasikan adalah bolus 60 U/kg (maksimum 4000 U) dilanjutkan infus inisial 12 U/kg perjam (maksimum 1000 U/jam). *Activated partial thromboplastin time* selama terapi pemeliharaan harus mencapai 1,5-2 kali.

Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH)

Antikoagulan alternatif pada pasien STEMI adalah *low-molecular-weight heparin* (LMWH). Pada penelitian ASSENT-3 enoksaparin dengan tenekteplase dosis penuh memperbaiki mortalitas, reinfark di Rumah Sakit dan iskemia refrakter di Rumah Sakit.

Pasien dengan infark anterior, disfungsi ventrikel kiri berat, gagal jantung kongestif, riwayat emboli, trombus mural pada ekokardiografi 2 dimensi atau fibrilasi atrial merupakan risiko tinggi tromboemboli paru sistemik. Pada keadaan ini harus mendapat terapi antitrombin kadar terapeutik penuh (UFH atau LMWH) selama dirawat, dilanjutkan terapi warfarin sekurang-kurangnya 3 bulan.

Fondaparinux

Pada penelitian OASIS-6, fondaparinux dosis rendah, suatu obat anti-Xa tak langsung, lebih superior dibandingkan dengan plasebo atau heparin dalam mencegah kematian dan reinforce pada 5436 pasien yang mendapat terapi fibrinolitik. Pada subset pasien yang menjalani PCI, fondaparinux dikaitkan dengan insiden kematian atau infark berulang dalam 30 hari lebih tinggi (1%) yang tidak bermakna. Hal ini dikaitkan dengan terjadinya trombosis kateter, sehingga perlu diberikan tambahan bolus heparin intra vena, untuk mencegah trombosis kateter

Pada pasca STEMI dengan onset <12 jam yang tidak diberikan terapi reperfusi, atau pasien STEMI dengan onset > 12 jam aspirin, klopidogrel dan obat anti trombin (heparin, enoksapirin atau fondaparinux) harus diberikan sesegera mungkin.

Penyekat Beta

Manfaat penyekat beta pada pasien STEMI dapat dibagi menjadi: yang terjadi segera jika obat diberikan secara akut dan yang diberikan dalam jangka panjang jika obat diberikan untuk pencegahan sekunder setelah infark. Pemberian penyekat beta akut IV memperbaiki keseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen miokard, mengurangi nyeri, mengurangi luasnya infark dan menurunkan risiko kejadian aritmia ventrikel yang serius.

Terapi penyekat beta pasca STEMI bermanfaat untuk sebagian besar pasien termasuk yang mendapat terapi inhibitor ACE. Kecuali pada pasien dengan kontraindikasi

Tabel 5. Terapi Antagonis GPIIb/IIIa Bersama Heparin atau Bivalirudin pada Pasien Tertentu

	Rekomendasi kelas	LOE
Antagonis reseptor GP IIb/IIIa IV bersama dengan UFH atau bivalirudin pada pasien tertentu		
• Abciximab: 0.25 mg/kg bolus intravena, kemudian 0.125 µg/kg/menit (maksimum 10 µg/menit)•	IIa	A
• Tirofiban: (dosis bolus-tinggi): 25-µg/kg bolus intravena, kemudian 0.15 µg/kg/min	IIa	B
- Pada pasien dengan CrCl < 30 mL/menit, kurangi infus sebanyak 50%		
• Eptifibatide: (bolus ganda): 180 µg/kg bolus intravena, kemudian 2 µg/kg/min; bolus kedua sebanyak 180 mcg/kg diberikan 10 menit setelah bolus pertama	IIa	B
- Pada pasien dengan CrCl < 50 mL/menit, kurangi infus sebanyak 50%		
- Dihindari pada pasien dengan hemodialisis		

CrCl: *creatinine clearance;* IV: *intravenous* and UFH, *unfractionated heparin*; LOE: *level of evidence*

Tabel 6. Terapi Antikoagulan pada STEMI

	Rekomendasi Kelas	LOE
• Heparin (UFH)	I	C
- Direncanakan pemberian bersama antagonis reseptor GP IIb/IIIa 50-70-U/kg bolus IV untuk mencapai dosis terapi ACT‡ tanpa GP IIb/IIIa		
- Tanpa direncanakan pemberian antagonis reseptor GP IIb/IIIa 70-100-U/kg bolus IV untuk mencapai dosis terapi ACT§		C
• Bivalirudin: 0.75 mg/kg bolus intravena, kemudian 1.75 mg/kg/jam infus dengan atau tanpa terapi heparin sebelumnya		[illegible]
Bolus tambahan sebanyak 0.3 mg/kg dapat diberikan bila perlu		
- Kurangi infus menjadi 1 mg/kg/jam pada perkiraan CrCl < mL/menit		
- Lebih dipilih heparin dengan antagonis reseptor GP IIb/IIIa pada pasien dengan risiko tinggi perdarahan	IIa	
- Fondaparinux: tidak direkomendasikan sebagai satu-satunya antikoagulan untuk PCI primer	III: membahayakan	

‡ACT yang direkomendasikan dengan terapi antagonis reseptor GP IIb/IIIa terencana adalah 200 hingga 250 s.

§ACT yang direkomendasikan tanpa terapi antagonis reseptor GP IIb/IIIa terencana adalah 250 hingga 300 s (*HemoTec device*) atau 300 hingga 350 s (*Hemochron device*).

ACT mengindikasikan waktu pembekuan teraktivasi; CrCl. *creatinine clearance*; GP, *glycoprotein*; IV, intravena; PCI, *percutaneous coronary intervention*; STEMI, ST-*elevation myocardial infarction*; TIA, *transient ischemic attack*; and UFH, *unfractionated heparin, LOE: level of evidance*

(pasien dengan gagal jantung atau fungsi sistolik ventrikel kiri sangat menurun, blok jantung, hipotensi ortostatik atau riwayat asma).

Inhibitor ACE

Inhibitor ACE menurunkan mortalitas pasca STEMI dan manfaat terhadap mortalitas bertambah dengan penambahan aspirin dan penyekat beta. Penelitian SAVE, AIRE dan TRACE menunjukkan manfaat *inhibitor* ACE yang jelas. Manfaat maksimal tampak pada pasien dengan risiko tinggi (pasien usia lanjut atau infark anterior, riwayat infark sebelumnya, dan/atau fungsi ventrikel kiri menurun global), namun bukti menunjukkan manfaat jangka pendek terjadi jika inhibitor ACE diberikan pada semua pasien dengan hemodinamik stabil pada STEMI pasien dengan tekanan darah sistolik >100 mmHg). Mekanisme yang melibatkan penurunan remodeling ventrikel pasca infark dengan penurunan risiko gagal jantung. Kejadian infark berulang juga lebih rendah pada pasien yang mendapat *inhibitor* ACE menahun pasca infark.

Inhibitor ACE harus diberikan dalam 24 jam pertama pasien STEMI. Pemberian inhibitor ACE harus dilanjutkan tanpa batas pada pasien dengan bukti klinis gagal jantung, pada pasien dengan pemeriksaan *imaging* menunjukkan penurunan fungsi ventrikel kiri secara global atau terdapat abnormalitas gerakan dinding global, atau pasien hipertensif. Penelitian klinis dalam tatalaksana pasien gagal jantung termasuk data dari penelitian klinis pada pasien STEMI menunjukkan bahwa *angiotensin receptor blockers* (ARB) mungkin bermanfaat pada pasien dengan fungsi ventrikel kiri menurun atau gagal jantung klinis yang tak toleran terhadap inhibitor ACE.

KOMPLIKASI STEMI

Disfungsi Ventrikular

Setelah STEMI, ventrikel kiri mengalami perubahan serial dalam bentuk, ukuran dan ketebalan pada segmen yang mengalami infark dan non infark. Proses ini disebut remodeling ventrikular dan umumnya mendahului berkembangnya gagal jantung secara klinis dalam hitungan bulan atau tahun pasca infark. Segera setelah infark ventrikel kiri mengalami dilatasi. Secara akut, hasil ini berasal dari ekspansi infark al; *slippage* serat otot, disrupsi sel miokardial normal dan hilangnya jaringan dalam zona nekrotik. Selanjutnya terjadi pula pemanjangan segmen noninfark, mengakibatkan penipisan yang disproporsional dan elongasi zona infark. Pembesaran ruang jantung secara keseluruhan yang terjadi dikaitkan ukuran dan lokasi infark, dengan dilatasi terbesar pasca infark pada apeks ventrikel kiri yang mengakibatkan penurunan hemodinamik yang nyata, lebih sering terjadi gagal jantung dan prognosis lebih buruk. Progresivitas dilatasi dan konsekuensi klinisnya dapat dihambat dengan terapi *inhibitor* ACE dan vasodilator lain. Pada pasien dengan fraksi ejeksi <40%, tanpa melihat ada tidaknya gagal jantung, *inhibitor* ACE harus diberikan.

Gangguan Hemodinamik

Gagal pemompaan (*pump failure*) merupakan penyebab utama kematian di rumah sakit pada STEMI. Perluasan nekrosis iskemia mempunyai korelasi yang baik dengan dengan tingkat gagal pompa dan mortalitas, baik pada awal (10 hari infark) dan sesudahnya. Tanda klinis yang tersering dijumpai adalah ronki basah di paru dan bunyi jantung S3 dan S4 gallop. Pada pemeriksaan rontgen sering dijumpai kongesti paru.

TATALAKSANA EDEMA PARU AKUT

- Terapi O2 untuk mempertahankan saturasi oksigen >90%.
- Morfin sulfat: diberikan 2,5 mg (2-4 mg) intravena, dapat diulang tiap 5-10 menit sampai dosis total 20 mg.
- Inhibitor ACE, mulai dengan titrasi inhibitor ACE jangka pendek dengan dosis awal rendah (6,25 mg captopril) diberikan pada pasien edema paru kecuali tekanan darah sistolik <100 mmHg atau >30 mmHg di bawah *baseline*. Pasien dengan edema paru dan tekanan darah rendah sering membutuhkan support sirkulasi dengan inotropik dan vasopressor dan/atau *intra-aortic balloon counterpulsation* untuk menghilangkan edema paru dan mempertahankan perfusi adekuat.
- Nitrogliserin sublingual atau intravena. Nitrogliserin diberikan per oral 0,4-0,6 mg tiap 5-10 menit, kemudian intravena 10-20ug/menit kecuali tekanan darah sistolik <100 mmHg atau >30 mmHg di bawah *baseline*. Pasien dengan edema paru dan tekanan darah rendah sering membutuhkan *support* sirkulasi dengan inotropik dan *vasopressor* dan/atau *intra-aortic ballonon counterpulsation* untuk menghilangkan edema paru dan mempertahankan perfusi adekuat.
- Diuretik: furosemid 40-80 mg bolus intravena, dapat diulang atau dosis ditingkatkan setelah 4 jam, atau dilanjutkan dengan drip kontinyu sampai mencapai produksi urin 1 ml/kgBB/jam.
- Penyekat beta harus diberikan sebelum pulang untuk pencegahan sekunder. Pada pasien yang tetap mengalami gagal jantung selama perawatan, dosis kecil dapat dimulai, dengan titrasi bertahap pada saat rawat jalan.
- Antagonis aldosteron jangka panjang harus diberikan pada pasien STEMI tanpa disfungsi ginjal bermakna (kreatinin harus <2,5 mg/dl pada pria dan < 2 mg/dl pada perempuan) atau hiperkalemia (K harus < 5 mEq/liter) yang sudah mendapat *inhibitor* ACE dosis terapi, mempunyai fraksi ejeksi ventrikel kiri <40% dan mengalami gagal jantung simtomatik atau diabetes.
- Ekokardiografi harus dilakukan dengan segera untuk memperkirakan fungsi ventrikel kiri dan ventrikel kanan dan menyingkirkan komplikasi mekanis.

SYOK KARDIOGENIK

Hanya 10% pasien syok kardiogenik ditemukan pada saat masuk, sedangkan 90% terjadi selama perawatan. Biasanya pasien yang berkembang menjadi syok kardiogenik mempunyai penyakit arteri koroner multivesel.

Tatalaksana Syok Kardiogenik

- Terapi O2.
- Jika tekanan darah sistolik < 70mmHg dan terdapat tanda syok diberikan norepinefrin.
- Jika tekanan darah sistolik <90mmHg dan terdapat tanda syok diberikan dopamin dosis 5-15 ug/kgBB/menit.
- Jika tekanan darah <90 mmHG, namun tidak terdapat tanda syok diberikan dobutamin dosis 2-20 ug/kgBB/menit.
- Revaskularisasi arteri koroner segera, baik PCI atau CABG, direkomendasikan pada pasien <75 tahun dengan elevasi ST atau LBBB yang mengalami syok dalam 36 jam IMA dan ideal untuk revaskularisasi yang dapat dikerjakan dalam 18 jam syok, kecuali jika terdapat kontraindikasi atau tidak ideal dengan tindakan invasif.
- Terapi trombolitik diberikan pada pasien STEMI dengan syok kardiogenik yang tak ideal untuk terapi invasif dan tidak mempunyai kontraindikasi trombolisis.
- *Intra aortic ballon pump* (IABP) direkomendasikan pasien STEMI dengan syok kardiogenik yang tidak membaik dengan segera dengan terapi farmakologis, bila sarana tersedia

INFARK VENTRIKEL KANAN

Sekitar sepertiga pasien dengan infark inferoposterior menunjukkan sekurang-kurangnya nekrosis ventrikel kanan derajat ringan. Jarang pasien dengan infark terbatas primer pada ventrikel kanan. Infark ventrikel kanan secara klinis meyebabkan tanda gagal ventrikel kanan yang berat (distensi vena jugularis, tanda Kussmaul's, hepatomegali) dengan atau tanpa hipotensi. Elevasi segmen ST pada sandapan EKG sisi kanan, terutama sandapan V4R, sering dijumpai dalam 24 jam pertama pasien infark ventrikel kanan. Terapi terdiri dari ekspansi volume untuk mempertahankan *preload* ventrikel kanan yang adekuat dan upaya untuk meningkatkan tampilan dengan reduksi *Pulmonary Capillary Wedge* (PCW) dan tekanan arteri pulmonalis.

Tatalaksana Infark Ventrikel Kanan

- Pertahankan *preload* ventrikel kanan:
- *Loading volume* (infus NaCl 0,9 %): 1-2 liter cairan jam I selanjutnya 200 ml/jam (target tekanan atrium kanan >10 mmHg (13,6 cmH20).
- Hindari penggunaan nitrat dan diuretik
- Pertahankan sinkroni A-V dan bradikardia harus dikoreksi.
- Pacu jantung sekuensial A-V pada blok jantung derajat

tinggi simtomatik yang tidak respons dengan atropin.

- Diberikan inotropik jika curah jantung tidak meningkat setelah *loading* volume
- Kurangi *afterload* ventrikel kanan sesuai dengan disfungsi ventrikel kiri.
- Pompa balon intra-aortik
- Vasodilator arteri (nitropruspid, hidralazin)
- Penghambat ACE
- Reperfusi
- Obat trombolitik
- *Percutaneous coronary intervention* (PCI) primer
- *Coronary artery bypass graft* (CABG) (pada pasien tertentu dengan penyakit multivesel)

ARITMIA PASCA STEMI

Insidens aritmia pasca infark lebih tinggi pada pasien segera setelah onset gejala. Mekanisme aritmia terkait infark mencakup ketidakseimbangan sistem saraf autonom, gangguan elektrolit, iskemia dan perlambatan konduksi di zona iskemia miokard.

EKSTRASISTOL VENTRIKEL

Depolarisasi prematur ventrikel sporadis yang tidak sering, dapat terjadi pada hampir semua pasien STEMI dan tidak memerlukan terapi. Obat penyekat beta efektif dalam mencegah aktivitas ektopik ventrikel pada pasien STEMI dan pencegahan fibrilasi ventrikel, dan harus diberikan rutin kecuali terdapat kontraindikasi. Hipokalemia dan hipomagnesimia merupakan faktor risiko fibrilasi ventrikel pada pasien STEMI, konsentrasi kalium serum diupayakan mencapai 4,5 mmol/liter dan magnesium 2,0 mmol/liter.

TAKIKARDIA DAN FIBRILASI VENTRIKEL

Dalam 24 jam pertama STEMI, takikardia dan fibrilasi ventrikular dapat terjadi tanpa tanda bahaya aritmia sebelumnya.

Takikardia Ventrikel (*ventricular tachycardia* = VT)

- Takikardia ventrikel (VT) polimorfik yang menetap (lebih dari 30 detik atau menyebabkan kolaps hemodinamik) harus diterapi dengan DC *shock unsynchoronized* menggunakan energi awal 200 J; jika gagal harus diberikan *shock* kedua 200-300 J, dan jika perlu *shock* ketiga 360 J.
- Takikardia ventrikel (VT) monomorfik, menetap yang diikuti dengan angina, edema paru atau hipotensi (tekanan darah <90 mmHg) harus diterapi dengan *DC shock synchoronized* energi awal 100 J. Energi dapat ditingkatkan jika dosis awal gagal.
- Takikardia ventrikel (VT) monomorfik yang tidak disertai angina, edema paru atau hipotensi (tekanan darah <90 mmHg) diterapi dengan salah satu regimen berikut:
  - Lidokain: bolus 1-1,5 mg/kg. Bolus tambahan 0,5-0,75 mg/kg tiap 5-10 menit sampai dosis *loading* total maksimal 3 mg/kg. Kemudian *loading* dilanjutkan dengan infus 2-4 mg/menit (30-50 ug/kg/menit).
  - Disopiramid: bolus 1-2 mg/kg dalam 5-10 menit, dilanjutkan dosis pemeliharaan 1 mg/kg/jam.
  - Amiodaron: 150 mg infus selama 10-20 menit atau 5 ml/kgBB 20-60 menit, dilanjutkan infus tetap 1 mg/menit selama 6 jam dan kemudian infus pemeliharaan 0,5 mg/menit.
  - Kardioversi elektrik *synchoronized* dimulai dosis 50 J (anestesi sebelumnya).

Fibrilasi Ventrikel

- Fibrilasi ventrikel atau takikardia ventrikel *pulseless* diberikan terapi DC *shock unsynchoronized* dengan energi awal 200 J jika tak berhasil harus diberikan *shock* kedua 200 sampai 300 J dan jika perlu *shock* ketiga 360 J (Klas I).
- Fibrilasi ventrikel atau takikardia ventrikel *pulseless* yang refrakter terhadap syok elektrik diberikan terapi amiodaron 300 mg atau 5 mg/kg, IV bolus dilanjutkan pengulangan *shock unsynchoronized. (Klas IIa)*

Fibrilasi Atrium

Fibrilasi atrial *sustained* dan fluter atrial pada pasien dengan gangguan hemodinamik atau *ongoing* iskemia harus diterapi dengan 1 atau lebih cara berikut:

- Kardioversi *synchronized* dengan shock 200 J untuk fibrilasi atrial dan 50 J untuk fluter atrial, didahului dengan anestesi umum singkat atau sedasi jika memungkinkan.
- Fibrilasi atrial yang tak respons terhadap kardioversi elektrik atau berulang setelah periode ritme sinus, dianjurkan penggunaan terapi antiaritmia yang ditujukan untuk penurunkan respons ventrikel. Satu atau lebih obat farmakologi berikut dapat dipakai :
  - Amiodaron IV
  - Digoksin IV untuk pengendalian laju respons ventrikel (*rate control*) terutama untuk pasien dengan disfungsi ventrikel kiri berat dan gagal jantung.
  - Fibrilasi atrial *sustained* dan fluter atrial pada pasien *ongoing* iskemia tetapi tanpa gangguan hemodinamik diberikan terapi dengan satu atau lebih obat berikut:

  - Penyekat beta lebih disukai, kecuali ada kontraindikasi
  - Diltiazem atau verapamil IV
  - Kardioversi *synchronized* dengan *shock* 200 J untuk fibrilasi atrial dan 50 J untuk fluter, didahului anestesi umum singkat atau sedasi jika memungkinkan.
- Fibrilasi atrial atau fluter *sustained* tanpa gangguan hemodinamik atau iskemia, diindikasikan *rate control*. Pasien dengan fibrilasi atrial atau fluter *sustained* harus diberikan antikoagulan.

Aritmia Supraventrikular

Takikardia supraventrikular *reentrant* diberikan terapi menurut urutan berikut:

- *Massage* sinus karotis
- Adenosin IV 6 mg dalam 1-2 detik; jika tak respons setelah 1-2 menit dapat diberikan 12 mg IV; diulang 12 mg jika diperlukan.
- Penyekat beta IV dengan metoprolol 2,5-5 mg tiap 2-5 menit sampai dosis total 15 mg lebih dari 10-15 menit atau atenolol 2,5-5 mg lebih dari menit sampai dosis total 10 mg dalam 10-15 menit.
- Diltiazem IV 20 mg (0,25 mg/kg) lebih dari menit dilanjutkan infus 10 mg/jam
- Digoksin IV, mungkin ada perlambatan sekurang-kurangnya 1 jam sebelum efek farmakologis muncul (8-15 mcg/kg (0,6-1 mg pada pasien dengan berat badan 70 kg).

Asistol Ventrikel

Resusitasi segera mencakup kompresi dada, atropin, vasopresin, epinefrin dan pacu antung sementara harus diberikan pada asistol ventrikel

Bradiaritmia dan Blok

Bradikardia sinus simtomatik, sinus *pauses* >3 detik atau bradikardia dengan frekuensi jantung <40 kali/menit disertai hipotensi dan tanda gangguan hemodinamik sistemik diberikan terapi atropin 0,5-1 mg. Jika bradikardia menetap dan dosis atropin sudah mencapai 2 mg, harus diberikan pacu jantung transkutaneus atau transvenous.

KOMPLIKASI MEKANIK

- Ruptur muskulus papilaris, ruptur septum ventrikel, ruptur dinding ventrikel.
- Penatalaksanaan: operasi

PERIKARDITIS

- Aspirin (160-325 mg/hari): merupakan pengobatan terpilih.
- Indometasin, ibuprofen
- Kortikosteroid.

PROGNOSIS

Terdapat beberapa sistem untuk menentukan prognosis pasca MA:

Klasifikasi Killip berdasarkan pemeriksaan fisis *bedside* sederhana; S3 *gallop*, kongesti paru dan syok kardiogenik

Klasifikasi Forrester berdasarkan monitoring hemodinamik indeks jantung dan *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP)

TIMI risk score adalah sistem prognostik paling akhir yang menggabungkan anamnesis sederhana dan pemeriksaan fisis yang dinilai pada pasien STEMI yang mendapat terapi trombolitik.

Tabel 7. Klasifikasi Killip pada Infark Miokard Akut

Klas	Definisi	Mortalitas (%)
I	Tak ada tanda gagal jantung kongestif	6
II	+ S3 dan/atau ronki basah	17
III	edema paru	30-40
IV	syok kardiogenik	60-80

Tabel 8. Klasifikasi Forrester untuk Infark Miokard Akut

Klas	Indeks Kardiak (L/min/m^2)	PCWP (mmHg)	Mortalitas (%)
I	> 2,2	< 18	3
II	> 2,2	>18	9
III	< 2,2	< 18	23
IV	< 2,2	> 18	51

PCWP: *pulmonary capillary wedge pressure*

Tabel 9. Risk Score untuk Infark Miokard dengan Elevasi ST (STEMI)

Faktor Risiko (Bobot)	Skor Risiko/ Mortalitas 30 hari (%)
Usia 65-74 tahun (2 poin)	0 (0,8)
Usia > 75 tahun (3 poin)	1 (1,6)
Diabetes mellitus/hipertensi atau angina (1 poin)	2 (2,2)
Tekanan darah sistolik < 100mm Hg (3 poin)	3 (4,4)
Frekuensi jantung > 100 mm Hg (2 poin)	4 (7,3)
Klasifikasi Killip II-IV (2 poin)	5 (12,4)
Berat < 67 kg (1 poin)	6 (16,1)
Elevasi ST anterior atau LBBB (1 poin)	7 (23,4)
Waktu ke reperfusi > 4 jam (1 poin)	8 (26,8)
Skor risiko = total poin (0-14)	>8 (35,9)

REFERENSI

O'gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-ElevationMyocardial Infarction : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:e362-e425

Van de Werf, Bax.J., Betriu.A, et al. Management of acute myocardial infrction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008;29:2909-45

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al, ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004;110:588-636

Antman E, Braunwald E. ST elevation myocardial infarction:management In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders;2005:1167-226.

Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coli Cardioi.* 2000;36:2056-63.

Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Performance of thethrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronarysyndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coil Cardicl* 2003;41:365A-366A.

National Cholesterol Education Program. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH publication No. 02-5125. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002. Guidelines, Related Tools, and Patient Information, available at: http://www.nhlbi.nih.gov/ guidelines/cholesterol/ index.htm. Accessed April 12, 2003.

Eisenberg MJ, Topol EJ. Prehospital administration of aspirin in patients with unstable angina and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 1996;156:1506-10.

Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994;343:311-22.

Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986;1:397-402.

The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 7: the era of reperfusion: section 1: acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). *Circulation.* 2000;102(suppl I):I-172-I-203.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.

De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al, for the ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:991-7.

Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. *Lancet.* 2003;361:847-58.

De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation.* 2004;109:1223-5.

The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.

Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000;102: 2031-7.

Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al, for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients. *Circulation.* 1995;91:1659-68.

Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al., for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.* 2002;360:825-9.

Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003;108:2851-6.

Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial: PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003;24:94-104.

Lincoff AM, Califf RM, Van de Werf F, et al, for the Global Use of Strategies To Open Coronary Arteries (GUSTO) Investigators. Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial. *JAMA.* 2002;288:2130-5.

Widimsky P, Groch L, Zelízko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory: the PRAGUE study. *Eur Heart J.* 2000;21:823-31.

Grines CL, Browne KF, Marco J, et al, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:673-9.

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al, for the Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000;343:385-91.

Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al, for the DANAMI-2 Investigators. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:1943-51.

Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al, for the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349: 733-42.

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al, for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999;341: 625-34.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.

Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the Global Use of Strategies To Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation.* 1999;100:14-20.

Juliard JM, Feldman LJ, Golmard JL, et al. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to- Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) time. *Am J Cardiol.* 2003;91:1401-5.

Suryapranata H, Ottervanger JP, Nibbering E, et al. Long term outcome and cost-effectiveness of stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction. *Heart.* 2001;85:667-71.

Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346:957-66.

The TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI II A results. *JAMA.* 1988;260:2849-58.

Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al, for the SHOCK Investigators: Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock: one-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA.* 2001;285:190-2.

Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al, for the SHOCK Investigators. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J.* 2003;24:828-37.

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL (Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up). Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1895-903.

Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al. ACC/AHA 2002 guideline updatefor the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366.

Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, et al, for the ASSENT II Investigators. International differences in in-hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction: a multilevel analysis of patients in ASSENT-2. *Eur Heart J.* 2003;24:1640-50.

Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al, for the TIMI Study Group. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the thrombolysis in myocardial infarction trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:7-16.

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988;2:349-60.

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation.* 2000;102:624-9.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527-33.

Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al, for the CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:2411-20.

Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents: The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:166-81.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001-15.

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:723-31.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57.

Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation. 2011;124:544 -54.

Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al; for the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation. 1998;98:734-41.

Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2002;346:957- 66.

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2001;344:1895-903.

ten Berg JM, van 't Hof AWJ, Dill T, et al. Effect of early, prehospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2446 -55.

Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. JAMA. 2008;299:1788 -

99.

Akerblom A, James SK, Koutouzis M, et al. Eptifibatide is non-inferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results

from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). J Am Coll Cardiol. 2010;56:470 -5.

Levine GN, Kern MJ, Berger PB, et al, for the American Heart Association Diagnostic and Interventional Catheterization Committee and Council on Clinical Cardiology. Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med.* 2003;139:123-36.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-1906.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.

Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation.* 2002;106:659-65.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.

Fox KM, for the EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362: 782-8.

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772-6.

McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARMPreserved trial. *Lancet.* 2003;362:777-81.

Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension.* 2003;41:1178 -9.

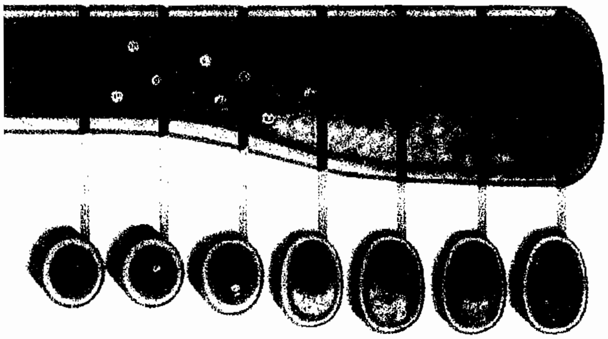
192

ANTITROMBOTIK, ANTIKOAGULAN DAN TROMBOLITIK PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER

Iwang Gumiwang, Ika Prasetya W, Dasnan Ismail

PENDAHULUAN

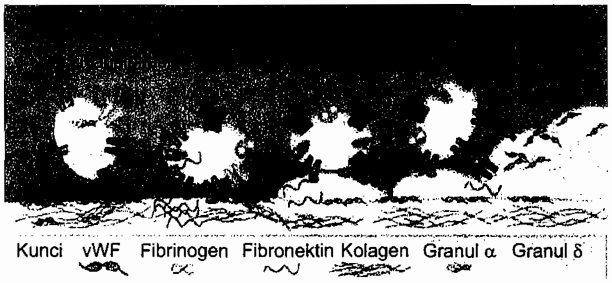
Penyakit Jantung Koroner (PJK) terjadi akibat dari proses aterosklerotik pada pembuluh darah koroner. Timbulnya lesi di lapisan pembuluh darah (tunika intima dan media) akan menjadi pencetus gangguan aliran darah dan mencetuskan terjadinya trombosis. Melalui berbadai studi terdahulu, telah diketahui bahwa trombosis merupakan penyebab utama dari komplikasi aterosklerosis, khususnya pada angina tidak stabil dan infark miokardium. Trombosis kebanyakan terjadi karena adanya ruptur pada selubung fibrosa dari plak aterosklerosis, bisa juga pada sebagian kecil dikarenakan adanya erosi superfisial intima tanpa adanya ruptur. Dengan hilangnya sel endotelial, maka matriks subendotelial yang bersifat trombogenik akan terpapar dan memacu proses trombosis.



Gambar 1. Aterosklerosis (Libby P, 2001)

Oklusi total dari arteri koroner (>90%) tanpa perfusi arteri kolateral akan menyebabkan infark dari miokardium yang ireversibel dan menyebabkan meningkatnya segmen ST pada EKG dan keluarnya enzim sel jantung (troponin), menyebabkan kondisi yang disebut *ST Elevation Myocardial Infarction* (STEMI). Kondisi oklusi yang lebih ringan tidak menyebabkan kematian sel namun cukup untuk mengakibatkan kondisi iskemia sehingga akan ada penampakan ST depresi dan T inversi pada EKG

Mekanisme formasi trombus sendiri dibagi menjadi tahapan-tahapan: (1) Paparan faktor jaringan, (2) Aktivasi faktor koagulasi, (3) Adesi, aktivasi dan agregasi platelet, (4) Formasi trombus.

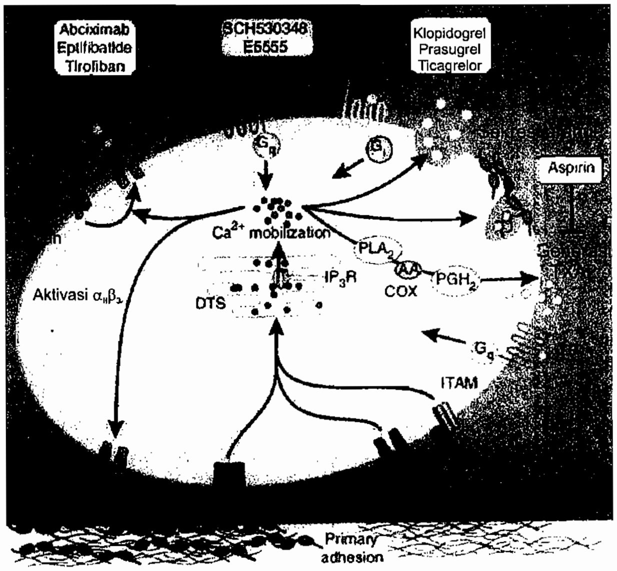


Gambar 2. Formasi trombus (Jackson SP, 2011)

Keseimbangann hemostasis merupakan keseimbangan Antara faktor pro-agregasi dan anti-agregasi. Dalam penatalaksaanaan PJK, terdapat 3 golongan obat yang diakui, dengan cara kerja masing-masing yang berbeda yaitu (1) inhibitor platelet /antiplatelet, (2)antikoagulan, dan (3)fibrinolitik. Ketiga obat ini beraksi pada lokasi yang berbeda, sehingga kombinasi dari obat-obat tersebut dapat memberikan manfaat dalam penatalaksanaan PJK

ANTIPLATELET

Platelet merupakan faktor penting dalam terjadinya trombus. Dalam prosesnya, ada tiga mekanisme yang berkaitan dengan agregasi platelet, (1) aktivas trombosit, (2) produksi dan sekresi ADP dan serotonin, dan (3) terbentuknya tromboksan A2. Golongan anti platelet ditujukan untuk mempengaruhi mekanisme-mekanisme tersebut untuk mencegah agregasi. Terdapat 3 kelas antiplatelet yang dapat digunakan pada pasien PJK



Gambar 3. Aktivasi Platelet dan aksi antiplatelet (Jackson SP, 2011)

Inhibitor Siklooksigenase-1 (COX1)

Siklooksigenase-1 merupakam enzim yang terlibat dalam sintesis asam arakidonat. Peghambatan COX1 akan menghambat sintesis tromboksan A2 (TXA2) yang penting dalam aktivasi platelet secara ireversibel selama masa hidup platelet yaitu 8-10 hari. Aspirin merupakan jenis obat golongan inhibitor COX-1 yang memegang peranan penting dalam penangan PJK. Aspirin dosis awal 150-200mg diikuti dengan 75mg-100mg per hari direkomendasikan pada semua pasien PJK kecuali dikontraindikasikan.

Penghambatan COX juga akan mengakibatkan penghambatan produksi Prostasiklin (PG2) yang berfungsi sebagai pelindung lambung, sehingga pemberiar aspirin dapat mengakibatkan ulkus gaster. Efek samping ini bergantung pada dosis.

Antagonis reseptor P2Y12 Adenosin Difosfat (ADP)

Pada saat terjadi aktivasi platelet, adenosine difosfat (ADP) akan dilepaskan dari platelet dan akan berikatan dengan dua reseptor, P2Y1 untuk menginduksi perubahan bentuk platelet dan P2Y12 untuk memacu aktivasi Glikoprotein(Gp) IIb/IIIa dan menstabilkan agregasi platelet. Penggunaan antagonis P2Y12 akan menghambat, bahkan mendisagregasikan agregasi platelet. Terdapat empat jenis obat dalam golongan ini yang telah diterima untuk pengobatan PJK: tiklopinid, klopidogrel, prasugrel, dan ticagrelor.

Ticloipidine merupakan obat generasi pertama dalam golongan ini. Ticlopidine digunakan dalam kombinasi bersama aspirin. Karena efek sampingnya (neutropenia, gangguan hati dan *thrombocytic thrombocytopenic purpura*), penggunaanya pada kasus PJK telah digeser oleh klopidogrel.

Klopidogrel merupaan generasi kedua golongan P2Y12 Thienopyridine. Pada kasus PJK, Klopidogrel telah terbukti memberikan manfaat yang lebih besar dengan efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan Ticlopidine. Secara farmakokinetik, klopidogrel merupakan prodrug yang harus dioksidasi terlebih dulu di hati dan intestinal melalui sitokrm CYP3A4 dan 2C19.

Meskipun demikian penggunaan klopidogrel sebagai antiplatelet tidaklah ideal, mengingat onsetnya yang lebih lambat (2 jam pada pemberian 600mg dan 6-15 jam pada pemberian 300 mg). Selain intu, ikatannya pada reseptor P2Y12 yang bersifat ireversibel membuat pasien penggunanya harus menunggu 5-7 hari setelah menghentikan obat untuk melakukan operasi seperti CABG untuk menghindari komplikasi perdarahan. Dosis klopidogrel yang disarankan pada pasien PJK adalah 600 mg pada pemberian pertama diikuti dengan dosis 150mg per hari selama 7 hari.

Pada pasien yang mendapatkan kombinasi aspirin dan klopidogrel terkadang ditemukan kejadian tromboemboli. Hal ini terjadi karena adanya hipersonsif dari klopidogrel dimana mekanismenya diperkirakan melalui jalur signal; alternatif untuk aktivasi platelet, kondisi stress tinggi, polimorfisme gen dan interaksi obat.

Sebagai tambahan dari Tiklopidin dan Klopidogrel, belakangan telah diakui dua jenis antagonis P2Y12 lain yaitu Prasugrel dan Ticagrelor. Keduanya telah dianggap memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan Klopidogrel, meskipun dengan efek samping perdarahan yang lebih tinggi. Beberapa jenis obat antagonis reseptor P2Y12 yang lain banyak yang dikembangkan, antara lain Cangrelor dan Elinogrel yang dapat diadmiistrasikan secara parenteral

Prasugrel merupakan generasi ke-3 Thyenopyridine yang bersifat *pro-drug*. Hidolisis dan oksidasi Prasugrel menjadi metabolit akif lebih cepat bila dibandingkan dengan klopidogrel, membuat Prasugrel memberikan onset yang lebih cepat dibandingkan dengan Klopidogrel. Pemberian Prasugrel dimulai pada dosis 60 mg dilanjutkan dengan 10 mg per hari. Obat kedua, Ticagrelor merupakan obat dari kelas terbaru yaitu Cyclopentyltriazolopyrimnidine.

Obat ini bekerja dengan mengikat reseptor P2Y12 secara langsung dan *reversible.* Waktu paruhnya rendah (8-12 jam) sehingga membutuhkan dua dosis per hari. Dosis awal Ticagrelor adalah 180mg dikuti dengan 90 mg dua kali sehari.

Inhibitor Glikoprotein IIb/IIIa

Obat golongan ini bekerja dengan menghambat reseptor αIIbβ3 yang berfungsi sebagai perlekatan integrin platelet, dan mencegah aktivasi dan hubungan silang tahap akhir platelet oleh fibrin dan faktor vonWillenbrand.

Tiga jenis obat yang sering digunakan dalam kasus PJK adalah Abciximab, Tirofiban dan Etifibatide. Peran inhibitor Glikoprotein IIb/IIIa dalam penatalaksanaan PJK masih minimal khususnya pada kondisi masih terjadinya tromboemboli dalam meskipun setelah menggunakan dual antiplatelet aspirin dan antagonis reseptorP2Y12

ANTIKOAGULAN

Oral

Warfarin merupakan antikoagulan oral yang paling sering digunakan, meskipun efek samping berupa pendarahan sering ditemukan. Dalam penggunaannyam warfarin intensitas tinggi (target INR 3-4) maupun sedang (target INR 2-3) masih menunjukkan efikasi yang lebih baik dari aspirin dalam mencegah terjadinya tromboemboli. Warfarin bekerja dengan menginaktivasi vitamin K di dalam mikrosom sel hati dan menyebabkan penekanan produksi faktor-faktor koagulasi yang proses produksinya bergantung pada vitamin K (faktor II, VII, IX, dan XI).

Antikoagulan oral lain bekerja dengan menghambat trombin secara langsung (Dabigatran) dan menghambat faktor Xa (Rivaroxaban dan Apixaban). Obat-obat ini telah diakui peranannya dalam penanganan artrial fribrilasi untuk mencegah stroke, namun belum direkomendasikan dalam penangannan PJK.

Parenteral

Sejak ditemukan pada tahun 1916, **Heparin** telah menjadi obat yang penting dalam penanganan kasus trombosis. Heparin tidak terfraksi (UFH) memiliki struktur mukopolisakarida dan dapat mempengaruhi mekanisme koagulasi dan pembuluh darah melalui proses yang kompleks. Efek utama UFH adalah dengan mengikat antitrombin III dan trombin untuk menghambat agregasi platelet serta menghambat faktor Xa beserta fakto lain pada jalur koagulasi intrinsik.

Penggunaan UFH dikontrol dengan acuan nilai aPTT 1,5-2 kali nilai normal. Pada pasien PJK digunakan heparin dengan dosis 60-70IU/kgBB sampai 5000 IU dan dilanjutkan dengan dosis 12-15IU/kgBB sampai 1000IU/jam. Pemberian UFH tidak boleh melebihi 48 jam karena berisiko menyebabkan trombositopenia. Dibandingkan LMWH, UFH memiliki keunggulan dalam pemberhentian efek antikoagulan yang bisa dilakukan dengan cepat, serta bersihannya yang tidak melalui ginjal sehingga lebih aman bagi penderita gangguan ginjal.

Low Molecular Weight Heparin (LMWH) memiliki berat molekul sepertiga UFH. LMWH memiliki biovailabilitas yang lebih tinggi dan waktu paruh plasma yang lebih panjang bila dibandinbgkan dengan UFH. LMWH bekerja dengan cara yang hampir serupa dengan UFH yaitu dengan berinteraksi dengan antitrombin III yang kemudian akan menghambat faktor Xa, serta efek langsung pada trombin, namun tidak sekuat heparin. Pemberian LMWH secara subkutan membuatnya lebih praktis dibandingkan dengan UFH, LMWH juga lebih murah dan mengurangi risiko terjadinya infeksi intravena.

Enoxaparin merupakan LMWH yang paling sering digunakan. Pada infark miokard, enoxaparin terbukti lebih baik daripada UFH dalam menurunkan mortalitas atau infark berulang meskipun dengan risiko perdarahan yang meningkat. Dosis yang diberikan adalah 1mg/kgBB subkutan setiap 12 jam , dikombinasikan dengan aspirin, klopidogrel, dan terkadang inhibitor GpIIb/IIIa. Dosis diturunkan pada pasien dengan GFR <30ml/menit menjadi satu kali sehari.

Inhibitor selektif faktor Xa, **Fondaparinux** juga memiliki struktur mirip dengan heparin. Fondaparinux berikatan secara kuat dan reversibel dengan antitrombin, mengkatalisasikan efek inhibisinya terhadap faktor Xa sampai 300 kali. Fondaparinux subkutan memiliki bioavailabilitas yang tinggi dan waktu paruh yang panjang sehingga dapat dberikan sekali sehari. Dosis yang digunakan adalah 2,5mg subkutan per hari.

Antikoagulan parenteral lain, yaitu **Bivalirudin**, merupakan analog sintetis dari Hirudin, senyawa yang terdapat pada lintah. Bivalirudin bekerja dengan menghambat trombin secara langsung dan mencegah perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Sampai saat ini Bivalirudin merupakan satu-satunya antikoagulan IV yang mampu mernurunkan iskemia setingkat dengan heparin, namun sekaligus menurunkan risiko perdarahan terkait dengan prosedur *percutaneous coronary intervention* (PCI). Bivalirudin diberikan dengan dosis 0,75mg/kgBB sebelum PCI dan dilanjutkan 1,75mg/jam selama PCI.

FIBRINOLITIK

Meskipun PCI merupakan terapi pilihan pada STEMI, Terapi fibrinolitik masih merupakan terapi reperfusi yang sering digunakan mengingat masih banyak fasilitas kesehatan yang jauh dari PCI.

Terapi fibrinolitik secara umum memiliki tujuan untuk mengaktifkan plasmin yang berperan dalam mendegradasi fibrin. Beberapa obat yang digunakan Antara lain tissue plasminogen activator (tPA) atau Alteplase, Tenecteplase (TNK), Reteplase (rPA) dan Streptokinase

Alteplase (tPA) merpakan enzim yang secara normal terdapat pada tubuh yang berikatan dengan fibrin dan berfungsi untuk mengubah plasminogen menjadi plasmin yang aktif. Ikatan ini lebih kuat bila dibandingkan dengan Streptokinase dan Urokinase, sehingga sifat fibrinolitik tPA bersifat selektif. Dosis tPA yang disarankan adalah 100mg secara IV dalam 3 jam terbagi menjadi 60mg pada jam pertama, 20mg pada jam kedua dan 20mg pada jam ketiga. Pada pasien dengan berat badan <65kg dapat diberikan dosis 1,25mg/kgBB.

Tenecteplase (TNK) merupakan turunan tPA dengan 3 lokasi perubahan asma amino, membuat TNK mengalami bersihan plasma lebih sedikit, waktu paruh yang lebih panjang, dan spesifisitas fibrin yang lebih tinggi. TNK diberikan secara IV bolus dengan dosis 0,5mg/kgBB. **Reteplase** (rPA) juga merupakan turunan dari tPA dengan waktu bersihan plasma yang lebih panjang dan diberikan dengan regimen dobel bolus (10 IU dan 30 IU IV selama 10 menit dan 30 menit).

Ketiga obat di atas membutuhkan Heparin yang diberikan segera setelah selesai terapi fibrinolitik. Dosis yang dianjurkan adalah bolus 4000 IU, sebagai dosis standar dengan dosis penyesuaian lebih rendah pada usia lanjut. Pemberian heparin intravena dilanjutkan hingga 48 jam dengan target aPTT 50-75 detik.

Streptokinase merupakan obat trombolitik yang pertama namun masih sering dipakai. Streptokinase bekerja dengan berikaptan pada plasminogen dan menjadi enzim yang mengaktifkannya menjadi plasmin. Streptokinase juga akan meningkatkan jumlah protein C yang dapat membantu dalam degradasi fibrin. Obat generasi setelahnya memiliki efikasi yang lebih tinggi, namun dari sudut biaya streptokinase lebih terjangkau masyarakat. Dosis yang digunakan adalah 1,5 juta IU streptokinase dalam 100mL cairan salin selama 30-60 menit.

REKOMENDASI APLIKASI KLINIS

Penyakit jantung koroner stabil

- Aspirin 75-162mg per hari direkomendasikoan
- Klopidogrel dapat digunakan sebagai pengganti atau dual terapi dengan aspirin dengan dosis 75 mg per hari

Angina tidak stabil/ *Non ST Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI)

- Aspirin harus diberikan segera setelah sampai di rumah sakit dan dilanjutkan untuk seterusnya
- Klopidogrel atau Prasugrel atau Ticagrelor dalam dosis awal dan dosis lanjutan harus diberikan
- Pasien yang direncanakan tindakan invasif harus mendapatkan dual antiplatelet yang terdiri dari aspirin dan
  - Klopidogrel atau Ticagrelor atau Eptifibatide atau Tirofiban sebelum PCI
  - Klopidogrel atau Prasugrel atau Ticagrelor atau inhibitor GpIIb/IIIa setelah PCI
- Pasien yang direncanakan tindakan konservatif harus mendapatkan aspirin dan terapi anti-koagulan ditembah dengan klopidogrel atau ticagrelor
- Antikoagulan: UFH diberikan selama 48 jam atau enoxaparine atau fondaparinux diberikan selama durasi di rumah sakit sampai 8 hari, kemudian dihentikan
- Semua obat P2Y12 diberikan dalam dosis awal dan dilanjutkan oleh dosis lanjutan selama 12 bulan
- Pasien yang direncanakan untuk tindakan CABG
  - Aspirin dilanjutkan
  - Antagonis P2Y12 harus dihentikan sebelum CABG (5 hari untuk klopidogrel dan ticagrelor, 7 hari untuk prasugrel)
  - GpIIb/IIIa dihentikan 4 jam sebelum CABG
  - Antikoagulan: UFH dilanjutkan, Enoxaparin dihentikan 12-24 jam sebelum CABG, Fondaparinux dihentikan 24 jam sebelum CABG, Bivalirudin dihentikan 3 jam sebelum CABG

ST *Elevation Myocardial Infarction* (STEMI)

Rencana *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI)

- Aspirin harus diberikan dalam dosis awal segera sebelum PCI dan dosis lanjutan untuk seterusnya
- Inhibitor reseptor P2Y12 (klopidogrel atau prasugrel atau ticagrelor) harus diberikan dalam dosis awal sebelum PCI atau setelah PCI dan dosis lanjutan selama 1 tahun
- Antagonis reseptor Gp IIb/IIIa dapat diberikan bersama UFH atau Bivalirudin pada pasien tereterntu
- Terapi antikoagulan:
  - UFH dapat diberikan sendiri (70-100IU/kgBB bolus) atau bersama antagonis reseptor GpIIb/IIIa (50-70mg/kgBB bolus, atau
  - Bivalirudin 0,75 mg/kgBB IV bolus diikuti 1,75mg/kgBB/jam
- Fondaparinux tidak direkomendasikan

Rencana Fibrinolitik

- Fibrinolitik (Tenecteplase atau reteplase atau alteplase atau streptokinase) diberikan pada pasien STEMI <12 jam setelah muncul gejala dan PCI tidak dapat dilakukan dalam 120 menit pasien ditangani

- Aspirin harus diberikan dalam dosis awal segera dan dosis lanjutan untuk seterusnya
- Klopidogrel harus diberikan dalam dosis awal (pasien usia <75tahun) atau tanpa dosis awal (pasien usia ≥75 tahun) dan dosis lanjutan selama 1 tahun
  - Terapi antikoagulan
  - UFH diberikan dengan dosis disesuaikan untuk mencapai aPTT 1,5-2,0 kali nilai normal selama 48 jam atau sampai revaskularisasi, atau
  - Enoxaparin diberikan dalam dosis bolus 30 mg IV diikuti 1mg/kgBB SC dalam 15 menit setiap 12 jam (pasien usia <75 tahun) atau tanpa dosis bolus 0,75mg/kgBB SC setiap 12 jam (pasien usia ≥75 tahun) sampai 8 hari atau sampai revaskularisasi. Dosis 1mg/kbBB SC per 24 jam bila GFR<30ml, atau
  - Fondaparinux diberikam dalam dosis awal 2,5mg IV lalu 2,5mg SC setiap hari sampai 8 hari arau revaskularisasi. Dikontraindikasikan pada GFR <30mL/menit

REFERENSI

Capodanno D, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Antiplatelet Therapy: New Pharmacological Agents and Changing Paradigms. J Thromb Haemost. 2013; 11: e316-e329

Das P, Oliphant CS, Beach E, Thapa R. Emerging Antiplatelet Agents, Differential Pharmacology and Clinical utility. Journal of Blood Medicine. 2010; 1: e79-e91

Espinosa EVP, Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: Pharmacological and Clinical Applications. Thrombosis. 2012

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas SD, et al.. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012; 126: e354-e471

Gray e, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and Low Molecular Weight Heparin. Thromb Haemost. 2008; 99: e807-e818

Jackson SP. Arterial Thrombosis - Insidious, unpredictable and Deadly. Nature. 2011; 17: e 1423-e36

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al.. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non -ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2012; 126: e875-e910

Libby P, Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2001; 104: 365372-

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al.. 2013

ACCF/AHA Guideline fot the Management of ST Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Hearts Association Task Force on Practical Guidelines. Circulation. 2013;127: e362-e425

Opie LH, Grersh BJ. Drugs for the Heat, 8th ed. 2013. Philadelpia: Elsevier Saunders

Smith SW, Whitwam W. Acute Coronary Syndromes. Emerg Med Clin N Am. 2006; 24: 5389-

193

INTERVENSI KORONER PERKUTAN

T. Santoso

ANGIOPLASTI KORONER PERKUTAN

Angioplasti koroner diperkenalkan oleh Andreas Gruentzig sebagai tindakan revaskularisasi koroner non-bedah pada tahun 1977. Tindakan angioplasti koroner ini lazim dinamakan *percutaneous transluminal coronary angioplasty* (PTCA). Pada waktu itu teknik yang dipakai hanyalah menggunakan balon yang dimasukkan ke pembuluh koroner yang stenotik, setelah itu balon dikembangkan dan dengan demikian stenosis menghilang atau amat berkurang, lalu balon dikempiskan dan dikeluarkan. Teknik ini dapat amat efektif, tetapi kadang-kadang dapat menyebabkan komplikasi seperti oklusi arteri mendadak akibat diseksi dan infark jantung akut[5]. Teknik angioplasti koroner berkembang pesat sejak diperkenalkannya penggunaan "alat-alat baru" yang bukan hanya menaikkan angka keberhasilan angioplasti koroner tetapi juga amat menurunkan risiko tindakan. Dengan perkembangan ini maka istilah PTCA menjadi diperluas dan pada saat ini lazim disebut "intervensi koroner perkutan" atau *percutaneous coronary intervention* (PCI). Salah satu "alat baru" yang amat bermanfaat adalah *stent*. Pada masa sekarang, PTCA murni sudah jauh lebih jarang dilakukan, karena pada umumnya dilakukan pemasangan *stent*.

STENT

PTCA selalu menyebabkan trauma pada dinding arteri, terutama dapat menyebabkan robekan dinding pembuluh atau diseksi. Makin besar alat atau tekanan dipakai, maka trauma yang diakibatkannya makin besar, bukan hanya sebatas intima atau plak, tetapi dapat lebih dalam mencapai media atau bahkan adventisia. Trauma ini akan mencetuskan terjadinya proses penyembuhan dan akhirnya dinding pembuluh akan dilapisi endotel normal kembali. Akan tetapi pasca PTCA, reaksi penyembuhan ini dapat terjadi dalam bentuk *remodelling, elastic recoil* dan/atau hiperplasia neointima. *Negative remodelling, elastic recoil* dan hiperplasia neoinitma ini akan menyebabkan terjadinya restenosis. Karena itu dikembangkan penggunaan *stent*. *Stent* dapat dipakai untuk mengatasi komplikasi akut seperti hasil dilatasi yang suboptimal, diseksi oklusif dan infark jantung akut yang dapat terjadi sebagai akibat dari ini. *Stent* dapat pula menghambat *negative remodeling* dan *elastic recoil*, sehingga penggunaan *stent* akan mengurangi restenosis.

Stent pertama kali dipakai pada manusia oleh Puel di Toulouse dan Sigwart di Lausanne. *Stent* merupakan struktur metal yang dapat menyangga pembuluh darah supaya tetap terbuka. Secara garis besar, ada *stent* dalam bentuk *self-expanding stent* di mana *stent* terbungkus dengan membran dimasukkan ke lesi stenotik dalam bentuk belum terkembang, lalu dengan menarik membran, maka *stent* terbuka. Kemudian dapat dilakukan optimalisasi dengan balon. Akan tetapi kebanyakan *stent* yang sekarang dipakai adalah bentuk *balloon expandable stent*. Di sini *stent* dalam keadaan belum terkembang ditempel pada balon sedemikian sehingga profilnya kecil dan dapat dimasukkan ke lesi stenotik. Setelah sampai di tempat target, *stent* dipasang dengan mengembangkan balon. Kemudian balon dikempiskan dan *stent* ditinggal di dalam. Sering diperlukan preparasi lesi stenotik untuk memudahkan penempatan dan pemasangan *stent* di tempat lesi, umumnya dengan melakukan predilatasi dengan balon (balon biasa atau balon khusus seperti *cutting balloon*) atau tindakan ajungtif lain seperti rotablasi atau aterektomi. Pasien yang menjalani pemasangan *stent* umumnya diberi 2 jenis obat antiplatelet untuk mencegah trombosis *stent*, minimal satu bulan.

Pada waktu *stent* pertama kali dipakai pada manusia, penggunaan *stent* ternyata dapat menyebabkan komplikasi trombosis akut atau subakut, yang dapat mengakibatkan terjadinya infark jantung akut dan kematian. Kemudian diketahui, bahwa terjadinya trombosis amat tergantung pada hasil pemasangan *stent*. Karena itu pada waktu pemasangan *stent* haruslah diyakini bahwa hasilnya harus optimal. Colombo membuktikan, bahwa komplikasi ini dapat amat dikurangi dengan melakukan dilatasi balon dengan tekanan tinggi, dan dibuktikan dengan *intravascular ultrasound* (IVUS).

Penggunaan *stent* terbukti dapat menekan terjadinya restenosis akibat PTCA. Selain itu *stent* juga amat berguna untuk mencegah oklusi pembuluh akut seperti misalnya akibat diseksi, serta untuk menyempurnakan hasil PTCA yang masih suboptimal. Penyelidikan BENESTENT dan STRESS membuktikan, bahwa penggunaan *stent* lebih superior dibandingkan PTCA dalam kaitan dengan restenosis dan "*event free survival*". Sejak itu minat orang terhadap pemasangan *stent* menjadi amat besar (*stent frenzy*). *Stent* menjadi amat sering dipasang dengan indikasi yang amat luas untuk tatalaksana stenosis yang bahkan tidak termasuk dalam lesi yang diselidiki pada penyelidikan-penyelidikan tersebut.

Restenosis setelah pemasangan *stent* lebih kecil daripada restenosis pasca PTCA, yaitu sekitar 10-18%, walaupun untuk lesi-lesi kompleks angka ini dapat lebih tinggi lagi. Berbagai faktor berpengaruh terhadap terjadinya restenosis. Faktor klinik seperti diabetes melitus, atau angina tak stabil akan menaikkan angka restenosis. Faktor tindakan antara lain pemasangan *stent* yang kurang sempurna (misalnya aposisi *stent* ke dinding kurang sempurna), atau diseksi yang tak diatasi juga mempermudah terjadinya restenosis. Morfologi lesi juga amat berpengaruh, termasuk yang menaikkan kecenderungan restenosis misalnya lesi yang panjang atau difus, oklusi total, diameter pembuluh kecil, lesi ostial, lesi restenotik, serta lesi pada pembuluh *graft saphena*. Untuk menilai apakah pemasangan *stent* sempurna dapat dilakukan pemeriksaan IVUS, angioskopi, *fractional flow reserve* (FFR) atau *coronary flow reserve* (CFR), akan tetapi pemeriksaan ini tidak mutlak lagipula menaikkan biaya tindakan.

Perbandingan antara PCI dan operasi pintas koroner (*coronary artery bypass surgery*, CABG) diselidiki pada 13 penyelidikan yang mencakup 7964 pasien. Pada kurun waktu pemantauan 1, 3 sampai 8 tahun, tidak ditemui perbedaan angka kematian antara kedua kelompok terapi revaskularisasi tersebut. Penggunaan *stent* ternyata banyak memberi manfaat. Pada penyelidikan-penyelidikan terdahulu di mana *stent* belum dipakai, ditemui kecenderungan bahwa CABG lebih baik daripada PCI pada tahun ketiga; hal mana tidak ditemui lagi setelah dipakai *stent*. Kecenderungan bahwa CABG lebih baik daripada PCI hilang walaupun mortalitas akibat CABG menurun dari 5.2% menjadi 3.5% pada penyelidikan-penyelidikan di mana *stent* sudah mulai dipakai. Penggunaan stent menurunkan risko tindakan revaskularisasi ulang (*target lesion revascularization*, TLR) sampai setengahnya. Selain itu baik *stent* maupun CABG sama baik memperbaiki keluhan pasien (angina).

Untuk kelainan banyak pembuluh ("*multivessel disease*". MVD) ada beberapa penyelidikan penting perbandingan PCI dengan *stent* dan CABG. Pada penyelidikan ARTS (*Arterial Revascularization Therapy Study*) diacak 1205 pasien untuk menjalani pemasangan *stent* atau CABG. Setelah satu tahun, tidak ada perbedaan dalam angka kematian atau infark jantung, walaupun demikian kelompok *stent* lebih sering menjalani TLR. Pada penyelidikan ERACI II (*Argentine Randomised Study of Stents versus CABG in Multivessel Disease*) angka harapan hidup bahkan lebih baik pada kelompok *stent* (97.4 vs 92.5 persen; $p<0.015$) dan pula angka bebas serangan infark jantung juga lebih baik pada kelompok *stent* (97.7 vs 93.4 persen; $p<0.017$), tetapi kebutuhan TLR lebih sering diperlukan pada kelompok *stent*, walaupun biaya keseluruhan untuk kedua kelompok sama. Pada penyelidikan SoS (*Stent assisted PCI* versus *CABG in multivessel coronary artery disease*), angka mortalitas dan infark jantung sama banyak pada kedua kelompok PCI atau CABG. TLR diperlukan lebih sering pada kelompok PCI.

DRUG-ELUTING STENT

Dengan makin luasnya pemakaian *stent*, problem utama PCI yang sulit dipecahkan adalah restenosis. *Stent* memang menurunkan kekerapan restenosis, tetapi hiperplasia neointima tetap terjadi. Penggunaan obat sistemik ternyata tidak memberi hasil baik. Salah satu usaha untuk mengatasi ini adalah dengan memberikan radiasi intrakoroner. Tindakan ini lazim dinamakan brakiterapi (*brachytherapy*). Upaya lain yang kemudian ternyata memberi hasil amat memuaskan adalah penggunaan *drug-eluting stent* (DES).

Pada prinsipnya, DES merupakan stent yang bersalut obat. Obat yang dipakai harus mempunyai efek antiproliferatif dan antiinflamasi, sehingga dapat menekan hiperplasia neointima. Dengan demikian secara teoretis, obat yang potensial toksik bila diberikan secara sistemik dapat diberi secara lokal dalam konsentrasi yang amat kecil, tetapi efektif dan lebih aman. Supaya obat dapat menempel pada *stent* diperlukan polimer. Polimer berfungsi sebagai pengangkut obat dan setelah *stent* dipasang obat akan mengalami difusi secara perlahan masuk ke dinding pembuluh. Hasil jangka panjang tergantung dari reaksi tubuh (pembuluh) terhadap polimer dan obat dan juga terhadap *stent* itu sendiri. Penyelidikan-penyelidikan terdahulu dengan *stent* bersalut emas, juga dengan QuaDS *stent*, aktinomisin, dan batimastat, ternyata gagal karena DES ini lebih menyebabkan reaksi proliferasi, peradangan (inflamasi), atau lebih trombogenik daripada *stent* biasa (*bare metal stent*, BMS)

DES yang kemudian ternyata memberikan hasil baik adalah *sirolimus-eluting stent* (SES) dan *paclitaxel-eluting stents* (PES). Hal ini terbukti dari banyak penyelidikan seri kasus atau penyelidikan acak yang telah dilakukan dan dipublikasi. **(Tabel 1)**

Penyelidikan pertama pada manusia dengan SES dilakukan pada 45 pasien di Sao Paolo, Brazilia dan Rotterdam, Negeri Belanda. SES ternyata dapat hampir sempurna menghambat proliferasi neointima pada pemantauan setelah 4 bulan. Selanjutnya pemantauan setelah 1 dan 2 tahun menunjukkan bahwa penekanan hiperplasia neointima ini menetap, dibuktikan baik dengan IVUS atau*"quantitative coronary angiography* (QCA).

Pada penyelidikan *Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent* (RAVEL) *trial*, 238 pasien secara acak mendapat *stent* biasa (BMS) atau SES. Setelah 6 bulan, restenosis ternyata 26% pada kelompok BMS dan 0% pada kelompok SES. Selain itu tak ditemui trombosis subakut dengan kombinasi 2 obat anti-platelet. Pada pemantauan 1 tahun kekerapan kejadian koroner mayor (*major adverse cardiac events*, MACE) 29% pada kelompok BMS dan hanya 5,8% pada kelompok SES. Perbedaan ini terutama disebabkan oleh rendahnya kebutuhan revaskularisasi ulang pembuluh target (*"target vessel revascularization"*, TVR). Pada RAVEL, setelah 3 tahun dapat dipantau 114 pasien pada kelompok BMS dan 113 pasien pada kelompok SES. Dilaporkan TVR 11,4% pada kelompok SES dibandingkan dengan 33,6% pada kelompok BMS. Data ini jelas membuktikan bahwa hasil baik pemasangan SES dapat dinikmati jangka panjang serta menurunkan kebutuhan tindakan revaskularisasi ulang.

Penyelidikan SIRIUS (*Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions*) melibatkan 1058 pasien yang diacak menjalani pemasangan *stent* biasa (BMS) atau SES pada 53 senter. Kohort ini melibatkan juga pasien diabetes melitus (26%), kelainan yang lebih panjang (rerata 14,4 mm) dan diameter pembuluh lebih kecil (rerata 2,8 mm) dibandingkan dengan populasi RAVEL. Sekali lagi terbukti bahwa kelompok SES mengalami MACE pada kurun waktu pemantauan 270 hari yang lebih rendah dari kelompok BMS (7,1% vs 18,9%), dan hal ini terutama karena kebutuhan untuk TLR lebih rendah pada kelompok SES dibandingkan kelompok BMS (4,1% vs 16,6%). Dengan evaluasi QCA dan IVUS dibuktikan bahwa mekanisme efek baik tersebut adalah karena proses hiperplasia neointima dapat ditekan.

Selanjutnya penyelidikan *RESEARCH* dan *T-SEARCH* (*Rapamycin-Eluting and TAXUS Stent Evaluated At* Rotterdam Cardiology Hospital) pada *Thoraxcenter*, Rotterdam, Negeri Belanda, membuktikan keamanan penggunaan SES pada pasien sindrom koroner akut, termasuk STEMI. Penyelidikan di Rotterdam tersebut juga menunjukkan bahwa SES potensial juga baik dipakai untuk memperbaiki restenosis setelah pemasangan *stent* (*"instent restenosis"*). Pada penyelidikan lain di mana 368 pasien dengan 735 lesi stenotik menjalani pemasangan 841 *stent*, restenosis >50% hanya ditemui pada 11 pasien dan pada semua pasien dalam bentuk fokal (bentuk restenosis paling ringan dan paling mudah diperbaiki). Harus ditambahkan bahwa pada seri ini *stent* dipasang pada lesi yang relatif panjang (17,48 ± 12,19 mm) dan anatomi lesi yang lebih kompleks, di mana biasanya angka restenosis dengan BMS amat tinggi.

Untuk PES, penyelidikan pertama yang dilakukan adalah TAXUS-I di mana dipakai *"paclitaxel, polymer, NIR stent system"*. Sejumlah 61 pasien diacak mendapat BMS atau PES. Setelah dipantau 12 bulan, angka MACE adalah 3% (1 kejadian) pada kelompok TAXUS dan 10% (4 kejadian pada 3 pasien) pada kelompok BMS dan tidak ditemui trombosis *stent* subakut. Walaupun perbedaan ini tidak mencapai kemaknaan statistik, diameter lumen minimal (*"minimal luminal diameter"*, MLD) secara bermakna lebih baik pada kelompok TAXUS.

Penyelidikan ASPECT melibatkan 177 pasien dengan lesi pendek (kurang dari 15 mm), dan "ideal" (diameter pembuluh 2.25 sampai 3.5 mm) dan secara acak mendapat BMS Cook Supra-G atau PES di mana dipakai 2 macam dosis. Penilaian penyelidikan ini agak sulit karena dipakai 3 macam regimen obat anti-platelet. Restenosis terjadi sebesar 4% pada kelompok PES dosis tinggi, 12% pada kelompok PES dosis rendah dan 27% pada kelompok BMS. Pada evaluasi IVUS, terbukti bahwa pada kelompok PES hiperplasi neointima dapat ditekan.

Penyelidikan TAXUS IV merupakan penyelidikan prospektif, acak ganda tersamar *"slow-release*; *polymer-based paclitaxel*-NIR *stent system* pada 73 senter di Amerika. Sejumlah 1314 pasien dengan lesi pembuluh koroner berdiameter antara 2,5 sampai 3,75 mm dan panjang 10 sampai 28 mm diacak untuk mendapatkan BMS atau PES. Pada pematauan 9 bulan, walaupun angka kematian, infark jantung, atau trombosis *stent* subakut tak berbeda antara kelompok BMS dan PES (0,8% vs. 0,6%), restenosis pada angiografi amat menurun dengan penggunaan PES dibandingkan BMS (7,9% dibandingkan 26,6%). Atas dasar hasil baik ini FDA menyetujui penggunaan PES di Amerika. TAXUS III merupakan penyelidikan registri yang memperlihatkan bahwa PES ini potensial dapat dipakai untuk pengobatan *instent restenosis*.

Penyelidikan perbandingan (REALITY, SIRTAX) antara SES dan PES tidak memperlihatkan perbedaan bermakna (M.C. Morice, presentasi oral, *American College of*

Cardiology Scientific Session, Orlando, Fla, Maret 2005;S. Windecker, presentasi oral, *American College of Cardiology Scientific Session*, Orlando, Fla, Maret 2005).

Harus diingat, bahwa kebanyakan penyelidikan melibatkan pasien dengan angina stabil atau tak stabil, stenosis 51-99%, diameter pembuluh 2,75-3,5 mm, panjang lesi 15-30 mm. Pada kebanyakan penyelidikan tidak dimasukkan pasien dengan infark akut kurang dari 48 jam, fraksi ejeksi kurang dari 0,25, riwayat atau dalam rencana akan dilakukan brakiterapi, riwayat PCI pada lesi sama, kelainan atau penyakit lain yang akan memperpendek umur, kontraindikasi aspirin, tienopiridin, atau substansi *stent*, insufisiensi ginjal atau kelainan hematologi. Selain itu termasuk dalam kondisi yang secara angiografik umumnya dimasukkan dalam kriteria eksklusi adalah: lesi ostium, lesi bifurkasi, lesi *unprotected left main*, lesi pembuluh *graft vena saphena*, kalsifikasi berat, trombus, tortuositas berat, dan oklusi pembuluh.

Untuk mengevaluasi apakah DES dapat dipakai pada subset kelainan angiografik yang beragam tersebut, Serruys dkk. telah menyelidikinya pada registri RESEARCH dan T-SEARCH. Pada pasien sindrom koroner akut penggunaan DES pada 198 pasien dibandingkan dengan penggunaan BMS pada 301 pasien. MACE termasuk kematian (3,0% vs 3,0%), infark jantung nonfatal (3,0% vs 1,0%), dan TLR (1,0% vs 2,7%) tak berbeda untuk SES dan BMS (total 6,1% vs 6,6%). Lemos menyelidiki penggunaan SES pada 186 pasien STEMI dan dibandingkan dengan 183 pasien STEMI yang mendapat BMS. Pada kurun waktu pemantauan 30 hari, MACE (7,5% vs 10,4%) dan trombosis *stent* (0% vs 1,6%) tak berbeda antara kelompok SES dan BMS. Setelah 300 hari, TLR (1,1% vs 8,2%) dan MACE (9,4% vs 17,0%) menurun pada pasien yang mendapat SES. Suatu penyelidikan kuantitatif oleh Saia melaporkan angka restenosis 0% pada 6 bulan pada 96 pasien STEMI, dan angka "*late loss*" turun sampai sebanding dengan angka pada penyelidikan pada pasien stabil dan mempunyai kelainan anatomi yang kurang kompleks. Penggunaan SES pada oklusi total diselidiki oleh Hoye dkk pada 56 kasus yang mendapat SES dibandingkan dengan 28 pasien yang mendapat BMS. Setelah 12 bulan, kekerapan bebas MACE 96.4% pada kelompok SES dan 82.1% dengan BMS (<0,05 dengan *log-rank test*). Untuk *graft* vena safena ("*saphenous vein graft*", SVG) lama yang berdegenerasi diselidiki 19 pasien denagn 21 lesi yang diberi SES. Ternyata TLR dibutuhkan pada 0% dan angka bebas MACE tahun adalah 84%.

Penyelidikan-penyelidikan lebih luas penggunaan DES untuk segala macam indikasi dan berbagai subset pasien dan beraneka ragam morfologi lesi ("*real world cases*") makin banyak dilakukan. Hasilnya memang sebagian masih kita tunggu, akan tetapi dalam praktek karena sebegitu jauh penggunaan DES memberikan hasil begitu baik, DES sering dipakai untuk indikasi diluar dari indikasi yang telah dilakukan pada penyelidikan yang telah selesai (*off-label use*). Dengan demikian di seluruh dunia pada saat ini kecenderungan untuk operasi pintas koroner telah menurun dengan pesat.

BRAKITERAPI

Instent restenosis umumnya terjadi di dalam *stent* dan sering pula terjadi pada tepi *stent*. Walaupun angioplasti balon merupakan cara paling mudah dan aman untuk memperbaiki hal ini, angka kekambuhan kembali amat tinggi. Banyak faktor memudahkan terjadinya restenosis instent : lesi yang panjang (>30 mm), penggunaan *stent* panjang, diameter pembuluh kecil (<2,5 mm), diameter pembuluh pasca tindakan kecil, buntu total kronis, lesi ostium atau bifurkasi, adanya diabetes melitus.

Pada beberapa penyelidikan, penggunaan brakiterapi intrakoroner dan intra-SVG memberikan hasil yang baik pada penilaian klinik maupun angiografik cukup memuaskan (GAMMA-I, WRIST, LONG-WRIST, START, INHIBIT, SVG-WRIST). Restenosis pada tepi *stent* merupakan penyulit yang kurang menyenangkan, tetapi dapat dikurangi dengan penggunaan sumber radiasi yang lebih panjang (atau teknik sekuensial, *pull-back technique*) di mana *segment of interest* dapat secara efektif diradiasi. Manfaat klinik jangka panjang radiasi dengan penggunaan sinar beta (START[51]) terbukti sama dengan pengunaan sinar gamma (SCRIPS-I, GAMMA-I, WRIST). Untuk radiasi sinar gamma, hasil baik setelah 3 dan 5 tahun telah dilaporkan. Untuk mencegah oklusi pembuluh setelah pemantauan jangka panjang, disarankan penggunaan klopidogrel untuk 1 tahun. Penggunaan brakiterapi amat berkurang sejak diperkenalkannya *drug-eluting stent*.

CUTTING BALLOON

Cutting balloon adalah balon yang mempunyai 3 sampai 4 pisau pemotong tipis yang ditempel secara longitudinal pada balon. Dengan demikian bila dikembangkan, maka plak akan mengalami insisi longitudinal dan diharapkan akan terjadi redistribusi plak yang lebih baik pada dilatasi dengan tekanan yang lebih rendah dibandingkan angioplasti balon biasa. Penyelidikan "*cutting balloon global randomized trial*" melibatkan 1238 pasien dengan *de novo stenosis*. Akan tetapi hasil "*primary endpoint*" dan angka restenosis tidak berbeda antara *cutting balloon* dibandingkan balon konvensional biasa (31,4% vs 30,4%). Dengan demikian hipotesis bahwa dilatasi terkendali dengan *cutting* balon akan menurunkan angka restenosis tidak terbukti. Pada beberapa penyelidikan dilaporkan bahwa penggunaan *cutting balloon* mungkin dapat dipakai untuk terapi instent restenosis. Hal mana ternyata tidak terbukti pada penyelidikan RESCUT. *Cutting balloon* mungkin masih berguna dipakai pada restenosis instent untuk mengurangi terjadinya pergeseran balon waktu dilakukan dilatasi (*balloon slippage*), sehingga mengurangi trauma. Hal mana berguna untuk menghindari *geographical miss* bila digunakan bersama dengan brakiterapi.

ROTABLASI

Ateroma dapat "dihancurkan" menjadi mikropartikel lebih kecil dari eritrosit dengan menggunakan rotablasi. Mata bor dibuat dari platinum dan berlian dan kecepatan yang dipakai umumnya amat tinggi, yaitu antara 140.000-180.000 rpm. Karena dapat terjadi spasme koroner dan "*no/slow flow phenomenon*", operator harus tahu dengan baik cara menggunakan alat ini (CARAFE Study). Pada penyelidikan COBRA, untuk lesi *de novo*, penggunaan rotablasi ternyata terbukti tidak mempunyai kelebihan dibandingkan dengan angioplasti balon. Pada penyelidikan STRATAS, rotablasi yang lebih agresif juga tidak terbukti lebih bermanfaat, dan pada penyelidikan CARAT bahkan dilaporkan bahwa tindakan yang lebih agresif dengan bor berukuran lebih besar malahan menyebabkan angka komplikasi lebih tinggi dibandingkan dengan bila dipakai bor ukuran lebih kecil. Rotablasi juga pernah dianggap berguna untuk pengobatan in-stent restenosis, karena difikirkan bahwa ablasi jaringan dengan bor akan lebih efektif dibandingkan dengan hanya kompresi jaringan dengan angioplasti biasa. Penyelidikan ARTIST justru sebaliknya melaporkan bahwa hasil rotablasi pada kondisi ini lebih buruk dibandingkan dengan angioplasti balon biasa. Dipihak lain, penyelidikan ROSTER melaporkan hasil yang lebih baik dan penurunan kekerapan kejadian kardiovaskular buruk (*major adverse cardiovascular events*) dengan rotablasi dibandingkan dengan angioplasti balon

Pada masa sekarang indikasi rotablasi adalah untuk lesi fibrotik atau lesi kalsifikasi yang dapat dilewati dengan *guide wire* tetapi tak dapat dilewati balon atau tak dapat didilatasi dengan balon sebelum dilakukan pemasangan *stent*.

DIRECTIONAL CORONARY ATHERECTOMY (DCA)

Konsep untuk mengeluarkan plak ateroma dengan DCA merupakan konsep yang menarik (daripada hanya sekedar melakukan kompresi plak sebagaimana yang diperoleh bila dilakukan angioplasti balon atau pemasangan *stent*) dan hal ini memicu dilakukannya berbagai penyelidikan. Pada penyelidikan CAVEAT-I dilaporkan angka komplikasi serta biaya yang lebih tinggi bila dilakukan DCA dibandingkan dengan angioplasti balon. Pada CAVEAT-II di mana dibandingkan DCA dan angioplasti balon pada SVG tidak didapatkan perbedaan dalam angka restenosis seleah 6 bulan. Pada penyelidikan BOAT, CCAT, dan OARS juga tidak ditemui perbedaan hasil klinik pada kurun waktu pemantauan 18 bulan setelah DCA. Pada penyelidikan AMIGO terdapat perbedaan hasil yang diperoleh bila DCA dilakukan pada institusi yang berbeda, hal mana mungkin dapat menerangkan mengapa pada beberapa penyelidikan didapat hasil negatif. Pada saat ini DCA merupakan satu-satunya cara perkutan untuk mengeluarkan plak ateroma dan jaringan restenosis. Pada era DES indikasi penggunaan DCA amat berkurang, mungkin hanya untuk lesi ostium dan bifurkasi bila dilakukan oleh intervensionis terampil.

ALAT PROTEKSI EMBOLI

Pasien yang menjalani PCI potensial dapat mengalami emboli distal, terutama bila intervensi dilakukan pada SVG. PCI pada stenosis SVG harus dinilai sebagai tindakan dengan risiko tinggi. Pada meta-analisis 5 penyelidikan, penggunaan obat penghambat glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) pada PCI stenosis pembuluh SVG ternyata tidak terbukti mempunyai manfaat. Demikian pula penggunaan *stent* bermembran ("*membrane-covered stent*") tidak menurunkan kejadian klinis akibat emboli distal (STING, RECOVERS, SYMBIOT III).

Fenomena *no-flow* ditandai oleh adanya aliran darah pada jaringan yang tidak mencukupi walaupun pembuluh epikardial telah terbuka. Hal ini dapat disebabkan oleh karena gangguan mikrovaskular, disfungsi endotel, edema miokardial, atau embolisasi debris ateroma atau trombus. Sebagai akibat dapat terjadi pemburukan hemodinamik. Untuk mengatasi hal ini telah diselidiki penggunaan berbagai alat filter atau aspirasi partikel embolik pada pembuluh target.

ALAT PROTEKSI DISTAL

Alat proteksi distal yang terdiri dari balon yang oklusif dan ditempatkan distal dari lesi dan kateter untuk aspirasi (*Guard-Wire, PercuSurge*) terbukti dapat memperbaiki derajad perfusi miokardium pada PCI-SVG. Pada penyelidikan SAFER "*primary endpoint*" (kematian, infark jantung, operasi pintas koroner darurat, dan TLR pada hari ke-30) amat dikurangi dari 16.5% menjadi 9.6%. Penurunan MACE 42% ini disebabkab terutama karena penurunan infark jantung (14,7% menjadi 8,6%) dan fenomena *no-flow* (9% menjadi 3%). Jenis lain alat proteksi distal berbentuk filter. Alat seperti ini akan tetap mempertahankan aliran

Tabel 1. Penyelidikan dengan Sirolimus-eluting Stent dan Hasilnya

Penyelidikan	Tahun	N DES/BMS	Stent	Dosis	Kematian DES/BMS (%)	Infark jantung DES/BMS (%)	Restenosis DES/BMS (%)	TLR DES/BMS (%)
FIM	2001	30 Sao Paolo, 15 Rotterdam	Bx-velocity	140 μg/cm^2	TAD	TAD	0%/1 th	HNI minimal dlm 1 th
FIM	2002	15 Rotterdam	Bx-velocity	140 μg/cm^2	TAD	TAD	0%/2 th	HNI minimal dlm 2 th
RAVEL	2002	120/118	Bx-velocity	140 μg/cm^2	1.7/1.7	3.3/4.2	0/26.6 pd 6 bln ($p<0.001$)	0/22.9 pd 6 bln ($p<0.001$)
SIRIUS	2004	533/525	Bx-velocity	140 μg/cm^2	0.9/0.6	2.8/3.2	8.9/36.3 pd 8 bln ($p<0.001$)	4.9/20 pd 1 th ($p<0.001$)
C-SIRIUS	2004	50/50	Bx-velocity	140 μg/cm^2	0/0	2.0/4.0	2.3/51.1	4.0/18.0 pd 9 bln ($p< 0.001$)
E-SIRIUS	2003	175/177	Bx-velocity	140 μg/cm^2	1.1/0.6	4.6/2.3	5.9/42.3	4.0/20.9 pd 9 bln ($p<0.001$)
RESEARCH Registry total	2004	508/450	Bx-velocity	140 μg/cm^2	1.6/2.0 pd 30 hari	0.8/1.6 pd 30 hari	TAD	1.0/1.8 pd 30 hr
RESEARCH registry ACS	2003	198/301	Bx-velocity	140 μg/cm^2	3.0/3.0 pd 30 hari	3.0/1.0 pada 30 hari	TAD	1.0/2.7 pd 30 hr
RESEARCH Registry STEMI	2004	186/183	Bx-velocity	140 μg/cm^2	8.3/8.2 pd 300 hari	0.5/2.2 pada 300 hari	TAD	1.1/8.2 pd 300 hr
RESEARCH Registry CTO	2004	56/28	Bx-velocity	140 μg/cm^2	0/0 di rumah sakit	TAD	TAD	MACE5.6./17.2 pd 12 bln

Tabel 2. Penyelidikan dengan *Paclitaxel-eluting Stent* dan Hasilnya

Penyelidikan	Tahun	N DES/BMS	Dosis	Kematian DES/BMS (%)	Infark jantung DES/BMS (%)	Restenosis DES/BMS (%)	TLR DES/BMS (%)	Kematian DES/BMS (%)
QuaDS-QP2	2002	15	QuaDS-QP2	2400-3200 mcg dosis total	TAD	TAD	13.3 pd 6 bln, 61.5 pf 1 th	20 pd 6 bln, 60 pada 1 th
ASPECT	2003	59 dosis tinggi, 58 dosis rendah, 59 kontrol	Supra-G	3.1 mcg/mm^2 1.3 mc/mm^2	0.9/0	2.6/1.7	4/12/27 pd 4-6 bln (dosis tinggi vs control) ($p<0.001$)	2/2/2 pd 1-6 bln
TAXUS I	2003	31/30	NIR	1.0 mcg/mm^2	0/0	0/0	0/10 pd 6 bln ($p=0.012$)	0/10 pd 1 th ($p=0.237$)
TAXUS II	2003	266/279	NIR	1.0 mcg/mm^2	0/0.8	3.1/5.3	7.1/21.9 pd 6 bln	10.4/21.7 pd 12 bln
TAXUS III	2003	28 ISR	NIR	1.0 mcg/mm^2	TAD	TAD	TAD	21.4 pd 1 th
TAXUS IV	2004	663/652	EXPRESS	1.0 mcg/mm^2	1.4/1.1	3.5/3.7	7.9/26.6 pd 9 bln ($p<0.001$)	4.4/15.1 pd 1 th ($p<0.0001$)

darah selama dipakai karena mempunyai lubang-lubang mikropor. Penyelidikan FIRE membandingkan kedua konsep alat proteksi distal ini pada PCI SVG, dinilai dengan konsep *non-inferioritas*. *Endpoint* gabungan kematian, infark jantung dan TLR ternyata sama pada kelompok FilterWire EX (9.9%) dibandingkan kelompok GuardWire (11.6%). Pada penyelidikan CAPTIVE, alat proteksi emboli Cardioshield tak terbukti mempunyai manfaat *non-inferior* dibandingkan GuardWire dalam menurunkan emboli pada waktu melakukan PCI SVG. Sistem triaktif merupakan alat proteksi distal yang dikombinasikan dengan alat penghisap. Pada penyelidikan PRIDE, alat ini terbukti tidak inferior dibandingkan dengan *GuardWire* dan *FilterWire*

Sayangnya banyak pasien dengan kelainan SVG mempunyai kondisi anatomik yang tidak memungkinkan dipakainya alat proteksi emboli distal. Hasil baik pada PCI SVG ternyata tak terbukti pada primary PCI untuk infark jantung akut. Pada penyelidikan EMERALD, luas infark diturunkan menjadi 17% pada kelompok alat proteksi distal dan 16% pada kelompok PCI.

Secara singkat, alat proteksi distal dapat disarankan dipakai pada PCI SVG dan PCI sindrom koroner akut di mana terdapat beban trombus banyak.

ALAT PROTEKSI PROKSIMAL (ALAT PENGHISAP [*SUCTION*], TROMBEKTOMI)

Salah satu keterbatasan alat proteksi dengan sistem balon atau filter adalah keharusan untuk memasukkan alat tersebut melewati lesi dan hal ini dengan sendirinya dapat menyebabkan emboli. Selain itu diperlukan adanya *landing zone* untuk balon atau filter tersebut. Sebagai alternatif, dapat dipakai alat penghisap atau alat proteksi dengan balon oklusif proksimal. Tindakan paling sederhana tentunya adalah aspirasi trombus dengan *guiding catheter* yang kadang-kadang dapat dilakukan untuk aspirasi trombus dekat dengan ostium. Penggunaan alat AngioJet dinilai pada penyelidikan acak dengan pembanding infus urokinase pada PCI SVG di mana secara angiogafik jelas tampak trombus (VeGAS-2). Ternyata tidak ditemukan perbedaan dalam kekerapan MACE. Pada penyelidikan AiMI alat AngioJet ini juga tak terbukti dapat mengurangi luas infark. Alat *X-Sizer* merupakan alat penghisap lain, yang mungkin berguna untuk kasus infark jantung akut. Pada penyelidikan *X-Tract*, pasien SVG atau pasien dengan lesi trombotik pada pembuluh koroner diacak untuk menjalani pemasangan *stent* dengan atau tanpa sebelumnya menjalani aspirasi trombus dengan alat *X-Sizer*. Kekerapan infark jantung pada hari ke-30 adalah 15,8% pada kelompok *X-Sizer* dan 16,6% pada kelompok kontrol (tak bermakna). Pada analisa subkelompok, tampaknya trombektomi dengan X-*Sizer* dapat membatasi luas, tetapi tidak mencegah terjadinya mionekrosis. Harapan hidup jangka pendek maupun jangka panjang ternyata tidak dipengaruhi oleh penggunaan alat ini. Pada saat ini alat proteksi distal dapat disarankan dipakai pada lesi dengan kemungkinan emboli besar.

Untuk penangan perforasi, disarankan penggunaan PTFE *covered stent* (*graft stents*).

PENGOBATAN PADA PCI: OBAT-OBATAN ANTI - PLATELET DAN ANTITROMBOTIK

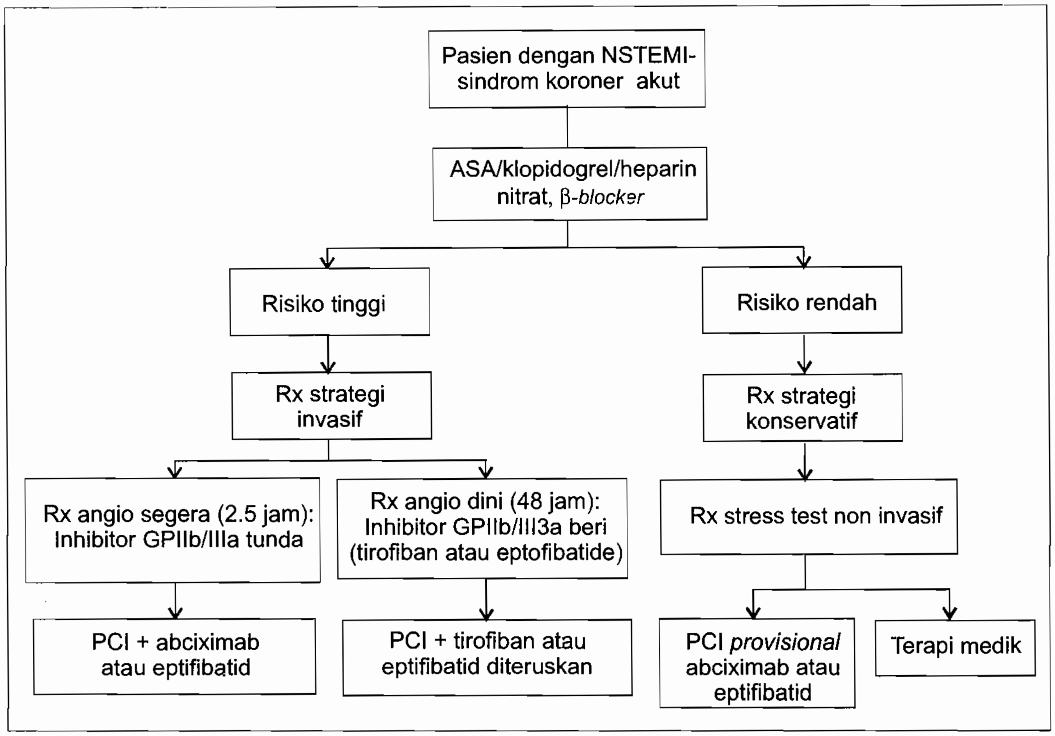
Pasien yang telah makan aspirin menahun harus makan 75-325 mg aspirin sebelum tindakan PCI. Pasien yang belum makan aspirin, disarankan diberi 300-325 mg aspirin minimal 2 jam sebelum PCI atau lebih baik 24 jam sebelum PCI. Setelah tindakan PCI, pada pasien tanpa resistensi atau alergi terhadap aspirin, atau tidak mempunyai kecenderungan perdarahan, maka aspirin harus diberikan minimal 1 bulan setelah pemasangan BMS, 3 bulan setelah pemasangan SES dan 6 bulan setelah pemasangan PES, setelah itu aspirin diteruskan seterusnya dengan dosis 76-162 mg/hari. Untuk klopidogrel, dosis pemula 300 mg disarankan diberi sebelum PCI, sebaiknya minimal 6 jam sebelumnya. Klopidogrel diteruskan 75 mg/hari minimal 1 bulan setelah implanttasi BMS (kecuali bila risiko perdarahan besar, dalam keadaan ini pemberian minimum 2 minggu), 3 bulan setelah implanttasi SES, dan 6 bulan setelah implanttasi PES, dan idealnya sampai 12 bulan pada pasien yang tidak dalam risiko tinggi untuk perdarahan.

Pada pasien angina tak stabil atau infark NSTEMI yang menjalani PCI tanpa pemberian klopidogrel, penghambat GPII/IIIa harus diberi. Pada pasien angina tak stabil, NSTEMI yang menjalani PCI dengan pemberian klopidogrel, pemberian penghambat GPIIb/IIIa) juga tetap disarankan. Pemberian penghambat GPIIb/IIIa juga disarankan pada pasien STEMI yang menjalani PCI.

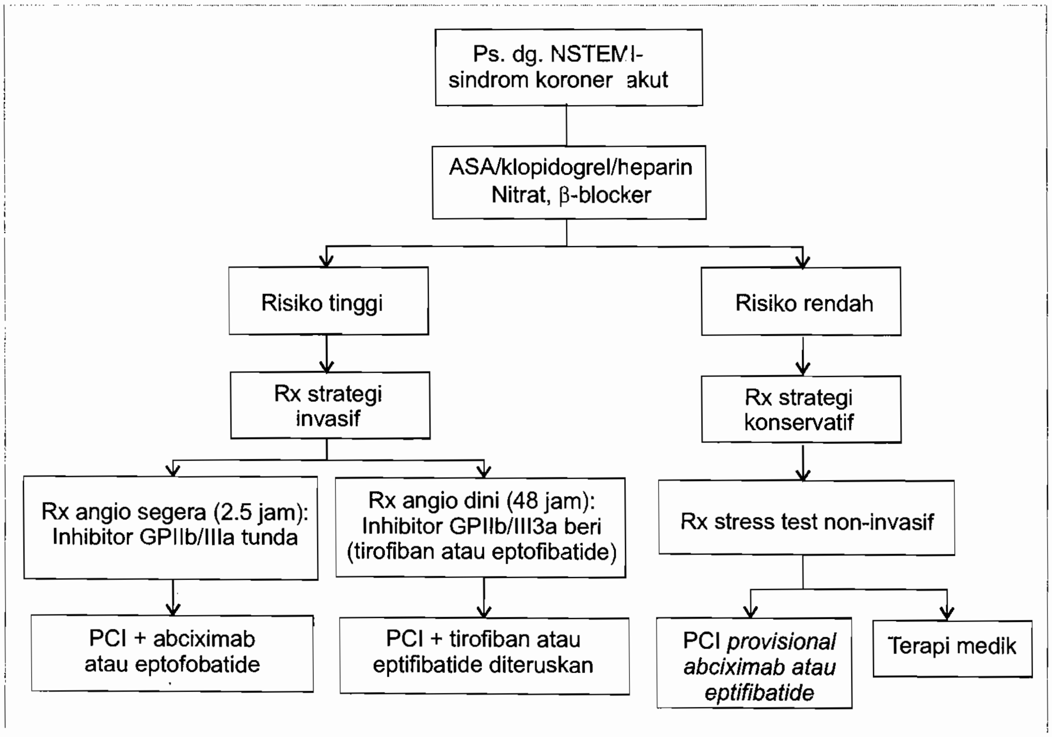
Tabel 3. Rekomendasi PCI pada Penyakit Jantung Koroner Stabil*

Indikasi	Tingkat Rekomendasi*
Tanda objektif iskemia luas	I A
Oklusi total kronis	IIa C
Risiko operasi tinggi, termasuk EF < 35%	IIa B
Penyakit banyak pembuluh / DM	IIb C
Unprotected left main tanpa opsi tindakan revaskularisasi lain	IIb C
Stent rutin pada lesi « *de novo* » pembuluh koroner asli	I A
Stent rutin pada SVG	I A

*European Society of Cardiology 2005


Pasien dengan NSTEMI-sindrom koroner akut
ASA/klopidogrel/heparin nitrat, β-*blocker*
Risiko tinggi
Risiko rendah
Rx strategi invasif
Rx strategi konservatif
Rx angio segera (2.5 jam): Inhibitor GPIIb/IIIa tunda
Rx angio dini (48 jam): Inhibitor GPIIb/III3a beri (tirofiban atau eptofibatide)
Rx stress test non invasif
PCI + abciximab atau eptifibatid
PCI + tirofiban atau eptifibatid diteruskan
PCI *provisional* abciximab atau eptifibatid
Terapi medik

Gambar 1. Algoritme PCI pada *Non-ST elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI) / sindrom koroner akut


Ps. dg. NSTEMI-sindrom koroner akut
ASA/klopidogrel/heparin Nitrat, β-blocker
Risiko tinggi
Risiko rendah
Rx strategi invasif
Rx strategi konservatif
Rx angio segera (2.5 jam): Inhibitor GPIIb/IIIa tunda
Rx angio dini (48 jam): Inhibitor GPIIb/III3a beri (tirofiban atau eptofibatide)
Rx stress test non-invasif
PCI + abciximab atau eptofobatide
PCI + tirofiban atau eptifibatide diteruskan
PCI *provisional abciximab atau eptifibatide*
Terapi medik

Gambar 2. Algoritme PCI pada *ST Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) / sindrom koroner akut

Keterangan

Dalam 3 jam pertama setelah timbul nyeri dada, trombolisis dapat dilakukan sebagai alternatif PCI. *Bila trombolisis terkontraindikasi, atau penderita dalam risiko tinggi, amat disarankan penderita untuk ditransfer ke senter dengan fasilitas PCI. Tujuan utama lebih dipilih PCI daripada trombolisis pada 3 jam pertama adalah untuk pencegahan strok. Sedangkan pilihan PCI pada jam 3-12 adalah untuk menyelamatkan miokardium dan mencegah strok. Bila dilakukan trombolisis, hal ini tidak boleh dinilai sebagai terapi final. Walaupun trombolisis berhasil, angiografi dan bila perlu PCI disarankan dilakukan dalam 24 jam pertama.

Pada PCI umumnya diberikan heparin. Sebagai alternatif dapat diberi heparin berat molekul rendah atau bivaluridin. Pada pasien dengan trombositopenia akibat heparin, dapat diberi bivaluridin atau argatroban sebagai penggantinya.

INDIKASI PCI

Indikasi PCI secara singkat dapat dilihat pada tabel 3 dan gambar 1 dan 2. Untuk lebih mendetail disarankan dibaca dua panduan terbaru dari *European Society of Cardiology 2005* dan *American College of Cardiology/American Heart Association/Society of Cardiac Angiography and Intervention 2005*

REFERENSI

Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implanttation. J Am Coll Cardiol 1998;32:584-9.

Albiero R, Silber S, Di Mario C, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of instent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). J Am Coll Cardiol 2004; 43:943-9.

Angelini A, Rubartelli P, Mistrorgio F, et al. Distal protection with filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina. Circulation 2004;110:515-21

Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al. Final results of the balloon vs optimal atherectomy trial (BOAT). Circulation 1998;97:322-31

Beran G, Lang I, Schreiber W, et al.Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial blood flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. Circulation 2002;105:2355-60

Baim DS, Wahr D, George B, et al Randomized trial of a distal embolic protection during percutaneous intervention of saphenous vein coronary bypass grafts. Circulation 2002;105:1285-90

Colombo A, Hall P, Nakamura S, cs. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. Circulation 1995;91:1676-88

Colombo A, Orlic D, Stankovic G, et al. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implanttation. Circulation 2003;107:2178-80.

Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymerbased paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. Circulation 2003;108:788-94

Cohen BM, Weber VJ, Blum RR, et al. Cocktail attenuation of rotablation flow effects (CARAFE) study: pilot. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;(suppl 3):69-72

Cohen EA, Sykora K, Kimball BP, et al. Clinical outcomes of patients more than one year following randomization in the Canadian Coronary Atherectomy Trial (CCAT) Can J Cardiol 1997;13:825-30

Detre KM, Holmes DRJ, Holubkov R, et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion: the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1990;82:739-50.

Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implanttation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2002;106:1610-3.

Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implanttation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2002;106:1610-3.

Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contributing to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol 1995;26:720-4

Dill T, Dietz U , Hamm CW, et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex lesions (COBRA Study). Eur Heart J 2000;21:1759-66

de Feyter PJ, van Suylen RJ, de Jaegere PP, et al. Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. J Am Coll Cardiol 1993;21:1539-49

Exaire JE, Brener SJ, Ellis CG, et al. GuardWire emboli protection device is associated with improved myocardial perfusion grade in saphenous vein graft intervention. Am Heart J 2004;148:1003-6

Fischman DL, Leon MB, Baim DS: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:496-501

Fajadet J, Morice MC, Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. Circulation 2005;111:1040-4.

Fasseas P, Orford JL, Panetta CJ, et al. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16,298 procedures. Am Heart J 2004;147:140-5

Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979;301:61-8.

Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation 2003;107:38-42.

Grise MA, Massullo V, Jani S, et al. Five-year follow-up after intracoronary radiation: results of a randomised clinical trial. Circulation 2002;105:2737-40

Grube E, Gerkens U, Yeung AC, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. Circulation 2001:104:2436-41

Holmes DR Jr, Topol EJ, Califf RM, et al. A multicenter, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. CAVEAT II Investigators. Circulation 1995;91:1966-74

Hong MK, Mehran R, Dangas G, et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following succesful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. Circulation 1999;100:2400-05

Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, et al,. A meta-analysis of randomized controled trials comparing coronary arery bypass graft with percutaneous transluminal angioplasty: one- to eight-year outcomes. J Am Coll Cardiol 2003;41:1293-304

Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). Circulation 2003;107:517-20.

Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, et al. Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of saphenous vein graft disease. J Invasive Cardiol 2004;16:230-3.

Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. Circulation 2004;109:634-40.

Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. J Am Coll Cardiol 2004;43:1954-8.

Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report from the Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Am J Cardiol 1982;49:2011-20.

Kobayashi N, Finci L, Ferraro M, cs. Restenosis after coronary stenting: Clinical and angiographic predictors in 1906 lesions. J Am Coll Cardiol 1999;33(suppl A):32A

Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 1997;30:1428-36

Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ, et al. A trial comparing rheolytic thrombectomy with intracoronary urokinase for coronary and vein graft thrombus (the Vein Graft AngioJet Study [VEGAS 2]. Am J Cardiol 2002;89:326-30

Kornowski R, Ayzenberg O, Halon DA, et al. Preliminary experiences using X-Sizer catheter for thrombectomy of thrombus-containing lesions during acute coronary syndromes. Cathet Cardiovasc Interv 2003;58:443-8

Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implanttation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. Circulation 2004;109:190-5

Lemos PA, Saia F, Hofma SH, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;43:704-8.

Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implanttation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. J Am Coll Cardiol 2003;41:2093-9.

Liistro F, Stankovic G, Di MC, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implanttation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. Circulation 2002;105:1883-6.

Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localised intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. N Engl J Med 2001;344:250-6

Miller DD, Verani MS. Current status of myocardial perfusion imaging after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1994;24:260-6.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002;346:1773-80.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003;349:1315-23.

Mehran R, Dengas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis:classification and implications for long-term outcome. Circulation 1999;100:1872-8

Mauri L, Bonan R, Weiner BH, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Ballloon Global Randomized Trial. Am J Cardiol 2002;90:1079-83

Matthew V, Lennon RJ, Rihal CS, et al. Applicability of distal protection for aortocoronary vein graft interventions in clinical practice. Cath Cardiovasc Interv 2004;63:148-51

Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. N Engl J Med 2003;348:1537-45.

Popma JJ, Suntharalingham M, Lansky AJ, et al. Randomised trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. Circulation 2002; 106:1090-6

Plokker HW, Meester BH, Serruys PW. The Dutch experience in percutaneous transluminal angioplasty of narrowed saphenous veins used for aortocoronary arterial bypass. Am J Cardiol 1991;67:361-6

Rodriguez A, Palacios IF, Navia J, cs. Argentine randomised study: Coronary angioplasty with stenting versus coronary artery bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II): 30 day and long term follow-up results. Circulation 1999;100(suppl I):I-234

Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, et al. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized trials

Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronay intervention. Am Heart J 2003;145:42-6

Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, cs. Randomised comparison of implanttation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). Lancet 1998;352:673-81

Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med 2001;344:1117-24.

Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2001;37:1335-43.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. Circulation 2004;109:1942-7.

Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). J Am Coll Cardiol 2004;43:1110-5.

Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003;362:1093-9.

Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implanttation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and threedimensional intravascular ultrasound study. Circulation 2001;103:192-5.

Saia F, Lemos PA, Lee CH, et al. Sirolimus-eluting stent implanttation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. Circulation 2003;108:1927-9.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004;350:221-31.

Silber S, Popma J, Suntharalingham M, et al. Two-year follow-up of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo-control for the treament of in-stent restenosis. Am Heart J 2005 (in-press)

Safian RD, Feldman T, Muller DW, et al. Coronary angioplasty and rotablator atherectomy (CARAT): Immediate and late results of a prospective multicentre randomized trial. Cathet Cardiovasc Intervent 2001;53:213-20

Simonton CA, Leon MB, Baim DS, et al. Optimal directional coronary atherectomy :final results of the optimal atherectomy restenosis study (OARS). Circulation 1998;97:332-9

Stankovic G, Colombo A, Bersin R, et al. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coroanry narrowing. Am J Cardiol 2004;93:953-8

Schachinger V, Hamm CW, Munzel T, et al. A randomized trial of polytetrafluoroethylene-membrane-covered stents in aortocoronary saphenous vein grafts. J Am Coll Cardiol 2003;42:1360-9

Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, et al. Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stents in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene-COVered stents in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial.Circulation 2003;108:37-42

Sharma SK, Kini A, Mehran R, et al. Rotational atherectomy versus balloon angioplasty for diffuse in-stent restenosis (RCSTER). Am Heart J 2004;147:16-22

Stone GW, Rogers C. Hermiller J, et al. Randomized comparison of distal protection with filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. Circulation 2003;108:548-53

Stone GW, Webb J, Cox D, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with distal protection of the microcirculation:Principal results from the prospective, randomized EMERALD trial 2005 (in press).

Stone G, Cox DA, Babb J, et al. Prospective, randomized evaluation of thrombectomy prior to percutaneous intervention in diseased saphenous vein grafts and thrombus-containing coronary areries. J Am Coll Cardiol 2003;42:2007-13

Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:804-47.

Smith SC, Antman EM, Smith SC, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001. Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). www.acc.org

The SoS Investigators. Stent assisted PCI versus CABG in multivessel coronary artery disease. Lancet 2002;360,965-70

Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. Circulation 2003;107:559-64.

Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al.A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. N Engl J Med 1993;329:221-7

Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation 1995;92:2333-42

Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. Circulation 1999;99:243-7

Teirstein PS, Kuntz RE. New frontiers in interventional cardiology : intravascular radiation to prevent restenosis. Circulation 2001;104:2620-6

Teirstein PS, Massullo V, jani S, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomised clinical trial. Circulation 2000;101:360-5

Topol EJ, Yadav JS, Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000;101:570-80.

Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. Circulation 2003;107:559-64.

vom Dahl J, Dietz U, Haager PR, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent instent restenosis: results of the rotational atherectomy versus balloon angioplasty for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). Circulation 2002;105:583-8

von Kom H, Scheinert D, Bruck M, et al. Initial experience with the Endicor X-Sizer thrombectomy device in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Z Kardiol 2002;91:466-71

Williams DO, Riley RS, Singh AK, Most AS. Restoration of normal coronary hemodynamics and myocardial metabolism after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1980;62:653-6

Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with instent restenosis (WRIST). Circulation 2000; 101:2165-71

Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-stent Restenosis Trial for Long lesions (long WRIST) Studies. Circulation 2003;107:1744-9

Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, et al. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. Lancet 2002;359:551-7

Waksman R, Ajani A, White RL, et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. N Engl J Med 2002;346:1194-99

Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Two-year follow-up after beta and gamma intracoronary radiation therapy for patients with diffuse in-stent restenosis. Am J Cardiol 2001;88:425-8

Waksman R, Ajani AE, Pnnow E, et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. Circulation 2002;106:776-8

Whitlow PW, Bass TA, Kipperman RM, et al. Results of the study to determine rotablator and transluminal angioplasty strategy (STRATAS). Am J Cardiol 2001;87:699705-.

194

OPERASI PINTAS KORONER

Tarmizi Hakim, Tommy Dharmawan

PENDAHULUAN

Angka kematian akibat penyakit jantung koroner (PJK) di Indonesia tahun 2001 mencapai 26%. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga Nasional (SKRTN), dalam 10 tahun terakhir angka tersebut cenderung mengalami peningkatan. Pada tahun 1991, angka kematian akibat PJK adalah 16 %. kemudian di tahun 2001 angka tersebut melonjak menjadi 26,4 %. Angka kematian akibat PJK diperkirakan mencapai 53,5 per 100.000 penduduk di negara kita. Tentu saja peran tatalaksana revaskularisasi menjadi sangat penting dan salah satunya adalah revaskularisasi dengan operasi pintas koroner.[1] Di Rumah Sakit Jantung & Pembuluh Darah Harapan Kita dari tahun 2006 sampai tahun 2011 terdapat 2910 pasien yang menjalani operasi pintas koroner. Dari jumlah tersebut, terdapat 2602 pasien laki laki dan 308 pasien. Dari total 2910 operasi pintas koroner tersebut, kasus operasi pintas koroner murni adalah 2772 operasi, 85 kasus operasi pintas koroner dengan penggantian katup mitral, 58 kasus dengan operasi pintas koroner dan penggantian katup mitral dan trikuspid, 31 kasus dengan operasi pintas koroner dan penggantian katup aorta, 5 kasus campuran antara operasi pintas koroner dan operasi penggantian katup aorta, mitral dan trikuspid, 5 kasus dengan operasi pintas koroner dan penggantian katup trikuspid, dan 4 kasus dengan operasi pintas koroner dan penggantian katup mitral.

Operasi pintas koroner pertama kali dilakukan di Amerika Serikat pada 2 Mei 1960 di RS Van Etten di New York oleh tim yang dipimpin oleh Dr. Robert Goetz. Pada saat itu, arteri mamaria interna sebagai konduit dianastomosiskan ke arteri koronaria kanan. Operasi dengan bantuan cincin Rosenbach saat itu hanya membutuhkan waktu 17 detik dan tidak memerlukan mesin pintas kardiopulmoner. Setelah operasi 1 tahun kemudian pasien meninggal dan dari otopsi pasien ditemukan adanya plak ateroma yang menyumbat arteri mamaria interna yang digunakan sebagai konduit.[2] Pada tahun 1964, dokter bedah jantung Rusia yaitu dr Vasilii Kolesov menyatakan telah berhasil melakukan operasi pintas koroner pertama yang berhasil dengan bantuan konduit arteri mamaria interna. Teknik anastomosis yang digunakan adalah intima ke intima. Dr. René Favaloro, seorang dokter bedah berkewarganegaraan Argentina menemukan pendekatan fisiologis dari tatalaksana bedah pintas koroner di Cleveland Clinic pada bulan Mei 1967. Teknik yang digunakan saat itu menggunakan konduit dari vena saphena magna untuk menggantikan segmen arteri koroner yang stenosis. Dr. Dudley Johnson melakukan operasi pintas koroner ke sistem arteri koronaria kiri.[3]

DEFINISI

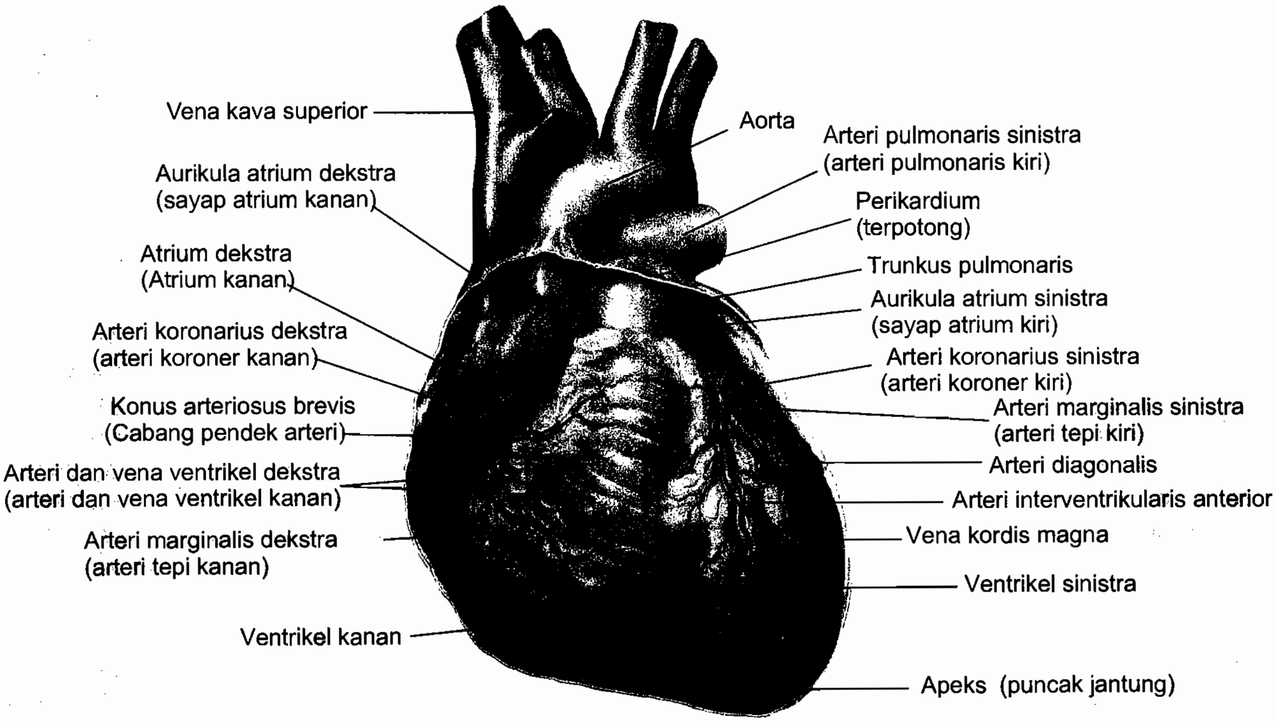
Operasi Pintas Koroner (OPK) adalah prosedur bedah pintas koroner yang dilakukan untuk mengatasi angina pektoris dan menurunkan risiko kematian akibat penyakit jantung koroner.[4] OPK dilakukan dengan mengambil konduit pembuluh darah baik itu arteri maupun vena untuk disambungkan ke arteri koroner sehingga terjadi pemintasan arteri koroner yang mengalami penyempitan. Efeknya adalah terjadi perbaikan suplai darah ke daerah otot jantung yang diperdarahi arteri koroner yang tersumbat itu.[3] Operasi pintas koroner bisa dilakukan dengan bantuan mesin pintas kardiopulmoner yaitu *on pump* atau tanpa mesin yaitu *off pump*. Teknik terbaru adalah dengan pembedahan insisi minimal dan operasi dengan bantuan robot (DaVinci).[5]

PATOGENESIS

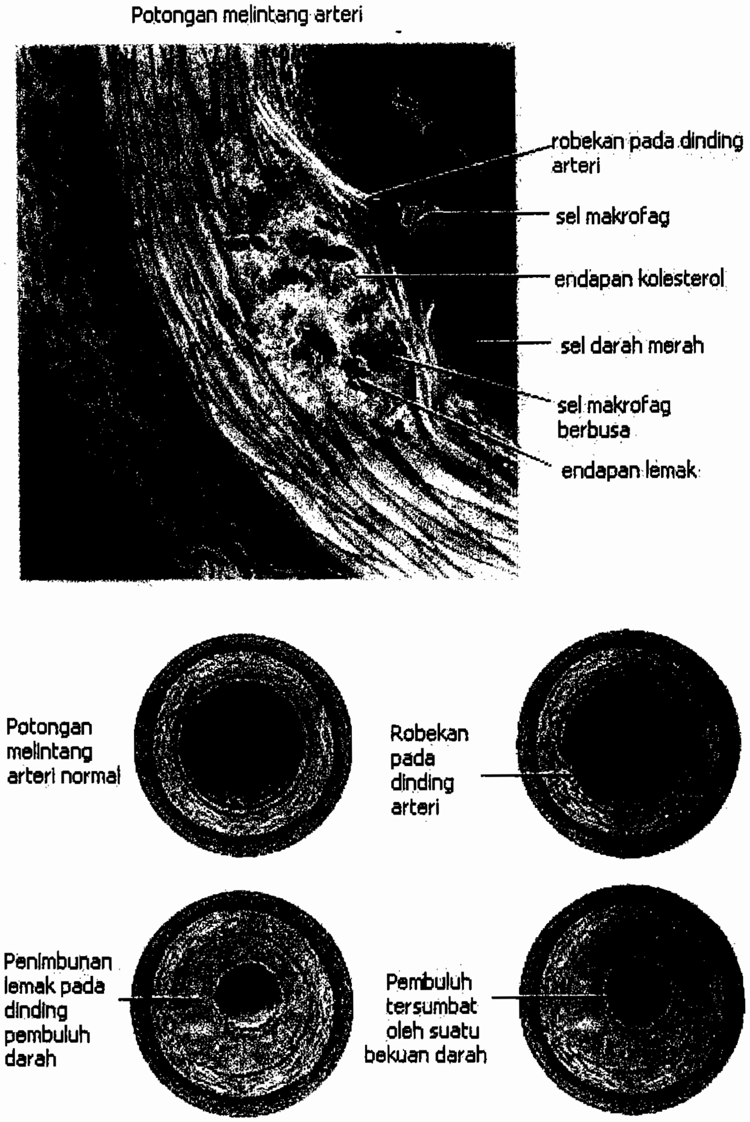
Proses aterosklerosis adalah proses yang kronik dan melibatkan proses kompleks dari disfungsi endotel. Proses ini sangat fatal terutama jika terjadi pada arteri koroner. Awalnya pada arteri koroner yang normal tapi mendapatkan predisposisi aterosklerosis seperti hipertensi, diabetes mellitus, hiperlipidemia, dan hiperhomosisteinemia dapat terjadi proses disfungsi endotel. Disfungsi endotel tersebut adalah awal terpicunya proses yang pada dasarnya adalah proses pertahanan tubuh terhadap disfungsi endotel namun terjadi berlebihan dan menyebabkan aterosklerosis. Disfungsi endotel akan menyebabkan aktivasi dari sistem inflamasi seperti adhesi atau emigrasi monosit ke tempat lesi endotel disertai perpindahan dan proliferasi sel otot polos ke tunika intima. Matriks esktraselular selanjutnya melakukan elaborasi dengan proliferasi sel otot polos disertai akumulasi lipid sehingga terjadi plak fibrolipid pada arteri yang mengalami lesi. Proses tersebut umumnya terjadi pada usia muda dan dikenal sebagai plak yang stabil. Proses selanjutnya adalah adanya kematian sel di sekitar lesi disertai perkembangan *remodeling* lesi plak yang kaya akan makrofag, *foam cells* dan matriks esktraseluler di dinding arteri sehingga terbentuklah plak yang mudah rupture dan terpisah dari dinding arteri (*fibrous cap*). Proses ini disebut sebagai plak yang tidak stabil. Jika tiba tiba plak tersebut ruptur maka dapat terjadi erosi plak, perdarahan pada plak, thrombus mural, emboli, dan pelemahan dinding sehingga bisa terjadi oklusi arteri koroner yang menyebabkan terganggunya perfusi aliran darah ke otot jantung dan dapat menimbulkan cedera atau kematian sel otot jantung.[6]

Asuhan Praoperatif

Manajemen perioperatif pada penanganan pasien yang akan menjalani OPK terdiri dari manajemen preoperatif, intraoperatif dan post operatif.[7] Pada manajemen pre operatif, evaluasi preoperatif dari OPK meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik lengkap, dan pemeriksaan penunjang. Hal tersebut diperlukan untuk menentukan indikasi dan kontraindikasi tindakan operasi yang ada pada pasien yang akan menjalani OPK. Ketika pasien sudah diindikasikan dan direncanakan untuk menjalani OPK maka banyak persiapan yang harus dilakukan untuk mengetahui kondisi medis, faktor risiko, dan komorbid yang ada.[3,7] Terdapat beberapa faktor risiko untuk mortalitas perioperatif pada OPK antara lain demografi (usia, gender, ras, indeks massa tubuh) dan penyakit jantung (riwayat infark miokard dalam 24 jam terakhir, *left main disease*, fraksi ejeksi jantung yang rendah, jumlah pembuluh darah koroner yang harus dioperasi, penyakit katup jantung yang menyertai). Sedangkan faktor komorbidnya antara lain


Vena kava superior
Aurikula atrium dekstra (sayap atrium kanan)
Atrium dekstra (Atrium kanan)
Arteri koronarius dekstra (arteri koroner kanan)
Konus arteriosus brevis (Cabang pendek arteri)
Arteri dan vena ventrikel dekstra (arteri dan vena ventrikel kanan)
Arteri marginalis dekstra (arteri tepi kanan)
Ventrikel kanan
Aorta
Arteri pulmonaris sinistra (arteri pulmonaris kiri)
Perikardium (terpotong)
Trunkus pulmonaris
Aurikula atrium sinistra (sayap atrium kiri)
Arteri koronarius sinistra (arteri koroner kiri)
Arteri marginalis sinistra (arteri tepi kiri)
Arteri diagonalis
Arteri interventrikularis anterior
Vena kordis magna
Ventrikel sinistra
Apeks (puncak jantung)

Gambar 1. Anatomi jantung


Potongan melintang arteri
robekan pada dinding arteri
sel makrofag
endapan kolesterol
sel darah merah
sel makrofag berbusa
endapan lemak
Potongan melintang arteri normal
Robekan pada dinding arteri
Penimbunan lemak pada dinding pembuluh darah
Pembuluh tersumbat oleh suatu bekuan darah

Gambar 2. Aterosklerosis arteri koronaria

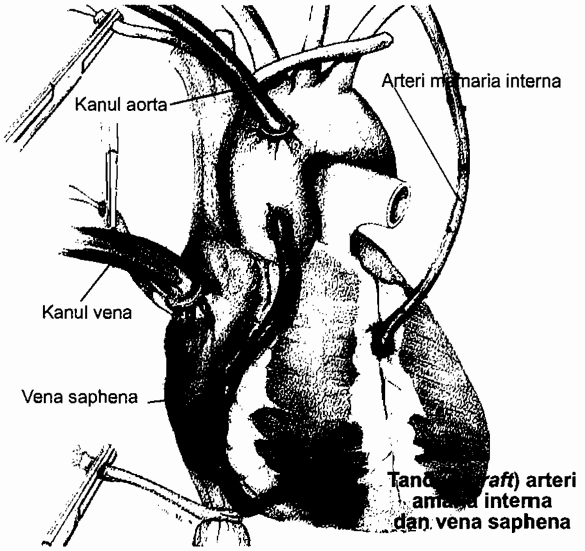
gagal ginjal, penyakit serebrovaskular, PPOK, diabetes, penyakit vaskular perifer, hipertensi, hiperkolesterolemia, konsumsi obat imunosupresan, dan status preoperatif (penyelamatan, syok kardiogenik, pemasangan alat Intra Aortic Ballon Pump preoperasi, reoperasi, kelas NYHA, dan riwayat PTCA gagal dalam 6 bulan terakhir).[7]

Dari anamnesis, riwayat yang harus didapatkan antara lain:[3,7]

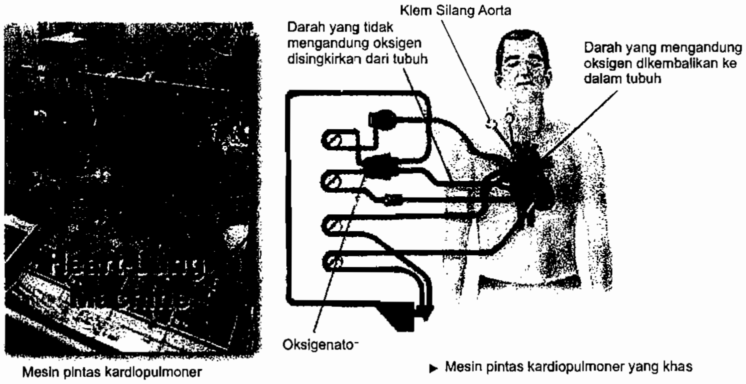
- Riwayat pola, durasi dan gejala penyakit jantung yang dialami pre operasi. Hal ini diperlukan untuk melihat sesuai tidaknya indikasi bedah pada diagnosis yang sudah dibuat. Apakah tindakan bidang medis merujuk ke dokter bedah jantung sudah tepat dan seberapa besar kemungkinan keberhasilan penderita kembali ke arah normal setelah OPK.
- Riwayat perdarahan (obat antiplatelet dan antikoagulan). Riwayat perdarahan yang harus didapat mencakup perdarahan medis maupun surgikal. Perdarahan karena penggunaan obat antiplatelet dan antikoagulan juga menjadi cakupan penilaian. Konsep penggunaan aspirin masih kontroversial. Ada yang mengatakan bahwa konsumsi aspirin harus dihentikan 7 hari sebelum operasi, namun ada juga yang menyatakan bahwa angka mortalitas rendah jika aspirin masih diberikan sampai beberapa jam pre operasi. Selain aspirin, penggunaan obat lain seperti klopidogrel dihentikan 7 hari pre operasi dan heparin (warfarin) juga dihentikan maksimal sampai 12 jam pre operasi. Penggunaan obat-obat diatas diawasi untuk mencegah adanya perdarahan baik karena mekanisme

perdarahan maupun karena adanya penyakit yang mendasari perdarahan seperti sindrom antifosfolipid dan defisiensi faktor pembekuan darah. Riwayat perdarahan saluran cerna. Riwayat tersebut diperlukan untuk mencegah adanya perdarahan saluran cerna karena stres setelah operasi. Selain itu adanya anti koagulan dapat merangsang perdarahan makin hebat dari ulkus peptik yang sudah ada di lambung.

- Riwayat merokok (PPOK, bronkospasme). Riwayat merokok harus didapatkan untuk mengidentifikasi adanya risiko spasme saluran napas saat intra operasi selain itu juga harus didapatkan data pemeriksaan spirometri sebelumnya.
- Riwayat konsumsi alkohol (penyakit hati). Riwayat ini harus didapatkan karena adanya risiko perdarahan saluran cerna pada saat intra operasi pada pasien dengan riwayat gangguan fungsi hati.


Kanul aorta
Arteri m naria interna
Kanul vena
Vena saphena
Tand aft) arteri
am a interna
dan vena saphena

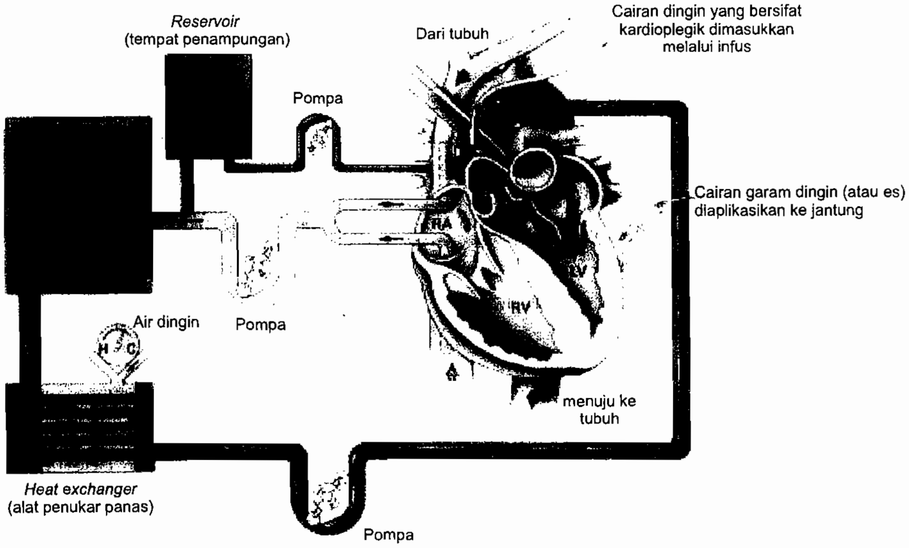
Gambar 3. Operasi pintas koroner


Klem Silang Aorta
Darah yang tidak mengandung oksigen disingkirkan dari tubuh
Darah yang mengandung oksigen dikembalikan ke dalam tubuh
Oksigenator

Mesin pintas kardiopulmoner

▸ Mesin pintas kardiopulmoner yang khas

Pintas Kardiopulmoner (peredaran di luar tubuh)


Reservoir (tempat penampungan)
Dari tubuh
Cairan dingin yang bersifat kardioplegik dimasukkan melalui infus
Pompa
Cairan garam dingin (atau es) diaplikasikan ke jantung
RA
RV
Air dingin
H C
Pompa
menuju ke tubuh
Heat exchanger (alat penukar panas)
Pompa

Gambar 4. *Heart and lung machine*

- Riwayat diabetes (reaksi protamin, luka operasi). Pasien diabetes mellitus tipe II yang tergantung insulin memiliki risiko gagal napas dan gagal ginjal yang lebih besar setelah operasi jika dibandingkan dengan pasien normal.
- Riwayat gejala neurologis (riwayat stroke, riwayat endarterektomi arteri karotis). Adanya riwayat strok sebelumnya memperbesar risiko terkena stroke setelah operasi OPK. Pada pemeriksaan penunjang harus dilakukan pemeriksaan *Doppler* karotis atau arteriografi karotis untuk mendeteksi adanya trombus di arteri karotis.
- Pemilihan konduit. Konduit haruslah yang baik dan untuk itu perlu dilakukan pemeriksaan adanya riwayat trauma rekonstruksi vaskular distal atau infeksi pada konduit. Pada arteri radialis dapat dilakukan *Allen test* dan juga pemeriksaan *Doppler* palmar untuk melihat kelayakan arteri sebagai konduit. Hindarkan pemasangan infus intravena pada tempat arteri radialis akan diambil sebagai konduit.
- Riwayat fungsi ginjal. Riwayat penyakit ginjal sebelumya harus didapatkan untuk menilai fungsi ginjal sebelum operasi.
- Riwayat infeksi. Adanya infeksi dapat memperberat pemulihan setelah operasi selain itu dapat menjadi fokus penyebaran pada luka operasi seperti menjadi mediastinitis setelah operasi sternotomi.
- Riwayat medikasi dan alergi. Harus dilihat secara baik karena ada obat yang harus dihentikan sebelum operasi seperti warfarin, antiplatelet, metformin dan juga ada obat yang harus diawasi penggunaannya selama perioperatif seperti insulin, steroid, dan *monoamine oksidase.*

Setelah anamnesis didapatkan maka dilakukanlah pemeriksaan fisik, mulai dari keadaan umum sampai status mental harus menjadi pertimbangan.

- Tekanan darah harus diperiksa pada kedua lengan karena adanya perbedaan tekanan darah pada lengan dapat menunjukkan adanya stenosis arteri subklavia salah satu sisi dan ini adalah kontraindikasi graft pada arteri torakalis interna.
- Adanya infeksi di kulit dada sebelum operasi dapat menjadi pintu masuk bagi adanya infeksi pada sternum setelah operasi sternotomi.
- Pemeriksaan jantung dan paru dilakukan untuk memeriksa adanya gejala gagal jantung kongestif dan adanya murmur baru sebelum operasi.
- Pemeriksaan konduit dan vaskular (bruit karotis, aneurisma arteri abdominalis dan pulsasi perifer akan berhubungan dengan pemakaian *Intra Aortic Ballon Pump* (IABP). Selain itu perlu diperiksa apakah ada penyakit vaskular perifer karena dapat meningkatkan risiko infeksi pada luka operasi selain itu jika ada penyakit vaskular perifer terutama di tungkai bawah maka vena saphena kurang baik dipakai sebagai konduit. Pemeriksaan adanya varises vena (untuk mencari alternatif conduit arteri koroner). Adanya varises menunjukkan vena saphena kurang baik untuk menjadi conduit OPK.

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang diperlukan saat pre operasi mencakup[3,7]

- Pemeriksaan hematologi (darah perifer lengkap, PT, aPTT, jumlah trombosit). pasien dengan riwayat iskemia sebaiknya diberikan transfusi darah *Packed red cell (PRC)* PRC sampai hematokrit mencapai minimal 28.
- Pemeriksaan kimia darah (elektrolit, ureum, kreatinin, gula darah, fungsi hati)
- Ureum, kreatinin, dan urinalisis untuk mengetahui fungsi ginjal pre operasi. Adanya peningkatan kadar kreatinin menjadi pertanda adanya risiko gagal ginjal setelah operasi.
- Rontgen toraks PA untuk mengetahui adanya proses penyakit pada paru setelah operasi.
- Elektrokardiogram, angiografi, dan ekokardiografi

Semua pasien OPK harus diberikan semua medikasi antiangina dan antihipertensi sebelum operasi bahkan sampai pagi hari menjelang operasi. Hal ini untuk menjaga agar tidak terjadi rebound hipertensi. Digoksin dapat diberikan jika ada masalah pada irama jantung. Pasien memerlukan monitoring yang invasif dan intensif. Oleh karena itu pemasangan kateter vena sentral diperlukan. Kateter Swan Ganz juga diperlukan terutama pada pasien dengan fungsi ventrikel kiri yang menurun. Monitoring tekanan arteri pulmonal juga diperlukan terutama selama periode retraksi jantung saat pembuatan anastomosis distal karena tekanan arteri pulmonal yang meningkat adalah salah satu tanda pertama dari masalah hemodinamik karena iskemi aritmia dan kolaps sistem kardiovaskular.[3,7]

Asuhan Intraoperatif

Hal yang perlu dijaga selama intraoperatif adalah kondisi hemodinamik yang harus stabil selama tindakan dan penekanan jantung terutama pada teknik *"off pump"*.[8,9] Perubahan signifikan dari tekanan darah terutama terjadi saat retraksi eksposur dinding lateral. Hal ini berakibat menurunnya *preload* dan pengisian ventrikel kiri karena vena cava, saluran ventrikel kanan, dan vena pulmonal yang terjepit dengan manuver retraksi. Penanganan yang pertama untuk masalah ini adalah pemberian cairan intravena. Pengawasan terhadap kondisi cairan intravaskular dilakukan selama operasi dan terutama menjelang manipulasi terhadap jantung.

Asuhan Pascaoperatif

Asuhan post operatif seperti monitoring status kardiopulmonal, fungsi ginjal, dan drainase WSD harus dilakukan setelah operasi. Risiko komplikasi post operasi antara lain gagal multi organ, henti jantung, gagal ginjal, septikemia, ventilator, ventilasi lebih dari 5 hari, tamponade, infark perioperatif, komplikasi saluran cerna, reeksplorasi perdarahan operasi, dan infeksi mediastinitis setelah operasi.[3,7]

Penelitian OPK vs IPK

Intervensi Koroner Perkutan (IPK) adalah tindakan yang dilakukan juga untuk mengatasi angina dan penyempitan pembuluh darah koroner. Umumnya kateter pada tindakan IPK dimasukkan via arteri femoral. IPK sering disebut sebagai alternatif dari OPK. Banyak penelitian yang membandingkan antara tatalaksana IPK dan OPK. Baik IPK maupun OPK terbukti lebih baik dalam menghilangkan gejala dari pada terapi medikamentosa. Penelitian *Surgery or Stent* (SoS) Penelitian menyimpulkan bahwa OPK lebih superior daripada IPK dalam kasus sumbatan pada lebih dari satu arteri koroner (multivessel disease).[19,20] Penelitian SoS adalah penelitian tersamar ganda yang membandingkan antara OPK dengan IPK yang menggunakan stent logam (*bare-metal stents*). Walaupun terdapat perkembangan terbaru dengan ditemukannya *drug eluting stent*, namun OPK tetap menjadi standar tatalaksana terpilih pada kasus *three vessel disease* dan *left main disease*. Terbukti pada SYNTAX trial tahun 2009 ditemukan bahwa angka kejadian komplikasi jantung dan serebrovaskular setelah OPK lebih rendah pada 1 tahun pertama dibandingkan dengan IPK (17,8% pada IPK versus 12,4% pada OPK; P=0,002). Hal tersebut juga dikarenakan pada IPK, kebutuhan akan revaskularisasi ulangan akan lebih tinggi jika dibandingkan dengan tatalaksana OPK. SYNTAX trial adalah penelitian acak uji klinis prospektif multisenter pada 85 pusat penelitian dengan 1800 pasien yang memiliki penyakit *three vessel disease* dan *left main disease* atau keduanya.[9]

Hannan dkk menemukan bahwa OPK lebih superior daripada IPK pada kasus penyakit jantung koroner *multivessel*. Pasien yang menjalani OPK memiliki risiko kematian yang lebih rendah dan atau infark miokard dibanding IPK. Pasien yang menjalani OPK juga memiliki risiko yang lebih rendah untuk menjalani revaskularisasi ulangan.[10]

Indikasi

Pedoman *American College of Cardiology/American Heart Association* tahun 2004 menyatakan bahwa OPK adalah terapi terpilih untuk:[11]

- Penyumbatan pada arteri koroner utama kiri (*Left Main Coronary Artery*).
- Penyumbatan pada ketiga arteri koroner (arteri anterior descenden kiri, arteri sirkumfleksa kiri, dan arteri koronaria kanan).
- Penyakit jantung koroner difus yang tidak bisa ditangani dengan IPK.

Prosedur Operasi

1. Pasien telentang di atas meja operasi
2. Anestesiolog memasang arteri line, intravenous lines, kateter Swann Ganz dan memulai anestesi umum.
3. Dilakukan sternotomi mediana, rongga perikardium dibuka, dilakukan pemeriksaan jantung oleh operator. Sementara itu, konduit diambil sesuai pemilihan konduit pre dan intra operasi. Ketika konduit sudah didapat maka heparin diberikan untuk mencegah pembekuan darah.
4. Pada teknik *off-pump* maka operator akan menaruh alat stabilisator jantung. Pada teknik *on-pump*, operator akan mulai melakukan jahitan kanula pada aorta, vena kava superior dan inferior dan mulai menginstruksikan perfusionis untuk memulai pintas kardiopulmoner (*Cardiopulmonary bypass*). Ketika pintas kardiopulmoner sudah dijalankan, operator akan menempatkan klem silang aorta di aorta dan menginstruksikan perfusionis untuk memberikan cardioplegia dingin untuk menghentikan jantung dan merendahkan metabolismenya. Biasanya mesin akan merendahkan suhu hingga sekitar 29°C.
5. Masing masing konduit dianastomosiskan. Ujung proksimal dianastomosiskan ke aorta dan ujung distal konduit dianastomosiskan pada arteri koroner distal dari sumbatan dan.
6. Jantung dipacu kembali. Pada teknik *off-pump* maka alat stabilisator diangkat dan oklusi aorta dibuka parsial. Pada teknik on pump, semua kanul pada aorta, vena kava superior dan inferior diangkat dan luka bekas kanula dijahit.
7. Protamine diberikan untuk membalikkan efek dari heparin.
8. Perdarahan yang ada ditangani, ditempatkan drain di bawah sternum dan dilakukan penjahitan sternum, subkutis, dan kutis.
9. Pasien dipindahkan ke ruang rawat internsif setelah operasi. Setelah stabil di ruang intensif maka pasien dipindahkan ke ruang perawatan bedah jantung.

Konduit Operasi Pintas Koroner

Pemilihan konduit sangat bergantung pada pilihan dokter bedah dan preferensi institusi. Umumnya konduit yang digunakan adalah arteri mamaria interna kiri (*left internal thoracic artery (LITA)* atau *left internal mammary interna (LIMA)*). Arteri mamaria interna kiri biasanya akan dianastomosiskan ke arteri anterior desenden kiri dan kombinasi dari konduit arteri atau vena akan dianastomosiskan pada arteri koroner yang lain. Konduit lain yang umum digunakan adalah arteri mamaria interna kanan (*right internal thoracic artery (RITA)*), vena saphena magna, dan arteri radialis. Vena saphena magna dan arteri radialis saat ini bisa diambil menggunakan teknik endoskopik (*endoscopic vessel harvesting* (EVH)). Arteri gastroepiploika kanan jarang digunakan karena umumnya sulit memobilisasi abdomen. Konduit lain yang jarang digunakan adalah arteri epigastrika inferior dan arteri muskulofrenika.[3]

Patensi Konduit

Abnormalitas pada konduit sebelum digunakan bisa saja terjadi dan jika sudah terdapat abnormalitas umumnya bisa terjadi sumbatan pada konduit dalam waktu bulan hingga tahunan setelah operasi sehingga patensi atau kemungkinan sebuah konduit tetap terbuka dan tidak tersumbat harus dipastikan. Konduit dianggap paten jika tetap terdapat aliran tanpa adanya stenosis signifikan (> 70% ukuran diameter). Patensi dari konduit tergantung beberapa faktor antara lain tipe konduit yang digunakan, ukuran arteri koroner yang akan dianastomosiskan dengan konduit dan tentu saja kemampuan dari operator. Konduit arteri jauh lebih sensitif terhadap kerusakan akibat tindakan operasi yang kasar daripada konduit vena dan bisa terjadi spasme pada konduit jika tidak diambil secara *lege artis*.

Umumnya angka patensi tebaik adalah jika ujung distal arteri mamaria interna kiri dianastomosiskan ke arteri koroner distal dari sumbatan (umumnya ke arteri anterior desenden kiri atau ke arteri cabang diagonal). Ujung proksimal arteri mamaria kiri tetap berhubungan dengan arteri subklavia. Angka patensi yang lebih rendah didapatkan jika konduit yang dipakai adalah arteri radialis dan arteri mamaria interna kiri yang dilepas dari ujung proksimalnya dengan arteri subklavia dan dianastomosiskan kembali ke aorta asenden. Konduit arteri mamaria interna kiri lebih paten karena struktur anatomi arteri lebih baik dan karena ujung proksimalnya sudah terhubung dengan arteri subklavia maka hanya memerlukan anastomosis pada ujung distalnya dengan arteri koroner. Angka patensi arteri mamaria interna kiri ke arteri anterior desenden kiri lebih superior dibandingkan dengan konduit vena. Konduit vena saphena memiliki angka patensi yang lebih rendah namun availabilitasnya lebih baik karena mudah sekali diambil dan lebih panjang. Konduit vena yang digunakan harus dibuang katup katupnya atau diputar agar aliran darahnya setelah dianastomosiskan ke arteri koroner tidak tersumbat.[3,12,13]

Operasi Pintas Koroner *Off Pump*

Perkembangan dalam ilmu bedah jantung telah berimplikasi positif pada angka harapan hidup pasien setelah operasi.[7] Perkembangan tersebut mulai dengan diperkenalkannya OPK dengan teknik *off pump* yang dipopulerkan oleh Song dan Puskas lebih dari 15 tahun lalu. Teknik *off pump* adalah modifikasi dari operasi OPK tanpa menggunakan mesin pintas kardiopulmoner. Penggunaan teknik *off pump* telah mengurangi risiko komplikasi dari penggunaan mesin pintas kardiopulmoner seperti meningkatnya respon inflamasi, disfungsi multiorgan, dan komplikasi neurokognitif.[8] Penelitian oleh Song membuktikan beberapa keuntungan dari OPK *off pump* yaitu efek proteksi miokard, menjaga fungsi pernapasan, proteksi ginjal, menurunnya risiko koagulopati, menurunnya respon inflamasi, menjaga fungsi neurokognitif, dan berkurangnya biaya operasi dan perawatan. Efek proteksi miokard terbukti dari minimnya enzim jantung yang keluar intra operasi, rendahnya kebutuhan obat inotropik, dan minimnya risiko aritmia setelah operasi.[7,8] Terjaganya fungsi pernapasan terbukti dari berkurangnya waktu penggunaan ventilasi mekanik pasca operasi sementara terjaganya fungsi ginjal terbukti dari terjaganya laju filtrasi glomerulus intra dan setelah operasi. Menurunnya respon inflamasi dibuktikan dari berkurangnya pelepasan sitokin, minimnya aktivasi komplemen, dan rendahnya angka infeksi setelah operasi. Fungsi neurokognitif juga terbukti lebih baik jika dibandingkan pasien setelah OPK konvensional.[8] Respons inflamasi yang meningkat setelah OPK konvensional adalah karena adanya paparan darah terhadap permukaan asing yang luas dari mesin pintas kardiopulmoner. Hal tersebut mengaktivasi sistem protein plasma dan memicu respon inflamasi sistemik, aktivasi jeram koagulasi, dan aktivitas fibrinolitik. Aktivasi neutrofil juga dikaitkan dengan patogenesis dari disfungsi sistem pernapasan setelah operasi OPK.[7,8] Walaupun memiliki beberapa keunggulan dibandingkan OPK *on pump* namun OPK *off pump* dikontraindikasikan pada pasien syok kardiogenik, aritmia iskemik, anomali anatomi jantung yang tidak memungkinkan rotasi jantung intra operasi, riwayat pneumonektomi paru kiri, pektus eksvakatum berat. Kontraindikasi relatif terutama pada pasien dengan arteri koroner intra miokard dan arteri koroner yang kecil atau terkalsifikasi.[6] Kelemahan dari OPK *off pump* terutama karena keberhasilan operasi sangat bergantung pada keahlian dokter bedah yang melakukannya karena OPK *off pump* jelas memerlukan pengalaman untuk kelihaian teknik operasinya. Bagi dokter bedah yang belum berpengalaman dengan OPOPK maka ada beberapa kontraindikasi tambahan seperti pasien dengan fungsi ventrikel kiri yang buruk, *left main disease*, dan meningkatnya usia pasien.[6,7]

Operasi Pintas Koroner Minimal Invasif

Metode minimal invasif diperkenalkan pada hampir seluruh tindakan operasi bedah tak terkecuali pada OPK. Teknik minimal invasif yang digunakan adalah insisi sebesar 5-10 cm dan tanpa bantuan mesin pintas kardiopulmoner. Keuntungan dari OPK minimal invasif adalah waktu pemulihan setelah operasi yang lebih cepat, berkurangnya kebutuhan transfusi darah, dan berkurangnya risiko komplikasi stroke karena tidak ada manipulasi pada aorta. Teknik minimal invasif ini dapat dikombinasikan dengan IPK dan dinamakan sebagai teknik hibrida.[3]

Komplikasi Operasi Pintas Koroner

Komplikasi dari OPK yang sering menjadi ancaman dan seperti yang dikemukakan pada *Syntax trial* adalah gangguan fungsi neurologis. Sekitar 1-6% pasien cenderung memiliki komplikasi neurologis setelah operasi OPK.[14,16] Strok adalah salah satunya.[17] Mikroemboli serebral dari arteri selama OPK adalah penyebab utama strok. Aterosklerosis dari aorta asenden menjadi prediktor dari komplikasi neurologis jangka panjang dan mortalitas.[18] Faktor risiko lain adalah usia, status diabetes, adanya *left main disease* atau disfungsi ventrikel kiri, wanita, riwayat merokok, dan riwayat stroke.[19] Pada penelitian dengan menggunakan MRI pada pasien setelah OPK ditemukan adanya kerusakan otak pada 51% pasien.[20] Terdapat beberapa faktor yang berkontribusi pada terjadinya penurunan fungsi otak secara mendadak setelah operasi. Sistem sirkulasi aliran darah dari mesin pintas kardiopulmoner dan juga proses pembedahan itu sendiri akan menyebabkan lepasnya debris masuk aliran darah yang dapat menyumbat aliran darah ke otak. Sebagai contoh pada saat klem aorta dan saat memasukkan kanul ke aorta bisa terjadi lepasnya debris dan masuknya emboli udara. Faktor lain yang menyebabkan gangguan fungsi otak adalah adanya hipoksia, suhu yang terlalu tinggi atau terlalu rendah, tekanan darah yang fluktuatif, dan irama jantung yang ireguler.[21] Risiko stroke perioperatif tinggi (>5%) pada pasien dengan lebih dari 80% un lateral stenosis, bilateral stenosis 50%, dan unilateral oklusi 50% arteri karotis pada sisi kontralateral. Pasien dengan salah satu dari kategori tersebut wajib melakukan tindakan kombinasi *carotid endarterectomy* (CEA) dan OPK. Angka mortalitas setelah operasi mencapai 0-5% dan komplikasi perioperatif neurologis dan miokard sekitar 3%. Angka 5 tahun bebas strok mencapai lebih dari 85%. Skrining pasien yang akan menjalani bedah jantung dengan ultrasound arteri karotis signifikan dilakukan untuk melihat adakah stenosis arteri karotis.

Komplikasi lainnya adalah disfungsi miokard, infeksi luka sternum dalam, gagal ginjal, kegagalan conduit, dan perdarahan. Disfungsi miokard sangat terkait dengan adanya adanya cedera iskemik preoperatif, proteksi miokard yang tidak baik, revaskularisasi tidak lengkap, atau kegagalan conduit setelah operasi. Infeksi luka sternum dalam terjadi pada 1 sampai 4% pasien OPK dan menyebabkan kematian hingga 25%. Metode terbaik untuk mencegah adanya infeksi luka sternum dalam adalah mandi dengan klorheksidin glukonat saat sore dan pagi sebelum operasi, memberikan mupirosin intranasal pada sore dan pagi sebelum operasi dan juga sampai 5 hari setelah operasi, dan memberikan antibiotik profilaksis. Gagal ginjal umumnya terjadi pada OPK dengan bantuan mesin pintas kardiopulmoner. Pada penelitian di Amerika Serikat ditemukan data komplikasi gagal ginjal setelah OPK yang tidak memerlukan dialisis sekitar 6,3% dan persentase gagal ginjal setelah OPK yang memerlukan dialisis adalah sekitar 1,4%. Mortalitas sangat erat kaitannya dengan kegagalan fungsi ginjal.[3]

Prognosis

Pada sebuah penelitian prospektif multisenter yang dilakukan oleh *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group* ditemukan terdapat 384 kematian dari 8641 pasien yang menjalani OPK antara tahun 1990 sampai 1995. Gagal jantung adalah penyebab utama kematian setelah OPK (65%), disusul gangguan neurologis (7,3%), perdarahan (7%), gagal napas (5,5%), dan disritmia (5,5%). Prognosis setelah OPK tergantung dari beberapa faktor. Umumnya konduit dapat bertahan 8 sampai 15 tahun setelah operasi. Secara umum, OPK meningkatkan angka kesintasan pasien dengan risiko tinggi yaitu memiliki sumbatan arteri koroner pada lebih dari tiga arteri koroner, walaupun secara statistik angka kesintasan antarapasien yang menjalani OPK dan pasien yang hanya mendapatkan medikamentosa relatif sama. Usia pasien saat operasi sangat penting pada prognosis pasien. Semakin muda usia pasien dan tidak adanya komplikasi penyakit lain maka semakin baik pula prognosisnya.[3]

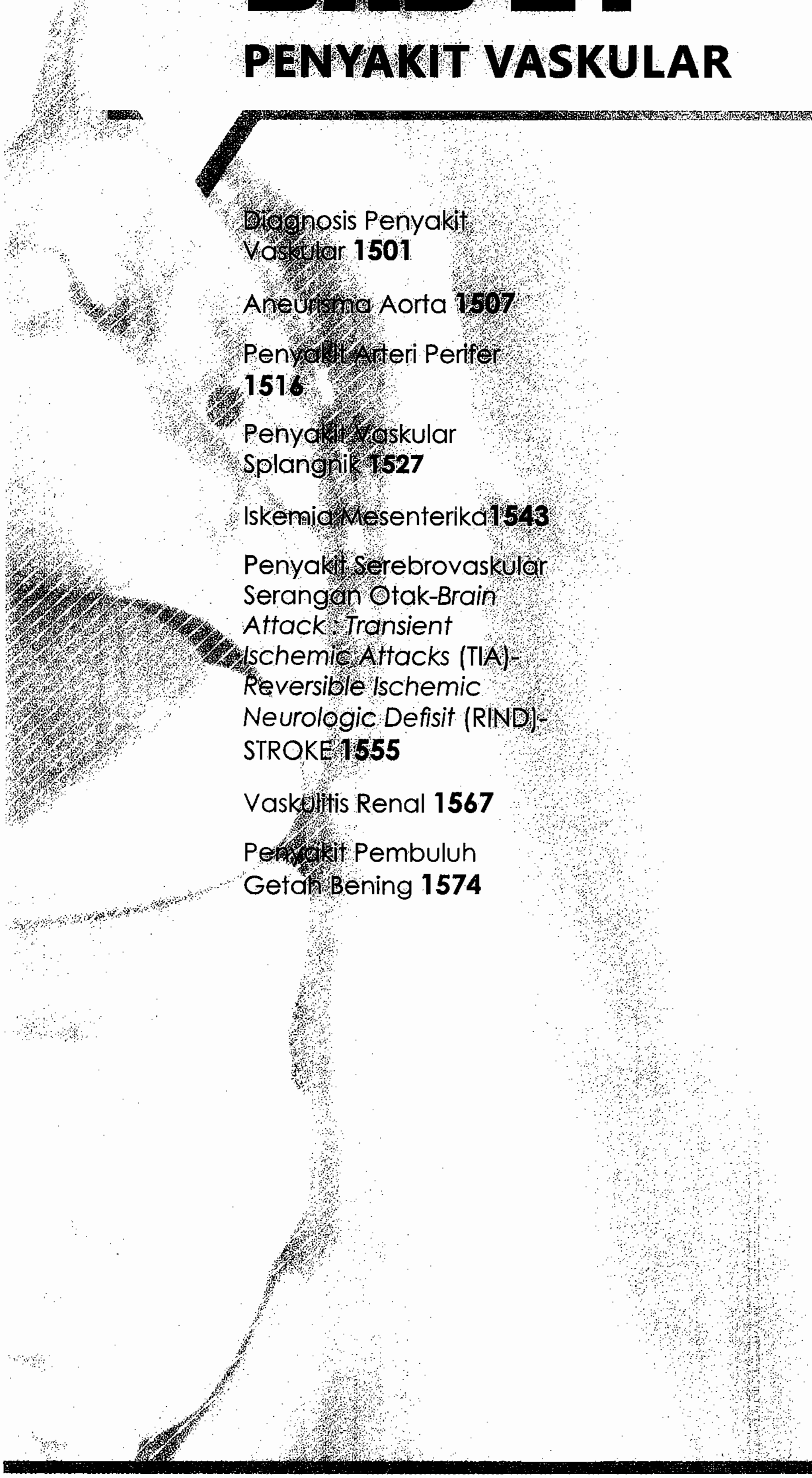
REFERENSI

1. Survey Kesehatan Rumah Tangga Nasional 2001. Badan Pusat Statistik 2001.
2. Konstantinov IE, Goetz RH. The surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. Ann Thorac Surg. 2000;69:1966
3. Gongora E, Sundt TM. Myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. in: Lawrence H Cohn,ed. Cardiac surgery in the adult. McGraw Hill Medical; 2008. p.599-600
4. Ferguson TB, Hammil BG, Peterson ED, et al: a decade of change - risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS national database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. Ann Thoracic Surg 2002;73:480.
5. Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, et al: current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures. Ann Thorac

Surg 2004;77:761
6. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2010;30: 1282-92.
7. Kaiser LR, Kron IL, Spray TL. Mastery of cardiothoracic surgery, 2nd edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2007; p. 454-65.
8. Puskas JD, Vinten-Johansen J, Muraki S, et al. Myocardial protection for off pump coronary artery bypass surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2001;13:82.
9. Puskas JD, William WH, Duke PG, et al. Off pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: A prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off pump versus conventional coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:797.
10. Serruys, P.W.; Morice M.-C.; Kappetein A.P. et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2009; 360 (10): 961–72.
11. Hannan, EL; Wu C; Walford G et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. 2008; N. Engl. J. Med. 358 (4): 331–41.
12. Eagle, KA; Guyton RA; Davidoff R et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation 2004;110 (14): e340–437.
13. Kitamura, S; Kawachi K; Kawata T et al. (March 1996). [Ten-year survival and cardiac event-free rates in Japanese patients with the left anterior descending artery revascularized with internal thoracic artery or saphenous vein graft: a comparative study] (in Japanese). Nippon Geka Gakkai Zasshi 97 (3): 202–9. PMID 8649330.
14. Arima, M; Kanoh T; Suzuki T et al. Serial angiographic follow-up beyond 10 years after coronary artery bypass grafting. (PDF). Circ J.2005; 69 (8): 896–902.
15. Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA, et al: Major stroke after coronary artery bypass surgery: changing magnitude of the problem. J Vasc Surg. 1986; 3:684.
16. Bull DA, Neumayer LA, Hunter GC, et al: Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Cardiovasc Surg 1993; 1:182.
17. Furlan AJ, Sila CA, Chimowitz MI, Jones SC: Neurologic complications related to cardiac surgery. Neurol Clin. 1992; 10:145.
18. Davila-Roman VG, Murphy SF, Nickerson NJ, et al: Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long-term neurologic events and mortality. J Am Coll Cardiol. 1999; 33:1308.
19. Lazar HL, Menzoian JO: Coronary artery bypass grafting in patients with cerebrovascular disease. Ann Thorac Surg. 1998; 66:968.
20. Schwartz LB, Bridgman AH, Kieffer RW, et al: Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Vasc Surg. 1995; 21:146.
21. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K, et al: Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the Global Utility of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activators for Occluded Coronary Arteries (GUSTO I) and Assessment of the Safety of a New Thrombolytic (ASSENT 2) studies. Circulation. 2001; 103:954.
22. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW: Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. Prog Cardiovasc Dis 1989; 31:367.

BAB 21

PENYAKIT VASKULAR



Diagnosis Penyakit Vaskular **1501**

Aneurisma Aorta **1507**

Penyakit Arteri Perifer **1516**

Penyakit Vaskular Splangnik **1527**

Iskemia Mesenterika **1543**

Penyakit Serebrovaskular Serangan Otak-*Brain Attack : Transient Ischemic Attacks* (TIA)-*Reversible Ischemic Neurologic Defisit* (RIND)-STROKE **1555**

Vaskulitis Renal **1567**

Penyakit Pembuluh Getah Bening **1574**

195

DIAGNOSIS PENYAKIT VASKULAR

Dono Antono, Rachmat Hamonangan

Penyakit vaskular meliputi spektrum yang luas dari penyakit-penyakit yang melibatkan pembuluh dalam sistem sirkulasi baik arteri, vena, maupun limfatik. Penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer (karotid, tungkai atas, renalis, mesenterika, dan tungkai bawah), aneurisma, penyakit *Raynauld*, penyakit *Buerger*, penyakit vena perifer, vena varikosa, trombosis vena (trombosis vena dalam dan emboli paru), dan limfedema termasuk dalam kategori penyakit vaskular

Cakupan spektrum yang luas berpengaruh pada tingginya mortalitas dan morbiditas penyakit vaskular. Untuk itu, diagnosis penyakit vaskular menjadi sangat penting, tidak hanya pada pasien simptompatik, namun terlebih pada deteksi awal penyakit vaskular sebagai pencegahan primer mengingat sudah banyaknya modalitas yang telah dikembangkan.

Anamnesis dan pemeriksaan fisik tetap merupakan komponen penting dalam diagnosis penyakit vaskular dibantu dengan pemeriksaan vaskular lanjutan. Selain itu juga diperlukan pengetahuan pemeriksa dalam anatomi dan fisiologi pembuluh darah

ANAMNESIS

Anamnesis merupakan tahapan penting dalam mengidentifikasi diagnosis pada kebanyakan kasus dengan mengarahkan pemeriksaan yang diperlukan untuk menegakkan kebanyakan penyakit vaskular. Gejala yang dirasakan pasien bergantung pada penyakit vaskular yang diderita.Pada pasien dengan penyakir arteri, gejala yang dirasakan dapat dikarenakan stenosis, sumbatan, atau terkadang aneurisma.Sedangkan penyakit vena dan limfatik harus dicurigaipada pasien denganpembengkakan, varises vena, atau peradangan lokal pada tungkai. Adanya pembengkakan selanjutnya harus dapat dibedakan penyebabnya berasal dari penyakit vena dan limfatik, trauma, peradangan atau kondisi sistemik seperti gagal jantung, sirosis, sindrom nefrotik dan lainnya.

Penyakit Pembuluh Arteri

Klaudikasio intermiten merupakan gejala utama dari penyakit arteri perifer pada tungkai atas dan bawah. Penyakit ini sendiri merupakan jenis penyakit arteri perifer yang paling sering terjadi. Klaudikasio intermiten terjadi karena peningkatan aktivitas otot yang tidak dicukupi dengan pasokan darah yang cukup. Gejala berupa rasa nyeri, berat, perasanan terbakar, letih, keram atau tarikan pada tungkai yang terkena. Gejala muncul pada berbagai tingkat aktivitas, membaik dengan istirahat dan mengenai otot pada area yang divaskularisasi pembuluh darah yang mengalami lesi Pada kondisi penyakit arteri perifer

Gambar 1. Iskemia tungkai akut

yang lebih berat, kebutuhan darah jaringan bahkan tidak tercukupi pada saat istirahat, menyebabkan kondis yang disebut iskemia tungkai kritis. Gejala yang dirasakan berupa nyeri persisten khususnya pada bagian akral. Pada iskemia tungkai akut, terjadi oklusi total pembuluh arteri yang dapat dikarenakan embolime atau trombosis lokal. Gejala muncul terutama pada area di mana tidak terdapat pembuluh arteri kolateral menimbukan gejala 5P – pain (nyeri), pallor (pucat), poikilotermia, parestesia dan paralisis.

Gambaran penyakit arteri perifer lainnya bervariasi. Pasien dapat mengeluhkan adanya nyeri epigastrik post prandial yang merambat sampai ke punggung pada penyakit arteri mesenterika. Adanya hipertensi refrakter pada pasien berusia kurang dari 30 atau lebih dari 55 tahun yang resisten terhadap pengobatan antihipertensi mengarahkan diagnosis penyakit arteri renalis.Fenyakit arteri karotis dapat berupa kelainan yang sementara seperti pada serangan iskemik transien (TIA) ataupun menetap seperti pada stroke.

Penyakit vaskular dapat memberikan gambaran vasospastik, di mana terjadi spasme pada pembuluh arteri yang dapat disebabkan primer maupun karena penyakit tertentu seperti vaskulitis. Gangguan yang paling sering ditemukan adalah fenomena *Raynaud*. Pada fenomena *Raynaud*, didapatkan kepucatan atau sianosis pada jari jari dila mendapatkan paparan suhu dingin. Jari tangan merupakan area tersering, diikuti dengan jari kaku dan lebih jarang dapat terjadi pada lidah, hidung dan cuping telinga. Nyeri dapat dirasakan pasien bila terjadi iskemia. Kondisi ini akan membaik dengan penghangatan. Bentuk lain kelainan vasospastik antara lain akrosianosis, pernio, dan sindrom nyeri regional kompleks.

Penyakit Pembuluh Vena dan Limfatik

Trombosis vena dalam dapat muncul dengan gejala pembengkakan yang seringknya bersifat unilateral.Rasa tidak nyaman dapat muncul. Faktor risiko dari trombosis seperti adanya periode imobilitas, kanker,trauma, pembedahan, atau adanya riwayat trombosis vena pada keluarga dapat membantu diagnosis. Pada 30% pasien dengan trombosis vena dalam, akan berlanjut menjadi insufisiensi vena kronik dengan gejala edema unilateral atau bilateral disertai dengan hiperpigmentasi, nyeri, gatal atau ulkus yang membaik dengan peninggian posisi kaki. Pada beberapa pasien, gejala diperberat dengan aktivitas sehingga disebut dengan klaudikasio vena.

Gambar 2. Edema pitting unilateral pada pasien dengan trombosis vena dalam

Pembengkakan juga muncul pada pasien limfedema. Pembengkakan bersifat unilateral meskipun kadang dapat terjadi bilateral. Kondisi lebih sering terjadi pada usia muda (anak-anak dan remaja). Adanya infeksi kuli berulang, limfangitis, filariasis, trauma, keganasan, dan radiasi atau pembedahan pada limfonodi merupakan faktor predisposes penting dalam mendiagnosis limfedema.

PEMERIKSAAN FISIS

Seperti pada pemeriksaan komprehensif pada umumnya, tanda vital meliputi tekanan darah, denyut nadi dan frekuensi pernafasan harus diperiksa.Tekanan darah harus diukur di kedua lengan dalam posisi supinasi, duduk dan berdiri. Kondisi umum, simetrisitas dan adanya perubahan wujud kulit dan edemajuga harus diamati. Warna kulit dan temperatur dapat memberikan tingkat keparahan perfusi tungkai, untuk itu tangan kaki dan jari-jari sebaiknya diperiksa dengan sekasama. Edema dapat diamati secara unilateral pada kondisi trombosis vena dalam, insufisiensi vena kronis dan limfedema.

Ulkus dapat terjadi pada pasien dengan penyakit arteri obstruktif atau emboli dan bersifat iskemik dengan bentuk kecil, bulat, pucat, berbatas tegas dan sangat nyeri.Ulkus iskemik biasanya terletak pada area distal tungkai (ujung jari-jari dan tumit) dan memiliki ukuran yang bervariasi. Ulkus diabetikum bersifat neurotropik dan terjadi pada area yang terdapat kalus, penonjolan tulang dan area yang terpapar trauma ringan seperti gesekan. Tanpa penanganan, ulkus dapat berkembang menjadi gangren di mana area jaringan menjadi mati, berwana hitam dan lembab.

Palpasi dilakukan dengan memeriksa pulsasi pada tungkai atas dan bawah. Adanya asimetrisitas, penurunan intensitas dan melemahnya nadi dapat mengarahkan pada penyakit arteri perifer. Pulsasi yang melompat lompat dapat mengarahkan pada diagnosis insufisiensi aorta. Pulsasi yang melebar dapat menunjukkan adanya aneurisma. Pada kondisi arteri yang mengalami stenosis, terkadang dapat dirasakan adanya *thrill* pada arteri, dan bila dilakukan auskultasi dapat ditermukan adanya *bruit*.

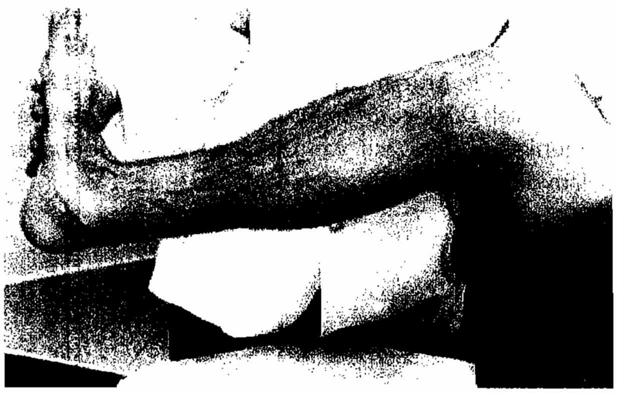
Pemeriksaan *Allen* dilakukan untuk menentukan kondisi arkus palmaris. Pada 5-10% populasi dan pasien dengan beberapa penyakit jaringan ikat, tromboemboli dan vasculitis seperti tromboangitis obliterans pemeriksaan ini akan positif. Pemeriksaan dilakukan dengan menekan arteri ulnaris dan radialis sampai tangan pasien menjadi pucat kemudian melepascan salah satu arteri selama 1 denyutan. Pada orang normal, warna tangan akan kembali seperti sebelumnya, sedangkan pada pasien dengan arkus palmaris yang inkomplit atau terganggu, warna tidak kembali atau hanya kembali sebagian.

Gambar 3. Pemeriksaan *Allen*

Manuver *Thoracic Outlet* dilakukan pada pasien dengan sindrom *thoracic outlet* yang merupakan kondisi adanya penekanan pada komponen neurovaskular ketika keduanya keluar dai rongga dada dan dapat mengenai komponen pleksus brakialis dan arteri/vena subklaivia dan aksila. Pemeriksaan dilakukan dengan memeriksa denyut nadi arteri radialis dan auskultasi arteri subklavia pada fossa supraventrikular. Manuver dinyatakan positif bila terdapat bruit subklavia diikuti dengan hilangnya denyut pada arteri radialis. Beberapa maneuver yang bisa dilakukan Antara lain maneuver *Adson*, *Costoclavicular* dan *Hiperabduction*.

Gambar 4. Manuver *thoracic outlet*

Salah satu pemeriksaan tradisional dalam membantu mengarahkan pada diagnosis trombosis vena dalam adalah tanda Homan.Pemeriksaan dilakukan dengan menekuk lutul pasien dan secara paksa mendorong pergelangan kaki ke posisi dorsofleksi. Adanya nyeri betis dengan maneuver ini, menandakan adanya trombosis pada venda dalam. Pemeriksaan ini sudah sering ditinggalkan karena dianggapp tidak reliabel, tidak sensitif dan spesifik.



Gambar 5. Tanda Homan

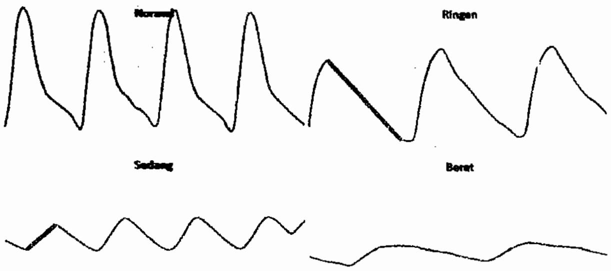
PEMERIKSAAN PENUNJANG

Beberapa metode pemeriksaan penunjang dapat digunakan sebagai lini pertama dalam penapisan penyakit vaskular antara lain pemeriksaan fisiologis dalam bentuk pemeriksaan tekanan segmenral, pengukuran volume nadi (pletismografi), dan*continous wave Doppler*; serta ultrasonografi dupleks.

Pemeriksaan tekanan segmental dapat digunakan untuk membantu diagnosis penyakit arteri perifer dengan menunjukkan ketinggian dan jangkauan obstruksi terlebih bila digunakan bersama dengan plaetismografi (pengukuran volume nadi). Pengukuran dilakukan dengan mengukur terkanan darah tungkai pada posisi supinasi dengan spigmomanometer dibantu dengan instrumen *Doppler Cuff* diposisikan pada proksimal arteri yang diperiksa dan tekanan sistolik masing-masing arteri dibandingkan. Pemeriksaan dilakukan pada tungkai atas dan bawah kanan dan kiri. Perbedaan tekanan arteri yang sama pada kanan dan kiri yang melebihi 20mmHg mengindikasikan adanya stenosis pada tekanan yang lebih rendah. Ankle *Brachial Index* (ABI) dapat diukur dengan membagikan terkanan pergelangan kaki dengan tekanan arteri brakialis. Nilai ABI normal berkisar 1,0-1,4. Nilai ABI <0,9 merupakan penanda diagnosis penyakir arteri perifer tungkai bawah yang cukup baik dengan sensitivitas 96-100% dan spesifisitas 79-95%.Nilai ABI > 1.4 menunjukkan adanya kekakuan vasklar (*vascular stiffness*).

$$\text{ABI} = \frac{\text{Tekanan darah pergelangan kaki (mmHg)}}{\text{Tekanan darah brakialis tertinggi (mmHg)}}$$

Pletismografi dapat digunakan bersama dengan spigmomanometer pada pengukuran tekanan darah segmental. Ptetismografi digunakan untuk mengukur perubahan volume pada setiap segmen tungkai. Bentuk gelombang nadi dapat dievaluasi untuk menilai ada tidaknya penurunan volume darah akibat stenosis arteri. Bentuk gelombang volume nadi yang normal dimaulai dengan *upstroke* yang tajam diikuti dengan *downstroke* dengan adanya takik *dicrotic*. Adanya stenosis akan mengubah kontur menjadi semakin datar. Sebelum digeser oleh *Duplex ultrasound*, ptetisimografi merupakan pemeriksaan nonivasif yang paling sering digunakan dalam diagnosis trombosis vena dalam.

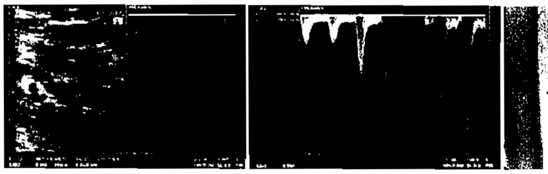


Gambar 6. Pencatatan volume nadi. Gelombang normal memiliki fitur tanjakan tajam, takik dikrotik dan periode diastasis. Keabnormalitasan menunjukkan hilangnya fitur-fitur tersebut

PEMERIKSAAN PENCITRAAN

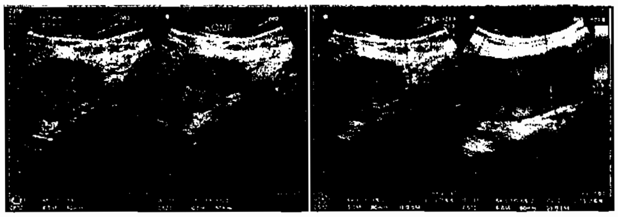
Pemeriksaan Ultrasonografi

Ultrasonografi adalah salah satu modalitas pencitraan vaskular yang *reliable*. Ultrasonografi bekerja dengan memancarkan gelombang yang akan memantul bertanggung dari kepadatan objek dan memberikan gambaran jaringan. Ultrasonógrafi dapat membantu dalam menegakkan diagnosis anurisma aorta abdominal, stenosis arteri renalis, penyakit arteri perifer. Hal terpenting dari ultrasonografi vaskular adalah untuk menentukan kecepatan aliran darah dalam pembuluh. Adanya gangguan pada dinding pembuluh akan menyebakan perubahan kecepatan aliran serta terjadinya turbulensi pada aliran yang normalnya laminar, sehingga memungkinkan pemeriksa untuk mendeteksi dan menilai adanya stenosis pada pembuluh serta merencanakan terapi. Kekurangan dari ultrasonografi adalah adanya gambaran artifak yang kadang terjadi. Adanya objek padat seperti kalsifikasi pada dinding pembuluh darah akan mengganggu gambaran jaringan yang lebih dalam. Ultrasonografi juga hanya bersifat fokal dan tak dapat menunjukkan keseluruhan proses patologis yang terjadi bersamaan. Sensitivitas ultrasonografi juga beragam (46-86%) dalam mendeteksi sternosi arterial.



Gambar 7 Gambaran Doppler pada pasien dengan stenosis arteri femoralis superfisial menunjukkan adanya stenosis yang dibuktikan dengan angiografi

Pemeriksaan dupleks pada vena eksremitas dapat mengevaluasi adanya trombosis pada vena dalam secara non invasif. Pada gambaran normal, vena memiliki dinding yang tipis dan luman yang bebas ekoik. Dalam pemeriksaan, ada 4 hal yang harus dinilai yaitu (1) Variasi pada fase respirasi, di mana aliran darah vena akan menurun selama inspirasi dan meningkar selama ekspirasi pada ekstremitas bawah dan sebaliknya pada ekstremitas atas; (2) Peningkatan dengan penekanan distal, kecepatan aliran darah akan meningkat dengan penekanan pada distal ekstremitas dan pelepasan penekanan pada proksimal ekstremitas; (3) Aliran darah selalu mengarah ke jantung; dan (4) Variasi dengan maneuver valsava, di mana dengan melakukan valsava, akan meningkatkan aliran darah pada ekstremitas bawah dan sebaliknya menurunkan aliran darah pada ekstremitas atas. Adanya ketidaknormalan pada salah satu penilaian menunjukkan adanya gangguan pada sistem vena



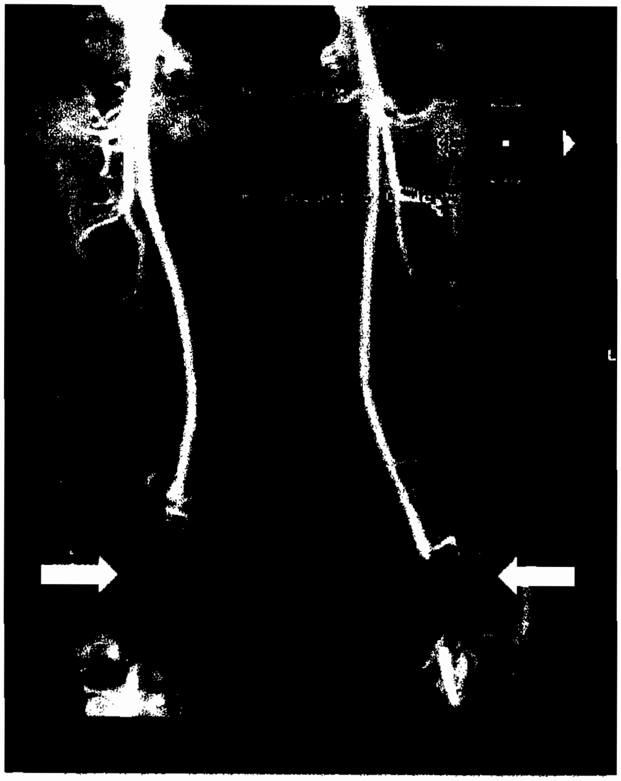
Gambar 8. Gambaran Doppler pada pasien dengan trombosis vena dalam menunjukkan gambaran trombus pada vena poplitealyang menyebabkan oklusi total

Beberapa pemeriksaan invasif dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit vaskular beberapa di antaranya adalah *Magnetic Resonance Angiography* (MRA), *Computed Tomography Angiography* (CTA) dan Angiografi.

PEMERIKSAAN MRA

Magnetic Resonance Angiography (MRA) adalah teknik pencitraan dalam memperoleh gambaran pembuluh darah menggunakan teknologi pencitraan magnetik. Pemeriksaan MRA didasarkan pada properti magnetik dasar pada jaringan manusia dan pemanfaatan propertk ini sebagai kontras jaringan. Pencitraan MRA berfokus pada pergerakan darah dalam pembuluh darah dan menhiraukan jaringan yang tidak bergerak. Teknik ini bermanfaat dalam penatalaksanaan komponen-komponen vaskular seperi aorta dan pemmbuluh arteri perifer. MRA dibandingkan dengan ultrasonografi memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang lebih tinggi (84% dan 97%) dalam mendeteksi stenosis pada segmen-segmen arteri.Keunggulanlain MRA adalah tidak diperlukannya penggunan kontras. Meskipun demikian, beberapa kekurangan MRA perlu diperhatikan antara lain kondisi pasien yang harus dalam keadaan diam dalam hitungan menit, serta keberadaan klip ataupun alat pacu jantung pada pasien yang merupakan kontraindikasi dilakukannya MRA. Serta adanya turbulensi dalam aliran darah dapat mempengaruhi hasil MRA

Beberapa waktu ini, telah dikenalkan *Contast Enhanced* MRA (CE-MRA).Modalitas pencitraan ini menggunakan Gadolinium sebagai kontras untuk mempertajam pencitraan dan meminimalisis kelemahan yang ada pada MRA.Dengan CE-MRA, hasil pencitraan yang reliabel dapat diperoleh dalam berbagai kondisi aliran darah dalam pembuluh.

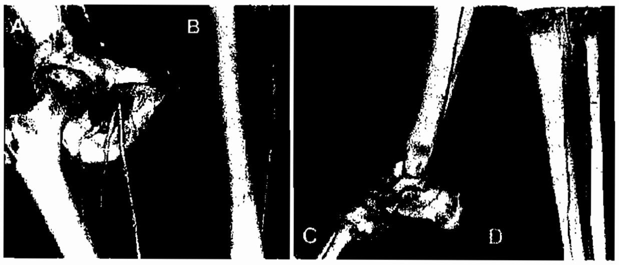


Gambar 9. Pemeriksaan CE-MRA menggunakan Gadolinium menunjukkan oklusi arteri femoropopliteal bilateral

PEMERIKSAAN CTA

Dalam perkembangannya, CT telah banyak digunakan dalam diagnosis penyakit vaskular. *Computed Tomographic Angiography* (CTA) sudah banyak digunakan pada dekade terakhir sebagai modalitas pencitraanpada banyak kondisi neurovaskular termasuk dalam mengevaluasi arteri karotis, stroke iskemik dan perdarahan, kelainan vaskular intrakranial dan trauma kranioservikal. Meskipun memiliki beberapa keterbatasan dalam adanya artifak, namun CTA terbukti mampu diterima sebagai salah satu pemeriksaan penunjang yang bermanfaat. CTA juga bila dibandingkan dengan pemeriksaan ultrasonografi dan MRA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang paling tinggi yang mendekati 99%. Beberapa studi telah membandingkan CTA dengan modalitas lainnya, dan mendapatkan bahwa CTA merupakan modalitas yang sensitif dan spesifik untuk kebanyakan kelainan vaskular dengan diameter luman >2mm.Pemeriksaan CT pada pasien juga akan memaparkan pasien pada radiasi ionisasi yang cukup tinggi.

CT juga memiliki manfaat dalam diagnosis penyakit vena. CT venografi memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi pada pasien degnan trombosis vena dalam bila dibandingkan dengan ultrasonografi



Gambar 10. Pemeriksaan CT angiografi menunjukkan adanya stenosis pada arteri iliofemoral kanan, femoropopliteal, pada dan krural

Angiografi

Angiografi kontras menlalui kateter masih merupakan metode standar dalam mendiagnosis penyakit-penyakit vaskular. Angiografi mampu dengan baik memberikan informasi struktur dan fisiologi pembuluh darah dan terapi terbaik yang dapat diberikan.

Karena sifatnya yang invasif, harus dipertimbangkan beberapa komplikasi antrara lain yang terkait area akses angiografi, komplikasi sistemik dan komplikasi yang dikarenakan kateter.Komplikasi pada akses vaskular meliputi terjadinya hematoma, perdarahan retroperioneal, formasi pseudoaneurisma, infeksi, dan yang paling sering, perdarahan. Komplikasi sistemi erat kaitannya dengan alergi dan reaksi anafilakti, serta neftotoksisitas yang dipicu penggunaan kontras. Penggunaan kateter dalam teknik ini juga meningkatkan risiko terjadinya atercemboli karena dapat mengganggu plak aterosklerosis yang sudah ada.

Gambar 11. Gambaran angiografi dengan kateter pada pasien menunjukkan stenosis arteri renalis bilateral

REFERENSI

AbuRahma AF, Bergan JJ. Noninvasive Vascular Diagnosis, A Pratical Guide to Therapy, 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2007.

Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S, Hamady M. Imaging of Peripheral Vascular Disease. Medical Imagin 2009;2: 25-34

Creager MA, Beckman, JA, Loscalzo J. Vascular Medicine, A Companion to Braunwald's Heart Disease, 2nd ed. Philadelpia: Elsevier Saunders; 2013.

Fleischmann D, Hallett RL, Rubin GD. CT Angiography of Peripheral Arterial Disease. J Vasc Interv Radiol 2006; 17:3-26

Mohler ER, Gerhard-Herman M, Jaff MR. Essential of Vascular Laboratory Diagnosis. Massachusetts: Blackwell; 2005.

Mansour MA, Labropoulos N, Vascular Diagnosis. Philadelpia: Elsevier Saunders; 2005.

Schaberle W. Ultrasonography in Vascular Diagnosis. New York: Springer-Verlag; 2011.

196

ANEURISMA AORTA

Refli Hasan

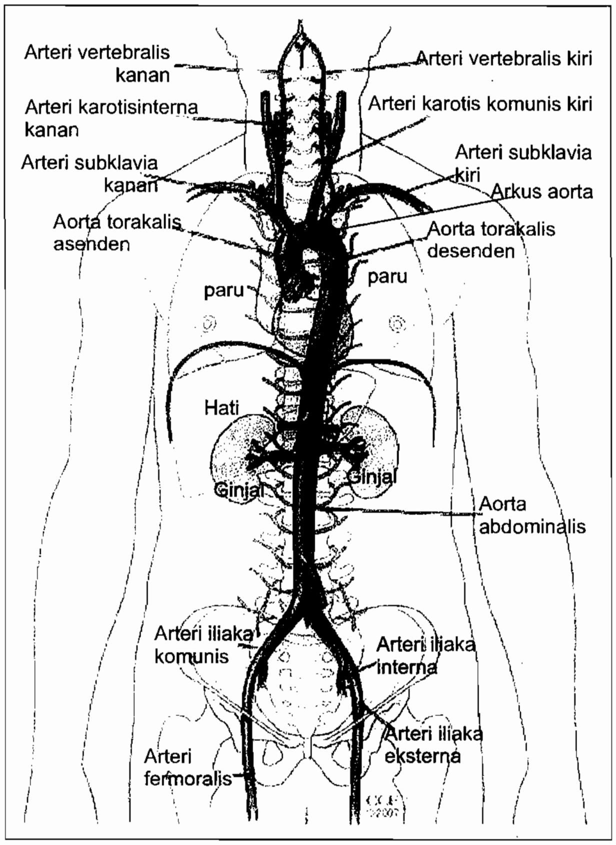
PENDAHULUAN

Aorta adalah pembuluh darah arteri yang terbesar, dan membawa darah yang kaya oksigen dari ventrikel kiri ke seluruh tubuh, melalui cabang-cabang arteri. Aorta keluar dari ventrikel kiri memanjang mulai dari katup aorta di dada ke abdomen, kemudian bercabang menjadi arteri iliaka komunis. Sepanjang perjalanannya aorta secara anatomi dibagi menjadi aorta torakalis (komponen dada) dan aorta abdominalis (komponen perut). Selanjutnya aorta torakalis terbagi menjadi segmen *ascending* (terdiri dari aortic root, sinus valsava, segmen tubular), *arcus* (terdiri dari pembuluh-pembuluh darah besar), dan *descending*. Aorta abdominalis terbagi menjadi segmen *suprarenal* dan *infrarenal*, (Gambar 1) .

AORTA

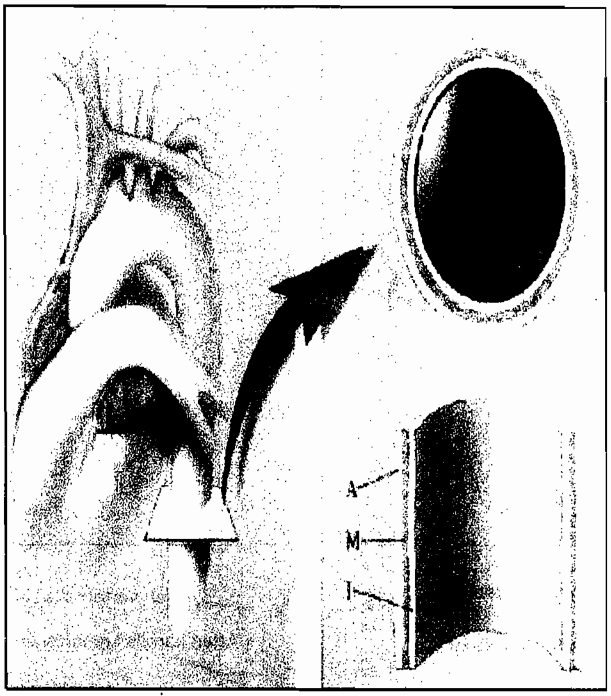
Dinding aorta sangat elastis, dan secara normal dapat meregang dan kemudian menyusut kembali sesuai yang diperlukan, untuk menyesuaikan dengan kebutuhan aliran darah. Pada orang dewasa diameter pangkal aorta sekitar 3,0 cm, 2,5 cm pada bagian yang menurun di toraks, 1, 8-2,0 cm pada abdomen. Dinding aorta terdiri dari tunika intima yang tipis, tersusun dari endotel, jaringan ikat sub-endotel, dan lamina elastika interna; tunika media yang tebal, tersusun dari sel-sel otot polos, dan matriks ekstraselular; dan tunika adventisia yang secara umum tersusun dari jaringan ikat (Gambar 2).

Aorta mempunyai peranan untuk mentransmisikan tekanan darah arteri yang berpulsasi ke seluruh titik cabang arteri, hal ini bergantung kepada kemampuan aorta sebagai saluran yang elastis. Oleh karena itu dinding aorta memiliki gaya peregangan terhadap siklus perubahan bentuk, resisten terhadap kerusakan struktur, dan juga mempunyai daya tahan. Kemampuan ini dimungkinkan karena adanya sifat-sifat biomekanis jaringan elastin dan kolagen pada tunika media dan tunika adventisia.


Arteri vertebralis kanan
Arteri vertebralis kiri
Arteri karotisinterna kanan
Arteri karotis komunis kiri
Arteri subklavia kanan
Arteri subklavia kiri
Arkus aorta
Aorta torakalis asenden
Aorta torakalis desenden
paru
paru
Hati
Ginjal
Ginjal
Aorta abdominalis
Arteri iliaka komunis
Arteri iliaka interna
Arteri iliaka eksterna
Arteri femoralis

Gambar 1. Anatomi

Aorta melebar pada saat sistole untuk memungkinkan menampung porsi stroke volume, dan rekoil (mengecil) selama diastole menyebabkan darah berkesinambungan mengalir ke perifer. Akibat secara terus-menerus terpapar tekanan yang berpulsasi dan regangan, menyebabkan aorta rentan terhadap jejas dan penyakit, sehingga dapat terjadi aneurisma.



Gambar 2. Dinding Aorta, I : Tunika Intima, M : Tunika Media, A : Tunika Adventisia

DEFINISI

Aneurisma didefinisikan sebagai dilatasi patologis suatu segmen pembuluh darah. Aneurisma melibatkan ketiga lapisan dinding pembuluh darah, dimana dinding aorta intak, tapi berdilatasi, dan hal ini yang membedakannya dari pseudoaneurisma (*false aneurysms*), yaitu adanya lesi yang timbul akibat perdarahan melalui dinding aorta, menimbulkan hematoma periaortik yang dapat disebabkan oleh trauma, atau ulkus penetrasi.

Istilah aneurisma aorta mengacu kepada segmen patologis dari dilatasi aorta yang memiliki kecendrungan untuk berkembang dan ruptur. Perkembangan dari dilatasi aorta yang dapat dianggap sebagai suatu aneurisma masih diperdebatkan, kecuali satu kriteria yaitu adanya peningkatan diameter sedikitnya 50% lebih besar dibandingkan terhadap nilai ekspektasi untuk segmen aorta yang sama, pada individu normal dengan umur dan jenis kelamin yang sama.

EPIDEMIOLOGI

Aneurisma aorta jarang dijumpai pada ras afrika-amerika, asia dan pada orang-orang keturunan hispanik. Data terbaru dari *Centers for Disease Control and Prevention* menunjukkan bahwa penyakit aneurisma menjadi penyebab kematian ke-18 dari semua individu, dan menjadi penyebab kematian ke-15 pada individu di atas usia 65 tahun.

Aneurisma Aorta Abdominalis (AAA) adalah bentuk aneurisma aorta yang paling sering dijumpai, AAA mengenai 3%-9% pada pria usia di atas 60 tahun. Ruptur aneurisma ini menyebabkan kematian sekitar 15. 000 orang per-tahun di Amerika Serikat. Hampir seluruhnya timbul di aorta infra-renal, lebih dari 10% terdapat di aorta pararenal atau aorta viseral. Prevalensi AAA 5 kali lebih tinggi pada pria dibanding wanita, dan insidensinya berkaitan dengan faktor usia, yang secara umum terjadi diatas usia 60 tahun. AAA juga berkaitan erat dengan rokok. Perokok dan mantan perokok memiliki risiko 5 kali lebih besar dibandingkan yang tidak merokok. Faktor risiko lain meliputi emfisema, hipertensi, hiperlipidemia dan lebih dari 20% penderita AAA memiliki riwayat keluarga dengan aneurisma aorta.

Aneurisma Aorta Torakalis (AAT) lebih sedikit kejadiannya dibanding AAA, dengan perkiraan insidensi 5. 9-10. 4 penderita aneurisma baru per-100. 000 orang per-tahun. Pada pasien-pasien dengan AAT degeneratif diagnosa umumnya diketahui pada dekade keenam dan ketujuh dari kehidupan. AAT dapat melibatkan arkus, ascending dan/atau aorta descending. Aorta ascending yang paling umum (60%), descending (35%) dan arkus (<10%).

Sejalan dengan pembesaran aneurisma, tekanan pada dinding aorta juga meningkat, risiko untuk ruptur dan diseksi aorta juga meningkat. Untuk AAT dengan diameter dibawah 4 cm, rata-rata kejadian ruptur atau diseksi lebih kecil dari 3%/tahun. Untuk AAT dengan diameter lebih dari 6 cm, perkiraan ruptur atau diseksi adalah 6. 9%/tahun, dengan keseluruhan angka mortalitas 11. 8%/tahun.

PATOGENESIS

Pemahaman akan patogenesis dari aneurisma aorta (AA) akan bermanfaat untuk studi lebih lanjut guna pengembangan pedoman penatalaksanaan.

The Vascular Biology Research Program of the National Heart, Lung and Blood Institute (Wasseff et al, 2001) menyimpulkan patogenesis aneurisma aorta abdominalis dalam 4 tahapan:

1. Degradasi proteolitik dinding aorta
2. Inflamasi dan respons imun
3. Stres biomekanik dinding aorta
4. Faktor genetik

Degradasi Proteolitik Dinding Aorta

Integritas dinding aorta tergantung pada keseimbangan remodeling dari matriks ekstraselular (ECM), terutama sekali elastin, kolagen dan sel otot polos vaskular (VSMCs).

Pembentukan aneurisma mengikutsertakan proses komplek pengrusakan media aorta melalui degradasi elastin dan kolagen. Elastin merupakan komponen utama tunika media, protein lamelar ECM yang mengandung monomer tropoelastin larut. Pembentukan elastin oleh VSMCs berhenti saat penderita dewasa, karena itu elastin memiliki waktu paruh 40-70 tahun. Hal ini dapat menjelaskan predisposisi usia tua untuk terbentuknya AA. Normalnya lebih dari 99% elastin di arteri dijumpai dalam bentuk *insoluble cross-linked* yang dapat meregang hingga 70% dari panjang awal. Kolagen merupakan komponen utama pada tunika adventitia dan dijumpai lebih sedikit pada media. Kolagen berperan penting untuk kekuatan dan ketahanan dinding arteri. Berbeda dengan elastin, kolagen disintesis selama hidup, karena itu kandungan kolagen mempresentasikan efek sintesis dan degradasi. VSMCs membentuk elemen penting dan menghasilkan mediator yang berperan dalam penyakit AA dengan memproduksi TGF-beta1, ECM dan proteolisis inhibitor. Kepadatan VSMC tergantung pada usia, jenis kelamin dan lokasi dari non-aterosklerosis aneurisma. Apoptosis VSMC dihubungkan dengan penebalan fibrous cap, pembesaran inti nekrosis, kalsifikasi plak, ekspansi medial dan degenerasi, hancurnya elastin, dan gagalnya remodeling.

Terjadinya aneurisma mengikutsertakan proses kompleks pengrusakan lapisan media dan lamina aorta melalui degradasi elastin dan kolagen. Hal ini menyebabkan menurunnya kekuatan dinding aorta yang dapat mengarah menjadi aneurisma. Pembentukan AAA secara in vivo menunjukkan adanya peranan berbagai protease, termasuk serin protease dan cathepsins. Model ini, sebagaimana studi pada jaringan aorta manusia, menduga peran penting dari matrix metalloproteinase (MMP) yang berasal dari makrofag dan sel otot polos aorta dalam pembentukan aneurisma.

MMP , juga dikenal dengan matriks metallopeptidase, atau, matriksins, tergabung dalam keluarga zinc endoproteinase. MMP dijumpai pada berbagai organisme, mulai dari bakteri dan tanaman, hidra dan cacing, sampai manusia. Selama proses aneurisma aorta, keseimbangan remodeling dinding aorta terutama degradasi elastin dan kolagen, mengarah ke perlemahan dinding aorta dan dilatasi aneurisma. MMP memainkan peran penting dalam kontrol inflamasi, terutama dalam hal rusaknya dinding aorta. Inhibisi farmakologi dari MMP menggunakan tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) dan alfa2makroglobin menunjukkan dapat menekan pembentukan aneurisma pada hewan.

Inflamasi dan Respons Imun

Respons inflamasi vaskular melibatkan interaksi komplek antara sel inflammasi (limfosit, monosit, makrofag, netrofil), sel vaskular endotelial, VSMCs, fibroblas adventisial dan ECM. Hasil dari respons inflamasi meningkatkan pengeluaran molekul adesi, *growth factors*, sitokin dan kemokin, yang memfasilitasi pengumpulan dan aktivasi lokal dari sel-sel inflamasi dan remodeling matriks. Selain itu, sel-sel imun (makrofag, sel mass, limfosit T dan B, netrofil, VSMCs dan fibroblas adventisial) memproduksi sitokin dan enzim, merangsang reaksi inflamasi, degradasi matriks ekstraselular, dan neovaskularisasi. Inflamasi vaskular merupakan proses produksi pengumpulan subtipe leukosit aktif ke dinding pembuluh darah, merangsang interaksi komplek dengan sel di vaskular dan ECM. Poses ini dimulai dan diperhebat oleh sekresi lokal dari molekul adesi, faktor kemotaktik dan sitokin, yang mana tanda proses ini terjadi berupa kerusakan vaskular dan diakibatkan oleh peptida vasoaktif (Angiotensin II), ligand CD40, kolesterol teroksidasi, dan produk akhir glikasi.

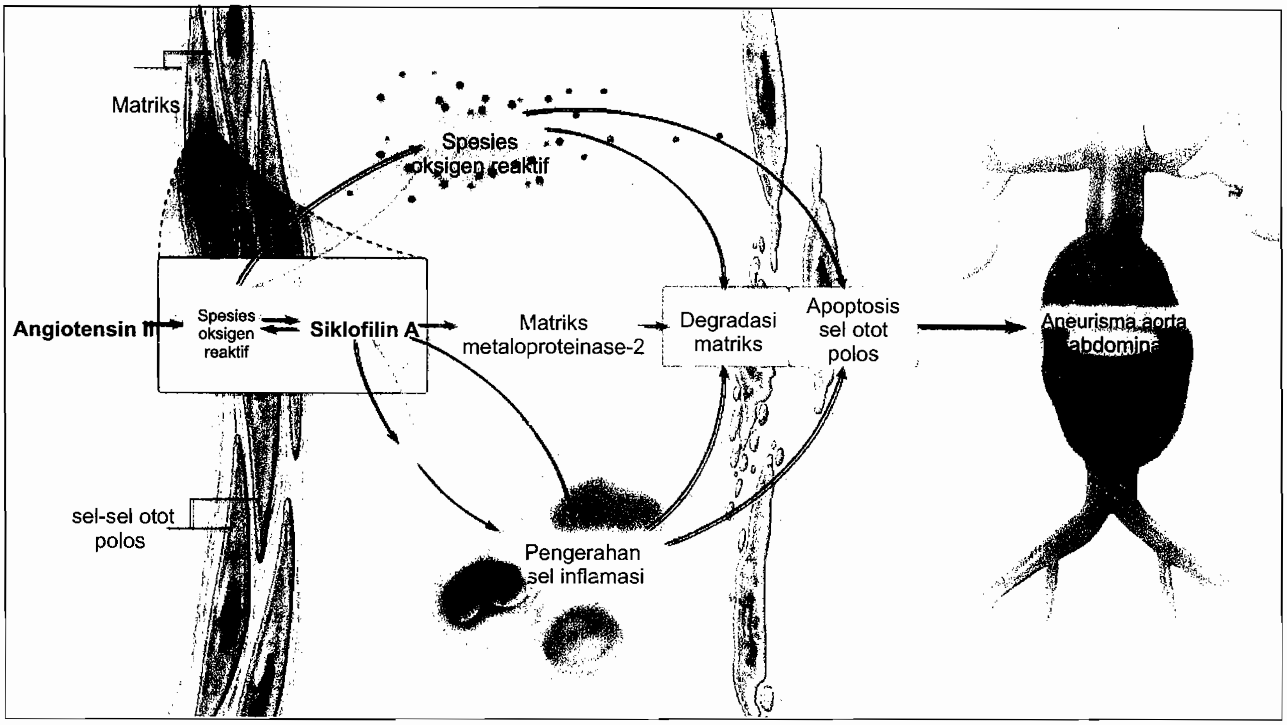
Angiotensin II (Ang II) merupakan peptida efektor utama dalam sistem renin-angiotensin. Selain sebagai vasokonstriktor yang poten, Ang II merangsang aktivitas pro-inflamasi pada dinding vaskular, merangsang produksi sitokin inflamasi, molekul adesi, dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), menghasilkan akumulasi makrofag, diferensiasi miofibroblas, dan dilatasi aorta terlokalisasi yang diikuti diseksi.

Pada penelitian Satoh dan kawan-kawan pada aneurisma aorta abdominal, dikaitkan dengan peran Siklopilin A. Siklopilin A adalah suatu peptidyl-prolyl isomerasi A, dikenal sebagai imunophilins. Suatu reaktif oksigen yang dapat memicu aktivasi MMP2 yang pada akhirnya akan mengakibatkan terjadinya aneurisma aorta (Gambar 3).

Stres Biomekanik Dinding Aorta

Patobiologi dari AA diduga melalui proses multifaktorial, termasuk proses biologi, biomekanik, dan biokimia. Peran dari faktor biomekanik pada patobiologi AA sangat sedikit diketahui. Secara umum dianggap bahwa AAA dapat terus membesar, diseksi dan bahkan berpotensi ruptur saat stress pada dinding melewati kekuatan dinding. Tekanan yang disebabkan oleh cairan pada dinding arteri dibagi tiga: (1) tekanan hidrostatik, (2) peregangan sirkumferensial menyebabkan tekanan longitudinal, dan (3) stres akibat aliran darah.

Walaupun ruptur dianggap sebagai ketidakseimbangan antara stress dinding dengan kekuatan dinding, pengukuran kekuatan dinding yang akurat secara in vivo tidak memungkinkan. Oleh karena itu, penilaian stress pada dinding kemungkinan tidak berguna untuk memperkirakan risiko ruptur tanpa mengetahui kekuatan dinding. Bagaimanapun juga, dengan mengikuti perkembangan pasien dan menilai tekanan pada dinding aorta mungkin dapat berguna untuk menilai stabilitas dari aneurisma.



Gambar 3. Angiotensin II , Siklopillin A (cyclophillin A) dan terjadinya aneurisma aorta abdominal

Faktor Genetik

Riwayat keluarga diketahui sebagai faktor risiko untuk terjadinya AAA. Diperkirakan sekitar 15% pasien AAA memiliki riwayat keluarga. Analisa hubungan genetik keluarga dengan AAA diidentifikasi pada dua lokasi yang dapat menyebabkan AAA. Lokasinya yaitu pada kromosom 19q13 dan 4q31. Ada banyak kandidat gen pada dua regio ini yang dapat dihubungkan dengan pembentukan AAA, namun tidak satupun polimofisme genetik atau defek teridentifikasi secara positif berhubungan dengan pembentukan AAA.

ETIOLOGI

Etiologi dari aneurisma aorta diantaranya adalah :

1. **Degeneratif (aterosklerosis)** : usia, riwayat merokok cerutu, jenis kelamin laki-laki, riwayat keluarga aneurisma aorta, hiperkolesterol
2. **Nekrosis kistik medial** : sindrom marfan, sindrom Ehlers-Danlos tipe IV, riwayat keturunan, katup aorta bicuspid
3. **Diseksi aorta kronis**
4. **Infeksi : sifilis, tuberculosis**
5. **Trauma**

Proses Degeneratif (Aterosklerosis)

Proses aterosklerosis memegang peranan utama pada kerusakan aorta, dimana proses ini dapat juga terjadi pada pembuluh darah yang lain. Proses aterosklerosis yang meliputi proses akumulasi leukosit, proses pembentukan *foam cell*, proses evolusi plak, dan plak yang tidak stabil atau plak ruptur. Proses aterosklerosis ini terutama merusak tunika intima, yang disebut atheroma atau atheromatous atau *plak fibropatty'*, yang masuk ke lumen arteri dan melemahkan tunika media, yang berkaitan dengan kalsifikasi.

Proses Nekrosis Kistik Medial

Istilah nekrosis kistik medial (*cystic medial necrosis*) dikemukakan pertama kali oleh Erdheim pada tahun 1930, dalam penelitiannya terkait sindrom Marfan. Nekrosis kistik medial (*cystic medial necrosis*) adalah suatu gambaran histopatologik yang menjelaskan proses degenerasi dari kolagen dan jaringan elastin pada tunika media aorta, dan hilangnya sel medial yang diganti dengan bahan-bahan mukoid. Umumnya proses nekrosis ini terjadi pada proksimal aorta, yang mengakibat kelemahan lingkar dan dilatasi dinding pembuluh darah. Kejadian ini sering terjadi pada pasien dengan sindrom Marfan dan Ehlers-Danlos tipe IV. Faktor genetik yang berperan pada sindrom Marfan dan Ehlers-Danlos tipe IV adalah mutasi dari gen yang menyandi fibrilin-1 dan prokolagen tipe III. Ditemukan adanya lokus pada kromosom 5q13-14, 11q23. 3-q24, dan 3p24-25. Sindrom lain yang terkait adalah sindrom Loeys-Dietz, dengan mutasi genetik *receptor TGF-B* (TGFBR1 dan TGFBR2).

Faktor Diseksi Aorta Kronis

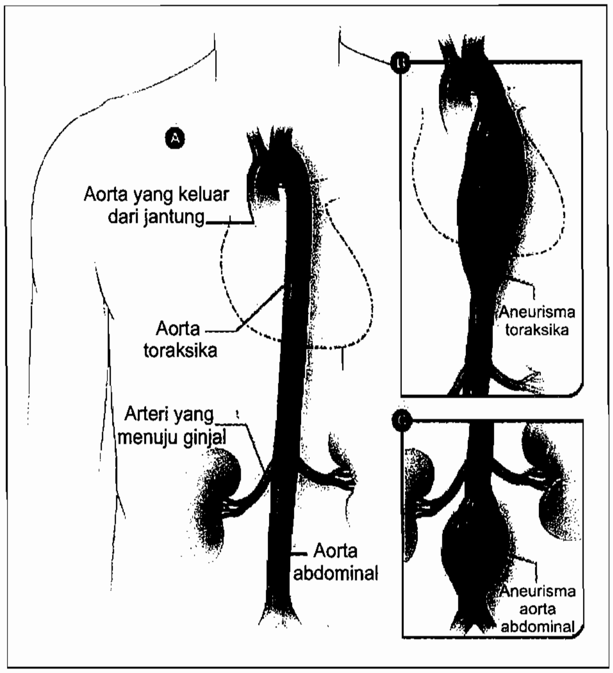
Proses diseksi aorta yang melemahkan dinding aorta, dapat berlanjut ke dilatasi dinding aorta. Hal ini perlu pemantauan ketat secara teratur dengan alat pemeriksaan penunjang trauma. Sedangkan trauma yang dimaksud adalah trauma benda tajam atau tumpul pada dada, khususnya aorta desenden dekat insersi ligamentum arteriosum.

Faktor Infeksi dan Vaskulitis

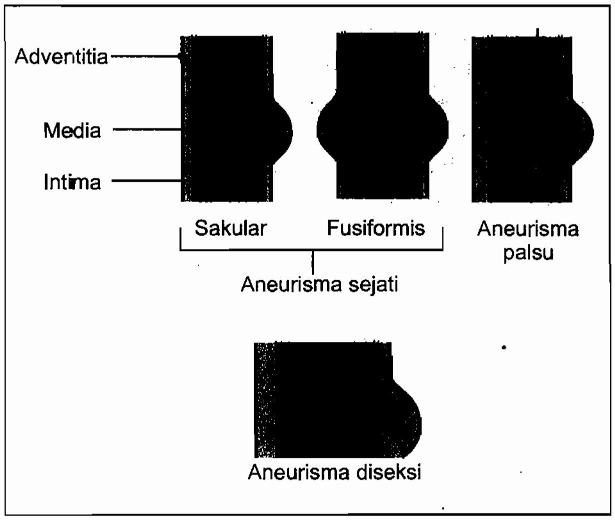
Faktor infeksi yang berperan adalah penyakit sifilis, penyakit tuberkulosis dan infeksi lainnya. Aneurisma aorta pada Penyakit sifilis ditemukan 90% di daerah aorta asending atau arkus aorta. Proses yang terjadi adalah proses inflamasi pada periaorta dan mesoaorta jaringan elastin, sehingga dinding aorta akan menipis dan melemah. Sedangkan proses spesifik tuberkulosis berasal dari infeksi langsung dari kelenjar getah bening hilus terinfeksi, atau abses di hilus. Dapat juga karena kerusakan elastik dari dinding aorta akibat dari proses dektruksi granulomatosa pada dinding medial. Infeksi lainnya bisa disebabkan oleh bakteri stafilokokus, streptokokus, salmonella atau infeksi jamur. Umumnya ditemukan kultur darah yang positif. Vaskulitis yang berkaitan dengan aneurisma aorta adalah penyakit Takayasu arteritis, giant cell arteritis, dan proses inflamasi spondyloartropati. Penyakit Takayasu ini umumnya menyerang wanita, usia rata-rata 29 tahun, umumnya menyerang aorta di luminal. Penyebabnya masih belum diketahui. Sedangkan giant cell arteritis selain menyerang arteri di temporal atau cranial juga dapat menyerang aorta dan mengakibatkan aneurisma. Spondyloartropati misalnya adalah ankylosing spondylitis terkait dengan inflamasi pada jaringan yang kaya fibrilin-1.

KLASIFIKASI

Aneurisma aorta dapat diklasifikasikan atas fusiform atau saccular. Aneurisma fusiform adalah yang paling umum ditemui, ditandai oleh pelebaran simetris secara umum, dengan bentuk yang cukup seragam, dan melibatkan sekeliling dinding aorta. Aneurisma saccular menunjukkan dilatasi lokal yang melibatkan hanya sebagian dari keliling dinding aorta, muncul sebagai suatu kantong yang keluar dari dinding pembuluh darah (Gambar 4a, 4b).


A
Aorta yang keluar dari jantung
Aorta toraksika
Arteri yang menuju ginjal
Aorta abdominal
B
Aneurisma toraksika
C
Aneurisma aorta abdominal

Gambar 4a. A : Aorta Normal, B : AAT, C: AAA.



Gambar 4b. *True aneurysms, false aneurysms*, diseksi aneurisma.

Aneurisma aorta berdasarkan lokasi yang terkena, dapat diklasifikasikan menjadi aneurisma aorta abdominal (AAA) dan aneurisma aorta torakal (AAT). Epidemiologi, patofisiologi dan penatalaksanaan sangat bergantung pada lokasi anatomis dari lesi. Untuk aneurisma aorta dimanapun lokasinya, tujuan dari penatalaksanaan adalah menghindari komplikasi yang mengancam nyawa, yaitu ruptur atau diseksi aorta

DIAGNOSIS

Diagnosis aneurisma aorta ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis aneurisma aorta torakalis umumnya asimtomatik, tetapi bila aneurisma membesar dapat menekan dan mengakibatkan erosi jaringan sekitar, maka keluhan yang timbul berupa nyeri dada, sesak napas, batuk, wheezing, atau pneumonia rekuren, akibat dari efek penekanan dari trakea dan bronkus utama. Sedangkan suara serak terjadi akibat kompresi pada nervus rekurens laringeus dan disfagia akibat kompresi pada esofagus. Pada ruptur aneurisma aorta torakal bisa ditemukan keluhan sindrom akut aorta berupa nyeri dada hebat, baik di leher, punggung dan abdomen, disertai tanda-tanda syok. Aneurisma aorta abdominal umumnya juga asimtomatik, tetapi risiko menjadi ruptur pada diameter lebih dari 5 cm menjadi lebih besar dan dapat menimbulkan gelaja nyeri abdomen akut dan hipotensi mendadak. Nyeri abdomen menjalar ke bokong dan kaki disertai dengan tanda-tanda syok, gangguan kesadaran mulai dari anxietas sampai koma, muntah, dan lain-lain.

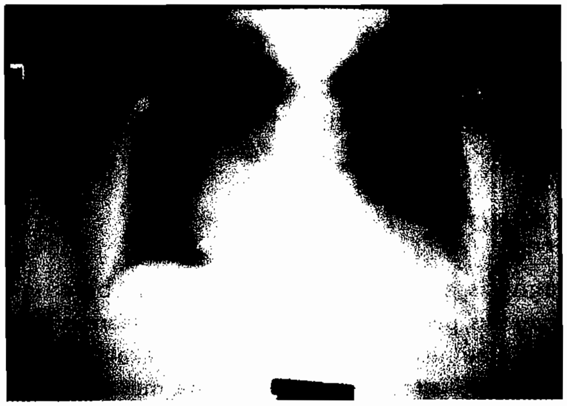
Pada pemeriksaan fisis aneurisma aorta torakalis terjadi dilatasi aorta yang dapat menyebabkan regurgitasi aorta yang berujung pada gagal jantung kronik, dan penekanan pada vena kava superior yang bermanifestasi edema pada leher, muka, dan extremitas superior.

Sedangkan pada aneurisma aorta abdominal bisa ditemukan massa yang berpulsasi, luas, tidak nyeri bila ditekan, dan pada saat pemeriksaan penunjang ditemukan secara kebetulan seperti foto polos abdomen atau USG abdomen. Saat aneurisma semakin membesar, pasien umumnya mengeluhkan nyeri abdomen, pinggang, atau skrotum disertai perut yang berdenyut. Pada aneurisma aorta abdominalis dapat disertai trombus yang bila lepas terjadi emboli arteri di tungkai bawah yang memperlihatkan gambaran livedo retikularis.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Foto Toraks

Umumnya ditemukan pelebaran bayangan mediastinum dan letak trakea yang terdorong, kompresi trakea atau cabang bronkus kiri yang tergeser atau tertekan (Gambar 5).



Gambar 5. Foto toraks dengan pelebaran mediastinum

Ekokardiografi

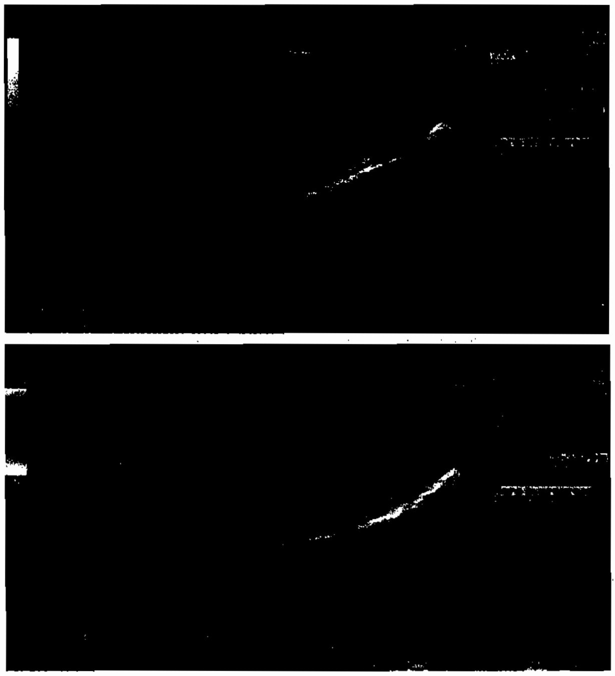
Gambaran ekokardiografi yang perlu dicari pada dugaan aneurisma aorta torakalis adalah mengukur diameter aorta relatif terhadap diameter yang diperkirakan berdasarkan umur dan besar tubuh (Gambar 6).

USG Abdomen

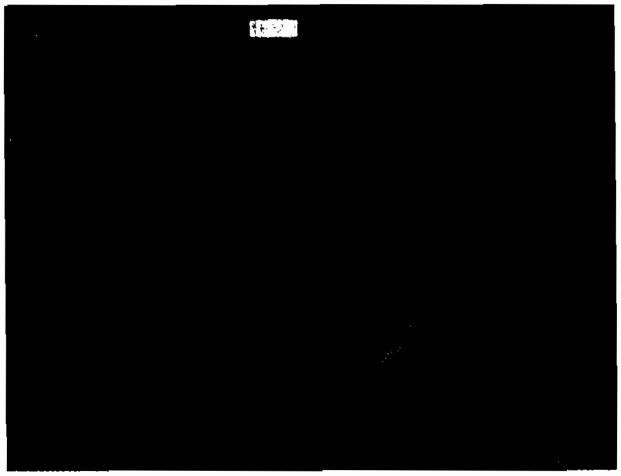
USG dapat dengan mudah mendeteksi aneurisma aorta abdomen, dan aneurisma ditemukan pada pemeriksaan pasien tanpa disengaja (Gambar 7).

CT *Scan* dengan Kontras

CT *scan* dipergunakan untuk deteksi lebih lanjut ukuran



Gambar 6. Ekokardiografi aneurisma aorta torakalis

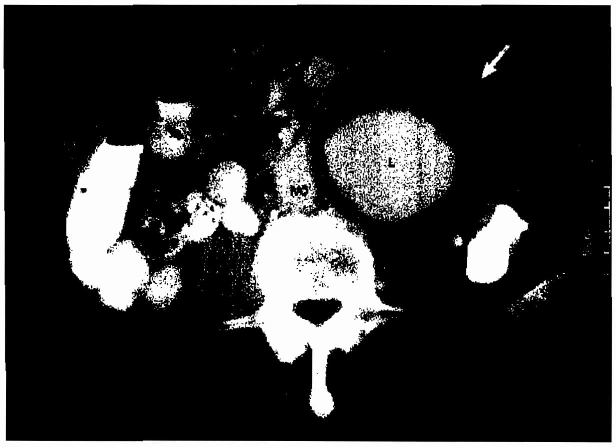


Gambar 7. USG Aneurisma aorta abdominalis

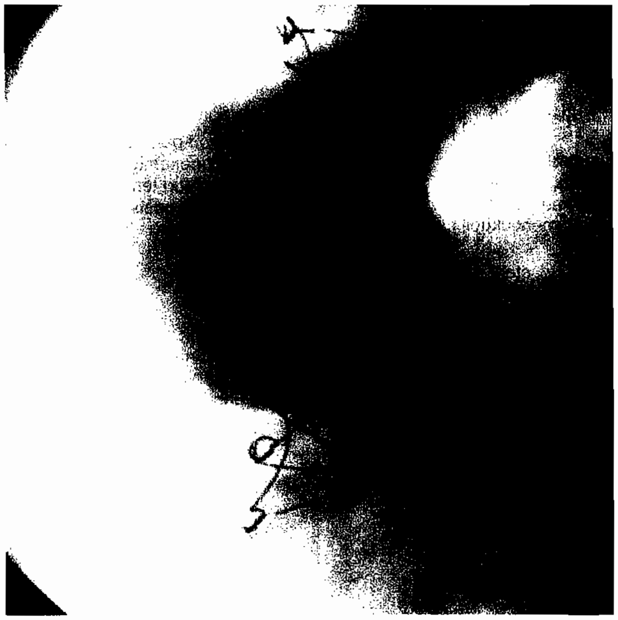
dari aneurisma aorta dan merupakan metode yang sangat akurat untuk mendiagnosa adanya aneurisma maupun mengetahui ukuran aneurisma (Gambar 8).

Aortografi

Merupakan pemeriksaan baku emas (*gold standard)* adanya aneurisma aorta, dapat menunjukkan semua bagian anatomi dan bagian aorta yang terlibat (Gambar 9).



Gambar 8. CT *scan* aneurisma aorta



Gambar 9. Aortografi aneurisma aorta

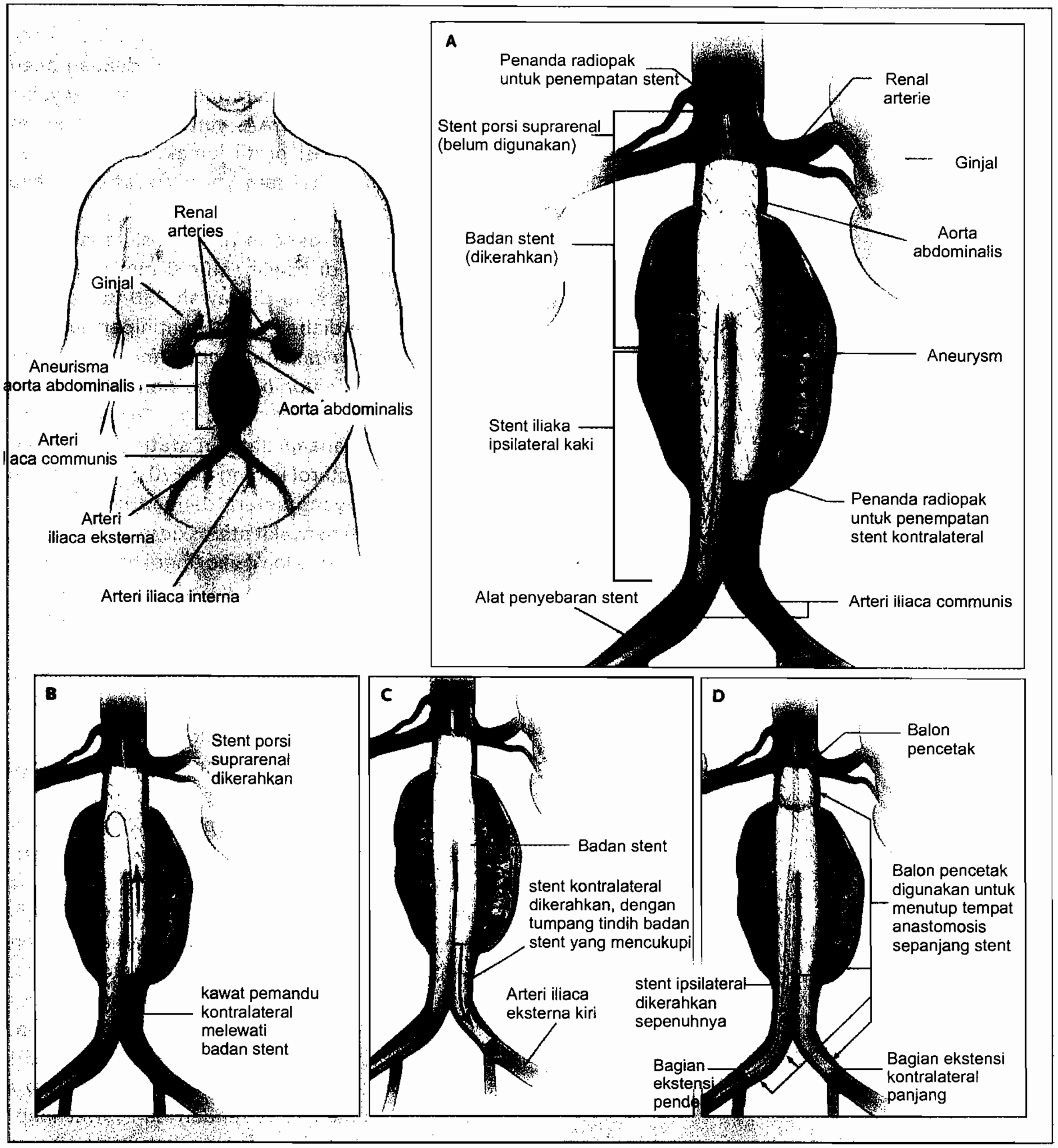
PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan awal pada pasien dengan aneurisma aorta adalah dengan cara mengontrol penyakit yang dapat memperburuk AA, yaitu mengontrol tekanan darah, optimalisasi profil lemak, berhenti merokok, dan mereduksi hal lain yang dapat menyebabkan aterosklerosis.

Pada pasien dengan hipertensi sebaiknya target tekanan darah di bawah 140/90 mmHg pada pasien tanpa diabetes atau di bawah 130/80 mmHg pada pasien dengan diabetes. Obat antihipertensi yang jadi pilihan adalah *angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin reseptor blockers*, dan *beta adrenergic-blocker.*

Penatalaksanaan dengan statin untuk mencapai target LDL kolesterol kurang dari 70 mg/dl untuk pasien dengan risiko yang setara dengan penyakit jantung koroner seperti penyakit aterosklerotik nonkoroner, AA aterosklerotik, dan pada risiko tinggi timbulnya penyakit jantung koroner akibat kejadian iskemik koroner. *The National Cholesterol Education Program ATP III* merekomendasikan pasien aterosklerosis nonkoroner diobati seperti pasien dengan penyakit jantung koroner, target terapi adalah LDL kurang dari 100 mg/dl. Terapi awal sebaiknya diberikan statin.

Penatalaksanaan AA selanjutnya dengan tindakan invasif yaitu berupa *Endovascular* dan *Open surgical.* [7] *Endovascular aneurism repair* (EVAR) yaitu berupa tindakan invasif insersi pada *transfemoral* dari stent endovaskular ke daerah aneurisma. EVAR pertama kali diperkenalkan pada tahun 1991 oleh Juan Parodi. (gambar 10) *Open surgical* yang pertama sekali berhasil dikerjakan pada tahun 1951 oleh DuBost dan kawan-kawan. (gambar 11) Keunggulan dari *endovascular grafting* dibandingkan *open surgical* ialah tidak adanya insisi torak dan kebutuhan akan sokongan sirkulasi ekstrakorporeal parsial atau total, *clamping aorta*, angka morbiditas rumah sakit rendah dan rawat inap yang lebih singkat. Dalam studi dengan metode uji acak oleh Prinssen M et al, juga dilaporkan bahwa *open repair* memiliki risiko kehilangan darah lebih banyak sehingga diperlukan transfusi darah, durasi tindakan lebih lama, durasi rawat inap yang lebih lama, dan risiko komplikasi sistemik yang lebih tinggi.


Renal
arteries
Ginjal
Aneurisma
aorta abdominalis
Aorta abdominalis
Arteri
aca communis
Arteri
iliaca eksterna
Arteri iliaca interna
A
Penanda radiopak
untuk penempatan stent
Stent porsi suprarenal
(belum digunakan)
Badan stent
(dikerahkan)
Stent iliaka
ipsilateral kaki
Alat penyebaran stent
Renal
arterie
Ginjal
Aorta
abdominalis
Aneurysm
Penanda radiopak
untuk penempatan
stent kontralateral
Arteri iliaca communis
B
Stent porsi
suprarenal
dikerahkan
kawat pemandu
kontralateral
melewati
badan stent
C
Badan stent
stent kontralateral
dikerahkan, dengan
tumpang tindih badan
stent yang mencukupi
Arteri iliaca
eksterna kiri
D
Balon
pencetak
Balon pencetak
digunakan untuk
menutup tempat
anastomosis
sepanjang stent
stent ipsilateral
dikerahkan
sepenuhnya
Bagian
ekstensi
pend
Bagian ekstensi
kontralateral
panjang

Rev3	01/09/08
Author	Greenhalgh
Fig #	1
Title	Endovascular aneurysm repair of AAA
DE	Jarcho
ME	
Artist	Williams

AUTHOR PLEASE NOTE:
Figure has been redrawn and type has been reset
Please check carefully

Gambar 10. *Repair* endovaskular aneurisma aorta abdominalis dengan menggunakan endograf

REFERENSI

1. Braverman C. A. Thompson R. W. Sanchez L. A. Diseases of The Aorta in Braunwald's Heart Disease, Ed 9. Elsevier Saunders. 2012. 1309-11.
2. Dzau, V. J. Creager, M. A. Diseases of The Aorta in Harrison's Principle of Internal Medicine Ed. 18. McGraw-Hill Companies Inc. 2012. 3335-9.
3. Zeller John L. Aortic Aneurysms, JAMA Patient Page, The Journal of The American Medical Association, Vol. 32 No. 18, 2009.
4. Topol E. J. Diseases of The Aorta, Text Book of Cardiovascular Medicine, Ed. 3, Lippincott William & Willkins, 2007.
5. Macura J. K et al. Pathogenesis in Acute Aortic Syndrome, The American Journal of Radiology;181,2003, 309-16.
6. Elefteriades J. A, Farkas E. A. Thoracic Aortic Aneurysm, Journal of The American College of Cardiology, Vol. 55 No. 29, 2010.
7. Weintraub Neal L. Understanding Aortic Abdominal Aneurysms, The New England Journal of Medicine, 361;11. 2009.
8. National Center for Chronic Disease and Health Promotion, Division for Heart Disease and Stroke Prevention, Aortic Aneurysms Fact Sheet, 2006.
9. Kotze CW, Ahmed IG. Etiology and Pathogenesis of Aortic Aneurism. 2008. Etiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Aortic Aneurism and Aneurism Rupture, 1-16.
10. Grzela T, Bikowska B, Litwiniuk M. Matrix Metalloproteinase in Aortic Aneurism - Executors or Executioners. Etiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Aortic Aneurism and Aneurism Rupture. 2008. 25-48.
11. Ju X, Tilton RG, Brasier AR. Multifaceted Role of Angiotensin II in Vascular Inflammation and Aortic Aneurysmal Disease. Etiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Aortic Aneurism and Aneurism Rupture. 2008.
12. 119-130.
13. Weintraub NL. Understanding Abdominal Aortic Aneurism. The New England Journal of Medicine 2009; 361: 114-116.
14. Hiratzka LF et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patient With Thoracic Aortic Disease. Journal of the American College of cardiology 2010; 55: 75-88.
15. Prinssen M et al. A Randomized Trial Comparing Conventional and Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. The New England Journal of Medicine 2004; 351: 1607-1617.
16. Pearce WH et all. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II Controversies in Abdominal Aortic Aneurism Repair. Circulation. 2008;118:2860-3.
17. EVAR Trial Participants. Endovascular aneurism repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurism (EVAR Trial 1): randomissed controlled trial. Lancet. 2005;365: 2179-2186.
18. The EVAR Trial Participants. Comparison of endovascular aneurism repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurism (EVAR Trial 1), 30 day operative mortality results: randomissed controlled trial. Lancet. 2004;364: 843-848.

197

PENYAKIT ARTERI PERIFER

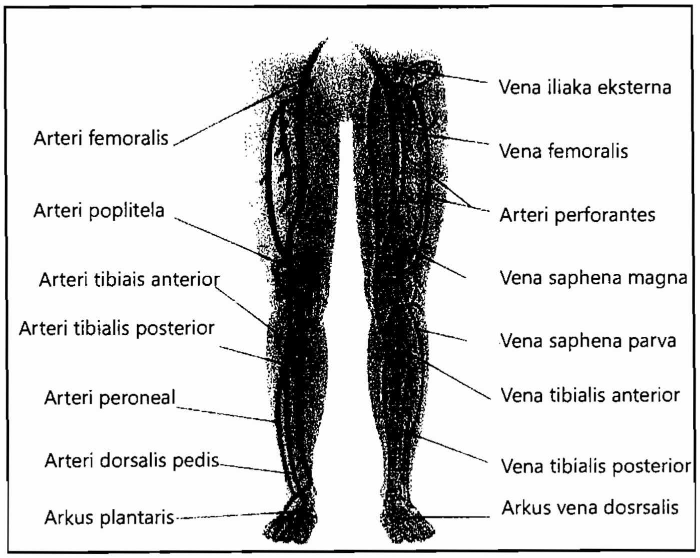
Dono Antono, Rahmat Hamonanganl

PENDAHULUAN

Penyakit arteri perifer (PAP) adalah semua penyakit yang terjadi pada pembuluh darah setelah keluar dari jantung dan aorta. Penyakit arteri perifer meliputi arteri karotis, arteri renalis, arteri mesenterika dan semua percabangan setelah melewati aortoiliaka, termasuk ekstremitas bawah dan ekstremitas atas. Dalam topik ini, akan lebih membahas pada penyakit arteri ekstremitas bawah yang paling sering ditemukan di masyarakat.

Penyebab terbanyak penyakit oklusi arteri pada usia di atas 40 tahun adalah aterosklerosis. Insiden tertinggi timbul pada dekade keenam dan tujuh. Prevalensi penyakit aterosklerosis perifer meningkat pada kasus diabetes melitus, hiperkolesterolemia, hipertensi, hiperhomosisteinemia dan perokok.

Penyakit arteri perifer diderita oleh 12-14% populasi secara umum. Di Amerika Serikat, penyakit arteri perifer diderita sekitar 8,5 juta populasi berusia ≥40 tahun. Prevalensi tertinggi penyakit arteri perifer didapatkan pada individu dengan usia tua, ras kulit hitam non hispanik dan wanita. Risiko penyakit arteri perifer meningkat seiring bertambahnya usia. Individu berusia ≥40 tahun memiliki risiko menderita penyakit arteri perifer sebesar 4,3%, dibandingkan dengan individu berusia ≥70 tahun yang memiliki risiko sebesar 14,5%. Di Eropa juga didapatkan hasil yang tidak terlalu berbeda. Pada populasi kulit putih, didapatkan kejadian 6-18% pada usia di atas 55 tahun dan meningkat seiring bertambahnya usia, mencapai 20% pada usia di atas 70 tahun dan 60% pada usia di atas 85 tahun. Sebuah penelitian yang dilakukan pada tujuh negara Asia termasuk Indonesia terhadap pasien diabetes melitus tipe 2, didapatkan penyakit arteri perifer pada 17,7% populasi.


Arteri femoralis
Arteri poplitela
Arteri tibiais anterior
Arteri tibialis posterior
Arteri peroneal
Arteri dorsalis pedis
Arkus plantaris
Vena iliaka eksterna
Vena femoralis
Arteri perforantes
Vena saphena magna
Vena saphena parva
Vena tibialis anterior
Vena tibialis posterior
Arkus vena dosrsalis

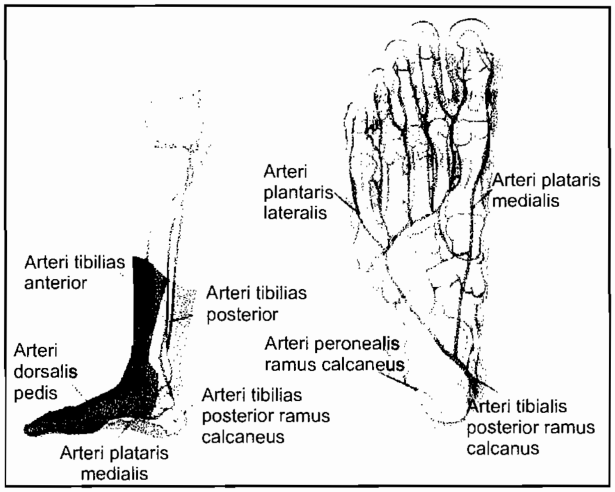
Gambar 1. Vaskularisasi perifer ekstremitas bawah

Sumber: http://www.nebraskamed.com/app_files/images/staywell/125516.jpg

ANATOMI VASKULAR

Pembuluh utama pada ekstremitas bawah adalah arteri femoralis yang merupakan kelanjutan dari arteri iliaka eksterna yang kemudian akan berlanjut menjadi arteri popliteal dan kemudian bercabang menjadi arteri tibialis anterior dan arteri tibialis posterior. Arteri peroneal merupakan cabang dari arteri tibialis posterior

Konsep angiosome ditemukan pada tahun 1987 yang membagi tubuh menjadi teritori – teritori vaskular menurut sumber arteri yang memberian vaskularisasi serta vena yang berasal dari area tersebut. Area kruris memiliki 5 area angiosome yang berasal dari arteri suralis medial dan lateral, arteri tibialis anterior dan posterior, dan arteri peronealis. Sedangkan pada kaki dan pergelangannya, terdapat 6 area angiosom yang berasal dari 3 arteri utama kaki. Secara umum, sisi dorsum kaki dan jempol kaki diberikan vaskularisasi oleh arteri tibialis anterior dan arteri dorsalis pedis, sisi plantar kaki dan jempol kaki kecuali tumit lateral oleh arteri tibialis posterior dan plantaris, dan pergelangan kaki lateral dan bagian luar tumit diberikan vaskularisasi oleh arteri peronealis.


Arteri plantaris lateralis
Arteri plataris medialis
Arteri tibilias anterior
Arteri tibilias posterior
Arteri peronealis ramus calcaneus
Arteri dorsalis pedis
Arteri tibilias posterior ramus calcaneus
Arteri tibialis posterior ramus calcanus
Arteri plataris medialis

Gambar 2. Angiosom eksteremitas bawah

Sumber: http://www.podiatrytoday.com/files/imagecache/normal/PT0312Case8.png

PATOGENESIS

Mekanisme terjadinya aterosklerosis sama seperti yang terjadi pada arteri koroner. Lesi segmental yang menyebabkan stenosis atau oklusi biasanya terjadi pada pembuluh darah berukuran besar atau sedang. Pada lesi tersebut terjadi plak aterosklerotik dengan penumpukan kalsium, penipisan tunika media, destruksi otot dan serat elastis di sana-sini, fragmentasi lamina elastika interna, dan dapat terjadi trombus yang terdiri dari trombosit dan fibrin. Lokasi yang terkena terutama pada aorta abdominal dan arteri iliaka (30% dari pasien yang simptomatik), arteri femoralis dan poplitea (80 – 90%), termasuk arteri tibialis dan peroneal (40 – 50%). Proses aterosklerosis lebih sering terjadi pada percabangan arteri, tempat yang turbulensinya meningkat, memudahkan terjadinya kerusakan tunika intima. Pembuluh darah distal lebih sering terkena pada pasien usia lanjut dan diabetes melitus.

PENDEKATAN UMUM

Pasien dengan penyakit arteri perifer dapat datang dengan berbagai keluhan bergantung pada arteri yang terkena, seperti riwayat pernyakit jantung koroner, angina, gangguan berjalan, nyeri terlokalisasi pada tungkai, luka yang sulit sembuh pada ekstremitas, pusing/vertigo, gangguan neurologi, riwayat hipertensi dan gagal ginjal, nyeri perut dan diare post prandial, dan disfungsi ereksi

Mengetahui komorbiditas yang dimiliki pasien dapat membantu mengarahkan diagnosis sekaligus memutuskan penatalaksanaan yang efektif untuk pasien, antara lain hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok dan riwayat penyakit jantung koroner.

Pemeriksaan fisik dilakukan dengan tujuan mengetahui kondis vaskular arteri perifer terkait yang meliputi inspeksi, palpasi dan auskultasi. Selain itu pemeriksaan tekanan darah juga harus dilakukan pada kedua tungkai atas dan tungkai bawah bila diperkirakan berisiko menderita penyakit arteri perifer.

Beberapa modalitas pemeriksaan penunjang juga dapat digunakan dalam membantu diagnosis antara lain metode *ultrasound* untuk mengukur *ankle brachial index* dan pemeriksaan *duplex ultrasound*, angiografi, *Computed Tomography Angiography* (CTA), dan *Magnetic Resonance Angiography* (MRI).

PENATALAKSANAAN UMUM

Penatalaksanaan umum sebaiknya meliputi modifikasi gaya hidup fokus pada penghentian merokok, olahraga teratur 30 menit/hari, normalisasi indeks massa tubuh (≤23kg/m2) dan diet mediteranian. Terapi farmakologis dapat ditambahkan untuk mengontrol tekanan darah dan mengontrol kolesterol.

Statin. Perbaikan profil lemak terbukti dapat menurunkan risiko mortalitas, kejadian kardiovaskular dan stroke pada pasien dengan penyakit arteri perifer. Pasien dengan penyakit arteri perifer disarankan memiliki kadar kolesterol LDL<100mg/dL bila memungkinkain 70mg/dL, atau penurunan paling tidak 50% bila tidak dapat mencapai target.

Antiplatelet. Pemberian antiplatelet direkomendasikan untuk semua pasien dengan penyakit arteri perifer yang simptomatik. Efektivitas aspirin dosis rendah (75-150 mg) disebutkan sama dengan dosis harian aspirin yang lebih tinggi. Efektivitas klopidogrel dalam menurunkan insidens kardiovaskular pada pasien dengan penyakit arteri perifer juga telah diteliti, salah satunya dalam CAPRIE Trial. Pemberian kombinasi dua antiplatelet belum direkomendasikan karena risiko perdarahan yang tinggi.

Antihipertensi. Tekanan darah pada pasien penyakit arteri perifer harus dikendalikan dengan baik. Secara umum, direkomendasikan tekanan darah < 140/90mmHg, sedangkan untuk pasien dengan diabetes direkomendasikan <130/80mmHg. Obat yang direkomendasikan adalah penghambat *angiotensin-converting-enzyme* (ACE) karena terbukti menurunkan insidens kardiovaskular pada pasien dengan penyakit arteri perifer. Penghambat reseptor beta tidak dikontraindikasikan pada pasien PAP tungkai bawah, justru direkomendasikan pada pasien yang direncanakan bedah vaskular karena memiliki efek protektif terhadap jantung.

PENYAKIT ARTERI PERIFER EKSTREMITAS BAWAH

Gambaran Klinis

Penyakit Arteri Ekstremitas Bawah atau *Lower Extremity Artery Disease* (LEAD) memiliki berbagai gambaran klinis berdasarkan kriteria *Fontaine* dan *Rutherford*, meskipun sebagian besar pasien tidak mengalami gejala apapun. Gejala LEAD yang yang paling tipikal adalah klaudikasio intermiten dengan karakteristik nyeri pada betis yang diperberat dengan berjalan dan membaik dengan istirahat. Klaudikasio akan terjadi pada lokasi distal tempat lesi sumbatan tersebut. Pada kondisi berat (Fontaine III) atau disebut dengan iskemia tungkai kritis (*Critical Limb Ischemia*) nyeri dapat muncul meskipun pada saat istirahat dan membaik dengan perubahan posisi. Nyeri klaudikasio harus dapat dibedakan dari nyeri penyakit vena di mana nyeri terjadi pada saat istirahat dan menghilang dengan aktivitas, nyeri artritis, dan neuropati perifer di mana terdapat instabilitas berjalan.

Diagnosis

Pemeriksaan klinis dapat dilakukan untuk membantu penapisan namun memerlukan penunjang untuk menegakkan diagnosis LEAD. Pada inspeksi dapat terlihat kepucatan tungkai bagian distal terutama bila kaki ditinggikan. Hilangnya/samarnya nadi pada palpasi dapat membantu mengarahkan diagnosis yang lebih spesifik. Auskultasi pada area paha dapat menemukan adanya bruit arteri femoral. Pada kondisi yang lebih berat, dapat terjadi rontoknya rambut kaki, penebalan kuku, kulit menjadi seperti lilin dan mengkilap, penurunan suhu kulit serta adanya gangren dan ulkus.

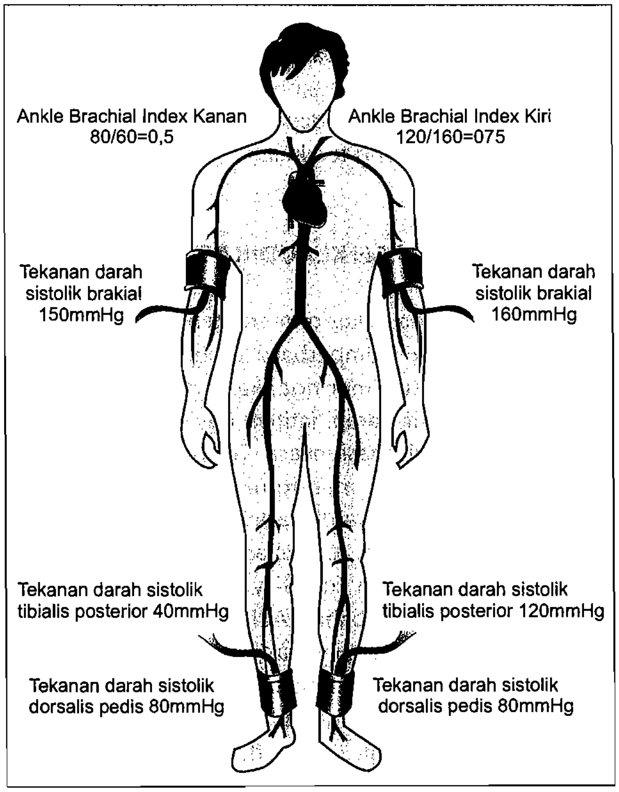
Tabel 1. Klasifikasi Penyakit Arteri Ekstremitas Bawah

Klasifikasi Fontaine			**Klasifikasi Rutherford**		
Stadium	**Gejala**	⇔	**Grade**	**Kategori**	**Gejala**
I	Asimptomatik	⇔	0	0	Asimptomatik
II	Klaudikasio intermiten	⇔	I	1	Klaudikasio ringan
			I	2	Klaudikasio Sedang
			I	3	Klaudikasio berat
III	Nyeri iskemik saat istirahat	⇔	II	4	Nyeri iskemik saat istirahat
IV	Ulserasi atau Gangren	⇔	III	5	Kehilangan jaringan ringan
			III	6	Kehilangan jaringan berat

Gambar 3. Gambaran klinis PAP tungkai bawah. Oklusi arteri tibialis posterior bagian proksimal (kiri) dan oklusi arteri tibialis anterior (kanan)

Selain anamnesis dan pemeriksaan fisik, untuk mendiagnosis LEAD diperlukan pemeriksaan objektif. Pemeriksaan ultrasonografi Doppler dengan menghitung *ankle brachial index* (ABI) sangat berguna untuk mengetahui adanya penyakit arteri perifer. Sering kali LEAD tidak ada keluhan klasik klaudikasio. Hal tersebut bisa terjadi karena penyempitan terbentuk perlahan-lahan dan sudah terbentuk kolateral. Untuk mengetahuinya diperlukan pemeriksaan sistem vaskular perifer, pengukuran tekanan darah segmental (pada setiap ekstremitas), pemeriksaan ultrasonografi doppler vaskular dan ABI pada setiap pasien yang berisiko penyakit arteri perifer.

***Ankle Brachial Index* (ABI).** Tes ini merupakan tes non invasif yang penting pada pasien yang dicurigai mengalami penyakit arteri perifer atau pasien yang berisiko tinggi terjadinya penyakit arteri perifer. Pemeriksaan ABI memiliki sensitivitas 79% dan spesifisitas 96% dalam mendiagnosis penyakit arteri perifer. Nilai ABI pada orang sehat berkisar 0,91-1,4. Nilai ABI <0.90 digunakan sebagai batas diagnosis penyakit arteri perifer. Nilai ABI 0.4-0.9 menunjukkan adanya penyakit arteri perifer ringan-sedang, dan nilai ABI ≤ 0.4 menunjukkan suatu penyakit arteri perifer berat. Pada kasus tertentu dimana terdapat kekakuan vaskular yang sering ditemukan pada pasien Diabetes Melitus dan pasien gagal ginjal, nilai ABI dapat berada di kisaran ≥ 1.4. Nilai ABI berkorelasi dengan tingkat keparahan LEAD di mana ABI <0.50 memiliki risiko tinggi amputasi.



Gambar 4. Contoh penghitungan *ankle brachial index*

Pemeriksaan dilakukan dengan memposisikan sphygmomanometer di atas pergelangan kaki dan instrumen doppler di distal untuk mengukur tekanan pada arteri dorsalis pedis dan posterior. Nilai tekanan arteri tertinggi pada pergelangan kaki (arteri tibialis posterior atau arteri dorsalis pedis) kemudian dibagi dengan tekanan tertinggi antara kedua lengan. Bila pada pemeriksaan didapatkan hasil ABI yang normal namun dicurigai atau memiliki faktor risiko untuk terjadinya LEAD, pemeriksaan ABI data diulangi setelah aktivitas. Pasien diminta untuk berjalan di treadmill dengan kecepatan 3.2km/jam dan kecuraman 10-20% sampai pasien merasakan klaudikasio. Bila terdapat kondisi di mana pasien tidak dapat dilakukan pemeriksaan ABI atau Nilai ABI >1,4 dapat dilakukan pemeriksaan *toe-brachial index*. Nilai *toe brachial index* <0.7 dinilai diagnostik untuk PAP.

Tes Treadmil. Pada pemeriksaan ini pasien diminta untuk berjalan di atas treadmill dengan kecepatan 3.2km/jam dan kecuraman 10-20% sampai pasien merasakan klaudikasio. Tes ini sangat bermanfaat untuk menilai efektivitas terapi (terapi latihan, obat, dan revaskularisasi). Tes ini juga dapat dilakukan di awal pada pasien yang dicurigai menderita LEAD dengan nilai ABI normal, juga untuk membedakan klaudikasio vaskular (penurunan tekanan darah setelah aktivitas) dan neurogenik (tekanan darah tetap). Pemeriksaan ini tidak dianjurkan pada pasien dengan penyakit jantung koroner yang bergejala, gagal jantung dekompensasi dan gangguan jalan.

Metode *Ultrasound*. Pemeriksaan *Duplex Ultrasound* (DUS) dapat memberikan informasi anatomi dan aliran darah (hemodinamik) pada arteri. Pemeriksaan ABI dan DUS cukup untuk menegakkan diagnosis dan menentukan tatalaksana yang sesuai untuk pasien dengan LEAD. Kelemahan dari DUS selain pemeriksaan membutuhkan pengalaman dan ketelitian pemeriksa, DUS juga tidak dapat memberikan gambaran penuh secara jelas dari arterial bila dibandingkan dengan pemeriksaan DSA (*Digital Subtraction Angiography*), CTA (*Computed Tomography Angiography*) atau MRA (*Magnetic Resonance Angiography*).

Pemeriksaan lain seperti CTA, MRA dan DSA dapat dilakukan sebagai pemeriksaan tambahan. Pemeriksaan-pemeriksaan tersebut memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dan dapat menggambarkan arteri dengan jelas, namun tidak seperti DUS, pemeriksaan-pemeriksaan tersebut tidak dapat memperlihatkan status hemodinamika arteri.

Pemeriksaan laboratorium untuk evaluasi kondisi hidrasi, kadar oksigen darah, fungsi ginjal, fungsi jantung dan kerusakan otot; hematokrit untuk melihat polisitemia, analisa urine untuk melihat protein serta pigmen untuk melihat mioglobin di urine. Kreatinin fosfokinase untuk menilai nekrosis otot. Pemeriksaan foto toraks untuk melihat kardiomegali. Elektrokardiografi untuk menilai aritmia atau kemungkinan infark lama. Ekokardiografi dimensi untuk menilai ukuran ruang jantung, fraksi ejeksi, kelainan katup, evaluasi gerak dinding ventrikel, mencari trombus atau tumor, defek septum atrial. Ultrasonografi abdomen untuk mencari aneurisma aorta abdominal.

Penatalaksanaan

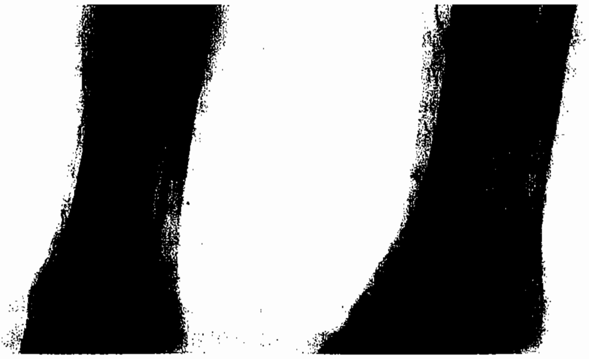
Semua pasien dengan PAP tungkai bawah berisiko mengalami kejadian kardiovaskular. Untuk itu, prevensi sekunder lebih difokuskan pada pasien PAP tungkai bawah. Penatalaksanaan konservatif pasien dengan klaudikasio intermiten bertujuan pada perbaikan gejala yang diukur dengan peningkatan jarak jalan dan kenyamanan pasien tanpa klaudikasio. Terapi konservatif terdiri dari terapi fisik dan farmakoterapi

Terapi fisik ditujukan untuk memperbaiki gejala dan meningkatkan kapasitas fisik. Pada umumnya latihan dilakukan 3 kali seminggu selama 3 bulan dengan durasi 20-60 menit. Terapi dilakukan secara progresif dan berkelanjutan. Dengan latihan fisik diharapkan adanya peningkatan aliran darah kolateral, perbaikan fungsi vasodilator endotel, respons inflamasi, metabolisme muskuloskeletal dan oksigenasi jaringan dan perbaikan viskositas darah.

Terapi farmakologi pada beberapa penelitian disinyalir dapat memperbaiki gejala pada klaudikasio. Obat yang paling banyak terbukti adalah *Citostazol* 100 mg dua kali/hari dan *Naftridrofuryl* 600mg/hari. Selain itu juga beberapa obat juga terbukti dapat menurunkan gejala kaludikasio seperti *Pentoxifyllin* (1,2 gram/hari), *Carnitine*, *Buflamedil*, obat penurun lipid, dan antiplatelet

Terapi endovaskular. Metode endovaskular telah banyak dikembangkan mengingat lebih rendahnya mortalitas dan morbiditas pada penggunaan metode endovaskular bila dibandingkan dengan bedah vaskular. Banyak institusi pengobatan yang menempatkan terapi endovaskular sebagai pilihan pertama terapi revaskularisasi kasus penyakit arteri perifer. Pemilihan terapi revaskularisasi didasarkan pada penelaahan masing-masing kasus dalam hal kecocokan anatomi, komorbiditas, sarana fasilitas kesehatan dan preferensi pasien. Kelemahan metode endovaskular ini adalah pada ketahanan jangka panjangnya bila dibandingkan dengan metode bedah vaskular. Patensi setelah terapi endovaskular terbaik adalah pada lesi-lesi arteri iliaka komunis dan tingkat patensi semakin menurun pada arteri yang semakin distal. Tingkat patensi juga berbanding terbalik dengan panjang lesi, lesi multipel dan difus, kualitas arteri *run-off* yang buruk dan penyakit komorbid yang ada terutama diabetes melitus dan gagal ginjal.

Teknologi balon perifer yang bersalut obat telah banyak dikembangkan walau masih memerlukan penelitian lanjutan. Pada beberapa kasus, teknik endovaskular dapat melakukan implantasi stent perifer. Tujuan utama prosedur pemasangan stent ini adalah untuk meningkatkan patensi jangka panjang atau meningkatkan hasil primer tindakan endovaskular yang kurang memuaskan seperti stenosis residual atau rekoil. Pemasangan stent harus diupayakan menjauhi daerah lipatan seperti daerah lutut dan segmen-segmen yang nantinya potensial dapat digunakan untuk lokasi *bypass* bila tindakan operasi diperlukan.

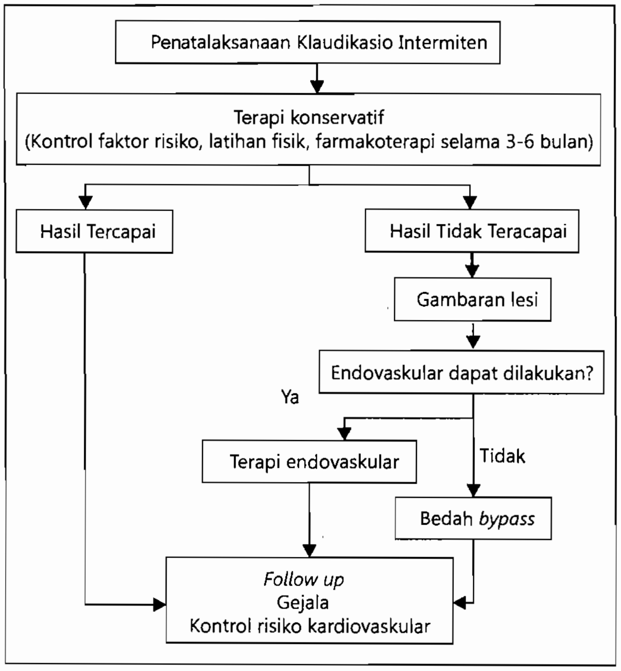


Gambar 5. Angiografi pada pasien dengan PAP arteri tibialis posterior sebelum dan setelah revaskularisasi dengan metode endovaskular

Terapi bedah vaskular. Beberapa merode pembedahan dapat dilakukan, namun metode yang paling umum digunakan adalah dengan *bypass*. Material yang digunakan dapat berupa graft autolog, prostetik ataupun autolog. Pada pasien dengan gangrene terinfeksi atau iskemia tungkai yang tidak dapat dikembalikan, amputasi merupakan pilihan yang terakhir.

PENATALAKSANAAN KLAUDIKASIO INTERMITEN

Penatalaksanaan klaudikasio intermiten meliputi kontrol faktor risiko untuk memperbaiki prognosis dan gejala. Pilihan terapi untuk meringankan gejala terdiri dari metode non invasif (terapi latihan dan medikamentosa) dan terapi revaskularisasi invasif. Terapi medikamentosa juga bertujuan untuk menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas terkait kardiovaskular. Pada pasien yang menjalani terapi latihan, ABI seharusnya dimonitor rutin, walaupun peningkatan fungsi yang substansial tidak segera mengikuti perubahan ABI yang signifikan. Pada kasus yang berat, terapi revaskularisasi invasif perlu dipertimbangkan. Perkembangan teknologi endovaskular membuat revaskularisasi ini menjadi pilihan untuk terapi klaudikasio yang berat. Pasien dengan lesi aorto-iliak dapat segera dipertimbangkan untuk revaskularisasi karena probabilitas perbaikan gejala yang rendah hanya dengan terapi non invasif. Teknik revaskularisasi operatif saat ini lebih banyak dicadangkan untuk lesi luas yang tidak memungkinkan lagi untuk terapi endovaskular.


Penatalaksanaan Klaudikasio Intermiten
Terapi konservatif
(Kontrol faktor risiko, latihan fisik, farmakoterapi selama 3-6 bulan)
Hasil Tercapai
Hasil Tidak Teracapai
Gambaran lesi
Endovaskular dapat dilakukan?
Ya
Terapi endovaskular
Tidak
Bedah bypass
Follow up
Gejala
Kontrol risiko kardiovaskular

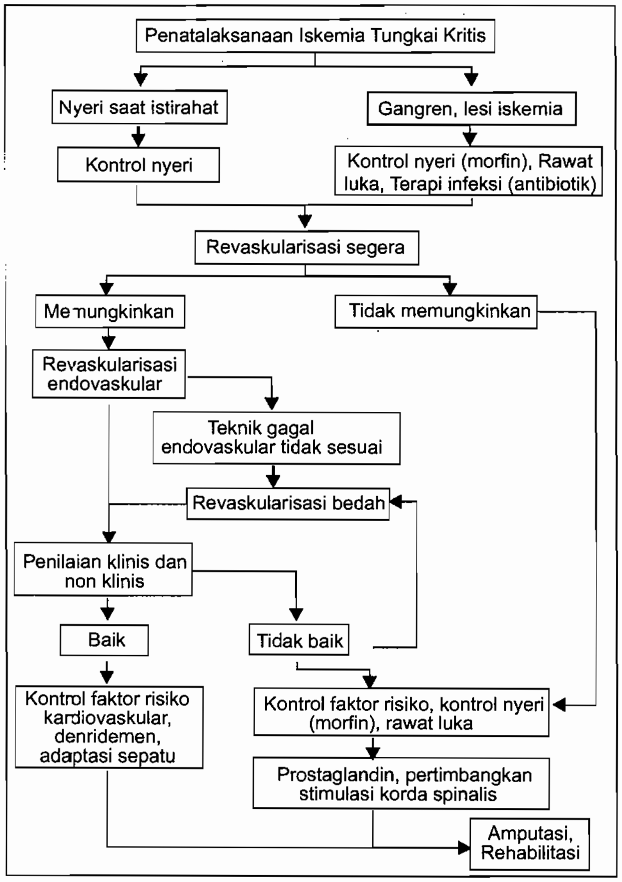
Gambar 6. Algoritme penatalaksanaan klaudikasio intermiten

ISKEMIA TUNGKAI KRITIS

Merupakan kondisi PAP tungkai bawah paling berat di mana didapatkan nyeri iskemik saat istirahat, lesi iskemik atau gangren dikarenakan penyakit obstruksi arteri. Tekanan pergelangan kaki <50 mmHg biasanya cukup untuk kriteria diagnosis. Pada pasien dengan lesi iskemia atau gangren, tekanan pergelangan kaki <70 mmHg cukup sebagai diagnosis. Pada kasus dengan kondisi kalsinosis medial, tekanan ibu jari (*toe pressure*) dibawah 30 mmHg dapat digunakan utnuk menggantikan tekanan ankle. Berbeda dengan iskemik tungkai akut, iskemia tungkai kritis bersifat kronis. Iskemia tungkai kritis merupakan salah satu indikator aterosklerosis berat yang meningkatkan risiko infark miokard, stroke dan kematian vaskular tiga kali lipat dibandingkan pasien dengan hanya klaudikasio intermiten.

Penatalaksanaan

Terapi komprehensif meliputi kontrol faktor risiko aterosklerosis, revaskularisasi, rawat luka, adaptasi sepatu, penanganan infeksi bila ada dan terapi rehabilitasi secara awal. Tujuan utama terapi adalah perbaikan arteri dan penyelamatan tungkai. Revaskularisasi dilakukan secara cepat tanpa penundaan bersamaan dengan pemberian terapi dasar (antiplatelet dan statin)


Penatalaksanaan Iskemia Tungkai Kritis
Nyeri saat istirahat
Gangren, lesi iskemia
Kontrol nyeri
Kontrol nyeri (morfin), Rawat luka, Terapi infeksi (antibiotik)
Revaskularisasi segera
Memungkinkan
Tidak memungkinkan
Revaskularisasi endovaskular
Teknik gagal endovaskular tidak sesuai
Revaskularisasi bedah
Penilaian klinis dan non klinis
Baik
Tidak baik
Kontrol faktor risiko kardiovaskular, denridemen, adaptasi sepatu
Kontrol faktor risiko, kontrol nyeri (morfin), rawat luka
Prostaglandin, pertimbangkan stimulasi korda spinalis
Amputasi, Rehabilitasi

Gambar 7. Algoritme penatalaksanaan iskemia tungkai kritis

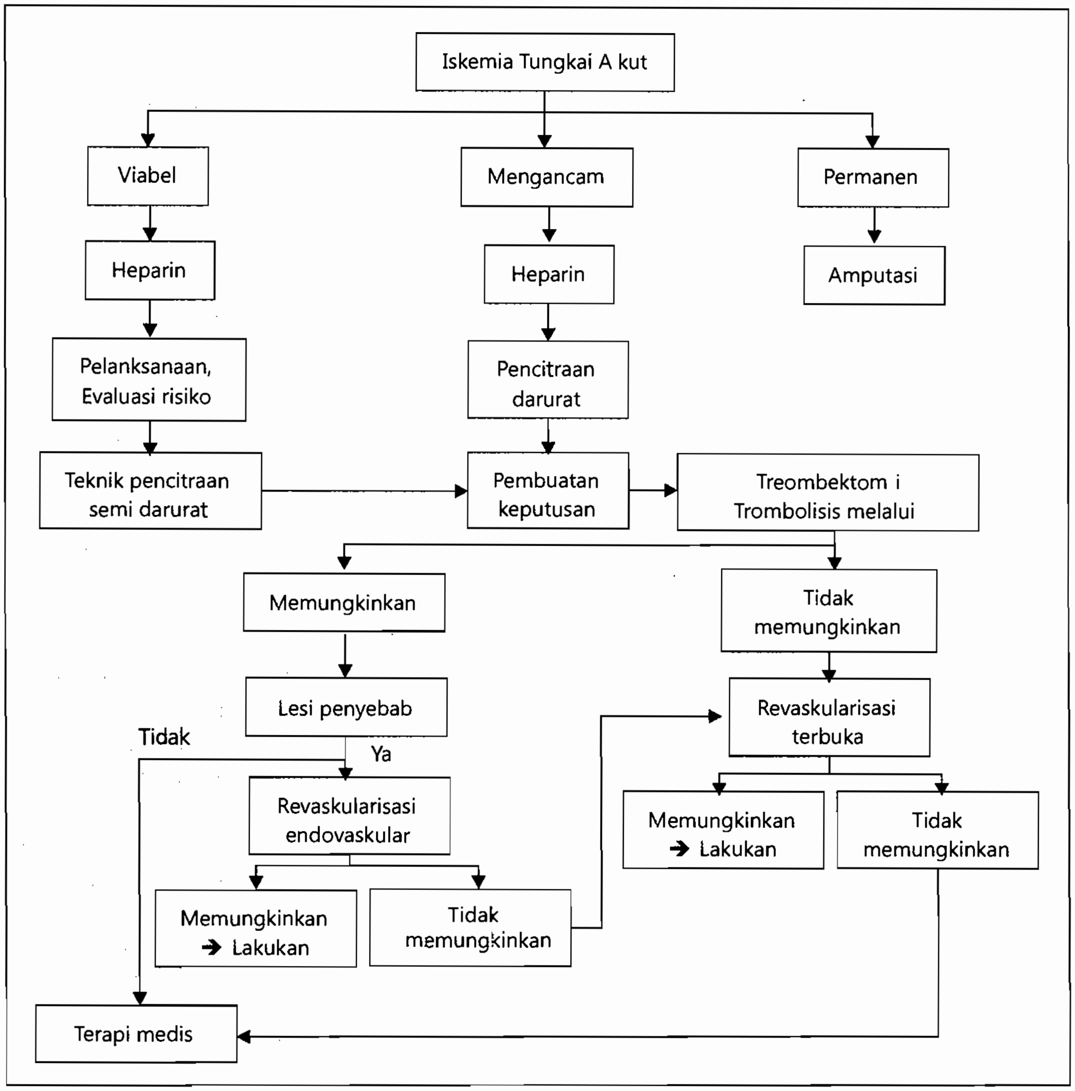
Revaskularisasi dapat dilakukan secara endovaskular maupun bedah terbuka. Endovaskular lebih diprioritaskan mengingat risiko komplikasi yang lebih rendah dibandingkan dengan bedah terbuka. Meskipun demikian bedah *bypass* dapat dijadikan rencana cadangan bila dibutuhkan seperti bila terjadi kegagalan pada pelaksanaan terapi endovaskular. Pada pasien yang tidak dapat dilakukan revaskularisasi, satu-satunya obat yang direkomendasikan adalah Prostaglandin 120ug/hari per oral atau 60ug/hari parenteral, namun efektivitasnya belum terbukti secara penuh. Selain itu dapat pula dilakukan stimulasi korda spinalis dan angiogenesis terapetik (terapi gen dan *stem cell*) namun belum ada uji acak mengengenai efikasi dan keamanannya.

ISKEMIA TUNGKAI AKUT

Iskemia tungkai akut adalah kondisi di mana terjadi penurunan mendadak perfusi tungkai yang biasa melibatkan trombus dan emboli. Trombus dapat berasal dari perkembangan penyakit arteri, diseksi aorta, *thrombus graft*, aneurisma, hiperkoagulabilitas, iatrogenik dan lainnya. Tingkat kegawatan pasien bergantung pada

Tabel 2. Klasifikasi Iskemia Tungkai Akut

Kelas	Katergori	Defisit Sensori	Defisit Motorik	Prognosis
I	Viabel	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada ancaman segera
IIA	Terancam Marginal	Tidak ada / Minimal (ibu jari)	Tidak ada	Dapat diselamatkan bila ditangani
IIB	Terancam	Lebih dari ibu jari	Ringan/Sedang	Dapat diselamatkan bila segera direvaskularisasi
III	Permanen	Anestesia jelas	Paralisis jelas	Kerusakan jaringan berat Amputasi


Iskemia Tungkai A kut
Viabel
Mengancam
Permanen
Heparin
Heparin
Amputasi
Pelanksanaan, Evaluasi risiko
Pencitraan darurat
Teknik pencitraan semi darurat
Pembuatan keputusan
Treombektom i Trombolisis melalui
Memungkinkan
Tidak memungkinkan
Lesi penyebab
Revaskularisasi terbuka
Tidak
Ya
Revaskularisasi endovaskular
Memungkinkan → Lakukan
Tidak memungkinkan
Memungkinkan → Lakukan
Tidak memungkinkan
Terapi medis

Gambar 8. Algoritme penatalaksanaan iskemia tungkai akut

Penatalaksanaan

Obat terpilih adalah heparin, sebab bekerja cepat dan cepat dimetabolisme. Dosis 100 – 200 unit/ kilogram berat badan bolus, diikuti 15 – 30 unit/ kilogram berat badan/ jam , jika perlu 300 unit/ kilogram berat badan bolus, diikuti 60 – 70 unit/ kilogram berat badan/ jam dengan infus kontinu. Dengan pemantauan APTT 1,5 – 2,5 kontrol atau waktu pembekuan darah. Penggunaan dosis tinggi dengan tujuan supaya distal penyumbatan pada daerah iskemia dan kolateral tidak terjadi pembekuan darah yang meluas.

Ekstremitas yang sudah tidak dapat diselamatkan biasanya membutuhkan amputasi. Penatalaksanaan berfokus pada penyelamatan tungkai atau paling tidak, membatasi ketinggian amputasi. Tungkai yang masih *viable* membutuhkan pencitraan segera serta pemeriksaaan komorbid. Namun pada kondisi kegawatan, angiografi bisa dilakukan tanpa pemeriksaan *ultrasound* sebelumnya untuk mencegah keterlambatan.

Modalitas revaskularisasi yang digunakan dapat berupa trombolitik menggunakan kateter perkutan, trombo-ekstraksi dan trombo-aspirasi (dengan atau tanpa trombolotik), serta bedah trombektomi dan *bypass*. Pemilihan metode didasarkan pada jenis sumbatan, lokasi, durasi iskemia, komorbiditas, risiko dan hasil terkait terapi. Trombolisis sistemik tidak memiliki peranan dalam penatalaksanaan pasien iskemia tungkai akut.

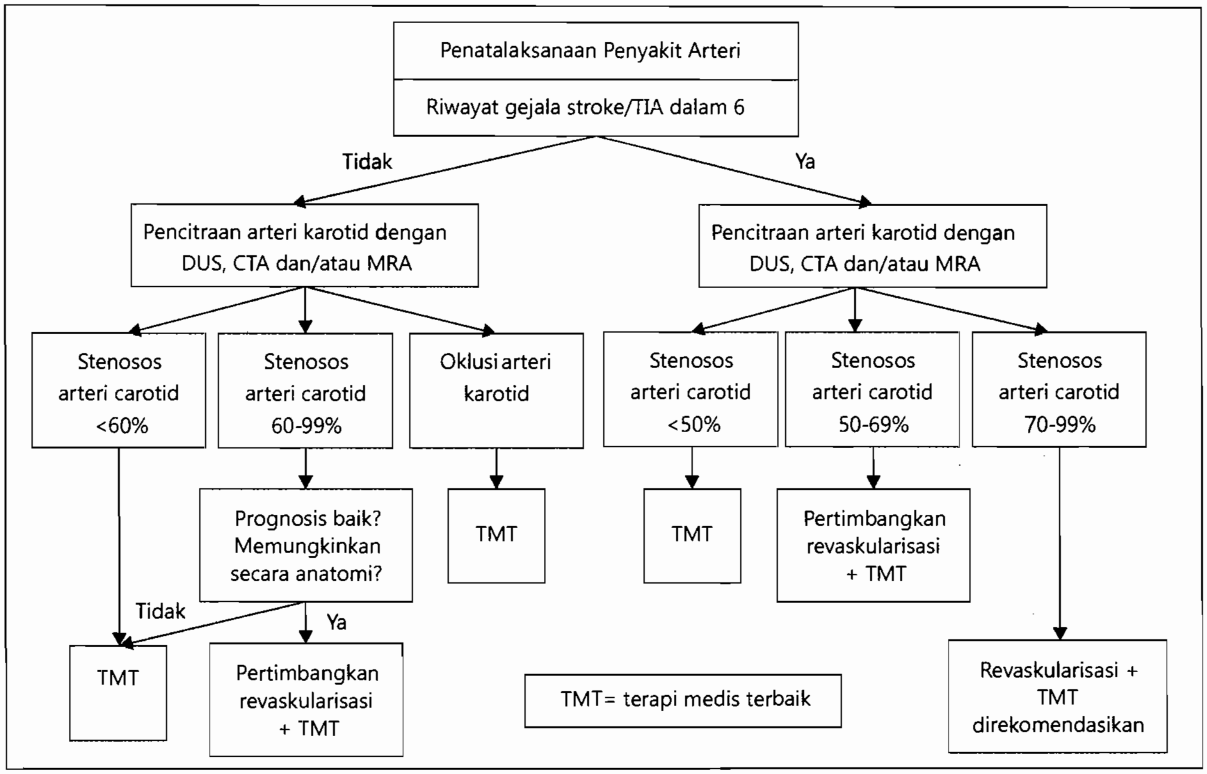
Teknik endovaskular merupakan terapi awal pilihan. Metode ini memiliki mortalitas dan morbiditas yang lebih rendah bila dibandingkan dengan bedah terbuka, khususnya pada pasien dengan komorbid berat, derajat keparahan yang sesuai. Hasil tindakan paling baik bila dilakukan pada pasien iskemi tungkai akut dalam 14 hari setelah gejala dan derajat keparahan awal (kelas II). Tindakan endovaskular yang biasa digunakan adalah pemberian agen trombolisis intratrombosis melalui kateter. Dapat juga digunakan alat untuk menyingkirkan trombus secara mekanik atau aspirasi.

Alternatif lain dapat dilakukan operasi dengan teknik embolektomi dengan balon *Fogarty* dengan anestesi lokal atau regional. Untuk penyakit aortoiliaka dan femoral-poplitea ditentukan oleh lokasi dan lamanya sumbatan dan kondisi pasien. Operasi tersebut dengan *bypass* aortobifemoral *bypass*, axillofemoral *bypass*, femoral-femoral *bypass* dan aortoiliak endarterektomi. Paling sedikit 24 jam pertama setelah operasi harus dirawat di ruang rawat intensif agar sirkulasi distal baik, waspada terhadap gangguan paru, jantung dan ginjal dapat diawasi.

Jika ditemukan tanda-tanda trombosis dan emboli berulang harus dilakukan operasi segera. Heparin diberikan sampai 48 – 72 jam dengan dosis tinggi yang direkomendasikan, kemudian dosis diturunkan sesuai kondisi pasien selama 7 hari dan dilanjutkan dengan antikoagulan oral atau heparin dosis rendah suntik subkutan.

PENYAKIT ARTERI KAROTIS EKSTRAKRANIAL DAN VERTEBRAL

Stroke iskemik merupakan salah satu permasalahan kesehatan utama di dunia sebagai penyebab pertama disabilitas jangka panjang dan salah satu penyebab kematian terbanyak. *Transient ischaemic attack* (TIA) didefinisikan sebafai defisit neurologis yang berlangsung selama 1-2 jam dan tidak lebih dari 24 jam. Kejadian stroke dan TIA meningkat seiring usia dan lebih berisiko


Penatalaksanaan Penyakit Arteri
Riwayat gejala stroke/TIA dalam 6
Tidak
Ya
Pencitraan arteri karotid dengan DUS, CTA dan/atau MRA
Pencitraan arteri karotid dengan DUS, CTA dan/atau MRA
Stenosos arteri carotid <60%
Stenosos arteri carotid 60-99%
Oklusi arteri karotid
Stenosos arteri carotid <50%
Stenosos arteri carotid 50-69%
Stenosos arteri carotid 70-99%
Prognosis baik? Memungkinkan secara anatomi?
TMT
TMT
Pertimbangkan revaskularisasi + TMT
Tidak
Ya
TMT
Pertimbangkan revaskularisasi + TMT
TMT= terapi medis terbaik
Revaskularisasi + TMT direkomendasikan

Gambar 9. Penatalaksanaan penyakit arteri karotid untuk terjadi pada perokok, penderita hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes, penyakit serebrovaskular, atrial fibrilasi dan kondisi penyebab emboli lainnya. Aterosklerosis pada arteri besar khususnya arteri karotis internal menyebabkan sekitar 20% seluruh kasus stroke iskemik. Untuk pembahasan ini, dikhususkan pada stenosis arteri karotis eksternal.

Keputusan untuk revaskularisasi pada pasien dengan stenosis arteri karotis didasarkan gambaran klinis terkait arteri carotid yang terkena, derajat stenosis serta umur, jenis kelamin, komorbiditas dan harapan hidup.

Evaluasi neurologis digunakan untuk membedakan oasien simptomatik dan asimptomatik. Manifestasi penyakit arteri karotis dapat dibagi hemosferik dan/ atau ocular (amaurosis fugax). Gejala iskemi hemisferik biasanya berupa kombinasi kelemahan, paralusis, baal, atau kesemutan pada area kontralateral arteri penyebab. Dapat pula terjadi afasia dan gangguan kepribadian serta kebutaan sementara atau permane, total atau parsial akibat sumbatan pada arteri retina.

Pada pasien dengan stroke atau TIA, pencitraan kepala harus segera dilakukan. CT *scan* dapat digunakan untuk membedakan stroke iskemik dan perdarahan. MRI dapat dilakukan, dan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi untuk mendeteksi iskemia otak. Pada pasien dengan stenosis arteri karotis, DUS digunakan untuk menilai derajat stenosis, morfologi plak, adanya penyakit intracranial, sierkulasi kolateral intracranial, adanya emboli asimptomatik dan patologi lain.

Manfaat antiplatelet dalam kejadian kerdiovaskular terkait aterosklerosis telah terbuki, meskipun belum ada kekhususan pada kasus penyakit arteri carotid, aspirin dosis rendah atau klopidogrel harus diberikan pada seluruh pasien dengan atau tanpa gejala. Statin diberikan pada pasien tanpa memandang konsentrasi kolesterol awal. Pemberian statin telah terbukti menurunkan risiko kematian dan stroke berulang pada penderita dengan stroke atau TIA.

PENYAKIT ARTERI EKSTREMITAS ATAS

Arteri subklavia dan trunkus brakiosepalika merupakan lokus minoris terjadinya aterosklerosis pada ekstremitas atas. Gambaran yang paling sering ditemukan adalah adanya perbedaan tekanan darah di kedua lengan sebesar ≥15mmHg. Gambaran tersebut seringkali ditemukan pada pasien asimptomatik. Bila terjadi iskemia pada lengan, maka pasien akan merasakan nyeri keram pada saat aktivitas atau disebut kaludikasio lengan. Pada kondisi yang lebih berat dapat terjadi nyeri istirahat dan gangren.

Bila trunkus brakiosepalik dan subklavia menimbulkan gejala, dapat terjadi *subclavian steal syndrome* di mana stenosis terjadi pada poksimal dari pangkal arteri vertebralis sehingga menyebabkan insufisiensi vertebrobasiler (pusing, vertigo, pandangan kabur, disfasia, disartia, kebingungan, hilangnya kesadaran, ataksia gangguan postural dan visual) yang dapat diperburuk dengan aktivitas lengan.

Diagnosis klinis iskemia tugkai atas didasarkan atas anamnesis dan pemeriksaan fisik di mana terdapat perbedaan tekanan darah lengan kanan dan kiri serta pemeriksaan pulsasi arteri aksila, brakial, radial dan ulnar. Ditemukannya defisit pulsasi, nyeri, kepucatan, parestesi dan penurunan suhu lengan membantu diagnosis iskemi lengan atas. Pemeriksaan DUS dapat membedakan stenosis dan oklusi serta menilai aliran darah

PENYAKIT ARTERI MESENTERIKA

Penyakit arteri mesenterika terjadi bila terjadi sumbatan pada salah satu cabang arteri mesenterika. Terjadi pada 1 dari 100.000 per tahunnya. Kematian dalam 5 tahun terjadi pada 40% pasien dan mencapai 86% bila ketiga arteri viseral utama terkena. Aterosklerosis merupakan patogenesis dari 95% kasus, sehingga dapat ditemukan

Tabel 3. Diagnosis Banding Iskemia Tungkai Atas dan Arteri yang Terpengaruh

Penyebab	Subklavia	Aksila	Brakial	Antebrakial	Palmar
Aterosklerosis	■				
Sindrom *thoracic outlet*	■				
Giant cell arteritis	■	■	■		
Takayasu arteritis	■	■			
Embolisme		■	■	■	■
Displasia fibromuskular		■			■
Penyakir *Buerger*				■	■
Ergotisme				■	■
Penyakit jaringan ikat				■	■
Obat sitotoksik, Diabetes, Hiperkoagulabilitas, Cryoglobinemia					■

penyakit aterosklerosis penyerta lainnya. Penyebab lainnya meliputi penyakit fibromuskularm sindrom Dunbar dan vaskulitis. Faktor predisposisi lainnya meliputihipertensi, diabetes mellitus, merokok dan hiperkolesterolemia.

Kebanyakan pasien bersifat asimptomatik, mengingat banyak cabang kolateral antara trunkus caeliacus, arteri mesenterika superior, arteri mesenterika inferior dan arteri mesenterika internal. Pasien biasa menunjukkan gejala angina abdomen yang ditandai dengan keram dan kolik perut yang sangat nyeri yang biasanya muncul setelah makan serta disertai gastropati iskemik (takut akan makanan, mual, muntah, diare, malabsorpsi, penurunan berat badan progresif).

Pemeriksaan paling penting pada penyakit arteri mesenterika adalah duplex ultrasound (DUS). Selain pemeriksaan rutin, juga dapat dilakukan tes post-prandial untuk melihat kecepatan dan turbulensi usus. Bila pemeriksaan dirasa belum cukup untuk mendiagnosis, dapat dilakukan pemeriksaan CTA dan MRA. Pemeriksaan tonometry gastrointestinal 24 jam dapat dilakukan untuk melihat adanya iskemia splanknik.

Modalitas terapi yang digunakan untuk revaskularisasi adalah operasi dan endovaskular. Terapi endovaskular telah menunjukkan hasil perioperative yang lebih baik dibandingkan dengan operasi terbuka. Pada hampir 100% kasus, nyeri akan membaik setelah tevaskulatisasi, meskipun kejadian stenosis berulang dapat terjadi (29-40%). Meskipun belum ada uji acak untuk membuktikannya, dual terapi dengan antiplatelet selama 4 minggu post tindakan dilanjutkan dengan aspirin jangka panjang telah menjadi standar terapi. Direkomendasikan *follow up* dengan DUS setiap 6-12 bulan.

PENYAKIT ARTERI RENALIS

Penyakit arteri renalis terkait erat dengan aterosklerosis (90%) pada ostium dan sepertiga proksima arteri renalis utama dan aorta perirenal. Kejadian penyakit bertambah risikonya seiring pertambahan usia, hipertensi, diabetes mellitus, penyakit ginjal penyakit aortoiliak dan penyakit jantung kotoner. Sekitar 80% pasien degnan penyakit arteri renalis meninggal karena kejadian kardiovaskular

Tanda klinis utama meliputi adanya hipertensi refrakter, gagal ginjal yang tidak dapat dijelaskan, dan/atau edema pulmonal. Sumbatan menyebabkan hipoperfusi yang akan mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron dan menyebabkan hipertensi atau memperparah hipertensi yang sudah ada pada pasien. Nefropati iskemik dapat terjadi tidak hanya karena hipoperfusi, namun juga adanya mikroemboli dan menyebabkan gangguan kapasitas filtrasi. Kematian pada penyakit arteri renalis meningkat seiring dengan penurunan GFR. Penyakit arteri renalis dapat juga bersifat asimptomatik dan terjadi pada 3-6 persen individu normotensif.

Tabel 4. Gambaran Klinis Penyakit Arteri Renalis

Tanda Klinis
Onset hipertensi <30 tahun dan >55 tahun
Hipertensi dengan hipokelmia
Hipertensi dan bruit abdomen
Hipertensi progresif
Hipertensi resisten
Hipertensi malignan
Azotemia baru atau perbrurkan fungsi ginjal dengan pemberian ACE inhibitor atau ARB
Hipertrofi ginjal yang tidak terjelaskan
Gagal ginjal yang tidak terjelaskan

Diagnosis penyakit arteri renalis didasarkan pada pemeriksaan fisik dalam menyingkirkan penyebab lain hipertensi sekunder. Pemeriksaan penunjung yang pertama harus dilakukan adalah *Duplex Ultrasound* untuk menilai aterosklerosis dan derajat stenosis, turbulensi, serta pola fisiologi seperti kecepatan aliran dan resistensi vascular. Pemeriksaan CTA dan MRA memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang tingi namun penggunaan kontras pada kasus ini harus dipertimbangkan terlebih dahulu. CTA dan MRA dapat dilakukan pada pasien dengan bersihan kreatinin >60mL/menit dan >30 mL/menit secara berurutan.

Penanganan pasien meliputi penanganan arteri perifer secara umum dan pencegahan aterosklerosis dan secara khusus pada kontol tekanan darah dan menjaga fungsi ginjal. *ACE inhibitors* dan *calcium channel blockers* direkomendasikan untuk menangani hipertensi pada penyakit arteri renalis serta menghambat perkembangan gangguan ginjal. Yang harus diperhatikan adalah ACE inhibitors dapat menurunkan tekanan hidrostatik kapiler glomerulus menyebabkan penurunan GFR dan peningkatan kreatinin serum sehingga dikontraindikasikan pada penyakit arteri renalis bilateral. Penurunan GFR yang signifikan merupakan indikasi untuk dilakukannya revaskularisasi. Obat-obat antihipertensi lain seperti *thiazides, hydralazine, angiotensin II receptor blockers, dan beta blockers* dapt digunakan juga unutk mencapai target tekanan darah.

Keputusan untuk melakukan revaskularisasi didsarkan atas harapan hidup, komorbiditas, kualitas kontrol tekanan dara dan fungsi ginjal. Revaskularisasi arteri renalis dapat memperbaiki fungsi ginjal dan tekanan darah dengan segera. Namun tetap ada risiko terjadinya perburukan mortalitas dan mobiditas pada sebagian kecil pasien. Untuk itu, revaskularisasi arteri renalis direkomendasikan pada pasien dengan stenosis yang signifikan secara fungsi dan anatomi pada kasus tetentu seperti terjadinya edema pulmonal atau gagal ginjal kongestif dengan fungsi ventrikel kanan yang baik atau pada pasien iskemia ginjal akut.

REFERENSI

Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Managemt of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACFF/AHA Guidelines Recommendations): A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013.

Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis, epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287; 2570 – 81.

Bennet PC, Siverman S, Gill PS, Lip GYH. Ethnicity and Peripheral Artery Disease. Q J Med. 2009; 102: 3-16

Creager MA, Dzau VJ. Vascular diseases of extremities, In Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. Kasper DL et al (ed) ; NY: McGraw-Hill; 2005.p.1486-94.

Creager MA, Libby P. Peripheral arterial diseases, In Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Braunwald, Zipes, Libby (ed); WB Saunders Company; 2001.p. 1457-78

Gaylis H. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2002; 287; 313 – 16.

Gey DC, Lesho EP, Manngold J. Management of peripheral arterial disease. American Family Physician 2004;Feb;1-12.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin AJ, Berry, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2013; 127: e6-e245.

Holcroft JW. Blaisdell FW. Acute arterial insuffisiency In : Vascular Surgery Principles and Practice, 2nd ed, Veith FJ et al (ed). NY, McGraw-Hill, 1994; 381-87.

Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med.2001;344;1608-21.

Iida O,Uematsu M, Terasgi H. The Angiosome Concept. 2010

Jackson MR. Clagett P, Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. CHEST 2001; 119; 283 – 99.

Mandell BF, Hoffman GS. Rheumatic diseases and the cardiovascular system, In Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Braunwald, Zipes, Libby (ed); WB Saunders Company; 2001.p 2199 – 208.

Ouriel K. Detection of peripheral arterial disease in primary care. JAMA 2001; 286: 1380 – 1.

Rosenfield K, Vale PR, Isner JM, Disease of peripheral vessels, In Textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. Topcl EJ et al (ed); Philadelphia: Lippincott Williams R Wilkins; 2002.p. 2109-37.

Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D. Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. EurHeart 2011; 32: 2851906-.

198

PENYAKIT VASKULAR SPLANGNIK

Syadra Bardiman Rasyad

PENDAHULUAN

Penyakit vaskular mesenterika (PVM) merupakan suatu masalah yang serius dan sering terjadi, dapat bersifat fatal hingga menyebabkan kematian, baik yang disebabkan oleh sumbatan secara anatomis dari makrovaskular mesenterika maupun vasospasme patofisiologis pada tingkat mikrovaskular. Dengan makin baik dan majunya penatalaksanaan dari pasien yang sakit parah dengan berbagai penyebab apapun pada saat ini, maka didapatkan pula proporsi yang lebih besar dari pasien yang diketahui dengan diagnosis PVM yang jelas dan terjadi secara mendadak.

Pemahaman, pengenalan dan penalatalaksanaan yang tepat dari PVM selanjutnya menjadi penting.

DEFINISI

Penyakit vaskular mesenterika adalah suatu keadaan insufisiensi vaskular mesenterika yang terjadi karena aliran darah ke satu atau lebih organ gastrointestinal berkurang untuk mempertahankan kebutuhan nutrisinya. Biasanya keadaan ini merupakan akibat pengurangan pada aliran darah splangnik atau iskemi splangnik, tetapi pada beberapa kasus keadaan ini disebabkan oleh suatu peningkatan kebutuhan nutrisi sekunder terhadap suatu keadaan hipermetabolik yang hebat seperti misalnya pada sepsis.

KLASIFIKASI

Klasifikasi PVM yang ada pada saat ini dibuat berdasarkan anatomi dan etiologinya. Secara anatomi, sindrom klinik yang berhubungan dengan iskemi splangnik tidak hanya mencakup iskemi usus halus dan iskemi usus besar (kolitis iskemi), tetapi juga lambung (gastritis erosi akut=stres), hati (hepatitis iskemi), pankreas (pankreatitis iskemi) dan kandung empedu (beberapa bentuk dari kolesistitis akalkulosa) (Tabel 1).

Klasifikasi PVM berdasar etiologi (Tabel 2). Seringkali PVM secara akut disebabkan oleh suatu penghentian aliran masuk arteri dan juga seringkali sekunder terhadap embolus arteri mesenterika superior (AMS) atau salah satu dari cabang utamanya. Insufisiensi arteri mesenterika kronis dapat bermanifestasi secara klinis seperti angina usus.

Tabel 1. Klasifikasi Anatomis pada Sindrom Iskemi Splangnik

Organ	Keadaan
Usus halus	Iskemi mesenterika
Usus besar	Kolitis iskemi
Lambung	Gastritis erosif (stres) akut
Hepar	Hepatitis iskemi
Pankreas	Pankreatitis iskemi
Kandung empedu	Kolesistitis akalkulosa

Tabel 2. Penyebab dari Iskemi Mesenterika

Sumbatan

Arteri
- Akut
  Global (trombosis atau emboli)
  Segmental (biasanya emboli)
- Kronik
  Angina usus (biasanya aterosklerotik)

Vena (trombosis akut)
Strangulasi (segmental, secara predominan pada sistem venosa)

Non-sumbatan

Iskemi mesenterika bukan sumbatan
(*nonocclusive mesenteric ischemia* = IMNO)
Enterokolitis nekrotisasi neonatal
(*neonatal necrotizing enterocolitis* = NNE)

Keadaan ini hampir selalu menunjukkan iskemi global dari jaringan pembuluh darah mesenterika, biasanya akibat sumbatan setidak-tidaknya 2 dari 3 pembuluh darah splangnik utama; arteri seliaka, arteri mesenterika superior dan arteri mesenterika inferior. Disini aliran darah mungkin cukup untuk mempertahan kan kebutuhan metabolik yang minimal, tetapi tidak cukup untuk memenuhi peningkatan kebutuhan metabolik yang lebih besar pada suatu kegiatan yang lebih berat seperti misalnya pada olah raga.

Sumbatan vena jarang terjadi, biasanya sebagai akibat trombosis akut. Keadaan ini dapat menyebabkan suatu keparahan klinis, berkisar dari episode yang sembuh sendiri sampai kejadian yang lebih berat.

Bentuk yang paling sering dari iskemi mesenterika adalah sumbatan karena penjepitan usus halus, biasanya akibat suatu pita yang lengket. Pada sebagian besar laporan dari pasien yang dioperasi terhadap sumbatan usus halus secara menyeluruh, penjepitan terjadi pada 20-40%.

Iskemi mesenterika non-oklusif (IMNO) merupakan suatu kejadian klinis dan patologis yang berbeda akibat vasokontsriksi splangnik dalam respons terhadap syok kardiogenik atau hipovolumik, dan kemungkinan bentuk lain dari stres fisiologis sistemis yang hebat. Pada orang dewasa, vasospasme mesenterika ini juga dapat mencetuskan iskemi mesenterika akut, terutama bila ini tumpang tindih dengan keberadaan suatu sumbatan pembuluh darah kronis sebelumnya yang tanpa gejala.

Enterokolitis nekrotisasi neonatal (ENN), merupakan suatu keadaan kompleks dan belum dipahami benar, yang terjadi secara predominan pada bayi prematur akibat stres fisiologis yang hebat, dan kemungkinan merupakan suatu manifestasi yang unik dari iskemi mesenterika non-oklusif. Meskipun etiologi dari keadaan ini multifaktor, ada bukti bahwa iskemi usus vasospatik mempunyai peranan yang penting.

MEKANISME CIDERA USUS ISKEMI

Iskemi telah lama dianggap sebagai mekanisme utama dari cidera organ splangnik yang terjadi akibat hipoperfusi mesenterika. Pada tahun-tahun terakhir, sejumlah mekanisme lain telah ditemukan yang juga berperan penting. Ini mencakup metabolit oksigen yang toksik, netrofil, protease lumenal yang toksik, bakteria dan toksin.

Cidera Hipoksia

Hipoksia itu sendiri dapat secara bermakna memberikan andil terhadap cidera yang terlihat setelah iskemi. Beberapa penelitian membuktikan bahwa kejadian yang penting adalah gangguan dari konsumsi oksigen (hipoksia pada bed vaskular yang mengalami perfusi), bukan pengurangan dari aliran.

Tingkatan Cidera

Tingkatan dari cidera terjadi dari lapisan yang paling superfisial dari dinding usus (puncak villus) sampai lapisan yang yang lebih dalam (muskularis propria). Iskemi yang lebih hebat atau lebih lama menyebabkan edema subepitelial, diikuti dengan pelepasan yang sebenarnya dari sel epitel, yang dimulai dari puncak villus. Bahkan dengan iskemi yang lebih lama menyebabkan nekrosis mukosa secara keseluruhan, diikuti oleh kerusakan lapisan submukosa, dan akhirnya muskularis propria, menyebabkan nekrosis transmural.

Cidera Reperfusi

Meskipun hipoksia berperan dalam organ yang mengalami cidera selama hipoperfusi (berkurangnya suplai darah ke organ) yang menyebabkan iskemi, kebanyakan cidera tetap bertahan tidak hanya selama periode iskemi itu sendiri, tetapi juga selama reperfusi (kembali normalnya suplai darah ke organ). Meskipun oksigen tidak ada selama iskemi, tapi tiba-tiba secara mendadak menjadi berlebihan pada saat reperfusi.

Sejumlah penelitian telah menunjuk kan bahwa blokade dari metabolit oksigen toksik secara bermakna memperbaiki cidera pasca iskemi.

Faktor-Faktor Toksik pada Lumen

Fungsi utama dari saluran cerna adalah mencerna dan mengabsorpsi jaringan binatang dan tumbuhan yang ditelan atau tertelan. Untuk memungkinkan proses ini, sejumlah substansi korosif yang kuat disekresikan kedalam lumen, tapi zat ini juga dapat menyebabkan cidera jaringan lokal dan sistemik bila barier epitel usus rusak. Faktor ini mencakup asam hidroklorida, garam empedu, bakteri, toksin bakteri, protease dan sistem enzim pencernaan lainnya.

Penyembuhan Pasca Cidera Iskemi

Penyembuhan jaringan pasca cidera iskemi ditentukan oleh patensi mikrovaskulatur dari usus. Jika iskemi terjadi cukup lama dengan suatu cidera mikrovaskular dan konsekuensi terjadinya trombosis, maka akan terjadi nekrosis progresif permanen yang menyebabkan kehilangan integritas dari propria muskularis dan menyebabkan kehilangan integritas dinding usus. Pemberian antikoagulan pra-pengobatan dapat mencegah pembentukan trombosis, usus kecil dapat mentolerir iskemi yang terjadi yang kemudian disusul dengan penyembuhan lebih cepat dan sempurna. Data juga menunjukkan bahwa migrasi sel mukosa memberikan perbaikan secara bermakna terhadap mukosa setelah iskemi.

PENGARUH SISTEMIK DARI ISKEMI USUS

Hemodinamik

Volume sirkulasi splangnik dewasa mengandung kira-kira 1400 ml atau 30% dari volume darah sirkulasi, hingga jika terjadi gangguan distribusi volume darah splangnik akan memberikan efek sistemik yang penting.

Pada keadaan syok, respons tahanan vaskular utama dari tubuh secara keseluruhan dimediator di usus. Respons ini merupakan salah satu dari cara yang penting dimana tekanan darah sistemik dipertahankan. Konstriksi pembuluh darah vena pasca kapiler secara efektif menurunkan volume dari pengumpulan darah pada bed splangnik. Hasilnya adalah suatu "autotransfusi" yang meningkatkan pre-load jantung dan bertindak mempertahankan curah jantung. Mekanisme hemodinamik ini, sebagian besar dimediator oleh sistem saraf simpatis, yang bertindak sebagai baris pertama dari pertahanan terhadap hipovolumea akut.

Mediator Sirkulasi yang Berasal dari Splangnik (Faktor Toksik yang Didapat Dari Usus)

Perhatian besar difokuskan pada peranan saluran cerna dalam mempertahankan status hipermetabolik yang terlihat pada pasien dengan stres hebat dan pasien pasca operasi. Karena barier mukosa usus gagal, banyak faktor yang berasal dari usus masuk kedalam aliran limfe, portal dan kemungkinan sirkulasi sistemik. Konsekuensinya bukan hanya gangguan hemodinamik sistemik tetapi juga cidera organ non-splangnik yang jauh.

Toksin bakteri dan bakteri. Seperti dibicarakan, bakteri intrinsik dapat mengalami translokasi dari lumen usus ke dinding usus, nodus limfatikus mesenterika, hati dan portal dan bahkan sirkulasi sistemik. Patofisiologi awal suatu kebocoran endotoksin lebih mungkin, daripada translokasi bakteri itu sendiri. Pada penelitian hewan dan manusia yang sakit kritis menunjukkan bahwa endotoksin portal, dan juga endotoksin level sistemik sangat meningkat. Dari semua temuan ini menyokong hipotesis dimana bakteri usus normal kemungkinan berhubungan dengan efek fatal dari iskemi usus.

Mediator peradangan yang berasal dari usus lainnya. Cidera iskemi dapat menyebabkan pelepasan sejumlah mediator peradangan sistemik yang dapat memberikan andil terhadap cidera organ yang jauh. Model penelitian yang paling banyak adalah pada sindrom distres pernapasan pada orang dewasa (ARDS=*adult respiratory dystress syndrome*), dimana metabolit oksigen toksik dan komplemen fragmen (terutama C5a) telah diambil untuk mediator cidera ini.

Metabolit asam arakidonat juga telah digunakan pada efek sistemik dari cidera iskemi usus. Jelas bahwa cidera usus lokal secara sistemik dapat menyebabkan cidera organ yang jauh.

SINDROM ISKEMI SPLANGNIK

Gastritis Stres Erosi Akut

Etiologi dan patofisiologi. Pada beberapa pasien yang menderita stres fisiologis berat (hipotensi, trauma multipel, luka bakar luas), erosi akut pada mukosa lambung sering terjadi dalam beberapa jam, tetapi biasanya beberapa hari setelah kejadian akut. Penelitian endoskopis pada pasien-pasien perawatan intensif dengan penyakit kritis menunjukkan 100% terjadinya ulkus mukosa. Sebagian besar dari lesi ini hilang dalam 7–17 hari, tetapi perdarahan masif dapat terjadi jika terjadi erosi.

Meskipun etiologi dari ulkus stres bersifat multifaktor, pengurangan aliran darah mukosa lambung tampaknya merupakan faktor utama yang mendasarinya. Mekanisme yang sebenarnya dari iskemi yang dapat menyebabkan mukosa lambung mengalami ulkus belum diketahui dengan jelas. Metabolit oksigen toksik (radikal bebas) yang mengatur perfusi tampaknya berperan penting. Beberapa prostaglandin kemungkinan bersifat protektif. Konsekuensi dari iskemi ini adalah kehilangan resistensi mukosa terhadap difusi kembali asam. Iskemi mukosa dapat diperberat oleh keberadaan asam intralumen sehingga dapat meningkatkan cidera, tapi sebaliknya apabila pH intragastrik dapat dipertahankan diatas 4.0 maka akan menurunkan insiden perdarahan dan angka kematian.

Secara patologis, lesi awal akan terlihat sebagai suatu area fokal hiperemia dan warna pucat pada fundus yang kemudian berkembang menjadi suatu lesi erosi yang sebenarnya. Lesi dapat juga terjadi pada antrum dan duodenum tetapi biasanya tidak begitu luas.

Epidemiologi. Ulkus stres biasanya terjadi pada suatu perawatan intensif dalam jangka waktu yang lama setelah trauma hebat, perdarahan, syok kardiogenik, luka bakar hebat atau stres fisiologis hebat lainnya. Ulkus stres seharusnya dibedakan dari cidera mukosa yang terlihat setelah cidera neurologis atau minum obat. Ulkus *Cushing* terjadi dengan cidera neurologis yang secara klinis dan patofisiologis berbeda dari ulkus stres yang cenderung merupakan ulkus tunggal yang terjadi pada kurvatura mayor dari lambung, dan sering dihubungkan dengan hipersekresi asam yang masif atau perforasi. Sebaliknya, lesi dari ulkus stres sering multiple, bergelanggang dan berbatas tegas, biasanya terletak pada fundus lambung dan kadang-kadang terdapat juga ulkus yang sama pada antrum dan duodenum. Ulkus ini paling sering dihubungkan dengan perdarahan daripada perforasi.

Ulkus *Curling*, dihubungkan dengan cidera luka bakar, yang secara patofisiologis mirip dengan ulkus stres pada pasien yang bukan luka bakar.

Gambaran Klinis

Meskipun lesi ini dapat ditunjukkan secara endoskopis pada pasien yang sakit sangat parah, manifestasi klinik yang sebenarnya jarang. Perdarahan gastrointestinal bagian atas merupakan komplikasi dari ulkus stres yang paling ditakuti oleh dokter. Meskipun tes guaiac-positif didapati pada 15% dari aspirat lambung pasien ICU, namun secara klinis kejadian perdarahan bermakna yang memerlukan transfusi, terjadi kurang dari 3%. Biasanya perdarahan baru terjadi setelah beberapa hari dirumah sakit. Kemungkinan ini disebabkan karena fungsi gastrointestinal kembali normal yang berarti normalnya kembali sekresi asam pada pasien yang mulai sembuh dari penyakit kritis. Hal ini dapat dilihat pada selang nasogastrik yang berwarna merah gelap dengan konsistensi guaiac-positif. Dengan pengobatan medis yang adekuat (H2 bloker, antasida atau sukralfat) sebagian kasus sembuh spontan. Tapi kadang-kadang perdarahan tidak bisa berhenti dan mengancam kehidupan, hal ini tentunya memerlukan pengobatan yang lebih spesifik.

Pengobatan

Penatalaksanaan progressif termasuk normalisasi hemodinamik, pembilasan dengan NaCl dan netralisasi asam. Setiap usaha dilakukan dengan prinsip untuk mempertahankan volume sirkulasi darah yang adekuat, mencegah syok dan hipotensi, dan mengobati sepsis yang mana semua upaya tersebut dilakukan untuk mencegah memberatnya iskemi mukosa gaster. Netralisasi asam lambung dengan antasid, blokade reseptor histamin atau penghambat pompa proton terbukti efektif. Pada pH lambung diatas 5,99% asam lambung dibuffer dan aktivitas enzim digestif pepsin secara efektif dihambat. Sebagaian besar pasien perdarahannya berhenti dengan pengobatan yang relatif sederhana ini dan beberapa penelitian menunjukkan penurunan yang bermakna insiden perdarahan klinis dengan cara ini.

Jika perdarahan terus berlanjut, dapat dilakukan cara non-operatif lainnya, seperti koagulasi dengan endoskopi atau infus vasopressin (pitressin) dengan arteriografi, atau bahkan embolisasi. Dengan cara tersebut 80–90% dari pasien dapat dihentikan perdarahannya. Sisanya adalah sejumlah kecil pasien yang gagal dihentikan perdarahannya walaupun telah dilakukan penatalaksanaan non-operatif agresif. Tindakan operasi membawa mortalitas yang tinggi (30%) dan seharusnya dilakukan hanya setelah semua usaha pada cara non-operatif gagal. Bila tidak dapat dihindari, seharusnya segera dilakukan tindakan operasi berupa gastrektomi total.

Prognosis

Prognosis pasien ini adalah jelek, tetapi lebih berhubungan dengan penyakit yang mendasarinya daripada ulkus gaster itu sendiri. Lebih dari 80% berhasil dikontrol dengan pengobatan konservatif dan 80% dari sisanya yang 20% terkontrol secara berhasil dengan pengobatan yang lebih invasif, tetapi non-operatif. Dengan demikian hanya kira-kira 10% dari pasien dengan masalah ini mengalami dampak yang fatal dari perdarahan ulkus stres.

Pankreatitis Iskemi

Etiologi dan patofisiologi. Pankreatitis iskemi didefisinisikan sebagai pankreatitis akut yang berkembang setelah suatu periode gangguan pada sirkulasi, bila tidak ada faktor predisposisi lain yang ditemukan. Iskemi splangnik yang terjadi pada pasien syok atau hipotensi telah diimplikasikan pada permulaan dari beberapa kasus penyakit pankreas klinik.

Ada beberapa faktor etiologi dari pankreatitis iskemi, yaitu hipovolumia, tromboemboli, vasokonstriksi splangnik sekunder terhadap pelepasan pressor, diuretik, atheroemboli, hiperkalsemia, trauma operasi dan syok elektrik. Pintas jantung-paru (CPB = *cardiopulmonary bypass*) adalah faktor predisposisi terhadap pankreatitis, dikarenakan aliran rendah, perfusi non pulsatil, hipotermia dan sludging vena. Meskipun tidak ada penelitian yang dipublikasikan langsung mengevaluasi peranan dari vasopressor pada etiologi pankreatitis iskemi , aksis renin-angiotensin sangat diaktivasi oleh perfusi non pulsatil dari CPB yang dihubungkan paling umum dengan pankreatitis iskemi.

Secara patologi, temuan yang paling umum adalah hiperemia, bruising, perdarahan mikroskopis, fokal nekrosis dan edema interstitiel yang ditemukan postmortem pada pankreas pasien yang meninggal karena syok.

Epidemiologi. Pasien yang berisiko terhadap pankreatitis iskemi adalah mereka yang mengalami periode syok menetap dan selanjutnya mendapat resusitasi. Meskipun insiden biokimia dari pankreatitis (terutama hiperamilasemia) setelah hipotensi yang bermakna mungkin mendekati 80%, manifestasi klinik dari penyakit terlihat pada lebih sedikit pasien. Lagipula, pasien yang mengalami CPB risikonya meningkat untuk pankreatitis pasca operasi, dengan sebanyak 4% dari mortalitas yang terlihat setelah operasi jantung yang berhubungan dengan komplikasi ini. Hiperamilasemia terlihat pada separuh pasien yang mendapat CPB, tetapi pada beberapa analisis kasus dari isoenzim amilase menghasilkan bahwa pada proporsi yang bermakna peningkatan ini disebabkan oleh peningkatan level dari amilase salivarius. Penelitian lain menunjukkan hubungan yang baik antara total serum amilase dengan manifestasi klinik pankreatitis.

Gambaran Klinik. Beberapa pasien dengan pankreatitis iskemi adalah asimptomatik dan dibuktikan hanya dengan otopsi mengalami pankreatitis. Gejala yang paling sering adalah nyeri abdomen dan nausea. Distensi lambung dan ileus dapat terjadi beberapa hari setelah syok. Demam derajat rendah mungkin juga ada, tetapi tidak spesifik. Walaupun jarang, keadaan dapat berkembang menjadi pankreatitis fulminan, nekrosis pankreatitis dan bahkan pembentukan abses.

Diagnosis. Diagnosis pankreatitis iskemi sulit ditegakkan. Hiperamilasemia merupakan temuan laboratorium yang paling umum, sering pertama kali tampak 24-48 jam setelah periode syok. Peningkatan amilase tidak jarang setelah syok, namun tidak spesifik untuk pankreatitis. Analisis dari isoenzim amilase dan pankreatik amilase mungkin bermanfaat. Demam dan lekositosis dapat terjadi dan ahli klinik harus membedakan keadaan ini dari krisis intra abdominal, seperti iskemi atau perforasi usus.

Pemakaian rutin dari *CT scan* generasi baru dengan dan tanpa kontras intravena membantu dalam menegakkan diagnosa pankreatitis. Seringkali, diagnosis ditegakkan dengan laparotomi atau autopsi.

Pengobatan. Seperti halnya pankreatitis yang disebabkan oleh etiologi yang lebih umum, pengobatan untuk pakreatitis iskemi tidak spesifik dan kebanyakan suportif. Istirahat usus (puasa), dekompresi lambung (selang nasogastrik) dan nutrisi parenteral kemungkinan menguntungkan. Pada kasus yang berat, antibiotik dianjurkan, meskipun trial kontrol pada pasien dengan bentuk yang lebih kontroversial dari pankreatitis ringan gagal menunjukkan keuntungan dari pemakaian antibiotik profilaksis. Seperti pada sindrom iskemi splangnik lainnya, pengobatan lebih ditujukan pada penurunan penyebab yang potensial dari vasokonstriksi splangnik. Dengan kontrol dari penyakit yang mendasarinya, sebagian besar pasien sembuh tanpa gejala sisa yang berarti.

Kolitis Iskemi

Etiologi dan patofisiologi. Kolitis iskemi semakin banyak diketahui sejak tahun 1960 dengan perkembangan dari pada operasi aneurisma aorta. Penyakit iskemi kolon dapat terjadi sekunder akibat berbagai penyebab, termasuk cidera arteri iatrogenik, aliran darah yang lambat, peningkatan tekanan intralumen atau trombosis spontan dari arteri atau vena utama yang mensuplai kolon.

Penyebab yang paling umum dari kolitis iskemi adalah gangguan iatrogenik dari AMI pada waktu operasi aorta. Ini terjadi sebagak 3–5% dari pasien yang mengalami penempatan kembali aorta tanpa implantasi kembali AMI. Kolitis iskemi dapat terjadi secara spontan dari berbagai penyebab lain seperti penyakit aterosklerosis dan status aliran rendah. Tidak seperti iskemi usus yang kecil, kolitis iskemi non-iatrogenik jarang terjadi akibat oklusi yang jelas dari aliran masuk arteri, tetapi sebagai akibat tekanan perfusi menurun, vasokonstriksi atau keduanya. Seperti pada usus halus, vasokonstriksi ini secara luas dimediator oleh aksis renin-angiotensin. Distribusi cidera biasanya segmental, tetapi dapat melibatkan seluruh kolon, tergantung pada penyebab yang mendasarinya. Beberapa keadaan dari kolitis iskemi tidak dikenali secara klinik, dan beberapa diantaranya tidak memerlukan obat khusus atau intervensi operasi.

Secara patologis, kolon menunjukkan penebalan, ulkus mukosa dan stenosis. Ada perbedaan cidera dari mukosa ke muskularis propria.

Epidemiologi. Kolitis iskemi biasanya pada usia pertengahan atau usia lanjut. Sering dijumpai adanya riwayat penyakit jantung iskemi atau insufisiensi arteri perifer. Pasien dengan kelainan jaringan ikat, diabetes melitus atau penyakit kolon sebelumnya mempunyai risiko terhadap penyakit ini. Kasus spontan dari kolitis iskemi cenderung terjadi pada penyakit yang parah dan pasien yang imunitasnya menurun, sering menderita penyakit sistemik yang menyebabkan aliran darah menjadi lambat. Seringkali ada riwayat nyeri perut bagian bawah sebelumnya yang sembuh secara spontan. Ini juga dapat terjadi pada pelari maraton pada semua tingkat usia, terutama wanita dan pecandu cocain.

Gambaran klinis. Ada tiga pola dasar gejala klinik, yang paling umum yaitu pasien mengalami kram dan atau nyeri perut bagian bawah pada daerah fosa iliaka sinistra. Pola kedua yang juga sering adalah mual, muntah, diare dan keluarnya darah atau mukus melalui rektum. Dapat terjadi suatu gawat perut dengan tanda-tanda peritonitis sebagai tanda yang muncul pertama. Pada sebagaian kecil pasien menunjukkan penyakit yang subklinis dengan adanya suatu striktura pada usus.

Pasien mengalami demam ringan dan takikardia. Sebagian besar pasien tidak tampak sakit berat. Adanya nyeri tekan yang sering pada daerah fosa iliaka sinistra dan sering terlihat darah pada pemeriksaan rektum. Pasien yang tidak jelas keluhannya sangat sulit dievaluasi.

Diagnosis. Perubahan laboratorium biasanya tidak khas, selalu ditemukan leukositosis ringan. Diagnosis kolitis iskemi paling mudah ditemukan dengan sigmoidoskopi fleksibel (kolonoskopi). Ahli endoskopi cenderung menolak melakukan endoskopi pada pasien ini, karena takut terjadi perforasi, namun dengan cara yang hati-hati dan meminimalkan tiupan udara, hal tersebut dapat diminimalkan. Mukosa akan tampak normal sampai kedalaman skop 12-15 cm, disebakan adanya sirkulasi kolateral arteri rektalis media. Kemudian tampak mukosa menjadi edema, berdarah, rapuh dan adanya tukak. Hasil biopsi dapat menunjukkan suatu kolitis iskemi yang khas apabila dilakukan saat proses akut. Kolitis iskemi kronik menyebabkan deposisi hemosiderin, suatu temuan diagnostik pada biopsi.

Pemeriksaan barium enema dapat menunjukkan suatu lesi peradangan dari kolon secara segmental. Gambaran spesifik berupa "*thumbprinting*" (cetakan jari) yang merupakan indikasi adanya edema mukosa, serta pembentukan kantung dan penyempitan segmen yang terkena. Angiografi tidak diperlukan untuk diagnosis kolitis iskemi dan sering dapat membingungkan. Kadang-kadang dapat juga ditemukan sumbatan AMI pada orang sehat.

Pengobatan. Sebagian besar kasus kolitis iskemi memerlukan pengobatan supportif saja. Memperbaiki kondisi kardiovaskular, hindari vasokonstriktor splangnik, dekompresi nasogastrik dan antibiotika sistemik yang mencakup flora usus merupakan pengobatan dasar. Pengamatan yang seksama dan pemeriksaan abdomen ulang adalah penting. Pemeriksaan kolonoskopi ulang dapat dilakukan untuk melihat efek pengobatan. Pemakaian obat-obatan seperti vasodilator dan glukagon telah dicoba tetapi hasilnya tidak begitu baik.

Indikasi untuk operasi bila ada peritonitis, sepsis, perdarahan dari ulkus yang dalam dan obstruksi serta bila pada kolonoskopi ulang menunjuk kan penyakit yang bertambah berat. Tindakan operasi yang optimal adalah dengan melakukan reseksi segmen yang jelas mengalami iskemi dan mengangkat ujung usus yang tersisa (atau secara alternatif, pembentukan Hartmann's pouch). Upaya reVaskularisasi ataupun anastomosis primer tidak menunjukkan hasil yang baik terhadap penyakit kolitis iskemi.

Prognosis. Beberapa kasus kolitis iskemi sembuh spontan. Tapi pada sejumlah kecil pasien terus mengalami pembentukan striktura setelah episode iskemi. Pada kasus ini diperlukan suatu pengamatan yang seksama dari perjalanan penyakit sambil dipersiapkan suatu tindakan operasi elektif.

Kolesistitis Akalkulosa

Etiologi dan patofisiologi. Kolesistitis akalkulosa merupakan kolesistitis nekrosis yang terjadi tanpa adanya batu empedu. Seringkali terjadi pada penyakit yang kritis, syok, trauma atau pasien pasca operasi. Etiologi dari kolesistitis akalkulosa jelas multifaktor, tetapi tampak bahwa iskemi non-oklusif berperan penting pada sejumlah kasus. Obstruksi dari duktus sistikus, narkotik dan sejumlah faktor lain (tromboxan A2, leukotrien, *platelete-activating factor*, tumor nekrosis faktor) juga terlibat. Stasis empedu, seperti yang terjadi pada puasa yang lama dan nutrisi parenteral, kemungkinan merupakan penyebab pada beberapa kasus.

Epidemiologi. Pasien dengan penyakit yang parah, paling berisiko untuk terjadinya kolesistitis akalkulosa. Yaitu mereka yang mengalami operasi emergensi. Puasa yang lama, nutrisi parenteral, ventilasi dengan tekanan positif, dan trauma hebat semuanya berhubungan dengan sindrom ini juga.

Gambaran klinis. Diagnosis klinis dari kolesistitis akalkulosa seringkali sulit. Pada pasien dengan penyakit yang parah atau cidera dan pada pasien yang status neurologisnya terganggu, keluhan nyeri kuadran atas kanan dan nausea merupakan gejala yang paling sering dilaporkan. Pada pasien-pasien dengan alat bantu pernapasan, pemakaian sedasi dan analgesia sering menutupi tanda klinik yang jelas. Distensi, demam yang tidak dapat dijelaskan, bising usus negatif dan perburukan penyakit yang tidak diharapkan pada seluruh keadaan klinis merupakan tanda klinik yang paling penting dalam mendiagnosa kolesistitis akalkulosa.

Diagnosis. Biasanya ada leukositosis, tetapi sering sekunder terhadap penyakit yang mendasarinya. Nilai laboratorium lainnya juga tidak khas. Sering kali demam yang tidak dapat dijelaskan atau peningkatan leukosit membuat ahli klinik mempertimbangkan diagnosis penyakit ini. Peningkatan ringan level bilirubin dalam serum, alkalin fospatase dan transaminase kadang-kadang terlihat. *Ultrasound* dan CT dapat membantu dalam menunjukkan diagnosis dengan menentukan pembesaran kandung empedu dengan penebalan dinding (6mm) dan adanya cairan pericholecystic yang mungkin tampak sebagai halo. Nyeri tekan pada palpasi dengan alat ultrasound, atau adanya gambaran ekogenisitas yang medium pada pankreas, difus, homogen, tak berbayang, menunjukkan pus pada lumen kandung empedu yang semuanya dianggap temuan positif. Dengan menggunakan kriteria ini, sensitifitas 98% dilaporkan untuk diagnosis dari kolesistitis akalkulosa dengan menggunakan ultrasound. Diagnostik aspirasi perkutaneus dari kandung empedu mungkin juga bermakna, tetapi tetap kontroversial. Scintigrafi empedu kurang bermakna karena umumnya positif pada populasi pasien ini, bahkan dengan tidak adanya kolesistitis.

Pengobatan. Tidak seperti kolesistitis pada penyakit batu empedu, pada kolesistitis akalkulosa peranan pengobatan medis tidak ada. Pengobatan adalah berupa percobaan kolesistektomi bila diagnosis sudah ditegakkan. Prosedur kolesistektomi bersifat kontroversial, beberapa penulis melaporkan angka mortalitas yang tinggi dengan kolesistostomi dibandingkan dengan kolesistektomi konvensional. Penundaan tindakan operasi sering menyebabkan terjadinya ganggren yang progresif pada kandung empedu, dapat terjadi perforasi dan peritonitis. Bila diobati dengan tepat, dapat menurunkan angka kematian (10 -15%).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan ternyata menunjang tindakan profilaksis terhadap kolesistitis akalkulosa. Caranya adalah dengan pengosongan reguler dari kandung empedu dengan memberikan diet tinggi lemak atau pemberian kolesistokinin intravena.

Hepatitis Iskemi

Etiologi dan patofisiologi. Hepatitis iskemi didefinisikan sebagai insufisiensi yang berhubungan dengan nekrosis sentrilobuler, yang tampak setelah terjadi syok sirkulasi. Juga diketahui sebagai syok hepar atau insufisiensi hepar pasca trauma dengan gambaran histopatologis yang sangat khas.

Diantara organ-organ splangnik, hati mempunyai keunikan, yaitu mendapat suplai darah dari 2 sumber yang sangat berbeda kandungan oksigen relatifnya, tetapi tidak dalam responsnya terhadap iskemi. Kira-kira 2/3 dari suplai darah disediakan oleh sirkulasi porta, yang dalam keadaan istirahat mempunyai campuran oksigen vena dengan kejenuhan 35% sampai 50%. Tetapi selama syok kejenuhan ini turun 6% sampai dengan 10%, yang disebabkan oleh peningkatan kehilangan oksigen pada bed splangnik, dan kemudian ditambah lagi dengan menurunnya (secara disproporsional) aliran arteri hepatika dan darah vena porta dalam respons terhadap syok. Meskipun dibawah keadaan normo volumik, sumbatan yang tersembunyi baik pada arteri hepatika ataupun vena porta akan menyebabkan vasodilatasi kompensasi dalam bed dari pembuluh yang lain (disebut respons buffer arteri hepatika) kedua bed secara bersama-sama akan memberikan respons selama periode syok, karena mekanisme homeostatik tumpang tindih dengan respons selektif dari kedua bed pembuluh darah terhadap angiotensin II. Sebagai akibatnya, hepar sebagai organ yang aktif secara metabolik dengan kebutuhan oksigen yang tinggi dalam keadaan normal, berada dalam keadaan sakit untuk mentolerir periode syok yang lama.

Meskipun faktor awal penyebab hepatitis iskemi adalah anoksia, tapi tampaknya pengaturan metabolit oksigen toksik (radikal bebas) pada reperfusi mungkin berperan penting juga. Sel-sel hepatosit dan endotel vaskular hati kaya akan xanthine oksidase, selanjutnya enzim dan juga substratnya (O_2, hipoxanthin) akan keluar selama reperfusi.

Epidemiologi. Hepatitis iskemi pertama kali dikenal dalam hubungannya dengan syok kardiogenik dan gagal jantung kongestif, seringkali setelah serangan infark jantung akut. Karena penatalaksanaan pasien dengan perdarahan dan syok kardiogenik yang membaik, maka sering terjadi suatu gangguan insufisiensi hati yang tersembunyi dan tidak terdiagnosis dalam satu atau dua hari setelah kondisi hipotensi pada syok kardiogenik itu dapat diatasi dengan baik.

Dua kelompok utama dari pasien yang berisiko terhadap hepatitis iskemi adalah: pasien yang menderita penyakit kardiovaskular dengan manifestasi baik sebagai gagal jantung atau aritmia, atau pasien yang menderita hipotensi sekunder terhadap perdarahan atau sepsis. Insiden dilaporkan sangat bervariasi, tetapi terlihat ada peningkatan yang bermakna dari bilirubin hampir 33% dari pasien yang mengalami episode hipotensi yang berat.

Gambaran klinis. Manifestasi klinik hepatitis iskemi berupa ikterus dengan peningkatan sementara level transaminase dalam serum setelah periode hipotensi.

Perjalanan penyakit hepar iskemi dapat dibagi dalam 3 fase yang berbeda: *Pertama* adalah awal dari cidera hati yang dimulai dengan gangguan hemodinamik dan berakhir dengan perbaikan aliran normal. Selama fase ini level serum enzim biasanya normal. *Kedua* adalah cidera hati yang ditandai dengan berbagai perobahan berupa peningkatan dalam aminotransferase, alkalin fosfatase dan laktat dehidrogenase. Peningkatan bilirubin biasanya berlangsung 2 sampai 3 hari sebelum peningkatan enzim dan jarang lebih tinggi dari 5–10 mg/dl. Abnormalitas laboratorium ini biasanya hilang dalam 1–2 minggu. *Ketiga* adalah fase penyembuhan yang biasanya terjadi secara spontan apabila penyebab dari iskemi hati disingkirkan.

Diagnosis. Diagnosis dipastikan dengan adanya peningkatan level transaminase serum dan bilirubin tanpa adanya bukti penyakit hati atau empedu primer.

Pada beberapa kasus, hepatitis iskemi sukar dibedakan dengan penyakit hepatobiliaris karena penyebab lain dan bahkan dapat tumpang tindih. Keadaan tumpang tindih ini tidak hanya membuat diagnosis menjadi lebih sulit bahkan dapat memperburuk dampaknya.

Pada sebagian besar kasus, penyakit traktus biliaris seharusnya disingkirkan dengan sonografi atau kolangiografi.

Pengobatan. Pengobatan hepatitis iskemi sangat supportif. Elemen yang paling penting, seperti pada semua sindrom iskemi splangnik, adalah pencegahan dari serangan iskemi dan melakukan intervensi bila serangan terjadi.

Tindakan yang penting adalah hindari obat vasokonstriktor, kontrol cairan dan hemodinamik sistem dan fungsi jantung serta pelihara kejenuhan oksigen yang adekuat. Sepsis merupakan faktor yang dapat memperburuk keadaan dan seharusnya dihindari atau secara agresif segera diobati.

Prognosis. Gangguan fungsi hati pada hepatitis iskemi biasanya tidak mengancam kehidupan. Pada penyakit yang sangat parah, cidera hati dapat mengakibatkan kegagalan multi organ dan bahkan kematian. Jika pasien tetap hidup, disfungsi hati biasanya sembuh.

Embolus Arteri Mesenterika Akut

Etiologi dan patofisiologi. Infark mesenterika akut paling sering disebabkan oleh suatu sumbatan emboli atau trombotik dari satu atau lebih pembuluh mesenterika. Emboli arteri biasanya berasal dari jantung dan terjadi pada hampir dari 75% kasus.

Sebagian besar emboli terjadi pada pasien yang mengalami atrial fibrilasi. Trombus mural setelah infark jantung juga merupakan suatu sumber yang sering dari emboli perifer. Aorta proksimal juga dapat menunjukkan plaque atheromatosa ke arah bawah yang menyebabkan embolisasi perifer. Emboli terhadap AMS terjadi kira-kira 5% dari semua kasus embolisasi arteri perifer. Embolus biasanya berada sedikit distal dari AMS, dengan demikian menyumbat pembuluh beberapa sentimeter dari asalnya. Seringkali, embolus menempel ke cabang yang lebih distal, menyumbat tempat asalnya dari kolika media, kolika kanan atau bahkan dari cabang perifer yang lebih kecil.

Epidemiologi. Yang berisiko untuk terjadinya emboli mesenterika ini adalah pada pasien berusia lanjut, orang-orang dengan penyakit pembuluh darah atherosklerotik yang tersebar yang telah ada sebelumnya, mereka yang punya riwayat stroke, infark jantung dan insufisiensi Vaskular perifer (tabel 3).

Pasien yang mengalami emboli mesenterika seringkali mengalami atrial fibrilasi, mempunyai riwayat kardioversi atau menderita infark jantung yang luas.

Gambaran klinis. Pada pasien dengan nyeri perut akut yang disebabkan emboli mesenterika sering ditemukan pula emboli ditempat lain seperti sekeliling mata, kaki dan kuku. Tanda-tanda vital biasanya normal pada awalnya, namun keluarnya cairan ke intralumen segera akan menyebabkan dehidrasi dengan manifestasi klinis sebagai takikardi, output urine menurun, dan bahkan hipotensi. Demam derajat rendah, kadang-kadang di bawah 38°C mungkin juga dijumpai.

Diagnosis. Diperlukan suatu kecepatan dan ketepatan diagnosis pada emboli mesenterika akut ini karena sebagian besar pasien yang berisiko dengan usia lanjut ini hanya mempunyai sedikit cadangan fisiologis, sehingga onset dari serangan sangat cepat dan berakibat fatal sampai pada kematian. Arteriografi tidak hanya dapat memastikan diagnosis dari iskemi mesenterika pada pasien yang berisiko tersebut, tetapi juga menunjukkan kondisi anatomis yang dapat membantu ahli bedah untuk merencanakan usaha rekonstruksi sebelum laparotomi. Dengan alasan ini maka kalau fasilitas arteriografi tersedia, pasien seharusnya segera mendapatkan arteriografi sebelum tindakan operasi.

Temuan yang paling sering pada arteriografi adalah sumbatan AMS di tempat asal dari arteri kolika media. Vasospasme yang berhubungan dengannya dan keadaan sirkulasi kolateral mungkin dijumpai. Vasospasme ini dapat menyulitkan dalam keberhasilan penatalaksanaan operasi dari lesi ini, seperti dibicarakan pada bagian selanjutnya.

Tabel 3. Faktor Klinik yang Menjadi Predisposisi Iskemi Mesenterika

Oklusi arteri

Emboli (15% - 40% dari kasus)
- Kejadian emboli sebelumnya
- Atrial fibrilasi (*cardioversion* terakhir)
- RHD
- Artificial valve
- MI (nfark jantung) terakhir
- Instrumentasi vaskular terakhir
  - Kateterisasi jantung
  - Angiografi
  - Angioplasti

Trombosis (15% - 65%)
- Dikenal sebagai penyakit vaskular
  - Aterosklerosis
  - Diseksi aorta
  - Vaskulitis (termasuk SLE)
- Trauma
- Status hiperkoagulasi
- Dehidrasi

Trombosis Vena (2% - 20%)

Status Hiperkoagulasi
- Hormon atau kehamilan
- Karsinoma dan karsinomatosis
- Polisitemia
- Koagulopati
- Defisiensi Protein S
- Defisiensi Protein C
- Dehidrasi

Obstruksi Vena
- Hipertensi portal
- Sindrom Budd-Chiari
- Karsinoma

Aliran darah splangnik rendah
- CHF (gagal jantung kongestif)
- Syok

Obstruksi Usus
Trauma
Skleroterapi

Vasospasme (5% - 25%)

Dehidrasi
Syok
CHF
Tamponade perikardial
Cardiopulmonary by pass
Dialisis
Obat-obat vasokonstriksi :
Digitalis glikosid
β-adrenergik antagonist
α-adrenergik agonist
Vasopressin
Cocaine

Pengobatan. Setelah diagnosis dari emboli mesenterika ditegakkan, diindikasikan melakukan laparotomi yang tepat. Pada laparotomi, ahli bedah dapat menemukan nekrosis yang sesungguhnya dari usus tersebut, dari duodenum sampai rektum.

Penatalaksanaan operasi terdiri dari pembentukan kembali aliran masuk arteri jika memungkinkan, penilaian yang akurat dari usus yang sehat dan reseksi segmen iskemi. Pada kasus emboli arteri mesenterika superior (AMS), aliran paling baik dibentuk kembali dengan mengisolir AMS proksimal pada titik dimana pulsasi berhenti, membuat suatu insisi transversal pada pembuluh darah dan memindahkan/ mengangkat embolus dan bekuan yang ada dengan kateter balon embolektomi. Setelah arteri dibersihkan, seharusnya dibilas dengan Na heparin. Pulsasi seharusnya merupakan bukti pada cabang distal AMS setelah embolektomi yang berhasil.

Pada beberapa kasus, infus dari vasodilator seperti papaverin digunakan untuk mengatasi vasospasme yang sering menyertai embolektomi, dan heparinisasi seringkali digunakan untuk membantu mencegah trombosis sekunder terhadap trauma endotel dan juga mengobati sumber yang mendasari embolus.

Setelah reVaskularisasi, usus yang tidak sehat harus direseksi karena jika usus tersebut dibiarkan, usus ini mungkin bertindak sebagai sumber sepsis.

Prognosis. Kematian pada penyakit emboli pembuluh darah mesenterika tinggi, bervariasi dari 50-90%. Bila manifestasi sistemik berat telah terjadi, disertai dengan iskemi intestinal yang mengalami gangren berarti pasien masuk kestadium lanjut. Upaya terbaik yang harus dilakukan dalam upaya penyelamatan pasien adalah segera melakukan reseksi dan mulai memberikan nutrisi parenteral.

Namun lebih dari pada itu semua, hal yang paling efektif untuk hasil yang baik adalah pencegahan, diagnosis yang cepat dan pengobatan dini yang agresif.

Trombosis Arteri Mesenterika Akut

Etiologi dan patofisiologi. Sumbatan oleh trombus pada suplai Vaskular mesenterika terjadi kira-kira 10-15% dari kasus iskemi mesenterika akut. Trombosis mesenterika akut biasanya terjadi ditempat lesi aterosklerosis yang ada sebelumnya atau abnormalitas anatomis lain. Penurunan pada curah jantung, sekunder terhadap dehidrasi atau perdarahan, atau setelah infark jantung, seringkali mendahului episoda trombotik.

Epidemiologi. Trombosis arteri mesenterika seringkali terjadi pada kondisi aliran darah vaskular yang lambat (lihat tabel 3). Pasien tertentu yang berisiko untuk terjadinya trombosis mesenterika adalah usia lanjut, aterosklerotik dengan penyempitan pada daerah proksimal AMS, pasien dengan gagal jantung kongestif (CHF), dan pasien dengan infark jantung sebelumnya. Status hiperkoagulasi (polisitemia vera, dehidrasi, sindrom pasca splenektomi, karsinoma), diseksi aorta dan trauma juga dihubungkan dengan trombosis arteri mesenterika.

Gambaran klinis. Trombosis arteri mesenterika dapat terjadi secara lebih tersembunyi dibandingkan emboli mesenterika akut. Rasa nyeri mungkin lebih bersifat perlahan pada mulanya dengan intensitas lebih ringan sampai sedang. Gambaran fisik sama dengan sumbatan emboli dini, dengan sedikit nyeri tekan pada daerah yang dirasakan nyeri, distensi lambung ringan dan bising usus hipoaktif dengan adanya abdomen yang lembek. Tanda-tanda aterosklerosis sistemik berupa pulsus perifer yang berkurang atau bruit, seringkali ditemukan. Gambaran tingkat lanjut sama dengan infark mesenterika dari penyakit emboli.

Diagnosis. Sama dengan prinsip yang digunakan dalam mendiagnosa emboli mesenterika. Penyakit trombotik seringkali terjadi jauh lebih tersembunyi. Seperti halnya dengan penyakit emboli arteri, tes laboratorium, dan foto polos biasanya mempunyai nilai diagnostik hanya setelah infark terjadi. Arteriografi penting untuk memastikan diagnosis trombosis arteri mesenterika dan untuk merencanakan suatu tindakan operasi. Sumbatan umumnya terjadi pada bagian pertama dari AMS, dengan aksis AMS dan seliaka tersumbat. Disini dijumpai pembuluh darah kolateral yang besar dari AMI dan arteri lumbalis yang dapat berarti bahwa ini proses iskemi kronis yang sudah terjadi lebih dulu (proses akut dan kronis telah mengalami tumpang tindih).

Pengobatan. Setelah diagnosis trombosis mesenterika ditegakkan, biasanya diindikasikan laparotomi. Pada laparotomi, usus tampak iskemi dengan jarak yang bervariasi, tergantung pada sirkulasi kolateral. Jika sumbatan 2 dari 3 pembuluh darah mesenterika sebelumnya terjadi, maka trombosis akut dari pembuluh darah yang tersisa dapat menyebabkan iskemi dari lambung dan rektum.

Seperti pada penyakit emboli penatalaksanaan operasi terdiri dari pembentukan kembali aliran masuk arteri, penilaian viabilitas usus dan reseksi segmen yang mengalami iskemi. Pada kasus trombosis AMS, reVaskularisasi seringkali lebih sulit, biasanya memerlukan pintas vena saphena dari lesi yang tersumbat. Prosedur ini dimulai dengan mobilisasi bagian keempat dari duodenum dari ligamentum treitz, memungkinkan penutupan kira-kira AMS proksimal sampai aorta. Segmen pendek dari vena saphena kemudian dilakukan interposisi dari aorta infrarenal ke bagian yang sesuai dari AMS. Tempat alternatif dari aliran ke dalam cangkokan berupa aorta supra seliaka dan arteri hepatika dekstra. Pada beberapa kasus yang sangat berat usaha yang bersifat heroik ini tidak diindikasikan karena irreversibilitas cedera gastrointestinal, atau keadaan dari pasien ini. Pada pasien ini operasi lebih diarahkan terhadap reseksi dari semua usus yang tidak sehat.

Pengobatan trombolitik juga telah disarankan sebagai Pengobatan trombosis arteri mesenterika, terutama jika iskemi didiagnosis secara tepat, namun nampaknya ada hal-hal yang membatasi manfaatnya yaitu risiko perdarahan dan kemungkinan pelepasan faktor-faktor lumen yang toksik dari lumen usus.

Prognosis. Kematian pada trombosis Vaskular mesenterika adalah tinggi, berkisar 70-90%. ReVaskularisasi yang berhasil dapat dihubungkan dengan hasil jangka panjang yang baik. Pemberian nutrisi penunjang parenteral yang baik dan adekuat pasca operasi akan meningkatkan keberhasilan kesembuhan pada pasien ini.

Trombosis Vena Mesenterika (TVM)

Etiologi dan patofisiologi. Trombosis vena mesenterika mungkin merupakan hal yang idiopatik atau secara sekunder terjadi akibat sejumlah kelainan klinis tertentu. Kelainan hiperkoagulasi turunan, berupa defisiensi protein S, protein C, dan anti thrombin III telah diketahui merupakan penyebab yang sering, padahal sebelumnya diklasifikasi- kan sebagai idiopatik. Sumbatan vena sekunder dapat terjadi mungkin akibat trauma, status hiperkoagulasi atau iritasi intraperitoneal.

Trombosis akut dari vena mesenterika diikuti oleh hiperemia, edema, dan perdarahan sub-serosa pada usus yang sakit (seperti gambaran infark hemoragik). Lumen usus dengan cepat terisi dengan cairan hitam seperti darah. Timbunan cairan sangat menonjol dalam kasus sumbatan vena dan mungkin bersifat masif. Dengan sumbatan vena yang ekstensif, trombosis sekunder dari sirkulasi arteri mungkin juga terjadi. Sebagai akibatnya, tempat pertama dari sumbatan, apakah arteri atau vena, tidak pernah dapat ditentukan. Lagipula, phlebitis septik sekunder terhadap peradangan (pyelophlebitis) dari sistem porta dapat terjadi dan menimbulkan emboli septik pada hepar.

Epidemiologi. Meskipun hampir 50% dari kasus trombosis vena mesenterika (TVM) adalah idiopatik, namun pasien yang berisiko dapat diidentifikasi (lihat tabel 3). Pasien dengan hipertensi portal, dehidrasi atau dengan sumber sepsis intraperitoneal (apendisitis, penyakit usus yang meradang, divertikulitis) berisiko terhadap trombosis sekunder, seperti pasien pada status hiperkoagulasi. Laporan juga telah menjelaskan TVM sebagai suatu komplikasi dari skleroterapi endoskopi.

Manifestasi klinis. Onset suatu trombosis vena mesenterika cenderung tersembunyi. Gejalanya berupa nyeri abdomen yang tidak jelas, diare (sering berdarah) dan muntah. Sering gejala yang non spesifik ini diikuti oleh kegagalan sirkulasi seperti terjadinya hipovolumia. Pada pemeriksaan fisik adanya nyeri tekan perut secara umum dan distensi yang terjadi kemudian. Dan kemudian akan terjadi peritonitis yang sesungguhnya bila infark transmural atau perforasi telah terjadi.

Diagnosis. Kadang-kadang onset yang tersembunyi dari trombosis vena mesenterika menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis. Tes laboratorium seringkali didapatkan leukositosis dan peningkatan hematokrit, yang merupakan cerminan dari hemokonsentrasi. Seperti halnya dengan sumbatan arteri, serum marker lainnya biasanya hanya berubah seperti perkembangan iskemi menjadi infark. Foto polos sering menunjukkan dilatasi, fluid-filled loop of bowel (cairan bebas pada rongga perut). Edema mukosa lebih menonjol daripada sumbatan arteri. Modalitas diagnostik non-invasif dari MRI dan CT kadang-kadang dapat memberikan diagnosis dini dari TVM, sehingga memungkinkan pemberian antikoagulan secara dini. Akhirnya, sebagian besar pasien menunjukkan indikasi yang jelas untuk laparotomi.

Pengobatan. Beberapa kasus trombosis vena segmental atau parsial dapat diobati dengan antikoagulan terutama bila diagnosis dapat ditegakkan secara dini. Bila diagnosis infark vena sesungguhnya telah ditegakkan, maka segera dilakukan operasi.

Pada laparotomi, tampak usus menebal, edema, berdarah dan terisi dengan cairan warna hitam, memberikan warna usus yang berwarna maroon (merah genteng), usus yang sakit mirip dengan loop strangulasi. Reseksi seharusnya dilakukan, dengan perhatian terhadap daerah yang dieksisi di luar area infark yang ditemukan, karena bila ditemukan juga trombosis vena didaerah tersebut, tapi tidak dilakukan reseksi atau reparasi, maka laparotomi kedua seringkali diindikasikan pada kasus ini karena trombosis dapat berkembang dengan baik setelah operasi. Setelah operasi, antikoagulan dengan heparin dan warfarin seharusnya diberikan. Pengobatan ini biasanya diteruskan dalam jangka waktu yang panjang. Sebagai tambahan, jika trombosis sifatnya idiopatik, evaluasi yang seksama dari fungsi pembekuan darah pasien dan riwayat keluarga seharusnya dilakukan. Pada beberapa kasus, klinikus harus waspada terhadap suatu proses keganasan yang tersembunyi.

Prognosis. Hasil operasi untuk trombosis vena mesenterika sedikit lebih baik dibanding sumbatan arteri. Sifat segmental yang sering terjadi dari sumbatan mungkin menyebabkan hasilnya lebih baik. Seperti halnya dengan iskemi arteri, diagnosis dini dan intervensi operasi yang tepat merupakan kunci penanganan yang berhasil.

Sindrom Disfungsi Organ Multipel (SDOM)

Etiologi dan patofisiologi. Sindrom disfungsi organ multipel (SDOM) dulunya disebut *multisystem organ failure* (MSOF). Kompleks ini mencakup cidera jaringan pertama, *adult respiratory dystress syndrome* (ARDS) dan hipermetabolisme, diikuti dengan kegagalan organ lain (tabel 4). Ini menyebabkan sebagian besar pasien yang dirawat di ICU menetap lebih lama dari 5 hari dan menyebabkan kematian dengan angka lebih dari 90% pasien-pasien bedah yang dirawat di ICU. Lagipula, perawatan pasien dengan SDOM membutuhkan sumber tenaga manusia berkualitas dan biaya yang tinggi.

Tabel 4. Keterlibatan Organ pada Sindrom Disfungsi Organ Multipel

Organ gastrointestinal

- Usus halus – iskemi mukosa non oklusif
- Usus besar – kolitis iskemi
- Lambung – gastritis stres
- Hati – hepatitis iskemi
- Kandung empedu – kolesistitis akalkulosa
- Pankreas – pankreatitis iskemi

Organ non gastrointestinal

- Paru – *adult respiratory distress syndrome*
- Jantung – kontraksi otot jantung turun
- Ginjal – gagal ginjal
- SSP – obtundatio
- Sistem pembekuan – *disseminated intrsvascular coagulation*
- Sistem imun – aktivasi mediator peradangan

Kejadian yang menyebabkan SDOM adalah cidera lokal akibat trauma, infeksi atau hipoperfusi, kemudian terjadi respons radang lokal, kemungkinan sebagai akibat aktivasi platelet, cidera endotel, pelepasan mediator radang dan aktivasi sistem pembekuan. Sebagai akibatnya, komplemen, koagulasi dan sistem kalikrein diaktivasi, menyebabkan status hipermetabolik, dengan peningkatan hebat konsumsi oksigen dan kebutuhannya. Seringkali paru-paru merupakan organ pertama yang gagal (ARDS) dan menyebabkan ketergantungan ventilator jangka panjang. Kemudian diikuti kegagalan organ lain seperti ginjal, sistem imun, saluran cerna dan hati, menyebabkan gagalnya sistem kardiovaskular, sepsis dan meninggal.

Meskipun karakteristik hemodinamik dan metabolik dari SDOM menunjukkan hal yang mirip sepsis dengan berbagai penyebab, beberapa dari pasien ini tidak menunjukkan sumber sepsis dan hasil kultur ulang negatif. Meskipun dengan penatalaksanaan yang baik terhadap kontaminasi bakteri dan sumber sepsis, namun tetap saja dapat terjadi suatu sindrom dari kegagalan organ multipel. Secara jelas, beberapa dari pasien ini mengalami sepsis dari sumber sepsis endogen pada proses yang sedang berlangsung. Kemungkinan ini disebabkan sekunder dari bakteremia persisten dan endotoxemia dari GI tractnya sendiri.

Seperti telah dibicarakan sebelumnya, kerusakan barier mukosa GI tract merupakan port d'entry tidak hanya untuk bakteri tetapi juga endotoksin dan faktor lumen lainnya yang memberikan andil terhadap respons peradangan sistemik dan cidera organ jauh. Sesungguhnya, telah dianjurkan bahwa pemeliharaan barier mukosa GI tract dengan pemberian makanan secara enteral dapat membantu menurunkan mortalitas pada suatu perawatan kritis, sedangkan pemberian nutrisi penunjang parenteral dapat meningkatkan insiden translokasi bakteri akibat dari atrofi usus.

Dari semua etiologi yang diusulkan terhadap SDOM, cidera reperfusi iskemi terhadap barier mukosa usus superfisial tampaknya yang paling mungkin. Pasien yang diperkirakan mengalami syok sirkulasi, hipoksia, sepsis dan bentuk awal yang lain dari stres fisiologis yang hebat tetap mengalami iskemi non-oklusif ringan dari usus yang sering tidak berkembang ke arah nekrosis usus yang sebenarnya. Meskipun proses ini tidak secara langsung dikenal secara klinik, hal ini sering menyebabkan kerusakan mukosa dengan hilangnya fungsi barier epitel.

Setelah fungsi barier hilang, translokasi bakteri dan kemungkinan toksin lumen lainnya, di fasilitasi pada tikus yang mengalami syok hemoragik, rangkai menyeluruh dari kejadian ini terlihat dan dicegah dengan pra pengobatan dengan allopurinol, menunjukkan bahwa radikal bebas, diatur dari xanthine oksidase pada reperfusi, mungkin berperan penting. Tidak diketahui apakah ini adalah bakteri, toksin atau enzim pencernaan yang memediator cidera sistemik atau apakah agent ini sebagai pencetus pelepasan mediator peradangan dari usus itu sendiri, hepar atau dimana saja. Pada setiap kasus, kehilangan fungsi barier ini kemungkinan basis dari kenyataan bahwa usus merupakan motor dari kegagalan organ multiple.

Epidemiologi. Pasien yang berisiko terhadap SDOM adalah mereka yang mengalami stress fisiologis hebat, yaitu trauma, perdarahan, gagal jantung, *bypass* jantung-paru, penyakit yang parah, luka bakar atau operasi yang besar. Meskipun laparotomi atau laparoskopi eksplorasi telah direkomendasikan pada pasien yang menunjukkan pemburukan progressif tanpa suatu sumber yang jelas, tindakan ini tidak ditunjang dengan penelitian yang pasti.

Gambaran klinis. Sindrom disfungsi organ multipel merupakan suatu sindrom yang progressif berupa terjadinya kegagalan organ secara serentak. Waktu kejadiannya bervariasi dari beberapa hari sampai beberapa bulan dan dapat dijelaskan dalam berbagai stadium.

Stadium awal secara klinis sama dengan sepsis, ada demam dan leukositosis. Pada stadium kedua, kegagalan organ progressif menjadi jelas dan terdeteksi adanya ekstraksi oksigen sistemik. Pada stadium ini, mortalitasnya hampir mencapai 50%. Jika penyakit ini terus berlanjut, akan terjadi kegagalan organ lebih lanjut, dan akhirnya terjadi kolaps kardiovaskular yang menyebabkan kematian.

Diagnosis. Tidak ada tes laboratorium atau rontgen yang bersifat diagnostik dari SDOM. Diagnosis harus ditegakkan dengan evaluasi dari seluruh gambaran klinis dengan perhatian yang diberikan secara khusus terhadap status imunologis dan pulmoner.

Pengobatan. Tidak ada pengobatan khusus untuk kegagalan multipel organ. Tindakan non-spesifik berupa pencegahan dan pengobatan penunjang masih merupakan pengobatan utama disertai evaluasi agresif terhadap kemungkinan sumber infeksi. Sejumlah pengobatan eksperimental sedang dievaluasi, termasuk nutrisi, aspek imunologis dan obat penunjang kardioVASKULAR. Beberapa diantaranya dalam penelitian klinis dan segera dipersiapkan untuk pemakaian secara luas.

Prognosis. Saat ini mortalitas SDOM telah mengalami penurunan dari hampir 90% beberapa tahun yang lalu menjadi 34-40% saat ini, walaupun tetap merupakan suatu sumber mortalitas utama di ICU.

Sindrom Kompresi Arteri Seliaka

Etiologi dan patofisiologi. Kasus pertama yang diduga sindrom kompresi arteri seliaka (disebut juga sindrom ligamentum arcuata mediana) dilaporkan dari Finlandia tahun 1963 pada seorang laki-laki usia 57 tahun yang menderita nyeri perut kronik dan stenosis seliaka. Sejak saat itu perhatian ahli klinik mulai ditujukan pada kasus yang berhubungan dengan pasien yang mengalami nyeri perut kronik dengan penyebab yang tidak dapat dijelaskan.

Seperti yang dijelaskan oleh Harjola, sindrom ini berupa nyeri perut kronik yang disebabkan penyempitan arteri seliaka akibat kompresi serabut ligamentum arcuata mediana diafragma. Pada laparotomi, pembuluh darah tampak normal, tetapi tertekan oleh pita fibrosa dari ligamentum. Meskipun tidak diragukan bahwa perbaikan secara subjektif pada nyeri abdomen terlihat pada beberapa pasien setelah prosedur ini, tapi tidak jelas apakah secara objektif aliran darah arteri seliaka ini membaik.

Iritasi dari serabut syaraf otonom viseral dengan konstriksi otot diafragma juga telah diusulkan sebagai penyebab dari sindrom ini, namun simpatektomi atau ganglionektomi ternyata tidak selalu memperbaiki keadaan.

Epidemiologi. Kebalikan dari pasien dengan penyakit aterosklerosis, pasien ini sering lebih muda dengan usia rata-rata limapuluhan saat diagnosis, laki-laki lebih sedikit dibanding wanita dengan rasio 1:3.

Gambaran klinis. Sebagian besar pasien mengalami nyeri abdomen, tetapi kurang dari separuh yang mengalami gejala angina intestinal klasik. Sisanya menunjukkan berbagai sindrom nyeri abdomen yang tidak jelas. Diare, nausea dan muntah sering dijumpai. Beberapa pasien berhubungan dengan kehilangan berat badan yang bermakna (dikarenakan menghindari makanan pada bulan-bulan sebelumnya).

Diagnosis. Diagnosis sindrom ini sulit ditegakkan, diperlukan kecermatan dan pengalaman untuk mendapatkan hasil yang memuaskan. Selanjutnya, dianjurkan pasien menjalani seri pemeriksaan saluran cerna bagian atas seperti, *small bowel follow-through*, barium enema, ERCP (endoscopic retrograde cholangio-pancreatography), urografi intravena dan CT scan perut. Jika pemeriksaan ini gagal, dapat dilakukan arteriografi. Arteriografi seliaka selektif yang menunjukkan kompresi dari arteri seliaka proksimal, AMS dan AMI biasanya tampak normal.

Ultrasonografi duplex merupakan tes yang kurang invasif untuk memastikan diagnosis penyempitan pembuluh darah mesenterika. MRI juga digunakan untuk mengukur kecepatan aliran darah mesenterika dan mungkin bermanfaat dalam mengidentifikasi calon untuk operasi.

Pengobatan. Keberhasilan pengobatan ditentukan oleh kebebasan seluruh aksis seliaka hingga sampai ke trifurcatio dari perangkap serabut ligamentum arcuata mediana. Sebagai tambahan, dilakukan juga mobilisasi dan eksisi jaringan syaraf peri-seliaka baik bagian sisi aksis seliaka, dilatasi arteri seliaka intra-operatif melalui arteri lienalis. Jika diperlukan dapat dilakukan rekonstruksi arteri seliaka dengan reseksi dan reanastomosis primer, atau dengan cangkok pintas.

Prognosis. Ditentukan oleh keberhasilan dekompresi aksis seliaka dan dilatasi atau rekonstruksi ditangan ahli bedah berpengalaman. Hilangnya gejala dalam waktu yang lama telah dilaporkan pada 70–80% pasien.

Iskemi Mesenterika Non-Oklusif (IMNO)

Etiologi dan patofisiologi. Mekanisme mendasar yang menyebabkan IMNO adalah suatu vasokonstriksi splangnik selektif yang sebetulnya merupakan autoregulasi normal dari aliran darah pada mikrosirkulasi usus. Hasilnya adalah iskemi intestinal karena tubuh mengatur aliran darah usus secara tidak langsung terhadap organ vital lainnya. Vasokonstriksi splangnik yang hebat terjadi pada keadaan syok kardiogenik, hemoragik dan bentuk lain dari stres fisiologis yang hebat. Mediator humoral, terutama Angiotensin II dan kemungkinan vasopressin, secara langsung memediator respons ini. Kolon kanan tampaknya sangat peka terhadap IMNO.

Epidemiologi. Sejak pengenalan pertama dari IMNO pada tahun 1958, kesadaran klinis dari masalah ini berkembang dengan baik. Laporan awal menyatakan bahwa IMNO terjadi kira-kira 10-20% dari semua kasus iskemi mesenterika. Laporan lebih baru, menunjukkan bahwa insiden mungkin mencapai 50%. Tingginya angka ini mungkin karena makin membaiknya pengertian tentang sindrom klinik ini dan dapat pula disebabkan penurunan nilai ambang untuk memasukkan pasien kedalam kategori diagnostik ini. Walaupun sebagian besar pasien pada syok sirkulasi mengalami penurunan perfusi splangnik, namun tetap sulit untuk membedakan respons homeostatik normal ataukah respons patologi yang menunjukkan suatu iskemi usus. Pada beberapa penelitian lain ternyata insiden yang sesungguhnya dari IMNO mungkin menurun, kemungkinan ini karena makin meningkatnya penggunaan kateter arteri pulmonary dan agen vasodilator untuk memonitor dan mengoptimalkan sistem hemodinamik pada perawatan intensif modern.

Infark jantung, gagal jantung kongestif, aritmia jantung, operasi besar alat dalam, peritonitis, dialisis kronis, hipovolumia dan syok merupakan faktor predisposisi pasien IMNO, juga pada penggunaan digitalis glikosid (yang potent dan merupakan vasokonstriktor splangnik yang selektif), vasopressor, diuretik dan pemakaian kokain.

Gambaran klinis. Tanda-tanda dan gejala yang ada dari IMNO mungkin sama dengan penyakit trombus mesenterika akut, seperti adanya gejala kram perut, nyeri abdomen sekitar pusat yang kemudian menetap, nyeri tumpul. Onset serangan seringkali secara klinis sangat tersembunyi secara klinis. Lagipula, beberapa dari pasien ini mungkin tidak menunjukkan gejala yang nyata, nyeri abdomen difus, malabsorpsi dan maldigesti dengan ileus yang semuanya umumnya terlihat pada pasien dengan IMNO. Sayangnya, temuan ini tidak spesifik untuk suatu dignosis IMNO.

Diagnosis. Peningkatan jumlah lekosit dan abnormalitas elektrolit telah dilaporkan sampai 75% dari pasien IMNO. Tapi data ini tidak begitu spesifik, karena hal ini dapat pula mencerminkan keparahan penyakit yang mendasarinya atau menunjukkan adanya nekrosis usus yang sesungguhnya. Foto polos abdomen hanya menggambarkan pola gas yang non-spesifik.

Kunci keberhasilan penatalak sanaan dari masalah ini terletak pada indeks kecurigaan yang tinggi, diperkuat lagi dengan diagnosis dini dan pengobatan yang adekuat. Secara praktis, ini berarti bahwa bila pasien dengan penyakit yang kritis sebelumnya, kemudian didapatkan nyeri abdomen non-spesifik dan distensi usus, maka diagnosis iskemi mesenterika seharusnya difikirkan dan dipertimbangkan untuk dilakukan angiografi.

Diagnosis radiografi dari vasospasme splangnik adalah dengan arteriografi mesenterika superior selektif. Keberadaan lesi aterosklerosis seringkali mengkomplikasi interpretasi ini. Gambaran yang khas melibatkan spasme yang jelas dari pembuluh darah makroskopis (bukan lesi yang bertanggung jawab terhadap iskemi), serta kehilangan dari blush arteri normal dari pembuluh darah mikro dinding usus.

Pengobatan. Penatalaksanaan awal dari pasien yang dicurigai mengalami IMNO diarahkan pada koreksi kelainan yang mendasari terjadinya vasospasme mesenterika. Selanjutnya memperbaiki volume intravaskular dan curah jantung. Seterusnya resusitasi volume, reduksi after load, hindari obat vasokonstriksi (termasuk digitalis) dan kadang-kadang obat inotropik tertentu. Sebagai tambahan, dekompresi lambung, pemberian oksigen dan antibiotik merupakan tindakan penunjang selanjutnya. Diupayakan menghindari setiap tindakan yang meningkatkan aktivasi aksis renin-angiotensin, sekresi vasopresin atau sistem syaraf simpatis. Setelah diagnosis dengan arteriografi mesenterika, diberikan injeksi bolus tolazolin (25 mg) atau papaverin (60 mg) yang diberikan selama 20 menit. Dilakukan arteriogram ulang untuk menilai respons pengobatan, biasanya dapat dilihat suatu perbaikan pada vasospasme. Setelah injeksi bolus, dilanjutkan dengan infus berkelanjutan dari papaverin (30-60 mg/jam) dan pasien dibawa kembali ke ICU dengan kateter AMS ditempatnya. Pengobatan kemudian dilanjutkan selama 12-24 jam dengan perhatian diarahkan terhadap tanda-tanda perbaikan klinis (penurunan distensi abdomen, kembalinya peristaltik usus dengan mendengar bising usus dan defekasi), penurunan rasa nyeri dan perbaikan sepsis atau keadaan umum.

Operasi berperan penting meskipun peranannya sekunder dalam penatalaksanaan iskemi non-oklusif. Diagnosis dan arteriografi terapeutik yang terlambat serta laparotomi yang tidak tepat kemungkinan dapat memperburuk vasospasme splangnik, dengan demikian arteriogram sebelum laparotomi adalah penting. Jika abdomen terbuka dan penyakit iskemi non-oklusif diketahui, abdomen seharusnya ditutup dan pasien dibawa ke ruang angiografi untuk mendapat arteriografi dan infus vasodilator. Jika dilakukan laparotomi, keputusan untuk reseksi dilakukan setelah penilaian usus yang cermat pada status perfusi yang optimal untuk viabilitas usus. Operasi disesuaikan terhadap evaluasi dan reseksi dari usus yang mengalami nekrosis. Jika reseksi usus dilakukan, operasi kedua mungkin diperlukan untuk menilai viabilitas selanjutnya, terutama jika ketidak stabilan hemodinamis yang mendasarinya terjadi.

Prognosis. Angka kematian IMNO tinggi (>90%) dan sebagaian besar disebabkan keparahan dari penyakit yang mendasarinya. Tapi dengan tindakan yang agresif dikombinasi dengan arteriografi yang baik dapat menurunakan mortalitas sampai 50%.

Obstruksi Strangulasi

Etiologi dan patofisiologi. Obstruksi strangulasi melibatkan pembuluh darah gabungan dari suatu segmen usus yang mengalami kompresi mekanis ekstrinsik. Proses ini dapat melibatkan usus halus (obstruksi usus halus mekanis), kolon (sigmoid atau volvulus cecal), atau lambung (hernia paraesofagus dengan volvulus).

Patofisiologi strangulasi melibatkan aliran darah vena dan arteri, keadaan ini diduga terjadi sekunder terhadap dilatasi yang hebat dan masif dari segmen usus dengan peningkatan tekanan intra lumen yang cukup untuk pertama-tama mengganggu aliran vena, kemudian aliran arteri. Dilatasi segmental sering menyebabkan volvulus dan menyebabkan pemendekan suplai Vaskular segmental utama bagi loop yang terlibat, dengan konsekuensi iskemi. Kadang-kadang segmen yang mengalami pelintiran akan secara spontan mengecil sendiri meskipun bi amana terjadi strangulasi yang sesungguhnya, hal tersebut jarang sekali mengecil tanpa intervensi operasi.

Epidemiologi. Jepitan usus adalah keadaan yang sering terjadi, tapi juga yang paling dapat diobati. Diperkirakan jepitan terjadi pada 20-40% dari pasien-pasien pasca operasi obstruksi usus halus. Adanya jepitan pada obstruksi usus halus dapat meningkatkan angka mortalitas mendekati dua kali lipat.

Gambaran klinis dan diagnosis. Diagnosis obstruksi usus sendiri biasanya mudah. Pengenalan dini dari obstruksi strangulasi secara klinis atau laboratoris akan sangat menguntungkan dalam penatalaksanaannya. Rasa nyeri yang kontinyu seperti kolik, demam, takikardi, tanda-tanda fisik dari peradangan peritonium parietal, leukositosis, hiperkalemia, hiperfosfatemia, dan peningkatan serum enzim merupakan tanda-tanda yang dapat membedakan iskemi usus. Hal yang sulit adalah membedakan antara pasien dengan penjepitan dini dan pasien yang mengalami obsruksi sederhana.

Pengobatan. Penyebab yang mendasari obstruksi (adhesi, hernia, karsinoma) harus dikoreksi dengan operasi dan setiap segmen dari usus yang tidak sehat direseksi. Pada beberapa keadaan anastomosis primer adalah tepat. Bila berhubungan dengan sepsis intraperitoneal atau kolon yang tersumbat, suatu ostomi dan rekonstruksi terencana merupakan pilihan yang lebih baik.

Prognosis. Angka kematian pada pasien dengan obstruksi intestinal secara dramatis meningkat dengan kejadian nekrosis usus. Laparotomi, penurunan segmen yang mengalami jepitan dan reseksi dari semua usus yang tidak sehat memberikan hasil yang terbaik.

Enterokolitis Nekroti Sasi Neonatal (ENN)

Etiologi dan patofisiologi. Enterokolitis nekrotisasi neonatal (ENN) merupakan suatu penyakit yang mengancam kehidupan yang hanya terjadi pada bayi prematur dengan stres yang hebat. Penyakit ini ditandai dengan distensi lambung, berak darah, muntah (dengan kegagalan menelan makanan) dan keadaan klinis yang buruk. Insiden ENN meningkat dengan meluasnya perawatan intensif neonatus modern dan pengobatan agresif pada bayi prematur.

Etiologi yang tepat dari ENN tidak jelas, tetapi tampaknya hal awal yang mendasarinya adalah vasokonstriksi splangnik sekunder terhadap stres fisiologis yang hebat. Tampaknya ada 2 langkah proses patofisiologi : vasokon striksi mesenterium menyebabkan iskemi, dan suatu cedera mukosa awal yang kemungkinan mengganggu fungsi bariernya. Kejadian awal ini diikuti oleh perkembangan dari lesi mukosa yang reversibel menjadi infark transmural, yang berhubungan dengan sejumlah faktor lain seperti makanan pertama bayi dengan formula susu non ASI, adanya pertumbuhan yang berlebihan dari bakteri (kuman Klebsiella) dan kemungkinan yang paling penting adalah ketidak mampuan sistem kekebalan tubuh. Kemungkinan tidak sempurnanya sistem kekebalan bayi prematur memungkinkan lesi yang reversibel (nekrosis epitel) berkembang yang disebabkan oleh invasi bakteri menjadi infark transmural irreversibel. Secara histologis, usus menunjukkan nekrosis iskemi dengan mukosa yang lebih sering terkena (sama dengan iskemi mesenterika).

Epidemiologi. ENN dapat terjadi dengan pola endemik dan epidemik pada ICU yang sama. Jenis kelamin, ras, status sosial ekonomi ibu, geografi dan musim semuanya tidak mempunyai efek pada insiden dari ENN. Jarang terlihat ENN pada bayi yang dilahirkan setelah masa kehamilan 35-36 minggu. Prematuritas, pemberian makanan non ASI dan stres fisiologis hebat, seperti bayi yang mengalami RDS, merupakan faktor predisposisi yang penting.

Gambaran klinis. Gambaran klinis klasik dari ENN adalah perburukan yang membahayakan dari bayi prematur yang berusia lebih muda dari 2-3 minggu. Terjadi distensi lambung, bayi tidak mau makan dan dapat mengalami diare berdarah atau feses dengan bercak darah, adanya tanda-tanda dan gejala ileus atau obstruksi, tanda-tanda sistemik berupa apneu, bradikardia, hipotermi dan letargi. Tanpa pengobatan, bayi dapat mengalami perforasi intestinal, sepsis, asidosis dan hipotensi.

Diagnosis. Tes laboratorium pada diagnosis ENN non-spesifik. Trombositopenia dengan atau tanpa DIC sering terlihat, juga adanya leukopenia, asidosis metabolik refrakter dan hiponatremia.

Gambaran radiografi yang berupa gas pada dinding usus dapat untuk menegakkan diagnosis, namun temuan ini tidak selalu terlihat terutama pada bayi yang tidak makan. Pneumoperitoneum yang sesungguhnya mungkin juga terjadi, meskipun temuan ini juga tidak spesifik untuk ENN.

Pengobatan. Diagnosis dini dan pengobatan non-operatif yang baik, menunjukkan keberhasilan pada penatalaksanaan sejumlah kasus ENN. Pengobatan penyakit ini sama dengan IMNO pada dewasa, tetapi tanpa pemakaian vasodilator atau angiografi. Hipovolumia seharusnya dikoreksi, istirahatkan usus (puasa dan nasogastrik dekompresi) dan pemberian antibiotik sistemik. Nutrisi parenteral juga seharusnya dimulai sejak dini, pasien dipuasakan selama 10-14 hari. Seringkali tindakan tersebut cukup untuk memungkinkan regenerasi dari mukosa yang cedera dan mencegah perkembangan sekunder terhadap infark transmural. Sebagian besar ahli gastroenterologi meyakini bahwa operasi seharusnya dilakukan hanya pada sebagian kasus yang parah yang mengalami perkembangan menjadi infark transmural, dengan atau tanpa perforasi. Tindakan operasi adalah berupa reseksi usus yang nekrotik, ileostomi dekompresi dan rekonstruksi.

Prognosis. Dengan diagnosis dini dan pengoba tan yang tepat, keberhasilannya mencapai 60-80%. Bila terjadi perforasi dan sepsis sistemik yang hebat, maka angka mortalitas mencapai 50%.

Iskemi Mesenterika Kronis (Angina Intestinalis)

Etiologi dan patofisiologi. Angina intestinalis merupakan sindrom klinis dari nyeri abdomen setelah makan, yang sifatnya intermiten, berasal dari obstruksi kronis arteri splangnik (biasanya aterosklerosis). Penyakit ini analog dengan angina pektoris dan claudicatio calf, dua manifestasi yang lebih umum dari hipoksia jaringan yang bersifat episodik.

Angina intestinalis yang sebenarnya merupakan suatu masalah klinis yang sangat jarang. Bila angina intestinalis terjadi, hampir selalu akibat penyempitan atherosklerotik yang hebat dari pembuluh splangnik mayor, yang berhubungan dengan oklusi dari 1 atau 2 pembuluh yang tersisa. Derajat stenosis arteri yang ditemukan pada autopsi usus kebanyakan tidak sesuai dengan gejala kelainan saluran cerna selama pasien hidup.

Epidemiologi. Pasien yang berisiko mengalami iskemi mesenterika kronis adalah mereka yang mengalami penyakit arteri perifer difus, risiko akan meningkat bila pasien mengalami hiperkolesterolemia dan diabetes. Penyakit ini didapatkan pada usia pertengahan dan usia lanjut.

Gambaran klinis. Angina intestinalis dikenal dengan gejala klinis yang disebut triad klinis yaitu nyeri sesudah makan, kehilangan berat badan kronis dan takut makan (sitofobia). Gejala-gejala ini sangat khas dan penting untuk diagnosis. Rasa nyeri berupa kram, analog dengan angina pektoris. Diare dan konstipasi mungkin ada disertai anoreksia. Pemeriksaan fisik tidak spesifik kecuali untuk penurunan berat badan yang kronis dan temuan lain yang berhubungan dengan manifestasi aterosklerosis secara umum. Dapat ditemukan peningkatan peristaltik selama serangan.

Diagnosis. Diagnosis dicurigai bila pasien mengalami penurunan berat badan dengan nyeri abdomen setelah makan. Diperlukan pemeriksaan arteriografi biplanar untuk memungkinkan visualisasi dari pembuluh-pembuluh viseral. Meskipun diagnosis yang tepat tidak dapat dilakukan berdasarkan arteriografi saja, temuan dari penyempitan yang hebat pada beberapa pembuluh viseral dengan formasi kolateral yang ekstensif dan diperkuat dengan gambaran klinis yang khas, cukup untuk mewaspadai pengobatan. Yang paling penting, pasien harus jelas mengalami kehilangan berat badan yang drastis.

Pemeriksaan ultrasound doppler duplex memegang peran pada evaluasi selanjutnya dari aliran mesenterika. Teknik non-invasif ini secara eksperimental digunakan untuk menghitung aliran darah mesenterika, dengan kesalahan laporan 10%. Gas usus dan obesitas merupakan faktor-faktor yang mendukung. Sayangnya teknologi ini belum berkembang secara utuh dan belum tersedia secara universal. Satu laporan kasus tindakan provokatif untuk mendiagnosis iskemi mesenterika kronis dengan tindakan pemeriksaan pH intralumen pada usus halus setelah tes makan.

Pengobatan. Tidak ada pengobatan medis yang efektif untuk angina intestinalis. Jika seluruh modalitas yang ada belum bisa untuk menegakkan diagnosis nyeri abdomen pada pasien, maka tindakan operasi biasanya dipertimbangkan untuk menyingkirkan rasa sakit dan menghindari infark. Operasi dilakukan berupa end arterektomi, cangkokan pintas baik dengan prostese atau materi autogene dan implantasi kembali dari pembuluh mesenterika distal ke segmen aorta yang sehat. Tindakan yang lebih disukai adalah cangkokan pintas dari AMS dengan vena saphena autolog atau material prostetik; keuntungan yang jelas dari jaringan autolog belum ditunjukkan untuk revaskularisasi viseral, seperti yang dilakukan untuk ginjal dan revaskularisasi ekstremitas. Kontroversi terjadi terhadap ketepatan pintas pembuluh tunggal dibandingkan dengan rekonstruksi beberapa pembuluh darah.

Angioplasti transluminal perkutaneus telah dilakukan dalam mengobati iskemi mesenterika kronis. Risiko dan insiden kegagalan teknis berupa diseksi pembuluh darah, meningkat pada Vaskularisasi mesenterika. Dengan alasan ini, pemakaian angioplasti disini belum mendapatkan penerimaan secara luas.

Prognosis. Angka kematian dari angina mesenterika berkisar dari 3-30% dan lebih 90% dari yang diobati tetap hidup dan nyeri abdomennya hilang, berat badannya bertambah dan kebiasaan makannya normal kembali.

REFERENSI

1. Cooper BT, Hall MJ, Barry RE. Penyakit usus halus dan usus besar: Iskemik intestinal. Dalam: Manual Gastroenterologi, Alih Bahasa : Lyndon Saputra, Cetakan I, Jakarta: Percetakan Binarupa Aksara 1989;145-51.
2. Bastidas JA, Reilly PM, Bulkley GB. Mesenteric Vascular Insufficiency. Handbook of Gastroenterology. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia-New York; 1998;654-62.
3. Daldiyono Hardjodisastro. Kolitis iskemik. Dalam: Gastroenterologi-Hepatologi, Cetakan kedua, Jakarta: CV. Sagung Seto 1997;184-96.
4. Glickman RM, Isselbacher KJ. Diseases of the small intestine. Harrison's Principles of internal medicine. Eighth Edition. McGraw-Hill Kogakusha LTD; 1977;1544-45;1562.
5. Silen W. Acute intestinal obstruction. Harrison's Principles of internal medicine. Eighth Edition. McGraw-Hill Kogakusha LTD; 1977;1567-70.

199

ISKEMIA MESENTERIKA

Murdani Abdullah, Charles Limantoro, Intan Airlina Febiliawanti

PENDAHULUAN

Gangguan iskemia viseral sering juga disebut iskemia mesenterika disebabkan oleh penurunan aliran darah intestinal yang mengakibatkan gangguan oksigenasi dan suplai nutrisi. Gangguan ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi, dengan konsekuensi klinis berupa sepsis, infark intestinal bahkan kematian, sehingga diperlukan diagnosis yang cepat dan penanganan yang tepat. Pada pasien yang mengalami misdiagnosis dapat menyebabkan terjadinya infark intestinal dengan risiko mortalitas sebesar 90%, dan meskipun dengan tatalaksana yang baik, angka mortalitas tetap sebesar 50-80%, sedangkan yang berhasil hidup dengan dilakukan reseksi saluran cerna ekstensif akan mengalami disabilitas seumur hidup. Dalam beberapa tahun belakangan, insiden dari iskemia mesenterika meningkat mencapai 0.1% dari seluruh kasus rawat inap rumah sakit. [1-3]

Istilah iskemia mesenterika pertama kali dikemukakan pada abad ke 15 oleh Antonio Beneviene akibat adanya peristiwa berkurangnya aliran darah saluran cerna yang umumnya disebabkan oleh oklusi, vasospasme atau hipoperfusi dari pembuluh darah mesenterika yang memiliki komplikasi klinis berat sehingga dibutuhkan diagnosis dan tatalaksana dengan segera. Operasi yang berhasil melakukan perbaikan iskemia mesenterika akut dilakukan pertama kali pada tahun 1895 dengan melakukan reseksi pada saluran cerna yang sudah mengalami gangren, kemudian pada tahun 1957 embolektomi pertama kali berhasil dilakukan, pada tahun 1960, kombinasi dari pemakaian heparin dan reseksi saluran cerna menjadi terapi standar dari trombosis vena mesenterika. Pada tahun 1970 angiografi digunakan pertama kalinya untuk mengevaluasi iskemia mesenterika disertai pengenalan metode infus papaverine intra arterial yang dapat memperbaiki prognosis pasien. Penggunaan ultrasonografi dan *computed tomography scan* (CT-scan) juga membantu mendiagnosis lebih dini. [1, 4-5]

DEFINISI

Iskemia mesenterika adalah suatu keadaan yang terjadi akibat adanya insufisiensi vaskular mesenterika yang menyebabkan kekurangan aliran darah di intestinal dan disertai adanya ketidakseimbangan oksigenasi jaringan dan suplai nutrisi. [1-3, 5-7]

ANATOMI DARI SIRKULASI INTESTINAL

Secara umum, lokasi dari iskemi intestinal memiliki hubungan linear dengan lokasi kemungkinan oklusi vaskular yang besar. Untuk itu, pemahaman mengenai anatomi vaskularisasi saluran cerna sangat penting untuk mengerti patofisiologi, gambaran klinis dan tatalaksana iskemia mesenterika.

Sirkulasi splangnik yang memenuhi kebutuhan vaskularisasi ke saluran cerna terdiri dari arteri coeliacus, arteri mesenterika superior (AMS) dan arteri mesenterika inferior (AMI). Trunkus coeliacus memenuhi kebutuhan darah saluran cerna dan duodenum. AMS memenuhi kebutuhan darah distal duodenum hingga kolon mid-transversum dan AMI memenuhi kebutuhan kolon transversum hingga rektum. Anastomosis didapatkan pada cabang-cabang dari pembuluh darah utama dan jika salah satu arteri tersumbat maka aliran tersebut akan digantikan oleh pembuluh darah kolateral.

Ketika pembuluh darah utama tersumbat, maka jalur kolateral akan terbuka sebagai respons terhadap turunnya tekanan arteri di distal. Aliran kolateral tersebut terdiri atas gabungan dari arteri pancreaticoduodenal inferior dan superior yang menghubungkan trunkus coeliacus dengan arteri mesenterika superior, arteri frenikus yang menghubungkan aorta dengan trunkus coeliacus, arteri marginal dari Drummond's dan arkus Riolan yang berada diantara arteri kolika kiri dan tengah yang akan menghubungkan arteri mesenterika superior dengan inferior, arteri iliaka interna yang mengisi aliran ko ateral. Titik Griffith yang berada pada pleksura splenikus dan titik Sudek pada area rektosigmoid merupakan lokasi tersering terjadinya iskemia .

Sirkulasi splangnikus menerima sebesar 25% dari kardiak output dalam kondisi basal dan sebesar 35% atau lebih dalam kondisi postprandial. Kurang lebih sebesar 70% dari aliran splangnikus memasuki mukosa yang merupakan kondisi metabolik paling aktif dalam saluran cerna. Ujung vili merupakan area yang rentan terhadap terjadinya iskemia. Aliran darah intestinal diregulasikan secara kompleks yang terutama dikontrol oleh resistensi arteriol, sfingter prekapiler dan beberapa substansi vasoaktif mempengaruhi perfusi saluran cerna. Katekolamin, angiotensin II, dan vasopresin menyebabkan vasokonstriksi, sedangkan peptida intestinal vasoaktif menyebabkan vasodilatasi. Hasil dari terjadinya iskemia seperti asidosis, hipoksemia, dan hiperkalemia bisa menyebabkan vasodilatasi. Hipoksia dan kurangnya reperfusi menyebabkan terjadinya iskemia.[7-8]

EPIDEMIOLOGI

Saat ini, prevalensi dari iskemia mesenterika akut (IMA) mencapai 0.1% dari kasus rawat inap rumah sakit. Prevalensi pasien dengan trombus vena mesenterika belum diketahui, hal ini disebabkan karena banyaknya kasus yang terlewatkan akibat gejala yang tidak khas dan spontan menghilang. Dalam sebuah penelitian di Madrid dimana pada 21 pasien dengan emboli arteri mesenterika yang mengalami sedikit keterlambatan dalam tatalaksana awal, viabilitas intestinal masih mencapai 100% pada pasien yang mengalami gejala kurang dari 12 jam, berkurang menjadi 56% jika gejala ada selama 12-24 jam, dan hanya 18% jika gejala didapatkan lebih lama dari 24 jam. Identifikasi dini dan tata laksana terhadap iskemia mesenterika non oklusi (ISNO) mengurangi angka mortalitas hingga 50-55%, sedangkan trombus vena mesenterika memiliki angka mortalitas dalam 30 hari sebesar 13-15%. Prevalensi dan insiden pasien dengan iskemia mesenterika di Indonesia belum diketahui.[1-3, 5-8]

KLASIFIKASI

Iskemia mesenterika bisa dikategorikan sebagai akut atau kronik. Hal ini dapat dilihat pada tabel 1. Iskemia mesenterika akut (IMA) berasal dari kurangnya suplai darah terhadap sirkulasi intestinal yang mempengaruhi viabilitas dari organ yang terkena. Diperkirakan sekitar sepertiga kasus IMA berasal dari emboli arteri, sepertiga lagi dari tombosis arteri akut dan sisanya berasal dari oklusi dan non oklusi vena. Sebuah review baru-baru ini menyatakan bahwa kejadian trombosis dari aliran arteri mesenterika hanya sekitar 15 hingga 30% kasus dan ketika ini terjadi maka angka mortalitas berkisar 90%.[9 3, 6-8]

PATOFISIOLOGI

Dua pertiga aliran darah mesenterika memberi suplai nutrisi pada mukosa usus. Autoregulasi vaskularisasi splangnikus tidak bekerja bila tekanan perfusi turun di bawah 40 mmHg. IMA merupakan sekelompok proses patofisiologi akibat hipoperfusi usus mendadak, dengan akibat iskemia dan nekrosis usus. Luasnya injuri berhubungan dengan durasi dan area anatomis daerah mesenterika yang mengalami iskemia. Iskemia usus yang berkepanjangan akan mengakibatkan metabolisme anaerob. Pada tingkat sel, penurunan ATP akan diikuti penimbunan laktat dan produk katabolik. Permeabilitas vaskular dan mukosa meningkat dan terjadi injuri pada jaringan. Selanjutnya akan terjadi nekrosis hemoragik dengan kerusakan mukosa, edema dinding usus dan perdarahan usus

Hal yang berperan penting dalam fisiologi sirkulasi mesenterika adalah besarnya kapasitas dari arteri yang ada dalam aliran splangnik dalam memberikan respons resistensi dari rangsangan yang berbeda seperti hipotensi arteri, kondisi postprandial yang akan menyebabkan adanya fluktuasi sebesar 10 hingga 35% pada curah jantung.

Mekanisme yang berperan dalam variasi ini bisa diklasifikasikan sebagai bagian dari autoregulasi intrinsik sebagai respons dari berkurangnya perfusi tekanan secara

Tabel 1. Tipe, Klasifikasi dan Etiologi Iskemia Mesenterika[2, 7-8]

Iskemia Mesenterika Akut (IMA)	**Iskemia Mesenterika Kronik (IMK)**
Oklusi arteri mesenterika (trombus ~15-20% atau emboli~50%) Oklusi vena mesenterika (5-10%) Non oklusi iskemi mesenterika (20-25%)	Disebabkan karena adanya plak aterosklerotik pada dua atau lebih arteri di organ abdominal

akut dan juga sebagai kontrol ekstrinsik yang melibatkan mekanisme hormonal dan neural, dimana dalam hal ini termasuk sistem saraf simpatik, sistem renin-angiotensin dan vasopresin.

Sirkulasi mesenterika dapat mengkompensasi berkurangnya aliran darah sebanyak 75% sampai sekitar 12 jam, sebagai akibat dari berkurangnya aliran splangnik dalam jangka waktu lama maka terjadilah vasokonstriksi dalam area aferen yang juga akan mengurangi suplai kolateral.

Pada tingkat selular, ada dua hal penting yang harus dipertimbangkan yaitu adanya *systemic inflammatory response* syndrome (SIRS) dan cedera reperfusi/iskemia (*double-hit*).

Dengan adanya SIRS, maka iskemia menyebabkan terjadinya malfungsi mitokondria kemudian regulasi transfer ion dan asidosis intraselular menjadi berkurang, permeabilitas membran menjadi terganggu dan melepascan radikal bebas serta enzim yang mendegradasi sehingga terjadi kematian dan nekrosis sel. Jaringan yang mengalami iskemi akan mengaktifasi netrofil, endotel, monosit, dan trombosit sehingga akan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin, *platelet-activating factor* (PAF), dan leukotrien. Bahkan beberapa bukti penelitian terbaru menyatakan bahwa sitokin proinflamasi merupakan mediator signifikan peradangan yang meregulasikan proses trombus mikrovaskular. Proses selanjutnya, adhesi leukosit, agregasi trombosit, dan ketidakseimbangan antara produksi oksida nitrit menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada jaringan, kemudian substansi superoksida seperti superoksida (O_2), peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksi (OH) yang diproduksi oleh neutrofil lebih lanjut akan menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya.

Cedera reperfusi/iskemia diawali dengan terjadinya hipoksia dan kemudian dilanjutkan dengan adanya gangguan reperfusi sebagai usaha dari pengembalian kestabilan aliran darah. Hal ini merupakan konsekuensi dari ketidakseimbangan antara oksigen dengan hantaran nutrisi serta kebutuhan metabolisme selular sebagai akibat dari adanya respons peradangan. Pada fase iskemia akan menghasilkan neutrofil yang teraktivasi, molekul superoksida dan substansi proinflamasi, kemudian terjadilah ketidakseimbangan antara mekanisme proinflamasi dan protektif (berkurangnya bioavailabilitas NO) yang kemudian ikut serta dilepascan ke dalam aliran darah saat terjadi usaha pengembalian aliran darah dengan disertai adanya vasokonstriksi persisten dan menyebabkan adanya kerusakan organ akibat cedera reperfusi, dimana terjadi peningkatan perfusi kapiler yang signifikan akibat iskemia dan pembengkakan dari organ paralel yang menyebabkan kerusakan dari mikrovaskular intestinal dan dinding mukosa sehingga berakibat terjadinya pengumpulan bakteria dan air yang meningkatkan risiko bakteremia dan endotoksemia dan menyebabkan *multi organ dysfunctions syndrome* (MODS) yang bisa melibatkan hati, jantung, paru dan ginjal. Permeabilitas mikrovaskular yang meningkat juga terjadi dalam sistem pulmoner sehingga menyebabkan adanya penumpukan cairan dan protein yang bisa menyebabkan edema paru, setidaknya minimal 6 jam setelah terjadinya iskemia maka baru didapatkan kerusakan yang signifikan pada saluran cerna yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya nekrosis.[1-2, 7-9]

ISKEMIA MESENTERIKA AKUT

Iskemia Mesenterika Akut (IMA) merupakan penyakit yang berisiko tinggi kematian dengan angka mortalitas mencapai 71% dengan kisaran angka 59% hingga 93%. Insiden dari IMA telah meningkat selama lebih dari 20 tahun belakangan yang dikarenakan angka harapan hidup lebih tinggi, terjadinya peningkatan kewaspadaan terhadap sindrom iskemia, dan juga perkembangan teknologi diagnostik dan terapeutik.[1-3, 6-8]

Pasien dengan iskemia mesenterika akut memiliki gambaran klasik nyeri abdomen periumbilikal berat yang tidak sebanding dengan pemeriksaan fisik yang ditemukan. Nyeri perut yang bersifat mendadak dengan adanya pergerakan di saluran cerna yang bersifat mendesak, mual dan muntah pada pasien dengan faktor risiko iskemia mesenterika akut harus dicurigai terjadinya penyakit ini. Faktor predisposisi untuk terjadinya iskemia mesenterika akut dapat dilihat pada tabel 2.

Berdasarkan etiologi dari iskemia mesenterika akut maka dikategorikan menjadi 4 tipe yaitu emboli arteri mesenterika, trombus arteri mesenterika, iskemia mesenterika non oklusi, dan trombosis vena mesenterika. Berikut ini akan kita bahas satu persatu mengenai masing-masing dari tipe iskemia mesenterika akut tersebut.

DIAGNOSIS

Diagnosis iskemia mesenterika akut harus dipertimbangkan bila dijumpai pasien dengan usia > 50 tahun dengan nyeri abdomen berat yang mendadak yang bertahan selama >2 jam dan terutama jika pada pasien tersebut didapatkan adanya riwayat penyakit kardiovaskular seperti infark miokard, penyakit jantung kongestif, aritmia, umumnya pada pasien ini tidak ditemukan pemeriksaan fisik yang bermakna dibandingkan dengan nyeri abdomennya.[1-3, 6-8]

DIAGNOSIS BANDING

Iskemia mesenterika seringkali bermanifestasi dengan

Tabel 2. Faktor Predisposisi Iskemia Mesenterika Akut (Modifikasi dari [2,7-8])

Mekanisme	Etiologi
Emboli arteri mesenterika (50%)	Atrial fibrilasi/ fluter
	Infark miokard + aneurisma ventrikular kiri
	Endokarditis infektif
	Prosthese mekanik katup jantung
	Kardiomiopati
	Penyakit valvular
	Angiografi dan kateterisasi jantung
Trombosis arteri mesenterika (15-25%)	Aterosklerosis,adanya faktor risiko aterosklerotik
	Usia
	Kardiak output rendah
	Penyakit jantung kongestif
	Status prokoagulasi
	Vaskulitis (termasuk arteritis takayasu)
	Diseksi/aneurisma arteri mesenterika superior/aorta (spontan atau iatrogenik)
	Displasia fibromuskular
Iskemia mesenterika non oklusi (20-30%)	Syok kardiogenik
	Syok hipovolemik
	Syok sepsis
	Kardiak output rendah
	Penyakit jantung kongestif
	Operasi abdomen/jantung
	Dialisis
	Bahan vasokonstriktor : diuretik, agonis alpha-adrenergik, digoksin, koakin, derivative ergot

nyeri abdomen non spesifik, dimana diagnosis banding menjadi sangat luas sehingga penyakit seperti pankreatitis, appendisitis, divertikulitis dan gastritis, pada wanita kista ovarium, endometriosis dan kehamilan ektopik juga menjadi suatu diagnosis banding yang harus disingkirkan. [2, 7]

EMBOLI DAN TROMBOSIS ARTERI MESENTERIKA

Emboli arteri merupakan penyebab umum terjadinya iskemia sebesar 40% hingga 50% kasus dari IMA. Emboli pada AMS seringkali disebabkan oleh adanya trombus yang berasal dari atrium kiri, ventrikel kiri, atau katup jantung. Dimana sepertiga pasien memiliki riwayat emboli sebelumnya dan 20% diantaranya memiliki emboli di tempat yang sama. Sebesar 5% dari emboli ini timbul dari emboli perifer dan seringkali disebabkan oleh adanya penyakit kardiovaskular yang mendasarinya. AMS merupakan tempat yang rentan terjadi emboli dikarenakan bentuk anatomisnya dan bentuk lengkungan dari aorta dengan sudut yang menyempit. Sebesar 15% dari emboli ditemukan pada awal percabangan AMS, umumnya 3-10 cm dari AMS setelah melewati arteri kolika. Sedangkan segmen dari pertengahan yeyunum merupakan bagian yang paling sering terlibat iskemia akibat lokasinya jauh dari sirkulasi kolateral. [7]

Oklusi juga sering terjadi pada arteri mesenterika superior (AMS) dikarenakan diameter intraluminal yang besar dan sudut aorta yang sempit. Stenosis AMS proksimal sekunder akibat adanya aterosklerosis meningkatkan kerentanan terjadinya oklusi. Pada oklusi AMS, maka mid-yeyunum memiliki risiko tertinggi terjadinya iskemia terutama karena letaknya yang jauh dari sirkulasi kolateral dari arteri mesenterika inferior dan kolika. Pada oklusi akut, didapatkan keterbatasan sirkulasi kolateral yang bisa menyebabkan gejala bertambah berat dan dekompensasi secara cepat. Sebuah studi menunjukkan bahwa pada pasien yang dirawat dengan diagnosis atrial fibrilasi memiliki risiko tinggi terjadinya tromboemboli di arteri mesenterika (RR 4.0 untuk pria dan 5.7 untuk wanita). Pada sebuah review didapatkan bahwa 30% hingga 50% dari kasus IMA disebabkan karena adanya emboli pada vaskularisasi viseral dari intestinal. [1-3, 6-8, 10]

Trombosis akut umumnya terjadi pada pasien dengan penyakit yang mendasari berupa iskemia intestinal kronik yang memiliki stenosis aterosklerotik progresif yang berasal dari arteri. Trombosis AMS dari ujung pembuluh darah dimana merupakan tempat yang paling sering menyempit akibat seringnya terjadi aterosklerotik berat. Proses ini menyerupai ruptur plak pada sindrom koroner akut. Sebanyak 50% dari pasien memiliki riwayat iskemia mesenterik kronik, dan episode akut terjadi setelah pembuluh kolateral tertutup. Pasien dengan trombosis akut ini memiliki toleransi tinggi terhadap terjadinya obstruksi arteri besar dan biasanya memiliki keterlibatan multivaskular yang membuat proses revaskularisasi menjadi sulit dan berisiko tinggi dimana mortalitas perioperatif sekitar 70-100%.[1-3, 6-8]

Gejala Klinis

Pasien dengan IMA tipe emboli dan trombus akut memiliki gejala nyeri abdomen mendadak yang berat dan sebesar 50-75% pasien terdapat diare yang mengandung darah. Pada kasus yang berat, maka dehidrasi dapat terjadi sehingga menyebabkan penurunan kesadaran, takikardi, takipneu, dan juga kegagalan sirkulasi. Pasien dengan IMA memiliki gejala nyeri abdomen yang tidak sesuai dengan pemeriksaan fisik yang ditemukan. Pada pemeriksaan fisik abdomen yang ditemukan mungkin masih datar, permukaan teraba lembut dan lunak. Temuan adanya distensi merupakan gejala awal sebelum gejala peritonitis muncul terutama jika infeksi atau gangren telah terjadi.[2, 7-8]

TROMBOSIS VENA MESENTERIKA

Trombosis vena mesenterika seringkali dikaitkan dengan adanya keadaan hiperkoagulasi yang berasal dari cedera atau tindakan operasi yang baru dialami, imobilisasi dalam jangka waktu lama, kehamilan, keganasan, atau koagulopati bawaan.[2, 7-8] Trombosis vena mesenterika (TVM) berkisar 5-10% dari semua kejadian iskemi mesenterika akut dan penyebab dari terjadinya kondisi ini sekitar 80% dapat diketahui, TVM berkaitan dengan adanya kelainan pembekuan darah baik primer maupun sekunder atau kondisi intra abdominal. Kondisi hiperkoagulasi juga memiliki peran hampir sekitar 75% dari kasus trombosis vena mesenterika. Oleh sebab itu skrining untuk trombofili sebaiknya dilakukan pada pasien dengan TVM. Kondisi dari penyebab TVM digambarkan pada tabel 3. TVM menyebabkan terjadinya resistensi terhadap aliran darah vena mesenterika sehingga menimbulkan iskemia intestinal yang diakhiri dengan adanya edema dinding saluran pencernaan, penumpukan cairan dalam lumen saluran cerna dan hipotensi sistemik yang menyebabkan terjadinya peningkatan viskositas darah. Sebagai akibat dari adanya kongesti vena, maka aliran di dalam arteri akan berkurang dan menyebabkan terjadinya iskemia pada saluran cerna sehingga menjadi infark.[2-3, 6-8]

Tabel 3. Faktor Predisposisi dan Etiologi Trombus Vena Mesenterika (modifikasi dari [illegible]

Mekanisme	Etiologi
Kondisi hiperkoagulasi	a. Sindrom prokoagulasi bawaan/kondisi kelainan koagulasi bawaan : - Faktor V Leyden - Mutasi protrombin – A20210 - Resistensi protein C teraktivasi-mutasi lain b. Sindrom prokoagulasi didapat/kondisi hiperkoagulasi didapat : - Sindrom antifosfolipid - Penyakit mieloproliferatif - Sindrom nefrotik - Paroksismal nokturnal hemoglobinuria - Polisitemia vera - Penyakit sickle cell c. Defisiensi protein antikoagulan - Protein C, protein S, defisiensi antitrombin III d. Kondisi hiperkoagulasi : - Keganasan - Kontrasepsi oral - Kehamilan
Sekunder akibat proses intra abdominal	a. Akibat adanya inflamasi - pankreatitis - sepsis intra abdominal - trauma abdomen b. Hipertensi portal dan sirosis c. Keganasan yang melibatkan area portal d. Splenektomi

Gejala Klinis

Gambaran klinis dari TVM bisa 3 tipe yaitu akut,subakut dan kronik. Pada tipe akut, gejala bermula sejak beberapa hari hingga beberapa minggu (rata-rata sekitar 7 hari) sebelum terjadi tampilan klinis dan pada 25% pasien bahkan bisa mencapai 30 hari sebelum akhirnya pasien masuk untuk dirawat. Mual, muntah dan diare umum didapatkan, dan lebih dari 50% pasien memiliki darah samar feses positif. Pada pemeriksaan fisik umumnya yang didapat yaitu demam (50%), distensi abdomen dengan adanya nyeri tekan sedang hingga berat, tanda-tanda dehidrasi dan hipotensi (25%), hematoskezia ditemukan pada 15% pasien umumnya menandakan iskemia berat atau infark saluran cerna. [2, 7-8]

Pada tipe subakut, gejala nyeri abdomen terjadi selama beberapa minggu tanpa disertai adanya pemeriksaan fisik yang bermakna. Sedangkan pada tipe kronik seringkali gejala nyeri abdomen tidak dialami dan seringkali didapatkan stigmata dari hipertensi portal, varises (esofagus, gaster, intestinal) dan splenomegali atau perdarahan varises yang bermanifestasi sebagai hematemesis atau feses yang mengandung darah.

ISKEMIA MESENTERIKA NON OKLUSI (IMNO)

Iskemia mesenterika non oklusi (IMNO) umumnya terjadi pada periode adanya hipertensi relatif (atau kurangnya aliran darah) yang menyebabkan terjadi berkurangnya suplai aliran darah ke pembuluh darah viseral, akibatnya terjadi hipovolemi yang akhirnya menyebabkan hipoperfusi sehingga terjadi vasospasme mesenterika, dimana hal ini diakibatkan karena rendahnya aliran darah dari mesenterika terutama ketika ada penyakit yang mendasari seperti aterosklerosis arteri. Vasokonstriksi dipikirkan terjadi akibat adanya aktivitas simpatik dan masih dipikirkan kemungkinan bahwa vasopresin dan angiotensin terlibat dalam hal ini. Jika vasospasme mesenterika terus terjadi maka cedera iskemia bisa tetap terjadi meski sudah mengatasi kejadian yang menimbulkan IMNO. Oleh karena kondisi ini sangat mempengaruhi pasien yang sedang dalam keadaan sakit berat dan memiliki komorbid, maka seringkali memiliki risiko tinggi kematian. [1-3, 6-8, 10]

Iskemia mesenterika non oklusi (IMNO) terjadi pada sekitar 20% kasus IMA dan berasal dari adanya vasokonstriksi mesenterika yang akhirnya menyebabkan terjadinya hipoperfusi splangnik. Kondisi ini harus dipikirkan sebagai salah satu diagnosis pada pasien dengan penyakit aterosklerotik difus yang sedang berada dalam kondisi stres hemodinamik (hipotensi), berada dalam kondisi pemakaian obat-obatan vasokonstriktor (vasopresin, kokain), dan pada pasien vaskulitis (contohnya sistemik lupus eritematosus, poliarteritis nodosa). Angka mortalitas dari IMNO sangat tinggi dikarenakan beberapa alasan yaitu usia pasien yang lanjut, komorbid, dan kesulitan dalam pengembalian aliran darah dan diagnosis setelah iskemia terjadi.

Gejala Klinis

Pasien dengan IMNO biasanya merupakan pasien usia lanjut, dalam kondisi sakit berat, dengan adanya penyakit aterosklerosis berat yang sudah ada terlebih dahulu, dan menderita ketidakseimbangan hemodinamik secara akut (misalnya infark miokard atau penyakit jantung kongestif). Pada pasien IMNO gejala menyerupai IMA, akan tetapi umumnya penyakit ini terjadi pada usia lanjut yang memiliki penyakit vaskular, akan tetapi IMNO juga bisa terjadi padapasien dengan vaskulitis atau pada pasien yang sedang dalam vasokonstriktor. Faktor predisposisi seperti infark miokard dengan penurunan kardiak output, penyakit jantung kongestif, aritmia kardiak, sepsis, dehidrasi dan syok. Pasien yang menerima pengobatan seperti diuretik, digoksin, agonis adrenergik dan terapi seperti dialisis.[8, 10]

PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA ISKEMIA MESENTERIKA AKUT[1-3, 5-8, 10]

Pemeriksaan laboratorium pada IMA tidak memberikan hasil yang spesifik, dan meskipun nilai laboratorium yang abnormal bisa membantu dalam menegakkan diagnosa iskemia mesenterika akut akan tetapi nilai yang normal tidak menyingkirkan adanya diagnosis ini. Pada pasien dengan iskemia mesenterika akut yang diakibatkan oleh emboli atau trombosis, sekitar 75% pasien dapat ditemukan adanya leukositosis yang lebih besar dari 15000/µL. Akan tetapi pada pasien dengan awal iskemia intestinal tidak memiliki pemeriksaan laboratorium abnormal. Asidosis laktat, hemokonsentrasi dan peningkatan enzim transaminase biasanya ditemukan jika pasien sudah mengalami infark intestinal.

Nilai abnormal yang umum didapat pada hasil laboratorium adalah hematokonsentrasi, leukositosis, dan asidosis metabolik, dengan anion gap dan konsentrasi laktat yang tinggi. Serum amilase, SGOT, dehidrogenase laktat dan kreatinin fosfokinase yang tinggi seringkali didapatkan akan tetapi tidak ada yang bisa menjadi diagnostik spesifik.

Nilai D-dimer yang normal bisa membantu menyingkirkan adanya iskemia mesenterika akan tetapi nilai yang meningkat juga tidak berperan banyak dalam menegakkan diagnosis. Hiperfosfatemi dan hiperkalemi biasanya terdapat bila sudah dalam keadaan lanjut dan seringkali dikaitkan dengan adanya kemungkinan infark pada saluran cerna.

PEMERIKSAAN RADIOLOGI PADA ISKEMIA MESENTERIKA AKUT[1, 7-8]

Pemeriksaan foto polos abdomen biasanya tidak banyak membantu dalam mendiagnosis IMA dikarenakan gejala klinis yang terlihat tidak didapatkan hingga pasien mengalami cedera yang cukup berat.

Radiografi foto abdomen polos merupakan alat diagnostik non-spesifik, dimana gambaran dari foto polos abdomen biasanya normal didapatkan pada lebih dari 25% kasus pasien dengan iskemia mesenterika, kegunaan dari foto ini biasanya untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit abdomen lainya seperti perforasi ataupun obstruksi. Tanda yang kurang signifikan untuk iskemia mesenterika yang bisa didapat berupa ileus adinamik dan distensi, *air-filled loops of bowel*, akan tetapi kelainan ini bisa juga ditemukan pada pankreatitis, obstruksi mekanik, atau pseudokolonik obstruksi. Gambaran radiografi yang lebih spesifik bisa ditemukan pada 25% pasien, dan biasanya pada pasien dengan kondisi yang sudah lanjut. Gambaran yang ditemukan termasuk *mural thumb-printing* yang berasal dari edema atau perdarahan. Pada stadium lanjut dari iskemia, pneumatosis dari saluran cerna bisa dideteksi dan lebih spesifik didapatkan gas vena porta pada gambaran abdomen menunjukkan prognosis yang lebih buruk.

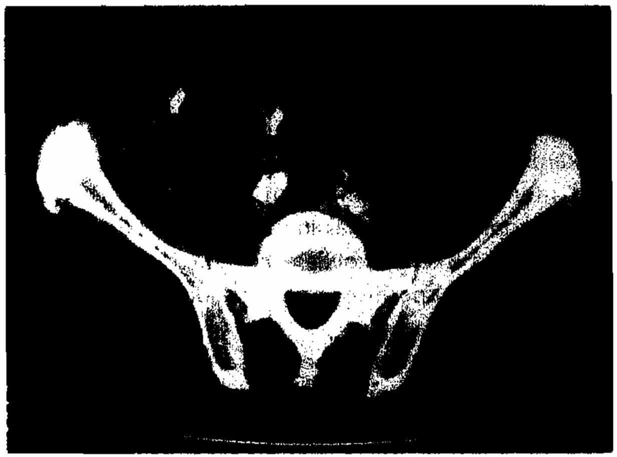
Gambar 1. Gambaran *thumb-printing* pada iskemia mesenterika

Pemeriksaan menggunakan kontras barium intraluminal dikontraindikasikan pada pasien dengan kondisi ini karena kemungkinan adanya kontras yang tertinggal bisa memberikan gambaran yang tidak jelas dari vaskularisasi mesenterika saat melakukan CT atau angiografi.

Ultrasonografi abdomen B-scan banyak digunakan sebagai prosedur diagnostik awal pada pasien dengan nyeri abdomen akut, hal ini dengan tujuan untuk menyingkirkan adanya kelainan patologis abdomen yang mendasari (misalnya aneurisma aorta atau diseksi aorta). Pada pasien dengan iskemia mesenterika akut, ultrasonografi bisa mendiagnosis adanya penebalan dinding abdomen jika lebih dari 45 mm, melihat tanda-tanda adanya ileus dengan adanya distensi abdomen dan hipoperistaltik. Pada kasus yang berat, ultrasonografi bisa menunjukan adanya gambaran cairan intraperitoneal atau udara pada vena portal sebagai pertanda adanya nekrosis intestinal masif.

Duplex ultrasonografi abdomen bukan merupakan alat diagnostik yang tepat untuk pasien dengan IMA. Ultrasonografi doppler bisa memberikan gambaran stenosis atau oklusi pada coeliac atau AMS dengan spesifisitas 92-100%. Akan tetapi, tes ini seringkali terbatas dikarenakan adanya udara dalam saluran cerna yang menyebabkan terjadinya distensi abdomen. Sebagai tambahan, sensitivitas terbatas untuk mendeteksi emboli dital atau dalam mendiagnosis IMNO.

CT scan abdomen merupakan alat diagnostik yang digunakan sebagai pilihan pertama pada pasien dengan nyeri abdomen akut. Studi yang terbaru menunjukkan bahwa *CT scan* juga memiliki sensitifitas sebesar 80% hingga 90% untuk mendiagnosa IMA, dalam hal ini termasuk CT spiral, injeksi kontras intavena, *multidetector-row* CT (MDCT) dengan rekonstruksi tiga dimensi maka gambaran yang diberikan oleh CT bisa menjadi lebih terpisah menjadi spesifik ataupun non-spesifik. Gambaran yang lebih spesifik ditemukan pada tromboemboli di pembuluh darah mesenterika, tekanan vena porta, peningkatan tekanan intramural atau pneumatosis, kurangnya gerakan dinding usus dan tanda iskemia dari organ lainnya. Gejala yang kurang spesifik termasuk adanya penebalan dinding usus yang difus, pelebaran



Gambar 2. Gambaran penebalan dinding saluran cerna pada CT *scan* abdomen dengan kontras pada iskemia mesenterika non-oklusi

vaskular dan dilatasi akibat adanya penumpukan cairan di pencernaan dan juga edema mesenterika. Evaluasi awal yang dilakukan harus menyertakan gambaran radiografi untuk menyingkirkan penyebab lain nyeri abdomen seperti perforasi ataupun obstruksi. MDCT bisa memberikan informasi detail mengenai pembuluh darah mesenterika dan usus halus.

Magnetic resonance angiografi (MRA) merupakan alat yang non invasif, non radiasi sebagai alternatif dari CT angiografi, terutama pada pasien dengan alergi iodin. MRA memiliki sensitifitas yang lebih tinggi dalam mendiagnosa TMV, akan tetapi CT masih merupakan pilihan yang lebih banyak dilakukan dikarenakan biaya yang lebih rendah, mudah dijangkau dan sensitivitas yang baik.

Angiografi selektif mesenterika merupakan baku emas diagnostik untuk IMA. Angiografi sangat penting dalam menegakkan diagnosis dan tatalaksana dari IMA dan tetap menjadi baku emas dalam evaluasi pada pasien dengan kecurigaan IMA tanpa memiliki tanda peritonitis. Dalam 5 dari 6 penelitian mengenai sensitivitas dari alat ini didapatkan hasil sebesar 90-100% dan spesifisitas dalam dua studi mencapai 100%. Angiografi bisa membedakan oklusi arteri yang berasal dari trombosis atau emboli. Dalam hal ini, trombosis umumnya berasal dari AMS dan umumnya tidak memiliki gambaran asal arteri yang jelas dan dalam kondisi yang sudah lanjut akan terlihat gambaran dari pembuluh darah kolateral. Emboli umumnya didapatkan setelah percabangan AMS yang pertama. Trombosis vena mesenterika ditandai dengan adanya perlambatan laju arteri (hampir sekitar 20 detik). Sebaliknya dengan IMNO maka didapatkan gambaran iregularitas multipel dan penyempitan pada AMS yang disebut dengan gambaran *"string of sausages"*. Oklusi vena dan IMNO bisa menunjukkan gambaran adanya refluks dari kontras ke aorta pada angiografi.

PEMERIKSAAN PENUNJANG LAINNYA[8]

Elektrokardigrafi bisa menunjukkan adanya atrial fibrilasi atau nekrosis miokard sebagai salah satu risiko emboli. Ekokardiografi baik transtorakal maupun transesofageal bisa menunjukkan gambaran emboli intrakardiak. Kolonoskopi telah digunakan sebagai alat bantu dalam mendiagnosa iskemia kolitis akan tetapi tidak memiliki sensitivitas dan spesifisitas adekuat dalam mendeteksi perubahan iskemia.

Analisa cairan peritoneal bisa memberikan hasil yang abnormal (peningkatan sel darah putih dan fisfat, laktat dehidrogenase, dan kadar laktat). Pada iskemia mesenterika peranannya dalam mendiagnosis iskemia mesenterika akut masih dipelajari lebih lanjut. Manfaat pemeriksaan laboratorium seperti serum *alpha-glutathione S-transferase* dan *intestinal fatty acid binding protein* (I-FABP) masih dalam evaluasi lebih lanjut.

TATALAKSANA[1-3, 6-8, 11]

Tatalaksana pasien dengan IMA adalah untuk mengembalikan aliran darah intestinal secepatnya, termasuk dalam memberikan resusitasi hemodinamik dan koreksi dalam penyebab terjadinya IMA seperti aritmia, penyakit jantung kongestif, atau deplesi volume cairan. Pasien membutuhkan observasi hemodinamik, terapi cairan dan elektrolit jika diperlukan, serta antibiotik spektrum luas.

Terapi Suportif

Pada iskemia mesenterika akut, maka monitor hemodinamik yang agresif dan diserai resusitasi cairan serta mengatasi keadaan penyebab sangatlah penting. Hidrasi yang adekuat dan pengukuran dari perbaikan kardiak output (inotropik, kontrol denyut jantung) sangat penting dalam mengatasi keadaan penyebab iskemia, akan tetapi hal ini paling penting dalam IMNO karena perbaikan keadaan bisa menyebabkan perbaikan konstriksi vaskular mesenterika. Tatalaksana awal harus menyertakan antibiotik yang berspektrum luas untuk mencegah translokasi bakteri yang disebabkan oleh terjadinya iskemia. Obat-obat vasokonstriksi dan digitalis harus dihindari agar iskemia mesenterika tidak tereksaserbasi. Jika membutuhkan vasopresor maka digunakan dobutamin, dopamin dosis rendah atau milrinone karena memiliki efek yang lebih rendah terhadap perfusi mesenterika dibandingkan vasopresor lainnya. Antikoagulan sistemik harus diberikan untuk mencegah terjadinya trombus kecuali pasien dalam keadaan perdarahan aktif. Analgesik juga sangat penting karena nyeri hebat bisa menyebabkan seorang individu jatuh dalam keadaan syok.

Restorasi Aliran Darah

Pengembalian aliran darah intestinal harus dilakukan sesegera mungkin, hal ini merupakan tujuan dari terapi pada pasien dengan iskemia mesenterika akut. Hal ini bisa dicapai dengan pemberian obat-obatan, prosedur endovaskular dan operasi.

Tatalaksana untuk **emboli arteri mesenterika** pada awalnya dilakukan laparatomi dengan kateter yang berbasiskan embolektomi. Dapat juga postoperatif secara intraarterial diberikan papaverine dan heparin. Selain itu dapat pula diberikan terapi trombolitik melalui infus yang memberikan hasil yang cukup baik dalam beberapa kasus.

Talaksana utama pada trombus arteri mesenterika akut adalah operasi dimana trombolektomi saja tidak memberikan hasil yang baik untuk jangka panjang, hal ini dikarenakan adanya persistensi dalam plak aterosklerotik trombogenik sehingga sebaiknya juga dilakukan metode revaskularisasi (rekonstruksi arteri, *bypass* atau stent endovaskular). Setelah penyembuhan, maka obat anti platelet bisa digunakan untuk mengurangi risiko dari terjadinya iskemia mesenterika rekuren.

Tatalaksana syok pada keadaan IMNO sangat penting untuk terapi awal, dalam IMNO tatalaksana yang penting adalah farmakologis dan hal ini dapat dicapai dengan infus lokal selektif dari vasodilator menuju AMS (papaverin, tolazolin, nitrogliserin, glukagon, prostaglandin E dan isoproterenol). Pada pasien dengan infus papaverin, didapatkan mortalitas berkurang dari 70-90% menjadi 50-55% dalam dua dekade akhir ini. Terapi selanjutnya diberikan dengan melihat respons dari terapi vasodilator pada pasien. Laparatomi segera dilakukan apabila kondisi pasien memburuk dan tanda-tanda dari akut abdomen terjadi. Antikoagulan (misal: heparin) dapat diberikan pada pasien dengan TMV tanpa adanya infark. Antikoagulan biasanya dilanjutkan hingga 6 bulan atau bahkan lebih bila masih terdapat gangguan koagulasi yang menampilkan gambaran TMV. Terapi trombolitik belum memiliki indikasi jelas pada trombosis vena mesenterika superior dan masih dalam penelitian.

Reseksi Jaringan Nekrotik dan Laparatomi *Second-Look*

Perbedaan dari jaringan nekrotik yang masih bisa diperbaiki dan tidak harus dilihat secara laparatomi eksplorasi. Laparatomi second-look direkomendasikan setelah 24-48 jam meskipun intervensi primer sudah berhasil dilakukan, akan tetapi kadangkala pengkajian intraoperatif dari viabilitas saluran cerna seringkali tidak akurat dan sangat sedikit tanda yang bisa dijadikan petunjuk untuk mendeteksi adanya iskemia persisten atau terjadinya infark setelah periode postoperatif. Rasionalisasi dari melihat kembali setelah postoperatif adalah terjadinya vasospasme setelah revaskularisasi yang sering terjadi.

ISKEMIA MESENTERIKA KRONIK

Iskemia mesenterika kronik (IMK) didapatkan dari berkurangnya aliran darah di intestinal yang bersifat terus menerus sehingga menyebabkan stenosis berat atau plak aterosklerotik terbentuk pada dua atau lebih pembuluh darah mesenterika. Emboli jarang menyebabkan IMK dan umumnya bersifat asimptomatik, dan bila menimbulkan gejala klinis seringkali berkaitan dengan nyeri abdomen setelah makan, menghindari makan untuk mencegah timbulnya nyeri dan penurunan berat badan.[1, 6-8]

Iskemia mesenterika kronik (IMK) memiliki nama lain angina intestinal yang merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan adanya nyeri abdomen berulang dan penuruanan berat badan sebagai hasil dari adanya episode kurangnya aliran darah intestinal berulang, dan hal ini biasanya berkaitan dengan adanya peningkatan kondisi metabolik yang berkaitan dengan pencernaan. Angina intestinal merupakan proses yang jarang didapatkan dan hanya timbul jika terjadi penyempitan di pembuluh darah splangnik akibat aterosklerotik berat. Hal ini berkaitan dengan adanya oklusi pada satu atau dua dari pembuluh darah. Sekitar 90% dari pasien yang mengalami angina intestinal memiliki penyempitan minimal dua atau tiga pembuluh darah utama dan 505 dari mereka memiliki stenosis yang kritis dari ketiga pembuluh darah utama.

Umumnya sirkulasi kolateral yang adekuat bisa membantu mencegah terjadinya infark intestinal, akan tetapi kondisi akut pada iskemia mesenterika kronik dan infark bisa terjadi dalam waktu singkat jika ada trombus atau emboli dalam arteri yang sudah menyempit. Iskemia mesenterika kronik seringkali didapatkan pada usia pertengahan dan pada usia lanjut, terutama pada wanita (3:2) yang memiliki risiko kardiovaskular dan keterlibatan aterosklerotik seperti penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, penyakit cerebrovaskular yang hampir didapatkan pada 50% pasien[7-8, 12, 13]

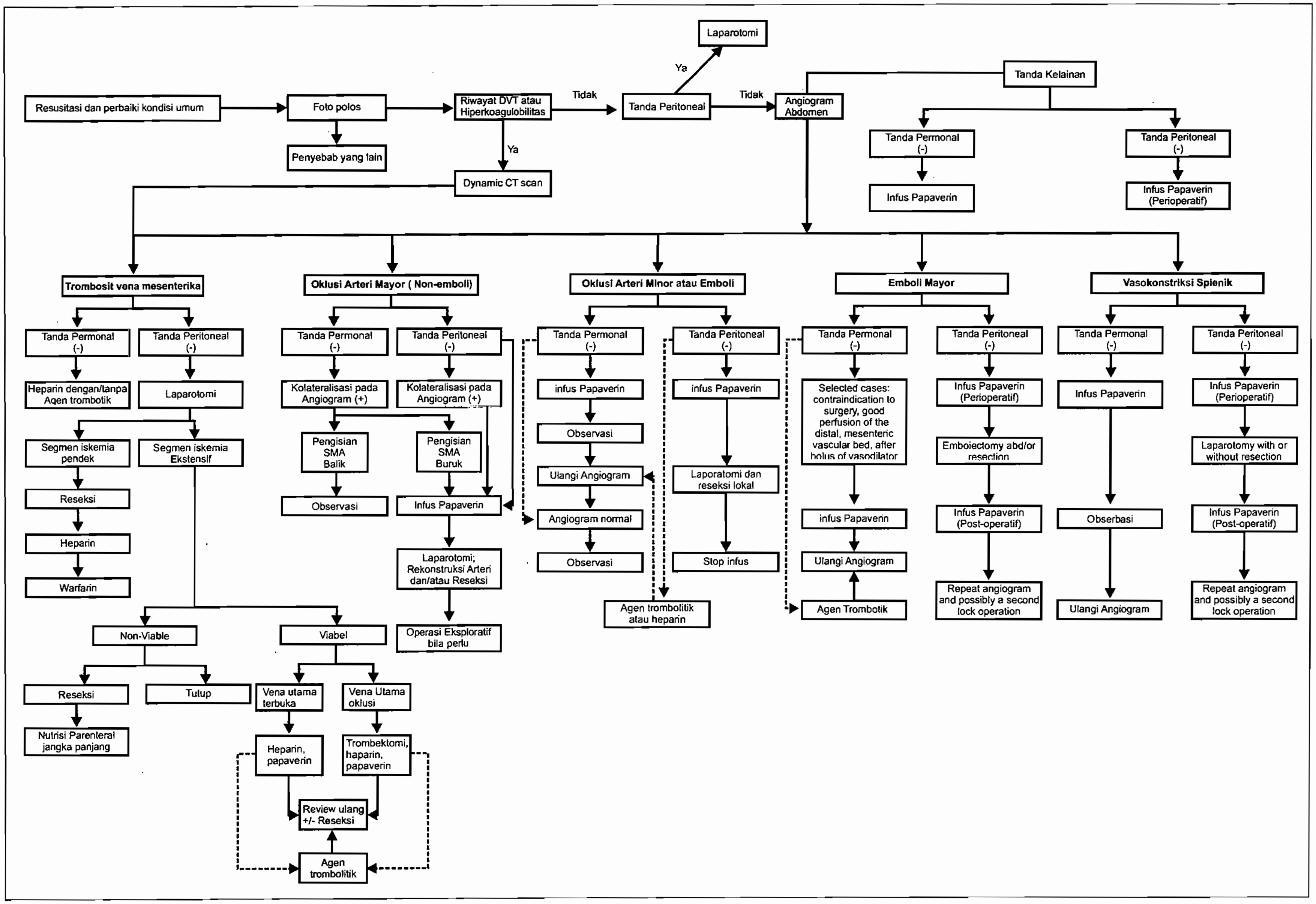
Gejala Klinis

Trias klasik dari IMK berupa nyeri abdomen post prandial, penurunan berat badan, dan bruit abdomen. Pasien umumnya menyatakan adanya nyeri post prandial dalam waktu 10 menit hingga 1 jam setelah makan dan bertahan hingga 1-3 jam. Nyeri bersifat tumpul, kram, sekitar epigastrium dan periumbilikal. Nyeri ini bisa bervariasi dalam lokasi dan intensitas dan bisa menjalar ke belakang. Nyeri bahkan bertambah bila makan makanan yang mengandung lemak dan yang lebih sering terjadi adalah penurunan berat badan pada 80% pasien akibat adanya perubahan pola makan dan sebesar sepertiga dari pasien mengalami mual, muntah dan cepat kenyang. [3, 6-8, 12, 14]

Diagnosis umumnya berdasarkan akan adanya gambaran klinis, adanya tampilan lesi oklusi dari pembuluh darah splangnik yang tergambar melalui angiografi dan sudah menyingkirkan semua penyebab lain dari nyeri perut.

PEMERIKSAAN FISIS

Pada pemeriksaan fisis umumnya non spesifik, dimana terdapat penurunan berat badan dengan tanda malnutrisi, kadangkala ditemukan nyeri tekan yang tidak hilang dalam episode sangat berat dan pertanda tidak langsung akan adanya penyakit vaskular aterosklerotik (denyut nadi yang

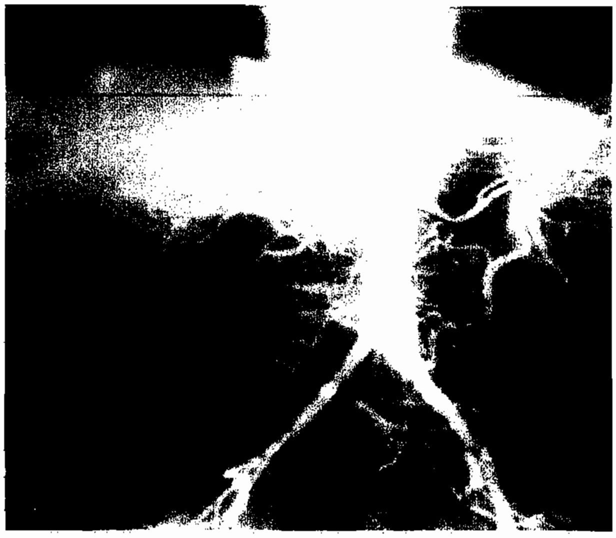

Resusitasi dan perbaiki kondisi umum
Foto polos
Penyebab yang lain
Riwayat DVT atau Hiperkoagulobilitas
Tidak
Ya
Dynamic CT scan
Tanda Peritoneal
Ya
Laparotomi
Tidak
Angiogram Abdomen
Tanda Kelainan
Tanda Permonal (-)
Infus Papaverin
Tanda Peritoneal (-)
Infus Papaverin (Perioperatif)
Trombosit vena mesenterika
Tanda Permonal (-)
Heparin dengan/tanpa Agen trombotik
Tanda Peritoneal (-)
Laparotomi
Segmen iskemia pendek
Reseksi
Heparin
Warfarin
Segmen iskemia Ekstensif
Non-Viable
Reseksi
Nutrisi Parenteral jangka panjang
Tutup
Viabel
Vena utama terbuka
Heparin, papaverin
Vena Utama oklusi
Trombektomi, haparin, papaverin
Review ulang +/- Reseksi
Agen trombolitik
Oklusi Arteri Mayor (Non-emboli)
Tanda Permonal (-)
Kolateralisasi pada Angiogram (+)
Pengisian SMA Balik
Observasi
Tanda Peritoneal (-)
Kolateralisasi pada Angiogram (+)
Pengisian SMA Buruk
Infus Papaverin
Laparotomi; Rekonstruksi Arteri dan/atau Reseksi
Operasi Eksploratif bila perlu
Oklusi Arteri Minor atau Emboli
Tanda Permonal (-)
infus Papaverin
Observasi
Ulangi Angiogram
Angiogram normal
Observasi
Tanda Peritoneal (-)
infus Papaverin
Laporatomi dan reseksi lokal
Stop infus
Agen trombolitik atau heparin
Emboli Mayor
Tanda Permonal (-)
Selected cases: contraindication to surgery, good perfusion of the distal, mesenteric vascular bed, after bolus of vasodilator
infus Papaverin
Ulangi Angiogram
Agen Trombotik
Tanda Peritoneal (-)
Infus Papaverin (Perioperatif)
Emboiectomy abd/or resection
Infus Papaverin (Post-operatif)
Repeat angiogram and possibly a second lock operation
Vasokonstriksi Splenik
Tanda Permonal (-)
Infus Papaverin
Obserbasi
Ulangi Angiogram
Tanda Peritoneal (-)
Infus Papaverin (Perioperatif)
Laparotomy with or without resection
Infus Papaverin (Post-operatif)
Repeat angiogram and possibly a second lock operation

Gambar 3. Algoritme Iskemia mesenterika akut (adaptasi dari American Gastroenterological Association, 2000 [11]) menghilang, bruit arteri karotid atau femoral atau stigmata dari adanya stroke lama). Sebanyak 50% dari kasus IMK memiliki bruit di epigastrik dan terutama pada saat post prandial.[6-8, 12, 14]

Pemeriksaan Radiologi[1-3, 6-8, 12]

Foto abdomen polos bisa menunjang diagnosis dengan adanya gambaran kasifikasi dari pembuluh darah mesenterika. Ultrasonografi dupleks mesenterika merupakan test awal yang berguna untuk menunjang diagnosis iskemia intestinal. Test ini memiliki akurasi sekitar 90% untuk mendeteksi stenosis yang lebih besar dari 70% atau oklusi dari celiac dan AMS. Angiografi direkomendasikan sebagai alat non invasif yang disarankan untuk dipergunakan bila akan dilakukan tindakan intervensi.

MDCT dan CT angiografi dapat mengevaluasi adanya lesi di mesenterika. Bila terdapat gambaran dari pembuluh darah kolateral dan perubahan dari ukuran saluran cerna yang mengalami iskemia atau stenosis bisa membantu menegakkan diagnosis. Magnetic resonance angiography (MRA) memiliki sensitifitas yang tinggi dalam mendeteksi adanya stenosis yang berada di dekat AMS atau arteri coeliacus. Akan tetapi hingga saat ini, kegunaan MRA dalam mendeteksi IMK masih dalam tahap penelitian.



Gambar 4. Gambaran angiogram pada pasien dengan iskemia mesenterika kronik

TATA LAKSANA[1-3, 5-8, 10, 12, 14]

Terapi Medikamentosa

Target terapi untuk IMK adalah revaskularisasi, mengingat bahwa risiko terjadinya trombosis dengan infark mesenterika pada pasien IMK maka terapi medikamentosa saja hanya diindikasikan bila operasi tidak dapat terlaksana dan revaskularisasi perkutaneus tidak dapat dilakukan. Sebaliknya pada semua pasien sebaiknya menerima obat-obatan yang bisa mengatasi aterosklerosis seperti statin dan terapi anti trombotik. Antikoagulan oral juga bisa dipergunakan dalam tata laksana. Analgetik dan nitrat intravena bisa digunakan dalam pengontrolan nyeri sementara.

Revaskularisasi Mesenterika

Hal yang dapat dilakukan untuk mengembalikan vaskularisasi mesenterika adalah teknik operasi. Selain itu, terdapat prosedur perkutaneus yang sedang berkembang yaitu angioplasti mesenterika baik memakai maupun tanpa stent. Tujuan dari intervensi ini adalah untuk mengurangi gejala yang dialami pasien sehingga bisa memperbaiki nutrisi dan mencegah terjadinya infark mesenterika.

Revaskularisasi mesenterika sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan angina intestinal yang memiliki stenosis minimal 1 dari 3 pembuluh darah mesenterika utama dan dimana penyebab lain nyeri abdomen sudah dapat disingkirkan. Revaskularisasi komplit banyak direkomendasikan oleh banyak ahli bedah, akan tetapi beberapa jurnal menuliskan bahwa graft bypass pada arteri mesenterika superior saja masih merupakan tindakan yang efektif bagi iskemia intestinal. Revaskularisasi operatif masih merupakan tindakan yang banyak dilakukan selama beberapa tahun ini. baik bypass retrograde maupun antegrade, endarterektomi mesenterika transaorta dan juga reimplantasi aorta dari arteri mesenterika superior. Mortalitas perioperatif sangat bervariasi dari 0-11% hingga 50% pada pasien dengan gejala *acute on chronic*.

Angioplasti transluminal perkutaneus baik memakai maupun tanpa stent telah menjadi suatu alternatif bagi tindakan operasi untuk kandidat yang tidak memenuhi syarat operasi dan pada pasien dengan diagnosis yang belum jelas.

Sebagai pendekatan tatalaksana, berdasarkan data yang ada, revaskularisasi melalui operasi masih merupakan pilihan utama bagi pasien dengan risiko operasi rendah, sedangkan pada pasien dengan risiko tinggi maka angioplasti perkutaneus lebih diminati. Operasi juga merupakan indikasi bila sudah dicurigai terjadinya nekrosis saluran cerna.

PROGNOSIS

Pasien IMK yang berhasil menjalani operasi revaskularisasi memiliki prognosis yang baik, angka kelangsungan hidup 5 tahun mencapai 80% dan sebagian besar pasien tidak lagi mengalami gejala, berat badan bertambah dan pola makan menjadi normal kembali.

PENUTUP

Baik iskemia mesenterika akut dan kronik masih merupakan tantangan besar dalam bidang medis. Pada iskemia mesenterika akut suatu teknik pendekatan yang agresif harus dilaksanakan karena hasil akhir bergantung pada penegakan diagnosis dan tatalaksana sedini mungkin. Sebaliknya untuk kasus iskemia mesenterika kronik maka tindakan terapeutik sebaiknya dipertimbangkan keuntungan dan risikonya, mengingat pasien kadang memiliki komorbid yang berat.

REFERENSI

1. Stamatakos M, Stefanaki C, Mastrokealos D, et al. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for the medical community. *Tohoku J. Exp. Med.* Nov 2008;216(3):197-204.
2. Anzalone J, Acevedo FA. Mesenteric ischemia: rapid diagnosis and prompt treatment are essential. *JAAPA.* Jul 2011;24(7):44-48.
3. Rasyad SB. Penyakit Vaskular Mesenterika. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Vol 1. Jakarta Pusat Penerbtan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006:445-448.
4. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *Surg. Clin. North Am.* Apr 1997;77(2):275-288.
5. Cleveland TJ, Nawaz S, Gaines PA. Mesenteric arterial ischaemia: diagnosis and therapeutic options. *Vasc. Med.* 2002;7(4):311-321.
6. Maduseno S. Penyakit Vaskular Mesenterika. In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF, eds. *Buku Ajar Gastroenterologi.* Vol 1. Jakarta: Interna Publishing; 2011:414-426.
7. Greenberger NJ. *Current Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy* The McGraw-Hill Company; 2009.
8. Florian A, Jurcut R, Lupescu I, Grasu M, Croitoru M, Ginghina C. Mesenteric ischemia--a complex disease requiring an interdisciplinary approach. A review of the current literature. *Rom. J. Intern. Med.* 2010;48(3):207-222.
9. Panes J, Pique JM. Intestinal ischemia. In: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology.* Vol 5: Blackwell Publishing; 2009:2811-2831.
10. Cangemi JR, Picco MF. Intestinal ischemia in the elderly. *Gastroenterol. Clin. North Am.* Sep 2009;38(3):527-540.
11. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology.* May 2000;118(5):954-968.
12. Loffroy R, Guiu B, Cercueil JP, Krause D. Chronic mesenteric ischemia: efficacy and outcome of endovascular therapy. *Abdom. Imaging.* Jun 2010;35(3):306-314.
13. Renner P, Kienle K, Dahlke MH, et al. Intestinal ischemia: current treatment concepts. *Langenbecks Arch. Surg.* Jan 2011;396(1):3-11.
14. White CJ. Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and management. *Prog. Cardiovasc. Dis.* Jul-Aug 2011;54(1):36-40.

200

PENYAKIT SEREBROVASKULAR SERANGAN OTAK-*BRAIN ATTACK* : *TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS* (TIA)- *REVERSIBLE ISCHEMIC NEUROLOGIC DEFISIT* (RIND)-STROKE

Freddy Sitorus dan Teguh A.S Ranakusuma

PENDAHULUAN

Sejak dicanangkan oleh presiden RI DR.Susilo Bambang Yudhoyono, perihal "**Pembangunan Nasional Berwawasan Kesehatan**" di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia di Jakarta pada tahun 2010, terdapat perubahan sikap bagi penyelenggara kedokteran dan Kesehatan di Indonesia dengan kembali pada prinsip filsafat kedokteran yang sebenarnya yaitu " **Jangan Sakit dan Jangan Cacat – Pencegahan lebih baik dari Pengobatan**".[1]

Saat ini di seluruh dunia masalah **Penyakit (Kronik) Tak Menular (PTM)** merupakan masalah kesehatan masyarakat utama, dalam hal ini terjadi dominasi penyakit serebrokardiovaskular yang merupakan manifestasi klinis proses patogenesis aterosklerosis, dimana etiopatogenesisnya sama yaitu diawali dengan gangguan fungsi endotel. Secara klinis manifestasinya dapat dibedakan jenis penyakit vaskular yang terkait misalnya di otak- Serangan Otak, di Jantung-Serangan Jantung, maupun Penyakit vaskular perifer pada organ lain diantaranya di ginjal, mata, telinga dan anggota badan lain. Kesamaan etiopatogenesis aterosklerosis ini merupakan dasar dari penanggulangan penyakit vaskular secara terpadu dari tingkat hulu maupun hilir. Penyakit vaskular ini dapat menurunkan kualitas hidup penderitanya, penurunan kemampuan produktivitasnya, serta tingginya biaya pengobatannya, tentunya merupakan kewajiban dan beban yang besar pada penyelenggaran sistem kesehatan nasional dalam penyelenggaraan Negara secara terpadu, apalagi bila didasari dengan wawasan kesehatan.[1]

Di Indonesia 2007, berdasarkan data nasional epidemiologi stroke di Indonesia, stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan tertinggi baik di perkotaan maupun di perdesaan seluruh wilayah NKRI[1]

Stroke-Serangan otak yang bersifat *irreversible* bukanlah suatu bencana akan tetapi suatu proses etiopatogenesis penyakit vaskular yang dapat dicegah pada tingkat pre-simtom agar "**jangan sakit**" dan pada masalah manifestasi klinis dapat diantisipasi secara Cepat, Tepat, Cermat dan Akurat agar "**Jangan Cacat**"............ "**TIME is BRAIN**".[1]

DEFINISI

Serangan Otak atau *Brain Attack*, merupakan terminologi waktu untuk melakukan antisipasi medis secepatnya, setepatnya, secermatnya dan seakuratnya pada fase akut manifestasi klinis penyakit serebrovaskular, baik yang bersifat sepintas, ***Transient Ischemic Attacks* (TIA), secara klinis kembali normal dalam kurun kurang dari 24 jam,** bila pemulihan terjadi lebih dari 24 jam dan tidak lebih dari 2 minggu terminologi klinis disebut ***Reversible Ischemic Neurologic Defisit* (RIND)** dan yang manifestasi klinisnya menetap disebut **Stroke.**[2] TIA dan Stroke merupakan masalah klinis yang sangat penting dan memerlukan penunjang diagnostik yang tepat dan cermat serta akurat dalam waktu secepatnya sebaiknya kurang dari 3 jam setelah onset.

Stroke adalah sindrom klinis yang ditandai dengan adanya defisit neurologis serebral fokal atau global yang berkembang secara cepat dan berlangsung selama minimal 24 jam atau menyebabkan kematian yang semata-mata disebabkan oleh kejadian vaskular, baik perdarahan spontan pada otak (stroke perdarahan) maupun suplai darah yang inadekuat pada bagian otak (stroke iskemik) sebagai akibat aliran darah yang rendah, trombosis atau emboli yang berkaitan dengan penyakit pembuluh darah (arteri dan vena), jantung, dan darah.[3]

TIA adalah sindrom klinis yang ditandai dengan hilangnya fungsi serebral fokal secara akut atau mendadak yang berlangsung kurang dari 24 jam dan disebabkan oleh suplai darah serebral yang tidak adekuat sebagai akibat dari trombosis atau emboli yang berkaitan dengan kelainan jantung, pembuluh darah atau darah[3]

Penelitian menunjukkan bahwa durasi TIA dapat bervariasi dalam rentang yang sangat luas, yaitu kurang dari satu menit hingga lebih dari 720 menit. Penelitian *Oxfordshire Community Stroke* menunjukkan bahwa durasi TIA tersering berkisar 6-60 menit (terjadi pada 45% kasus). Sedangkan penelitian yang dilakukan Hankey dan Warlow menunjukkan bahwa durasi TIA terbanyak adalah 6-30 menit (terjadi pada 30% kasus).[3]

EPIDEMIOLOGI

Pada saat onset serangan otak khususnya stroke, dibagi dalam 3 kelompok :

Kelompok 1. : Kurang lebih 1/3 pasien akan meninggal dalam kurun waktu hitungan hari.

Kelompok 2. : 1/3 pasien akan mengalami penyembuhan lengkap atau meninggalkan deficit neurologi ringan serta masih dapat melakukan aktivitas yang produktif.

Kelompok 3. : 1/3 pasien lainnya tidak akan terjadi penyembuhan, dan bahkan cenderung akan terjadi perburukan hingga kematian atau kecacatan yang berat[4].

Stroke merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan keganasan. Setiap tahunnya terjadi sekitar 700.000 kasus stroke iskemik dan 100.000 stroke perdarahan dengan kasus fatal sebanyak 175.000 di Amerika Serikat.[5] Distribusi penyakit di Indonesia juga telah mengalami pergeseran dari penyakit infeksi kawasan tropis mengarah ke penyakit khronis tak menular

Walaupun angka kejadian stroke telah mengalami penurunan drastis sejak tatalaksana hipertensi semakin maju sejak beberapa dekade lalu, stroke tetap menjadi masalah kesehatan yang sangat perlu diperhatikan sebagai konsekuensi terjadinya penurunan kualitas hidup dan produktifitas serta pengobatan seumur hidup penderitanya. Angka kejadian stroke di Indonesia berkisar 51.6 per 100.000 penduduk. Sedangkan angka kematian akibat stroke di Indonesia berdasarkan usia adalah 15.9% pada usia 45-55 tahun, 26.8% pada rentang usia 55-64 tahun, dan 23.5% pada kelompok usia lebih dari 65 tahun serta merupakan peringkat pertama.[6]

KLASIFIKASI

Stroke dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa aspek. Secara umum, stroke diklasifikasikan menjadi **stroke iskemik** (dengan atau tanpa perdarahan) dan stroke perdarahan. **Stroke perdarahan** dapat berupa **perdarahan intraserebral, perdarahan intraventrikular, dan perdarahan subarakhnoid.**[8,9]

Berdasarkan lokasi, iskemik dapat terjadi pada (1) area sirkulasi anterior atau karotis (terdiri dari arteri serebri anterior, arteri serebri media), (2) area sirkulasi posterior (vertebrobasilar), dan (3) area zona perbatasan (*watershed area*).[8,9]

Berdasarkan klinis, stroke iskemik diklasifikasikan menjadi (1) sindrom lakunar, (2) sindrom sirkulasi posterior, (3) sindrom sirkulasi anterior total, (4) sindrom sirkulasi anterior parsial.[8,9]

Berdasarkan klasifikasi TOAST, stroke iskemik diklasifikasikan menjadi 1) aterosklerosis arteri besar, 2) kardioembolisme, 3) penyakit arteri kecil (*small artery disease*), 4) etiologi lainnya (misalnya vaskulopati non-aterosklerosis, hiperkoaguabilitas, gangguan hematologi), 5) etiologi tidak dapat ditentukan pada eksplorasi intensif.[10]

Tabel 1. Klasifikasi TOAST[10]

Aterosklerosis arteri besar (embolisme/trombosis)
Kardioembolisme (risiko tinggi/risiko sedang)
Oklusi pembuluh darah kecil (lakuna)
Stroke dengan etiologi tertentu lainnya
Stroke dengan etiologi yang belum dapat ditentukan
Dua atau lebih penyebab teridendifikasi
Evaluasi negatif
Evaluasi tidak lengkap

Diagnosis pada masing-masing subgrup ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang (pencitraan serebral, pencitraan jantung, pemeriksaan doppler pembuluh darah intra dan ekstrakranial, arteriografi, dan laboratorium untuk evaluasi status pro-trombotik).[10] Stroke hemoragik secara klinis khas manisfestasinya, biasa lebih cepat dan berat akibat terjadi tiga proses patologis terpadu yaitu proses iskemia dan proses desak ruang serta proses inflamasi yang mengikutinya[7]

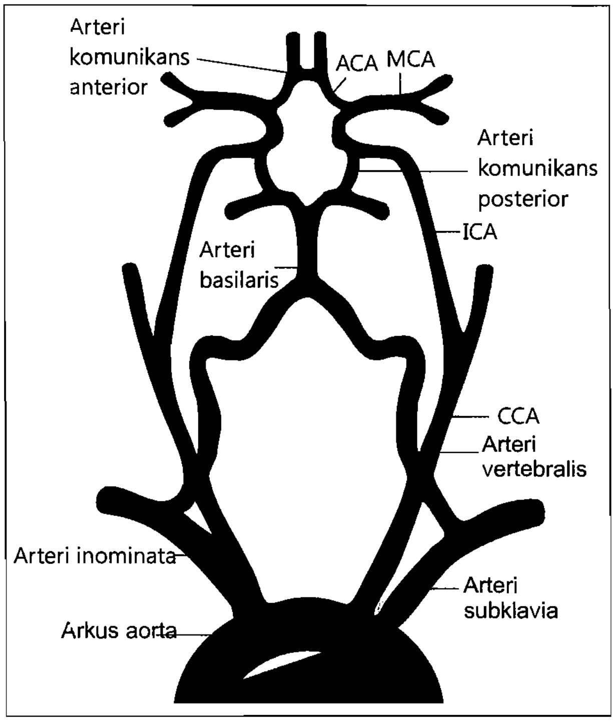
Tabel 2. Sistem Klasifikasi Stroke Berdasarkan TOAST[10]

		Subgroup			
		Large-artery aterosklerosis	***Cardioembolism***	***Small-artery occlusion (lacune)***	**Penyebab lain**
Klinis	Disfungsi kortikal atau serebelar	+	+	-	+/-
	Sindrom lakunar	-	-	+	+/-
Neuro imaging	Infark kortikal, serebelar, batang otak atau subkortikal diameter > 1.5 cm	+	+	-	+/-
	Infark subkortikal atau batang otak diameter < 1.5 cm	-	-	+/-	+/-
Pemeriksaan Penunjang lainnya	Stenosis arteri karotis interna ektrakranial	+	-	-	-
	Emboli berasal dari jantung	-	+	-	-
	Abnormalitas pada pemeriksaan penunjang lain	-	-	-	+

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Stroke hemoragik, mempunyai ciri khas klinisnya, manifestasi klinis tersebut merupakan rentetan proses yang tidak terindikasikan . Darah keluar dari pembuluh darah ke jaringan otak secara tiba-tiba, ruang subarachnoid muapun ke ruang ventrikel. 2 dekade yang lalu banyak ahli akan segera terjadi penghentian perdarahan akibat reaksi proses pembekuan. Ternyata perdarahan otak, khususnya intraserebral, didasari oleh proses yang lebih dinamis dan melibatkan berbagai proses yang sangat kompleks antara lain terjadinya bertambahnya volume hematoma dan inflamasi yang melibatkan seluruh sistem organ tubuh seiring dengan berjalannya waktu. Dalam situasi ini diperlukan secara cepat, tepat dan cermat etiologi serta proses patologis yang mendasarinya.[14]

Stroke iskemia disebabkan oleh tiga mekanisme dasar, yaitu trombosis, emboli, dan penurunan tekanan perfusi. Trombosis merujuk pada penurunan atau oklusi aliran darah akibat proses oklusi lokal pada pembuluh darah. Oklusi aliran darah terjadi karena superimposisi perubahan karakteristik dinding pembuluh darah dan pembentukan bekuan. Patologi vaskular yang menyebabkan trombosis antara lain aterosklerosis, displasia fibromuskular, arteritis, diseksi pembuluh darah, dan perdarahan pada plak aterosklerosis. Patologi vaskular tersering adalah aterosklerosis, dimana terjadi deposisi material lipid, pertumbuhan jaringan fibrosa dan muskular, dan adesi trombosit yang mempersempit lumen pembuluh darah. Aterosklerosis dapat terjadi pada pembuluh darah besar dan kecil, baik ekstra maupun intrakranial. Aterosklerosis pembuluh darah intrakranial lebih banyak pada ras Asia dibandingkan Kaukasia dan sebaliknya. Aterosklerosis pada pembuluh darah besar



Gambar 1. Predileksi Aterokslerosis pada Pembuluh darah yang Mensuplai Otak[8]

Tabel. 3. Risiko Emboli pada Stroke[9]

Risiko tinggi emboli berasal dari jantung	Katup jantung prostetik Stenosis mitral dengan atrial fibrilasi Atrial fibrilasi Trombus dari atrium kiri atau apendiks atrium kiri *Sick sinus syndrome* Riwayat infark miokard (< 4 minggu) Trombus ventrikel kanan Kardiomiopati dilatasi Segmen ventrikel kiri akinetik Miksoma atrium Endokarditis infektif
Risiko sedang emboli berasal dari jantung	Prolaps katup mitral Kalsifikasi anullus mitral Stenosis mitral tanpa atrial fibrilasi Turbulensi atrium kiri (rokok) Aneurisma septum atrium Patensi foramen ovale (PFO) Atrial flutter *Lone atrial fibrillation* Katup jantung bioprostetik Endkarditis nonbakterial trombosis Gagal jantung kongestif Segmen ventrikel kiri hipokinetik Riwayat infark miokard (> 4 minggu, < 6 bulan)

dapat menjadi sumber tromboemboli yang menyebabkan infark luas saat menyumbat cabang utama pembuluh darah intrakranial. Gambar berikut menampilkan predileksi aterosklerosis pada pembuluh darah yang mensuplai otak.[8]

Materi yang terbentuk dalam sistem vaskular dapat menyumbat pembuluh darah yang lebih distal. Berbeda dengan trombosis, blokade emboli tidak disebabkan oleh patologi pembuluh darah lokal. Material emboli biasanya terbentuk dari jantung, arteri besar (aorta, karotis, vertebralis) atau vena. Kardioemboli dapat berupa bekuan darah, vegetasi, atau tumor intrakardiak. Materi emboli lainnya adalah udara, lemak, benda asing, atau sel tumor yang masuk sirkulasi sistemik.[8]

Penurunan tekanan perfusi serebral biasanya disebabkan penurunan *cardiac output* baik yang disebabkan oleh kegagalan pompa jantung atau volume intravaskular yang inadekuat. Penurunan tekanan perfusi serebral biasanya menyebabkan iskemia pada area perbatasan daerahal suplai pembuluh darah, yaitu pada perbatasan daerah arteri serebri anterior, media, dan posterior. Iskemia pada area perbatasan memberikan gambaran klinis dan pencitraan yang khas. *Man in the Barrel* syndrome terjadi pada iskemia antara daerah arteri serebri anterior dan media, sedangkan Sindrom Balint terjadi pada iskemia antara daerah arteri serebri media dan posterior.[8]

FAKTOR RISIKO

Secara umum, faktor risiko stroke adalah seluruh keadaan yang mengganggu salah satu dari tiga komponen pembuluh darah, darah, dan jantung (Trias Virchow). Tabel berikut menyajikan faktor risiko stroke dan korelasinya dengan jenis stroke.[11]

DIAGNOSIS

Diagnosis Klinis

Diagnosis stroke dan TIA merupakan diagnosis klinis yaitu berdasarkan definisi stroke dan serangan iskemik transien. Tidak adanya defisit neurologis persisten tidak menyingkirkan diagnosis TIA atau stroke. Temuan negatif pada saat pemeriksaan klinis dapat merepresentasikan tanda yang telah mengalami perbaikan atau tanda yang tidak begitu jelas sehingga terlewat pada saat pemeriksaan klinis, misalnya disfungsi persepsi visuospasial.[3]

Tanda defisit fokal pada TIA dan stroke meliputi gejala motorik, sensorik, visual, bahasa, kognitif, dan vestibular. Ada beberapa pengecualian, yaitu diplopia, sensasi pergerakan, dan *forgetfullness* yang terjadi secara terisolasi tidak selalu mengindikasikan iskemia serebral fokal kecuali terdapat lesi infark akut atau perdarahan pada lokasi yang

Tabel 4. Faktor Risiko Stroke pada Berbagai Jenis Stroke[11]

	T	Lac	Emb	ICH	SAH
Hipertensi	++	+++		++	+
Hipertensi berat		+		++++	++
Penyakit koroner	+++		++		
Klaudikasio	+++		+		
Fibrilasi atrium			++++		
Sick sinus syndrome			++		
Penyakit katup jantung			+++		
Diabetes	+++	+	+		
Diatesis berdarah				++++	+
Merokok	+++		+		+
Kamker	++		++		
Usia tua	+++	+	+	+	
Asal usul etnis Asia atau kulit hitam	+	+		++	

Emb, embolisme; ICH, intracranial hemorrhage (perdarahan intrakranial); Lac, lacune (lakuna); SAH, subarachnoid hemorrhage perdarahan subarakhnoid); T, trombosis

Tabel 5. Defisit Neurologi Fokal pada Stroke[3]

Gejala motorik
Kelemahan atau kecanggungan pada salah satu sisi tubuh, baik seluruhnya maupun sebagian (hemiparesis, monoparesis, dan terkadang hanya pada tangan)
Kelemahan bilateral simultan*
Kesulitan menelan*
Ketidakseimbangan*
Gangguan bicara/bahasa
Kesulitan memahami atau mengekspresikan bahasa lisan
Kesulitan dalam membaca (diseleksia) atau menulis
Kesulitan dalam menghitung
Bicara pelo*
Gejala sensorik
Perubahan rasa pada salah tubuh, baik seluruhnya maupun sebagian
Gejala visual
Gangguan penglihatan pada satu mata, baik seluruhnya maupun sebagian
Gangguan penglihatan pada separuh atau seperempat lapang pandang
Kebutaan bilateral
Penglihatan ganda*
Gejala vestibular
Sensasi gerakan*
Gejala perilaku/kognitif
Kesulitan berpakaian, menyisir rambut, menyikat gigi, disorientasi geografik (disfungsi visuospasial-perseptual)
Lupa*

relevan. Tabel berikut menyajikan tanda defisit fokal pada TIA atau stroke.[3]

Tanda defisit neurologis nonfokal tidak selalu disebabkan oleh iskemia serebral fokal. Tanda defisit neurologis nonfokal, meliputi kelemahan tubuh secara menyeluruh, sensasi kepala terasa ringan, perubahan atau penurunan tingkat kesadaran dengan atau gangguan penglihatan pada kedua mata, inkontinensia urin atau feses, kebingungan, dan tinitus.[3]

Pencitraan

Sebagai penunjang diagnosis stroke dapat dilakukan pemeriksaan pencitraan otak, yaitu *CT scan* atau MRI. *CT scan* merupakan pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan untuk dilakukan pada evaluasi stroke awal yang bertujuan untuk membedakan jenis stroke, iskemik atau perdarahan. Tidak ada tanda gambaran infark pada *CT scan* tidak menyingkirkan diagnosis stroke karena pada jam-jam pertama *CT scan* dapat normal.

Tabel 6. Distribusi Gejala dan Tanda pada Stroke dan Non-stroke[3]

Gejala	**% pasien**		***Odds ratio***
	Stroke atau TIA *(n = 176)*	**Non-stroke *(n = 167)***	
Gejala neurologik			
Awitan akut	96	47	27,6
Kelemahan			
Wajah	23	6	4,8
Lengan	63	24	5,3
Tungkai bawah	54	22	4,1
Inkoordinasi			
Tungkai	5	2	2,2
Bicara	53	22	4,0
Gangguan visual	11	7	1,7
Parestesia			
Wajah	9	7	1,3
Lengan	20	16	1,4
Tungkai bawah	17	11	1,6
Vertigo	6	5	1,2
Pusing	13	33	0,3
Mual	10	17	0,5
Muntah	8	13	0,6
Sakit kepala	14	17	0,8
Bingung	5	25	0,2
Hilang kesadaran	6	41	0,1
Bangkitan kejang	1	10	0,1
Tanda neurologik			
Kelemahan			
Wajah	45	3	27,0
Lengan	69	12	16,6
Tungkai	61	11	13,1
Gangguan lapang pandang	24	2	121,8
Kelainan gerakan mata*	27	1	62,2
Disfasia / diartria	57	8	15,6
Pengabaian visuospasial	23	5	5,8
Ataksia tungkai	4	2	2,3
Langkah hemiparese/ataksia	53	7	14,5
Defek sensorik			
Wajah	3	1	2,4
Lengan	23	4	7,9
Tungkai	21	2	10,8

Tabel 7. Gambaran Perdarahan Intraserebral pada CT scan[9]

Akut	**Subakut**	**Kronik**
Lesi hiperdens dengan batas yang tegas	Lesi hiperdens berbentuk cincin di tepi perdarahan	Berbentuk celah, efek *ex vacuo*, hiperdens tipis pada tepi

Secara umum pada *CT scan*, lesi iskemik akan tampak hipodens sedangkan lesi perdarahan akan tampak hiperdens. Gambaran pada *CT scan* yang mengindikasikan kemungkinan iskemia, yaitu hilangnya visualisasi pita insular, hilangnya garis tatanan nukleus lentiformis, hilangnya diferensiasi antara substansia grisea-alba, penyempitan sulkus korteks, komptesi ventrikel lateral, dan hipodens. Gambaran hiperdens pada arteri merupakan indikator oklusi arteri sedangkan tidak adanya tanda tersebut tidak menjamin patensi vaskular.[9]

Tabel 8. Gambaran Hematom Intrakranial pada CT scan dan MRI Berdasarkan Usia Perdarahan[9]

Tahap	CT	T2*	T1	T2
Hiperakut	Terang	Gelap	Bila terdeteksi, gelap	Bila terdeteksi, terang dengan pinggiran gelap
Akut	Terang	Gelap	Isodens	Gelap
Subakut	Isodens	Gelap	Terang	Gelap (awal), Terang (lanjut)
Kronik	Gelap	Gelap	Gelap	Gelap

Catatan: Gelap merujuk pada sinyal rendah, dan terang merujuk pada sinyal tinggi

Diadaptasi dari Bui JD, Caplan LR: Magnetic resonance imaging in intracerebral hemorrhage. Semin Cerebrovasc Dis Stroke 2005; 5:172-177

Densitas perdarahan pada *CT scan* mencapai 80 Hounsfield Unit (HU) sedangkan parenkim otak normal sekitar 35 HU. Gambaran perdarahan pada *CT scan* berubah sesuai dengan usia perdarahan. Perdarahan intraserebral biasanya menjadi isointens dalam jangka waktu 1-3 minggu dari onset. Akan tetapi rentang waktu tersebut bervariasi tergantung ukuran hematom.[9]

Perdarahan subarakhnoid akan memberikan gambaran hiperdens pada ruang subarakhonoid dan sisterna. Selain itu, *CT scan* juga bermanfaat untuk mengevaluasi komplikasi perdarahan atau iskemik luas. Pada kasus perdarahan subarakhnoid, waktu saat melakukan *CT scan* mempengaruhi temuan. Pada 1-2 hari pertama sejak onset perdarahan subarakhnoid, kemungkinan untuk mendeteksi perdarahan adalah 95% tetapi hal tersebut juga dipengaruhi oleh resolusi *CT scan*, jumlah perdarahan, dan kemampuan radiologis. Kemungkinan mendeteksi perdarahan subarakhnoid berkurang menjadi 50% pada hari ketujuh, 20% pada hari kesembilan, dan hampir tidak mungkin setelah hari kesepuluh. Pada kecurigaan perdarahan subaraknoid, pada *CT scan* perlu diperhatikan area sisterna interpedunkular, sisterna ambiens, sisterna kuadrigeminal, area arteri komunikans anterior, arteri serebelar posteroinferior, kornu posterior ventrikel lateral, dan sulkus kortikal. Perdarahan subaraknoid akan memberikan gambaran isodens atau sedikit hiperdens pada area tersebut sehingga gambaran hipodens yang normal akan menghilang. Jika perdarahan subaraknoid sangat dicurigai dari klinis tetapi temuan pencitraan negatif maka dapat dilakukan pemeriksaan cairan serebrospinal melalui prosedur pungsi lumbal.[9]

Pada MRI, lesi iskemik akan tampak hipointens pada T1, hiperintens pada T2 dan FLAIR. MRI kepala dapat mendeteksi lesi stroke pada waktu yang lebih dini terutama dengan bantuan sekuen DWI. Pada sekuen DWI, stroke yang masih baru tampak sebagai area hiperintensitas. Gambaran perdarahan pada MRI juga bervariasi berdasarkan usia hematom.[9]

Tidak adanya lesi yang relevan pada pencitraan *CT scan* dan MRI juga tidak dapat menyingkirkan diagnosis TIA atau stroke. Hingga saat ini belum ada pemeriksaan penunjang berbasis pencitraan ataupun kimia darah yang cukup sensitif, spesifik, dan tersedia luas untuk secara meyakinkan mendiagnosis atau menyingkirkan diagnosis TIA atau stroke.[3]

Pada proporsi yang cukup signifikan pasien TIA, ditemukan lesi serebral dengan perubahan sinyal yang mengindikasikan iskemia. MRI sekuen DWI sangat sensitif dan spesifik (sensitivitas dan spesifitas 90%) dalam mendeteksi lesi iskemia pada 2/3 kasus TIA secara klinis. Berdasarkan fakta tersebut ada yang menyatakan bahwa istilah TIA direstriksi pada kasus dengan pencitraan yang normal dan pasien yang mengalami TIA secara klinis tetapi menunjukkan lesi iskemia pada pencitraan dianggap sebagai stroke. Akan tetapi pendapat tersebut tidak tepat karena beberapa argumen, yaitu (1) tidak semua pasien dapat menjalani pemeriksaan MRI (misalnya pada pasien dengan materi metal), (2) definisi TIA akan terus berubah seiring dengan kemajuan teknologi pencitraan dalam mendeteksi lesi iskemik, (3) adanya lesi iskemik yang relevan pada pencitraan tidak serta merta menunjukkan lesi yang bertanggung jawab pada klinis TIA yang saat itu dialami pasien (dapat disebabkan stroke terdahulu yang tidak terdiagnosis atau *silent stroke*), (4) terdapat peningkatan proporsi secara gradual untuk menemukan lesi serebral yang relevan pada pencitraan seiring dengan pertambahan durasi gejala karena pada dasarnya TIA dan stroke memiliki patofisiologi yang sejalan, (5) tidak ada perbedaan gambaran klinis dan faktor risiko pada TIA dengan atau tanpa lesi iskemia yang relevan pada pencitraan, (6) terdapat kasus dimana secara klinis pasien mengalami stroke tetapi pencitraan normal, (7) adanya kesulitan dalam penelitian epidemiologi dan kebijakan asuransi kesehatan, dan (8) sensitivitas dan spesifitas DWI dalam mendeteksi lesi iskemia tidak 100%. Oleh karena itu klinis TIA yang disertai lesi iskemik yang relevan tidak serta merta mengubah diagnosis menjadi stroke.[3]

Pemeriksaan lainnya yang dapat bermanfaat antara

Tabel 9. Penyebab Ketidakakuratan DWI[3]

Positif Palsu	Negatif Palsu
Penyebab hiperintensitas noniskemik	Waktu pencitraan terlalu awal setelah onset iskemia
Penyebab hiperintensitas yang asimptomatik secara neurologis	TIA yang berdurasi pendek (tidak cukup waktu untuk menyebabkan perubahan iskemi pada DWI)
Penyebab hiperintensitas persisten atau kronik (lesi lama)	Iskemia penumbra (iskemia cukup untuk menyebabkan defisit neurologis tetapi tidak cukup untuk menyebabkan kegagalan pompa Na-K ATPase pada membrane sel neuron
	Area iskemik terlalu kecil untuk dapat terdeteksi
	Area iskemik terlalu sulit untuk tervisualisasi (misalnya lesi pada batang otak)
	Waktu pencitraan terlalu lambat setelah onset iskemia sehingga tidak tampak lagi (misalnya lebih dari 2 minggu sejak resolusi gejala)

lain angiografi, CT angiografi, dan MRA. Pemeriksaan tersebut bermanfaat terutama dalam kasus dengan kecurigaan aneurisma dan malformasi arterio-vena. MRA lebih aman karena tidak menggunakan zat kontras yang berpotensi menimbulkan efek samping dan mudah menentukan korelasi anomali vaskular dengan area otak akan tetapi kurang jelas dalam memvisualisasi pembuluh darah kecil. PET *scan* dapat menngukur aliran darah regional.

Diagnosis Banding

TIA dapat menyerupai beberapa penyakit, antara lain sinkop, migrain dengan aura, kelainan labirin, kejang epilepsi parsial, hiperventilasi, serangan panik atau ansietas, kelainan somatisasi, lesi struktural intrakranial (meningioma, tumor, aneurisma makro, malformasi arteriovena, hematoma subdural kronik), amnesia global transien, demielinisasi akut, *drop attacks*, kelainan metabolik (hipoglikemia, hiperglikemia, hiperkalsemia, hiponatremia), mononeuropati, radikulopati, miastenia gravis, dan katapleksi. Diagnosis banding untik stroke antara lain penyakit sistemik atau kejang yang menyebabkan deteriorasi stroke sebelumnya, kejang epilepsi (paralisis Todd), kejang nonkonvulsif, lesi intrakranial struktural (hematoma subdural, tumor otak, malformasi arteriovena), ensefalopati metabolik atau toksik (hipoglikemia, hiperglikemia nonketotik, hiponatremia, sindrom Wernicke-Korsakoff, ensefalopati hepatikum, intoksikasi alcohol dan obat, septicemia), gangguan nonneurologis (misalnya hysteria), migraine hemiplegic, ensefalitis (virus herpes simpleks), trauma kepala, lesi saraf tepi, ensefalopati hipertensif, sklerosis multipel, penyakit Creutzfeldt-Jakob, penyakit Wilson.[3]

Eksplorasi Faktor Risiko

Stroke merupakan kejadian sekunder dari kelairan yang menyebabkan gangguan vaskular di otak. Faktor risiko tradisional pada stroke antara lain hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, fibrilasi atrium, hiperkoagulabilitas, penggunaan kontrasepsi oral, obesitas, dan merokok. Oleh karena itu faktor risiko stroke harus dieksplorasi dan dikendalikan untuk mencegah stroke berulang (Pencegahan sekunder). Untuk mencari faktor risiko stroke perlu dilakukan pemeriksaan tambahan, yaitu pemeriksaan hemoglobin, hematokrit, leukosit, trombosit, hemostasis, profil lipid, gula darah, homosistein, CRP, LED, rontgen dada, elektrokardiografi, ekokardiografi, doppler transkranial, *doppler* karotis. Jika dicurigai adanya faktor risiko stroke yang jarang maka pemeriksaan tambahan perlu disesuaikan, misalnya pemeriksaan autoantibodi pada stroke usia muda.

Status hiperkoagulabilitas merupakan salah satu faktor risiko stroke. Keadaan tersebut perlu dieksplorasi pada keadaan (1) pemendekan PT dan APTT, (2) oklusi vaskular multipel tanpa disertai sumber kardioemboli, (3) oklusi vena pada ekstremitas superior atau inferior, (4) oklusi vena serebral atau sinus dural, (5) riwayat tromboflebitis atau abortus rekuran, (6) keadaan neoplasma, penyakit vaskular kolagen, penyakit reumatologi, atau penyakit inflamasi. Tabel 10 berikut menyajikan parameter laboratorium yang perlu diperiksa untuk mendeteksi status hiperkoagulabilitas.

TATALAKSANA

Fase Akut

Tatalaksana fase akut serangan otak baik yang iskemik maupun perdarahan adalah berlomba dengan waktu, mulai dari waktu onset hingga waktu di Instalasi Gawat Darurat suatu rumah sakit dan waktu yang diperlukan hingga diagnosis ditegakkan secara tepat. *Time is Brain*, setiap detik setiap menit sangat penting pada fase akut, dengan prinsip stabilkan kondisi pasien, konfermasi diagnosi secara cepat dan efisien, tepatkan pemeriksaan laboratorium untuk menetapkan pengobatan yang terbaik

Tabel 10. Penapisan Status Hiperkoagulabilitas[11]

Uji genetik untuk mutasi faktor V Leiden atau pemeriksaan koagulasi untuk resistensi protein C teraktivasi (bila tidak normal, lakukan konfirmasi genetik)
Uji genetik untuk mutasi protrombin G20210A
Pemeriksaan fungsi antitrombin
Pemeriksaan fungsi protein C
Pemeriksaan fungsi protein S dan pengukuran kadar antigen protein S bebas dan total
Homosistein
Kadar faktor VIII
Antikoagulan lupus, antibodi kardiolipin, antibodi beta-2 glikoprotein 1

Catatan: Ken Bauer, MD, Departemen Hematologi-Koagulasi, Fakultas Kedokteran Harvard membantu mempersiapkan tabel ini

dan pencegahan terhadap perburukan serta komplikasi stroke sendiri[15].

Prinsip tatalaksana stroke adalah mengontrol faktor risiko dan kondisi/ penyakit yang mendampinginya untuk mencegah proses perburukan dan serangan otak berikutnya (Pencegahan sekunder), mencegah komplikasi akibat dan konsekuensi stroke sendiri (ulkus dekubitus, pneumonia, infeksi traktus urinarius, flebotrombosis, dan emboli pulmonal), tatalaksana patologi dan patofisiologi spesifik misalnya secara bedah antara lain drainase hematoma intrakranial, manajemen pada peningkatan tekanan intrakranial, secara intra arterial intervensi antara lain reperfusi lesi oklusif vaskular, dan secara medis antara lain dengan pengontrolan koagulabilitas untuk mencegah pembentukan trombus, dan tentunya dengan kepelengkapan fasilitasi pemulihan, dan memperbaiki fungsi neurologis.[13]

Strategi yang dapat dilakukan untuk memaksimalkan perfusi serebral adalah dengan kontrol posisi tubuh, manajemen tekanan darah yang tepat, volume intravaskular, dan curah jantung. Reperfusi area iskemik dapat dilakukan melalui bedah arteri langsung (endarterektomi), angioplasti, pemasangan stent, trombolisis, penghancuran bekuan secara mekanik, pemberian agen vasodilator, bedah pintas arteri yang teroklusi, dan optimalisasi sirkulasi kolateral.[13]

American Stroke Association 2007 memberikan rekomendasi mengenai manajemen stroke akut, yaitu:[6]

- Pemberian antikoagulan segera dengan tujuan mencegah timbulnya stroke ulang awal, menghentikan perburukan defisit neurologi, atau memperbaiki keluaran setelah stroke iskemik akut tidak direkomendasikan sebagai pengobatan untuk pasien stroke iskemik akut (ASA, kelas III, level A).
- Antikoagulasi segera tidak direkomendasikan pada stroke akut sedang hingga berat karena meningkatkan risiko komplikasi perdarahan intrakranial (ASA, kelas III, level A).
- Inisiasi pemberian terapi antikoagulan dalam jangka waktu 24 jam bersamaan dengan pemberian rt-PA intravena tidak direkomendasikan (ASA, kelas III, level B).
- Pemberian aspirin dengan dosis awal 325 mg dalam 24 jam hingga 48 jam setelah onset stroke dianjurkan untuk setiap stroke iskemik akut (ASA, kelas I, level A)

Tabel 11. Masalah Umum pada Stroke dan Strategi Manajemen[13]

Masalah	**Tatalaksana**
Pemeliharaan status nutrisi	Diet seimbang dengan jumlah kalori dan komposisi yang baik (rendah kolesterol dan garam), pemberian vitamin bila terindikasi, pemberian makanan enteral (pipa nasogastrik, gastrotomi) atau parenteral.
Komplikasi pulmonal (aspirasi, infeksi, atelektasis, emboli)	Rute pemberian makanan yang sesuai dan hati-hati, studi proses menelan sebelum memulai pemberian makan oral, pemberian antibiotik awal pada infeksi, antikoagulan dosis mini, pemakaian stocking untuk mencegah tromboemboli.
Imobilisasi	Latihan fisik pasif, mobilisasi berkala, kasur antidekubitus, menentukan posisi ekstremitas secara hati-hati.
Komplikasi traktus urinarius (distensi vesika urinaria, retensi urin, infeksi)	Katerisasi hanya bila diperlukan, jika perlu kateterisasi intermiten, pemberian antibiotik pada infeksi, dan asidifikasi urin.
Kulit (dekubitus)	Mobilisasi berkala, kasur antidekubitus, survei lesi kulit.
Psikologis (depresi, apati)	Dukungan keluarga dan tenaga medis, serta antidepresan.

- Aspirin tidak boleh digunakan sebagai pengganti tindakan intevensi akut pada stroke, seperti pemberian rt-PA intravena (ASA, kelas III, level B)
- Jika direncanakan pemberian trombolitik, aspirin jangan diberikan (ASA, kelas III, level A)
- Penggunaan aspirin sebagai terapi ajuvan dalam 24 jam pasca pemberian agen trombolitik tidak direkomendasikan (ASA, kelas III, level A)
- Pemberian clopidogrel saja atau kombinasi dengan aspirin pada stroke iskemik akut tidak dianjurkan (ASA, kelas III, level C), kecuali pada pasien dengan indikasi spesifik, misalnya angina pektoris tidak stabil, infark miokardium non-Q wave, atau stent pembuluh darah dalam wakut dekat, pengobatan harus diberikan hingga 9 bulan setelah kejadian (ASA, kelas I, level A).
- Pemberian antiagregasi trombosit intravena yang menghambat reseptor glikoprotein IIb/IIIa tidak dianjurkan (ASA, kelas III, level B)
- Hemodilusi dengan atau tanpa venaseksi dan ekspansi volume tidak dianjurkan dalam terapi stroke iskemik akut (ASA, kelas III, level A)
- Pemakaian vasodilator, seperti pentoksifilin, tidak dianujurkan dalam terapi stroke iskemik akut (ASA, kelas III, level A)
- Tindakan endarterektomi karotis pada stroke iskemik akut dapat mengakibatkan risiko serius dan keluaran yang buruk (ASA, kelas IIb, level C)
- Pemakaian obat-obatan neuroprotektan belum menunjukkan hasil yang efektif sehingga sampai saat ini belum dianjurkan (ASA, kelas III, level A).
- Pada sebagian besar pasien dengan perdarahan intrakranial, kegunaan tindakan operasi masih belum pasti (ASA, kelas IIb, level C)
- Pasien dengan perdarahan serebelar yang mengalami perburukan neurologis, atau dengan kompresi batang otak, dan atau hidrosefalus akibat obstruksi ventrikel sebaiknya menjalani operasi evakuasi hematom secepatnya (ASA, kelas I, level B). Tatalaksana awal pada pasien tersebut dengan drainase ventrikular saja tanpa evakuasi hematom tidak direkomendasikan (ASA, kelas III, level C)
- Pada pasien dengan hematom di lobus > 30 cc dna terdapat di 1 cm dari permukaan, evakuasi perdarahan intrakranial supratentorial dengan kraniotomi standar dapat dipertimbangkan (ASA, kelas IIb, level B)
- Saat ini tidak terdapat bukti mengindikasikan pengangkatan segera perdarahan intrakranial supratentorial untuk meningkatkan keluaran fungsional atau angka kematian. Kraniotomi segera dapat merugikan karena dapat meningkatkan risiko perdarahan berulang (ASA, kelas III, level B)

Trombolisis dapat dilakukan dengan pemberian streptokinase, urokinase, ancrod, dan rt-PA. Fibrinolisis menggunakan rt-PA secara umum memberikan keuntungan reperfusi akibat lisisnya trombus. Pemberian fibrinolitik direkomendasikan kuat diberikan sesegera mungkin setelah didiagnosis stroke iskemik akut ditegakkan dalam onset 3 jam pada pemberian intravena dan 6 jam pada pemberian intraarterial. Penelitian baru-baru ini bahkan menunjukkan masih adanya manfaat pemberina fibrinolitik pada stroke iskemik akut onset 4.5 jam. Kriteria inklusi pemberian rt-PA adalah usia $\geq$ 18 tahun, diagnosis klinis stroke dengan defisit neurologis yang jelas, onset dapat ditentukan secara jelas (< 3 jam berdasarkan panduan ASA 2007 atau < 4.5 jam berdasarkan panduan ESO 2009), tidak ada bukti perdarahan intrakranial pada *CT scan*. Kriteria eksklusi pemberian rt-PA adalah usia > 80 tahun, defisit neurologi yang ringan dan cepat membaik atau perburukan defisit neurologi yang berat, gambaran perdarahan intrakranial pada *CT scan*, riwayat trauma kepala atau stroke dalam 3 bulan terakhir, infark luas (gambaran hipodens > 1/3 hemisfer serebri), kejang pada saat onset stroke, kejang dengan gejala sisa kelainan neurologis pascaiktal, perdarahan aktif atau trauma akut pada pemeriksaan klinis, riwayat pembedahan mayor atau trauma berat dalam 2 minggu terakhir, riwayat perdarahan gastrointestinal atau traktus urinarius dalam 3 minggu terakhir, TD sistolik > 185 mmHg atau TD diastolic > 110 mmHg, glukosa darah < 50 mg/dl atau > 400 mg/dl, gejala perdarahan subarakhnoid, pungsi arteri pada tempat yang tidak dapat dikompresi atau pungsi lumbal dalam 1 minggu terakhir, trombosit < 100.000/ mm^3, mendapat terapi heparin dalam 48 jam yang berhubungan dengan peningkatan APTT, gambaran klinis adanya perikarditis pascainfark miokardium, infark miokardium dalam 3 bulan terakhir, wanita hamil, sedang mengkonsumsi antikoagulan oral atau INR > 1.7. Dosis rt-PA adalah 0.9 mg/kgBB (maksimum 90 mg), 10% dari dosis total diberikan secara bolus dan sisanya diberikan dalam drip infus selama 60 menit.[6]

Trombolisis intraarterial merupakan terapi alternatif pada pasien tertentu dengan stroke berat, onset < 6 jam dan disebabkan oleh penyumbatan arteri serebri media yang tidak memenuhi syarat untuk pemberian trombolisis intravena.

Pencegahan Sekunder

Pengendalian faktor risiko dan modifikasi gaya hidup penting dalam mencegah berulangnya stroke, antara lain pengendalian hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, sindrom metabolik, manajemen faktor risiko spesifik lainnya, penghentian merokok, penghentian konsumsi alkohol, dan manajemen aktivitas fisik. Target penurunan tekanan darah yang absolut tidak dapat dipastikan dan tergantung pada keadaan setiap pasien, tetapi manfaatnya terlihat jika penurunan rata-rata sekitar 10/5 mmHg, dengan tekanan darah normal didefinisikan < 120/80 mmHg oleh JNC VII (ASA, kelas IIa, level B).[6]

Secara umum, stroke iskemik pada umumnya sebagai akibat aterotrombosis maka pemberian antiplatelet lebih dianjurkan daripada pemberian antikoagulan pada pasien dengan stroke iskemik akut atau TIA dan pada pasien dengan riwayat stroke iskemik atau TIA (ASA, kelas I, level A). Pada kasus kasus stroke iskemik dengan penyebab khusus pemberian kombinasi antipletelet dan antikoagulan serta dapat pula masing masing sendiri. Pasien stroke iskemik atau TIA yang tidak mendapat antikoagulan harus mendapat aspirin (80-325 mg) atau clopidogrel 75 mg, atau kombinasi aspirin 25 mg dan dipiridamol 2 x 200 mg (ASA, kelas I, level A). Penambahan aspirin pada terapi clopidogrel pada populasi risiko tinggi akan meningkatkan risiko perdarahan bila dibandingkan clopidogrel saja sehingga pemakaian rutin tidak direkomendasikan untuk stroke iskemik atau TIA (ASA, kelas III, level A). Pada stroke iskemik aterotrombotik dan stenosis arterial simptomatik dianjurkan memakai cilostazol 2 x 100 mg (ASA, kelas I, level A).[6]

Pencegahan Sekunder pada Beberapa Keadaan Spesifik

Panduan tatalaksana pasien stroke dengan faktor risiko spesifik antara lain sebagai berikut:[6]

- **Fibrilasi atrial**
  Penderita stroke iskemik atau TIA yang disertai fibrilasi atrial intermiten atau persisten yang paroksismal direkomendasikan pengobatan antikoagulan dengan antagonis vitamin K dengan target INR 2-3 (ASA, kelas I, level A). Jika pasien tersebut tidak dapat diberikan antikoagulan, maka pemberian aspirin saja direkomendasikan (ASA, kelas I, level A). Kombinasi aspirin dan clopidogrel memiliki risiko perdarahan yang sama dengan pemberian warfarin sehingga pemberiannya tidak direkomendasikan pada pasien yang dikontraindikasikan pemberian warfarin (ASA, kelas III, level B). Pasien dengan fibrilasi atrial dan mempunyai risiko tinggi terjadinya stroke (menderita stroke atau TIA dalam 3 bulan terakhir, skor CHADS2 5 atau 6, terpasang katup mekanik, atau menderita penyakit jantung reumatik) yang memerlukan sementara terapi antikoagulan oral, dapat dipertimbangkan mendapat terapi bridging dengan LMWH subkutan (ASA, kelas II, level C).

- **Infark miokardium akut dan trombus ventrikel kiri jantung**
  Pasien dengan stroke iskemik akut atau TIA yang disertai infark miokardium serta terjadinya pembentukan trombus mural di ventrikel kiri jantung berdasarkan ekokardiografi atau pencitraan jantung lainnya harus diberikan pengobatan dengan antikoagulan oral dengan target INR 2-3 untuk sekurang-kurangnya 3 bulan (ASA, kelas I, level B).

  Pada pasien yang pernah menderita stroke atau TIA dalam kondisi jantung irama sinus dan disertai kardiomiopati serta terdapat tanda-tanda disfungsi sistolik (fraksi ejeksi ≤ 35%) manfaat warfarin belum terbukti (ASA, kelas IIb, level B). Warfarin dengan target INR 2-3, aspirin 81 mg/hari, clopidogrel 75 mg/hari , atau kombinasi aspirin 25 mg dan dipiridamol 2 x 200 mg dapat dipertimbangkan untuk mencegah serangan ulang iskemik pada pasien yang sebelumnya pernah menderita stroke iskemik atau TIA dengan kardiomiopati (ASA, kelas IIb, level B).

  Pada pasien dengan stroke iskemik atau TIA yang juga mengalami gangguan katup mitral reumatik dengan atau tanpa fibrilasi atrial, pemberian warfarin jangka panjang dianjurkan dengan target INR 2-3 (ASA, kelas IIa level C). Untuk pasien dengan stroke iskemik atau TIA yang disertai penyakit katup aorta atau penyakit katup mitral nonreumatik dan tidak menderita fibrilasi atrial, pengobatan antiplatelet dianjurkan. (ASA, kelas IIb, level C).

  Untuk pasien dengan stroke iskemik atau TIA yang juga terpasang katup jantung prostetik mekanik, pemberian warfarin direkomendasikan dengan target INR 2.5-3.5 (ASA, kelas I, level B). Jika setelah pemberian warfarin sesuai target masih terjadi stroke atau TIA berikutnya maka dapat ditambahkan aspirin 75 mg/hari bila risiko perdarahan tidak tinggi (ASA, kelas IIa, level B).

  Bila didapat shunt dari kanan ke kiri misalnya pada *Patent Foramen Ovale* (PFO) atau defect diding septal atrium biasanya secara individual dilakukan penutupan.

- **Penyakit anomali pembuluh darah otak intra dan ekstrakranial**
  Pada kasus kasus stroke hemoragik sebagai akibat pecahnya anuerisma atau arteriovenousmalformasi dilakukan bedah neurovaskular secara terpadu demikian pula pada kasus kasus stenosis intra maupun ekstrakranial asimptom/ symptom diperlukan tim terpadu dalam bidang vaskular dalam persiapan pre operasi dan pasca operasi.[16]

- **Pada kasus kasus stroke yang sangat kompleks serta etiologinya sulit diatasi**, wajib pasien maupun keluarga diberi segera diinformasikan kemungkinan masuk dalam tahap penanganan paliatif.[16]

PENUTUP

Masalah stroke di Indonesia pada masa kini merupakan bahan dasar untuk penelitian dalam bidang epidemiologi, kegawat daruratan medis, pengobatan fase akut stroke yang didasari dengan meminimalkan dampak sekunder dari serangan otak, neurorestorasi dan neurorehabilitasi yang tepat guna sesuai situasi kondisi di Indonesia serta pengembangan *Genomic medicine*, pencegahan pada fase pre-simptom pada kasus kasus berisiko mendapat serangan otak berdasarkan fenomena neurobiomolekulernya (riwayat penyakit dalam keluarga dan biomarker terhadap penyakit vaskular). Berdasarkan hal hal tersebut diharapkan dalam waktu 1 – 2 dekade masalah stroke dan penyakit vaskular lainnya di Indonesia dapat ditanggulangi apalagi dengan keterpadu multidisiplin pada cara berfikir dan aktivitas medisnya dengan pertimbangan akibat serangan otak selain biaya yang tinggi juga terjadi penurunan kualitas hidup penderitanya dengan akibat penurunan produktifitasnya. Maka kemampuan deteksi dini serta kompetensi melakukan tindakan medis pada kasus kegawatdaruratan neurologi khususnya neurovaskular pada dokter umum atau dokter pelayanan pertama di Indonesia mutlak dibutuhkan serta pula ditingkatkannya pengetahuan masyarakat prihal serangan otak dengan harapan simptom dini dikenalinya.[17,18,19]

REFERENSI

1. Ranakusuma TAS : Lihai Mendeteksi Dini Stroke dan Pencegahan Stroke Berulang bagi Awan dan Dokter Umum. Seminar Nasional Yayasan Stroke Indonesia Pertama. Jakarta 2010.
2. Warlow et al. Is it a Vaskular Event and Where is the Lesion. Stroke Practical Management 3rd edition. Massachusetts: Blackwell, 2007; 35-122
3. Ropper AH, Samuels MA. Cerebrovaskular Diseases. Adams and Victor's Principles of Neurology 9th edition. New York: McGraw Hill, 2009; 746
4. Guideline Stroke 2011. Pokdi Stroke. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf indonesia (PERDOSSI)
5. Hankey GJ : Stroke : your questions answered. Churchill Livingstone, London, 2002, 2-6
6. Truelsen T, Piechowskijozwiak B, Boniota R, Mathers C, Bogousslavsky J & Boysen G : Stroke incidence and prevalence in Europe : a review of available data. European Journal of Neurology, 13 : 581-598; 1468-1331. 2006.
7. Katramados A and Varelas P : Hemorrhagic stroke in The Stroke Book ed. by M.T Torbey and MH Selim. Cambridge Univ.Press 2007, 60-70
8. Caplan LR. Basic Pathology, Anatomy, and Pathophysiology of Stroke. Caplan's Stroke a Clinical Approach 4th edition. Philadelphia: Saunders, 2009; 22-59
9. Warlow et al. What pathological Type of Stroke Is It, Cerebral Ischemia or Haemorrhage. Stroke Practical Management 3rd edition. Massachusetts: Blackwell, 2007; 181-244
10. Marnane M et.al. Stroke Subtype classification to Mechanism-Specific and Undetermined Categories by TOAST, A-S-C-O, and Causative Classification Sistem : Direct Comparison in the North Dublin Population Stroke Study. Stroke 2010; 41: 1579-86. Disitasi dari http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/ful/41/8/1579
11. Caplan LR. Diagnosis and Clinical Encounter. Caplan's Stroke a Clinical Approach 4th edition. Philadelphia: Saunders, 2009; 64-84
12. Caplan LR. Imaging and Laboratory Diagnosis. Caplan's Stroke a Clinical Approach 4th edition. Philadelphia: Saunders, 2009; 87-132
13. Caplan LR. Treatment. Caplan's Stroke a Clinical Approach 4th edition. Philadelphia: Saunders, 2009; 146-95
14. Wartenberg KE dan Mayer SA : Intracerebral hemorrhage, in The stroke book ed.by MT Torbey and MH Selim. Cambridge Univ.Press, 2007; 188-206
15. Selim, MH. : Ischemic in the first 24 hours in The Stroke book ed.by MT Torbey and MH Selim, Cambridge Univ. Press 2007; 157-166
16. Konsensus Tim Karotis Terpadu FKUI-RSCM Jakarta 2010
17. Vance JM and Tekin D : Genomic Medicine and Neurology. Continuum. Lifelong Learning. Neurol 2011; 17(2) : 249-267.
18. Elkind MSV : Epidemiology and Risk Factors. Continnuum Lifelong Learning Neurol. 2011,17(6) 1213-1232.
19. Towfighi A.: Insulin Resistance, obesity, Metabolic Syndrome, and Lifestyle Modification. Continuum Lifelong Learning Neurol. 2011, 17(6), 1293-1303

201

VASKULITIS RENAL

Aida Lydia

PENDAHULUAN

Vaskulitis ditandai oleh inflamasi dan nekrosis pembuluh darah yang dapat menyebabkan terjadinya iskemia pada jaringan terkait. Pada umumnya vaskulitis dapat mengenai pembuluh darah dengan berbagai ukuran pada berbagai organ tubuh. Kategori vaskulitis dibuat berdasarkan ukuran pembuluh darah yang terkena, yaitu vakulitis pembuluh darah besar *(large vessel vasculitis)*, vaskulitis pembuluh darah sedang *(medium-sized vessel vasculitis)* dan vaskulitis pembuluh darah kecil *(small vessel vasculitis)*. Pembuluh darah ginjal seringkali merupakan target dari berbagai macam penyakit vaskulitis sistemik, terutama yang mengenai pembuluh darah kecil *(small vessel vasculitis)*. Vaskulitis yang mengenai ginjal dapat muncul dengan berbagai manifestasi klinis tergantung pada ukuran pembuluh darah yang terkena (Gambar 1).

Vaskulitis Pembuluh Darah Besar *(large-vessel vasculitis)*

Vaskulitis pembuluh darah besar adalah arteritis granulomatus kronik yang terutama mengenai pembuluh darah aorta beserta cabang utamanya. Bila ada keterlibatan ginjal biasanya mengenai arteri renalis dengan manifestasi hipertensi renovaskular.

Vaskulitis Pembuluh Darah Sedang *(medium-sized vessel vasculitis)*

Vaskulitis pembuluh darah sedang adalah arteritis nekrotikan yang terutama mengenai pembuluh darah viseral dan dapat pula mengenai berbagai pembuluh darah ginjal seperti arteri renalis, arteri arkuata dan arteri interlobularis. Inflamasi dan nekrosis pada arteri ini dapat menyebabkan trombosis atau ruptur yang dapat menyebabkan infark dan perdarahan ginjal.

Vaskulitis Pembuluh Darah Kecil *(small-vessel vasculitis)*

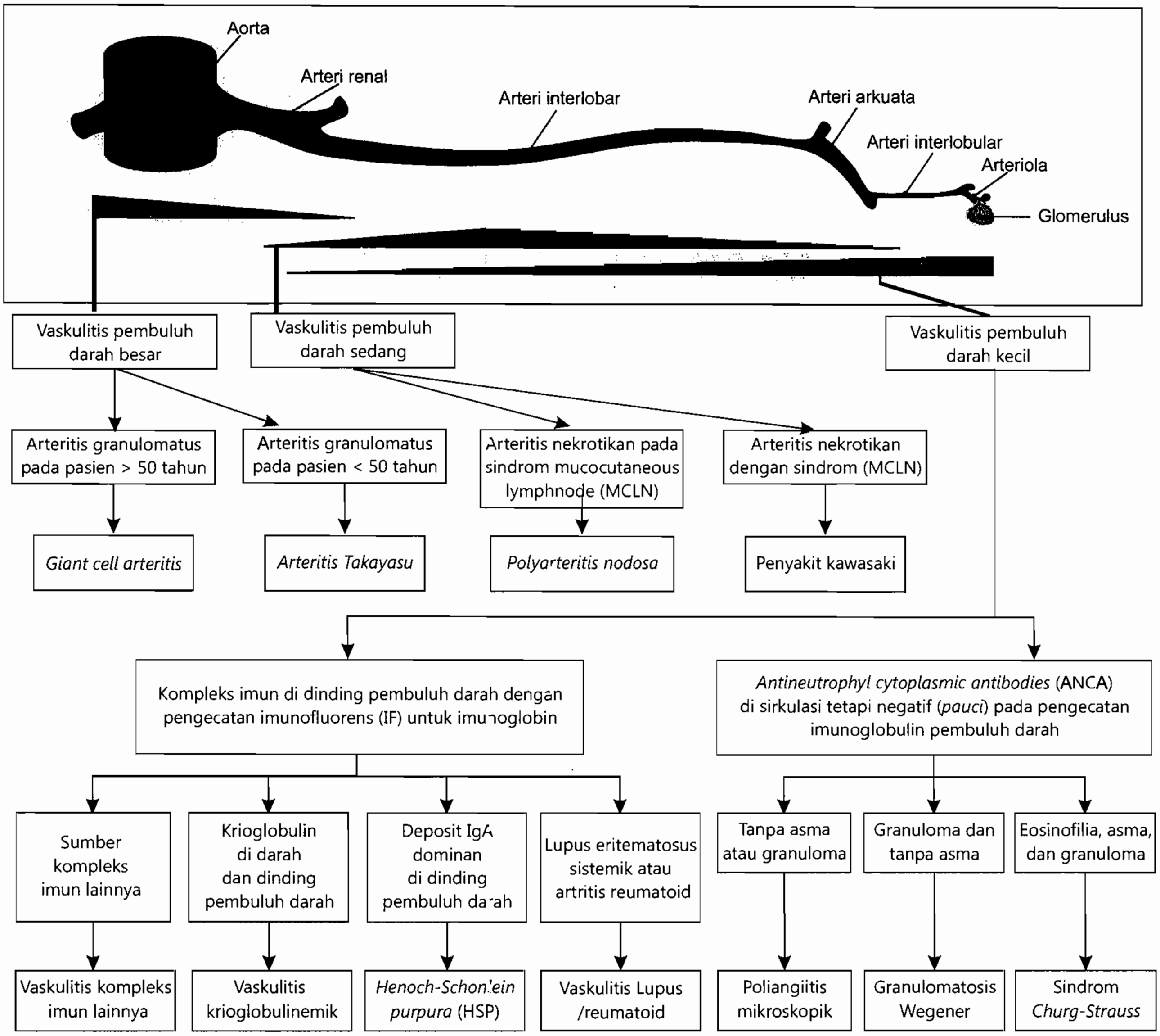
Vaskulitis pembuluh darah kecil adalah poliangiitis nekrotikan yang terutama mengenai pembuluh darah yang lebih kecil dari arteri seperti kapiler, venula dan arteriol. Target utama vaskulitis jenis ini pada ginjal adalah glomerulus, oleh karena itu manifestasi utama penyakit ini adalah glomerulonefritis.

VASKULITIS PEMBULUH DARAH KECIL PAUCI-IMMUNE *(SMALL VESSEL PAUCI-IMMUNE VASCULITIS)*

Penyakit Granulomatosis Wegener, *Churg-Strauss syndrome* dan Poliangiitis mikroskopik masuk ke dalam kelompok ini dan sulit dibedakan satu sama lain. Keterlibatan kapiler glomerulus menyebabkan glomerulonefritis, bila mengenai kapiler alveolus paru menyebabkan perdarahan paru *(pulmonary hemorrhage)* dan pada keterlibatan venula kulit menyebabkan purpura. Walaupun kompleks imun di sirkulasi *(circulating immune complex)* mempunyai peran dalam patogenesis, namun pada pemeriksaan biopsi tidak dijumpai adanya deposit kompleks imun pada pembuluh darah, keadaan ini dikenal dengan istilah *Pauci-Immune*.

Diagnosis vaskulitis pembuluh darah kecil Pauci-Immune ditegakkan berdasarkan sindrom yang menyertai penyakit:

- Granulomatosis Wegener berhubungan dengan inflamasi granulomatosa nekrotik *(necrotizing granulomatous inflammation)* yang seringkali disertai keterlibatan saluran napas.
- *Churg-Strauss syndrome* adalah vaskulitis yang timbul berhubungan dengan asma, eosinofilia dan inflamasi granulomatosa nekrotik *(necrotizing granulomatous inflammation)*.


Aorta
Arteri renal
Arteri interlobar
Arteri arkuata
Arteri interlobular
Arteriola
Glomerulus
Vaskulitis pembuluh darah besar
Vaskulitis pembuluh darah sedang
Vaskulitis pembuluh darah kecil
Arteritis granulomatus pada pasien > 50 tahun
Arteritis granulomatus pada pasien < 50 tahun
Arteritis nekrotikan pada sindrom mucocutaneous lymphnode (MCLN)
Arteritis nekrotikan dengan sindrom (MCLN)
Giant cell arteritis
Arteritis Takayasu
Polyarteritis nodosa
Penyakit kawasaki
Kompleks imun di dinding pembuluh darah dengan pengecatan imunofluorens (IF) untuk imunoglobin
Antineutrophyl cytoplasmic antibodies (ANCA) di sirkulasi tetapi negatif (pauci) pada pengecatan imunoglobulin pembuluh darah
Sumber kompleks imun lainnya
Krioglobulin di darah dan dinding pembuluh darah
Deposit IgA dominan di dinding pembuluh darah
Lupus eritematosus sistemik atau artritis reumatoid
Tanpa asma atau granuloma
Granuloma dan tanpa asma
Eosinofilia, asma, dan granuloma
Vaskulitis kompleks imun lainnya
Vaskulitis krioglobulinemik
Henoch-Schonlein purpura (HSP)
Vaskulitis Lupus /reumatoid
Poliangiitis mikroskopik
Granulomatosis Wegener
Sindrom Churg-Strauss

Gambar 1. Vaskulitis renal

- Poliangiitis mikroskopik ditegakkan bila vaskulitis tidak disertai dengan bukti adanya Granulomatosis Wegener atau *Churg-Strauss syndrome*, misalnya tidak ditemukan asma, eosinofilia dan bukti inflamasi granulomatosa nekrotik.

Penyakit Granulomatosis Wegener, *Churg-Strauss syndrome* dan Poliangiitis mikroskopik menunjukkan adanya vaskulitis pada kapiler glomerulus. Pemeriksaan histopatologi pada glomerulonefritis kelompok ini ditandai adanya nekrosis dan pembentukan *crescent*, disertai absennya deposit imunoglobulin, sering disebut dengan istilah *Pauci-immune crescentic glomerulonephritis*. Bila *Pauci-immune crescentic glomerulonephritis* yang timbul tidak disertai adanya gejala vaskulitis sistemik sering disebut sebagai "vaskulitis renal" atau *idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis* (RPGN).

Patogenesis

Granulomatosis Wegener, *Churg-Strauss syndrome* dan Poliangiitis mikroskopik serta Glomerulonefritis kresentik terisolasi, semuanya berhubungan dengan adanya autoantibodi terhadap komponen sitoplasma neutrofil, yaitu *circulating antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)*. Antigen spesifik terhadap ANCA yang ditemukan pada kasus glomerulonefritis dan vaskulitis adalah untuk proteinase 3 (PR3) dan mieloperoksidase (MPO). Hal ini kemudian menyebabkan timbul hipotesis bahwa ANCA mempunyai peranan dalam patogenesis vaskulitis. Pada berbagai bukti klinis menunjukkan bahwa ANCA berhubungan dengan aktivitas penyakit, akan tetapi hubungan ini tidak begitu kuat. Dari observasi secara invitro untuk mengetahui bagaimana mekanisme ANCA dapat menimbulkan injuri vaskular, diduga bahwa pada awalnya terjadi stimulasi neutrofil oleh sitokin *(cytokine-primed neutrophil),* yang dapat timbul akibat infeksi virus, menyebabkan neutrofil mengekspresikan antigen pada permukaannya yang mempunyai akses untuk berinteraksi dengan ANCA. *Cytokine-primed neutrophil* yang terpapar dengan ANCA akan melepascan Imunoglobulin G (IgG) dari granulnya yang menghasilkan metabolik oksigen toksik dan membunuh sel endotel pada kultur sel. Kompleks ANCA-Ag diadsorpsi ke dalam sel endotel dimana kemudian akan terbentuk kompleks imun in-situ. Walaupun masih kontroversi, ada pendapat bahwa sel endotel dapat mensintesis PR3 yang dapat pula berperan dalam pembentukan kompleks imun in situ. Netrofil yang diaktivasi oleh ANCA (ANCA *activation of netrophils*) dimediasi oleh $F(ab)'_2$ yang terikat pada netrofil dan reseptor Fc. Bila peristiwa ini terjadi *invivo* akan menyebabkan terjadinya vaskulitis sebagai akibat dari netrofil yang menempel, melakukan penetrasi dan kemudian merusak dinding vaskular.

Epidemiologi

Granulomatosis Wegener, *Churg-Strauss syndrome* dan Poliangiitis mikroskopik dapat mengenai berbagai usia, namun demikian penyakit ini paling sering timbul pada usia dekade ke 5, 6 atau 7. Laki-laki sedikit lebih banyak dari wanita dan lebih banyak mengenai kulit putih dibanding kulit hitam. Insidensi pertahun di Amerika Utara dan Eropa diperkirakan 1-2 per 100.000 populasi.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis Granulomatosis Wegener, *Churg-Strauss syndrome* dan Poliangiitis mikroskopik sangat bervariasi, tergantung dari bagian tubuh yang terlibat, aktivitas dan perjalanan penyakit akut atau kronik. Ketiga penyakit ini mempunyai manifestasi yang kurang lebih sama, yaitu gejala vaskulitis pembuluh darah kecil, pasien dengan Granulomatosis Wegener dan *Churg-Strauss syndrome* mempunyai tambahan gejala sesuai dengan sindromnya masing-masing. Keterlibatan ginjal sering terjadi pada Granulomatosis Wegener dan Poliangiitis mikroskopik, namun jarang dijumpai pada *Churg-Strauss syndrome.*

Manifestasi renal yang sering dijumpai merupakan gejala keterlibatan glomerulus seperti hematuria, proteinuria dan disertai gagal ginjal. Gagal ginjal biasanya memberikan gambaran karakteristik seperti *rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)* pada Granulomatosis Wegener dan Poliangiitis mikroskopik, namun lebih ringan pada *Churg-Strauss syndrome.* Granulomatosis Wegener dan Poliangiitis mikroskopik dapat juga bermanifestasi sebagai nefritis akut yang indolen atau nefritis kronik.

Gejala lain dapat dijumpai manifestasi inflamasi sistemik yang tidak spesifik seperti demam, malaise, anoreksia, penurunan berat badan, mialgia dan artralgia. Kadang-kadang pada awalnya dirasakan seperti gejala influenza *(flu-like illness).* Sering ditemukan keterlibatan kulit, misalnya baik pada Granulomatosis Wegener, *Churg-Strauss syndrome* maupun Poliangiitis mikroskopik didapatkan adanya lesi purpura yang menunjukkan adanya **venulitis** dermal. Purpura ini lebih banyak mengenai ekstremitas bawah, sering disertai ulserasi halus setempat. Lesi nodular pada kulit dapat ditemukan pada Granulomatosis Wegener dan *Churg-Strauss syndrome,* akan tetapi sangat jarang pada Poliangiitis mikroskopik. Nodul ini dapat terjadi karena arteritis dermal atau subkutaneus dan akibat inflamasi granulomatosa nekrotik. Keterlibatan saluran napas atas dan bawah lebih sering terjadi pada Granulomatosis Wegener dan *Churg-Strauss syndrome,* walaupun jarang dapat pula terjadi pada Poliangiitis mikroskopik dengan manifestasi perdarahan paru *(pulmonary hemorrhage)* akibat kapilaritis hemoragik. Perdarahan paru lebih dominan pada Granulomatosis Wegener, sedangkan pada *Churg-Strauss syndrome* terutama disertai asma bronkial. Pada Granulomatosis Wegener dan *Churg-Strauss syndrome* terjadi injuri paru yang disebabkan inflamasi granulomatosa nekrotik, pada pemeriksaan radiologi terdeteksi sebagai lesi nodular atau kavitas yang lokasinya dapat berpindah. Sedangkan pada Poliangiitis mikroskopik tidak dijumpai lesi paru granulomatik. Manifestasi keterlibatan saluran napas atas termasuk rinitis, sinusitis, otitis media dan inflamasi okular. Gejala ini lebih sering pada Granulomatosis Wegener, namun dapat pula dijumpai pada *Churg-Strauss syndrome* dan Poliangiitis mikroskopik. Terutama pada Granulomatosis Wegener dapat ditemukan gejala destruksi tulang hidung dengan manifestasi perforasi septal dan deformitas bentuk hidung. Gejala neurologi berupa neuropati perifer, umumnya mononeuritis kompleks dijumpai terutama pada *Churg-Strauss syndrome.* Keterlibatan gastrointestinal menimbulkan gejala nyeri abdominal, iskemia mesenterika, perforasi intestinal (jarang), dan pemeriksaan feses dapat dijumpai adanya darah. Tabel 1 menunjukkan persentase keterlibatan organ pada ketiga penyakit tersebut.

Serologi ANCA

Pemeriksaan serologi ANCA sangat berguna pada *pauci-immune crescentic glomerulonephritis* namun harus diinterpretasi dalam konteks yang sesuai dengan karakteristik pasien. Sensitivitas untuk diagnostik mencapai 80-90%, tetapi spesifisitas tergantung dari populasi pasien. Sekitar seperempat pasien dengan *anti-GBM crescentic glomerulonephritis* dan *idiopathic immune-complex crescentic glomerulonephritis* adalah ANCA positif (Tabel 2).

Titer ANCA biasanya menurun setelah terapi dan

Tabel 1. Persentase Keterlibatan Sistem Organ pada Vaskulitis Pembuluh Darah Kecil

Sistem Organ	Frekuensi Keterlibatan (%)		
	Poliangiitis Mikroskopik	Granulomatosis Wegener	Churg-Strauss syndrome
Ginjal	90	80	45
Kulit	40	40	60
Paru	50	90	70
Telinga, hidung, tenggorokan	35	90	50
Sistem muskuloskeletal	60	60	50
Sistem saraf	30	50	70
Sistem gastrointestinal	50	50	50

Tabel 2. Persentase Deteksi ANCA pada Vaskulitis Pembuluh Darah Kecil

		Frekuensi (%)	
	Proteinase 3 (PR3/ c-ANCA)	Mieloperoksidase (MPO/p-ANCA)	Negatif
Granulomatosis Wegener	70	25	5
Poliangiitis mikroskopik	40	50	10
Churg—Strauss syndrome	10	60	30
Pauci-immune glomerulonephritis	20	70	10

meningkat bila penyakit kambuh. Namun peningkatan titer saja tidak bisa dipakai sebagai dasar untuk perubahan terapi, akan tetapi harus disertai adanya peningkatan aktivitas penyakit secara klinis. ANCA dapat pula positif pada penyakit inflamasi yang lain seperti kolitis inflamasi, rematoid, penyakit inflamasi liver kronik, endokarditis dan fibrosis kistik. Pada keadaan ini ANCA tidak spesifik terhadap PR3 atau MPO, tetapi spesifik terhadap Antigen netrofil yang lain misalnya seperti laktoferin, cathepsin G.

Patologi

Lesi glomerular berupa glomerulonefritis nekrotik *(necrotizing glomerulonephritis),* sering disertai dengan *crescent.* Pada lesi permulaan yang ringan dijumpai nekrosis fibrinoid segmental dengan atau tanpa *crescent.* Pada lesi akut yang berat dapat terjadi nekrosis global dengan pembentukan *crescent* yang luas. Berbeda dengan *crescent* yang dimediasi oleh penyakit imun kompleks, pada penyakit ini segmen yang non-nekrotik pada glomerulus yang mengalami injuri segmental tampak normal atau mengalami sedikit sekali perubahan. Hal ini berbeda dengan *crescent* yang dimediasi oleh penyakit imun kompleks (nefritis lupus, nefropati IgA, glomerulonefritis membranoproliferatif) dimana secara spesifik ditemukan hiperselularitas endokapiler dan penebalan dinding kapiler pada segmen non-nekrotik. Tambahan pula pada *pauci-immune vasculitis* bisa dijumpai arteritis renal terutama pada arteri interlobularis dan angiitis medularis yang mengenai vasa recta. Infiltrat mononuklear terutama eosinofil dapat dijumpai bila lesi glomerulus dan arteri berat. Lesi patologis pada pasien dengan Granulomatosis Wegener dan *Churg-Strauss syndrome* selain vaskulitis pembuluh darah kecil nekrotikan yaitu adanya gambaran lesi yang sama dengan poliangiitis mikroskopik. Inflamasi granulomatus nekrotikan pada Granulomatosis Wegener terjadi paling banyak di saluran napas dan ditandai dengan adanya daerah nekrotik dikelilingi infiltrat yang terdiri dari neutrofil, limfosit, monosit dan makrofag, sering didapatkan sebaran sel besar bernukleasi. Berbagai eosinofil dapat ditemukan pada lesi Granulomatosis Wegener, namun hal ini lebih banyak pada inflamasi granulomatus nekrotikan karena *Churg-Strauss syndrome.* Eosinofil biasanya banyak ditemukan pada lesi vaskulitis karena *Churg-Strauss syndrome,* namun hal ini bukanlah tanda yang patognomonik karena sejumlah eosinofil dapat ditemukan pada lesi vaskulitis karena Granulomatosis Wegener, poliangiitis mikroskopik, poliarteritis nodosa, dan vaskulitidis lain.

Perjalanan Alamiah Penyakit

Sebelum tersedia obat imunosupresan prognosis penyakit ini buruk, kebanyakan pasien meninggal dalam waktu kurang dari 1 tahun. Dengan pengobatan imunosupresan yang adekuat masa harapan hidup pasien dan survival ginjal dalam 1 tahun mencapai 70-80%. Keberhasilan dalam pemeliharaan fungsi ginjal dalam jangka waktu panjang berbanding terbalik dengan kadar kreatinin serum pada waktu awal diagnosis.

Pengobatan

Glomerulonefritis yang cukup berat, dimana sampai terjadi gangguan fungsi ginjal memerlukan pengobatan imunosupresan. Pengobatan meliputi 3 fase yaitu fase induksi, fase pemeliharaan dan fase relaps.

Pada fase induksi diberikan kortikosteroid dan obat sitotoksik seperti siklofosfamid. Dengan kombinasi obat ini biasanya terjadi remisi sekitar 75%. Dosis terapi induksi meliputi metilprednisolon 7 mg/kgBB, diberikan intravena tiga hari berturut-turut dilanjutkan dengan prednison oral 60 mg/hari yang di turunkan menjadi 10 mg/hari dalam waktu 3 bulan. Obat ini dikombinasi dengan siklofosfamid oral 2 mg/kgBB/hari atau siklofosfamid intravena atau 0,5-1 g/m^2/bulan. Terapi *plasma exchange* bermanfaat terutama pada penyakit yang berat, gagal ginjal yang tergantung dialisis atau pada keadaan yang mengancam jiwa seperti *pulmonary hemorrhage*.

Pengobatan pada fase pemeliharaan terdiri dari siklofosfamid yang dapat diteruskan sampai 6-12 bulan untuk mempertahankan remisi. Sebagai obat alternatif pada fase ini dapat digunakan azatioprin, sebagai contoh siklofosfamid diberikan sampai 3 bulan kemudian dilanjutkan dengan azatioprin 2 mg/kgBB/hari untuk mempertahankan keadaan remisi.

Kira-kira 25-50% pasien dengan penyakit ini akan mengalami kekambuhan. Pengobatan yang terbaik pada kasus relaps ini belum diketahui dengan baik. Biasanya digunakan obat-obat seperti halnya pada fase induksi, namun lebih kurang intensif apalagi bila keadaan relaps dapat dideteksi lebih dini.

POLIARTERITIS NODOSA

Poliarteritis nodosa adalah arteritis sistemik nekrotikan yang terutama mengenai arteri viseral utama dan cabang intra-parenkimalnya. Masih banyak kebingungan hubungan antara poliarteritis nodosa dan poliangiitis mikroskopik. Sistem nomenklatur *Chapel Hill* membatasi diagnosis poliarteritis nodosa pada pasien yang hanya memiliki arteritis. Adanya vaskulitis pada pembuluh darah selain arteri seperti kapiler, venula, atau arteriol akan menyingkirkan diagnosis poliarteritis nodosa dan mengindikasikan beberapa bentuk vaskulitis pembuluh darah kecil.

Patogenesis

Etiologi dan patogenesis poliarteritis nodosa tidak diketahui. Disebutkan bahwa kompleks imun dapat mencetuskan terjadinya poliarteritis nodosa namun bukan merupakan proses patogenetik utama. Sebagian kecil pasien ditemukan dengan infeksi virus Hepatitis B. Hal ini memperbesar kemungkinan bahwa infeksi virus Hepatitis B memproduksi kompleks imun yang berlokasi di dinding arteri dan merangsang terjadinya inflamasi. Tetapi bukti menyebutkan bahwa infeksi virus Hepatitis B yang mengakibatkan deposisi kompleks imun lebih banyak ditemukan pada glomerulonefritis tertentu dan vaskulitis pembuluh darah kecil dibandingkan pada poliarteritis nodosa.

Epidemiologi

Berdasarkan definisi sistem nomenklatur Chapel Hill, prevalensi poliarteritis nodosa sebesar 3/100.000 pada populasi perkotaan di Prancis. Disebutkan bahwa faktor lingkungan dapat mempengaruhi prevalensi poliarteritis nodosa. Rasio antara laki dan perempuan sama dan didapatkan terjadi pada semua ras. Onset penyakit ini paling banyak pada usia antara 40 sampai 60 tahun.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang paling sering muncul adalah gejala non-spesifik seperti demam, malaise, artralgia, mialgia, dan penurunan berat badan serta arteritis. Sering juga ditemukan neuropati perifer, biasanya dalam bentuk kompleks mononeuritis. Hal ini diakibatkan oleh inflamasi dari arteri kecil di epineural yang secara klinis sulit dibedakan dengan neuropati perifer yang disebabkan oleh vaskulitis jenis yang lain yang juga dapat mengenai arteri epineural, seperti poliangiitis mikroskopik, Granulomatosis Wegener, dan *Churg-Strauss syndrome*. Keterlibatan saluran cerna ditemukan pada sebagian pasien, biasanya dengan gejala nyeri perut dan adanya darah pada feses. Jarang disertai dengan infark maupun perforasi usus. Keterlibatan ginjal mengakibatkan adanya infark dan perdarahan ditandai dengan nyeri pinggang dan hematuria. Komplikasi dari keterlibatan ginjal yang jarang ditemukan namun sangat fatal adalah ruptur dari aneurisma arteri dengan perdarahan retroperitoneal ataupun peritoneum. Sekitar sepertiga pasien akan mengalami hipertensi namun jarang yang sampai menjadi hipertensi maligna. Manifestasi kulit yang paling sering adalah nodul inflamasi yang nyeri dan kemerahan.

Patologi

Poliarteritis nodosa dapat mengenai setiap arteri di ginjal, mulai dari arteri renalis sampai ke arteri interlobularis, meskipun yang paling banyak terlibat adalah arteri interlobaris dan arteri arkuata. Lesi inflamasi nodular serta aneurisma (pseudoaneurisma) dapat diperiksa tanpa mikroskop apabila mengenai arteri berukuran sedang. Inflamasi pada arteri kecil hanya dapat diperiksa dibawah mikroskop.

Lesi akut ditandai dengan nekrosis fibrinoid segmental di transmural dari arteri, biasanya disertai infiltrasi leukosit dengan leukositoklasia. Lesi permulaan mengandung sejumlah neutrofil dan selanjutnya didominasi oleh leukosit mononuklear. Komplikasi pada lesi akut dapat berupa trombosis maupun perdarahan. Pada lesi yang lebih lanjut akan terbentuk fibrosis dan remodeling di *endarterial*. Aneurisma pada arteritis nekrotikan sebenarnya adalah pseudoaneurisma yang diakibatkan oleh proses inflamasi. Dinding arteri tidak mengalami dilatasi namun terjadi erosi pada jaringan perivaskular disekitarnya oleh inflamasi nekrotikan sehingga terbentuk lumen yang lebih besar pada daerah inflamasi. Hal ini menjelaskan kecenderungan untuk terjadinya trombosis atau ruptur.

Perjalanan Alamiah Penyakit

Poliarteritis nodosa dengan keterlibatan multisistem memiliki prognosis yang buruk tanpa terapi. Poliarteritis nodosa biasanya diterapi dengan kortikosteroid dan obat sitotoksik seperti siklofosfamid. Angka harapan hidup 10 tahun dengan terapi yang adekuat adalah 80%. Sekitar 15% pasien yang sudah remisi akan mengalami relaps.

Pengobatan

Poliarteritis nodosa tanpa ada bukti infeksi virus Hepatitis B diberikan terapi kortikosteroid dan obat sitotoksik seperti siklofosfamid. Regimen terapi sama dengan terapi pada mikroskopik poliangiitis dan Granulomatosis Wegener. Tetapi pada pasien yang tanpa faktor risiko untuk terjadinya *outcome* yang buruk (seperti umur lebih dari 50 tahun, keterlibatan jantung, usus atau ginjal) cukup diberikan kortikosteroid saja dan akan lebih tidak toksik dibandingkan kombinasi steroid dan sitotoksik.

Terapi imunosupresan agresif tanpa terapi antivirus dikontraindikasikan pada pasien dengan poliarteritis nodosa akibat Hepatitis B karena efek samping yang serius akibat infeksi virus Hepatitis B. Pada pasien tersebut diberikan steroid jangka pendek dikombinasikan dengan antiviral dan bisa dilakukan plasmafaresis sebelum diberikan imunosupresan yang lebih kuat.

ARTERITIS TAKAYASU DAN ARTERITIS SEL BESAR

Arteritis Takayasu dan arteritis sel besar mengenai aorta dan cabang utamanya. Arteritis sel besar mempunyai predileksi pada cabang ekstrakranial dari arteri karotis namun dapat juga mengenai arteri pada organ manapun. Predileksi dari arteritis Takayasu adalah arteri besar yang mensup ai darah ke ekstremitas. Kedua penyakit ini menyebabkan inflamasi vaskular kronik, sering dengan gambaran granulomatus dengan sel besar berinti banyak.

Patogenesis

Etiologi dan patogenesis arteritis sel besar dan arteritis Takayasu tidak diketahui. Mungkin disebabkan oleh mekanisme *cell-mediated immune* yang dilihat dari perubahan histologis yang ada dan perjalanan infiltrasi leukositnya.

Epidemiologi

Arteritis Takayasu lebih banyak terjadi di Asia dengan rasio perempuan dan laki-laki adalah 9:1. Arteritis sel besar lebih sering pada keturunan Eropa Utara serta rasio perempuan dan laki-laki sebesar 4:1. Arteritis Takayasu biasanya didiagnosis pada umur 10-20 tahun dan sangat jarang diatas usia 50 tahun, sedangkan arteritis sel besar sangat jarang pada usia sebelum 50 tahun.

Manifestasi Klinis

Selain gejala non-spesifik seperti demam, artralgia, dan penurunan berat badan, manifestasi klinis utama dari kedua kelainan tersebut disebabkan oleh stenosis arteri dan iskemia.

Manifestasi klinis utama dari arteritis Takayasu adalah menurunnya denyut nadi (95% pasien), bruit pada pembuluh darah, klaudikasio dan hipertensi renovaskular. Hipertensi renovaskular merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama yang disebabkan oleh iskemia renal akibat stenosis pada arteri renalis atau koartaksio aorta.

Nyeri kepala sering ditemukan pada arteritis sel besar. Nyeri pada arteri temporalis, nodul atau pulsasi yang berkurang ditemukan pada sebagian pasien. Lebih dari setengah pasien mengalami rematik polimialgia ditandai dengan kekakuan dan nyeri pada leher serta otot-otot proksimal dari bahu dan paha. Tanda klinis keterlibatan ginjal lebih jarang pada arteritis sel besar dibandingkan pada arteritis Takayasu.

Patologi

Gambaran aortitis dan arteritis dari arteritis Takayasu dan arteritis sel besar sulit dibedakan. Keduanya ditandai dengan inflamasi aktif dengan predominan leukosit mononuklear, kadang disertai sel besar berinti banyak. Fase kronis ditandai dengan fibrosis progresif yang mengakibatkan stenosis pembuluh darah yang menyebabkan iskemia. Sering ditemukan keterlibatan arteri renalis pada hasil otopsi pasien arteritis Takayasu dan arteritis sel besar. Lesi glomerular ditandai dengan ekspansi nodular matriks mesangial dan mesangiolisis sering pada arteritis Takayasu.

Pengobatan

Kortikosteroid merupakan pengobatan untuk arteritis sel besar dan arteritis Takayasu. Dimulai dengan prednisolon dosis 1 mg/kg selama 1 bulan kemudian tapering dalam beberapa bulan. Obat sitotoksik seperti siklofosfamid dapat diberikan pada aktivitas penyakit yang persisten. Pasien dengan arteritis sel besar dapat diberikan aspirin untuk mencegah terjadinya kejadian trombosis pembuluh darah. Apabila ditemukan keterlibatan arteri renalis bilateral maka pemberian penghambat ACE dapat memicu terjadinya gagal ginjal pada arteritis Takayasu. Jika tatalaksana medikamentosa tidak berhasil mengatasi hipertensi renovakular, maka dianjurkan untuk dilakukan operasi *bypass* atau angioplasti.

REFERENSI

1. Booth AD, Pusey CD, Jayne DR. Renal vasculitis. Nephrol Dial Transplant, 2004; 19: 1964-8.
2. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int, 2003; 63: 1164-77.
3. Jennette JC, Falk RJ. Renal and systemic vasculitis. In: Johnson RJ, Feehaly J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. Missouri. Elsevier Saunders; 2010.
4. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. Am J Kidney Dis, 1994; 24: 130-41.
5. Jennette JC, Falk RJ. Vasculitis (Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, Wegener's Granulomatosis, Henoch-Schonlein Purpura). In: Schrier RW, Klahr S, editors. Atlas of Diseases of The Kidney. Blackwell Science. 1999.
6. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen TJW. Anti neutrophyl cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiologic potential. Kidney Int, 1994; 46: 1-15.
7. Savage COS. ANCA associated renal vasculitis. Kidney Int, 2001; 60: 1614-27.

202

PENYAKIT PEMBULUH GETAH BENING

Rachmat Hamonangan, Simon Salim

PENDAHULUAN

Penyakit pembuluh darah getah bening, meskipun jarang dijumpai dalam praktek sehari-hari, bila terjadi akan sangat mengganggu kualitas hidup pasiennya. Penyebab gangguan sistem limfatik dapat bermacam-macam, berupa trauma, infeksi-inflamasi, keganasan, kongenital, hingga autoimun. Sebelum membahas mengenai berbagai macam penyebab gangguan sistem limfatik, perlu kembali diingatkan mengenai anatomi dan fisiologi dari sistem pembuluh getah bening ini.

ANATOMI DAN FISIOLOGI

Anatomi

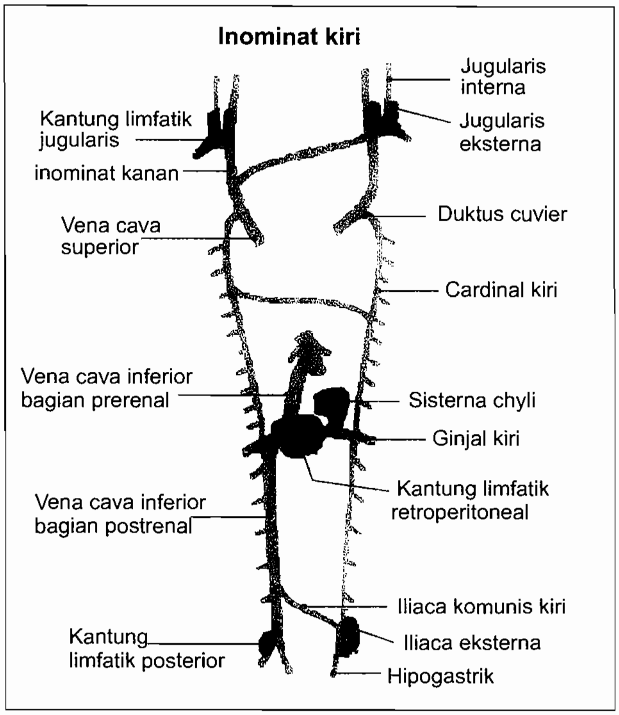
Sistem limfatik terdiri atas cairan limfe, pembuluh darah tempat transport cairan limfe dan organ yang mengandung jaringan limfoid seperti kelenjar getah bening, limpa dan timus.

Cairan limfe merupakan cairan yang tidak berwarna dan memiliki komposisi yang mirip dengan plasma darah. Cairan itu mengandung banyak limfosit dan seringkali ditemukan korpuskel sel darah merah.Granul dan bakteri juga diambil oleh limfe dari rongga jaringan ikat, sebagian oleh aksi limfosit yang masuk ke limfe lewat endotel dan sebagian dari pasase langsung lewat endotel.

Pembuluh darah limfatik merupakan komponen integral sirkulasi yang terdiri atas jaringan pembuluh darah yang penting, baik untuk homeostasis cairan maupun respon sistem imun.Pembuluh darah ini dibentuk dari serangkaian saluran yang menghubungkan rongga interstistial dengan organ limfoid (timus, limpa, dan nodus limfatikus) dan sirkulasi sentral.Pembuluh darah ini secara struktural dan fungsional berperan dalam regulasi homeostatik dan mediasi cairan yang kaya protein dari ujung akhir vena di pembuluh kapiler.

Pada embrio manusia, terdapat 6 sakus limfatikus yang merupakan asal pembuluh darah limfatik.Dua diantaranya berpasangan, sakus limfatikus jugular dan sakus limfatikus posterior.Sedangkan dua sisanya tidak berpasangan, sakus limfatikus retroperitoneal dan *cisterna chyli*. Posisi sakus limfatikus adalah sebagai berikut:

- Sakus jugular, pada sudut antara vena subklavia
- Sakus posterior, pada sudut antara vena iliaka
- Sakus retroperitoneal, pada atap mesenteri dekat kelenjar suprarenal
- *Cisterna chyli*, di daerah vertebrae lumbal ketiga dan keempat

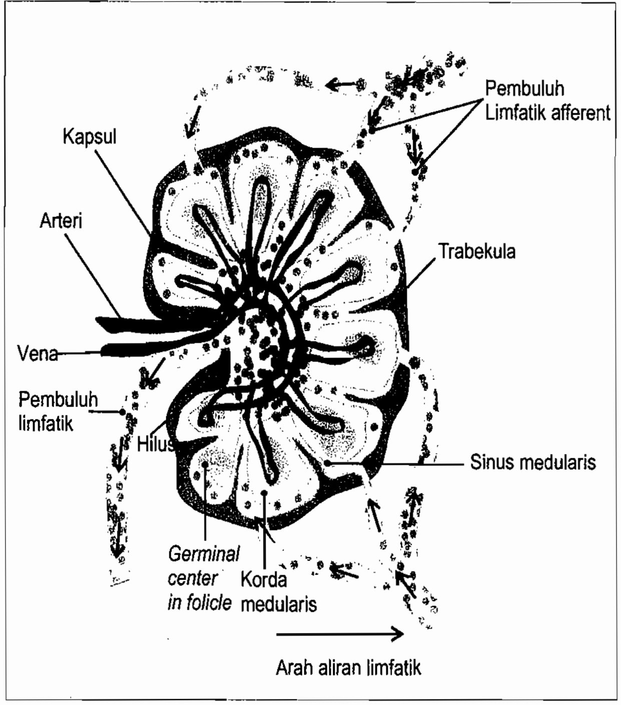

Inominat kiri
Jugularis interna
Kantung limfatik jugularis
Jugularis eksterna
inominat kanan
Vena cava superior
Duktus cuvier
Cardinal kiri
Vena cava inferior bagian prerenal
Sisterna chyli
Ginjal kiri
Vena cava inferior bagian postrenal
Kantung limfatik retroperitoneal
Iliaca komunis kiri
Kantung limfatik posterior
Iliaca eksterna
Hipogastrik

Gambar 1. Sakus limfatikus berdasar deskripsi Florence Sabin

Kompleks pleksus kapiler limfatik, yang terdiri dari selapis sel endotel, terletak di ruang interstistial di banyak regio tubuh.Sel endotel pada pembuluh limfe memiliki hubungan yang longgar untuk memfasilitasi masuknya cairan, makromolekul dan sel. Pleksus kapiler limfatik mempunyai bentuk yang bervariasi, terdapat banyak anastomosis.Pada beberapa tempat seperti papilla dermal, vili intestinal, dan papilla filiformis di lidah, kapiler ini tidak memiliki ujung akhir (*cul-de-sacs*). Pleksus seringkali memiliki 2 lapisan: superfisial dan lapisan dalam, yang superfisial memiliki kaliber yang lebih kecil. Kapiler limfatik tidak memiliki katup.

Pembuluh limfatik yang besar terdiri atas 3 lapisan. Lapisan internalnya tipis, transparan, sedikit elastik dan terdiri atas selapis sel endotel; sel ini didukung oleh membrane elastis.Lapisan tengah dibentuk oleh otot polos dan serat elastik dengan arah transversum.Lapisan terluar terdiri atas jaringan ikat yang bercampur dengan otot polos yang berjalan longitudinal atau oblik.Lapisan terluar membentuk lapisan pelindung dan tempat menghubungkan pembuluh limfe dengan struktur sekitar. Pada pembuluh yang lebih kecil, tidak terdapat serat muskular atau elastin, dinding terdiri hanya oleh selubung jaringan ikat yang dilapisi endotel.

Pembuluh limfatik bersifat sangat halus.Selubungnya yang bersifat transparan membuat cairan yang didalamnya dapat terlihat. Pembuluh ini terinterupsi saat interval konstriksi sehingga terlihat seperti gambaran manik-manik.Konstriksi ini sesuai dengan kondisi katup yang dimiliki pembuluh darah ini.Katup satu arah menjamin arah aliran menuju ke kolektor subkutan yang memiliki katup-katup dan dikelilingi otot polos. Cairan getah bening tersebut kemudian akan dialihkan ke nodus limfatik regional baik melalui kolektor-kolektor subkutan maupun melalui pembuluh limfatik yang lebih dalam lagi (yang merupakan bagian dari kompleks neurovaskular). Pembuluh limfatik ditemukan di hampir setiap jaringan dan organ yang mengandung pembuluh darah.



Gambar 2. Gambaran skematik nodus limfatikus

Nodus limfatik berkumpul dalam grup-grup sesuai dengan daerah yang dilalui oleh pembuluh limfatik. Nodus limfatik terdiri atas kapsul fibrosa, jaringan limfoid, suplai pembuluh darah dan pembuluh aferen-eferen yang berkomunikasi lewat jalur getah bening dalam nodul/ kelenjar tersebut.

Dari nodus limfatik ini, cairan akan dialirkan melalui pembuluh limfatik besar menuju duktus thorasikus yang kemudian bermuara di pembuluh darah vena. Muara tersebut terletak di sudut antara vena subklavia kiri dan vena jugularis kiri. (Gambar 1).

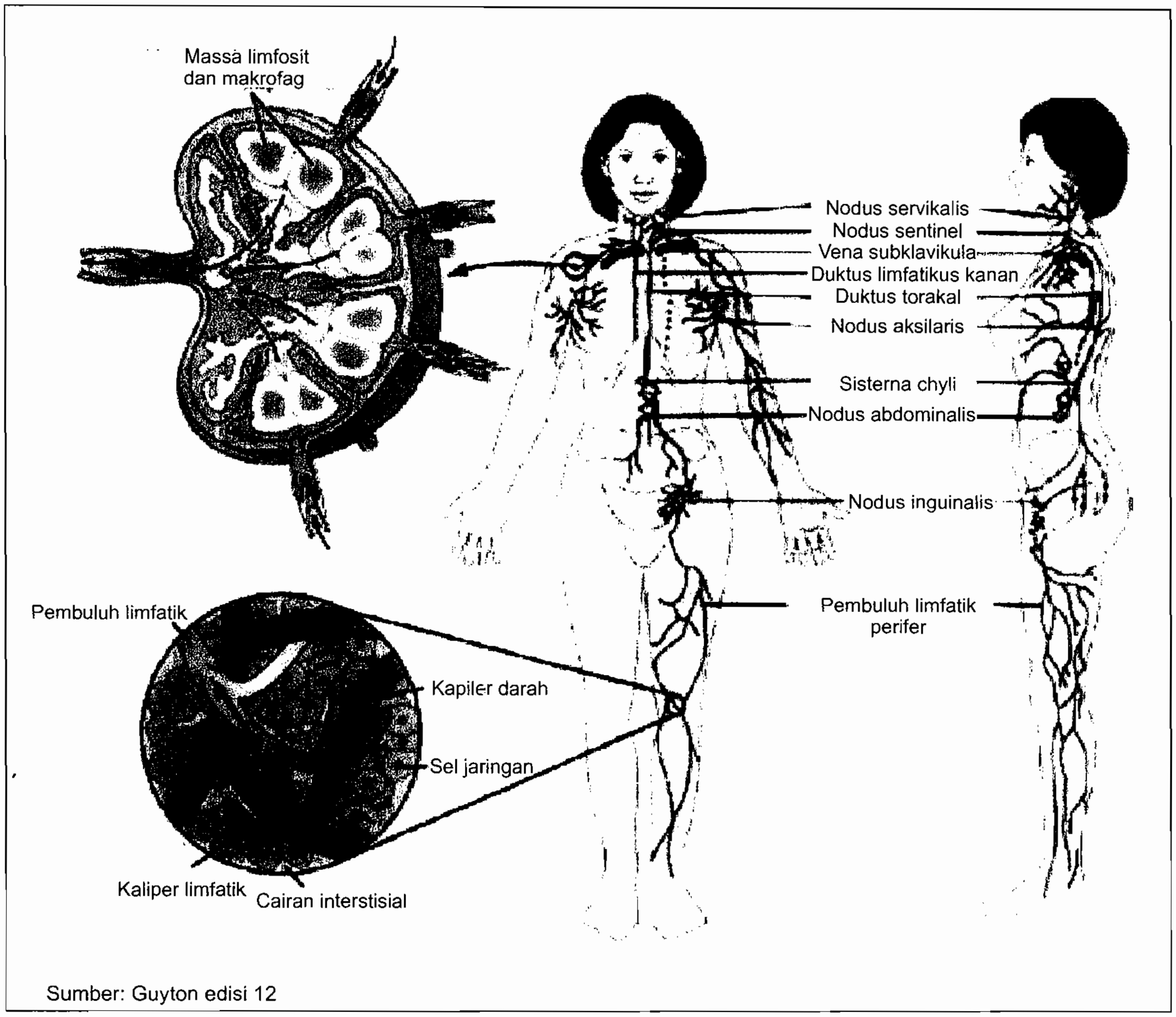
FISIOLOGI

Sistem limfatik memainkan peranan penting dalam keseimbangan cairan. Cairan akan terfiltrasi pada dinding arteriole keluar ke interstitial, dan sebagian akan di absorbs oleh venula kembali ke sirkulasi darah. Sebagian (~10%) diserap melalui pembuluh getah bening, untuk kemudian melalui duktus thorasikus dikembalikan ke sirkulasi darah. Selain berfungsi dalam regulasi cairan, sistem getah bening juga berespons terhadap infeksi.

Hampir semua jaringan di tubuh memiliki saluran limfe yang akan mengalirkan kelebihan cairan dari ruang interstitial. Meskipun beberapa organ, seperti bagian superfisial dari kulit, sistem saraf pusat, endomisium otot, dan tulang tidak memiliki saluran limfe seperti organ-organ lainnya, mereka memiliki saluran interstitial yang disebut prelimfatik untuk mengalirkan cairan dari ruang interstitial menuju pembuluh limfatik.

Seluruh pembuluh limfe dari bagian bawah tubuh menuju ke *duktus torasikus* dan akan mengosongkan cairannya di tempat pertemuan vena jugularis interna kiri dan vena subklavia kiri. Sisi kiri kepala, tangan kiri, dan sebagian dari dada juga masuk ke dalam *duktus torasikus* sebelum mengosongkan cairannya ke vena. Sedangkan vena dari sisi kanan leher dan kepala, tangan kanan, dan sebagian dari dada akan menuju *duktus limfatikus kanan*, yang berukuran lebih kecil dari duktus torasikus, dan akan mengosongkan di pertemuan antara vena subklavia kanan dan vena jugularis interna.

Sebagian besar cairan yang tersaring dari ujung kapilerarteriol darah akan mengalir ke sel-sel dan akan

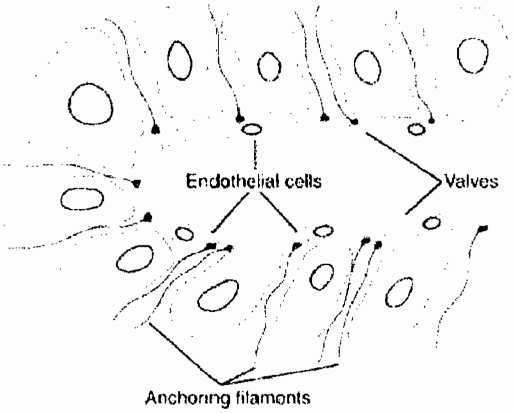

Massa limfosit dan makrofag
Pembuluh limfatik
Kapiler darah
Sel jaringan
Kaliper limfatik
Cairan interstisial
Nodus servikalis
Nodus sentinel
Vena subklavikula
Duktus limfatikus kanan
Duktus torakal
Nodus aksilaris
Sisterna chyli
Nodus abdominalis
Nodus inguinalis
Pembuluh limfatik perifer

Sumber: Guyton edisi 12

Gambar 3. Sistem limfatik pada tubuh

direabsorpsi kembali ke ujung kapiler vena. Namun, terdapat sekitar 1/10 cairan yang masuk ke kapiler limfe dan kembali ke darah melalui sistem limfatik. Cairan yang kembali melalui sistem limfatik adalah cairan yang membawa molekul-molekul besar, seperti protein. Total jumlah cairan limfe dalam sehari hanya sebanyak 2–3 liter. Cairan dari ruang interstitial masuk ke dalam pembuluh limfe melalui katup satu arah. Katup tersebut terbentuk dari sel endotel yang bertumpang tindih, melebihi pinggir sel. Cairan dari ruang interstitial, beserta partikel-partikel di dalamnya, dapat mendorong katup tersebut dan masuk ke dalam kapiler limfatik. Saat cairan tersebut masuk, cairan akan sulit kembali ke luar karena bentuk katup yang akan menutup jika ada aliran balik dari dalam kapiler. Namun, bagian paling ujung dari kapiler terminal limfatik terdapat katup yang akan mengalirkan cairannya ke sirkulasi darah.

Cairan limfe merupakan turunan dari cairan di ruang interstitial yang mengalir ke pembuluh limfatik.


Endothelial cells
Valves
Anchoring filaments

Gambar 4. Struktur khusus pada kapiler limfatik

Komposisi limfe hampir sama dengan cairan di ruang interstitial. Konsentrasi protein dalam cairan limfe dari jaringan hampir sama dengan konsentrasi protein di ruang interstitial, yaitu sekitar 2 g/dl. Sementara konsentrasi protein dalam cairan limfe yang berasal dari liver sebesar 6 g/dl dan dari usus adalah sebesar 3–4 g/dl. Selain mengangkut protein, sistem limfatik merupakan rute utama untuk absorpsi nutrisi dari sistem pencernaan, terutama untuk penyerapan lemak.

Kecepatan aliran limfe yang menuju *duktus torasikus* adalah sebesar 100 ml/jam dan kira-kira sebanyak 20 ml mengalir menuju sirkulasi setiap jamnya melalui saluran lain, sehingga total aliran limfe adalah sekitar 120 ml/jam atau 2–3 liter per hari.

KELAINAN LIMFATIK

LIMFEDEMA

Definisi

Limfedema adalah kondisi edema *non pitting* yang disebabkan karena kelainan aliran pembuluh darah limfatik.

Epidemiologi

Data kejadian limfedema primer di Indonesia belum ada data yang jelas, Sedangkan di dunia sendiri angka kejadiannya kira-kira 1 per 10.000 orang. (Harrison)

Klasifikasi

Secara garis besar limfedema dibagi menjadi primer dan sekunder (Harrison's). Sesuai namanya, limfedema primer disebabkan karena agenesis, hipoplasia atau obstruksi saluran limfatik yang biasanya berhubungan dengan sindrom lainnya (Turner, Klinefelter, dsb). Sedangkanlimfedema sekunder disebabkan karena gangguan aliran pembuluh darah limfatik yang didapat pada pembuluh darah limfatik yang normal (Tabel 1).

Tabel 1. Penyebab Limfedema

Limfedema Primer	Kongenital limfedema (spt : Milroy's disease)
	Praecox limfedema (spt : Meige's disease)
	Tarda limfedema
Limfedema Sekunder	Limfangitis berulang
	Filariasis
	Tuberkulosis
	Keganasan
	Pembedahan
	Radiasi

(Sumber : Harrison's Principles of Internal Medicine)

LIMFEDEMA PRIMER

Secara etiologi, terdapat 3 gen yang sudah dikonfirmasi menyebabkan limfedema: 1) VEGFR-3 (familial Milroy lymphedema); 2) FOXC2 (lymphedema-distichiasi syndrome); dan 3) SOX18 (hypotrichosis-lymphedema-teleangiectasia). Terdapat tiga sub tipe klinis limfedema: limfedema kongenital, limfedema praecox, limfedema tarda.

- **Limfedema Kongenital**
  Merupakan kelainan malformasi limfatik sejak lahir yang jarang terjadi, diantaranya adalah penyakit Milroy, yaitu suatu kelainan limfedema kongenital herediter yang diturunkan secara autosomal dominan. Pada penyakit Milroy biasanya berhubungan juga dengan limfangiektasis dan kolestasis, diduga akibat mutasi dari VEGFR-3.VEGFR-3 diketahui memainkan peranan penting dalam limfangiogenesis.
- **Limfedema Praecox**
  Limfedema praecox herediter (penyakit meige) juga merupakan penyakit yang diturunkan secara autosomal dominan. Kelainan yang muncul pada usia menjelang pubertas ini, disebabkan karena mutasi pada gen FOXC2, yang mengkode faktor transkripsi. Kelainan ini biasanya juga memberikan fenotip bulu mata ekstra (dictichiasis).Karena FOXC2 juga mempengaruhi pembentukan katup di vena, setengah pasien dengan limfedema-dictichiasis juga memiliki insufisiensi vena dan katup vena inkompeten.
- **Limfedema Tarda**
  Kelainan limfedema yang muncul saat dewasa, biasanya setelah usia 35 tahun. Kadang dijumpai kelainan pada keluarganya juga.

LIMFEDEMA SEKUNDER

Limfedema sekunder merupakan limfedema yang disebabkan karena kelainan yang mempengaruhi nodus limfatikus, biasanya berupa diseksi, radiasi, sumbatan keganasan, dan infeksi. Pada negara maju biasanya disebabkan karena diseksi nodus limfatikus dan/atau radiasi.

Limfedema yang muncul tergantung daripada beberapa faktor, meliputi jumlah nodus limfatik yang dibuang, luasnya pembedahan, radiasi lokal, penyembuhan luka yang terlambat, dan obesitas.Inflamasi kronis dapat menyebabkan obliterasi progresif dari limfangioles (pembuluh limfatik) dan pada akhirnya dapat menyebabkan limfedema. Limfedema sekunder yang paling sering dijumpai adalah limfedema akibat kanker payudara.Pada negara tropis, limfedema juga seringkali disebabkan karena infeksi tropik, terutama parasit filaria, yang merupakan parasit penyebab limfedema tersering di seluruh dunia.(Lihat BAB Filariasis).

Pada beberapa penyakit radang sendi seperti arthritis rheumatoid dan arthritis psoriatik, dapat dijumpai limfedema yang seringkali simetrikal. Kondisi ini perlu dibedakan dengan tenosinovitis pada pasien arthritis, dengan bantuan limfoskintigrafi yang memperlihatkan fungsi limfatik yang tidak terganggu.

Pada beberapa kondisi, penemuan limfedema merupakan bagian/prediktor terjadinya selulitis, seperti dijumpai pada selulitis berulang setelah CABG, selulitis berulang pada lengan wanita pasca mastektomi, dan selulitis berulang pada tungkai bawah wanita yang mengalami pembedahan daerah pelvis.

PATOFISIOLOGI

Patofisiologi limfedema dibagi menjadi 2 periode. Periode pertama adalah fase dimana perubahan terjadi hanya pada limfatik dan belum melibatkan perubahan di jaringan lunak sehingga belum terdapat gejala. Sedangkan periode selanjutnya adalah fase dimana telah terjadi perubahan di jaringan lunak (lemak, jaringan ikat, kulit) yang sudah mengakibatkan pembengkakan progresif, deposisi lemak dan skar, imunosupresi, kecenderungan selulitis, dan proliferasi mikrovaskular.

Periode Variabel (*occult lymphedema*)

Pada saat ini telah terjadi stasis limfe yang disebabkan oleh sistem limfatik yang tidak sempurna dari masa kongenital maupun sumbatan. Kemudian stasis limfe disertai dengan kontraktilitas tungkai yang tidak teratur, inkompetensi katup secara progresif, penghancuran elemen kontraktilitas (limfangioparalisis), dan ektasi bertahap dari kolektor limfatik. Periode ini masuk ke dalam stage/tahap 0. Setelah periode ini, mulai muncul berbagai keadaan yang mengakibatkan limfedema kronik

Limfedema Progres dan Faktor Eksaserbasi

Saat limfedema sudah terjadi, biasanya sudah terdapat perubahan patologis lainnya pada sistem limfatik:

- Obstruksi jalan utama limfatik
- Aliran balik dermal
- Kurang/tidak adanya *nodus limfatikus*
- Munculnya kolateral aliran limfatik

Berikut adalah tingkatan klinis limfedema berdasarkan *International Society of Lymphology* (tabel 2):

Dari tahap I ke tahap II terdapat perubahan tipe edema dari *pitting* menjadi *non pitting*. Pada akhir tahap II, gejala limfatik akan resisten terhadap terapi, kemudia edema akan menjadi ireversibel dan terjadi sklerosis pada kulit dan jaringan subkutan (elephantiasis) (tahap III). Perubahan yang progresif ini terjadi karena adanya inflamasi kronis yang melibatkan limfosit, monosit/makrofag, dan sel dendritik. Sel-sel inflamasi tersebut akan memproduksi sitokin inflamasi yang berhubungan dengan fibrosis, seperti CTGF, TGF-β, dan PDGF sehingga proliferasi sel dan migrasi selular menjadi *upregulated.*

Tabel 2. Tahapan Berdasarkan "Dokumen Konsensus" International Society of Lymphology

Tahapan klinis	Keterangan
0	Subklinis dengan kemungkinan evolusi klinis
I	Edema menyusut dengan terapi dan tes pitting positif
II	Edema sebagian menyusut dengan terapi dan tes pitting negatif
III	Elephantiasis dengan komplikasi kutaneus dan infeksi berulang

Infeksi dan adipogenesis merupakan faktor eksaserbasi terjadinya limfedema. Akumulasi cairan dan protein merupakan kondisi yang baik untuk tumbuhnya bakteri. Begitu juga dengan terganggunya respons imun lokal akibat disfungsi limfatik, mempercepat invasi bakteri dan jamur. Jaringan lunak yang terinfeksi akan memperburuk limfedema yang sudah terjadi.

Patofisiologi akan dijelaskan pada gambar yang dikutip dari Saito 2013.

PENEGAKAN DIAGNOSIS

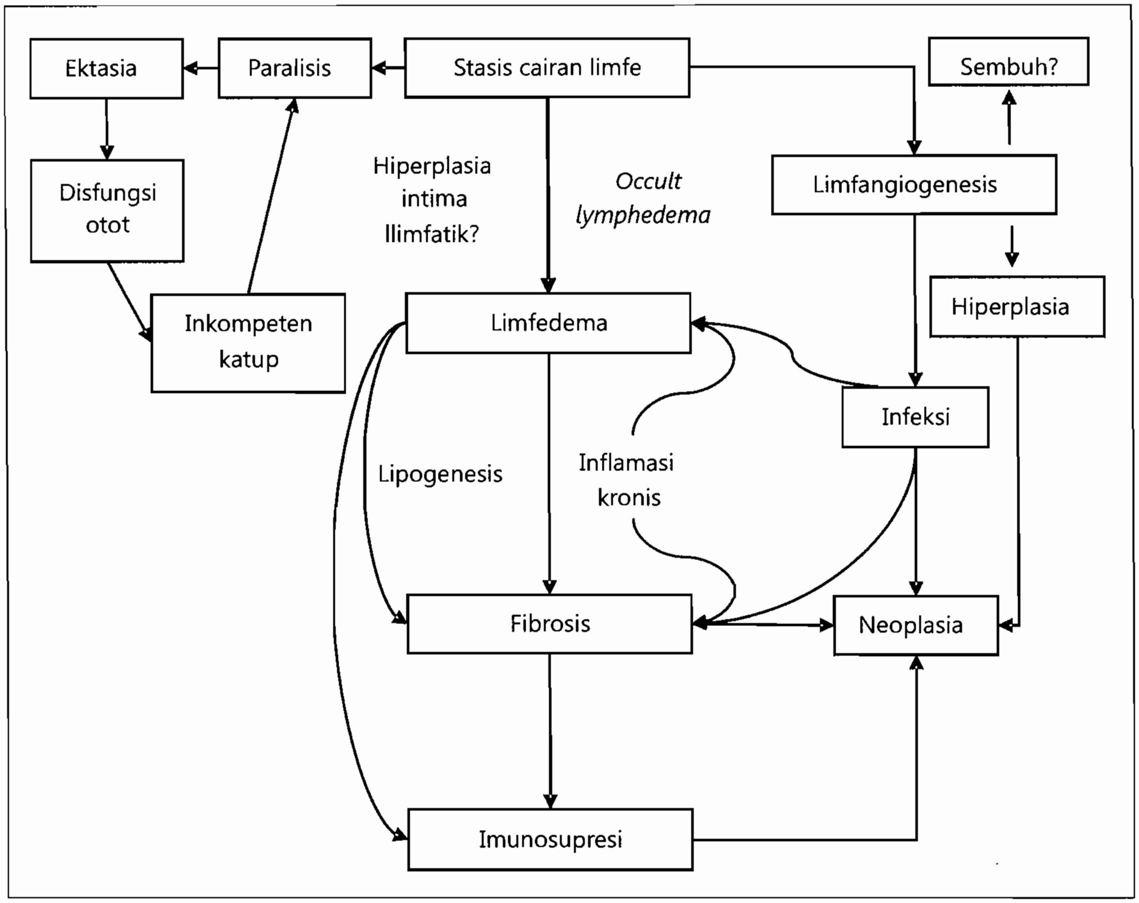
Anamnesis

Onset bengkak pada limfadenitis sekunder biasanya cepat, namun bisa tiba-tiba diperberat oleh inflamasi lokal akibat infeksi atau trauma lokal.Oleh karena itu perlu pula dicari kemungkinan infeksi kulit akibat stafilokokus dan streptokokus.Adanya bintik kemerahan atau garis-garis kemerahan mungkin menunjukan adanya limfangitis.

Pada awalnya pasien dapat merasakan nyeri dan perasaan berat atau penuh di ekstremitas. Pada kondisi kronis, dapat menjadi limfangiosarkoma yang memberikan gambaran klinis nodul multipel. Saat edema bertambah, jangkauan gerak dapat berkurang dan mengganggu aktifitas sehari-hari pasien.

Pemeriksaan Fisis

Pada awal limfedema, edema yang terbentuk dapat berupa edema pitting, namun seiring berjalannya waktu edema menjadi non-pitting. Biasanya limfedema ikut melibatkan jari-jari, meskipun pada temuan awal bengkak dapat



Gambar 5. Skema patofisiologi limfedema

hanya dijumpai di bagian proksimal dari ekstremitas atau sebagian distal dari ekstremitas. Adanya keterlibatan bengkak jari dan edema *non-pitting* merupakan temuan khas menunjang kearah limfedema.

Pada pemeriksaan fisis perlu dicari tanda-tanda infeksi yang kemungkinan turut menyertai suatu limfedema, meskipun pada infeksi ringan, tanda-tanda inflamasi sulit ditemukan. Kulit pasien dengan limfedema yang sudah lama, dapat memberikan gambaran kering dankeras, dengan edema yang semakin tidak pitting dan pada palpasi terasa fibrosis. Perabaan fibrosis ini dapat disebabkan karena inflamasi kronis sekunder akibat proliferasi fibroblast. Hal ini dibedakan dari limfedema primer, karena pada kondisi primer pembentukan fibrosis lebih sedikit yang memberikan kemungkinan edema yang lebih besar.

Pada kasus elephantiasis (Lihat juga bab Filariasis) kulit dapat dijumpai hyperkeratosis dan verukosa dengan lesi kulit vesikular. Tanda *Kaposi – Stemmer* merupakan tanda khas limfedema ekstremitas bawah, berupa kesulitan mencubit lipatan kulit pada bagian dorsal dasar jari kedua kaki.

Bila limfedema kronis kemudian berubah menjadi limfangiosarkoma, seperti pada lengan postmastektomi (sindrom Stewart-Treves), atau pada limfedema kronis masif akibat sebab apapun, dapat ditemukan lesi macular atau popular yang berwarna merah-kebiruan. Lesi ini biasanya multipel dan disertai adanya nodul subkutan. Karena merupakan tumor sekunder yang ganas, meskipun jarang, lesi semacam ini harus aktif dicari pada pasien dengan limfedema kronis.

Limfedema terutama dicurigai bila ditemukan adanya edema non-pitting pada pasien dengan kemungkinan penyebab limfedema, tanpa adanya penyebab edema lainnya yang lebih mungkin. Oleh karena itu pemeriksaan fisik juga ditujukan untuk mencari tanda-tanda trombosis vena dalam, keganasan, dan infeksi.

Pemeriksaan Penunjang

Pencitraan pada sistem limfatik tidak diperlukan apabila diagnosis sudah sangat jelas.Limfoskintigrafi lebih baik daripada limfangiografi, dan limfangiografi pun dikontraindikasikan pada pasien dengan keganasan karena dapat meningkatkan risiko penyebaran tumor. Pencitraan yang lebih detil dapat diperoleh dengan menggunakan RMI dan CT *Scan*.

PENATALAKSANAAN

Tujuan utama penatalaksanaan limfedema adalah untuk mengurangi bengkak jaringan karena biasanya penyebab utamanya tidak dapat disembuhkan. Dengan berkurangnya bengkak, diharapkan fungsi alat gerak bisa kembali dan mengurangi pasienan fisik maupun psikologis pada pasien. Penatalaksanaan limefedema juga bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi. Prinsip penatalaksanaan limfedema adalah memulai pengobatan sesegera mungkin sebelum terjadi perubahan fibrosklerotik di interstitial yang bersifat ireversibel. Dan jika limfedema dikarenakan suatu sebab lain (limfedema sekunder), seperti neoplasma atau infeksi, maka penyakit yang menyertainya tersebut juga harus diobati secara tepat untuk mengurangi obstruksi limfatik.

Penatalaksanaan Non-farmakologis

Penatalaksanaan non-farmakologis merupakan modalitas utama dari penanganan limfedema, mengingat sampai saat ini belum ada obat-obatan yang terbukti cukup bermanfaat.

Terapi Dekongestif Kompleks/*Complex Decongestive Therapy* (CDT)

Complex Decongestive Therapy (CDT) merupakan terapi utama dalam manajemen limfedema. CDT terdiri atas 2 fase: 1) fase intensif, yang bertujuan untuk mengurangi pembengkakan secepat mungkin dan menghancurkan fibrosis-fibrosis yang mulai terbentuk; 2) fase pemeliharaan yang bertujuan untuk memelihara/merawat dan memperbaiki hasil perawatan fase 1. (www.nilsg.co.uk)

Fase 1 terdiri dari 4 komponen: drainase limfatik manual/manual lymphatic drainage (MLD), perawatan kulit dan kuku, perban kompresi (*multi-layer compression bandage*), latihan berulang, serta terapi kompresi *pneumatic* eksternal. Perawatan fase 1 sebaiknya dilakukan selama kurang lebih 1,5 jam per hari selama minimal 2 minggu. Namun, jika limfedema menjadi lebih berat, maka perawatan dilanjutkan hingga 6 minggu.

a. *Manual Lymphatic Drainage* (MLD)

MLD merupakan terapi manual untuk meningkatkan fungsi sistem limfatik. Teknik ini dapat memobilisasi cairan limfe keluar dari area yang bengkak menuju pembuluh limfe yang akan mengalirkan cairan limfe ke aliran darah, salah satunya dengan cara memperbesar dilatasi dan kontraktilitas saluran limfatik. (www.nilsg.co.uk). Terapi ini menggunakan tekanan ringan ke batang tubuh untuk membantu membuka kanal kolateral menuju sistem drainase yang lebih baik. Limfedema ringan dapat membaik dengan cara ini setelah 2 minggu terapi, namun setelah menjalani terapi, pasien diharapkan tetap menggunakan pakaian bertekanan gradasi dan perban dengan rutin. Cara terapi pijat dapat diajarkan kepada pasien dan keluarga.

Gambar 6. *Manual lymphatic drainage* (Sumber: http://www.nilsg.co.uk/Treatment/Complex-Decongestive-Therapy-(CDT).aspx

b. Perawatan kulit dan kuku

Perawatan kulit yang tepat ditekankan pada penatalaksanaan limfedema untuk mencegah terjadinya infeksi, seperti selulitis atau limfangitis. Untuk menjaga kebersihan kulit, pasien harus rajin membersihkan kulitnya secara regular dan dikeringkan. Setelahnya pasien dapat menggunakan emolien untuk mencegah kekeringan pada kulit.

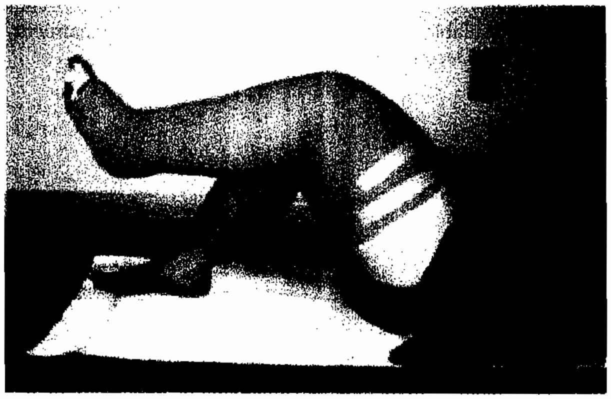
c. Perban kompresi (*multi-layer compression bandage*)

Penggunaan perban kompresi *multi-layer* dapat meningkatkan tekanan di jaringan untuk menurunkan peningkatan ultrafiltrasi yang abnormal sehingga meningkatkan reabsorpsi cairan. (diagnosis and treatment) Penekanan oleh perban juga meningkatkan mekanisme fisiologi yang mengatur kontraktilitas dan aliran limfatik selama aktivitas otot. Tujuan dari penggunaan perban kompresi adalah membantu untuk mencegah akumulasi bengkak selama masa terapi. (website)

d. Latihan berulang

Aktivitas fisik yang disarankan untuk pasien dengan limfedema berintensitas ringan-sedang untuk membantu mobilisasi cairan ke dalam pembuluh limfatik. Pasien sebaiknya tetap menggunakan perban elastik pada tungkai yang mengalami limfedema

Gambar 7 Perban kompresi *multi-layer* (Sumber:http://www.nilsg.co.uk/Treatment/Complex-Decongestive-Therapy-(CDT).aspx)



Gambar 8 Latihan berulang dengan mengangkat kaki (Sumber: http://www.nilsg.co.uk/Treatment/Complex-Decongestive-Therapy-(CDT).aspx

selama latihan. Aktivitas fisik bertujuan untuk mengaktifkan otot dan sendi memompa tungkai agar pembengkakan berkurang. Salah satu aktivitas fisik yang disarankan adalah elevasi kaki.

e. ***Intermittent pneumatic compression*** **(IPC)**

Terapi IPC ini sebenarnya masih bersifat kontroversial. Penggunaannya pun biasanya dikombinasi dengan MLD. Namun, berdasarkan penelitian, kombinasi keduanya memiliki efek perbaikan yang sinergi dalam menurunkan volume pembengkakan di tangan.

Kompresi *pneumatic* eksternal intermiten membantu mengurangi lingkar dan volume ekstremitas. Tekanan yang diberikan sebaiknya tidak melebihi 60 mmHg, dan penggunaan jangka panjang mungkin akan merusak sistem limfatik lebih lanjut. Terapi ini hanya digunakan untuk jembatan sebelum menggunakan terapi lainnya yang dapat digunakan untuk jangka panjang.

Fase 2 atau fase pemeliharan merupakan terapi seumur hidup dan biasanya dilakukan check-up setiap 6 bulan. Terapi pada fase ini meliputi:

- Penggunaan pakaian kompresi sehari-hari
  Pakaian ini biasanya diatur tekanannya atau disebut juga pakaian dengan tekanan gradasi. *Stocking* atau lengan panjang dengan tekanan distal lebih besar dari bagian proksimal (tekanan bergradasi) dapat membantu mobilisasi cairan.Bentuk pakaian ini dapat didesain secara individual, dan terutama berguna pada keadaan altitude tinggi seperti di pesawat. Perban non – elastik dapat digunakan sebagai pengganti pakaian bertekanan tersebut, terutama pada edema yang terlalu besar untuk menggunakan pakaian.
- MLD secara reguler sesuai yang diindikasikan oleh terapis
- Latihan yang harus dilakukan di rumah
- Perawatan kulit dan kuku
- Perawatan diri sendiri yang diindikasikan oleh terapis

International Society of Lymphology mengungkapkan beberapa kontraindikasi terapi fisik pada limfedema, hal ini mencakup selulitis akut, inflamasi, neoplasia aktif, trombosis vena dalam, gagal jantung kongestif, dan pijat lokal ke daerah yang diradiasi.

Terapi Pembedahan

Pembedahan dapat diusahakan untuk membuat flap dermis untuk memfasilitasi drainase limfatik ke sistem yang lebih dalam. Pembedahan juga dapat membantu menghilangkan lemak subkutan dan jaringan fibrosa dengan demikian membantu mengurangi lingkar ekstremitas.Beberapa alternatif pembedahan adalah berupa bedah mikro limfatik yang melakukan drainase limfe ke vena sirkulasi atau kolektor limfatik di atas daerah obstruksi limfatik.

Terapi Limfangiogenesis

Prinsip terapi ini adalah dengan membuat pembuluh limfe baru. Limfangiogenesis dapat distimulasi oleh berbagai sitokin, antara lain *vascular endothelial growth factors* (VEGF)-C dan D, serta angiopoietin-1. VEGF-C meningkatkan limfangiogenesis dengan mengaktivasi VEGF receptor-3 (VEGFR-3) yang diekspresikan oleh sel endotel limfatik. Sedangkan angiopoietin-1 meningkatkan pembentukan pembuluh limfatik melalui Tie2 dan *fibroblast growth factor* 2 tersebut menstimulus pembentukan pembuluh limfatik.

Manajemen Diet

Pengaturan diet sebenarnya memiliki peranan yang kecil dalam mengatasi limfedema. Namun, di beberapa tempat dilakukan restriksi konsumsi lemak yang diikuti dengan suplementasi trigliserida rantai medium, dapat menurunkan kebutuhan produksi cairan limfe viseral. Pendekatan ini berguna, terutama pada enteropati yang mengakibatkan kehilangan protein.

Penatalaksanaan Farmakologis

Obat -obatan yang mungkin berguna untuk limfedema adalah antibiotika sebagai profilaksis karena pasien dengan limfedema memiliki risiko untuk terkena infeksi. Jika terdapat infeksi jamur, maka pasien tersebut harus diterapi secara agresif. Terdapat beberapa obat-obatan lainnya yang berdasarkan pengalaman bermanfaat pada limfedema bukti namun penelitiannya masih terbatas, seperti coumarin, selenium, flavonois, dan antioksidan lainnya.

Penggunaan diuretik sendiri hanya sedikit perannya dalam mengangani limfedema karena terdapat perbedaan mekanisme terjadinya limfedema dengan mekanisme aksi diuretik. Namun, pada kasus dimana tekanan hidrostatik meningkat, yang disertai dengan hipertensi sekunder, maka thiazide dosis rendah memiliki peranan yang menguntungkan.

PENCEGAHAN

Pasien dengan prosedur diseksi atau radiasi yang mempengaruhi daerah nodus limfatikus yang luas perlu mendapatkan penjelasan mengenai pencegahan limfedema.

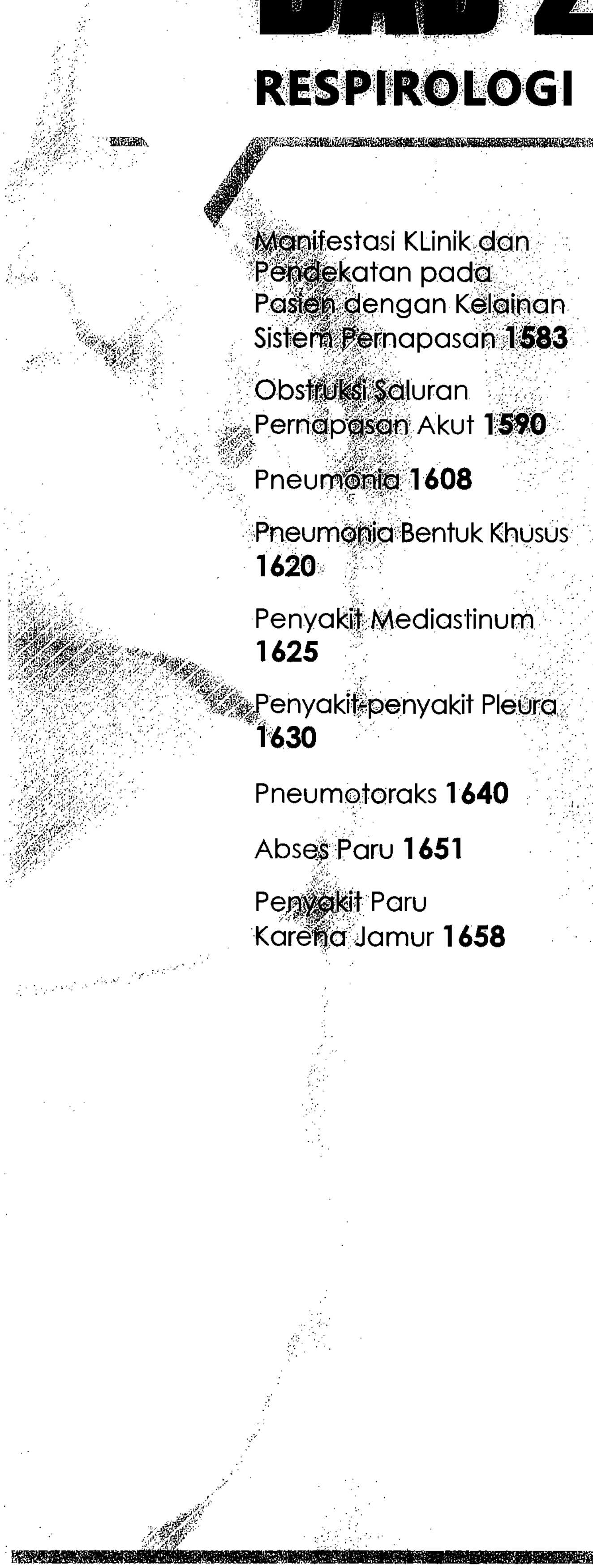
Dari pihak klinisi pun harus mencoba mengurangi risiko limfedema, dengan cara melakukan prosedur dengan pengaruh ke nodus limfatikus sedini mungkin. Tindakan pencegahan lainnya adalah menghindari pengambilan darah, vaksinasi dan pemberian cairan infus pada lengan yang dipengaruhi. Demikian pula aktivitas fisik yang berat sebaiknya dihindari pada lengan yang telah menjalani diseksi nodus limfatikus atau radiasi.Beberapa tindakan lainnya yang dapat meningkatkan aliran darah ke lengan yang berisiko seperti suhu hangat, gravitasi, pakaian yang ketat, bahkan pengukuran tekanan darah (maupun proses torniket lainnya) harus dihindari pada lengan yang berisiko. Selain hal tersebut, kesehatan kulit untuk mencegah selulitis harus diperhatikan karena pasien lebih rentan terhadap selulitis, hal ini mencakup penggunaan pelembab kulit dan bila ada luka segera ditatalaksana.

REFERENSI

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
2. Creager MA, Loscalzo J. Vascular Diseases of the Extremities. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison>s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2075-6.
3. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 2;52(10):799-806.
4. Melrose W, Goldsmid JM. Infections of the Lymphatic System. In: Goldsmid JM, Leggat PA, editors. Primer of Tropical Medicine: ACTM; 2005.
5. Saito Y, Nakagami H, Kaneda Y, Morishita R. Lymphedema and therapeutic lymphangiogenesis. Biomed Res Int. 2013;2013:804675.
6. Szolnoky G, Lakatos B, Keskeny T, Varga E, Varga M, Dobozy A, et al. Intermittent pneumatic compression acts synergistically with manual lymphatic drainage in complex decongestive physiotherapy for breast cancer treatment-related lymphedema. Lymphology. 2009 Dec;42(4):188-94.
7. Complex Decongestive Therapy (CDT) [cited 2013 30 December]: Available from: http://www.nilsg.co.uk/Treatment/Complex-Decongestive-Therapy-(CDT).aspx.

BAB 22

RESPIROLOGI



Manifestasi KLinik dan Pendekatan pada Pasien dengan Kelainan Sistem Pernapasan **1583**

Obstruksi Saluran Pernapasan Akut **1590**

Pneumonia **1608**

Pneumonia Bentuk Khusus **1620**

Penyakit Mediastinum **1625**

Penyakit-penyakit Pleura **1630**

Pneumotoraks **1640**

Abses Paru **1651**

Penyakit Paru Karena Jamur **1658**

Penyakit Paru Interstisial **1665**

Penyakit Paru karena Mikobakterium Atipik **1673**

Fibrosis Kistik *(Cystic Fibrosis)* **1677**

Bronkiektasis **1682**

Tromboemboli Paru **1690**

Sleep Apnea (Gangguan Bernapas Saat Tidur) **1700**

Pneumonitis dan Penyakit Paru Lingkungan **1705**

Transplantasi Paru **1724**

203

MANIFESTASI KLINIK DAN PENDEKATAN PADA PASIEN DENGAN KELAINAN SISTEM PERNAPASAN

Zulkifli Amin

Gangguan napas sering merupakan keluhan mengapa seseorang datang berobat ke dokter. Di sini akan bahas tentang diagnosis dan tatalaksana empat keluhan utama sistim pernapasan: dispnea/ rasa sesak, batuk, nyeri dada dan batuk darah.

DISPNEA (RASA SESAK)

Dispnea (*breathlessness*) adalah keluhan yang sering memerlukan penanganan darurat tetapi intensitas dan tingkatannya dapat berupa rasa tidak nyaman di dada yang bisa membaik sendiri: yang membutuhkan bantuan napas yang serius (*severe air hunger*) sampai yang fatal. Tabel di bawah mencantumkan sebagian besar penyebab sesak. Hal ini dapat diketahui dengan anamnesis teliti, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang foto toraks dan spirometri.

Tabel 1. Sebab Sesak

- **Penyakit Saluran Napas**
  - Asma
  - Bronkitis kronis
  - Emfisema
  - Sumbatan laring
  - Tertelan benda asing
- **Penyakit Parenkimal**
  - Pneumonia
  - Gagal jantung kongestif
  - *Adult Respiratory distress syndrome* (ARDS)
  - *Pulmonary infiltrates with eosinophilia* (PIE)
- **Penyakit Vaskular Paru**
  - Emboli paru
  - Kor pulmonal
  - Hipertensi paru primer
  - Penyakit veno-oklusi paru
- **Penyakit Pleura**
  - Pneumotoraks
  - Efusi pleura, hemotoraks
  - Fibrosis
- **Penyakit Dinding Paru**
  - Trauma
  - Penyakit neurologik
  - Kelainan tulang

DIAGNOSIS

Anamnesis

Keluhan awal. Keluhan awal akut mungkin disebabkan adanya gangguan fisiologis akut, seperti serangan asma bronkial, emboli paru, pneumotoraks atau infark miokard. Serangan berkepanjangan selama berjam-jam hingga berhari-hari lebih sering akibat eksaserbasi penyakit paru yang kronik atau perkembangan proses sedikit demi sedikit seperti pada efusi pleura atau gagal jantung kongestif.

Gejala yang menyertai. a). Nyeri dada yang disertai dengan sesak kemungkinan disebabkan oleh emboli paru, infark miokard atau penyakit pleura; b). Batuk yang disertai dengan sesak, khususnya sputum purulen mungkin disebabkan oleh infeksi napas atau proses radang kronik (misalnya bronkitis atau radang mukosa saluran napas lainnya); c). Demam dan menggigil mendukung adanya suatu infeksi; d). Hemoptisis mengisyaratkan ruptur kapiler/vaskular, misalnya karena emboli paru, tumor atau radang saluran napas.

Terpajan keadaan lingkungan atau obat tertentu. a). Alergen seperti serbuk, jamur atau zat kimia mengakibatkan terjadinya bronkospasme dengan bentuk keluhan sesak. Anamnesis harus mencakup riwayat terpapar penyebab alergi; b). Debu, asap, dan bahan kimia yang menimbulkan iritasi jalan napas berakibat terjadinya bronkospasme pada pasien yang sensitif. Menghindari penyebab alergi tersebut mencegah terjadinya penyakit ini; c). Obat-obatan yang dimakan atau injeksi dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang menyebabkan sesak.

Riwayat gangguan yang sama dapat menyingkat daftar penyebab penyakit, khususnya bila pasien tahu nama penyakitnya dan dapat menceritakan bentuk pengobatan terdahulu. Riwayat penyakit pada tabel berikut sebaiknya otomatis ditanyakan karena mungkin pasien tidak khusus menceritakan kecuali bila dokter menanyakannya.

PEMERIKSAAN FISIS

Tanda Vital. Tekanan darah, temperatur, frekuensi nadi dan frekuensi napas menentukan tingkat keparahan penyakit. Seorang pasien sesak dengan tanda-tanda vital normal biasanya hanya menderita penyakit kronik atau ringan, sementara pasien yang memperlihatkan adanya perubahan nyata pada tanda-tanda vital biasanya menderita gangguan akut yang memerlukan evaluasi dan pengobatan segera.

a. **Temperatur** di bawah 35°C (95°F) atau di atas 41°C (105.8 °F) atau tekanan darah sistolik di bawah 90 mm Hg menandakan keadaan gawat darurat.
b. **Pulsus paradoksus**-pada fase inspirasi terjadi peningkatan tekanan arterial lebih besar dari 10 mm Hg-tanda ini bermanfaat dalam menentukan adanya kemungkinan udara terperangkap (*air trapping*) pada keadaan asma dan PPOK eksaserbasi akut. Ketika obstruksi saluran napas memburuk, variasi itu meningkat; dan ketika obstruksi membaik, *pulsus paradoxus* menurun.
c. **Frekuensi napas** kurang dari 5 kali/ menit mengisyaratkan hipoventilasi dan kemungkinan besar *respiratory arrest.* Bila lebih dari 35kali/menit menunjukkan gangguan yang parah, frekuensi yang lebih cepat dapat terlihat beberapa jam sebelum otot-otot napas menjadi lelah dan terjadi gagal napas.

PEMERIKSAAN UMUM

Tampilan umum. Pasien dapat memberikan isyarat atas diagnosis tersebut. Seorang pasien yang mengantuk dengan napas yang lambat dan pendek bisa disebabkan: obat tertentu, retensi CO_2 atau gangguan sistem saraf pusat (misalnya strok, edema serebral, pendarahan subaraknoid). Seorang pasien yang gelisah dengan napas yang cepat dan dalam bisa disebabkan hipoksemia berat karena primer penyakit paru/saluran napas, jantung atau bisa juga serangan cemas (*anxiety attack*), *histerical attack.*

Kontraksi otot bantu napas. Dapat mengungkapkan adanya tanda obstruksi saluran napas. Otot bantu pernapasan (*accessory muscles*) di leher dan otot-otot interkostal akan berkontraksi/digunakan pada keadaan adanya obstruksi saluran napas moderat hingga parah. Asimetri gerakan dinding dada atau deviasi trakeal dapat pula dideteksi selama pemeriksaan otot-otot napas. Pada *tension pneumothorax*- suatu keadaan gawat darurat-sisi yang terkena akan membesar pada setiap inspirasi dan trakea akan terdorong kesisi yang sebelahnya.

Tekanan vena jugularis harus dicatat. Peninggiannya menandakan adanya peningkatan tekanan atrium kanan.

Palpasi. a). Tertinggalnya pengembangan suatu hemitoraks yang dirasakan dengan palpasi bagian lateral bawah *rib cage* paru bersangkutan menunjukkan adanya gangguan pengembangan pada hemitoraks tersebut. Hal ini bisa akibat obstruksi salah satu bronkus utama, pneumotoraks atau efusi pleura; b). Fremitus taktil. Menurunnya fremitus taktil yang diperoleh dengan memerintahkan pasien menyebutkan tujuh puluh tujuh (77) berulang-ulang terpalpasi pada area yang mengalami atelektasis seperti yang terjadi pada bronkus yang tersumbat atau area yang ada efusi pleura. Meningkatnya fremitus disebabkan oleh konsolidasi parenkim pada suatu area yang mengalami inflamasi.

Perkusi. a). Hipersonor akan ditemukan pada hiperinflasi paru seperti terjadi selama serangan asma akut, emfisema, juga pada pneumotoraks. b). Redup (*dullness*) pada perkusi menunjukkan konsolidasi paru atau efusi pleura.

Auskultasi. a). Berkurangnya intensitas suara napas pada kedua bidang paru menunjukkan adanya obstruksi saluran napas. Keadaan ini dapat terdengar pada konsolidasi, efusi pleura atau pneumotoraks. b).Ronki kasar dan nyaring (*coarse rales and wheezing*) sesuai dengan obstruksi parsial atau penyempitan saluran napas. c). Ronki basah halus (*fine, moist rales*) terdengar pada parenkim paru yang berisi cairan. Ronki bilateral (*bilateral rales*) disertai dengan irama gallop sesuai dengan gagal jantung kongestif. Ronki setempat sesuai dengan adanya konsolidasi paru di tempat itu. d). Adanya egofoni (diucapkan huruf "i" seperti "e" datar) menandakan konsolidasi. e). Pada pasien dengan sesak dan rasa sakit di dada harus dipikirkan kemungkinan adanya *friction rub,* bila 2 komponen merupakan ciri pleuritis dan suara 3 komponen seperti perikarditis.

EVALUASI LABORATORIUM

Pemeriksaan dahak . pemeriksaan dahak harus mencakup pemeriksaan bilasan sputum gram (*gram-stained smear*) untuk membuktikan adanya radang saluran napas bawah dan penentuan jenis gram patogen.

2. Analisis gas darah arterial. Pengukuran gas darah arterial dilakukan pada evaluasi awal seluruh pasien sesak yang memperlihatkan tekanan darah sistolik kurang dari 90 mm Hg, suatu frekuensi napas lebih dari 35 kali/menit atau kurang dari 10 kali/menit atau sianosis. Apabila gas darah arterial tidak diukur pada tahap awal dan kondisi pasien memburuk di bawah perawatan; analisis gas darah tersebut harus tetap perlu diperiksa. Nilai ini berguna sebagai petunjuk penggunaan suplemen oksigen dan keputusan untuk penggunaan ventilasi mekanis. 3.Spirometri/*Peak Flow Meter* (*Peak Expiratory Flow Rate- PEFR*). Pada pasien yang mengalami eksaserbasi asma atau PPOK, spirometri memberi kita informasi beratnya obstruksi dan dapat digunakan untuk menentukan seriusnya keadaan penyakit tersebut. Pengukuran PEFR bisa menggantikan pengukuran spirometri untuk menentukan berat ringannya obstruksi, hasilnya dinyatakan dalam liter per menit. Nilai normal ditentukan untuk setiap individu menurut jenis kelamin, usia dan tinggi badan. Nilai kurang dari 50% dari yang diperkirakan menunjukkan obstruksi yang parah. Pemeriksaan PEFR ini harus diulangi setiap 30 menit untuk menentukan perjalanan penyakit.

Pencitraan (*imaging*). Pembuatan foto toraks postero-anterior dan lateral dilakukan apabila dicurigai adanya kelainan pada pleura, parenkim paru atau jantung. Adanya bula, kista, paru emfisematus atau diafragma yang mendatar (*flattened diagraph*) mendukung diagnosis PPOK. Adanya kardiomegali mendukung kemungkinan penyebab sesak yang berkaitan dengan jantung.

TATALAKSANA SESAK NAPAS

Penanganan sesak pada dasarnya mencakup tatalaksana yang tepat atas penyakit yang melatarbelakanginya. Akan tetapi, apabila kondisi pasien memburuk hingga mungkin terjadi gagal napas akut, maka lebih baik perhatian ditujukan pada keadaan daruratnya dulu sebelum dicari penyebab yang melatar belakanginya. Diagnosis gagal napas akut dengan analisis gas darah ditentukan ketika PaO_2 kurang dari 50 mm Hg atau $PaCO_2$ lebih besar dari 50 mm Hg dengan pH di bawah normal.

SALURAN NAPAS

Periksalah orofaring untuk memastikan saluran napas tidak tersumbat karena pembengkakan (edema) atau suatu benda asing. Intubasi endotrakeal dapat dilakukan apabila pasien mengalami henti napas atau mengarah kepada gagal napas progresif.

OKSIGEN

Oksigen harus diberikan kecuali apabila ada bukti bahwa retensi CO_2 yang akan memburuk karena tingginya oksigen yang diberikan (FIO_2). Sistem *Venturi mask delivery* dengan FIO_2 sebesar 24% atau 28% biasanya aman. Tujuan terapi oksigen adalah mempertahankan PaO_2 sebesar 60–70 mm Hg dengan kenaikan minimal pada $PaCO_2$.

Ventilasi mekanis. Pasien yang diintubasi untuk sementara dapat diberi oksigen melalui *Ambu bag* sambil mempersiapkan suatu ventilator sebagai kelanjutannya .

BATUK

Batuk adalah suatu refleks napas yang terjadi karena adanya rangsangan reseptor iritan yang terdapat di seluruh saluran napas. Batuk juga dapat merupakan akibat penyakit telinga atau gangguan perut yang mengakibatkan iritasi diafragma.

DIAGNOSIS BATUK

Anamnesis. Di sini dijelaskan deskripsi mengenai permulaan, lamanya dan ada dahak atau tidak, paparan lingkungan, toksin atau alergen dan gejala terkait. Anamnesis penyakit sebelumnya dapat mengarahkan pada diagnosis saat ini. Gejala terkait seperti sakit telinga, hidung tersumbat, sakit tenggorok, nyeri ulu hati atau sakit perut membantu melokalisir tempat iritasi tersebut. Batuk yang terjadi kadang-kadang dan berhubungan dengan paparan sesuatu keadaan lingkungan (hawa dingin, debu, asap, angin dan lainnya) akan menggiring kita kepada penyebab batuk itu. Batuk berdahak (sputum mukopurulen) menunjukkan adanya kelainan saluran napas bawah.

Pemeriksaan Fisis. 1). Telinga. Periksalah adanya benda asing pada saluran telinga luar. Periksa juga adanya radang membran timpani; 2). Nasofaring. Sinus harus dipalpasi untuk mencari nyeri dan ostia diperiksa untuk mencari adanya ingus yang menyumbat. Edema mukosa hidung dan rinorea dapat disebabkan infeksi, alergi atau rinitis vasomotor yang kemudian dapat menyebabkan batuk karena *drainase posterior* di hipofaring. Faring dan hipofaring harus diperiksa untuk mencari peradangan atau masa; 3). Leher. Menggelembungnya vena-vena leher (*neck vein engorgement*) dapat terlihat pada pasien dengan masa mediastinal yang batuk karena tekanan pada saraf laringeal rekuren atau saraf frenikus. Distensi vena jugular juga dapat menandakan adanya edema paru yang dapat menyebabkan batuk; 4). Dada. a. Pasien dengan obstruksi saluran napas dapat memperlihatkan rongga dada yang hiperekspansi atau kontraksi otot-otot bantu napas. Auskultasi pada keadaan ini akan terdengar suatu ekspirasi napas yang memanjang; ronki kasar atau mengi (*wheezing*). b. Penyakit parenkim seperti pneumonia, fibrosis interstisial dan edema paru biasanya menimbulkan suara ronki. Pneumonia juga dapat menyebabkan melemahnya suara napas, pekak (*dullness*) pada perkusi dan fremitus yang mengeras. Edema paru dan fibrosis interstisial biasanya menyebar meluas di kedua parenkim paru dan menimbulkan bunyi ronki; 5). Abdomen. adanya masa atau peradangan subdiafragma dapat menyebabkan iritasi pada diafragma. Batuk pada keadaan ini biasanya subakut atau kronis. Pemeriksaan abdomen harus dilakukan dengan teliti agar tak terlewatkan kelainan ini.

Pemeriksaan dahak. 1).Pewarnaan gram dan pemeriksaan basil tahan asam (BTA) adalah suatu tindakan rutin; 2). Kultur mikobakteri dan jamur. Pemeriksaan ini dilakukan pada pasien yang didapatkan adanya kelainan foto toraks berupa infiltrat di apeks atau kavitas atau pada pasien imunokompromis; 3). Pemeriksaan sitologi dilakukan pada pasien batuk yang dicurigai juga menderita kanker paru; 4). Pewarnaan silver pada dahak untuk mencari *Pneumocystis carinii* pada pasien imunokompromis.

Pencitraan. 1.Foto toraks dilakukan pada setiap kasus dimana dicurigai adanya kelainan di pleura, parenkim atau mediastinum. 2. Foto sinus dianjurkan dibuat pada pasien yang merasa nyeri pada palpasi sinus atau adanya ingus purulen dari ostium. Hal ini juga harus dilakukan ketika mencari sinusitis kronik pada pasien dengan bronkospasme karena sinusitis kronik sering memicu bronkospasme yang menetap karena mekanisme yang belum diketahui.

Tatalaksana Batuk Akut

Bila batuk diperkirakan bisa berkomplikasi **(Tabel 2)**, maka pemberian obat penekan batuk dapat diberikan misalnya **kodein fosfat** 15-30 mg dan dapat diulangi setiap 6 jam.

Tatalaksana Batuk Kronik

Pengobatan terhadap penyebabnya adalah terapi terbaik, tetapi menekan batuknya untuk sementara akan mengurangi pasienan pasien.

Antitusif. 1). Obat yang bekerja di sentral, bekerja dengan menekan batuk di bidang integratif medula atau area yang lebih tinggi. Obat yang paling sering dipakai adalah kodein fosfat, diberikan 15-30 mg secara oral setiap 6 jam. Dekstrometorfan, 15-30 mg setiap 4-6 jam, juga dapat diberikan. 2). Obat yang bekerja di perifer, menaikkan ambang-rangsang reseptor iritan di saluran napas dengan menganestesi atau menutupnya (*coating*). Agen ini (benzonatat, anestetik topikal) tersedia sebagai obat-obatan tanpa-resep, tetapi hanya dianjurkan untuk mengontrol batuk yang parah.

Mukolitik. Pemberian asetilsistein telah terbukti bermanfaat mencairkan sekret yang kental. Tiga hingga 5 mL larutan 20% dapat diuapkan dengan nebulizer setiap 4-6 jam. Satu hingga 2 mL larutan 20% dapat diinfus secara langsung ke dalam selang trakeostomi atau dengan bronkoskopi untuk membantu melarutkan plak mukus. Berhati-hati dengan pasien hiperreaktif bronkus karena asetilsistein bersifat mengiritasi dan dapat menyebabkan bronkospasme akut.

Hidrasi secara oral (minum air) atau melalui infus amat membantu mengencerkan dahak sehingga mudah dibatukkan.

Ekspektoran secara luas tersedia sebagai obat yang dapat dibeli tanpa resep.

Tabel 2. Sebab-sebab Batuk

Penyakit Saluran Napas Akut
- Faringitis
- Laringitis
- Bronkitis
- Bronkiolitis

Penyakit Saluran Napas Kronis
- Bronkitis
- Bronkiektasis

Penyakit Parenkimal
- Pneumonia
- Abses
- Parasit

Penyakit interstisial
- granulomas
- fibrosing alveolitis
- alveolar proteinosis

Penyakit Kardiovaskular
- Edema paru
- Infark paru

Iritan Lingkungan
- gas
- debu
- perubahan temperatur

Benda Asing
- Saluran napas
- Membran timpanik

Neoplasma
- Karsinoma paru
- Metastasis tumor

Alergi
- Demam karena alergi jerami
- Rinitis vasomotor
- Asma bronkial

Tabel 3. Komplikasi Batuk

Muskuloskeletal
- Patah iga
- Ruptur M. rektus abdominis
- Peninggian kreatin kinase serum

Paru
- Pneumotoraks
- Pneumomediastinum

Kardiovaskular
- Bradiaritmia
- Sinkop
- Ruptur pembuluh darah supervisial

Lain-Lainnya
- Inkontinen urin dan feses
- Disrupsi luka bedah
- Iritasi mukosa saluran napas

HEMOPTISIS

Batuk darah (hemoptisis) atau dahak bercampur darah harus dibedakan dari muntah darah (hematemesis), hematemesis disebabkan lesi pada saluran cerna (tukak peptik, gastritis, varises esofagus); sedangkan hemoptisis lesi di paru-paru atau bronkus/bronkioli.

Klasifikasi/Berat Ringannya

Didasarkan dari perkiraan jumlah darah yang dibatukkan:

Bercak (*Streaking*). Darah bercampur dengan sputum hal yang sering terjadi, paling umum pada bronkitis. Volume darah kurang dari 15-20 mL/24 jam.

Hemoptisis. Hemoptisis dipastikan ketika total volume darah yang dibatukkan 20-600 mL di dalam waktu 24 jam. Walaupun tidak spesifik untuk penyakit tertentu, hal ini berarti pendarahan dari pembuluh darah lebih besar dan biasanya karena kanker paru, pneumonia (*necrotizing pneumonia),*TB atau emboli paru.

Hemoptisis Masif . Darah yang dibatukkan dalam waktu 24 jam lebih dari 600 mL– biasanya karena kanker paru, kavitas pada TB atau bronkiektasis.

Pseudohemoptisis. Pseudohemoptisis adalah batuk darah dari struktur saluran napas bagian atas (di atas laring) atau dari saluran cerna atas (gastrointestinal) atau hal ini dapat berupa pendarahan buatan (*factitious).* Perdarahan yang terakhir biasanya karena luka disengaja di mulut, faring atau rongga hidung.

Tabel 4. Perbedaan Hemoptisis dan Hematemesis

Hemoptisis	Hematemesis
Darah yang dibatukkan	Darah dimuntahkan
Darah biasanya merah muda	Darah biasanya hitam
Darah bersifat basa	Darah bersifat asam
Darah dapat berbusa	Darah tidak pernah berbusa
Didahului dengan perasaan ingin batuk	Didahului dengan rasa mual dan muntah

Diagnosis

Anamnesis. 1). Volume dan frekuensi batuk darah menentukan kegawatannya dan hal tersebut dapat mengarahkan ke suatu penyebab spesifik; 2). Sumber paling umum berupa nasofaring (mimisan). Darah menetes ke faring, mengiritasi laring dan dibatukkan. Pasien sering dapat menjabarkan rangkaian ini, maka kesan pasien atas sumber perdarahan umumnya benar. Misalnya, ketika darah berasal dari salah satu paru, maka pasien akan menunjukkan bagian paru tersebut dan dapat merasakannya seolah-olah darah berasal dari paru kanan atau kiri. Pastikan pasien bisa membedakan dibatukkan dengan dimuntahkan; 3). Riwayat penyakit sebelumnya yang dapat mempengaruhi perdarahan saluran napas juga dicari; 4). Gejala lainnya yang berhubungan/terkait dapat membantu dalam mendiagnosis: a). Demam dan batuk produktif mengisyaratkan infeksi. b). Timbul tiba-tiba karena sesak dan sakit di dada mengindikasikan kemungkinan emboli paru atau infark miokard yang disertai dengan gagal jantung kongestif. c). Kehilangan berat badan yang signifikan mengisyaratkan kanker paru atau infeksi kronik seperti tuberkulosis atau bronkiektasis.

Pemeriksaan fisis. Tanda-tanda penting. Ketidakstabilan sirkulasi dengan tanda hipotensi dan takikardia merupakan suatu tanda darurat. Sebabnya dapat berupa kehilangan darah yang akut pada hemoptisis masif atau penyakit yang menyebabkan/menyertainya: emboli paru, sepsis, infark miokard dengan edema paru.

Pemeriksaan nasofaring ditujukan untuk untuk mencari sumber perdarahan dan pada hemoptisis masif untuk memastikan bahwa saluran napas masih paten (terbuka).

Pemeriksaan jantung dibutuhkan untuk mengevaluasi kemungkinan adanya hipertensi paru akut (terdapat peninggian komponen paru suara jantung kedua), kegagalan ventrikel kiri akut (adanya *summation gallop*) atau penyakit katup jantung seperti stenosis mitral. Endokarditis sebelah kanan dapat dideteksi dengan adanya bunyi desiran karena insufisiensi trikuspid, sering pada penyalah guna obat intravena dan dapat menyebabkan hemoptisis karena emboli septik.

Pemeriksaan dinding dan rongga dada. Kelainan disini secara tersendiri jarang menjadi penyebab hemoptisis; akan tetapi, temuan tertentu bisa jadi petunjuk.

- Trauma dinding dada, coba cari adanya memar parenkim paru (*pulmonary contusion*) atau laserasi bronkial.
- Adanya ronki setempat, berkurangnya suara napas dan perkusi redup/ peka (*dullness*) menunjukkan adanya konsolidasi (disebabkan pneumonia, infark paru atau atelektasis pascaobstruksi dari benda asing atau kanker paru).
- *Pleural friction rub* dapat didengar pada area di atas infark paru.
- Ronki merata(difus), kardiomegali dan nyaring menunjukkan adanya kemungkinan edema paru kardiogenik.

Laboratorium. 1).Pemeriksaan darah tepi lengkap. Peningkatan hemoglobin dan hematokrit menunjukkan adanya kehilangan darah yang akut. Jumlah sel darah putih yang meninggi mendukung adanya infeksi. Trombositopenia mengisyaratkan kemungkinan koagulopati; trombositosis mengisyaratkan kemungkinan kanker paru; 2). Kajian koagulasi, pemeriksaan hemostase berupa waktu protrombin (PT) dan waktu tromboplastin parsial (aPTT) dianjurkan apabila dicurigai adanya koagulopati atau apabila pasien tersebut menerima warfarin/heparin; 3). Analisis gas darah arterial harus diukur apabila pasien itu sesak yang jelas dan sianosis; 4). Pemeriksaan dahak. Pasien dengan darah bercampur dahak, pewarnaan gram, BTA atau preparasi kalium hidroksida dapat mengungkapkan penyebab infeksi dan pemeriksaan sitopatologik untuk kanker.

Pencitraan (*Imaging*). 1). Radiografi dada akan menunjukkan adanya massa paru, kavitas atau infiltrat yang mungkin menjadi sumber pendarahan; 2). Arteriografi bronkial selektif dilakukan bila bronkoskopi (lihat bawah) tidak dapat menunjukkan lokasi pendarahan masif. Embolisasi arteri bronkial selektif untuk mengendalikan perdarahan dapat berfungsi sebagai terapi yang definitif atau sebagai tindakan antara hingga torakotom dapat dilakukan.

Bronkoskopi. Saluran napas dapat divisualisasi dengan menggunakan bronkoskop kaku atau fiberoptik. 1). Bronkoskopi fiberoptik dengan anestesia topikal paling sering digunakan karena instrumen fleksibel ini dapat memvisualiasi bronki subsegmental dan saluran napas sentral serta lebih nyaman bagi pasien. Satu kelemahan alat ini adalah diameter tempat menghisap cairan perdarahan (*suction port*) yang kecil (<2 mm). Jika pendarahan itu besar, maka sistem ini tidak dapat mengevakuasi darah dengan cepat untuk mempertahankan sistem lensa ini tetap bersih. Kebanyakan benda asing tidak bisa dipindahkan dengan instrumen ini; 2). Bronkoskopi kaku perlu bagi pasien dengan hemoptisis masif dan ketika dicurigai terjadi aspirasi benda asing. Kekurangannya adalah biasanya dibutuhkan anestesia umum dan hanya saluran napas sentral dapat divisualisasikan.

Tabel 5. Sebab-sebab Hemoptisis

Sebab	Insidensi
Infeksi: Tuberkulosis, abses paru, bronkitis, bronkiektasis, infeksi jamur, parasit, *necrotizing pneumonia*.	60%
Neoplasma: Karsinoma bronkogenik, lesi metastatis, adenoma bronkus	20%
Penyakit kardiovaskular: emboli paru, stenosis mitral, malformasi arteriovena, aneurisme aorta, edema paru	5-10%
Lain-lainnya: Bronkolitiasis, hemosiderosis idiopatik, sindrom Goodpasture, terapi antikoagulan, adenoma bronkus	5-10%

TATALAKSANA DARURAT HEMOPTISIS

A. Hemoptisis Masif

Risiko utama hemoptisis masif adalah aspiksia dari darah di dalam saluran napas. Eksanguinasi jarang terjadi.

Terapi umum. a). Mempertahankan terbukanya saluran napas. Pemasangan selang endotrakeal memungkinkan kita melakukan pengisapan darah dari saluran napas dan dan kemudian menghubungkannya dengan suatu ventilator. Yang ideal adalah selang endotrakeal dengan lumen-ganda; b). Apabila diketahui lokasi pendarahan, maka pasien harus ditempatkan dengan paru yang mengalami pendarahan di bawah untuk melindungi paru yang baik; c). Menekan batuk dengan kodein fosfat 30-60 mg secara intramuskular; d). Mempertahankan tekanan darah dengan darah segar dan plasma ekspander. Apabila dicurigai terjadi koagulopati, maka dapat diberikan plasma segar beku (*fresh-frozen plasma*).

Terapi bedah. Apabila pendarahan pada pasien tersebut tidak berhenti, maka biasanya diperlukan torakotomi darurat. Operasi ini tidak bisa dilakukan apabila penyebabnya adalah karsinoma yang tidak dapat direseksi atau apabila cadangan/sisa parenkim paru yang baik (*pulmonary reserve)* tidak memadai andai dilakukan pneumonektomi. Pasien dengan perkiraan volume ekspirasi paksa waktu 1 detik ($FEV_{1.0}$) pasca operasi kurang dari 800 mL biasanya tidak dapat mentolerir pneumonektomi.

Terapi adjuvantibus. Bronkus utama (*main-stem bronchus*) paru yang terkait dapat tersumbat karena intubasi selektif atau dengan memakai kateter Carlen. Darah yang menggumpal di belakang kateter akan berfungsi sebagai hemostasis. Hal ini dapat berfungsi sebagai suatu langkah darurat sementara, sambil pasien dipersiapkan untuk operasi. Pada pasien yang toleransi operasinya buruk, intubasi merupakan terapi yang definitif di samping embolisasi arteri bronkial selektif.

B. *Streaking* dan Hemoptisis Ringan

1. Terapi dasar. Pasien harus istrirahat total, dengan posisi paru yang mengalami pendarahan di bawah. Refleks batuk ini harus ditekan dengan kodein fosfat 30-60 mg intra mulkular setiap 4-6 jam selama 24 jam.
2. Terapi spesifik. Terapi spesifik adalah pengobatan atas penyakit dasar penyebab perdarahan tersebut.

NYERI DADA

Nyeri dada dapat disebabkan oleh penyakit jantung, paru atau nyeri alih dari abdomen. Ada dua jenis nyeri dada karena penyakit paru: pleuritik dan trakeobronkial.

Nyeri Pleuritik

Berupa nyeri tajam, menusuk, pada umumnya terlokalisir ke suatu titik di toraks dan makin memburuk dengan bernapas dalam ataupun batuk. Penyebab nyeri dada dirangkum dalam tabel di bawah.

Tabel 6. Penyebab Nyeri Pleuritik

Gangguan Mekanis
Pneumotoraks
Hemotoraks
Gangguan Peradangan
Infeksi
Infark paru

Neoplasma Paru
Primer
Metastasis
Penyakit Otoimun
Lupus eritematosus sistemik
Artritis reumatoid
Skleroderma

Diagnosis

Anamnesis. a). Nyeri pleuritik yang terjadi tiba-tiba terutama setelah batuk atau bersin menandakan kemungkinan terjadi pneumotoraks. Kejadian ini sering disertai sesak; b). Demam dan batuk produktif yang mendahului nyeri dada menandai terjadinya infeksi parenkim dan pleura; c). Hemoptisis yang terjadi tiba-tiba dicurigai adanya emboli paru, sedangkan nyeri semakin meningkat pasca hemoptisis lebih cenderung kepada kanker paru; d). Penyakit autoimun sering dikaitkan dengan radang pleura non-spesifik yang mengarah ke pleuritis.

Pemeriksaan fisis. a). Melemahnya bunyi napas; pekak/ redup pada perkusi dan melemahnya fremitus merupakan tanda efusi pleura; b). Adanya *friction rub* pada inspirasi dan ekspirasi menandakan terjadinya peradangan pleura.

Pencitraan (*imaging*). Pneumotoraks, efusi pleura atau penebalan pleura dapat diidentifikasi dengan foto toraks posterioanterior, lateral dan dekubitus lateral. Sedangkan diagnosis etiologi efusi pleura memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.

Tatalaksana nyeri pleuritik. Nyeri dapat dikurangi dengan indometasin 25 mg, oral, 3 kali sehari. Sedangkan cara terbaik untuk menghilangkan nyeri adalah mengobati penyakit dasarnya.

Nyeri Trakeobronkitis

Nyeri trakeobronkitis adalah sensasi terbakar di daerah substernal yang makin memburuk dengan batuk. Hal ini disebabkan oleh radang akut pada cabang trakeobronkial.

Diagnosis Rasa Sakit Trakeobronkitis

Ananmnesis. Nyeri dapat berlangsung berjam-jam hingga berhari-hari. Perburukan nyeri karena batuk dan lokasinya pada daerah substernal yang membedakan dengan nyeri pleuritik.

Pemeriksaan fisis biasanya tidak ditemukan apa-apa kecuali berupa ronki kasar pada auskultasi.

Tatalaksana nyeri trakeobronkial. Pengobatan atas penyebabnya adalah terapi utama. Terapi simptomatik dapat diberikan penekan batuk dengan kodein fosfat 15-30 mg, 3-4 kali sehari.

REFERENSI

Bourke SJ dan Brewis RAL. Symptoms and Signs in Respiratory Diseases. In: Lectures Notes on Respiratory Medicines. Blackwell Sciences. Hongkong 2000. 8-17

Fishman AP. Approach to the patient. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA,Kaiser LR, Senior RM ed.Fishman's manual of Pulmonary diseases and disorders. Mc Graw-Hill. New York.2002. 3-30.

Friedman PJ dan Stark P. Radiographic evaluation of lung disease. In: Bordow RA, Ries AL, Morris TA eds. Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia.2005.3-6.

Harris GD.Common Pulmonary Symptoms. In: Stein JH, ed. Internal Medicine. Norwalk, Connecticut 1993. 90-9.

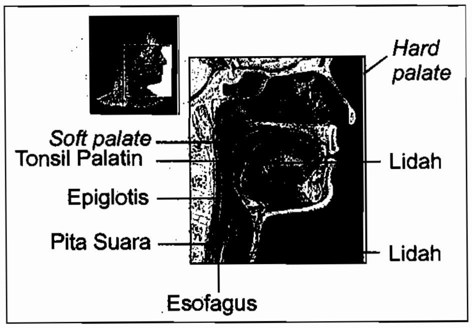
Yernault JC dan Pison CH. Approach to respiratory patienns: Hystory, symptoms and physical examinations. In: Grassy D dkk eds. McGraw-Hill International(UK)Ltd, London, 1999. 316-.

204

OBSTRUKSI SALURAN PERNAPASAN AKUT

Bambang Sigit Riyanto, Heni Retno Wulan, Barmawi Hisyam

Saluran napas dapat mengalami obstruksi akut. Obstruksi bisa terjadi pada saluran napas bagian atas (supraglotik/ di atas pita suara), tengah (intra glotik) atau bawah (infra glotik/di bawah pita suara) (Gambar 1). Pada saluran napas bagian bawah obstruksi bisa terjadi oleh karena penyakit Asma dan PPOK, sedangkan di bagian tengah obstruksi bisa terjadi oleh karena proses maligna dan benigna, seperti pertumbuhan tumor di dalam lumen endobronkhial atau penekanan dari luar lumen yang disebabkan oleh pembesaran nodus limponodi atau neoplasma. Pada obstruksi di saluran napas tengah ini yang biasa menyebabkan obstruksi akut adalah adanya benda asing yang menyumbat saluran napas tengah tadi. Pada saluran napas atas yang sering memberikan gejala obstruksi akut ini adalah infeksi, edema laring, aspirasi benda asing [1].



Gambar 1. Anatomi saluran pernapasan [1]

OBSTRUKSI SALURAN PERNAPASAN ATAS AKUT [1]

Pendahuluan

Saluran napas atas dimulai dari hidung dan mulut dan berakhir pada *carina*. Obstruksi mungkin terjadi pada daerah yang secara struktur anatomi mengalami penyempitan seperti daerah hipofaring pada dasar lidah dan juga pada pita suara asli atau palsu.

Etiologi

Obstruksi saluran napas atas akut bisa disebabkan oleh karena fungsional atau mekanis. Sebab-sebab fungsional yang biasanya menyebabkan kelainan ini adalah kelainan pada sistem saraf pusat dan disfungsi neuromuskular (Tabel 1).

Tabel 1. Kondisi Klinis yang Berhubungan dengan Obstruksi Saluran Napas Akut

Penyebab obstruksi oleh karena gangguan fungsional

Depresi sistem saraf pusat

Trauma kepala, kecelakaan serebrovaskular, gagalnya sistem kardiorespiratori, syok, hipoksia, overdosis obat, ensepalopati oleh karena proses metabolik.

Abnormalitas neuromuskuler dan sistem saraf tepi

Recurrent laryngeal nerve palsy (pasca operasi, inflamasi atau infiltrasi tumor), *obstructive sleep apnoeae*, spasme laring, miastenia gravis, *Guillain-Bare polineuritis*, spasme pita suara oleh karena hipokalsemi.

Penyebab obstruksi oleh karena gangguan mekanis

Aspirasi benda asing

Infeksi

Epiglotitis, selulitis retropharingeal atau abses, *Angina Ludwig's*, difteri dan tetanus, trakeitis bakterial, laringotrakeobronkitis.

Edem laring

Allergic laryngeal oedema dan *hereditary angioneurotic oedema.*

Perdarahan dan haematom

Pasca operasi, terapi antikoagulan

Trauma

Luka Bakar

Neoplasma

Karsinoma laring, faring dan trakheobronkhial, poliposis pita suara.

Kongenital

Vascular rings, laryngeal webs, laryngocele

Lain-lain

Artritis Krikoaritenoid, akalasia, stridor histerikal, miksedema

Gejala Klinis

Tanda obstruksi komplet saluran napas atas yang mendadak sangat jelas. Pasien tidak dapat bernapas, berbicara atau batuk dan pasien mungkin memegang kerongkongannya seperti mencekik (*choking*) (Gambar 2). Agitasi , panik dan napas yang tersengal-sengal dan diikuti sianosis. Selanjutnya akan terjadi gagal napas diikuti dengan hilangnya kesadaran dan apabila sumbatan tidak segera ditangani akan menyebabkan kematian dalam waktu 2-5 hari.

Universal sign for choking

Gambar 2. Gambaran pasien seperti gerakan mencekik (*choking*)

Tanda adanya sumbatan saluran napas sebagian di antaranya adalah perasaan tercekik, tersumbat, batuk, stridor inspirasi serta disponi. Kemungkinan juga terjadi retraksi dinding inter kosta dan supra klavikula. Gagalnya kekuatan inspirasi dapat menyebabkan ekimosis *dermal* dan emfisema subkutan. Kegagalan respirasi bisa berlangsung cepat dan berkembang menjadi obstruksi/ sumbatan komplet. Letargi, gagal napas dan hilangnya kesadaran merupakan tanda akhir dari hipoksemia dan hiperkarbi. Bradikardi dan hipotensi merupakan pertanda ancaman terjadinya gagal jantung.

Laringoskopi dan Bronkoskopi

Laringoskopi indirek. Dilakukan pada kondisi pasien yang stabil dan kooperatif untuk adanya benda asing dan massa *retropharingeal* dan laringeal. Penggunaan bronkoskopi fiber optik atau laringoskop memungkinkan untuk melihat secara langsung fungsi dan anatomi saluran napas atas.

Laringoskopi direk. Pemakaian alat ini memungkinkan untuk mengambil benda asing yang menyumbat dan membersihkan darah, muntahan atau hasil sekret lainnya. Intubasi endotrakheal juga bisa dilakukan untuk melihat secara langsung.

PEMERIKSAAN RADIOGRAFI

Foto sinar X leher dengan posisi anterior-posterior dan lateral dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya benda asing yang memberikan gambaran *radio opaque,* masa retroparingeal dan epiglotis. Foto lateral dilakukan pada saat inspirasi dengan leher yang sepenuhnya dalam posisi ekstensi. Pembengkaan jaringan lunak epiglottis dan supra glottis dan *"ballooning"* hipoparing merupakan tanda klasik adanya epiglotitis, tetapi tidak selalu muncul. *CT-scan* dapat melihat tiroid, *cricoid* dan *kartilago cricoid* serta lumen saluran pernapasan pada kondisi pasien yang stabil.

Penatalaksanaan [1]

Algoritme penatalaksanaan sumbatan/obstruksi komplet dan obstruksi sebagian dari saluran napas atas bisa dilihat pada gambar 3 dan 4.

PRINSIP PENATALAKSANAAN JALAN NAPAS [1]

Pasien Tidak Sadar

Jika saluran pernapasan atas tersumbat oleh lidah pada pasien yang tidak sadar, laringoskopi direk dapat dilakukan untuk melihat sesuatu yang menyebabkan sumbatan supra glotik dan intubasi endotrakhea dapat juga dilakukan. Intubasi bisa dilakukan dengan: 1). Intubasi fiber optik; 2). Intubasi retroged, 3). Intubasi nasotrakheal; 4). Intubasi laringoskopi direk dengan anestesi umum.

Selain tindakan intubasi, tindakan pembedahan bisa dilakukan pada pasien ini. Tindakan pembedahan pada saluran napas ini bisa berupa: 1). Ventilasi jet transtrakeal perkutan; 2).Krikotiroidotomi 3).Trakeostomi

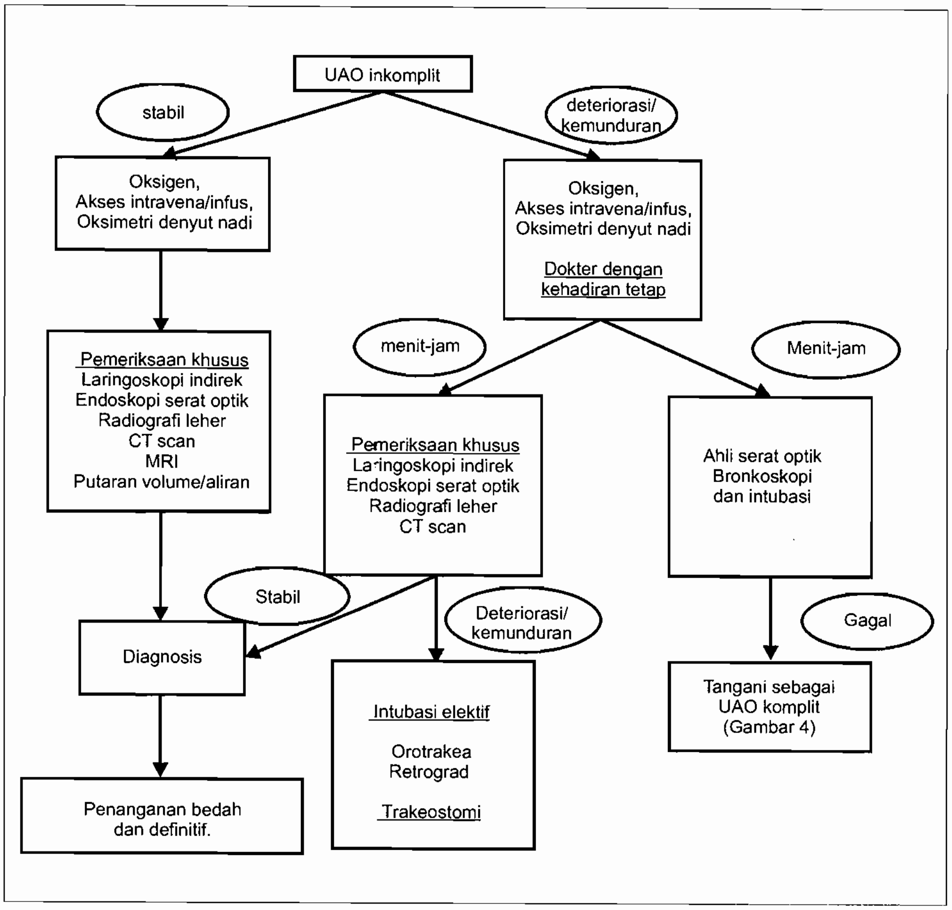
KONDISI KLINIS YANG SERING MENYEBABKAN OBSTRUKSI SALURAN NAPAS ATAS AKUT [1,3]

Obstruksi yang Disebabkan oleh Benda Asing [3]

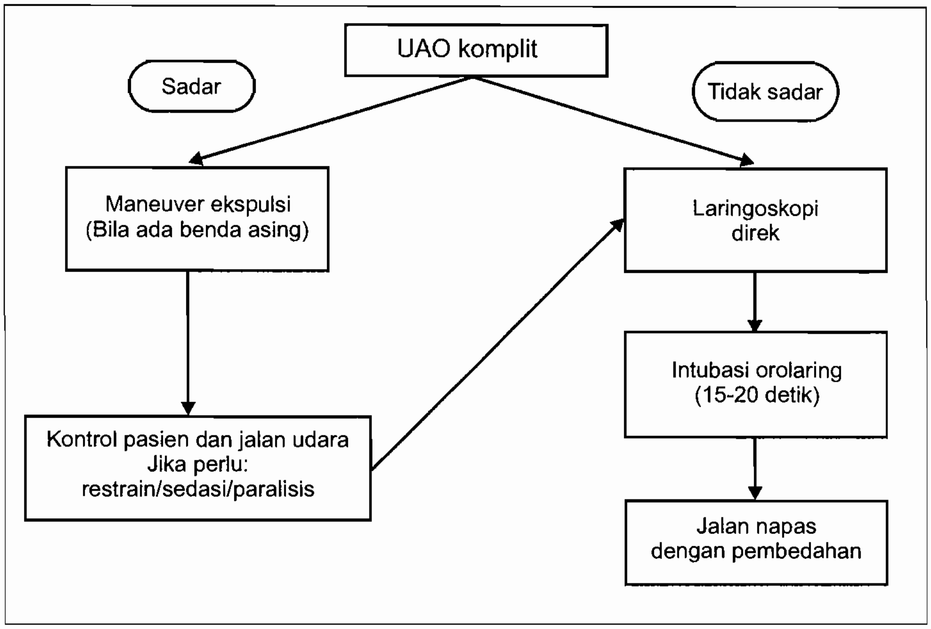
Obstruksi oleh karena benda asing merupakan kasus terbanyak yang dapat menyebabkan hambatan saluran napas akut. Diagnosis harus ditentukan pada kondisi gagal napas akut ketika pasien tidak dapat bernapas. Pengeluaran benda asing yang menyumbat saluran napas tadi dapat diusahakan dengan *manuver Heimlich.*

Kompresi di Luar Saluran Napas

Lesi pada ruang yang berdekatan dengan saluran napas dapat menyebabkan sumbatan saluran napas. Kompresi yang disebabkan oleh adanya hematom mungkin berhubungan dengan trauma, pembedahan daerah leher, kateterisasi vena sentral, anti koagulan dan koagulopati. Hematom yang menyertai tindakan bedah harus segera dievakuasi. Sumbatan atau obstruksi sebagian saluran napas yang disebabkan oleh abses retroparingeal dapat diatasi dengan melakukan *drainage* abses tersebut dengan anestesi lokal.


UAO inkomplit
stabil
deteriorasi/ kemunduran
Oksigen, Akses intravena/infus, Oksimetri denyut nadi
Oksigen, Akses intravena/infus, Oksimetri denyut nadi
Dokter dengan kehadiran tetap
Pemeriksaan khusus
Laringoskopi indirek
Endoskopi serat optik
Radiografi leher
CT scan
MRI
Putaran volume/aliran
menit-jam
Menit-jam
Pemeriksaan khusus
Laringoskopi indirek
Endoskopi serat optik
Radiografi leher
CT scan
Ahli serat optik Bronkoskopi dan intubasi
Stabil
Deteriorasi/ kemunduran
Gagal
Diagnosis
Intubasi elektif
Orotrakea
Retrograd
Trakeostomi
Tangani sebagai UAO komplit (Gambar 4)
Penanganan bedah dan definitif.

Gambar 3. Manajemen obstruksi parsial saluran napas atas (UAO=*upper airway obstruction*, IV=*intravenous*, CT=*computed tomography*,MRI=*magnetic resonance imaging*, LA=*local anaesthesia*, GA=*general anaesthesia*) [1].


UAO komplit
Sadar
Tidak sadar
Maneuver ekspulsi (Bila ada benda asing)
Laringoskopi direk
Intubasi orolaring (15-20 detik)
Kontrol pasien dan jalan udara Jika perlu: restrain/sedasi/paralisis
Jalan napas dengan pembedahan

Gambar 4. Manajemen obstruksi komplet saluran napas atas (UAO=*upper airway*, pemasangan intubasi orotrakheal tidak boleh lebih dari 15-20 detik, FB=*foreign body*, TTJV=*transtracheal jet ventilation*) [1].

Kompresi di Dalam Saluran Napas

Jejas inhalasi. Pasien dengan luka bakar daerah wajah dan jejas inhalasi akan berkembang cepat menjadi edem supra glotik dalam waktu 24 jam. Sebagian besar pasien memerlukan tindakan intubasi trakea dengan segera. Penilaian jejas dan intubasi trakea dapat dilakukan dengan anestesi umum. Intubasi dengan laringoskopi fiber optik atau trakheostomi dengan anestesi lokal merupakan tindakan alternatif yang lebih baik.

Epiglotitis.[1,4] Tadinya merupakan penyakit yang jarang dijumpai, tetapi kasusnya semakin hari semakin meningkat. Hal ini melibatkan epiglottis dan laring supra glottis yang menyebabkan pembengkakan dengan akibat sumbatan saluran napas. Pada orang dewasa epiglotitis berhubungan dengan bakteri, virus, kombinasi infeksi bacterial dan virus, jamur dan penyebab non infeksi (trauma thermal, benda asing dan ingesti kaustik). Organisme yang sering menyebabkan infeksi epiglottis ini adalah *H. influenzae, H.parainfluenzae, Streptococcus pneumoniae, S.haemolytic* dan *Staphylococcus aureus*. Mortalitas berkisar antara 6-7 % yang disebabkan oleh karena diagnosis yang keliru dan pengobatan yang tidak sesuai. Tanpa terapi epiglotitis dapat progresif untuk menjadi obstruksi saluran pernapasan yang mengancam jiwa. Gambaran klinis penyakit ini bisa dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Gambaran Klinis Epiglotitis

Timbul rasa pedih/nyeri yang mendadak di kerongkongan
Nyeri di daerah kerongkongan yang lebih sakit dari perkiraan tampilan gejala klinis
Nyeri telan
Terdapat perubahan suara
Stridor
Respiratory distress
Systemic toxaemia
Nyeri pada perabaan di daerah laring

Untuk konfirmasi diagnosis bisa dilakukan dengan laringoskopi indirek, sinar X leher lateral atau laringoskopi fiber optik. Intubasi trakea dan trakeostomi merupakan tindakan yang boleh dilakukan tetapi intubasi trakea mungkin memberikan hasil jangka lama yang lebih baik. Posisi pasien sangat penting, oleh karena perubahan dari posisi duduk ke posisi telentang (supine) dapat memicu terjadinya obstruksi komplit. Pada kebanyakan pasien yang dalam kondisi stabil dan sadar, intubasi dengan menggunakan fiber optik memungkinkan untuk dilakukan jika operator mempunyai keahlian. Intubasi endotrakeal dalam kondisi anestesi umum dengan menggunakan induksi per inhalasi, direkomendasikan untuk dilakukan. Obstruksi bisa terjadi dan prosedur ini hanya boleh dilakukan oleh ahli anestesi yang mempunyai keahlian dan dilakukan di kamar operasi serta didampingi oleh dokter bedah yang siap untuk melakukan tindakan trakeostomi. Induksi secara cepat dengan menggunakan *muscle-relaxan* sangat berbahaya. Trakeostomi dengan menggunakan anestesi lokal jauh lebih aman.

Antibiotik yang sering digunakan sebagai terapi empirik pada kasus ini adalah sefuroksim 1,5 gram intra vena tiap 8 jam, ampisilin 1-2 gram 1-2 gram intra vena tiap 6 jam sambil menunggu hasil kultur dari hasil usapan epiglottis dan kultur darah. Penatalaksanaan lainnya termasuk di antaranya adalah sedasi yang adekuat dan *toilet tracheobronchial*. Bila didapatkan adanya abses harus dilakukan *drainage*.

Manifestasi alergi. Respons alergi yang melibatkan saluran napas atas mungkin hanya bersifat local atau merupakan bagian dari reaksi anafilaksis sistemik. Angioedem pada bibir, supra glottis, glottis dan infra glottis akan menyebabkan obstruksi saluran napas. Reaksi sistemik lainnya yang biasanya menyertai adalah beberapa gejala seperti urtikaria (79%), spasme bronkus (70%), syok, kolaps kardiovaskular dan nyeri abdomen. Penyebab terbanyak dari reaksi alergi ini adalah sengatan *Hymenoptera*, mengkonsumsi makanan jenis kerang-kerangan dan obat. Angioedem yang disebabkan oleh penggunaan *angiotensin converting enzim-inhibitor* akhir-akhir ini kasusnya juga semakin banyak. Penatalaksanaannya terdiri dari segera terjaminnya saluran napas yang adekuat dan pemberian oksigen, adrenalin dan steroid.

Edema Laring Setelah Tindakan Ekstubasi

Edema laring segera setelah tindakan ekstubasi lebih banyak terjadi pada anak-anak. Kasus ini biasanya dihubungkan dengan manipulasi dan traumatik yang mengenai saluran napas serta pemakaian intubasi trakeal jangka lama. Penatalaksanaan kasus ini pada orang dewasa bersifat konservatif dengan pengawasan ketat dan pemberian oksigen. Steroid dan nebuliser boleh diberikan pada kasus ini.

OBSTRUKSI SALURAN PERNAPASAN TENGAH AKUT [1,2]

Obstruksi saluran napas tengah dapat terjadi oleh karena proses malignansi atau benigna seperti pertumbuhan tumor endobronkhial yang terdapat di dalam saluran napas itu sendiri atau kompresi dari saluran napas oleh karena pembesaran limponodi atau neoplasma. Gejala bisa berkembang secara perlahan-lahan seperti pada kasus obstruksi saluran napas oleh karena proses keganasan atau memberikan gejala akut seperti pada kasus oleh karena aspirasi benda asing.

Kondisi yang Berhubungan dengan Obstruksi Saluran Napas Tengah[2]

Malignant	***Non malignant***
1. *Primary endoluminal malignancy*	1. *Lymphadenopathy*
- *Broncogenic*	- *Sarcoidosis*
- *Adenoid cystic*	- *Infectious (tuberculosis)*
- *Mucoepidermoid*	2. *Vascular*
- *Carcinoid*	- *Sling*
- *Plasmacytoma*	3. *Cartilago*
2. *Metastasis carcinoma sal napas*	- *Relapsing polychondritis*
- *Broncogenik*	4. *Jaringan granulasi*
- *Renal cell*	- *Endotracheal tube*
- *Payudara*	- *Tracheostomi tube*
- Tiroid	- Stent saluran napas
- Kolon	- Benda asing
- Sarkoma	- Anastomosis bedah
- Melanoma	- *Granulomatosis wagener's*
3. *Laryngeal carcinoma*	5. *Pseudotumor*
4. *Esophageal carcinoma*	- *Hamartoma*
5. Tumor mediastinum	- *Amyloid*
- Timus	- *Papilomatosis*
- Tiroid	6. *Hiperdinamik*
- *Germ cell*	- *traceomalasia*
6. Limfadenopati	- *bronchomalasia*
- Berhubungan dengan keganasan di atas	7. *Webs*
- Limfoma	- *Idiopatic*
	- *Tuberculosis*
	- *Sarcoidosis*
	8. Lainnya
	- *Goiter*
	- *Mucus plug*
	- *Vocal cord paralisis*
	- *Epiglotitis*
	- *Blood clot*

Gejala Klinis dan Diagnosis

Belum ada penelitian secara prospektif yang melaporkan tentang manfaat diagnosis secara klinis maupun kelainan gambaran radiologis pada seseorang yang dicurigai terdapat adanya aspirasi benda asing. Penelitian biasanya dilakukan secara retrospektif. Sesak napas dilaporkan hanya terjadi pada 25% pasien pada satu penelitian. Gejala batuk didapatkan pada 80% pasien. Gejala lainnya bisa berupa demam, batuk darah, nyeri dada dan *wheezing*.

Diagnosis aspirasi benda asing memiliki kesulitan tersendiri karena pasien tidak selalu menceritakan adanya riwayat perasaan seperti tercekik. Diagnosis seringkali susah ditemukan kecuali pasien menceritakan adanya episode perasaan seperti tercekik yang sangat khas atau ditemukannya gambaran benda asing yang terlihat radio opaq pada foto rontgen.

Bronkoskopi fiber optik merupakan pilihan prosedur diagnosis untuk kasus aspirasi benda asing pada pasien dewasa. Tindakan bronkoskopi ini juga harus dapat pula sekaligus melakukan dengan segera prosedur tindakan pengambilan benda asing yang menyumbat saluran pernapasan tadi.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan obstruksi saluran pernapasan tengah akut ini ada dua tahap. Tahap pertama adalah tahap stabilisasi sedangkan tahap kedua adalah tahap intervensi.

Tahap Stabilisasi

Pada pasien dalam kondisi stabil, tes fungsi paru bisa dilakukan. Pasien dengan obstruksi berat diharapkan mendapat jaminan ventilasi dan oksigenasi.

Intubasi endotrakea: dapat dan aman dilakukan pada pasien yang sadar atau dengan menggunakan obat sedasi ringan. Pada kasus dengan obstruksi trakea berat, penggunaan *"open ventilating rigid bronchoscope"* dapat dipakai sebagai metode kontrol saluran pernapasan.

Tahap Intervensi

Setelah diagnosis aspirasi benda asing ditegakkan perlu dipikirkan waktu dan tindakan yang tepat untuk mengatasi masalah tadi. Obstruksi bronkial oleh karena benda asing dapat memberikan komplikasi yang serius termasuk di antaranya asfiksia, batuk darah, infeksi *post* obstruksi dan bronkiektasis. Benda asing yang teraspirasi, terutama yang mengandung kadar minyak tinggi seperti kacang, dapat menyebabkan inflamasi mukosa yang berat dan akumulasi jaringan granulasi dalam waktu beberapa jam setelah diagnosis ditegakkan. Ekstraksi benda asing harus segera dilakukan sebelum terlambat. Pengambilan benda aisng bisa dilakukan dengan menggunakan *"rigid bronchoscopy"* atau *"flexible bronchoscopy"*. Pada kasus benda asing terbungkus dalam jaringan granulasi yang besar, tindakan pengambilan ini sangat sukar untuk dilakukan. Pada kasus ini ekstraksi sebaiknya ditunda dan dapat diberikan injeksi intra vena kortikosteroid (1-2 mg/kg prednisolon), sambil menunggu kondisi klinis pasien menjadi stabil.

Teknik

Pada umumnya bronkhoskopi diperlukan untuk pengambilan benda asing, pada pasien yang mengalami aspirasi benda asing. Pada anak-anak atau orang dewasa dengan proporsi tubuh yang kecil, aspirasi benda asing yang berupa biji buah atau manik-manik, bronkoskopi bisa dilakukan dengan posisi tertentu (*lateral decubitus* atau *tredelenburgh*). Kedua posisi ini mungkin akan menyebabkan keluarnya benda asing secara spontan atau benda asing tersebut akan berpindah ke posisi yang lebih proksimal.

Rigid bronchoscope. Akan memberikan jalan masuk yang baik ke aluran pernapasan *sub glotic*, memberikan jalan masuk pertukaran gas, dan dapat digunakan sebagai jalan lintasan untuk bermacam-macam instrumen termasuk *grasping forceps* dan *suction catheter*. Anestesi umum dengan aksi kerja pendek, termasuk propofol, aman dipakai untuk tindakan ini, yang jarang membutuhkan waktu sampai lebih dari 10 menit. *Optical forceps* dapat memberikan gambaran secara langsung terhadap benda asing. Sebagai alternatif, *rigid telescope* dan *forceps* dapat dipakai melalui bronkoskopi.

Selama prosedur tindakan pengambilan benda asing, hal yang sangat penting adalah jangan sampai mendorong benda asing ke arah distal pada saat melakukan bronkhoskopi, *forceps* atau *suction catheter*. Jika terdapat darah dan secret di proksimal benda asing tadi, dapat dibersihkan dengan *suction* secara hati-hati. Ephinephrin (0,25 mg) mungkin bisa disuntikkan untuk hemostasis dan agar mengurangi pembengkakan mukosa yang membungkus benda asing tadi. *Optical forceps* lalu masuk ke dalam sumbu bronkus beberapa milimeter proksimal benda asing.

Pada kasus pengambilan benda asing yang besar dan keras, pemecahan benda asing menjadi 2 atau 3 bagian mungkin akan memudahkan ekstraksi. Benda asing yang berat seperti halnya logam, mungkin akan makin bergerak ke arah distal oleh karena gravitasi. Pada kasus ini posisi *tredelenburgh* mungkin akan membantu.

Flexible bronchoscopy. Angka rata-rata kesuksesan *fiberoptic bronchoscopic* untuk pengambilan benda asing berkisar antara 60-90%. Meskipun demikian ekstraksi dengan menggunakan *fiberoptic bronchoscopic* mempunyai beberapa risiko, di antaranya :

- Ketika benda asing yang terjepit menyumbat batang pipa bronkus, secara tidak sengaja akan berpindah ke paru sisi kontra lateral, yang disebabkan oleh ketidakmampuan daya cengkeram *forcep fiber optic*, yang kemungkinan besar akan menyebabkan kematian.
- Lesi inflamasi yang membungkus benda asing gampang pecah dan berdarah saat tersentuh. Semenjak alat penjepit/cengkeram dimasukkan melalui pintu *suction fiber optic bronchoscopy, suctioning* dan manipulasi benda asing secara simultan tidak mungkin dilakukan saat *flexible bronchoscope* sedang digunakan.
- Usaha yang tidak berhasil mungkin malah akan mendorong benda asing lebih ke arah distal, masuk ke dalam posisi yang lebih sempit.

OBSTRUKSI SALURAN PERNAPASAN BAWAH AKUT

Ada dua keadaan yang sering menyebabkan obstruksi pada saluran napas bawah ini yaitu asma akut dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi akut.

ASMA AKUT [5,6,7,8,9,10]

Pendahuluan

Asma merupakan penyakit gangguan inflamasi kronis saluran pernapasan yang dihubungkan dengan hiperresponsif, keterbatasan aliran udara yang *reversible* dan gejala pernapasan. Di Amerika kunjungan pasien asma pada pasien berjenis kelamin perempuan di bagian gawat darurat dan akhirnya memerlukan perawatan di rumah sakit dua kali lebih banyak dari pada pasien pria. Data penelitian menunjukkan bahwa 40% dari pasien yang dirawat tadi terjadi selama fase premenstruasi. Di Australia, Kanada dan Spanyol dilaporkan bahwa kunjungan pasien dengan asma akut di bagian gawat darurat berkisar antara 1-12%. Rata-rata biaya tahunan yang dikeluarkan pasien yang mengalami serangan adalah $ 600, sedangkan yang tidak mengalami serangan biaya berkisar $ 170.

Asma adalah gangguan inflamasi kronis saluran pernapasan dimana banyak sel inflamasi yang berperan termasuk sel mast, limfosit, neutrofil dan eosinoil. Inflamsi saluran pernapasan ini meluas tetapiobstruski saluran pernapasan dapat reversibel baik secara spontan maupun dengan terapi. Asma juga ditandai dengan peningkatan respon saluran pernapasan dengan stimulus fisiologis dan lingkungan seperti aktivitas fisik, udara dingin dan debu.[7]

Asma menyebabkan episode berulang dari wheezing, sesak napas, dada terasa sesak dan batuk terutama pada malam atau awal pagi hari. Asma merupakan gangguan inflamasi kronis saluran pernapasan. Inflamasi kronis saluran pernapasan hiperespons kemudian menjadi obstruksi dan keterbatasan aliran udara oleh bronkokonstriksi, *mucus plugs*, peningkatan inflamasi ketikasaluran pernapasan terpapar berbagai macam factor risiko.[5]

Asma merupakan salah satu penyakit kronis yang sering terjadi pada sekitar 300 juta jiwa. Prevalensi asma meningkat di Negara yang makmur sejak 30 tahun yang lalu tetapi namapaknya sekarang stabil sekitar 10-12% dewasa dan 15% anak-anak.[8]

Etiologi dan Faktor Risiko [5,8]

Factor risiko tersering gejala asma termasuk paparan allergen seperti (kutu debu rumah, serbuk sari, kecoo, kotoran hewan), iritasi pekerjaan, asap tembakau, infeksi respirasi (virus), aktivitas fisik, ekspresi emosi, iritasi kimia dan obat (aspirin dan penyekat beta).[5]

Factor risiko yang terlibat dalam asma dibagi menjadi faktor endogen dan lingkungan. Faktor endogen seperti predisposisi genetik, atopi, hiperespon saluran pernapasan, jenis kelamindan etnis.faktor lingkungan seperti elergen dalam ruangan, alergen diluar ruangan, merokok pasif, infeksi pernapasan, sensitizer pekerjaan dan kegemukan.[8]

Patofisiologi [7,9,10]

Triger (pemicu) yang berbeda-beda dapat menyebabkan eksaserbasi asma oleh karena inflamasi saluran napas atau bronkhospasme akut atau keduanya. Sesuatu yang dapat memicu serangan asma ini sangat bervariasi antara satu individu dengan individu yang lain dan dari satu waktu ke waktu yang lain. Beberapa hal di antaranya adalah allergen, polusi udara, infeksi saluran napas, kecapaian, perubahan cuaca, makanan, obat atau ekspresi emosi yang berlebihan. Faktor lain yang kemungkinan dapat menyebabkan eksaserbasi ini adalah rinitis, sinusitis bakterial, poliposis, menstruasi, refluks gastro esopageal dan kehamilan. Mekanisme keterbatasan aliran udara yang bersifat akut ini bervariasi sesuai dengan rangsangan. Allergen akan memicu terjadinya bronkhokontriksi akibat dari pelepasan *Ig-E dependent* dari mast sel saluran pernapasan dari mediator, termasuk di antaranya histamin, prostaglandin, leukotrin sehingga akan terjadi kontraksi otot polos. Keterbatasan aliran udara yang bersifat akut ini kemungkinan juga terjadi oleh karena saluran pernapasan pada pasien asma sangat hiper responsif terhadap bermacam-macam jenis rangsangan. Pada kasus asma akut mekanisme yang menyebabkan bronkho-kontriksi terdiri dari kombinasi antara pelepasan mediator sel inflamasi dan rangsangan yang bersifat lokal atau refleks saraf pusat. Akibatnya keterbatasan aliran udara timbul oleh karena adanya pembengkakan dinding saluran napas dengan atau tanpa kontraksi otot polos. Peningkatan permeabilitas dan kebocoran mikrovaskular berperan terhadap penebalan dan pembengkaan pada sisi luar otot polos saluran pernapasan.

Penyempitan saluran pernapasan yang bersifat progresif yang disebabkan oleh inflamasi saluran pernapasan dan atau peningkatan tonus otot polos bronkhioler merupakan gejala serangan asma akut dan berperan terhadap peningkatan resistensi aliran, hiperinflasi pulmoner dan ketidakseimbangan ventilasi dan perfusi (V/Q). Apabila tidak dilakukan koreksi terhadap obstruksi saluran pernapasan ini, akan terjadi gagal napas yang merupakan kosekuensi dari peningkatan kerja pernapasan, inefisiensi pertukaran gas dan kelelahan otot-otot pernapasan. Interaksi kardiopulmoner dan sistem kerja paru sehubungan dengan obstruksi saluran napas

Obstruksi aliran udara merupakan gangguan fisiologis terpenting pada asma akut. Gangguan ini akan menghambat aliran udara selama inspirasi dan ekspirasi dan dapat dinilai dengan tes fungsi paru yang sederhana seperti *peak expiratory flow rate* (PEFR) dan FEV1 (*Forced expiration volume*). Ketika terjadi obstruksi aliran udara saat ekspirasi yang relatif cukup berat akan menyebabkan pertukaran aliran udara yang kecil untuk mencegah kembalinya tekanan alveolar terhadap tekanan atmosfer maka akan terjadi hiperinflasi dinamik. Besarnya hiperinflasi dapat dinilai dengan derajat penurunan kapasitas cadangan fungsional dan volume cadangan. Fenomena ini dapat pula terlihat pada foto toraks, yang memperlihatkan gambaran volume paru yang membesar dan diafragma yang mendatar.

Hiperinflasi dinamik terutama berhubungan dengan peningkatan aktivitas otot pernapasan, mungkin sangat berpengaruh terhadap tampilan kardiovaskular. Hiperinflasi paru akan meingkatkan *after load* pada ventrikel kanan oleh karena peningkatan efek kompresi langsung terhadap pembuluh darah paru.

Pertukaran Gas

Hipoksemia tingkat ringan-sedang, hipokapnea dalam jangka lama dan alkalosis respiratori merupakan hal yang umum dijumpai pada pemeriksaan analisa gas darah (AGD) pada pasien dengan serangan asma akut berat. Jika obstruksi aliran udara sangat berat dan tak berkurang, mungkin akan berkembang cepat menjadi hiperkapnea dan asidosis metabolik. Awalnya akan timbul kelelahan otot dan ketidakmampuan untuk mempertahankan ventilasi alveolar secara adekuat. Akhirnya akan terjadi produksi laktat.

Ketika pasien asimptomatis, FEV1 cenderung menjadi sekurang-kurangnya 40-50% dari prediksi. Ketika tanda-tanda fisik menghilang FEV1 berkisar antara 60-70% dari prediksi atau lebih tinggi lagi. Karena fungsi paru dan AGD menilai dua perbedaan mekanisme patofisiologis, sehingga tidak aneh bahwa hubungan antara FEV1 dan PaCO2 atau PaO2 sangat lemah.

Kombinasi antara hiperkapnea akut dan tingginya tekanan intrathorakal pada pasien dengan asma akut berat akan menyebabkan peningkatan tekanan intra kranial yang bermakna. Beberapa penulis melaporkan terjadinya gejala neurologis seperti midriasis unilateral atau bilateral dan kuadri paresis selama episode akut serta perdarahan sub arakhnoid dan sub konjungtiva.

Studi terbaru dengan MIGET (*multiple inert gas elimination technique*) asma ringan stabil menunjukkan distribusi bimodal dari aliran darah paru dengan 25% aliran darah dengan rasio VA/Q rendah (< 0,1). Tidak terdapat bukti daerah yang berhubungan atau daerah yang VA/Q tinggi atau peningkatan ruang rugi. Meskipun studi terakhir kurang menunjukkan distribusi bimodal ini dan hanya bebrapa pasien menunjukkan pola bimodal ini. Abnormalitas pertukaran gas pada pasien dengan penyakit ringan berhubungan dengan pengaruh abnormalitas dan di perifer dan konsisten dengan fungsi paru yang abnormal seperti dalam volume residual. Selama eksaserbasi asma atau status asmatikus adanya pola bimodal muncul tetapi pada situasi ini sedikit hubungan murni yang teramati. Terapi serangan asma mengembalikan pola ini menjadi normal ketika masuk di ruang gawat darurat.[10]

EVOLUSI SERANGAN ASMA[6,9]

Terdapat dua mekanisme yang berbeda dalam hal perkembangan laju serangan asma. Ketika yang dominan adalah proses inflamasi saluran pernapasannya, pasien memperlihatkan perburukan gejala klinis dan fungsional tipe 1 atau serangan asma akut tipe lambat. Data penelitian menunjukkan bahwa sekitar 80-90% pasien asma yang berkunjung ke bagian gawat darurat adalah pasien dengan serangan asma tipe 1 ini. Infeksi saluran pernapasan atas sering juga menjadi pemicu serangan dan pasien memperlihatkan respon terapetik yang lambat. Kemungkinan pasien ini juga mempunyai reaksi inflamasi akibat reaksi alergi dengan diketemukannya eosinofil pada saluran pernapasannya.

Pada serangan tipe 2, yang dominan adalah terjadinya bronkhospasme dan pasien memperlihatkan serangan asma yang muncul tiba-tiba atau mendadak (aspiksia atau asma hiper akut) yang ditandai dengan obstruksi saluran napas yang berkembang sangat cepat (sesak muncul < 3-6 jam setelah serangan). Alergen yang terhirup, latihan fisik dan stres psikis yang sering menjadi pemicu serangan ini. Dalam saluran pernapasannya yang dominan adalah sel netrofil (Tabel 3).

Tabel 3. Perbedaan Karakteristik 2 Tipe Serangan pada Pasien Asma Akut

Tipe 1. Perkembangan Lambat	Tipe 2. Perkembangan Cepat
Asma akut berkembang lambat Laju perburukan: > 6 jam (biasanya dalam hari/ minggu)	Onset cepat, aspiksi, *brittle*, asma hiperakut Laju perburukan: < 6 jam
80-90% pasien asma yang dating ke GD Kebanyakan dialami oleh wanita	10-20% pasien asma yang datang ke GD Kebanyakan pada laki-laki
Kebanyakan dipicu oleh infeksi saluran pernapasan atas	Kebanyakan oleh karena alergen, *exercise*, stres psikis
Obstruksi yang muncul tidak begitu berat	Obstruksi yang muncul lebih berat
Respons lambat terhadap pengobatan dan banyak yang memerlukan perawatan di RS	Respons cepat terhadap pengobatan dan sedikit yang memerlukan perawatan di RS
Mekanisme: inflamasi saluran pernapasan	Mekanisme: perburukan bronkospastik

Kematian Akibat Asma [8]

Kematian kebanyakan terjadi di rumah, saat kerja atau selama perjalanan ke RS. Petanda yang dihubungkan dengan peningkatan risiko terjadinya kematian akibat asma adalah riwayat seringnya pasien memerlukan perawatan di RS, terutama jika memerlukan ventilator.

Ada dua kemungkinan yang dapat menyebabkan kematian pada pasien asma ini. Aritmia berperan terhadap beberapa kasus kematian yang telah diamati terutama pada pasien dewasa. Aritmia bisa terjadi oleh karena peningkatan hipokalemia dan terjadinya pemanjangan segmen QT akibat penggunaan β2-agonis dosis tinggi. Kematian juga bisa terjadi oleh karena aspiksia yang disebabkan oleh keterbatasan aliran udara dan hipoksemia.

Kematian asma jarang terjadi dan menunjukkan penurunan di negara maju dari dekade sebelumnya. Peningkatan mortalitas asma tampak di beberapa negara selama tahun 1960an berhubungan dengan peningkatan penggunaan agonis β2 adrenergik kerja pendek (sebagai terapi penyelamatan), tetapi sekarang adanya bukti penggunaan secar luas kortikosteroid inhalasi pada pasien dengan asma persisten berpengaruh terhadap penurunan mortalitas beberapa tahun belakangan ini. Faktor risiko utama kematian asma kontrol penyakit yang buruk dengan seringnya penggunaan inhalasi bronkodilator, kurangnya terapi kortikosteroid dan masuk rumahsakit dengan asma yang mendekati fatal.[8]

Diagnosis [5,6]

Asma akut merupakan kegawatdaruratan medis yang harus segera didiagnosis dan diobati. Diagnosis ditegakkan berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

Eksaserbasi asma (serangan asma) merupakan episode peningkatan progresifitas dari napas yang pendek, batuk, *wheezing* atau dada sesak atau kombinasi dari gejala tersebut.[5]

Riwayat Penyakit [9]

Tujuannya untuk menentukan waktu saat timbulnya serangan dan beratnya gejala, terutama untuk membandingkan dengan eksaserbasi sebelumnya, semua obat yang digunakan selama ini, riwayat di RS sebelumnya, kunjungan ke gawat darurat, riwayat episode gagal napas sebelumnya (intubasi, penggunaan ventilator) dan gangguan psikiatrik atau psikologis. Tidak adanya riwayat asma sebelumnya terutama pada pasien dewasa, harus dipikirkan diagnosis banding lainnya seperti gagal jantung kongestif, PPOK dan lainnya.

Manajemen kegawatan asma akut membutuhkan penyedia layanan kesehatan dengan performa riwayat singkat dan pemeriksaan fisik. Kunci dari riwayat termasuk rincian dari eksaserbasi yang berjalan (misalnya waktu onset dan penyebab potensial), keparahan gejala, (khususnya dibandingkan dengan eksaserbasi sebelumnya) dan respon dari semua terapi yang telah diberikan sebelum ini, semua pengobatan sekarang dan waktu pengobatan terakhir (khususnya obat asma), riwayat asma sebelumnya (jumlah kontrol yang tidak terjadwal,kunjugan IGD, perawatan RS karena asma terutama dalam tahun terakhir, riwayat intubasi karena asma, dan kondisi komorbid lainnya (misalnya penyakit paru atau jantung atau penyakit yang dapat diperburuk dengan terapi kortikosteroid sistemik).[9]

Jangan meremehkan keparahan serangan asma. Serangan asma mungkin mengancam jiwa. Terapinya membutuhkan supervise yang ketat. Pasien dengan risiko tinggi kemtaian berhubungan dengan asma membutuhkan perhatian yang ketat dan harus didorong mencari perawatan dini pada saat eksaserbasi.pasien tersebut termasuk pasien dengan riwayat asma hamper fatal yang membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanis, pasien yang pernah mondok atau kunjungan gawat darurat untuk asma dalam tahun terakhir, pasien yang sekarang menggunakan atau baru menghentikan penggunaan oral glukokortikosteroid, pasien yang sekarang tidak menggunakan glukokortikosteroid, pasienyang berlebihan tergantung agonis β2 aksi cepat khususnyayang menggunakan lebih dari 1 canister salbutamol (atau yang ekuivalen) bulanannya, dengan riwayat penyakit psikiatri atau masalah psikososial termasuk penggunaan sedati dan pasien dengan riwayat ketidakpatuhan terhadap rencana pengobatan asma.[5]

Pasien yang harus segera mencari fasilitas kesehatan jika.[5]

1. Serangan asma derajat berat : pasien sesak napas saat istirahat,posisi membungkuk kedepan, berbicara dalam kata daripada kalimat, agitasi, mengantuk atau bingung, bradikardi, frekuensi respirasi lebih dari 30 x/menit. Suara *wheezing* keras atau tidak ada, nadi lebih dari 120 x/menit, PEF kurang dari 60% prediksi atau bahkan setelah terapi inisial, pasien kelelahan.
2. Respon terapi inisial bronkodilator tidak sesuai dan berkelanjutan minimal 3 jam.
3. Tidak ada perbaikan dalam 2-6 jam setelah terapi glukokortikosteroid oral dimulai.
4. Adanya pemburukan.

Serangan ringan didefinisikan oleh penurunan dari aliran puncak kurang dari 20%, bangun malam hari, peningkatan penggunaan agonis β2 aksi cepat biasanya dapat diterapi di rumah jika pasien siap danmemilki rencana manajemen personal asma termasuk langkah-langkah aksi. Serangan moderat mungkin membutuhkan perawatan klinik atau RS dan serangan berat biasanya membutuhkan perawatanklinik atau RS.[5]

Pemeriksaan Fisis[5,6]

Perhatian terutama ditujukan kepada keadaan umum pasien. Pasien dengan kondisi sangat berat akan duduk tegak. Penggunaan otot-otot tambahan untuk membantu bernapas juga harus menjadi perhatian, sebagai indikator adanya obstruksi yang berat. Adanya retraksi otot sternokleidomastoideus dan supra sternal menunjukkan adanya kelemahan fungsi paru.

Frekwensi pernapasan *Respiratory Rate* (RR) > 30X/menit, takikardi > 120 x/menit atau *pulsus paradoxus* > 12 mmHg merupakan tanda vital adanya serangan ama akut berat. Lebih dari 50% pasien dengan asma akut berat, frekwensi jantungnya berkisar antara 90-120 X/menit. Umumnya keberhasilan pengobatan terhadap obstruksi saluran pernapasan dihubungkan dengan penurunan frekwensi denyut jantung, meskipun beberapa pasien tetap mengalami takikardi oleh karena efek bronkotropik dari bronkodilator.

Kunci dasar dari pemeriksaan fisis yang cepat adalah penilaian semua status pasien (misalnya kewaspadaaan, status cairan, distress pernapasan) tanda vital (termasuk oximetri nadi dan temuan di dada (misalnya *wheezing*, penggunaan otot tambahan). Pemeriksaan juga harus fokus terhadap identifikasi komplikasi yang mungkin (misalnya pneumonia, pneumothorak, atau pneumomediastinum). Meskipun jarang komplikasi inimempunyai pengaruh potensial dalam manajemen pasien.[9]

Pulse oximetry. Pengukuran saturasi oksigen dengan *pulse oximetry* (SpO2) perlu dilakukan pada seluruh pasien dengan asma akut untuk mengeksklusi hipoksemia. Pengukuran SpO2 diindikasikan saat kemungkinan pasien jatuh ke dalam gagal napas dan kemudian memerlukan penatalaksanaan yang lebih intensif. Target pengobatan ditentukan agar SpO2 > 92% tetap terjaga.

Analisa gas darah (AGD). Keputusan untuk dilakukan pemeriksaan AGD jarang diperlukan pada awal penatalaksanaan. Karena ketepatan dan kegunaan *pulse oximetry*, hanya pasien dengan terapi oksigenasi yang SpO2 tak membaik sampai > 90%, perlu dilakukan pemeriksaan AGD. Meskipun sudah diberikan terapi oksigen tetapi oksigenasi tetap tidak adekuat perlu dipikirkan kondisi lain yang memperberat seperti adanya pneumoni.

Jika pemeriksaan laboratorium dilakukan, hal tersebut tidak harus menunda terapi inisiasi asma. Tujuan terpenting dari pemeriksaan laboratorium seperti AGD adalah untuk mendeteksi gagal napas impending atau aktual.[9]

Foto toraks. Foto toraks dilakukan hanya pada pasien dengan tanda dan gejala adanya pneumothoraks (nyeri dada pleuritik, emfisema sub kutis, instabilitas kardiovaskular atau suara napas yang asimetris), pada pasien yang secara klinis dicurigai adanya pneumoni atau pasien asma yang setelah 6-12 jam dilakukan pengobatan secara intensif tetapi tidak respons terhadap terapi.

Monitor irama jantung. Elektro kardiografi tidak diperlukan secara rutin, tetapi monitor secara terus menerus sangat tepat dilakukan pada pasien lansia dan pada pasien yang selain menderita asma juga menderita penyakit jantung. Irama jantung yang biasanya ditemukan adalah sinus takikardi dan supra ventrikular takikardi. Jika gangguan irama jantung ini hanya disebabkan oleh penyakit asmanya saja, diharapkan gangguan irama tadi akan segera kembali ke irama normal dalam hitungan jam setelah ada respons terapi terhadap penyakit asmanya.

Respons terhadap terapi.[4,5] Pengukuran terhadap perubahan PEFR atau FEV1 yang dilakukan setiap saat mungkin merupakan salah satu cara terbaik untuk menilai pasien asma akut dan untuk memperkirakan apakah pasien perlu dirawat atau tidak. Respons terhadap terapi awal di IGD merupakan prediktor terbaik tentang perlu tidaknya pasien dirawat, bila dibandingkan dengan tampilan beratnya eksaserbasi. Respon awal terhadap pengobatan (PEFR atau FEV1 pada 30' pertama), merupakan prediktor terpenting terhadap hasil terapi. Variasi nilai PEFR di atas 50 L/menit dan PEF > 40% normal yang diukur 30 menit setelah dimulainya pengobatan, merupakan prediktor yang baik bagi hasil akhir pengobatan yang baik pula.

Evaluasi gejala dan bila mungkin aliran puncak. Di RS juga menilai saturasi oksigen, pertimbangkan pengukuran analisa gas darah pada pasien dengan curiga hipoventilasi, kelelahan, distress berat atau aliran puncak 30-50% prediksi.[5]

Follow up[5]

Setelah eksaserbasi tertangani, factor yang mencetuskan eksaserbasi harus diidentifikasi dan strategi untuk implementasi menghindari hal tersebut kedepan serta peninjauan rencana terapi.[5]

Penatalaksanaan[5,6,8,9]

Target pengobatan asma meliputi beberapa hal, di antaranya adalah menjaga saturasi oksigen arteri tetap adekuat dengan oksigenasi, membebaskan obstruksi saluran pernapasan dengan pemberian bronkhodilator inhalasi kerja cepat (β2-agonis dan anti kolinergik) dan mengurangi inflamasi saluran pernapasan serta mencegah kekambuhan dengan pemberian kortikosteroid sistemik yang lebih awal.

Oksigen

Karena kondisi hipoksemia dihasilkan oleh ketidakseimbangan V/Q, hal ini biasanya dapat terkoreksi dengan pemberian oksigen 1-3 L/menit dengan kanul nasal atau masker. Meskipun demikian, penggunaan oksigen dengan aliran cepat tidak membahayakan dan direkomendasikan pada semua pasien dengan asma akut.

Oksigen diberikan di pusat kesehatan atau rumah sakit jika pasien hipoksemia dengan target saturasi 95%.[5]

β 2 - *agonis*

Inhalasi β *2-agonis* kerja pendek merupakan obat pilihan untuk pengobatan asma akut. Onset aksi obat tadi cepat dan efek sampingnya bisa ditoleransi. Salbutamol merupakan obat yang banyak dipakai di instalasi gawat darurat (IGD). Onset aksi obat ini sekitar 5 menit dengan lama aksi sekitar 6 jam. Obat lain yang juga sering digunakan adalah metaproterenol, terbutalin dan fenoterol. Obat dengan aksi kerja panjang tidak direkomendasikan, untuk pengobatan kegawatdaruratan. Levalbuterol mempunyai efikasi yang lebih baik dan efek toksik yang minimal bila dibandingkan dengan albuterol racemik. Pemberian ephineprin sub kutan jarang dilakukan oleh karena memicu timbulnya efek samping pada jantung. Obat ini hanya berfungsi sebagai cadangan saat pasien tidak mendapatkan keuntungan dengan pemakaian obat secara inhalasi.

Epinephrine atau adrenalin mungkin diindikasikan untuk terapi akut anafilaksis dan angioedema tetapi tidak diindikasikan untuk serangan asma.[5]

Pemakaian secara inhalasi mempunyai onset yang lebih cepat dengan efek samping yang lebih sedikit serta lebih efektif bila dibandingkan pemakaian secara sistemik. Penggunaan β 2-agonis secara intravena pada pasien dengan asma akut diberikan hanya jika respons terhadap obat per-inhalasi sangat kurang atau jika pasien batuk berlebihan dan hampir meninggal.

Adekuasi inhalasi β 2 agonis aksi cepat merupakan hal penting, dimulai dengan dosis 2-4 puff setiap 20 menit pada 1 jam pertama. Pada saat eksaserbasi ringan mungkin membutuhkan 2-4 puff setiap 3-4 jam dan eksaserbasi moderate 6-10 puff setiap 1-2 jam.[5]

Pemberian obat perinhalasi secara terus menerus diperkirakan lebih menguntungkan bila dibandingkan dengan pemberian secara berkala. Meskipun penelitian metaanalisis yang dilakukan secara acak pada pasien asma akut, tidak memberikan perbedaan yang bermakna dalam hal fungsi paru dan lamanya dirawat di rumah sakit tetapi pemberian *nebulizer* secara berkesinambungan memberikan efek samping yang lebih sedikit. Efek samping dan ketergantungan dosis dapat terjadi pada semua cara pemberian, tetapi umumnya ditemukan pada pemakaian secara oral atau intravena.

Efek samping pemakaian selektif β 2-agonis diperantarai melalui reseptor pada otot polos vaskular (takikardi dan takiaritmia), otot rangka (tremor, hipokalemi oleh karena masuknya kalium ke dalam sel otot) dan keterlibatan sel dalam metabolisme lipid dan karbohidrat (peningkatan kadar asam lemak besar dalam darah insulin, glukosa, dan piruvat). Stimulasi β 2-adrenoreseptor juga berperan terhadap patogenesis asidosis laktat selama serangan asma akut berat, terutama pada pasien yang mendapatkan β 2-agonis secara intravena.

Antikolinergik

Penggunaan antikolinergik berdasarkan asumsi terdapatnya peningkatan tonus vagal saluran pernapasan pada pasien asma akut, tetapi efeknya tidak sebaik β 2-agonis. Penggunaan ipratropium bromida (IB) secara inhalasi digunakan sebagai bronkhodilator awal pada pasien asma akut. Kombinasi pemberian IB dan β 2-agonis diindikasikan sebagai terapi pertama pada pasien dewasa dengan eksaserbasi asma berat. Dosis 4 X semprot (80 mg) tiap 10 menit dengan MDI atau 500 mg setiap 20 menit dengan nebulizer akan lebih efektif.

Terapi kombinasi β 2-agonis/ antikolinergik berhubungan dengan tingkat hospitalisasi yang rendah dan peningkatan perbaikan dalam PEV dan FEV1.[5]

Kortikosteroid

Pemberian kortikosteroid secara sistemik harus diberikan pada penatalaksanaan kecuali kalau derajat eksaserbasinya ringan. Agen ini tidak bersifat bronkodilator tetapi secara ekstrem sangat efektif dalam menurunkan inflamasi pada saluran napas. Pemberian hidrokortison 800 mg atau 160 mg metilprednisolon dalam 4 dosis terbagi setiap harinya, umumnya sudah memberikan efek yang adekuat pada kebanyakan pasien. Perbandingan pemberian kortikosteroid secara sistemik dan per inhalasi bisa dilihat pada tabel 4.

Data penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid per inhalasi akan menurunkan lama perawatan di rumah sakit pada pasien asma akut, bila dibandingkan dengan plasebo. Penelitian lain menemukan bahwa pemberian kortikosteroid oral yang setara dengan dosis 40-60 mg prednison atau prednisolon per hari selama 7-14 hari, lebih efektif, murah dan aman. Bagaimanapun juga dari beberapa penelitian, pemberian kortikosteroid tunggal dosis tinggi per inhalasi, lebih efektif dari pada kortikosteroid oral untuk mengatasi serangan asma ringan pada pasien yang berkunjung ke IGD.

Glukokortikosteroid oral (0,5- 1 mg prednisolon/kg atau ekuivalen selama periode 24 jam yang diberikan dini pada serangan *moderate* atau *severe* membantu perbaikan inflamasi dan kecepatan *recovery*.[5]

Teofilin

Penggunaan teofilin sebagai obat monoterapi, efektivitasnya tidak sebaik obat golongan β 2-agonis. Pemberian aminophilin dikombinasi dengan β 2-agonis per inhalasi, tidak memberikan manfaat yang bermakna. Pemberian obat ini malah akan meningkatkan efek samping seperti tremor, mual, cemas dan taki aritmia. Berdasarkan beberapa hasil penelitian akhirnya dibuat kesepakatan dan keputusan untuk tidak merekomendasikan pemberian teofilin secara rutin untuk pengobatan asma akut. Obat ini boleh digunakan hanya jika pasien tidak respon dengan terapi standar. Pada kasus ini pemberian *loading doses* 6 mg/kg dan diberikan dalam waktu > 30 menit dilanjutkan secara per infus dengan dosis 0,5 mg/kg BB/jam. Kadar teofilin dalam darah yang direkomendasikan berkisar antara 8-12 mg/ml.

Metilxantin tidak direkomendasikan jika digunakan tambahan pada dosis tinggi inhalasi β2-agonis. Bagaimanapun teofilin dapat digunakan jika inhalasi β2-agonis tidak tersedia. Jika pasien sehari-hari mendapatkan teofilin maka konsentrasi serum harus diukur sebelum penambahan teofilin aksi pendek.[5]

Magnesium sulfat

Penggunaan obat ini untuk asma akut pertama kali dilaporkan oleh dokter di negara Urugay pada tahun 1936. Mekanisme obat ini kemungkinan melalui hambatan kontraksi otot polos akibat kanal kalsium terblokir oleh magnesium. Obat ini murah dan aman. Dosis yang biasa diberikan 1,2 - 2 g intravena, diberikan dalam waktu > 20 menit. Dari hasil penelitian secara meta analisis, pemberian obat ini pada pasien asma akut tidak dianjurkan untuk diberikan secara rutin. Pemberian obat ini secara per inhalasi tidak memberikan efek yang bermakna. Penelitian

Tabel 4. Efek Kortikosteroid pada Asma Akut

Efek	Anti-inflamasi	Topikal
Timbulnya efek	Perbaikan fungsi paru sangat lambat (> 6 jam)	Perbaikan fungsi paru lebih cepat (< 3 jam)
Mekanisme	Kortikosteroid akan memicu efek transkriptional → mensintesis protein yang baru	Kortikosteroid→ perangsangan reseptor adrenergik pasca sinap → vasokonstrtriksi mukosa saluranpernapasan → menurunkan alirandarah mukosa saluran pernapasan→ *mucosadecongestion*

akhir melaporkan bahwa pemberian magnesium sulfat secara intravena hanya akan memperbaiki fungsi paru jika diberikan sebagai obat tambahan pada obat yang telah ditentukan sebagai standar terapi (*nebulizer* β2-agonis dan kortikosteroid intravena) pada pasien dengan FEV1 < 20% prediksi.

Pasien asma dengan eksaserbasi *severe* yang tidak respons bronkodilator dan glucocorticosteroid sistemik, 2 gram magnesium sulfat iv telah menunjukkan penurunan kebutuhan hospitalisasi.[5]

Heliox

Serangan asma akut dapat menyebabkan turbulensi aliran udara. Turbulensi aliran udara ini dapat dikurangi pemberian gas yang mempunyai densitas lebih rendah serta mempunyai viskositas yang lebih tinggi dari udara. Heliox (helium dan oksigen) merupakan campuran gas yang dapat diberikan pada pasien asma akut untuk mengurangi turbulensi aliran udara. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pemberian gas heliox sebagai terapi tambahan pada terapi standar untuk kasus asma akut tidak lebih efektif dalam hal perbaikan fungsi paru bila dibandingkan dengan oksigen atau udara.

Mempertimbangkan heliox pada pasien dengan eksaserbasi mengancam jiwa dimana eksaserbasi yang menetap pada kategori berat setelah 1 jam terapi konvensional yang intensif.[9]

Antagonis Leukotrin

Ada beberapa penelitian yang dilakukan untuk menguji efektivitas penggunaan obat ini. Pada satu penelitian, pemberian dua macam obat zafirlukast secara *oral* (20 mg dan 160 mg) pada pasien asma akut yang dating ke IGD, memperlihatkan adanya perbaikan fungsi paru dan skor sesak napasnya menjadi berkurang. Pada pasien asma akut refrakter yang sudah mendapatkan terapi β 2-agonis, pemberian montelukast intra vena akan meningkatkan FEV1 secara cepat, meskipun perubahannya hanya sedikit bila dibandingkan dengan plasebo.

Antileukotrin kebanyakan efektif untuk pasien dengan asma persisten ringan.[5]

Terapi Lain

Banyak penelitian yang menemukan bahwa infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus dapat memicu terjadinya serangan asma. Virus *common cold* seperti halnya *rhinoviruses* dapat memicu terjadinya mengi pada remaja dan dewasa. Virus ini dapat memicu serangan asma melalui beberapa mekanisme. Infeksi virus kemungkinan dapat menyebabkan kerusakan epithelial dan inflamasi saluran pernapasan. Kerusakan epithelial dan saluran inflamasi ini kemungkinan juga bertanggung jawab terhadap pembentukan dan pelepasan mediator alergi dari sel-sel paru. Data penelitian juga memperlihatkan bahwa eksaserbasi asma dihubungkan dengan adanya infeksi bakteri, terutama bakteri *Chlamydia pneumoniae*. Pada kebanyakan kasus, penggunaan antibiotik tidak diperlukan. Antibiotik sering diberikan bila terdapat peningkatan volume dan purulensi sputum. Padahal sputum yang terlihat purulen mungkin banyak mengandung eosinofil dan bukan leukosit polimorfonuklear. Sputum yang terdiri atas eosinofil ini merupakan asma akut tipe inflamasi saluran pernapasan dan biasanya tidak didapatkan adanya infeksi. Antibiotik diberikan untuk pasien dengan gejala panas dan pada sputumnya didapatkan adanya lekosit polimorfonuklear. Antibiotik juga diberikan jika dari gejala klinis mengarah ke diagnosis pnemoni atau sinusitis akut.

Obat lain yang kemungkinan juga memberikan manfaat untuk terapi asma akut, tetapi belum banyak penelitian yang dilakukan adalah obat anestesi umum per inhalasi, lidokain dan furosemide per inhalasi. Obat mukolitik per inhalas tidak memberikan manfaat dalam pengobatan asma akut. Obat ini malah dapat memperburuk obstruksi saluran pernapasan dan meningkatkan gejala batuk. Obat yang memberikan efek sedasi, harus diberikan secara hati-hati pada pasien asma akut, karena memberikan efek depresi pernapasan. Hasil penelitian menemukan bahwa ada hubungan antara pemakaian obat sedasi ini dengan kamatian pada pasien asma.

Penatalaksanaan awal pasien asma akut di IGD secara ringkas dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Rekomendasi Penatalaksanaan Asma Akut di IGD

FEV$_1$ atau PEFR > 50%	FEV$_1$ atau PEFR < 50%
Oksigenasi 1-3 l/menit melalui nasal kateter atau pemakaian masker oksigen dengan konsentrasi rendah sampai SpO_2 mencapai ≥ 92%	Oksigenasi 1-3 l/menit melalui nasal catheter atau pemakaian masker oksigen dengan konsentrasi rendah sampai SpO_2 mencapai ≥ 92%.
β2-agonis inhalasi: albuterol 4X semprot (400 microgram) setiap 10 menit dengan MDI atau 2,5 mg albuterol dalam 4 ml larutan salin dengan nebulizer O_2 (6-8 L/menit) setiap 20 menit	β2-agonis inhalasi + antikolinergik; albuterol + Ipratropium bromide 4X semprot (400 μg dan 80 μg) setiap 10 menit dengan MDI
Antikolinergik untuk pasien dengan respon a wal yang minimal kortikosteroid sistemik jika tidak segera memberikan respons terhadap bron kodilator	Inhalasi kortikosteroid dosis tinggi kortikostreroid sistemi: hidrokortikortison 200 mg iv atau metilpred nisolon 40 mg tiap 6 jam

Terapi-Terapi yang tidak Direkomedasikan untuk Serangan Asma

Sedasi harus disingkirkan. Obat mukolitik mungkin memperburuk batuk. Terapi fisioterapi/ fisik dada mungkin meningkatkan ketidaknyamanan pasien. Hidrasi dengan cairan dalam jumlah besar pada pasien dewasa dan anak yang lebih tua.[5]

Keputusan untuk Memulangkan atau Merawat Pasien

Spirometri dan gejala klinis dipakai untuk mengambil keputusan ini. Pasien harus dirawat jika meskipun sudah diberikan penatalaksanaan intensif selama 2-3 jam di IGD, tetapi masih didapatkan adanya mengi yang nyata, penggunaan otot-otot bantu pernapasan, masih memerlukan pemberian oksigen untuk menjaga SpO2 $\geq$ 92% dan fungsi paru yang masih belum membaik (FEV1 atau PEF $\leq$ 40% prediksi). Kondisi lain yang perlu dipertimbangkan untuk merawat pasien adalah bila pada pasien tersebut didapatkan adanya faktor risiko yang tinggi dan untuk terjadinya kematian oleh karena asma (tidak tersedianya akses untuk mendapatkan pengobatan/ ke rumah sakit, kondisi rumah yang menyulitkan, sulitnya transportasi ke rumah sakit bila sewaktu-waktu terjadi perburukan gejala).

Jika pasien bebas dari gejala dan fungsi parunya $\geq$ 60% prediksi, pasien dapat dipulangkan. Pasien dengan fungsi paru 40-60% prediksi setelah mendapatkan pengobatan dapat melanjutkan pengobatan lagi. Pasien ini kemungkinan dapat dipulangkan dengan anggapan bahwa tersedianya tempat untuk pengawasan lanjutan yang adekuat.

Umumnya 3-4 jam di IGD sudah cukup waktu untuk menentukan jika pasien asma akut dapat membaik gejalanya dan aman untuk dipulangkan. Berdasarkan penelitian terakhir relap dalam jangka waktu dekat jarang terjadi pada pasien asma akut

Keputusan untuk Memasukkan Pasien ke ICU (*Intensive Care Unit*)

Pasien dengan obstruksi aliran udara derajat berat yang memburuk atau hanya mengalami perbaikan minimal meskipun sudh diberikan terapi harus masuk ICU. Pertanda klinis untuk memasukkan ke ICU adalah distress pernapasan, tingginya pulsus paradoksus atau hilangnya denyut nadi pada pasien dengan *fatigue* atau pasien yang secara subjektif merasakan adanya ancaman gagal napas. Indikasi lain untuk memasukkan pasien ke ICU adalah bila didapatkan adanya gagal napas, status mentalnya berubah, SpO2< 90% meskipun sudah mendapatkan oksigenasi dan kenaikan PaCO2 disertai dengan keadaan klinis yang tak mengalami perbaikan.

PPOK EKSASERBASI AKUT [11,12,13,14]

Akhir-akhir ini *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) atau penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) semakin menarik untuk dibicarakan oleh karena prevalensi dan angka mortalitas yang terus meningkat. Di Amerika kasus kunjungan pasien PPOK di instalasi gawat darurat mencapai angka 1,5 juta, 726.000 memerlukan perawatan di rumah sakit dan 119.000 meninggal selama tahun 2000. Sebagai penyebab kematian, PPOK menduduki peringkat ke empat setelah penyakit jantung, kanker dan penyakit serebro vaskular. Biaya yang dikeluarkan untuk penyakit ini mencapai $ 24 milyar per tahunnya. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa menjelang tahun 2020 prevalensi PPOK akan meningkat. Akibat sebagai penyebab penyakit tersering peringkatnya akan meningkat dari ke duabelas menjadi ke lima dan sebagai penyebab kematian akan meningkat dari ke enam menjadi ke tiga. Berdasarkan survey kesehatan rumah tangga Dep. Kes. RI tahun 1992, PPOK bersama asma bronkial menduduki peringkat ke enam. Merokok merupakan faktor risiko terpenting penyebab PPOK di samping faktor risiko lainnya seperti polusi udara, faktor genetik dan lain-lainnya.

Diagnosis PPOK Eksaserbasi Akut [11,12,13]

Penyakit paru obstruksi kronik sering dikaitkan dengan gejala eksaserbasi akut. Pasien PPOK dikatakan mengalami eksaserbasi akut bila kondisi pasien mengalami perburukan yang bersifat akut dari kondisi sebelumnya yang stabil dan dengan variasi gejala harian normal sehingga pasien memerlukan perubahan pengobatan yang sudah biasa digunakan. Eksaserbasi akut ini biasanya disebabkan oleh infeksi (bakteri atau virus), bronkospasme, polusi udara atau obat golongan sedatif. Sekitar sepertiga penyebab eksaserbasi akut ini tidak diketahui. Pasien yang mengalami eksaserbasi akut dapat ditandai dengan gejala yang khas seperti sesak napas yang semakin bertambah, batuk produktif dengan perubahan volume atau purulensi sputum, atau dapat juga memberikan gejala yang tidak khas seperti *malaise, fatigue* dan gangguan susah tidur. Roisin membagi gejala klinis PPOK eksaserbasi akut menjadi gejala respirasi dan gejala sistemik. Gejala respirasi yaitu berupa sesak napas yang semakin bertambah berat, peningkatan volume dan purulensi sputum, batuk yang semakin sering dan napas yang dangkal dan cepat. Gejala sistemik ditandai dengan peningkatan suhu tubuh, peningkatan denyut nadi serta gangguan status mental pasien.

Pemeriksaan yang diperlukan untuk menilai tingkat keparahan pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi akut adalah :

- **Tes fungsi paru** (mungkin sukar dilakukan untuk pasien yang kondisinya parah)
  - PEF < 100 L/menit atau FEV1 < 1 L mengindikasikan adanya eksaserbasi yang parah.
- **Pemeriksaan analisis gas darah.**
  - PaO2 < 8,0 kPa (60 mmHg) dan atau Sa O2 < 90% dengan atau tanpa PaCO2 > 6,7 kPa (50 mmHg), saat bernapas dalam udara ruangan, mengindikasikan adanya gagal napas.
  - PaO2 < 6,7 kPa (50 mmHg), PaCO2 > 9,3 kPa (70 mmHg) dan pH < 7,30, memberi kesan episode yang mengancam jiwa dan perlu dilakukan monitor ketat serta penanganan intensif.
- **Foto toraks**. Dilakukan untuk melihat adanya komplikasi seperti pneumoni.
- **Elektrokardiografi (EKG).** Pemeriksaan EKG dapat membantu penegakan diagnosis hipertropi ventrikel kanan, aritmia dan iskemia.
- Kultur dan sensitivitas kuman

Diperlukan untuk mengetahui kuman penyebab serta resistensi kuman terhadap antibiotik yang dipakai. Pemeriksaan ini juga diperlukan jika tidak ada respons terhadap antibiotik yang dipakai sebagai pengobatan pada permulaan penyakit. Kuman penyebab eksaserbasi akut yang paling sering ditemukan adalah *Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis* dan *H.influenzae*.

Pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi akut dengan kondisi seperti terlihat pada tabel 6, perlu dilakukan perawatan di rumah sakit.

Tabel 6. Indikasi Rawat Inap untuk Eksaserbasi (GOLD, 2010)

- Peningkatan gejala yang nyata, seperti sesak napas mendadak waktu istirahat.
- Riwayat PPOK berat
- Munculnya gejala fisik yang baru, (siamiosis, edema perifer)
- Eksaserbasi tidak responsif terhadap pengobatan
- Komorbiditas signifikan
- Aritmia baru
- Diagnosis yang meragukan
- Usia lanjut
- Perawatan rumah tidak memadai

MANAJEMEN PPOK EKSASERBASI AKUT [11,13,15,16,17,18]

Manajemen di Rumah

Bronkodilator. Bronkodilator utama yang sering digunakan adalah : β2-agonis, antikolinergik dan metilxantin. Obat tadi dapat diberikan secara monoterapi atau kombinasi. Pemberian secara inhalasi (MDI) lebih menguntungkan dari pada cara oral atau parenteral karena efeknya cepat pada organ paru dan efek sampingnya minimal. Pemberian secara MDI lebih disarankan dari pada pemberian cara *nebulizer*. Obat dapat diberikan sebanyak 4-6 kali, 2-4 hirup sehari. Bronkodilator kerja cepat (fenoterol, salbutamol, terbutalin) lebih menguntungkan dari pada yang kerja lambat (salmeterol, formeterol), karena efek bronkodilatornya sudah dimulai dalam beberapa menit dan efek puncaknya terjadi setelah 15-20 menit dan berakhir setelah 4-5 jam. Bila tidak segera memberikan perbaikan, bisa ditambah dengan pemakaian anti kolinergik sampai dengan perbaikan gejala. Obat-obat bronkodilator yang sering digunakan untuk penanganan PPOK bisa dilihat pada tabel 7.

Glukokortikosteroid. Jika FEV1 < 50% prediksi, dapat diberikan 40 mg prednisolon (oral) per hari selama 10-14 hari bersamaan dengan pemberian bronkodilator. Budesonid nebulizer bisa dipakai sebagai alternatif terapi selain oral. Glukokosteroid dipakai untuk pengobatan yang non asidosis.

Antibiotik. *Diberikan pada pasien dengan kondisi (GOLD, 2010) :*

- Disertai tiga tanda cardinal : peningkatan sesak napas, peningkatan jumlah sputum, dan peningkatan kekentalan/purulensi sputum;
- Dengan peningkatan purulensi sputum dan disertai satu tanda cardinal lainnya
- Pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik

Antibiotik hendaknya diberikan dengan spektrum luas yang bisa menghadapi H.influenzae, S.pneumoniae dan M.catarrhalis sambil menunggu hasil kultur sensitivitas kuman. Berdasarkan penelitian, ketiga kuman di atas merupakan kuman penyebab eksaserbasi akut yang paling sering ditemukan. Antibiotik yang sering digunakan pada kasus akut eksaserbasi ini bisa dilihat pada tabel 3.

Manajemen di Rumah Sakit

Terapi farmakologi pada PPOK akut eksaserbasi di rumah sakit adalah :

- Bronkodilator kerja cepat : β2-agonis dan anti kolinergik dosis ditinggikan dan frekuensi pemberian dinaikkan.
- Steroid : oral atau intra vena
- Antibiotik : oral atau intra vena
- Pertimbangkan teofilin oral atau intra vena (masih kontroversial)
- Pertimbangkan ventilator mekanik invasif

Pada keadaan berat seperti ancaman gagal napas akut, kelainan asam basa berat atau perburukan status mental, maka pemasangan ventilator mekanik invasif dapat dipertimbangkan.

Obat-obat Tambahan Lainnya

Tabel 7. Daftar Obat yang Umum Dipakai pada PPOK

Obat	Inhaler (µg)	Nebuliser (mg/ml)	Oral (mg)	Lama kerja (jam)
Antikolinergik				
Ipratropium brom	40 – 80 (MDI)	0,25-0,5		6-8
Tiotropium	18 (DPI)			24
β_2-agonis				
Fenoterol	100-200 (MDI)	0,5 – 2,0		4 – 6
Salbutamol	100-200 (MDI & DPI)	2,5 – 5,0	2 - 4	4 - 6
Terbutalin	250 – 500 (DPI)	5 - 10	2,5 - 5	4 - 6
Procaterol	10		0,25 – 0,5	6 - 8
Formoterol	12 – 24 (MDI & DPI)			12
Salmeterol	50 – 100 (MDI & DPI)			12
Metilxantin				
Aminofilin			200	4 - 6
Teofilin SR			100 - 400	12 - 24
Glukokortikosteroid Sistemik				
Prednison			5 – 60 (pil)	
Metilprednisolon	10 – 2000 mg		4, 8, 16 (pil)	
Obat	Inhaler (µg)	Nebulizer (mg/ml)	Oral (mg)	Lama kerja (jam)
Glukokortikosteroid Inhaler				
Beklometason	100, 250, 400 (MDI & DPI)	0,2 – 0,4		
Budesonide	100, 200, 400 (DPI)	0,2 ; 0,25 ; 0,5		
Flutikasone	50 – 500 (MDI & DPI)			
Triamsinolon	100 (MDI)	40		
Kombinasi β_2 agonis (*short-acting*) dengan antikolinergik dalam satu inhaler				
Fenoterol/ Ipratropium	200/80 (MDI)	1,25 / 0,5		6 - 8
Salbutamol/ Ipratropium	75/15 (MDI)	0,75 / 4,5		6 - 8
Kombinasi β_2 agonis (*long-acting*) dengan glukokortikosteroid dalam satu inhaler				
Formoterol/ Budesonide	4,5/80,160(DPI) (9/320) (DPI)			
Salmeterol/ Flutikasone	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)			

MDI : *metered dose inhaler* ; DPI : *dry powder inhaler* ; SR : *slow release*

- α1 antitripsin : diberikan pada pasien emphisema muda, bila terdapat defisinsi zat ini. Obat ini agak mahal dan belum banyak tersedia di beberapa negara.
- Mukolitik: secara keseluruhan pemberian mukolitik pada pasien dengan sputum kental hanya memberi sedikit keuntungan, terutama pada keadaan akut eksaserbasi, sehingga jarang dipakai secara rutin.
- Antioksidan: hanya bermanfaat pada keadaan akut eksaserbasi dan tidak dipakai pada penggunaan secara rutin.
- Imunoregulator : terdapat penelitian yang menyatakan bahwa obat-obat ini dapat menurunkan beratnya akut eksaserbasi.Penggunaan secara rutin belum dianjurkan.
- Antitusif dan narkotik : penggunaan secara rutin merupakan kontra indikasi.

Stop Merokok

Menghentikan kebiasaan merokok pada pasien PPOK sebenarnya merupakan usaha yang mudah dan ekonomis dalam rangka mengurangi progresivitas penyakit. Bila pasien dapat berhenti merokok maka progresivitas penurunan FEV1-nya dapat diperkecil. Pasien PPOK yang merokok akan mengalami penurunan FEV1 > 50 ml per tahun (pada orang normal yang tidak merokok, penurunan FEV1 hanya 18 ml per tahun). Bila pasien dapat menghentikan merokok, maka penurunan FEV1 yang drastis ini dapat dicegah seperti penurunan normal orang yang tidak merokok.

Strategi yang dianjurkan oleh *Public Health Service Report* USA adalah :

- *Ask*: lakukan identifikasi perokok pada setiap kunjungan
- *Advice*: terangkan tentang keburukan/dampak merokok sehingga pasien didesak mau berhenti merokok
- *Assess*: yakinkan pasien untuk berhenti merokok
- *Assist*: bantu pasien dalam program berhenti merokok
- *Arrange*: jadwalkan kontak usaha berikutnya yang lebih intensif, bila usaha pertama masih belum memuaskan

Beberapa usaha untuk berhenti merokok seperti: pemakaian nikotin *gum, patch, spray/inhaler*, obat-obat klonidin, bupropion tidak ada salahnya untuk dicoba.

INTUBASI ENDOTRAKEA DAN TRAKEOSTOMI [1]

Intubasi Endotrakea

Caranya:

- Pilih laringoskop yang ukurannya sesuai dengan besar pasien. Pada anak besar dan dewasa lebih mudah menggunakan laringoskop berdaun lengkung.
- Mulut dibuka dengan jari-jari tangan kanan, tangan kiri memegang laringoskop kemudian ujung daun laringoskop dimasukkan di atas lidah pada sudut mulut sebelah kanan.
- Daun laringoskop didorong ke dalam mulut ke arah orofaring sambil menggeser lidah ke sebelah kiri ruang mulut.
- Rahang bawah didorong ke bawah dengan menarik laringoskop sesuai dengan sumbu pegangnya, sehingga terlihat epiglottis.
- Apabila digunakan laringoskop berdaun lengkung, ujung daun diletakkan di sebelah atas epiglottis dan epiglots diangkat secara tak langsung dengan menarik frenulum glosoepiglotika. Tampaklah pita suara dan lubang tenggorok.
- Dengan tangan kanan masukkan pipa endotrakheal (ukuran sesuai dengan pasien) ke dalam laring. Untuk orang dewasa dan anak usia di atas 6 tahun, gunakan pipa endotrakheal dengan balon (*cuff*) yang besar dan lunak serta bertekanan rendah. Pengisian balon jangan berlebihan, karena dapat menyebabkan nekrosis mukosa trakea.

Trakeostomi

Caranya :

1). Posisi pasien tidur telentang dengan kantong pasir di bawah bahu untuk membantu mengekstensikan leher. Dagu harus difiksasi tepat pada garis tengah; 2). Desinfeksi daerah operasi; 3). Lakukan anestesi lokal infiltrasi, dapat juga tanpa anestesi terutama pada kasus yang sangat darurat; 4). Lakukan insisi di daerah segitiga yang bebas dari pembuluh darah, dengan batas-batas, krania : kartilago krikoidea, lateral: m. sternokleido-mastoideus, kaudal : fosa supra sternal; 5). Insisi dapat dilakukan secara tranversal atau vertikal. Insisi tranversal memberikan hasil kosmetik yang lebih baik, tetapi insisi vertikal memberikan pemaparan yang lebih baik dan perdarahan yang lebih sedikit; 6). Insisi vertikal di garis media mulai tepi bawah kartilago krikoid sampai fosa supra sternal. (Gambar 6, 7). Insisi diper dalam sampai ke permukaan trakea. Jangan terlalu banyak memotong pembuluh darah. Oleh karena itu bekerjalah secara

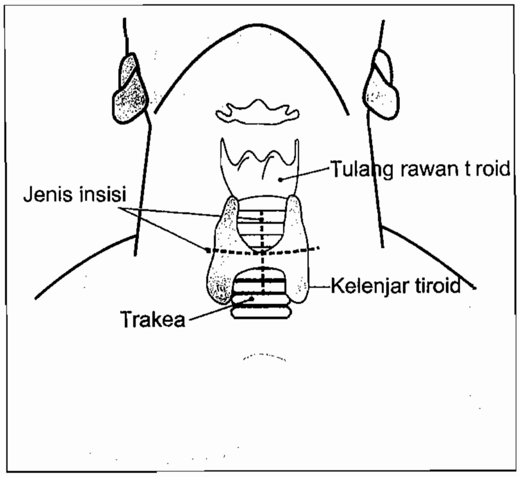
Tabel 8. Antibiotik yang Umumnya Dipakai pada PPOK Eksaserbasi Akut

Eksaserbasi Ringan sampai Sedang*	Eksaserbasi Sedang sampai Berat +
Lini pertama	Sepalosporin
Doksisislin (Vibramycin), 100 mg 2x/hari	Ceftriakson, 1 - 2 g IV / hari
Trimethoprim-sulfametoksazol, satu tablet 2 x / hari	Cefotaksim, 1 g IV tiap 8 - 12 jam
	Ceftazidime, 1 - 2 g IV tiap 8 - 12 jam
Amoksisilin-klavulanat	Penisilin antipseudomonal
Satu 500 mg/125 mg tablet 3 x sehari atau satu 875 mg/125 mg tablet 2 x sehari	Piperasillin-tazobaktam, 3.375 g IV tiap 6 jam Ticarcillin-clavulanate potassium, 3.1 g IV tiap 4 - 6 jam
Makrolides	Fluoroquinolones
Klarithromisin (Biaxin), 500 mg 2 x sehari	Levofloksasin, 500 mg IV 1 x / hari
Azitrommisin (Zithromaks), 500 mg pertama, selanjutnya 250 mg /hari	Gatifloksasin, 400 mg IV 1 x / hari
Fluoroquinolones	Aminoglikosid
Levofloksasin, 500 mg/hari	Tobramisin, 1 mg per kg IV tiap 8 - 12 jam, atau 5 mg per kg IV / hari
Gatifloksasin, 400 mg/hari	
Moksifloksasin, 400 mg/hari	

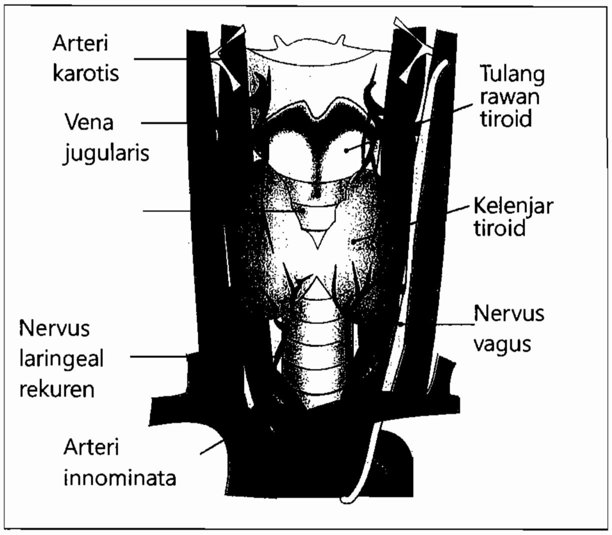
IV = Intraveana
* : Untuk antibiotik oral, lama pemberian umumnya 5 – 10 hari
+ : Obat umumnya dikombinasi untuk mendapatkan efek sinergi

tumpul untuk memisah-misahkan jaringan; 8). Kulit, jaringan sub kutan, dan *strap muscles* (sterno hioidea, dan sternotiroidea) diretraksi ke lateral untuk memaparkan ismus tiroid. Vena jugularis anterior dapat ditemukan, jika ada harus dipotong dan diikat. Ismus tiroid harus diretraksi ke atas atau ke bawah atau dipotong di antara dua ikatan, tergantung mana yang paling mudah dan memberikan pandangan terbaik. (Gambar 7, 9). Sebelum mengiris trakea sebaiknya dipungsi dulu dan jika yang keluar udara berarti trakea; 10). Cincin trakea yang sering dipotong adalah cincin trakea III/IV, selain itu dapat juga pada cincin V/VI (trakeostomi suprasternal) (Gambar 8); 10). Kanul trakea hendaknya dipilih dengan diameter dan bentuk yang sesuai, biasanya sebesar jari kelingking pasien, sebab kanul trakea yang tidak sesuai dapat merusak jaringan atau dinding trakea; 11). Sebelum kanul trakea dipasang, terlebih dahulu ditetesi dengan 1-2 tetes pantokain untuk mengurangi rangsangan pada mukosa trakea oleh gesekan kanul trakea; 12). Kanul trakea dimasukkan dari samping kiri pasien dan setelah ujungnya masuk kemudian diputar searah jarum jam. Setelah kanul trakea dipasang, obturator segera diangkat. Antara kanul dan luka iris diberi kasa yang telah diolesi salep steril (Gambar 9); 13). Luka insisi yang masih tersisa di atas dan di bawah kanul trakea ditutup dengan jahitan benang *catgut*, tetapi tidak perlu terlalu rapat untuk menghindari terjadinya emfisema sub akut; 14). Kanul trakea luar difiksasi dengan tali pita melingkar leher. Lubang kanul trakea ditutup dengan kasa tipis yang basah, untuk menghindari masuknya partikel-partikel kecil ke dalam trakea dan melembabkan udara pernapasan.

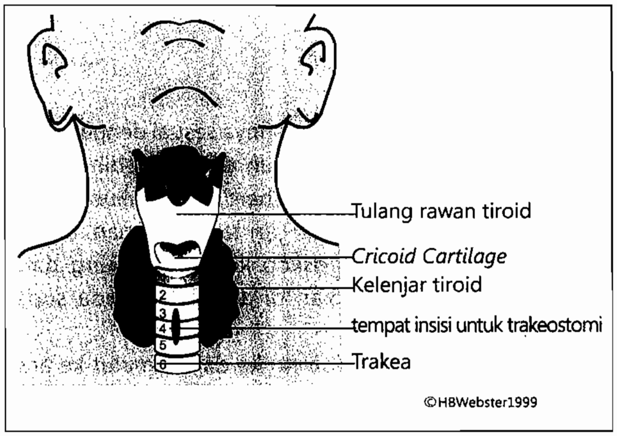
Gambar 5. Posisi intubasi pada pasien[1]


Jenis insisi
Tulang rawan tiroid
Kelenjar tiroid
Trakea

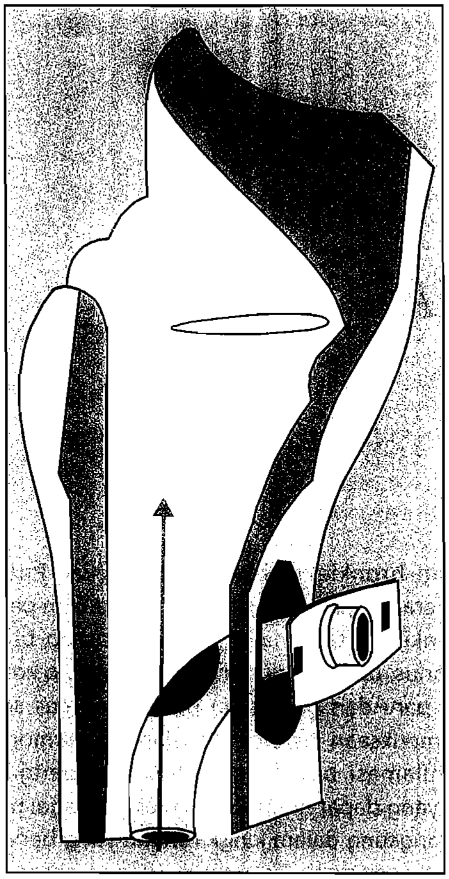
Gambar 6. Insisi vertikal di garis media mulai tepi bawah kartilago krikoid sampai fosa supra sternal [1].


Arteri karotis
Vena jugularis
Nervus laringeal rekuren
Arteri innominata
Tulang rawan tiroid
Kelenjar tiroid
Nervus vagus

Gambar 7. Organ-organ di sekitar insisi yang dilakukan[1]


Tulang rawan tiroid
Cricoid Cartilage
Kelenjar tiroid
tempat insisi untuk trakeostomi
Trakea
2
3
4
5
6
©HBWebster1999

Gambar 8. Cincin trakea yang sering dipotong adalah cincin trakea iii/iv, selain itu dapat juga pada cincin v/vi (trakeostomi suprasternal)[1]



Gambar 9. Penampang dari samping trakeostomi[1]

REFERENSI

Joynt, G.M., 1997. Acute upper airway obstruction *in* Teoh (ed) *Intensive Care Manual 4th Edition,* Butter Worth Heinnemann

Ernest, 2010. Central airway obstruction. Uptodate 18.2.

Marquette, C., 2005. Airway foreign bodies *in* Rose (ed) Up To date 13.1

Woods, C.R. 2009. Epiglotitis. Up to date 18.2

GINA (Global Initiative for Asthma), 2011. Pocket Guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years.

Rodrigo, G.J.; Rodrigo, C.; Hall, J.B., 2004. Acute asthma in Adult (A review). *CHEST* 2004; 125: 1081-1102

Welsh, D.A, Thomas, D.A. 2010. Obstructive Lung Disease. In Pulmonary Pathophysiology A Clinical Approach. Editors Juzar Ali et al. Lange.

Barnes , P.J. 2010. Asthma. In Harrison's Pulmonary and critical Care medicine. Editor Loscalzo J. Mc Graw Hill.

Camargo, C.A, Rowe, B.H, 2010. Asthma Exacerbations. In Asthma and COPD Basic mechanisms and Clinical Management. Edition second. Editor Barnes, PJ et al. Elsevier.

Irvin, C.G, 2010. Pulmonary Physiology. In In Asthma and COPD Basic mechanisms and Clinical Management. Edition second. Editor Barnes, PJ et al. Elsevier.

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), 2010. Pocket Guide to COPD diagnosis, management and prevention

Asril-Bahar, 2003. Penyakit Paru Obstruksi Kronik: Pedoman Penatalaksanaan Terbaru *dalam* Wiguno-Prodjosudjadi *et al.* Pertemuan Ilmiah Nasional I (PB PAPDI) 2003, Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit dalam FK-UI hal. 34-45.

Buist, S., 2004. Diagnosis and Management of COPD. Head Pulmonary and Critical Care Medicine, Oregon Health Sciences, University Portland, Oregon.

Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1992. Kerja sama Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI dengan Biro Pusat Statistik RI 1994.

Sutherland, E.P. & Cherniack, R.M., 2004. Current Consepts : Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2689-97.

Hunter, M.H. & King, D.E., 2001. COPD: Management of Acute Exacerbations and Chronic Stable Disease. *Am. Fam. Physician* 2001; 64: 603-12, 621-22

Murphy, A.C. & Steiner, M.C., 2004. COPD Pharmacological Management. *Hospital Pharmacist* 2004; 11: 367-372

Morgan, M.D.L. & Britton, J.R., 2003. Chronic Obstructive Pulmonary Disease.8 Non-pharmacological management of COPD. Thorax, 2003; 58: 453-457

205

PNEUMONIA

Zul Dahlan

PENDAHULUAN

Pada masa yang lalu pneumonia diklasifikasikan sebagai pneumonia tipikal yang disebabkan oleh *Str. pneumoniae* dan atipikal yang disebabkan kuman atipik seperti halnya *M. pneumoniae*. Kemudian ternyata manifestasi dari patogen lain seperti *H. influenzae, S. aureus* dar bakteri Gram negatif memberikan sindrom klinik yang identik dengan pneumonia oleh *Str. Pneumoniae,* dan bakteri lain dan virus dapat menimbulkan gambaran yang sama dengan pneumonia oleh *M. pneumoniae*. Sebaliknya *Legionella spp.* dan virus dapat memberikan gambaran pneumonia yang bervariasi luas. Karena itu istilah tersebut tidak lagi dipergunakan.

Pada perkembangannya pengelolaan pneumonia telah dikelompokkan pneumonia yang terjadi di rumah sakit–Pneumonia Nosokomial (PN) kepada kelompok pneumonia yang berhubungan dengan pemakaian ventilator (PBV) (*ventilator associated pneumonia*-VAP) dan yang didapat di pusat perawatan kesehatan (PPK) (*healthcare-associated pneumonia*-HCAP) (2005). Dengan demikian pneumonia saat ini dikenal 2 kelompok utama yaitu pneumonia di rumah perawatan (PN) dan Pneumonia Komunitas (PK) (2001) yang didapat di masyarakat. Di samping kedua bentuk utama ini terdapat pula pneumonia bentuk khusus yang masih sering dijumpai.

DEFINISI

Infeksi saluran napas bawah akut (ISNBA) menimbulkan angka kesakitan dan kematian yang tinggi serta kerugian produktivitas kerja. ISNBA dapat dijumpai dalam berbagai bentuk, tersering adalah dalam bentuk pneumonia. Pneumonia ini dapat terjadi secara primer atau merupakan tahap lanjutan manifestasi ISNBA lainnya misalnya sebagai perluasan bronkiektasis yang terinfeksi. Pneumonia adalah peradangan yang mengenai parenkim paru, distal dari bronkiolus terminalis yang mencakup bronkiolus respiratorius, dan alveoli, serta menimbulkan konsolidasi jaringan paru dan gangguan pertukaran gas setempat. Pada pemeriksaan histologis terdapat pneumonitis atau reaksi inflamasi berupa alveolitis dan pengumpulan eksudat yang dapat ditimbulkan oleh berbagai penyebab dan berlangsung dalam jangka waktu yang bervariasi.

Istilah pneumonia lazim dipakai bila peradangan terjadi oleh proses infeksi akut yang merupakan penyebabnya yang tersering, sedangkan istilah pneumonitis sering dipakai untuk proses non infeksi. Bila proses infeksi teratasi, terjadi resolusi dan biasanya struktur paru normal kembali. Namun pada pneumonia nekrotikans yang disebabkan antara lain oleh *staphylococcus* atau kuman gram negatif terbentuk jaringan parut atau fibrosis. Diagnosis pneumonia harus didasarkan kepada pengertian patogenesis penyakit hingga diagnosis yang dibuat mencakup bentuk manifestasi, beratnya proses penyakit dan etiologi pneumonia. Cara ini akan mengarahkan dengan baik kepada terapi empiris dan pemilihan antibiotik yang paling sesuai terhadap mikroorganisme penyebabnya.

PK adalah pneumonia yang terjadi akibat infeksi diluar RS, sedangkan PN adalah pneumonia yang terjadi >48 jam atau lebih setelah dirawat di RS, baik di ruang rawat umum ataupun ICU tetapi tidak sedang memakai ventilator. PBV adalah pneumonia yang terjadi setelah 48- 72 jam atau lebih setelah intubasi tracheal. Pada PPK termasuk pasien yang dirawat oleh perawatan akut di RS selama 2 hari atau lebih dalam waktu 90 hari dari proses infeksi, tinggal dirumah perawatan *(nursing home atau long-term care facility)*, mendapat AB intravena, kemoterapi, atau perawatan luka dalam waktu 30 hari proses infeksi ataupun datang ke klinik RS atau klinik hemodialisa.

Di bawah ini disampaikan uraian pneumonia secara umum yang kemudian diikuti dengan uraian dari kedua kelompok pneumonia tersebut. Kemudian disampai uraian mengenai pneumonia bentuk khusus.

EPIDEMIOLOGI

Insidens

Penyakit saluran napas menjadi penyebab angka kematian dan kecacatan yang tinggi di seluruh dunia. Sekitar 80% dari seluruh kasus baru praktek umum berhubungan dengan infeksi saluran napas yang terjadi di masyarakat (PK) atau di dalam rumah sakit/ pusat perawatan (pneumonia nosokomial/PN atau pnuemonia di pusat perawaatan/PPP). Pneumonia yang merupakan bentuk infeksi saluran napas bawah akut di parenkim paru yang serius dijumpai sekitar 15-20%.

Kejadian PN di ICU lebih sering daripada PN di ruangan umum, yaitu dijumpai pada hampir 25% dari semua infeksi di ICU, dan 90% terjadi pada saat ventilasi mekanik. PBV didapat pada 9-27% dari pasien yang diintubasi. Risiko PBV tertinggi pada saat awal masuk ke ICU.

Pneumonia dapat terjadi pada orang normal tanpa kelainan imunitas yang jelas. Namun pada kebanyakan pasien dewasa yang menderita pneumonia didapati adanya satu atau lebih penyakit dasar yang mengganggu daya tahan tubuh.

Pneumonia semakin sering dijumpai pada orang orang lanjut usia (lansia) dan sering terjadi pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Juga dapat terjadi pada pasien dengan penyakit lain seperti diabetes mellitus (DM), payah jantung, penyakit arteri koroner, keganasan, insufisiensi renal, penyakit syaraf kronik, dan penyakit hati kronik. Faktor predisposisi lain antara lain berupa kebiasaan merokok, pasca infeksi virus, Diabetes melitus, keadaan imunodefisiensi, kelainan atau kelemahan struktur organ dada dan penurunan kesadaran. Juga adanya tindakan invasif seperti infus, intubasi, trakeostomi, atau pemasangan ventilator. Perlu diteliti faktor lingkungan khususnya tempat kediaman misalnya di rumah jompo, penggunaan antibiotik (AB) dan obat suntik IV, serta keadaan alkoholik yang meningkatkan kemungkinan terinfeksi kuman gram negatif.. Pasien-pasien PK juga dapat terinfeksi oleh berbagai jenis patogen yang baru.

Anamnesis epidemiologi haruslah mencakup keadaan lingkungan pasien, tempat yang dikunjungi dan kontak dengan orang atau binatang yang menderita penyakit yang serupa. Pneumonia diharapkan akan sembuh setelah terapi 2-3 minggu. Bila lebih lama perlu dicurigai adanya infeksi kronik oleh bakteri anaerob atau non bakteri seperti oleh jamur, mikobakterium atau parasit.

PATOGENESIS

Proses patogenesis pneumoni terkait dengan 3 faktor yaitu keadaan (imunitas) inang, mikroorganisme yang menyerang pasien dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain. Interaksi ini akan menentukan klasifikasi dan bentuk manifestasi dari pneumonia, berat ringannya penyakit, diagnosis empirik, rencana terapi secara empiris serta prognosis dari pasien.

Cara terjadinya penularan berkaitan dengan jenis kuman, misalnya infeksi melalui droplet sering disebabkan *Streptococcus pneumoniae*, melalui slang infus oleh *Staphylococcus* aureus sedangkan infeksi pada pemakaian ventilator oleh *P.aeruginosa* dan *Enterobacter.* Pada masa kini terlihat perubahan pola mikroorganisme penyebab ISNBA akibat adanya perubahan keadaan pasien seperti gangguan kekebalan dan penyakit kronik, polusi lingkungan, dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat yang menimbulkan perubahan karakteristik kuman. Dijumpai peningkatan patogenitas/jenis kuman akibat adanya berbagai mekanisme, terutama oleh *S. aureus, B. catarrhalis, H. influenzae dan Enterobacteriacae.* Juga oleh berbagai bakteri enterik gram negatif .

Patogenesis PK

Gambaran interaksi dari ketiga faktor tersebut tercermin pada kecendrungan terjadinya infeksi oleh kuman tertentu oleh faktor perubah (*modifying factor*), seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Faktor Perubah Yang Meningkatkan Risiko Infeksi oleh Patogen Tertentu pada Pneumonia Komunitas

Pneumokokkus yang resisten penisilin dan obat lain
- Usia > 65 tahun
- Pengobatan B-lactam dalam 3 bulan terakhir
- Alkoholisme
- Penyakit imunosupresif (termasuk terapi menggunakan kortikosteroid)
- Penyakit penyerta yang multipel
- Kontak pada klinik lansia

Patogen gram negatif
- Tinggal di rumah jompo
- Penyakit kardiopulmonal penyerta
- Penyakit penyerta yang jamak
- Baru selesai mendapatkan terapi antibiotika

Pseudomonas aeruginoasa
- Penyakit paru struktural (bronchiektasis)
- Terapi kortikosteroid (>10mg prednisone /hari)
- Terapi antibiotik spektrum luas > 7 hari pada bulan sebelumnya
- Malnutrisi

Patogenesis PN

Patogen yang sampai ke trakhea terutama berasal dari aspirasi bahan orofaring, kebocoran melalui mulut saluran endotrakheal, inhalasi, dan sumber bahan patogen yang mengalami kolonisasi di pipa endotrakeal. PN terjadi akibat proses infeksi bila patogen yang masuk saluran napas bagian bawah tersebut mengalami kolonisasi setelah dapat meliwati hambatan mekanisme pertahanan inang berupa daya tahan mekanik (epitel cilia dan mukus), humoral (antibodi dan komplemen) dan selular (lekosit polinuklir, makrofag, limfosit dan sitokinnya). Kolonisasi terjadi akibat adanya berbagai faktor inang dan terapi yang telah dilakukan yaitu adanya penyakit penyerta yang berat, tindakan bedah, pemberian antibiotik, obat-obatan lain dan tindakan invasif pada saluran pernapasan. Mekanisme lain adalah pasasi bakteri pencernaan ke paru, penyebaran hematogen, dan akibat tindakan intubasi.

Faktor risiko terjadinya PN dapat dikelompokkan atas 2 golongan yaitu yang tidak bisa dirubah yaitu berkaitan dengan inang (seks pria, penyakit paru kronik, atau gagal organ jamak), dan terkait tindakan yang diberikan (intubasi atau slang nasaogastrik). Pada faktor yang dapat dirubah dapat dilakukan upaya berupa mengontrol infeksi, disinfeksi dengan alkohol, pengawasan patogen resisten (*multidrug resistent* -MDR), penghentian dini pemakaian alat yang invasif, dan pengaturan tatacara pemakaian AB. Faktor risiko kritis adalah ventilasi mekanik > 48 jam, lamanya perawatan di ICU, skor APACHE, adanya ARDS (*acute respiratory distress syndrome*).

PN dan PBV onset dini terjadi dalam 4 hari pertama masuk RS, biasanya disebabkan oleh bakteri yang sensitif terhadap AB, kecuali bila telah pernah sebelumnya mendapat AB atau dirawat di RS dalam waktu 90 hari. PN dan PBV onset lanjut (hari ke 5 atau lebih) lebih mungkin disebabkan oleh patogen MDR yang berkaitan dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Faktor risiko terjadinya infeksi pada PBV dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Faktor Risiko Terinfeksi Patogen Multiresisten yang Menyebabkan Pn, Pbv, dan PBV

- Terapi dalam 90 hari sebelumnya
- Perawatan RS dalam 5 hari atau lebih
- Frekuensi tinggi kuman resistens AB di RS atau lingkungan pasien
- Faktor risiko PPK:
  - rawat di RS 2 hari atau lebih dalam 90 hari terakhir
  - berdiam di rumah jompo
  - terapi infus dirumah (termasuk antibiotika)
  - dialisis kronik dalam 30 hari
  - perawatan luka di rumah
  - anggota keluarga terinfksi patogenmultiresisten
- Penyakit imunosupresif +/- terapi

ETIOLOGI

Cara terjadinya penularan berkaitan pula dengan jenis kuman, misalnya infeksi melalui droplet sering disebabkan *Streptococcus pneumoniae*, melalui slang infus oleh *Staphylococcus* aureus sedangkan infeksi pada pemakaian ventilator oleh *P. aeruginosa* dan *Enterobacter*. Pada masa kini terjadi perubahan pola mikroorganisme penyebab ISNBA akibat adanya perubahan keadaan pasien seperti gangguan kekebalan dan penyakit kronik, polusi lingkungan, dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat hingga menimbulkan perubahan karakteristik kuman. Terjadilah peningkatan patogenitas/jenis kuman. terutama *S. aureus, B. catarrhalis, H. influenzae* dan *Enterobacteriacae* oleh adanya berbagai mekanisme. Juga dijumpai pada berbagai bakteri enterik gram negatif.

Etiologi pneumonia berbeda-beda pada berbagai tipe dari pneumonia, dan hal ini berdampak kepada obat yang akan diberikan. Mikroorganisme penyebab yang tersering adalah bakteri, yang jenisnya berbeda antar negara, antara satu daerah dengan daerah lain pada satu negara, di luar RS dan di dalam RS, antara RS besar/ tersier dengan RS yang lebih kecil. Karena itu perlu diketahui dengan baik pola kuman di suatu tempat. Indonesia belum mempunyai data mengenai pola kuman penyebab secara umum, karena itu meskipun pola kuman di luar negeri tidak sepenuhnya cocok dengan pola kuman di Indonesia, maka pedoman yang berdasarkan pola kuman diluar negeri dapat dipakai sebagai acuan secara umum.

Etiologi Pneumoni Komunitas

Diketahui berbagai patogen yang cendrung dijumpai pada faktor risiko tertentu misalnya *H. influenza* pada pasien perokok, patogen atipikal pada lansia, gram negatif pada pasien dari rumah jompo, dengan adanya PPOK, penyakit penyerta kardiopulmonal/ jamak, atau pasca terapi antibiotika spekrum luas. *Ps. Aeruginosa* pada pasien dengan bronkiektasis, terapi steroid (> 10 mg/ hari), malnutrisi dan imunosupresi dengan disertai lekopeni.

Pada PK rawat jalan jenis patogen tidak diketahui pada 40% kasus. Dilaporkan adanya *Str. Pneumoniae* pada 9-20%), *M. pneumoniae* (13-37%), *Chlamydia pneumoniae* (sp 17%).

Patogen pada PK rawat inap diluar ICU. Pada 20- 70% tidak diketahui penyebabnya. *Str. Pneumoniae* dijumpai pada 20-60%, *H. influenzae* (3-10%), dan oleh *S. aureus*, gram negatif enterik, *M. pneumoniae, C. pneumoniae Legionella* dan virus sebesar sp 10%. Kejadian infeksi kuman atipikal mencapai 40-60%. Infeksi patogen gram negatif bisa mencapai 10% terutama pada pasien dengan komorbiditas penyakit lain seperti disebut di atas. *Ps. Aeruginosa* dilaporkan sebesar 4%.

Patogen pada PK Rawat Inap di ICU. Sebanyak 10% dari PK dirawat di ICU, 50-60% tidak diketahui penyebabnya, sekitar 33% disebabkan *Str. pneumoniae*. Di samping patogen yang didapatkan pada pasien rawat inap non ICU, didapatkan peningkatan infeksi patogen Gram negatif. *Enterobacteriacae* dijumpai pada 20%, 10-20% di antaranya oleh *Ps. Aeruginosa* terutama pasien dengan bronkiektasis.

Pada rumah jompo lebih sering dijumpai *S. aureus* yang resisten methisilin (*Methycilline resistant S. aureus*-MRSA), bakteri Gram negatif, *M. tuberculosis* dan virus tertentu.(adenovirus, cyncytial virus (RSV) dan influenza.

Secara *in vitro* di negara barat dilaporkan adanya resisten pneumokokkus terhadap penisillin (*drug resistant Str. Pneumoniae*/ DRSP) sampai sebesar 40% kasus, yang biasanya disertai juga resisten terhadap sefalosporin, makrolid, doksisiklin, dan trimethoprim/ sulpametoksazol. Berbagai AB lain aktif terhadap DRSP ini yaitu fluoroquinolone antipneumokokus yang baru (seperti gatifloksasin, levofloksasin, atau moksifloksasin), juga ketolide, vankomisin atau linezolid. Patogen tertentu yang sering mengenai tiap kelompok di USA dan sekaligus terapinya dapat dilihat pada tabel 6. Penelitian PK rawat inap di Asia misalnya Indonesia atau Malaysia mendapatkan patogen yang bukan *Str. pneumoniae* sebagai penyebab tersering PK, antara lain *Kl. pneumoniae*.

Etiologi Kelompok Pneumonia Nosokomial

Etiologi tergantung pada 3 faktor yaitu: tingkat berat sakit, adanya risiko untuk jenis patogen tertentu, dan masa menjelang timbul onset pneumonia. Hal ini dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Faktor Risiko Utama untuk Patogen Tertentu Pada PN

Patogen	Faktor Risiko
Staphylococcus aureus Methicillin resisten *S. aureus*	Koma, cedera kepala,influenza, pemakaian obat IV, DM, gagal ginjal
Ps. aeruginosa	Pernah dapat antibiotik, ventilator > 2 hari Lama dirawat di ICU, terapi steroid/ antibiotik, Kelainaan struktur paru (bronkiektasis,kistik fibrosis), malnutrisi
Anaerob	Aspirasi, selesai operasi abdomen
Acinobachter spp.	Antibiotik sebelum onset pneumonia dan ventilasi mekanik

DIAGNOSIS

Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis dibuat dengan maksud pengarahan kepada pemberian terapi yaitu dengan cara mencakup bentuk dan luas penyakit, tingkat berat penyakit, dan perkiraan jenis kuman penyebab infeksi. Dugaan mikroorganisme penyebab infeksi akan mengarahkan kepada pemilihan terapi empiris antibiotik yang tepat (Tabel 6). Seringkali bentuk pneumonia mirip meskipun disebabkan oleh kuman yang berbeda. Diagnosis pneumonia didasarkan kepada riwayat penyakit yang lengkap, pemeriksaan fisis yang teliti dan pemeriksaan penunjang.

Anamnesis. Ditujukan untuk mengetahui kemungkinan kuman penyebab yang berhubungan dengan faktor infeksi. a. Evaluasi faktor pasien/predisposisi: PPOK (*H. influenzae*), penyakit kronik (kuman jamak), kejang/ tidak sadar (aspirasi Gram negatif, anaerob), penurunan imunitas (kuman Gram negatif), *Pneumocystic carinii*, CMV, *Legionella*, jamur, *Mycobacterium*), kecanduan obat bius (*Staphylococcus)*. b. Bedakan lokasi infeksi: PK (*Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae*), rumah jompo, PN (*Staphylococcus aureus)*, Gram negatif. c. Usia pasien: bayi (virus), muda (*M. pneumoniae*), dewasa (*S. pneumoniae*). d. Awitan: cepat, akut dengan *rusty coloured sputum* (*S. Pneumoniae)*; perlahan, dengan batuk, dahak sedikit (*M. pneumoniae*).

Pemeriksaan fisis. Presentasi bervariasi tergantung etiologi, usia dan keadaan klinis. Perhatikan gejala klinis yang mengarah pada tipe kuman penyebab/ patogenitas kuman dan tingkat berat penyakit: a). Awitan akut biasanya oleh kuman patogen seperti *S. pneumoniae. Streptococcus spp, Staphyloccus*. Pneumonia virus ditandai dengan mialgia, malaise, batuk kering dan nonproduktif; b). Awitan lebih insidious dan ringan pada orang tua/imunitas menurun akibat kuman yang kurang patogen/oportunistik, misalnya; *Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacteriaceae*, kuman anaerob, jamur; c). Tanda-tanda fisis pada tipe pneumonia klasik bisa didapatkan berupa demam, sesak napas, tanda-tanda konsolidasi paru (perkusi paru yang pekak, ronki nyaring, suara pernapasan bronkial). Bentuk klasik pada PK primer berupa bronkopneumonia, pneumonia lobaris atau pleuropneumonia. Gejala atau bentuk yang tidak khas dijumpai pada PK yang sekunder (didahului penyakit dasar paru) ataupun PN. Dapat diperoleh bentuk manifestasi lain infeksi paru seperti efusi pleura. pneumotoraks/hidropneumo toraks. Pada pasien PN atau dengan gangguan imun dapat dijumpai gangguan kesadaran oleh hipoksia; d). Warna, konsistensi dan jumlah sputum penting untuk diperhatikan

Pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan radiologis. Pola radiologis dapat berupa pneumonia alveolar dengan gambaran air bronkhogram (*airspace disease*) misalnya oleh *Streptococcus pneumoniae, bronkopneumonia (segmental disease)* oleh antara lain *staphylococcus*, virus atau mikoplasma; dan pneumonia interstisial (*interstitial disease*) oleh virus dan mikoplasma.

Distribusi infiltrat pada segmen apikal lobus bawah atau inferior lobus atas sugestif untuk kuman aspirasi.

Tetapi pada pasien yang tidak sadar, lokasi ini bisa di mana saja. Infiltrat di lobus atas sering ditimbulkan *Klebsiella spp*, tuberkulosis atau amiloidosis. Pada lobus bawah dapat terjadi infiltrat akibat *Staphylococcus* atau bakteriemia.

Bentuk lesi berupa kavitasi dengan *air-fluid* level sugestif untuk abses paru, infeksi anaerob, Gram negatif atau amiloidosis. Efusi pleura dengan pneumonia sering ditimbulkan *S. pneumoniae*. Dapat juga oleh kuman anaerob, *S. pyogenes, E. coli* dan *Staphylococcus* (pada anak). Kadang-kadang oleh *K. pneumoniae, P.pseudomallei.*

Pembentukan kista terdapat pada pneumonia nekrotikans/ supurativa, abses dan fibrosis akibat terjadinya nekrosis jaringan paru oleh kuman *S. aureus, K. pneumoniae* dan kuman-kuman anaerob (*Streptococcus anaerob, Bacteroides, Fusobacterium*). Ulangan foto perlu dilakukan untuk melihat kemungkinan adanya infeksi sekunder/tambahan, efusi pleura penyerta yang terinfeksi atau pembentukan abses. Pada pasien yang mengalami perbaikan klinis ulangan foto dada dapat ditunda karena resolusi pneumonia berlangsung 4-12 minggu.

Pemeriksaan laboratorium. Leukositosis umumnya menandai adanya infeksi bakteri; leukosit normal/rendah dapat disebabkan oleh infeksi virus/mikoplasma atau pada infeksi yang berat sehingga tidak terjadi respons leukosit, orang tua atau lemah. Leukopenia menunjukkan depresi imunitas, misalnya neutropenia pada infeksi kuman Gram negatif atau *S. aureus* pada pasien dengan keganasan dan gangguan kekebalan. Faal hati mungkin terganggu.

Pemeriksaan bakteriologis. Bahan berasal dari sputum, darah, aspirasi nasotrakeal/transtrakeal, aspirasi jarum transtorakal, torakosentesis, bronkoskopi, atau biopsi. Untuk tujuan terapi empiris dilakukan pemeriksaan apus Gram, Burri Gin, Quellung test dan Z. Nielsen. Kuman yang predominan pada sputum yang disertai PMN yang kemungkinan merupakan penyebab infeksi. Kultur kuman merupakan pemeriksaan utama pra terapi dan bermanfaat untuk evaluasi terapi selanjutnya.

Pemeriksaan khusus. Titer antibodi terhadap virus, legionella, dan mikoplasma. Nilai diagnostik bila titer tinggi atau ada kenaikan titer 4 kali. Analisis gas darah dilakukan untuk menilai tingkat hipoksia dan kebutuhan oksigen.

Pada pasien PN/PK yang dirawat nginap perlu diperiksakan analisa gas darah, dan kultur darah.

KLASIFIKASI

Klasifikasi pneumonia yang lazim dipakai adalah seperti terlihat pada tabel 4 yang didasarkan kepada faktor inang dan lingkungan. Klasifikasi ini membantu pelaksanaan terapi pneumonia secara empirik.

Tabel 4. Klasifikasi Pneumonia Berdasarkan Inang dan Lingkungan

Pneumonia komunitas	Sporadis atau endemik; muda atau orang tua
Pneumonia nosokomial	Didahului perawatan di RS
Pneumonia rekurens	Terjadi berulangkali, berdasarkan penyakit paru kronik
Pneumonia aspirasi	Alkoholik, usia tua
Pneumonia pada gangguan Imun	Pada pasien transplantasi, onkologi, AIDS

PNEUMONIA KOMUNITAS

Stratifikasi pada pneumonia komunitas. PORT *(Pneumonia Patient Outcome Research Team)* mengajukan faktor risiko berkaitan yang berkaitan dengan peningkatan angka mortalitas atau komplikasi yang dapat terjadi. Faktor risiko tersebut adalah: 1). Usia di atas 65 tahun 2). Adanya infeksi pada paru yang multilober/nekrotikans, pasca obstruktif, atau aspirasi; 3). penyakit penyerta seperti PPOK, bronkiektasis, keganansan, DM, gagal ginjal, kronik, gagal jantung, sirosis hepatik, penyakit serovaskular, alkoholik, malnutrisi, gangguan imun dan pasca spelektomi; 3). Manifestasi infeksi organ jamak atau komplikasi organ ekstrapulmoner; 4). Tanda fisik yang memprediksi mortalitas, peningkatan mobiditas, dan komplikasi, berupa: Respirasi >30x/menit; tekanan diastolik <60 atau sistolik <90 mmHg; nadi > 125x/m; suhu < 35^{0}C atau > 40^{0}C, bingung atau penurunan kesadaran; and bukti adanya infeksi ekstraparu. 4. Hasil laboratorium lekosit < 4.000 atau >30.000/mm3; PaO2 <60 mmHg atau PaCO2 >50 mmHg; kreatinin >1,2 mg% atau BUN >20 mg%; gambaran foto torak terlihat lesi lobus jamak, adanya rongga, perluasan yang cepat atau adanya efusi pleura; hematokrit <30% atau Hb < 9 gr%; adanya tanda sepsis atau disfungsi organ berupa asidosis metabolik atau koagulopati; pH arterial <7,35.

Indikasi perawatan di RS. Hal-hal di atas merupakan dasar untuk perawatan di rumah sakit. Pasien berindikasi dirawat di ICU menurut *American Thoracic Sociaty* adalah bila pasien PK sakit berat yaitu bila terdapat 1 dari 2 kreteria mayor, atau 2 dari 3 kreteria minor. Kreteria mayor adalah: kebutuhan akan ventilator dan syok septik, kreteria minor berupa tensi sistolik <90 mmHg, mengenai multilobar, PaO2/ FI O2 ratio >250. Kreteria rawat ICU dari *British Thoracic Society* adalah Frekuensi napas > 30/m, tensi diastolik <60 mmHg, BUN >19,1 mg/dl, dan adanya bingung (*confusion*).

Pasien dibagi atas 4 kelompok berdasarkan kepada tempat perawatan (rawat jalan, rawat inap, perawatan di unit intensif/ ICU); adanya penyakit penyerta kardiopulmonal - PKP (PPOK, payah jantung); adanya "faktor perubah" (*modifying factor-MF*) yaitu faktor risiko oleh pneumokokkus resisten, faktor risiko infeksi Gram negatif (termasuk di rumah perawatan rumah jompo), dan adanya faktor risiko *P.Aeruginosa*-RPA (terutama pada rawat di ICU). Pada cara pendekatan stratifikasi ini tempat terapi merupakan refleksi dari beratnya sakit dengan keharusan rawat inap dan rawat ICU ditentukan berdasarkan kreteria tertentu. Secara garis besar pasien dibagi atas Rawat jalan dan rawat inap. Rawat inap dibagi atas a). Sakit berat sampai sedang, dengan atau tanpa risiko PKP atau "faktor perubah" dan b). Sakit berat, dengan atau tanpa disertai risiko *P. Aeruginosa*.

Stratifikasi berdasarkan faktor-faktor tersebut 4 kelompok pasien didefinisikan sebagai berikut:

Kelompok I.	Rawat Jalan yang tidak disertai riwayat penyakit kardiopulmonal ataupun "faktor perubah"
Kelompok II.	Rawat Jalan yang disertai riwayat penyakit kardipulmonal dan/atau "faktor perubah" (faktor untuk DRSP atau bakteri Gram negatif
Kelompok III.	Rawat Inap RS non ICU, yang disertai a.riwayat penyakit kardipulmonal dan/atau "faktor perubah" (termasuk asaldari rumah jompo)
Kelompok IV.	Rawat di ICU yang: a. tidak disertai risiko *Ps.Aeruginosa*- RPA, b. disertai risiko *Ps.Aeruginosa*- RPA

Untuk tiap kelompok diidentifikasi jenis patogen secara bertingkat yang paling sering menjadi penyebab pneumonia. Patogen penyebab pada rumah jompo lebih sering disebabkan oleh patogen seperti disebutkan pada uraian etiologi.

PNEUMONIA NOSOKOMIAL

Kreteria pneumonia nosokomial. Mengingat gambaran PN yang tidak khas dan berbeda dari PK, maka untuk diagnosis PN digunakan kriteria diagnosis PN yang diajukan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), USA, seperti terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. Kriteria Diagnosis Pneumonia Nosokomial Menurut CDC

1. Ronki atau dullness pada perkusi torak. Ditambah salah satu:
   a. Onset baru sputum purulen atau perubahan karakteristiknya
   b. Isolasi kuman dari isolasi kuman dari bahan yang didapat dari aspirasi transtrakeal, biopsi atau sapuan bronkus
2. Gambaran radiologis berupa infiltrat baru yang progresif, konsolidasi, kavitasi, atau efusi pleura. dan salah satu dari a, b, atau c diatas
   a. Isolasi virus atau deteksi antigen virus dari sekret respirasi.
   b. Titer antibodi tunggal yang diagnostik (IgM), atau peningkatan 4x titer IgG dari kuman
   c. Bukti histopatologis pneumonia
3. Pasien sama atau < 12 tahun dengan 2 dari gejala- gejala berikut: apnea, takipnea, bradikardia, *wheezing*, ronki, atau batuk, disertai salah satu dari:
   a. Peningkatan produksi sekresi respirasi atau salah satu dari kriteria no. 2 di atas.
4. Pasien sama atau <12 tahun yang menunjukkan infiltrat baru atau ogresif, kavitasi, konsolidasi atau efusi pleura pada foto torak. Ditambah salah satu dari kriteria No.3 di atas.

PENATALAKSANAAN

Pneumonia Komunitas

Indikasi Perawatan

Antibiotik empirik. Pasien pada awalnya diberikan terapi empirik yang ditujukan pada patogen yang paling mungkin menjadi penyebab seperti tercantum pada bagan 1. Bila telah ada hasil kultur dilakukan penyesuaian obat. Di luar negeri terhadap semua pasien dianjurkan kemungkinan terapi patogen atipik yang berdasarkan faktor risikonya disertai/tanpa AB lain. Pada pasien rawat inap AB harus diberikan dalam 8 jam pertama di rawat di RS. Stratifikasi kelompok ini menjadi dasar dari pengarahan pemberian terapi pada PK. (Tabel 6).

Pada prinsipnya terapi utama pneumonia adalah pemberian antibiotik (AB) tertentu terhadap kuman tertentu pada sesuatu tipe dari ISNBA baik pneumonia ataupun bentuk lain, dan AB ini dimaksudkan sebagai terapi kausal terhadap kuman penyebab temaksud. Berdasarkan perbedaan tempat perawatan (rawat jalan, rawat ruang umum dan di ruang intensif), adanya penyakit kardiopulmoner dan "faktor perubah" (*modifying factor*) maka PK terbagi atas 4 grup dengan kuman penyebab yang berbeda. Pada tabel 6 terlihat grup-grup termaksud dan antibiotika yang dianjurkan untuk diberikan.

Faktor- faktor yang Dipertimbangkan pada Pemilihan AB:

Faktor Pasien. Yaitu urgensi/cara pemberian obat berdasarkan tingkat berat sakit ISNBA dan keadaan umum/kesadaran, mekanisme imunologis, umur, defisiensi genetik/organ, kehamilan, alergi. Pasien berobat jalan dapat diberikan obat oral, pasien sakit berat diberikan obat intravena

Faktor Antibiotik. Tidak mungkin mendapatkan 1 jenis

Tabel 6. Stratifikasi untuk Terapi

Kelompok/ Ruang Rawat	PKP	FP	RPA	Patogen													Terapi
				Str pn	M pn	V Res	C pn	Inf G	L eg	S au	H inf	Gr (-)	An ae	M cat	H inf	My tb	
1. Rawat Jalan	-	-	-	+	+	+	+	+/-	-	-	+/-1)	-	-	+/-	+/-	+/-	Makrolid baru **atau** doaksisiklin
2. II. Rawat Jalan	+	+/-	+/-	+/ DRSP	+	+/-	+	+	+/-	+3)	+	+2)	+/-	+/-	+/-	+/-	Laktam (sefuroksim, amoksisilin dosis tinggi, amoksisilin-klafualanat; **atau** seftriakson iv diteruskan sefodoksim po); ditambah makrolid baru. **Atau** Fluoroquinolon saja
IIIa.Rawat Inap RS	+/-	+/-	-	+	+	-	+	+	+	+3)	+	+	+	+	+	+/-2)	Laktam IV (sefotaksim, ampi/sulbaktam, eftriakson); Ditambah makrolid IV/po; **atau**
IIIb.Rawat Inap RS	-	-	-	+	+	-	+		+/-	+3)	+	-	-	-	+	+/-	Azitromisin IV atau doksisiklin dan laktam. **Atau** fluoroquinolon saja
IV.Rawat ICU: a.	+	+	-	+	+	-	+/-	+/+,'-	+	+3)	+	+	-	-	+		Laktam antipseudomonas IV; ditambah: siprofloksasin iv; ***Atau*** laktam IV ditambah aminoglikosida ditambah salahsatu azitromisin IV atau siprofloksasin iv
	+	+	+	+	+	-	+/-		+		+	+	-	-	+		

Keterangan:
RJ: rawat jalan. RI: rawat inap. RICU rawat ICU.
PKP: penyakit kardiopulmonal. FP: faktor perubah. RPA: risiko *Ps. Aeruginosa*
Str. Pn: *Str. Pneumoniae.* M. pn: *M. Pneumoniae.* Ch. pn: *C. pneumoniae. Inf. G:* infeksi jamak. V Res: Virus respirasi. H infl.: *H. influenzae.* Gr (-): Gram (-). An.ae: anaerob. M. cat. : *M. catarrhalis.* Leg: *Legionella.* Mtb:*M. tuberculosis*
1).pada perokok. 2)rumah jompo: *E. coli, Klebsiella spp.* 3) pada PK berat dgn pasca influenza, DM, gagal ginjal

antibiotik yang ampuh untuk semua jenis kuman. Karena itu penting dipahami berbagai aspek tentang AB untuk efisiensi pemakaian AB. Secara praktis dipilih AB yang ampuh dan secara empirik telah terbukti merupakan obat pilihan utama dalam mengatasi kuman penyebab yang paling mungkin pada pneumonia atau bentuk lain ISNBA berdasarkan data antibiogram mikrobiologi dalam 6-12 bulan terakhir. Efektivitas AB tergantung kepada kepekaan kuman terhadap AB ini, penetrasinya ke tempat lesi infeksi, toksisitas, Interaksi dengan obat lain dan reaksi pasien misalnya alergi atau intoleransi.

Faktor Farmakologis. Farmakokinetik AB mempertimbangkan proses bakterisidal dengan Kadar Hambat Minimal (MIC) yang sama dengan Kadar Bakterisidal Minimal (KBM), dan bakteriostatik dengan KBM yang jauh lebih tinggi daripada KHM. Untuk mencapai efektivitas optimal, obat yang tergolong mempunyai sifat *dose dependent* (misalnya sefalosporin) perlu diberikan dalam 3-4 pemberian/hari sedangkan golongan *concentration dependent* (misalnya aminoglikosida, kuinolon) cukup 1-2 kali sehari namun dengan dosis yang lebih besar. Farmakodinamik menilai kemampuan AB untuk melakukan penetrasi ke lokasi infeksi di jaringan dan keampuhannya AB hingga obat ini ampuh untuk dipakai terhadap patogen penyebab. Obat dengan kadar intraselular yang tinggi seperti makrolid akan lebih efektif dalam membunuh kuman intraselular. AB dengan C_{max}/MIC Rasio >8- 10, atau AUC: MIC Ratio yang semakin >25 semakin efektif dan bila AUC: MIC Ratio di atas 100, akan dapat menekan terjadinya perkembangan resistensi patogen. Hal ini penting terutama pada pengobatan pasien dengan imunokompromais.

Cara Pemilihan AB

Pilihan AB dapat berupa: a. AB tunggal. Dipilih yang paling cocok diberikan pada pasien PK yang asalnya sehat dan gambaran klinisnya sugestif disebabkan oleh tipe kuman tertentu yang sensitif; b. Kombinasi AB. Diberikan dengan maksud untuk mencakup spektrum kuman-kuman yang dicurigai, untuk meningkatkan aktivitas spektrum, dan pada infeksi jamak. Bila perlu diusahakan pula perbaikan penetrasi obat, misalnya drainase sputum pada bronkiektasis terinfeksi. Bila telah didapat hasil kultur dan tes kepekaan maka hasil ini dapat dijadikan pertimbangan untuk memberikan AB yang lebih terarah atau monoterapi.

Dalam rangka pemberian terapi PK dimasukkan stratifikasi atas 4 kelompok berdasarkan kepada tempat perawatan (rawat jalan, rawat inap biasa atau ICU), adanya penyakit penyerta kardiopulmonal (PPOK penyakit jantung kongestif), dan berdasarkan "faktor perubah" (*modifying factor*) yang mencakup adanya faktor risiko terhadap pneumokokkus resisten, infeksi patogen gram negatif dan infeksi *Ps. aeruginosa*. Kelompok I. Pasien berobat jalan tanpa riwayat penyakit jantung paru dan tanpa adanya " faktor perubah" (faktor risiko untuk Str. Pneumonia resisten AB. Atau Gram negatif. Kelompok II.Pasien berobat jalan dengan penyakit jantung paru, dengan/tanpa "faktor perubah". Kelompok IIIa. Pasien rawat RS diluar ICU, yang menderita penyakit jantung-paru dan/atau faktor "perubah".RS. Kelompok IIIb. Pasien tidak disertai penyakit jantung paru atau faktor perubah lainnya. IV. Pasien dirawat di ICU a. tanpa risiko untuk *Ps. Aeruginosa* dan b. dengasn risiko terhadap Ps. Aeruginінoca. Pada pendekatan stratifikasi ini acuan terapi adalah cerminan dari beratnya sakit, indikasi rawat inap atau rawat di ICU. **(lihat tabel 2)**. Pada prinsipnya sistim ini menunjukkan patogen yang umum dijumpai secara berurutan. Kelompok I. Pasien Rawat jalan tanpa riwayat penyakit kardiopulmonal dan 'faktor perubah'.

AB yang diberikan adalah AB dengan spektrum luas, yang kemudian sesuai hasil kultur dirubah menjadi AB spektrum sempit. Lama pemberian terapi ditentukan berdasarkan adanya penyakit penyerta dan/atau bakteriemi, beratnya penyakit pada onset terapi dan perjalanan penyakit pasien. Umumnya terapi diberikan selama 7- 10 hari. Untuk infeksi *M. pneumoniae* dan *C. pneumoniae* selama 10- 14 hari, sedangkan pada pasien dengan terapi steroid jangka panjang selama 14 hari atau lebih.

Pada terapi PK rawat inap, proses perbaikan akan terlihat 3 tahap yaitu tahap 1. pada saat pemberian AB IV selama 3 hari akan terlihat pasien stabil secara klinik; kemudian terlihat perbaikan keluhan dan tanda fisik serta nilai laboratorium. Pada fase ke 3 terlihat penyembuhan dan resolusi penyakit. Keterlambatan perbaikan klinik dapat disebabkan patogen yang resisten atau bakteriemi. Di samping itu faktor inang berupa usia tua, penyakit penyerta jamak atau progresifitas penyakit. Dapat pula disebabkan oleh alkoholik, pneumonia multilober, atau empiema. Bila keadaan klinik membaik dengan berkurangnya batuk, afebril dalam 2 x 8 jam berturutan, lekositosis menurun dan fungsi saluran cerna membaik, maka dilakukan alih terapi ke AB per oral yang dianggap cocok dengan patogen penyebabnya. Kepulangan pasien dari rawat inap tergantung juga kepada kondisi pasien dan adanya penyakit penyerta.

Bila belum ada respons yang baik dalam 72 jam (terjadi pada 10% pasien), lakukan evaluasi terhadap adanya kemungkinan patogen yang resisten, komplikasi atau penyakitnya bukan pneumonia. Reevaluasi ditujukan kepada faktor predisposisi dari terjadinya infeksi.

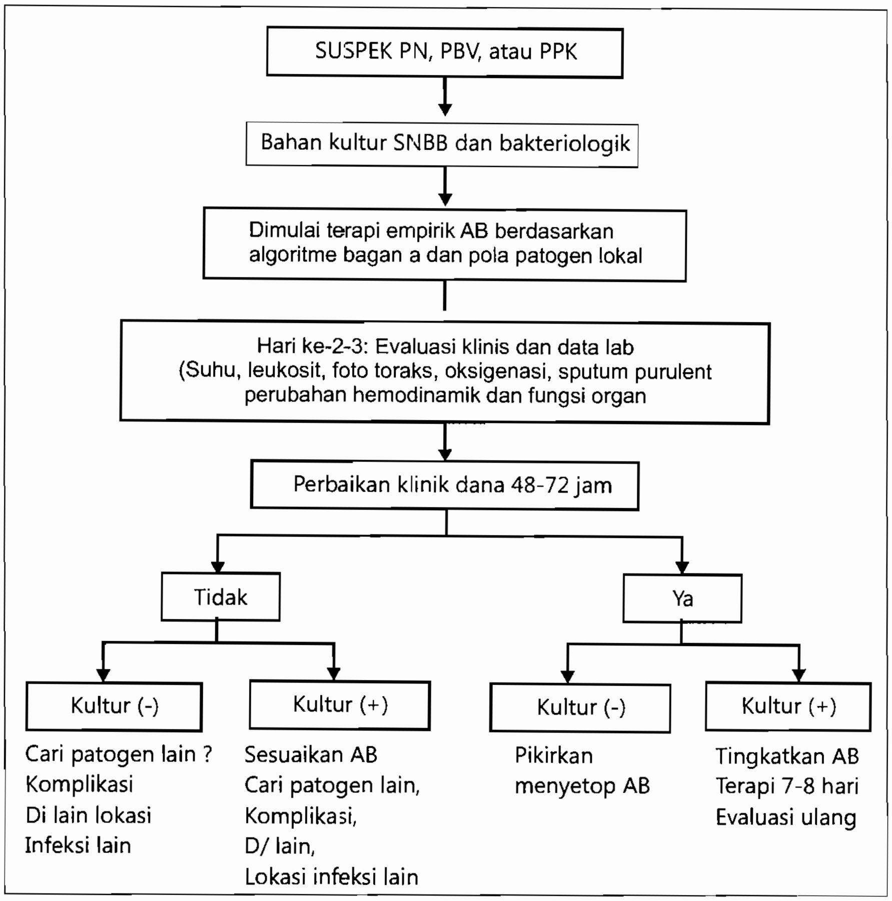
Telah diketahui bahwa kuman penyebab berbeda pada pneumonia komunitas dengan pneumonia nosokomial, dan antara satu kasus dengan kasus lainnya. Dengan demikian tidak ada patokan tetap dalam pemilihan jenis AB. Berdasarkan pengetahuan dan perkiraan jenis kuman penyebab tingkat berat sakit PK atau PN dapat dipilih terapi awal jenis AB, yang kemudian diikuti pemberian AB lanjutan dengan mempertimbangkan hasil bakteriologi dan respons klinis.

Ketentuan untuk memberikan makrolid pada pasien PK berat di daerah Asia perlu diteliti lebih lanjut. Penelitian di Malaysia terhadap pasien PK yang diberikan makrolid dan tidak diberikan makrolid tidak didapat perbedaan manfaat yang bermakna khususnya mengenai mortalitas, penggunaan venltilator, ataupun lamanya rawat inap. Hal ini berkaitan dengan perbedaan jenis dan kepekaan patogen penyebab PK.

Pneumonia Nosokomial

Strategi terapi pada PN berdasarkan keadaan klinik dan bakteriologik pasien seperti tercantum pada **gambar 1.** Berdasarkan pertimbangan ada/tidak adanya onset lambat ≥ 5 hari dan adanya faktor risiko patogen MDR, diberikan terapi empirik awal dengan terapi AB spektrum terbatas (Tabel 7), atau spektrum luas AB untuk patogen MDR (Tabel 8). Dosis untuk dapat dilihat pada tabel 9. Terapi segera diberikan karena keterlambatan terapi dapat mengakibatkan peningkatan mortalitas. Pasien diberikan terapi empirik didasarkan kepada risiko infeksi MDR dan gram negatif dalam bentuk kombinasi, dan monoterapi bila tidak ada risiko MDR. Hal ini untuk mencegah terjadinya resistensi patogen pada saat terapi terhadap *P. Aeruginosa,* dan pada saat memberikan sefalosporin gen ke-3 terhadap Enterobakter. Diberikan terapi jangka pendek dalam 7 hari bila didapat respons yang baik, dan penyebabnya bukan *P. Aeruginosa.*

Pada umumnya spektrum aktivitas AB apapun tidak mencakup semua kuman penting yang biasa menjadi penyebab PN, kecuali sefpirom dan karbapenem. Sefpirom merupakan sefalosporin generasi ke-4 yang spektrumnya mencakup sebagian besar kuman penyebab infeksi nosokomial di ruangan umum/ICU termasuk *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus coagulase* negatif. Seperti halnya sefalosporin lain dan karbapenern, sefpirom kurang aktif terhadap *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA). Untuk MRSA yang


SUSPEK PN, PBV, atau PPK
Bahan kultur SNBB dan bakteriologik
Dimulai terapi empirik AB berdasarkan algoritme bagan a dan pola patogen lokal
Hari ke-2-3: Evaluasi klinis dan data lab (Suhu, leukosit, foto toraks, oksigenasi, sputum purulent perubahan hemodinamik dan fungsi organ
Perbaikan klinik dana 48-72 jam
Tidak
Ya
Kultur (-)
Kultur (+)
Kultur (-)
Kultur (+)
Cari patogen lain ?
Komplikasi
Di lain lokasi
Infeksi lain
Sesuaikan AB
Cari patogen lain,
Komplikasi,
D/ lain,
Lokasi infeksi lain
Pikirkan
menyetop AB
Tingkatkan AB
Terapi 7-8 hari
Evaluasi ulang

Gambar 1. Strategi tatalaksana suspek PN, PBV, ATAU PPK

Tabel 7. Terapi Empiris Antibiotik Awal untuk Pneumonia Nosokomial atau Pneumonia Berhubungan dengan Ventilator yang Tidak Disertai Faktor Risiko untuk Patogen Resisten Jamak, Onset Dini pada Semua Tingkat Berat Sakit

Patogen Potensial	Antibiotika yang Disarankan
S. pneumoniae	Seftriakson
H. influenzae	Atau
Gram (-) sensitif antibiotik :	Levofloksasin, moksifloksasin
Escherichia coli	atau Ciprofloksasin
• *K. pneumoniae*	Atau
• *Enterobacter spp.*	Ampisilin/sulbaktam
• Serratia marcescens	Atau
	Ertapenem

Catatan: Karena *S. pneumoniae* yang resisten penisilin semakin sering terjadi maka Levofloksasin, moksifloksasin lebih dianjurkan

diperkirakan terjadi pada 20% dari infeksi *Staphylococcus* dapat dipergunakan vankomisin atau linezolid.

Pada PN dengan imunitas yang normal terapi AB biasanya diberikan selama 2 minggu, dapat diperpanjang bila terdapat gangguan daya tahan tubuh. Pasien ini biasanya menyelesaikan terapi AB parenteral di RS dan tidak ada kesempatan untuk dilakukan pengalihan obat (*switch therapy*) kepada bentuk oral.

Tabel 8. Terapi Empiris Antibiotik Awal untuk Pneumonia Nosokomial atau Pneumonia Berhubungan dengan Ventilator yang tidak Disertai Faktor Risiko Untuk Patogen Resisten Jamak, Onset Dini pada Semua Tingkat Berat Sakit

Suspek Patogen	Antibiotika yang Disarankan
Patogen seperti di Tabel b dan	Sefaloseporin antipseudomonas (cefeime, ceftazidime)
Patogen Resisten AB jamak:	Atau
	Carbepenem antipseudomonas (imipenem atau meropenem)
Ps. aeruginosa	
K. pneumoniae	Atau
Acinobachter spp	ß- laktam/ß- laktamase inhobitor
Methicilin sensitif *aureus*	(piperasilin- tazobaktam)
Gram negatif sensitif antibiotik :	Plus
	Kuinolon antipseudomonas (Ciprofloaksasin atau levofloksasin)
Escherichia coli	
K. pneumoniae	
Enterobacter spp.	Atau
Proteus spp.	Aminoglikosida (amikasin, gentamisin, atau tobramisin)
Serratia marcescens	
methicillin resisten Staph. Aureus	Plus
	Linezolid atau vankomisin
Legionella (jika dicurigai)	makrolid (azithromisin) atau flyuoroqunolone

Catatan: Karena *S. pneumoniae* yang resisten penisilin semakin sering terjadi maka Levofloksasin, moksifloksasin lebih dianjurkan

Tabel 9. Dosis Intravena Awal Antibiotika untuk Empirik Terapi pada Pneumonia Nosokomial, Pneumonia yang Berhubungan dengan Ventilator, dan Pneumonia pada Perawatan Kesehatan pada Pasien Onset Lanjut atau dengan Faktor Risiko Patogen Resisten Antibiotika Jamak

Suspek Patogen	Antibiotik yang Disarankan
Sefaloseforin antipseudomonas	
Cefepime	1-2 gram tiap 8- 12 jam
Ceftazidime	2 gram tiap 8 jam
Carbapenem:	
Imipenem	0,5 gram tiap 6 jam atau 1 gram tiap 12 jam
Meropenem	1 gram tiap 8 jam
B laktam/ B laktamase inhibitor :	
Pipreasilin- tazobaktam	4,5 gram tiap 6 jam
Aminoglikosida :	
Gentamisin	7 mg/kg/ hari
Toramisin	7 mg/kg/ hari
Amikasin	20 mg/kg/ hari
Kuinolon antipseudomonas	
Levofloksasin	750 mg/ hari
Ciprofloksasin	400 g/ 8 jam
Vancomisin	15 mg/ kg/ 12 jam
Linezolid	600 mg/ 12 jam

Dosis berdasarkan fungsi ginjal dan hati yang normal.

Modifikasi AB perlu dilakukan bila telah didapat hasil bakteriologik dari bahan sputum atau darah. Respons terhadap AB di evaluasi dalam 72 jam. Kegagalan terapi dapat disebabkan kesalahan diagnosis, kesalahan sangkaan patogen, atau komplikasi. Kesalahaan diagnosis karena terdapat penyakit lain berupa atelektasis, emboli paru, ARDS, penyakit dasar neoplasma. Patogen penyebab mungkin berupa MDR (bakteri, mikobakteri, virus, jamur) atau karena salah terapi misalnya dosis yang tak adekuat atau cara pemberian yang salah. Komplikasi yang mungkin terjadi misalnya empiema, abses paru, superinfeksi atau demam akibat obat (*drug fever*). Dapat juga karena faktor inang berupa berupa respons imun yang menurun, obstruksi saluran napas.

Bila telah ada hasil kultur, AB dimodifikasi bila didapatkan kuman yang resisten yang tidak tercakup dalam spektrum AB yang sedang diberikan, atau sebaliknya dipakai AB dengan spektrum yang lebih sempit atau lebih ringan bila *Ps. Aeruginosa* dan Asinobakter tidak ditemukan.

Meminimalkan Resistensi Patogen

Secara teoritis pemilihan AB berdasarkan farmakodinamik akan meningkatkan eradikasi kuman dan dengan demikian membatasi timbulnya resistensi patogen. Pencegahan resistensi AB berdasarkan tes DNA merupakan cara yang memberikan harapan.Di samping itu perlu dilaksanakan program penelitian dan pengawadan resistensi patogen terhadap AB.

Terapi suportif. 1). Terapi O_2 untuk mencapai PaO_2 80-100 mmHg atau saturasi 95-96% berdasarkan pemeriksaan analisis gas darah; 2). Humidifikasi dengan *nebulizer* untuk pengenceran dahak yang kental, dapat disertai *nebulizer* untuk pemberian bronkodilator bila terdapat bronkospasme; 3). Fisioterapi dada untuk pengeluaran dahak, khususnya anjuran untuk batuk dan napas dalam. Bila perlu dikerjakan *fish mouth breathing* untuk melancarkan ekspirasi dan pengeluaran CO_2. Posisi tidur setengah duduk untuk melancarkan pernapasan; 4). Pengaturan cairan. Keutuhan kapiler paru sering terganggu pada pneumonia, dan paru lebih sensitif terhadap pembebanan cairan terutama bila terdapat pneumonia bilateral. Pemberian cairan pada pasien harus diatur dengan baik, termasuk pada keadaan gangguan sirkulasi dan gagat ginjal. Overhidrasi untuk maksud mengencerkan dahak tidak diperkenankan; 5). Pemberian kortikosteroid pada fase sepsis berat perlu diberikan.Terapi ini tidak bermanfaat pada keadaan renjatan septik; 6). Pertimbangkan obat inotropik seperti dobutamin atau dopamin kadang-kadang diperlukan bila terdapat komplikasi gangguan sirkulasi atau gagal ginjal prerenal; 7). Ventilasi mekanis. Indikasi intubasi dan pemasangan ventilator pada pneumonia adalah: a). Hipoksemia persisten meskipun telah diberikan O_2 100% dengan menggunakan masker. Konsentrasi O_2 yang tinggi menyebabkan penurunan kompliens paru hingga tekanan inflasi meninggi. Dalam hal ini perlu dipergunakan PEEP untuk memperbaiki oksigenisasi dan menurunkan FiO_2 menjadi 50% atau lebih rendah; b). Gagal napas yang ditandai oleh peningkatan CO_2 didapat asidosis, henti napas, retensi sputum yang sulit diatasi secara konservatif. 8). Drainase empiema bila ada; 9). Bila terdapat gagal napas, diberikan nutrisi yang cukup kalori terutama didapatkan dari lemak (50%), hingga dapat dihindari produksi CO_2 yang berlebihan.

KOMPLIKASI

Dapat terjadi komplikasi pneumonia ekstrapulmoner, misalnya pada pneumonia pneumokokkus dengan bakteriemi dijumpai pada 10% kasus berupa meningitis, arthritis, endokarditis, perikarditis, peritonitis dan empiema. Terkadang dijumpai komplikasi ekstrapulmoner non infeksius bisa dijumpai yang memperlambat resolusi gambaran radiologi paru, antara lain gagal ginjal, gagal jantung, emboli paru atau infark paru, dan infark miokard akut. Dapat terjadi komplikasi lain berupa *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), gagal organ jamak, dan komplikasi lanjut berupa pneumonia nosokomial.

PENCEGAHAN

Pneumonia Komunitas

Di luar negeri dianjurkan pemberian vaksinasi influenza dan pneumokokus pada orang dengan risiko tinggi, dengan gangguan imunologis, penyakit berat termasuk penyakit paru kronik, hati, ginjal dan jantung. Di samping itu vaksinasi juga perlu diberikan untuk penghuni rumah jompo atau rumah penampungan panyakit kronik, dan usia di atas 65 tahun.

Pneumonia Nosokomial

Pencegahan PN ditujukan kepada upaya program pengawasan dan pengontrolan infeksi termasuk pendidikan staf pelaksana, pelaksanaan tehnik isolasi dan praktek pengontrolan infeksi. Pada pasien dengan gagal organ ganda,, skor APACHE yang tinggi dan penyakit dasar yang dapat berakibat fatal perlu diberikan terapi pencegahan. Terdapat berbagai faktor terjadinya PN. Dari berbagai risiko tersebut beberapa faktor penting tidak bisa dikoreksi. Beberapa faktor dapat dikoreksi untuk mengurangi terjadinya PN, yaitu antara lain dengan pembatasan pemakaian selang nasogastrik atau endotrakeal atau pemakaian obat sitoprotektif sebagai pengganti antagonis H2 dan antasid. (Tabel 10)

Tabel 10. Rekomendasi Dalam Pengelolaan Faktor Risiko yang Dapat Diubah

Faktor Inang
- Nutrisi adekuat, makanan enteral dengan slang nasaogastrik
- Reduksi/ penghentian terapi imunosupresif
- Cegah ekstubasi yang tidak direncanakan (tangan diikat, beri sedasi)
- Tempat tidur yang kinetik
- Spirometer incentif,napas dalam, kontrol rasa nyeri
- Mengobati penyakit dasar
- Menghindari penghambat histamin tipe 2 dan antasida

Faktor Alat
- Kurangi obat sedatif dan paralitik
- Hindari overdistensi lanbung
- Hindari intubasi dan reintubasi
- Pencabutan slang endotrakheal dan nasogastrik yang terencana
- Posisi ½ duduk (30- 40 derajat)
- Jaga saluran ventilator bebas dari kondensasi
- Tekanan ujung slang endotrakheal > 20 cmH_2O (menjaga kebocoran patogen ke saluran napas bawah)
- Aspirasi sekresi epiglottis yang kontinyu

Faktor Lingkungan
- *Pendidikan*
- Menjaga prosedur pengontrol infeksi oleh staf
- Program pengontrolan infeksi
- Mencuci tangan, desinfektasi peralatan

PROGNOSIS

Pneumonia Komunitas

Kejadian PK di USA adalah 3.4- 4 juta kasus pertahun, dan 20% di antaranya perlu dirawat di RS. Secara umum angka kematian pneumonia oleh pneumokokkus adalah sebesar 5%, namun dapat meningkat pada orang tua dengan kondisi yang buruk. Pneumonia dengan influenza di USA merupakan penyebab kematian no. 6 dengan kejadian sebesar 59%. Sebagian besar pada lanjut usia yaitu sebesar 89%. Mortalitas pasien CAP yang dirawat di ICU adalah sebesar 20%. Mortalitas yang tinggi ini berkaitan dengan "faktor perubah" yang ada pada pasien.

Pneumonia Nosokomial

Angka mortalitas PN dapat mencapai 33-50%, yang bisa mencapai 70% bila termasuk yang meninggal akibat penyakit dasar yang dideritanya. Penyebab kematian biasanya adalah akibat bakteriemi terutama oleh *Ps. Aeruginosa* atau *Acinobacter spp.*

REFERENSI

America Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital- acquired, Ventilator-associated, and Healthcare- associated Pneumonia. The Offcial Statement of America Thoracic Society and Infectious Doseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388- 416.

American Thoracic Society. Guidelines for the management of Adults with Community - Acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of severity, Antimicrobial, Therapy and Pevention. A J Respir Crit Med Crit Care Med. 2001; 163: 1730-54.

Bernstein MJ. Treatment of community-Acquired pneumonia– IDSA Guidelines. Am College Chest Phys 1999; 115:9S-13S.

Brannan PJ. Nosocomial pneumonia. In: Fishman AP (ed). Pulmonary Diseases and Disorders. Companion Book. Second Ed. New York: McGraw-Hill Int. Ed. 1994; 39:325-31.

CK Lim, KH Lim, and CMM Wong. Community acquired-pneumonia in patients requiring hospitalization. Respirology 2001; Sept, 6(3):259- 64.

Cunha BA. Pneumonia, Community - Acquired. eMedicine J 2002 (Jan. 2); 3(1): 1-35.

Farber MO. Managing cmmunity - acquired pneumonia. Factors to consider in outpatient care. http://www.postgradmed.com/issues/1994/04_99/farber.htm. Post graduate Medicine 1999; 105(4) (April).

Guthrie RM, Jacobs M, Low DE, Mandell, L. Slama T. How to Combat Escalating Resistance: Lessons Learned From MRSA. Treating Resistant Respiratory Infections in the Primary Care Setting: The Role of the Now Quinolone. Medscape, CME Circle 2001:1-47. http://www.medscape.com./viewprogram/204_pnt

Kohno S, Matsushima T, Saito A, Nakata K, Yamaguchi K, et al. The Japanese Respiratory Society Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in adults. Japanese Respiratory Society. Respirology. 2004;9: S1-S55.

Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TCJ, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, Saikku P. Study of community acquired

pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. Thorax 2001;56:296-301.

Loh LC, Quah SY,Khoo SK, Vijayasingham P and Thayaparan T. Addition of Macrolide in treating adult hospitalized community-acquired pneumonia. Respirology. 2005; 10: 371-7.

Tarsia P, Aliberti S, Cosentini R, dan Blasi F. Hospital acquired pneumonia. Breathe 2005 (June); 1(4): 297-301.

Winterbauer RH. Atypical pneumonia syndrome. In: Clinics in Chest Medicine. Philadelphia: WB Saunders Co.: 1991; Vol.12 (2).

206

PNEUMONIA BENTUK KHUSUS

Zul Dahlan

PENDAHULUAN

Pneumonia bentuk khusus dapat memberikan gambaranklinis yang berbeda dari pneumonia bakteriakut dan dapat terjadi di komunitas ataupun di rumah sakit. Keadaan ini terjadi akibat proses patofisiologinya yang berbeda dari pneumoniabakteri akut. Pada uraian ini tidak dibicarakan pneumonia pada pasienimunokompromais.

PNEUMONIA ASPIRASI (PA)

Pendahuluan

Aspirasi merupakan proses terbawanya bahan yang ada di orofaring pada saat respirasi ke saluran napas bawah dan dapat menimbulkan kerusakan parenkim paru. Kerusakan yang terjadi tergantung jumlah dan jenis bahan yang teraspirasi serta daya tahan tubuh. Sindrom aspirasi dikenal dalam berbagai bentuk berdasarkan etiologi dan patofisiologi yang berbeda dan cara terapi yang juga berbeda. PA lebih sering dijumpai pada pria daripada wanita, terutama pada usia anak atau lansia.

Epidemiologi

Di AmerikaSerikatpneumonia aspirasi yang terjadi pada komunitas (PAK) sebanyak 10%, pneumonia pada pusat perawatan kesehatan (PPK) 30%, dan pneumonia aspirasi nosokomial (PAN) sebesar 800 pasien per 100.000 pasien rawat inap per tahun. PA pada pasien dari fasilitas kesehatan jangka panjang ditemukan 3 kali lebih banyak dibanding PA dari komunitas.Mortalitas PAK dengan PA di pusat fasilitas kesehatan tersebut adalah 19,4% berbanding 28,4%.

Patogenesis

Faktor predisposisi terjadinya pneumonia aspirasi adalah adanya peningkatan risiko aspirasi orofaring, yang dapat disebabkan oleh kondisi-kondisi sebagai berikut:

- Penurunan kesadaran yang mengganggu proses penutupan glotis, reflek batuk (kejang, stroke pembiusan,intoksikasi obat, sedatif, cedera kepala, tumor otak), yaitu pada: lansia dan alkoholik
- Disfagia sekunder akibat penyakit esophagus atau saraf (striktur, *Gastro Esophageal Reflux Diseases* (GERD), kanker nasofaring)
- Gangguan neurologis: demensia, penyakit Parkinson, miastenia gravis, sklerosismultipel, *pseudobulbar palsy*
- Tindakan mekanik: selang nasogastrik, intubasi trakea, trakeostomi, endoskopi saluran gastrointestinal atas, bronkospkopi, selang gastrostomi atau selang makanan pasca pylorus.
- Penyakit periodontal misalnya periodontitis

Klasifikasi

Berat dan luasnya PA ditentukan oleh jenis dan jumlah bahan aspirasi, serta keadaan imunitas. Dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Pneumonitis aspirasi (Sindrom Mendelson) merupakan reaksi inflamasi paru akibat aspirasi cairan lambung yang steril dalam jumlah besar (≥ 4 ml/kg).Pada 15% kasuskondisinya cepat memburuk dan dapat menimbulkan gagal nafas, hipoksia, atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dalam waktu 24 jam. Rangsang kimiawi awal akan diikuti oleh reaksi inflamasi seluler yang diperberat oleh pelepasan sitokin terutama TNF-α dan IL-8. Berlokasi di bagian paru yang paling tergantung yaitu pada lobus atas atau segmen apikal dari lobus bawah bila pasien tidur, dan bagian basal bila pasien berdiri atau duduk.
2. Pneumonia aspirasi bakteri primer. Tidak bersifat akut seperti pada pneumonitis akibat bahan kimia,

terutama terjadi pada pasien dengan faktor risiko terhadap aspirasi. Diakibatkan bakteri yang berasal dari saluran nafas atas dan lambung. Pneumonia bakteri dapat terjadi pada pneumonia komunitas ataupun pneumonia nosokomial, terutama terjadi pada pasien dengan faktor risiko yang aspirasi dari bakteri saluran nafas bawah, bakteri anaerob dan atau aerob. Proses di paru dapat menimbulkan abses paru, empiema, bronkiektasis, dan fistel bronkopleura, inflamasi paru, dan pneumonia.

3. PAK (Pneumonia AspirasiKomunitas) atau PAN (Pneumonia AspirasiNosokomial) sekunder sesudah PA kimia. Pada saat awal pneumonitis terlihat perbaikan tetapi kemudian menunjukkan pemburukan dengan terjadinya infeksi bakteri sekunder.

Etiologi

Infeksi terjadi secara endogen oleh kuman orofaring yang biasanya polimikrobial namun jenisnya tergantung kepada lokasi tempat terjadinya yaitu di komunitas atau di RS, baik pada PAK atau PAN primer ataupun sekunder. Data terbaru menunjukkan bahwa pada PAK penyebab infeksi adalah kuman yang serupa pada PK (Pneumonia komunitas) dan PPK (Pneumonia pada pusat perawatan kesehatan), yaitu tersering adalah *S. pneumonia, S.aureus, H. influenza,* dan*Enterobacteriace.* PAN sering disebabkan oleh bakteri Gram negative termasuk *P. Aeruginosa.* Sebagian peneliti menyatakan bakteri anaerob bakteri anaerob *seperti Peptostreptococcus, Bacteroides, Fusobacterium,* dan *Prevotella* tidak berperan banyak, namun pada pasien dengan periodontitis yang berat dan sputum yang berbau lebih mengarah kepada infeksi anaerob.

Diagnosis

Manifestasi klinis PA bervariasi dari ringan sampai berat dengan syok sepsis atau gagal nafas tergantung kepada faktor pejamu, beratnya aspirasi dan kuman penyebabnya. Di samping gambaran klinik pneumonia lain (PK atau PN), PA suspek berdasarkan gambaran klinis yang menyokong dengan sputum kemerahan pada pneumonitis aspirasi, dan sputum berbau/kehijauan/kemerahan, dan anamnesis aspirasi pada pasien dengan faktor risiko PA bakteri.Gambaran klinik dapat disertai faktor risiko gangguan menelan dan pneumonia, penyakit penyerta dan komplikasi. Gangguan menelan diketahui antara lain bila pasien mengeluarkan cairan atau makanan melalui hidung, adanya sisa makan dimulut setelah menelan, rasa nyeri saat menelan, seperti ada yang menyangkut di tenggorok, batuk dan tersedak saat makan atau minum, adanya bunyi yang terdengar setelahmenelan.

Foto toraks menunjukkan infltrat pada pada bagian toraks yang lokasinya tergantung posisi saat pasien mengalami aspirasi, misalnya sisi kiri bila pasien rebah kekiri, atau infiltrat bilateral bila pasien sedang posisi berdiri atau duduk.Lokasi tersering adalah lobus kanan tengah dan/atau lobus.

Pemeriksaan penunjang diperiksakan seperti PK/ PN sesuai indikasinya, terutama pasien dengan komplikasi. Bakteri penyebab tergantung lingkungan saat terjadinya aspirasi di komunitas atau di RS. Pada pasien GERD ditemukan kadar pepsin yang lebih tinggi di trakea pasien.

Terapi

Diperlukan penatalaksanaan secara multidisiplin antara lain terhadap faktor risiko PA (fisioterapis, nutrisionis, dll). Penatalaksanaan PA mirip dengan pada PK dan PN yang sesuai dengan beratnya penyakit dapat dirawat di rumah sakit bahkan di ICU.

Pemberian antibiotika. Secara umum pemberian antibiotika pada PAK atau PAN adalah secara empirik seperti pada PK dan PN dengan mempertimbangkan kemungkinan jenis bakteri, beratnya pneumonia, faktor risiko pada pasien (malnutrisi, penyakit komorbid), faktor intervensi sebelumnya (penggunaan antibiotika, kortikosteroid, kemoterapi, inntubasi), dan lamanya perawatan. Pilihan AB termasuk siprofloksasin, levofloksasin, aminoglikosida dengan penisilin anti pseudomonas, meropenem dan vankomisin.

Pada PAK terapi empirik haruslah mencakup patogen anaerob, sedangkan pada PAK berat atau PAN harus mencakup spektrum luas mencakup patogen Gram negatif dan MRSA sampai didapat hasil kultur sputum. Antibiotika yang dianjurkan oleh ATS/ IDSA pada suspek adanya kuman anaerob adalah pemberian Beta laktam/ Beta-laktamase inhibitor (piperacillin tazobactam atau imipenem/cilastatin) atau meropenem plus vancomycin. Pada pasien dengan dahak purulen tambahkan clindamycin dan carbapenem.

Pada PAK/ atau PAN berat yang terjadi beberapa hari setelah ventilator, kemungkian MDR seperti *P. Aeruginosa, spesies Acinetobacter* harus difikirkan dan pasien harus diberikan AB yang lebih luas dan agresif.

Tidak ada patokan pasti lamanya terapi. AB perlu diteruskan hingga kondisi pasien baik, gambaran radiologis bersih atau stabil selama 2 minggu, biasanya total selama 3-6 minggu. Clindamycin merupakan obat satu satunya yang tidak mendorong terjadinya MRSA. Kortikosteroid diberikan sebagai obat tambahan bila terdapat bronkokonstriksi reaktif.

Komplikasi dan Mortalitas

Komplikasi adalah berupa gagal nafas akut dengan/ tanpa disertai reaktif saluran nafas, empiema, abses paru dan superinfeksi paru. Angka mortalitas PAK adalah sebesar 5% yang meningkat menjadi 20% pada PAN.

Pencegahan

Pada pasien rawat inap dengan penurunan kesadaran atau risiko PA tidurnya pada posisi setengah duduk, dengan sudut 30-45^0. Perlu dilakukan prolaktis gigi dan menjaga higiene oral, pengaturan diet dan fisioterapi untuk pasien dengan gangguan menelan. Lazim digunakan antasida dan penghambat reseptor H2, namun hal ini perlu dipikirkan lagi karena supresi kadar asam lambung dan konsekuensi hilangnya kehilangan perlindungan terhadap hari akan menimbulkan pneumonia yang lebih berat.

Prognosis

Prognosis PAK dan PAN tergantung pada penyakit dasarnya, komplikasi dan status pasien.Mortalitas PAK mirip seperti PK yaitu yaitu sebesar 25% untuk PAK rawat inap. Angka mortalitas pneumonitis yang tidak disertai komplikasi adalah sebesar 5%, dengan komplikasi empiema 20%.Pada pasien pneumoni aspirasi yang berusia tua, sering disertai ARDS dengan mortalitas sebesar 30-62%, dan sindroma Mendelson berat tingkat mortalitasnya dapat mencapai 70%.

PNEUMONIA PADA LANSIA

Definisi

Pneumonia pada orang lanjut usia (lansia) lebih dari 65 tahun yang berisiko lebih besar untuk menderita pneumonia karena telah dijumpai penurunan fungsi organ termasuk fungsi imunitas, dan disertai adanya komorbiditas lain. Sering pneumonia tidak disertai gejala yang jelas. Pneumonia merupakan penyebab mortalitas nomor 5 pada lansia. Insidensi PK yang dirawat inap adalah sebesar 18,3 per 1.000 penduduk usia 65-69 tahun, yang meningkat menjadi 52,3 per 1.000 penduduk usia ≥ 85 tahun, terutama pada wanita. Angka kematian meningkat sesuai meningkatnya umur, ataudisertai adanya komorbiditas dan komplikasi.

PK pada lansia terutama terjadi pada 2 kelompok yaitu lansia yang hidup di rumah dan yang hidup di rumah perawatan. Kelompok kedua ini bila ditinjau dari jenis flora orofaring dan besarnya kontak dengan antibiotika dapat dianggap berada diantara PK dan PN.

Patogenesis

Pada lansia terdapat penurunan fungsi organ paru termasuk penurunan sistim imun dan adanya komorbiditas, hingga flu atau infeksi saluran nafas atas yang ringan dapat berlanjut menjadi pneumonia. Pneumonia pada lansia kemudian dapat menyebabkan penyakit yang lebih berat dan komplikasi seperti gagal respirasi sepsis dan syok.

Faktor risiko terjadinya pneumonia.adalah :

1. Penyakit,berbagai jenis ko morbid, yang menurut kekerapannya:
    - penyakit respirasi kronik
    - penyakit kronik dari jantung, paru, ginjal dan limpa
    - penyakit gangguan sistim imun
    - Diabetes
    - Penyakit higienis gigi dan periodontitis
    - fibrosis kistik
    - penyakit Azheimer,
2. Alkoholik
3. Merokok
4. Gangguan menelan, atau penurunan kemampuan batuk
5. Riwayat pneumonia sebelumnya
6. Perawatan RS

Faktor risiko terjadinya mortalitas dalam 30 hari adalah adanyapenyakit komorbid (penyakit gagal jantung, penyakit serebrovskular dan penyakit hati kronik), penghuni rumah jompo, Skor CURB 65 yang besar, terapi yang tidak efektif dan usia >65 tahun.

Gejala Klinik

Gambaran klinik yang ditemukan sering dengan onset yang insidious, sedikit batuk dan demam yang ringan,disertai dengan gangguan status mental atau bingung, dan lemah, umumnya berbeda daripada gambaran klinispada usia lebih muda. Kelainan fisik paru ringan, tidak sering disertai nyeri dada, sputum yang purulen, demam tinggi ataupun sesak nafas. Lansia yang mengalami hal tersebut perlu dicurigai dan diteliti lebih lanjut kemungkinannya menderita pneumonia.

Etiologi

Pneumonia dapat disebabkan oleh virus dan bakteri, atau pneumonia virus yang dilanjutkan oleh pneumonia bakteri.Infeksi dapat terjadi di panti wreda atau di rumah sakit, dengan patogen tersering adalah *S. pneumonia* (30-60%), *H. Influenza* (20%), dan *M. catarhalis*. Dapat terjadi pneumonia aspirasi oleh campuran kuman aerob dan anaerob dari faring akibat gangguan refleks menelan atau gangguan saraf motorik faring. Pada lansia di panti wreda, pasca rawat inap di rumah sakit dengan pemberian antibiotika dijumpai peningkatan kolonisasi kuman Gram negatif. Bila terjadi aspirasi maka akan dijumpai pneumonia oleh patogen *K. pneumonia*, *E. coli*, *Enterobacteriacea* lain dan *P. aeruginosa*. Pada lansia dari panti wreda pneumonia disebabkan oleh kuman Gram negatif (20-40%), *S. aureus* (10%). dan *M. pneumonia* menjadi penyebab pneumonia pada 9% kasus.Bakteri atipikal jarang menyebabkan pneumonia pada lansia.

Terapi

Pneumonia akibat virus diberikan terapi suportif dengan istirahat, pemberian cukup cairan dan nutrisi yang baik. Diamati terhadap terjadinya komplikasi pneumonia bakteri sekunder.Pada pneumonia lansia karena bakteri yang berat sering diperlukan perawatan ICU dan ventilator.Karena itu sebaiknya dilakukan terapi yang lebih agresif.

Pada pneumonia bakteri dilakukan tatalaksana seperti pneumonia bakteri lainnya dengan memberikan terapi antibiotika empirik terhadap bakteri penyebab, seperti pada pneumonia komunitas (PK) atau pneumonia nosokomial (PN, PBV ataupun PPK) seperti pada uraian pneumonia bakteri sebelumnya. Tidak semua pasien PAK memerlukan terapi terhadap BMR dengan antibiotika spektrum luas, kecuali bila terdapat 2 atau 3 hal berikut yaitu pneumonia yang berat, status fungsional yng berat atau sebelumnya telah mendapat antibiotika.

Komplikasi

Bakteremia, pleuritis atau empiema, abses paru, gagal napas atau ARDS.

Pencegahan

- Vaksinasi pneumokokus atau influenza merupakan upaya pencegahan utama
- Menghentikan merokok yang merupakan pencetus pada 1/3 kasus
- Mencegah tidak selalu berbaring di tempat tidur, tidur dalam posisi duduk.
- *Incentive spirometer*, bila terkena pneumonia
- Cuci tangan
- Kebiasaan hidup sehat: olahraga, cukup istirahat, makan yang bergizi
- Menghindari paparan oleh influenza atau infeksi pernapasan
- Higieni gigi geligi

Prognosis

Tidak baik, semakin usia tua semakin tinggi mortalitas. Prediktor mortalitas dari PK pada Lansia adalah seperti terlihat di tabel 1.

Tabel 1. Prediktor Mortalitas dari Pada Pneumonia Komunitas

Terbaring di tempat tidur sebelum terkena pneumonia
Suhu <37°C
Gangguan menelan
Respirasi >30 x /menit
Kadar Kreatinin> 1,14mg%
Foto toraks menunjukkan infiltrate pada >3 lobus; perluasan infiltrat secara cepat
Penggunaan imunosupresi
Gagal ginjal kronik
APACHE (*Acute physiology and chronic health evaluation*) II >22

PNEUMONIA KRONIK

Pneumonia kronik dapat berupa pneumonia karena infeksi dan bukan karena infeksi. Pneumonia yang non infeksi antara lain pada pneumonia interstitial kronik yang disebabkan oleh proses degeneratif yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan proses fibrosis pada alveoler yang diikuti indurasi dan atrofi paru.

Pneumonia akibat infeksi merupakan pneumonia yang berkembang dan berlangsung berminggu-minggu sampai berbulan-bulan. Pneumonia ini dapat disebabkan bakteri (*Actinomyces, Nocardia, P. pseudomallei, anaerob*). mikobakteria (*tuberculosae, kansasii, avium, intracellulare*), jamur (*blastomyces, histoplasmosis*), protozoa (*E. histolytica*), atau cacing. Pneumonia kronik yang disebabkan campuran patogen aerob dan anaerob menimbulkan pneumonia nekrotikans berupa lesi infiltrat multipel dan rongga di paru.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan persangkaan lokasi kediaman di daerah endernik infeksi, adanya faktor predisposisi seperti gangguan imunitas pasien (penyakit kronik atau penyakit dasar), gambaran manifestasi klinis di paru/ekstra paru, hasil pemeriksaan radiologis dan bakteriologi. Didapatkan adanya gejala panas badan yang ringan, penurunan berat badan, dan batuk yang lama dengan atau tanpa disertai hemoptisis.Foto torak sering menunjukkan gambaran kavitastunggal atau multipel, dengan peningkatan corakan yang menghubungkan lesi dengan hilus sepanjang saluran limfatik. Perlu dipikirkan diagnosis banding dengan penyakit noninfeksi seperti proses keganasan, sarkoidosis, vaskulitis, pneumonitis reaktif atau alergik. Terapi diberikan bila telah ditegakkan diagnosis pasti, kecuali pada dugaan kuat adanya infeksi anaerob atau mikobakterium. Pada keadaan ini dapat diberikan terapi empiris sementara menunggu hasil bakteriologi.

PNEUMONIA BENTUK LAIN

Pneumonia Rekurens.

Disebut pneumonia rekurens (PR) atau berulang bila dijumpai 2 atau lebih episode infeksi paru non TB dengan berjarak waktu lebih dari 1 bulan, dan disertai adanya febris, gambaran infiltrat paru dan umumnya disertai sputum purulen, leukositosis dan respons terhadap antibiotik yang baik.

Pneumonia Relaps (PR)

Pneumonia ini perlu dibedakan dari pneumonia rekurens yaitu adanya 1 episode infeksi yang sama dan terjadi pada 2 waktu atau lebih serta berturutan dengan interval waktu yang lebih pendek. Pada pneumonia relaps ini perlu dicari kelainan dasar paru, apakah terdapatnya lokal atau pada beberapa tempat. Bila bersifat umum kelainan ini bisa dalam bentuk kelainan kongenital, herediter atau didapat yang berhubungan dengan adanya kelainan paru, jantung, gastrointestinal, gangguan imunitas, ataupun sebab lainnya. Penyakit intratoraks yang tersering dijumpai berhubungan dengan PR adalah PPOK, gagal jantung kongestif, bronkiektasis, TB paru, asma, dan paska operasi paru. Sedangkan penyakit sistemikadalah alkoholik, DM, sinusitis kronik, epilepsi, penyakit hematologi (misalnya leukemia limfositik, kronik), penyakit keganasan dan terapi steroid sistemik. Sindrom lobus tengah kanan (*right middle lobe syndrome*) merupakan suatu bentuk infeksi rekurens lokal pada paru oleh atelektasis lobus media kanan yang diakibatkan adanya perbesaran kelenjar peri-bronkial, gangguan ventilasi dan kelainan anatomis. Diagnosis penyakit dasar PR sering telah diketahui dan pemeriksaan klinis namun kadang-kadang memerlukan pemeriksaan khusus.

Penyakit Paru Eosinofilik

Merupakan penyakit paru akibat kelompok gangguan paru yang beragam ditandai oleh adanya infiltrasi eosinofil pada bronkus, alveoli dan interstitium dari paru. Manifestasinya dapat sebagai penyakit yang terbatas pada paru atau sebagai penyakit sistemik. Hiperosinofilia mungkin tidak terdapat pada daerah perifer. Bentuk yang tersering adalah eosinofilik paru yang simpel, pneumonia eosinofilik akut, pneumonia eosinofilik kronik, pneumonia eosinofilik akut, Sindroma Churg-Strauss, Sindroma eosinofilik idiopatik, aspergillosis bronkopulmoner eosinofilik, granulomatosis bronkosentrik, akibat infeksi parasit atau akibat reaksi obat.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan pada gambaran klinik,hasil laboratorium, gambaran radiologik, hasil bilasanbronkus, dan bilamana diperlukan dilakukan biopsi paru.Terapi ditujukanterhadap penyebabnya.

REFERENSI

1. Varkey AB. Overview of Aspiration Pneumonia, Aspiration Pneumonia. Medscape Reference..Update March 29, 2011. Cited: http//emedicine.medscape,com/article/296198-overview.
2. Medline Plus. Aspiration pneumonia. 2012. http://.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000121/htm
3. Shigemitsu , Afshar K. Aspiration pneumonia: Under-Diagnosed and Under-Treated. Curr Opin Pulm Med 2007;13(3):192-198.
4. Daoud E, Guzman J. Are antibiotics indicated for the treatment of aspiration pneumonia. Clev Clinic J Med 2010;77(9): 573-576.
5. Conte PL et al. Pneumonia, aspiration. E medicine. 2005: April 7.http://www.emedicine.com/EMERG/topic464.htm
6. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Watson RS. Hospitalized Community-acquired Pneumonia in the Elderly. Am J Respir Crit Care Med Vol 165. pp 766-772, 2002.
7. Brito V, Niederman MS. How can we improve the management and outcome of pneumonia in the elderly? Eur J 2008;32:12-14.
8. Stupka JE, Mortensen EM, Anzueto A, Restrepo MI. Community acquired pneumonia in elderly patients.Aging Health 2009; 5(6): 763-774.

207

PENYAKIT MEDIASTINUM

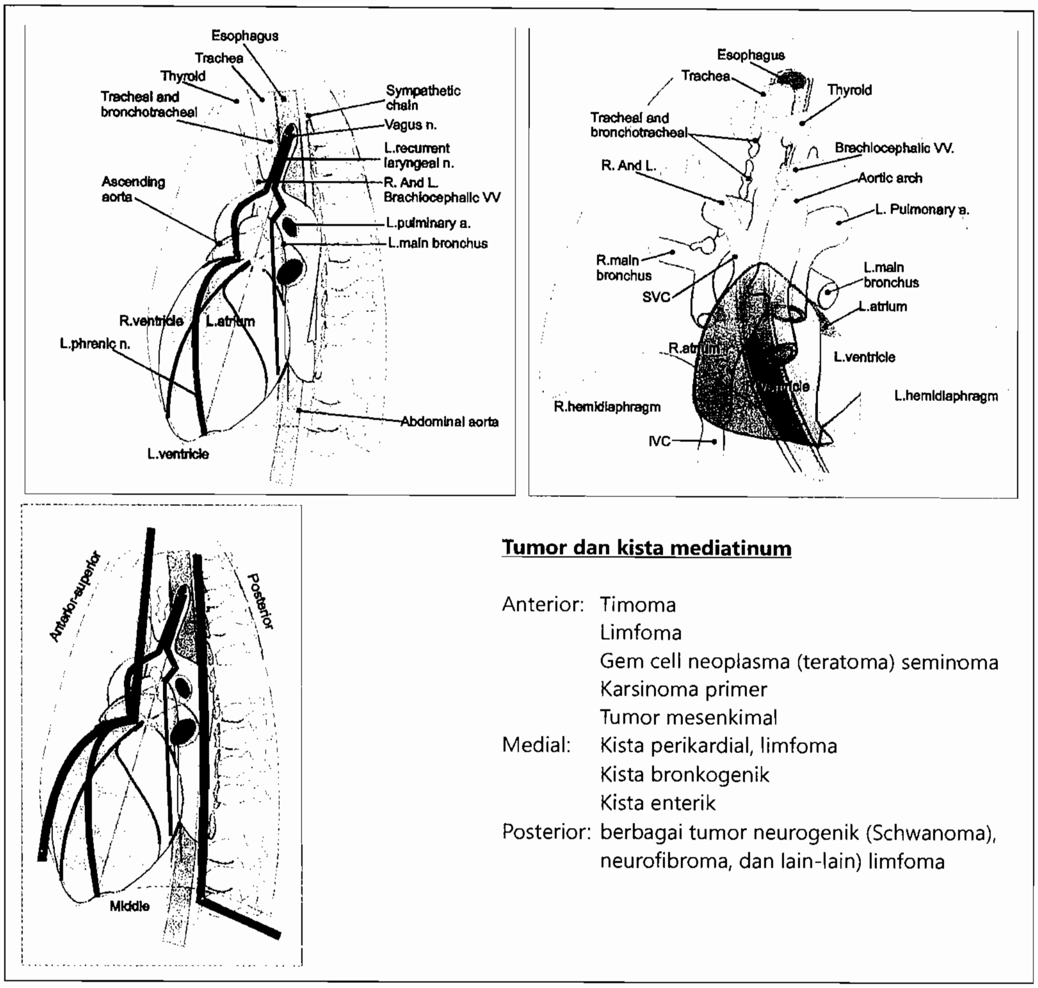
Zulkifli Amin

Terdapatnya penyakit mediastinum biasanya ditandai dengan ditemukan kelainan pada foto torak atau CT torak (*chest computed tomography*). Penemuan ini dapat secara kebetulan atau sebagai bagian evaluasi rutin toraks atau sebagai evaluasi keluhan spesifik, (misalnya pada kesulitan menelan) atau setelah trauma torak (misalnya, risiko pembedahan aorta torakalis). Gejala yang muncul bisa terkait dengan proses penyakit primer atau akibat efek kompresi yang berhubungan dengan desak ruang regional. Akan tetapi suatu gejala atau tanda pada satu sistem organ tertentu tidak dapat langsung dicap sebagai penyakit primer pada sistem tersebut. (Contohnya, disfagia mungkin terjadi akibat kelainan di esofagus atau kondisi ekstrinsik).

Walaupun belum bisa diperkirakan prevalensinya, kelainan struktur dalam mediastinum sangat bervariasi. Secara anatomi, mediastinum adalah rongga tertentu dalam tubuh yang dibatasi oleh *inlet* toraks di superior, diafragma di inferior, sternum di anterior, dan kolumna vertebralis serta pleura di posterior (Gambar 1).

Pembagian mediastinum ke dalam rongga anterior, superior, medial, dan posterior, adalah maya karena tidak ada sekat yang membagi antara satu rongga dengan rongga yang lainnya. Lokasi mediastinum di rongga torak dapat bervariasi sebagai akibat proses di hemitorak (tekanan pneumotorak atau efusi pleura), yang dapat menyebabkan deviasi mediastinum dan menyebabkan pendorongan isinya dari satu tempat ke tempat lain. Sebagai catatan, penggabungan rongga anterior dan superior menjadi rongga anterior-superior mediastinum terkadang bermanfaat dalam proses penyakit yang meluas dari satu tempat ke tempat yang lain.

Berbagai penyakit bisa timbul atau melibatkan mediastinum. Bisa berupa tumor primer, metastasis, kista atau infeksi akut dan kronik. Rongga anterior-superior berisi beberapa struktur penting termasuk pembuluh darah besar, *aortic root*, kelenjar timus, trakea inferior, kelenjar limfe dan esofagus. Mungkin juga terdapat tiroid substernal dan paratiroid sebagai varian yang umum. Massa yang paling umum di mediastinum superior adalah tiroid substernal. Sedangkan massa yang paling sering ditemukan di mediastinum anterior adalah tumor *germ cell*, limfoma Hodgkin's dan non-Hodgkin's. Mediastinum posterior berhadapan langsung dengan sulkus paravertebral dan kolumna vertebral anterior termasuk akar saraf spinal, yang bergabung membentuk saraf interkostal, rantai saraf simpatis, dan duktus torasikus serta aorta desendens. Neurinomas, tumor saraf perifer yang hampir selalu jinak, adalah lesi yang paling umum ditemukan di rongga ini. Mediastinum medium, termasuk ruang yang dibatasi oleh pericardium di anterior, vertebra di posterior, diafragma di inferior, dan pleura di lateral, merupakan rongga mediastinum yang sebenarnya, dia berisi sakus perikardial, kelenjar/saluran limfe, saluran napas proksimal, esofagus, N.vagus (termasuk cabang laryngeal), N.phrenicus, dan pembuluh darah termasuk arteri pulmonari, vena cavae superior dan inferior. Kelainan berupa tumor/kista jantung, perikardium, trakea, bronkus utama, dan esophagus bila ada, juga bisa menempati rongga ini. Bila terjadi penimbunan lemak (mediastinum lipomatosis), yang dikaitkan dengan pemakaian steroid, dapat mendesak/memenuhi seluruh rongga mediastinum. Ada beda frekuensi relatif kelainan dalam rongga mediastinum pada anak-anak dan dewasa. Pada dewasa, sekitar 65% lesi ditemukan di anterior, 25% di posterior, dan 10% di mediastinum medium. Pada anak-anak hanya sekitar 25% lesi yang ditemukan di anterior dan sebagian besar (65%) di mediastinum posterior. Lesi yang paling umum ditemukan pada dewasa adalah jinak (75%), sedangkan hampir separuhnya pada anak-anak adalah maligna.


Esophagus
Trachea
Thyroid
Tracheal and bronchotracheal
Sympathetic chain
Vagus n.
L.recurrent laryngeal n.
R. And L. Brachiocephalic VV
Ascending aorta
L.pulminary a.
L.main bronchus
R.ventricle
L.atrium
L.phrenic n.
Abdominal aorta
L.ventricle
Esophagus
Trachea
Thyroid
Tracheal and bronchotracheal
R. And L.
Brachiocephalic VV.
Aortic arch
L. Pulmonary a.
R.main bronchus
SVC
L.main bronchus
L.atrium
R.atrium
L.ventricle
R.ventricle
R.hemidiaphragm
L.hemidiaphragm
IVC
Anterior-superior
Posterior
Middle

Tumor dan kista mediatinum

Anterior:	Timoma Limfoma Gem cell neoplasma (teratoma) seminoma Karsinoma primer Tumor mesenkimal
Medial:	Kista perikardial, limfoma Kista bronkogenik Kista enterik
Posterior:	berbagai tumor neurogenik (Schwanoma), neurofibroma, dan lain-lain) limfoma

Gambar 1.

TUMOR MEDIASTINUM

Tumor mediastinum sebagian besar adalah metastasis akibat dari tempat lain (yang paling sering karsinoma bronkogenik), kemudian limfoma, sebagian kecil lagi tumor neurogenik,teratoma, timoma dan lipoma. Tumor neurogen adalah salah satu tumor primer mediastinum yang tersering (±19%), biasanya terletak di mediastinum posterior dekat lekukan paravertebra, neurogenik tumor ini umumnya bersifat jinak antara lain neurofibroma neurilemmoma, Schwannoma dan ganglioneuroma. Sebagian ganas yaitu neurogenik sarkomas (malignant Schwannoma). Biasanya tak menyebabkan gejala apapun, bila ada nyeri biasanya tumor berasal dari saraf interkosta atau bila massa besar bisa menimbulkan sesak dan bisa mengikis tulang. Neurofibroma bisa merupakan bagian dari sindrom Von Recklinghausen's dan tulang berubah jadi sarkoma. Ganglioneuroma yang berasal dari trunkus simpatis, bersama dengan neuroblastoma dapat memproduksi hormon yang bisa menyebabkan diare, hipertensi, paraplegia dan sindrom Horner, nyeri dan muka merah. Biasanya di urin bisa dideteksi adanya Vinil Mandelic Acid (VMA). Neuroblastoma mediastinum biasanya terdapat pada anak-anak, responsif terhadap radiasi, prognosisnya lebih baik daripada neuroblastoma di abdomen atau intraperitoneal.

Meningoceles dan myelomeningoceles jarang. meningoceles isinya hanya cairan serebrio spinalis sedangkan myelomeningoceles juga berisi elemen saraf. Penampakannya pada foto dada seperti massa yang homogen dan biasanya ada hubungan dengan anomali vertebra toraka dan iga didekatnya.

Feokromositoma bisa terjadi di mediastinum tapi kasusnya jarang. Tumor akan mensekresi katekolamin. Gambaran klinis menyerupai feokomositoma di abdomen. Pengobatan definitif tumor neurogenik ini adalah operasi dan khusus untuk neuroblastoma harus ditambah radiasi sesudah operasi. Kadang-kadang didapatkan tumor berupa abses paravertebral di mediastinum posterior. Biasanya gejala *infeksi* menyertai keadaan ini dan amat membantu dalam menegakkan diagnosis. Abses paravertebral diobati dengan insisi abses serta antibiotik.

Teratodermoid, umumnya terdapat di mediastinum anterior, ±13% dari semua tumor mediastinum. Sering pada dewasa muda, Bisa terdiri atas kista derrnoid jinak sampai teratoma ganas dan seminoma. Secara histologis mirip dengan tumor testis atau ovarium. Kadar B-human chorionic qonadotropin dan alfa feto protein biasanya meningkat 10-20% berkembang menjadi ganas ada asosiasi dengan sindrom klinefilter. Foto dada menampakkan garis-garis kalsifikasi pada tepi kista. tulang dan gigi Pengobatannya harus dengan eksisi.

Timoma, biasa terdapat di mediastinum superior dan anterior, merupakan lebih kurang 12 % tumor mediastinum primer. Lebih kurang seperempatnya adalah ganas tapi jarang bermetastasis. Gejala miastenia gravis timbul pada kurang lebih 50 % pasien timoma ini, tetapi anehnya sebagian besar pasien miastenia gravis tidak mempunyai tumor kelenjar timoma. Kelainan yang didapat pada timoma ini antara lain adalah hypogama globulinemia aplasia sel darah merah, SLE, *inflamatory bowel disease* dan p*olymiositis*. Pada possi terlentang, tumor ini dapat menekan trakea sehingga menimbulkan gejala sesak. Gejala bisa timbul karena perjalanan.lokal atau penekanan terhadap jaringan sekitarnya foto bisa normal, tetapi CT *scan* jelas menunjukkan massa berbatas jelas terkadang dengan kalsifikasi. Pengobatan adalah eksisi. Timoma ganas bersifat radiosensitif.

Lipoma sebagian besar tumbuh di mediastinum superior anterior. Dengan CT *scan* mudah terdeteksi.

Limfadenopati. Muncul dari mediastinum anterior dan medius. Biasanya disebabkan oleh tuberkulosis, sarkoidosis, limfoma Hodgkin dan non Hodgkin, metastasis kanker paru (sebagian besar). Mungkin juga timbul *giant lymph node hyperplasia disease* (Cistelman's disease), ditemui pada beberapa pasien terinfeksi HIV.

Tiroid. Tiroid retrosternal pada usia di atas 50 tahun terjadi ± 6 % dari seluruh_massa_mediastinal. Biasanya tanpa gejala, dapat juga dengan batuk berulang, atau sesak/stridor bila massa membesar. Biasanya berhubungan dengan kelenjar tiroid di leher yang memperlihatkan gambaran fibrotik hemoragik, kistik dan kalsifikasi yang terlihat jelas dengan CT *scan.* Ultrasonografi daerah leher memperlihatkan hubungan tiroid di leher dengan lesi di mediastinum. Diagnosis ditegakkan dengan *scanning.*

Kista mediastinum. Kista bronkogenik sering ditemukan di paratrakea atau dekat karina. Dindingnya terdiri otot polos dan tulang rawan, berisi cairan. Biasanya tak ada hubungan langsung dengan trakea dan bronkus tapi bisa terkena infeksi.

Kista enterik, berada disepanjang esofagus, bisa terinfeksi dan membentuk abses. Apabila kista ini mengandung *acid secreting cells* bisa juga terbentuk ulkus perdarahan dan perforasi seperti saluran cerna lain.

Kista perikardial adalah suatu anomali dalam proses pertumbuhan yang melekat ke perikardium tapi jarang membentuk lumen ke rongga perikardium.

Infeksi di mediastinum. Infeksi akut suatu keadaan emergensi yang cepat sekali mengancam keselamatan jiwa. Terdiri dari : 1). Perforasi esofagus : akibat komplikasi endoskopi, dilatasi esofagus karena striktur, intubasi, benda asing dan trauma, 2). Ruptur esofagus : akibat reflek imunitas berlebihan (*Boer Heave's syndrome*), 3). Sobekan dari trakea bronkial sering sesudah trauma atau bronkoskopi, 4. Ulserasi karsinoma esofagus, 4. Supurasi/ abses orofarink.

Infeksi kronik. Sering disebabkan tuberkulosis, histoplasmosis, sarkoidosis, yang melibatkan kelenjar getah mediastinum atau sisa akut infeksi yang tak diobati dengan adekuat.

Sindrom vena kava superior (VKS). Penekanan atau sumbatan terhadap VKS sebagian disebabkan oleh karsinoma bronkogenik dan sebagian lagi oleh limfoma. Penyebab lain sedikit sekali, seperti struma retro sternal, aneurisma aorta dan fibrosis mediastinitis yang idiopatik atau sekunder karena histoplasmosis maupun akibat tertelan metilsergid. Efek sumbatan karena penekanan atau infiltrasi terhadap VKS oleh massa di bagian superior mediastinum mengakibatkan gejala klinis yang khas berupa pelebaran vena kolateral di dada bagian atas, leher, edema muka, konjungtiva dan sakit kepala, serta gangguan penglihatan dan perubahan kesadaran. Penekanan ke arah esofagus dan trakea menyebabkan sulit menelan, dan gangguan bernapas. Pemeriksaan yang invasif dengan risiko pendarahan seperti bronkoskopi, esofagoskopi dan mediastinoskopi untuk melakukan pengambilan jaringan/biopsi adalah kontra indikasi pada sindrom VKS ini. Suatu tindakan diagnostik pengambilan jaringan harus didahului radioterapi atau kemoterapi untuk mengecilkan/menenangkan/mengurangi risiko. Pemberian kortikosteroid dengan tujuan mengurangi edema kadang-kadang diperlukan sebelum melakukan suatu tindakan. Pengobatan definitif tergantung dari hasil pemeriksaan histopatologis yang didapat.

Hernia diafragma ke mediastinum. Hernia ini akan membentuk massa di rongga mediastinum yang mungkin saja terisi udara dari saluran cerna. Biasanya terbentuk dari hiatus esofagus. Sebagian lagi karena defek di dinding poster or lateral diafragma (disebut foramen Bochdalek) serta melalui foramen Morgagni membentuk hernia retrosternal di mediastinum.

Emfisema Mediastinum. Udara dalam mediastinum bisa tejadi akibat trauma di dada, perforasi esofagus, trakea dan alveolars, penyebaran udara dari lapisan fasia leher atau faring atau dari diseksi udara rongga retroperitoneal. Bisa juga spontan dan disebut pneumo mediastinum spontan. Udara diperkirakan berasal dari alveoli terus ke rongga interstisial dan *ke* lapisan adventisia pembuluh darah lalu ke hilus, Dari sini ke mediastinum, leher atau rongga intraperitonal. Faktor predisposisi antara lain peninggian tekanan dalam rongga dada pada batuk, muntah dan manuver Valsalva serta dekompresi yang terlalu cepat pada saat naik ke permukaan pada olah raga menyelam. Pernah juga dilaporkan pneumomediastinum timbul saat serangan asma. Biasanya pasien datang dengan keluhan nyeri retrostemal atau sulit bernapas, tetapi bisa juga tanpa gejala.

Pada pemeriksaan didapatkan krepitasi subkutis di dada atas dan bunyi gesekan yang seirama dengan denyut jantung di daerah prekardial disebut *Hamman's sign*. Pada pnemomediastinum yang tanpa komplikasi biasanya didapatkan demam dan lekositosis. Biasanya gangguan fungsi jantung tergantung dari berat ringan tamponade jantung yang timbul. Harus dibuat foto torak PA dan lateral dan akan tampak udara mengitari trunkus arteri pulmonalis, pangkal aorta dan mengarah ke leher. Pnemomediastinum yang timbul karena perforasi esofagus sesudah endoskopi/ sesudah muntah disebut sindrom *Boerhaave*. Gejalanya antara lain nyeri yang bertambah setiap menelan/ demam. Pada foto dada didapatkan pembesaran mediastinum ke kiri dan kanan serta efusi pleura di kiri. Hal ini bersifat darurat dan memerlukan drainase, penutupan perforasi dan perlu antibiotik yang berspektrum luas karena keadaan ini selalu diikuti mediastinitis akut.

TATALAKSANA

Pembagian mediastinum ke dalam rongga-rongga yang berbeda dapat membantu secara praktis proses penegakan diagnosis, sedangkan pendekatan dengan orientasi sistem mempermudah pemahaman patogenesis proses patologi di mediastinum. Pertimbangan untuk diagnosis

- Pada umumnya kelainan yang terjadi di mediastinum adalah jinak dan asimtomatik.
- Pembagian mediastinum ke dalam "rongga" anterior, superior, medial, dan posterior bertujuan memudahkan dalam menegakkan diagnosis.
- Lebih dari 60% lesi pada dewasa ditemukan di rongga anterior-superior mediastinum, sedangkan pada anak-2, 60% lesi ditemukan di posterior mediastinum.
- Pada 75% dewasa dan 50% anak-anak massa yang terjadi adalah jinak.
- Massa ganas yang paling umum terjadi di rongga anterior-superior adalah timoma, penyakit Hodgkin, limfoma nonHodgkin, dan tumor *germ cell*.
- Neurinoma adalah tumor yang paling sering terjadi di rongga posterior dan mudah dikenali dari bentuknya yang klasik seperti dumbel (***classic dumbell-shaped contour***).

GEJALA KLINIS

Gejala klinis penyakit mediastinum bervariasi tergantung dari diagnosis yang spesifik dan sistem sekitarnya yang terlibat. Secara umum, lesi jinak umumnya asimptomatik. Lesi ganas cenderung sama kemungkinan menjadi simptomatik atau asimptomatik. Lesi yang simptomatik cenderung untuk menjadi ganas. Gejala tertentu biasanya berasal dari kelainan mediastinum tertentu. Timbulnya suara serak mengindikasikan terjadinya penekanan *N. laringeus* oleh tumor. Edema daerah muka dan lengan adalah tanda superior vena kava sindrom yang diakibatkan oleh penekanan vena kava superior oleh tumor atau fibrosis mediastinum kronis. Nyeri torak terlokalisir biasanya merupakan invasi tumor ke dinding torak atau kelainan neulogi murni. Batuk, batuk darah, sesak mengindikasikan adanya suatu gangguan saluran napas. Regurgitasi, refluks, disfagia, atau *odynophagia* mengarah pada kelainan esofagus. Adanya penurunan berat badan, demam, atau berkeringat di waktu malam menindikasikan kemungkinan terjadinya limfoma. Hipotensi dan nyeri dada berat, mengarah ke diagnosis aorta disekans. Hipotensi dan pulsus paradoksus mengarah adanya tamponade perikardium. Hipertensi paroksismal biasanya akibat feokromositoma. Gejala di atas bisa juga terjadi akibat penyakit ekstramediastinum yang tidak spesifik.

Investigasi suatu massa di mediastinum harus dimulai dengan foto dada posterior anterior, lateral, oblik, esofagogram dan terakhir tomogram jika perlu. Penentuan lokasi yang tepat amat penting untuk langkah diagnostik lebih lanjut. CT *scan* torak dengan kontras atau angiografi sirkulasi pulmonum/aorta mungkin pula diperlukan untuk membedakan apakah lesi berasal dari vaskular-bukan vaskular. Hal ini perlu menjadi pertimbangan bila biopsi akan dilakukan. Selain itu CT *scan* juga berguna untuk menentukan apakah lesi tersebut bersifat kistik/tidak. Pada langkah selanjutnya untuk membedakan apakah masa tersebut adalah tumor metastasis, limfoma atau tuberkulosis/sarkoidosis maka mediastinoskopi dan biopsi perlu dilakukan. Massa di belakang trakea di sebelah kiri di bawah arkus aorta sulit dicapai dengan biopsi/mediastinokopi. Biopsi kelenjar limfe *scalene* bisa membantu menegakkan diagnosis bila tidak ada pembesaran kelenjar limfe di tempat lain.

InternaPublishing
Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam

nya tak bermanfaat pada tumor
uali bila ada tanda tanda proses di
tisis) kolaps lobus paru, konsolidasi
di parenkim paru. Jika diperkirakan
agai penyebab, scan tiroid iodium
bantu.
dionuklida *Scintigraphy* bermanfaat
oid substernal (^{131}I atau ^{123}I),
metaiodobenzyl-guanine), atau
i positron tomography (PET) belum
amun diperkirakan berguna untuk
n lesi karena meradang.
penanda biokimia dapat bermanfaat
i. Penentuan Serum AFP dan β-HCG
pasien dicurigai mempunyai tumor
amin urin, asam *vanillyl-mandelic,*
iasanya meningkat dengan adanya
tumor neurogenik. Biopsi untuk
harus di pertimbangkan secara
bangannya meliputi gejala yang
ien, peningkatan kadar penanda
ra radiologis, dan ada tidaknya
alternatif untuk biopsi. Reseksi
gkan pada keadaan misalnya
mositoma dapat menyebabkan
i. Reseksi dapat juga dilakukan
dakan FNA dikawatirkan dapat
n tumor.
imen yang didapatkan secara
T atau *ultrasound* membantu
mbedahan yang pasti. Panduan
pemeriksaan FNA cukup aman dan memberikan nilai diagnostik sampai 75%. Biopsi hilus atau kelenjar getah bening mediastinum dapat juga dilaksanakan secara transbronchial. Teknik pembedahan yang mungkin digunakan untuk pelaksanaan biopsi jaringan maupun bagian tertentu yang dapat dibedah mencakup anterior mediastinotomi, servikal mediastinoskopi, dan *video assited thoracoscopy.*

PENGOBATAN

Secara umum, tumor ganas mediastinum seperti limfoma, tumor germ sel, atau timoma berespon baik terhadap terapi yang dilakukan secara agresif yang mencakup perawatan, radiasi, dan kemoterapi. Infeksi akut dengan jaringan nekrotik/abses sering memerlukan intervensi bedah di samping pemberian antibiotik berspektrum luas. Infeksi kronis umumnya juga berespon baik terhadap pemberian terapi antibiotik. Tumor jinak terkadang dapat lebih mudah diatur penanganannya jika pasien asimptomatik. Pasien dengan massa di mediastinum berisiko untuk terjadinya kolaps/obstruksi saluran napas atau dan gangguan hemodinamik jika menjalani anestesi umum, keadaan ini memerlukan bronkoskopi preoperatif sebagai komponen penatalaksanaan perioperatif

PROGNOSIS

Prognosis tumor mediastinum jinak cukup baik, terutama jika tanpa gejala. Berbeda variasi prognosisnya pada pasien dengan tumor mediastinum ganas, dimana hasil diagnosis spesifik, derajat keparahan penyakit, dan keadaan spesifik pasien yang lain (komorbid) akan mempengaruhi. Kebanyakan tumor mediastinum ganas berespon baik terhadap terapi konvensional. Umumnya penyakit infeksi berespons baik dan cepat terhadap pemberian antibiotik yang tepat dan tindakan bedah. Teknik pembedahan vaskular yang baru sangat efektif mengatasi berbagai lesi vaskular. Besarnya variasi individual penyakit mengakibatkan terjadinya berbagai kelainan mediastinum beragam.

KOMPLIKASI

Komplikasi dari kelainan mediastinum merefleksikan patologi primer yang utama dan hubungan antara struktur anatomik dalam mediastinum. Tumor atau Infeksi dalam mediastinum dapat menyebabkan timbulnya komplikasi melalui: perluasan dan penyebaran secara langsung, dengan melibatkan struktur-struktur (sel-sel) bersebelahan, dengan tekanan sel-sel bersebelahan, dengan menyebabkan sindrom paraneoplastik, atau melalui metastasis di tempat lain. Empat komplikasi terberat dari penyakit mediastinum adalah 1. Obstruksi trakea, 2. Sindrom VCS, 3. Invasi vaskular dan *catastrophic hemorrhage*, dan 4. ruptur esofagus.

REFERENSI

Bradley SP.Mediastinal mass. In: Bordow SA, Ries AL, Morris TA eds. Manual of Clinical problems in Pulmonary Medicine. Lippincott Williams & Wilkins. Phyladelphia. 2005: 607-12.

Crausman RS, DePalo VA, Sid RL. Disease of the Mediastinum. In Hanley ME, Welsh CH eds. Current D/T in Pulmonary Medicine. Lange Medical Books/McGraw-Hills, New York. 2003: 241-9.

Fishman AP. Nonneoplastic disorder of the mediastinum . In : Fishman AP ed. Pulmonary Diseases and Disorder, 2nd ed. Mc Graw - Hill New York ; 1994 ; 259

Hudson MM, Donaldson SS: Hodgkin's disease. Pediatr Clin North Am 1997;44:891.

Light RW. Diorders of the pleura, mediastinum and diaphragma. In : Isselbacher, Braunwall Wilson et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, vol 2, 13th ed. Mc Graw-Hill

; New York ; 1994 ; 1229.

Maki DD, Getter WB, Alavi A: Recent advances in pulmonary imaging. Chest 1999; 16:1388.

Musani AI and Srerman DH. Tumors of the mediastinum, Pleura, chest wall and diaphragma. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky J and King jr TE eds. Baum's textbook of Pulmonary diseases. 7th ed. Lippincott Williams&Willkins, Phyladelphia 2004: 883912-.

Robertson R, Muers M. mediastinum mass. Medicine In:. 1995; 369

Shad A, Magrath I: Non-Hodgkin's lymphoma. Pediatr Clin North Am 1997;44:863.

Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR: Primary mediastinum tumors. Part 1. "Tumor anterior mediastinum. Chest 1997 112:511.

Strollo DC, Rosado-de-Christenson MI, Jett JR: Primary mediastinum tumors. Parr II. Tumor of the middle dan posterior mediastinum. Chest 1997;112:1344.

Walker R. Tumor and cyst of the mediastinum. In: Fishman AR ed.Pulmonary Diseases and Disorder, 2nd ed Mc Graw-Hill New York ; 1994 ; 245.

Wood DE: Tumor germ cel mediastinum. Semin Thorac Cardiovase Surg 2000;12:278.

208

PENYAKIT-PENYAKIT PLEURA

Hadi Halim

PENDAHULUAN

Pleura adalah membran tipis terdiri dari 2 lapisan yaitu pleura viseralis dan pleura parietalis. Kedua lapisan ini bersatu di daerah hilus arteri dan mengadakan penetrasi dengan cabang utama bronkus, arteri dan vena bronkialis, serabut saraf dan pembuluh limfe. Secara histologis kedua lapisan ini terdiri dari sel mesotelial, jaringan ikat, pembuluh darah kapiler dan pembuluh getah bening.

Pleura seringkali mengalami patogenesis seperti terjadinya efusi cairan, misalnya hidrotoraks dan pleuritis eksudativa karena infeksi, hemotoraks bila rongga pleura berisi darah, kilotoraks (cairan limfe), piotoraks atau empiema thoracis bila berisi nanah, pneumotoraks bila berisi udara.

Penyebab dari kelainan patologi pada rongga pleura bermacam-macam, terutama karena infeksi tuberkulosis atau non tuberkulosis, keganasan, trauma dan lain-lain.

PATOFISIOLOGI

Patofisiologi terjadinya efusi pleura tergantung pada keseimbangan antara cairan dan protein dalam rongga pleura. Dalam keadaan normal cairan pleura dibentuk secara lambat sebagai filtrasi melalui pembuluh darah kapiler. Filtrasi ini terjadi karena perbedaan tekanan osmotik plasma dan jaringan interstisial submesotelial, kemudian melalui sel mesotelial masuk ke dalam rongga pleura. Selain itu cairan pleura dapat melalui pembuluh limfe sekitar pleura.

Proses penumpukan cairan dalam rongga pleura dapat disebabkan oleh peradangan. Bila proses radang oleh kuman piogenik akan terbentuk pus/nanah, sehingga terjadi empiema/piotoraks. Bila proses ini mengenai pembuluh darah sekitar pleura dapat menyebabkan hemotoraks.

Proses terjadinya pneumotoraks karena pecahnya alveoli dekat pleura perietalis sehingga udara akan masuk ke dalam rongga pleura. Proses ini sering disebabkan oleh trauma dada atau alveoli pada daerah tersebut yang kurang elastis lagi seperti pada pasien emfisema paru.

Efusi cairan dapat berbentuk transudat, terjadinya karena penyakit lain bukan primer paru seperti gagal jantung kongestif, sirosis hati, sindrom nefrotik, dialisis peritoneum, hipoalbuminemia oleh berbagai keadaan, perikarditis konstriktiva, keganasan, atelektasis paru dan pneumotoraks.

Efusi eksudat terjadi bila ada proses peradangan yang menyebabkan permeabilitas kapiler pembuluh darah pleura meningkat sehingga sel mesotelial berubah menjadi bulat atau kuboidal dan terjadi pengeluaran cairan ke dalam rongga pleura. Penyebab pleuritis eksudativa yang paling sering adalah karena mikobakterium tuberkulosis dan dikenal sebagai pleuritis eksudativa tuberkulosa. Sebab lain seperti parapneumonia, parasit (amuba, paragonimiosis, ekinokokkus), jamur, pneumonia atipik (virus, mikoplasma, fever, legionella), keganasan paru, proses imunologik seperti pleuritis lupus, pleuritis rematoid, sarkoidosis, radang sebab lain seperti pankreatitis, asbestosis, pleuritis uremia dan akibat radiasi.

DIAGNOSIS

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis baik dan pemeriksaan fisis yang teliti, diagnosis pasti ditegakkan melalui pungsi percobaan, biopsi and analisa cairaan pleura.

Foto Toraks (*X Ray*)

Permukaan cairan yang terdapat dalam rongga pleura akan membentuk bayangan seperti kurva, dengan permukaan daerah lateral lebih tinggi dari pada bagian medial. Bila permukaannya horizontal dari lateral ke medial, pasti terdapat udara dalam rongga tersebut yang dapat berasal dari luar atau dalam paru-paru sendiri. Kadang-kadang sulit membedakan antara bayangan cairan bebas dalam pleura dengan adhesi karena radang (pleuritis). Perlu pemeriksaan foto dada dengan posisi lateral dekubitus. Cairan bebas akan mengikuti posisi gravitasi.

Cairan dalam pleura bisa juga tidak membentuk kurva, karena terperangkap atau terlokalisasi. Keadaan ini sering terdapat pada daerah bawah paru-paru yang berbatasan dengan permukaan atas diafragma. Cairan ini dinamakan juga sebagai efusi subpulmonik. Gambarannya pada sinar tembus sering terlihat sebagai diafragma yang terangkat. Jika terdapat bayangan dengan udara dalam lambung, ini cenderung menunjukkan efusi subpulmonik. Begitu juga dengan bagian kanan di mana efusi subpulmonik sering terlihat sebagai bayangan garis tipis (fisura) yang berdekatan dengan diafragma kanan. Untuk jelasnya bisa dilihat dengan foto dada lateral dekubitus, sehingga gambaran perubahan efusi tersebut menjadi nyata.

Cairan dalam pleura kadang-kadang menumpuk mengelilingi lobus paru (biasanya lobus bawah) dan terlihat dalam foto sebagai bayangan konsolidasi parenkim lobus, bisa juga mengumpul di daerah paramediastinal dan terlihat dalam foto sebagai fisura interlobaris, bisa juga terdapat secara paralel dengan sisi jantung, sehingga terlihat sebagai kardiomegali.

Cairan seperti empiema dapat juga terlokalisasi. Gambaran yang terlihat adalah sebagai bayangan dengan densitas keras di atas diafragma, keadaan ini sulit dibedakan dengan tumor paru.

Hal lain yang dapat terlihat dari foto dada pada efusi pleura adalah terdorongnya mediastinum pada sisi yang berlawanan dengan cairan.Di samping itu gambaran foto dada dapat juga menerangkan asal mula terjadinya efusi pleura yakni bila terdapat jantung yang membesar, adanya masa tumor, adanya densitas parenkim yang lebih keras pada pneumonia atau abses paru.

Pemeriksaan dengan ultrasonografi pada pleura dapat menentukan adanya cairan dalam rongga pleura. Pemeriksaan ini sangat membantu sebagai penuntun waktu melakukan aspirasi cairan terutama pada efusi yang terlokalisasi. Pemeriksaan *CT scan*/ dada dapat membantu. Adanya perbedaan densitas cairan dengan jaringan sekitarnya, sangat memudahkan dalam menentukan adanya efusi pleura. Pemeriksaan ini tidak banyak dilakukan karena biayanya masih mahal.

Torakosentesis

Aspirasi cairan pleura (torakosentesis) berguna sebagai sarana untuk diagnostik maupun terapeutik. Pelaksanaanya sebaiknya dilakukan pada pasien dengan posisi duduk. Aspirasi dilakukan pada bagian bawah paru sela iga garis aksilaris posterior dengan memakai jarum abbocath nomor 14 atau 16. Pengeluaran cairan pleura sebaiknya tidak melebihi 1000-1500 cc pada setiap kali aspirasi. Aspirasi lebih baik dikerjakan berulang-ulang dari pada satu kali aspirasi sekaligus yang dapat menimbulkan pleura *shock* (hipotensi) atau edema paru akut. Edema paru dapat terjadi karena paru-paru mengembang terlalu cepat. Mekanisme sebenarnya belum diketahui betul, tapi diperkirakan karena adanya tekanan intra pleura yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan aliran darah melalui permeabilitas kapiler yang abnormal.

Komplikasi lain torakosentesis adalah: pneumotoraks (ini yang paling sering udara masuk melalui jarum), hemotoraks (karena trauma pada pembuluh darah interkostalis) dan emboli udara yang agak jarang terjadi. Dapat juga terjadi laserasi pleura viseralis, tapi biasanya ini akan sembuh sendiri dengan cepat. Bila laserasinya cukup dalam, dapat menyebabkan udara dari alveoli masuk ke vena pulmonalis, sehingga terjadi emboli udara. Untuk mencegah emboli udara ini terjadi emboli pulmoner atau emboli sistemik, pasien dibaringkan pada sisi kiri di bagian bawah, posisi kepala lebih rendah dari leher, sehingga udara tersebut dapat terperangkap di atrium kanan. Menegakkan diagnosis cairan pleura :dilakukan pemeriksaan

Warna cairan. Biasanya cairan pleura berwarna agak kekuning-kuningan (serous-santokrom). Bila agak kemerah-merahan, dapat terjadi trauma, infark paru, keganasan dan adanya kebocoran aneurisma aorta. Bila kuning kehijauan dan agak purulen, ini menunjukkan adanya empiema. Bila merah coklat ini menunjukkan adanya abses karena amuba.

Biokimia. Secara biokimia efusi pleura terbagi atas transudat dan eksudat yang perbedaannya dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

Di samping pemeriksaan tersebut di atas, secara biokimia diperiksa juga cairan pleura:

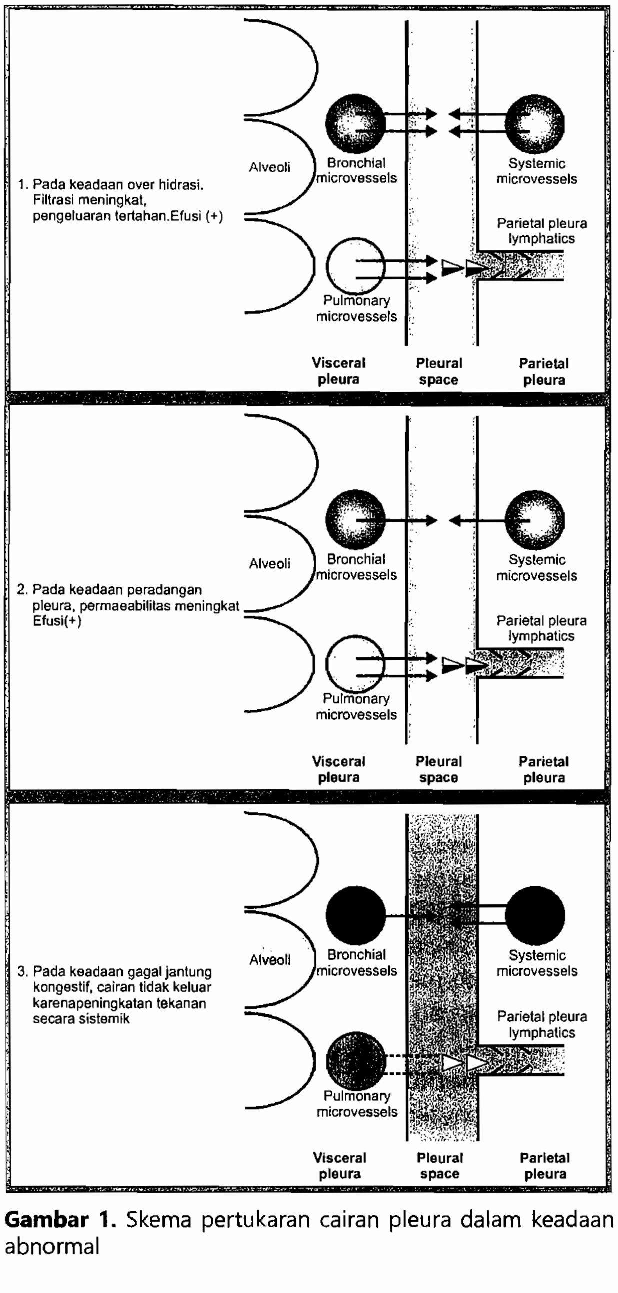
- Kadar ph dan glukosa. Biasanya merendah pada penyakit-penyakit infeksi, artritis reumatoid dan neoplasma.
- Kadar amilase. Biasanya meningkat pada pankreatitis dan metastasis adenokarsinoma.

Transudat. Dalam keadaan normal cairan pleura yang jumlahnya sedikit itu adalah transudat. Transudat terjadi apabila hubungan normal antara tekanan kapiler hidrostatik dan koloid osmotik menjadi terganggu, sehingga terbentuknya cairan pada satu sisi pleura akan melebihi reabsorpsi oleh pleura lainnya.

Biasanya hal ini terdapat pada: 1). Meningkatnya tekanan kapiler sistemik, 2). Meningkatnya tekanan kapiler pulmoner, 3). Menurunnya tekanan koloid osmotik dalam pleura, 4). Menurunnya tekanan intra pleura.

Penyakit-penyakit yang menyertai transudat adalah: 1). Gagal jantung kiri (terbanyak), 2). Sindrom nefrotik, 3). Obstruksi vena cava superior, 4). Asites pada sirosis hati (asites menembus suatu defek diafragma atau masuk melalui saluran getah bening), 5). Sindrom Meig (asites dengan tumor ovarium), 6). Efek tindakan dialisis peritoneal, 7). *Ex vacuo effusion*, karena pada pneumotoraks, tekanan intra pleura menjadi sub-atmosfir sehingga terdapat pembentukan dan penumpukan transudat.

Eksudat. Eksudat merupakan cairan yang terbentuk melalui membran kapiler yang permeabelnya abnormal dan berisi protein berkonsentrasi tinggi dibandingkan protein transudat. Terjadinya perubahan permeabilitas membran adalah karena adanya peradangan pada pleura: infeksi, infark paru atau neoplasma. Protein yang terdapat dalam cairan pleura kebanyakan berasal dari saluran getah bening. Kegagalan aliran protein getah bening ini (misalnya pada pleuritis tuberkulosa) akan menyebabkan peningkatan konsentrasi protein cairan pleura, sehingga menimbulkan eksudat.


1. Pada keadaan over hidrasi. Filtrasi meningkat, pengeluaran tertahan.Efusi (+)
Alveoli
Bronchial microvessels
Systemic microvessels
Parietal pleura lymphatics
Pulmonary microvessels
Visceral pleura
Pleural space
Parietal pleura
2. Pada keadaan peradangan pleura, permaeabilitas meningkat Efusi(+)
Alveoli
Bronchial microvessels
Systemic microvessels
Parietal pleura lymphatics
Pulmonary microvessels
Visceral pleura
Pleural space
Parietal pleura
3. Pada keadaan gagal jantung kongestif, cairan tidak keluar karenapeningkatan tekanan secara sistemik
Alveoli
Bronchial microvessels
Systemic microvessels
Parietal pleura lymphatics
Pulmonary microvessels
Visceral pleura
Pleural space
Parietal pleura

Gambar 1. Skema pertukaran cairan pleura dalam keadaan abnormal

Tabel 1. Perbedaan Biokimia Efusi Pleura

	Transudat	Eksudat
Kadar protein dalam efusi (g/dl)	< 3	> 3
Kadar protein dalam efusi Kadar Protein dalam serum	< 0,5	> 0,5
Kadar LDH dalam efusi (I.U)	< 200	> 200
Kadar LDH dalam efusi Kadar LDH dalam serum	< 0,6	> 0,6
Berat jenis cairan efusi	< 1,016	> 1,016
Rivalta	Negatif	Positif

Sitologi

Pemeriksaan sitologi terhadap cairan pleura amat penting untuk diagnostik penyakit pleura, terutama bila ditemukan sel-sel patologis atau dominasi sel-sel tertentu.

- Sel neutrofil: menunjukkan adanya infeksi akut.
- Sel limfosit: menunjukkan adanya infeksi kronik seperti pleuritis tuberkulosa atau limfoma maligna.
- Sel mesotel: bila jumlahnya meningkat, ini menunjukkan adanya infark paru. Biasanya juga ditemukan banyak sel eritrosit.
- Sel mesotel maligna: pada mesotelioma.
- Sel-sel besar dengan banyak inti: pada artritis reumatoid.
- Sel L.E: pada lupus eritematosus sistemik.
- Sel maligna: pada paru/metastase.

Bakteriologi

Biasanya cairan pleura steril, tapi kadang-kadang dapat mengandung mikroorganisme, apalagi bila cairannya purulen, (menunjukkan empiema). Efusi yang purulen dapat mengandung kuman-kuman yang aerob atau anaerob. Jenis kuman yang sering ditemukan dalam cairan pleura adalah: *Pneumokokokus*, *E.coli*, klebsiela, *pseudomonas*, *enterobacter*. Pleuritis tuberkulosa, biakan cairan terhadap kuman tahan asam hanya dapat menunjukkan yang positif sampai 20-30%.

Biopsi Pleura

Pemeriksaan histopatologi satu atau beberapa contoh jaringan pleura dapat menunjukkan 50%-75% diagnosis kasus-kasus pleuritis tuberkulosis dan tumor pleura. Bila ternyata hasil biopsi pertama tidak memuaskan, dapat dilakukan beberapa biopsi ulangan. Komplikasi biopsi adalah pneumotoraks, hemotoraks, penyebaran infeksi atau tumor pada dinding dada.

Pendekatan pada Efusi yang tidak terdiagnosis

Analisa terhadap cairan pleura yang dilakukan satu kali kadang-kadang tidak dapat menegakkan diagnosis. Dianjurkan aspirasi dan analisisnya diulang kembali sampai diagnosis menjadi jelas. Efusi yang menetap dalam waktu empat minggu dan kondisi pasien tetap stabil, siklus pemeriksaan sebaiknya diulang kembali.

Jika fasilitas memungkinkan dapat dilakukan pemeriksaan tambahan seperti: 1). Bronkoskopi, pada kasus-kasus neoplasma, korpus alienum dalam paru, abses paru dan dilakukan beberapa biopsi. 2). *Scanning isotop*, pada kasus-kasus dengan emboli paru. 3). Torakoskopi (*fiber-optic pleuroscopy*), pada kasus-kasus dengan neoplasma atau tuberkulosis pleura.

Cara: Dilakukan sedikit insisi pada dinding dada (dengan risiko kecil terjadinya pneumotoraks). Cairan dikeluarkan dengan memakai penghisap dan udara dimasukkan supaya bisa melihat kedua pleura.

Di eropa terdapat ± 20% kasus efusi pleura yang tak dapat terdiagnosis bahkan juga setelah penyelidikan yang intensif. Kasus ini dianggap sebagai neoplasma atau penyakit kolagen pada negara-negara dengan populasi tuberkulosis yang tinggi, efusi pleura yang tetap tidak terdiagnosis (terutama pada anak-anak dan dewasa muda) dianggap sebagai pleuritis tuberkulosis dan diberi terapi dengan obat anti tuberkulosa.

PENGOBATAN EFUSI PLEURA

Efusi yang terinfeksi perlu segera dikeluarkan dengan memakai pipa intubasi melalui sela iga. Bila cairan pusnya kental sehingga sulit keluar atau bila empiemanya multilokular, perlu tindakan operatif. Mungkin sebelumnya dapat dibantu dengan irigasi cairan garam fisiologi atau larutan antiseptik (betadine). Pengobatan secara sistemik hendaknya segera diberikan, tetapi ini tidak berarti bila tidak diiringi pengeluaran cairan yang adekuat.

Untuk mencegah terjadinya lagi efusi pleura setelah aspirasi (pada efusi pleura maligna), dapat dilakukan pleurodesis yakni melengketnya pleura viseralis dan pleura parientalis. Zat-zat yang dipakai adalah tetrasiklin (terbanyak dipakai) bleomisin, korinebakterium parvum, Tio-tepa, 5 Fluorourasil.

Prosedur Pleurodesis

Pipa selang dimasukkan pada ruang antar iga dan cairan efusi dialirkan ke luar secara perlahan-lahan. Setelah tidak ada lagi cairan yang keluar, masukkan 500 mg tetrasiklin (biasanya oksitetrasiklin) yang dilarutkan dalam 20 cc garam fisiologis ke dalam rongga pleura, selanjutnya diikuti dengan 20 cc garam fisiologis. Kunci selang selama 6 jam dan selama itu pasien diubah-ubah posisinya, sehingga tetrasiklin dapat didistribusikan kesaluran rongga pleura. Selang antar iga kemudian dibuka dan cairan dalam rongga pleura kembali dialirkan keluar sampai tidak ada lagi yang tersisa. Selang kemudian dicabut. Jika dipakai zat korinebakterium parvum, masukkan 7 mg yang dilarutkan dalam 20 cc garam fisiologis dengan cara seperti tersebut di atas.

Komplikasi tindakan pleurodesis ini sedikit sekali dan biasanya berupa nyeri pleuritik atau demam.

PENYAKIT-PENYAKIT DENGAN EFUSI PLEURA

Pleuritis Karena Virus dan Mikoplasma

Efusi pleura karena virus atau mikoplasma agak jarang. Bila terjadi jumlahnya tidak banyak dan kejadiannya hanya selintas saja. Jenis-jenis virusnya adalah : *echo virus, Coxsackie group, chlamidia, rickettsia* dan mikoplasma.

Cairan efusi biasanya eksudat dan berisi leukosit antara 100-6.000 per cc. Gejala penyakit dapat dengan keluhan sakit kepala, demam, malaise, mialgia, sakit dada, sakit perut. Kadang-kadang ditemukan juga gejala-gejala perikarditis. Diagnosis ditegakkan dengan menemukan virus dalam cairan efusi, tapi cara termudah adalah dengan mendeteksi antibodi terhadap virus dalam cairan efusi.

Pleuritis Karena Bakteri Piogenik

Permukaan pleura dapat ditempeli oleh bakteri yang berasal dari jaringan parenkim paru dan menjalar secara hematogen, dan jarang yang melalui penetrasi diafragma, dinding dada atau esofagus.

Aerob : Streptokokus pneumonia, Streptokokus mileri, Stafilokokus *aureus, Hemofilus spp, Eschericia koli, Klebsiella, Pseudomonas spp.*

Anaerob : *Bakteroides spp,* Peptostreptokokus, Fusobakterium. Pemberian kemoterapi dengan Ampisilin 4x1 gram dan Metronidazol 3x500 mg hendaknya sudah dimulai sebelum kultur dan sensitivitas bakteri didapat. Terapi lain yang lebih penting adalah mengalirkan cairan efusi yang terinfeksi tersebut keluar dari rongga pleura dengan efektif.

Pleuritis Tuberkulosa

Permulaan penyakit ini terlihat sebagai efusi yang serosantokrom dan bersifat eksudat. Penyakit ini kebanyakan terjadi sebagai komplikasi tuberkulosis paru melalui fokus subpleura yang robek atau melalui aliran getah bening. Sebab lain dapat juga dari robeknya perkijuan ke arah saluran getah bening yang menuju rongga pleura, iga atau kolumna vertebralis (menimbulkan penyakit Pott). Dapat juga secara hematogen dan menimbulkan efusi pleura bilateral. Cairan efusi yang biasanya serous, kadang-kadang bisa juga hemoragik. Jumlah lekosit antara 500-2.000 per cc. Mula-mula yang dominan adalah sel polimorfonuklear, tapi kemudian sel limfosit. Cairan efusi sangat sedikit mengandung kuman tuberkulosis, tapi adalah karena reaksi hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein. Pada dinding pleura dapat ditemukan adanya granuloma.

Diagnosis utama berdasarkan adanya kuman tuberkulosis dalam cairan efusi (biakan) atau dengan biopsi jaringan pleura. Pada daerah-daerah di mana frekuensi tuberkulosis paru tinggi dan terutama pada pasien usia muda, sebagian besar efusi pleura adalah karena pleuritis tuberkulosa walaupun tidak ditemukan adanya granuloma pada biopsi jaringan pleura.

Pengobatan dengan obat-obat anti tuberkulosis (Rifampisin, INH, Pirazinamid/ Etambutol/ Streptomisin) memakan waktu 6-12 bulan. Dosis dan cara pemberian obat seperti pada pengobatan tuberkulosis paru. Pengobatan ini menyebabkan cairan efusi dapat diserap kembali, tapi untuk menghilangkannya eksudat ini dengan cepat dapat dilakukan torakosentesis. Umumnya cairan diresolusi dengan sempurna, tapi kadang-kadang dapat diberikan kortikosteroid secara sistematik. (Prednison 1 mg/kg BB selama 2 minggu kemudian dosis diturunkan secara perlahan).

Pleuritis Fungi

Pleuritis karena funsi amat jarang. Biasanya terjadi karena penjalaran infeksi fungi dari jaringan paru. Jenis fungi penyebab pleuritis adalah: Aktinomikosis, Koksidio-imikosis, Aspergilus, Kriptokokus, Histoplasmolisis, Blastomikosis, dll. Patogenesis timbulnya efusi pleura adalah karena reaksi hipersensitivitas lambat terhadap organisme fungi.

Penyebaran fungi ke organ tubuh lain alamat jarang. Pengobatan dengan Amfoterisin B memberikan respons yang baik. Prognosis penyakit ini relatif baik.

Pleuritis Parasit

Parasit yang dapat menginfeksi ke dalam rongga pleura hanyalah amuba. Bentuk tropozoitnya datang dari parenkim hati menembus diafragma terus ke parenkim paru dan rongga pleura. Efusi pleura karena parasit ini terjadi karena peradangan yang ditimbulkannya. Di samping ini dapat juga terjadi empiema karena amuba yang cairannya berwarna khas merah coklat. Disini parasit masuk ke rongga pleura secara migrasi dari parenkim hati. Bisa juga karena adanya robekan dinding abses amuba pada hati ke arah rongga pleura. Efusi parapneumonia karena amuba dari abses hati lebih sering terjadi daripada empiema amuba.

Efusi Pleura Karena Kelainan Intra Abdominal

Efusi pleura dapat terjadi secara steril karena reaksi infeksi dan peradangan yang terdapat di bawah diagfragma seperti pankreas atau eksaserbasi akut pankreatitis kronik, abses ginjal, abses hati, abses limpa.

Biasanya efusi terjadi pada pleura kiri tapi dapat juga bilateral. Mekanismenya adalah karena berpindahnya cairan yang mengandung enzim pankreas ke rongga pleura melalui saluran getah bening. Efusi ini bersifat eksudat serosa, tapi kadang-kadang bisa juga hemoragik. Kadar amilase dalam efusi lebih tinggi daripada dalam serum.

Efusi pleura juga sering setelah 48-72 jam pasca operasi abdomen seperti splenektomi, operasi terhadap obstruksi intestinal atau pasca operasi atelektasis. Biasanya terjad unilateral dan jumlah efusi tidak banyak (lebih jelas terlihat pada foto lateral dekubitus). Cairan biasanya bersifat eksudat dan mengumpul pada sisi operasi, efusi pleura operasi biasanya bersifat maligna dan kebanyakan akan sembuh secara spontan.

Sirosis hati. Efusi pleura dapat terjadi pada pasien dengan sirosis hati. Kebanyakan efusi pleura timbul bersamaan dengan asites. Secara khas terdapat kesamaan antara cairan pleura dan asites, karena terdapat hubungan fungsional antara rongga pleura dan rongga abdomen melaui saluran getah bening atau celah jaringan otot diafragma. Kebanyakan efusi menempati pleura kanan (70%) dan efusi bisa juga terjadi bilateral.

Torakosentesis kadang-kadang diperlukan untuk mengurangi sesak napas, tapi bila asitesnya padat sekali, cairan pleura akan timbul lagi dengan cepat. Dalam hal ini perlu dilakukan terapi peritoneosintesis di samping terapi dengan diuretik dan terapi terhadap penyakit asalnya.

Sindrom meig. Tahun 1937 Meig dan Cass menemukan penyakit tumor pada ovarium (jinak atau ganas) disertai asites dan efusi pleura. Patogenesis terjadi efusi pleura ini masih belum diketahui betul. Bila tumor ovarium tersebut dioperasi, efusi pleura dan asitesnya pun segera hilang. Adanya massa di rongga pelvis disertai asites dan eksudat cairan pleura sering dikirakan sebagai neoplasma dan metastasisnya.

Dialisis peritoneal. Efusi pleura dapat terjadi selama dan sesudah dilakukannya dialisis peritoneal. Efusi terjadi pada salah satu paru maupun bilateral. Perpindahan cairan dialisat dari rongga peritoneal ke rongga pleura terjadi melalui celah diafragma. Hal ini terbukti dengan samanya komposisi antara cairan pleura dengan cairan dialisat.

Efusi Pleura Karena Penyakit Kolagen

Lupus eritematosus. Pleuritis adalah salah satu gejala yang timbul belakangan pada penyakit lupus eritematosus sistemik (SLE). Dengan terjadinya efusi pleura yang kadang-kadang mendahului gejala sistemik lainnya, diagnosis SLE ini menjadi lebih jelas. Hampir 55% dari SLE disertai pleuritis dan 25% daripadanya juga dengan efusi pleura.

Artritis reumatoid (RA). Efusi pleura terdapat pada 5% RA selama masa sakit. Cairan efusi bersifat eksudat serosa yang banyak mengandung limfosit. Faktor reumatoid mungkin terdapat dalam cairan efusi tapi tidak patognomik untuk RA, karena juga terdapat pada karsinoma, tuberkulosis ataupun pneumonia. Kadar glukosa biasanya sangatlah rendah (kurang dari 20% mg%), malah tidak terdeteksi sama sekali (demikian juga pada tuberkulosis dan karsinoma).

Kadar kolesterol dalam cairan efusi juga sering meningkat. Biopsi pada jaringan pleura bisa mendapatkan granuloma yang seolah-olah seperti nodul reumatik perifer.

Umumnya efusi pleura pada RA sembuh sendiri tanpa diobati, tapi kadang-kadang diperlukan juga terapi kortikosteroid.

Demam reumatik akut sering juga ditemukan efusi pleura dengan sifat eksudat. Jumlah cairan efusi biasanya sedikit dan segera menghilang bila demam reumatiknya berkurang.

Skleroderma. Efusi pleura juga didapatkan pada penyakit skleroderma. Jumlah cairan efusinya tidak banyak, tapi yang menonjol disini adalah penebalan pleura atau adhesi yang terdapat pada 75% pasien skleroderma.

Efusi Pleura Karena Gangguan Sirkulasi

Gangguan kardiovaskular. Payah jantung (*decompensatio cordis*) adalah sebab terbanyak timbulnya efusi pleura. Penyebab lain: perikarditis kontritiva dan sindrom vena kava superior. Patogenisnya adalah akibat terjadinya peningkatan tekanan vena sistemik dan tekanan kapiler pulmonal akan menurunkan kapasitas reabsorbsi pembuluh darah subpleura dan aliran getah bening juga akan menurun (terhalang) sehingga filtrasi cairan ke .rongga pleura dan paru-paru meningkat

Tekanan hidrostatik yang meningkat pada seluruh rongga dada dapat juga menyebabkan efusi pleura yang bilateral, tapi yang agak sulit menerangkan adalah kenapa efusi pleuranya lebih sering terjadi pada sisi kanan.

Terapi ditujukan pada payah jantungnya. Bila kelainan jantungnya teratasi dengan istirahat, digitalis, diuretik dll, efusi pleura juga segera menghilang. Kadang-kadang torakosentesis diperlukan juga bila pasien amat sesak.

Emboli pulmonal. Efusi pleura dapat terjadi pada sisi paru yang terkena emboli pulmonal. Keadaan ini dapat disertai infark paru ataupun tanpa infark. Emboli menyebabkan menurunnya aliran darah arteri pulmonalis, sehingga terjadi iskemia maupun kerusakan parenkim paru dan memberikan peradangan dengan efusi yang berdarah (warna merah).

Pada bagian paru yang iskemik terdapat juga kerusakan pleura viseralis, keadaan ini kadang-kadang disertai rasa sakit pleuritik yang berarti pleura parietalis juga ikut terkena. Di samping itu permeabilitas antara satu ataupun kedua bagian pleura akan meningkat, sehingga cairan efusi mudah terbentuk. Adanya nyeri pleuritik dan efusi pleura pada emboli pulmonal tidak berarti infark paru juga harus terjadi.

Cairan efusi biasanya bersifat eksudat, jumlahnya tidak banyak dan biasanya sembuh secara spontan, asal tidak terjadi emboli pulmonal lainnya. Efusi pleura dengan infark paru jumlah cairan efusinya lebih banyak dan waktu penyembuhan juga lebih lama.

Pengobatan ditujukan terhadap embolinya yakni dengan memberikan obat antikoagulan dan mengontrol keadaan trombositnya.

Hipoalbuminemia. Efusi pleura juga terdapat pada keadaan hipoalbuminemia seperti sindrom nefrotik, malabsorbsi atau keadaan lain dengan asites serta edema anasarka.

Efusi terjadi karena rendahnya tekanan osmotik protein cairan pleura dibandingkan dengan tekanan osmotik darah. Efusi yang terjadi kebanyakan bilateral dan cairan bersifat transudat.

Pengobatan adalah dengan memberikan diuretik dan restriksi pemberian garam. Pengobatan yang terbaik adalah dengan memberikan infus albumin.

Efusi Pleura Neoplasma

Neoplasma primer ataupun sekunder (metastasis) dapat menyerang pleura dan umumnya menyebabkan efusi pleura. Keluhan yang paling banyak ditemukan adalah sesak napas dan nyeri dada. Gejala lain adalah akumulasi cairannya kembali dengan cepat walaupun dilakukan torakosentesis berkali-kali.

Efusi bersifat eksudat, tapi sebagian kecil (10%) bisa sebagai transudat. Warna efusi bisa sero-santokrom ataupun hemoragik (terdapat lebih dari 100.000 sel eritrosit per cc). Di dalam cairan ditemukan sel-sel limfosit (yang dominan) dan banyak sel mesotelial.

Pemeriksaan sitologi terhadap cairan efusi atau biopsi pleura parietalis sangat menentukan diagnosis terhadap terhadap jenis-jenis neoplasma.

Terdapat beberapa teori tentang timbulnya efusi pleura pada neoplasma yakni:

- Menumpuknya sel-sel tumor akan meningkatkan permeabilitas pleura terhadap air dan protein.
- Adanya massa tumor mengakibatkan tersumbatnya aliran pembuluh darah vena dan getah bening, sehingga rongga pleura gagal dalam memindahkan cairan dan protein.
- Adanya tumor membuat infeksi lebih mudah terjadi dan selanjutnya timbul hipoproteinemia.

Efusi pleura karena neoplasma biasanya unilateral, tetapi bisa juga bilateral karena obstruksi saluran getah bening, adanya metastasis dapat mengakibatkan pengaliran cairan dari rongga pleura via diafragma. Keadaan efusi pleura dapat bersifat maligna. Keadaan ini ditemukan 10-20% karsinoma bronkus, 8% dari limfoma maligna dan leukemia. Jenis-jenis neoplasma yang menyebabkan efusi pleura adalah:

Mesotelioma. Mesotelioma adalah tumor primer yang berasal dari pleura. Tumor ini jarang ditemukan, bila tumor masih terlokalisasi, biasanya tidak menimbulkan efusi pleura, sehingga dapat digolongkan sebagai tumor jinak. Sebaliknya bila ia tersebar (difus) digolongkan sebagai tumor ganas karena dapat menimbulkan efusi pleura yang maligna.

Karsinoma bronkus. Jenis karsinoma ini adalah yang terbanyak menimbulkan efusi pleura. Tumor bisa ditemukan dalam permukaan pleura karena penjalaran langsung dari paru-paru melalui pembuluh getah bening. Efusi dapat juga terjadi tanpa adanya pleura yang terganggu, yakni dengan cara obstruksi pneumonitis atau menurunnya aliran getah bening. Terapi operasi terhadap tumornya masih dapat dipertimbangkan, tetapi bila pada pemeriksaan sitologi sudah ditemukan cairan pleura, pasien tidak dapat dioperasi lagi. Untuk mengurangi keluhan sesak napasnya dapat dilakukan torakosentesis secara berulang-ulang. Tapi sering timbul lagi dengan cepat, sebaiknya dipasang pipa torakotomi pada dinding dada (risikonya timbul empiema). Tindakan lain untuk mengurangi timbulnya lagi cairan adalah dengan pleurodesis, memakai zat-zat seperti tetrasiklin, *talk*, sitostatika, kuinakrin.

Neoplasma metastatik. Jenis-jenis neoplasma yang sering bermetastasis ke pleura dan menimbulkan efusi adalah: karsinoma payudara (terbanyak), ovarium, lambung, ginjal, pankreas dan bagian-bagian organ lain dalam abdomen.

Efusi dari pleura yang terjadi dapat bilateral. Gambaran foto toraks mungkin tidak terlihat bayangan metastasis di jaringan paru, karena implantasi tumor dapat mengenai pleura viseralis saja.

Pengobatan terhadap neoplasma metastatik ini sama dengan karsinoma bronkus yakni dengan kemoterapi dan penanggulangan terhadap efusi pleuranya.

Limfoma maligna. Kasus-kasus limfoma maligna (non-Hodgkin dan Hodgkin) ternyata 30% bermetastasis ke pleura dan juga menimbulkan efusi pleura. Di dalam cairan efusi tidak selalu terdapat sel-sel ganas seperti pada neoplasma lainnya. Biasanya ditemukan sel-sel limfosit karena sel ini ikut dalam aliran darah dan aliran getah bening melintasi rongga pleura. Di antara sel-sel yang bermigrasi inilah kadang-kadang ditemukan sel-sel yang ganas limfoma malignum.

Terdapat beberapa jenis efusi berdasarkan penyebabnya yakni :

- Bila efusi terjadi dari implantasi sel-sel limfoma pada permukaan pleura, cairannya adalah eksudat, berisi sel limfosit yang banyak dan sering hemoragik.
- Bila efusi pleura terjadi karena obstruksi saluran getah bening, cairannya bisa transudat atau eksudat dan ada limfosit.
- Bila efusi terjadi karena obstruksi duktus torasikus, cairannya akan berbentuk kilus.
- Bila efusi terjadi karena infeksi pleura pada pasien limfoma maligna karena menurunnya resistensi terhadap infeksi, efusi akan berbentuk empiema akut atau kronik.

Seperti pada neoplasma lainnya, efusi pleura yang berulang (efusi maligna) pada limfoma maligna kebanyakan tidak responsif terhadap tindakan torakostomi dan instilasi dengan beberapa zat kimia. Keadaan dengan efusi maligna ini mempunyai prognosis yang buruk.

Efusi Pleura Karena Sebab Lain-lain

Trauma. Efusi pleura dapat terjadi akibat trauma yakni trauma tumpul, laserasi, luka tusuk pada dada, ruptur esofagus karena muntah hebat atau karena pemakaian alat waktu tindakan esofagoskopi. Jenis cairan dapat berupa serosa (eksudat/transudat), hemotoraks, kilotoraks dan empiema.

Analisis cairan efusi dapat menentukan lokalisasi trauma, misal pada ruptura esofagus kadar pH nya rendah (± 6,5) karena terkontaminasi dengan asam lambung, kadar amilase dalam cairan pleura meningkat karena adanya air ludah (saliva) yang tertelan dan masuk ke dalam rongga pleura.

Uremia. Salah satu gejala penyakit uremia lanjut adalah poliserositis yang terdiri efusi pleura, efusi perikard dan efusi peritoneal (asites). Mekanisme penumpukan cairan ini belum diketahui betul, tapi diketahui dengan timbulnya eksudat terdapat peningkatan permeabilitas jaringan pleura perikard atau peritoneum.

Yang agak unik adalah cairan masih juga terjadi walaupun pasien menjalani hemodialisis kronik (uremianya berkurang). Disini cairan malah dapat berubah dari serosa menjadi hemoragik dan seterusnya terjadi kontriktif pleura/perikardium. Asal darah tidak jelas betul, tapi diperkirakan karena efek antikoagulan/heparin pada pleura/perikardium.

Bila sudah terjadi kontriktif pleura/perikardium, penatalaksanaannya adalah dengan dekortikasi.

Sebagian besar efusi pleura karena uremia tidak memberikan gejala yang jelas seperti sesak napas, sakit dada, atau batuk. Jumlah efusi bisa sedikit atau banyak, unilateral atau bilateral. Kadang-kadang dengan dialisis yang teratur, efusi dapat terserap perlahan-lahan. Torakosentesis sewaktu-waktu masih diperlukan.

Miksedema. Efusi pleura dan efusi perikard dapat terjadi sebagai bagian dari penyakit miksedema. Efusi dapat terjadi tersendiri maupun secara bersama-sama. Cairan bersifat eksudat dan mengandung protein dengan konsentrasi tinggi.

Limfedema. Limfedema secara kronik dapat terjadi pada tungkai, muka, tangan dan efusi pleura yang berulang pada satu atau kedua paru. Beberapa pasien terdapat juga kuku jari yang berwarna kekuning-kuningan. Patogenesis efusi pleura yang bersifat eksudat ini belum diketahui betul, tapi diperkirakan karena adanya kegagalan aliran getah bening.

Demam familial mediteranian. Penyakit ini banyak terdapat di daerah Timur Tengah terutama pada bangsa Yahudi. Penyakit diturunkan secara autosomal resesif dari orang tua ke anaknya.

Gejala penyakit berupa serangan demam yang berulang, rasa sakit abdominal dan pleuritis. Pleuritis disini dapat memberikan rasa nyeri pleuritik dan efusi pleura. Pengobatan bersifat suportif saja dan operasi sebaiknya dihindarkan.

Reaksi hipertensif terhadap obat. Pengobatan dengan nitrofurantoin, metilsergid, praktolol kadang-kadang memberikan reaksi/perubahan terhadap paru-paru dan pleura berupa radang dan kemudian juga akan menimbulkan efusi pleura. Bila proses menjadi kronik bisa terjadi fibrosis paru atau pleura.

Pengobatan dengan hidrazin, prokainamid dan kadang-kadang dengan definilhidatoin dan isoniazid sering juga menimbulkan pleuritis dan perikarditis (*drug induced lupus syndrome*). Radang dan efusi yang timbul dapat menghilang bila pemberian obat-obatan tersebut dihentikan.

Sindrom dressler. Pleuritis dan perikarditis dapat terjadi setelah 1-6 minggu serangan infark jantung akut, tindakan resusitasi jantung atau operasi kardiotomi. Cairan pleura/perikardium yang timbul bersifat eksudat, steril, berwarna serosa atau hemoragik. Keadaan ini disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas otot jantung dan perikard terhadap tindakan/pengobatan. Terapi hanya simtomatik saja karena penyakit ini tergolong *selflimited* .

Sarkoidosis. Efusi pleura sebenarnya jarang ditemukan pada sarkoidosis. Efusi biasanya unilateral tapi dapat juga bilateral. Cairan bersifat eksudat atau serosa tapi bisa juga hemoragik dengan banyak sel-sel limfosit.

Diagnosis untuk sarkoidosis ialah dengan tuberkulin negatif, biopsi pleuranya mengandung granulomata non-kaseosa dan hasil biakan negatif untuk mikobakterium dan organisme mikosis lainnya.

Efusi pleura idiopatik. Sebagian efusi pleura, walaupun telah dilakukan prosedur diagnostik secara berulang-ulang (pemeriksaan radiologis, analisis cairan, biopsi pleura dll, kadang-kadang masih belum bisa didapatkan diagnostik yang pasti. Keadaan ini dapat digolongkan dalam efusi pleura idiopatik. Hasil pemeriksaan dengan operasi pun kadang-kadang hanya menunjukkan pleura yang menebal karena pleuritis yang non-spesifik.

Analisa cairan pleura umumnya bersifat eksudat dan berisi beberapa jenis sel. Penyebab efusi pleura ini banyak yang belum jelas, tapi diperkirakan karena adanya infeksi, reaksi hipersensitivitas, kontaminasi dengan asbestos dll. Daerah-daerah dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi (Negara-Negara yang sedang berkembang), efusi pleura idiopatik ini kebanyakan dianggap sebagai pleuritis tuberkulosa, sedangkan pada negara-negara yang maju sering dianggap sebagai pleuritis karena penyakit kolagen atau neoplasma.

REFERENSI

Alexandrikis MG, Passam FH, Kyriakou DS, et.al. Pleural effusion in hematologic malignancies. Chest. 2004;125:154655-.

Azoulay E. Pleural effusion in the intensive care unit. Current Opin Pulm Med. 2003;9:2917-

Asril Bahar. Penyakit-penyakit Pleura. Buku Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II. Jakarta, Balai Penerbit FKUI. 1990:77398-

Cugell DW. Kamp DW. Asbestos and the pleural. Chest. 2004;125:110317-. A great recent review of history, mineralogy, and clinical significance of asbestos related pleural disease.

Davies PD. Tuberculosis respiratory disorders. Med internl. 1995:9 (31).

Fuad Bakry, Peranan analisis cairan dan biopsy pleura pada pleuritis eksudativa tuberkulosa. Karya Tulis akhir Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSUP Palembang, 1990.

Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusions : a meta-analysis. Am Clin Biochem. 2003;40:37481-. Adenosine deaminase may be useful and could allow avoidance of pleural biopsy, especially in countries where tuberculosis prevalence is high.

Heffiner JE, Highland K, Brown LK. A meta-analysis derivation of continuous likelihood retios for diagnosing pleural fluid exudates. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:15919-.

Herbert A. Pathogenesis of pleurisy, pleural fibrosis and mesothelial proliferation, Thorax 1986;41:17689-

Hinshaw HW, Murray JF. Disorders of the pleural diseases of the

chest. Igaku-Shoin/Saunders International edition. 4th ed. 1980. 883918-.

Ida Parwati. Berbagai metode pemeriksaan laboratorium untuk menunjang diagnosis penyakit paru. Simposium Nasional penggunaan Antimikroba dalam bidang Respirology, Bandung, 1415- Desember 1996.

Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, et.al. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? Chect. 2003;123:418423-. Prospective descriptive study of 941 thoracenteses performed by interventional radiologists using ultrasound guidence resulted in fewer complications that those reported with non-image-guided thoracentesis. Where were the pulmonologist ?

Karlinsky JB, Lau J, Goldstein RH. Decision making in pulmonary medicine. Mosby-year book, 1991.

Lee P, Colt HG, using diagnostic thoracoscopy to optimal effect. J Resp Illness. 2003;24:5039-. A review of therapeutic modalities and indications, especially geared to no surgeon thoracoscopists.

Maskell NA, Butland RJA. BTS guidelines fot the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. Thorax. 2003;58:817-. An incredibly informative recent "state of the art" review of pleural effusion : clinical workup, algorithms, differential diagnosis.

Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E, et.al. volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignanvy. Chest. 2002;122:19137-. Retrospective review of 282 patients showed that the sensitivity for diagnosis of pleural malignancy was not dependent on volume of fluid removed by thoracentesis.

Wallis J, Wells FC, Chest injuries. Diagnosis and management. Medicine digest Asia. 1988 ; 6(4) : 820-.

World health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. 2003.

209

PNEUMOTORAKS

Barmawi Hisyam, Eko Budiono

SEJARAH

Jean Marc Gaspard Itard, seorang mahasiswa René Laennec, pneumotoraks diakui pertama pada tahun 1803, dan Laennec sendiri menggambarkan gambaran klinis penuh tahun 1819. Sementara Itard dan Laennec diakui bahwa beberapa kasus bukan karena tuberkulosis (maka penyebab paling umum), konsep pneumotoraks spontan primer diperkenalkan kembali oleh dokter Hans Denmark Kjaergard pada tahun 1932.

DEFINISI

Pneumotoraks adalah kumpulan dari udara atau gas dalam rongga pleura dari dada antara paru-paru dan dinding dada. Hal ini dapat terjadi secara spontan pada orang tanpa kondisi paru-paru kronis (<primer>) serta pada mereka dengan penyakit paru-paru (<sekunder>), dan banyak pneumotoraks terjadi setelah trauma fisik dada, cedera ledakan, atau sebagai komplikasi dari perawatan medis (Marx.2010).

Gejala-gejala dari pneumotoraks yang ditentukan oleh ukuran kebocoran udara dan kecepatan dengan yang terjadi, mereka mungkin termasuk nyeri dada dalam banyak kasus dan sesak napas di banyak. Diagnosis dapat dibuat dengan pemeriksaan fisis pada kasus yang berat tetapi biasanya membutuhkan *X-ray* dada atau dihitung *tomography* (*CT scan*) dalam bentuk yang lebih ringan(MacDuff. 2010). Dalam sebagian kecil, pneumotoraks mengarah ke kekurangan oksigen berat dan tekanan darah rendah, terus berkembang untuk serangan jantung kecuali diobati, situasi ini disebut pneumotoraks ketegangan (*Tension Pneumo-thorax*).

Pneumothorks kecil spontan biasanyasembuh dengan sendirinya dan tidak memerlukan pengobatan, terutama pada mereka yang tidak memiliki penyakit paru-paru yang mendasari. Dalam pneumothorks lebih besar atau bila ada gejala berat, udara dapat disedot dengan jarum suntik, atau tabung dada satu arah dimasukkan untuk memungkinkan udara untuk keluar. Kadang-kadang, tindakan bedah diperlukan, terutama jika drainase tabung tidak berhasil atau seseorang telah mengulangi episode. Berbagai perawatan, biasanya melibatkan pleurodesis (menempel paru-paru ke dinding dada), dapat digunakan jika ada risiko signifikan episode berulang dari pneumotoraks.

EPIDEMIOLOGI

Pneumotoraks spontan lebih sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan. Kejadian tahunan PSP adalah 18-28 per 100.000 pada laki-laki dan 1,2-6,0 pada wanita. Pneumotoraks spontan sekunder kurang umum, dengan 6.3 untuk pria dan 2,0 untuk perempuan. Risiko kambuhnya tergantung pada penyakit paru-paru yang mendasari. Setelah episode kedua telah terjadi, ada kemungkinan lebih tinggi episode berikutnya. Perokok memiliki risiko tertular pneumotoraks spontan pertama sekitar sembilan kali lipat antara perempuan dan 22 kali lipat antara laki-laki dibandingkan non-perokok(Bense.1987). Kejadian pada anak-anak belum diteliti dengan baik, tetapi mungkin lebih rendah dari orang dewasa dan sering mencerminkan mendasari penyakit paru-paru.

Kematian dari pneumotoraks sangat jarang (kecuali untuk *tension pneumothorks*). statistik Inggris telah mengungkapkan suatu kematian tahunan sebesar 1,26 per juta per tahun pada pria dan 0,62 pada wanita, kematian lebih tinggi pada orang tua dan mereka dengan pneumotoraks sekunder.

JENIS DAN GEJALA KLINIK

Gejala-gejala dari pneumotoraks yang termasuk nyeri dada yang biasanya memiliki mendadak. Rasa sakit ini tajam dan dapat menyebabkan perasaan sesak di dada. Sesak nafas, denyut jantung yang cepat, pernafasan cepat, batuk, dan kelelahan gejala lain dari pneumotoraks. Kulit dapat mengembangkan warna kebiru-biruan (disebut sianosis) karena penurunan kadar oksigen darah.

Berdasarkan klinisnya pneumotoraks dapat digolongkan sebagai:

Pneumotoraks Spontan Primer (PSP)

Cenderung terjadi pada orang muda tanpa masalah paru-paru yang mendasari, biasanya menyebabkan gejala terbatas. Nyeri dada dan kadang-kadang sesak napas ringan adalah gejala dominan. Setengah dari mereka dengan pneumotoraks spontan primer menunggu beberapa hari untuk mencari bantuan medis. Hal ini sangat jarang untuk PSP menyebabkan *tension* pneumotoraks. Gejala biasanya mulai saat istirahat. laki-laki Tinggi, terutama perokok, adalah khas pada risiko yang lebih tinggi dari PSP. Telah ditemukan bahwa PSP terjadi lebih sering selama perubahan tekanan atmosfer dan saat terpapar musik keras, dan ini menjelaskan mengapa episode pneumotoraks dapat terjadi dalam kelompok.

Pneumotoraks Spontan Sekunder (SSP)

Terjadi dengan definisi pada mereka dengan penyakit paru-paru yang mendasari. Gejala cenderung lebih parah, sebagai paru-paru tidak terpengaruh pada umumnya tidak mampu menggantikan hilangnya fungsi dari sisi yang terkena. *Hipoksia* (penurunan kadar oksigen dalam darah) biasanya hadir dan dapat diamati sebagai sianosis (warna biru pada bibir dan kulit). *Hypercapnia* (akumulasi karbon dioksida dalam darah) kadang-kadang dihadapi, hal ini dapat menyebabkan kebingungan dan koma.

Sesak napas mendadak pada seseorang dengan masalah paru-paru seperti penyakit paru obstruktif kronik *dan cystic fibrosis* karena itu mungkin akan meminta penyelidikan untuk kemungkinan pneumotoraks. Ukuran pneumotoraks berhubungan terbatas pada gejala yang dialami.

Trauma Pneumotoraks

Terjadi baik karena lubang di dinding dada, misalnya luka tusuk atau luka tembak, memungkinkan udara masuk ruang pleura, atau karena cedera pada paru-paru. Telah ditemukan pada setengah dari semua kasus cedera pada dada, datang kedua setelah patah tulang rusuk dalam komplikasi setelah trauma dada(Wolf. 2009). Pneumotoraks ini dapat kecil dalam setengah dari kasus ini, tetapi mereka bisa membesar jika orang tersebut membutuhkan ventilasi mekanis dan kehadiran mereka karena itu masih relevan. Hal ini juga sering ditemui pada mereka yang sudah menerima ventilasi mekanis.

Tension Pneumotoraks

Didefinisikan berbeda oleh sumber yang berbeda, tetapi umumnya dikatakan ada bila ada *hipoksia* berat meskipun pemberian oksigen, jatuhnya tekanan darah atau kebingungan. Ini adalah keadaan darurat medis dan mungkin memerlukan pengobatan segera tanpa penyelidikan lebih lanjut (Marx.2010).*Tension pneumothorax* juga dapat terjadi pada mereka yang menerima ventilasi mekanis , dalam hal ini mungkin sulit untuk menemukan sebagai orang biasanya dibius, sering dicatat karena kemerosotan tiba-tiba.

PEMERIKSAAN FISIK

Mungkin tidak ada kelainan pada pemeriksaan fisik, terutama jika pneumotoraks yang kecil. Pemeriksaan fisik biasanya dapat memastikan diagnosa jika pneumotoraks yang besar. Bunyi napas yang terdengar dengan stetoskop mungkin akan berkurang pada sisi yang terkena, seperti udara dalam rongga pleura mengimbangi suara. Perkusi dada mungkin terdengar *hyperresonant* (bernada tinggi), dan *resonansi vokal* dan *fremitus taktil* (baik memeriksa konduksi suara dengan paru-paru) dapat menurun (Noppen.2008).

Tension pneumothorax ditandai dengan bernapas cepat, *sianosis*, jatuhnya tekanan darah (*hipotensi*) dan kebingungan. Sisi dada yang terkena mungkin hyperexpanded dan menunjukkan gerakan menurun, dengan gerakan peningkatan di sisi lain. Dalam kasus yang sangat parah, tingkat pernapasan turun tajam, dengan syok dan koma(Marx.2010. Studi terbaru menunjukkan bahwa perkembangan fitur ketegangan mungkin tidak selalu secepat yang diperkirakan sebelumnya. Tanda-tanda klinis khusus juga mungkin kurang berguna dalam *tension pneumothorax*, seperti deviasi dari *trakea* (batang tenggorok) untuk satu sisi dan adanya peningkatan tekanan *vena jugular* .

PENYEBAB

Pneumotoraks dapat terjadi setiap kali permukaan paru-paru yang pecah, memungkinkan udara keluar dari paru-paru ke ruang pleura. Hal ini dapat terjadi ketika luka beberapa tusukan dinding dada, yang memungkinkan udara luar masuk ruang pleura. Sebuah pneumotoraks spontan terjadi tanpa trauma dada, dan biasanya disebabkan oleh pecahnya kista kecil pada permukaan paru-paru. kista tersebut dapat terjadi tanpa penyakit paru-paru yang berhubungan, atau mereka dapat berkembang karena berbagai gangguan paru-paru yang mendasari, emfisema yang paling umum(Tschopp. 2006).

Pneumotoraks spontan dibagi menjadi dua jenis:

I. **Primer**, yang terjadi tanpa adanya penyakit paru-paru diketahui .

II. **Sekunder**, yang terjadi pada seseorang dengan penyakit paru-paru yang mendasari.

Penyebab pasti pneumotoraks spontan primer tidak diketahui, tetapi faktor risiko yang dibuat termasuk jenis kelamin laki-laki, merokok, dan riwayat keluarga pneumotoraks berbagai mekanisme yang mendasari. Pneumotoraks spontan sekunder terjadi pada pengaturan dari berbagai penyakit paru-paru. Yang paling umum adalah penyakit paru obstruktif kronik yang menyumbang sekitar 70% dari kasus. Diketahui penyakit paru-paru yang dapat meningkatkan risiko untuk pneumotoraks adalah:

- Penyakit saluran udara: Penyakit paru obstruktif kronik (terutama ketika terdapat emfisema dan bula paru-paru), asma parah akut, fibrosis kistik.
- Infeksi Paru: pneumonia (PCP), *Tuberculosis, necrotizing pneumonia* penyakit paru-paru interstisial
- sarkoidosis, fibrosis paru idiopatik, histiocytosis , lymphangioleiomyomatosis (LAM) Jaringan ikat
- penyakit: reumatoid artritis, ankylosing spondilitis, polimiositis dan dermatomiositis, sklerosis sistemik, sindrom Marfan dan sindrom Ehlers-Danlos
- Kanker: kanker paru-paru, sarkoma melibatkan paru-paru
- Catamenial (terjadi dalam kaitannya dengan siklus haid): endometriosis di dada

Pneumotoraks *Catamenial* adalah suatu kondisi yang jarang terjadi di mana wanita mengalami pneumotoraks pada awal periode menstruasi mereka. Pneumotoraks *Catamenial* umumnya mempengaruhi perempuan di usia tiga puluhan dan empat puluhan. Wanita dengan pneumotoraks catamenial sering melaporkan nyeri dada bulanan, sesak napas, pusing dan kelelahan. Beberapa wanita dengan pneumotoraks catamenial telah mengalami runtuh beberapa paru-paru selama beberapa tahun. Banyak dari perempuan ini juga telah didiagnosis dengan endometriosis panggul (kondisi di mana endometrium, jaringan yang melapisi rahim, tumbuh di tempat-tempat lain di panggul)

Pada anak-anak, menyebabkan tambahan termasuk campak, *echinococcosis*, menghirup benda asing, dan malformasi bawaan tertentu (kelainan kongenital *adenomatoid cystic* dan emphysema lobar bawaan).

Sebuah kelainan genetik langka, sindrom Birt-Hogg-Dube, dapat menyebabkan pneumotoraks spontan dalam keluarga. Ini juga menyebabkan esi kulit (fibrofolliculomas) dan kista paru-paru, dan membawa peningkatan risiko kanker ginjal. Kista paru-paru ini, yang mungkin mengakibatkan peningkatan risiko pneumotoraks, cenderung di lobus rendah daripada kista lebih umum ditemui pada lobus atas. Kondisi-kondisi lain sindrom Birt-Hogg-Dube ini disebabkan oleh mutasi pada gen *FLCN* (kromosom 17p11.2), yang mengkode protein folliculin bernama FLCN mutasi dan lesi paru-paru juga telah diidentifikasi dalam kasus familial pneumotoraks mana fitur-fitur lain dari sindrom Birt-Hogg-Dube tidak hadir (Menko. 2009).

Traumatik

Sebuah pneumotoraks traumatik dapat dihasilkan dari kedua trauma tumpul dan luka tembus sampai ke dinding dada. Ini dapat diamati pada mereka yang terkena ledakan eksplosif, bahkan jika tidak ada cedera langsung ke dada telah terjadi. Mekanisme yang paling umum adalah tertusuknya pleura oleh tulang rusuk patah.

Prosedur Medis dada (*iatrogenik*), seperti pengambilan sampel biopsi dari jaringan paru-paru, memasukkan kateter vena sentral menjadi salah satu pembuluh darah dada, dapat menyebabkan cedera pada paru-paru dan pneumotoraks resultan. Pemberian ventilasi tekanan positif, baik ventilasi mekanis atau ventilasi non-invasif, dapat mengakibatkan barotrauma (cedera tekanan-terkait) mengarah ke suatu pneumotoraks.

MEKANISME TERJADINYA

Rongga dada adalah ruang kosong yang berisi paru-paru. Paru-paru secara fisik terhubung pada hila, di mana saluran udara dan pembuluh darah memasuki paru. Mereka tetap meningkat di dalam rongga dada karena tekanan di dalam ruang pleura (ruang antara dinding dada dan paru-paru) adalah hampir konsisten negatif sepanjang siklus pernapasan, efektif mengisap paru-paru ke dinding dada. Baik paru-paru dan dinding dada ditutupi oleh lapisan sel yang dikenal sebagai pleura (*pleura visceral* dan *parietal*, masing-masing), dan sejumlah kecil cairan serosa biasanya hadir. Tekanan negatif biasanya tidak memungkinkan udara masuk ruang pleura karena tidak ada koneksi alami untuk ruang yang berisi udara, dan tekanan gas dalam aliran darah terlalu rendah untuk mereka yang akan dirilis ke ruang pleura.

Pneumotoraks karena itu hanya bisa berkembang jika udara diizinkan masuk, baik melalui kerusakan pada dinding dada, atau kerusakan pada paru-paru itu sendiri, atau kadang-kadang karena mikroorganisme dalam ruang menghasilkan gas.

Cacat dinding dada biasanya terlihat dalam kasus-kasus cedera pada dinding dada, seperti luka peluru (pneumothorax terbuka). Pada pneumotoraks spontan sekunder, kerentanan dalam jaringan paru-paru disebabkan oleh berbagai proses penyakit, seperti bullae (besar udara yang mengandung lesi) di emphysema.

Wilayah nekrosis (kematian jaringan) dapat memicu episode pneumotoraks, walaupun mekanisme yang tepat tidak jelas.Pneumotoraks spontan primer telah bertahun-tahun telah dianggap disebabkan, *'blebs'* oleh lesi kecil tepat di bawah permukaan pleura, yang diduga menjadi lebih umum pada mereka klasik berisiko pneumotoraks (laki-laki tinggi) karena faktor mekanis (MacDuff. 2010). Berbagai bukti menunjukkan bahwa hipotesis ini tidak mungkin benar, seperti kenyataan bahwa mungkin pneumotoraks berulang bahkan setelah pengobatan bedah , dan bahwa blebs terjadi pada 15% dari orang sehat. Oleh karena itu telah telah diusulkan bahwa PSP adalah bukan disebabkan oleh area gangguan (porositas) di lapisan pleura, yang rentan terhadap pecah .

Merokok dapat menyebabkan peradangan dan penyumbatan saluran udara kecil, akuntansi. nyata meningkat PSP risiko pada perokok(Bense.1987). Setelah udara telah berhenti memasuki rongga pleura, maka secara bertahap diserap kembali secara spontan. Perkiraan tingkat resorpsi berkisar antara 1,25% dan 2,2% volume rongga per hari. Ini berarti bahwa bahkan paru-paru benar-benar runtuh secara spontan akan reinflate selama jangka waktu sekitar 6 minggu.

Tension pneumotoraks terjadi karena pembukaan yang memungkinkan udara untuk memasukkan fungsi ruang pleura seperti katup, dan dengan setiap napas lebih banyak udara masuk dan tidak dapat melarikan diri.Hipoksia berat berikut, dengan penurunan resultan tekanan darah dan tingkat kesadaran. Sebuah sebelumnya mengucapkan teori bahwa paru-paru runtuh kompres pembuluh darah besar seperti aorta mungkin salah.

DIAGNOSIS

Gejala-gejala dapat pneumotoraks halus, terutama pada mereka dengan PSP, dan konfirmasi dengan pencitraan medis biasanya dibutuhkan. Sebaliknya,tension pneumotoraks ideal diobati sebelum pencitraan, terutama jika ada hipoksia berat, tekanan darah sangat rendah, atau tingkat gangguan kesadaran, namun, sinar-X kadang-kadang diperlukan jika ada keraguan tentang lokasi pneumotoraks .

Rontgen Toraks

Secara tradisional suatu radiograf polos dada, idealnya dengan sinar-X yang diproyeksikan dari belakang (posteroanterior atau PA), telah menjadi penelitian pertama yang paling tepat. Biasanya, ini dilakukan dalam inspirasi (menahan nafas). Jika PA *X-ray* tidak menunjukkan pneumotoraks tetapi. ada kecurigaan kuat, lateral sinar-X (dengan balok proyeksi dari samping) dapat dilakukan, tetapi hal ini tidak praktek rutin. Hal ini tidak biasa untuk mediastinum (struktur antara paru-paru yang berisi jantung dan beberapa organ tubuh lainnya) yang akan bergeser jauh dari paru-paru yang terkena karena tekanan. Hal ini tidak setara dengan tension pneumotoraks, yang ditentukan terutama oleh gejala, hipoksia dan syok.

Ukuran pneumotoraks, yaitu jumlah ruang di dada yang diambil oleh udara bebas daripada udara yang mengandung paru, dapat ditentukan dengan tingkat akurasi yang wajar dengan mengukur jarak antara dinding dada dan paru-paru. Hal ini relevan sebagai pneumotoraks lebih kecil mungkin harus diperlakukan berbeda.

Pedoman profesional Inggris secara tradisional menyatakan bahwa pengukuran harus dilakukan pada tingkat hilus (di mana pembuluh darah dan saluran-saluran udara masuk paru-paru), sementara pedoman Amerika menyatakan bahwa pengukuran harus terjadi pada puncak (ujung) dari paru-paru (M Henry. 2006). Metode terakhir mungkin melebih-lebihkan ukuran pneumotoraks jika terletak terutama pada puncak, yang merupakan kejadian umum.

Berbagai metode berkorelasi buruk, tetapi cara terbaik segera tersedia estimasi ukuran pneumotoraks, *CT scan* akan menyediakan penentuan yang lebih akurat dari ukuran pneumotoraks, tetapi menggunakan rutin dalam pengaturan ini tidak dianjurkan.

Tidak semua pneumotoraks seragam, beberapa hanya berupa kantong udara di tempat tertentu di dada, sejumlah kecil cairan (yang mungkin darah - hemopneumothorax) dapat dicatat pada sinar-X dada. Dalam beberapa kasus, kelainan signifikan hanya mungkin 'tanda dalam sulcus', di mana ruang biasanya kecil antara dinding dada dan diafragma diperbesar muncul karena kehadiran udara.

Computed Tomography Scan

Computed tomography (CT atau CAT *scan*) dapat berguna dalam situasi tertentu. Pada beberapa penyakit paru-paru, terutama emfisema, adalah mungkin untuk wilayah paru-paru tidak normal seperti bullae (kantung udara penuh besar) untuk memiliki penampilan yang sama seperti pneumotoraks, dan ini mungkin tidak aman untuk menerapkan perlakuan apapun sebelum perbedaan tersebut dibuat dan sebelum lokasi yang tepat dan ukuran pneumotoraks ditentukan. Pada trauma, di mana tidak mungkin untuk melakukan film tegak, radiografi dada dapat kehilangan sampai sepertiga dari pneumotoraks, sedangkan CT masih sangat sensitif.

Sebuah penggunaan lebih lanjut CT adalah dalam identifikasi lesi paru-paru yang mendasari. Dalam pneumotoraks primer diduga, mungkin membantu mengidentifikasi blebs atau lesi kistik (dalam mengantisipasi pengobatan), dan di pneumotoraks sekunder dapat mengidentifikasi sebagian besar penyebab yang tercantum di atas.

Ultrasonography

Ultrasonography (USG) umumnya digunakan dalam evaluasi orang-orang yang telah berkelanjutan trauma fisik, misalnya dengan protokol FAST USG mungkin menjadi lebih sensitif dari dada-sinar X di identifikasi pneumotoraks setelah trauma tumpul (Scalea.1999).

Bronkoskopi

Bronkoskopi adalah pemeriksaan visual langsung dari laring dan saluran udara melalui tabung fleksibel melihat (bronkoskop). Bronkoskop memiliki cahaya di ujung yang memungkinkan dokter untuk melihat ke bawah melalui saluran udara yang lebih besar (bronchi) ke dalam paru-paru.

Bronkoskop dapat digunakan untuk menyelidiki sumber perdarahan di paru-paru. Jika dokter mencurigai kanker paru-paru, saluran udara bisa diperiksa dan spesimen dapat diambil dari setiap daerah yang terlihat kanker. Bronkoskopi dapat digunakan untuk mengumpulkan organisme yang menyebabkan pneumonia yang sulit untuk mengumpulkan dan mengidentifikasi dengan cara lain. Bronkoskopi sangat membantu untuk memperoleh spesimen dari paru-paru pada orang yang memiliki *Acuaried Deficiency Immune Syndrom* (AIDS) dan kekurangan kekebalan tubuh lainnya. Ketika orang telah dibakar atau menghirup asap, bronkoskopi membantu dokter menilai untuk luka bakar dan cedera asap dari laring dan saluran udara.

Bronkoskopi dapat membantu dokter merawat kondisi tertentu. Sebagai contoh, bronkoskopi juga dapat digunakan untuk menghilangkan sekresi, darah, nanah, dan benda asing, untuk tempat obat di daerah tertentu dari paru-paru, dan sebagai panduan di mana tabung dapat dimasukkan untuk membantu pernapasan (intubasi trakea). Untuk minimal 4 jam sebelum bronkoskopi, orang tidak boleh makan atau minum. Obat penenang adalah sering diberikan untuk mengurangi kecemasan, dan atropin dapat diberikan untuk mengurangi risiko kejang dari kotak suara dan memperlambat denyut jantung, yang kadang-kadang terjadi selama prosedur. Tenggorokan dan rongga hidung yang disemprot dengan anestesi, dan bronkoskop dilewatkan melalui lubang hidung dan ke dalam saluran udara dari paru-paru.

Lavage bronchoalveolar

Adalah prosedur dokter dapat digunakan untuk mengumpulkan spesimen dari saluran udara lebih kecil dan alveoli yang tidak dapat dilihat melalui bronkoskop tersebut. Setelah *wedging* bronkoskop ke dalam saluran napas kecil, dokter menanamkan air garam (saline) melalui instrumen. Cairan ini kemudian disedot kembali ke bronkoskop, membawa sel dan bakteri dengan itu. Pemeriksaan bahan di bawah mikroskop membantu dalam mendiagnosis infeksi dan kanker. Cairan juga dapat ditempatkan ke dalam wadah yang mengandung gizi khusus dan dibiarkan selama periode waktu untuk melihat apakah bakteri tumbuh (budidaya), yang merupakan cara yang lebih baik untuk mendiagnosis infeksi.

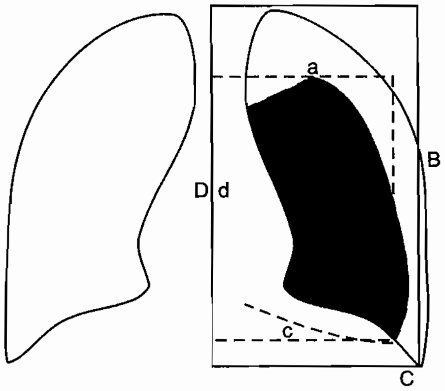
Thoracoscopy

Adalah pemeriksaan visual dari permukaan paru-paru dan ruang pleura melalui tabung melihat (*thoracoscope*). Cara yang paling umum untuk memperoleh contoh jaringan untuk biopsi paru-paru adalah dengan *thoracoscope*. *Thoracoscope* juga dapat digunakan dalam mengobati akumulasi cairan di ruang pleura (efusi pleura). Orang biasanya diberikan anestesi umum untuk prosedur ini. Kemudian ahli bedah membuat sampai dengan tiga sayatan kecil di dinding dada dan melewati *thoracoscope* ke ruang pleura, hal ini memungkinkan udara masuk, runtuh paru-paru. Selain dapat melihat permukaan paru-paru dan pleura, dokter mungkin mengambil sampel jaringan untuk pemeriksaan mikroskopis dan kultur.

Dalam kasus tertentu, dokter mungkin memberikan obat melalui thoracoscope untuk mencegah *reaccumulation* cairan dalam ruang pleura. Setelah thoracoscope akan dicabut, tabung dada dimasukkan untuk menghilangkan udara yang masuk ruang pleura selama prosedur, memungkinkan paru-paru runtuh untuk *reinflate*. Komplikasi adalah sama dengan yang untuk biopsi Thoracentesis dan jarum pleura. Namun, prosedur ini lebih invasif, meninggalkan luka kecil, dan membutuhkan rawat inap.

MENGUKUR PNEUMOTORAKS

Klasifikasi sebelumnya ukuran suatu pneumotoraks cenderung meremehkan volumenya. Dahulu pneumotoraks diukur berdasarkan derajat kolapsnya nya dengan rumusan sebagai berikut:% derajat kolaps = { [(AxB)-(axb)]/(AxB)} x 100%.

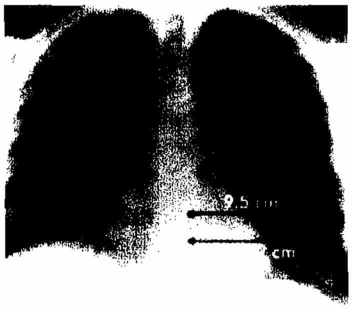


Gambar 1. Mengukur pneumotoraks

Dalam pedoman baru ukuran pneumotoraks yang dibagi menjadi «kecil» atau «besar» tergantung pada kehadiran rim terlihat > 2 cm atau < 2 cm antara paru-paru margin dan dinding dada. PA radiograf polos adalah metode miskin kuantifikasi ukuran pneumothorax sebagai biasanya. Ketepatan metode estimasi ukuran dari radiograf dada PA adalah praktis dan umumnya digunakan hanya sebagai alat penelitian,ukuran pneumotoraks ini, dalam segi volume, sulit untuk menilai secara akurat dari rontgen dada yang merupakan gambar dua dimensi. Pada tahun 1993 *guidelines pneumothoraces* diklasifikasikan menjadi tiga kelompok:

- Kecil didefinisikan sebagai lingkaran kecil dari udara di sekitar paru-paru
- Moderat didefinisikan sebagai paru-paru ambruk setengah terhadap perbatasan hati
- Lengkap didefinisikan sebagai paru-paru pengap, terpisah dari diafragma

Karena volume suatu pneumotoraks mendekati ke rasio kubus dari diameter paru-paru dengan diameter *hemithoraks*, pneumotoraks dari 1 cm pada foto toraks PA menempati sekitar 27% dari *hemithoraks* , jika volume hemithoraks paru-paru adalah 9 cm dan diameter yang *hemithoraks* 10 cm : $(10^3\text{-}9^3) / 10^3 = 27\%$. Demikian pula,2 cm radiografi pneumotoraks menempati 49% dari hemithorax pada dasar yang sama dasar. Mengingat kedekatan permukaan paru-paru ke dinding dada dalam pneumotoraks dari < 1 cm, aspirasi menggunakan jarum tajam mungkin tidak dianjurkan. Namun, mengingat bahwa volume sebenarnya pneumotoraks 2 cm mendekati ke pneumotoraks 50%, ini harus dipertimbangkan terlalu besar dalam ukuran dan dapat diobati aman dengan aspirasi .



1993:
Small secondary pneumothorax
Tx suggested: simple aspiration

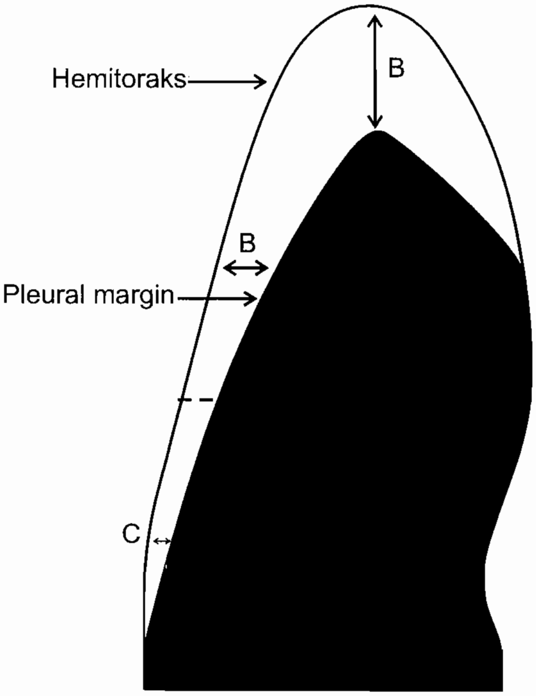
2003:
Volume of pneumothorax
$(12^3 - 9.5^3) / 12^3$ ~ 50%
Tx suggested: intercostal tube drainage

Gambar 2.

Untuk tujuan pedoman baru ini, Oleh karena itu pneumotoraks dianggap kecil bila < 2 cm dan pneumotoraks «besar»jika ≥ 2 cm. Jika perkiraan ukuran yang akurat yang diperlukan, CT scan adalah pendekatan paling kuat, hanya disarankan untuk kasus-kasus sulit seperti pasien paru-paru yang dikaburkan oleh emfisema dengan karena bedah, atau untuk membedakan pneumotoraks dari bulla diduga di cystic kompleks disease. Penggunaan rutin *CT scan* sebelum operasi di pasien dengan emfisema pneumotoraks dan dicurigai atau bullae terisolasi membantu foto toraks PA polos dari sudut pandang pengelolaan pasien

Untuk mengukur suatu pneumotoraks dapat digunakan rumus sebagai berikut $Y = 4{,}2 + [\ 4{,}7(A+B+C)\ ]$, dimana Y adalah presentase dari pneumotoraks.

Namun rumus ini tidak bias digunalan bila pasien dilakukan rontgen toraks dalam posisi supine, pada anak anak atau pada kasus hidropneumotoraks.



Poateroanterior View

Gambar 3.

TERAPI

Perlakuan pneumotoraks tergantung pada sejumlah faktor, dan mungkin berbeda dari debit awal tindak lanjut langsung dekompresi jarum atau memasukan tabung dada. Pengobatan ditentukan oleh keparahan gejala dan indikator penyakit akut, kehadiran penyakit paru-paru yang mendasari, perkiraan ukuran dari pneumotoraks pada X-ray, dan dalam beberapa kasus juga pada preferensi pribadi orang yang terlibat. Pada pneumotoraks spontan, perjalanan udara tidak disarankan sampai telah benar-benar diselesaikan.

Pada pneumotoraks traumatik, tabung dada biasanya dimasukkan (kecuali *iatrogenik*). Masih belum jelas apakah ada subkelompok pasien dengan pneumotoraks kecil yang tidak memerlukan perawatan tabung dan dapat dikelola konservatif. Jika ventilasi mekanis yang dibutuhkan, penyisipan sebuah tabung dada adalah wajib karena akan meningkatkan risiko pneumotoraks ketegangan.

Tension pneumotoraks biasanya dirawat dengan dekompresi jarum mendesak. Ini mungkin perlu terjadi sebelum transportasi ke rumah sakit, dan dapat dilakukan oleh teknisi darurat medis atau profesional terlatih lainnya. Jarum atau kanula yang tersisa di tempat sampai tabung dada dapat dimasukkan.

Konservatif

Pneumotoraks spontan kecil tidak selalu memerlukan pengobatan, karena mereka tidak mungkin untuk melanjutkan kegagalan pernapasan atau tension pneumotoraks dan umumnya menghilang secara spontan. Pendekatan ini yang paling tepat jika perkiraan ukuran pneumotoraks yang kecil (misalnya < 20%), tidak ada sesak napas, dan tidak ada penyakit paru-paru yang mendasari. Hal ini mungkin cocok untuk mengobati PSP lebih besar konservatif jika gejala terbatas. Masuk ke rumah sakit sering tidak diperlukan, selama instruksi yang jelas yang diberikan untuk kembali ke rumah sakit jika ada gejala memburuk. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan sebagai rawat jalan, pada saat sinar-X yang berulang untuk memastikan perbaikan, dan saran dapat diberikan sehubungan dengan mencegah terulangnya seperti operasi. Pneumotoraks sekunder hanya diperlakukan konservatif jika ukuran sangat kecil (1 cm atau pinggiran udara kurang) dan ada gejala terbatas. Masuk ke rumah sakit biasanya dianjurkan. Oksigen diberikan pada tingkat aliran tinggi dapat mempercepat resorpsi.

Water Seal Drainage (WSD)

Sebuah tabung dada (tabung thoracostomy dalam kedokteran Inggris atau *drain interkostal*) adalah plastik tabung fleksibel yang dimasukkan melalui bagian samping dada ke ruang pleura. Hal ini digunakan untuk menghilangkan udara (pneumotoraks) atau cairan (efusi pleura, darah, chyle), atau nanah (empiema) dari ruang *intrathoracic*

Indikasi

- Pneumotoraks: akumulasi udara di rongga pleura
- Efusi pleura: akumulasi cairan dalam ruang pleura
- Chylothorax: kumpulan cairan limfatik dalam ruang pleura
- Empiema: infeksi pyogenic dari ruang pleura
- Hemothorax: akumulasi darah dalam rongga pleura
- Hydrothorax: akumulasi cairan serosa dalam ruang pleura

Kontraindikasi

Kontraindikasi untuk penempatan dada tabung termasuk koagulopati, kurangnya kerjasama oleh pasien, pasien dalam ventilator mekanik dan hernia diafragma. kontraindikasi tambahan termasuk jaringan parut di ruang pleura (adhesi)

Tempat Pemasangan

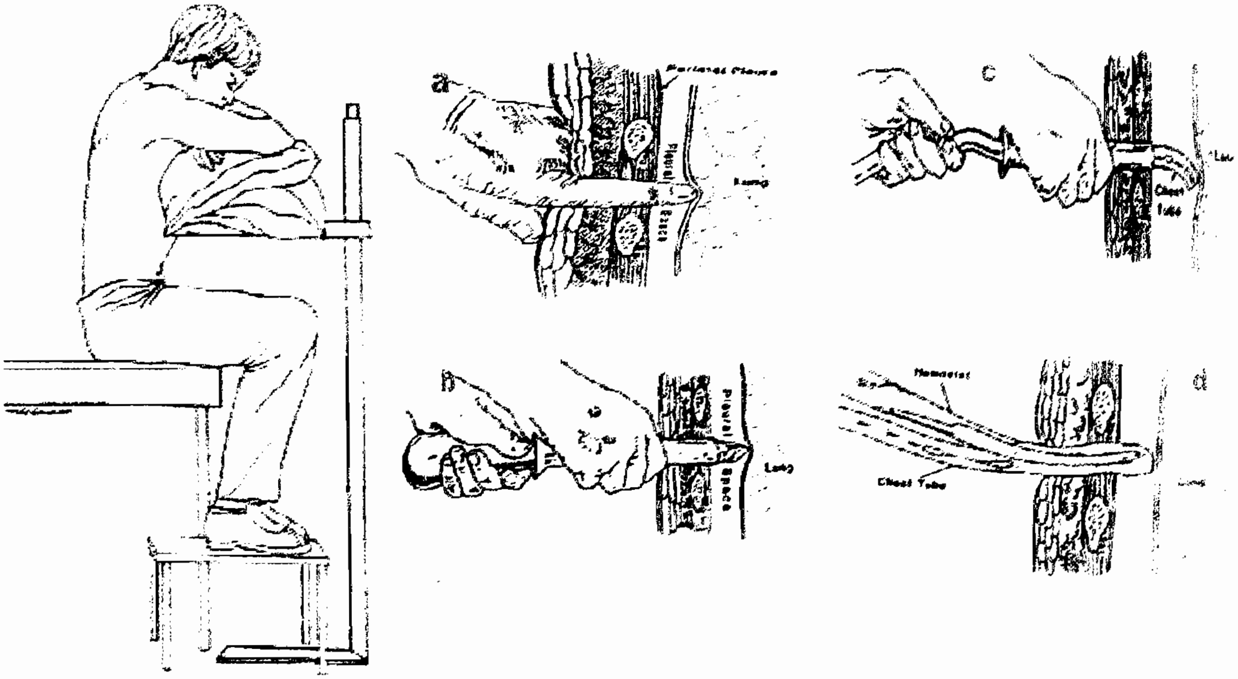
Tabung ini biasanya dimasukkan ke dalam suatu daerah di bawah aksila (ketiak) disebut <segitiga aman>, di mana kerusakan organ internal dapat dihindari, hal ini digambarkan dengan garis horizontal pada tingkat puting susu dan dua otot-otot dinding dada (*Latissimus dorsi* dan *pectoralis major*). Anestesi lokal diterapkan. Dua jenis tabung dapat digunakan. Pada pneumotoraks spontan, kecil-menanggung (lebih kecil dari 14 FG, 4,7 mm diameter) tabung dapat dimasukkan dengan teknik Seldinger, dan tabung lebih besar tidak memiliki keuntungan. Pada pneumotoraks traumatik, besar tabung (28 FG, 9,3 mm) digunakan.

Tabung dada dibutuhkan dalam PSP yang belum menanggapi aspirasi jarum, dalam SSP yang besar (> 20%), dan dalam kasus tension pneumotoraks. Mereka terhubung ke sistem katup satu arah yang memungkinkan udara untuk keluar tetapi tidak untuk masuk kembali dada. Ini mungkin termasuk botol dengan air yang berfungsi seperti segel air, atau katup *Heimlich*. Mereka biasanya tidak terhubung ke sirkuit tekanan negatif, karena hal ini akan mengakibatkan paru-paru *reexpansion* cepat dan risiko edema paru. Tabung ini dibiarkan di tempatnya sampai tidak ada udara terlihat keluar untuk jangka waktu tertentu, dan *X-ray* pastikan *reexpansion* paru-paru.

Tabung dada juga dapat ditempatkan menggunakan trocar, yang merupakan bar metalik menunjuk digunakan untuk memandu tabung melalui dinding dada. Metode ini kurang populer karena peningkatan risiko cedera paru iatrogenik. Penempatan menggunakan teknik Seldinger, di mana kawat pemandu tumpul dilewatkan melalui jarum (di mana tabung dada ini kemudian dimasukkan).

Kanister Drainase Dada

Sebuah perangkat tabung drainase dada biasanya digunakan untuk mengalirkan isi tabung dada (udara, darah, efusi). Pada umumnya ada tiga kamar. Ruang pertama adalah ruang pengumpulan. Yang kedua adalah kamar 'cap air' yang bertindak sebagai katup satu arah, menggelegak udara melalui ruang segel air biasa ketika batuk pasien atau mengembuskan napas tapi mungkin menunjukkan, jika terus-menerus, kebocoran pleural atau sistem yang harus dievaluasi secara kritis. Hal ini juga dapat menunjukkan kebocoran udara dari paru-paru. Ruang ketiga adalah ruang kontrol hisap. Ketinggian air di ruang ini menentukan tekanan negatif dari sistem.


a
Parietal Pleura
Pleural Space
Lung
b
Pleural Space
Lung
c
Chest Tube
Lung
d
Hemostat
Chest Tube
Lung

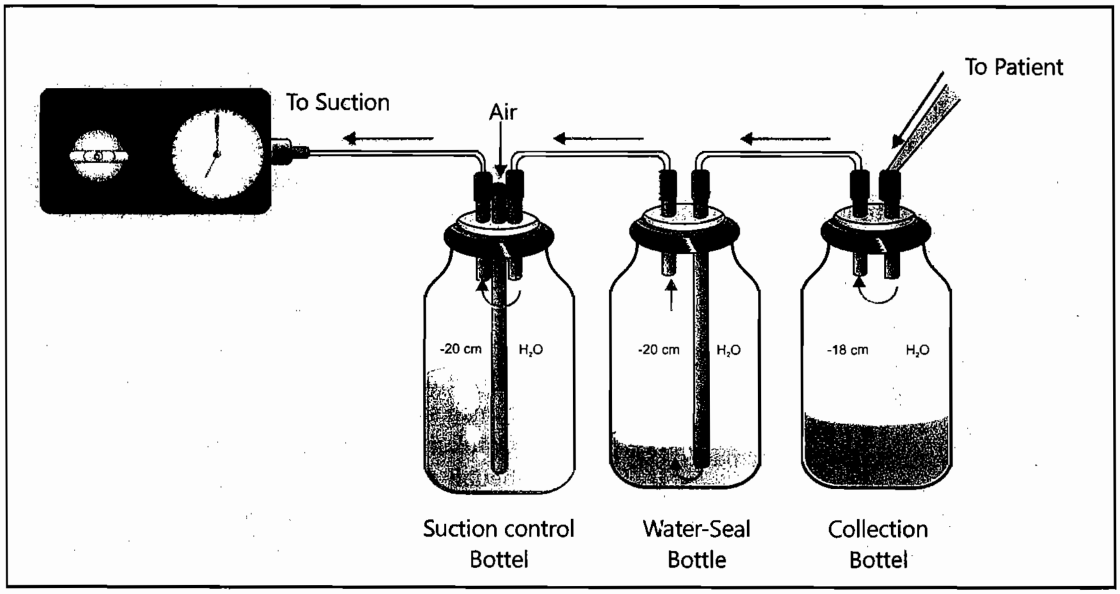
Gambar 4.

Menggelegak harus disimpan gelembung lembut untuk membatasi penguapan cairan. Peningkatan dinding hisap tidak meningkatkan tekanan negatif dari sistem. Sistem baru dirancang untuk tidak perlu ruang segel air, sehingga tidak ada kolom air yang dapat tumpahan dan bercampur dengan darah, mewajibkan penggantian tabung itu. Bahkan sistem baru yang lebih kecil dan lebih berjalan sehingga pasien dapat dikirim pulang untuk drainase jika diindikasikan.

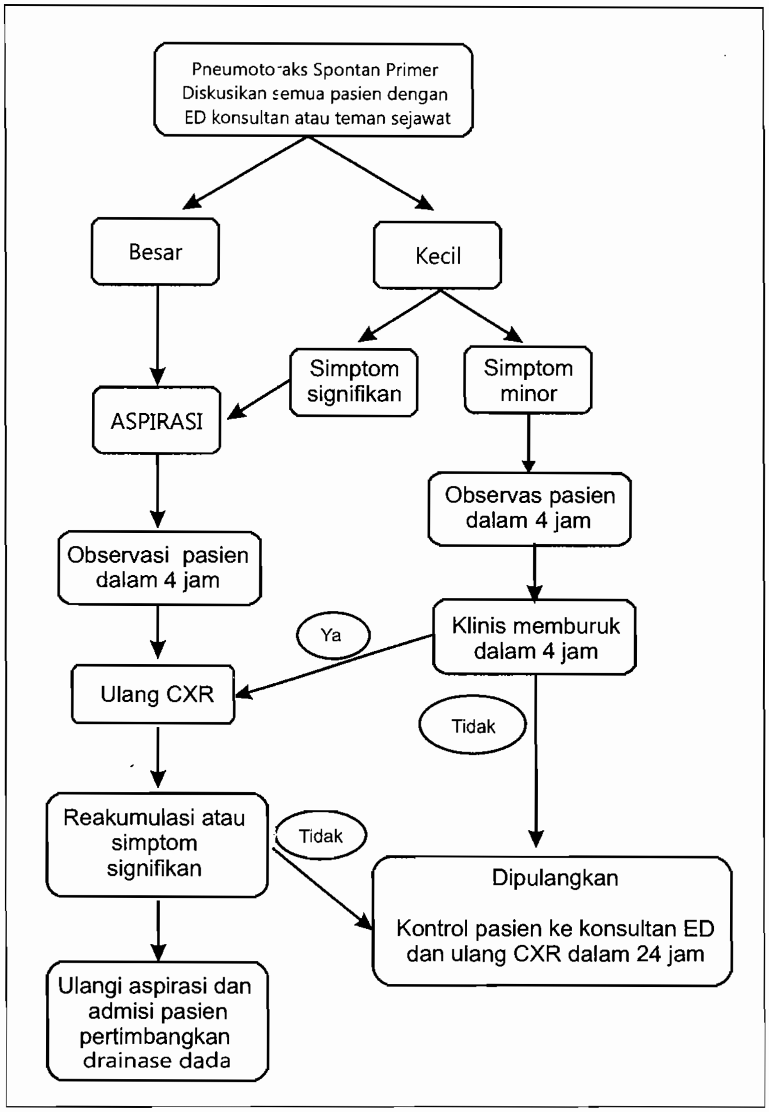
Follow up WSD

- Undulasi

  Adalah pergerakan cairan di dalam selang sesuai irama pernapasan.Cairan akan bergerak ke bawah sewaktu inspirasi dan bergerak ke atas sewaktu ekspirasi. Undulasi negative dapat karena habisnya efusi atau akibat terjepitnya selang WSD. Pada keadaan ini dapat dilakukan spoling dengan NaCl 0,9%, bila setelah spoling cairan mengalir kembali berarti ada jepitan


To Patient
To Suction
Air
-20 cm
H₂O
-20 cm
H₂O
-18 cm
H₂O
Suction control Bottel
Water-Seal Bottle
Collection Bottel

Gambar 5.


Pneumotoraks Spontan Primer
Diskusikan semua pasien dengan
ED konsultan atau teman sejawat
Besar
Kecil
Simptom signifikan
Simptom minor
ASPIRASI
Observas pasien dalam 4 jam
Observasi pasien dalam 4 jam
Ya
Klinis memburuk dalam 4 jam
Ulang CXR
Tidak
Reakumulasi atau simptom signifikan
Tidak
Dipulangkan
Kontrol pasien ke konsultan ED dan ulang CXR dalam 24 jam
Ulangi aspirasi dan admisi pasien pertimbangkan drainase dada

Gambar 6. Alur terapi pneumotoraks

pada selang WSD, bila setelah spoling tidak mengalir berarti efusi pleur sudah habis.

- Gelembung
  Gelembung udara yang terlihat dalam botol WSD, lebih jelas bila pasien disuruh meniup.
- Warna dan jumlah cairan yang keluar dalam 24 jam
- Foto rontgen dada ulang

Jika setelah 2-4 hari masih ada bukti kebocoran udara, berbagai pilihan yang tersedia. tekanan hisap negatif (pada tekanan rendah -10 sampai -20 cmH$_2$O) pada tingkat aliran tinggi dapat dicoba, terutama di PSP, ini dapat mempercepat penyembuhan kebocoran. Pada SSP, bantuan dari seorang ahli bedah dada mungkin diperlukan. Pilihan bedah adalah sama dengan yang digunakan untuk mencegah episode lebih lanjut.

Komplikasi WSD

Komplikasi utama adalah perdarahan, infeksi, dan edema reexpansion paru. Penyumbatan tabung dada juga bisa menjadi komplikasi utama jika terjadi dalam pengaturan perdarahan atau produksi udara yang signifikan atau cairan. Ketika penyumbatan tabung dada terjadi dalam pengaturan ini, pasien bisa menderita *perikardial tamponade, tension pneumotoraks*, atau infeksi sebuah empiema. Semua ini dapat menyebabkan perawatan rumah sakit yang berkepanjangan dan bahkan kematian. Untuk meminimalkan potensi untuk menyumbat, dokter bedah sering menggunakan tabung berdiameter lebih besar. Tabung-tabung diameter besar namun memberikan kontribusi yang signifikan terhadap rasa sakit dada tabung yang terkait. Dalam sebagian besar kasus, nyerit terkait hilang setelah tabung dada dicabut, bagaimanapun, sakit kronis yang berhubungan dengan tabung dadatidak jarang karena diinduksi parut pada ruang intercostal.

Dalam beberapa tahun terakhir ahli bedah telah menganjurkan menggunakan lebih lembut, Blake silikon saluran yang lebih tradisional daripada tabung konvensional dada PVC untuk mengatasi masalah nyeri. Penyumbatan dan isu-isu oklusi tabung dada, termasuk laporan yang mengancam jiwa yang terjadi di dada karena adanya tersumbat, jadi ketika sebuah tabung dada dimasukkan karena alasan apapun, menjaga patensi sangat penting untuk menghindari komplikasi.Cedera pada limpa, hati atau diafragma adalah mungkin jika tabung ditempatkan inferior ke rongga pleura. Luka pada aorta toraks dan jantung juga telah dijelaskan. komplikasi ringan termasuk hematoma subkutan atau seroma, gelisah, sesak napas (*dyspnea*), dan batuk (setelah menghapus volume besar cairan), emfisema subkutan menunjukkan *backpressure* diciptakan oleh *drain* tersumbat atau tekanan negatif cukup.

PENCEGAHAN

Baik perawatan medis dan bedah ada untuk mengurangi risiko terulangnya pneumotoraks. Tujuan utama adalah untuk mencapai *pleurodesis*, kepatuhan antara paru-paru dan dinding dada. Bukti pada perawatan yang paling efektif masih konflik di beberapa daerah, dan ada variasi antara perawatan yang tersedia di Eropa dan Amerika Serikat. Tidak semua episode dari pneumotoraks membutuhkan intervensi tersebut. Keputusan sangat tergantung pada risiko yang dicurigai kambuh. Namun mereka sering dianjurkan setelah pneumotoraks kedua. Pengecualian berlaku pada mereka yang terlibat dalam menyelam. Menyelam dianggap tidak aman kecuali perawatan permanen telah diterapkan, pedoman profesional menunjukkan *pleurectomy* yang dilakukan pada kedua paru-paru dan bahwa tes fungsi paru-paru dan *CT scan* harus normal sebelum menyelam dilanjutkan.

Hasil terbaik, dengan tingkat kekambuhan kurang dari 1%, dicapai dengan *torakotomi* (pembukaan bedah dada) dengan identifikasi dari setiap kebocoran udara yang jelas dan penjepitan blebs, diikuti oleh *pleurectomy* (pengupasan pada lapisan pleura) dari luar layer dan abrasi pleura pleura (*Scraping* dari pleura) dari lapisan dalam. Selama proses penyembuhan, paru-paru melekat pada dinding dada, efektif melenyapkan ruang pleura. *Torakotomi* selalu dilakukan di bawah anestesi umum.

Pendekatan yang kurang invasif adalah *thoracoscopy*, biasanya dalam bentuk prosedur yang disebut operasi *thoracoscopic video*. Ini juga melibatkan anestesi umum tetapi paru didekati melalui sejumlah sayatan kecil antara tulang rusuk. Hasil dari abrasi pleura tong berbasis sedikit kurang baik daripada yang dicapai oleh torakotomi, tapi dengan kurang guratan kulit tak sedap dipandang. Tong mungkin juga digunakan untuk mencapai *pleurodesis* kimia. Ini melibatkan tentang penerapan *talc*, yang mengaktifkan reaksi jaringan parut yang mungkin juga paru-paru menempel ke dinding dada .

Tidak semua orang mungkin siap untuk menjalani operasi. Jika tabung dada sudah di tempat, berbagai agen dapat ditanamkan melalui tabung untuk mencapai *pleurodesis*, khususnya bedak dan antibiotik tetrasiklin. Hasil dari ini cenderung kurang baik dari pendekatan bedah. *Pleurodesis Talk* memiliki beberapa konsekuensi jangka panjang pada orang muda

PROGNOSIS

Prognosis pneumotoraks tergantung pada tingkat dan jenis pneumotoraks. Sebuah pneumotoraks spontan kecil umumnya akan hilang dengan sendirinya tanpa pengobatan. Sebuah pneumotoraks sekunder yang terkait dengan penyakit yang mendasarinya, bahkan ketika kecil, jauh lebih serius dan membawa kematian 15% (kematian) tingkat. Sebuah pneumotoraks sekunder membutuhkan perawatan mendesak dan segera. Setelah satu pneumotoraks meningkatkan risiko mengembangkan kondisi lagi. Tingkat kekambuhan untuk kedua pneumotoraks primer dan sekunder adalah sekitar 40%; kambuh paling banyak terjadi dalam waktu 1,5 sampai dua tahun.

REFERENSI

Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. (February 2001). Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest 119 (2): 590-602 Available from : http://chestjournal.chestpubs.org/content/119/2/590.long.

Baumann MH, Noppen M (June 2004). Pneumothorax. Respirology 9 (2): 157-64.

Bense L, Eklund G, Wiman LG (1987). Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. Chest 92 (6): 1009-12.

Keel M, Meier C (December 2007). Chest injuries - what is new?. Curr. Opin. Crit. Care 13 (6): 674-9..

Lee C, Revell M, Porter K, Steyn R (March 2007). The prehospital management of chest injuries: a consensus statement. Emerg. Med. J. 24 (3): 220-4

Leigh-Smith S, Harris T (January 2005). Tension pneumothorax--time for a re-think?. Emerg. Med. J. 22 (1): 8-16.

MacDuff A, Arnold A, Harvey J, BTS Pleural Disease Guideline Group (December 2010). Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 65 (8)

Marx, John (2010). Rosen>s emergency medicine: concepts and clinical practice 7th edition. Philadelphia

Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. (December 2009). Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management.

Lancet Oncol. 10 (12): 1199-206.

M Henry, T Arnold, J Harvey (2006). BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax.

Noppen M, De Keukeleire T (2008).Pneumothorax. Respiration 76 (2): 121-7. Available from :http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.

Robinson PD, Cooper P, Ranganathan SC (September 2009). Evidence-based management of paediatric primary spontaneous pneumothorax. Paediatr. Respir. Rev. 10 (3): 110-7.

Scalea T, Rodriguez A, Chiu W, Brenneman F, Fallon W, Kato K, McKenney M, Nerlich M, Ochsner M, Yoshii H (1999). Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST): results from an international consensus conference. Journal of Trauma 46 (3): 466-72.

Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, Astoul P (September 2006). Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. Eur. Respir. J. 28 (3): 637-50. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/28/3/637.long.

Wolf SJ, Bebarta VS, Bonnett CJ, Pons PT, Cantrill SV (August 2009). Blast injuries. Lancet 374 (9687): 405-15.

Wilkerson RG, Stone MB (January 2010). Sensitivity of bedside ultrasound and supine anteroposterior chest radiographs for the identification of pneumothorax after blunt trauma. Acad. Emerg. Med. 17 (1): 11-17.

Wakai A, O>Sullivan RG, McCabe G (2007). Simple aspiration versus intercostal tube drainage for primary spontaneous pneumothorax in adults. Cochrane Database Syst Rev (1): CD004479. Availabe from : http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD004479/frame.html

210

ABSES PARU

Ahmad Rasyid

PENDAHULUAN

Infeksi mikroba non spesifik yang menyebabkan terjadinya nekrosis parenkim paru akan membentuk kavitas yang sering berhubungan dengan dengan saluran napas berukuran besar sehingga akan menimbulkan batuk dengan sputum yang purulen dan gambaran *air fluid level* pada pemeriksaan radiologis. Kavitas yang terbentuk ini lebih dikenal dengan abses paru. Abses paru harus dibedakan dengan kavitas pada tuberkulosis paru. Kavitas pada abses paru tersebut bisa lebih dari satu tetapi biasanya ada satu yang dominan dan berukuran besar. Kavitas multipel dan berukuran kecil-kecil (<2cm) disebut dengan *necrotizing pneumonia*, proses patologisnya sama dan berdampingan letaknya dengan kavitas yang dominan. Kebanyakan kasus disebabkan oleh aspirasi bakteri anaerobik yang berada dirongga mulut. Abses paru sering dijumpai pada jaman sebelum ditemukan antibiotika yang akan berlanjut menjadi pneumonia bakteri sampai terjadinya suatu empiema.

DEFINISI

Abses paru adalah infeksi destruktif berupa lesi nekrotik pada jaringan paru yang terlokalisir sehingga membentuk kavitas yang berisi nanah (pus/nekrotik debris) dalam parenkim paru pada satu lobus atau lebih yang disebabkan oleh infeksi mikroba.[10]

EPIDEMIOLOGI

Frekuensi abses paru yang terjadi di masyarakat umum Amerika Serikat tidak diketahui. Abses paru lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan dan umumnya terjadi pada umur tua karena terdapat peningkatan insiden penyakit periodontal dan peningkatan prevalensi disfagi dan aspirasi, namun pada daerah urban dengan tingginya prevalensi alkoholism dilaporkan abses paru rata-rata terjadi pada umur 41 tahun.

Kemajuan ilmu kedokteran saat ini menyebabkan angka kejadian abses paru menurun (jarang ditemukan) karena adanya penurunan risiko terjadinya abses paru seperti teknik operasi dan anestesi yang lebih baik dan penggunaan antibiotika lebih dini, kecuali pada kondisi-kondis yang memudahkan terjadinya aspirasi dan pada populasi *immunocompromised*. Karena angka harapan hidup yang lebih baik pada pasien HIV maka pada tahun-tahun belakangan ini kasus abses paru tampak mengalami peningkatan lagi.

PATOGENESIS

Bermacam-macam faktor yang berinteraksi dalam terjadinya abses paru seperti daya tahan tubuh dan tipe dari mikroorganisme patogen penyebab. Terjadinya abses paru biasanya melalui dua cara yaitu aspirasi dan penyebaran secara hematogen.

Yang paling sering dijumpai adalah kelompok abses paru bronkogenik yang termasuk akibat aspirasi, stasis sekresi, benda asing, tumor dan striktur bronkial. Dimulainya gangguan akibat aspirasi paru (*lung insult*) bisa disebabkan oleh injuri langsung bahan kimia dari asam lambung yang teraspirasi, atau pada daerah obstruksi yang disebabkan oleh unsur lain seperti makanan, yang akan disusul dengan infeksi sekunder oleh bakteri dan terbawanya organisme virulen yang akan menyebakan terjadinya infeksi pada daerah distal obstruksi tersebut. Bila bakteri yang masuk banyak/virulen atau mekanisme pertahanan seperti mukosilier dan makrofag alveolar memungkinkan, infeksi dapat terjadi tanpa didahului oleh *lung insult*.

Abses akibat aspirasi ini banyak terjadi pada pasien bronkitis kronis karena banyaknya mukus pada saluran napas bawahnya yang merupakan media kultur yang sangat baik bagi organisme yang teraspirasi. Nekrosis jaringan dengan pembentukan abses paru membutuhkan waktu 1-2 minggu setelah terjadinya aspirasi. Abses akibat aspirasi paling sering terjadi pada segmen posterior lobus atas kanan disusul dengan lobus atas kiri dan segmen apikal/superior lobus bawah kanan atau kiri. Abses paru sering terjadi pada paru kanan, karena bronkus utama kanan lebih lurus dibanding kiri, walaupun posisi tubuh saat aspirasi juga menentukan letak abses. Pada perokok usia lanjut keganasan bronkogenik bisa merupakan dasar untuk terjadinya abses paru. Pada pasien berumur lebih dari 50 tahun, 50% abses paru ada hubungannya dengan keganasan paru akibat terjadinya obstruksi saluran napas.

Penyebaran secara hematogen, yang paling sering terjadi adalah akibat septikemi atau sebagai fenomena septik emboli, sekunder dari fokus infeksi dari bagian lain tubuhnya seperti *tricuspid valve endocarditis*. Penyebaran hematogen ini umumnya akan berbentuk abses multipel dan biasanya disebabkan oleh kelompok Stafilokokus. Penanganan abses yang multipel dan kecil-kecil lebih sulit daripada abses tunggal walaupun ukurannya besar. Secara umum diameter abses paru bervariasi dari beberapa milimeter sampai dengan lima sentimeter atau lebih.

Selain itu abses paru biasanya timbul setelah terjadi peradangan yang mengakibatkan nekrosis jaringan dan kavitasi, terjadi akibat necrotizing pneumonia dan ganggren paru yang menyebabkan terjadinya nekrosis dan pencairan pada daerah yang mengalami konsolidasi, dengan organisme virulen sebagai penyebab, paling sering ialah Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumonia* dan grup *Pseudomonas*. Abses yang terjadi biasanya multipel dan berukuran kecil-kecil (<2cm).

Bula atau kista yang sudah ada bisa berkembang menjadi abses paru. Kista bronkogenik yang berisi cairan dan elemen sekresi epitel merupakan media kultur untuk tumbuhnya mikroorganisme. Bila kista tersebut mengalami infeksi oleh mikroorganisme yang virulens maka akan terjadilah abses paru.

Abses hepar bakteri atau amebik bisa mengalami ruptur dan menembus diafragma yang akan menyebabkan abses paru pada lobus bawah paru kanan dan rongga pleura.

Abses paru biasanya satu (tunggal), tapi bisa multipel yang biasanya unilateral pada satu paru yang terjadi pada pasien dengan keadaan umum yang jelek atau pasien yang mengalami penyakit menahun seperti malnutrisi, sirosis hati, gangguan imunologis yang menyebabkan daya tahan tubuh menurun, atau penggunaan sitostatika.

Abses bisa mengalami ruptur ke dalam bronkus, dengan isinya diekspektorasikan keluar dengan meninggalkan kavitas yang berisi air dan udara. Kadang-kadang abses ruptur ke rongga pleura (bisa mencapai 1/3 kasus) sehingga terjadi empiema yang bisa diikuti dengan terjadinya fistula bronkopleura.

Faktor predisposisi terjadinya abses paru:

- Kondisi-kondisi yang memudahkan terjadinya aspirasi:
  - Gangguan kesadaran : Alkoholisme, epilepsi / kejang sebab lain, gangguan serebrovaskular, anestesi umum, penyakit susunan syaraf pusat, penyalahgunaan obat intravena, koma, trauma, sepsis
  - Gangguan esofagus dan saluran cerna lainnya : Gangguan motilitas[10]
  - Trakeal atau nasogastrik *tube* yang menghilangkan pertahanan mekanik saluran napas
  - Fistula trakeoesopageal
- Defisiensi atau stasis transpor sekresi melalui saluran napas seperti:
  - *Kartagener's syndrome*
  - Disfagi
- Sebab-sebab iatrogenik
- Penyakit-penyakit periodontal(10)
- Kebersihan mulut yang buruk
- Pencabutan gigi
- Pneumonia akut
- Immunosupresi
- Bronkiektasis
- Kanker paru
- Infeksi saluran napas atas dan bawah yang belum teratasi. Pasien HIV yang terkena abses paru pada umumnya mempunyai status *immunocompromised* yang sangat jelek (kadar CD4<50/mm3), dan kebanyakan didahului oleh infeksi terutama infeksi paru.

GEJALA DAN TANDA

Onset penyakit bisa berjalan lambat atau mendadak/akut. Disebut abses akut bila terjadinya kurang dari 4-6 minggu. Umumnya pasien mempunyai riwayat perjalanan penyakit 1-3 minggu dengan gejala awal adalah badan terasa lemah, tidak nafsu makan, penurunan berat badan, batuk kering[10], keringat malam, demam[10] *intermitten* bisa disertai menggigil dengan suhu tubuh mencapai 39,4°C atau lebih. Tidak ada demam tidak menyingkirkan adanya abses paru. Setelah beberapa hari dahak bisa menjadi purulen[10] dan bisa mengandung darah.

Kadang-kadang kita belum curiga adanya abses paru sampai dengan abses tersebut menembus bronkus dan mengeluarkan banyak sputum purulen dalam beberapa jam sampai dengan beberapa hari yang bisa mengandung jaringan paru yang mengalami ganggren. Sputum yang berbau amis bewarna *anchovy* menunjukkan penyebabnya bakteri anaerob dan disebut dengan *putrid abscesses*. Tetapi tidak didapatkannya sputum dengan ciri di atas tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi anaerob. Bila terdapat nyeri dada menunjukkan keterlibatan pleura[10]. Batuk[10] bisa dijumpai, biasanya ringan tetapi ada yang masif.

Pada beberapa kasus penyakit berjalan sangat akut dengan mengeluarkan sputum yang berjumlah banyak dengan lokasi abses biasanya di segmen apikal lobus atas. Seringkali ditemukan adanya faktor predisposisi seperti disebutkan diatas. Sedangkan abses paru sekunder seperti yang disebabkan oleh septik emboli paru dengan infark, abses sudah timbul hanya dalam waktu 2-3 hari. Pasien abses paru akibat komplikasi dari infeksi subdiafragma (abses hati amuba, *pancreatic phlegmon*), bisa disertai dengan gejala abdomen selain gejala diparu. Kejang-kejang yang disebabkan oleh abses otak kadang-kadang bisa dijumpai akibat bakteremia dari abses paru.

ETIOLOGI

Abses paru dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme yaitu:

- Kelompok bakteri anaerob merupakan etiologi terbanyak abses paru (bisa mencapai 89%) terutama pada orang *immunocompetent* dan biasanya diakibatkan oleh pneumonia aspirasi.
    - *Bacteriodes melaninogenus*
    - *Bacteriodes fragilis*
    - *Peptostreptococcus species*
    - *Bacillus intermedius*
    - *Prevotella melaninogenica*
    - *Fusobacterium nucleatum*
    - *Microaerophilic streptococcus*
    - *Clostridium perfringens*
    - *Clostridium barati*

  Bakteri anaerobik meliputi 89% penyebab abses paru dan 85 - 100% dari spesimen yang didapat melalui aspirasi transtrakheal.
- Kelompok bakteri aerob, predominan pada orang dengan *immunocompromised*:

  Gram positif : sekunder oleh sebab selain aspirasi
    - *Staphylococcus aureus*[10]
    - *Streptococcus microaerophilic*
    - *Streptococcus pyogenes*
    - *Streptococcus pneumonia*
    - *Streptococcus viridans*
    - *Streptococcus milleri*

  Gram negatif : biasanya merupakan sebab nosokomial
    - *Klebsiella pneumonia*(10)
    - *Pseudomonas aeruginosa*
    - *Escherichia coli*
    - *Haemophilus Influenza*
    - *Actinomyces Species*
    - *Nocardia Species*(10)
    - *Gram negatif bacilli*(10)

  Pada beberapa pasien, organisme aerobik dengan virulensi kuat seperti *Fusobacterium Nucleatum* atau *Peptostreptococcus* species bisa ditemukan sebagai satu-satunya organisme.
- Kelompok non bakteri dan bakteri atipik, biasanya dijumpai pada orang dengan *immunocompromised*
    - Jamur[10]: *histoplasma, coccidioides, blastomyces, mucoraceae, aspergilus species, cryptococcus, zygomycetes, pneumocystitis,*
    - Parasit[10]: *paragonimus westermani, entamuba histolitytica, echinococcus*
    - mikobakterium tuberkulosis dan non tuberkulosis

Studi yang dilakukan Bartlett et al. (1974) mendapatkan 46% abses paru disebabkan hanya oleh bakteri anaerob sedangkan 43% campuran bakteri anaerob dan aerob. Studi terbaru dari Wang et al menyebutkan bahwa karakteristik bakteri abses paru berubah dimana dari 90 pasien di Taiwan, bakteri anaerob dijumpai hanya pada 28 pasien (31%), sedangkan yang terbanyak dijumpai adalah bakteri *Klebsiella pneumonia* yaitu 30 pasien (33%), dan pada studi ini juga ditemukan resistensi kuman anaerob dan Streptococcus milleri terhadap klindamisin dan penisilin juga meningkat dibandingkan sebelumnya.

Spektrum kuman patogen penyebab abses paru pada pasien immunocompromised sedikit berbeda. Pada pasien AIDS kebanyakan kumannya adalah bakteri aerob, Pneumocystitis carinii dan jamur termasuk *Cryptococcus neoforman* dan mikobakterium tuberkulosis.

DIAGNOSIS

Anamnesis

Anamnesis pasien abses paru akan kita dapatkan batuk yang mengeluarkan banyak sputum mengandung jaringan paru yang mengalami ganggren. Sputum biasanya berbau amis dan bewarna *anchovy* (*putrid abcesses*) yang disebabkan baktri anaerob. Selain itu bisa didapatkan keluhan nyeri dada dan batuk darah ringan sampai dengan masif.

Pemeriksaan Fisis

Ditemukan demam sampai dengan 40°C. Pada paru ditemukan kelainan seperti nyeri tekan lokal pada dada, pada lesi yang disertai konsolidasi bisa dijumpai penurunan suara napas, perkusi redup, suara napas bronkial dan ronki. Bila abses luas dan letaknya dekat dengan dinding dada kadang-kadang terdengar suara amforik. Suara napas bronkial atau amforik terjadi bila kavitasnya besar dan karena bronkus masih tetap dalam keadaan terbuka disertai oleh adanya konsolidas sekitar abses dan drainase abses yang baik.

Bila abses paru letaknya dekat pleura dan pecah akan terjadi piotoraks (empiema torakis) sehingga pada pemeriksaan fisik ditemukan pergerakan dinding dada tertinggal pada tempat lesi, fremitus vokal menghilang, perkusi redup/pekak, bunyi napas menghilang dan terdapat tanda-tanda pendorongan mediastinum terutama pendorongan jantung ke arah kontra lateral tempat lesi.

Pada abses paru bisa dijumpai jari tabuh[10], yang proses terjadinya berlangsung cepat.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Laboratorium

Hitung leukosit tinggi berkisar 10.000-30.000/mm3 dengan hitung jenis bergeser ke kiri dan sel polimorfonuklear yang banyak terutama netrofil yang immatur. Bila abses berlangsung lama sering ditemukan adanya anemia dan peningkatan LED. Pemeriksaan dahak dapat membantu dalam menemukan mikroorganisme penyebab abses, namun dahak tersebut hendaknya diperoleh dari aspirasi transtrakeal, transtorakal, torakosintesis atau bilasan/sikatan bronkus,[8] karena dahak yang dibatukkan akan terkontaminasi dengan organisme anaerobik normal pada rongga mulut dan saluran napas atas. Prosedur invasif ini tidak biasa dilakukan, kecuali bila respons terhadap antibiotika tidak adekuat. Pemeriksaan yang dapat dilakukan dari dahak adalah perwarnaan langsung dengan teknik gram, biakan mikroorganisme aerob, anaerob, jamur, Nokardia, basil mikobakterium tuberkulosis dan mikobakterium lain. Penting ditekankan disini penggunaan pengecatan Gram untuk mendiagnosis infeksi paru karena kuman anaerob karena biakan sering tidak dapat menemukan organisme tersebut, dan penting diperhatikan material yang dikirim untuk biakan hendaknya didapatkan sebelum pemberian antibiotika dan hendaknya ditempatkan dalam kondisi anaerob sebelum dikirim kelaboratorium. Komponen infeksi oleh kuman anaerob tetap dipertimbangkan dalam penatalaksanaan walaupun kita hanya menemukan kuman aerob. Dahak bisa mengandung *Spirochaeta, Fusiform bacilli* atau sejumlah besar bakteri baik yang patogen maupun flora manusia seperti *Streptococcus viridan*. Clostridium dapat ditemukan dari aspirasi transtrakeal. Kultur darah dapat membantu menemukan etiologi walaupun jarang positif, sedangkan pemeriksaan serologi juga dapat dilakukan untuk jamur dan parasit.

Bronkoskopi

Bronkoskopi dengan biopsi sikatan yang terlindung dan bilasan bronkus merupakan cara diagnostik yang paling baik dengan akurasi diagnostik bakteriologi melebihi 80%. Cara ini hendaknya dilakukan pada pasien AIDS sebelum dimulai pengobatan karena banyaknya kuman yang terlibat dan sulit diprediksi secara klinis.

Selain itu 10%-25% dari penyebab abses paru pada orang dewasa adalah karsinoma bronkogenik, dan 60% di antaranya dapat didiagnosa dengan memakai bronkoskopi.

Aspirasi Jarum Perkutan

Cara ini mempunyai akurasi tinggi untuk diagnosis bakteriologis, dengan spesifisitas melebihi aspirasi transtrakeal.

Radiologi

Foto dada PA dan lateral sangat membantu untuk melihat lokasi lesi dan bentuk abses paru. Pada hari-hari pertama penyakit, foto dada hanya menunjukkan gambaran opak dari satu atau lebih segmen paru, atau hanya berupa gambaran densitas homogen yang berbentuk bulat. Kemudian akan ditemukan gambaran radiolusen dalam bayangan infiltrat yang padat. Selanjutnya bila abses tersebut mengalami ruptur sehingga terjadi drainase abses yang tidak sempurna kedalam bronkus, maka baru akan tampak kavitas irregular dengan dinding tebal dikelilingi oleh infiltrat/konsolidasi dan sering ditemukan gambaran batas cairan dan permukaan udara (*air fluid level*) di dalamnya. Gambaran spesifik ini tampak dengan mudah bila kita melakukan foto dada PA dengan posisi berdiri. Lokasi terbanyak terdapat di segmen superior lobus bawah atau segmen posterior lobus atas, sedangkan segmen basilar lobus bawah sering dijumpai pada pasien yang mengalami aspirasi pada posisi berdiri. Khas pada abses paru anaerobik kavitasnya tunggal (soliter) yang biasanya ditemukan pada infeksi paru primer, sedangkan abses paru sekunder (aerobik, nosokomial atau hematogen) lesinya bisa multipel. Sepertiga kasus abses paru bisa disertai dengan empiema. Empiema yang terlokalisir dan disertai dengan fistula bronkopleura akan sulit dibedakan dengan gambaran abses paru. Untuk suatu gambaran abses paru simpel, noduler dan disertai limfadenopati hilus maka harus dipikirkan sebabnya adalah suatu keganasan paru.

CT *Scan* bisa menunjukkan tempat lesi[10] yang menyebabkan obstruksi endobronkial, dan gambaran abses tampak seperti massa bulat dalam paru dengan kavitasi sentral. CT *Scan* juga bisa menunjukkan lokasi abses berada dalam parenkim paru dan membedakannya dari infark paru atau empiema.

Lesi-lesi yang bisa mengakibatkan terjadinya abses paru bakteri meliputi karsinoma bronkogenik dengan kavitas, bronkiektasis, empiema sekunder dari fistula bronkopleura, tuberkulosis paru, *cocciodomycosis* dan infeksi jamur pada paru, bula atau kista udara yang mengalami infeksi, perlunakan/skuesterisasi paru, nodul silikat dengan sianosis sentral, abses hepar atau subfrenik akibat amuba atau hidatid yang menembus ke bronkus dan *Wagener's granulomatosis*. Pemeriksaan diagnostik secara seksama seperti yang disebutkan di atas harus dilakukan untuk membedakannya dari abses paru biasa (simpel). Klinisi harus tetap waspada bahwa kavitas paru yang ada bukan suatu abses paru.

Diagnosis banding dari abses paru antara lain sebagai berikut:

- Penyebab infeksi: tuberkulosis, bula infeksi, emboli septik,
- Penyebab bukan infeksi: kavitas oleh karena keganasan, *Wagener's granulomatosis*, nodul reumatoid, vaskulitis, sarkoidosis, infark paru, kongenital (bula, kista, bleb)

KLASIFIKASI

Klasifikasi abses paru dibagi atas abses paru primer dan sekunder. Disebut abses primer bila abses terjadi akibat aspirasi atau pneumonia, baik pada orang yang mempunyai kecendrungan untuk terjadi aspirasi ataupun pada orang dengan kesehatan umum yang baik. Abses primer ini meliputi 80% dari kasus abses paru (50% nya disertai dengan sputum yang berbau busuk). Abses sekunder terjadi akibat infeksi pada orang yang sebelumnya sudah mempunyai kondisi seperti obstruksi akibat neoplasma saluran napas, bronkiektasis, komplikasi operasi intratoraks, penyebaran dari tempat diluar paru, septik emboli atau kondisi sistemik/pengobatan yang menyebabkan gangguan immunitas (*HIV, transplant, immunosupression).*

Klasifikasi lain dibagi berdasarkan lamanya jangka waktu abses tersebut terdiagnosis, akut bila < dari 1 bulan (< 4-6 minggu), kronik bila > dari itu, berdasarkan organisme penyebab (anaerobik vs. staph) atau bau busuk abses paru (bau dari mulut atau sputum yang diekspektorasikan). Abses dengan bau mulut berhubungan dengan orgnisme anaerob dan sering disebut dengan *putrid abscesses*.

PENATALAKSANAAN

Tujuan utama pengobatan pasien abses paru adalah eradikasi secepatnya dari patogen penyebab dengan pengobatan yang cukup, drainase yang adekuat dari empiema dan pencegahan komplikasi yang terjadi.

Pasien abses paru memerlukan istirahat yang cukup. Bila abses paru pada foto dada menunjukkan diameter 4 cm atau lebih sebaiknya pasien dirawat inap. Posisi berbaring pasien hendaknya miring dengan paru yang terkena abses berada di atas supaya gravitasi drainase lebih baik. Bila segmen superior lobus bawah yang terkena, maka hendaknya bagian atas tubuh pasien/kepala berada di bagian terbawah (posisi *trendelenberg*). Diet biasanya bubur biasa dengan tinggi kalori tinggi protein. Bila abses telah mengalami resolusi dapat diberikan nasi biasa.

Penyembuhan sempurna abses paru tergantung dari pengobatan antibiotika yang adekuat dan diberikan sedini mungkin segera setelah sampel dahak dan darah diambil untuk kultur dan tes sensitivitas. Kebanyakan kasus abses paru yang disebabkan bakteri anaerob kumannya tidak dapat ditentukan dengan pasti, sehingga pengobatan diberikan secara empirik. Kebanyakan pasien terutama dengan abses yang kecil dan kondisi umum baik mengalami perbaikan hanya dengan antibiotika dan *postural drainage*, sedangkan kira-kira 10% harus dilakukan tindakan operatif.

Antibiotika yang paling baik adalah klindamisin oleh karena mempunyai spektrum yang lebih baik pada bakteri anaerob. Respon perbaikan didapatkan dengan klindamisin yang di berikan mula-mula dengan dosis 3x600 mg intravena sampai dengan terjadi perbaikan, kemudian 4 x 300 mg oral/hari atau diberikan amoksisilin-asam klavulanat 2 x 875 mg. Regimen alternatif adalah penisilin G 2-10 juta unit/hari, ada yang memberikan sampai dengan 25 juta unit atau lebih/hari dikombinasikan dengan streptomisin, kemudian dilanjutkan dengan penisilin oral 4 x 500-750 mg/hari. Antibiotika parenteral diganti ke oral bila pasien tidak panas lagi dan merasa sudah baikan yaitu dengan memberikan klindamisin 300-600 mg 3x/hari atau flagyl 3x500 mg/hari. Kombinasi penisilin (amoksisilin 500 mg 3x/hari atau penisilin G, 1-2 juta unit 4-6x/hari, bisa sampai dengan 12-18 juta unit/hari) dan metronidazol 2 gram/hari dengan dosis terbagi, 500 mg oral atau intravena tiap 2-3x/hari[8] (untuk penyebab bakteri anaerob) yang diberikan selama 10 hari dikatakan sama efektifnya dengan klindamisin, walaupun begitu harus diingat bahwa beberapa bakteri anaerob (15-25%), seperti *Prevotella, Bakteriodes Spp.* dan *Fusobacterium* karena memproduksi penisilinase dan beta-laktamase, resisten terhadap penisilin. Kombinasi β-laktam dan β-laktamase inhibitor[10] seperti tikarkilin klavulanat, amoksisilin + asam klavulanat atau piperasilin + tazobaktam juga aktif terhadap kebanyakan bakteri anaerob dan pada kebanyakan strain basil gram negatif. Pengobatan altrnatif dapat diberikan *carbapenem*[10] atau *quinolone* yang aktif terhadap kuman anaerob (*moxifloxacine*). Pengobatan kombinasi diatas biasanya digunakan pada pasien dengan sakit yang serius dan pasien abses paru nosokomial. Dosis pengobatan tunggal metronidazol (*Flagvl*) diberikan dengan dosis 15 mg/kgBB intravena dalam waktu lebih dari 1 jam, kemudian diikuti 6 jam kemudian dengan infus 7,5 mg/kgBB 3-4 x/hari, tetapi pengobatan tunggal dengan metronidazol ini tidak dianjurkan(10) karena beberapa *anaerobic cocci* dan kebanyakan *microaerophilic streptococci* sudah resisten sehingga didapatkan kegagalan pengobatan mencapai 50%. Pengobatan terhadap penyebab patogen aerobik kebanyakan dipakai klindamisin + penisilin atau klindamisin + sefalosporin. *Cefoksitin(Mefoxin)* 3-4 x 2 gram/hari intravena yang merupakan generasi kedua sefalosporin, aktif terhadap bakteri gram positif, gram negatif resisten penisilinase dan bakteri anaerob, diberikan bila abses paru tersebut diduga disebabkan oleh infeksi polimikroba.

Kemudian antibiotika diberikan sesuai dengan hasil tes sensitivitas. Abses paru yang disebabkan stafilokokus harus diobati dengan *penicillinase-resistant penicilin* atau sefalosporin generasi pertama, sedangkan untuk *Staphylococus aureus* yang *methicillin* resistant seperti yang disebabkan oleh emboli paru septik nosokomial, pilihannya adalah vankomisin. Abses paru yang disebabkan *nocardia* pilihannya adalah *sulfonamide* 3x1 gram oral . Abses paru amebik diberikan *metronidazole* 3x750 mg, sedangkan bila penyakitnya serius seperti terjadi ruptur dari abses harus ditambahkan emetin parenteral pada 5 hari pertama.

Antibiotika diberikan sampai dengan pneumonitis telah mengalami resolusi dan kavitasnya hilang, tinggal berupa lesi sisa yang kecil dan stabil dalam waktu lebih dari 2-3 minggu. Resolusi sempuma biasanya membutuhkan waktu pengobatan 6-10(10) minggu dengan pemberian antibiotika oral sebagai pasien rawat jalan walaupun pada beberapa studi menunjukkan klindamisin efektif dengan pengobatan 3 minggu. Pemberian antibiotika yang kurang dari waktu ini sering menyebabkan kekambuhan dengan melibatkan organisme yang resisten terhadap antibiotika yang diberikan sebelumnya.

Perbaikan klinis berupa berkurang atau hilangnya demam tercapai dalam 3-4 sampai dengan 7-10 hari. Bakteremia yang resisten atau panas tinggi yang menetap lebih dari 72 jam atau tidak didapatkan perobahan produksi dan karakter dahak atau perobahan gambaran radiologis setelah 7-10 hari, menunjukkan kegagalan pengobotan. Pada kasus begini bila diperiksa lebih lanjut akan ditemukan adanya obstruksi bronkus oleh benda asing, neoplasma atau disebabkan infeksi bakteri yang resisten, mikobakteria, parasit atau jamur. Respons yang lambat atau tidak respons sama sekali juga bisa dijumpai pada beberapa keadaan yaitu kavitas yang besar (lebih dari 6 cm), keadaan umum pasien yang jelek, seleksi anti mikroba yang salah, diagnosa salah, ada empiema, abses yang memerlukan drainase, komplikasi pada organ yang jauh seperti abses otak dan demam obat.

Bronkoskopi juga mempunyai peranan penting dalam penanganan abses paru seperti pada kasus yang dicurigai karsinoma bronkus atau lesi obstruksi, pengeluaran benda asing dan untuk melebarkan striktur. Disamping itu dengan bronkoskopi dapat dilakukan aspirasi dan pengosongan abses yang tidak mengalami drainase yang adekuat, serta dapat diberikannya larutan antibiotika melewati bronkus langsung ke lokasi abses.

Drainase dengan tindakan operasi jarang diperlukan namun tindakan ini merupakan prosedur yang aman pada pasien-pasien yang gagal dengan pengobatan antibiotika jangka pendek apalagi bila kavitasnya besar, obstruksi saluran napas yang menghambat drainase yang dijumpai bila ada tumor atau benda asing. Tindakan ini merupakan tindakan kuratif dengan risiko dan komplikasi yang minimal serta bisa mencegah berkurangnya fungsi parenkim paru dan kontaminasi pada rongga pleura.

Pada era preantibiotika 45% pasien memerlukan tindakan operasi, namun pada era antibiotika sekarang tindakan operasi hanya diperlukan pada kurang dari 10-20% kasus.

Indikasi operasi adalah sebagai berikut:

- Abses paru yang tidak mengalami perbaikan
- Komplikasi : empiema, hemoptisis masif, fistula bronkopleura.
- Pengobatan penyakit yang mendasari: karsinoma obstruksi primer/metastasis, pengeluaran benda asing, bronkiektasis, gangguan motilitas gastroesopageal, malformasi atau kelainan kongenital.
- Infark paru, nekrosis masif (ganggren paru) atau infeksi yang berkembang cepat dan progresif.

Abses paru yang berkembang cepat antara lain yang terjadi pada pasien *immunocompromised* dengan etiologi seperti *mucoraceae* membutuhkan reseksi paru dengan segera disamping pemberian antibiotika. Reseksi paru juga diindikasikan pada abses paru yang responnya minimal dengan antibiotika, abses paru dengan ukuran yang besar (kavitas >8 cm), infark paru, neoplasma obstruksi dan perdarahan masif. Lobektomi merupakan prosedur yang paling sering, sedangkan reseksi segmental biasanya cukup untuk lesi-lesi yang kecil. Pneumoektomi diperlukan terhadap abses multipel atau ganggren paru yang refrakter terhadap penanganan dengan obat-obatan. Angka mortalitas setelah pneumoektomi mencapai 5-10%.

Pasien dengan risiko tinggi untuk operasi maka untuk sementara dapat dilakukan drainase perkutan via kateter secara hati-hati untuk mencegah kebocoran isi abses ke dalam rongga pleura.

KOMPLIKASI

Komplikasi lokal meliputi penyebaran infeksi melalui aspirasi lewat bronkus atau penyebaran langsung melalui jaringan sekitarnya. Abses paru yang drainasenya kurang baik, bisa mengalami ruptur kesegmen lain dengan kecenderungan penyebaran infeksi *Staphylococcus*, sedang yang ruptur ke rongga pleura menjadi piotoraks (empiema) dan fibrosis pleura. Komplikasi sering lainnya berupa abses otak, hemoptisis masif, ruptur pleura viseralis sehingga terjadi piopneumotoraks, fistula bronkopleura dan fistula pleurokutaneus.

Abses paru yang resisten (kronik), yaitu yang resisten dengan pengobatan selama 6 minggu, akan menyebabkan kerusakan paru yang permanen dan mungkin akan menyisakan suatu bronkiektasis, kor pulmonal, dan amiloidosis. Abses paru kronik bisa menyebabkan anemia, malnutrisi, kaheksia, gangguan cairan dan elektrolit serta gagal jantung terutama pada manula.

PENCEGAHAN

Perhatian khusus ditujukan kepada kebersihan mulut. Kebersihan mulut yang jelek dan penyakit-penyakit periodontal bisa menyebabkan kolonisasi bakteri patogen orofaring yang akan menyebabkan infeksi saluran napas sampai dengan abses paru. Setiap infeksi paru akut harus segera diobati sebaik mungkin terutama bila sebelumnya diduga ada faktor yang memudahkan terjadinya aspirasi seperti pasien manula yang dirawat di rumah, batuk yang disertai muntah, adanya benda asing, kesadaran yang menurun dan pasien yang memakai ventilasi mekanik. Malahan untuk pasien dengan kesanggupan yang berkurang dalam melindungi saluran napas dari aspirasi masif (batuk, reflek muntah) dipertimbangkan untuk pemakaian intubasi dini. Menghindari pemakaian anestesi umum pada tonsilektomi, pencabutan abses gigi dan operasi sinus para nasal akan menurunkan insiden abses paru.

PROGNOSIS

Prognosis abses paru simpel terutama tergantung dari respon inflamasi dan keadaan umum pasien, letak abses serta luasnya kerusakan paru yang terjadi, dan respons pengobatan yang kita berikan.

Angka mortalitas pasien abses paru pada era preantibiotika mencapai 33%-40% namun separuh dari pasien yang bisa terus hidup akan mengalami komplikasi paru termasuk infeksi berulang dan abses, empiema dan perlengketan pleura, bronkitis kronik dan bronkiektasis. Pada era antibiotika angka mortalitas abses paru anaerob paru kurang dari 10%, dan kira-kira 10-15% memerlukan operasi. Di zaman era antibiotika sekarang angka penyembuhan mencapai 90-95% (Bartley, 1992). Bila pengobatan diberikan dalam jangka waktu cukup lama angka kekambuhannya rendah.

Faktor-faktor yang membuat prognosis menjadi jelek adalah kavitas yang besar (lebih dari 5-6 cm), penyakit dasar atau penyakit penyerta yang berat, status *immunocompromised*, umur yang sangat tua, empiema, nekrosis paru yang progresif, lesi obstruktif pada saluran napas misal sekunder oleh karena karsinoma, abses yang disebabkan bakteri aerob (termasuk *Staphylococcus aureus* dan basil Gram negatif), dan abses paru yang belum mendapat pengobatan dalam jangka waktu yang lama. Angka mortalitas pada pasien-pasien ini bisa mencapai 65%-75% dan bila sembuh maka angka kekambuhannya tinggi.

REFERENSI

Campbell GD. Overview of community acquired pneumonia, prognosis and clinical features.Med Clin North Am 1994; 78:1035-48.

Finegold S M, Fishman J A. Aspiration, Empyema, Lung abscesses, and Anaerobic infection In: Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 4rd edition, Volume two. Mc. Graw Hill; 2008.p.2141-2160.

Halim H. Abses paru. In: Buku ilmu penyakit dalam II. Edisi ketiga. Jakarta:Balai Penerbit FKUI; 2001.p.308-860.

Levi I, Rubinstein E. Lung abscess, bacterial infections. In: Pulmonary disease. England: Graw-Hill International; 2003.p.143-149.

Lung abcess. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy-18th Edition (2000), Medical Reference Winter 2001. www.merck.com/mrkshared/mmanual/section6/chapter74/74a.jsp

Sharma, S. Updated november 11.2004. Lung abscess. www.E-medicine.com.

Woodhead M. Pneumonia respiratory disorders. Medicine International. 1995; 9: 313-318

Chesnutt MS, Prendergast TJ. Anaerobic Pneumonia & Lung Abcesses. In: Current Medical Diagnosis and Treatment, 50th edition. Mc Graw Hill; 2011. p.249-251.

Shu C C. Yao M, Hung C C, Chang Y L et al. Lung Abscess due to Clostridium barati in a Patient with Invasive Pulmonary Aspergilosis. J. Clin. Microbiol. doi:10. 1128/JCM. 02446-07-, Copyright 2008. p.1-6

Tino. G, Weinberger, S.E. Bronchiectasis and Lung abscess. In Harrison's Pulmonary and Critical Care Medicine. 17th edition. Mc Graw Hill; 2010. p.169-117.

Kleiner, B. Handout 2007. Lung Abscess. (http://www.eric.vcu.edu/home/conferences/ 0607mr/lung abcess kleiner.pdf.

Kamangar, N. Update Agustus 19, 2009. Lung abscess. (http://www.E-medicine. medscape.com/article/299425.p.915-922.

Wang JL, Chen KY, Fang CT, Hsueh PR, Yang PC, Chang SC. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: Klebsiella pneumonia versus anaerobes. Clin Infect Dis. Apr 1, 2005;40(7). p.915-922.

Weissberg.D. Treatment of Lung Abscess-from Hippocrates to Present. Advanced Clin Exp Med 2010. 19.5.p.551-553.

Bartleet.J.G. The Role of Anaerobic Bacteria in Lung Abscess. Clinical Infectious Disease. 2005;40:p.923-925.

211

PENYAKIT PARU KARENA JAMUR

Azhar Tanjung, E.N. Keliat

PENDAHULUAN

Perhatian terhadap penyakit yang disebabkan oleh infeksi jamur makin hari makin meningkat. Kasus-kasus infeksi jamur juga makin banyak ditemukan. Hal ini disebabkan karena perhatian dan teknik pemeriksaan laboratorium yang makin maju. Makin banyak antibiotik yang ditemukan dan dipergunakan dalam pengobatan, ternyata di samping bermanfaat untuk mengobati dan mencegah penyakit infeksi, juga menimbulkan makin berkembangnya jamur saprofit dalam tubuh manusia. Hal ini juga dapat menimbulkan gangguan dan penyakit.

Faktor predisposisi antara lain pemakaian obat-obat kortikosteroid, imunosupresif, dan sitostatika. Dengan penggunaan obat-obat tersebut bukan hanya jamur patogen yang lebih mudah menginfeksi, tetapi juga jamur saprofit. Belakangan dengan makin meningkatnya jumlah pasien AIDS, maka pasien AIDS yang mendapat infeksi jamur juga meningkat.

Penyakit paru karena jamur (mikosis paru) termasuk ke dalam mikosis sistemik. Kekerapan dan masalah yang ditimbulkan mikosis paru ini juga meningkat. Di Medan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan ternyata dijumpai 3,35% mikosis paru pada pasien dengan gejala batuk kronik dan berdahak. Penyebab terbanyak adalah *Candida albicans* 36,67%, kemudian *Aspergillus fumigatus* 27,33%, *Candida* sp. dan *A.flavus* masing-masing 11,6%, Rhizopus sp. 5,56%, A.niger 3,70%, Mucor sp. 1,85% dan Nocardia sp. 1,85%. Berbagai faktor predisposisi timbulnya mikosis paru pada penyelidikan tersebut umumnya terdiri atas beberapa gabungan faktor pencetus, di antaranya adalah tuberkulosis, penyakit paru obstruktif kronik, diabetes melitus, keganasan, gagal ginjal kronik dan obat antibiotik, kortikosteroid, dan sitostatika. Pada penelitian lain, didapat 72,51% jamur dari 131 pemeriksaan dahak dan pada waktu itu tidak dinyatakan apakah jamur tersebut sebagai penyebab infeksi.

Secara klinis gejala mikosis paru sangat bervariasi, mulai dari tanpa gejala berarti sampai dengan gejala paling berat yang bisa menimbulkan kematian. Gejala utama yang sering dijumpai adalah sama dengan gejala penyakit paru yang lainnya yaitu berupa batuk, batuk kronik dengan dahak, kadang-kadang sesak napas, batuk darah, sakit dada, demam.

KLASIFIKASI

Di alam ini sebenarnya dijumpai sekitar 50.000-200.000 spesies jamur, dan sebagian besar umumnya bersifat saprofit. Jamur patogen dijumpai 175 spesies dan hanya 20 spesies saja sebagai penyebab mikosis sistemik.

Berdasarkan jamur penyebab, Riddell membuat klasifikasi mikosis paru : 1). Aktinomisetes (aktinomikosis, nokardiosis), 2). Ragi dan jamur menyerupai ragi (kriptokokosis, kandidosis), 3). Jamur berfilamen (aspergillosis, mukormikosis), 4). Jamur dimorfik (histoplasmosis, koksidiodomikosis, blastomikosis, sporotrikosis)

Berdasarkan apakah mikosis paru disebabkan jamur patogen atau oportunistis dibagi :

- Mikosis paru yang disebabkan jamur patogen, bisa bersifat :
    - Endemik yaitu histoplasmosis, blastomikosis, koksidioi-domikosis dan parakoksidioidomikosis.
    - Nonendemik yaitu kriptokokosis
- Disebabkan jamur oprtunis yaitu aspergilosis, kandidosis, nokardiosis, mukormikosis.

Infeksi jamur oprtunis, yang umumnya didapati pada pasien dengan defisiensi sistim pertahanan tubuh ternyata lebih sering terjadi dibandingkan infeksi jamur patogen. Blastomikosis, parakoksidio-domikosis, koksidiodomikosis belum pernah dilaporkan di Indonesia. Tulisan ini selanjutnya lebih difokuskan kepada mikosis paru yang mungkin dijumpai dan pernah dilaporkan di Indonesia.

HISTOPLASMOSIS

Histoplasmosis disebabkan jamur Histoplasma kapsulatum, bersifat dimorfik, hidup dalam tanah yang mengandung kotoran burung, ayam, kelelawar. Histoplasmosis hidup dan tumbuh sangat baik pada suhu antara 22°C-29°C, dengan kelembaban udara berkisar 67%-87%. Manusia mendapat inferksi dengan cara terhirup spora jamur histoplasmosis. Tidak ditularkan dari manusia ke manusia lainnya maupun dari hewan ke manusia atau sebaliknya. Di Amerika Serikat, H.capsulatum adalah penyebab paling banyak mikosis paru. Di beberapa negara bagian, penyakit endemik, ditunjukkan dengan tes histoplasmin positif mencapai 80%-95%. Infeksi dengan jamur ini telah dilaporkan dari banyak negara. Di Indonesia Irma SM telah mencatat ada 17 pasien histoplasmosis sejak tahun 1932 sampai dengan 1988.

Manifestasi klinis penyakit histoplasmosis ini merupakan penyakit endemik, dan kebanyakan tidak memberikan gejala. Masa inkubasi sekitar 14 hari dengan gambaran klinis kadang-kadang menyerupai tuberkulosis. Gambaran klinis histoplasmosis paru dibagi atas : 1). Asimtomatik, 2).Histoplasmosis akut, 3). Histoplasmosis kronik, 4). Histoplasmosis diseminata

Histoplasmosis Asimtomatik

Pada daerah endemik bisa dijumpai sekitar 90% penduduk yang terinfeksi *H.capsulatum,* tidak menimbulkan gejala, walaupun tes histoplasmin positif.

Histoplasmosis Paru Akut

Infeksi primer bisa terjadi misalnya pada sekelompok orang yang berkunjung ke daerah endemik. Setelah masa inkubasi bisa lebih 90% dari mereka menunjukkan gejala klinis tidak khas, dan dianggap sebagai flu biasa. Bila spora jamur yang terhirup cukup banyak, akan menimbulkan sesak napas, sianosis, sakit dada, rash, eritema multiforme, dan sakit pleura. Stadium akut ini akan berakhir dalam 3 minggu dengan terjadi penyembuhan sempurna. Hipersensitivitas kulit timbul 4-8 minggu setelah gejala pertama. Young (1975) telah menganalisis gejala 45 kasus histoplasmosis paru akut di Panama yaitu berupa demam (93%), malaise umum (77%), sakit dada (45%),batuk (35%), menggigil (22%), sakit kepala (20%), sakit otot (17%).

Pemeriksaan radiologis bisa berupa gambaran infiltrat kecil yang tersebar, pembesaran kelenjar hilus, dan bila sudah lama bisa dijumpai kalsifikasi.

Histoplasmosis Paru Kronik

Biasanya dijumpai pada orang dewasa dengan umur paruh baya riwayat penyakit paru kronik, misalnya tuberkulosis paru. Juga didapati pada pasien dengan diabetes melitus dan penyakit mikosis paru lainnya.

Pada foto dada, kedua lobus atas paru sering terlibat, dengan adanya kaverne. Sering disangka tuberkulosis paru.

Histoplasmosis Diseminata

Histoplasmosis diseminata biasanya timbul pada pasien dengan penyakit yang disertai gangguan fungsi sel T (misalnya penyakit Hodgkin), pasien yang mendapat sitostatik, kortikosteroid, pasien AIDS dan transplantasi organ. Secara klinis sering didapati seperti penyakit demam sistemik dan tidak spesifik. Dijumpai demam tinggi, hepatosplenomegali, limfadenopati, pansitopenia, dan lesi di mukosa dapat terjadi berupa lesi ulseratif di mulut, lidah, orofaring. Organ lain yang bisa kena adalah meningen dan endokardium.

Pada pemeriksaan radiologis, foto dada kemungkinan dapat normal, walaupun kadang-kadang didapati gambaran infiltrat difus.

DIAGNOSIS

- Kasus histoplasmosis primer banyak yang belum terdiagnosis.
- Pada histoplasmosis akut, pemeriksaan kultur jamur sangat sulit.
- Pemeriksaan langsung dari dahak tidak banyak membantu. Tes kulit histoplasmin berguna untuk kepentingan epidemiologi. Tes serologik membantu diagnosis yang dilakukan secara fiksasi komplemen atau imunodifusi untuk mengukur antibodi terhadap H.capsulatum sangat berguna, tetapi negatif palsu terjadi pada pasien imunokompromais dan positif palsu pada pasien dengan blastomikosis, koksidioidomikosis dan parakoksidioido-mikosis di samping antibodi terbentuk lama (4-8 minggu) setelah infeksi akut. Deteksi antigen dari polisakarida histoplasmosis merupakan pendekatan penting untuk diagnosis kasus yang berat seperti histoplasmosis diseminata dan histoplasmosis paru akut ekstensif, dimana dijumpai di urinnya 90% dan 75% berturut dari pasien tersebut. Tetapi sensitivitas tes ini turun menjadi 10-25% pada kasus kronik dan subakut yang terlokalisasi. Antigen ini bisa juga dijumpai di serum, cairan bilasan bronkus, tetapi sensitivitas dan spesifitasnya lebih tinggi di urin daripada serum. Negatif palsu dapat terjadi pada blastomikosis, parakoksidioidomikosis dan infeksi Penicillium marneffei. Antigen histoplasma ini menurun bila ada

perbaikan terhadap terapi dan suatu peninggian menunjukkan penyakit yang kambuh kembali, sehingga bisa digunakan sebagai monitor pengobatan. Diagnosis dengan pendeteksian antigen tersebut perlu dipastikan dengan kultur atau histopatologi karena adanya positif palsu tersebut.

- Pada histoplasmosis kronik dengan kaverne, kultur jamur dari dahak biasanya positif. Tes serologik juga sering positif.
- Pada histoplasmosis diseminata, diagnosis sulit, karena gambaran penyakit tidak spesifik. Yang membantu adalah antigen di urin dijumpai 90% dari pasiennya. Kultur darah atau sumsum tulang positif lebih 75% kasus, dan tes serologi disini kurang berguna dengan adanya imunosupresi yang mendasarinya. Pada pasien dengan status imun menurun, tes serologi tidak banyak membantu. Pada pasien AIDS yang disertai histoplasmosis diseminata, *bronchoalveolar lavage* (BAL) penting untuk pemeriksaan dahak langsung dan kultur. Diagnosis pasti histoplasmosis dibuat dengan pemeriksaan langsung dengan pengecatan dan kultur yang positif dari spesimen jaringan.

Cryptococcus

Penyakit ini disebabkan oleh jamur *Cryptococcus neoformans,* suatu jamur berkapsul golongan ragi, yang telah dikenal sebagai jamur patogen bagi manusia sejak Bussse dan Busckhe dapat mengisolasi jamur ini pada tahun 1894. Jamur ini didapat diseluruh dunia. Pada tahun 1950 Emmons di Amerika Serikat telah berhasil mengisolasi jamur ini dari tanah, terutama yang mengandung kotoran merpati. Di Indonesia, Jan Susilo juga telah dapat mengisolasi jamur ini dari tanah yang mengandung kotoran merpati di Jakarta. Sedangkan kasus *Cryptococcus* juga telah dilaporkan di Indonesia pada tahun 1917, 1926, 1948 walaupun berakhir dengan kematian.

Biasanya infeksi jamur ini terjadi melalui alat pernapasan. Infeksi primer di paru jarang menimbulkan gejala klinis. Gejala yang timbul menyerupai infeksi paru subakut dengan batuk. Kebanyakan akan menimbulkan meningitis subakut atau kronik. Sekurangnya 50% pasien adalah dengan status imun menurun. Di antara pasien AIDS yang mendapat infeksi oportunis, jamur *Cryptococcus neoformans* ini merupakan penyebab ketiga sesudah Pneumocystis dan Candida.

Foto dada menunjukkan tidak spesifik dan bervariasi, bisa berupa infiltrat, konsolidasi lobus, abses, nodul, bentuk milier, adenopati hilus, atau efusi pleura. Diagnosis ditegakkan dengan terlihatnya *Cryptococcus* pada pemeriksaan histopatologi atau terisolasinya *Cryptococcus* dari dahak, cairan bilasan bronkus, atau jaringan paru tetapi kultur dahak ini hanya 10% kasus yang positip, dan tes antigen serum *Cryptococcus* hanya sepertiga yang positip, sedangkan tes kulit tidak mempunyai arti.

Aspergilosis

Aspergilosis merupakan penyakit yang disebabkan jamur Aspergillus. Di alam ini banyak dijumpai spesies aspergilus dengan Konidia atau spora yang berhamburan diudara sehingga gampang dihirup melalui saluran napas. Dijumpai lebih dari 300 spesies jamur ini, tetapi yang sering menimbulkan infeksi pada manusia adalah A. fumigatus, kadang –kadang A.niger, A.flavus, A.clavatus dan A. nidulans juga bisa menimbulkan infeksi. Jamur ini tumbuh dalam jaringan sebagai hifa, sama seperti yang timbul dalam media laboratorium. Spora jamur secara teratur dihirup oleh manusia dan kemudian jamur ini mengadakan kolonisasi dipermukaan mukosa. Jamur dapat menembus jaringan hanya bila ada gangguan sistem imun baik lokal atau sistemik. Dengan demikian aspergilus ini tidak dapat menembus jaringan pada orang normal.

Bergantung kepada status imunologis dan genetik A.fumigatus dapat menimbulkan berbagai manifestasi di paru, di antaranya berupa kolonisasi saprofit, menimbulkan infeksi dan manifestasi alergi imunologi.

MANIFESTASI KLINIS

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA)

Ini merupakan penyakit yang sering muncul dan ternyata lebih banyak dari dugaan semula. Penyakit ini dijumpai pada 8% pasien asma dan sampai 20% pasien asma kronik yang masuk rumah sakit di Inggris. Kasus pertama ABPA dilaporkan pada tahun 1952 oleh Hinson di Inggris, sedangkan dari Amerika baru dilaporkan padaa tahun 1965. Mulanya penyakit ini jarang terjadi di Amerika, tetapi sejak 15 tahun kasus semakin meningkat baik pada orang dewasa maupun anak-anak. Di Medan (Indonesia) ABPA ini juga dijumpai dan pertama sekali dilaporkan oleh Tanjung A pada tahun 1987, kemudian dilaporkan beberapa kasus lagi. Patogenesis penyakit ini belum sepenuhnya dimengerti. Mungkin reaksi imunologis tipe I dan III mempunyai peran.

Dengan meningkatnya kewaspadaan terhadap penyakit ini, di samping adanya perbaikan serta kemajuan kriteria diagnosis dan teknik tes serologi, penyakit ini sudah mempunyai kriteria secara klinis, imunologis, radiologis yang tingkatnya dapat dari asma ringan sampai timbulnya fibrosis paru. Manifestasi klinis ABPA sangat bervariasi, berupa badan tidak enak, demam, sesak, sakit dada, *wheezing*, dahak yang purulen dan batuk darah. Berdasarkan pemeriksaan klinis, laboratories dan serologis sudah dikenal 5 macam staging ABPA yaitu akut, remisi, eksaserbasi berulang, asma dependen terhadap kortikosteroid dan fibrosis paru.

Pada *staging* akut, pasien memberikan gejala demam, batuk, sesak, dan sulit mengeluarkan dahak. Laboratorium menunjukkan peninggian serum IgE dan eosinofilia. Secara radiologi dapat dijumpai infiltrat di paru. Pada keadaan akut ini diberikan kortikosteroid sampai timbul remisi.

Pada *staging* remisi, pasien tidak memberikan gejala sedangkan secara laborotorium menunjukkan penurunan IgE dan eosinofil darah. Pemeriksaan radiologis menunjukkan resolusi infiltrat di paru. Tidak diperlukan kortikosteroid pemeliharaan.

Pada *staging* eksaserbasi berulang, pasien dapat memberikan gejala asma yang memerlukan kortikosteroid jangka panjang. Laboratorium menunjukkan peningkatan IgE sedangkan gambaran radiologis berubah-ubah.

Pada *staging* fibrosis paru, pasien memberikan gejala sesak napas dan manifestasi fibrosis paru. Faal paru menunjukkan adanya obstruksi dan atau restriksi yang reversibel. Peninggian IgE menunjukkan aktivitas penyakit masih berlanjut. Pemeriksaan radiologis menunjukkan adanya fibrosis paru. Pada *staging* ini diperlukan kortikosteroid jangka panjang.

Aspergiloma

Aspergiloma ini biasanya terjadi pada pasien yang sudah mempunyai kelainan anatomis pada paru, misalnya ada kavitas karena tuberkulosis paru, bronkiektasis, abses paru, tumor paru. Pada penyakit ini ternyata jamur tidak menembus sampai ke jaringan parenkim paru. Secara klinis, hemoptisis (batuk darah) merupakan gejala utama yang dapat masif sehingga mengancam jiwa pasien. Selain batuk darah dapat juga dijumpai gejala penyakit dasarnya.

Secara radiologis tampak kelompok hifa dan spora jamur memberikan bayangan radioopak, sedangkan rongga kavitas radiolusen. Dengan demikian akan terlihat suatu bayangan bulat lonjong radioopak yang dikelilingi bayangan radiolusen yang disebut *fungus ball.*

Aspergilosis Invasif

Aspergilosis pneumonia merupakan penyakit infeksi jamur paru yang banyak dijumpai pada pasien yang mempunyai kelainan sel neutrofil baik dalam jumlah, fungsi atau keduanya. Apabila spora jamur terhirup oleh seseorang dengan gangguan sistim imun, maka dalam keadaan ini jamur dapat menimbulkan jaringan nekrosis yang tersebar di paru. Di samping itu timbul pula jaringan infark yang multipel. Hal demikian menggambarkan adanya kecenderungan jamur aspergilus menyerbu pembuluh darah sehingga bisa menimbulkan abses di otak, hati, lesi dikulit, dan lainnya, tetapi 60% pasiennya penyakitnya hanya terlokalisasi di paru. Karena yang diserangnya pembuluh darah, bisa menyebabkan hemoptisis ringan atau perdarahan paru yang fatal.

Secara klinis penyakit ini seperti infeksi paru akut, misalnya berupa demam, batuk dan sesak napas, kadang-kadang disertai batuk darah dan nyeri pleura.

Radiografi dada tidak normal pada 90% pasien, tetapi sering tidak bisa sebagai diagnosis karena infeksi lain atau keadaan-keadaan lain dapat memberikanm gambaran yang sama. High resolution *CT scan* jauh lebih membantu untuk diagnosis. Pada awal bisa dijumpai suatu nodul kecil di dasar pleura dengan suatu "halo sign" yaitu suatu area yang atenuasinya lemah mengelilingi lesi noduler tersebut. Temuan selanjutnya berupa rongga dari lesi noduler tersebut berupa radiolusen seperti bulan sabit yang menggambarkan jaringan paru yang infark dan kontraksi.

Aspergilosis Kronik Nekrotizing

Penyakit ini merupakan bentuk antara aspergiloma dan aspergilosis invasif. Pada penyakit ini, jamur tumbuh dan berkembang dalam suatu rongga udara yang tidak normal pada organ paru yang juga tidak normal. Infeksi menyebar secara perlahan, menembus dan menghancurkan daerah paru yang berdekatan, dijumpai lesi yang berongga pada lobus atas paru menyerupai gambaran tuberkulosis atau bisa infiltrat kronik yang berlanjut membentuk aspergiloma atau suatu lesi mulai sebagai aspergiloma dan menjadi invasif secara lokal.

Gejala yang ditimbulkannya dapat berupa sesak napas, batuk kronik, berdahak, berat badan menurun, keringat malam, demam, dan batuk darah intermiten.

DIAGNOSIS ASPERGILOSIS

Aspergilosis Bronkopulmoner Alergik (ABPA) ditegakkan berdasarkan kriteria yang terdiri atas : 1). asma, 2). eosinofilia (> 1000/mm3), 3). tes kulit positip terhadap A.Fumigatus, 4). presipitin antibodi terhadap Aspergilus, 5). radiologis adanya infiltrat, 6). serum Ig E total meninggi, 7). bronkiektasis proksimal dan 8. Ig E dan Ig G spesifik meninggi terhadap A.Fumigatus. Gambaran lain termasuk hasil kultur positip terhadap Aspergilus Fumigatus dan reaksi tes kulit tipe lambat positip.

Asperhgiloma, diagnosisnya ditegakkan secara radiologis. Dimana kelompok hifa dan spora jamur memberikan bayangan radioopak, sehingga terlihat suatu bayangan bulat lonjong radioopak yang dikelilingi bayangan radiolusen yang disebut *fungus ball.* Dengan *CT scan*, aspergiloma lebih mudah terlihat. Ig G antibodi terhadap antigen aspergilus di serum pasiennya hampir semuanya positip. Diagnosis dugaan aspergilosis invasive sering dibuat berdasarkan dugaan klinis dan temuan radiologi terutama high resolution *CT scan* atau terdeteksinya antigen galactomannan di serum, tetapi sensitivitasnya rendah pada permulaan penyakit dan positip palsu bisa terjadi terutama pada anak-anak. Diagnosis pasti dijumpainya hifa pada pemeriksaan histopatologi dan dipastikan dengan kultur dari spesimen tersebut.

KANDIDOSIS

Penyakit ini disebabkan oleh jamur spesies kandida. Jamur kandida ini dapat hidup sebagai komensal dalam mulut, saluran cerna dan vagina, tetapi pada keadaan tertentu dapat berubah menjadi patogen dan menyebabkan kandidosis. Di antara semua jamur kandida (7 spesies yang terdapat pada manusia), Candida albicans dianggap paling patogen dan menjadi penyebab terbanyak kandidosis. Di Medan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, juga didapatkan Candida albicans ini sebagai penyebab terbanyak mikosis paru. Bahkan pada pasien tuberkulosis paru yang diselidiki dijumpai sampai 36,36%, sedangkan dalam dahak pasien penyakit paru dijumpai 40,45%, Oleh karena itu sudah sepantasnya mempertimbangkan adanya infeksi jamur (C.albicans) yang menyertai pasien tuberkulosis paru. Infeksi jamur ini terbanyak terjadi secara endogen, walaupun infeksi eksogen dapat juga terjadi melalui inhalasi spora.

Manifestasi klinis kandidosis paru bisa berupa :

- Jamur dapat hidup sebagai saprofit di saluran napas, misalnya pada penyakit paru kronik.
- Kandidosis primer, timbul karena aspirasi jamur dari rongga mulut. Manifestasi klinis dapat berupa pneumonia atau dapat menyebar ke berbagai organ.
- Infeksi sistemik yang melibatkan berbagai organ. Primer umumnya berasal dari ekstra paru misalnya dari saluran pencernaan yang menyebar secara hematogen ke paru. Kelainan di paru berupa nodul dengan diameter sangat kecil sampai 10 mm. Selain ke paru, jamur dapat menyebar ke hati, jantung, limpa, dan ginjal.
- Kadang-kadang berupa misetoma.
- Kandidosis bronkopulmoner alergi. Penulis di Medan baru mendapatkan 1 kasus dengan manifestasi sebagai asma, tes kulit positip terhadap *C.albicans,* IgE meninggi, IgE spesifik terhadap *C.albicans* meninggi dan dijumpai *C.albicans* dalam jumlah banyak di dalam dahak.

Secara radiologis bisa dijumpai bercak-bercak segmental atau ada juga berupa gambaran abses. Diagnosis dapat dipastikan dengan biopsi paru. Namun, oleh karena biopsi paru berupa tindakan invasif yang berbahaya, maka dengan dijumpainya kandida dalam jumlah banyak dan berulang dalam dahak dan sekret bronkus sudah memberi dugaan kuat bahwa jamur ini merupakan penyebab.

Mukormikosis

Mukormikosis adalah infeksi jamur yang disebabkan oleh *orde Mucorales* yang terdiri atas *Rhizopus, Absidia, Mortierella* dan *Mucor.* Di alam, jamur ini cukup tersebar luas. Jamur ini jarang menimbulkan infeksi pada orang normal. Infeksi baru terjadi bila ada faktor predisposisi, berupa penyakit diabetes melitus, leukemia, gagal ginjal, atau luka bakar.

Infeksi pada paru diperkirakan terjadi setelah inhalasi jamur, kemudian terjadi trombosis pada pembuluh darah paru dan infark. Penulis telah mengisolasi 4 *Mucor* dan *Rhizopus* dari 60 pasien yang disangka mikosis paru, sedang Pradono dkk di Jakarta telah mengisolasi dari dahak 2 Mucor dari 254 kasus mikosis paru.

Nokardiosis

Penyakit ini disebabkan oleh Nocardia sp. N.astroides dijumpai diseluruh dunia di dalam tanah. Jamur ini bersifat aerob, gram positif, dan bakteri berfilamen yang bersifat tahan asam parsial. Kasus nokardiosis ini tidak banyak. Di Amerika Serikat kurang lebih 500-1000 kasus per tahun, yang terbanyak disebabkan N.astroides. Sedangkan di Indonesia tampaknya kasus ini juga sangat jarang dijumpai, terbukti Pradono dan Rasmin Rasyid berdasarkan survei yang dilakukan selama 1 tahun hanya mendapatkan 1 kasus. Sedangkan di Medan juga hanya didapatkan 1 kasus selama penelitian 5 tahun. Baik kasus yang dijumpai oleh Pradono dan di Medan sama-sama telah diobati sebagai tuberkulosis untuk bertahun-tahun. Ternyata dengan pengobatan selama beberapa bulan dengan obat sulfa tampak perbaikan.

Diagnosis bisa ditegakkan berdasarkan dijumpainya Nokardia dalam dahak. Dan sekret bronkus pasien.

PENGOBATAN JAMUR PARU

- Pada saat ini anti jamur yang digunakan pada pengobatan mikosis sistemik adalah amfoterisin B, flusitosin, ketokonasol, itrakonasol dan flukonasol.
- Untuk infeksi jamur sistemik yang tidak mengancam jiwa, pilihan jatuh pada flukonasol. Bila flukonasol tidak aktif terhadap jamur penyebab, dipilih itrakonasol.
- Untuk infeksi jamur sistemik berat, mula-mula diberikan amfoterisin B sebagai terapi awal, kemudian baru diteruskan dengan flukonasol atau itrakonasol.
- Khusus terhadap aspergilosis bronkopulmoner alergik dan kandidosis bronkopulmoner alergik diberikan kortikosteroid oral. Pengobatan hendaknya dilanjutkan untuk beberapa bulan.
- Aspergiloma tidak memerlukan pengobatan, tetapi bila terjadi batuk darah yang hebat dengan cadangan fungsi paru cukup memadai dilakukan operasi berupa reseksi paru.

- Terapi histoplasmosis paru akut pada pasien imunokompeten umumnya tidak diperlukan karena sembuh sendiri, kecuali pasien dengan demam persisten lebih 3 minggu, gejala-gejala lebih 1 bulan, kelainan radiografi difus, arau hipoksemia bisa diberikan itrakonasol oral (200-400 mg/hari), selama 6-12 minggu. Untuk histoplasmosis paru kronik atau diseminata lebih cocok dengan amfoterisin B deoksikolat (0,7-1,0 mg/kg/hari). Setelah terjadi perbaikan klinis ganti dengan itrakonasol oral 12-18 bulan. Pasien HIV atau imunosupresi perlu terapi pemeliharaan itrakonasol oral (200 mg/hari). Formula lipid dari amfoterisin B (3 mg/kg/hari) bisa dipakai pada pasien tidak toleran terhadap amfoterisin B konvensional (Tabel 1).
- Pengobatan untuk aspergilosis dapat dilihat pada tabel 2.
- Lama pengobatan yang optimal untuk aspergilosis invasif tidak diketahui, tetapi direkomendasikan sampai penyakitnya secara klinis sembuh. Dengan profilaksis itrakonasol oral 2 kali 200 mg sehari pada aspergilosis bronkopulmoner alergik mengurangi pemakaian glukokortikoid dan eksaserbasi berkurang. Khusus terhadap aspergilosis bronkopulmoner alergik dan kandidosis bronkopulmoner alergik, diberikan kortikosteroid oral, pengobatan hendaknya diberikan beberapa bulan.
- Untuk penyakit paru karena kriptokokkosis pada pasien dengan imunosupresi beri amfoterisin B (0,7-1,0 mg/kg sehari) atau liposomal amfoterisin B (4-5 mg/kg sehari) secara iv selama 2 minggu dan sampai gejala membaik, dilanjutkan flukonasol (400 mg/hari) selama 8 minggu kemudian flukonasol (200 mg/hari) seumur hidup, atau sebagai alternatif beri itrakonasol 400 mg/hari selama 8 minggu setelah pemberian amfoterisin B, kemudian 200 mg/hari itrakonasol sebagai pemeliharaan, sedangkan pada pasien yang normal sebelumnya bisa respon dengan flukonasol (400 mg/hari) selama 6-12 bulan, sebagai alternatif bisa dengan itrakonasol (400 mg/hari).
- Untuk kandidosis paru diberikan amfoterisin B i.v : 0,5-0,7 mg/kg sehari selama 2-4 minggu, atau flukonasol.

Tabel 1. Pengobatan Histoplasmosis *

Jenis Penyakit	Pengobatan Lebih Cocok	Alternatif
Pulmonari akut	Tidak ada	
Pulmonari kronik	Itrakonazol	Amfoterisin B
Diseminata Penderita imunokompeten, penyakitnya kurang berat	Itrakonazol	Amfoterisin B
Perburukan cepat, penyakit berat, terlibat susunan saraf pust, infeksi HIV atau imunokompromais lain	Amfoterisin B	Ganti ke itrakonazol setelah 2 minggu bila membaik dan stabil secara klinik

* Amfoterisin B diberikan i.v. : 0,5 mg/kg tiap hari selama 10-12 minggu. Dapat juga dipakai liposomal amfoterisin B i.v. (3-5 mg/kg tiap hari). Itrakonazol diberikan 2 kali 200 mg sehari selama.6-12 bulan, kecuali pada penderita AIDS diberikan seumur hidup. Pada histoplasmosis paru akut dapat diberikan itrakonazol (200 mg/hari) dengan maksud memperpendek perjalanan penyakit, walaupun efeknya belum teruji.

(Dikutip dari Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, 2005).

Tabel 2. Pengobatan Aspergilosis

Jenis penyakit	Pengobatan lebih Cocok	Alternatif
Fungus ball di paru	Pembedahan	Untuk hemoptisis embolisasi
Aspergilosis bronkopulmoner alergik	Glukokortikoid jangka pendek	Profilaksis itrakonasol
Aspergilosis invasif *	Varikonasol, liposomal atau amfoterisin B konvensional	Amfoterisin B koloidal dispersi atau kompleks lipid, itrakonasol, atau kaspofungin

* Dosis varikonasol i.v : 6 mg/kg 2 kali sehari untuk 2 dosis, kemudian 4 mg/kg 2 kali sehari kemudian 2 kali 200 mg oral. Dosis liposomal amfoterisin B i.v : 5 mg/kg sehari. Dosis Amfoterisin B konvensional i.v: 1,0-1,5 mg/kg sehari. Dosis amfoterisin B koloidal dispersi i.v : 6 mg/kg sehari. Dosis amfoterisin B lipid kompleks i.v. : 5 mg/kg sehari. Dosis itrakonasol i.v : 200 mg 2 kali sehari untuk 4 dosis, kemudian 200 mg sehari. Dosis kaspofungin : 70mg 1 kali, kemudian 50 mg sehari. (Dikutip dari Harrison's principle of internal medicine 16th ed, 2005)

REFERENSI

Arth Nana. Pulmonary mycosis. Medical Progress 1995 ; 22:15-23.

Arini S. Antijamur sistemik. Farmakologik dan penggunaan terapi. Konas III PMKI Jakarta 1995.1-9.

Bennet JE. Fungal and Algal Infectious in Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine editors, 16th ed, vol 1, The McGraw-Hill Companies, Inc USA, 2005;1176-86.

Dietrich PJ, Pugin. Ragamey C. Disseminated histoplasmosis and AIDS in Switzerland. Lancet 1986;27:752

Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. Mycotic and antimycotic pleuropulmonary infection. In: Diagnosis of Disease of the Chest: 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co;1989.940-1016.

Fishman JA. Fungal infections of the lung in Fishman AP, Ellas JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaisar LR, Senior RM editors, Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders, 3rd ed, The McGraw-Hill Companies,Inc USA,2002;820-63.

Frey D, Oldfield R, Britger RC. Colour Atlas of Pathogenic Fungy.1979.12-6.

Hy RC. Fungal infection. In: Medicine International 1988; 3: 2203-9

Horan TC, Culfer D, Jarvis W et al. Pathogens causing nosocomial infection. Preliminary data from the national nosocomial infection surveillance system. The Antimicrobe News Letters. September 1988;3:2-5.

Halde C, Hollander H. Infectious disease. Mycotic. In: Schroeder S, Krupp MA, Tierney R, McPhees (eds). Current Medical Diagnosis & Treatment. Int.Ed.Lange Medical Book;1989.995-1003.

Irma SMD.Berbagai kasus histoplasmosis di Indonesia tahun 1932-1988.Medika 1990,4(16) 12-8.

Jan Susilo.Mikosis sistemik;penyakit yang semakin menonjol. Konas III PAMKI.Jakarta 1995

Pradono G, Chandrasasmita G, Soeprihatin SD, Sulaeman JR, Kartanegara D. Nocardiosis pulmonum. MKI.1974;1-2:272-5

Pradono G, Rasmin R, Soprihatin SD, Sulaeman JR, Kartanegara D. A survey on lung mycosis.MKI 1976 ; 3-4:862-7

Pradono G, Dumilah S.Jamur paru-paru dan pengobatannya. KPPIK X FKUI 1979;514-8

Proia LA, Fungal Pneumonias in Hanley ME, Wels CH, Current Diagnosis & Treatment in Pulmonary Medicine, The McGraw-Hill Companies, Inc USA,2003;385-397.

Rosihan A, Tanjung A, Nasution K.Candida albicans dalam dahak yang disangka menimbulkan infeksi paru. Naskah lengkap KOPAPDI VI Jakarta 1984:1943-7

Susilo J, Kartanegara D. Isolasi histoplasma capsulatum dari kelelawar di Jawa barat.MKI, 1973;78:122-3

Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of Pulmonary Aspergillosis, Chest 2002;121:1988-99.

UCLA Conference:Mucormycosis.Ann Intern Med 1980;93(Part 1):93-168.

Tanjung A, Rosihan A, Janis J.Jamur dalam dahak pasien tuberculosis paru.Naskah lengkap KOPAPDI VI Jakarta 1984:2001-5

Tanjung A.Mikosis paru infeksi jamur sistemik yang layak diperhatikan.Suatu penelitian deskriptif selama 5 tahun di Medan.Dalam buku Simposium Penetalaksaan Infeksi Jamur Terbaru: Medan;1993.1-12

Tanjung A, Rosihan A, Kamarul N.Penelitian jamur dari dahak pasien selama 3 tahun (1980-1982).Dalam : Kumpulan naskah lengkap KONAS III IDPI;1983.178-82

Tanjung A.Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis.Dalam : Simposium Penyakit Alergi:Medan;1991.34-46.

Tanjung A.Aspergillosis bronkopulmoner allergic.Dalam: Simposium Penatalaksaan Asma Secara Holistik dan Makalah Bebas:Manado; 1991. p.72-81.

Tanjung A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis earlier diagnosis is needed for preventing end stage fibrotic lung. In press 1995.

Young RV, Ancom CZ, Eleve EA, Masterrali AV. Acute pulmonary histoplasmosis in the Isthmus of Panama. Arch Int Med.1957;100:4305-

212

PENYAKIT PARU INTERSTISIAL

Ceva Wicaksono Pitoyo

Penyakit paru interstisial (PPI) atau *interstitial lung disease* (ILD) adalah kelompok berbagai penyakit yang melibatkan dinding alveolus, jaringan sekitar alveolus dan jaringan penunjang lain di paru-paru. Kelompok ini terdiri dari lebih dari 150 penyakit yang antara lain adalah Fibrosis paru idiopatik, Sarkoidosis, Pneumonitis hipersensitivitas, Pneumonitis radiasi, berbagai pneumonia eosinofilik, Histiositosis X paru, Limfangioleiomio-matosis, *Tuberous sclerosus*, serta berbagai kelainan paru akibat penyakit vaskular kolagen. Lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, skleroderma, spondilitis ankilosa, sindrom *Sjogren*, polimiositis-dermatomiositis serta *mixed connective tissue disease* (penyakit dengan gejala campuran dari berbagai penyakit vaskular kolagen) adalah beberapa penyakit vaskular kolagen yang dapat menyebabkan PPI.

Penyakit paru interstisial bukanlah keganasan, juga bukan penyakit infeksi oleh organisme yang selama ini sudah dikenal. Walaupun sering kali ada varian akutnya namun umumnya penyakit ini berkembang perlahan-lahan secara kronik. Kelainan ini dimulai dari perlukaan dinding epitel yang menyebabkan peradangan dinding alveolus atau alveolitis. Apabila penyakit berkembang menjadi kronik, peradangan akan meluas ke jaringan dan pembuluh darah di interstitium serta sering kali menyebabkan fibrosis. Akibat dari parut dan distorsi jaringan paru yang ditimbulkannya, dapat terjadi gangguan pertukaran gas dan fungsi ventilasi yang serius. Peradangan dari alveolus juga dapat melibatkan saluran napas kecil (bronkiolus terminalis dan bronkiolus respiratorius), sehingga bronkiolitis obliterans yang berhubungan dengan peradangan interstisial paru saat ini merupakan spektrum dari PPI.

Kelompok ini terdiri atas berbagai penyakit yang memiliki kemiripan dalam gejala, perubahan fisiologi, gambaran radiologi, dan gambaran histopatologinya. Gejala umumnya berupa sesak napas saat beraktivitas. Fungsi respirasi menunjukkan gambaran restriktif. Terdapat pula gradien alveolar-arteri yang abnormal dan penurunan kapasitas difusi paru (DLco). Gambaran gejala histopatologi umum yang dimiliki oleh semua penyakit dalam kelompok ini adalah : campuran antara infiltrat peradangan alveolus (aktif/akut) dengan daerah berparut/ fibrotik (kronik). Pada stadium lanjut akan tampak kistik, gambaran sarang lebah. Gambaran ini disebut sebagai *usual interstitial pneumonia*.

Walaupun *High Resolution CT scan* (HRCT) dapat membantu, namun foto toraks biasa sulit membedakan berbagai penyakit dalam kelompok ini. Akibatnya klasifikasi penyakit-penyakit dalam PPI tidak mudah dilakukan, apalagi ada ratusan penyakit yang bisa melibatkan interstisial paru, baik sebagai primer maupun sebagai bagian dari gambaran multi organ suatu penyakit, misalnya pada berbagai penyakit-penyakit vaskular kolagen. Yang paling mudah adalah membagi atas kelompok yang diketahui penyebabnya dan yang tidak diketahui penyebabnya. Setiap grup tersebut selanjutnya dapat dibagi atas subgroup berdasarkan ada tidaknya granuloma di interstisial atau sekitar vaskularnya.

Golongan terbesar PPI yang diketahui penyebabnya merupakan penyakit paru kerja dan lingkungan, termasuk di dalamnya akibat inhalasi debu inorganik, organik, serta berbagai gas beracun dan iritatif. Jumlah PPI yang tidak diketahui penyebabnya juga besar. Di antaranya adalah Fibrosis paru idiopatik (FPI), sarkoidosis, pneumonitis hipersensitivitas, dan berbagai hal yang diduga berhubungan dengan penyakit vaskular kolagen.

Karena tidak adanya gambaran yang patognomonik dari berbagai penyakit dalam PPI, sering terjadi berbagai istilah tercampur aduk, misalnya karena FPI dapat dianggap sebagai prototip PPI, seringkali secara keliru istilah FPI dipakai untuk menyebut PPI. Demikian pula istilah-istilah untuk gambaran histopatologi sering kali terpakai untuk entitas atau diagnosis klinis. Di bawah ini ada beberapa istilah yang sering dipakai pada PPI. Dari istilah-istilah tersebut di bawah, no. 7 sampai dengan 11 adalah nama gambaran histopatologi yang dapat timbul pada penyakit-penyakit yang tergolong PPI. Sedangkan no.1 sampai dengan 7 adalah nama penyakit atau entitas klinik yang merupakan bagian dari PPI. Masing-masing entitas klinik tersebut dapat memiliki gambaran hitopatologi yang tersebut pada no.7 sampai 11. Istilah-istilah tersebut antara lain adalah :

1. *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease* (RBILD)Suatu peradangan idiopatik dari bronkiolus repiratorius dan struktur alveolus disekitarnya yang timbul relatif hanya pada perokok sigaret.
2. *Cryptogenic Fibrosing Alveolitis* (CFA) atau *Idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF) nama lain dari FPI.
3. Pneumonia (atau Pneumonitis) interstisial akut tanpa sebab yang jelas atau *sindrom Hamman-Rich*. Suatu varian dari FPI yang memiliki perjalanan penyakit fulminan dan menjadi gagal napas dalam 4-6 bulan.
4. *Bronchiolitis obliterans* (BO). Suatu keadaan bronkiolitis dimana brokiolus terobliterasi. Kelainan ini hanya pada dinding saluran napas kecil (bronkiolus) dan alveolus tidak terlibat. Secara fisiologis ditandai dengan obstruksi saluran udara. BO dapat disebabkan oleh infeksi (bakteri atau virus) dan hipersensitivitas atau keracunan obat, kokain, maupun polutan kimiawi di udara. BO juga dapat disebabkan penyakit jaringan ikat. Akan tetapi sering kali juga ditemukan BO tanpa diketahui penyebabnya secara jelas.
5. *Bronchiolitis obliterans syndrome* (BOS). Suatu entitas klinik yang dipakai khusus untuk menyebut kejadian BO pada pasca transplatasi paru
6. *Idiopathic BOOP* atau *lone COP*. Suatu keadaan BOOP yang tidak jelas penyebabnya.
7. *Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia* (BOOP) atau *cryptogenic organizing pneumonia* (COP). Suatu keadaan serupa BO akan tetapi terdapat peradangan alveolus. Pada BOOP terjadi proses peradangan eksudatif dan fibrosis pada saluran napas kecil. Sebagaimana pada BO, BOOP dapat timbul pada berbagai keadaan klinik termasuk penyakit paru akibat kelainan vaskular kolagen atau penyakit akibat obat atau polusi lingkungan. BOOP adalah satu gambaran histopatologi yang memiliki gejala klinis yang khas sehingga dapat dikatakan suatu entitas klinik tersendiri pula.
8. *Usual interstitial pneumonia* (UIP). Suatu gambaran histopatologi dimana terdapat berbagai derajat infiltrasi sel mononuklir dan prolifarasi fibroblastik, sehingga terjadi deposisi kolagen dalam interstitial alveolus. Dengan berkembangnya penyakit, reaksi fibrotik akan meluas dan menyebabkan distorsi arsitektur paru. Yang tampak akibat distorsi tersebut adalah rongga-rongga kistik 2-3 mm yang dibatasi epitel yang metaplasia dan disebut sebagai paru sarang lebah/tawon.
9. *Desqumative interstitial pneumonia* (DIP). Disebut juga *Giant-cell interstitial pneumonia* (GIP), yaitu suatu gambaran histopatologi dimana terdapat agregasi fokal makrofag alveolar. Gambaran ini umumnya terdapat pada fase dini dari FPI.
10. *Lymphocytic interstitial pneumonia* (LIP). Suatu gambaran histopatologi dimana tampak infiltrasi interstisium oleh limfosit matang secara monoton (tidak bervariasi sel muda dan matang). Infiltrasi ini cenderung membentuk pusat germinal di interstisium. Apabila gagal diobati LIP bisa berkembang menjadi UIP atau paru sarang tawon lanjut.
11. *Diffuse alveolar damage*. Suatu gambaran histopatologi yang dikenali dengan campuran antara infiltrat peradangan interstisial, edema interstisial dan deposisi fibrin serta pembentukan membrane hyalin intraalveolar yang sangat khas. Gambaran histopatologi ini dapat ditemukan pada *adult respiratory distress syndrome* (ARDS), pneumonitis interstisial akut idiopatik (sindrom Hamman-Rich), berbagai sitotoksisitas karena obat, pneumonia akut pada SLE atau polimiositis-dermatomiositis.

PENDEKATAN KLINIK DAN DIAGNOSIS DIFERENSIAL

Pasien yang ditemukan dengan kecurigaan PPI harus dievaluasi lengkap untuk kemungkinan penyakit lain, karena infeksi (terutama pada imunodefisiensi dan transplantasi) bisa mempunyai gambaran yang mirip PPI. Demikian pula metastasis keganasan yang difus serta gagal jantung kongestif harus difikirkan bila latar belakang kliniknya mendukung.

Dengan banyaknya jenis penyakit yang tergolong PPI, dimana masing-masing memiliki gambaran yang mirip, serta adanya teknik diagnostik yang selalu berkembang, batasan diagnosis penyakit-penyakit PPI juga berkembang terus. Oleh karena itu sungguh tidak mudah menegakkan diagnosis penyakit dalam kelompok PPI secara pasti dan akurat. Bahkan terkadang dengan teknik diagnosis yang paling invasifpun diagnosis pasti PPI bisa tak dapat ditegakkan. Apabila diagnosis dapat ditegakkan, terapi yang efektif sering kali juga tidak tersedia.

Proses diagnostik pada PPI dimulai dari riwayat faktor lingkungan, paparan pekerjaan, penggunaan obat, dan riwayat keluarga. Riwayat penyakit sekarang harus dieksplorasi progresifitasnya, serta hubungannya dengan batuk darah, demam dan gejala-gejala di luar paru lainya. Gejala yang kurang dari 4 minggu dengan demam mengarah pada BOOP, pneumonitis hipersensitif atau akibat obat. Sebaliknya gambaran akut seperti ini tidak ditemukan pada FPI, histiositosis paru, dan PPI akibat penyakit jaringan ikat. Pasien dengan sarkoidosis dan sindrom Lofgren juga bisa terdapat demam sebentar, eritema nodosum dan artritis.

Evaluasi umur, status merokok, dan jenis kelamin juga bisa membantu. PPI umumnya terjadi pada dewasa, terutama >50 tahun. Sarkoidosis paru umumnya terjadi pada dewasa muda atau paruh baya.Granulomatosis sel Langerhans (disebut juga histiositosis X paru atau granuloma eosinofilik) secara khas muncul pada perokok muda. RBILD muncul hanya pada perokok. Limfangiomiomatosis, suatu kelainan jarang yang ditemukan, terjadi hanya pada perempuan usia subur.

Riwayat pekerjaan bisa mengarahkan pada kecurigaan inhalasi. Kecurigaan akan pneumonitis hipersensitivitas umumnya timbul setelah ada riwayat pekerjaan yang berisiko terhadap paparan zat inhalasi.

Riwayat obat-obat yang diminum perlu dicari, karena banyak PPI merupakan imbas obat. Tidak pula boleh dilupakan obat-obat alternatif dan obat-obat yang dijual bebas.

Riwayat disfagia atau aspirasi mengarahkan pada pneumonia aspirasi, scleroderma atau *mixed connective tissue disease*. Sinusitis berulang mengarahkan pada granulomatosis Wagener.

Pneumotoraks bisa terjadi pada granuloma eosinofilik dan limfangioleiomiomatosis, walaupun bisa terjadi pula pada penyakit PPI lainnya. Batuk darah menunjukkan ke arah sindrom perdarahan alveolar seperti pada sindrom Goodpasture, lupus eritematosus sistemik, granulomatosis Wagener, kapilaritis paru.

Artritis mencurigakan ke arah berbagai penyakit vaskular kolagen atau sarkoidosis. Gejala pada kulit dan otot mengarahkan pada dermatomiositis atau polimiositis. *Sicca syndrome* (mata dan mulut kering) mencurigakan akan sarkoidosis, sindrom Sjögren, atau penyakit vaskular kolagen lainnya. Berdasarkan kecurigaan-kecurigan tersebut di atas, dokter selanjutnya harus menentukan pemeriksaan penunjang untuk lebih memastikan diagnosisnya.

Pemeriksaan fisik pada sistem pernapasan sering kali tidak menolong penegakan diagnosis. Sebaliknya temuan fisik di luar toraks sering membantu memperjelas penyakit yang terjadi. Misalnya kelainan kulit disertai limfadenopati dan hepatosplenomegali mengarahkan pada sarkoidosis. Nyeri otot dan kelemahan otot proksimal mencurigakan adanya polimiositis. Adanya artritis mengarahkan pada sarkoidosis dan penyakit vaskular kolagen. Artralgia juga bisa terjadi pada FPI tetapi jarang sampai menyebabkan sinovitis atau artritis akut. Sklerodaktili, fenomena Raynaud dan lesi telangiektasia adalah gambaran khas skleroderma dan sindrom CREST. Iridosiklitis, uveitis, atau konjungtivitis, mungkin berhubungan dengan skleroderma dan sindrom vaskular kolagen. Kelainan saraf pusat disertai diabetes insipidus atau disfungsi kelenjar pituitary anterior mengarahkan pada sarkoidosis. Diabetes insipidus tanpa gangguan saraf pusat membangkitkan kecurigaan granulomatosis sel Langerhans, sementara epilepsi dan retardasi mental menunjukkan adanya kemungkinan *tuberous sclerosis*.

Pemeriksaan laboratorium pada dugaan PPI harus meliputi pemeriksaan darah perifer lengkap, hitung jenis leukosit, laju endap darah, fungsi ginjal dan fungsi hati, elektrolit (Na, K, Cl, Ca), urinalisis dan tes penapisan untuk penyakit vaskular kolagen. Apabila diperlukan dapat pula diperiksa kadar *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan *Creatinin Kinase* (CK)

GAMBARAN RADIOLOGI

Seluruh foto yang pernah dibuat harus dibandingkan. Dengan membandingkan kita bisa mendapatkan keterangan tentang awitan, kronisitas, progresifitas, maupun stabilitas penyakit. Walaupun jarang, bisa saja ditemukan foto toraks yang normal pada PPI. Bila terdapat kelainan, distribusi dan gambaran kelainan dapat membantu mempersempit diagnosis diferensial.

Gambaran kelainan yang didominasi daerah apeks/atas, mengarahkan pada sarkoidosis, beriliosis, granulomatosis sel Langerhan, fibrosis kistik, silikosis, dan *ankylosing spondilitis.*

Gambaran kelainan yang didominasi di tengah dan bawah menunjukkan FPI, karsinomatosis limfangitik, pneumonia eosinofilik subakut, asbestosis, sklerodema dan artritis reumatoid.

Adanya adenopati hilus bilateral sekaligus paratrakeal mencurigakan ke arah sarkoidosis. Adanya kalsifikasi "kulit telur" memungkinkan adanya sarkoidosis atau silikosis. Karsinomatosis limfangitik ditandai antara lain dengan garis Kerley B tanpa kardiomegali sementara gambaran paru adalah gambaran PPI.

Gambaran infiltrat di lobus atas dan tengah yang cenderung ke tepi sehingga bagian tengan atau hilus lebih bersih, atau sering disebut bayangan film negatif dari edem paru, adalah sangat mengarah ke pneumonia eusonofilik kronik. Infiltrat bilateral pada saat dan lobus yang sama mencurigakan ke arah BOOP, pneumonia eosinofilik kronik, PPI imbas obat, pneumonitis radiasi kambuhan/*recall.* Sebaliknya infiltrat yang selalu bermigrasi mengarahkan pada sindrom *Churg-Strauss* (angitis alergi dengan granulomatosis), *allergic aspergillosis* (ABPA), BOOP, pneumonia eosinofilik tropikal, atau sindrom Loeffler.

Adanya plak atau penebalan lokal pleura pada gambaran umum PPI membuat dugaan asbestosis. Penebalan pleura yang difus bisa juga pada *pleurisy asbestos*, tetapi bia juga akibat atritis reumatoid, skleroderma atau keganasan. Adanya efusi pleura mencurigakan kemungkinan artritis reumatoid, lupus eritematosus sistemik, reaksi obat, penyakit paru akibat asbestos, amiloidosis, limfangioleiomiomatosis, atau karsinomatosis limfangitik. Dalam konteks PPI, gambaran volume paru yang relatif normal atau bahkan membesar, membangkitkan kecurigaan adanya obstruksi saluran napas dan ini dapat terjadi pada limfangiomiomatosis, granuloma eosinofilik, pneumonitis hipersensitivitas *tuberous sclerosis*, dan sarkoidosis. Dalam menafsirkan temuan ini, harus disadari bahwa foto toraks hanya memberikan penilaian semikuantitatif dari volume paru dan seringkali tidak mencerminkan keadaan fungsional dan histologis yang terjadi. Walau bagaimanapun juga kombinasi foto toraks dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium, diagnosis bisa sangat mengarah.

TES FUNGSI PARU

Apapun sebabnya, gangguan restiktif paru dan penurunan kapasitas difusi paru adalah gambaran yang dominan pada PPI. Akibatnya umumnya tes fungsi paru menunjukkan adanya PPI dan menunjukkan beratnya penyakit, tetapi tak bisa membedakan berbagai penyebab PPI. FEV 1% umumnya normal karena baik FEV maupun FVC sama-sama turun. Selisih tekanan oksigen di alveolus dengan di arteri (PAO2 – PaO2) bisa normal atau meninggi tergantung beratnya penyakit. Walaupun sangat tidak spesifik, DLco diyakini sebagai parameter yang sensitif untuk menilai adanya disfungsi paru terutama pada stadium dini. DLco juga berguna untuk pengawasan perkembangan penyakit dan hasil pengobatan. Perubahan PAO2-PaO2 saat istirahat, FVC,dan DLco dalam 1 tahun, akan menggambarkan prognosis PPI.

Penyakit seperti polimiositis, scleroderma, dan lupus eritematosus sistemik harus dipikirkan bila uji pada pasien yang kooperatif menunjukkan penurunan *maximal voluntary ventilation* (MVV) yang lebih besar dari penurunan FEV1 dan penurunan tekanan inspirasi maksimal (*maximal inspiratory pressure* = MIP) sehubungan dengan kelemahan otot. Bila terdapat kelainan obstruktif saluran napas, harus dipikirkan adanya PPOK, asma atau bronkiektasis yang menyertai PPI. Sindrom Churg-Strauss, ABPA, sarkoidosis endobronkial dan eosinofilia interstisial paru tropic adalah PPI yang berhubungan dengan asma atau bronkospasme berulang.

Evaluasi fungsi paru saat latihan, baik tunggal maupun serial dapat membantu penatalaksanaan PPI. Beratnya hipoksemia imbas latih dan perbedaan tekanan O2 alveolus-arteri (gradient A-αO2) berhubungan dengan beratnya fibrosis paru.

Selanjutnya di bawah ini akan dibahas beberapa contoh kelainan yang tergolong PPI.

FIBROSIS PARU IDIOPATIK

Fibrosis Paru Idiopatik (FPI) sering juga disebut *Cryptogenic Fibrosing Alveolitis* (CFA). Gambaran umum FPI adalah batuk tak produktif, sesak yang progresif, ronki kering di akhir inspirasi, terutama di basal paru (walaupun pada stadium lanjut bisa sampai ke apeks). Bila terjadi konsolidasi alveolus, bisa terdengar suara napas bronkial. Jari tabuh terdapat pada sepertiga dari seluruh pasien. Gambaran klinik lain pada stadium lanjut dapat ditemui sianosis, kor pulmonale, P2 (bunyi jantung ke-2 dari katup pulmonalis jantung) mengeras. Gambaran foto toraks menunjukkan bayangan retikular atau retikulonodular di bagian bawah kedua paru. Ukuran paru biasanya mengecil.

Pada HRCT akan tampak gambaran infiltrat alveolar fokal (*ground glass*) dengan ukuran heterogen, cenderung melibatkan daerah tepi (subpleural) dan basal. Terdapat ruang udara kistik menyerupai sarang lebah, bronkogram udara lebih jelas, permukaan pleura tampak kasar, dinding bronkus atau pembuluh darah menebal.

Gambaran HRCT berhubungan dengan manifestasi histopatologi dari penyakit ini. Gambaran *ground glass* alveolar umumnya (65%) adalah akibat alveolitis aktif walaupun bisa juga (35%) disebabkan oleh fibrosis. Gambaran retikular berupa persilangan garis-garis halus dan kasar, merupakan akibat adanya fibrosis, kista-kista kecil (< 5 mm) atau peradangan septa (dinding) alveolus dan duktus.

Gambaran histopatologi bisa dijadikan pegangan untuk menentukan prognosis FPI. Gambaran peradangan aktif masih bisa diharapkan berhasil bila diterapi dengan steroid, sedangkan gambaran kronik seperti fibrosis dan kista umumnya merupakan petanda kurang baik.

Strategi pengobatan pada FPI didasarkan pada penghentian atau penekanan komponen peradangan dari penyakit. Kortikosteroid, imunosupresan/zat sitotoksik, dan zat antifibrotik (kolkhisin atau penisilamin), baik secara sendiri maupun kombinasi dapat diberikan. Respon pengobatan hanya terjadi pada tak lebih dari 30% pasien. Respons pengobatan yang terjadi umumnya juga hanya parsial (tidak sembuh sempurna) dan sementara waktu (kambuhan). Harus pula diingat saat memberikan terapi, bahwa obat-obat yang digunakan memiliki berbagai efek samping.

Kortikosteroid dimulai dari 1-1½ mg/kg BB/hari (40 -80 mg) prednison selama 2-4 bulan, selanjutnya diturunkan secara betahap (*tapering off*). Lamanya waktu *tapering* hingga kini tidak ada yang penelitian bakunya, namun umumnya hingga mencapai 6 bulan. Prednisolon dapat pula diberikan dengan dosis 0,8 dari prednison dengan jangka waktu yang sama. Bila ada responnya, maka hasil baru tampak setelah 2-3 bulan. Terapi pemeliharaan selanjutnya, dengan dosis rendah, hanya diberikan bila jelas terdapat respon pada pengobatan dosis tinggi. Terapi pemeliharaan ini diberikan lebih dari 1-2 tahun. Pengawasan terhadap efek samping steroid jangka lama harus terus dilakukan selama pemberian terapi.

Pada pasien yang gagal dengan steroid atau memiliki kontraindikasi pemberian steroid, obat imunosupresan seperti azatioprin atau siklofosfamid harus dipertimbangkan. Siklofosfamid diberikan 1-2 mg/kg BB/hari. Respon pengobatan dengan siklofosfamid umumnya lebih lambat dari steroid, karena itu simpulan kegagalan/keberhasilan terapi baru bisa dibuat setelah 4-6 bulan. Anemia, trombositopenia, lekopenia, infeksi oportunistik (seperti herpes zoster dan pneumositis karinii), keganasan hematologi, sistitis hemoragika dan infertilitas adalah berbagai keadaan yang perlu diwaspadai sebagai efek samping pengobatan dengan siklofosfamid.

Azatioprin telah dicoba pada FPI dengan hasil yang tidak konsisten. Penggunaan azatioprin baik sendiri maupun dikombinasi dengan prednison hendaknya hanya menjadi alternatif bila gagal dengan steroid. Dosis yang diberikan mulai 100 mg/hari dan dapat dinaikkan hingga 200 mg selama tak ada efek samping. Lekopenia, anemia, trombopenia adalah efek samping azatioprin yang harus dipantau 2 kali seminggu dalam 6 minggu pertama dan selanjutnya sekali sebulan. Evaluasi hasil terapi dilakukan setelah 4-6 bulan.

Secara teoritis pemberian kolkhisin bertujuan untuk menghambat pembentukan kolagen atau fibrosis. Efektifitas pemberian kolkhisin pada FPI, hingga kini belum dapat dibuktikan, namun efek samping berat kolkhisin juga relatif jarang. Oleh karena itu kolkhisin tetap dicoba diberikan pada kasus-kasus gagal kortikosteroid dengan dosis oral 1 – 2 x 0,6 mg. Pemberian kolkhisin bisa dikombinasi atau tidak dengan imunosupresan.

SARKOIDOSIS PARU

Sarkoidosis adalah penyakit granulomatosa sistemik yang bisa mengenai semua organ. Dari semua organ, sarkoidosis paru dan kelenjar limfe intratoraks adalah yang tersering. Berbeda dengan granuloma karena tuberkulosis, granuloma pada sarkoidosis tidak ditemukan perkijuan. Penyebab sarkoidosis hingga saat ini belum jelas betul. Diduga sarkoidois disebabkan oleh beberapa faktor sekaligus. Faktor genetik tampaknya berperan karena sarkoidosis sering ditemukan pada kelompok (*cluster*) keluarga. Kembar monozigot lebih sering terkena secara bersama-sama, dari pada kembar heterozigot. Faktor gangguan pengaturan sistem imun tampaknya berperan karena *antinuclear antibody* (ANA), *rheumatoid factor* (RF), hipergamaglobulinemia, dan berbagai kompleks imun bisa ditemukan pada sarkoidosis. Faktor lingkungan, termasuk infeksi, diduga sebagai pencetus sarkoidosis karena ditemukan kecenderungan pengelompokan kejadian pada waktu atau musim yang sama, juga pekerjaan yang sama. Walaupun hingga kini belum ada yang terbukti, di antara infeksi yang dicurigai adalah mikobakteria dan berbagai virus.

Sebagai mana pada infeksi tuberkulosis ada uji kulit dengan tuberkulin, pada sarkoidosis ada uji kulit Kveim-Stilzbach. Pada uji ini disuntikkan suspensi jaringan sarkoid secara intradermal. Setelah 1-14 minggu, bila positif akan terbentuk papul keras yang bila dibiopsi akan menunjukkan adanya granuloma. Sayangnya reagen untuk uji ini tidak luas diperjualbelikan.

Dua per tiga pasien sarkoidosis tidak bergejala dan ditemukan secara tak sengaja ketika foto röntgen toraks. Gejala tersering adalah batuk dan sesak napas. Batuk umumnya tidak produktif dan bisa berat. Sesak napas biasanya progresif perlahan-lahan. Bila batuk produktif bisanya sudah terjadi keadaan fibrokistik yang merupakan suatu keadaan yang berhubungan dengan bronkiektasis dan infeksi berulang.

Pada sarkoidosis bisa terjadi keadaan akut dimana terjadi eritema nodosum, dan adenopati hilus yang disebut dengan sindrom *Sjorgen* Sindrom *Sjorgen* biasanya disertai demam, poliartritis, dan uveitis. Eritema nodosum yang terjadi berupa nodul merah, nyeri berdiameter beberapa sentimeter. Poliartritis seringkali menyerang kaki, mata kaki, lutut dan terkadang mengenai pergelangan tangan serta siku.

Pada sarkaoidosis dapat ditemui anergi kulit yang menyebabkan negatif palsu pada uji yang didasarkan pada hipersensitivitas tipe lambat, termasuk uji tuberkulin.

Terapi sarkoidosis masih mengandalkan kortikosteroid hingga sekarang. Pada sarkoidosis paru prednisone dapat diberikan 40 mg/hari selama 2 minggu lalu diturunkan 5 mg/hari setiap 2 minggu hingga mencapai 15 mg/hari. Dosis 15 mg/hari dipertahankan hingga 6-8 bulan, lalu diturunkan lagi 2,5 mg /hari tiap 2-4 minggu sampai obat dapat dihentikan. Selama dosis obat diturunkan bertahap, evaluasi terhadap kemungkinan kekambuhan harus selalu dilakukan.

Sarkoidosis fibrokistik dapat berkomplikasi bronkiektasis, misetoma, dan hemoptisis. Aspergilus fumigatus adalah koloni yan tersering ada, akan tetapi umumnya sembuh sendiri dan tak memerlukan terapi anti jamur. Ada yang menganjurkan pemberian steroid dosis rendah dan antibiotik kronik dengan menggilirkan jenisnya untuk mengurangi gejala bronkiektasis dan hemoptisis.

Sarkoidosis paru dapat mengakibatkan korpulmonale. Terapi yang diberikan pada keadaan ini mencakup suplementasi oksigen, diuretik dan bronkodilator. Antibiotik harus segera diberikan bila terdapat infeksi bronkitis atau bronkiektasis yang mencetuskan kekambuhan.

Pada kasus yang refrakter dengan steroid, metotreksat menjadi alternatif dengan cara perberian dosis rendah sekali seminggu. Azatioprin, klorambusil dan siklofosfamid telah dicoba untuk sarkoidosis dengan hasil yang tak menentu. Penelitian dengan siklosporin telah terbukti mengecewakan dalam terapi sarkoidosis.

Transplantasi paru atau transplantasi jantung-paru menjadi alternatif terbaru yang masih harus dikembangkan protokolnya bagi sarkoidosis paru lanjut. Pada sedikit kasus, granuloma masih bisa timbul kembali pada paru yang telah ditransplantasi.

PNEUMONITIS HIPERSENSITIVITAS

Pneumonitis hipersensitivitas (PH) adalah peradangan interstitial paru akibat hipersensitivitas terhadap berbagai paparan lingkungan. Pneumonitis hipersensitivitas ditandai dengan kelainan yang terjadi pada satu kelompok (*cluster*) orang yang memiliki lingkungan atau pekerjaan yang sama. Oleh karena itu pneumonitis hipersensitivitas bukanlah reaksi idiosinkrasi orang tertentu akibat paparan zat tertentu. Peradangan paru akibat masuknya zat ke saluran napas secara individual, seperti misalnya hipersentifitas pada satu orang tertentu akibat cairan bilas bronkus saat bronkoskopi, tidak digolongkan pada pneumonitis hipersensitivitas. Beberapa contoh pneumanitis hipersensitivitas antara lain adalah bagassosis di Lousiana Amerika Serikat, penyakit paru operator mesin (*machine operator's lung*), penyakit paru petani (farmers' lung disease = FLD), penyakit penggemar burung (*bird fancier's disease* = BFD) di Eropa dan Amerika, penyakit peternak merpati (*pigeon breeder's disease* = PBD) di Meksiko dan Amerika Serikat, paru ventilator, pneumonitis hipersensitivitas musim panas Jepang (*Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis*).

Gambaran klinik PH bisa akut atau kronik. Pada kondisi akut, sesak napas, batuk kering, mialgia, menggigil, diaforesis, sakit kepala dan malaise dapat timbul 2 sampai 9 jam pasca paparan. Puncak gejala akan tampak antara 6 sampai 24 jam dan akan berkurang sendiri tanpa terapi umumnya dalam 1-3 hari. Pada pemeriksaan fisik dapat dijumpai demam, takipnu, ronki di ke-2 basal dan bisa sianosis.

Sebagaimana umumnya pada PPI, pada PH akut gambaran radiologi didominasi oleh gambaran radiodensitas nodular tidak berbatas tegas, dengan daerah *ground-glass* atau bahkan konsolidasi. Sedangkan pada PH kronik, garis-garis radiodensitas yang menggambarkan fibrosis lebih menonjol dan bercampur dengan bayangan nodular. Gambaran ini terutama ada di lobus atas.

Pada *CT scan* terutama HRCT, pasien dengan PH kronik akan menunjukkkan nodul sentrilobular multipel berdiameter 2-4 mm dengan daerah-daerah *ground-glass*. Daerah *ground glass* ini lebih mendominasi di lobus bawah. Berbeda dari sarkoidosis, nodul pada PH tidak menempel pada pleura atau berkas bronkovaskular.

Bisa ditemukan lekositosis dengan netrofilia dan limfopenia di darah tepi. Pada bilasan bronkus terdapat netrofilia. Walaupun disebut hipersensitivitas atau reaksi alergi tetapi pada PH tidak terdapat eosinofilia atau peningkatan IgE. Tanda peradangan tak spesifik seperti LED atau CRP bisa meningkat. Terdapat peningkatan IgG, IgM dan IgA terhadap zat yang menimbulkan perangsangan di dalam serum dan cairan bronkus.

Untuk menegakkan diagnosis PH digunakan kriteria mayor dan minor (Tabel 1). Diagnosis PH tegak bila semua kriteria mayor harus terpenuhi dan minimal terdapat 4 kriteria minor serta penyakit lain yang serupa telah disingkirkan.

Jenis PH dan lokasi geografis PH membedakan prognosis dari PH. Misalnya penyakit peternak merpati di Eropa memiliki prognosis yang baik, tetapi di Meksiko penyakit yang sama memiliki kematian dalam 5 tahun mencapai 30%.

Tabel 1. Kriteria Mayor dan Minor bagi PH

Kriteria Mayor

Ada bukti paparan antigen yang sesuai, baik dari anamnesis maupun pemeriksaan antibodi serum

Gejala yang sesuai dengan PH

Kelainan radiologi atau histologi yang sesuai PH

Kriteria Minor

Ronki ke-2 basal paru

Kapasitas difusi paru menurun

Hipoksemia arteri, baik karena latihan atau saat istirahat

Kelainan histologi paru yang sesuai PH

Adanya peningkatan suhu, leukosit, perubahan radiologi atau peningkatan gradient arteri-alveolar (ditandai dengan penurunan PaO2) setelah adanya paparan alamiah dengan antigen yang diduga.

Limfositosis dari cairan lavase bronkus

Penatalaksanaan penyakit ini dimulai dari menjauhkan pasien dari paparan. Bila belum terjadi fibrosis yang luas, kelainan umumnya akan membaik dalam beberapa hari hingga sebulan. Belum ada penelitian formal akan manfaat steroid, tetapi prednion atau prednisolon sering digunakan pada PH dengan dosis 40-60 mg / hari sampai 2 minggu lalu diturunkan bertahap dalam waktu 1-2 bulan. Penggunaan steroid tampaknya mempercepat pengurangan peradangan aktif sehingga perbaikan klinis lebih cepat. Tetapi steroid tidak berguna bagi proses kronik (fibrosis) yang sudah terjadi, sehingga setelah 6 bulan, saat tanpa steroidpun peradangan aktif sudah berkurang, keadaan paru tidak akan berbeda antara yang mendapat steroid dan tidak mendapat steroid.

PNEUMONITIS RADIASI

Peumonitis radiasi sering terjadi pada radioterapi keganasan. Pada keganasan, kemoterapi seringkali juga menimbulkan efek toksik pada paru-paru sehingga kombinasi radio-kemoterapi akan meningkatkan risiko perlukaan paru. Bahkan fenomena yang disebut sebagai "*radiation recall*" bisa terjadi. Fenomena ini adalah kejadian peradangan paru yang terjadi pada pemberian adriamisin atau aktinomisin bahkan beberapa bulan setelah radioterapi.

Manifestasi toksisitas paru akibat radiasi dapat dibedakan atas akut dan kronik. Reaksi/manifestasi akut umumnya baru terjadi pada dosis terapi yang tinggi (50-60 Gy). Kelainan yang timbul umumnya hanya pada saluran napas berupa mukosa yang meradang. Gejala yang timbul adalah batuk kering. Terapi antitusif seperti kodein dan banyak minum umumnya dapat mengatasi masalah ini.

PPI akibat radiasi adalah manifestasi kronik dari kelainan paru akibat radiasi. Pneumonitis akibat radiasi biasanya baru tampak pada 2-6 bulan setelah radioterapi. Pada umumnya pneumonitis radiasi tak bergejala walaupun tampak kelainan pada foto toraks. Bila bergejala maka akan terdapat demam (bisa mendadak tinggi), batuk dan sesak napas. Gejala umumnya berhubungan dengan besarnya dosis radiasi. Dosis radiasi yang diberikan terbagi kecil-kecil akan memperkecil risiko dan gejala pneumonitis radiasi.

PENYAKIT PARU INTERSTISIAL AKIBAT PENYAKIT VASKULAR KOLAGEN

Berbagai kelainan paru bisa muncul pada berbagai penyakit vaskular kolagen. Disfungsi otot pernapasan, pneumonia aspirasi, vaskulitis paru, hipertensi pulmonar, bronkiolitis, bronkiliotis obliterans, efusi pleura, penyakit paru intertisial (PPI), hingga nodul di parenkim paru bisa terjadi pada penyakit vakular kolagen.

PPI terjadi pada dua per empat pasien skleroderma, sedangkan sekitar seperempat pasien spondilitis ankilosa akan mengalami PPI. Pada artritis reumatoid, sindrom *Sjorgen*, polimiositis-dermatomiositis, serta lupus eritematosus sistemik, PPI bisa terjadi pada lebih dari 30% pasien.

Sebagai contoh kasus PPI pada penyakit vaskular kolagen di bawah ini akan disinggung PPI pada lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid dan skleroderma.

LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Ada dua bentuk PPI pada lupus, yaitu bentuk akut dan bentuk kronik. Bentuk akut disebut Pneumonitis lupus akut (PLA), sedangkan bentuk kronik disebut Penyakit paru intertisial lupus (PPI lupus). Gambaran histologi dari PLA adalah *diffuse alveolar damage*, BOOP, *cellular interstisial pneumonitis* atau kombinasi antara ketiganya. Gambaran histologi PPI lupus adalah UIP, atau serupa dengan FPI.

PLA sering kali sulit dibedakan dari pneumonia infeksi. Pada lupus memang sering pula terjadi infeksi baik karena lupus sendiri menyebabkan gangguan sistem imun, juga pada lupus sering diberikan terapi imunsupresan. Kadang kala hanya kultur dari cairan lavase bronkoalveolar yang dapat membedakan PLA dari pneumonia infeksi. Pada PLA terdapat sesak napas, ronki, lekositosis, peningkatan laju endap darah dan infiltrat alveolar bilateral pada foto toraks. PLA bisa kambuh berulang serta bisa terjadi gagal napas hingga membutuhkan ventilator mekanik. Pada kehamilan kejadian PLA cenderung meningkat. Selain suportif dengan menjaga suplai oksigen ke arteri, terapi PLA adalah mengikuti terapi lupus sistemiknya.

PPI Lupus timbul setelah pasien menderita lupus beberapa tahun. Pasien PPI Lupus akan mengalami sesak napas yang perlahan-lahan memberat, batuk dan gambaran infiltrat pada foto ke-2 paru. Respon terhadap obat seperti kortikosteroid atau siklofosfamid atau azatioprin tergantung apakah masih ada gambaran aktif (*cellular interstisial pneumonitis*) pada pemeriksaan histologinya.

ARTRITIS REUMATOID

Komplikasi pleuropneumonia pada artritis reumatoid umumnya terjadi pada kasus yang lanjut atau berat. PPI muncul pada 5-40% pasien artritis reumatoid. Gejala klinisnya adalah sesak dan batuk. Pada pemeriksaan fisik didapatkan ronki pada ke-2 basal paru dan jari tabuh. Bila terdapat hipertensi pulmonar akibat vasokonstriksi hipoksik bisa terjadi korpulmonal. Foto toraks dan *CT scan* toraks menunjukkan infiltrat interstisialis terutama di basal dan tepi paru-paru. Pada kasus lanjut dapat terlihat gambaran sarang tawon.

BOOP dapat muncul dengan gejala klinis yang mirip dengan UIP dan dapat muncul bahkan sebelum gejala artritis muncul. Apabila artritis reumatoid berkomplikasi dengan sindrom Sjogren dapat pula ditemukan gambaran

LIP. Pasien dengan BOOP atau LIP umumnya lebih responsif terhadap terapi dari pada yang bergambaran UIP. Akan tetapi walaupun gambaran histopatologinya BOOP atau LIP, kekambuhan sering terjadi dan pada akhirnya bisa berkembang menjadi UIP. Demikian pulapasien dengan BOOP dengan penyebab yang idiopatik sering kali memiliki respon terapi yang lebih baik lagi dibanding dengan yang diakibatkan oleh penyakit vaskular kolagen. Terapi yang diberikan adalah steroid dan bila tidak berespons dapat dikombinasi dengan sitotoksik.

Garam emas sering dipakai sebagai terapi pada artritis reumatoid dan sering pula menyebabkan pneumonitis. Gambaran hitopatologi pada PPI akibat reumatoid sering kali serupa dengan yang diakibatkan oleh emas, sehingga membedakannya harus dilakukan secara klinis. Sesak dan batuk timbul 4 sampai 6 minggu setelah pemberian terapi emas. Pada beberapa kasus bisa terdapat eosinofilia di hitung jenis lekosit darah tepi. Walaupun bisa bermanifestasi di basal, namun pneumonitis karena emas cenderung lebih ke atas dari pada infiltrat paru akibat artritis reumatoid. Seperti akibat langsung artritis reumatoid, pneumonitis karena emas kadang kala juga membaik dengan steroid, namun yang khas adalah perbaikan langsung terjadi dengan dihentikannya terapi emas.

Selain emas, terapi metotreksat (yang bisa diberikan karena artritis reumatoidnya atau karena PPI reumatoidnya) juga bisa menyebabkan pneumonitis. Kejadian pneumonitis karena metotreksat adalah jarang (1 -11%) namun bila terdapat pneumonitis/PPI saat metroteksat diberikan, maka obat ini harus dihentikan.

SKLERODERMA

Skleroderma adalah penyakit fibrotik-inflamatif pada matriks ekstraselular kulit dan berbagai organ dalam. Dilaporkan 70-100% pasien skleroderma mengalami keterlibatan paru walau gejalanya belum tampak.

Gambaran histopatologi utama pada scleroderma paru adalah UIP dan sarang tawon, seperti yang ditemukan pada FPI. Gambaran sarang tawon adalah gambaran dari keadaan kronik atau lanjut. UIP paling sering muncul pada skleroderma kulit yang menyeluruh, walaupun bisa juga ditemukan pada skleroderma kulit yang terlokalisir, yang dulu disebut sebagai sindrom *CREST*. Pada kasus yang disertai dengan sindrom Sjögren dapat ditemukan LIP.

Gejala klinis yang menonjol adalah batuk dan sesak napas yang memberat dengan aktivitas. Ronki ditemukan di ke-2 basal. Jari tabuh jarang ditemukan. Tes fungsi paru menunjukkan restriksi, hipoksemia, serta gradient O_2 alveolar-arteri melebar.

Gambaran radiologi menunjukkan infiltrat intertisial ke-2 basal yang makin lama makin menyeluruh, volume paru mengecil, kista-kista sarang tawon dan berbagai tanda hipertensi pulmonar.

Parut skleroderma di paru-paru dilaporkan berhubungan dengan kanker paru (adenokarsinoma atau karinoma sel alveolar).

Terapi empirik kelainan ini adalah dengan kortikosteroid yang bila gagal dapat dipertimbangkan siklofosfamid atau penisilamin.

REFERENSI

Lynch III JP. Idiopathic pulmonary fibrosis, nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis, and sarcoidosis. In : ACCP pulmonary board review 2005 course syllabus. Illinois : American college of chest phycisian; 2005. p. 467 - 510.

Lynch III JP. Rare interstitial lung disease: pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, and crytogenic organizing pneumonia. In : ACCP pulmonary board review 2003 course syllabus. Illinois : American college of chest phycisian; 2003. p. 523 - 54.

Tanoue LT. Immunologic and intertitial lung disease. In : Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Fishman's manual of pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York : McGraw-Hill; 2002. p. 339 - 422.

213

PENYAKIT PARU KARENA MIKOBAKTERIUM ATIPIK

Azhar Tanjung, E.N Keliat

PENDAHULUAN

Kuman mikobakterium adalah golongan kuman berbentuk batang yang agak sulit diwarnai, tetapi sekali berhasil diwarnai, sulit pula dihapus dengan zat asam. Oleh karena itu disebut juga basil (kuman) tahan asam (BTA). Saat ini dikenal ada 41 spesies yang diakui oleh *ICSB (International Committee on Systematic Bacteriology)*. Sebagian besar bersifat saprofit, dan yang bersifat patogen bagi manusia hanya sebagian kecil, misalnya *Mycobacterium tuberculosae, Mycobacterium leprae*, dan lainnya yang dapat menyebabkan infeksi kronik. Golongan saprofit ini dikenal juga dengan nama Mikobakterium atipik.

Mikobakterium atipik disebut juga dengan mikobakterium non tuberkulosis, banyak dijumpai disekitar lingkungan seperti di tanah, air, makanan, dan lain-lain. Mulanya dianggap tidak patogen. Pada permulaan tahun 1950 baru mikobakterium atipik diakui sebagai penyebab penyakit pada manusia. Sejak itu golongan kuman ini disangkutkan dengan penyakit paru, limfadenitis, infeksi kulit dan jaringan lunak, infeksi yang dihubungkan dengan kateter, infeksi luka operasi dan penyakit AIDS.

Tulisan ini selanjutnya lebih difokuskan pada mikobakterium atipik yang berhubungan dengan penyakit paru.

KLASIFIKASI

Tidak semua kuman BTA yang dapat diisolasi dari medium Lowenstein-Jensen serupa Mikobakterium tuberkulosa. Harus dilakukan identifikasi untuk dapat membedakan spesiesnya. Dasar pemeriksaan identifikasi adalah waktu pertumbuhan, pembentukan pigmen, tes biokimia dan suhu pertumbuhan. Di antara tes biokimia yang dilakukan adalah tes merah netral, percobaan niasin, tes nikotinamida, tes arilsulfatasa, reduksi nitrat, hidrolisis Tween 80 selama 10 hari, pertumbuhan pada tiasetazon.

Ernest Runyon (1959), dapat langsung membedakan golongan mikobakterium atipik, hanya berdasarkan waktu pertumbuhan, pembentukan pigmen, morfologi koloni. Runyon membagi mikobakterium atipik menjadi 4 grup, yaitu:

Grup I (Fotokromogen). Pada grup ini warna koloni menjadi lebih tua bila terkena cahaya. Ada 3 spesies yang patogen, yaitu : M.kansasii, M.simiae, M.marinum. Spesies ini dapat menimbulkan penyakit paru, kulit, limfadenitis.

Grup II (Skotokromogen). Pada grup ini warna koloni tidak dipengaruhi cahaya. Contoh yang paling dikenal adalah M.scrofulaceum, yang lain adalah M.szulgai.

Grup III (Nonfotokromogen). Pada grup ini koloni kuman tidak berwarna. Yang masuk grup ini adalah pasangan M.avium (patogen terhadap burung) dan *M.intracellulare*. Karakteristik biakan kedua spesies kuman ini hampir sama. Oleh beberapa ahli bakteriologi kedua spesies kuman ini dianggap tidak terpisah sehingga disebut dengan *M. avium-intracellulare complex*. Spesies yang lain adalah M.xenopi dan M.ulcerans. Spesies tersebut dapat menyebabkan infeksi paru, kulit dan jaringan lunak.

Grup IV (*Rapid Growers*). Grup ini pertumbuhannya cepat (3-7 hari) pada media sederhana. Kami telah mendapatkan sebanyak 0,4% grup IV ini dari pemeriksaan dahak dan cairan pleura dengan metode Kubica. Ada 3 spesies yang bisa menimbulkan penyakit paru yaitu M.fortuitum, M.chelonei dan M.abscessus.

PATOGENESIS DAN EPIDEMIOLOGI

Mikobakterium atipik terdapat di seluruh dunia. Umumnya dijumpai di sekitar lingkungan misalnya di tanah, air, makanan, tumbuhan dan hewan. Tumbuh optimal pada temperatur yang beragam sehingga mempengaruhi distribusinya. Misalnya *M.avium* dan *M.intracellulare* sering diisolasi dari sumber air hangat yang diminum, sedangkan M.marinum didapati di air lebih dingin seperti tangki penyimpanan ikan. Pasien yang lahir di AS penyakit paru yang disebabkan oleh basil tahan asam kelihatannya lebih banyak disebabkan oleh mikobakterium atipik daripada M.tuberkulosis. Di Indonesia, dari Bandung didapat spesimen dari dahak, kelenjar getah bening dan cairan pleura, sebanyak 50,77% adalah mikobakterium atipik dan 49,3% M.tuberkulosis kompleks.

Mikobakterium atipik ini bisa didapat melalui pernapasan, saluran cerna, kulit, atau (yang jarang) parenteral. Penyakit pada paru timbul oleh karena inhalasi kuman dalam bentuk aerosol. Pada pasien dengan status imun yang menurun, setelah kuman mengadakan infasi melalui mukosa usus halus dapat terjadi penyebaran. Penyebaran kuman dari binatang ke manusia atau dari manusia ke manusia lainnya tampaknya dapat diabaikan. Tidak ada bukti bahwa terdapat infeksi laten dari mikobakterium atipik yang mana ini tanda khas dari M.tuberkulosis. Kuman ini di dalam tubuh dimakan oleh makrofag dan dapat hidup di dalam sel ini untuk berkembang biak dan menyebabkan infeksi yang sistemik. Manifestasi penyakit pada orang yang imunokompeten adalah oleh karena respon imun selular dan pembentukan granuloma. Untuk membunuh kuman ini di dalam sel tersebut untuk mengendalikan infeksinya, diperlukan peran mekanisme imun selular seperti proliferasi CD4+ limfosit T, pelepasan g interferon dan interleukin 12. Defisiensi fungsi CD4+ sel T karena infeksi HIV dan defisiensi produksi atau respons g interferon berkaitan dengan infeksi mikobakterium atipik disseminata

Berdasarkan survei yang dilakukan oleh *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 1980 di AS, didapat prevalensi mikobakterium atipik 1,8 kasus per 100.000.Prevalensi *M.avium intracellulare* (MAI) adalah terbanyak yaitu 1,1 kasus per 100.000. Tampak adanya variasi geografis, misalnya golongan M.kansasii lebih banyak ditemukan di AS bagian Tengah atau Selatan, Inggris dan Eropah daratan. MAI paling sering ditemukan di AS bagian Timur dan Selatan, Australia Barat, dan Jepang.

Penyakit paru yang disebabkan M.kansasii dan MAI umumnya timbul pada usia dekade 5 atau pada usia lebih lanjut. Umumnya pasien tersebut mempunyai penyakit dasar, berupa penyakit paru obstruktif menahun, pneumokoniosis, bronkiektasis, atau tuberkulosis. Penyakit paru yang disebabkan oleh *M.fortuitum* dan *M.chelonei* lebih sering didapati pada pasien perempuan yang tidak merokok dan tidak mempunyai penyakit dasar. Spesies kuman *dari M.szulgai, M.xenopi, M.simiae* dan *M.melmoense* jarang menimbulkan infeksi paru. Belakangan ini ternyata MAI merupakan kuman patogen penting pada pasien AIDS, dimana infeksi MA disseminata merupakan infeksi bakteri paling sering pada AIDS, yaitu 20-40 %. Adanya infeksi dengan MAI menandakan manifestasi lanjut penyakit AIDS, dan biasanya muncul bila jumlah CD4 turun di bawah 100/mm.

MANIFESTASI KLINIS

Gejala paru yang disebabkan infeksi mikobakterium atipik sama dengan yang disebabkan *M.tuberculosae*. Gejala yang ditimbulkannya bervariasi dan tidak spesifik, misalnya batuk produktif, sesak, malaise, lemah, batuk darah. Gejala-gejala konstitusional seperti demam, keringat malam, berat badan menurun kurang menonjol. Pemeriksaan fisis dan hasil laboratorium tidak spesifik. Kelainan fisis yang didapat sering hanya dari penyakit paru yang mendasarinya. Gambaran radiologis juga tidak spesifik. Bisa dijumpai rongga berdinding tipis yang menyerupai tuberkulosis paru, atau infiltrat difus, nodular tanpa rongga dan berupa bronkiektasis. Paru yang terkena sering bilateral dan jarang mengenai pleura.

Pada pasien AIDS yang terinfeksi MAI gambaran klinisnya berbeda dengan pasien tanpa AIDS. Pada pasien AIDS gejala bersifat diseminata dengan gejala paru tidak jelas. Dalam keadaan ini kuman sering menyerang kelenjar limfe intra abdominal, hati, limpa, sumsum tulang dan saluran gastrointestinal. Gejala yang menonjol berupa sakit perut dan mencret. Secara radiologis biasanya normal, walaupun kuman bisa dijumpai di saluran napas. Pada gambaran radiologis dijumpai infiltrat yang nodular dan konsolidasi.

DIAGNOSIS

Penyakit paru yang disebabkan infeksi M.atipik secara anamnesis, pemeriksaan fisis, dan radiologis tidak dapat atau sukar dibedakan dengan yang disebabkan M.tuberkulosae, sehingga menyulitkan diagnosis di samping bisa dijumpai kuman M.atipik di sputum sebagai kolonisasi dari saluran napas bawah, sehingga diagnosis harus didasarkan atas kriteria yang valid dari klinis, temuan khas dari *CT Scan,* temuan berulang M.atipik dari dahak atau pertumbuhan M.atipik dari biopsi paru (Tabel 1).

Bila spesimen berasal dari jaringan, maka diagnosis berdasarkan gambaran histologis yang sesuai dengan gambaran penyakit disebabkan mikobakterium dan secara kultur didapat adanya pertumbuhan kuman. Tes laboratorium tambahan (misalnya pemeriksaan imunologi) tidak berguna untuk diagnosis.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Penyakit Paru karena M. Atipik

Kategori	Temuan
Klinis	Gejala yang cocok (misalnya demam, batuk), dan perburukan keadaan klinis (bila penyakit paru yang mendasarinya ada), dan penyingkiran penyakit lain.
Radiologis	X foto toraks : infiltrat dengan atau tanpa nodul, baik persisten (≥ 2 bulan) atau progresif atau kavitas : atau nodul-nodul multipel sendiri. *CT scan* resolusi tinggi : nodul-nodul kecil multipel ; atau bronkiektasis multifokal, dengan atau tanpa nodul-nodul kecil.
Bakteriologis	Dahak/bilasan bronkus : paling sedikit 3 kultur positif dalam 1 tahun Hanya bilasan bronkus : paling sedikit 1 kultur positif dengan pertumbuhan sedang atau pengecatan basil tahan asam positif. Biopsi paru : Kultur positif

* Diagnosis memerlukan criteria klinis tambah 1 kriteria radiologis dan 1 kriteria bakteriologis. CT = *Computed Tomography* (Dikutip dari Non Tuberculous Mycobacteria, Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Ed, 2005)

PENGOBATAN

Penyakit yang disebabkan M.atipik tanpa pengobatan cenderung berkembang secara perlahan-lahan, meskipun ada juga yang menetap untuk waktu lama. Dibandingkan dengan tuberkulosis paru, pada M.atipik ini didapat adanya korelasi yang kurang sesuai antara hasil tes resistensi secara *in vitro* dengan hasil pengobatan. Hasil pengobatan ternyata lebih baik dibandingkan hasil uji resistensi. Bila hasil yang dicapai dengan kemoterapi tidak memuaskan maka bisa dilakukan operasi secara reseksi. Tindakan reseksi ini dapat menimbulkan penyakit fistula bronkopleural, terutama bila dahak dengan BTA masih positif pada waktu operasi dilakukan. Lobektomi misalnya lebih baik daripada reseksi segmental dan bila keadaan memungkinkan dapat ditangguhkan sampai dahak negatif.

Sampai sat ini belum ada kesepakatan tentang regimen pengobatan mana yang paling ampuh dalam pengobatan infeksi paru yang disebabkan M.atipik ini. Bila infeksinya tidak menimbulkan gejala atau secara klinis stabil, pemberian obat antituberkulosis (OAT) dapat ditangguhkan dengan pengobatan hanya ditujukan pada penyakit yang mendasari saja. Bila penyakit menjadi progresif atau pasien dengan gejala menjadi lebih hebat maka diberikan OAT. Salah satu dari beberapa regimen pengobatan yang lazim dapat dipilih sesuai dengan situasi dan kondisi pasien. Hendaknya dipertimbangkan bahwa infeksi yang disebabkan mikobakterium atipik membutuhkan seni tersendiri dalam pemilihan regimen pengobatan.

Micobakterium Kansasii

M.kansasii merupakan mikobakterium atipik yang sering diisolasi dan secara *in vitro* sensitif terhadap hampir semua OAT. ATS (1997) memberikan rekomendasi pengobatan yaitu memberikan INH (300 mg), Rifampisin (600 mg) dan etambutol (25 mg/kg untuk 2 bulan pertama, selanjutnya 15 mg/kg) diberikan setiap hari selama 18 bulan dengan paling sedikit 12 bulan kultur sputum negatif. Dengan regimen pengobatan ini didapat konversi dahak hampir 100% setelah 4 bulan. Sedangkan (BTS) merekomendasikan dengan Rifampisin (600 mg), etambutol (15 mg/kg) diberikan setiap hari selama 9 bulan dengan penambahan Klaritromisin (500-750 mg) setiap hari selama 2 bulan awal pengobatan, memberikan angka kesembuhan 90%. Bila kuman resisten terhadap Rifampisin atau pasien tidak bisa mentolerir Rifampisin, pengobatan kembali sebaiknya berdasarkan tes resistensi dan pertimbangkan reseksi dengan tindakan bedah.

Mikobakterium Avium-intraselular (MAI)

Kuman ini juga merupakan M.atipik yang sering dijumpai. Pada pengobatan penyakit yang disebabkan kuman ini, laporan terdahulu menyebutkan bahwa obat-obatan saja hanya memeberikan hasil konversi dahak 20-25% saja. Beberapa peneliti menganjurkan penggunaan gabungan 4 atau 5 macam obat sekaligus dan dengan ini didapat hasil konversi dahak sampai 75%.

ATS (1997) merekomendasikan pemberian Klaritromisin (2 kali 500 mg sehari), atau Azitromisin (600 mg 3 kali seminggu), Rifampisin (600 mg sehari) atau Rifabutin (300 mg sehari) dan etambutol (25 mg/kg perhari pada 2 bulan pertama diikuti 15 mg/kg perhari). Pertimbangkan penambahan Streptomisin 500-1000 mg 2 atau 3 kali seminggu untuk 2 bulan pertama. Lama pengobatan 18 bulan atau sampai 12 bulan setelah konversi sputum negatif dengan kultur. Rata-rata terjadi kegagalan terapi atau relaps 20%. Reseksi bedah adalah suatu pilihan untuk pasien dengan penyakit terlokalisasi yang tidak toleran atau tidak respon terhadap terapi banyak obat tersebut.

Pada pasien AIDS yang mendapat infeksi MAI diseminata (ATS 1997) menganjurkan terapi dengan Klaritromisin (500 mg 2 kali sehari) atau Azitromisin 500 mg sehari, etambutol 15 mg/kg sehari, dengan atau tanpa Rifabutin (150-300 mg) sehari. Rifabutin bisa berinteraksi dengan obat antiretroviral. Pengobatan diberikan selama paling sedikit 12 bulan dan jumlah sel T CD4 > 100/ml selama > 6 bulan sewaktu dapat pengobatan *highly active antiretroviral therapy* (HAART)

Mikobakterium Fortuitum dan Mikobakterium Chelonae

Kuman ini termasuk ke dalam M.atipik yang rapid growers, yang resisten terhadap semua OAT standard. Tetapi kuman M.fortuitum biasanya sensitif terhadap amikasin, siprofloksasin, sefositin, imipenem, sulfonamida dan doksisiklin. Sedang *M.chelonae subspecies abscessus* hanya sensitif terhadap amikasin, sefositin dan kira-kira 30% terhadap eritromisin. *M.chelonae subspesies chelonae* lebih sensitif terhadap eritromisin dan kadang-kadang berespons terhadap doksisiklin.

Oleh karena 90% dari kuman yang diisolasi akan sensitif terhadap amikasin dan sefositin, maka pada pasien yang parunya diinfeksi oleh kedua kuman di atas, saat ini dianjurkan iv amikasin (5-7,5 mg/kg tiap 12 jam) dan sefositin (3 g tiap 6 jam) dengan kalaritromisin oral (2 kali 500 mg sehari) dan pengobatan diteruskan selama 6-12 bulan.

REFERENSI

American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculosis mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1990; 142:940-53

American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculosis mycobacteria. Am J Respir Crit Care 1997; 156:S1-S25. 972-76.

Dahlan Z. Mycobacteriosis and Phyllanthus Herba, dalam kumpulan Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional ke-7 PERALMUNI Bandung, 2004, C.2.1-C.2.10.

Iseman MD. Enviromental Mycobacteria. In: Hanley ME, Welsh C editors. Current Diagnosis & Treatment in Pulmonary Medicine, McGraw Hill, Inc; 2003, 409-13.

O'Brien RJ. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease. In: Clinics in Chest Medicine 1988; 10 (3). 407-16.

Rosihan A, Tanjung A. Penyakit paru yang disebabkan Mikobakteria atipik (Diagnosis Pengobatan). Medika; 1987. 687-93.

Tanjung A, Rosihan A. Pemeriksaan basil tahan asam dengan metode Kubica di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UISU. Dalam: J. Suharno, R.Utji, Warsa CH (eds). Mikrobiologi di Indonesia. Kumpulan Makalah Konas III. 1981. 167-69.

Utji R, Harun H. Kuman tahan asam. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran. 1993. 191-99.

Von Reyen CF. Nontuberculous Mycobacteria. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, Vol.1, McGraw Hill, Inc; 2005,

Zuckerman JM, Brennam PJ. Infection due to Mycobacterium other than tuberculosis. In: Fishman A (ed). Pulmonary disease and Disorders. 2nd ed Companion Handbook. McGraw Hill, Inc; 1994. 366-74.

214

FIBROSIS KISTIK (*CYSTIC FIBROSIS*)

Alwinsyah A, E.N. Keliat, Azhar Tanjung

PENDAHULUAN

Fibrosis kistik adalah kelainan genetik yang bersifat resesif heterogen dengan gambaran patobiologik yang mencerminkan mutasi pada gen regulator transmembrana fibrosis kistik (*cystis fibrosis transmembrane conductance regulator* = CFTR). Kelainan ini ditemukan sebagai penyakit multisistem.

Keluhan dan gejala pertamanya secara khas terjadi masa anak-anak, tetapi sekitar 7% pasiennya di AS didiagnosis dengan penyakit ini adalah orang dewasa. Karena perbaikan terapi, lebih dari 38% pasien saat ini dapat mencapai usia dewasa (usia 18 tahun) dan 13% melewati umur 30 tahun. Rata-rata dapat hidup lebih 32 tahun untuk perempuan dan 29 tahun untuk laki-laki, sehingga fibrosis kistik ini tidak lagi hanya merupakan penyakit pediatri, tetapi internis juga harus siap mengenali dan menangani komplikasi yang banyak dari penyakit ini.

Penyakit ini ditandai dengan infeksi saluran napas kronik yang akhirnya akan menimbulkan bronkiektasis serta bronkiolektasis, insufisensi kelenjar eksokrin pankreas dan disfungsi intestinal, fungsi kelenjar keringat yang abnormal dan disfungsi urogenital.

Fibrosis kistik yang klasik mencerminkan kehilangan 2 fungsi mutasi pada gen CFTR dan mempunyai karakteristik adanya infeksi bakteri kronik pada saluran napas dan sinus-sinus, gangguan percernaan lemak oleh karena kekurangan enzim eksokrin pankreas, kekurang-suburan pada laki-laki oleh karena azoospermia obstruktif dan peningkatan konsentrasi chlor dalam keringat.

Pasien dengan fibrosis kistik yang non-klasik, mempunyai paling sedikit 1 salinan (copy) dari gen mutant yang memberikan sebagian dari fungsi protein CFTR dan pada beberapa pasien selalu tidak mempunyai tanda-tanda gangguan pencernaan yang nyata oleh karena adanya cadangan dari fungsi eksokrin pankreas.

Kadar klor dalam keringat pasien Fibrosis Kistik ≥ 60 mmol/l, dimana pada pasien non-klasik kadarnya lebih rendah (60-90 mmol/l) dibandingkan pada pasien yang klasik (90-110 mmol/l). Lebih dari itu, hasil tes kadang-kadang borderline (40-59 mmol/l) atau normal (<40 mmol/l) pada bentuk yang non-klasik.

Setahu kami di Indonesia fibrosis kistik ini belum pernah dilaporkan kasusnya, dan tulisan ini lebih difokuskan pada keterlibatan saluran napas.

PATOGENESIS

Dasar genetika. Fibrosis kistik merupakan penyakit autosomal resesif akibat mutasi gen yang terletak pada kromosom 7. Mutasi gen tersebut menyebabkan hilangnya fenilamin pada rantai asam amino 508 (Δ F508) gen fibrosis kistik, yang dikenal sebagai regulator transmembrana fibrosis kistik (CFTR). Prevalensinya bervariasi menurut asal etnik populasi. Di Amerika Utara dan Eropa Barat dari penduduk Kaukasia ditemui 1 dalam 3000 kelahiran hidup, dan 1 dalam 7000 kelahiran hidup orang Afrika Amerika, dan 1 dalam 90000 kelahiran hidup orang Asia di Hawai.

Protein CFTR. Protein CFTR merupakan rantai asam amino yang berfungsi sebagai saluran Cl^- diatur AMP siklik. Proses pembentukan CFTR seluruhnya ditemukan pada membran plasma epitel normal. Mutasi DF508 menyebabkan proses yang tidak benar dan pemecahan protein CFTR intraselular, sehingga tidak ditemukannya protein CFTR pada lokasi selular.

Disfungsi epitel. Epitel yang dirusak oleh fibrosis kistik memperlihatkan fungsi yang berbeda, misalnya bersifat volume absorbsi (epitel saluran napas dan usus distal), bersifat volume sekretoris (pankreas) dan bersifat garam absorbsi tetapi tidak volume absorbsi (saluran keringat) dimana pada kelenjar keringat konsentrasi Na^+ dan Cl^- disekresikan ke lumen kelenjar normal, tetapi epitel yang melapisi duktus kelenjar tidak permeabel terhadap Cl^-. Keringat bergerak menuju ke permukaan, reabsorbsi normal Cl^- melalui CFTR yang diikuti kation Na^+ terjadi kegagalan. Inilah yang bertanggung jawab terhadap konsentrasi NaCl yang tinggi di keringat pasien fibrosis kistik. Karena bermacam aktivitas ini, maka terjadilah efek berbeda terhadap penghantaran elektrolit dan air, tetapi semua jaringan yang rusak memperlihatkan aktivitas saluran Cl^- diatur *camp* yang abnormal.

Gambaran Patobiologik

Obstruksi mukosa kelenjar eksokrin adalah kontributor utama untuk morbiditas dan mortalitas dari pasien dengan fibrosis kistik. Pada paru manusia, sekret yang tebal dan lengket menyumbat saluran napas distal dan kelenjar submukosa. Pelebaran dari saluran kelenjar (dihubungkan dengan sumbatan oleh mucus) dan ditutupinya permukaan saluran napas oleh debris yang tebal, kental dan berupa mukopurulen yang mengandung banyak neutrofil adalah merupakan gambaran patologi yang khas. Hiperplasia kelenjar submukosa sangat menonjol dan dikelilingi oleh inflamasi peribronkhial dan jaringan parut. Pelebaran lumen oleh mucus adalah satu dari perobahan awal pada paru bayi dan anak.

Kuman patogen seperti *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Staphylococcus aureus* dan *Haemophilus influenzae* dapat berkembang dengan baik dalam secret saluran napas tersebut dan tidak mudah untuk di eradikasi.

Radang paru adalah penyebab utama yang lain dari menurunnya fungsi paru pada pasien fibrosis kistik dan mungkin akan menyebabkan infeksi kronis. Peningkatan kadar interleukin-8, interleukin-6, tumor nekrosis faktor α dan leukotrien B4, bersamaan dengan menurunnya kadar anti-inflamasi sitokin dan protease dijumpai pada saluran napas pasien dengan fibrosis kistik.

Tidak adanya aktivitas CFTR normal pada pasien fibrosis kistik juga membuat penyumbatan pada organ-organ lain. Sekret yang tebal dalam saluran pankreas menyebabkan fibrosis kronik dan kelenjar ditempati oleh lemak atau keduanya. Kira-kira 10% pasien lahir dengan obstruksi usus (meconium ileus), suatu kondisi yang fatal apabila terlambat diobati.

Laki-laki dengan penyakit ini sering menjadi mandul oleh karena obstruksi kelenjar dari *vas deferens* sewaktu dalam rahim, yang mana menyebabkan involusi dari ductus wolffian, *vas deferens* dan organ-organ yang berhubungan. Mutasi CFTR juga dapat menyebabkan kemandulan pada laki-laki normal yang lain sebagai akibat dari varian fibrosis kistik yang disebut dengan tidak adanya *vas deferens* bilateral yang dibawa lahir (*congenital bilateral absence of the vas deferens*).

Obstruksi *bile canaliculi* sering menyebabkan kerusakan hati dan pada beberapa pasien dijumpai sirosis.

Telah ada kesepakatan yang luas bahwa defek pada transport ion, homeostasis garam atau keduanya mempunyai kaitan yang erat untuk terjadinya kerusakan organ pada fibrosis kistik. Dasar molekuler yang pasti untuk hubungan ini belum diketahui. Sebaliknya, kelenjar keringat pada pasien fibrosis kistik yang selalu tidak mengalami obstruksi atau menunjukkan kelainan patologis utama, telah menunjukkan bahwa kelainan homeostasis NaCl telah dimengerti dengan baik. Pada kelenjar keringat manusia, setelah dihasilkan oleh kelenjar, lalu disalurkan ke saluran keringat dan kemudian muncul di atas permukaan kulit. Dalam kondisi normal, Na (diikuti oleh ion Cl) diabsorbsi kembali dari lumen saluran, melalui channel Na dan CFTR. Pada pasien fibrosis kistik, tidak berfungsinya CFTR, mencegah reabsorbsi Cl, oleh karena itu mambatasi jumlah garam yang dapat diambil kembali. Oleh karena tidak adanya jalan lain untuk reabsorbsi Cl secara efektif dalam saluran, maka Na juga diabsorbsi secara jelek, dan keringat yang muncul di atas permukaan kulit berisi garam yang berkadar tinggi. Dengan jalan yang sama, pada fibrosis kistik, beda potensial antar epitel yang melintasi saluran keringat (voltase antar epitel lumen adalah negatif) adalah 2 sampai 3 kali dari nilai normal. Peningkatan tegangan permukaan negatif lumen disebabkan oleh ketidak mampuan untuk mengabsorbsi kembali Cl di samping keberadaan yang terus menerus dari mekanisme untuk pengambilan Na.

Kelainan dari metabolisme garam dan cairan juga telah diuji secara invivo pada manusia. Knowles dkk, mempopulerkan satu metode untuk mengukur beda potensial antar epitel yang melewati saluran napas pada manusia dengan memakai superperfusi mukosa. Dalam keadaan kondisi basal, beda potensial antar epitel oleh karena pengambilan Na, 2 sampai 3 kali lebih besar pada pasien fibrosis kistik dari pada orang yang tanpa penyakit ini. Epitel permukaan paru pada fibrosis kistik mempunyai keadaan yang berbeda dengan saluran keringat. Dalam keadaan tidak adanya CFTR menyebabkan absorbsi Na menjadi sangat aktif melalui *channel Na epitel*. Tegangan permukaan mukosa menjadi lebih negatif oleh karena secara keseluruhan permeabilitas Cl lebih rendah dari Na. Walaupun demikian, oleh karena permeabilitas ion Cl (melalui jalur pengambilan ion Cl, bukan CFTR) yang ada di paru, maka hasilnya adalah peningkatan yang relatif dari absorpsi Na, Cl dan cairan. Peningkatan ini menyebabkan dehidrasi dari permukaan saluran napas, yang berakibat transport mukosiliernya terganggu.

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis dari fibrosis kistik merupakan gambaran dari kelainan multisistem, walaupun keterlibatan paru adalah dominan, dan sering dihubungkan dengan kematian pada pasien ini. Pasien mengeluh batuk yang kronik dan berdahak, dan sering berulang, mengambarkan infeksi saluran napas yang memburuk. Selama fase eksaserbasi ini, batuk menjadi lebih parah dan dahak makin banyak dan purulen dan kadang-kadang bercampur darah. Pada keadaan ini, juga sering dijumpai anoreksia, berat badan menurun dan demam. Faal paru terganggu dan dijumpai sesak napas. Akhirnya, keadaan ini akan menyebabkan hipertensi paru dan kor pulmonal, diikuti gagal napas dan kematian.

Masalah paru yang lain yang dapat dijumpai pada pasien ini adalah pneumotoraks dan hemoptisis. *Allergic bronchopulmonary aspergilosis* (ABPA) sering dijumpai pada pasien ini; adanya mengi dan bukti adanya obstruksi saluran napas yang reversibel pada tes faal paru merupakan kunci penting adanya ABPA. Komplikasi saluran napas bagian atas termasuk sinusitis dan polip hidung sering dijumpai pada pasien dewasa.

Manifestasi kelainan diluar paru yang sering dijumpai adalah malabsorbsi oleh karena kekurangan eksokrin pankreas. Kelainan lain yang dapat dijumpai adalah diabetes melitus, pankreatitis, obstruksi usus, intususepsi, kolelitiasis, sirosis bilier dan azoospermia.

Pemeriksaan Fisis

Pasien biasanya kurus. Toraks sering berbentuk tong (barrel chest), menggambarkan keadaan paru yang hiperinflasi. Secara auskultasi dijumpai adanya ronkhi terutama pada bagian apex. Mengi mungkin dijumpai, disebabkan oleh sumbatan mekanis saluran napas oleh mukus atau oleh karena spasme bronkus. Pasien terlihat memakai otot-otot bantu pernapasan, sianosis, bukti adanya hipertensi paru dan tanda dari gagal jantung kanan, menunjukkan kelainan paru sudah sangat lanjut.

DIAGNOSIS FIBROSIS KISTIK

Kriteria diagnosis yang baku untuk fibrosis kistik yang klasik telah dibakukan, yakni : peningkatan konsentrasi yang menetap dari elektrolit pada kelenjar keringat ditambah dengan gambaran klinis yang khas (tipe gastrointestinal atau tipe paru dan kadang-kadang azoospermia obstruktif) atau adanya riwayat famili. Beberapa pasien dengan gambaran klinis yang disangkakan dan ada 2 gen CFTR dengan fungsi yang tak normal terlihat seperti fibrosis kistik tapi dengan kriteria klasik yang tak lengkap (contoh : uji keringat, normal). Jika seluruh kriteria dijumpai, maka diagnosis dapat ditegakkan, walaupun demikian, bila seluruh kriteria tidak dijumpai, maka diagnosis belum dapat disingkirkan. Pada banyak pasien dengan penyakit yang tidak khas, termasuk yang dijumpai pada anak yang lebih besar atau pada orang dewasa, diagnosis menjadi lebih sulit.

Pasien yang tidak khas sering tidak mempunyai keluhan gastrointestinal yang khas dan mungkin tanpa keluhan paru. Mereka menunjukkan gejala pankreatitis, tidak adanya vas deferens secara kongenital dengan azoospermia dan polip hidung. Untuk pasien yang diduga fibrosis kistik, maka diagnosis harus dipastikan dan konseling genetik harus dilakukan. Pada pasien yang lain diagnosis fibrosis kistik harus disingkirkan semampu mungkin, walaupun ini sering sangat sulit dan kadang-kadang tidak mungkin.

UJI LABORATORIUM

Uji keringat. Pemeriksaan konsentrasi Cl dalam keringat adalah merupakan pemeriksaan standar. Uji yang menunjukkan positif kuat (Cl^3 80 mmol/l), bersama dengan manifestasi klinis yang khas, memastikan diagnosa. Kebanyakan pasien dengan kadar Cl 60-79 mmol/l, kadang-kadang dengan kadar abnormal yang minimal (40-59 mmol/l pada anak-anak dan sedikit lebih tinggi pada dewasa), dan kadang-kadang beberapa dengan kadar yang normal mungkin juga menderita fibrosis kistik. Keadaan-keadaan lain yang juga harus dibedakan dari fibrosis kistik yang juga dapat meningkatkan elektrolit keringat, antara lain hipotiroid, insufisiensi adrenal, dan malnutrisi.

Foto toraks. Foto toraks menunjukkan hiperinflasi, dengan diafragma yang mendatar. Dinding bronkus menebal, yang dalam potongan melintang terlihat seperti cincin, dan dalam posisi longitudinal terlihat seperti garis yang paralel. Pada penyakit yang lebih lanjut, perubahan-perubahan kistik akan dijumpai dan sering dijumpai pada lobus atas. Jika kista penuh berisi pus, gambaran kista akan terlihat sebagai nodul.

Uji faal paru. Gambaran obstruktif merupakan gambaran yang khas. Sering, volume residu meningkat, mencerminkan udara yang terperangkap. Kapasitas difusi tetap normal dan akan menurun bila penyakit sudah dalam tahap lanjut. Analisa gas darah arteri normal pada penyakit yang ringan, tapi akan muncul hipoksemia yang progresif oleh karena gangguan faal paru; hiperkapnia dijumpai dalam fase lanjut.

Genotyping. Walaupun dapat menambah bukti penting, *genotyping* sendiri tidak menetapkan atau menyingkirkan diagnosis. Telah diketahui, paling sedikit 500 mutasi CFTR telah dihubungkan dengan fibrosis kistik. Uji komersial yang tersedia hanya untuk 70 mutasi. Walaupun mutasi yang 70 ini dapat dipakai untuk mengidentifikasi lebih dari 90% dari seluruh gen fibrosis kistik, kegagalan untuk menemukan 2 gen abnormal tidak menyingkirkan penyakit, karena kira-kira 1% dari mereka yang menderita penyakit ini tidak dapat dijumpai gen yang abnormal, dan pada kira-kira 18% lebih, hanya 1 gen abnormal yang dapat diidentifikasi.

Jadi, fibrosis kistik tidak dapat didiagnosis tanpa adanya manifestasi klinis yang khas atau adanya riwayat keluarga. Kombinasi dari 2 mutasi fibrosis kistik ditambah kadar yang abnormal dari elektrolit keringat, secara umum diterima untuk menegakkan diagnosis.

Analisa semen. Azoospermia obstruktif adalah bukti yang kuat dari fibrosis kistik. Ini harus dikonfirmasi dengan dengan biopsi testis, dan harus tidak ada penjelasan lain untuk keadaan azoospermia tersebut (misalnya vasektomi). Pada kasus-kasus yang jarang, meskipun demikian, pasien dengan fibrosis kistik mempunyai penyakit tipe paru tetapi mempunyai sperma yang normal atau oligospermia. Sebagai tambahan, Sindrom Young dapat juga menyebabkan penyakit paru dan azoospermia.

Foto sinus. Pansinusitis adalah sering dijumpai pada fibrosis kistik; oleh karena ini tidak biasa pada anak-anak atau dewasa muda, keadaan ini sangat menyokong diagnosis fibrosis kistik atau kelainan imunologi lain. Sinus yang normal pada foto adalah sangat kuat walau bukan absolut, bukti bahwa tidak dijumpainya fibrosis kistik.

Uji fungsi kelenjar eksokrin. Klinisi sering menjumpai pasien dengan keluhan dan tanda malnutrisi pada pasien fibrosis kistik dan respon pasien sangat baik dengan pemberian enzim pankreas. Hal ini menjadi bukti tambahan tentang adanya kekurangan eksokrin pankreas.

Hasil uji tidak langsung (absorbsi asam paraaminobenzoat, kadar enzim dalam feses, kadar karoten serum, kadar kuantitatif lemak dalam feses dan USG pankreas) dapat menolong diagnosis.

Meskipun demikian, standar emas (intubasi, isolasi saluran pankreas dan analisa dari sekresi sebelum dan sesudah perangsangan dengan sekretin dan kolesistokinin) mungkin diperlukan untuk mendeteksi kelainan yang lebih detail.

Bronchoalveolar Lavage **(BAL).** Inflamasi dari saluran napas umumnya dijumpai pada bayi dan anak yang lebih tua pada pasien fibrosis kistik, dimana tidak ada bukti yang lain dari infeksi. BAL selalu menunjukkan persentase yang tinggi dari neutrofil ($\geq$ 50% pada pasien fibrosis kistik, dibandingkan dengan kira-kira 3% pada orang normal) dan jumlah neutrofil sangat tinggi. Diagnosis BAL tidak perlu dilakukan pada pasien dengan keluhan yang berat. Meskipun demikian, pada pasien yang klinisnya yang tidak khas (pankreatitis atau azoospermia) tetapi tanpa penyakit paru yang nyata, adanya neutrofil dalam jumlah besar dalam cairan lavage, walaupun tidak dijumpainya bakteri patogen, adalah bukti kuat adanya fibrosis kistik. Ditemukannya Pseudomonas aeroginosa, yang mana mungkin pertama kali dideteksi dalam BAL, juga menyokong diagnosis.

Tes tidak langsung untuk inflamasi saluran napas tidak berguna, walaupun kadar IgG terhadap pseudomonas dan kompleks-kompleks yang lain dalam serum, mungkin berguna. Kadar antibodi terhadap pseudomonas yang meninggi dalam serum dapat dipakai untuk menduga adanya infeksi walau kultur negatif.

Pengukuran beda potensial nasal. Pengukuran ini dilakukan dengan mengukur beda potensial antara elektrode yang dipasang di lengan dan di cavum nasi. Tes ini tidak boleh dilakukan bila ada infeksi akut.

Diukur voltase (normal –24,7 ± 0,9 mV; abnormal –53 ± 1,8 mV) dihubungkan dengan perpindahan Na melewati selaput sel, yang menjadi tidak normal kalau ada mutan dari CFTR. Pemeriksaan diulang setelah perfusi mukosa dengan amiloride, yang akan memblok channel Na epitel, menyebabkan beda potensial turun secara tajam, yakni lebih besar pada pasien fibrosis kistik (73%) dari pada orang normal (53%). Perfusi cairan bebas Cl dan isoproterenol secara normal akan meningkatkan secara tajam beda potensial (kira-kira 30 mV) tetapi mempunyai efek yang kecil pada pasien dimana fungsi CFTR tidak normal. Pengukuran beda potensial nasal (termasuk respons terhadap amiloride, cairan bebas Cl, dan isoproterenol) yang menunjukkan fungsi CFTR yang tidak normal lebih dipercaya dari pada uji keringat.

PENGOBATAN

Antibiotika. Pasien fibrosis kistik sering mengalami infeksi yang berulang, yang dapat dilihat dengan peningkatan keluhan dan gejala. Antibiotika yang benar dengan dosis yang tepat yang biasanya terdiri dari 2 antibiotika diberikan secara parenteral selama 14-21 hari, ditambah dengan pembersihan saluran napas dan pemberian bronkodilator. Respons terhadap pengobatan terlihat dengan membaiknya faal paru, menurunnya jumlah bakteri dalam dahak dan pasien merasa lebih baik.

Karena Pseudomonas aeroginosa sering merupakan kuman penyebab, maka antibiotika pilihan adalah kombinasi penisilin semi sintetik atau sefalosporin generasi III dan aminoglikosida.

Banyak pasien dengan fibrosis kistik, diberikan antibiotika dalam jangka panjang untuk menurunkan frekwensi berulangnya infeksi paru dan menurunkan progresivitas dari obstruksi paru. Antibiotika diberikan secara oral dan siprofloksasin sering dipakai.

Bronkodilator. β2–agonis dan anti-kolinergik memperbaiki ekspirasi, dan kalau diberikan secara bersamaan, akan memberikan efek potensiasi. Obat-obat ini juga diberi pada keadaan eksaserbasi.

Steroid. Pada anak usia 1-12 tahun, ada manfaat dengan pemberian prednison dosis tinggi (3 mg/kgBB). Tetapi oleh karena efek samping seperti gangguan pertumbuhan, gangguan metabolsme glukosa, maka pengobatan jangka panjang tidak dianjurkan, walau untuk jangka pendek masih ada tempat. Pemberian selama 12 minggu prednisolon, memperbaiki faal paru.

Menurunkan Kekentalan Dahak. Kekentalan sekresi saluran napas pada fibrosis kistik disebabkan pertama-tama oleh karena banyaknya PMNL (neutrofil) dan hasil-hasil pemecahannya. DNA dari neutrofil yang mati juga akan meningkatkan kekentalan dahak. *Recombinant human desoxyribonuclease* I (rhDNase I) yang dapat memakan DNA ekstraselular menurunkan kekentalan sputum secara *in vitro*. Pemberian selama 10 hari, akan memberikan perbaikan FEV1 pada 14% pasien dibanding plasebo. Juga pemberian rhDNase sekali sehari dihubungkan dengan menurunnya risiko eksaserbasi yang memerlukan antibiotika iv pada 28% kasus dan pada 37% kasus yang mendapat dua kali sehari.

Pengobatan gen. Fibrosis kistik adalah kelainan gen resesif yang merupakan target potensial untuk pengobatan penggantian gen. Uji-uji klinis telah dilakukan untuk hal ini, tapi hasilnya belum memuaskan.

Modulasi farmakologi dari transport ion. Hasil defek fisiologis yang dihubungkan dengan gen CFTR yang abnormal adalah kombinasi dari kurang baiknya sekresi Cl yang diatur dan absorbsi yang berlebihan dari Na yang mengakibatkan absorbsi air secara pasif dari saluran napas manusia. Dua pendekatan farmakologi-menghambat absorbsi Na dan mengaktifkan *channel* Cl alternatif -telah ditemukan untuk menormalkan defek transport.

Menghambat absorbsi Na. Amiloride yakni suatu antagonis *channel* Na, menghambat absorbsi Na yang berlebihan. Obat ini hanya bekerja dengan baik didaerah apeks dibanding bagian paru yang lain.Untuk itu, obat ini diberikan secara aerosol untuk mencapai apeks. Oleh karena amiloride ini cepat dibersihkan dari saluran napas manusia, maka harus diberikan paling sedikit 4 kali sehari, untuk mempertahankan konsentrasi efektif dipermukaan saluran napas apeks paru.

Aktivasi dari *channel* Cl alternatif. Obat-obat yang merangsang sekresi Cl lewat jalan yang tidak tergantung pada cAMP juga dapat digunakan pada pasien fibrosis kistik. Untuk mengaktifkan sekresi Cl, obat-obat ini harus mencapai permukaan sel saluran napas apeks paru. Hasil yang maksimal akan didapat bila diberikan secara bersaman dengan amiloride.

Beberapa *nucleotide triphosphate* (UTP = uridine triphosphat dan ATP) merangsang sekresi Cl dengan mengaktifkan reseptor P2. Pada pasien fibrosis kistik, pemberian amiloride pada selaput hidung yang diikuti oleh peningkatan konsentrasi UTP dan ATP akan menginduksi sekresi Cl dan meningkatkan beda potensial transepitel.

Fisioterapi. Dahak yang purulen dan kental pada pasien fibrosis kistik akan membuat obstruksi saluran napas. Untuk membersihkan sekret pada saluran napas ini, dapat dilakukan dengan fisioterapi dengan cara drainase postural, perkusi dinding dada, latihan napas dan olahraga. Walaupun hal ini dapat memperbaiki faal paru tetapi memerlukan waktu dan harus dilakukan oleh tenaga yang terlatih.

REFERENSI

Boucher RC. Cystic Fibrosis. In: Kasper DL, Fouci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, Vol.2, McGraw Hill, Inc;2005, 1543 - 46.

Field S. Cystic Fibrosis. In : Fishman AP editor. Pulmonary Disease and Disorders, 2nd ed, McGrow-Hill; 2000, 192 - 98.

Greening AP. Cystic Fibrosis. In : Seaton A, Seaton D, Leitch AG editors. Crofton and Douglas's Respiratory Disease II., 5th ed, Blackwell Sciences; 2000, 839 - 68.

Knowles MR, Durie PR . What is cystic fibrosis. N Eng J Med; 2002;347: 439 - 42.

Kumar V, Cotran R, Robbin SL. Genetic and Pediatric Diseases. In : Basic Pathology, 6th ed, WB Saunders Company, USA, 1997: 207 - 08.

Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. N Eng JMed 1997; 336: 487 - 91.

Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patient with cystic fibrosis. N Eng JMed 1996; 335: 179 - 87.

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Eng J Med 1996;352: 1992 - 2001.

215

BRONKIEKTASIS

Pasiyan Rahmatullah

BATASAN

Bronkiektasis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan adanya dilatasi (ektasis) dan distorsi bronkus lokal yang bersifat patologis dan berjalan kronik, persisten atau ireversibel. Kelainan bronkus tersebut disebabkan oleh perubahan-perubahan dalam dinding bronkus berupa destruksi elemen-elemen elastis, otot-otot polos bronkus, tulang rawan dan pembuluh-pembuluh darah. Bronkus yang terkena umumnya adalah bronkus kecil (*medium size*), sedangkan bronkus besar umumnya jarang.

KEKERAPAN PENYAKIT

Di negeri-negeri Barat, kekerapan bronkiektasis diperkirakan sebanyak 1,3% di antara populasi. Kekerapan setinggi itu ternyata mengalami penurunan yang berarti sesudah dapat ditekannya frekuensi kasus-kasus infeksi paru dengan pengobatan memakai antibiotik.

Di Indonesia belum ada laporan tentang angka-angka yang pasti mengenai penyakit ini. Kenyataannya penyakit ini cukup sering ditemukan di klinik-klinik dan diderita oleh laki-laki maupun perempuan. Penyakit ini dapat diderita mulai sejak anak, bahkan dapat merupakan kelainan kongenital.

ETIOLOGI

Penyebab bronkiektasis sampai sekarang masih belum diketahui dengan jelas. Pada kenyataannya kasus-kasus bronkiektasis dapat timbul secara kongenital maupun didapat.

Kelainan Kongenital

Dalam hal ini bronkiektasis terjadi sejak individu masih dalam kandungan. Faktor genetik atau faktor pertumbuhan dan perkembangan *fetus* memegang peran penting. Bronkiektasis yang timbul kongenital mempunyai ciri sebagai berikut. Pertama, bronkiektasis mengenai hampir seluruh cabang bronkus pada satu atau kedua paru. Kedua, bronkiektasis kongenital sering menyertai penyakit-penyakit kongenital lainnya, misalnya : *Mucoviscidosis* (*Cystic pulmonary fibrosis*), sindrom Kartagener (*Bronkiektasis kongenital, sinusitis, paranasal* dan *situs inversus*), hipo atau agamaglobulinemia, bronkiektasis pada anak kembar satu telur (anak yang satu dengan bronkiektasis, ternyata saudara kembarnya juga menderita bronkiektasis), bronkiektasis sering bersamaan dengan kelainan kongenital berikut : tidak adanya tulang rawan bronkus, penyakit jantung bawaan, kifoskoliosis kongenital.

Kelainan Didapat

Bronkiektasis sering merupakan kelainan didapat dan kebanyakan merupakan akibat proses berikut :

Infeksi. Bronkiektasis sering terjadi sesudah seseorang anak menderita pneumonia yang sering kambuh dan berlangsung lama. Pneumonia ini umumnya merupakan komplikasi pertusis maupun influenza yang diderita semasa anak, tuberkulosis paru, dan sebagainya.

Obstruksi bronkus. Obstruksi bronkus yang dimaksudkan di sini dapat disebabkan oleh berbagai macam sebab : korpus alienum, karsinoma bronkus atau tekanan dari luar lainnya terhadap bronkus. Menurut penelitian para ahli diketahui bahwa adanya infeksi ataupun obstruksi bronkus tidak selalu secara nyata (automatis) menimbulkan bronkiektasis. Oleh karenanya diduga mungkin masih ada faktor instrinsik (yang sampai sekarang belum diketahui) ikut berperan terhadap timbulnya bronkiektasis.

PERUBAHAN PATOLOGI ANATOMIS

Terdapat berbagai variasi bronkiektasis, baik mengenai jumlah atau luasnya bronkus yang terkena maupun beratnya penyakit.

Tempat Predisposisi Bronkiektasis

Bronkiektasis dapat mengenai bronkus pada satu segmen paru, bahkan dapat secara difus mengenai kedua paru. Bagian paru yang sering terkena dan merupakan tempat predisposisi bronkiektasis adalah lobus tengah paru kanan, bagian lingula paru kiri lobus atas, segmen basal pada lobus bawah kedua paru.

Bronkus yang Terkena

Bronkus yang terkena umumnya adalah bronkus ukuran sedang (*medium size*), sedangkan bronkus besar jarang terkena. Bronkus yang terkena dapat hanya pada satu segmen paru saja (lokal) maupun difus mengenai bronkus kedua paru.

PERUBAHAN MORFOLOGIS BRONKUS YANG TERKENA

Dinding bronkus. Dinding bronkus yang terkena dapat mengalami perubahan berupa proses inflamasi yang sifatnya dekstrutif dan reversibel. Pada pemeriksaan patologi anatomi sering ditemukan berbagai tingkatan keaktifan proses inflamasi serta terdapat proses fibrosis. Jaringan bronkus yang mengalami kerusakan selain otot-otot polos bronkus juga elemen-elemen elastis, pembuluh-pembuluh darah dan tulang rawan bronkus.

Mukosa bronkus. Mukosa bronkus permukaannya menjadi abnormal, silia pada sel epitel menghilang, terjadi perubahan metaplasia skuamosa, dan terjadi sebukan hebat sel-sel inflamasi. Apabila terjadi eksaserbasi infeksi akut, pada mukosa akan terjadi pengelupasan, ulserasi, dan pernanahan.

Jaringan paru peribronkial. Pada parenkim paru peribronkial dapat ditemukan kelainan antara lain berupa pneumonia, fibrosis paru atau pleuritis apabila prosesnya dekat pleura. Pada keadaan yang berat, jaringan paru distal bronkiektasis akan diganti oleh jaringan fibrotik dengan kista- kista berisi nanah.

Arteri bronkialis di sekitar bronkiektasis dapat mengalami pelebaran (*aneurysma Rasmussen*) atau membentuk anyaman/anastomosis dengan pembuluh sirkulasi pulmonal.

Variasi Kelainan Anatomis Bronkiektasis

Telah dikenal ada 3 variasi bentuk kelainan anatomis bronkiektasis, yaitu: a). Bentuk tabung (*Tubular, Cylincdrical, Fusiform bronchiectasis*). Variasi ini merupakan bronkiektasis yang paling ringan, dan sering ditemukan pada bronkiektasis yang menyertai bronkitis kronik. b). Bentuk kantong (*Saccular bronchiectasis*). Bentuk ini merupakan bentuk bronkiektasis yang klasik, ditandai dengan adanya dilatasi dan penyempitan bronkus yang bersifat iregular. Bentuk ini kadang-kadang berbentuk kista (*Cystic bronchiectasis*). c). *Varicose bronchiectasis*. Bentuknya merupakan bentuk antara di antara bentuk tabung dan kantong. Istilah ini digunakan karena perubahan bentuk bronkus menyerupai varises pembuluh vena.

Adanya variasi bentuk-bentuk anatomis bronkus tadi secara klinis tidak begitu penting, karena kelainan-kelainan yang berbeda tadi dapat berasal dari etiologi yang sama dan tidak mempengaruhi gejala klinis, dan manajemen pengobatannya sama saja. Bahkan beberapa bentuk kelainan tadi bisa terdapat pada satu pasien.

Pseudobronkiektasis

Bentuk ini tidak termasuk bronkiektasis yang sebenarnya, karena terdapat pelebaran bronkus yang bersifat sementara, umumnya bentuk silindris dan tidak terdapat kerusakan dinding bronkus. Kelainan ini bersifat sementara karena dalam beberapa bulan akan menghilang. Bentuk ini biasanya merupakan komplikasi pneumonia.

PATOGENESIS

Patogenesis bronkiektasis tergantung faktor penyebabnya. Apabila bronkiektasis timbul kongenital, patogenesisnya tidak diketahui, diduga erat hubungannya dengan faktor genetik serta faktor pertumbuhan dan perkembangan fetus dalam kandungan. Pada bronkiektasis yang didapat, patogenesisnya diduga melalui beberapa mekanisme. Ada beberapa faktor yang diduga ikut berperan, antara lain : 1). faktor obstruksi bronkus, 2).faktor infeksi pada bronkus atau paru, 3). faktor adanya beberapa penyakit tertentu seperti fibrosis paru, *asthmatic pulmonary eosinophilia*, dan 4). faktor instrinsik dalam bronkus atau paru.

Patogenesis pada kebanyakan bronkiektasis yang didapat, diduga melalui dua mekanisme dasar.

Permulaannya didahului adanya faktor infeksi bakterial. Mula-mula karena adanya infeksi pada bronkus atau paru, kemudian timbul bronkiektasis. Mekanisme kejadiannya sangat rumit. Secara ringkas dapat dikatakan bahwa infeksi pada bronkus atau paru, akan diikuti proses destruksi dinding bronkus daerah infeksi dan kemudian timbul bronkiektasis.

Permulaannya didahului adanya obstruksi bronkus.

Adanya obstruksi bronkus oleh beberapa penyebab (misalnya tuberkulosis kelenjar limfe pada anak; karsinoma bronkus, korpus alienum dalam bronkus) akan diikuti terbentuknya bronkiektasis. Pada bagian distal obstruksi biasanya akan terjadi infeksi dan destruksi bronkus, kemudian terjadi bronkiektasis. Mekanisme kejadiannya sangat rumit.

Pada bronkiektasis didapat, pada keadaan yang amat jarang, dapat terjadi atau timbul sesudah masuknya bahan kimia korosif (biasanya bahan hidrokarbon) ke dalam saluran napas, dan karena terjadinya aspirasi berulang bahan/cairan lambung ke dalam paru.

Seperti diketahui, bronkiektasis merupakan penyakit paru yang mengenai bronkus dan sifatnya kronik. Keluhan-keluhan yang timbul juga berlangsung kronik dan menetap. Keluhan-keluhan yang timbul berhubungan erat dengan : 1). luas atau banyaknya bronkus yang terkena, 2). tingkatan beratnya penyakit, 3). lokasi bronkus yang terkena, dan 4). ada atau tidak adanya komplikasi lanjut.

Pada bronkiektasis, keluhan – keluhan timbul umumnya sebagai akibat adanya beberapa hal berikut : 1). adanya kerusakan dinding bronkus, 2). adanya kerusakan fungsi bronkus, dan 3). adanya akibat lanjut bronkiektasis atau komplikasi dan sebagainya. Kerusakan dinding bronkus berupa dilatasi dan distrosi dinding bronkus, kerusakan elemen elastis, tulang rawan, otot-otot polos, mukosa dan silia, kerusakan tersebut akan menimbulkan stasis sputum, gangguan ekspektorasi, gangguan refleks batuk dan sesak napas.

Mengenai infeksi dan hubungannya dengan patogenesis bronkiektasis, dapat dijelaskan sebagai berikut :

Infeksi pertama (*primer*). Kecuali pada bentuk bronkiektasis kongenital, tiap bronkiektasis kejadiannya didahului oleh infeksi bronkus (bronkitis) maupun jaringan paru (pneumonia). Masih menjadi pertanyaan, apakah infeksi yang mendahului terjadinya bronkiektasis tersebut disebabkan oleh bakteri atau virus. Menurut hasil penelitian para ahli terdahulu ditemukan bahwa infeksi yang mendahului bronkiektasis adalah infeksi bakterial, yaitu mikroorganisme penyebab pneumonia atau bronkitis yang mendahuluinya. Dikatakan bahwa hanya infeksi bakteri saja yang dapat menyebabkan kerusakan pada dinding bronkus sehingga terjadi bronkiektasis, sedangkan infeksi virus tidak dapat. Boleh jadi bahwa pneumonia atau bronkitis yang mendahului bronkiektasis tadi didahului oleh infeksi virus (misalnya adenovirus tipe 21, virus influenza, campak, dan sebagainya).

Infeksi sekunder. Tiap pasien bronkiektasis tidak selalu disertai infeksi sekunder pada lesi (daerah bronkiektasis). Secara praktis apabila sputum pasien bronkiektasis bersifat mukoid dan putih jernih, menandakan tidak atau belum ada infeksi sekunder. Sebaliknya apabila sputum pasien yang semula berwarna putih jernih kemudian berubah warnanya menjadi kuning atau kehijauan atau berbau busuk berarti telah terjadi infeksi sekunder. Untuk menentukan jenis kumannya bisa dilakukan pemeriksaan mikrobiologis. Sputum berbau busuk menandakan adanya infeksi sekunder oleh kuman anaerob. Contoh kuman anaerob ini misalnya: *Fusifornis fusiformis*, *Treponema vincenti*, *anaerobic streptococci* dan sebagainya. Kuman-kuman aerob yang sering ditemukan dan meng-infeksi bronkiektasis misalnya : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaena*, dan sebagainya.

PERUBAHAN FAAL PARU

Kelainan fungsi paru yang terjadi pada pasien bronkiektasis sangat bervariasi dan tingkatan beratnya tergantung pada luasnya kerusakan parenkim paru dan seberapa jauh beratnya komplikasi yang telah terjadi. Akibatnya dapat dijumpai pasien bronkiektasis ringan tanpa kelainan fungsi paru atau hanya kelainan ringan saja, bronkiektasis sedang dengan kelainan fungsi paru derajat sedang dan bronkiektasis berat dengan kelainan fungsi paru berat. Selain itu perlu dinyatakan bahwa kelainan fungsi paru (faal ventilasi) yang terjadi selain jenisnya tidak sama (artinya bisa tipe obstruktif, restriktif atau campuran), jenis kelainannya juga tidak khas. Janis kelainan fungsi paru tadi tergantung pada macam kerusakan jaringan paru atau saluran napas yang terjadi, sehingga pengaruhnya pada fungsi paru dapat berbeda-beda.

GAMBARAN KLINIS

Gejala dan tanda klinis yang timbul pada pasien bronkiektasis tergantung pada luas dan beratnya penyakit, lokasi kelainannya dan ada atau tidak adanya komplikasi lanjut. Ciri khas penyakit ini adalah adanya batuk kronik disertai produksi sputum, adanya hemoptisis dan pneumonia berulang. Gejala dan tanda klinis tersebut dapat demikian hebat pads penyakit yang berat, dan dapat tidak nyata atau tanpa gejala pada penyakit yang ringan.

Bronkiektasis yang mengenai bronkus pada lobus atas sering dan memberikan gejala.

Keluhan-keluhan

Batuk. Batuk pada bronkiektasis mempunyai ciri antara lain batuk produktif berlangsung kronik dan frekuens mirip seperti pada bronkitis kronik (*bronchitic-like symptoms*), jumlah sputum bervariasi, umumnya jumlahnya banyak terutama pada pagi hari sesudah ada perubahan posisi tidur atau bangun dari tidur. Kalau tidak ada infeksi sekunder sputumnya mukoid, sedang apabila terjadi infeksi sekunder sputumnya purulen, dapat memberikan bau mulut yang tidak sedap (*fetor ex ore*). Apabila terjadi infeksi sekunder oleh kuman anaerob, akan menimbulkan sputum sangat berbau busuk. Pada kasus yang ringan, pasien dapat tanpa batuk atau hanya timbul batuk apabila ada infeksi sekunder. Pada kasus yang sudah berat, misalnya pada *saccular type bronchlectesis,* sputum jumlahnya banyak sekali, purulen, dan apabila ditampung beberapa lama, tampak terpisah menjadi 3 lapisan : a). Lapisan teratas agak keruh, terdiri atas mukus, b). Lapisan tengah jemih, terdiri atas saliva (ludah), dan c). Lapisan terbawah keruh, terdiri atas nanah dan jaringan nekrosis dari bronkus yang rusak (*cellular debris*).

Hemoptisis. Hemoptisis atau *hemoptoe* terjadi kira-kira pada 50% kasus bronkiektasis. Kelainan ini terjadi akibat nekrosis atau destruksi mukosa bronkus mengenai pembuiuh darah (pecah) dan timbul perdarahan. Perdarahan yang terjadi bervariasi, mulai yang paling ringan (*streaks of blood*) sampai perdarahan yang cukup banyak (masif) yaitu apabila nekrosis yang mengenai mukosa amat hebat atau terjadi nekrosis yang mengenai cabang arteri bronkialis (daerah berasal dari peredaran darah sistemik).

Pada *dry bronchiectasis* (bronkiek-tasis kering), hemoptisis justru merupa-kan gejala satu-satunya, karena bronkiektasis jenis ini letaknya di lobus atas paru, drainasenya baik, sputum tidak pernah menumpuk dan kurang menimbulkan refleks batuk. Pasien tanpa batuk atau batuknya minimal. Dapat diambil pelajaran, bahwa apabila ditemukan kasus hemoptisis hebat tanpa adanya gejala-gejala batuk sebelumnya atau tanpa kelainan fisis yang jelas hendaknya diingat *dry bronchiectasis* ini. Hemoptisis pada bronkiektasis walaupun kadang-kadang hebat jarang fatal. Pada tuberkulosis paru, bronkiektasis (sekunder) ini merupakan penyebab utama komplikasi hemoptisis.

Sesak napas (Dispnea). Pada sebagian besar pasien (50% kasus) ditemukan keluhan sesak napas. Timbul dan beratnya sesak napas tergantung pada seberapa luasnya bronkitis kronik yang terjadi serta seberapa jauh timbulnya kolaps paru dan destruksi jaringan paru yang terjadi sebagai akibat infeksi berulang (ISPA), yang biasanya menimbulkan fibrosis paru dan emfisema yang menimbulkan sesak napas tadi. Kadang-kadang ditemukan pula suara mengi (*wheezing*), akibat adanya obstruksi bronkus. *Wheezing* dapat lokal atau tersebar tergantung pada distribusi kelainannya.

Demam berulang. Bronkiektasis merupakan penyakit yang berjalan kronik, sering mengalami infeksi berulang pada bronkus maupun pada paru, sehingga sering timbul demam (demam berulang).

Kelainan Fisis

Pada saat pemeriksaan fisis, mungkin pasien sedang mengalami batuk-batuk dengan pengeluaran sputum, sesak napas, demam atau sedang batuk darah. Tanda-tanda fisis umum yang dapat ditemukan meliputi sianosis, jari tabuh, manifestasi klinis komplikasi bronkiektasis. Pada kasus yang berat dan lanjut dapat ditemukan tanda-tanda kor pulmonal kronik maupun payah jantung kanan.

Kelainan paru yang timbul tergantung pada beratnya serta tempat kelainan bronkiektasis terjadi, dan kelainannya apakah lokal atau difus. Pada pemeriksaan fisis paru, kelainannya harus dicari pada tempat-tempat predisposisi. Pada bronkiektasis biasanya ditemukan ronki basah yang jelas pada lobus bawah paru yang terkena dan keadaannya menetap dari waktu ke waktu, atau ronki basah ini hilang sesudah pasien mengalami drainase postural dan timbul lagi di waktu yang lain. Apabila bagian paru yang diserang amat luas serta kerusakannya hebat, dapat menimbulkan kelainan berikut : terjadi retraksi dinding dada dan berkurangnya gerakan dada daerah yang terkena serta dapat terjadi penggeseran mediastinum ke daerah paru yang terkena. Bila terdapat komplikasi pneumonia akan ditemukan kelainan fisis sesuai dengan pneumonia. *Wheezing* sering ditemukan apabila terjadi obstruksi bronkus.

Sindrom kartagener. Sindrom ini terdiri atas gejala-gejala berikut : 1).Bronkiektasis kongenital, sering disertai dengan silia bronkus imotil, 2). Situs inversus atau pembalikan letak organ-organ dalam, dalam hal ini terjadi dekstrokardia, *left sided gall bladder, left-sided liver, right sided spleen* dan sebagainya, dan 3). Sinusitis paranasal atau tidak terdapatnya sinus frontalis. Semua elemen gejala sindrom Kartagener ini adalah kelainan kongenital (suatu kebersamaan). Bagaimana asosiasi tentang keberadaannya yang demikian ini belum diketahui dengan jelas.

Bronkolitiasis. Kelainan ini merupakan kalsifikasi kelenjar limfe yang biasanya merupakan gejala sisa kompleks primer tuberkulosis paru primer. Kelainan ini bukan merupakan tanda klinis bronkiektasis. Kelainan ini sering mengakibatkan erosi bronkus di dekatnya dan dapat masuk ke dalam bronkus menimbulkan sumbatan dan infeksi. selanjutnya terjadilah bronkiektasis. Erosi dinding bronkus oleh bronkolit tadi dapat mengenai pembuluh darah di situ dan dapat merupakan penyebab timbulnya hemoptisis hebat.

Kelainan Laboratorium

Kelainan laboratorium pada pasien ini umumnya tidak khas. Pada keadaan lanjut dan sudah mulai ada insufisiensi paru dapat ditemukan polisitemia sekunder. Bila penyakitnya ringan gambaran darahnya normal. Sering-sering ditemukan anemia, yang menunjukkan adanya infeksi kronik, atau ditemukannya leukositosis yang menunjukkan adanya infeksi supuratif.

Urin umumnya normal, kecuali bila sudah ada komplikasi amiloidosis akan ditemukan proteinuria. Pemeriksaan sputum dengan pengecatan langsung dapat dilakukan untuk menentukan kuman apa yang terdapat dalam sputum. Pemeriksaan kultur sputum can uji sensitivitas terhadap antibiotik perlu dilakukan, apabila ada kecurigaan adanya infeksi sekunder. Perlu segera dicurigai adanya infeksi sekunder apabila misalnya dijumpai sputum pada hari-hari sebelumnya wamanya putih jemih, yang berubah menjadi wama kuning atau hijau.

Kelainan Radiologis

Gambaran foto dada (*plain film*) pasien bronkiektasis posisi berdiri sangat bervariasi, tergantung berat ringannya kelainan serta letak kelainannya. Dengan gambaran foto dada tersebut kadang-kadang bapat ditentukan kelainannya, tetapi kadang-kadang sukar. Gambaran radiologis khas untuk bronkiektasis biasanya menunjukkan kista-kista kecil dengan *fluid level*, mirip seperti gambaran sarang tawon (*honey comb appearance*) pada daerah yang terkena. Gambaran seperti ini hanya dapat ditemukan pada 13 % kasus. Kadang-kadang gambaran radiologis paru pada bronkiektasis menunjukkan adanya bercak-bercak pneumonia, fibrosis atau kolaps (atelektasis), bahkan kadang-kadang gambaran seperti pada paru normal (pada 7% kasus). Gambaran bronkiektasis akan jelas pada bronkogram.

Kelainan Faal Paru

Kelainan faal paru yang terjadi tergantung pada luas dan beratnya penyakit. Fungsi ventilasi dapat masih normal bila kelainannya ringan. Pada penyakit yang lanjut dan difus, kapasitas vital (KV) dan kecepatan aliran udara ekspirasi satu detik pertama (VEP_1) terdapat tendensi penurunan, karena terjadinya obstruksi aliran udara pernapasan. Pada bronkiektasis dapat terjadi perubahan gas darah berupa penurunan PaO_2 derajat ringan sampai berat, tergantung pada beratnya kelainan. Penurunan PaO_2 ini menunjukkan adanya abnormalitas regional (maupun difus) distribusi ventilasi, yang berpengaruh pada perfusi paru).

Tingkatan Beratnya Penyakit

Tingkatan beratnya penyakit bervariasi mulai dari yang ringan sampai berat. Brewis membagi tingkatan beratnya bronkiektasis menjadi derajat ringan, sedang, dan berat.

Bronkiektasis ringan. Ciri klinis : batuk-batuk dan sputum wama hijau hanya terjadi sesudah demam (ada infeksi sekunder), produksi sputum terjadi dengan adanya perubahan posisi tubuh, biasanya ada hemoptisis sangat ringan, pasien tampak sehat dan fungsi paru normal. Foto dada normal.

Bronkiektasis sedang. Ciri klinis : batuk-batuk produktif terjadi tiap saat, sputum timbul setiap saat (umumnya warna hijau dan jarang mukoid, serta bau mulut busuk), sering-sering ada hemoptisis, pasien umumnya masih tampak sehat dan fungsi paru normal, jarang terdapat jari tabuh. Pada pemeriksaan fisis paru sering ditemukan ronki basah kasar pada daerah paru yang terkena, gambaran foto dada boleh dikatakan masih normal.

Bronkiektasis berat. Ciri klinis : batuk-batuk produktif dengan sputum banyak berwama kotor dan berbau. Sering ditemukan adanya pneumonia dengan hemoptisis dan nyeri pleura. Sering ditemukan jari tabuh. Bila ada obstruksi saluran napas akan dapat ditemukan adanya dispnea, sianosis atau tanda kegagalan paru. Umumnya pasien mempunyai keadaan umum kurang baik. Sering ditemukan infeksi piogenik pada kulit, infeksi mata dan sebagainya. Pasien mudah timbul pneumonia, septikemia, abses metastasis, kadang-kadang terjadi amiloidosis. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan ronki basah kasar pada daerah yang terkena. Pada gambaran foto dada ditemukan kelainan : 1). penambahan *bronchovascular marking*, 2). *multiple cysts contai-ning fluid levels* (*honey comb appea-rance*).

Perjalanan Klinis Penyakit

Sesudah seseorang menderita bronkiektasis, perjalanan klinis penyakit selanjutnya tergantung pada luasnya penyakit, efektivitas drainase sputum dan efektivitas pengobatan infeksi berulang yang terjadi. Kalau penyakitnya luas atau pengobatannya tidak memuaskan, dapat timbul beberapa komplikasi lanjut yang tidak menyenangkan.

Apabila penyakit ini berlanjut terus, keadaan umum pasien dapat menjadi sangat menurun. Sebagai akibat daya tahan tubuh yang menurun mudah timbul infeksi berulang, nafsu makan berkurang menimbulkan malnutrisi dan sebagainya. Dalam keadaan yang sangat jarang, pada pasien dapat timbul perubahan degeneratif yaitu terjadi amiloidosis.

DIAGNOSIS

Diagnosis bronkiektasis kadang-kadang sukar ditegakkan walaupun sudah dilakukan pemeriksaan lengkap. Diagnosis penyakit ini kadang-kadang mudah diduga, yaitu hanya dengan anamnesis saja.

Diagnosis pasti bronkiektasis dapat ditegakkan apabila telah ditemukan adanya dilatasi dan nekrosis dinding bronkus dengan prosedur pemeriksaan bronkografi, melihat bronkogram yang didapatkan dan *CT scan*. Bronkografi tidak selalu dapat dikerjakan pada tiap pasien bronkiektasis, karena terikat oleh adanya indikasi, kontraindikasi, syarat-syarat kapan melakukannya dan sebagainya.

Computed tomography (CT) *Scan* paru, menjadi alternatif pemeriksaan penunjang yang paling sesuai untuk evaluasi bronkiektasis, karera sifatnya non in vasif dan hasilnya akurat bila menggunakan potongan yang lebih tipis dan mempunyai spesifisitas dan sensitivitas lebih dari 95%. Oleh karena pasien bronkiektasis umumnya memberikan gambaran klinis yang dapat dikenal, penegakan diagnosis bronkiektasis dapat ditempuh melewati proses diagnostik yang lazim dikerjakan di bidang kedokteran, meliputi : 1). Anamnesis, 2). Pemeriksaan fisis, 3). Pemeriksaan penunjang, terutama pemeriksaan radiologik (*bronkografi*) don *CT scan* paru.

DIAGNOSIS BANDING

Beberapa penyakit yang perlu diingat atau dipertimbangkan kalau berhadapan dengan bronkiektasis :

- Bronkitis kronik (ingatlah defnisi klinik bronkitis kronik).
- Tuberkulosis paru (penyakit ini dapat disertai kelainan anatomis paru berupa bronkiektasis).
- Abses paru (terutama bila telah ada hubungan dengan bronkus besar).
- Penyakit paru penyebab hemoptisis, misalnya : karsinoma paru, adenoma paru, dan sebagainya.
- Fistula bronkopleural dengan emplema.

KOMPLIKASI

Ada beberapa komplikasi bronkiektasis yang dapat dijumpai pada pasien,. antara lain :

- Bronkitis kronik.
- Pneumonia dengan atau tanpa atelektasis. Bronkiektasis sering mengalami infeksi berulang, biasanya sekunder terhadap infeksi pada saluran napas bagian atas. Hal ini sering terjadi pada mereka yang *drainage* sputumnya kurang baik.
- Pleuritis. Komplikasi ini dapat timbul bersama dengan timbulnya pneumonia. Umumnya merupakan pleuritis *sicca* pada daerah yang terkena.
- Efusi pleura atau empiema (jarang).
- Abses metastasis di otak. Mungkin akibat septikemia oleh kuman penyebab infeksi supuratif pada bronkus. Sering menjadi penyebab kematian.
- *Hemoptisis*. Terjadi karena pecahnya pembuluh darah cabang vena (arteri pulmonalis), cabang arteri (arteri bronkialis) atau anastomosis pembuluh darah. Komplikasi hemoptisis hebat dan tidak terkendali merupakan tindakan bedah gawat darurat (indikasi pembedahan). Sering pula hemoptisis masif yang sulit diatasi ini merupakan penyebab kematian utama pasien bronkiektasis.
- Sinusitis. Keadaan ini sering ditemukan dan merupakan bagian dari komplikasi bronkiektasis pada saluran napas.
- Kor pulmonal kronik (KPK). Komplikasi ini sering terjadi pada pasien bronkiektasis yang berat dan lanjut atau mengenai beberapa bagian paru. Pada kasus ini bila terjadi anastomosis cabang-cabang arteri dan vena pulmonalis pada dinding bronkus (bronkiektasis), akan terjadi *arterio-venous shunt*, terjadi gangguan oksigenasi darah, timbul sianosis sentral, selanjutnya terjadi hipoksemia. Pada keadaan lanjut akan terjadi hipertensi pulmonal, kor pulmonal kronik. Selanjutnya dapat terjadi gagal jantung kanan.
- Kegagalan pernapasan. Merupakan komplikasi paling akhir yang timbul pada pasien bronkiektasis yang berat dan luas.
- Amiloidosis. Keadaan ini merupakan perubahan degeneratif, sebagai komplikasi klasik dan jarang terjadi. Pada pasien yang mengalami komplikasi amiloidosis sering ditemukan pembesaran hati dan limpa serta proteinuria.

PENGOBATAN

Pengelolaan pasien bronkiektasis terdiri atas dua kelompok :
Pengobatan konservatif dan pengobatan pembedahan. Pengobatan konsevatif terdiri atas : pengelolaan umum, pengelolaan khusus, pengobatan simtomatik.

Pengobatan Konservatif

Pengelolaan umum. Pengelolaan umum ini ditujukan terhadap semua pasien bronkiektasis, meliputi :

- Menciptakan lingkungan yang baik dan tepat bagi pasien. Contoh :
  - membuat ruangan hangat, udara ruangan kering.
  - mencegah/menghentikan merokok.
  - mencegah/menghindari debu, asap dan sebagainya.
- Memperbaiki drainase sekret bronkus.
  Cara yang baik dikerjakan sebagai berikut :
  - **Melakukan drainase postural** tindakan ini merupakan cara yang paling efektif untuk mengurangi gejala, tetapi harus dikerjakan secara terus-menerus. Pasien diletakkan dengan posisi tubuh sedemikian rupa sehingga dapat dicapai drainase sputum secara maksimal. Tiap kali melakukan *drainase* postural dikerjakan selama 10-20 menit dan tiap hari dikerjakan 2 sampai 4 kali. Prinsip drainase postural ini adalah usaha mengeluarkan sputum (sekret

bronkus) dengan bantuan gaya gravitasi. Untuk keperluan tersebut, posisi tubuh saat dilakukan drainase postural harus disesuaikan dengan letak kelainan bronkiektasisnya. Tujuan membuat posisi tubuh seperti yang dipilih tadi adalah untuk menggerakkan sputum dengan pertolongan gaya gravitasi agar menuju ke hilus paru bahkan mengalir sampai ke tenggorok sehingga mudah dibatukkan ke luar. Drainase postural tiap kali dikerjakan selama 10-20 menit atau sampai sputum tidak keluar lagi. Apabila dengan mengatur posisi tubuh pasien seperti tersebut di atas belum diperoleh drainase sputum secara maksimal dapat dibantu dengan tindakan memberikan ketukan dengan jari pada punggung pasien (*tabotage*).

- **Mencairkan sputum yang kental**. Hal ini dapat dilakukan dengan jalan, misalnya : inhalasi uap air panas atau dingin (menurut keadaan), menggunakan obat-obatan mukolitik dan perbaikan hidrasi tubuh.
- **Mengatur posisi tempat tidur pasien**. Posisi tempat tidur pasien sebaiknya diatur sedemikian rupa sehingga posisi tidur pasien dapat memudahkan drainase sekret bronkus. Hal ini dapat dicapai misalnya dengan mengganjal kaki tempat tidur bagian kaki pasien (disesuaikan menurut kebutuhan) sehingga diperoleh posisi pasien yang sesuai untuk memudahkan drainase sputum.
- **Mengontrol infeksi saluran napas**. Adanya infeksi saluran napas akut (ISPA) harus diperkecil dengan jalan mencegah pemajanan kuman. Apabila telah ada infeksi (ISPA) harus diberantas dengan antibiotik yang sesuai agar infeksi tidak berkelanjutan. Apabila ada sinusitis harus disembuhkan.

Pengelolaan Khusus

Kemoterapi pada bronkiektasis. Kemoterapi pada bronkiektasis dapat digunakan : 1). Secara kontinyu untuk mengontrol infeksi bronkus (ISPA), 2). Untuk pengobatan eksaserbasi infeksi akut pada bronkus/paru, atau 3). Keduanya. Kemoterapi di sini menggunakan obat antibiotik tertentu (terpilih). Pemilihan antibiotik mana yang harus dipakai sebaiknya harus berdasarkan hasil uji sensitivitas kuman terhadap anfbiofk atau menggunakan pengobatan antibiotik secara empirik.

Walaupun kemoterapi jelas kegunaannya pada pengelolaan bronkiektasis, tidak setiap pasien harus diberikan antibiotik. Antibiotik hanya diberikan kalau diperlukan saja, yaitu apabila terdapat eksaserbasi infeksi akut. Antibiotik diberikan selama 7-10 hari, terapi tunggal atau kombinasi beberapa antibiotik, sampai kuman penyebab infeksi terbasmi atau sampai terjadi konversi wama sputum yang semula berwama kuning/ hijau menjadi mukoid (putih jemih).

Selanjutnya ada yang memberikan dosis pemeliharaan. Ada yang berpendapat bahwa kemoterapi dengan antibiotik ini apabila berhasil akan dapat mengurangi gejala batuk, jumlah sputum dan gejala lainnya terutama pada saat ada ekasarbasi infeksi akut, tetapi keadaan ini hanya bersifat sementara.

Drainase sekret dengan bronkoskop. Cara ini penting dikerjakan terutama pada permulaan perawatan pasien. Keperluannya antara lain adalah untuk 1). menentukan dari mana asal sekret (sputum), 2).mengindentifikasi lokasi stenosis atau obstruksi bronkus, dan 3).menghilangkan obstruksi bronkus dengan *suction drainage* daerah obstruksi tadi (misalnya pada pengobatan atelektasis paru).

Pengobatan simtomatik. Pengobatan lain yang perlu ditambahkan adalah pengobatan simtomatik. Sesuai dengan namanya, pengobatan ini hanya diberikan kalau timbul simtom yang mungkin mengganggu atau membahayakan pasien.

- **Pengobatan Obstruksi Bronkus.** Apabila ditemukan tanda obstruksi bronkus yang diketahui dari hasil uji faal paru (% VEP_1 < 70%) dapat diberikan obat bronkodilator. Sebaiknya sewaktu dilakukan uji faal paru dan diketahui adanya tanda obstruksi saluran napas sekaligus dilakukan tes terhadap obat bronkodilator. Apabila hasil tes bronkodilator positif, pasien perlu diberikan obat bronkodilator tersebut.
- **Pengobatan hipoksia.** Pada pasien yang mengalami hipoksia (terutama pada waktu terjadinya eksaserbasi infeksi akut) perlu diberikan oksigen. Apabila pada pasien telah terdapat komplikasi bronkitis kronik, pemberian oksigen harus hati-hati, harus dengan aliran rendah (cukup 1 liter/menit).
- **Pengobatan hemoptisis.** Apabila terjadi hemoptisis, tindakan yang pedu segera diberikan adalah upaya menghentikan perdarahan tersebut. Kadang-kadang sulit menghentikan perdarahan ini. Telah banyak dilaporkan oleh para peneliti hasil pengobatan hemoptisis ini dengan obat-obat hemostatik. Dicatat hasilnya sangat baik (memuaskan), walaupun sulit diketahul mekanisme kerja obat-obatan tersebut dalam menghentikan perdarahan.

  Apabila perdarahan cukup banyak (masif), mungkin merupakan perdarahan arterial yang memerlukan tindakan operatif segera untuk menghentikan perdarahannya, dan sementara harus diberikan transfusi darah untuk mengganti darah yang telah hilang.
- **Pengobatan demam.**Pada pasien yang mengalami

eksaserbasi infeksi akut sering terdapat demam, lebih-lebih kalau terjadi septikemia. Pada keadaan ini selain perlu diberikan antibiotik yang sesuai, dosis cukup, perlu ditambahkan obat antipiretik seperlunya.

Pengobatan Pembedahan

- Tujuan pembedahan : mengangkat (reseksi) segmen/ lobus paru yang terkena (terdapat bronkiektasis).
- Indikasi pembedahan :
  - Pasien bronkiektasis yang terbatas dan resektabel, yang tidak berespons terhadap tindakan-tindakan konservatif yang adekuat. Pasien perlu dipertimbangkan untuk operasi.
  - Pasien bronkiektasis yang terbatas, tetapi sering mengalami infeksi berulang atau hemoptisis yang berasal dari daerah tersebut. Pasien dengan hemoptisis masif seperti ini mutlak perlu tindakan operasi.
- Kontraindikasi.
  - Pasien bronkiektasis dengan PPOK.
  - Pasien bronkiektasis berat.
  - Pasien bronkiektasis dengan komplikasi korpulmonal kronik dekompensata.
- Syarat-syarat operasi
  - Kelainan (bronkiektasis) harus terbatas dan resektabel.
  - Daerah paru yang terkena telah mengalami perubahan yang *ireversibel.*
  - Bagian paru yang lain harus masih baik, misalnya tidak boleh ada bronkiektasis atau bronkitis kronik.
- Cara operasi
  - Operasi elektif : pasien-pasien yang memenuhi indikasi dan tidak terdapat kontraindikasi, yang gagal dalam pengobatan konservatif dipersiapkan secara baik untuk operasi. Umumnya operasi berhasil baik apabila syarat dan persiapan operasinya baik.
  - Operasi paliatif : ditujukan pada pasien bronkiektasis yang mengalami keadaan gawat darurat paru, misalnya terjadi hemoptisis masif (perdarahan arterial) yang memenuhi syarat-syarat dan tidak terdapat kontraindikasi operasi. Oleh karena persiapan kurang baik, biasanya cara ini jarang memberikan hasil yang baik.
- Persiapan operasi
  - Pemeriksaan faal paru : pemeriksaan spirometri, analisis gas darah (kalau perlu), pemeriksaan bronkospirometri (uji fungsi paru regional).
  - Scanning dan USG (bila ada fasilitasnya).
  - Meneliti ada tidaknya kontraindikasi operasi pada pasien.
  - Memperbaiki keadaan umum pasien.

PENCEGAHAN

Timbulnya bronkiektasis sebenarnya dapat dicegah, kecuali pada bentuk kongenital tidak dapat dicegah. Menurut kepustakaan dicatat beberapa usaha untuk pecegahan terjadinya bronkiektasis, antara lain :

- pengobatan dengan antibiotik atau cara-cara lain secara tepat terhadap semua bentuk pneumonia yang timbul pada anak, akan dapat mencegah (mengurangi) timbulnya bronkiektasis.
- tindakan vaksinasi terhadap pertusis dan lain-lain (influenza, pneumonia) pada anak dapat pula diartikan sebagai tindakan preventif terhadap timbulnya bronkiektasis.

PROGNOSIS

Prognosis pasien bronkiektasis tergantung pada berat ringannya serta luasnya penyakit waktu pasien berobat pertama kali. Pemilihan pengobatan secara tepat (konservatif ataupun pembedahan) dapat memperbaiki prognosis penyakit.

Pada kasus-kasus yang berat dan tidak diobati, prognosisnya jelek, survivalnya tidak akan lebih dari 5-15 tahun. Kematian pasien tersebut biasanya karena pneumonia, empiema, payah jantung kanan, hemoptisis dan lain-lain. Pada kasus-kasus tanpa komplikasi bronkitis kronik berat dan difus biasanya disabilitasnya yang ringan.

REFERENSI

Brewis RAL. Lecture Note on Respiratory Disease. 2nd ed. Singapore: P.G. Publishing Pte. Ltd; 1983.

Crofton J and Douglas A. Respiratory Disease. 2nd ed. Singapore: Blackwell Scientific Publications. Medical Book Center, 1975.

Des Jardins and Burton GG. Clinical Manifestations & Assessment of Respi-ratory Disease. 3rd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc., 1995.

James DG and Studdy PR. A Color Atlas of Respiratory Disease. Weert. Netherlands: Wolfe Medical Publication Ltd; 1981.

Major RH and Delp MH. Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia: WB Sounders Company; 1962.

Mitchell RS. Bronchiectasis. *In* : Mitchell RS (ed). Synopsis of Clinical Pulmonary Disease. Saint Louis: The CV Mosby Company; 1979.

Murry JF. Bronchiectasis and Bronchiolitis. *In* Harrison's Principles of Internal Medicine 2 11th ed. Braunwald E, et al (eds). New York: McGraw-Hill Book Company; 1987.

Lichter JP. Bronchiectasis *In* Bordow RA, Ries AL and Morris TA (eds). Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. 5th ed. Philadelphia, Lippincot Wlliams & Wilkins, 2001.

Staufer JL. Pulmonary Disease. *In*: Schoeder SA et al. (eds). Current Medical Diagnosis & Treatment 1980. London: Practise-Hall International Inc; 1989. 13191-.

216

TROMBOEMBOLI PARU

Pasiyan Rahmatullah

PENDAHULUAN

Emboli paru merupakan keadaan terjadinya obstruksi sebagian atau total sirkulasi arteri pulonalis atau cabang-cabang akibat tersangkutnya emboli trombus atau emboli yang lain. Bila obstruksi tadi akibat tersangkutnya emboli trombus disebut tromboemboli paru (*pulmonsty thrombo- embolism*). Pada bahasan ini istilah emboli paru disamaartikan dengan tromboemboli paru. Akibat lanjut dari emboli paru dapat terjadi infark paru, yaitu keadaan terjadinya nekrosis sebagian jaringan parenkim paru akibat tersumbatnya aliran darah yang menuju jaringan paru tersebut oleh tromboemboli. Oleh karena jaringan parenkim paru memperoleh aliran darah dari dua jenis peredaran darah (cabang-cabang arteri pulmonalis dan cabang arteri bronkialis), maka emboli paru jarang berlanjut menjadi infark paru.

ETIOLOGI DAN FAKTOR PREDISPOSISI

Penyebab emboli paru semula belum jelas, tetapi hasil-hasil penelitian dari autopsi paru pasien yang meninggal karena penyakit ini menunjukkan dengan jelas bahwa penyebab penyakit tersebut adalah trombus pada pembuluh darah. Umumnya tromboemboli berasal dari lepasnya trombus di pembuluh vena di tungkai bawah atau dari jantung kanan. Sumber emboli paru yang lain misalnya tumor yang telah menginvasi sirkulasi vena (emboli tumor), amnion, udara, lemak, sumsum tulang, fokus septik (pada endokarditis) dan lain-lain. Kemudian material emboli beredar dalam peredaran darah sampai di sirkulasi pulmonal dan tersangkut pada cabang-cabang arteri pulmonal, memberi akibat timbulnya gejala klinis. Emboli paru karena trombus di arteri pulmonalis (*in situ*) sangat jarang.

Faktor-faktor predisposisi terjadinya emboli paru menurut Virchow 1856 atau sering disebut sebagai *physiological risk factors*, meliputi 1). Adanya aliran darah lambat (stasis), 2). Kerusakan dinding pembuluh darah vena, dan 3). Keadaan darah mudah membeku (*hiperkoagulasi*).

Aliran darah lambat (stasis) dapat ditemukan pada beberapa keadaan, misalnya pasien yang mengalami tirah baring cukup lama, kegemukan, varises, dan gagal jantung kongestif. Darah yang mengalir lambat memberi kesempatan lebih banyak untuk membeku (*trombus*). Kerusakan dinding pembuluh darah vena terjadi misalnya akibat operasi, trauma pembuluh darah (suntikan, kateterisasi jantung) dan luka bakar. Adanya kerusakan endotel pembuluh vena menyebabkan dikeluarkan bahan yang dapat mengaktifkan faktor pembekuan darah (faktor *Hageman*) dan kemudian dimulailah proses pembekuan darah. Keadaan darah mudah membeku (hiperkoagulabel) juga merupakan faktor predisposisi terjadinya trombus, misalnya keganasan, polisitemia vera, anemia hemolitik, anemia sel sabit, trauma dada, kelainan jantung bawaan, splenektomi dengan trombositosis, homosistinuria, penggunaan obat kontrasepsi oral (estrogen), dan trombositopati. Selain hal-hal di atas, trombosis vena juga lebih mudah terjadi pada keadaan dengan peningkatan faktor V, VIII, fibrinogen abnormal, defisiensi antitrombin III, menurunnya kadar aktivator plasminogen pada endotel vena atau menurunnya pengeluaran aktivator plasminogen akibat berbagai rangsangan, defisiensi protein C, defisiensi protein S dan sebagainya.

KEKERAPAN PENYAKIT

Penyakit ini sering terjadi, namun jarang terdiagnosis, sehingga laporan mengenai penyakit ini di Indonesia jarang ditemukan.

Survei epidemiologis di Amerika Serikat menunjukkan bahwa kira-kira terdapat 50.000 kasus penyakit ini tiap tahunnya. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa kurang dari 10% pasien tromboemboli paru meninggal karena penyakit ini. Oleh karenanya di Amerika Serikat dapat diperkirakan insidensi penyakit ini lebih dari 500.000 kasus tiap tahunnya. Penentuan diagnosis emboli paru (pada survei tersebut) didapat berdasarkan hasil autopsi pasien yang meninggal oleh penyakit ini (*post mortem*).

Emboli paru sering mengalami pencairan (*trombolisis endogen*) dan tidak ditemukan pada autopsi, sehingga perkiraan jumlah pasien emboli paru hanya berdasarkan jumlah pasien emboli paru yang mati dan berhasil ditemukan pada autopsi saja, jauh lebih kecil daripada angka sebenarnya. Lebih sulit lagi untuk menentukan angka kekerapan penyakit ini karena diagnosis emboli paru antemortem sulit ditegakkan walaupun kenyataannya seorang pasien betul-betul menderita penyakit ini tetapi tidak terdiagnosis.

KELAINAN PATOLOGI ANATOMIK

Emboli paru biasanya multipel dan bilateral, ditemukan terbanyak pada lobus bawah, terutama paru kanan. Jaringan parenkim paru diperdarahi oleh dua peredaran darah, sehingga hanya sebagian kecil pasien dengan emboli paru berlanjut mengalami infark paru. Infark paru tampaknya banyak terjadi pada keadaan infeksi dan gagal jantung kiri, tetapi banyak dijumpai pula pasien infark paru tanpa didahului dengan infeksi, penyakit jantung, ataupun penyakit paru.

Gambaran mikroskopis infark paru menunjukkan adanya nekrosis koagulasi pada dinding alveoli dan alveoli penuh dengan eritrosit dan sedikit reaksi inflamasi. Kelainan patologis ini secara radiologik tampak sebagai infiltrat, berlangsung kira-kira satu minggu dan kemudian menyembuh, meninggalkan garis-garis fibrosis (*scar*). Pada infark yang terjadi tidak lengkap, timbul ekstravasasi eritrosit ke dalam alveoli tanpa nekrosis, secara radiologis tampak sebagai infiltrat, yang akan menyembuh dalam waktu 2-4 hari, tanpa meninggalkan sisa garis-garis fibrosis pada gambaran radiologis.

Pada infark paru terjadi nekrosis jaringan paru, tetapi nekrosis tidak selalu merupakan kurangnya aliran darah. Iskemia ringan sepintas pada jaringan paru mengakibatkan dilatasi kapiler, arteriol dan venula dan juga menimbulkan peningkatan permeabilitas vaskular dengan kebocoran cairan dan eritrosit. Hal ini terjadi karena sel endotel pembuluh darah sangat peka terhadap hipoksemia. Perdarahan paru yang terjadi menyerupai infark paru, tetapi struktur jaringan paru dipertahankan dan arsitektur sebelumnya kembali lagi setelah resorbsi darah. Perdarahan paru yang disebabkan oleh tromboemboli paru atau infark paru dapat multipel dan banyak ditemukan pada lobus bawah, terutama paru kanan. Infark paru biasanya terletak pada lobus bawah, terutama paru kanan. Infark paru biasanya terletak pada jaringan paru perifer, cenderung berbentuk kerucut/taji (*wedge-shaped*), pada potongan melintang dengan puncak menuju ke tromboemboli dan dasar pada pleura. Daerah ini berwarna merah gelap dan merah coklat dan biasanya berbatas tegas. Pada infark paru, jaringan nekrosis selalu hemoragis dan struktur paru asli rusak atau tidak ada. Pada perjalanannya, warna infark paru berubah dari merah gelap menjadi coklat bila eritrosit rusak dan pigmen hemosiderin difagositosis makrofag, kemudian warna berubah menjadi keabu-abuan bila terjadi fibrosis dan infark paru berubah menjadi jaringan parut. Retraksi daerah fibrotik ini menyebabkan cekungan pada permukaan pleura. Pada infark paru septik, warnanya putih keabu-abuan karena lisis eritrosit dengan pengumpulan sel granulosit polimorfonuklear. Infark paru septik dapat disebabkan karena emboli terinfeksi stau proses infeksi di paru. Sebaliknya infark paru septik dapat menyebabkan abses paru.

PATOGENESIS

Trombus dapat berasal dari pembuluh arteri dan pembuluh vena. Trombus arteri terjadi karena rusaknya dinding pembuluh arteri (lapisan intima). Trombus vena terjadi terutama karena aliran darah vena yang lambat, selain dapat pula karena pembekuan darah dalam vena bila ada kerusakan endotel vena. Trombus vena dapat berasal dari pecahan trombus besar yang kemudian terbawa aliran vena. Biasanya trombus vena berisi partikel-partikel fibrin (terbanyak), eritrosit, dan trombosit. Ukurannya bervariasi, bisa dari beberapa milimeter sampai sebesar lumen venanya sendiri. Biasanya trombus makin bertambah besar oleh tumpukan trombus lain yang kecil-kecil. Adanya perlambatan aliran darah vena (*stasis*) akan makin mempercepat terbentuknya trombus yang lebih besar. Adanya kerusakan dinding pembuluh vena (misalnya operasi rekonstruksi vena femoralis) jarang menimbulkan trombus vena.

Kondisi darah yang mudah membeku juga amat berpengaruh pada pembentukan trombus. Faktor-faktor penting yang berperan adalah diaktifkannya faktor-faktor pembekuan darah oleh kolagen, endotoksin, dan prokoagulan dari jaringan maligna, selanjutnya tromboplastin dilepaskan ke dalam peredaran darah dan pembekuan darah intravaskular (trombus) mudah terjadi. Keadaan ini sering ditemukan pada persalinan, operasi dan trauma pada organ-organ tubuh.

Secara umum dapat dikatakan bahwa tromboemboli paru merupakan komplikasi trombosis vena dalam pada tungkai bawah atau di tempat lain (jantung kanan, vena besar di pelvis, dan lain-lain). Trombus yang lepas ikut aliran darah vena ke jantung kanan dan sesudah mencapai sirkulasi pulmonal tersangkut pada beberapa cabang arteri pulmonalis, dapat menimbulkan obstruksi total atau sebagian dan memberikan akibat lebih lanjut. Trombus pada vena dalam tidak seluruhnya akan lepas dan menjadi tromboemboli, tetapi kira-kira 80%-nya akan mengalami pencairan spontan (*lisis endogen*).Trombus primer pada aliran arteri pulmonalis atau cabang-cabangnya sangat jarang terjadi.

Dari penelitian klinis dan eksperimental pada binatang diketahui bahwa infark paru jarang terjadi pada pasien yang mengalami tromboemboli paru. Diketahui bahwa hanya 10% kasus emboli paru pada manusia diikuti terjadinya infark paru. Mengapa pada paru jarang terjadi infark paru sesudah ada emboli paru, karena jaringan paru memperoleh oksigen lewat tiga cara, yaitu : 1). Dari sirkulasi arteri pulmonalis, 2). Dari sirkulasi arteri bronkialis, dan 3). Dari saluran udara pernapasan. Infark paru akan lebih mudah terjadi apabila terdapat gangguan pada arteri bronkialis disertai gangguan pada saluran udara pernapasan.

Mekanisme terjadinya infark paru sampai sekarang masih belum diketahui dengan jelas. Infark paru sering terjadi pada gagal jantung, penyakit paru obstruktif kronik dan renjatan yang berlangsung lama. Gagal jantung dan renjatan yang berlangsung lama akan diikuti dengan menurunnya aliran darah ke dalam arteri bronkialis, yang kemudian memudahkan terjadinya infark paru. Pada pasien penyakit paru obstruktif kronik terjadi perubahan atau hilangnya struktur normal arteri bronkialis, yang selanjutnya juga memudahkan terjadinya infark paru.

Infark paru dapat juga terjadi pada pasien vaskulitis dan emboli septik. Vaskulitis (*peri-arteritis nodosa*) yang terjadi pada arteri bronkialis menimbulkan peradangan dan trombosis dan kemudian terjadi infark paru. Pada emboli septik, infark paru terjadi karena proses radang yang ditimbulkan oleh mikroorganisme yang dapat menimbulkan nekrosis inflamasi.

Pada infark paru, hemoptisis timbul setelah 12 jam terjadinya emboli paru dan sesudah 24 jam daerah infark menjadi terbatas dikelilingi oleh daerah paru yang sehat karena adanya konsolidasi perdarahan dan atelektasis. Selanjutnya sel-sel septum interalveoli mengalami nekrosis dengan pembengkakan dan menghilangnya struktur histologi. Dua minggu sesudahnya mulai terjadinya perubahan dengan adanya penetrasi kapiler-kapiler baru dari daerah paru yang sehat ke arah paru yang terkena infark. Perdarahan secara pelan-pelan mulai terserap dan jaringan yang nekrosis di-ganti dengan jaringan ikat yang selanjutnya menjadi jaringan parut (*fibrosis*). Waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya jaringan parut bergantung pada luasnya infark. Makin luas infark makin lama terjadinya jaringan parut.

PATOFISIOLOGI

Trombus pada tempat asal terjadinya (misalnya trombus vena dalam di vena femoralis atau dari jantung kanan) lepas dan ikut aliran darah vena sebagai tromboemboli di arteri pulmonalis, tersangkut di situ, menimbulkan obstruksi total atau parsial, selanjutnya menimbulkan akibat atau konsekuensi 2 hal :

Gangguan **Hemodinamik** : timbul vasokonstriksi. Emboli paru menimbulkan obstruksi mekanis total atau parsial pada cabang-cabang arteri pulmonalis (*pulmonary vascular bed*) akan menimbulkan refleks neurohumoral dan menyebabkan vasokonstriksi pada cabang-cabang arteri pulmonalis yang terkena obstruksi tadi. Terjadilah dua keadaan, ialah : a).peningkatan resistensi vaskular paru (*pulmonary vascular resistance*), dan b). pada kasus yang berat akan terjadi hipertensi pulmonal sampai mengakibatkan terjadinya gagal jantung kanan.

Gangguan **Respirasi** : timbul bronkokonstriksi. Adanya obstruksi total atau parsial oleh tromboemboli paru akan menimbulkan :

- refleks bronkokonstriksi yang terjadi setempat pada daerah paru yang terdapat emboli (*pneumokonstriksi*),
- *wasted ventilation* (suatu peninggian *physiological dead space*), ventilasi paru daerah terkena tidak efektif,
- hilang atau menurunnya surfakatan paru pada alveoli daerah paru yang terkena dan
- hipoksemia arterial.

Reaksi bronkokonstriksi setempat yang terjadi bukan saja akibat berkurangnya aliran darah (obstruksi total atau partial) tetapi juga karena berkurangnya bagian aktif permukaan jaringan paru, dan terjadi pula akibat pengeluaran histamin dan 5-hidroksi isoptamin yang dapat membuat vasokonstriksi dan bronkokonstriksi bertambah berat. *Wasted ventilation* terjadi karena adanya obstruksi oleh emboli paru yang menimbulkan suatu zona paru dengan ventilasi paru yang cukup tetapi tidak terdapat perfusi, sehingga menimbulkan *dead space* di dalam paru. Bagian paru ini tidak ikut mengalami proses pertukaran gas. Hilang atau menurunnya produksi surfaktan paru menyebabkan stabilitas alveoli menurun, yang berakibat atelektasis pada daerah paru yang terkena. Hipoksemia arterial disebabkan oleh karena adanya gangguan ventilasi/ perfusi daerah paru yang terkena.

GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis emboli paru bervariasi, dari yang paling ringan tanpa gejala (*asimtomatik*) sampai yang paling berat dengan gejala yang kompleks. Variasi gambaran klinis emboli paru tergantung pada beratnya obstruksi pembuluh darah, jumlah emboli paru (tunggal atau multipel), ukurannya (kecil, sedang atau masif), lokasi emboli, umur pasien, dan penyakit kardiopulmonal yang ada. Selain itu gejala klinis yang timbul merupakan gangguan lebih lanjut karena adanya obstruksi arteri pulmonalis oleh emboli paru, yaitu timbulnya gangguan hemodinamik berupa gejala-gejala akibat vasokonstriksi arteri pulmonalis, dan timbulnya gangguan respirasi berupa gejala-gejala akibat bronkokonstriksi daerah paru yang terkena emboli paru tadi.

Gambaran Klinis Emboli Paru Masif

Emboli paru masif memberikan gejala karena tersumbatnya arteri pulmonalis atau cabang pertama. Pasien akan mengalami pingsan mendadak (sinkop), renjatan, pucat dan berkeringat, nyeri dada sentral atau sesak napas. Napas sangat cepat. Kesadaran mungkin hilang untuk sementara. Denyut nadi kecil dan cepat. Tekanan darah turun. Bagian perifer menjadi pucat dan dingin. Ditemukan tanda sianosis tipe sentral, yang mungkin tidak responsif terhadap pemberian oksigen. Apabila pasien menjadi sadar, dia akan merasakan nyeri dada yang hebat.

Pemeriksaan terhadap jantung, selain adanya hipotensi akan ditemukan tanda-tanda beban jantung kanan berlebihan, misalnya dapat ditemukan vena jugularis terisi penuh, hepato jugular refluks (+), adanya tanda-tanda hipertrofi ventrikel kanan (iktus jantung bergeser ke kiri, melebar, adanya pulsasi para sternal, sternum kuat angkat), bunyi jantung P_2 mengeras, *a right-sided gallop rhythm*, bising sistolik akibat insufisiensi katup trikuspid.

Bila gangguan hemodinamik hebat, dalam waktu dua jam pasien dapat meninggal, dan sering didiagnosis sebagai henti jantung. Fibrilasi ventrikel mungkin muncul, mungkin juga tidak. Pijat jantung dapat dicoba dilakukan, tetapi biasanya tidak berhasil.

Gambaran Klinis Emboli Paru Ukuran Sedang

Biasanya emboli paru akan menyumbat cabang arteri pulmonalis segmental dan subsegmental. Pasien biasanya mengeluh adanya nyeri pleura, sesak napas, demam di atas 37,5°C, hemoptisis. Tidak ditemukan sinkop atau hipotensi, kecuali apabila telah ada kelainan jantung dan paru yang diderita sebelumnya.

Pada pemeriksaan jantung tidak ditemukan tanda-tanda kelainan yang nyata, kecuall pada pasien yang menderita emboli paru berulang, dapat timbul korpulmonal dengan hipertensi pulmonal berat dan bedanjut timbul gaga) jantung kanan.

Pada pemeriksaan paru ditemukan : 1). tanda-tanda pleuritis (nyeri pleura, suara gesek pleura daerah terkena), 2). area konsolidasi paru (gerak napas daerah paru yang terkena berkurang, fremitus raba mengeras, perkusi redup pada daerah paru yang terkena, suara bronkial dan egofoni mengeras, dan sebagainya), 3). tanda-tanda fisis adanya efusi pleura (dada daerah yang terkena mencembung, gerakan napas mengurang, fremitus menurun, suara perkusi pekak, dan suara napas mengurang atau menghilang). Bila terdapat nyeri tekan di atas daerah efusi pleura mungkin terdapat empiema. Apabila terdapat infark paru, dapat ditemukan adanya demam, leukositosis dan ikterus ringan. *Wheezing* jarang ditemukan, tetapi pada 15% kasus dapat ditemukan *wheezing*.

Emboli paru ukuran sedang dapat terjadi berulang dalam beberapa bulan atau tahun berikutnya, terutama pada pasien usia lanjut yang harus tirah baring lama. Gejala tromboemboli ini hanya berupa takipnea, atau asimtomatik.

Gambaran Klinis Emboli Paru Ukuran Kecil

Tromboemboli paru ukuran kecil sering luput dari perhatian, karena sumbatan mengenai cabang-cabang kecil arteri pulmonalis. Baru sesudah sebagian besar sistem sirkulasi pulmonal (*vascular bed*) tersumbat, muncullah gejalanya. Gejalanya ialah sesak napas waktu bekerja mirip dengan keluhan pasien gagal jantung kiri. Apabila emboli paru terjadi berulang kali dan berlangsung sampal berbulan-bulan akan mengakibatkan hipertensi pulmonal. Hipertensi pulmonal ini akan mengakibatkan ventrikel kanan membesar. Adanya keluhan mudah lelah, pingsan waktu kerja (sinkop) dan angina pektoris menunjukkan bahwa curah jantung sudah terbatas. Sebagian pasien mengalami mikroemboli (emboli ukuran kecil) bersama-sama dengan kehamilan atau bersamaan dengan penggunaan pil kontrasepsi oral.

Gambaran Klinis Infark Paru

Gambaran klinis infark paru menyerupai emboli paru. Mungkin dijumpai sesak napas mendadak, takipnea, batuk-batuk, hemoptisis, nyeri pleuritik (dirasakan di dinding dada daerah paru yang terkena atau menjalar ke tempat lain misalnya daerah bahu ipsilateral). Nyeri pleuritik tadi menyebabkan pergerakan dada daerah yang terkena menjadi berkurang. Gejala umum lainnya misalnya terdapat demam dan takikardia.

Apabila sumbatan emboli paru mengenai arteri/cabang besar, maka tanda-tanda gangguan hemodinamik akan lebih menonjol, misalnya tekanan vena jugularis meninggi, renjatan, atau hipotensi, sianosis sentral, dan tanda-tanda kegagalan jantung kanan lainnya.

Apabila sumbatan emboli paru mengenai arteri/cabang (kecil), yang mencolok tanda klinisnya ialah gangguan respirasi (bronkokonstriksi). Hilangnya surfaktan dari sebagian besar alveoli paru karena iskemia paru akan menyebabkan timbulnya atelektasis paru yang progresif.

Tanda-tanda fisis paru sebenarnya terdiri atas tiga bagian : 1). Pleuritis, 2). Elevasi diafragma daerah yang terkena, dan 3). Tanda-tanda konsolidasi daerah paru yang terkena. Keikutsertaan pleura pada infark paru hampir pasti ada, sehingga selalu dijumpai keluhan nyeri pleuritik, adanya tanda-tanda efusi pleura, adanya suara gesek pleura dan sebagainya. Elevasi diafragma karena tarikan ke atas oleh atelektasis daerah infark paru menunjukkan area konsolidasi.

Kelainan Laboratorium

Kelainan laboratorium (darah tepi, kimia darah, analisis gas darah, elektrokardiografi, dan radiologik) yang ditemukan pada pasien emboli paru merupakan kelainan yang tidak spesifik, serta tidak dapat membantu menegakkan diagnosis. Pemeriksaan laboratorium tersebut penting dilakukan dengan tujuan atau dapat dimanfaatkan untuk menyingkirkan penyakit lain.

Pemeriksaan darah tepi. Kadang-kadang ditemukan leukositosis dan laju endap darah yang sedikit meninggi.

Kimia darah. Pada emboli paru masif dapat ditemukan peningkatan kadar enzim SGOT, LDH; dan CPK yang arti klinisnya belum jelas. Terdapat peningkatan kadar FDP (*Fibrin/fibrinogen degradation product*), yang mencapai puncaknya pada hari ketiga serangan. Parameter laboratorium ini (FDP) lebih mempunyai arti klinis mengingat angka negatif atau positif palsunya relatif kecil (kurang dari 7%).

Analisis gas darah. Biasanya didapatkan PaO_2 rendah (hipoksemia), tetapi tidak jarang ditemukan pasien dengan serangan emboli paru mempunyai PaO_2 lebih dari 80 mmHg. Menurunnya PaO_2 disebabkan karena gagalnya fungsi perfusi dan ventilasi paru. $PaCO_2$ umumnya di bawah 40 mm Hg, dan penurunan $PaCO_2$ ini terjadi karena reaksi kompensasi hiperventilasi se-kunder.

Elektrokardiografi. Kelainan yang ditemukan pada elektrokardiogram juga tidak spesifik untuk emboli paru, tetapi paling tidak dapat dipakai sebagai petanda pertama dugaan adanya emboli paru, terlebih kalau digabungkan dengan keluhan dan gambaran klinis lainnya.

Pada emboli paru masif, kira-kira 77% kasus akan menunjukkan gambaran EKG seperti pada pasien korpulmonal akut, sebagai berikut:

- Adanya strain ventrikel kanan (misalnya terdapat gelombang T terbalik pada sandapan prekordial kanan (V_1 sampai V_5/V_6).
- Perputaran searah jarum jam, dan ditemukan gambaran rS atau RS pada V_1 sampai V_5/V_6 dan juga qR pada V_1 dan V_2.
- Terdapat tanda klasik kor pulmonal akut : S_1Q_3 atau $S_1Q_3T_3$, juga QR pada aVF dan III, serta elevasi semen ST menyerupai infark miokard akut.
- Terdapat RBBB komplet atau in komplet.
- Gelombang P pulmonal pada II, III dan aVF
- Lain-lain : aritmia, takikardia dan gelepar atrial (flutter)

Kelainan radiologis. Pada pemeriksaan foto rontgen dada pasien emboli paru, biasanya ditemui kelainan, yang sering berhubungan dengan adanya kelainan penyakit kronik paru atau jantung. Memang tidak ada gambaran patognomonik untuk emboli paru pada hasil foto dada.

Pada pasien emboli paru tanda radiologik yang sering didapatkan adalah pembesaran arteri pulmonalis desendens, peninggian diafragma bilateral, pembesaran jantung kanan, densitas paru daerah terkena dan tanda *Westermark*. Pembesaran arteri pulmonalis desendens disebabkan karena peningkatan tekanan arteri tersebut dan menyebabkan dilatasi pembuluh darah di atas obstruksi. Pembesaran jantung kanan bervariasi besarnya, sering-sering sulit dideteksi. Tanda *Westermark*, yaitu suatu hiperlusen paru, dan ini dianggap paling khas pada emboli paru, meskipun hanya ditemukan pada 15% kasus. Peninggian diafragma bilateral sering terdapat dan khas pada emboli paru, terutama apabila berhubungan dengan adanya densitas paru dan atelektasis (*plate like atelectasis*).

Densitas paru yang sesuai dengan infark paru terdapat pada 25-30% kasus dan tampak sebagai kesuraman pada sudut kosto frenik, atau sebagai densitas bulat dengan batas tidak jelas di atas diafragma, disebut *Hampton's hump*. Biasanya gambaran khas untuk infark paru (*Hampton's hump*) yang berbentuk kerucut (*wedge-like density*) dengan basis pada pleura dan puncak menunjuk pada hilus, jarang ditemukan. Gambaran lain yang dapat ditemukan pada emboli paru adalah efusi pleura unilateral atau bilateral, dan menghilang beberapa hari setelah perfusi membaik.Hasil pemeriksaan radiologis berperan penting dalam evaluasi hasil sidikan perfusi/ventilasi paru.

DIAGNOSIS

Diagnosis emboli paru maupun infark paru seharusnya ditegakkan melewati proses diagnosis yang lazim dalam klinis, yaitu berdasarkan anamnesis untuk mendapatkan informasi tentang riwayat penyakit, pemeriksaan fisis untuk mengetahui kelainan klinis yang ada, dan hasil pemeriksaan penunjang untuk memperkuat data yang ada.

Menegakkan diagnosis emboli paru atau pun infark paru secara klinis seperti disebutkan di atas tadi agak sulit. Dengan adanya gejala klinis tertentu misalnya adanya keluhan sesak napas mendadak, nyeri dada (nyeri pleuritik) ataupun hemoptisis, dikemukakan terlebih dahulu kecurigaan adanya emboli paru atau infark paru. Kecurigaan makin besar bila ditemukan juga kelainan EKG, foto dada dan hasil analisis gas darah. Kecurigaan dapat lebih besar lagi jika ditemukan trombus vena perifer atau pada pasien yang dihadapi ditemukan adanya satu atau beberapa faktor risiko klinis timbulnya emboli paru, antara lain trombosis vena dalam (*vena ileo-femoral*), fraktur tulang femur atau koksa, tirah baring lama atau inaktivitas, pembedahan abdomen/pelvis, strok, infark jantung, gagal jantung kongestif, obesitas, dan faktor umur (lebih dari 40 tahun).

Sesudah menaruh kecurigaan bahwa seseorang pasien mungkin menderita emboli paru atau infark paru (tersangka emboli paru), kemudian baru dilengkapi informasi atau data lain untuk memperkuat diagnosisnya. Untuk keperluan mendiagnosis adanya trombosis vena perifer (trombosis vena dalam) diperlukan pemeriksaan penunjang berupa : *Doppler ultra sound blood velocity detector, impedance plethysmography (IPG), isotop 1 ^{125} atau fibrinogen tes.*

Diagnosis definitif emboli paru dapat dilakukan dengan pemeriksaan penunjang :

Sidikan paru perfusi dan ventilasi. Pemeriksaan sidikan paru perfusi menggunakan albumin yang ditanda dengan Te^{99m}. Bahan kontras radioaktif tadi disuntikkan intravena. Beberapa saat kemudian daerah perfusinya dibaca dengan kamera gamma. Efek sidikan paru (*cold nodule*) menunjukkan adanya gangguan perfusi, menentukan kemungkinan letak emboli paru/infark paru. Hasil positif palsu dijumpai pada pneumonia atau karsinoma. Apabila hasil sidikan paru menunjukkan normal (distribusi bahan radioaktif homogen dengan batas tepi tegas serta sesuai topografi jaringan paru), maka telah memastikan bahwa tidak ada emboli paru. Pemeriksaan sidikan perfusi paru mempunyai sensitivitas cukup baik, tetapi spesifisitasnya merupakan problem (kurang baik) karena terdapat nilai positif palsu. Untuk menghilangkan kekurangan tersebut, hasil sidikan perfusi paru sebaiknya dikombinasikan dengan pemeriksaan sidikan ventilasi paru dengan gas Xenon^{133}. Bahan radioaktif gas Xenon diinhalasikan pada pasien yang telah dilakukan sidikan perfusi dan distribusi bahan radioaktif telah dibaca dengan kamera gamma.

Pasien tersangka emboli paru sebaiknya menjalani pemeriksaan sidikan ventilasi/perfusi (*V/Q Scan*), meskipun hanya 50% pasien dengan radiologis normal dan sidikan ventilasi/perfusi abnormal terdapat emboli paru positif pada angiografi. Sidikan ventilasi/perfusi paru juga dapat abnormal pada penyakit paru lainnya. Klasifikasi hasil *V/Q Scan* dapat : normal, probabilitas tinggi dan probabilitas rendah.

Angiografi paru. Angiografi paru merupakan satu-satunya sarana untuk memberikan informasi anatomi pembuluh darah paru paling akurat. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara menyuntikkan bahan kontras radioopak, lebih baik melalui kateter jantung ke dalam arteri pulmonalis. Pemeriksaan ini lebih berisiko dibandingkan prosedur yang lain, tetapi dapat memberikan visualisasi pembuluh darah paru dan data hemodinamik. Gambaran diagnostik emboli paru berupa penghentian mendadak aliran kontras yang menunjukkan *filling defect.* Angiografi tidak perlu dilakukan apabila hasil sidikan perfusi ventilasi paru normal. Angiografi mutlak perlu dilakukan apabila akan dilakukan embolektomi paru, dan sangat dianjurkan jika pasien akan diterapi dengan risiko perdarahan (terapi fibrinolitik atau terapi dengan antikoagulan). Angiografi dapat dilakukan satu minggu sesudah episode akut.

Angiografi paru merupakan tindakan diagnostik invasif, kurang ideal dan mahal. Untuk pengerjaannya perlu mengingat adanya faktor indikasi dan kontraindikasi, sehingga tidak dapat dilakukan sebagai pemeriksaan penyaring untuk setiap pasien.

DIAGNOSIS BANDING

Apabila ada kecurigaan adanya emboli paru atau infark paru pada seorang pasien, sedangkan pemeriksaan definitif untuk memastikan diagnosisnya belum dilakukan, perlu diingat diagnosis banding terhadap kelainan yang dihadapi ini. Pemeriksaan definitif yang dimaksudkan di sini ialah pemeriksaan sidikan perfusi/ventilasi paru dan angiografi pulmonal.

- Diagnosis banding emboli paru masif, disertai adanya nyeri dada mendadak dan hipotensi adalah infark miokard akut, aneurisma aorta disekan, gagal jantung kiri berat dan ruptur esofagus.
- Diagnosis banding emboli paru ukuran sedang, tanpa ada infark paru adalah sindrom hiperventilasi, asma bronkial, alveolitis alergik, dan sebagainya.
- Diagnosis banding emboli paru akut dengan infark paru adalah pneumonia, sumbatan bronkus oleh lendir pekat, karsinoma paru dengan pneumonia pascaobstruksi, empiema dan tuberkulosis paru dengan efusi pleura.

PENGOBATAN TROMBOEMBOLI PARU DAN INFARK PARU

Penyakit emboli paru terutama emboli paru masif dan infark paru merupakan keadaan gawat darurat, sehingga memerlukan tindakan yang cepat, tepat dan seksama. Pengobatan emboli paru maupun infark paru boleh dikatakan mempunyai prinsip-prinsip terapi yang sama, sehingga dalam uraian ini keduanya sudah dicakup.

Karena keadaan gawat darurat tadi dan karena pasien memerlukan tindakan yang cepat, tepat dan seksama tadi, maka sejak awal menghadapi pasien dengan kecurigaan terhadap adanya emboli paru atau infark paru, tindakan yang bersifat preventif ataupun terapeutik sudah dilaksanakan sejak penegakan diagnosis dilakukan. Untuk keperluan ini biasanya dokter yang menangani pasien menggunakan bagan atau algoritma diagnosis atau penatalaksanaan emboli paru tertentu yang dianutnya. Pada uraian ini dilampirkan contoh dua bagan diagnostik dan penatalaksanaan pasien dengan emboli paru (Bagan 1 : untuk pasien emboli paru dengan kondisi hemodinamik stabil, dan bagian 2 : untuk pasien emboli paru dengan kondisi hemodinamik jelas tidak stabil).

Pengobatan yang diberikan kepada pasien emboli paru atau infark paru, terdiri atas : 1). Tindakan untuk memperbaiki keadaan umum pasien; 2). Pengobatan atas dasar indikasi khusus; 3). Pengobatan utama terhadap emboli paru/infark paru; 4). pengobatan lainnya.

Tindakan untuk memperbaiki keadaan umum pasien. Oleh karena kebanyakan pasien emboli paru (khususnya emboli paru masif) merupakan keadaan gawat darurat, tindakan pertama pada pasien ini adalah memperbaiki keadaan umum pasien untuk mempertahankan fungsi-fungsi vital tubuh. Hal-hal yang perlu dilakukan misalnya : a). memberikan oksigen untuk mencegah terjadinya hipoksemia, b). memberikan cairan infus untuk mempertahankan kestabilan keluaran ventrikel kanan dan aliran darah pulmonal, c). intubasi (bila diperlukan).

Pengobatan atas dasar indikasi khusus. Kembali pada persoalan bahwa emboli paru terutama emboli paru masif merupakan keadaan gawat darurat, sedikit atau banyak menimbulkan gangguan terhadap fungsi jantung, maka perlu dilakukan tindakan pengobatan terhadap gangguan pada jantung tadi, yang dengan sendirinya diberikan atas dasar indikasi khusus sesuai dengan masalahnya. Contoh, misalnya ada indikasi untuk pemberian obat vasopressor, obat inotropik, anti aritmia, digitalis dan sebagainya.

Pengobatan utama terhadap emboli paru/infark paru. Pengobatan utama terhadap emboli paru atau infark paru sampai sekarang yang dilakukan ialah : a) pengobatan anti koagulan dengan heparin dan warfarin, dan b) pengobatan trombolitik.

Tujuan pengobatan utama ini ialah a). segera menghambat pertumbuhan tromboemboli, b). melarutkan tromboemboli, dan c). mencegah timbulnya emboli ulang.

Pengobatan antikoagulan. Heparin, sekarang ini merupakan pengobatan standar awal pada pasien dengan tromboemboli vena, mengingat kebaikannya : 1). karena dapat mencapai tujuan pertama (di atas), 2). mempermudah tujuan kedua dengan membuat pelarutan trombus oleh sifat fibrinolitik tetapi tidak dihambat oleh pertumbuhan trombus, 3). heparin membantu mencegah emboli ulang, dan 4). heparin dapat juga menghambat agregasi trombosit dan karena itu dapat menghambat penglepasan tromboksan dan serotonin pada tempat emboli lagi pula efek heparin reversibel.

Pemberian heparin dapat dengan berbagai cara menurut keadaan pasien: 1). drip heparin dengan infus intravena, 2). suntikan intravena intermiten, dan 3). suntikan subkutan. Pemberian drip heparin lewat infus kontinu intravena lebih disukai dibandingkan pemberian intravena intermitten, karena efek samping perdarahan kurang sering. Dosis heparin : bolus 3000-5000 unit intravena diikuti sebanyak 30.000-35.000 unit/hari dalam infus glukosa 5% atau NaCl 0,9% atau disesuaikan, sampai dicapai hasil pengobatan heparin, dengan target pemeriksaan PTT (*partial thromboplastin time*) mencapai 1,5-2 kali nilai normal. Lama pengobatan diberikan 7-10 hari, selanjutnya obat antikoagulan oral. Pada emboli paru yang tidak masif, heparin diberikan 5.000 unit tiap 4 jam, sesudah 48 jam diberikan pula obat antikoagulan oral. Sedangkan pada emboli paru masif, dosis heparin ditingkatkan menjadi 10.000 unit tiap 4 jam.

Pemberian heparin subkutan lebih menguntungkan karena pemberiannya lebih mudah, mobilisasi lebih cepat dan bisa untuk pasien rawat jalan. Dosis mulai dengan suntikan bolus intravena 3.000-5.000 unit bersama suntikan subkutan pertama, kemudian suntikan subkutan diberikan 5.000 unit/4 jam, atau 10.000 unit/8 jam atau 15.000-20.000 unit tiap 12 jam sampai dicapai PTT 1,5 - 2,5 kali nilai normal. Heparin tidak boleh diberikan intramuskular karena dapat menimbulkan hematom pada tempat suntikan.

Keberhasilan pengobatan heparin ini dapat mencapai 92%, dan heparin dapat diberikan pada perempuan hamil karena heparin tidak dapat melewati plasenta.

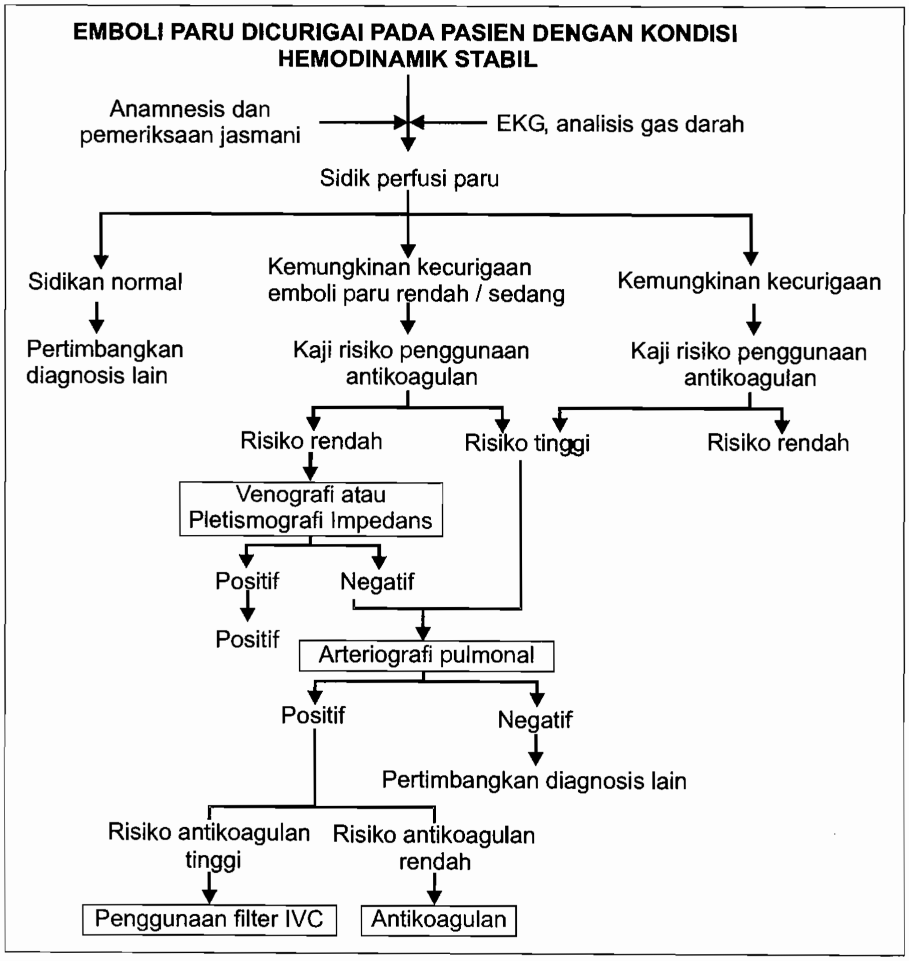
Warfarin, obat ini bekerja dengan menghambat aktivitas vitamin K, yaitu dengan mempengaruhi sintesis prokoagulan primer (faktor II, VII, dan X). Karena awal kerjanya lambat maka pemberian warfarin dilakukan sesudah pemberian heparin. Warfarin diberikan pada pasien dengan trombosis vena atau emboli paru berulang dan pada pasien dengan faktor risiko menetap. Dosis yang biasa diberikan ialah 10-15 mg/kg BB, dengan target sampai terjadi pemanjangan (lebih dari 15-25%) dari nilal normal waktu protombin yang maksimum. Pemberian warfarin adalah secara oral. Lama pemberian biasanya sekitar 3 bulan (12 minggu) terus menerus. Warfarin diberikan terus pada pasien dengan defisiensi antitrombin III, defisiensi protein C atau S, pasien dengan antikoagulan lupus atau antibodi antikardiolipin.

Pengobatan trombolitik. Cara ini merupakan pengobatan definitif, karena bertujuan untuk menghilangkan sumbatan mekanik karena tromboemboli. Cara kerja obat ini adalah mengadakan trombolisis. Obat yang tersedia ada dua sediaan yaitu streptokinase dan urokinase. Streptokinase merupakan protein nonenzim, disekresi oleh kuman Streptokokus beta hemolitik grup C. Sedangkan urokinase merupakan protein enzim, dihasilkan oleh parenkim ginjal manusia. Urokinase sekarang dapat diproduksi lewat kultur jaringan ginjal (rekayasa genetik).

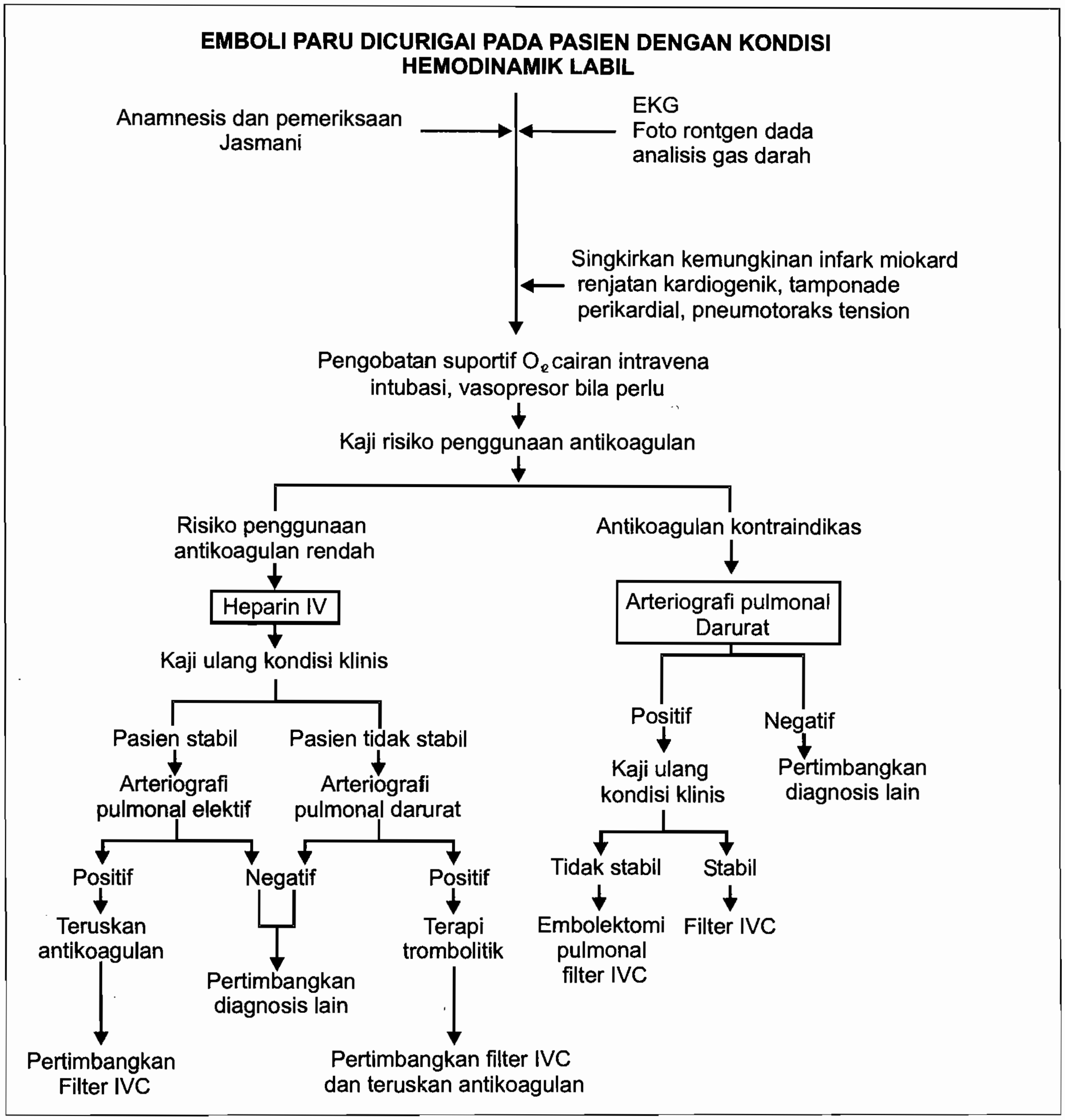
Streptokinase dan Urokinase sebagai obat trombolitik, kerjanya akan memperkuat aktivitas fibrinolisis endogen dengan lebih mengaktifkan plasmin. Plasmin dapat langsung melisiskan dan mempunyai efek sekunder sebagai antikoagulan. Terapi trombolitik selain mempercepat resolusi emboli paru, juga dapat menurunkan tekanan di arteri pulmonalis dan jantung kanan, serta memperbaiki fungsi ventrikel kiri dan kanan pada kasus-kasus yang jelas menderita emboli paru.

Terapi trombolitik sering diindikasikan untuk pasien emboli paru masif akut, trombosis vena dalam, emboli paru dengan gangguan hemodinamik dan terdapat penyakit jantung atau paru tetapi belum mengalami perbaikan dengan terapi heparin. Terapi trombolitik boleh diberikan bila gejala-gejala yang timbul (emboli paru) kurang dari 7 hari. Selama pengobatan trombolitik tidak boleh melakukan suntikan intra arteri, intravena atau intramuskular pada pasien. Demikian juga selama pengobatan trombolitik jangan memberikan obat antikoagulan, anti-platelet bersama.

Dosis awal streptokinase 250.000 unit dalam larutan garam fisiologis atau glukosa 5%, diberikan intravena selama 30 menit. Dosis pemeliharaan streptokinase : 100.000 unit/jam diberikan selama 24-72 jam. Dosis awal urokinase : 4.400 unit/kgBB, dalam larutan garam fisiologis atau glukosa 5%, diberikan intravena selama 15-30 menit. Dosis pemeliharan urokinase 4.400 unit/kg BB/ jam selama 12-24 jam. Perbaikan atau keberhasilan terapi sudah


EMBOLI PARU DICURIGAI PADA PASIEN DENGAN KONDISI HEMODINAMIK STABIL
Anamnesis dan pemeriksaan jasmani
EKG, analisis gas darah
Sidik perfusi paru
Sidikan normal
Kemungkinan kecurigaan emboli paru rendah / sedang
Kemungkinan kecurigaan
Pertimbangkan diagnosis lain
Kaji risiko penggunaan antikoagulan
Kaji risiko penggunaan antikoagulan
Risiko rendah
Risiko tinggi
Risiko rendah
Venografi atau Pletismografi Impedans
Positif
Negatif
Positif
Arteriografi pulmonal
Positif
Negatif
Pertimbangkan diagnosis lain
Risiko antikoagulan tinggi
Risiko antikoagulan rendah
Penggunaan filter IVC
Antikoagulan

Gambar 1. Bagan diagnostik/penatalaksanaan emboli paru, dengan kondisi hemodinamik Stabil


EMBOLI PARU DICURIGAI PADA PASIEN DENGAN KONDISI HEMODINAMIK LABIL
Anamnesis dan pemeriksaan Jasmani
EKG
Foto rontgen dada
analisis gas darah
Singkirkan kemungkinan infark miokard renjatan kardiogenik, tamponade perikardial, pneumotoraks tension
Pengobatan suportif O₂ cairan intravena intubasi, vasopresor bila perlu
Kaji risiko penggunaan antikoagulan
Risiko penggunaan antikoagulan rendah
Antikoagulan kontraindikas
Heparin IV
Arteriografi pulmonal Darurat
Kaji ulang kondisi klinis
Positif
Negatif
Pasien stabil
Pasien tidak stabil
Kaji ulang kondisi klinis
Pertimbangkan diagnosis lain
Arteriografi pulmonal elektif
Arteriografi pulmonal darurat
Positif
Negatif
Positif
Tidak stabil
Stabil
Teruskan antikoagulan
Terapi trombolitik
Embolektomi pulmonal filter IVC
Filter IVC
Pertimbangkan diagnosis lain
Pertimbangkan Filter IVC
Pertimbangkan filter IVC dan teruskan antikoagulan

Gambar 2. Bagan diagnostik penatalaksanaan emboli paru, dengan kondisi hemodinamik labil

terlihat dalam waktu 12 jam untuk urokinase dari 24 jam untuk streptokinase.

Terapi trombolitik tidak boleh dilakukan (kontraindikasi) apabila dalam 10 hari terakhir atau kurang terdapat tindakan/biopsi di daerah yang sulit dievaluasi, tumor intra kranial, *cerebro vascular accident*, hipertensi maligna, dan perdarahan aktif di traktus gastrointestinal. Evaluasi terapi trombolitik dilakukan sebelum, selama dan sesudah terapi, dan parameter yang diukur adalah waktu trombin, PTT, waktu protombin dan FDP (*fibrin degeneration product*).

Komplikasi terapi trombolitik yang sering terjadi adalah perdarahan dengan insidensi 5-7%.

Pengobatan Lainnya. Yang terpenting adalah pengobatan pembedahan. Pengobatan pembedahan pada emboli paru diperuntukkan bagi pasien yang tidak adekuat atau tidak dapat diberikan terapi heparin. Dengan tindakan pembedahan ini dapat dilakukan : 1). *venous interruption*, dan 2). *embolektomi paru.*

Tujuan *venous interruption* adalah mencegah emboli ulang dari trombus vena dalam tungkai bawah. Sekarang yang banyak dikerjakan ialah pemasangan filter di vena kava inferior secara intravena, yang tidak menyumbat aliran vena, dapat mencegah emboli yang lebih besar dari 2 mm dan jarang mengalami trombosis di filter tersebut.

Tindakan embolektomi ini dulu banyak dikerjakan jika terdapat kontraindikasi terhadap pemakaian antikoagulan atau pada pasien emboli paru kronik. Karena risiko kematian cukup besar, maka tindakan embolektomi sekarang ditinggalkan, lebih-lebih karena telah adanya kemajuan terapi trombolitik.

PENCEGAHAN

Pencegahan terhadap timbulnya trombosis vena dalam dan tromboemboli paru dilakukan dengan tindakan-tindakan fisis, suntikan heparin dosis kecil dan obat antiplatelet (antitrombosit) pada pasien-pasien risiko tinggi.

Tindakan-tindakan fisis, misalnya pemasangan *stocking* elastik dan kompresi udara intermiten pada tungkai bawah. Pemasangan *stocking* elastik mungkin efektif untuk mencegah timbulnya trombosis vena dalam. Pemasangan alat kompresi udara intermiten pascaoperasi pada tungkai bawah dianjurkan pada pasien sesudah pembedahan saraf, prostat, atau lutut. Tindakan-tindakan lain untuk mencegah trombosis vena dalam misalnya mobilisasi dini sesudah pembedahan, kaki letaknya ditinggikan pada pasien tirah baring, dan latihan aktif dan pasif menggerakkan kaki pada pasien tirah baring. Suntikan heparin dosis rendah, 5.000 unit subkutan diberikan tiap 8-12 jam, dimulai 2 jam sebelum operasi. Monitoring sama seperti pengobatan heparin.

Pencegahan dengan obat antitrombosit dalam mencegah trombosis vena dalam belum ada bukti keberhasilannya.

PROGNOSIS

Prognosis emboli paru jika terapi yang tepat dapat segera diberikan adalah baik. Emboli paru juga dapat menimbulkan kematian mendadak. Prognosis emboli paru tergantung pada penyakit yang mendasarinya, juga tergantung ketepatan diagnosis dan pengobatan yang diberikan.

Umumnya prognosis emboli paru kurang baik. Pada emboli paru masif prognosisnya lebih buruk lagi, karena 70% dapat mengalami kematian dalam waktu 2 jam sesudah serangan akut. Prognosis juga buruk pada pasien emboli paru kronik dan yang sering mengalami ulangan serangan. Resolusi emboli paru dapat terjadi dengan terapi trombolitik yang progresif. Umumnya resolusi dapat dicapai dalam waktu 30 jam. Resolusi komplet terjadi dalam waktu 7-19 hari, variasinya tergantung pada kapan mulai terapi, adekuat tidaknya terapi dan besar kecilnya emboli paru yang terjadi.

REFERENSI

Brewis RAL. Lecture Note on Respiratory Disease. 2nd ed. Singapore: PG Publishing Pte Ltd; 1983.

Bahar A. Emboli Paru. dalam Buku : Ilmu Penyakit Dalam Jilid II, Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1990.

Crofton J and Douglas A. Respiratory Disease. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Medical Book Center; 1975.

Crowley M. Pulmonary Embolism. *In* Dugdale DC and Eisenberg MS (eds), Medical Diagnosis. Philadelphia, WB Ssunder Company 1992.

Des Jardin T. and Burton GG. Clinical Manifestations & Assesment of Respiratory Disease. St. Louis, Mosby;Year Book Inc., 1995.

Fishman AP. Pulmonary Embolic Disease. *In* Fishman AP at al.(eds), Fishman's Manual of Pulmonary Disease and Disorders. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2002.

Goldman MJ. Principles of Clinical Electrocardiography. 8th ed. Japan : Maruzen Asian Edition, Lange Medical Publication Manuen Company Ltd: 1973.

Karlisky JB, Lau J and. Goldstein RH. Decision Making In Pulmonary Disease. Philadelphia : BC Decker; 1991.

Major RH and Delp MH. Physical Diagnosis. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1962.

Moser KM. Pulmonary Thromboembolism. *In*. Braunwald E, et al. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York : McGraw-Hill Book Company; 2005.

Neff TA. Pulmonary Thromboembolism. *In* : Mitchell RS. Ed. Synopsis of Clinical Pulmonary Disease. Saint Louis CV Mosby; 1979.

Staufer JL. Pulmonary Disease. *In* : Schroeder et al. (eds). Current Medical Diagnostic & Treatment 1989. London : Prentice-Hall International Inc; 1989. 131--1991.

Wilson III JE. Pulmonary Embolism. *In* Wyngaarden JB and Smith LH (eds). Cecil Textbook of Medicine vol.1, 16th ed. Tokyo: WB Saunders; 1982.

217

SLEEP APNEA (GANGGUAN BERNAPAS SAAT TIDUR)

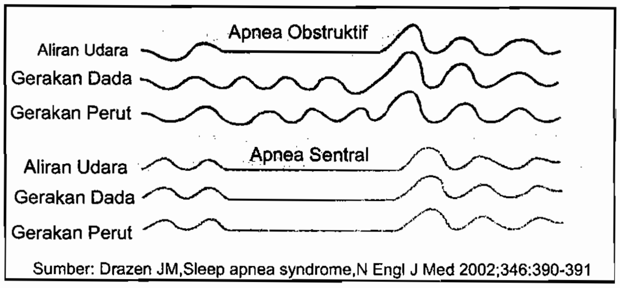
Sumardi, Barmawi Hisjam, Bambang Sigit Riyanto, Eko Budiono

Tidur dan bernapas merupakan bagian proses fisiologis yang mendasar dalam kehidupan manusia sehari-hari. Bila proses bernapas berhenti sementara dalam beberapa menit, kehidupan manusia juga berhenti. Tidur merupakan bagian lain dari proses fisiologis tersebut, bila terjadi gangguan pada proses tidur akan berakibat gangguan pada kualitas hidup.

DEFINISI

Sleep apnea adalah timbulnya episode abnormal pada frekuensi napas yang berhubungan dengan penyempitan saluran napas atas pada keadaan tidur, dapat berupa henti napas (apnea) atau menurunnya ventilasi (hypopnea).
Ada tiga tipe apnea/hipopnea yaitu:

1. **Tipe obstruktif (*Obstructive Sleep Apnea/*OSA).** Tipe ini paling sering terjadi. Keadaan ini terjadi bila ventilasi menurun atau tidak ada ventilasi yang disebabkan oklusi parsial atau oklusi total pada saluran napas atas selama paling tidak 10 detik tiap episode yang terjadi. Episode henti napas (apnea) sering berlangsung antara 10 detik sampai 60 detik.
2. **Tipe sentral (*Central Sleep Apnea/*CSA).** Tipe ini lebih jarang terjadi. Ciri khas dari tipe ini adalah menurunnya frekuensi napas atau henti napas akibat menurunnya ventilasi atau tak ada ventilasi selama paling tidak 10 detik atau lebih. Keadaan ini abnormal bila terjadi lebih dari 5 kali perjam. Penyebab utamanya adalah kelainan pada sistem saraf pusat yang mengatur sistem kardiorespirasi. Pada keadaan ini, sistem saraf pusat gagal mengirim impuls saraf pada saraf otot diafragma dan otot-otot pernapasan di dada.
3. Tipe campuran (*Mixed Sleep Apnea/*MSA). Kejadian MSA ini dimulai dengan CSA kemudian diikuti OSA. (Gambar 1).



Sumber: Drazen JM,Sleep apnea syndrome,N Engl J Med 2002;346:390-391

Gambar 1. Polisomnogram OSA dan CSA, diikuti arousal pada keadaan tidur tipe apnea obstruktif (*obstructive sleep apnea/* OSA)

EPIDEMIOLOGI

Pada bangsa kaukasia, pria usia pertengahan prevalensi sebesar 4% dan perempuan 2%. Bangsa cina di Hongkong pria usia pertengahan sebesar 4% dan perempuan 2%. Populasi di atas usia 65 tahun prevalensinya lebih dari 10%.

PATOFISIOLOGI

OSA merupakan hasil dari proses dinamik penyempitan atau lumpuhnya (*collaps*) saluran napas atas selama tidur. Tempat paling sering terjadi obstruksi pada populasi dewasa adalah di belakang ovula dan velofaring (*palatum molle*), kemudian pada oropharynx, atau kombinasi keduanya. Patensi saluran napas atas sebagian besar diatur oleh otot-otot faring, yang diklasifikasikan menjadi 2 bagian: 1.

Otot fase inspirasi, misalnya *musculus genioglossus* yang mengatur kontraksi regular dengan menyesuaikan pada gerakan pernapasan. Fungsinya seperti diafragma. Tonus otot pada kelompok ini diatur selama periode tidur; 2. Otot yang tonus ritmiknya konstan, misalnya *musculus palatinus tensi*. Tonus otot ini konstan, yang dapat hilang atau menurun tonusnya pada keadaan tidur.

Tahanan pada saluran napas atas meningkat bermakna selama tidur, dan dapat lebih meningkat bila ada faktor predisposisi yang mendukung terjadinya penutupan saluran napas, atau terjadi peningkatan beban pada otot-otot dilator faringeal. Lumpuhnya (*collaps*) saluran napas atas terjadi bila tekanan negatif yang dibuat oleh otot-otot pernapasan lebih besar dari kemampuan otot-otot yang berfungsi melebarkan saluran napas atas.

Periode apnea (tak bernapas), biasanya diakhiri dengan bentuk arousal dari tidur, di mana otot-otot yang berperan pada dilatasi saluran napas atas mulai bekerja normal dan aliran udara pernapasan kembali normal. Proses arousal selama periode tidur berakibat proses tidur mengalami fragmentasi, kadang pasien bisa terbangun mendadak. Saturasi oksigen dapat menurun lebih dari 3%, akibat obstruksi saluran napas lebih dari 80%. Pada hipopnea, obstruksi jalan napas berkisar antara 30% sampai 50% dengan penurunan saturasi oksigen lebih dari 3%. Kebanyakan pasien mengalami keadaan henti napas (apnea) antara 20 sampai 30 kejadian perjam dan bisa lebih dari 200 kali permalam. Keadaan ini menjadi penyebab utama hipersomnolen pada pasiennya. Faktor risiko OSA, antara lain: obesitas, pria, usia lanjut, pemakaian obat depresan saraf pusat seperti alkohol dan sedatif, saluran napas atas yang sempit; seperti mikrognathia dan retrognathia, hipotiroidisme atau akromegali, serta genetik dan familial.

GAMBARAN KLINIS

Kebanyakan pasien dikirim ke klinik oleh karena mendengkur keras, gangguan tidur (*sleep choking*), dilaporkan keluarganya ada henti napas (apnea) saat tidur, dan gerakan-gerakan abnormal saat tidur, nokturia. Keluhan yang sering terjadi antara lain rasa kantuk terus menerus pada siang hari (hipersomnolen), gangguan konsentrasi, sakit kepala pagi hari, gangguan intelektual, gangguan personalitas dan pergaulan, depresi dan penurunan libido.

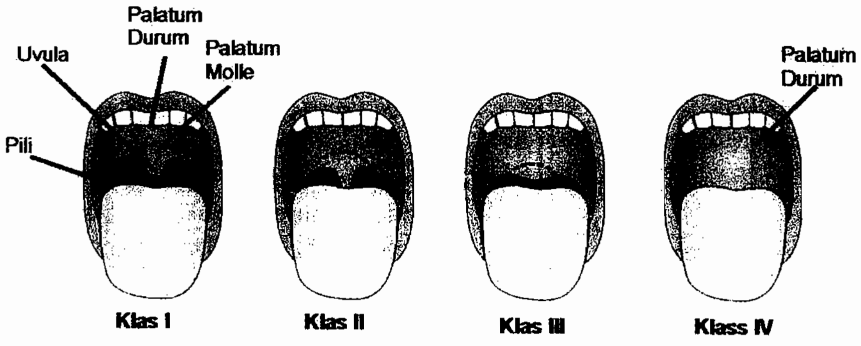
Diagnostik

Skala tidur dari Epworth sering digunakan untuk mengetahui kuantitas dari derajat gangguan tidur pada seorang pasien *sleep apnea*. Pemeriksaan fisik yang penting adalah menentukan Indeks Massa Tubuh (IMT). Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *sleep apnea*. Obesitas sentral perlu diukur, karena dengan IMT normal, obesitas sentral juga salah satu dari faktor risiko *sleep apnea*.

Morfologi saluran napas atas dan bentuk anatomis kraniofasial perlu diperiksa untuk ditentukan kemungkinannya menjadi faktor risiko *sleep apnea*. Leher yang pendek, mikrognatia, retrognatia, ukuran skor Mallampati sangat berhubungan dengan OSA (Gambar 2).

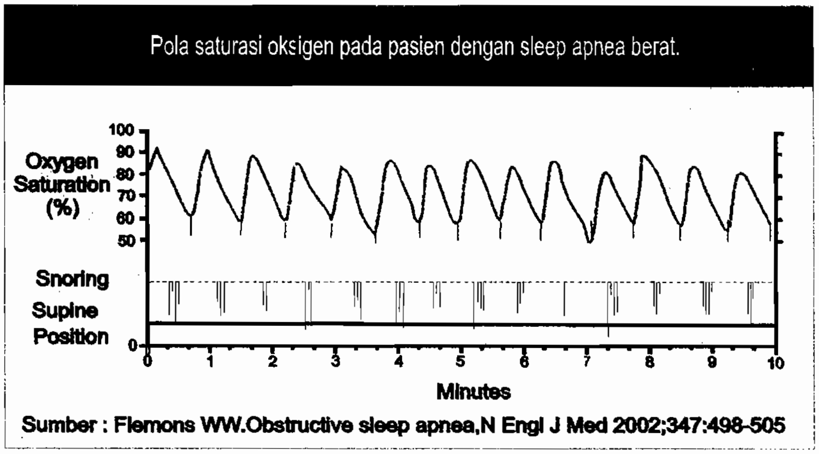
Pengukuran saturasi oksigen selama tidur malam dengan oksimetri, dapat digunakan untuk menguji apakah terjadi *sleep apnea* pada seorang pasien dengan gangguan tidur. Walaupun demikian, sepertiga pasien OSA tidak terjadi penurunan saturasi oksigen (Gambar 3).

Diagnostik baku untuk menentukan OSA adalah dengan Polisomnografi nokturnal yang dilakukan di klinik sleep apnea. Alat ini menggunakan kombinasi dari elektroensefalografi untuk mencatat gelombang



Sumber: Mallampati SR. Clinical signs to predict difficult trecheal intubation. Can Anaesth Soc J 1983;30(3 Pt 1):316-317

Gambar 2. Klasifikasi mallampati tentang kelainan orofaring



Sumber : Flemons WW.Obstructive sleep apnea.N Engl J Med 2002;347:498-505

Gambar 3. Pola saturasi oksigen pada *seep apnea* berat

listrik saraf pusat, elektro-okulografi untuk mencatat gerakan mata, oksimetri untuk mencatat saturasi oksigen, monitor holter untuk mencatat rekaman jantung, dan elektromiografi untuk mencatat gerakan otot pernapasan selama keadaan tidur malam, dan monitor posisi tidur. Parameter yang dihasilkan adalah hasil dari penghitungan terjadinya periode apnea dan hipopnea disebut Indeks Apnea Hipopnea (AHI). Indeks normalnya adalah kurang dari 5 kejadian per jam. Dinyatakan OSA bila AHI lebih dari 5 kali per jam. Polisomnografi dengan peralatan monitor yang lebih sederhana dapat dilakukan di rumah. Alat ini digunakan selama 4 jam tidur malam. Penilaian polisomnogram meliputi berhentinya aliran udara minimal 10 detik dengan gerakan napas masih berjalan (OSA), berhentinya aliran udara dengan diikuti juga berhentinya gerakan napas (CSA), dan campuran keduanya.

Tabel 1. Penilaian Polisomnogram

Derajat Osa	Indeks Gangguan Respirasi (Igr)	Saturasi O_2 (%)
Ringan	5-15	>85
Sedang	16-30	65-84
Berat	>30	<65

IGR = rerata jumlah apnea dan hypopnea perjam selama tidur (Menurut *American Academy of Sleep Medicine, 1999*)

MANAJEMEN OSA

Manajemen ditujukan terutama pada risiko terjadinya gangguan kardiovaskular dan kondisi hipersomnolen pada pasien OSA. Hipersomnolen pada siang hari dapat menyebabkan pasien OSA kehilangan kewaspadaan, yang dapat berakibat gangguan sosial, kecelakaan kerja dan kecelakaan lalu lintas. Penyakit kardiovaskuar yang berhubungan dengan kejadian OSA adalah hipertensi, strok, penyakit jantung iskemia, hipertensi pulmonal. Menurut penelitian dari *Sleep Hearth Health Study*, Sindrom metabolik seperti dislipidemia, resistensi insulin, obesitas sentral, intoleransi glukosa dapat merupakan kejadian yang mempengaruhi OSA.

Pengobatan Konservatif

Manajemen konservatif termasuk perubahan posisi tidur miring ke samping kanan atau kiri, tergantung pada perbaikan IGR. Mengurangi berat badan, menghindari minuman mengandung alkohol dan mengurangi konsumsi obat-obat sedatif termasuk juga pada manajemen konservatif. Penurunan berat badan sebesar 10% akan mengurangi IGR sebesar 26%.

Pengobatan dengan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP)

Penggunaan CPAP berguna untuk mempertahankan patensi saluran napas atas selama keadaan tidur. Tekanan oksigen disalurkan melalui masker hidung (nasal mask). Masker dihubungkan dengan tekanan oksigen yang dipompakan secara berkala, sesuai dengan frekuensi pernapasan dengan prinsip pneumatik. CPAP diindikasikan terutama pada pasien dengan IGR lebih dari 30 kejadian perjam. Pasien dengan IGR antara 5 sampai dengan 30 kejadian perjam, yang disertai tanda dan gejala hipersomnolen siang hari, gangguan konsentrasi dan adanya penyakit serebrovaskular (hipertensi, strok, penyakit jantung koroner), memerlukan terapi CPAP.

Manajemen dengan Alat Penopang Mulut (*oral appliance*)

American Academy of Sleep Medicine, merekomendasikan alat ini untuk OSA derajat ringan sampai sedang, apabila pasien tidak dapat menggunakan CPAP. Prinsip alat ini adalah untuk tetap menjaga patensi saluran napas atas. Penggunaan alat penopang mulut ini tidak menjamin keberhasilan terapi OSA secara bermakna.

Manajemen Secara Pembedahan

Tindakan bedah yang dilakukan untuk terapi OSA adalah uvulopalatofaringoplasti, ovulopalatoplasti dengan sinar laser, tonsilektomi, ablasi atau reseksi parsial lidah, rekonstruksi rahang atas atau bawah, sampai dengan tindakan trakeostomi. Hasil maksimal dengan tindakan bedah ini adalah 40%, untuk mengatasi OSA.

Central Sleep Apnea (CSA)

CSA lebih jarang didapatkan dibanding OSA. Apnea yang terjadi sebagai akibat hilangnya rangsangan impuls saraf dari sistem pusat pernapasan pada otot pernapasan. Untuk membedakan dari OSA diperlukan pemeriksaan polisomnogram.

Penyebab CSA. 1). Neurologik: gangguan pada kemoreseptor CO di medula oblongata, kerusakan medula oblongata karena infeksi ensefalitis, disfungsi saraf otonom (Sindrom Shy-Drager), distrofi muskular otot dada (*Duchene muscular dystrophy*), 2). Pernapasan Cheyne-Stoke: gagal jantung kongestif, lesi bilateral saraf pusat, ketinggian ekstrim (lebih dari 3000 m dari permukaan laut), 3). Sindrom CSA idiopatik: CSA hiperkapnea (gagal napas), CSA non hiperkapnea (hipersomnolen)

Manajemen CSA. Manajemen lebih ditujukan pada penyebab utama dari CSA. Prinsipnya adalah merangsang terjadinya impuls pernapasan, memberikan ventilasi yang adekuat, dan tidak menggunakan obat sedatif. Pengobatan CSA ini dapat dimulai dengan oksigen nasal sampai dengan *intermitten positive pressure ventilation* (IPPV). CPAP dapat digunakan pada pengobatan CSA idiopatik.

Mixed Sleep Apnea (MSA)

Pada MSA perlu ditentukan apakah dominan OSA atau CSA. Apabila dominan OSA, dapat dicoba pengobatan dengan CPAP.

KESIMPULAN

Meningkatnya risiko penyakit serebrovaskular akibat dari *Sleep Apnea*, memerlukan deteksi dini kejadian dari penyakit *Sleep Apnea*. Polisomnogram merupakan alat untuk diagnostik baku untuk menentukan kejadian *Sleep Apnea*. Pengobatan ditentukan oleh jenis dari *Sleep Apnea*. Manajemen tipe OSA menggunakan CPAP, sedangkan CSA memerlukan diagnosis yang tepat untuk menentukan etiologinya.

REFERENSI

American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep.1999; 22:667-89.

Alcanatis M, Tourkohorili G, Kakouros, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airway pressure on pulmonary haemody-namics. Respiration.2001;68:566-72.

Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prosise G, Ligh RW. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Ctir Care Med.1995;151:450-4.

Bennett LS, Davies RJ, Stradling JR. Oral appli-ances for the management of snoring and obstructive sleep apnea. Thorax.1998;53(Suppl 2): S58-S64.

Chervin RD, Aldrich MS. The epworth sleepinessness scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. Neurology.1999;52:125-31.

Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnea is independently associ-ated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur heart J.2004;25:735-41.

Clinical Respiratory, Medicine. 2nd ed. Hong Kong: Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Medicine, The University of Hong Kong; 2000.

Douglas NJ. Clinicians' guide to sleep medicine. London: Arnold; 2002.

Fernandez JE, Esparcia NM, Garcia DFJ, et al. Clinical and functional analysis of long-term results of uvulopalatopharyngoplasty. Acta Otorrinolaringol Esp.2002;53:269-80.

Franklin KA, Eriksson P, Sahein C, Lundgren R. Reversal of central sleep apnea with oxygen. Chest.1997;111:163-9.

Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope.1999;109:1901-7.

Hanly PJ. Mechanisms and management of central sleep apnea. Lung.1992;170:1-17.

Hudgel DW. Treatment of obstructive sleep apnea: a review. Chest.1996;109:1346-58.

Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al. Associ-ation of sleep apnea with myocardial infarction in men. Lancet 1990;336:261-4.

Ip MSM,Lam B, Lauder IJ. Community of sleep disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hongkong. Chest. 2001;119:62-9.

Ip MSM,Lam B. Community of sleep disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hongkong: prevalence and gender differences. Chest. 2004;125:127-34

Ip MSM, Lam KSL, Ho CM, Tsnag KWT, Lam WK. Serum leptin and vascular risk factors in obstruc-tive sleep apnea. Chest.2000;118:580-6.

Jennum P, Sjoi A. Epidemiology of snoring and OSA in a Danish population, age 30-60. J Sleep Res. 1992;1: 240-4

Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis.1993;147:1162-8.

Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M. High Mallampati score and nasal obstruction are associ-ated risk factors for obstructive sleep apnea. Eur Respir J. 2003;21:248-52.

Leung RST, Bradley TD. Sleep apnea and cardio-vascular disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:2147-65.

Lam B, Ip MSM. Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. Clin Pulm Med 2002;9: 171-6.

Loube DI, Gay PC, Strohl KP, et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. Chest.1999;115:863-6.

Naegele B, Thouvard V, Pepin JL. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome.

Sleep.1995;18:43-52.

Newman AB, Nieto FJ. Relation of sleep-disor-dered breathing to cardiovascular disease risk factors: the sleep heart health study. Am JEpidemiol. 2001;154:50-9.

Namyslowski G, Scierski W. Laser assisted uvu-lopalatoplasty (LAUP) in the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome. Otolaryngol Pol. 2001;55:363-8.

Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, and hypertension in a large community-based study. JAMA 2000; 283:1829-36.

Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients : anthropometric, nocturnal polysomno-graphic, and multiple sleep latency test data. Chest. 1997;112:629-39.

Ostlund RE, Yang JW, Klein S, et al. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:3909-13.

Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skareud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA.2000;284:3015-21.

Parsons PE, Heffner JE. Pulmonary/respiratory therapy secrets. 2nd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002.

Palomaki H. Snoring and the risk factor of brain infarction. Stroke.1991;22:1021-5.

Redline S, Adams N, Strauss ME, et al. Improve-ment of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. Am J Respirrd for diagnosing OSA. Split-ni ith limited laboratory resources.Crit Care Med 1998;157:858-65.

Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstruc-tive sleep apnea syndrome: a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. J Oral Maxillofac Surg. 1993;51:742-7.

Shimidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand l, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appli-ances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. Sleep. 1995;18:511-3.

Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympa-thetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin 'Invest.1995;96:1897-904.

Taasan VC, block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desatu-ration in asymptomatic men. Am J Med.1981; 71:240-5.

Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. Sleep. 1993;16:539-44.

Wiltshire N, Kendrick AH, Catterall JR. Home oximetry studies for diagnosis of sleep apnea/hypopnea syndrome: limitation of memory storage capabilities. Chest. 2001;120:384-9.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber, Badr S. The occurrence sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med.1993;328:12305-.

218

PNEUMONITIS DAN PENYAKIT PARU LINGKUNGAN

Pasiyan Rahmatullah

DEFINISI

Istilah pneumonitis perlu dibedakan pengertiannya dengan pneumonia. Pneumonia adalah proses radang pada parenkim paru, bagian distal bronkiolus terminalis, mencakup bronkiolus respiratorius, alveolus dan interstitium, serta menimbulkan konsolidasi dan gangguan pertukaran gas setempat. Pada pemeriksaan histologis menunjukkan gambaran pneumonitis atau reaksi inflamasi berupa alveolitis dan pengumpulan eksudat oleh berbagai macam penyebab (mikroorganisme dan non-mikroorganisme) dan berlangsung dalam jangka waktu bervariasi. Istilah pneumonia lazim dipakai apabila proses radang tadi disebabkan oleh infeksi akut (penyebabnya mikroorganisme), sedangkan pneumonitis dipakai apabila proses radang disebabkan oleh non-mikroorganisme (proses noninfeksi) meskipun tidak selalu demikian. Pada proses infeksi akut, bila infeksinya teratasi akan terjadi resolusi dan struktur paru normal kembali. Pada pneumonia nekrotikans (disebabkan oleh Stafilokokus atau kuman gram negatif) agak lain, sesudah resolusi meninggalkan sisa jaringan parut atau fibrosis. Pneumonitis bisa berlangsung akut maupun kronis, umumnya berlangsung kronis dan bila pengobatannya tidak tuntas dapat timbul fibrosis interstitial.

Penyakit paru lingkungan adalah berbagai jenis penyakit paru yang terjadi akibat individu-individu yang hidup di area lingkungan tertentu menghirup udara ambien yang telah tercemari oleh bahan-bahan yang berbahaya bagi kesehatan (beberapa macam gas, partikel, bahan-bahan toksis, berbagai macam debu dan sebagainya). Lingkungan tertentu tadi termasuk tempat kerja bagi para pekerja suatu pabrik dimana pabrik tersebut mengeluarkan bahan-bahan yang mencemari lingkungan kerja. Penyakit paru tertentu dan mempunyai ciri dimana penyakit tersebut mengalami eksaserbasi atau memberat saat individu berada di tempat kerja dan berkurang atau hilang saat meninggalkan tempat kerja disebut penyakit paru kerja. Contoh, serangan asma bronkial selalu timbul saat individu berada di tempat kerja dan hilang (berkurang) setelah meninggalkan tempat tersebut, disebut asma kerja (*occupational asthma*). Ada yang mengusulkan nama Penyakit Paru Lingkungan Kerja (PPLK) atau Penyakit Paru Kerja Lingkungan (PPKL), yaitu penyakit paru yang disebabkan atau menjadi memberat apabila individu mendapat paparan udara yang tercemar di tempat kerja atau lingkungan.

Ada berbagai cara untuk mengklasifikasikan penyakit paru ligkungan, misalnya pembagian menurut tipe paparan bahan-bahan yang mencemari udara lingkungan : 1). debu mineral (asbes, silika, batu bara), 2). debu metal (berilium, nikel, kobalt, aluminium), 3). gas inorganik (karbon monoksida, klorin, nitrogen oksida), dan 4). faktor-faktor biologis/organik (serpih binatang, kuman, jamur dan sebagainya). Klasifikasi menurut tipe paparan bahan pencemar menggambarkan bahan penyebab (*causative agents*) penyakit paru lingkungan yang dihadapi. Bagi klinisi yang penting adalah klasifikasi penyakit paru lingkungan berdasarkan manifestasi klinik penyakit serta menentukan faktor penyebabnya. Klasifikasi klinik penyakit paru lingkungan dapat dilihat pada tabel 1.

RIWAYAT DAN KELAINAN FISIK

Individu yang bisa terkena atau menderita penyakit paru lingkungan adalah semua individu yang tinggal di sekitar pabrik atau sebagai pekerja pabrik menghirup udara yang

Tabel 1. Klasifikasi Klinik Penyakit Paru Lingkungan

Jenis Penyakit Paru	Agent Penyebab yang Tepat
Iritasi saluran napas atas	• gas iritan, pelarut (*soivent*)
Gangguan saluran napas :	
• Asma kerja	
• Sensitisasi :	
• Berat molekul rendah	• diisosianat, anhidrid, debu kayu
• Berat molekul tinggi	• alergen asal binatang, lateks
• Oleh iritan	• gas – gas iritan
• Byssinosis	• debu kapas
• Efek debu padi	• debu padi, gandum
Jejas inhalasi akut :	
• Pneumonitis toksik	• gas – gas iritan, debu logam
• Demam uap logam	• metal oksida (Zn, Co)
• Demam uap polimer	• plastik
• Inhalasi asap	• produk pembakaran
Pneumonitis hipersensitif	• bakteri, jamur, protein hewan
Infeksi paru	• tuberkulosis, virus, bakteri
Pneumoconiosis	• asbes, silika, batu bara, kobalt.
Keganasan :	
• Kanker sinonasal	• debu kayu
• Kanker paru	• asbestos, radon
• Mesotelioma	• asbestos

sudah tercemari oleh berbagai polutan yang dikeluarkan oleh pabrik tersebut selama aktivitas produksi. Respons paru terhadap pencemaran udara napas tadi bervariasi karena ada berbagai faktor (risiko) ikut berpengaruh. Demikian pula perjalanan penyakit maupun kelainan fisik yang terjadi juga bervariasi tergantung beberapa faktor. Seperti diketahui bahwa ada beberapa faktor determinan etiologi dari penyakit paru lingkungan : 1). Jenis polutan (gas, asap, debu inorganik dan organik, bahan toksis dan sebagainya), 2). Intensitas dan lamanya paparan dan 3). Konsentrasi bahan polutan di udara lingkungan/ tempat kerja. Pada pneumokoniosis sebagai determinan etiologinya ialah : 1).ukuran partikel debu, yaitu hanya partikel debu yang mempunyai ukuran 0,3 sampai 0,5 µm yang bisa mencapai alveoli, 2). struktur kimiawi debu, 3). Konsentrasinya di udara lingkungan, 4). Lamanya paparan dan 5).Suseptibilitas individu terhadap debu inorganik tertentu yang menjadi penyebab.

Umumnya penyakit paru lingkungan berlangsung kronis menetap kadang-kadang sulit diketahui kapan mulainya, terpapar oleh polutan jenis apa atau saat pekerja bekerja di bagian mana dari tempat kerjanya mendapatkan paparan. Lebih-lebih kalau pekerja juga seorang perokok. Pasien umumnya mengeluh sesak napas, batuk-batuk, mengi, batuk mengeluarkan dahak. Pasien penyakit paru kerja umumnya mengeluh penyakit paru (asma) timbul atau makin berat apabila ia berada di tempat kerja dan mengurang lagi apabila keluar dari tempat tersebut. Karena polutan berefek tidak hanya pada paru tetapi juga pada organ di luar paru, maka pasien juga bisa mengeluh akibat proses-proses di luar paru yang mungkin timbul.

Kelainan fisis paru yang dijumpai pada pemeriksaan fisis pasien adalah bervariasi, mengingat perubahan fisis individu terpapar debu inorganik dapat bervariasi. Hal ini jelas karena debu inorganik yang dikeluarkan oleh suatu pabrik suatu saat dapat bermacam-macam komposisinya, dan suatu jenis polutan juga dapat direspons oleh jaringan paru juga dapat bermacam-macam kelainannya. Kelainan fisis yang ditemukan pada pasien penyakit paru lingkungan yang sering dijumpai misalnya :

- Suara mengi, ekspirasi diperpanjang, ronki kering menggambarkan adanya obstruksi saluran napas (misalnya pada PPOK, asma).
- Ronki basah, batuk dan demam, menggambarkan adanya infiltrat (pneumonia/ pneumonitis).
- Keredupan sebagian toraks, retraksi interkosta, suara napas mengurang, mungkin terdapat fibrosis paru.

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Pendekatan diagnosis pada pasien dengan penyakit paru lingkungan maupun penyakit paru kerja memerlukan aktivitas proses diagnosis yang lazim, yaitu meliputi anamnesis secara sistematik, lengkap dan terarah, pemeriksaan fisis dan beberapa pemeriksaan penunjang yang diperlukan.

Anamnesis

Dalam penegakan diagnosis penyakit paru lingkungan atau penyakit paru kerja, maka anamnesis tentang riwayat pekerjaan atau lingkungan merupakan suatu alat yang amat berguna dalam menentukan apakah suatu problem respirasi ada hubungannya dengan suatu paparan debu tertentu. Pertanyaan pada anamnesis harus sistematis, lengkap (detil), kronologis.

Anamnesis meliputi pertanyaan tentang :

- Riwayat penyakit paru dan kesehatan umum
  - Adanya keluhan : sesak napas, batuk-batuk, batuk berdahak, napas berbunyi (mengi), kesulitan napas.
  - Adanya riwayat merokok, jenis rokok, jumlah rokok yang dikonsumsi rerata tiap hari.
  - Problem pernapasan sebelumnya, obat-obatan yang dikonsumsi.
  - Bagi pekerja apakah ada hari-hari tidak dapat masuk kerja dan apa alasannya.
  - Kapan keluhan-keluhan di atas mulai dan apakah ada hubungan dengan pekerjaan.
- Riwayat penyakit dahulu
  - Apakah sebelumnya menderita : asma, atopi, penyakit kardiorespirasi.

  - Paparan bahan-bahan yang pernah diterimanya : kebisingan, getaran, radiasi, zat-zat kimiawi, asbes dan sebagainya.
- Riwayat pekerjaan
  - Daftar pekerjaan yang pernah dialami sejak awal (kronologis).
  - Aktivitas kerja dan material yang digunakan tiap posisi (bagian tugas).
  - Lama dan intensitas paparan bahan pada tiap posisi kerja.
  - Alat proteksi kerja yang digunakan (respirator, sarung tangan, baju pelindung kerja dan sebagainya).
  - Kecukupan ventilasi ruang kerja.
  - Selain seorang pekerja apakah pekerja-pekerja lain juga terkena paparan dan berefek pada kesehatannya.
  - Tugas tambahan lain yang dialami.
  - Paparan lain (yang dialami) di luar tempat kerja
  - Penyakit-penyakit yang pernah diderita (kronologis) yang ada hubungannya dengan paparan bahan di tempat kerja atau lingkungan.

Pemeriksaan Fisis

Periksalah seluruh tubuh, termasuk : a). Paru :suara mengi, ekspirasi diperpanjang, ronki kering, ronki basah dan ada daerah dada yang retraksi (saat inspirasi), b). Jantung :*coronary artery disease*, gagal jantung kongestif, c). Lainnya : obesitas, keadaan neuromuskuloskeletal, jari tabuh.

Pemeriksaan Penunjang

Foto toraks. Merupakan tes diagnostik yang amat penting terutama untuk pneumokoniosis. Dalam beberapa keadaan diagnosis penyakit paru sudah dapat ditegakkan dengan foto toraks dan riwayat paparan yang tepat (silikosis, coal workers' pneumonkoniosis ataupun asbestosis dengan kelainan pleural), meskipun ada penumonkoniosis simtomatis tetapi foto toraks normal.

Computed Tomography* (CT) *Scanning. Penggunaan tes diagnostik ini sekarang meningakt utamanya untuk deteksi asbestosis. Hal ini karena hasil deteksi adanya asbestosis dengna foto toraks konvensional kurang sensitif, kesalahan sekitar 10-15%. Lebih tepat lagi hasilnya apabila menggunakan *High-resolution computed tomographic* (HRCT) *Scanning*, dapat lebih baik dalam mengevaluasi kelainan pada pleura maupun parenkim paru.

Tes fungsi paru. Tes fungsi paru saat istirahat (spirometri, volume paru, kapasitas difusi), merupakan tes diagnostik yang penting untuk menentukan status fungsi paru pasien dengan penyakit paru kerja, terlebih pada proses interstitial. Meskipun hasil tes fungsi paru tidak spesifik untuk beberapa penyakit paru kerja, tetapi amat penting untuk : evaluasi sesak napas, membedakan adanya kelainan paru tipe restriktif atau obstruktif dan mengetahui tingkat gangguan fungsi paru. Selain itu tes fungsi paru dapat dipakai untuk diagnosis adanya kelainan obstruksi saluran napas (adanya hiperreaktif bronkus dengan tes bronkodilator atau tes provokasi memakai paparan bahan-bahan yang diambil dari tempat kerja atau lingkungannya). Tes provokasi untuk menentukan diagnosis asma kerja mengunakan paparan bahan yang dicurigai sebagai pemicu serangan merupakan baku emas diagnosis asma kerja. Uji latih jantung paru dapat dilakukan untuk menilai gangguan fungsi dan progresivitas penyakit pada pasien dengan penyakit paru kerja tertentu. Selain itu juga dapat dipakai untuk menentukan penyebab sesak napas, apakah dari paru, jantung atau penyebab lainnya.

Bronkoskopi. Yang dilakukan adalah bronkoskopi dengan transbronkial biopsi atau lavase bronkoalveolar dapat membantu dalam diagnosis penyakit paru kerja. Biopsi transbronkial untuk mengambil spesimen untuk diagnosis pneumonitis atau fibrosis interstitial, proses granulomatosa interstitial (sarkoidosis, beriliosis, pneumonitis hipersensitif, proses keganasan dan sebagainya). Bahan dari lavase bronko-alveolar dapat dipakai untuk mendeteksi (jenis) partikel debu penyebab penyakit paru kerja.

Tes khusus. Tes serologis ataupun tes kulit sering diperlukan pada diagnosis pneumonitis hipersensitif dan berylliosis kronis, meskipun pneumonitis hipersensitif hipersensitif dan berylliosis bukan penyakit atopi.

PAPARAN DEBU INORGANIK

Penyakit paru lingkungan yang disebabknn oleh inhalasi kronis debu inorganik ataupun bahan-bahan partikel yang berasal dari udara lingkungan atau tempat kerja disebut pneumokoniasis. Yang menimbulkan pneumokoniosis kebanyakan adalah debu: asbes, silika, batu bara, berilium, bauksit, besi/baja dan lain-lain.

Patogenesis Pneumokoniosis

Sesudah debu inorganik dan bahan pertikel terinhalasi akan melekat pada permukaan mukosa saluran napas (bronkiolus respira-torius, duktus alveolaris dan alveolus) karena tempat tersebut basah sehingga mudah ditempeli debu.

Pada awalnya paru memberikan respons berupa inflamasi dan fagositosis terhadap debu tadi oleh makrofag alveolus. Makrofrag memfagositosis debu dan membawa partikel debu ke bronkiolus terminalis. Di situ dengan gerak mukosiliar debu diusahakan keluar dari paru. Sebagian partikel debu diangkut ke pembulub limfe sampai limfonodi regional di hilus paru. Bila paparan debu banyak, di mana gerak mukosiliar sudah tidak mampu bekerja, maka debu/partikel akan tertumpuk di permukaan mukosa saluran napas, akibatnya partikel debu akan tersusun membentuk anyaman kolagen dan fibrin dan akibatnya paru (saluran napas) menjadi kaku sehingga *compliance* paru menurun. Penyakit paru akibat tertimbunnya debu/partikel di paru atau saluran napas disebut pneumokoniosis. Sesudah terjadi pneumokoniosis, misalnya paparan debu sudah berhenti. maka fibrosis paru yang telah terjadi tidak dapat hilang.

Debu silika mempunyai sifat yang lain. Debu silika yang terhirup udara napas sampai di mukosa saluran napas yang terfagositosis oleh makrofag dapat memberikan efek toksis pada makrofag yang memfagositosis debu silika tadi. Makrofag tadi mengalami desintegrasi dan mengeluarkan bahan-bahan kimia yang dapat mengaktifkan makrofag yang lain. Bila makrofag baru (aktif) dan memfagositosis partikel debu silika, dia akan mengalami proses serupa dan seterusnya. Karena makrofag banyak rusak, menyebabkan daya tahan individu berkurang, dan mungkin inilah yang menyebabkan pasien silikosis mudah terinfeksi kuman tuberkulosis dan terbentuk siliko-tuberkulosis.

Beberapa partikel debu (asbes, silika, batu bara) mempunyai kemampuan menembus interstitium. Dengan lanjutnya penyakit, alveolus dan kapiler paru yang berdekatan menjadi rusak dan diganti fibrosis atau struktur seperti kista. Beberapa kista yang terbentuk, masing-masing berdiameter 1 cm, membentuk bangunan seperti sarang lebah. Pada kasus berat dan umumnya yang terjadi pada asbestosis terjadi penebalan fibrotik dan kalsifikasi pleura membentuk *fibrocalcific pleural plaques*. Kelainan patologis ini sering juga mengenai diafragma. Beberapa bahan iritan dalam lingkungan ada pula yang bersifat karsinogenik.

Secara umum dapat dikatakan bahwa pneumokoniosis menimbulkan penyakit paru restriktif. Oleh karena debu inorganik dan baban-bahan partikel dapat tertumpuk di saluran napas kecil, yang dapat menimbulkan inflamasi kronis, atau pembengkakan di situ, maka dapat terjadi obstruksi bronkus atau timbul penyakit paru obstruktif. Dapat pula pada suatu kasus pneumokoniosis terdapat kombinasi kelainan obstruktif dan restriktif.

BEBERAPA PENYAKIT PARU AKIBAT PAPARAN DEBU INORGANIK

Beberapa penyakit paru akibat paparan debu. inorganik, meliputi: asbestosis, silikosis, *coal workers' pneumokoniosis*, *beryl-liosis*, bauxite pneumokoniosis, siderosis dan lain-lain.

Asbestosis

Penyakit ini timbul merupakan respons paru (berupa fibrosis/pneumonitis interstitialis) sebagai akibat inhalasi debu (serabut) asbestos, Umumnya asbestosis berupa fibrosis interstitialis paru. Manifestasi paru lainnya : fibrosis dan efusi pleura, *pleural plaques*, mesotelioma pleura/ peritoneum, karsinoma paru, karsi-noma laring, karsinoma saluran cerna dan sebagainya.

Paparan debu asbestos sering terjadi pada pekerja pabrik yang menggunakan bahan baku atau peralatan yang mengandung asbestos. Sesudah seorang (pekerja) terpapar debu asbestos, ada periode laten (bervariasi satu sampai beberapa tahun), baru timbul perubahan pada saluran napas atau paru. Individu yang bisa terkena paparan debu asbestos ialah pekerja atau orang di sekitar pabrik tersebut atau isteri di rumah yang mencuci baju suami yang terpapar debu asbestos di tempat kerja. Nilai ambang batas debu asbestos di udara adalah 2 serabut/ cm^3/berat badan/8 jam. Menentukan nilsi umbang batas ini sangat sulit.

Sesudah debu asbestos terhirup oleh seseorang akan terdeposisi di dinding bronkus (dari cabang bronkus utama sampai bronkiolus respiratorius dan alveoli). Makrofag akan memfagositosis debu asbestos, tetapi bila pembersihannya tidak sempurna, timbul reaksi berupa pembentukan fibrosis di dinding bronkus. Tingkatan timbulnya fibrosis tergantung pada banyaknya debu yang terpapar. Bila timbunan debu asbestos sedikit, reaksi jaringan terbatas dan penyakit yang timbul (asbestosis) dapat ringan atau tidak progresip. Bila banyak debu tertimbun, maka reaksi jaringan amat hebat, sehingga timbul penyakit paru kronis progresif. Kelihatannya terdapat hubungan antara dosis paparan debu dengan respons paru yang timbul. Prevalensi timbulnya asbestosis parenkimal paru meningkat sebanding dengan lama dan intensitas paparan debu asbestos. Kelainan paru yang sering terjadi adalah pada lobus bawah paru. Mekanisme selular timbulnya fibrosis atau karsinoma paru tidak jelas. Reaksi pleura dapat berupa : reaksi eksudatif difus, *pleural plaques* pada pleura parietalis atau mesotelioma maligna.

Manifestasi klinik asbestosis adalah sebagai berikut. Gejala awal berupa sesak napas saat aktivitas dan batuk nonproduktif. Penyakit berkembang lanjut dan terdapat kelainan fisik berupa ronki basah di basal kedua paru dan pada keadaan lanjut terdapat jari tabuh. Gambaran radiologis saat awal penyakit berupa adanya gambaran garis-garis opasitas kecil di basis paru dan dapat meluas sampai pleura. Pada keadaan lanjut tampak gambaran bervariasi (distorsi arsitektur paru, *pleural plaques*) yang tampak jelas dengan *CT scan* paru. Uji faal paru hasilnya juga dapat bervariasi : kelainan restriktif (khas untuk fibrosis paru), kelainan obstruktif (pengaruh rokok atau penyakit lanjut), dan terdapat penurunan volume paru, *compliance* paru dan kapasitas difusi.

Untuk menegakkan diagnosis penyakit ini diperlukan data : 1). riwayat paparan debu asbestos, 2). adanya gambaran radiologis berupa garis-garis opasitas di lapangan bawah paru, perubahan atau kerusakan pada pleura, 3). adanya kelainan faal paru tipe restriktif, dan 4). kalau perlu dilengkapi data biopsi paru (PA) untuk menyingkirkan kelainan paru interstitial yang lain. Perlu dipantau secara klinis adanya karsinoma paru, laring, saluran cerna dan lain, terutama pasien yang berusia lebih dari 50 tahun.

Penyakit ini tidak dapat diobati dan pengobatan yang diberikan berupa pengobatan simtomatik. Pencegahannya dilakukan dengan 1). mencegah paparan debu asbestos, 2). pekerja tidak merokok, dan 3). tidak mendekati pabrik, terutama bagi pekerja yang tidak dapat berhenti merokok.

Silikosis

Silikosis merupakan suatu penyakit parenkim paru berupa fibrosis paru difus akibat inhalasi, retensi dan reaksi parenkim paru terhadap debu atau kristal silika (SiO_2). Debu silika yang bisa terhirup udara napas mempunyai ukuran partikel debu 0,5-5 um, berasal dari berbagai aktivitas, misalnya pemotongon batu, pabrik keramik, tambang batu kapur, dan lain-lain. Bentuk debu silika misalnya : 1). *quartz* (silika bebas, paling banyak di alam), dan 2). *crystalline* (crystobalite dan tridymite), sangat jarang di alam, tetapi sering terbentuk karena pekerjaan pabrik.

Dikenal ada tiga macam bentuk silikosis, 1). Silikosis kronis, biasanya paparan debu silika terjadi lebih dari 15 tahun sebelum timbul gejala atau perubahan radiologis, 2). Silikosis cepat, perubahan terjadi dalam waktu 5-15 dan 3). Silikosis akut, perubahannya terjadi dalam waktu 5 tahun atau kurang. Pada silikosis kronis terdapat kelainan patologis berupa nodul (khas untuk silikosis), terdiri : jaringan hialin tersusun konsentris, dikelilingi kapsul selular (makrofag, sel plasma, dan fibroblas), isi nodul adalah silika. Lokasi nodul ialah jaringan interstitial sekitar bronkiolus terminalis, dengan ukuran 2-6 mm. Nodul dapat bersatu, membentuk *massive conglomerate lesion*, jarang membentuk kavitas (kecuali bila ada infeksi tuberculosis bersama). Nodul merupakan bentuk akhir respons paru (pertahanan makrofag alveolus terhadap paparan debu silika di jaringan paru.

Pada silikosis cepat, perkembangan penyakit sama dengan pada silikosis kronis tetapi jalannya lebib cepat. Sering terjadi infeksi tuberkulosis, dan juga sering terjadi *autoimun disease* (skleroderma).

Pada silikosis akut terjadi gambaran klinik kurang dari 5 tahun sesudah paparan masif debu silika. Gejala predominan pada paru bagian bawah. Histopatologis mirip dengan *pulmonary alveolar proteinosis*. Kelainan ekstrapulmonal dapat mengenai ginjal dan hati. Penyakit dapat mengalami progresivitas dan timbul gagal napas dan berakhir kematian.

Manifestesi klinik silikosis ada dua bentuk, yaitu 1). Silikosis simpel (simple silicosis) dan 2). Silikosis kumpleks. Silikosis simpel, biasanya asimtomatik, bila ada sputum/batuk mungkin karena pengaruh rokok atau debu lain. Kelainannya pada basal paru. Gejalanya dapat progresif adanya batuk, sesak napas, serta kelainan faal paru tipe restriktif. Pasien mempunyai risiko tinggi terjadi infeksi (terutama infeksi tuberkulosis). Mekanisme timbulnya infeksi tuberkulosis belum jelas. Bila penyakitnya memberat dapat timbul sesak napas saat aktivitas. Nodul silikosis terjadi terutama di lobus atas paru dan dapat mengalami kalsifikasi. Silikosis kompleks merupakan lanjutan dari silikosis simpel, bila penyakit mengalami progresivitas atau menderita infeksi tuberkulosis atau jamur paru. Pada keadaan ini noduls silikosis yang sebelumnaya terpisah dapat bergabung menjadi satu (membentuk massa fibrosis yang besar), dapat menyebabkan distorsi paru. Silikosis kompleks dapat menjadi fibrosis masif progresif, sering menimbulkan kelainan faal paru tipe campuran (restriktif dan obstruktif). Reaksi pleura dapat timbul dekat nodul yang besar tadi. Kelenjar limfe hilus dapat membesar dan kalsifikasi.

Diagnosis ditegakkan atas dasar : 1). Adanya riwayat inhalasi debu silika, 2). Adanya gambaran radiologis abnormal, dan 3). Adanya kelainan faal paru (restriktif, obstruktif atau campuran). Problem diagnostik adalah bila timbul komplikasi (timbulnya infeksi pyogenik, jamur atau tuberkulosis) dan pada keadaan lanjut dapat timbul penyakit kolagen (skleroderna, rematoid artritis).

Pengobatan definitif tephadap silikosis tidak ada. Bila terdapat infeksi sekunder berikan terapi yang sesuai. Infeksi piogenik berikan antibiotik yang sesuai secara empirik, infeksi jamur paru berikan obat anti jamur, dan terhadap tuberkulosis paru berikan obat antituberkulosis dosis dan lamanya disesuaikan dengan kategorinya.

Prognosisnya jelek, lebih-lebih kalau ada infeksi tuberkulosis (diagnosis sukar dan tentunya berakibat pengobatan tidak tuntas). Usaha pencegahan penyakit dilakukan dengan menghindari paparan debu silika dan para pekerja sulit bekerja memakai masker basah.

Coal Workers' Pneumoconiosis, Black Lung

Penyakit ini merupakan penyakit paru akibat deposisi (penimbunan) debu batu bara dalam paru atau respons paru terhadap debu batu bara yang tertimbun dan menetap dalam paru. Karena debu batu bara berwarna hitam, maka paru yang tertimbun debu tadi berwarna hitam. Debu batu bara tidak sepenuhnya mineral, tetapi tercampur dengan sejenis karbon dan bila dibakar keluar energi (panas).

Respons paru kurang menimbulkan fibrosis paru dibanding silika, tetapi bersama dengan silika yang ada dalam debu secara radiologis memberikan bayangan (opasitas) bervariasi. Berdasarkan bentuk dan ukuran opasitas radiologis tadi dikenal dua jenis *coal workers' pneumoconiosis*, yaitu *simple* dan *complicated coal workers' pneumokonionis* (*simple CWP* dan *complicated CWF*). Pada *simple CWP* opasitas kecil, bulat dan ukuran kurang dari satu cm dan pada *complicated CWP opasitas* satu atau multipel, ukuran lebih dari 1 cm.

Pada *simple CWP* terdapat lesi paru berupa *coal macula*, dengan ciri makroskopis suatu nodul diskret, kecil, hitam, tersebar rata di lobus atas paru. Sedangkan mikroskopis nodul terdiri atas makrofag yang memuat debu, fibroblas ekstraselular, sisa sel, serabut retikulin dan sedikit kolagen, *coal macula* dapat terletak di sekitar bronkus atau bronkiolus dan sering berhubungan dengan timbulnya emfisema. Pada *complicated CWF* juga terdapat *coal mocula* besar, warna hitam dan ukuran lebih dari satu cm. Letak *coal macula* di segmen posterior lobus atas dan segmen superior lobus bawah. Bila ukuran coal macula lebih dari 3 cm disebut lesi masif atau *progressive masive fibrosis* (PMF), dengan inti terdiri dari debu, jaringan kolagen dan protein dan tepinya ada lapisan kapsul.

Manifestasi klinis *coal workers' pneumokoniosis* ada 3 jenis, yaitu *simple CWP*, *complicated CWP* dan sindrom Caplan. Pada *simple CWP* biasanya asimtomatis, progresivitas pelan-pelan dan diagnosis didasarkan pada opasitas radiologis dan faal paru masih normal. Pada *complicated CWP* biasanya sudah terdapat sesak napas saat aktivitas dan dapat berlanjut menjadi insufisiensi paru, kor pulmonal kronik, hipertensi pulmonal atau payah jantung kanan. Sindrom Caplan terdapat pada pekerja tambang batu bara disertai rematoid artritis dengan nodul paru (opasitas radiologis) besar, bulat, di daerah tepi paru. Ada nodul sering ditemukan kavitas dan nodul timbul sebelum ada gejala sendi.

Diagnosis *coal workers' pneumokoniosis* ditegakkan atas dasar adanya riwayat paparan debu batu bara dan adanya abnormalitas gambaran radiologis. Pada pasien dengan kavitas paru dan ada dugaan terdapat infeksi tuberkulosis, maka diagnosis tuberkulosis harus dilakukan secara intensif. Insidens karsinoma paru pada pada *simple* maupun *complicated CWP* adalah kecil. Gambaran klinis mengarah pada PMF ialah bila : 1).Ada opasitas radiologis dengan densitas bervariasi, 2). Adanya opasitas reguler daerah tepi paru, 3). Adanya kalsifikasi dalam lesi dan 4). Ada riwayat melanoptysis (batuk sputum sedikit dan warna hitam).

Pengobatan spesifik tidak ada. Bila ada infeksi tuberkulosis harus diobati secara tuntas. Pencegahan perlu dilakukan dengan menganjurkan pekerja saat bekerja memakai masker basah.

Berylliosis

Suatu kelainan paru akibat paparan debu berilium. Debu berilium merupakan debu paling halus dari sejenis metal. Debu timbul pada tiap pekerjaan membuat campuran berilium dengan logam (alumunium, nikel, tembaga), pada industri lampu fluoresens, industri nuklir (reaktor) dan senjata militer.

Efek debu berilium pada paru ada dua macam, efek akut dan efek kronis. Efek akut berupa bercak infiltrat paru, bronkopneumoni. Efek kronis bisa timbul beberapa kerusakan paru (granulom pada septum alveoli dan timbul nodul halus, fibrosis, kerusakan jaringan elastis dan timbul emfisema paru, adenopati hilus tidak dijumpai).

Manifestasi k1iniknya juga ada dua bentuk, yaitu bentuk akut dan bentuk kronis.

- Penyakit beriliosis akut, suatu keadaan toksis, *doserelated berylliosis injury syndrome*, umumnya menyerang saluran napas bagian atas, dan bila paparannya hebat dapat timbul bronkitis dan pneumonitis kemikal (bronkopneumonitis kemikal).
- Penyakit beriliosis kronis, timbul 6-18 bulan sesudah paparan partikei berilium. Gejala awal biasanya asimtomatik. Kemudian timbul gejala berupa sesak napas saat aktivitas, batuk-batuk. Bila penyakit tambah berat timbul gejala penyakit paru interstitital meliputi batuk nonproduktifa, nyeri dada dan sesak napas saat aktivitas. Pada pemeriksaan fisis ditemukan ronki kering pada kedua paru bagian bawah. Bila penyakit bertambah progresif timbul gejala kelemahan, cepat lelah, sesak napas saat istirahat, anoreksia dan berat badan turun. Pemeriksaan fisis dapat ditemui akrosianosis, jari tabuh dan kor pulmonal kronik.

Gambaran radiologis bentuk akut mula-mula paru bersih kemudian timbul bercak infiltrat. Pada bentuk kronis tampak nodul-nodul kecil, bila penyakit lanjut tampak nodul-nodul besar, gambaran retikular difus dan tidak tampak adenopati hilus.

Diagnosis beriliosis kronis ditegakkan bila ditemukan reaksi granulomatosa pada paru dan hipersensitivitas terhadap berilium. Untuk itu perlu biopsi paru dan diperiksa histopatologis. Hipersensitivitas terhadrap berilium diketahui dengan memeriksa cairan lavase bronko-alveolar dan ditemukannya jumlah sel makrofag yang bertambah. Juga tes respons proliferatif limfosit darah tepi terhadap berilium bila hasilnya positif dapat. membantu diagnosis beriliosis kronis.

Pada bentuk akut pengobatan yang diberikan adalah menyingkirkan pasien dari paparan berilium, istirahat, terapi oksigen, bantuan ventilasi mekanik (bila perlu) dan kortikosteroid. Pada bentuk kronis pengobatannya belum ada yang; spesifik.

POLUSI UDARA LINGKUNGAN

Definisi

Polusi udara lingkungan adalah masuknya atau dimasukkannya zat-zat, energi dan atau kamponen-komponen lain ke dalam udara lingkungan hidup oleh kegiatan manusia (kebakaran hutan, emisi kendaraan, kegiatan industri, merokok aktif) dan aktivitas alam (letusan gunung berapi, gas alam), sehingga kualitas udara lingkungan manusia (udara ambien) menurun sampai ke tingkat tertentu yang menyebabkan atau mempengaruhi kesehatan manusia. Udara ambien adalah udara bebas di permukaan bumi (pada lapisan troposfer), yang dibutuhkan dan mempengaruhi kesehatan manusia, makhluk hidup dan unsur-unsur lingkungan hidup lainnya.

Polusi udara lingkungan telah menjadi masalah lingkungan hidup, tidak hanya di negara berkembang, tetapi juga di negara maju. Apabila udara ambien yang tercemar tadi terinhalasi dapat mempengaruhi paru atau pernapasan bahkan dapat masuk ke dalam peredaran darah dan dapat mempengaruhi selurub jaringan/organ tubuh. Ada enam determinan yang secara langsung atau tidak langsung berkaitan dengan kualitas udara lingkungan dan tentunya berkaitan pula dengan kesehatan paru. Faktor-faktor tadi adalah : merokok aktif dan narkoba, pencemaran udara, urbanisasi, kegiatan industri, transisi epidemiologi dan demografi, dan kemiskiran karena krisis ekonomi.

Sumber Polusi Udara Lingkangan

Polusi udara lingkungan yang membahayakan kesehatan mengan-dung komponen-komponen : karbon monoksida (CO), nitrogen dioksida (NO_2), asap, timbal (Pb), bahan partikel (*particulate matter*), ozon (O_3) dan bahan toksis (benzen, metan, paration dan sebagainya).

Polusi udara lingkungan dapat berasal dari berbagai sumber dengan aktivitasnya masing-masing atau bisa bersama menghasilkan komponen-komponen polutan. Beberapa sumber polusi udara lingkungan antara lain :

Kebakaran hutan. Hutan terdiri atas tumbuhan dari berbagai jenis kayu apabila terbakar akan terjadi asap bahkan kabut asap yang jumlahnya tergantung pada luas hutan yang terbakar. Asap yang timbul dapat mencemari daerah sekitarnya, dan kalau dibawa angin akar lebih luas lagi daerah yang menderita. Asap yang timbul dari. kebakaran berbagai macam tanaman hutan tersebut mempunyai komponen macam-macam : karbon dioksida, karbon monokda, metan, nitrogen oksida, amonia, ozon, bahan partikel, aldehid dan lain-lain.

Emisi kendaraan. Di kota-kota besar negara maju emisi kendaraan bermotor merupakan sumber utama pencemaran CO pada udara ambien. Hal ini tentu tergantung pada jumlah kendaraan bermotor dan luas kota. Selain CO komponen lain yang keluar dari asap knalpot adalah NO atau NO_2, hidrokarbon, timah hitam (Pb) dan lain-lain. Urbanisasi setiap tahun semakin bertambah membutuhkan alat transportasi yang bertambah, maka diperkirakan emisi kendaraan juga semakin bertambah.

Kegiatan industri. Kegiatan industri yang dapat menimbulkan pencemaran udara lingkungan ada berbagai macam, misalnya : proses pertambagan (batu kapur, batu bara, gas alam), industri keramik, industri logam (baja, seng, aluminium, dan lain-lain), industri patrokimin (terjadi gas iritan), industri obot-obatan, industri plastik dan lain-lain. Tergantung pada jenis kegiatan industrinya, maka akan dihasilkan benda buang (asap, gas, debu atau bahan partikel polutan lainnya) yang akan mencemari udara lingkungan (tempat kerja dan tempat tinggal).

Benda buang dari pabrik yang komponennya bermacam-macam dapat mencemari udara lingkungan (tempat kerja di pabrik, sekitar pabrik atau pemukiman dan mungkin juga udara dalam ruangan tempat tinggal). Benda buang tadi dapat dikategorikan sebagai bahan toksis (*noxious agents*), Bahan yang dapat merusak struktur anatomis sel/organ dan fungsi paru. Benda buang dalam lingkungan kerja, dapat berbentuk: 1). Debu organik (industri pertanian/hewan), 2). Debu anorganik atau mineral, dan 3). Bahan hirup lain yang berbentuk uap, asap dan aerosol. Benda-benda buang dari kegiatan industri tadi dapat menimbulkan penyakit Paru Kerja bagi pekerja pabrik, dan Penyakit Paru Lingkungan bagi individu yang tinggal di sekitar pabrik, serta penyakit-penyakit lain selain penyakit paru.

Asap rokok lingkungan. Merokok berarti sengaja mencemari udara pernapasan dan menghirup sekitar 4000 macam bahan kimia, di antaranya ada 400 macam yang berbahaya bagi kesehatan. Merokok tidak hanya berbahaya bagi si perokoknya sendiri (merokok aktif) tetapi juga berbahaya untuk individu di sekitarnya (merokok pasif). Merokok masih banyak dilakukan di tempat-tempat umum, lingkungan kerja maupun di ruangan tempat tinggal. Dampak merokok tidak hanya paru saja yang terkena penyakit, tetapi juga organ-organ lain.

Asap rokok lingkungan terdiri atas komponen gas dan juga padat (tar dan nikotin). Tar merupakan bahan karsinogenik yang tidak sederhana, tetapi merupakan campuran yang sangat kompleks yang mempunyai potensi sebagai : *tumor initiators*, *cocarcinogen*, *tumor promoters*, *tumor accelerator*, dan *possible organ specific carcinogen* Di luar negeri kejadian kanker paru masih cukup tinggi dan rokok masih dianggap mempunyai andil besar terbadap kejadian ini.

Letusan gunung berapi dan semburan gas alam. Letusan gunung berapi dan semburan gas alam potensial menimbulkan polusi udara di sekitarnya. Belum ada data analisis komponen dari bahan yang keluar dari letusan gunung berapi atau. semburan gas alam. Paling tidak pasti terdapat unsur gas belerang, hidrokarbon, CO dan lain-lain, sehingga akibat atau dampak yang bisa dirasakan oleh yang terkena polusi udara sudah jelas.

Patogenesis Timbulnya Kelainan Paru

Pencemaran udara lingkungan mengakibatkan paparan bahan-bahan berbahaya bagi kesehatan individu-individu yang terkena paparan. Ada berbagai mekanisme yang bisa terjadi untuk timbulnya berbagai kelainan yang terjadi dan tergantung pada sifat-sifat polutan yang bersangkutan.

Mekanisme-mekanisme tersebut antara lain sebagai berikut:

- Bahan-bahan yang berbentuk gas toksis sesudah masuk menembus atau ditahan (retensi) mukosa saluran napas. Dapat menembus ataupun diretensi mukosa tadi tergantung pada : 1). Sifat fisis gas (kelarutannya), 2). Konsentrasi gas dalam udara inspirasi, 3).Kecepatan dan dalamnya ventilasi, dan 4). Reaktivasi gas.

  Gas yang mudah larut (misalnya SO_2) sesudah masuk saluran napas hampir lengkap diserap oleh mukosa saluran napas bagian atas saat terjadi paparan. Bagi gas yang kurang dapat larut (misalnya NO_2, O_3) sesudah masuk saluran napas terus ke bawah dapat menembus saluran napas dan alveoli. Gas CO kurang bisa larut dalam air sehingga gas ini tidak dapat dihilangkan di saluran napas bagian atas. Kemudian sesudah CO sampai di alveoli akan berdifusi lewat membran alveolkapiler dan segera berikatan dengan Hemoglobin pada eritrosit dalam peredaran darah (HbCO), dan tergantung pada konsentrasinya dalam darah dapat menimbulkan keracunan CO. Olah raga (yang berarti frekuensi napas lebih cepat) dan pergantian napas lewat mulut dari lewat hidung saat olah raga (sedang sampai berat) kurang efektif dalam rangka membuang polutan.
- Bahan partikel yang tersuspensi sebagai aerosol sesudah terhirup udara napas akan terdeposisi di saluran napas. Deposisinya tergantung pada beberapa faktor : 1). Sifat aerodinamik partikel (besar partikel), 2). Anatomi saluran napas, dan 3). Pola napas. Partikel ukuran lebih besar 10 µm akan tersaring dan ditahan oleh hidung (rambut hidung). Partikel ukuran kurang dari 10 µm terdeposisi di cabang trakeobronkial. Partikel ukuran kurang 1-2 µm dapat terdeposisi di alveoli. Partikel kurang dari 0,5 µm dengan gerakan Brown menuju alveoli dan melekat di situ. Partikel-partikel yang terdeposisi di saluran napas dan dihilangkan (dieliminasi) oleh fungsi mukosilier dalam waktu beberapa jam sesudah deposisi. Sedangkan partikel-partikel yang melekat pada dinding alveolus akan dibersihkan oleh makrofag dalam beberapa hari sampai bulan.
- Mekanisme kerusakan paru oleh gas atau partikel yang terinhalasi ada berbagai cara. Misalnya, gas oksidan (O_3 dan NO_2) menyebabkan inflamasi pada epitel dengan cara membentuk oksidan toksis dan mediator inflamasi terlebih dahulu. SO_2 dapat memberikan iritasi saluran napas. Partikel-partikel yang terikat dengan asam dan larut pada cairan jaringan dapat menginduksi inflamasi.

Partikel organis juga dapat menimbulkan inflamasi di saluran napas atau berlaku sebagai *carcinogenic initiator.*

Efek Biologis Polusi Udara Lingkungan

Sebelumnya perlu dikatakan bahwa polutan akan memberikan efek kurang baik bagi kesehatan manusia apabila polutan tersebut konsentrasinya di udara ambien telah melebihi konsentrasi standar yang dibolehkan. Udara ambien dianggap kualitasnya baik ialah apabila udara tadi aman untuk dihirup sebagai udara pernapasan, artinya memberi perlindungan untuk semua populasi, termasuk yang mempunyai suseptibilitas tinggi. Meskipun udara ambien mengandung bahan potensial berbahaya bagi kesehatan manusia, udara tersebut masih aman untuk manusia apabila konsentrasinya masih dalam batas aman. Nilai standar kualitas udara ambien bisa dilihat pada tabel 2.

Menurut WHO risiko kesehatan akibat polusi udara lingkungan adalah timbulnya penyakit berikut (kemungkinannya) : 1). Infeksi pernapasan akut (ISPA), 2). penyakit paru obstruktif kerja, 3). asma bronkial, 4). kanker paru, 5). tuberkulosis, 6). penyakit jantung iskemik, 7). penyakit serebrovaskular, dan 8) akibat atau penyakit pada perinatal.

Tabel 2 . Nilai Standar Kualitas Udara Ambien

Nama Polutan	Nilai Standar Primer	Rerata Dalam
SO_2	0,14 ppm (365 µg/m^3)	24 jam
	0,03 ppm (80 µgh/m^3)	1 tahun
PM_{10}	150 µg/m^3	24 jam
	50 µg/m^3	1 tahun
NO_2	0,053 ppm (100 µg/m^3)	1 tahun
CO	35 ppm (40 µg/m^3)	1 jam
	9 ppm (10 µg/m^3)	8 jam
O_3	0,12 ppm (235 µg/m^3)	1 jam (maks)
Lead (Pb)	1,5 mg/m^3	3 bulan (maks)

Usaha – usaha Pencegahan

Salah satu cara yang gampang untuk menghindari akibat polusi udara adalah membatasi keluar rumah pada saat terjadinya episode polusi udara. Bagi individu yang suseptibel atau menderita akibat dari polusi udara (pasien asma bronkial, emfisema, penyakit jantung koroner, anak-anak, orang tua) harus kontrol penyakitnya dengan baik.

POLUSI UDARA DALAM RUANGAN

Definisi

Polusi udara dalam ruangan adalah adanya perubahan kualitas udara (atmosfer) dalam ruangan tempat tinggal manusia akibat masuk atau terbentuknya gas-gas dan partikel-partikel dalam ruangan itu dan membahayakan kehidupan manusia tersebut. Sumber polutan umumnya adalah dari asap rokok sampingan (dari perokok penghuni rumah/tamu), gas dari nyala kompor, anglo, tungku pemanas ruangan, pembakaran kayu di dapur, dan sebagainya. Penguapan bahan-bahan organis yang mudah menguap dari bahan-bahan yang terbakar tersebut dan juga bahan-bahan lain yang terbentuk dari pembakaran tadi akan mencemari udara dalam ruangan tempat tinggal.

Selain gas-gas dan bahan-bahan yang terbentuk berasal dari pembakaran bahan-bahan tersebut di atas, tercakup sebagai polutan dalam ruangan tempat tinggal lainnya ialah : asbestos (dari bahan bangunan rumah), *biologic agents*, radon, asap rokok sampingan dan polutan udara lingkungan yang masuk ke dalam rumah tinggal. Konsentrasi polutan dalam ruangan besarnya tergantung pada kekuatan sumber polutan, kecepatan pembebasan polutan, volume ruangan tempat tinggal, kecepatan pertukaran udara ruangan (ventilasi ruangan). Gas-gas hasil pembakaran. dan menjadi polutan dalam ruangan kebanyakan adalah : CO (karbon monuksida), NO_2(nitrogen dioksida), asap rokok sampingan, asap kayu yang dibakar, bahan ikatan organik dalam ruang, radon, serabut-serabut asbes, dan sebagainya.

Bahan-bahan polutan yang mencemari udara ambien dapat berbahaya bagi manusia apabila konsentrasinya melebihi nilai ambang yang dibolehkan. Untuk itu perlu monitoring kualitas udara di lingkungnn tempat tinggal dan mengukur konsentrasi polutan-polutan yang potensial berbahaya.

Efek Kesehatan

Efek kesehatan atau efek-efek biologis masing-masing polutan dalam ruangan adalah sebagai berikut :

Karbon monoksida. Efek utama gas CO terhadap kesehatan ialah apabila konsentrasinya di udara ruangan melebihi nilai ambang batas (20 ppm/8 jam), di mana udara yang terhirup pada pernapasan sesudah masuk peredaran darah segera mengikat hemoglobin. Afinitas CO untuk mengikat Hemoglobin (Hb) lebih besar dibanding O_2 dan terjadi HbCO, akibatnya HbO_2 jumlahnya sedikit sehingga terjadi hipoksia jaringan (keracunan CO). Jaringan tubuh yang banyak dipengaruhi oleh keracunan CO adalah jaringan yang memerlukan oksigen terbanyak ialah jaringan otak dan otot jantung. Keracunan gas CO dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan kadar HbCO darah. Keracunan CO akan lebih mudah timbul pada pekerja berat, perempuan hamil, temperatur lingkungan tinggi dan di tempat ketinggian melebihi 2000 kaki di atas permukaan laut.

Nitrogen dioksida (NO_2). Sumber gas NO_2 adalah penggunaan kompor gas untuk rnemasak, ruang karosen untuk pemanas ruangan (di luar negeri). Konsentrasi akan meninggi saat memasak (mencapai 1000 ppm saat sedang memasak dan ruangan dalam keadaan tertutup rapat (karena sedang memakai alat pendingin/pemanas). Efek biologis dari NO_2 adalah bervariasi, meliputi penurunan daya tahan tubuh individu, eksaserbasi asma atau PPOK dan inf amasi saluran napas.

Asap rokok lingkungan. Asap rokok lingkungan merupakan campuran antara asap rokok utama dan asap rokok sampingan yang dihembuskan keluar mulut oleh perokok. Efek biologis asap rokok lingkungan ini dapat dialami oleh perokoknya sendiri (perokok aktif) dan keluarga yang tidak merokok (perokok pasif), yaitu timbulnya keganasan dan penyakit lain non keganasan.

Asap dari kayu bakar. Kayu yang dibakar untuk keperluan memasak di dapur atau untuk penghangat ruangan akan mengeluarkan asap yang mengandung bahan partikel, bahan ikatan organik dan CO (campuran). Belum ada data yang melaporkan efek toksik dari asap dari kayu bakar.

Bahan-bahan ikatan organik. Bahan-bahan ikatan organik berada dalam ruangan tempat tinggal berasal dari peralatan, perabot rumah tangga, bahan bangunan dan lain-lain, yang masing-masing mungkin mengandung bahan yang menguap (cat, pelitur, lim kayu dan sebagainya) dan komponen partikel. Dengan penggunaan bahan-bahan (umumnya mengandung formaldehid, benzena) mempunyai risiko kesehatan terjadi efek karsinogenesis maupun mutagenesis, selain mungkin timbul efek iritasi, neurotoksisitas yang disebut *sick-building syndrome.*

Radon. Radon 222 merupakan hasil uraian uranium 238. Dalam uraian men-jadi radon 222 ini terbentuk partikel alfa ke dalam DNA sel dan membentuk karsinoma paru. Radon juga dapat terbentuk secara alami dari gas yang keluar dari tanah.

Partikel asbes. Asbes merupakan bahan yang banyak dipakai untuk berbagai macam bahan bangunan rumah/gedung (atap, dinding, langit- langit, keramik, cat, pelapis pipa dan sebagainya). Adanya partikel asbes ruangan serta dalam bahan-bahan bangunan memberikan risiko bagi penghuni rumah, yaitu timbulnya mesotelioma atau kanker paru.

Substansi biologis. Substansi biologis dalam ruangan tempat tinggal termasuk jamur, spora jamur, bakteri (dalam ruang berpendingin), tungau, alergen dari anjing dan kucing dalam rumah menjadi persoalan kesehatan. Substansi biologis tadi sampai dalam ruangan sebagian berasal dari luar ruangan, atau penggunaan alat pelembab, penguap dan pendingin ruangan yang terkontaminasi dengan jamur atau spora atau alergen tertentu.

Substansi biologis dalam ruangan tempat tinggal tergantung pada bahannya, dapat memberikan efek : toksisitas langsung, infeksi atau hiperresponsif imun.

PAPARAN DEBU ORGANIK

Debu organik berasal dari bahan-bahan organik umumnya dari tanaman atau hewan. Pengolahan bahan-bahan tersebut secara mekanis dapat menimbulkan debu dan mencemari udara lingkungan, apabila terhirup oleh manusia yang suseptibel dapat mendatangkan penyakit paru lingkungan. Yang menimbulkan penyakit sebenarnya bukan hanya partikel organis dari tanaman atau hewan itu saja, dapat pula dari jamur/spora atau oleh produk bakteri yang mengkontaminasi partikel debu organik. Debu organik yang terinhalasi berlaku sebagai antigen atau hapten dalam tubuh individu terpapar bereaksi dengan antibodi yang sudah terbentuk sebelumnya (tersensitisasi) menimbulkan reaksi inflamasi pada parenkim paru atau alveolus, menimbulkan alveolitis alergik ekstrinsik.

Beberapa contoh penyakit akibat paparan debu organik pada manusia adalah : *byssinosis, bagassosis, farmers' lung disease* dan sebagainya. Secara umum penyakit-penyakit tersebut termasuk pneumonitis hipersensitif.

PNEUMONITIS HIPERSENSITIF

Definisi

Pneumonitis hipersensitif atau dikenal juga Alveolitis alergik ekstrinsik (*extrinsic allergic alveolitis*), merupakan penyakit paru lingkungan timbul sebagai respons imunologis paru terhadap inhalasi bahan atau antigen biologis dan kemikal. Penyakit ini merupakan sindrom respirasi akut pada pekerja-pekerja yang menangani secara tidak benar debu gandum (sebagai antigen). Antigen-antigen lain diketahui dapat pula mendatangkan penyakit pneumonitis hipersensitif, misalnya 1). Spora *Thermophilic actinomycetes* (pada *farmers' lung*), 2). Fungi, macam-macam hewan, protein insekta dan bahan kimia (kemikal) : isosianat dan anhidrid, dan 3).obat-obatan (jarang), termasuk : amiodaron, emas, minosiklin, metotreksat, nitrofurantoin dan sebagainya. Bahan obat-obatan tadi umumnya berlaku sebagai hapten, dan bersifat antigenik sesudah bergabung dengan protein tubuh pejamu (*host*).

Antigen yang terinhalasi khususnya yang berukuran 1-5 um, menimbulkan jejas (*injury*) pada saluran napas tepi dan alveolus. Kemampuan antigen untuk merangsang dan menimbulkan respons imun tergantung pada kelarutannya, ketahanannya dirusak (fagositosis) oleh makrofag dan sifat-sifatnya sebagai ajuvan imunologis. Kenyataan yang ada bahwa pada individu yang mendapatkan paparan antigen secara penuh, hanya 50% darinya yang terbentuk antibodi terhadap antigen tersebut, dan hanya sebagian kecil dari yang terbentuk antibodi tadi terjadi pneumonitis hipersensitif.

Epidemiologi

Pneumonitis hipersensitif timbul akibat inhalasi bahan-bahan biologik atau kemikal yang dapat berlaku sebagai antigen atau hapten ke dalam tubuh suatu individu yang sensitif. Bahan-bahan antigen/hapten tadi berada dalam lingkungan hidup individu, lingkungan pekerjaan atau akibat samping dari pekerjaannya (*avocational*). Penyakit pneumonitis hipersensitif yang banyak ditemukan di Indonesia misalnya : *farmers' lung* (oleh *Thermophilic actinomycetes*, pada petani padi, gandum), *pigeon-breeder's lung* (pada peternak burung/unggas), bagassosis (pekerja penggiling tebu), byssinosis (pada pekerja pabrik tekstil) dan sebagainya.

Prevalensi penyakit ini amat bervariasi pada tempat-tempat berbeda tergantung pada intensitas, frekuensi dan lamanya paparan suatu bahan penyebab serta cara pengolahan sumber bahan tersebut. Suatu contoh, prevalensi simtom *farmers' lung* menurun pada para petani yang menggunakan metode pengeringan gandum terlebih dahulu sebelum diolah (kulit dikupas, ditumbuk) dibanding langsung mengolah tanpa dikeringkan lebih dahulu. Belum ada angka-angka yang pasti tentang penyakit ini di masyarakat, meskipun potensial dan risiko pekerja (penggilingan padi, penggilingan tebu, peternak unggas) untuk terkena penyakit cukup besar.

Patologi

Bagian paru yang mengalami perubahan patologis pada penyakit ini adalah parenkim paru, timbul proses inflamasi akut atau kronis tergantung pada stadium kliniknya, kebanyakan berbentuk alveolitis dan bronkiolitis. Sediaan patologis berasal dari pasien pneumonitis hipersensitif kronis menunjukkan adanya inflamasi interstisial kronis dengan sebukan sel plasma, sel mast, makrofag dan limfosit dan biasanya disertai granuloma yang hanya sedikit mengalami nekrosis. Selain adanya alveolitis, bronkiolitis, pada 25-50% kasus juga disertai bronkiolitis obliterans. Pada pasien pneumonitis hipersensitif sering-sering juga disertai gambaran infeksi sekunder (pneumonia bakterial).

Perubahan histologis (pada jaringan yang terkena) yaitu pada 24 jam pertama timbulnya penyakit terdapat *neutrophilic alveolitis*, kemudian diikuti timbulnya infiltrat inflamasi peribronkial dengan sebukan limfosit, sel plasma, makrofag dan *giant cell*. Adanya *giant cells*, disertai granuloma non nekrosis, *Schoumann's bodies* atau *asteroid bodies* yang terletak di interstitium di luar atau di dalam granuloma, merupakan perubahan histologis spesifik dan dapat membantu dalam menegakkan diagnosis. Dengan terhentinya paparan bahan-bahan penyebab, biasanya gambaran granuloma dan respiratori bronkiolitis menghilang dan gambaran histologis yang ditemui hanya tinggal inflamasi interstisial dan fibrosis.

Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi yang mendasari penyakit pneumonitis hipersensitif amat kompleks dan tidak diketahui dengan jelas. Sampai sekarang telah jelas bahwa penyakit ini timbul merupakan respons imunologis (respons imunologis tipe III atau IV). Pada respons imunologik ini, imunitas humoral dan selular keduanya berperanan, namun berdasarkan penelitian terakhir imunitas selular lebih dominan peranannya. Bahan paparan yang merupakan hapten, sesudah masuk tubuh terlebih dahulu harus terikat pada protein plasma tubuh kemudian baru dapat bersifat sebagai antigen.

Pneumonitis hipersensitif dapat timbul dalam bentuk akut, subakut atau kronis, tergantung pada datangnya paparan (mendadak atau tidak) dan bentuk ulangan paparan. Beratnya gejala yang timbul tergantung pada intensitas dan lamanya paparan dan terutama tergantung pada sensitivitas individu terhadap bahan paparan tersebut.

Apabila bahan biologis atau kemikal yang berlaku sebagai antigen terinhalasi sampai di alveolus, terjadi kompleks antigen dengan antibodi terhadap bahan tersebut kemudian mengendap di alveoli dan interstisium membentuk alveolitis akut. Karena proses inflamasi tersbut merupakan respons imunologis tipe III, maka kompleks imun (kompleks antigen-antibodi) akan mengaktifkan komponen komplemen. Komponen komplemen yang telah aktif berefek meningkatkan permeabilitas vaskular dan menambah keterlibatan sel-sel inflamasi lainnya dan menjadi aktif. Misalnya, makrofag menjadi lebih aktif dan mensekresi sitokin proinflamasi (TNF-α, IL-1 dan IL-2). Pada percobaan binatang (murine) dengan membentuk pneumonitis hipersensitif diketahui bahwa terbentuk juga IFN-γ yang amat penting pada proses pembentukan inflamasi granulomatosa. Selain itu diketahui terbentuk pula IL-10, tampaknya berefek meringankan respons inflamasi terhadap antigen dan IL-12 berefek membantu timbulnya pneumonitis hipersensitif tadi. Yang lebih menarik ialah IL-10 menghambat ekspresi IFN-γ sedangkan IL-12 memperkuat produksi IFN-γ. Mekanisme lain terjadinya pneumonitis hipersensitif adalah melewati respons imunologis tipe IV yang melibatkan limfosit T sensitif. prosesnya memakan waktu sampai 24-48 jam. Perubahan patologis paru berupa infiltrasi makrofag dan limfosit serta kemungkinan timbulnya granuloma dan nekrosis. Masih menjadi pertanyaan tentang peranan infeksi virus pada saluran napas bagian bawah pada pasien- pasien pneumonitis hipersensitif terhadap kejadian penyakit ini.

Gambaran Klinis

Terdapat dua bentuk gambaran klinik pneumonitis hipersensitif, ialah bentuk akut dan kronis atau subakut.

Yang paling umum adalah bentuk akut, terjadi sesudah suatu individu yang sensitif (telah tersensitisasi oleh paparan bahan antigen sebelumnya) terpapar secara inhalasi oleh bahan antigen yang sama. Dalam waktu 2-9 jam sesudah paparan, timbul serangan mendadak berupa *flulike syndrome* : sesak napas, batuk nonproduktif, demam, menggigil, myalgia, banyak keringat, kelemahan badan, sakit kepala dan malaise. Puncak gejala terjadi pada 6-24 jam sesudah paparan antigen dan dapat menghilang tanpa pengobatan spesifik dalam waktu 1-3 hari berikutnya, bahkan dapat lebih lama apabila intensitas paparan lebih hebat. Pada pemeriksaan fisis, pasien terdapat demam, takipnea, takikardia, adanya ronki basah halus di basal kedua paru, dan kadang-kadang terdapat sianosis. *Wheezing* jarang ditemukan. Pemeriksaan darah tepi menunjukkan adanya leukositosis dengan neutrofilia dan limfopenia, tetapi tidak terdapat eosinofilia. Pada cairan lavase bronkus juga ditemukan neutrofilia. Gejala tersebut akan timbul kembali setiap terjadi paparan bahan yang sama berikutnya, dimana beratnya gejala tergantung pada intensitas dan lamanya paparan serta sensitivitas individu terhadap bahan tersebut.

Bentuk kronis atau subakut terjadi karena adanya paparan bahan secara kronis dengan intensitas paparan yang lebih rendah (kurang). Gejala dapat sangat ringan atau tidak timbul dan progresivitas penyakit amat pelan-pelan. Paparan dengan intensitas ringan bila berlangsung lama juga dapat timbul sesak napas, batuk, anoreksia dan penurunan berat badan. Gejala umumnya berlangsung beberapa bulan atau tahun. Gejalanya jarang disertai demam, tetapi dapat terdapat takipnea maupun ronki basah halus di basal kedua paru. Gejala kor pulmonal kronik jarang timbul, jari tabuh jarang terjadi.

Kelainan Laboratorium

Meskipun penyakit ini menggunakan istilah hipersensitif atau alergik, tetapi penyakit ini bukan termasuk penyakit atopik dan gambaran darah tepinya tidak ada hubungannya dengan peningkatan kadar IgE ataupun eosinofilia. Gambaran laboratorium penyakit sangat tidak khas. Pada bentuk akut, darah tepi menunjukkan adanya leukositosis dan neutrofilia, laju endap darah meningkat dan peninggian protein C reaktif. Faktor rematoid ada yang melaporkan prevalensinya meningkat. *Antinuclear antibody* ataupun autoantibodi lainnya tidak ditemukan. Pada cairan lavase bronkus juga ditemui adanya netrofilia dan limfositosis. Tidak jelas mekanismenya, pada darah tepi dan cairan lavase lambung ditemukan antibodi (IgG, IgM dan IgA) baik pada pasien yang terpapar antigen dan menjadi sakit ataupun yang tidak menjadi sakit.

Uji faal paru khas menunjukkan adanya defek ventilasi tipe restriktif (volume paru menurun, VEP_1 normal atau meningkat, dan penurunan kapasitas difusi). Sering-sering juga ditemukan defek obstruktif bronkus ringan (peningkatan resistensi saluran napas), mungkin berhubungan dengan terjadinya bronkiolitis atau emfisema. Pada 5-10% pasien ada yang menunjukkan gejala asma bronkial, namun umumnya gejala ini cenderung menghilang sesudah paparan bahan antigen berhenti.

Kelainan Radiologis

Gambaran radiologis dada pasien pneumonitis hipersensitif akut dan kronis amat berbeda. Pada bentuk akut terdapat gambaran konsolidasi atau radiodensitas difus dan tidak jelas nodular. Gambaran radiodensitas tersebut terdapat pada lobus bawah paru (merata) dan menyebar ringan pada kedua aspek paru. Radiodensitas linear (garis-garis) bila ditemukan menunjukkan adanya fibrosis akibat serangan akut sebelumnya. Gambaran konsolidasi atau radiodensitas tersebut di atas cenderung menghilang sesudah penghentian paparan antigen, sehingga seorang pasien sesudah serangan akut dan sesudah resolusi dapat mempunyai gambaran radiologis normal. Pada pasien jarang ditemukan gambaran : efusi pleura atau penebalan pleura, kalsifikasi, kavitasi, atelektasis, *coin lesion* atau limadenopati.

Pada bentuk kronis, gambaran radiologis tampak adanya garis-garis difus dan radiodensitas nodular, menyebar pada basal kedua paru dan predominan pada kedua lobus atas dan terdapat juga pengurangan volume paru. Jarang ditemukan efusi pleura atau penebalan pleura.

Diagnosis

Diagnosis penyakit ini harus didasarkan atas anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Sebelum melakukan proses diagnosis, paling tidak harus ada kecurigaan bahwa gejala yang dihadapi ini berhubungan erat dengan adanya paparan suatu bahan antigen yang dialami pasien tadi. Kalau paparan bahan terjadi mendadak mungkin agak mudah diduga, tetapi apabila paparannya terjadi secara kronis dengan intensitas rendah, maka mungkin sulit menduga adanya paparan.

Anamnesis harus cermat, dari bahan apa dan dimana pasien merasa terpapar bahan tersebut. Ditanyakan kronologi timbulnya gejala sesudah paparan bahan tersebut, kapan hilangnya sesudah paparan bahan tadi berhenti dan bagaimana gejalanya pada ulangan paparan berikutnya apakah sama dengan gejala yang terjadi sebelumnya.

Pada pemeriksaan fisis diperiksa adanya kelainan-kelainan pada paru: takipnea, *wheezing*, ronki basah halus di basal kedua paru dan adanya demam, takikardia dan sebagainya. Selain itu diamati apakah terdapat tanda klinik kor pulmonal kronik, jari tabuh dan sebagainya. Semua gejala yang timbul pada pasien umumnya tidak spesifik.

Beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat membantu dalam diagnosis, antara lain : pemeriksaan radiologis, laboratorium darah rutin, analisis cairan lavase bronkus, biopsi paru daerah lesi untuk pemeriksaan histopatologis dan uji inhalasi bahan antigen yang dicurigai. Tes kulit tidak banyak membantu diagnosis.

Oleh karena gejala klinis yang tidak spesifik, ada ahli yang mengajukan kriteria diagnosis untuk penyakit ini. Diajukan ada enam kriteria diagnosis yang diajukan, dan diagnosis penyakit ini dapat ditegakkan apabila terdapat empat dari enam kriteria yang diajukan. Enam kriteria diagnosis yang diajukan tadi ialah : 1). Keluhan dan tanda klinis yang dihadapi cocok dengan gejala dari paparan suatu bahan antigen, 2). Adanya paparan bahan antigen yang sesuai gejala, 3). Gambaran radiologis yang dijumpai selalu konsisten, 4). Adanya limfositosis pada analisis cairan lavase bronkus, 5). Hasil biopsi paru secara histologis sesuai, dan 6). Uji paparan (inhalasi) antigen positif. Hasil uji paparan (inhalasi) antigen yang dicurigai yang dilakukan di laboratorium atau menyuruh pasien kembali ke tempat dimana ia mendapatkan paparan apabila nilainya positif, merupakan uji diagnostik yang mempunyai nilai amat spesifik.

Diagnosis Banding

Apabila menghadapi pasien dengan keluhan dan gejala pneumonitis hipersensitif, oleh karena memang gejalanya tidak spesifik, maka harus diingat diagnosis banding sebagai berikut.

1. Pada pneumonitis hipersensitif bentuk akut, harus

dipertimbangkan kemungkinan penyakit lain : pneumonitis atipikal atau viral, penyakit kolagen vaskular, *organic dust toxic syndrome*, dan beberapa trauma paru akibat inhalasi akut.

2. Bila berhadapan kasus pneumonitis hipersensitif dengan *wheezing*, maka pikirkanlah adanya : asma bronkial, *allergic bronchopulmonary aspergilosis* dan *byssinosis*.
3. Pada pneumonitis hipersensitif kronis, harus dipikirkan penyakit kronis lain : tuberkulosis miliaris, sarkoidosis, infeksi jamur, granuloma eosinofilik, dan fibrosis paru idiopatik.

Pengelolaan

Pasien dianjurkan untuk menghindari adanya ulangan paparan antigen yang dicurigai sebagai penyebab penyakit. Selain menghindari ulangan paparan antigen, dapat pula dilakukan dengan memakai masker di tempat kerja yang terdapat antigen. Apabila terdapat paparan antigen terus menerus dan sulit dihindari, maka pantauan kondisi paru pasien secara serial (uji faal paru, pemeriksaan radiologis) perlu dilakukan. Kadang- kadang memang dijumpai pasien yang mempunyai toleransi, meskipun terdapat paparan terus menerus tanpa disertai progresivitas penyakit.

Pada bentuk akut, penggunaan kortikosteroid dapat mempercepat penyembuhan atau pengurangan gejala. Diketahui pula bahwa pemberian kortikosteroid pada kasus akut dapat mencegah timbulnya fibrosis pasca serangan akut. Biasanya digunakan preparat prednison atau prednisolon dosis 40-60 mg/hari selama dua minggu kemudian dosis diturunkan pelan-pelan untuk jangka pengobatan selama 1-2 bulan.

Prognosis

Prognosis penyakit ini bervariasi tergantung pada bentuk penyakit (akut atau kronis) dan lokasi kejadian paparan antigen. Contoh, *farmers' lung disease* prognosisnya baik di Quebec (Kanada), tetapi kasus yang sama di Finlandia prognosisnya kurang baik, sering timbul gangguan fungsi paru dan kematian. Penyebab dari keadaan seperti ini belum jelas, mungkin adanya perbedaan struktur antigen dan cara paparannya.

BYSSINOSIS

Definisi

Byssinosis adalah penyakit paru berupa bronkitis kronis sebagai akibat terpaparnya individu oleh debu kapas, rami, sisal atau nenas. Umumnya byssinosis diderita oleh pekerja-pekerja pabrik tekstil yang selama bekerja menghirup (inhalasi) debu kapas. Oleh karena penyakit ini manifes saat pekerja berada di tempat kerjanya dan terpapar oleh debu kapas tadi, maka *byssinosis* ini juga termasuk penyakit paru kerja.

Epidemiologi

Pekerja-pekerja yang bekerja di lingkungan pabrik tekstil, yang mengolah kapas sejak penguraian kapas, pembersihan, pemintalan dan penenunan, semuanya termasuk mempunyai risiko timbulnya *byssinosis*. Diketahui bahwa di masing-masing bagian tersebut kadar/konsentrasi debu kapas tidak sama, maka besarnya risiko juga berbeda-beda. Studi klinis sebelumnya melaporkan bahwa angka kejadian bronkitis kronis pada para pekerja pabrik tekstil sekitar 4,5-26%. Pekerja yang bekerja pada bagian pembersihan kapas untuk dipintal, pembersihan mesin-mesin tersebut mempunyai risiko paling tinggi terjadinya *byssinosis*.

Patogenesis

Kelainan paru pada pasien *byssinosis* berupa bronkitis kronis, yang kadang- kadang disertai *wheezing*, diduga erat hubungannya dengan adanya endotoksin (suatu lipopolisakarida) yang dikeluarkan oleh bakteri yang mengkontaminasi partikel debu kapas. Endotoksin inilah yang diduga sebagai penyebab timbulnya kelainan paru tadi. Para ahli telah yakin bahwa endotoksin ini adalah sebagai penyebabnya dikuatkan oleh percobaan-percobaan simulasi yang telah dikerjakan pada pekerja atau hewan coba di laboratorium.

Gambaran Klinis

Ciri gambaran klinis penyakit ini adalah para pekerja pabrik tekstil yang sensitif akan merasakan sesak napas (napas pendek) setiap kembali ke tempat kerja sesudah beberapa hari tidak bekerja atau tiap hari Senin sesudah satu hari sebelumnya (Minggu) libur. Biasanya timbul demam selain sesak napas, dan kadang-kadang gejala menetap untuk hari-hari berikutnya. Telah diketahui bahwa pada para pekerja yang terdapat lebih banyak gejala (paru) yang dialami akan mempercepat penurunan fungsi parunya. Selain itu lama kerja dan tingkat kadar debu kapas yang memberikan paparan terdapat korelasi dengan timbulnya *byssinosis*.

Paparan asap rokok diketahui mempunyai efek sinergis terhadap timbulnya *byssinosis* apabila terjadi bersama pada para pekerja yang sedang mendapat paparan debu kapas. Efek asap rokok terhadap timbulnya gangguan fungsi paru telah lama diketahui, tetapi bagaimana penjelasannya belum diketahui bahwa pada 7% pekerja pabrik yang terpapar debu kapas menderita obstruksi saluran napas yang ireversibel.

Pada *byssinosis* terdapat penurunan nilai KVP maupun VEP_1, dan ciri ini jelas terlihat apabila pemeriksaan dilakukan pada hari Senin saat kembali bekerja di lingkungan pabrik tekstil sesudah libur hari Minggu. Mekanisme dari kejadian ini belum jelas.

Gambaran histopatologis yang ditemukan pada *byssinosis* mirip dengan pengaruh asap rokok yang menginduksi terjadinya bronkitis, yaitu terjadinya hiperplasia kelenjar mukus dan infiltrasi sel polimorfonuklear neutrofil di dinding bronkus.

Pengobatan

Pengobatan terpenting bagi pasien *byssinosis* adalah menyingkirkannya dari lingkungan kerja yang potensial risiko tinggi. Dalam pelaksanaannya biasanya para pekerja dilakukan putar kerja. Uji faal paru serial perlu dilakukan untuk mengetahui perubahan faal paru masing- masing pekerja pada akhir waktu tertentu. Tidak ada obat spesifik untuk *byssinosis* dan bila ada tanda-tanda obstruksi bronkus dapat diberikan bronkodilator.

FARMERS' LUNG DISEASE DAN *BAGASSOSIS*

Definisi

Farmers' lung disease ialah penyakit paru pada para petani padi dan gandum, akibat paparan debu jerami. Yang berperan pada penyakit ini adalah jamur *Thermophilic actinomycetes vulgaris* terdapat pada jerami yang sedang membusuk. Penyakit ini banyak timbul apabila pengolahan jerami pasca panen kurang baik dan jamur tadi berkembang biak dalam jumlah banyak.

Bagassosis ialah penyakit paru pada para petani/ pekerja pabrik tebu atau pabrik kertas yang mendapat paparan sisa/debu batang tebu (*bagasse*). Yang berperanan terhadap timbulnya penyakit ini adalah *Thermophilic actinomycetes sacchari* yang hidup subur pada alas batang tebu.

Kedua penyakit tersebut termasuk pneumonitis hipersensitif akibat inhalasi debu organis (jerami padi dan gandum dan sisa batang tebu) yang menimbulkan reaksi sensitisasi pada tubuh terpapar.

Gambaran Klinik

Gejala klinik yang khas pada *farmers' lung* atau bagassosis terjadi akibat paparan intermiten debu organik pada jerami gandum atau padi dan sisa batang tebu yang telah diperas gulanya. Gejala muncul 4-8 jam sesudah paparan pada individu yang sensitif, yaitu timbul gejala seperti infeksi paru akut : batuk, sesak napas tanpa mengi, demam, menggigil, diaforesis (berkeringat), malaise, mual dan sakit kepala. Pada pemeriksaan fisis ditemukan takikardia, takipnea, sianosis, ronki basah di basal kedua paru. Gejala tersebut umumnya menetap selama 12-18 jam dan menghilang secara spontan bila paparan terhenti. Serangan berulang dapat disertai dengan anoreksia, berat badan menurun. Pada waktu demam dapat disertai kenaikan hemoglobin, leukositosis dan kenaikan teter antibodi terhadap antigen.

Pada penyakit yang ringan gambaran foto toraks masih normal. Pada penyakit yang berat, bisa ditemukan dua bentuk gambaran radiologis. Bentuk pertama : tampak gambaran nodul-nodul kecil terpencar di kedua lapangan paru dan agak kurang pada bagian apek dan basal. Nodul-nodul kecil tadi ukurannya bervariasi dari satu sampai beberapa milimeter, dengan batas tidak tegas. Bentuk kedua : tampak bayangan berawan di intersitial kedua paru. Bila paparan debu jerami telah terhenti, kelainan foto toraks dapat kembali normal dalam beberapa minggu.

Pada pasien periode akut yang tanpa gejala, baik pada *farmers' lung* maupun *bagassosis* biasanya mempunyai faal paru normal. Umumnya sesudah terjadi paparan debu bagi pasien yang sensitif, akan terjadi perubahan faal paru pada 8-12 jam kemudian. Perubahan parameter faal paru yang terjadi adalah : nilai KVP dan VEP$_1$ menurun (meskipun nilai VEP$_1$/KVP hanya menurun sedikit), arus puncak ekspirasi (APE) dan komplaiens paru menurun, rasio ventilasi/perfusi terganggu, kapasitas difusi menurun dan hipoksemia. Pada beberapa pasien *farmers' lung* maupun *bagassosis* dapat menjadi kronis menyerupai bronkitis kronis dan bila paparan debu terus berlangsung akan mendatangkan kondisi penyakit menjadi *irreversibel* (fibrosis paru).

Pengobatan

Pengobatan umumnya bersifat suportif. Selama serangan akut pemberian kortikosteroid mempercepat resolusi dan pada periode kronis dapat mengurangi atau menghilangkan gejala.

Tindakan yang paling efektif untuk tidak terkena penyakit adalah menghindari paparan debu. Bila tidak mungkin menghilangkan debu (bahan yang berbahaya) pasien dipindahkan kerjanya di tempat yang tidak ada paparan debu.

Prognosis

Prognosis penyakit akut adalah baik karena gejala dan kelainan dapat kembali normal (sesudah pengobatan). Penyakit yang kronis prognosisnya kurang baik.

MEROKOK PASIF DAN AKTIF DAN TERAPI HENTI MEROKOK

Pengantar

Sudah sejak lama, mungkin bersamaan dengan adanya peradaban manusia tembakau sudah dikenal manusia. Tembakau dikonsumsi manusia dengan berbagai cara : dimakan (*nginang* : biasanya dimakan bersama kapur, sirih dan pinang), dibau saja (snuff), merokok (dalam bentuk cerutu, pipa dengan tembakau, rokok sigaret) dan lain sebagainya. Yang paling umum ditemui ialah tembakau dikonsumsi sebagai rokok sigaret.

Jenis rokok juga ada beberapa macam antara lain : rokok dengan atau tanpa filter, tembakau yang digunakan dicampur atau tidak dengan bahan pencampur (saos pemberi penyedap dan rasa, dengan atau tanpa cengkih, bahan-bahan lainnya : klembak, menyan dan sebagainya). Ada juga pabrik rokok yang membuat rokok dengan mencantumkan kadar nikotin tertentu yang terkandung di dalamnya. Umumnya rokok dibuat dengan digulung memakai kertas, ada yang dengan klobot atau lain bahan, misalnya daun nipah.

Rokok yang dibakar akan mengeluarkan asap rokok. Asap rokok yang diisap ke dalam paru atau ditelan oleh perokoknya disebut asap rokok utama (*mainstream smoke*, MSS). Rokok yang dibakar dan tanpa diisap, asap rokok yang keluar berasal dari ujung rokok yang terbakar tadi disebut asap rokok sampingan (*side-stream smoke*, SSS). Sesudah rokok dibakar, asap yang keluar selain berupa asap rokok utama dan asap rokok sampingan, pada asap rokok juga terdapat bahan atau komponen-komponen yang mudah menguap (*vapor-phase components*) yang berdifusi keluar dari tembakau lewat kertas penggulung rokok ke udara di sekitarnya. Asap rokok yang menimbulkan polusi lingkungan berasal dari asap rokok utama, asap rokok sampingan dan bahan-bahan menguap tadi disebut asap rokok lingkungan (*environment tobacco smoke*, ETS).

Definisi

Individu yang tidak merokok tetapi menghisap udara napas dari lingkungannya yang mengandung asap rokok disebut sebagai perokok pasif. Mereka ini tanpa merokok tetapi terpaksa (*involuntary*) menghisap asap rokok dari lingkungannya, tentu juga akan menderita berbagai penyakit akibat asap rokok. Seperti diketahui bahwa kandungan bahan kimia pada asap rokok sampingan ternyata lebih tinggi dibanding asap rokok utama, antara lain karena tembakau terbakar pada temperatur lebih rendah ketika rokok sedang tidak diisap, membuat pembakaran menjadi kurang lengkap dan mengeluarkan lebih banyak bahan kimia. Jadi pada perokok pasif akan mendapatkan paparan asap rokok 85% dari asap rokok sampingan dan 15% berasal dari asap rokok utama dihembuskan oleh perokok aktif ke udara lingkungan.

Individu yang menghisap rokok yang telah dibakar salah satu ujungnya dan dari ujung yang lain dihisap asapnya ke dalam paru atau ditelannya disebut perokok aktif. Bagi perokok aktif ini, selain dia menghisap asap rokok utama secara penuh, maka dia juga akan menghisap udara napas yang berasal dari udara di sekitarnya yang mengandung asap rokok lingkungan.

Komposisi Asap Rokok Sigaret

Untuk mendapatkan gambaran mengenai komposisi dan kadar masing – masing komponen dalam asap rokok, dapat diamati pada tabel 3 berikut.

[redacted]

Konstituen	**ARU**	**ARS/ARU**
Komponen gas :		
Karbon monoksida	10 – 20 mg	2,5
Karbon dioksida	20 – 60 mg	8,1
Metan	1,3 mg	3,1
Asetilen	27 µg	0,8
Amonia	80 µg	73
Hidrogen sianida	430 µg	0,25
Dimetilnitrosamin	10 – 65 µg	52
Komponen partikel :		
Tar	1 – 40 mg	1,7
Nikotin	1 – 2,5 mg	2,7
Toluen	108 µg	5,6
Fenol	20 – 150 µg	2,6
Naftalen	2,8 µg	16
Benzo (a) piren	20 – 40 µg	2,8
Hidrazin	32 µg	30

Keterangan :
ARU= asap rokok utama
ARS = asap rokok sampingan

Dampak Asap Rokok bagi Kesehatan

Merokok sigaret akan memberi dampak timbulnya gangguan kesehatan, paling tidak pada tiga hal : 1). Timbulnya kanker, 2). Timbulnya penyakit kardiovaskular dan 3). Timbulnya penyakit pada paru.

Berdasarkan studi yang ada diketahui bahwa merokok dapat menimbulkan keganasan di berbagai tempat di tubuh, termasuk : kanker mulut, laring, esofagus, paru, gaster, pankreas, ginjal, kandung kemih dan servik uteri. Kematian akibat kanker di Amerika Serikat sekitar 30% setiap tahunnya, dan hal ini tentunya dapat dicegah dengan menghilangi kebiasaan merokok. Besarnya risiko timbulnya kanker pada masing- masing tempat di tubuh tadi berhubungan langsung dengan intensitas dan lamanya paparan asap rokok. Penghentian merokok tentunya akan mengurangi risiko timbulnya kanker pada perokok.

Merokok sigaret merupakan penyebab utama timbulnya penyakit aterosklerosis. Merokok dapat mempengaruhi faktor-faktor fisiologis, patologis, hematologis dan metabolik yang masing-masing faktor tadi dapat berperan pada mulainya, perkembangannya dan akhirnya timbul aterosklerosis. Dengan demikian penghentian merokok akan mengurangi progresivitas aterosklerosis serta morbiditas dan mortalitasnya.

Merokok sigaret secara bermakna dapat memberikan efek merugikan pada struktur dan fungsi paru. Telah diidentifikasi bahwa merokok merupakan faktor risiko utama timbulnya Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) serta menurunkan nilai VEP$_{-1}$, percepatan hilangnya fungsi ventilasi paru, meningkatkan simtom respirasi (batuk dan mengeluarkan dahak) dan timbulnya infeksi paru. Data dari berbagai penelitian juga menunjukkan bahwa merokok meninggikan angka mortalitas (terhadap PPOK, pneumonia dan influenza) dibanding bukan perokok.

Tidak hanya merokok aktif yang memberikan dampak buruk pada kesehatan badan. Merokok pasifpun dapat memberikan efek yang sama. Beberapa bukti bahwa merokok pasif dapat memberikan dampak buruk pada kesehatan adalah sebagai berikut. Beberapa penyakit yang berhubungan dengan merokok pasif atau berhubungan dengan paparan asap rokok lingkungan adalah : 1). Peningkatan infeksi paru dan telinga, serta eksaserbasi akut penyakit paru kronik, 2). Gangguan pertumbuhan paru pada anak, 3). Peningkatan risiko kematian pada anak (*sudden infant death syndrome*, SIDS), 4). Peningkatan kemungkinan penyakit kardiovaskular dan gangguan perilaku neurologis apabila si anak tumbuh menjadi dewasa, 5). Asap rokok lingkungan merupakan penyebab penyakit pada bukan perokok, 6). Paparan asap rokok lingkungan dapat memberikan beberapa efek iritasi akut, dan 7). Paparan asap rokok lingkungan pada orang dewasa bukan perokok dapat meningkatkan risiko untuk timbulnya kanker paru dan penyakit jantung iskemik.

Efek Merokok pada Paru

Seseorang yang merokok atau bukan perokok tetapi menghirup udara tercampur dengan asap rokok lingkungan, maka asap rokok tadi akan masuk saluran napas terdistribusi secara merata bersama udara napas ke seluruh cabang saluran napas sampai alveolus. Beberapa komponen gas berdifusi lewat membran alveol-kapiler dan bahan-bahan partikel diabsorbsi juga lewat membran tersebut, kemudian masuk ke peredaran darah. Adanya aktivitas merokok berulang atau terjadinya paparan asap rokok kronis akan memberikan dampak berupa beberapa efek patofisiologis berikut :

Perubahan pada saluran napas sentral. Yang timbul adalah perubahan-perubahan histologis pada sel epitel bronkus : silia hilang (berkurang), hiperplasi kelenjar mukus, meningkatnya jumlah sel goblet. Peneliti lain melaporkan terjadinya transformasi struktur sel epitel bila aktivitas merokok terus menerus, yaitu perubahan bentuk epitel yang semula *pseudostratified ciliated epithelium* berubah menjadi karsinoma bronkogenik invasif. Kekerapan dan intensitas kejadian perubahan tersebut tergantung pada jumlah rokok yang dikonsumsi tiap hari.

Perubahan pada saluran napas tepi. Perubahan morfologis terjadi pula pada saluran napas tepi. Pada perokok aktif kronis yang terjadi obstruksi kronik berat saluran napas, di situ diketahui terjadi inflamasi, atrofi, metaplasia sel goblet, metaplasia skuamosa dan sumbatan lendir pada bronkiolus terminal dan bronkiolus respiratorius.

Perubahan pada alveoli dan kapiler. Pada perokok juga terjadi kerusakan jaringan peribronkiolar alveoli pada perokok yang mengalami emfisema paru. Selain perubahan pada alveoli, terjadi pula pengurangan jumlah kapiler perialveolar dan terdapat penebalan intima dan tunika media pada pembuluh darah ukuran kurang dari 200 μm.

Perubahan fungsi imunologis. Hasil penelitian para ahli tidak seragam, namun dapat diketahui bahwa pada perokok terdapat perubahan fungsi imunologis dan inflamasi. Misalnya ditemukan : jumlah lekosit darah tepi meningkat (leukosit polimorfonuklear, limfosit T maupun eosinofil) dan beberapa kasus dengan peningkatan IgE.

Efek merokok kronis selain terjadi perubahan struktur dan fungsi tersebut di atas terjadi pula perubahan yang digolongkan pada timbulnya penyakit paru. Selain timbulnya karsinomna *in situ* ataupun karsinoma bronkogenik invasif, penyakit paru yang umum timbul akibat merokok aktif kronis adalah Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Pada individu normal terjadi perubahan (nilai) fungsi paru secara fisiologis sesuai dengan perkembangan umur dan pertumbuhan parunya (*lung growth*). Mulai pada fase anak sampai umur kira-kira 22-24 tahun terjadi pertumbuhan paru sehingga pada waktu itu nilai fungsi paru semakin besar bersamaan dengan pertambahan umur dan nilai fungsi paru mencapai maksimal pada umur 22-24 tahun. Beberapa waktu nilai fungsi paru menetap (stasioner) kemudian menurun secara gradual (pelan-pelan), biasanya umur 30 tahun sudah mulai penurunan, berikutnya nilai fungsi paru (KVP = kapasitas vital paksa dan VEP$_1$ = volume ekspirasi paksa satu detik pertama) mengalami penurunan rerata sekitar 20 ml tiap pertambahan satu tahun umur individu. Apabila seorang individu mulai merokok terus menerus, maka pengaruhnya pada perubahan nilai fungsi paru tergantung pada kapan mulainya merokok, apakah saat pertumbuhan paru, saat stasioner atau saat sudah mulai terjadi penurunan fungsi paru. Prinsipnya seorang perokok mempunyai nilai fungsi paru (persentase prediksinya) lebih kecil dibanding individu normal untuk umur, jenis kelamin dan tinggi badan yang sama. Besarnya penurunan fungsi paru (VEP$_1$) berhubungan langsung dengan jumlah rokok yang dikonsumsi pertahun dan lamanya paparan asap rokok.

Dilihat dari hasil-hasil penelitian para ahli tercermin bahwa tidak semua individu yang terpapar asap rokok mengalami perubahan pada parunya, apakah timbul kanker paru ataupun PPOK. Artinya hanya sekian persen (tertentu) saja yang mengalami adanya efek asap rokok pada paru. Akhirnya diketahui bahwa bagi mereka yang suseptibel terhadap asap rokok saja yang akan timbul efek pada paru. Determinan yang telah diketahui utamanya adalah kondisi defisiensi alfa-1 antitripsin, selain itu adalah : faktor debu, bau-bauan (uap), kondisi sakit paru berat yang diderita saat anak, dan faktor *bombesin-like* peptida yang diproduksi oleh sel-sel neuroendokrin pada epitel saluran napas.

Lebih lanjut perlu ditambahkan bahwa mekanisme timbulnya kelainan paru pada perokok, antara lain adalah lewat :

- Timbulnya inflamasi saluran napas (sentral dan perifer), dapat meningkatkan resistensi saluran napas, meninggikan nilai VEP_1.
- Timbulnya *hyperresponsiveness* saluran napas, dapat pula meningkatkan resistensi saluran napas, meningkatkan nilai VEP_1.
- Gangguan keseimbangan protease-antiprotease. Asap rokok dapat meningkatkan produksi protease dan menurunkan antiprotease, akhirnya timbul kerusakan dinding saluran napas perifer (emfisema).
- Peranan sel neuroendokrin pada saluran napas dan pembentukan *bombasin-like* peptida sebagai determinan penyakit paru akibat asap rokok (masih hipotesis). Perokok yang suseptibel saja yang akan timbul PPOK atau *smoking-related disorders* lainnya.

Efek Nikotin Asap Rokok

Asap rokok yang dihirup oleh perokok (aktif atau pasif) telah diketahui mempunyai beberapa efek antara lain timbulnya kanker, efek pada kardiovaskular (fisiologis dan patologis), metabolik, hematologis, metabolik dan paru. Sulit menyebutkan efek-efek tersebut ditimbulkan oleh komponen yang mana dari asap rokok tadi.

Nikotin dihirup bersama asap rokok oleh perokok, sebagian diabsorbsi oleh mukosa mulut saat asap rokok sementara masih dalam rongga mulut. Sebagian yang lain masuk bersama udara napas ke dalam saluran napas dan paru mencapai alveolus. Di membran *alveol*-kapiler nikotin mengalami difusi dan cepat masuk ke peredaran darah. Dalam waktu yang singkat sesudah asap rokok terhirup, nikotin dapat mencapai otak dan ditimbun disitu selebihnya lagi ditimbun di jaringan otot (skelet, jantung) dan sebagainya.

Efek primer nikotin pada manusia antara lain adalah: rasa bahagia (kesenangan), keguncangan (*arousal*), kesigapan, perbaikan kemampuan bertugas (*performance*), mengurangi kegelisahan, kadarnya meningkat dalam darah (katekolamin, vasopresin, hormon pertumbuhan, ACTH, kortisol, prolaktin, beta-endorfin), metabolisme meningkat, lipolisis (asam lemak bebas meningkat), vasokonstriksi pembuluh darah kulit dan koroner, frekuensi jantung meningkat, isi semenit jantung meningkat, tekanan darah meningkat dan relaksasi otot rangka.

Apabila terjadi penghentian merokok (jangka lama) akan timbul gejala : iritabel, rasa kelemahan, rasa ngantuk (*drowsiness*), sulit konsentrasi, kemampuan bertugas mengurang, gelisah, rasa lapar, berat badan naik, gangguan tidur, ketagihan nikotin (merokok lagi), penurunan sekresi katekolamin, dan denyut jantung melambat. Gejala ini penting diamati atau dinasehatkan pada pasien yang diterapi henti merokok.

Terapi Henti Merokok

Tujuan terapi henti merokok adalah mengusahakan agar supaya perokok aktif berhenti merokok saat ini juga, bagi yang belum merokok dan bekas perokok tidak mulai merokok agar supaya paparan asap rokok pada individu perokok aktif maupun perokok pasif tidak terjadi lagi. Tujuan lanjut adalah membuat agar supaya asap rokok tidak menjadi polutan udara napas tiap-tiap individu, untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas PPOK dan penyakit-penyakit lain akibat merokok.

Terapi henti merokok terdiri atas tiga tahapan : persiapan, intervensi dan mempertahankan (maintenance). Tahap persiapan bertujuan untuk meningkatkan motivasi perokok-perokok agar dapat mencapai keberhasilan berhenti merokok. Tahap intervensi yaitu melakukan beberapa usaha (atau kombinasi usaha) untuk membantu perokok agar dapat berhenti merokok. Tahap mempertahankan tetap berhenti merokok, meliputi dukungan berbagai pihak, adanya undang-undang atau peraturan pelindung, misalnya peraturan untuk tidak merokok di tempat umum, dan contoh tidak merokok atau menjadi panutan untuk tidak merokok. Tahap terakhir amat penting untuk bisa berhenti merokok permanen.

Dalam kepustakaan dijelaskan ada berbagai metode berhenti merokok, yang dapat dilaksanakan oleh diri sendiri (perokok), organisasi sukarela, organisasi formal, klinik berhenti merokok dan sebagainya, yang telah banyak dilakukan di luar negeri. Di Indonesia terapi henti merokok masih terbatas dan dilakukan atas inisiatif perokok sendiri.

Beberapa metode terapi henti merokok :

Pengobatan mandiri (*self-care*). Perokok tentunya sudah ada keinginan untuk berhenti merokok, atas inisiatif sendiri atau atas hasil motivasi lingkungannya. Pihak lain hanya membantu dengan alat-alat bantu agar perokok berhenti merokok. Alat bantu tadi misalnya: sistem filter rokok, buku petunjuk henti merokok, kit henti merokok, *audiotapes*, video dan program komputer untuk diikuti perokok dan sebagainya.

Metode klinik dan kelompok. Ini merupakan metode henti merokok secara formal, dilaksanakan oleh unit-unit tertentu, ada yang dasarnya sukarela, dan ada yang melakukannya dengan program komersial. Peserta umumnya terdiri atas kelompok-kelompok dan menjalani program henti merokok berdasarkan program yang telah disiapkan dengan baik. Suatu contoh di Amerika Serikat, *ACS Helping Smoker Quit Clinic*, merupakan klinik henti merokok menerapkan pendekatan edukasional terstandarisasi dengan pemandu henti merokok khusus, petunjuk tercetak, film dan presentant terlatih sukarela.

Metode medikasi (Pengobatan). Di sini obat-obatan diperlukan untuk membantu perokok berhenti merokok dan mengatasi akibat merokok. Misalnya penggunaan obat Lobelin untuk henti merokok disertai dengan program edukasi atau kerjasama dengan klinik henti merokok tertentu. Lobelin adalah obat untuk substitusi nikotin bisa dalam bentuk tablet, *lozenges*, permen atau injeksi.

Pada metode ini yang terkenal adalah *nicotine replacement therapy*. Terapi ini dipakai untuk mengatasi sementara akibat dari henti merokok (efek psikologis dan ketergantungan nikotin). Contoh, *Nicotine polacrilex gum*, obat berisi 2 mg nikotin yang dapat mengeluarkan nikotin bertahap (*slow release of nicotine*). Penggunaannya hanya dalam waktu 3 bulan. Bentuk obat lain yang mengeluarkan nikotin adalah : bentuk plester (pemberian transdermal), nikotin hirup, *nasal nicotine solution* dan sebagainya. Hendaknya penggunaan nikotin ini atas petunjuk dokter berhubungan adanya indikasi ataupun keterbatasan (indikasi kontra).

Metode perilaku merokok. Terapi modifikasi perilaku merokok untuk menghentikan merokok dengan mengubah perilaku merokok, yang dapat dilakukan oleh perokok sendiri (*self-management technique*). Contoh, misalnya perokok mengkonsumsi rokok dengan kandungan nikotin dikurangi bertahap : 30%, 60% dan 90% dalam jangka waktu 3 minggu, kemudian berhenti tidak merokok. Hasilnya kurang memuaskan.

Nasehat oleh dokter. Perokok diharapkan berhenti merokok dengan bantuan nasehat dokter, yaitu terhadap perokok-perokok yang kebetulan menjadi pasiennya. Dalam hal ini dokter selain mempunyai kemampuan juga motivasi untuk mempengaruhi, mendidik pasiennya sehingga mau berhenti merokok. Selain itu, perawat, dokter gigi, farmasis, atau *respiratory therapist* juga dianggap mempunyai kemampuan membantu pasiennya untuk berhenti merokok.

Metode program mass media dan komunitas. Ini merupakan cara yang penting untuk motivasi sejumlah besar perokok untuk berhenti merokok dengan bantuan radio dan televisi, ataupun koran. Anjuran-anjuran bagi perokok dapat ditampilkan pada media tersebut.

Program komunitas untuk mengajak para perokok untuk tidak atau berhenti merokok misalnya dilakukan dengan kampanye anti merokok, membuat larangan merokok di tempat umum dan kalau dilanggar terkena denda dan sebagainya.

REFERENSI

Aditama TY. Penilaian Polusi Udara. Editorial. J Respir Indo 1999; 19 (1): 4-10.

Aguayo SM. Determinants of Susceptiblity to Cigarette Smoke. Am J Crit Care Med 1994; 149, p. 1692-8.

Bellini LM and Grippi MA. Indoor and Outdoor Air Pollution. *In* Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. (eds). Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p. 275-84.

Benowitz NL. Cigarette Smoking and Nicotine Addiction. Med Clin N Amer 1992; 76 (2) : 415-34.

Byrd JC. Environmental Tobaco Smoke. Medical and Legal Issues. Med Clin N Amer 1992; 76 (2) : 377-94.

Dawud Y. Occupational & Environmental Lung Disorders. Sebuah Kawasan Yang Perlu Digali. J Respir Indo 2004; 24 (3) : 126-33.

Drucker RD. Silicosis. *In* Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. (eds). Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p. 418-21.

Epps RP and Manley WW. The Clinician's Role in Preventing Smoking Initiation. Med Clin N Amer 1992; 76 (2) : 439-48.

Fajriwan dan Jusuf A. Merokok Pasif. J Respir Indo 1999; 19 (1) : 22-26.

Fiel SB. Pulmonary Disease. *In* Myers AR (ed.). Medicine. 2nd ed., Philadelphia, Harwal Publishing, 1994, p. 88-90.

Fordiastiko, Yunus F, Ikhsan M, Jusuf A dan Sudarsono S. Prevalensi Kelainan Foto Toraks dan Penurunan Faal Paru Pekerja di Lingkungan Kerja Pabrik Semen. Y Respir Indo 2002; 22 (2) : 65-74.

Hassan W. Karbon monoksida Polutan yang Semakin Mengancam. Majalah Kedokteran Nusantara 2004; 37 (4) : 204-6.

Hughson WG. Approaches to Occupational-Environmental Lung Disease. *In* Bordow RA, Ries AL and Morris TA (eds). Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 415-7.

Hughson WG. Coal Workers' Pneumoconiosis. *In* Bordow RA, and Morris TA (eds). Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. 5th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 421-4.

Jardin TD and Burton GG. Clinical Manifestations & Assessment of Respiratory Disease. 3rd ed. St Louis, Mosby-Year Book, Inc. 1995, p. 365-74.

Kriebel D, Brain JD, Sprince NL and Kazemi H. The Pulmonary Toxicity of Beryllium. Am Reverse transcription Respir Dis 1988; 137 : 464-73.

Leaderer BP and Samet JM. Passive Smoking and Adults : New Evidence for Adverse Effects. Editorials. Am J Crit Care Med 1994; 150 : 1216-18.

Margono BP. Usaha Penghentian Merokok. J Respir Indo 1996; 16 (3) : 118-20.

Martono H. dan Sulistyani N. Kondisi Pencemaran Gas Nitrogen dioksida di Udara Jakarta pada Titik Nol meter dan 120 meter dari Jalan Raya. Bul Penel Kesehatan 2004; 32 (1) : 35-42.

Munafo DA Jr. Hypersensitivity Pneumonitis. *In* Bordow RA and Morris TA (eds). Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. 5th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 437-41.

Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, Wiener MB and Selner J. Indoor Air Pollution and Asthma. Results from a Panel Study. Am J Crit Care Med 1994; 149 : 1400-06.

Ray CS. Asbestos-Related Disease. *In* Bordow RA and Morris TA (eds). Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. 5th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 424-8.

Soewara DKS. Rokok dan Permasalahannya di Indonesia. Editorial. J Respir Indo 1996; 16 (3) : 88-91.

Sherman CB. The Health Consequences of Cigarette Smoking. Med Clin N Amer 1992; 76 (2) : 355-71.

Samet JM. The Health Benefits of Smoking Cessation. Med Clin N Amer 1992; 76 (2) : 399-412.

Schwartz JL. Methode of Smoking Cessation. Med Clin N Amer 1992; 76 (2) : 451-72.

State of the Art : Health Effects of Outdoor Air Pollution. Part 1. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153 : 3-50.

State of the Art : Health Effect of Outdoors Air Pollution. Part 2. Am J Crit Care Med 1996; 153 : 477-98.

Tanoue LT. Occupational Lung Disorders : General Principles and Approaches. *In* Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, el al. (eds). Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p. 205-16.

Tanouse LT. Asbestos-Related Lung Disease. *In* Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. (eds). Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p. 217-29.

Tanouse LT. Chronic Beryllium and Hard-Metal Lung Disease. *In* Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. (eds). Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p. 230-7.

Tanouse LT. Coal Workers' Lung Disease and Silicosis. *In* Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. (eds). Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p. 238-49.

Tanouse LT. Hypersensitivity Pneumonitis. *In* Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. (eds). Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, p. 273-80.

Winarta M, Azwar A. dan Yunus F. Pengaruh Debu Jute Terhadap Fungsi Paru Pekerja Pabrik Goni di Tangerang. J Respir Indo 1999; 19 (1) : 11-21

Yunus F. Penyakit Paru Akibat Kerja di Perkebunan. J Respir Indo 1996; 16 (3) : 127-31.

219

TRANSPLANTASI PARU

Zulkifli Amin

PENDAHULUAN

Selama lebih dari 2 dekade, transplantasi paru telah menjadi pilihan pengobatan yang sukses untuk pasien kelainan parenkim dan pembuluh darah paru. Selama jangka waktu itu telah terjadi banyak perkembangan dalam hal transplantasi paru. Sebagaimana diketahui transplantasi paru pertama dilakukan di Universitas Missisipi Amerika, dan pasiennya hanya bertahan hidup selama 18 hari. Keberhasilan terapi imunosupresif (siklosporin) pada transplantasi ginjal dan jantung mendorong para ahli untuk mulai mengembangkan lagi transplantasi paru pada awal tahun 1980-an. Sebelumnya pada tahun 1970-an pernah dicoba untuk melakukan transplantasi paru, namun terapi imunosupresif saat itu (azathioprine dan kostikosteroid) tidak mampu mengurangi komplikasi jalan napas pasca transplantasi.

Transplantasi jantung-paru selanjutnya yang berhasil dilakukan terjadi pada tahun 1982. Saat itu kasusnya adalah hipertensi paru primer lanjut. Kemudian para ahli mengembangkan transplantasi paru unilateral untuk penyakit paru interstisial. Sesuai dengan laporan dari ISHLT (*International Society of Heart Lung transplantation*), lebih dari 15.000 transplantasi paru dilakukan di seluruh dunia. Angka keberhasilan hidup mereka untuk 1,2 dan 5 tahun berturut-turut: 73%,57% dan 45%. Teknik operasi selalu diperbaiki untuk menghasilkan metode transplantasi terbaik. Transplantasi paru bilateral secara sekuensial merupakan pilihan untuk mengatasi fibrosis kistik dan penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) stadium akhir. Dengan banyaknya metode transplantasi tersebut maka transplantas jantung-paru hanya dilakukan pada keadaan tertentu seperti penyakit jantung kongenital yang tidak bisa dikoreksi dengan tindakan bedah serta hipertensi paru yang terkait dengannya. Hal ini disebabkan karena prognosis jangka panjang metode ini lebih rendah dibanding metode lain.

INDIKASI, PROGNOSIS DAN ANGKA OPERASI

Transplantasi Paru (Unilateral dan Bilateral)

Sejak tahun 1994, jumlah operasi yang berhasil dilakukan tiap tahun, antara 1300-1500 operasi. Indikasi untuk transplantasi paru adalah PPOK, fibrosis kistik, emfisema akibat defisiensi α1-antitripsin dan hipertensi paru primer. Sepuluh tahun terakhir transplantasi untuk hipertensi paru primer menurun dari 13% (1990) menjadi 4% (2000) karena perkembangan ilmu kedokteran. Sebaliknya, transplantasi untuk PPOK dan fibrosis paru idiopatik meningkat dari 21% (1990) menjadi 42% (2000). Transplantasi paru unilateral dilakukan pada pasien dengan PPOK dan fibrosis paru idiopatik sedangkan pasien dengan PPOK dan fibrosis kistik akan mendapat transplantasi bilateral. Transplan paru bilateral ini dapat bertahan hingga 4,9 tahun (waktu paruh organ transplan). Transplan paru unilateral dapat bertahan hingga 3.7 tahun. Sarkoidosis, hipertensi paru primer dan fibrosis paru idiopatik memiliki prognosis lebih buruk.

Transplantasi Jantung-Paru

Dari tahun 1998-2000 terjadi penurunan jumlah transplantasi jantung-paru dari 250 (1988) menjadi 105 (2000). Sekitar 20% transplantasi jantung-paru dilakukan pada pasien usia < 18 tahun. Indikasi transplantasi jantung-paru ini adalah penyakit jantung kongenital (seperti Sindrom Eisenmenger yang tidak dapat dikoreksi secara bedah) dan hipertensi paru primer serta fibrosis kistik. Prognosis transplantasi jantung-paru lebih buruk daripada transplantasi paru. Waktu paruh transplantasi jantung-paru adalah 2,8 tahun.

Kriteria Umum dan Kontraindikasi Transplantasi Paru Serta Transplantasi Jantung-paru

Pasien/kandidat resipien transplantasi paru sebelumnya harus sudah mendapat terapi medis optimal dan selama itu terbukti penyakit terus memburuk. Batas usia untuk transplantasi jantung-paru, transplantasi paru unilateral dan transplantasi paru bilateral adalah 55 tahun, 65 tahun dan 60 tahun. Selain itu, penyakit medis non paru yang ada pada pasien harus diterapi adekuat dan pasien juga mendapat perlindungan dari penyakit yang umum dengan cara vaksinasi influenza dan vaksinasi pneumokok. tabel 1 dan 2 merangkum kontraindikasi relatif dan absolut transplantasi paru. Donor dan resipien juga diperiksa kecocokan ABO-nya. Biasanya donor yang CMV+ akan diberikan kepada resipien yang CMV+ juga.

Tabel 1. Kontraindikasi Relatif

- Osteoporosis simptomatik dan asimptomatik yang sudah ditegakkan diagnosisnya harus diterapi sebelum transplantasi.
- Penyakit muskuloskeletal berat daerah dada merupakan kontraindikasi relatif sedang kan penyakit neuromuskular progresif merupakan kontraindikasi absolut
- Pasien yang sedang mendapat terapi kortikosteroid bukan halangan untuk transplantasi namun dosisnya harus dikurangi < 20 mg/hari.
- Obesitas dan kakeksia adalah kontraindikasi. Berat badan pasien harus antara 70-130% berat badan ideal.
- Pasien harus bebas dari penyalahgunaan zat selama 6 bulan termasuk nikotin, alkohol, dan narkotik.
- Masalah psikososial yang ada harus diselesaikan sebelum operasi.
- Kebutuhan ventilasi invasif merupakan kontraindikasi relatif.
- Pasien dengan kolonisasi jamur dan mikrobakteria bukan merupakan kontraindikasi absolut namun perlu perawatan dan perhatian lebih untuk transplantasi paru unilateral

Tabel 2. Kontraindikasi Absolut

- Adanya gagal organ lainnya seperti hati atau ginjal
- HIV (+)
- Hepatitis B Antigen (+) dan Hepatitis C dengan penyakit hati.

KANDIDAT PENYAKIT UNTUK TRANSPLANTASI PARU

Hipertensi Paru Primer

Pasien dengan hipertensi paru primer yang tidak diterapi medis diperiksa kemampuan fungsionalnya (berdasarkan kriteria klas *New York Heart Assosiation* (NYHA) dan keadaan hemodinamik) sehingga diperoleh prognosis untuk tiap keadaan (Tabel 3). Kemudian pasien tersebut dapat menjalani transplantasi paru jika tidak berespons terhadap terapi medis dengan kriteria seperti tercantum dalam tabel 4.

Tabel 3. Prognosis Hipertensi Paru Primer

1. Penilaian Klinis	
Klasifikasi *New York Heart Association*	*Survival:*
Klas fungsional III&IV	
- Klas I dan II	5 tahun
- Klas III	2.5 tahun
- Klas IV	0.5 tahun
Penurunan kapasitas latihan	
Sinkop	
Hemoptisis	
Tanda gagal ventrikel kanan	
2. Pengukuran hemodinamik	
Saturasi oksigen arteri pulmoner < 63%	
- > 63%	3 tahun (55%)
- < 63%	3 tahun (17%)
Indeks jantung < 2.1 L/(min.m2)	
- < 2.1	17 bulan
Tekanan atrium kanan > 10 mmHg	
- < 10 mmHg	4 tahun
- > 20 mmHg	1 bulan
Respons vasodilatasi paru	

Tabel 4. Indikasi Transplantasi Paru

- Pasien dengan hipertensi paru primer klas fungsional IV dan jarak berjalan selama 6 menit → < 300 meter yang sudah mendapat terapi medis optimal.
- Pasien dengan terapi bosentan oral selama 3 bulan dan prostasiklin IV selama 3 bulan tetap gagal memperbaiki/ menstabilkan klas fungsional, jarak berjalan selama 6 menit, dan hemodinamik.
- Pasien diatas ternyata mengalami efusi perikardium, peningkatan kadar natriuretik tipe B dan desaturasi oksigen arteri (> 20%) selama tes latihan.

PPOK dan Emfisema (Defisiensi α1-antitripsin)

Sama seperti hipertensi paru primer, pasien dengan PPOK/ emfisema sebelumnya sudah mendapat terapi optimal dan tidak menderita asma bronkial. Kriteria yang harus dipenuhi adalah FEV1 < 25% dari nilai prediksi dan atau $PaCO_2 > 55$ mmHg (7.3 kPa) dan atau terdapat peningkatan tekanan arteri pulmonal. Transplantasi cenderung dilakukan pada pasien dengan $PaCO_2$ tinggi yang membutuhkan terapi O_2 jangka panjang.

Fibrosis Paru Idiopatik

Masalah seputar fibrosis paru idiopatik adalah perkembangan penyakit yang cepat dan respons yang buruk terhadap kortikosteroid; pasien usia tua; dan banyaknya komorbiditas penyakit. Karena itu, jika diagnosis fibrosis paru idiopatik telah ditegakkan sebaiknya rujuk pasien ke pusat transplantasi untuk evaluasi dan *follow-up*. Transplantasi cenderung dilakukan jika pasien semakin sesak napas, kapasitas vital < 60% dan koefisien difusi karbonmonoksida <60%.

Fibrosis Kistik

Kriteria pasien untuk transplantasi adalah FEV1 <30% prediksi, $PaCO_2$ >50 mmHg (6.5 kPa), PaO_2 <55 mmHg (7.3 kPa). Pasien dengan bakteri multiresisten serta pasien perempuan usia muda dapat menjadi kandidat untuk transplantasi.

Penyakit Jantung Kongenital dengan Hipertensi Pulmonal

Pasien digolongkan sesuai kriteria klas NYHA dan terutama dilakukan transplantasi pada kelas III dan IV.

KRITERIA DONOR

Mencari donor transplantasi paru lebih sulit dibanding donor organ padat lainnya. Jika paru diambil maka akan terjadi mati otak akibat ketidakstabilan hemodinamik, edema paru nonkardiogenik atau aspirasi. Kriteria donor untuk transplantasi dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Kriteria Donor

- Tidak merokok
- PaCO2 (dengan oksigen inspirasi 100%) > 300 mmHg (*pre-removal*/preoperasi) dan PEEP 5 mmHg, foto toraks bersih dan sputum bronkoskopi tidak purulen.
- Ukuran paru kurang lebih sama dengan ukuran paru resipien
- Sudah mendapat preterapi dengan prostasiklin

Teknik Operasi

Transplantasi jantung paru. Paru dan jantung resipien diangkat secara *en bloc* dan trakea donor dianastomosis dengan trakea resipien pada karina bagian atas. Daerah anastomosis akan tersambung kuat karena mendapat banyak perdarahan dari arteri kolateral cabang arteri koronaria. Keuntungan transplantasi jantung-paru adalah curah jantung akan kembali normal. Sedangkan kerugiannya adalah dapat terjadi penolakan tubuh terhadap jantung baru sehingga terjadi oklusi pembuluh darah koroner dan menyia-nyiakan sumber donor karena dari 1 donor dapat diberikan kepada 2 resipien penyakit paru dan 1 resipien penyakit jantung. Untuk mengatasi yang terakhir ini dilakukan operasi "domino" dimana jantung resipien diberikan kepada resipien jantung lainnya. Pada transplantasi jantung-paru dilakukan operasi pintas jantung-paru sehingga batas atas usia resipien adalah 65 tahun.

Waktu paruh organ transplan jantung-paru adalah 2.8 tahun. Kebanyakan pasien mencapai (nilai FEV1, kapasitas vital dan kapasitas paru total) normal sesudah 3 bulan pasca operasi. Toleransi latihan pasien tidak akan seperti orang normal karena jantung mengalami denervasi sehingga tidak dapat merespons peningkatan kebutuhan saat latihan fisik. Kurang lebih 40% pasien dapat kembali bekerja penuh/paruh waktu setelah 5 tahun pasca operasi.

Transplantasi paru unilateral. Operasi dilakukan dengan insisi torakotomi lateral dan tidak memerlukan pintas jantung-paru. Kemudian dilakukan anastomosis bronkus *end to end* yang dibungkus dengan omentum yang ditembuskan melalui diafragma. Selanjutnya arteri pulmonal dihubungkan kembali dan potongan atrium kiri donor dihubungkan dengan atrium kiri resipien.

Keuntungan teknik ini adalah dari 1 donor dapat digunakan untuk 2 resipien paru dan 1 resipien jantung. Perbaikan fungsi paru kurang nyata dibanding transplantasi jantung-paru karena paru resipien masih ada. Pada beberapa kasus terjadi bronkiolitis obliteratif pada transplan paru unilateral sehingga menyebabkan pertukaran gas yang abnormal akibat paru asli resipien mendapat perfusi sedikit sementara paru transplan yang mengalami obstruksi jalan napas berat hanya mendapat sedikit ventilasi. Masalah ini kemudian mendorong perkembangan transplantasi paru bilateral sekuensial.

Transplantasi paru bilateral sekuensial. Teknik ini dilakukan dengan 2 sekuen transplantasi paru unilateral dan tidak memerlukan pintas jantung-paru. Operasi dilakukan dengan insisi torakosternotomi anterior. Donor paru kiri dan kanan memiliki vaskularisasi dan anastomosis bronkus yang berbeda. Teknik operasi ini merupakan pilihan untuk fibrosis kistik karena kedua paru yang terinfeksi diangkat.

Transplantasi lobus bilateral dari donor hidup. Teknik ini digunakan pada anak dengan fibrosis kistik. Donor biasanya berasal dari keluarga karena itu kemungkinan penolakan organ dan bronkiolitis obliteratif sedikit.

PERAWATAN PASCA OPERASI

Perawatan pasca operasi dilakukan oleh tim multidisiplin terdiri dari dokter bedah, perawat ICU, koordinator transplantasi, pulmonologis, terapis/fisioterapis dan ahli gizi. Perawatan pasca operasi rutin meliputi tanda vital, pencatatan asupan dan luaran, foto toraks harian, kadar siklosporin/takrolismus, nutrisi dini.

Penanganan hemodinamik. Tujuannya adalah untuk mencegah terjadinya edema paru akibat gangguan drainase limfatik dan kerusakan kapiler. Edema juga dapat disebabkan oleh reaksi penolakan dan infeksi. Penanganan hemodinamik pada transplantasi paru unilateral lebih sulit daripada transplantasi paru bilateral karena terjadi edema reperfusi yang menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik.

Ventilasi mekanik. Jenis ventilasi mekanik yang banyak digunakan tergantung dari penyakit, teknik operasi dan kestabilan pasien. Sebagai contoh pasien PPOK yang menjalani transplantasi paru unilateral hanya membutuhkan ventilasi mekanik minimal/jenis *non positive end-expiratory* dan volume tidal yang rendah.

Bronkoskopi. Bronkoskopi digunakan saat operasi, sebelum ekstubasi, dan pada pasien dengan ventilasi mekanik jangka panjang, untuk membersihkan lendir serta mendapatkan spesimen mikrobiologi.

Pencegahan infeksi. Pencegahan infeksi ditujukan untuk bakteri, CMV, *Pneumocystis carinii* dan *Toxoplasma gondii*. Pasien fibrosis kistik harus menjalani pemeriksaan kultur sputum preoperatif agar dapat diberikan antibiotik yang sensitif pasca operasi.

Terapi imunosupresif. Terapi imunosupresif yang digunakan dapat berupa anti-limfosit poliklonal/globulin anti-timosit/antagonis reseptor interleukin-2. Azatioprin diberikan preoperasi dengan dosis 2 mg/kg dan diturunkan sesuai dengan jumlah sel darah putih 5000/ kurang. Metil-prednisolon diberikan intravena dengan dosis 500 mg sebelum reperfusi paru yang ditransplantasi. Selanjutnya diberikan sebanyak 125 mg tiap 12 jam selama 48 jam. Setelah itu metil-prednisolon diubah menjadi prednison oral 20 mg/hari, diturunkan hingga 10 mg/hari selama 6 bulan berikutnya. Saat ini Mikofenolat mofetil digunakan sebagai pengganti azatioprin. Kombinasi terapi imunosupresif yang digunakan dirangkum dalam tabel 6.

Tabel 6. Kombinasi Imunosupresif yang Digunakan pada Transplantasi Paru

- Siklosporin (inhibitor kalsineurin) dan mikofenolat mofetil (inhibitor siklus sel)
- Siklosporin dan azatioprin (inhibitor siklus sel)
- Takrolismus (makrolid) dan mikofenolat mofetil
- Takrolismus dan mikofenolat mofetil

Efek samping dari obat imunosupresif meliputi nefrotoksik, hipertensi, hipertrikosis, gangguan gastrointestinal, neurotoksik, hipertrofi gingival, hiperglikemik dan hiperkalemia. Takrolismus tidak memiliki kesamaan secara kimia dengan siklosporin namun memiliki efek yang sama. Keduanya dimetabolisme oleh sitokrom P450 3A dan berinteraksi dengan obat tertentu, Reaksi anafilaksis dapat terjadi baik pada takrolismus maupun siklosporin. Kedua obat ini bersifat nefrotoksik sehingga harus dipantau terus fungsi ginjal. Dibanding transplantasi organ lain, transplantasi paru sering disertai penurunan fungsi ginjal.

TATALAKSANA KOMPLIKASI

Komplikasi pasca operasi yang tersering adalah infeksi dan reaksi penolakan akut. Kemudian diikuti oleh penyakit proliferatif pasca transplantasi dan sindrom obliterans bronkiolitis. Untuk membedakan infeksi dan reaksi penolakan akut dipakai indikator *Transbronchial lung biopsy* (TBB). Reaksi penolakan akut ditandai oleh adanya infiltrat perivaskular limfositik sedangkan pada infeksi ditemukan eksudat intraalveolar yang spesifik. Infeksi yang sering terjadi adalah pneumonitis sitomegalovirus yang diterapi dengan gansiklovir. Sedangkan penyakit proliferatif pasca transplantasi disebabkan oleh infeksi virus Epstein-Barr yang diterapi dengan asiklovir. Sindrom bronkiolitis obliterans merupakan komplikasi jangka panjang dari transplantasi paru. Hingga saat ini belum ada metode untuk deteksi dini yang tepat (Tabel 7) sehingga revisi klasifikasi sindrom bronkiolitis obliterans yang baru diharapkan dapat mendeteksi dini penyakit dan segera diberikan terapi imunosupresif.

Tabel 7. Klasifikasi Lama dan Baru dari Sindrom Obliterans Bronkiolitis

Klasifikasi Lama		Klasifikasi Baru	
BOS 0	FEV1 ≥ 80 %	BOS 0	FEV1 > 90 % dan FEF25-75% > 75 %
		BOS 0-p	FEV1 81-90 % dan atau FEF25-75 % ≤ 75%
BOS 1	FEV1 66-80 %	BOS 1	FEV1 66-80 %
BOS 2	FEV1 51-65 %	BOS 2	FEV1 51-65 %
BOS 3	FEV1 ≤ 50 %	BOS 3	FEV1 ≤ 50 %

BOS 0-p : *stadium pre obliterans* yang harus diwaspadai berkembang menjadi BOS

COST-BENEFIT TRANSPLANTASI PARU

Transplantasi paru merupakan prosedur mahal dan membutuhkan perawatan terus-menerus berupa terapi imunosupresif, monitor fungsi paru dan prosedur diagnostik. Hingga saat ini belum ada penelitian *randomized control trial* mengenai kemungkinan transplantasi paru untuk memperpanjang hidup resipien. Terdapat satu penelitian kohort pada sindrom Eisenmenger kemampuan hidup non tranplantasi lebih lama dari transplantasi. Sedangkan yang kemampuan hidup lebih baik pada pihak transplantasi adalah pasien dengan penyakit fibrosis kistik, PPOK, fibrosis paru idiopatik, Hipertensi paru primer dan bronkiektasis.

TRANSPLANTASI PARU PADA ANAK

Tranplantasi paru pada anak selama 20 tahun terakhir terus berkembang walaupun kemungkinan infeksi dan reaksi penolakan akut pada anak lebih tinggi. Jenis imunosupresif yang digunakan pada anak sama dengan dewasa. Pada tahun 1990-an kurang lebih terdapat 60-80 operasi tiap tahunnya. Indikasi transplantasi pada anak sama seperti dewasa dengan jenis kasus fibrosis kistik yang paling banyak. Komplikasi kematian pasca transplantasi disebabkan oleh bronkiolitis obliterans (60%) pada anak usia 3-6 tahun. Sedangkan pada anak usia < 1 tahun lebih sedikit kejadian bronkiolitis obliterans. Hal ini diperkirakan karena semakin muda usia anak maka toleransi terhadap organ transplan semakin baik.

PERKEMBANGAN TRANSPLANTASI PARU DI MASA AKAN DATANG

Karena keterbatasan sumber donor, para ahli mulai memikirkan cara mendapatkan donor paru lainnya seperti menggunakan sel induk untuk memperbaiki paru yang rusak dan menggunakan organ dari binatang (xenotransplantasi). Organ dari binatang terpilih adalah babi. Namun donor ini memiliki banyak kekurangan berupa tingginya angka penolakan transplant dan zoonosis (transmisi retrovirus babi endogen ke manusia). Selain itu, anatomi paru babi berbeda dari paru manusia.

REFERENSI

Bourke SJ dan Brewis RAL. Lung Transplantation. In: Lectures Notes on Respiratory Medicines. Blackwell Sciences. Hongkong 2000. 189-92.

Higgenbottam T. Lung transplantation. In: Crapo JD dkk eds. Baum's textbook of Pulmonary diseases. 7th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2004, 1127-38.

Kaiser RL dan Wain JC. Lung transplantation. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA,Kaiser LR, Senior RM ed.Fishman's manual of Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill. New York. 1023-8.

Levine SM. Lung transplantation. In: ACCP Pulmonary board Review. American College of Chest Physician. Illinois 2003. 21-38.

Zuckerman A dan Klepetko W. Lung transplantation. In: Grassy D dkk eds. McGraw- Hill International(UK)Ltd., London, 1999. 56771-.

BAB 23

GASTROENTEROLOGI

dr. Zaenab Muslikhah
INTERNA

Pendekatan Klinis Penyakit Gastrointestinal **1729**

Penyakit mulut **1737**

Akalasia **1743**

Penyakit Refluks Gastroesofageal **1748**

Striktur Esofagus **1757**

Penyakit Tropik Infeksi Gastrointestinal **1762**

Gastritis **1768**

Infeksi *Helicobacter pylori* dan Penyakit Gastroduodenal **1772**

Tukak Gaster **1781**

Tukak Duodenum **1792**

Dismotilitas Gastrointestinal **1798**

Dispepsia Fungsional **1805**

Malabsorpsi **1811**

Inflammatory Bowel Disease **1814**

Irritable Bowel Syndrome **1823**

Kolitis Infeksi **1827**

Kolitis Radiasi **1836**

Pendekatan Terkini Polip Kolon **1838**

Pankreatitis Akut **1852**

Pankreatitis Kronik **1861**

Penyakit Divertikular **1864**

Hemoroid **1868**

Pengelolaan Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas **1873**

Perdarahan Saluran Cerna Bagian Bawah (Hematokezia) dan Perdarahan Samar *(Occult)* **1881**

Gangguan Motilitas Saluran Cerna Bagian Bawah **1888**

Nyeri Abdomen Akut **1896**

Diare Akut **1899**

Pendekatan Diagnostik Diare Kronik **1909**

Ileus Paralitik **1924**

220

PENDEKATAN KLINIS PENYAKIT GASTROINTESTINAL

Dharmika Djojoningrat

PENDAHULUAN

Keluhan pada penderita penyakit gastrointestinal (GI) dapat berkaitan dengan gangguan lokal/ intralumen saluran cerna (misalnya adanya ulkus duodeni, gastritis dan sebagainya) atau dapat pula disebabkan oleh penyakit sistemik (misalnya Diabetes Melitus, hipertiroid dan sebagainya). Diperlukan anamnesis yang teliti, akurat dan bertahap untuk dapat memformulasikan gangguan yang terjadi sehingga dengan dikombinasikan dengan hasil pemeriksaan fisik, kita dapat merencanakan pemeriksaan penunjang yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis.

Terdapat beberapa gejala/ kumpulan gejala/ keluhan yang karakteristik untuk penyakit GI yang dikemukakan oleh pasien dan perlu diperoleh persepsi yang sama oleh dokter yang memeriksanya. Untuk itu diperlukan tehnik anamnesis yang baik. Sebagai contoh, sakit perut yang dikeluhkan oleh pasien harus kita jabarkan dan diinterpretasikan dengan baik agar diperoleh data apakah sakit perut tersebut merupakan suatu nyeri epigastrik, kolik bilier, kolik usus atau suatu nyeri akibat rangsang peritoneal. Tidak jarang pula suatu keluhan tertentu diekspresikan secara berbeda-beda, terutama dalam istilah, tergantung pada latar belakang pendidikan, sosial/ budaya pasien.

Dalam makalah ini akan diajukan beberapa keluhan/ gejala awal yang merupakan masalah pokok utama penyakit GI dan prakiraan penyakit yang mendasarinya.

DISPEPSIA

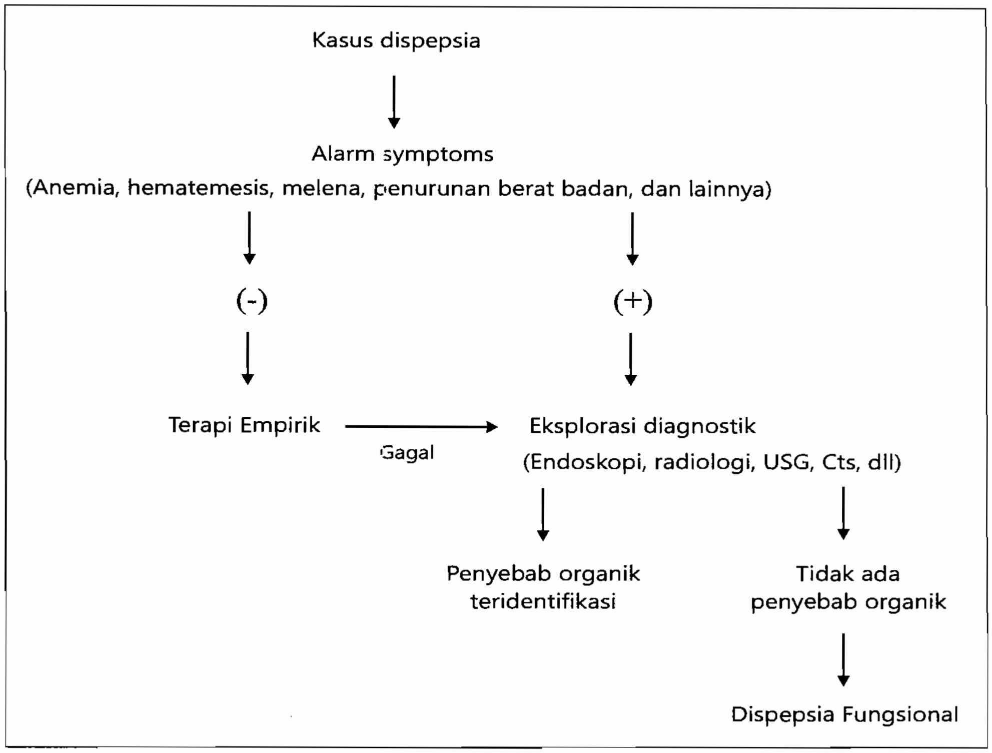
Dispepsia merupakan istilah yang digunakan untuk sindrom atau kumpulan gejala/keluhan yang terdiri dari nyeri atau rasa tidak nyaman di ulu hati, kembung, mual, muntah, sendawa, rasa cepat kenyang, perut rasa penuh/ begah. Keluhan ini tidak perlu selalu semua ada pada tiap pasien, dan bahkan pada satu pasienpun keluhan dapat berganti atau bervariasi baik dari segi jenis keluhan maupun kualitasnya. Terdapat berbagai definisi mengenai dispepsia. Salah satunya yang singkat, jelas dan mudah dapat dipakai adalah *dyspepsia refers to pain or discomfort centered in the upper abdomen*. Definisi ini berdasarkan kriteria Rome II tahun 2000 dan tetap dipakai. Jadi dispepsia bukanlah suatu penyakit tapi merupakan suatu sindrom yang harus dicari penyebabnya.

Etiologi Dispepsia

- Gangguan atau penyakit dalam lumen saluran cerna: tukak gaster/duodenum, gastritis, tumor, infeksi *Helicobacter pylori* (HP)
- Obat-obatan: antiinflamasi nonsteroid, aspirin, beberapa jenis antibiotik, digitalis, teofilin dan sebagainya.
- Penyakit pada hati, pankreas dan sistim bilier: hepatitis, pankreatitis, kolesistitis kronik.
- Penyakit sistemik: diabetes melitus, penyakit tiroid, penyakit jantung koroner.
- Bersifat fungsional: yaitu dispepsia yang terdapat pada kasus tidak terbukti adanya kelainan/gangguan organik/struktural dan biokimia. Dikenal sebagai penyakit dispepsia fungsional atau dispepsia nonulkus.

Pendekatan Diagnostik

- Anamnesis akurat untuk memperoleh gambaran


Kasus dispepsia
Alarm symptoms
(Anemia, hematemesis, melena, penurunan berat badan, dan lainnya)
(-)
(+)
Terapi Empirik
Gagal
Eksplorasi diagnostik
(Endoskopi, radiologi, USG, Cts, dll)
Penyebab organik teridentifikasi
Tidak ada penyebab organik
Dispepsia Fungsional

Gambar 1. Alur tatalaksana diagnosis pada kasus dispepsia

keluhan yang terjadi, karakteristik keterkaitan dengan penyakit tertentu, keluhan bersifat lokal atau manifestasi dari gangguan sistemik. Harus terjadi persepsi yang sama untuk menginterpretasikan keluhan tersebut antara dokter dan pasien yang dihadapinya. Tahapan anamnesis harus dilakukan dengan baik dan teliti. Misalnya, keluhan nyeri epigastrik dapat berkembang kearah kemungkinan pankreatitis bila rasa nyeri itu menjalar kebelakang, atau menjalar kekanan belakang pada kolik bilier dan sebagainya.

- Pemeriksaan fisik untuk mengidentifikasi kelainan intra abdomen atau intra lumen yang padat (misalnya tumor), organomegali, atau nyeri tekan yang sesuai dengan adanya rangsang peritoneal/ peritonitis.
- Laboratorium: untuk mengidentifikasi adanya faktor infeksi (lekositosis), pankreatitis (amilase, lipase), keganasan saluran cerna (CEA, CA 19.9, AFP dan sebagainya), *Urea Breath Test* untuk HP.
- Ultrasonografi: untuk mengidentifikasi kelainan organ padat intra abdomen, misalnya ada batu kandung empedu, kolesistitis, sirosis hati dan sebagainya.
- Endoskopi (esofagogastroduodenoskopi): pemeriksaan ini sangat dianjurkan untuk dikerjakan bila dispepsia tersebut disertai oleh keadaan yang disebut sebagai *alarm symptoms*, yaitu adanya penurunan berat badan, adanya anemia, muntah hebat dengan dugaan adanya obstruksi, muntah darah, melena, atau keluhan sudah berlangsung lama dan terjadi pada usia >45 tahun. Keadaan ini sangat mengarah telah terjadinya gangguan organik terutama keganasan, sehingga memerlukan eksplorasi diagnosis secepatnya. Teknik pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi dengan akurat adanya kelainan struktural/ organik intra lumen seluran cerna bagian atas seperti adanya tukak/ ulkus, tumor dan sebagainya, serta dapat disertai pengambilan sampel jaringan (biopsi) dari jaringan yang dicurigai untuk memperoleh gambaran histopatologik atau untuk keperluan lain seperti untuk mengidentifikasi adanya kuman HP.
- Radiologi (dalam hal ini pemeriksaan *Barium Meal*): pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi kelainan struktural dinding/ mukosa saluran cerna bagian atas seperti adanya tukak atau gambaran kearah keganasan. Pemeriksaan ini terutama bermanfaat pada kelainan yang bersifat penyempitan/ stenosis/ obstruktif dimana skop endoskopi tidak dapat melewatinya.

DISFAGIA

Disfagia adalah sensasi gangguan pasase makanan dari mulut ke lambung. Pasien mengeluh sulit menelan atau makanan terasa mengganjal di leher/ dada atau makanan terasa tidak turun ke lambung. Harus dibedakan dengan odinofagia (rasa sakit waktu menelan). Disfagia dapat disebabkan oleh gangguan pada masing-masing fase menelan yaitu pada fase orofaringeal dan fase esofageal.

Keluhan disfagia pada fase orofaringeal berupa keluhan adanya regurgitasi ke hidung, terbatuk waktu berusaha menelan atau sulit untuk memulai menelan. Sedangkan disfagia pada fase esofageal, pasien mampu menelan tetapi terasa bahwa yang ditelan terasa tetap mengganjal atau tidak mau turun, dan dapat lanjut dengan terjadinya muntah.

Disfagia yang terutama terjadi pada waktu menelan makanan padat, diperkirakan bahwa penyebabnya adalah kelainan mekanis atau struktural. Sedangkan bila gabungan makanan padat dan cair, diperkirakan penyebabnya adalah gangguan neuromuskular. Bila keluhan bersifat progresif bertambah berat, sangat dicurigai disebabkan proses keganasan.

Etiologi

- Fase orofaringeal: penyakit serebrovaskular, miastenia gravis, kelainan muskular, tumor, divertikulum Zengker, gangguan motilitas/ sfingter esofagus atas.
- Fase esofageal: striktura esofagus, tumor, ring/ web, penekanan dari luar esofagus, akalasia, spasme esofagus difus, skleroderma.

Pendekatan Diagnostik

- Anamnesis yang teliti sehingga dapat tergambar bahwa kemungkinan disfagia ini masuk dalam fase orofaringeal atau esofageal sehingga kita dapat menentukan strategi pemeriksaan lanjutan. Misalnya gangguan neurologik sering mendasari gangguan fase menelan oral sehingga kita harus meminta opini pihak neurologi untuk melakukan klarifikasi dibidangnya. Dan bila memang terdapat gangguan primer neurologik, maka kita tidak perlu melakukan pemeriksaan khusus lanjut lainnya di bidang gastroenterologi. Beberapa penyakit di bidang Telinga Hidung Tenggorokan juga dapat sebagai penyebab disfagia ini, misalnya tumor nasopharing
- Pemeriksaan fisik lebih banyak ditujukan pada pemeriksaan leher. Adanya benjolan dileher, berupa pembesaran kelenjar getah bening, tiroid, yang dapat dipertimbangkan untuk evaluasi lebih lanjut ada tidaknya hubungan dengan disfagia. Jangan lupa juga pemeriksaan sederhana untuk daerah sekitar faring dan glotis.
- Tindak lanjut yang lebih menjurus adalah pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi yang dapat menilai langsung keadaan intra lumen. Ada tidaknya massa tumor, penyempitan, obstruksi intralumen ataupun penekanan dari luar di daerah glottis dan esofagus. Dapat juga kita nilai keadaan simetris tidaknya pita suara yang mengindikasikan adanya gangguan neurologik. Bila terdapat penyempitan yang tidak memungkinkan skop masuk, dapat ditindaklanjuti dengan pemeriksaan esofagogram (*barium meal*). Atau pemeriksaan barium meal dapat dilakukan mendahului pemeriksaan endoskopi sesuai keadaan klinis pasien dan sarana yang tersedia.
- Pemeriksaan manometri esofagus dapat dilakukan terutama bila di indikasikan adanya gangguan motorik, terutama disfagia yang disebabkan gangguan sfingter di daerah esofagus.

RASA PANAS DI DADA (*HEARTBURN*)

Heartburn adalah sensasi rasa panas di balik tulang dada, dapat dimulai dari epigastrik dan menjalar proksimal/dada bahkan sampai ke leher. Sebelum era konsensus Roma tahun 2000, keluhan *heartburn* ini dimasukkan dalam alur algoritme tatalaksana dispepsia. Tapi karena keluhan ini sangat spesifik untuk adanya suatu aliran balik asam lambung (*acid reflux symptom*), maka keluhan ini dimasukkan dalam alur penyakit *Gastro Esophageal Reflux Disease* (GERD). Keluhan ini mirip suatu rasa tidak nyaman di dada yang berasal dari gangguan jantung.

Etiologi

Gastroesophageal Reflux Disease

Pendekatan Diagnostik

- Anamnesis yang akurat dan pemeriksaan fisik terutama pada kemungkinan suatu nyeri dada akibat gangguan jantung.
- Eksklusi nyeri dada karena jantung dengan pemeriksaan penunjang yang optimal.
- Esofagogastroduodenoskopi (lihat Bab tentang GERD)

NYERI DADA NON KARDIAK

Secara umum nyeri dada ini mirip seperti nyeri yang berasal dari jantung. Biasanya kasus demikian berasal dari rujukan bidang kardiologi setelah eksklusi faktor kardiaknya. Nyeri dada non kardiak biasanya disertai keluhan lain yang berkorelasi dengan penyebabnya seperti adanya disfagia, berhubungan dengan fase makan dan sebagainya.

Etiologi

- Nyeri dinding dada karena costokondritis atau trauma.
- Inflamasi atau tumor mediastinum.
- Gangguan motilitas esofagus: akalasia, spasme esofagus difus, *nutcracker* esofagus.
- Gangguan mukosa esofagus: penyakit refluks gastro esofageal, infeksi virus/jamur, tumor.
- Penyakit kandung empedu, pankreas, tukak peptik.

Pendekatan Diagnostik

- Eksklusi nyeri yang bersumber kardiak : foto toraks, EKG, bila perlu arteriografi koroner.
- Evaluasi esofagus: esofagogram (barium meal), esofagogastroduodenoskopi, studi manometri, tes Bernstein , monitoring pH ambulatori.

MUNTAH

Pada umumnya keluhan ini merupakan bagian dari sindroma dispepsia, tapi dapat juga merupakan simptom tersendiri.

Muntah dapat dirangsang melalui:

- Serabut aferen Vagus dari lapisan viseral gastrointestinal, misalnya muntah akibat rangsang peritoneum atau peritonitis, kolik bilier atau pada distensi gastrointestinal.
- Sistim vestibuler yang dirangsang oleh posisi atau infeksi pada vestibulum (reseptor histamin H1 dan muskarinik).
- Susunan saraf pusat, misalnya rangsangan penciuman, penglihatan dan emosi.
- *Chemoreceptor trigger zone* pada area postrema medulla (reseptor serotonin 5-HT3 dan dopamin 3). Muntah akibat obat kemoterapi, toksin, hipoksia, uremia, asidosis dan pengobatan radiasi.

Etiologi

- Obat-obatan : obat anti inflamasi non steroid, digoksin, eritromisin.
- Gangguan susunan saraf pusat (tumor otak, perdarahan intra kranial, infeksi), *motion sickness*, gangguan psikiatrik, gangguan labirin.
- Gangguan gastrointestinal: obstruksi jalan keluar lambung, obstruksi usus halus, gastroparesis, pankreatitis akut, kolesistitis akut, hepatitis akut.
- Gangguan metabolik endokrin : uremia, ketoasidosis diabetik.

Pendekatan Diagnostik

- Setiap kasus muntah harus dinilai keadaan sistemik yang mendasari atau menyertainya (uremia dan sebagainya) serta ada tidaknya gangguan aspek neurologi (vertigo, parestesia, nyeri kepala hebat, rasa lemas).
- Muntah yang disertai nyeri perut yang hebat harus diwaspadai adanya rangsang peritonium, obstruksi intestinal akut atau penyakit pankreatobilier.
- Korelasi dengan waktu makan juga dapat menuntun kearah penyebabnya (psikogenik, gastroparesis, obstruksi jalan keluar lambung, akalasia).
- Gambaran laboratorium biasanya berkaitan dengan dampak muntah (misalnya hipokalemia) atau dapat juga menggambarkan penyakit dasarnya (pankreatitis dan sebagainya).
- Aspirasi melalui pipa nasogastrik yang memperlihatkan banyaknya residu lambung, baik makanan ataupun cairan empedu, harus dipertimbangkan suatu obstruksi intestinal.
- Pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi dapat membantu bila diduga sumbatan jalan keluar lambung (*gastric outlet obstruction*), dimana dapat ditemukan misalnya tumor antrum gaster atau stenosis pilorus, atau lesi endoskopik lainnya.
- Pemeriksaan *Barium Meal* (OMD) dapat memberikan gambaran permasalahan terutama bila terdapat stenosis saluran cerna bagian atas dimana skop endoskopi tidak dapat melewatinya.

PERDARAHAN SALURAN CERNA

Perdarahan saluran cerna dapat bersumber/ berasal dari setiap bagian saluran cerna, mulai dari mulut sampai dengan anus. Secara praktis dibagi atas perdarahan saluran cerna bagian atas bila perdarahan bersumber dari proksimal Ligamentum Treitz (mulai dari mulut sampai dengan duodenum) dan perdarahan saluran cerna bagian bawah, bila perdarahan berasal dari distal tempat tersebut. Perdarahan dapat bermanifestasi ringan seperti pada perdarahan tersamar sampai dengan perdarahan masif yang mengancam nyawa.

PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN ATAS

Manifestasi klinis perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) dapat dalam bentuk hematemesis (muntah darah) dan atau melena (buang air besar hitam). Pada hematemesis, yang dimuntahkan adalah darah segar atau bercampur warna hitam yang berasal dari zat hematin. Hematin ini terbentuk akibat paparan darah pada asam lambung. Perdarahan yang berasal dari duodenum dapat bermanifes hanya dalam bentuk melena (feses hitam seperti kopi atau aspal/ter) saja karena perdarahan tidak mengalir balik ke lambung.

Etiologi

- Pecahnya varises esofagus (terbanyak di Indonesia , lebih kurang 60-70%).
- Tukak peptik
- Gastritis karena obat aspirin/ anti inflamasi non steroid.
- Gastropati hipertensi portal
- Tumor
- Angiodisplasia, dan sebagainya.

Pendekatan Diagnostik

- Anamnesis yang akurat, terutama bila kejadiannya di luar rumah sakit, identifikasi faktor pencetus, penyakit dasar yang ada.
- Bila perlu pemasangan pipa nasogastrik untuk diagnostik dan dekompresi.
- Pemeriksaan fisik yang teliti terutama untuk mengidentifikasi penyakit dasar (sirosis hati dan sebagainya) atau penyakit penyerta.
- Pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi merupakan sarana diagnostik definitif untuk menentukan penyebabnya (lihat Bab Perdarahan saluran cerna)

PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH

Manifestasi klinis yang klasik adalah terjadinya hematoskezia, buang air besar mengandung darah segar dengan atau tanpa bekuan darah. Hal ini terjadi terutama bersumber perdarahan dari rektum atau kolon bagian kiri (rektum, sigmoid dan kolon desenden). Bentuk lain adalah timbulnya *maroon stool*, yaitu warna merah hati/merah gelap, yang biasanya berasal dari perdarahan kolon bagian kanan (ileo-caecal dan kolon ascendens). *Maroon stool* sepintas mirip melena, sehingga harus dicermati dengan baik. Harus diingat juga bahwa hematoskezia dapat juga berasal dari perdarahan SCBA, terutama duodenum, dimana darah yang keluar tidak sempat terpapar dengan asam lambung atau jumlah darah berlebihan.

Etiologi

- Yang perbanyak adalah perdarahan hemorhoid.
- Kolitis (infektif, radiasi, *inflammatory bowel disease*, iskemik)
- Divertikulosis (terutama pada usia lanjut)
- Tumor kolorektal.
- Angiodisplasia , dan sebagainya.

Pendekatan Diagnostik

- Anamnesis yang baik tentang terjadinya hematokezia. Misalnya perdarahan hemorrhoid biasanya terjadi setelah feses yang keras keluar. Berbeda dengan pada kolitis dimana darah biasanya bercampur merata dengan feses.
- Pemeriksaan fisik, terutama abdomen dan colok dubur.
- Pemeriksaan laboratorium biasanya untuk menilai dampak perdarahan dan mencari dugaan penyakit dasar.
- Kolonoskopi untuk diagnostik sumber perdarahan.
- Angiografi selektif dapat dipakai untuk menilai posisi sumber perdarahan, bila kolonoskopi sulit mengidentifikasi penyebab perdarahan karena kendala lapang pandang akibat banyak darah dalam lumen usus. (lihat Bab perdarahan saluran cerna bagian bawah)

DIARE

Diare adalah meningkatnya frekuensi buang air besar dan konsistensi feses menjadi cair. Terdapat beberapa definisi tentang diare tapi secara praktis dikatakan diare bila frekuensi buang air besar lebih dari 3 kali sehari dengan konsistensi feses yang cair. Dapat dibagi menjadi diare akut, dan bila diare sudah berlangsung lebih dari 2 minggu digolongkan sebagai diare kronik.

Patogenesis terjadinya diare pada umumnya dibagi atas beberapa kategori:

- Diare osmotik: Disebabkan oleh osmolaritas intra lumen usus lebih tinggi dibandingkan osmolaritas serum sehingga cairan dalam lumen usus menjadi bertambah. Hal ini dapat terjadi pada intoleransi laktosa, malabsorpsi karbohidrat, sprue, pemakaian obat laksatif (laktulosa, magnesium sulfat) atau obat antasida magnesium hidroksida.
- Diare sekretorik: Disebabkan oleh adanya peningkatan sekresi cairan intestinal dan berkurangnya tingkat absorpsi. Bentuknya berupa diare cair dan banyak serta tidak mengandung darah atau pus. Pada umumnya disebabkan oleh enterotoksin (*V. cholera, E. coli, S. aureus*), tumor endokrin, malabsorpsi garam empedu atau laksatif katartik.
- Diare karena gangguan motilitas: Hal ini disebabkan oleh masa transit usus yang cepat sehingga waktu absorpsi air oleh usus menjadi singkat untuk membuat feses menjadi padat. Keadaan ini terjadi pada penyakit *Irritable Bowel Syndrome* tipe diare, hipertiroid, dumping syndrome pada postgastrektomi, tumor carcinoid. Atau gangguan motilitas yang menyebabkan perlambatan transit usus, terjadi stasis isi lumen usus yang berdampak timbulnya pertumbuhan berlebih bakteri usus (*bacterial overgrowth*).
- Diare inflamatorik/eksudatif: Disebabkan oleh proses

inflamasi kronik dinding usus berupa eksudasi mukus, darah dan protein. Misalnya pada *inflammatory bowel disease*, infeksi invasif usus (*Shigella, Salmonella, Tuberculosis, Amoeba, C. difficile*), kolitis radiasi, divertikulitis, kolitis iskemik.

DIARE AKUT

Pada umumnya diare akut disebabkan oleh infeksi bakterial, protozoa (*Giardia lamblia, Entamoeba hystolitica*), virus atau toksin. Toksin pada umumnya dihasilkan oleh bakteri *S. aureus, C. perfringens, E. coli, V. cholera*, dan *C. difficile*. Sedangkan bakteri *Shigella, Salmonella sp*, dan *Yersinia* langsung menimbulkan peradangan/ inflamasi pada dinding usus. Diare akut juga dapat terjadi pada suatu proses yang kronik misalnya, pada iskemia usus, kolitis radiasi, *Inflammatory Bowel Disease*.

Pendekatan Diagnostik

- Pada anamnesis, bila terdapat episode diare akut yang terjadi pada satu kelompok orang yang menyantap makanan pada tempat yang sama, terutama makanan siap saji, maka kemungkinan diare karena toksin bakteri.
- *Travellers diarrhea* adalah diare yang terjadi pada wisatawan dan biasanya timbul karena perbedaan tingkat higiene sanitasi lingkungan.
- Diare yang timbul pada pemakaian antibiotika yang lama, harus dipertimbangkan kemungkinan karena *C. difficile*.
- Diare yang terjadi tanpa kerusakan mukosa usus (non-inflamatorik non-invasif) dan disebabkan oleh toksin bakteri (terutama *E. coli*), biasanya mempunyai gejala dimana feses benar-benar cair, tidak ada darah, nyeri perut di daerah umbilikus (karena kelainan terutama di daearah usus halus), kembung, mual dan muntah. Bila diare disertai muntah yang mencolok, biasanya disebabkan oleh virus atau *S. aureus* dalam bentuk keracunan makanan.
- Bila diare yang terjadi dalam bentuk feses bercampur darah, lendir dan disertai demam, biasanya disebabkan oleh kerusakan mukosa usus (terutama kolon) yang ditimbulkan oleh invasi *Shigella, Salmonella* dan *amuba*.
- Pada umumnya diare akut bersifat sembuh sendiri dalam kurun waktu 3-5 hari dengan pengobatan sederhana yang disertai rehidrasi.
- Pemeriksaan laboratorium: pemeriksaan lekosit feses (termasuk juga terhadap parasit dan telur parasit) dapat membantu diagnosis. Sedangkan biakan feses banyak diperdebatkan manfaatnya.
- Pemeriksaan sigmoidoskopi dan biopsi ditujukan pada kasus yang disertai perdarahan, bentuk disentri dan tenesmus yang berlangsung lebih dari 3-4 hari.

DIARE KRONIK

Diare yang berlangsung lebih dari 2 minggu atau sering berulang, membutuhkan tahapan diagnosis yang lebih kompleks.

Etiologi

- *Inflammatory Bowel Disease*
- Sindrom malabsorpsi: sprue, amiloidosis, reseksi usus, radiasi, karsinoid, penyakit Whipple, limfoma, defisiensi enzim pankreas, Sindroma Zollinger-Ellison, post gastrektomi, bacterial overgrowth, defisiensi enzim disacharidase.
- Penyakit tiroid: hipertiroid, diabetes melitus, insufisiensi adrenal, karsinoid, tumor tiroid, gastrinoma, tumor pankreas.
- Tumor usus
- *Irritable bowel syndrome*
- Inkontinensia: disfungsi sfingter anus karena fisura, fistulasi dan inflamasi anal yang menimbulkan sering buang air besar, sering diinterpretasikan oleh pasien sebagai diare

Pendekatan Diagnostik

- Anamnesis yang akurat pada umumnya akan mendekatkan pada kemungkinan patogenesisnya.
- Bila dengan cara berpuasa makan diare akan berkurang, biasanya disebabkan oleh proses diare osmotik. Adanya penurunan berat badan yang bermakna, harus diwaspadai kemungkinan suatu proses keganasan saluran cerna (terutama keganasan kolon).
- Pemeriksaan fisik yang teliti sangat bermanfaat untuk menilai ada tidaknya penyakit sistemik yang mendasari timbulnya diare. Adanya kelainan kelenjar tiroid, riwayat operasi kendung empedu, pemeriksaan abdomen yang akurat, dan jangan dilupakan pemeriksaan colok dubur.
- Pemeriksaan laboratorium: Lebih ditujukan pada kemungkinan infeksi usus kronik (biakan feses dan sebagainya), penyakit sistemik dasar, atau proses keganasan kolon (CEA)
- Pemeriksaan kolonoskopi sangat penting dilakukan untuk menegakkan penyebab pasti dari aspek intra lumen kolon.

KONSTIPASI

Konstipasi adalah persepsi gangguan buang air besar berupa berkurangnya frekuensi buang air besar, sensasi tidak puas/ lampiasnya buang air besar, perlu ekstra mengejan atau feses yang keluar keras. Dalam praktek sehari-hari disepakati bahwa dikatakan konstipasi/sembelit bila buang air besar kurang dari 3 kali seminggu atau lebih dari 3 hari tidak buang air besar atau dalam proses buang air besar diperlukan ekstra mengejan.

Etiologi

- Pola hidup dimana diet harian kurang serat, kurang minum, kebiasaan buang air besar yang tidak teratur, kurang olah raga.
- Beberapa macam obat dapat menimbulkan konstipasi, seperti obat antikolenergik, penyekat kalsium, aluminium hidroksida, suplemen besi dan kalsium, opiat (kodein, morfin)
- Kelainan organik/struktural kolon: Tumor, stenosis, hemorrhoid, abses perineum, mega kolon.
- Penyakit sistemik: Hipotiroid, diabetes melitus, gagal ginjal kronik.
- Penyakit neurologik: Hirschprung, lesi medulla spinalis, neuropati otonom.
- Disfungsi otot dinding dasar pelvis.
- Gangguan fungsional saluran cerna bagian bawah: Konstipasi fungsional, *Irritable Bowel Syndrome.*

Pendekatan Diagnostik

- Anamnesis yang akurat tentang pola buang air besarnya, ada tidaknya penurunan berat badan yang bermakna, perdarahan per anum, riwayat kanker usus dalam keluarga, serta adakah perubahan pola buang air besar yang bermakna dibandingkan sebelumnya. Hal ini akan mengarahkan kita pada penyebab organik terutama keganasan kolon.
- Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan umum/ sistemik dan lokal perut serta jangan dilupakan pemeriksaan colok dubur (sederhana tapi mungkin akan diperoleh petunjuk yang bermakna).
- Data laboratorium terutama untuk menyaring penyebab sistemik.
- Kolonoskopi untuk eksplorasi adanya kelainan organik intra lumen (tumor, stenosis dan sebagainya)
- Barium enema dapat memperlihatkan kelainan struktur anatomik kolon. Terutama bila pada pemeriksaan kolonoskopi terdapat penyempitan yang tidak dapat dilewati oleh skop.
- Pemeriksaan masa transit kolon.
- Manometri anorektal, terutama untuk menilai proses buang air besar.

NYERI PERUT

Nyeri perut dapat merupakan variasi kondisi dari yang bersifat ringan sampai yang berdampak fatal. Dapat berasal dari nyeri viseral abdomen akibat rangsang mekanik (regangan, spasme) atau rangsang kimiawi (inflamasi, iskemia). Nyeri viseral bersifat tumpul, rasa terbakar, dan samar batas lokasinya. Sedangkan nyeri peritoneum parietal lebih bersifat tajam dan lokasinya lebih jelas. Ujung saraf nyeri pada organ seperti hati dan ginjal terbatas pada kapsulanya, jadi rasa nyeri timbul bila ada regangan karena pembesaran organ yang abnormal (misalnya pada tumor hati). *Referred pain* dapat dijelaskan pada keadaan dimana serat nyeri viseral dan serat somatik berada pada satu tingkat di susunan saraf pusat.

Nyeri perut dapat bersifat akut atau kronik berulang. Dikatakan akut bila terjadi nyeri hebat dalam waktu lebih dari 6 jam, terjadi pada orang yang sebelumnya sehat, sehingga membutuhkan prosedur diagnosis yang cepat, terapi yang agresif dan tidak jarang membutuhkan tindakan bedah.

Etiologi

- Proses inflamasi peritoneum parietal: perforasi, apendisitis, divertikulitis, pankreatitis, kolesistitis.
- Kelainan mukosa viseral : tukak peptik, *inflammatory bowel disease*, kolitis infektif, esofagitis.
- Suatu obstruksi viseral : ileus obstruksi, kolik bilier atau renal karena batu.
- Regangan kapsula organ : hepatitis, tumor hati, kista ovarium, pyelonephritis.
- Gangguan vaskular : iskemia dan infark intestinal.
- Gangguan motilitas : *irritable bowel syndromes*, dispepsia fungsional.
- Penyakit ekstra abdominal : herpes zooster, trauma muskuloskletal.

Pendekatan Diagnostik

- Berdasarkan lokasi nyeri dapat diprediksi organ/ penyakit yang terlibat (tabel 1).
- Perlu diketahui kualitas rasa nyeri tersebut. Hal ini tidaklah mudah, terutama di Indonesia, dimana ekspresi bahasa tidak sama untuk menggambarkan rasa nyeri. Pada dasarnya harus dibedakan rasa nyeri kolik seperti pada obstruksi intestinal, kolik bilier, kolik ureter. Rasa nyeri yang bersifat tumpul pada batu ginjal. Rasa diremas pada kolesistitis atau rasa terbakar pada esofagitis. Pada apendisitis kronik tidak jarang menimbulkan rasa nyeri tumpul dan menetap.
- Intensitas nyeri pada keadaan akut dapat sangat hebat seperti pada perforasi ulkus gaster/ duodenum. Dan berturut-turut intensitasnya lebih ringan pada pankreatitis akut, kolik ginjal, ileus obstruksi, kolesistitis, apendisitis, tukak peptik, gastroenteritis dan esofagitis. Sedangkan pada nyeri kronik lebih sulit menentukannya karena banyak faktor psikologis yang turut berperan.
- Faktor yang mencetuskan atau memperingan rasa nyeri : nyeri berkurang setelah pemberian antasid OTC

Tabel 1. Prediksi Organ/Penyakit yang Terlibat Berdasarkan Lokasi Nyeri

Lokasi nyeri	Dugaan sumber nyeri
Epigastrum	Tukak peptik, pankreatitis, kolesistitis, esofagitis, infark miokard, aneurisma
Periumbilikus	Awal apendisitis, obstruksi usus halus, iskemia mesenterium, aneurisma aorta
Kuadran kanan atas	Kolesistitis, pneumonia
Kuadran kiri atas	Tukak peptik, infark limpa, pankreatitis, pnemonia, *pyelonephritis*
Suprapubik	IBD, kelainan gineko ogik, divertikulitis, infeksi saluran kemih
Kuadran kiri bawah	Divertikulitis, kelainan ginekologik, *pyelonephritis*, hernia
Kuadran kanan bawah	Apendisitis, IBD, *pyelonephritis*, hernia

dapat diperkirakan pada penyakit yang berhubungan dengan asam lambung (khususnya ulkus duodeni). Penderita pankreatitis atau iskemia intestinal, biasanya nyeri timbul setelah makan. Pada penyakit kolon, biasanya nyeri berkurang setelah buang air besar.

- Telusuri gejala sistemik lain yang menyertainya.
- Pemeriksaan penunjang tentunya sesuai indikasi arah dugaan penyebab. (lihat Bab Nyeri Abdomen Akut)

REFERENSI

1. Avunduk C. Manual of Gastroenterology. Diagnosis and Therapy.Wolters Kluwer.2008.
2. Daldiyono, Sumantri S. Pendekatan klinis dalam bidang gastroenterologi. In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. 2011:18-31
3. Djojoningrat D. Perdarahan saluran cerna bagian atas (hematemesis melena). In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Interna Publishing, Jakarta 2011:33-43
4. Djojoningrat D. Perdarahan saluran cerna bagian bawah (hematochezia). In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Interna Publishing, Jakarta 2011:44-49
5. Kapadia CR, Taylor CR, Crawford JM. An Atlas of Gastroenterology. A guide to diagnosis and differential diagnosis. The Parthenon Publishing Group, London. 2003.
6. Makmun D. Konstipasi . In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Interna Publishing, Jakarta 2011:197-207
7. Makrauer FL, Greenberger NJ. Acute abdominal pain. In: Greenberger NJ ed. Current Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy. McGrawHill, New York 2009:3-8
8. Marki I. Nausea dan vomitus. In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Interna Publishing, Jakarta 2011:87-94
9. Purnomo HD. Pendekatan klinis pasien dengan disfagia dan odinofagia. In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Internal Publishing, Jakarta 2011:121-130
10. Rasyad SB. Nyeri dada non kardiak. In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Interna Publishing, Jakarta 2011:95-113
11. Rani AA, Albert J. Dispepsia. In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Interna Publishing, Jakarta 2011:131-142
12. Simadibrata S. Pendekatan dan penatalaksanaan diare. In: Rani A, Simadibrata M, Syam AF eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Interna Publishing, Jakarta 2011:188-196.

221

PENYAKIT MULUT

Marcellus Simadibrata

PENDAHULUAN

Kelainan atau penyakit mulut cukup banyak ditemukan dalam praktek sehari-hari di Indonesia. Kelainan atau penyakit pada mulut dapat disebabkan kelainan lokal mulut-bibir ataupun kelainan sistemik tubuh. Dalam penatalaksanaan penyakit seringkali dokter lupa atau kurang memperhatikan kelainan pada mulut dan bibir, sehingga diagnosis dan penatalaksanaan kurang optimal.

DEFINISI

Kelainan atau penyakit mulut merupakan kelainan atau lesi yang ditemukan pada bibir, gusi, dinding mulut, lidah yang bersifat lokal atau merupakan bagian dari penyakit sistemik tubuh.

EPIDEMIOLOGI

Penyakit mulut yang tersering ditemukan yaitu stomatitis aptosa rekurens atau ulkus aptosa. Sekurang-kurangnya 10% penduduk mengalami penyakit tersebut dan wanita lebih sering terkena dibandingkan pria. Kurang lebih 30-40% pasien dengan stomatitis aptosa rekurens (SAR) melaporkan adanya riwayat penyakit SAR yang sama pada keluarganya.Kelainan vesikulobulosa mulut.

Suliman NM dkk pada penelitiannya menemukan bahwa lesi terbanyak yang ditemukan pada penyakit mulut yaitu lesi lidah (23,3%) diikuti lesi putih (19,1%), lesi merah dan biru (11%). Penyakit yang jarang ditemukan yaitu tumor maligna (0,2%). Lesi putih dan lesi merah dan biru lebih banyak ditemukan pada usia tua ($p<0.05$). Lesi ulserasi lebih banyak diderita pria bila dibandingkan dengan wanita (18% vs 6%, $p<0.05$). Lidah berselaput dan lidah berbentuk ikatan merupakan kelainan terbanyak dari penyakit lidah. Lesi *snuff dipper*/seperti tombak. Eritema dan pemphigus vulgaris merupakan penyakit tersering penyebab lesi warna putih, merah dan biru dan penyakit vesikulobulosa. Sarkoma Kaposi merupakan lesi satu-satunya penyebab tumor maligna mulut dengan frekuensi 0,2%.

Hand foot and mouth disease (HFMD) lebih banyak mengenai anak-anak dibawah umur 10 tahun dan dewasa muda. Epidemi HFMD berhubungan dengan virus EV-71 lebih sering ditemukan di Asia Tenggara beberapa tahun terakhir ini termasuk Taiwan (1998) dan Singapura (2000). HFMD biasa merupakan penyakit *self limited* yang ringan yang membaik dalam 7-10 hari.

PATOGENESIS

Patogenesis terjadinya kelainan atau penyakit di mulut, bibir, lidah tergantung jenis penyakitnya apakah penyakit lokal ataukah sistemik.

Kelainan pada Bibir

Angular Cheilitis merupakan kelainan ulkus pada sudut bibir yang timbul karena defisiensi vitamin B kompleks terutama vitamin B12.

Kelainanan pada Gusi

Ginggivitis hiperplastik merupakan hiperplasi gusi yang paling sering disebabkan karena obat antara lain, phenytoin, cyclosporin dan nifedipin.

Perdarahan gusi merupakan kelainan gusi yang cukup sering didapatkan berupa perdarahan mukosa gusi. Perdarahan gusi ini disebabkan oleh karenaadanya kelainan vaskular (defisiensi vitamin C atau alergi seperti pada penyakit *Henoch-Schonleinpurpura*), gangguan trombosit (*Idiopatic Thrombocytopenic Purpura* atau trombositopeni purpura akibat kelainan sumsum tulang difus), hipoprotrombinemia (defisiensi vitamin K akibat penyakit hati atau seliak), kelainan koagulasi lain (hemofilia, leukemia, *Christmas disease*), defisiensi platelet faktor thromboplastic (PF3) akibat uremia, multipel mieloma dan purpura pasca rubella, dan akibat kelebihan penggunaan obat (misal asam salisilat dan anti koagulan seperti dikumarol dan heparin).

Ginggivitis yang berdarah juga dapat disebabkan oleh adanya infeksi malaria disamping kebersihan mulut yang buruk.

Kelainan pada Lidah

Glossitis atrofik (defisiensi) yang berwarna kemerahan dan nyeri dapat timbul pada defisiensi besi, asam folat, vitamin B12 atau asam nikotinat.

Glossodynia (glossopyrossis, mulut terbakar) merupakan kelainan pada lidah, bibir, rahang atau palatum dimana penderita mengeluh rasa sakit bilateral dan sering membaik dengan makanan atau minuman. Kelainan ini berbeda dengan glossitisinflamatorik dimana sakitnya makin berat dengan adanya makanan. Pada pemeriksaan inspeksi tidak didapati kelainan mulut apapun. Penyebabnya yaitu psikogenik, defisiensi vitamin B12 atau asam folat atau zat besi, diabetes melitus, dan obat-obatan (misal kaptopril).

Erythema migrans (*Benign migratory glossitis atau geographic tongue*) merupakan kelainan lidah yang ditandai oleh adanya daerah kemerahan seperti peta dengan bertambahnya papila filiformis yang tebal. Kadang-kadang ada gambaran bulat atau *scalloped* kemerahan dengan batas putih. Kelainan ini tidak diketahui penyebabnya, tetapi sering dihubungkan dengan adanya riwayat atopik alergi seperti *Hay fever* dan alergi makanan tertentu (misal keju).

Ulserasi lidah yang berhubungan dengan seriawan (stomatitis aptosa rekurens=SAR) yang disebabkan oleh berbagai penyebab antara lain sindrom Behcet, sindrom Reiter, infeksi herpes simpleks, sifilis, tuberkulosis, traumatik, dll.

Depapilasi lidah merupakan kelainan pada lidah dimana papilanya menghilang secara menyeluruh yang disebabkan oleh defisiensi zat besi, asam folat dan vitamin B12.

Kelainan Berbentuk Ulkus pada Mulut (Stomatitis Aptosa Rekurens=SAR atau Sariawan)

Merupakan peradangan mukosa mulut berupa ulkus yang rekuren dan sakit. Penyakit ini seringkali disebut sebagai *cancer sore*. SAR ini dapat merupakan penyakit primer atau salah satu gejala penyakit saluran cerna atau sebagai gejala penyakit sistemik. Tipe SAR ada 3 macam yaitu ulkus aptosa minor (80%), ulkus aptosa mayor dan ulkus herpetiform. Pada ulkus aptosa minor terlihat beberapa ulkus berdiameter 2-4 mm timbul bersama-sama pada selaput bibir, pipi dan dasar mulut. Ulkus akan menyembuh dalam waktu 3-14 hari tanpa cacat dan dapat timbul kembali tiap1-4 minggu. Pada ulkus aptosa mayor terlihat seketika tumbuh 6 ulkus berdiameter satu hingga beberapa sentimeter pada lidah dan langit-langit mulut. Ulkus ini sembuh sangat lambat (3-6 minggu). Ulkus herpetiform biasa mengenai wanita muda dimana terlihat adanya ulkus diameter 1-2 mm yang bergerombol dan jumlahnya banyak (10-100). Faktor penyebab SAR secara umum yaitu bawaan, familial/genetik (HLA), trauma, infeksi bakteri (tuberkulosis) atau jamur (kandidiasis) atau virus (Epstein Barr), berhubungan dengan gangguan gastrointestinal (kolitis ulseratif, penyakit seliak, sindrom Reiter, penyakit Crohn), berhubungan dengan atopi dan alergi makanan (keju, coklat, kacang-kacangan, dll.), defisiensi hematinik (besi, vitamin B12 dan asam folat), pengaruh hormon atau siklus menstruasi, emosi (stres), autoimunitas (SLE), hematologi (agranulositosis, netropenia, leukemia), bahan kimia/obat (aspirin, merkuri organik, NSAID, dll.), penghentian merokok dan penyebab lain (Sialometaplasia nekrotikans). Dalam hubungan dengan gangguan gastrointestinal (kolitis ulseratif, seliak) kira-kira 30% penderita mempunyai riwayat dispepsia. Sindrom Behcet ditandai dengan adanya ulserasi mulut, uveitis anterior, kelainan genital dan dapat disertai kelainan neurookuler, synovitis, tromboflebitis, retinal vaskulitis. Sindrom Reiter ditandai dengan gejala artritis, uretritis, ulsera di mukosa mulut dan konjunktivitis yang menyertai disentri basiler (infeksi Shigella).

Stomatitis tuberkulosa ditandai dengan adanya ulserasi bulat yang tidak terasa sakit tetapi membesar dengan cepat, meluas dari tepi gusi ke bagian dalam vestibulum. Selain itu terlihat juga adanya limfadenopati regional. Kelainan ini biasanya merupakan keadaan sekunder dari tuberkulosis paru.

Stomatitis kandida biasanya mempunyai penyakit dasar yang memudahkan terjadinya infeksi kandida, yaitu penyakit imunodefisiensi/autoimun, kanker, mendapat obat-obatan (imunosupresif, antibiotika lama) dan diabetes melitus.

Sialometaplasia nekrotikans secara klinik dan mikroskopik gambarannya menyerupai karsinoma selskuamosa. Kelainan ini disebabkan oleh iskemi mukosa yang dihubungkan dengan alkoholisme dan perokok berat.

Pada penderita *immunocompromized* (misal infeksi HIV) seringkali ditemukan stomatitis kandida.

Stomatitis aptosa rekurens seringkali didapatkan pada penderita penyakit usus inflamasi (*inflammatory bowel disease*) misal penyakit Crohn dan Kolitis ulseratif, merupakan salah satu manifestasi ekstraintestinal. Pengobatan SAR terdiri dari pengobatan topikal dan oral. Pengobatan topikal yang dapat diberikan antara lain anestetik, pelapis protektif, kortikosteroid, imunomodulator, antibiotik dan tindakan fisik (misal kauterisasi) dan gabungan beberapa obat tersebut. Obat oral yang diberikan antara lain obat anti jamur, obat thalidomide. Thalidomine oral 200 mg telah diteliti untuk mengobati SAR pada penderita HIV dengan hasil yang baik dibandingkan plasebo.

Lesi Mukosa Terpigmentasi

Penyebab tersering dari pigmentasi mulut yaitu idiopatik. Sekitar 5% orang kulit putih memiliki pigmentasi pada mulutnya. Lesi ini menurut lokalisasinya dibagi atas :

1. Terlokalisasi, yang disebabkan oleh Kaposi's sarcoma, Sindrom Peutz Jegher.
2. Generalisata, yang disebabkan faktor ras, iritasi lokal (misal merokok), obat-obatan (misal phenotiazine), sindrom Albright, penyakit endokrin (Addison, tirotoksikosis, diabetes melitus dan lain-lain.), malabsorbsi, kurang kalori protein, metastase kanker, dan lain-lain (hemokromatosis, neurofibromatosis von Reckling hausen).

Pada sindrom Peutz Jegher didapati pigmentasi mukokutaneus dengan diameter 5 mm (di bibir atau mukosa mulut) dan poliposis gastrointestinal. Merupakan penyakit yang bersifat familial. Polip intestinal mempunyai ukuran dan jumlah yang bermacam-macam, biasanya jinak. Hanya seperempat kasus yang dapat berubah menjadi ganas.

Kelainan Mukosa Mulut Berbentuk Vesikobulosa

Penyakit ini mirip kelainan ulserasi mulut, terjadi setelah vesikel atau bula pecah. Penyebabnya yaitu infeksi herpes simplek, infeksi varisella (herpes zoster), amiloidosis, *hand foot and mouth disease* (HFMD) dan penyakit kulit (sindrom Steven Johnson, epidermolisis bullosa, pemphigus dll). Etiologi amiloidosis primer tidak diketahui. *Hand foot and mouth disease* (HFMD) merupakan penyakit infeksi virus Coxsackie virus grup A, terutama tipe 16, yang ditandai adanya nyeri tenggorokan, demam dan lesi-lesi vesikel pada bagian bukal/dalam pipi, gusi dan pinggir lidah. Pada penderita dapat juga didapatkan lesi-lesi papulovesikular di tapak tangan, jari, tapak kaki, bokong. Sindrom Steven Johnson disebabkan oleh alergi obat (sulfa, penisilin dll.), infeksi mikoplasma pneumonia dll.

Lesi Hemoragik dan Vaskuler mukosa mulut

Kelainan mukosa ini disebabkan oleh leukemia, trombositopenia dengan berbagai penyebab, defisiensi vitamin C (scurvy). Kelainan mukosa yang didapatkan berupa petekie, purpura, eritema dll.

Pada leukemia akut terlihat lesi hemoragik mukosa mulut seperti bunga, pembengkakan dan perdarahan gusi. Bila trombosit kurang dari 10.000/mm^3 akan terjadi perdarahan spontan. Bila trombosit kurang dari 150.000/mm^3 (trombositopenia) akan terjadi perdarahan mukosa dengan pencetus. Penyebab trombositopenia yaitu Purpura trombositopenik idiopatik (ITP), penyakit sumsum tulang (leukemia, anemia aplastik, tumor sumsum tulang, infeksi, SLE).

Defisiensi asam askorbat akan menimbulkan kerusakan dinding pembuluh darah, fragilitas kapiler meningkat.

Lesi Granulomatosa Mukosa Mulut

Pada mukosa mulut didapati lesi granulomatosa, yang disebabkan oleh sarkoidosis atau penyakit Crohn (Regional ileitis).

Tumor Mulut

Tumor mulut dapat berupa tumor jinak atau tumor ganas (kanker). Beberapa penelitian mendapatkan bahwa mengunyah buah betel, merokok dan minum alkohol merupakan salah satu faktor risiko terjadinya lesi prakanker, tumor jinak/ ganas.

Tumor Mulut Metastatik

Penyebaran dari neoplasma di luar mulut sering terjadi, dan sangat jarang neoplasma ganas dapat didiagnosis hanya berdasarkan pada lesi mulut saja. Neoplasma yang sering ditemukan di mulut yaitu karsinoma atau sarkoma.

KELAINAN GANGGUAN MULUT LAIN

Uremia

Pada uremia dengan penyebab apapun, terjadi pembentukan stomatitiskimiayang terasa sakit serta sangat mengganggu pada saat pemberian makanan dan perawatan penderita. Pada pemeriksaan fisik didapati adanya bercak plak putih pada dasar mulut, sulkus labialis atau l dah. Lesi disebabkan oleh metabolisme urea air ludah oleh urease bakteri mulut yang menghasilkan amonia, selain itu diperberat dengan buruknya kebersihan mulut.

Reaksi Hipersensitivitas

Reaksi hipersensitivitas yang menimbulkan kelainan pada mulut hanyalah tipe anafilaktik atau segera (tipe I) dan tipe tertunda (tipe IV). Erupsi karena obat (tipe IV) menimbulkan lesi eritema yang sakit dan menonjol pada palatum lidah, ulkus pada bibir. Obat yang sering menimbulkan kelainan tersebut yaitu phenolphtalein, barbiturat dan meprobamat.

Xerostomia

Merupakan keadaan mulut yang kering, karena keringnya sekresi air liur.

Penyebab keadaan ini yaitu:

- Fisiologi, yang disebabkan oleh berbicara berlebihan, olah raga (bernapas melalui mulut), dan emosi.
- Faktor ketuaan, dimana dengan makin bertambahnya usia maka mulut makin kering.
- Demam serta infeksi pernapasan misal bronkitis, pneumonia, dll.
- Obat-obatan, misal penenang, hipnotik, nikotin, antikolinergik (propantelinbromida), antihistamin (fenotiazin dll.), anti parkinson (benzhexol, antidepresan trisiklik (amitriptilin), ampetamin, epedrin, dll.
- Kelainan lain seperti diabetes melitus, diabetes insipidus, dehidrasi dengan segala penyebab, uremia, merokok dll.

Ptialism

Merupakan kelainan dimana kelenjar ludah mulut terlalu banyak menghasilkan air ludah. Kelainan ini dapat timbul tanpa penyebab atau berhubungan dengan penyakit saluran cerna bagian atas atau disebabkan obat-obatan tertentu (merkuri, iodide, ipecacuanha, amonium kloride dll.).

Halitosis

Merupakan keadaan bau napas yang tidak sedap dari mulut. Penyebabnya selain berasal dari mulut sendiri juga dapat disebabkan oleh kelaparan (bau hilang setelah makan), diit tertentu (goreng-gorengan, teh, kopi, bumbu makanan, bawang putih, alkohol, bawang merah, lcbak), merokok, penyakit saluran cerna bagian atas yang sering menimbulkan halitosis antara lain ulkus peptikum, karsinoma lambung/esofagus, hematemesis-melena.

Cacogeusia

Merupakan rasa tidak enak dari mulut, yang tidak berhubungan dengan diet. Penyebabnya selain dari mulut juga karena merokok, penyakit saluran cerna bagian atas.

Foetor Hepatikum

Yaitu napas berbau pada penderita gagal hati, yang dianggap sebagai sudah terjadinya koma. Tanda-tanda neurologik kegagalan hati dan foetor hepatikum cenderung timbul bersamaan dan dapat hilang bersamaan juga dengan membaiknya keadaan penderita.

Foetor Oris pada Penyakit Ginjal

Yaitu bau mulut yang kurang sedap pada penyakit ginjal tahap lanjut. Urea dikeluarkan melalui kelenjar ludah bila penderita mengalami uremia berat dan bau napas berbau seperti urin.

Tanda kemerahan: tanda dibawah ini merupakan hal yang penting antara lain demam, bula kulit, inflamasi mata dan immunocompromise.

GEJALA DAN TANDA

Gejala dan tanda penyakit mulut tergantung pada jenis dan etiologi penyakit.

ETIOLOGI

Etiologi penyakit mulut antara lain, kelainan lokal mulut, lidah dan gusi dan kelainan sistemik. Kelainan atau penyakit sistemik yang berhubungan dengan penyakit mulut antara lain penyakit usus (*inflammatory bowel disease*/IBD, sindrom Behcet, penyakit Reiter), GERD, kelainan ginjal, defisiensi vitamin, pemakaian obat-obat (NSAID, dll.), infeksi HIV, amoloidosis dll.

DIAGNOSIS

Diagnosis atau evaluasi kelainan mulut ditegakkan berdasarkan anamnesis/riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis/riwayat penyakit yang perlu dilakukan yaitu riwayat penyakit sekarang, review penyakit sistemik yang mendasarinya, riwayat penyakit dahulu.

Riwayat penyakit sekarang harus dibuat untuk memperkuat diagnosis antara lain lama gejala dan apakah pasien pernah mengalami keluhan tersebut sebelumnya. Ada dan beratnya nyeri harus diperhatikan. Hubungan gejala-gejala dengan makanan, obat dan hal-hal lain (terutama paparan kerja terhadap zat kimia, logam, asap atau debu) harus dipikirkan. Review penyakit sistemik memerlukan data mengenai gejala-gejala penyebab yang mungkin, termasuk diare kronik dan kelemahan (Penyakit usus inflamatorik=IBD, spru seliak), lesi genital (sindrom Behcet, sifilis), iritasi mata (sindrom Behcet) dan penurunan berat badan, malaise dan demam (penyakit kronik nonspesifik).

Riwayat penyakit dahulu harus dibuat untuk mengetahui keadaan-keadaan yang menyebabkan lesi oral, termasuk herpes simpleks, sindrom Behcet, Penyakit usus inflamatorik (IBD), dan faktor risiko untuk lesi oral, termasuk keadaan *immunocompromized* (misal kanker, diabetes, transplantasi organ, penggunaan obat imunosupresan, infeksi HIV). Riwayat menjalani kemoterapi atau radiasi untuk mengatasi kanker perlu ditanyakan.

Riwayat pemakaian obat harus diperhatikan terhadap semua obat-obat yang digunakan. Riwayat pemakaian rokok harus diperhatikan juga.

Riwayat sosial harus mencakup kontak seksual, terutama seks oral, seks tak terproteksi dan seks dengan pasangan yang multipel. Pemeriksaan fisik yang perlu dilakukan antara lain tanda vital terutama panas. Keadaan umum pasien perlu diperhatikan antara lain letargi, rasa tak enak, atau gejala-gejala penyakit sistemik. Mulut harus diperinci antara lain lokasi dan keadaan setiap lesi. Kulit dan kelainan permukaan lokasi (termasuk genital) diinspeksi untuk semua lesinya, kemerahan, petekie atau deskuamasi. Setiap lesi bullosa harus digosok untuk tanda Nikolsky (terkelupasnya epitel dengan tekanan lateral).

KLASIFIKASI

Kelainan atau penyakit mulut dapat dibagi menurut lokasi atau lesi. Berdasarkan lokasi kelainan mulut dapat dibagi atas kelainan pada bibir, gusi, lidah, dan mukosa mulut. Berdasarkan jenis lesi di mulut dapat dibagi atas lesi oral putih dan lesi oral merah. Kelainan atau penyakit pada mukosa mulut juga dapat dibagi atas kelainan berbentuk ulkus (stomatitis aptosa rekurens), kelainan mukosa terpigmentasi, kelainan vesikobulosa, lesi hemoragik dan vaskuler, lesi granulomatosa, tumor jinak dan ganas mulut, tumor mulut metastatik dan kelainan atau gangguan mulut lainnya.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan terdiri dari penatalaksanaan non farmakologik, farmakologik dan bedah.

Penatalaksanan nonfarmakalogik berupa nutrisi, cairan yang cukup diberikan, menjaga kebersihan mulut dan gigi dan edukasi mengenai penyakit.

Penatalaksanaan farmakologik terdiri dari pengobatan lokal (zalf kortikosteroid lokal triamcinolone), albothyl, cairan kayu manis (enkasari) dll dan pengobatan sistemik tergantung jenis kelainannya. Pada penyakit usus inflamatorik (IBD) diberikan obat anti inflamasi berupa 5-ASA atau sulfasalazin dan atau kortikosteroid (budenofalk, methyl prednisolon, atau obat imunosupresan, atau anti-TNF). Pada kelainan ginjal tentu pengobatan terhadap ginjal atau transplantasi pada gagal ginjal terminal berat. Bila kelainan karena obat-obat, maka hentikan obat-obat yang menimbulkan kelainan mulut.

Kelainan mulut akibat HIV biasa karena infeksi jamur candida diberikan obat anti candida antara lain nystatin, ketokonazole, flukonazole dll. Selain obat-obat untuk infeksi HIV-nya. Pada penderita *immunocompromized*, penyakit dasar seperti kanker, DM, dll. harus diobati sampai tuntas. Pada kelainan mulut yang disebabkan defisiensi vitamin tertentu harus diberikan suplementasi vitamin yang berhubungan tersebut. Pembedahan dilakukan bila penyebabnya tumor jinak ataupun ganas.

KOMPLIKASI

Komplikasi yang terjadi tergantung penyakitnya antara lain nafsu makan menurun, disfagia, odinofagia dll.

PENCEGAHAN

Pencegahan dapat dilakukan dengan menjaga asupan nutrisi dan vitamin yang diperlukan tubuh masing-masing penderita. Kebersihan mulut dengan rajin kumur dan sikat gigi perlu dilakukan tiap hari mencegah kerusakan lebih lanjut. Penyakit dasar yang menimbulkan kelainan mulut harus diobati sedini dan seoptimal mungkin.

PROGNOSIS

Prognosis tergantung dari penyakit mulut dan penyakit dasar yang menimbulkan kelainan mulut yang ada.

REFERENSI

Powell LW, Piper DW. Mouth, pharynx and oesophagus. In: Fundamentals of Gastroenterology. Fourth edition. Williams & Wilkins and associated pty. Australia. 1980 . p 1-2.

Mohammad AR. Current trends in diagnosis of oral ulcers. Far East Health. 1992;13: 18-21.

Scully M, Porter SR. Diseases of the oral mucosa. Oral medicine gastrointestinal disorders. Medicine International. 1990;3:3154-61.

Mohammad AR. Current trends in diagnosis oral ulcers. Far East Health. 1992;13:22-4.

Gayford JJ, Haskell R. Penyakit Mulut (Terjemahan dari Clinical Oral Medicine oleh Yuwono L). EGC. 1991.

HusadaY. Stomatitis. dalam: Sulaiman HA-Daldiyono-AkbarHN-Rani AA eds. Gastroenterologi Hepatologi. CV INFOMEDIKA. Jakarta.1990.p. 118-25.

Carranza FA, Glickman's Clinical Periodontology. Seventh edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1990.p.109-47

Kozlak ST, Walsh SJ, Laila RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthosa stomatitis. J Oral Pathol Med 2010; Feb 7.

Yang YH, Ho PS, Lu HM, Huang IY, Chen CH. Comparing dose-response measurements of oral habits on oral leukoplakia and oral submucous fibrosis from a community screening program. J Oral Pathol Med 2010; 39:306-12

Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent assoc 2003; 134: 200-7.

Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. J Am Dent Assoc 1996; 127: 1202-13.

Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB et.al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1997;336:1487-93.

Stomatitis. Available from url:http://www.merck.com/mmpe/sec08/ch094/ch094e.html. accessed 1 December 2011.

Abnormalities of the Lips, Mouth & Tongue. Available from url: http://linkhealth.tk/info/40. Accessed 4 December 2011.

Mouth diseases. Available from url: http://www.medicalglossary.org/stomatognathic_diseases_mouth_diseases_definitions.html. Accessed 4 December 2011.

Mouth Symptoms: Causes. Available from url: http://www.bettermedicine.com/article/mouth-symptoms/causes. Accessed 4 December 2011.

Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. "Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis". Oral Dis 2006; 12: 1-21.

Spijkervet FK, Vissink A, Raghoebar GM, van der Waal I. Vesiculobullous lesions of the oral mucosa. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2001;108: 223-8.

Suliman NM, Astrom AN, Ali RW, Salman H, Johannessen AC. Oral mucosal lesions in skin diseased patients attending a dermatologic clinic: a cross-sectional study in Sudan. BMC Oral Health 2011, 11:24 .

222

AKALASIA

H.A. Fuad Bakry F

DEFINISI

Akalasia merupakan suatu keadaan khas yang ditandai dengan tidak adanya peristaltis korpus esofagus bagian bawah dan sfingter esofagus bagian bawah (SEB) yang hipertonik sehingga tidak bisa mengadakan relaksasi secara sempurna pada waktu menelan makanan. Secara histopatologik kelainan ini ditandai oleh degenerasi ganglia pleksus mienterikus. Akibat keadaan ini akan terjadi stasis makanan dan selanjutnya akan timbul pelebaran esofagus. Keadaan ini akan menimbulkan gejala dan komplikasi tergantung dari berat dan lamanya kelainan yang terjadi. Secara klinis akalasia dibagi dalam akalasia primer dan akalasia sekunder yang dihubungkan dengan etiologinya.

EPIDEMIOLOGI

Penyakit ini relatif jarang dijumpai. Dari data Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/ RSCM didapatkan 48 kasus dalam kurun waktu 5 tahun (1984-1988). Sebagian besar kasus terjadi pada umur pertengahan dengan perbandingan jenis kelamin yang hampir sama. Hal ini sesuai dengan laporan-laporan penulis-penulis lain. Di Amerika Serikat ditemukan sekitar 2000 kasus akalasia setiap tahun, sebagian besar pada usia 25 – 60 tahun dan sedikit pada anak-anak. Dari suatu penelitian internasional didapatkan bahwa angka kematian kasus ini dari 28 populasi yang berasal dari 26 negara didapatkan angka kematian tertinggi tercatat di Selandia Baru dengan angka kematian standar 259 sedangkan yang terendah didapatkan dengan angka kematian standar 0. Angka kematian ini diperoleh dari seluruh kasus akalasia baik primer maupun sekunder.

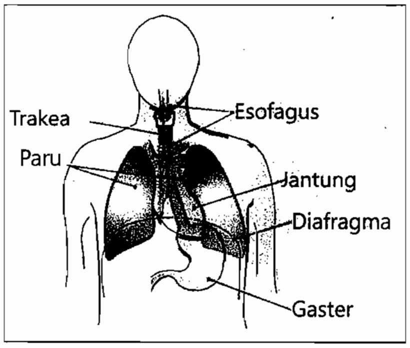
Kelainan ini tidak diturunkan dan biasanya memerlukan waktu bertahun-tahun hingga menimbulkan gejala.

ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Secara umum, esofagus dibagi menjadi tiga bagian fungsional yaitu sfingter esofagus bagian atas yang biasanya selalu tertutup untuk mencegah refluks makanan dari korpus esofagus ke tenggorokan. Bagian kedua yang terbesar adalah korpus esofagus yang berupa tabung muskularis dengan panjang sekitar 20 cm (8 inchi), sedangkan bagian yang terakhir adalah sfingter esofagus bagian bawah (SEB) yang mencegah refluks makanan dan asam lambung dari gaster ke korpus esofagus (Gambar 1).

Bila ditinjau dari etiologi, akalasia ini dapat dibagi 2 bagian, yaitu :

Akalasia Primer. Penyebab yang jelas kelainan ini tidak diketahui. Diduga disebabkan oleh virus neurotropik yang berakibat lesi pada nukleus dorsalis vagus pada batang otak dan ganglia misenterikus pada esofagus. Di samping itu faktor keturunan juga cukup berpengaruh pada kelainan ini.



Gambar 1. Letak anatomis esofagus dan gaster pada keadaan normal

Akalasia Sekunder. Kelainan ini dapat disebabkan oleh infeksi (eg: Penyakit Chagas), tumor intraluminer seperti tumor kardia atau pendorongan ekstra luminer seperti pseudokista pankreas. Kemungkinan lain dapat disebabkan oleh obat antikolinergik atau paska vagotomi.

Menurut Castell ada dua defek penting yang didapatkan pada pasien akalasia:

1. Obstruksi pada sambungan esofagus dan gaster akibat peningkatan SEB basal jauh di atas normal dan gagalnya SEB untuk relaksasi sempurna. Beberapa penulis menyebutkan adanya hubungan kenaikan SEB dengan sensitifitas terhadap hormon gastrin. Panjang SEB manusia 3-5 cm, sedangkan tekanan SEB basal normal rata-rata 20 mmHg. Pada akalasia tekanan SEB meningkat kurang lebih dua kali yaitu sekitar 50 mmHg. Kadang-kadang didapatkan tekanan sebesar nilai normal tinggi (Tabel 1). Gagalnya relaksasi SEB ini disebabkan penurunan tekanan sebesar 30-40% yang dalam keadaaan normal turun sampai 100% yang akan mengakibatkan bolus makanan tidak dapat masuk ke dalam gaster. Kegagalan ini berakibat tertahannya makanan dan minuman di esofagus. Ketidakmampuan relaksasi sempurna akan menyebabkan adanya tekanan residual; bila tekanan hidrostatik disertai dengan gravitasi dapat melebihi tekanan residual makanan dapat masuk ke dalam gaster.

Tabel 1. Kriteria Manometrik dan Akalasia

I. Normal	Tekanan SEB 10-26 mmHg (±2 SB), dengan relaksasi normal
	Amplitudo peristaltis esofagus distal 50-110 mmHg (±2 SB)
	Tidak dijumpai kontraksi spontan, repetitif atau simultan
	Gelombang tunggal (<2 puncak)
	5 waktu gelombang peristaltis esofagus distal rerata 30 detik
II. Akalasia	Tekanan SEB meningkat >26 mmHg atau >30 mmHg
	Relaksasi SEB tidak sempurna
	Aperistaltis korpus esofagus
	Tekanan intraesofagus meningkat (>gaster)

2. Peristaltis esofagus yang tidak normal disebabkan karena aperistaltis dan dilatasi 2/3 bagian bawah korpus esofagus. Akibat lemah dan tidak terkordinasinya peristaltis, sehingga tidak efektif dalam mendorong bolus makanan melewati SEB. Dengan berkembangnya penelitian ke arah motilitas, secara obyektif dapat ditentukan motilitas esofagus secara manometrik pada keadaan normal dan akalasia.

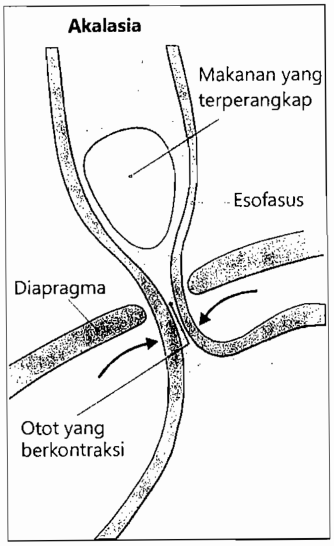
MANIFESTASI KLINIS

Gejala klinis subyektif yang terutama ditemukan adalah disfagia, baik untuk makanan padat maupun cair yang didapatkan pada lebih dari 90% kasus. Sifatnya pada permulaan hilang timbul yang dapat terjadi bertahun-tahun sebelum diagnosis diketahui secara jelas. Letak obstruksi biasanya dirasakan pada retrosternal bagian bawah.

Gejala lain yang sering didapatkan adalah regurgitasi yaitu pada 70% kasus. Regurgitasi ini berhubungan dengan posisi pasien dan sering terjadi pada malam hari oleh karena adanya akumulasi makanan pada esofagus yang melebar. Hal ini dihubungkan dengan posisi berbaring. Sebagai tanda bahwa regurgitasi ini berasal dari esofagus adalah pasien tidak merasa asam atau pahit. Keadaan ini dapat berakibat aspirasi pneumonia. Pada anak-anak gejala ini dihubungkan dengan gejala batuk pada malam hari atau adanya pneumonia.

Penurunan berat badan merupakan gejala ketiga yang sering ditemukan. Hal ini disebabkan pasien takut makan akibat timbulnya odinofagia. Gejala yang menyertai keadaan ini adalah nyeri dada. Bila keadaan ini berlangsung lama akan dapat terjadi kenaikan berat badan kembali karena akan terjadi pelebaran esofagus akibat retensi makanan dan keadaan ini akan meningkatkan tekanan hidrostatik yang akan melebihi tekanan SEB. Gejala ini berlangsung dalam 1 sampai 5 tahun sebelum diagnosis ditegakkan dan didapatkan pada 50% kasus.

Nyeri dada didapatkan pada 30% kasus yang biasanya tidak begitu dirasakan oleh pasien. Sifat nyeri dengan lokasi substernal dan dapat menjalar ke belakang, bahu rahang dan tangan yang biasanya dirasakan bila minum air dingin. Gejala lain yang biasa didapatkan adalah akibat



Gambar 2. Diagram akalasia

komplikasi retensi makan dalam bentuk batuk-batuk dan pneumonia aspirasi.

Pemeriksaan fisis tidak banyak membantu dalam menentukan diagnosis akalsia, karena tidak menunjukkan gejala obyektif yang nyata. Mungkin ditemukan adanya penurunan berat badan, kadang-kadang disertai anemia defisiensi.

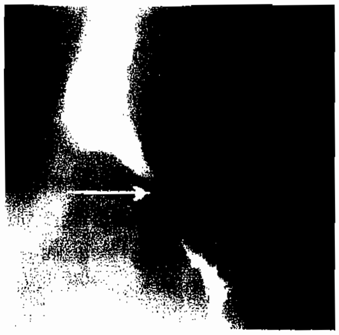
DIAGNOSIS

Untuk menegakkan diagnosis selain gejala klinis yang dapat memberikan kecurigaan adanya akalasia perlu beberapa pemeriksaan penunjang seperti radiologis (esofagogram), endoskopi saluran cerna atas dan manometri.

Pemeriksaan radiologis dengan foto polos dada akan menunjukkan gambaran kontur ganda di atas mediastinum bagian kanan, seperti mediastinum melebar dan adanya gambaran batas cairan dan udara. Keadaan ini akan didapatkan pada stadium lanjut. Pada pemeriksaan fluoroskopi terlihat tidak adanya konstraksi esofagus. Pada pemeriksaan radiologis dengan barium pada akalasia berat akan terlihat adanya dilatasi esofagus, sering berkelok-kelok dan memanjang dengan ujung distal meruncing disertai permukaan halus berbentuk paruh burung (Gambar 3). Pemeriksaan radiologi lain yang dapat dilakukan adalah skintigrafi dengan memberikan makanan yang mengandung radioisotop dan akan memperlihatkan dilatasi esofagus tanpa kontraksi. Di samping itu juga didapatkan pemanjangan waktu transit makanan ke dalam gaster akibat gangguan pengosongan esofagus.

Pemeriksaan endoskopi pada pasien ini harus dipersiapkan dengan baik dalam bentuk kumbah esofagus dengan memakai kanul besar. Tujuan kumbah esofagus ini untuk membersihkan makanan padat atau cair yang terdapat dalam esofagus, meskipun sudah dipuasakan dalam waktu yang cukup lama. Seperti sigmoid, endoskopi agak sukar penilaiannya karena banyaknya lengkungan dan belokan.

Pada kebanyakan pasien didapatkan mukosa normal. Kadang-kadang didapatkan hiperemia ringan difus pada bagian distal esofagus. Juga dapat ditemukan gambaran bercak putih pada mukosa, erosi dan ulkus akibat retensi makanan. Bila ditiupkan udara akan menampakkan kontraksi esofagus distal. Bila pemeriksaan diteruskan ke segmen gastroesofageal, sering dirasakan tahanan ringan dan bila dengan hati-hati alat didorong dapat sampai ke dalam gaster. Bila sukar melewati batas esofagus gaster harus dipikirkan kemungkinan keganasan atau striktur jinak.



Gambar 3. Gambaran radiologis akalasia

Daerah kardia gaster harus dievaluasi secermat mungkin untuk menyingkirkan kemungkinan akalasia sekunder akibat kanker. Biopsi harus dilakukan bila didapatkan gambaran tidak normal pada kardia terutama pada pasien di atas umur 50 tahun dengan gejala yang cepat berkembang dalam waktu pendek. Endoskopi pada akalasia selain untuk diagnostik juga dapat untuk membantu terapi, sebagai alat pemasangan kawat petunjuk arah sebelum tindakan dilatasi pneumatik.

Pemeriksaan manometrik esofagus penting untuk konfirmasi diagnostik. Penemuan-penemuan karakteristik adalah 1). tonus SEB tinggi, 2). relaksasi sfinkter tidak sempurna waktu menelan, 3). tidak adanya peristalsis esofagus, dan 4). tekanan korpus esofagus pada keadaan istirahat lebih tinggi dari tekanan gaster.

Diagnosis banding akalasia primer adalah akalasia sekunder seperti adenokarsinoma gaster yang meluas ke esofagus, karsinoma paru (sel oat), sarkoma sel retikulum, karsinoma pankreas. Penyakit Chagas juga dapat memberikan gambaran akalasia, akan tetapi biasanya disertai megakolon, megaureter dan penyakit miokardial. Skleroderma juga dapat memberikan gambaran seperti akalasia akan tetapi gangguannya hanya pada kontraksi saja tanpa gangguan SEB. Pada tabel 2 dapat dilihat perbandingan gambaran klinis akalasia primer dan sekunder.

Tabel 2. Perbandingan Gambaran Klinis Akalasia Primer dan Sekunder

Gejala	Akalasia	
	Primer	Sekunder
Disfagia	ringan s/d berat (> 1 tahun)	sedang s/d berat (n< 6 bulan)
Nyeri dada	ringan sampai sedang	jarang
Berat badan turun	ringan (5 kg)	berat (15 kg)
Regurgitasi	sedang s/d berat	ringan
Komplikasi paru	sedang	jarang

PENGOBATAN

Pengobatan akalasia antara lain dengan cara medikamentosa oral, dilatasi atau peregangan SEB, esofagomiotomi dan injeksi toksin botulinum (Botox) ke sfingter esofagus.

Medikamentosa Oral

Preparat oral yang digunakan dengan harapan dapat merelaksasikan SEB antara lain nitrat (isosorbid dinitrat) dan *calcium channel blockers* (nifedipin dan verapamil). Meskipun pasien dengan kelainan ini khususnya pada fase awal mendapat perbaikan klinis tetapi sebagian besar pasien tidak berespon bahkan efek samping obat lebih banyak ditemukan. Umumnya pengobatan ini digunakan untuk jangka pendek untuk mengurangi keluhan pasien.

Pengobatan medikamentosa untuk memperbaiki proses pengosongan esofagus pada akalasia, pertama dengan pemberian amil nitrit pada waktu pemeriksaan esofagogram yang akan berakibat relaksasi pada daerah kardia. Saat ini isosorbid dinitrat dapat menurunkan tekanan SEB dan meningkatkan pengosongan esofagus. Obat-obat lain yang akan memberikan efek seperti di atas adalah tingtur beladona, atrofin sulfat pada beberapa kasus. Dengan ditemukan obat antagonis kalsium nifedipin 10-20 mg peroral dapat menurunkan secara bermakna tekanan SEB pasien dengan akibat perbaikan proses pengosongan esofagus. Dengan pengobatan ini didapatkan perbaikan gejala klinis pasien sampai dengan 18 bulan bila dibandingkan dengan plasebo. Pemakaian preparat sub lingual, 15-30 menit sebelum makan memberikan hasil yang lebih baik.

Dilatasi/ Peregangan SEB

Pengobatan dengan cara dilatasi secara bertahap akan mengurangi keluhan sementara. Cara yang sederhana dengan businasi Hurst, yang terbuat dari bahan karet yang berisi air raksa dalam satuan ukuran F (french) mempunyai 4 jenis ukuran. Prinsip kerjanya berdasarkan gaya berat dipakai dari ukuran yang terkecil sampai terbesar secara periodik. Keberhasilan businasi ini hanya pada 50% kasus tanpa kambuh, 35% terjadi kambuh, sedangkan 15% gagal.

Cara yang diajurkan ialah dilatasi SEB dengan alat yang dinamakan dilatasi pneumatik. Cara ini dipakai lebih dari 30 tahun dengan hasil yang cukup baik. Hasil terbaik didapatkan pada 75-85% kasus. Hasil dilatasi akan lebih memuaskan setelah dilakukan beberapa kali. Jarang didapatkan komplikasi seperti refluks gastroesofageal atau perforasi esofagus. Teknik khusus untuk dilatasi ini tidak hanya dalam berbagai ukuran akan tetapi juga tergantung dari lamanya pengembangan SEB yang dapat berkisar dari beberapa detik sampai 5 menit. Pengobatan cara ini memerlukan seni dan pengalaman operatornya. Sebelum pemasangan balon ini harus dilakukan dulu pengecekan, tentang simetrinya, garis tengahnya harus diukur agar tidak bocor.

Pasien puasa sejak malam hari dan keesokan harinya dilakukan pemasangan dengan panduan flouroskopi. Posisi balon setengah berada di atas hiatus diafragmatika dan setengah lagi dalam gaster. Balon dikembangkan secara maksimal dan secepat mungkin agar pengembangan SEB seoptimal mungkin, selama 60 detik setelah itu dikempiskan. Selanjutnya setelah 60 detik balon dikembangkan kembali untuk beberapa menit lamanya. Untuk satu kali pengobatan pengembangan balon tidak melebihi 2 kali.

Tanda-tanda pengobatan berhasil bila pasien merasakan nyeri bila balon ditiup dan segera menghilang bila balon dikempiskan. Bila nyeri menetap, kemungkinan adanya perforasi. Sesudah dilator dikeluarkan dimasukkan kontras barium sebanyak 15-30 ml sampai bagian distal esofagus melalui tuba nasogastrik, dengan posisi pasien berdiri.

Bila pada pemeriksaan barium didapatkan perforasi kecil, harus dilakukan observasi secermat mungkin. Bila tetap tanpa gejala dan terdapat kenaikan suhu, perlu segera diberikan antibiotik. Pada keadaan ini cukup dengan pengobatan konservatif saja. Akan tetapi bila terjadi barium mengisi mediastinum dan dada kiri, perlu segera dilakukan tindakan operasi.

Castell dan Vantrappen menganjurkan pengobatan akalasia dengan dilatasi karena prosedurnya cukup aman, dan morbiditasnya kurang dibandingkan operasi. Cara lain yaitu dilatasi dengan menggunakan Bougie Savary-Millard.

Esofagomiotomi

Tindakan bedah esofagomiotomi dianjurkan bila terdapat: 1). Beberapa kali (>2 kali) dilatasi pneumatik tidak berhasil; 2). Adanya ruptur esofagus akibat dilatasi; 3). Kesukaran menempatkan dilator pneumatik karena dilatasi esofagus yang sangat hebat; 4). Tidak dapat menyingkirkan kemungkinan tumor esofagus; 5). Akalasia pada anak berumur kurang dari 12 tahun.

Operasi esofagomiotomi distal (prosedur *Heller*) juga memberikan hasil yang memuaskan. Perbaikan gejala didapatkan pada 80-90% kasus. Komplikasi yang dapat terjadi adalah masih menetapnya gejala-gejala disfagia karena miotomi yang tidak adekuat atau refluks gastroesofageal.

Bila dibandingkan tindakan dilatasi dan pembedahan, kedua tindakan ini efektif. Keuntungan dilatasi jarang disertai refluks yang jelas tapi ada risiko perforasi esofagus. Perbaikan terhadap gejala disfagia pada kedua tindakan ini hampis sama dibanding waktu perawatan pada dilatasi lebih pendek. Hasil optimal dilatasi ini didapatkan dengan dilatasi esofagus sedang dan disfagia lebih dari 5 tahun.

Tindakan pembedahan memberikan hasil yang memuaskan dan dalam jangka lama dapat menghilangkan disfagia. Akan tetapi komplikasi refluks esofagitis cukup tinggi. Dalam pengobatan akalasia ini sebaiknya sebagai pengobatan awal dilakukan dilatasi pneumatik dan bila tak berhasil dilanjutkan dengan tindakan pembedahan.

Injeksi Toksin Botulinum

Pengobatan terakhir yang sering digunakan saat ini adalah penyuntikan toksin botulinum ke SEB yang lemah dengan menggunakan endoskopi. Terapi ini lebih aman tetapi hanya berjangka pendek dan perlu penyuntikan yang berulang. Pilihan terapi ini sangat bermanfaat pada pasien dengan risiko tinggi untuk menjalani operasi atau pasien yang sudah lanjut usia.

REFERENSI

Ali I. Akalasia. In: Suyono S, Waspadji S, Lesmana L et al, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Volume 2. 3rd edition. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. p. 105-9.

rackbill S, Shi G, Hirano I. Diminished mechanosensitivity and chemosensitivity in patients with achalasia. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003;285:G1198 - G203.

Boyce GA, Junior HWB. Esophagus: anatomy and structural anomalies. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE, editors. Textbook of gastroenterology. Volume 1. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1995. p. 1182–94.

Cuillière C, Ducrotté P, Zerbib F, et al. Achalasia: outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. Gut. 1997; 41S:87-92.

Goyal RK. Diseases of esophagus. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: Mc Graw-Hill Co; 1998. p. 1588 - 99.

Hadi S. Akhalasia. Gastroenterologi. Edisi ke-7. Bandung: PT Alumni; 1999. p. 87–94.

Manan C. Akalasia. In: Sulaiman A, Daldiyono, Akbar N, Rani AA, editors. Gastroenterologi hepatologi. Cetakan kedua. Jakarta: CV Agung Seto; 1997. p. 141–8.

Mark JW, Lee D. Achalasia. [Cited at Feb 2005: 6 screens] Available from: URL HYPERLINK http://www.medicinenet.com.

Patti M, Fisichella PM. Achalasia. [Cited at February 2005; 10 screens]. Available from URL HYPERLINK http://www.emedicine.com.

Sawyer MA, Patel TH, Sawyer EM et al. Achalasia. [Cited at February 2005; 12 screens]. Available from URl HYPERLINK http://www.emedicine.com.

Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. The Am J Gastro. 1999; 94(12): 3406 - 12.

223

PENYAKIT REFLUKS GASTROESOFAGEAL

Dadang Makmun

PENDAHULUAN

Penyakit refluks gastroesofageal (*Gastroesophageal reflux disease*/GERD) adalah suatu keadaan patologis sebagai akibat refluks kandungan lambung ke dalam esofagus, dengan berbagai gejala yang timbul akibat keterlibatan esofagus, faring, laring dan saluran nafas. Telah diketahui bahwa refluks kandungan lambung ke esofagus dapat menimbulkan berbagai gejala di esofagus maupun ekstraesofagus, dapat menyebabkan komplikasi yang berat seperti striktur, Barrett's *esophagus* bahkan adeno karsinoma di kardia dan esofagus. Banyak ahli yang menggunakan istilah esofagitis refluks, yang merupakan keadaan terbanyak dari penyakit refluks gastroesofageal.

Keadaan ini umum ditemukan pada populasi di negara-negara Barat, namun dilaporkan relatif rendah insidennya di negara-negara Asia-Afrika. Di Amerika dilaporkan bahwa satu dari lima orang dewasa mengalami gejala refluks (heartburn dan/atau regurgitasi) sekali dalam seminggu serta lebih dari 40% mengalami gejala tersebut sekali dalam sebulan. Prevalensi esofagitis di Amerika Serikat mendekati 7%, sementara di negara-negara non-western prevalensinya lebih rendah (1,5% di China dan 2,7% di Korea).

Di Indonesia belum ada data epidemiologi mengenai penyakit ini, namun di Divisi Gastroenterologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta didapatkan kasus esofagitis sebanyak 22,8% dari semua pasien yang menjalani pemeriksaan endoskopi atas indikasi dispepsia (Syafruddin, 1998).

Tingginya gejala refluks pada populasi di negara-negara Barat diduga disebabkan karena faktor diet dan meningkatnya obesitas.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Penyakit refluks gastroesofageal bersifat multifaktorial. Esofagitis dapat terjadi sebagai akibat dari refluks gastroesofageal apabila: 1). terjadi kontak dalam waktu yang cukup lama antara bahan refluksat dengan mukosa esofagus, 2). terjadi penurunan resistensi jaringan mukosa esofagus, walaupun waktu kontak antara bahan refluksat dengan esofagus tidak cukup lama.

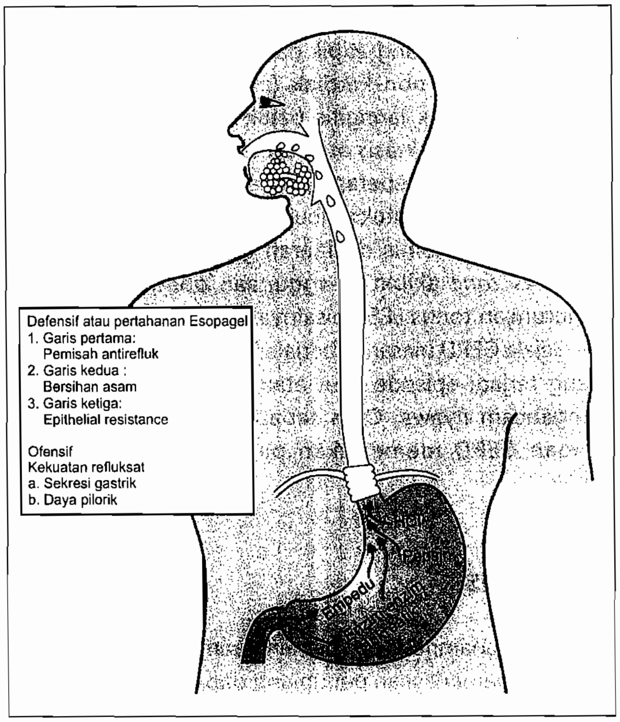
Esofagus dan gaster dipisahkan oleh suatu zona tekanan tinggi (*high pressure zone*) yang dihasilkan oleh kontraksi *lower esophageal sphincter* (LES). Pada individu normal, pemisah ini akan dipertahankan kecuali pada saat terjadinya aliran antegrad yang terjadi pada saat menelan, atau aliran retrograd yang terjadi pada saat sendawa atau muntah. Aliran balik dari gaster ke esofagus melalui LES hanya terjadi apabila tonus LES tidak ada atau sangat rendah (<3 mmHg).

Refluks gastroesofageal pada pasien GERD terjadi melalui 3 mekanisme: 1). Refluks spontan pada saat relaksasi LES yang tidak adekuat, 2). aliran retrograd yang mendahului kembalinya tonus LES setelah menelan, 3). meningkatnya tekanan intra abdomen

Dengan demikian dapat diterangkan bahwa patogenesis terjadinya GERD menyangkut keseimbangan antara faktor defensif dari esofagus dan faktor ofensif dari bahan refluksat. Yang termasuk faktor defensif esofagus adalah: (Lihat gambar 1).

Pemisah antirefluks. Pemeran terbesar pemisah antirefluks adalah tonus LES. Menurunnya tonus LES dapat menyebabkan timbulnya refluks retrograd pada saat terjadinya peningkatan tekanan intrabdomen.

Sebagian besar pasien GERD ternyata mempunyai tonus LES yang normal. Faktor-faktor yang dapat menurunkan tonus LES: 1). adanya hiatus hernia, 2). panjang LES (makin pendek LES, makin rendah tonusnya), 3). obat-obatan seperti antikolinergik, beta adrenergik, theofilin, opiat dan lain-lain, 4). faktor hormonal. Selama kehamilan, peningkatan kadar progesteron dapat menurunkan tonus LES.



Gambar 1. Patogenesis terjadinya GERD

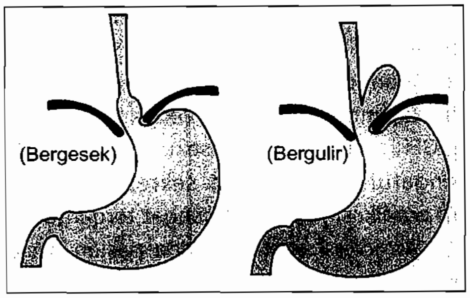
Namun dengan berkembangnya teknik pemeriksaan manometri, tampak bahwa pada kasus-kasus GERD dengan tonus LES yang normal yang berperan dalam terjadinya proses refluks ini adalah *transient LES relaxatio*n (TLESR), yaitu relaksasi LES yang bersifat spontan dan berlangsung lebih kurang 5 detik tanpa didahului proses menelan. Belum diketahui bagaimana terjadinya TLESR ini, tetapi pada beberapa individu diketahui ada hubungannya dengan pengosongan lambung lambat (*delayed gastric emptying*) dan dilatasi lambung.

Peranan hiatus hernia pada patogenesis terjadinya GERD masih kontroversial. Banyak pasien GERD yang pada pemeriksaan endoskopi ditemukan hiatus hernia, namun hanya sedikit yang memperlihatkan gejala GERD yang signifikan. Hiatus hernia dapat memperpanjang waktu yang dibutuhkan untuk bersihan asam dari esofagus serta menurunkan tonus LES.

Bersihan asam dari lumen esofagus. Faktor-faktor yang berperan pada bersihan asam dari esofagus adalah gravitasi, peristaltik, ekresi air liur dan bikarbonat.

Setelah terjadi refluks, sebagian besar bahan refluksat akan kembali ke lambung dengan dorongan peristaltik yang dirangsang oleh proses menelan. Sisanya akan dinetralisir oleh bikarbonat yang disekresi oleh kelenjar saliva dan kelenjar esofagus.

Mekanisme bersihan ini sangat penting, karena makin lama kontak antara bahan refluksat dengan esofagus (waktu transit esofagus) makin besar kemungkinan terjadinya esofagitis. Pada sebagian pasien GERD ternyata memiliki waktu transit esofagus yang normal sehingga kelainan yang timbul disebabkan karena peristaltik esofagus yang minimal.



Gambar 2.

Refluks malam hari (*nocturnal reflux*) lebih besar berpotensi menimbulkan kerusakan esofagus karena selama tidur sebagian besar mekanisme bersihan esofagus tidak aktif.

Ketahanan epitelial esofagus. Berbeda dengan lambung dan duodenum, esofagus tidak memiliki lapisan mukus yang melindungi mukosa esofagus.

Mekanisme ketahanan epitelial esofagus terdiri dari:

- Membran sel
- Batas intraselular (*intracellular junction*) yang membatasi difusi H+ ke jaringan esofagus.
- Aliran darah esofagus yang mensuplai nutrien, oksigen dan bikarbonat, serta mengeluarkan ion H+ dan CO_2
- Sel-sel esofagus mempunyai kemampuan untuk mentranspor ion H+ dan Cl- intraseluler dengan Na+ dan bikarbonat ekstraselular.

Nikotin dapat menghambat transport ion Na+ melalui epitel esofagus, sedangkan alkohol dan aspirin meningkatkan permeabilitas epitel terhadap ion H. Yang dimaksud dengan faktor ofensif adalah potensi daya rusak refluksat. Kandungan lambung yang menambah potensi daya rusak refluksat terdiri dari HCl, pepsin, garam empedu, enzim pankreas

Faktor ofensif dari bahan refluksat bergantung pada bahan yang dikandungnya. Derajat kerusakan mukosa esofagus makin meningkat pada pH <2, atau adanya pepsin atau garam empedu. Namun dari kesemuanya itu yang memiliki potensi daya rusak paling tinggi adalah asam.

Faktor-faktor lain yang turut berperan dalam timbulnya gejala GERD adalah kelainan di lambung yang meningkatkan terjadinya refluks fisiologis, antara lain: dilatasi lambung atau obstruksi *gastric outlet* dan *delayed gastric emptying*.

Peranan infeksi *Helicobacter pylori* (HP) dalam patogenesis GERD relatif kecil dan kurang didukung oleh data yang ada. Namun demikian ada hubungan terbalik antara infeksi HP dengan strain yang virulens (Cag A positif) dengan kejadian esofagitis, Barrett's esophagus dan adenokarsinoma esofagus. Pengaruh dari infeksi HP terhadap GERD merupakan konsekuensi logis dari gastritis serta pengaruhnya terhadap sekresi asam lambung. Pengaruh eradikasi infeksi HP sangat tergantung kepada distribusi dan lokasi gastritis. Pada pasien-pasien yang tidak mengeluh gejala refluks pra-infeksi HP dengan predominant antral gastritis, pengaruh eradikasi HP dapat menekan munculnya gejala GERD. Sementara itu pada pasien-pasien yang tidak mengeluh gejala refluks pra-infeksi HP dengan corpus predominant gastritis, pengaruh eradikasi HP dapat meningkatkan sekresi asam lambung serta memunculkan gejala GERD. Pada pasien-pasien dengan gejala GERD pra infeksi HP dengan antral pre-dominant gastritis, eradikasi HP dapat memperbaiki keluhan GERD serta menekan sekresi asam lambung. Sementara itu pada pasien-pasien dengan gejala GERD pra-infeksi HP dengan corpus predominan gastritis, eradikasi HP dapat memperburuk keluhan GERD serta meningkatkan sekresi asam lambung. Pengobatan PPI jangka panjang pada pasien-pasien dengan infeksi HP dapat mempercepat terjadinya gastritis atrofi. Oleh sebab itu, pemeriksaan serta eradikasi HP dianjurkan pada pasien GERD sebelum pengobatan PPI jangka panjang.

Walaupun belum jelas benar, akhir-akhir ini telah diketahui bahwa *non-acid reflux* turut berperan dalam patogenesis timbulnya gejala GERD. Yang dimaksud dengan non-acid reflux antara lain berupa bahan refluksat yang tidak bersifat asam atau refluks gas. Dalam keadaan ini, timbulnya gejala GERD diduga karena hipersensitivitas viseral.

MANIFESTASI KLINIK

Gejala klinik yang khas dari GERD adalah nyeri/rasa tidak enak di epigastrium atau retrosternal bagian bawah. Rasa nyeri biasanya dideskripsikan sebagai rasa terbakar (*heartburn*), kadang-kadang bercampur dengan gejala disfagia (kesulitan menelan makanan), mual atau regurgitasi dan rasa pahit di lidah. Walau demikian derajat berat ringannya keluhan heartburn ternyata tidak berkorelasi dengan temuan endoskopik. Kadang-kadang timbul rasa tidak enak retrosternal yang mirip dengan keluhan pada serangan angina pektoris. Disfagia yang timbul saat makan makanan padat mungkin terjadi karena striktur atau keganasan yang berkembang dari Barrett's esophagus. Odinofagia (rasa sakit pada waktu menelan makanan) bisa timbul jika sudah terjadi ulserasi esofagus yang berat.

GERD dapat juga menimbulkan manifestasi gejala ekstra esofageal yang atipik dan sangat bervariasi mulai dari nyeri dada non-kardiak (*non-cardiac chest pain*/ NCCP), suara serak, laringitis, batuk karena aspirasi sampai timbulnya bronkiektasis atau asma.

Di lain pihak, beberapa penyakit paru dapat menjadi faktor predisposisi untuk timbulnya GERD karena timbulnya perubahan anatomis di daerah *gastroesophageal high pressures zone* akibat penggunaan obat-obatan yang menurunkan tonus LES (misalnya theofilin).

Gejala GERD biasanya berjalan perlahan-lahan, sangat jarang terjadi episode akut atau keadaan yang bersifat mengancam nyawa. Oleh sebab itu, umumnya pasien dengan GERD memerlukan penatalaksanaan secara medik.

DIAGNOSIS

Di samping anamnesis dan pemeriksaan fisik yang seksama, beberapa pemeriksaan penunjang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis GERD, yaitu:

Endoskopi saluran cerna bagian atas. Pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas merupakan standar baku untuk diagnosis GERD dengan ditemukannya *mucosal break* di esofagus (esofagitis refluks).

Dengan melakukan pemeriksaan endoskopi dapat dinilai perubahan makroskopik dari mukosa esofagus, serta dapat menyingkirkan keadaan patologis lain yang dapat menimbulkan gejala GERD. Jika tidak ditemukan mucosal break pada pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas pada pasien dengan gejala khas GERD, keadaan ini disebut sebagai *non-erosive reflux disease* (NERD).

Ditemukannya kelainan esofagitis pada pemeriksaan endoskopi yang dipastikan dengan pemeriksaan histopatologi (biopsi), dapat mengkonfirmasikan bahwa gejala heartburn atau regurgitasi tersebut disebabkan oleh GERD.

Tabel 1. Klasifikasi Los Angeles

Derajat kerusakan	Gambaran Endoskopi
A	Erosi kecil-kecil pada mukosa esofagus dengan diameter <5 mm
B	Erosi pada mukosa/lipatan mukosa dengan diameter >5mm tanpa saling berhubungan
C	Lesi yang konfluen tetapi tidak mengenai/ mengelilingi seluruh lumen
D	Lesi mukosa esofagus yang bersifat sirkumferensial (mengelilingi seluruh lumen esofagus)

Pemeriksaan histopatologi juga dapat memastikan adanya Barrett's *esophagus*, displasia atau keganasan. Tidak ada bukti yang mendukung perlunya pemeriksaan histopatologi/biopsi pada NERD.

Terdapat beberapa klasifikasi kelainan esofagitis pada pemeriksaan endoskopi dari pasien GERD, antara lain klasifikasi Los Angeles dan klasifikasi Savarry-Miller.

Esofagografi dengan barium. Dibandingkan dengan endoskopi, pemeriksaan ini kurang peka dan seringkali tidak menunjukkan kelainan, terutama pada kasus esofagitis ringan. Pada keadaan yang lebih berat, gambar radiologi dapat berupa penebalan dinding dan lipatan mukosa, ulkus atau penyempitan lumen. Walaupun pemeriksaan ini sangat tidak sensitif untuk diagnosis GERD, namun pada keadaan tertentu pemeriksaan ini mempunyai nilai lebih dari endoskopi, yaitu pada 1). stenosis esofagus derajat ringan akibat esofagitis peptik dengan gejala disfagia, 2). hiatus hernia.

Pemantauan pH 24 jam. Episode refluks gastroesofageal menimbulkan asidifikasi bagian distal esofagus. Episode ini dapat dimonitor dan direkam dengan menempatkan mikroelektroda pH pada bagian distal esofagus. Pengukuran pH pada esofagus bagian distal dapat memastikan ada tidaknya refluks gastroesofageal. pH di bawah 4 pada jarak 5 cm di atas LES dianggap diagnostik untuk refluks gastroesofageal.

Tes Bernstein. Tes ini mengukur sensitivitas mukosa dengan memasang selang transnasal dan melakukan perfusi bagian distal esofagus dengan HCl 0,1 M dalam waktu kurang dari satu jam. Tes ini bersifat pelengkap terhadap monitoring pH 24 jam pada pasien-pasien dengan gejala yang tidak khas. Bila larutan ini menimbulkan rasa nyeri dada seperti yang biasanya dialami pasien, sedangkan larutan NaCl tidak menimbulkan rasa nyeri, maka Tes ini dianggap positif. Tes Bernstein yang negatif tidak menyingkirkan adanya nyeri yang berasal dari esofagus.

Manometri esofagus. Tes manometri akan memberi manfaat yang berarti jika pada pasien-pasien dengan gejala nyeri epigastrium dan regurgitasi yang nyata didapatkan esofagografi barium dan endoskopi yang normal.

Sintigrafi gastroesofageal. Pemeriksaan ini menggunakan cairan atau campuran makanan cair dan padat yang dilabel dengan radioisotop yang tidak diabsorpsi, biasanya technetium. Selanjutnya sebuah penghitung gamma (gamma counter) eksternal akan memonitor transit dari cairan/ makanan yang dilabel tersebut. Sensitivitas dan spesifisitas Tes ini masih diragukan.

Tes penghambat pompa proton (*proton pump inhibitor/* ppi test/(tes supresi asam) *acid supression test.* Pada dasarnya Tes ini merupakan terapi empirik untuk menilai gejala dari GERD dengan memberikan PPI dosis tinggi selama 1-2 minggu sambil melihat respons yang terjadi. Tes ini terutama dilakukan jika tidak tersedia modalitas diagnostik seperti endoskopi, pH metri dan lain-lain. Tes ini dianggap positif jika terdapat perbaikan dari 50%-75% gejala yang terjadi. Dewasa ini terapi empirik/PPI *test* merupakan salah satu langkah yang dianjurkan dalam algoritme tatalaksana GERD pada pelayanan kesehatan lini pertama untuk pasien-pasien yang tidak disertai dengan gejala alarm (yang dimaksud dengan gejala alarm adalah: berat badan turun, anemia, hematemesis/melena, disfagia, odinofagia, riwayat keluarga dengan kanker esofagus/ lambung) dan umur >40 tahun.

PENATALAKSANAAN

Walaupun keadaan ini jarang sebagai penyebab kematian, mengingat kemungkinan timbulnya komplikasi jangka panjang berupa ulserasi, striktur esofagus ataupun esofagus Barrett yang merupakan keadaan premaligna, maka seyogyanya penyakit ini mendapat penatalaksanaan yang adekuat.

Pada prinsipnya, penatalaksanaan GERD terdiri dari modifikasi gaya hidup, terapi medikamentosa, terapi bedah serta akhir-akhir ini mulai dilakukan terapi endoskopik.

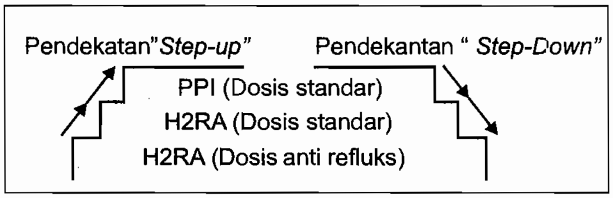
Target penatalaksanaan GERD adalah: a). menyembuhkan lesi esofagus, b). menghilangkan gejala/ keluhan, c). mencegah kekambuhan, d). memperbaiki kualitas hidup, e). mencegah timbulnya komplikasi.

Modifikasi Gaya Hidup

Modifikasi gaya hidup merupakan salah satu bagian dari penatalaksanaan GERD, namun bukan merupakan pengobatan primer. Walaupun belum ada studi yang dapat memperlihatkan kemaknaannya, namun pada dasarnya usaha ini bertujuan untuk mengurangi frekuensi refluks serta mencegah kekambuhan.

Hal-hal yang perlu dilakukan dalam modifikasi gaya hidup adalah sebagai berikut: 1). Meninggikan posisi kepala pada saat tidur serta menghindari makan sebelum tidur dengan tujuan untuk meningkatkan bersihan asam selama tidur serta mencegah refluks asam dari lambung ke esofagus; 2). Berhenti merokok dan mengkonsumsi alkohol karena keduanya dapat menurunkan tonus LES sehingga secara langsung mempengaruhi sel-sel epitel; 3). Mengurangi konsumsi lemak serta mengurangi jumlah makanan yang dimakan karena keduanya dapat menimbulkan distensi lambung; 4). Menurunkan berat badan pada pasien kegemukan serta menghindari pakaian ketat sehingga dapat mengurangi tekanan intra abdomen;

5). Menghindari makanan/minuman seperti coklat, teh, peppermint, kopi dan minuman bersoda karena dapat menstimulasi sekresi asam; 6). Jika memungkinkan menghindari obat-obat yang dapat menurunkan tonus LES seperti anti kolinergik, teofilin, diazepam, opiat, antagonis kalsium, agonist beta adrenergik, progesteron.



Gambar 3. Strategi pengobatan GERD

Terapi Medikamentosa

Terdapat berbagai tahap perkembangan terapi medikamentosa pada penatalaksanaan GERD ini. Dimulai dengan dasar pola pikir bahwa sampai saat ini GERD merupakan atau termasuk dalam kategori gangguan motilitas saluran cerna bagian atas. Namun dalam perkembangannya sampai saat ini terbukti bahwa terapi supresi asam lebih efektif daripada pemberian obat-obat prokinetik untuk memperbaiki gangguan motilitas.

Terdapat dua alur pendekatan terapi medikamentosa, yaitu step up dan step down. Pada pendekatan step up pengobatan dimulai dengan obat-obat yang tergolong kurang kuat dalam menekan sekresi asam (antagonis reseptor H2) atau golongan prokinetik, bila gagal diberikan obat golongan penekan sekresi asam yang lebih kuat dengan masa terapi lebih lama (penghambat pompa proton/PPI). Sedangkan pada pendekatan *step down* pengobatan dimulai dengan PPI dan setelah berhasil dapat dilanjutkan dengan terapi pemeliharaan dengan menggunakan dosis yang lebih rendah atau antagonis reseptor H2 atau prokinetik atau bahkan antasid.

Dari berbagai studi dilaporkan bahwa pendekatan terapi step down ternyata lebih ekonomis (dalam segi biaya yang dikeluarkan pasien) dibandingkan dengan pendekatan terapi step up.

Menurut Genval Statement (1999) serta Konsensus Asia Pasifik tentang penatalaksanaan GERD (2003) telah disepakati bahwa terapi lini pertama untuk GERD adalah golongan PPI dan digunakan pendekatan terapi *step down*.

Pada umumnya studi pengobatan memperlihatkan hasil tingkat kesembuhan di atas 80% dalam waktu 6-8 minggu. Untuk selanjutnya dapat diteruskan dengan terapi pemeliharaan (*maintenance therapy*) atau bahkan terapi "bila perlu" (*on demand therapy*) yaitu pemberian obat-obatan selama beberapa hari sampai dua minggu jika ada kekambuhan sampai gejala hilang.

Pada berbagai penelitian terbukti bahwa respons perbaikan gejala menandakan adanya respons perbaikan lesi organiknya (perbaikan esofagitisnya). Hal ini tampaknya lebih praktis bagi pasien dan cukup efektif dalam mengatasi gejala pada tatalaksana GERD.

Berikut ini adalah obat-obatan yang dapat digunakan dalam terapi medikamentosa GERD:

Antasid. Golongan obat ini cukup efektif dan aman dalam menghilangkan gejala GERD tetapi tidak menyembuhkan lesi esofagitis.

Selain sebagai buffer terhadap HCl, obat ini dapat memperkuat tekanan sfingter esofagus bagian bawah.

Kelemahan golongan obat ini adalah 1). Rasanya kurang menyenangkan, 2). Dapat menimbulkan diare terutama yang mengandung magnesium serta konstipasi terutama antasid yang mengandung alumunium, 3). Penggunaannya sangat terbatas pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

Dosis: sehari 4 x 1 sendok makan

Antagonis reseptor H2. Termasuk dalam golongan obat ini adalah simetidin, raniditin, famotidin dan nizatidin. Sebagai penekan sekresi asam, golongan obat ini efektif dalam pengobatan penyakit refluks gastroesofageal jika diberikan dosis 2 kali lebih tinggi dan dosis untuk terapi ulkus.

Golongan obat ini hanya efektif pada pengobatan esofagitis derajat ringan sampai sedang serta tanpa komplikasi.

Dosis pemberian:

- Simetidin : 2 x 800 mg atau 4 x 400 mg
- Ranitidin : 4 x 150 mg
- Famotidin : 2 x 20 mg
- Nizatidin : 2 x 150 mg

Obat-obatan prokinetik. Secara teoritis, obat ini paling sesuai untuk pengobatan GERD karena penyakit ini dianggap lebih condong ke arah gangguan motilitas. Namun pada prakteknya, pengobatan GERD sangat bergantung kepada penekanan sekresi asam.

Metoklopramid:

- Obat ini bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin.
- Efektivitasnya rendah dalam mengurangi gejala serta tidak berperan dalam penyembuhan lesi di esofagus kecuali dalam kombinasi dengan antagonis reseptor H2 atau penghambat pompa proton.
- Karena melalui sawar darah otak, maka dapat tumbuh efek terhadap susunan saraf pusat berupa mengantuk, pusing, agitasi, tremor dan diskinesia.
- Dosis: 3 x 10 mg

Domperidon:

- Golongan obat ini adalah antagonis reseptor dopamin dengan efek samping yang lebih jarang dibanding metoklopramid karena tidak melalui sawar darah otak.

- Walaupun efektivitasnya dalam mengurangi keluhan dan penyembuhan lesi esofageal belum banyak dilaporkan, golongan obat ini diketahui dapat meningkatkan tonus LES serta mempercepat pengosongan lambung.
- Dosis: 3 x 10-20 mg sehari

Cisapride:

- Sebagai suatu antagonis reseptor 5 HT4, obat ini dapat mempercepat pengosongan lambung serta meningkatkan tekanan tonus LES.
- Efektivitasnya dalam menghilangkan gejala serta penyembuhan lesi esofagus lebih baik dibanding domperidon.
- Dosis 3 x 10 mg sehari

Sukralfat (Aluminium hidroksida + sukrosa oktasulfat).

Berbeda dengan antasid dan penekan sekresi asam, obat ini tidak memiliki efek langsung terhadap asam lambung.

Obat ini bekerja dengan cara meningkatkan pertahanan mukosa esofagus, sebagai buffer terhadap HCl di esofagus serta dapat mengikat pepsin dan garam empedu. Golongan obat ini cukup aman diberikan karena bekerja secara topikal (sitoproteksi)

Dosis: 4 x 1 gram

Penghambat Pompa Proton (*Proton pump inhibitor/* PPI)

- Golongan ini merupakan *drug of choice* dalam pengobatan GERD.
- Golongan obat-obatan ini bekerja langsung pada pompa proton sel parietal dengan mempengaruhi enzim H, K ATP-ase yang dianggap sebagai tahap akhir proses pembentukan asam lambung.
- Obat-obatan ini sangat efektif dalam menghilangkan keluhan serta penyembuhan lesi esofagus, bahkan pada esofagitis erosiva derajat berat serta yang refrakter dengan golongan antagonist reseptor H2.
- Dosis yang diberikan untuk GERD adalah dosis penuh, yaitu:
  - Omeprazole : 2 x 20 mg
  - Lansoprazole : 2 x 30 mg
  - Pantoprazole : 2 x 40 mg
  - Rabeprazole : 2 x 10 mg
  - Esomeprazole : 2 x 40 mg

Umumnya pengobatan diberikan selama 6-8 minggu (terapi inisial) yang dapat dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan (*maintenance therapy*) selama 4 bulan atau *on demand therapy*, tergantung dari derajat esofagitisnya.

Efektivitas golongan obat ini semakin bertambah jika dikombinasi dengan golongan prokinetik.

- Untuk pengobatan NERD diberikan dosis standar, yaitu:
  - Omeprazol : 1 x 20 mg
  - Lansoprazol : 1 x 30 mg
  - Pantoprazol : 1 x 40 mg
  - Rabeprazol : 1 x 10 mg
  - Esomeprazol : 1 x 40 mg

Umumnya pengobatan diberikan selama minimal 4 minggu. dilanjutkan dengan *on demand therapy.*

Terdapat beberapa algoritme dalam penatalaksanaan GERD pada pelayanan kesehatan lini pertama, salah satu di antaranya adalah yang direkomendasikan dalam Konsensus Nasional untuk Penatalaksanaan GERD di Indonesia (2004) (Gambar 4).

Adapun algoritme penatalaksanaan GERD di pusat pelayanan yang memiliki fasilitas diagnostik memadai terdapat pada gambar 5.

Terapi Terhadap Komplikasi

Komplikasi yang paling sering terjadi adalah striktur dan perdarahan. Sebagai dampak adanya rangsangan kronik asam lambung terhadap mukosa esofagus, dapat terjadi perubahan mukosa esofagus dari skuamosa menjadi epitel kolumnar yang metaplastik. Keadaan ini disebut sebagai

Table 2. Efektivitas Terapi Obat-Obatan Tersebut di Atas

Golongan Obat	Mengurangi Gejala	Penyembuhan Lesi Esofagitis	Mencegah komplikasi	Mencegah kekambuhan
Antasid	+1	0	0	0
Prokinetik	+2	+1	0	+1
Antagonis reseptor H2	+2	+2	+1	+1
Antagonis reseptor H2 + prokinetik	+3	+3	+1	+1
Antagonis reseptor H2 dosis tinggi	+3	+3	+2	+2
Penghambat pompa proton	+4	+4	+3	+4
Pembedahan	+4	+4	+3	+4

esofagus Barrett (Barrett's esophagus) dan merupakan suatu keadaan premaligna. Risiko terjadinya karsinoma pada Barrett's esophagus adalah sampai 30-40 kali dibandingkan populasi normal.

Striktur Esofagus

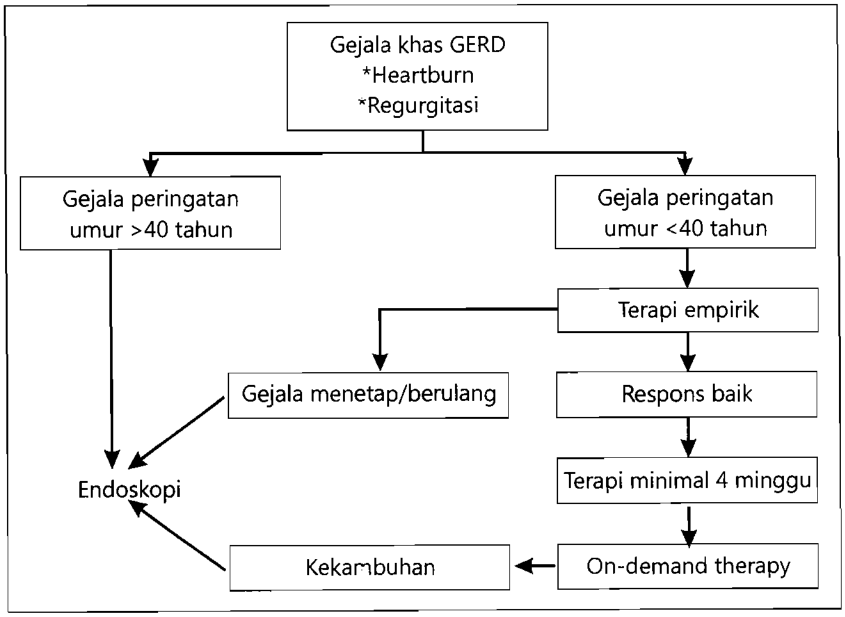
Jika pasien mengeluh disfagia dengan diameter striktur kurang dari 13 mm, dapat dilakukan dilatasi busi (*Hurst bougie, Maloney bougie, Savarry bougie, Pneumatic bougie*). Jika dilatasi busi gagal, dapat dilakukan operasi.

Esofagus Barrett

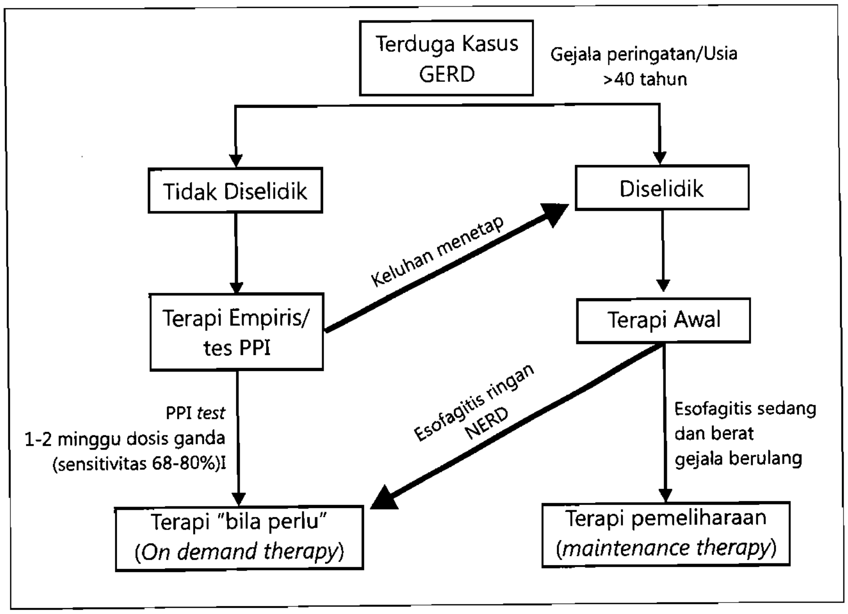
Esofagus Barrett dapat diobati secara medikamentosa. Berikut ini adalah algoritme penatalaksanaan Barrett's esophagus pada pasien GERD:

Terapi Bedah

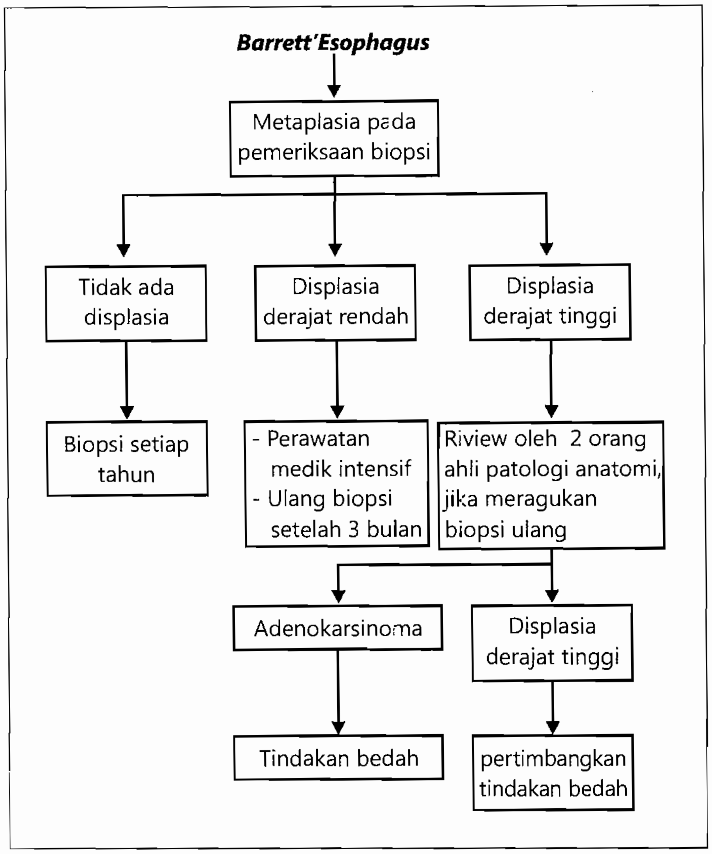
Beberapa keadaan dapat menyebabkan gagalnya terapi medikamentosa, yaitu: 1). Diagnosis tidak benar; 2). Pasien GERD sering disertai gejala-gejala lain seperti rasa kembung, cepat kenyang dan mual-mual yang


Gejala khas GERD
*Heartburn
*Regurgitasi
Gejala peringatan umur >40 tahun
Gejala peringatan umur <40 tahun
Terapi empirik
Gejala menetap/berulang
Respons baik
Terapi minimal 4 minggu
Endoskopi
Kekambuhan
On-demand therapy

Gambar 4.


Terduga Kasus GERD
Gejala peringatan/Usia >40 tahun
Tidak Diselidik
Diselidik
Keluhan menetap
Terapi Empiris/ tes PPI
Terapi Awal
PPI test
1-2 minggu dosis ganda
(sensitivitas 68-80%)I
Esofagitis ringan
NERD
Esofagitis sedang
dan berat
gejala berulang
Terapi "bila perlu"
(On demand therapy)
Terapi pemeliharaan
(maintenance therapy)

Gambar 5. Alur pengobatan pasien diduga GERD


Barrett'Esophagus
Metaplasia pada pemeriksaan biopsi
Tidak ada displasia
Displasia derajat rendah
Displasia derajat tinggi
Biopsi setiap tahun
- Perawatan medik intensif
- Ulang biopsi setelah 3 bulan
Riview oleh 2 orang ahli patologi anatomi, jika meragukan biopsi ulang
Adenokarsinoma
Displasia derajat tinggi
Tindakan bedah
pertimbangkan tindakan bedah

Gambar 6. Tatalaksana Barrett's

sering tidak memberikan respons dengan pengobatan PPI serta menutupi perbaikan gejala refluksnya; 3). Pada beberapa pasien, diperlukan waktu yang lebih lama untuk menyembuhkan esofagitisnya; 4). Kadang-kadang beberapa kasus Barrett's esophagus tidak memberikan respons terhadap terapi PPI. Begitu pula halnya dengan adenokarsinoma; 5). Terjadi striktur; 6). Terdapat stasis lambung dan disfungsi LES.

Terapi bedah merupakan terapi alternatif yang penting jika terapi medikamentosa gagal, atau pada pasien GERD dengan striktur berulang. Umumnya pembedahan yang dilakukan adalah fundoplikasi.

Terapi Endoskopi

Walaupun laporannya masih terbatas serta masih dalam konteks penelitian, akhir-akhir ini mulai dikembangkan pilihan terapi endoskopi pada pasien GERD, yaitu:

- penggunaan energi radiofrekuensi
- plikasi gastrik endoluminal
- implantasi endoskopis, yaitu dengan menyuntikkan zat implandi bawah mukosa esofagus bagian distal, sehingga lumen esofagusbagian distal menjadi lebih kecil.

REFERENSI

Dadang Makmun. Management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy 2001; 2(1): 21-7.

Dent J. Definition of reflux disease and its separation from dyspepsia. Gut 2002, 50 (suppl. IV): iv 17-iv20.

Dent J., Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management - The Genval Workshop Report. Gut 1999; 44 (Suppl.2): S1-S6.

Fass R, Ofman JJ. Gastroesohageal reflux disease - should we adopt a new conceptual framework?. Am J Gastroenterol. 2002; 97(8): 1901-9.

Fock K.M., Talley N., Hunt R., Fass R, Nandurkar S, Lam S.K., Goh K.L., Sollano J. Report of the Asia-Pacific Concensus on The Management of gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol. 2004; 19:11-20.

Galmiche JP, Bruley S. Endoscopy-negative reflux disease. Current Gastroenterology Report 2001; 3: 206-14.

Gardner JD, Stanley SR, Robinson M. Integrated acidity and the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. The American Journal of Gastroenterology. 2001; 96(5): 1363-70.

Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezola, Vigie JM, Swanson KM, Sonnenberg A. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; 121: 1095-100.

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Penyakit Refluks Gastroesofageal/GERD di Indonesia 2004.

Lazenby PJ, Hardwig SM. Chronic cough, asthma, and gastroesophageal refux. Current Gastroenterology Report 2000; 2: 217-23.

Martin CJ. Heartburn, regurgitation and noncardiac chestpain. In Talley NJ, Martin CJ (eds). Clinical Gastroenterology, 1st edition, Sydney, MacLennan & Petty Pty Limited, 1996: 1-19.

Orlando RC. Reflux Esophagitis. In Yamada T (ed). Textbook of Gastroenterology, 2nd edition, Philadelphia. JB Lippincot Co. 1995: 1214-42

Powell LW. Mouth, pharynx and oesophagus. In Powell LW, Piper DW (eds). Fundamental of gastroenterology. 4th edition. Sydney, ADIS Health science Press 1984: 1-13.

Stanghellini V. Gastro-esophageal reflux disease: therapeutic strategies for the new millenium. European Journal of Clinical Research 1997; 9: 71-7.

Syafruddin ARL. Peranan derajat keasaman lambung dan tonus sfingter esofagus bawah terhadap esofagitis pada dispepsia. Laporan Penelitian Akhir, Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 1998.

Triadafilopoulos MD. Endoscopic therapies for gastroesophageal reflux disease. Current Gastroenterology Reports 2002; 4: 200-4.

Zarling EJ. A review of reflux esophagitis around the world. WJG, 1998; 4(4): 1996; 12 (2 suppl): 2-24.

Zhang TC. Endoscopic studies of reflux esophagitis. JAMA Southeast Asia 1996; 1212 Suppl.1:22-4.

224

STRIKTUR ESOFAGUS

Marcellus Simadibrata

PENDAHULUAN

Striktur atau stenosis esofagus masih jarang, tapi makin banyak ditemukan dalam praktek sehari-hari. Berbagai penyakit atau keadaan dapat menimbulkan striktur/stenosis esofagus. Diagnosis penyebab striktur/stenosis esofagus dapat ditegakkan lebih cepat dengan makin banyaknya teknologi penunjang diagnosis yang mutakhir akhir-akhir ini antara lain alat pencitraan radiologi dan endoskopi. Penatalaksanaan penderita kasus ini harus optimal, karena bila tidak akan timbul komplikasi yang akan memperberat penyakitnya.

DEFINISI

Stenosis esofagus adalah penyempitan lumen esofagus, dapat karena tumor atau penyebab lain. Striktur esofagus merupakan penyempitan lumen karena fibrosis dinding esofagus yang disebabkan oleh macam-macam penyebab.Proses striktur terjadi akibat reaksi inflamasi dan nekrosis esofagus yang disebabkan oleh macam-macam penyebab.

Dalam praktek stenosis dan striktur esofagus sulit dibedakan, sehingga kedua istilah dipakai untuk semua kelainan penyempitan atau obstruksi esofagus.

EPIDEMIOLOGI

Di Amerika Serikat diperkirakan 70-80% kasus striktur esofagus disebabkan oleh *gastroesophageal reflux disease* (GERD). Striktur pasca operasi diperikirakan sekitar 10% dan striktur korosif sekitar kurang dari 5%. Striktur peptik didapatkan 10 kali lipat lebih sering pada etnik kulit putih dibandingkan etnik kulit hitam atau Asia, walau masih kontroversi. Striktur peptik juga ditemukan 2-3 kali lipat lebih sering pada pria dibandingkan wanita. Penderita striktur peptik ditemukan cenderung lebih sering pada usia tua, disamping gejala-gejala refluksnya lebih lama. Di RSUPN Cipto Mangunkusumo Indonesia pada tahun 1994 dari 21 pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas (SCBA) atas indikasi disfagia, didapatkan 6 (28,57%) kasus striktur/stenosis esofagus. Penyebab striktur/stenosis esofagus tersebut yaitu tumor esofagus (14,29%), diikuti korosif karena air abu (9,52%) dan pascaskleroterapi varises esofagus (4,76%).

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Striktur peptik esofagus kebanyakan akibat esofagitis karena refluks gastroesofageal. Dua faktor yang berperan pada terjadinya striktur peptik esofagus adalah disfungsi sfingter esofagus bawah dan gangguan motilitas yang mengakibatkan memburuknya kemampuan pembersihan esofagus. Faktor lain yang mungkin berperan antara lain adanya hernia hiatal, sekresi asam dan pepsin dan gangguan pengosongan lambung.

GEJALA DAN TANDA

Disfagia merupakan gejala terpenting striktur/stenosis esofagus. Kesulitan makan pada striktur/stenosis ini lebih jelas terhadap makanan padat, berbeda dengan kesulitan makan karena kelainan motilitas yaitu makanan padat relatif lebih mudah turun. Gejala ini mulai dirasakan bila lumen menyempit sampai 50%.

Keluhan lainnya yaitu rasa nyeri atau terbakar substernal/dada, rasa tak enak di dada, ada yang meninggal substernal/dada, rasa tak enak di dada, ada yang mengganjal subternal sewaktu makan. Pasien dapat mengeluh mual dan muntah sehabis makan. Bila striktur bertambah berat, asupan nutrisi akan berkurang sehingga pasien akan mengalami kekurangan gizi dengan segala komplikasinya.

Pada pemeriksaan jasmani sering didapatkan adanya malnutrisi, dan kadangkala ada anemia berupa konjungtiva pucat. Bila ada aspirasi pneumonia karena masuknya muntahan sisa makanan ke paru- paru akan didapati ronki, sesak napas, dan sianosis.

ETIOLOGI

Penyakit yang dapat menimbulkan striktur esofagus dapat diklasifikasikan menjadi 3: (1) penyakit intrinsik yang menyempitkan lumen esofagus melalui inflamasi, fibrosis atau neoplasia; (2) penyakit ekstrinsik yang menyempitkan lumen esofagus melalui invasi langsung atau pembesaran kelenjar limfe; dan (3) penyakit-penyakit yang merusak peristaltik esofagus dan/atau fungsi sfingter esofagus bawah (LES) melalui efek penyakit pada otot polos esofagus dan persarafannya.

Banyak penyakit/keadaan yang dapat menimbulkan terjadinya striktur/stenosis esofagus. Penyakit/keadaan tersebut antara lain proses asam peptik, autoimun, infeksi, kaustik, congenital, iatrogenik, obat-obatan, radioterapi, keganasan, dan idiopatik.

Etiologi striktur/stenosis esofagus yaitu:

Jinak (Benigna)

1. Bahan korosif/kaustik (eksogen): striktur/stenosis dapat terjadi pada semua bagian esofagus karena masuknya bahan kaustik tersebut secara sengaja (usaha bunuh diri) atau tidak sengaja (kecelakaan). Bahan korosif/kaustikini dapat dibagi atas:
   - Alkali: Zat yang dipakai pada cairan pembersih WC misal:natrium hidroksida atau kalium hidroksida. Obat yang mengandung coppersulfate, natrium hidroksida, natrium hipoklorit, benza konium klorida dan natrium karbonat sering juga menimbulkan striktur. Air abu pembuat mie/kue yang mengandung NaOH sering merupakan penyebab striktur karena kecelakaan pada anak.
   - Asam:Asam merupakan 15% penyebab kaustik esofagus. Yang sering yaitu pembersih WC, zat pencampur kolam renang, bahan anti karat, cairan solder, bahan rumah tangga (misal vanish, saniflush, lysol, mister plumr) yang mengandung sulfur, hidroklorida, asam fosfor.
   - Cairan lain yang mengandung asam asetat, asam sitrat, asam HCL juga menimbulkan striktur/ stenosis esofagus.
2. Penyakit esofagus refluks (endogen): striktur/stenosis terjadi karena adanya iritasi asam lambung (refluks gastroesofageal). Biasanya striktur terjadi pada 1/3 distal. Pada *Barret's esophagus*, striktur dapat terjadi pada 1/3 tengah.
3. Pascabedah transeksi esofagus: striktur terjadi pada 1/3 distal.
4. Pascaskleoterapi endoskopik: striktur terjadi pada 1/3 distal.

Maligna (tumor/kanker esofagus)

Striktur maligna ini dapat terjadi pada semua bagian esofagus, paling sering terjadi di bagian distal lalu diikuti tengah dan proksimal. Tumor/ kanker esofagus bisa berasal dari mukosa (karsinoma sel skuamosa yang paling sering, adenokarsinoma sebagian kecil) atau submukosa atau metastasis kanker dari luar esofagus. Metastase kanker luar esofagus paling banyak berasal dari paru, payudara dan ovarium.

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dipakai antara lain rontgen esofagografi (OMD), endoskopi saluran cerna bagian atas (esofagoskopi), pemeriksaan histopatologi, manometri, *CT-scan* dan Ultrasonografi endoskopik.

Pada anamnesis yang perlu ditanyakan yaitu adanya gejala klinis seperti gangguan menelan makanan, rasa nyeri atau terbakar substernal, muntah sehabis makan (refluks), bahan korosif/kaustik, atau pascabedah transeksi esofagus atau pascaskleroterapi endoskopik.

Pemeriksaan radiologi esofagogram harus selalu dikerjakan pada pasien disfagia, terlebih bila diduga penyebabnya striktur/stenosis esofagus. Pada esofagogram akan ditemukan adanya penyempitan esofagus. Penyempitan ini lebih lebih sering terjadi di bagian distal esofagus, dapat dibedakan atas striktur pendek (<1cm), sedang (1-3cm) atau panjang (3-5 cm). Permukaan lumen yang menyempit dapat licin dan rata atau ireguler (maligna).

Pemeriksaan esofagoskopi penting untuk diagnosis dan terapi (menggunakan alat tertentu). Mukosa lumen dapat diamati secara seksama dan bila ada kecurigaan keganasan (maligna) dapat dilakukan biopsi untuk pemeriksaan histopatologi. Pada esofagus pasien disfagia seringkali didapatkan banyak sisa makanan yang tidak dapat melewati striktur, sehingga dapat mengacaukan pemeriksaan. Untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang baik, dalam mempersiapkan pemeriksaan pemeriksaan esofagoskopi, pasien tidak hanya puasa minimal 6 jam, tetapi sebaliknya sebelum tindakan, juga dilakukan bilasan esofagus dengan air putih atau NaCl fisiologis melalui selang nasogastrik (NGT). Pada pemeriksaan esofagoskopi akan didapati lumen yang menyempit dengan mukosa yang normal atau tak rata dengan hiperemia (esofagitis) atau iregular berbenjol-benjol (maligna).

Pada pemeriksaaan histopatologi biasanya didapatkan adanya kerusakan jaringan yang tidak melewati lapisan muskularis mukosa. Terlihat fibrosis keras yang luas terutama di daerah submukosa, terjadi penebalan dinding yang konsentrik, yang menimbulkan stenosis. Dapat terlihat adanya reaksi inflamasi seperti infiltrasi sel polimorfonuklear (PMN), hiperplasi sel basal dan elongasio papil ke arah permukaan. Bila terjadi ulserasi yang dalam seperti pada *Barret's esophagus* atau akibat bahan korosif, fibrosis terjadi lebih dalam, meliputi seluruh dinding esofagus, sehingga dapat terjadi pemendekan esofagus.

Pemeriksaan manometri di perlukan bila dicurigai adanya kelainan dismotilitas sebagai proses primer.

Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) *scan* dan Ultrasonografi endoskopik (EUS) berguna untuk staging pada striktur maligna.

DIAGNOSIS BANDING

Pada setiap striktur/stenosis harus selalu diwaspadai kemungkinan adanya keganasan (maligna). Keluhan lain yang menimbulkan gejala seperti striktur esofagus antara lain akalasia, spasme esofagus difus, divertikel esofagus, skleroderma, amiloidosis, miastenia gravis, dll.

KLASIFIKASI

Berdasarkan penyebab striktur keganasan atau tidak dapat dibagi atas striktur benigna (jinak) dan striktur maligna (ganas). Berdasarkan penyebab peptik atau tidak dapat dibagi striktur peptik dan striktur non peptik. Striktur peptik esofagus dapat diklasifikasikan menjadi 3 klasifikasi berdasarkan beberapa variabel (tabel 1). Klasifikasi ini berhubungan dengan keberhasilan terapi dilatasi striktur. Makin tinggi skor klasifikasi makin buruk respons keberhasilan terapi dilatasi.

PENATALAKSANAAN

Medis

- Nutrisi yang adekuat: Diusahakan diberikan nutrisi yang bergizi tinggi dengan kalori, proterin, lemak dan karbohidrat yang seimbang. Bila belum dapat makan (oral) diberikan secara parentral dan/atau enteral melalui selang *flocare* (selang nasogastrik ukuran 7 french). Nutrisi parenteral diberikan sesuai kebutuhan kalori dan elektrolit, seperti triofusin, triofusin E 1000, aminofusin, intrafusin, amiparen, panamin G, intralipid, aminosteril, kalbamin dan lain-lain. Nutrisi secara enteral berupa makanan cair biasa atau susu komersial (misal: entrasol, peptisol, fresubin, proten, nutren).

Tabel 1. Klasifik [illegible]

A	**Diameter striktur (mm)**	**Skor**
	• >11	• 1
	• 6-10	• 2
	• < 5	• 3
B	Panjang striktur(mm)	
	• <30	• 1
	• 30-50	• 2
	• >50	• 3
C	Respon terhadap dilatasi	
	• Baik	• 1
	• Buruk	• 2
Skor komposit untuk menentukan derajat striktur		
	Tipe I	3-4
	Tipe II	5-6
	Tipe III	7-8

- Vitamin dan zat besi: pada anemia defisiensi vitamin B12/asam folat perlu diberikan vitamin 12 atau asam folat. Pada anemia defisiensi besi perlu diberikan obat zat besi misal ferrous fumarat, sulfat ferosus, ferromia,dll. Pada anemia defisiensi besi perlu juga diberikan vitamin C. Pada kekurangan vitamin A dapat diberikan vitamin A.

Terapi Dilatasi Nonbedah

Dengan perkembangan teknologi kedokteran di bidang endoskopi dan radiologi, sebagian pasien dapat diobati dengan cara dilatasi nonbedah.

1. Dilatasi per oral[6,12-14]

   Busi karet air raksa (merkuri). Dikenal 2 macam, yaitu busi Hurst, yang ujungnya bulat, dan busi Maloney, yang bentuknya meruncing. Terdapat beberapa ukuran dari 16F- 60F. Businasi dimulai 2 kali seminggu dengan busi terkecil lalu dinaikkan bertahap makin lama makin besar businya sampai terbesar, lalu businasi sekali seminggu bila ada perbaikan disfagia, dan selnjutnya bila diperlukan.

   Dilator metal dengan *guide wire* (*Eder Puestow*) dapat digunakan untuk striktur panjang dan sangat sempit, dikerjakan dengan kontrol fluoroskopi.

   Balon pneumatik. Alat ini dimasukkan melalui bantuan *guide wire* perendoskopik, lalu balon dikembangkan untuk melebarkan striktur/stenosis.

Dilator Savary-Guillard. Dilator ini terbuat dari polivinil, dengan saluran di tengah, untuk memasang *guide wire* per endoskopik. Dalam pemasangannya diperlukan fluoroskopi. Terdapat beberapa ukuran dari 15F-35F. Alat ini semifleksible, bentuknya meruncing, sehingga lebih menyenangkan pasien, dibandingkan dilator metal.

Dilator celesting* dengan *olive Eder Puestow. Dilator dimasukkan melalui *guide wire*.

2. Elektrokoagulasi secara endoskopik: dilakukan bila strikturnya pendek (<1 cm) atau sedang (1-3 cm). Striktur yang ada dilebarkan dengan pemotongan memakai elektrokoagulasi. Beberapa penulis melaporkan tindakan ini pada kasus pasca transeksi dengan hasil baik.
3. Terapi laser: Beberapa pusat pengobatan telah mencoba dilatasi striktur denganlaser terutama untuk paliatif pada striktur maligna karena kanker yang sudah tak dapat dioperasi.
4. Pemasangan stent esofagus: *Stent* (selang buatan) untuk esofagus dipasang per endoskopik setelah dilakukan dilatasi. Stent dipasang untuk sriktur maligna atau striktur karena penyebab lain yang tak mungkin dilakukan operasi.
5. Penyuntikan steroid intralesi: Penyuntikan steroid per endoskop dilakukan pada striktur esofagus yang refrakter.
6. *Percutaneus Endoscopic Gastronomy* (PEG): Tindakan ini dilakukan pada pasien striktur maligna atau striktur karena penyebab lain yang tak mungkin dilakukan pembedahan.Pada tindakan ini dibuat stoma gaster melalui kulit per endoskopik. Melalui stoma dapat dimasukkan nutrisi yang adekuat.

Bedah

Tindakan bedah dilakukan bila secara medis tidak ada kemajuan, atau lesi terlalu panjang, dengan fibrosis transmural. Dilaporkan bahwa tindakan bedah merupakan terapi paliatif yang baik dan menghasilkan survival yang panjang pada striktur esofagus karena metastase tumor paru, payudara dan ovarium.Terdapat beberapa pilihan seperti reseksi striktur/stenosis dengan esofagogastrektomi, reseksi dengan interposisi jejunum, atau kolon. Pada pasien yang tak mau direseksi striktur/stenosisnya dapat dilakukan gastrostomi operatif.

KOMPLIKASI

Komplikasi yang banyak ditemukan yaitu kurang gizi (malnutrisi), perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA), makanan tersangkut (obstruksi) di esofagus, dan pneumonia aspirasi. Bila penyebabnya kanker dapat ditemukan adanya metastase ke paru dll.

PENCEGAHAN

Mengingat bahaya striktur/stenosis esofagus, perlu diberikan penjelasan pada masyarakat bahwa salah satu penyebabnya yaitu bahan korosif/kaustik seperti asam/alkali. Jangan sampai terminum bahan-bahan korosif/kaustik secara sengaja. Untuk pasien esofagitis peptik/refluks perlu berobat yang teratur karena kemungkinan timbulnya striktur sebagai komplikasi. Penggunaan kortikosteroid pada esofagitis karena kaustik asam/alkali untuk mencegah terjadinya stenosis/striktur esofagus tetap masih kontroversi.

PROGNOSIS

Prognosis tergantung pada penyakit dasar, hasil pengobatan dan komplikasi yang timbul pada penderita striktur. Mortalitas pada striktur yang jinak masih rendah.

REFERENSI

1. Mukherjee S. Esophageal Stricture. Available from url: http://emedicine.medscape.com/article/175098-overview. Accessed 8 October 2011.
2. Peura DA, Johnson CF. Esophageal stricture. In: Bayless ed. Current Therapy in Gastroentrologyand Liver Disease-2. Toronto-Philadelphia: BC Decker Inc.. 1986.p. 25-9.
3. Craner DJ. Esophageal stricture. http://media.health.discovery.com/encyclopedias/220.html: 1-3. Acessed 1 October 2011.
4. Lundell L. Reflux esophagitis and peptik strictures. GI Motility online.2006.doi:10.1038/gimo43. Available from url: http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo43.html. Accessed 21 October 2011.
5. Braghetto I, Csendes A, Burdiles P, Korn O, et al. Barrett's esophagus complicatedwith stricture: correlation between classification and the results of different therapeutic options. World J Surg 2002;26:1228-33.
6. Simadibrata M. Laporan hasil pemeriksaaan endoskopi saluran cerna bagian atas subbagian gastroenterologi. Bagian Ilmu Penyakit dalam FKUI/RSUPNCM, 1994 (tidakdipublikasi).
7. Bozymski EM. Isaacs KL. Miscellaneous diseases of the esophagus. In: Yamada T-Alpers DH-Owyang C-Powell DW-Silverstein FE (eds).Textbook of Gastroententerology.Vol one 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott.1995.p. 1283-302.
8. Excerpt from Esophageal Stricture. http://www.emedicine.com/med/by name/esophageal-stricture.htm: 1-2.Acessed 1 October 2011.
9. Alinejad A. Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. Shiraz e-med. J. http://www.sums.ac.ir/semj/vol4/jan2003/causticinj.htm:1-22. Acessed 1 October 2011.
10. Tuncer R, Soyupak S, Sen N, Okur H, Keskin E, Zorludemir

U et.al. Does steroid treatment prevent caustic esophageal stricture? A prospective study. Ann Med Sci 2000;9: 56-8.
11. Mizobuchi S, Tachimori Y, Kato H, Watanabe H, Nakanishi Y, Ochiai A. Metastatic esophageal tumors from distant primary lesions: report of three esophagectomies and study of 1835 autopsy cases. http://www.jjco.oupjournals.org/cgi/content/full/27/6/410:1-8. Acessed 1 October 2011.
12. Fraser AG, Nicholson GL. Long-term follow up of dilatation treatment of oesophageal strictures. J.Gastroenterol Hepatol 1992; 7:520-3.
13. Song HY, Han TM, Kim CS, Choi KC. Corrosive esophageal stricture: safety and effectiveness of balloon dilation. Radiology 1992; 184:373-8.
14. Lahoti D, Bose P, Broor SL. Balloon versus bougie dilation in the management of corrosive esophageal strictures. Abstracts II: Poster Presentations World Congress of Gastroenterology 10th Congress of Coloproctology. Los Angeles. California. October 2-7 1994.p. 1257P.
15. Rani AA, Ali I. Daldiyono dkk.Terapi endoskopi pada striktur esofagus pasca transeksi. Naskah Lengkap KOPAPDI VII Jakarta. 1984.p. 1186-9
16. Sass NL, Rienow J, Fricke A, Hagenmueller F. Metal stents for palliative treatment of malignant esophageal strictures. Abstracts II: Poster Presentations World Congresses of Gastroenterology 10th Congress of Gastroenterology 8th Congress of Digestive Endoscopy 5th Congress of Coloproctology. Los Angeles. California. October 2-7 1994.p. 1282P
17. Cwikiel W, Willen R Stridbeck H, Lillo-gil R, von Holstein CS. Self expanding stent in the treatment of benign esophageal strictures: experimental study in pigs and presentation of clinical cases. Radiology 1993; 187: 667-71.
18. Berenson GA, Wyllie R, Caulfield M, Steffen R. Case report intralesion steroids in the treatment of refractory esophageal strictures. J Ped Gastroenterol Nutr 1994; 18: 250-2.
19. Esophageal stricture - benign. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001256/. Acessed 21 October 2011.

225

PENYAKIT TROPIK INFEKSI GASTROINTESTINAL

Marcellus Simadibrata, Achmad Fauzi

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi mengakibatkan lebih dari 13 juta kematian setiap tahun dan merupakan penyebab mortalitas utama pada negara-negara yang kurang maju/sedang berkembang, yang umumnya terletak pada daerah tropis dan subtropis. Dampak yang berat dari penyakit infeksi di negara-negara berkembang terutama disebabkan kepadatan penduduk, keadaan kesehatan, perumahan dan akses untuk pertolongan medis yang kurang memadai. Meskipun telah memasuki millenium ketiga, ternyata masih terdapat kesenjangan di antara standar sanitasi, higiene, dan pendidikan di negara berkembang dengan tingkat yang dibutuhkan bagi terhapusnya insiden penyakit infeksi, yang semuanya berkaitan dengan keadaan sosio-ekonomi yang masih jauh di bawah sempurna.

Penyakit tropik infeksi gastrointestinal (di negara-negara tropis dan subtropis) berasal dari berbagai infeksi-virus, bakteri, mikosis, protozoa, dan cacing. Diare merupakan gejala infeksi yang sering dan sangat penting, berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas di negara berkembang, bahkan sangat berdampak pada penduduk negara maju terutama bagi mereka yang sering bepergian atau melancong, sehingga dikenal sebagai diare orang bepergian/pelancong (*Travellers' Diarrhoea*).

MANIFESTASI KLINIS

Diare merupakan gejala klinik utama penyakit tropik infeksi gastrointestinal, namun demikian terdapat pula gejala-gejala lainnya, yaitu disfagia, perdarahan saluran cerna, nyeri abdomen, malabsorpsi, *tropical sprue*, dan *travellers'diarrhea.*

Disfagia. Kandidiasis esofagus cukup sering ditemukan sebagai penyebab disfagia di daerah tropik, kandidiasis esofagus dapat pula sebagai manifestasi klinik infeksi oportunistik pada AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). Di Amerika Selatan, mega-esofagus penyakit Chagas harus dipertimbangkan sebagai penyebab disfagia. Striktur,zat kimia korosif,dan benda asing (misalnya tulang ikan) juga merupakan kausa yang penting pada gangguan menelan.

Perdarahan saluran cerna. Perdarahan saluran cerna bagian atas dapat disebabkan oleh ulkus peptik, gastritis, esofagitis, dan karsinoma gaster atau karsinoma esofagus. Gastritis, gastritis erosif, dan ulkus gaster dapat berkaitan dengan obat-obatan, misalnya pemakaian kortikosteroid dan OAINS (obat antiinflamasi non-steroid). Infeksi bakteri *H. Pylori* telah diketahui sebagai penyebab utama inflamasi dan/ulserasi gaster dan duodenum. Varises esofagus juga sering ditemukan sebagai penyebab haematemesis di banyak daerah/negara tropik, minimal sekitar 25% dari semua kasus-kasus haematemesis, penyakit hati yang mendasarinya dapat merupakan akibat lanjut dari infeksi kronik hepatitis virus, atau fibrosis hati akibat schistosomiasis.

Perdarahan saluran cerna bagian bawah dapat terjadi akibat infeksi seperti tuberkulosis, shigellosis, E. Coli, campylobacter, salmonelosis, amebiasis, helminthiasis, maupun HIV/AIDS.

Nyeri abdomen. Di negara-negara maju, nyeri abdomen berat umumnya disebabkan oleh appendisitis, adenitis mesenterik, ulkus peptik perforasi, kolesistitis, dan obstruksi intestinal (umumnya akibat perlekatan atau keganasan). Spektrum kausa nyeri abdomen di daerah tropik lebih luas lagi, yang harus dipertimbangkan sebagai kausa nyeri abdomen berat, yaitu: tuberkulosis abdominal, tifoid (termasuk perforasi tifoid), ruptur kista hidatidosa, kolitis amuba (termasuk perforasi), abses hati amuba (dapat terjadi ruptur hati), obstruksi intestinal karena cacing *Ascaris lumbricoides*, ascariasis ektopik (dapat menyebabkan obstruksi kandung empedu atau pankreas), krisis sickle cell anemia, ruptur limpa, sindrom infeksi strongyloidiasis.

Malabsorpsi. Malabsorpsi dapat merupakan gambaran dari infeksi *Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis,* tuberkulosis intestinal, dan AIDS. Keadaan defisiensi laktase sementara pasca infeksi akut diare sering pula sebagai penyebab malabsorpsi,susu serta produk susu sebaiknya dihindari, namun yoghurt biasanya dapat ditoleransi, karena kandungan bakteri laktase yang tinggi.

Tropical sprue. Dikenal sebagai malabsorpsi tropikal terutama terjadi di India, Asia tenggara, daerah Karibia, dan Amerika Tengah. Gejala yang timbul adalah diare tak berdarah, kadang-kadang disertai steatorhea, sering disertai kembung perut dan penurunan berat badan yang signifikan. Biopsi duodenum biasanya menunjukkan keadaan atrofi villous. Penyakit ini umumnya berlangsung lama dan melemahkan. Terapi dengan tetrasiklin dan asam folat umumnya cukup efektif.

Diare. Diare merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di daerah tropik, menyebabkan lebih dari 6 juta kematian setiap tahun, dan sangat berkaitan dengan higiene yang buruk serta kontaminasi infeksi air dan makanan. Patogen penyebab sangat bervariasi, dapat berupa virus, bakteri, maupun parasit. Apapun etiologinya, tatalaksana utama diare adalah hidrasi adekuat dan keseimbangan elektrolit.

Traveler's Diarrhea. Merupakan suatu penyakit *self-limiting* yang berhenti sendiri, umumnya tidak memerlukan terapi atau profilaksis. Kuman penyebab bervariasi sesuai geografi wilayah dan patogen spesifik harus dicari serta dipastikan, meskipun umumnya patogen yang paling sering menyebabkan infeksi adalah enterotoxigenic E. coli (ETEC), *enteroaggregative E. coli* (EaggEC), dan Campylobacter spp. Infeksi virus sebagai kausa diare, terutama rotavirus, sangat mungkin pula lebih sering dari yang selama ini diketahui.

Meskipun profilaksis dengan kuinolon dianjurkan pada para pelancong dengan risiko tinggi (misalnya mereka yang terinfeksi HIV, pasien *inflammatory bowel disease,* diabetes melitus, penyakit jantung dalam pemakaian diuretik, serta mereka yang dalam terapi anti-ulkus yang poten), risiko dan beban biayanya harus pula dipertimbangkan. Efek samping berkaitan dengan antibiotika profilaksis, seperti fotosensitivitas, rash/alergi, diare terkait antibiotik, dan mual, dapat saja lebih berat daripada potensi manfaat yang diharapkan untuk pencegahan *traveler' diarrhea.* Profilaksis lain yang terbukti efektif adalah doksisiklin dan trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), namun saat ini pemakaiannya terbatas karena meningkatnya resistensi. Umumnya kasus-kasus *travelers' diarrhea* berespon efektif sangat cepat terhadap terapi antibiotik. Perhatian khusus terhadap makanan dan air harus diutamakan karena infeksi patogen seperti *crystoporydium* saat ini belum dapat diterapi.

Pada pasien dengan gejala yang berat dan/atau diare berdarah, 1–3 hari pemberian quinolon (norfloxacin 2 x 400 mg/hari, ciprofloxacin 2 x 500 mg/hari, atau ofloxacin 2 x 300 mg/ hari; selama 3 hari), TMP-SMX (2 x 160/800 mg, selama 3 hari), atau azithromisin 500 mg qd, selama 3 hari, dianjurkan sesuai dengan pola resisten antibiotika lokal. Obat antimotilitas dapat mengurangi gejala, dan meskipun pemberiannya aman bersama antibiotik, tampaknya hanya sedikit membantu efektivitasnya.

Diare merupakan manifestasi klinis yang paling sering ditemukan pada penyakit tropik infeksi gastrointestinal. Di negara berkembang, rotavirus diperkirakan merupakan penyebab sekitar 60% penyakit diare. Pada infeksi bakteri, yang paling utama adalah kuman E. Coli patogenik, yang juga cukup sering adalah *Campylobacter, Yersinia, dan Salmonella.* Shigella merupakan kausa utama disentri bakteri, menyebabkan 15% kematian akibat kasus diare. Kolera dan Vibrio spp masih berkaitan dengan timbulnya kejadian wabah. Gambaran klinis, patogen penyebab, serta terapi pada diare infeksi yang umum terjadi di daerah tropis dan subtropis, dapat dilihat pada tabel 1 dan 2.

INFEKSI CACING

Manifestasi klinik infestasi cacing bergantung pada patogenitas parasit, respons imun hospes, dan banyaknya cacing. Manusia dengan jumlah cacing tertentu sering asimptomatik walaupun pada keadaan tertentu satu ekor cacing dapat juga menimbulkan gangguan yang mengancam jiwa, misalnya bila seekor cacing ascaris lumbricoides dewasa mengobstruksi duktus pankreatikus. Beberapa parasit manusia seperti cacing pita daging, Taenia Saginata, beradaptasi sangat baik dengan hospesnya dan hanya menimbulkan sedikit sekali tanda-tanda keberadaan penyakit meskipun ukurannya sangat besar. Cacing lain menimbulkan kerusakan jaringan yang cukup bermakna dengan efek-efek toksik langsung atau dengan memicu respons imun yang merusak. Secaraumum, semakin banyak parasit yang dikandung, semakin tinggi kemungkinan penyakit.

Gejala klinik dan tanda-tanda infeksi traktus gastrointestinal yang ditimbulkan oleh infestasi cacing dan protozoa sangat bervariasi. Gejala dan tanda yang mungkin adalah nyeri perut, diare dan penurunan berat badan. Karena itu, gambaran klinis menjadi rumit mengingat kenyataan bahwa orang yang tinggal di daerah tropis dapat terinfeksi oleh beberapa spesies parasit sekaligus serta oleh bakteri enteropatogen dan virus.

Secara umum diagnosis parasit intestinal termasuk cacing ditegakkan dengan menemukan kista, telur, dan larva dalam feses. Pemeriksaan serologi kadang-kadang digunakan untuk kepentingan survei epidemiologi dan

Tabel 1. Gambaran Klinis Penyebab Diare Infeksi di Daerah Tropis

	Inkubasi	Jalur Transmisi Umum	Demam	Nyeri Abdomen	Tinja Berdarah	Mual dan/ atau Muntah	Bukti Inflamasi pada Feses	Positif Besi/ Heme pada Tinja	Gambaran Klinik Lain
Bakteri									
Salmonella spp	6-72 jam	wabah, kontaminasi makanan	+++	+++	+	++	+++	++	Dapat menyebar ke sendi dan pembuluh darah aterosklerotik pada pasien bakteremia
Campylobacter spp	1-7 hari	Daging ayam yang dimasak tidak matang	+++	+++	+	++	+++	++	
Shigella spp	16-72 jam	Transmisi orang ke orang	+++	+++	++	+++	+++	+++	Sering dengan tenesmus
E.coli yang memproduksi toksin shiga	1-9 hari	wabah kontaminasi makanan, terutama hamburger tidak matang, tauge mentah	-/-	+++	+++	++	+	+++	Secara klasik menunjukkan suatu diare berdarah yang tidak demam (afebrile)
C. difficile	bervariasi	Nosokomial, pemakaian antibiotika	+	+	+	-	+++	+	50% leukositosis
Noncholera Vibrio spp	12-24 jam	seafood/makanan laut	++	++	++	++	++	++	
Yersinia spp	1-11 hari	kontaminasi makanan	+++	+++	+	+	++	+	Dapat tampil sebagai limfadenitis mesenterika
Parasit									
Entamoeba histolytica	bervariasi	kausa yang jarang dari infeksi pada pelancongan/*travel-associated infection*	+	++	++	+	+	+++	
Cryptosporidium	7-10 hari	wabah, kontaminasi air	++	++	-	++	-/+	-	Diare yang sulit diatasi pada pasien immunocompromised berat; tanda peradangan feses pada pasien-pasien negara berkembang
Cyclospora	16-72 jam	wabah kontaminasi makanan, *travel associated*	++	+++	-	++	-	-	90% fatigue
Giardia	16-72 jam	kontaminasi air	+/-	++	-	++	-	-	
Virus									
Norovirus	16-72 jam	musim dingin pada komunitas padat, ikan tidak matang	+	++	-	+++	-	-	Muntah lebih sering pada anak-anak. Diare pada dewasa
Rotavirus	2-6 hari		+++	+++	-	+++	-	-	

Keterangan: + : jarang; ++ : cukup sering; +++ : sering - : tidak tampak/ jarang sekali

Tabel 2. Regimen Antibiotik untuk Patogen Spesifik

Patogen	Antibiotik	Keterangan
BAKTERI		
Nontifoid	Terapi tidak dianjurkan untuk penyakit ringan/sedang bila berat atau risiko tinggi	Infeksi yang berat atau ekstraintestinal memerlukan pemberian antibiotik yang lebih lama
Salmonella spp	• Fluoroquinolon (siproflokasasin 2x500 mg, norfloksasin 2x400 mg, levofloksasin 1x500 mg selama 5 hari) • TMP-SMX 160/800 mg, 2x sehari, 5-7 hari • Seftiakson 100 mg/kg (max 1 g) per hari	
Campylobacter	• Eritromisin (40 mg/kg, max 500 mg, 4x sehari, selama 5 hari) • Azitromisin 1x500 mg, untuk 1-3 hari	Terapi antibiotika pada pasien tanpa komplikasi hanya efektif jika diberikan dalam 4 hari sejak terjadi diare. Semua pasien dengan penyakit berat atau dengan gangguan sistem imun harus mendapat terapi tanpa mengindahkan lamanya gejala. Meningkatnya kejadian resistensi terhadap kuinolon; resistensi terjadi selama terapi
Shigella	• Fluorokuinolon (siprofloksasin 2x500 mg p.o., norfloksasin 2x400mg p.o, Levofloksasin 1x500mg) semua selama 3 hari • TMP-SMX 2x160/800 mg p.o selama 1-3 hari	Efek dari terapi pada terjadinya sindrom hemolitik uremia pada anak masih belum diketahui
E Coli (entero-toksi-genik, enteropatogenik, enteroinvasif) atau terapi empiris dari *'traveler's diarrhea'* pada beberapa daerah	Antibiotika biasanya tidak diperlukan jika sakit berat : • Fluorokuinolon (siprofloksasin 2x500 mg p.o., norfloksasin 2x400mg p.o, Levofloksasin 1x500mg) semua selama 3 hari • TMP-SMX 2x160/800 mg p.o selama 1-3 hari jika dapat diterima • Rifaksimin 3x200mg p.o untuk 'traveler's diarrhea'	Jarang dilakukan pemeriksaan mikrobiologi spesifik. Menurunnya toleransi terhadap TMP-SMX
Toksin-Shiga	Obat antimotilitas dan antibiotika harus dihindari	Penggunaan antibiotika berhubungan dengan terjadinya sindrom hemolitik uremia pada anak
	Antibiotika yang menyebabkan harus dihentikan Metronidazol 3x500 mg selama 10 hari	Penggunaan vankomisin oral tidak dianjurkan karena efek resistensi terhadap antimikroba tetapi kadang-kadang diperlukan
Vibrio	Untuk Kolera, prioritas utama terapi adalah rehidrasi • Doksisiklin 300mg p.o dosis tunggal • Fluorokuinolon (siprofloksasin 500 mg p.o., norfloksasin 400mg p.o) dosis tunggal • Eritromisin (12,5mg/kg, max 500 mg, selama 3 hari) • Azitromisin (20mg/kg max 1g p.o dosis tunggal	Obat yang sama harus aktif melawan kuman vibrio spp non kolera, tetapi terapi tidak dibutuhkan pada penyakit ringan atau sedang
Yersinia	Antibiotika biasanya tidak diperlukan jika sakit berat atau pada pasien dengan gangguan sistem imun: • Fluorokuinolon (siprofloksasin 2x500 mg p.o., norfloksacin 2x400mg p.o, Levofloksasin 1x500mg) semua selama 3 hari • TMP-SMX 2x160/300 mg p.o selama 3-5 hari jika dapat diterima • Doksisiklin 100mg p.o dosis tunggal	Infeksi berat atau ekstraintestinal memerlukan pemberian antibiotika lebih lama

PARASIT		
Entamoeba Histolitica	• Metronidazol 3x750mg selama 5 – 10 hari atau tinidazol 2g dosis tunggal • Paromomisin 3 x 500 mg selama 7-10 hari atau iodokuinol 3 x 650mg selama 20 hari	Durasi yang sama untuk abses hati amuba berhubungan dengan angka kesembuhan 90%; mungkin memerlukan aspirasi atau pemberian yang lebih lama
Cryptosporidium	Pasien immunocompromised atau penyakit berat • Paromomisin dan azitromisin atau Nitazoksanid dapat efektif Pasien dengan AIDS • Optimalisasi terapi antiretroviral untuk mencapai rekonstitusi immunitas	Tak ada terapi yang dapat diandalkan; status imun pejamu sangat penting dalam menentukan hasil terapi
Cyclospora	TMP-SMX 2 X 160/800 mg po 7 - 10 hari	Paromomisin bermanfaat pada wanita hamil; furazolidon, nitazoksanid, dan albendazol juga aktif
Cayetenensis	TMP-SMX 2 X 160/800 mg po 7 – 10 hari	
Isospora belli	Metronidazol 3 X 250 – 500 mg 7 – 10 hari	
Giardia	Tinidazol 2 g dosis tunggal	

bermanfaat terutama untuk diagnosis sistiserkosis. Pemeriksaan DNA juga dikembangkan untuk membedakan antara Taenia saginata dengan Taenia solium.

Cacing Pita

Cacing pita merupakan hermafrodit pipih bersegmen dengan ukuran 10 mm–20 mm. Kepalanya (*scolex*) melekat pada mukosa usus halus melalui penghisap atau pengait. Kecuali hymenolepis nana, semua cacing pita memerlukan pejamu perantara sekunder tempat larva berkembang menjadi kista, biasanya dalam otot. Manusia terinfeksi cacing pita melaui konsumsi daging atau ikan yang tidak matang dimasak. Infeksi larva juga dapat terjadi melalui telur yang dimakan, misalnya sistiserkosis.

Spesies cacing pita yang umumnya menginfeksi manusia adalah Taenia saginata, Taenia solium, sistiserkosis, Hymenolepis nana, Hymenolepis diminuta, dan Dpylidium caninum. Sistiserkosis adalah suatu keadaan dimana telur Taenia solium, cacing pita babi, yang termakan oleh manusia, memproduksi kista di dalam jaringan otak dan jaringan tubuh lain. Neurosistiserkosis yang biasanya ditandai dengan kejang yang dapat berulang, merupakan penyebab epilepsi yang penting di Afrika dan Amerika Selatan.

Pengobatan yang diberikan pada infeksi cacing pita adalah prazikuantel (10 mg/kg). Hymenolepis nana memerlukan dosis 25 mg/kg dosis tunggal. Niklosamid, dosis tunggal (500mg bila BB<11 kg; 1 g: BB 11-34 kg; 1,5 g: BB >34 kg; 2 g untuk dewasa) juga efektif. Albendazol juga efektif untuk mengobati taeniasis intestinal, sistiserkosis, dan kista hidatidosa. Nitazoksamid juga efektif untuk infeksi Taenia saginata.

Cacing Tanah

Askariasis (*ascaris lumbricoides*), Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Trikuriasis (*Trichuris trichiura*), Strongyloides stercoralis, merupakan golongan cacing yang siklus hidupnya bergantung pada suatu periode siklus perkembangan di luar tubuh manusia, secara khusus di dalam tanah. Pneumonitis askaris adalah suatu keadaan pada saat migrasi larva askaris melalui paru-paru, gejala yang ditimbulkannya dapat berupa demam, batuk, sesak napas, mengi, urtikaria, serta nyeri dada, sianosis, dan hemoptisis pada kasus yang berat.

Terapi Askariasis

- Albendazol 400 mg, dosis tunggal. Pada infeksi berat dapat diberikan 2-3 hari.
- Mebendazol 2 X 100 mg, selama 3 hari.
- Piperazin 25 mg/kgBB, maksimum dosis pada dewasa 3,5g.
- Pirantel pamoat 10 mg/kg, maksimum 1 g, dosis tunggal.
- Nitazoksanid 2 X 500 mg untuk dewasa.
- Terapi Ancylostoma duodenale dan Necator americanus:
- Mebendazol 2 X 100 mg selama 3 hari.
- Albendazol 400 mg, dosis tunggal.
- Pirantel pamoat 11 mg/kgBB (maximum 1 g), dosis tunggal.
- Preparat besi oral untuk anemia.

Terapi Trikuriasis

Mebendazol 500 mg atau albendazol 400 mg, dosis tunggal. Mebendazol lebih efektif daripada albendazol.

Pada kasus berat mebendazol diberikan 3 X 100 mg selama 3 hari. Nitoksamid juga dikatakan efektif untuk trikuriasis.

REFERENSI

Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. J Clin Gastroenterol 2005; 39 (9) : 757 - 69.

Cook GC. Problem gastroenterologi daerah tropis. In: Salim IV, Bani AP, editors. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1997.

Dupont HL. Travelers' diarrhea and foodborne diseases. In: Surawicz C, Owen RL. Gastrointestinal and hepatic infections. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995.p. 565 - 73.

Gill G, Beeching N. Tropical medicine, 5th ed. Blackwell Science Ltd, 2005.

Greenberg HB, Matsui SM, Holodniy M. Small intestine: Infections with common bacterial and viral pathogens. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L et al. (eds). Textbook of Gastroenterology, 4th ed. New York: Lippincot Williams & Wilkins 2003.p. 1466 - 85.

Keystone JS, Kozarsky PE. Health advice for International travel. In: Kasper DL,Fauci AS, Braunwald E et al. (eds). Harrison's Principle of Internal Medicine. 16 th edition. New York: McGraw-Hill 2005.p. 725 - 31.

Velez RL, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. Am J Trop Med 2003; 69 (1) : 115 - 21.

226

GASTRITIS

Hirlan

PENDAHULUAN

Secara sederhana definisi gastritis adalah proses inflamasi pada mukosa dan submukosa lambung. Gastritis merupakan gangguan kesehatan yang paling sering dijumpai di klinik, karena diagnosisnya sering hanya berdasarkan gejala klinis bukan pemeriksaan histopatologi.

Pada sebagian besar kasus inflamasi mukosa gaster tidak berkorelasi dengan keluhan dan gejala klinis pasien. Sebaliknya keluhan dan gejala klinis pasien berkorelasi positif dengan komplikasi gastritis. Pada saat ini sudah dikembangkan pembagian gastritis berdasarkan suatu sistem yang disebut sebagai *Update Sydney System*.

PEMBAGIAN GASTRITIS

Update Sydney System membagi gastritis berdasarkan pada topografi, mortologi dan etiologi. Secara garis besar gastritis dibagi menjadi 3 tipe yakni: 1. Monahopik, 2. atropik dan 3. bentuk khusus.

Selain pembagian tersebut di atas, terdapat suatu bentuk kelainan pada gaster yang digolongkan sebagai gastropati. Disebut demikian karena secara histopatologik tidak menggambarkan radang. Klasifikasi gastritis sesuai dengan *Update Sydney System* memerlukan tindakan gastroskopi, pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan-pemeriksaan penunjang untuk menentukan etiologinya. Biopsi harus dilakukan dengan metode yang benar, dievaluasi dengan baik sehingga morfologi dan topografi kelainan mukosa dapat disintesiskan. Banyak tindakan gastroskopi yang mengabaikan topografi saat mengambil specimens untuk pemeriksaan histopatologi. Akibatnya hasil tidak dapat disintesiskan, sehingga klasifikasi gastritis tidak dapat disusun dengan baik.

ETIOLOGI

Infeksi kuman *Helicobacter pylori* (HP) merupakan kausa gastritis yang amat penting. Di negara berkembang prevalensi infeksi HP pada orang dewasa mendekati 90%. Sedangkan pada anak-anak prevalensi infeksi HP lebih tinggi lagi. Hal ini menunjukkan pentingnya infeksi pada masa balita. Di Indonesia, prevalensi infeksi kuman HP yang dinilai dengan *urea breath test* pada pasien dispepsi dewasa, menunjukkan tendensi menurun. Di negara maju, prevalensi infeksi kuman HP pada anak sangat rendah. Diantara orang dewasa prevalensi infeksi kuman HP lebih tinggi dari pada anak-anak tetapi lebih rendah dari pada di Negara berkembang yakni sekitar 30%.

Penggunaan antibiotika, terutama untuk infeksi paru dicurigai mempengaruhi penularan kuman dikomunitas karena antibiotika tersebut mampu mengeradikasi infeksi HP, walaupun persentase keberhasilannya rendah. Pada awal infeksi oleh kuman HP mukosa lambung akan menunjukkan respons inflamasi akut. Secara endoskopik sering tampak sebagai erosi dan tukak multipel antrum atau lesi hemorogik. Gastritis akut akibat HP sering diabaikan oleh pasien sehingga penyakitnya berlanjut menjadi kronik.

Gangguan fungsi sistem imun dihubungkan dengan gastritis kronik setelah ditemukan autoantibodi terhadap faktor intristik dan terhadap *secretory canalicular structure* sel parietal pada pasien dengan anemia pernisiosa. Antibodi terhadap sel parietal mempunyai korelasi yang lebih baik dengan gastritis kronik korpus dalam berbagai gradasi, dibandingkan dengan antibodi terhadap faktor intristik. Pasien gastritis kronik yang mengandung antibodi sel parietal dalam serumnya dan menderita anemia pernisiosa, mempunyai ciri-ciri khusus sebagai berikut: menderita gastritis kronik yang secara histologik menunjukkan gambaran gastritis kronik atropik, predominasi korpus dan pada pemeriksaan darah menunjukkan hipergastrinemia, Pasien-pasien tersebut sering juga menderita penyakit lain yang diakibatkan oleh gangguan fungsi sistem imun. Masih harus dibuktikan bahwa infeksi kuman HP dapat menjadi pemacu reaksi imunologis tersebut. Kecurigaan terhadap peran infeksi HP diawali dengan kenyataan bahwa pasien yang terinfeksi oleh kuman HP mempunyai antibodi terhadap *secretory canalicular structure* sel parietal jauh lebih tinggi dari pada mereka yang tidak terinfksi.

Terdapat beberapa jenis virus yang dapat menginfeksi mukosa lambung misalnya enteric rotavirus dan calicivirus. Kedua jenis virus tersebut dapat menimbulkan gastroenteritis, tetapi secara histopatologi tidak spesifik. Hanya *cytomegalovirus* yang dapat menimbulkan gambaran histopatologi yang yang khas infeksi *cytomegalovirus* pada gaster biasanya merupakan bagian dari infeksi pada banyak organ lain, terutama pada organ muda dan imunocompromized.

Jamur Candida species, Histoplasma capsulatum dan Mukonaceae dapat menginfeksi mukosa gaster hanya pada pasien *immuno compromized*. Pasien yang sistem imunnya baik biasanya tidak dapat terinfeksi oleh jamur. Sama dengan jamur, mukosa lambung bukan tempat yang mudah terkena infeksi parasit.

Obat anti-inflamasi nonstreroid merupakan penyebab gastropati yang amat penting. Gastropati akibat OAINS bervariasi sangat luas, dari hanya berupa keluhan nyeri uluhati sampai pada tukak peptik dengan komplikasi perdarahan saluran cerna bagian atas.

DIAGNOSIS

Kebanyakan gastritis tanpa gejala. Mereka yang mempunyai keluhan biasanya berupa keluhan yang tidak khas. Keluhan yang sering dihubung-hubungkan dengan gastritis adalah nyeri panas dan pedih di ulu hati disertai mual kadang-kadang sampai muntah. Keluhan-keluhan tersebut sebenarnya tidak berkorelasi baik dengan gastritis. Keluhan-keluhan tersebut juga tidak dapat digunakan sebagai alat evaluasi keberhasilan pengobatan. Pemeriksaan fisis juga tidak dapat memberikan informasi yang dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksan endoskopi dan histopatologi. Sebaiknya biopsi dilakukan dengan sistematis sesuai dengan *update sydney system* yang mengharuskan mencantumkan topografi. Gambaran endoskopi yang dapat dijumpai adalah eritema, eksudatif, flat-erosion, raised erosion, perdarahan, edematous

rugae. Perubahan-perubahan histopatologi selain menggambarkan perubahan morfologi sering juga dapat menggambarkan poses yang mendasari, misalnya otoimun atau respon adaptif mukosa lambung. Perubahan-perubahan yang terjadi berupa degradasi epitel, hyperplasia foveolar, infiltrasi netrofil, inflamasi sel mononuklear, folikel limpoid, atropi, intestinal metaplasia, hyperplasia sel endokrin, kerusakan sel parietal. Pemeriksaan histopatologi sebaiknya juga menyertakan pemeriksaan kuman Hp.

PERJALANAN ALAMIAH GASTRITIS

Perjalanan alamiah gastritis kronik akibat infeksi kuman Hp secara garis besar dibagi menjadi gastritis kronik non atropi predominasi antrum dan gastritis kronik atropi multifokal. Ciri khas gastritis kronik nonatropi predominasi antrum adalah : inflamasi moderat sampai berat mukosa antrum, sedangkan inflamasi di korpus ringan atau tidak ada sama sekali. Antrum tidak mengalami atropi atau metaplasia. Pasien-pasien seperti ini biasanya asimtomatis, tetapi mempunyai risiko menjadi tukak duodent. Gastritis kronik atropi multilokal mempunyai ciri-ciri khusus sebagai berikut : terjadi inflamasi pada hampir seluruh mukosa, seringkali sangat berat berupa atropi atau metaplasia setempat-setempat pada daerah antrum dan korpus. Gastritis kronik atropi multifokal merupakan faktor risiko penting displasia epitel mukosa dan karsinoma gaster. Infeksi HP juga sering dihubungkan dengan limfoma MALT.

Gastritis kronik atrofik predominasi korpus atau sering disebut gastritis kronik autoimun setelah beberapa dekade kemudian akan diikuti oleh anemia pernisiosa dan defisiensi besi. Hipoklorhidria dan gastrinemia yang berlangsung lama merupakan faktor risiko metaplasia intestinal dan selanjutnya terjadi displasia dan karsinoma gaster tipe intestinal. Gastritis kronik autoimun juga merupakan faktor risiko polip gaster dan tumor endokrin.

PENGOBATAN

Pengobatan gastritis akibat infeksi kuman HP bertujuan untuk melakukan radikasi kuman tersebut. Pada saat ini indikasi yang telah disetujui secara universal untuk melakukan eradikasi adalah infeksi kuman HP yang ada hubungannya dengan tukak peptik dan yang berhubungan dengan *low grade B cell lymphoma*. Sedangkan pasien yang menderita dispepsia non tukak walaupun berhubungan dengan infeksi kuman HP eradikasi terhadap kuman tersebut masih menjadi perdebatan. Mereka yang setuju berpendapat bahwa eradikasi kuman tersebut ditinjau dari epidemiologi diharapkan dapat menekan kejadian atrofi dan metaplasia pada pasien-pasien yang sudah terinfeksi. Selanjutnya dapat mencegah tukak peptik, kanker lambung dan limfoma. Mereka yang tidak setuju menganggap bahwa belum cukup bukti eradikasi dapat berimplikasi sedemikian luas. Eradikasi dilakukan dengan kombinasi antara berbagai antibiotik dan proton pump inhibitor (PPI). Antibiotika yang dianjurkan adalah klaritomisin, amoksisilin, metronidazol dan tetrasiklin. Bila PPI dan kombinasi 2 antibiotika gagal dianjurkan menambahkan bismuth subsalisilat/subsitral (Tabel 1).

Pengelolaan gastritis otoimun ditujukan pada 2 hal yakni defisiensi kobalamin dan lesi pada mukosa gaster. Atrofi mukosa gaster merupakan keadaan yang ireversibel. Kuman sering bersama-sama dengan penyakit autoimun yang lain, sebaiknya penyakit yang menyertai tersebut diterapi. Memperbaiki difisiensi kobalamin sering dapat memperbaiki komplikasi yang timbul akibat difisiensi tersebut. Komplikasi yang berupa kelainan patologik memang lebih sukar diatasi. Dipikirkan untuk melakukan surveilans terhadap kemungkinan kanker dengan pemeriksaan gastroskopi secara periodik.

Gastritis limfositik, sering ada hubungannya dengan infeksi HP, bila hal itu terbukti, eradikasi dapat dilakukan dan sering kali membawa perbaikan. Belum ada terapi khusus untuk gastritis limfositik idiopatik. PPI dosis standar dapat dicoba dan sering kali memberikan perbaikan. Sedangkan gastritis limfositik yang menyertai penyakit lain, misal enteropati gluten, pengelolaan ditujukan kepada penyakit primer.

Tabel 1. Contoh Regimen untuk Eradikasi Infeksi *H. pylori*

Obat 1	Obat 2	Obat 3	Obat 4
PPI Dosis ganda	Klaritromisin (2 x 500 mg)	Amoksisilin (2 x 1000 mg)	
PPI Dosis ganda	Klaritromisin (2 x 500 mg)	Metronidazol (2 x 500 mg)	
PPI Dosis ganda	Tetrasiklin (4 x 500 mg)	Metronidazol (2 x 500 mg)	subsalisilat/ subsitral

GASTROPATI

Gatropati yang disebabkan oleh refluks empecu dan OAINS sering disebut sebagai gastropati kimiawi atau gastropati reaktif atau gastritis tipe C. Terdapat 3 kategori pasien gastropati kimiawi yakni : refluks empedu setelah gastrektomi parsial, refluks empedu sebagai bagian dari sindrom dismotilitas gastrointestinal dan pengguna obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) kronik yang akan dibicarakan disini adalah gastropati OAINS, sedangkan yang lain akan dibicarakan pada sindrom dispepsia.

GASTROPATI OAINS

OAINS merupakan salah satu obat yang paling sering diresepkan. Obat ini dianggap sebagai *first line therapy* untuk arthritis dan digunakan secara luas pada kasus trauma, nyeri pasca pembedahan dan nyeri-nyeri yang lain. Sebagian besar efek samping OAINS pada saluran cerna bersifat ringan dan reversibel. Hanya sebagian kecil yang menjadi berat yakni tukak peptik, perdarahan saluran cerna dan perforasi. Risiko untuk mendapatkan efek samping OAINS tidak sama untuk semua orang. Faktor risiko yang penting adalah: usia lanjut, digunakan bersama-sama dengan streroid, riwayat pernah mengalami efek sampaing OAINS, dosis tinggi atau kombinasi lebih satu macam OAINS dan disabilitas (Tabel 2).

Tabel 2. Faktor Risiko untuk Mendapatkan Efek Samping OAINS

Terbukti sebagai faktor risiko
- Usia lanjut >60 tahun
- Riwayat pernah menderita tukak
- Digunakan bersama-sama dengan steroid
- Dosis tinggi atau menggunakan 2 jenis OAINS
- Menderita penyakit sistemik yang berat

Mungkin sebagai faktor risiko
- Bersama-sama dengan infeksi Hp
- Merokok

Meminum alkohol

PATOFISIOLOGI GASTROPATI OAINS

Efek samping OAINS pada saluran cerna tidak terbatas pada lambung. Efek samping pada lambung memang yang paling sering terjadi. OAINS merusak mukosa lambung melalui 2 mekanisme yakni: topikal dan sistemik. Kerusakan mukosa secara topikal terjadi karena OAINS bersifat asam dan lipofilik, sehingga mempermudah *trapping ion hydrogen* masuk mukosa dan menimbulkan kerusakan. Efek sistemik OAINS tampaknya lebih penting yaitu kerusakan mukosa terjadi akibat produksi prostaglandin menurun OAINS secara bemakna menekan prostaglandin. Seperti diketahui prostaglandin merupakan substansi sitoprotektif yang amat penting bagi mukosa lambung. Efek sitoproteksi itu dilakukan dengan cara menjaga aliran darah mukosa, meningkatkan sekresi mukosa dan ion bikarbonat dan meningkatkan epithelial defense. Aliran darah mukosa yang menurun menimbulkan adhesi netrolit pada endotel pembuluh darah mukosa dan memacu lebih jauh proses imunologis. Radikal bebas dan protease yang dilepaskan akibat proses imunologis tersebut akan merusak mukosa lambung.

DIAGNOSIS GASTROPATI OAINS

Spektrum klinis gastropati OAINS meliputi suatu keadaan klinis yang bervariasi sangat luas, mulai yang paling ringan berupa keluhan gastrointestinal discontrol. Secara endoskopi akan dijumpai kongesti mukosa, erosi-erosi kecil kadang-kadang disertai perdarahan kecil-kecil. Lesi seperti ini dapat sembuh sendiri. Kemampuan mukosa mengatasi lesi-lesi ringan akibat rangsang kemis sering disebut adaptasi mukosa. Lesi yang lebih berat dapat berupa erosi dan tukak multipel, perdarahan luas dan perforasi saluran cerna.

Secara histopatologi tidak khas. Dapat dijumpai regenerasi epitelial, hiperplasi foveolar, edema lamina propria dan ekspansi serabut otot polos ke arah mukosa. Ekspansi dianggap abnormal bila sudah mencapai kira-kira sepertiga bagian atas. Tanpa informasi yang jelas tentang konsumsi OAINS gambaran histopatologi seperti ini sering disebut sebagai gastropati reaktif.

PENGELOLAAN

Evaluasi sangat penting karena sebagian besar gasropati OAINS ringan dapat sembuh sendiri walaupun OAINS tetap diteruskan. Antagonis reseptor H2 (ARH2) atau PPI dapat mengatasi rasa sakit dengan baik. Harus hati-hati menggunakan ARH2 pada pasien yang harus menggunakan OAINS jangka lama ARH2 ternyata mampu mencegah timbulnya komplikasi berat OAINS pada saluran cerna atas.

Pasien yang dapat menghentikan gangguan OAINS, obat-obat anti tukak seperti golongan sitoproteksi, ARH2 dan PPI dapat diberikan dengan hasil yang baik. Sedangkan pasien yang tidak mungkin menghentikan OAINS dengan berbagai pertimbangan sebaiknya menggunakan PPI. Mereka yang mempunyai faktor risiko untuk mendapat komplikasi berat, sebaiknya diberi terapi pencegahan menggunakan PPI atau misoprostol. Misoprostol adalah analog prostaglandin. Pemberiannya dapat mengimbangi penurunan produksi prostaglandin akibat OAINS. Sayangnya efek samping obat ini sangat mengganggu, sehingga penggunaannya terbatas.

REFERENSI

Allison MC, Howaston AG, Caaroline MB et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiimplamantory drugs. NL Med J. 1992;327:749-63.

Doxon MF Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis, the Update Sydney System. International Workshop on the Histopatology of Gastritis, Houston 1995. Am J Surg Pathol. 1996;20:1131.

Genta RM. Gastritis and gastropathy. In: Yamada T, editors. Gastroenterology. 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 1394-415.

227

INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI* DAN PENYAKIT GASTRODUODENAL

A. Aziz Rani, Achmad Fauzi

PENDAHULUAN

Sejak penemuan kuman *Helicobacter pylori* (HP) oleh Marshall dan Warren pada tahun 1983, kemudian terbukti bahwa infeksi HP merupakan masalah global, termasuk di Indonesia, sampai saat ini belum jelas betul proses penularan serta patomekanisme infeksi kuman ini pada berbagai keadaan patologis saluran cerna bagian atas (SCBA). Pada tukak peptik infeksi HP merupakan faktor etiologi yang utama sedangkan untuk kanker lambung termasuk karsinogen tipe I, yang definitif.

Pada keadaan lain seperti dispepsia non ulkus dengan infeksi HP, para ahli belum bersepakat tentang perannya sebagai faktor etiologi.

Selanjutnya masih menjadi pertanyaan seberapa jauh infeksi HP menjadi masalah kesehatan, termasuk di Indonesia. Hal ini perlu kejelasan karena konsekuensinya menyangkut penatalaksanaan dan pencegahan di masyarakat yang memerlukan biaya yang tidak sedikit. Secara khusus perlu data tentang hubungan antara infeksi Hp dengan tukak peptik, gastritis kronik aktif dan selanjutnya dengan kejadian kanker lambung. Bila kemudian hubungan tersebut dapat dibuktikan dan dapat ditentukan kelompok masyarakat dengan risiko tinggi, terbuka kemungkinan untuk melakukan vaksinasi, baik untuk pencegahan primer ataupun vaksinasi terapeutik.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi infeksi HP di negara berkembang lebih tinggi dibandingkan dengan negara maju. Prevalensi pada populasi di negara maju sekitar 30-40%, sedangkan di negara berkembang mencapai 80-90%. Dari jumlah tersebut hanya sekitar 10-20% yang akan menjadi penyakit gastroduodenal.

Studi seroepidemiologi di Indonesia menunjukkan prevalensi 36-46,1% dengan usia termuda 5 bulan. Pada kelompok usia muda di bawah 5 tahun. 5,3-15.4% telah terinfeksi, dan diduga infeksi pada usia dini berperan sebagai faktor risiko timbulnya degenerasi maligna pada usia yang lebih lanjut. Asumsi ini perlu diamati lebih lanjut, karena kenyataannya prevalensi kanker lambung di Indonesia relatif rendah, demikian pula prevalensi tukak peptik. Agaknya selain faktor bakteri, faktor pejamu dan faktor lingkungan yang berbeda akan menentukan terjadinya kelainan patologis akibat infeksi.

Secara umum telah diketahui bahwa infeksi HP merupakan masalah global, tetapi mekanisme transmisi apakah oral-oral atau fekal-oral belum diketahui dengan pasti. Studi di Indonesia menunjukkan adanya hubungan antara tingkat sanitasi lingkungan dengan prevalensi infeksi HP, sedangkan data di luar negeri menunjukkan hubungan antara infeksi dengan penyediaan atau sumber air minum.

Data penelitian klinis di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi tukak peptik pada pasien dispepsia yang di endoskopi berkisar antara 5,78% di Jakarta sampai 16,91% di Medan. Data penelitian prevalensi infeksi HP pada pasien tukak peptik dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Prevalensi HP pada Pasien Tukak Peptik di Indonesia

Peneliti	Daerah	Tukak	Metoda Diagnosis	Prevalensi (%)
Manan CH	Jakarta	duodeni	CLO	100
Jayapranata	Surabaya	duodeni	CLO	93,9
Jayapranata	Surabaya	gaster	CLO	85,7

Pada kelompok pasien dispepsia non ulkus. prevalensi infeksi HP yang dilaporkan berkisar antara 20-40%, dengan metoda diagnostik yang berbeda yaitu serologi, kultur dan histopatologi. Angka tersebut memberi gambaran bahwa pola infeksi di Indonesia tidak terjadi pada usia dini tetapi pada usia yang lebih lanjut tidak sama dengan pola negara berkembang lain seperti di Afrika. Agaknya yang berperan adalah faktor lingkungan dan juga faktor perbedaan ras.

Tingginya prevalensi infeksi dalam masyarakat tidak sesuai dengan prevalensi penyakit SCBA seperti tukak peptik ataupun karsinoma lambung. Diperkirakan hanya sekitar 10-20% saja yang kemudian menimbulkan penyakit gastroduodenal.

Strain Helicobacter pylori yang Patogen

Infeksi HP pada saluran cema bagian atas mempunyai variasi klinis yang luas, mulai dari kelompok asimtomatik sampai tukak peptik, bahkan dihubungkan dengan keganasan di lambung seperti adenokarsinoma tipe intestinal atau *mucosal associated lymphoid tissue* (MALT) Limfoma.

Data epidemiologis dari berbagai bagian dunia menunjukkan adanya perbedaan geografis dan juga korelasi yang tidak sesuai antara prevalensi infeksi dengan prevalensi spektrum klinis seperti tukak peptik ataupun kanker lambung. Di Indonesia prevalensi HP berdasarkan studi seroepidemilogi termasuk cukup tinggi, tetapi sebaliknya prevalensi berbagai keiainan klinis seperti tukak peptik maupun kanker lambung sangat rendah.

Dalam hal ini perlu dipertimbangkan peran faktor pejamu termasuk faktor genetik maupun faktor lingkungan yang selain mempengaruhi kuman HP agaknya juga mungkin dapat mempengaruhi fisiologi maupun imunologi pejamu.

Situasi yang berbeda terjadi di Jepang, suatu negara yang maju, dengan prevalensi HP yang relatif rendah tetapi dengan prevalensi kanker lambung yang tinggi. Dari sisi kuman HP diketahui terdapat beberapa strain yang lebih virulen sehingga selalu ditemukan pada pasien dengan tukak peptik, gastritis kronik, maupun kanker lambung. Gen Vac A selalu dapat ditemukan pada kuman HP, tetapi tidak semuanya menghasilkan sitotoksin. Ternyata struktur gen ini sangat heterogen di mana pada strain penghasil sitotoksin yang tinggi terdapat sekuen signal yang tertentu.

Gen CagA hanya ditemukan pada sebagian strain, dan merupakan salah satu dari kelompok yang terdiri dari 20 gen lain, membentuk apa yang disebut sebagai pulau patogenesitas (*pathogenicity island*). Asosiasi antara CagA dengan tukak peptik atau kanker lambung mungkin melalui respons inflamasi yang meningkat terhadap HP yang mengandung CagA.

Untuk tukak peptik, CagA merupakan petanda yang paling baik, tetapi di daerah dengan prevalensi CagA yang tinggi tidak mungkin untuk membuktikan asosiasi tersebut dengan melakukan suatu panelitian kasus kelola. Berbagai strain HP menghasilkan vacuolating cytotoxin, mengandung kluster gen CagA yang dapat menginduksi IL-8. Protein CagA dan gen CagA mungkin merupakan satu petanda strain yang ulserogenik dan karsinogenik. Di Jepang. antibodi anti CagA tidak memberi petunjuK yang berguna terhadap kemungkinan kelainan tersebut. Struktur gen CagA dari strain yang menyebabkan tukak lambung dan tukak duodenum di Jepang sangat berbeda. Hal tersebut memberi petunjuk perlunya diketahui profil antibodi anti CagA secara lebih rinci untuk dapat menjelaskan makna klinis strain HP tersebut.

Penelitian diversitas genetik HP dan interaksi dengan respons antibodi pejamu merupakan kunci untuk memahami diversitas penyakit akibat infeksi HP.

D Indonesia belum ada data penelitian tentang prevalensi infeksi strain HP, tetapi di masa depan hal ini perlu dilakukan agar dapat ditetapkan hubungannya dengan kelainan patologis saluran cerna bagian atas.

PATOGENESIS

Mukosa gaster terlindungi sangat baik dari infeksi bakteri, namun HP memiliki kemampuan adaptasi yang sangat baik terhadap lingkungan ekologi lambung, dengan serangkaian langkah unik masuk ke dalam mukus, berenang dan orientasi spasial di dalam mukus, melekat pada sel epitel lambung, menghindar dari respons immun, dan sebagai akibatnya terjadi kolonisasi dan transmisi persisten.

Setelah memasuki saluran cerna, bakteri HP harus menghindari aktivitas bakterisidal yang terdapat dalam isi lumen lambung, dan masuk ke dalam lapisan mukus. Produksi urease dan motilitas sangat penting berperan pada langkah awal infeksi ini. Urease menghidrolisis urea menjadi karbondioksida dan ammonia, sehingga HP mampu bertahan hidup dalam lingkungan yang asam. Aktivitas enzim ini diatur oleh suatu saluran urea yang tergantung pH (pH-gated urea channel), Ure-I, yang terbuka pada pH yang rendah, dan menutup aliran urea pada keadaan netral. Motilitas bakteri sangat penting pada kolonisasi, dan flagel HP sangat baik beradaptasi pada lipatan-lipatan/relung-relung lambung.

HP dapat terikat/melekat erat pada sel-sel epitel melalui berbagai komponen permukaan bakteri. Adhesin yang sangat dikenal baik karakteristiknya adalah BabA, suatu protein membran luar yang terikat pada group antigen darah Lewis B. Beberapa protein lain famili Hop protein (protein membran luar) juga merupakan mediasi adhesi pada sel epitel. Bukti-bukti menunjukkan bahwa adhesi, terutama oleh BabA, sangat relevan dengan penyakit-penyakit terkait HP dan dapat mempengaruhi derajat beratnya penyakit, meskipun beberapa hasil studi terdapat pula yang bertentangan.

Sebagian besar strain HP mengeluarkan suatu eksotoksin, VacA (*vacuolating cytotoxin*). Toksin tersebut masuk ke dalam membran sel epitel dan membentuk suatu saluran tergantung voltase, suatu anion hexamer selektif, yang mana melalui saluran tersebut bikarbonat dan anion-anion organik dapat dilepaskan, tampaknya juga untuk menyediakan nutrisi bagi bakteri. VacA juga menyerang membran mitikondria, sehingga menyebabkan lepasnya sitokrom c dan mengakibatkan apoptosis. Peran patogenik dari dari toksin masih diperdebatkan. Pada studi-studi hewan, bakteri mutan tanpa VacA juga dapat melakukan kolonisasi , dan strain dengan gen VacA yang inaktif telah pula diisolasi dari pasien-pasien, menunjukkan bahwa VacA tidak esensial untuk kolonisasi. Namun demikian, mutan tanpa VacA kalah kompetisi dari wild-type bakteri pada suatu studi pada tikus, menunjukkan bahwa VacA meningkatkan vitalitas bakteri. Analisis peran VacA dipersulit oleh kenyataan variabilitas VacA yang luas. Di negara-negara barat, varian gen-gen VacA tertentu berhubungan dengan keadaan penyakit yang lebih berat. Namun demikian, hubungan seperti itu tidak ditemukan di Asia, dan dasar fungsional yang mendasari hubungan tersebut tidak diketahui.

Beberapa *strain* HP memiliki cag-PAI (cag *pathogenicity island*), suatu fragmen genom yang mengandung 29 gen. Beberapa gen ini menyandi komponen-komponen sekresi yang men-translokasi CagA kedalam sel pejamu. Setelah memasuki sel epitel, CagA difosforilasi dan terikat pada SHP-2 tirosin fosfatase, menimbulkan respons selular *growth factor-like* dan produksi sitokin oleh sel pejamu.

Respons Pejamu Terhadap HP

HP menyebabkan peradangan lambung yang terus-menerus. Respons peradangan ini mula-mula terdiri dari penarikan neutrofil, diikuti limfosit T dan B, sel plasma, dan makrofag, bersamaan dengan terjadinya kerusakan sel epitel. Karena HP sangat jarang menginvasi mukosa gaster, respon pejamu terutama dipicu oleh menempel/melekatnya bakteri pada sel epitel. Patogen tersebut dapat terikat pada molekul MHC class II di permukaan sel epitel gaster dan menginduksi terjadinya apoptosis. Perubahan lebih lanjut dalam sel epitel tergantung pada protein-protein yang disandi pada cag-PAI dan translokasi CagA kedalam sel epitel gaster. Urease HP dan porin juga dapat berperan pada terjadinya ekstravasasi dan kemotaksis neutrofil.

Epitel gaster pasien yang terinfeksi HP meningkatkan kadar interleukin-1ß, interleukin-2, interleukin-6, interleukin-8, dan tumor nekrosis faktor alfa. Diantara semua itu, interleukin-8, suatu *neutrophil-activating chemokine* yang poten yang diekspresikan oleh sel epitel gaster, tampaknya berperan penting. Strain HP yang mengandung cag-PAI menimbulkan respons interleukin-8 yang jauh lebih kuat dibandingkan strain yang tidak mengandung cag, dan respons ini tergantung pada aktivasi *nuclear factor*-kB (NF-kB) dan respons segera dari faktor transkripsi activator protein 1 (AP-1).

Infeksi HP merangsang timbulnya respons humoral mukosa dan sistemik. Produksi antibodi yang terjadi tidak dapat menghilangkan/eradikasi infeksi, bahkan menimbulkan kerusakan jaringan. Pada beberapa pasien yang terinfeksi HP timbul respons autoantibodi terhadap H+/K+-ATPase sel-sel parietal lambung yang berkaitan dengan meningkatnya atrofi korpus gaster.

Selama respons immun spesifik, subgroup sel T yang berbeda timbul. Sel-sel ini berpartisipasi dalam proteksi mukosa lambung, dan membantu membedakan antara bakteri patogen dan komensal. Sel T-helper immatur (Th 0) berdiferensiasi menjadi 2 subtipe fungsional: sel Th, mensekresi interleukin 2 dan interferon gamma; dan Th-2, mensekresi IL-4, IL-5, dan IL-10. Sel Th2 menstimulasi sel B sebagai respons terhadap patogen ekstrasel, sedangkan Th1 terutama timbul sebagai respons terhadap patogen intrasel. Karena HP bersifat tidak invasif dan merangsang timbulnya respons humoral yang kuat, maka yang diharapkan adalah respons sel Th2. Namun timbul paradoks, sel-sel mukosa gaster yang spesifik terhadap HP umumnya justru menunjukkan fenotip Th1. Studi-studi menunjukkan bahwa sitokin Th1 menyebabkan gastritis, sedangkan sitokin Th2 protektis terhadap peradangan lambung. Orientasi Th1 tersebut tampaknya meningkatkan produksi interleukin-18 di antrum sebagai respons terhadap infeksi HP. Bias Th1 tersebut, bersama dengan apoptosis yang dimediasi Fas, menyebabkan infeksi HP menjadi persisten.

Kerusakan sel epitel lambung juga disebabkan oleh *reactive oxygen* dan nitrogen species yang dihasilkan oleh neutrofil teraktivasi. Inflamasi kronik juga meningkatkan turnover sel epitel dan apotosis. Polimorfisme proinflamasi dari gen interleukin-1ß mengarahkan perkembangan gastritis terutama terjadi di korpus gaster dan berkaitan dengan hipoklorhidria, atrofi gaster, dan adenokarsinoma gaster. Bila polimorfisme proinflamasi tidak ada, gastritis akibat Hp berkembang terutama di antrum, dan berkatan dengan kadar sekresi asam yang normal atau tinggi.

Gambaran/karakteristik relevansi klinis patofisiologi infeksi Hp adalah:

- Eksotoksin Vac A disekresi oleh sebagian besar/mayoritas strain Hp. Polimorfisme gen Vac A berkaitan dengan keadaan penyakit yang lebih berat.
- Tingginya kadar fosfolipase A (PLA) memungkinkan

HP memasuki/penetrasi ke dalam mukus gaster. Kadar PLA yang tinggi disekresi oleh strain HP yang diisolasi dari pasien-pasien kanker lambung.

- HP menyebabkan peradangan pada antrum (antritis) atau korpus (korpusitis) gaster, atau sering pula pada keduanya (pangastritis). Pada antritis, terjadi hipergastrinemia, meningkatnya produksi asam, dan suatu risiko tinggi terjadinya ulkus duodenum. Mengapa hanya sekitar 2 - 20% dari antritis yang berkembang menjadi ulkus duodenum masih belum jelas.
- Duodenitis terjadi disebabkan kolonisasi pulau-pulau metaplasia gaster di dalam bulbus duodenum, yang dicetuskan (*triggered*) oleh tingginya produksi asam.
- Korpusitis HP berkaitan dengan ulkus gaster, atrofi mukosa gaster, menurunnye sekresi asam sehingga terjadi 2,5 kali peningkatan risiko kanker gaster.

Diagnosis Infeksi *Helicobacter Pylori* (HP)

Kuman HP bersifat mikroaerofilik dan hidup di lingkungan yang unik, di bawah mukus dinding lambung yang bersuasana asam. Kuman ini mempunyai enzim urease yang dapat memecah ureum menjadi amonia yang bersifat basa, sehingga tercipta lingkungan mikro yang memungkinkan kuman ini bertahan hidup. Karena itu prosedur diagnostik cukup sulit karena harus melakukan tindakan yang invasif yaitu dengan melakukan gastroskopi untuk mendapatkan spesimen yang diperlukan untuk pemeriksaan langsung, histopatologi ataupun kultur mikrobiologi. Selain itu terdapat pemeriksaan non invasif seperti tes serologi dan *urea breath test* (UBT).

Tujuan pemeriksaan diagnostik infeksi HP adalah untuk menetapkan adanya infeksi sebelum memberikan pengobatan atau untuk penelitian epidemiologi. Selain itu untuk mengamati apakah telah tercapai eradikasi sesudah pemberian obat antibiotik.

Dalam perkembangannya jenis tes diagnostik infeksi HP adalah sebagai berikut :

- Non invasif: Serologi : IgG. IgA anti HP, *urea breath test*: 13C, 14C
- Invasif/endoskopis: Tes urease: CLO.MIU, Histopatologi, Kultur mikrobiologi, *Polymerase chain reaction* (PCR).

SEROLOGI

Pemeriksaan serologi banyak digunakan dalam penelitian epidemiologi karena relatif murah dan dapat diterima oleh kelompok pasien asimtomatik atau anak-anak yang tidak mau diperiksa dengan cara yang invasif seperti gastroskopi.

Pada umumnya yang diperiksa adalah antibodi IgG terhadap kuman HP. Cara ini sering digunakan untuk penetitian epidemiologi atau untuk evaluasi sebelum pemberian terapi eradikasi. Teknik yang dipakai adalah dengan menggunakan ELISA, Westernblot, fiksasi komplemen, dan imunofluoresen. ELISA paling luas penggunaannya. Studi prevalensi di Indonesia dilakukan dengan menggunakan metode PHA, Sedangkan studi klinik umumnya. menggunakan ELISA.

Dewasa ini secara komersial telah cukup banyak tes ELISA yang tersedia dengan cara penggunaan yang relatif sederhana dan hasil yang akurat. Yang menjadi masalah adalah sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi secara geografis. Hal ini diduga karena pengaruh faktor antigen lokal yang berbeda atau akibat titer yang relatif rendah, misalnya pada kelompok pasien anak atau populasi tertentu. Dengan demikian dianggap perlu untuk melakukan validasi tes sebelum digunakan secara meluas di suatu wilayah. Sebagai contoh, studi di Jakarta menggunakan tes Elisa buatan Roche menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan laporan dari negara Barat. Untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitasnya, dapat dilakukan dengan menetapkan *cut off point* sebagai batas hasil yang positif dan negatif dalam suatu populasi. Penelitian di Jakarta menunjukkan, dengan menetapkan cut off point 1800 EU/L dapat ditingkatkan sensitivitas tes ELISA.

Dalam perkembangannya cara ELISA telah dipakai pula untuk tes di ruang praktek dokter, *in office HP test*, dengan cara yang sederhana, tanpa sentrifugasi, bersifat kualitatif dan hasilnya diperoleh dalam waktu 5-10 menit.

Selain serum, tes ELISA telah dilakukan pula pada saliva pasien terutama pada anak. Sensitivitas dan spesifisitasnya lebih rendah dibandingkan dengan serum tetapi diduga kadar antibodi dalam saliva menurun lebih awal pasca terapi eradikasi sehingga mungkin dapat digunakan untuk menilai hasil terapi antimikrobial.

Urea Breath Test (UBT)

Pemeriksaan ini merupakan baku emas untuk deteksi infeksi HP secara non invasif yang pertama kali dikemukakan pada tahun 1987 oleh Graham dan Bell. Cara kerjanya adalah dengan menyuruh pasien menelan urea yang mengandung isotop Carbon, baik 13C ataupun 14C. Bila ada aktivitas urease dari kuman HP akan dihasilkan isotop karbon dioksida yang diserap dan dikeluarkan melalui pernapasan. Hasilnya dinilai dengan membandingkan kenaikan ekskresi isotop dibandingkan dengan nilai dasar. Bila hasilnya positif berarti terdapat infeksi kuman Hp. 13C merupakan isotop nonradioaktif, ditemukan pada 1,11% karbon dioksida yang keluar melalui udara pernapasan normal. Dianggap positif bila terjadi kenaikan minimal 0,01% kadar isotop, sehingga dibutuhkan alat mass spectrometer yang sangat sensitif tetapi harganya sangat mahal. Mula-mula diambil sampel udara pernapasan untuk menentukan nilai dasar. Kemudian diberikan tes meal berupa cairan dengan kalori tinggi atau larutan 0,1 N asam sitrat untuk memperlambat pengosongan lambung sehingga kontak antara isotop dengan mukosa lambung lebih baik.

Dosis 13C yang diberikan adalah dalam bentuk urea sebanyak 75-100 mg yang memberikan akurasi lebih dari 95%. Terdapat berbagai modifikasi protokol sehingga setiap perubahan memerlukan validasi untuk mempertahankan akurasi pemeriksaan.

Isotop 14 C memancarkan radiasi yang dapat dianalisis dengan *scintillation counter*. Pengambilan sampel dilakukan sesudah 10 dan 20 menit baik dengan atau tanpa tes meal. Cara ini relatif murah, tetapi harus diperhatikan standar keamanan yang baik, walaupun sebenamya dosis radiasi sangat kecil. Cara ini tidak dianjurkan pada perempuan hamil ataupun anak-anak.

Dalam hal akurasi, kedua cara ini setara, dengan sensitifitas dan spesifisitas lebih dari 90%. Hasil positif palsu harus dipertimbangkan bila diduga ada mikroorganisme lain yang juga menghasilkan urease pada keadaan aklorhidria. Hasil negatif palsu dapat terjadi bila pasien mendapat antibiotik, antasid, bismuth, atau anti sekresi asam. Karena itu dianjurkan untuk menghentikan obat tersebut dua minggu sebelum dilakukan pemeriksaan. Penggunaan UBT mempunyai kelebihan dibandingkan dengan tes yang menggunakan spesimen biopsi karena mewakili seluruh permukaan mukosa lambung. Aplikasi klinis digunakan untuk deteksi infeksi pada studi epidemiologi dan individu pasien dan konfirmasi keberhasilan terapi eradikasi yang dilakukan sesudah 4 minggu kemudian.

Dapat disimpulkan bahwa indikasi tes serologi dan UBT agak tumpang tindih, sehingga pemanfaatannya harus disesuaikan dengan tujuan yang ingin dicapai. Pemeriksaan serologi lebih mudah, murah sehingga sangat cocok untuk suatu penelitian populasi yang luas. Pemeriksaan UBT tidak memerlukan validasi lokal, menetapkan adanya infeksi yang aktif, dan merupakan pemeriksaan baku emas untuk konfirmasi hasil terapi eradikasi. Dengan adanya pemeriksaan noninvasif, terbuka kesempatan untuk melakukan penatalaksanaan pasien dispepsia ditingkat pelayanan primer oleh dokter umum, dengan memperhatikan latar belakang prevalensi infeksi H. pylori serta penyakit yang menyertainya, terutama tukak peptik dan keganasan lambung.

Pemeriksaan Invasif

Pemeriksaan invasif untuk diagnosis infeksi HP dilakukan dengan mengambil spesimen biopsi mukosa lambung secara endoskopik. Selanjutnya spesimen yang diambil dengan persyaratan dan cara tertentu akan diperiksa dengan teknik khusus sesuai dengan tujuan diagnostik yang akan dicapai. Persyaratan yang dimaksudkan adalah upaya untuk mengurangi kemungkinan terjadinya hasil negatif palsu akibat pengaruh obat-obatan yang dipergunakan sebelum pengambilan sampel biopsi. Biasanya dianjurkan untuk menghentikan obat antibiotik, anti sekresi asam lambung terutama golongan inhibitor pompa proton, bismuth selama satu atau dua minggu sebelum pemeriksaan. Biopsi standar untuk diagnosis infeksi HP diambil dari antrum (2) dan korpus (2), sedangkan untuk menilai adanya metaplasia intestinal biasanya diambil biopsi pada angulus. Spesimen untuk kultur mikrobiologi harus diambil pertama kali karena harus dilakukan secara steril. kemudian untuk *biopsy urease test* dan histopatologi.

Biopsy Urease Test (BUT)

Tersedia berbagai pilihan mulai yang dibuat sendiri dalam bentuk cairan ataupun padat seperti tes CLO. Dasarnya adalah adanya enzim urease dari kuman HP yang mengubah urea menjadi amonia yang bersifat basa sehingga terjadi perubahan warna media menjadi merah. Hasilnya dapat dibaca dalam beberapa menit sampai 24 jam, dan pengambilan lebih dari satu spesimen akan meningkatkan akurasi pemeriksaan ini. Sensitivitas pemeriksaan ini sekitar 89-98% sedangkan spesifisitasnya mencapai 100%.

Penggunaan antibiotik atau penghambat pompa proton akan menghambat pertumbuhan kuman sehingga harus dihentikan satu minggu sebelumnya. Cara ini tidak dapat digunakan untuk menilai hasil pengobatan terapi eradikasi.

HISTOPATOLOGI

Pemeriksaan histopatologi dapat digunakan untuk mendeteksi infeksi HP serta menilai derajat inflamasi gastritis. Pemeriksaan standar dengan pewarnaan H & E untuk deteksi kuman mempunyai sensitivitas 93% dan spesifisitas 87% dengan akurasi 92%. Pewarnaan khusus secara Giemsa, Genta atau Warthin-Starry memberikan gambaran HP yang lebih jelas, sedangkan dengan pewarnaan Genta gambaran metaplasia gastrik akan tampak lebih jelas. Densitas kuman akan menurun bila sebelumnya diberikan obat antibiotik atau inhibitor pompa proton, sehingga akan menurunkan sensitivitas pemeriksaan.

Biakan Mikrobiologi

Dalam penatalaksanaan penyakit akibat infeksi HP. kultur tidak dilakukan secara rutin karena dua alasan. Cara diagnostik lain baik yang non invasif maupun yang invasif memberikan hasil yang memuaskan dengan akurasi yang tinggi. Selain itu pemeriksaan kultur sendiri tidak mudah dilakukan, dengan sensitivitas yang relatif rendah, berkisar antara 66-98 %. Teknik yang dianjurkan adalah dengan tes difusi agar atau dengan *E test* di mana sekaligus dapat ditentukan konsentrasi inhibisi minimal dari antibiotik yang diuji. Pemeriksaan kultur akan sangat membantu untuk pengobatan kegagalan terapi eradikasi, sehingga dapat dipilih antibiotik yang sesuai.

Polymerase Chain Reaction (PCR)

Polymerase Chain Reaction merupakan pilihan yang menarik karena sensitifitas yang tinggi (94-100%) serta spesifisitas yang tinggi pula (100%). Bahan yang digunakan adalah spesimen biopsi baik yang sudah diparafin maupun bekas tes urease seperti CLO. Keuntungannya adalah kemampuannya untuk mendeteksi infeksi dengan densitas yang rendah, bahkan juga ekspresi dari berbagai gen bakteri seperti Cag.A. Selain biopsi mukosa lambung, PCR dapat pula mendeteksi infeksi HP dengan memeriksa cairan lambung, yang perlu dijaga jangan sampai terjadi kontaminasi baik dari skop endoskopi maupun dari rongga mulut atau plak gigi karena dapat memberikan hasil positif palsu. PCR dapat juga dipergunakan untuk menilai hasil terapi eradikasi. Cara ini termasuk pemeriksaan yang canggih dengan biaya yang cukup mahal.

Infeksi HP, Gastritis dan Sekresi Asam Lambung

Terdapat hubungan timbal balik antara infeksi HP, gastritis dengan asam lambung. Infeksi HP yang predominan di antrum akan meningkatkan sekresi asam lambung dengan konsekuensi terjadinya tukak duodenum. Inflamasi pada antrum akan menstimulasi sekresi gastrin, yang selanjutnya akan merangsang sel parietal untuk meningkatkan sekresi asam lambung. Infeksi HP akan meningkatkan kadar Gastrin, yang terutama berasal dari mukosa antrum. Selain itu peningkatan sekresi gastrin juga terjadi akibat menurunnya kadar somatostatin dalam mukosa antrum, yang berasal dari sel D. Dalam hal ini secara fisiologis somatostatin atau sel D berfungsi sebagai acid brake, menekan fungsi sel G dan sekresi asam lambung oleh sel Parietal. Mekanisme lain adalah melalui peran sitokin lokal akibat inflamasi antrum yang juga dapat mempengaruhi sekresi somatostatin maupun gastrin.

Apabila gastritis akibat infeksi HP predominan di korpus, sekresi asam lambung akan menurun, dengan risiko jangka panjang yang lebih besar untuk menjadi kanker lambung. Inflamasi korpus yang berat atau luas, akan mengganggu atau menekan fungsi sel parietal yang menimbulkan hipo atau aklorhidria, biasanya disertai pula dengan atrofi mukosa korpus, yang merupakan lesi premaligna untuk terjadinya keganasan lambung. Sebaliknya, tingkat sekresi asam lambung yang mungkin dipengaruhi faktor genetik diduga berperan terhadap perbedaan predominasi gastritis akibat infeksi HP. Bila sekresi asam lambung tinggi, akan terjadi gastritis predominan antrum, sedangkan bila rendah akan terjadi gastritis predominan korpus dengan akibat penyakit yang berbeda.

MANIFESTASI KLINIS INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI* (HP)

Seperti telah dikemukakan. manifestasi klinis akan sangat bervariasi mulai dari tanpa gejala, dispepsia fungsional, tukak peptik sampai kanker lambung. Pernah pula dilaporkan dalam studi kasus kelola peran infeksi HP pada penyakit jantung koroner, tetapi peranan berbagai faktor risiko dinilai kecil dengan od ratio 1.3. Berikut ini dapat dilihat peran infeksi HP pada berbagai penyakit gastroduodenal.

INDIKASI TERAPI ERADIKASI HP

Sangat Dianjurkan. Ulkus duodeni, ulkus ventrikuli, MALT Lymphoma gaster derajat keganasan rendah, riwayat kanker lambung di keluarga, gastritis kronik aktif (gambaran PA), Paska reseksi kanker lambung dini, gastritis atrofik

Dianjurkan. Keinginan pasien untuk diobati setelah mendapat penjelasan yang memadai, dispepsia fungsional (tidak ditemukan kelainan perendoskopi, biokimiawi, atau laboratorium), gastropati obat anti inflamasi non steroid (OAINS), *gastroesophageal reflux disease* (GERD) yang memerlukan terapi antisekresi asam jangka panjang

Evolusi Terapi Eradikasi HP

Pada dasarnya dikenal terapi kombinasi yang didasarkan pada obat bismuth dan terapi yang didasarkan pada penghambat pompa proton (PPI). Mula-mula digunakan senyawa bismuth sebagai obat tunggal, dengan hasil yang kurang memuaskan sehingga dikembangkan terapi kombinasi dual, tripel bahkan terapi kuadrapel. Waktu pemberian juga terus diusahakan untuk diberikan sesingkat mungkin mulai dari 4, 2, dan dewasa ini umumnya dianjurkan untuk waktu satu minggu. Perkembangan ini sangat mendukung kepatuhan pasien, karena selain efektivitas yang cukup tinggi, kemungkinan efek samping menjadi lebih kecil. Walaupun relatif cukup mahal, terapi kombinasi dinilai cukup cost effective terutama karena dapat menekan angka kekambuhan dalam jangka panjang, misalnya dalam pengobatan tukak duodeni dan tukak lambung.

Terapi Eradikasi

Laporan uji klinis terapi infeksi HP di Indonesia pada mulanya menggunakan monoterapi menggunakan preparat bismuth dengan tujuan supresi dan bukan eradikasi. Dewasa ini rejimen terapi yang digunakan adalah terapi kombinasi antara penghambat pompa proton dengan dua atau tiga macam antibiotik.

Pertemuan konsensus nasional penatalaksanaan infeksi HP di Jakarta pada bulan Januari 2003 menganjurkan rejimen terapi sebagai berikut:

Tabel 2. Peran Infeksi HP pada Berbagai Penyakit Gastroduodenal

Faktor Etiologi Utama	Prevalensi
Tukak duodenum	100%
Tukak lambung	80-90%
Gastritis kronik	40%

Terapi lini pertama/terapi tripel

- Urutan Prioritas
  1. PPI + Amoksisilin + klaritromisin
  2. PPI + Metronidazol + Klaritromisin
  3. PPI + Metronidazol + Tetrasiklin

Pengobatan dilakukan selama 1 minggu

- Dosis
  1. Proton Pump Inhibitor
     Omeprazol 2 x 20 mg
     Lansoprazol 2 x 30 mg
     Rabeprazol 2 x 10 mg
     Esomeprazol 2 x 20 mg
  2. Amoksisilin : 2 x 1000 mg/hari
  3. Klaritromisin : 2 x 500 mg/hari
  4. Metronidazol : 3 x 500 mg/hari
  5. Tetrasiklin : 4 x 250 mg/hari

Terapi Lini Kedua/Terapi Kuadrupel

Terapi lini kedua dilakukan jika terdapat kegagalan pada lini pertama. Kriteria gagal: 4 minggu pasca terapi, kuman Hp tetap positif berdasarkan pemeriksaan UBT/HpSA atau histopatologi.

- Urutan prioritas
  - Collodial bismuth subcitrate + PPI + Amoksisilin + klaritromisin
  - Collodial bismuth subcitrate + PPI + Metronidazol + Klaritromisin
  - Collodial bismuth subcitrate + PPI + Metronidazol + TetrasiklinPengobatan dilakukan selama 1 minggu.
- Dosis collodial bismuth subcitrate: 4 x 120 mg
  Bila terapi lini kedua gagal, sangat dianjurkan pemeriksaan kultur dan resistensi HP dengan media transport MIU.
- Rejimen antibiotika yang baru

Timbulnya resistensi terhadap antibiotika menyebabkan kesulitan dalam pemilihan rejimen terapi lini kedua. Oleh karena itu, seleksi terapi lini pertama harus sudah mempertimbangkan pula pilihan rejimen terapi lini kedua yang mungkin akan diimplementasikan bila rejimen terapi lini pertama gagal. Rejimen terapi dengan efektivitas eradikasi >80% yang dianjurkan untuk digunakan pada praktek klinis.

Pada pasien-pasien yang gagal dengan rejimen terapi dengan basis klaritromisin, rejimen kombinasi terdiri dari lansoprazol 2x30 mg, amoksisilin 2x1 gram, dan levofloksasin 2x200 mg dilaporkan menunjukkan eradikasi 69%. Levofloksasin dapat pula diberikan dengan dosis 1x500 mg. Kombinasi lain yang dilaporkan efektif adalah PPI bid, rifabutin 300 mg qd (1x sehari), dan amoksisilin 2x1 gram.

Direkomendasikan untuk menggunakan kombinasi PAC (PPI-Amoxycillin-Clarithromycin) sebagai terapi lini pertama, dan bila gagal dapat dilanjutkan dengan terapi kuadrupel seperti P-BMT (PPI-Bismuth-Metronidazole-Tetracyclin). Namun, pada komunitas dengan prevalensi tinggi resistensi terhadap makrolid (>20% resisten terhadap klaritromisin), terapi lini pertama sebaiknya terapi kuadrupel. Studi metanalisis terapi kuadrupel sebagai terapi lini pertama menunjukkan tingkat eradikasi lebih dari 85%, bahkan pada area dengan resistensi terhadap metronidazol yang tinggi, dan 69% lebih efektif dibandingkan PAC pada keadaan terdapat resistensi terhadap klaritromisin. Analisa *cost-effective* terapi tripel atau terapi kuadrupel tampak serupa, namun terapi kuadrupel tampaknya sedikit lebih *cost-effective.*

Fluoroquinolon atau Rifabutin dalam kombinasi bersama amoksisilin dan PPI menunjukkan hasil yang menjanjikan. Terapi dengan Rifabutin 2x150 mg, Amoksisilin 2x1 gram, dan omeprazol 2x20 mg selama 14 hari menunjukkan eradikasi 72% pada pasien-pasien yang gagal dengan kombinasi terapi PAC dan P-BMT. Terapi lini pertama dengan LAE, yaitu levofloksasin 1x500 mg, azitromisin 1 kali 500 mg, dan esomeprazol 2x20 mg selama 7 hari lebih efektif (93,3%) dibandingkan terapi standar tripel EAC (70%). Terapi lini kedua Hp RLA, yaitu rabeprazol 2x20 mg, levofloksasin 1x500 mg, dan amoksisilin 2x1 gram selama 12 hari sama efektifnya dengan terapi kuadrupel R-BMT, namun lebih ditoleransi dengan baik dan menunjukkan *compliance* serta tingkat kepatuhan minum obat yang tinggi. Terapi tripel selama 10 hari dengan levofloksasin, esomeprazol, amoksisilin/azitromisin lebih efektif (86,6%/80%) dibandingkan rejimen klasik E-BMT (71,4%) dan menunjukkan *compliance* yang lebih baik.

Kriteria Keberhasilan Terapi Eradikasi

Empat minggu setelah terapi selesai, dilakukan pemeriksaan UBT/HpSA atau histopatologi. Jika UBT negatif atau PA negatif, terapi dianggap berhasil (sembuh)

Terapi kombinasi tersebut dianjurkan untuk diberikan selama satu minggu. Mengingat cepatnya terjadi resistensi HP terhadap antibiotik, kiranya perlu diadakan penelitian pola resistensi di Indonesia secara berkala agar dapat menjadi dasar pilihan antibiotik yang tepat. Masalah lain adalah penilaian keberhasilan eradikasi yang harus menggunakan metoda diagnostik yang paling peka dan non invasif, terutama untuk penelitian epidemiologis. Selain standar emas kultur mikrobilogi agaknya pemeriksaan tes Pernapasan urea (*urea breath test* 13C atau 14C) perlu diadakan dan digunakan secara meluas.

Dari segi biaya, rejimen terapi dengan eradikasi lebih dari 90 % akan menyembuhkan tukak peptik, tanpa perlu terapi pemeliharaan sehingga lebih *cost effective* dibandingkan dengan terapi konvensional. Terapi tripel pada awalnya jelas lebih mahal, tetapi dalam jangka panjang akan lebih murah. apalagi bila diperhitungkan peningkatan kualitas hidup, terbebas dari keluhan dan gangguan penyakit.

Yang dimaksud eradikasi adalah hilangnya kuman pada pemeriksaan 4 minggu pasca terapi yang dibuktikan dengan metoda yang paling akurat. Dalam perkembangannya dikenal terapi mono, dual, tripel dan kuadripe (tabel 2). Dewasa ini dianjurkan adalah terapi kombinasi dengan penyembuhan lebih dari 90%.

Tabel 3. Terapi Eradikasi *Helicobacter pylori*

Jenis Terapi	Eradikasi
Terapi Mono	
Bismuth subsalisilat	5 - 10 %
Colloidal bismuth subcitrate (BSS)	10-25 %
Amoksisilin	15-25%
Klaritromisin	50%
Inhibitor pompa proton (IPP)	0-15%
Terapi Dual	
Bismuth/amoksisilin	30-60%
Bismuth/metronidazol	30-60%
Amoksisilin/metronidazol	55-95%
IPP/Amoksisilin	55-95%
IPP/klaritromisin	70-90%
Ranitidin bismuth sitrat	70-80%
Terapi Tripel	
Bismuth/metro/tetra	80-95%
IPP/metro/amoksilin atau klaritromisin	70-95%
IPP/amoksilin/klaritromisin	70-90%
Ranitidin/bismuthsitrat/amoksilin, klaritromisin	80-90%
Terapi Kuadrupel	
Bismuth/metro/tetra/IPP	> 90%

Kesepakatan yang dirumuskan dalam konsensus nasional merupakan petunjuk yang dapat digunakan bersama, sekaligus memberikan kemungkinan untuk mendapat data penelitian yang bersifat nasional tentang infeksi HP di Indonesia.

Pola terapi ideal yang mencakup efektivitas, keamanan, kepatuhan dan *cost effectiveness* mungkin belum ada, tetapi harus diupayakan terapi optimal yang sesuai dengan lingkungan dan kondisi pasien.

REFERENSI

Atherton JC, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection. In: Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E et al. (eds). Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th edition. New York: McGraw-Hill 2005.p. 886 - 89.

Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for helicobacter pylori eradication: a multicenter randomized trial. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1696-1701.

Eidt S, Stolte M. The significance of Helicobacter pylori in relation to gastric cancer and lymphoma. Eur. J Gastroenterol. Hepatol 1995;7: 318-22.

Fisher RG, Boyce TG. Moffet's Pediatric Infectious Diseases, A Problem-Oriented Approach. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.p. 447-48.

Forbes GM. Review: Helicobacter pylori, current issues and new directions. J Gastroenterol. Hepatol. 1997; 12: 419-24

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Infeksi Helicobacter pylori 2003.

KSHPI, Konsensus Nasional Penanggutangan Infeksi Helicobacter pylori, Jakarta: 1996 : 6.

Lee A. Helicobacter pylori vaccination-new development and existing prospects. Lectures on gastric diseases. Stomach. Kuala lumpur 1996.71-8.

Mitchell HM, Hazel SL. Li YY et al. Serological response to specific Helicobacter pylori antigen : Antibody against CagA antigen is not predictive of gastric cancer in developing country. Am J Gastroenterol 1996; 91:1785-8.

Peek RM, Blaser MJ. Patophysiology of Helicobacter pylori induced gastritis and peptic ulcer diseases. Am J Med 1997; 102: 200 -7.

Rani AA: Helicobacter pylori infection related gastroduodenal diseases in Indonesia. Journal of Helicobacter Research 2000; 2: 4,1, 21 - 24 ISSN 1342

Rene WM, Huist VD, Josbert J et al. Treatment of Helicobacter pylori infection: A review of world literature. Helicobacter 1996;1 (12): 6-19.

Soeparyatmo JB, Soewignyo S, Muttaqin z. Survei seroepidemiologik infeksi Helicobacter pylori di Surakarta. Dalam Soewignyo S et at (ed) Seminar Nasional Helicobacter pylori dan Penyakit Gastroduodenal. Denpasar; 1995.93-101.

Soeswignyo. Muttaqin Z, Diarti MW, Muliartha K. The succes of oral therapeutic vaccination to eradicate Helicobacter muridarum infection in mice. Symposium on Immune Response and Host Defense. Nordwijk, The Netherland, 1996.

Solnick JV, Siddiqui J. Helicobacter pylori. In: Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill 2001.p. 581 - 86.

Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347 (15): 1175 - 86.

Thomson ABR. Helicobacter pylori : from infection to cure. Can Gastroenterol 1996; 10 (3) : 167.

Travis SPL, Ahmad T,Collier J, Steinhart AH. Helicobacter pylori. In: Pocket Consultant Gastroenterology. 3rd edition. Massachusetts: Blackwell Publishing 2005.p. 84 - 90.

Vakil N, Connor J. Helicobacter pylori eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1702-1703.

Yamaoka Y, Kita M, Kodama T et al. Helicobacter pylori CagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. Gastroenterol 1996; 110: 1744 - 52.

Zendehdel N, Moghaddam SN, Malekzadeh R, Massarat S, Sotoudeh M, Siavoshi F. Helicobacter pylori reinfection rate 3 years after

successful eradication. J Gasteroenterol. Hepatol. 2005; 20: 401-04.

228

TUKAK GASTER

Pengarapen Tarigan

PENDAHULUAN

Lambung sebagai reservoir/lumbung makanan berfungsi menerima makanan/minuman, menggiling, mencampur dan mengosongkan makanan kedalam duodenum. Lambung yang selalu berhubungan dengan semua jenis makanan, minuman dan obat-obatan akan mengalami iritasi kronik. Lambung dilindungi terhadap faktor iritan oleh lapisan mukus/mukus barier, epitel, tetapi beberapa faktor iritan seperti makanan minuman dan obat anti inflamasi non steroid (OAINS), alkohol dan empedu yang dapat menimbulkan defek lapisan mukus dan terjadi difusi balik ion H+, sehingga timbul gastritis akut/kronik dan tukak gaster. Dengan ditemukannya kuman HP sebagai penyebab gastritis dan tukak peptik, saat ini dianggap HP merupakan penyebab utama tukak gaster, di samping OAINS, dan penyebab yang jarang adalah Sindroma Zollinger Ellison dan penyakit Crohn duodenal.

DEFINISI

Tukak gaster jinak adalah suatu gambaran bulat atau semi bulat/oval, ukuran > 5 mm kedalaman sub mukosal pada mukosa lambung akibat terputusnya kontinuitas/integritas mukosa lambung. Tukak gaster merupakan luka terbuka dengan pinggir edema disertai indurasi dengan dasar tukak ditutupi debris.

EPIDEMIOLOGI

Tukak gaster tersebar diseluruh dunia dengan prevalensi berbeda tergantung pada sosial ekonomi, demografi, dijumpai lebih banyak pada pria meningkat pada usia lanjut dan kelompok sosial ekonomi rendah dengan puncak pada dekade keenam. Insidensi dan kekambuhan/rekurensi saat ini menurun sejak ditemukan kuman HP sebagai penyebab dan dilakukan terapi eradikasi. Di Britania Raya sekitar 6–20% penduduk menderita tukak pada usia 55 tahun, sedang prevalensinya 2–4%. Di USA ada 4 juta pasien gangguan asam-pepsin, prevalensi 12% pada pria dan 10% perempuan dengan angka kematian pasien 15.000 pertahun dan menghabiskan dana $10 Milyar/tahun.

Secara klinis tukak duodeni lebih sering dijumpai dari pada tukak gaster. Pada beberapa negara seperti Jepang dijumpai lebih banyak tukak gaster daripada tukak duodeni. Pada autopsi tukak gaster dan duodeni dijumpai hampir sama banyak, hal ini disebabkan oleh beberapa faktor.

Autopsi biasanya dilakukan pada usia lanjut, dimana pemakaian obat OAINS meningkat, sehingga kejadian tukak gaster juga meningkat.

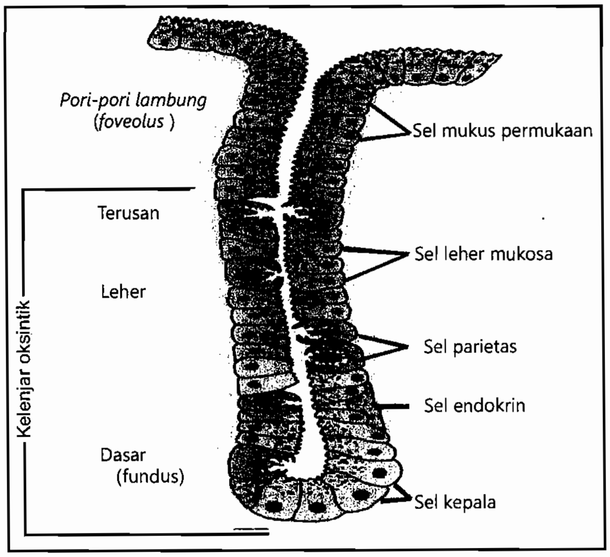
Tukak gaster ukuran lebih besar dan lebih menonjol, sehingga pada pemeriksaan autopsi lebih sering/mudah dijumpai dibandingkan tukak duodeni.

FISIOLOGI GASTER

Anatomi Gaster

Epitel gaster terdiri dari rugae yang mengandung gastric pits/lekukan berukuran mikroskopis. Setiap rugae bercabang menjadi empat atau lima kelenjar gaster dari sel–sel epitel khusus. Susunan kelenjar tergantung letak anatominya. Kelenjar di daerah cardia terdiri <5% kelenjar gaster mengandung mukus dan sel-sel endokrin. Sebagian terbesar kelenjar gaster (75%) terletak didalam mukosa oksintik mengandung sel-sel leher mukosa, parietal, chief, endokrin dan sel enterokromafin. Kelenjar pilorik mengandung mukus dan sel-sel endokrin (termasuk sel–sel gastrin) dan didapati di daerah antrum.

Sel parietal juga dikenal sebagai sel oksintik biasanya didapati di daerah leher atau isthmus atau kelenjar oksintik. Sel parietal yang tidak terangsang, punya sitoplasma tubulosvesikel dan kanalikuli intraseluler yang berisi mikrovili ukuran pendek sepanjang permukaan atas/apikal. Enzim H+, K+-ATPase didapati didaerah membran tubulovesikel. Bila sel dirangsang, membran ini, dan membran apikal lainnya diubah menjadi jaringan padat dari kanalikuli intraseluler apikal yang mengandung mikrovili ukuran panjang. Sekresi HCl dari kanikuli ke lumen lambung memerlukan energi besar berasal dari pemecahan H+, K+-ATP oleh enzim H+, K+-ATP ase a, terjadi pada permukaan atas kanalikuli yang dihasilkan 30-40% jumlah total mitokandria.


Pori-pori lambung
(foveolus)
Sel mukus permukaan
Terusan
Leher
Sel leher mukosa
Kelenjar oksintik
Sel parietas
Sel endokrin
Dasar
(fundus)
Sel kepala

Gambar 1. Susunan dari sel oksintik kelenjar lambung (dikutip dari Harrison)

Faktor Pertahanan Mukosa Gastro Duodenal

Epitel gaster mengalami iritasi terus menerus oleh 2 faktor perusak :

1. Perusak Endogen (HCl, pepsinogen/pepsin dan garam empedu);
2. Perusak Eksogen (obat-obatan, alkohol dan bakteri).

Untuk penangkal iritasi tersedia sistem biologi canggih, dalam mempertahankan keutuhan dan perbaikan mukosa lambung bila timbul kerusakan. Sistem pertahanan mukosa gastroduodenal terdiri dari 3 rintangan yakni: Pre epitel, epitel, post epitel/sub epitel.

Lapisan Pre Epitel berisi mukus-bikarbonat bekerja sebagai rintangan fisikokemikal terhadap molekul seperti ion hidrogen, mukus yang disekresi sel epitel permukaan mengandung 95% air dan campuran lipid dengan glikoprotein. Mucin, unsur utama glikoprotein dalam ikatan dengan fosfolipid, membentuk lapisan penahan air/hidrofobik dengan asam lemak yang muncul keluar dari membran sel. Lapisan mukosa yang tidak tembus air merintangi difusi ion dan molekul seperti pepsin. Bikarbonat memiliki kemampuan mempertahankan perbedaan pH yakni pH 1-2 di dalam lumen lambung dengan pH 6-7 di dalam sel epitel. Sekresi bikarbonat dirangsang oleh Ca++, PG, cholinergik dan keasaman lumen

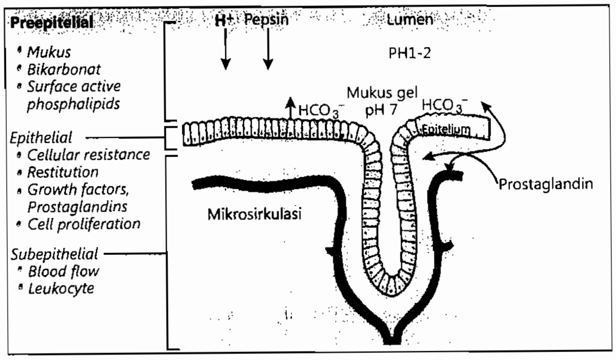
Sel epitel permukaan adalah pertahanan kedua dengan kemampuan:

- Menghasilkan mukus.
- Transportasi ionik sel epitel serta produksi bikarbonat yang dapat mempertahankan pH intraselular (pH 6-7).
- *Intracellular tight junction*

Bila pertahanan pre epitel dapat ditembus oleh faktor agresif maka sel epitel yang berbatasan dengan daerah yang rusak berpindah/migrasi memperbaiki kerusakan/ restitusi. Proses ini bukan pembelahan sel, memerlukan sirkulasi darah yang baik dan mileu alkali. Beberapa faktor pertumbuhan memegang peran seperti : EGF, FGF, TGFa dalam membantu proses restitusi.

Kerusakan berat yang tidak dapat diperbaiki melalui proses restitusi dilaksanakan melalui proliferasi sel. Regenerasi sel epitel diatur oleh PG, FGF dan TGFa. Berurutan dengan pembaruan sel epitel, terjadi pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dalam areal kerusakan. FGF dan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) memegang peran penting dalam proses angiogenesis ini.

Sistem mikrovaskular yang rapi didalam lapisan sub mukosa lambung adalah komponen kunci dari pertahanan/perbaikan sistem sub epitel. Sirkulasi yang baik yang dapat menghasilkan bikarbonat/HCO3 untuk menetralkan HCl yang disekresi sel parietal, memberikan


Preepitelial
• Mukus
• Bikarbonat
• Surface active phosphalipids
Epithelial
• Cellular resistance
• Restitution
• Growth factors, Prostaglandins
• Cell proliferation
Subepithelial
• Blood flow
• Leukocyte
H+ Pepsin
Lumen
PH1-2
Mukus gel
pH 7
HCO3⁻
HCO3⁻
Epitelium
Prostaglandin
Mikrosirkulasi

Gambar 2. Komponen pertahanan dan perbaikan mukosa gastroduodenal (dikutip dari Harrison) asupan mikronutrien dan oksigen serta membuang hasil metabolik toksik.

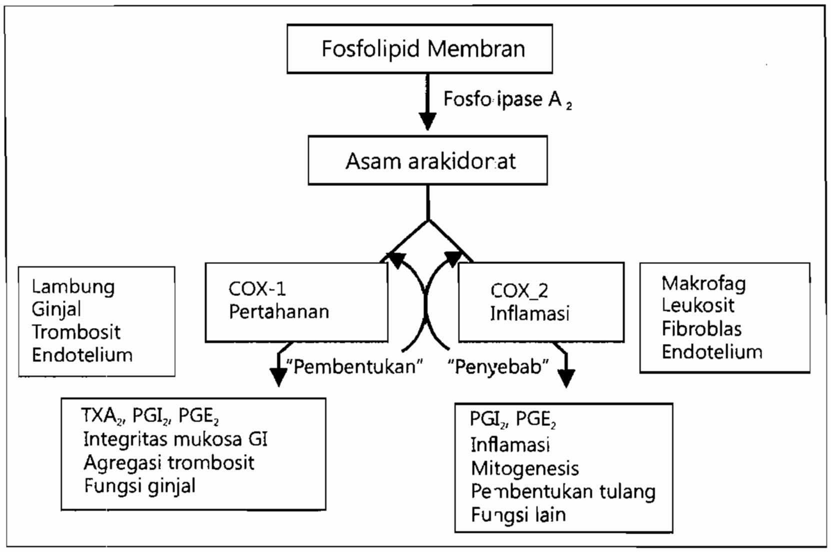
PG yang banyak ditemukan pada mukosa lambung, dihasilkan dari metabolisme asam arakidonat memegang peran sentral pada pertahanan dan perbaikan sel epitel lambung, menghasilkan mukus-bikarbonat, menghambat sekresi sel parietal, mempertahankan sirkulasi mukosa dan restitusi sel epitel.

Fisiologi Sekresi Gaster

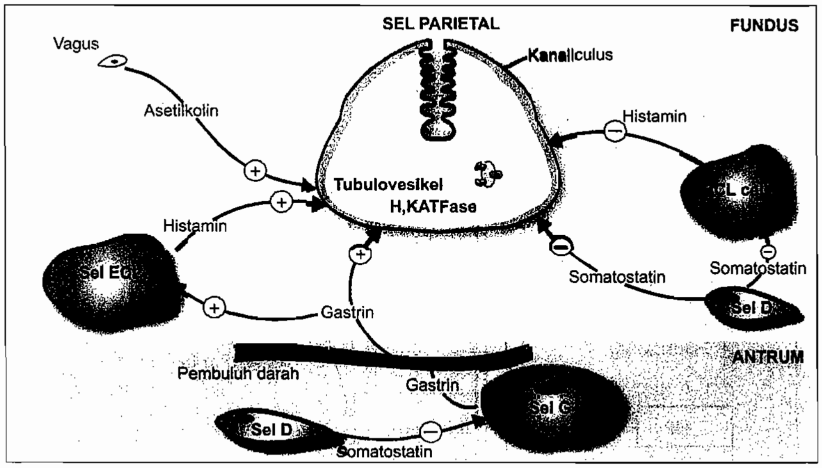
HCl dan pepsin produk yang paling utama yang dapat menimbulkan kerusakan mukosa lambung. Sekresi asam basal dalam pola sirkadia, tertinggi terjadi pada malam hari dan terendah pada pagi hari. Faktor kolinergik melalui nervus vagus dan faktor histaminergik melalui sumber lokal digaster mempengaruhi produksi asam basal tersebut. Sekresi asam akibat perangsangan dihasilkan dalam tiga fase yang berbeda tergantung sumber rangsang (sefalik, gastrik dan intestinal).

Penglihatan, penciuman dan rasa dari makanan merupakan komponen fase sefalik melalui perangsangan nervus vagus. Fase gastrik terjadi pada saat makanan masuk kedalam lambung, komponen sekresi adalah kandungan makanan yang terdapat di dalamnya (asam amino dan amino bentuk lain) yang secara langsung merangsang sel G untuk melepaskan gastrin yang selanjutnya mengaktifasi sel–sel parietal melalui mekanisme langsung maupun mekanisme tidak langsung. Peregangan dinding lambung memicu pelepasan gastrin dan produksi asam.

Fase terakhir (intestinal) sekresi asam lambung dimulai pada saat makanan masuk ke dalam usus dan diperantarai oleh adanya peregangan usus dan pencampuran


Fosfolipid Membran
Fosfolipase A₂
Asam arakidonat
Lambung
Ginjal
Trombosit
Endotelium
COX-1
Pertahanan
COX_2
Inflamasi
Makrofag
Leukosit
Fibroblas
Endotelium
"Pembentukan"
"Penyebab"
TXA₂, PGI₂, PGE₂
Integritas mukosa GI
Agregasi trombosit
Fungsi ginjal
PGI₂, PGE₂
Inflamasi
Mitogenesis
Pembentukan tulang
Fungsi lain

Gambar 3. Skema pembentukan Prostaglandin E_2(PGE_2) dan Prostacylin (PGI_2) (dikutip dari Harrison)


SEL PARIETAL
FUNDUS
Vagus
Kanalicuİus
Asetilkolin
Histamin
Tubulovesikel
H,KATFase
Histamin
Sel EC
Somatostatin
Somatostatin
Sel D
Gastrin
ANTRUM
Pembuluh darah
Gastrin
Sel G
Sel D
Somatostatin

Gambar 4. Mekanisme sekresi asam lambung dan faktor-faktor yang mempengaruhi kandungan makanan yang ada.

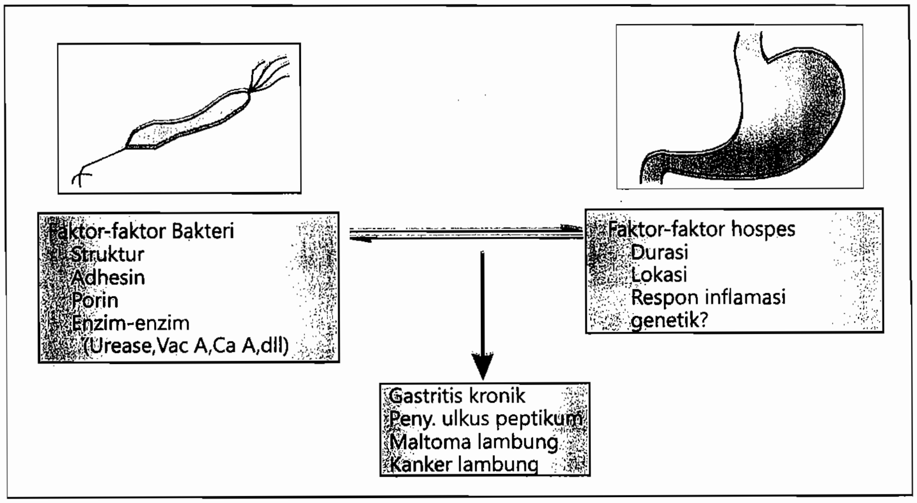
Beberapa cara untuk menghambat sekresi asam juga berlangsung bersamaan. Somatostastin, suatu hormon gastrointestinal yang dilepaskan sel–sel endokrin didapati pada mukosa gaster (sel–sel D) dalam rangka merespon HCl. Somatostatin dapat menghambat produksi asam melalui mekanisme langsung (sel–sel parietal) maupun tidak langsung (menurunkan pelepasan histamin dari sel–sel seperti enterokromafin (ECL) dan menimbulkan pelepasan gastrin melalui sel–sel G). Faktor rangsang tambahan yang dapat mengimbangi sekresi asam, antara lain neural (sentral dan perifer) dan hormonal (sekretin dan kolesistokinin). Dalam keadaan fisiologi fase–fase tersebut berlangsung secara bersamaan.

PATOFISIOLOGI TUKAK PEPTIK

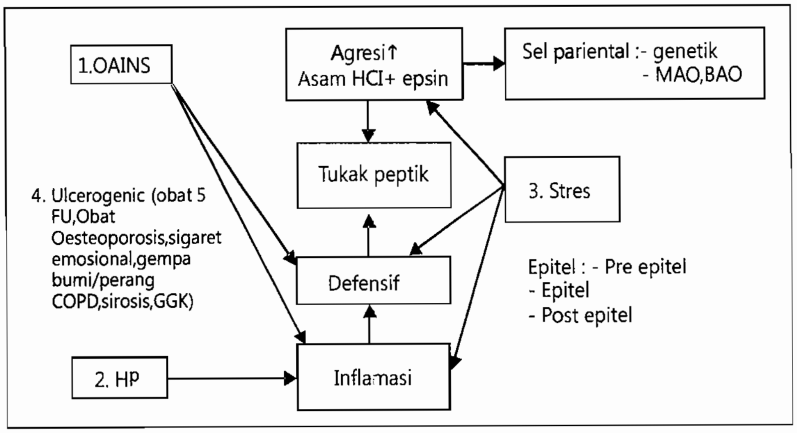
Faktor Asam Lambung "*No Acid No Ulcer*" Schwarst ’910; Pengaturan Sekresi Asam Lambung pada Sel Parietal

Sel pariteal/oxyntic mengeluarkan asam lambung HCl, sel peptik/zimogen mengeluarkan pepsinogen yang oleh HCl dirubah jadi pepsin dimana HCl dan pepsin adalah faktor agresif terutama pepsin dengan mileu pH <4 (sangat agresif terhadap mukosa lambung). Bahan iritan akan menimbulkan defek barier mukosa dan terjadi difusi balik ion H+. Histamin terangsang untuk lebih banyak mengeluarkan asam lambung, timbul dilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler, kerusakan mukosa lambung, gastritis akut/kronik dan tukak gaster.

Membran plasma sel epitel lambung terdiri dari lapisan–lapisan lipid bersifat pendukung barier mukosa. Sel parietal dipengaruhi faktor genetik, yaitu seseorang dapat mempunyai massa sel parietal yang besar/sekresi lebih banyak. Tukak gaster yang letaknya dekat pilorus atau dijumpai bersamaan dengan tukak duodeni/antral gastritis biasanya disertai hipersekresi asam, sedangkan bila lokasinya pada tempat lain di lambung/pangastritis biasanya disertai hiposekresi asam.


Faktor-faktor Bakteri
Struktur
Adhesin
Porin
Enzim-enzim
(Urease,Vac A,Ca A,dll)
Faktor-faktor hospes
Durasi
Lokasi
Respon inflamasi
genetik?
Gastritis kronik
Peny. ulkus peptikum
Maltoma lambung
Kanker lambung

Gambar 5. Faktor yang mempengaruhi terbentuknya kelainan gastroduodenal dan malt limfoma


1.OAINS
Agresi↑
Asam HCl+ epsin
Sel pariental :- genetik
- MAO,BAO
Tukak peptik
3. Stres
4. Ulcerogenic (obat 5 FU,Obat Oesteoporosis,sigaret emosional,gempa bumi/perang COPD,sirosis,GGK)
Defensif
Epitel : - Pre epitel
- Epitel
- Post epitel
2. HP
Inflamasi

Gambar 6. Berbagai penyebab tukak peptik

Shay and Sun: Balance Theory 1974

Tukak terjadi bila terjadi gangguan keseimbangan antara faktor agresif/asam & pepsin dengan defensif (mukus, bikarbonat, aliran darah, PG), bisa faktor agresif meningkat atau faktor defensif menurun.

Helycobacter pylori (HP), "NO HP No Ulcer" Warren and Marshall 1983

HP adalah kuman patogen gram negatif berbentuk batang /spiral, mikoaerofilik berflagela hidup pada permukaan epitel, mengandung urease (Vac A, cag A, PAI dapat mentrans lokasi cag A kedalam sel host), hidup diantrum, migrasi ke proksimal lambung dapat berubah menjadi kokoid suatu bentuk dorman bakteri. Infeksi kuman HP akut dapat menimbulkan pan gastritis kronik diikuti atrofi sel mukosa korpus dan kelenjar, metaplasia intestinal dan hipoasiditas. Proses ini dipengaruhi oleh faktor host, lamanya infeksi (lokasi, respon inflamasi, genetik), bakteri (virulensi, struktur, adhesin, porins, enzim (urease vac A, cag A, dll) dan lingkungan (asam lambung, OAINS, empedu dan faktor iritan lainnya) dan terbentuklah gastritis kronik tukak gaster, *Mucosal Associated Lymphoid Tissue* (MALT) limfoma dan Kanker Lambung.

HP dapat menyebabkan gastritis kronis aktif tipe B dan tukak peptikum. Bakteri HP ini merupakan keluarga dari *Campylobacter* yang digambarkan pertama kali oleh Marshall pada tahun 1983. HP merupakan penyebab terbanyak dari tukak pada antrum gaster dan tukak duodeni, dan selanjutnya kuman ini berperan terbentuknya MALT.

Tukak gaster kebanyakan disebabkan infeksi HP (30-60%) dan OAINS sedangkan tukak duodenum hampir 90% disebabkan oleh HP, penyebab lain adalah Sindrom Zollinger Elison.

Kebanyakan kuman patogen memasuki barrier dari mukosa gaster, tetapi HP sendiri jarang sekali memasuki epitel mukosa gaster ataupun bagian yang lebih dalam dari mukosa tersebut. Biasanya infeksi HP yang terjadi bersifat asimtomatik dimana diperkirakan terdapat dua milliar penduduk menderita infeksi HP. Terjadinya penyakit ataupun asimtomatik tergantung kepada dua hal, yaitu faktor host dan adanya perbedaan genetik dari strain HP yang ada.

Bila HP bersifat patogen maka yang pertama kali terjadi adalah HP dapat bertahan di dalam suasana asam di lambung; kemudian terjadi penetrasi terhadap mukosa lambung, dan pada akhirnya HP berkolonisasi di lambung tersebut. Sebagai akibatnya HP berploriferasi dan dapat mengabaikan sistem mekanisme pertahanan tubuh yang ada. Pada keadaan tersebut beberapa faktor dari HP memainkan peranan penting diantaranya urease memecah urea menjadi amoniak yang bersifat basa lemah yang melindungi kuman tersebut terhadap mileu asam HCl.

Garis besar pengobatan tukak peptik adalah eradikasi kuman HP serta pengobatan/pencegahan gastropati OAINS.

GAMBARAN KLINIS

Secara umum pasien tukak gaster biasanya mengeluh dispepsia. Dispepsia adalah suatu sindrom kllinik/ kumpulan keluhan beberapa penyakit saluran cerna seperti mual, muntah, kembung, nyeri ulu hati, sendawa/ terapan, rasa terbakar, rasa penuh ulu hati dan cepat merasa kenyang.

Dispepsia secara klinis dibagi atas: 1).Dispepsia akibat gangguan motilitas; 2). Dispepsia akibat tukak; 3).Dispepsia akibat refluks; 4). Dispepsia tidak spesifik

Pada dispepsia akibat gangguan motilitas keluhan yang paling menonjol adalah perasaan kembung, rasa penuh ulu hati setelah makan, cepat merasa kenyang disertai sendawa. Pada dispepsia akibat refluks keluhan yang menonjol berupa perasaan nyeri ulu hati dan rasa seperti terbakar, harus disingkirkan adanya pasien kardiologis.

Pasien tukak peptik memberikan ciri ciri keluhan seperti nyeri ulu hati, rasa tidak nyaman/*discomfort* disertai muntah. Pada tukak duodeni rasa sakit timbul waktu pasien merasa lapar, rasa sakit bisa membangunkan

Tabel 1. Lokasi Gastritis dan Berhubungan dengan Asiditas dan Kejadian Tukak Peptik

Antrum predominan gastritis	Patologi Gaster	Pengeluaran HCL	Patologi Duodenal	Risiko tukak peptik
	Inflamsi kronik Aktivitas polimorf	⇧	Metaplasia gaster Inflamasi kronik aktif	Tukak duodeni
Pan-Gastritis	Inflamasi kronik Aktivitas polimorf Atrofi Metaplasi intestinal	⇩	Normal	Tukak gaster

pasien tengah malam, rasa sakit hilang setelah makan dan minum obat antasida (*Hunger Pain Food Relief*=HPFR). Rasa sakit tukak gaster timbul setelah makan, berbeda dengan tukak duodeni yang merasa enak setelah makan, rasa sakit tukak gaster sebelah kiri dan rasa sakit tukak duodeni sebelah kanan garis tengah perut. Rasa sakit bermula pada satu titik (pointing sign) akhirnya difus bisa menjalar kepunggung. Ini kemungkinan disebabkan penyakit bertambah berat atau mengalami komplikasi berupa penetrasi tukak keorgan pankres.

Walaupun demikian rasa sakit saja tidak dapat menegakkan diagnosis tukak gaster karena dispepsia nonilkus juga bisa menimbulkan rasa sakit yang sama, juga tidak dapat digunakan lokasi sakit sebelah kiri atau kanan tengah perut. Adapun tukak akibat obat OAINS dan tukak pada usia lanjut/manula biasanya tidak menimbulkan keluhan, hanya diketahui melalui komplikasinya berupa perdarahan dan perforasi. Muntah kadang timbul pada tukak peptik disebabkan edema dan spasme seperti tukak kanal pilorik (obstruksi *gastric outlet*). Tukak prepilorik dan dudodeni bisa menimbulkan *gastric outlet obstruction* melalui terbentuknya fibrosis/oedem dan spasme.

PEMERIKSAAN FISIS

Tukak tanpa komplikasi jarang menunjukkan kelainan fisik. Rasa sakit/nyeri ulu hati, di kiri garis tengah perut, terjadi penurunan berat badan merupakan tanda fisik yang dapat dijumpai pada tukak gaster tanpa komplikasi. Nilai ramalan untuk tanda fisik ini kurang berarti. Perasaan sangat nyeri, nyeri tekan perut, perut diam tanpa terdengar peristalik usus merupakan tanda peritonitis. Goncangan perut atau succusion splashing dijumpai 4–5 jam setelah makan disertai muntah-muntah yang dimuntahkan biasanya makanan yang dimakan beberapa jam sebelumnya merupakan tanda adanya retensi cairan lambung, dari komplikasi tukak/*gastric outlet obstruction* atau stenosis pilorus. Takikardi, syok hipopolemik, tanda dari suatu perdarahan. Laboratorium tidak ada yang spesifik untuk penyakit tukak gaster.

Pemeriksaan Penunjang: Radiologi dan Endoskopi

Pemeriksaan radiologi dengan barium meal kontras ganda dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis tukak peptik, tetapi akhir–akhir ini berhubung para ahli radiologi sudah lebih memantapkan diri pada radiologi intervensional dan pakar gastroenterologi sudah mengembangkan diri sedemikian maju dalam bidang diagnostik dan terapi endoskopi maka untuk diagnostik tukak peptik lebih dianjurkan pemeriksaan endoskopi. Di samping itu untuk memastikan diagnosa keganasan tukak gaster harus dilakukan pemeriksaan histopatologi, sitologi brushing dengan biopsi melalui endoskopi.

Biopsi diambil dari pinggiran dan dasar tukak minimal 4 sampel untuk 2 kuadran, bila ukuran tukak besar diambil sampel dari 3 kuadran dari dasar, pinggir dan sekitar tukak (minimal 3x2 = 6 sampel). Dengan ditemukannya kuman Helicobacter pylori sebagai etiologi tukak peptik maka dianjurkan pemeriksaan tes CLO, serologi, dan UBT dengan biopsi melalui endoskopi.

Gambaran radiologi suatu tukak berupa crater/kawah dengan batas jelas disertai lipatan mukosa yang teratur keluar dari pinggiran tukak dan niche dan gambaran suatu proses keganasan lambung biasanya dijumpai suatu *filling defect*. Gambaran endoskopi untuk suatu tukak jinak berupa luka terbuka dengan pinggiran teratur, mukosa licin dan normal disertai lipatan yang teratur keluar dari pinggiran tukak. Gambaran tukak gaster akibat keganasan adalah: Boorman I/polipoid, B-II/ulceratif, B-III/infiltratif, B-IV/linitis plastika (scirrhus). Karena tingginya kejadian keganasan pada tukak gaster (70%) maka dianjurkan untuk dilakukan biopsi dan endoskopi ulang setelah 8-12 minggu terapi eradikasi.

Kelebihan endoskopi dibanding radiologi: 1). Lesi kecil diameter <0.5 cm dapat dilihat, dilakukan pembuatan foto dokumentasi adanya tukak. 2).Lesi yang ditutupi oleh gumpalan darah dengan penyemprotan air dapat dilihat. 3). Radiologi tidak dapat memastikan apakah suatu tukak ganas atau tidak, tidak dapat menentukan adanya kuman HP sebagai penyebab tukak.

Sugesti seseorang menderita penyakit tukak perlu dipikirkan bila ditemukan: 1). Adanya riwayat pasien tukak dalam keluarga, 2). Rasa sakit klasik dengan keluhan yang spesifik, 3). Faktor predisposisi seperti pemakaian OAINS, perokok berat dan alkohol, 4). Adanya penyakit kronik seperti PPOK dan sirosis hati, 5). Adanya hasil positif kuman HP dari serologi/IgG anti HP atau UBT.

DIAGNOSIS

Diagnosis tukak gaster ditegakkan berdasarkan: 1). Pengamatan klinis, dispepsia (sakit dan *discomfort*), kelainan fisik yang dijumpai, sugesti pasien tukak. 2). Hasil pemeriksaan penunjang (radiologi dan endoskopi). 3). Hasil biopsi untuk pemeriksaan tes CLO, histopatologi kuman Hp.

Diferensial diagnosa tukak peptik: 1). Dispepsia non tukak; 2). Dispepsia fungsional; 3). Tumor lambung/saluran cerna atas proksimal; 4). *Gastro esophageal reflux disease* (GERD); 5). Penyakit vascular; 6). Penyakit pankreato bilier; 7). Penyakit Gastroduodenal Crohn's

Komplikasi Tukak

Komplikasi menurun setelah datangnya obat ARH2/PPI dan terapi eradikasi kuman HP. Komplikasi terdiri atas: 1). Perdarahan; 2). Perforasi/penetrasi; 3). Obstruksi/ stenosis.

Perdarahan. Insiden 15-25%, meningkat pada usia lanjut (>60 tahun) akibat adanya penyakit degeneratif dan meningkatnya pemakaian OAINS (20% tanpa simtom dan tanda penyakit sebelumnya). Sebagian besar perdarahan berhenti spontan, sebagian memerlukan tindakan endoskopi terapi, bila gagal dilanjutkan dengan tindakan operasi (5% dari pasien yang memerlukan tranfusi darah). Pantozol/PPI 2 amp/100 cc NACl 0.9 drips selama 10 jam secara parenteral dan diteruskan beberapa hari dapat menurunkan kejadian ulang perdarahan, pemberian transfusi dengan memperhatikan tanda-tanda hemodinamik: 1). Tekanan darah sistol <100 mmHg; 2). HB <10 gr%; 3). Nadi >100/menit; 4). HT <30/ jam dianjurkan pemberian transfusi dengan darah segar sampai HT >30.

Perforasi, rasa sakit tiba tiba, sakit berat, sakit difus pada perut. Insidensi 6-7%, hanya 2-3% mengalami perforasi terbuka ke peritoneum, 10% tanpa keluhan/ tanda perforasi dan 10% disertai perdarahan tukak dengan mortalitas yang meningkat. Insiden perforasi meningkat pada usia lanjut karena proses aterosklerosis dan meningkatnya penggunaan OAINS. Perforasi tukak gaster biasanya ke lobus kiri hati, dapat menimbulkan fistula gastro kolik. Penetrasi adalah suatu bentuk perforasi yang tidak terbuka/tanpa pengeluaran isi lambung karena tertutup oleh omentum/organ perut di sekitar. Terapi perforasi: dekompresi, pemasangan nasogastrik tube, aspirasi cairan lambung terus menerus, pasien dipuasakan, diberi nutrisi parenteral total dan pemberian antibiotika diikuti tindakan operasi.

Stenosis pilorik/*Gastric Outlet Obstruction*: Insidensi 1-2% dari pasien tukak. Keluhan pasien akibat obstruksi mekanik berupa cepat kenyang, muntah berisi makanan tak tercerna, mual, sakit perut setelah makan/post prandial, berat badan turun.

Kejadian obstruksi bisa temporer akibat peradangan daerah peri pilorik timbul odema, spasme. Ini akan membaik bila keradangan sembuh. Penghambat pompa proton (PPI) amp dalam 100 cc NaCl 0.9 diberi selama 10 jam dan dapat diteruskan selama beberapa hari (7-10 hari) hingga obstruksi hilang.

Bisa obstruksi permanen akibat fibrosis dari suatu tukak sehingga mekanisme pergerakan antro duodenal terganggu.

Terapi: dekompresi, pasang nasogastrik tube, dan aspirasi isi lambung, puasa/TPN, dilanjutkan dengan pemasangan balon dilatasi dengan endoskopi dan bila gagal dilakukan tindakan operasi piloroplasti.

TERAPI

Tujuan terapi adalah : 1). Menghilangkan keluhan/simtom (sakit atau dispepsia); 2). Menyembuhkan/memperbaiki kesembuhan tukak; 3). Mencegah kekambuhan/rekurensi tukak; 4). Mencegah komplikasi

Walaupun tukak gaster atau tukak duodeni sedikit berbeda dalam patofisiologi tetapi respon terhadap terapi sama. Tukak gaster biasanya ukurannya lebih besar, akibatnya memerlukan waktu terapi yang lebih lama. Untuk pengobatan tukak gaster sebaiknya dilakukan biopsi untuk menyingkirkan adanya suatu keganasan/ kanker lambung.

Terapi terdiri dari: 1). Non medikamentosa, 2). Medikamentosa, 3). Tindakan operasi.

Non Medikamentosa

Istirahat. Secara umum pasien tukak dianjurkan pengobatan rawat jalan, bila kurang berhasil atau ada komplikasi baru dianjurkan rawat inap di rumah sakit. Di Inggris 25% pasien tukak peptik dengan keluhan tanpa pengobatan bisa bekerja normal, 50% pasien tukak dengan keluhan, disertai pengobatan bisa bekerja normal, sedang 25% dengan komplikasi harus rawat inap/rumah sakit. Penyembuhan akan lebih cepat dengan rawat inap walaupun mekanismenya belum jelas, kemungkinan oleh bertambahnya jam istirahat berkurangnya refluks empedu, stres dan penggunaan analgetik. Stres dan kecemasan memegang peran dalam peningkatan asam lambung dan penyakit tukak. Walaupun masih ada silang pendapat mengenai hubungan stres dengan asam lambung, sebaiknya pasien hidup tenang dan menerima stres dengan wajar.

Secara klnik pasien dengan keluhan dispepsia (tidak mempunyai simtom alarm dan usia di bawah 45 tahun). Dapat dilakukan terapi empiris: 1). Dismotilitas like, keluhan cepat kenyang/rasa penuh diberi prokinetik,antasida,ARH2/ PPI, 2). Refluks like, rasa terbakar ulu hati diberi prokinetik PPI/dosis ganda, 3). Ulcer like, keluhan nyeri, muntah sakit tengah malan/HPFR diberi PPI/ARH2, 4). Tidak jelas diberi terapi campuran.

Selain melalukan terapi empiris pada pasien dispepsia *uninvestigated* dapat dilakukan pendekatan melalui 3 cara:

1. Empiris, berdasarkan simtom predominan (tidak ada tanda alarm dan umur <40 tahun).
2. Test and treat (periksa HP dengan UBT, serologi *validated*) dan bila HP (+) diberi terapi eradikasi.
3. Prompt endoskopi (>55%) ginvestigated dispepsia (ada tanda alarm, umur >40 tahun). Terapi berdasarkan lesi yang dijumpai.

Diet. Makanan lunak apalagi bubur saring, makanan yang mengandung susu tidak lebih baik daripada makanan biasa, karena makanan halus dapat merangsang pengeluaran asam lambung. Cabai, makanan merangsang, makanan mengandung asam dapat menimbulkan rasa sakit pada beberapa pasien tukak dan dispepsia nontukak, walaupun belum didapat bukti keterkaitannya. Pasien kemungkinan mengalami intoleransi terhadap beberapa jenis makanan tertentu atau makanan tersebut mempengaruhi motilitas gaster. Dalam hal ini dianjurkan pemberian makanan dalam jumlah yang moderat atau menghindari makanan tersebut. Pandangan masa kini makanan tidak mempengaruhi kesembuhan tukak. Beberapa peneliti menganjurkan makanan biasa, lunak, tidak merangsang dan diet seimbang.

Merokok menghalangi penyembuhan tukak gaster kronik, menghambat sekresi bikarbonat pankreas, menambah keasaman bulbus duodeni, menambah refluks duodenogastrik akibat relaksasi sfingter pilorus sekaligus meningkatkan kekambuhan tukak. Merokok sebenarnya tidak mempengaruhi sekresi asam lambung tetapi dapat memperlambat kesembuhan luka tukak serta meningkatkan angka kematian karena efek peningkatan kekambuhan penyakit saluran pernafasan, penyakit paru obstruksi menahun (PPOM) dan penyakit jantung koroner.

Alkohol belum terbukti mempunyai bukti yang merugikan. Air jeruk yang asam, coca cola, bir, kopi tidak mempunyai pengaruh ulserogenik pada mukosa lambung tetapi dapat menambah sekresi asam lambung dan belum jelas dapat menghalangi penyembuhan tukak dan sebaiknya diminum jangan sewaktu perut kosong. Perubahan gaya hidup dan pekerjaan kadang-kadang menimbulkan kekambuhan penyakit tukak.

Obat-obatan. OAINS sebaiknya dihindari. Pemberian secara parenteral (supositoria dan injeksi) tidak terbukti lebih aman. Bila diperlukan dosis OAINS diturunkan atau dikombinasi dengan ARH2/ PPI/misoprostrol. Pada saat ini sudah tersedia COX 2 inhibitor yang selektif untuk penyakit OA/RA yang kurang menimbulkan keluhan perut. Pemakaian aspirin dosis kecil untuk pasien kardiovaskular belum menjamin tidak terjadi kerusakan mukosa lambung. Penggunaan parasetamol atau kodein sebagai ana getik dapat dipertimbangkan.

Garis besar pengobatan tukak gaster saat ini dengan melakukan eradikasi HP dan pencegahan/pengobatan OAINS.

Medikamentosa

Antasida. Pada saat ini antasida sudah jarang digunakan, antasida sering digunakan untuk menghilangkan keluhan rasa sakit/dispepsia. Pada masa lalu sebelum kita kenal adanya ARH2 yg dapat memblokir pengeluaran asam, antasida adalah obat satu satunya untuk tukak peptik. Preparat yang mengandung magnesium dapat menyebabkan BAB/tidak berbentuk/*loose*, tidak dianjurkan pada gagal ginjal karena menimbulkan hipermagnesemia dan kehilangan fosfat sedangkan alumunium menyebabkan konstipasi dan neurotoksik tapi bila kombinasi kedua komponen saling menghilangkan efek samping sehingga tidak terjadi diare, ataupun konstipasi.

Dosis: 3x1 tablet, 4x30 cc (3 kali sehari dan sebelum tidur 3 jam setelah makan). Efek samping berinteraksi dengan obat digitalis, INH, barbiturat, salisilat dan kinidin. Antasida yang mengandung calcium carbonat menimbulkan MAS/*Milk Alkaline syndrome* (hiperkalsemia, hipefosfatemia, renal calcinosis) dan progresi kearah gagal ginjal.

Obat Penangkal Kerusakan Mukus

Koloid bismuth (*Coloid Bismuth Subsitrat/CBS dan Bismuth SubSalisilat/BSS*). Mekanisme kerja belum jelas, kemungkinan membentuk lapisan penangkal bersama protein pada dasar tukak dan melindunginya terhadap pengaruh asam dan pepsin, berikatan dengan pepsin sendiri, merangsang sekresi PG, bikarbonat, mukus. Efek samping jangka panjang dosis tinggi khusus CBS neuro toksik.

Obat ini mempunyai efek penyembuhan hampir sama dengan ARH2 serta adanya efek bakterisidal terhadap HP sehingga kemungkinan relaps berkurang.

Dosis: 2x2 tablet sehari. Efek samping tinja berwarna kehitaman sehingga menimbulkan keraguan dengan perdarahan.

Sukralfat. Suatu komplek garam sukrosa dimana grup hidroksil diganti dengan aluminium hidroksida dan sulfat.

Mekanisme kerja kemungkinan melalui pelepasan kutub aluminium hidroksida yang berikatan dengan kutub positif molekul protein membentuk lapisan fisikokemikal pada dasar tukak, yang melindungi tukak dari pengaruh agresif asam dan pepsin. Efek lain membantu sintesa prostaglandin, kerjasama dengan EGF, menambah sekresi bikarbonat dan mukus, meningkatkan daya pertahanan dan perbaikan mukosal. Efek samping konstipasi, tidak dianjurkan pada gagal ginjal kronik. Dosis: 4x1 gram sehari.

Prostaglandin. Mekanisme kerja mengurangi sekresi asam lambung menambah sekresi mukus, bikarbonat dan meningkatkan aliran darah mukosa serta pertahanan dan perbaikan mukosa. Efek penekanan sekresi asam lambung kurang kuat dibandingkan dengan ARH2. Biasanya digunakan sebagai penangkal terjadinya tukak gaster pada pasien yang menggunakan OAINS. PGE1/misoprostol yang telah diakui oleh FDA.

Dosis 4x200 mg atau 2x400 mg pagi dan malam hari. Efek samping diare, mual, muntah dan menimbulkan kontraksi otot uterus/ perdarahan sehingga tidak dianjurkan pada perempuan yang bakal hamil dan yang menginginkan kehamilan.

Antagonis reseptor H2/ARH2 (simetidin, ranitidine, famotidine, Nizatidine), struktur homolog dengan histamin. Mekanisme kerjanya memblokir efek histamin pada sel parietal sehingga sel parietal tidak dapat dirangsang untuk mengeluarkan asam lambung. Inhibisi ini bersifat reversibel. Pengurangan sekresi asam post prandial dan nokturnal, yaitu sekresi nokturnal lebih dominan dalam rangka penyembuhan dan kekambuhan tukak/sikardian.

Dosis terapeutik :

- Simetidin: dosis 2 x 400 mg atau 800 gr malam hari
- Ranitidin: 300 mg malam hari.
- Nizatidine: 1 x 300 mg malam hari
- Famotidin: 1 x 40 mg malam hari
- Roksatidin: 2 x 75 mg atau 150 mg malam hari

Dosis terapetik dari keempat ARH2 dapat menghambat sekresi asam dalam potensi yang hampir sama, tapi efek samping Simetidin lebih besar dari Famotidin karena dosis terapeutik lebih besar.

Dosis pemeliharaan: simetidin 400 mg dan ranitidin 150 mg, Nizatidine 150 mg, roksatidin 75 mg malam hari.

Efek samping sangat kecil antara lain agranulositosis, pansitopenia, neutropenia, anemia dan trombositopenia (0,01 s/d 0,2 %), ginekomastia, konfusi mental khusus pada usia lanjut dan gangguan fungsi ginjal dijumpai terutama pemberian simetidin.

Proton pump inhibitor/PPI (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol Rabeprazol, Esomesoprazol). Omeprazol dan Lansoprazol obat terlama digunakan, keasaman labil dalam bentuk enterik coated granules, dipecah dalam usus dengan pH 6. Rabeprazole dan Pantoprazole enterik coated tablet, lipofilik terperangkap kedalam sistem tubolovesikular dan kanalikuli.

Mekanisme kerja PPI adalah memblokir kerja enzim K+H+- ATPase yang akan memecah K+H+- ATP menghasilkan energi yang digunakan untuk mengeluarkan asam HCl dari kanalikuli sel parietal kedalam lumen lambung.

Esomeprazol adalah sangat potensial karena punya isomir optikal S dan R. Efek penekan sekresi asam PPI maksimal 2–6 jam dam lamanya efek kerja 72-96 jam. PPI menggangu absorpsi dari obat ampisilin, ketonazole, besi dan oksigen.

Dosis:

- Omeprazol 2x20 mg/standard dosis atau 1x40 mg/ double dosis
- Lansoprazol/Pantoprazol 2 x 40 mg/standard dosis atau 1x 60 mg/double dosis.

Penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan kenaikan gastrin darah dan dapat menimbulkan tumor karsinoid pada tikus percobaan belum terbukti pada manusia. rabeprazol, esomesoprazol pantoprazol sebaiknya jangan dikombinasi dengan penggunaan walfarin, penitoin dan diazepam.

PPI mencegah pengeluaran asam lambung dari sel kanalikuli, menyebabkan pengurangan rasa sakit pasien tukak, mengurangi aktivitas faktor agresif pepsin dengan pH>4 serta meningkatkan efek eradikasi oleh triple drugs regimen

PENATALAKSANAAN INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI*

Seleksi Khusus

Pasien dengan HP positif yang mendapat terapi eradikasi, dibagi menjadi tiga kelompok:

- Sangat dianjurkan: tukak duodeni, tukak gaster, pasca reseksi kanker lambung dini, limfoma MALT.
- Dianjurkan: dispepsia tipe tukak, gastritis kronik aktif berat (gambaran PA), gastropati OAINS, gastritis erosiva berat, gastritis hipertrofik.
- Tidak dianjurkan: Pasien asimtomatik (Kelompok Studi HP Indonesia, KSHPI)

Saat ini beberapa konsensus telah disepakati antara lain: NIH/National Institute of Health consensus development (USA), *American Digestive Health Foundation, European Maastricht Consensus, Asia Pacific Consensus Conference*, KSHPI Indonesia (Kelompok Studi HP Indonesia).

Konsensus: HP pada tukak peptik dianjurkan untuk dieradikasi, tidak tergantung apakah episode pertama atau tidak, keparahan keluhan, terdapatnya faktor pemberat seperti OAINS atau sedang masa remisi tukak. Tukak dengan HP positif (serologi validated & UBT), dianjurkan untuk dieradikasi. MALT Limfoma akan mengalami kesembuhan lebih separuhnya bila dieradikasi HP. Eradikasi HP pada dispepsia non tukak untuk mencegah keganasan lambung atau pasien GERD dimana pemakaian obat harus diberi waktu lama masih kontroversial.

Terapi Dual dengan Antibiotik

Seandainya akan diberikan terapi dual antara PPI/ARH2 dengan salah satu antibiotik tidak dianjurkan karena : efek eradikasi sangat minimal kurang dari 80% dan cepat menimbulkan resisten kuman

Regimen Terapi

Terapi Tripel. Secara historis regimen terapi eradikasi yang pertama digunakan adalah: Bismuth, Metronidazol, Tetrasiklin. Regimen tripel terapi (PPI 2x1, Amoxicilin 2x1000, Klaritromisin 2x500, Metronidazol 3x500, Tetrasiklin 4x500) yang banyak digunakan saat ini:

1. Proton pump inhibitor (PPI) 2x1 + Amoksisilin 2x1000 + Klaritromisin 2x500 rejimen terbaik
2. PPI 2x1 + Metronidazol 3x500 + Claritromisin 2x500 (bila alergi penisilin)
3. PPI 2x1 + Metronidazol 3x500 + amoksisilin 2x1000: kombinasi yang termurah
4. PPI 2x1 + Metronidazol 3x500 + Tetrasiklin 4x500 bila alergi terhadap klaritromisin dan penisilin

Dari laporan-laporan uji klinis di berbagai negara, obat golongan PPI mempunyai efek yang hampir sama dalam terapi eradikasi HP.

Dosis:

- PPI (Omeprazol) 2 x 20 mg
- Amoksisilin 2 x 1000 mg
- Klaritromisin 2 x 500 mg
- Metronidazol 3 x 500 mg
- Tetrasiklin 4 x 500 mg
- Bismuth 4 x 120 mg

Lama pengobatan eradikasi HP 1 m nggu (esomesoprazole), 5 hari rabeprazole. Ada anjuran lama pengobatan eradikasi 2 minggu, untuk kesembuhan tukak, bisa dilanjutkan pemberian PPI selama 3-4 minggu lagi. Keberhasilan eradikasi sebaiknya di atas 90%. Efek samping triple terapi 20-30%.

Kegagalan pengobatan eradikasi biasanya karena timbulnya efek samping dan compliance dan resisten kuman. Infeksi dalam waktu 6 bulan paska erasikasi biasanya suatu rekrudensi dengan infeksi kuman lain.

Tujuan eradikasi HP: 1). Mengurangi keluhan/simtom, 2). Penyembuhan tukak, 3). Mencegah kekambuhan (4% dibanding 59% TL , 6% dibanding 67%/TD).

Eradikasi selain dapat mencegah kekambuhan tukak juga mencegah perdarahan dan keganasan.

Terapi kuadripel. Jika gagal dengan terapi tripel, maka dianjurkan memberikan regimen terapi kuadrupel yaitu: PPI 2 x sehari, Bismuth Subsalisilat 4x2 tab, MNZ 4x250, Tetrasiklin 4x500, bila bismuth tidak tersedia ciganti dengan tripel terapi.

Kombinasi PPI, Amoxicilin dan Rifabutin selama 10 hari hasil >80% tereradikasi pada pasien yang telah resisten dapat dianjurkan, bila belum juga berhasil dianjurkan kultur dan tes sensitifitas.

Tukak gaster refrakter adalah tukak yang belum sembuh walaupun telah diberi terapi eradikasi penuh selama 14 hari diikuti pemberian PPI selama 10 minggu lagi (total 12 minggu) dengan syarat: 1). obat tetap dimakan/*compliance*; 2). bukan suatu keganasan; 3). tidak sedang mengalami infeksi HP, tidak menggunakan OAINS dan bukan perokok berat; 4). diagnosa benar (bukan Crohn's, SZE, amyloidosis, sarcaidosis, TBC, syphilis) bukan keganasan.

Tukak refrakter bisa sembuh lebih 90% bila dosis PPI ditingkatkan/dosis ganda Omeprazole 40 gram, lansoprazole 60 mg bila ini pun masih gagal dilakukan tindakan operasi elektif.

Untuk daerah dengan resistensi yang tinggi terhadap metronidazol, maka dapat digantikan dengan regimen PPI + Bismuth + Tetrasiklin + amoxicilin. Bila Bismuth tidak tersedia diganti dengan *triple drugs*. (PPI, Amox, klaritromisin).

TINDAKAN OPERASI

1. Elektip (tukak refrakter/gagal pengobatan)
2. Darurat (komplikasi: perdarahan, perforasi, stenosis pilorik)
3. Tukak gaster dengan sangkaan keganasan (corpus dan fundus, 70%keganasan).

Tindakan Operasi saat ini frekuensinya menurun akibat keberhasilan terapi medikamentosa dan endoskopi terapi. Tukak refrakter saat ini jarang dijumpai.

Prosedur operasi yang dilakukan pada penyakit tukak gaster ditentukan adanya penyertaan tukak duodenum: 1). Tukak antrum dilakukan anterektomi (termasuk tukaknya) dan Bilroth 1 anastomosis gastroduodenostomi, bila disertai TD dilakukan vagotomi. Tingginya kejadian rekurensi tukak paska operasi maka prosedur ini kurang diminati. 2). Tukak gaster dekat EG junction tindakan operasi dilakukan lebih radikal/sub total gastrektomi dengan Roux-en-Y/esofagogastro jejunostomi (prosedur Csendo). Bila keadaan pasien kurang baik lokasi tukak proksimal dilakukan prosedur Kelling Madlener termasuk anterektomi, biopsi tukak intra operatif dan vagotomi, rekurensi tukak 30%.

Komplikasi operasi:

- Primer akibat perubahan anatomi gaster paska operasi
- Semakin radikal tindakan operasi semakin kurang kekambuhan tukak tapi semakin meningkat komplikasi pasca operasi.

Morbiditas operasi <1-5%, mortalitas <1%

1. tukak rekurensi/ kambuh
2. sindrom afferent loop
3. sindrom dumping
4. diare pasca vagotomi
5. gastropati refluks empedu (belum terbukti refluks menyebabkan tukak, terapi cisapride)

6. malabsorbsi dan maldigestif
7. adenokarsinoma lambung (refluks alkali, proliferase bakteri, hipoasiditas, endoskopi ulangan dilakukan untuk mendeteksi timbulnya keganasan).

PROBLEM KHUSUS TUKAK GASTER

Tukak Stres (*Stress Ulcer*)

Dijumpai erosi yang multipel pada daerah fundus dan korpus lambung yang biasanya tanpa keluhan/ asimtomatik. Kadang-kadang disertai hematemesis atau melena. Konfirmasi diagnosis lebih baik dengan endoskopi karena letak tukak stres agak superfisial kadang-kadang ditutupi gumpalan darah yang tidak akan terlihat dengan foto lambung. Tukak stres sering dijumpai pada kasus-kasus berat yang dirawat diunit gawat darurat yang biasanya akibat luka bakar/*Curling's ulcer*, juga pada pasien gangguan sirkulasi otak atau operasi otak/ *Cushing's ulcer*.

Bagaimana mekanisme timbulnya suatu tukak stres belum jelas, kemungkinan akibat kurang baiknya sirkulasi darah kelambung/renjatan, pengaruh garam empedu dan malnutrisi. Tidak dijumpai adanya hipersekresi asam lambung dan luka biasanya sembuh dalam beberapa hari.

Tukak Akibat Obat/*Drug Induced Ulcer*/Gastropati OAINS

Terapi tukak gastropati OAINS. Intervensi pengobatan:

- mencegah timbulnya tukak (selektip Cox2 inhibitor)/ profilaksis (Misoproston 4x250/PPI pada gastropati OAINS menyembuhkan tukak aktif (OAINS distop diberi ARH2/PPI, OAINS diteruskan diberi PPI.
- Infeksi Helicobacter pylori (eradikasi bila tukak aktif atau pernah menderita tukak peptik).

REFERENSI

Andreson H, Loivokene K, Sillakivi T, et al. Associaton of cag A and vac A genotypes of Helicobacter pylori with gastric disease in Estonia. J Clin Microbyol. 2002;40(1):40-1.

Backert S, Schwarz T, Miehlke S, et al. Functional analysis of the cag A pathogenecity island in Helicobacter pylori isolated from patients with gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Infection and Immunity. 2004;72(2): 1043-56.

Bergman MP, Engering A, Smits HH, et al. Helicobacter pylori modulates T helper Cell 1/T helper cell 2 balance through phase-variable interaction between lippopolysaccharide and DC - SIGN. J Exp Med. 2004;200(8):979-90.

Dixon M.F. Helicobacter pylori and acid peptic disease in Helicobacter pylori, It's role in gastrointestinal disease. In: ATRAXON, The Centre for Digestive Diseases, The General Infilmary at Leeds, editor. UK: Science Press; 1994. p. 18-33.

Faller G, Steininger H, Kranzlein J, et al. Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori infection: implications of histological and clinical parameters of gastritis. Gut. 1997;41:619-23.

Ikeneoue E, Maeda S, Ogura K, et al. Determination of Helicobacter pylori vilurence by simple gene analysis of the cag pathogenecity island. Clin and Diagnos Lab Immunol. 2001;8(1):181-6.

Kato S, Sugiyama T, Kudo M, et al. Cag A antibodies in Japanese children with nodular gastritis or peptic ulcer disease. J Clin Microbyol. 2000;38(1): 68-70.

Konsensus Nasional Penanggulangan Infeksi Helicobacter pylori. Kelompok Studi Helikobater pilori Indonesia. Jakarta: KSHPI-PGI; 1996. p. 6-7.

Pounder R. Peptic ulceration. International. 1994;7(26):225-30.

Sharma MP, Ahuja V. Current management of acid peptic disorder. JIACM. 2003;4(3):228-33.

Spiro HM. Gastric ulcer. Clinical gastroenterology. 4th ed. New York: McGraw Hill Inc; 1993. p. 283-93.

Stromber E, Edebo A, Svennerholm A-M, Lindholm C. Decreased epithelial cytokine response in the duodenal mucosa of Helicobacter pylori-infected duodenal ulcer patients. Clin and Diagnos Lab Immunol. 2003;10(1):116-24.

Tarigan P. Tukak gaster. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-3. Jilid 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. p. 132-8.

Tarigan P, Zain. LH, Siregar G, Rahmat I dkk. Helicobacter pylori dan keterkaitannya dengan penyakit gastroduodenal. Naskah lengkap PIT IV-2003 Ilmu Penyakit Dalam FK-USU. Medan: FK-USU; 2003. p. 206-17.

Valle J.D Peptic ulcer disease and related disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Vol 1. New York: Mc Graw Hill Inc; 2001. p. 1649;1-7.

229

TUKAK DUODENUM

H.A.M. Akil

PENDAHULUAN

Penyakit tukak peptik (TP) yaitu tukak lambung (TL) dan tukak duodenum (TD) merupakan penyakit yang masih banyak ditemukan dalam klinik terutama dalam kelompok umur di atas 45 tahun.

Karel Schwarz pada tahun 1910 membuat suatu dictum yang terkenal berkenaan dengan TP yaitu *No acid peptic activity, no ulcer* dan sampai saat ini masih tetap relevan perannya dalam patogenesis TD, walaupun beberapa etiologi lain telah diketahui seperti *Helicobacter pylori* (HP) dan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS).

Dari hasil penelitian diketahui bahwa penyebab utama TP/TD adalah HP sehingga penyakit ini disebut juga sebagai *Acid HP disease*, namun demikian peranan faktor-faktor lain dalam kejadian TP jelas ada sehingga TP dikatakan sebagai penyakit multifaktor.

Patogenesis terjadinya TP adalah ketidakseimbangan antara faktor agresif yang dapat merusak mukosa dan faktor defensif yang memelihara keutuhan mukosa lambung dan duodenum.

DEFINISI

Tukak peptik/TP secara anatomis didefinisikan sebagai suatu defek mukosa/submukosa yang berbatas tegas dapat menembus muskularis mukosa sampai lapisan serosa sehingga dapat terjadi perforasi. Secara klinis, suatu tukak adalah hilangnya epitel superfisial atau lapisan lebih dalam dengan diameter > 5mm yang dapat diamati secara endoskopis atau radiologis.

Pada pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas terhadap 1615 pasien dengan dispepsia kronik pada Subbagian Gastroenterologi RS Pendidikan di Makassar ditemukan prevalensi TD sebanyak 14%, TD dan TL 5%; umur terbanyak antara 45-65 tahun dengan kecenderungan makin tua umur, prevalensi makin meningkat dan perbandingan antara laki-laki dan perempuan 2:1.

Pada pasien dispepsia kronik tersebut di atas, terdapat 367 pasien menggunakan OAINS ditemukan tukak peptik 117 orang (48.2%); 64 pasien diperiksa HP ditemukan 59.4% pasien positif.

Dari waktu ke waktu manajemen TP makin lebih baik seiring dengan ditemukannya faktor-faktor penyebab yang ditunjang dengan kemajuan dalam bidang farmasi yang berhasil menemukan dan mengembangkan obat-obat yang sangat berpotensi untuk penyembuhan tukak peptik, antara lain Reseptor antagonis H2 (*H2 Receptor Antagonist* (H2RA)), Penghambat pompa proton (Proton Pump Inhibitor (PPI)), *mucus promotor, free radical inhibitors,* antibiotik untuk eradikasi HP dan obat-obat lainnya.

Pada tulisan ini dibahas mengenai Tukak Duodenum (TD) dari aspek etiologi, patogenesis, gambaran klinik, diagnosis dan manajemen.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Seperti telah disinggung di atas bahwa etiologi TD yang telah diketahui sebagai faktor agresif yang merusak pertahanan mukosa adalah HP, obat anti inflamasi non-steroid, asam lambung/pepsin dan faktor-faktor lingkungan serta kelainan satu atau beberapa faktor pertahanan yang berpengaruh pada kejadian TD.

Faktor-faktor Agresif

Helicobacter pylori, HP adalah bakteri gram negatif yang dapat hidup dalam suasana asam dalam lambung/duodenum (antrum, korpus dan bulbus), berbentuk kurva/*S-shaped* dengan ukuran panjang sekitar 3 µm dan diameter 0,5 µm, mempunyai satu atau lebih flagel pada salah satu ujungnya. Bakteri ini ditularkan secara feko-oral atau oral-oral. Di dalam lambung terutama terkonsentrasi dalam antrum, bakteri ini berada pada lapisan mukus pada permukaan epitel yang sewaktu-waktu dapat menembus sel-sel epitel/antar epitel.

Bila terjadi infeksi HP, maka bakteri ini akan melekat pada permukaan epitel dengan bantuan adhesin sehingga dapat lebih efektif merusak mukosa dengan melepaskan sejumlah zat sehingga terjadi gastritis akut yang dapat berlanjut menjadi gastritis kronik aktif atau duodenitis kronik aktif. Untuk terjadi kelainan selanjutnya yang lebih berat seperti tukak atau kanker lambung ditentukan oleh virulensi HP dan faktor-faktor lain, baik dari host sendiri, maupun adanya gangguan fisiologis lambung/ duodenum.

Walaupun infeksi HP mempunyai prevalensi yang tinggi, di mana lebih dari 50% penduduk dunia dikatakan terinfeksi, terutama masyarakat dengan tingkat kesehatan lingkungan yang rendah, namun hanya sebagian kecil yang menunjukkan gejala klinik yang lebih berat seperti TP (TD,TL), kanker lambung atau MALT limfoma.

Apabila terjadi infeksi HP, *host* akan memberi respons untuk mengeliminasi/ memusnahkan bakteri ini melalui mobilisasi sel-sel PMN/ limfosit yang menginfiltrasi mukosa secara intensif dengan mengeluarkan bermacam-macam mediator inflamasi atau sitokin, seperti interleukin 8, gamma interferon alfa, tumor nekrosis faktor dan lain-lain, yang bersama-sama dengan reaksi imun yang timbul justru akan menyebabkan kerusakan sel-sel epitel gastroduodenal yang lebih parah namun tidak berhasil mengeliminasi bakteri dan infeksi menjadi kronik.

Seperti diketahui bahwa setelah HP berkoloni secara stabil terutama dalam antrum, maka bakteri ini akan mengeluarkan bermacam-macam sitotoksin yang secara langsung dapat merusak epitel mukosa gastroduodenal, seperti vacuolating cytotoxin (Vac A gen) yang menyebabkan vakuolisasi sel-sel epitel, cytotoxin associated gen A [CagA gen]. Di samping itu, HP juga melepaskan bermacam-macam enzim yang dapat merusak sel-sel epitel, seperti urease, protease, lipase dan fosfolipase. Sitotoksin dan enzim-enzim ini paling bertanggung-jawab terhadap kerusakan sel-sel epitel. CagA gen merupakan petanda virulensi HP dan hampir selalu ditemukan pada TP.

Urease memecahkan urea dalam lambung menjadi amonia yang toksik terhadap sel-sel epitel, sedangkan protease dan fosfolipase A2 menekan sekresi mukus menyebabkan daya tahan mukosa menurun, merusak lapisan yang kaya lipid pada apikal sel epitel dan melalui kerusakan sel-sel ini, asam lambung berdifusi balik menyebabkan nekrosis yang lebih luas sehingga terbentuk tukak peptik.

HP yang terkonsentrasi terutama dalam antrum menyebabkan antrum predominant gastritis sehingga terjadi kerusakan pada D sel yang mengeluarkan somatostatin, yang fungsinya mengerem produksi gastrin. Akibat kerusakan sel-sel D, produksi somatostatin menurun sehingga produksi gastrin akan meningkat yang merangsang sel-sel parietal mengeluarkan asam lambung yang berlebihan. Asam lambung masuk ke dalam duodenum sehingga keasaman meningkat menyebabkan duodenitis (kronik aktif) yang dapat berlanjut menjadi tukak duodenum.

Asam lambung yang tinggi dalam duodenum menimbulkan gastrik metaplasia yang dapat merupakan tempat hidup H.pylori dan sekaligus dapat memproduksi asam sehingga lebih menambah keasaman dalam duodenum. Keasaman yang tinggi akan menekan produksi mukus dan bikarbonat, menyebabkan daya tahan mukosa lebih menurun dan mempermudah terbentuknya tukak duodenum.

Defek/inflamasi pada mukosa yang terjadi pada infeksi HP atau akibat OAINS akan memudahkan difusi balik asam/pepsin ke dalam mukosa/jaringan sehingga memperberat kerusakan jaringan. Pada patogenesis TD, maka asam lambung yang berlebihan merupakan faktor utama terjadinya tukak sedangkan faktor lainnya merupakan faktor pencetus.

Obat antiinflamasi non-steroid (OAINS). Obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) dan asam asetil salisilat (acethyl salcylic acid=ASA) merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan dalam berbagai keperluan, seperti anti piretik, anti inflamasi, analgetik, antitrombotik dan kemoprevensi kanker kolorektal. Pemakaian OAINS/ASA secara kronik dan reguler dapat menyebabkan terjadinya risiko perdarahan gastrointestinal 3 kali lipat dibanding yang bukan pemakai. Pada usia lanjut, penggunaan OAINS/ASA dapat meningkatkan angka kematian akibat terjadinya komplikasi berupa perdarahan atau perforasi dari tukak.

Pemakaian OAINS/ASA bukan hanya dapat menyebabkan kerusakan struktural pada gastroduodenal, tetapi juga pada usus halus dan usus besar berupa inflamasi, ulserasi atau perforasi.

Patogenesis terjadinya kerusakan mukosa terutama gastroduodenal penggunaan OAINS/ASA adalah akibat efek toksik/iritasi langsung pada mukosa yang memerangkap OAINS/ASA yang bersifat asam sehingga terjadi kerusakan epitel dalam berbagai tingkat, namun yang paling utama adalah efek OAINS/ASA yang menghambat kerja dari enzim siklooksigenase (COX) pada asam arakidonat sehingga menekan produksi prostaglandin/prostasiklin. Seperti diketahui, prostaglandin endogen sangat berperan/berfungsi dalam memelihara keutuhan mukosa dengan mengatur aliran darah mukosa, proliferasi sel-sel epitel, sekresi mukus dan bikorbanat, mengatur fungsi immunosit mukosa serta sekresi basal asam lambung.

Sampai saat ini dikenal 2 jenis isoenzim siklooksigenase (COX) yaitu COX-1 dan COX-2.

- COX-1 ditemukan terutama dalam gastrointestinal, juga dalam ginjal, endotelin, otak dan trombosit; dan berperan penting dalam pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat. COX-1 merupakan *house-keeping* dalam saluran cerna gastrointestinal.
- COX-2 ditemukan dalam otak dan ginjal, yang juga bertanggung jawab dalam respons inflamasi/injuri.

Kerusakan mukosa akibat hambatan produksi prostaglandin pada penggunaan OAINS/ASA melalui 4 tahap, yaitu: menurunnya sekresi mukus dan bikarbonat, terganggunya sekresi asam dan proliferasi sel-sel mukosa, berkurangnya aliran darah mukosa dan kerusakan mikrovaskuler yang diperberat oleh kerja sama platelet dan mekanisme koagulasi.

Endotel vaskular secara terus-menerus menghasilkan vasodilator prostaglandin E dan I, yang apabila terjadi gangguan atau hambatan (COX-1) akan timbul vasokonstriksi sehingga aliran darah menurun yang menyebabkan nekrose epitel.

Hambatan COX-2 menyebabkan peningkatan perlekatan leukosit PMN pada endotel vaskular gastroduodenal dan mesenterik, dimulai dengan pelepasan protease, radikal bebas oksigen sehingga memperberat kerusakan epitel dan endotel. Perlekatan leukosit PMN menimbulkan statis aliran mikrovaskular, iskemia dan berakhir dengan kerusakan mukosa/tukak peptik.

Titik sentral kerusakan mukosa gastroduodenal pada penggunaan OAINS/ASA berada pada kerusakan mikrovaskular yang merupakan kerja sama antara COX-1 dan COX-2.

Beberapa faktor risiko yang memudahkan terjadinya TD/ tukak peptik pada penggunaan OAINS adalah:

- umur tua (>60 tahun)
- riwayat tentang adanya tukak peptik sebelumnya
- dispepsia kronik
- intoleransi terhadap penggunaan OAINS sebelumnya
- jenis, dosis dan lamanya penggunaan OAINS
- penggunaan bersamaan dengan kortikosteroid, antikoagulan dan penggunaan 2 jenis OAINS bersamaan
- penyakit penyerta lainnya yang diderita oleh pemakai OAINS

Penting untuk diketahui bahwa tukak peptik yang terjadi pada penggunaan OAINS, sering tidak bergejala dan baru dapat diketahui setelah terjadi komplikasi seperti perdarahan atau perforasi saluran cerna.

Beberapa faktor lingkungan atau penyakit lain yang dapat merupakan faktor risiko terjadinya tukak duodenum, yaitu: a). merokok (tembakau, sigaret) meningkatkan kerentanan terhadap infeksi HP dengan menurunkan faktor pertahanan dan menciptakan miliu yang sesuai untuk HP. b). faktor stres, malnutrisi, makanan tinggi garam, defisiensi vitamin. c). beberapa penyakit tertentu di mana prevalensi tukak duodenum meningkat seperti sindrom Zollinger Elison, mastositosis sistemik, penyakit Chron dan hiperparatiroidisme. d). Faktor genetik.

FAKTOR-FAKTOR DEFENSIF

Apabila terjadi gangguan satu atau beberapa dari faktor pertahanan mukosa, maka daya tahan mukosa akan menurun sehingga mudah dirusak oleh faktor agresif yang menyebabkan terjadinya TD/TP.

Ada 3 faktor pertahanan yang berfungsi memelihara daya tahan mukosa gastroduodenal, yaitu :

a. Faktor preepitel terdiri dari :
   - mukus dan bikarbonat yang berguna untuk menahan pengaruh asam lambung/ pepsin.
   - Mucoid cap, yaitu suatu struktur yang terdiri dari mukus dan fibrin, yang terbentuk sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi.
   - *Active surface phospholipid* yang berperan untuk meningkatkan hidrofobisitas membran sel dan meningkatkan viskositas mukus.

b. Faktor epitel
   - kecepatan perbaikan mukosa yang rusak, di mana terjadi migrasi sel-sel yang sehat ke daerah yang rusak untuk perbaikan
   - pertahanan selular, yaitu kemampuan untuk memelihara *electrical gradient* dan mencegah pengasaman sel.
   - kemampuan transporter asam-basa untuk mengangkut bikarbonat ke dalam lapisan mukus dan jaringan subepitel dan untuk mendorong asam keluar jaringan.
   - faktor pertumbuhan, prostaglandin dan nitrit oksida.

c. Faktor subepitel
   - aliran darah (mikrosirkulasi) yang berperan mengangkut nutrisi, oksigen dan bikarbonat ke epitel sel.
   - Prostaglandin endogen menekan perlekatan dan ekstravasasi leukosit yang merangsang reaksi inflamasi jaringan.

GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinik TD sebagai salah satu bentuk dispepsia organik adalah sindrom dispepsia, berupa nyeri dan atau rasa tidak nyaman (*discomfort*) pada epigastrium.

Anamnesis. Gejala-gejala TD memiliki periode remisi dan eksaserbasi, menjadi tenang berminggu-minggu, berbulan-bulan dan kemudian terjadi eksaserbasi beberapa minggu merupakan gejala khas.

Nyeri epigastrium merupakan gejala yang paling dominan, walaupun sensitifitas dan spesifitasnya sebagai marker adanya ulserasi mukosa rendah.

Nyeri seperti rasa terbakar, nyeri rasa lapar, rasa sakit/tidak nyaman yang mengganggu dan tidak terlokalisasi; biasanya terjadi setelah 90 menit -3 jam post prandial dan nyeri dapat berkurang sementara sesudah makan, minum susu atau minum antasida. Hal ini menunjukkan adanya peranan asam lambung/pepsin dalam patogenesis TD.

Nyeri yang spesifik pada 75% pasien TD adalah nyeri yang timbul dini hari, antara tengah malam dan jam 3 dini hari yang dapat membangunkan pasien.

Pada TD, nyeri yang muncul tiba-tiba dan menjalar ke punggung perlu diwaspadai adanya penetrasi tukak ke pankreas, sedangkan nyeri yang muncul dan menetap mengenai seluruh perut perlu dicurigai suatu perforasi

Pada TP umumnya, apabila gejala mual dan muntah timbul secara perlahan tetapi menetap, maka kemungkinan terjadi komplikasi obstruksi pada outlet.

Sepuluh persen dari TP (TD), khususnya yang disebabkan OAINS menimbulkan komplikasi (perdarahan/ perforasi) tanpa adanya keluhan nyeri sebelumnya sehingga anamnesis mengenai penggunaan OAINS perlu ditanyakan pada pasien.

Tinja berwarna seperti ter (melena) harus diwaspadai sebagai suatu perdarahan tukak.

Pada dispepsia kronik, sebagai pedoman untuk membedakan antara dispepsia fungsional dan dispepsia organik seperti TD, yaitu pada TD dapat ditemukan gejala peringatan (alarm symptom) antara lain berupa:

- umur >45-50 tahun keluhan muncul pertama kali
- adanya perdarahan hematemesis/melena
- BB menurun >10%
- anoreksia/rasa cepat kenyang
- riwayat tukak peptik sebelumnya
- muntah yang persisten
- anemia yang tidak diketahui sebabnya

Pemeriksaan fisis. Tidak banyak tanda fisik yang dapat ditemukan selain kemungkinan adanya nyeri palpasi epigastrium, kecuali bila sudah terjadi komplikasi.

DIAGNOSIS

Diagnosis pasti tukak duodenum dilakukan dengan pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas dan sekaligus dilakukan biopsi lambung untuk deteksi HP atau dengan pemeriksaan foto barium kontras ganda.

DIAGNOSIS BANDING

- Dispepsia non ulkus
- Tukak lambung
- Penyakit pankreatobilier
- Penyakit Chron's pada gastroduodenal
- Tumor saluran cerna bagian atas

KOMPLIKASI

Komplikasi yang dapat timbul pada umumnya adalah:

- Perdarahan: hematemesis/melena dengan tanda syok apabila perdarahan masif dan perdarahan tersembunyi yang kronik menyebabkan anemia defisiensi Fe.
- Perforasi: nyeri perut menyeluruh sebagai tanda peritonitis
- Penetrasi tukak yang mengenai pankreas: timbul nyeri tiba-tiba tembus kebelakang.
- *Gastric outlet obstruction* bila ditemukan gejala mual dan muntah, perut kembung dan adanya suara deburan (*succusion spalsh*) sebagai tanda retensi cairan dan udara, dan berat badan menurun.
- Keganasan dalam duodenum (walaupun jarang).

TATALAKSANA

Pada umumnya manajemen atau pengobatan tukak peptik/TD dilakukan secara medikamentosa, sedangkan cara pembedahan dilakukan apabila terjadi komplikasi seperti perforasi, obstruksi dan perdarahan yang tidak dapat diatasi.

Tujuan dari pengobatan adalah: 1). menghilangkan gejala-gejala terutama nyeri epigastrium, 2). mempercepat penyembuhan tukak secara sempurna, 3). mencegah terjadinya komplikasi, 4). mencegah terjadinya kekambuhan.

Penggunaan Obat-obatan

TD akibat *H.pylori*. Untuk mencapai tujuan terapi, maka eradikasi HP merupakan tujuan utama. Walaupun antibiotik mungkin cukup untuk terapi TD dengan ditemukan HP, namun kombinasi dengan Penghambat pompa proton (PPI) dengan 2 jenis antibiotik (*Triple therapy*) merupakan cara terapi terbaik.

Kombinasi tersebut adalah :

a. PPI 2 x 1 (tergantung mg preparat yang dipakai)
   amoksisilin 2 x 1 g/hari
   klaritromisin 2 x 500 mg
b. PPI 2 x 1
   amoksisilin 2 x 1 g/hari
   metronidazol 2 x 500 mg
c. PPI 2 x 1
   klaritromisin 2 x 500 mg/hari
   metronidazol 2 x 500 mg
   Masing-masing diberikan selama 7-10 hari.

Jenis-jenis preparat dan kemasan PPI yang ada: Omeprazol 20mg, rabeprazol 10mg, pantoprazol 40mg, lanzoprazol 30mg dan esomeprazol 20/40mg.

***H.pylori* disertai penggunaan OAINS.** Eradikasi HP sebagai tindakan utama tetap dilakukan dan bila mungkin OAINS dihentikan, atau diganti dengan OAINS spesifik COX-2 inhibitor yang mempunyai efek merugikan lebih kecil pada gastroduodenal. Walaupun harus diperhitungkan efek samping COX -2 inhibitor pada jantung

Penyembuhan akan tetap sama pada TP kausa HP sendiri atau bersama-sama dengan OAINS yaitu dengan menggunakan PPI untuk meningkatkan pH lambung di atas 4. Penggunaan OAINS terus-menerus setelah eradikasi HP perlu diberikan PPI sebagai upaya pencegahan terjadinya komplikasi.

TD akibat OAINS. Penggunaan OAINS terutama yang memblokir kerja COX-1 akan meningkatkan kelainan struktural gastroduodenal. Oleh karena itu penggunaan OAINS pada pasien-pasien dengan kelainan muskuloskeletal yang lama harus disertai dengan obat-obat yang dapat menekan produksi asam lambung seperti reseptor antagonis H2 (H2RA) atau PPI dan diupayakan pH lambung di atas 4 atau dengan menggunakan obat sintetik prostaglandin (misoprostol 200 µg/hari) sebagai sitoprotektif apabila penggunaan OAINS tidak dapat dihentikan.

Pencegahan/meminimalkan efek samping OAIN, yaitu:

- jika mungkin menghentikan pemakaian OAINS, walaupun biasanya tidak memungkinkan pada penyakit artritis seperti osteoartritis (OA), Rematoid artritis (RA).
- penggunaan preparat OAINS (prodrug, OAINS terikat pada bahan lain seperti Nitrit Oxide (NO])
- pemberian obat spesifik COX-2 inhibitor walaupun hal ini tidak 100% mencegah efek samping pada gastroduodenal
- pemberian obat secara bersamaan dengan pemberian OAINS seperti H2RA, PPI atau prostaglandin

TD non-HP non-OAINS. Pada TD yang hanya disebabkan oleh peningkatan asam lambung, maka terapi dilakukan dengan memberikan obat yang dapat menetralisir asam lambung dalam lumen atau obat yang menekan produksi asam lambung dan yang terbaik adalah PPI.

- Antasida. Obat ini dapat menyembuhakan tukak namun dosis biasanya lebih tinggi dan digunakan dalam jangka waktu lebih lama dan lebih sering (tujuh kali sehari dengan dosis total 1008 mEq/hari) dengan komplikasi diare yang mungkin terjadi. Dari penelitian lain dimana antasida sebagai obat untuk menetralisir asam, cukup diberikan 120-240 mEq/hari dalam dosis terbagi.
- H2 Receptor Antagonist (H2RA). Obat ini berperan menghambat pengaruh histamin sebagai mediator untuk sekresi asam melalui reseptor histamin-2 pada sel parietal, tetapi kurang berpengaruh terhadap sekresi asam melalui pengaruh kolinergik atau gastrin postprandial. Beberapa jenis preparat yang dapat digunakan seperti:
  - cimetidin 2x400mg/hari atau 1x800mg pada malam hari
  - ranitidin diberikan 300mg sebelum tidur malam atau 2x150mg/hari
  - famotidin diberikan 40mg sebelum tidur malam atau 2x20mg/hari.

Masing-masing diberikan selama 8-12 minggu dengan penyembuhan sekitar 90%.

- *Proton Pump Inhibitor* (PPI). Merupakan obat pilihan untuk PTP, diberikan sekali sehari sebelum sarapan pagi atau jika perlu 2 kali sehari sebelum makan pagi dan makan malam, selama 4 minggu dengan tingkat penyembuhan di atas 90%.

  Obat lain seperti sukralfat 2x2 gr sehari, atau 4x1gr sehari berfungsi menutup permukaan tukak sehingga menghindari iritasi/pengaruh asam-pepsin dan garam empedu; dan di samping itu mempunyai efek tropik.

Diet

Walaupun tidak diperoleh bukti yang kuat terhadap berbagai bentuk diet yang dipakai pada masa lalu, namun pemberian diet yang mudah cerna khususnya pada tukak yang aktif perlu dilakukan.

Makan dalam jumlah sedikit dan lebih sering, lebih baik daripada makan yang sekaligus kenyang.

Mengurangi makanan yang merangsang pengeluaran asam lambung/ pepsin, makanan yang merangsang timbulnya nyeri dan zat-zat lain yang dapat mengganggu pertahanan mukosa gastroduodenal.

REFERENSI

Bebb J, James MW, Atheron J. Gastritis and peptic ulcer, medicine international far east edition. Gastroenterol. 2003;3(1):13-6.

Carroll M, Li B UK. (2004) Peptic ulcer disease. In: Liacouras CA, Konop R, Li B UK et al, editors. Available from URL: http:// www.emedicine.com/ gastroenterology.

Chey WD, Scheiman JM. Peptic ulcer disease. Lange current diagnosis & treatment in gastroenterology. 2nd edition. In:

Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, editors. Large medical books. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 323-41.

Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. Harrison's principles of internal medicine. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. 16th edition. New York: McGraw-Hill Inc.; 2005. p.1746-62.

Devlin SM, Meddings J. (2004) Duodenal ulcer. In: Qureshi WA, Talavera F, Anand BS, et al, editors. Available from URL : http://www.emedicine.com/ gastroenterology.

Foral PA, Nystrom KK, Wilson AF, et al. (2003). Gastrointestinal-related adverse effects of COX-2 inhibitors. Available from URL: http://www.ttmed.com/ gastroenterology.

Goh KL. Pathogenesis and mangement of peptic ulcer by Helicobacter pylori. International symposium on dyspepsia, Bali Indonesia 2002. Available from URL : http://www. ttmed.com/ gastro- enterology_asian pacific.

Hawkey CJ (2002). NSAIDs and gut damage. Available from URL: http://www.ttmed.com/ gastroenterology.

Modlin IM, Sachs G. Gastric and duodenal ulcer. In: Schnetztor, Verlag GmbH D, Konstanz M, editors. Acid related disease biology and treatment. 1998. p. 197-264.

Modlin IM, Sachs G. Helicobacter pylori. In: Schnetztor, Verlag GmbH D, Konstanz M, editors. Acid related disease biology and treatment. 1998. p. 315-65.

Soll AH. (2002) Clinical manifestations of peptic ulcer disease. Available from URL : http://www.uptodate.com/ gastroenterology.

Soll AH. (2002) Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease. Available from URL: http://www. uptodate.com/gastroenterology.

Tarnawski AS. (2003) Gene therapy for ulceration of the gastrointestinal tract. Available from URL: http:/www.ttmed. com/gastroenterology.

230

DISMOTILITAS GASTROINTESTINAL

Marcellus Simadibrata

PENDAHULUAN

Saluran cerna terbagi atas 2 bagian yaitu saluran cerna bagian atas (SCBA) dan saluran cerna bagian bawah (SCBB). Yang dimaksud dengan saluran cerna bagian atas yaitu saluran cerna mulai dari esofagus, gaster, duodenum sampai dengan jejunum proksimal diatas ligamentum Treitz. Sedangkan yang dimaksud dengan saluran cerna bagian bawah yaitu saluran cerna mulaijejunum distal ligamentum Treitz, ileum, kolon dan anus.[1,2]

Motilitas saluran cerna(gastrointestinal) berbeda tergantung pada anatomi dan fisiologi masing-masing tersebut.[1-3] Dismotilitas gastrointestinal cukup banyak ditemukan dalam praktek dokter sehari-hari didunia dan di Indonesia.

Dismotilitas saluran cerna bagian atas menimbulkan keluhan-keluhan saluran cerna berupa mual, muntah, nyeri ulu hati, rasa terbakar didada, kembung, anoreksia dll. Sedangkan dismotilitas saluran cerna bagian bawah biasa menimbulkan keluhan diare, konstipasi, sakit perut bawah, kembung dll.

Dismotilitas saluran cerna bagian atas yang sering didapatkan yaitu sindrom dispepsia dan *gastroesophageal reflux disease* (GERD). Dismotilitas usus halus dan kolon yang sering didapatkan yaitu sindrom kolon iritabel(IBS).[1-5]

Pada keadaan puasa, dapat ditemukan gerakan retrograd, gerakan simultan atau tidak adanya aktifitas migrating motor complex. Pada keadaan makan, dapat timbul penurunan atau rendahnya amplitudo kontraksi.[1]

DEFINISI

Dismotilitas gastrointestinal didefinisikan sebagai kumpulan gejala atau sindrom pada saluran gastrointestinal yang disebabkan adanya gangguan motilitas sehingga otot dan saraf gastrointestinal tidak bekerja dengan baik.[6-10]

KLASIFIKASI DISMOTILITAS GASTROINTESTINAL

Menurut lokasi dismotilitas gastrointestinal dibagi atas dismotilitas esophagus, dismotilitas gaster, dismotilitas usus halus, dismotilitas kolon, dismotilitas anorektal. [10-11]

Dismotilitas Esofagus

Kelainan motilitas yang banyak ditemukan yaitu disfagia, *gastroesofageal reflux disease*(GERD), *nutcracker esophagus* dan lain-lain. Tiga gejala utama kelainan esofagus yaitu rasa terbakar di dada (*heartburn*), sakit dada, dan disfagia.

Rasa terbakar di dada (*heartburn*) dan sakit dadapaling banyak disebabkan oleh *gastroesophageal reflux disease* (GERD) dan gangguan motorik esofagus. Sedangkan disfagia disebabkan oleh kelainan organik (terbanyak keganasan) dan fungsional.[12]

Dismotilitas Gaster

Kelainan motilitas yang banyak ditemukan yaitu sindrom dispepsia, gangguan perlambatan pengosongan lambung, percepatan pengosongan lambung dll.[13] "Pengosongan lambung terlambat" biasanya menimbulkan gejala nausea, muntah, kembung, penuh, cepat kenyang, nyeri epigastrium, hartburn, anoreksia, berat badan turun. "Percepatan pengosongan lambung" menimbulkan gejala-gejala pasca makan (segera atau dalam 2 jam post-prandial) antara lain ansietas, kelemahan, *dizziness*, takikardia, keringat, *flushing* dan penurunan kesadaran.[13] Pasien dengan gangguan motorik gaster harus selalu ditanyakan spesifik mengenai waktu dan karakteristik gejala-gejalanya tersebut.

Anamnesis mengenai adanya tindakan bedah sebelum timbulnya gejala antara lain vagotomi atau reseksi gaster meningkatkan kemungkinan timbulnya dumping syndrome dan stasis pasca operasi lambung kronik untuk makanan padat. Dumping atau pengosongan lambung cepat untuk makanan cair, dapat timbul bersamaan dengan muntah dan pengosongan lambung lambat untuk makanan padat. Tindakan fundoplikasi dengan indikasi *gastroesophageal reflux disease* (GERD) dan reduksi hernia hiatal dengan vagotomi tidak sengaja atau kerusakan saraf vagus mengakibatkan dumping untuk makanan cair dan pengosongan lambung terlambat bagi makanan padat.

Beberapa pasien datang dengan riwayat gastroenteritis akut. Diare membaik tetapi gejala-gejala gastrointestinal atas menetap. Infeksi virus seringkali diduga sebagai penyebab gangguan pleksus mienterikus usus dan/atau fungsi otot polos. Beberapa kemungkinan lain telah dicurigai antara lain pasien diare tersebut memiliki penyakit dasar bakteri tumbuh lampau dari saluran cerna bagian atas dengan atau tanpa divertikel jejunum. Ada bukti bahwa pemberian antibiotic terhadap bakteri tumbuh lampau dapat memperbaiki motilitas usus halus.Bila pasien mengalami penurunan berat badan perlu dipikirkan kemungkinan adanya keganasan saluran cerna. Gangguan infiltratif seperti limfoma dan kelainan sindrom paraneoplastik harus dipikirkan juga. Pemeriksan *Computerized Tomographic* (CT) scan otak untuk menyingkirkan tumor serebelum, meningioma dan *space occupying lesions* (SOL) lain perlu dipertimbangkan sebagai penyebab berat badan turun. Pemeriksaan seksama psikologi dan kepribadian pasien perlu dilakukan pada penderita dengan gangguan motorik gaster. Stres akut dapat menimbulkan nausea dan muntah. Anorexia nervosa dan bulimia berhubungan dengan gangguan pengosongan lambung. Pengobatan dengan antikolinergik, antidepresan, levodopa dan obat mengandung narkotik juga memperlambat motilitas gastrointestinal.

Pemeriksaan fisik harus mencakup pemeriksaan terhadap hipotensi ortostatik karena bila positif menunjukkan adanya neuropati otonom. Disfungsi buang air kecil dan *gustatory sweating* merupakan indikasi untuk mencari gejala-gejala dan tanda yang berhubungan dengan diabetes, disproteinemia dan gangguan vaskuler kolagen seperti porphyria. Perut pasien harus diperiksa secara seksama dan adanya *succusion splash*, yang menunjukkan adanya cairan intra abdomen harus dipastikan. Adanya *succusion splash* lebih dari 4-5 jam setelah makan menyokong diagnosis perlambatan pengosongan lambung (gastroparesis).

Dismotilitas Usus Halus

Pada gangguan motilitas usus halus primer, tidak didapatkan kelainan gastrointestinal organik. Pada keadaan tersebut, gejala tidak berhubungan dengan lesi anatomik atau mekanik (seperti inflamasi, neoplasma, atau obstruksi mekanik), akan tetapi mungkin ada penyakit sistemik.[1-3,5,14]

Gangguan motilitas usus halus dapat sekunder dari kelainan usus halus mekanik atau anatomik yang mengganggu motilitas usus halus normal. Pada kelainan tersebut gejala disebabkan oleh lesi mekanik atau anatomik, dan harus ada bukti gangguan motilitas misal anastomosis Roux-en-Y, infeksi usus halus dan obstruksi usus halus parsial.

Manifestasi klinik dari gangguan motilitas usus halus dapat disebabkan oleh perubahan yang disebabkan penyakit dasar primer atau oleh gagalnya usus halus berfungsi secara normal sebagai komplikasi sekunder. Gejala-gejala yang dapat ditemukan (bila tidak ada penyakit usus inflamasi/IBD, neoplasma atau penebalan mukosa) antara lain nyeri abdomen, kembung dan sering flatus, diare, penurunan berat badan, mual dan muntah.

Komplikasi sekunder karena dismotilitas usus halus termasuk: 1) abnormalitas pola usus halus pada keadaan makan yang mengakibatkan gagalnya digesti dan absorpsi usus halus normal yang dapat menimbulkan diare dan malabsorpsi; 2) abnormalitas pola usus halus ada keadaan puasa yang mengakibatkan bakteri tumbuh lampau, yang menimbulkan kembung, diare dan malabsorpsi; dan 3) transit cepat yang mengakibatkan berkurangnya waktu absorpsi dan meningkatnya sekresi cairan usus halus. Hal ini dapat menimbulkan malabsorpsi dan diare osmotik.

Penyebab dari disfungsi motorik usus halus:

1. Gangguan otot polos:
    - Sklerosis sistemik(skleroderma)
    - Dermatomiositis dan polimiositis
    - Distrofi miotonik (Miotonika distrofia, penyakit Steinert)
    - Amioloidosis

2. Gangguan sistem saraf enterik (ENS):
    - Penyakit Parkinson
    - Neuropati viseral karena obat
    - Neuropati viseral paraneoplastik
    - Infeksi virus

3. Gangguan mengenai Sistem saraf Otonom perifer :
    - Diabetes Melitus
    - Sklerosis multipel
    - Gangguan sistem saraf pusat
    - Gangguan setelah anastomosis Roux-en-Y
    - Divertikulosis jejunum

Dismotilitas Usus Besar (Kolon)

Gangguan yang sering didapatkan yaitu konstipasi idiopatik, sindrom usus iritabel(IBS) dan divertikulosis.[1-4,6-8,15]

Konstipasi idiopatik. Kelainan ini disebabkan oleh penyakit sistemik, gastrointestinal dan neurologik. Jika tidak didapatkan penyakit organik yang menimbulkan konstipasi maka dinamakan idiopatik. Patofisiologi tidak jelas, akan tetapi ada tiga mekanisme primer yang berperan antara lain peningkatan absorpsi cairan di kolon dengan transit normal, melambatnya transit dengan absorpsi normal, dan gangguan defekasi dimana pergerakan kolon tidak fungsional. Aktivitas motorik yang meningkat, menurun dan normal ditemukan pada konstipasi. Jika kontraksi meningkat dalam amplitudo atau frekuensi tidak terkoordinasi, maka dapat terjadi gerakan maju dan mundur yang meningkatkan waktu kontak dari chyme atau isi lumen dengan mukosa. Peningkatan waktu kontak meningkatkan pengeringan tinja, sehingga mempersulit pendorongan tinja. Dapat terjadi segmentasi, dengan gerakan yang melambat. Hal ini membuat transit yang melambat dan akhirnya konstipasi.

Aktifitas motorik normal kolon dapat timbul pada konstipasi. Meskipun frekuensi dan amplitudo kontraksi normal, koordinasi tidak terjadi. Juga hal ini menimbulkan proses aliran tinja menjadi abnormal. Lebih lagi, hipomotilitas dengan transit yang lambat dapat menyebabkan konstipasi dengan meningkatnya waktu kontak mukosa. Penyakit neurokimia berperan pada patofisiologi konstipasi. Koch dkk mendemonstrasikan berkurangnya kadar *vasoactive intestinal peptide* (VIP) dan peptide histidine-methionine pada pasien konstipasi.[2] Penyakit neuroanatomik juga dapat menimbulkan konstipasi Krishamurthy dkk. melaporkan penurunan neuron argyrophilic pad spesimen reseksi dari pasien konstipasi. Kelainan lain yaitu berkurangnya jumlah axon dan peningkatan nuclei berbentuk macam-macam.

Beberapa studi melaporkan berkurangnya jumlah gerakan masa kolon pada pasien konstipasi.

Sindrom usus iritabel (IBS). Sindrom ini ditandai oleh berbagai perubahan kebiasaan buang air besar yang berhubungan dengan nyeri abdomen. Penyebab gejala IBS tetap controversial.

Beberapa pakar menduga aktivitas kontrol elektrik yang abnormal berperan. Pakar lain mengusulkan penyebab IBS termasuk abnormalitas kontraksi yang panjang atau lamanya gerakan masa kolon, stres psikologis dan sensitifitas rektum yang abnormal. Penyebab ini biasa multifaktorial tidak hanya satu saja. Gangguan psikologis, gangguan motilitas, dan meningkatnya ambang rangsang nyeri visceral semua berperan untuk terjadinya IBS.

Divertikulosis. Penyakit ini terjadi karena kelemahan dinding usus disertai adanya konstipasi.

Pada pasien divertikulosis sering didapatkan kontraksi yang kuat yang mengisolasi segmen usus dan menyempitkan usus. Hal ini meningkatkan tekanan tinggi.

Pengobatan

Berupa diet tinggi serat (20-30 gram/hari). Antikolinergik dapat menurunkan tekanan dan nyeri berhubungan dengan spasme. Analgesik opioid dapat meredakan nyeri, tapi dapat memperberat keadaan pada jangka panjang karena konstipasi sebagai efek sampingnya. Antibiotik hanya bila ada diverkulitis.

Dismotilitas Anorektal

Gangguan motilitas anorektal/gangguan defekasi dapat berupa gangguan kontinentia atau gangguan eliminasi/pengeluaran tinja:[1-4,7,8]

1. Gangguan Kontinentia. Gangguan kontinentia dapat ditemukan pada beberapa penyakit antara lain:
   - Inkontinentia tinja idiopatik
   - Diabetes Melitus
   - Sklerosis multipel

2. Gangguan Eliminasi/pengeluaran tinja. Gangguan eliminasi tinja ini dapat ditemukan pada penyakit antara lain:
   - Megarektum
   - Penyakit Hirschprung
   - Disinergi dasar pelvis

EPIDEMIOLOGI

Sindrom dispepsia ditemukan pada 50% pasien yang berobat pada gastroenterologis, dan 30% pasien yang berobat kedokter umum. Penelitian pada populasi Jakarta tahun 2009 di Indonesia menunjukkan prevalensi sindrom dispepsia yaitu 51%.

Prevalensi *gastroesophageal reflux disease* (GERD) di Asia rendah, namun menunjukkan tren yang meningkat .16,17 Di Hongkong, prevelansi GERD meningkat tiap tahun yaitu dari 29.8% dari populasi pada tahun 2002 menjadi 35% dari populasi pada tahun 2003. Di Thailand, GERD berdasarkan gejala terbakar/panas dada dan regurgitasi, terjadi pada kira-kira 7% populasi masyarakat. Di Taiwan, Prevalensi dan insidens GERD di Taiwan tetap relatif rendah yaitu 13% dan 2%. Di Indonesia belum didapatkan data epidemiologik yang baik mengenai GERD. Data RS Cipto Mangunkusumo menunjukkan peningkatan GERD pada penderita yang diendoskopi dari 6% pada tahun 1997 menjadi 26% pada tahun 2002.[16,17]

Konstipasi timbul kurang lebih 1-2% dari populasi umum yang mencari pengobatan. Seringkali konstipasi membaik sendiri atau sebagai respons terhadap kontrol diet atau penambahan serat pangan(seperti Mulax atau Vegeta).[1] Seringkali tes diagnostik yangada tidak dapat menunjukkan adanya lesi organik.[1-3]

GEJALA DAN TANDA KLINIK

Gejala dismotilitas lambung merupakan gejala dari pengosongan lambung terlambat dan percepatan pengosongan lambung.[9,10,13]

"Pengosongan lambung terlambat" biasanya menimbulkan gejala nausea, muntah, kembung, penuh, sendawa, cepat kenyang, nyeri epigastrium, anoreksia, heartburn, refluks asam lambung, berat badan turun. "Percepatan pengosongan lambung" menimbulkan gejala-gejala pasca makan(segera atau dalam 2 jam post-prandial)antara lain ansietas, kelemahan, dizziness, takikardia, keringat, *flushing* dan penurunan kesadaran.[14] Gejala-gejala dismotilitas lambung tersebut seringkali mengurangi kualitas hidup pasien, menggambarkan apa yang mereka makan dan aktifitas yang dilakukan.

Penderita dengan pseudoobstruksi mengeluh nyeri abdomen, diare atau konstipasi. Pasien dengan pseudo obstruksi mengalami nyeri abdomen, diare atau konstipasi.

Pada penderita pankreatitis akut ditemukan bahwa terjadi perlambatan transit time kolon, gangguan motilitas sehingga terjadi kembung sampai ileus paralitik.[18]

ETIOLOGI

Penyebab dismotilitas gastrointestinal biasanya fungsional, tak ditemukan kelainan organik/struktural. Bila tidak ditemukan kelainan struktural, maka dismotilitas gastrointestinal yang ada disebut idiopatik.[9,10]

Seringkali beberapa pasien dapat mengingat apa pencetus masalah mereka itu di RSCM Kencana, apakah infeksi virus di lambung atau pemberian antibiotik atau makanan.Makanan berlemak, alkohol berlebihan, makan terlambat malam. Dismotilitas dapat timbul sebagai komplikasi diabetes, penyakit Parkinson dan setelah operasi lambung dan efek seminggu Parkinson.

Pseudoobstruksi intestinal terdiri dari primer dan sekunder. Pseudoobstruksi intestinal primer(idiopatik) disebabkan gangguan motilitas tanpa penyebab jelas. Pseudoobstruksi intestinal sekunder disebabkan oleh skleroderma, miksedema, amiloidosis, muscular dystrophy, multiple sclerosis, hipokalemia, gagal ginjal kronik, diabetes melitus, obat-obat (antikolinergik, opiat).

Dalam penelitian ditemukan bukti bahwa genetik merupakan penyebab dismotilitas gastrointestinal[19] yaitu gen DXYS154. Kelainan genetik inidapat timbul pada penyakit Kawasaki atau penyakit Parkinson.

PATOGENESIS

Pseudoobstruksi intestinal primer (idiopatik) diduga disebabkan adanya masalah pada otot polos usus (miopati visceral), atau disebabkan oleh masalah pada saraf yang mempersarafi usus.

DIAGNOSIS

Diagnosis gangguan motilitas saluran cerna ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan hasil pemeriksaan penunjang mulai dari laboratorium hematologik, biokimia termasuk elekterolit, gula darah fungsi ginjal fungsi hati, pemeriksaan rontgen , pemeriksaan endoskopi saluran cerna dan pemeriksaan lain.

Pada dismotilitas saluran cerna bagian atas diperlukan pemeriksaan rontgen barium meal (OMD), endoskopi saluran cerna bagian atas (esofagogastroduodenoskopi), elektrogastrografi, pemeriksaan radionuklida pengosongan lambung dan pemeriksan *non-radionuclide* pengosongan lambung lain. Pemeriksaan penunjang untuk gangguan motilitas gaster antara lain pemeriksaan hematologi dan biokimia termasuk albumin prealbumin, elektrolit, analisa gas darah, gula darah untuk memeriksa adanya diabetes melitus harus dilakukan.Pemeriksaan rontgen barium meal lambung duodenum (OMD) dan endoskopi saluran cerna bagian atas harus dilakukan untuk memastikan adanya kelainan dalam gaster dll. Pemeriksaan pHmetri 24 jam dan manometri esofagus digunakan untuk menunjang diagnosis GERD. 12Pemeriksaan lain yang masih jarang yaitu pemeriksaan elektrogastrografi, radionuklida pengosongan lambung dan nonradionuklida pengosongan lambung (skrining fluoroskopi, *computerized tomography*, teknik *impedance* dan ultrasonografi abdomen) dapat dilakukan di rumah sakit yang memiliki fasilitas tersebut.[13]

Pada dismotilitas saluran cerna bagian bawah diperlukan pemeriksaan rutin tinja, pemeriksaan rontgen usus, kolonoskopi dan pemeriksaan transit usus halus atau kolon dan pemeriksan manometri anorektal.[1-3]

Evaluasi pasien yang diduga menderita gangguan motilitas usus halus:

Prinsip

1. Singkirkan kemungkinan penyakit yang dapat diobati seperti obstruksi mekanik, kelainan mukosa, penyakit usus inflamatorik (IBD), sindrom pasca gastrektomi, kelainan metabolik dan efek samping obat.
2. Sepertiga pasien merupakan sindrom usus iritabel (IBS)
3. Harus dicari apakah ada penyakit diluar usus misal dari riwayat keluarga atau secara klinik ada penyakit sistemik
4. Selain mengobati gejala gangguan motilitas, bila

didapatkan penyakit dasar yang menyebabkan harus diobati juga secara tepat.

Anamnesis

- Keluhan pasien berupa kembung perut, nyeri, dan diare.
- Apakah gangguan ini akut atau kronik? Proses akut menunjukkan prosesyangberhubungan dengan infeksi(misal sindrom pasca viral, efek infeksi mononucleosisdll.)
- Berapa umur dan apa etnik pasien? Usia lanjut tua menunjukkan kelainan usus yangdifus atau sindrom paraneoplastik.
- Apakah ada mual dengan atau tanpa muntah (bila ya, ada gangguan lambung)
- Apakah konstipasi merupakan gejala utama? (jika ya, ada gangguan kolon)
- Jika gejala subakut atau kronik, apakah secara cepat menjadi berat?(jika ya, pikirkan obstruksi mekanik parsial karena tumor)
- Apakah penurunan berat badan merupakan gejala utama?(jika ya, pikirkan kondisi yang menyebabkan maldigesti dan malabsorpsi. Juga pikirkan sindromparaneoplastik)
- Apakah pasien memiliki riwayat penyakit sistemik (misal diabetes melitus, sclerosissistemik, penyakit neurologik, penyakit spinal cord)?
- Obat-obat apa yang dikonsumsi?
- Apakah ada riwayat keluarga yang serupa masalahnya? (misal pada neuropati danmiopati visceral)
- Apakah ada bukti gangguan buang air kecil atau pada pria disfungsi seksual?
- Apakahada hipotensi ortostatik?
- Apakah ada riwayat operasi lambung atau usus halus?

Pemeriksaan Fisis

Pemeriksaan fisis perlu dilakukan untuk menemukan kelainan-kelainan seperti:

- Pada kulit termasuk adanya skleroderma, neurofibromatosis, acanthosis nigricans,lupus sistemik, dan jaringan parut operasi perlu dilakukan.
- Kelainan kardiovaskular termauk hipotensi postural dan kardiomegali
- Kelainan neurologik termasuk parkinsonisme, distropika miotonia, sindrom Shy-Drager dan skerosis multipel.
- Sebagai tambahan pada hipotensi postural, adanya disfungsi otonom mengenai saluran gastro-intestinal termasuk succusio splash atau intestinal rushes.
- Kelainan metabolik dan endokrinologik perlu dipikirkan bila ada atrofi testis dan manifestasi klinik dari hiper atau hipotiroidisme.

Pemeriksaan Penunjang

- Penyebab mekanik dari obstruksi harus dilakukan dengan pemerisaan rontgen kontras dan endoskopi.
- Kelainan mukosa diperiksa dengan rontgen kontras dan biopsi mukosa
- Jika diare masalah utama, evaluasi malabsorpsi, dengan pemeriksaan kimia darah dan gambaran hematologik harus dilakukan
- Kelainan metabolik harus dicari dengan tes fungsi tiroid dan kimia darah
- Kelainan vaskular kolagen diperiksa dengan test serologik.
- Pemeriksaan spesifik untuk neuropati otonom harus dilakukan jika dicurigai dari anamnesis dan pemeriksaan fisik

Jika pemeriksaaan-pemeriksaan ini menunjukkan gangguan motilitas, tentukan apakah gejala yang ada merupakan akibat komplikasi(misal bakteri tumbuh lampau), dan identifikasi daerah yang terkena dengan pemeriksaan pengosongan lambung, pemeriksaan motilitas usus halus, pemeriksaan motilitas kolon, dan/ atau pemeriksaan anorektal.

Diagnosis dismotilitas kolon ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik(adanya gangguan sistem saraf, tonus anus, sensasi kulit, adanya tinja pada pemeriksan digiti rektal dan adanya impaksi tinja di rektum) dan pemeriksaan penunjang(pemeriksaan darah, rontgen kolon/barium enema atau kolonoskopi).

Diagnosis pseudoobstruksi intestinal primer(idiopatik) ditegakkan berdasarkan pemeriksaan motilitas usus, rontgen, dan studi pengosongan lambung.

PENATALAKSANAAN

Pengobatan dismotilitas esofagus tergantung kelainannya. Pada akalasia yang utama yaitu mengembalikan peristaltik esofagus yang normal dan menghailkan sfingter esofagus bawah (LES) relaksasi sempurna.[19] Tindakan yang dianjurkan yaitu dilatasi esofagus atau operasi esofagomiotomi otot LES. Tindakan dilatasi esofagus yang seringdilakukan yaitu dilatasi busi(Savary guillard atau Hurst mercury) dan dilatasi pneumatik(balon).

Makan yang halus dan sehat sangatlah penting dalam mengurangi dismotilitas selama hidup. Makan teratur dan nikmati makanan, jangan minum alkohol terlalu banyak, makan sedikit tapi sering dan reguler, Hindari makanan yang mencetuskan sakit dada.Obat-obat yang dipakai untuk dismotilitas esofagus dan lambung yaitu prokinetik(menormalkan peristaltik lambung).[10]

Pengobatan dismotilitasusushalusterutama ditujukan pada komplikasi yang terjadi selain obat-obat prokinetik.

Pada sebagian kecil pasien, diperlukan nutrisi parenteral.

Pengobatan konstipasi idiopatik karena dismotilitas usus besar (kolon) berupa diet tinggi serat 20-30 gram perhari, banyak minum, jika mungkin hentikan laksatif dan obat-obat yang tidak penting. Jika hal ini tidak berhasil, lakukan pemeriksaan motilitas(manometri anus dan tes transit kolon). Tes transit kolon yang ada yaitu scintigraphi transit kolon. Pada keadaan ini baru dapat dipakai laksatif berupa laktulosa, serat. Obat-obatprokinetik seperti cisapride, tegaserod dapat dipakai.

Pengobatan sindrom usus iritabel (IBS) akibat dismotilitas kolon biasa dengan diet tinggi serat, banyak minum, obat anti depresi-anxietas, obat prokinetik seperti cisapride dan tegaserod. Bila tidak berhasil baru dipakai laksatif. Pada diare dapat diberikan obat anti diare atau obat antikolinergik.

Pengobatan pada inkontinentia tinja akibat dismotilitas anorektal yaitu latihan biofeedback dan obat anti diare pada diare.[1-8]

Pada pseudoobstruksi intestinal didapatkan penurunan kemampuan usus halus untuk mendorong makanan ke bawah, dan seringkali menimbulkan pelebaran berbagai bagian usus besar. Hal ini menyebabkan primer (idiopatik atau bawaan) atau karena penyakit lain(sekunder). Gambaran klinis dan radiologis seringkali serupa dengan obstruksi usus halus. Gambaran klinis dapat berupa kronik dan akut.[1-2]

Pengobatan pada gangguan defekasi atau gangguan eliminasi/pengeluaran tinja akibat dismotilitas anorektal yaitu:

- Pada impaksi tinja karena megakolon, dilakukan enema rectum diikuti irigasi kolon menggunakan cairan elektrolit seimbang. Sabun enema harus dihindarkan karena menimbulkan kolitis.
- Pasien imobilisasi atau cacat harus diberikan diet tinggi serat dengan enema 1-2x/minggu untuk mencegah rekurensi atau impaksi tinja.
- Latihan Biofeedback.

Pengobatan pseudoobstruksi primer (idiopatik) tidak ada pengobatan yang definitif. Sementara penderita pseudoobstruksi primer tersebut diberikan nutrisi dan cairan hidrasi yang optimal dan obat-obat penghilang rasa sakit. Obat-obat yang meningkatkan motilitas propulsif usus telah dicoba tapi belum jelas hasilnya, demikian juga dengan operasi telah dicoba tanpa hasil yang jelas. Pengobatan pseudoobstruksi sekunder ditujukan pada pengobatan penyakit dasarnya.

Obat-obat yang sering diberikan pada dismotilitas gaster yaitu metoclopramide, cisapride dan erythromycin walaupun hasilnya belum jelas. Stasis intestinal, menyebabkan terjadinya bakteri tumbuh lampau, dan kemudian diare atau malabsorpsi, sebaiknya diberikan. Defisiensi nutrisi diobati dengan suplemen oral, dan jarang nutrisi parenterl total. Octroetide telah banyak digunakan pada diare kronik

Operasi dan prosedur lainnya: Dekompresi intestinal dari kolostomi atau pemasangan selang dalam sm.

KOMPLIKASI

Komplikasi yang dapat terjadi yaitu ileus, dehidrasi, malnutrisi, tak dapat buang air besar.

PENCEGAHAN

Pencegahan yang baik yaitu perbaiki pola hidup, dan pola makan minum yang baik. Pada kelainan motilitas sekunder, harus memperbaiki penyakit dasarnya.

PROGNOSIS

Prognosis tergantung penyakit dan penyebab. Bila hanya fungsional prognosisnya cukup baik.

KESIMPULAN

Dismotilitas saluran cerna cukup banyak ditemukan pada manusia. Dalam mendiagnosis gangguan motilitas saluran cerna bagian atas dan bawah perlu dicari apakah fungsional atau organik. Selain mengobati gangguan motilitasnya, usahakan obati penyakit dasar penyebabnya.

REFERENSI

1. Fisher RS, Krevsky B. Motor disorders of the gastrointestinal tract: What's new & what to do. Academy professional information services ins. New York. USA.1993.
2. Stendal C. Practical guide to gastrointestinal function testing. Blackwell Science.Tokyo Japan 1997.
3. Champion MC, Orr WC. Evolving concepts in gastrointestinal motility. Blackwell Science. Tokyo Japan. 1996.
4. Rao SSC. Colonic and Anorectal Motor Disorders. In: First Asian-pacific postgraduate course on gastrointestinal motility. The Korean Society of Gastrointestinal Motility and Janssen Cilag. Cheju-Korea. April 5-7 2001.
5. Rao KA, Yazaki E, Evans DF, Carbon R. Objective evaluation of small bowel and colonic transit time with pH telemetry in athletes with gastrointestinal symptoms. Br J sports Med 2004;38: 482-7
6. Herve S, Savoye G, Behbahani A, Leroi AM, Denis P, Ducrotte P. Results of 24-h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation. Neurogastroenterol Motil 2004;16: 397-402.

7. Karlbom U, Lundin E, Graf W, Pahlman L. Anorectal physiology in relation to clinical subgroups of patients with severe constipation. Colorectal Dis 2004;6: 343-9.
8. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R. Ambulatory 24-Hour Colonic Manometry in slow transit Constipation. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2405-16.
9. Spinello S. Natural medicine for dysmotility. Accessed 10 December 2011. Available from url: http://www.ehow.com/about_4689104_natural-medicine-dysmotility.html.
10. Hicks R. Dysmotility.Accessed 10 December 2011.Available from url:http://www.bbc.co.uk/health/physical_health/conditions/dysmotility1.shtml.
11. Gastrointestinal dysmotility. Accessed 11 December 2011. Available from url:http://www.medlibrary.org/medwiki/Gastrointestinal_dysmotility.
12. Vantrappen G. Diagnostic methodology ofesophageal problems. In: McCallum RW- Champion MC eds. Gastrointestinal motility disorder: Diagnosis & Treatment. Williams & wilkins. Baltimore USA. 1990.p. 51-60.
13. McCallum RW. Diagnosis of gastric motility disorders. In: McCallum RW- Champion MC eds. Gastrointestinal motility disorder: Diagnosis & Treatment. Williams & wilkins. Baltimore USA. 1990.p.61-80.
14. Malagelada JR. Diagnostic methodology of small bowel motility problems. In: McCallum RW- Champion MC eds. Gastrointestinal motility disorder: Diagnosis & Treatment. Williams & wilkins. Baltimore USA. 1990.p. 81-9.
15. Snape WJ jr. Investigation and diagnosis of colonic motility disorders.In: McCallum RW- Champion MC eds. Gastrointestinal motility disorder: Diagnosis & Treatment. Williams & wilkins. Baltimore USA. 1990.p.91-5.
16. Chan FK. Aliment Pharmacol Ther symp ser.2006; 3, 1-5
17. Jung HK. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Asia : A Systematic Review. J Neurogastroenterol Motil.2011;17(1): 14-27.
18. Wang X, Gong Z, Wu K, Wang B, Yuang Y. Gastrointestinal dysmotility in patients with acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18(1): 57-62.
19. Castell DO. Treatment of esophageal motility disorders. In: McCallum RW- Champion MC eds. Gastrointestinal motility disorder: Diagnosis & Treatment. Williams & wilkins. Baltimore USA. 1990.p. 125-33.

231

DISPEPSIA FUNGSIONAL

Dharmika Djojoningrat

PENDAHULUAN

Dispepsia berasal dari bahasa Greek dimana "dys" berarti buruk dan "pepsis" artinya pencernaan. Istilah dispepsia mulai gencar dikemukakan sejak akhir tahun 80-an, yang menggambarkan keluhan atau kumpulan gejala (jadi suatu sindroma) yang terdiri dari nyeri atau rasa tidak nyaman di epigastrium, mual, muntah, kembung, cepat kenyang, rasa perut penuh, sendawa. Keluhan dispepsia merupakan keadaan klinik yang sering dijumpai dalam praktek praktis sehari-hari. Diperkirakan bahwa hampir 30% kasus pada praktek umum dan 60% pada praktek gastroenterologist merupakan kasus dispepsia ini. Sindroma atau keluhan ini dapat disebabkan atau didasari oleh berbagai penyakit, baik itu penyakit yang berlokasi di lambung, diluar lambung, maupun merupakan manifestasi sekunder dari suatu penyakit sistemik. Berbagai penyebab dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Penyebab Dispepsia

Esofagogastroduodenal	Tukak peptik, gastritis, tumor dsb
Obat-obatan	Antiinflamasi non steroid, teofilin, digitalis, antibiotik dan sebagainya
Hepatobilier	Hepatitis, kolesistitis, tumor, disfungsi sphincter Odii dan sebagainya
Pankreas	Pankreatitis, keganasan.
Penyakit sistemik	Diabetes melitus, penyakit tiroid, gagal ginjal, penyakit jantung koroner, dsb
Gangguan fungsional	Dispepsia fungsional, *irritable bowel syndrome*

Dispepsia merupakan keluhan umum yang dalam waktu tertentu dapat dialami oleh seseorang. Berdasarkan penelitian pada populasi umum didapatkan bahwa 15-30% orang dewasa pernah mengalami hal ini dalam beberapa hari. Dari data pustaka Negara Barat didapatkan angka prevalensinya berkisar 7-41%, tapi hanya 10-20% yang akan mencari pertolongan medis dan sisanya mengobati diri sendiri dengan obat bebas yang beredar luas di pasaran. Angka insiden dispepsia diprakirakan sampai 10%, dimana kasus baru yang datang pada pelayanan kesehatan lini pertama sebesar 5-7%. Belum ada data epidemiologi di Indonesia.

Secara garis besar, penyebab sindroma dispepsia ini dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok penyakit organik (seperti tukak peptik, gastritis, batu kandung empedu dll) dan kelompok dimana sarana penunjang diagnostik yang konvensional atau baku (radiologi, endoskopi, laboratorium) tidak dapat memperlihatkan adanya gangguan patologik struktural atau biokimiawi. Atau dengan kata lain, kelompok terakhir ini disebut sebagai gangguan fungsional.

DEFINISI

Dalam referensi, cukup banyak definisi untuk dispepsia. Misalnya istilah ini dikaitkan dengan keluhan yang berhubungan dengan makan, atau keluhan yang oleh pasien ataupun dokternya dikaitkan dengan gangguan saluran cerna bagian atas. Dalam konsensus Rome II tahun 2000, disepakati bahwa definisi dispepsia sebagai berikut; *Dyspepsia refers to pain or discomfort centered in the upper abdomen*. Formulasi keluhan nyeri atau tidak nyaman menjadi suatu yang relatif, terlebih lagi bila diekspresikan dalam bahasa yang berbeda. Jadi disini diperlukan sekali komunikasi yang baik dalam anamnesis sehingga seorang dokter dapat menangkap apa yang dirasakan pasien dan mempunyai persepsi yang relatif sama. Dalam definisi, lamanya keluhan tidak ditetapkan. Hanya tentunya untuk keperluan suatu penelitian hal ini perlu ditetapkan.

Seperti dikemukakan diatas bahwa kasus dispepsia setelah eksplorasi penunjang diagnostik, akan terbukti apakah disebabkan gangguan patologik organik atau bersifat fungsional. Dalam konsensus Rome III (tahun 2006) yang khusus membicarakan tentang kelainan gastrointestinal fungsional, dispepsia fungsional didefinisikan sebagai berikut.

Definisi dispepsia fungsional:

1. Adanya satu atau lebih keluhan rasa penuh setelah makan, cepat kenyang, nyeri ulu hati/epigastrik, rasa terbakar di epigastrium.
2. Tidak ada bukti kelainan struktural (termasuk didalamnya pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas) yang dapat menerangkan penyebab keluhan tersebut.
3. Keluhan ini terjadi selama 3 bulan dalam waktu 6 bulan terakhir sebelum diagnosis ditegakkan.

Jadi disini ada batasan waktu yang ditujukan untuk meminimalisasikan kemungkinan adanya penyebab organik. Seperti dalam algoritme penanganan dispepsia, bahwa bila ada *alarm symptoms* seperti penurunan berat badan, timbulnya anemia, melena, muntah yang prominen, maka merupakan petunjuk awal akan kemungkinan adanya penyebab organik yang membutuhkan pemeriksaan penunjang diagnostik secara lebih intensif seperti endoskopi dan sebagainya.

Dalam usaha untuk mencoba ke arah praktis pengobatan, dyspepsia fungsional ini dibagi menjadi 3 kelompok yaitu; 1). Dispepsia tipe seperti ulkus (ulcer like),yang lebih dominan adalah nyeri epigastrik; 2). Dispepsia tipe seperti dismotilitas (*dismotility like*), yang lebih dominan adalah keluhan kembung, mual, muntah, rasa penuh, cepatkenyang; 3). Dispepsia tipe non-spesifik, tidak ada keluhan yang dominan.

Sebelum era konsensus Rome II, ada dispepsia tipe refluks dalam alur penanganan dispepsia. Tapi saat ini kasus dengan keluhan tipikal refluks, seperti adanya heartburn atau regurgitasi, langsung dimasukkan dalam alur/algoritme *Gastro-Esophageal Reflux Disease*. Hal ini disebabkan oleh sensitifitas dan spesifitas keluhan itu yang tinggi untuk adanya proses refluks gastroesofageal.

Sedangkan pada kriteria Rome III 2006, dispepsia fungsional dibagi atas; 1). *Post-prandial Distress Syndrome* dimana pasien merasa penuh setelah makan dalam porsi yang biasa atau rasa cepat kenyang sehingga tidak dapat menghabiskan porsi makanan regular; 2). *Epigastric Pain Syndrome* dimana pasien mengeluh nyeri dan rasa terbakar, hilang timbul, berpusat di epigastrium. Rasa nyeri ini tidak pada bagian perut lainnya atau daerah dada.

PATOFISIOLOGI

Berbagai hipotesis mekanisme telah diajukan untuk menerangkan patogenesis terjadinya dispepsia fungsional ini. Proses patofisiologik yang paling banyak dibicarakan dan potensial berhubungan dengan dispepsia fungsional adalah; Hipotesis asam lambung dan inflamasi, hipotesis gangguan motorik, hipotesis hipersensitifitas viseral, serta hipotesis tentang adanya gangguan psikologik atau psikiatrik.

Sekresi Asam Lambung

Kasus dengan dispepsia fungsional, umumnya mempunyai tingkat sekresi asam lambung, baik sekresi basal maupun dengan stimulasi pentagastrin, yang rata-rata normal. Didugaadanya peningkatan sensitivitas mukosa lambung terhadap asam yang menimbulkan rasa tidak enak diperut.

Helicobacter pylori (Hp)

Peran infeksi *Helicobacter pylori* pada dispepsia fungsional belum sepenuhnya dimengerti dan diterima. Dari berbagai laporan kekerapan Hp pada dispepsia fungsional sekitar 50% dan tidak berbeda bermakna dengan angka kekerapan Hp pada kelompok orang sehat. Memang mulai ada kecenderungan untuk melakukan eradikasi Hp pada dispepsia fungsional dengan Hp positif yang gagal dengan pengobatan konservatifbaku.

Dismotilitas Gastrointestinal

Berbagai studi melaporkan bahwa pada dispepsia fungsional terjadi perlambatan pengosongan lambung, adanya hipomotilitas antrum (sampai 50% kasus), gangguan akomodasi lambung waktu makan, disritmia gaster dan hipersensitifitas viseral. Salah satu dari keadaan ini dapat ditemukan pada setengah sampai dua per tiga kasus dispepsia fungsional. Perbedaan patofisiologi ini diduga yang mendasari perbedaan pola keluhan dan akan mempengaruhi pola pikir pengobatan yang akan diambil.

Pada 23% kasus dispepsia fungsional mengalami perlambatan pengosongan lambung dan berkorelasi dengan adanya keluhan mual, muntah dan rasa penuh di ulu hati.Pada 35% kasus terdapat hipersensitifitas terhadap distensi lambungdan memanifestasikan keluhan nyeri, sendawa dan adanya penurunan berat badan. Sedangkan pada 40% kasus dispepsia fungsional ditemukan gangguan akomodasi lambung waktu makan dimana berhubungan dengan adanya rasa cepat kenyang dan penurunan berat badan. Konsep ini yang mendasari adanya pembagian sub grup dispepsia fungsional menjadi tipe seperti dismotilitas, tipe seperti ulkus dan tipe campuran.

Beberapa penelitian juga memperlihatkan adanya disfungsi motorik usus halus pada kasus dispepsia fungsional dalam bentuk penurunan frekuensi aktivitas *Motor Migrating Complex* sewaktu puasa yang juga berkaitan dengan gangguan motorik di antrum.

Terdeteksi ada tidaknya perlambatan pengosongan lambung akan mempengaruhi prognostik, mengingat akan adanya peran obat prokinetik.

Ambang Rangsang Persepsi

Dinding usus mempunyai berbagai reseptor, termasuk reseptor kimiawi, reseptor mekanik dan nociceptor. Terdapat peningkatan sensitifitas viseral atau hiperalgesia dimana terjadi asupan sensorik yang meninggi dari dan ke lambung. Situasi hipersensitif terhadap rangsangan ini dapat timbul sebagai respon terhadap proses mekanik (distensi), kimiawi atau makanan/nutrient, asam lambung, atau hormon.Dalam studi tampaknya kasus dispepsia ini mempunyai hipersensitivitas viseral terhadap distensi balon di gaster atau duodenum. Bagaimana mekanismenya, masih belum dipahami. Penelitian dengan menggunakan balon intragastrik didapatkan hasil bahwa 50% populasi dyspepsia fungsional sudah timbul rasa nyeri atau tidak nyaman di perut pada inflasi balon dengan volume yang lebih rendah dibandingkan volume yang menimbulkan rasa nyeri pada populasi kontrol.

Disfungsi Autonom

Disfungsi persyarafan vagal diduga berperan dalam hipersensitivitas gastrointestinal pada kasus dyspepsia fungsional. Adanya neuropati vagal juga diduga berperan dalam kegagalan relaksasi bagian proksimal lambung waktu menerima makanan, sehingga menimbulkan gangguan akomodasi lambung dan rasa cepatkenyang.

Gangguan Relaksasi Fundus

Akomodasi lambung pada saat makanan masuk adalah adanya relaksasi fundus dan korpus gaster. Dilaporkan bahwa 40% kasus dispepsia fungsional mengalami penurunan kapasitas relaksasi fundus dan bermanifest dalam keluhan cepat kenyang.

Aktivitas Mioelektrik Lambung

Adanya disritmia mioelektrik lambung (takigastria, bradigastria) pada pemeriksaan elektrogastrografi dilaporkan terjadi pada 40% kasus. Tapi pada umumnya hasil ini bersifat inkonsisten dan sulit dikaitkan dengan proses pengobatan.

Hormonal

Peran hormonal belum jelas dalam patogenesis dispepsia fungsional.Dilaporkan adanya penurunan kadar hormon motilin yang menyebabkan gangguan motilitas antroduodenal. Dalam beberapa percobaan, progesteron, estradiol dan prolaktin mem-pengaruhi kontraktilitas otot polos dan memperlambat waktu transit gastrointestinal. Selain itu juga diduga gangguan kadar kolesistokinin dan sekretin juga diduga berpengaruh pada terjadinya dispepsia fungsional.

Faktor Dietetik

Faktor diet dapat sebagai faktor pencetus keluhan dispepsia. Kasus dispepsia fungsional biasanya ada perubahan pola makan, seperti makan hanya mampu porsi kecil dan tidak toleran terhadap porsi besar. Adanya intoleransi makanan dilaporkan lebih sering terjadi pada kasus dispepsia fungsional dibandingkan kasus kontrol terutama makanan yang berlemak.

Psikologis

Faktor kognitif dan adanya faktor psikosomatik harus dinilai pada kasus dispepsia fungsional. Diduga bahwa dispepsia fungsional berkorelasi dengan adanya depresi, peningkatan kecemasan dan gangguan somatisasi. Adanya stres akut dapat mempengaruhi fungsi gastrointestinal dan mencetuskan keluhan pada orang sehat. Dilaporkan adanya adanya penurunan kontraktilitas lambung yang mendahului keluhan mual setelah stimulus stres sentral. Tapi korelasi antara faktor psikologik stres kehidupan, fungsi otonom dan motilitas tetap masih kontroversial. Tidak didapatkan personaliti yang karakteristik untuk kelompok dispepsia fungsional ini dibandingkan kelompok kontrol. Walaupun dilaporkan dalam studi terbatas adanya kecenderungan pada kasus dispepsia fungsional terdapat masa kecil yang tidak bahagia, adanya sexual abuse, atau adanya gangguan psikiatrik.

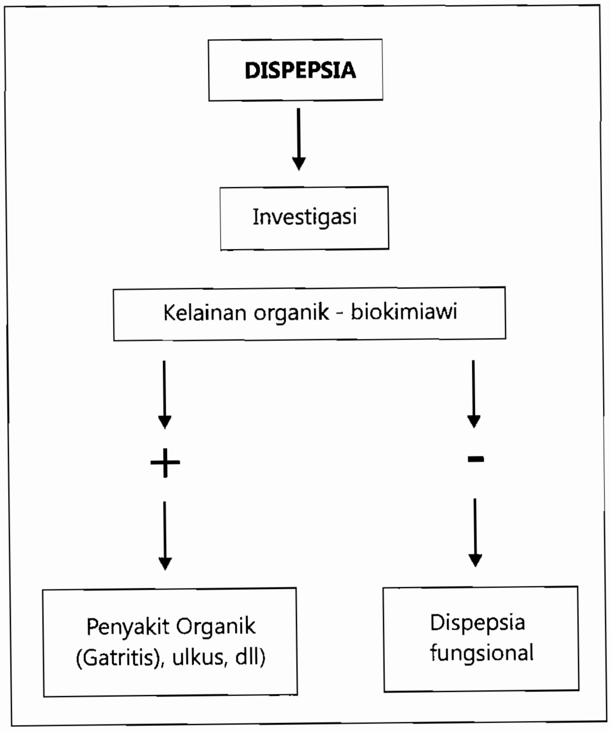
GAMBARAN KLINIS

Karena bervariasinya jenis keluhan dan kuantitas/kualitasnya pada setiap pasien, maka banyak disarankan untuk mengklasifikasi dispepsia fungsional menjadi beberapa subgrup didasarkan pada keluhan yang paling mencolok atau dominan seperti yang telah disampaikan pada topik definisi yang dikaitkan kriteria Rome.

Perlu ditekankan bahwa pengelompokan tersebut hanya untuk mempermudah diperoleh gambaran klinis pasien yang kita hadapi serta pemilihan alternatif pengobatan awalnya.

PENUNJANG DIAGNOSTIK

Pada dasarnya langkah pemeriksaan penunjang diagnostik adalah untuk mengeksklusi gangguan organik atau biokimiawi. Pemeriksaan laboratorium (gula darah, fungsi tiroid, fungsi pankreas dan sebagainya), radiologi (*barium meal*, USG, endoskopi ultrasonografi) dan endoskopi merupakan langkah yang paling penting untuk eksklusi penyebab organik ataupun biokimiawi. Untuk menilai patofisiologinya, dalam rangka mencari dasar terapi yang lebih kausatif, berbagai pemeriksan dapat dilakukan, walaupun aplikasi klinisnya tidak jarang dinilai masih kontroversi. Misalnya pemeriksaan pH-metri untuk menilai tingkat sekresi asam lambung, manometri untuk menilai adanya gangguan fase III *Migrating Motor Complex*, elektrogastrografi, skintigrafi atau penggunaan *pellet* radioopak untuk mengukur waktu pengosongan lambung, HP dan sebagainya.


DISPEPSIA
Investigasi
Kelainan organik - biokimiawi
+
-
Penyakit Organik (Gatritis), ulkus, dll)
Dispepsia fungsional

Gambar 1. Pendekatan diagnosis dispepsia

TERAPI

Bila kita evaluasi ulang bahwa etiopatogenesis dari dispepsia fungsional sedemikian multifaktorial atau belum dapat diketahui secara definitif, dapat diperkirakan bahwa terapinya juga akan memerlukan cakupan aspek yang luas. Telah banyak disadari dari berbagai protokol penelitian bahwa adanya respon plasebo yang tinggi sehingga mempersulit untuk mencari regimen pengobatan yang lebih pasti. Sehingga konsep hubungan dokter-pasien menjadi krusial dalam tatalaksana kasus dengan dispepsia fungsional.

Penjelasan dan *reassurance* kepada pasien mengenai latar belakang keluhan yang dialaminya, merupakan langkah awal yang penting. Buat diagnosis klinik dan evaluasi bahwa tidak ada penyakit serius, bukan kanker atau keadaan fatal yang mengancamnya. Coba jelaskan sejauh mungkin tentang patogenesis penyakit yang dideritanya. Evaluasi latar belakang faktor psikologik. Mengingat bahwa penyakit ini bersifat kronik, biasanya pasien sudah banyak mencoba berbagai obat-obatan, telah mempunyai analisis diri sendiri tentang respon obat maupun hal-hal yang mempengaruhi perjalanan penyakitnya. Nasehat untuk menghindari makanan yang dapat mencetuskan serangan keluhan. Sistim rujukan yang baik akan berdampak positif bagi perjalanan penyakit pada kasus dispepsia fungsional.

Modifikasi Pola Hidup dan Dietetik

Belum ada penelitian yang formal dan bermakna untuk menilai efektifitas dietetik dan modifikasi pola hidup pada kasus dispepsia fungsional. Tidak ada dietetik baku yang menghasilkan penyembuhan keluhan secara bermakna. Prinsip dasar menghindari makanan pencetus serangan merupakan pegangan yang lebih bermanfaat. Makanan yang merangsang, seperti pedas, asam, tinggi lemak, sebaiknya dipakai sebagai pegangan umum secara proporsional dan jangan sampai menurunkan/ mempengaruhi kualitas hidup penderita.

Medika Mentosa

Studi-studi farmakoterapi untuk penyakit dispepsia fungsional telah lama diketahui mempunyai angka respon plasebo yang tinggi (32%-85%). Etiopatogenesis yang kompleks, variasi definisi yang dipakai, inklusi/eksklusi kasus dalam protokol penelitian, jumlah sampel, sangat mempengaruhi hasil penelitianuji pengobatan pada dispepsia fungsional.

Antasida

Antasida merupakan obat yang paling umum di konsumsi oleh penderita dispepsia, tapi dalam studi meta-analisis, obat ini tidak lebih unggul dibandingkan plasebo.

Penyekat H2 Reseptor

Obat ini juga umum diberikan pada penderita dispepsia. Dari data studi acak ganda tersamar, didapatkan hasil yang kontrovesi. Sebagian gagal memperlihatkan manfaatnya pada dispepsia fungsional, dan sebagian lagi berhasil. Secara meta-analisis diperkirakan manfaat terapinya 20% diatas plasebo. Efeknya menghilangkan rasa nyeri di ulu hati dan tidak memperbaiki keluhan umum yang lainnya.

Penghambat Pompa Proton

Obat penghambat pompa proton banyak sekali diteliti. Hasil penelitian tampak bahwa obat ini lebih unggul dibandingkan plasebo, walaupun pada banyak studi secara tidak sengaja terlibat kasus *Gastro Esophageal Reflux Disease* yang tidak terdeteksi. Respons terbaik terlihat pada kelompok dispepsia fungsional tipe seperti ulkus dan tipe seperti refluks dibandingkan tipe seperti dismotilitas (banyak penelitian yang dilakukan sebelum era Rome III).

Sitoproteksi

Obat ini, misalnya misoprostol, sukralfat, tidak banyak studinya untuk memperoleh kemanfaatan yang dapat dinilai.

Obat Golongan Prokinetik

Obat prokinetik atau promotiliti adalah obat yang akan meningkatkan peristaltik melalui jalur rangsangan reseptor serotonin, asetilkolon, dopamin dan motilin. Dalam golongan ini termasuk metoklopramid, cisaprid dan domperidon. Penggunaan obat golongan ini dalam berbagai penelitian, memperlihatkan ketidaksesuaian antara perbaikan tingkat motilitas dengan perbaikan simptom pasien. Misalnya, terdapat perbaikan tingkat motilitas tapi tidak disertai dengan adanya perbaikan keluhan yang bermakna atau sebaliknya.

Metoklopramid

Merupakan antagonis reseptor dopamin D2 dan antagonis reseptor serotonin (5-HT3) yang tampaknya cukup bermanfaat pada dispepsia fungsional, tapi terbatas studinya dan hambatan efek samping neurologiknya, terutama gejala ekstrapiramidal.

Domperidon

Termasuk antagonis dopamin D2 yang tidak melewati sawar otak sehingga tidak menimbulkan efek samping ekstrapiramidal. Obat ini lebih unggul dibandingkan plasebo dalam menurunkan keluhan.

Cisapride

Tergolong agonist reseptor 5-HT4 dan antagonis 5-HT3. Obat ini banyak sekali diteliti penggunaannya pada dispepsia fungsional. Penilaiansecara meta-analisis memperlihatkan angka keberhasilan yang bermakna dibandingkan plasebo. Beraksi pada pengosongan lambung dan disritmia lambung. Masalah saat ini adalah setelah diketahui efek samping pada aritmia jantung, terutama perpanjangan masa Q-T, di beberapa negara obat ini ditarik dari peredaran sedangkan di Indonesia tetap tersedia dalam mekanisme khusus (obat tersedia hanya di apotik rumah sakit).

Agonist Motilin

Obat yang masuk golongan ini adalah eritromisin yang merupakan stimulan motorik gaster yang kuat. Pemberian eritromisin intra vena akan meningkatkan pengosongan lambung, baik yang cair maupun yang padat, tapi sayangnya tidak menurunkan keluhan dispepsia setelah makan. Sehingga aplikasi klinisnya tidak praktis.

Obat Lain-lain

Terapi yang ditujukan untuk menghambat keluhan rasa nyeri akibat gangguan persepsi menjadi perhatian khusus. Pemberian obat antidepresi golongan trisiklik dosis rendah(seperti amitriptilin) pada kasus dispepsia fungsional dilaporkan menurunkan keluhan dispepsia dan terutama rasa nyeri perutnya.

Kappa-opioid agonist (fedotoksin) dapat menurunkan hipersensitivitas lambung dalam studi pada volunteer serta pada beberapa studi dapat menurunkan keluhan pada kasus dispepsia fungsional, walaupun manfaat kliniknya masih dipertanyakan. Obat golongan agonis 5-HT1 (sumatriptan dan buspiron) dapat memperbaiki akomodasi lambung dan memperbaiki keluhan setelah makan. Obat antagonist reseptor 5-HT3 alosetron dilaporkan dapat menurunkan rasa mual post prandial. Ondansetron juga pernah dicoba pada studi terbatas dan memperlihatkan sedikit diatas plasebo.

Psikoterapi

Dalam beberapa studi terbatas, tampaknya behavioral therapy memperlihatkan manfaatnya pada kasus dispepsia fungsional dibandingkan terapi baku .

Modalitas pengobatan lain seperti akupuntur, *acupressure, acustimulation, gastric electrical stimulation* pernah dicoba untuk kasus dispepsia, walaupun belum sistimatik untuk dispepsia fungsional.

PROGNOSIS

Dispepsia fungsional yang ditegakkan setelah pemeriksaan klinis dan penunjang yang akurat, mempunyai prognosis yang baik.

KESIMPULAN

Diagnosis dispepsia fungsional didasarkan pada keluhan/simptom/sindroma dispepsia dimana pada pemeriksaan penunjang baku dapat disingkirkan causa organik/biokimiawi, sehingga masuk dalam kelompok penyakit gastrointestinal fungsional (berdasarkan kriteria Rome III). Mempunyai patofisiologi yang kompleks dan multi faktorial, dimana tampaknya berbasiskan gangguan pada motilitas atau hipersensitifitas viseral. Modalitas pengobatannyapun menjadi luas, berdasarkan komplesitas patogenesisnya, serta lebih ke arah hanya menurunkan/

menghilangkan simptom. Pilihan pengobatan berdasarkan pengelompokan gejala utama dapat dianjurkan, walaupun masih dapat diperdebatkan manfaatnya.

REFERENSI

1. Agreus L. Dyspepsia management in general practice. Brit med J 1997;315:1284-88.
2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006;130:1377-1390
3. Drossman DA, Rome II. The functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment:A multinational consensus. DegnonAssociated .Virginia. 2000.
4. El-Serag, Talley NJ.Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:643-654
5. Feinle Bisset C, Horowitz M. Review article : dietary factors in functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil 2006;18:608-619
6. George AA. Sensitivity of the gastric mucosa to acid and duodenal content in patients with non-ulcer dyspepsia. Gastroenterology 1991;101:3-6
7. Greydanus MP. Neurohormonal factors in functional dyspepsia. Gastroenterology 1991;100:1311-18
8. HoltmanG. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. Gut 1998;42:501-506
9. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:304-307
10. Jackson JL. Treatment of functional gastrointestinal disorders with anti depresant medications: a meta-analysis. Am J Med 2000;108:65
11. Kellow JE. Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. Aliment pharmacolther 1995;9:153-60
12. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. Gut 2006;55:1685-1691
13. Mayer EA. Basic and clinical aspect of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994;107:271-93
14. Pajala M, Heikkinen M. A prospective 1-year follow up study in patient with functional or organic dyspesia; changes in gastrointestinal symptoms, mental distress and fear of serious illness. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1241-1246
15. Peura DA, Gudmundson J, Seipman N et al. Proton pump inhibitors, effective first-line treatment of dyspepsia. Dig Dis Sci. 2007;52:983-987
16. Parkman HP, Friedenberg FK, Fisher RS. Disorders of gastric emptying. In. Yamada T ed. Textbook of Gastroenterology. Blackwell Publishing 2009:925.
17. Stanghellini V. Fasting and post prandial GI motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. Gut 1992;33:184-90
18. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. FunctionaleGastroduodenale disorders. Gastroenterology 2006;130:1466.
19. Tack J, Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gastroenterology 2004;127:1239.
20. Tack J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. Gastroenterolgy 2001;121:526
21. Tack J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. Gastroenterology 1998;115:1346-52
22. Talley NJ. Quan C. Review article : Helicobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:58-65
23. Talley NJ. Functional Gastroduodenal disorder. In. Drossmann DA ed. The functional GI Disorders. Virginia: Degnon Associated;2000:299-327
24. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. Gut. 2006;55:933-939
25. Talley NJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroup: a population based study. Gastroenterology 1992;102:1259-61
26. Talley NJ. What role does Helicobacter pylori play in non-ulcer dyspepsia. Gastroenterology 1997;113:s67-68
27. Tucci A. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiophatic dyspepsia. Gastroenterology 1992;103:768-73

232

MALABSORPSI

Ari Fahrial Syam

DEFINISI

Malabsorpsi adalah suatu keadaan terdapatnya gangguan pada proses absorpsi dan digesti secara normal pada satu atau lebih zat gizi. Pada umunya pasien datang dengan diare sehingga kadang kala sulit membedakan apakah diare disebabkan oleh malabsorpsi atau sebab lain. Selain itu kadang kala penyebab dari diare tersebut tumpang tindih antara satu sebab dengan sebab lain termasuk yang disebabkan oleh malabsorpsi.

ETIOLOGI

Berbagai hal dan keadaan dapat menyebabkan malabsorpsi dan maldigesti pada seseorang. Malabsorpsi dan maldigesti dapat disebabkan oleh karena difisiensi oleh enzim atau adanya gangguan pada mukosa usus tempat absorbsi dan digesti dari zat nutrisi tersebut. (Tabel 1)

Selain disebabkan oleh hal yang tercantum pada tabel 1, malabsorpsi juga dapat terjadi akibat adanya reseksi usus halus atau kolon. Tentunya pada bagian usus yang tereseksi tersebut tidak terjadi absorbsi dari zat gizi. Reseksi pada lambung akan menyebabkan malabsorpsi lemak. Reseksi ileum yang mencapai 60 cm atau yang melibatkan ileocecal valve akan menyebabkan malabsorpsi vitamin B12, garam empedu dan lemak. Reseksi usus halus mencapai 75% akan menyebabkan malabsorpsi lemak, glukosa, protein, asam folat dan vitamin B12. Reseksi luas yang meliputi yeyenum dan ileum akan menyebabkan malabsorpsi yang total yang mengenai seluruh zat nutrisi. Reseksi pankreas akan menyebabkan malabsorpsi akibat defisiensi dari enzim-enzim pankreas.

Tabel 1. Penyakit yang Berhubungan dengan Malabsorpsi dan Maldigesti pada 1 atau Lebih Bahan Diet

Penyakit pencernaan	Contoh penyakit
Insufisiensi eksokrin pankreas	Pankreatitis kronis Karsinoma pankreas
Insufisiensi asam empedu	Overgrowth bakteri usus halus Penyakit Chron's pada ileum terminalis
Penyakit usus halus	
• Kelainan mukosa	Sprue celiac Sprue kolagen Sprue tropical Penyakit Whipple's Enteritis radiasi Penyakit iskemik Limfoma interstinal Enteritis regional (penyakit Chron's) Amiloidosis
• Kelainan absorpsi spesifik	Defisiensi laktase primer Abetalipoproteinemia
Penyakit limfatik	Limfangiektasi intestinal
Kelainan absorpsi campuran	Sindrom Zollinger-Ellison Gangguan paska gastrektomi

DIAGNOSIS

Anamnesis yang tepat tentang kemungkinan penyebab dan perjalanan penyakit merupakan hal yang penting untuk menentukan apakah terjadi suatu malabsorpsi. Selain itu pengamatan awal pasien selama perawatan juga penting. Semua ini untuk membatasi pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang agar lebih fokus pada penyakit, mengingat pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang untuk mencari penyebab malabsorpsi merupakan pemeriksaan yang mahal.

Pasien dengan malabsorpsi biasanya datang dengan keluhan diare kronis, biasanya bentuk feses cair mengingat pada kelainan usus halus tidak ada zat nutrisi yang terabsorbsi, sehingga feses tak terbentuk. Jika masalah pasien karena malabsorpsi lemak pasien mengeluh fesesnya berminyak (steatorea).

PEMERIKSAAN DARAH PERIFER LENGKAP

Pemeriksaan hemoglobin merupakan pemeriksaan darah sederhana untuk mengidentifikasi adanya anemia atau tidak. Jika diketahui bahwa hemoglobinnya rendah, selanjutnya dinilai Mean Cell Volume (MCV) dari pasien tersebut. Jika rendah dipikirkan adanya defisiensi Fe akibat malabsorpsi Fe atau jika MCV tinggi dipikirkan adanya defisiensi folat atau vitamin B12 akibat malabsorpsi dari kedua vitamin tersebut.

PEMERIKSAAN RADIOLOGI

Pemeriksaan foto polos abdomen atau ultrasonografi (USG) abdomen dapat mengidentifikasi adanya kalsifikasi pankreas pada pasien dengan pankreatitis kronis.

Pemeriksaan foto usus halus dapat memberikan informasi tentang adanya malabsorpsi pada seseorang. Pemeriksaan foto usus halus ini biasanya didahului dengan melihat keadaan eosfagus, lambung dan usus dua belas jari. Melalui pemeriksaan usus halus dapat dinilai adanya penyempitan atau dilatasi dari usus

halus untuk dugaan terhadap penyakit tertentu. Pemeriksaan foto usus halus yang normal belum menyingkirkan adanya kelainan pada usus halus. Oleh karena itu pemeriksaan foto usus halus serial perlu dilakukan.

PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI USUS HALUS

Pemeriksaan biopsi usus halus merupakan pemeriksaan penting untuk mementukan penyebab dari lesi yang ditemukan. Selain itu biopsi juga perlu dilakukan pada pasien dengan diare kronis dan steatorea yang belum diketahui penyebabnya. Biopsi dapat dilakukan melalui pemeriksaan esofagogasroduodenoskopi dimana skup dapat diteruskan seproksimal mungkin untuk mendapatkan biopsi dari distal duodenum. Begitu pula dari kolonoskopi, biopsi ileum pars terminalis dapat dilakukan. Jika sarana memungkinkan biopsi dapat dilakukan melalui entoroskopi.

Penyakit yang dapat didiagnosis melalui pemeriksaan histopatologi yang didapat dari biopsi usus halus antara lain:

- Lesi spesifik dan difus: penyakit Whipple, agamaglobulinemia, abetalipoproteinemia
- Lesi Spesifik dan setempat: Limfoma intestinal, gastrointestinal eosinofilik, amiloidosis, penyakit Chron, infeksi oleh 1 atau beberapa infeksi.
- Difus dan nonspesifik: celiac sprue, tropikal sprue, overgrowth bakteri, defisiensi folat, difisiensi B12, enteritis radiasi, sindrom Zolinger Ellison, malnutrisi dan enteritis imbas obat.

PEMERIKSAAN LEMAK FESES (*FECAL FAT*)

Malabsorpsi lemak sering ditemukan baik secara tunggal maupun kombinasi sebagai penyebab malabsorpsi. Untuk menentukan adanya *fecal fat* pasien diminta untuk makan lemak sebanyak 80 gram perhari untuk menentukan adanya lemak baik secara kualitatif maupun kuantitatif.

Salah satu pemeriksaan yang sering dilakukan untuk menentukan adanya *fecal fat* adalah dengan pewarnaan Sudan. Pemeriksaan ini menentukan *fecal fat* secara kualitatif, pemeriksaan ini mudah dilakukan dan mempunyai nilai sensitivitas yang tinggi jika diinterpretasi oleh tenaga yang terlatih. Pemeriksaan secara kuantitatif lebih akurat dibandingkan dengan pemeriksaan Sudan ini, tetapi masalahnya pasien atau paramedik kurang menyetujui pemeriksaan ini karena diperlukan mengumpulkan seluruh feses yang keluar.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM LAIN

Pemeriksaan laboratorium lain yang juga dilakukan untuk menentukan adanya malabsorpsi adalah pemeriksaan fungsi pankreas, pemeriksaan asam empedu pernafasan, pemeriksaan toleransi *xylose*, pemeriksaan absorbsi pankreas, pemeriksaan absorbsi vitamin B12 (Schilling). Beberapa pemeriksaan fungsi pankreas yang dapat dilakukan serta bahan pemeriksaan dapat dilihat pada tabel 2.

TATALAKSANA

Secara umum tata laksana malabsorpsi tergantung dari penyebab malabsorpsi tersebut. Tata laksana meliputi pembatasan nurisi, suplementasi vitamin dan mineral serta obat-obatan.

Tabel 2. Pemeriksaan Fungsi Pankreas

	Bahan yang diperiksa	Sumber bahan yang diperiksa
Pemeriksaan Oral		
Tes NBT-PABA	PABA	Urin, serum
Tes Pankreolauril	Fluorescein	Urin, serum
Tes *Schilling*	[^{58}Col]/[^{57}Co]	Urin
Tes pernapasan		
Tes Triolein	[^{14}C]O_2	Uap pernapasan
Tes napas trigliserida campuran	[^{13}C]O_2	Uap pernapasan
[13C]- *labeled starch breath tests*	[^{13}C]O_2 or H_2	Uap pernapasan
Pemeriksaan Feses		
Pemeriksaan lemak feses	Lemak	Feses
Kimotripsin	Kimotripsin	Feses
Lipase	Lipase	Feses
Elastase	Elastase	Feses
Pemeriksaan tambahan		
Serum *trypsinlike immunoreactivity*	Aktivitas trypsin like	Serum
Tes plasma polipeptida pankreas	Polipeptida pankreas	Plasma
Tes konsumsi asam amino plasma	Asam amino	Plasma

Pemberian nutrisi pada pasien dengan malabsopsi biasanya sedikit-sedikit tetapi sering, menghindari konsumsi susu terutama yang mengandung laktase, pembatasan lemak (kurang dari 30 gram per hari). Konsumsi lemak ini dapat dinaikkan secara bertahap tergantung toleransi pasien terhadapat lemak tersebut. Pemberian *medium chain triglyceride* (MCT) menjadi pilihan untuk mengurangi malabsopsi yang terjadi. Pemberian enteral nutrisi yang mengandung nutrisi rendah lemak dan bebas laktosa dapat diberikan pada pasien dengan malabsorpsi ini.

Pada pasien di mana malabsopsi terjadi akibat penyakit Coeliac, diet bebas gluten harus dilakukan untuk memperbaiki keadaaan malabsorpsi yang terjadi.

Suplementasi kalsium direkomendasikan terutama pada pasien dengan hipokalsemia, pemberian kalsium dibutuhkan untuk menjaga agar nilai kalsium serum tetap normal. Selain itu untuk mencegah defisiensi pada vitamin yang larut lemak seperti vitamin A,D,E,K, suplementasi vitamin-vitamin ini diperlukan. Pemberian vitamin-vitamin lain disesuaikan dengan lokasi dari gangguan usus yang terjadi. Reseksi ileum membutuhkan suplementasi vitamin B12, sedang suplementasi folat diberikan pada pasien dengan gangguan usus halus.

Suplementasi enzim pankreas yang mengandung lipase akan meningkatkan digesti lemak dan mengatasi steotorea. Dosis tinggi dan sering dari enzim pankreas diperlukan dan respons pasien bervariasi tergantung lokasi reseksi atau gangguan usus yang terjadi. Pada pasien yang jelas-jelas terjadi maldigesti pemberian suplementasi enzim cukup efektif untuk mengatasi gangguan yang terjadi. Selain lipase enzim pankreas yang sering diberikan adalah amilase dan protease. Biasanya enzim-enzim pankreas ini diberikan dalam bentuk kombinasi. Bentuk obat enzim pankreas ini biasanya dikemas dalam bentuk *coating capsules* dengan bahan yang tahan asam dan sensitif terhadap basa. Hal ini bertujuan agar enzim ini dapat efektif bekerja di usus halus.

Obat-obat lain yang juga sering diberikan antara lain antibiotika, kortikosteroid dan antidiare disesuaikan dengan keadaan dan gangguan yang terjadi. Pemberian antibiotik diberikan jika malabsorpsi yang terjadi berhubungan dengan terjadinya *overgrowth* bakteri enterotoksigenik seperti *Escherichia coli, Kleibsiella pneumoniae* dan *Enterobacter cloacae* pada usus halus atas.

REFERENSI

Avunduk C. Manual of gastroenterology, diagnosis and therapy. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Greenberger NJ, Isselbacher KJ. Disorders of absorbtion. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, editors. Harrison's principle of internal medicine. 14th edition. New York: McGraw Hill; 1998.p. 1616-32.

Jackson KS, Savaiano DA. Lactose maldigestion, calcium intake and osteoporosis in African-, Asian-, and Hispanic-, Americans. Am Coll Nutr. 2001;20:198S-207S.

Owyang C. Chronis pancreatitis. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW, editors. Textbook of gastroenterology. 3rd edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Salomons NW. Fermentation, fermented foods and lactose intolerance. Eur J Clin Nutr. 2002;56:S4:S50-5.

233

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Dharmika Djojoningrat

PENDAHULUAN

Inflammatory Bowel Disease (IBD) adalah penyakit inflamasi kronik yang melibatkan saluran cerna, bersifat remisi dan relaps/kambuhan, dengan penyebab pastinya sampai saat ini belum diketahui jelas. Secara garis besar IBD terdiri dari 3 jenis, yaitu Kolitis Ulseratif (KU, *Ulcerative Colitis*), Penyakit Crohn (PC, *Crohn's Disease*), dan bila sulit membedakan kedua hal tersebut, maka dimasukkan dalam kategori *Indeterminate Colitis*. Hal ini untuk secara praktis membedakannya dengan penyakit inflamasi usus lainnya yang telah diketahui penyebabnya seperti infeksi, iskemia dan radiasi.

EPIDEMIOLOGI

IBD merupakan penyakit dengan kekerapan tinggi di negara-negara Eropa dan Amerika. Secara umum angka insiden untuk kolitis ulseratif/penyakit Crohn di Amerika utara 8-15/5-15, Eropa 11,8/7,0, Norwegia 13,6/5,8, Belanda 10,0/6,9, Jepang 1,9/0,5, Italia 5,2/2,3 per 100.000 orang. Jadi terdapat perbedaan tingkat kekerapan antara negara Barat (bahkan berbeda antara Eropa bagian utara dan selatan) dengan negara Asia Pasifik. Sedangkan untuk angka prevalensi yang didapatkan di Amerika Utara 170-230/140-200, Copenhagen 161,2/44,4, Italia 121/40, Jepang 18,1/5,8, Singapura 6,0/3,6.

Penyakit IBD cenderung mempunyai puncak usia yang terkena pada usia muda (umur 25-30 tahun) dan tidak terdapat perbedaan bermakna antara wanita dan laki-laki. Selain adanya perbedaan geografis diatas, tampaknya orang kulit putih lebih banyak terkena dibandingkan kulit hitam (untuk populasi penduduk di negara Barat). Dari segi ras, IBD banyak terdapat pada orang Yahudi. IBD cenderung terjadi pada kelompok sosial ekonomi tinggi, bukan perokok, pemakai kontrasepsi oral dan diet rendah serat.

Di Indonesia belum dilakukan studi epidemiologi ini. Data banyak berdasarkan laporan Rumah Sakit (Hospital Based). Sangat mungkin terjadi variasi akurasi diagnostiknya antar laporan, mengingat akan terdapatnya perbedaan sarana diagnostik penunjang yang tersedia.

Berdasarkan data dari unit-unit endoskopi di Jakarta dilaporkan KU/PC terdapat pada 2,8-5,2%/1,4-5,2% dari total pemeriksaan kolonoskopi. Sedangkan dari kasus diare kronik berdarah yang dirujuk untuk kolonoskopi didapatkan KU sebanyak 5,5% dan PC 2,0%.

Beberapa laporan kasus KU dan PC berdasarkan data hasil pemeriksaan kolonoskopi di Indonesia (Konsensus Nasional tahun 2011) dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Prevalensi Kasus IBD di Unit-Unit Endoskopi

Sumber Data	KU	PC
RSCM Jakarta	5,4%	2,9%
RS. Gatot Subroto Jakarta	6,95%	3,2%
RS. Hasan Sadikin Bandung	8,33%	1,56%
RS. Sardjito Yogyakarta	23%	3,3%
RS. Zainal Abidin Banda Aceh	2,55%	1,7%
RS. Pekanbaru	3,08%	2,15%
RS. Syaiful Anwar Malang	16%	1%
RS. Usada Insani Tangerang	16,3%	10,2%

ETIO-PATOGENESIS

Sampai saat ini belum diketahui etiologi IBD yang pasti maupun penjelasannya yang memadai mengenai pola distribusinya.

Tidak dapat disangkal bahwa faktor genetik memainkan peran penting dengan adanya kekerapan yang tinggi pada anak kembar dan adanya keterlibatan familial. Teori adanya peningkatan permeabilitas epitel usus, terdapatnya *antineutrophil cytoplasmic autoantibodies*, peran nitric oxide, dan riwayat infeksi (terutama Mycobacterium paratuberculosis) banyak dikemukakan. Yang tetap menjadi masalah adalah hal apa yang mencetuskan keadaan tersebut. Defek imunologisnya kompleks, antara interaksi antigen eksogen, kemudahan masuk antigen (termasuk permeabilitas usus) dan kemungkinan disregulasi mekanisme imun pasien IBD. Secara umum diprakirakan bahwa proses patogenesis IBD diawali oleh adanya infeksi, toksin, produk bakteri atau diet intralumen kolon, yang terjadi pada individu yang rentan dan dipengaruhi oleh faktor genetik, defek imun, lingkungan, sehingga terjadi kaskade proses inflamasi pada dinding usus. Merokok akan meningkatkan risiko terjadinya PC tapi bersifat protektif terhadap timbulnya KU.

Secara singkat dapat dikatakan bahwa pada IBD terdapat disregulasi respon imunologik mukosa terhadap antigen mikroba komensal pada host yang genetik rentan dan dimodifikasi oleh peran faktor lingkungan.

GAMBARAN KLINIK

Diare kronik yang disertai atau tanpa darah dan nyeri perut merupakan manifestasi klinis IBD yang paling umum dengan beberapa manifestasi ekstra intestinal seperti artritis, uveitis, pioderma gangrenosum, eritema nodosum dan kolangitis. Disamping itu tentunya disertai dengan gambaran keadaan sistemik yang timbul sebagai dampak keadaan patologis yang ada seperti gangguan nutrisi. Gambaran klinis KU relatif lebih seragam dibandingkan gambaran klinis pada PC. Hal ini disebabkan distribusi anatomik saluran cerna yang terlibat pada KU adalah kolon, sedangkan pada PC lebih bervariasi yaitu dapat melibatkan atau terjadi pada semua segmen saluran cerna, mulai dari mulut sampai anorektal.

Perjalanan klinik IBD ditandai oleh fase aktif dan remisi. Fase remisi ini dapat disebabkan oleh pengobatan tetapi tidak jarang dapat terjadi spontan. Dengan sifat perjalanan klinik IBD yang kronik-eksaserbasi-remisi, diusahakan suatu kriteria klinik sebagai gambaran aktifitas penyakit untuk keperluan pedoman keberhasilan pengobatan maupun menetapkan fase remisi. Secara umum Disease Activity Index (DAI) yang didasarkan pada frekuensi diare, ada tidaknya perdarahan per-anum, penilaian kondisi mukosa kolon pada pemeriksaan endoskopi, dan penilaian keadaan umum, dapat dipakai untuk maksud tersebut.

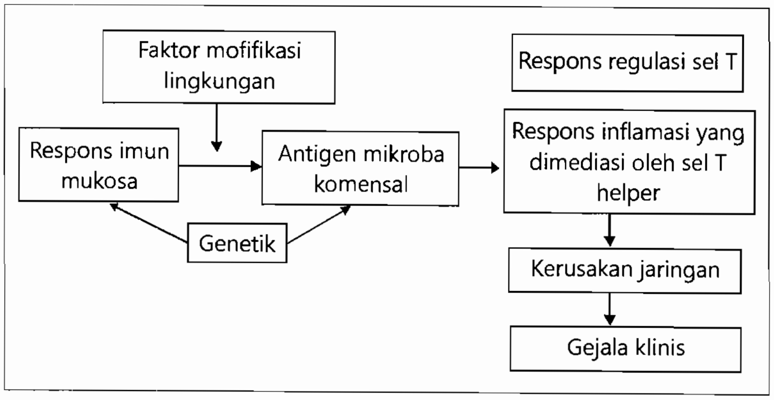
Kolitis Ulseratif (KU)

Inflamasi pada KU terbatas pada lapisan mukosa kolon saja. Rektum hampir selalu terlibat (proktitis ulseratif) dan progresivitas menjalar ke arah proksimal. Sepertiga kasus KU hanya melibatkan rektum dan sigmoid (proktosigmoiditis), sebagian besar kasus melibatkan rektum sampai dengan fleksura lienalis (*left side colitis*). Sebagian kecil terjadi pada seluruh bagian kolon (*pancolitis*).

Derajat klinik KU dapat dibagi atas berat, sedang dan ringan, berdasarkan frekuensi diare, ada/tidaknya demam, derajat beratnya anemia yang terjadi dan laju endap darah (klasifikasi Truelove). Perjalanan penyakit KU dapat di mulai dengan serangan pertama yang berat ataupun dimulai ringan yang bertambah berat secara gradual setiap minggu. Berat ringannya serangan pertama sesuai dengan panjangnya kolon yang terlibat. Lesi mukosa bersifat difus dan terutama hanya melibatkan lapisan mukosa.

Penyakit Crohn (PC)

Pada PC, proses inflamasi bersifat transmural, jadi melibatkan semua lapisan dinding usus, sehingga meningkatkan risiko perforasi maupun dalam proses kelanjutannya menimbulkan proses fibrosis, fistulasi, abses dan striktur. Berbeda dengan KU, PC dapat terjadi pada semua bagian saluran cerna. Lebih kurang 35% terjadi



Gambar 1. Patogenesis IBD

Tabel 2. Gambaran Klinik IBD

Gambaran klinik IBD	KU	PC
Diare kronik	++	+-
Hematochezia	++	+
Nyeri perut	+	++
Massa intra abdomen	0	++
Adanya fistulasi	+/-	+-
Terjadinya stenosis/striktur	+	+-
Keterlibatan usus halus	+/-	+-
Keterlibatan rektum	85%	50%
Gejala/tanda ekstra intestinal	+	+
Terjadinya megakolon toksik	+	+/-

Tabel 3. Gambaran Patologi IBD

Gambaran Patologi IBD	KU	PC
Lesi anatomik bersifat segmental	0	++
Sifat lesi mukosal	kontinu	*Skip lesion*
Dapat melibatkan semua lapis dinding usus (bersifat transmural)	+/-	++
Terjadinya granuloma (*cobblestone*)	0	50%
Timbulnya fibrosis	+	++
Terjadinya fistulasi	+/-	++

Keterangan:
++ Sering + kadang +/- jarang 0 Tidak ada
Skip lesion: masih terdapat mukosa normal di antara mukosa yang inflamasi

di ileo-caecal, 28% di usus halus, 32% hanya melibatkan kolon, 1-4 % berada di gastroduodenal dan lebih kurang 18% berlokasi di perianal.

Pada PC selain gejala umum diatas adanya fistula merupakan hal yang karakteristik (termasuk perianal). Nyeri perut relatif lebih mencolok. Hal ini disebabkan oleh sifat lesi.yang transmural sehingga dapat menimbulkan fistula dan obstruksi serta berdampak pada timbulnya *bacterial overgrowth*. Secara Endoskopik penilaian aktivitas penyakit KU relatif mudah dengan menilai gradasi berat ringannya lesi mukosa dan luasnya bagian usus yang terlibat. Tetapi pada PC hal tersebut lebih sulit, terlebih bila ada keterlibatan usus halus (tidak terjangkau oleh teknik pemeriksaan kolonoskopi), sehingga dipakai kriteria yang lebih spesifik (*Crohn's Disease Activity Index*) yang didasari oleh adanya penilaian demam, data laboratorium, manifestasi ekstraintestinal, frekuensi diare, nyeri abdomen, fistulasi, penurunan berat badan, terabanya masa intraabdomen dan rasa sehat pasien.

GAMBARAN KLINIS IBD DAN PERMASALAHAN DI INDONESIA

Adanya gambaran klinis IBD yang bervariasi ini, memerlukan pengetahuan yang cukup memadai untuk mem-bedakannya dengan penyakit lain yang sering di Indonesia (dan juga negara berkembang lainnya) seperti kolitis infeksi dan tuberkulosis usus. Gambaran klinis, bahkan endoskopik dan radiologik, sulit untuk membedakan PC dengan Tuberkulosis gastrointestinal, dimana mempunyai predileksi anatomik yang sama, yaitu di daerah ileo-caecal. Pemeriksaan histopatologikpun tidak jarang sulit untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit infeksi kronik yang endemik ini. Setelah mendapatkan diagnosis IBD, masuk dalam tahap berikutnya, yaitu membedakan apakah kolitis ulseratif, penyakit Crohn atau untuk sementara dimasukkan dalam kategori *Indeterminate colitis* bila sulit dibedakan.

GAMBARAN LABORATORIUM

Adanya abnormalitas parameter laboratorium dalam hal kadar hemoglobin, lekosit, LED, trombosit, *C-reactive protein*, kadar besi serum dapat terjadi pada kasus IBD, tetapi gambaran demikian juga dapat ada pada kasus infeksi. Tidak ada parameter laboratorium yang spesifik untuk IBD. Sebagian besar hanya merupakan parameter proses inflamasi secara umum atau dampak sistemik akibat proses inflamasi gastrointestinal yang mempengaruhi proses digesti/absorpsi.

Juga tidak terdapat perbedaan yang spesifik antara gambaran laboratorium PC dan KU. Data laboratorium lebih banyak berperan untuk menilai derajat aktifitas penyakit dan dampaknya pada status nutrisi pasien. Penurunan kadar Hemoglobin, Hematokrit dan besi serum dapat menggambarkan derajat kehilangan darah lewat saluran cerna. Tingginya laju endap darah dan *C reactive* Protein yang positif menggambarkan aktifitas inflamasi, serta rendahnya kadar albumin mencerminkan status nutrisinya yang rendah.

Spesimen feses dapat diperiksa untuk menilai ada tidaknya bakteri patogen atau parasit.Berbagai petanda serologik dicoba dikaitkan untuk menunjang diagnosis IBD. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) banyak dikaitkan dengan PC dan KU.

ENDOSKOPI

Pemeriksaan endoskopi mempunyai peran penting dalam diagnosis dan penatalaksanaan kasus IBD. Akurasi diagnostik kolonoskopi pada IBD adalah 89% dengan 4% kesalahan dan 7% hasil meragukan. Adapun gambaran endoskopik KU dan PC yang karakteristik dapat dilihat pada tabel berikut

Pada dasarnya KU merupakan penyakit yang melibatkan mukosa kolon secara difus dan kontinu, dimulai

Tabel 4. Gambaran Lesi Endoskopik IBD

Gambaran Lesi Endoskopik	KU	PC
Lesi inflamasi (hiperemi, ulserasi, dll)		
• Bersifat kontinu	+++	+
• Adanya skip area (adanya mukosa normal di antara lesi)	0	+++
• Keterlibatan rektum	+++	+
• Lesi mudah berdarah	+++	+
• Cobblestone appearance/pseudo-polip	+	+++
Sifat ulkus		
• Terdapat pada mukosa yang inflamasi	+++	+
• Keterlibatan ileum	0	++++
• Lesi ulkus bersifat diskrit	+	+++
Bentuk ulkus		
• Diameter >1 cm	+	+++
• Dalam	+	+++
• Bentuk linier (longitudinal)	+	+++
• Aphtoid	0	++++

Keterangan: 0 = tidak ada , → ++++ sangat diagnostik (karakteristik)

dari rektum dan menyebar/progresif ke proksimal. Data dari beberapa Rumah Sakit di Jakarta didapatkan bahwa lokalisasi KU adalah 80% pada rektum dan rektosigmoid, 12% kolon sebelah kiri (*left side colitis*), dan 8% melibatkan seluruh kolon (pan-colitis). Sedangkan PC bersifat transmural, segmental dan dapat terjadi pada saluran cerna bagian atas, usus halus ataupun kolon. Dari data yang ada, dilaporkan 11% kasus PC terbatas pada ileo-caecal, 33% ileo-kolon dan 56% hanya di kolon. Daerah ileo-caecal merupakan daerah predileksi untuk beberapa penyakit yaitu PC, TBC, amoebiasis. Dari data yang ada dilaporkan bahwa lesi kolonoskopik terbatas pada ileo-caecal disebabkan oleh 17,6% PC, 23,5% TBC, 17,6% amoebiasis dan 35,4% karena kolitis infektif.

Kapsul endoskopi dapat dipakai untuk menvisualisasikan lumen usus halus pada PC, tapi harus dipertimbangkan risiko bila terdapat striktur usus halus dapat menimbulkan retensi kapsul dan berdampak timbulnya obstruksi usus.

RADIOLOGI

Teknik pemeriksaan radiologi kontras ganda merupakan pemeriksaan diagnostik pada IBD yang saling melengkapi dengan endoskopi. Barium kontras ganda dapat memperlihatkan lesi striktur, fistulasi, mukosa yang ireguler, gambaran ulkus dan polip, ataupun perubahan distensibilitas lumen kolon berupa penebalan dinding usus dan hilangnya haustrae. Interpretasi radiologik tidak berkorelasi dengan aktivitas penyakit.

Pemeriksaan radiologik merupakan kontraindikasi pada KU berat karena dapat mencetuskan megakolon toksik. Foto polos abdomen secara sederhana dapat mendeteksi adanya dilatasi toksik yaitu tampak lumen usus yang melebar tanpa material feses didalamnya. Untuk menilai adanya keterlibatan usus halus dapat dipakai metode enteroclysis yaitu pemasangan kanul nasogastrik sampai melewati ligamentumTreitz sehingga barium dapat dialirkan secar kontinu tanpa terganggu oleh kontraksi pilorus. Peran *Computed tomography* (CT) scan dan ultrasonografi lebih banyak ditujukan pada PC dalam mendeteksi adanya abses ataupun fistula.

HISTOPATOLOGI

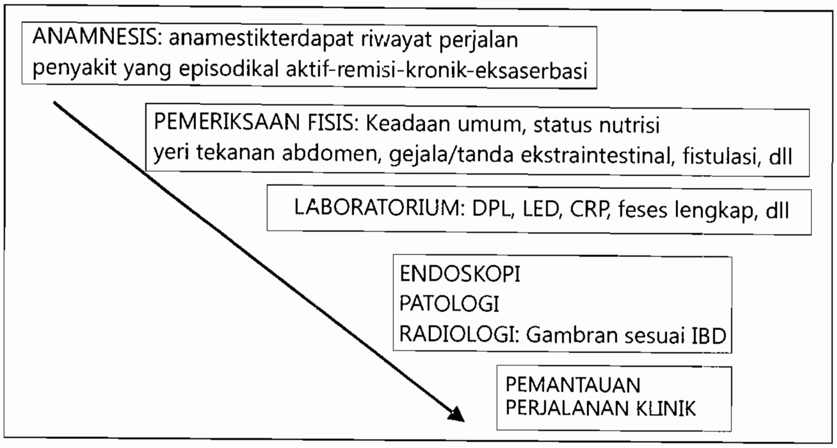
Spesimen yang berasal dari operasi lebih mempunyai nilai diagnostik dari pada spesimen yang diambil secara biopsi perendoskopik. Terlebih lagi bagi PC yang lesinya bersifat transmural sehingga tidak terjangkau dengan teknik biopsi perendoskopik. Gambaran khas untuk KU adalah adanya abses kripti, distorsi kripti, infiltrasi sel mononukleus dan polimorfonuklear di lamina propria. Sedangkan pada PC adanya granuloma tuberkuloid (terdapat pada 20-40% kasus) merupakan hal yang karakteristik disamping adanya infiltrasi sel makrofag dan limfosit di lamina propria serta ulserasi yang dalam.

ALUR PROSES DIAGNOSIS

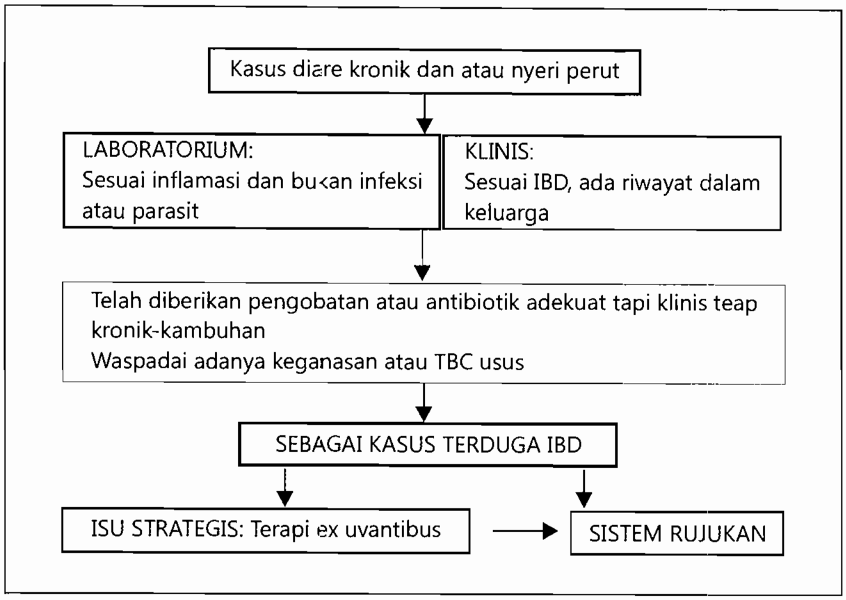
Tidak ada parameter tunggal baik dari simptom, pemeriksaan fisis maupun pemeriksaan penunjang yang dapat menegakkan diagnosis pasti IBD. Diagnosis ditegakkan berdasarkan kombinasi semua aspek klinis.

Secara praktis diagnosis IBD didasarkan pada; 1). Anamnesis yang akurat mengenai adanya perjalanan penyakit yang akut disertai eksaserbasi kronik-remisi diare, kadang berdarah, nyeri perut, serta ada riwayat penyakit ini dalam keluarga; 2). Gambaran klinik yang sesuai seperti diatas. 3). Data laboratorium yang menyingkirkan penyebab inflamasi lain, terutama untuk Indonesia, adanya infeksi gastrointestinal. Eksklusi penyakit Tuberkulosis sangat penting mengingat gambaran kliniknya mirip dengan PC. Tidak ada parameter laboratorium yang spesifik untuk IBD; 4). Temuan endoskopik yang karakteristik dan didukung konfirmasi histopatologik. 5). Temuan gambaran radilogik yang khas. 6). Pemantauan perjalanan klinik pasien yang bersifat akut-remisi-eksaserbasi kronik.

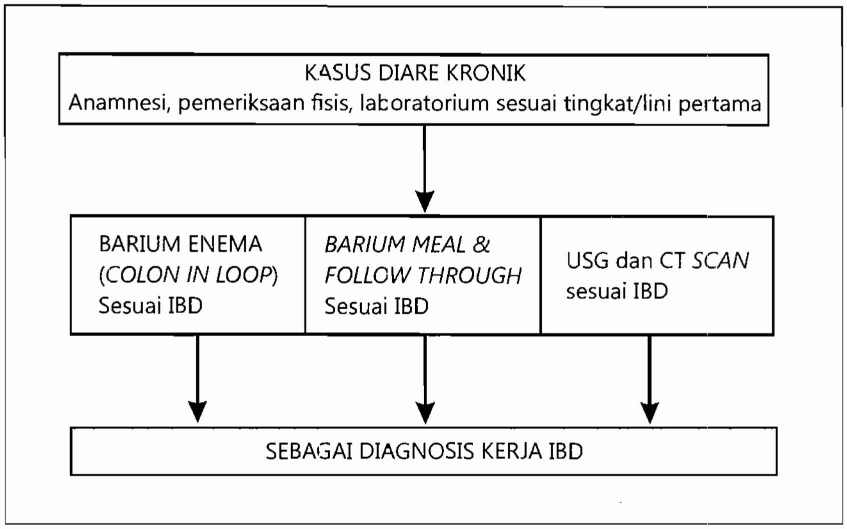
Berdasarkan Konsensus Nasional Penatalaksanaan IBD di Indonesia tahun 2005 dan di revisi tahun 2011, tatalaksana kasus IBD tentunya harus dimulai dari proses tegaknya diagnosis pasti. Dan hal ini tentunya berkaitan


ANAMNESIS: anamestikterdapat riwayat perjalan penyakit yang episodikal aktif-remisi-kronik-eksaserbasi
PEMERIKSAAN FISIS: Keadaan umum, status nutrisi yeri tekanan abdomen, gejala/tanda ekstraintestinal, fistulasi, dll
LABORATORIUM: DPL, LED, CRP, feses lengkap, dll
ENDOSKOPI
PATOLOGI
RADIOLOGI: Gambran sesuai IBD
PEMANTAUAN PERJALANAN KLINIK

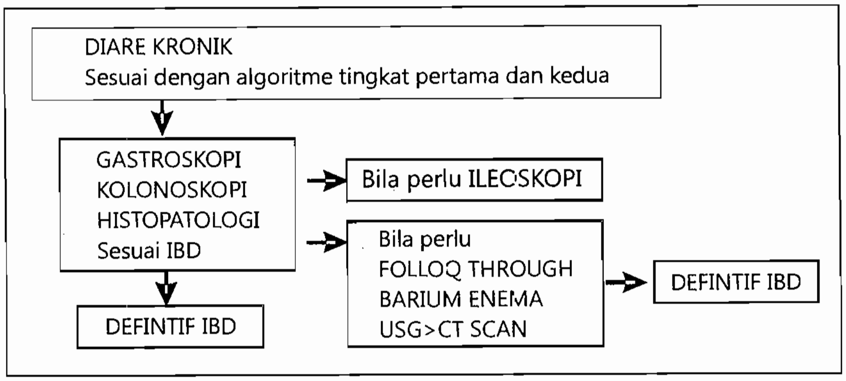
Gambar 2. Alur diagnosis IBD


Kasus diare kronik dan atau nyeri perut
LABORATORIUM: Sesuai inflamasi dan bukan infeksi atau parasit
KLINIS: Sesuai IBD, ada riwayat dalam keluarga
Telah diberikan pengobatan atau antibiotik adekuat tapi klinis teap kronik-kambuhan
Waspadai adanya keganasan atau TBC usus
SEBAGAI KASUS TERDUGA IBD
ISU STRATEGIS: Terapi ex uvantibus
SISTEM RUJUKAN

Gambar 3. *Case finding* kasus IBD di pelayanan kesehatan lini pertama (*primary care*)


KASUS DIARE KRONIK
Anamnesi, pemeriksaan fisis, laboratorium sesuai tingkat/lini pertama
BARIUM ENEMA (COLON IN LOOP) Sesuai IBD
BARIUM MEAL & FOLLOW THROUGH Sesuai IBD
USG dan CT SCAN sesuai IBD
SEBAGAI DIAGNOSIS KERJA IBD

Gambar 4. *Case finding* kasus IBD tingkat ke dua dimana tidak ada fasilitas endoskopi



Gambar 5. *Case finding* kasus IBD tingkat tiga/rujukan, dimana fasilitas lengkap

dengan kelengkapan sarana diagnostik yang tersedia pada sarana pelayanan kesehatan terkait. Sehingga untuk mengantisapasi situasi ini, dibuatkan alur identifikasi kasus IBD berdasarkan kelengkapan sumber daya manusia dan penunjang diagnostiknya.

DIAGNOSIS BANDING

Berbagai keadaan penyakit dapat mirip dengan IBD , baik secara klinis, radiologik maupun endoskopik. Situasi nyeri perut yang disertai diare dan hematokezia umum dapat terjadi pada kolitis infeksi akibat Campylobacter, Salmonella, Shigella dan E. Coli. Yersinia dan Mycobacterium tuberculosis mempunyai predileksi di ileum dan caecum, sehingga mirip dengan PC. Kolitis iskemik juga dapat bermanifest klinis seperti IBD, demikian pula keganasan gastrointestinal.

PENGOBATAN

Mengingat bahwa etiologi dan patogenesis IBD belum jelas, maka pengobatannya lebih ditekankan pada penghambatan kaskade proses inflamasi (kalau tidak dapat dihilangkan sama sekali) yang berdampak pada hilang atau berkurangnya simptom. Jadi tujuan umum terapi adalah tercapainya fase remisi penyakit dan berusaha memperpanjang masa remisi tersebut. Disamping itu juga, tujuan terapi adalah mencegah terjadinya komplikasi.

Pengobatan Umum

Dengan dugaan adanya faktor/agen proinflamasi dalam bentuk bakteri intralumen usus dan komponen diet sehari-hari yang dapat mencetuskan proses inflamasi kronik pada kelompok orang yang rentan, maka diusahakan untuk mengeliminasi hal tersebut dengan cara pemberian antibiotik, lavase usus, mengikat produksi bakteri, mengistirahatkan kerja usus, dan perubahan pola diet. Metronidazole (1-1,5 g/hari) atau Ciprofloxacin (2x 500 mg/hari) cukup banyak diteliti dan cukup banyak bermanfaat pada PC dalam menurunkan derajat aktifitas penyakitnya pada keadaan aktif. Sedangkan pada KU jarang digunakan antibiotik sebagai terapi terhadap agen proinflamasinya. Di samping beberapa konstituen diet yang harus dihindari karena dapat mencetuskan serangan (seperti *wheat, cereal yeast* dan produk peternakan), terdapat pula konstituen yang bersifat antioksidan yang dalam penelitian dilaporkan bermanfaat pada kasus IBD yaitu glutamin dan asam lemak rantai pendek.

Mengingat penyakit ini bersifat kronik eksaserbasi, maka edukasi pada pasien dan keluarganya sangat diperlukan.

Obat Golongan Kortikosteroid

Sampai saat ini obat golongan glukokortikoid merupakan obat pilihan untuk PC (untuk semua derajat) dan KU derajat sedang dan berat. Pada umumnya pilihan jatuh pada prednison, metilprednisolon (bentuk preparat per-oral) atau steroid enema. Pada keadaan berat, diberikan kortiko steroid parenteral. Untuk memperoleh tujuan konsentrasi steroid yang tinggi pada dinding usus dengan efek sistemik (dan efek sampingnya) yang rendah, saat ini telah dikembangkan obat golongan glukokortikoid non-sistemik, yaitu budesonide, dalam pengobatan IBD. Budesonide terutama bekerja pada ileum dan kolon kanan. Tersedia dalam bentuk preparat oral lepas lambat ataupun enema. Dosis rata-rata steroid yang banyak digunakan untuk mencapai fase remisi adalah setara dengan 40-60 mg prednison, yang kemudian dilakukan *tapering dose* setelah remisi tercapai dalam waktu 8-12 minggu.

Pada PC, kortikosteroid oral maupun intravena efektif dalam menginduksi remisi. Dilaporkan bahwa 75-80% kasus respon pada pengobatan awal dengan steroid ini, tapi hanya 25% yang kemudian dapat lepas dari dari obat ini. Sisanya menjadi refrakter atau ketergantungan.

Walaupun efektif dalam mencapai remisi, steroid tidak efektif dalam pengobatan pemeliharaan. Jadi secepatnya dilakukan tapering dose setelah remisi tercapai.

Seperti juga pada PC, steroid sangat berguna dalam pengobatan fase akut pada KU yang moderat-berat. Lebih kurang sepertiga kasus KU membutuhkan steroid. Kembali steroid tidak efektif dalam terapi pemeliharan, jadi secepatnya turunkan dosis. Steroid enema dapat dipakai pada KU distal tanpa dikawatirkan efek sistemiknya.

Obat Golongan Asam Amino Salisilat

Obat yang sudah lama dan mapan dipakai dalam pengobatan IBD adalah preparat sulfasalazin yang merupakan gabungan sulpiridin dan aminosalisilat dalam ikatan azo. Preparat ini akan dipecah di dalam usus menjadi sulfapiridin dan 5-acetil salicylic acid (5-ASA). Telah diketahui bahwa yang bekerja sebagai agen anti inflamasi adalah 5-ASA ini. Saat ini telah ada preparat 5-ASA murni , baik dalam bentuk sediaan lepas lambat (di Indonesia, Salofalk) ataupun gabungan 5-ASA dalam bentuk ikatan diazo. Pada preparat lepas lambat, 5-ASA akan dilepas pada situasi pH >5 (jadi dalam hal ini di lumen usus halus dan kolon). Baik sulfasalazin maupun 5-ASA mempunyai efektifitas yang relatif sama dalam pengobatan IBD, hanya efek samping lebih rendah pada 5-ASA. Hal ini disebabkan telah diketahui bahwa efek samping (mual, muntah, dispepsia, sakit kepala. rasa lemas) pada sulfasalazin terletak pada unsur sulfapiridin-nya. Dosis rata-rata 5-ASA untuk mencapai remisi adalah 2-4 gram perhari, yang kemudian dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan sesuai dengan kondisi pasien. Obat 5-ASA tersedia dalam bentuk oral, suppositoria maupun enema. Secara generik terdapat beberapa obat yang mengandung 5-ASA dalam bentuk ikatan dan cara pelepasan zat aktif 5-ASA yang berbeda. Pada sulfasalazine 5-ASA terikat dg sulfapiridine yang dipecah di kolon. Mesalamine , 5-ASA dilepas pada situasi lingkungan pH >7 (ileum dan kolon). Sedangkan pada balsalazide dan olsalazine, 5-ASA dilepas di kolon.

5-ASA merupakan obat utama untuk KU r ngan dan moderat untuk meng-induksi remisi maupun mempertahankan masa remisi. Penggunaan 5-ASA pada KU juga dapat menurunkan risiko terjadinya kanker.

Sedangkan peran 5-ASA pada PC dilaporkan memperoleh hasil terapi yang rata-rata dalam menginduksi remisi. Tapi tidak memperlihatkan hasil yang efektif dalam mempertahankan fase remisi pada PC. Tapi obat ini sedemikian populer dan sangat ditoleransi pasien, maka tetap banyak dipakai pada PC ringan-moderat.

Obat Golongan Imunosupresif

Obat ini dipakai bila dengan 5-ASA dan kortikosteroid gagal mencapai remisi. Obat golongan ini seperti; 6-mercaptopurin (6-MP), azathioprine, siklosporin, methotrexate dan obat golongan *Anti-Tumor Necroting Factor* (TNF).

Azathioprine dan 6-MP adalah analog purin yang efektif untuk mencapai dan mempertahankan remisi pada PC serta dapat menyembuhkan fistulasi dan meminimalisasi penggunaan steroid. Terbatas hanya untuk kasus moderat dan berat. Efek samping yang serius adalah lekopenia. Dosis standar azathioprine 2–2,5 mg/kg/hari dan 6-MP 1–1,5 mg/kg/hari. Efektifitas azathioprine dan 6-MP pada KU belum banyak diteliti.

Methotrexate adalah intimetabolik folat yang dapat menginduksi remisi PC (pada dosis 25 mg per minggu intramuskuler atau subkutan) dan mempertahankan remisi pada dosis lebih rendah (15 mg per minggu) .

Infliximab merupakan obat golongan anti-TNF pertama yang banyak mengubah konsep terapi medikal pada PC moderat dan berat. Dapat menginduksi remisi, mempertahankan remisi dan menyembuhkan fistulasi. Akhir-akhir ini diperkenalkan obat anti-TNF yang lain yaitu adalimumab dan certolizumab. Terjadinya infeksi sekunder merupakan komplikasi penggunaan obat golongan anti-TNF yang harus diwaspadai. Skrining adanya tuberkulosis atau hepatitis laten harus dicermati. Penggunaan infliximab pada KU, setelah jelas bermanfaat pada PC, memperlihatkan efektifitasnya terutama pada kelompok yang sudah refrakter atau ketergantungan pada steroid.

Cyclosporine digunakan sebagai usaha alur akhir terapi medikal dalam perawatan rumah sakit, mempunyai efek pendek dan mempunyai toksisitas yang membatasi untuk penggunaan jangka panjang.

Terapi Bedah

Peran terapi bedah terutama bila pengobatan konservatif/ medikamentosis gagal atau terjadinya komplikasi (perdarahan, obstruksi ataupun megakolon toksik). Pada KU, operasi dilakukan bila terjadi perjalanan penyakit yang berat dan tidak dapat diatasi dengan medikamentosis atau terdapat efek samping obat yang terlalu berat, terjadinya perforasi, peritonitis, sepsis, perdarahan masif, serta timbulnya tanda displasia berat atau kanker. Sedangkan pada PC, operasi banyak ditujukan pada komplikasi abses, fistula, perforasi dan obstruksi. Di samping tentunya untuk kasus yang gagal medikamentosis atau adanya efek samping obat.

ALGORITME TERAPI DAN RUJUKAN

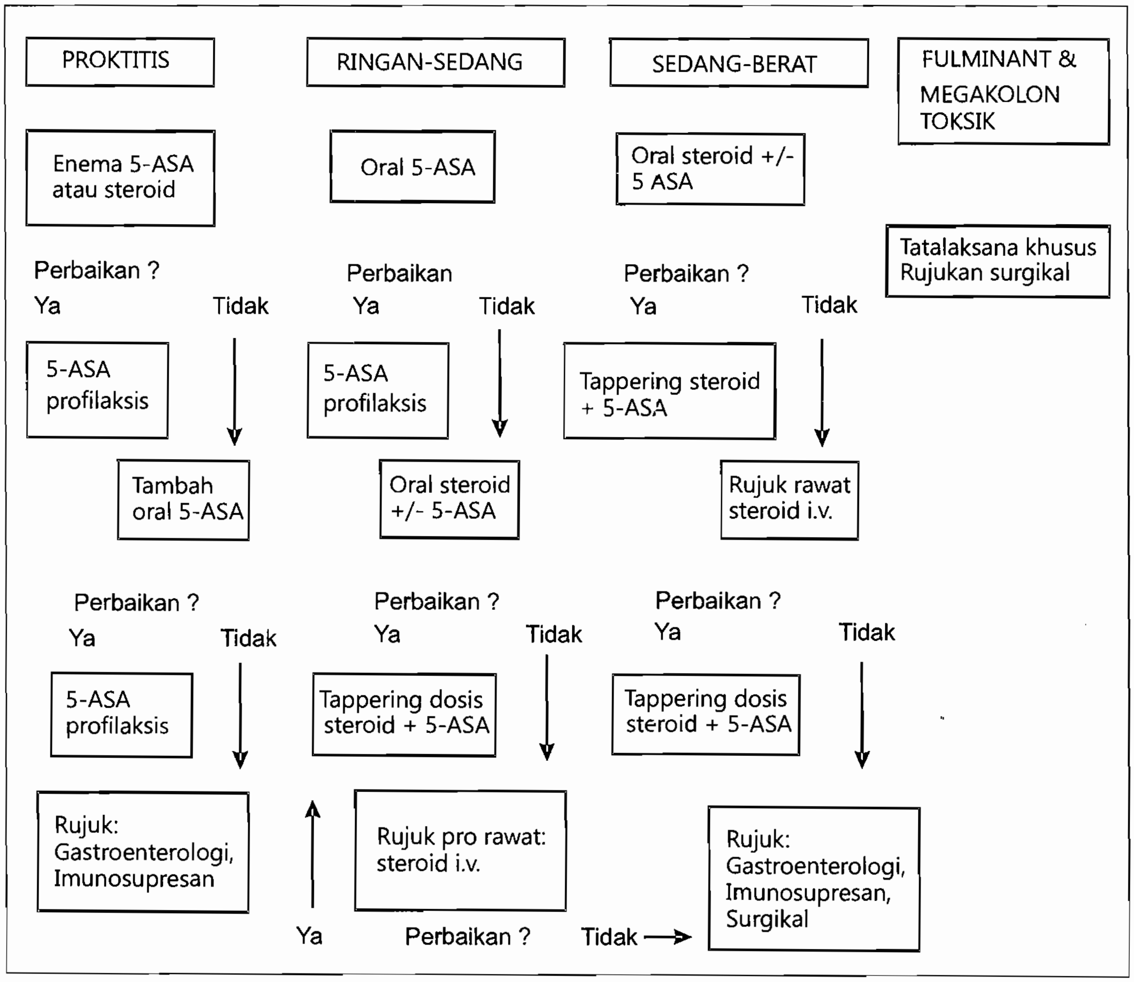
Mengingat bahwa etiopatogenesis IBD belum jelas, maka pengobatannya lebih ditekankan pada penghambatan kaskade proses inflamasi. Dengan dugaan adanya faktor/agen proinflamasi yang dapat mencetuskan proses inflamasi kronik pada kelompok rentan, maka diusahakan mengeliminasi hal tersebut dengan cara pemberian antibiotik, lavase usus, pengikat produk bakteri, mengistirahatkan kerja usus dan perubahan pola dietetik. Pada prinsipnya, pengobatan IBD ditujukan pada serangan akut dan terapi pemeliharaan waktu fase remisi. Obat baku pertama mengandung komponen 5-acetil salicilic acid (5-ASA) dan obat kortikosteroid (baik sistemik maupun topikal). Bila gagal, maka diberikan obat lini kedua yang pada umumnya bersifat imunosupresif (seperti 6-merkaptopurin, azatioprin, siklosporin dan metotreksat), anti-TNF (infliximab). Preparat 5-ASA dapat dalam bentuk oral/sistemik atau supositoria/enema. Pada kasus tertentu atau terjadi komplikasi perforasi, perdarahan masif, ileus karena stenosis, megatoksik kolon, maka diperlukan intervensi terapi bedah.

KOMPLIKASI

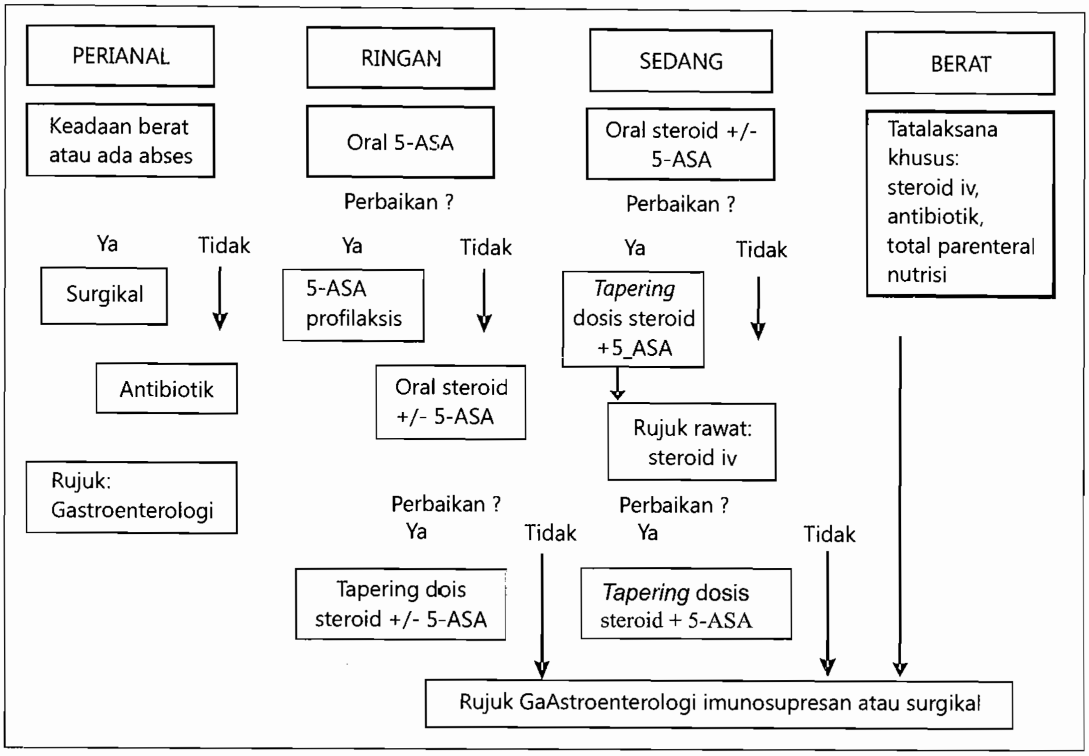
Dalam perjalanan penyakit ini, dapat terjadi komplikasi;
- Perforasi usus yang terlibat
- Terjadinya stenosis usus akibat proses fibrosis
- Megakolon toksik (terutama pada KU)
- Perdarahan
- Degenerasi maligna

PC sering menimbulkan komplikasi akibat adanya lesi penetrasi dan stenosis yang menimbulkan perforasi, abses, fistulasi dan obstruksi gastrointestinal. Keterlibatan usus halus juga dapat berdampak pada malabsorpsi yang menimbulkan anemia. Predileksi PC pada ileo-caecal juga dapat mengganggu proses re-absorpsi empedu.

Kanker kolorektal merupakan risiko jangka panjang pada KU. Terdapat beberapa faktor risiko termasuk lama dan panjang usus terlibat, derajat inflamasi, riwayat kanker dalam keluarga dan adanya kolangitis sklerosing


PROKTITIS
RINGAN-SEDANG
SEDANG-BERAT
FULMINANT & MEGAKOLON TOKSIK
Enema 5-ASA atau steroid
Oral 5-ASA
Oral steroid +/- 5 ASA
Tatalaksana khusus Rujukan surgikal
Perbaikan ?
Ya
Tidak
Perbaikan
Ya
Tidak
Perbaikan ?
Ya
Tidak
5-ASA profilaksis
5-ASA profilaksis
Tappering steroid + 5-ASA
Tambah oral 5-ASA
Oral steroid +/- 5-ASA
Rujuk rawat steroid i.v.
Perbaikan ?
Ya
Tidak
Perbaikan ?
Ya
Tidak
Perbaikan ?
Ya
Tidak
5-ASA profilaksis
Tappering dosis steroid + 5-ASA
Tappering dosis steroid + 5-ASA
Rujuk: Gastroenterologi, Imunosupresan
Rujuk pro rawat: steroid i.v.
Rujuk: Gastroenterologi, Imunosupresan, Surgikal
Ya
Perbaikan ?
Tidak

Gambar 6. Algoritme terapi kolitis ulseratif di pelayanan kesehatan lini pertama (Konsensus Nasional 2011)


PERIANAL
RINGAN
SEDANG
BERAT
Keadaan berat atau ada abses
Oral 5-ASA
Oral steroid +/- 5-ASA
Tatalaksana khusus: steroid iv, antibiotik, total parenteral nutrisi
Perbaikan ?
Perbaikan ?
Ya
Tidak
Ya
Tidak
Ya
Tidak
Surgikal
5-ASA profilaksis
Tapering dosis steroid +5_ASA
Antibiotik
Oral steroid +/- 5-ASA
Rujuk rawat: steroid iv
Rujuk: Gastroenterologi
Perbaikan ?
Ya
Tidak
Perbaikan ?
Ya
Tidak
Tapering dois steroid +/- 5-ASA
Tapering dosis steroid + 5-ASA
Rujuk GaAstroenterologi imunosupresan atau surgikal

Gambar 7. Algoritme terapi penyakit Crohn di pelayanan kesehatan lini pertama (Konsensus Nasional 2011)

primer. Risiko terjadinya kanker biasanya pada 8-10 tahun perjalanan sakit. Diperkirakan risiko terjadinya kanker pada IBD lebih kurang 13%.

PROGNOSIS

Pada dasarnya, penyakit IBD merupakan penyakit yang bersifat remisi dan eksaserbasi. Cukup banyak dilaporkan adanya remisi yang bersifat spontan dan dalam jangka waktu yang lama. Prognosis banyak dipengaruhi oleh ada tidaknya komplikasi atau tingkat respons terhadap pengobatan konservatif.

REFERENSI

1. Bernstein CN, Fried M, Krabbshuis JH , et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis,16:1
2. Blumberd RS. Inflammatory Bowel Disease : Immunologic consideration. In: Greenberger NJ editor. Current Diagnosis & Treatment. McGraw-Hill,2009:11-21
3. Daldiyono, Djojoningrat D. IBD: Hospital based data and endoscopic assessment of disease activity in Jakarta Indonesia. J Gastroenterol Hep 2000;15:B10
4. Djojoningrat D. Penyakit Inflamasi kolon di RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta. Dalam : Akil HAM ed. Pertemuan ilmiah VIII PPHI dan Konas PEGI & PGI 1995. Yayasan Masa depan, 1995:277-28
5. Djojoningrat D. Konsensus Nasional alur diagnosis dan penatalaksanaan Inflammatory Bowel Disease di Indonesia 2005.
6. Egan LJ. Advances in the treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:1574-81
7. Greenberg GR. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn disease. Gastroenterology 1996;110:45-51
8. Hanuer SB. Medical therapy for Ulcerative Colitis 2004. Gastroenterology 2004;126:1582-1592
9. Hommes DW. Endoscopy in IBD. Gastroenterology 2004;126:1561-73
10. Lelosutan SAR. Konsensus nasional penatalaksanaan Inflammatory Bowel Disease di Indonesia 2011.
11. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R et al. American Gastroenterological Association Institute medical position statement and technical review on corticosteroid, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology.2006;130:940-87.
12. Loftus EV. Clinical epidemiology of IBD. Gastroenterology 2004;126:1504-17
13. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. N Eng J Med 2002;347:417-29
14. Sands BE. From symptoms to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 2004;126:1518-32
15. Shivananda S. Incidence of IBD across Europe. Gut 1996;39:690-7
16. Stenson WF. Inflammatory Bowel Disease. In Yamada T ed. Text book of Gastroenterology. Philadelphia. JB Lipincot Company 1995:1748
17. Sandler RS, Loftus EV. Epidemiology of inflammatory bowel disease . In: sartor RB, Sandborn WI (editors). Inlammatory Bowel Disease. Saunders, 2004:245-62
18. Targan SR, Karp LC. Serology and laboratory markers of disease activity. In: Sartor RB (ed). Inflammatory Bowel Disease. Saunders,2004:442-50
19. Tuvlin JA. Smoking and inflammatory bowel disease: trend in familial and sporadic cohorts. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:573-9

234

IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Chudahman Manan, Ari Fahrial Syam

DEFINISI

Irritable Bowel Syndrome (IBS) adalah salah satu penyakit gastrointestinal fungsional. Pengertian *Irritable Bowel Syndrome* (IBS) sendiri adalah adanya nyeri perut, distensi dan gangguan pola defekasi tanpa gangguan organik. Gejala yang dapat muncul pada pasien dengan IBS cukup bervariasi. Di sisi lain pemeriksaan fisik dan laboratorium yang spesifik pada pasien IBS tidak ada, oleh karena itu penegakkan diagnosis IBS kadang kala tidak mudah. Kejadian dari IBS mencapai 15% dari penduduk Amerika, hal ini didasarkan pada gejala yang sesuai dengan kriteria IBS.[1] Kejadian IBS lebih banyak pada perempuan dan mencapai 3 kali lebih besar dari laki-laki. Kepustakaan lain menyebutkan bahwa angka prevalensi IBS bisa mencapai 3,6-21,8% dari jumlah penduduk dengan rata-rata 11%.[2]

ETIOLOGI

Sampai saat ini tidak ada teori yang menyebutkan bahwa IBS disebabkan oleh satu faktor saja. Penelitian terakhir mengarah untuk membuat suatu model terintegrasi sebagai penyebab dari IBS. Banyak faktor yang menyebabkan terjadinya IBS antara lain gangguan motilitas, intoleransi makanan, abnormalitas sensoris, abnormalitas dari interaksi aksis brain-gut, hipersensitivitas viseral, dan paska infeksi usus.[3]

Adanya IBS predominan diare dan IBS predominan konstipasi menunjukkan bahwa pada IBS terjadi suatu perubahan motilitas. Pada IBS tipe diare terjadi peningkatan kontraksi usus dan memendeknya waktu transit kolon dan usus halus. Sedang pada IBS tipe konstipasi terjadi penurunan kontraksi usus dan memanjangnya waktu transit kolon dan usus halus.

IBS yang terjadi paska infeksi dilaporkan hampir pada 1/3 kasus IBS. Keluhan-keluhan IBS muncul setelah 1 bulan infeksi. Penyebab IBS paska infeksi antara lain virus, giardia atau amuba. Pasien IBS paska infeksi biasanya mempunyai gejala perut kembung, nyeri abdomen dan diare.

KRITERIA DIAGNOSIS

Diagnosis IBS sendiri didasarkan pada konsensus atau kesepakatan yang tervalidasi dan tidak ada pemeriksaan penunjang khusus untuk menentukan diagnosis dari IBS tersebut. Saat ini kriteria diagnosis yang digunakan adalah kriteria Rome III yang dipublikasi sejak tahun 2006.[4]

Kriteria ini didasarkan pada adanya keluhan berupa rasa tidak nyaman atau nyeri yang telah berlangsung sedikitnya selama 3 hari/bulan selama 3 bulan pertama (tidak perlu berurutan) dan telah berlangsung dalam 3 bulan terakhir dan tidak bisa dijelaskan oleh adanya abnormalitas secara kelainan struktur maupun bio-kimiawi. Selain itu terdapat sedikitnya 2 dari 3 hal berikut ini yaitu nyeri hilang setelah defekasi, perubahan frekuensi dari defekasi (diare atau konstipasi) atau perubahan dari bentuk feses. (Tabel 1).

Tabel 1. Kriteria IBS Berdasakan Kriteria Rome III

Nyeri atau tidak nyaman diperut yang berulang sedikitnya 3 hari per bulan selama 3 bulan terakhir disertai gejala berikut:

- Membaik dengan defekasi
- Onset berhubungan dengan perubahan frekuensi dari defekasi
- Onset berhubungan perubahan bentuk feses.

Nyeri atau rasa tidak nyaman pada abdomen yang dirasakan oleh pasien dengan IBS biasanya selalu membawa pasien tersebut untuk mencarikan pertolongan dan tentunya hal ini akan mengurangi kualitas hidup dari pasien itu sendiri dan cenderung menjadi tidak produktif. Diare juga gejala utama IBS yang selalu membawa pasien untuk datang ke dokter, keluhan diare itu tentunya tidak menyenangkan. Keluhan konstipasi yang juga menjadi keluhan utama pasien IBS tipe konstipasi biasanya disertai oleh kembung serta rasa nyaman di ulu hati.

Setelah melakukan anamnesis yang lengkap dan mencocokan dengan kriteria yang ada dilakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium meliputi darah perifer lengkap, biokimia darah serta pemeriksaan fungsi hati dan pemeriksaan hormon tiroid pada pasien dengan gejala diare kronisnya yang menonjol. Diagnosis IBS ditegakkan jika keluhan sesuai kriteria Rome III dan tidak ditemukan kelainan organik lain. Sebagian besar kasus yang telah memenuhi kriteria Rome III tanpa gejala alarm seperti yang disebutkan di atas biasanya tidak ditemukan kelainan struktural. Pada pasien IBS dengan dominasi keluhan diare pemeriksaan kolonoskopi diikuti biopsi mukosa kolon perlu dilakukan untuk menyingkirkan adanya kolitis mikroskopik.

Selain kriteria Roma III, secara praktis sering juga digunakan kriteria Manning yang lebih sederhana dan menitik beratkan pada keadaan pada onset nyeri antara lain adanya buang air besar yang cair dan peningkatan frekuensi buang air besar saat timbulnya nyeri (Tabel 2.)[5]

Tabel 2. Kriteria *Manning*

Gejala yang sering didapat pada penderita IBS yaitu :

- Feses cair pada saat nyeri
- Frekuensi buang air besar bertambah pada saat nyeri
- Nyeri berkurang setelah buang air besar
- Tampak abdomen distensi

Dua gejala tambahan yang sering mucul pada pasien IBS:

- Lendir saat buang air besar
- Perasaan tidak lampias saat buang air besar

Dari masing-masing gejala yang terdapat pada kriteria Manning sebenarnya mempunyai interpretasi masing-masing. Adanya feses cair disertai frekuensi defekasi yang meningkat pada saat nyeri menginterpretasikan bahwa terjadi perubahan fungsi intestinal. Sedang adanya nyeri yang berkurang setelah defekasi menunjukkan bahwa nyeri berasal dari gastrointestinal bawah. Adanya kembung menunjukkan bahwa kondisi sakit ini agaknya bukan kelainan organik. Adanya rasa tidak lampias menginterpretasikan bahwa rektum iritable. Sedang adanya lendir pada saat defekasi menunjukkan bahwa rektum teriritasi.

Pada beberapa keadaan IBS dibagi dalam beberapa subgrup sesuai dengan keluhan dominant yang ada pada seseorang pada subgrup IBS yang sering digunakan membagi IBS menjadi 4 yaitu IBS predominan nyeri perut, IBS predominan diare, IBS predominan konstipasi dan IBS alternating pattern (Tabel 3).

Tabel 3. Subgrup IBS

IBS predominan nyeri

- Nyeri difosa iliaka, tidak dapat dengan tegas menunjukkan lokasi sakitnya
- Nyeri dirasakan lebih dari 6 bulan
- Nyeri hilang setelah defekasi
- Nyeri meningkat jika stress dan selama menstruasi
- Nyeri dirasakan persisten jika kambuh terasa lebih sakit

IBS predominan diare

- Diare pada pagi hari sering dengan urgensi
- Biasanya disertai rasa sakit dan hilang setelah defekasi

IBS predominan konstipasi

- Terutama wanita
- Defekasi tidak lampias
- Biasanya feses disertai lendir tanpa darah

IBS alternating pattern

- Pola defekasi yang berubah-ubah: diare dan konstipasi
- Sering feses keras dibagi hari diikuti dengan beberapa kali defekasi dan feses menjadi cair pada sore hari

DIAGNOSIS BANDING

Beberapa penyakit harus dipikirkan sebagai diferensial diagnosis dari IBS karena penyakit-penyakit ini juga mempunyai gejala yang lebih kurang sama seperti IBS. Beberapa pertanyaan yang sering ditanyakan untuk mencari penyebab nyeri perut dan dihubungkan dengan kemungkinan IBS sebagai penyebab dapat dilihat pada tabel 4.

Pada IBS diare sering didiferensial diagnosis dengan defisiensi laktase. Kelainan lain yang juga harus dipikirkan adalah kanker kolorektal, divertikulitis, *inflammatory bowel disease* (IBD), obstruksi mekanik pada usus halus atau kolon, infeksi usus, iskemia, maldigesti dan malabsorbsi serta endometriosis pada pasien yang mengalami nyeri saat menstruasi.

Ada beberapa tanda alarm yang harus diperhatikan sehingga diagnosis lebih menjurus kearah suatu penyakit

Tabel 4. Daftar Pertanyaan untuk Diagnosis IBS

- Apakah nyeri yang dirasakan hanya pada satu tempat atau berpindah-pindah? (Pada IBS berpindah-pindah)
- Seberapa sering merasakan nyeri? (Pada IBS tidak tentu)
- Berapa lama nyeri dirasakan? (Pada IBS sebentar)
- Bagaimana keadaan nyeri jika pasien buang air besar atau flatus? (Pada IBS akan lebih nyaman)

organik dari pada IBS yaitu antara lain onset umur lebih besar dari 55 tahun, riwayat keluhan bertama kali kurang dari 6 bulan, perjalanan penyakitnya progresif atau sangat berat, gejala-gejala timbul pada malam hari, perdarahan per anus, anoreksia, berat badan turun, riwayat keluarga menderita kanker, pada pemeriksaan fisik ditemukan kelainan misal adanya distensi abdomen, anemia atau demam. Apabila tanda-tanda alarm ini ditemukan selain gejala-gejala IBS maka penyebab organik harus dipikirkan terlebih dahulu sehingga pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lain harus segera dilakukan.[6]

TATALAKSANA

Penataksanaan pasien dengan IBS meliputi modifikasi diet, intervensi psikologi dan farmakoterapi. Ketiga bentuk pengobatan ini harus berjalan bersamaan.[1] Dalam memberikan obat-obatan harus selalu diingat bahwa obat-obatan mempunyai efek samping dan yang juga akan memperburuk kondisi psikis pasien.

Diet

Modifikasi diet terutama untuk peningkatan konsumsi serat ditujukan pada IBS dengan konstipasi. Di sisi lain pada pasien dengan IBS tipe diare konsumsi serat dikurangi. Pada IBS tipe konstipasi peningkatan konsumsi serat juga dsertai konsumsi air yang meningkat disertai aktivitas olah raga rutin.

Beberapa makanan atau minuman tertentu juga dapat mencetuskan terjadinya IBS pada beberapa pasien oleh karena itu harus dihindarkan. Beberapa makanan dan minuman yang sering mencetuskan IBS antara lain gandum, susu, kafein, bawang, coklat dan beberapa sayur-sayuran. Biasanya jika keluhan menghilang setelah menghindari makanan dan minuman yang dicurigai sebagai pencetus bisa dicoba untuk dikonsumsi lagi setelah 3 bulan dengan jumlah diberikan secara bertahap.

Psikoterapi

Pasien dengan IBS biasanya mempunyai rasa cemas yang tinggi atas penyakitnya. Karena biasanya rasa sakit di perut, buang air besar cair atau susah buang air besar itu datangnya tiba-tiba.[7] Umumnya pasien IBS selalu berpikiran bahwa ada sesuatu penyakit organik yang terjadi pada tubuhnya. Penjelasan atas penyakit IBS dan meyakinkan bahwa penyakit IBS yang dialami pasien adalah penyakit yang dapat diobati dan tidak membahayakan kehidupan merupakan kunci utama keberhasilan pengobatan pasien. Pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang yang telah dilakukan yang telah menyingkirkan kemungkinan penyakit organik harus disampaikan dan juga menambah keyakinan pasien bahwa pasien sebenarnya hanya menderita IBS saja tidak ada penyakit lain apalagi penyakit kanker.

Pasien-pasien dengan IBS harus selalu diingatkan untuk dapat mengendalikan stresnya. Pasien diminta untuk tidak bekerja berlebihan dan mengenyampingkan waktu istirahatnya, menyediakan waktu yang cukup untuk dapat melakukan buang air besar secara teratur diluar waktu sibuk bekerja dan juga yang terpenting selama makan disediakan waktu yang cukup agar makan yang dilakukan dapat dilakukan dalam ketengangan dan tidak terburu-buru. Olah raga yang teratur merupakan kunci penting yang juga harus diperhatikan agar pasien dengan IBS dapat menyesuaikan diri dengan keluhan-keluhan yang ada.

Obat-obatan

Obat-obatan yang diberikan untuk IBS terutama untuk menghilangkan gejala yang timbul antara lain untuk mengatasi nyeri abdomen, mengatasi konstipasi, mengatasi diare dan obat antiansietas. Sampai sejauh ini tidak ada obat tunggal yang diberikan untuk pasien IBS, obat-obatan ini biasanya diberikan secara kombinasi.[8]

Untuk mengatasi nyeri abdomen sering digunakan antispasmodik yang mempunyai efek antikolinergik dan lebih bermanfaat pada nyeri perut setelah makan, tetapi umunya kurang bermanfaat pada nyeri kronik disertai gejala konstipasi. Obat-obatan yang sering dan sudah beredar di Indonesia antara lain mebeverine 3x135 mg, hiosin N-butilbromida 3x10 mg, Chlordiazepoksid 5 mg/klidinium 2,5 mg 3x1 tab, alverine 3x30 mg dan obat antispasmodik terbaru dan juga sudah digunakan di Indonesia otolium bromida.

Untuk IBS konstipasi, laksatif osmotik seperti laktulosa, magnesium hidroksida terutama pada kasus-kasus dimana konsumsi tinggi serat tidak membantu mengatasi konstipasi. Obat-obatan laksatif stimulan biasanya tidak dipergunakan karena akan memperburuk rasa nyeri abdomen pasien. Tegaserod suatu 5-HT4 reseptor agonis, obat IBS tipe konstipasi yang relatif baru dan sudah beredar di Indonesia bekerja untuk meningkatkan akselerasi usus halus dan meningkatkan waktu transit feses di kolon dan juga disebutkan dapat meningkatkan sekresi cairan usus. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tegaserod memperbaiki gejala pasien secara global dan meningkatkan frekuensi defekasi dan konsistensi feses. Tegaserod biasanya diberikan dengan dosis 2x6 mg selama 10-12 minggu.Tetapi saat ini tegaserod sudah ditarik dari perederan karena efek samping pada jantung walau sebenarnya obat ini cukup efektif dalam penangani kasus-kasus IBS tipe konstipasi khususnya pada wanita.

Untuk IBS tipe diare beberapa obat juga dapat digunakan antara lain loperamid dengan dosis 2-16 mg perhari.

Dalam pengobatan pasien dengan IBS kadang-kadang dipergunakan obat-obatan yang sebenarnya tidak dibutuhkan oleh pasien dan ini sebaiknya menjadi perhatian dokter.IBS bukan disebabkan oleh jamur dan infeksi sehingga antibiotika dan antijamur tidak dibutuhkan. Begitu juga enzim, malabsorbsi bukan penyebab IBS sehingga suplementasi ensim pada pasien dengan IBS kurang tepat.

PROGNOSIS

Penyakit IBS tidak akan meningkatkan mortalitas, gejala-gejala pasien IBS biasanya akan membaik dan hilang setelah 12 bulan pada 50% kasus, dan hanya kurang dari 5% yang akan memburuk dan sisanya dengan gejala yang menetap.[9]

REFERENSI

Horwitz BJ, Fisher RB. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2001;344:1846-50.

Camilleri M, Choi M-G. Irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11:3-15.

Bennett EJ, Piese C, Palmer K, et al. Functional gastrointestinal disorders: psychological, social and somatic features. Gut. 1998;42:414-20.

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130:1480-1491

Manning AP, Thompsom WG, Heaton KW et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. BMJ. 1978;2:653-4.

Rani AA, Syam AF. Diagnosa Irritable Bowel Syandrome (IBS): masalah praktis dengan kriteria diagnosis. In: Simadibrata S, Syam AF, editor. Update in gastroenterology 2005. Jakarta: PIP Departemen IPD FKUI; 2005. p. 49-53.

Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome: a multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1988;95:701-8.

Travis SPL, Ahmad T, Collier J, Steinhart AH. Gastroenterology (Pocket Consultant). 3rd edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.

Talley NJ, Boyce PM, Jones M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. Gut. 1997;41:394-8.

235

KOLITIS INFEKSI

Nizam Oesman

Kolitis adalah suatu peradangan akut atau kronik pada kolon, yang berdasarkan penyebabnya dapat diklasifikasikan sebagai berikut: a). Kolitis infeksi, misalnya: shigellosis, kolitis tuberkulosis, kolitis amoeba, kolitis pseudomembran, kolitis karena virus/bakteri/parasit lain; b). Kolitis non infeksi, misalnya kolitis ulseratif, penyakit Crohn's, kolitis radiasi, kolitis iskemik, kolitis mikroskopik, kolitis non-spesifik (simple kolitis).

KOLITIS INFEKSI

Kolon merupakan organ target infeksi tersering pada sistem gastrointestinal. Gejala kolitis infeksi bervariasi, dari asimptomatik, ringan, diare yang sembuh sendiri, sampai kolitis toksik fulminan. Diagnosis dan terapi yang dini sangat penting dalam mencegah perburukan penyakit.

Banyak organisme yang berkaitan sebagai penyebab kolitis infeksi ini, yaitu mulai bakteri, parasit, jamur, dan virus. Pembahasan ini difokuskan pada kolitis infeksi yang sering ditemukan di Indonesia sebagai daerah tropik, yaitu kolitis amoeba, shigellosis, dan kolitis tuberkulosis. Di samping itu dibahas pula kolitis pseudomembran yang timbulnya terkait dengan pemakaian antibiotik, dan infeksi E. coli patogen yang dilaporkan sebagai salah satu penyebab utama diare kronik di berbagai kota besar di Indonesia.

KOLITIS AMOEBA (AMOEBIASIS KOLON)

Definisi

Peradangan kolon yang disebabkan oleh protozoa Entamoeba histolytica.

Epidemiologi

Prevalensi amoebiasis di berbagai tempat sangat bervariasi, diperkirakan 10% populasi terinfeksi. Prevalensi tertinggi di daerah tropis (50-80%). Manusia merupakan pejamu sekaligus reservoir utama. Penularannya lewat kontaminasi tinja ke makanan dan minuman, dengan perantara lalat, kecoak, kontak interpersonal, atau lewat hubungan seksual anal-oral. Sanitasi lingkungan yang jelek, penduduk yang padat dan kurangnya sanitasi individual mempermudah penularannya.

Pasien yang asimpomatik tanpa adanya invasi jaringan, hanya mengeluarkan kista pada tinjanya. Kista tersebut dapat bertahan hidup di luar tubuh manusia. Sedangkan pada pasien dengan infeksi amuba akut/kronik yang invasif selain kista juga mengeluarkan trofozoit, namun bentuk trofozoit tersebut tidak dapat bertahan lama di luar tubuh manusia.

Mikrobiologi/Patofisiologi

E. histolytica terdapat dalam 2 bentuk yaitu: kista dan trofozoit yang bergerak. Penularan terjadi melalui bentuk kista yang tahan suasana asam. Di dalam lumen usus halus, dinding kista pecah mengeluarkan trofozoit yang akan menjadi dewasa dalam lumen kolon. Akibat klinis yang ditimbulkan bervariasi, sebagian besar asimptomatik atau menimbulkan sakit yang sifatnya ringan sampai berat.

Berdasarkan pola isoenzimnya, E. histolytica dibagi menjadi golongan zymodeme patogenik dan zymodeme non patogenik. Walaupun mekanismenya belum seluruhnya jelas, diperkirakan trofozoit menginvasi dinding usus dengan cara mengeluarkan enzim proteolitik. Pasien dalam keadaan imunosupresi seperti pemakai steroid memudahkan invasi parasit ini. Pelepasan bahan toksik menyebabkan reaksi inflamasi yang menyebabkan rusaknya mukosa. Bila proses berlanjut, timbul ulkus yang bentuknya seperti botol *undermined*, kedalaman ulkus mencapai submukosa atau lapisan muskularis. Tepi ulkus menebal dengan sedikit reaksi radang. Mukosa di antara ulkus terlihat normal. Ulkus dapat terjadi di semua bagian kolon, tersering di sekum, kemudian kolon asenden dan sigmoid, kadang-kadang apendiks dan ileum terminalis.

Akibat invasi amuba ke dinding usus, timbul reaksi imunitas humoral dan imunitas *cell-mediated* amebisidal berupa makrofag *lymphokine-activated* serta limfosit sitotoksik CD8. Invasi yang mencapai lapisan muskularis dinding kolon dapat menimbulkan jaringan granulasi dan terbentuk massa yang disebut ameboma, sering terjadi di sekum atau kolon asenden.

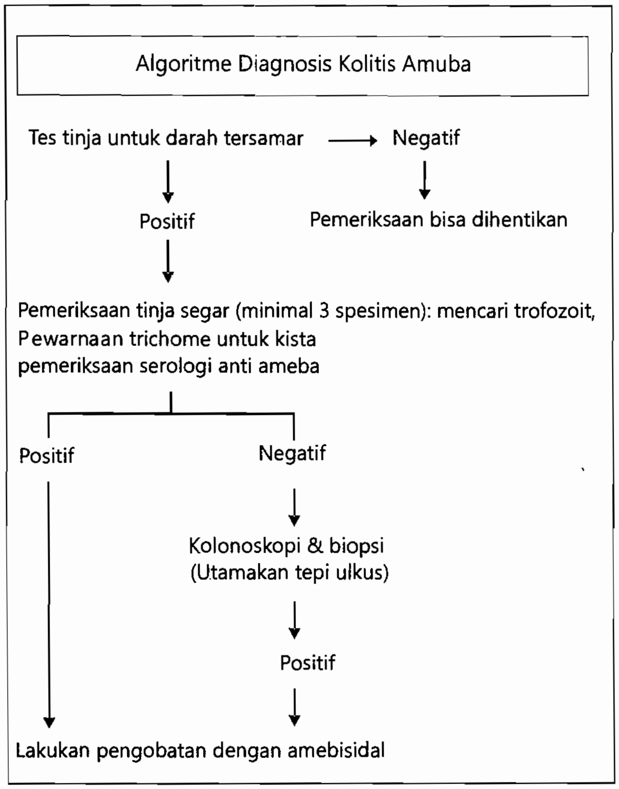
Gejala Klinis

Gejala klinis pasien amoebiasis sangat bervariasi, mulai dan asimpomatik sampai berat dengan gejala klinis menyerupai kolitis ulseratif, gejala yang timbul berupa nyeri perut (12-80%), diare (94-100%), buang air besar bercampur darah (94-100%), demam (8-38%), perforasi dan peritonitis sekitar 0.5% dengan mortalitas lebih dari 40%. Beberapa jenis keadaan klinis pasien amoebiasis adalah sebagai berikut:

1. Carrier (*cyst passer*): amoeba tidak mengadakan invasi ke dinding usus, tanpa gejala atau hanya keluhan ringan seperti kembung, flatulensi, obstipasi, kadang-kadang diare. Sembilan puluh persen pasien sembuh sendiri dalam waktu satu tahun, sisanya (10%) berkembang menjadi kolitis amoeba.
2. Disentri amoeba ringan: kembung, nyeri perut ringan, demam ringan, diare ringan dengan tinja berbau busuk serta bercampur darah dan lendir, keadaan umum pasien baik.
3. Disentri amoeba sedang: kram perut, demam, badan lemah, hepatomegali dengan nyeri spontan.
4. Disentri amoeba berat: diare disertai banyak darah, demam tinggi, mual, anemia.
5. Disentri amoeba kronik: gejala menyerupai disentri amoeba ringan, diselingi dengan periode normal tanpa gejala, berlangsung berbulan-bulan sampai bertahun-tahun, neurasthenia, serangan diare biasanya timbul karena kelelahan, demam atau makanan yang sukar dicerna.

Diagnosis

Pada pasien yang dicurigai mengidap amoebiasis kolon, pertama kali diperiksa adanya eritrosit dalam tinja, bila positif, pemeriksaan dilanjutkan (lihat algoritma diagnosis). Pemeriksaan tinja segar yang diberi larutan garam fisiologis, dilakukan minimal pada 3 spesimen tinja yang terpisah, untuk mencari adanya bentuk trofozoit. Untuk identifikasi kista dilakukan pemeriksaan tinja dengan pengecatan trichrome, bila perlu dengan teknik konsentrasi tinja.


Algoritme Diagnosis Kolitis Amuba
Tes tinja untuk darah tersamar
Negatif
Positif
Pemeriksaan bisa dihentikan
Pemeriksaan tinja segar (minimal 3 spesimen): mencari trofozoit,
Pewarnaan trichome untuk kista
pemeriksaan serologi anti ameba
Positif
Negatif
Kolonoskopi & biopsi
(Utamakan tepi ulkus)
Positif
Lakukan pengobatan dengan amebisidal

Gambar 1. Algoritme diagnosis kolitis amoeba

Pemeriksaan serologi untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap amoeba, positif pada 85-95% pasien dengan infeksi amoeba yang invasif.

Biakan tinja lebih sensitif dibandingkan pemeriksaan mikroskopik, namun memerlukan waktu sampai 1 minggu.

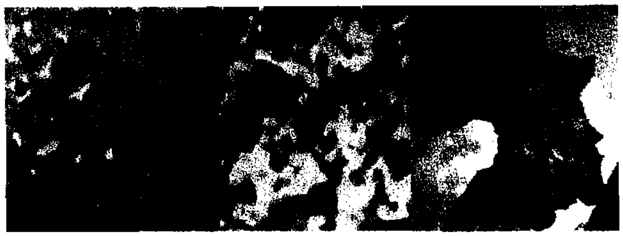
PCR dapat mendeteksi DNA spesifik E. histolytica pada tinja segar secara cepat, sensitive, dan spesifik, namun tidak terdapat secara merata di seluruh dunia.

Pemeriksaan kolonoskopi bermanfaat untuk menegakkan diagnosis pada pasien amoebiasis akut. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan dini sebelum dilakukan terapi. Ulkus yang terjadi bentuknya khas, berupa ulkus kecil, berbatas jelas, dengan dasar yang melebar (*undermined*), dan dilapisi dengan eksudat putih kekuningan. Mukosa di sekitar ulkus biasanya normal. Bentuk trofozoit biasanya dapat ditemukan pada dasar ulkus dengan cara mengerok atau aspirasi kemudian diperiksa dengan mikroskop setelah diberi larutan garam fisiologis.

Pemeriksaan radiologi tidak banyak membantu, karena gambarannya sangat bervariasi dan tidak spesifik. Bila terbantuk ameboma tampak sebagai *filling defect*.

Diagnosis Banding

Kolitis amoeba sangat perlu dibedakan dengan kolitis ulserosa atau kolitis Crohn karena pemberian kortikosteroid pada kolitis amoeba menyebabkan peneyebaran organisme dengan cepat dan dapat menimbulkan kematian pasien.



Gambar 2. (A) Pewarnaan H&E jaringan ulkus pada kolon; tampak trofozoit E histolytica pada kolon (pembesaran 10 kali). (B) dengan pembesaran 40 kali tampak koloni trofozoit E histolytica. (C) Reseksi kolon di daerah fleksura splenikus: tampak area nekrosis yang besar dengan perforasi

Diagnosis banding yang lain adalah kolitis karena infeksi Shigella, Salmonella, Campylo bacter, Yersinia, E. Coli patogen, dan kolitis pseudomembran.

Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi pada kolitis amoeba adalah:

1. Intestinal. Berupa pendarahan kolon, perforasi, peritonitis, ameboma, intususepsi, dan striktur.
2. Ekstraintestinal. Dapat terjadi abses hati, amoebiasis kulit, amoebiasis pleuropulmonal, abses otak, limpa, atau organ lain.

Penatalaksanaan

1. Karier Asimpomatik. Diberi obat yang bekerja di lumen usus (*luminal agents*) antara lain: Iodoquinol (diiodohidroxyquin) 650 mg tiga kali perhari selama 20 hari atau Paromomycine 500 mg tiga kali sehari selama 10 hari.
2. Kolitis amoeba akut. Metronidazol 750 mg tiga kali sehari selama 5-10 hari, ditambah dengan obat luminal tersebut di atas.
3. Amoebiasis ekstraintestinal (misalnya: abses hati amoeba). Metronidazol 750 mg tiga kali sehari selam 5-10 hari, ditambah dengan obat luminal tersebut di atas. Penggunaan 2 macam atau lebih amebisidal ekstraintestinal tidak terbukti lebih efektif dari satu macam obat.

Beberapa obat yang juga dapat digunakan untuk amoebiasis ekstraintestinal antara lain: 1). Kloroquin fosfat 1 gram perhari selama 2 hari dilanjutkan 500 mg perhari selama 19 hari. 2). Emetin 1 mg/kgBB/hari IM (maksimal 60 mg) selama 10 hari. Emetin merupakan obat yang efektif untuk membunuh trofozoit di jaringan yang berada di dinding usus, tetapi tidak bermanfaat untuk amoeba yang berada di lumen usus. Beberapa dasawarsa yang lalu, emetin sangat popular namun saat ini telah ditinggalkan karena efek toksiknya, yaitu dapat menimbulkan mual, muntah, diare, kram perut, nyeri otot, takikardia, hipotensi, nyeri pericardial, dan kelainan EKG berupa inverse gelombang T dan interval QT memanjang, sedangkan aritmia dan QRS yang melebar jarang ditemukan. Disarankan pasien yang mendapatkan obat ini dalam keadaan tirah baring dengan pemantauan EKG. Hindari penggunaan emetin pada kelainan jantung, ginjal, otot, sedang hamil, atau pada anak-anak, kecuali bila obat yang lain gagal.

DISENTRI BASILER (SHIGELLOSIS)

Definisi

Infeksi akut ileum terminalis dan kolon yang disebabkan oleh bakteri genus Shigella.

Epidemiologi

Spesies shigella menyerang lebih dari 200 juta orang setiap tahunnya dan bertanggung jawab atas 650 ribu kematian setiap tahunnya di seluruh dunia. Infeksi Shigella mudah terjadi di tempat permukiman padat, sanitasi jelek, kurang air, dan tingkat kebersihan perorangan yang rendah. Di daerah endemik infeksi Shigella merupakan 10-15% penyebab diare pada anak. Sumber kuman Shigella yang alamiah adalah manusia walaupun kera dan simpanse yang telah dipelihara dapat juga tertular. Jumlah kuman untuk menimbulkan penyakit relatif sedikit, yaitu berkisar antara 10-100 kuman. Oleh karena itu sangat mudah terjadi penularan secara fecal-oral, baik secara kontak langsung maupun akibat makanan dan minuman yang terkontaminasi.

Di daerah tropis termasuk Indonesia, disentri biasanya meningkat pada musim kemarau di mana S. flexnerii merupakan penyebab infeksi tebanyak. Sedangkan di negara-negara Eropa dan Amerika Serikat prevalensinya meningkat di musim dingin. Prevalensi infeksi oleh S. flexnerii di negara tesebut telah menurun sehingga saat ini S.sonnei adalah yang terbanyak.

Mikrobiologi

Shigella termasuk kelompok entero-bacteriaceae, yang bersifat gram negatif, anaerob fakultatif dan sangat mirip dengan Escherichia coli. Beberapa sifat yang membedakan kuman ini dengan E. coli adalah kuman ini tidak bergerak aktif, tidak memproduksi gas dalam media glukosa dan pada umumnya laktosa negatif.

Dikenal 4 spesies Shigella dengan berbagai serotipenya yaitu: S. dysenteriae (12 serotipe), S. flexnerii (14 serotipe), S. boydii (15 serotipe) dan S. sonnei (1 serotipe). Keempat spesies Shigella itu secara berurutan disebut sebagai golongan A, B, C, dan D.

Gejala klinis terberat terjadi pada infeksi S. dysenteriae, kuman ini juga sering menyebabkan wabah di negara sedang berkembang. Sedangkan gejala klinis yang terringan adalah akibat infeksi S. sonnei.

Patofisiologi

Semua strain kuman Shigella menyebabkan disentri, yaitu suatu keadaan yang ditandai dengan diare, dengan konsistensi tinja biasanya lunak (tidak cair), disertai eksudat inflamasi yang mengandung leukosit polymorphonuclear (PMN) dan darah.

Kolon merupakan tempat utama yang diserang Shigella namun ileum terminalis dapat juga terserang. Pada kasus yang sangat berat dan mematikan, kuman dapat ditemukan juga pada lambung serta usus halus.

Setelah melewati lambung dan usus halus, kuman ini menginvasi sel epitel mukosa kolon dan berkembang biak didalamnya. Perluasan invasi kuman ke sel disekitarnya melalui mekanisme *cell to cell transfer.* Walaupun lesi awal terjadi di lapisan epitel, respons inflamasi lokal yang menyertai cukup berat, melibatkan leukosit PMN dan makrofag. Hal tersebut menyebabkan edema, mikroabses, hilangnya sel goblet, kerusakan arsitektur jaringan dan ulserasi mukosa. Bila penyakit berlanjut, terjadi penumpukan sel inflamasi pada lamina propria, dengan abses pada kripta merupakan gambaran yang utama.

S. dysenteriae, S. flexneri, dan S. sonnei menghasilkan eksotoksin antara lain ShET1, ShET2, toksin Shiga, yang mempunyai sifat enterotoksik, sitotoksik dan neurotoksik. Enterotoksin tersebut merupakan salah satu faktor virulen sehingga kuman lebih mampu menginvasi sel epitel mukosa kolon dan memperberat gejala klinis.

Kuman Shigella jarang melakukan penetrasi ke jaringan di bawah mukosa sehingga jarang menyebabkan bakterimia. Walaupun demikian pada keadaan malnutrisi dan pasien *immune-compromized* dapat terjadi bakterimia. Selain itu dapat pula terjadi kolitis hemoragik dan sindrom hemolitik uremik (SHU). SHU diduga akibat adanya penyerapan enterotoksin yang diproduksi oleh kuman Shigella. Infeksi Shigella menimbulkan imunitas humoral yang protektif untuk spesies yang sama.

Gejala Klinis

Masa tunas berkisar antara 7 jam sampai 7 hari. Pada dasarnya gejala klinis Shigelosis bervariasi. Lamanya gejala rerata 7 hari pada orang dewasa, namun dapat berlangsung sampai 4 minggu. Disentri basiler yang tidak diobati dengan baik dan berlangsung lama gejalanya menyerupai kolitis ulserosa. Pada fase awal pasien mengeluh nyeri perut bawah, rasa panas rektal, diare disertai demam yang bisa mencapai 40°C. Selanjutnya diare berkurang tetapi tinja masih mngandung darah dan lendir, tenesmus dan nafsu makan menurun. Pada anak-anak mungkin didapatkan demam tinggi dengan atau tanpa kejang, delirium, nyeri kepala, kaku kuduk, dan letargi.

Pengidap pasca-infeksi pada umumnya berlangsung kurang dari 4 minggu. Walaupun jarang terjadi telah dilaporkan adanya pengidap Shigella yang mengeluarkan kuman bersama feses selama beberapa tahun. Pengidap kronik tersebut biasanya sembuh sendiri, dan dapat mengalami gejala shigellosis yang intermiten.

Diagnosis

Perlu dicurigai adanya Shigellosis pada pasien yang datang dengan keluhan nyeri abdomen bawah, rasa panas rektal, dan diare. Pemeriksaan mikroskopik tinja menunjukan adanya eritrosit dan leukosit PMN. Untuk memastikan diagnosis dilakukan kultur dari bahan tinja segar atau hapus rektal. Sigmoidoskopi dapat memastikan diagnosis adanya kolitis, namun pemeriksaan tersebut pada umumnya tidak diperlukan, karena menyebabkan pasien merasa sangat tidak nyaman. Indikasi untuk melakukan sigmoidoskopi adalah bila segera diperlukan kepastian diagnosis apakah gejala yang terjadi merupakan disentri atau manifestasi akut kolitis ulserosa idiopatik. Dalam keadaan tersebut, biopsi harus dikerjakan dalam waktu 4 hari dari saat gejala. Pada fase akut infeksi Shigella, tes serologi tidak bermanfaat.

Pada disentri subakut gejala klinisnya serupa dengan kolitis ulseratif. Demikian pula pemeriksaan barium enema, sigmoidoskopi, dan histopatologi juga tidak dapat membedakannya. Perbedaan utama adalah kultur Shigella yang positif dan perbaikan klinis yang bermakna setelah pengobatan dengan antibiotik yang adekuat.

Diagnosis Banding

- Salmonelosis
- Sindrom diare karena enterotoksin E. Colli
- Kolera
- Kolitis ulserosa

Komplikasi

Komplikasi yang terjadi dapat berupa komplikasi intestinal dan ekstraintestinal. Komplikasi intestinal biasanya berupa megakolon toksik, perforasi intestinal, dehidrasi renjatan hipovolemik dan malnutrisi. Sedangkan komplikasi ekstraintestinal yang telah dilaporkan cukup banyak, diantaranya adalah batuk, pilek, pneumonia, meningismus, kejang, neuropati perifer, sindrom hemolitik uremik, trombositopenia, reaksi leukomoid, dan artritis (sindrom Reiter).

Penatalaksanaan

1. Mengatasi gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Sebagian besar pasien disentri dapat diatasi dengan rehidrasi oral. Pada pasien dengan diare berat, disertai dehidrasi dan pasien muntah berlebihan sehingga tidak dapat dilakukan rehidrasi oral harus dilakukan rehidrasi intravena.
2. Antibiotik. Keputusan penggunaan antibiotik

sepenuhnya berdasarkan beratnya penyakit yaitu pasien dengan gejala disentri sedang sampai berat, diare persisten serta perlu diperhatikan pola sensitivitas kuman didaerah tersebut. Beberapa jenis antibiotik yang dianjurkan adalah: amplisilin 4 kali 500 mg per hari, atau kotrimoksazol 2 kali 2 tablet per hari, atau tetrasiklin 4 kali 500 mg per hari selama 5 hari.

3. Dilaporkan bahwa pada daerah tertentu di Indonesia, kuman Shigella telah banyak yang resisten dengan antibiotika tersebut diatas sehingga diperlukan antibiotika lain seperti golongan kuinolon dan sefalosporin generasi III terutama pada pasien dengan gejala klinik yang berat.
4. Pengobatan simtomatik. Hindari obat yang menghambat motilitas usus seperti narkotika dan derivatnya, karena dapat mengurangi eliminasi bakteri, dan memprovokasi terjadinya megakolon toksik. Obat simtomatik yang lain diberikan sesuai dengan keadaan pasien antara lain analgetik-antipiretik dan antikonvulsi.

ESCHERICHIA COLI (PATOGEN)

Definisi

Infeksi kolon oleh serotipe Escherichia coli tertentu (O157:H7) yang menyebabkan diare berdarah atau tidak.

Epidemiologi

Karena pemeriksaan laboratorium untuk E. coli patogen jarang dilakukan, maka angka kejadiannya tidak diketahui dengan pasti. Diperkirakan di Amerika Serikat sekitar 21.000 orang terinfeksi setiap tahunnya. Di Canada dan Amerika Serikat, E. coli (O157:H7) lebih sering diisolasi pada pasien diare dibandingkan dengan Shigella demikian juga dengan pasien diare kronik dibeberapa kota besar di Indonesia.

E. coli patogen tersebut didapatkan pada usus ternak sehat (sekitar 1%), penularan ke manusia sehingga menyebabkan KLB (kejadian luar biasa/*outbreaks*) adalah lewat daging yang terkontaminasi pada saat penyembelihan, daging tersebut kemudian digiling dan kurang baik dalam proses pemanasannya. Cara penularan lain adalah lewat air minum yang tercemar, dan antar manusia.

Masa inkubasi rerata 3-4 hari, namun dapat terjadi antara 1-8 hari, E. coli patogen dapat ditemukan pada pasien sampai 3 minggu setelah sembuh namun tidak pernah ditemukan pada orang sehat (bukan flora normal pada manusia).

Patofisiologi

Mekanisme terjadinya diare dan sindrom hemolitik uremik (SHU) pada pasien yang terinfeksi E. coli patogen masih belum jelas. Diduga E. coli patogen melekat pada mukosa dan memproduksi toksin (Shiga-like toxins) yang bekerja secara lokal dan sistemik. Kerusakan pembuluh darah kolon akibat toksin tersebut menyebabkan lipopolisakarida dan mediator inflamasi dapat beredar dalam tubuh dan memicu terjadinya SHU. Anak dibawah lima tahun dan manula lebih sering mengalami SHU dari pada orang dewasa. Tidak didapatkan kekebalan yang protektif terhadap infeksi E. coli patogen.

Gejala Klinis

Manifestasi klinis E. coli patogen sangat bervariasi, dapat berupa: infeksi asimpomatik, diare tanpa darah, diare berdarah (hemorrhagic kolitis), SHU, purpura trombositopenik, sampai kematian.

Gejala klasik adalah nyeri abdomen yang sangat (*severe abdominal cramp*), diare yang kemudian diikuti diare berdarah dan sebagian dari pasien disertai mual (*nausea*) dan muntah (*vomiting*). Pada umumnya suhu tubuh pasien sedikit meningkat atau normal, sehingga dapat dikelirukan sebagai kolitis noninfeksi.

Pemeriksaan tinja pasien biasanya penuh dengan darah, namun sebagian tidak mengandung darah sama sekali.

Pada pemeriksaan barium enema dapat terlihat gambaran *thumbprinting pattern* pada kolon asenden dan atau transversum akibat adanya edema atau perdarahan submukosa.

Pada pemeriksaan kolonoskopi didapat gambaran mukosa yang edematous dan hiperemia. Kadang-kadang ditemukan ulserasi superficial. Dapat dijumpai pula pseudomembran sehingga menyerupai infeksi C. difficile.

Pemeriksaan patologi menunjukkan gambaran infeksi atau iskemik dengan pola *patchy* kadang-kadang dijumpai mikrotrombi fibrin.

Gejala biasanya membaik dalam seminggu, namun dapat pula terjadi SHU (sekitar 6% dari pasien) antara 2-12 hari dari awitan (onset) diare. SHU ditandai dengan anemia hemolitik mikroangiopatik, trombositopenia, gagal ginjal dan gejala saraf sentral. Komplikasi neurologik berupa kejang, koma, dan hemiparesis terjadi pada sekitar seperempat dari pasien SHU, sedang hemodialisis diperlukan oleh sekitar setengah dari pasien. Faktor risiko terjadinya SHU antara lain: Balita, manula, diare berdarah, febris, leukosit yang meningkat, pengobatan dengan obat anti motilitas. Prediktor perdarahan SHU antara lain meningkatnya jumlah lekosit, gejala gastrointestinal yang berat, cepat timbul anuria, usia dibawah 2 tahun. Mortalitas antara 3-5%.

Purpura trombositopenik mempunyai gejala yang mirip dengan SHU namun dengan gejala gagal ginjal dan kelainan neurologik yang lebih ringan. Biasanya ditemukan pada dewasa.

Diagnosis

Setiap pasien dengan diare berdarah seyogyanya dicurigai sebagai infeksi E. coli patogen. Demikian pula pasien dengan kemungkinan tertular E. coli patogen walaupun mengalami diare tanpa darah juga patut dicurigai. Kultur dengan agar sorbitol-Mac Conkey dan aglutinasi dengan O157 anti serum merupakan sarana yang murah untuk memastikan diagnosa infeksi E. coli patogen.

Diagnosis Banding

Kolitis pseudomembran dan kolitis infeksi yang lain.

Penatalaksanaan

Pengobatan infeksi E. coli patogen tidak spesifik, terutama pengobatan suportif dan simtomatik. Komplikasi SHU dilaporkan lebih banyak terjadi pada pasien yang mendapat antibiotic dan obat yang menghambat motilitas. Di samping itu pemberian kotrimoksazol dilaporkan tidak mempunyai efek yang signifikan terhadap perjalanan gejala gastrointestinal, ekskresi organisme dan komplikasi SHU.

KOLITIS TUBERKULOSIS

Definisi

Infeksi kolon oleh kuman *Mycobacterium tuberculosae*.

Epidemiologi

Lebih sering ditemukan di negara berkembang dengan penyakit tuberkulosis yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Hanya sekitar 20% pasien kolitis tuberkulosis didapatkan tuberkulosis paru.

Patofisiologi

Penyebab terbanyak *Mycobacterium tuberculosae*, biasanya lewat tertelannya sputum yang mengandung kuman. Kadang-kadang akibat minum susu yang tercemar Mycobacterium bovis. Terdapat hubungan tingginya frekuensi tuberkulosis saluran cerna dengan beratnya tuberkulosis paru. Timbul 3 bentuk kelainan: 1) ulseratif pada 60% kasus, lesi aktif berupa tukak superfisial; 2) hipertropik pada 10% kasus, bentuk lesinya berupa parut fibrosis, dan massa yang menonjol menyerupai karsinoma; 3) ulserohipertropik pada 30% kasus, terdapat ulserasi dengan fibrosis yang merupakan bentuk penyembuhan. Semua bagian saluran cerna dapat terinkfensi, namun lokasi yang tersering (85-90% kasus) adalah di daerah ileosekal.

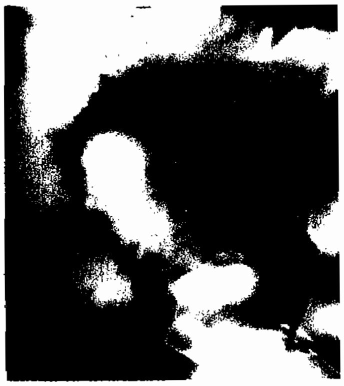
Gejala Klinis

Keluhan paling sering (pada 80-90% kasus) adalah nyeri perut kronik yang tidak khas. Dapat terjadi diare ringan bercampur darah, kadang-kadang konstipasi, anoreksia, demam ringan, penurunan berat badan atau teraba massa abdomen kanan bawah. Pada sepertiga kasus ditemukan kuman pada tinja. Tetapi dengan pasien tuberkulosis paru aktif adanya kuman pada tinja mungkin hanya berasal dan kuman yang tertelan bersama sputum.

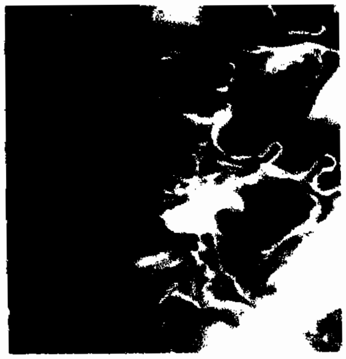
Diagnosis

Diagnosis pasti ditegakkan dengan ditemukannya kuman tuberkulosis di jaringan, baik dengan pemeriksaan mikroskopik langsung atau atas dasar hasil kultur biopsi jaringan. Sedangkan diagnosis dugaan adanya kolitis tuberkulosis adalah bila didapatkan tuberkulosis paru aktif dengan penyakit ileosekal.

Pada pemeriksaan barium enema dapat ditemukan penebalan dinding, distorsi lekuk mukosa, ulserasi, stenosis, pseudopolip, atau massa mirip keganasan di sekum. Mungkin pula terbentuk fistula di usus halus.

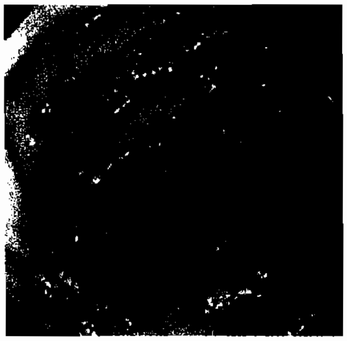


Gambar 3. Wanita 22 tahun dengan kolitis tuberkulosis lanjut. Pemeriksaan *barium enema single contrast* tampak penebalan melingkar dan pemendekan haustra pada kolon asenden (panah) dan ileum terminal (anak panah)



Gambar 4. Wanita 22 tahun dengan kolitis tuberkulosis lanjut. Pada pemeriksaan *barium enema double-contrast* tampak ulkus berbentuk melingkar pada kolon asenden dan ileosekal

Kolonoskopi merupakan pemeriksaan yang penting untuk membantu menegakkan diagnosis kolitis tuberkulosis. Dengan kolonoskopi didapatkan visualisasi lesi secara langsung, sekaligus melakukan biopsi untuk pemeriksaan kultur dan histopatologi. Pada tuberkulosis kolon biasanya ditemukan penyempitan lumen, dinding kolon kaku, ulserasi dengan tepi yang irregular dan edematous.



Gambar 5. Wanita 22 tahun dengan kolitis tuberkulosis lanjut. Pemeriksaan kolonoskopi tampak ulkus yang melingkar ditutupi jaringan nekrotik dan infiltrasi nodul serta penembalan lipatan kolon

Tes tuberkulin untuk menunjang diagnosis tuberkulosis paru di daerah endemik kurang bernilai.

Diagnosis Banding

Penyakit Crohn, amoebiasis, divertikulitis, dan karsinoma kolon.

Komplikasi

Komplikasi yang mungkin terjadi berupa perdarahan, perforasi, obstruksi intestinal, terbentuknya fistula dan sindrom malabsorpsi. Komplikasi yang sering terjadi adalah obstruksi (±30% kasus) intestinal. Mula-mula berupa obstruksi parsial yang kemudian berkembang menjadi obstruksi total.

Penatalaksanaan

Diperlukan kombinasi 3 macam atau lebih obat antituberkulosis seperti pada pengobatan tuberkulosis paru, demikian pula lama pengobatan dan dosis obatnya. Kadang-kadang perlu tindakan bedah untuk mengatasi komplikasi. Beberapa obat anti tuberkulosis yang sering dipaakai adalah :

- INH 5-10 mg/kgBB atau 400 mg sekali sehari.
- Etambutol 15-25 mg/kgBB atau 900-1200 mg sekali sehari.
- Rifampison 10 mg/kgBB atau 4540-600 mg sekali sehari.
- Pirazinainid 25-35 mg/kgBB atau 1,5-2 g sekali sehari.

KOLITIS PSEUDOMEMBRAN

Definisi

Kolitis pseudomembran adalah peradangan kolon akibat toksin yang ditandai dengan terbentuknya lapisan eksudatif (pseudomembran) yang melekat dipermukaan mukosa. Disebut pula sebagai kolitis terkait antibiotik sebab umumnya timbul setelah menggunakan antibiotik.

Etiologi

Walaupun umumnya timbul sebagai komplikasi pemakaian antibiotik, kolitis pseudomembran ini telah ditemukan sebelum era antibiotik. Kuman penyebabnya yang banyak dilaporkan adalah *C. difficile*, toksin yang dikeluarkan mengakibatkan kolitis. Mekanisme pasti antibiotik menjadikan usus lebih rentan terhadap *C. difficile* belum jelas. Penjelasan yang paling mungkin adalah penekanan flora usus normal oleh antibiotik memberi kesempatan tumbuh dan terbentuknya kolonisasi *C. difficile* disertai pengeluaran toksin.

Epidemiologi

C. difficile ditemukan di tinja 3-5% orang dewasa sehat tanpa kelainan apapun di kolonnya. Kolitis pseudomembran bisa mengenai semua tingkat umur. Kemungkinan tidak dilaporkannya kolitis pseudomembran karena untuk menegakkan diagnosis perlu kolonoskopi dan pemerikssaan toksin kuman di tinja. Penularan bisa secara kontak langsung lewat tangan atau perantaraan makanan minuman yang tercemar. Semua jenis antibiotik, kecuali aminoglikosida intravena, potensial menimbulkan kolitis pseudomembran, namun yang paling sering adalah ampisilin, klindamisin, dan sefalosporin.

Patogenesis

C. difficile menimbulkan kolitis dengan cara *toxin-mediated.* Kuman mengeluarkan dua toksin utama, toksin A dan toksin B. Toksin A merupakan enterotoksin yang sangat berpengaruh terhadap semua kelainan yang terjadi, sedangkan toksin B adalah sitotoksin dan tidak melekat pada mukosa yang masih utuh. Sebanyak 75% isolate *C. difficile* menghasilkan kedua toksin tersebut. Kuman yang tidak menghasilkan toksin tidak menyebabkan kolitis maupun diare. Pemeriksaan toksin A dan toksin B diambil dari sediaan tinja, dengan metode ELISA masing-masing spesifitasnya 98,6% dari 100%.

Gejala Klinis

Kolitis mungkin sudah timbul sejak sehari setelah antibiotik digunakan, tetapi mungkin pula baru muncul setelah 6 minggu antibiotik dihentikan. Gejala yang paling sering dikeluhkan adalah diare cair disertai kram perut. Diare yang terjadi dapat ringan, tetapi biasanya banyak, sampai 10-20 kali sehari. Mual muntah jarang ditemukan. Sebagian besar pasien mengalami demam walaupun yang lebih sering terjadi adalah kolitis hiperpireksia, umumnya suhu tidak melampaui 38°C. terdapat leukositosis, sering sampai 50.000/mm. Pada beberapa pasien mungkin hanya diawali demam dan leukositosis, sedangkan diare baru muncul beberapa hari kemudian.

Temuan lain merupakan nyeri tekan abdomen bawah, edema dan hipoalbuminemia. Yang lebih sering terjadi adalah kolitis ringan. Pada kasus yang berat dapat terjadi komplikasi berupa dehidrasi, edema anasarka, gangguan elektrolit, megakolon toksik, atau perforasi kolon. Penggunaan narkotik atau anti peristaltik meningkatkan risiko megakolon. Tedesco (1982) melaporkan gejala klinis yang ditemukan pada kolitis pseudomembran seperti yang tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Gambaran Klinis Kolitis Pseudomembran

Gejala	Frekuensi
Diare cair	90-95%
Diare berdarah	5-10%
Nyeri perut kram	80-90%
Demam	80%
Leukositosis	80%
Nyeri tekan abdomen	10-20%

Diagnosis

Jika ditemukan pasien diare selama atau setelah menggunakan antibiotik perlu dipikirkan terjadinya kolitis pseudomembran. Diagnosis kolitis pseudomembran dapat cepat dibuat dan akurat dengan melakukan pemeriksaan kolonoskopi. Sensitifitasnya tinggi dan merupakan alat diagnostik definitif. Jika ditemukan lesi khas kolitis pseudomembran, seyogyanya tetap dilakukan biopsi untuk pemeriksaan histopatologi. Secara tipikal, diawali dengan lesi kecil (2-5 mm) putih atau kekuningan, diskret, timbul, mukosa diantaranya seringkali terlihat normal atau mungkin menunjukkan berbagai derajat eritema, granularitas, dan kerapuhan. Jika lesi membesar, terbentuk pseudomembran yang luas berwarna kuning keabu-abuan dan jika diambil dengan forcep biopsi terlihat mukosa dibawahnya mengalami ulserasi.

C. difficile tumbuh pada 95% biakan tinja pasien kolitis pseudomembran yang terdiagnosis secara kolonoskopi. Hasil biakan positif tidak diagnostik, karena pada pasien yang berada di rumah sakit tanpa kolitis ditemukan biakan *C. difficile* positif sebesar 10-25%. Sebagai standar baku adalah ditemukannya toksin B di tinja, sehubungan dengan efek sitopatik toksin B pada kultur jaringan. Karena pemeriksaan ini memakan waktu dan mahal, biasanya cukup memeriksa terdapatnya toksin A dengan metode ELISA.

Gambar 6. Kolonoskopi pada kolitis pseudomembrans. Lesi putih kekuningan dengan mukosal diantara lesi normal, dan hiperemi

Gambaran histopatologi kolitis pseudomembran bervariasi tergantung beratnya penyakit dan saat kapan biopsi dikerjakan. Price dan Davies (1977), membagi lesi menjadi 3 tipe (Tabel 2). Lesi tipe 3 yang ditandai dengan nekrosis total mukosa tidak khas karena C. difficile, dapat terjadi pula pada kasus berat lainnya, misalnya kolitis iskemia.

Gambar 7. Histopatologi pada kolitis pseudomembrans. Tampak jaringan nekrosis dengan sebaran PNM, musin dilapisi pseudomembran

Tabel 2. Klasifikasi Histopatologi Kolitis Pseudomembran (Price and Davis)

Lesi	Klasifikasi	Histopatologi
Vulkano	Tipe 1	Nekrosis epitel fokal dengan PMN dan fibrin tersebar di dalam lumen.
Glandular	Tipe 2	Pelebaran kelenjar dengan PMN dan musin, dilapisi pseudomembran, mukosa disekitarnya tidak terkena.
Nekrosis	Tipe 3	Nekrosis mukosa total dengan mukosa dilapisi pseudomembran yang tebal.

Diagnosis Banding

Kolitis pseudomembran perlu dibedakan dengan kasus diare akibat kuman patogen lain, efek samping penggunaan obat yang bukan antibiotik, kolitis non-infeksi, dan sepsis intra abdominal.

Penatalaksanaan

Tindakan awal terpenting adalah menghentikan antibiotik yang diduga menjadi penyebab, juga obat yang mengganggu peristaltik, dan mencegah penyebaran nosokomial. Pada kasus yang ringan keadaan sudah bisa teratasi dengan penghentian antibiotik disertai dengan pemberian cairan dan elektrolit. Pada kasus dengan gejala-gejala yang lebih berat seyogyanya dilakukan pemeriksaan deteksi toksin C. difficile dan terapi spesifik peroral menggunakan metronidazol atau vankomisin.

Pada kolitis ringan sampai sedang digunakan metronidazol dengan dosis peroral 250-500 mg empat kali sehari selama 7-10 hari. Pada kasus dengan kolitis yang berat menggunakan vankomisin peroral, dengan dosis 125-500 mg empat kali sehari selama 7-14 hari. Alternatif pengobatan lainnya menggunakan kolestiramin untuk mengikat toksin yang dihasilkan C. difficile, tetapi obat ini juga mengikat vankomisin, diberikan peroral dengan dosis 4 gram tiga kali sehari selama 5-10 hari.

Pada kasus yang berhasil disembuhkan, ternyata dalam beberapa minggu atau bulan kemudian sebanyak 15-35% kambuh. Dianjurkan setelah pengobatan spesifik diusahakan kembalinya flora normal usus dengan memberikan kuman laktobasilus atau ragi (*Saccharomyces boulardii*) selama beberapa minggu.

REFERENSI

1. Chun D, Chandrasoma P, et al. Fulminant amoebic kolitis: a morphologic study of four cases. Dis Colon Rectum 1944; 37:535.
2. Haque R, Hughes M, et al. Amoebiasis. New Engl J Med. 2003;348:1565
3. Kirsch R, Pentecost M, Hall Pde M, et al. Role of colonoscopic biopsi in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberkulosis. J Clin Pathol 2006;59:840-4.
4. Lee YJ, Yang SK, Byeon JS, et al. Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberkulosis and Crohn's disease. Endoscipy. 2006;38:592-7.
5. Misra S, Misra V, et al. Colonic tuberkulosis: clinical features, endoscopic appearance and management. J gastroenterol Hepatol. 1999;14:723-9.
6. Naiming Chen, Shin-him, et al. Pseudomembranous kolitis. N Engl J Med. 2011;364:e8
7. Patel N. Gastrointestinal luminal tuberkulosis: Establishing the diagnosis. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19:1240-6.
8. Simadibrata M , Tytgat GNJ, et al. Microorganisme dan parasit pada diare kronik infektif. Acta Med Indones. 2004;36:218.
9. Stanley SL. Amoebiasis. Lancet. 2006;361:1025.
10. Ward HD. Intestinal protozoal parasites and diarrheal disease in Bangladesh. Clin Infect Dis. 2009;48:1190.

236

KOLITIS RADIASI

Dadang Makmun

PENDAHULUAN

Sejak ditemukannya sinar X oleh Wilhelm Röntgen pada tahun 1895 telah dilaporkan terjadinya kerusakan jaringan tubuh manusia karena radiasi. Pada permulaan diperkenalkannya terapi radiasi, diketahui terjadinya hiperemis kulit serta terbakarnya jaringan kulit akibat radiasi. Dengan dikembangkannya teknik radiasi supervoltase, kerusakan kulit akibat radiasi tidak lagi terjadi walaupun dengan dosis yang lebih tinggi. Namun timbul masalah baru yaitu terjadinya kerusakan jaringan yang lebih dalam, termasuk saluran cerna. Di lain pihak, hampir 50% pasien kanker mendapatkan terapi radiasi dalam program pengobatannya, baik secara tersendiri maupun dalam kombinasi dengan tindakan operasi atau kemoterapi.

Kolitis radiasi (juga dikenal dengan sebutan proktitis radiasi) adalah penyakit peradangan kolon sebagai komplikasi abdominal dan pelvis akibat terapi radiasi terhadap kanker ginekologi (karsinoma serviks), urologi (karsinoma prostat, kandung kemih dan testis) dan rektum.

Walaupun kolon relatif radioresisten, namun insiden kerusakan jaringan akibat radiasi lebih tinggi dibanding segmen usus yang lain. Ini terjadi karena umumnya dosis yang diberikan untuk terapi tumor pada daerah ini lebih tinggi serta akibat rektum dan sigmoid relatif terfiksir (imobilitas) di daerah ini.

Earnest dan kawan-kawan melaporkan bahwa akhir-akhir ini terdapat peningkatan angka kejadian kolitis radiasi. Hampir 75% dari pasien tumor di daerah pelvis yang menjalani radioterapi menunjukkan tanda-tanda kolitis radiasi.

PATOFISIOLOGI DAN GEJALA KLINIK

Terjadinya kolitis radiasi bergantung dari dosis radiasi yang diterima, cara dan frekuensi pemberian, keadaan nutrisi pasien, umur, adanya penyakit vaskular serta ada tidaknya operasi saluran cerna sebelumnya.

Kerusakan jaringan akibat radiasi dapat dibedakan atas kerusakan akibat *whole body irradiation* dan *localized irradiation*.

Whole Body Irradiation

Akibat radiasi dengan dosis lebih dari 600 rad terjadi gejala awal berupa *nausea, vomitus* serta penurunan sekresi asam lambung. Ini akan diikuti dengan destruksi difus dari mukosa saluran cerna (terutama usus halus) serta gangguan pada sumsum tulang belakang, terganggunya fungsi mukosa saluran cerna, perubahan flora usus serta dapat diikuti oleh kehilangan cairan dan elektrolit bahkan dapat terjadi sepsis akibat pertumbuhan mikroorganisme fakultatif. Jika dosis radiasi kurang dari 150 rad, keluhan dapat hilang dengan sendirinya.

Localized Irradiation

Dalam keadaan akut akan terjadi kerusakan sel-sel epitel mukosa serta sel-sel endotel pembuluh darah saluran cerna yang diikuti dengan edema submukosa akibat peningkatan permeabilitas kapiler. Dalam fase akut jarang ditemukan ulkus. Jika dosis yang diberikan relatif kecil, semua kerusakan ini akan reversibel tanpa sekuele.

Dengan meningkatnya dosis radiasi, dalam fase lanjut akan terjadi ulserasi yang ekstensif dan persisten serta terjadi pelebaran ireguler dari pembuluh-pembuluh darah kecil yang disebut sebagai teleangiektasia. Dapat terjadi perubahan epitel yang progresif sehingga terjadi atrofi, fibrosis bahkan bisa timbul striktur serta trombosis yang menyebabkan iskemi jaringan. Pada kasus-kasus tertentu dapat terjadi fistula bahkan perforasi. Sebagian penulis melaporkan timbulnya efek karsinogenesis sebagai akibat lanjut dari terapi radiasi, namun mekanismenya belum diketahui.

Manifestasi klinik kolitis radiasi dapat dibagi atas gejala akut dan gejala kronik. Gejala akut dapat berupa mual-mual, muntah, diare dan tenesmus. Umumnya terjadi dalam kurun waktu 6 minggu setelah selesai radiasi. Sangat jarang terjadi perdarahan pada fase akut ini. Keluhan umumnya berkurang dengan pengurangan dosis atau frekuensi pemberian serta hilang dalam waktu 2-6 bulan.

Gejala kronik biasanya terjadi dalam 2 tahun pertama pasca radiasi, umumnya 6-9 bulan setelah terapi radiasi selesai. Pada beberapa pasien gejala dapat timbul setelah lebih dari sepuluh tahun pasca radiasi. Gejala yang timbul biasanya berupa hematokezia, diare, kolik dan tenesmus.

Pasien dengan perdarahan minimal umumnya tidak memerlukan transfusi darah, 70% diantaranya mengalami remisi spontan, hanya kira-kira 5% yang memerlukan tindakan pembedahan. Namun pada pasien dengan derajat kerusakan lebih berat yang memerlukan tranfusi darah, angka remisi spontan kecil sekali (0-20%), 50% di antaranya memerlukan tindakan pembedahan dengan angka kematian yang tinggi (60%).

Ada dua mekanisme yang dapat menjelaskan patofisiologi timbulnya keluhan dan gejala kolitis radiasi yaitu nekrosis mukus dan kerusakan vaskular submukosa. Keluhan-keluhan biasanya disebabkan kerusakan mukosa, tetapi sebagian lagi dapat diakibatkan oleh perubahan sfingter ani interna karena kerusakan pada pleksus misenterikus.

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN

Diagnosis umumnya ditegakkan berdasarkan anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisik, endoskopi saluran cerna (rektosigmoidoskopi/kolonoskopi) dan pemeriksaan histopatologi. Jika pemeriksaan endoskopi sulit dilakukan (oleh karena striktur hebat atau fistula), dilakukan pemeriksaan barium enema.

Pada pemeriksaan kolonoskopi dapat ditemukan adanya gambaran teleangiektasia, edema, ulkus, striktur bahkan fistula, mukosa yang kaku serta mudah berdarah. Kottmeier (1964) membagi gejala kolitis radiasi atas 4 derajat, yaitu: Derajat I: Keluhan ringan serta didapatkan kelainan mukosa minimal, Derajat II: Diare yang sering disertai mukus dan darah. Pada kolonoskopi didapatkan jaringan nekrosis, ulkus atau stenosis sedang Derajat III: Stenosis rektum berat sehingga memerlukan kolostomi, Derajat IV: Didapatkan fistula.

Penatalaksanaan kolitis radiasi, terutama dengan kerusakan yang berat, sampai saat ini masih merupakan masalah. Pada umumnya, terapi dimulai dengan pemberian steroid enema, sulfasalazin/mesalazin serta sukralfat enema. Suatu studi prospektif menunjukkan beberapa keuntungan klinis bila sulfasalazin oral dikombinasikan dengan steroid enema dibandingkan dengan pemberian sukralfat enema sendiri. Hasil pengobatan akan lebih baik bila sulfasalazin oral dikombinasikan dengan steroid enema dan sukralfat enema. Akhir-akhir ini dilaporkan tentang efektifitas terapi oksigen hiperbarik, instilasi formalin serta ablasi laser per-endoskopi. Saclaiders dan kawan-kawan (1995) melaporkan bahwa pemakaian formalin secara topikal cukup aman dan efektif untuk pengobatan proktitis hemoragik akibat radiasi.

Pengalaman kami di Divisi Gastroenterologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN Cipto Mangunkusumo, pasien-pasien kolitis radiasi derajat I dan II memberikan respon yang cukup baik pada pengobatan dengan steroid enema dikombinasikan dengan sukralfat enema dan mesalazin enema.

Pada pasien dengan kerusakan berat umumnya pengobatan medikamentosa menemui kegagalan sehingga tidak jarang harus mengalami pembedahan karena perdarahan yang tidak dapat dikendalikan, stenosis atau fistula.

REFERENSI

Cengiz et al. Sucralfate in the prevention of radiation mucositis. J. Clin gastroenterol 1999: 28: 40-3

Earnest DL, Trier JS. Radiation enteritis and colitis, in Sleisinger and Fordstran (eds): Gastrointestinal Disease. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Vol. 2. 1993: 1256-69.

Nostrant TT, Robertson JM, Lawrence TS. Radiation Injury, in Yamada T et al (eds), Textbook of Gastroenterology. JB Lippincott Company. 2nd Edition. 1995: 2524-35.

Saclaiders TT, et al. Formalin installation for refractory radiation induced hemorrhagic proctitis. Dis Colon Rectum, 1996. 39: 196–9

Seow-Choen F, Goh H, Eu K, Ho YH, Tay SK. A simple and effective treatment for hemorrhagic radiation proctitis using formalin. Dis Colon Rectum 1993; 36: 135-8.

Tytgat GNJ. Future clinical development of sucralfate, prevention and therapy of irradiation induced discomfort and mucosal damage. In Hollander D, Tytgat GNJ (eds). Sucralfate, from base to the bed side. Plenium Medical Book Company. New York and London. 1st Edition, 1995: 339-49.

Welton ML. Anorectal Diseases. In Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, (Eds). Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. McGrawHill Companies. Second Edition. 2003: 452-79.

237

PENDEKATAN TERKINI POLIP KOLON

Murdani Abdullah, M. Adi Firmansyah

PENDAHULUAN

Polip kolon adalah pertumbuhan lambat mukosa kolon ke arah lumen yang berisiko akan berkembang menjadi ganas.[1] Kejadian polip kolon cukup sering dan insidennya meningkat seiring dengan bertambahnya usia.[2-4] Dua puluh lima hingga 30% pada penduduk usia 50 tahun diperkirakan memiliki polip kolon jenis adenoma dan lebih dari 50% penduduk di atas usia 60 tahun diperkirakan memiliki satu polip kolon.[3,4] Tujuh puluh persen dari semua polip yang diangkat per kolonoskopi merupakan jenis adenoma.[5]

Polip memiliki kepentingan klinis karena hampir 95% kanker kolon berasal dari adenoma.[6] Kanker kolon sendiri telah menjadi penyebab kematian kedua terbanyak di Amerika Serikat.[2] Namun, sebagian besar polip ini asimtomatik dan biasanya terdeteksi tidak sengaja ketika pasien dilakukan kolonoskopi. Oleh karena itu, deteksi dini dan pengangkatan polip yang berpotensi menjadi ganas menjadi bagian penting dari skrining kanker kolorektal.[6]

Bab ini akan mengupas mengenai perkembangan terkini mengenai manajemen umum dari polip kolon.

DEFINISI

Istilah polip menggambarkan adanya massa atau jaringan dari mukosa normal yang menonjol ke dalam lumen terlepas apapun gambaran histopatologisnya.[6] Polip kolon berarti adanya tonjolan dari mukosa kolon ke arah lumen. Menurut bentuknya, polip dibedakan atas bentuk bertangkai (*pedunculated polyps*) dan bentuk tidak bertangkai dengan dasar yang lebar (*sessile polyps*). Meski secara makroskopik polip mudah dikenali, namun polip tetap harus diketahui jenisnya melalui pemeriksaan histologis.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi polip kolon adenomatosa sebenarnya bervariasi di berbagai negara dengan kecenderungan lebih tinggi pada negara-negara maju.[5] Kejadian polip kolon meningkat seiring dengan bertambahnya usia terutama mereka dengan usia di atas 60 tahun, dan lebih banyak ditemukan pada lelaki dibandingkan perempuan.[5-7] Rerata usia adalah berkisar 40 tahun meski bisa juga ditemukan pada usia lebih muda antara 20 sampai 40 tahun terutama pada pasien sindrom poliposis dengan *familial adenomatous polyposis* (FAP) atau *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC).[7]

Di Indonesia, data dari pusat endoskopi rumah sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2007, Julwan dkk melaporkan dari 662 pasien yang menjalani pemeriksaan kolonoskopi dengan indikasi apapun 23,2% di antaranya didapati polip dan kanker kolorektal.[8]

Polip kolon adenoma dengan ukuran besar (lebih dari 9 mm) lebih sering ditemukan pada orang Afrika-Amerika dibandingkan dengan Kaukasia. Selain itu, orang Afrika-Amerika ini lebih sering mengalami adenoma pada sisi kanan dan mengalami kanker kolorektal pada usia muda (< 50 tahun) dibandingkan dengan Kaukasia.[9]

Polip kolon yang tidak ditatalaksana dengan baik dapat berkembang menjadi karsinoma dalam beberapa tahun. Morbiditas yang sering dilaporkan berkaitan dengan komplikasi seperti perdarahan, diare, obstruksi saluran cerna, dan perkembangan menjadi kanker. Perdarahan dapat berupa *hematoschezia* massif namun lebih sering bersifat kronik dan tidak disadari oleh pasien. Tentunya hal ini dapat menimbulkan anemia akibat perdarahan saluran cerna kronik, yang umumnya berupa anemia defisiensi besi.[9]

Hampir 95% kanker kolon berkembang dari adenoma yang tumbuh perlahan bertahun-tahun dengan rerata

7 hingga 10 tahun.[4,6] Prevalensi adenoma kolon tahap lanjut yang sering dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolon ternyata lebih rendah. Dalam sebuah studi, didapat-kan prevalensi sekitar 3.8% pada pasien dengan usia dibawah 65 tahun dan 8.2% pada usia di atas 65 tahun.[9] Tabel 1 berikut menunjukkan sebaran polip kolorektal berdasarkan lokasi anatomis dimana polip paling sering ditemukan pada kolon sigmoid dan rektum.[7]

Tabel 1. Distribusi Polip Kolorektal[7]

Segmen Usus	Persentase Polip Kolorektal
Sekum	4 %
Kolon asenden	10 %
Fleksura hepatica	3 %
Kolon transversum	9 %
Fleksura lienalis	2 %
Kolon desenden	8 %
Kolon sigmoid	30 %
Rektum	34 %

KLASIFIKASI

Banyak klasifikasi yang berkembang dalam pembagian polip kolorektal. Misalnya berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) yang membagi polip menjadi neoplastik dan non-neoplastik, dimana polip neoplastik merupakan 70% dari total polip kolorektal (tabel 2).[7]

Tabel 2. Klasifikasi Polip Kolorektal Menurut *World Health Organization*[7]

Polip neoplastik	Polip non-neoplastik
Adenoma	Polip Peutz–Jeghers
Karsinoma polipoid	Polip juvenile
Tumor karsinoid	Polip hiperplastik
Tumor non-epitelial (lipoma, leomioma, hemangioma, limfangioma, dan lainnya)	Polip limfoid jinak Polip inflamatorik

Kepustakaan lain membagi polip kolorektal menjadi tiga kelompok yakni neoplastik, non-neoplastik, dan lesi submukosa.[5]Neoplastik dibagi menjadi dua yakni jinak (adenoma) dan ganas (karsinoma). Sedangkan kelompok lesi submukosa adalah mukosa dengan gambaran seperti polip meski sebenarnya kelompok ini bukanlah polip sejati (tabel 3).[5]

Ada juga yang membagi polip kolorektal menjadi dua kelompok yakni polip epitelial dan non-epitelial. Polip non-epitelial dapat berasal dari jaringan limfoid, otot halus, lemak dan saraf. Kelompok ini umumnya jarang ditemukan dan tidak ganas. Sedangkan kelompok polip epithelial lebih sering ditemukan dan dibagi menjadi empat golongan yakn (1) adenoma, dimana jenis ini paling sering menjadi ganas; (2) hamartoma; (3) polip inflamatorik; dan (4) polip hiperplastik.[1]

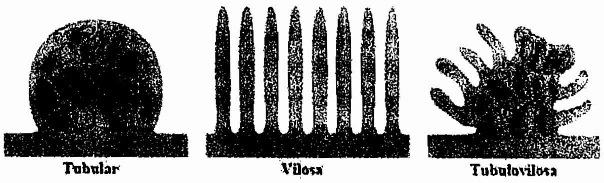
Adenoma

Adenoma adalah neoplasma epitel jinak yang berasal dari sel epitel kolon. Sekitar 70 – 75% polip kolon adalah adenoma.[4]Hampir 90% adenoma berukuran kecil dengan diameter umumnya kurang dari 1 cm sedangkan sisanya 10% berupa adenoma berukuran lebih dari 1 cm yang sering dikaitkan dengan potensi keganasan. Berdasarkan WHO, adenoma diklasifikasikan menjadi 3 tipe yakni (1) tubular jika minimal 80% kelenjar berbentuk tubulus, (2) vilosa jika minimal 80% kelenjar berbentuk viliform; dan (3) tubule-vilosa jika merupakan campuran keduanya (gambar 1). Dari semua polip adenomatosa, adenoma tubular paling banyak ditemukan yakni sekitar 80% hingga 86%, tubulovilosa sebanyak 8 – 16 %, dan vilosa sekitar 3 – 16%. Pengetahuan akan jenis adenoma ini penting karena masing-masing jenis ini memiliki potensi menjadi keganasan yang berbeda (tabel 4).[5,7]

Adenoma villosa umumnya terdapat di rektum dan cenderung berukuran lebih besar dengan permukaan yang tidak licin dibandingkan dengan dua tipe lainnya. Jenis ini sering dikaitkan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang paling tinggi dari semua jenis polip.[11,12]

Tabel 3. Pembagian Lain Polip Kolorektal[5]

Polip Mukosa Neoplastik	Polip Mukosa Non-neoplastik	Lesi submukosa
Jinak (adenoma)		
• Tubular adenoma	• Polip hiperplastik (termasuk *serrated polyps*)	• *Colitis cystica profunda*
• Tubulovillous adenoma	• Polip mukosa (mukosa normal dg bentuk polipoid)	• *Pneumatosis cystoides coli*
• Villous adenoma	• Polip Juvenile (*retention polyp*)	• *Lymphoid polyps* (jinak dan ganas)
Ganas (karsinoma)	• Polip Peutz-Jeghers	• Lipoma
• Karsinoma non-invasif	• Polip inflamatorik	• Karsinoid
- Karsinoma insitu		• *Metastatic neoplasms*
- Karsinoma intramukosal		
• Karsinoma invasif (menembus mukosa muskularis)		



Gambar 1. Jenis histologis adenoma secara skematik[7]

[illegible] Polip Epitelial [illegible]

Histologis	Persentase dari seluruh polip	Potensi menjadi keganasan
Tubular	75%	4.8%
Tubulovilosa	15%	19%
Vilosa	10%	38.4%

Hampir 95% kanker kolorektal berasal dari adenoma meski hanya sebagian kecil adenoma yang akan berkembang menjadi kanker kolon (kurang dari lima persen).[6,9] Proses ini dikenal dengan sebutan *adenoma-carcinoma sequence.*[1,6,7] Banyak penelitian yang menyebutkan bahwa potensi transformasi adenoma ke arah keganasan berkaitan dengan besar polip, derajat displasia, dan usia. Penelitian dari *National Polyp Study* telah mengindentifikasi ukuran adenoma dan jenis histologis polip menjadi faktor risiko independen dari karsinoma.[10]Polip dengan diameter lebih besar dari 1 cm, displasia derajat tinggi dan merupakan adenoma villosa dihubungkan dengan risiko tinggi untuk menjadi kanker kolorektal. Ukuran polip yanglebih besar dari 1 cm akan meningkatkan risiko kanker menjadi 2,5 hingga 4 kali. danmeningkat 5 hingga 7 kali pada pasien yang mempunyai polip multipel.[11,12]Tabel 5 menunjukkan hubungan dengan jenis histologis adenoma dengan ukuran dan derajat displasia adenoma.[5]

Polip hiperplastik

Polip jenis ini umumnya berbentuk sessile, multipel, dan lebih sering timbul pada usia lebih dari 40 tahun. Nama lain dari polip ini adalah polip metaplastik. Dapat ditemukan di semua bagian usus besar meski lebih sering ditemukan pada bagian rektum. Ukurannya kecil (lebih kecil dari 0,5 cm) dengan warna dapat pucat atau serupa mukosa di sekitarnya.[1,5]Kemungkinan dapat berkembang menjadi kanker kolorektal.[11]

Banyak studi terdahulu menghubungkan bahwa kejadian keganasan pada kolon proksimal dengan adanya polip hiperplastik bagian distal.[10,13-15] Dave dkk pada tahun 2003 melakukan telaah sistematik terhadap 18 studi dan menemukan bahwa 21 hingga 25% pasien yang memiliki polip hiperplastik distal juga mengalami keganasan pada bagian proksimal.[13] Meski begitu, saat ini konsensus umum menerapkan bahwa polip hiperplastik yang ditemukan pada sisi kiri bukanlah penanda risiko kanker kolon yang signifikan sehingga temuan polip ini pada sigmoidoskopi tidak menjadikannya indikasi untuk dilakukan pemeriksaan kolonoskopi selanjutnya.[9]

Polip Inflamatorik

Jenis polip ini kerap ditemukan pada penyakit peradangan kronik seperti penyakit Crohn, kolitis ulseratif, disentri basilaris, amubiasis dan skistosomiasis. Bentuknya bertangkai namun sukar dibedakan antara tangkai dan kepala.[1] Secara histologis, gambarannya berupa ulserasi fokal dari epitel dengan jaringan granulasi.[7]

Hamartoma

Polip hamartoma merupakan polip yang terdiri dari campuran jaringan yang pada kondisi normal dapat ditemukan pada lokasi tersebut, namun kemudian tumbuh menjadi massa yang tak beraturan.[1,9] Pada usus besar ada 3 macam hamartoma yang dikenal, akan tetapi jarang didapat yaitu polip juvenil (*juvenile polyp*), polip pada *Peutz-Jeghers Syndrome*, dan polip pada *Cronkhita-Canada Syndrome.*[9]

Polip juvenil biasanya terdapat pada anak-anak, namun dapat ditemukan pada usia berapapun. Polip juvenil merupakan lesi hamartoma yang terdiri dari lamina propria dan dilatasi kelenjar kistik.[9]Sebagian besar timbul di bagian distal sampai 5 cm dari rektum, biasanya berjumlah sedikit atau hanya satu.[1] Bila terdapat sepuluh atau lebih polip juvenil maka disebut sebagai poliposis kolon juvenil (*juvenil polyposis coli – JPC*).[9] Sekitar tiga puluh persen pasien JPC memiliki riwayat penyakit serupa pada keluarga inti, yang dikenal sebagai *familial juvenile polyposis* (FJP). Howe dkk menduga bahwa kelainan JVP ini disebabkan adanya mutasi gen SMAD4 pada kromosom

[illegible] Histologi dengan Ukuran dan Derajat Displasia Adenoma[5]

Tipe Adenoma	Ukuran Adenoma (%)			Derajat Displasia (%)		
	<1 cm	1-2 cm	>2 cm	Ringan	Sedang	Berat
Tubular	77	20	4	88	8	4
Tubulovilosa	25	47	29	58	26	16
Vilosa	14	26	60	41	38	21

18q21.1 atau pada gen BMPR1A (*bone morphogenetic protein receptor* 1A).[16,17] FJP ini memiliki kepentingan klinis karena sering dihubungkan dengan peningkatan risiko berkembang menjadi kanker kolorektal dan kanker lambung, terutama mereka yang memiliki polip pada saluran pencernaan bagian atas dan bawah.[9]

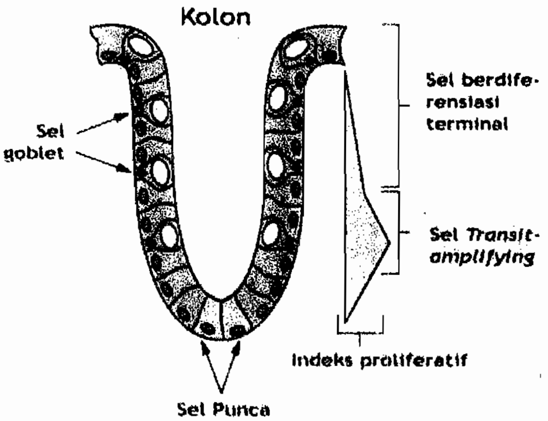
Polip *Peutz-Jeghers* merupakan lesi hamartoma dari kelenjar epitel yang disusun oleh sel otot polos yang dibatasi oleh mukosa muskularis.[9] Polip ini sering dihubungkan dengan *Peutz-Jeghers Syndrome* (PJS), suatu sindrom dimana terdapat polip hamartoma multipel di saluran cerna disertai adanya pigmentasi mukokutan.[18] Umumnya jinak, paling banyak terdapat pada usus halus dan kolon (64%), serta dapat tumbuh besar dan menyebabkan adanya obstruksi, perdarahan, ataupun intususepsi.[1,7,18] Meskipun dikatakan bahwa polip jenis ini bukanlah suatu lesi prekanker, namun karsinoma pernah dilaporkan pada lambung, usus halus, dan ovarium.[7]

Polip hamartoma pada sindrom Cronkhite-Canada termasuk jarang ditemukan dan bukan termasuk lesi prekanker. Sindrom ini berupa kelainan familial yang sering dihubungkan dengan adanya alopesia, hiperpigmentasi kutan, poliposis saluran cerna, diare, penurunan berat badan dan nyeri perut.[9]

PATOGENESIS

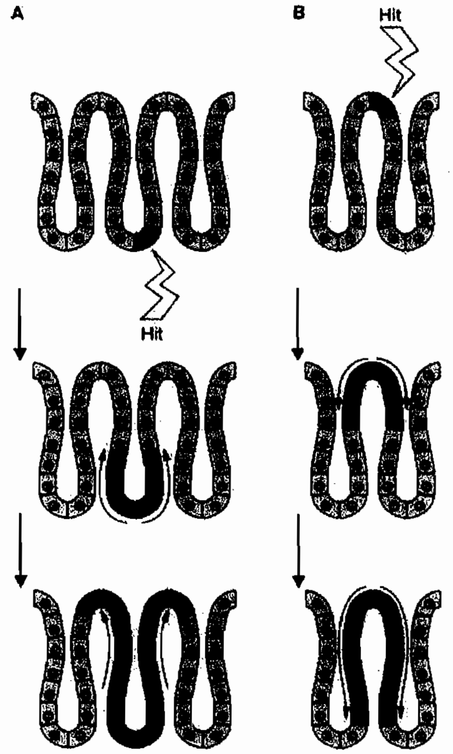
Histogenesis Adenoma

Proses terbentuknya polip adenomatosa diduga akibat adanya kegagalan pada satu atau lebih tahapan dari proses proliferasi sel dan apoptosis normal.[5] Gangguan awal tampaknya terjadi pada komponen proliferatif dari kripta yakni pada sel punca basal kripta (*basal-crypt stem cell*). Sel punca ini terdapat pada bagian bawah kripta (lihat gambar 2).



Gambar 2. Gambar skematik kripta kolon. Sel punca terdapat pada dasar kripta. Di dalam kripta, kebanyakan proliferasi sel terjadi pada daerah transit-amplifying dan terminal diferensiasi yang umumnya terjadi pada bagian distal.[20]

Saat ini dikenal teori *top down* dan *bottom up* dalam morfogenesis adenoma (lihat gambar 3).[20] Pada *top down*, gangguan dimulai akibat adanya sel displatik yang berada di permukaan kemudian menyebar ke bawah, sedangkan pada teori *bottom up*, gangguan dimulai dari dasar kripta. Namun mengingat sel punca pada kolon terdapat di dasar kripta (Gambar 2) maka teori *top down* ini agak sulit diterima sehingga diduga precursor dari sel-sel displatik ini berada di daerah interkriptal. Sel-sel neoplastik sejatinya mungkin berasal dari sel punca yang terletak di dasar kripta namun sel-sel ini hanya menunjukkan karakter displasi ketika telah mencapai puncak kripta.[20,21]



Gambar 3. Model skematik teori top-down dan bottom-up dari histogenesis adenoma pada kripta kolon. (A) '*Bottom-up*'. Penyebaran sel displatik dimulai dari dasar kripta di dalam area sel punca yang berlanjut ke atas sehingga seluruh kripta menjadi displasia (migrasi sel ditandai oleh gambar panah). (B) 'Top-down' menunjukkan bahwa mutasi terjaid akibat adanya sel displatik yang dapat terjadi pada puncak kripta. Jika ini menunjukkan bagaimana adenoma menyebar maka teori ini tentunya tidak sesuai dengan teori mengenai lokasi sel punca.[20]

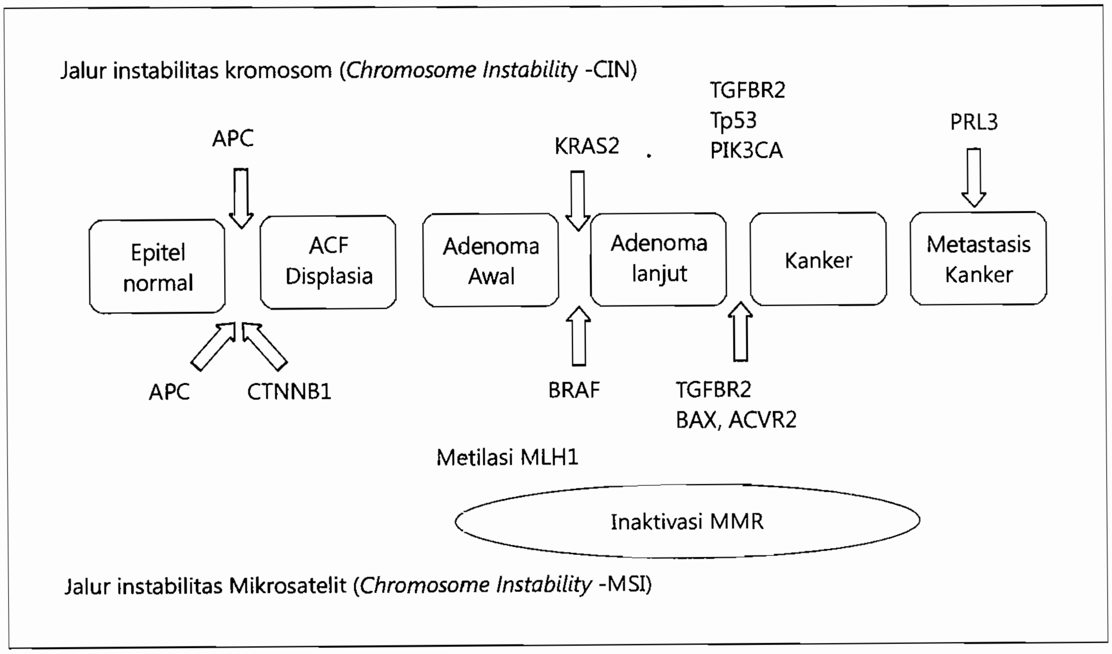
Adenoma-Carcinoma Sequence

Bond dkk mengungkapkan bahwa hampir 95% kanker kolon berasal dari adenoma yang tumbuh perlahan.[6] Rerata waktu yang dibutuhkan untuk proses perkembangan adenoma menjadi suatu kanker (*adenoma-carcinoma sequence*) adalah sekitar 7 – 10 tahun.[4] Secara umum, transisi dari epitel normal menjadi adenoma dan karsinoma melibatkan proses kehilangan gugus metal dari DNA, teraktivasinya onkogen (gen promotor tumor), dan mutasi dan inaktivasi pada gen supresor tumor.[5,20] Vogelstein dari *Johns Hopkins*pada tahun 1988 adalah orang pertama yang menjelaskan perkembangan dari polip menjadi kanker kolorektal.[20,23] Dia menemukan bahwa proses ini terjadi akibat adanya mutasi genetik dan perubahan kimia yang mengakibatkan inaktivasi atau promosi dari gen supresor tumor dan promotor tumor. Jalur karsinogenesis ini merupakan resultante dari adanya instabilitas kromosom (*chromosom instability - CIN*) dan mutasi noktah (*point mutation*) yang terjadi pada gen supresor tumor seperti APC (*adenomatous polyposis coli*), p53, dan gen promotor tumor seperti K-ras. Proses yang terakhir ini dikenal dengan instabilitas mikrosatelit (*microsatellite instability– MSI*).[5,20-23]

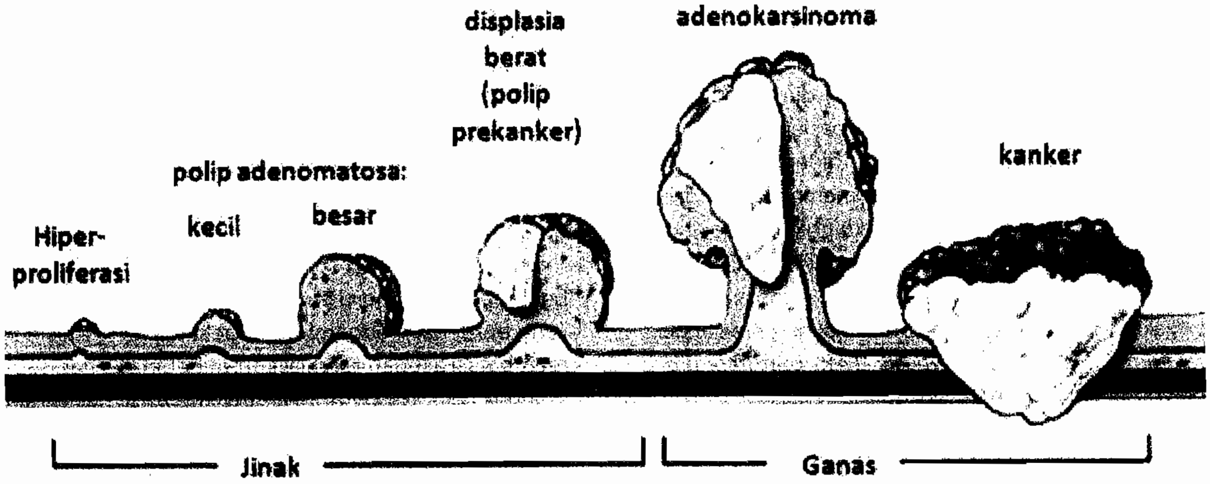
Instabilitas kromosom merupakan hasil perubahan-perubahan besar pada kromosom seperti translokasi, amplifikasi, delesi dan berbagai bentuk kehilangan alel lainnya. Mutasi somatik yang terjadi pada gen APC menyebabkan proliferasi yang berlebihan yang selanjutnya berkembang menjadi adenoma. Transisi adenoma menjadi karsinoma juga merupakan akibat adanya mutasi pada gen p53. Mutasi ini menyebabkan sel dengan kerusakan DNA tetap dapat melakukan replikasi yang justru akan menghasilkan sel-sel dengan kerusakan DNA yang lebih parah. Penting diingat bahwa karsinogensis kolorektal ini tidak selalu membutuhkan semua jenis mutasi tersebut. Diduga masih ada proses lain yang berperan dalam karsinogenesis ini.[5,22,23]

Pada instabilitas mikrosatelit, terjadi peningkatan mutasi-mutasi titik yang mempengaruhi satu atau lebih pasangan basan DNA secara acak yang terjadi sepanjang genom. MSI ini merupakan mekanisme terbentuknya kanker pada HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*) dimana terjadi mutasi pada gen MMR (*mismatch repair*). Gen MMR yakni h MSH$_2$, h MLH$_1$, h PMS$_1$, h PMS$_2$, dan h MSH$_6$, berfungsi untuk memperbaiki gangguan replikasi DNA pada sel.[22]Selain dua jalur (CIN dan MSI) di atas, diduga terdapat peranan hormon gastrin dan cholecystokinin (CCK-2) dalam karsinogenesis kolorektal.[24,25]Gambar 4 menampilkan diagram skematik peranan CIN dan MSI pada jalur karsinogenesis sedangkan gambar 5 menunjukkan perkembangan polip menjadi karsinoma.

Salah satu jalur lainnya dalam *adenoma-carcinoma sequence* adalah *serrated pathway* yang melibatkan gen MLH1 dan MGMT (*6-methylguanine-DNA methyltransferase*).[26] Hal ini dipikirkan sejak diketahuinya bahwa karsinogenesis pada MSI berkaitan dengan *serrated lesion* Lesi jenis ini terdiri dari beberapa kategori yakni (1) polip hiperplastik klasik; (2) *sessile serrated adenoma*– SSA; (3) *traditional serratedadenoma*– TSA. Bentuk SSA merupakan lesi premaligna yang berkembang perlahan. TSA dan SSA dikatakan dapat meningkatkan insiden risiko



Gambar 4. Diagram skematik perkembangan polip-karsinoma.[23] APC=adenomatous polyposis coli; MMR=mismatch repair; CTNNB1=β-katenin gen; MLH1 termasuk gen MMR.


displasia berat (polip prekanker)
adenokarsinoma
kanker
polip adenomatosa:
kecil
besar
Hiper-proliferasi
Jinak
Ganas

Gambar 5. Ilustrasi perkembangan polip menjadi karsinoma[30]

kanker kolorektal.[27] Jalur *serrated* menjadi suatu karsinoma ditampilkan dalam gambar 6.

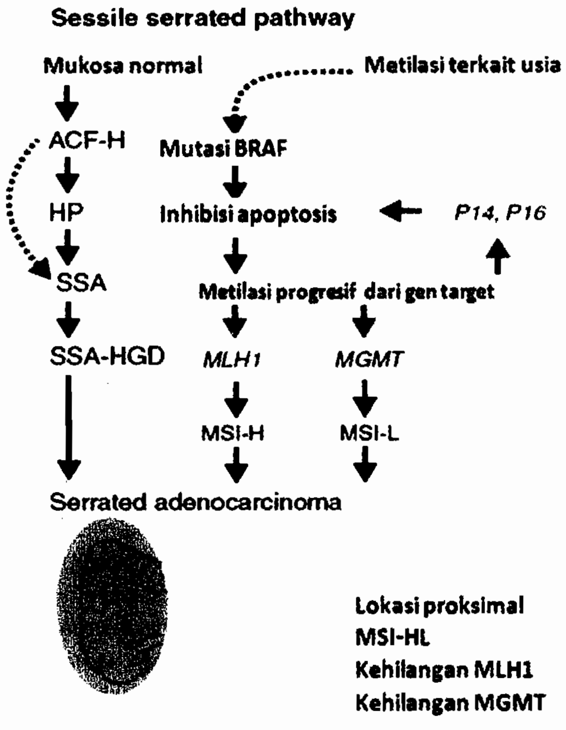
Bentuk polip lainnya yang dianggap sebagai lesi premaligna dari kanker kolorektal adalah bentuk *large flat adenoma.*[28,29]Di Amerika, polip ini dikenal sebagai lesi bentuk karpet (*carpet lesions*) sedangkan di Jepang lebih dikenal sebagai *laterally spreading tumor* – LST. LST yang sering ditemui pada kolon distal ini dapat dianggap sebagai bentuk adenoma kolorektal lanjut dimana terdapat perbedaan secara genetik bila dibandingkan dengan adenoma lanjut berbentuk tonjolan (*protruded-type*). Pada LST, mutasi yang dominan terjadi adalah mutasi KRAS, meski mutasi BRAF dan b-catenin juga kerap ditemui.[28,29]

FAKTOR RISIKO

Secara umum adenoma dipengaruhi oleh adanya faktor genetik dan faktor lingkungan. Beberapa faktor yang diketahui meningkatkan risiko pembentukan adenoma dan kanker kolorektal adalah:

(1) usia, dimana kejadian polip lebih sering terjadi pada usia di atas 50 tahun; (2) adanya penyakit radang usus kronik seperti penyakit Chron dan kolitis ulseratif; (3) riwayat keluarga inti yang juga memiliki polip atau kanker kolon; (4) merokok dan konsumsi alkohol; (5) diet tinggi lemak berlebihan; (6) obesitas; dan (7) kurang aktivitas fisik.[5,19] Dewasa ini diketahui bahwa diet rendah kalsium ternyata meningkatkan risiko terbentuknya kanker kolon meski tidak berperan dalam pembentukan adenoma.[19] Julwan dkk dari Indonesia melaporkan bahwa usia > 50 tahun dan jenis kelamin lelaki adalah faktor risiko terjadinya polip.[8]

Beberapa faktor epidemiologis yang diketahui dapat memberikan efek protektif terhadap terbentuknya adenoma


Sessile serrated pathway
Mukosa normal
Metilasi terkait usia
ACF-H
Mutasi BRAF
HP
Inhibisi apoptosis
P14, P16
SSA
Metilasi progresif dari gen target
SSA-HGD
MLH1
MGMT
MSI-H
MSI-L
Serrated adenocarcinoma
Lokasi proksimal
MSI-HL
Kehilangan MLH1
Kehilangan MGMT

Gambar 6. Skematik jalur serrated menuju karsinoma. HP=hyperplastic polyp; HGD=high-grade dysplasia; MGMT=6-methylguanine-DNA methyltransferase[26] adalah: (1) diet tinggi serat.Studi PLCO menunjukkan bahwa diet tinggi serat (gandum, sereal, dan buah) menurunkan 27% risiko adenoma dibandingkan diet dengan asupan rendah serat[31]; (2) aktivitas fisik; dan (3) diet tinggi folat. Sebuah studi analisis pada 3121 orang pasien asimtomatik yang menjalani skrining kolonoskopi didapatkan bahwa perokok dan peminum alkohol berat meningkatkan risiko terjadinya neoplasia kolon lanjut sedangkan diet tinggi serat, asupan vitamin D, dan penggunaan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) menurunkan risiko neoplasia kolon lanjut.[32]Faktor genetik yang telah diketahui berperan adalah riwayat *familial adenosis polyposis* (FAP) dan *hereditary non-polyposis colon cancer* (HNPCC).[5]

DIAGNOSIS

Gambaran klinis

Polip kolon umumnya asimtomatik.[5,9-12]Gejala yang paling sering dilaporkan adalah perdarahan rektum.[12] Diare, konstipasi, atau perubahan pola defekasi juga pernah dilaporkan.[9,12]Polip yang diameternya lebih dari 1 cm biasanya mempunyai gejala sedangkan yang diameternya kurang dari 5 mm jarang menimbulkan gejala.[12] Umumnya skrining dimulai 5 tahun lebih awal dari kebanyakan usia penderita yang terdiagnosis polip kolon.[11,18]Polip pada rektum jarang menyebabkan prolaps rektum dan polip yang berukuran besar jarang menimbulkan terjadinya intusussepsi kolon. Sedangkan adenoma villosa yang berukuran besar terutama pada kolon distal jarang menyebabkan timbulnya diare.[9,12]

Manifestasi klinis yang ditemukan pada polip kolon antara lain (1) perdarahan rektum; (2)perdarahan samar pada feses yang diperiksa dengan tes darah samar; (3) konstipasi, diare atau perubahan bentuk feses; dan (4) nyeri atau obstruksi.[9,12]

Pemeriksaan fisik dan temuan laboratorium biasanya tidak ada yang spesifik. Upayakan melakukan pemeriksaan colok dubur atau *rectal touché* (RT) pada setiap keluhan perdarahan saluran cerna bawah.Tidak jarang kita menemukan kasus-kasus kanker kolorektal dari pemeriksaan colok dubur ini.Pada kasus polip rektal, kita dapat meraba polip melalui pemeriksaan RT. Hampir separuh kasus adenoma terutama yang berukuran besar, ditandai dengan adanya perdarahan darah samar feses (*fecal occult blood*).[12] Anemia defisiensi besi lebih banyak ditemukan pada polip maligna karena secara kuantitatif banyak terjadi kehilangan darah secara kronik.[9,12]

Pemeriksaan Penunjang

Seperti telah dijelaskan bahwa hampir dua pertiga kasus adenoma tidak bergejala sehingga dibutuhkan pemeriksaan penunjang untuk membantu menegakkan diagnosis.

Tes darah samar (*fecal occult blood test,* FOBT). Merupakan pemeriksaan non invasif untuk melihat adanya sejumlah darah pada feses. Ada dua tipe FOBT yaitu tes guaiac (*guaiac-based test*) dan tes imunokimiawi (*immunochemical test*). Tes guaiac FOBT mudah, aman dan harganya murah tetapi sensitifitas dan spesifisitasnya rendah, berkisar antara 15% dan 30%. Hasilnya positif jika ditemukan kira-kira 2 ml darah per hari pada feses.

Sensitivitas FOBT sejatinya dapat ditingkatkan melalui beberapa cara seperti mengambil sampel pada tiga waktu yang berbeda, mengambil sampel tinja yang masih segar, membatasi asupan asam askorbat beberapa hari sebelum pemeriksaan. Tes FOBT ini memiliki sensitivitas yang lebih tinggi untuk kanker kolon (sekitar 85%) namun tidak untuk adenoma (hanya 50%). Untuk adenoma yang kecil dan terletak kolon proksimal bahkan dapat lebih rendah lagi. Hal ini dapat dimaklumi mengingat perdarahan lebih sering dijumpai pada kanker kolon daripada adenoma.[12]

Meski memiliki banyak keterbatasan, tes FOBT ini tetap memegang peranan penting dalam skrining kanker kolon. Mandel dkk menemukan bahwa pemeriksaan FOBT rutin setiap tahun tidak hanya menurunkan mortalitas kanker kolon namun dapat menurunkan insiden kanker kolon.[33,34]

Sigmoidoskopi fleksibel (*flexible sigmoidoscopy - FS*). Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan tabung seperti silinder untuk memeriksa kolon distal yaitu rektum dan sigmoid. Pemeriksaan ini dianjurkan dilakukan setiap 3 – 5 tahun sebagai lanjutan dari pemeriksaan FOBT rutin untuk menyaring kanker kolon karena bila dilakukan rutin dpt menurunkan mortalitas kanker kolon rektosigmoid. Namun, pemeriksaan ini memiliki keterbatasan untuk mendeteksi polip kolon ataupun kanker kolon karena hampir separuh kolon proksimal tidak dapat dijangkau. Sedangkan kita mengetahui bahwa sepertigahingga setengah kasus kanker berlokasi di proksimal dari kolon sigmoid.[12] Selain itu, diketahui pula bahwa 3 – 5% pasien kanker kolon juga memiliki kanker pada bagian kolon yang lain.[31] Meski begitu, temuan adanya polip adenomatosa atau kanker per sigmoidoskopi ini mengharuskan kita melakukan kolonoskopi.[12]

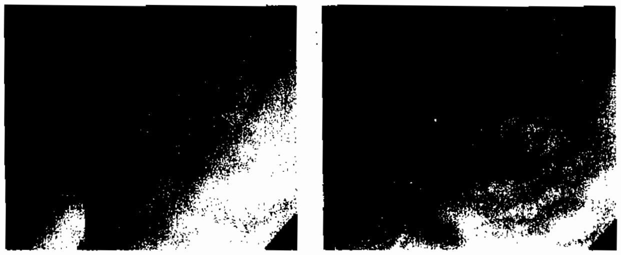
Kolonoskopi dan Kromoendoskopi. Kolonoskopi merupakan pemeriksaan terpilih untuk mendeteksi polip kolon dan kanker kolon sekaligus sebagai modalitas terapi.[7,9,12] Meski secara makroskopis per endoskopi beberapa polip kolon dapat dikenali misal jenis adenoma berdasarkan morfologisnya namun pemeriksaan histologis sebaiknya dilakukan untuk mengetahui jenis dari polip kolon tersebut.[7,9]Persiapan, indikasi dan kontraindikasi kolonoskopi akan dibahas dalam bab tersendiri. **Tabel 6** menunjukkan karakteristik endoskopis dari jenis adenoma.

Tabel 6. Karakteristik Endoskopi Berdasarkan Jenis Histologis Adenoma[7]

Gambaran Endoskopi	Adenoma tubular	Adenoma tubulovilosa	Adenoma Vilosa
Bentuk	Bulat (Sessile) atau bertangkai (stalked)	Sessile atau stalked (tangkai lebih tipis daripada tubular)	Sessile dengan ukuran >3 cm
Permukaan	Normal dan eritematosa ringan	Eritematosa	Pucat kekuningan, tidak teratur
Kontur	Halus hingga lobular	Nodular, lobular	Nodular, seperti proses menjari, difus, dan pertumbuhan tubular
Contoh			

Dewasa ini dikenal pemeriksaan terbaru yang dapat digunakan untuk mengevaluasi polip kolorektal yakni kromo-endoskopi (*chromoendoscopy*). Teknik dengan menggunakan pewarnaan ini dapat meningkatkan visualisasi terutama untuk mendiagnosis displasia dan mendeteksi neoplasia yang datar (*flat*). Adanya zat warna ini dapat membedakan permukaan mukosa yang halus dengan detil sehingga dapat mengurangi polip bentuk flat yang luput (*missed*), juga dapat membantu membedakan polip dengan gambaran mukosa di sekitarnya.[38]Teknik pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi langsung dan secara tepat jenis histologi polip tanpa harus menunggu hasil biopsi meski membutuhkan waktu prosedur yang lama, biaya yang lebih mahal, serta potensial toksisitas saat prosedur dilakukan (lihat gambar 6).[7,36-40]

Narrow-band imaging (NBI) dilaporkan sebagai modalitas diagnostik terbaru yang dapat membedakan polip neoplastik dan non-neoplastik.[7] Sistem gambarnya dapat langsung mengidentifikasi secara detail dan berkorelasi baik sesuai dengan histologi polip. Sensitivitas dan spesifisitas kromoendoskopi dalam membedakan polip neopastik dengan non-neoplastik adalah 82-98% dan 52-95%.[36,37]



Gambar 6. Polip yang berbentuk flat lebih mudah terlihat setelah diwarnai dengan teknik kromoendoskopi. (a) sebelum pewarnaan. (b) sesudah pewarnaan[7]

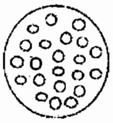
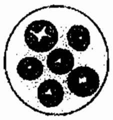
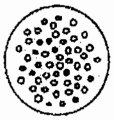
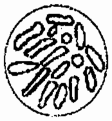
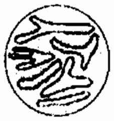
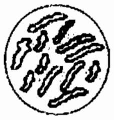
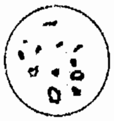
Kita mengenal lima tipe ***pit pattern***yang diperkenalkan oleh Kudoyang memberikan prediksi kemungkinan adanya kanker kolorektal.[39,40]Tipe I dan II dapat dikatakan jinak sedangkan mulai tipe III hingga tipe V dikategorikan maligna.[40]Tabel 7 menampilkan lima *pit pattern* dalam bentuk skematik meski dalam praktis sehari-hari tidak mudah mengenalinya sedangkan gambar 7 menampilkan tampilan asli dari masing-masing tipe tersebut.

CT-kolonografi (*Computerized tomographic colonography* – Virtual Kolonoskopi).Merupakan pemeriksaan kolonoskopi yang melibatkan alat CT-*scan* yaitu sinar-X paling sensitif untuk melihat kolon. Dengan menggunakan komputer, sinar X dirotasikan untuk melihat setiap bagian dari kolon dan rektum. Beberapa penelitian menyebutkan pemeriksaan ini dapat dilakukan tanpa harus persiapan pembersihan usus.[41,42] Namun peranannya dalam mendiagnosis polip kolon masih belum jelas.[7] Kolonoskopi virtual, nama lain dari pemeriksaan ini, bagaimanapun masih sulit menggantikan peranan kolonoskopi konvensional sebagai alat skrining karena sensitivitasnya untuk adenoma < 5 mm hanya berkisar 30 – 50%, ukuran 6 – 9 mm berkisar 80% dan untuk ukuran > 10 mm mencapai 90%.[43] Namun dewasa ini, kolonoskopi virtual ini bahkan memberikan hasil kurang memuaskan karena kemampuannya mendeteksi polip > 10 hanya berkisar 70% dan polip ukuran 5 – 9 mm hanya berkisar 40 – 60%.[45]

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding untuk polip kolon adalah (1) *familial adenoma polyposis (FAP)*; (2) *gardnersyndrome*; (3) *inflammatory bowel disease*; dan (4) *Peutz Jeghers*

Tabel 7. Pit *Pattern* dari Kudo[40]

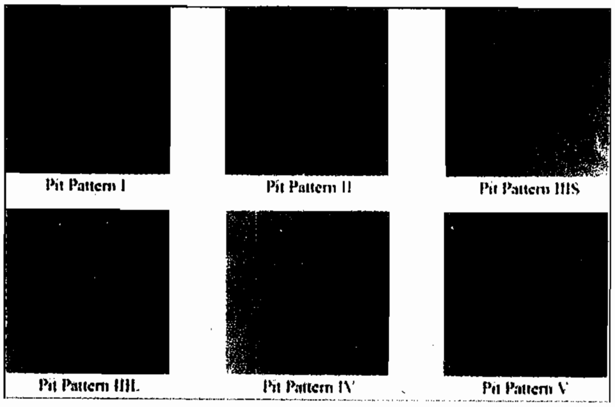
Tipe	Gambar	Keterangan
I		Pit bundar (*round pit*) → normal pit
II		Pit bentuk asteroid (asteroid pit)
IIIS		Pit bentuk tubular atau bundar namun lebih kecil dari pit normal (tipe I)
IIIL		Pit bentuk tubular atau bundar namun lebih besar dari pit normal (tipe I)
IV		Pit bentuk girus atau dendritik (*gyrus or dendritic pit*)
VI		Bentuk dan susunan yang tidak teratur dari tipe IIIL, IIIS, dan IV
VN		Hilang atau berkurangnya jumlah pit dengan bentuk yang tidak beraturan

syndrome (*PJS*). FAP, Gardner *syndrome,* dan PJS sebenarnya merupakan sindrom poliposis kolon dimana pada sindrom ini terdapat polip kolon multipel. Biasanya pada sindrom ini terdapat manifestasi ekstra kolon lainnya misalnya pada FAP klasik dan *Gardner syndrome*akan didapatkan manifestasi ekstra kolon seperti pada retina, tulang. Sedangkan PJS merupakan sindrom poliposis hamartoma yang disertai manifestasi mukokutan.[9,19]

TATA LAKSANA

Setiap polip kolon yang ditemukan per endoskopi harus dilakukan penanganan lebih lanjut mengingat adanya potensi keganasan.[6,9] Tindakan pengangkatan polip per endoskopi disebut dengan istilah polipektomi.

Polipektomi



Gambar 7. Gambaran endoskopi pit pattern Kudo[39]

Polipektomi merupakan suatu intervensi terapeutik yang dilakukan untuk mengidentifikasi dan mengangkat polip secara aman dan efektif melalui kolonoskopi.[46-50]Polip berulang dapat terjadi pada tempat lesi yang sama. Kolonoskopi ulang setiap 3-12 bulan dianjurkan jika masih terdapat keraguan apakah polip kolon telah direseksi komplit serta bila terdapat displasia derajat tinggi.[34]

Indikasi dan kontraindikasi polipektomi. Polipektomi pada polip kolon diindikasikan berdasarkan adanya gejala klinis seperti perdarahan atau oklusi dan atau deteksi dini atau untuk pencegahan kanker. Mengingat setiap polip berisiko menjadi kanker maka sebaiknya setiap polip yang ditemukan dilakukan reseksi.[6,9]

Tentunya tidak ada perdebatan mengenai kesepakatan bahwa semua lesi polip neoplastik dengan ukuran > 5 mm sebaiknya direseksi per endoskopi.[10] Namun bagaimana dengan polip berukuran < 5 mm? Pendapat yang mengatakan bahwa polip berukuran kecil (< 5 mm) tidak perlu direseksi mengacu pada hipotesis bahwa lesi kecil ini akan berkembang sangat lambat dan membutuhkan waktu yang lama untuk berkembang menjadi sebuah kanker. Dewasa ini, berkembang pendekatan yang lebih agresif untuk tatalaksana polip dimana polip dengan ukuran < 5 mm sebaiknya dilakukan reseksi. Meski begitu, publikasi dari *Japan Polyp Study* yang dilakukan Matsuda mengatakan bahwa polip ukuran 5 mm sebaiknya dilakukan polipektomi.[9,49]Jika pasien memiliki kontraindikasi polipektomi maka dokter harus menilai potensi risiko polipektomi dari segi manfaat diagnostik atau teraupetik. Pada kondisi ini, pengawasan ketat pasca tindakan harus dilakukan.

Secara umum, dapat dikatakan bahwa polipektomi per endoskopi menurunkan secara signifikan morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah serta biaya yang lebih murah dibandingkan tindakan pembedahan. Jika seorang ahli endoskopis tidak mampu mengangkat polip secara aman dan secara komplit maka prosedur laparotomi ataupun polipektomi laparaskopik menjadi indikasi.[48] Komplikasi yang sering dilaporkan adalah perdarahan dan perforasi meski secara insiden sangat kecil yakni 1 di antara 1000 pasien yang menjalani kolonoskopi.[50]

Untuk kasus polip berukuran besar terkadang membutuhkan teknik khusus yakni *piecemeal excision* sedang-kan untuk polip *sessile*, injeksi salin pada dasar polip dapat membantu reseksi total. Setelah pengangkatan total dari adenoma ukuran besar, disarankan untuk mengulang kolonoskopi dalam tiga hingga enam bulan untuk memantau komplitnya eksisi.[5] Jika suatu polip tidak dapat dieksisi setelah dua hingga tiga kali tindakan polipektomi, ada baiknya tindakan pembedahan dilakukan.[5,7,49]

Tabel 8. Indikasi dan Kontraindikasi Polipektomi[48]

Indikasi	Kontraindikasi
• Polip dengan potensi transformasi maligna • Pencegahan kanker • Gejala klinis (perdarahan, oklusi)	• Menolak *informed consent* • Adanya penyakit konkomitan (insufisiensi jantung, penyakit jantung koroner, sirosis hati) • Ileus, peritonitis, *inflammatory bowel disease* (IBD) • Gangguan koagulasi, diatesis hemoragik

Polipektomi pada Polip Maligna. Bagaimana jika polip yang ditemukan per endoskopi adalah polip yang ganas? Suatu polip dikatakan ganas jika sel-sel tumor telah menginvasi hingga ke muskularis mukosa menembus lapisan submukosa (di luar karsinoma insitu atau karsinoma intramukosal).[5] Pada kondisi ini perlu diajukan dua pertanyaan: apakah tindakan polipektomi per endoskopi semata mampu mengangkat secara adekuat polip maligna? Jika tidak, gambaran polip ganas seperti apa yang dapat memprediksi timbulnya komplikasi? Pertanyaan ini penting dijawab karena menentukan apakah tindakan pembedahan berikutnya perlu dilakukan atau tidak.

Polipektomi adenoma tanpa karsinoma invasif tentunya bersifat kuratif namun ketika suatu adenoma mengandung karsinoma invasif, pilihannya menjadi sulit. Meski kebanyakan lesi ini dapat diangkat dengan polipektomi per endoskopik, sekitar 10% pasien tetap akan mengalami efek lanjutan (*adverse outcome*) berupa adanya sisa kanker pada dinding usus besar.[5]Mengingat kasus polip maligna hanya berkisar 5% dari seluruh adenoma maka diperlukan suatu prediktor histopatologis untuk menentukan apakah seorang pasien ini akan mengalami efek lanjutan atau tidak. Tabel 8 menyajikan faktor risiko histopatologik sebagai prediktor. Jika tidak terdapat faktor *unfavorable*ini, maka pasien dapat dianggap aman untuk diobati dengan polipektomi endoskopik saja. Jika terdapat satu atau lebih faktor *unfavorable*, maka pasien berisiko sekitar 10-25% untuk mengalami efek lanjutan tersebut dan pengangkatan via pembedahan sebaiknya dilakukan dengan tetap mempertimbangkan risiko mortalitas perioperatif.[5]

Tabel 9. Faktor favorable dan unfavorable terhadap terjadinya efek lanjutan pada pasien dengan polip maligna[5]

Faktor Risiko	*Favorable*	*Unfavorable*
Derajat diferensiasi	Diferensi baik atau moderat	Diferensi buruk
Invasi pada vena atau limfatik	Tidak ada	Ada
Batas polipektomi	Jelas atau >2 mm dari tepi	Tidak jelas
Invasi pada submukosa dari dinding usus	Tidak ada	Ada

KEMOPREVENSI

Dewasa ini, OAINS khususnya aspirin mempunyai manfaat menurunkan insiden polip kolon berulang, terutama pada polip kolon tingkat lanjut pada pasien yang berisiko kanker kolon dan perdarahan gastrointestinal risiko rendah dan strok hemoragik.[32,51,52]

Polip adenomatous dan kanker kolorektal umumnya terjadi akibat adanya ekspresi berlebihan siklooksigenase-2 (*cyclooxygenase-2*, COX-2) dengan regulasi sintesis prostaglandin. Produksi prostaglandin berlebihan ini merupakan kunci utama patogenesis kanker kolon. Agen yang dapat menghambat aktifitas enzim COX-2 seperti *sulindac* dan *celecoxib* dapat menjadi kemoprevensi pada pasien FAP. Kedua agen tersebut juga dikatakan dapat mengurangi ukuran dan jumlah polip meskipun tidak dapat mencegah terjadinya polip kolon.[51]

Skrining dan Surveilans

Pemantauan (*follow up)* untuk kolonoskopi sebaiknya ditentukan berdasarkan jumlah, ukuran dan temuan patologi pada polip yang diangkat. Surveilans pasca polipektomi disesuaikan pada kondisi tiap individu.Namun secara umum, pemantauan awal sebaiknya dilakukan setelah 3 tahun pasca polipektomi. Jika hasilnya negatif dalam pemantauan 3 tahun tersebut, maka interval dapat dijarangkan menjadi tiap 5 tahun.[49]

Pada pasien dengan 1 atau 2 adenoma tubular kecil (<1 cm) dengan displasia derajat rendah sebaiknya dilakukan pemantauan dengan kolonoskopi tidak lebih dari 5 tahun berikutnya. Pasien dengan lesi adenoma yang lanjut atau adenoma derajat tiga sebaiknya kolonoskopi diulang dalam 3 tahun sepanjang polip yang sudah ada telah dilakukan pengangkatan secara komplit.[53,54]

Pemantauan dengan interval waktu yang pendek dilakukan pada pasien dengan jumlah polip adenomatous lebih dari 10 dengan pemeriksaan kolonoskopi yang tidak komplit atau persiapan yang tidak adekuat. Setelah surveilans kolonoskopi hasilnya normal maka pemeriksaan ulang dapat dilakukan dengan interval 5 tahun. Pada pasien dengan lesi adenomatous besar, *sessile*, pengangkatan polip dilakukan satu persatu kemudian diulang 2-6 bulan berikutnya untuk mengangkat sisanya.[55]

Kolonoskopi direkomendasikan sebagai tindakan untuk skrining pada pasien yang berusia lebih dari 50 tahun yang berisiko untuk kanker kolon dan polip kolon. Kolonoskopi memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendeteksi polip kolon.[51,52]

Tabel 10. Rekomendasi Pemeriksaan untuk Pasien dengan Riwayat Keluarga Kanker Kolorektal dan Polip Adenomatosa[53]

Kategori pasien	Skrining	Surveilans
Derajat satu dengan diagnosis kanker kolorektal, usia <60 tahun	Kolonoskopi pada usia 40 tahun atau secara efektif 10 tahun lebih muda	Jika normal, diulang setiap 3-5 tahun
Derajat satu dengan diagnosis kanker kolorektal, usia >60 tahun	Kolonoskopi pada usia 40 tahun	Jika normal, diulang setiap 10 tahun
Derajat satu dengan polip adenomatous, usia <60 tahun	Kolonoskopi pada usia 40 tahun atau 10 tahun lebih muda	Jika normal, diulang setiap 5 tahun
Derajat satu dengan polip adenomatous, usia >60 tahun	Kolonoskopi untuk skrining, tergantung usia	Jika normal, disesuaikan dengan faktor risiko
Derajat dua atau tiga dengan kanker atau polip	Kolonoskopi sesuai faktor risiko	Jika normal, disesuaikan dengan faktor risiko

Tabel 11. Panduan Pemeriksaan Skrining untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal dan Adenoma pada Individu Secara Umum dengan Usia 50 Tahun atau Lebih[53]

Pemeriksaan	Interval	Catatan
FSIG dengan insersi hingga 40 cm ke fleksure splenikus	Setiap 5 tahun	• Butuh persiapan pembersihan usus (total atau parsial) • Tidak membutuhkan sedasi sehingga pasien akan mungkin merasa tidak nyaman selama prosedur • Efek protektif dari sigmoidoskopi hanya terbatas pada daerah kolon yang diperiksa • Pasien harus diinformed consent bahwa temuan positif pada sigmoidoskopi akan dilanjutkan dengan pemeriksaan kolonoskopi
Kolonoskopi	Setiap 10 tahun	• Butuh persiapan pembersihan usus total • Umumnya memerlukan sedasi • Berisiko untuk perdarahan dan perforasi, meskipun jarang. Kebanyakan berkaitan dengan polipektomi
CT scan	Setiap 5 tahun	• Butuh persiapan pembersihan usus total • Jika pasien memiliki polip > 6 mm, anjurkan untuk kolonoskopi • Risiko untuk perforasi sangat jarang

Pilihan pemeriksaan berikut merupakan pilihan yang dianjurkan untuk deteksi kanker kolorektal dan polip adenoma pada individu usia 50 tahun. Setiap pilihan memiliki keuntungan dan kerugian, sebaiknya pasien dilakukan informed consent sebelum memutuskan menggunakan pilihan modalitas.FSIG=*Flexible sigmoidoscopy*

Tabel 12. Panduan Pemeriksaan Skrining untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal dan Adenoma pada Individu dengan Risiko Meningkat dan Risiko Tinggi[53]

Faktor Risiko	Waktu Memulai	Rekomendasi	Catatan
Risiko Meningkat (Pasien dengan riwayat polip atau kolonoskopi sebelumnya)			
Pasien dengan polip hiperplastik rektum kecil	-	Kolonoskopi atau pemeriksaan lainnya seperti panduan pada individu secara umum	Sebuah pengecualian untuk pasien dengan sindrom poliposis hiperplastik. Pasien dengan sindrom ini berisiko untuk mengalami adenoma dan kanker kolon sehingga memerlukan pemantauan lebih lanjut
Pasien dengan 1 atau 2 adenoma tubular dengan derajat displasia rendah	5 sampai 10 tahun setelah polipektomi pertama	Kolonoskopi	Waku yang tepat untuk pengulangan tergantung pada temuan klinis (seperti temuan kolonoskopi sebelumnya, riwayat keluarga)
Pasien dengan 3 atau 10 adenoma, atau 1 adenoma >1 cm atau adenoma apapun gambaran vilosa dan displasia tinggi	3 tahun setelah polipektomi pertama	Kolonoskopi	Adenoma harus diangkat seluruhnya. Jika pada kolonoskopi berikutnya normal atau hanya menunjukkan normal atau 2 adenoma tubular kecil dengan derajat displasia rendah, maka interval pemeriksaan selanjutnya dilakukan tiap 5 tahun
Pasien dengan >10 adenoma pada sekali pemeriksaan	<3 tahun setelah polipektomi pertama	Kolonoskopi	Pertimbangkan kemungkinan adanya sindrom familial
Pasien dengan adenoma sessile pasca polipektomi piecemeal excition	2 sampai 6 bulan hinga tercapai reseksi total	Kolonoskopi	Ketika reseksi total tercapai (endoskopis dan histopatologis), maka waktu pengulangan tergantung dari penilaian klinis yang ditemukan
Risiko Tinggi (Pasien dengan kanker kolorektal)			
Pasien dengan kanker kolon dan rekum harus menjalani pembersihan perioperatif	3 sampai 6 bulan setelah reseksi kanker, jika ada metastasis *unresectable* intraoperatif, alternatifnya kolonoskopi intraoperasi;	Kolonoskopi	Pada kasus tumor tanpa keluhan obstruktif, dapat dilakukan kolonoskopi preoperatif. Pada kasus tumor dengan keluhan obstruktif, CTC dengan kontras iv atau DCBE dapat dilakukan untuk mendeteksi neoplasma di kolon proksimal
Pasien yang menjalani reseksi kuratif	1 tahun setelah reseksi (atau 1 tahun pasca kolonoskopi untuk membersihkan kolon dari penyakit simultan (synchronous disease).	Kolonoskopi	Kolonoskopi setelah 1 tahun merupakan penambahan untuk kolonoskopi perioperatif. Jika hasilnya normal, interval dijarangkan menjadi 3 tahun. Jika hasil tetap normal, interval dijarangkan menjadi 5 tahun. Jika hasil pemeriksaan 1 tahun ini terdapat bukti adanya HNPCC atau adenoma, sebaiknya interval dirapatkan (menjadi lebih sering). Lakukan pemeriksaan rectum berkala untuk mengenali adanya kekambuhan lokal, umumnya tiap 3 sampai 6 bulan dalam 2 – 3 tahun pertama setelah reseksi kanker
Risiko Meningkat (Pasien dengan riwayat keluarga)			
Kanker kolon atau polip adenoma pada satu keluarga derajat pertama usia <60 tahun, atau >2 keluarga derajat pertama usia berapapun	Usia 40 tahun, atau 10 tahun sebelum usia termuda yang ditemukan dalam keluarga	Kolonoskopi	Setiap 5 tahun
Kanker kolon atau polip adenoma pada satu keluarga derajat pertama usia >60 tahun, atau pada 2 keluarga derajat kedua dengan kanker kolorektal	Usia 40 tahun	Pilihan skrining seperti panduan pada individu secara umum	Sebaiknya skrininig dilakukan saat usia mudai

Risiko Tinggi

Terdiagnosis FAP atau sangkaan FAP dengan belum ada bukti genetik	Usia 10 sampai 12 tahun	FSIG tahunan, dan anjurkan pemeriksaan genetik	Jika hasil tes genetik positif, kolektomi sebaiknya dipertimbangkan
Terdiagnosis genetik atau klinis dari HNPCC atau individu dengan risiko tinggi HNPCC	Usia 20 sampai 25 tahun, atau 10 tahun sebelum kasus usia termuda yang ditemukan	Kolonoskopi setiap 1 hingga 2 tahun dan tes genetik	Pemeriksaan genetik untuk HNPCC sebaiknya ditawarkan pada keluarga derajat pertama atau pada pasien yang diketahui memiliki mutasi MMR. Jika riwayat mutasi tidak diketahui, maka anjurkan pemeriksaan genetik
Inflammatory bowel disease – IBD (kolitis ulseratif dan penyakit Chron)	Risiko kanker akan meningkat secara signifikan dalam 8 tahun setelah onset pankolitis atau 12 sampai 15 tahun setelah onset kolitis sisi kiri	Kolonoskopi dengan biopsi untuk displasia	Setiap 1 hingga 2 tahun, pasien sebaiknya dirujuk ke pusat pelayanan IBD yang telah berpengalaman

CTC=*computed tomographic colonography*; FAP=*familial adenomatous polyposis*; FSIG=*flexible sigmoidoscopy*; HNPCC=*hereditary non-polyposis colon cancer*; MMR=*mismatch repair*

REFERENSI

1. Bakry F. Polip kolon. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, ed. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-4. Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta; 2006.368-9
2. The Society for surgery of the alimentary tract. Management of colonic polyps and adenomas. [disitasi tanggal 17 Desember 2011]. Tersedia dari http://www.ssat.com/cgi-bin/polyps.cgi
3. Santoro M. Colon polyps. [disitasi tanggal 17 Desember 2011]. Tersedia dari http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=7761
4. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer inaverage risk individuals: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol2009; 7:1272.
5. Itzkowitz SH, Jeremy R. Colonic polyps and polyposis syndromes. Dalam: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisinger MH, Fordtran JS, Zorab R,eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. WB Saunders. 2006. 2713-50
6. Bond JH. Clinical evidence for the adenoma-carcinomasequence, and the management of patients with colorectaladenomas. Semin Gastrointest Dis 2000; 11: 176-84
7. Eberl T. Polyps and polyposis syndromes. Dalam: Messmann H. Atlas of colonoscopy, techniques, diagnosis. and interventional procedures. Thieme Stuttgart.New York. 2006.66-80
8. Pribadi J, Abdullah M, Simadibrata M et al. Colorectal neoplasm in symptomatic Indonesian population: result of colonoscopy examination. [abstrak]. J Gastroenterol Hepatol 2008;S(5):23-5.
9. Ahnen DJ, Macrae FA. Approach to the patient with colonic polyps. Update terakhir: 29 April 2011. [disitasi tanggal 17 Desember 2011]. Tersedia dari http://www.uptodate.com
10. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG et al. The National Polyp Study.Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasiain colorectal adenomas. Gastroenterology 1990;98:371-9.
11. Levine JS, Ahnen DJ. Adenomatous polyps of the colon. N Engl J Med2006;355:2551-7
12. Cappell MS. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. Med Clin North Am2005;89(1):1-42
13. Rex DK, Smith JJ, Ulbright TM, Lehman GA. Distal colonic hyperplastic polyps do not predictproximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. Gastroenterology 1992; 102:317.
14. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximalneoplasia? J Gen Intern Med 2003;18:128.
15. Lin OS, Schembre DB, McCormick SE, et al. Risk of proximal colorectal neoplasia amongasymptomatic patients with distal hyperplastic polyps. Am J Med 2005; 118:1113.
16. Howe JR, Roth S, Ringold JC, et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis.Science 1998; 280:1086.
17. Howe JR, Bair JL, Sayed MG, et al. Germline mutations of the gene encoding bonemorphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. Nat Genet 2001; 28:184.
18. Lembo AJ. Peutz-jeghers syndrome. Update terakhir: 18 Mei 2011. [disitasi tanggal 17 Desember 2011]. Tersedia dari http://www.uptodate.com
19. Henders GH. Colonic polyps. [disitasi tanggal 17 Desember 2011]. Tersedia dari http://emedicine.medscape.com/article/172674-overview#a0199
20. McDonal SA, Preston SL, Lovell MJ, Wright NA, Jankowski JA. Mechanisms of disease: from stem cellsto colorectal cancer. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3(5):267-74.
21. Preston SL, Wong WM, Chan AO, et al. Bottom-up histogenesis of colorectal adenomas: origin in the monocryptal adenoma and initial expansion by crypt fission. Cancer Res 2003;63:3819-25.
22. Abdullah M. Tumor kolorektal. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, ed. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-4. Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta; 2006.373-8.
23. Grady WM. Molecular biology of colon cancer. Dalam: Saltz LB, ed. Colorectal cancer evidence-based chemotherapy strategies. Humana press, New Jersey. 2007.1-31.
24. He SW, Shen KQ, He YJ, Xie B, Zhao YM. Regulatory effect and mechanism of gastrin and its antagonists on colorectal carcinoma. World J Gastroenterol 1999;5(5):408-16.
25. Baldwin GS, Shulkes A. Gastrin, gastrin receptors and colorectal carcinoma. Gut 1998;42:581-84.

26. Ma¨kinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. Histopathology 2007;50:131-50.
27. Rüschoff J, Aust D, Hartmann A.Colorectal serrated adenoma: diagnostic criteria and clinical implications. [abstrak]. Verh Dtsch Ges Pathol 2007;91:119-25.
28. Takahashi T, Nosho K, Yamamoto H, et al. Flat-type colorectal advanced adenomas (laterally spreading tumors) have different genetic and epigenetic alterations from protruded-type advanced adenomas. Mod Pathol 2007;1:139-47.
29. Kim BC, Chang HJ, Han KS, et al. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors of the colorectum according to gross appearance. [abstrak]. Endoscopy 2011;43:100-7.
30. Johns Hopkins Colorectal Cancer. From polyp to cancer. [disitasi tanggal 17 Desember 2011]. Tersedia dari http://www.hopkinscoloncancercenter.org
31. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial project team. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. Lancet 2003; 361:1491-95.
32. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, et al. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. JAMA 2003; 290:2959-67.
33. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducingmortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota ColonCancer Control Study. N Engl J Med 1993;328:1365-71.
34. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidenceof colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343:1603
35. Oya M, Takahashi S, Okuyama T, Yamaguchi M, Ueda Y. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis. Jpn J Clin Oncol 2003;33:38-43.
36. Davila RE. Chromoendoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2009;19:193-208
37. Togashi K, Osawa H, Koinuma K, Hayashi Y, Miyata T, Sunada K, et al. A comparison of conventional endoscopy, chromoendoscopy, and the optimal-band imaging system for the differentiation of neoplastic and non-neoplastic colonic polyps. Gastrointest Endosc. 2009; 69(3): 734-41
38. Rastogi A, Bansal A, Wani S, Callahan P, McGregor DH, Cherian R, et al. Narrow band imaging colonoscopy a pilot feasibility study for the detection of polyps and correlation of surface patterns with polyp histologic diagnosis. Gastrointest Endosc2008; 67(2):280-6
39. Kudo S, Hirota S, Nakajima T et al. Colorectal tumor and pit pattern. J Clin Pathol 1994;47: 880-5.
40. Tanaka S, Oka S, Hirata M. Pit pattern diagnosis for colorectal neoplasia using narrow band imaging magnification. Digestive Endoscopy 2006;18:S(1):52-6.
41. Bittinger M. Modern endoscopic techniques. Dalam: Messmann H. Atlas of colonoscopy, techniques, diagnosis, and interventional procedures. Thieme Stuttgart.New York. 2006. 15-19.
42. Rosman A, Korsten M. Meta-analysis of air contrast barium enema, CT colonography and colonoscopy. Am J Med. 2007;120:203-10
43. Qin M, Pan W, Cong G, Wang Y, Zhang Y, Liang J. Application of computed tomographic colonography in diagnosis of colonic polyps. Chin Med Sci J. 2009; 24:36-40
44. Fenlon HM. A comparison of virtual and conventional colonoscopyfor the detection of colorectal polyps. New Engl J Med1999;341:1496-1503.
45. Johnson CD, HarmsenWS,Wilson LA et al. Prospective blinded evaluationof computed tomographic colonography screen detection ofcolorectal polyps. Gastroenterology 2003;125:311-9
46. Patient care guidelines. Management of colonic polyps and adenomas. J Gastrointest Surg; 1999; 3(2):220
47. Djojoningrat D. Polipektomi per endoskopik gastrointestinal. Dalam: Simadibrata M, Abdullah M. Editor. Endoskopi gastrointestinal terapetik terkini. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta. 2009; hal.30-2
48. Eberl T. Polypectomy and mucosectomy. Dalam: Messmann H. Atlas of colonoscopy, techniques, diagnosis, and interventional procedures. Thieme Stuttgart.New York. 2006. 164-78.
49. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial Colorectal Polyps. Ann Intern Med1993;119:836-43
50. Levin TR, Zhao W, Conell C, et al. Complications of colonoscopyin an integrated health care delivery system. Ann Intern Med2006;145:880-6.
51. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with Sulindac. N Engl J Med2002;346:1054-9
52. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al.A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348(10):883-90.
53. AGA Instituste. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American cancer society, the US ,ulti-society task force on colorectal cancer, and the American college of radiology. Gastroenterol 2008;134:1570-95.
54. Brooks DD, Winawer SJ, Rex DK, et al. Colonoscopy surveillance after polypectomy and colorectal cancer resection. Am Fam Physician 2008;77(7):995-1004.
55. Vasen HFA, Jong AE, Cappel WH, Oliveira J. Familial colorectal cancer risk: ESMO clinical recommendations. Annals of Oncology 2009; 20(4):51-3.

238

PANKREATITIS AKUT

A. Nurman

PENDAHULUAN

Pankreatitis adalah reaksi peradangan pankreas. Secara klinis pankreatitis akut ditandai oleh nyeri perut yang akut disertai dengan kenaikan enzim dalam darah dan urin. Perjalanan penyakitnya sangat bervariasi dari ringan yang *self limited* sampai sangat berat yang disertai dengan renjatan dengan gangguan ginjal dan paru-paru yang berakibat fatal.

Pada pankreatitis yang berat, enzim-enzim pankreas, bahan-bahan vasoaktif dan bahan-bahan toksik lainnya keluar dari saluran-saluran pankreas dan masuk ke dalam ruang pararenal anterior dan ruang-ruang lain seperti ruang-ruang pararenal posterior, lesser sac dan rongga peritoneum. Bahan-bahan ini mengakibatkan iritasi kimiawi yang luas. Penyulit yang serius dapat timbul seperti kehilangan cairan yang banyak mengandung protein (masuk ke rongga ke-3), hipovolemia, dan hipotensi.

Bahan-bahan tersebut dapat memasuki sirkulasi umum melalui jalur getah bening retroperitoneal dan jalur vena dan mengakibatkan berbagai penyulit sistemik seperti gagal pernapasan, gagal ginjal dan kolaps kardiovaskular.

Faktor-faktor yang menentukan beratnya pankreatitis akut sebagian besar belum diketahui. Pada hampir 80% kasus pankreatitis akut, jaringan pankreas mengalami inflamasi tetapi masih hidup; keadaan ini disebut pankreatitis interstisial, sisanya ±20% mengalami nekrosis pankreas atau peripankreas yang merupakan komplikasi yang berat, mengancam jiwa dan memerlukan perawatan intensif. Nekrosis peripankreas diduga terjadi sebagai akibat aktifitas lipase pankreas pada jaringan lemak peripankreas; sedangkan penyebab nekrosis pankreas multi faktor, termasuk kerusakan mikrosirkulasi dan efek langsung enzim-enzim pankreas pada parenkim pankreas. Pasien dengan pankreatitis interstisial dapat juga menunjukkan toksisitas sistemik yang jelas dengan gagal pernapasan; tetapi pada umumnya keadaan toksik ini *self limited* bila tidak terdapat nekrosis pankreas.

Bilamana pankreas mengalami nekrosis apalagi bila nekrosisnya luas, keadaan toksik yang sistemik ini akan menetap. Penyebab keadaan ini belum jelas, tetapi yang pasti adalah adanya enzim-enzim pankreas serta toksin-toksin dan timbulnya infeksi sekunder pada jaringan pankreas yang mengalami nekrosis. Kematian terbesar pasien pankreatitis akut terdapat pada pasien-pasien pankreatitis akut dengan nekrosis pankreas yang mengalami infeksi ini.

KLASIFIKASI

Pankreatitis akut dibagi atas: 1. Pankreatitis akut; disini fungsi pankreas kembali normal; 2. Pankreatitis kronik, dimana terdapat sisa-sisa kerusakan yang permanen.

Untuk menyempurnakan klasifikasi tersebut, pada tahun 1992 diadakan simposium internasional di Atlanta, Georgia, untuk mengembangkan sistem klasifikasi yang lebih berorientasi klinis.

Terdapat dua hal penting yang dicetuskan pada simposium tersebut, yakni:

1. Indikator beratnya pankreatitis akut yang terpenting adalah adanya gagal organ yakni adanya renjatan, insufisisiensi paru (PaO2<60 mmHg), gangguan ginjal (kreatinin >2 mg/dl) dan perdarahan saluran cerna bagian atas (500 ml/24 jam).Adanya penyulit lokal seperti nekrosis, pseudokista atau abses harus dimasukkan sebagai komponen sekunder dalam penentuan beratnya pankreatitis. Sebelum timbulnya gagal organ atau nekrosis pankreas, terdapat 2 kriteria dini yang harus diukur yakni kriteria Ranson (**tabel 5**) dan APACHE II.

   Pentingnya kriteria-kriteria tersebut adalah untuk dapat memberikan informasi sedini mungkin, pasien mana yang paling besar kemungkinannya untuk berkembang menjadi pankreatitis berat. Adanya tanda-tanda Ranson >dalam 48 jam pertama dan atau >dari APACHE II merupakan tanda-tanda dini yang berharga mengenai beratnya pankreatitis.

2. Pankreatitis interstisial dapat dibedakan dari pankreatitis nekrosis dengan memakai CT Scan abdomen. Perbedaan ini secara klinis penting karena pada umumnya pankreatitis nekrosis lebih berat daripada pankreatitis interstisial, dan disertai dengan gagal organ yang lebih lama, mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk infeksi dan disertai dengan mortalitas yang lebih tinggi.

Pankreatitis dapat merupakan episode tunggal atau berulang. Tergantung pada beratnya proses peradangan dan luasnya nekrosis parenkim dapat dibedakan: 1. Pankreatitis akut tipe interstisial; terdapat nekrosis lemak di tepi pankreas dan edema interstisial; biasanya ringan dan self limited. 2. Pankreatitis akut tipe nekrosis yang dapat setempat atau difus; terdapat korelasi antara derajat nekrosis pankreas dan beratnya serangan serta manifestasi sistemiknya.

Di antara kedua tipe ini terdapat bentuk antara yang secara klinis beratnya penyakit sedang-sedang saja; nekrosis hanya sebagian dan sebagian besar pankreas edem dan membengkak. Keadaan ini sering menjurus kepada timbulnya pseudokista dengan fungsi pankreas baik eksokrin dan endokrin terganggu selama beberapa waktu.

EPIDEMIOLOGI

Frekuensi dan Penyebab

Insidens pankreatitis sangat bervariasi dari satu negara ke negara yang lain dan juga di satu tempat dengan tempat lain di dalam negara yang sama. Hal ini disebabkan selain karena faktor-faktor lingkungan yang sebenarnya (alkoholisme, batu empedu, dll), juga karena tidak adanya keseragaman pengumpulan dan pencatatan data, serta perbedaan kriteria diagnosis yang dipakai, misalnya pencampuradukan antara diagnosis pankreatitis akut dan kekambuhan yang akut dari pankreatitis kronik.

Di negara barat penyakit ini seringkali ditemukan dan berhubungan erat dengan panyalahgunaan pemakaian alkohol dan penyakit hepatobilier. Frekuensi berkisar antara 0,14-1% atau 10-15 pasien pada 100.000 penduduk.

Terdapat kecenderungan meningkatnya insidens pankreatitis akut dan etiologi alkohol sebagai akibat pankreatitis akut makin bertambah di negara-negara yang konsumsi alkoholnya meningkat. Walaupun demikian batu empedu juga masih merupakan faktor risiko terpenting.

Di Indonesia penyakit ini sudah banyak dilaporkan, sebelumnya jarang dilaporkan mungkin karena adanya dugaan bahwa tingkat konsumsi alkohol masih sangat rendah sehingga penyakit ini tidak terpikirkan.

Pasien-pasien dengan nyeri ulu hati hebat pada waktu yang lalu kebanyakan didiagnosis sebagai gastritis akut atau tukak peptik. Lesmana dkk pertama-tama melaporkan kasus-kasus pankreatitis akut karena batu empedu.

Di negara Barat penyebab utama adalah pemakaian alkohol (80-90% pada pria) dan batu empedu (+75% pada perempuan). (tabel 2) Kelompok ke-3 (+25%) penyebabnya tidak diketahui (idiopatik, mikrolitiasis?). Ketiga penyebab ini merupakan 90% penyebab pankreatitis akut. Sisanya 10% (8) antara lain karena trauma pada pankreas (tumpul atau tajam atau pada pembedahan abdomen), tukak peptik yang menembus pankreas, obstruksi saluran pankreas oleh fibrosis atau konkrema, penyakit-penyakit metabolik antara lain hiperlipo-proteinemia, hiperkalsemia (sarkoidosis, metastasis tulang, hiperparatiroidisme), diabetes, gagal ginjal, hemo-kromatosis, pankreatitis herediter, kehamilan (0,025%), pemakaian obat-obat tertentu (tiazid, furosemid, kontrasepsi(?), steroid, azatioprin, isoniasid, tetrasiklin, salazopirin, asparginase, indometasin), infeksi virus, penyakit vaskular primer (misalnya SLE, periarteritis nodosa), akibat ERCP.

Di negara Barat, pankreatitis jarang terjadi pada anak-anak dan dewasa muda, dan kebanyakan disebabkan oleh infeksi (parotitis, infeksi parasit misalnya askaris, giardia, klonorkis), trauma tumpul abdomen, kelainan bilier bawaan atau obat-obatan.

Etiologi pankreatitis akut yang kami dapatkan pada 87 kasus dengan 94 episode pankreatitis akut selama 10 tahun (1985-2005) dapat dilihat pada tabel 1.

Bilamana dicari dengan sungguh-sungguh di antara pasien dengan nyeri hebat di perut bagian atas, kasus pankreatitis akan lebih sering ditemukan.

Tabel 1. Etiologi Pankreatitis Akut pada 87 Kasus dengan 94 Episode

1. Batu bilier 18 episode (19,1%)
2. Infeksi 20 episode (21,3%) terdiri atas.
   - tifus 3 episode
   - demam berdarah dengue 5 episode
   - leptospirosis 3 episode
   - askaris 5 episode
   - apendisitis akut 1 episode
   - sepsis 2 episode
3. Idiopatik 52 episode (55,3%)
4. Metabolik (hipertrigliseridemia dan gagal ginjal masing-masing 1 dan 2 episode (2,3%)
5. Lain-lain 2 episode (2,3%) terdiri atas Ca caput pankreas dan gravid masing-masing 1 episode

Tabel 2. Etiologi Pankreatitis Akut di Negara Barat

1. Alkohol
2. Batu empedu
3. Pasca bedah
4. Pasca ERCP
5. Trauma terutama trauma tumpul
6. Metabolik, antara lain:
   - Hipertrigliseridemia.
   - Hiperkalsemia.
   - Gagal ginjal.
7. Infeksi: virus parotitis, hepatitis, koksaki, askaris, mikoplasma.
8. Berhubungan dengan obat-obatan, antara lain azatioprin, 6 merkaptopurin, sulfonamid, tiasid, furosemid, tetrasiklin.
9. Penyakit jaringan ikat antara lain lupus eritematosus sistemik.
10. Idiopatik

Pengalaman kami selama 10 tahun (1995-2005) menunjukkan penyebab yang bervariasi (Tabel 1), yang terbanyak tidak diketahui (idiopatik).

Pada seri ini didapatkan kausa yang tidak diketahui cukup banyak yakni 55,3%, sedangkan batu bilier dan penyakit infeksi masing-masing 19,1% dan 21,3%.

Dari kelompok yang idiopatik ini dilaporkan penyebabnya sesudah diteliti lebih lanjut sampai 80% karena mikrolitiasis atau lumpur dalam saluran/kardung empedu, disfungsi sfingter Oddi, kelainan anatomi (seperti stenosis papilla mayor, divisum pankreas, striktur d.pankreatikus dan tumor, mutasi gen).

Frekuensi Berdasarkan Kelamin

Di negara Barat bilamana batu empedu merupakan penyebab utama pankreatitis akut, maka usia terbanyak terdapat sekitar 60 tahun dan terdapat lebih banyak pada perempuan (75%), bila dihubungkan dengan penyebab pemakaian alkohol yang berlebihan maka pria lebih banyak (80-90%).

Pada seri yang kami dapatkan secara keseluruhan perempuan sedikit lebih banyak daripada pria 1.04 : 1, dan pada penyebab batu empedu, pria dan perempuan sama banyaknya. Lesmana dkk juga mendapatkan perempuan yang sama banyak dengan pria pada pankreatitis karena batu empedu.

Di negara Barat, pankreatitis akut lebih sering terjadi pada usia +60 tahun dan jarang terjadi pada anak dan dewasa muda. Pada seri yang kami dapatkan (Tabel 3) kelompok remaja 10-20 tahun cukup banyak, yakni 16,1% sedang yang terbanyak 21,8% pada kelompok umur 41-50 tahun.

Tabel 3. Distribusi Umur

No.	Kelompok usia (Tahun)	Jumlah	Persentase (%)
1.	10 – 20	14	16,1
2.	21 – 30	11	12,6
3.	31 – 40	14	16,1
4.	41 – 50	19	21,8
5.	51 – 60	15	17,2
6.	61 – 70	10	11,5
7.	71 – 80	3	3,4
8.	81 – 90	1	1,1

PATOGENESIS

Sebagai kontras adanya berbagai faktor etiologi yang menyertai pankreatitis akut, terdapat rangkaian kejadian patofisiologis yang uniform pada timbulnya penyakit ini. Kejadian ini didasarkan pada aktivasi enzim di dalam pankreas yang kemudian mengakibatkan autodigesti organ.

Dalam keadaan normal pankreas terlindungi dari efek enzimatik enzim digestifnya sendiri. Enzim ini disintesis sebagai zimogen yang inaktif dan diaktivasi dengan pemecahan rantai peptik secara enzimatik. Enzim proteolitik (tripsin, kimotripsin, karboksipeptidase, elastase) dan fosfolipase A termasuk dalam kelompok ini. Enzim digestif yang lain seperti amilase dan lipase disintesis dalam bentuk inaktif dan disimpan dalam butir zimogen sehingga terisolasi oleh membran fosfolipid di dalam sel asini.

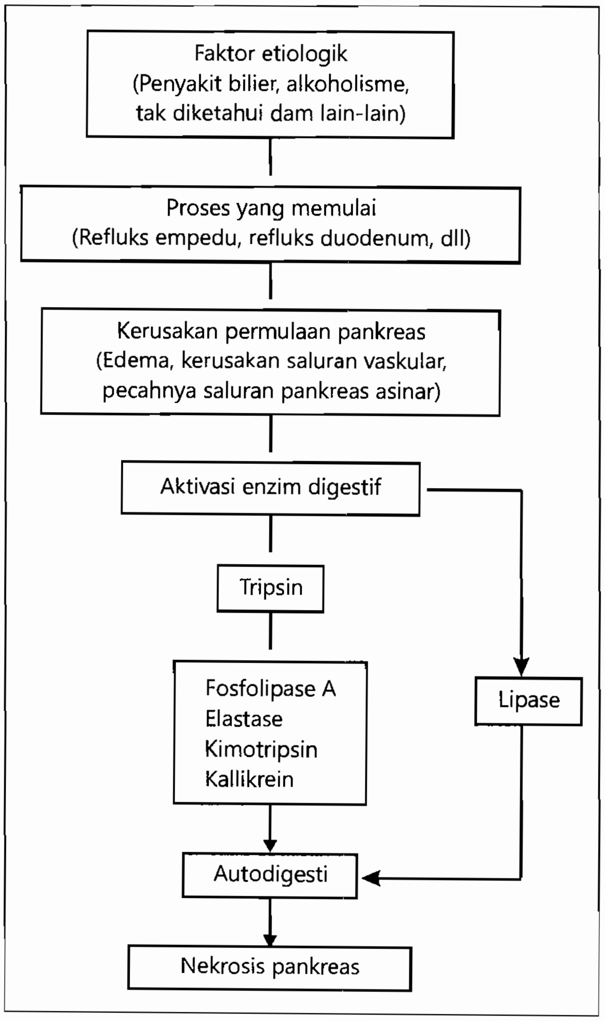
Selain itu, terdapat inhibitor di dalam jaringan pankreas, cairan pankreas dan serum sehingga dapat menginaktifasi protease yang diaktifasi terlalu dini. Dalam proses aktifasi enzim di dalam pankreas, peran penting terletak pada tripsin yang mengaktifasi semua zimogen pankreas yang terlihat dalam proses autodigesti (kimotripsinogen, proelastase, fosfolipase A).

Hanya lipase yang aktif yang tidak tergantung pada tripsin. Aktifasi zimogen secara normal dimulai oleh enterokinase di duodenum. Ini mengakibatkan mulanya aktifasi tripsin yang kemudian mengaktivasi zimogen yang lain. Jadi diduga bahwa aktifasi dini tripsinogen menjadi tripsin adalah pemicu bagi kaskade enzim dan autodigesti pankreas.

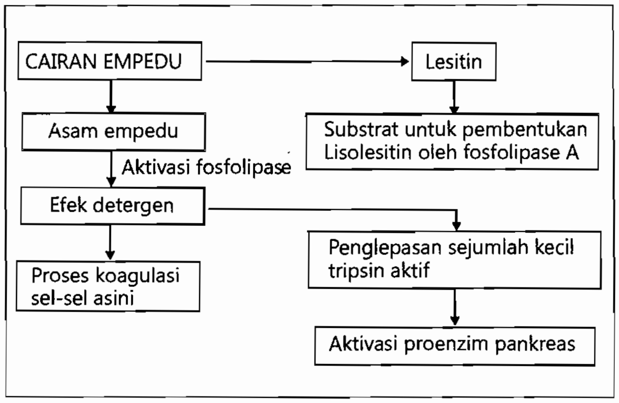
Adapun mekanisme yang memulai aktifasi enzim antara lain adalah refluks isi duodenum dan refluks cairan empedu, aktifasi sistem komplemen, stimulasi, sekresi enzim yang berlebihan. Isi duodenum merupakan campuran enzim pankreas yang aktif, asam empedu, lisolesitin dan lemak yang telah mengalami emulsifikasi;

semuanya ini mampu menginduksi pankreatitis akut. Asam empedu mempunyai efek detergen pada sel pankreas, meningkatkan aktifasi lipase dan fosfolipase A, memecah lesitin menjadi lisolesitin dan asam lemak serta menginduksi spontan sejumlah kecil tripsinogen sehingga berikutnya mengaktifasi proenzim pankreas yang lain. Selanjutnya, perfusi asam empedu ke dalam duktus pankreatikus yang utama menambah permeabilitas sehingga mengakibatkan perubahan struktural yang jelas. Perfusi 16,16 dimetil prostaglandin E2 mengubah penemuan histologik pankreatitis tipe edema ke tipe hemoragik.

Kelainan histologis utama yang ditemukan pada pankreatitis akut adalah nekrosis koagulasi parenkim dan piknosis inti atau kariolisis yang cepat diikuti oleh degradasi asini yang nekrotik dan absorpsi debris yang timbul. Adanya edema, perdarahan dan trombosis menunjukkan kerusakan vaskular yang terjadi bersamaan.


Faktor etiologik
(Penyakit bilier, alkoholisme, tak diketahui dam lain-lain)
Proses yang memulai
(Refluks empedu, refluks duodenum, dll)
Kerusakan permulaan pankreas
(Edema, kerusakan saluran vaskular, pecahnya saluran pankreas asinar)
Aktivasi enzim digestif
Tripsin
Fosfolipase A
Elastase
Kimotripsin
Kallikrein
Lipase
Autodigesti
Nekrosis pankreas

Gambar 1. Faktor etiologik dan patologik pada pankreatitis (dari Creuzfeld & Lankisch)


CAIRAN EMPEDU
Lesitin
Asam empedu
Substrat untuk pembentukan Lisolesitin oleh fosfolipase A
Aktivasi fosfolipase
Efek detergen
Penglepasan sejumlah kecil tripsin aktif
Proses koagulasi sel-sel asini
Aktivasi proenzim pankreas

Gambar 2. Efek cairan empedu pada pankreas (oleh Creutzfeld & Lankisch)

Alkohol

Masih menjadi pertanyaan mengapa hanya pada pasien tertentu timbul pankreatitis akut sesudah minum alkohol. Mungkin alkohol mempunyai efek toksik yang langsung pada pankreas pada orang-orang tertentu yang mempunyai kelainan enzimatik yang tidak diketahui. Teori lain adalah bahwa selain merangsang sfingter Oddi sehingga terjadi spasme dan meningkatkan tekanan di dalam saluran bilier dan saluran-saluran di dalam pankreas, alkohol juga merangsang sekresi enzim pankreas, sehingga mengakibatkan pankreatitits.

Alkohol mengurangi jumlah inhibitor tripsin sehingga pankreas menjadi lebih mudah dirusak tripsin. Selanjutnya sekresi pankreas yang pekat yang ditemukan pada pasien-pasien alkoholik, seringkali mengandung small protein plugs, yang berperan pada pembentukan batu di dalam saluran-saluran pankreas. Obstruksi saluran-saluran pankreas yang kecil oleh plugs ini dapat merusak asinus pankreas.

Penyakit-penyakit Saluran Empedu

Batu empedu yang terjepit pada ampulla Vateri/ sfingter Oddi atau adanya mikrolitiasis dapat mengakibatkan pankreatitis akut karena refluks cairan empedu ke dalam saluran pankreas. Adanya mikrolitiasis ini diketahui dengan didapatkannya kristal-kristal (kolesterol monohidrat, kalsium bilirubinat atau kalsium karbonat) via ERCP atau dengan ditemukannya lumpur pada kandung empedu pada pemeriksaan ultrasonografi. Pengobatan dengan asam ursodeoksikolat atau tindakan kolesistektomi atau sfingterotomi per endoskopik mengurangi insidensii pankreatitis akut yang rekurens.

Obat-obatan mengakibatkan pankreatitis karena hipersensitivitas atau terbentuknya metabolit-metabolit yang toksik.

Hipertrigliseridemia dapat memicu pankreatitis akut, mungkin karena efek toksik langsung dari lemak pada sel-sel pankreas; namun juga kebanyakan pasien dengan hipertrigliseridemia dan pankreatitis akut adalah alkoholik, dan kelainan lemak disebabkan sekunder oleh alkoholisme.

Patologi

Terdapat dua bentuk anatomis utama yakni pankreatitis akut interstisial dan pankreatitis akut tipe nekrosis hemoragik. Manifestasi klinisnya dapat sama; kedua bentuk tersebut dapat pula berakibat fatal walau lebih sering pada bentuk yang kedua.

Pemeriksaan pencitraan kini dapat secara tepat membedakan kedua bentuk tersebut.

Pankreatitis Akut Interstisial

Secara makroskopik, pankreas membengkak secara difus dan tampak pucat. Tidak didapatkan nekrosis atau perdarahan, atau bila ada, minimal sekali. Secara mikroskopik, daerah interstisial melebar karena adanya edema ekstraselular, disertai sebaran sel-sel leukosit polimorfonuklear. Saluran pankreas dapat terisi dengan bahan-bahan purulen. Tidak didapatkan destruksi asinus.

Pankreatitis Akut Tipe Nekrosis Hemoragik

Secara makroskopik tampak nekrosis jaringan pankreas disertai dengan perdarahan dan inflamasi.

Tanda utama adalah adanya nekrosis lemak pada jaringan-jaringan di tepi pankreas, nekrosis parenkim dan pembuluh-pembuluh darah sehingga mengakibatkan perdarahan dan dapat mengisi ruangan retroperiteoneal. Bila penyakit berlanjut, dapat timbul abses atau daerah-daerah nekrosis yang berdinding, yang subur untuk timbulnya bakteri sehingga dapat menimbulkan abses purulen. Gambaran mikroskopis adalah adanya nekrosis lemak dan jaringan pankreas, kantong-kantong infiltrat meradang dan berdarah ditemukan tersebar pada jaringan yang rusak dan jaringan-jaringan yang mati. Pembuluh-pembuluh darah di dalam dan di sekitar daerah yang nekrotik menunjukkan kerusakan mulai dari inflamasi peri vaskular, vaskulitis dan trombosis pembuluh-pembuluh darah.

GEJALA KLINIS

Gejala pankreatitis akut dapat demikian ringan sehingga hanya dapat ditemukan dengan pemeriksaan konsentrasi enzim-enzim pankreas di dalam serum atau dapat sangat berat dan fatal dalam waktu yang singkat. Seseorang yang tiba-tiba mengalami nyeri epigastrium dan muntah-muntah sesudah minum alkohol berlebihan, perempuan setengah umur yang mengalami serangan seperti kolesistitis akut yang berat, seorang pria dalam keadaan renjatan dan koma yang tampak seolah-olah menderira bencana pembuluh darah otak atau ketoasidosis diabetik mungkin menderita pankreatitis akut.

Pada kasus-kasus yang kami temukan, keluhan yang mencolok adalah rasa nyeri yang timbul tiba-tiba, kebanyakan intens, terus menerus dan makin lama makin bertambah. Kebanyakan rasa nyeri terletak di epigastrium, kadang-kadang agak ke kiri atau agak ke kanan. Rasa nyeri ini dapat menjalar ke punggung, kadang-kadang nyeri menyebar diperut dan menjalar ke abdomen bagian bawah. Nyeri berlangsung beberapa hari. Selain rasa nyeri sebagian kasus juga didapatkan gejala mual dan muntah-muntah serta demam. Kadang-kadang didapat tanda-tanda kolaps kardiovaskular, renjatan dan gangguan pernapasan.

Pada pemeriksaan fisis ditemukan nyeri tekan pada perut bagian atas karena rangsangan peritoneum, tanda-tanda peritonitis lokal bahkan kadang-kadang peritonitis umum. Mengurangnya atau menghilangnya bising usus menunjukkan ileus paralitik. Meteorismus abdomen ditemukan pada 70-80% kasus pankreatitis akut. Dengan palpasi dalam, kebanyakan dapat dirasakan seperti ada massa di epigastrium yang sesuai dengan pankreas yang membengkak dan adanya infiltrat radang di sekitar pankreas. Suhu yang tinggi menunjukkan kemungkinan kolangitis, kolesistitis atau abses pankreas. Ikterus ditemukan pada sebagian kasus, kadang-kadang asites yang berwarna seperti sari daging dan mengandung konsentrasi amilase yang tinggi dan efusi pleura terutama sisi kiri.

Nyeri perut ditemukan pada semua kasus (100%). Pada 10,4% didapatkan peritonitis umum dan pada 48% peritonitis lokal pada daerah epigastrium sampai ke pusat; secara keseluruhan peritonitis didapatkan pada 58,4% episode. Mual dan muntah-muntah didapatkan 79% dan demam pada 89,6% episode. Ikterus/subikterus hanya didapatkan pada 37,5% episode.

Kelainan Laboratorium

Kenaikan enzim amilase dan atau lipase serum hanya didapatkan pada 65% episode; lekositosis pada 39,6% episode; fungsi hati terganggu pada 70,8% episode; hiperglikemia pada 25 % episode. Penurunan konsentrasi kalsium dan kolesterol serum didapatkan pada masing-masing 47,6% dan 10,4% episode.

PENYULIT

Penyulit terutama terjadi pada pankreatitis akut tipe hemoragik nekrosis (Tabel 4).

Sebagai penyulit lokal antara lain pembentukan pseudokista, abses pada dan di sekitar pankreas, peradangan pada organ dan di sekitarnya dengan nekrosis dan kadang-kadang pembentukan fisitel, stenosis duodenum yang terjadi dini atau lambat, ikterus obstruktif, kadang-kadang pembentukan asites yang dapat juga sebagai akibat gangguan saluran getah bening karena proses peradangan.

Tabel 4. Penyulit Pankreatitis Akut

A. Penyulit lokal
  - Pembentukan pseudokista
  - Abses pankreas
  - Penjalaran peradangan yang bersifat hemoragik
  - Nekrosis pada organ-organ sekitar
  - Pembentukan fistel
  - Ulkus duodenum
  - Ikterus obstruksi
  - Asites dengan kadar amilase yang tinggi

B. Penyulit berjarak jauh
  - Sepsis
    - Eksudat pleura
    - Atelektasis
    - Pneumonia
    - Gangguan pernapasan
  - Kardiovaskular
    - Eksudat perikard
    - Perubahan aspesifik
    - ST-T pada EKG
    - Tromboflebitis
    - Koagulasi intravaskular diseminata
  - Susunan saraf pusat
    - Psikosis
    - Emboli lemak
  - Steatonekrosis
    - Bercak-bercak lemak pada omentum dan peritoneum
    - Nekrosis lemak pada jaringan subkutan, mediastinum, pleura susunan saraf pusat
    - Nekrosis tulang
  - Perubahan gastrointestinal
    - Nekrosis dinding duodenum, kolon
    - Perdarahan dari pankreas melalui duktus pankreatikus
    - Trombosis v.porta dengan perdarahan varises
    - Perdarahan varises
    - Nekrosis arteri intraperitoneal didalam dan disekitar pankreas
  - Ginjal
    - Trombosis arteri atau vena renalis
    - Gagal ginjal akut
  - Metabolik
    - Hiperglikemia, ketoasidosis, koma, hipokalsemia, hiperlipemia

Penyulit yang bersifat lebih umum termasuk antara lain: sepsis, kelainan paru yang kadang-kadang menimbulkan insufisiensi pernapasan, kelainan kardiovaskular dengan renjatan, gangguan saraf pusat, tanda-tanda steatonekrosis lokal atau umum, kadang-kadang perdarahan saluran cerna akibat nekrosis duodenum atau kolon, gangguan ginjal dan gangguan metabolik (hiperglikemia, hipokalsemia).

PROGNOSIS PANKREATITIS AKUT

Spektrum klinis pankreatitis akut luas dan bervariasi dari ringan dapat sembuh sendiri sampai fulminan, yang cepat menimbulkan kematian dan refrakter terhadap semua pengobatan. Sehubungan dengan hal tersebut di atas, untuk pendekatan terapi yang rasional diperlukan identifikasi dini pasien mana yang mempunyai risiko tinggi bagi timbulnya penyulit yang mematikan. Ranson dan Imrie mengajukan kriteria prognostik untuk menentukan hal tersebut (Tabel 5).

Akhir-akhir ini dipakai juga skor APACHE II untuk penentuan prognostik tersebut.

Bilamana terdapat 3 atau lebih dari kriteria pada kriteria Ransom, pasien dianggap menderita pankreatitis

Tabel 5. Faktor yang Berpengaruh Buruk pada Kehidupan Pasien Pankreatitis Akut

1. Kriteria Ranson
   a. Pada saat masuk rumah sakit
      - Usia >55 tahun.
      - Lekosit >16.000/ml.
      - Gula darah >200 mg%
      - Defisit basa >4 mEq/l
      - LDH serum >350 UI/l
      - AST >250 UI/l

   b. Selama 48 jam perawatan
      - Penurunan hematokrit >10%
      - Sekuestrasi cairan >4.000 ml
      - Hipokalsemia <1,9 mMol (8,0 mg%)
      - PO2 arteri <60 mmHg
      - BUN meningkat >1,8 mmol/L (>5 mg%) setelah pemberian cairan i.v.
      - Hipoalbuminemia <3,2 g%.

3. Skor APACHE II >12 (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*)
4. Cairan peritoneal hemoragik
5. Indikator penting
   a. Hipotensi (<90 mmHg) atau takikardia >130 menit
   b. PO2 <60 mmHg
   c. Oliguria (<50 ml/jam) atau BUN, kreatinin yang meningkat
   d. Metabolik/Ca serum <8,0 mg% atau albumin serum <3,2 g%.

akut yang berat.

Skor APACHE II menggunakan nilai-nilai yang terburuk dari 12 pengukuran-pengukuran fisiologik, usia, status kesehatan sebelumnya, dan dapat merupakan pegangan yang baik untuk mendapatkan gambaran beratnya penyakit untuk penyakit-penyakit pada umumnya. Skor ini juga mempunyai korelasi dengan prognosis. Kerugian APACHE II adalah rumit, diperlukan komputer untuk menentukan skor, memerlukan standarisasi untuk menentukan angka tertinggi dan angka terendah.

Adanya cairan abdomen yang hemoragik juga merupakan petunjuk prognostik yang penting.

Mortalitas yang tinggi pada pasien-pasien pankreatitis akut yang berat sebagian besar disebabkan oleh infeksi. Dari kepustakaan, secara keseluruhan, mortalitas pankreatitis intertisial kurang dari 2%, pankreatitis dengan nekrosis yang steril +10% dan pankreatitis dengan nekrosis dan infeksi +30%. Pada seri kami yang pertama, dari 42 kasus pankreatitis akut yang terdiri atas 36 kasus (86 %) tipe interstisial dan 6 (14%) kasus tipe nekrosis, angka kematian tipe intestisial 2,8%, tipe nekrosis 33,3%, dan angka kematian secara keseluruhan 7%.

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding pankreatitis akut terutama ditujukan kepada penyakit-penyakit yang menimbulkan gejala-gejala nyeri yang hebat di perut bagian atas, antara lain meliputi kolik batu empedu, kolesistitis akut, kolangitis, gastritis akut, tukak peptik dengan atau tanpa perforasi, infark mesenterial, aneurisma aorta yang pecah, pneumoni bagian basal, obstruksi usus yang akut dengan strangulasi, infark miokard dinding inferior, kehamilan ektopik yang pecah, serangan akut porfiria, kolik ginjal, vaskulitis pada SLE, dan periarteritis nodosa.

DIAGNOSIS PANKREATITIS AKUT

Diagnosis pankreatitis akut pada umumnya dapat ditegakkan bilamana pada pasien dengan nyeri perut bagian atas yang timbul tiba-tiba didapatkan: 1). Kenaikan amilase serum atau urin ataupun nilai lipase dalam serum sedikitnya dua kali harga normal tertinggi; 2). Atau penemuan ultrasonografi yang sesuai dengan pankreatitis akut.

Pemeriksaan laboratorium bertujuan selain untuk menegakkan diagnosis, juga untuk mengetahui berat ringan penyakit dan memantau perjalanan penyakitnya, mengikuti terapi, melacak penyulit dan mengevaluasi fungsi sisa pankreas.

Peningkatan amilase atau lipase serum masih merupakan kunci untuk diagnosis. Amilase serum hanya menunjukkan kenaikan berarti pada 75%, mencapai maksimum dalam 24-36 jam, kemudian menurun dalam 24-36 jam. Peningkatan iso amilase lebih spesifik untuk pankreatitis akut. Lipase serum meningkat pada 50% dan berlangsung lebih lama yakni 5-10 hari. Kembalinya dengan cepat angka-angka peningkatan enzim ini ke normal biasanya menunjukkan tanda-tanda prognosis yang baik, dan adanya peningkatan yang persisten mengarah kepada kecurigaan timbulnya penyulit seperti obstruksi pankreatitis yang berlanjut atau timbulnya pseudokista pankreas, abses atau nekrosis pankreas atau proses inflamasi yang menetap.

Pada seri kami, kenaikan amilase atau lipase serum hanya terdapat pada 65% kasus. Hal ini antara lain tergantung pada kapan pasien-pasien datang berobat ke rumah sakit dan kapan dilakukan pemeriksaan amilase dan lipase serum.

Ultrasonografi dapat menunjukkan pembengkakan pankreas setempat atau difus dengan ekoparenkim yang berkurang, pseudokista di dalam atau di luar pankreas. Ultrasonografi juga sangat berguna untuk menilai saluran empedu. Adanya batu dalam kandung empedu dan duktus koledokus yang melebar walau tidak tampak adanya batu di dalamnya adalah indikasi untuk melakukan ERCP dini dan sfingterotomi.

Walaupun demikian, ultrasonografi memiliki keterbatasan-keterbatasan yakni pankreas sukar dilihat dengan baik karena adanya gas di dalam usus (meteorisme, ileus paralitik) atau karena obesitas pada 17% kasus; pada sebagian pasien pankreas tampak normal yakni pada 33% kasus.

CT Scan penting untuk mendeteksi adanya penyulit seperti nekrosis, pengumpulan cairan di dalam/di luar pankreas, pseudokista, pembentukan flegmon, abses, dll. Pemantauan pasien dengan CT Scan secara serial dapat berguna bila terdapat kecurigaan timbulnya penyulit seperti di atas.

PENGOBATAN

Tujuan pengobatan pada pankreatitis akut adalah menghentikan proses peradangan dan autodigesti atau menstabilkan sedikitnya keadaan klinis sehingga memberi kesempatan resolusi penyakit tersebut. Pada sebagian besar kasus (+90%) cara konservatif ini berhasil baik dan pada sebagian kecil (+10%) masih terjadi kematian yang terutama terjadi pada pankreatitis hemoragik yang berat dengan nekrosis subtotal atau total. Pada keadaan ini diperlukan tindakan bedah. Pada pankreatitis bilier, secepatnya harus dilakukan kolangiografi retrograd secara endoskopi dan papilotomi endoskopik untuk mengeluarkan

Tabel 6. Terapi Tambahan atau Dasar Problem yang Timbul pada Pankreatitis Akut

Problem	Tindakan
Renjatan	Cairan parenteral, albumin sesuai dengan tekanan vena sentral, dopamin
Sepsis	Antibiotik, operasi
Gagal ginjal	Hemodialisis
Gangguan respirasi	O2, bantuan pernapasan (PO2 <60 mmHg (PEEP)
Hipokalsemia	Infus kalsium + albumin
Hiperglikemia	Insulin
Intoksikasi	Lavase peritoneum
Batu bilier	Papilotomi endoskopik
Trombosis vena dan KID	Heparin

batu empedu. Tidak selalu mudah menentukan apakah akan dilakukan tindakan bedah atau konservatif. Diperlukan data dan pengetahuan mengenai tanda-tanda prognostik dan stadium penyakit. Penggunaan ultrasonografi, terutama CT Scan abdomen sangat membantu pengambilan keputusan tersebut.

Tindakan konservatif masih dianggap terapi dasar pankreatitis akut stadium apa saja dan terdiri atas: 1). Pemberian analgesik yang kuat seperti petidin beberapa kali sehari, morfin tidak dianjurkan karena menimbulkan spasme sfingter Oddi. Selain petidin dapat juga diberikan pentazokin; 2). Pankreas diistirahatkan dengan cara pasien dipuasakan; 3). Diberikan nutrisi parenteral total berupa cairan elektrolit, nutrisi, cairan protein plasma; 4). Penghisapan cairan lambung pada kasus berat untuk mengurangi penglepasan gastrin dari lambung dan mencegah isi lambung memasuki duodenum untuk mengurangi rangsangan pada pankreas. Pemasangan pipa nasogastrik ini berguna pula untuk dekompresi bila terdapat ileus paralitik, mengendalikan muntah-muntah, mencegah aspirasi.

Pemakaian antikolinergik, glukagon, antasida, penghambat reseptor H2 atau penghambat pompa proton diragukan khasiatnya. Demikian pula Aprotinin (Trasylol) untuk menghambat tripsin. Penghambat reseptor H2 atau penghambat pompa proton mungkin bermanfaat untuk mencegah tukak akibat stres. Selain daripada itu pemakaian antasid dan/penghambat reseptor H2 atau penghambat pompa proton bermanfaat bila terdapat riwayat dispepsia sebelum menderita pankreatitis akut tersebut.

Sampai sebagaimana jauhnya terapi konservatif medik ini diberikan tergantung kepada beratnya gambaran klinis pasien. Dengan demikian pada pankreatitis akut yang ringan cukup dengan beberapa hari puasa, pemberian cairan dan elektrolit parenteral dan supervisi medis.

Tabel 7. Terapi Medis pada Pankreatitis yang Berat

1. Pindahkan ke Unit Perawatan Intensif (ICU)
2. Resusitasi cairan
3. Perawatan pernapasan.
4. Pipa nasogastrik
5. Terapi infeksi
6. Pembuangan enzim pankreas yang aktif
7. Anti nyeri
8. Terapi pada penyulit metabolik.
9. Dukungan gizi

Pengalaman kami pada kasus pankreatitis akut selama 10 tahun, pada sebagian besar kasus pankreatitis akut, terapi standar ini cukup baik.

Antibiotik tidak rutin diberikan dan diberikan bila pasien panas tinggi selama lebih dari 3 hari atau bila pasien menderita pankreatitis karena batu empedu atau pada pankreatitis yang berat. Terapi medis pada pankreatitis yang berat dapat dilihat pada tabel 7.

TINDAKAN BEDAH

Indikasi tindakan bedah adalah bilamana dicurigai adanya infeksi dari pankreas yang nekrotik atau infeksi terbukti dari aspirasi dengan jarum halus atau ditemukan adanya pengumpulan udara pada pankreas atau peripankreas pada pemeriksaan CT Scan.

Tindakan bedah juga dapat dilakukan sesudah penyakit berjalan beberapa waktu (kebanyakan sesudah 2-3 minggu perawatan intensif) bilamana timbul penyulit seperti pembentukan pseudokista atau abses, pembentukan fisitel, ileus karena obstruksi pada duodenum atau kolon, pada ikterus obstruksi dan pada perdarahan hebat retroperitoneal atau intestinal.

Tindakan pembedahan yang dikerjakan adalah laparatomi dan nekrosektomi, diikuti dengan strategi membuka abdomen atau lavase pasca bedah terus menerus dan nekrosektomi dengan prosedur invasif minimal.

REFERENSI

Andren Sandberg A., Hafström A. Aspects on Phatogenesis of Acute Pancreatitis dari Advance in Pancreatitic Disease. Molecular Biology Diagnosis and Treatment. Editor C.G. Dervenis, hal. 101-104. George Thieme Verlag Stuttgart New York, 1996.

Banks P.A. Acute Pancreatitis: Medical and Surgical Management. 1994; 89-8: S78-S85.

Cavalini G., Riela A., Brocco G., dkk. Epidemiology of Acute Pancreatitis, in: Acute Pancreatitis. Editor: Hans G. Beger, Marcus Buchler, hal. 25-31, Springer-Verlag Berlin

Heidelberg, 1987.

Fernandez-Oruz L. Navarro S., Valderrama R., dkk. Acute Necrotizing Pancreatitis. A Multicentre Study. Hepato-Gastroenterol 1994: 41: 185-9.

Fogel E.V., Sherman S. Acute Biliary Pancreatitis: When Should the Endoscopist Intervenes. Gastroenterology 2003; 125: 229-235.

Huibregtse K, Smits ME. Endoscopic Management of Disease of The Pancreas. Amer J. Gastroenterol 1994: 89-8: S66-S77.

Lankisch P.G. Etiology of Pancreatitis, dari Acute Pancreatitis

Experimental and Clinical Aspects of Pathogenesis and Management, hal 167-81. Editor Blazer G., Ranson J.H.G., Tindall B., W.B. Saunders, 1988.

Lankisch P.G. Pathogenesis of Pancreatic Inflamation, dari Acute Pancreatitis Experimental and Clinical Aspects of

Pathogenesis and Management, hal 183-93. Editor Blazer G, Ranson J.H.G., Tindall B., W.B. Saunders, 1988.

Law NM., Freeman M.L. Emergency Complications of Acute and Chronic Pancreatitis. Gastroenterol Clin N Am 32 (2003) 1169-1194.

Lempiner M. Indications of Surgery in Extended Pancreatic Necrosis. Dari Acute Pancreatitis. Editor Beger HG, Buchler M, hal. 305-9, Springer-Verlag 1987.

Lesmana L.A., Nurman A., Tjokrosetio N., Noer HMS. Clinical Presentation and Treatment of Gallstone Pancreatitis. 8th APCGE, 5th APCDE, Seoul, October 1988.

Niewenhuis V.B., Besselink M.G.H, Van Minnen L.P. Gooszen HG. Surgical Management of Acute Necrotizing Pancreatitis; a 13 year Experience and a Systemic Review. Scan J Gastroenterol 2003 (Suppl 239).

Nurman A., Lesmana L.A., Noer HMS. Peranan USG pada diagnosis pankreatitis akut. Kuski II, Bandung, 1987.

Nurman A. Is Acute Pancreatitis Rare in Indonesia ? 8th APCGE, 5th APCDE, Seoul, October, 1988.

Nurman A., Lesmana L.A., Noer HMS. Diagnosis Klinis dan Laboratorik Pankreatitis Akut di RS Angkatan Laut Dr. Mintohardjo. Simposium Pankreatitis Akut. Konas III PGI-PEGI, Pertemuan Ilmiah IV PPHI, Surabaya, Desember 1987.

Schuppisser JP. Methode. Dari: Acute Pancreatitis, hal. 15-17. Verlag Hans Huber, Bern Stutgart Toronto, 1986.

Spiro HM. Inflammatory Disorders, dalam: Clinical Gastroenterology, Edisi IV, Editor: Spiro HM, halaman 959-87. McGraw-Hill, Inc. 1993.

Tytgat G.N.J. Pankreas, dari Leerboek, Maag, Darm en Lever Ziekte, hal. 373-427. Editor Tytgat G.N.J., dkk. Bohn, Scheltema & Holkema, 1985.

Van Brummelen S.E., Venneman N.G., Van Erpecum K.J., van Bergehenegounen G.P. Acute Idiopathic Pancreatitic: Does it really exist or Is it a Myth?. Scan J Gastroenterol 2003 (suppl 239).

239

PANKREATITIS KRONIK

Marcellus Simadibrata K

PENDAHULUAN

Pankreatitis kronik jarang didapatkan, akan tetapi insidens makin meningkat di negara Asia. Diagnosis dan penatalaksanaan pankreatitis kronik seringkali tidak mudah dan memerlukan teknologi canggih. Komplikasi pankreatitis kronik cukup banyak dan dapat membahayakan jiwa, karena itu perlu penatalaksanaan yang optimal.

DEFINISI

Pankreatitis kronik didefinisikan sebagai proses inflamasi pankreas yang kronik, kontinyu, yang ditandai adanya perubahan-perubahan morfologik yang ireversibel.

EPIDEMIOLOGI

Data rumah sakit (RS) di Ameriksa Serikat mendapatkan pasien pankreatitis kronik 87.000 kasus pertahun. Data pasien di RS beberapa kota di dunia menunjukkan prevalensi yang serupa. Marseille 3,1 per 1000 perawatan RS, Cape Town 4,4 per 1000 perawatan RS, Sao Paulo 4,9 per 1000 perawatan RS dan Mexico City 4,4 per 1000 perawatan RS. Insidens pankreatitis kronik dari tahun 1945–1985 nampak makin meningkat. Perawatan pankreatitis kronik untuk kulit hitam 3 kali lebih tinggi dibandingkan kulit putih di Amerika Serikat. Pada penelitian populasi, pria terkena lebih banyak dibandingkan wanita(6,7 versus 3,2 per 100.000 populasi).

PATOGENESIS

Fibrogenesis pankreas merupakan respons yang tipikal terhadap kerusakan yang terjadi. Fibrogenesis tersebut mencakup peran kompleks dari *growth factor*, sitokin dan kemokin, yang menimbulkan deposisi matriks ekstraselular dan proliferasi fibroblas. Pada kerusakan pankreas, ekspresi lokal dan pelepasan *transforming growth factor beta*(TGF-beta) menstimulasi pertumbuhan sel-sel mesenkimal dan memacu sintesis protein matriks ekstraselular seperti kolagen, fibronektin dan proteoglikan. Bukti-bukti penelitian mendapatkan bahwa terjadi pengaruh beberapa kemokin tertentu pada tahap inisiasi dan perpetuasi pankreatitis kronik.

Terjadinya pankreatitis kronik biasanya yaitu kelainan metabolik. Beberapa patogenesis terjadinya pankreatitis kronik antara lain:

- Obstruksi intraduktal, misalnya intoksikasi etanol (ETOH), batu, tumor.
- Toksin dan metabolit toksik langsung yang merangsang sel asiner pankreas melepaskan sitokin yang menstimulasi sel *stellate* menghasilkan kolagen dan menimbulkan fibrosis, misalnya ETOH dan spru tropikal.
- Stres oksidatif, misalnya pankreatitis idiopatik
- Nekrosis-fibrosis: pankreatitis akut rekurens yang menyembuh dengan fibrosis.
- Iskemia
- Kelainan autoimun: pankreatitis kronik ini berhubugan dengan penyakit autoimun antara lain sindrom Sjogren, sirosis bilier primer (*primary billiary cirrhosis*, PBC), dan asidosis tubuler ginjal(*renal tubular acidosis*,RTA).

GEJALA DAN TANDA

Gejala yang sring didapatkan yaitu nyeri abdomen (epigastrium) kronik dan atau gejala gangguan fungsi endokrin dan eksokrin pankreas(diare kronik) (steatorea), distensi/kembung dan berat badan menurun). Ikterus dapat timbul akibat stenosis saluran bilier pada fase eksaserbasi akut pankreatitis kronik.

ETIOLOGI

Penyebab pancreatitis kronik cukup beragam antara lain:

- Obstruksi intraduktal: intoksikasi alkohol (ethanol=ETOH) (pankreatitis kronik alkohol), batu/ tumor saluran pankreas.
- Bahan toksin dan metabolit toksik.
- Idiopatik
- Kelainan autoimun
- Pankreatitis herediter
- *Cystic Fibrosis* pada pankreas
- Kelainan kongenital
- Pankreatitis kronik obstruktif didapat
- Hiperlipidemia(biasa tipe I dan IV)
- Hiperkalsemia
- Nutrisi atau tropikal.
- Obat-obat
- Obstruksi aliran cairan pankreatikus
- Pankreatitis tropikal kronik(terbanyak di negara tropik dan berkembang).

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis mendapatkan pasien mengalami nyeri abdomen kronik, diare kronik (steatorea) dan berat badan menurun. Pemeriksaan fisik tak ada yang khas, kecuali pada saat serangan, pasien memilih posisi tertentu untuk meringankan sakit perutnya antara lain tidur miring kesisi kiri, membungkukkan tulang vertebra dan menarik lutut keatas dada. Kadangkala dapat ditemukan pada epigastrium teraba kembung dan nyeri atau masa menandakan adanya pseudokista atau masa inflamasi abdomen. Pasien dengan pankreatitis akut berat dengan steatorea memperlihatkan berkurangnya lemak subkutan, malnutrisi, dan fossa supraklavikula yang dalam. Pemeriksaan penunjang menunjukkan kadar enzim pankreas normal atau sedikit meningkat dan adanya fibrosis atrofi kelenjar pankeras disertai pelebaran duktus pankreatikus dan kalsifikasi pankreas. Hasil pemeriksaan penunjang konvensional pada pankreatitis kronik tahap dini masih dapat normal, dimana perubahan inflamatorik hanya dapat dilihat melalui pemeriksaan histologik.

Diagnosis banding pankreatitis kronik antara lain kanker ampula, kolangitis, kolesistitis, penyakit Crohn, gastritis kronik, perforasi intestinal, iskemi arteri mesenterika, infark miokard, kanker pankreas, tukak peptik dan pneumonia.

Pemeriksaan penunjang rutin yang diperlukan antara lain pemeriksaan darah tepi (hemoglobin, leukosit), serum amilase dan lipase, gula darah, kadar triglyserida, kalsium serum, feces: elastase-1 dan chmotrypsin tinja. Pemeriksaan penunjang canggih yang diperlukan antara lain ultrasonografi, *CT-scan* abdomen, MRI abdomen, *magnetic resonance cholangiopancreatography* (MRCP), *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) dan endosonografi (EUS).

KLASIFIKASI

Tigar O mengusulkan sistem klasifikasi pankreatitis kronik berdasarkan etiologi seperti terlihat pada tabel 1.

Table 1. Sistem Klasifikasi untuk pankreatitis kronik

Toksik-metabolik

- Alkoholik
- Merokok tembakau
- Hiperkalsemia
- Hiperlipemia
- Gagal ginjal kronik
- Obat-obat (*phenacetin abuse*)
- Toksin (*organotin compounds*)

Idiopatik

- Awitan dini
- Awitan lambat
- Tropikal (*tropical calcific and fibrocalculous pancreatic diabetes*)
- Lain-lain

Genetik

- *Autosomal dominant: cationic trypsinogen gene* (kodon *29 and 122 mutations)*
- *Autosomal recessive/modifiers genes*: mutasi *CFTR*, mutasi *SPINK1*, *Cationic trypsinogen* (mutasi kodon *16, 22, 23)*, defisiensi alfa-1-antitripsin *(possible)*

Autoimun

- *Isolated autoimmune CP*
- *Syndromic autoimmune CP (Sjogren syndrome-associated CP; Inflammatory disease-associated CP; Primary biliary cirrhosis-associated CP)*

Pankreatitis akut rekurens dan berat

- Pasca-nekrosis (pankreatitis akut berat)
- Pankreatitis akut rekurens
- Penyakit vaskular/iskemik
- Kerusakan radiasi

Obstruktif

- Pankreas divisum
- Kelainan sfingter Oddi (kontroversi)
- Obstruksi saluran (misalnya, tumor)
- Kista dinding Periampul duodenum
- *Post-traumatic pancreatic duct scar*

Keterangan

SPINK1: *serine protease inhibitor, Kazal type 1*

Buchler MW mengusulkan klasifikasi pembagian pankreatitis kronik atas 3 tahap (A,B dan C) sesuai kriteria klinik dan pencitraan. A untuk pankreatitis kronik ringan atau tahap dini. B dan C untuk tahapan pankreatitis kronik yang lebih berat. Kriteria klinik yang dipakai antara lain nyeri perut, serangan berulang pankreatitis, komplikasi (misal stenosis duktus empedu), steatorea dan diabetes melitus. Kriteria pencitraan yang dipakai yaitu perubahan/ kelainan dari saluran atau parenkim yang dinilai dengan ultrasonografi, ERCP, CT, MRI dan/atau endosonografi.

PENATALAKSANAAN

Tujuan penatalaksanaan dari pankreatitis kronik yaitu:

- memperbaiki pola hidup yang dapat mengeksaserbasi perjalanan penyakit pankreatitis kronik.
- memberi kesempatan agar pankreas dapat menyembuhkan diri sendiri.
- menentukan dan mengobati penyebab nyeri abdomen.
- mendeteksi gangguan insufisiensi eksokrin pankreas,
- memperbaiki gangguan pencernaan dan absorbsi.
- mendiagnosis dan mengobati insufisiensi endokrin.

Secara umum penatalaksanaan pankreatitis kronik terdiri atas:

1. Medik:
   - Nonfarmakologik:
     1. Nutrisi rendah lemak tinggi protein dan karbohidrat dianjurkan dan tak mengganggu fungsi pankeas.
     2. Perbaiki pola hidup misal menghentikan minum alkohol, rokok.
   - Farmakologik:
     1. Analgetik: parasetamol, tramadol, kodein atau obat antiinflamasi non steroid (NSAID).
     2. Anti oksidan: masih kontroversi.
     3. Vitamin larut lemak (A,D,E,K) dan B12 diberikan pada pasien pankreatitis kronik dengan defisiensi vitamin tersebut.
     4. Enzim pankreas suplementasi: tripanzim, vitazim, pankreoflat, dan sebagainya.
     5. Hormon: somatostatin atau *octreotide* dapat diberikan
     6. Antidepresan: untuk yang depresi dapat diberikan amitriptilin hidroklorida.
2. Minimal invasif: ERCP, sfingterotomi, ekstraksi batu, pemasangan stent pankreas. Drainase perkutan(PTBD), stent CBD, *drainage* pseudokista dengan EUS dll.
3. Bedah: Bedah dilakukan bila ada komplikasi misalnya pseudokista terinfeksi, abses, fistula, asites, obstruksi duktus hepatic komunis, stenosis duodenum dengan obstruksi pilorus, dan perdarahan varises karena trombosis vena lienalis.

KOMPLIKASI

Komplikasi tersering dari pankreatitis kronik yaitu pseudokista dan obstruksi mekanik duodenum dan duktus hepatik komunis. Komplikasi yang jarang yaitu asites atau efusi pleura pankreatik, trombosis vena lienalis dengan hipertensi portal, dan pembentukan pseudoaneurisma dari arteri lienalis. Tukak duodenum juga dapat ditemukan akibat hipersekresi asam lambung.

PENCEGAHAN

Pencegahan yang disarankan yaitu menghindari, mengurangi dan mengobati faktor risiko dan etiologi terjadinya pankreatitis kronik.

PROGNOSIS

Faktor prognostik yang berperan pada pankreatitis kronik antara lain umur pada saat diagnosis, merokok, masih konsumsi alkohol atau tidak, dan adanya sirosis hati. Frekuensi survival keseluruhan 70% pada 10 tahun, dan 45% pada 20 tahun. Risiko untuk mengalami kanker pankreas kurang lebih 4% pada 20 tahun ke depan. Penyebab utama kematian pada pankreatitis kronik biasa disebabkan penyakit kardiovaskular dan tumor ganas (kanker) pankreas.

REFERENSI

1. Obideen K, Wehbi M. Chronic pancreatitis. Diunduh dari: http://emedicine.medscape.com/article/181554-overview. Akses pada 4 December 2011.
2. Chronic pancreatitis. Diunduh dari: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000221.htm. Akses pada 4 December 2011.
3. Lankisch PG, Buchler M, Mossner J, Muller-Lissner S. A primer of pancreatitis. Germany: Springer. 1997.p.34-68.
4. Buchler MW, Martignon ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:93.
5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120(3):682-707.
6. Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic Pancreatitis. Am Fam Physician 2007;76:1679- 88.
7. Milosavljevic T, Milosavljevic MK, Krstic M, Jovanovic I. Classification of Chronic Pancreatitis. DigDis. 2010; 28: 330-3.
8. Uomo G. How Far Are we from the Most Accurate Classification System for Chronic Pancreatitis ? JOP. J. Pancreas (Online) 2002; 3(3):62-5.

240

PENYAKIT DIVERTIKULAR

H.A.M. Akil

PENDAHULUAN

Di negara-negara maju, penyakit divertikular (PD) merupakan kelainan yang sering ditemukan, yaitu 30-55% dari populasi; dan disebut sebagai penyakit defisiensi serat. Sebaliknya di negara berkembang seperti Afrika dan Asia, PD jarang ditemukan oleh karena makanan yang dikonsumsi mengandung banyak serat. Divertikel dapat terjadi sepanjang saluran cerna tetapi terutama dalam kolon, khususnya kolon sigmoid.

DEFINISI

Penyakit divertikular merupakan suatu kelainan, di mana terjadi herniasi mukosa/submukosa dan hanya dilapisi oleh tunika serosa pada lokasi dinding kolon yang lemah yaitu tempat di mana vasa rekta menembus dinding kolon.

Herniasi dari mukosa/submukosa dan ditutupi oleh lapisan serosa yang tipis disebut Pseudodivertikular atau false divertikular; biasanya bersifat acquired (didapat setelah lahir). Apabila semua dinding kolon mengalami herniasi disebut *true* divertikular dan biasanya bersifat kogenital (dibawa dari lahir).

Beberapa istilah yang berhubungan dengan PD:

- Divertikulosis: ditemukan satu atau lebih divertikel dalam kolon
- Devertikula: bila ditemukan banyak divertikel
- Predivertikular: terjadi herniasi mokosa/submukosa dan masih tetap berada pada dinding kolon dan belum seluruhnya herniasi melewati dinding kolon. Peridivertikulitis merupakan respons inflamasi yang melampaui divertikulum itu sendiri.
- Divertikulitis: merupakan perforasi dari divertikulum yang diikuti oleh infeksi dan inflamasi yang menyebar ke dinding kolon, *epiploic appendage*, mesenterium organ-organ sekitar atau mikro/makro perforasi bebas ke kavum peritonium.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi PD menurut umur ternyata ditemukan semakin tua usia, semakin tinggi kejadian PD; sedangkan pada usia <40 tahun ke bawah jarang ditemukan.

Prevalensi PD pada laki-laki obesitas usia <40 tahun ditemukan 2-5%, usia 60 tahun 30%, usia di atas 70 tahun 50% dan di atas 80 tahun menjadi 80%.

Menurut jenis kelamin, PD pada usia < 50 tahun lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibanding perempuan, usia 50-70 tahun perempuan sedikit lebih banyak dari laki-laki dan usia > 70 tahun perempuan lebih sering daripada laki-laki. Pada pemeriksaan kolonoskopi terhadap 876 pasien di RS. Pendidikan di Makassar, ditemukan 25 pasien (2.85%) PD dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 5 : 3, umur rata-rata 63 tahun dengan prosentasi terbanyak pada usia 60-69 tahun, hematokezia merupakan gejala terbanyak dan lokalisasinya terutama di kolon bagian kiri (sigmoid/desenden).

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Menurut Painter dan Burkitt pada tahun 1960, penyebab terjadinya PD adalah kurangnya serat dan rendahnya residu dalam makanan yang dikonsumsi karena telah diolah di pabrik, seperti gandum, biji-bijian, konsumsi gula, tepung, daging dan makanan kaleng yang banyak sehingga menyebabkan perubahan milieu interior dalam kolon. Pendapat ini diperkuat oleh penelitian-penelitian selanjutnya dimana terbukti bahwa kurangnya serat dalam makanan merupakan faktor utama terjadinya PD sehingga disebut sebagai penyakit defisiensi serat.

Konsumsi makanan yang berserat tinggi, terutama serat yang tidak larut (selulosa) yang terkandung dalam biji-bijian, sayur-sayuran dan buah-buahan, akan berpengaruh pada pembentukan tinja yang lebih padat dan besar sehingga dapat memperpendek waktu transit feses dalam kolon dan mengurangi tekanan intraluminal yang mencegah timbulnya divertikel. Di samping itu, serat penting dalam fungsi fermentasi bakteri dalam kolon dan merupakan substrat utama dalam produksi asam lemak rantai pendek yang berpengaruh pada pengadaan energi yang dibutuhkan mukosa kolon, menghasilkan atau mempengaruhi pertumbuhan mukosa dengan cara meningkatkan aliran darah.

Pada mereka yang mengkonsumsi kurang serat akan menyebabkan penurunan massa feses menjadi kecil-kecil dan keras, waktu transit kolon yang lebih lambat sehingga absorbsi air lebih banyak dan output yang menurun menyebabkan tekanan dalam kolon meningkat untuk mendorong massa feses keluar mengakibatkan segmentasi kolon yang berlebihan.

Segmentasi kolon yang berlebihan akibat kontraksi otot sirkuler dinding kolon untuk mendorong isi lumen dan menahan passase dari material dalam kolon merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya PD.

Pada segmentasi yang meningkat akan terjadi oklusi pada kedua ujung segmen sehingga tekanan intraluminal meningkat secara berlebihan terjadi herniasi mukosa/submukosa dan terbentuk divertikel.

Hal lain yang berpengaruh pada kejadian divertikel adalah faktor usia di mana pada usia lanjut terjadi penurunan tekanan mekanik dinding kolon sebagai akibat perubahan struktur kolagen dinding usus. Beberapa faktor lingkungan yang diduga berpengaruh pada kejadian divertikel adalah konsumsi daging (*red meat*) berlebihan dan makanan tinggi lemak. Merokok, minum kopi (kafein) dan alkohol, tidak terbukti berpengaruh pada kejadian divertikel; namun merokok dan penggunaan obat anti-inflamasi non-steroid (asetaminofen) meningkatkan risiko timbulnya komplikasi.

Distribusi divertikel dalam kolon, antara lain: kolon sigmoid 95%, hanya sigmoid 65%, dekat sigmoid (sigmoid normal) 4%, seluruh kolon 7%.

GAMBARAN KLINIK DAN KOMPLIKASI

Penyakit divertikular pada umumnya tidak memberikan gejala klinik pada 70-75% pasien. Apabila timbul divertikulitis (15-25%) dengan komplikasinya, akan menimbulkan nyeri perut pada kuadran kiri bawah, demam dan leukositosis yang merupakan gejala penting walaupun tidak spesifik.

Pada divertikulitis dapat terjadi inflamasi dalam berbagai tingkat, mulai dari inflamasi lokal subklinis sampai terjadi peritonitis generalisata akibat perforasi sebagai komplikasi.

Komplikasi akibat divertikulitis dapat terjadi pada 25% kasus berupa plegmon, abses, perdarahan, perforasi berupa mikro/makro perforasi, obstruksi usus dan fistula.

Pada pemeriksaan fisis. PD biasanya tidak memberi tanda fisik, namun kemungkinan ditemukan nyeri palpasi pada perut kiri. Bila ditemukan nyeri rebound yang jelas pada palpasi, ini merupakan tanda adanya iritasi-inflamasi peritoneal akibat terjadinya mikroperforasi atau makroperforasi dengan peritonitis generalisata. Kemungkinan teraba adanya massa bila proses inflamasi menjadi plegmon atau abses.

Perforasi terjadi apabila tekanan intraluminal meningkat atau oleh karena divertikel tersumbat oleh feses/ bahan makanan sehingga terjadi erosi pada dinding divertikel yang berlanjut dengan inflamasi, nekrosis fokal dan berakhir dengan perforasi. Manifestasi klinik perforasi tergantung dari besarnya perforasi dan kemampuan tubuh untuk melokalisirnya. Perforasi kecil (mikroperforasi) yang dapat dilokalisir akan menyebabkan timbulnya plegmon atau abses, dan apabila perforasi tidak dapat dilokalisir akan menyebabkan perforasi bebas.

Perdarahan pada divertikel paling sering berupa perdarahan yang masif pada 30-50% kasus, sedangkan perdarahan yang ringan terjadi pada 30% kasus dan sekitar 15% pasien akan mengalami perdarahan sekali selama hidup. Perdarahan biasanya terjadi tiba-tiba terutama pada divertikel yang berlokasi pada kolon sebelah kanan (80%) tanpa disertai adanya gejala nyeri abdomen dan 70-80% berhenti spontan.

Herniasi pada mukosa/submukosa yang hanya dibatasi oleh lapisan mukosa yang tipis dengan vasa recta yang menembus dinding kolon, dapat mengalami inflamasi kronik akibat iritasi dari isi atau material dalam kolon sehingga dapat terjadi ruptur dan perdarahan.

Perdarahan dari PD harus dibedakan dengan perdarahan dari wasir, gangguan non-neoplastik dan kanker kolorektal.

Obstruksi total pada PD jarang ditemukan, dan hanya sekitar 10% dari obstruksi usus besar. Obstruksi parsial lebih sering ditemukan sebagai akibat kombinasi dari edema (kolonik, perikolonik), kompresi dari abses, spasme usus besar atau oleh karena inflamasi kronik.

Fibrosis yang berulang dan progresif dapat menyebabkan obstruksi total, dan sulit dibedakan dengan obstruksi akibat neoplasma dalam kolon.

Fistel dapat terjadi pada 2% PD yang berkomplikasi. Pembentukan fistel berawal dari proses inflamasi lokal dengan abses, yang secara spontan dapat meletus sehingga terjadi perforasi ke organ sekitar atau ke kulit. Fistel umumnya tunggal, namun dapat multipel pada 8% pasien, lebih sering ditemukan pada laki-laki dan pada pasien dengan gangguan immonologis.

Fistel yang sering terjadi adalah fistel kolovesikal 65% dengan gejala pneumaturia, kolovaginal 25%, kolokutaneus dan koloenterik.

Klasifikasi stadium klinik divertikulitis akut menurut Hinchey:

- Stadium I: Peridivertikular plegmon dengan mikroabses
- Stadium II: Perikolik atau pelvik makroabses
- Stadium III: Peritonitis generalisata purulenta
- Stadium IV: Peritonitis feculen generalisata dengan feses

Klasifikasi ini sering digunakan dalam menggambarkan beratnya divertikulitis untuk tujuan managemen medikal atau operasi.

DIAGNOSIS

Pada PD yang asimptomatik, diagnosis biasa ditemukan secara kebetulan pada pemeriksaan barium enema, endoskopi atau pada pemeriksaan CT scan untuk tujuan lain. Pada PD dengan divertikulits, 60-70% diagnosis dibuat berdasarkan gejala khas berupa nyeri perut kuadran kiri bawah disertai demam, leukositosis dan adanya massa pada palpasi.

Pada pemeriksaan X-ray abdomen, pasien divertikulitis akut 30-50% dapat ditemukan kelainan berupa dilatasi usus kecil/usus besar yang merupakan tanda ileus, tanda-tanda obstruksi, densitas jaringan lemak mengindikasikan adanya plegmon/abses.

Pemeriksaan dengan CT scan dapat memberikan gambaran yang lebih defenitif dengan evaluasi keadaan usus dan mesenterium yang lebih baik dibanding dengan pemeriksaan USG abdomen, dengan sensitivitas 69-89% dan spesifitas 75-100%. Hasil pemeriksaan CT dapat ditemukan penebalan dinding kolon, *streaky mesenteric fat* dan tanda abses/plegmon.

Pada pemeriksaan USG abdomen ditemukan gambaran penebalan dinding kolon dan massa yang kistik.

Pemeriksaan dengan kontras enema pada keadaan divertikulitis akut dilakukan apabila cara non-invasif tidak memberi kejelasan dengan sensitivitas 62-94% dengan false negative 2-15%.

Pemeriksaan endoskopi (*flexibel sigmoidoscope*) merupakan pemeriksaan dengan kontra indikasi relatif berhubung pada pemompaan udara ke dalam kolon akan meningkatkan tekanan sehingga dapat terjadi perforasi. Endoskopi dapat dilakukan setelah 6-8 minggu terjadi resolusi dari divertikulitis. Bila terjadi perdarahan, diagnosis dilakukan berdasarkan selective angiogram atau dengan scan radioisotop. Kolonoskopi dapat dilakukan pada perdarahan sedang yang berhenti sendiri, setelah 12-24 jam.

Kolonoskopi tetap merupakan cara diagnostik yang penting terutama untuk membedakan sumber perdarahan seperti kanker kolorektal atau kelainan lainnya.

DIAGNOSIS BANDING

Berbagai keadaan dalam kolon dapat merupakan diagnosis banding PD dan tergantung dari lokalisasinya, antara lain: karsinoma kolorektal, pielonefritis, sindrom usus iritatif *irritable bowel syndrome* (IBS), penyakit inflamasi usus *inflammatory bowel disease* (IBD), kolitis iskemik, apendisitis, penyakit radang panggul *pelvic inflammation disease* (PID), hemoroid.

TATALAKSANA PD

Pengobatan Konservatif

Serat: pemberian makanan berserat/*cereal bran* sebagai suplemen dalam makanan pada pengobatan asimtomatik dan simptomatik PD, tidak hanya dapat mencegah terjadinya divertikel namun sekaligus dapat mengurangi dan memperbaiki gejala-gejala serta mencegah timbulnya komplikasi.

- cereal bran paling bermanfaat dalam menurunkan waktu transit di sepanjang saluran cerna
- mengurangi makan daging dan lemak
- memperbanyak makan sayuran dan buah-buahan
- tambahan serat 30-40 gr/hari atau pemberian laktulosa yang dapat meningkatkan berat feses (sebagai osmotik laksatif pada simptomatik PD) 2 x 15 ml/hari
- pemberian antibiotik rifaximin yang kurang diabsorbsi ditambah suplemen serat, dapat mengurangi gejala PD yang tidak berkomplikasi.

Pada Divertikulitis Akut Dilakukan Upaya: mengurangi intake oral, pemberian cairan/elektrolit intravena, pemberian antibiotik spektrum luas (termasuk meng-cover bakteri anaerob). Cara tersebut di atas diharapkan dapat mengatasi inflamasi akut divertikulitis. Metaloproteinase dapat berperan sebagian dalam patofisiologi terbentuknya PD dan mungkin akan merupakan salah satu pilihan terapi masa depan dengan pemberian anti-metalloproteinase, obat anti-kolinergik (bekerja pada saraf otonom intrinsik/ekstrinsik) dan anti-spasmodik (bekerja secara langsung pada otot polos saluran cerna) digunakan untuk mengurangi nyeri pada PD tetapi hasilnya tidak menentu sehingga tidak dianjurkan sebagai salah satu terapi.

Tindakan Operatif

Pada umumnya tindakan dengan penanganan konsrvatif dapat dilakukan pada PD dengan komplikasi divertikulitis, namun apabila komplikasi divertikulitis berlanjut maka tindakan operasi dilakukan, baik operasi elektif maupun operasi darurat berdasarkan keadaan sebagai berikut: a). perforasi bebas dengan peritonitis generalisata, b). obstruksi, c). abses yang tidak dapat diresolusi melalui piranti perkutan, d). fistula, e). pengobatan konservatif tidak berhasil dan keadaan pasien yang makin memburuk.

REFERENSI

Afzal NA, Thomson M. Diverticular disease in adolescence. Best practice and research clinical gastroenterology. Elsevier Science; 2002. p. 621-34.

Akil HAM. Penyakit divertikular. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid 2. Edisi ke-3. In: Slamet Suyono dkk, editor. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. p. 130-4.

Jun S, Stollman N. Epidemiology of diverticular disease. Best practice and research clinical gastroenterology. Elsevier Science; 2002. p. 529-42.

Murphy T, Hunt RH, Fried M, et al. Diverticular disease. OMGE practice guideline. World Gastroenterology News. 2003;8:S1-S8.

Murray CD, Emmanuel AV. Medical management of diverticular disease. Best practice and research clinical gastroenterology. Elsevier Science; 2002. p. 611-20.

Place RJ, Simmang CL. Diverticular disease. Best practice and research clinical gastroenterology. Elsevier Science; 2002. p. 135-48.

Sherif A. (2004) Diverticulitis. In: Qureshi WA, Talavera F, Anand BS, et al, eds. Available from URL: http://www.emedicine.com/gastroenterology.

Stabile BE, Arnell TD. Diverticular disease of the colon. Lange current diagnosis & treatment in gastroenterology. 2nd edition. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, editors. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 436-51.

Turner S, Probert CS. Diverticular disease, medicine international gastroenterology. 2003;3:62-3.

241

HEMOROID

Marcellus Simadibrata

PENDAHULUAN

Hemoroid merupakan penyakit daerah anus yang cukup banyak ditemukan pada praktek dokter sehari-hari. Hemoroid memiliki sinonim piles, ambeien, wasir atau southern pole disease dalam istilah di masyarakat umum. Sejak dulu hemoroid hanya diobati oleh dukun-dukun wasir dan dokter bedah, akan tetapi akhir-akhir ini karena kasusnya makin banyak semua dokter diperbolehkan menangani hemoroid. Hemoroid memiliki faktor risiko cukup banyak yang harus dicegah atau diobati bila penderita ingin sembuh. Penatalaksanaan hemoroid dibagi atas penatalaksanaan secara medik dan secara bedah tergantung dari derajatnya.

DEFINISI

Hemoroid merupakan pelebaran dan inflamasi pembuluh darah vena di daerah anus yang berasal dari plexus hemorrhoidalis. Di bawah atau di luar linea dentate pelebaran vena yang berada dibawah kulit (subkutan) disebut hemoroid eksterna. Sedangkan di atas atau di dalam linea dentate, pelebaran vena yang berada di bawah mukosa (submukosa) disebut hemoroid interna.Biasanya struktur anatomis anal canal masih normal.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi hemoroid di Amerika Serikat berkisar 1 diantara 26 orang atau 3,82% atau 10,4 juta populasi. Sepertiga dari 10 juta penduduk Amerika Serikat dengan hemoroid memerlukan pengobatan, yang mengakibatkan 1,5 juta penduduk berhubungan dengan penulisan resep per tahun. Dari data penyebab perdarahan saluran cerna bagian bawah dan kelainan terbanyak yang ditemukan pada pemeriksaan kolonoskopi di RSCM. Di RSCM selama 2 tahun (Januari 1993 s.d Desember 1994) dari 414 kali pemeriksaan kolonoskopi didapatkan 108 (26,09%) kasus hemoroid didapatkan bahwa pecahnya hemoroid merupakan penyebab tertinggi. Prevalensi secara statistik ekstrapolasi dari hemoroid di Indonesia yaitu 9.117.318 penduduk.

PATOGENESIS

Hemoroid timbul karena dilatasi, pembengkakan atau inflamasi vena hemoroidalis yang disebabkan oleh faktor-faktor risiko/pencetus.

GEJALA DAN TANDA

Keluhan penyakit ini antara lain: buang air besar sakit dan sulit, dubur terasa panas, serta adanya benjolan di dubur, perdarahan melalui dubur dan lain-lain. Tanda yang ditemukan yaitu benjolan/dubur secara inspeksi dan terabanya hemoroid interna pada perabaan/ pemeriksaan colok dubur.

ETIOLOGI

Etiologi tidak jelas, tapi masih dihubungkan dengan adanya faktor genetik/keturunan dan faktor risiko yang ada. Faktor risiko hemoroid antara lain, faktor mengedan pada buang air besar yang sulit, pola buang air besar yang salah (lebih banyak memakai jamban duduk, terlalu lama duduk dijamban sambil mebaca, merokok dll), peningkatan tekanan intra abdomen karena tumor(tumor usus, tumor abdomen dll), kehamilan (disebabkan tekanan janin pada abdomen dan perubahan hormonal), usia tua, konstipasi kronik, diare kronik atau diare akut yang berlebihan, hubungan seks peranal, kurang minum air, kurang makan makanan berserat (sayur dan buah), kurang olah raga/ imobilisasi, cara buang air besar yang tidak benar dll. Sebuah penelitian mendapatkan bahwa beberapa faktor risiko berhubungan secara bermakna dengan krisis hemoroid antara lain riwayat gejala hemoroid sebelumnya, umur < 50 tahun, riwayat fisura anal, aktivitas pekerjaan dan kejadian yang luar biasa: diet pedas, konstipasi, aktifitas fisik, asupan alkohol. Sedangkan stres ternyata melindungi hemoroid.

Terjadinya trombosis hemoroid eksterna berhubungan dengan adanya faktor risiko antara lain umur di bawah 46 tahun, kegiatan fisik yang berlebihan, penggunaan kertas toilet kering digabung dengan metode pembersihan basah setelah defikasi. Risiko terjadinya trombosis hemoroid eksterna berkurang dengan penggunaan *bathtub*, penggunaan "shower" dan pembersihan genital sebelum tidur.

DIAGNOSIS

Diagnosis hemoroid ditegakkan berdasarkan anamnesis keluhan klinis dari hemoroid berdasarkan klasifikasi hemoroid (derajat 1 s.d derajat 4) dan pemeriksaan anoskopi/kolonoskopi. Karena hemoroid dapat disebabkan adanya tumor di dalam abdomen atau usus proksimal, agar lebih teliti sebaiknya selain memastikan diagnosis hemoroid, dipastikan juga apakah di usus halus atau dikolon ada kelainan misal tumor atau kolitis. Untuk memastikan kelainan di usus halus diperlukan pemeriksaan rontgen usus halus atau enteroskopi. Sedangkan untuk memastikan kelainan di kolon diperlukan pemeriksaan rontgen Barium enema atau kolonoskopi total.

KLASIFIKASI

Hemoroid dapat diklasifikasikan atas hemoroid eksterna dan interna. Hemoroid interna dibagi berdasarkan gambaran klinis atas:

1. Derajat 1: Bila terjadi pembesaran hemoroid yang tidak prolaps ke luar kanal anus. Hanya dapat dilihat dengan anorektoskop.
2. Derajat 2: Pembesaran hemoroid yang prolaps dan menghilang atau masuk sendiri ke dalam anus secara spontan
3. Derajat 3: Pembesaran hemoroid yang prolaps dapat masuk lagi ke dalam anus dengan bantuan dorongan jari
4. Derajat 4: Prolaps hemoroid yang permanen. Rentan dan cenderung untuk mengalami trombosis dan infark.

Secara anoskopi hemoroid dapat dibagi atas hemoroid eksterna(diluar/dibawah linea dentata) dan hemoroid interna(didalam/ diatas linea dentata). Untuk melihat risiko perdarahan hemoroid dapat dideteksi oleh adanya stigmata perdarahan berupa bekuan darah yang masih menempel, erosi, kemerahan diatas hemoroid. Secara anoskopik hemoroid interna juga dapat dibagi atas 4 derajat hemoroid.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan hemoroid terdiri dari penatalaksanaan medis dan penatalaksaanaan bedah. Penatalaksanaan medis terdiri dari nonfarmakologis, farmakologis, tindakan minimal invasive.

a. Penatalaksanaan medis nonfarmakologis: Penatalaksanaan nonfarmakologis bertujuan untuk mencegah perburukan penyakit dengan cara memperbaiki defekasi.
b. Penatalaksanaan medis farmakologis: Penatalaksanaan ini bertujuan memperbaiki defekasi dan meredakan atau menghilangkan keluhan dan gejala.
c. Tindakan medis minimal invasive: tindakan untuk menghentikan atau memperlambat perburukan penyakit dengan tindakan-tindakan pengobatan yang tidak terlalu invasif antara lain skleroterapi hemoroid atau ligasi hemoroid atau terapi laser.
d. Tindakan bedah: Tindakan ini terdiri dari dua tahap yaitu pertama yang bertujuan untuk menghentikan atau memperlambat perburukan penyakit dan kedua untuk mengangkat jaringan yang sudah lanjut.

Yang dibicarakan pada makalah ini hanya penatalaksanaan medis, sedangkan penatalaksanaan bedah tidak dimasukkan.

PENATALAKSANAAN MEDIS

Penatalaksanaan medis hemoroid terdiri dari penatalaksanaan non farmakologis, farmakologis, dan tindakan minimal invasive. Penatalaksanaan medis hemoroid ditujukan untuk hemoroid interna derajat I s/d III atau semua derajat hemoroid yang ada kontraindikasi operasi atau pasien menolak operasi. Sedangkan penatalaksanaan bedah ditujukan untuk hemoroid interna derajat IV dan eksterna, atau semua derajat hemoroid yang tidak respons terhadap pengobatan medis.

Penatalaksanaan Medis Nonfarmakologis

Penatalaksanaan ini berupa perbaikan pola hidup, perbaikan pola makan dan minum, perbaiki pola/cara defekasi. Memperbaiki defekasi merupakan pengobatan yang selalu harus ada dalam setiap bentuk dan derajat hemoroid. Perbaikan defekasi disebut *bowel management program* (BMP) yang terdiri dari diet, cairan, serat tambahan, pelincin feses, dan perubahan perilaku buang air. Untuk memperbaiki defikasi dianjurkan menggunakan posisi jongkok (*squatting*) sewaktu defikasi. Pada posisi jongkok ternyata sudut anorektal pada orang menjadi lurus ke bawah sehingga hanya diperlukan usaha yang lebih ringan untuk mendorong tinja ke bawah atau ke luar rektum. Mengedan dan konstipasi akan meningkatkan tekanan vena hemoroid, dan akan memperparah timbulnya hemoroid, dengan posisi jongkok ini tidak diperlukan mengedan lebih banyak. Bersamaan dengan program BMP di atas, biasanya juga dilakukan tindakan kebersihan lokal dengan cara merendam anus dalam air selama 10-15 menit, 2-4 kali sehari. Dengan perendaman ini maka eksudat yang lengket atau sisa tinja yang lengket dapat dibersihkan. Eksudat atau sisa tinja yang lengket dapat menimbulkan iritasi dan rasa gatal bila dibiarkan.

Pasien diusahakan tidak banyak duduk atau tidur, banyak bergerak, dan banyak jalan. Dengan banyak bergerak pola defekasi menjadi membaik. Pasien diharuskan banyak minum 30-40 ml/kgBB/hari untuk melembekkan tinja. Pasien harus banyak makan serat antara lain buah-buahan, sayur-sayuran, cereal. dan suplementasi serat komersial bila kurang serat dalam makanannya.

Penatalaksanaan Medis Farmakologis

Obat-obat farmakologis hemoroid dapat dibagi atas empat, yaitu pertama: memperbaiki defekasi, kedua: meredakan keluhan subyektif, ketiga: menghentikan perdarahan, dan keempat: menekan atau mencegah timbulnya keluhan dan gejala.

Obat memperbaiki defekasi. Ada dua obat yang termasuk dalam BMP yaitu suplemen serat (*fiber supplement*) dan pelincir atau pelicin tinja (*stool softener*). Suplemen serat komersial yang banyak dipakai antara lain psyllium atau isphagula Husk (misal Vegeta, Mulax, Metamucil, Mucofalk dll) yang berasal dari kulit biji Plantago ovata yang dikeringkan dan digiling menjadi bubuk. Dalam saluran cerna bubuk ini agak menyerap air dan bersifat sebagai *bulk laxative*, yang bekerja membesarkan volume tinja dan meningkatkan peristalsis. Efek samping antara lain kentut, kembung dan konstipasi, alergi, sakit perut dan lain-lain. Untuk mencegah konstipasi atau obstruksi saluran cerna dianjurkan minum air yang banyak.

Obat kedua yaitu obat laksan atau pencahar antara lain natrium dioktil sulfosuksinat (R/laxadine), dulcolax, microlax dan lain-lain. Natrium dioctyl sulfosuccinat bekerja sebagai anionic surfactant, merangsang sekresi mukosa usus halus dan meningkatkan penetrasi cairan ke dalam tinja. Dosis 300 mg /hari.

Obat Simtomatik. Pengobatan simtomatik bertujuan menghilangkan atau mengurangi keluhan rasa gatal, nyeri, atau karena kerusakan kulit didaerah anus. Obat pengurang keluhan seringkali dicampur pelumas (*lubricant*), vasokonstriktor, dan antiseptik lemah. Untuk menghilangkan nyeri, tersedia sediaan yang mengandung anestesi lokal. Bukti yang meyakinkan akan anestesi lokal tersebut berlum ada. Pemberian anestesi lokal tersebut dilakukan sesingkat mungkin untuk menghindarkan sensitisasi atau iritasi kulit anus. Sediaan penenang keluhan yang ada di pasar dalam bentuk ointment atau suppositoria antara lain anusol, boraginol N/S, dan Faktu. Bila perlu dapat digunakan sediaan yang mengandung kortikosteroid untuk mengurangi radang daerah hemoroid atau anus antara lain Ultraproct, Anusol HC, Scheriproct. Sediaan berbentuk suppositoria digunakan untuk hemoroid interna, sedangkan sediaan ointment/krem digunakan untuk hemoroid eksterna.

Obat menghentikan perdarahan. Perdarahan menandakan adanya luka pada dinding anus atau pecahnya vena hemoroid yang dindingnya tipis. Pemberian serat komersial misal psyllium pada penelitian Perez-Miranda dkk (1996) setelah 2 minggu pemberian ternyata dapat mengurangi perdarahan hemoroid yang terjadi dibandingkan plasebo. Szent-Gyorgy memberikan citrus bioflavanoids yang berasal dari jeruk lemon dan paprika pada pasien hemoroid berdarah, ternyata dapat memperbaiki permeabilitas dinding pembuluh darah Bioflavonoids yang berasal dari jeruk lemon antara lain diosmin, heperidin, rutin, naringin, tangeretin, diosmetin, neohesperidin, quercetin dll. Yang digunakan untuk pengobatan hemoroid yaitu campuran diosmin (90%) dan hesperidin (10%), dalam bentuk micronized, dengan nama dagang "Ardium" atau "Daflon". Bukti-bukti yang mendukung penggunaan bioflavonoid untuk menghentikan perdarahan hemoroid antara lain penelitian Ho dkk(1995) meneliti efek daflon 500 mg 3 kali per hari dalam mencegah perdarahan sekunder setelah hemoroidektomi pada 228 pasien hemoroid dengan prolaps menetap. Pada kelompok daflon perdarahan sekunder lebih sedikit dibandingkan kelompok plasebo.

Ho dkk (2000) melakukan penelitian daflon pada hemoroid yang diobati dengan ligasi *rubber band* selama 3 bulan. Pada kelompok daflon didapatkan perdarahan ulang yang lebih sedikit dibandingkan kontrol

Obat penyembuh dan pencegah serangan hemoroid. Caspite(1994) melakukan uji klinik pada 100 penderita hemoroid akut yang membandingkan ardium dan plasebo, dengan rancangan tersamar ganda dan teracak.

Ardium 500 mg dan plasebo diberikan tiga kali 2 tablet selama 4 hari, lalu 2 kali 2 tablet selama 3 hari. Perbaikan menyeluruh keluhan dan gejala terjadi pada kedua kelompok pengobatan. Tetapi perbaikan lebih nyata pada kelompok Ardium 500 ($p<0,001$). Ardium 500 memberi perbaikan yang nyata terhadap gejala inflamasi, kongesti, edema, dan prolaps.

Disimpulkan pada penelitian ini bahwa pengobatan dengan ardium 500 menghasilkan penyembuhan keluhan dan gejala yang lebih cepat pada hemoroid akut bila dibandingkan plasebo.

Tanaponsathorn dan Vajrabukka (1992) melakukan uji klinik terkontrol, acak dan tersamar ganda yang membandingkan daflon dengan plasebo pada penderita hemoroid interna, akut, derajat 1 dan 2, dan semua penderita mendapat suplemen serat. Jumlah setiap kelompok 50 orang. daflon atau plasebo diberikan 3 kali sehari 4 tablet selama 4 hari pertama, kemudian 2 kali 2 tablet selama 10 hari. Hasil penelitian yaitu pada hari ke 4 Daflon memberikan perbaikan gejala obyektif yang bermakna secara statistik ($p<0.01$), tetapi tidak bermakna dalam perbaikan keluhan subyektif. Pada hari 14 pengobatan tidak ada perbedaan yang bermakna dalam perbaikan gejala obyektif dan keluhan subyektif. Dua kasus hemoroid dikeluarkan dari penelitian pada hari ke 4, karena kondisi kliniknya memburuk. Tidak ditemukan efek samping daflon pada penelitian ini.

Godeberge (1994) melakukan uji klinik terkontrol, acak, dan tersamar ganda yang membandingkan ardium 500 dengan plasebo pada penderita hemoroid akut dan kronik. Masing kelompok terdiri atas 60 orang, dan masing subyek menerima ardium atau plasebo 2 kali 2 tablet selama 2 bulan. Penderita diperiksa pada hari pertama, dan 2 bulan kemudian. Hasil penelitian yaitu terjadi penurunan serangan hemoroid yang bermakna secara statistik pada kelompok daflon dibandingkan plasebo. Pada kelompok daflon 40% penderita mendapat satu kali serangan hemoroid selama dua bulan pengobatan, dengan lama serangan adalan 2,6 + 1,1 hari. Sedangkan pada kelompok plasebo angka serangan itu adalah 70%, dan lama serangan adalah 4,6 + 1,6 hari. Skor keseluruhan keluhan menurun dari 6,6 ke 1,1 pada kelompok ardium dan dari 6,1 ke 4,0 pada kelompok plasebo ($p<0.01$) pada akhir pengobatan. Skor keseluruhan gejala, masing-masing turun dari 4,9 dan 4,5 ke 0,9 dan 2,9 (<0.01). Tidak ada efek samping yang nyata pada penggunaan ardium.

Rani AA dkk dalam penelitiannya melakukan studi pemberian micronized flavonoid (Diosmin + Hesperidin) (R/Ardium) 2 tablet per hari selama 8 minggu pada pasien hemoroid kronik. Dalam penelitian ini didapatkan hasil penurunan derajat hemoroid pada akhir pengobatan dibanding sebelum pengobatan secara bermakna. Perdarahan juga makin berkurang pada akhir pengobatan dibanding awal pengobatan.

Penatalaksanaan Minimal Invasif

Penatalaksanaan hemoroid ini dilakukan bila pengobatan non farmakologis, farmakologis tidak berhasil. Penatalaksanaan ini antara lain tindakan skleroterapi hemoroid, ligasi hemoroid, pengobatan hemoroid dengan terapi laser, fotokoagulasi infra red, pembekuan (terapi krio), probe bipolar dan elektrik .

Penulis dkk pada tahun 1993-1995di RSCM dalam penelitiannya melakukan skleroterapi pada 18 pasien hemoroid menggunakan obat aethoxysclerol 1 1./2%, anoskop logam dan jarum spinal no 26 dan *spuit* 1cc. Tiap lesi hemoroid interna disuntik masing-masing 0,5 – 1 cc aethoxysclerol. Dari penelitian ini didapat bahwa dengan skleroterapi aethoxysclerol didapatkan pengecilan derajat hemoroid pada minggu 4 s/d 5 setelah skleroterapi 3-5 kali. Komplikasi yang didapatkan yaitu sakit pada anus waktu buang air besar, dan ulkus.

KOMPLIKASI

Perdarahan banyak yang menimbulkan anemia dan presyok/syok, Infeksi dapat terjadi sebagai komplikasi, Syok atau presyok pada penderita hemoroid dapat terjadi bila perdarahannya banyak sekali.

PENCEGAHAN

Yang paling baik dalam mencegah hermoroid yaitu mempertahankan tinja tetap lunak sehingga mudah ke luar, Hal ini menurunkan tekanan dan pengedanan dan mengosongkan usus sesegera mungkin setelah perasaan mau ke belakang timbul. Latihan olahraga seperti berjalan, dan peningkatan konsumsi serat diet juga membantu mengurangi konstipasi dan mengedan.

PROGNOSIS

Prognosis kasus hemoroid tergantung pada derajat hemoroid secara klinis.

KESIMPULAN

Hemoroid merupakan penyakit pembuluh darah vena yang banyak ditemukan pada praktek sehari-hari.

Penatalaksanaan hemoroid terdiri dari penatalaksanaan medis (non-farmakologis, farmakologis, minimal invasif), dan bedah.

REFERENSI

1. Laporan hasil kolonoskopi Subagian gastroenterology Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPNCM tahun 1993-1994(tak dipublikasi).
2. Statistics by country for hemorrhoids. Available from url: http://www.rightdiagnosis.com/h/hemorrhoids/stats-country.htm. Accessed 21 November 2011.
3. Muchtar A. Terapi Medikamentosa Hemoroid. Dalam: Simposium sehari hemoroid. Perhimpunan dokter spesialis bedah Indonesia cabang Jakarta(IKABI JAYA)Klub Eksekutif Persada. Jakarta. 2000.
4. Junadi P, Soemasto AS, Amelz H. Perdarahan per anum. Dalam: Kapita Selekta Kedokteran. Media Aesculapius FKUI. 1982.h. 362-4.
5. Hemorrhoids.http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/hemorrhoids/index.htm.p.1-5.
6. MIMS gastroenterology guide Indonesia. Premiere edition 2004/2005.
7. Hulme-Moir M, Bartolo DC. Hemorroids. Gastroenterol Clin North Am 2001;30: 183-97
8. Johanson JF. Nonsurgical treatment of hemorrhoids. J Gastrointest Surg 2002;6: 290-4
9. Soehendro B. Sklerosing Hemoroid. Dalam: Simposium sehari hemoroid. Perhimpunan dokter spesialis bedah Indonesia cabang Jakarta(IKABI JAYA)Klub Eksekutif Persada. Jakarta. 2000.
10. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of ardium in the treatment of acaute hemorrhoids. Angiology. J Vasc Dis 1994;45(Suppl): 566-73.
11. Godeberge P. Ardium in the treatment of hemorrhoidal disease: A demonstrated efficacy in comparison with placebo. Angiology. J Vasc Dis 1994:45(supp. Part 2): 574-8.
12. Ho YH, Foo CL, Sew-Choen, Goh HS. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonidic fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. Br J Surg 1995:82:1034-5.
13. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonidic fraction compared favorably with rubber band ligation and fibre alone in the management of bleeding hemorroids. Dis Col Rect 2000; 43: 66-9.
14. Perez M, Gomez CA, Leon-Colombo T, Pajares J, Mate-Jimenes J. Effect of fiber supplements on internal bleeding hemorrhoid. Hepatogastroenterology 1996;12: 1540-7.
15. Tanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin(Daflon) in the treatment of hemorrhoids. Dis Col Rect 1992; 35: 1085-8
16. Simadibrata M, Djojoningrat D, Manan C, Rani AA, Ali IA, Daldiyono H. Skleroterapi hemoroid. Pharos Bulletin 1995;4: 13-5.
17. Rani AA, Makmun D, Abdullah M. Pengobatan diosmin dan Hesperidin pada hemoroid kronik. 2000.
18. Gebbensleben O, Hilger Y, Rohde H. Aetiology of thrombosed external haemorrhoids: a questionnaire study. BMC Res Notes. 2009;2(1): 216.
19. Pigot F, Siproudhis L, Allaert FA. Risk factors associated with hemorrhoidal symptoms in specialized consultation. Gastroenterol Clin Biol. 2005; 29(12): 1270-4.
20. Bolen BB. Hemorrhoid treatment: Medical and surgery options. Available from url: http//www.ibs.about.com/od/treatmentofibs/a/surgeryforhemorrhoids.htm. accessed 20 November 2011.

242

PENGELOLAAN PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN ATAS

Pangestu Adi

Perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) adalah perdarahan saluran makanan proksimal dari ligamentum Treitz. Untuk keperluan klinik dibedakan perdarahan varises esofagus dan non-varises, karena antara keduanya terdapat ketidaksamaan dalam pengelolaan dan prognosisnya. Manifestasi klinik perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) bisa beragam tergantung lama, kecepatan, banyak sedikitnya darah yang hilang, dan apakah perdarahan berlangsung terus menerus atau tidak. Kemungkinan pasien datang dengan: 1). anemia defisiensi besi akibat perdarahan tersembunyi yang berlangsung lama, 2). hematemesis dan atau melena disertai atau tanpa anemia, dengan atau tanpa gangguan hemodinamik; derajat hipovolemi menentukan tingkat kegawatan pasien.

Penyebab perdarahan SCBA yang sering dilaporkan adalah pecahnya varises esofagus, gastritis erosif, tukak peptik, gastropati kongestif, sindroma Mallory-Weiss, dan keganasan. Perbedaan di antara laporan-laporan penyebab perdarahan SCBA terletak pada urutan penyebab tersebut.

Pengelolaan dasar pasien perdarahan saluran cerna sama seperti perdarahan pada umumnya, yakni meliputi pemeriksaan awal, resusitasi, diagnosis, dan terapi. Tujuan pokoknya adalah mempertahankan stabilitas hemodinamik, menghentikan perdarahan, dan mencegah perdarahan ulang. Konsensus Nasional PGI-PEGI-PPHI menetapkan bahwa pemeriksaan awal dan resusitasi pada kasus perdarahan wajib dan harus bisa dikerjakan pada setiap lini pelayanan kesehatan masyarakat sebelum dirujuk ke pusat layanan yang lebih tinggi. Adapun langkah-langkah praktis pengelolaan perdarahan SCBA adalah sebagai berikut: 1). pemeriksaan awal, penekanan pada evaluasi status hemodinamik; 2). resusitasi, terutama untuk stabilisasi hemodinamik; 3). melanjutkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan lain yang diperlukan; 4). memastikan perdarahan saluran cerna bagian atas atau bagian bawah; 5). menegakkan diagnosis pasti penyebab pedarahan; 6). terapi untuk menghentikan perdarahan, penyembuhan penyebab perdarahan, mencegah perdarahan ulang.

Tegaknya diagnosis penyebab perdarahan sangat menentukan langkah terapi yang diambil.

PEMERIKSAAN AWAL PADA PERDARAHAN SALURAN CERNA

Langkah awal pada semua kasus perdarahan saluran makanan adalah menentukan beratnya perdarahan dengan memfokuskan pada status hemodinamik. Pemeriksaannya meliputi: 1). tekanan darah dan nadi posisi baring, 2). perubahan ortostatik tekanan darah dan nadi, 3). ada tidaknya vasokonstriksi perifer (akral dingin), 4). kelayakan napas, 5). tingkat kesadaran, 6). produksi urin.

Perdarahan akut dalam jumlah besar melebihi 20% volume intravaskular akan mengakibatkan kondisi hemodinamik tidak stabil, dengan tanda-tanda sebagai berikut: 1). hipotensi (<90/60 mm Hg atau MAP <70 mmHg) dengan frekuensi nadi >100/menit; 2). tekanan diastolik ortostatik turun >10 mm Hg atau sistolik turun >20 mm Hg; 3). frekuensi nadi ortostatik meningkat >15/ menit; 4). akral dingin; 5). kesadaran menurun; 6). anuria atau oliguria (produksi urin <30 ml/jam).

Kecurigaan perdarahan akut dalam jumlah besar selain ditandai kondisi hemodinamik tidak stabil ialah bila ditemukan: 1). hematemesis, 2). hematokesia (berak darah segar), 3). darah segar pada aspirasi pipa nasogastrik dan dengan lavase tidak segera jernih, 4). hipotensi persisten, 5). dalam 24 jam menghabiskan tranfusi darah melebihi 800-1000 ml.

STABILISASI HEMODINAMIK PADA PERDARAHAN SALURAN CERNA

Pada kondisi hemodinamik tidak stabil, berikan infus cairan kristaloid (misalnya cairan garam fisiologis dengan tetesan cepat menggunakan dua jarum berdiameter besar (minimal 16 G) dan pasang monitor CVP (central venous pressure); tujuannya memulihkan tanda-tanda vital dan mempertahankan tetap stabil. Biasanya tidak sampai memerlukan cairan koloid (misalnya dekstran) kecuali pada kondisi hipoalbuminemia berat. Secepatnya kirim pemeriksaan darah untuk menentukan golongan darah, kadar hemoglobin, hematokrit, trombosit, lekosit. Adanya kecurigaan diatesis hemoragik perlu ditindaklanjuti dengan melakukan tes Rumpel-Leede, pemeriksaan waktu perdarahan, waktu pembekuan, retraksi bekuan darah, PPT, dan aPTT.

Kapan transfusi darah diberikan sifatnya sangat individual, tergantung jumlah darah yang hilang, perdarahan masih aktif atau sudah berhenti, lamanya perdarahan berlangsung, dan akibat klinik perdarahan tersebut. Pemberian transfusi darah pada perdarahan saluran cerna dipertimbangkan pada keadaan berikut ini: 1). Perdarahan dalam kondisi hemodinamik tidak stabil, 2).Perdarahan baru atau masih berlangsung dan diperkirakan jumlahnya 1 liter atau lebih, 3).Perdarahan baru atau masih berlangsung dengan hemoglobin <10 g% atau hematokrit <30%. 4). Terdapat tanda-tanda oksigenasi jaringan yang menurun. Perlu dipahami bahwa nilai hematokrit untuk memperkirakan jumlah perdarahan kurang akurat bila perdarahan sedang atau baru berlangsung. Proses hemodilusi dari cairan ekstravaskular selesai 24–72 jam setelah onset perdarahan. Target pencapaian hematokrit setelah tranfusi darah tergantung kasus yang dihadapi, untuk usia muda dengan kondisi sehat cukup 20-25%, usia lanjut 30%, sedangkan pada hipertensi portal jangan melebihi 27-28%.

PEMERIKSAAN LANJUTAN

Sambil melakukan upaya mempertahankan stabilitas hemodinamik lengkapi anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan-pemeriksaan lain yang diperlukan.

Dalam anamnesis yang perlu ditekankan: 1). Sejak kapan terjadinya perdarahan dan berapa perkiraan darah yang keluar, 2). Riwayat perdarahan sebelumnya, 3). Riwayat perdarahan dalam keluarga, 4). Ada tidaknya perdarahan di bagian tubuh lain, 5). Penggunaan obat-obatan terutama anti inflammasi non-steroid dan anti koagulan, 6). Kebiasaan minum alkohol, 7). Mencari kemungkinan adanya penyakit hati kronik, demam berdarah, demam tifoid, gagal ginjal kronik, diabetes melitus, hipertensi, alergi obat-obatan, 8). Riwayat transfusi sebelumnya.

Pemeriksaan fisis yang perlu diperhatikan: 1). Stigmata penyakit hati kronik, 2). Suhu badan dan perdarahan di tempat lain, 3). Tanda-tanda kulit dan mukosa penyakit sistematik yang bisa disertai perdarahan saluran makanan, misalnya pigmentasi mukokutaneus pada sindrom Peutz-Jegher.

Kelengkapan pemeriksaan yang perlu diperhatikan: 1). Elektro kardiogram; terutama pasien berusia >40 tahun, 2).BUN, kreatinin serum; pada perdarahan SCBA pemecahan darah oleh kuman usus akan mengakibatkan kenaikan BUN, sedangkan kreatinin serum tetap normal atau sedikit meningkat, 3). Elektrolit (Na, K, Cl); perubahan elektrolit bisa terjadi karena perdarahan, transfusi, atau kumbah lambung, 4). Pemeriksaan lainnya tergantung macam kasus yang dihadapi.

MEMBEDAKAN PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN ATAS ATAU BAWAH

Cara praktis membedakan perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) atau saluran cerna bagian bawah (SCBB) terdapat dalam tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan Perdarahan SCBA dan SCBB

	Perdarahan SCBA	**Perdarahan SCBB**
Manifestasi klinik pada umumnya	Hematemesis dan/melena	Hematokezia
Aspirasi nasogastrik	Berdarah	Jernih
Rasio (BUN/kreatinin)	Meningkat >35	<35
Auskultasi usus	Hiperaktif	Normal

Seorang pasien yang datang dengan keluhan hematemesis, muntahan seperti kopi karena berubahnya darah oleh asam lambung, hampir pasti perdarahannya berasal dari SCBA. Timbul melena, berak hitam lengket dengan bau busuk, bila perdarahannya berlangsung sekaligus sejumlah 50–100 mlatau lebih. Untuk lebih memastikan keterangan melena yang diperoleh dari anamnesis, dapat dilakukan pemeriksaan digital rektum. Perdarahan SCBA dengan manifestasi hematokezia (berak darah segar) dimungkinkan bila perdarahannya cepat dan banyak melebihi 1000 ml dan disertai kondisi hemodinamik yang tidak stabil atau syok.

Pada semua kasus perdarahan saluran makanan disarankan untuk pemasangan pipa nasogastrik, kecuali pada perdarahan kronik dengan hemodinamik stabil atau yang sudah jelas perdarahan SCBB. Pada perdarahan SCBA akan keluar cairan seperti kopi atau cairan darah segar sebagai tanda bahwa perdarahan masih aktif. Selanjutnya dilakukan kumbah lambung dengan air suhu kamar. Sekiranya sejak awal tidak ditemukan darah pada cairan aspirasi, dianjurkan pipa nasogastrik tetap terpasang sampai 12 atau 24 jam. Bila selama kurun waktu tersebut hanya ditemukan cairan empedu dapat dianggap bukan perdarahan SCBA.

Perbandingan BUN dan kreatinin serum juga dapat dipakai untuk memperkirakan asal perdarahan, nilai puncak biasanya dicapai dalam 24–48 jam sejak terjadinya perdarahan, normal perbandingnya 20, di atas 35 kemungkinan perdarahan berasal dari SCBA, di bawah 35 kemungkinan perdarahan SCBB. Pada kasus yang masih sulit untuk menentukan asal perdarahannya, langkah pemeriksaan selanjutnya ialah endoskopi SCBA.

DIAGNOSIS PENYEBAB PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN ATAS

Dari 1673 kasus perdarahan SCBA di SMF Penyakit Dalam RSU dr. Sutomo Surabaya, penyebabnya 76,9% pecahnya varises esofagus, 19,2% gastritis erosif, 1,0% tukak peptik, 0,6% kanker lambung, dan 2,6% karena sebab-sebab lain. Laporan dari RS Pemerintah di Jakarta, Bandung, dan Yogyakarta urutan 3 penyebab terbanyak perdarahan SCBA sama dengan di RSU dr. Sutomo Surabaya. Sedangkan laporan dari RS Pemerintah di Ujung Pandang menyebutkan tukak peptik menempati urutan pertama penyebab perdarahan SCBA. Laporan kasus di rumah swasta yakni RS Darmo Surabaya perdarahan karena tukak peptik 51,2%, gastritis erosif 11,7%, varises esofagus 10,9%, keganasan 9,8%, esofagitis 5,3%, sindrom Mallory-Weiss 1,4%, tidak diketahui 7%, dan penyebab-penyebab lain 2,7%. Di negara barat tukak peptik berada di urutan pertama penyebab perdarahan SCBA dengan frekuensi sekitar 50%. Walaupun pengelolaan perdarahan SCBA telah banyak berkembang namun mortalitasnya relatif tidak berubah, masih berkisar 8–10%. Hal ini dikarenakan bertambahnya kasus perdarahan dengan usia lanjut, dan akibat komorbiditas yang menyertai.

Sarana diagnostik yang bisa digunakan pada kasus perdarahan saluran makanan ialah endoskopi gastrointestinal, radiografi dengan barium, radionuklid, dan angiografi. Pada semua pasien dengan tanda-tanda perdarahan SCBA atau yang asal perdarahannya masih meragukan pemeriksaan endoskopi SCBA merupakan prosedur pilihan. Dengan pemeriksaan ini sebagian besar kasus diagnosis penyebab perdarahan bisa ditegakkan. Selain itu dengan endoskopi bisa pula dilakukan upaya terapeutik. Bila perdarahan masih tetap berlanjut atau asal perdarahan sulit diidentifikasi perlu dipertimbangkan pemeriksaan dengan radionuklid atau angiografi yang sekaligus bisa digunakan untuk menghentikan perdarahan. Adapun hasil tindakan endoskopi atau angiografi sangat tergantung tingkat keahlian, ketrampilan, dan pengalaman pelaksana.

Tujuan pemeriksaan endoskopi selain menemukan penyebab serta asal perdarahan, juga untuk menentukan aktivitas perdarahan. Forest membuat klasifikasi perdarahan tukak peptik atas dasar temuan endoskopi yang bermanfaat untuk menentukan tindakan selanjutnya.

Tabel 2. Klasifikasi Aktivitas Perdarahan Tukak Peptik Menurut Forest

Aktivitas perdarahan	Kriteria Endoskopis
Forest Ia - perdarahan aktif	perdarahan arteri menyembur
Forest Ib - perdarahan aktif	perdarahan merembes
Forest II - perdarahan berhenti dan masih terdapat sisa-sisa perdarahan	gumpalan darah pada dasar tukak atau terlihat pembuluh darah
Forest III - perdarahan berhenti tanpa sisa perdarahan	lesi tanpa tanda sisa perdarahan

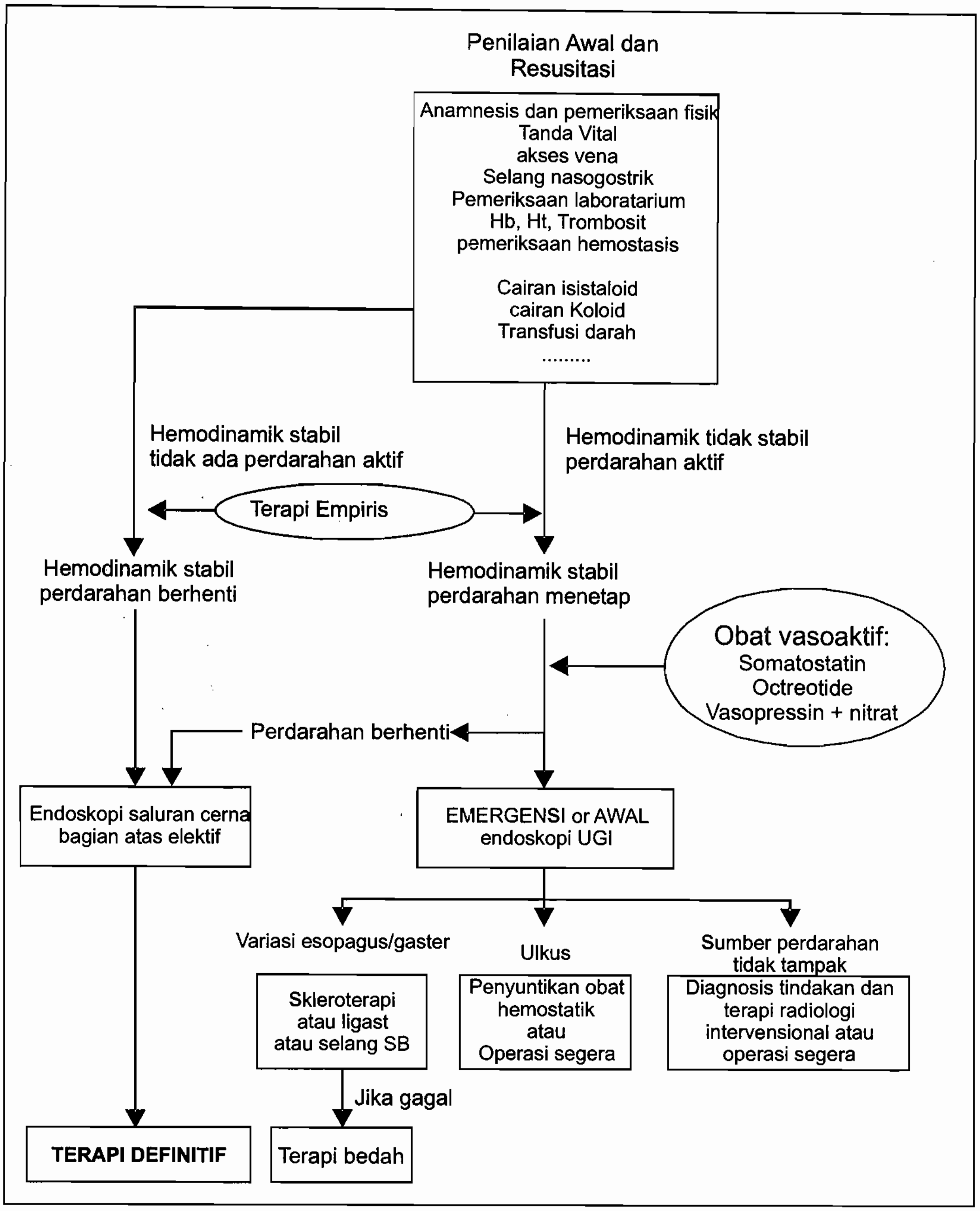
Konsensus pengelolaan perdarahan SCBA yang dibuat PGI-PEGI-PPHI dapat dilihat pada lampiran.

TERAPI PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN ATAS

Non-Endoskopis

Salah satu usaha menghentikan perdarahan yang sudah lama dilakukan adalah kumbah lambung lewat pipa nasogastrik dengan air suhu kamar. Prosedur ini diharapkan mengurangi distensi lambung dan memperbaiki proses hemostatik, namun demikian manfaatnya dalam menghentikan perdarahan tidak terbukti. Kumbah lambung ini sangat diperlukan untuk persiapan pemeriksaan endoskoopi dan dapat dipakai untuk membuat perkiraan kasar jumlah perdarahan. Berdasar percobaan hewan, kumbah lambung dengan air es kurang menguntungkan, waktu perdarahan jadi memanjang, perfusi dinding lambung menurun, dan bisa timbul ulserasi pada mukosa lambung.

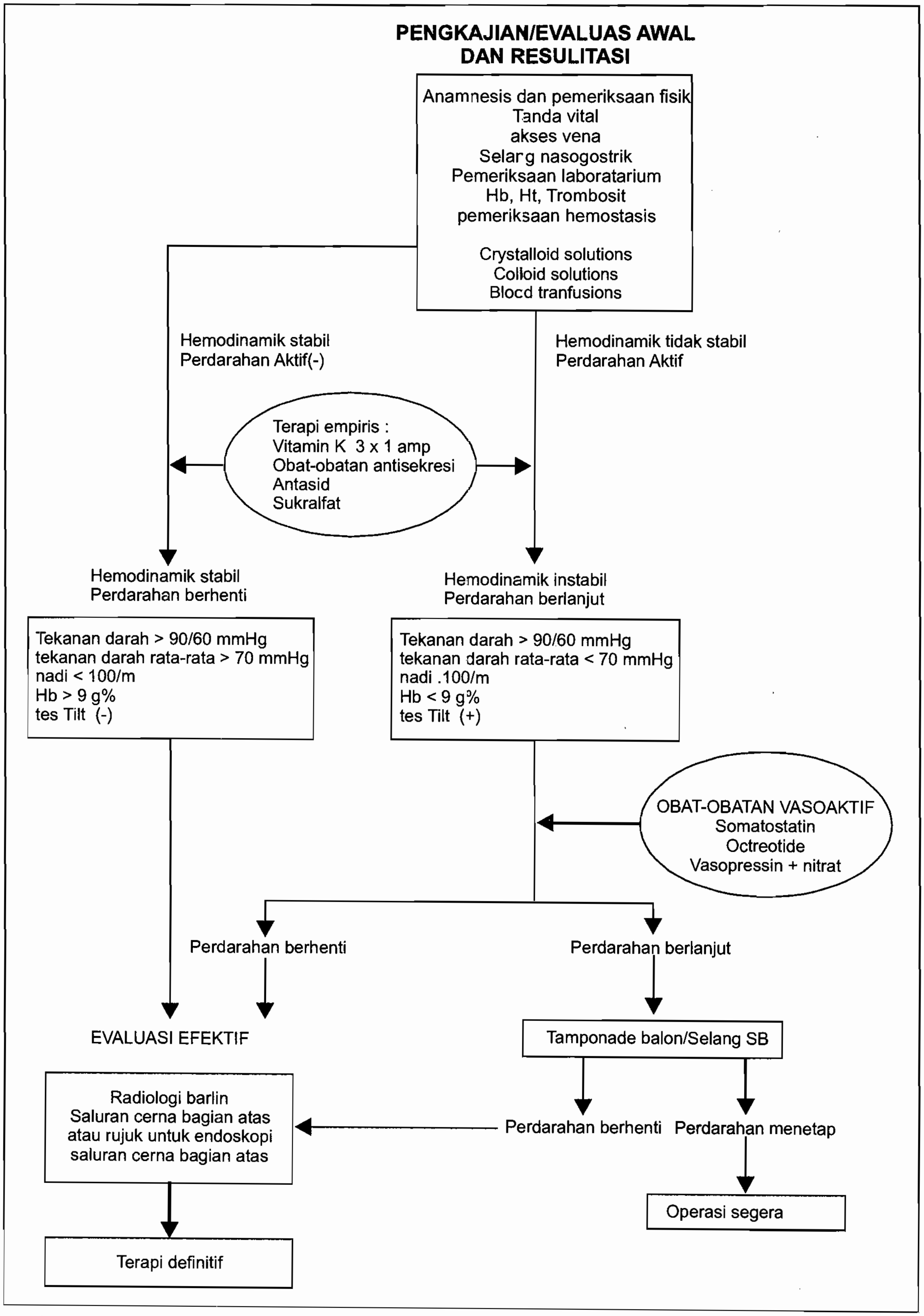
Pemberian vitamin K pada pasien dengan penyakit hati kronis yang mengalami perdarahan SCBA diperbolehkan, dengan pertimbangan pemberian tersebut tidak merugikan dan relatif murah.


Penilaian Awal dan Resusitasi
Anamnesis dan pemeriksaan fisik
Tanda Vital
akses vena
Selang nasogostrik
Pemeriksaan laboratarium
Hb, Ht, Trombosit
pemeriksaan hemostasis
Cairan isistaloid
cairan Koloid
Transfusi darah
....
Hemodinamik stabil tidak ada perdarahan aktif
Hemodinamik tidak stabil perdarahan aktif
Terapi Empiris
Hemodinamik stabil perdarahan berhenti
Hemodinamik stabil perdarahan menetap
Obat vasoaktif:
Somatostatin
Octreotide
Vasopressin + nitrat
Perdarahan berhenti
Endoskopi saluran cerna bagian atas elektif
EMERGENSI or AWAL endoskopi UGI
Variasi esopagus/gaster
Ulkus
Sumber perdarahan tidak tampak
Skleroterapi atau ligast atau selang SB
Penyuntikan obat hemostatik atau Operasi segera
Diagnosis tindakan dan terapi radiologi intervensional atau operasi segera
Jika gagal
TERAPI DEFINITIF
Terapi bedah

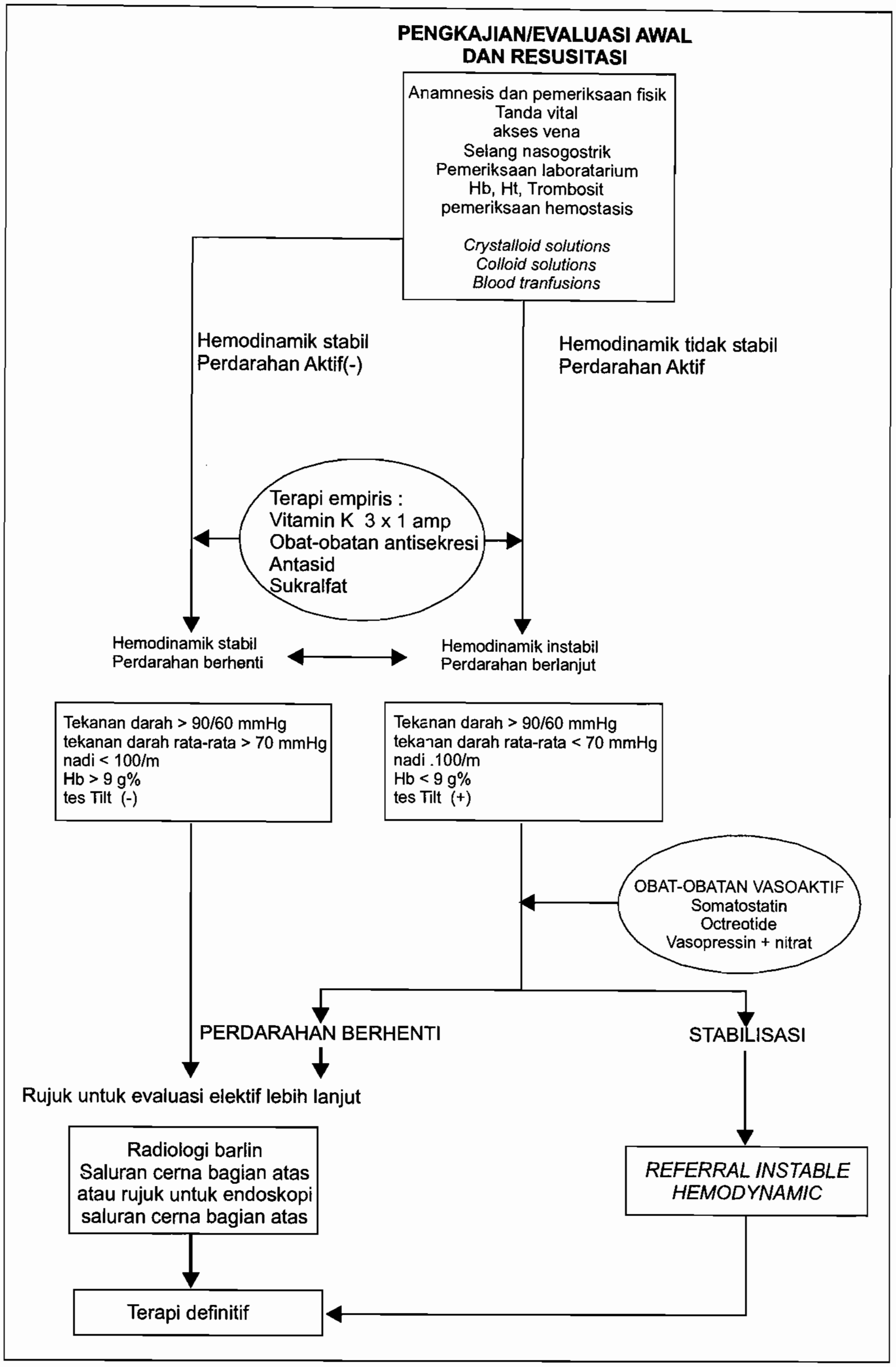
Gambar 1. Penanganan perdarahan saluran cerna atas

Vasopressin dapat menghentikan perdarahan SCBA lewat efek vasokonstriksi pembuluh darah splangnik, menyebabkan aliran darah dan tekanan vena porta menurun. Digunakan di klinik untuk perdarahan akut varises esofagus sejak tahun 1953. Pernah dicobakan pada perdarahan nonvarises, namun berhentinya perdarahan tidak berbeda dengan plasebo. Terdapat dua bentuk sediaan, yakni pitresin yang mengandung vasopressin murni dan preparat pituitary gland yang mengandung vasopressin dan oxcytocin. Pemberian vasopressin dilakukan dengan mengencerkan sediaan vasopressin 50 unit dalam 100 ml dekstrose 5%, diberikan 0.5–1 mg/menit/iv selama 20-60 menit dan dapat diulang tiap 3–6 jam; atau setelah pemberian pertama dilanjutkan per infus 0,1-0.5 U/menit. Vasopressin dapat menimbulkan efek samping serius berupa insufiensi koroner mendadak, oleh karena itu pemberiannya disarankan bersamaan preparat nitrat, misalnya nitrogliserin intravena dengan dosis awal 40 mcg/menit kemudian secara titrasi dinaikkan sampai maksimal 400 mcg/menit dengan tetap mempertahankan tekanan sistolik di atas 90 mm Hg.

Somatostatin dan analognya (octreotide) diketahui


PENGKAJIAN/EVALUAS AWAL
DAN RESULITASI
Anamnesis dan pemeriksaan fisik
Tanda vital
akses vena
Selang nasogostrik
Pemeriksaan laboratarium
Hb, Ht, Trombosit
pemeriksaan hemostasis
Crystalloid solutions
Colloid solutions
Blood tranfusions
Hemodinamik stabil
Perdarahan Aktif(-)
Hemodinamik tidak stabil
Perdarahan Aktif
Terapi empiris :
Vitamin K 3 x 1 amp
Obat-obatan antisekresi
Antasid
Sukralfat
Hemodinamik stabil
Perdarahan berhenti
Hemodinamik instabil
Perdarahan berlanjut
Tekanan darah > 90/60 mmHg
tekanan darah rata-rata > 70 mmHg
nadi < 100/m
Hb > 9 g%
tes Tilt (-)
Tekanan darah > 90/60 mmHg
tekanan darah rata-rata < 70 mmHg
nadi .100/m
Hb < 9 g%
tes Tilt (+)
OBAT-OBATAN VASOAKTIF
Somatostatin
Octreotide
Vasopressin + nitrat
Perdarahan berhenti
Perdarahan berlanjut
EVALUASI EFEKTIF
Tamponade balon/Selang SB
Radiologi barlin
Saluran cerna bagian atas
atau rujuk untuk endoskopi
saluran cerna bagian atas
Perdarahan berhenti
Perdarahan menetap
Operasi segera
Terapi definitif

Gambar 2.


PENGKAJIAN/EVALUASI AWAL DAN RESUSITASI
Anamnesis dan pemeriksaan fisik
Tanda vital
akses vena
Selang nasogostrik
Pemeriksaan laboratarium
Hb, Ht, Trombosit
pemeriksaan hemostasis
Crystalloid solutions
Colloid solutions
Blood tranfusions
Hemodinamik stabil
Perdarahan Aktif(-)
Hemodinamik tidak stabil
Perdarahan Aktif
Terapi empiris :
Vitamin K 3 x 1 amp
Obat-obatan antisekresi
Antasid
Sukralfat
Hemodinamik stabil
Perdarahan berhenti
Hemodinamik instabil
Perdarahan berlanjut
Tekanan darah > 90/60 mmHg
tekanan darah rata-rata > 70 mmHg
nadi < 100/m
Hb > 9 g%
tes Tilt (-)
Tekanan darah > 90/60 mmHg
tekanan darah rata-rata < 70 mmHg
nadi .100/m
Hb < 9 g%
tes Tilt (+)
OBAT-OBATAN VASOAKTIF
Somatostatin
Octreotide
Vasopressin + nitrat
PERDARAHAN BERHENTI
STABILISASI
Rujuk untuk evaluasi elektif lebih lanjut
Radiologi barlin
Saluran cerna bagian atas
atau rujuk untuk endoskopi
saluran cerna bagian atas
REFERRAL INSTABLE
HEMODYNAMIC
Terapi definitif

Gambar 3.

dapat menurunkan aliran darah splanknik, khasiatnya lebih selektif dibanding vasopressin. Penggunaan di klinik pada perdarahan akut varises esofagus dimulai sekitar tahun 1978. Somastostatin dapat menghentikan perdarahan akut varises esofagus pada 70-80% kasus, dan dapat pula digunakan pada pada perdarahan nonvarises. Dosis pemberian somastatin, diawali dengan bolus 250 mcg/iv, dilanjutkan per infus 250 mcg/jam selama 12-24 jam atau sampai perdarahan berhenti; oktreotide dosis bolus 100 mcg/iv dilanjutkan per infus 25 mcg/jam selama 8-24 jam atau sampai perdarahan berhenti.

Obat-obatan golongan anti sekresi asam yang dilaporkan bermanfaat untuk mencegah perdarahan ulang SCBA karena tukak peptik ialah inhibitor pompa proton dosis tinggi. Diawali bolus omeprazol 80 mg/iv kemudian dilanjutkan per infus 8 mg/kgBB/jam selama 72 jam, perdarahan ulang pada kelompok plasebo 20% sedangkan yang diberi omeprazol hanya 4,2%. Suntikan omeprazol yang beredar di Indonesia hanya untuk pemberian bolus, yang bisa digunakan per infus ialah persediaan esomeprazol dan pantoprazol dengan dosis sama seperti omeprazol. Pada perdarahan SCBA ini antasida, sukralfat, dan antagonis reseptor H2 masih boleh diberikan untuk tujuan penyembuhan lesi mukosa penyebab perdarahan. Antagonis reseptor H2 dalam mencegah perdarahan ulang SCBA karena tukak peptik kurang bermanfaat.

Penggunaan balon tamponade untuk menghentikan perdarahan varises esofagus dimulai sekitar tahun 1950, paling populer adalah *Sengstaken-Blakemore tube* (SB-tube) yang mempunyai tiga pipa serta dua balon masing-masing untuk esofagus dan lambung. Komplikasi pemasangan SB-tube yang bisa berakibat fatal ialah pnemoni aspirasi, laserasi sampai perforasi. Pengembangan balon sebaiknya tidak melebihi 24 jam. Pemasangan SB-tube seyogyanya dilakukan oleh tenaga medik yang berpengalaman dan ditindaklanjuti dengan observasi yang ketat.

ENDOSKOPI

Terapi endoskopi ditujukan pada perdarahan tukak yang masih aktif atau tukak dengan pembuluh darah yang tampak. Metode terapinya meliputi: 1). *Contact thermal* (monopolar atau bipolar elektrokoagulasi, heater probe) 2). *Noncontact thermal* (laser) 3). *Nonthermal* (misalnya suntikan adrenalin, polidokanol, alkohol, cyanoacrylate, atau pemakaian klip).

Berbagai cara terapi endoskopi tersebut akan efektif dan aman apabila dilakukan ahli endoskopi yang terampil dan berpengalaman. Endoskopi terapeutik ini dapat diterapkan pada 90% kasus perdarahan SCBA, sedangkan 10% sisanya tidak dapat dikerjakan karena alasan teknis seperti darah terlalu banyak sehingga pengamatan terhalang atau letak lesi tidak terjangkau. Secara keseluruhan 80% perdarahan tukak peptik dapat berhenti spontan, namun pada kasus perdarahan arterial yang bisa berhenti spontan hanya 30%. Terapi endoskopi yang relatif mudah dan tanpa banyak peralatan pendukung ialah penyuntikan submukosa sekitar titik perdarahan menggunakan adrenalin 1: 10000 sebanyak 0,5-1 mltiap kali suntik dengan batas dosis 10 ml atau alkohol absolut (98%) tidak melebihi 1 ml. Penyuntikan bahan sklerosan seperti alkohol absolut atau polidokanol umumnya tidak dianjurkan karena bahaya timbulnya tukak dan perforasi akibat nekrosis jaringan di lokasi penyuntikan. Keberhasilan terapi endoskopi dalam menghentikan perdarahan bisa mencapai di atas 95% dan tanpa terapi tambahan lainnya perdarahan ulang frekuensinya sekitar 15–20%.

Hemostasis endoskopi merupakan terapi pilihan pada perdarahan karena varises esofagus. Ligasi varises merupakan pilihan pertama untuk mengatasi perdarahan varises esofagus. Dengan ligasi varises dapat dihindari efek samping akibat pemakaian sklerosan, lebih sedikit frekuensi terjadinya ulserasi dan striktur. Ligasi dilakukan mulai distal mendekati cardia bergerak spiral setiap 1–2 cm. Dilakukan pada varises yang sedang berdarah atau bila ditemukan tanda baru mengalami perdarahan seperti bekuan darah yang melekat, bilur-bilur merah, noda hematokistik, vena pada vena. Skleroterapi endoskopik sebagai alternatif bila ligasi endoskopik sulit dilakukan karena perdarahan yang masif, terus berlangsung, atau teknik tidak memungkinkan. Sklerosan yang bisa digunakan antara lain campuran sama banyak polidokanol 3%, NaCl 0,9%, dan alkohol absolut. Campuran dibuat sesaat sebelum skleroterapi dikerjakan. Penyuntikan dimulai dari bagian paling distal mendekati kardia dilanjutkan ke proksimal bergerak spiral sampai sejauh 5 cm. Pada perdarahan varises lambung dilakukan penyuntikan cyanoacrylate, skleroterapi untuk varises lambung hasilnya kurang baik.

TERAPI RADIOLOGI

Terapi angiografi perlu dipertimbangkan bila perdarahan tetap berlangsung dan belum bisa ditentukan asal perdarahan, atau bila terapi endoskopi dinilai gagal dan pembedahan sangat berisiko. Tindakan hemostasis yang bisa dilakukan dengan penyuntikan vasopressin atau embolisasi arterial. Bila dinilai tidak ada kontraindikasi dan fasilitas dimungkinkan, pada perdarahan varises dapat dipertimbangkan TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*).

PEMBEDAHAN

Pembedahan pada dasarnya dilakukan bila terapi medik, endoskopi dan radiologi dinilai gagal. Ahli bedah seyogyanya dilibatkan sejak awal dalam bentuk tim multidisipliner pada pengelolaan kasus perdarahan SCBA untuk menentukan waktu yang tepat kapan tindakan bedah sebaiknya dilakukan.

KESIMPULAN

Penyebab perdarahan SCBA dapat digolongkan menjadi

2 kelompok, perdarahan varises dan perdarahan non-varises.

Pengelolaan perdarahan saluran makanan secara praktis meliputi: evaluasi status hemodinamik, stabilisasi hemodinamik, melanjutkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan lain yang diperlukan, memastikan perdarahan saluran makanan bagian atas atau bawah, menegakkan diagnosis pasti penyebab perdarahan, terapi spesifik.

Prioritas utama dalam menghadapi kasus perdarahan SCBA ialah penentuan status hemodinamik dan upaya resusitasi sebelum menegakkan diagnosis atau pemberian terapi lainnya.

Pemeriksaan endoskopi SCBA merupakan cara terpilih untuk menegakkan diagnosis penyebab perdarahan dan sekaligus berguna untuk melakukan hemostasis. Pada perdarahan tukak lambung dapat dilakukan antara lain dengan penyuntikan adrenalin 1 : 10000, sedangkan pada perdarahan varises esofagus dengan ligasi atau skleroterapi.

Manfaat terapi medik tergantung macam kelainan yang menjadi penyebab perdarahan. Somatostatin dapat digunakan untuk menghentikan perdarahan SCBA, terutama pada perdarahan varises. Pada perdarahan karena tukak peptik pemberian PPI intra vena dosis tinggi bermanfaat untuk mencegah perdarahan ulang.

Ahli radiologi dan ahli bedah seyogyanya dilibatkan dalam tim multidisipliner pengelolaan perdarahan SCBA.

REFERENSI

Bongiovanni GL. Gastrointestinal bleeding. Essentials of clinical gastroenterologycision making. In: Bongiovanni GL, ed. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1998. p. 15.

Burroughs AK. Somatostatin and octreotide for variceal bleeding. J Hepatology. 1991;13:1.

Chen RJ, Fang JF, Chen MF. Octreotide in the management of postoperative enterocutaneus fistula and stress ulcer bleeding. Am J Gastroenterol. 1992;87:1212.

Christiansen J, Yotis A. The role of somatostatin and longacting analogue, SMS 201-995, in acute bleeding due to peptic ulceration. Scand J Gastroenterol. 1986;21:109.

Cotton PB, Williams CB. Practical gastrointestinal endoscopy. The fundamentals. 5th ed. Blackwell Oxford; 2003.

Daniel WA, Egan WS. The quantity of blood required to produce a tarry stool. JAMA. 1942;113:2232.

Djajapranata LI. Pandangan mutakhir pengobatan perdarahan saluran cerna nonvariseal. Simposium Ilmiah dalam rangka HUT ke 82 RS Darmo Surabaya. Surabaya 8 Februari 2003.

Ebert RA, Stead EA, Gibson JG. Response of normal subjects to acute blood loss. Arch Intern Med. 1940;68:578.

Fleischer D. Therapy for gastrointestinal bleeding. Techniques in therapeutic endoscopy. In: Geenen JE, Fleischer DE, Waye JD, Venu RM, editors. 2nd ed. New York: Gower Med. Publ; 1992. p. 12.

Fogel M, Kracer M, Andrew L. Continous intravenous vasopressin in active upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 1982;96:65.

Gilbert DA, Saunders DR. Iced saline lavage does not slow bleeding from experimental Canine gastric ulcers. Dig Dis Sci. 1982;26:1065.

Gupta PK, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Med Clin North Am. 1993;77:973.

Hernomo K, Iswan A Nusi, Pangestu Adi. Endoscopic variceal ligation with local ligator compared with endoscopic sclerotherapy in variceal bleeding: a prospective randomized trial. Endoscopy. 1995;27:S3.

Hernomo K. Hematemesis melena karena perdarahan varises esofagus. Gastroenterologi hepatologi. In: Ali Sulaiman, ed. Jakarta: CV Infomedika. 1990. p. 328.

Jutabha R, Jensen DM. Acute upper gastrointestinal bleeding. Current diagnosis & treatment in gastroenterology. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, editors. 2nd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2003. p. 53.

Konsensus Nasional PGI-PEGI-PPHI. Perdarahan saluran makanan bagian atas. Bandung 13 April 2002.

Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, Yung MY, Wong SKH, Wu JYC, Chan FKL, Ng EKW, You JHS, Lee CW, Chan Acw, Chung SCS. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med. 2000;343:310.

Lichtenstein DR. Therapy of digestive disorders: a companion to Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. in: Wolfe MM, Cohen S, Davis GL, Giannella RA, Hanauer SB, Silen W, Toskes PP, editors. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p. 127.

Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population based study. Am J Gastroenterol. 1995; 90:206.

Moitinho E, Planas R, Banares R Albillos A, Ruiz-delarbol L, Galvez C, Bosch J. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. J Hepatol. 2001;35:712.

Oesman N. Diagnosis perdarahan saluran makanan bagian atas. Simposium penanggulangan perdarahan saluran makan bagian atas. PGI-PPHI-PEGI Cabang Surabaya. 8 Mei 1993.

Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Nothfield TC. Incidence and mortality from acute upper gastrointestinal hemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of acute upper gastrointestinal haemorrhage. BMJ. 1995;311:222.

Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/ diagnosis/management. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. 7th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2002. p. 211.

Schiff L, Stevens RJ, Shapiro N, Goodman S. Observation on the oral administration of citrated blood in man. The effect on the stool. Am J Med Sci. 1939;203:409.

Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid nineties has anything changed? Hepatogastroenterology. 1998;45:2228.

Van Rensburg CL, Thorpe A, Waren B. Intragastric pH in patients with bleeding peptic ulceration during pantoprazole infusion 8 mg/hour. Gastroenterology. 1997;112:A321.

243

PERDARAHAN SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH (HEMATOKEZIA) DAN PERDARAHAN SAMAR (*OCCULT*)

Murdani Abdullah

PENDAHULUAN

Perdarahan saluran cerna merupakan masalah yang sering dihadapi. Manifestasinya bervariasi mulai dengan perdarahan masif yang mengancam jiwa hingga perdarahan samar yang tidak dirasakan.

Pendekatan pada pasien dengan perdarahan saluran cerna adalah dengan menentukan beratnya perdarahan dan lokasi perdarahan. Hematemesis (muntah darah segar atau hitam) menunjukkan perdarahan dari saluran cerna bagian atas, proksimal dari ligamentum Treitz. Melena (tinja hitam, bau khas) biasanya akibat perdarahan saluran cerna bagian atas, meskipun demikian perdarahan dari usus halus atau kolon bagian kanan, juga dapat menimbulkan melena.

Hematokezia (perdarahan merah segar) lazimnya menandakan sumber perdarahan dari kolon, meskipun perdarahan dari saluran cerna bagian atas yang banyak juga dapat menimbulkan hematokezia atau feses warna marun. Dalam kurun waktu dekade terakhir tampaknya pasien akibat perdarahan saluran cerna meningkat secara signifikan. Mortalitas akibat perdarahan saluran cerna bagian atas adalah 3,5-7%, sementara akibat perdarahan saluran cerna bagian bawah adalah 3,6%.

Bab ini akan mengupas aspek medis dari perdarahan akut saluran cerna bagian bawah (hematokezia) dan perdarahan samar saluran cerna.

PERDARAHAN AKUT SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH (HEMATOKEZIA)

Perdarahan saluran cerna bagian bawah umumnya didefinisikan sebagai perdarahan yang berasal dari usus di sebelah bawah ligamentum Treitz. Pasien dengan perdarahan saluran cerna bagian bawah datang dengan keluhan darah segar sewaktu buang air besar. Hampir 80% dalam keadaan akut berhenti dengan sendirinya dan tidak berpengaruh pada tekanan darah, seperti pada perdarahan hemoroid, polip kolon, kanker kolon atau kolitis. Hanya 15% pasien dengan perdarahan berat dan berkelanjutan berdampak pada tekanan darah. Perdarahan berat biasanya berasal dari bagian proksimal dan terminal ileum seperti. Sebelas persen pasien-pasien dengan hematokezia sebenarnya berasal dari perdarahan saluran cerna bagian atas dan 9% berasal dari usus halus.

Karakteristik Klinik dari Perdarahan Saluran Cerna Bagian Bawah

Hematokezia. Hematokezia diartikan darah segar yang keluar melalui anus dan merupakan manifestasi tersering dari perdarahan saluran cerna bagian bawah. Hematokezia lazimnya menunjukkan perdarahan kolon sebelah kiri, namun demikian perdarahan seperti ini juga dapat berasal dari saluran cerna bagian atas, usus halus, transit darah yang cepat.

Melena. Melena diartikan sebagai tinja yang berwarna hitam dengan bau yang khas. Melena timbul bilamana hemoglobin dikonversi menjadi hematin atau hemokrom lainnya oleh bakteri setelah 14 jam. Umumnya melena menunjukkan perdarahan di saluran cerna bagian atas atau usus halus, namun demikian melena dapat juga berasal dari perdarahan kolon sebelah kanan dengan perlambatan mobilitas. Tidak semua kotoran hitam ini melena karena bismuth, sarcol. Lycorice, obat-obat yang mengandung besi (obat tambah darah) dapat menyebabkan feses menjadi hitam. Oleh karena itu dibutuhkan test guaiac untuk menentukan adanya hemoglobin.

Darah samar. Darah samar timbul bilamana ada perdarahan ringan namun tidak sampai merubah warna tinja/feses. Perdarahan jenis ini dapat diketahui dengan tes guaiac.

DIAGNOSIS BANDING

Perdarahan divertikel kolon, angiodisplasia dan kolitis iskemik merupakan penyebab tersering dari saluran cerna bagian bawah. Perdarahan saluran cerna bagian bawah yang kronik dan berulang biasanya berasal dari hemoroid dan neoplasia kolon. Tidak seperti halnya perdarahan saluran cerna bagian atas, kebanyakan perdarahan saluran cerna bagian bawah bersifat lambat, intermiten, dan tidak memerlukan perawatan rumah sakit.

Divertikulosis. Perdarahan dari divertikulum biasanya tidak nyeri dan terjadi pada 3% pasien diverkulosis. Tinja biasanya berwarna merah marun, kadang-kadang bisa juga menjadi merah. Meskipun divertikel kebanyakan ditemukan di kolon sigmoid namun perdarahan divertikel biasanya terletak di sebelah kanan. Umumnya terhenti secara spontan dan tidak berulang, oleh karena itu tidak ada pengobatan khusus yang dibutuhkan oleh para pasien.

Angiodisplasia. Angiodisplasia merupakan penyebab 10-40% perdarahan saluran cerna bagian bawah. Angiodiplasia merupakan salah satu penyebab kehilangan darah yang kronik. Angiodisplasia kolon biasanya multipel, ukuran kecil kurang dari diemeter <5mm dan biasa terlokalisir di daerah caecum dan kolon sebelah kanan. Sebagaimana halnya dengan vaskular ekstasia di saluran cerna, jejas di kolon umumnya berhubungan degan usia lanjut, insufisiensi ginjal, dan riwayat radiasi.

Kolitis iskemia. Kebayakan kasus kolitis iskemia ditandai dengan penurunan aliran darah viseral dan tidak ada kaitannya dengan penyempitan pembuluh darah mesenterik. Umumnya pasien kolisis iskemia berusia tua. Dan kadang-kadang dipengaruhui juga oleh sepsis, perdarahan akibat lain, dan dehidrasi.

Penyakit perianal. Penyakit perianal contohnya: hemoroid dan fisura ani biasanya menimbulkan perdarahan dengan warna merah segar tetapi tidak bercampur dengan faeces. Berbeda dengan perdarahan dari varises reKtum pada pasien dengan hipertensi portal kadang-kadang bisa mengancam nyawa. Polip dan karsinoma kadang-kadang menimbulkan perdarahan yang mirip dengan yang disebabkan oleh hemoroid oleh karena itu pada perdarahan yang diduga dari hemoroid perlu dilakukan pemeriksaan untuk menyingkirkan kemungkinan polip dan karsinoma kolon.

Neoplasia kolon. Tumor kolon yang jinak maupun ganas yang biasanya terdapat pada pasien usia lanjut dan biasanya berhubungan dengan ditemukannya perdarahan berulang atau darah samar. Kelainan neoplasma di usus halus relatif jarang namun meningkat pada pasien IBD seperti *Crohn's Disease* atau *celiac sprue*.

Penyebab Lain dari Perdarahan Saluran Cerna Bagian Bawah

Kolitis yang merupakan bagian dari IBD, infeksi (Campilobacter jejuni spp, Salmonella spp. Shigella spp, E. coli) dan terapi radiasi, baik akut maupun kronik. Kolitis dapat menimbulkan perdarahan namun biasanya sedikit sampai sedang. Divertikular Meckel merupakan kelainan kongenital di ileum dapat berdarah dalam jumlah yang banyak akibat dari mukosa yang menghasilkan asam. Pasien biasanya anak-anak dengan perdarahan segar maupun hitam yang tidak nyeri. Intususepsi menyebabkan kotoran berwarna marun disertai rasa nyeri di tempat polip atau tumor ganas pada orang dewasa. Hipertensi portal dapat menimbulkan varises di ileukolon dan di anorektal yang dapat menimbulkan perdarahan dalam jumlah yang besar. Penyebab perdarahan saluran cerna bagian bawah yang lebih jarang seperti fistula autoenterik, ulkus rektal soliter, dan ulkus di caecum.'

PENDEKATAN KLINIS

Anamnesis dan pemeriksaan fisis. Anamnesis yang teliti dan pemeriksaan jasmani yang akurat merupakan data penting untuk menegakkan diagnosis yang tepat. Riwayat hemoroid atau IBD sangat penting untuk dicatat. Nyeri abdomen atau diare merupakan petunjuk kepada kolitis atau neoplasma. Keganasan kadang ditandai dengan penurunan berat badan, anoreksia, limfadenopati atau massa yang teraba.

Pemeriksaan Penunjang

Endoskopi. Bilamana perdarahan saluran cerna berlangsung perlahan atau sudah berhenti maka pemeriksaan kolonoskopi merupakan prosedur diagnostik yang terpilih sebab akurasinya tinggi dalam menentukan sumber perdarahan sekaligus dapat menghentikan tindakan terapeutik. Kolonoskopi dapat menunjukkan adanya divertikel namun demikian sering tidak dapat mengidentifikasi sumber perdarahan yang sebenarnya. Pada perdarahan yang hebat pemeriksaan kolonoskopi yang dilaksanakan setelah pembersihan kolon singkat merupakan alat diagnostik yang baik dengan akurasi yang menyamai bahkan melebihi angiograpi. Sebaliknya enema barium tidak mampu mendeteksi sampai 20% lesi yang ditemukan secara endoskopi khususnya jejas angioplasia.

Tabel 1. Karakteristik dari Tes Darah Samar Feses

Variabel	Tes Guaiac	Heme-porhpyrin	Immunochemical
Karakteristik			
Saluran cerna bagian atas	+	++++	0
Usus halus	++	++++	+
Kolon kanan	+++	++++	+++
Kolon kiri	++++	++++	++++
Ciri tes			
Dapat dikerjakan di tempat	++++	0	+
Waktu yang dibutuhkan	1 menit	1 jam	5 menit to 24 jam
Biaya	$3-5	$17	$10-20
Positif palsu			
Hb hewan	++++	++++	0
Peroksidase	+++	0	0
Negatif palsu			
Regradasi Hb	++	0	++
Simpanan	++	++++	++
Vitamin C	++	0	0

(Rockey DC: Occult gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 1999;341:38.

[1] *Relative comparisons are shown on a scale of 0 to ++++, with 0 being the negative and ++++ highly positive).*

Pada perdarahan saluran cerna yang diduga berasal dari distal ligamentum Treitz dan dengan pemeriksaan kolonoskopi memberikan hasil yang negatif maka dapat dilakukan pemeriksaan enteroskopi atau endoskopi kapsul yang dapat mendeteksi jejas angiodisplasia di usus halus.

***Scintigraphy* dan angiografi.** Kasus dengan perdarahan yang berat tidak memungkinkan pemeriksaan dengan kolonoskopi maka dapat dilakukan pemeriksaan angiografi dengan perdarahan lebih dari ½ ml per menit. Sebelum pemeriksaan angiograpi dilakukan sebaiknya periksa terlebih dahulu dengan *scintigraphy* bilamana lokasi perdarahan tidak dapat ditemukan. Sebagian ahli menganjurkan pendekatan angiografi dengan pemberian heparin atau streptokinase untuk merangsang perdarahan sehingga mempermudah deteksi lokasi perdarahan.

Helical CT-*angiography* juga dapat mendeteksi angiodisplasia. Divertikulum Meckel dapat didiagnosis dengan scanning Meckel menggunakan radio label technetium yang akan berakumulasi pada mukosa yang memproduksi asam di dalam divertikulum.

Pemeriksaan radiografi lainnya. Enema barium dapat bermanfaat untuk mendiagnosis sekaligus mengobati intususepsi. Pemeriksaan usus halus dengan barium yang teliti juga dapat menunjukkan divertikulum Meckel. Deteksi sumber perdarahan yang tidak lazim di usus halus membutuhkan enteroclysis yaitu pemeriksaan usus halus dengan barium yang melibatkan difusi barium, Air, methyl selulosa melalui tabung fluoroskopi yang melewati ligamentum Treitz untuk menciptakan gambaran kontras ganda. Bila enteroskopi, kolonoskopi, radio barium tidak dapat mengidentifikasi sumber perdarahan dan suplementasi besi dapat mengatasi dampak kehilangan darah maka pemeriksaan lebih lanjut tidak dapat dilanjutkan.

Prinsip-prinsip Penatalaksanaan

Resusitasi. Resusitasi pada perdarahan saluran cerna bagian bawah yang akut mengikuti protokol yang juga dianjurkan pada perdarahan saluran cerna bagian atas. Dengan langkah awal menstabilkan hemodinamik.

Oleh karena perdarahan saluran cerna bagian atas yang hebat juga menimbulkan darah segar di anus maka pemasangan NGT (*nasogastric tube*) dilakukan pada kasus-kasus yang perdarahannya kemungkinan dari saluran cerna bagian atas. Pemeriksaan laboratorium memberikan nformasi serupa dengan perdarahan saluran cerna bagian atas meskipun azotemia jarang ditemukan pada perdarahan saluran cerna bagian atas. Pemeriksaan segera diperlukan pada kasus-kasus yang membutuhkan transfusi lebih 3 unit *pack red cell.*

Medikamentosa

Beberapa perdarahan saluran cerna bagian bawah dapat diobati secara medikamentosa. Hemoroid fisura ani dan ulkus rektum soliter dapat diobati dengan *bulk-forming agent, sitz baths*, dan menghindari mengedan. Salep yang mengandung steroid dan obat supositoria sering digunakan namun manfaatnya masih dipertanyakan.

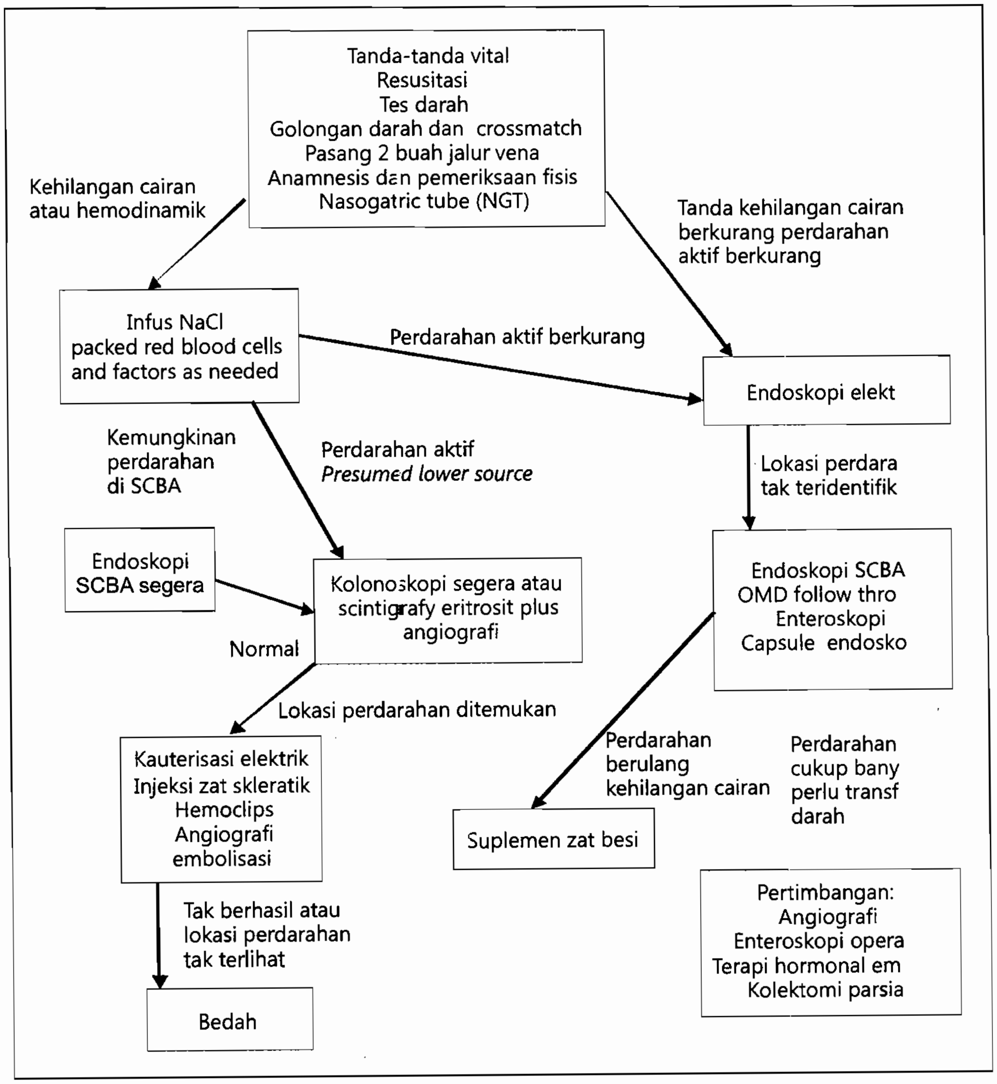
Kombinasi estrogen dan progesteron dapat mengurangi perdarahan yang timbul pada pasien yang menderita angiodisplasia. IBD biasanya memberi respons terhadap obat-obatan anti inflamasi. Pemberian formalin intrarektal dapat memperbaiki perdarahan yang timbul pada proktitis radiasi. Respon serupa juga terjadi pada pemberian oksigen hiperbarik.

Terapi endoskopi. *Colonoscopic bipolar cautery, monopolar cautery, heater probe application, argon plasma caogulation, and Nd:YAG laser* bermanfaat untuk mengobati angiodisplasia dan perubahan vaskular pada kolitis radiasi. Kolonoskopi juga dapat digunakan untuk melakukan ablasi dan reseksi polip yang berdarah atau mengendalikan perdarahan yang timbul pada kanker kolon. Sigmoidoskopi dapat mengatasi perdarahan hemoroid internal dengan ligasi maupun teknik termal.

Angiografi terapeutik. Bilamana kolonoskopi gagal atau tidak dapat dikerjakan maka angiografi dapat digunakan untuk melakukan tindakan terapeutik. Embolisasi arteri secara selektif dengan polyvinyl alcohol atau mikrokoil telah menggantikan vasopressin intraartery untuk mengatasi perdarahan saluran cerna bagian bawah. Embolisasi angiografi merupakan pilihan terakhir karena dapat menimbulkan infark kolon sebesar 13-18%.

Terapi bedah. Pada beberapa diagnostik (seperti divertikel Meckel atau keganasan) bedah merupakan pendekatan utama setelah keadaan pasien stabil. Bedah emergensi menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan dapat memperburuk keadaan klinis. Pada kasus-kasus dengan perdarahan berulang tanpa diketahui sumber perdarahannya maka hemikolektomi kanan atau hemikolektomi subtotal dapat dipertimbangkan dan memberikan hasil yang baik.

Komplikasi. Sebagaimana halnya perdarahan saluran cerna bagian atas, perdarahan saluran cerna bagian bawah yang masif dapat menimbulkan sequele yang nyata. Perdarahan saluran cerna bagian bawah yang berulang


Tanda-tanda vital
Resusitasi
Tes darah
Golongan darah dan crossmatch
Pasang 2 buah jalur vena
Anamnesis dan pemeriksaan fisis
Nasogatric tube (NGT)
Kehilangan cairan atau hemodinamik
Tanda kehilangan cairan berkurang perdarahan aktif berkurang
Infus NaCl packed red blood cells and factors as needed
Perdarahan aktif berkurang
Endoskopi elekt
Kemungkinan perdarahan di SCBA
Perdarahan aktif
Presumed lower source
Lokasi perdara tak teridentifik
Endoskopi SCBA segera
Kolonoskopi segera atau scintigrafy eritrosit plus angiografi
Normal
Endoskopi SCBA
OMD follow thro
Enteroskopi
Capsule endosko
Lokasi perdarahan ditemukan
Kauterisasi elektrik
Injeksi zat skleratik
Hemoclips
Angiografi
embolisasi
Perdarahan berulang kehilangan cairan
Perdarahan cukup bany perlu transf darah
Suplemen zat besi
Pertimbangan:
Angiografi
Enteroskopi opera
Terapi hormonal em
Kolektomi parsia
Tak berhasil atau lokasi perdarahan tak terlihat
Bedah

Gambar 1. Penatalaksanaan pasien dengan perdarahan akut saluran cerna bagian bawah atau kronik berhubungan dengan morbiditas dan dapat menyebabkan kebutuhan transfusi yang lebih sering dan juga dapat menguras sumber pembiayaan kesehatan. Perdarahan yang persisten biasanya berasal dari usus halus dan tidak dapat dijangkau dengan tindakan terapi endoskopi, hanya dapat dilakukan diagnosis saja.

PERDARAHAN SAMAR SALURAN CERNA

Diagnosis banding perdarahan samar saluran cerna adalah perdarahan yang tidak tampak secara nyata pada inspeksi feses. Prevalensinya cukup tinggi sekitar 1 dari 20 orang dewasa. Kehilangan darah dapat mencapai 150 ml dari usus proksimal tanpa menimbulkan melena. Kebanyakan perdarahan samar saluran cerna bersifat kronik dan bila cukup banyak akan menimbulkan anemia defisiensi besi yang nyata. Sejumlah kelainan meliputi gangguan inflamasi infeksi, penyakit vaskular, neoplasma dan kondisi lainnya dapat menimbulkan perdarahan samar saluran cerna baik disertai dengan anemia defisiensi besi maupun tidak.

Penyebab Inflamasi

Penyakit asam lambung meliputi erosi atau ulkus di esofagus lambung dan duodenum merupakan penyebab yang tersering dari perdarahan samar saluran cerna dan menyebabkan anemia defisiensi besi pada 30-70% kasus. Erosi longitudinal di dalam sakus hiatal hernia dikenal sebagai Erosi Cameron merupakan salah satu penyebab penting (10%) dari anemia defisiensi besi. Penyebab inflamasi yang lain termasuk IBD, celiac sprue, divertikel Meckel, gastroenteritis eosinofilic, enteritis radiasi, ulkus kolorektal dan penyakit Whiffle. Penyebab infeksi di Amerika Serikat, infeksi jarang menimbulkan perdarahan samar saluran cerna namun organisme seperti cacing tambang, *Mycobacterium* tuberkulosis, Amoeba dan Ascaris dapat menimbulkan kehilangan darah kronik pada beberapa ratus juta penduduk dunia.

Penyebab vaskular. Malformasi vaskular menyebabkan anemia defisiensi besi pada 6% dari total kasus. Beberapa di antaranya disertai dengan lesi yang jelas seperti telangi ectasia sporadic, telangiectasia pascaradiasi, skleroderma, dan GAVE (Gastric antral vascular ectasia). Di lain pihak vaskular ectasia yang herediter (seperti *hereditary hemorrhagic telangiectasia* (*Osler-Weber-Rendu disease*), *Tuner syndrome*, dan *Klippel-Trenaunay syndrome*) dapat menimbulkan perdarahan samar. Pasien dengan hipertensi portal, gastropati hipertensi portal, umumnya menyebabkan kehilangan darah secara tersamar dan menyebabkan defisiensi besi.

Tumor dan neoplasma. Tumor gastrointestinal merupakan penyebab kedua terbanyak dari perdarahan samar saluran cerna di Amerika Serikat setelah penyakit asam lambung. Karsinoma kolorektal dan polip adenomatus merupakan neoplasma tersering diikuti oleh keganasan lambung, esofagus dan ampula. Tumor lainnya seperti limfoma, metastasis, leiomyoma, leiomyosarkoma dan polip juvenil juga menyebabkan perdarahan samar.

Tabel 2. Penyebab Perdarahan Samar Saluran Cerna

Tumor dan Neoplasma
- adenokarsinoma primer
- metastasis
- polip berukuran besar
- limfoma
- leiomyoma
- leiomyosarkoma
- lipoma

Infeksi
- cacing tambang
- strongiloidiasis
- Askariasis
- enterokolitis tuberkulosa
- amebiasis

Penyebab Lainnya
- OAINs (Obat Antiinflamasi Nonsteroid)
- Lari jarak jauh
- *Gastrostomi tube*

Penyebab Vaskular
- Angiodisplasia dan vaskular ektasia
- Gastropati hipertensi portal
- Hemangioma
- *Blue rubber black nevus syndrome*
- *Gastric antral vascular ectasia* (GAVE)

Gangguan Inflamasi
- Penyakit asam lambung
- hernia hiatal (*Cameron erosions*)
- IBD (*inflammatory Bowel Disease*)
- *Celiac sprue*
- *Whipple disease*
- *Eosinophilic gastroenteritis*
- Divertikular Meckel
- Ulkus saecum

Penyebab lain perdarahan samar saluran cerna. Obat-obatan merupakan penyebab penting dalam perdarahan samar saluran cerna. Ulserasi dan erosi di lambung, usus halus, dan kolon dapat disebabkan oleh OAIN. Obat lain yang juga menyebabkan perdarahan saluran cerna adalah preparat kalium, antibiotik tertentu dan antimetabolik. Antikoagulan (seperti warfarin) menyebabkan peningkatan insidens dari perdarahan samar saluran cerna meskipun antikoagulan lebih sering menyebabkan peningkatan kehilangan darah dari lesi yang memang sudah ada. Anemia defisiensi besi juga timbul pada pelari jarak jauh, kemungkinannya karena iskemi mesentrik atau jejas mekanik.

Perdarahan di luar saluran cerna seperti hemofisis, perdarahan efitaksis, tertelannya darah dari sumber lain dapat menyerupai perdarahan samar saluran cerna.

Pendekatan Pasien dengan Perdarahan Samar Saluran Cerna

Anamnesis. Pasien dengan perdarahan samar saluran cerna kronik umumnya tidak ada gejala atau kadang hanya rasa lelah akibat anemia. Palpitasi, rasa pusing pada saat berubah posisi, atau sesak napas pada saat olahraga merupakan petunjuk penting ke arah anemia. Sebagian pasien menunjukkan gejala pica atau kebiasan makan es atau tanah karena defisiensi besi. Dispepsia, nyeri abdomen, hurtburn, atau regurgitasi merupakan petunjuk kemungkinan penyebab dari lambung, sementara penurunan berat badan dan anoreksia berkaitan dengan kemungkinan keganasan. Perdarahan samar saluran cerna yang berulang pada usia lanjut tanpa gejala yang lain sesuai dengan angiodisplasia atau vaskular ektasia lainnya.

Pemeriksaan fisis. Defisiensi besi yang serius biasanya muncul berupa pucat, takikardia, hipotensi postural, dan aktivitas jantung yang hiperdinamik akibat tingginya curah jantung. Temuan lain yang jarang di antaranya papil edem, tuli, parese nervus kranial, perdarahan retina, koilonetia, glositis, dan kilosis. Limfadenopati masa hepatosplemegali atau ikterus merupakan petunjuk ke arah keganasan sementara nyeri epigastrium ditemukan pada penyakit asam lambung. Splenomegali, ikterus atau *spider nevi* meningkatkan kemungkinan kehilangan darah akibat gastropati hipertensi portal. Beberapa kelainan kulit seperti telangiektasia merupakan petunjuk kemungkinan telangi ectasia hemoragik yang herediter.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

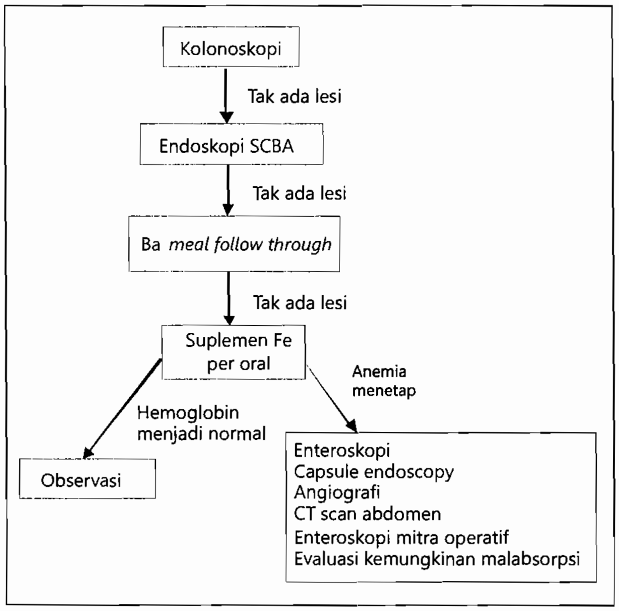
Tes darah samar. Preparat guaiac seperti hemoccult cards, merupakan tes yang sering digunakan untuk menilai darah samar di feses karena mudah dan praktis. Meskipun demikian makanan-makanan yang mengandung peroksidase juga dapat mengubah warna, demikian juga halnya dengan obat-obatan (sukralfat, cimetidine), halogens, dan tisue toilet. Besi menyebabkan perubahan warna menjadi hijau bukan biru. Sebaliknya asam ascorbat, antasid, panas dan pH yang asam menghambat reaktivitas dari guaiac sehingga memberikan hasil negatif palsu. Secara umum hemoccult cards dapat mendeteksi perdarahan samar yang melebihi 10 ml/hari (normalnya <2 ml/hari). Pemeriksaan tes Guaiac harus dilaksnakan dengan diet rendah daging merah dan tidak boleh minum OAIN untuk mencegah hasil positif palsu. Tes darah samar feses yang lainnya tidak banyak digunakan. Tes imunokemikal sangat sensitif terhadap darah segar oleh karena itu tes ini kurang manfaatnya untuk perdarahan dari saluran cerna bagian atas. Hemoquant memberikan hasil yang sensitif terhadap perdarahan saluran cerna bagian atas dan bawah. Namun pengiriman sampel feses ke laboratorium yang ditunjuk merupakan halangan yang utama bagi banyak klinikus.

Pemeriksaan defisiensi besi. Anemia Hipokrom mikrositer dapat diperiksa secara visual dan merupakan bukti adanya perdarahan samar saluran cerna. Anisocytosis atau bentuk sel yang beragam merupakan petunjuk adanya defisiensi besi. Di samping itu pemeriksaan darah perifer lengkap dan kadar besi serum serta transferin perlu dilakukan. Kadar besi serum akan turun pada anemia insufisiensi besi dan sebagai kompensasi akan terjadi peningkatan konsentrasi transferin dan akhirnya persentasi saturasi transferin turun. Rendahnya kadar serum besi dan saturasi transferin juga terdapat pada anemia penyakit kronik. Kadar feritin serum berkaitan dengan cadangan besi di jaringan dan dapat turun walaupun anemia belum terjadi, hal ini kadang dipengaruhi oleh proses inflamasi yang akan meningkatkan kadar feritin sebagai tanda reaksi imflamasi akut. Pada kasus yang meragukan pemeriksaan kadar besi di susum tulang diperlukan untuk menegakkan diagnosis defisiensi besi.

Endoskopi dan radiografi. Pada pasien dengan tes darah samara feses guaiac positif walaupun tak ada anemia dan kadar feritin normal, sebaiknya dilakukan pemeriksaan kolonoskopi, bukan gastroskopi karena jarang ditemukan keganasan di saluran cerna bagian atas. Suatu penelitian dalam skala besar menunjukkan 2-10% pasien dengan guaiac positif didapatkan menderita kanker kolorektal dan lebih banyak lagi yang menderita polip kolon yang jinak. Pemeriksaan sigmoidoskopi dan enema barium memberikan hasil yang tidak sebaik kolonoskopi dengan sensitivitas dan spesifisitas yang rendah untuk mendeteksi neoplasia kolon.

Anemia defesiensi besi dan perdarahan samar saluran cerna dapat didekati dengan cara seperti tercantum pada gambar 2.

Dengan pendekatan ini 66-97% lesi saluran cerna dapat di deteksi pada laki laki dan perempuan post-menopouse. Kolonoskopi dianjurkan dilakukan terlebih dulu. Bila tidak ada lesi ditemukan maka segera di lakukan pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas. Pada kasus anemia defesiensi besi yang tes darah samar tinja memberi hasil yang negatif, sebaiknya dilakukan biopsi usus halus untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit celiac. Bilamana endoskopi saluran cerna atas dan bawah tidak berhasil menemukan lesi perdarahan maka pemeriksaan barium untuk menilai usus halus diperlukan.



Gambar 2. Pendekatan pasien dengan perdarahan samar saluran cerna

Pada pasien dengan keluhan saluran cerna yang khas maka pemeriksaan diarahkan ke lokasi kelainan. Bila dengan mengikuti protokaol ini masih belum ditemukan lesi asal perdarahan maka evaluasi lebih lanjut dianjurkan hanya pada kasus anemia yang tidak dapat dikoreksi dengan pemberian preparat besi. Modalitas lain seperti enterokopi dan endoskopi kapsul dapat digunakan untuk mencari lesi di usus halus yang tak terhangkau olek pemeriksaan endoskopi biasa. Pemeriksaan CT-scan abdomen dapat membantu menemukan lesi intra abdomen diluar lumen usus.

Dasar-dasar Penatalaksanaan

Penatalaksanaan perdarahan samar saluran cerna sangat ditentukan oleh hasil pemeriksaan diagnostik. Penyakit peptik diterapi sesuai dengan penyebabnya meliputi pemberian obat supresi asam jangka pendek maupun jangkan panjang dan terapi eradikasi infeksi Helicobacter pylori bilamana ditemukan. Sejumlah lesi premaligna dan polip bertangkai yang maligna dapat di angkat dengan polipektomi. Angiodisplasia dapat diobati dengan kauterisasi melalui endoskopi atau diobati dengan preparat estrogen-progesteron. Gastropati hipertensi portal kadang mengalami perbaikan dengan pemberian obat yang dapat menurunkan hipertensi portal. Bila obat-obatan dianggap sebagai penyebab kehilangan darah tersamar tersebuat maka menghentikan penggunaan obat tersebut akan mengatasi anemia.

Kadang kadang kehilangan darah samar memerlukan suplementasi besi untuk jangka panjang. Pemberian ferro sulfat 325 mg tiga kali sehari merupakan pilihan yang tepat karena murah, mudah, efektif dan dapat ditolerir oleh banyak pasien. Sediaan besi secara oral lainnya meliputi Ferro fumarat, ferro glukonat, dan preparat lain yang ditambahkan asam ascorbat untuk mempermudah penyerapan. Perbaikan cadangan besi membutuhkan waktu 3-6 bulan, meskipun demikian retikulositosis mencapai puncak setelah 10 hari sementara hemoglobin mencapai nilai normal setelah 2 bulan terapi. Pemberian preparat besi parenteral dipertimbangkan pada kasus yang tidak bisa toleran dengan preparat oral. Biasanya 7-10 kali pemberian injeksi intra muskular elemen besi 250 mg diperlukan untuk mengatasi anemia yang moderat. Dalam beberapa kasus preparat besi intra vena dapat diberikan. Pemberian parenteral dapat menyebabkan reaksi anafilaksis meskipun jarang, dan 10% pasien mengalami serum *sickness-like syndrome.*

Komplikasi

Kehilangan darah dari saluran cerna secara samar dapat ditolerir dengan baik oleh pasien usia muda namun pada usia lanjut atau pasien dengan masalah kardiovaskular keadaan ini dapat memperburuk penyakit dasarnya karena turunnya kemampuan distribusi oksigen ke organ vital.

REFERENSI

Baum S. Angiography of the Gastrointestinal Bleeder. Radiology. 1982;143:569

Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis snd treatment of severe hematochezia. Gastroenterology 1988;95:1569

Mayer RJ. Gastrointestinal Tract Cancer. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauss SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Ed. McGraw-Hill. New York. 2003.

Rockey DC. Occult Gastrointestinal Bleeding. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. 2nd Ed. McGraw-Hill Co. New York. 2004.

Savides TJ, Jensen DM. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. 2nd Ed. McGraw-Hill Co. New York. 2004

Yamada T, Haster WL, Inadomi JM, Anderson MA, Brown RS. Handbook of Gastroenterology. 2nd ed. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005.

244

GANGGUAN MOTILITAS SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH

Marcellus Simadibrata

PENDAHULUAN

Yang dimaksud dengan saluran cerna bagian bawah yaitu saluran cerna mulai dari jejunum distal dari ligamentum Treitz, ileum, kolon dan anus. Motilitas saluran cerna bagian bawah yang lebih banyak diteliti terdiri dari motilitas usus halus, kolon dan anorektal.

Bila motilitas saluran cerna bagian bawah terganggu akan didapatkan keluhan pada pasien berupa diare, konstipasi, sakit perut bawah, kembung. Dismotilitas usus halus dan kolon dapat timbul pada beberapa kelainan misal sindrom kolon iritabel (*Irritable Bowel Syndrome*=IBS). Pada keadaan puasa, dapat ditemukan gerakan retrograd, gerakan simultan atau tidak adanya aktivitas *migrating motor complex*. Pada keadaan makan, dapat timbul penurunan atau rendahnya amplitudo kontraksi.

Konstipasi timbul kurang lebih 1-2% dari populasi umum yang mencari pengobatan. Seringkali konstipasi membaik sendiri atau sebagai respons terhadap kontrol diet atau penambahan serat pangan (seperti Mulax atau Vegeta). Seringkali test diagnostik yang ada tidak dapat menunjukkan adanya lesi organik.

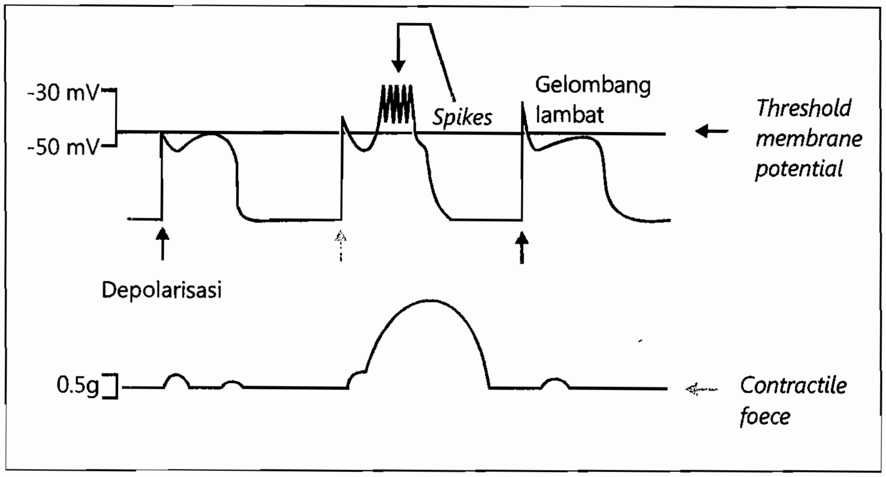
ANATOMI DAN FISIOLOGI SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH

Regulasi neural sistem saluran cerna sangat kompleks dan sebagian besar berada diluar kontrol sadar manusia. Akan tetapi, bagian proksimal akhir dari esofagus dan anus merupakan suatu kekecualian. Lapisan otot-otot disini terdiri dari serat otot bercorak yang berada pada kontrol sukarela/sadar. Regulasi neural pada saluran cerna lainnya diatur oleh sistem saraf otonom (saraf simpatis dan parasimpatis) dan sistem saraf enterik (*Enteric Nervous System*=ENS) (sebuah jaringan yang terdiri dari sel-sel saraf dan jaringannya dalam dinding usus). Persarafan neural saluran gastrointestinal dapat dibagi atas komponen ekstrinsik dan intrinsik. Persarafan ekstrinsik dilakukan oleh saraf-saraf motorik somatik atau oleh sistem saraf otonom. Persarafan motorik dari otot bercorak pada kanal anus terutama dipegang oleh saraf pudendal. Persarafan otonom dari saluran gastrointestinal berada di bawah kontrol otonom (kontrol tanpa kontrol sadar kita). Sistem saraf otonom dibagi atas 2 bagian yaitu sistem saraf parasimpatis (termasuk saraf vagus yang bertindak terutama menstimulasi motilitas gastrointestinal. Walaupun banyak neurotransmitter yang berperan, acetylcholine merupakan neurotransmitter yang paling penting dalam menstimulasi aktivitas otot polos dan sistem hormonal. Sistem saraf parasimpatis ini menggunakan pleksus mienterikus sebagai neuron relay), dan sistem saraf simpatis (yang bertindak terutama menurunkan aktivitas gastrointestinal, persarafannya mencapai pleksus mienterikus melalui beberapa seri ganglia. Norepinefrine merupakan neurotransmitter terpenting dalam sistem ini). Persarafan intrinsik saluran gastrointestinal di pegang oleh sistem saraf enterik (*Enteric Nervous System* = ENS), yang merupakan regulator internal yang kompleks dan sangat canggih dalam memodifikasi motilitas gastrointestinal. Aktifitas motorik saluran gastrointestinal terutama dikendalikan oleh aktivitas ENS. ENS menerima pesan aferen langsung dari usus dan dapat secara cepat melakukan respons dengan atau tanpa mengikutkan sistem saraf otonom. ENS karena itu sering disebut "otak kecil dari usus". Saraf-saraf ENS sering disebut sebagai neuron *relay* antara saraf parasimpatis dan simpatis, dan sel otot polos, kelenjar mukosa usus, dan sel-sel saraf intramural. Pada keadaan ini sistem saraf otonom, atau sistem saraf pusat dapat memodulasikan aktivitas ENS. ENS terdiri dari 2 jaringan saraf yang berbeda antara lain pleksus mienterikus (Pleksus Auerbach) yang merupakan jaringan saraf berlokasi diantara lapisan otot sirkular dan longitudinal dan pleksus submukosa (Pleksus Meissner) yang merupakan jaringan saraf berlokasi di dalam sub-mukosa, diantara mukosa dan lapisan otot sirkular.

Tugas usus halus yaitu untuk digesti dan absorbsi nutrien. Digesti yaitu menghancurkan tiga makronutrien utama (karbohidrat, protein, dan lemak) kedalam komponen yang dapat diabsorbsi. Pergerakan usus halus bertujuan untuk mencampur makanan dengan cairan pencernaan, membuat produk digestif mendekati permukaan usus halus yang menjadi tempat digesti dan absorpsi, mendorong produk sisa kedalam kolon. Usus halus memiliki panjang kurang lebih 3-5 m. Usus halus terdiri dari 3 bagian yaitu duodenum, jejunum dan ileum. Duodenum merupakan bagian usus halus yang paling pendek. Duodenum bermula pada pilorus dan membuat bentuk C sekitar kepala pankreas kebawah ke jejunum. Ligamentum Treitz, yang mengikat bagian jejunum proksimal, digunakan sebagai batas anatomik saluran cerna bagian atas dengan saluran cerna bagian bawah. Permulaan duodenum, bulbus duodenum, lebih lebar sedikit daripada bagian duodenum lainnya, dan kurang lebih memiliki lebar 3-4 cm. Cairan empedu dan pankreas mengalir kedalam duodenum melalui duktus empedu umum (*common bile duct*) dan duktus pankreatikus. Kedua duktus ini bersatu pada dinding duodenum membentuk *Common Channel*, ampulla Vater, yang dikelilingi oleh cincin otot sirkular yang dinamakan sfingter Oddi. Setelah duodenum saluran cerna melanjutkan diri menjadi jejunum dan ileum. Tidak ada batas tegas antara jejunum dan ileum. Kurang lebih 3/5 usus halus merupakan ileum. Mukosa jejunum lebih berlipat-lipat (folded) dibanding mukosa ileum. Tugas kolon yaitu mengabsorbsi air dan elektrolit yang masuk kedalam usus bersama cairan digestif, transportasi produk sisa, tempat penyimpanan produk sisa secara temporer. Kolon memiliki panjang 1,3 m dan terdiri dari Cecum dengan apendiksnya (bagian distal ileum masuk kedalam cecum sebagai projeksi bulat atau oval yang papiliformis yang disebut valvula ileocecal), kolon asendens, kolon transversum, kolon desenden, kolon sigmoid, dan rektum.

MOTILITAS USUS HALUS NORMAL

Daerah *pace maker*, yang menghasilkan impuls elektrik bagi motilitas lambung, berlokasi pada kurvatura mayor dari corpus lambung. Gelombang depolarisasi elektrik dengan frekuensi 3 siklus/menit, berjalan dengan pola sirkumferensial melalui lambung dari daerah pace maker turun kearah pilorus dan duodenum. Gelombang ini dinamakan gelombang lambat (*slow wave*) atau aktivitas kontrol elektrik (ECA). Aktivitas mekanik a.l. kontraksi peristaltik distimulasi ketika potensial spike superimposisi pada gelombang lambat. Proses ini disebabkan karena stimulasi hormonal atau neural. Karena mekanisme gelombang lambat (*slow wave*) dalam keadaan normal memiliki frekuensi 3/menit di lambung, maka frekuensi kontraksi maksimal normal juga 3/menit di lambung. Pada usus halus, otot polos melakukan perubahan siklik pada potensial membran dengan frekuensi 10-13 siklus/menit. Ketika aktivitas spike superimposisi pada gelombang lambat dan depolarisasi mencapai ambang kritikal, maka kontraksi timbul pada usus halus. Frekuensi maksimal normal dari kontraksi juga 10-13/menit di usus halus (Gambar 1).



Gambar 1. Kontraksi otot polos timbul ketika aktivitas spike superimposisi pada gelombang lambat (*slow wave*) dan depolarisasi mencapai ambang kritikal.

Gerakan usus halus berupa kontraksi dan relaksasi, dilakukan oleh lapisan otot sirkular dan longitudinal. Aktivitas kontraktilitas usus halus keseluruhan ditentukan oleh gelombang lambat elektrik (*pace-setter potential*), spikes (ekuivalen dengan potensial aksi), dan kontraksi otot polos. Gelombang lambat (slow wave) selalu timbul di usus halus, dengan frekuensi intrinsik menurun dari 10-13 per menit di duodenum menjadi 7-8 di ileum.

Migrating motor complex (MMC) merupakan aktivitas motor dari lambung dan usus halus yang berbeda secara fundamental tergantung pada apakah seseorang sedang puasa atau baru saja makan. MMC ini merupakan suatu kegiatan motorik yang bermula dari lambung dan bergerak kearah distal melalui usus halus. Akan tetapi MMC dapat juga bermula pada setiap tempat di usus halus dan bergerak ke distal.

Diantara 2 makanan atau pada keadaan puasa, MMC merupakan pola yang dominan disebut juga *interdigestive myoelectric complex*, atau IDMEC. MMC atau IDMEC memiliki fungsi pembersihan. MMC atau IDMEC melindungi lambung dan usus halus dari *bacterial overgrowth* melalui 2 jalan: 1). secara mekanik mendorong debris dan bakteri kedistal 2). melubrikasi (mencuci) lambung dan usus halus karena MMC berhubungan dengan peningkatan sekresi asam lambung, aliran cairan empedu dan pankreas. MMC kembali beberapa jam setelah masuknya makanan (lama tergantung pada asupan kalori dan volume makanan). Periode puasa di antara 2 makanan seringkali sebentar (kurang dari 4 jam), dan karena itu MMC sering tidak tercetuskan. Ini menunjukkan bahwa MMC timbul terutama waktu malam hari. MMC atau IDMEC terdiri dari 3 pola aktivitas motorik: 1). fase 1 (quiescence tanpa aktivitas motorik, berakhir selama 45-60 menit), fase 2 (aktivitas ireguler, terjadi kontraksi sporadik yang meningkat dalam amplitudo dan frekuensi , lebih dari 30-45 menit, fase ini berhubungan dengan peningkatan sekresi asam HCl di lambung dan aliran lumen di usus halus), dan fase 3 (merupakan fase paling khas yang dicirikan oleh kontraksi maksimal dari MMC yang reguler dengan frekuensi maksimal 3x/menit di lambung dan 10-13/menit di usus halus. Fase ini berakhir selama 2-12 menit. Kontraksi yang kuat ini mendorong isi lumen ke susus halus lebih distal), lalu diikuti lagi oleh fase 1. Siklus ini berhenti secara tiba-tiba dengan adanya makanan. Sistem saraf enterik (ENS) memegang peran utama pada mekanisme utama pengontrolan siklus *motilitas interdigestive*. Fase 3 dikontrol terutama oleh hormon motilin, walaupun ada beberapa hormon lain yang berperan pada MMC.

Makan mengakhiri siklus puasa, fase 1,2, can 3 digantikan dengan pola kontraksi yang sporadik atau ireguler yang disebut respon motorik makan (*fed motor response*). Lambung yang memulai memproduksi bentuk kontraksi yang lain ini. Dalam beberapa menit dari mulainya makan, lambung melakukan kontraksi peristaltik yang intensif dengan pola yang stabil. Frekuensi kontraksi kurang lebih 3 menit, dan menghasilkan kegiatan pencampuran serta penggilingan makanan padat yang optimal. Ada fase peralihan (*lag phase*) selama 30-60 menit setelah makan sebelum aktivitas antral membantu pengosongan makanan padat kedalam duodenum. Pada usus halus, masuknya makanan menyebabkan peningkatan kontraksi yang ireguler yang menetap selama ada nutrien didalam lumen. Kontraksi usus halus berupa segmental, untuk meningkatkan kontak makanan dengan permukaan absorptif, dan propulsif, untuk mentransport isi lumen kearah distal. Lama pola makan bervariasi tergantung banyaknya kalori makanan dan komposisi nutrien didalamnya. Untuk makanan isokalorik, lemak mencetuskan motilitas makan dengan periode lebih lama, mungkin karena pengosongan lambung yang lambat dan nutrien berada lebih lama di dalam usus halus bagian atas. Residu lemak atau karbohidrat didalam usus halus distal memperlambat pengosongan lambung dan menghambat motilitas jejunum, jadi memperlambat transit dari usus halus.

Studi-studi malam hari selama tidur menunjukkan bahwa siklus interdigestif nokturnal memiliki periodisitas yang lebih pendek (Siklus MMC lebih sering). Selain itu, MMC makin melambat di usus halus pada malam hari. Aktivitas fase 2 menghilang selama tidur. Vagotomi trunkal juga mengurangi aktivitas fase 2. Hal ini menunjukkan bahwa fase 2 dipengaruhi terutama oleh saraf-saraf di luar usus (tidak oleh ENS). Akan tetapi MMC di kontrol terutama oleh ENS.

MOTILITAS KOLON NORMAL

Kolon berfungsi untuk 1). mengabsorbsi air dan elektrolit yang masuk dengan cairan pencernaan, 2), transportasi produk sisa ke arah rektum dan, 3). secara temporer menyimpan produk sisa didalam sigmoid dan kolon desendens. Kontraksi dan aliran kolon sangat lambat, kompleks dan ireguler dibandingkan saluran gastrointestinal lainnya. Aliran isi lumen melalui kolon tidak progresif sama. Ada gerakan isi lumen kolon yang antegrad dan retrograd. Masih kontroversi, apakah aktivitas motorik periodik dari MMC, dari esofagus bawah ke ileum terminal, juga menyebar ke kolon.

Gambaran nonsiklik dari motilitas kolon mencakup perubahan ireguler dari: 1). Quiscence; 2). Kontraksi nonpropagating: merupakan usaha segmental dan pemutaran masa tinja didalam lumen kolon untuk memfasilitasi absorpsi cairan dan elektrolit. Kontraksi ini dapat mendorong isi lumen sedikit-sedikit pada arah yang berbeda. Kontraksi ini berlangsung beberapa detik sampai menit dan dipacu oleh gelombang lambat (slow wave) elektrik di kolon; 3). Kontraksi propagating: merupakan kontraksi yang mendorong dengan amplitudo tinggi (HAPC) yang bermula pada kolon asendens dan bergerak kearah sigmoid. Kontraksi ini mendorong produk sisa kearah rectum. Masa tinja beristirahat pada satu tempat selama beberapa lama, tetapi ketika kontraksi ini timbul, kontraksi bergerak maju secara mendadak dan cepat secara pendek-pendek. (HAPC merupakan kontraksi dengan amplitudo melebihi 80 mmHg, lama lebih dari 10 detik dan *propagation* sekurang-kurangnya 30 cm). HAPC berhubungan dengan pergerakan tinja, suatu istilah untuk menggambarkan pergerakan tinja, gas, atau kontras barium pada kolon yang panjang. HAPC timbul kurang lebih 2 kali sehari pada kolon normal yang tidak persiapkan dan 4-6 kali/hari pada kolon yang dibersihkan dengan katartik.

Motilitas kolon yang siklik hanya timbul di distal rectosigmoid junction. Kompleks motorik rektum (Rectal motor complex=RMC) merupakan aktivitas motorik siklik di rektum tetapi tidak sinkron dengan MMC. RMC timbul setiap 90-300 menit dalam 1 hari dan setiap 50-90 menit pada malam hari dan berlangsung rata-rata 10 menit. Tiap kompleks terdiri dari kontraksi fasik dengan frekuensi 3-4 menit, yang merupakan gelombang lambat (*slow wave*) elektrik di daerah rectum ini. Tidak sama dengan MMC, RMC tidak hilang dengan makanan. Hal ini disebabkan karena kolon selalu terisi secara kontinyu dari keadaan digestif dan jarang kosong. Peran fisiologik RMC masih tidak diketahui, meskipun diperkirakan membantu mempertahankan rektum kosong, terutama pada malam hari.

Otot polos sirkuler memegang peran lebih banyak pada transit isi lumen kolon. Sistem saraf enterik (ENS) berperan penting dalam mengontrol aktivitas motorik kolon. Pada otot kolon manusia, stimulus lapangan elektrik menyebabkan kontraksi dengan berbagai kekuatan dan relaksasi. Amplitudo kontraksi diregulasi oleh pelepasan neurotransmitter peptida eksitasi dan inhibisi yang simultan. Regangan merupakan stimulus yang penting bagi kontraksi kolon. Serat otot yang diisolasi secara in vitro, bila diregangkan dapat menimbulkan cetusan gelombang spike dan kontraksi yang panjang. Distensi oleh balon di kolon transversum mencetuskan kontraksi kearah kaudal.

Makan dan stres emosi merupakan pencetus fisiologik pada kolon manusia. Pencetus fisiologis diterjemahkan ke kolon melalui sistem saraf (susunan saraf pusat ke spinal *cord* lalu ke ENS) atau hormon peptida yang bersirkulasi. Aktivitas mioelektrik, tekanan intralumen dan transit isi intralumen kolon yang mencerminkan fungsi motor kolon dapat diukur dengan beberapa pemeriksaan. Makanan mencetuskan peningkatan motilitas kolon dalam 30 menit pertama postprandial. Peningkatkan potensial spike dan tekanan intralumen dicetuskan oleh komponen lemak dalam makanan. Karbohidrat tidak memiliki efek pada motilitas, dan protein serta asam amino bersifat sebagai inhibitor. Motilitas kolon yang dicetuskan makanan dimediasi melalui nervus vagus dan spinal cord. Kolesistokinin (CCK) mencetuskan motilitas kolon dan makan meningkatkan konsentrasi CCK dalam darah. Tekanan intralumen disebabkan kontraksi tidak sama pada berbagai bagian kolon setelah makan. Peningkatan terkuat dalam tekanan intralumen timbul pada daerah fleksura lienalis dan proksimal kolon desendens. Hal ini dapat disebabkan oleh 1). perbedaan diameter lumen berbagai bagian kolon, 2). perbedaan tekanan intrinsik berbagai kolon, atau 3). pola yang berbeda dari pelepasan neurotransmitter. Perbedaan gradien tekanan dalam kolon mengontrol pergerakan isi intralumen.

Pada manusia sehat, kontraksi fasik postprandial mendorong isi lumen dari fleksura lienalis ke fleksura hepatik dan terus ke kolon sigmoid. Pergerakan retrograd prominen dari isi kolon mencetuskan pencampuran dan memudahkan mukosa kolon lebih banyak mengabsorbsi air dan elektrolit. Bahan-bahan yang dimakan setelah 3 hari dapat keluar melalui tinja pada hari itu. Kontraksi propagasi dengan amplitudo besar timbul pada orang normal setelah makan. Pada umumnya, kontraksi propagasi mulai di kolon transversum dan berkurang pada kolon sigmoid. Tidak adanya kontraksi ini berhubungan dengan konstipasi. Sebaliknya peningkatan jumlah kontraksi berhubungan dengan diare.

Stres emosi, termasuk nyeri, mencetuskan peningkatan motilitas kolon baik pada orang normal dan pasien denga sindrom usus iritabel (IBS). Penurunan respon emosi terhadap stimulus berbahaya dengan memberikan chlordiazepoxide menurunkan respon motorik kolon. Kolon berkontraksi selama marah dan relaksasi selama tenang. Pada binatang, kemarahan yang tertahankan, stres, atau *pemberian corticotropin-releasing factor* meningkatkan transit kolon.

FUNGSI ANOREKTAL NORMAL

Fungsi utama anorektal yaitu menyimpan sisa tinja selama beberapa waktu yang lama dan mengeluarkan tinja secara vo unter pada saat yang tepat. Penyimpanan reservoir tinja dilakukan oleh rektum. Mekanisme sensori menimbulkan perasaan rektum terisi sesuatu. Defekasi dan kontinent di pertahankan oleh dua sfingter anus dan beberapa otot dasar pelvis.

Melalui aktivasi mekanoreseptor, sebuah sensasi penuh atau keinginan untuk defikasi dicetuskan oleh distensi rektum dengan udara atau tinja. Distensi ini juga menyebabkan inhibisi refleksi transien dari sfingter anus interna (IAS) dan mengurangi tonus istirahat dari kanal anus. Inkontinentia dicegah oleh kontraksi simultan dari sfingter anus eksterna (EAS) dan otot puborektalis (PRM). EAS meningkatkan tekanan kanal anus dan PRM mengecilkan angulasi anorektal. Jika defekasi dilawan, rektum mengakomodasi tinja dengan bertindak sebagai reservoir komplian sampai defekasi terjadi. Kontinent tinja dipertahankan oleh 4 mekanisme interaktif: 1). sensasi rectal 2). komplians dan akomodasi rektum 3). kontraksi otot puborektal dan sfingter anus eksterna sesaat dan 4). motivasi untuk mempertahankan kontinent.

Selama defekasi volunter (sadar), kontraksi otot abdominal dan penutupan glottis meningkatkan tekanan intraabdomen. Aktivitas segmental kolon secara temporer dihambat dan tinja didorong ke rektum. Secara simultan, otot-otot dasar pelvik relaksasi, menyebabkan dasar pelvis turun dan sudut angulasi anorektal membesar. Jika timbul tekanan di rektum, sfingter anus relaksasi dan tinja didorong keluar. Setelah defikasi selesai, dasar pelvis naik dan sudut angulasi rektum dan tekanan sfingter anus kembali seperti semula.

GANGGUAN MOTILITAS USUS HALUS

Pada gangguan motilitas usus halus primer, tidak didapatkan kelainan gastrointestinal organik. Pada keadaan tersebut, gejala tidak berhubungan dengan lesi anatomik atau mekanik (seperti inflamasi, neoplasma, atau obstruksi mekanik), akan tetapi mungkin ada penyakit sistemik.

Gangguan motilitas usus halus dapat sekunder dari kelainan usus halus mekanik atau anatomik yang mengganggu motilitas usus halus normal. Pada kelainan tersebut gejala disebabkan oleh lesi mekanik atau anatomik, dan harus ada bukti gangguan motilitas misal anastomosis Roux-en-Y, infeksi usus halus dan obstruksi usus halus parsial.

Manifestasi klinik dari gangguan motilitas usus halus dapat disebabkan oleh perubahan yang disebabkan penyakit dasar primer atau oleh gagalnya usus halus berfungsi secara normal sebagai komplikasi sekunder. Gejala-gejala yang dapat ditemukan (bila tidak ada penyakit usus inflamasi/IBD, neoplasma atau penebalan mukosa) antara lain nyeri abdomen, kembung dan sering flatus, diare, penurunan berat badan, mual dan muntah. Komplikasi sekunder karena dismotilitas usus halus termasuk: 1). abnormalitas pola usus halus pada keadaan makan yang mengakibatkan gagalnya digesti dan absorpsi usus halus normal yang dapat menimbulkan diare dan malabsorpsi; 2). abnormalitas pola usus halus ada keadaan puasa yang mengakibatkan bakteri tumbuh lampau, yang menimbulkan kembung, diare dan malabsorpsi dan 3). transit cepat yang mengakibatkan berkurangnya waktu absorpsi dan meningkatnya sekresi cairan usus halus. Hal ini dapat menimbulkan malabsorpsi dan diare osmotik.

Penyebab dari disfungsi motorik usus halus:

1. Gangguan otot polos:
   - Sclerosis sistemik (skleroderma),
   - Dermatomiositis dan polimiositis,
   - Distrofi miotonik (Miotonika distrofia, penyakit Steinert): Amioloidosis
2. Gangguan sistem saraf enteric (ENS):
   - Penyakit Parkinson,
   - Neuropati viseral karena obat,
   - Neuropati viseral paraneoplastik : Infeksi virus
3. Gangguan mengenai sistem saraf otonom perifer:
   - Diabetes melitus,
   - Sklerosis multipel
   - Gangguan sistem saraf pusat
   - Gangguan setelah anastomosis Roux-en-Y
   - Divertikulosis jejunum

Evaluasi pasien yang diduga menderita gangguan motilitas usus halus:

Prinsip: 1). Singkirkan kemungkinan penyakit yang dapat diobati seperti obstruksi mekanik, kelainan mukosa, penyakit usus inflamatorik (IBD), sindrom pasca gastrektomi, kelainan metabolic dan efek samping obat; 2). Sepertiga pasien merupakan sindrom usus iritabel (IBS); 3). Harus dicari apakah ada penyakit diluar usus misal dari riwayat keluarga atau secara klinik ada penyakit sistemik? 4). Selain mengobati gejala gangguan motilitas, bila didapatkan penyakit dasar yang menyebabkan diobati juga secara tepat.

Anamnesis:

- Keluhan pasien berupa kembung perut, nyeri, dan diare.
- Apakah gangguan ini akut atau kronik? Proses akut menunjukkan proses yang berhubungan dengan infeksi (misal sindrom pasca viral, efek infeksi mononucleosis)
- Berapa umur dan apa etnik pasien? Usia lanjut tua menunjukkan kelainan usus yangdifus atau sindrom paraneoplastik.
- Apakah ada mual dengan atau tanpa muntah (bila ya, ada gangguan lambung)
- Apakah konstipasi merupakan gejala utama? (jika ya, ada gangguan kolon)
- Jika gejala subakut atau kronik, apakah secara cepat menjadi berat? (jika ya, pikirkan obstruksi mekanik parsial karena tumor)
- Apakah penurunan berat badan merupakan gejala utama? (jika ya, pikirkan kondisi yang menyebabkan maldigesti dan malabsorpsi. Juga pikirkan sindrom

paraneoplastik)

- Apakah pasien memiliki riwayat penyakit sistemik (misal diabetes mellitus, sclerosis sistemik, penyakit neurologik, penyakit spinal cord)?
- Obat-obat apa yang dikonsumsi?
- Apakah ada riwayat keluarga yang serupa masalahnya? (misal pada neuropati dan miopati viseral)
- Apakah ada bukti gangguan buang air kecil atau pada pria disfungsi seksual? Apakah ada hipotensi ortostatik?
- Apakah ada riwayat operasi lambung atau usus halus?

Pemeriksaan Fisis:

Pemeriksaan fisik perlu dilakukan untuk menemukan kelainan-kelainan seperti: 1). Pada kulit termasuk adanya skleroderma, neurofibromatosis, acanthosis nigricans, lupus sistemik, dan jaringan parut operasi perlu dilakukan; 2). Kelainan kardiovaskuler termasuk hipotensi postural dan kardiomegali; 3). Kelainan neurologik termasuk parkinsonisme, distropika miotonia, sindrom Shy-Drager dan multipel sklerosis; 4). Sebagai tambahan pada hipotensi postural, adanya disfungsi otonom mengenai saluran gastrointestinal termasuk succusio splash atau intestinal rushes; 5). Kelainan metabolik dan endokrinologik perlu dipikirkan bila ada atrofi testis dan manifestasi klinik dari hiper atau hipotiroidisme.

Pemeriksaan Penunjang: 1). Penyebab mekanik dari obstruksi harus dilakukan dengan pemerisaan rontgen kontras dan endoskopi; 2). Kelainan mukosa diperiksa dengan rontgen kontras dan biopsi mukosa; 3). Jika diare masalah utama, evaluasi malabsorpsi, dengan pemeriksaan kimia darah dan gambaran hematologik harus dilakukan; 4). Kelainan metabolik harus dicari dengan tes fungsi tiroid dan kimia darah; 5). Kelainan vaskular kolagen diperiksa dengan test serologik; 6). Pemeriksaan spesifik untuk neuropati otonom harus dilakukan jika dicurigai dari anamnesis dan pemeriksaan fisis.

Jika pemeriksaaan-pemeriksaan ini menunjukkan gangguan motilitas, tentukan apakah gejala yang ada merupakan akibat komplikasi (misal bakteri tumbuh lampau), dan identifikasi daerah yang terkena dengan pemeriksaan pengosongan lambung, pemeriksaan motilitas usus halus, pemeriksaan motilitas kolon, dan/ atau pemeriksaan anorektal.

Pengobatan. Pengobatan terutama ditujukan pada komplikasi yang terjadi selain obat-obat prokinetik. Pada sebagian kecil pasien, diperlukan nutrisi parenteral.

GANGGUAN MOTILITAS KOLON

Gangguan yang sering didapatkan yaitu konstipasi idiopatik, sindrom usus iritabel (IBS) dan divertikulosis.

Konstipasi idiopatik. Kelainan ini disebabkan oleh penyakit sistemik, gastrointestinal dan neurologik. Jika tidak didapatkan penyakit organik yang menimbulkan konstipasi maka dinamakan idiopatik. Patofisiologi tidak jelas, akan tetapi ada tiga mekanisme primer yang berperan antara lain peningkatan absorpsi cairan di kolon dengan transit normal, melambatnya transit dengan absorpsi normal, dan gangguan defekasi dimana pergerakan kolon tidak fungsional. Aktivitas motorik yang meningkat, menurun dan normal ditemukan pada konstipasi. Jika kontraksi meningkat dalam amplitudo atau frekuensi tidak terkoordinasi, maka dapat terjadi gerakan maju dan mundur yang meningkatkan waktu kontak dari chyme atau isi lumen dengan mukosa. Peningkatan waktu kontak meningkatkan pengeringan tinja, sehingga mempersulit pendorongan tinja. Dapat terjadi segmentasi, dengan gerakan yang melambat. Hal ini membuat transit yang melambat dan akhirnya konstipasi.

Aktivitas motorik normal kolon dapat timbul pada konstipasi. Meskipun frekuensi dan amplitudo kontraksi normal, koordinasi tidak terjadi. Juga hal ini menimbulkan proses aliran tinja menjadi abnormal. Lebih lagi, hipomotilitas dengan transit yang lambat dapat menyebabkan konstipasi dengan meningkatnya waktu kontak mukosa. Penyakit neurokimia berperan pada patofisiologi konstipasi. Koch dkk mendemonstrasikan berkurangnya kadar *vasoactive intestinal peptide* (VIP) dan peptide histidine-methionine pada pasien konstipasi. Penyakit neuro anatomik juga dapat menimbulkan konstipasi Krishamurthy dkk. melaporkan penurunan neuron argyrophilic pada spesimen reseksi dari pasien konstipasi. Kelainan lain yaitu berkurangnya jumlah axon dan peningkatan nuklei berbentuk macam-macam.

Beberapa studi melaporkan berkurangnya jumlah gerakan kolon pada pasien konstipasi. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik (adanya gangguan sistem saraf, tonus anus, sensasi kulit, adanya tinja pada pemeriksan digiti rektal dan adanya impaksi tinja di rektum) dan pemeriksaan penunjang (pemeriksaan darah, rontgen kolon/barium enema atau kolonoskopi).

Pengobatan berupa diet tinggi serat 20-30 gram perhari, banyak minum, jika mungkin hentikan laksatif dan obat-obat yang tidak penting. Jika hal ini tidak berhasil, lakukan pemeriksaan motilitas (manometri anus dan tes transit kolon). Tes transit kolon yang ada yaitu scintigraphi transit kolon. Pada keadaan ini baru dapat dipakai laksatif berupa laktulosa, serat. Obat-obat prokinetik seperti cisapride, tegaserod dapat dipakai.

Sindrom Usus Iritabel (IBS). Sindrom ini ditandai oleh berbagai perubahan kebiasaan buang air besar yang berhubungan dengan nyeri abdomen. Penyebab gejala IBS tetap kontroversial.

Beberapa pakar menduga aktivitas kontrol elektrik yang abnormal berperan. Pakar lain mengusulkan penyebab IBS termasuk abnormalitas kontraksi yang panjang atau lamanya gerakan masa kolon, stress psikologis dan sensitifitas rektum yang abnormal. Penyebab in biasa multifaktorial tidak hanya satu saja. Gangguan psikologis, gangguan motilitas, dan meningkatnya ambang rangsang nyeri viseral semua berperan untuk terjadinya IBS. Pengobatan biasa dengan diet tinggi serat, banyak minum, obat anti depresi-anxietas, obat prokinetik seperti cisapride dan tegaserod. Bila tidak berhasil baru dipakai laksatif. Pada diare dapat diberikan obat anti diare atau obat antikolinergik.

Divertikulosis. Penyakit ini terjadi karena kelemahan dinding usus disertai adanya konstipasi.

Pada pasien divertikulosis sering didapatkan kontraksi yang kuat yang mengisolasi segmen usus dan menyempitkan usus. Hal ini meningkatkan tekanan tinggi.

Pengobatan

Berupa diet tinggi serat (20-30 gram/hari). Antikolinergik dapat menurunkan tekanan dan nyeri berhubungan dengan spasme. Analgesik opioid dapat meredakan nyeri, tapi dapat memperberat keadaan pada jangka panjang karena konstipasi sebagai efek sampingnya. Antibiotik hanya bila ada diverkulitis.

GANGGUAN MOTILITAS ANOREKTAL ATAU DEFEKASI

Gangguan motilitas anorektal/gangguan defikasi dapat berupa gangguan kontinentia atau gangguan eliminasi/pengeluaran tinja

1. Gangguan Kontinentia
   Gangguan kontinentia dapat ditemukan pada beberapa penyakit antara lain
   - Inkontinentia tinja idiopatik
   - Diabetes Melitus
   - Sklerosis multipel

   Pengobatan pada Inkontinentia tinja:
   - Latihan biofeedback
   - Obat anti diare pada diare
2. Gangguan Eliminasi/pengeluaran tinja
   Gangguan eliminasi tinja ini dapat ditemukan pada penyakit antara lain:
   - Megarektum
   - Penyakit Hirschprung
   - Dissinergi dasar pelvis

Pengobatan pada Gangguan Defekasi

- Pada impaksi tinja karena megakolon, dilakukan enema rectum diikuti irigasi kolon menggunakan cairan elektrolit seimbang. Sabun enema harus dihindarkan karena menimbulkan kolitis.
- Pasien imobilisasi atau cacat harus diberikan diet tinggi serat dengan enema 1-2x/minggu untuk mencegah rekurensi atau impaksi tinja
- Latihan Biofeedback

DIAGNOSIS GANGGUAN MOTILITAS SALURAN CERNA BAGIAN BAWAH

Diagnosis gangguan motilitas saluran cerna bagian bawah ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan hasil pemeriksaan penunjang mulai dari laboratorium rutin tinja, darah, pemeriksaan rontgen usus, kolonoskopi dan pemeriksaan transit usus halus atau kolon dan pemeriksan manometri anorektal.

KESIMPULAN

Gangguan motilitas saluran cerna bagian bawah cukup banyak ditemukan pada manusia. Untuk diagnosis gangguan motilitas saluran cerna bagian bawah perlu dicari apakah fungsional atau organik. Selain mengobati gangguan motilitasnya, usahakan obati penyakit yang menyebabkannya.

REFERENSI

Champion MC, Orr WC. Evolving concepts in gastrointestinal motility. Blackwell Science. Tokyo Japan. 1996.

Fisher RS, Krevsky B. Motor disorders of the gastrointestinal tract: What's new & what to do. Academy professional information services ins. New York. USA.1993.

Herve S, Savoye G, Behbahani A, Leroi AM, Denis P, Ducrotte P. Results of 24-h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation. Neurogastroenterol Motil 2004;16: 397-402.

Karlbom U, Lundin E, Graf W, Pahlman L. Anorectal physiology in relation to clinical subgroups of patients with severe constipation. Colorectal Dis 2004;6: 343-9.

Rao SSC. Colonic and Anorectal Motor Disorders. In: First Asian-pacific postgraduate course on gastrointestinal motility. The Korean Society of Gastrointestinal Motility and Janssen Cilag. Cheju-Korea. April 5-7 2001.

Rao KA, Yazaki E, Evans DF, Carbon R. Objective evaluation of small bowel and colonic transit time with pH telemetry in athletes with gastrointestinal symptoms. Br J sports Med 2004;38: 482-7

Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R. Ambulatory 24-Hour Colonic Manometry in slow transit Constipation. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2405-16.

Read NW. Tests of kolonic motility-summary and conclusion. In: Read NW, editor. Gastrointestinal motility: which test? Wrightson Biomedical Publicashing LTD; 1989. p. 213-23.
Sarna SK. Colonic electrical control indicator of colonic function. In: Read NW, editor. Gastrointestinal motility: which test? Wrightson Biomedical Publishing LTD; 1989. p. 203-11.
Stendal C. Practical guide to gastrointestinal function testing. Blackwell Science.Tokyo Japan 1997.

245

NYERI ABDOMEN AKUT

Daldiyono, Ari Fahrial Syam

DEFINISI

Nyeri akut abdomen atau akut abdomen adalah suatu kegawatan abdomen dapat terjadi karena masalah bedah dan non bedah. Secara definisi pasien dengan akut abdomen datang dengan keluhan nyeri abdomen yang terjadi tiba-tiba dan berlangsung kurang dari 24 jam. Pada beberapa pasien dengan akut abdomen perlu dilakukan resusitasi dan tindakan segera maka pasien dengan nyeri abdomen yang berlangsung akut harus ditangani segera. Identifikasi awal yang penting adalah apakah kasus yang dihadapi ini suatu kasus bedah atau non bedah, jika kasus bedah maka tindakan operasi harus segera dilakukan.

ETIOLOGI DAN PENDEKATAN KLINIS AKUT ABDOMEN

Kegawatan abdomen yang datang ke rumah sakit bisa berupa kegawatan bedah atau kegawatan non bedah. Kegawatan non bedah antara lain pankreatitis akut, ileus paralitik, kolik abdomen. Kegawatan yang disebabkan oleh bedah antara lain peritonitis umum akibat suatu proses dari luar maupun dalam abdomen. Proses dari luar misalnya karena suatu trauma, sedang proses dari dalam misal karena apendisitis perforasi.

Penyebab tersering dari akut abdomen antara lain appendisitis, kolik bilier, kolisistitis, divertikulitis, obstruksi usus, perforasi viskus, pankreatitis, peritonitis, salpingitis, adenitis mesenterika dan kolik renal. Sedangkan yang jarang menyebabkan akut abdomen antara lain: nekrosis hepatoma, infark lien, pneumonia, infark miokard, ketoasidosis diabetikum, inflamasi enurisma, volvulus sigmoid, caecum atau lambung dan Herpes zoster (Tabel 1).

Tabel 1. Penyebab Akut Abdomen

Sering	Kurang sering	Jarang
Appendisitis	Kolangitis	Nekrosis hepatoma
Kolik bilier	Infark mesenterika	Infark lien
Kolisistitis	Pielonefritis	Pneumonia
Divertikulitis	Torsi kista ovarium, testis, omentum	Infark miokard
Obstruksi usus	Ruptur kista ovarium, kehamilan ektopik, aneurisma aorta	Ketoasidosis diabetikum
Perforasi viskus	Prolaps diskus	Inflamasi aneurisma
Pankreatitis	Abses	Volvulus sigmoid, caecum, lambung
Peritonitis	Eksaserbasi ulkus peptikum	Herpes zoster
Salpingitis	Ileitis: Chron's, *Yersinia spp*	
Adenitis mesenterika		
Kolik renal		

Dilihat dari sudut nyeri abdomen, nyeri abdomen dapat terjadi karena rangsangan viseral, rangsangan somatik dan akibat peristaltik. Pada anamnesis perlu dievaluasi mengenai nyeri yang disampaikan pasien tersebut apakah nyeri yang disampaikan terlokalisir, atau sukar ditentukan lokasinya. Kemudian adanya referred pain juga membantu untuk mengetahui asal nyeri tersebut. Adanya nyeri tekan pada pemeriksaan fisik seseorang juga menunjukkan bentuk nyeri tersebut. Nyeri tekan biasanya berasal dari nyeri yang melibatkan serosa. Nyeri ini dapat terjadi akibat infeksi yang kontinyu (terus menerus) serta ulkus lanjut. Nyeri somatik biasanya nyerinya terlokalisasi.

ANAMNESIS

Nyeri abdomen yang timbul bisa tiba-tiba atau sudah berlangsung lama. Nyeri yang dirasakan dapat ditentukan lokasinya oleh pasien atau pasien tidak dapat merasakan nyeri abdomen tersebut berasal dari mana atau bisa saja pasien merasakan nyeri perut tersebut berasal dari seluruh abdomen. Nyeri akut abdomen cenderung berlangsung tiba-tiba.

Nyeri abdomen dapat berasal dari organ dalam abdomen termasuk peritoneum viseral (nyeri viseral) atau peritoneum parietal atau dari otot, lapisan dari dinding perut (nyeri somatik). Pada saat nyeri dirasakan pertama kali, nyeri viseral biasanya nyeri yang ditimbulkan terlokalisasi dan berbentuk khas. Nyeri yang berasal dari organ padat kurang jelas dibandingkan nyeri dari organ yang berongga. Nyeri yang berasal dari viseral dan berlangsung akut biasanya menyebabkan tekanan darah dan denyut jantung berubah, pucat dan berkeringat dan disertai fenomena viseral motor seperti muntah dan diare. Biasanya pasien juga merasa cemas akibat nyeri yang ditimbulkan tersebut.

Lokasi dari nyeri abdomen bisa mengarah lokasi organ yang menjadi penyebab nyeri tersebut (Tabel 2). Walaupun sebagian nyeri yang dirasakan merupakan penjalaran dari tempat lain. Oleh karena itu nyeri yang dirasakan bisa merupakan lokasi asal dari nyeri tersebut atau sekunder dari tempat lain.

Selain berdasarkan lokasi, penyebab akut abdomen juga dapat dibagi berdasarkan sistem organ yang terlibat. (Tabel 3)

Pada akut abdomen selain nyeri abdomen pasien juga dapat mengeluhkan keluhan lain antara lain mual,muntah, anoreksia, kembung, buang air besar cair atau sudah buang air besar. Anoreksia hampir terjadi pada seluruh penyebab akut abdomen terutama pada apendisitis akut dan kolesistitis akut. Sedang anoreksia jarang ditemukan pada akut abdomen akibat kelainan pada urologi atau ginekologi. Pada awal terjadinya akut abdomen biasanya disertai dengan muntah sebagai akibat rangsangan refleks dari pusat muntah medularis. Refleks muntah pada awal terjadinya akut abdomen biasanya tidak progresif. Tetapi jika muntah yang terjadi progresif dan terus menerus disertai nyeri abdomen yang hebat maka kemungkinan obstruksi usus harus dipikirkan. Nyeri abdomen yang disertai distensi abdomen akibat gas yang berlebihan harus dipikirkan kemungkinan ileus atau obstruksi usus.

[illegible]

Lokasi Nyeri Abdomen	Penyebab Nyeri
Epigastrium	Pankreatitis, ulkus duodenum, ulkus gaster, kolesistitis, kanker pankreas, hepatitis, obstruksi intestinal, apendisitis (gejala awal), abses subfrenikus, pneumonia, emboli paru, infark miokard
Hipokondrium kanan	Kolesistitis, kolangitis, hepatitis, pankreatitis, abses subfrenikus, pneumonia, emboli paru, nyeri miokard
Hipokondrium kiri	Nyeri limpa karena limpoma, infeksi virus. Abses subfrenikus,ulkus gaster, pneumonia, emboli paru, nyeri miokard
Periumbilikalis	Pankreatitis, kanker pankreas, Obstruksi intestinal, aneurisma aorta, gejala awal apendisitis.
Lumbal	Batu ginjal, pielonefritis, abses perinefrik, Ca kolon.
Inguinal dan suprapubik	Penyakit di daerah kolon, apendisitis pada inguinalis kanan, penyakit divertikulosis sisi kiri, salpingitis, sistitis, kista ovarium, kehamilan ektopik

Tabel 3 [illegible] Organ

Sistem Organ	Penyakit
Gastrointestinal	Apendisitis, ulkus peptikum perforasi, obstruksi usus, perforasi usus, iskemia usus, divertikulitis kolon, divertikulitis Meckel, *inflammatory bowel disease*.
Hepatobilier, pankreas dan lien	Pankreatitis akut, kolesistitis akut, kolangitis akut, hepatitis akut, abses hati, ruptur atau hemoragik tumor hepar, ruptur lien.
Urologi	Batu ureter, pielonefritis
Retroperitoneal	Aneurisma aorta, perdarahan retroperitoneal
Ginekologi	Ruptur kista ovarium, torsi ovarium, kehamilan ektopik terganggu, salpingitis akut, piosalfing, endometritis, ruptur uterus

Obstipasi akibat adanya gangguan pasase usus disertai tidak adanya flatus dan distensi abdomen juga harus dipikirkan kemungkinan adanya ileus atau obstruksi usus. Sedang nyeri abdomen dengan konstipasi tanpa distensi terutama pada orang tua dipikirkan kemungkinan divertikulitis sebagai penyebab. Sedang adanya buang air besar cair disertai darah pada nyeri abdomen perlu dipikirkan kemungkinan IBD dengan iskemi mesenterika atau kemungkinan trombosis vena mesenterika.

PEMERIKSAAN FISIS

Pasien dengan akut abdomen biasanya diperiksa posisi supine. Inspeksi abdomen dilakukan dengan teliti. Posisi tidur pasien dan apakah pasien tetap merasakan nyeri pada posisi supine dan berusaha untuk berada pada posisi tertentu untuk menghindari nyeri merupakan hal penting untuk menentukan penyebab dari akut abdomen tersebut. Pasien dengan peritonitis cenderung untuk imobilitas dan terus merasa kesakitan, perubahan posisi akan merangsang peritoneumnya dan meningkatkan nyeri abdomennya.

Palpasi pada pasien dengan akut abdomen harus dilakukan dengan hati-hati. Palpasi dilakukan dengan hati-hati untuk menentukan lokasi nyeri jika nyeri tersebut terlokalisir. Melalui palpasi dapat ditentukan adanya nyeri tekan, nyeri lepas dan adanya massa. Adanya nyeri lepas lebih mengarah kepada suatu peritonitis. Lokasi nyeri abdomen berhubungan dengan penyebab dari nyeri tersebut (Tabel 1). Beberapa tanda sering digunakan sebagai patokan adanya etiologi dari nyeri abdomen tersebut. Tanda Murphy berupa nyeri tekan pada perut kanan atas pada saat inspirasi sensitif untuk kolesistitis akut tetapi pemeriksaan ini tidak spesifik. Nyeri tekan dan nyeri lepas disertai rigiditas pada daerah Mc Burney yaitu pada perut kanan bawah sensitif untuk suatu apendisitis akut.

Pada pemeriksaan auskultasi bising usus yang didengar cukup bervariasi tergantung penyebab dari akut abdomen tersebut. Pada ileus paralitik atau peritonitis umum bising usus tidak terdengar sedang pada obstruksi usus bising usus akan meningkat dan kadang kala kita mendengar Metallic's sound. Adanya suara bruit pada saat auskultasi menunjukkan kelainan vaskular tetapi pada pasien yang kurus kita bisa mendengar bruit pada daerah epigastrium yang berasal dari aorta abdominalis.

PEMERIKSAANLABORATORIUMDANPENUNJANG LAIN

Setelah anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti, pemeriksaan laboratorium yang rutin perlu antara lain pemeriksaan darah perifer dan urin lengkap. Pemeriksaan laboratorium lain yang dilakukan antara lain amilase, lipase, elektrolit, gula darah dan ureum kreatinin. Pemeriksaan foto abdomen 3 posisi perlu dilakukan untuk menentukan adanya tanda perforasi, ileus dan obstruksi usus. Selain pada foto polos abdomen juga dapat ditentukan adanya kalsifikasi pada pankreas, fraktur tulang belakang dan adanya batu radiolusen pada kontur ginjal.

Pemeriksaan yang juga sudah rutin dilakukan yaitu pemeriksaan *ultrasonografi abdomen* (USG abdomen), melalui pemeriksaan ini dapat ditentukan kelainan pada sistem hepatobilier, traktus urinarius dan traktus ginekologis serta kemungkinan apendisitis akut.

Pemeriksaan *colon in loop*, endoskopi saluran cerna dan *CT scan* abdomen dilakukan sesuai dengan indikasi.

TATALAKSANA

Dengan semakin canggihnya pemeriksaan baik pemeriksaan radiologi dan endoskopi, tatalaksana pasien dengan akut abdomen juga semakin luas selain terapi farmakologi dan terapi bedah terapi endoskopi dan terapi radiologi intervensi serta terapi melalui laparoskopi merupakan modalitas yang biasa dilakukan pada pasien dengan akut abdomen. Beberapa keadaan akut abdomen dimana tindakan operasi bukan merupakan pilihan utama adalah pada pankreatitis biliaris akut dimana setelah terapi antibiotik yang adekuat drainage bilier melalui endoskopi harus dilakukan.

Keadaan dimana pendekatan radiologi menjadi pilihan pertama yaitu pada abses hati dimana aspirasi abses melalui ultrasonografi abdomen harus dilakukan bersamaan dengan terapi antibiotik.

Secara umum pada akhirnya penanganan pasien dengan akut abdomen adalah menentukan apakah pasien tersebut merupakan kasus bedah yang harus dilakukan tindakan operasi atau jika tindakan bedah tidak perlu dilakukan segera kapan kasus tersebut harus dilakukan tindakan bedah.

REFERENSI

Avunduk C. Manual of gastroenterology, Diagnosis and Therapy. 3rd ed. New York:LippincottWilliams & Wilkins 2002.

Christensen J. Abdominal pain. Dalam KumarD, Christensen J (ed). A diagnostic guide to clinicalGastroenterology. 1st ed. Edinburg: Churchill Livingstone. 1997 hal 281-95.

Pasricha. PJ. Approach to the patient with abdominal pain. In In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW (eds). Textbook of Gastroenterology, 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins 1999.

Travis SPL, Ahmad T, Collier J, Steinhart AH.Pocket Consultant Gastroenterology. 3rd edition. Massachusetts: Blackwell Publishing. 2005. p. 21-35.

Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG.Does this patient have acute cholecystitis. JAMA 2003;289:80-6.

246

DIARE AKUT

Marcellus Simadibrata K, Daldiyono

PENDAHULUAN

Diare merupakan keluhan yang sering ditemukan pada dewasa. Diperkirakan pada orang dewasa setiap tahunnya mengalami diare akut atau gastroenteritis akut sebanyak 99.000.000 kasus. Di Amerika Serikat, diperkirakan 8.000.000 pasien berobat ke dokter dan lebih dari 250.000 pasien dirawat di rumah sakit tiap tahun (1,5% merupakan pasien dewasa) yang disebabkan karena diare atau gastroenteritis. Kematian yang terjadi, kebanyakan berhubungan dengan kejadian diare pada anak-anak atau usia lanjut usia, dimana kesehatan pada usia pasien tersebut rentan terhadap dehidrasi sedang-berat. Frekuensi kejadian diare pada negara-negara berkembang termasuk Indonesia lebih banyak 2-3 kali dibandingkan negara maju.

DEFINISI

Diare adalah buang air besar (defekasi) dengan tinja berbentuk cair atau setengah cair (setengah padat), kandungan air tinja lebih banyak dari biasanya lebih dari 200 gram atau 200 ml/24 jam. Definisi lain memakai kriteria frekuensi, yaitu buang air besar encer lebih dari 3 kali per hari. Buang air besar encer tersebut dapat/tanpa disertai lendir dan darah.

Diare akut yaitu diare yang berlangsung kurang dari 15 hari. Sedangkan menurut *World Gastroenterology Organisation global guidelines* 2005, diare akut didefinisikan sebagai pasase tinja yang cair/ lembek dengan jumlah lebih banyak dari normal, berlangsung kurang dari 14 hari.

Diare kronik adalah diare yang berlangsung lebih dari 15 hari. Sebenarnya para pakar di dunia telah mengajukan beberapa kriteria mengenai batasan kronik pada kasus diare tersebut, ada yang 15 hari, 3 minggu, 1 bulan dan 3 bulan, tetapi di Indonesia dipilih waktu lebih 15 hari agar dokter tidak lengah, dapat lebih cepat menginvestigasi penyebab diare dengan lebih tepat.

Diare persisten merupakan istilah yang dipakai di luar negeri yang menyatakan diare yang berlangsung 15-30 hari yang merupakan kelanjutan dari diare akut (peralihan antara diare akut dan kronik, dimana lama diare kronik yang dianut yaitu yang berlangsung lebih dari 30 hari).

Diare infektif adalah bila penyebabnya infeksi. Sedangkan diare non infektif bila tidak ditemukan infeksi sebagai penyebab pada kasus tersebut.

Diare organik adalah bila ditemukan penyebab anatomik, bakteriologik, hormonal atau toksikologik. Diare fungsional bila tidak dapat ditemukan penyebab organik.

KLASIFIKASI

Diare dapat diklasifikasikan berdasarkan: 1. lama waktu diare: akut atau kronik, 2.mekanisme patofisiologis: osmotik atau sekretorik dll), 3. berat ringan diare: kecil atau besar, 4. penyebab infeksi atau tidak: infektif atau non-infektif, dan 5. penyebab organik atau tidak: organik atau fungsional.

ETIOLOGI

Diare akut disebabkan oleh banyak penyebab antara lain infeksi (bakteri, parasit, virus), keracunan makanan, efek obat-obat dan lain-lain. (Tabel 1)

Menurut World Gastroenterology Organisation global guidelines 2005, etiologi diare akut dibagi atas empat penyebab: bakteri, virus, parasit dan non-infeksi.

Tabel 1. Etiologi Diare Akut

Infeksi

1. Enteral
   - Bakteri: *Shigella sp, E.coli patogen, Salmonella sp, Vibrio cholera, Yersinia enterocolytica, Campylobacter jejuni, V. parahaemoliticus, V.NAG.,Staphylococcus aureus, Streptococcus, Klebsiella, Pseudomonas, Aeromonas, Proteus* dll.
   - Virus: Rotavirus, Adenovirus,*Norwalk virus, Norwalk like virus, cytomegalovirus* (CMV), *echovirus*, virus HIV.
   - Parasit: - Protozoa: *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Balantidium coli.*
   - Worm: *A.lumbricoides*, Cacing tambang, *Trichuris trichiura, S.stercoralis, cestodiasis* dll.
   - Fungus: Kandida/moniliasis
2. Parenteral: Otitis media akut (OMA), pneumonia. *Traveler's diarrhea: E. coli, Giardia lamblia, Shigella, Entamoeba histolytica* dll.Makanan:
   - Intoksikasi makanan: Makanan beracun atau mengandung logam berat, makanan mengandung bakteri/ toksin: *Clostridium perfringens, B.cereus, S.aureus, Streptococcus anhaemo lyticus* dll.
   - Alergi: susu sapi, makanan tertentu.
   - Malabsorpsi/maldigesti: karbohidrat: monosakarida (glukosa,laktosa,galaktosa), disakarida(sakarosa,laktosa), lemak: rantai panjang trigliserida protein: asam amino tertentu, celiacsprue gluten malabsorption, protein intolerance, cows milk, vitamin & mineral

Imunodefisiensi: hipogamaglobulinemia, panhipogamaglobulinemia (Bruton), penyakit granulomatose kronik, defisiensi IgA, imunodefisiensi IgA heavycombination.

Terapi obat: antibiotik, kemoterapi, antasid dll.

Tindakan tertentu seperti gastrektomi, gastroenterostomi, dosis tinggi terapi radiasi.

Lain-lain: Sindrom Zollinger-Ellison, neuropati autonomik (neuropati diabetik).

KEADAAN RISIKO DAN KELOMPOK RISIKO TINGGI YANG MUNGKIN MENGALAMI DIARE INFEKSI

1. Baru saja bepergian/melancong : ke negara berkembang, daerah tropis, kelompok perdamaian dan pekerja sukarela, orang yang sering berkemah (dasar berair)
2. Makanan atau keadaan makan yang tidak biasa: makanan laut dan *shell fish*, terutama yang mentah, Restoran dan rumah makan cepat saji (*fast food*), banket dan piknik
3. Homoseksual, pekerja seks, pengguna obat intravena, risiko infeksi HIV, sindrom usus homoseks (*Gay bowel syndrome*) sindrom defisiensi kekebalan didapat (*Acquired immune deficiency syndrome*)
4. Baru saja menggunakan obat antimikroba pada institusi: institusi kejiwaan/mental, rumah rumah perawatan, rumah sakit.

EPIDEMIOLOGI

Pada penelitian diare akut pada 123 pasien di RS Persahabatan dari 1 Nopember 1993 s.d 30 April 1994 Hendarwanto,Setiawan B dkk. mendapatkan etiologi infeksi seperti pada **tabel 2**.

World Gastroenterology Organisation global guidelines 2005 membuat daftar epidemiologi penyebab yang berhubungan dengan *vehicle* dan gejala klinik (Table 3 dan tabel 4).

PATOFISIOLOGI/PATOMEKANISME

Diare dapat disebabkan oleh satu atau lebih patofisiologi/ patomekanisme sebagai berikut: 1). Osmolaritas intraluminal yang meninggi, disebut diare osmotik; 2). Sekresi cairan dan elektrolit meninggi, disebut diare sekretorik; 3). Malabsorbsi asam empedu, malabsorbsi lemak; 4). Defek sistem pertukaran anion/transport elektrolit aktif di enterosit; 5). Motilitas dan waktu transit usus abnormal; 6). Gangguan permeabilitas usus; 7). Inflamasi dinding usus, disebut diare inflamatorik; 8). Infeksi dinding usus, disebut diare infeksi.

Diare osmotik: diare tipe ini disebabkan meningkatnya tekanan osmotik intralumen dari usus halus yang disebabkan oleh obat-obat/zat kimia yang hiperosmotik (a.l. MgSO4, Mg(OH)2, malabsorpsi umum dan defek dalam

[illegible]

Etiologi	**Frekuensi (%)**
E.coli	38,29
Vibrio cholerae Ogawa	18,29
Aeromonas sp	14,29
Shigella flexneri	6,29
Salmonella sp	5,71
Entamoeba histolytica	5,14
Ascaris lumbricoides	3,43
Rotavirus	2,86
Candida sp	1,71
Vibrio NAG	1,14
Trichuris trichiura	1,14
Plesiomonas shigelloides	0,57
Ancylostoma duodenalis	0,57
Blastocystis hominis	0,57

Tabel 3. Epidemiologi Diare Infeksi

Perantara (vehicle)	Patogen klasik
Air (termasuk sampah makanan pada air tersebut)	*Vibrio cholerae, Norwalk* agent, *Giardia lamblia* dan *Cryptosporidium* species
Makanan	
Poultry	*Salmonella, Campylobacter* dan *Shigella* species
Sapi	Enterohemorrhagic E coli, Taenia saginata
Babi	Cacing pita
Makanan laut dan *shellfish* (termasuk *sushi* dan ikan mentah)	*Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus* dan *Vibriovulnificus, Salmonella* species, cacing pita dan cacing anisakiasis
Keju	*Listeria* species
Telur	*Salmonella* species
Makanan dan krim mengandung mayonnaise	*Staphylococcus* dan Clostridium, *Salmonella*
Pie	*Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium* dan *Giardia* species
Binatang ke manusia (binatang piaraan dan *livestock*)	Kebanyakan bakteri enterik, virus dan parasit
Manusia ke manusia (termasuk kontak seksual)	
Pusat perawatan harian	*Shigella, Campylobacter, Cryptosporidium* dan *Giardia* species, virus, clostridium difficile
Rumah sakit, antibiotik atau kemoterapi	C. difficile
Kolam renang	*Giardia* dan *Cryptosporidium* species
Bepergian/melancong ke luar negeri	*E.coli* berbagai tipe, *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Giardia* dan *Cryptosporidium* species, *Entamoeba histolytica*

Tabel 4. Korelasi Antara Patogenesis dan Gejala Diare Infeksi

Mikroorganisme	Nausea dan muntah	Nyeri abdomen	Demam/ panas	Diare	Lokasi
1. Organisme penghasil toksin					
Toksin *preformed*					
Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens	+++-++++	+-++	-+	+++-++++, air	Usus halus
Enterotoksin					
Vibrio cholerae, enterotoxigenic E.coli(ETEC), *Klebsiella pneumoniae, Aeromonas species*	++-++++	+-+-	-+	+++-++++, air	
Cytotoksin					
Clostridium difficile	-+	+++-++++	+-++	+-+++, biasa air, kadang berdarah	
Hemorrhagic *E.coli*	-+	+-++++	+-++	+-+++, awal air, cepat berdarah	
2. Organisme Enteroadherent					
Enteropathogenic dan *enteroadherent E.coli*, Organisme *Giardia, Cryptosporidiosis*, cacing	-+	+-+++	+-++	+-++, air	Usus halus
3. Organisme invasif					
Inflamasi minimal					
Rotavirus dan virus *Norwalk*	+-++	++-+++	+++-++++	+-+++, air	
Inflamasi variabel					
Salmonella, Campylobacter, dan *Aeromonas* species, *Vibrio parahaemolyticus, Yersinia enterocolitica*	-+++	+-++++	++-++++	+++-++++, air atau berdarah	Kolon Ileum terminal
Inflamasi berat					
Shigella species, *enteroinvasive E.coli*, Entamoeba histolytica	-+	+-++++	-++++	+-++, berdarah	

absorpsi mukosa usus misal pada defisiensi disararidase, malabsorpsi glukosa/galaktosa.

Diare sekretorik: diare tipe ini disebabkan oleh meningkatnya sekresi air dan elektrolit dari usus, menurunnya absorpsi. Yang khas pada diare ini yaitu secara klinis ditemukan diare dengan volume tinja yang banyak sekali. Diare tipe ini akan tetap berlangsung walaupun dilakukan puasa makan/minum. Penyebab dari diare tipe ini antara lain karena efek enterotoksin pada infeksi *Vibrio cholerae*, atau *Escherichia coli*, penyakit yang menghasilkan hormon (VIPoma), reseksi ileum (gangguan absorpsi garam empedu), dan efek obat laksatif dioctyl sodium sulfosuksinat dll).

Malabsorbsi asam empedu, malabsorbsi lemak: Diare tipe ini didapatkan pada gangguan pembentukan/produksi micelle empedu dan penyakit-penyakit saluran bilier dan hati.

Defek sistem pertukaran anion/transpor elektrolit aktif di enterosit: diare tipe ini disebabkan adanya hambatan mekanisme transport aktif Na+K+ ATP ase di enterosit dan absorpsi Na+ dan air yang abnormal.

Motilitas dan waktu transit usus abnormal: diare tipe ini disebabkan hipermotilitas dan iregularitas motilitas usus sehingga menyebabkan absorpsi yang abnormal di usus halus. Penyebab gangguan motilitas antara lain: diabetes melitus, pasca vagotomi, hipertiroid.

Gangguan permeabilitas usus: diare tipe ini disebabkan permeabilitas usus yang abnormal disebabkan adanya kelainan morfologi membran epitel spesifik pada usus halus

Inflamasi dinding usus (diare inflamatorik): diare tipe ini disebabkan adanya kerusakan mukosa usus karena proses inflamasi, sehingga terjadi produksi mukus yang berlebihan dan eksudasi air dan elektrolit kedalam lumen, gangguan absorpsi air-elektrolit. Inflamasi mukosa usus halus dapat disebabkan infeksi (disentri Shigella) atau non infeksi (kolitis ulseratif dan penyakit Crohn)

Diare infeksi: Infeksi oleh bakteri merupakan penyebab tersering dari diare. Dari sudut kelainan usus, diare oleh bakteri dibagi atas non-invasif (tidak merusak mukosa) dan invasif (merusak mukosa). Bakteri non-invasif menyebabkan diare karena toksin yang disekresi oleh bakteri tersebut, yang disebut diare toksigenik. Contoh diare toksigenik a.l. kolera (Eltor). Enterotoksin yang dihasilkan kuman *Vibrio cholare/eltor* merupakan protein yang dapat menempel pada epitel usus, yang lalu membentuk adenosin monofosfat siklik (AMF siklik) di dinding usus dan menyebabkan sekresi aktif anion klorida yang diikuti air, ion bikarbonat dan kation natrium dan kalium. Mekanisme absorpsi ion natrium melalui mekanisme pompa natrium tidak terganggu karena itu keluarnya ion klorida (diikuti ion bikarbonat, air, natrium, ion kalium) dapat dikompensasi oleh meningginya absorpsi ion natrium (diiringi oleh air, ion kalium dan ion bikarbonat, klorida). Kompensasi ini dapat dicapai dengan pemberian larutan glukosa yang diabsorpsi secara aktif oleh dinding sel usus.

PATOGENESIS

Yang berperan pada terjadinya diare akut terutama karena infeksi yaitu faktor kausal(*agent*) dan faktor pejamu(*host*). Faktor pejamu adalah kemampuan tubuh untuk mempertahankan diri terhadap organisme yang dapat menimbulkan diare akut, terdiri dari faktor-faktor daya tangkis atau lingkungan internal saluran cerna antara lain: keasaman lambung, motilitas usus, imunitas dan juga lingkungan mikroflora usus. Faktor kausal yaitu daya penetrasi yang dapat merusak sel mukosa, kemampuan memproduksi toksin yang mempengaruhi sekresi cairan usus halus serta daya lekat kuman. Patogenesis diare karena infekti bakteri/parasit terdiri atas:

Diare karena bakteri non-invasif (enterotoksigenik). Bakteri yang tidak merusak mukosa misal *V.cholerae Eltor, Enterotoxigenic E.coli* (ETEC) dan *C. Perfringens*. *V. Cholerae eltor* mengeluarkan toksin yang terikat pada mukosa usus halus 15-30 menit sesudah diproduksi vibrio. Enterotoksin ini menyebabkan kegiatan berlebihan nikotinamid adenin dinukleotid pada dinding sel usus, sehingga meningkatkan kadar adenosisn 3',5'-siklik monofosfat (siklik AMP) dalam sel yang menyebabkan sekresi aktif anion klorida kedalam lumen usus yang diikuti oleh air, ion bikarbonat, kation natrium dan kalium.

Diare karena bakteri/parasit invasif (enterovasif). Bakteri yang merusak (invasif)antara lain *Enteroinvasive E.coli* (EIEC), *Salmonella, Shigella, Yersinia, C.perfringens* tipe C. Diare disebabkan oleh kerusakan dinding usus berupa nekrosis dan ulserasi. Sifat diarenya sekretorik eksudatif. Cairan diare dapat tercampur lendir dan darah. Walau demikian infeksi kuman – kuman ini dapat juga bermanifestasi sebagai diare koleriformis. *Kuman Salmonella* yang sering menyebabkan diare yaitu *S.paratyphi B, Styphimurium, S enterriditis, S choleraesuis*. Penyebab parasit yang sering yaitu *E.histolitika* dan *G.lamblia*.

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

Anamnesis

Pasien dengan diare akut datang dengan berbagai gejala klinik tergantung penyebab penyakit dasarnya. Keluhan diarenya berlangsung kurang dari 15 hari. Diare karena penyakit usus halus biasanya berjumlah banyak, diare air, dan sering berhubungan dengan malabsorpsi, dan dehidrasi sering didapatkan. Diare karena kelainan kolon seringkali berhubungan dengan tinja berjumlah kecil tetapi sering, bercampur darah dan ada sensasi ingin ke belakang. Pasien dengan diare akut infektif datang dengan keluhan khas yaitu nausea, muntah, nyeri abdomen, demam, dan tinja yang sering, bisa air, malabsorptif, atau berdarah tergantung bakteri patogen yang spesifik. Secara umum, patogen usus halus tidak invasif, dan patogen ileokolon lebih mengarah ke invasif. Pasien yang memakan toksin atau pasien yang mengalami infeksi toksigenik secara khas mengalami nausea dan muntah sebagai gejala prominen bersamaan dengan diare air tetapi jarang mengalami demam. Muntah yang mulai beberapa jam dari masuknya makanan mengarahkan kita pada keracunan makanan karena toksin yang dihasilkan. Parasit yang tidak menginvasi mukosa usus, seperti *Giardia lamblia* dan *Cryptosporidium*, biasanya menyebabkan rasa tidak nyaman di abdomen yang ringan. Giardiasis mungkin berhubungan dengan steatorea ringan, perut bergas dan kembung.

Bakteri invasif seperti *Campylobacter, Salmonella,* dan *Shigella,* dan organisme yang menghasilkan sitotoksin seperti *Clostridium difficile and enterohemorrhagic E coli* (serotipe O157: H7) menyebabkan inflamasi usus yang berat. Organisme Yersinia seringkali menginfeksi ileum terminal dan caecum dan memiliki gejala nyeri perut kuadran kanan bawah, menyerupai apendisitas akut. Infeksi *Campylobacter jejuni* sering bermanifestasi sebagai diare, demam dan kadangkala kelumpuhan anggota badan dan badan (sindrom Guillain-Barre). Keluhan lumpuh pada infeksi usus ini sering disalahtafsirkan sebagai malpraktek dokter karena ketidaktahuan masyarakat.

Diare air merupakan gejala tipikal dari organisme yang menginvasi epitel usus dengan inflamasi minimal, seperti virus enterik, atau organisme yang menempel tetapi tidak menghancurkan epitel, seperti *enteropathogenic E coli,* protozoa, and helminths. Beberapa organisme seperti *Campylobacter, Aeromonas, Shigella, and Vibrio species* (misal, *V parahemolyticus*) menghasilkan enterotoksin dan juga menginvasi mukosa usus; pasien karena itu menunjukkan gejala diare air diikuti diare berdarah dalam beberapa jam atau hari.

Sindrom Hemolitik-uremik dan purpura trombositopenik trombotik (TTP) dapat timbul pada infeksi dengan bakteri *E coli enterohemorrhagic* dan *Shigella* , terutama anak kecil dan orang tua. Infeksi Yersinia dan bakteri enterik lain dapat disertai sindrom Reiter (artritis, uretritis, dan konjungtivitis), tiroiditis, perikarditis, atau glomerulonefritis. Demam enterik, disebabkan *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*, merupakan penyakit sistemik yang berat yang bermanifestasi sebagai demam tinggi yang lama, prostrasi, bingung, dan gejala respiratorik, diikuti nyeri tekan abdomen, diare dan kemerahan (*rash*).

Dehidrasi dapat timbul jika diare berat dan asupan oral terbatas karena nausea dan muntah, terutama pada anak kecil dan lanjut usia. Dehidrasi bermanifestasi sebagai rasa haus yang meningkat, berkurangnya jumlah buang air kecil dengan warna urine gelap, tidak mampu berkeringat, dan perubahan ortostatik. Pada keadaan berat, dapat mengarah ke gagal ginjal akut dan perubahan status jiwa seperti kebingungan dan pusing kepala.

Dehidrasi menurut keadaan klinisnya dapat dibagi atas 3 tingkatan:

Dehidrasi Ringan (hilang cairan 2-5% BB): gambaran klinisnya turgor kurang, suara serak(*vox cholerica*) , pasien belum jatuh dalam presyok.

Dehidrasi sedang (hilang cairan 5-8% BB): turgor buruk, suara serak, pasien jatuh dalam presyok atau syok, nadi cepat, napas cepat dan dalam.

Dehidrasi berat (hilang cairan 8-10% BB): tanda dehidrasi sedang ditambah kesadaran menurun (apatis sampai koma), otot-otot kaku, sianosis.

Pemeriksaan Fisis

Kelainan-kelainan yang ditemukan pada pemeriksaan fisis sangat berguna dalam menentukan beratnya diare daripada menentukan penyebab diare. Status volume dinilai dengan memperhatikan perubahan ortostatik pada tekanan darah dan nadi, temperatur tubuh dan tanda toksisitas. Pemeriksaan abdomen yang seksama merupakan hal yang penting. Adanya dan kualitas bunyi usus dan adanya atau tidak adanya distensi abdomen dan nyeri tekan merupakan "*clue*" bagi penentuan etiologi.

Pemeriksaan Penunjang

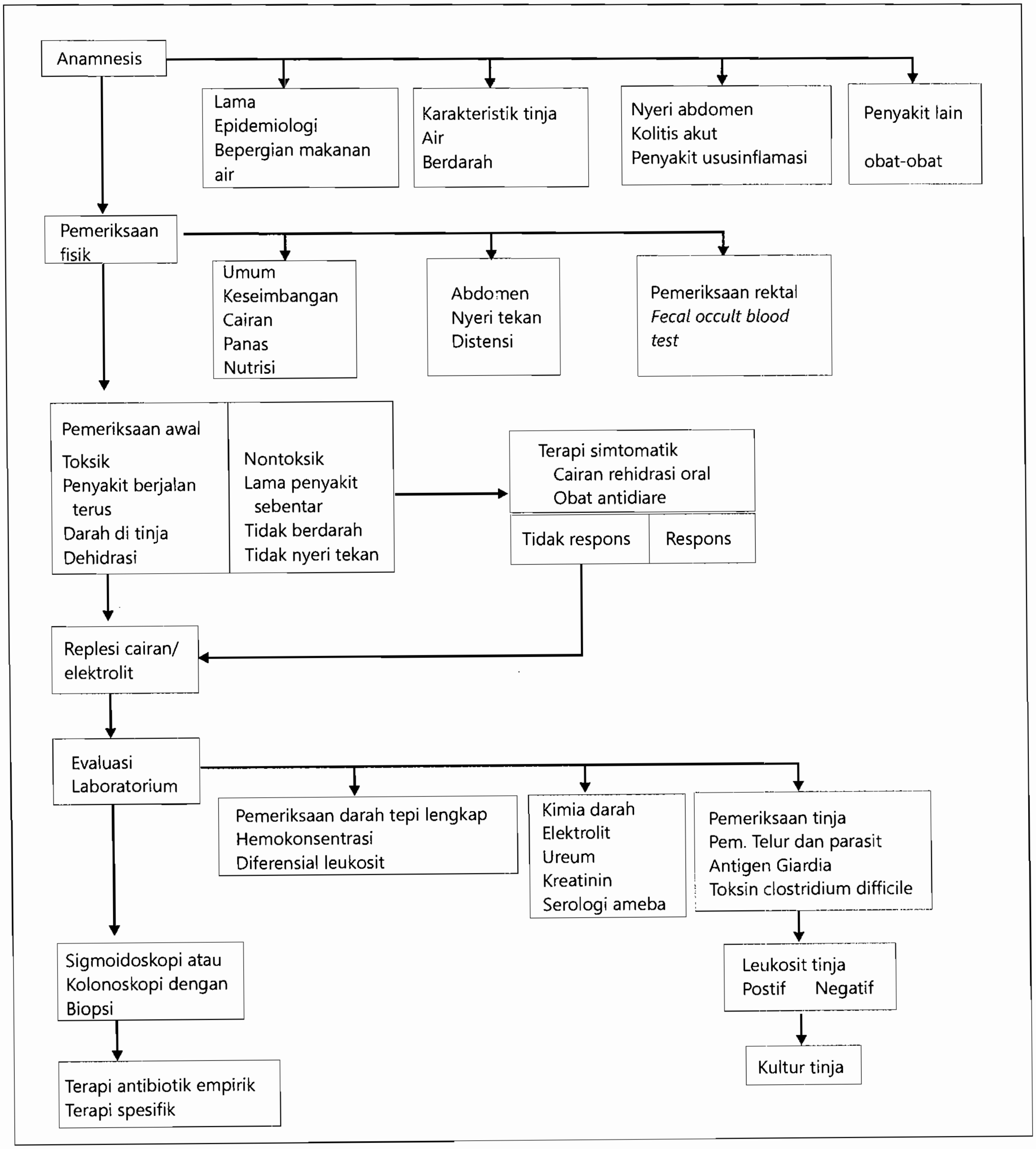
Pada pasien yang mengalami dehidrasi atau toksisitas berat atau diare berlangsung lebih dari beberapa hari, diperlukan beberapa pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan tersebut antara lain. pemeriksaan darah tepi lengkap (hemoglobin, hematokrit, leukosit, hitung jenis leukosit), kadar elektrolit serum, Ureum dan kreatinin, pemeriksaan tinja dan pemeriksaan *Enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA) mendeteksi giardiasis dan *test serologic amebiasis*, dan foto x-ray abdomen (Gambar 1).

Pasien dengan diare karena virus, biasanya memiliki jumlah dan hitung jenis leukosit yang normal atau limfositosis. Pasien dengan infeksi bakteri terutama pada infeksi bakteri yang invasif ke mukosa, memiliki leukositosis dengan kelebihan darah putih muda. Neutropenia dapat timbul pada salmonellosis.

Ureum dan kreatinin diperiksa untk memeriksa adanya kekurangan volume cairan dan mineral tubuh Pemeriksaan tinja dilakukan untuk melihat adanya leukosit dalam tinja yang menunjukkan adanya infeksi bakteri, adanya telur cacing dan parasit dewasa.

Pasien yang telah mendapatkan pengobatan antibiotik dalam 3 bulan sebelumnya atau yang mengalami diare di rumah sakit sebaiknya diperiksa tinja untuk pengukuran toksin *Clostridium difficile*.

Rektoskopi atau sigmoidoskopi perlu dipertimbangkan pada pasien-pasien yang toksik, pasien dengan diare berdarah, atau pasien dengan diare akut persisten. Pada sebagian besar pasien, sigmoidoskopi mungkin adekuat sebagai pemeriksaan awal. Pada pasien dengan AIDS yang mengalami diare, kolonoskopi dipertimbangkan karena kemungkinan penyebab infeksi atau limfoma didaerah kolon kanan. Biopsi mukosa sebaiknya dilakukan jika mukosa terlihat inflamasi berat.


Anamnesis
Lama
Epidemiologi
Bepergian makanan air
Karakteristik tinja
Air
Berdarah
Nyeri abdomen
Kolitis akut
Penyakit ususinflamasi
Penyakit lain
obat-obat
Pemeriksaan fisik
Umum
Keseimbangan
Cairan
Panas
Nutrisi
Abdomen
Nyeri tekan
Distensi
Pemeriksaan rektal
Fecal occult blood test
Pemeriksaan awal
Toksik
Penyakit berjalan terus
Darah di tinja
Dehidrasi
Nontoksik
Lama penyakit sebentar
Tidak berdarah
Tidak nyeri tekan
Terapi simtomatik
Cairan rehidrasi oral
Obat antidiare
Tidak respons
Respons
Replesi cairan/ elektrolit
Evaluasi Laboratorium
Pemeriksaan darah tepi lengkap
Hemokonsentrasi
Diferensial leukosit
Kimia darah
Elektrolit
Ureum
Kreatinin
Serologi ameba
Pemeriksaan tinja
Pem. Telur dan parasit
Antigen Giardia
Toksin clostridium difficile
Leukosit tinja
Postif
Negatif
Kultur tinja
Sigmoidoskopi atau Kolonoskopi dengan Biopsi
Terapi antibiotik empirik
Terapi spesifik

Gambar 1. Algoritme untuk evaluasi pasien dengan diare akut

PENENTUAN DERAJAT DEHIDRASI

Derajat dehidrasi dapat ditentukan berdasarkan;

1. Keadaan klinis: ringan, sedang dan berat (telah dibicarakan di atas)
2. Berat Jenis Plasma: Pada dehidrasi BJ plasma meningkat
   a. Dehidrasi berat: BJ plasma 1,032 – 1,040
   b. Dehidrasi sedang: BJ plasma 1,028 – 1,032
   c. Dehidrasi ringan: BJ plasma 1,025 – 1,028
3. Pengukuran *Central Venous Pressure* (CVP):
   Bila CVP +4 s/d +11 cm H_2): normalSyok atau dehidrasi maka CVP kurang dari +4 cm H_2O

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding diare akut perlu dibuat sehingga kita dapat memberikan pengobatan yang lebih baik. Pasien diare akut dapat dibagi atas diare akut yang disertai demam/tinja berdarah dan diare akut yang tidak disertai demam/tinja berdarah.

Pasien Diare Akut Disertai Demam dan Tinja Berdarah

Observasi umum: diare sebagai akibat mikroorganisme infasif, lokasi sering di daerah kolon, diarenya berdarah sering tapi jumlah volume sedikit, sering diawali diare air.

Patogen: 1). *Shigella spp* (disentri basiler, shigellosis), 2). *Campylobacterjejuni*, 3). *Salmonella spp, Aeromonas hydrophila, V.parahaemolyticus, Plesiomonas shigelloides, Yersinia.*

Diagnosis: 1). Diferensiasi klinik sulit, terutama membedakan dengan penyakit usus inflamatorik idiopatik non infeksi, 2). Banyak leukosit di tinja(patogen invasif), 3). Kultur tinja untuk *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia,* 4). Darah tebal untuk malaria

Diare Akut Tanpa Demam Ataupun Darah Tinja

Observasi umum: patogen non-invasif (tinja air banyak, tidak ada leukosit tinja), seringa disertai nausea, kadang vomitus, lebih sering manifestasi dari diare turis(85% kasus), pada kasus kolera, tinja seperti cucian bera, sering disertai muntah.

Patogen: 1). ETEC, penyebab tersering dari diare turis, 2). *Giardia lamblia*, 3). Rotavirus, virus Norwalk, 4). Eksotoksin Preformed dari *S.aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens* (tipe A), diare disebabkan toksin dikarakterisasi oleh lama inkubasi yang pendek 6 jam, 5). Penyebab lain: *Vibrio parahaemolyticus* (ikan laut dan *shell fish* yang tidak cukup didinginkan), *Vibrio cholerae*(kolera), Bahan toksik pada makanan(logam berat misal preservatif kaleng, nitrit, pestisida, histamin pada ikan), jamur, kriptosporidium, Isospora belli (biasa pada pasien HIV positif meskipun dapat terjadi juga pada manusia normal).

Diagnosis: Tidak ada leukosit dalam tinja, kultur tinja(sangat rendah pada diare air), tes untuk ETEC tidak biasa, tersedia pada laboratorium rutin, pemeriksaan parasit untuk tinja segar, sering beberapa pemeriksaan ulangan dibutuhkan untuk mendeteksi *Giardia lamblia*

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan pada diare akut antara lain :

Rehidrasi. Bila pasien keadaan umum baik tidak dehidrasi, asupan cairan yang adekuat dapat dicapai dengan minuman ringan, sari buah, sup dan keripik asin. Bila pasien kehilangan cairan yang banyak dan dehidrasi, penatalaksanaan yang agresif seperti cairan intravena atau rehidrasi oral dengan cairan isotonik mengandung elektrolit dan gula atau starch harus diberikan. Terapi rehidrasi oral murah, efektif dan lebih praktis daripada cairan intravena. Cairan oral antara lain: pedialit, oralit dll. Cairan infus antara lain: ringer laktat dll. Cairan diberikan 50 – 200 ml/kgBB/24 jam tergantung kebutuhan dan status hidrasi.

Untuk memberikan rehidrasi pada pasien perlu dinilai dulu derajat dehidrasi. Dehidrasi terdiri dari dehidrasi ringan, sedang dan berat. Ringan bila pasien mengalami kekurangan cairan 2-5% dari berat badan. Sedang bila pasien kehilangan cairan 5-8% dari Berat Badan. Berat bila pasien kehilangan cairan 8-10% dari Berat Badan.

Prinsip menentukan jumlah cairan yang akan diberikan yaitu sesuai dengan jumlah cairan yang keluar dari tubuh. Macam-macam pemberian cairan:

1. BJ plasma dengan rumus:

$$\text{Kebutuan cairan} = \frac{\text{BJ plasma} - 1{,}025}{0{,}001} \times \text{Berat badan} \times 4\ \text{ml}$$

2. Metode Pierce berdasarkan klinis:
   Dehidrasi ringan, kebutuhan cairan = 5% x Berat badan (kg)
   Dehidrasi sedang, kebutuhan cairan = 8% x Berat badan (kg)
   Dehidrasi berat, kebutuhan cairan= 10% x Berat badan (kg)
3. Metode Daldiyono berdasarkan skor klinis antara lain (lihat **Tabel 5**)

$$\text{Kebutuhan cairan} = \frac{\text{Skor}}{15} \times 10\% \times \text{kgBB} \times 1\ \text{liter}$$

Bila skor kurang dari 3 dan tidak ada syok, maka hanya

Tabel 5. Skor Penilian Klinis Dehidrasi

Klinis	skor
Rasa haus/muntah	1
Tekanan darah sistolik 60-90 mmHg	1
Tekanan darah sistolik < 60 mmHg	2
Frekuensi nadi > 120 kali/menit	1
Kesadaran apati	1
Kesadaran somnolen, sopor atau koma	2
Frekuensi napas > 30 kali/menit	1
Facies cholerica	2
Vox cholerica	2
Turgor kulit menurun	1
Washer woman's hand	1
Ekstremitas dingin	1
Sianosis	2
Umur 50 – 60 tahun	-1
Umur > 60 tahun	-2

diberikan cairan peroral (sebanyak mungkin sedikit demi sedikit). Bila skor lebih atau sama 3 disertai syok diberikan cairan per intravena.

Cairan rehidrasi dapat diberikan melalui oral, enteral melalui selang nasogastrik atau intravena.

Bila dehidrasi sedang/berat sebaiknya pasien diberikan cairan melalui infus pembuluh darah. Sedangkan dehidrasi ringan/sedang pada pasien masih dapat diberikan cairan per oral atau selang nasogastrik, kecuali bila ada kontra indikasi atau oral/saluran cerna atas tak dapat dipakai. Pemberian per oral diberikan larutan oralit yang hipotonik dengan komposisi 29 g glukosa, 3,5 g NaCl, 2,5 g Natrium Bikarbonat dan 1,5 g KCl setiap liter. Contoh oralit generik, renalyte, pharolit dll.

Pemberian cairan dehidrasi terbagi atas:

a. Dua jam pertama (tahap rehidrasi inisial): jumlah total kebutuhan cairan menurut rumus BJ plasma atau skor Daldiyono diberikan langsung dalam 2 jam ini agar tercapati rehidrasi optimal secepat mungkin.
b. Satu jam berikut/jam ke-3 (tahap kedua) pemberian diberikan berdasarkan kehilangan cairan selama 2 jam pemberian cairan rehidrasi inisial sebelumnya. Bila tidak ada syok atau skor Daldiyono kurang dari 3 dapat diganti cairan per oral.
c. Jam berikutnya pemberian cairan diberikan berdasarkan kehilangan cairan melalui tinja dan *Insensible water loss* (IWL).

Diet. Pasien diare tidak dianjurkan puasa, kecuali bila muntah-muntah hebat. Pasien dianjurkan justru minum minuman sari buah, teh, minuman tidak bergas, makanan mudah dicerna seperti pisang, nasi, keripik dan sup Susu sapi harus dihindarkan karena adanya defisiensi laktase transien yang disebabkan oleh infeksi virus dan bakteri. Minuman berkafein dan alkohol harus dihindari karena dapat meningkatkan motilitas dan sekresi usus.

Loperamide paling disukai karena tidak adiktif dan memiliki efek samping paling kecil. Bismuth subsalisilat merupakan obat lain yang dapat digunakan tetapi kontraindikasi pada pasien HIV karena dapat menimbulkan ensefalopati bismuth. Obat antimotilitas penggunaannya harus hati-hati pada pasien disentri yang panas (termasuk infeksi Shigella) bila tanpa disertai anti mikroba, karena dapat memperlama penyembuhan penyakit. b). Obat yang mengeraskan tinja: atapulgite 4 x 2 tab/hari, smectite 3 x 1 saset diberikan tiap diare/BAB encer sampai diare berhenti. c. Obat anti sekretorik atau anti enkephalinase: Hidrasec 3 x 1 tab/hari.

Obat antimikroba. Karena kebanyakan pasien memiliki penyakit yang ringan, *self limited disease* karena virus atau bakteri non-invasif, pengobatan empirik tidak dianjurkan pada semua pasien. Pengobatan empirik diindikasikan pada pasien-pasien yang diduga mengalami infeksi bakteri invasif, diare turis (*traveler's diarrhea*) atau imunosupresif. Obat pilihan yaitu kuinolon (misal siprofloksasin 500 mg 2 x/hari selama 5-7 hari). Obat ini baik terhadap bakteri patogen invarsif termasuk *Campylobacter, Shigella, Salmonella, Yersinia*, dan *Aeromonas species*. Sebagai alternatif yaitu kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol, 160/800 mg 2 x/hari, atau eritromisin 250 – 500 mg 4 x/hari. Metronidazol 250 mg 3 x/hari selama 7 hari diberikan bagi yang dicurigasi giardiasis.

Untuk turis tertentu yang bepergian ke daerah risiko tinggi, kuinolon (misal siprofloksasin 500 mg/hari) dapat dipakai sebagai profilaktik yang memberikan perlindungan sekitar 90%. Obat profilaktik lain termasuk trimetoprim-sulfametoksazol dan bismuth subsalisilat. Patogen spesifik yang harus diobati antara lain *Vibrio cholerae, Clostridium difficile*, parasit, *traveler's diarrhea*, dan infeksi karena penyakit seksual (gonorrhea, sifilis, klamidiosis, and herpes simpleks). Patogen yang mungkin diobati termasuk *Vibrio* non kolera, *Yersinia*, dan *Campylobacter*, dan bila gejala lebih lama pada infeksi *Aeromonas, Plesiomonas* dan *E coli enteropathogenic*. Obat pilihan bagi diare karena *Clostridium difficile* yaitu metronidazol oral 25-500 mg 4 x/hari selama 7-10 hari. Vankomisin merupakan obat alternatif, tetapi lebih mahal dan harus dimakan oral karena tidak efektif bila diberikan secara parenteral. Metronidazol intravena diberikan pada pasien yang tidak dapat mentoleransi pemberian per oral. Obat antimikroba dapat dilihat pada tabel 6.

KESIMPULAN

Pada diare akut harus dilakukan anamnesis dan pemeriksaan klinis yang baik untuk menentukan diagnosis penyebab diare akut dan ada/tidaknya dehidrasi. Penatalaksanaan diare akut terdiri dari rehidrasi, diet, obat anti diare dan obat anti mikroba bila penyebabnya infeksi.

Tabel 6. Pengobatan Antimikroba (Oral, Dosis Dewasa)

Penyebab	Terapi
Shigellosis (serius)	Siprofloksasin 500 mg 2 kali/hari; 3 hari
S.(para) typhi	Siprofloksasin 500 mg, 2 kali/hari; 10 hari (pilihan ke 1) Amoksisilin 750 mg 4 kali/hari; 14 hari (alternatif 1) Ko-trimoksazol 960 mg 2 kali/hari; 14 hari (alternatif 2)
Salmonellosis lain	Siprofloksasin 500 mg 2 kali/hari; 10 hari (pilihan ke 1) Amoksisilin 750 mg 4 kali/hari;(alternatif 1) Ko-trimoksazol 960 mg kali/hari; 14 hari (alternatif 2)
*Campylobacte*r (keluhan serius dan persisten)	Eritromisin 250 mg 4 kali/hari; 5 hari Klaritromisin 250 mg 4 kali/hari; 5 hari
Yersinia	Doksisiklin 200 mg hari ke-1; lalu 100 mg 1 kali hari; 4 hari Ko-trimoksazol 960 mg 2 kali/hari; 5 hari (alternatif 1) Siprofloksasin 500 mg 2 kali/hari 5 hari (alternatif 2)
Disentri *amebik*	Tinidazol 2 g 1 kali/hari; 3 hari (pilihan ke 1) Metronidazol 750 mg 2 kali/hari; 5 hari (alternatif 1) (diikuti oleh diloksanid furoat 500 mg 3 kali/hari; 10 hari)
Vibrio cholerae	Siprofloksasin 1 g sekali sehari Vibramisin 300 mg satu kali sehari
Giardia lamblia	Tinidazol 2 gr satu kali sehari
Schistosoma spp	Praziquantel 40 mg/kg sekali sehari
Strongyloides stercoralis	Albendazol 400 mg 1 kali/hari; 3 hari Ivermektin 150-200 mikrogram/kg satu kali sehari Tiabendazol 25 mg/kg 2 kali/hari (maks. 1500 mg per dos)
Trichurs trichiura	Mebendazol 100 mg 2 kali/hari. 3 hari
Cryptosporidiosis sembuh spontan dengan staus imun normal. Jika pejamu *immunocompromised* dengan diare persisten	Paromomisin 500-1000 mg 3 kali/hari; 14 hari Azitromisin 500 mg 1 kali/hari; 3 hari
Cyclospora	Ko-trimoksazol 960 mg 3 kali/hari; 14 hari
Isospora belli	Ko-trimoksazol 960 mg 3 kali/hari; 14 hari
Clostridium difficile Biasanya penyembuhan spontan setelah menghentikan antibiotik	Metronidazol 500 mg 3 kali/hari; 7-10 hari (jika diperlukan) Vancomisin 125 mg 4 kali/hari; 7-10 hari (alternatif)

Catatan; *Salmonella typhi* multiresistan dan mikroorganisme multiresistan, terutama di negara berkembang. Terapi dengan amoksisilin dan ko-trimoksazol tidak efektif di beberapa negara. Lama terapi antimikroba dalam literatur.

REFERENSI

Boediarso A. Pendekatan diagnostik-etiologik diare kronik.In: Suharyono,Sunoto-Firmansyah A eds. Penanganan mutakhir beberapa penyakit gastrointestinal anak. Pendidikan Tambahan Berkala IKA ke XVI FKUI. Jakarta September 30th-October 1st 1988.h. 57-68.

Daldiyono. Diare. Dalam: Sulaiman HA-Dsdaldiyono, Akbar HN-Rani AA eds. Gastroenterologi Hepatologi. Jakarta.CV Infomedika. 1990.p. 21-33.

Gangarosa RE, Glass RI, Lew JF, Boring JR. Hospitalizations involving gastroenteritis in the United States, 1985: the special burden of disease among the elderly. Am J Epidemiol. 1992;135: 281-90

Garthright WE, Archer DL, Kvenberg JE. Estimates of incidence and costs of intestinal infectious diseases in the United States. Public Health Rep. 1998; 103: 107-15.

Hendarwanto. Diare akut karena infeksi. In: Noer HMS, Waspadji S, Rachman AM, Lesmana LA, Widodo D, Isbagio H, Alwi I eds. Buku ajar ilmu penyakit dalam Jilid I. Edisi ketiga. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 1997.h. 451-7.

Junadi P, Soemasto AS, Amels H. eds. Kapita selekta kedokteran. Edisi kedua. Media Aesculapius FKUI. 1982.

Morgenroth K, Kozuschek W, Hotz J. Pancreatitis. deGruyter. Berlin-NewYork. 1991.

Rani AA. Pendekatan diagnosis pasien diare kronik. In: Markum MS, Sudoyo AW-Effendy S, Setiati S-Gani RA, Alwi I eds. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam 1997. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/ RSUPNCM;1997.p.91-9.

Schiller LR. Diarrhea. Med Clin North Am. 2000;84:1259-74.

Sellin JH. Intestinal electrolyte absorption and secretion. In: Feldman M, et al, eds. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 6th ed. Philadelphia:WB Saunders;1998.p.1451-71.

Simadibrata M et al. Chronic diarrhea in adult. Asian Pacific Congress of Gastroenterology. Yokohama-Japan. 1996.

Simadibrata M. Pengobatan farmakologis diare kronik. In:Markum MS, Sudoyo AW, Effendy S, Setiati S, Gani RA Alwi I eds. Naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan ilmu penyakit dalam 1997. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/ RSUPNCM;1997.p. 101-9.

Soffer EE. Diarrhea. In: Andreoli TE, et al, eds. Cecil essentials of medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.p.31620.

Suharyono. Penatalaksanaan mutakhir diare kronik. In:Suharyoho-Sunoto-Firmansyah A eds. Penanganan Mutakhir Beberapa Penyakit Gastrointestinal Anak.Pendidikan Tambahan Berkala IKA ke XVI FKUI. Jakarta September 30th-October 1st 1988.h. 69-73.

Teh Lip Bin. Diarrhoea. in: Guan R-Kang JY, Ng HS eds. Management of Common Gastroenterological Problems.a Malaysia & Singapore perspective. second edition Singapore. MediMedia Asia. 1995.p. 74-82.

World Gastronterology Organisation. Global guidelines 2005.

247

PENDEKATAN DIAGNOSTIK DIARE KRONIK

Marcellus Simadibrata K

PENDAHULUAN

Berdasarkan waktu, diare dapat dibagi atas akut dan kronik. Diare akut, sudah jelas masalahnya baik dari segi patofisiologi dan pengobatan, dimana penyebab terbanyak yaitu infeksi. Sedangkan pada diare kronik, diagnosis dan pengobatannya lebih rumit daripada diare akut. Angka morbiditas diare kronik diantara semua pasien diare yang dirawat di rumah sakit di Jakarta utara sekitar 1%. Diare kronik merupakan suatu sindrom yang penyebab dan patogenesisnya sangat multi kompleks. Mengingat banyaknya penyakit yang dapat menyebabkan diare kronik dan banyaknya pemeriksaan yang harus dilakukan, maka sangat penting bagi dokter untuk dapat memilih yang benar-benar *costeffectiveness*.

DEFINISI

Diare yaitu buang air besar (defekasi) dengan tinja berbentuk cairan atau setengah cair (setengah padat), kandungan air tinja lebih banyak dari biasanya lebih dari 200 gram atau 200 ml/24 jam. Definisi ini tidak menunjuk pada berapa frekuensi diarenya, tetapi definisi lain tetap memakai kriteria frekuensi, yaitu buang air besar encer lebih dari 3 kali per hari. Buang air besar encer atau air ini dapat/tanpa disertai lendir dan darah.

Diare kronik yaitu diare yang berlangsung lebih dari 15 hari. Batasan waktu ini merupakan kesepakatan untuk mempercepat pemastian diagnosis dan pengobatan, sedangkan pakar atau pusat studi lain ada yang mengusulkan lebih dari 2 minggu atau 3 minggu atau 1 bulan dll.

EPIDEMIOLOGI

Data divisi gastroenterologi FKUI/RSUPNCM Jakarta menunjukkan prevalensi diare kronik sebesar 15% dari seluruh pemeriksaan kolonoskopi selama 2 tahun (1995-1996). Talley dkk melaporkan prevalensi diare kronik pada populasi usia lanjut yaitu antara 7% sampai dengan 14%. Diperkirakan pada masyarakat Barat didapatkan prevalensi diare kronik 4-5%.

PATOFISIOLOGI

Diare dapat disebabkan oleh satu atau lebih dari mekanisme/patofisiologi dibawah ini :

1. Diare Osmotik: terjadi peningkatan osmotik isi lumen usus.
2. Diare Sekretorik: terjadi peningkatan sekresi cairan usus.
3. Malabsorbsi asam empedu, malabsorbsi lemak: terjadi gangguan pembentukan micelle empedu.
4. Defek sistem pertukaran anion/transport elektrolit aktif di enterosit: terjadi penghentian mekanisme transport ion aktif (pada Na+-K+ATP ase) di enterosit, gangguan absorbsi Na+ dan air.
5. Motilitas dan waktu transit usus abnormal: terjadi motilitas yang lebih cepat, tak teratur sehingga isi usus tidak sempat diabsorbsi.
6. Gangguan permeabilitas usus: terjadi kelainan morfologi usus pada membran epitel spesifik sehingga permeabilitas mukosa usus halus & usus besar terhadap air dan garam/elektrolit terganggu.
7. Eksudasi cairan, elektrolit dan mukus berlebihan: terjadi peradangan dan kerusakan mukosa usus.

KLASIFIKASI

Diare kronik dapat diklasifikasikan berdasarkan patofisiologi diatas menjadi 7 macam diare yang berbeda. Berdasarkan etiologi infeksi atau tidak, diare kronik dapat dibagi atas infektif dan non-infektif. Berdasarkan ada/tidaknya kelainan organik pada pemeriksaan, diare kronik dibagi atas organik dan fungsional. Istilah organik ditujukan pada diare yang jelas ditemukan adanya kelainan histologi atau biokimia usus, sedangkan fungsional ditujukan pada diare karena kelainan idiopatik, diet dan gangguan motilitas. Berdasarkan karakteristik tinja, diare kronik dapat dibagi atas steatore, diare berdarah dan diare dengan tinja tidak berdarah tidak steatore. *American Gastroenterological Association*(AGA) membagi diare kronik berdasarkan karakteristik tinja juga antara lain, air(*watery*), inflamatorik dan lemak(*fatty*). Diare air terbagi atas sekretorik dan osmotik.

ETIOLOGI

Etiologi diare kronik sangat beragam dan tidak selalu hanya disebabkan kelainan pada usus. Kelainan yang dapat menimbulkan diare kronik antara lain kelainan endokrin, kelainan hati, kelainan pankreas, infeksi, keganasan dllnya. Etiologi terbanyak dari diare kronik di negara-negara berkembang termasuk Indonesia yaitu infeksi. Hal ini berbeda dengan etiologi terbanyak di negara maju yaitu penyakit usus inflamatorik. Walaupun telah diusahakan

Tabel 1. Etiologi Diare Kronik Berdasarkan Patofisiologi

Jenis diare	**Etiologi**
1. Diare Osmotik	a. Eksogen - Makan cairan yang aktif osmotik, sulit diabsorbsi seperti: katartik sulfat dan fosfat (mis. MgSO4), antasida mengandung garam magnesium, laktulosa dan sorbitol. - Obat-obat lain(kronik): colchichine, paraamino *salicylic acid*, antibiotika (neomycin dll.), anti kanker, anti depresan, anti hipertensi(*Beta blocker, ACE-inhibitor*, hidralazin), anti konvulsan (*Valproic acid*), obat penurun kolesterol (*cholestyramine* dll.), obat diabetes mellitus(Biguanide), diuretika, theofillin. b. Endogen - Kongenital: - Penyakit malabsorbsi spesifik: Kelainan transport kongenital(jarang): malabsorbsi glukosa-galaktosa (tidak adanya karier monosakarida) dan kloridea kongenital (pertukaran anion Cl dengan bikarbonat didalam ileum dan kolon terganggu dan Cl bertindak sebagai cairan yang tidak dapat diabsorbsi). - Penyakit malabsorbsi umum: - Abetaliproteinemia dan hipobetalipoproteinemia - Limfangiektasia kongenital, penyakit inklusi mikrovilus - Defisientsi enterokinase - Insufisiensi pankreas (Fibrosis kistik atau sindrom Schwachman) - Didapat: - Penyakit malabsorbsi spesifik: - Defisiensi disakaridase pasca enteritis - Malabsorbsi karbohidrat dengan berbagai penyebab(intoleransi makanan): defisiensi laktase primer(intoleransi susu dan produk susu), defisiensi sukrase-isomaltase(intoleransi sukrose), defisiensi trehalase (intoleransi timbul jika makan jamur menganding trehalose), malabsorbsi karbohidrat umum timbul dengan penyakit mukosa difus seperti pada spru tropik, seliak (enteropati gluten) dan idiopatik, setelah reseksi usus ekstensif dan selama enteritis infeksi. - Insufisiensi pankreas(alkohol), *bacterial overgrowth*, penyakit parasit (*Giardia, Coccidiosis*), penyakit inflamatorik (enteritis eosinofilik, mastositosis), malnutrisi protein-kalori, sindrom usus pendek, *jejunoileal bypass*. - Waktu pengosongan lambung yang berlebihan
2. Diare Sekretorik	a. Infeksi: - Toksigenik(Enterotoksin): *Vibrio cholerae-Eltor, Escherichia coli patogen (ETEC), Shigella dysenteriae/flexneri, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens, Pseudomonas aeruginosa, Yersinia enterocolica, Candida Albicans.* - Invasif ke mukosa: *Shigellosis, Salmonellosis, E.Coli* invasif patogen(*EIEC*),*Entamoeba histolytica, Candida albicans.*

	b. Neoplasma: Gastrinoma, sindrom Zollinger Ellison, Ca meduler tiroid, Adenoma Vilosa, Kolera pankreatik / vasoaktif intestinal polypeptide(vipoma), tumor/sindrom karsinoid. c. Hormon & neurotransmitter: Secretine, Prostaglandin E, *Cholecystokinine*, Kolinergik, Serotonin, *Calcitonine, Gastric Inhibitory Polypeptide*, Glucagon, P substansi. d. Katartik: hidroksi asam empedu (asam dioksilat dan kenodioksilat) dan hidroksi asam lemak(resinoleat kastroli) e. Kolitis mikroskopik(limfositik), kolagen f. Lain-lain: *Dioctyl natrium sulfosuccinaat*, diare asam empedu karena pasca kolesistektomi, reseksi ileum terminal , alergi makanan, enterokolitis iskemik.
3. Malabsorbsi asam empedu, malabsorbsi lemak	a. Maldigesti intraluminal: Sirosis hati, obstruksi saluran empedu, pertumbuhan bakteri yang berlebihan(*Bacterial Overgrowth*), Insufisiensi eksokrin pankreas, insufisiensi eksokrin pankreatik kronik, Fibrosis kistik, Somatostatinoma. b. Malabsorbsi mukosa: Obat(colchichine, cholestyramine, neomycin, PAS, NSAID), Penyakit infeksi (*Giardia, Cryptosporidium, Isospora, Strongyloides, Mycobacterium avium*, penyakit infeksi kronik pada agammaglobulinemia,AIDS), Penyakit sistem imun (systemic mastocytosis, gastroenteritis eosinofilik), spru tropik, spru seliak, dermatitis herpetiformis, penyakit Whipple, Abetalipoproteinemia. c. Obstruksi pasca mukosa: limfangiektasia intestinal kongenital atau didapat karena trauma, limfoma, karsinoma atau penyakit Whipple. d. Campuran: sindrom usus pendek(*short bowel*), penyakit metabolik (tirotoksikosis, insufisiensi adrenal, malnutrisi protein-kalori), enterokolitis radiasi.
4. Defek sistem pertukaran anion/transport elektrolit aktif di enterosit	a. Infeksi usus b. Kongenital: - Diare klorida kongenital - Diare karena kelainan transport Na+ usus
5. Motilitas dan waktu transit usus abnormal	Sindrom kolon iritabel(psikogen), hipertiroid, diabetes mellitus dengan polineuropati otonom, skleroderma, amiloidosis, pasca reseksi lambung & vagotomi, sindrom karsinoid, obat prostigmin
6. Gangguan permeabilitas usus	a. Penyakit Seliak b. Penyakit usus inflamatorik c. Infeksi usus(Bakteri *Shigella* & *Salmonella*)
7. Eksudasi Cairan,elektrolit dan mukus berlebihan	Kolitis ulseratif, Penyakit Crohn, *Amubiasis, Shigelosis, Kampilobakteriasis, Yersiniasis*, Enterokolitis radiasi, *Candidiasis*, Tuberkulosis usus, Kanker usus, Kolitis pseudomembran.

secara maksimal, diperkirakan sekitar 10-15% pasien diare kronik tidak dapat ditetapkan etiologinya, mungkin disebabkan kelainan sekresi atau mekanisme neuro endokrin yang belum diketahui. Etiologi diare kronik berdasarkan patofisiologi dapat dilihat pada tabel 1. Etiologi diare kronik berdasarkan lokasi atau organ yang mengalami kelainan dapat dilihat pada tabel 2. Etiologi diare kronik berdasarkan karakteristik tinja dapat dilihat pada tabel 3.

Powell DWmembagi etiologi diare kronik atas 5 macam (lihat tabel 4).

PENDEKATAN DIAGNOSTIK

Mengingat etiologi yang begitu beragam dan banyak, kita harus berhati-hati dalam memilih macam pemeriksaan. Pemeriksaan yang kita anjurkan harus *cost effectiveness* tapi membantu menegakkan diagnosis penyakit. Walaupun demikian kita juga harus berhati-hati dalam membuat kesimpulan etiologi diare kronik, karena dalam 1 kasus diare kronik dapat ditemukan 2 atau lebih etiologi dan/ atau patofisiologi penyakit, misal diare kronik yang disebabkan kanker kolon disertai infeksi ameba dan malabsorbsi lemak-karbohidrat dll.

Pemeriksaan dapat dibagi menjadi dua tahap, yaitu pemeriksaan tahap awal (dasar) yang meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah sederhana, tinja serta urin, dan lalu pemeriksaan tahap lanjutan yang lebih rumit.

Dengan pemeriksaan tahap awal kita sudah dapat menetapkan masalah, bahkan diagnosis kerja, sehingga pemilihan pemeriksaan tahap lanjutan lebih terarah. Bahkan adakalanya dapat ditegakkan diagnosis etiologi hanya

Tabel 2. Etiologi Diare Kronik Berdasarkan Lokasi atau Kelainan Organ

1. Kelainan pankreas: Fibrosis kistik, (*Protein Energy Malnutrition*) PEM, Pankreatitis kronik, Defisiensi enzim
2. Kelainan hati: Atresia bilier, Ikterus obstruktif, Hepatitis kronik, Sirosis hati.
3. Kelainan usus:
   - Usus halus: *Stagnant loop syndromes*, Anomali kongenital, Usus pendek(*short bowel*), Inflamasi (enterokolitis nekrotikans, penyakit Crohn, Enteropati pasca enteritis), Infeksi (Bakteri: *Salmonella,Yersinia, Campylobacter*; Parasit: *Giardia lamblia, Coccidiosis*, Cacing tambang; Jamur: *Candida albicans*; Spru tropik; *Bacterial overgrowth*), Imunodefisiensi (kongenital, didapat), Intoleransi protein(susu, kedelai, gluten: spru seliak), Defek metabolik(defisiensi ensim disakaridase: laktose, sukrose; malabsorbsi glukosa-galaktosa; kloridea kongenital; defisiensi enterokinase; a/hipo-betalipoproteinemia), Diare asam empedu (setelah kolesistektomi, setelah reseksi ileum), Makan karbohidrat yang sangat banyak atau malabsorbsi karbohidrat,Laksans (mengandung anion yang tidak diabsorbsi: natrium sulfat, natrium fosfat, atau natrium sitrat, magnesium), *Wheat starch*, *Fiber*, Lactulose, Alergi makanan, Steatorea karena malabsorbsi lemak diusus, pengobatan dan zat campuran makanan(biasanya obat antibiotika, antihipertensi, anti aritmia, antineoplastik, antasida yang mengandung magnesium, pemanis: sorbitol/fructose, ethanol, kafein), tumor, idiopatik(fungsional), iskemik.
   - Usus besar: Infeksi (*Salmonella, Shigella, Entamoeba histolytica, Cytomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis* dll.), Kolisit ulseratif, Penyakit Crohn, Enterokolitis nekrotikans ("NEC"), Enterokolitis pseudomembranosa:*Clostridium difficile*, Adenoma vilosa rektosigmoid, Penyakit inflamatorik lain: kolitis mikroskopik (limfositik) - kolitis kolagen, Kanker kolon, Enterokolitis radiasi, Diare idiopatik(fungsional), Inkontinensia feses, Penyakit usus iskemik.
   - Sirkulasi: Limfangiektasia, Neoplasma.
   - Neurogen: Penyakit Hirschprung, Disautonomia familial.
   - Humoral -endokrin: Insufisiensi adrenal, Hipoparatiroidisme, Hipertiroidisme, Neoplasia (ganglio neuroma, neuroblastoma, limfoma), tumor neuroendokrin(Sindrom Zollinger-Ellison: gastrinoma, Vipoma, kolera pankreatik, tumor karsinoid, karsinoma medulla tiroid, mastositosis sistemik, pheochromocytoma), diabetes.
   - Diare kongenital: Defisiensi pertukaran klorida-bikarbonat, Defisiensi pertukaran natrium-hidrogen, Penyakit inklusi mikrovilus, Karena operasi sebelumnya(gastrektomi, vagotomi, kolesistektomi, reseksi usus).
   - Penyakit infiltratif: Skleroderma, Amiloidosis, Limfoma usus difus

dengan pemeriksaan awal saja (80% kasus diare kronik). Tujuan pemeriksaan tahap awal yaitu membedakan pasien menjadi diare organik atau fungsional. Bila dengan pemeriksaan awal ini belum membantu menunjukkan diagnosis pasti, perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan.

Pemeriksaan tahap awal dan lanjutan tersebut dapat dilakukan selama berobat rawat jalan atau rawat inap di rumah sakit, tergantung keadaan umum penderita.

Pada penderita rawat inap selain pemeriksaan tahap awal dan lanjutan dapat dilakukan juga beberapa prosedur tambahan. Biasanya kita harus memastikan apakah pemeriksaan yang telah dilakukan pada rawat jalan benar atau tidak, dan bila tidak maka harus mengulang beberapa pemeriksaan termasuk pengumpulan tinja . Setelah itu harus ditentukan apakah penderita mengalami diare murni atau tidak, apakah respon/tidak terhadap puasa(lihat prosedur tambahan evaluasi penderita rawat inap).

PEMERIKSAAN DASAR

Anamnesis

Anamnesis sangat penting dalam menegakkan diagnosis etiologik. Dalam melakukan anamnesis, perlu ditanyakan hal- hal seperti:

1. **Waktu dan frekuensi diare**: Diare pada malam hari atau sepanjang hari, tidak intermiten, atau diare timbul mendadak, menunjukkan adanya penyakit organik. Lama diare kronik kurang dari 3 bulan juga mengarahkan kita pada penyakit organik. Perasaan ingin buang air besar yang tidak bisa ditahan mengarah ke penyakit inflamatorik. Diare yang terjadi pagi hari lebih banyak berhubungan dengan stres, hal ini biasanya mengarah ke sindrom usus iritabel (IBS). Sedangkan diare pada malam hari lebih mengarah ke kelainan organik. Diare akut yang terus berlanjut menjadi kronik dengan riwayat bepergian, mengingatkan pada diare turis (*traveller's diarrhea*) atau spru tropik. Keluhan diare yang lama $\geq$ 1 tahun mengarahkan kita pada diare fungsional. Pertanyaan apakah diarenya kontinyu atau intermiten & *onset* terjadinya diare mendadak atau bertahap dari ringan ke berat perlu ditanyakan juga. *Onset* diare yang mendadak dapat disebabkan infeksi cyclospora atau intoleransi laktosa(setelah enteritis viral). Diare setelah makan menunjukkan adanya refleks gastrokolika yang meningkat, banyak ditemukan pada penderita sindrom usus iritabel (IBS). Diare yant terus menerus tiap hari lebih sering pada penyakit organik. Sedangkan pada sindrom usus iritabel(IBS) seringkali berselang antara buang air besar normal dan diare.

Tabel 3. Etiologi Diare Kronik Berdasarkan Karakteristik Tinja

a. Tinja berlemak / Steatorea
   - Penyakit pankreas: pankreatitis kronik, karsinoma pancreas, insufisiensi pankreas (defisiensi lipase).
   - Penyakit mukosa usus halus: Spru tropik, Penyakit Crohn, Enteritis radiasi, penyakit seliak, limfoma usus, limfangiektasia.
   - Defisiensi garam empedu kualitatif atau kuantitatif:
   - Penyakit hati kolestatik: sirosis bilier primer, kolangitis sklerosing, hepatitis neonatal.
   - Pertumbuhan bakteri berlebihan (*Bacterial Overgrowth*) di usus halus.
   - Sindrom Pasca gastrektomi.
   - PEM
   - Infeksi: TBC usus, Pertumbuhan bakteri anaerob berlebihan ("Bacterial Overgrowth").

b. Tinja berdarah
   - Penyakit usus inflamatorik(Kolitis ulseratif, Kolitis Crohn)
   - Kanker kolon & polip kolon.
   - Lesi anal dll.
   - Infeksi: Bakteri: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, Tuberkulosis kolon, *Yersinia*.
   - Parasit: Protozoa: Amuba(E.histolytica), Giardia lamblia.
   - Infestasi Cacing:*Trichuris trichiura*, *Schistosomiasis*.
   - Kolitis/proktitis radiasi.
   - Kolitis iskemik kronik
   - Efek samping obat antibiotik: Kolitis pseudomembran

c. Tinja tidak berdarah dan tidak berlemak/steatorea
   1. Tinja cair atau seperti air (*Watery Stool*)
      - Kolitis mikroskopik (limfositik) & kolagen.
      - Intoleransi laktosa
      - Diare karena obat: antibiotika(mis.neomisin, ampisilin, klindamisin, sitostatik)
      - Diare pasca reseksi usus: reseksi ileum terminal dll.
      - Infeksi usus halus: karena jamu r(candida), bakteri(pertumbuhan bakteri berlebihan, salmonella dll.), parasit(giardia lamblia, cacing askaris, cacing tambang).
      - Alergi makanan
      - PEM
      - Defek imun primer (imunodefisiensi SIgA)
      - Penyakit Hirschprung, volvulus, malrotasi, poliposis dll
      - Diare kolera pankreati k(Vipoma).Villous adenoma, *Carcinoma medulla tiroid*, Ganglioneuroma, Pheochromocytoma, Tumor Karsinoid.
   2. Tinja encer/lembek (*semisolid*)
      - Obat eksogen seperti penggunaan laksans berlebihan dan makanan/obat tertentu (misal prostigmin, antasida mengandung magnesium dll).
      - Infeksi usus: Parasit (misal giardiasis,Cacing tambang dll), Bakteri(*Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, Pertumbuhan bakteri berlebihan, TBC usus), Jamur(*Candida*).
      - Infeksi HIV dengan superimposisi patogen usus seperti *Cryptosporidium* dan *Isospora belli*
      - Gangguan motilitas:
        - Neuropati otonom diabetik
        - Tirotoksikosis atau hipertiroid
        - Penyakit divertikular
        - Skleroderma
        - Amyloidosis
        - Pasca reseksi gaster atau vagotomi
        - Intoleransi makanan
      - Sindrom usus iritatif (IBS/psikogen).
      - Sindrom karsinoid
      - Malabsorbsi karbohidrat: Defisiensi disakaridase (laktose, sukrose), bahan makanan yang tidak diabsorbsi *(wheat starch*, fiber, laktulose, sorbitol, fruktose).

d. Obat-obat dan pencampur makanan: Antibiotika, obat antihipertensi, obat antiaritmia, antineoplastik antasida(mengandung magnesium)

e. Pemanis(sorbitol, fruktose), etanol, kafein.

f. Insufisiensi adrenal.

g. Inkontinensia fekal

h. Alergi makanan

Tabel 4. Pembagian Lain Etiologi Diare Kronik

1. Steatorea(malabsorbsi lemak):
   - Maldigesti intralumenal:
     - Sirosis dan obstruksi saluran empedu
     - Pertumbuhan bakteri berlebihan(*Bacterial overgrowth*)
     - Insufisiensi eksokrin pankreas
     - Insufisiensi eksokrin pankreas kronik
     - Fibrosis kistik
     - Somatostatinoma
   - Malabsorbsi mukosa:
     - Obat: colchicine,cholestyramine, neomycin,paraaminosalicylic acid (PAS), dan NSAID.
     - Penyakit infeksi: Parasit(*Giardia, Cryptosporidium, Isospora,* cacing *Strongyloides, mycobacterium avium*, agammaglobulinemias, AIDS.
     - Penyakit sistim imun: mastositosis sistemik, gastroenteritis eosinofilik
     - Spru tropik
     - Spru Celiac
     - Dermatitis herpetiformis
     - Penyakit Whipple
     - Abetalipoproteinemia
   - Malabsorbsi pasca mukosa: Limfangiektasia intestinal
   - Steatorea pada penyebab campuran:
     - Sindrom usus pendek
     - Penyakit metabolik: tirotoksikosis, insufisiensi adrenal, malnutrisi protein kalori, penyakit hati.
2. Diare cair/air yang respon terhadap puasa:
   - Masukan cairan yang tidak dapat diabsorbsi:
     - Diare karena magnesium
     - Diare anion natrium
   - Malabsorbsi karbohidrat:
     - Diare karena sorbitol and fruktose
     - Waktu transit usus yang cepat(*Rapid intestinal transit*)
     - Malabsorbsi glucose-galactose
   - Diare asam empedu:
     - Penyakit berat, reseksi, atau operasi *bypass* ileum distal: pada penyakit Crohn atau adhesi pasca operasi.
     - Malabsorbsi asam empedu primer: kongenital or didapat
     - Malabsorbsi asam empedu setelah operasi abdomen atas, baik vagotomi trunkal atau kolesistektomi
   - Diare pasca vagotomi
3. Diare cair/air yang dapat respon atau tidak terhadap puasa(Diare dengan patofisiologi campur atau tidak jelas):
   - Sindrom kolon iritatif(*Irritable Bowel Syndrome*)
   - Alergi makanan
   - Kolitis mikroskopik:
   - Kolitis kolagen dan mikroskopik
   - Enterokolitis eosinofilik perikript
4. Diare cair/air yang tidak respon terhadap puasa(Diare sekretorik murni):
   - Sindrom Karsinoid
   - Gastrinoma
   - Vipoma or Sindrom *Watery Diarrhea-Hypokalemia-Achlorhydria* (WDHA)
   - Karsinoma Medulla Tiroid
   - Glucagonoma
   - Adenoma villosa
5. Mastocytosis sistemik
6. Diare *factitious*
7. Diare idiopatik kronik dan Sindrom kolera pseudopankreataik
8. Diare Diabetikum
9. Diare Alkoholik
10. Diare sekretorik kongenital
11. Diare Inflamatorik:
12. Penyakit Usus Inflamatorik: Penyakit Crohn pada usus halus & besar atau kolitis ulseratif
13. Gastroenteritis eosinofilik
14. Alergi susu dan protein kacang kedelai
15. Enteropati kehilangan protein (*Protein-Losing Enteropathy*)
16. Enterokolitis radiasi kronik
17. Penyakit lain: trombosis arteri atau vena mesenterika akut, iskemi vaskuler mesenterika kronik, tuberkulosis dan histoplasmosis gastrointestinal, sindrom Behcet atau sindrom Churg-Strauss, penyakit *graft-versus-host disease* akut setelah transplantasi sumsum tulang alogenik, Enterokolitis netropenik, sindrom Cronkhite-Canada.

2. **Bentuk tinja**: Bila terdapat minyak dalam tinja, tinja pucat (steatorea) menunjukkan insufisiensi pankreas dan kelainan proksimal ileosekal. Tinja yang mengambang pada air toilet dan flatus berlebihan mengarahkan adanya malabsorpsi karbohidrat atau steatorea. Tinja yang mengambang disebabkan tinja tersebut mengandung gas pada malabsorpsi karbohiddrat atau minyak pada steatorea. Diare seperti air dapat terjadi akibat kelainan pada semua tingkat sistem pencernaan, tapi terutama dari usus halus. Adanya makanan yang tidak tercerna merupakan manifestasi dari kontak yang terlalu cepat antara tinja dan dinding usus, yang disebabkan cepatnya waktu transit usus. Bau asam menunjukkan penyerapan karbohidrat yang tidak sempurna.Kita harus dapat membedakan perdarahan yang disertai diare (campur) dengan diare lalu diikuti darah menetes belakangan (tidak campur) atau dengan perdarahan yang menyertai tinja normal. Pada kolitis infektif dan kolitis ulseratif perdarahan disertai dengan diare, sedangkan diare diikuti darah menetes belakangan menunjukkan adanya hemoroid. Perdarahan yang menyertai tinja normal terdapat pada keganasan, polip, Pasien dengan diare air lebih dari 1 liter perhari lebih disebabkan penyakit usus halus atau kombinasi penyakit kolon dan usus halus atau keadaan hipersekretorik.
3. **Keluhan lain yang menyertai diare**: Deskripsi dan lama keluhan harus diperinci karena diperlukan dalam menegakkan diagnosis kausa diare. **a)**. Nyeri abdomen: merupakan kelainan yang tidak khas, dapat terjadi pada kelainan organik maupun fungsional. Pada diare karena penyakit organik, lokasi nyeri menetap sedang-kan pada diare fungsional(psikogenik) nyeri dapat berubah-ubah baik tempat maupun penyebarannya. Penyebab nyeri organik antara lain. penyakit usus inflamasi (IBD), iskemia mesenterika. Penyebab nyeri fungsional antar lain sindrom usus iritabel (IBS). Nyeri abdomen yang disebabkan kelainan usus halus berlokasi disekitar pusat dan kolik/nyeri yang disebabkan kelainan usus besar dapat terletak di suprapubik, kanan atau kiri bawah. Nyeri terus menerus menandakan ulserasi yang berat pada usus atau adanya komplikasi abses. Penekanan serta infiltrasi ke saraf pada keganasan dapat juga menimbulkan nyeri terus menerus. Kram abdomen disertai tinja kemerahan (*frothy*) biasa didapatkan pada giardiasis, **b)**. Demam: sering menyertai infeksi atau keganasan, **c)**. Mual dan muntah: dapat menunjukkan infeksi, **d)**. Penurunan berat badan disertai riwayat dehidrasi atau hipokalemi menunjukkan adanya penyakit organik (terutama bila penurunan berat badan lebih 5 kg), **e)**. Mengedan waktu defikasi: lebih banyak pada diare fungsional.
4. **Obat:** Banyak obat dapat menimbulkan diare misal: Laksan, Antibiotik (neomisin dll.), Anti kanker, Anti depresan, Anti hipertensi(Beta blocker, ACE inhibitor, Hidralazine), Anti konvulsan(Valproic Acid), Obat penurun kolesterol (cholestyramine dll), Obat Diabetes Mellitus(biguanide), Obat saluran cerna(Antasida Mg++, Antagonis reseptor H2, Prostaglandin eksogen, 5 - ASA), Colchicine, Diuretika, Theofilin, Prostigmin dll. Diare karena laksan ini dikenal sebagai diare *factitious*. Penghentian obat beberapa hari dapat dicoba untuk membantu menegakkan diagnosis. Bila diare berhenti dengan dihentikannya obat, maka kemungkinan besar diare disebabkan oleh obat tersebut.
5. **Makanan/minuman:**

   Makanan dapat menimbulkan diare melalui mekanisme osmotik yang berlebihan atau proses alergi. Diare dan mual yang menyertai minum susu menunjukkan dugaan kuat adanya intoleransi laktosa dan sindrom usus iritabel. Diare yang terjadi setelah makan makanan yang osmotiknya tinggi menunjukkan adanya diare osmotik karena makanan tersebut. Seperti halnya obat-obatan, terhentinya diare setelah penghentian bahan makanan yang dicurigai(puasa per oral) dapat menunjang diagnosis. Diare membaik setelah puasa, mengarahkan pemikiran kita pada penyebab malabsorbsi makanan. Diare tidak membaik setelah puasa, mengarahkan pemikiran kita pada penyebab enteropati eksudatif(penyakit usus inflamatorik=*inflammatory bowel disease*/IBD),atau keadaan hipersekretorik.

   Diare karena malabsorbsi karbohidrat dapat intermiten dan biasanya disertai gejala kembung, flatus dan kram abdomen. Makanan yang mengandung sorbitol (pemanis tak dapat diabsorbsi) atau sirup jagung (mengandung fruktose) bersifat aktif osmotik dan dapat menimbulkan diare, karena itu perlu ditanyakan pada penderita apakah dikonsumsi/tidak.

   Penderita dengan riwayat diare terhadap makanan tertentu biasanya mempunyai riwayat alergi dalam keluarganya atau manifestasi alergi lain seperti asmabronkial dll. Beberapa epidemi diare kronik di Amerika Serikat berhubungan dengan minuman susu mentah atau air yang tidak diobati(tidak steril). Alkohol merupakan penyebab diare yang umum di negara barat(terutama pada peminum berat/ alkoholisme). Diare memberat setelah makanan berlemak mengarahkan pemikiran ke steatorea.
6. **Lain-lain:** Berat badan menurun dapat terjadi pada diare organik maupun fungsional, disebabkan napsu makan yang menurun, tetapi yang paling banyak ditemukan yaitu pada malabsorpsi nutrien, neoplasma dan iskemi usus. Pada sindrom usus iritabel (IBS)

didapatkan banyak keluhan yang menyertai diare a.l. perut begah, nyeri daerah anus setelah defekasi, mual, sendawa dll. Hal ini jarang didapatkan pada diare karena kelainan organik. Faktor-faktor agresif sebagai faktor pencetus atau pemberat diare seperti makanan/ minuman dan stres harus selalu dicari dan ditanyakan pada pasien. Faktor-faktor mitigasi sebagai faktor pengurang atau pereda diare antara lain makanan/minuman dan obat-obat warung juga perlu ditanyakan. Diare yang terjadi setelah operasi, mungkin disebabkan pertumbuhan bakteri berlebihan (*bacterial overgrowth*) dalam usus, infeksi bekas operasi atau malabsorbsi garam empedu. Pada pemotongan ileum terminal dan kolon bagian kanan yang panjang dapat timbul diare karena berkurangnya permukaan absorbsi, berkurangnya *transit time*, malabsorbsi asam empedu dan *bile acid pool* yang berkurang (cenderung menjadi steatorea yang tidak respons terhadap cholestyramine). Reseksi usus yang lebih pendek (< 100 cm) dapat menimbulkan diare karena asam empedu disebut enteropati kolereik. Diare ini timbul setelah makan, biasanya tinja ± 300 gram/24 jam, lemak tinja kurang dari 15-20 gram/24 jam, pH tinja lebih dari 6,8 dan respon terhadap puasa dan/atau cholestyramine. Diare setelah radioterapi menunjukkan adanya kolitis radiasi atau malabsorbsi. Anemia kronik yang menyertai diare dapat disebabkan penyakit seliak, penyakit inflamasi usus non spesifik atau defisiensi imunoglobulin. Anamnesis diare berupa air yang sangat hebat tanpa gejala yang jelas kearah infeksi dapat disebabkan oleh tumor endokrin penyebab diare misal karsinoma meduler tiroid dan diare hormonal lain seperti vipoma, sindrom karsinoid dll[1]. Tumor penghasil hormon tersebut seperti kolera pankreatik dll. memiliki tinja lebih dari 0,7 liter dalam 24 jam, 70% kasus memiliki tinja lebih dari 3 liter per 24 jam dan volume tinja 10 - 21 liter dalam 24 jam pernah dilaporkan. Hipokalemia juga sering didapatkan pada diare karena tumor penghasil hormon (100% kasus) dan 93% kasus memiliki kadar kalium di bawah 2,5 mmol/l. Adenoma vilosa juga dapat menimbulkan diare dan kehilangan elektrolit melalui pelepasan sekretagog yang belum dapat diidentifikasi atau produksi prostaglandin E2. Adanya anggota keluarga lain yang menderita diare infeksi merupakan petanda adanya infeksi sebagai faktor penyebab diare. Ada tidaknya inkontinensia fekal harus dipastikan, karena beberapa pasien mengeluh diare bila problem utamanya adalah gangguan buang air besar. Adanya penyakit sistemik lain seperti hipertiroidi, diabetes melitus, penyakit kolagen-vaskular, penyakit inflamasi lain, sindrom tumor, penyakit penurunan kekebalan imun seperti HIV-*acquired immuno deficiency syndrome* (AIDS) dan penyakit autoimun lain harus dicari. Adanya riwayat transfusi darah, penggunaan obat intravena, pekerjaan atau kegiatan lebih sering terpapar HIV, dan penggunaan obat-obat imunosupresif harus ditanyakan. Indikator yang memperkuat adanya etiologi fungsional dari diare kronikantara lain lama diare (≥1 tahun), kurang bermaknanya penurunan berat badan(< 5 kg), tidak adanya diare malam hari dan mengedan pada waktu defikasi memiliki spesifitas 70%.

Pemeriksaan Fisik/Manifestasi Klinik

Kebanyakan gejala klinik tidak spesifik dan menunjukkan adanya malabsorbsi nutrien dan defisiensi vitamin/ elektrolit (Tabel 5). Tetapi adanya gejala klinik tertentu menunjukkan adanya penyakit tertentu (Tabel 6).

Meskipun 3 nutrien utama(lemak, karbohidrat dan protein) dapat mengalami malabsorbsi,

gejala klinik biasanya mengikuti malabsorbsi karbohidrat atau lemak. Malabsorbsi protein atau asam amino (azotorea) dapat terjadi tidak terlihat secara klinik kecuali berat sekali sehingga menimbulkan malnutrisi atau kerusakan transport asam amino yang menimbulkan penyakit sistemik kongenital. Malabsorbsi elektrolit dan air juga merupakan bagian dari patofisiologi diare malabsorbsi.

Tanda-tanda steatorea (lemak berlebihan dalam tinja) yaitu tinja berwarna muda, berbau busuk, cenderung mengambang dan sulit dibersihkan dengan siraman air. Kadang-kadang terlihat kilauan lemak dipermukaan air. Hal ini menunjukkan adanya maldigesti atau malabsorbsi lemak. Tinja yang mengambang selain karena steatorea dapat juga disebabkan karena adanya produksi gas oleh bakteri.

Diare berdarah menunjukkan bahwa penyakit mengenai rektum atau kolon kiri. Hal ini menunjukkan adanya ulserasi mukosa. Gejala klinik tergantung dari etiologi.

Tabel 5. [illegible]

Gejala Klinik	Defisiensi
Berat Badan turun	Lemak/protein/kalori
Edema/berkurangnya otot	Protein
Kulit kering bersisik	Asam lemak esensial
Anemia	Besi, asam folat, vit B12
Glositis, dermatitis	Asam nikotinat
Parestesia, neuropati perifer	Vitamin B1 & B12
Cenderung memar, berdarah	Vit K
Buta malam	Vit A
Kelemahan	K+, Na+, Mg++
Tetani, nyeri tulang	Kalsium
Kehilangan rambut	Zinc, protein

Tabel 6. Gejala Klinik yang Khas dari Penyakit Primer Penyebab Steatorea

Penyakit	Gejala klinik
Disfungsi pankreas	
Pankreatitis/kanker pankreas	Nyeri abdomen tengah, tromboflebitis migrasi
Sindrom Zollinger Ellison	Penyakit tukak lambung yang tidak/sulit sembuh
Penyakit usus halus	
Penyakit seliak, dermatitis herpetiformis	Badan kecil, menarche terlambat, ulkus mulut
Penyakit Whipple	Erupsi kulit yang gatal-panas
Amiloidosis karena artritis reumatoid	Poliartritis dengan pigmentasi Poliartritis
Iskemi mesenterik	Angina abdominal
Penyakit Crohn	Ulkus mulut, ulkus/fistel perianal, obstruksi usus sub-akut, masa abdomen Limfadenopati limfoma
Defisiensi garam empedu	
Sirosis bilier	Ikterus
Kolangitis sklerosing	
Pasca-gastrektomi	
Pasca-gastrektomi (Bilroth II)	Parut abdomen dengan atau tanpa *blind loop*

Gejala klinik diare tidak berdarah tidak steatorea juga tergantung etiologi. Penderita dengan sindrom usus iritabel (IBS) biasanya keadaan umumnya baik dan keluhan mereka tidak sesuai dengan keadaan umumnya. Diare lebih sering pagi hari, jarang malam hari dan berganti-ganti dengan konstipasi dan disertai nyeri abdomen. Penyakit ini biasanya disertai dispepsia fungsional dan keluhan non-spesifik tak jelas lainnya. Seringkali pasien dapat menghubungkan antara presipitasi dan tercetusnya diare dengan periode stres atau ketegangan. Gejala-gejalanya akan berkurang bila mereka santai atau sedang dalam liburan. Diare kadang-kadang merupakan gejala utama penderita tirotoksikosis, sehingga kita harus berhati-hati bila ada penderita diare kronik disertai pembesaran kelenjar gondok atau berdebar-debar, gemetaran/tremor, penurunan berat badan dan suhu badan meningkat dll biasanya disebabkan hiperfungsi kelenjar tiroid. Kebiasaan memakai laksans kadang-kadang sangat sulit didiagnosis.

Kolitis mikroskopik, limfositik dan kolagen ditandai dengan adanya diare air kronik dengan gambaran endoskopi normal, timbul lebih sering pada wanita umur 50-60 tahun.

Diare tidak berdarah, tidak steatore tersebut biasanya kontinyu atau intermiten, dengan remisi dan relaps timbul spontan atau dalam pengobatan. Kadangkala timbul nyeri kolik abdomen, nausea atau muntah. Keadaan umum pasien biasanya baik, pemeriksaan laboratorium normal.

Gejala klinik *alarm* yang mengarahkan penyebab penyakit organikantara lain riwayat diare berlangsung kurang dari 3 bulan, diare predominan malam hari atau kontinyu dan penurunan berat badan yang bermakna. Tidak adanya gejala alarm tersebut ditambah gejala-gejala yang masuk dalam kriteria Manning atau roma dan pemeriksaan fisik normal, lebih mengarah pada gangguan usus fungsional, tapi hanya memiliki spesifisitas 52-74%. dan tidak dapat menyingkirkan penyakit usus inflamatorik (IBD).

C. Pemeriksaan Tinja

Harus diperhatikan benar apakah tinja berbentuk air/cair, setengah cair/lembek, berlemak atau bercampur darah. Contoh tinja harus segera diperiksa untuk melihat adanya leukosit, eritrosit, parasit (ameba, giardia, cacing/telur cacing). Adanya gelembung lemak memberi dugaan ke arah malabsorbsi lemak yang mengarah ke penyakit pankreas dll. Adanya amylum yang banyak dalam tinja menunjukkan adanya maldigesti karbohidrat. Eritrosit dalam tinja menunjukkan adanya luka, kolitis ulseratif, polyp atau keganasan dalam usus atau kadang infeksi juga. Leukosit dalam tinja menunjukkan adanya kemungkinan infeksi atau inflamasi usus. Pemeriksaan pH tinja perlu dilakukan bila ada dugaan malabsorbsi karbohidrat, dimana pH tinja di bawah 5,5 (asam) disertai tes reduksi positif menunjukkan adanya intoleransi karbohidrat/glukosa. pH diantara 6,0-7,5 ditemukan pada sindrom malabsorpsi asam amino dan asam lemak. Pewarnaan dengan gram perlu dikerjakan untuk mencari kemungkinan infeksi oleh bakteri, jamur dll. Pemeriksaan darah samar *(occult blood test)* yang positif, kelainan lemak tinja dan tes phenolphthalein tinja positif mengarahkan pada diagnosis penyakit usus inflamatorik ("IBD"), diare malabsorbsi, atau diare *factitious*. Analisis tinja ini merupakan pemeriksaan yang relatif murah dan mudah tetapi sering terdapat positif maupun negatif palsu. Oleh karena itu sebaiknya diperiksakan 2 contoh sekaligus atau 2 kali pada hari berlainan secara berturut-turut. Harus dimintakan pemeriksaan tinja dengan cara pemekatan sehingga kemungkinan positif lebih besar. Diare dengan volume banyak dan berbau busuk menunjukkan adanya infeksi, dan bila terdapat keadaan demikian, dapat langsung dilakukan pemeriksaan kultur tinja untuk bakteri atau jamur. Harus diingat bahwa pemeriksaan fisik dan tinja normal tidak selalu menyingkirkan kelainan organik. Pemeriksaan beda osmotik tinja *(stool osmotic gap)* dapat dilakukan untuk membedakan diare osmotik dengan sekretorik. Rumus beda osmotik tinja ("stool osmotic gap") = 290 - 2 ($[Na^+]$ + $[K^+]$) mOsm/kg tinja.[9] Pada diare osmotik beda osmotik tinja lebih dari 50 mOsm per kg air tinja sedang pada diare sekretorik beda osmotik tinja kurang dari 50 mOsm per kg air tinja[2]. Pemeriksaan osmolalitas cairan tinja mungkin berguna untuk kasus diare yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Osmolalitas tinja yang rendah (<250 mOsm/kg) menunjukkan kontaminasi tinja dengan air atau urin atau adanya fistula gastrokolika dan terminumnya cairan hipotonik. Osmolalitas tinja > 290 mOsm/kg sering disebabkan metabolisme bakterial dari karbohidrat tinja selama penyimpanan tinja (sampai 600 mOsm/kg).

Untuk melihat adanya steatorea perlu dilakukan pengukuran kadar lemak dalam tinja 24 jam atau 72 jam secara kuantitatif dan pemeriksaan kualitatif lemak tinja dengan pewarnaan Sudan. Tes pewarnaan Sudan sangat sensitif untuk mendeteksi malabsorbsi asam lemak (tes pertama) dan trigliserida (test kedua). Karena itu bila test Sudan kedua (dan test pertama) pemeriksaan tersebut positif, klinisi harus mencurigai adanya maldigesti trigliserida makanan (insufisiensi pankreas, reseksi usus halus). Hasil test Sudan kedua yang negative tidak mengeksklusi insufisiensi pankreas. *Mineral oil* dan bahan lemak tidak terabsorbsi, *sucrose polyester* dapat menyebabkan hasil Sudan (test pertama dan kedua) positif Jumlah lemak tinja yang berhubungan dengan diet orang Amerika normal (mengandung 75 - 100 gr lemak/hari) yaitu ≤ 7 gr / 24 jam. Jumlah lemak tersebut didapat dari perhitungan 100-(100x0,95)+2, dimana 0,95 merupakan koefisien absorbsi lemak dan 2 gram lemak diekskresi melalui tinja pada absorbsi lemak nol. Bila penderita menghasilkan > 14 gram lemak/24 jam, dia jelas mengalami steatorea. Jika kandungan lemak tinja perhari diantara 7 dan 13 gram, steatorea merupakan akibat sekunder dari etiologi diare yang lain. Pemeriksaan lemak tinja kualitatif dengan pewarnaan Sudan memiliki sensitivitas 90% jika lemak tinja lebih dari 10 gram/24 jam.

Berat tinja lebih dari 400 gram/24 jam menunjukkan adanya penyakit organik. Diare amebik dapat berupa cair/air atau berdarah dan dapat berlangsung tahunan, dengan ditemukannya leukosit pada finja. Setengah kasus steatorea mengalami diare cair/air karena sekresi air dan elektrolit kolon dapat dicetuskan olah asam lemak dan asm hidroksi lemak.

Tidak ada satu pemeriksaanpun yang dapat mengidentifikasi penderita dengan kasus sindrom usus iritatif *(irritable bowel syndrome)*, sehingga eksklusi kelainan patologi lain setelah semua pemeriksaan hasilnya negatif akan menunjang diagnosis.

Pemeriksaan tinja untuk giardia penting untuk dilakukan, walaupun hasil tinja mungkin akan negatif palsu. Seringkali pengobatan percobaan *(trial)* dengan metronidazol menolong dan dapat mendiagnosis giardiasis.

Diare pada penderita *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan atau tanpa *Acquired Immunodeficiendy Syndrome* (AIDS) biasa disebabkan infeksi di usus (75-85% kasus). Pada penderita dengan infeksi HIV ini perlu dilakukan pemeriksaan tinja untuk menemukan organisme yang jarang seperti *Cryptosporidium* atau *Isospora belli*.

Analisis tinja untuk mendeteksi adanya penggunaan obat laksans sebagai penyebab diare kronik faktisius perlu dilakukan bila tidak ditemukan penyebab. Pemeriksaan yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan tinja adanya phenolphthalein, emetin, bisacodyl dan metabolitnya dengan tes kromatografi atau kimia.

Pemeriksaan *Head of Meal Transit Time* (HOMTT) dipakai untuk menilai transit time usus secara kasar. Normal transit time bila waktu dari pasien menelan setengah cangkir *corn kernel* atau 1 kaleng *beet* sampai tinja terlihat berwarna merah, berkisar antara 12 jam s/d 22 jam. Transit time usus cepat bila waktu penelanan sampai warna merah pada tinja berlangsung kurang dari 12 jam.

Pemeriksaan parasit tinja harus dilakukan antara lain-Giardia lambilia, Entamoeba histolytica dll. Pemeriksaan tinja untuk mendeteksi adanya insufisiensi pankreas yaitu pemeriksaan elastase tinja. Pemeriksaan *marker* tinja untuk mendeteksi adanya inflamasi gastrointestinal seperti lactoferrin dan calprotectin masih dalam penelitian.

Pemeriksaan Laboratorium Lain

1. **Darah**: Idealnya pemeriksaan darah ini dilakukan setelah pemeriksaan tinja, bila pemeriksaan tinja saja belum mengarah pada diagnosis. Laju endah darah (LED) yang tinggi, kadar hemoglobin yang rendah, kadar albumin serum yang rendah menunjukkan adanya penyakit organik. LED dan CRP yang tinggi ditemukan pada penyakit usus inflamatorik (IBD). Pada anemia (hemoglobin turun), perlu diperiksa apakah ada defisiensi vitamin B12, asam folat , defisiensi besi karena gangguan absorbsi. Leukositosis mengarahkan pada adanya inflamasi. Sedangkan eosinofilia ditemukan pada neoplasma, alergi, penyakit kolagen vaskular, infestasi parasit dan gastroenteritis atau kolitis eosinofilik.

   Kadar asam folat yang rendah menunjukkan penyakit seliak. Kadar B12 rendah menunjukkan pertumbuhan bakteri berlebihan *(bacterial overgrowth)* dalam usus halus. Kadar albumin rendah menunjukkan tanda kehilangan protein dari peradangan di ileum, jejunum, kolon dan pada sindrom malabsorbsi. Pada semua keadaan diatas perlu konfirmasi dengan biopsi. Eosinofil meningkat pada gastroenteritis eosinofilik, alergi makananatau infeksi parasit di usus. Pemeriksaan serologis terhadap ameba harus dilakukan. Bila dicurigai infeksi *Campylobacter jejuni* dapat dilakukan pemeriksaan serologis (IgG) terhadap *Campylobacter jejuni*. Pada penderita dengan kecurigaan infeksi kronik/perlu diperiksa juga kemungkinan imunodefisiensi.

   Selain Hemoglobin, perlu diperiksa juga tes darah lengkap, hitung jenis, LED untuk melihat adanya inflamasi, infeksi di usus. Elektrolit, Nitrogen urea darah ("BUN"), kreatinin perlu juga diperiksa. Untuk mengetahui fungsi kelenjar tiroid, perlu diperiksa kadar TSH darah, T3 uptake & T4 serum. Bila didapatkan ulkus duodenum bersamaan diare yang mengarah pada gastrinoma (Zollinger-Ellison) , perlu diperiksa kadar gastrin dalam darah (meningkat). Jika diare lebih dari 1 liter per hari dan terlebih ada hipokalemia, maka diperlukan pemeriksaan kadar *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), calcitonin, glukagon, histamine dalam darah. Kadar VIP yang tinggi menunjukkan adanya tumor vipoma. Calcitonin untuk mendiagnosis karsinoma medulare tiroid, glukagon untuk mendiagnosis tumor glukagonoma.

Pemeriksaan gula darah perlu dilakukan bila ada kecurigaan penyakit diabetes melitus.

Pemerikaan serologik yang berguna dalam menunjang diagnosis termasuk tes *antibody antinuclear, antibodi Imunoglobulin* (Ig)A dan IgG antigliadin dan antibody IgA antiendomysial, antibodi *cytoplasmic antineutrophil perinuclear*, tipe HLA dan *antibody* terhadap HIV dan *Entamoeba histolytica*. Pemeriksaan serologic untuk spru seliak tidak hanya untuk diagnosis tetapi juga untuk evaluasi pasien setelah pengobatan. Pada penyakit spru seliak ini dapat diperiksa antibodi IgA atau IgG antigliadin dan antibody antiendomysial. Antibodi antinuclear digunakan untuk mendiagnosis vaskulitis, skleroderma, spru seliak, kolitis mikroskopik, hipotiroidisme, enteropati autoimun. Antibodi *cytoplasmic antineutrophil perinuclear* digunakan untuk mendiagnosis kolitis ulseratif. Pemeriksaan tipel HLA-DR berguna untuk konfirmasi diagnosis spru seliak, spru yang refrakter atau tidak tergolongkan, mungkin penyakit Crohn dan kolitis ulseratif. Jika ada kemungkinan kuat penyakit dasar infeksi HIV pada penderita dengan diare kronik, maka skrining pemeriksaan infeksi HIV dalam darah penting dilakukan. Titer antibody terhadap *E.histolytica* digunakan untuk mendiagnosis amebiasis kolon dan /atau hati.

Hipoalbuminemia, Laju endap darah yang tinggi dan anemia memiliki spesifitas tinggi untuk adanya penyakit organik. Adanya defisiensi besi merupakan indikator sensitif enteropati usus halus, terutama penyakit seliak, tetapi bukan merupakan test yang spesifik.

Bila dicurigai adanya hipersensitif terhadap gluten yang disebut penyakit seliak, diusulkan pemeriksan IgG antigliadin, antibodi IgA antiendomysial (EMA), antibodi retikulin, dan IgG anti tissue transglutaminase (tTG).

2. **Urin:** Untuk menunjang diagnosis sindrom/tumor karsinoid (*"flushing"* kulit dll), dapat dilakukan pemeriksaan kadar 5-HIAA urin 24 jam. *Vanillylmandelic acid* (VMA) atau metanephrine urin untuk pheochromocytoma. Histamine urine untuk penyakit *mast cell* dan karsinoid usus proksimal. Untuk penggunaan laksan golongan antrhraquinone dapat diperiksa urine dengan pemeriksaan kromatografi dan kimia.

Pemeriksaan Lain

Beberapa negara maju atau pusat studi yang maju dimana penghasilan masyarakat umumnya mampu, menganjurkan memasukkan pemeriksaan BNO (foto polos abdomen), Barium enema atau follow through dan sigmoidoskopi (dengan biopsi) kedalam pemeriksaan tahap awal. Tapi untuk negara berkembang seperti Indonesia, secara umum pemeriksaan-pemeriksaan tersebut masih dimasukkan kedalam pemeriksaan tahap lanjutan. Kecuali pada keadaan khusus, dimana penderitanya mampu dan fasilitas memungkinkan, maka pemeriksaan tersebut dapat dilakukan. Dari suatu studi didapatkan bahwa 99.7% diagnosis kelainan usus dibuat berdasarkan biopsi bagian distal kolon dengan pemeriksaan sigmoidoskopi fleksibel antara lain kolitis mikroskoik, penyakit Crohn, melanosis coli, kolitis ulseratif dan infeksi *Clostridium Difficile*.

PEMERIKSAAN LANJUTAN

Pemeriksaan lanjutan atau pemeriksaan penunjang dibawah ini tidak semua diperlukan pada diare kronik. Urutan pemeriksaan ini tidak menggambarkan makin pentingnya pemeriksaan, tetapi disesuaikan dengan perkiraan diagnosis yang sudah didapat pada pemeriksaan awal. Tidak semua pemeriksaan ini dapat dilakukan di Indonesia.

Pemeriksaan Anatomi Usus

1. Barium enema kontras ganda (*Colon in loop*) dan BNO: Pemeriksaan BNO dilakukan untuk melihat adanya kalsifikasi pankreas dan dilatasi kolon. Pemeriksaan barium enema kontras ganda dilakukan untuk melihat adanya kelainan di kolon dan ileum terminal, akan tetapi ± 10% kasus kelainan dini/minimal (misal polip kecil atau keganasan kolon dini atau kolitis tanpa ulkus) tidak terdiagnosis.

2. **Kolonoskopi dan ileoskopi:** Pemeriksaan ini tidak dilakukan rutin pada setiap diare kronik, tetapi membantu dalam menegakkan diagnosis terutama dalam mendapatkan diagnosis patologi anatomi dengan biopsi mukosa usus. Pemeriksaan ini dapat langsung dilakukan tanpa didahului pemeriksaan

barium enema atau dilakukan setelah pemeriksaan barium enema bila masih belum jelas kelainan anatomis kolon. Dengan pemeriksaan kolonoskopi dapat diketahui penyebab diare apakah keganasan atau hanya inflamasi penyebab perdarahan masif/tersamar, dapat ditentukan apakah sudah terjadi displasi atau keganasan pada kolitis yang lama. Selain itu, ditemukannya darah pada pemeriksaan ini dapat menyingkirkan penyakit fungsional (non-organik). Pada kolitis mikroskopik (kolagen) walaupun gambaran kolon dan ileum normal secara endoskopik, tetapi secara histopatologik dapat ditemukan adanya kelainan inflamatorik mikroskopik (kolagen) yang menimbulkan diare. Pada pemeriksaan kolonoskopi penderita sindrom usus iritatif akan terlihat adanya mukus berlebihan dan spasme sigmoid, walaupun mukosa usus normal. Melanosis coli, diskolorasi hitam dari mukosa kolon, merupakan gambaran dari kebiasaan makan laksans.

3. ***Barium follow through* dan/atau *Enteroclysis*:**
   Pemeriksaan rontgen ini dilakukan bila ada kecurigaan kelainan pada ileum & jejunum. Pada pemeriksaan *Barium follow through*, interpretasi gambaran usus lebih sulit daripada barium enema, karena itu gambaran normal belum dapat menyingkirkan diagnosis. Pemeriksaan *enteroclysis* atau pemeriksaan usus halus kontras ganda merupakan pemeriksaan rontgen yang lebih teliti dari pemeriksaan *barium follow through*, karena kelainan yang minimal/dini dapat lebih terlihat. Pada kedua pemeriksaan rontgen ini, bila hasilnya normal, tapi kita masih curiga adanya penyempitan atau masa, sebaiknya dilakukan laparotomi. Penyakit Crohn usus halus dini, seringkali sulit didiagnosis secara radiologi, karena itu perlu pemeriksaan enteroclysis untuk lebih mendapatkan mukosa lebih teliti lagi.
4. **Gastroduodeno-jejunoskopi:**
   Pemeriksaan ini dilakukan setelah pemeriksaan rontgen *barium follow through* atau *enteroclysis* atau barium enema atau kolonoskopi dan masih dicurigai adanya kelainan pada gaster, duodenum dan jejunum. Pemeriksaan ini sebaiknya dilakukan pada pasien steatorea atau adanya malabsorbsi. Bersamaan pemeriksaan ini dapat dilakukan biopsi mukosa lambung, duodenum dan jejunum proksimal sehingga dapat diketahui diagnosis histopatologiknya. Bagian usus halus lebih bawah tak mungkin dibiopsi, sehingga bila ada kecurigaan didaerah ini harus dilakukan laparotomi. Biopsi jejunum penting dilakukan untuk menentukan adanya infeksi giardiasis.
5. ***Endoscopic Retrograde Cholangi Pancreatography* (ERCP):** Pemeriksaan ini dilakukan untuk melihat adanya kelainan pankreas. Bila pada BNO sudah tampak kelainan kalsifikasi pankreas, ERCP tak diperlukan lagi. Biopsi pada papilla vateri diperlukan untuk melihat ada/tidaknya keganasan.
6. **Sidik Indium 111 leukosit**: Pemeriksaan ini sangat baik untuk melihat adanya inflamasi usus secara cepat, tetapi tidak dapat membedakan macam inflamasi. Prinsipnya yaitu daerah yang abnormal pada saluran cerna akan menerima Indium 111, sedangkan daerah yang normal tidak tampak karena tidak menerima Indium 111.
7. **Ultrasonografi abdomen:** Pemeriksaan ini untuk melihat kelainan pankreas (pankreatitis kronik, kanker pankreas dan lain-lain.), hati (sirosis hati, hepatoma dan lain-lain.), curiga limfoma malignum dan TBC usus. Pemeriksaan ini memiliki sensitifitas hanya 50-60% terhadap pankreatitis kronik. Pada penyakit Crohn, kadang dapat ditemukan gambaran penebalan dinding usus. Pada kanker kolon yang besar atau sudah metastase dapat ditemukan adanya masa abdomen secara USG.
8. **Sidik perut (CT-*Scan* abdomen):** Pemeriksaan ini dilakukan bila pemeriksaan ultrasonografi belum dapat dengan jelas menyokong diagnosis kelainan pankreas, hati, keganasan saluran cerna/metastasenya atau masa abdomen yang belum jelas asalnya dll. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 74-90% terhadap penyakit pancreas.
9. **Arteriografi/angiografi mesenterika superior dan inferior:** Pemeriksaan ini untuk menentukan sumbatan arteri mesenterika yang menimbulkan kolitis iskemik.
10. **Enteroskopi:** Pemeriksan enteroskopi akhir-akhir ini dapat menggantikan pemeriksaan rontgen usus halus *follow through*, karena lebih jelas dalam mendiagnosis kelainan-kelainan organik di usus halus (lebih sensitif dan spesifik daripada rotgen *follow through*), dapat melakukan biopsi untuk pemeriksaan histopatologi dan dapat melakukan terapi seperti polipektomi dll.
11. ***Magnetic Resonance Cholangio Pancreatography* (MRCP)** Beberapa studi melaporkan bahwa MRCP sama sensitifnya dengan ERCP dalam mendeteksi penyakit pancreas (pankreatitis kronik dan karsinoma pancreas). Pengembangan terbaru pemeriksaan MRI pankreatografi setelah stimulasi secretin dapat mendeteksi kelainan pancreas fungsional dan struktural.
12. **Endosonografi atau Endoscopic Ultrasound (EUS).** Pemeriksaan ini dilaporkan memiliki sensitivitas

yang tinggi dalam mendeteksi penyakit pankreas dini tetapi jarang digunakan karena keterbatasan penggunaannya dalam klinik dan mahal.

Fungsi usus dan pankreas

1. **Tes fungsi ileum dan jejunum:** Tes D-xylose, digunakan untuk menilai integritas & fungsi absorbsi usus halus. Pengukuran kadar lemak dalam tinja, untuk melihat kemampuan absorbsi lemak oleh usus.
2. **Tes fungsi pankreas:** Tes sekretin-cholecystokinin, yaitu tes yang banyak dipakai, tes ini memakai infus terus menerus dengan hormon-hormon tersebut, lalu diukur pengeluaran bikarbonat dan ensim. Tes ini sangat membantu menilai fungsi pankreas pada diare berlemak (steatorea). Tes PABA, untuk menilai fungsi eksokrin pankreas. Tes elastase-1 feces, digunakan untuk menilai fungsi eksokrin pankreas juga.
3. **Tes Schilling:** Tes ini digunakan untuk mendiagnosis defisiensi vitamin B12 dan infeksi usus halus yang luas.
4. **Tes Napas *(Breath test)*:** *C cholyl glycine breath*: tes ini penting juga untuk menilai fungsi ileum, keberhasilan pengobatan atau fungsi usus yang tersisa setelah reseksi luas. Jumlah C14 yang diekskresi di tinja dapat membedakan antara *bacterial overgrowth* dengan malabsorbsi.
    - *Bile acid breath*: mengukur kadar CO2 napas setelah pemberian sejumlah dosis C-xylose. Pemeriksaan ini dapat menunjukkan perkembangan bakteri pada usus halus.
    - *H2 breath*: mengukur kadar H2 napas, dapat menentukan adanya maldigesti
    - malabsorbsi, intoleransi laktosa, *orocaecal transit time* dan adanya pertumbuhan bakteri yang berlebihan *(bacterial overgrowth)* di usus.
    - *^{14}C-triolein absorption*: pemeriksaan alternatif untuk malabsorbsi lemak, menilai adanya lipolisis dan absorbsi. Sensitivitas 85-100% dan spesifisitas >90%, akan tetapi pemeriksaan ini tidak baik untuk penderita diabetes melitus, penyakit hati atau obesitas.
5. **Tes Kehilangan protein:** Protein dicerna di dalam lumen usus menjadi polipeptida dan asam amino oleh enzim pancreas sebelum absorbsi aktif. Malabsorbsi produk-produk tersebut jarang terjadi bila tidak ada malabsorbsi lemak atau karbohidrat. Dua metode yang telah dipakai untuk menilai kehilangan protein dari usus antara lain *faecal clearance of α_1- antitrypsin* atau *radiolabelled albumin*.
6. **Tes Malabsorbsi asam empedu *(Bile Acid Malabsorption)*** : Malabsorbsi asam empedu dapat dinilai melalui pengukuran turnover asam empedu yang dilabel radioisotop, pengukuran metabolit serum atau pengukuran kuantitatif asam empedu yang diekskresi. Pemeriksaan pertama untuk meng-ukur *faecal recovery of ^{14}C glycocholate* dalam tinja selama 48–72 jam setelah menelan secara oral marker tersebut. Pengukuran konsentrasi serum metaboit asam empedu contohnya *7-hydroxy-4-cholesten-3-one,*menghindari penggunaan radilolabels dan telah diteliti hasilnya sesuai hasil pemeriksaan *^{75}Se homotaurocholate* (^{75}Se-HCAT). Tes ^{75}Se-HCAT merupakan test yang paling banyak dipakai membutuhkan penelanan obat sintetis 75 Se-HCAT tersebut yang merupakan konjugasi alamiah asam empedu adsam taurocholat. Fraksi yang tertinggal dinilai dengan gamma camera 7 hari setelah pemberian ral. Nilai kurang dari 15% menunjukkan adanya malabsorbsi asam empedu.
7. **Tes *small and large bowel transit time*:**
   Diare karena percepatan *transit time* usus dapat disebabkan oleh keadaan pasca bedah (vagotomy, gastrektomi), kelainan endokrin (carcinoid, hipertiroid, diabetes), penyakit usus halus infiltratif, sindrom usus iritabel. Berbagai metode yang digunakan mengukur *transit time* orosekal *(orocaecal transit time*/OCTT) antara lain rontgen usus dengan brarium, scintigrafi radionuclide dan *lactulose hydrogen breath test*. Metode scintigrafi dapat memakai makanan solid (telur dan roti) dan cairan yang dilabel ^{99m}technetium atau ^{111}indium-diethylene triamine pentacetic acid, dan waktu yang terukur bagi substrat radioaktif mencapai caeum dicatat. Hasil pemeriksaan tes ini sesuai dengan hasil *lactulose hydrogen breath test*. Tes transit time kolon dapat menggunakan marker *radioopaque* atau scintigrafi.
8. **Tes permeabilitas usus**
   Tes ini masih dalam penelitian.

Pemeriksaan Lain

1. **Petanda Tumor.** Pemeriksaan *Carcino Embryonic Antigen* (CEA) untuk mengetahui adanya keganasan pada pankreas dan kolon. Pemeriksaan Ca 19-9 untuk mengetahui adanya keganasan pankreas, tapi kadang juga meningkat pada keganasan kolon.
2. **Pemeriksaan *thin-layer chromatography* urine**. untuk memeriksa adanya pemakaian obat pencahar bisacodyl, phenolphthalein, anthraquinones dapat dilakukan untuk menentukan etiologi diare.
3. **Pemeriksaan ELISA tinja** untuk menentukan antigen giardia, assay alkalinisasi (untuk phenolphthalein), pengukuran natrium, kalium, sulfat, fosfat tinja.

4. **Tes untuk alergi makanan gastrointestinal.** Antibodi terhadap makanan dalam tinja dan sekresi usus halus dapat dideteksi untuk mendiagnosis alergi makanan.

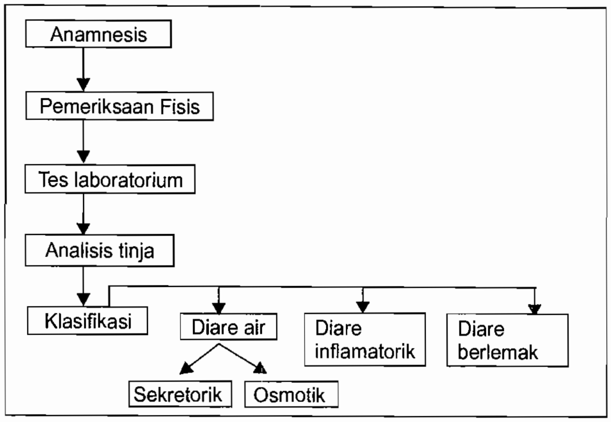
III. PROSEDUR TAMBAHAN EVALUASI PENDERITA RAWAT INAP

Donowitz M dkk mengusulkan prosedur tambahan evaluasi diagnostik pada penderita rawat inap, antara lain penderita diberikan diet/makanan seperti dirumah, dan dilakukan pemeriksaan berat tinja 24 jam. Jika tinja lebih dari 0,5 kg dalam 24 jam, lebih mengarah pada penyakit organik. Jika tinja kurang dari 0,2 kg dalam 24 jam, penderita tidak mengalami diare, mungkin mengalami inkontinensia, sindrom usus iritatif (IBS) atau penyakit rektum. Lalu evaluasi diagnostik berikutnya yaitu puasa 72 jam. Tinja 24 jam dihitung, terutama selama hari kedua dan ketiga puasa, yang dapat membedakan diare osmotik dari sekretorik. Diare yang berhenti pada puasa menunjukkan bahwa penyebab diare yaitu bahan yang dimakan secara langsung atau tidak langsung. Etiologinya yaitu penggunaan laksan atau karbohidrat yang tidak dapat diabsorbsi, asam empedu atau asam lemak dll. (Tabel 4). Penyakit diare sekretorik ditujukan pada diare yang tetap berlangsung atau berhenti parsial setelah puasa 48 jam. Beda osmotik tinja *(stool osmotic gap)* dapat juga membedakan osmotik dan sekretorik.

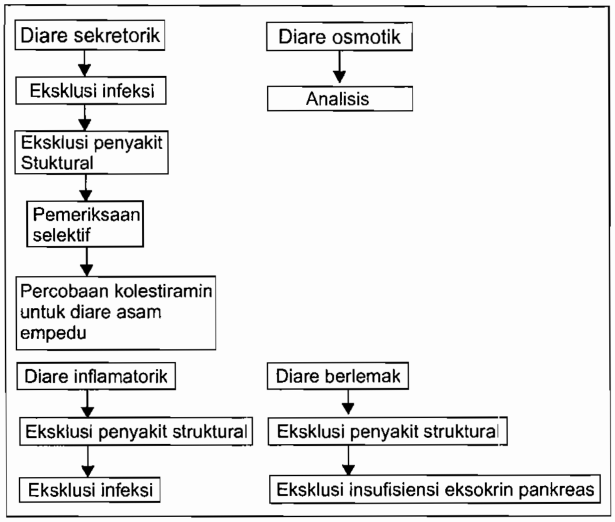
Urutan prosedur tambahan yang dianjurkan antara lain: Hari ke-1: Pemastian dan pelajari ulang hasil-hasil evaluasi diagnostik selama rawat jalan Pengukuran berat atau volume tinja pada diit normal Skrining laksan urin dengan pemeriksaan *thin-layer chromatography* Pemeriksaan alkalnisasi tinja Pengukuran natrium, kalium, sulfat, fosfat tinja, osmolalitas tinja, penghitungan beda osmotik tinja ("*stool osmotic gap*") Hari ke 2-4: Puasa 72 jam dengan hidrasi intravena (Jika diare berhenti total dalam 24 jam, tidak perlu dilanjutkan puasanya. Diare sekretorik seringkali berkurang dengan puasa, tapi berlangsung terus dengan tinja lebih 200 gram per 24 jam. Monitor berat tinja 24 jam tiap hariHari ke 5-8: Berikan diit mengandung lemak 75-100 gram dalam 24 jam Monitor rerata berat tinja dan kadar lemak tinja dalam 24 jam pada hari ke-6, 7 dan 8.

PENDEKATAN DIAGNOSIS DIARE KRONIK

AGA merekomendasikan pendekatan sistematik tahap awal dan lanjut yang dapat dilihat pada gambar 1 dan 2


Anamnesis
Pemeriksaan Fisis
Tes laboratorium
Analisis tinja
Klasifikasi
Diare air
Diare inflamatorik
Diare berlemak
Sekretorik
Osmotik

Gambar 1. Algoritme tahap awal diare kronik


Diare sekretorik
Eksklusi infeksi
Eksklusi penyakit Stuktural
Pemeriksaan selektif
Percobaan kolestiramin untuk diare asam empedu
Diare osmotik
Analisis
Diare inflamatorik
Eksklusi penyakit struktural
Eksklusi infeksi
Diare berlemak
Eksklusi penyakit struktural
Eksklusi insufisiensi eksokrin pankreas

Gambar 2. Evaluasi tahap lanjut diare kronik

KESIMPULAN

Kesulitan dalam mendiagnosis etiologi dan patofisiologi diare kronik merupakan tantangan dalam praktek dokter sehari-hari karena etiologi dan patofisiologinya sangat beragam. Anamnesis riwayat penyakit, latar belakang penderita, kelainan pemeriksan fisik yang didapatkan perlu dipelajari secara seksama agar dapat ditentukan jenis pemeriksaan penunjang diagnostik yang sistematik, terarah dan *cost effectiveness*.

REFERENSI

Daldiyono. Pendekatan diare kronik pada orang dewasa. in: Sulaiman HA-Daldiyono-Akbar HN-Rani AA eds. Gastroenterologi Hepatologi. CV Infomedika. Jakarta. 1990: 34-44.

Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. N Engl J Med 1995; 332 (11): 725-9.

Noerasid H, Suraatmadja S, Asnil PO. Gastroenteritis (Diare) Akut. dalam: Suharyono - Boediarso-Halimun EM eds. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 1988: 51-76.

Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004;127:287-93.

Sutoto,Moechtar MA,Karyadi,Brotowasisto. Morbidity and mortality on diarrhoeal disesases in North Jakart, an urban area. South East J.Trop Med Publ helth 1982: 405-11.

Ammon HV, Soergel KH. Diarrhea. in: Berck JE-Haubrich WS-Kalser MH-Roth JLA-Schaffner F eds. Bockus Gastroenterology Volume 1. 4th edition. WB Saunders. Philadelphia. 1985: 125-41.

Geraedts AAM. De waarde van het niet-invasieve onderzoek bij patienten met chronische diarree. Academisch Proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit van Amsterdam.Nederland. 1987.

Teh Lip Bin. Diarrhoea. in: Guan R-Kang Jy-Ng HS eds. Management of Common Gastroenterological Problems. a Malaysia & Singapore perspective. second edition. MediMedia Asia. Singapore. 1995: 74-82.

American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee. AGA Technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999;116: 1464-86.

Schiller LR. Diarrhea. Medical Clinics of North America 2000;84: 1259-74.

Rani A. Pendekatan Diagnosis Pasien Diare Kronik. Simposium Diare Kronik. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam 1997. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Jakarta.1997: 91-9.

Simadibrata M. Patofisiologi dan etiologi diare kronik. Naskah lengkap Siang Klinik Penyakit Dalam: "Diagnostik & Peranan Nutrisi Pada Diare Kronik". Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo. 3 April 1997.

Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. in:Yamada T-Alpers DH- Owyang C-Powell DW-Silverstein FE. Textbook of Gastroenterology Volume 1. Second edition. JB Lippincott Co.Philadelphia:1995:813-63.

Simadibrata MK. Pendekatan diagnostic diare kronik. Dalam: Sudoyo AW-Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK-Setiati S eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. edisi ke 4. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 2006 . 357-65.

Binder HJ. Causes of Chronic Diarrhea. NEJM 2006;355:236-9.

Mayer EA. Irritable Bowel Syndrome. NEJM 2008; 358: 1692-9.

AGA. American gastroenterological association medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999; 116:1461-3.

Bonis PA, LaMont JT. Approach to the patient with chronic diarrhea. Available from url: http://www.uptodateonline.com/patients/content/topic.do?topicKey=~FFFFC3rs_msz9#2.

Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R et.al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd edition. Gut 2003;52 (Supplement 5):v1-v15; doi:10.1136/gut.52.suppl_5.v1.

———————. Giardia. Available from url: http://www.Diare%20kronik/Giardia%20- %20MicrobeWiki.htm.

Habba, SF. Chronic diarrhea: identifying a new syndrome. Am J Gastroenterol 2000; 95:2140.

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner Ts, Thielman NM, Stutsker L, Tauxe RV et.al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Chron Infect Dis 2001; 32 : 331-50.

American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Use of endoscopy in diarrheal illnesses. GIE 2001; 54: 821-3.

da Silva JGN, Brito TD, Damiao AOMC, Laudanna AA, Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 44-8.

Surawicz CM, Ochoa B. Diarrheal diseases. http://www.acg.gi.org/patients/ gihealth/ pdf/ diarrheal.pdf 36k 27/Jan/2008.

Hecker LM, Saunders DR, Losh D. Diarrhea. Available from url: http://www.Diare%20kronik/DIARRHEA.htm

248

ILEUS PARALITIK

Ali Djumhana, Ari Fahrial Syam

PENDAHULUAN

Ileus paralitik atau adynamic ileus adalah keadaan di mana usus gagal/tidak mampu melakukan kontraksi peristaltik untuk menyalurkan isinya. Ileus paralitik ini bukan suatu penyakit primer usus melainkan akibat dari berbagai penyakit primer, tindakan (operasi) yang berhubungan dengan rongga perut, toksin dan obat-obatan yang dapat mempengaruhi kontraksi otot polos usus.

Gerakan peristaltik merupakan suatu aktivitas otot polos usus yang terkoordinasi dengan baik, dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti keadaan otot polos usus, hormon-hormon intestinal, sistem saraf simpatik dan parasimpatik, keseimbangan elektrolit, dan sebagainya.

Ileus paralitik hampir selalu dijumpai pada pasien pasca operasi abdomen. Keadaan ini biasanya hanya berlangsung antara 24-72 jam. Beratnya ileus paralitik pascaoperasi bergantung pada lamanya operasi/ narkosis, seringnya manipulasi usus dan lamanya usus berkontak dengan udara luar. Pencemaran peritoneum oleh asam lambung, isi kolon, enzim pankreas, darah, dan urin akan menimbulkan paralisis usus. Kelainan retroperitoneal seperti hematoma retroperitoneal, terlebih lagi bila disertai fraktur vertebra sering menimbulkan ileus paralitik yang berat. Demikian pula kelainan pada rongga dada seperti pneumonia paru bagian bawah, empiema, dan infark miokard dapat disertai paralisis usus. Gangguan elektrolit terutama hipokalemia merupakan penyebab yang cukup sering.

Penyakit/ keadaan yang menimbulkan ileus paralitik dapat diklasifikasikan seperti yang tercantum di bawah ini :

Kausa Ileus Paralitik

- **Neurogenik**. Pascaoperasi, kerusakan medula spinalis, keracunan timbal, kolik ureter, iritasi persarafan splanknikus, pankreatitis
- **Metabolik**. Gangguan keseimbangan elektrolit (terutama hipokalemia), uremia, komplikasi DM, penyakit sistemik seperti SLE, sklerosis multipel
- **Obat-obatan**. Narkotik, antikolinergik, katekolamin, fenotiazin, antihistamin
- **Infeksi**. Pneumonia, empiema, urosepsis, peritonitis, infeksi sistemik berat lainnya.
- **Iskemia usus.**

MANIFESTASI KLINIS

Pasien ileus paralitik akan mengeluh perutnya kembung (*abdominal distention*), anoreksia, mual, dan obstipasi. Muntah mungkin ada, mungkin pula tidak ada. Keluhan perut kembung pada ileus paralitik ini perlu dibedakan dengan keluhan perut kembung pada ileus obstruksi. Pasien ileus paralitik mempunyai keluhan perut kembung, tidak disertai nyeri kolik abdomen yang paroksismal.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan adanya distensi abdomen, perkusi timpani dengan bising usus yang lemah dan jarang bahkan dapat tidak terdengar sama sekali. Pada palpasi, pasien hanya menyatakan perasaan tidak enak pada perutnya. Tidak ditemukan adanya reaksi peritoneal (nyeri tekan dan nyeri lepas negatif). Apabila penyakit primernya peritonitis, manifestasi klinis yang ditemukan adalah gambaran peritonitis.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan laboratorium mungkin dapat membantu mencari kausa penyakit. Pemeriksaan yang penting untuk dimintakan yaitu leukosit darah, kadar elektrolit, ureum, glukosa darah, dan amilase. Foto polos abdomen sangat membantu menegakkan diagnosis. Pada ileus paralitik akan ditemukan distensi lambung usus halus dan usus besar. *Air fluid level* ditemukan berupa suatu gambaran *line up* (segaris). Hal ini berbeda dengan air fluid level pada ileus obstruktif yang memberikan gambaran *stepladder* (seperti anak tangga). Apabila dengan pemeriksaan foto polos abdomen masih meragukan, dapat dilakukan pemeriksaan foto abdomen dengan mempergunakan kontras.

PENGELOLAAN

Pengelolaan ileus paralitik bersifat konservat if dan suportif. Tindakannya berupa dekompresi, menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit, mengobati kausa atau penyakit primer dan pemberian nutrisi yang adekuat. Beberapa obat-obatan jenis penyekat simpatik (simpatolitik) atau obat parasimpatomimetik pernah dicoba, temyata hasilnya tidak konsisten. Untuk dekompresi dilakukan pemasangan pipa nasogastrik (bila perlu dipasang juga *rectal tube*). Pemberian cairan, koreksi gangguan elektrolit dan nutrisi parenteral hendaknya diberikan sesuai dengan kebutuhan dan prinsip-prinsip pemberian nutrisi parenteral. Beberapa obat yang dapat dicoba yaitu metoklopramid bermanfaat untuk gastroparesis, sisaprid bermanfaat untuk ileus paralitik pascaoperasi, dan klonidin dilaporkan bermanfaat untuk mengatasi ileus paralitik karena obat-obatan.

PROGNOSIS

Prognosis ileus paralitik baik bila penyakit primernya dapat diatasi.

REFERENSI

Livingstone AS, Sasa JL. Ileus and obstruction. In: Haubrich WS, Schaffner F, eds. Bockus gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.

Livingstone EH, Passoro EP. Postoperative ileus. Dig Dis Sci. 1990;35: 121-32.

Saudgren JE, Mc Phee MS, Greenberger NJ. Narcotic bowel syndrome treated with clonidin. Resolution of abdominal pain and pseudoobstruction. Ann Intern Med. 1990;101:331-4.

Schuffer WD, Sinanan MN. Intestinal obstruction and pseudoobstruction. In: Sleissenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal disease; pathophysiology/diagnosis management. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993.

Sileu W. Acute intestinal obstruction. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1994.

BAB 24

HEPATOLOGI

Fisiologi Dan Biokimia Hati **1927**

Pendekatan Klinis pada Pasien Ikterus **1935**

Kelainan Enzim pada Penyakit Hati **1941**

Hepatitis Viral Akut **1945**

Hepatitis B Kronik **1963**

Hepatitis C **1972**

Sirosis Hati **1978**

Asites **1984**

Koma Hepatik **1987**

Abses Hati Amuba **1991**

Abses Hati Piogenik **1996**

Perlemakan Hati Non Alkoholik **2000**

Hepatotoksisitas Imbas Obat **2007**

Hiperbilirubinemia Nonhemolitik Familial **2013**

Kolesistitis **2017**

Penyakit Batu Empedu **2020**

Tindakan Intervensi pada Penyakit Hati **2026**

Biopsi Hati **2029**

Transplantasi Hati **2033**

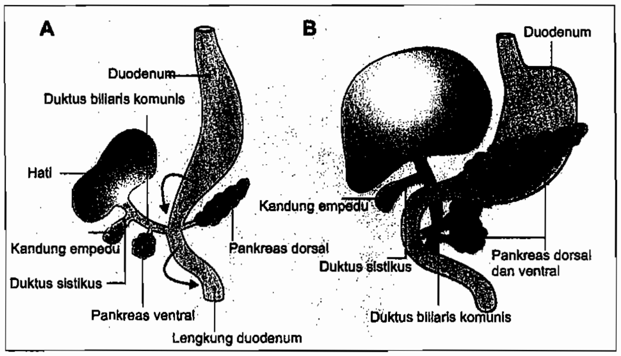
249

FISIOLOGI DAN BIOKIMIA HATI

Rifai Amirudin

EMBRIOLOGI

Hati, duktus bilier dan pankreas mempunyai hubungan yang erat. Secara embriologi, struktur-struktur ini berasal dari struktur embriologi yang sama. Kelainan pada struktur embriologi ini bisa menyebabkan gangguan pada kehidupan di kemudian hari (Gambar 1).

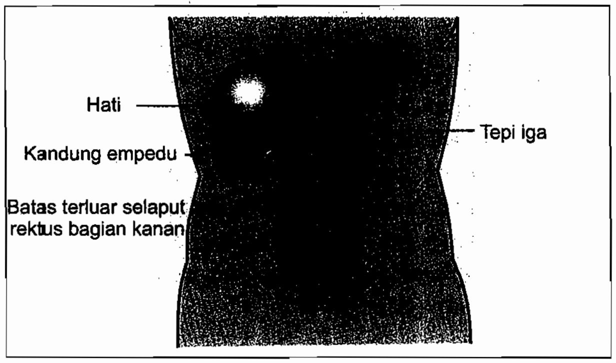

A
B
Duodenum
Duktus biliaris komunis
Hati
Kandung empedu
Duktus sistikus
Pankreas ventral
Lengkung duodenum
Kandung empedu
Pankreas dorsal
Duktus sistikus
Duodenum
Pankreas dorsal dan ventral
Duktus biliaris komunis

Gambar 1. Embriologi hati, traktus biliaris dan pankreas. (a) Perkembangan anatomi ttraktus biliaris pada kehamilan 5 minggu. (b) Pada kehamilan 7 minggu, setelah terjadi fusi antara duktus pankreatikus dorsalis dan ventralis.

ANATOMI

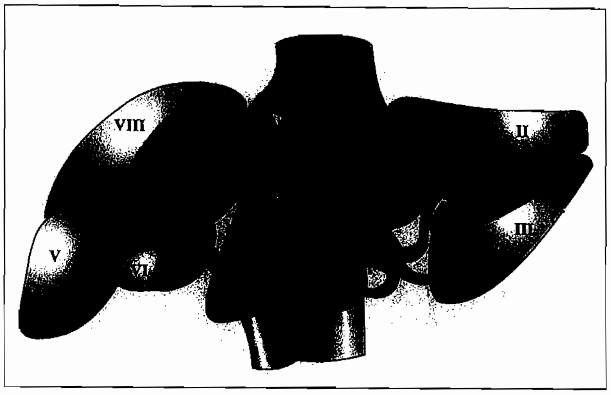
Hati

Hati adalah organ intestinal terbesar dengan berat antara 1,2-1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa yang menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks (Gambar 2). Batas atas hati berada sejajar dengan ruang interkostal V kanan dan batas bawah menyerong ke atas dari iga IX kanan ke iga VIII kiri. Permukaan posterior hati berbentuk cekung dan terdapat celah transversal sepanjang 5 cm dari sistem porta hepatis. Omentum minor terdapat mulai dari sistem porta yang mengandung arteri hepatika, vena porta dan duktus koledokus. Sistem porta terletak di depan vena kava dan di balik kandung empedu.


Hati
Kandung empedu
Batas terluar selaput rektus bagian kanan
Tepi iga

Gambar 2. Gambaran anatomi permukaan hati

Permukaan anterior yang cembung dibagi menjadi 2 lobus oleh adanya perlekatan ligamentum falsiform yaitu lobus kiri dan lobus kanan yang berukuran kira-kira 2 kali lobus kiri. Pada daerah antara ligamentum falsiform dengan kandung empedu di lobus kanan kadang-kadang dapat ditemukan lobus kuadratus dan sebuah daerah yang disebut sebagai lobus kaudatus yang biasanya tertutup oleh vena kavainferior dan ligamentum venosum pada permukaan posterior. Hati terbagi dalam 8 segmen dengan fungsi yang berbeda. Pada dasarnya, garis Cantlie yang terdapat mulai dari vena kava sampai kandung empedu telah membagi hati menjadi 2 lobus fungsional, dan dengan adanya daerah dengan vaskularisasi relatif sedikit, kadang-kadang dijadikan batas reseksi. Pembagian lebih lanjut menjadi 8 segmen didasarkan pada aliran cabang pembuluh darah dan saluran empedu yang dimiliki oleh masing-masing segmen (Gambar 3).



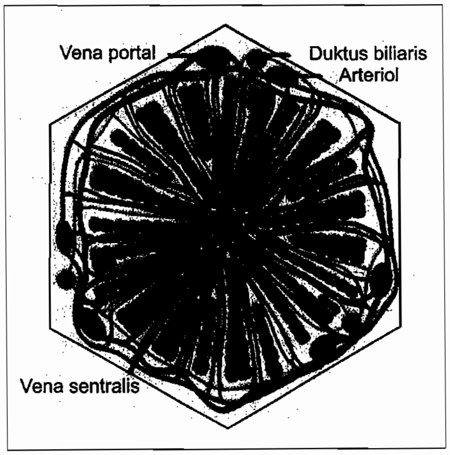
Gambar 3. Gambaran segmen-segmen fungsional hati. Hati dapat dibagi menjadi 8 segmen berdasarkan pada suplai darah dan saluran empedu

Secara mikroskopis di dalam hati manusia terdapat 50.000-100.000 lobuli, setiap lobulus berbentuk heksagonal yang terdiri atas sel hati berbentuk kubus yang tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Di antara lembaran sel hati terdapat kapiler yang disebut sinusoid yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatika. Sinusoid dibatasi oleh sel fagositik (sel kupffer) yang merupakan sistem retikuloendotelial dan berfungsi menghancurkan bakteri dan benda asing lain di dalam tubuh, jadi hati merupakan salah satu organ utama pertahanan tubuh terhadap serangan bakteri dan organ toksik.

Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatika yang mengelilingi bagian perifer lobulus hati, juga terdapat saluran empedu yang membentuk kapiler empedu yang dinamakan kanalikuli empedu yang berjalan diantara lembaran sel hati (Gambar 4).

Sistem Bilier dan Kandung Empedu

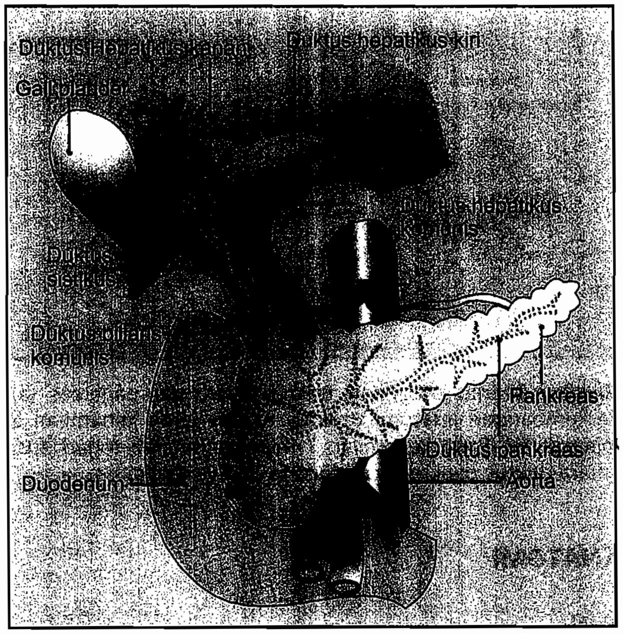
Empedu yang dihasilkan hepatosit akan diekskresikan ke dalam kanalikuli dan selanjutnya ditampung dalam suatu saluran kecil empedu yang terletak di dalam hati yang secara perlahan akan membentuk saluran yang lebih besar lagi. Saluran kecil ini memiliki epitel kubis yang bisa mengembang secara bertahap bila saluran empedu membesar.



Gambar 4. Lobulus hati

Saluran empedu intrahepatik secara perlahan menyatu membentuk saluran yang lebih besar yang dapat menyalurkan empedu ke delapan segmen hati. Di dalam segmen hati kanan, gabungan cabang-cabang ini membentuk sebuah saluran di anterior dan posterior yang kemudian bergabung membentuk duktus hepatikus kanan. Pada beberapa orang, duktus hepatikus kanan berada ±1 cm di luar hati. Duktus ini kemudian bergabung dengan 3 segmen dari segmen hati kiri (duktus hepatikus kiri) menjadi duktus hepatikus komunis.

Setelah penggabungan dengan duktus sistikus dari kandung empedu, duktus hepatikus menjadi duktus koledokus. Pada beberapa keadaan, dinding duktus koledokus menjadi besar dan lumennya melebar sampai mencapai ampula. Biasanya panjang duktus koledokus sekitar 7 cm dengan diameter berkisar antara 4-12 mm. Kandung empedu menerima suplai darah terbesar dari jalinan pembuluh darah cabang arteri hepatika kanan (Gambar 5).



Gambar 5. Anatomi dari kandung empedu dan traktus biliaris

Kandung empedu dapat menampung ±50 ml cairan empedu dengan ukuran panjang 8-10 cm dan terdiri atas fundus, korpus dan kolum. Lapisan mukosanya membentuk cekungan kecil dekat dengan kolum yang disebut kantong Hartman, yang bisa menjadi tempat tertimbunnya batu empedu.

HISTOLOGI

Hati terdiri atas bermacam-macam sel. Hepatosit meliputi ±60% sel hati, sedangkan sisanya terdiri atas sel-sel epitelial sistem empedu dalam jumlah yang bermakna dan sel-sel non parenkimal yang termasuk di dalamnya endotelium, sel Kupffer dan sel Stellata yang berbentuk seperti bintang.

Hepatosit sendiri dipisahkan oleh sinusoid yang tersusun melingkari eferen vena hepatika dan duktus hepatikus. Saat darah memasuki hati melalui arteri hepatika dan vena porta serta menuju vena sentralis maka akan didapatkan pengurangan oksigen secara bertahap. Sebagai konsekuensinya, akan didapatkan variasi penting kerentanan jaringan terhadap kerusakan asinus. Membran hepatosit berhadapan langsung dengan sinusoid yang mempunyai banyak mikrofili. Mikrofili juga tampak pada sisi lain sel yang membatasi saluran empedu dan merupakan penunjuk tempat permulaan sekresi empedu. Permukaan lateral hepatosit memiliki sambungan penghubung dan desmosom yang saling bertautan dengan sebelahnya.

Tabel 1. Fungsi Hati

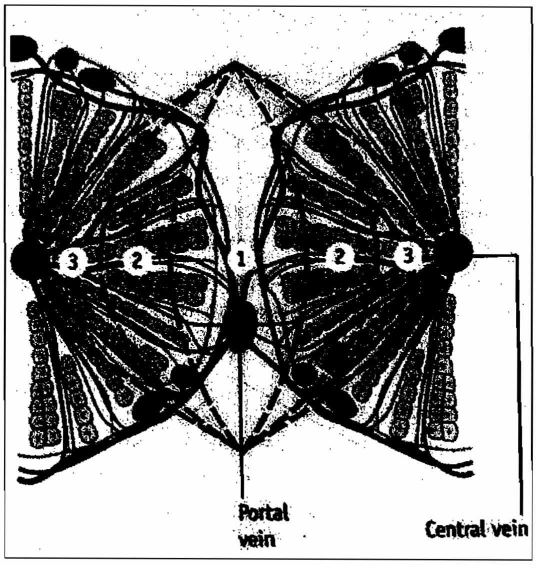
	Fungsi Hati
Metabolisme	Karbohidrat
	Apolipoprotein
	Asam lemak
	Asam amino transaminasi dan deaminasi
	Simpanan vitamin larut dalam lemak
	Obat-obatan dan konjugasinya
Sintesis	Urea
	Albumin
	Faktor pembekuan
	Komplemen C3 dan C4
	Feritin & transferin
	Protein C reaktif
	Haptoglobin
	α1-antitripsin
	α-fetoprotein
	α2-makroglobulin
	Seruloplasmin
Ekskresi	Sintesis empedu
	Metabolit obat
Endokrin	Sintesis 25-hidroksilase vitamin D
Imunologi	Perkembangan limfosit B fetus
	Pembuangan kompleks imun sirkulasi
	Pembuangan limfosit T CD8 teraktivasi
	Fagositosis dan presentasi antigen
	Produksi lipopolysaccharide-binding protein
	Penglepasan sitokin, seperti TNFα, interferon
	Transpor imunoglobulin A
Lain-lain	Kemampuan untuk regenerasi sel-sel hati
	Pengaturan angiogenesis

Sinusoid hati memiliki lapisan endotelial berpori yang dipisahkan dari hepatosit oleh ruang Disse (ruang perisinusoidal). Sel-sel lain yang terdapat dalam dinding sinusoid adalah sel fagositik Kupffer yang merupakan bagian penting sistem retikuloendotelial dan sel Stellata (juga disebut sel Ito, liposit atau perisit) yang memiliki aktivitas miofibroblastik yang dapat membantu pengaturan aliran darah sinusoidal disamping sebagai faktor penting dalam perbaikan kerusakan hati. Peningkatan aktivitas sel-sel Stellata tampaknya menjadi faktor kunci dalam pembentukan fibrosis di hati.

FISIOLOGI

Hati

Hati mempunyai fungsi yang sangat beraneka ragam. Sirkulasi vena porta yang menyuplai 75% dari suplai asinus memegang peranan penting dalam fisisiologi hati, terutama dalam hal metabolisme karbohidrat, protein dan asam lemak. Telah dibuktikan bahwa pada zona-zona hepatosit yang memperoleh oksigenasi yang lebih baik (zona 1) mempunyai kemampuan glukoneogenesis dan sintesis glutation yang lebih baik dibandingkan dengan zona 3 (Gambar 6).



Gambar 6. Asinus hati. tampak oksigenasi pada zona 1 lebih baik dibandingkan zona 3

Fungsi utama hati adalah pembentukan dan ekskresi empedu. Hati mengekskresikan empedu sebanyak satu liter per hari ke dalam usus halus. Unsur utama empedu adalah air (97%), elektrolit, garam empedu. Walaupun bilirubin (pigmen empedu) merupakan hasil akhir metabolisme dan secara fisisiologis tidak mempunyai peran aktif, tapi penting sebagai indikator penyakit hati dan saluran empedu, karena bilirubin dapat memberi warna pada jaringan dan cairan yang berhubungan dengannya.

Hasil metabolisme monosakarida dari usus halus diubah menjadi glikogen dan disimpan di hati (glikogenesis). Dari depot glikogen ini disuplai glukosa secara konstan ke darah (glikogenolisis) untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Sebagian glukosa dimetabolisme dalam jaringan untuk menghasilkan tenaga dan sisanya diubah menjadi glikogen (yang disimpan dalam otot) atau lemak (yang disimpan dalam jaringan subkutan).

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah menghasilkan protein plasma berupa albumin (yang diperlukan untuk mempertahankan tekanan osmotik koloid), protrombin, fibrinogen dan faktor bekuan lainnya.

Fungsi hati dalam metabolisme lemak adalah menghasilkan lipoprotein, kolesterol, fosfolipid dan asam asetoasetat.

Regenerasi Hati

Berbeda dengan organ padat lainnya, hati orang dewasa tetap mempunyai kemampuan untuk beregenerasi. Ketika kemampuan hepatosit untuk beregenerasi sudah terbatas, maka sekelompok sel pluripotensial oval yang berasal dari duktulus-duktulus empedu akan berproliferasi sehingga terbentuk kembali sel-sel hepatosit dan sel-sel bilier yang tetap mempunyai kemampuan untuk beregenerasi.

Kemampuan hati untuk beregenerasi setelah perlukaan jaringan atau reseksi bedah sangat mencengangkan. Dari penelitian pada model binatang ditemukan bahwa hepatosit tunggal dari tikus dapat mengalami pembelahan hingga ± 34 kali, atau memproduksi jumlah sel yang mencukupi sel-sel untuk membentuk 50 hati tikus. Dengan demikian dapat dikatakan sangatlah memungkinkan untuk melakukan hepatektomi hingga 2/3 dari seluruh hati.

Fungsi Imunologi

Hati merupakan komponen sentral sistem imun. Sel Kupffer, yang meliputi 15% dari massa hati serta 80% dari total populasi fagosit tubuh, merupakan sel yang sangat penting dalam menanggulangi antigen yang berasal dari luar tubuh dan mempresentasikan antigen tersebut kepada limfosit.

SEKRESI EMPEDU, SISTEM BILIER DAN KANDUNG EMPEDU

Empedu

Empedu berperan dalam membantu pencernaan dan absorpsi lemak, ekskresi metabolit hati dan produk sisa seperti kolesterol, bilirubin dan logam berat. Sekresi empedu membutuhkan aktivitas hepatosit (sumber empedu primer) dan kolangiosit yang terletak sepanjang duktulus empedu. Epitel bilier berperan dalam menghasilkan 40% dari 600 ml produksi empedu setiap hari.

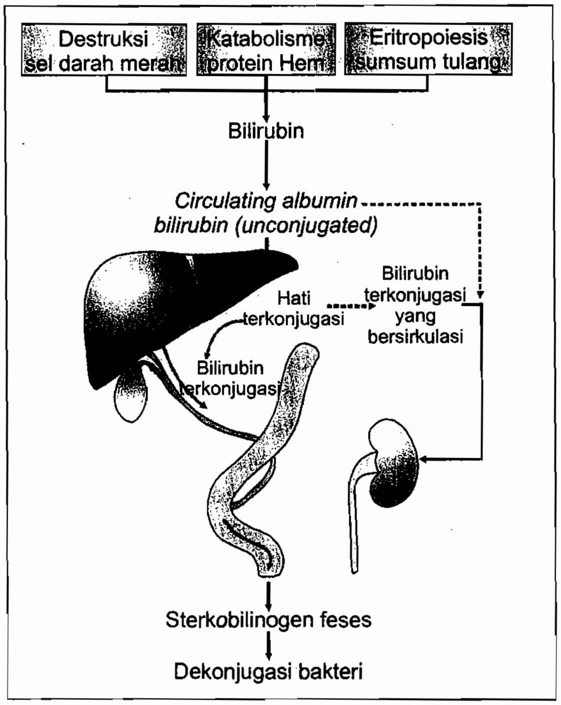
Asam-asam empedu dibentuk dari kolesterol di dalam hepatosit, diperbanyak pada struktur cincin hidroksilasi dan bersifat larut dalam air akibat konjugasi dengan glisin, taurin dan sulfat. Asam empedu mempunyai kegunaan seperti deterjen dalam mengemulsi lemak, membantu kerja enzim pankreas dan penyerapan lemak intra-luminal. Konjugasi garam-garam empedu selanjutnya direabsorbsi oleh transpor aktif spesifik dalam ileum terminalis, walaupun sekitar 20% empedu intestinal dikonjugasi oleh bakteri ileum. Empedu yang tidak direabsorbsi akan memetabolisme bakteri dalam kolon dan ±50% akan direabsorbsi kembali (Tabel 2).

Bilirubin, suatu pigmen kuning dengan sebuah struktur tetrapirol yang tidak larut dalam air berasal dari sel-sel darah yang telah hancur (75%), katabolisme

Tabel 2. Komposisi Empedu

Konstituen	Keterangan
Asam Empedu	Berikatan dengan taurin, glisin atau sulfat
Asam kolat	Terutama efisien pada sirkulasi enterohepatik
Asam kenodeoksikolat	
Asam deoksikolat	
Asam ursodeoksikolat (jumlah kecil)	
Bilirubin	Terutama berikatan dengan glukoronid
Kolesterol	Sepertiga direabsorbsi kembali di usus
Trace metal	Besi, mangan, zink, tembaga & timbal
Metabolit Obat	Cenderung mempunyai berat molekul yang lebih besar di bandingkan yang diekskresikan dalam urin Metabolit lipofilik biasanya berkonjugasi

protein-protein hem lain (22%) dan inaktivasi eritropoiesis sumsum tulang (3%). Bilirubin yang tidak terkonjugasi akan ditransport ke dalam sirkulasi sebagai sebuah kompleks dengan albumin, walaupun sejumlah kecil dialirkan ke dalam sirkulasi secara terpisah. Bilirubin larut lemak akan diubah menjadi larut air oleh hati melalui beberapa langkah yang terdiri atas fase pengambilan spesifik, konjugasi dan ekskresi (Gambar 7).


Destruksi sel darah merah
Katabolisme protein Hem
Eritropoiesis sumsum tulang
Bilirubin
Circulating albumin bilirubin (unconjugated)
Hati terkonjugasi
Bilirubin terkonjugasi yang bersirkulasi
Bilirubin terkonjugasi
Sterkobilinogen feses
Dekonjugasi bakteri

Gambar 7. Metabolisme bilirubin

Sebenarnya bilirubin terkonjugasi tidak direabsorbsi dari duktus biliaris atau usus melainkan pada kolon. Kolon dapat mengkonjugasi bilirubin dan mengkonversi menjadi tetrapirol larut air yang dikenal sebagai urobilinogen. Kira-kira setengah dari urobilinogen akan direabsorbsi dan diekskresi oleh ginjal dan dikeluarkan bersama feses sebagai sterkobilin.

Peranan Traktus Biliaris

Sesaat setelah empedu diekskresi oleh hepatosit, empedu tersebut akan mengalami modifikasi pada saat melalui saluran biliaris. Modifikasi tersebut meliputi, penarikan air melalui proses osmosis paraselular ke dalam empedu, pemisahan glutation menjadi asam amino yang dapat diabsorbsi kembali (seperti glukosa dan beberapa asam organik), dan sekresi bikarbonat dan ion-ion klorida secara aktif ke dalam empedu oleh mekanisme yang bergantung pada regulator transmembran fibrosis sistik (RTFC).

Kandung Empedu

Kandung empedu mempunyai peranan penting dalam pencernaan lemak. Kandung empedu menampung ±50 ml empedu yang dapat dibuat kembali dalam merespons pencernaan makanan. Dalam keadaan puasa kira-kira setengah dari empedu secara terus-menerus dialirkan kedalam kandung empedu untuk disimpan. Selama empedu berada dalam kandung empedu, maka akan terjadi peningkatan konsentrasi empedu oleh karena terjadinya proses reabsorpsi ion-ion natrium, kalsium, klorida dan bikarbonat, diikuti oleh difusi air sehingga terjadi penurunan pH intrasistik. Kandung empedu mampu menurunkan volumenya jika diisi empedu 80-90%.

Tabel 3. Tes Fungsi Biokimia Hati

Petanda	**Nilai Normal**	**Interpretasi**
Bilirubin	5-18 umol/l	Tidak spesifik untuk penyakit hati, meningkat juga pada hemolisis dan obstruksi bilier. Jika berdiri sendiri, pertimbangkan hiperbilirubinemia herediter
SGOT/AST	5-40 IU/l	Meningkat sesuai inflamasi atau nekrosis hepatosit. Biasanya tidak diperlukan untuk mengukur keduanya, namun rasio AST:ALT >2 cenderung ke penyakit hepatitis alkoholik
SGPT/ALT	5-35 IU/l	
Fosfatase Alkali	30-130 IU/l	Biasanya meningkat bersamaan pada kolestasis, obstruksi bilier atau infiltrasi hepatik. Fosfatase alkali juga diproduksi oleh tulang, usus, dan plasenta
γ-GT	5-50 IU /l	
Albumin	3,5-4,5 gr/L	Menunjukkan fungsi sintesis hati. Konsentrasi dapat menurun pada malabsorpsi, *protein-losing enteropathy*, penyakit kritis (kebalikan dari fase akut protein), luka bakar, dan sindrom nefrotik.
LDH	240-524 IU/l	Sensitivitas dan spesifisitasnya rendah pada penyakit hati. Mungkin meningkat pada hepatitis iskemik. Kadarnya juga meningkat setelah kerusakan tulang atau hemolisis

Kontrol Motilitas dan Sekresi Bilier

Kandung empedu, saluran empedu ekstrahepatik dan sfinkter Oddi merupakan struktur yang berperanan penting pada pergerakan dan pengaliran empedu. Hormon kolesistokinin (CCK) merupakan stimulus fisiologis yang paling potensial bagi kontraksi kandung empedu disamping adanya komponen saraf otonom dan saraf parasimpatis lainnya yang dapat menyebabkan relaksasi kandung empedu. Kadar CCK dapat meningkat sebagai tanggapan terhadap diet asam amino rantai panjang dan karbohidrat. Efek utama hepatobilier pada hormon sekretin adalah meningkatkan sekresi cairan dan elektrolit oleh epitelium biliaris.

Tabel 4. Diagnosis Sederhana Berdasarkan Kelainan Tes Fungsi Hati

Hasil Laboratorium	Kemungkinan Penyakit
Hanya transaminase yang meningkat	Pertimbangkan asal non-hepatik, misalnya miositis, infark miokard, hemolisis
Hanya γGT yang meningkat	Pertimbangkan intoksikasi alkohol, enzim terinduksi obat-obatan, fase awal infiltrasi hepatik dan fatty liver (steatosis hepatik)
Fosfatase alkali meningkat namun γGT normal	Pertimbangkan asal ekstra hepatik. Biasanya dihubungkan dengan kelainan tulang, periksa kadar kalsium, fosfat, hormon paratiroid.
Hanya hiperbilirubinemia	Bukan hemolisis dan sindrom Gilbert.

BIOKIMIAWI HATI

Kimia Darah

Pemeriksaan kimia darah digunakan untuk mendeteksi kelainan hati, menentukan diagnosis, mengetahui berat ringannya penyakit, mengikuti perjalanan penyakit dan penilaian hasil pengobatan.

Pengukuran kadar bilirubin serum, aminotransferase, alkali fosfatase, γGT dan albumin sering disebut sebagai tes fungsi hati atau LFTs. Pada banyak kasus, tes-tes ini dapat mendeteksi penyakit hati dan empedu asimtomatik sebelum munculnya manifestasi klinis. Tes-tes ini dapat dikelompokkan dalam 3 kategori utama, antara lain: 1). Peningkatan enzim aminotransferase (juga dikenal sebagai transaminase), SGPT dan SGOT, biasanya mengarah pada perlukaan hepatoselular atau inflamasi; 2). Keadaan patologis yang memengaruhi sistem empedu intra dan ekstrahepatis dapat menyebabkan peningkatan fosfatase alkali dan γ GT; 3). Kelompok ketiga merupakan kelompok yang mewakili fungsi sintesis hati, seperti produksi albumin, urea dan faktor pembekuan. Pada keadaan terjadinya gagal hati akut, glukosa darah dan pH arteri dapat juga dipertimbangkan sebagai petanda bantuan cadangan fungsional hati. Bilirubin dapat meningkat pada hampir semua tipe patologis hepatobilier.

Nilai tes tersebut di atas biasanya saling tumpang tindih antara berbagai kelainan hati dan kolestasis. Sebagai contoh, obstruksi ekstrahepatis akan menyebabkan peningkatan bilirubin, alkali fosfatase dan γGT, namun juga dapat ditemukan iritasi dan inflamasi sekunder hepatosit sebagai akibat obstruksi bilier sehingga sebagai konsekuensinya, akan terjadi peningkatan transaminase serum. Hal sebaliknya juga sering terjadi. Beberapa bentuk tertentu hepatitis dapat menimbulkan berbagai derajat kolestasis dan sebagai konsekuensinya terjadi peningkatan alkali fosfatase dan γGT. Oleh karena itu, klinisi harus bekerja berdasarkan pada pola yang ada, dan memilih peningkatan enzim mana yang nampaknya paling dominan.

Sangat penting untuk mengingat kemungkinan penyakit-penyakit ekstrahepatis, terutama jika pola LFT nampaknya berbeda dari biasanya atau jika hanya ditemukan satu abnormalitas. Merupakan hal yang sangat jarang, sebagai contoh, ditemukan peningkatan kadar SGOT hingga 20 kali normal tanpa peningkatan parameter lain sehingga faktor ekstrahepatis harus dipertimbangkan (misalnya otot) dan selalu ada kemungkinan terjadi kesalahan laboratorium.

Oleh karena itu, kombinasi beberapa tes fungsi hati sangat diperlukan pada saat pasien dalam observasi dan disesuaikan dengan tanda klinis. Kadang-kadang diperlukan bantuan pemeriksaan lain, seperti pemeriksaan radiologis (ultrasonografi, CT-scan, MRI), histopatologis dan serologis.

Hemostasis dan Hati

Gangguan hemostasis dan penyakit hati merupakan hal yang beriringan. Hal ini bukan hanya menggambarkan peranan hati sebagai sumber protein plasma dan faktor pembekuan, namun juga produksi protein-protein yang secara normal akan menghambat koagulasi, kontrol fibrinolisis, atau aktivasi fibrinolisis. Banyak pasien dengan penyakit hati mengalami trombositopenia dan defisisiensi vitamin K atau vitamin C.

Waktu protrombin (atau INR) merupakan parameter yang banyak digunakan untuk tujuan prognosis, sebagaimana skor Child-Pugh. Perpanjangan waktu protrombin juga merupakan salah satu kriteria yang digunakan dalam menentukan perlunya transplantasi hati pada pasien gagal hati akut. Waktu protrombin secara khusus sangat sensitif terhadap defisiensi faktor pembekuan seperti faktor V, VII dan X. Vitamin K dibutuhkan untuk sintesis faktor II, VII, IX dan X, bertindak sebagai kofaktor untuk g-karboksilase residu glutamat. Setiap kali reaksi ini terjadi, akan terbentuk epoxide vitamin K. Enzim vitamin K epoxide reductase yang mengubahnya kembali menjadi vitamin K merupakan target terapi warfarin.

Defisiensi vitamin K aktif, baik disebabkan oleh antikoagulan, defisiensi dari diet atau malabsorpsi, juga akan mempunyai efek yang sama dalam memperpanjang waktu protrombin. Oleh karena cadangan vitamin di hati sangat terbatas, sehingga keadaan defisiensi ini akan terjadi pada saat minggu IV defisiensi dari diet. Keakuratan dari pemanjangan waktu protrombin dalam mengukur kapasitas sintesis hati sangat baik dikonfirmasi dengan pemberian vitamin K injeksi 10 mg pada pasien yang defisiensi vitamin K, minimal 12 jam sebelum dilakukan tes ulangan (Tabel 5).

Tabel 5. Abnormalitas Homeostatis pada Penyakit Hati

Penurunan sintesis faktor pembekuan	Disfungsi hepatoselular Defisiensi vitamin K (Diet atau malabsorpsi)
Penurunan produksi penghambat koagulasi	Anti trombin III Protein C Protein S
Peningkatan fibrinolisis	Penurunan produksi *Tissue Palsminogen Activator Inhibitor* (TPA-I)
Faktor Pembekuan Abnormal Kualitatif	Disfibrinogenemia (sialisasi berlebihan molekul fibrinogen) mungkin karena peningkatan waktu trombin
DIC	*Low-grade* DIC biasanya pada sirosis hati Mungkin refleks endotoksemia dan klirens yang rendah dari faktor pembekuan teraktifasi.
Trombositopenia	Hipersplenisme, infeksi hepatitis C kronis
Fragilitas kapiler	Defisiensi vitamin C
Peningkatan risiko trombosis	Antibodi anti fosfolipid (antibodi anti kardiolipin, antikoagulan) lupus. Umumnya pada hepatitis kronik

Tes Imunologi

Pengukuran autoantibodi sangat berperan dalam penyakit hati dan empedu. Nilai antibodi anti-smooth muscle yang positif dapat mengarahkan adanya hepatitis autoimun kronik aktif, antibodi anti-mitochondrial terutama ditemukan pada sirosis bilier dan pANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody) sering ditemukan pada sclerosing cholangitis. Beberapa autoantibodi lain yang biasa ditemukan pada kelenjar tiroid juga ditemukan pada hepatitis C kronik. Sehingga sering terjadi tumpang tindih antara berbagai autoantibodi dan beberapa penyakit.

Pasien dengan hepatitis autoimun dapat menunjukkan peningkatan kadar IgG serum, sedangkan IgM sering meningkat pada sirosis bilier primer dan IgA pada penyakit hati alkoholik.

Petanda Penyakit Hati Metabolik

Pada keadaan defisisiensi a1-antitripsin, diagnosis ditegakkan berdasarkan pengukuran kadar enzim serum. Pada keadaan hemokromatosis dan penyakit Wilson, tes ini menjadi lebih rumit. Hemokromatosis genetik ditandai dengan muatan besi berlebihan yang akan mempengaruhi semua sistem organ. Konsentrasi besi dan feritin serum biasanya meningkat, namun dapat berfluktuasi tergantung keadaan penyakit. Pengukuran saturasi transferin dapat sangat membantu, dan sekarang dapat dilakukan tes genetik dengan memakai darah perifer.

Pada penyakit Wilson, konsentrasi tembaga dan seruloplasmin serum biasanya juga menurun, namun konsentrasinya sangat berfluktuasi tergantung pada keadaan penyakit hatinya. Sebagaimana pada hemokromatosis, biopsi hati dapat sangat bermanfaat, namun pengukuran lain yang sensitif dan spesifik terhadap penyakit Wilson adalah pengukuran ekskresi tembaga urin 24 jam, sebelum dan sesudah pemberian penisilin.

Petanda Tumor

Petanda tumor yang paling banyak digunakan pada penyakit hati adalah a-fetoprotein (AFP), dimana akan terjadi peningkatan hingga 80% pada karsinoma hepatoselular. Protein ini diekspresikan dari pembelahan hepatosit dan sel oval peribilier sehingga biasanya dapat ditemukan peningkatan sedang dari regenerasi hati selama hepatitis kronik. Peningkatan kadar AFP yang terus menerus, harus mengarahkan kecurigaan pada terjadinya karsinoma. Petanda ini juga dihasilkan oleh tumor sel germinasivum lainnya.

Akhir-akhir ini, beberapa petanda tumor yang berdasarkan pada musin epitelial juga ditemukan pada adenokarsinoma saluran empedu dan pankreas. Salah satu contohnya adalah CA 19-9 yang dapat dihasilkan oleh berbagai epitel gastrointestinal. Peningkatan kadar serum ini dapat ditemukan pada 70% kanker saluran empedu, 50% karsinoma hepatoselular, 40% adenokarsinoma lambung dan 30% kanker kolon. Sebagaimana tes-tes lainnya, sensitivitas dan spesifisitasnya ditentukan oleh nilai *cut-off*, namun jika ditemukan kadar dari CA 19-9 lebih dari 40 IU/l maka mempunyai sensitivitas 75-90% dan spesifisitas 80-95% untuk kanker duktus pankreatikus. Perlu diperhatikan bahwa nilai dari CA 19-9 akan menurun sangat cepat jika ditemukan ikterus, sedangkan pada penyakit non neoplasma lainnya yang dapat mengiritasi traktus empedu (seperti kolangitis atau koledokolitiasis) atau pankreas (seperti pankreatitis kronis) dapat menyebabkan peningkatan CA 19-9. Petanda lainnya, CAM 17-1, biasa dinilai pada penelitian klinis dan nampaknya mempunyai potensi untuk dapat digunakan dalam deteksi kanker pankreas.

TES KUANTITATIF FUNGSI HATI

Meskipun metode ini sering digunakan dalam penelitian, namun sebagian besar metode yang digambarkan hanya mempunyai sedikit dampak klinis. Skor Child-Pugh dan tes darah sebagaiman disebut diatas lebih banyak digunakan.

Tes kuantitatif biasanya berdasarkan pada kemampuan hati untuk membersihkan substansi yang dimasukkan ke dalam darah. Pada kasus-kasus pemberian obat yang banyak mengalami metabolisme di hati (seperti lignokain) maka akan mempengaruhi aliran darah hati. Oleh karena itu pembersihan dengan substansi yang sedikit mengalami metabolisme di hati (seperti antipirin) biasanya memberikan hasil yang lebih akurat.

REFERENSI

Aspinall R, Tyler-Robinson, SD. Gastroenterology and Liver Disease. Mosby International Limited, 2002

Husada Y. Fisiologi dan pemeriksaan biokimia hati. Dalam : Noer S (ed.). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, jilid I edisi III. Balai Penerbit FKUI. Jakarta 1996: 224-31

Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of liver function. In : Kasper DL, Fauci AS, Longo DL (eds.) Harrison's Principle of Internal Medicine. 16th ed. Mc Graw Hill, New York. 2005 : 1813-16

Sherlock S. Disease of the liver and biliary system. 5th ed. Blackwell Science Publ. Oxford & edinburg. 1975.

250

PENDEKATAN KLINIS PADA PASIEN IKTERUS

Ali Sulaiman

PENDAHULUAN

Ikterus adalah perubahan warna kulit, sklera mata atau jaringan lainnya (membran mukosa) yang menjadi kuning karena pewarnaan oleh bilirubin yang meningkat konsentrasinya dalam sirkulasi darah. Bilirubin dibentuk sebagai akibat pemecahan cincin hem, biasanya sebagai akibat metabolisme sel darah merah. Kata ikterus (jaundice) berasal dari kata Perancis jaune yang berarti kuning. Ikterus sebaiknya diperiksa di bawah cahaya terang siang hari, dengan melihat sklera mata. Ikterus yang ringan dapat dilihat paling awal pada sklera mata, dan kalau ini terjadi konsentrasi bilirubin sudah berkisar antara 2-2,5 mg/dL (34 sampai 43 umol/L) Jika ikterus sudah jelas dapat dilihat dengan nyata maka bilirubin mungkin sebenarnya sudah mencapai angka 7 mg%.

PATOFISIOLOGI

Pembagian terdahulu mengenai tahapan metabolisme bilirubin yang berlangsung dalam 3 fase; prehepatik, intrahepatik, dan pascahepatik masih relevan, walaupun diperlukan penjelasan akan adanya fase tambahan dalam tahapan metabolisme bilirubin. Pembagian yang baru menambahkan 2 fase lagi sehingga tahapan metabolisme bilirubin menjadi 5 fase. yaitu fase 1). Pembentukan bilirubin, 2). Transpor plasma, 3). Liver uptake,4). Konjugasi, dan 5). Ekskresi bilier.

Fase Prahepatik

1. Pembentukan Bilirubin. Sekitar 250 sampai 350 mg bilirubin atau sekitar 4 mg per kg berat badan terbentuk setiap harinya; 70-80% berasal dari pemecahan sel darah merah yang matang. Sedangkan sisanya 20-30% (*early labelled bilirubin*) datang dari protein hem lainnya yang berada terutama di dalam sumsum tulang dan hati. Sebagian dari protein hem dipecah menjadi besi dan produk antara biliverdin dengan perantaraan enzim hemeoksigenase. Enzim lain, biliverdin reduktase, mengubah biliverdin menjadi bilirubin. Tahapan ini terjadi terutama dalam sel sistem retikuloendotelial (mononuklir fagositosis). Peningkatan hemolisis sel darah merah merupakan penyebab utama peningkatan pembentukan bilirubin. Pembentukan *early labelled* bilirubin meningkat pada beberapa kelainan dengan eritropoiesis yang tidak efektif namun secara klinis kurang penting.
2. Transport plasma. Bilirubin tidak larut dalam air, karenanya bilirubin tak terkonjugasi ini transportnya dalam plasma terikat dengan albumin dan tidak dapat melalui membran glomerulus, karenanya tidak muncul dalam air seni. Ikatan melemah dalam beberapa keadaan seperti asidosis, dan beberapa bahan seperti antibiotika tertentu, salisilat berlomba pada tempat ikatan dengan albumin.

Fase Intrahepatik

1. Liver uptake. Proses pengambilan bilirubin tak terkonjugasi oleh hati secara rinci dan pentingnya protein pengikat seperti ligandin atau protein Y, belum jelas. Pengambilan bilirubin melalui transport yang aktif dan berjalan cepat, namun tidak termasuk pengambilan albumin.
2. Konjugasi. Bilirubin bebas yang terkonsentrasi dalam sel hati mengalami konjugasi dengan asam glukuronik membentuk bilirubin diglukuronida atau bilirubin konjugasi atau bilirubin direk. Reaksi ini yang dikatalisasi oleh enzim mikrosomal glukuronil-transferase menghasilkan bilirubin yang larut air. Dalam beberapa keadaan reaksi ini hanya menghasilkan bilirubin monoglukuronida, dengan

bagian asam glukuronik kedua ditambahkan calam saluran empedu melalui sistem enzim yang berbeda, namun reaksi ini tidak dianggap fisiologik. Bilirubin konjugasi lainnya selain diglukuronid juga terbentuk namun kegunaannya tidak jelas.

Fase Pascahepatik

Ekskresi Bilirubin. Bilirubin konjugasi dikeluarkan ke dalam kanalikulus bersama bahan lainnya. Anion organik lainnya atau obat dapat mempengaruhi proses yang kompleks ini. Di dalam usus flora bakteri men"dekonjugasi" dan mereduksi bilirubin menjadi sterkobilinogen.dan mengeluarkannya sebagian besar ke dalam tinja yang memberi warna coklat. Sebagian diserap dan dikeluarkan kembali ke dalam empedu, dan dalam jumlah kecil mencapai air seni sebagai urobilinogen. Ginjal dapat mengeluarkan diglukuronida tetapi tidak bilirubin unkonjugasi. Hal ini menerangkan warna air seni yang gelap yang khas pada gangguan hepatoselular atau kolestasis intrahepatik. Bilirubin tak terkonjugasi bersifat tidak larut dalam air namun larut dalam lemak. Karenanya bilirubin tak terkonjugasi dapat melewati barier darah-otak atau masuk ke dalam plasenta. Dalam sel hati, bilirubin tak terkonjugasi mengalami proses konjugasi dengan gula melalui enzim glukuroniltransferase dan larut dalam empedu cair.

PENYAKIT GANGGUAN METABOLISME BILIRUBIN

1. Hiperbilirubinemia tak terkonjugasi
2. Hiperbilirubinemia konjugasi

Hiperbilirubiemia Tak Terkonjugasi

Hemolisis. Walaupun hati yang normal dapat memetabolisme kelebihan bilrubin, namun peningkatan konsentrasi bilirubin pada keadaan hemolisis dapat melampaui kemampuannya. Pada keadaan hemolisis yang berat konsentrasi bilirubin jarang lebih dari 3-5 mg/dL (>51-86 umol/L) kecuali kalau terdapat kerusakan hati juga. Namun demikian kombinasi hemolisis yang sedang dan penyakit hati yang ringan dapat mengakibatkan keadaan ikterus yang lebih berat; dalam keadaan ini hiperbilirubinemia bercampur, karena eksresi empedu kanalikular terganggu.

Sindrom Gilbert. Gangguan yang bermakna adalah hiperbilirubinemia indirek (tak terkonjugasi), yang menjadi penting secara klinis, karena keadaan ini sering disalahartikan sebagai penyakit hepatitis kronik. Penyakit ini menetap, sepanjang hidup dan mengenai sejumlah 3-5% penduduk dan ditemukan pada kelompok umur dewasa muda dengan keluhan tidak spesifik secara tidak sengaja. Beberapa anggota keluarga sering terkena tetapi bentuk genetika yang pasti belum dapat dipastikan. Patogenesisnya belum dapat dipastikan Adanya gangguan (defek) yang kompleks dalam proses pengambilan bilirubin dari plasma yang berfluktuasi antara 2-5 mg/dL (34-86 umol/L) yang cenderung naik dengan berpuasa dan keadaan stres lainnya. Keaktifan enzim glukuroniltransferase rendah; karenanya mungkin ada hubungan dengan sindrom Crigler-Najjar tipe II. Banyak pasien juga mempunyai masa hidup sel darah merah yang berkurang, namun demikian tidak cukup untuk menjelaskan keadaan hiperbilirubinemia.

Sindrom Gilbert dapat dengan mudah dibedakan dengan hepatitis dengan tes faal hati yang normal, tidak terdapatnya empedu dalam urin, dan fraksi bilirubin indirek yang dominan. Hemolisis dibedakan dengan tidak terdapatnya anemia atau retikulositosis. Histologi hati normal, namun biopsi hati tidak diperlukan untuk diagnosis. Pasien harus diyakinkan bahwa tidak ada penyakit hati.

Sindrom Crigler-Najjar. Penyakit yang diturunkan dan jarang ini disebabkan oleh karena adanya keadaan kekurangan glukuro- niltransferase, dan terdapat dalam 2 bentuk. Pasien dengan penyakit autosom resesif tipe I (lengkap=komplit) mempunyai hiperbilirubinemia yang berat dan biasanya meninggal pada umur 1 tahun. Pasien dengan penyakit autosom resesif tipe II (sebagian=parsial) mempunyai hiperbilirubinemia yang kurang berat (< 20 mg/dL, <342 umol/L) dan biasanya bisa hidup sampai masa dewasa tanpa kerusakan neurologik. Fenobarbital, yang dapat merangsang kekurangan glukuronil transferase, dapat mengurangi kuning.

Hiperbilirubinemia *shunt primer*. Keadaan yang jarang, yang bersifat jinak dan familial dengan produksi *early labeled bilirubin* yang berlebihan.

Hiperbilirubiemia Konjugasi

1. Nonkolestasis
2. Kolestasis

Hiperbilirubinemia Konjugasi Non-kolestasis

Sindrom Dubin-Johnson. Penyakit autosom resesif ditandai dengan ikterus yang ringan dan tanpa keluhan. Kerusakan dasar terjadinya gangguan ekskresi berbagai anion organik seperti juga bilirubin, namun ekskresi garam empedu tidak terganggu. Berbeda dengan sindrom Gilbert hiper-bilirubinemia yang terjadi adalah bilirubin konjugasi dan empedu terdapat dalam urin.

Hati mengandung pigmen sebagai akibat bahan seperti melanin, namun gambaran histologi normal. Penyebab deposisi pigmen belum diketahui. Nilai aminotransferase dan fosfatase alkali normal. Oleh karena sebab yang belum diketahui gangguan yang khas ekskresi korpoporfirin urin dengan rasio reversal isomer I; III menyertai keadaan ini.

Sindrom rotor. Penyakit yang jarang ini menyerupai sindrom Dubin-Johnson, tetapi hati tidak mengalami pigmentasi dan perbedaan metabolik lain yang nyata ditemukan.

Hiperbilirubinemia Konjugasi Kolestasis

1. Kolestasis intrahepatik
2. kolestasis ekstrahepatik (sumbatan pada duktus bilier, di mana terjadi hambatan masuknya bilirubin ke dalam usus).

Kolestasis intrahepatik. Istilah kolestasis lebih disukai untuk pengertian ikterus obstruktif sebab obstruksi yang bersifat mekanis tidak perlu selalu ada. Aliran empedu dapat terganggu pada tingkat mana saja dari mulai sel hati (kanalikulus), sampai ampula Vater. Untuk kepentingan klinis, membedakan penyebab sumbatan intrahepatik atau ekstrahepatik sangat penting. Penyebab paling sering kolestatik intrahepatik adalah hepatitis, keracunan obat, penyakit hati karena alkohol dan penyakit hepatitis autoimun. Penyebab yang kurang sering adalah sirosis hati bilier primer, kolestasis pada kehamilan, karsinoma metastatik dan penyakit-penyakit lain yang jarang.

Virus hepatitis, alkohol, keracunan obat (*drug induced* hepatitis), dan kelainan autoimun merupakan penyebab yang tersering. Peradangan intrahepatik mengganggu transport bilirubin konjugasi dan menyebabkan ikterus. Hepatitis A merupakan penyakit self limited dan dimanifestasikan dengan adanya ikterus yang timbul secara akut. Hepatitis B dan C akut sering tidak menimbulkan ikterus pada tahap awal (akut), tetapi bisa berjalan kronik dan menahun dan mengakibatkan gejala hepatitis menahun atau bahkan sudah menjadi sirosis hati. Tidak jarang penyakit hati menahun juga disertai gejala kuning, sehingga kadang-kadang didiagnosis salah sebagai penyakit hepatitis akut.

Alkohol bisa mempengaruhi gangguan pengambilan empedu dan sekresinya, dan mengakibatkan kolestasis. Pemakaian alkohol secara terus menerus bisa menimbulkan perlemakan (steatosis), hepatitis, dan sirosis dengan berbagai tingkat ikterus. Perlemakan hati merupakan penemuan yang sering, biasanya dengan manifestasi yang ringan tanpa ikterus, tetapi kadang-kadang bisa menjurus ke sirosis. Hepatitis karena alkohol biasanya memberi gejala ikterus sering timbul akut dan dengan keluhan dan gejala yang lebih berat. Jika ada nekrosis sel hati ditandai dengan peningkatan transaminase yang tinggi.

Penyebab yang lebih jarang adalah hepatitis autoimun yang biasanya sering mengenai kelompok muda terutama perempuan. Data terakhir menyebutkan juga kelompok yang lebih tua bisa dikenai. Dua penyakit autoimun yang berpengaruh pada sistem bilier tanpa terlalu menyebabkan reaksi hepatitis adalah sirosis bilier primer dan kolangitis sklerosing. Sirosis bilier primer merupakan penyakit hati bersifat progresif dan terutama mengenai perempuan paruh baya. Gejala yang mencolok adalah rasa lelah dan gatal yang sering merupakan penemuan awal, sedangkan kuning merupakan gejala yang timbul kemudian.

Kolangitis sklerosis primer (*Primary sclerosing cholangitis*/PSG) merupakan penyakit kolestatik lain, lebih sering dijumpai pada laki-laki, dan sekitar 70% menderita penyakit peradangan usus. PSG bisa menjurus ke kolangiokarsinoma. Banyak obat mempunyai efek dalam kejadian ikterus kolestatik,seperti asetaminofen, penisilin, obat kontrasepsi oral, klorpromazin (Torazin) dan steroid estrogenik atau anabolik.

Kolestasis ekstrahepatik. Penyebab paling sering pada kolestasis ekstrahepatik adalah batu duktus koledokus dan kanker pankreas. Penyebab lainnya yang relatif lebih jarang adalah striktur jinak (operasi terdahulu) pada duktus koledokus, karsinoma duktus koledokus, pankreatitis atau pseudocyst pankreas dan kolangitis sklerosing. Kolestasis mencerminkan kegagalan sekresi empedu. Mekanismenya sangat kompleks, bahkan juga pada obstruksi mekanis empedu.

Efek patofisiologi mencerminkan efek *backup* konstituen empedu (yang terpenting bilirubin, garam empedu, dan lipid) ke dalam sirkulasi sistemik dan kegagalannya untuk masuk usus halus untuk ekskresi. Retensi bilirubin menghasilkan campuran hiperbilirubiemia dengan kelebihan bilirubin konjugasi masuk ke dalam urin. Tinja sering berwarna pucat karena lebih sedikit yang bisa mencapai saluran cerna usus halus. Peningkatan garam empedu dalam sirkulasi selalu diperkirakan sebagai penyebab keluhan gatal (pruritus), walaupun sebenarnya hubungannya belum jelas sehingga patogenesis gatal masih belum bisa diketahui dengan pasti.

Garam empedu dibutuhkan untuk penyerapan lemak, dan vitamin K, gangguan ekskresi garam empedu dapat berakibat steatorrhea dan hipoprotrombinemia. Pada keadaan kolestasis yang berlangsung lama (primary biliary cirrhosis), gangguan penyerapan Ca dan vitamin D dan vitamin lain yang larut lemak dapat terjadi dan dapat menyebabkan osteoporosis atau osteomalasia. Retensi kolesterol dan fosfolipid mengakibatkan hiperlipidemia, walaupun sintesis kolesterol di hati dan esterifikasi yang berkurang dalam darah turut berperan; Konsentrasi trigliserida tidak terpengaruh. Lemak beredar dalam darah sebagai lipoprotein densitas rendah yang unik dan abnormal yang disebut sebagai lipoprotein X.

Manifestasi Klinis Kolestasis Intrahepatik dan Ekstrahepatik

Tidak jarang kolestasis ekstrahepatik sukar dibedakan dengan kolestasis intrahepatik, padahal membedakan keduanya sangat penting dan urgen. Gejala awal terjadinya perubahan warna urin yang menjadi lebih kuning, gelap, tinja pucat, dan gatal (pruritus) yang menyeluruh adalah tanda klinis adanya kolestasis. Kolestasis kronik bisa menimbulkan pigmentasi kulit kehitaman, ekskoriasi karena pruritus, perdarahan diatesis, sakit tulang, dan endapan lemak kulit (xantelasma atau xantoma). Gambaran seperti di atas tidak tergantung penyebabnya. Keluhan sakit perut, gejala sistemik (seperti, anoreksia, muntah, demam atau tambahan tanda gejala mencerminkan penyebab penyakit dasarnya daripada kolestasisnya dan karenanya dapat memberi petunjuk etiologinya.

DIAGNOSIS

Riwayat penyakit yang rinci dan pemeriksaan jasmani sangat penting, karena kesalahan diagnosis terutama dikarenakan penilaian klinis yang kurang atau penilaian gangguan laboratorium yang berlebihan. Kolestasis ekstrahepatik dapat diduga dengan adanya keluhan sakit bilier atau kandung empedu yang teraba. Jika sumbatan karena keganasan pankreas (bagian kepala/kaput) sering timbul kuning yang tidak disertai gejala keluhan sakit perut (*painless jaundice*). Kadang-kadang bila bilirubin telah mencapai konsentrasi yang lebih tinggi sering warna kuning sklera mata memberi kesan berbeda di mana ikterus lebih memberi kesan kehijauan *(greenish jaundice)* pada kolestasis ekstrahepatik dan kekuningan (*yellowish jaundice*) pada kolestasis intrahepatik.

TES LABORATORIUM

Mempunyai keterbatasan diagnosis. Kelainan laboratorium yang khas adalah peninggian nilai fosfatase alkali, yang terutama diakibatkan peningkatan sintesis daripada gangguan ekskresi, namun tetap belum bisa menjelaskan penyebabnya. Nilai bilirubin juga mencerminkan beratnya tetapi bukan penyebab kolestasisnya, juga fraksionasi tidak menolong membedakan keadaan intrahepatik dari ekstrahepatik.

Nilai aminotransferase bergantung terutama pada penyakit dasarnya, namun seringkali meningkat tidak tinggi. Jika peningkatan tinggi sangat mungkin karena proses hepatoselular, namun kadang-kadang terjadi juga pada kolestasis ekstrahepatik, terutama pada sumbatan akut yang diakibatkan oleh adanya batu di duktus koledokus.

Peningkatan amilase serum menunjukan sumbatan ekstrahepatik. Perbaikan waktu protrombin setelah pemberian vitamin K mengarah kepada adanya bendungan ekstrahepatik, namun hepatoselular juga dapat berespons. Ditemukannya antibodi terhadap antimitokondria mendukung keras kemungkinan sirosis bilier primer.

PENCITRAAN

Pemeriksaan saluran bilier sangat penting. Pemeriksaan sonografi, CT, dan MRI memperlihatkan adanya pelebaran saluran bilier, yang menunjukkan adanya sumbatan mekanik, walaupun jika tidak ada tidak selalu berarti sumbatan intrahepatik, terutama dalam keadaan masih akut. Penyebab adanya sumbatan mungkin bisa diperlihatkan, umumnya batu kandung empedu dapat dipastikan dengan ultrasonografi, lesi pankreas dengan CT. Kebanyakan pusat menggunakan terutama USG untuk mendiagnosis kolestasis karena biayanya yang rendah.

Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) memberikan kemungkinan untuk melihat secara langsung saluran bilier dan sangat bermanfaat untuk menetapkan sebab sumbatan ekstrahepatik. *Percutaneous Transhepatic Cholangiography* (PTC) dapat pula dipergunakan untuk maksud ini. Kedua cara tersebut diatas mempunyai potensi terapeutik. Pemeriksaann MRCP dapat pula untuk melihat langsung saluran empedu dan mendeteksi batu dan kelainan duktus lainnya dan merupakan cara non-invasif alternatif terhadap ERCP.

BIOPSI HATI

Biopsi hati akan menjelaskan diagnosis pada kolestasis intrahepatik; walaupun demikian, bisa timbul juga kesalahan, terutama jika penilaian dilakukan oleh yang kurang berpengalaman. Umumnya, biopsi aman pada kasus dengan kolestasis, namun berbahaya pada keadaan obstruksi ekstra-hepatik yang berkepanjangan, karenanya harus disingkirkan dahulu dengan pemeriksaan pencitraan sebelum biopsi dilakukan.

Kecuali pasien dalam keadaan kolangitis kolestasis supurativa, bukan keadaan emergensi. Diagnosis sebaiknya ditegakkan melalui penilaian klinis, dengan bantuan alat penunjang khusus jika ada. Jika diagnosis tidak pasti, ultrasonografi atau CT akan sangat membantu. Obstruksi mekanis dapat ditegakkan jika ditemukan tanda pelebaran saluran bilier, terutama pada pasien dengan kolestasis yang progresif. Pemeriksaan lebih lanjut dengan kolangiografi langsung (ERCP, PTC, MRCP) dapat dipertimbangkan. Jika pada pemeriksaan ultrasonografi tidak ditemukan pelebaran saluran empedu, sangat mungkin lebih cenderung ke masalah intrahepatik, dan biopsi sangat dianjurkan.

Jika alat penunjang tersebut di atas tidak terdapat, maka laparoskopi diagnosis harus dipertimbangkan, jika pertimbangan klinis lebih menjurus ke sumbatan ekstrahepatik dan kolestasis memburuk progresif.

PENDEKATAN KLINIS

Warna kekuningan pada kulit atau telapak tangan (pseudoikterus) dapat terjadi karena memakan terlalu banyak makanaan yang mengandung beta-carotin (seperti squash, melon, pepaya, dan wortel); berbeda dengan ikterus yang sesungguhnya, keadaan di atas (karotenemi) tidak mengakibatkan warna kuning di sklera atau peningkatan bilirubin.

Ikterus disebabkan oleh gangguan pada salah satu dari 5 fase metabolisme bilirubin. Ikterus dapat disebabkan oleh karena berbagai sebab mulai dari yang bersifat jinak sampai kepada keadaan yang bisa membahayakan jiwa. Tahap awal ketika akan mengadakan penilaian klinis seorang pasien dengan ikterus adalah tergantung kepada apakah hiperbilirubinemia bersifat terkonjugasi atau tak terkonjugasi.

Tes paling sederhana adalah melihat apakah terdapat bilirubin di dalam urin atau tidak, dan kemudian dipastikan oleh pemeriksaan bilirubin dalam darah. Pemeriksaan jasmani awal harus memusatkan terhadap keluhan utama dan perjalanan penyakitnya, kemudian dilihat adanya tanda-tanda penyakit akut atau kronik. Jika ikterus ringan tanpa warna air seni yang gelap harus dipikirkan kemungkinan adanya hiperbilirubinemia indirek yang mungkin disebabkan oleh penyakit sindrom Gilbert dan bukan oleh karena penyakit hepatobilier. Keadaan ikterus yang lebih berat dengan disertai warna air seni yang gelap jelas menandakan penyakit hati atau bilier.

Pembagian diagnosis banding ke dalam penyebab prehepatik, intrahepatik, dan posthepatik walaupun mempunyai kekurangan namun masih dapat membuat penatalaksanaan menjadi lebih mudah. Misalnya penyebab ikterus yang tergolong prehepatik termasuk hemolisis dan penyerapan hematom, akan menyebabkan peningkatan bilirubin tak terkonjugasi (indirek). Kelainan intrahepatik dapat berakibat hiperbilirubinemia tak terkonjugasi maupun konjugasi. Peningkatan bilirubin konjugasi (direk) bisa diakibatkan hepatitis infeksiosa, alkohol, reaksi obat dan kelainan autoimun. Kelainan posthepatik dapat pula meningkatkan bilirubin konjugasi. Pembentukan batu merupakan keadaan yang paling sering yang bersifat jinak dalam kelompok kelainan posthepatik yang menyebabkan kuning.

Diagnosis banding akan mengikutsertakan juga berbagai keadaan lain seperti infeksi di saluran empedu, pankreatitis, dan keganasan. Jika terdapat penyakit hepatobilier, apakah kondisinya akut atau kronik. Apakah penyakitnya disebabkan penyakit hati primer atau diakibatkan penyakit sistemik yang mengikutkan hati. Apakah penyakit penyebab kuning ini adalah hepatitis virus, alkohol atau karena obat. Jika mengarah ke kolestasis apakah intra atau ekstrahepatik. Apakah dibutuhkan tindakan operasi. Apakah ada komplikasi anamnesis. Riwayat penyakit yang rinci sangat dibutuhkan, sebab kesalahan diagnosis dapat terjadi akibat keputusan klinis yang kurang tepat dan terlalu mempercayai data laboratorium.

Jika terdapat tanda-tanda adanya hipertensi portal, asites, perubahan kulit seyogyanya mengarah ke penyakit kronis daripada proses akut. Seringkali pasien melihat gejala warna gelap air seni lebih dahulu dari pada warna kuning kulit, karenanya warna gelap urin lebih bisa dipakai sebagai ukuran awal mulainya penyakit. Jika terdapat keluhan mual dan muntah yang mendahului terjadinya warna kuning pada kulit, keadaan tersebut lebih menandakan ke arah hepatitis akut atau sumbatan duktus koledokus oleh karena batu. Jika ada sakit perut atau menggigil lebih cenderung yang terakhir. Adanya anoreksia dan malaise yang timbul perlahan dan tidak begitu nyata lebih menjurus ke hepatitis kronis.

Penyakit sistemik patut dicurigai, misalnya, jika terdapat peninggian tekanan vena jugularis yang menjurus ke adanya dekompensasi kordis atau perikarditis konstriktif pada pasien dengan hepatomegali dan asites. Status gizi kurang yang menjurus kepada keadaan kakeksia dengan hati yang membesar dan keras dan iregular sering disebabkan oleh keganasan daripada sirosis.

Limfadenopati yang difus mengarah kepada adanya mononukleosis infeksiosa pada kasus ikterus yang akut dan leukemia pada penyakit kronis. Adanya hepatosplenomegali tanpa tanda adanya penyakit hati kronik bisa diakibatkan oleh penyakit infiltratif (seperti limfoma, amiloidosis), walaupun biasanya ikterus bersifat minimal atau bahkan tidak ada; dalam keadaan ini perlu dipikirkan skistosomiasis dan malaria yang sering memberikan gambaran seperti itu jika terjadi di daerah endemik.

Jika ikterus berjalan sangat progresif perlu dipikirkan segera bahwa kolestasis lebih bersifat ke arah sumbatan ekstrahepatik (batu saluran empedu atau keganasan kaput pankreas).

PENEMUAN LABORATORIUM

Hiperbilirubinemia dengan nilai aminotransferase dan fosfatase alkali yang normal menunjukan kemungkinan proses hemolisis atau penyakit sindrom Gilbert; ini dipastikan dengan fraksionasi bilirubin. Sebaliknya beratnya ikterus dan fraksionasi bilirubin tidak bisa membantu untuk membedakan ikterus hepatoselular dari keadaan ikterus kolestatik. Peninggian aminotransferase >500 U lebih mengarah kepada hepatitis atau keadaan hipoksia akut; peninggian fosfatase alkali yang tidak proporsional mengarah kepada kolestatik atau kelainan infiltratif. Pada keadaan yang disebut belakangan bilirubin biasanya normal atau hanya naik sedikit saja. Bilirubin di atas 25 sampai 30 mg/dL (428-513 umol/L) seringkali disebabkan adanya hemolisis atau disfungsi ginjal yang menyertai pada keadaan penyakit hepatobilier berat. Penyakit yang disebut terakhir saja jarang mengakibatkan keadaan ikterus yang berat.

Konsentrasi albumin yang rendah dan globulin yang tinggi menunjukan adanya penyakit kronis. Peningkatan waktu protrombin yang membaik setelah pemberian vitamin K (5-10 mg IM selama 2-3 hari) lebih mengarah kepada keadaan kolestatik daripada proses hepatoselular. Namun hal ini tidak bisa terlalu dipastikan karena pada pasien dengan penyakit hepatoselular pun pemberian vitamin K bisa juga memberikan perbaikan.

PEMERIKSAAN PENCITRAAN

Pemeriksaan pencitraan (*imaging*) sangat berharga untuk mendiagnosis penyakit infiltratif dan kolestatik. Pemerikasaan sonografi perut, CT, dan MRI sering bisa menemukan metastatik dan penyakit fokal pada hati dan telah menggantikan pemeriksaan nuklir scan untuk maksud tersebut. Namun demikian pemeriksaan ini kurang bermanfaat dalam mendiagnosis penyakit hepatoselular (seperti sirosis) sebab penemuannya bersifat tidak spesifik.

Pemeriksaan biopsi hati perkutan mempunyai arti yang sangat penting, namun jarang dibutuhkan pada pasien ikterus. Pemeriksaan peritoneoskopi (laparoskopi) memungkinkan untuk memeriksa langsung hati dan kandung empedu dan bermanfaat untuk pasien tertentu. Laparatomi diagnostik jarang diperlukan pada pasien dengan kolestatik atau hepatosplenomegali yang belum bisa diterangkan penyebabnya.

PENGOBATAN

Pengobatan ikterus sangat tergantung penyakit dasar penyebabnya. Beberapa gejala yang cukup mengganggu misalnya gatal (pruritus) pada keadaan kolestasis intrahepatik, pengobatan penyakit dasarnya sudah mencukupi. Pruritus pada keadaan ireversibel (seperti sirosis bilier primer) biasanya responsif terhadap kolestiramin 4-16 g/hari PO dalam dosis terbagi dua yang akan mengikat garam empedu di usus. Kecuali jika terjadi kerusakan hati yang berat, hipoprotrombinemia biasanya membaik setelah pemberian fitonadion (vitamin K1) 5-10 mg/ hari SK untuk 2-3 hari.

Pemberian suplemen kalsium dan vitamin D dalam keadaan kolestasis yang ireversibel, namun pencegahan penyakit tulang metabolik mengecewakan. Suplemen vit A dapat mencegah kekurangan vitamin yang larut lemak ini dan steatorrhea yang berat dapat dikurangi dengan pemberian sebagian lemak dalam diet dengan medium chain trigliceride.

Sumbatan bilier ekstra-hepatik biasanya membutuhkan tindakan pembedahan, ekstraksi batu empedu diduktus, atau insersi stent, dan drainase via kateter untuk striktur (sering keganasan) atau daerah penyempitan sebagian. Untuk sumbatan maligna yang non-operabel, drainase bilier paliatif dapat dilakukan melalui stent yang ditempatkan melalui hati (transhepatik) atau secara endoskopik. Papilotomi endoskopik dengan pengeluaran batu telah menggantikan laparatomi pada pasien dengan batu di duktus koledokus. Pemecahan batu di saluran empedu mungkin diperlukan untuk membantu pengeluaran batu di saluran empedu.

REFERENSI

Fallon MB, Anderson JM and Boyer Jl. Intrahepatic cholestasis. In: Schiff L and Schiff ER, editors. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1993. p. 343-54.

Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. Am Fam Physician. 1999;59:2223-30.

Kalloo AN, Kantsevoy SV. Gallstones and biliary disease. Prim Care. 2001;28:7:591-606.

Lewis JH. Drug-induced liver disease. Med Clin North Am. 2000;84:10:1275-311.

Pasanen PA, Partanen K, Pikkarainen P, Alhava E, Pirinen A, Janatuinen E. A prospective study on the value of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde.

Pasha TM, Lindor KD. Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease. Med Clin North Am. 1996;80:995-1019.

Pashankar D, Schreiber RA. Jaundice in older children and adolescents. Pediatr Rev. 2001;22:219-26.

Pauli-Magnus, Christiane MD, Meier, Peter J MD. Hepatocellular transporters and cholestasis. J Clin Gastroenterol. 2005;39:4(S):S103-S10.

Pinto F, Mognol D, Garbelotto G, Dannhauser D, Grava G, Sanzuol F. Carotenodermia: an erroneous diagnosis of jaundice [in Italian]. Recenti Prog Med. 2000;91:70-1.

Pyrsopoulos NT, Reddy K. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. Curr Gastroenterol Rep. 2001;3:71-8.

Sackey K. Hemolytic anemia: part 1. Pediatr Rev. 1999;20:152-8.

Schiff L. Jaundice: a clinical approach. Diseases of the liver. In: Schiff L and Sciff ER, eds. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1993. p. 334-40.

Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. Am J Gastroenterol. 2001;96:1587 91.

Tung BY, Carithers RL Jr. Cholestasis and alcoholic liver disease. Clin Liver Dis. 1999;3:585-601.

251

KELAINAN ENZIM PADA PENYAKIT HATI

Nurul Akbar

DEFINISI

Enzim adalah protein dan senyawa organik yang dihasilkan oleh sel hidup. Enzim merupakan katalisator biologis yang mempercepat reaksi kimia di dalam sel hidup. Reaksi itu bisa timbal balik. Enzim tersebut ada yang spesifik untuk suatu reaksi tetapi ada pula satu reaksi yang dapat dikatalisasi oleh bermacam-macam enzim. Sekarang sudah dikenal ribuan enzim pada proses kimia dalam tubuh. Berat molekulnya antara 12.700-1.000.000.

STRUKTUR DAN KLASIFIKASI

Enzim terdiri atas bagian protesis yaitu bagian yang tidak mengandung protein tetapi mangandung vitamin atau mineral dan bagian yang mengandung protein yang terdiri atas polipeptida.

Enzim terdiri atas 6 kelas yaitu: 1).Oksidoreduktase misalnya LDH; 2).Transferase misalnya alanin aminotransferase; 3). Hidrolase misalnya CHE; 4). Liase misalnya ALD; 5). Isomerase misalnya glukosa fosfat isomerase; 6). Ligase misalnya piruvat karboksilase.

DISTRIBUSI ENZIM INTRA DAN EKSTRA SELULAR

Enzim umumnya terdapat di dalam sel dan bisa berada dalam struktur yang spesifik seperti organel atau mitokondria atau juga terdapat di dalam sitosol.

Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan enzim dengan penghancurannya. Walaupun terdapat keseimbangan antara penghancuran dengan pembentukan enzim, akan selalu terdapat sedikit enzim yang keluar ke ruangan ekstraselular. Apabila terjadi kerusakan sel atau peningkatan permeabilitas membran sel, enzim akan banyak keluar ke ruang ekstraselular dan dapat digunakan sebagai sarana untuk membuat diagnosis.

DIAGNOSIS ENZIMATIK PADA PENYAKIT HATI

Gejala penyakit hati sangat bervariasi dari yang tanpa gejala sampai pada yang berat sekali. Kadang-kadang dapat ditemukan keadaan dengan kelainan hati sangat berat tetapi gejala yang dikeluhkan sangat sedikit. Untuk menegakkan diagnosis pasti penyakit hati, kita tidak bisa hanya melihat salah satu pemeriksaan saja tetapi harus dimulai dengan membuat anamnesis yang baik, melakukan pemeriksaan fisis yang teliti dan diikuti dengan pemeriksaan biokimia, imunologi dan pemeriksaan penunjang lainnya serta juga pemeriksaan morfologi dan histopatologi hati.

Pemeriksaan enzim dapat dibagi dalam beberapa bagian: 1). Enzim yang berhubungan dengan kerusakan sel yaitu SGOT, SGPT, GLDH, dan LDH; 2). Enzim yang berhubungan dengan penanda kolestasis seperti gamma GT dan fosfatase alkali; 3). Enzim yang berhubungan dengan kapasitas sintesis hati misalnya kolinesterase.

Pemeriksaan-pemeriksaan lain yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis bisa bermacam-macam, mulai dari uji untuk fungsi ekskresi dan metabolisme seperti bilirubin, bromsulfoftalein, indosianin hijau, galaktosa, pemeriksaan elektroforesis untuk melihat imunoglobulin dan juga pemeriksaan untuk serologis penanda virus. Di samping itu masih diperlukan juga pemeriksaan untuk amoniak, besi, tembaga, porfirin, antibodi mitokondria, alfa feto protein dan sebagainya.

Untuk pemeriksaan penyaring, dari sekian banyak enzim-enzim itu agaknya yang paling diperlukan adalah enzim SGPT, gamma GT dan CHE; SGPT bisa dipakai untuk melihat adanya kerusakan sel, gamma GT untuk melihat adanya kolestasis dan CHE untuk melihat gangguan fungsi sintesis hati.

Dalam menilai kelainan enzim kita harus berhati-hati oleh karena seringkali tidak terdapat hubungan antara tingginya kadar enzim dengan derajat kerusakan yang terjadi. Sebagai contoh pada keadaan hepatitis akut, meskipun kerusakan hati yang terjadi sedikit, peninggian enzimnya sangat hebat. Pada keadaan infeksi akut tersebut yang terlihat mencolok adalah peninggian SGPT yang lebih besar daripada peninggian SGOT. Apabila terjadi kerusakan mitokondria atau kerusakan parenkim sel maka yang terlihat meninggi adalah GLDH dan SGOT, di mana SGOT nya akan lebih meningkat dibandingkan dengan SGPT.

KELAINAN ENZIM PADA HEPATITIS VIRAL AKUT

Hepatitis viral akut bisa disebabkan oleh berbagai penyebab misalnya virus hepatitis A,B,C,D, dan E mungkin juga F di samping juga disebabkan oleh virus-virus lainnya seperti virus mononukleosis infeksiosa, demam kuning, cacar air, sitomegali, cacar, harpes zoster, morbili dan demam berdarah.

Pada keadaan hepatitis akut tanpa komplikasi, derajat kerusakan sel parenkimnya relatif ringan akan tetapi peradangan sel yang terjadi berat. Pada keadaan hepatitis akut, transaminase bisa meningkat sampai 2.000 unit/liter, sedangkan fosfatase alkali dan gamma GT hanya sedikit meningkat (Tabel 1). Biasanya konsentrasi gamma GT lebih rendah daripada konsentrasi SGOT. Kolinesterase akan menurun sedikit pada minggu kedua dan minggu keempat untuk kemudian akan meningkat kembali pada masa penyembuhan. Menurut de Ritis perbandingan antara SGOT dan SGPT adalah <0,7.

Kalau kita melakukan pemeriksaan monitoring tiap 2 sampai 4 minggu, akan terlihat bahwa gamma GT dan SGPT adalah yang paling akhir kembali menjadi normal (lihat diagram). Kalau penurunan tidak terjadi dalam waktu 6-12 minggu, diagnosis hepatitis kronik akan ditegakkan apabila kelainan tersebut masih terjadi setelah 6 bulan.

Pada hepatitis viral akut tipe kolestatik gejalanya biasanya lebih berat, dengan peningkatan bilirubin, fosfatase alkali dan gamma GT serta GLDH. Biasanya CHE juga akan menurun. Pada perjalanan penyakit biasanya bilirubin akan menurun lambat sekali walaupun SGOT dan SGPT sudah menurun atau menjadi normal.

Apabila perjalanan penyakit memburuk dan terjadi koma hepatik, biasanya disertai oleh penurunan SGOT dan SGPT yang cepat sekali, disertai dengan peningkatan GLDH dan LDH. Hal ini menandakan akan adanya kerusakan parenkim hati yang berat.

Kerusakan Hati Toksik

Berbagai obat dan bahan makanan dapat merupakan zat yang toksik serta menyebabkan kelainan hati. Diagnosis dalam keadaan ini sulit sekali dan gejalanya biasanya ditandai dengan peninggian gamma GT.

Kerusakan pada Hati yang Disebabkan oleh Obat

Di samping alkohol, diperkirakan ada lebih dari 250 obat yang hepatoksik. Gangguan hati oleh karena obat-obatan ini bisa merupakan toksik langsung yang tergantung kepada dosis obat atau bisa juga merupakan reaksi alergi yang tergantung pada masing-masing individu.

Kelainan enzim yang terjadi tergantung kepada macam-macam obat tersebut dan gangguan yang diakibatkannya. Pada gangguan hati yang disebabkan oleh halotan, kelainan yang terjadi adalah peninggian GLDH dan SGOT sedangkan Gamma GT dan AIP nya normal. Kelainan yang terjadi disini adalah kerusakan hati nekrosis sentral. Pada obat yang mensupresi tiroid seperti metimazol akan terjadi penyumbatan saluran empedu yang ditandai oleh peninggian gamma GT, AIP dan GLDH. Pada kerusakan hati akibat obat kontrasepsi akan terlihat sedikit peninggian SGOT dan SGPT serta fosfatase alkali. Kolinesterase seringkali menurun sedangkan GLDH dan gamma GT, ALP dan GLDH tanpa atau dengan peninggian SGPT dan SGOT yang ringan merupakan penanda terjadinya hepatitis akibat obat.

HEPATITIS KRONIK

Walaupun diagnosis hepatitis kronik merupakan diagnosis histopatologis pola enzim yang terjadi dapat pula membantu untuk menegakkan diagnosis (Tabel 1 dan 2).

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Enzim pada Kasus Penyakit Hati

	SGOT	SGPT	Gamma GT	GLDH	CHE	n
Hepatitis akut	164 (17-1650)	281 (30-2070)	125 (15-291)	6,75 (1,1-35,5)	3510 (1370-5870)	86
Sirosis hati	45 + 22,5	46 + 23	62 + 33	2 + 2	3126 + 1341	20
Kolesistitis	26 + 5	48 + 8	129 + 97	2 + 1	4755 + 593	3
Hepatitis	482 + 680	681 + 887	114 + 59	18 + 11	4955 + 1550	13

Hepatitis kronik terdiri atas: 1). Hepatitis kronik persisten, 2). Hepatitis kronik aktif, 3). Sirosis hati.

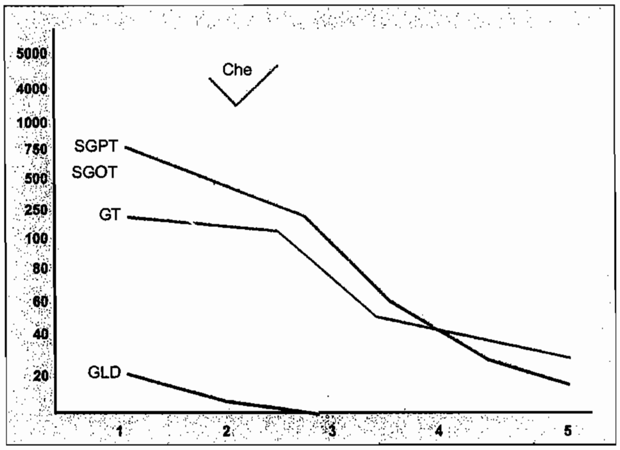
Pada kelainan hepatitis kronik persisten biasanya hanya didapatkan peninggian SGOT dan SGPT yang tidak terlalu hebat. Biasanya SGOT dan SGPT meningkat 2-3 kali normal, sedangkan Gamma GT biasanya lebih kecil dari SGOT. Fosfatase alkali, GLDH, CHE dan enzim koagulasi masih dalam batas-batas normal. Prognosis penyakit ini biasanya baik.

Pada hepatitis kronik aktif kerusakan hepatoselularnya lebih berat. SGOT dan SGPT dapat meningkat sampai 5 kali atau 10 kali di atas angka normal. Gamma GT biasanya didapatkan lebih rendah dari SGOT. Apabila kerusakan sel lebih berat dapat pula ditemukan peninggian GLDH.

Pada sirosis hati akan ditemukan peninggian SGOT dan SGPT yang sangat bervariasi. Umumnya akan didapatkan gamma GT lebih tinggi dari SGOT. Perbandingan antara SGOTdan SGPT atau rasio de Ritis biasanya di atas 1. Kolinesterase akan menurun apabila kerusakan hati makin berat. Enzim untuk pembekuan darah juga akan menurun.

Tabel 2. Pola Enzimologi pada Berbagai Penyakit Hati

	SGOT	SGPT	SGOT/ SGPT	SGOT/ GGT
Hepatitis akut	20-50 kali N	20–50 kali N	0,7	> 1
Sirosis hepatis	5-10 kali N	5–10 kali N	- 1	< 1
CPH	5-10 kali N	5–10 kali N	0,7	> 1
CAH	5-10 kali N	5–10 kali N	> 1	< 1
Perlemakan hati	2-5 kali N	2–5 kali N	< 1	< 1
Kolesistitis	2-5 kali N	2-5 kali N	< 1	> 1



Gambar 1. Diagram pola enzim pada hepatitis akut di RSCM

Penyakit Saluran Empedu dan Sirosis Bilier

Pada kelainan saluran empedu yang terlihat mencolok adalah peninggian fosfatase alkali dan gamma GT. Peninggian SGOT dan SGPT dapat terlihat pada penyumbatan akut atau apabila terdapat bendungan yang sudah lama sehingga terjadi kerusakan parenkim hati. Pada kelainan batu empedu biasanya tidak akan ditemukan peninggian SGOT dan SGPT.

Kolangitis akan ditandai oleh peninggian suhu badan serta kenaikan ALP, LAP dan gamma GT. Pada sirosis bilier juga akan ditemukan peninggian ALP, LAP, gamma GT serta bilirubin serum. Kolesterol dan fosfolipid juga akan meningkat. Kolinesterase dan enzim pembekuan hanya akan menurun bila proses sudah lanjut.

Apabila terjadi sumbatan saluran empedu, komplikasi yang ditakutkan adalah terjadinya kolangitis. Oleh karena itu perlu segera dilakukan tindakan untuk menghilangkan penyebab terjadinya bendungan tersebut.

PERLEMAKAN HATI

Pada perlemakan hati dapat ditemukan peninggian transaminase 2-3 kali normal. Biasanya konsentrasi garam empedu dalam batas normal.

Tumor Hati

Pada tumor hati kelainan yang sering ditemukan adalah peninggian fosfatase alkali dan gamma GT. Konsentrasi enzim SGOT dan SGPT pada karsinoma hepatoselular pada waktu permulaan tidak memperlihatkan kenaikan kecuali apabila penyakit dasarnya adalah sirosis hati. Apabila tumor makin besar dan kerusakan hati makin hebat dapat pula ditemukan peninggian SGOT dan SGPT.

Kelainan pada metastasis tumor di hati tergantung pada luasnya penyebaran dan besarnya massa tumor. Rasio de Ritis biasanya di atas 1 dan bisa mencapai 4, GLDH akan meningkat sehingga rasio antara SGOT dan SGPT dibagi dengan GLDH akan menurun sampai di bawah 15 atau dalam keadaan lanjut sampai di bawah 10. Pada metastasis tumor di hati kelainan yang mencolok terlihat adalah peninggian fosfatase alkali dan gamma GT. Peningkatan fosfatase alkali akan lebih besar pada metastasis tumor tulang.

Bendungan Hati

Pada bendungan hati akut dapat terjadi kerusakan parenkim hati. Pada keadaan ini dapat terjadi peningkatan enzim transaminase dan GLDH yang cukup tinggi. Pada keadaan yang kronik dapat pula terjadi peningkatan transaminase dan bilirubin. Pada USG akan terlihat pelebaran pembuluh darah dan penebalan dinding kandung empedu (edema).

Kelainan pada Kehamilan

Pada kehamilan normal, fosfatase alkali dapat meninggi 2 atau 3 kali normal sedangkan bilirubin dan enzim lainnya tidak meninggi. Pada kehamilan trimester 3, peninggian bilirubin indirek harus menimbulkan perhatian akan kemungkinan adanya sindrom HELLP di samping krisis hemolisis darah. Bila di samping fosfatase alkali ditemukan pula peningkatan SGOT dan SGPT harus dipikirkan kelainan hepatitis virus akut, atau, bila disertai pula dengan nyeri perut daerah kanan atas, harus dipertimbangkan suatu perlemakan hati pada kehamilan. Kelainan perlemakan hati pada kehamilan harus lebih diperhatikan bila terjadi muntah-muntah pada pasien dengan kehamilan trimester terakhir.

Hiperbilirubinemia

Bila terjadi peningkatan kadar bilirubin tanpa ada peningkatan enzim lain harus dipikirkan kemungkinan kelainan kongenital seperti penyakit Rotor, Dubin Johnson atau penyakit hiperbilirubinemia tak terkonjugasi lainnya.

KESIMPULAN

Walaupun pola enzim sangat membantu dalam menegakkan diagnosis gangguan hati tetapi pemeriksaan yang lengkap disertai pemeriksaan penunjang lain seringkali harus dilakukan. Kadang kala walaupun semua pemeriksaan sudah dilakukan, diagnosis pasti belum dapat juga ditegakkan. Dalam hal ini kita harus membuat diagnosis seperti memperhatikan gambaran mosaik, sehingga biarpun ada bagian yang hilang atau tidak ada gambaran keseluruhan masih dapat dibuat suatu kesimpulan diagnosis.

REFERENSI

Adolph L, Lorenz R. Enzyme diagnosis. In: Diseases of the Heart, Liver, and Pancreas. S, Karger, Basel, New York , 1981; 7:81-104.

Akbar N, Noer MS. Diagnostik hepatitis akut dan kronik. Program Pustaka Prodia seri hepatitis 02. 1985.

Golberg DM, Martin JV. Role of gamma-glutamyl transpeptidase

activity in the diagnosis of hepatobiliary dusease. Digestion 1975; 12:232.

Hat JE et al. the nature of unexplained chronic aminotransferase

elevation of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. Hepatology 1989; 9: 193.

Levine JS. Decision Making in Gastroenterology 2nd ed. Mosby-yaer Book Inc 1992: 158-63.

Schmidt E, Schmidt FW, Enzyme diagnosis in diseases of the liver and biliary system. In: Advances in Clinical Enzymology. Eds. Schmidt E, et al. S.Karger.Basel, Munchen, Paris, London, New York, Sydney 1979:239-92.

Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of aspartate to alanine amino transferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988; 95: 734.

252

HEPATITIS VIRAL AKUT

Andri Sanityoso, Griskalia Christine

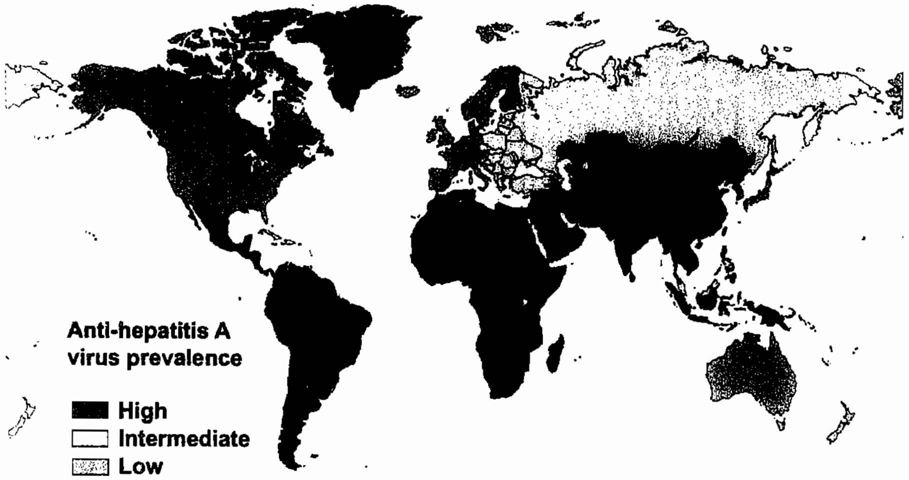
INFEKSI VIRUS HEPATITIS A

Epidemiologi Hepatitis A Akut

Virus hepatitis A telah menginfeksi manusia lebih dari 2000 tahun. Dahulu kala, infeksi virus hepatitis A dikenal dengan *epidemic jaundice*, yang akhirnya disebut *catarrhal jaundice*, hepatitis epidemik, dan *campaign jaundice*. Pada tahun 1947, hepatitis A pertama kali dapat diidentifikasi melalui spesimen feses dengan mikroskop elektron. Penemuan tersebut menyebabkan berkembangnya serologi imunoglobulin G (IgG) dan imunoglobulin M (IgM) untuk diagnosis infeksi virus hepatitis A. Kultur virus hepatitis A pada sel dapat dilakukan sejak tahun 1979. Salinan cDNA dari HAV-RNA yang sudah dilakukan transkripsi terbalik digunakan untuk infeksi HAV pada sel mamalia. Kemampuan untuk menghasilkan kultur virus hepatitis A menjadi latar belakang pembuatan vaksin hepatitis A yang aman dan mempunyai daya proteksi yang baik.

Angka kejadian hepatitis A akut di seluruh dunia adalah 1,5 juta kasus per tahun, dimana diperkirakan jumlah kasus yang tidak dilaporkan adalah 80%. Perkiraan dari *Global Burden of Disease* (GBD) dari WHO diperkirakan terdapat puluhan juta individu terinfeksi per tahunnya di seluruh dunia. Infeksi virus hepatitis A yang endemis tinggi terdapat pada negara dengan sanitasi yang buruk dan kondisi sosial ekonomi yang rendah, dimana infeksi biasanya terjadi pada usia kurang dari 5 tahun. Infeksi virus hepatitis A tersebar ke seluruh dunia, dengan angka endemisitas terklasifikasi menjadi sangat rendah (estimasi insidens kurang dari 5 kasus per 10^5), rendah (5-15 kasus per 10^5), *intermediate* (15-150 kasus per 10^5), dan tinggi (lebih dari 150 kasus per 10^5).

Perubahan epidemiologi infeksi virus hepatitis A mengalami perubahan, di mana pada negara berkembang, infeksi terjadi pada usia anak-anak hingga dewasa, sedangkan pada negara maju, dengan endemisitas rendah, infeksi virus hepatitis A pada umumnya terjadi pada usia



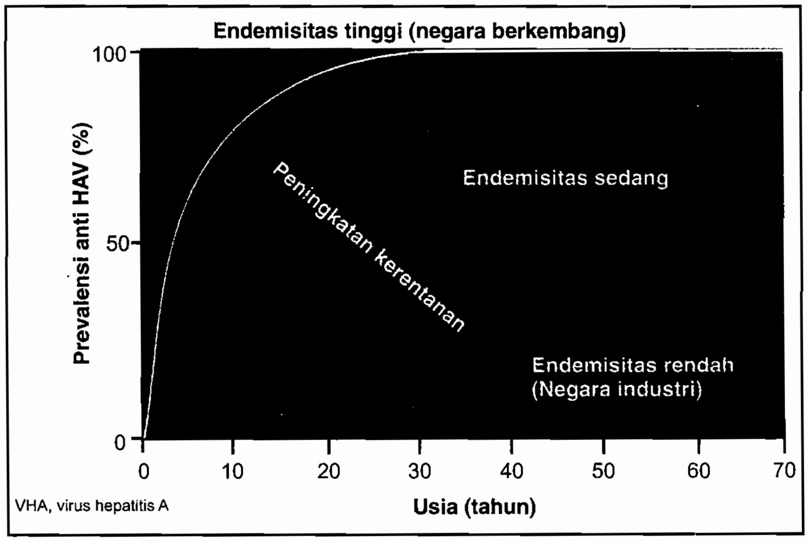
Gambar 1. Distribusi Geografis Infeksi Virus Hepatitis A Berdasarkan Data CDC

Sumber: CDC, Travelers' health: yellow book, 2007 dewasa (30 tahun ke atas) (**Gambar 2**). Meskipun demikian, *case fatality rate* pasien dewasa dengan hepatitis A lebih tinggi bila dibandingkan dengan usia yang lebih muda.

Struktur Virus Hepatitis A

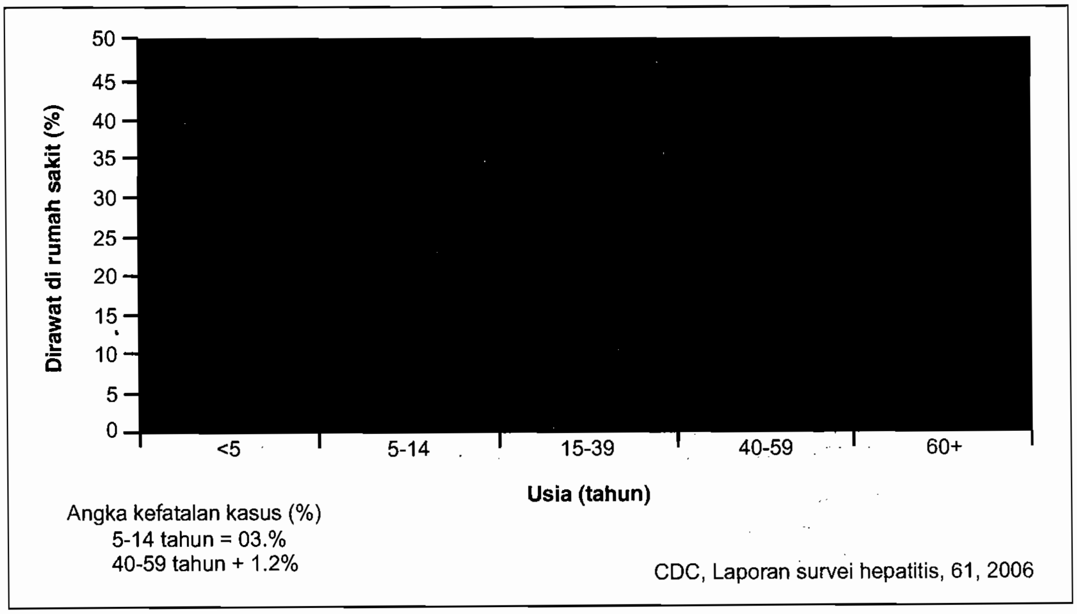
Virus hepatitis A termasuk Hepatovirus, yang masuk dalam famili *Picornaviridae*. Ukuran virus hepatitis A adalah 27-32 nm, tidak mempunyai selubung, mempunyai bentuk icosahedral, *positive single-stranded linier RNA virus*, yang mempunyai 7,5 kb genom. Genom tersebut mempunyai 3 regio, 5' *untranslated region* dengan 734-742 nukleotida; *open reading frame* tunggal yang mengkode poliprotein; dan 3' regio *non-coding* yang mengandung 40-80 nukleotida. Selama memasuki hepatosit, ribosom pejamu berikatan dengan RNA virus yang tidak berselubung. Selanjutnya, HAV-RNA ditranslasikan menjadi protein utama yang mengandung 2225 asam amino. Poliprotein yang besar ini dibagi menjadi 3 regio: regio P1 mengkode protein struktural VP1, VP2, dan VP3; regio P2; serta regio P3 yang mengkode protein non struktural, yang terlibat dalam replikasi virus.

HAV-RNA dapat dideteksi pada cairan tubuh dan feses menggunakan teknik amplifikasi asam nukleat dan teknik sekuensing. Sampai saat ini genotipe HAV yang dikenal sebanyak 6 buah. Variasi sekuens antara VP1/P2A *junction* digunakan untuk menentukan genotipe dan subgenotipe.



VHA, virus hepatitis A

Gambar 2. Perubahan pola epidemiologi pasien dengan infeksi hepatitis A



Angka kefatalan kasus (%)
5-14 tahun = 03.%
40-59 tahun + 1.2%

CDC, Laporan survei hepatitis, 61, 2006

Gambar 3. *Case fatality rate* pasien dengan infeksi virus hepatitis A

Genotipe mempunyai variasi sekuens nukleotida sebanyak 15-25%, sedangkan pada subgenotipe variasi yang ditemukan sebanyak 7,5%. Genotipe I,II, dan III ditemukan pada manusia yang terinfeksi virus hepatitis A, sedangkan genotipe IV, V, dan VI ditemukan pada primata. Korelasi antara variasi genomik yang spesifik pada 5'NTR, 2B, dan 2C pada virus hepatitis A dengan virulensi, beratnya penyakit, dan terjadinya hepatitis fulminan sejauh ini belum dapat dikonfirmasi.

Patogenesis Infeksi Hepatitis A Akut

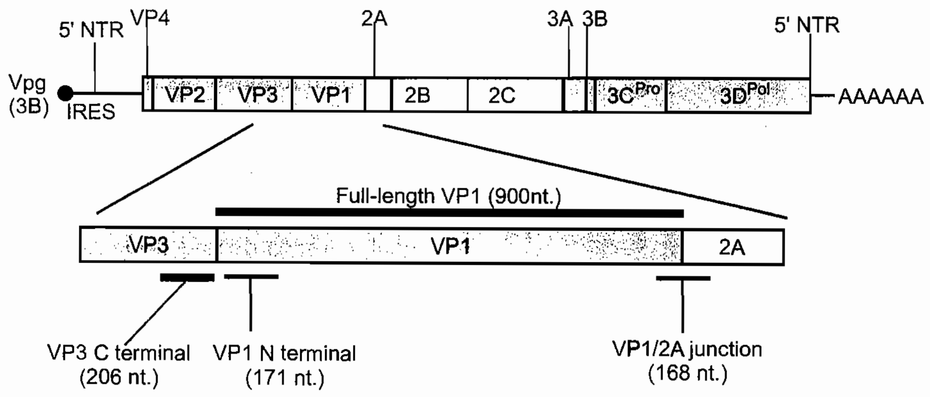
Infeksi virus hepatitis A terutama menular melalui jalur fekal-oral, demikian pula dengan air dan makanan yang terkontaminasi. Kerang-kerangan mempunyai kemampuan untuk mencerna dan menghasilkan virus hepatitis A yang terkonsentrasi, sehingga dapat menjadi sumber penularan virus. Transmisi terjadi terutama melalui kejadian luar biasa (transmisi melalui makanan dan minuman), dan kontak dari orang ke orang. Pada cairan tubuh, virus hepatitis A terkonsentrasi sebagian besar pada feses, serum, dan air liur. Virus hepatitis A sangat jarang ditransmisikan melalui produk darah atau prosedur medis. Virus hepatitis A terdapat pada feses selama 3-6 minggu selama masa inkubasi, dapat memanjang pada fase awal kerusakan hepatoselular pada pasien yang simptomatik maupun yang asimptomatik. Penempelan virus paling maksimal terjadi pada saat terjadinya kerusakan hepatoselular, selama periode dimana individu yang terinfeksi berada dalam fase yang paling infeksius.

Virus hepatitis A sangat stabil pada lingkungan dan bertahan hidup pada suhu 60°C selama 60 menit, tetapi menjadi tidak aktif pada suhu 81°C setelah pemanasan selama 10 menit. Virus hepatitis A dapat bertahan hidup pada feses, tanah, makanan, dan air yang terkontaminasi. Virus hepatitis A resisten terhadap deterjen dan pH yang rendah selama transisi menuju lambung. Selama dicerna di saluran pencernaan, virus hepatitis A berpenetrasi ke dalam mukosa lambung dan mulai bereplikasi di kripti sel epitel intestin dan mencapai hati melalui pembuluh darah portal.

Sebagian kultur sel yang mengandung strain virus hepatitis A menunjukkan strain virus hepatitis A yang sitopatik, tetapi virus hepatitis A *wild-type* bersifat non-sitopatik pada hepatosit manusia yang terinfeksi. Mekanisme interaksi antara sel virus dan pejamu belum sepenuhnya diketahui. Studi lainnya menunjukkan virus hepatitis A masuk ke hepatosit sebagai kompleks virus-IgA melalui reseptor asialoglikoprotein hepatoselular. Setelah masuk ke dalam sitoplasma hepatosit, virus tersebut bereplikasi di hati dan menempel pada feses melalui kanalikuli bilier dan dalam aliran darah dalam jumlah yang lebih sedikit.

Infeksi virus hepatitis A berhubungan dengan respon imun selular, yang berperan dalam imunopatogenesis infeksi virus hepatitis A dan induksi kerusakan hepatosit. Kerusakan hepatosit terjadi melalui aktivasi sel T sitolitik spesifik terhadap virus hepatitis A. Dari hasil hepatosit yang terinfeksi, yang didapatkan dari biopsi, menunjukkan adanya sel T CD8+ yang secara spesifik dapat melisiskan virus hepatitis A. Terbatasnya bukti keterlibatan sistem imun alami (*innate immunity*) pada infeksi virus hepatitis A menunjukkan sekresi interferon gamma melalui sel T yang teraktivasi, yang memfasilitasi ekspresi HLA kelas I determinan pada permukaan hepatosit yang terinfeksi. Epitope sel T sitolitik pada protein struktural virus hepatitis A dapat terlibat pada proses sitolitik hepatosit yang terinfeksi virus hepatitis A.

Data peranan sel T-*helper* pada respon imun infeksi virus hepatitis A masih sangat terbatas. Salah satu epitope sel limfosit T-*helper* CD4 diidentifikasi pada sekuens VP3 102 sampai 121. Selain itu, terdapat pula beberapa bukti tentang keterlibatan mekanisme imun non



Sumber: Shouval D, 2012

Gambar 4. Susunan genome virus hepatitis A spesifik, termasuk sel *natural killer* (NK) dan *lymphokine activated killer cells* (LAK), yang berperan dalam induksi kerusakan hepatoselular meskipun sebelum adanya inisiasi keruksakan sel limfosit T sitotoksik. Akhirnya, kerusakan fungsi dari sel T regulator CD4+/CD25+ dihubungkan dengan seringnya resolusi infeksi virus hepatitis A akut melalui penyembuhan spontan.

Gambaran Klinis dan Penunjang Infeksi Virus Hepatitis A Akut

Infeksi virus hepatitis A akut menyebabkan proses nekroinflamasi akut pada hati, yang normalnya akan sembuh spontan tanpa sekuele kronik. Masa inkubasi virus hepatitis A biasanya 14-28 hari, bahkan sampai 50 hari. Gejala yang muncul selama infeksi virus hepatitis A akut berhubungan dengan usia pasien. Hampir 70% anak-anak usia kurang dari 6 tahun mempunyai gambaran klinis yang ringan dan asimptomatik, dan sebagian pasien biasanya tidak dijumpai ikterus. Anak-anak diatas usia 6 tahun dan khususnya pada dewasa, lebih dari 70% pasien mengalami ikterus dan gejala berlangsung selama 2-8 minggu.

Gejala prodromal hepatitis akut adalah lemas, cepat lelah, anoreksia, muntah, rasa tidak nyaman pada abdomen, diare, dan pada stadium lanjutan dan tidak umum, dapat dijumpai demam, sakit kepala, artralgia, dan mialgia. Gejala prodromal biasanya hilang seiring dengan munculnya ikterus.

Lima pola klinis infeksi hepatitis A adalah: (1) infeksi hepatitis A asimptomatik, biasanya terjadi pada anak-anak usia dibawah 5-6 tahun; (2) infeksi virus hepatitis A simptomatik dengan urin berwarna seperti teh dan feses berwarna dempul, biasanya disertai dengan ikterus; (3) hepatitis kolestasis, yang ditandai dengan pruritus, peningkatan jangka penjang dari alkaline fosfatase, gamma glutamyl transpeptidase, hiperbilirubinemia, dan penurunan berat badan; (4) hepatitis A relaps, yang bermanifestasi kembali munculnya sebagian atau seluruh tanda klinis, penanda biokimia virus, dan penanda serologi infeksi virus hepatitis A akut setelah resolusi inisial; (5) hepatitis fulminan, yang jarang terjadi dan dapat hilang spontan, tetapi dapat juga fatal, bahkan sampai membutuhkan transplantasi hati. Pola klinis infeksi hepatitis A berupa kolestasis, relaps dan fulminan merupakan pola klinis yang jarang terjadi.

Tabel 1. Gejala Tersering Pasien Infeksi Virus Hepatitis A Akut

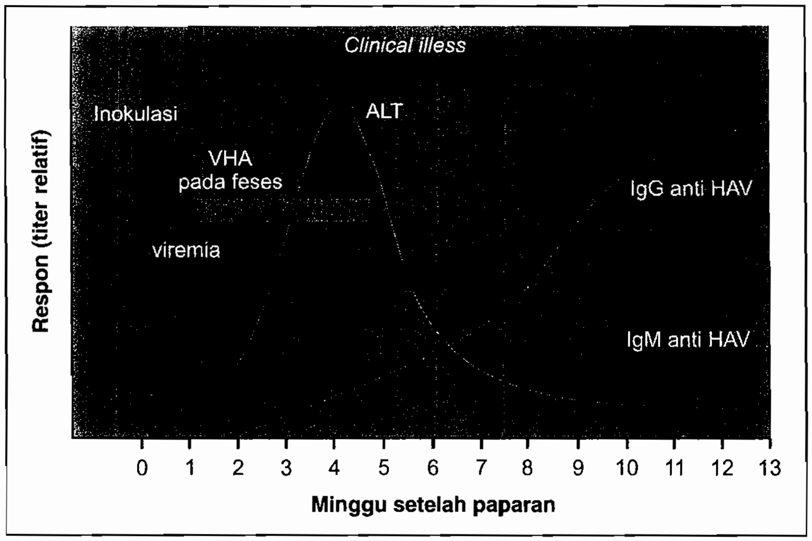
Gejala	Angka Kejadian (%)
Ikterus	40-80
Urin berwarna seperti teh	68-94
Mudah lelah	52-91
Anoreksia	42-90
Nyeri / rasa tidak nyaman pada abdomen	37-65
Feses berwarna dempul	52-58
Mual dan muntah	16-87
Demam atau menggigil	32-73
Sakit kepala	26-73
Artralgia	11-40
Mialgia	15-52
Diare	16-25
Nyeri tenggorokan	0-20

Berdasarkan beberapa sumber, tanda paling sering yang ditemukan pada pemeriksaan fisik adalah hepatomegali (78%) dan ikterus (71%) pada pasien dewasa yang simptomatik. Splenomegali dan limfadenopati jarang dijumpai. Manifestasi ekstrahepatik dan atipikal yang dapat dijumpai, meskipun jarang adalah keterlibatan kulit (kemerahan), vaskulitis leukositoklastik, pankreatitis, karditis, glomerulonefritis, pnemuonitis, hemolisis (terutama pada pasien defisiensi G-6PD), trombositopenia, anemia aplastik, krioglobulinemia, artritis, kelainan neurologis berupa mononeuritis, ensefalitis, sindrom Guillain-Barre, dan mielitis transversal.

Sindrom pasca hepatitis dapat terjadi pada sebagian kecil pasien, berupa gejala kelemahan bekepanjangan, rasa tidak nyaman pada abdomen kuadran kanan atas, intoleransi dan gangguan pencernaan lemak, turunnya berat badan, instabilitas emosional, dan hiperbilirubinemia indirek yang berkepanjangan. Infeksi hepatitis A akut dapat sembuh spontan, yang terjadi pada lebih dari 99% pasien terinfeksi. *Case fatality ratio* berkisar 0,3%-0,6%. Infeksi hepatitis A relaps dapat terjadi pada 3-20% kasus. Hepatitis A relaps dan kolestasis dapat sembuh spontan, dengan beberapa pengecualian. Hepatitis fulminan sangat jarang terjadi, dengan angka kejadian 1:10.000 pada individu yang sehat dan imunokompeten. Angka mortalitas hepatitis fulminan dapat menurun akibat adanya perawatan intensif yang lebih baik dan fasilitas transplantasi hati. Hepatitis A fulminan berhubungan dengan usia diatas 50 tahun (*case fatality rate* 1,8%). Namun, beberapa tahun terakhir ini, kasus hepatitis A fulminan meningkat pada anak-anak di Afrika Selatan dan Korea. Faktor risiko utama yang berhubungan dengan hepatitis A fulminan adalah usia, adanya penyakit hati kronik sebelumnya, konsumsi parasetamol dosis tinggi, koinfeksi dengan virus hepatitis lainnya, atau koinfeksi dengan infeksi virus lainnya.

Pada kehamilan, hasil akhir dari infeksi hepatitis A akut tidak berbeda dengan populasi umum, meskipun gejala dan tanda klinis biasanya lebih berat pada wanita yang berusia lebih tua. Kasus transmisi vertikal dari ibu ke janin sangat jarang, tetapi persalinan prematur dan komplikasi selama kehamilan telah dilaporkan pada trimester kedua dan ketiga kehamilan.

Diagnosis banding paling sering dari infeksi hepatitis A akut adalah infeksi virus hepatitis lainnya (hepatitis B,



Gambar 5. Gambaran klinis dan laboratorium infeksi hepatitis A

C, dan E), virus *Epstein-Barr*, *cytomegalovirus*, campak, varicella, demam Q, reaksi obat hepatotoksik, termasuk obat herbal, infeksi bakteri, sepsis, hepatitis alkoholik, dan hepatitis autoimun.

Tata Laksana Infeksi Hepatitis A Akut

Tidak ada terapi medikamentosa spesifik untuk hepatitis A. Terapi simptomatik dan hidrasi yang adekuat sangat penting pada penatalaksanaan infeksi virus hepatitis A akut. Penggunaan obat yang potensial bersifat hepatotoksik sebaiknya dihindari, misalnya parasetamol. Pencegahan penularan infeksi hepatitis A dapat dilakukan dalam beberapa cara, yaitu pemberian imunglobulin, vaksinasi, dan kondisi higienis yang baik, seperti cuci tangan dan desinfeksi.

Sampai saat ini, pemberian imunoglobulin merupakan cara utama untuk mencegah infeksi virus hepatitis A pada individu yang sangat rentan dengan paparan, maupun orang yang baru terkena paparan infeksi virus hepatitis A. Imunisasi ini bermanfaat untuk pencegahan infeksi pada orang yang bepergian, pekerja militer, bahkan profilaksis pasca paparan virus hepatitis A. Penggunaan imunoglobulin pada anak usia 2 tahun belum dapat disetujui. Bila imunoglobulin diberikan dalam 2 minggu pasca paparan, maka efektivitas proteksinya sebesar 85%.

Pemberian imunoglobulin hepatitis A direkomendasikan untuk individu pasca paparan virus hepatitis A dan individu yang belum divaksin hepatitis A yang berisiko terpapar virus hepatitis A selama kurang dari dua minggu. Imunoglobulin juga direkomendasikan sebagai profilaksis untuk individu yang belum terpapar, dimana individu tersebut tidak dapat menerima vaksin akibat alergi terhadap komponen vaksin.

Profilaksis pasca paparan direkomendasikan untuk individu yang terpapar dalam waktu kurang dari dua minggu sebelum imunisasi. Kontak personal yang erat dengan pasien yang diduga dalam masa inkubasi infeksi Hepatitis A juga merupakan indikasi pemberian profilaksis.

Imunoglobulin diberikan secara intramuskular, dosis tunggal sebanyak 0,02-0,06 ml/kg. Dosis yang rendah efektif untuk proteksi selama 3 bulan, sedangkan pada dosis yang lebih tinggi efektif selama enam bulan. Hasil dari pemberian imunoglobulin adalah serokonversi, yang didefinisikan sebagai terbentuknya antibodi yang bersifat protektif setelah pemberian imunoglobulin. Pada umumnya kadar yang dianggap protektif adalah 10-20 mIU, yang biasanya timbul setelah 2 bulan pasca pemberian.

Imunisasi aktif yang diberikan berupa vaksin yang dilemahkan, yang diinaktivasi formalin, dan berupa *whole vaccine* yang diproduksi dari kultur sel. Metode ini menggantikan metode pemberian imunoglobulin untuk profilaksis individu yang belum terpapar. Pemberian imunisasi aktif diberikan kepada orang dengan risiko tinggi terinfeksi virus hepatitis A sebelum terinfeksi virus hepatitis A, yang belum mempunyai antibodi anti-HAV, seperti yang sudah diuraikan di atas. Selain itu, imunisasi hepatitis A aktif juga direkomendasikan untuk pasien dengan infeksi hepatitis B atau hepatitis C.

Contoh vaksin yang tersedia di pasaran saat ini adalah vaksin yang diproduksi oleh Glaxo Smith Kline (Havrix) dan Merck yang memproduksi Vaqta. Kedua vaksin tersebut diproduksi dari virus yang menginfeksi fibroblas. Havrix dibuat dari virus hepatitis A strain HM175, sedangkan Vaqta dari strain CR326. Namun, keduanya tidak memiliki perbedaan efek klinis yang bermakna. Vaksin diberikan dalam dua dosis secara intramuskular dengan selang waktu 6-18 bulan. Pemberian Havrix dosis tunggal dapat memberikan efek proteksi sampai 1 tahun, tetapi proteksi permanen diperoleh dengan memberikan vaksin dosis kedua dalam 6-12 bulan. Efek samping yang dapat timbul meliputi nyeri di tempat suntikan (terjadi pada 50% kasus) dan sakit kepala (6-16%). Efek samping yang berat dapat berupa reaksi anafilaksis dan Sindrom Guillain-Barre. Dari penelitian-penelitian yang sudah dilakukan, *booster* setelah imunisasi primer tidak diperlukan karena tubuh akan membuat sel memori terhadap virus hepatitis A.

Kadar antibodi yang dihasilkan dari imunisasi biasanya 10-100 kali lebih rendah daripada pasca infeksi alamiah dan dapat lebih rendah daripada batas ambang pemeriksaan diagnostik. Namun, Havrix dan Vaqta memberikan antibodi lebih dari 10-20 mIU/ml. Efek proteksi dibentuk dalam 1 bulan setelah pemberian dosis inisial pada 90-100% individu dan hampir semua individu mencapai kadar antibodi yang protektif satu bulan setelah pemberian dosis kedua. Durasi proteksi setelah suntikan kedua bertahan sampai dengan sepuluh tahun. Havrix mempertahankan kadar anti-HAV serum sampai 20 tahun setelah imunisasi. Selain Havrix dan Vaqta, saat ini Glaxo Smith Kline telah memproduksi vaksin kombinasi hepatitis A (Havrix) dan hepatitis B (Engerix-B) dengan nama Twinrix.

Tabel 2. Dosis Rekomendasi Imunisasi Hepatitis A Dewasa

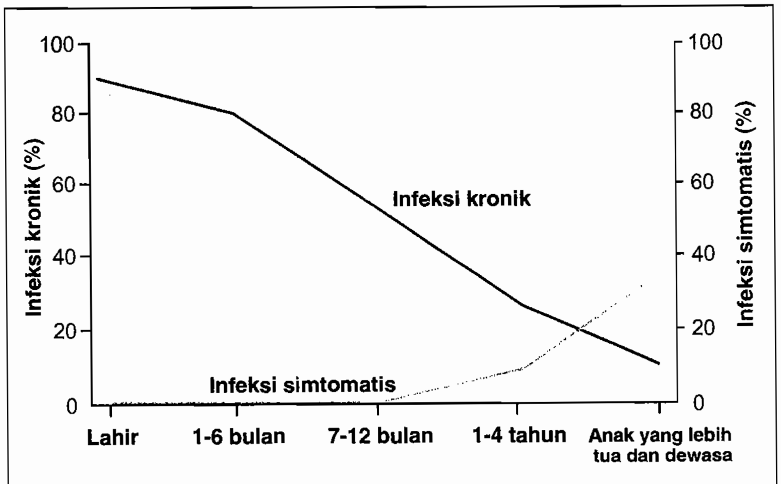
Vaksin	Dosis	Volume	Jadwal
Havrix	1440 EL.U	1 ml	0, 6-12 bulan
Vaqta	50 U	1 ml	0, 6-18 bulan
Twinrix	720 EL.U HAV, 20 µg HBV	1 ml	0,1,6 bulan

Vaksin tersebut harus disimpan dalam suhu 2-8°C dan dapat disimpan setidaknya dua tahun dalam kondisi tersebut tanpa mengurangi efektivitasnya. Penyimpanan vaksin di tempat beku akan merusak vaksin. Vaksin hepatitis A inaktif belum disetujui untuk diberikan kepada anak usia dibawah 2 tahun. Kontraindikasi pemberian vaksin hepatitis A adalah individu dengan alergi terhadap vaksin atau komponen dari vaksin. Perhatian khusus perlu dipertimbangkan pada individu dengan penyakit akut derajat sedang dan berat, serta pada kehamilan; karena sampai saat ini keamanan vaksin hepatitis A untuk ibu hamil belum dapat dibuktikan. Bila seseorang mengalami keterlambatan dalam pemberian vaksin kedua, maka vaksin kedua dapat langsung diberikan tanpa mengulang vaksin pertama.

INFEKSI HEPATITIS B AKUT

Infeksi virus hepatitis B merupakan masalah kesehatan dunia. Sebanyak 2 juta orang di seluruh dunia terinfeksi virus ini, dengan 450 juta mengalami infeks kronik. Sebanyak 500 juta hingga 1 juta pasien dengan hepatitis B meninggal setiap tahunnya. Hepatitis B menyumbang 80% penyebab terjadinya karsinoma hepatoselular primer dan menduduki peringkat kedua setelah rokok sebagai penyebab kanker.

Sebanyak 15-25% pasien dengan infeksi kronik hepatitis B meninggal akibat penyakit hati kronik yang disebabkan oleh virus hepatitis B. Pasien yang terinfeksi virus hepatitis B pada awal kehidupan memiliki kecenderungan yang lebih besar untuk mengalami infeksi kronik virus hepatitis B, dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi pada saat anak-anak atau pun dewasa



Sumber: CDC, Hepatitis B slide set, 2007

Gambar 6. Hubungan usia dengan infeksi kronik hepatitis B muda (gambar 5). Untuk epidemiologi, struktur virus, dan patogenesis infeksi virus hepatitis B yang mendalam dapat dilihat pada bab infeksi hepatitis kronik.

Virus Hepatitis B merupakan virus DNA yang termasuk golongan *Hepadnaviridae*, yang mempunyai empat buah *open reading frame*: inti, kapsul, polimerase, dan X. Gen inti mengkode protein nukleokapsid yang penting dalam membungkus virus dan HBeAg. Gen permukaan mengkode protein pre-S1, pre-S2, dan protein S. Gen X mengkode protein X yang berperan penting dalam proses karsinogenesis. Sampai saat ini terdapat delapan genotipe virus hepatitis B: genotipe A, B, C, D, E, F, G, H. Genotipe B dan C paling banyak ditemukan di Asia.

Patogenesis Infeksi Virus Hepatitis B

Selain transmisi vertikal, virus hepatitis B dapat ditransmisikan dengan efektif melalui cairan tubuh, perkutan, dan melalui membran mukosa. Hepatitis B terkonsentrasi dalam jumlah tinggi dalam cairan tubuh berupa darah, serum, dan eksudat luka. Sementara itu konsentrasi yang sedang terdapat pada semen, cairan vagina dan air liur. Konsentrasi yang rendah/tidak ada dijumpai pada urin, feses, keringat, air mata, dan ASI.

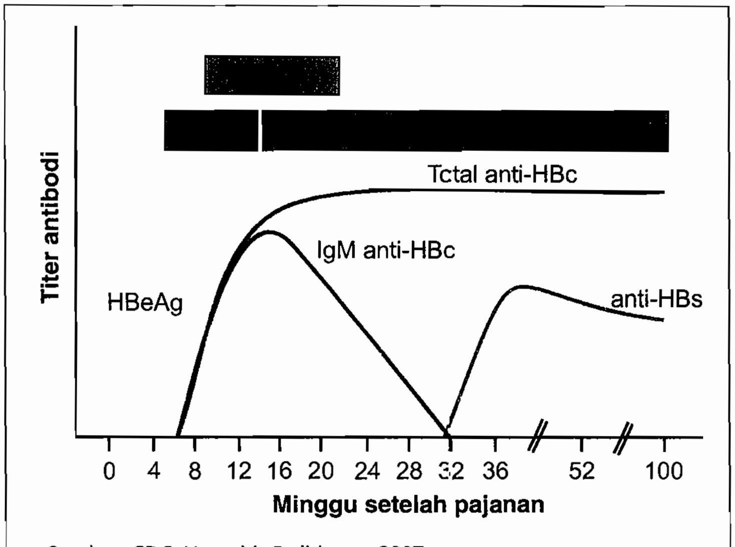
Penularan yang lebih rendah dapat terjadi melalui kontak dengan karier hepatitis B, hemodialisis, paparan terhadap pekerja kesehatan yang terinfeksi, alat tatoo, alat tindik, hubungan seksual, dan inseminasi buatan. Selain itu penularan juga dapat terjadi melalui transfusi darah dan donor organ. Hepatitis B dapat menular melalui pasien dengan HBsAg yang negatif tetapi anti-HBc positif, karena adanya kemungkinan DNA virus hepatitis B yang bersirkulasi, yang dapat dideteksi dengan PCR (10-20% kasus). Virus hepatitis B 100 kali lebih infeksius pada pasien dengan infeksi HIV dan 10 kali lebih infeksius pada pasien hepatitis C. Adanya HBeAg yang positif mengindikasikan risiko transmisi virus yang tinggi.

Patogenesis infeksi virus hepatitis melibatkan respons imun humoral dan selular. Virus bereplikasi di dalam hepatosit, dimana virus tersebut tidak bersifat sitopatik, sehingga yang membuat kerusakan sel hati dan manifestasi klinis bukan disebabkan oleh virus yang menyerang hepatosit, tetapi oleh karena respon imun yang dihasilkan oleh tubuh. Respon antibodi terhadap antigen permukaan berperan dalam eliminasi virus. Respon sel T terhadap selubung, nukleokapsid, dan antigen polimerase berperan dalam eliminasi sel yang terinfeksi.

Gambaran Klinis dan Penunjang Infeksi Virus Hepatitis B Akut

Masa inkubasi virus hepatitis B adalah 1-4 bulan. Setelah masa inkubasi, pasien masuk ke dalam periode prodromal, dengan gejala konstitusional, berupa malaise, anoreksia, mual, muntah, mialgia, dan mudah lelah. Pasien dapat mengalami perubahan rasa pada indra pengecap dan perubahan sensasi bau-bauan. Sebagian pasien dapat mengalami nyeri abdomen kuadran kanan atas atau nyeri epigastrium intermiten yang ringan sampai moderat.

Demam lebih jarang terjadi pada pasien dengan infeksi hepatitis B dan D, bila dibandingkan dengan infeksi hepatitis A dan E., namun demam dapat terjadi pada pasien dengan *serum sickness-like syndrome* , dengan gejala berupa demam, kemerahan pada kulit, artralgia, dan artritis. *Serum sickness-like* syndrome terjadi pada 10-20% pasien. Gejala di atas terjadi pada umumnya 1-2 minggu sebelum terjadi ikterus. Sekitar 70% pasien mengalami hepatitis subklinis atau hepatitis anikterik. Hanya 30%



Sumber: CDC, Hepatitis B slide set, 2007

Gambar 7. Hubungan serologi, biokimia, dan gejala klinis hepatitis B akut pasien yang mengalami hepatitis dengan ikterus. Pasien dapat mengalami ensefalopati hepatikum dan kegagalan multiorgan bila terjadi gagal hati fulminan.

Gejala klinis dan ikterus biasanya hilang setelah 1-3 bulan, tetapi sebagian pasien dapat mengalami kelelahan persisten meskipun kadar transaminase serum telah mencapai kadar normal. Kelainan fisik yang paling sering ditemui adalah demam dengan suhu yang tidak terlalu tinggi, ikterus, dan hepatomegali ringan. Splenomegali dapat dijumpai pada 5-15% kasus. Limfadenopati ringan dapat terjadi. Selain itu, palmar eritema atau *spider nevi* dapat dijumpai meskipun jarang.

Pada hepatitis B akut, HBsAg muncul di serum dalam waktu 2-10 minggu setelah paparan virus, sebelum onset gejala dan peningkatan kadar ALT. Pada sebagian pasien dewasa, HBsAg hilang dalam waktu 4-6 bulan. Anti-HBs dapat muncul beberapa minggu setelah serokonversi HBsAg. Setelah serokonversi HBsAg menjadi anti-HBs, HBV-DNA masih dapat dideteksi pada hati, dan respon sel T spesifik terhadap virus hepatitis B dapat dijumpai pada beberapa dekade berikutnya. Hal tersebut menunjukkan kontrol imunitas yang persisten setelah infeksi akut. Pada kondisi yang jarang, pasien dengan anti-HBs yang positif dapat kembali terinfeksi virus hepatitis B kembali karena proteksi inkomplit dari anti-HBs terhadap serotipe virus hepatitis B lainnya.

Adanya HBsAg yang persisten lebih dari 6 bulan menunjukkan bahwa pasien menderita infeksi hepatitis B kronik. HBsAg dan anti-HBs dapat dijumpai secara bersamaan pada individu yang sama pada 10-25% kasus. Fenomena tersebut muncul lebih sering pada pasien dengan hepatitis B kronik dibandingkan pada hepatitis B akut. Pada keadaan ini biasanya titer antibodi rendah. Mekanisme yang menjelaskan fenomena tersebut masih belum sepenuhnya diketahui, tetapi mungkin diakibatkan oleh infeksi hepatitis B lebih dari 1 serotipe. Pada pasien yang terdapat HBsAg dan anti-HBs bersamaan, pasien tersebut dianggap menderita infeksi virus hepatitis B, dan adanya anti-HBs tidak mempengaruhi aktivitas penyakit dan hasil akhir penyakit tersebut. HBeAg yang persisten lebih dari 3 bulan setelah onset penyakit jarang terjadi dan menunjukkan progresivitas menjadi hepatitis B kronik.

Pada hepatitis B akut, periode antara hilangnya HBsAg dan munculnya anti-HBs dikenal dengan periode jendela (*window period*). Pada periode ini, HBeAg negatif dan HBV-DNA biasanya tidak terdeteksi. Penanda satu-satunya yang positif adalah IgM anti-HBc, suatu antibodi terhadap antigen hepatitis B *core*. Sehingga IgM anti-HBc merupakan penanda serologis paling penting pada hepatitis B akut. IgM anti-HBc biasanya bertahan 4-6 bulan selama hepatitis B akut, dan jarang persisten sampai 2 tahun. Meskipun IgM anti-HBc merupakan penanda hepatitis B akut, penanda tersebut juga dapat positif selama hepatitis B kronik yang mengalami eksaserbasi akut. IgG anti-HBc merupakan penanda paparan hepatitis B. Penanda tersebut positif baik pada hepatitis B kronik dan pasien yang telah sembuh dari hepatitis B akut. Pada kasus pasien yang telah sembuh dari hepatitis B akut, biasanya penanda tersebut disertai dengan adanya anti-HBs yang positif.

Tabel 3. Interpretasi Serologi Infeksi Hepatitis B Akut

HBsAg	IgM anti-HBc	Interpretasi
+	+	Hepatitis B akut atau hepatitis B kronik yang mengalami eksaserbasi akut
+	-	Hepatitis B kronik
-	+	Hepatitis B akut
-	-	Fungsi hati yang abnormal yang bukan disebabkan virus hepatitis B

Peningkatan ALT dan AST sampai 1000-2000 IU/L sering dijumpai, dimana ALT lebih tinggi daripada AST. Peningkatan kadar bilirubin biasanya muncul setelah peningkatan ALT. Peningkatan kadar ALT puncak tidak berkorelasi dengan prognosis. Karena faktor pembekuan mempunyai waktu paruh yang singkat (6 jam untuk faktor VII), waktu protrombin merupakan indikator yang paling baik. Leukopenia ringan dengan limfositosis relatif sering dijumpai. Pada pasien yang sembuh, ALT biasanya kembali normal setelah 1-4 bulan diikuti kadar bilirubin yang menjadi normal.

Risiko perjalanan penyakit infeksi hepatitis B akut menjadi kronik berbanding terbalik secara proporsional terhadap usia terjadinya infeksi. Infeksi kronik akan terjadi kurang dari 5% pada pasien dewasa yang imunokompeten, namun pada infeksi yang terjadi pada masa neonatus dan bayi, 95% kasus akan menjadi infeksi kronik. Pasien hepatitis B akut yang mengalami hepatitis B fulminan kurang dari 1%. Sebanyak 35-70% hepatitis virus fulminan berasal dari infeksi hepatitis B akut. Angka ketahanan hidup spontan pada hepatitis B fulminan berkisar 20% tanpa transplantasi hati. Transplantasi hati menghasilkan angka ketahanan hidup 50-60%. Reinfeksi akibat transplantasi hati jarang terjadi karena adanya profilaksis imunisasi hepatitis B dan agen antivirus.

Tata Laksana Infeksi Hepatitis B Akut

Infeksi virus hepatitis B akut tidak membutuhkan terapi antiviral. Terapi yang diberikan hanya terapi suportif dan simptomatik karena sebagian besar infeksi hepatitis B akut pada dewasa dapat sembuh spontan. Terapi antiviral dini hanya diperlukan pada kurang dari 1% kasus, pada kasus hepatitis fulminan atau pasien yang imunokompromais. Pencegahan terhadap infeksi virus hepatitis B dilakukan melalui vaksinasi. Pencegahan infeksi menggunakan imunisasi pasif yaitu pemberian imunoglobulin tidak mencegah infeksi, melainkan mengurangi frekuensi penyakit klinis.

Vaksinasi hepatitis B terdiri atas partikel HbsAg yang tidak terglikosilasi, namun tetap tidak dapat dibedakan oleh tubuh dari HbsAg natural. Pemberian vaksinasi di-bedakan menjadi pencegahan sebelum pajanan dan setelah pajanan. Profilaksis sebelum pajanan terhadap infeksi virus hepatitis B pada umumnya diberikan kepada pekerja kesehatan, pasien hemodialisis dan staf yang bertugas, pengguna obat-obatan jarum suntik, pasien dengan partner seksual yang lebih dari 1, pasien yang tinggal di area yang sangat endemik, maupun anak-anak yang berumur di bawah 18 tahun yang belum mendapatkan vaksinasi.

Pemberian dilakukan secara intramuskular di daerah deltoid, sebanyak 3 kali, pada 0, 1, dan 6 bulan, dengan dosis bervariasi, tergantung jenis vaksinasi. Pasien dengan kehamilan tidak menjadi kontraindikasi untuk vaksinasi ini. Pemberian vaksinasi dimulai dari anak-anak pada daerah hiperendemis, seperti Asia, menurunkan 10-15 tahun infeksi hepatitis B dan komplikasinya. Vaksinasi hepatitis B dapat melindungi 80-90% pasien selama sekurangnya 5 tahun dan 60-80% selama 10 tahun. *Booster* tidak direkomendasikan untuk diberikan secara rutin, kecuali pada pasien dengan sistem imunokompromais.

Vaksin Hepatitis B tersedia dengan nama Recombicax-HB (Merck) dan Engerix-B (GlaxoSmithKline). Selain itu, terdapat pula kombinasi dengan vaksin lainnya, seperti vaksin hepatitis B beserta Haemophilus influenza type B dan Neisseria meningitides, dengan nama Comvax, yang diproduksi oleh Merck dan juga kombinasi dengan hepatitis A (Twinrix) dan difteria dan tetanus toxoid (Pediatrix) yang diproduksi oleh GlaxoSmithKline.

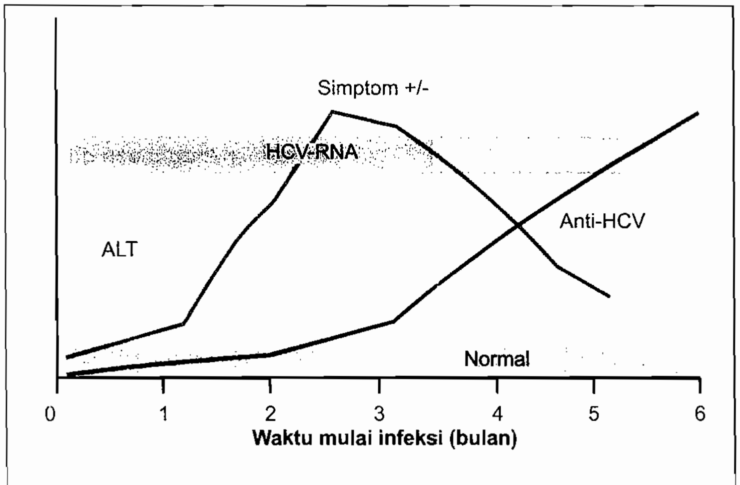
Vaksinasi pasca pajanan terhadap hepatitis B merupakan kombinasi antara HBIG (Hepatitis B Immunglobulin G) dan vaksine hepatitis B. Keduanya memiliki tujuan masing-masing, yaitu HBIG untuk mencapai titer anti-HBs yang tinggi, dan vaksin hepatitis B untuk mencapai imunitas yang bertahan lama). Pemberian HBIG diberikan *single dose*, 0,06 mL/kgBB dan diberikan secara intramuskular, dalam waktu maksimal 14 hari setelah pajanan. Pemberian vaksinasi dan HBIG dapat dilakukan bersamaan namun pada tempat yang berbeda.

INFEKSI VIRUS HEPATITIS C AKUT

Infeksi virus hepatitis C pertama kali ditemukan pada akhir tahun 1980-an. Data publikasi pertama diterbitkan pada tahun 1989, dimana pasien yang terinfeksi virus hepatitis non-A, non-B, terinfeksi oleh virus hepatitis C. Data tahun WHO pada tahun 2004 menunjukkan bahwa 2,2% penduduk dunia terinfeksi virus hepatitis C. Sampai saat ini terdapat 6 genotipe hepatitis C dan lebih dari 50 subgenotipe telah teridentifikasi. Untuk penjelasan tentang epidemiologi, struktur virus, dan patofisiologi infeksi hepatitis C lebih lanjut dapat dilihat pada bab infeksi hepatitis kronik.

Gambaran Klinis dan Penunjang Infeksi Virus Hepatitis C Akut

Setelah paparan perkutan terhadap virus hepatitis C, viremia terjadi pada sebagian besar kasus dalam hitungan hari. Sebagian pasien dapat mengalami gejala prodromal tipikal berupa *flu-like syndrome*, tetapi sebagian besar kasus asimptomatik. Sebagian kasus dapat mengatasi infeksi tanpa anti-HCV atau respons kuat dari sel T. Biasanya, respons sel T lebih kuat pada pasien infeksi



Sumber: Tillmann HL, et al., 2012

Gambar 8. Gambaran klinis dan laboratorium infeksi hepatitis C akut virus hepatitis C yang dapat mengeradikasi virus secara spontan.

Infeksi virus hepatitis C yang baru paling baik diidentifikasi melalui surveilans orang dengan risiko terjadinya infeksi hepatitis C akut, karena hanya sebagian pasien yang mengalami gejala, atau ikterus, atau keduanya selama periode infeksi akut. Berdasarkan beberapa penelitian, terbukti bahwa *viral load* pada serum lebih berfluktuasi selama infeksi virus hepatitis C fase akut daripada fase kronik. Pada keadaan hepatitis C akut yang simptomatik, titer aviditas IgM anti-HCV dan titer IgG anti-HCV berguna untuk membedakan infeksi hepatitis C akut terhadap infeksi hepatitis C kronik yang mengalami eksaserbasi akut. Namun, pemeriksaan tersebut tidak tersedia secara rutin. Pengukuran *viral load* serial dapat digunakan untuk memprediksi klirens infeksi virus akut tanpa adanya intervensi. Hepatitis C fulminan jarang terjadi. Meskipun beberapa kasus fatal telah dilaporkan, sebagian besar pasien sembuh sebelum dilakukan transplantasi hati, termasuk pasien yang mempunyai tingkat replikasi virus yang tinggi. Bila HCV-RNA bertahan selama lebih dari 6 bulan, maka infeksi hepatitis C dinyatakan sebagai infeksi kronik.

Penyembuhan spontan dalam waktu 6 bulan terjadi pada 20-50% pasien. Penyembuhan spontan tersebut juga berhubungan dengan penemuan klinis, dimana pasien dengan ikterus biasanya lebih mudah sembuh spontan. Kekuatan respon imun terhadap virus hepatitis C berperan dalam kontrol infeksi. Penyembuhan sangat bergantung pada faktor genetik. Beberapa penanda genetik telah berhasil diidentifikasi pada beberapa studi, namun beberapa studi lainnya belum mengakui penanda tersebut. Karena hasil studi terhadap penanda tersebut masih kontro-versial, maka tidak ada pemeriksaan genetik yang dilakukan untuk memprediksi hasil akhir dari infeksi virus hepatitis C. Suatu penanda yang menjanjikan adalah *single nucleotide polymorphisms* (SNP). Penanda SNP tersebut diperkirakan dapat memprediksi respon terapi dan berhubungan dengan penyembuhan spontan infeksi hepatitis C akut.

Tata Laksana Infeksi Hepatitis C Akut

Seperti halnya infeksi virus hepatitis akut lainnya, tata laksana infeksi hepatitis C akut adalah suportif dan simptomatik.

INFEKSI VIRUS HEPATITIS D AKUT

Epidemiologi Infeksi Virus Hepatitis D Akut

Infeksi virus hepatitis D endemik pada tahun 1980 pada banyak area di dunia. Frekuensi yang lebih tinggi terjadi pada area tropis dan subtropis yang mempunyai prevalensi infeksi virus hepatitis B. Karena dalam 20 tahun terakhir infeksi virus hepatitis B mulai dapat ditanggulangi, maka infeksi hepatitis D juga menurun secara signifikan.

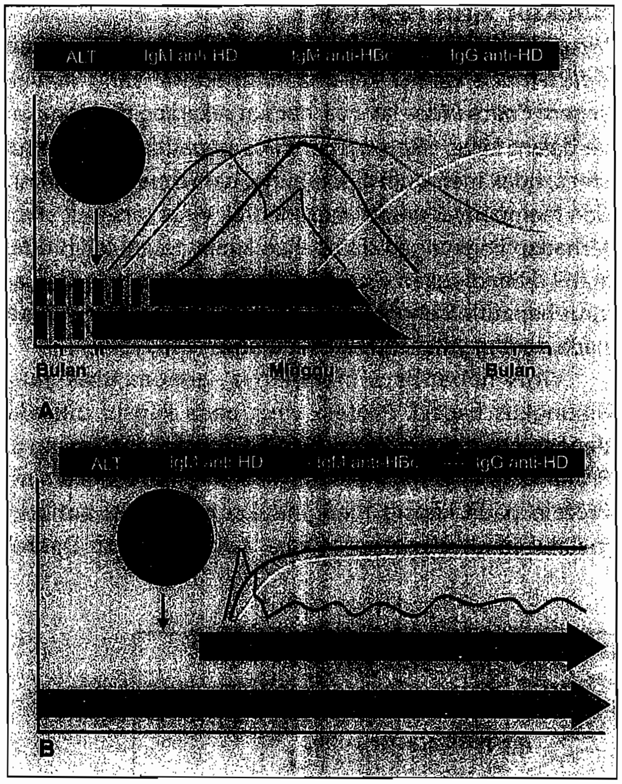
Struktur Virus Hepatitis D

Hepatitis D merupakan patogen RNA yang fungsinya bergantung pada bantuan yang disediakan oleh virus hepatitis B dalam replikasinya. Virus hepatitis D merupakan satu-satunya anggota *Deltavirus*. Virus hepatitis D terdiri dari 8 genotipe yang berbeda pada sekuens nukleotida sebesar 40%. *Hepadnavirus* lainnya dapat menunjang pertumbuhan virus hepatitis D. Masing-masing virion berkururan sekitar 36 nm dan berada pada selubung HBsAg. Genom tersebut terdiri dari molekul RNA sirkular untai tunggal yang mengandung kira-kira 1,7 kb; masing-masing genom diasumsikan sebagai struktur yang berbentuk mirip batang, sebagai hasil dari pasangan basa ekstensif dan dua buah struktur fosfoprotein yang membagi aktivitas antigen berupa HDAg. Karena genom tersebut hanya mengandung 1700 nukleotida, virus hepatitis D merupakan virus hewan terkecil, mirip dengan viroid RNA yang terdapat pada tumbuhan.

Virus hepatitis D hanya membutuhkan selubung HBsAg untuk berikatan dengan hepatosit dan membentuk virion. Baik untai genomik maupun untai antigenomik dari HDV-RNA mempunyai segmen yang mengandung kurang dari 100 basa yang berperan seperti *ribozyme*. Replikasi virus hepatitis D mempunyai siklus yang mirip dengan replikasi viroid dari tumbuhan. Siklus hidup virus hepatitis D diregulasi oleh antigen hepatitis D, satu-satunya protein yang diekspresikan oleh virus hepatitis D. Antigen hepatitis D diperbaiki oleh adenin deaminase selular untai ganda menjadi HDAg yang kecil (S-HDAg, 195 residu asam amino) dan HDAg yang besar (L-HDAg, 214 residu asam amino); dimana S-HDAg akan membantu replikasi, sedangkan L-HDAg berperan dalam pembentukan virion.

Patogenesis Infeksi Virus Hepatitis D Akut

Virus hepatitis D ditransmisikan dengan bantuan virus hepatitis B. Virus hepatitis D paling banyak ditransmisikan melalui penggunaan obat-obatan intravena dengan jarum yang tidak steril; namun kebalikan dengan hepatitis B, transmisi vertikal pada hepatitis D sangat jarang. Efisiensi transmisi virus hepatitis D terutama bergantung pada status HBsAg *carrier* dan individu yang ditularkan. Pada orang normal (HBsAg negatif), infeksi hepatitis D tidak dapat ditransmisikan, kecuali pada pasien sebelumnya telah terinfeksi hepatitis B; pada keadaan ini infeksi hepatitis D terjadi simultan bersama dengan infeksi hepatitis D. Efisiensi dari transmisi tergantung pada titer infeksius dari hepatitis B. Pada pasien dengan HBsAg positif, adanya infeksi hepatitis B tersebut akan mempermudah aktivasi virus hepatitis D, dan infeksi tersebut akan terjadi dengan cepat; hal tersebut dinamakan superinfeksi virus hepatitis D pada infeksi virus hepatitis B. *Carrier* virus hepatitis B dapat juga menjadi *carrier* hepatitis D.



Gambar 9. Infeksi virus hepatitis D dan hepatitis B

Koinfeksi virus hepatitis B dan virus hepatitis D; (B) superinfeksi virus hepatitis D pada infeksi virus hepatitis B. Sumber: Rizzetto M, et.al., 2012.

Gambaran Klinis dan Penunjang Infeksi Virus Hepatitis D Akut

Infeksi hepatitis D yang didapatkan dari koinfeksi hepatitis B dan hepatitis D mempuyai klinis yang serupa dengan infeksi hepatitis B akut. Koinfeksi akut dapat menunjukkan gejala bifasik dengan dua puncak peningkatan ALT yang terpisah selama beberapa minggu. Tidak lebih dari 2% pasien yang mengalami infeksi hepatitis D kronik. Superinfeksi hepatitis D primer pada *carrier* hepatitis B biasanya menghasilkan gambaran klinis yang berat.

Superinfeksi dapat tampak sebagai hepatitis B akut jika *carrier* HBsAg tidak waspada terhadap infeksi hepatitis B yang dideritanya. Pada *carrier* yang sebelumnya telah terinfeksi hepatitis B kronik, superinfeksi hepatitis D primer dapat disalahartikan sebagai infeksi hepatitis B yang baru. Superinfeksi biasanya mengakibatkan infeksi hepatitis D kronik.

Adanya paparan virus hepatitis D pada pasien yang imunokompeten, pasien tersebut akan meningkatkan konsentrasi antibodi IgG terhadap HDAg (anti-HD). Respons antibodi tersebut dapat berkurang pada pasien yang imunokompromais, terutama pada pasien dengan infeksi HIV. Deteksi anti-HD merupakan langkah pertama dalam diagnosis infeksi hepatitis D; Deteksi anti-HD tersebut sebaiknya dilakukan pada pasien *carrier* HBsAg dengan gangguan hati.

Deteksi HDAg intrahepatik melalui pemeriksaan imunohistokimia merupakan standar awal untuk diagnosis infeksi virus hepatitis D aktif. Namun, sensitivitas pemeriksaan tersebut terbatas karena pada biopsi hati hanya bisa terdeteksi pada 50% pasien yang mengalami infeksi virus hepatitis D. Selain itu, pemeriksaan tersebut tidak terdeteksi pada pasien fibrosis hati lanjut.

Adanya HDV-RNA pada serum menggunakan PCR merupakan pemeriksaan yang paling sensitif dan paling spesifik untuk infeksi hepatitis D. Namun, kadar viremia hepatitis D tidak berkorelasi dengan beratnya penyakit hepatitis D. Pemeriksaan *real-time* PCR kuantitatif digunakan untuk pasien yang menjalani terapi, dimana penurunan kadar HDV-RNA (dan HBsAg) selama awal terapi dapat memprediksi respon terhadap terapi interferon.

Bila pemeriksaan HDV-RNA sulit dilakukan, maka pemeriksaan IgM anti-HDV dapat digunakan untuk pemantauan infeksi hepatitis D. Antibodi tersebut meningkat dengan titer tinggi bersamaan dengan anti-HD selama infeksi hepatitis D akut; kemudian menurun dalam beberapa minggu pada pasien yang mengalami perbaikan infeksi, sementara antibodi IgG dapat bertahan selama beberapa waktu. IgM anti-HDV tetap berada pada titer tinggi bersama dengan antibodi IgG pada pasien hepatitis D yang progresif menjadi infeksi kronik. Turunnya titer IgM anti-HD berkorelasi dengan respon terhadap antivirus. Antibodi IgG terhadap HDAg dapat bertahan di serum sebagai penanda serologi pada infeksi virus hepatitis D di masa lalu, pada pasien dengan HBsAg positif maupun HBsAg negatif.

Tata Laksana Infeksi Virus Hepatitis D Akut

Masalah yang dijumpai pada terapi infeksi virus hepatitis D adalah tidak adanya fungsi enzimatik spesifik pada virus yang dapat menjadi target terapi, berbeda dengan hepatitis B dan hepatitis C yang mempunyai polimerase dan protease. Virus hepatitis D bergantung pada HBsAg dan bukan terhadap replikasi virus hepatitis B; sehingga sintesisnya tidak dipengaruhi oleh kadar HBV-DNA dalam serum. Sekresi virus hepatitis D *in vitro* dan kadar HDV-RNA *in vivo* berkorelasi langsung dengan kadar HBsAg serum, bukan dengan titer HBV-DNA.

Interaksi antara virus hepatitis B dan hepatitis D dan adanya fakta bahwa sebagian pasien yang terinfeksi hepatitis D mempunyai virus hepatitis B yang secara spontan mengalami represi, menjelaskan mengapa antivirus sintetik terhadap virus hepatitis B tidak bermanfaat. Tidak terdapat perbaikan klinis dan virologis pada pasien yang terinfeksi virus hepatitis D yang mendapatkan terapi famciclovir, lamivudin, adefovir, dan ribavirin, baik berupa monoterapi maupun terapi kombinasi dengan interferon. Pada infeksi hepatitis D kronik, terapi yang digunakan adalah interferon. Vaksinasi hepatitis B dapat mencegah infeksi hepatitis D. Sampai saat ini vaksin hepatitis D belum ditemukan.

INFEKSI VIRUS HEPATITIS E AKUT

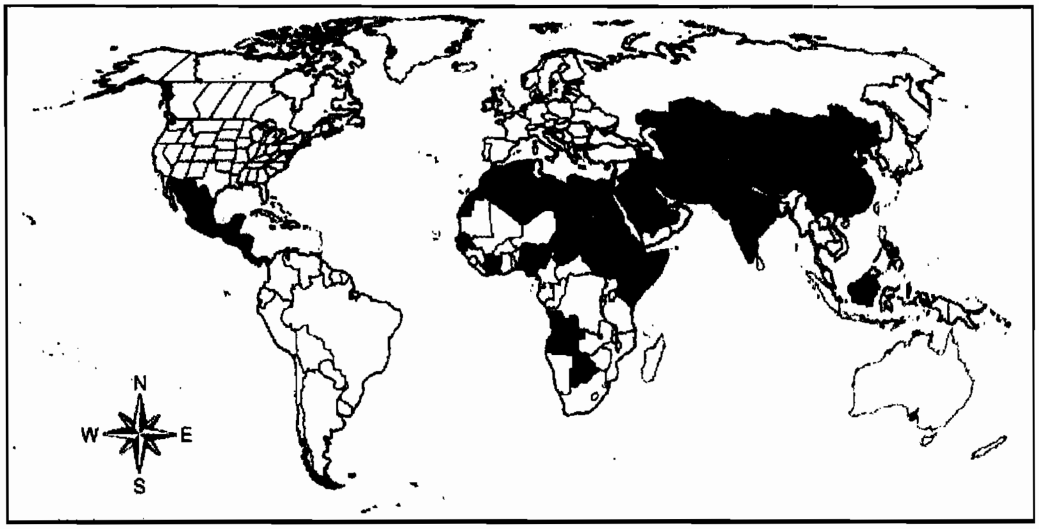
Epidemiologi Infeksi Vius Hepatitis E Akut

Infeksi virus hepatitis E merupakan virus RNA yang menyebabkan infeksi yang bersifat akut, dapat sembuh spontan pada pasien yang imunokompeten, tetapi dapat juga menyebabkan infeksi kronik pada pasien yang imunokompromais. Jalur penularan infeksi virus hepatitis E adalah melalui jalur enteral. Laporan pertama kejadian infeksi virus hepatitis E dimulai dari India pada tahun 1955-1956. Kejadian luar biasa pernah terjadi di India, Cina, Asia Tenggara, Asia Tengah, Timur Tengah, Afrika Utara, dan Afrika Barat. Di Amerika Utara (Meksiko) kejadian luar biasa pernah dilaporkan selama tahun 1986-1987.

Struktur Virus Hepatitis E

Virus hepatitis E termasuk aslinya merupakan famili *Caliciviridae* karena kesamaan struktural yang dimiliki seperti *Caliciviridae* lainnya; namun sekarang digolongkan ke dalam kelas *Hepaviridae*. Virus hepatitis E berbentuk sferis, tidak mempunyai selubung, berdiameter 27-34 nm dan mempunyai simetri ikosahedral. Virus tersebut stabil terhadap lingkungan dan bahan kimia, tetapi lebih tidak stabil dibandingkan virus hepatitis A, meskipun sebagian virus hepatitis E dapat bertahan pada temperatur internal pada daging yang setengah matang.

Virus hepatitis E mempunyai genom RNA yang dibungkus kapsid. Protein virus pada kapsid ditandai dengan *open reading frame* 2 (ORF2) dekat pada ujing 3'. Protein kapsid ORF2 mempunyai 660 residu asam amino. Protein pada kapsid menginduksi netralisasi antibodi melalui imunisasi atau selama awitan infeksi. Daerah



Gambar 10. Distribusi geografi infeksi hepatitis E akut

Daerah yang diwarnai merah menunjukkan > 25% infeksi hepatitis viral akut disebabkan oleh virus hepatitis E akut. Sumber: Sarin SK, et.al., 2012.

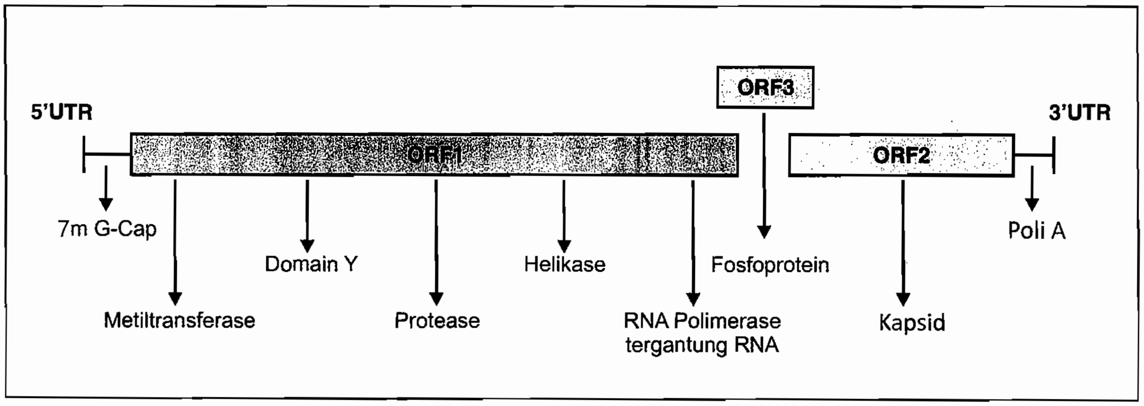
Tabel 4. Perbedaan Infeksi Hepatitis E pada Daerah Endemik dan Non Endemik

Keadaan	Daerah Endemik	Daerah Non Endemik
Lokasi geografis	Negara kurang berkembang, terutama Asia dan Afrika	Negara maju, di Eropa, Amerika Utara, sebagian Asia, Australia
Pola epidemiologi	Epidemik luas, kejadian luar biasa sedikit, kasus sporadik	Hanya kasus sporadik
Transmisi melalui air	Jalur paling sering	Tidak diketahui
Sumber dari hewan	Tidak	Ya
Transmisi hewan ke manusia	Tidak dilaporkan	Ya, jalur transmisi yang sering
Genotipe virus	Terutama genotipe 1 dan 2 di Cina	Terutama genotipe 3
Kelompok umur	Paling sering pada laki-laki muda	Biasanya usia lanjut

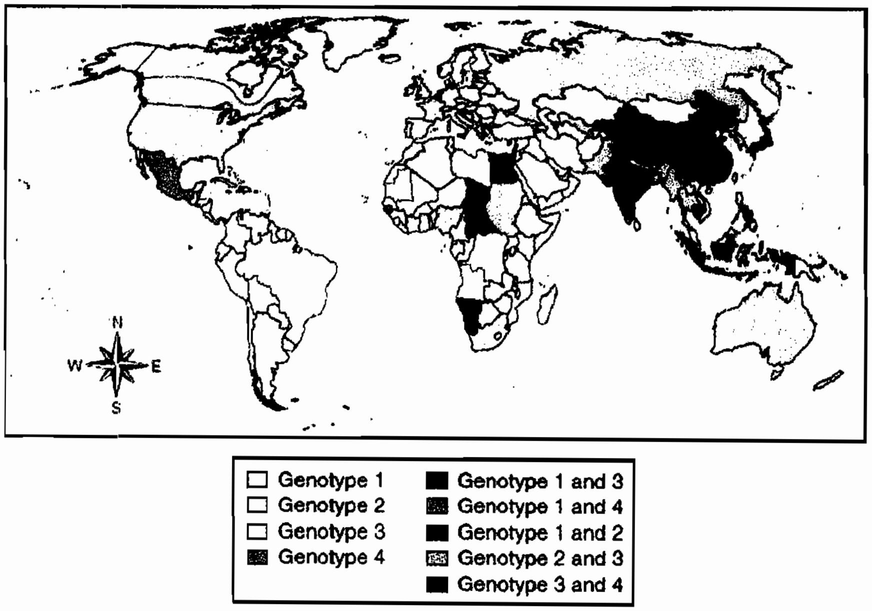
pengikat reseptor terdapat pada setengah bagian kedua dari rantai polipeptida. Domain P2 mempunyai peran penting dalam determinasi antigen dan netralisasi virus.

Genom virus hepatitis E terdiri dari RNA sense positif untai tunggal, yang mempunyai panjang 7,3 kb. Genom tersebut terdiri dari 5' *untranslated region* (UTR) yang pendek, 3 buah *open reading frames* (ORF1, ORF2, ORF3), dan 3' UTR yang pendek yang diterminasi oleh jalur poli(A). Genom tersebut terorganisasi menjadi 5'-ORF1-ORF3-ORF2-3', dengan ORF2 dan ORF3 yang sebagian besar saling tumpang tindih.

Regio UTR 5' dan 3' berperan penting dalam replikasi RNA dan enkapsidasi. Berdasarkan identifikasi dari motif asam amino, elemen-elemen genetik berhasil diidentifikasi dari 5' menuju ujung 3' dari ORF: (1) metiltransferase, yang berperan dalam *capping* ujung 5' dari genome virus; (2) domain Y, sekuens yang belum diketahui fungsinya, yang ditemukan pada virus lainnya, termasuk virus rubella; (3) *papain-like cystein protease*, suatu tipe protease yang predominan ditemukan pada alphavirus dan virus rubella; (4) *proline-rich "hinge"*, yang menyebabkan fleksibilitas dan yang mengandung regio dengan sekuens yang variabel; (5) domain X, yang fungsinya tidak diketahui, yang ditemukan berdekatan dengan poliprotein virus RNA untai positif lainnya; (6) domain yang mengandung motif mirip helikase, yang serupa dengan yang ditemukan pada virus yang mengandung helikase tipe I (superfamili 3); (7) *RNA-dependent polymerase*, dengan motif yang berhubungan erat dengan yang ditemukan pada virus yang mempunyai RNA polimerase.


ORF3
5'UTR
ORF1
ORF2
3'UTR
7m G-Cap
Domain Y
Helikase
Fosfoprotein
Poli A
Metiltransferase
Protease
RNA Polimerase tergantung RNA
Kapsid

Gambar 11. Struktur genom dan protein virus hepatitis E


N
W
E
S
☐ Genotype 1
☐ Genotype 2
☐ Genotype 3
▨ Genotype 4
■ Genotype 1 and 3
▨ Genotype 1 and 4
■ Genotype 1 and 2
▨ Genotype 2 and 3
■ Genotype 3 and 4

Sumber: Sarin SK, et.al., 2012

Gambar 12. Distribusi geografi infeksi hepatitis E akut berdasarkan genotipe

Meskipun beberapa klasifikasi telah diajukan, tetapi klasifikasi yang banyak diterima adalah pembagian isolat virus hepatitis E menjadi 4 genotipe utama: 1-4.

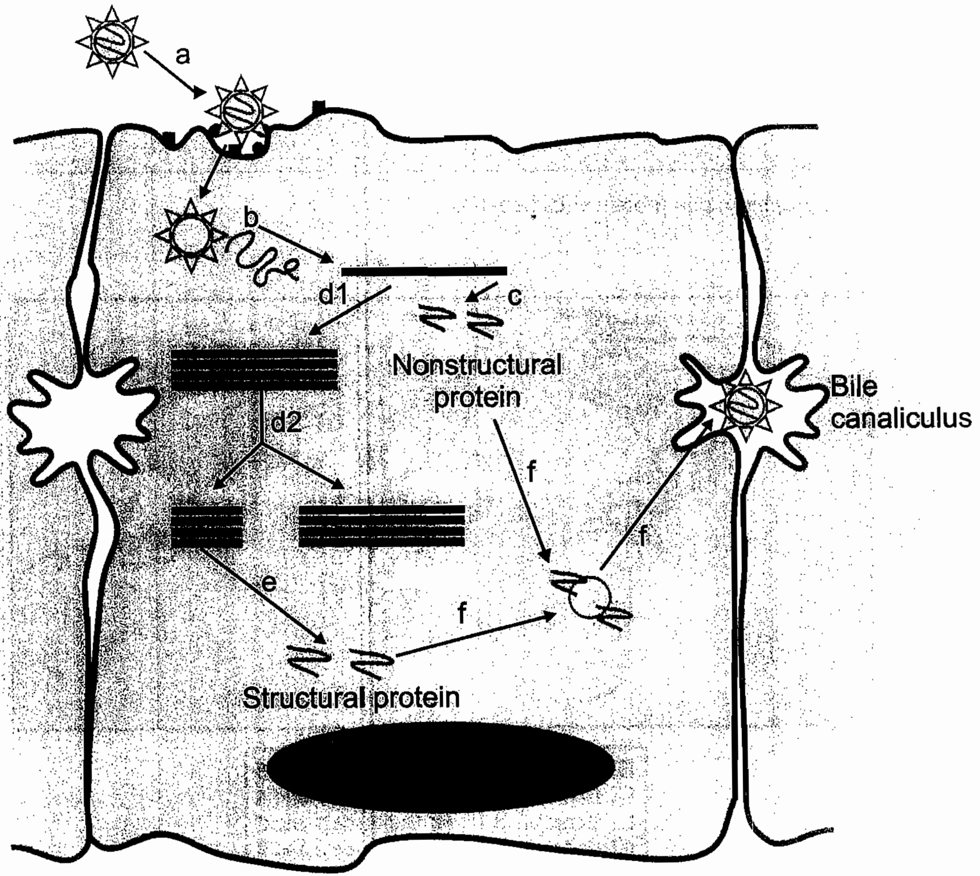
Virus hepatitis E genotipe 1 dan 2 merupakan strain yang epidemik, yang menyebabkan infeksi pada manusia, sedangkan genotipe 3 dan 4 merupakan strain zoonosis yang diisolasi dari manusia dan berbagai hewan, terutama babi. Genotipe 1 dan 4 banyak ditemukan di Cina, India, dan Vietnam; genotipe 1 dan 2 di Afrika; genotipe 3 dan 4 di Jepang; genotipe 1 dan 3 di Kamboja; dan genotipe 2 dan 3 di Meksiko.

Patogenesis Infeksi Virus Hepatitis E Akut

Infeksi virus hepatitis E dapat ditularkan melalui 4 jalur transmisi: (1) melalui air; (2) melalui makanan, konsumsi daging yang mentah atau kurang matang, yang berasal dari hewan yang terinfeksi; (3) transmisi melalui darah atau parenteral; (4) transmisi vertikal dari ibu ke janin. Infeksi virus hepatitis E dapat ditularkan melalui jalur fekal-oral. Tidak seperti infeksi yang ditularkan secara enterik, transmisi infeksi virus hepatitis E dari orang ke orang, baik pada kasus epidemik maupun sporadis jarang terjadi. Namun, penyebab hal tersebut belum diketahui. Transmisi virus hepatitis E dari ibu ke janin telah dilaporkan.

Patogenesis infeksi virus hepatitis E dibagi menjadi masa inkubasi, fase replikasi, fase progresivitas penyakit. Masa inkubasi dari onset paparan sampai muncul gejala klinis kurang lebih 28-40 hari. Pada studi eksperimental transmisi virus hepatitis E pada manusia, enzim hati meningkat mencapai puncak pada 42-46 hari setelah masuknya virus ke dalam tubuh. Pada studi eksperimental kera rhesus yang hamil, masa inkubasi bervariasi dari 1-2 minggu sampai 4-5 minggu.

Pengetahuan tentang replikasi virus hepatitis E terbatas karena kurangnya sistem kultur sel untuk virus. Karena virus hepatitis E tidak dapat bereplikasi baik dalam kultur sel, mekanisme patogenesis dan replikasi virus hepatitis E kurang dipahami. Target utama virus hepatitis E adalah hepatosit. Virus hepatitis E ditemukan di dalam plasma dalam jumlah kecil selama infeksi. Empedu merupakan sumber utama ditemukannya virus hepatitis E di feses.



Sumber: Sarin SK, et.al., 2012

Gambar 13. Siklus replikasi virus hepatitis E

Siklus replikasi virus hepatitis E dapat dilihat pada gambar dibawah ini. (a) virus masuk ke hepatosit melalui reseptor selular, dimana identitasnya masih belum dapat ditentukan; (b) tahap tersebut diikuti dengan pelepasan partikel virus dan pelepasan genom RNA sense positif ke dalam sel; (c) genom RNA ditranslasi di dalam sitoplasma menjadi protein non struktural yang dikode oleh ORF1, yang selanjunya diproses menjadi unit fungsional individual termasuk metil transferase, protease, helikase, dan aktivitas replikase; (d) replikase kemudian mensintesis replika genom RNA untai positif menjadi RNA untai negatif intermediate (d1), genomik dan subgenomik RNA untai positif disintesis dari RNA untai negatif intermediate (d2); (e) subgenomik RNA untai positif ditranslasi menjadi protein struktural; (f) protein kapsid mengemas genomik RNA menjadi virion baru. Partikel virus hepatitis E yang baru disekresikan oleh sel melalui membran apikal hepatosit menuju kanalikuli bilier, dimana mereka dibawa menuju empedu dan intestin.

Masa inkubasi pada manusia setelah paparan virus hepatitis E melalui jalur oral adalah 4-5 minggu. Virus hepatitis E pertama kali dideteksi di feses kurang lebih 1 minggu sebelum onset penyakit dan bertahan selama beberapa minggu; pada sebagian pasien dapat bertahan selama 52 hari. HEV-RNA yang positif pada serum ditemukan antara 4-16 minggu. Infeksi melalui jalur parenteral mempunyai titer virus yang lebih tinggi dibandingkan transmisi per oral.

Ekspresi antigen hepatitis E (HEAg) di hepatosit menunjukkan adanya replikasi virus, yang muncul pada 7 hari setelah infeksi. HEAg dapat ditemukan secara simultan di hepatosit, empedu, dan feses selama minggu kedua atau ketiga setelah inokulasi, dan sebelum atau bersamaan dengan peningkatan kadar ALT dan perubahan histopatologi pada hati. Antigen dapat dideteksi pada 70-90% hepatosit pada puncak ekspresi dan mulai turun setelah aktivitas puncak ALT telah tercapai. Puncak penempelan virus ke dalam darah dan empedu terjadi sebelum onset klinis muncul. Onset gambaran klinis biasanya muncul secara kebetulan bersamaan dengan munculnya respon imun humoral pertama kali terdeteksi, menurunnya replikasi virus, dan mulainya resolusi dari infeksi. Baik IgG anti-HEV dan IgM anti-HBE biasanya dapat dideteksi pada saat enzim hati mulai meningkat dan patologi hati dapat diidentifikasi.

Antibodi IgG muncul sesaat setelah munculnya IgM dan titernya meningkat selama fase akut sampai fase konvalesens, bertahan tinggi sejak 1-5 tahun setelah penyakit mengalami resolusi. Kadar IgG berkurang.lebih cepat dibandingkan kadar antibodi terhadap hepatitis A. Anti HEV telah dideteksi sampai 13-14 tahun setelah infeksi; namun adanya kemungkinan paparan ulang tidak boleh diabaikan. Ig A anti-HEV dapat dideteksi pada 50% serum pasien yang terinfeksi secara alami. Kadar antibodi ini sangat cepat menurun sampai kadar yang tidak terdeteksi. Namun, peran antibodi ini belum diketahui. Karena imunisasi pasif dengan IgG sudah cukup untuk proteksi, nampaknya IgA menjadi tidak esensial.

Replikasi virus hepatitis E di hati merupakan kejadian awal dan peningkatan ALT serum dan munculnya kelainan histologi ringan pada saat tersebut konsisten terhadap efek sitopatik langsung oleh virus atau efek dari respon imun awal. Selanjutnya, HEAg menjadi tidak terdeteksi, yang menunjukkan replikasi virus telah berhenti, dan selama periode ini perubahan histologi hati lebih tampak, yang menunjukkan kerusakan pada fase ini terutama dimediasi oleh sistem imun.

Munculnya anti-HEV yang lambat menunjukkan bahwa antibodi tidak esensial untuk menginisiasi kerusakan hepatosit tetapi dapat menjadi penting dalam mempertahankan hal tersebut. Kesimpulan yang dapat diambil, mekanisme kematian sel belum diketahui; namun, pada awal infeksi, mekanisme yang predominan adalah efek sitopatik langsung dan kemudian didominasi oleh mediasi sistem imun.

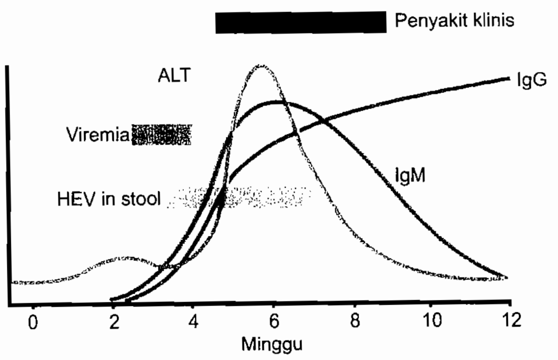
Infeksi virus hepatitis E dapat sembuh sendiri tanpa sekuele kronik. Namun, laporan akhir-akhir ini menunjukkan adanya bukti infeksi hepatitis E kronik pada pasien yang menjalani transplantasi. Mortalitas infeksi hepatitis E berkisar 0,2-1% pada populasi umum. Peningkatan morbiditas dan mortalitas terjadi pada pasien hepatitis E yang mengalami superinfeksi dengan penyakit hati kronik lainnya. Pada kehamilan, angka mortalitas meningkat 15-20%. Perubahan balans Th1/Th2 menjadi T2 terlihat pada wanita hamil yang terinfeksi hepatitis E dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil.

Gambaran Klinis dan Penunjang Infeksi Hepatitis E Akut

Gambaran yang paling sering dijumpai adalah akut yang ikterik, yang terdiri dari dua fase: (1) fase prodromal dan fase preikterik, (2) fase ikterik. Fase prodromal berlangsung selama 1-4 hari, yang mempunyai gejala *flu-like symptoms*, yang terdiri dari demam, menggigil, nyeri abdomen, anoreksia, mual, muntah, diare, artralgia, astenia, dan ruam urtikaria. Gejala-gejala tersebut diikuti dengan keluhan ikterus dalam waktu beberapa hari. Fase ikterus biasanya dimulai dengan adanya urin yang berwarna coklat seperti teh, yang dapat disertai pruritus atau warna feses yang menjadi pucat. Pada onset terjadinya ikterus, demam dan gejala lainnya berkurang, bahkan dapat sembuh sempurna, kecuali untuk gejala gastrointestinal biasanya masih menetap. Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya ikterus, hepatomegali ringan, dan pada 25% kasus dapat ditemukan splenomegali.

Sebagian pasien yang terinfeksi hepatitis E akut dapat mempunyai gejala yang non spesifik, yang mirip dengan pasien dengan demam akibat infeksi virus lainnya tanpa ikterus (hepatitis anikterik). Keterlibatan hati pada pasien-pasien tersebut terdeteksi setelah dilakukan pemeriksaan laboratorium. Rendahnya insiden infeksi hepatitis E pada anak dapat disebabkan tingginya frekuensi infeksi virus hepatitis E yang asimptomatik dan anikterik pada kelompok umur tersebut.

Penemuan klasik pada infeksi hepatitis E akut adalah peningkatan bilirubin serum (terutama bilirubin ter-konjugasi), peningkatan transaminase yang sangat tinggi, peningkatan gamma glutamyltransferase, serta peningkatan ringan dari serum alkaline fosfatase. Peningkatan ALT biasanya mendahului onset gejala (kira-kira 10 hari sebelum gejala) dan mencapai puncaknya pada akhir minggu pertama, bersamaan dengan awal onset fase ikterik. Saat penyakit mereda, kadar ALT menurun signifikan, diikuti penurunan kadar bilirubin serum, yang biasanya mencapai normal dalam waktu 6 minggu.



Sumber: Sarin SK, et.al., 2012

Gambar 12. Gambaran klinis dan penunjang infeksi virus hepatitis E

HEV-RNA dapat dideteksi pada feses sampai 10 hari setelah onset gejala pada fase ikterus, meskipun penempelan virus masih dapat terjadi sampai 52 hari setelah onset ikterus terjadi. HEV-RNA dapat dideteksi pada serum selama fase pre-ikterus dan sebelum deteksi virus pada feses, tetapi kadar virus dapat tidak terdeteksi setelah kadar transaminase serum mengalami kadar ter-tinggi. Deteksi HEV-RNA serum selama fase pre-ikterus menunjukkan adanya transmisi sporadik yang kemungkinan ditularkan melalui jalur parenteral.

IgM anti-HEV terdeteksi sesaat sebelum kadar ALT mencapai puncak. Kadar antibodi tertinggi terjadi hampir bersamaan saat ALT mencapai puncak dan setelah itu turun dengan cepat. Kebanyakan kasus IgM anti-HEV tidak terdeteksi pada 5-6 bulan setelah onset gejala. IgG anti-HEV terdeteksi tidak lama setelah IgM anti-HEV terdeteksi. Peningkatan titer IgG anti-HEV meningkat selama fase akut dan konvalesens, dan bertahan selama satu tahun setelah infeksi akut pada sebagian besar pasien. Durasi respon IgG anti-HEV tidak diketahui, tetapi titer yang tinggi dapat dideteksi sampai 14 tahun setelah infeksi akut. Durasi proteksi imunologis belum diketahui, tetapi dalam jangka pendek, dapat mempunyai daya proteksi dalam waktu singkat terhadap reinfeksi. Pada kasus non fatal, hepatitis E akut dapat sembuh sempurna tanpa sekuele kronik. Belum ada bukti terjadinya hepatitis E kronik atau sirosis pada pasien yang imunokompeten.

Patologi yang ditemukan pada infeksi virus hepatitis E dapat berupa: (1) hepatitis akut yang tipikal dan (2) varian kolestasis. Pada varian kolestasis, gambaran utama yang dapat ditemukan adalah stasis empedu di kanalikuli, transformasi hepatosit menjadi seperti kelenjar, dan proliferasi ekstensif duktulus bilier yang kecil. Selain itu, dapat pula dijumpai kolestasis yang prominen di zona sentroasiner. Perubahan degeneratif di hepatosit dan nekrosis fokal jarang ditemui dibandingkan pada tipe non kolestasis. Sel Kuppfer yang mengandung granula lipofuscin banyak ditemukan. Saluran portal akan melebar.

Pada tipe non kolestasis, gambaran yang dapat dijumpai adalah nekrosis hepatosit fokal, hepatosit yang membesar *"ballooning"*, hepatosit yang mengalami degenerasi asidofilik, dan pembentukan badan asidofilik. Gambaran morfologi yang penting adalah area intra-lobular pada hepatosit yang mengalami nekrosis dengan akumulasi makrofag dan sel Kuppfer yang prominen, serta ditemukannya limfosit. Pada kasus yang fatal, hepatitis akut yang berat dengan nekrosis hepatosit yang submasif dan masif dapat ditemukan. Untuk hepatitis E kronik, belum ada gambaran histologi yang dapat disimpulkan dengan baik.

Tata Laksana Infeksi Hepatitis E Akut

Seperti halnya infeksi virus hepatitis akut lainnya, tata laksana infeksi hepatitis E akut adalah suportif dan simptomatik.

REFERENSI

1. Shouval D. Hepatitis A. Dalam: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, editor. Zakim & boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Edisi 6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.531-7.
2. Sjogren MH. Hepatitis A. Dalam: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, Zakim D, editor. Zakim and boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Edisi 5. Canada: Saunders Elsevier; 2006. p.627-33.
3. Sjogren MH, Cheatham JG. Hepatitis A. Dalam: Feldman M,

Friedman LS, Brandt LJ, editor. Sleisenger and fordtram's gastrointestinal and liver disease, pathophysiology / diagnosis / management. Edisi 9. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.1279-85.

4. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. Epidemiol Infect 2004;2004;132:1005-22.
5. Cristina J, Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A. Virus res 2007;127:151-7.
6. Baba M, Fukai K, Hasegawa H, Nakayabu M, Suzuki S. The role of natural killer cells and lymphokine activated killer cells in the pathogenesis of hepatic injury in hepatitis A. J Clin Lab Immunol 1992;38:1-14.
7. Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. J Infect Dis 2000;182:12-17.
8. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. Clin Microbiol Rev 2006;19:63-79.
9. Rezende G, Roque-Alfonso AM, Samuel D, Giqou M, Nicand E, Ferre V, et.al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. Hepatology 2003;38:613-18.
10. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: clinical manifestations and management. Intervirology 2010;53:15-19.
11. Andre FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. Curr Trop Microbiol Immunol 2006;304:95-114.
12. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, et.al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology 2006;130:1129-34.
13. Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A vaccine. Dalam: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccine. Edisi 3. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 650-71.
14. Stanley M, Martin L, Martin A. Hepatitis A. Dalam: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editor. Schiff's diseases of the liver. Edisi 9. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 745-64.
15. Sherlock S, Dooley J. Viral hepatitis: general features, hepatitis A, hepatitis E and other viruses. Dalam: Disease of the liver and biliary system. Edisi 11. New York: Blackwell Publishing Ltd; 2002:167-76.
16. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. Clin. Microbiol. Reviews 2001 Jan. p.38-58.
17. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. Dalam: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. Edisi 16. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1844-54.
18. Djauzi S, Koesnoe S, Putra BA. Konsensus imunisasi dewasa. Jakarta: PAPDI: 2008. p. 4-25.
19. Advisory Committee on Immunization Practices Issues 2009: Adult Immunization Schedule.
20. Immunization Action Coalition: Adult Only Vaccination: A Step-by-Step Guide, 2004.
21. Clinical Guideline: Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2009.
22. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. N Engl J Med 2004;350:275-81.
23. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. Clin Infect Dis 2004;38:705-15.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Preventation of hepatitis A through active or passive immunization: recommendation of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2006;55(No.RR-7):9-17.
25. Commite on Infectious Diseases. Hepatitis A vaccine recommendations. Pediatrics 2007;120:189-99.
26. Herck KV, Damme PV. Prevention of hepatitis A by Havrix: a review. Vaccine 2006;4(4):459-71.
27. Damme PV,Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Herck KV, et.al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need?. Consensus statement. Lancet 2004;362:1065-71.
28. Damme PV, Herck KV. A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. Trav Med Infect Dis 2007;5:79-84.
29. Maiwald H, Jilg W. Bock HL, Loscher T. Sonnenburg FV. Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. Short paper. Vaccine 1997;15(4):345-8.
30. Perrillo R. Hepatitis B and D. Dalam: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editor. Sleisenger and fordtram's gastrointestinal and liver disease, pathophysiology / diagnosis / management. Edisi 9. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.1287-312.
31. Chan HL, Wong VW. Hepatitis B. Dalam: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, editor. Zakim & boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Edisi 6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 539-61.
32. Perrillo R, Nair S. Hepatitis B. Dalam: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, Zakim D, editor. Zakim and boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Edisi 5. Canada: Saunders Elsevier; 2006. p.635-58.
33. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. Hepatology 2007;45:1187-92.
34. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. Dalam: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccine. Edisi 3. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 158-77.
35. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease buden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. Review. J Vir Hepat 2004;11:97-107.
36. Tillmann HL, McHutchison. Hepatitis C. Dalam: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, editor. Zakim & boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Edisi 6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.565-96.
37. O'Leary JG, Davis GL. Hepatitis C. Dalam: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editor. Sleisenger and fordtram's gastrointestinal and liver disease, pathophysiology / diagnosis / management. Edisi 9. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.1313-35.
38. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. Lancet 2006;368:938-45.
39. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the united states 1999 through 2002. Ann Intern Med 2006;144:705-14.
40. Coppola N, Pisapia R, Tonziello G, Masiello A, Martini S, Pisaturo M, et.al. Improvement in the aetiological diagnosis of acute hepatitis C: a diagnostic protocol based on the anti-HCV-IgM titre and IgG avidity index. J Clin Virol 2009;46:222-9.
41. Deterding K, Wiegand J, Gruner N, Hahn A, Jackel E, Jung MC, et.al. The german hep-net acute hepatitis C cohort: impact ofviral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. Z Gastroenterol 2009;47:531-40.
42. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol 2005;5:215-29.
43. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009;49:1335-74.
44. McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL, Chung RT, Kim AY, et.al. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. Clin Infect Dis 2009;49:1051-60.

45. Rizzetto M, Ciancio A. Hepatitis D. Dalam: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, editor. Zakim & Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Edisi 6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.599-603.
46. Sagnelli, Stroffolini T, Ascione A, Bonino F, Chiaramonte M, Colombo M, et.al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. J Hepatol 1992;15:211-5.
47. Hadziyannis SJ. Decreasing prevalence of hepatitis D virus infection. J Gastroenterol Hepatol 1997;12:745-6.
48. Rizzeto M. Hepatitis D: thirty years after. J Hepatol 2009;50:1043-50.
49. Been MD. HDV ribozymes. Curr Top Microbiol Immunol 2006;307:47-65.
50. Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, et.al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. Gastroenterology 2006;130:1625-35.
51. Buti M, Homs M, Rodriques-Frias F, Funalleras G, Jardi R, Sauleda S, et.al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow up study. J Viral Hepat 2011;18:434-42.
52. Sarin SK, Kumar M. Hepatitis E. Dalam: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, editor. Zakim & boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Edisi 6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.605-26.
53. Aggarwal R, Krawcsynski K. Hepatitis E. Dalam: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editor. Sleisenger and fordtram's gastrointestinal and liver disease, pathophysiology / diagnosis / management. Edisi 9. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.1337-42.
54. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. Lancet Infect Dis 2008;8:698-709.
55. Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. J Infect Dis 2005;192:930-33.
56. Aggarwal R. Hepatitis E: does it cause chronic hepatitis?. Hepatology 2008;48:1328-30.
57. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1484-93.
58. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. J Biosci 2008;33:451-64.
59. Jilani N, Das BC, Husain SA, Chattopadhya D, Gupta RK, Sardana S, et.al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:676-82.

253

HEPATITIS B KRONIK

Soewignjo Soemohardjo, Stephanus Gunawan

PENDAHULUAN

Dalam 10 tahun terakhir telah terjadi perubahan besar dalam pengertian, diagnosis serta klasifikasi hepatitis B kronik. Perubahan ini sangat besar pengaruhnya terhadap penatalaksanaan pasien. Salah satu yang mendasar adalah tentang perubahan definisi hepatitis B kronik. Pada saat ini definisi hepatitis B kronik adalah adanya persistensi virus hepatitis B (VHB) lebih dari 6 bulan, sehingga pemakaian istilah carrier sehat (healty carrier) tidak dianjurkan lagi.

Hepatitis B kronik merupakan masalah kesehatan besar terutama di Asia, dimana terdapat sedikitnya 75% dari seluruhnya 300 juta individu HBsAg positif menetap di seluruh dunia. Di Asia sebagian besar pasien B kronik mendapat infeksi pada masa perinatal. Kebanyakan pasien ini tidak mengalami keluhan ataupun gejala sampai akhirnya terjadi penyakit hati kronik.

PATOGENESIS PERSISTENSI VHB

Virus hepatitis B (VHB) masuk ke dalam tubuh secara parenteral. Dari peredaran darah partikel Dane masuk ke dalam hati dan terjadi proses replikasi virus. Selanjutnya sel-sel hati akan memproduksi dan mensekresi partikel Dane utuh, partikel HBsAg bentuk bulat dan tubuler, dan HBeAg yang tidak ikut membentuk partikel virus. VHB merangsang respons imun tubuh, yang pertama kali dirangsang adalah respons imun nonspesifik (*innate immune response*) karena dapat terangsang dalam waktu pendek, dalam beberapa menit sampai beberapa jam. Proses eliminasi nonspesifik ini terjadi tanpa restriksi HLA, yaitu dengan memanfaatkan sel-sel NK dan NK-T.

Untuk proses eradikasi VHB lebih lanjut diperlukan respons imun spesifik, yaitu dengan mengaktivasi sel limfosit T dan sel limfosit B. Aktifasi sel T CD8+ terjadi setelah kontak reseptor sel T tersebut dengan kompleks peptida VHB- MHC kelas I yang ada pada permukaan dinding sel hati dan pada permukaan dinding Antigen Presenting Cell (APC) dan dibantu rangsangan sel T CD4+ yang sebelumnya sudah mengalami kontak dengan kompleks peptida VHB-MHC kelas II pada dinding APC. Peptida VHB yang ditampilkan pada permukaan dinding sel hati dan menjadi antigen sasaran respons imun adalah peptida kapsid yaitu HBcAg atau HBeAg. Sel T CD8+ selanjutnya akan mengeliminasi virus yang ada di dalam sel hati yang terinfeksi. Proses eliminasi tersebut bisa terjadi dalam bentuk nekrosis sel hati yang akan mnyebabkan meningkatnya ALT atau mekanisme sitolitik. Di samping itu dapat juga terjadi eliminasi virus intrasel tanpa kerusakan sel hati yang terinfeksi melalui aktivitas Interferon gamma dan Tissue Necrotic Factor (TNF) alfa yang dihasilkan oleh sel T CD8+ (mekanisme nonsitolitik).

Aktivasi sel limfosit B dengan bantuan sel CD4+ akan menyebabkan produksi antibodi antara lain anti-HBs, anti-HBc dan anti-HBe. Fungsi anti-HBs adalah netralisasi partikel VHB bebas dan mencegah masuknya virus ke dalam sel. Dengan demikian anti-HBs akan mencegah penyebaran virus dari sel ke sel. Infeksi kronik VHB bukan disebabkan gangguan produksi anti-HBs. Buktinya pada pasien Hepatitis B Kronik ternyata dapat ditemukan adanya anti-HBs yang tidak bisa dideteksi dengan metode pemeriksaan biasa karena anti-HBs bersembunyi dalam kompleks dengan HBsAg.

Bila proses eliminasi virus berlangsung efisien maka infeksi VHB dapat diakhiri, sedangkan bila proses tersebut kurang efisien maka terjadi infeksi VHB yang menetap. Proses eliminasi VHB oleh respons imun yang tidak efisien dapat disebabkan oleh faktor virus ataupun faktor pejamu.

Faktor virus antara lain: terjadinya imunotoleransi terhadap produk VHB, hambatan terhadap CTL yang berfungsi melakukan lisis sel-sel terinfeksi, terjadinya mutan VHB yang tidak memproduksi HBeAg, integrasi genom VHB dalam genom sel hati.

Faktor pejamu antara lain: faktor genetik, kurangnya produksi IFN, adanya antibodi terhadap antigen nukleokapsid, kelainan fungsi limfosit, respons antiidiotipe, faktor kelamin atau hormonal.

Salah satu contoh peran imunotoleransi terhadap produk VHB dalam persistensi VHB adalah mekanisme persistensi infeksi VHB pada neonatus yang dilahirkan oleh ibu HBsAg dan HBeAg positif. Diduga persistensi tersebut disebabkan adanya imunotoleransi terhadap HBeAg yang masuk ke dalam tubuh janin mendahului invasi VHB, sedangkan persistensi pada usia dewasa diduga disebabkan oleh kelelahan sel T karena tingginya konsentrasi partikel virus. Persistensi infeksi VHB dapat disebabkan karena mutasi pada daerah precore dari DNA yang menyebabkan tidak dapat diproduksinya HBeAg. Tidak adanya HBeAg pada mutan tersebut akan menghambat eliminasi sel yang terinfeksi VHB.

PERJALANAN PENYAKIT HATI

Sembilan puluh persen individu yang mendapat infeksi sejak lahir akan tetap HBsAg positif sepanjang hidupnya dan menderita Hepatitis B Kronik, sedangkan hanya 5% individu dewasa yang mendapat infeksi akan mengalami persistensi infeksi. Persistensi VHB menimbulkan kelainan yang berbeda pada individu yang berbeda, tergantung dari konsentrasi partikel VHB dan respons imun tubuh. Interaksi antara VHB dengan respons imun tubuh terhadap VHB, sangat besar perannya dalam menentukan derajat keparahan hepatitis. Makin besar respons imun tubuh terhadap virus, makin besar pula kerusakan jaringan hati, sebaliknya bila tubuh toleran terhadap virus tersebut maka tidak terjadi kerusakan hati.

Ada 3 fase penting dalam perjalanan penyakit Hepatitis B Kronik yaitu fase imunotoleransi, fase imunoaktif atau fase immune clearance,dan fase nonreplikatif atau fase residual. Pada masa anak-anak atau pada masa dewasa muda, sistem imun tubuh toleran terhadap VHB sehingga konsentrasi virus dalam darah dapat sedemikian tingginya, tetapi tidak terjadi peradangan hati yang berarti. Dalam keadaan itu VHB ada dalam fase replikatif dengan titer HBsAg yang sangat tinggi, HBeAg positif, anti-HBe negatif, titer DNA VHB tinggi dan konsentrasi ALT yang relatif normal. Fase ini disebut fase imunotoleransi. Pada fase imunotoleransi sangat jarang terjadi serokonversi HBeAg secara spontan, dan terapi untuk menginduksi serokonversi HBeAg tersebut biasanya tidak efektif. Pada sekitar 30% individu dengan persistensi VHB akibat terjadinya replikasi VHB yang berkepanjangan, terjadi proses nekroinflamasi yang tampak dari kenaikan konsentrasi ALT. Pada keadaan ini pasien mulai kehilangan toleransi imun terhadap VHB. Fase ini disebut Fase imunoaktif atau immune clearance. Pada fase ini tubuh berusaha menghancurkan virus dan menimbulkan pecahnya sel-sel hati yang terinfeksi VHB. Pada fase imunoaktif serokonversi HBeAg baik secara spontan maupun karena terapi lebih sering terjadi. Sisanya, sekitar 70% dari individu tersebut akhirnya dapat menghilangkan sebagian besar partikel VHB tanpa ada kerusakan sel hati yang berarti. Pada keadaan ini, titer HBsAg rendah dengan HBeAg yang menjadi negatif dan anti-HBe yang menjadi positif secara spontan, serta konsentrasi ALT yang normal, yang menandai terjadinya fase nonreplikatif atau fase residual. Sekitar 20-30 % pasien Hepatitis B Kronik dalam fase residual dapat mengalami reaktivasi dan menyebabkan kekambuhan.

Pada sebagian pasien dalam fase residual, pada waktu terjadi serokonversi HBeAg positif menjadi anti-HBe justru sudah terjadi sirosis. Hal ini disebabkan karena terjadinya fibrosis setelah nekrosis yang terjadi pada kekambuhan yang berulang-ulang sebelum terjadinya serokonversi tersebut. Dalam fase residual, replikasi VHB sudah mencapai titik minimal dan penelitian menunjukkan bahwa angka harapan hidup pada pasien yang anti-HBe positif lebih tinggi dibandingkan pasien HBeAg positif. Penelitian menunjukkan bahwa setelah infeksi Hepatitis B menjadi tenang justru risiko untuk terjadi karsinoma hepatoselular (KHS) mungkin meningkat. Sebagai contoh, Onata melaporkan dari 500 pasien KHS, 53 orang (11%) menunjukkan HBsAg yang positif. Dari jumlah ini, 46 (87%) anti-HBe positif dan 30% HBeAg positif. Diduga integrasi genom VHB ke dalam genom sel hati merupakan proses yang penting dalam karsinogenesis. Karena itu, terapi anti virus harus diberikan selama mungkin untuk mencegah sirosis tapi di samping itu juga sedini mungkin untuk mencegah integrasi genom VHB dalam genom sel hati yang dapat berkembang menjadi KHS.

HBEAG PADA HEPATITIS B KRONIK

Parameter untuk mengukur replikasi VHB yang biasa dipakai adalah HBeAg dan anti-HBe serta konsentrasi DNA VHB. Ada 2 kelompok pemeriksaan DNA VHB yang lazim dipakai yaitu metode hibridisasi dan amplifikasi sinyal (non PCR) dan PCR. Belakangan ini banyak dipakai metode PCR kuantitatif. Pada saat ini nilai DNA VHB yang dipilih sebagai kriteria dignostik hepatitis B kronik adalah 105 kopi/ml yang merupakan batas kemampuan deteksi metode non PCR. Metode non amplifikasi mempunyai kepekaan sampai 105-106 kopi/ml, sedang

PCR mempunyai kepekaan 10-100 kopi/ml. Pada fase replikatif nilai DNA VHB lebih besar dari 105 kopi/ml. Dengan demikian bila DNA VHB tidak bisa dideteksi dengan metode non PCR maka infeksi VHB dianggap sudah tidak aktif. Dalam keadaan normal, pada fase replikatif didapatkan titer HBsAg yang sangat tinggi, HBeAg positif dan anti-HBe negatif serta konsentrasi DNA VHB yang tinggi. Pada sekelompok pasien dengan HBeAg negatif dan bahkan anti-HBe positif dapat pula dijumpai konsentrasi DNA VHB dengan titer yang masih tinggi (>100.000 atau 105 kopi/ml) dengan tanda-tanda aktivitas penyakit. Pada kelompok pasien tersebut didapatkan mutasi pada daerah precore dari genom VHB yang menyebabkan HBeAg tidak bisa diproduksi. Mutasi tersebut dinamakan mutasi precore. Berdasarkan status HBeAg, hepatitis B kronik dikelompokkan menjadi hepatitis B kronik HBeAg positif dan hepatitis B kronik HBeAg negatif.

Hepatitis B kronik HBeAg negatif sering ditandai dengan perjalanan penyakit yang berfluktuasi dan jarang mengalami remisi spontan. Karena itu pasien dengan HBe negatif dan konsentrasi DNA VHB tinggi merupakan indikasi terapi antivirus. Pada pasien dengan infeksi VHB mutan precore mungkin masih ada sisa-sisa VHB tipe liar yang belum mengalami mutasi.

GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis Hepatitis B Kronik sangat bervariasi. Pada banyak kasus tidak didapatkan keluhan maupun gejala dan pemeriksaan tes faal hati hasilnya normal. Pada sebagian lagi didapatkan hepatomegali atau bahkan splenomegali atau tanda-tanda penyakit hati kronis lainnya, misalnya eritema palmaris dan spider nevi, serta pada pemeriksaan laboratorium sering didapatkan kenaikan konsentrasi ALT walaupun hal itu tidak selalu didapatkan. Pada umumnya didapatkan konsentrasi bilirubin yang normal. Konsentrasi albumin serum umumnya masih normal kecuali pada kasus-kasus yang parah.

Secara sederhana manifestasi klinis hepatitis B kronik dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu:

1. Hepatitis B kronik yang masih aktif (hepatitis B kronik aktif). HBsAg positif dengan DNA VHB lebih dari 105 kopi/ml didapatkan kenaikan ALT yang menetap atau intermiten. Pada pasien sering didapatkan tanda-tanda penyakit hati kronik. Pada biopsi hati didapatkan gambaran peradangan yang aktif. Menurut status HBeAg pasien dikelompokkan menjadi hepatitis B kronik HBeAg positif dan hepatitis B kronik HBeAg negatif.
2. Carrier VHB Inaktif (*Inactive HBV Carrier State*). Pada kelompok ini HBsAg positif dengan titer DNA VHB yang rendah yaitu kurang dari 105 kopi/ml. Pasien menunjukkan konsentrasi ALT normal dan tidak didapatkan keluhan. Pada pemeriksaan histologik terdapat kelainan jaringan yang minimal. Sering sulit membedakan Hepatitis B Kronik HBe negative dengan pasien carrier VHB inaktif karena pemeriksaan DNA kuantitatif masih jarang dilakukan secara rutin. Dengan demikian perlu dilakukan pemeriksaan ALT berulang kali untuk waktu yang cukup lama.

Pemeriksaan biopsi untuk pasien Hepatitis B Kronik sangat penting terutama untuk pasien dengan HBeAg positif dengan konsentrasi ALT 2 x nilai normal tertinggi atau lebih. Biopsi hati diperlukan untuk menegakkan diagnosis pasti dan untuk meramalkan prognosis serta kemungkinan keberhasilan terapi (respons histologik). Sejak lama diketahui bahwa pasien Hepatitis B Kronik dengan peradangan hati yang aktif mempunyai risiko tinggi untuk mengalami progresi, tetapi gambaran histologik yang aktif juga dapat meramalkan respons yang baik terhadap terapi imunomodulator atau antivirus.

GAMBARAN HISTOPATOLOGIK HEPATITIS B KRONIK

Pada segitiga portal terdapat infiltrasi sel radang terutama limfosit dan sel plasma, dapat terjadi fibrosis yang makin meningkat sesuai dengan derajat keparahan penyakit. Sel radang dapat masuk ke dalam lobulus sehingga terjadi erosi limiting plate, sel-sel hati dapat mengalami degenerasi baluning dan dapat terjadi badan asidofil (acidophilic bodies). Pada pasien hepatitis B kronik jarang didapatkan gambaran kolestasis. Untuk menilai derajat keparahan hepatitis serta untuk menentukan prognosis, dahulu gambaran histopatologik hepatitis B kronik dibagi menjadi 3 kelompok yaitu: 1). Hepatitis kronik persisten (HKP) adalah infiltrasi sel-sel mononuklir pada daerah portal dengan sedikit fibrosis, limiting plate masih utuh, tidak ada piecemeal necrosis. Gambaran ini sering didapatkan pada carrier asimtomatik; 2). Hepatitis kronik aktif (HKA) adalah adanya infiltrat radang yang menonjol, yang terutama terdiri dari limfosit dan sel plasma yang terdapat di daerah portal. Infiltrat peradangan ini masuk sampai ke dalam lobulus hati dan menimbulkan erosi limiting plate dan disertai piecemeal necrosis. Gambaran ini sering tampak pada carrier yang sakit (simtomatik); 3). Hepatitis Kronik Lobular (HKL), sering dinamakan hepatitis akut yang berkepanjangan. Gambaran histologik mirip hepatitis akut tetapi timbul lebih dari 3 bulan. Didapatkan gambaran peradangan dan nekrosis intra-lobular, tidak terdapat piecemeal necrosis dan *bridging necrosis.*

Klasifikasi di atas telah dipakai berpuluh-puluh tahun oleh para ahli di seluruh dunia tetapi ternyata kemudian tidak bisa dipertahankan lagi karena terlalu kasar dan hasilnya sering overlapping. Salah satu klasifikasi histologik untuk menilai aktivitas peradangan yang terkenal adalah Histological Activity Index (HAI), yang ditemukan oleh Knodell pada tahun 1981, yang dapat dilihat pada tabel 1.

Dengan demikian skor HAI yang mungkin adalah 0-18. Pada tabel 2 dapat dilihat hubungan antara skor indeks aktivitas histologik dengan derajat hepatitis kronik.

Tabel 1. Indeks Aktivitas Histologik (HAI), (Kecuali Fibrosis)

Komponen	Skor
Nekrosis periportal dengan atau tanpa *bridging necrosis*	0-10
Regenerasi intralobular dan nekrosis fokal	0-4
Inflamasi portal	0-4

Tabel 2. Hubungan Antara Skor HAI dengan Derajat Hepatitis Kronik dengan Menyingkirkan Fibrosis

HAI	Diagnosis
1 – 3	Minimal
4 – 8	Ringan
9 – 12	Sedang
13 – 18	Berat

Belakangan dibuat suatu pembagian baru berdasarkan skor yang menunjukkan intensitas nekrosis (grade) dan progresi struktural penyakit hati (stage) yang dinyatakan dalam bentuk kuantitatif yang lebih sederhana dan lebih sering dipakai.

Berikut ini rincian dari sistem skor tersebut:

I. Aktivitas peradangan portal dan lobular

Grade	Patologi
0	Tidak ada peradangan portal atau peradangan portal minimal
1	Peradangan portal tanpa nekrosis atau Peradangan lobular tanpa nekrosis
2	*Limiting plate necrosis* ringan (Interface Hepatitis ringan) dengan atau nekrosis lobular yang bersifat fokal
3	Limiting plate necrosis sedang atau Interface Hepatitis sedang dan atau nekrosis fokal berat (Confluent necrosis)
4	*Limiting plate necrosis* berat (Interface hepatitis berat) dan atau bridging necrosis

II. Fibrosis

Stage	Patologi
0	Tidak ada Fibrosis
1	Fibrosis terbatas pada zona portal yang melebar
2	Pembentukan septa periportal atau septa portal-portal dengan arsitektur yang masih utuh
3	Distorsi arsitektur (Fibrosis septa bridging) tanpa sirosis yang jelas
4	Kemungkinan sirosis atau pasti sirosis

PENATALAKSANAAN

Pada saat ini dikenal 2 kelompok terapi untuk hepatitis B kronik yaitu:

I. Kelompok Imunomodulasi
- Interfefon
- Timosin alfa 1
- Vaksinasi Terapi

II. Kelompok Terapi Antivirus
- Lamivudin
- Adefovir Dipivoksil

Tujuan pengobatan hepatitis B kronik adalah mencegah atau menghentikan progresi jejas hati (liver injury) dengan cara menekan replikasi virus atau menghilangkan injeksi.

Dalam pengobatan hepatitis B kronik, titik akhir yang sering dipakai adalah hilangnya petanda replikasi virus yang aktif secara menetap (HBeAg dan DNA VHB). Pada umumnya, serokonversi dari HBeAg menjadi anti-HBe disertai dengan hilangnya DNA VHB dalam serum dan meredanya penyakit hati. Pada kelompok pasien hepatitis B kronik HBeAg negatif, serokonversi HBeAg tidak dapat dipakai sebagai titik akhir terapi dan respons terapi hanya dapat dinilai dengan pemeriksaan DNA VHB.

Terapi dengan Imunomodulator

Interferon (IFN) alfa. IFN adalah kelompok protein intraselular yang normal ada dalam tubuh dan diproduksi oleh berbagai macam sel. IFN alfa diproduksi oleh limfosit B, IFN beta diproduksi oleh monosit fibroepitelial, dan IFN gamma diproduksi oleh sel limfosit T. Produksi IFN dirangsang oleh berbagai macam stimulasi terutama infeksi virus.

Beberapa khasiat IFN adalah khasiat antivirus, imunomodulator, anti proliferatif, dan anti fibrotik. IFN tidak memiliki khasiat anti virus langsung tetapi merangsang terbentuknya berbagai macam protein efektor yang mempunyai khasiat antivirus.

Dalam proses terjadinya aktivitas antivirus, IFN mengadakan interaksi dengan reseptor IFN yang terdapat pada membran sitoplasma sel hati yang diikuti dengan diproduksinya protein efektor. Salah satu protein yang terbentuk adalah 2',5'-oligoadenylate synthetase (OAS) yang merupakan suatu enzim yang berfungsi dalam rantai terbentuknya aktivitas antivirus.

Khasiat IFN pada hepatitis B kronik terutama disebabkan oleh khasiat imunomodulator. Penelitian menunjukkan bahwa pada pasien Hepatitis B Kronik sering didapatkan penurunan produksi IFN. Sebagai salah satu akibatnya terjadi gangguan penampilan molekul HLA kelas I pada membran hepatosit yang sangat diperlukan agar sel T sitotoksik dapat mengenali sel-sel hepatosit yang terkena infeksi VHB. Sel-sel tersebut menampilkan antigen sasaran (target antigen) VHB pada membran hepatosit.

IFN adalah salah satu pilihan untuk pengobatan pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif, dengan aktifitas penyakit ringan sampai sedang, yang belum mengalami sirosis. Pengaruh pengobatan IFN dalam menurunkan replikasi virus telah banyak dilaporkan dari berbagai laporan penelitian yang menggunakan follow-up jangka panjang. Pada tabel 3 tampak hasil meta analisis tentang khasiat IFN pada pasien dengan Hepatitis B kronik yang dilakukan oleh Wong et al, pada tahun 1995.

Tabel 3. Meta Analisis Khasiat IFN pada Pasien Hepatitis B Kronik

Hilangnya Parameter (%)	IFN (n=498)	Kontrol (n=139)	p
DNA VHB	37	17	0.0001
HBeAg	33	12	0.0001
HBsAg	7,8	1,8	0.001

Beberapa faktor yang dapat meramalkan keberhasilan IFN:

1. Konsentrasi ALT yang tinggi
   - Konsentrasi DNA VHB yang rendah
   - Timbulnya flare-up selama terapi
   - IgM anti-HBc yang positif
2. Efek samping IFN:
   - Gejala seperti flu
   - Tanda-tanda supresi sumsum tulang
   - Flare-up
   - Depresi
   - Rambut rontok
   - Berat badan turun
   - Gangguan fungsi tiroid

Sebagai kesimpulan, IFN merupakan suatu pilihan untuk pasien hepatitis B kronik nonsirotik dengan HBeAg positif dengan aktivitas penyakit ringan sampai sedang.

Dosis IFN yang dianjurkan untuk hepatitis B kronik dengan HBeAg positif adalah 5-10 MU 3x seminggu selama 16-24 minggu. Penelitian menunjukkan bahwa terapi IFN untuk hepatitis B kronik HBeAg negatif sebaiknya diberikan sedikitnya selama 12 bulan.

Kontra indikasi terapi IFN adalah sirosis dekompensata, depresi atau riwayat depresi di waktu yang lalu, dan adanya penyakit jantung berat.

PEG Interferon. Penambahan polietilen glikol (PEG) menimbulkan senyawa IFN dengan umur paruh yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan IFN biasa. Dalam suatu penelitian yang membandingkan pemakaian PEG IFN alfa 2a dengan dosis 90,180, atau 270 mikrogram tiap minggu selama 24 minggu menimbulkan penurunan DNA VHB yang lebih cepat dibandingkan dengan IFN biasa yang diberikan 4,5 MU 3 x seminggu. Serokonversi HBeAg pada kelompok PEG IFN pada masing-masing dosis adalah 27, 33, 37% dan pada kelompok IFN biasa sebesar 25%.

1. Penggunaan steroid sebelum terapi IFN. Pemberian steroid pada pasien Hepatitis B Kronik HBsAg positif yang kemudian dihentikan mendadak akan menyebabkan flare up yang disertai dengan kenaikan konsentrasi ALT. Beberapa penelitian awal menunjukkan bahwa steroid withdrawl yang diikuti dengan pemberian IFN lebih efektif dibandingkan dengan pemberian IFN saja, tetapi hal itu tidak terbukti dalam penelitian skala besar. Karena itu steroid withdrawl yang diikuti dengan pemberian IFN tidak dianjurkan secara rutin.
2. Timosin Alfa 1. Timosin adalah suatu jenis sitotoksin yang dalam keadaan alami ada dalam ekstrak pinus. Obat ini sudah dapat dipakai untuk terapi baik sebagai sediaan parenteral maupun oral. Timosin alfa 1 merangsang fungsi sel limfosit. Pemberian Timosin alfa 1 pada pasien hepatitis B kronik dapat menurunkan replikasi VHB dan menurunkan konsentrasi atau menghilangkan DNA VHB. Keunggulan obat ini adalah tidak adanya efek samping seperti IFN. Dengan kombinasi dengan IFN, obat ini meningkatkan efektifitas IFN.
3. Vaksinasi Terapi. Salah satu langkah maju dalam bidang vaksinasi hepatitis B adalah kemungkinan penggunaan vaksin Hepatitis B untuk pengobatan infeksi VHB. Prinsip dasar vaksinasi terapi adalah fakta bahwa pengidap VHB tidak memberikan respons terhadap vaksin Hepatitis B konvensional yang mengandung HBsAg karena individu-individu tersebut mengalami imunotoleransi terhadap HBsAg. Suatu vaksin terapi yang efektif adalah suatu vaksin yang kuat yang dapat mengatasi imunotoleransi tersebut. Salah satu dasar vaksinasi terapi untuk hepatitis B adalah penggunaan vaksin yang menyertakan epitop yang mampu

merangsang sel T sitotoksik yang bersifat Human Leucocyte Antigen (HLA)-restricted, diharapkan sel T sitotoksik tersebut mampu menghancurkan sel-sel hati yang terinfeksi VHB. Salah satu strategi adalah penggunaan vaksin yang mengandung protein pre-S. Strategi kedua adalah menyertakan antigen kapsid yang spesifik untuk sel limfosit T sitotoksik (CTL). Strategi ketiga adalah vaksin DNA.

Terapi Antivirus

1. Lamivudin

Lamivudin adalah suatu enantiomer (-) dari 3' tiasitidin yang merupakan suatu analog nukleosid. Nukleosid berfungsi sebagai bahan pembentuk pregenom, shingga analog nukleosid bersaing dengan nukleosid asli. Lamivudin berkhasiat menghambat enzim reverse transkriptase yang berfungsi dalam transkripsi balik dari RNA menjadi DNA yang terjadi dalam replikasi VHB. Lamivudin menghambat produksi VHB baru dan mencegah terjadinya infeksi hepatosit sehat yang belum terinfeksi, tetapi tidak mempengaruhi sel-sel yang telah terinfeksi karena pada sel-sel yang telah terinfeksi DNA VHB ada dalam keadaan convalent closed circular (cccDNA). Karena itu setelah obat dihentikan, titer DNA VHB akan kembali lagi seperti semula karena sel-sel yang terinfeksi akhirnya memproduksi virus baru lagi. Lamivudin adalah analog nukleosid oral dengan aktivitas antivirus yang kuat. Kalau diberikan dalam dosis 100 mg tiap hari, lamivudin akan menurunkan konsentrasi DNA VHB sebesar 95% atau lebih dalam waktu 1 minggu. Dengan metode hibridisasi, DNA VHB tidak bisa dideteksi lagi dengan metode non PCR dalam waktu 8 minggu tetapi masih dapat dideteksi dengan metode PCR. Setelah dihentikan selama 2 minggu, konsentrasi DNA akan kembali positif dan mencapai konsentrasi sebelum terapi.

Menurut penelitian, dalam waktu 1 tahun serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe terjadi pada 16-18% pasien yang mendapat Lamivudin, sedangkan serokonversi hanya terjadi pada 4-6% pasien yang mendapat plasebo ($p<0,05$) dan 19% pada pasien yang mendapat IFN.

Suatu parameter tunggal terbaik yang bisa dipakai untuk meramalkan kemungkinan serokonversi HBeAg adalah konsentrasi ALT. Hal ini tampak pada tabel 4.

Setelah terapi, konsentrasi ALT berangsur-angsur menjadi normal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa setelah pengobatan lamivudin selama 1 tahun telah terjadi perbaikan derajat nekroinflamasi serta penurunan progresi fibrosis yang bermakna. Di samping itu terjadi penurunan indeks aktivitas histologik (Histologic Activity Index) lebih besar atau sama dengan 2 poin pada 62-70% pasien yang mendapat lamivudin dibandingkan dengan 30-33% pada kelompok plasebo. Lamivudin menurunkan progresi fibrosis sebesar 30% dibandingkan dengan 15% pada kelompok plasebo ($p<0,01$). Pada kelompok lamivudin progresi menjadi sirosis terjadi pada 1,8% dibandingkan dengan 7,1% pada kelompok plasebo.

Tabel 4. Hubungan Antara Kadar ALT Sebelum Terapi Dengan Persen Serokonversi HBsAg Setelah Pengobatan Lamivudin Selama 1 Tahun

Kadar ALT sebelum terapi	Frekuensi Serokonversi
>5 x nilai normal tertinggi	64 % ($p<0,01$)
2–5 x nilai normal tertinggi	26 % ($p=0,03$)
<2 x nilai normal tertinggi	5 %

Khasiat lamivudin semakin meningkat bila diberikan dalam waktu yang lebih panjang. Karena itu strategi pengobatan yang tepat adalah pengobatan jangka panjang. Penelitian dilakukan secara prospektif (cohort) pada terapi yang diberikan selama 4 tahun menunjukkan serokonversi berturut-turut setiap tahunnya sebagai berikut: 22, 29, 40, dan 47%. Bila hanya pasien ALT >2 x nilai normal tertinggi saja yang diberikan terapi lamivudin, didapatkan angka serokonversi yang lebih baik, berturut-turut tiap tahunnya 38, 42, 65, dan 75%. Sayangnya, strategi terapi berkepanjangan ini terhambat oleh munculnya virus yang kebal terhadap lamivudin, yang biasa disebut mutan YMDD. Mutan tersebut akan meningkat 20% tiap tahun bila terapi lamivudin diteruskan.

Di samping khasiat Lamivudin untuk menghambat fibrosis, Peek dan kawan-kawan telah membuktikan pada binatang percobaan (woodchucks) yang terinfeksi VHB, bahwa pemberian Lamivudin sedini mungkin dapat mencegah terjadinya karsinoma hepatoselular.

Kekebalan terhadap lamivudin. Mutan VHB yang kebal terhadap lamivudin biasanya muncul setelah terapi selama 6 bulan dan terdapat kecenderungan peningkatan dengan berjalannya waktu. VHB yang kebal terhadap lamivudin mengalami mutasi pada gen P di daerah dengan motif YMDD (tyr-met-asp-asd). Salah satu penelitian yang dilakukan pada pasien dari Asia menunjukkan angka kekebalan yang meningkat berturut-turut mulai tahun pertama sampai tahun keempat: 17, 40, 65, dan 67%.

Mutan YMDD mengalami replikasi yang lebih lambat dibandingkan dengan VHB tipe liar, dan karena itu konsentrasi DNA VHB pada pasien dengan infeksi mutan masih lebih rendah dibandingkan dengan konsentrasi sebelum terapi. Bila terjadi kekebalan terhadap lamivudin, analog nukleosid yang lain masih bisa dipakai (misalnya adefovir dan enticavir).

Lamivudin pada hepatitis B kronik anak-anak. Suatu penelitian pada 286 anak umur 2-17 tahun dengan peningkatan ALT yang menggunakan dosis lamivudin 3 mg/kg berat badan tiap hari selama 52 minggu menunjukkan bahwa serokonversi HBeAg pada kelompok yang mendapat lamivudin lebih besar dibandingkan dengan kelompok plasebo (23 vs 13%).

Lamivudin pada pasien sirosis dengan DNA VHB positif. Penelitian menunjukkan bahwa lamivudin dapat dipakai pada pasien sirosis dekompensata dengan DNA VHB yang positif. Sebagian besar pasien mengalami perbaikan penyakit hati dan penurunan *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) yang disertai dengan penurunan kebutuhan transplantasi hati pada pasien-pasien sirosis yang mendapatkan terapi lamivudin sedikitnya selama 6 bulan. Sebagian pasien yang mendapat terapi lamivudin tetap mengalami progresi penyakit hati sehingga tetap memerlukan transplantasi hati. Sebagian lagi meninggal setelah mendapat terapi lamivudin selama beberapa bulan pertama.

Suatu penelitian yang dilakukan pada 154 orang pasien sirosis yang mendapat lamivudin menunjukkan bahwa pasien-pasien dengan sirosis yang relatif lebih ringan mendapat manfaat yang lebih besar dibandingkan dengan pasien sirosis berat.

Keuntungan dan kerugian lamivudin. Keuntungan utama dari lamivudin adalah keamanan, toleransi pasien serta harganya yang relatif murah. Kerugiannya adalah seringnya timbul kekebalan.

Kekambuhan akut (flare up) setelah penghentian terapi lamivudin. Sekitar 16% pasien hepatitis B kronik yang mendapatkan pengobatan lamivudin dalam jangka lama mengalami kenaikan konsentrasi ALT 8-24 minggu setelah lamivudin dihentikan. Pada umumnya reaktivasi infeksi VHB tersebut tidak disertai ikterus dan kebanyakan akan hilang sendiri. Pada sebagian kecil kasus dapat terjadi gejala-gejala hepatitis akut dan bahkan gagal hati. Keadaan ini disebabkan karena terjadinya reinfeksi sejumlah besar sel-sel hati yang sehat akibat dihentikannya lamivudin yang diikuti dengan respons imun yang mirip hepatitis B akut. Karena itu pada semua pasien hepatitis B kronik yang mendapat terapi lamivudin perlu dilakukan monitoring seksama setelah pengobatan dihentikan. Pada kekambuhan dengan gejala berat lamivudin diberikan kembali. Perhatian khusus perlu dilakukan untuk pasien-pasien yang sebelum terapi Lamivudin sudah menderita dekompensasi.

2. Adefovir dipivoksil.

Adefovir dipivoksil adalah suatu nukleosid oral yang menghambat enzim reverse transcriptase. Mekanisme khasiat adefovir hampir sama dengan lamivudin. Penelitian menunjukkan bahwa pemakaian adefovir dengan dosis 10 atau 30 mg tiap hari selama 48 minggu menunjukkan perbaikan Knodell necroinflammatory score sedikitnya 2 poin. Juga terjadi penurunan konsentrasi DNA VHB, penurunan konsentrasi ALT serta serokonversi HBeAg.

Walaupun adefovir dapat juga dipakai untuk terapi tunggal primer, namun karena alasan ekonomik dan efek samping adefovir, maka pada saat ini adefovir baru dipakai pada kasus-kasus yang kebal terhadap lamivudin. Dosis yang dianjurkan adalah 10 mg tiap hari. Sampai sekarang kekebalan terhadap adefovir belum pernah dilaporkan. Salah satu hambatan utama dalam pemakaian adefovir adalah toksisitas pada ginjal yang sering dijumpai pada dosis 30 mg atau lebih.

Keuntungan dan kerugian adefovir. Keuntungan penggunaan adefovir adalah jarangnya terjadi kekebalan. Dengan demikian obat ini merupakan obat yang ideal untuk terapi hepatitis B kronik dengan penyakit hati yang parah. Kerugiannya adalah harga yang lebih mahal dan masih kurangnya data mengenai khasiat dan keamanan dalam jangka yang sangat panjang.

3. Analog nukleosid yang lain.

Berbagai macam analog nukleosid yang dapat dipakai pada hepatitis B kronik adalah *Famciclovir dan emtericitabine* (FTC).

Indikasi terapi antivirus. Terapi antivirus dianjurkan untuk pasien hepatitis B kronik dengan ALT >2 x nilai normal tertinggi dengan DNA VHB positif. Untuk ALT <2 x nilai normal tertinggi tidak perlu terapi antivirus.

Terapi antivirus untuk hepatitis B kronik dengan konsentrasi ALT normal atau hampir normal. Kebanyakan ahli berpendapat bahwa untuk hepatitis B kronik dengan konsentrasi ALT normal tidak diperlukan pemberian terapi antivirus walaupun didapatkan DNA VHB titer tinggi atau HBeAg positif. Beberapa ahli menyatakan bahwa pada kasus-kasus seperti di atas, yang pada biopsi hati didapatkan gambaran biopsi yang sangat aktif apalagi bila disertai fibrosis berat perlu diberikan terapi anti virus.

IFN atau analog nukleosid. Untuk ALT 2-5 kali nilai tertinggi dapat diberikan Lamivudin 100 mg tiap hari atau IFN 5 MU 3x seminggu. Untuk ALT >5 x nilai normal tertinggi dapat diberikan lamivudin 100 mg tiap hari. Pemakaian IFN tidak dianjurkan.

Gabungan antara IFN dan nukleosid. Untuk meningkatkan khasiat monoterapi IFN dan monoterapi lamivudin telah dilakukan penelitian yang membandingkan pemakaian monoterapi dengan PEG interferon, monoterapi dengan lamivudin dan kombinasi antara PEG inteferon dan lamivudin pada pasien hepatitis B kronik. Ternyata gabungan antara kedua obat itu tidak lebih baik dibandingkan dengan monoterapi PEG Interferon atau monoterapi lamivudin.

Lama terapi antivirus. Dalam keadaan biasa IFN diberikan sampai 6 bulan sedangkan lamivudin sampai 3 bulan setelah serokonversi HBeAg.

Kriteria respons terhadap terapi antivirus. Respons terhadap antivirus (IFN atau analog nukleosid) yang biasa dipakai adalah hilangnya DNA VHB dalam serum (nonPCR), hilangnya HBeAg dengan atau tanpa munculnya anti-HBe (serokonversi HBeAg), normalnya konsentrasi ALT serta turunnya nekroinflamasi dan tidak adanya progresi fibrosis pada biopsi hati yang dilakukan secara seri. Para ahli menganjurkan standardisasi respons terhadap terapi antivirus untuk hepatitis B. Respons tersebut dibagi menjadi: respons biokimiawi (BR), respons virilogik (VR), dan respons histologik (HR), pada akhir terapi dan 6-12 bulan setelah terapi dihentikan.

Kategori Respons Antivirus.

- Respons biokimiawi (BR) adalah penurunan konsentrasi ALT menjadi normal.
- Respons virologik (VR), negatifnya DNA VHB dengan metode nonamplifikasi (<105 kopi/ml), dan hilangnya HBeAg pada pasien yang sebelum terapi HBeAg positif.
- Respons histologis (HR), menurunnya indeks aktivitas histologik sedikitnya 2 poin dibandingkan biopsi hati sebelum terapi.
- Respons komplit (CR), adanya respons biokimiawi dan virologik yang disertai negatifnya HBsAg

Waktu Pengukuran respons antivirus. Selama terapi ALT, HBeAg dan DNA VHB (non PCR) diperiksa tiap 1-3 bulan. Setelah terapi selesai ALT, HBeAg dan DNA VHB (nonPCR) diperiksa tiap 3-6 bulan.

Pengaruh genotip VHB terhadap respons terapi antivirus. Virus Hepatitis B dikelompokkan menjadi 8 genotip (A-H). Sebagian besar genotip menunjukkan distribusi geografik yang spesifik, misalnya: Eropa Barat Daya dan Amerika Utara, Asia Tenggara, Asia Timur, Mediterania, India, dan Timur Tengah.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa genotip VHB berhubungan dengan kemungkinan serokonversi HBeAg, progresi penyakit hati, dan respons terapi antivirus. Sebagai contoh, penelitian di Taiwan menunjukkan bahwa genotip C lebih lambat dibandingkan dengan genotip B. Demikian juga kemungkinan untuk kekambuhan pada genotip B lebih rendah dibandingkan dengan genotip C. Perbedaan respons terapi antara genotip B dan C:

- Interferon: respons pada genotip B lebih baik daripada genotip C
- Lamivudin: respons sebanding anatara genotip B dan C
- Kekambuhan pada genotip B lebih rendah dibandingkan C
- Kekebalan lamivudin sebanding antara genotip B dan C
- Adefovir: sebanding antara genotip B dan C

Perbedaan respons terapi antara genotip A dan D:

- Interferon: respons genotip A lebih baik dibandingkan dengan genotip D
- Lamivudin: respons genotip D lebih baik dibandingkan genotip A.
- Kekebalan terhadap lamivudin: genotip A lebih sering dibandingkan genotip D
- Adefovir: sebanding antara genotip A dan D

Analog nukleosid dan transplantasi hati. Pada pasien infeksi VHB yang perlu dilakukan transplantasi hati sangat sulit untuk melakukan eradikasi VHB sebelum transplantasi. Bila pasien tersebut dilakukan transplantasi maka angka kekambuhan infeksi VHB pasca transplantasi sangat tinggi karena pasca transplantasi semua pasien mendapat terapi imunosupresif yang kuat. Karena itu, dulu para ahli sempat meragukan manfaat transplantasi hati pasien hepatitis B. Dengan adanya terapi anti virus spesifik yang dapat menghambat progresi penyakit hati setelah transplantasi, maka kini transplantasi tetap diberikan kepada pasien infeksi VHB. Penelitian menunjukkan bahwa dengan menggunakan gabungan Hepatitis B immune globulin (HBG) dengan lamivudin kekambuhan infeksi VHB pasca transplantasi dapat ditekan sampai kurang dari 10%. Di samping itu, lamivudin ternyata bisa memperpanjang angka harapan hidup pasca transplantasi.

REFERENSI

Brunt EM. Grading and staging: the histopathological lesions of chronic hepatitis: the knodell histology activity index and beyond. Hepatology. 2000;31:241.

Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT and Sheen IS. Efficacy of thymosin alpha 1 in patient with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. Hepatology. 1998; 27:1383.

Chu CJ, Hussain M and Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology. 2002;122:1756.

Cohard M, Poynard T, Mathurin P and Zarski JP. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect meta-analysis. Hepatology. 1994;20:1390.

Colquhoun SD, Belle SH, Samuel D, Pruett TL and Teperman LW. Transplantion in the hepatitis B patient and current therapies to prevent recurrence. Semin Liver Dis. 2000;20:(Suppl.1):7-12.

Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2003;38:S90-S103.

Cooksley WGE, Piratvisuth T, Wang YJ, et al. Peginterferon alfa-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J viral Hepatitis. 2003;10:298-305.

Ferrari C, et al. Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatology. 2003;39:36-42.

Gerlich WH, Thomssen R. Quantitative assays for hepatitis B virus DNA: standardization and quality control. Viral Hepatitis Rev. 1995;1:53-7.

Gish RG, Keefe EB. Recent development in the treatment of chronic

HBV infection. Exp Opin Invest Drug. 1995; 4(2): 95-115.

Guan R, Yu HK. Hepatitis B current strategies for prevention and management. Med prog. 1997;21-8.

Guidotti LG, et al. Viral clearance without destruction of infected cell during active HBV infection. Science. 1999;284:825-9.

Gut Freund KS, William M, Georg R, Bain VG, Ma MM, Yoshida EM. Genotypic succession of mutation of the hepatitis B virus polymerase associated with lamivudine resistance. J Hepatol. 2000; 4(suppl):41-50.

Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med. 1997;336:347-56.

Hoofnagle JH, Lau D. New therapies for chronic hepatitis B. J Viral Hepatitis. 1997;4 (suppl.1):41-50.

Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE and Schlam SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. Hepatology. 2000;32:635.

Hu K. A practical approach to management of chronic hepatitis B. Int J M. 2005;4:30-50.

Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update Am J Chin Pathol. 2000;113-40.

Janssen HLA, Van Zonneveld M, Senturk Hepatitis, et al. Pegylated interferon alfa-2b or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. Lancet. 2005;365:123-9.

Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM and Kelley DA. International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2002;346:1706.

Kapoo D, Guptan RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Argawal SR, et al. Beneficial effect of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2000;33:308-12.

Kao J.H., Wu N.H., Chen P.J., Lai M.Y. and Chen D.S. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. J Hepatol. 2000;33:998.

Knodell RG, Ishak KG, Waggoner J. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981;4:431.

Lai CL, Ratziu, Yue MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet. 2003;362:2089-94.

Lai CL, Yuen MF. Perspective on the treatment of chronic hepatitis B. In: Zuckerman, editor. Hepatitis B in Asian Pacific Region. Volume 1. London: Royal College of Physician; 1997. p. 155-667.

Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 1997;337:1733.

Leung N. Therapeutic guidelines on management of chronic hepatitis B in Asia; 2001. Available on: http://www.medicine.org.hk/fmshk/apr2001/sf20010402.htm.

Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, and Lai CL. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patient with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Gastroenterology. 2000;119:172.

Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B. 2000–summary of a workshop. Gastroenterol. 2001;120:1828.

Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Practice Guidelines. Hepatology. 2001;34:1125-41.

Marcellin P, Chang T, Thin SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2003;348:801-16.

Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. Annal of internal Medicine. 2000;132:723-31.

Onata M. Treatment of chronic hepatitis B infection. N Engl J Med. 1998; 339:114-5.

Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Current management of chronic viral hepatitis B. Ailment Pharmacol Ther. 2004;19:25-37.

Peek SF, Toshkov IA, Erb HN, et al. 3'-Thiacytidine (3TC) delays development of hepatocellular carcinoma (HCC) in woodchucks with experimentally induced chronic woodchuck hepatitis virus (WHV) infection : preliminary results of a lifetime study. Hepatology. 1997;26S:368A.

Pontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, Anschuetz G, Davis R, Gardner SD and Brown NA. Determinant of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology. 2002;123:719.

Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI): Konsensus tatalaksana hepatitis B di Indonesia, Jakarta, Juli 2004.

Schiff ER, Lai C, Hadziyanis et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine resistant hepatitis B in pre and post liver transplantation patients. Hepatology. 2003;38:1419-27.

Schmid M, Flury R, Buller H, Harellea J, Grob PJ, Heitzh PU. Chronic viral hepatitis B and C: an argument against the conventional classification of chronic hepatitis. Am J Chin Pathol. 1995:567:3.

Thomas HC, Thurz MR. Pathogenesis of chronic hepatitis B. In: Zuckerman and Thomas, eds. Viral hepatitis. 2nd edition. Churchil Livingstone; 1998. p. 217-26.

The EASL. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva. 13-14 September, 2002. J Hepatol. 2003;38:533-40.

Wong JB, Yu CZ, Thin S et al. Cost effectiveness of Interferon alfa-2b treatment for HBeAg positive chronic hepatitis B. An Int Med. 1995;122:664-75.

Yang LM, Xu KC, Zhao YL, Wu ZR, Chen TF, Qin YZ, et al. Clinical significance of liver biopsy in chronic hepatitis B patient with persistently normal transminase. Chinese J Dig Dis. 2002;3:150-3.

254

HEPATITIS C

Rino A. Gani

PENDAHULUAN

Sebelum ditemukannya virus hepatitis C (VHC), dunia medis mengenal 2 jenis virus sebagai penyebab hepatitis, yaitu: virus hepatitis A (VHA) dan virus hepatitis B (VHB). Namun demikian, terdapat juga peradangan hati yang tidak disebabkan oleh kedua virus ini dan tidak dapat dikenal pada saat itu sehingga dinamakan hepatitis Non-A, Non-B (hepatitis NANB).

Hepatitis NANB mempunyai sifat yang menyerupai hepatitis B yaitu didapatkan umumnya pasca transfusi darah. Diketahui bahwa penyakit hepatitis tersebut dapat timbul dengan menyuntikkan serum dari pasien pada hewan percobaan (simpanse) sehingga diduga keras penyebabnya adalah satu jenis virus. Pencarian penyebab hepatitis itu kemudian dilakukan oleh banyak institusi sampai kemudian Choo dan kawan-kawan dengan cara amplifikasi dan identifikasi genetik berhasil mendapatkan virus penyebab hepatitis yang baru ini. Virus baru ini kemudian dinamakan virus hepatitis C (VHC).

Penemuan VHC didapatkan dengan melakukan identifikasi gen virus ini, hal yang biasanya terbalik dalam mengidentifikasi mikroorganisme dimana identifikasi gen baru dilakukan setelah mikroorganisme ditemukan secara fisis seperti dalam bentuk partikel-partikel virus. Choo dan kawan-kawan berhasil mendapatkan sequence gen VHC dan kemudian mengembangkan teknik deteksi virus ini untuk pertama kalinya dengan metode EIA menggunakan antigen yang didapat dari virus ini. Dalam penelitian lebih lanjut ternyata hepatitis NANB sebagian besar (>80%) disebabkan oleh VHC. Hal ini kemudian menyebabkan banyak penelitian mengenai virus ini dan hepatitis yang ditimbulkannya.

Infeksi VHC merupakan masalah yang besar karena pada sebagian besar kasus menjadi hepatitis kronik yang dapat membawa pasien pada sirosis hati dan kanker hati. Di negara maju, infeksi VHC merupakan salah satu indikasi utama transplantasi hati.

VIROLOGI MOLEKULAR VHC

VHC adalah virus RNA yang digolongkan dalam Flavivirus bersama-sama dengan virus hepatitis G, yellow fever, dan dengue. Virus ini umumnya masuk ke dalam darah melalui transfusi atau kegiatan-kegiatan yang memungkinkan virus ini langsung terpapar dengan sirkulasi darah. Target utama VHC adalah sel-sel hati dan mungkin juga sel limfosit B melalui reseptor yang mungkin sekali serupa dengan CD81 yang terdapat di sel-sel hati maupun limfosit sel B atau reseptor LDL (LDLR).

Setelah berada dalam sitoplasma sel hati, VHC akan melepaskan selubung virusnya dan RNA virus siap untuk melakukan translasi protein dan kemudian replikasi RNA. Struktur gen VHC adalah sebuah RNA untai tunggal, positif sepanjang kira-kira 10.000 pasang basa dengan daerah open reading frame (ORF) diapit oleh susunan nukleotida yang tidak ditranslasikan (untranslated region atau UTR) pada masing-masing ujung 5' dan 3'. Kedua ujung gen VHC yang tidak ditranslasikan ini diketahui sangat terpelihara (conserved) sehingga saat ini dipakai untuk identifikasi adanya infeksi VHC, terutama pada ujung 5'. Regio ini juga sedang diteliti untuk digunakan dalam terapi hepatitis C karena berperan dalam replikasi virus ini.

Translasi protein VHC dilakukan oleh ribosom sel hati yang akan mulai membaca RNA VHC dari satu bagian spesifik (internal ribosom entry site atau IRES) yang terdapat di regio 5'UTR.

Daerah ORF akan menghasilkan satu poliprotein yang terdiri dari 3011 asam amino. Asam-asam amino yang dihasilkan ORF ini akan diproses oleh peptidase sel hati untuk protein-protein struktural VHC (dari *core* dan *envelope region*) dan protease-protease yang dikode oleh VHC untuk protein-protein regulator dari regio non-struktural (NS region). Sampai saat ini telah dikenal 3 macam protein struktural (core, E1 dan E2) maupun 7 protein non-struktural (regulator) yaitu: NS2, NS3, p7, NS4a, NS4b, NS5a, dan NS5b.

Protein core dalam proses pengemasan virus setelah keluar dari sel akan membungkus RNA VHC untai tunggal positif di retikulum endoplasma. Protein ini juga ditemukan dalam nukleus sel hati dan mungkin bertanggung jawab dalam timbulnya kerusakan sel hati atau dalam fungsi penekanan imunoregulasi dan apoptosis sel hati yang terinfeksi VHC.

Dua bagian dari regio E2 dikenal sebagai hypervariable region (HVR1 dan HVR2) karena susunan nukleotidanya sangat bervariasi dan merupakan hasil interaksi antara virus dengan sistem imunologik yang khas untuk VHC. Regio E2 juga mentranslasikan CD81 yang berperan sebagai reseptor virus untuk infeksi ke dalam sel. Antibodi terhadap protein E2 ini dapat protektif pada percobaan dengan simpanse. Regio E2 ini juga memuat sequence yang identik dengan tempat fosforilasi protein kinase interferon (PKR) yang mungkin berperan dalam kerentanan VHC terhadap terapi interferon.

Regio NS2,3 dan 4A menghasilkan protease, NS3 menghasilkan helikase dan NS5B menghasilkan RNA-dependent RNA polymerase. Di antara regio NS2 dan E, terdapat regio yang menghasilkan protein p7 mungkin berfungsi sebagai saluran (chanel) ion di membran selular. Bagian dari regio NS5A juga ditengarai mempunyai hubungan dengan keberhasilan terapi dengan interferon sehingga disebut sebagai interferon sensitivity determining region (ISDR) walaupun hal ini masih kontroversial.

Protein-protein yang dihasilkan VHC berfungsi penting dalam siklus hidup virus ini sehingga banyak penelitian yang berusaha memanfaatkan protein-protein tersebut maupun regio dalam gen VHC itu untuk membuat antivirus yang efektif. Virus ini bereplikasi melalui RNA-dependent RNA polymerase yang akan menghasilkan salinan RNA virus tanpa mekanisme proof-reading (mekanisme yang akan menghancurkan salinan nukleotida yang tidak persis sama dengan aslinya). Kondisi ini akan menyebabkan timbulnya banyak salinan-salinan RNA VHC yang sedikit berbeda namun masih berhubungan satu sama lain pada seorang pasien yang disebut sebagai quasispecies. Perbedaan nukleotida di antara quasispecies tidak lebih dari 10% namun menimbulkan masalah pada pengenalan sistem imunologik pasien terhadap virus ini karena perbedaan struktur antigen yang di ekspresikan oleh VHC.

Kecepatan replikasi VHC sangat besar, melebihi HIV maupun VHB. Data yang ada menunjukkan replikasi VHC terjadi dalam sitoplasma sel hati dengan membuat salinan RNA negatif sementara yang dilakukan oleh RNA-dependent RNA polymerase; protein yang dikode oleh regio NS5B pada gen VHC. Melalui salinan RNA negatif ini dibuat salinan-salinan RNA positif. Untuk kegiatan replikasi ini, VHC memerlukan semua aktivitas enzim-enzimnya, gen p7 dan susunan ujung 3' yang tepat. Untai ganda RNA ini akan diurai oleh helikase VHC (hasil translasi NS3) dan dalam proses pengeluaran virus dari sel, untai RNA positif tunggal yang dimasukkan dalam protein C (core) dan E (envelope).

Susunan gen-gen yang berbeda pada regio 5'UTR, core maupun NS5B diketahui dapat menggolongkan VHC dalam beberapa genotipe dan subtipe. Genotipe dipisahkan oleh perbedaan susunan gen lebih kurang 30% sedangkan subtipe dipisahkan oleh perbedaan susunan gen <10%. Saat ini telah diidentifikasi 6 genotipe yang berbeda dengan

subtipe yang banyak dan setiap saat bertambah terus. Di Indonesia, Amerika serikat, dan Eropa barat terbanyak adalah genotipe 1a dan 1b. Lebih dari 60% diantara genotipe yang berhasil diidentifikasi pada beberapa studi di Indonesia merupakan genotipe 1a dan 1b.

Genotipe mempunyai arti tidak saja dalam menentukan penyebaran VHC secara geografisis tetapi juga bermanfaat dalam menentukan prognosis perjalanan penyakit dan efektifitas pengobatan dengan inteferon. Genotipe 1 mempunyai kecepatan replikasi lebih besar dari pada genotipe lainnya sehingga umumnya kandungan virus pada seorang pasien lebih besar. Genotipe ini diketahui pula mempunyai prognosis lebih buruk dibandingkan pasien dengan genotipe lainnya. Genotipe 1 dan 4 memerlukan terapi yang lebih lama dibandingkan dengan genotipe 2 dan 3. Variasi di regio NS5A mungkin berperan dalam menentukan keberhasilan terapi dengan interferon tetapi hal ini masih kontroversial karena tidak ditunjang dengan bukti yang sama antara isolat di Jepang dengan di Amerika atau Eropa.

PATOGENESIS

Studi mengenai mekanisme kerusakan sel-sel hati VHC masih sulit dilakukan karena terbatasnya kultur sel untuk VHC dan tidak adanya hewan model kecuali simpanse yang dilindungi. Kerusakan sel hati akibat VHC atau partikel virus secara langsung masih belum jelas. Namun beberapa bukti menunjukkan adanya mekanisme imunologis yang menyebabkan kerusakan sel-sel hati. Protein core misalnya ditengarai dapat menimbulkan reaksi pelepasan radikal oksigen pada mitokondria. Selain itu, protein ini diketahui pula mampu berinteraksi pada mekanisme signaling dalam inti sel terutama berkaitan dengan penekanan regulasi imunologik dan apoptosis. Adanya bukti-bukti ini menyebabkan kontroversi apakah VHC bersifat sitotoksik atau tidak, terus berlangsung.

Reaksi cytotoxic T-cell (CTL) spesifik yang kuat diperlukan untuk terjadinya eliminasi menyeluruh VHC pada infeksi akut. Pada infeksi kronik, reaksi CTL yang relatif lemah masih mampu merusak sel-sel hati dan melibatkan respon inflamasi di hati tetapi tidak bisa menghilangkan virus maupun menekan evolusi genetik VHC sehingga kerusakan sel hati berjalan terus menerus. Kemampuan CTL tersebut dihubungkan dengan aktivitas limfosit sel T-helper (Th) spesifik VHC. Adanya pergeseran dominasi aktivitas Th1 menjadi Th2 berakibat pada reaksi toleransi dan melemahnya respons CTL.

Reaksi inflamasi yang dilibatkan melalui sitokin-sitokin pro-inflamasi seperti TNF-α, TGF-β1, akan menyebabkan rekrutmen sel-sel inflamasi lainnya dan menyebabkan aktivasi sel-sel stelata di ruang disse hati. Sel-sel yang khas ini sebelumnya dalam keadaan 'tenang' (*quiscent*) kemudian berproliferasi dan menjadi aktif menjadi sel-sel miofibroblas yang dapat menghasilkan matriks kolagen sehingga terjadi fibrosis dan berperan aktif dalam menghasilkan sitokin-sitokin pro-inflamasi. Mekanisme ini dapat timbul terus menerus karena reaksi inflamasi yang terjadi tidak berhenti sehingga fibrosis semakin lama semakin banyak dan sel-sel hati yang ada semakin sedikit. Proses ini dapat menimbulkan kerusakan hati lanjut dan sirosis hati.

Pada gambaran histopatologis pasien hepatitis C kronik dapat ditemukan proses inflamasi kronik berupa nekrosis gerigit, maupun lobular, disertai dengan fibrosis di daerah portal yang lebih lanjut dapat masuk ke lobulus hati (fibrosis septal) dan kemudian dapat menyebabkan nekrosis dan fibrosis jembatan (bridging necrosis/fibrosis). Gambaran yang agak khas untuk infeksi VHC adalah agregat limfosit di lobulus hati namun tidak didapatkan pada semua kasus inflamasi akibat VHC.

Gambaran histopatologis pada infeksi kronik VHC sangat berperan dalam menentukan prognosis dan keberhasilan terapi. Secara histopatologis dapat dilakukan skoring untuk inflamasi dan fibrosis di hati sehingga memudahkan untuk keputusan terapi, evaluasi pasien maupun komunikasi antara ahli patologi. Saat ini sistem skoring yang mempunyai variasi intra dan interobserver yang baik di antaranya adalah METAVIR dan ISHAK.

KARAKTERISTIK KLINIS DAN PERJALANAN PENYAKIT

Umumnya infeksi akut VHC tidak memberi gejala atau hanya bergejala minimal. Hanya 20–30% kasus saja yang menunjukkan tanda-tanda hepatitis akut 7–8 minggu (berkisar 2–26 minggu) setelah terjadinya paparan. Walaupun demikian, infeksi akut sangat sukar dikenal karena pada umumnya tidak terdapat gejala sehingga sulit pula menentukan perjalanan penyakit akibat infeksi VHC. Dari beberapa laporan yang berhasil mengidentifikasi pasien dengan infeksi hepatitis C akut, di dapatkan adanya gejala malaise, mual-mual dan ikterus seperti halnya hepatitis akut akibat infeksi virus-virus hepatitis lainnya. Hepatitis fulminan sangat jarang terjadi. ALT meninggi sampai beberapa kali di atas batas atas nilai normal tetapi umumnya tidak sampai lebih dari 1000 U/L. Umumnya, berdasarkan gejala klinis dan laboratorik saja tidak dapat dibedakan antara infeksi oleh virus hepatitis A, B maupun C.

Infeksi akan menjadi kronik pada 70–90% kasus dan sering kali tidak menimbulkan gejala apapun walaupun proses kerusakan hati berjalan terus. Hilangnya VHC setelah terjadinya hepatitis kronik sangat jarang terjadi. Diperlukan waktu 20–30 tahun untuk terjadinya sirosis hati yang akan terjadi pada 15–20% pasien hepatitis C kronik.

Kerusakan hati akibat infeksi kronik tidak dapat tergambar pada pemeriksaan fisis maupun laboratorik kecuali bila sudah terjadi sirosis hati. Pada pasien dimana ALT selalu normal, 18–20% sudah terdapat kerusakan hati yang bermakna, sedangkan diantara pasien dengan peningkatan ALT, hampir semuanya sudah mengalami kerusakan hati sedang sampai berat.

Progresifitas hepatitis kronik menjadi sirosis hati tergantung beberapa faktor risiko yaitu: asupan alkohol, ko-infeksi dengan virus hepatitis B atau *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), jenis kelamin laki-laki, dan usia tua saat terjadinya infeksi. Setelah terjadi sirosis hati, maka dapat timbul kanker hati dengan frekuensi 1–4% tiap tahunnya. Kanker hati dapat terjadi tanpa melalui sirosis hati walaupun hal ini amat jarang terjadi.

Ko-infeksi VHC dengan HIV diketahui menjadi masalah karena dapat memperburuk perjalanan penyakit hati yang kronik, mempercepat terjadinya sirosis hati dan mungkin pula mempercepat penurunan sistem kekebalan tubuh, terutama infeksi oleh VHC genotipe 1. Adanya ko-infeksi VHC dan HIV juga menyulitkan terapi dengan obat-obatan anti retrovirus karena memperbesar proporsi pasien yang menderita gangguan fungsi hati dibandingkan dengan mereka yang tidak terdapat ko-infeksi VHC-HIV. Di Indonesia permasalahan ko-infeksi VHC dan HIV banyak ditemukan pada pengguna narkotika suntik yang menggunakan alat suntik bergantian. Lebih dari 80% pengguna narkotika suntik terinfeksi oleh VHC. Pada populasi ini juga ditemukan semakin tingginya proporsi kejadian hepatotoksisitas penggunaan obat antiretroviral (ALT >5 kali nilai normal) pada mereka dengan ko-infeksi VHC-HIV dibandingkan dengan mereka yang hanya menderita infeksi HIV saja. Proporsi hepatotoksisitas juga semakin meningkat bila terdapat ko-infeksi VHC-HIV dan VHB yang juga tidak jarang ditemukan pada pengguna narkotika di Indonesia.

Ko-infeksi VHC dengan virus hepatitis B (VHB) juga memperburuk perjalanan penyakit pasien. Dilaporkan kejadian sirosis hati relatif lebih banyak ditemukan pada mereka yang menderita ko-infeksi VHC-VHB dibandingkan dengan VHC atau VHB saja. Selain itu, risiko terjadinya kanker hati meningkat menjadi amat tinggi pada mereka yang menderita ko-infeksi ini dibandingkan hanya terinfeksi salah satu virus tersebut saja.

Superinfeksi oleh virus hepatitis A (VHA) pada pasien yang telah terinfeksi VHC dilaporkan dapat menjadi hepatitis akut yang berat maupun hepatitis fulminan. Untuk itu, pasien VHC yang belum pernah terinfeksi VHA (anti-HAV total negatif) dianjurkan untuk vaksinasi terhadap infeksi VHA.

Selain gejala-gejala gangguan hati, dapat pula timbul manifestasi ekstra hepatik, antara lain: krioglobulinemia dengan komplikasi-komplikasinya (glomerulopati, kelemahan, vaskulitis, purpura, atau artralgia), *porphyria cutanea tarda, sicca syndrome*, atau *lichen planus*. Patofisiologi gangguan-gangguan ekstra hepatik ini belum diketahui pasti, namun dihubungkan dengan kemampuan VHC untuk menginfeksi sel-sel limfoid sehingga mengganggu respons sistem imunologis. Sel-sel limfoid yang terinfeksi dapat berubah sifatnya menjadi ganas karena dilaporkan tingginya angka kejadian limfoma nonHodgkin pada pasien dengan infeksi VHC.

DIAGNOSTIK

Infeksi oleh VHC dapat diidentifikasi dengan memeriksa antibodi yang dibentuk tubuh terhadap VHC bila virus ini menginfeksi pasien. Antibodi ini akan bertahan lama setelah infeksi terjadi dan tidak mempunyai arti protektif. Walaupun pasien dapat menghilangkan infeksi VHC pada infeksi akut, namun antibodi terhadap VHC masih terus bertahan bertahun-tahun (18–20 tahun).

Deteksi antibodi terhadap VHC dilakukan umumnya dengan teknik enzyme immuno assay (EIA). Antigen yang digunakan untuk deteksi dengan cara ini adalah antigen C-100 dan beberapa antigen non-struktural (NS 3,4 dan 5) sehingga tes ini menggunakan poliantigen dari VHC. Dikenal beberapa generasi pemeriksaan antibodi VHC ini dimana antigen yang digunakan semakin banyak sehingga saat ini generasi III mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Antibodi terhadap VHC dapat dideteksi pada minggu ke 4–10 dengan sensitifitas mencapai 99% dan spesifisitas lebih dari 90%. Negatif palsu dapat terjadi pada pasien dengan defisisiensi sistem kekebalan tubuh seperti pada pasien HIV, gagal ginjal, atau pada krioglobulinemia.

Immunoblot assay dulu digunakan untuk tes konfirmasi pada mereka dengan anti-HCV positif dengan EIA. Saat ini dengan tingkat sensitifitas dan spesifisitas EIA yang sudah sedemikian tinggi, tes konfirmasi ini tidak lagi digunakan.

Deteksi RNA VHC digunakan untuk mengetahui adanya virus ini dalam tubuh pasien terutama dalam serum sehingga memberikan gambaran infeksi sebenarnya. Jumlah VHC dalam serum maupun hati relatif sangat kecil sehingga diperlukan teknik amplifikasi agar dapat terdeteksi. Teknik polymerase chain reaction (PCR) dimana gen VHC digandakan oleh enzim polimerase digunakan sejak ditemukannya virus ini dan saat ini umumnya digunakan untuk menentukan adanya VHC (secara kualitatif) maupun menentukan jumlah virus dalam serum (kuantitatif). Teknik ini juga dipakai dalam menentukan genotipe VHC. Teknik lain adalah dengan menggandakan signal yang didapat dari gen VHC yang terikat pada probe RNA sehingga dapat dihitung jumlah kuantitatif VHC. Hasil dari kedua metode ini sulit dibandingkan satu sama lain walaupun saat ini telah ada standarisasi dalam satuan pemeriksaan sehingga di masa datang diharapkan satu pemeriksaan dapat diikuti atau dilakukan pemeriksaan ulang dengan pemeriksaan lain dengan hasil yang dapat dibandingkan.

Untuk menentukan genotipe VHC selain dengan teknik PCR, juga digunakan teknik hibridisasi atau dengan melakukan sequencing gen VHC.

Selain untuk pemeriksaan pada pasien, penentuan adanya infeksi VHC dilakukan pada penapisan darah untuk transfusi darah. Umumnya unit-unit transfusi darah menggunakan deteksi anti-VHC dengan EIA maupun dengan cara imunokromatografi, namun masih terdapat kasus-kasus pasien yang terinfeksi oleh VHC walaupun deteksi anti-VHC sudah dinyatakan negatif.

Teknik deteksi nukleotida lebih sensitif daripada deteksi anti-VHC karena itu di dunia saat ini telah dikembangkan teknik menggunakan real-time PCR yang dapat mendeteksi RNA VHC dalam jumlah yang sangat kecil (kurang dari 50 kopi/mL). Selain itu, teknologi menggunakan teknik transcription-mediated amplification (TMA) juga telah dikembangkan untuk meningkatkan sensitifitas deteksi VHC. Teknik-teknik yang sangat sensitif ini berguna untuk deteksi infeksi VHC di kalangan pasien maupun di kalangan masyarakat umum untuk transfusi darah.

EPIDEMIOLOGI INFEKSI VHC

Infeksi VHC didapatkan di seluruh dunia. Dilaporkan lebih kurang 170 juta orang di seluruh dunia terinfeksi virus ini. Prevalensi VHC berbeda-beda di seluruh dunia. Di Indonesia belum ada data resmi mengenai infeksi VHC tetapi dari laporan pada lembaga transfusi darah didapatkan lebih kurang 2% positif terinfeksi oleh VHC. Pada studi populasi umum di Jakarta prevalensi VHC lebih kurang 4%.

Umumnya transmisi terbanyak berhubungan dengan transfusi darah terutama yang didapatkan sebelum dilakukannya penapisan donor darah untuk VHC oleh PMI. Infeksi VHC juga didapatkan secara sporadik atau tidak diketahui asal infeksinya. Hal ini dihubungkan dengan sosial ekonomi rendah, pendidikan kurang, dan perilaku seksual yang berisiko tinggi. Infeksi dari ibu ke anak juga dilaporkan namun sangat jarang terjadi, biasanya dihubungkan dengan ibu yang menderita HIV karena jumlah VHC di kalangan ibu yang menderita HIV biasanya tinggi. Dilaporkan pula terjadinya infeksi VHC pada tindakan-tindakan medis seperti endoskopi, perawatan gigi, dialisis, maupun operasi. VHC dapat bertransmisi melalui luka tusukan jarum namun diketahui risikonya relatif lebih kecil dari pada VHB namun lebih besar dari pada VHC.

Umumnya genotipe yang didapatkan di Indonesia adalah genotipe 1 (lebih kurang 60-70%) diikuti oleh genotipe 2 dan genotipe 3. Dilaporkan adanya genotipe khas untuk Indonesia yaitu genotipe 1c tetapi sebagian para ahli menganggap genotipe ini sama dengan genotipe 1 lainnya yang sudah dilaporkan hanya saja laporan terdahulu menggunakan metode yang hanya melihat sebagian kecil gen VHC saja.

Prevalensi yang tinggi didapatkan pada beberapa kelompok pasien seperti pengguna narkotika suntik (>80%) dan pasien hemodialisis (70%). Pada kelompok pengguna narkotika suntik ini selain infeksi VHC yang tinggi, ko-infeksi dengan HIV juga dilaporkan tinggi (>80%).

VHC didapatkan pada saliva pasien tetapi infeksi VHC melalui saliva dan kontak-kontak lain dalam rumah tangga diketahui sangat tidak efisien untuk terjadinya infeksi dan transmisi VHC sehingga amat jarang ditemukan adanya transmisi VHC melalui hubungan dalam rumah tangga.

PENATALAKSANAAN

Untuk penatalaksanaan infeksi VHC beberapa badan peneliti hati di dunia seperti *American Asscociation for Study of the Liver Diseases* (AASLD), *European Association for Study of the Liver* (EASL) dan *Asia-Pacific Association for Study of the Liver* (APASL) serta Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) sudah mengeluarkan panduan penatalaksanaan. Pasien biasanya diketahui terinfeksi VHC setelah adanya pemeriksaan anti-HCV yang positif. Untuk mengetahui adanya infeksi sebenarnya, pemeriksaan RNA VHC perlu dilakukan dimana sekaligus diketahui jumlah virus di dalam darah serta genotipe VHC.

Indikasi terapi pada hepatitis C kronik apabila didapatkan peningkatan nilai ALT lebih dari batas atas nilai normal. Menurut panduan penatalaksanaan, nilai ALT lebih dari 2 kali batas atas nilai normal.Hal ini mungkin tidak berlaku mutlak karena berapapun nilai ALT di atas batas nilai normal biasanya sudah menunjukkan adanya fibrosis yang nyata bila dilakukan biopsi hati. Bila nilai ALT normal, harus diketahui terlebih dahulu apakah nilai normal ini menetap (persisten) atau berfluktuasi dengan memonitor nilai ALT setiap bulan untuk 4–5 kali pemeriksaan. Nilai ALT yang berfluktuasi merupakan indikasi untuk melakukan terapi namun bila nilai ALT tetap normal, biopsi hati perlu dilakukan agar dapat lebih jelas diketahui fibrosis yang sudah terjadi.

Pada pasien yang tidak terjadi fibrosis hati (F0) atau hanya merupakan fibrosis hati ringan (F1), mungkin terapi tidak perlu dilakukan karena mereka biasanya tidak berkembang menjadi sirosis hati setelah 20 tahun menderita infeksi VHC. Nilai fibrosis hati pada tingkat menengah atau tinggi, sudah merupakan indikasi untuk terapi sedangkan apabila sudah terdapat sirosis hati, maka pemberian interferon harus berhati-hati karena dapat menimbulkan penurunan fungsi hati secara bermakna.

Pengobatan hepatitis C kronik adalah dengan menggunakan interferon alfa dan ribavirin. Umumnya disepakati bila genotipe VHC adalah genotipe 1 dan 4, maka terapi perlu diberikan selama 48 minggu dan bila genotipe 2 dan 3, terapi cukup diberikan selama 24 minggu.

Kontra indikasi terapi adalah berkaitan dengan penggunaan inteferon dan ribavirin tersebut. Pasien yang berumur lebih dari 60 tahun, Hb <10 g/dL, lekosit darah <2500/uL, trombosit <100.000/uL, adanya gangguan jiwa yang berat, dan adanya hipertiroid tidak diindikasikan untuk terapi dengan interferon dan ribavirin. Pasien dengan gangguan ginjal juga tidak diindikasikan menggunakan ribavirin karena dapat memperberat ganggunan ginjal yang terjadi.

Untuk inteferon alfa yang konvensional, diberikan setiap 2 hari atau 3 kali seminggu dengan dosis 3 juta unit subkutan setiap kali pemberian. interferon yang telah diikat dengan poly-ethylen glycol (PEG) atau di kenal dengan Peg-Interferon, diberikan setiap minggu dengan dosis 1,5 ug/kg BB/ kali (untuk Peg-Inteferon 12 KD) atau 180 ug (untuk Peg-Interferon 40 KD).

Pemberian interferon diikuti dengan pemberian ribavirin dengan dosis pada pasien dengan berat badan <50 kg 800 mg setiap hari, 50–70 kg 1000 mg setiap hari, dan >70 kg 1200 mg setiap hari dibagi dalam 2 kali pemberian.

Pada akhir terapi dengan inteferon dan ribavirin, perlu dilakukan pemeriksaan RNA VHC secara kualitatif untuk mengetahui apakah VHC resisten terhadap pengobatan dengan interferon yang tidak akan bermanfaat untuk memberikan terapi lanjutan dengan interferon dan tidak memerlukan pemeriksaan RNA VHC 6 bulan kemudian. Keberhasilan terapi dinilai 6 bulan setelah pengobatan dihentikan dengan memeriksa RNA VHC kualitatif. Bila RNA VHC tetap negatif, maka pasien dianggap mempunyai respons virologik yang menetap (sustained virological response atau SVR) dan RNA VHC kembali positif, pasien dianggap kambuh (relapser). Mereka yang tergolong kambuh ini dapat kembali diberikan Interferon dan ribavirin nantinya dengan dosis yang lebih besar atau bila sebelumnya menggunakan inteferon konvensional, Peg-Interferon mungkin akan bermanfaat. Beberapa peneliti menganjurkan pemeriksaan RNA VHC kuantitatif 12 minggu setelah terapi dimulai untuk menentukan prognosis keberhasilan terapi dimana prognosis dikatakan baik bila RNA VHC turun >2 log.

Efek samping penggunaan interferon adalah demam dan gejala-gejala menyerupai flu (nyeri otot, malaise, tidak nafsu makan, dan sejenisnya), depresi dan gangguan emosi, kerontokan rambut lebih dari normal, depresi sumsum tulang, hiperurisemia, kadang-kadang timbul tiroiditis. Ribavirin dapat menyebabkan penurunan Hb. Untuk mengantisipasi timbulnya efek samping tersebut, pemantauan pasien mutlak perlu dilakukan. Pada awal pemberian interferon dan ribavirin dilakukan pemantauan klinis, laboratoris (Hb, lekosit, trombosit, asam urat, dan ALT) setiap 2 minggu yang kemudian dapat dilakukan setiap bulan. Terapi tidak boleh dilanjutkan bila Hb <8 g/dL, lekosit <1500/uL atau kadar netrofil <500/uL, trombosit <50.000/uL, depresi berat yang tidak teratasi dengan pengobatan anti-depresi, atau timbul gejala-gejala tiroiditis yang tidak teratasi.

Keberhasilan terapi dengan inteferon dan ribavirin untuk eradikasi VHC lebih kurang 60%. Tingkat keberhasilan terapi tergantung pada beberapa hal. Pada pasien dengan genotipe 1 hanya 40% pasien yang berhasil dieradikasi sedangkan untuk genotipe lain, tingkat keberhasilan terapi dapat mencapai lebih dari 70%. Peg-Inteferon dilaporkan mempunyai tingkat keberhasilan terapi yang lebih baik daripada interferon konvensional. Hal lain yang juga berpengaruh dalam kurangnya keberhasilan respons terapi dengan inteferon adalah semakin tua umur, semakin lama infeksi terjadi, jenis kelamin laki-laki, berat badan berlebih (obese), dan tingkat fibrosis hati yang berat.

Pada hepatitis C akut, keberhasilan terapi dengan interferon lebih baik daripada pasien hepatitis C kronik hingga mencapai 100%. Pada kelompok pasien ini interferon dapat digunakan secara monoterapi tanpa Ribavirin dan lama terapi pada satu laporan hanya 3 bulan. Namun sulit untuk menentukan infeksi akut VHC karena tidak adanya gejala akibat infeksi virus ini sehingga umumnya tidak diketahui waktu yang pasti adanya infeksi. Apabila jelas infeksi akut tersebut terjadi misalnya pada tenaga medis yang secara rutin dilakukan pemeriksaan anti-HCV dengan hasil negatif dan kemudian setelah tertusuk jarum anti-HCV menjadi positif maka monoterapi dengan interferon dapat diberikan.

Pada ko-infeksi HCV-HIV, terapi dengan inteferon dan ribavirin dapat diberikan bila jumlah CD4 pasien ini >200 sel/mL. Bila CD4 kurang dari nilai tersebut, respons terapi sangat tidak memuaskan.

Untuk pasien dengan ko-infeksi VHC-VHB, dosis pemberian inteferon untuk VHC sudah sekaligus mencukupi untuk terapi VHB sehingga kedua virus dapat diterapi bersama-sama sehingga tidak diperlukan nukleosida analog yang khusus untuk VHB.

REFERENSI

Choo QL, Kuo G, Weinner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:395-62.

Drazan K. Molecular biology of hepatitis C infection. Liver Transpl 2000;6:396-406.

Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection.N Engl J Med 2001;345(1):41-52.

Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. Nature 2005;436:933-8.

255

SIROSIS HATI

Siti Nurdjanah

PENDAHULUAN

Sirosis Hati (SH) merupakan dampak tersering dari perjalanan klinis yang panjang dari semua penyakit hati kronis yang ditandai dengan kerusakan parenkim hati. Deskripsi suatu "Sirosis" hati berkonotasi baik dengan status pato-fisiologis maupun klinis, dan untuk menetapkan prognosis pasien dengan penyakit hati.[1]

Secara klinis perlu dibedakan antara sirosis kompensata dan dekompensata yang didasarkan pada tingkat hipertensi portal dan terjadinya komplikasi klinis namun tidak selalu disertai peristiwa biologis lain yang relevan termasuk perubahan regenerasi dan hilangnya fungsi hati tertentu secara progresif.[2]

Dahulu SH dianggap sebagai proses yang pasif dan tidak dapat pulih kembali, namun sekarang dianggap sebagai suatu bentuk respon aktif terhadap penyembuhan cedera hati kronik yang dapat pulih kembali. Ada bukti nyata yang menunjukkan reversibilitas dari fibrosis pada keadaan pre-sirosis. Namun faktor yang menentukan dari regresi fibrosis belum cukup jelas, dan saat dimana sirosis betul-betul bisa pulih kembali belum ditetapkan secara morfologi maupun fungsional.Dengan kata lain belum diketahui dengan pasti derajat fibrosis yang masih reversibel.[1]

DIFINISI

Sirosis hati merupakan tahap akhir proses difus fibrosis hati progresif yang ditandai oleh distorsi arsitektur hati dan pembentukan nodul regeneratif. Gambaran morfologi dari SH meliputi fibrosis difus, nodul regeneratif, perubahan arsitektur lobular dan pembentukan hubungan vaskular intrahepatik antara pembuluh darah hati aferen (vena porta dan arteri hepatika) dan eferen (vena hepatika).[1, 2]

Secara klinis atau fungsional SH dibagi atas : 1. Sirosis hati kompensata dan 2. Sirosis hati dekompensata, disertai dengan tanda-tanda kegagalan hepatoselular dan hipertensi portal.[2]

EPIDEMIOLOGI

Sirosis hati merupakan penyebab kematian terbesar ketiga pada penderita yang berusia 45 – 46 tahun (setelah penyakit kardiovaskular dan kanker). Diseluruh dunia SH menempati urutan ketujuh penyebab kematian. Penderita SH lebih banyak laki-laki, jika dibandingkan dengan wanita rasionya sekitar 1,6 : 1.Umur rata-rata penderitanya terbanyak golongan umur 30 – 59 tahun dengan puncaknya sekitar umur 40 – 49 tahun. Insidens SH di Amerika diperkirakan 360 per-100.000 penduduk. Penyebab SH sebagaian besar adalah penyakit hati alkoholik dan non alkoholik steatohepatitis serta hepatitis C.[3] Di Indonesia data prevalensi penderita SH secara keseluruhan belum ada. Di daerah Asia Tenggara, penyebab utama SH adalah hepatitis B (HBV) dan C (HCV). Angka kejadian SH di Indonesia akibat hepatitis B berkisar antara 21,2 – 46,9% dan hepatitis C berkisar 38,7 – 73,9%.[4]

PATOGENESIS

Sirosis hepatis terjadi akibat adanya cidera kroniki-reversibel pada parenkim hati disertai timbulnya jaringan ikat difus (akibat adanya cidera fibrosis), pembentukan nodul degeneratif ukuran mikronodul sampai makronodul. Hal ini sebagai akibat adanya nekrosis hepatosit, kolapsnya jaringan penunjang retikulin, disertai dengan deposit jaringanikat, distorsi jaringan vaskular berakibat pembentukan vaskular intra hepatik antara pembuluh darah hati aferen (vena porta dan arteri hepatika) dan eferen (vena hepatika),dan regenerasi nodular parenkim hati sisanya.[1,2]

Terjadinya fibrosis hati disebabkan adanya aktivasi dari sel *stellate* hati. Aktivasi ini dipicu oleh faktor pelepasan yang dihasilkan hepatosit dan sel Kupffer. Sel *stellate* merupakan sel penghasil utama matrix ekstraselular (ECM) setelah terjadi cedera pada hepar. Pembentukan ECM disebabkan adanya pembentuk jaringan mirip fibroblast yang dihasilkan sel *stellate* dan dipengaruhi oleh beberapa sitokin seperti *transforming growth factor β* (TGF- β) dan *tumor necrosis factors* (TNF α).[2]

Deposit ECM di *space of Disse* akan menyebabkan perubahan bentuk dan memacu kapilarisasi pembuluh darah. Kapilarisasi sinusoid kemudian mengubah pertukaran normal aliran vena porta dengan hepatosit, sehingga material yang seharusnya dimetabolisasi oleh hepatosit akan langusng masuk ke aliran darah sistemik dan menghambat material yang diproduksi hati masuk ke darah. Proses ini akan menimbulkan hipertensi portal dan penurunan fungsi hepatoselular.[2]

PENYEBAB

Penyebab SH bermacam-macam, kadang lebih dari satu sebab ada pada satu penderita. Di negara barat alkoholisme kronik bersama virus hepatitis C merupakan penyebab yang sering dijumpai (Tabel 1).[2,3]

Tabel 1. Penyebab SH[2,3]

Penyakit hati alkoholik (*alcoholic Liver disease*/ALD)
Hepatitis C kronik
Hepatitis B kronik dengan/atau tanpa hepatitis D
Steato hepatitis non alkoholik (NASH), hepatitis tipe ini dikaitkan dengan DM, malnutrisi protein, obesitas, penyakit arteri koroner, pemakaian obat kortikosteroid.
Sirosis bilier primer
Kolangitis sklerosing primer
Hepatitis autoimun
Hemokromatosis herediter
Penyakit Wilson
Defisiensi *Alpha 1-antitrypsin*
Sirosis Kardiak
Galaktosemia
Fibrosis kistik
Hepatotoksik akibat obat atau toksin
Infeksi parasit tertentu (*Schistomiosis*)

MANIFESTASI KLINIS

Perjalanan penyakit SH lambat, asimtomatis dan seringkali tidak dicurigai sampai adanya komplikasi penyakit hati. Banyak penderita ini sering tidak terdiagnosis sebagai SH sebelumnya dan sering ditemukan pada waktu autopsi. Diagnosis SH asimtomatis biasanya dibuat secara insidental ketika tes pemeriksaan fungsi hati (transaminase) atau penemuan radiologi , sehingga kemudian penderita melakukan pemeriksaan lebih lanjut dan biopsi hati [3,5,6].

Sebagian besar penderita yang datang ke klinik biasanya sudah dalam stadium dekompensata, disertai adanya komplikasi seperti perdarahan varises, peritonitis bakterial spontan, atau ensefalopati hepatis. Gambaran klinis dari penderita SH adalah mudah lelah, anoreksi, berat badan menurun, atropi otot, ikterus, spider angiomata, splenomegali, asites, caput medusae, palmar eritema, *white nails*, ginekomasti, hilangnya rambut pubis dan ketiak pada wanita, *asterixis (flapping tremor), foetor hepaticus, dupuytren's contracture* (sirosis akibat alkohol) (Tabel 2).[3,5]

Tabel 2. Tanda-Tanda Klinis Sirosis Hati dan Penyebabnya[3,5]

Tanda	Penyebab
• Spider angioma atau spider nevi	Estradiol meningkat
• Palmar erytema	Gangguan metabolisme hormon seks
• Perubahan kuku:	
• *Muehrche's lines*	• Hipoalbuminemia
• *Terry's nails*	• hipoalbuminemia
• *Clubbing*	• Hipertensi portopulmonal
• Osteoartopati Hipertrofi	• *Chronic proliferative periostitis*
• Kontraktur Dupuytren	• Proliferasi fibroplastik dan gangguan deposit kolagen
• Ginekomastia	• Estradiol meningkat
• Hipogonadisme	• Perlukaan gonad primer atau supresi fungsi hipofise atau hipotalamus
• Ukuran hati: besar, normal, mengecil	• Hipertensi portal
• Splenomegali	• Hipertensi portal
• Asites	• Hipertensi portal
• Caput medusae	• Hipertensi portal
• Murmur Cruveilhier-Baungarten (bising daerah epigastrium)	• Hipertensi portal
• *Fetor hepaticus*	• Diamethyl sulfide meningkat
• Ikterus	• Bilirubin meningkat (sekurang-kurangnya 2-3 mg/dl
• Asterixis/*Flapping tremor*	• Ensefalopati hepatikum

LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium yang spesifik untuk SH (tabel 3).[2, 3, 5]

Tabel 3. Tes laboratorium pada Sirosis Hati[2,3,5]

Jenis pemeriksaan	Hasil
Aminotransferase: ALT dan AST	Normal atau sedikit meningkat
Alkali fosfatase /ALP	Sedikit meningkat
Gamma-glutamil transferase: γGT	Korelasi dengan ALP, spesifik khas akibat alkohol sangat meningkat
Bilirubin	Meningkat pada SH lanjut prediksi penting mortalitas
Albumin	Menurun pada SH lanjut
Globulin	Meningkat terutama IgG
Waktu Prothrombin	Meningkat /penurunnan produksi faktor V/VII dari hati
Natrium darah	Menurun akibat peningkatan ADH dan aldosteron
Trombosit	Menurun (hipersplenism)
Lekosit dan netrofil	Menurun (hipersplenism)
Anemia	Makrositik, normositik dan mikrositik

Pemeriksaan laboratorium lain untuk mencari penyebabnya :[3, 5, 6]

- Serologi virus hepatitis
  - HBV : HbSAg, HBeAg, Anti HBc, HBV-DNA
  - HCV : Anti HCV, HCV-RNA
- Auto antibodi (ANA, ASM, Anti-LKM) untuk autoimun hepatitis
- Saturasi transferin dan feritinin untuk hemokromatosis
- Ceruloplasmin dan Copper untuk penyakit Wilson
- Alpha 1-antitrypsin
- AMA untuk sirosis bilier primer
- Antibodi ANCA untuk kolangitis sklerosis primer

PEMERIKSAAN PENCITRAAN

Ultrasonografi (USG) untuk mendeteksi SH kurang sensitif namun cukup spesifik bila penyebabnya jelas.Gambaran USG memperlihatkan ekodensitas hati meningkat dengan ekostruktur kasar homogen atau heterogen pada sisi superficial, sedang pada sisi profunda ekodensitas menurun. Dapat dijumpai pula pembesaran lobus caudatus, splenomegali, dan vena hepatika gambaran terputus-putus. Hati mengecil dan dijumpai splenomegli, Asites tampak sebagai area bebas gema (ekolusen) antara organ intra abdominal dengan dinding abdomen. Pemeriksaan MRI dan CT konvensional bisa digunakan untuk menentukan derajat beratnya SH, misal dengan menilai ukuran lien, asites dan kolateral vascular. Ketiga alat ini juga dapat untuk mendeteksi adanya karsinomahepatoselular[3].

ENDOSKOPI

Gastroskopi dilakukan untuk memeriksa adanya varises di esofagus dan gasterpada penderita SH. Selain untuk diagnostik juga, dapat pula digunakan untuk pencegahan dan terapi perdarahan Varises [6].

DIAGNOSIS

Pada stadium kompensata sempurna kadang-kadang sangat sulit menegakkan diagnosis SH. Pada proses lebih lanjut stadium kompensata bisa ditegakkan dengan bantuan pemeriksaan klinis yang cermat, laboratorium biokimia/serologi dan pemeriksaan pencitraan lainnya. Pada stadium dekompensata diagnosis tidak terlalu sulit karena gejala dan tanda klinis biasanya sudah tampak dengan adanya komplikasi.

Baku emas untuk diagnosis SH adalah biopsi hati melalui perkutan, transjugular, laparoskopi atau dengan biopsi jarum halus. Biopsi tidak diperlukan bila secara klinis, pemeriksaan laboratoris dan radiologi menunjukkankecenderungan SH. Walaupun biopsi hati risikonya kecil tapi dapat berakibat fatal misalnya perdarahan dan kematian[5, 6].

PENANGANAN SH

Sirosis hati secara klinis fungsional dibagi atas :

1. Sirosis hati kompensata
2. Sirosis hati dekompensata, disertai dengan tanda-tanda kegagalan hepatoselular dan hipertensi portal.

Penanganan SH kompensata ditujukan pada penyebab hepatitis kronis. Hal ini ditujukan untuk mengurangi progresifitas penyakit SH agar tidak semakin lanjut dan menurunkan terjadinya karsinoma hepatoselular. Di Asia Tenggara penyebab yang tersering adalah HBV dan HCV. Untuk HBV kronis bisa diberikan preparat interferon secara injeksi atau secara oral dengan preparat analog nukleosida jangka panjang.Preparat nukleosida analog ini juga bisa diberikan pada SH dekompensata akibat HBV kronis selain penanganan untuk komplikasinya. Sedang untuk SH akibat

HCV kronis bisa diberikan preparat Interferon. Namun pada SH dekompensata pemberian preparat interferon ini tidak direkomendasikan .

KOMPLIKASI

Komplikasi SH yang utama adalah hipertensi portal, asites, peritonitis bakterail spontan, perdarahan varises esofagus, sindroma hepatorenal, ensefalopati hepatikum, dan kanker hati.[7]

HIPERTENSI PORTAL

Definisi hipertensi portal (HP) adalah peningkatan *hepatic Venous pressure gradient* (HVPG) lebih 5 mmHg.[8] Hipertensi portal merupakan suatu sindroma klinis yang sering terjadi. Bila gradien tekanan portal (perbedaan tekanan antara vena porta dan vena cava inferior) di atas 10-12 mmHg, komplikasi HP dapat terjadi.[9] Hipertensi porta terjadi akibat adanya 1). Peningkatan resistensi intra hepatik terhadap aliran darah porta akibat adanya nodul degeneratif dan 2). Peningkatan aliran darah *splanchnic* sekunder akibat vasodilatasi pada *splanchnic vascularbed.*[8]

ASITES

Penyebab asites yang paling banyak pada SH adalah HP, disamping adanya hipoalbuminemia (penurunan fungsi sintesis pada hati) dan disfungsi ginjal yang akan meng-akibatkan akumulasi cairan dalam peritoneum.[8] Penanganan asites yaitutirah baring, diit rendah garam yaitu konsumsi garam 5,2 gram atau 90 mmol/hari. Bila tidak berhasil dapat dikombinasikan dengan spironolakton 100-200 mg/hari. Respons diuretik bisa dimonitor dengan adanya penurunan berat badan 0,5 kg/hari tanpa edema dan 1 kg/hari bila ada edema. Bila pemberian spironolakton tidak adekuat, bisa dikombinasi dengan furosemid dengan dosis 20-40 mg/hari, dengan dosis maksimal 160 mg/hari. Parasintesis dilakukan bila asites sangat besar. Pengeluaran asites sampai 4-6 literperlu disertaidengan pemberian albumin.[10]

VARISES GASTROESOFAGUS

Varises gastroesofagus merupakan kolateral portosistermik yang paling penting.Pecahnya varises esophagus (VE) mengakibatkan perdarahan varises yang berakibat fatal.Varises ini terdapat sekitar 50% penderita SH dan berhubungan dengan derajat keparahan SH. Empat puluh persen penderita SH dan 85% penderita SH dengan Child C mempunyai VE. Diagnosis VE ditegakkan denganesofagogastroduodenoskopi, sehingga perlu dilakukan skrining untuk mengetahui adanya VE pada semua penderita SH yang didiagnosis pertama kali.[11]

Pencegahan untuk terjadinya perdarahan VE adalah dengan pemberian obat golonganβ *blocker* (propranolol) maupun ligasi varises. Bila sudah terjadi perdarahan dalam keadaan akut, bisa dilakukan resusitasi dengan cairan kristalod/koloid/penggantian produk darah. Untuk menghentikan perdarahan digunakan preparat vasokonstriktor*splanchnic*, somatostatin atau Octreotide. Octreotide bisa diberikan dengan dosis 50-100 µg/h dengan infus kontinyu. Setelah itu dilakukan skleroterapi atau ligasi varises. Tindakan endoskopi terapeutik ini juga dilakukan untuk menghentikan perdarahan berulang. *Transjugular intrahepatic portosistemic (*TIPS) dan pembedahan *shunt* bisa dilakukan namun sebagai efek sampingdapat terjadi ensefalopati hepatik.[12]

PERITONITIS BAKTERIAL SPONTAN

Peritonitis bakterial spontan (SBP) merupakan komplikasi berat dan sering terjadi pada asites yang ditandai dengan infeksi spontan cairan asites tanpa adanya fokus infeksi intraabdominal. Pada penderita SH dan asites berat, frekuensi SBP berkisar 30% dan angka mortalitas 25%. *Escheria coli* merupakan bakteri usus yang sering menyebabkan SBP, namun bakteri gram positif seperti *Streptococcus viridians, Staphylococcus amerius* bisa ditemukan. Diagnosis SBP ditegakkan bila pada sampel cairan asites ditemukan angka sel netrofil > 250/mm^3.[8]

Untuk penanganan SBP diberikan antibiotika golongan sefalosporin generasi kedua atau cefotaxim, dengan dosis 2 gram intravena tiap 8 jam selama 5 hari.[8]

ENSEFALOPATI HEPATIKUM

Sekitar 28% penderita SH dapat mengalami komplikasi ensefalopati hepatikum (EH).[13] Mekanisme terjadinya EH adalah akibat hiperammonia, terjadi penurunan *hepatic uptake* sebagai akibat dari *intrahepatic portal-systemic shunts* dan/atau penurunan sisntesis urea dan glutamik. Beberapa faktor merupakan presipitasi timbulnya EH diantaranya infeksi, perdarahan, ketidakseimbangan elektrolit, pemberian obat-obat sedatif dan protein porsi tinggi. Dengan mencegah ataupun menangani faktor-faktor presipitasi, EHdapat diturunkan risikonya. Di samping itu pemberian Laktulose, Neomisin (antibiotika yang tidak diabsorbsi mukosa usus) cukup efektif mencegah terjadinya EH.[14, 15]

SINDROM HEPATORENAL

Sindrom hepatorenal (SHR) merupakan gangguan fungsi ginjal tanpa kelainan organik ginjal, yang ditemukan pada SH tahap lanjut. Sindroma ini sering dijumpai pada penderita SH dengan asites refrakter. Sindroma Hepatorenal tipe 1 ditandai dengan gangguan progresif fungsi ginjal dan penurunan klirens kreatinin secara bermakna dalam 1-2 minggu. Tipe 2 ditandai dengan penurunan filtrasi glomerulus dengan peningkatan serum kreatinin. Tipe 2 ini lebih baik prognosisnya daripada tipe 1.[8]

Penanganan SHR yang terbaik adalah dengan transplantasi hati. Belum banyak penelitian yang menguji efektifitaspemberian preparat somatostatin, terlipressin. Untuk prevensi terjadinya SHR perlu dicegah terjadinya hipovolemia pada penderita SH, dengan menghentikan pemberian diuretik, rehidrasi dan infus albumin. Secara ringkas tatalaksana SH dengan komplikasi ditampilkan pada tabel 4.[7]

Tabel 4. Tatalaksana Sirosis Hati dengan Komplikasi[7]

Komplikasi	Terapi	Dosis
Asites	Tirah baring	
	Diit rendah garam	5,2 gram atau 90 mmol/hari
	Obat antidiuretik: diawali spironolakton, bila respons tidak adekuat dikombinasi Furosemid	100-200 mg sekali sehari maks 400 mg 20-40 mg/hari, maks 160 mg/hari
	Parasintesis bila asietes sangat besar, hinggga 4-6 liter & dilindungi pemberian albumin	8 to 10 g IV per liter cairan parasintesis (jika >5 L)
	Restriksi cairan	Direkomendasikan jika natrium serum kurang 120-125 mmol/L
Ensefalopati hepatikum	Laktulosa	30-45 mL sirup oral 3-4 kali/hari atau 300 mL enema sampai 2-4 kali BAB/hari dan perbaikan status mental
	Neomisin	4-12 g oral/hari dibagi tiap 6-8 jam; dapat ditambahkan pada pasien yang refrakter laktulosa
Varises esophagus	Propranolol	40-80 mg oral 2 kali/hari
	Isosorbid mononitrat	20 mg oral 2 kali/hari
	Saat perdarahan akut diberikan somatostatin atau okreotid diteruskan skleroterapi atau ligasi endoskopi	
Peritonitis bakterial spontan	Pasien asites dengan jumlah sel PMN >250/mm3 mendapat profilaksis untuk mencegah PBS dengan Sefotaksim dan Albumin	
	Albumin	2 g IV tiap 8 jam 1.5 g per kg IV dalam 6 jam, 1 g per kg IV hari ke 3
	Norfloksasin	400 mg oral 2 kali/hari untuk terapi, 400 mg oral 2kali/hari selama 7 hari untuk perdarahan gastrointestinal, 400 mg oral per hari untuk profilaksis
	Trimethoprim/sulfamethoxazole	1 tablet oral/hr untuk profilaksis, 1 tablet oral 2 kali/hr selama 7 hari untuk perdarahan gastrointestinal
Sindrom hepatorenal (HRS)	*Transjugular intrahepatic portosystemic shunt* efektif menurunkan hipertensi porta dan memperbaiki HRS, serta menurunkan perdarahan gastrointestinal. Bila terapi medis gagal dipertimbangkan untuk transplantasi hati merupakan terapi definitife	

PROGNOSIS

Perjalanann alamiah SH tergantung pada sebab dan penanganan etiologi yang mendasari penyakit. Beberapa sistem skoring dapat digunakan untuk menilai keparahan SH dan menentukan prognosisnya. Sistem skoring ini antara lain skor *Child Turcotte Pugh* (CTP) dan *Model end stage liver Disease* (MELD), yang digunakan untuk evaluasi pasien dengan rencana transplantasi hati.[3, 11]

Tabel 5. Klasifikasi Child-Turcotte-Pugh (Garcia-Tsao G & Bosch J, 2010)[11]

Parameter	**Nilai**		
	1	**2**	**3**
Ensefalopati	Tidak ada	Terkontrol dengan terapi	Kurang terkontrol
Asites	Tidak ada	Terkontrol dengan terapi	Kurang terkontrol
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (gr/L)	>3.5	1.8–3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7–2.2	>2.2

Penderita SH dikelompokkan menjadi CTP-A (5-6 poin), CTP-B (7-9 poin) dan CTP-C (10-15 poin). Penderita SH dengan CTP kelas A menunjukkan penyakit hatinya terkompensasi baik, dengan angka kesintasan berturut-turut 1 tahun dan 2 tahun sebesar 100%, dan 85%. Sedang CTP kelas B angka kesintasan berturut-turut 1 tahun dan 2 tahunnya sebesar 81% dan 60%. Kesintasan penderita SH dengan *Child-Turcott-Pugh* kelas C 1 tahun dan 2 tahun berturut-turut adalah 45% dan 35%.

REFERENSI

1. Pinzani, M, Roselli, M.., Zuckermann, M., Liver Cirrhosis. *Best Practice &ResearchClinical Gastroenterology* 2011; 25:281-2990.
2. Sherlock, S., Dooley, J., Hepatic Cirrhosis *in* S. Sherlock and J. Dooley (edts) *Diseases of the Liver and Biliary System* 11th edition 365-380.
3. Schuppan D and AfdhalNH, 2008. Liver cirrhosis. Lancet 2008; 371 : 838 - 851
4. Nurdjanah, S., Sirosis Hati *dalam* A.W. Sudoyo, B. Setyohadi, I. Alwi, M. Simadibtara, S. Setiati (edts). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I 2009, 443 - 446.
5. Goldberg E and Chopra S, Diagnostic approach to the patient with cirrhsois 2009. *Up To Date* version 17.1
6. Wikipedia. Cirrhosis. http:/en.wikipedia.org/wiki/cirrhosis.
7. Heidelbbaugh JJ and Sherbondy M, 2006. Cirrhosis and chronic liver Failure: Part II. Complications and Treatment *Am Fam Physician* 74:767-776
8. Bacon BR, 2008 Cirrhosis its complications *in* DL Kasper, AS Fauci, DL Longo, E Braunwald, SL Hauser, JL Jameson (edts) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th Edition Mc Graw Hill Medical 1971-1980.
9. Vilarrupla AR,Fernandez M, Bosch J, Pagatra JCG, Causice Review: Current Concept on the pathophysiology of Portal Hypertension. *Annals of Hepatoology* 2007: (6(1) : 28 - 36.
10. Moore, K.P., Wong, F., Gines, P., Benardi, M., Ochs, A., Salermo F *et al.*, 2003 The Management os Ascites in Cirrhosis: Reports on the Consensus Conference of The International Asites Club. *Hepatology* 38(1) 258-266
11. Garcia-Tsao, G., and Bosch J. Management of Varices and Vareceal Hemorrhage in cirrhosis. *N Eng J Med* 2010; 362(9)823-831.
12. Garcia-Pagan, J.C., Caca, K., Bureau, C., *et al.*, Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceals Bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370 - 2379
13. Cervera, J.L.., Almeida P., Guivara, L., Uribe, M. Hepatic Encephalopathy : A Review. *Annals of Hepatology* 2001; 2(3) : 122 - 129.
14. Sanyal AJ,, Bosch J, Blei A, Arroyo V, 2008. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 1715-1728.
15. Riordan SM and William R, Treatment of Hepatic Encephalopathy.1997*N Eng Med* 337(7) 473-479.
16. Golberg, E., Chopra, S. Overview of the Complications, Prognosis, and Management of Cirrhosis 2004. *Up to date Version* 12.1

256

ASITES

Hirlan

PENDAHULUAN

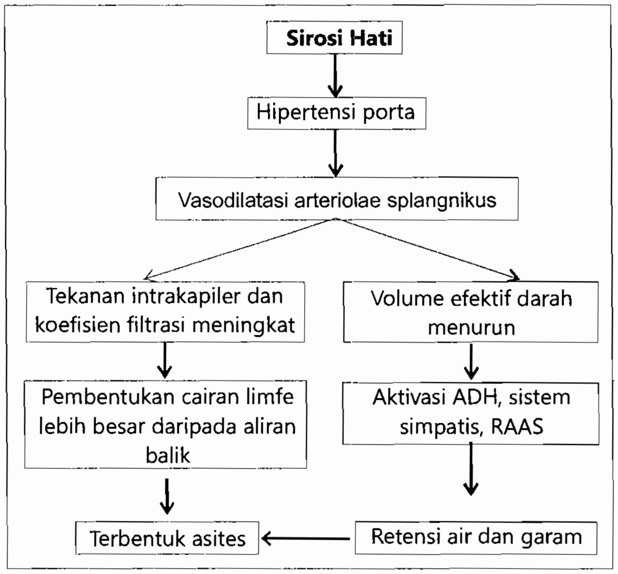
Asites adalah penimbunan cairan secara abnormal di rongga peritoneum. Asites dapat disebabkan oleh banyak penyakit. Pada dasarnya penimbunan cairan di rongga peritoneum dapat terjadi melalui 2 mekanisme dasar yakni transudasi dan eksudasi. Asites yang ada hubungannya dengan sirosis hati dan hipertensi porta adalah salah satu contoh penimbunan cairan di rongga peritoneum yang terjadi melalui mekanisme transudasi. Asites jenis ini paling sering dijumpai di Indonesia. Asites merupakan tanda prognosis yang kurang baik pada beberapa penyakit. Asites juga menyebabkan pengelolaan penyakit dasarnya menjadi semakin kompleks. Infeksi pada cairan asites akan lebih memperberat perjalanan penyakit dasarnya oleh karena itu asites harus dikelola dengan baik. Pada bagian ini terutama akan dibahas lebih dalam asites akibat sirosis hati dan hipertensi porta.

PATOFISIOLOGI

Ada beberapa teori yang menerangkan patofisiologi asites transudasi. Teori- teori itu misalnya *underfilling, overfilling* dan *periferal vasodilatation*. Menurut teori underfilling asites dimulai dari volume cairan plasma yang menurun akibat hipertensi porta dan hipoalbuminemia. Hipertensi porta akan meningkatkan tekanan hidrostatik venosa ditambah hipoalbuminemia akan menyebabkan transudasi, sehingga volume cairan intravaskular menurun. Akibat volume cairan intravaskular menurun, ginjal akan bereaksi dengan melakukan reabsorpsi air dan garam melalui mekanisme neurohormonal. Sindrom hepatorenal terjadi bila volume cairan intravaskular sangat menurun. Teori ini tidak sesuai dengan hasil penelitian selanjutnya yang menunjukkan bahwa pada pasien sirosis hati terjadi vasodilatasi perifer, vasodilatasi splanchnic bed, peningkatan volume cairan intravaskular dan curah jantung. Teori overfilling mengatakan bahwa asites dimulai dari ekspansi cairan plasma akibat reabsorpsi air oleh ginjal. Gangguan fungsi itu terjadi akibat peningkatan aktifitas hormon anti-diuretik (ADH) dan penurunan aktifitas hormon natriuretik karena penurunan fungsi hati. Teori overfilling tidak dapat menerangkan kelanjutan asites menjadi sindrom hepatorenal. Teori ini juga gagal menerangkan gangguan neurohormonal yang terjadi pada sirosis hati dan asites. Evolusi dari kedua teori itu adalah teori vasodilatasi perifer. Menurut teori ini, faktor patogenesis pembentukan asites yang amat penting adalah hipertensi porta yang sering disebut sebagai faktor lokal dan gangguan fungsi ginjal yang sering disebut faktor sistemik.

Akibat vasokonstriksi dan fibrotisasi sinusoid terjadi peningkatan resistensi sistem porta dan terjadi hipertensi porta. Peningkatan resistensi vena porta diimbangi dengan vasodilatasi splanchnic bed oleh vasodilator endogen. Peningkatan resistensi sistem portayang diikuti oleh peningkatan aliran darah akibat vasodilatasi splanchnic bed menyebabkan hipertensi porta menjadi menetap. Hipertensi porta akan meningkatkan tekanan transudasi terutama di sinusoid dan selanjutnya kapiler usus. Transudat akan terkumpul di rongga peritoneum. Vasodilator endogen yang dicurigai berperan antara lain: glukagon, *nitric oxide* (NO), *calcitonine gene related peptide* (CGRP), endotelin, faktor natriuretik atrial (ANF), polipeptida vasoaktif intestinal (VIP), substansi P, prostaglandin, enkefalin, dan *tumor necrosis factor* (TNF).

Vasodilator endogen pada saatnya akan memengaruhi sirkulasi arterial sistemik; terdapat peningkatan vasodilatasi perifer sehingga terjadi proses underfilling relatif. Tubuh akan bereaksi dengan meningkatkan aktifitas sistem saraf simpatik, sistem renin-angiotensin-aldosteron dan arginin vasopresin. Akibat selanjutnya adalah peningkatan reabsorpsi air dan garam oleh ginjal dan peningkatan indeks jantung.


Sirosi Hati
Hipertensi porta
Vasodilatasi arteriolae splangnikus
Tekanan intrakapiler dan koefisien filtrasi meningkat
Volume efektif darah menurun
Pembentukan cairan limfe lebih besar daripada aliran balik
Aktivasi ADH, sistem simpatis, RAAS
Terbentuk asites
Retensi air dan garam

Gambar 1. Bagan patogenesis asites sesuai teori vasodilatasi perifer

DIAGNOSIS

Asites lanjut amat mudah dikenali. Pada inspeksi akan tampak perut membuncit seperti perut katak, umbilikus seolah bergerak ke arah kaudal mendekati simpisis os pubis. Sering dijumpai hernia umbilikalis akibat tekanan intraabdomen yang meningkat. Pada perkusi, pekak samping meningkat dan terjadi shiffting dullness. Asites yang masih sedikit belum menunjukkan tanda-tanda fisis yang nyata. Diperlukan cara pemeriksaan khusus misalnya dengan pudle sign untuk menemukan asites. Pemeriksaan penunjang yang dapat memberikan informasi untuk mendeteksi asites adalah ultrasonografi. Untuk menegakkan diagnosis asites, ultrasonografi mempunyai ketelitian yang tinggi.

Parasentesis diagnostik sebaiknya dilakukan pada setiap pasien asites baru. Pemeriksaan cairan asites dapat memberikan informasi yang amat penting untuk pengelolaan selanjutnya, misalnya: 1). Gambaran makroskopik. Cairan asites hemoragik, sering dihubungkan dengan keganasan. Warna kemerahan dapat juga dijumpai pada asites karena sirosis hati akibat ruptur kapiler peritoneum. Chillous ascites merupakan tanda ruptur pembuluh limfe, sehingga cairan limfe tumpah ke peritoneum; 2). Gradien nilai albumin serum dan asites (serum-*ascites albumine gradient*). Pemeriksaan ini sangat penting untuk membedakan asites yang ada hubungannya dengan hipertensi porta atau asites eksudat. Disepakati bahwa gradien dikatakan tinggi bila nilainya >1,1 gram/dL. Kurang dari nilai itu disebut rendah. Gradien tinggi terdapat pada asites transudasi dan berhubungan dengan hipertensi porta sedangkan nilai gradien rendah lebih sering terdapat pada asites eksudat. (Tabel 1) Konsentrasi protein asites kadang-kadang dapat menunjukkan asal asites, misalnya: protein asites <3 gram/dl lebih sering terdapat pada asites transudat sedangkan konsentrasi protein >3 gram/dl sering dihubungkan dengan asites eksudat. Pemeriksaan ini terbukti tidak akurat karena nilai akurasinya hanya kira-kira 40%; 3). Hitung sel. Peningkatan jumlah sel lekosit menunjukkan proses inflamasi. Untuk menilai asal infeksi lebih tepat digunakan hitung jenis sel. Sel PMN yang meningkat lebih dari 250/mm3 menunjukkan peritonitis bakteri spontan, sedangkan peningkatan MN lebih sering terjadi pada peritonitis tuberkulosa atau karsinomatosis; 4). Biakan kuman. Biakan kuman sebaiknya dilakukan pada setiap pasien asites yang dicurigai terinfeksi. Asites yang terinfeksi akibat perforasi usus akan menghasilkan kuman polimikroba sedangkan peritonitis bakteri spontan monomikroba. Metoda pengambilan sampel untuk biakan kuman asites sebaiknya disamakan dengan sampel untuk biakan kuman dari darah yakni *bed side innoculation blood culture botle*; 5). Pemeriksaan sitologi. Pada kasus-kasus karsinomatosis peritoneum, pemeriksaan sitologi asites dengan cara yang baik memberikan hasil *true positive* hampir 100%. Sampel untuk pemeriksaan sitologi harus cukup banyak (kira-kira 200ml) untuk meningkatkan sensitivitas. Harus diingat banyak tumor penghasil asites tidak melalui mekanisme karsinomatosis peritoneum sehingga tidak dapat dipastikan melalui pemeriksaan sitologi asites. Tumor-tumor itu misalnya: karsinoma hepatoselular masif, tumor hati metastasis, limfoma yang menekan aliran limfe.

Tabel 1. Klasifikasi Asites Dihubungkan dengan Gradien Albumin Serum-Asites

Gradien tinggi	Gradien rendah
Sirosis hati	Karsinomatosis peritoneum
Gagal hati akut	Peritonitis Tuberkulosa
Metastasis hati masif	Asites surgikal
Gagal jantung kongestif	Asites biliaris
Sindrom Budd-Chiari	Penyakit jaringan ikat
Penyakit veno-oklusif	Sindrom nefrotik
Miksedema	Asites pankreatik

PENGOBATAN

Pengobatan asites transudat sebaiknya dilakukan secara komprehensif, meliputi:

Tirah baring. Tirah baring dapat memperbaiki efektifitas diuretika, pada pasien asites transudat yang berhubungan dengan hipertensi porta. Perbaikan efek diuretika tersebut berhubungan dengan perbaikan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus akibat tirah baring. Tirah baring akan menyebabkan aktifitas simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron menurun. Yang dimaksud dengan tirah baring disini bukan istirahat total di tempat tidur sepanjang hari, tetapi tidur terlentang, kaki sedikit diangkat, selama beberapa jam setelah minum obat diuretika.

Diet. Diet rendah garam ringan sampai sedang dapat membantu diuresis. Konsumsi garam (NaCl) perhari sebaiknya dibatasi hingga 40-60 meq/hari. Hiponatremia ringan sampai sedang bukan merupakan kontraindikasi untuk memberikan diet rendah garam, mengingat hiponatremia pada pasien asites transudat bersifat relatif. Jumlah total Na dalam tubuh sebenarnya di atas normal. Biasanya diet rendah garam yang mengandung NaCl kurang dari 40 mEq/hari tidak diperlukan. Konsentrasi NaCl yang amat rendah justru dapat mengganggu fungsi ginjal.

Diuretika. Diuretika yang dianjurkan adalah diuretika yang bekerja sebagai antialdosteron, misalnya spironolakton. Diuretika ini merupakan diuretika hemat kalium, bekerja di tubulus distal dan menahan reabsorpsi Na. Sebenarnya potensi natriuretik diuretika distal lebih rendah dari pada diuretika loop bila etiologi peningkatan air dan garam tidak berhubungan dengan hiperaldosteronisme. Efektifitas obat ini lebih bergantung pada konsentrasinya di plasma, semakin tinggi semakin efektif. Dosis yang dianjurkan antara 100 – 600mg/hari. Jarang diperlukan dosis yang lebih tinggi lagi.

Diuretika loop sering dibutuhkan sebagai kombinasi. Diuretika ini sebenarnya lebih berpotensi daripada diuretika distal. Pada sirosis hati, karena mekanisme utama reabsorpsi air dan natrium adalah hiperaldosteronisme, diuretika loop menjadi kurang efektif.

Target yang sebaiknya dicapai dengan terapi tirah baring, diet rendah garam dan terapi diuretika adalah peningkatan diuresis sehingga berat badan turun 400-800 g/hari. Pasien yang disertai edema perifer penurunan berat badan dapat sampai 1500 g/hari. Sebagian besar pasien berhasil baik dengan terapi kombinasi tirah baring, diet rendah garam dan diuretika kombinasi. Setelah cairan asites dapat dimobilisasi, dosis diuretika dapat disesuaikan. Biasanya diet rendah garam dan spironolakton masih tetap diperlukan untuk mempertahankan diuresis dan natriuresis sehingga asites tidak terbentuk lagi.

Komplikasi diuretika pada pasien sirosis hati harus diwaspadai. Komplikasi itu misalnya: gagal ginjal fungsional, gangguan elektrolit, gangguan keseimbangan asam-basa, dan ensefalopati hepatikum. Spironolakton dapat menyebabkan libido menurun, ginekomastia pada laki-laki, dan gangguan menstruasi pada perempuan.

Terapi parasentesis. Parasentesis sebenarnya merupakan cara pengobatan asites yang tergolong kuno. Pada mulanya karena berbagai komplikasi. parasentesis asites tidak lagi disukai. Beberapa tahun terakhir ini parasentesis kembali dianjurkan karena mempunyai banyak keuntungan dibandingkan terapi konvensional bila dikerjakan dengan baik. Untuk setiap liter cairan asites yang dikeluarkan sebaiknya diikuti dengan substitusi albumin parenteral sebanyak 6-8 gram. Setelah parasentesis sebaiknya terapi konvensional tetap diberikan. Parasentesis asites sebaiknya tidak dilakukan pada pasien sirosis dengan Child-Pugh C, kecuali asites tersebut refrakter

Pengobatan terhadap penyakit yang mendasari. Asites sebagai komplikasi penyakit-penyakit yang dapat diobati, dengan menyembuhkan penyakit yang mendasari akan dapat menghilangkan asites. Sebagai contoh adalah asites pada peritonitis tuberkulosa. Asites yang merupakan komplikasi penyakit yang tidak dapat disembuhkan memerlukan pengobatan tersendiri. Asites eksudat yang penyebabnya tidak dapat disembuhkan, misalnya karsinomatosis peritoneum, sering hanya dilakukan pengobatan paliatif dengan parasentesis berulang.

REFERENSI

Angeli P, Gatta A. Medical treatment of ascites in cirrhosis. In. Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW (eds). Ascites and renal dysfunction in liver disease. Blackwell Science Inc;1999: 442-462

Arroyo V and Ramon B. Historical notes on Ascites in cirrhosis. In. Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW (eds). Ascites and renal dysfunction in liver disease. Blackwell Science Inc;1999:3-13

Bernardi M, Caraceni P. Ascites. In. Porro GB, Gremer M, Krejs G, Ramadori G, Rask-Madsen J (eds). Gastroenterology and Hepatology. McGraw-Hill; 1999 :pp :69-76.

Cardenas A and Gines P. Pathogenesis and treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. In Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodes J (eds). Progress in the treatment of liver diseases. Ars Medica. Barcelona ;2003:pp31-42.

Gines P, Schrier RW. The arterial vasodilation hypothesis of ascites formation in cirrhosis. In. Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW (eds). Ascites and renal dysfunction in liver disease. Blackwell Science Inc; 1999: 411-430.

Groszmann RJ. Progression of Portal Hypertension: An analysis of variants. In . Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodes J (eds). Progress in treatment of liver disease. Ars Medica. Barcelona;2003:pp 3-12.

Hoefs JC. Characteristics of ascites. In. Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW (eds). Ascites and renal dysfunction in liver disease. Blackwell Science. Inc.; 1999: 14-35

Sherlock S and Dooley J. Ascites. Diseases of the liver and billary system. 10 th ed. 1997. p. 119-34.

257

KOMA HEPATIK

Nasrul Zubir

PENDAHULUAN

Hati merupakan salah satu organ yang sangat berperan penting dalam mengatur metabolisme tubuh, yaitu pada proses anabolisme atau sintesis bahan-bahan yang penting seperti sintesis protein, pembentukan glukosa serta proses katabolisme yaitu dengan melakukan detoksikasi bahan-bahan seperti amonia, berbagai jenis hormon, obat obatan, dan sebagainya. Selain itu hati juga berperan sebagai penyimpan bahan-bahan seperti glikogen dan vitamin serta memelihara keseimbangan aliran darah splanknikus.

Adanya kerusakan hati akan mengganggu fungsi-fungsi tersebut sehingga dapat menyebabkan terjadinya gangguan sistem saraf otak akibat zat-zat yang bersifat toksik. Keadaan klinis gangguan sistem saraf otak pada penyakit hati tersebut merupakan gangguan neuropsikiatrik yang disebut sebagai koma hepatik atau ensefalopati hepatik.

Perjalanan klinis koma hepatik dapat subklinis, apabila tidak begitu nyata gambaran klinisnya dan hanya dapat diketahui dengan cara-cara tertentu. Angka kekerapan (prevalensi) ensefalopati subklinis berkisar antara 30% sampai 88% pada pasien sirosis hati.

PATOGENESIS

Patogenesis koma hepatikum sampai saat ini belum diketahui secara pasti hal ini disebabkan karena: 1). Masih terdapatnya perbedaan mengenai dasar neurokimia/ neurofisiologis; 2). Heterogenitas otak baik secara fungsional ataupun biokimia yang berbeda dalam jaringan otak; 3). Ketidakpastian apakah perubahan-perubahan mental dan penemuan biokimia saling berkaitan satu dengan lainnya.

Sebagai konsep umum dikemukakan bahwa koma hepatik terjadi akibat akumulasi dari sejumlah zat neuro-aktif dan kemampuan komagenik dari zat-zat tersebut dalam sirkulasi sistemik (Sherlocks, 1989).

Beberapa hipotesis yang telah dikemukakan pada patogenesis koma hepatik antara lain adalah:

Hipotesis amoniak. Amonia berasal dari mukosa usus sebagai hasil degradasi protein dalam lumen usus dan dari bakteri yang mengandung urease. Dalam hati amonia diubah menjadi urea pada sel hati periportal dan menjadi glutamin pada sel hati perivenus, sehingga jumlah amonia yang masuk ke sirkulasi dapat dikontrol dengan baik. Glutamin juga diproduksi oleh otot (50%), hati, ginjal, dan otak (7%). Pada penyakit hati kronis akan terjadi gangguan metabolisme amonia sehingga terjadi peningkatan konsentrasi amonia sebesar 5-10 kali lipat.

Beberapa peneliti melaporkan bahwa amonia secara invitro akan mengubah loncatan (fluk) klorida melalui membran neural dan akan mengganggu keseimbangan potensial aksi sel saraf. Di samping itu, amonia dalam proses detoksikasi akan menekan eksitasi transmiter asam amino, aspartat, dan glutamat.

Hipotesis toksisitas sinergik. Neurotoksin lain yang mempunyai efek sinergis dengan amonia seperti merkaptan, asam lemak rantai pendek (oktanoid), fenol, dan lain-lain.

Merkaptan yang dihasilkan dari metionin oleh bakteri usus akan berperan menghambat NaK-ATP-ase.

Asam lemak rantai pendek terutama oktanoid mempunyai efek metabolik seperti gangguan oksidasi, fosforilasi dan penghambatan konsumsi oksigen serta penekanan aktifitas NaK-ATP-ase sehingga dapat mengakibatkan koma hepatik reversibel.

Fenol sebagai hasil metabolisme tirosin dan fenilalanin dapat menekan aktivitas otak dan enzim hati monoamin oksidase, laktat dehidrogenase, suksinat dehidrogenase, prolin oksidase yang berpotensi dengan zat lain seperti amonia yang mengakibatkan koma hepatikum. Senyawa-senyawa tersebut akan memperkuat sifat sifat neurotoksisitas dari amonia.

Hipotesis neurotransmiter palsu. Pada keadaan normal pada otak terdapat neurotransmiter dopamin dan nor-adrenalin, sedangkan pada keadaan gangguan fungsi hati, neurotransmiter otak akan diganti oleh neurotransmiter palsu seperti oktapamin dan feniletanolamin, yang lebih lemah dibanding dopamin atau nor-adrenalin (Mullen, 1996).

Beberapa faktor yang mempengaruhi adalah: a). Pengaruh bakteri usus terhadap protein sehingga terjadi peningkatan produksi oktapamin yang melalui aliran pintas (shunt) masuk ke sirkulasi otak; b). Pada gagal hati seperti pada sirosis hati akan terjadi penurunan asam amino rantai cabang (BCAA) yang terdiri dari valin, leusin dan isoleusin, yang mengakibatkan terjadinya peningkatan asam amino aromatik (AAA) seperti tirosin, fenilalanin, dan triptopan karena penurunan ambilan hati (hepatic-uptake).

Rasio antara BCAA dan AAA (*Fisischer'ratio*) normal antara 3-3,5 akan menjadi lebih kecil dari 1,0.

Keseimbangan kedua kelompok asam amino tersebut penting dipertahankan karena akan menggambarkan konsentrasi neurotransmiter pada susunan saraf.

Hipotesis GABA dan Benzodiazepin. Ketidakseimbangan antara asam amino neurotransmiter yang merangsang dan yang menghambat fungsi otak merupakan faktor yang berperan pada terjadinya koma hepatik. Terjadi penurunan transmiter yang memiliki efek merangsang seperti glutamat, aspartat dan dopamin sebagai akibat meningkatnya amonia dan gama aminobutirat (GABA) yang menghambat transmisi impuls.

Efek GABA yang meningkat bukan karena influks yang meningkat ke dalam otak tapi akibat perubahan reseptor GABA dalam otak akibat suatu substansi yang mirip benzodiazepin (benzodiazepin-like substance).

GAMBARAN KLINIS

Koma hepatik merupakan suatu sindrom neuropsikiatri yang dapat dijumpai pada pasien gagal fungsi hati baik yang akut maupun yang kronik.Pada umumnya gambaran klinis berupa kelainan mental, kelainan neurologis, terdapatnya kelainan parenkim hati serta kelainan laboratorium.

Sesuai dengan perjalanan penyakit hati maka koma hepatik dibedakan atas: 1). Koma hepatik akut (*fulminant hepatic failure*) ditemukan pada pasien hepatitis virus, hepatitis toksik obat (halotan, asetaminofen), perlemakan hati akut pada kehamilan, kerusakan parenkim hati yang fulminan tanpa faktor pencetus (presipitasi). Perjalanan penyakit eksplosif, ditandai dengan delirium, kejang disertai dengan edema otak. Dengan perawatan intensif angka kematian masih tinggi sekitar 80%. Kematian terutama disebabkan edema serebral yang patogenesisnya belum jelas, kemungkinan akibat perubahan permeabilitas sawar otak dan inhibisi neuronal (Na+ dan K+) ATP-ase, serta perubahan osmolar karena metabolisme amonia; 2). Pada penyakit hati kronik dengan koma portosistemik, perjalanan tidak progresif sehingga gejala neuropsikiatri terjadi pelan-pelan dan dicetuskan oleh beberapa faktor pencetus. Beberapa faktor pencetus seperti azotemia, sedatif, analgetik, perdarahan gastrointestinal, alkalosis metabolik, kelebihan protein, infeksi, obstipasi, gangguan keseimbangan cairan, dan pemakaian diuretik akan dapat mencetuskan koma hepatik.

Pada permulaan perjalanan koma hepatikum (ensefalopati subklinis) gambaran gangguan mental mungkin berupa perubahan dalam mengambil keputusan dan gangguan konsentrasi. Keadaan ini dapat dinilai dengan uji psikomotor atau pada pasien dengan intelektual cukup dapat dites dengan membuat gambar-gambar atau dengan uji hubung angka (UHA), Reitan trail making test, dengan menghubungkan angka-angka dari 1 sampai 25, kemudian diukur lama penyelesaian oleh pasien dalam satuan detik (Tabel 1).

Tabel 1. Tingkat Derajat Koma Hepatik

Tingkat	Gejala gejala	Tanda-tanda	Elektroensefalografi (EEG)
Prodromal	Afektif hilang, eufori depresi, apati, kelakuan tak wajar, perubahan kebiasaan tidur	Asteriksis, kesulitan bicara, kesulitan menulis	(+)
Koma mengancam	Kebingungan, disorientasi, mengantuk	Asteriksis, fetor hepatik	(++)
Koma ringan	Kebingungan nyata, dapat bangun dari tidur, bereaksi terhadap rangsangan	Asteriksis, fetor hepatik, lengan kaku, hipereflek, klonus, reflek menggenggam, mengisap	(+++)
Koma dalam	Tidak sadar, hilang reaksi rangsangan	Fetor hepatik, tonus otot hilang	(++++)

DIAGNOSIS

Diagnosis koma hepatik ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan dibantu dengan beberapa pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang antara lain adalah:

Elektroensefalografi (EEG). Dengan pemeriksaan EEG terlihat peninggian amplitudo dan menurunnya jumlah siklus gelombang perdetik. Terjadi penurunan frekuensi dari gelombang normal Alfa (8-12 Hz).

Tabel 2. Tingkat Kuantitas dari Elektroensefalografi (EEG)

Tingkat Ensefalopati	Frekuensi gelombang EEG
Tingkat 0	Frekuensi alfa (8,5-12 siklus/detik)
Tingkat I	7-8 siklus / detik
Tingkat II	5-7 siklus / detik
Tingkat III	3-5 siklus /detik
Tingkat IV	3 siklus /detik atau negatif

(Conn HO, 1994)

Tes psikometri. Cara ini dapat membantu menilai tingkat kemampuan intelektual pasien yang mengalami koma hepatik subklinis. Penggunaannya sangat sederhana dan mudah melakukannya serta memberikan hasil dengan cepat dan tidak mahal. Tes ini pertama kali dipakai oleh Reitan (Reitan Trail Making Test) yang dipergunakan secara luas pada ujian personal militer Amerika (Conn HO, 1994) kemudian dilakukan modifikasi dari tes ini yang disebut sebagai Uji Hubung Angka (UHA) atau *Number Connection Test* (NCT). Dengan UHA tingkat ensefalopati dibagi atas 4 kategori.

Tabel 3. Tingkat Uji Hubung Angka (UHA)

Tingkat Ensefalopati	Hasil Uji Hubung Angka (UHA) dalam detik
Normal	15–30
Tingkat I	31–50
Tingkat II	51–80
Tingkat III	81–120
Tingkat IV	>120

(Sanyal, 1994)

Tes psikometri UHA dapat dipakai untuk menilai tingkat ensefalopati hepatik terutama pada pasien sirosis hati yang rawat jalan.

Pemeriksaan Amonia Darah. Amonia merupakan hasil akhir dari metabolisme asam amino baik yang berasal dari dekarboksilasi protein maupun hasil deaminasi glutamin pada usus dari hasil katabolisme protein otot. Dalam keadaan normal amonia dikeluarkan oleh hati dengan pembentukan urea. Pada kerusakan sel hati seperti sirosis hati, terjadi peningkatan konsentrasi amonia darah karena gangguan fungsi hati dalam mendetoksifikasi amonia serta adanya pintas (shunt) porto-sistemik (Tabel 4).

Tabel 4. Hubungan Ensefalopati Hepatik dengan Amonia Darah

Tingkat Ensefalopati	Kadar amonia darah dalam µg/dl
Tingkat 0	<150
Tingkat 1	151–200
Tingkat 2	201–250
Tingkat 3	251–300
Tingkat 4	>300

Diagnosis Banding Koma Hepatik

1. Koma akibat intoksikasi obat-obatan dan alkohol
2. Trauma kepala seperti komosio serebri, kontusio serebri, perdarahan subdural, dan perdarahan epidural
3. Tumor otak
4. Koma akibat gangguan metabolisme lain seperti uremia,koma hipoglikemia, koma hiperglikemia
5. Epilepsi

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan koma hepatik harus memperhatikan apakah koma hepatik yang terjadi adalah primer atau sekunder. Pada koma hepatik primer terjadinya koma adalah akibat kerusakan parenkim hati yang berat tanpa adanya faktor pencetus (presipitasi), sedangkan pada koma hepatik sekunder terjadinya koma dipicu oleh faktor pencetus.

Upaya yang dilakukan pada penatalaksanaan koma hepatik adalah: 1). Mengobati penyakit dasar hati; 2). Mengidentifikasi dan menghilangkan faktor-faktor pencetus; 3). Mengurangi/mencegah pembentukan influks toksin-toksin nitrogen ke jaringan otak antara lain dengan cara: a). Menurunkan atau mengurangi asupan makanan yang mengandung protein, b). Menggunakan laktulosa dan antibiotika, c). Membersihkan saluran cerna bagian bawah. 4). Upaya suportif dengan memberikan kalori yang cukup serta mengatasi komplikasi yang mungkin ditemui seperti hipoglikemia, perdarahan saluran cerna, dan keseimbangan elektrolit.

Secara umum tatalaksana pasien dengan koma hepatik adalah memperbaiki oksigenasi jaringan, pemberian vitamin terutama golongan vitamin B, memperbaiki keseimbangan elektrolit dan cairan, serta menjaga agar jangan terjadi dehidrasi. Pemberian makanan berasal dari protein dikurangi atau dihentikan sementara, dan dapat kembali diberikan setelah terdapat perbaikan. Protein dapat ditingkatkan secara bertahap, misalnya dari 10 gram menjadi 20 gram sehari selama 3-5 hari disesuaikan dengan respon klinis, dan bila keadaan telah stabil dapat diberikan protein 40-60 gram sehari.

Sumber protein terutama dari campuran asam amino rantai cabang. Pemberian asam amino ini diharapkan akan menormalkan keseimbangan asam amino sehingga neurotransmiter asli dan palsu akan berimbang dan kemungkinan dapat meningkatkan metabolisme amonia di otot.

Tujuan pemberian asam amino rantai cabang pada koma hepatik (ensepalopati hepatik) antara lain adalah: 1). Untuk mendapatkan energi yang dibutuhkan tanpa memperberat fungsi hati; 2). Pemberian asam amino rantai cabang akan mengurangi asam amino aromatik dalam darah; 3). Asam amino rantai cabang akan memperbaiki sintesis katekolamin pada jaringan perifer; 4). Pemberian asam amino rantai cabang dengan dekstrosa hipertonik akan mengurangi hiperaminosidemia.

Selanjutnya dapat dipergunakan laksansia, antibiotika, atau keduanya. Pemakaian laksansia laktulosa diberikan secara oral dengan dosis 60-120 ml perhari untuk merangsang defekasi.

Laktulosa merupakan suatu disakarida sintetis yang tidak diabsorbsi oleh usus halus, tetapi dihidrolisis oleh bakteri usus besar, sehingga terjadi lingkungan dengan pH asam yang akan menghambat penyerapan amoniak. Selain itu frekuensi defekasi bertambah sehingga memperpendek waktu transit protein di usus. Penggunaan laktulosa bersama antibiotika yang tidak diabsorbsi usus seperti neomisin, akan memberikan hasil yang lebih baik.

Neomisin diberikan 2-4 gram perhari baik secara oral atau secara enema, walaupun pemberian oral lebih baik kecuali terdapat tanda-tanda ileus. Metronidazol 4x250 mg perhari merupakan alternatif.

Upaya membersihkan saluran cerna bagian bawah dilakukan terutama kalau terjadi perdarahan saluran cerna (hematemesis/melena) agar darah sebagai sumber toksin nitrogen segera dikeluarkan.

PROGNOSIS

Pada koma hepatik portosistemik sekunder, bila faktor-faktor pencetus teratasi, maka dengan pengobatan standar hampir 80% pasien akan kembali sadar. Pada pasien dengan koma hepatik primer dan penyakit berat prognosis akan lebih buruk bila disertai hipoalbuminemia, ikterus, serta asites. Sementara koma hepatik akibat gagal hati fulminan kemungkinan hanya 20% yang dapat sadar kembali setelah dirawat pada pusat-pusat kesehatan yang maju.

REFERENSI

Akil HAM. Koma hepatik. In: HM Syaifullah Noer, editor. Ilmu penyakit dalam. Jilid I. Edisi 3. Jakarta: Balai Pustaka Penerbit FKUI; 1999. p. 300-9.

Conn HO, et al. Subclinic hepatic encephalophaty syndrome and therapies. In: Conn HO, editor. Bloomington, Illinois: Medied Press; 1994. p. 26-39.

Conn HO. Trailmaking and number connection test in assessment of mental state in portal systemic encephalophaty. Dig dis. 1997;22:541-50.

Hoyumpa AM, Schouber S. Hepatic encephalopathy. In: Berk TE, editor. Bockus gastroenterology. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1985. p. 3083-108.

Lai WK, Murphy N. Management of acute liver failure. CEACCP. 2004; 4:40-3.

Mattarozzi K, Stracciari A, Vignatelli L, D'Allesandro. Minimal hepatic encephalophaty: longitudinal effects of liver transplantation. Arch Neurol. 2004:61:242-7.

O'Grady JG. Acute liver failure. Postgrad Med J. 2005;81:148-54.

Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Nutr Clin Pract. 2004; 19. p. 413-4.

Scheuber S, Hoyumpa AM. Prinsiple of liver failure. In: Stein JH, editors. Internal medicine. 4th edition. St Louis Baltimore: Mosby; 1994. p. 571-6.

Sherlock S. Hepatic encephalopathy. In: Csomas G, Thaler H, editors. Clinical hepatology. Berlin: Spriner-Verlag; 1983. p. 291-8.

Siniscalchi A, Mancuso F, Scornaienghi D. Acute encephalophaty induced by oxycarbazepineand\furosemide. Ann Pharmacother. 2004:509-10.

258

ABSES HATI AMUBA

Iswan A.Nusi

PENDAHULUAN

Abses hati amuba adalah manifestasi ekstraintestinal paling umum dari amubiasis. Dibandingkan dengan orang-orang yang tinggal di daerah endemik, orang yang mengalami abses hati amuba setelah perjalanan ke daerah endemik dan lebih cenderung berusia tua dan laki-laki.Abses hati amuba ditandai dengan hepatomegali, dengan abses besar atau abses multipel. Terjadinya suatu abses hati amuba pada orang yang belum bepergian ke atau tinggal di daerah endemik harus meningkatkan kecurigaan keadaan immunosupresi, khususnya *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). Faktor pejamu yang memberikan kontribusi untuk tingkat keparahan penyakit adalah usia muda, kehamilan, malnutrisi, alkoholisme, penggunaan glukokortikoid, dan keganasan.[1]

DEFINISI

Abses hati amuba adalah penimbunan atau akumulasi debris nekro-inflamatori purulen di dalam parenkim hati yang disebabkan oleh amuba, terutama *entamoeba hystolitica.*[1,2]

EPIDEMIOLOGI

Amubiasis terjadi pada 10% dari populasi dunia dan paling umum di daerah tropis dan subtropik.Penyakit ini serig diderita orang muda dan sering pada etnik Hispanik dewasa (92%). Terjadi 10 kali lebih umum pada pria seperti pada wanita dan jarang terjadi pada anak-anak. Amebiasismerupakan infeksi tertinggi ketiga penyebab kematian setelah schistosomiasis dan malaria[4]. Daerah endemisnya meliputi Afrika, Asia Tenggara, Meksiko, Venezuela, dan Kolombia[1,3].Insiden abses hati amuba di Amerika Serikat mencapai 0,05 % sedangkan di India dan Mesir mencapai 10%-30%pertahun dengan perbandingan laki-laki: perempuan sebesar 3:1 sampai dengan 22:1.[1,4]

PATOGENESIS

Selama siklus hidupnya, *Entamoeba histolytica* dapat berbentuk sebagai trophozoitatau bentuk kista. Setelah menginfeksi, kista amuba melewati saluran pencernaan dan menjadi trophozoit di usus besar, trophozoit kemudian melekat ke sel epitel dan mukosa kolon dengan Gal/GalNAcdimana mereka menginvasi mukosa.Lesi awalnya berupa mikroulserasi mukosa caecum, kolon sigmoid dan rektum yang mengeluarkan eritrosit, sel inflamasi dan sel epitel. Ulserasi yang meluas ke submukosa menghasilkan ulser khas berbentuk termos (*flask-shaped*) yang berisi trophozoit dibatas jaringan mati dan sehat. Organisme dibawa oleh sirkulasi vena portal ke hati, tempat abses dapat berkembang. *Entamoeba histolytica* sangat resisten terhadap lisis yang dimediasi komplemen, oleh karena itu dapat bertahan di aliran darah.Terkadangorganism inimenginvasiorganselain hati dan dapat membuat abses dalam paru-paru atau otak. Pecahnya abses hati amuba kedalam pleura, perikard dan ruang peritoneal juga dapat terjadi[1,3,4,6].Di dalam hati, E. *histolytica* mengeluarkan enzim proteolitik yang berfungsi melisiskan jaringan pejamu.Lesi pada hati berupa "*well demarcated abscess*" mengandung jaringan nekrotik dan biasanya mengenai lobus kanan hati. Respon awal pejamu adalahmigrasi sel-sel PMN.Amuba juga memiliki kemampuan melisiskan PMN dengan enzim proteolitiknya, sehingga terjadilah destruksi jaringan. Abses hati mengandung debris aselular, dan tropozoit hanya dapat ditemukan pada tepi lesi.

GEJALA DAN TANDA

Abses hati amuba lebih seringdikaitkan dengan presentasi klinis yang akut dibandingkan abses piogenik hati. Gejala telah terjadi rata-rata dua minggu pada saat diagnosis dibuat. Dapat terjadi sebuah periode laten antara infeksi hati usus dan selanjutnya sampai bertahun-tahun , dan kurang dari 10% pasien melaporkan riwayat diare berdarah dengan disentri amuba.[6,9]

Nyeri perut kanan atas dirasakan pada 75-90 % pasien, lebih berat dibandingkan piogenik terutama di kuadran kanan atas. Kadang nyeri disertai mual, muntah, anoreksia, penurunan berat badan, kelemahan tubuh, dan pembesaran hati yang jugaterasa nyeri. Nyeri spontan perut kanan atas disertai dengan jalan membungkuk ke depan dengan kedua tangan diletakkan di atasnya merupakan gambaran klinis khas yang sering dijumpai. Dua puluh persen penderita dengan kecurigaan abses hati amuba mem-punyai riwayat penyakit diare atau disentri.[3,9]

Demam umum terjadi,tetapi mungkin pula polanya intermiten. Malaise, mialgia, artralgia umum terjadi. Ikterus jarang ditemukan dan bila ada menandakan prognosis yang buruk. Gejala dan tanda paru dapat terjadi, tetapi *pericardial rub* dan peritonitis jarang ditemukan. Kadang-kadang *friction rub* terdengar di hati. Gambaran laboratorium mirip dengan yang ditemukan di abses piogenik.Koinfeksi dengan bakteri patogen jarang ditemukan.Komplikasi yang jarang terjadi adalah pecah di intra-peritoneal, intratorakal, dan perikardial serta kegagalan multiorgan.[1]

ETIOLOGI

Parasit amuba, yang tersering yaitu *Entamoeba histolytica*

DIAGNOSIS

Anamnesis dan pemeriksaan fisik memberikan petunjuk penting dalam menegakkan diagnosis. Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan yaitu laboratorium, tes serologi (amuba), kultur darah, kultur cairan aspirasidan pencitraan (USG, CT scan).

Pada pemeriksaan fisik didapatkan peningkatan temperatur, pembesaran hati dan nyeri tekan. Jaundice cukup jarang didapatkan, tetapi jika didapatkan maka harus diduga adanya obstruksi traktus biliaris atau sudah terdapat penyakit hati kronik sebelumnya[9].Organisme diisolasi dari tinja pada 50 % pasien. Aspirasi pada abses amuba harus dilakukan jika diagnosis masih belum jelasdengan gambaran pasta coklat kemerahandan berbau sedikit. Trophozoit hanya didapatkan pada 20 % aspirasi. Hasil foto thoraks abnormal didapatkan pada 50-80% pasien dengan gambaran atelektasis paru lobus kanan bawah , efusi pleura kanan dan kenaikan hemidiafragma kanan.[1,3,9]

USG abdomen merupakan pilihan utama untuk tes awal, karena non invasif dan sensitivitasnya tinggi (80-90 %) untuk mendapatkan lesi hipoechoic dengan *internal echoes*. CT scan kontras digunakan terutama untuk mendiagnosis abses yang lebih kecil, dapat melihat seluruh kavitas peritoneal yang mungkin dapat memberikan informasi tentang lesi primer. MRI tidak memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan CT scan, tetapi berguna jika hasil masih meragukan, diagnosis membutuhkan potongan koronal atau sagital dan untuk pasien yang intoleran terhadap kontras. Pencitraan hepar tidak bisa membedakan abses hatiamuba dengan piogenik. Abses amuba umumnya menyerang lobus kanan hepar dekat dengan diafragma dan biasanya tunggal.[2-5,7-9]

Tes serologi yang bisa digunakan meliputi ELISA, *indirect hemagglutination, cellulose acetate precipitin, counterimmunoelectrophoresis, immufluorescent antibody, dan tes rapid latex agglutination*. Hasil tes serologi harus diinterpretasikan dengan klinis pasien karena kadar serum antibodi mungkin masih tinggi selama beberapa tahun setelah perbaikan atau penyembuhan. Sensitivitas tes ± 95 % dan spesifitasnya lebih dari 95 %. Hasil negatif palsu mungkin terjadi dalam 10 hari pertama infeksi.Tes berbasis PCR untuk mendeteksi DNA amuba dan pemeriksaan ELISA untuk mendeteksi antigen amuba pada serum sudah sering dilakukan pada penelitian[6-8].

Sherlock (2002) membuat kriteria diagnosis abses hati amuba[7]:

1. Adanya riwayat berasal dari daerah endemik
2. Pembesaran hati pada laki-laki muda
3. Respons baik terhadap metronidazole
4. Lekositosis tanpa anemia pada riwayat sakit yang tidak lama dan lekositosis dengan pada riwayat sakit yang lama.
5. Ada dugaan amubiasis pada pemeriksaan foto toraks PA dan lateral
6. Pada pemeriksaan scan didapatkan *filling defect*
7. Tes fluorescen antibodi amuba positif

Bila ke-7 kriteria ini dipenuhi maka diagnosis abses hati ameba sudah hampir pasti dapat ditegakkan.

Diagnosis Banding

1. Kista hepar
2. Keganasan pada hati
3. Abses hati piogenik

Berikut rangkuman perbedaan gambaran abses hati piogenik dengan abses hati amuba

Tabel 1. Perbedaan Gambaran Abses Hati Piogenik dengan Abses Hati Amuba

	Abses hati piogenik	Abses Hati Amuba
Demografi	Usia: 50-70 tahun	Usia: 20-40 tahun
	Jenis kelamin: laki=perempuan	Jenis kelamin: laki> perempuan (>10:1)
Faktor risiko mayor	Infeksi bakteri akut, khususnya intra abdominal	Bepergian atau menetap di daerah endemik (pernah menetap)
	Obstruksi bilier/manipulasi	
	Diabetes mellitus	
Gejala klinis	Nyeri perut regio kuadran kanan atas, demam, menggigil, rigor, lemah, malaise, anoreksia, penurunan berat badan, diare, batuk, nyeri dada pleuritik	Akut: demam tinggi, menggigil, nyeri abdomen, sepsis
		Sub akut: Penurunan berat badan; demam dan nyeri abdomen relatif jarang
		Khas: Tak ada gejala kolonisasi usus dan kolitis
Tanda klinis	Hepatomegali disertai nyeri tekan, massa abdomen, ikterus	Nyeri tekan perut regio kanan atas bervariasi
Laboratorium	Lekositosis, anemia, peningkatan enzim-enzim hati (alkali fosfatase melebihi aminotransferase), peningkatan bilirubin, hipoalbuminemia	Serologi ameba positif (70%-95%)
	Kultur darah positif (50%-60%)	Lekositosis bervariasi dan anemia
		Tidak ditemukan eosinofilia
		Alkali fosfatase meningkat, namun aminotransferase biasanya normal
Pencitraan	Abses multifokal (50%)	Khas: abses tunggal (80%)
	Biasanya lobus kanan	Biasanya lobus kanan
	Tepi ireguler	*Rounded* atau oval, bersepta
		wall enhancement pada CT scan dengan kontras intravena
Cairan aspirasi	Purulent	Konsistensi dan warna bervariasi
	Tampak kuman pada pewarnaan gram	Steril
	Kultur positif (80%)	Tropozoit jarang ditemukan

PENATALAKSANAAN

Medikamentosa[2-9]

- Jika didapatkan pasien muda yang telah melakukan perjalanan ke daerah endemik, pada pencitraan didapatkan lesi tunggal, pasien tidak terlihat toksik, dengan dugaan kuat abses amuba, maka pemeriksaan feses harus dilakukan untuk mencari kista dan trophozoit amuba dan serum harus diperiksa antibodi *E. Histolitica*.
- Terapi dimulai dengan Metronidazole 3 x 750 mg per oral selama 7-10 hari (Guardino, 2008) atau nitoimidazole kerja panjang (Tinidazole 2 gram POdan ornidazole 2 gram PO) dilaporkan efektif sebagai terapi dosis tunggal. Terapi kemudian dilanjutkan dengan preparat lumenalamubisidauntuk eradikasi kista dan mencegah transmisi lebih lanjut, yaitu : Iodoquinol 3x 650 mg selama 20 hari, Diloxanide furoate 3 x 500 mg selama 10 hari, Aminosidine (Paromomcin 25-35 mg/kg perhari TID selama 7-10 hari (Kim, 2011). Lebih dari 90 % pasien mengalami respons yang dramatis dengan terapi metronidazole, baik berupa penurunan nyeri maupun demam dalam 72 jam (Reed, 2010)
- Paromomycin 25–35 mg/kg/hari per oral terbagi dalam 3 dosis selama 7 hari atau lini kedua Diloksanide furoate 3 x 500 mg per oral selama 10 hari .
- Emetine dan chloroquine dapat digunakan sebagai terapi alternatif, tetapi sebaiknya dihindari sebisa mungkin karena efek kardiovaskular dan gastrointestinal, selain karena tingginya angka relaps. Chloroquine phosphate1000 mg (Chloroquine base 600 mg) diberikan oral selama 2 hari dan dilanjutkan dengan 500 mg (Chloroquine base 300 mg)diberikan oral selama 2-3 minggu, perbaikan klinis diharapkan dalam 3 hari (Raiford, 2010; Reed, 2010).

Aspirasi Jarum Perkutan[3]

Indikasi aspirasi jarum perkutan:

- Risiko tinggi untuk terjadinya ruptur abses yang didefinisikan dengan ukuran kavitas lebih dari 5 cm
- Abses pada lobus kiri hati yang dihubungkan dengan

mortalitas tinggi dan frekuensi tinggi bocor ke peritoneum atau perikardium

- Tak ada respons klinis terhadap terapi dalam 3-5 hari
- Untuk menyingkirkan kemungkinan abses piogenik, khususnya pasien dengan lesi multipel.

Drainase Perkutan[6]

Drainase perkutan abses dilakukan dengan tuntunan USG abdomen atau CT scan abdomen. Penyulit yang dapat terjadi : perdarahan, perforasi organ intra abdomen, infeksi, ataupun terjadi kesalahan dalam penempatan kateter untuk drainase.

Drainase Secara Operasi[9]

Tindakan ini sekarang jarang dikerjakan kecuali pada kasus tertentu seperti abses dengan ancaman ruptur atau secara teknis susah dicapai atau gagal dengan aspirasi biasa/ drainase perkutan.

Reseksi Hati[9]

Pada abses hati piogenik multipel kadang diperlukan reseksi hati. Indikasi spesifik jika didapatkan abses hati dengan karbunkel (*liver carbuncle*) dan disertai dengan hepatolitiasis, terutama pada lobus kiri hati.

Berdasarkan **kesepakatan PEGI** (Perhimpunan Endoskopi Gastrointestinal Indonesia) dan **PPHI** (Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia) di Surabaya pada tahun 1996:

- Abses hati dengan diameter 1-5 cm : terapi medikamentosa, bila respon negatifdilakukan aspirasi
- Abses hati dengan diameter 5-8 cm: terapi aspirasi berulang
- Abses hati dengan diameter ≥ 8 cm: drainase per kutan

KOMPLIKASI[9]

Tanpa terapi, abses akan membesar, meluas ke diafragma atau ruptur ke kavitas peritoneal :

1. Ruptur abses ke dalam:
    - Regio toraks, menyebabkan:
        - Fistula hepatobronkial
        - Abses paru
        - Empiema ameba (20-30 %)
    - Perikardium, menyebabkan:
        - gagal jantung
        - perikarditis
        - tamponade jantung
    - Peritoneum, menyebabkan:
        - peritonitis
            - asites
2. Infeksi sekunder (biasanya bersifat iatrogenik setelah tindakan aspirasi)
3. Lain-lain (jarang):
    - gagal hati fulminan
    - hemobilia
    - obstruksi vena kava inferior
    - Sindrom Budd-Chiari
    - Abses cerebri (penyebaran hematogen) : 0,1 %

PENCEGAHAN

Infeksi Amuba disebarkan melalui konsumsi makanan atau air yang tercemar dengan kista. Karena pembawa asimtomatik dapat mengeluarkan hingga 15 juta kista per hari,pencegahan infeksi membutuhkan sanitasi yang memadai dan pemberantasan pembawa kista. Pada daerah berisiko tinggi, infeksi dapat diminimalkan dengan menghindari konsumsibuahdan sayuranyang tidak dikupas dan penggunaan air kemasan. Karena kista tahan terhadap klor, desinfeksi oleh iodine dianjurkan. Sampai saat ini tidak ada profilaksis yang efektif.

PROGNOSIS

- Abses hati amuba merupakan penyakit yang sangat *"treatable"*
- Angka kematiannya < 1% bila tanpa penyulit.
- Penegakan diagnosis yang terlambat dapat memberikan penyulit abses ruptur sehingga meningkatkan angka kematian:
    - ruptur ke dalam peritoneum, angka kematian 20%
    - ruptur ke dalam perikardium, angka kematian 32- 100%

REFERENSI

1. Kim AY and Chung RT. Bacterial, parasitic and Fungal infections of the liver, including liver abscess. In: Sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease; Pathophysiology/ diagnosis/management. Editors : Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Elsevier. 9 th edition. Philadelphia. 2010; 1366-9.
2. Ayles HM and Cock KD. Hepatic abscess and cysts. In: Handbook of liver disease. Editors: Friedman LS and Keeffe EB. 2nd edition. Elsevier Inc.Philadelphia, 2004; 349-364
3. Guardino JM. Gastric cancer. In: Primo Gastro; The pocket GI/Liver Companion. Lippincott williams& wilkins. 2008; 160-1.
4. Reed SL. Amebiasis and infection with free-living amebas. In: Harrison's Gastroenterology and Hepatology. Editors: Longo DL and Fauci AS.McGraw-Hill company. 2010; 125-142.
5. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri Jr.WA. Amebiasis. *N Engl J Med.* 2003; 348,1565-73

6. Hughes MA, Petri WA. Amebic liver abscess, Infectious Disease Clinics of North America. 2000; 14 . 92-106
7. Neuschwander-Tetri BA.Bacterial, parasitic, fungal, and granulomatous liver disese. In:Cecil Medicine. Goldman L, Ausiello D eds. 23rd Edition .Saunders Elsevier. Philadelphia. Available at CD ROM . 2007
8. Sherlock S, Dooley J. The liver in infections. In: Diseases of the liver and biliary system. Sherlock S, Dooley J eds. Eleventh Edition. Milan. Blackwell Publishing. 2002; 495-526
9. Raiford DS. Liver abscess. In: Textbook of gastroenterology. 5 th edition. Editors : Yamada T, Alpers DH, Kaloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW, Blackwell publishing. 2009; 2412-5

259

ABSES HATI PIOGENIK

B.J. Waleleng, N.T. Wenas, L. Rotty

PENDAHULUAN

Abses hati merupakan salah satu bentuk dari abses viseral. Hati merupakan organ intraabdominal yang paling sering mengalami abses. Abses hati terbagi dalam 2 bentuk yaitu abses hati amubik (AHA) dan abses hati piogenik (AHP). Abses hati piogenik dapat berupa abses tunggal maupun abses multipel. Abses hati telah dikenal sejak zaman Hippocrates. Namun hingga saat ini AHP masih merupakan permasalahan kesehatan sehubungan dengan angka kesakitan dan kematian yang masih cukup tinggi bila terlambat didiagnosis. Adanya peningkatan pengetahuan dan teknologi di bidang bakteriologi, antibiotika, dan teknik drainase secara signifikan memberikan perbaikan penanganan terhadap AHP.

DEFINISI

Abses hati piogenik adalah proses supuratif yang terjadi pada jaringan hati yang disebabkan oleh invasi bakteri melalui aliran darah, sistem bilier, maupun penetrasi langsung.

EPIDEMIOLOGI

Sekitar 48% kasus abses viseral adalah AHP dan merupakan 13% dari keseluruhan kasus abses intra-abdominal. Median umur adalah 44 tahun, tidak terdapat perbedaan antara laki-laki dan perempuan. Data menunjukkan Taiwan memiliki insidensi tertinggi yaitu 17,6 kasus per 100.000 penduduk. Setiap tahun, 7-20 per 100.000 ribu kasus AHP dirawat di rumah sakit. Pada otopsi, didapatkan 0,29-1,4% kasus AHP. Hampir 50% kasus merupakan abses multipel. Pada abses tunggal, 75% terletak di lobus kanan, 20% di lobus kiri, dan 5% pada kauda. Faktor risiko terjadinya AHP adalah diabetes melitus (DM), adanya penyakit dasar pada organ hepatobilier dan pankreas, serta transplantasi hati. Sekitar 15-25% kasus AHP terjadi pada pasien dengan DM, 7% pada pasien dengan bakteriemia portal, dan sekitar 50-60% dengan obstruksi bilier.

PATOGENESIS

Infeksi menyebar ke hati melalui aliran vena porta, arteri, saluran empedu, ataupun infeksi secara langsung melalui penetrasi jaringan dari fokus infeksi yang berdekatan. Sebelum era antibiotika, penyebab tersering adalah apendisitis dan pileflebitis (trombosis supuratif pada vena porta). Saat ini, infeksi yang berasal dari sistem bilier merupakan penyebab terbanyak terjadinya AHP, diikuti oleh abses kriptogenik.

Abses hati piogenik dapat juga merupakan komplikasi lanjutan dari tindakan *endoscopic sphincterotomy* untuk mengatasi batu saluran empedu, ataupun komplikasi lanjut yang terjadi 3 sampai 6 minggu setelah dilakukan *biliary-intestinal anastomosis*. Di Asia Timur dan Asia Tenggara, AHP dapat merupakan komplikasi dari kolangitis piogenik rekuren yang ditandai dengan adanya episode kolangitis yang berulang, pembentukan batu intrahepatik, ataupun adanya infeksi parasit pada sistem bilier.

GEJALA DAN TANDA

Gambaran klinis klasik AHP adalah demam dan nyeri perut kanan atas. Demam tinggi yang naik turun disertai menggigil merupakan keluhan terbanyak. Nyeri perut kanan atas biasanya menetap dan dapat menyebar ke bahu kanan. Kebanyakan pasien mengalami keadaan ini kurang dari 2 minggu, sebelum pergi berobat. Gejala tidak khas lainnya meliputi keringat malam, muntah, anoreksia, kelemahan umum, dan penurunan berat badan. Sekitar 1/3 kasus disertai dengan diare dan ¼ kasus mengeluhkan adanya batuk yang tidak produktif. Pasien juga mungkin datang dengan keluhan pada sumber infeksi primernya, misalnya apendisitis atau divertikulitis, sebelum gejala AHP berkembang.

Onset penyakit biasanya terjadi akut. Onset yang tersamar dapat terjadi pada orang tua. Onset pada abses tunggal biasanya gradual dan umumnya merupakan abses kriptogenik. Gambaran klinis pada abses multipel biasanya menunjukkan gambaran akut dan biasanya penyebab primernya diketahui.

Pemeriksaan fisik didapatkan pembesaran hati disertai nyeri pada kuadran kanan atas. Ikterik dijumpai apabila penyakit telah lanjut. Beberapa pasien tidak mengeluhkan adanya nyeri perut kuadran kanan atas ataupun tidak didapatkan hepatomegali, biasanya gambaran klinis menunjukkan *fever of unknown origin* (FUO). Adanya kelainan pada paru kanan berupa pekak pada perkusi dan penurunan suara napas dijumpai apabila proses penyakit terjadi pada segmen superior lobus kanan. Pada pemeriksaan fisik paru ditemukan kelainan pada sekitar 20-30% kasus. Anemia dan dehidrasi juga merupakan tanda fisik yang sering ditemukan.

ETIOLOGI

Kebanyakan AHP merupakan akibat infeksi dari tempat lain, dimana sumber infeksi umumnya berasal dari infeksi organ intraabdomen lain. Kolangitis yang disebabkan oleh batu maupun striktur merupakan penyebab tersering. (Tabel 1). Terdapat 15% kasus APH yang sumber infeksinya tidak diketahui (abses kriptogenik).

Tabel 1. Sumber infeksi dan penyebab APH

Saluran empedu	**Penyebaran langsung**
Batu empedu	Empiema kandung empedu
Kolangiokarsinoma	Perforasi ulkus peptikum
Striktur	Abses subfrenik
Vena porta	**Trauma**
Apendisitis	**Iatrogenik**
Divertikulitis	Biopsi hati
Penyakit Crohn	Blocked biliary stent
Arteri hepatika	**Kriptogenik**
Infeksi gigi	**Kista hati terinfeksi**
Endokarditis bakterial	

Dengan menggunakan teknik isolasi kuman anaerobik yang ketat, saat ini ditemukan 45-75% AHP disebabkan oleh bakteri anaerobik ataupun infeksi campuran bakteri aerobik dan anaerobik. Bacteroides dan Fusobacterium merupakan bakteri anaerobik penyebab AHP terbanyak. Infeksi polimikrobial umumnya disebabkan oleh bakteri anaerobik.

Escherichia coli dan Klebsiella pneumoniae (Tabel 2) merupakan kuman yang paling banyak diisolasi pada kelompok bakteri aerobik gram negatif. Klebsiella terutama ditemukan pada pasien AHP dengan DM dan intoleransi glukosa. Pada kelompok bakteri gram positif, staphylococci merupakan bakteri yang paling sering ditemukan pada infeksi monomikrobial, streptococci dan enterococci paling sering ditemukan pada infeksi polimikrobial. Pada suatu studi besar, ditemukan S.aureus dan Streptococcus β-hemolyticus merupakan bakteri penyebab AHP pada trauma, Streptococcus grup D, K. pneumonia, dan Clostridium sp. berhubungan dengan infeksi sistem bilier, serta Bacteroides dan Clostridium sp. berhubungan dengan penyakit kolon.

Tabel 2. Mikroba Patogen pada Abses Hati Piogenik

Bakteri aerobik gram negatif	**Bakteri anaerobik**
Escherichia coli	***Anaerobic streptococci***
Klebsiella pneumoniae	***Bacteroides sp.***
Pseudomonas aeruginosa	*Fusobacterium sp.*
Proteus sp.	*Peptostreptococcus sp.*
Enterobacter sp.	*Prevotella sp.*
Citrobacter freundii	*Actinomyces*
Morganella sp.	*Eubacterium*
Serratia sp.	*Propionibacterium acnes*
Haemophilus sp.	*Clostridium sp.*
Legionella pneumophila	*Lactobacillus sp.*
Yersinia sp.	*Peptococcus sp.*
Bakteri aerobik gram positif	*Eubacterium sp.*
Viridans streptococci	*Sphaerophorus sp.*
Staphylococcus aureus	*Capnocytophaga sp. (facultatively anaerobic)*
Enterococcus sp.	**Bakteri mikroaerofilik**
Beta-hemolytic streptococci	*Streptococcus milleri group*
Streptococcus pneumoniae	**Lain-lain**
Listeria monocytogenes	***Mycobacterium sp.***
	Chlamydia sp.
	Candida sp.
	Cryptococcus sp.
	Verticillium sp.

Catatan: cetak tebal ditemukan pada >5% kasus

Sumber: Albrecht H. Bacterial and miscellaneous infections of the liver. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, Eds. Zakim & Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.

DIAGNOSIS

Pemeriksaan Pencitraan

Saat ini, pemeriksaan pencitraan merupakan modalitas penting untuk menegakkan diagnosis AHP. Adanya temuan klinis meliputi demam, nyeri perut kanan atas, serta pembesaran hati yang disertai nyeri tekan, menjadi alasan untuk pemeriksaan pencitraan lebih lanjut, meliputi pemeriksaan ultrasonografi (USG) *computerized tomography scan* (CT scan), serta *magnetic resonance imaging* (MRI). Pemeriksaan pencitraan dapat membedakan AHP dari kolesistitis, obstruksi saluran empedu, maupun pankreatitis. Penggunaan zat kontras technetium 99m-sulfur colloid sebelum pemeriksaan USG dan CT sensitif untuk mengetahui adanya lesi dengan ukuran <3 cm, serta dapat memprediksi lokalisasi untuk dilakukan aspirasi perkutaneus maupun drainase.

Pemeriksaan USG memperlihatkan adanya lesi hipoekoik, kadang-kadang dapat ditemukan internal eko. Namun demikian, lesi yang terletak pada bagian atas lobus kanan sulit untuk diidentifikasi. Gambaran AHP dengan CT menunjukkan gambaran lesi densitas rendah, penggunaan kontras memperlihatkan peripheral enhancement. Pemeriksaan CT juga dapat menunjukkan sumber infeksi ekstrahepatik dari AHP, misalnya misalnya apendisitis ataupun divertikulitis. Walaupun pemeriksaan CT dan USG dapat membedakan abses dari obstruksi saluran empedu, namun tidak dapat membedakan AHP dari abses hati amebik (AHA). Pemeriksaan dengan MRI, walaupun masih sedikit digunakan, lebih sensitif untuk menentukan AHP.

Kebanyakan abses, baik AHP maupun AHA, terletak pada lobus kanan. Adanya abses multipel sangat mencurigakan suatu AHP.Tumor hati yang telah mengalami nekrosis serta infeksi sekunder, seringkali memberikan gambaran USG seperti AHP. Pemeriksaan rontgen dada dapat ditemukan adanya elevasi hemidiafragma kanan serta atelektasis.

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium didapati kelainan meliputi anemia ringan, lekositosis dengan netrofilia, serta peningkatan laju endap darah. Dapat juga ditemukan perubahan fungsi hati, yaitu peningkatan kadar serum alkali fosfatase.

Adanya antibodi antiamubik penting untuk membedakan AHA dari AHP. Lebih dari 90% pasien dengan AHA mempunyai antibodi antiamubik titer tinggi terhadap Entamoeba histolytica.

Elemen kunci untuk diagnosis AHP adalah ditemukannya agen penyebab, baik melalui kultur darah, maupun kultur pus dari aspirasi abses. Kultur darah positif pada 50% kasus. Pada aspirasi abses, spesimen yang berasal dari AHP berwarna kekuningan ataupun kehijauan serta berbau busuk. Spesimen yang berasal dari AHA berwarna merah kecoklatan.Dengan pengecatan gram, pada AHA ditandai dengan adanya netrofil tanpa bakteri, kecuali bila telah terjadi infeksi sekunder. Sementara pada AHP, selalu terdapat bakteri.

PENATALAKSANAAN

Medikamentosa

Sebelum terdapat hasil kultur, diberikan antibiotika spektrum luas. Ampisilin dan aminoglikosida diberikan bila sumber infeksi terdapat pada saluran empedu. Sefalosporin generasi ketiga merupakan pilihan apabila sumber infeksi berasal dari usus. Metronidazol diberikan pada semua AHP dengan berbagai sumber infeksi untuk mengatasi infeksi anaerobik. Regimen pilihan lain adalah kombinasi beta laktam dan penghambat aktivitas beta laktamase yang diberikan untuk AHP dengan sumber infeksi dari usus, dimana kombinasi ini juga dapat mengatasi infeksi anaerobik. Bila telah terdapat hasil kultur, antibiotika disesuaikan dengan kuman yang spesifik. Antibiotika intravena diberikan sedikitnya selama 2 minggu, dilanjutkan dengan antibiotika oral selama 6 minggu. Apabila infeksi disebabkan oleh streptococcus, pemberian antibiotika oral dosis tinggi disarankan selama lebih dari 6 minggu.

Non Medikamentosa

Drainase perkutaneus. Drainase perkutaneus dilakukan dengan tuntunan USG pada abses berukuran >5 cm, menggunakan indwelling drainage catheter. Pada abses multipel, hanya abses berukuran besar yang perlu untuk diaspirasi. Abses kecil cukup dengan penggunaan antibiotika.

Drainase dengan pembedahan. Drainase dengan pembedahan dilakukan pada AHP yang mengalami kegagalan setelah dilakukan drainase perkutaneus, ikterik yang tidak sembuh, penurunan fungsi ginjal, serta pada abses multilokuler. Saat ini drainase dengan pembedahan dilakukan dengan laparoskopik.

KOMPLIKASI

Komplikasi yang dapat terjadi seperti ruptur, penyebaran infeksi ke organ sekitar terutama ke pleura (efusi pleura, empiema) dan paru. Komplikasi lain berupa efusi perikardial, fistula torakal dan abdominal, sepsis, serta trombosis. Trombosis dapat terjadi pada vena porta maupun vena hepatika disebabkan karena infeksi bakteri anaerobik.

Trombosis dapat menyebabkan hipertensi portal ataupun sindroma Bud-Chiari meskipun penanganan abses telah berhasil. Pasien dengan abses yang besar sangat mudah mengalami sepsis.

PENCEGAHAN

Pencegahan terbaik adalah dengan mengetahui sedini mungkin sumber-sumber infeksi yang dapat menyebabkan AHP, diikuti dengan penanganan yang tepat.

PROGNOSIS

Dengan diagnosis yang cepat disertai penggunaan antibiotika pada tahap dini dan drainase perkutaneus, angka kematian karena AHP telah jauh menurun. Angka kematian pada negara maju sekitar 2-12%. Faktor utama penyebab kematian adalah pembedahan dengan drainase terbuka, keganasan, serta infeksi dari kuman anaerobik.

Prognosis baik dengan harapan hidup lebih dari 90% bila abses tunggal dan terletak pada lobus kanan. Namun, kematian dapat mencapai 100% pada AHP yang tidak diterapi. Angka kematian tinggi juga disebabkan oleh infeksi polimikrobial, abses multipel terutama dengan sumber infeksi pada sistem bilier, adanya disfungsi multiorgan, keganasan, hiperbilirubinemia, hipoalbuminemia, adanya komplikasi efusi pleura terutama pada orang tua, serta sepsis.

REFERENSI

Albrecht H. Bacterial and miscellaneous infections of the liver. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, Eds. Zakim & Boyer's hepatology : a textbook of liver disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.

Ayles HM, Bailey SL. Hepatic abscesses and cysts. In: Friedman LS, Keeffe EB, eds. Handbook of liver disease. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

Baron MJ, Kasper DL. Intraabdominal infections and abscesses. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, Eds. Harrison's gastroenterology and hepatology. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2010.

Dancygier H. Bacterial liver abscess and other bacterial infections. In: Dancygier H, Friedman SL, Allescher HD, Beuers U, Eds. Clinical hepatology principles and practice of hepatobiliary disease. Vol 2. Berlin: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2010.

Kim AY, Chung RT. Bacterial, parasitic, and fungal infections of the liver, including liver abscess. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/ diagnosis/management. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.

Krige JEJ, Beckingham IJ. Liver abscesses and hydatid disease. In: Beckingham IJ, ed. ABC of liver, pancreas and gallbladder. London: BMJ Publishing Group; 2001.

Raiford DS. Liver abscess. In: Yamada T, Alpers DH, Kallo AN, et al, eds. Textbook of gastroenterology. 5th ed. West Sussex: Blackwell Publishing Ltd; 2009.

Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2002. Chapter 29, The liver in infections; p. 495-8.

Tapias JMS. Bacterial, ricketsial and spirochaetal infections. In: Rodes J, Benhamou JP, Blei A, et al, eds. Textbook of hepatology from basic science to clinical practice. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2007.

Wenas NT, Waleleng BJ. Abses hati piogenik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, et al, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi V Jilid I. Jakarta: InternaPublishing; 2009.

260

PERLEMAKAN HATI NON ALKOHOLIK

Irsan Hasan

PENDAHULUAN

Perlemakan hati non alkoholik merupakan kondisi yang semakin disadari dapat berkembang menjadi penyakit hati lanjut. Spektrum penyakit perlemakan hati ini mulai dari perlemakan hati sederhana (simple steatosis) sampai pada steatohepatitis non alkoholik (*nonalcoholic steatohepatitis* = NASH), fibrosis dan sirosis hati. Setelah mendapat berbagai nama, seperti penyakit Laennec non alkoholik, hepatitis metabolik, dan hepatitis diabetes, akhirnya steatohepatitis non alkoholik seperti yang diperkenalkan Ludwig tahun 1980 menjadi nama yang dipergunakan secara luas. Istilah tersebut muncul setelah Ludwig dan kawan-kawan melaporkan sekelompok pasien yang dapat dikatakan tidak mengkonsumsi alkohol tetapi memperlihatkan gambaran biopsi hati yang sulit dibedakan dengan hepatitis akibat alkohol.

DEFINISI

Sampai saat ini masih terdapat beberapa ketidak-sepahaman dalam terminologi penyakit perlemakan hati, misalnya mengenai pemilihan istilah perlemakan hati non alkoholik (*nonalcoholic fatty liver* = NAFL) atau penyakit perlemakan hati non alkoholik (*nonalcoholic fatty liver disease* = NAFLD). Pada umumnya disepakati bahwa steatohepatitis non alkoholik (nonalcoholic steatohepatitis = NASH) merupakan perlemakan hati pada tingkat yang lebih berat.

Dikatakan sebagai perlemakan hati apabila kandungan lemak di hati (sebagian besar terdiri atas trigliserida) melebihi 5% dari seluruh berat hati. Karena pengukuran berat hati sangat sulit dan tidak praktis, diagnosis dibuat berdasarkan analisis spesimen biopsi jaringan hati, yaitu ditemukannya minimal 5-10% sel lemak dari keseluruhan hepatosit.

Kriteria lain yang juga sangat penting adalah pengertian non alkoholik. Batas untuk menyatakan seseorang minum alkohol yang tidak bermakna sempat menjadi perdebatan, tetapi lebih banyak ahli yang menyepakati bahwa konsumsi alkohol sampai 20 g per hari masih bisa digolongkan sebagai non alkoholik.

EPIDEMIOLOGI

Dari banyak penelitian terbukti bahwa abnormalitas tes fungsi hati akibat perlemakan hati maupun steatohepatitis non alkoholik merupakan kelainan yang sangat sering ditemukan di masyarakat. Angka yang dilaporkan sangat bervariasi karena metodologi survei yang berbeda-beda.

Prevalensi perlemakan hati non alkoholik berkisar antara 15-20% pada populasi dewasa di Amerika Serikat, Jepang dan Italia. Diperkirakan 20-30% di antaranya berada dalam fase yang lebih berat (steatohepatitis non alkoholik). Sebuah penelitian terhadap populasi dengan obesitas di negara maju mendapatkan 60% perlemakan hati sederhana, 20-25% steatohepatitis non alkoholik dan 2-3% sirosis. Dalam laporan yang sama disebutkan pula bahwa 70% pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami perlemakan hati, sedangkan pada pasien dislipidemia angkanya sekitar 60%.

Di Indonesia penelitian mengenai perlemakan hati non alkoholik masih belum banyak. Lesmana melaporkan 17 pasien steatohepatitis non alkoholik, rata-rata berumur 42 tahun dengan 29% gambaran histologi hati menunjukkan steatohepatitis disertai fibrosis. Sebuah studi populasi dengan sampel cukup besar oleh Hasan dkk mendapatkan prevalensi perlemakan hati non alkoholik sebesar 30,6%. Faktor risiko penting yang dilaporkan adalah obesitas, diabetes melitus (DM) dan hipertrigliseridemia.

Steatohepatitis non alkoholik dapat terjadi pada semua usia, termasuk anak-anak, walaupun penyakit ini dikatakan paling banyak pada dekade keempat dan kelima kehidupan. Jenis kelamin yang dominan berbeda-beda dalam berbagai penelitian, namun umumnya menunjukkan adanya predileksi perempuan. Obesitas, DM tipe 2, dan dislipidemia juga merupakan kondisi yang sering berkaitan dengan perlemakan hati non alkoholik. Walaupun demikian, steatohepatitis non alkoholik dapat terjadi pada individu yang tidak gemuk tanpa faktor risiko seperti di atas.

PATOGENESIS

Pengetahuan mengenai patogenesis steatohepatitis non alkoholik masih belum memuaskan. Dua kondisi yang sering berhubungan dengan steatohepatitis non alkoholik adalah obesitas dan diabetes melitus, serta dua abnormalitas metabolik yang sangat kuat kaitannya dengan penyakit ini adalah peningkatan suplai asam lemak ke hati serta resistensi insulin. Hipotesis yang sampai saat ini banyak diterima adalah *the two hit theory* yang diajukan oleh Day dan James.

Hit pertama terjadi akibat penumpukan lemak di hepatosit yang dapat terjadi karena berbagai keadaan, seperti dislipidemia, diabetes melitus, dan obesitas. Seperti diketahui bahwa dalam keadaan normal, asam lemak bebas dihantarkan memasuki organ hati lewat sirkulasi darah arteri dan portal. Di dalam hati, asam lemak bebas akan mengalami metabolisme lebih lanjut, seperti proses re-esterifikasi menjadi trigliserida atau digunakan untuk pembentukan lemak lainnya. Adanya peningkatan massa jaringan lemak tubuh, khususnya pada obesitas sentral, akan meningkatkan penglepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk di dalam hepatosit. Bertambahnya asam lemak bebas di dalam hati akan menimbulkan peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak. Proses ini terfokus di mitokondria sel hati sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan mitokondria itu sendiri. Inilah yang disebut sebagai hit kedua. Peningkatan stres oksidatif sendiri dapat juga terjadi karena resistensi insulin, peningkatan konsentrasi endotoksin di hati, peningkatan aktivitas un-coupling protein mitokondria, peningkatan aktivitas sitokrom P-450 2E1, peningkatan cadangan besi dan menurunnya aktivitas anti oksidan. Ketika stres oksidatif yang terjadi di hati melebihi kemampuan perlawanan anti oksidan, maka aktifasi sel stelata dan sitokin pro inflamasi akan berlanjut dengan inflamasi progresif, pembengkakan hepatosit dan kematian sel, pembentukan badan Mallory, serta fibrosis. Meskipun teori two-hit sangat popular dan dapat diterima, agaknya penyempurnaan akan terus dilakukan karena makin banyak yang berpendapat bahwa yang terjadi sesungguhnya lebih dari dua hit.

PERJALANAN PENYAKIT

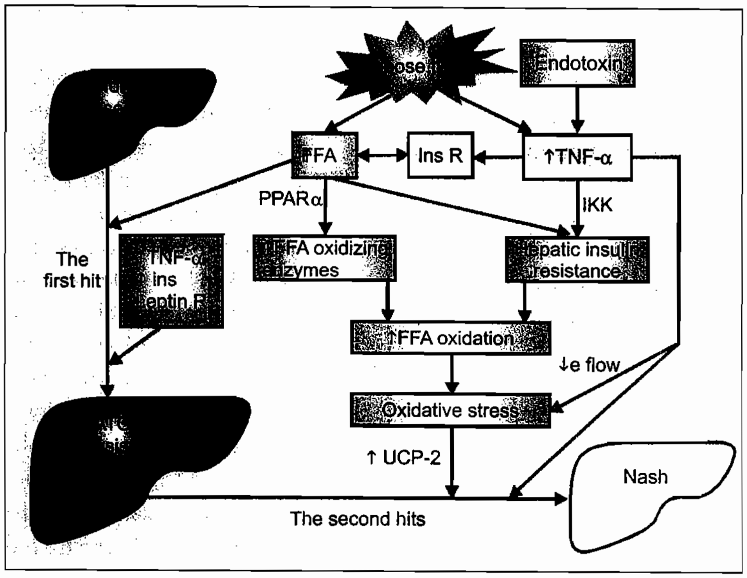
Perjalanan alamiah penyakit perlemakan hati nonalkoholik masih belum jelas diketahui karena masih terbatasnya penelitian prospektif, tapi tampaknya sangat dipengaruhi oleh derajat kerusakan jaringan. Selama ini disepakati bahwa ada beberapa tingkat gambaran histologik sepanjang perjalanan alamiah penyakit ini, yaitu perlemakan hati sederhana, steatohepatitis, steatohepatitis yang disertai fibrosis dan sirosis. Terbukti pula bahwa setelah berkembang menjadi sirosis, perlemakan sebaliknya makin menghilang.

Pada sebuah penelitian terhadap 257 orang pasien perlemakan hati non alkoholik yang dipantau selama 3,5 sampai 11 tahun melalui biopsi hati, didapatkan 28% mengalami kerusakan hati progresif, 59% tidak mengalami perubahan, dan 13% justru membaik. Pada beberapa kasus terlihat jelas perkembangan mulai dari steatosis menuju steatohepatitis sampai akhirnya menjadi sirosis hati.

Sampai saat ini risiko mortalitas pasien-pasien perlemakan hati non alkoholik masih menjadi kontradiksi. Studi oleh Propst dan kawan-kawan membandingkan probabilitas kesintasan (survival) 30 pasien steatohepatitis non alkoholik dengan kontrol yang disesuaikan usia dan jenis kelaminnya. Ternyata kelompok pasien steatohepatitis non alkoholik memiliki kesintasan yang lebih pendek 5-10 tahun. Suatu penelitian retrospektif potong lintang melaporkan 11 kematian di antara 299 pasien (3,1%). Selanjutnya dalam studi lain didapatkan hanya 1 kematian di antara 42 pasien selama pemantauan 4,5 tahun, sehingga mendukung pendapat mortalitas yang rendah dari studi sebelumnya. Hasil sebaliknya ditunjukkan beberapa penelitian terbaru. Studi terhadap 30 pasien steatohepatitis non alkoholik yang diikuti lebih dari 10 tahun, mendapatkan kesintasan 5 tahun hanya 67% dan kesintasan 10 tahun 59%. Harus diingat bahwa semua data dikumpulkan secara retrospektif dengan berbagai keterbatasan, sehingga penelitian prospektif untuk menilai mortalitas masih sangat diperlukan.

Banyak faktor yang berperan dalam mortalitas pasien dengan perlemakan hati non alkoholik, seperti obesitas, diabetes melitus beserta komplikasinya, komorbiditas lain yang berkaitan dengan obesitas, serta kondisi hatinya sendiri. Belum ada publikasi yang secara jelas menilai kontribusi faktor-faktor tersebut terhadap kematian pasien, walaupun sebuah studi mendapatkan bahwa terjadinya sirosis meningkatkan risiko relatif mortalitas.

Perbaikan histologik juga dapat terjadi, khususnya pada pasien-pasien dengan fibrosis minimal. Setelah mengalami penurunan berat badan, histologi hati bisa membaik antara lain berupa berkurangnya inflamasi serta Mallory bodies, sampai perbaikan fibrosis. Tentunya hal ini terjadi jika penurunan dilakukan secara bertahap, karena



Gambar 1. Konsep patogenesis steatohepatis

terbukti bahwa kehilangan berat badan mendadak justru memicu progresi penyakit bahkan sampai mengalami gagal hati.

MANIFESTASI KLINIS

Sebagian besar pasien dengan perlemakan hati nonalkoholik tidak menunjukkan gejala maupun tanda-tanda adanya penyakit hati. Beberapa pasien melaporkan adanya rasa lemah, malaise, keluhan tidak enak dan seperti mengganjal di perut kanan atas. Pada kebanyakan pasien, hepatomegali merupakan satu-satunya kelainan fisis yang didapatkan. Umumnya pasien dengan perlemakan hati non alkoholik ditemukan secara kebetulan pada saat dilakukan pemeriksaan lain, misalnya dalam medical check-up. Sebagian lagi datang dengan komplikasi sirosis seperti asites, perdarahan varises, atau bahkan sudah berkembang menjadi hepatoma.

DIAGNOSIS

Biopsi hati merupakan baku emas (*gold standard*) pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis dan sejauh ini masih menjadi satu-satunya metoda untuk membedakan steatosis non alkoholik dengan perlemakan tanpa atau disertai inflamasi. Masih menjadi perdebatan apakah biopsi hati perlu dilakukan sebagai pemeriksaan rutin dalam proses penegakan diagnosis perlemakan hati non alkoholik. Sebagian ahli mendukung dilakukannya biopsi karena pemeriksaan histopatologi mampu menyingkirkan etiologi penyakit hati lain, membedakan steatosis dari steatohepatitis, memperkirakan prognosis, dan menilai progresi fibrosis dari waktu ke waktu. Alasan dari kelompok yang menentang biopsi hati antara lain prognosis yang umumnya baik, belum tersedianya terapi yang benar-benar efektif, dan risiko serta biaya dari tindakan biopsi itu sendiri. Oleh karenanya pemeriksaan radiologis dan kimia darah terus menerus diteliti dan dioptimalkan sebagai metoda pemeriksaan alternatif yang bersifat non invasif.

Laboratorium

Tidak ada pemeriksaan laboratorium yang bisa secara akurat membedakan steatosis dengan steatohepatitis, atau perlemakan hati non alkoholik dengan perlemakan hati alkoholik. Peningkatan ringan sampai sedang, konsentrasi aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), atau keduanya merupakan kelainan hasil pemeriksaan laboratorium yang paling sering didapatkan pada pasien-pasien dengan perlemakan hati non alkoholik. Beberapa pasien datang dengan enzim hati yang normal sama sekali. Kenaikan enzim hati biasanya tidak melebihi empat kali dengan rasio AST:ALT kurang dari satu, tetapi pada fibrosis lanjut rasio ini dapat mendekati atau bahkan melebihi satu. Perlu menjadi perhatian beberapa studi yang melaporkan bahwa konsentrasi AST dan ALT tidak memiliki korelasi dengan aktivitas histologis, bahkan konsentrasi enzim dapat tetap normal pada penyakit hati yang sudah lanjut. Pemeriksaan laboratorium lain seperti fosfatase alkali, g-glutamiltransferase, feritin darah atau saturasi transferin juga dapat meningkat, sedangkan hipoalbuminemia, waktu protrombin yang memanjang, dan hiperbilirubinemia biasanya ditemukan pada pasien yang sudah menjadi sirosis.

Dislipidemia ditemukan pada 21-83% pasien dan biasanya berupa peningkatan konsentrasi trigliserida. Karena diabetes merupakan salah satu faktor risiko perlemakan hati non alkoholik, maka tidak jarang terdapat pula peningkatan konsentrasi gula darah.

Evaluasi Pencitraan

Berbagai modalitas pencitraan telah dicoba untuk mendeteksi perlemakan hati. Agaknya ultrasonografi merupakan pilihan terbaik saat ini, walaupun *computerized tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) juga dapat digunakan. Pada ultrasonografi, infiltrasi lemak di hati akan menghasilkan peningkatan difus ekogenisitas (hiperekoik, bright liver) bila dibandingkan dengan ginjal. Sensitifitas USG 89% dan spesivisitasnya 93% dalam mendeteksi steatosis. Terbukti ketiga teknik pencitraan di atas memiliki sensitifitas yang baik untuk mendeteksi perlemakan hati non alkoholik dengan deposisi lemak di hati lebih dari 30%, tetapi tidak satupun dari ketiga alat tersebut dapat membedakan perlemakan hati sederhana dari steatohepatitis.

Infiltrasi lemak di hati menghasilkan gambar parenkim hati dengan densitas rendah yang bersifat difus pada CT, meskipun adakalanya berbentuk fokal. Gambaran fokal ini dapat disalahartikan sebagai massa ganas di hati. Pada keadaan seperti itu MRI bisa dipakai untuk membedakan nodul akibat keganasan dari infiltasi fokal lemak di hati.

Histologi

Secara histologis, perlemakan hati non alkoholik tidak dapat dibedakan dengan kerusakan hati akibat alkohol. Gambaran biopsi hati antara lain berupa steatosis, infiltrasi sel radang, *hepatocyte ballooning* dan nekrosis, nukleus glikogen, Mallory's hyaline, dan fibrosis.

Ditemukannya fibrosis pada perlemakan hati non alkoholik menunjukkan kerusakan hati lebih lanjut dan lebih berat. Dari berbagai penelitian terhadap gambaran histologi hati yang pernah dilakukan terlihat bahwa fibrosis dalam berbagai derajat ditemukan pada hampir 66% kasus ketika diagnosis ditegakkan, 25% di antaranya dengan fibrosis berat (fibrosis septa atau sirosis) dan 14% sirosis nyata.

Karakteristik histologis perlemakan hati non alkoholik adalah ditemukannya perlemakan hati dengan atau tanpa inflamasi. Perlemakan umumnya didominasi oleh gambaran sel makrovesikular yang mendesak inti hepatosit ke tepi sel. Pada fase awal atau steatosis ringan, lemak ditemukan pada zona 3 hepatosit. Inflamasi merupakan komponen dasar untuk menyatakan adanya steatohepatitis non alkoholik. Sel-sel inflamasi tersebut terdiri dari netrofil dan sel mononuklear yang ditemukan pada lobulus-lobulus hati. Bila sel-sel inflamasi tidak ditemukan berarti pasien masih berada dalam tahap perlemakan hati saja. Adanya badan Mallory dan anak inti glikogen merupakan variasi dari gambaran steatohepatitis non alkoholik. Biasanya badan Mallory ini memiliki ukuran lebih kecil daripada yang biasa ditemukan pada steatohepatitis alkoholik.

Tabel 1. *Grading* dan *Staging* Perlemakan Hati Non-alkoholik

***Grading* untuk steatosis**	
grade 1	<33% hepatosit terisi lemak
grade 2	33-66% hepatosit terisi lemak
grade 3	>66% hepatosit terisi lemak
***Grading* untuk steatohepatitis**	
grade 1	ringan
steatosis	didominasi makrovesikular, melibatkan hingga 55% dari lobulus
degenerasi balon	kadangkala terlihat; di zona 3 hepatosit
inflamasi lobular	inflamasi akut tersebar dan ringan (sel PMN), kadangkala inflmasi kronik (sel MN)
inflamasi protal	tidak ada atau ringan
grade 2	sedang
steatosis	berbagai derajat, biasanya campuran makrovesikular dan mikrovesikular
degenerasi balon	jelas terlihat dan terdapat di zona 3
inflamasi lobular	adanya sel PMN dikaitkan dengan hepatosit yang mengalami degenerasi balon, fibrosi periselular; inflamasi kronik ringan mungkin ada
inflamasi portal	ringan sampai sedang
grade 3	berat
steatosis	meliputi >66% lobulus (panasinar), umumnya steatosis campuran
degenerasi balon	nyata dan terutama di zona 3
inflamasi lobular	inflamasi akut dan kronik yang tersebar; sel PMN terkonsentrasi di area zona 3 yang mengalami degenerasi balon dan fibrosis perisinusoidal
inflamasi portal	ringan sampai sedang
***Staging* untuk fibrosis**	
stage 1	fibrosis perivenuler zona 3, perisinusoidal, periselular; ekstensif atau fokal
stage 2	seperti di atas, dengan fibrosis periportal yang fokal atau ekstensif
stage 3	fibrosis jembatan, fokal atau ekstensif
stage 4	sirosis

Sampai saat ini masih terdapat perbedaan pendapat mengenai interpretasi histopatologis steatohepatitis non alkoholik. Kontroversi terutama mengemuka dalam hal penentuan kriteria untuk membedakan perlemakan hati sederhana dengan steatohepatitis non alkoholik. Di samping itu, meskipun penilaian derajat fibrosis hampir seragam, para ahli patologi seringkali tidak sepaham menyangkut grading inflamasi. Klasifikasi dari

Brunt merupakan kriteria histopatologis yang banyak dipakai untuk menentukan derajat steatohepatitis non alkoholik.

PENATALAKSANAAN

Sampai sekarang modalitas pengobatan yang terbukti baik masih terbatas. Belum ada terapi yang secara universal dapat dikatakan efektif, strategi pengobatan cenderung dilakukan dengan pendekatan empiris karena patogenesis penyakit juga belum begitu jelas diketahui. Penelitian terapi medikamentosa steatohepatitis non alkoholik yang dipublikasikan sebagian besar merupakan uji klinis tanpa kontrol. Penelitian yang menggunakan kontrol umumnya dilakukan terhadap pasien dalam jumlah kecil atau bervariasi dalam menetukan kriteria steatohepatitis dan parameter keberhasilan. Oleh karena itu, pengobatan lebih ditujukan pada tindakan untuk mengontrol faktor risiko, seperti memperbaiki resistensi insulin dan mengurangi asupan asam lemak ke hati, selanjutnya baru pemakaian obat yang dianggap memiliki potensi hepatoprotektor.

Pengontrolan Faktor Risiko

Mengurangi Berat Badan dengan Diet dan Latihan Jasmani. Intervensi terhadap gaya hidup dengan tujuan mengurangi berat badan merupakan terapi lini pertama bagi steatohepatitis non alkoholik. Target penurunan berat badan adalah untuk mengoreksi resistensi insulin dan obesitas sentral, bukan untuk memperbaiki bentuk tubuh. Penurunan berat badan secara bertahap terbukti dapat memperbaiki konsentrasi serum aminotransferase (AST dan ALT) serta gambaran histologi hati pada pasien dengan steatohepatitis non alkoholik. Erikson dkk melaporkan efek penurunan berat badan pada tiga pasien yang sebelumnya mengalami kelebihan berat antara 50-60%. Ternyata semua mengalami perbaikan dengan konsentrasi enzim aminotransferase mendekati normal, dan dua pasien menunjukkan normalisasi histologi hati. Sebuah studi lain di Jepang yang menggunakan intervensi diet dan olahraga untuk menurunkan berat badan juga memberikan hasil yang sama. Perlu diperhatikan bahwa penurunan berat badan terlalu drastis atau fluktuasi berat badan yang bolak-balik naik turun (sindrom yo-yo) justru memicu progresi penyakit hati. Hal ini terjadi akibat meningkatnya aliran asam lemak bebas ke hati sehingga peroksidasi lemakpun turut meningkat. Sebaliknya penurunan berat badan bertahap ternyata tidak mudah dilakukan dan seringkali sulit untuk dipertahankan.

Latihan jasmani dan pengaturan diet menjadi inti terapi dalam usaha mengurangi berat badan. Aktifitas fisik hendaknya berupa latihan bersifat aerobik paling sedikit 30 menit sehari. Sangat penting untuk mencapai target denyut nadi, tetapi tidak perlu menjalankan latihan yang terlalu berat.

Esensi pengaturan diet tidak berbeda dengan diet pada diabetes: mengurangi asupan lemak total menjadi <30% dari total asupan energi, mengurangi asupan lemak jenuh, mengganti dengan karbohidrat kompleks yang mengandung setidaknya 15 gr serat serta kaya akan buah dan sayuran. Walaupun dianjurkan untuk merujuk pasien kepada ahli gizi untuk mendapatkan pengetahuan lebih rinci mengenai pengaturan diet, namun setiap dokter diharapkan mampu memberi informasi prinsip diet rendah lemak yang sesungguhnya tidaklah terlalu rumit.

Mengurangi berat badan dengan tindakan bedah. Setelah gagal dengan pengaturan diet dan latihan jasmani tidak jarang pasien beralih kepada terapi pembedahan. Beberapa penelitian melaporkan manfaat operasi bariatrik terhadap pasien dengan perlemakan hati. Terlihat adanya perbaikan pada gambaran histologi hati serta parameter umum sindrom metabolik. Sekali lagi harus diingat potensi timbulnya eksaserbasi steatohepatitis pada penurunan berat badan yang terlalu cepat.

Terapi Farmakologis

Antidiabetik dan insulin sensitizer. Metformin meningkatkan kerja insulin pada sel hati dan menurunkan produksi glukosa hati. Lin dkk menunjukkan perbaikan penyakit perlemakan hati pada model hewan dengan steatohepatitis nonalkoholik. Hal ini dianggap terjadi melalui penghambatan TNF-α sehingga terjadi perbaikan insulin, downregulation konsentrasi UCP-2 messenger RNA di hati, dan penurunan pengikatan DNA oleh SREBP-1 pada ekstrak hati tikus.

Penelitian lain dilakukan oleh Marchesini dkk. Empat belas pasien steatohepatitis nonalkoholik mendapat terapi metformin 3 x 500 mg/hari selama 4 bulan dan sebagai kelompok kontrol adalah 6 pasien steatohepatitis nonalkoholik yang hanya mendapat terapi diet. Didapatkan perbaikan konsentrasi rata-rata SGPT, peningkatan sensitifitas insulin, dan penurunan volume hati pada pasien yang mendapatkan terapi metformin. Namun sayangnya, pada penelitian ini tidak dilakukan evaluasi histopatologis setelah terapi.

Tiazolidindion adalah obat antidiabetik yang bekerja sebagai ligan untuk PPARg dan memperbaiki sensitifitas insulin pada jaringan adiposa. Selain itu, tiazolidindion juga menghambat ekspresi leptin dan TNF-α, konstituen yang dianggap terlibat dalam patogenesis steatohepatitis nonalkoholik. Terdapat 3 tiazolidindion yang telah diproduksi. Pertama, troglizaton telah ditarik dari peredaran karena menyebabkan kerusakan hati, termasuk beberapa kematian akibat penyakit hati. Caldwell dkk menggunakan obat ini sebelum ditarik dari peredaran. Berdasarkan penelitiannya, ditemukan normalisasi enzim tanpa perbaikan histologis pada 7 dari 10 pasien steatohepatitis nonalkoholik yang diterapi troglizaton selama 6 bulan. Kedua, rosiglitazon yang telah diteliti selama setahun pada 25 pasien dengan steatohepatitis non alkoholik. Konsentrasi enzim-enzim hati (AST, fosfatase alkali dan g-glutamil transpeptidase) membaik secara bermakna seperti juga sensitifitas insulin. Biopsi hati yang dilakukan pasca terapi menunjukkan adanya perbaikan derajat fibrosis sentrilobular. Adanya beberapa kasus gangguan hati akibat rosiglitazon, diperlukan studi terkontrol lebih besar untuk menilai manfaat dan keamanan obat ini. Obat ketiga adalah pioglitazon yang paling tidak telah dilaporkan pada tiga studi pendahuluan. Ketiganya membuktikan terjadinya perbaikan pada aminotransferase, dua penelitian juga disertai perbaikan derajat steatosis dan nekroinflamasi. Sayangnya penelitian tersebut melibatkan sampel kecil, delapan sampai sepuluh pasien, sehingga dibutuhkan penelitian lanjutan dengan sampel lebih besar.

Obat anti hiperlipidemia. Studi menggunakan gemfibrozil menunjukkan perbaikan ALT dan konsentrasi lipid setelah pemberian obat selama satu bulan, tetapi evaluasi histologi tidak dilakukan. Uji klinis terhadap statin juga telah dilakukan. Sebuah studi pendahulan dengan sampel kecil memperlihatkan perbaikan parameter biokimiawi dan histologi pada sekelompok pasien yang mendapat atorvastatin. Sebaliknya studi lain menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antara kontrol dan pasien yang menggunakan berbagai jenis statin.

Antioksidan. Berdasarkan patogenesisnya, terapi antioksidan diduga berpotensi untuk mencegah progresi steatosis menjadi steatohepatitis dan fibrosis. Antioksidan yang pernah dievaluasi sebagai alternatif terapi pasien perlemakan hati non alkoholik antara lain vitamin E (a-tokoferol), vitamin C, betain dan N-asetilsistein. Penelitian-penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa vitamin E menghambat produksi sitokin oleh lekosit. Sementara itu uji klinis pada manusia menunjukkan bahwa vitamin E dengan dosis sampai 300 IU/hari dapat menurunkan konsentrasi TGF-β, memperbaiki inflamasi dan fibrosis, seperti studi yang melibatkan 12 pasien dengan steatohepatitis berdasarkan biopsi dan 10 pasien dengan perlemakan hati yang mendapat vitamin E 300 IU/hari selama setahun. Tes fungsi hati menunjukkan perbaikan bermakna dibandingkan data awal, sedangkan derajat steatosis, inflamasi dan fibrosis membaik atau tetap stabil pada sembilan pasien dengan steatohepatitis yang menjalani biopsi hati ulangan pasca terapi. Studi lain dilakukan terhadap 45 pasien dengan steatohepatitis non alkoholik yang menerima kombinasi vitamin E 1000 IU/hari dan vitamin C 1000 IU/hari atau plasebo selama enam bulan. Ternyata tidak terlihat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan plasebo dalam enzim-enzim hati, derajat steatosis dan aktivitas nekroinflamasi. Untuk memastikan potensi efikasi vitamin E terhadap pasien perlemakan hati non alkoholik masih diperlukan penelitian terkontrol dengan jumlah lebih besar.

Betain berfungsi sebagai donor metil dalam pembentukan lesitin dalam siklus metabolik metionin. Pada sebuah penelitian oleh grup dari klinis Mayo, betain 20 mg/hari diberikan pada delapan pasien dengan steatohepatitis non alkoholik selama 12 bulan. Pasca terapi terlihat perbaikan bermakna konsentrasi ALT, steatosis, aktifitas nekroinflamasi dan fibrosis.

Hepatoprotektor. Ursodeoxycholic acid (UDCA) adalah asam empedu dengan banyak potensi, seperti efek imunomodulator, pengaturan lipid, dan efek sitoproteksi. Pertama kali digunakan secara empiris pada seorang perempuan berusia 66 tahun dengan steatohepatitis non alkoholik yang menunjukkan normalisasi enzim transaminase setelah terapi UDCA selama satu tahun. Sampai saat ini terdapat empat uji klinis terbuka untuk menilai manfaat terapi UDCA pada pasien steatohepatitis non alkoholik. Pada sebuah studi pendahuluan terhadap 40 pasien yang mendapat UDCA 13-15 mg/kg/hari selama satu tahun terbukti adanya perbaikan ALT, fosfatase alkali, g-GT, dan steatosis, tetapi tidak ada perbaikan bermakna dalam derajat inflamasi dan fibrosis. Pada studi lain tes fungsi hati mengalami perbaikan pada 13 pasien setelah mendapat UDCA 10 mg/kg/hari selama 6 bulan. Studi paling akhir menyangkut UDCA dilakukan terhadap 24 pasien dengan dosis 250 mg tiga kali sehari selama 6-12 bulan. Dilaporkan adanya perbaikan konsentrasi aminotransferase dan petanda fibrogenesis.

REFERENSI

Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre P, Lindor KD.

Betaine, a promising new agent for patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Am J Gastroenterol. 2001; 96; 2711-7.

Acosta RC, Molina EG, O'Brien CB et al. The use of pioglitazone in non-alcoholic steatohepatitis (Abstract). Gastroenterology. 2001;120 (Suppl.): 2778.

Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol. 2002; 35: 253-61.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221-31.

Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A contolled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 1999; 31; 384.

Brunt EM, James CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 2467-74.

Caldwell SH, Hespenheiden EE, Redick JA et al. A pilot study of thiazolidinedione, troglizatone, in non-alcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2001; 96; 519-25.

Caldwell SH, Osaimi A, Chang C, Davis C, Hespenheide EE. Nonalcoholic fatty liver: overview. In: Okita K,editor. NASH and nutritional therapy.Tokyo: Springer-Verlag; 2005.p.1-43.

Day CP, Daly AK. NASH is a genetically betermined disease. In: Farrell GC, George J, Hall PM, McCullough AJ, editors. Fatty liver disease-NASH and related disorders. Massachussetts: Blackwell Publishing; 2005. p.66-75.

Day CP, James O. Steatohepatitits: a tale of 'two hits ?'. Gastroenterology. 1998; 114: 842-45.

Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodes J,editors. Progress in the treatment of liver diseases. Barcelona: Ars Medica; 2003.p. 227-32.

Gani RA. Manifestasi klinis dan penatalaksanaan non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In: Lesmana LA, Gani RA, Hasan I, Wijaya IP, Mansjoer A,editors. Abstrak Liver Up Date 2002. Perkembangan terkini diagnosis dan penatalaksanaan penyakit hati dan saluran empedu. Jakarta: PIP Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2002.p28-30

Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 2714-24.

Harrison SA, Tetri BN. Clinical manifestations and diagnosis of NAFLD. In: Farrell GC, George J, Hall PM, McCullough AJ, editors. Fatty liver disease-NASH and related disorders. Massachussetts: Blackwell Publishing; 2005. p. 159-67.

Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2003; 96; 2485-90.

Hasan I, Gani RA, Machmud R et al. Prevalenve and risk factors for non-alcoholic fatty liver in Indonesia. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17 (Suppl): A154.

Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-b1 level and efficacy of a-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis; a pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15; 1667-72.

Holoman J, Glasa J, Kasar J et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH): correlation to liver morphology and effects of therapy (Abstract). J Hepatol. 2000; 32 (Suppl 2): 210.

Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G. Atorvastatin for the treatment of NASH (Abstract). Gastroenterology. 2001; 120 (Suppl.): 2767.

Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic-included steatohepatitis: a pilot study. Hepatology. 1996: 23; 1464-7.

McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2004; 8: 521-34.

Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bacon BR et al. Histological improvement in NASH following reduction of insulin resistance with 48-week treatment with the PPAPg agonist rosiglitazone (Abstract). Hepatology. 2002; 36; 379.

Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 1995; 108: 1607 (letter).

Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology. 1990; 12; 1106-10.

261

HEPATOTOKSISITAS IMBAS OBAT

Putut Bayupurnama

Sebagian besar obat masuk melalui saluran cerna, dan hati terletak diantara permukaan absorptif dari saluran cerna dan organ target obat dimana hati berperan sentral dalam metabolisme obat.Hepatotoksisitas imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk tubuh. Kejadian jejas hati karena obat mungkin jarang terjadi namun akibat yang ditimbulkannya bisa fatal. Reaksi tersebut sebagian besar idiosinkratik pada dosis terapeutik yang dianjurkan, dari 1 tiap 1000 pasien sampai 1 tiap 100000 pasien dengan pola yang konsisten untuk setiap obat dan untuk setiap golongan obat. Sebagian lagi tergantung dosis obat. Hepatotoksisitas imbas obat merupakan alasan paling sering penarikan obat dari pasaran di Amerika Serikat dan di dalamnya termasuk lebih dari 50 persen kasus gagal hati akut.

Sebagian besar obat bersifat lipofilik sehingga membuat mereka mampu menembus membran sel intestinal. Obat kemudian diubah lebih hidrofilik melalui proses-proses biokimiawi di dalam hepatosit, menghasilkan produk-produk larut air yang diekskresi ke dalam urin atau empedu.Biotransformasi hepatik ini melibatkan jalur oksidatif utamanya melalui sistem enzim sitokrom P-450.

MEKANISME HEPATOTOKSISITAS

Mekanisme jejas hati imbas obat yang mempengaruhi protein-protein transport pada membrane kanalikuli dapat terjadi melalui mekanisme apoptosis hepatosit imbas asam empedu dimana terjadi penumpukan asam-asam empedu di dalam hati karena gangguan transpor pada kanalikuli yang menghasilkan translokasi Fas sitoplasmik ke membran plasma, dimana reseptor-reseptor ini mengalami pengelompokan sendiri dan memicu kematian sel melalui apoptosis. Disamping itu banyak reaksi hepatoselular melibatkan sistem sitokrom P-450 yang mengandung heme yang menghasilkan reaksi-reaksi energi tinggi yang dapat membuat ikatan kovalen obat dengan enzim, sehingga menghasilkan ikatan baru yang tak punya peran.Kompleks enzim-obat ini bermigrasi ke permukaan sel di dalam vesikel-vesikel untuk berperan sebagai imunogen-imunogen sasaran serangan sitolitik sel T, merangsang respons imun multifaset yang melibatkan sel-sel T sitotoksik dan berbagai sitokin. Obat-obat tertentu menghambat fungsi mitokondria dengan efek ganda pada beta-oksidasi dan enzim-enzim rantai respirasi. Metabolit-metabolit toksis yang dikeluarkan dalam empedu dapat merusak epitel saluran empedu. Tabel 1 menunjukkan reaksi idiosinkratik obat dan sel-sel yang dipengaruhi reaksi tersebut.

IMPLIKASI KLINIK

Gambaran klinik hepatotoksisitas imbas obat sulit dibedakan secara klinik dengan penyakit hepatitis atau kholestasis dengan etiologi lain (Tabel 2). Riwayat pemakaian obat-obat atau substansi hepatotoksik lain harus dapat diungkap Onset umumnya cepat, malaise, dan ikterus, serta dapat terjadi gagal hati akut yang berat terutama bila pasien masih meminum obat tersebut setelah onset hepatotoksisitas. Apabila jejas hepatosit lebih dominan maka kadar aminotransferase dapat meningkat hingga paling tidak lima kali batas atas normal, sedangkan kenaikan kadar fosfatase alkali dan bilirubin menonjol pada kholestasis. Mayoritas reaksi obat idiosinkratik melibatkan kerusakan hepatosit seluruh lobul hepatik dengan derajat nekrosis dan apoptosis bervariasi.

Pada kasus ini gejala hepatitis biasanya muncul dalam beberapa hari atau minggu sejak mulai minum obat dan mungkin terus berkembang bahkan sesudah obat penyebab dihentikan pemakaiannya.

Beberapa obat menunjukkan reaksi alergi yang menonjol, seperti phenytoin yang berhubungan dengan demam, limfadenopati,rash, dan jejas hepatosit yang berat. Pemulihan reaksi imunoalergik umumnya lambat

Tabel 1. Reaksi Obat Idiosinkratik dan Sel-Sel yang Dipengaruhinya

Jenis reaksi	**Pengaruh pada sel**	**Contoh obat**
Hepatoselular	Efek langsung atau produksi oleh kompleks enzim-obat yang berakibat disfungsi sel, disfungsi membran,respons sitotoksik sel T	Isoniazid,trazodon,diklofenak, nefazodon, venlafaxin, lovastatin
Kolestasis	Jejas membran kanalikuli dan transporter	Klorpromazin,estrogen,eritromisin dan turunannya
Imunoalergik	Kompleks enzim obat pada permukaan sel menginduksi respons IgE	Halotan, fenitoin, sulfametoksazol
Granulomatus	Makrofag, limfosit menginfiltrasi lobul hepatik	Diltiazem, obat sulfa, kuinidin
Lemak Mikrovesikular	Respirasi mitokondria yang berubah, beta-oksidasi mengakibatkan asidosis laktat dan akumulasi trigliserida	Didanosin, tetrasiklin, asam asetilsalisilat, valproic acid
Steatohepatitis	Multifaktorial	Amiodaron, Tamoksifen
Autoimun	Respons limfosit sitotoksik langsung pada komponen membran hepatosit	Nitrofurantoin,metildopa, lovastatin, minosiklin
Fibrosis	Aktivasi "stellate cells"	Metotreksat, kelebihan vitamin A
Kolaps vaskular	Menyebabkan iskemik atau injuri hipoksik	Asam nikotinat,kokain, metilendioksimetamfetamin
Onkogenesis	Mendorong pertumbuhan tumor	Kontrasepsi oral, androgen
Campuran (mixed)	Jejas sitoplasmik dan kanalikuli, langsung merusak saluran-saluran empedu	Amoksisilin-klavulanat, karbamazepin,herbal, siklosporin, metimazol, troglitazon

Lee WM, 2003

Tabel 2. Kriteria Hepatotoksisitas Menurut *Common Toxicity Criteria*

Grade	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Alkali fosfatase	DBN	>BAN-2,5 x BAN	>2,5-5,0 x BAN	>5,0-20,0 x BAN	>20 x BAN
Bilirubin	DBN	1-1,5 x BAN	>1,5-3,0 x BAN	>3,0-10 x BAN	>10 x BAN
Bilirubin berkaitan dengan graft-versus-host disease (GVHD) untuk studi transplantasi. sumsum tulang,jika disebutkan khusus dalam protokol)	Normal	>2-<3 mg/100 ml	>3-6 mg/100 ml	>6-<15 mg/100 ml	>15 mg/100 ml
GGT	DBN	>BAN-2,5 x BAN	>2,5-5,0 x BAN	>5,0-20,0 x BAN	>20 x BAN
Hepatomegali	Tidak ada	-	-	Ada	-
Catatan : Derajat hepatomegali hanya untuk efek samping berat berkaitan dengan pengobatan termasuk penyakit oklusi vena					
Hipoalbuminemia	DBN	<BBN-3,0 g/dl	>2-< 3 g/dl	<2 g/dl	-
Disfungsi/gagal hati (klinis)	Normal	-	-	Asterixis	Ensefalopati/ koma
Aliran vena porta	Normal	-	Aliran v. porta menurun	Aliran v. porta retrograd	-
SGOT (AST)	DBN	>BAN-2,5 x BAN	>2,5-5,0 x BAN	>5,0-20,0 x BAN	>20,0 x BAN
SGPT (ALT)	DBN	>BAN-2,5 x BAN	>2,5-5,0 x BAN	>5,0-20,0 x BAN	>20,0 x BAN
Problem hepatik lainnya	Tidak ada	ringan	sedang	berat	mengancam nyawa/cacat

DBN=Dalam Batas Normal; BAN= Batas Atas Normal ; BBN = Batas Bawah Normal (King PD & Perry MC,2001) sehingga diduga allergen tetap bertahan di hepatosit selama berminggu-minggu bahkan berbulan-bulan. Overdosis asetaminofen (lebih dari 4 gram per 24 jam) merupakan contoh hepatotoksisitas obat yang tergantung dosis (dose dependent) yang dengan cepat menyebabkan jejas hepatosit terutama area sentrilobuler. Kadar aminotranserase biasanya sangat tinggi,dapat melebihi 3500 UI/L.

Berdasarkan *International Consensus Criteria*, maka diagnosis hepatotoksisitas imbas obat berdasarkan:

1. Waktu dari mulai minum obat dan penghentian obat sampai onset reaksi nyata adalah "sugestif"(5-90 hari dari awal minum obat) atau "compatible" (kurang dari lima hari atau lebih dari 90 hari sejak mulai minum obat dan tidak lebih dari 15 hari dari penghentian obat untuk reaksi hepatoselular dan tidak lebih dari 30 hari dari penghentian obat untuk reaksi kolestatik) dengan hepatotoksisitas obat.
2. Perjalanan reaksi sesudah penghentian obat adalah "sangat sugestif"(penurunan enzim hati paling tidak 50% dari kadar diatas batas atas normal dalam 8 hari) atau "sugestif"(penurunan kadar enzim hati paling tidak 50% dalam 30 hari untuk reaksi "hepatoselular" dan 180 hari untuk reaksi "kholestatik") dari reaksi obat.
3. Alternatif sebab lain dari reaksi telah dieksklusi dengan pemeriksaan teliti, termasuk biopsi hati pada tiap kasus.
4. Dijumpai respons positif pada pemaparan ulang dengan obat yang sama (paling tidak kenaikan dua kali lipat enzim hati)

Dikatakan reaksi "drug related" jika semua tiga kriteria pertama terpenuhi atau jika dua dari tiga kriteria pertama terpenuhi dengan respons positif pada pemaparan ulang obat.

Mengidentifikasi reaksi obat dengan pasti adalah hal yang sulit, tetapi kemungkinan sekecil apapun adanya reaksi terhadap obat harus dipertimbangkan pada setiap pasien dengan disfungsi hati. Riwayat pemakaian obat harus diungkap dengan seksama termasuk di dalamnya obat herbal atau obat alternatif lainnya. Obat harus selalu menjadi diagnosis diferensial pada setiap abnormalitas tes fungsi hati dan/ atau histologi. Keterlambatan penghentian obat yang menjadi penyebab berhubungan dengan risiko tinggi kerusakan hati persisten. Bukti bahwa pasien tidak sakit sebelum minum obat,menjadi sakit selama minum obat tersebut dan membaik secara nyata setelah penghentian obat merupakan hal esensial dalam diagnosis hepatotoksisitas imbas obat.

HEPATOTOKSISITAS OBAT ANTI TUBERKULOSIS

Obat anti tuberkulosis terdiri dari rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan ethambutol/streptomycin , dan tiga obat yang disebut pertama bersifat hepatotoksik. Faktor-faktor risiko hepatotoksisitas yang pernah dilaporkan adalah usia lanjut, pasien wanita,status nutrisi buruk,konsumsi tinggi alkohol, mempunyai dasar penyakit hati, carrier hepatitis B, prevalensi hepatitis viral yang meningkat di negara sedang berkembang, hipoalbumin dan tuberkulosis lanjut, dan pemakaian obat yang tidak sesuai aturan serta status asetilatornya. Telah dibuktikan secara meyakinkan adanya keterkaitan HLA-DR2 dengan tuberkulosis paru pada berbagai populasi dan keterkaitan varian gen NRAMP1 dengan kerentanan terhadap tuberkulosis, sedangkan risiko hepatotoksisitas imbas obat tuberkulosis berkaitan juga dengan tidak adanya HLA-DQA1*0102 dan adanya HLA-DQB1*0201 di samping usia lanjut, albumin serum <3,5 gram/dl dan tingkat penyakit yang moderat atau tingkat lanjut berat. Dengan demikian risiko hepatotoksisitas pada pasien dengan obat anti tuberkulosis dipengaruhi faktor-faktor klinik dan genetik.Pada pasien tuberkulosis dengan

hepatitis C atau HIV mempunyai risiko hepatotoksisitas terhadap obat anti tuberkulosis lima dan empat kali lipat. Sementara pasien tuberkulosis dengan karier HBsAg-positif dan HBeAg-negatif yang inaktif dapat diberikan obat standar jangka pendek isoniazid, rifampin,etambutol dan/atau pirazinamid dengan syarat pengawasan tes fungsi hati paling tidak dilakukan setiap bulan. Sekitar 10% pasien tuberkulosis yang mendapatkan isoniazid mengalami kenaikan kadar aminotransferase serum dalam minggu-minggu pertama terapi yang nampaknya menunjukkan respons adaptif terhadap metabolit toksik obat. Isoniazid dilanjutkan atau tidak tetap akan terjadi penurunan kadar aminotransferase sampai batas normal dalam beberapa minggu. Hanya sekitar satu persen yang berkembang menjadi seperti hepatitis viral yang mana 50% kasus terjadi pada 2 bulan pertama dan sisanya baru muncul beberapa bulan kemudian.

HEPATOTOKSISITAS OBAT KEMOTERAPI

Jejas hati yang timbul selama kemoterapi kanker tidak selalu disebabkan oleh kemoterapi itu sendiri. Klinisi harus memperhatikan faktor-faktor lain lain seperti reaksi terhadap antibiotik, analgesik, anti emetik atau obat lainnya. Problem-problem medis yang sudah ada sebelumnya, tumor, imunosupresi, virus hepatitis dan infeksi lain, dan defisiensi nutrisi atau nutrisi parenteral total, semuanya mungkin mempengaruhi kerentanan hospes terhadap terjadinya jejas hati. Sebagian besar reaksi hepatotoksisitas obat bersifat idiosinkratik, melalui mekanisme imunologik atau variasi pada respons metabolik hospes. Siklofosfamid, suatu alkylating agent, diubah oleh sistem sitokrom P-450 di hati menjadi 4-hydroxycyclophosphamide. Meskipun mengalami metabolisme di hati siklofosfamid dapat diberikan pada keadaan enzim hati dan atau bilirubin yang meningkat. Melfalan dengan cepat dihidrolisis dalam plasma dan sekitar 15% diekskresi tanpa perubahan dalam urin. Pada dosis yang dianjurkan tidak bersifat hepatotoksisitas hanya menimbulkan abnormalitas tes fungsi hati sementara pada dosis tinggi pada transplantasi sumsum tulang otolog. Klorambusil berhubungan dengan kerusakan hati. Busulfan, kelas alkilsulfonat, cepat hilang dari darah dan diekskresikan lewat urin. Metabolisme lewat hati tidak begitu penting sehingga pada dosis standar tidak menimbulkan hepatotoksisitas. Cytosine Arabinoside (Ara-C) efek hepatotoksisitasnya belum jelas. 5-FU tidak menimbulkan kerusakan hati bila diberikan secara per oral dan jarang dilaporkan menimbulkan hepatotoksisitas pada pemberian intravena.Akan tetapi berbeda bila diberikan secara intraarterial dengan pompa infus untuk terapi metastasis hepar karena kanker kolorektal dimana terjadi hepatotoksisitas berupa jejas hepatoselular dengan peningkatan aminotransferase, fosfatase alkali, dan bilirubin serum, atau terjadinya striktur duktus biliaris intrahepatik atau ekstrahepatik dengan peningkatan bilirubin dan fosfatase alkali. 6-Mercaptopurine (6-MP) bersifat hepatotoksik terutama bila dosis melebihi dosis yang biasa digunakan (dosis dewasa 2 mg/kg) dan dapat berupa hepatoselular atau kholestatik. Perbedaan rute obat oral atau parenteral tidak merubah sifat hepatotoksisitasnya. Azatioprin (AZ) memiliki sifat hepatotoksisitas meskipun jarang terjadi. Hepatotoksisitas berupa peningkatan kadar bilirubin serum dan fosfatase alkali dengan peningkatan sedang kadar aminotransferase dan secara histologik berupa kholestasis dengan nekrosis parenkhim hati yang bervariasi. 6-thioguanine dikenal menyebabkan penyakit oklusi vena. Metotreksat (MTX) pada dosis standar diekskresi tanpa perubahan melalui urin . Pada dosis tinggi sebagian dimetabolisir oleh hati menjadi 7-hydroxymethotrexate. Pada terapi pemeliharaan leukemia akut anak-anak, methotrexate dapat menimbulkan fibrosis dan sirosis hati. Pada pemakaian dosis tinggi, MTX meningkatkan aminotransferase dan lactate dehydrogenase (LDH). Pasien artritis rematoid atau psoriasis dengan MTX dosis kumulatif kurang dari 2 gram mempunyai insidensi hepatotoksisitas yang rendah meskipun durasi terapinya lama, 28-48 bulan. Dengan demikian pemakaian MTX dosis rendah jangka panjang dapat menimbulkan fibrosis/sirosis, sementara dosis tinggi menyebabkan perubahan tes fungsi hati. Gemcitabine sering menyebabkan kenaikan transaminase sementara tetapi tidak bermakna. Mitoxantrone mempunyai insidensi toksisitas serius lebih rendah dibanding obat-obat kanker antrasiklin yang lain, dan hanya menimbulkan kenaikan kadar AST dan ALT sementara saja. Insidensi disfungsi hati karena pemakain bleomycin sangat rendah. Hepatotoksisitas mitomycin belum jelas , tetapi ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam empedu. Paclitaxel dan docetaxel sebagian besar diekskresi melalui hati dan perlu hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati. Etoposide tidak menimbulkan hepatotoksisitas pada dosis standar meskipun diekskresikan terutama dalam empedu. Cisplatin jarang menyebabkan hepatotoksisitas pada dosis standar tetapi kadang-kadang dijumpai kenaikan AST. Pada dosis tinggi menimbulkan kenaikan AST dan ALT. Procarbazine dikenal dapat menyebabkan hepatitis granulomatosa. Hydroxyurea dapat menimbulkan toksisitas hati dan pernah dilaporkan sebagai penyebab peliosis hepatis. Penyesuaian dosis mungkin diperlukan bagi obat-obat kemoterapi tertentu (Tabel 3).

HEPATOTOKSISITAS OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID

Obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan salah satu obat yang sering diresepkan meskipun penggunaannya tidak selalu tepat sasaran. Risiko epidemiologik hepatotoksisitas golongan obat ini rendah (1-8 kasus per 100000 pasien pengguna OAINS). Hepatotoksisitas karena OAINS dapat terjadi kapan saja setelah obat diminum, tetapi efek samping berat sangat sering terjadi dalam 6-12 minggu dari awal pengobatan. Ada dua pola klinis utama hepatotoksisitas karena OAINS. Pertama, adalah hepatitis akut dengan ikterus, demam,mual,transaminase naik sangat tinggi dan kadang-kadang dijumpai eosinofilia. Pola yang lain adalah dengan gambaran serologik (Anti Nuclear Factor –positif) dan histologik (inflamasi periportal dengan infiltrasi plasma dan limfosit dan fibrosis yang meluas ke dalam lobul hepatik) dari hepatitis kronik aktif. Tes fungsi hati dapat kembali normal dalam 4-8 minggu sejak penghentian obat penyebab. Dua mekanisme utama bertanggungjawab atas jejas hati oleh OAINS, yaitu hipersensitivitas dan aberasi metabolik. Meskipun masih perlu diteliti lebih lanjut, faktor-faktor risiko hepatotoksisitas idiosinkratik imbas OAINS meliputi wanita,umur > 50 tahun dan penyakit otoimun yang mendasari. Faktor risiko lain adalah paparan obat lain yang juga bersifat hepatotoksik pada saat bersamaan. Reaksi hipersensitivitas sering mengalami titer *anti-nuclear factor* atau antibodi anti-smooth muscle yang bermakna, limfadenopati dan eosinofilia. Aberasi metabolik dapat terjadi karena polimorfisme genetik yang dapat merubah kerentanan terhadap bermacam-macam obat. Pasien yang mengalami hepatotoksisitas imbas OAINS harus dianjurkan untuk tidak minum lagi OAINS selamanya. Parasetamol merupakan obat pilihan untuk analgesik sedangkan aspirin dapat digunakan sebagai pengganti OAINS, karena toksisitas OAINS berhubungan

Tabel 3. Modifikasi Dosis Obat Kemoterapi pada Penyakit Hati

Obat	Konsentrasi Bilirubin	Konsentrasi Aminotransferase	Konsentrasi Fosfatase Alkali	% Dosis yang diberikan
Cyclophosphamide				Tidak perlu pengurangan dosis
Cytarabine		Berapapun peningkatannya		50% dosis,meningkat dengan pengawasan toksisitas
Dactinomycin		Berapapun peningkatannya		50% dosis,meningkat dengan pengawasan toksisitas
Doxorubicin		ALT atau AST 2-3 x BAN		75%
	20-51 μM (1,16-2,98 mg/dL)	ALT atau AST >3 x BAN		50%
	51-85 μM (2,98-4,97 mg/dL)			25%
	>85 μM (>4,97 mg/dL)			0%
Etoposide	25-51μM (1,46-2,98 mg/dL)	AST > 180		50%
Daunorubicin	20-51μM (1,16 – 2,98 mg/dL)			75%
	51-85μM (2,98-4,97mg/dL)			50%
	>85μM (>4,97 mg/dL)			0%
5-FU	>85μM (>4,97 mg/dL)			0%
Vincristine			meningkat	50%
Procarbazine	>85μM (>4,97 mg/dL)	ALT atau AST >180		0%
Gemcitabine				Tidak perlu pengurangan dosis
Bleomycine				Tidak perlu pengurangan dosis
Cisplatin				Tidak perlu pengurangan dosis
Melphalan				Tidak perlu pengurangan dosis
Mitomycin				Tidak perlu pengurangan dosis
Paclitaxel	<1,5 mg/dl	AST 2 x BAN		75%
	1,6-30 mg/dl			40%
	73 mg/dl			25%

King PD & Perry MC, 2001

dengan struktur molekular cincin diphenylamine yang tidak dimiliki aspirin.

HEPATOTOKSISITAS OBAT ANTIRETROVIRAL

Obat-obat antiretroviral yang biasa digunakan untuk penanganan penyakit AIDS juga sering menimbulkan jejas pada hati dan diistilahkan sebagai *antiretroviral drug-related liver injury* (ARLI). ARLI didefinisikan sebagai peningkatan enzim-enzim hati dalam serum, dengan ditandai kadar ALT yang lebih tinggi dari AST. Pada pasien yang sebelum terapi kadar ALT dan AST normal, maka peningkatan 5 kali lipat termasuk sedang dan bila 10 kali lipat termasuk berat. Bagi yang sebelum terapi kadar ALT dan AST abnormal, maka peningkatan 3,5 kali lipat termasuk kategori sedang, sedangkan 5 kali lipat kategori berat. Insidensi ARLI setelah pemakaian HAART berada pada rentang 2-18% and manifestasi ARLI lebih berat pada pasien HIV dengan koinfeksi virus hepatitis B atau C. Kebiasaan minum alkohol meningkatkan risiko ARLI. Mekanisme terjadinya ARLI dapat melalui proses metabolik yang dimediasi hospes (intrinsik dan idiosinkrasi),hipersensit vitas,toksisitas mitokondrial dan rekonstitusi imun. Tabel 4. menunjukkan gambaran klinik ARLI.

PENGOBATAN REAKSI OBAT

Kecuali penggunaan N-acetylcysteine untuk keracunan asetaminofen (parasetamol) tidak ada antidotum spesifik terhadap setiap obat. Transplantasi hati darurat merupakan pilihan pada kasus toksisitas obat yang berakibat hepatitis fulminan(termasuk pada keracunan asetaminofen). Terapi efek hepatotoksik obat terdiri dari penghentian segera obat-obat yang dicurigai. Jika dijumpai reaksi alergi

Tabel 4. Gambaran Klinik Toksisitas Hati Terkait Obat Antiretroviral

	Onset awal	Onset yang tertunda
Interval	1-8 minggu	2-12 bulan
Mekanisme	*Immune mediated*	Host-mediated/ idiosinkrasi
Peran virus hepatitis C	Tidak ada	Ada
Peran jumlah sel CD4	Ada	Tidak ada
Obat-obat yang lebih sering menjadi penyebab	Abacavir, nevirapine	Stavudine,didanosine, nevirapine, tipranavir

Soriano et al, 2008

berat dapat diberikan kortikosteroid, meskipun belum ada bukti penelitian klinik dengan kontrol. Demikian juga penggunaan ursodiol pada keadaan kholestatik. Pada obat-obat tertentu seperti amoksisilin-asam klavulanat dan phenytoin berhubungan dengan sindrom dimana kondisi pasien memburuk dalam beberapa minggu sesudah obat dihentikan dan perlu waktu berbulan-bulan untuk pulih seperti sedia kala. Prognosis gagal hati akut karena reaksi idiosinkratik obat adalah buruk dengan angka mortalitas lebih 80%. Pada kasus toksisitas hati akibat obat antiretroviral, maka terapi dihentikan bila terjadi hepatitis simtomatik dan pada kasus tanpa simtom tetapi kenaikan ALT dan AST melampaui 10 kali lipat batas atas normal, sedangkan pada kasus hepatitis khronis perlu tindakan yang lebih konservatif untuk mencegah dekompensasi.

PROGNOSIS

Prognosis hepatotoksisitas imbas obat sangat bervariasi tergantung keadaan klinik pasien dan tingkat kerusakan hati. Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat antara tahun 1998-2001 menunjukkan overall survival rate (termasuk yang menjalani transplantasi hati) sebesar 72%. Akibat dari gagal hati akut ditentukan oleh etiologi,derajat ensefalopati hepatikum saat masuk perawatan dan komplikasi yang timbul, seperti infeksi.

REFERENSI

Lee WM. Drug Induced Hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474-85

Lee WM. Drug Induced Hepatotocxicity. N Engl J Med 1995; 333:1118-1127

Jaeschke H, Gores GJ,Cederbaum AI, Hinson JA,Pessayre D, dan Lemasters JJ. Mechanisms of Hepatotoxicity. Toxicological Sciences 2002;65:166-176.

Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES,Bernstein D,Albanes AP, dan Pitchenik AE. Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: The role of Hepatitis C virus and The human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1871-1876

Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, dan Mehra NK.Evaluation of Clinical and Immunogenetic Risk Factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:916-919

King PD and Perry MC. Hepatotoxicity of Chemotherapy. The Oncologist 2001;6:162-176.

O'Connor N, Dargan PI, dan Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. QJ Med 2003;96:787-791.

Lee BH, Koh WJ, Choi MS, Suh GY; Chung MP, Kim H, dan Kwon OJ. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. Chest 2005; 127:1304-1311.

Aithal PG and Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. Gut 1999;44:731-735.

Singh J, Arora A, Garg PK, Thakur VS, Pande JN dan Tandon RK. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. Posgraduate Medical Journal 1995;71:359-362.

Soriano V,Puoti M, Garcia-Gasco P,Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral Drugs and Liver Injury. AIDS 2008;22(1):1-13.

Mehta N, Ozick L, Gbadehan E. Drug-Induced Hepatotoxicity. http://emedicine.medscape.com/article/169814-print.

262

HIPERBILIRUBINEMIA NONHEMOLITIK FAMILIAL

A. Fuad Bakry

PENDAHULUAN

Kadar bilirubin serum orang normal umumnya kurang lebih 0,8 mg% (17 mmol/l), akan tetapi kira-kira 5% orang normal memiliki kadar yang lebih tinggi (1-3 mg/dl). Bila penyebabnya bukan karena hemolisis atau penyakit hati kronik maka kondisi ini biasanya disebabkan oleh kelainan familial metabolisme bilirubin, yang paling sering adalah sindrom Gilbert. Sindrom lainnya juga sering ditemukan, prognosisnya baik. Diagnosis yang akurat terutama bukan dari penyakit hati kronik sangat penting untuk penatalaksanaan pasien. Adanya riwayat keluarga, lamanya penyakit serta tidak ditemukan adanya petanda penyakit hati dan splenomegali, serum transaminase normal dan bila perlu dilakukan biopsi hati.

Hiperbilirubinemia Primer. Keadaan ini sangat jarang ditemukan, disebabkan oleh meningkatnya produksi bilirubin di sumsum tulang akibat pemecahan prematur sel darah merah abnormal (sintesis eritrosit tidak efektif). Gambaran klinisnya berupa hemolisis kompensata. Pemecahan eritrosit di perifer normal. Keadaan ini biasanya bersifat familial.

SINDROM GILBERT

Ditemukan oleh Augustin Gilbert (1858-1927), seorang dokter dari Paris1. Sindrom ini adalah bentuk hiperbilirubin indirek (bilirubin serum 1-5 mg/dl) yang bukan disebabkan oleh hemolitik, dengan pemeriksaan fungsi hati dan histologi hati normal. Bersifat familial sebagai autosomal dominant. Pasien adalah heterozigot pada gen mutan tunggal (single mutan gene). Ditemukan pada 2-5% penduduk.

Sindrom Gilbert disebabkan oleh penurunan 70-75% aktivitas glucoronidasi oleh enzim uridine-diphosphate-glucuronosyltranferase isoform 1A1 (UGT1A1). Gen yang mengkode UGT1A1 biasanya mempunyai promoter daerah TATA box yang mengandungi alel A(TA6)TAA. Sindrom Gilbert sering dikaitkan dengan alel-alel A(TA6) TAA homozigus. Polimorfism alel di hubungkan dengan UGT1A1*28. 94% pasien Sindrom Gilbert menderita mutasi pada dua dari variasi glucoronyltranferase yang lain UGT1A6(mengubah 50% tidak aktif) dan UGTA7 (mengubah 83% tidak efektif) juga hadir. Karena efeknya pada pemecahan obat dan bilirubin bersifat genetik, Sindrom Gilbert sendiri bisa diklasifikasikan sebagai kelainan metabolisme minor bawaan.

Biasanya sindrom ini diketahui secara kebetulan ketika dilakukan pemeriksaan darah, misalnya pada hepatitis virus. Prognosisnya baik. Ikterusnya ringan dan hilang timbul (intermiten). Ikterusnya bertambah bila ada infeksi atau dalam kondisi puasa dan disertai kondisi kelelahan, mua dan perasaan tidak enak di daerah hati. Gejala-gejala ini biasanya ringan, tidak berbeda pada orang normal. Sering didiagnosis sebagai hepatitis virus. Pada pemeriksaan fisik tidak ditemukan kelainan.

Kelainan metabolisme bilirubin bersifat kompleks. Enzim yang berperan dalam konjugasi bilirubin yaitu UDP glucuronyl transferase, jumlahnya berkurang. Kerusakan membran penyerapan pada sel hati menyebabkan terjadinya gangguan penyerapan bilirubin oleh sel hati. Empedu mengandung lebih banyak bilirubin monoglukuronida daripada diglukuronida. Diduga ada kerusakan enzim yang mengubah monoglukuronida menjadi diglukuronida.

Umur eritrosit berkurang dan mungkin juga terjadi diseritropoiesis. Jumlah bilirubin yang berasal dari pemecahan eritrosit tidak cukup untuk menimbulkan iktrus. Kelainan lain berupa gangguan ringan bersihan bromsulphthalein (BSP) dan tolbutamide (obat-obat yang tidak menyebabkan konjugasi).

Sel darah perifer terdapat kelainan yang mirip porphyria, mungkin disebabkan oleh peningkatan konsentrasi bilirubin hepatoselular. Kenaikan konsentrasi alkali fosfatase serum familia ada hubungannya dengan Sindrom Gilbert. Defisiensi UDP glucuronyl transferase pada Sindrom Gilbert merupakan predisposisi terjadinya toksisitas asetaminofen pada hati terutama bila *overdosis*.

Tes diagnosis Sindrom Gilbert ialah dengan memberikan diet 400 kalori selama 24 jam, akan terjadi kenaikan bilirubin serum. Pemberian fenobarbital 60 mg tiga kali sehari akan menurunkan bilirubin serum. Dengan pemeriksaan kromatografi lapisan tipis akan terlihat kenaikan gambaran bilirubin indirek lebih tinggi dari pada normal, hemolisis kronik atau hepatitis kronis. Pada biopsi hati ditemukan konsentrasi enzim bilirubin konjugasi rendah.

Pasien Sindrom Gilbert mempunyai harapan hidup normal. Hiperbilirubin bisa berlangsung lama dan tidak berhubungan dengan bertambah beratnya penyakit atau defisiensi faktor-faktor koagulasi II, IV atau X. Ikterus dapat diikuti oleh infeksi yang disertai muntah-muntah dan tidak nafsu makan.

SINDROM CRIGLER-NAJJAR

Ini merupakan penyakit yang jarang, diperkirakan 0,6-1,0 satu juta kelahiran. Bentuk ikterus non hemolitik familial ini disertai dengan kadar bilirubin indirek serum yang sangat tinggi. Terdapat defisiensi enzim konjugasi di dalam hati. Jumlah pigmen dalam empedu sangat sedikit. Toleransi bilirubin terganggu tetapi tes BSP normal.

Tidak ditemukan ekspresi UGT1A1 (UDP glucuronyl transferase 1 family, polypeptide A1) pada jaringan hati. Oleh karena itu tidak ada respon dengan pengobatan fenobarbital, dimana obat ini menginduksi enzim ini. Kebanyakan pasien (tipe 1A) mempunyai mutasi pada salah satu ekson (2-5), dan mempunyai kesulitan dalam konjugasi beberapa substrat tambahan (beberapa obat dan xenobiotik). Persentasi kecil pasien (tipe B) mempunyai mutasi terbatas pada akson bilirubin spesifik 1A, defek konjugasi ini lebih sering terbatas pada bilirubinnya sendiri.

Tipe 1

Sindrom ini diturunkan secara autosomal resesif. Tidak terdapat enzim konjugasi bilirubin di dalam hati. Di dalam empedu tidak terdapat bilirubin indirek. Bilirubin glukuronida tidak ada di dalam serum. Kadar bilirubin serum total antara 20-45 mg/d. Karena kadar bilirubin serum stabil maka perlu jalan keluar lain untuk metabolisme bilirubin.

Biasanya terjadi kematian dengan kernikterus pada tahun pertama kehidupan. Tidak ada respon terhadap pemberian fenobarbital. Diperlukan flebotomi dan plasmaferesis untuk menurunkan bilirubin serum tetapi selalu berhasil. Fototerapi dapat menurunkan serum bilirubin kira-kira 50% dan dapat dilakukan di rumah. Dapat timbul ensefalopati sewaktu-waktu pada dekade pertama atau kedua sehingga perlu dipertimbangkan transplatasi hati, hal ini ditujukan untuk menormalkan kadar bilirubin serum.

Di masa depan, kloning gen UDP glucuronyl transferase untuk transplatasi enzim sebagai jalan keluarnya.

Tipe 2

Sindrom ini diturunkan secara autosomal dominan. Enzim konjugasi bilirubin sangat berkurang di hati, walaupun ada, tidak dapat dideteksi dengan metode biasa. Pasien sangat berespons dengan fenobarbital dan biasanya dapat hidup sampai dewasa.

Tipe 2 ini tidak selalu ringan (benigna). Fototerapi 10-12 jam perhari dan fenobarbital harus diberikan untuk menjaga kadar bilirubin serum kurang dari 26 mg/dl.

Untuk membedakan sindrom Crigler-Najjar tipe 1 dan 2 tidak mudah. Caranya ialah dengan menghitung kadar bilirubin dalam serum setelah pemberian fenobarbital. Pada tipe 2 kadar bilirubin turun, dengan bilirubin indirek lebih rendah dan bilirubin direk lebih tinggi. Pada tipe 1 kadar bilirubin serum tidak turun dan bilirubin indirek dalam empedu paling banyak.

SINDROM DUBIN-JOHNSON

Diperkenalkan pertama kali pada tahun1954 oleh Dubin dan Johnson dan oleh Sprinz dan Nelson. Ikterus pada sindrom ini bersifat kronik, benigna dan hilang timbul (intermiten) dengan kenaikan kadar bilirubin direk dan sedikit bilirubin indirek serta adanya bilirubin di dalam urin. Tingkat bilirubin serum berkisar antara 2-5 mg/dL tetapi dapat mencapai 25 mg/dL. Secara makroskopik hati berwarna hitam kehijauan (black-liver jaundice). Secara mikroskopik terdapat pigmen coklat pada sel hati yang tidak mengandung besi maupun empedu. Pigmen ini mungkin melanin. Diduga demikian karena pigmen ini ditemukan juga pada hati domba yang menderita kelainan yang sama dengan sindrom Dubin-Johnson dan ternyata pigmen ini adalah melanin.

Tidak ditemukan gejala pruritus, kadar alkali fosfatase dan kadar asam empedu dalam serum normal. Pada pemeriksaan kolangiografi intravena dan uji BSP ternyata zat kontras sulit diekskresikan. Pada 40 menit kadar BSP kebanyakan turun ke normal. Kenaikan telihat pada menit ke 120, 180, dan 240. BSP masih bisa dideteksi pada 48 jam kemudian. Carrier dengan gen yang abnormal ini tidak dapat didiagnosis hanya dengan uji BSP intravena sederhana.

Pada pasien ini diagnosisnya akan lebih jelas jika hasil uji BSP memanjang. Jumlah pengeluaran coproporphyrin dalam urin normal, tetapi coproporphyrin 1 lebih tinggi 3-4x dari pada coproporphyrin III. Karena cMOAT/MRP2 juga membawa leukotrien-leukotrien ke dalam kantung empedu, pasien dengan Sindrom Dubin-Johnson mempunyai gangguan dalam sekresi empedu dan peningkatan sekresi metabolit leukotrien dalam urin. Ini bisa menjadi diagnosis noninvasif pada kondisi ini. Penurunan aktivitas protrombin Berkurangnya aktifitas protrombin diakibatkan oleh penurunan jumlah pembekuan faktor VII yang diobservasi pada 60% pasien dengan sindrom Dubin-Johnson sebabnya tidak diketahui. Mungkin terdapat hubungan antara ekskresi kanalikular dan metabolisme porfirin atau mungkin juga tidak terdapat hubungan sama sekali antara keduanya.

Gejala ikterus pada sindrom ini tampak jelas selama hamil atau minum obat kontrasepsi. Karena keduanya mengurangi fungsi ekskresi hati.

Sindrom Dubin-Johnson mungkin diturunkan sebagai suatu gen autosomal recessive. Banyak ditemukan di Timur Tengah pada penduduk Iran Yahudi.

Tidak ada hubungan antara pigmen hati dan kadar bilirubin serum. Prognosisnya baik.

SINDROM ROTOR

Sindrom Rotor dinamakan berdasarkan penemunya yaitu seorang internis Philipina, Arturo Belleza Rotor (1907-1988). Sindrom ini sama dengan bentuk hiperbilirubin konjugasi familial kronik. Ia mirip dengan sindrom Dubin-Johnson. Perbedaan utamanya adalah tidak ada pigmen coklat di dalam sel hati. Juga berbeda dengan sindrom Dubin-Johnson karena adanya gambaran opasitas kandung empedu pada pemeriksaan cholecystography dan tidak ada kenaikan sekunder pada tes BSP. Kelainan yang menyebabkan retensi BSP lebih disebabkan karena gangguan ekskresi. Jumlah ekskresi coproporphyrin naik seperti pada kolestasis. Proporsi coproporphyrin 1 di dalam urin meliputi 65% dari jumlah seluruhnya. Secara mikroskopik terdapat kelainan mitokondria dan peroksisom. Sindrom ini diturunkan secara autosomal. Gejala utamanya kuning yang tidak gatal. Prognosisnya sangat baik.

KELOMPOK HIPERBILIRUBINEMIA NON-HEMOLITIK FAMILIAL

Banyak tumpang tindih antara berbagai sindrom hiperbilirubinemia kongenital. Ditemukan pasien dalam keluarga yang sama dengan kadar bilirubin direk yang tinggi dengan atau tanpa pigmen di sel hati. Pigmen hati ditemukan pada pasien dengan hiperbilirubin indirek. Pada satu keluarga besar cenderung ditemukan gambaran klasik sindrom Dubin-Johnson, tetapi yang paling sering adalah hiperbilirubin indirek. Pada keluarga lain hiperbilirubin direk dan indirek ditemukan keduanya pada pasien yang sama. Anggota keluarga sindrom Crigler-Najjar tipe 2 memiliki kadar bilirubin serum yang lebih khas seperti sindrom Gilbert, sehingga sulit mengelompokkannya dan menentukan sifat keturunanya.

REFERENSI

Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP, et al. (1995). "The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome". New England Journal of Medicine 333 (18): 1171-5.

Boon et al, Davidson's Principles & Practice of Medicine, 20th edition, Churchill Livingstone 2006

Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR (1998). "Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice". Journal of Pediatrics 132 (4): 656-60.

Chowdhury, J. R.; Wolkoff, A. W.; Chowdhury, N. R.; Arias, I. M. : Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism.In: Scriver, C. R.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D. (eds.) : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. 2. New York: McGraw-Hill (8th ed.) 2001. Pp. 3063-3101.

Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. Medicine (Baltimore). Sep1954;33(3):155-97.

Fox IJ, Chowdhury JR, Kaufman SS, Goertzen TC, Chowdhury NR, Warkentin PI, Dorko K, Sauter BV, Strom SC (May 1998). "Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation". The New England journal of medicine 338 (20): 1422-6.

Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. Sem Med 1901;21:241-3.

Habashi SL, Lambiase L R. Dubin-Johnson Syndrome. E medicine [serial online]. October 2006;Available at http://www.emedicine.com/med/topic588.htm.

Jansen PL (December 1999). "Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome". European journal of pediatrics 158 (Suppl 2): S89-S94.

Kasper et al, Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition, McGraw-Hill 2005.

Koskelo P, Toivonen I, Adlercreutz H. Urinary coproporphyrin isomer distribution in the Dubin-Johnson syndrome. Clin Chem. Nov 1967;13 (11):1006-9.

Kruh GD, Zeng H, Rea PA, Liu G, Chen ZS, Lee K, et al. MRP subfamily transporters and resistance to anticancer agents. J Bioenerg Biomembr. Dec 2001;33(6):493-501.

Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B (1996). "Genetic variation in bilirubin UPD-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome". Lancet 347 (9001): 578-81.

Muscatello U, Mussini I, Agnolucci MT. The Dubin-Johnson syndrome: an electron microscopic study of the liver cell. Acta Hepatosplenol. May-Jun 1967;14 (3):162-70.

Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, et al. A mutation in the hu-

man canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome.Hepatology.Jun 1997;25(6):1539-42.

Raijmakers MT, Jansen PL, Steegers EA, Peters WH (2000). "Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity, most commonly due to a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene". Journal of Hepatology 33 (3): 348–51.

Schmid, R. & McDonagh, A. F. (1978) in The Metabolic Basis of Inherited Diseases, eds. Stanbury, J. B., Wyngaarden, J. B. & Fredrickson, D. S. (McGraw-Hill, New York), pp. 1221–1257.

Toh S, Wada M, Uchiumi T, et al. Genomic structure of the canalicular multispecific organic anion-transporter gene (MRP2/cMOAT) and mutations in the ATP-binding-cassette region in Dubin-Johnson syndrome. Am J Hum Genet. Mar 1999; 64 (3):739-46.

van der Veere, C. N., Sinaasappel, M., McDonagh, A. F., Rosenthal, P., Labrune, P., Odievre, M., Fevery, J., Otte, J. B., McClean, P., Burk, G., et al. (1996) Hepatology 24, 311–5.

263

KOLESISTITIS

F.X. Pridady

KOLESISTITIS AKUT

Radang kandung empedu (kolesistitis akut) adalah reaksi inflamasi akut dinding kandung empedu yang disertai keluhan nyeri perut kanan atas, nyeri tekan, dan demam. Hingga kini patogenesis penyakit yang cukup sering dijumpai ini masih belum jelas. Walaupun belum ada data epidemiologis penduduk, insidens kolesistitis dan batu empedu (kolelitiasis) di negara kita relatif lebih rendah dibandingkan negara-negara barat.

Etiologi dan Patogenesis

Faktor yang mempengaruhi timbulnya serangan kolesistitis akut adalah stasis cairan empedu, infeksi kuman, dan iskemia dinding kandung empedu. Penyebab utama kolesistitis akut adalah batu kandung empedu (90%) yang terletak di duktus sistikus yang menyebabkan stasis cairan empedu, sedangkan sebagian kecil kasus timbul tanpa adanya batu empedu (kolesistitis akut akalkulus). Bagaimana stasis di duktus sistikus dapat menyebabkan kolesistitis akut, masih belum jelas. Diperkirakan banyak faktor yang berpengaruh, seperti kepekatan cairan empedu, kolesterol, lisolesitin dan prostaglandin yang merusak lapisan mukosa dinding kandung empedu diikuti oleh reaksi inflamasi dan supurasi.

Kolesistitis akut akalkulus dapat timbul pada pasien yang dirawat cukup lama dan mendapat nutrisi secara parenteral, pada sumbatan karena keganasan kandung empedu, batu di saluran empedu atau merupakan salah satu komplikasi penyakit lain seperti demam tifoid dan diabetes melitus.

Gejala Klinis

Keluhan yang agak khas untuk serangan kolesistitis akut adalah kolik perut di sebelah kanan atas epigastrium dan nyeri tekan serta kenaikan suhu tubuh. Kadang-kadang rasa sakit menjalar ke pundak atau skapula kanan dan dapat berlangsung sampai 60 menit tanpa reda. Berat ringannya keluhan sangat bervariasi tergantung dari adanya kelainan inflamasi yang ringan sampai dengan gangren atau perforasi kandung empedu.

Pada kepustakaan barat sering dilaporkan bahwa pasien kolesistitis akut umumnya perempuan, gemuk dan berusia di atas 40 tahun, tetapi menurut Lesmana LA, dkk, hal ini sering tidak sesuai untuk pasien-pasien di negara kita.

Pada pemeriksaan fisis teraba masa kandung empedu, nyeri tekan disertai tanda-tanda peritonitis lokal (tanda Murphy).

Ikterus dijumpai pada 20% kasus, umumnya derajat ringan (bilirubin <4,0 mg/dl). Apabila konsentrasi bilirubin tinggi, perlu dipikirkan adanya batu di saluran empedu ekstra hepatik.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya leukositosis serta kemungkinan peninggian serum transaminase dan fosfatase alkali. Apabila keluhan nyeri bertambah hebat disertai suhu tinggi dan menggigil serta leukositosis berat, kemungkinan terjadi empiema dan perforasi kandung empedu perlu dipertimbangkan.

Diagnosis

Foto polos abdomen tidak dapat memperlihatkan gambaran kolesisititis akut. Hanya pada 15% pasien kemungkinan dapat terlihat batu tidak tembus pandang (radiopak) oleh karena mengandung kalsium cukup banyak.

Kolesistografi oral tidak dapat memperlihatkan gambaran kandung empedu bila ada obstruksi sehingga pemeriksaan ini tidak bermanfaat untuk kolesistitis akut.

Pemeriksaan ultrasonografi (USG) sebaiknya dikerjakan secara rutin dan sangat bermanfaat untuk memperlihatkan besar, bentuk, penebalan dinding kandung empedu, batu dan saluran empedu ekstra hepatik. Nilai kepekaan dan ketepatan USG mencapai 90-95%.

Skintigrafi saluran empedu mempergunakan zat radioaktif HIDA atau 99n Tc6 *Iminodiacetic acid* mempunyai nilai sedikit lebih rendah dari USG tapi teknik ini tidak mudah. Terlihatnya gambaran duktus koledokus tanpa adanya gambaran kandung empedu pada pemeriksaan kolesistografi oral atau scintigrafi sangat menyokong kolesistitis akut.

Pemeriksaan CT scan abdomen kurang sensitif dan mahal tapi mampu memperlihatkan adanya abses perikolesistik yang masih kecil yang mungkin tidak terlihat pada pemeriksaan USG.

Diagnosis banding untuk nyeri perut kanan atas yang tiba-tiba perlu dipikirkan seperti penjalaran nyeri saraf spinal, kelainan organ di bawah diafragma seperti apendiks yang retrosekal, sumbatan usus, perforasi ulkus peptikum, pankreatitis akut dan infark miokard.

Pengobatan

Pengobatan umum termasuk istirahat total, pemberian nutrisi parenteral, diet ringan, obat penghilang rasa nyeri seperti petidin dan antispasmodik. Pemberian antibiotik pada fase awal sangat penting untuk mencegah komplikasi peritonitis, kolangitis, dan septisemia. Golongan ampisilin, sefalosporin dan metronidazol cukup memadai untuk mematikan kuman-kuman yang umum terdapat pada kolesistitis akut seperti E.coli, Strep.faecalis dan Klebsiella.

Saat kapan dilaksanakan tindakan kolesistektomi masih diperdebatkaan, apakah sebaiknya dilakukan secepatnya (3 hari) atau ditunggu 6-8 minggu setelah terapi konservatif dan keadaan umum pasien lebih baik. Sebanyak 50% kasus akan membaik tanpa tindakan bedah. Ahli bedah yang pro operasi dini menyatakan, timbulnya gangren dan komplikasi kegagalan terapi konservatif dapat dihindarkan, lama perawatan di rumah sakit menjadi lebih singkat dan biaya dapat ditekan. Sementara yang tidak setuju menyatakan, operasi dini akan menyebabkan penyebaran infeksi ke rongga peritoneum dan teknik operasi lebih sulit karena proses inflamasi akut di sekitar duktus akan mengaburkan anatomi. Sejak diperkenalkan tindakan bedah kolesistektomi laparoskopik di Indonesia pada awal 1991, hingga saat ini sudah sering dilakukan di pusat-pusat bedah digestif. Di luar negeri tindakan ini hampir mencapai angka 90% dari seluruh kolesistektomi. Konversi ke tindakan kolesistektomi konvensional menurut Ibrahim A dkk, sebesar 1,9% kasus, terbanyak oleh karena sukar dalam mengenali duktus sistikus yang disebabkan perlengketan luas (27%), perdarahan dan keganasan kandung empedu. Komplikasi yang sering dijumpai pada tindakan ini yaitu trauma saluran empedu (7%), perdarahan dan kebocoran empedu. Menurut kebanyakan ahli bedah tindakan kolesistektomi laparoskopik ini sekalipun invasif mempunyai kelebihan seperti mengurangi rasa nyeri pasca operasi, menurunkan angka kematian, secara kosmetik lebih baik, memperpendek lama perawatan di rumah sakit dan mempercepat aktifitas pasien.

Prognosis

Penyembuhan spontan didapatkan pada 85% kasus, sekalipun kandung empedu menjadi tebal, fibrotik, penuh dengan batu dan tidak berfungsi lagi. Tidak jarang menjadi kolesistitis rekuren. Kadang-kadang kolesistitis akut berkembang secara cepat menjadi gangren, empiema dan perforasi kandung empedu, fisitel, abses hati atau peritonitis umum. Hal ini dapat dicegah dengan pemberian antibiotik yang adekuat pada awal serangan. Tindakan bedah akut pada pasien usia tua (>75 th) mempunyai prognosis yang jelek di samping kemungkinan banyak timbul komplikasi pasca bedah.

KOLESISTITIS KRONIK

Kolesistitis kronik lebih sering dijumpai di klinis, dan sangat erat hubungannya dengan litiasis dan lebih sering timbul secara perlahan- lahan.

Gejala Klinis

Diagnosis kolesistitis kronik sering sulit ditegakkan oleh karena gejalanya sangat minimal dan tidak menonjol seperti dispepsia, rasa penuh di epigastrium dan nausea khususnya setelah makan makanan berlemak tinggi, yang kadang-kadang hilang setelah bersendawa. Riwayat penyakit batu empedu di keluarga, ikterus dan kolik berulang, nyeri lokal di daerah kandung empedu disertai tanda Murphy positif, dapat menyokong menegakkan diagnosis.

Diagnosis banding seperti intoleransi lemak, ulkus peptik, kolon spastik, karsinoma kolon kanan, pankreatitis kronik dan kelainan duktus koledokus perlu dipertimbangkan sebelum diputuskan untuk melakukan kolesistektomi.

Diagnosis

Pemeriksaan kolesistografi oral, ultrasonografi dan kolangiografi dapat memperlihatkan kolelitiasis dan afungsi kandung empedu. Endoscopic retrograde choledocho- pancreaticography (ERCP) sangat bermanfaat untuk memperlihatkan adanya batu di kandung empedu dan duktus koledokus.

Pengobatan

Pada sebagian besar pasien kolesistitis kronik dengan atau tanpa batu kandung empedu yang simtomatik, dianjurkan untuk kolesistektomi. Keputusan untuk kolesistektomi agak sulit untuk pasien dengan keluhan minimal atau disertai penyakit lain yang mempertinggi risiko operasi.

REFERENSI

Kenichi I, Suzuki T, Kimura K. Laparoscopic cholecystectomia the elderly; J. of gastroenterol- ogyand hepatology, 1995; 10: 517-22.

Lawrence WW, Sleisenger MH. Cholelithiasis; chronic and acute cholecystitis. Gastrointestinal disease; Pathofisisiology Diagnosis and management fourth edition. WB Saunder Company Philadelphia, London, 1989.

Mahon AJ, Ronn S, Baxter IN. Symptomatic and come 1 year after laparoscopic and mini laparatomy cholecystectomi. British J of Surgery; 1995; 82: 1378-82.

Sherlock SD. Diseases of the liver and biliary tree eight edition. Blackwell Scientific Publication. Oxford London 1990.

Summerfield JA. Disease of the gall bladder and biliary crae. Oxford textbook of medicine second edition volll. Oxford Medical Publication, 1990.

264

PENYAKIT BATU EMPEDU

Laurentius A. Lesmana

PENDAHULUAN

Penyakit batu empedu sudah merupakan masalah kesehatan yang penting di negara Barat sedangkan di Indonesia baru mendapatkan perhatian di klinis, sementara publikasi penelitian batu empedu masih terbatas.

Sebagian besar pasien dengan batu empedu tidak mempunyai keluhan. Risiko penyandang batu empedu untuk mengalami gejala dan komplikasi relatif kecil. Walaupun demikian, sekali batu empedu mulai menimbulkan serangan nyeri kolik yang spesifik maka risiko untuk mengalami masalah dan penyulit akan terus meningkat.

Batu empedu umumnya ditemukan di dalam kandung empedu, tetapi batu tersebut dapat bermigrasi melalui duktus sistikus ke dalam saluran empedu menjadi batu saluran empedu dan disebut sebagai batu saluran empedu sekunder.

Di negara Barat 10-15% pasien dengan batu kandung empedu juga disertai batu saluran empedu. Pada beberapa keadaan, batu saluran empedu dapat terbentuk primer di dalam saluran empedu intra-atau ekstra-hepatik tanpa melibatkan kandung empedu. Batu saluran empedu primer lebih banyak ditemukan pada pasien di wilayah Asia dibandingkan dengan pasien di negara Barat.

Perjalanan batu saluran empedu sekunder belum jelas benar, tetapi komplikasi akan lebih sering dan berat dibandingkan batu kandung empedu asimtomatik.

PATOGENESIS DAN TIPE BATU

Menurut gambaran makroskopik dan komposisi kimianya, batu saluran empedu dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori mayor, yaitu: 1) batu kolesterol di mana komposisi kolesterol melebihi 70%, 2) batu pigmen coklat atau batu kalsium bilirubinate yang mengandung Ca-bilirubinate sebagai komponen utama, dan 3) batu pigmen hitam yang kaya akan residu hitam tak terekstraksi.

Di masyarakat Barat komposisi utama batu empedu adalah kolesterol, sedangkan penelitian di Jakarta pada 51 pasien didapatkan batu pigmen pada 73% pasien dan batu kolesterol pada 27% pasien.

Ada tiga faktor penting yang berperan dalam patogenesis batu kolesterol: 1) hipersaturasi kolesterol dalam kandung empedu, 2) percepatan terjadinya kristalisasi kolesterol dan 3) gangguan motilitas kandung empedu dan usus.

Adanya pigmen di dalam inti batu kolesterol berhubungan dengan lumpur kandung empedu pada stadium awal pembentukan batu.

Patogenesis batu pigmen melibatkan infeksi saluran empedu, stasis empedu, malnutrisi, dan faktor diet. Kelebihan aktivitas enzim β-*glucuronidase* bakteri dan manusia (endogen)memegang peran kunci dalam patogenesis batu pigmen pada pasien di negara timur. Hidrolisis bilirubin oleh enzim tersebut akan membentuk bilirubin tak terkonjugasi yang akan mengendap sebagai kalsium bilirubinate. Enzim β-*glucuronidase* bakteri berasal dari kuman E. coli dan kuman lainnya di saluran empedu. Enzim ini dapat dihambat oleh glucarolactone yang konsentrasinya meningkat pada pasien dengan diet rendah protein dan rendah lemak.

GEJALA BATU KANDUNG EMPEDU

Pasien dengan batu empedu dapat dibagi menjadi tiga kelompok: pasien dengan batu asimtomatik, pasien dengan batu empedu simtomatik dan pasien dengan komplikasi batu empedu (kolesistitis akut, ikterus, kolangitis, dan pankreatitis).

Sebagian besar (80%) pasien dengan batu empedu tanpa gejala baik waktu diagnosis maupun selama pamantauan. Studi perjalanan penyakit dari 1307 pasien dengan batu empedu selama 20 tahun memperlihatkan bahwa sebanyak 50% pasien tetap asimtomatik, 30% mengalami kolik bilier, dan 20% mendapat komplikasi.

Gejala batu empedu yang dapat dipercaya adalah kolik bilier. Keluhan ini didefinisikan sebagai nyeri di perut atas berlangsung lebih dari 30 menit dan kurang dari 12 jam. Biasanya lokasi nyeri di perut atas atau epigastrium tetapi bisa juga di kiri dan prekordial.

KOMPLIKASI BATU EMPEDU

Kolesistitis Akut

Kurang lebih 15% pasien dengan batu simtomatik mengalami kolesistitis akut. Gejalanya meliputi nyeri perut kanan atas dengan kombinasi mual, muntah, dan panas.

Pada pemeriksaan fisis ditemukan nyeri tekan pada perut kanan atas dan sering teraba kandung empedu yang membesar dan tanda-tanda peritonitis. Pemeriksaan laboratorium akan menunjukkan selain lekositosis kadang-kadang juga terdapat kenaikan ringan bilirubin dan faal hati kemungkinan akibat kompresi lokal pada saluran empedu.

Patogenesis kolesistitis akut akibat tertutupnya duktus sistikus oleh batu terjepit. Kemudian terjadi hidrops dari kandung empedu. Penambahan volume kandung empedu dan edema kandung empedu menyebabkan iskemi dari dinding kandung empedu yang dapat berkembang ke proses nekrosis dan perforasi. Jadi pada permulaannya terjadi peradangan steril dan baru pada tahap kemudian terjadi superinfeksi bakteri.

Kolesistitis akut juga dapat disebabkan lumpur batu empedu.(kolesistitis akalkulus). Komplikasi lain seperti ikterus, kolangitis, dan pankreatitis dibahas pada penanganan batu saluran empedu.

Diagnosis

Sebelum dikembangkannya pencitraan mutakhir seperti ultrasound (US), sejumlah pasien dengan penyakit batu empedu sering salah didiagnosis sebagai gastritis atau hepatitis berulang seperti juga didapatkan sebanyak 60% pada penelitian di Jakarta yang mencakup 74 pasien dengan batu saluran empedu.

Dewasa ini US merupakan pencitraan pilihan pertama untuk mendiagnosis batu kandung empedu dengan sensitifitas tinggi melebihi 95% sedangkan untuk deteksi batu saluran empedu sensitifitasnya relatif rendah berkisar antara 18-74%.

Pada satu studi di Jakarta yang melibatkan 325 pasien dengan dugaan penyakit bilier, nilai diagnostik ultrasound dalam mendiagnosis batu saluran empedu telah dibandingkan dengan *endoscopic retrograde cholangio pancreatography* (ERCP) sebagai acuan metode standar kolangiografi direk. Secara keseluruhan akurasi *ultrasound* untuk batu saluran empedu adalah sebesar 77%.

ERCP sangat bermanfaat dalam mendeteksi batu saluran empedu dengan sensitifitas 90%, spesifisitas 98%, dan akurasi 96%, tetapi prosedur ini invasif dan dapat menimbulkan komplikasi pankreatitis dan kolangitis yang dapat berakibat fatal.

Endoscopic Ultrasonography (EUS)

EUS adalah suatu metode pemeriksaan dengan memakai instrumen gastroskop dengan *echoprobe* di ujung skop yang dapat terus berputar. Dibandingkan dengan *ultrasound transabdominal*, EUS akan memberikan gambaran pencitraan yang jauh lebih jelas sebab *echoprobe*-nya ditaruh di dekat organ yang diperiksa.

Peran EUS untuk mendiagnosis batu saluran empedu pertama kali dilaporkan tahun 1992. Hasil penelitian ini dan studi berikutnya memperlihatkan bahwa EUS mempunyai akurasi yang sama dibandingkan ERCP dalam mendiagnosis dan menyingkirkan koledokolitiasis.

Pada satu studi, sensitivitas EUS dalam mendeteksi batu saluran empedu adalah sebesar 97% dibandingkan dengan ultrasound yang hanya sebesar 25%, dan CT 75%. Selanjutnya EUS mempunyai nilai prediktif negatif sebesar 97% dibandingkan dengan sebesar 56% untuk US dan sebesar 75% untuk CT.

Dalam studi ini EUS juga lebih sensitif dibandingkan dengan US dan CT dalam mendiagnosis batu saluran empedu bila saluran tidak melebar. Selanjutnya EUS lebih sensitif dibandingkan US transabdominal atau CT untuk batu dengan diameter kurang dari 1 cm.

Beberapa studi memperlihatkan EUS dan ERCP tidak menunjukkan perbedaan dalam hal nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif negatif maupun positif. Secara keseluruhan, akurasi EUS dan ERCP untuk batu saluran empedu juga tidak memperlihatkan perbedaan bermakna.

Walaupun demikian, angka kejadian komplikasi ERCP lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan EUS. Kesulitan pemeriksaan EUS dapat terjadi bila ada striktur pada saluran cerna bagian atas atau pasca reseksi gaster. Sayangnya teknik pencitraan ini belum banyak diikuti oleh praktisi kedokteran di Indonesia sebab hal ini berhubungan dengan masalah latihan, pengalaman, dan tersedianya instrumen EUS.

Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP)

MRCP adalah teknik pencitraan dengan gema magnet tanpa menggunakan zat kontras, instrumen, dan radiasi ion. Pada MRCP saluran empedu akan terlihat sebagai struktur yang terang karena mempunyai intensitas sinyal tinggi sedangkan batu saluran empedu akan terlihat sebagai intensitas sinyal rendah yang dikelilingi empedu dengan intensitas sinyal tinggi, sehingga metode ini cocok untuk mendiagnosis batu saluran empedu.

Studi terkini MRCP menunjukkan nilai sensitivitas antara 91% sampai dengan 100%, nilai spesifisitas antara 92% sampai dengan 100% dan nilai prediktif positif antara 93% sampai dengan 100% pada keadaan dengan dugaan batu saluran empedu. Nilai diagnostik MRCP yang tinggi membuat teknik ini makin sering dikerjakan untuk diagnosis atau eksklusi batu saluran empedu khususnya pada pasien dengan kemungkinan kecil mengandung batu.

MRCP mempunyai beberapa kelebihan dibandingkan dengan ERCP. Salah satu manfaat yang besar adalah pencitraan saluran empedu tanpa risiko yang berhubungan dengan instrumentasi, zat kontras, dan radiasi.

Sebaliknya MRCP juga mempunyai limitasi mayor yaitu bukan merupakan modalitas terapi dan juga aplikasinya bergantung pada operator, sedangkan ERCP dapat berfungsi sebagai sarana diagnostik dan terapi pada saat yang sama.

PENANGANAN BATU KANDUNG EMPEDU

Penanganan profilaktik untuk batu empedu asimtomatik tidak dianjurkan. Sebagian besar pasien dengan batu asimtomatik tidak akan mengalami keluhan dan jumlah, besar, dan komposisi batu tidak berhubungan dengan timbulnya keluhan selama pemantauan. Kalaupun nanti timbul keluhan umumnya ringan sehingga penanganan dapat elektif. Hanya sebagian kecil yang akan mengalami simtom akut (kolesistitis akut, kolangitis ,pankreatitis, dan karsinoma kandung empedu).

Untuk batu kandung empedu simtomatik, teknik kolesistektomi laparoskopik yang diperkenalkan pada akhir dekade 1980 telah menggantikan teknik operasi kolesistektomi terbuka pada sebagian besar kasus. Kolesistektomi terbuka masih dibutuhkan bila kolesistektomi laparaskopik gagal atau tidak memungkinkan.

Kolesistektomi laparoskopik adalah teknik pembedahan invasif minimal di dalam rongga abdomen dengan menggunakan pneumoperitoneum, sistim endokamera dan intrumen khusus melalui layar monitor tanpa melihat dan menyentuh langsung kandung empedunya. Sejak pertama kali diperkenalkan, teknik bedah laparoskopik ini telah memperlihatkan keunggulan yang bermakna dibandingkan dengan teknik bedah konvensional.

Rasa nyeri yang minimal, masa pulih yang cepat, masa rawat yang pendek dan luka parut yang sangat minimal merupakan kelebihan bedah laparoskopik.

Di Indonesia sendiri khususnya di Jakarta, metode kolesistektomi laparoskopik telah dimulai tahun 1991 dan kemudian diikuti oleh senter-senter lain.

Selama kurun waktu empat tahun (1991-1994) bedah laparoskopik telah dikerjakan pada 2687 pasien di empat senter di Indonesia dan kolesistektomi laparoskopik merupakan indikasi tersering dengan total sebanyak 2201 kasus. Konversi ke kolesistektomi konvensional dibutuhkan pada 2,7-6,2% pasien. Hal itu terutama disebabkan kesulitan dalam mengenali anatomi.

Dewasa ini di beberapa rumah sakit, kolesistektomi laparoskopik telah menjadi prosedur baku untuk pengangkatan kandung empedu simtomatik. Kelebihan yang diperoleh pasien dengan teknik ini meliputi luka operasi kecil (2-10 mm) sehingga nyeri pasca bedah minimal. Selain itu, dari segi kosmetik luka parut yang kecil yang akan tersembunyi di daerah umbilikus telah membuat bedah laparoskopik dianggap sebagai bedah yang lebih bersahabat kepada pasien.

Komplikasi cedera saluran empedu dari teknik ini yang umumnya terjadi pada tahap belajar dapat diatasi pada sebagian besar kasus dengan pemasangan stent atau kateter nasobilier dengan ERCP.

PENATALAKSANAAN BATU SALURAN EMPEDU

ERCP terapeutik dengan melakukan sfingterotomi endoskopik untuk mengeluarkan batu saluran empedu tanpa operasi pertama kali dilakukan tahun1974. Sejak itu teknik ini telah berkembang pesat dan menjadi standar baku terapi non-operatif untuk batu saluran empedu.

Selanjutnya batu di dalam saluran empedu dikeluarkan dengan basket kawat atau balon-ekstraksi melalui muara yang sudah besar tersebut menuju lumen duodenum sehingga batu dapat keluar bersama tinja atau dikeluarkan melalui mulut bersama skopnya.

Pada awalnya sfingterotomi endoskopik hanya diperuntukkan pada pasien usia lanjut yang mempunyai batu saluran empedu residif atau tertinggal pasca kolesistektomi atau mereka yang mempunyai risiko tinggi untuk mengalami komplikasi operasi saluran empedu.

Pada kebanyakan senter besar ekstraksi batu dapat dicapai pada 80-90% dengan komplikasi dini sebesar 7-10% dan mortalitas 1-2%. Komplikasi penting dari sfingterotomi dan ekstraksi batu meliputi pankreatitis akut, perdarahan, dan perforasi.

Keberhasilan sfingterotomi yang begitu mengesankan ini dan kehendak pasien yang kuat telah mendorong banyak senter untuk memperluas indikasi sfingterotomi endoskopik terhadap orang dewasa muda dan bahkan pasien dengan kandung empedu utuh dengan masalah klinis batu saluran empedu.

Di Indonesia sendiri khususnya di Jakarta, sfingterotomi endoskopik telah mulai dikerjakan pada tahun 1983, tetapi perkembangannya belum merata ke semua senter karena ERCP terapeutik ini membutuhkan keterampilan khusus dan jumlah pasien yang adekuat serta alat fluoroskopi yang memadai untuk mendapatkan hasil foto yang baik.

Pada satu penelitian di Jakarta tahun 1991 keberhasilan ekstraksi batu saluran empedu dengan teknik non-operatif ini didapatkan pada 123 (85%) dari 142 kasus dengan komplikasi 10%.

Tabel 1. Hasil Sfingterotomi Endoskopik pada 145 Pasien dengan Batu Saluran Empedu

	n	%
Keberhasilam Sfingterotomi	142	98
Saluran empedu bersih	123	87
Keberhasilan keseluruhan	123	85
Komplikasi	14	10

Lesmana L.A. 1991

BATU SALURAN EMPEDU SULIT

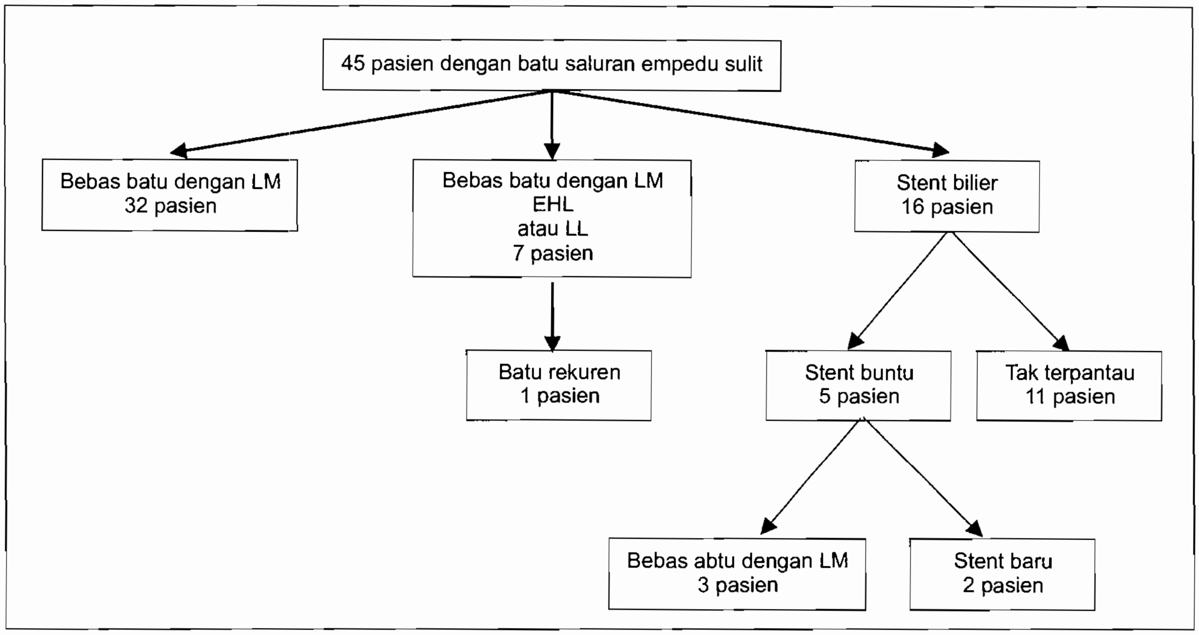
Yang dimaksud dengan batu saluran empedu sulit adalah batu besar, batu yang terjepit di saluran empedu, atau batu yang terletak di atas saluran empedu yang sempit. Untuk mengeluarkan batu empedu sulit, diperlukan beberapa prosedur endoskopik tambahan sesudah sfingterotomi seperti pemecahan batu dengan litotripsi mekanik, litotripsi laser, *electro-hydraulic shock wave lithotripsy*, dan *extra-corporeal shock wave lithotripsy*. Bila usaha pemecahan batu empedu dengan berbagai cara di atas gagal sedangkan pasien mempunyai risiko operasi tinggi maka dapat dilakukan pemasangan stent bilier perendoskopik di sepanjang batu yang terjepit.

Pada *electrohydraulic* atau *pulse dye laser lithotripsy* pemecahan batu dikerjakan melalui koledokoskopi per oral dengan sistem *mother-baby scope*. *Stent bilier* dapat dipasang di dalam saluran empedu sepanjang batu besar atau terjepit yang sulit dihancurkan dengan tujuan drainase empedu. Pada satu penelitian di Jakarta prosedur endoskopik tambahan telah dilakukan pada 45 pasien dengan batu saluran empedu sulit.

PENANGANAN KOLANGITIS DAN PAKREATITIS BATU

Penyulit batu saluran empedu yang sering ditemukan di klinis adalah kolangitis akut dan pankreatitis bilier akibat batu saluran empedu terjepit di muara papila Vater.

Kolangitis akut dapat terjadi pada pasien dengan batu saluran empedu karena adanya obstruksi dan invasi bakteri empedu. Gambaran klinis kolangitis akut yang klasik adalah trias Charcot yang meliputi nyeri abdomen kuadran kanan atas, ikterus, dan demam yang didapatkan pada 50% kasus. Kolangitis akut supuratif adalah trias Charcot yang disertai hipotensi, oliguria, dan gangguan kesadaran.

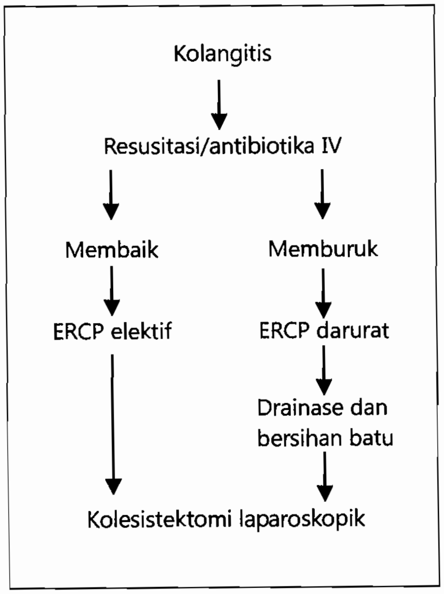

45 pasien dengan batu saluran empedu sulit
Bebas batu dengan LM 32 pasien
Bebas batu dengan LM EHL atau LL 7 pasien
Stent bilier 16 pasien
Batu rekuren 1 pasien
Stent buntu 5 pasien
Tak terpantau 11 pasien
Bebas abtu dengan LM 3 pasien
Stent baru 2 pasien

Gambar 1. Hasil akhir batu empedu sulit, menggunakan litotripsin mekanik (LM) Electro-Hydraulic Lithotrypsi (EHL), Litotripsi Laser (LL), dan Stent Bilier. (Lesmana L.A., 1999)

Spektrum dari kolagitis akut mulai dari yang ringan, yang akan membaik sendiri, sampai dengan keadaan yang membahayakan jiwa di mana dibutuhkan drainase darurat. Penatalaksanaan kolangitis akut ditujukan untuk: a) memperbaiki keadaan umum pasien dengan pemberian cairan dan elektrolit serta koreksi gangguan elektrolit, b) terapi antibiotik parenteral, dan c) drainase empedu yang tersumbat. Beberapa studi acak tersamar memperlihatkan keunggulan drainase endoskopik dengan angka kematian yang jauh lebih rendah dan bersihan saluran empedu yang lebih baik dibandingkan operasi terbuka. Studi dengan kontrol memperkuat kesimpulan bahwa angka kematian dengan ERCP hanya sepertiga dibandingkan dengan operasi terbuka pada pasien dengan kolangitis yang berat. Oleh karenanya ERCP merupakan terapi pilihan pertama untuk dekompresi bilier mendesak pada kolangitis akut yang tidak respons terhadap terapi konservatif. (Gambar 2)

Pankreatitis bilier akut atau pankreatitis batu empedu akut baru akan terjadi bila ada obstruksi transien atau persisten di papila Vater oleh sebuah batu. Batu empedu yang terjepit dapat menyebabkan sepsis bilier atau menambah beratnya pankreatitis.

Sejumlah studi memperlihatkan pasien dengan pankreatitis bilier akut yang ringan menyalurkan batunya secara spontan dari saluran empedu ke dalam duodenum pada lebih dari 80% dan sebagian besar pasien akan sembuh hanya dengan terapi suportif kolangiografi. Sesudah sembuh pada pasien ini didapatkan insidensi yang rendah kejadian batu saluran empedu sehingga tidak dibenarkan untuk dilakukan ERCP rutin.


Kolangitis
Resusitasi/antibiotika IV
Membaik
Memburuk
ERCP elektif
ERCP darurat
Drainase dan bersihan batu
Kolesistektomi laparoskopik

Gambar 2. Alur penanganan endoskopik pada kolangitis. (Carr-Locke DL, 2002)

Sebaliknya, sejumlah studi menunjukkan bahwa pasien dengan pankreatitis bilier akut yang berat akan mempunyai risiko tinggi untuk mempunyai batu saluran empedu yang tertinggal bila kolangiografi dilakukan pada tahap dini sesudah serangan. Beberapa studi terbuka tanpa kontrol memperlihatkan sfingterotomi endoskopik pada keadaan ini tampaknya aman dan disertai penurunan angka kesakitan dan kematian.

Data satu studi retrospektif di Jakarta pada 22 pasien dengan pankreatitis bilier akut juga memperlihatkan sebagian besar pasien respons terhadap terapi konservatif sehingga tindakan dekompresi darurat tidak diperlukan. Sebaliknya tindakan sfingterotomi endoskopik dini pada empat pasien dengan batu terjepit di papila sangat bermanfaat dan cukup aman. Penemuan ERCP pada 22 pasien dengan pankreatitis bilier akut ini terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Penemuan ERCP pada 22 Pasien dengan Pankreatitis Bilier Akut

	n	%
Papilavateri robek	18	82
Batu terjepit di papila	4	18
Pelebaran duktus koledokus	21	95
Batu saluran empedu	10	45
Kolelitiasis	11	50
Kelainan duktus pankreas	0	0

REFERENSI

Ahmadsyah I. Bedah laparoskopik. Postgraduate Course. Update in Medicine: Special Current Issues, KKPIK FK-UI, 2002.

Ahmadsyah I. Perkembangan bedah laparoskopik di Indonesia. Ropanasuri 1996;24;1-6.

Barbara L, Sama C, Morselli-Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, et.al. A population study on the prevalence of gallstone disase: the Sirmione study. Hepatology 1987;7:913-9.

Binmoeller KF, Bruckner M, Thonke F, Soehendra N. Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. Endoscopy 1993;25:201-6.

Canto MI, Chak A, Sellato T, Sivak MV Jr. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of chledocholithiasis. Gastrointest Enosc 1998;47:439-48.

Carr-Locke DL. Therapeutic role of ERCP in the management of suspected common bile duct stones. Gastrointest Endosc 2002;56(Suppl): S170-S174.

Cotton PB, Forbes A, Leung JWC, Dineen L. Endoscopic stenting for long-term treatment of bile duct stones:2-to 5-year follow-up. Gastrointest Endosc 1987;33:411-2.

Coton PB, Vallon AG. British experience with duodenoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. Br J Surg 1981;68:373-5.

Einstein DM, Lapin SA, Ralls PW, Halls JM. The insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. AJR 1984; 142: 725-8.

Escourrou J, Cordova JA, Lazorthes F, Frexinos J. Early and late complications after endoscopic sphincterotomy for biliary lithiasis with and without the gall bladder "in situ". Gut 1984;25:596-602.

Gross BH, Harter LP, Gore RM, et al. Ultrasonic evaluation of common bile duct stones: prospective comparison with endoscopic retrorade cholangiopancreatography. Radiology 1983 ;146: 471-4.

Ho KJ, Hsu SC, Chen JS, Ho LHC. Human biliary ß-glucuronidase: correlation of its activity with deconjugation of bilirubun in the bile. Eur J Clin Invest 1986;16:361-7.

Kawada N, Takemura S, Minamiyama Y et.al.Pathophysiology of acute obstructive cholangitis. J Hepato Bil Pancr Surg 1996;3:4-8.

Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et.al.Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. N Engl J Med 1992;326:1582-6.

Leese T, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Success, failures, early complications and their management following endoscopic sphincterotomy: results in 394 consecutive patients from a single center. Br J Surg 1985;72:215-9.

Lesmana LA. Peran endoskopi pada pankreatitis bilier akut. Ropanasuri 1997;25:11-4.

Lesmana LA, Tjokrosetio N, Nurman A, Noer HMS. Sfingterotomi endoskopik pada batu saluran empedu: hasil akhir pada 145 kasus. Konas V PGI-PEGI, Medan,1991

Lesmana LA. Clinical and biochemical aspects of choledocholithiasis. Thesis. Amsterdam, 1989.

Lesmana LA. Endoscopic management of bile leaks after laparoscopic cholecystectomy.Med J Indones 1998:7:161-4.

Lesmana LA. Endoscopic management of difficult copmmon bile duct stones. Med J Indones 1999;8:246-51.

Liquory CL, Bonnel D, Canard JM, Cormud F, Dumont JL Intracorporeal electrohydraulic shock wave lithotripsy of the common bile duct stones; preliminary results in 7 cases. Endoscopy 1987;237-40.

Lund J. Surgical indication in cholelithiasis: prophylactic cholesistectomy elucidated on the basis of long-term follow-up on 526 non-operated cases. Ann Surg 1960:151:153-62.

Maki T, Masushiro T, Susuki N. Pathogenesis of calcium bilirubinate stone. In: Okuda, Nakayama F, Wong J, eds. Prog in Clin Biol Res Intrahepatic calculi. New York: Alan R Liss Inc 1984;152:81-90.

Maki T, Matsushiro T, Suzuki N. Clarification of the nomenclature of pigmen gallstone. Am J Surg 1982;144:302-5.

Mitchell SE, Clark RA. A comparison of computed tomography and sonography in chledocholithiasis. AJR 1984;142:729-33.

Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DF. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet 1988;2:979-83.

Reihold C, Taourel P, Bret PM, Cortas GA, Mehta SN, Barkun AN, et.al. Choledocholithiasis: evaluation of MR cholangiography for diagnosis. Radiology 1998;209:435-42.

Siegel JH, Rodriquez R, Cohen SA, et.al. Endoscopic management of cholangitis: critical review of an alternative technique and report of a large series. Am J Gastroenterol 1994;89:1142-6.

Soto JA, Barish MA, Alvaresz O, Medina S. Detection of choledocholithiasis with MR cholangiography: comparison of three-dimensional fast spin-echo and single -and multisection half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequences. Radiology 200;215:737-45.

Steer ML. Classification and pathogenensis of pancreatitis. Surg Clin North Am 1989;69:467-80.

265

TINDAKAN INTERVENSI PADA PENYAKIT HATI

Agus Sudiro Waspodo

PENDAHULUAN

Parasentesis atau pungsi adalah tindakan melakukan aspirasi cairan di dalam rongga tubuh. Tindakan ini pertama kali diperkenalkan untuk mengatasi asites. Parasentesis diperkenalkan sejak zaman Hipocrates, meski penjelasannya secara rinci baru dilakukan pada tahun 30–50 SM oleh Aulus Cornelius Celsus. Setiap kali pungsi, dikeluarkan beberapa liter cairan asites. Pungsi dapat dilakukan berulang kali dengan tenggang waktu se ang satu minggu. Cara pengobatan seperti ini telah diterima secara luas sebagai pengobatan asites lini pertama pada awal pertengahan abad 20. Penemuan obat diuretika pada tahun 1950 menyurutkan pemakaian metode ini sebagai terapi asites. Setelah dilakukan evaluasi ulang pada tahun 1980, tindakan ini dinyatakan aman untuk dilakukan. The International Ascites Club menerima kembali parasentesis sebagai pilihan utama pengobatan asites grade 3.

Selain untuk keperluan terapi, parasentesis juga bermanfaat untuk penegakan diagnosis.

TEKNIK

Pengeluaran cairan asites dalam volume yang besar yaitu 5 liter atau lebih pada satu kali pengambilan disebut sebagai large-volume paracentesis (LVP). Pengeluaran cairan asites 4 sampai 15 L akan mengakibatkan kenaikan segera cardiac output, diikuti penurunan tekanan vena sentral, tekanan kapiler pulmonal dan penurunan cardiac output dalam kurun waktu 6 sampai 12 jam kemudian. Kejadian ini disertai dengan peningkatan aktivitas renin plasma dan konsentrasi aldosteron, yang memperlihatkan penurunan volume efektif sirkulasi. Oleh karena itu, diperlukan plasma ekspander untuk mempertahankan volume efektif sirkulasi pada saat LVP dilakukan. Gines et al menyatakan bahwa pemberian albumin 6 sampai 8 g setiap liter cairan asites yang dikeluarkan merupakan pilihan utama untuk mempertahankan keadaan tersebut.

Parasentesis. Meskipun LVP merupakan prosedur yang sederhana, beberapa hal perlu diperhatikan guna menghindari komplikasi. Parasentesis biasanya dilakukan di daerah perut kuadran kiri bawah, lebih kurang 5 cm ke arah kranial dan 5 cm medial dari spina iliaca anterior superior (SIAS). Sebelum pungsi dilakukan, terlebih dahulu harus dipastikan adanya asites di lokasi tersebut dengan pemeriksaan pekak sisi. Pemeriksaan USG tidak diperlukan, tetapi sangat bermanfaat pada pasien obesitas atau pasien yang memiliki jaringan parut operasi. Hindari tusukan pada jaringan parut operasi atau pembuluh darah kolateral yang tampak. Sterilitas tindakan ini harus selalu dijaga. Disinfeksi dinding abdomen dapat dilakukan dengan larutan iodine, kemudian daerah kerja ditutup dengan kain steril yang berlubang. Pelaksana tindakan harus mengenakan sarung tangan steril, masker, dan tutup kepala selama prosedur ini dikerjakan. Anestesi lokal dilakukan dengan suntikan infiltrasi lidokain 1% sampai mencapai peritoneum. Kepastian adanya asites dilakukan dengan melakukan aspirasi melalui jarum atau kanul yang dipasang.

Kanul. Terdapat berbagai macam kanula untuk keperluan tindakan ini, namun sebaiknya dipergunakan *abocath* bernomor 14–16 *gauge*. Semua jenis kanul yang dipergunakan untuk tindakan parasentesis memiliki jarum di dalamnya yang ditarik dari kanulnya segera setelah tusukan dilakukan.Kanula 14 dan 18 gauge memiliki beberapa side holes dan distal hole. Andres mempergunakan jarum Kuss yang telah dimodifikasi. Kanul ini tidak memiliki distal hole, berukuran 17 gauge dan panjang jarum 7 cm. Keuntungannya adalah aliran cairan asites menjadi lebih lancar karena ujung kanula tidak tertutup oleh lapisan lemak peritoneum saat tindakan dikerjakan.

Dokter atau perawat harus tetap mendampingi pasien selama tindakan ini dikerjakan, untuk mengamati dan menjaga aliran tetap lancar. Acapkali diperlukan perbaikan posisi jarum, atau perbaikan posisi pasien apabila terjadi hambatan aliran cairan. Untuk menghindari perubahan posisi kanula karena gerakan abdomen akibat respirasi, sebaiknya kanula tetap dipegang sampai prosedur selesai.

Pencabutan kanul. Pencabutan kanul dilakukan apabila aliran tetap tersendat meski perbaikan posisi telah dilakukan. Waktu yang diperlukan untuk tindakan ini berkisar 30–90 menit, tergantung pada banyaknya cairan asites yang dikeluarkan.

Apabila kanula telah dicabut, pasien dianjurkan tidur miring ke kanan, berlawanan arah dengan posisi saat parasentesis dikerjakan, selama 2–3 jam. Hal ini dimaksudkan untuk memberi kesempatan penutupan lobang bekas parasentesis, sekaligus mencegah terjadinya rembesan cairan asites. Upaya mengurangi risiko terjadinya rembesan dengan melakukan tusukan yang dikenal sebagai Z tracking belum terbukti. Bahkan metode ini diduga akan meningkatkan laserasi pembuluh darah dinding abdomen. Infus albumin (6-8 g per liter cairan yang dikeluarkan) diberikan segera setelah prosedur. Pasien rawat jalan dapat dipulangkan dari rumah sakit pada hari yang sama.

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI

Indikasi. Parasentesis diagnosis harus dilakukan sebagai upaya membuat diagnosis penyebab asites pada kasus-kasus asites baru. Parasentesis terapi dilakukan sebagai pilihan pengobatan pada pasien asites besar karena sirosis, juga merupakan terapi lini pertama pada pasien asites refrakter.

Kontraindikasi. Hanya sedikit kontraindikasi untuk tindakan parasentesis. Masih banyak kontroversi perihal koagulopati; meski demikian banyak penulis berpendapat bahwa koagulopati pada pasien sirosis bukan suatu kontraindikasi untuk suatu tindakan parasentesis diagnosis maupun terapi kecuali dalam keadaan berat. Perdarahan dalam cairan asites sangat jarang dilaporkan (1/1000). Hematom abdomen dilaporkan terjadi lebih kurang pada 2% kasus.

KOMPLIKASI

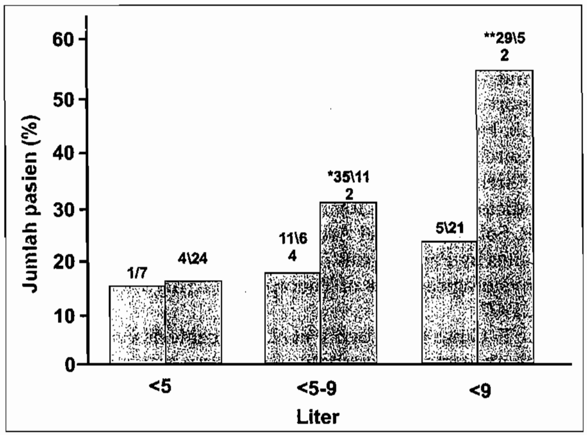
Dengan teknik yang disampaikan di atas, kejadian komplikasi sangat rendah. Selain rembesan, perdarahan, infeksi, perforasi intestinal merupakan hal yang jarang terjadi setelah tindakan LVP. Meski demikian laporan terjadinya komplikasi perdarahan pada pasien dengan koagulopati berat belumlah diketahui (masa protombin >21 detik, INR <1,6; trombosit <50.000/mm^3). Hal ini disebabkan karena banyak penelitian yang mencantumkan hal-hal tersebut di atas sebagai kriteria eksklusi.

PENUTUP

Meskipun parasentesis telah diterima sebagai terapi lini pertama large ascites namun masih menyisakan beberapa isu kontroversi.

Parasentesis vs diuretika. Kontroversi pertama membandingkan metode LVP + penambahan plasma ekspander sebagai lini pertama pengobatan large ascites versus penggunaan diuretika saja. Meski muncul beberapa perasaan skeptis, namun banyak studi telah memperlihatkan bahwa parasentesis efektif, aman dan merupakan terapi yang cepat dengan sedikit efek samping seperti ensefalopati dan disfungsi renal bila dibanding dengan pemberian diuretik. Meski penggunaan plasma ekspander (albumin) terasa mahal untuk sebagian negara tertentu, namun masih lebih murah apabila diperhitungkan dengan biaya lama rawat rumah sakit bila diobati hanya dengan diuretika. Demikian juga halnya dengan keadaan asites refrakter.

Plasma ekspander. Kontroversi yang lain adalah tentang pemakaian plasma ekspander Tindakan LVP tanpa penambahan plasma ekspander akan mengakibatkan disfungsi sirkulasi yang ditandai oleh penurunan efektifitas *"arterial blood volume"*. Pada keadaan ini pemberian albumin lebih efektif daripada plasma ekspander lainnya seperti dekstran-70 atau polygeline seperti yang diperlihatkan oleh penelitian Gines pada gambar 1.



Gambar 1. Insidens disfungsi sirkulasi pasca parasentesis berdasarkan plasma expander yang digunakan (*Reprinted by permission from Gines A,et al*)

KESIMPULAN

Dari hal tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa parasentesis dapat dikerjakan di daerah perut kuadran kiri atau kanan bawah dalam posisi terlentang, tidak diperlukan peralatan USG kecuali dalam keadaan tertentu. Tindakan dilakukan dengan tetap menjaga sterilitas. Anestesi lokal dengan lidokain. Pasien dapat dipulangkan setelah pasien diawasi selama 2- 3 jam dengan posisi berbaring miring berlawanan dengan arah dengan lokasi pungsi. Albumin merupakan pilihan pertama sebagai plasma ekspander pada tindakan LVP.

REFERENSI

Andres Cardenas, Monica Guevera, and Pere Gines. Paracentesis. In: Clinical Gastroenterology and Hepatology.Eds. Wilferd MW, CJ Hawkey, Jaime Bosch. Elsevier Mosby 2005.

Gines A, Fernandez-Esparrach G, Moescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroenterology 1996; 111(4); 1002-10.

Gines P, Arroyo V, Quintero E et al. Comparasion of paracentesis and diuretics in the treatment of irrhotics with tense ascites. Results of randomized study. Gastroenterology 1987; 93: 234-241.

Gines P, Arroyo V, Rodes J. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis. In Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology. Second Edition, eds. Mc Donald J,Burroughs A K and Feagan B G. Blackwell Publishing 2004.

Gines P, Tito L, Arroyo V et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988; 94:1493-1502.

Lesmana LA, Irsan Hasan. Parasentesis Abdomen. Prosedur Tindakan di Bidang Ilmu Penyakit Dalam. Pusat Informasi dan Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI 1999.

Michael Fallon. Portal Hypertension, Liver Transplantation, and Other Complications of Liver Disease.DDSEP A Core Curriculum and Self-Assesment in Gastroenterology and Hepatology. Book I.ed.C.Mel Wilcox. American Gastroenterological Association. Bethesda, Maryland. Kendall/Hunt Publishing Company.

Moore K P, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R and Arroyo V. The management of Ascites in Cirrhosis; Report on Consensus Conference of International Ascites Club. Hepatology 2003. vol.38, No. 1.

Nelson Garcia Jr, Arun J Sanyai. Minimizing Ascites. Complication of Cirrhosis Signals Clinical Deterioration. Postgraduate Medicine, 2001. vol.109.No.2.

Planas R, Sola R, Ruiz del Arbol L. Advances in the Treatment of Ascites by Paracentesis.in Therapy in Liver Disease. The Pathophysiological Basis of Therapy.eds.Arroyo V et al. Masson SA.1997.

Quintero E, Gines P, Arroyo V et al. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Lancet 1985; 1: 611-612.

266

BIOPSI HATI

Agus Sudiro Waspodo

PENDAHULUAN

Pemeriksaan histopatologi merupakan salah satu bagian penting dalam membuat diagnosis dan pengelolaan pasien. Sulit atau bahkan mustahil untuk mengelola pasien secara baik tanpa mempertimbangkan biopsi hati, meski prosedur ini sering ditakuti pasien, dan bila dikerjakan tidak berhati-hati dapat menimbulkan komplikasi yang berbahaya.

Paul Erlich memperkenalkan biopsi jarum pada hati dalam studinya pada pasien diabetes tahun 1883. Pada perkembangan berikutnya, Scupfer pada tahun 1907 melaporkan untuk pertama kalinya biopsi hati untuk membuat diagnosis sirosis dan tumor hati. Pada perang dunia kedua tindakan biopsi berkembang cepat terutama untuk mengetahui kasus hepatitis virus yang menyerang tentara kedua belah pihak.

PROSEDUR

Pemeriksaan hematologi. Biopsi hati biasa dikerjakan pada pasien rawat inap, meski pada beberapa keadaan tertentu dapat dikerjakan pada pasien rawat jalan. Semua pasien yang akan menjalani pemeriksaan biopsi hati perkutan harus diketahui jenis golongan darahnya, dan akses untuk tindakan transfusi harus sudah tersedia. Masa protrombin atau INR harus diperiksa sebelum tindakan dikerjakan.

Masa protrombin tidak boleh lebih dari 3 detik dari kontrol setelah pemberian vitamin K intramuskular. Jumlah trombosit harus melebihi 80.000 uL.

Vitamin K, *fresh frozen plasma* (FFP), dan transfusi trombosit. Vitamin K, FFP dan trombosit telah dipergunakan secara luas untuk memperbaiki kelainan koagulopati sebelum tindakan biopsi dilakukan. Vitamin K harus diberikan secara parenteral sekurang-kurangnya 48 jam sebelum biopsi, dan biasanya hanya efektif apabila gangguan koagulasi disebabkan obstruksi atau malabsorbsi (konsentrasi faktor VII akan kembali normal dalam waktu 24 jam setelah pemberian vit K, tetapi konsentrasi faktor yang lain memerlukan waktu yang lebih lama, dan kekurangannya tidak tercermin pada nilai INR.) Bila hal ini tidak berhasil, segera diberikan FFP sebelum biopsi dikerjakan dengan dosis 12-15 ml/kg berat badan untuk mengoreksi masa protrombin. Transfusi trombosit sebelum tindakan pada pasien trombositopenia sudah dikerjakan secara luas. Bila jumlah trombosit meningkat lebih dari 60.000 dengan transfusi trombosit, biopsi cukup aman. Pemakaian faktor VII rekombinan dihindari karena biaya tinggi.

Pemeriksaan USG. Pemeriksaan USG prabiopsi harus dilakukan untuk menyingkirkan kelainan anatomi yang mungkin ada, sehingga tusukan terhadap organ yang tidak diinginkan dapat dihindari. US juga memungkinkan untuk menemukan lesi fokal seperti hemangioma, yang mungkin tidak memberikan keluhan dan hal-hal lain yang tidak diduga sebelumnya.

Informed consent. Harus dikerjakan sebelum biopsi dilakukan sesuai dengan prosedur yang berlaku di rumah sakit.

Sedasi. Sedasi tidak diberikan secara rutin sebelum biopsi, namun analgesik kadangkala diperlukan setelah tindakan untuk menanggulangi nyeri. Midazolam dapat dipertimbangkan sebagai sedasi minimal bila tidak tercapat kontraindikasi. Menurut *The American Society of Anesthesiologist Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists* memberikan tuntunan sedasi seperti tabel 1.

Tabel 1. Rangkaian Kesatuan Sedasi dan Analgesia

	Sedasi minimal	Sedasi sedang	Sedasi dalam	Anestesi umum
Responsivitas	Respons normal terhadap stimulus verbal	Respons disengaja terhadap stimulus verbal dan taktil	Respons disengaja setelah stimulus berulang atau menyakitkan	Tidak sadar meskipun dengan stimulus menyakitkan
Jalan napas	Tidak terpengaruh	Tidak dibutuhkan intervensi	Intervensi mungkin dibutuhkan	Sering membutuhkan intervensi
Ventilasi spontan	Tidak terpengaruh	Memadai	Mungkin tidakmemadai	Seringkali tidak memadai
Fungsi kardiovaskular	Tidak terpengaruh	Umumnya terkontrol	Umumnya terkontrol	Mungkin terganggu

Sumber: *American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology 2002; 96:1005.*

BIOPSI HATI PERKUTAN

Biopsi hati yang dilakukan perkutan (dapat dikelompokkan atas lokasi tusukan) baik dikerjakan secara membuta maupun dengan tuntunan dengan atau tanpa menyumbat alur bekas tusukan.

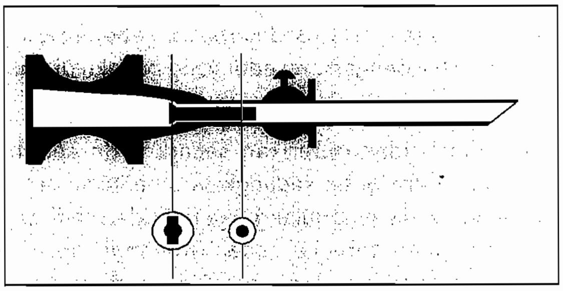
TRANSTHORACIC (TRANSPARIETAL) AND SUBCOSTAL (INTERCOSTALS) LIVER BIOPSY

Teknik

Pasien berbaring telentang. Batas hati paru ditentukan dengan pemeriksaan jasmani atau dengan pemeriksaan US. Sebaiknya ditentukan dengan pemeriksaan US.

Setelah dilakukan anestesi lokal dengan seksama pada target (daerah interkostal 8 dan 9 pada garis mid aksilar) jarum biopsi ditusukkan pada saat pasien menahan napas setelah akhir ekspirasi di lokasi tersebut. Arah jarum posterocranial untuk menghindari tusukan pada kantong empedu.

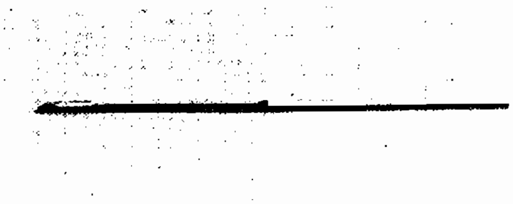
Jarum Menghini. Prinsip kerja dari jarum biopsi ini adalah aspirasi pada tekanan negatif. Jarum yang dipergunakan biasanya berukuran 1,4 mm (Gambar 1).



Gambar 1. Skema jarum biopsi hati menghini

Jarum biopsi menghini yang terhubung dengan tabung injeksi yang berisi cairan steril 3ml ditusukkan ke dalam sesuai dengan arah anestesi lokal. Dua ml cairan disuntikkan untuk membersihkan fragmentasi jaringan yang terbawa di dalam lubang jarum. Kemudian dilakukan aspirasi untuk membuat tekanan negatif di dalam tabung injeksi, sementara pasien menahan napas setelah ekspirasi, jarum dengan tekanan negatif dengan cepat ditusukkan ke dalam jaringan hati dan dengan cepat jarum ditarik kembali (tindakan dilakukan dalam sekali gerakan). Saat ini jarum biopsi yang sering dipergunakan di divisi Hepatologi FKUI/RSUPN Ciptomangunkusumo adalah jarum biopsi disposibel (Hepafix) yang mempunyai prinsip kerja mirip dengan jarum Menghini.

Jarum *Tru-cut*. Jarum biopsi ini terdiri dari *inner cutting needle* dan *outer cannula* (Gambar 2).



Gambar 2. Jarum biopsi *Tru-cu*. Mempunyai bagian *inner cutting*

Untuk mengoperasikan alat ini diperlukan alat tambahan biopter (BioptyTM gun). Saat ini banyak tersedia jarum disposibel yang mempergunakan prinsip kerja Tru-cut. Jarum ditusukkan ke dalam target biopsi dalam posisi inner cutting terbuka. Jaringan terpotong saat biopter menembakkan outer canula sehingga memotong jaringan sasaran, tru-cut berguna untuk biopsi lesi fokal di hati.

Bila dibandingkan kedua tipe jarum tersebut dikatakan bahwa penggunaan Tru-cut memiliki morbiditas dan mortilitas lebih tinggi dari pada jarum Menghini (3,5/1000 vs 1/1000).

Observasi pasca tindakan. Pada 2 jam pertama pasca tindakan observasi dilakukan tiap 15 menit, 2 jam berikutnya tiap 30 menit dan tiap satu jam untuk 2 jam berikutnya. Tramadol atau petidin lebih baik diberikan saat tindakan dilakukan. Bilamana tindakan ini dikerjakan pada pasien one day care sebaiknya dikerjakan pada pagi hari. Sebaiknya pasien tetap berbaring di tempat tidur miring ke kanan selama 2 jam setelah tindakan.

Terjadinya komplikasi pasca biopsi ditandai oleh nyeri hebat (ke arah bahu atau abdomen), yang tidak teratasi dengan injeksi petidin, hipotensi, dan takikardi. Dengan munculnya gejala tersebut pasien harus diawasi sepanjang malam.

Beberapa komplikasi dapat terjadi, seperti nyeri, hematom intrahepatik, hemoperitoneum, hemobilia, arteriovenous fisistula, angiokolitis, tumor seeding, biliary peritonitis, pneumotoraks, hemotoraks, dan kematian.

BIOPSI ASPIRASI JARUM HALUS

Biopsi aspirasi jarum halus dikerjakan di bawah tuntunan ulrasound atau computed tomography, teristimewa untuk mendapatkan contoh jaringan dari massa tumor yang diduga ganas. Ketepatannya mencapai angka 80%-90% di tangan seorang ahli patologi yang handal. Harus selalu diingat bahwa hasil negatif tidak menyingkirkan adanya proses keganasan, namun hal ini kemungkinan disebabkan pengambilan contoh yang kurang akurat. Prosedur ini sangat aman meski dilakukan pada pasien hemangioma dan echinococcal cysts. Kemungkinan terjadinya seeding pada bekas jarum oleh sel neoplasma kecil.

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI

Indikasi. Biopsi hati merupakan prosedur invasif yang meskipun jarang tetapi sangat berisiko untuk terjadinya komplikasi. Biopsi ditujukan untuk memperoleh jaringan guna penegakan diagnosis yang mempunyai manfaat pada pengelolaan pasien. (Tabel 2)

Tabel 2. Indikasi Biopsi Hati

- Evaluasi, penentuan derajat,dan penentuan stadium hepatitis kronik
- Diagnosis, penentuan derajat, dan penentuan stadium penyakit hati terkait alkohol dan steatohepatitis non-alkohol (NASH)
- Evaluasi, penentuan derajat, dan penentuan stadium penyakit hati kolestatik
- Diagnosis suspek sirosis
- Identifikasi gangguan sistemik, inflamasi, atau granulomatosa
- Evaluasi demam tanpa penyebab yang jelas (*fever of unknown origin*)
- Identifikasi jenis dan jangkauan gagal hati yang diinduksi obat
- Diagnosis sifat massa intrahepatik
- Diagnosis gangguan infiltratif multisistem
- Evaluasi tes biokimia hati abnormal dan hepatomegali
- Skrining kerabat pasien dengan penyakit yang berhubungan dengan keluarga
- Identifikasi penyakit metabolik atau penyimpanan
- Memeroleh jaringan untuk kultur agen infeksius
- Memeroleh jaringan untuk perkiraan kuantitatif kadar tembaga atau besi
- Diagnosis penyakit vaskular
- Evaluasi hati donor sebelum transplantasi
- Diagnosis abnormalitas pemeriksaan hati yang menyertai transplantasi
- Evaluasi efektivitas terapi untuk penyakit hati

Kontraindikasi

Pada pasien yang tidak kooperatif meski telah diberikan midazolam, dan tindakan biopsi dipandang sangat bermanfaat maka pemberian anestesi umum dapat dipertimbangkan.

Pada obstruksi bilier ekstrahepatik tindakan biopsi dinyatakan sebagai kontraindikasi karena komplikasi yang dapat terjadi seperti nyeri, peritonitis bilier, renjatan septik dan bahkan kematian.

Beberapa kontraindikasi lain seperti bacterial kholangitis, gangguan koagulopati, asites, lesi kistik, dan amyloidosis karena dikuatirkan terjadi komplikasi bila dilakukan tindakan biopsi.

Pada pasien yang diduga menderita keganasan tindakan biopsi tidak boleh dilakukan pada pasien rawat jalan karena risiko terjadinya perdarahan lebih besar 6 sampai 10 kali lipat dibandingkan pasien bukan kanker.

Pada pasien obes biasanya akan mendapatkan kesulitan untuk menentukan batas hati. Oleh karena itu tindakan harus dipandu dengan USG. Pada pasien dengan kelainan katup harus diberikan antibiotik profilaktik.

KESIMPULAN

Biopsi hati masih tetap merupakan perangkat yang penting untuk menentukan penyakit di hati. Dengan memperbaiki ketrampilan dan metode diharapkan tindakan ini akan berkembang menjadi lebih baik.

REFERENSI

David Patch. Liver Biopsy. in.: Clinical Gastroenterology and Hepatology. Eds. Wilferd MW, CJ Hawkey, Jaime Bosch. Elsevier Mosby 2005.

Dixon AK, Numez DJ, Bradley JR et al. Failure of percutaneous liver biopsy, anatomical variation. Lancet 1987;2:437-439.

Frias-HidvegiD. Guides to Clinical Aspiration Biopsy Liver and Pancreas. New York, Tokyo, Igaku-Shoin, 19881.

Genta MR and Rubbia Barndt L. Histopathology primer for gastroenterologists and hepatologists in Clinical Gastroenterology and Hepatology.Eds. Wilferd MW, CJ Hawkey, Jaime Bosch. Elsevier Mosby 2005.

Patel SC and Vargo J. Conscious sedation in Clinical Gastroenterology and Hepatology.Eds. Wilferd MW, CJ Hawkey, Jaime Bosch. Elsevier Mosby 2005

Sharma P, Mc Donald GB, Banaji M. The risk of bleeding after percutaneous liver biopsy: relation to platelet count. J.Clin. Gastroenterol.1982; 4:451.

Sherlock S and Dooley J. Needle Biopsy of the Liver. in Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth ed. Blackwell Scientific Publications.

267

TRANSPLANTASI HATI

Andri Sanityoso Sulaiman, Tities Indra

PENDAHULUAN

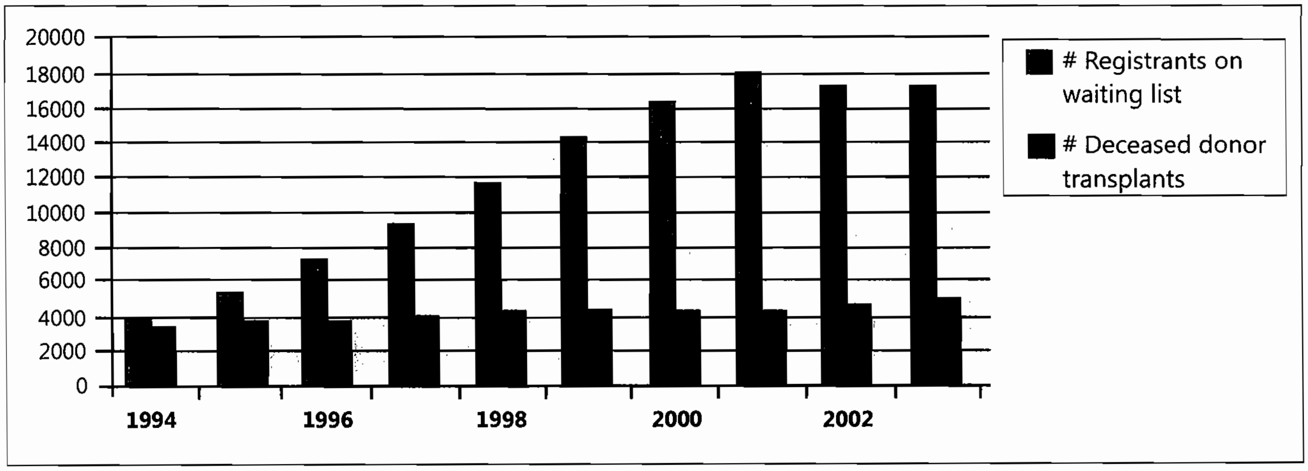
Transplantasi hati merupakan salah satu penemuan besar di bidang kedokteran modern. Transplantasi hati menjadi suatu pilihan terapeutik yang bersifat *life saving* bagi pasien penyakit hati kronik maupun gagal hati akut. Sebelum era transplantasi hati, pasien dengan sirosis dekompensasi memiliki angka ketahanan hidup hanya 10% saja, akan tetapi dengan berkembangnya teknik tranplantasi hati maka angka harapan hidup dalam waktu 5 tahun menjadi 60-70%. Angka keberhasilan ini juga ditunjang dengan ditemukannya berbagai macam obat imunosupresan dan perkembangan teknik operasi.[1]

Pada tahun 1997, di Amerika Serikat penyakit hati telah mengakibatkan 25.000 kematian per tahunnya dan merupakan penyebab kematian nomor 10. Di Indonesia, masalah penyakit hati kronik merupakan problem kesehatan masyarakat yang sangat besar. Dengan prevalensi hepatitis B sekitar 5-10% dan hepatitis C sebesar 2.5-3.5% maka jumlah penderita penyakit hati kronik di Indonesia bisa mencapai 20 juta penduduk.[1]

Pada rentang tahun 1994-2002, jumlah calon pasien yang akan menjalani transplantasi hati di Amerika Serikat sudah mencapai >90.000 pasien, akan tetapi jumlah donor hati yang berasal dari kadaver hanya tersedia sekitar 6000 (Gambar 1). Hal ini mengakibatkan angka kematian dari pasien masih >10%. Berdasarkan kenyataan ini maka dikembangkanlah suatu teknik transplantasi hati yang berasal dari donor hidup. Jumlah donor hati semakin berkembang dari tahun ke tahun sehingga diharapkan dapat memecahkan masalah ketidakseimbangan antara calon donor hati dengan ketersediaan organ donor dari kadaver.[2]

SEJARAH PERKEMBANGAN TRANSPLANTASI HATI

Transplantasi hati pada manusia pertama kali dilakukan pada tahun 1963 oleh Thomas Starzl di Universitas Colorado, tetapi angka ketahanan hidup dalam 1 tahun pertama masih rendah yakni kurang dari 25%. Selanjutnya dikembangkan



Gambar 1. Jumlah calon pasien transplantasi hati dan jumlah donor hati yang tersedia di USA[2]

berbagai teknik dan cara untuk meningkatkan angka ketahanan hidup pasca tranplantasi hati. Sejak awal tahun 1980, berbagai kemajuan dibidang transplantasi hati telah dicapai meliputi seleksi calon resepien maupun donor, teknik operasi, tatalaksana paska operasi, serta penggunaan imunosupresan jangka panjang seperti mofetil mikofenolat, sirolimus, tacrolimus dan azatriopine sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan angka ketahanan hidup yang sangat tinggi mencapai 85-90%. Pada tahun 1983, *National Institutes of Health Concensus Development Conference* menyatakan bahwa transplantasi hati bukan lagi suatu tindakan uji coba melainkan suatu tindakan terapeutik yang akan dipergunakan luas. Hal ini mengawali era modern tranplantasi hati dan menghasilkan berbagai propagasi terkait transplantasi hati di seluruh dunia.[3]

Fenomena ketidakseimbangan antara calon penerima transplantasi hati dan donornya tidak hanya terjadi di Amerika Serikat tetapi juga di Korea, Japan, Hongkong, dan Taiwan (Gambar 2). Karena itu dikembangkanlah teknik transplantasi hati menggunakan donor hidup. Teknik transplantasi pertama menggunakan donor hidup dilakukan oleh *Raia dkk* di Brazil pada tahun 1988 akan tetapi operasi tersebut tidak berhasil. Tindakan ini sukses dilakukan oleh *Strong dkk* di Australia pada tahun 1989. Di Asia, teknik transplantasi hati dengan menggunakan donor hidup pertama kali berhasil dilakukan oleh *Nagasue dkk* dari *University of Japan* pada tahun 1989. Saat itu berhasil dicangkokan hati lobus lateral dari ibu ke anaknya. Selanjutnya teknik yang sama juga diterapkan pada pasien dewasa dan berhasil mencangkokkan lobus hati kiri pada tahun 1993.Teknik operasi yang berhasil mencangkokkan lobus hati kanan dilakukan oleh *Queen Mary Hospital* Hongkong pada tahun 1996. Selanjutnya teknik trans-plantasi terus berkembang diseluruh dunia[3,4]

The United Network for Organ Sharing (UNOS) adalah suatu organisasi yang bersifat non-profit yang berpusat di Virginia yang bertanggung jawab dalam hal mencocokkan antara donor dan resepien serta mengkoordinasikan proses transplantasi tersebut.[5]

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI

Sebanyak 80% pasien yang menjalani tranplantasi hati menderita sirosis hepatis. Di Amerika Serikat, hepatitis C menempati urutan pertama sebanyak 20.7% diikuti oleh penyakit hati akibat alkohol 17.1%, penyakit hati kolestatis seperti sirosis bilier primer dan *sclerosing cholangitis* 8.7%. Indikasi lainnya meliputi hepatitis B, hepatitis autoimun, penyakit metabolik seperti penyakit Wilson dan *Non-Alcholic Steatohepatitis* (NASH), gagal hati fulminan, dan hepatoma. (Tabel 2, gambar 2)[3,6]

Sejak tahun 2002, UNOS menetapkan skor *Model End-Stage Liver Disease* (MELD) sebagai cara untuk menentukan kebutuhan akan tranplantasi hati bagi seseorang yang menderita sirosis hati. Semakin tinggi skor MELD yang didapatkan maka semakin buruk prognosis dan angka kematian juga semakin tinggi. Selain itu semakin tinggi skor MELD yang didapatkan maka angka ketahanan hidup dalam 3 bulan akan semakin menurun. Pasien dengan skor MELD <15 memiliki angka ketahanan hidup dalam waktu 3 bulan 85%, skor 30 angka ketahanan hidup menurun menjadi 65% dan skor 40 angka ketahanan hidup hanya 10-15% Banyak pusat transplantasi di seluruh dunia memakai angka total skor 15 sebagai batasan seseorang harus segera mendapatkan transplantasi hati.[7]

Jauh sebelum digunakannya skor MELD dalam menentukan prioritas seseorang dalam menjalankan transplantasi hati, sudah digunakan skor Child Pugh. Akan tetapi skor ini memiliki keterbatasan dibandingkan MELD skor sehingga masih banyak pasien yang meninggal dalam waktu menunggu akan dilakukan transplantasi hati.[6]

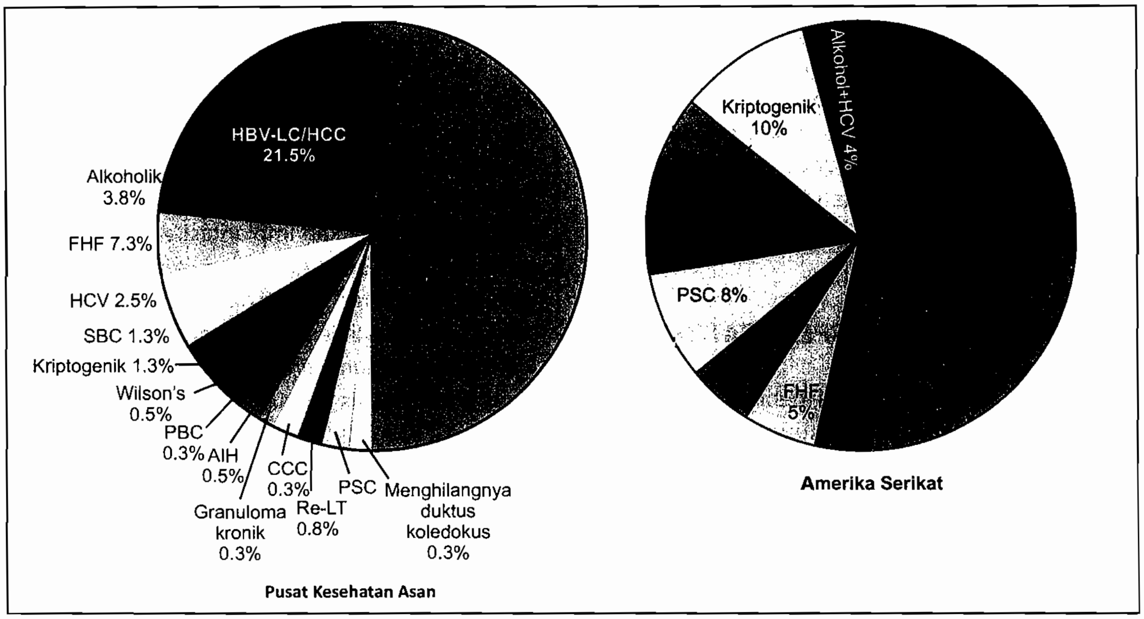
Tabel 1. Kejadian Penting Dalam Riwayat Perjalanan Transplantasi Hati[6]

Tahun	Peristiwa
1955	Transplantasi eksperimen pertama oleh Welch
1956	OLT experimental pertama oleh Cannon
1963	Penggunaan azathioprine untuk imunosupresi
1963	Transplantasi hati pertama pada manusia oleh Starzl
1966	Induksi globulin antilimfositik
1967	Survival tahun pertama setelah transplantasi hati oleh Starzl
1980	Introduksi siklosporin untuk imunosupresi
1983	Konfrensi *National Institutes of Health Concensus Development Conference* untuk pengembangan konsensus transplantasi hati
1987	Penggunaan pemecahan masalah Universitas Winconsin untuk perbaikan penyimpanan organ
1989	Introduksi takrolimus untuk imunosupresif oleh Eemet
1989	*Live donor liver transplantation* yang pertama kali oleh *Raia dkk* *Liver donor liver transplantation* yang pertama kali di *University of Japan*
1996	Pertama kali berhasil mencangkokkan lobus kanan hati oleh *Queen Mary Hospital Hongkong*

Tabel 2. Jumlah Resipien Transplantasi Hati Berdasarkan Etiologinya di USA6

Penyakit Hati Primer	Jumlah	Persentase
Hepatitis C Kronik	5155	20.7
Penyakit hati alkoholik	4258	17.1
Penyakit hati alkoholik dan hepatitis C	1106	4.4
Hepatitis B kronik	1368	5.5
Sirosis kriptogenik	2719	10.9
Sirosis biliar primer	2317	9.3
Kolangitis sklerotik primer	2178	8.7
Hepatitis autoimun	1194	4.8
Gagal hati akut	1555	6.2
Keganasan hati	951	3.8
Penyakit metabolik	923	3.7
Lainnya	1050	4.2
Tidak diketahui	126	0.5

Note. UNOS DATABASE 1987-1998; n= 24,900 patients.
Adapted and reperinted with permission.22



Gambar 2. Perbandingan indikasi transplantasi hati di Amerika Serikat dan Korea[3]

Tabel 3. ***Model for End-stage Liver disease Score* (MELD)[7]**

Skor MELD	Angka Mortalitas Dalam 3 Bulan
≤9	4%
10-19	27%
20-29	76%
30-39	83%
≥ 40	100%

Skor MELD : 3.8[Ln bilirubin serum (mg/dL)] + 11.2[Ln INR] + 9.6[Ln kreatinin serum (mg/dL)] + 6.4[penyebab: 0 jika kolestasis or alkohol, 1 jika penyebab lainnya].

PERKEMBANGAN TEKNIK OPERASI TRANSPLANTASI HATI

Teknik operasi transplantasi hati terus berkembang, hal ini ditujukan untuk memenuhi ketidakseimbangan antara jumlah donor dan kandidat pasien yang akan menjalani transplantasi hati. Data *United Network for Organ sharing* (UNOS) yang melaporkan sejumlah 14.709 pasien terdaftar untuk tindakan transplantasi hati di Amerika Serikat pada tahun 1999, tetapi hanya 4.527 donor hati kadaver.[3]

Tabel 4. Kontraindikasi Transplantasi Hati[3,5,6]

Kontraindikasi Absolut	**Kontraindikasi Relatif**
Infeksi yang tidak terkontrol atau sepsis	• Usia > 70th
Keganasan non-hepatobilier	• Trombosis vena porta
Penyakit kardiopulmoner yang berat	• Hipertensi pulmoner
Pecandu alkohol dan obat-obatan	• Hipoksemia berat bukan karena sindroma hepatopulmoner
AIDS	• Kelainan jantung kongenital
	• Tingkat kepatuhan terhadap pengobatan yang rendah
	• Masalah psikiatri
	• Karsinoma hepatoselular yang sudah bermetastasis (stadium 3B dan 4)
	• Kolangiokarsinoma

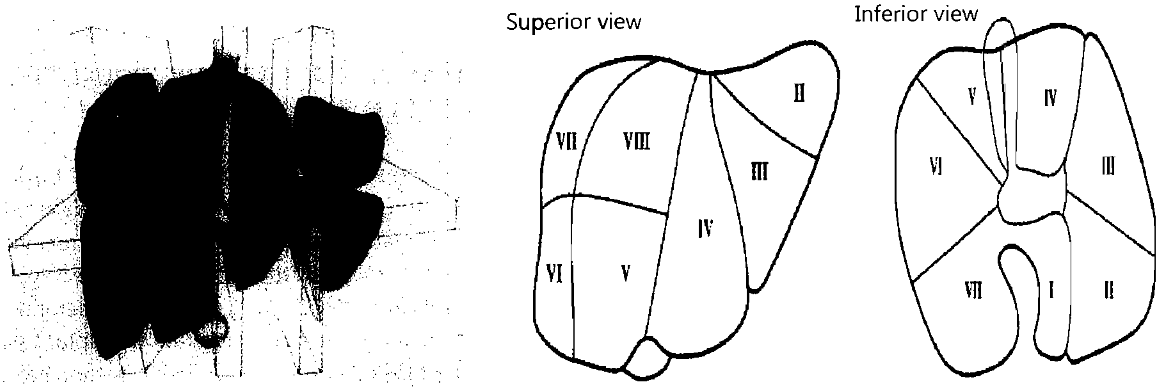
Hal ini merangsang timbulnya inovasi baru untuk memaksimalkan organ donor. *Bismuth* pada tahun 1984 dalam hal menghadapi kekurangan donor maka mengembangkan teknik transplantasi hati dengan mengurangi ukuran besar donor hatinya (*reduced sized liver donor, cadaver split liver*) dan juga dikembangkannya teknik *split liver transplantation*. Selanjutnya sejak tahun 1997 para medis juga mengupayakan donor hati hidup (*live donor liver transplantation*). Pada awalnya teknik ini diperuntukan bagi pasien anak, namun sampai saat ini teknik ini juga dikembangkan pada pasien dewasa dan telah mencapai jumlah 50% dari transplantasi yang dilakukan pada dewasa.[4]

LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION

Secara anatomi hati terbagi menjadi beberapa segmen (gambar 3), sehingga hal ini memungkinkan untuk dilakukan tindakan reseksi organ hati. Hal ini menjadi dasar transplantasi dengan menggunakan donor hidup. Pada awalnya digunakan donor dengan menggunakan lobus kiri hati, akan tetapi tingkat keberhasilan masih rendah. Hal ini terkait dengan *small for size syndrome* yang dicirikan dengan disfungsi graft, peningkatan enzim hati dan kolestasis berkepanjangan. Sehingga dikembangkanlah teknik transplantasi dengan menggunakan donor yang berasal dari lobus kanan hati. Penggunaan lobus kanan hati meminimalkan angka kejadian *small for size syndrome*.[6]

Transplantasi hati dengan menggunakan donor hidup lebih rumit dan membutuhkan tingkat ketelitian yang lebih tinggi dibandingkan transplantasi hati dari kadaver karena hati yang berasal dari donor hidup memiliki ukuran arteri hepatika, vena hepatika dan vena porta yang lebih kecil untuk dilakukan implantasi. Anastomosis dilakukan dengan urutan sebagai berikut vena hepatika, vena porta dan terakhir arteri hepatika.Keberhasilan suatu tindakan transplantasi hati dengan menggunakan donor hati hidup berdasarkan volume *graft* yang cukup, aliran vaskular yang baik, anastomosis duktus biliaris yang paten dan *outflow* yang baik (Gambar 4).[3,4,16]

Rekonstruksi duktus biliaris dilakukan paling terakhir. Teknik yang digunakan adalah *duct to duct anastomosis* karena teknik ini dapat mempertahankan fisiologis bile-enterik, kontinuitas usus dan mencegah gangguan



Gambar 3. Pembagian segmental hati[6]

motilitas usus. Dengan teknik ini memungkinkan ekplorasi per-endoskopi terhadap struktur bilier sebagai tindakan diagnostis maupun terapeutik dan untuk mencegah terjadinya *ascending colangitis*.[3,4]

Ukuran graft yang sesuai sangat menentukan tingkat keberhasilan transplantasi hati dengan menggunakan donor hidup. Ada 2 teknik yang digunakan untuk menentu-kan ukuran graft yang diperlukan. Pertama berdasarkan rasio *graft volume* (GV) terhadap *standard liver volume* (SLV) dari resepien yang didapat berdasarkan tinggi dan berat resepien. Kedua berdasarkan rasio *graft weight* terhadap berat resepien (GRWR: *graft to resepient weight ratio*). Nilai yang ditentukan untuk meminimalisasi *small for size syndrome* adalah 30-40% untuk GV/SLV dan 0.6-0.8 untuk GRWR.[17,18]

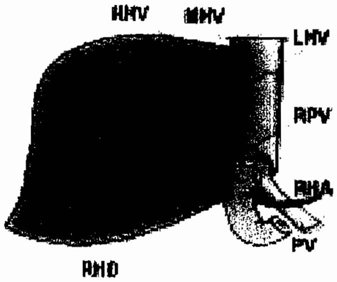
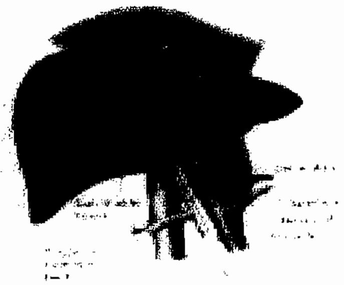
Transplantasi yang berasal dari donor hidup memiliki beberapa keunggulan dibandingkan transplantasi organ yang berasal dari donor mati. Dengan transplantasi dari donor hidup maka waktu pelaksanaan transplantasi hati dapat disesuaikan secara optimal tanpa harus menunggu tersediannya organ donor. Selain itu waktu penyimpanan organ yang akan didonorkan lebih minimal sehingga dapat mengurangi kerusakan organ karena iskemia.[2,16]

Transplantasi hati yang berasal dari donor hidup bukan berarti tanpa kerugian. Insidensi komplikasi bilier lebih sering terjadi, volume hati yang didonorkan terlalu kecil sehingga resepien tidak mendapatkan sel hati fungsional yang cukup (*small for size syndrome*), komplikasi pasca operasi yang lebih banyak mengingat ukuran arteri hepatika, vena hepatika, vena porta dan duktus biliaris yang ditransplantasikan lebih kecil.[2,3,16]

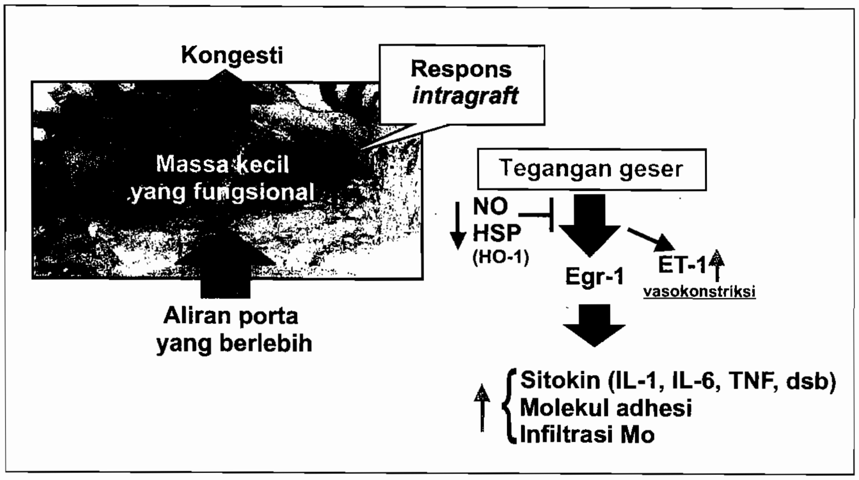
Small for size syndrome merupakan salah satu masalah yang sering kali muncul dalam transplantasi dengan menggunakan donor hidup. Komplikasi ini ditandai dengan adanya hiperbilirubinemia yang persisten, asites, dan disfungsi *graft*. Pada gambaran histopatologi didapatkan gambaran *hepatocellular ballooning*, degenerasi lemak, nekrosis perdarahan dan kolestasis disekitar vena sentral. Patogenesis timbulnya *small for size syndrome* adalah aliran vena porta yang berlebihan, drainase vena hepatika yang buruk, sedikitnya sel hati yang fungsional dan respon intragraft yang tidak baik (Gambar 5).[18]

Transplantasi dengan menggunakan donor hidup juga memberikan dampak bagi sang donor baik dari segi morbiditas maupun mortalitas. Sehingga prinsip *primum non nocere* tetap harus dinomorsatukan. Risiko kematian bagi donor yang memberikan lobus kiri sekitar 0.1% sedangkan untuk lobus kanan sekitar 0.4-0.5%.[4]

Tabel 4. Perbandingan Antara Donor Hidup dan Donor Mati[3]

	Dewasa dengan DDLT dewasa	**DDLT**
Operasi	 Kompleks	 Sederhana
Komplikasi resipien (terutama pada duktus koledokus)	Tinggi	Rendah
Ukuran cangkokan hati	Terkadang berukuran relatif kecil	Cukup
Kualitas angkokan hati	Baik	Kadang buruk
Komplikasi pendonor	Morbiditas: 16 - 32%	0
Sumber donor	Mortalitas: 0,4%	
Sumber donor	Pemberian pribadi	Sumber publik

LDLT, living donor transplantation (transplantasi donor hidup); DDLT deceased donor liver transplantation (*transplantasi hati dari donor yang telah meninggal) transplantasi hati dari donor yang telah meninggal)*



Gambar 5. Patofisiologi *small for size syndrome*[18]

SPLIT LIVER TRANSPLANTATION

Teknik *split liver transplantation* dikembangkan dengan membagi organ donor agar bisa digunakan bagi 2 resepien. Teknik ini dikembangkan untuk mengatasi masalah kekurangan donor organ. Organ yang digunakan untuk teknik ini dipilih berasal dari donor yang berusia muda dan hemodinamik stabil karena diharapkan jaringan organ donor lebih toleransi terhadap cedera iskemia selama proses manipulasi pembagian organ. Umumnya organ hati akan dibagi atas 2 bagian besar yakni lobus kiri dan lobus kanan bersama segmen 4 dan lobus kaudatus. Biasanya organ dapat digunakan bagi resepien anak dan dewasa. Komplikasi yang ditemukan antara lain kebocoran sistem bilier, insufisiensi arteri hepatika, trombosis vena porta, perdarahan intraabdominal dan perdarahan saluran cerna. Teknik ini sudah dipergunakan di Asia sejak tahun 1997 dan dilaporkan angka kematian sebesar 11%.

EVALUASI PRE-TRANSPLATASI HATI

Evaluasi pasien kandidat transplantasi hati harus melibatkan berbagai disiplin ilmu seperti hepatologis, bedah, anestesi, psikiater, dan pekerja sosial. Peranan utama seorang hepatologi adalah memastikan bahwa pasien tersebut memenuhi indikasi dilakukannya tindakan transplantasi hati, menilai ada atau tidaknya kontraindikasi tindakan transplantasi hati, mempersiapkan kondisi pasien yang akan menjalani trasnplantasi hati, mengatasi masalah atau penyakit yang ada pada pasien tersebut yang berpotensi mempengaruhi hasil dari transplantasi hati serta mengatasi penyakit komorbid lainnya. Evaluasi pre-transplantasi dilakukan baik terhadap donor maupun resepier yang meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan pencitraan.[5,19]

EVALUASI RESEPIEN TRANSPLANTASI HATI[3,5,6,19]

Berikut ini adalah evaluasi pre-transplantasi yang harus dilakukan calon penerima donor hati :

Evaluasi Laboratorium

Evaluasi laboratorium ditujukan untuk mengevaluasi penyakit dasarnya, menilai fungsi hati dan ginjal serta pemeriksaan marker sejumlah virus seperti *cytomegalovirus* (CMV), *herpes simpleks virus* (HSV), *Ebstein-Barr virus* (EBV) terkait dengan penggunaan obat-obatan yang bersifat imunosupresan pasca tindakan transplantasi hati

Evaluasi Kardiopulmoner

Pemeriksaan foto rontgen dada, elektrokardiogram, ekokardiografi dan analisa gas darah rutin dikerjakan ditujukan untuk mencari ada atau tidaknya penyakit arteri koroner, kelainan katup jantung dan gagal jantung. Adanya komplikasi dibidang kardiopulmoner akan meningkatkan angka mortalitas karena itu diperlukan pemeriksaan yang teliti sebelum tindakan transplantasi dilakukan.

Evaluasi psikososial

Evaluasi dibidang psikososial sangat diperlukan apalagi pada pasien yang mengalami penyakit hati alkohol. Karena penghentian alkohol selama 6 bulan sebelum tindakan transplantasi sangat mutlak diperlukan untuk meningkatkan angka keberhasilan transplantasi hati. Dukungan psikososial juga sangat menentukan dalam kepatuhan pasien untuk minum obat-obatan pasca tindakan transplantasi hati

Evaluasi Risiko Infeksi

Evaluasi risiko infeksi perlu dilakukan mengingat pasca tindakan transplantasi hati akan diberikan obat-obatan yang bersifat imunosupresan. Sehingga diperlukan pemeriksaan penanda infeksi beberapa virus seperti CMV, HSV, varicella-zooster, dan infeksi kuman *mycobacterium tuberculosis*. Pemeriksaan terhadap kemungkinan infeksi oleh *schistosomiasis*, *histoplasmosis* dan *strongyloidiasis* perlu dilakukan apabila pasien berasal dari daerah endemik. Calon resepien juga perlu diberikan vaksinasi hepatitis A, hepatitis B, influenza dan pneumokokus.

Evaluasi Pencitraan

Pemeriksaan pencitraan abdomen seperti ultrasonografi atau CT-abdomen ditujukan untuk mengevaluasi ada atau tidaknya tumor intra abdomen, mengevaluasi anatomi duktus biliaris dan vaskularisasi di hati.

Tabel 5. Evaluasi Bagi Kandidat Tranplantasi Hati[5]

- Virus hepatitis A,B,C,D,E
- *Human Immnunodeficiency Virus* (HIV)
- Test serologi bagi CMV, EBV, HSV
- Foto rontgen torak
- Test fungsi paru dan analisa gas darah
- Elektrokardiogram
- Ekokardiografi
- MRI dan angiografi untuk hati
- Esofagogastroduodenoskopi dan kolonoskopi
- Penapisan kanker mulut rahim
- Mamografi
- Penapisan *Prostat Spesific Antigen* (PSA)
- Evaluasi gigi
- Vaksinasi terhadap hepatitis A dan B, Pneumococcus, Haemophilus influenza
- Mantoux test
- Evaluasi kejiwaan

EVALUASI CALON DONOR HATI

Keterbatasan persediaan donor organ yang berasal dari donor kadaver menjadi masalah utama dalam transplantasi hati. Donor hati yang optimal yang berasal dari donor kadaver harus memenuhi beberapa persyaratan seperti usia muda (<50tahun), donor merupakan orang sehat yang mengalami cedera otak yang berat seperti trauma kepala, perdarahan intraserebral atau anoksia. Selain itu donor yang ideal adalah donor yang tidak memiliki riwayat penyakit hepatobilier sebelumnya, hemodinamik dan fungsi pernafasan stabil, kadar hemoglobin dan saturasi O_2 dalam darah dalam batas normal, tidak ada infeksi sistemik atau keganasan, diuresis >50 cc/jam, kadar kreatinin normal, dan apabila menggunakan vasopresor maka dosis yang digunakan <10ug/kg/menit.[2,4] Banyaknya persyaratan yang harus dipenuhi sehingga menimbulkan kesulitan dalam mendapatkan donor hati yang ideal.Tingginya angka kebutuhan akan tranplantasi hati sehingga dikembangkanlah teknik transplantasi yang berasal dari donor hidup.

Seseorang yang menyatakan kesediaannya sebagai donor hati harus melewati beberapa pemeriksaan terlebih dahulu. Calon donor hati harus memenuhi prinsip etik seperti *altruism*, *beneficence*, *nonmaleficence* dan atas keinginan sendiri bukan karena paksaan dari pihak lain, tidak ada iming-iming uang atau penghargaan. Selain itu calon donor hati juga harus diberitahu terlebih dahulu mengenai segala risiko dan komplikasi yang bisa terjadi terhadap dirinya setelah tindakan transplantasi hati dilakukan. Semua keputusan yang diambil harus mengutamakan keselamatan calon donor terlebih dahulu. [2,4,16,20]

Berbagai evalusi dilakukan terhadap calon donor hati usia, golongan darah, tinggi badan, berat badan, riwayat penyakit yang pernah diderita sebelumnya, riwayat minum alkohol. Pemeriksaan fisik dan laboratorium yang dilakukan terhadap calon donor seperti pemeriksaan golongan darah, darah perifer lengkap, fungsi hati, fungsi perdarahan, marker virus hepatitis B dan C, uji penyaring HIV, marker virus sifilis dan CMV. Kultur darah dan urine perlu dilakukan apabila donor telah dirawat dirumah sakit >72 jam. Pemeriksaan pencitraan seperti rontgen torak dan elektrokardiografi.[20]

Calon donor yang memiliki risiko tinggi menjalani tindakan operasi seperti hipertensi dan diabetes mellitus yang tidak terkontrol, penyakit kardiopulmoner yang berat, gangguan fungsi ginjal dan hati yang berat serta infeksi sistemik sebaiknya tidak diikutsertakan sebagai calon donor. Pasien hamil, usia dibawah 18 tahun atau diatas 55 tahun dengan penyakit penyerta juga tidak boleh menjadi calon donor hati.[20]

Calon donor dengan infeksi HIV, hepatitis C dan hepatitis B merupakan kontraindikasi absolut menjadi calon donor hati meskipun calon resepien memiliki penyakit yang sama. Ada pengecualian terhadap donor dengan Hbc antibodi positif tetapi HbsAg negatif boleh menjadi donor bagi resepien dengan hepatitis B positif.[20]

Hypercoagulable states seperti Factor V Leiden, mutasi protrombin G20210A, defisiensi antitrombin II ,protein C dann protein S, elevasi factor VII, antibodi-antifosfolipid sindrom dan antibodi antikardiolipin merupakan kontraindikasi relatif bagi seseorang untuk menjadi calon donor hati karena peningkatan risiko terjadinya emboli paru.[20]

Berbagai studi yang membandingkan antara usia

Tabel 6. Evaluasi Calon Donor Hati[20]

Tahap 1	Evaluasi klinis : anamnesis dan pemeriksaan fisik (*informed consent* yang pertama) Laboratorium : Golongan darah ABO, darah perifer lengkap, fungsi hati dan ginjal, fungsi hemostasis, hiperkoagulasi (Faktor V Leiden, mutasi protrombin G20210A, antitrombin III, protein C dan S), faktor V, VII, VIII, antibodi antifosfolipid dan antibodi cardiolipin, seruloplasmin dan α-1-antitripsin. Serologi : hepatitis A, B dan C, PCR HIV Pencitraan : foto rontgen dan EKG
Tahap 2	Laboratorium : HLA, *cross-match*, petanda tumor (AFP, CEA), test kehamilan Serologi : CMV, HSV, EBV, RPR Pencitraan : CT-angiogram dan rekonstruksi 3D Ekokardiografi, test fungsi paru, kolonoskopi, dan mamografi Histologi : biopsi hati
Tahap 3	Evaluasi klinis : anamnesis dan pemeriksaan fisik ulang (*informed consent* yang kedua) Konsul anestesi Laboratorium : *cross match* ulang Persetujuan akhir dari seluruh disiplin ilmu sebelum tindakan operasi dilakukan.

donor dengan hasil pasca transplantasi menunjukan hati yang berasal dari donor yang berusia lebih tua cenderung lebih mudah mengalami iskemia jaringan. Akan tetapi karena penggunaan hati yang berasal dari donor berusia lanjut tidak bisa dihindarkan sehingga disarankan untuk meminimalisasi waktu iskemia organ untuk mendapatkan hasil yang maksimal.[19,20]

Kesesuaian golongan darah ABO antara donor dan resepien mutlak diperlukan. Dari suatu studi penelitian retrsopektif terhadap 234 kasus transplantasi hati didapatkan bahwa pada sebanyak 17 kasus ABO *incompatible* karena tindakan transplantasi hati dilakukan secara darurat didapatkan angka ketahanan hidup dalam 2 tahun hanya 30 %. Sedangkan pada 55 kasus transplantasi hati yang juga dilakukan secara darurat tetapi dengan ABO *compatible* angka ketahan hidup mencapai 76 % dan semakin tinggi apabila tindakan transplantasi hati dilakukan secara elektif dengan ABO *compatible* yakni 80%. Untuk mengurangi risiko terjadinya kegagalan maka pada kasus dengan ABO *incompatible* dilakukan tindakan plasmaferesis perioperatif dan penggunaan imunosupresan yang intensif.[17,18]

KOMPLIKASI

Komplikasi pasca transplantasi hati bisa terjadi segera pasca prosedur transplantasi hati atau komplikasi jangka panjang. Komplikasi utama yang bisa timbul segera setelah tindakan operasi seperti disfungsi dan reaksi penolakan dari *graft*, komplikasi tindakan bedah, infeksi, dan masalah sistemik sepeti kelainan pulmonologi, ginjal dan neurologi. Sedangkan komplikasi jangka panjang yang timbul terkait penggunaan imunosupresan seperti diabetes melitus, hipertensi, neoplasia, dan toksisitas organ.[21]

KOMPLIKASI JANGKA PENDEK

Komplikasi Teknis

a. Trombosis arteri hepatika

Komplikasi ini bisa terjadi beberapa hari setelah prosedur transplantasi maupun setelah beberapa waktu tindakan operasi dengan manifestasi yang berbeda. Apabila terjadi pada fase awal pasca tindakan transplantasi maka menimbulkan iskemia atau nekrosis pada *graft* sedangkan apabila terjadi pada fase lanjutan maka menimbulkan komplikasi bilier. Prevalensi komplikasi ini berkisar antara 1.6-8.9% pasca tindakan transplantasi hati. Faktor risiko yang meningkatkan kejadian trombosis arteri hepatika adalah komplikasi teknis selama tindakan transplantasi, ukuran hati yang didonorkan terlalu kecil bila dibandingkan dengan ukuran hati resepien, faktor imunologis, masalah pembekuan darah, merokok dan infeksi. Untuk menegakkan diagnosis diperlukan modalitas pemeriksaan doppler ultrasonografi, *magnetic resonance imaging* (MRI) atau arteriogram. Trombosis yang terjadi ditatalaksana dengan trombolisis, angioplasti atau pemasangan stent. Pada kasus yang berat diperlukan tindakan re-operasi dan re-anastomosis.[21]

b. Trombosis vena porta

Trombosis vena porta tergolong komplikasi yang relatif jarang terjadi dengan prevalensi 2-3%. Komplikasi ini terkait dengan kejadia trombosis vena porta sebelum tindakan transplantasi berlangsung, splenektomi dan adanya riwayat hipertensi porta. Tindakan dilatasi perkutaneus dengan angiografi dapat mengatasi masalah ini.[21]

KOMPLIKASI BILIER

Komplikasi bilier muncul sekitar 15% pada tindakan transplantasi hati. Striktur bilier dan kebocoran bilier yang paling sering terjadi. Beberapa hari pertama pasca tindakan transplantasi hati apabila ditemukan adanya peningkatan enzim hati yang abnormal maka dicurigai adanya striktur pada anastomosis bilier. Untuk menegakan diagnosis memerlukan bantuan modalitas ultrasonografi atau *CT scan*. Apabila ditemukan adanya striktur atau kebocoran maka diperlukan tindakan *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography* (ERCP) atau *percutaneus trans-hepatic cholangiography* untuk insersi stent. Apabila tidak memungkinkan dilakukan tindakan per-endoskopi maka tindakan re-anastomosis menjadi pilihan terapi.[21]

PERDARAHAN

Insidensi perdarahan yang terjadi segera setelah tindakan transplantasi hati mencapai 20%. Adanya koagulopati dan perdarahan massif selama tindakan akan meningkatkan risiko timbulnya komplikasi perdarahan pasca tindakan transplantasi hati.[21]

KOMPLIKASI MEDIS

Komplikasi medis yang terjadi pasca tindakan transplantasi hati akan meningkatkan angka mortalitas pasca transplantasi hati. Sehingga perlu dilakukan monitor ketat terhadap pasien pasca transplantasi hati di ruang rawat intesif. Komplikasi medis yang sering terjadi pasca tindakan transplantasi hati meliputi komplikasi hemodinamik, respirasi, fungsi ginjal dan neurologi.[21]

DISFUNGSI *GRAFT* DAN *REJECTION*[3,21,22,23,24]

Komplikasi yang paling sering terjadi adalah disfungsi dan penolakan *graft*. Ada 3 bentuk penolakan *graft* berdasarkan waktu terjadinya yakni hiperakut, akut dan kronik. Reaksi penolakan hiperakut terjadi akibat reaksi sensitivitas terhadap antigen donor dengan mediasi antibodi dan komplemen. Untuk meminimalisasi timbulnya reaksi ini maka sangat diperlukan penyesuaian antara donor dan resepien. Apabila timbul reaksi ini maka di-perlukan pengangkatan segera *graft* dan dilakukan tindakan transplantasi ulang.

Episode penolakan akut biasanya terjadi dalam waktu 3 bulan. Setelah proses transplantasi, *Antigen Presenting Cell* (APC) akan mempresentasikan HLA-antigen donor ke CD4 resepien. APC juga akan melepaskan interleukin-1 untuk meningkatkan aktivasi sel T sebagai respon terhadap antigen. Aktivasi sel T akan memproduksi IL-2 yang selanjutnya akan merekrut CD8. CD8 yang dikenal sebagai sel T sitotoksik dan akan menyebabkan kerusakan pada sel *allograft*. Derajat kerusakan sangat tergantung pada seberapa jauh tingkat ekspansi proliferasi dari CD8. Episode penolakan akut akan ditandai dengan peningkatan enzim hati. Diagnosis pasti ditegakkan melalui tindakan biopsi. Gambaran histopatologi menunjukan adanya infiltrasi pada lobulus dan porta, kerusakan pada duktus dan arteriola serta gambaran endothelitiasis.

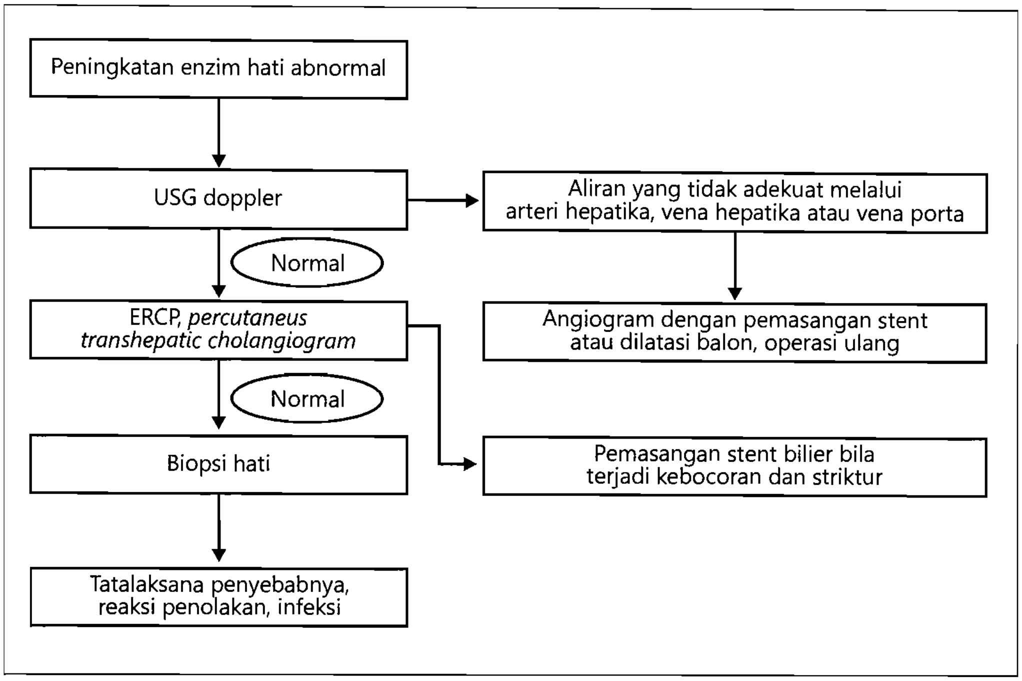
Patogenesis timbulnya episode penolakan kronik masih belum sepenuhnya dimengerti. Ekspresi HLA klas II yang berlebihan pada duktus biliaris yang diduga menjadi penyebabnya. Untuk memastikan diagnosis juga dengan tindakan biopsi.

Tindakan biopsi hati memainkan peranan penting dalam memastikan ada atau tidaknya disfungsi graft setelah transplantasi hati. Proses patologi terbagi menjadi 2 kelompok utama yakni proses patologi yang didapat dan proses patologi yang berulang. Proses patologi yang di-dapat meliputi (1) kolestasis non spesifik sekunder terhadap proses iskemik (2) proses imun yang menimbulkan reaksi penolakan akut dan kronik (3) infeksi virus oportunistik (4) reaksi terhadap obat (5) komplikasi teknis pada traktus bilier dan vaskularisasi. Proses patologi yang berulang banyak didapatkan pada pasien dengan penyakit hati autoimun, karsinoma hepatoselular, dan hepatitis C. Tindakan biopsi hati pasca transplantasi hati rutin dilakukan pada bulan ketiga pasca transplantasi hati sedangkan tindakan biopsi hati pada *follow up* jangka panjang dilakukan apabila ada indikasi (tabel 7).[25]

KOMPLIKASI INFEKSI[26]

Risiko infeksi pada pasien transplantasi hati bisa disebabkan karena paparan terhadap kuman patogen atau karena penurunan daya tahan tubuh akibat penggunaan obat-obat imunosupresan. Infeksi pneumonia oleh *Pneumocystis carinii* relatif jarang karena penggunaan antibiotik profilaksis secara luas hampir diseluruh pusat transplantasi hati. Regimen yang digunakan adalah trimethoprim-sulfamethoxazole selama 4-12 bulan. Selain itu penggunaan regimen ini juga dapat mengurangi risiko infeksi toxoplasma, *Listeria monocytogenes* dan *Nocardia asteroides*.

Cytomegalovirus (CMV) adalah patogen terpenting yang seringkali menginfeksi pasien transplantasi hati. Virus ini bisa didapatkan dari donor atau reaktivasi karena penggunaan imunosupresan. CMV meningkatkan risiko terjadinya reaksi penolakan fase akut, *post transplantation lymphoproliferative disorder* (PTLD) dan


Peningkatan enzim hati abnormal
USG doppler
Aliran yang tidak adekuat melalui arteri hepatika, vena hepatika atau vena porta
Normal
ERCP, percutaneus transhepatic cholangiogram
Angiogram dengan pemasangan stent atau dilatasi balon, operasi ulang
Normal
Biopsi hati
Pemasangan stent bilier bila terjadi kebocoran dan striktur
Tatalaksana penyebabnya, reaksi penolakan, infeksi

Gambar 7. Algoritme evaluasi pasca transplantasi hati

infeksi HCV rekuren. Tatalaksana infeksi CMV dengan pemberian gancyclovir intravena. Pada keadaan yang berat dipertimbangkan untuk pemberian anti-CMV *hyperimunne globulin*. Regimen yang ideal untuk profilaksis CMV masih kontroversi dan lamanya pemberian profilaksis disesuaikan dengan lamanya pemberian imunosupresan.

Infeksi *Ebstein-barr virus* (EBV) erat kaitannya dengan *post transplantation lymphoproliferative disorder* (PLTD). Akan tetapi tidak semua pasien dengan PLTD didapatkan virus EBV. PLTD adalah kelainan hematologi poliklonal dan monoklonal limfoid di kelenjar getah bening maupun extranodal. Insidensinya 1-3% pasca transplantasi dan risiko semakin meningkat dengan penggunaaan imunosupresan dan antibodi antilimfosit. Terapi dengan mengurangi dosis imunosupresan dan pemberian antiviral pada kasus yang EBV positif. Pemberian kemoterapi dapat dipertimbangkan meskipun regimen yang ideal belum ditentukan.

EVALUASI JANGKA PANJANG PASCA TRANSPLANTASI HATI

Penggunaan imunosupresan

Untuk menjaga fungsi *graft* dari reaksi penolakan maka digunakan imunosupresan untuk menekan sistim imun resepien terutama pada tahap awal transplantasi hati. Kortikosteroid sebagai anti inflamasi yang poten akan menekan IL-1, IL-2, IL-6, *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan interferon-γ. Cyclosporin dan tacrolimus adalah *calcineurin inhibitors* yang akan menekan proliferasi sel T yang menghasilkan IL-2. Mycophenolate mofetil dan azathioprine akan menghambat proliferasi sel T dan sel B dengan cara mempengaruhi sintesis purin. Sirolimus tidak digunakan sebagai imunosupresan lini pertama karena efek sampingnya yang dapat menimbulkan trombosis arteri hepatika dan mempengaruhi peyembuhan luka.[5,22]

Diabetes Melitus

Insidensi diabetes melitus pasca transplantasi berkisar antara 4-20%. Hal ini terkait dengan pemakaian takrolimus dan siklosporin yang menyebabkan timbulkan hiperglikemia. Tatalaksana meliputi diet, obat hipoglikemia oral maupun insulin.[27]

Hipertensi

Kejadian hipertensi pasca transplantasi hati dikaitkan dengan penggunaan *calcineurin inhibitor*. Nifedipine menjadi pilihan utama dan beta bloker merupakan terapi lini kedua. [28]

Hiperlipidemia

Hiperlipidemia yang terjadi pasca transplantasi hati mencapai hampir 50%. Modifikasi gaya hidup dengan pengaturan diet dan aktivitas fisik sangat dianjurkan. Bila perlu dapat diterapi dengan golongan statin.[29]

Tabel 8. Protokol Imunosupresan pada Transplantasi Hati

Bulan ke-	Cyclosporine plus tacrolimus	Mycophenolate mofetil plus Azathioprine	Prednisone
0-1	C : 300-350 mg/dl T :12-15 mg/dl	M : 1 g BID A : 75-100 mg OD	15 mg BID
1-3	Dosis sama	Dosis sama	15 mg OD
3-6	Dosis sama	Dosis sama	*Tapering off*
6-12	C : 200-300 mg/dl T : 8-12 mg/dl	*Tapering off*	*Off*
>12	C : 150-250 mg/dl T : 8-12 mg/dl	*Off*	*Off*

Ket : biasanya dosis cyclosporine dimulai 6 mg/kg/hari BID ; tacrolimus 0.06 mg/kg/hari BID

Insufisiensi Ginjal

Faktor risiko yang meningkatkan angka insufisiensi ginjal pada pasien transplantasi hati adalah wanita, usia tua, hepatitis C, hipertensi, diabetes dan sudah menderita kelainan ginjal sebelumnya. Strategi yang diterapkan untuk meminimalisasi gangguan fungsi ginjal dengan membatasi penggunaan *calcineurin inhibitor*. Walaupun sirolimus sebagai imunosupresan yang tidak bersifat nefrotoksik tetap tidak menjadi pilihan utama karena memiliki efek samping yang berat yakni trombosis arteri hepatika dan menghambat penyembuhan luka. Sehingga biasanya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal digunakan *calcineurin inhibitor* terlebih dahulu kemudian selanjutnya diganti dengan sirolimus.[28]

Osteoporosis

Inaktivitas pasca tindakan transplantasi disertai penggunaan steroid dosis tinggi memicu timbulnya osteoporosis. Sehingga semua pasien pasca tranplantasi harus dilakukan pemeriksaan densitometri tulang untuk mendeteksi adanya osteoporosis. Terapi kalsium dan vitamin D harus diberikan pada pasien pasca transplantasi dan bifosfonat apabila diagnosis osteoporosis sudah ditegakkan.[30]

Kehamilan

Tranplantasi meningkatkan risiko kelahiran prematur dan berat bayi lahir rendah. Sehingga pasien yang telah menjalani transplantasi hati dan merencanakan kehamilan harus dalam pemantauan ketat dari dokter dan pemakaian imunosupresan tetap dilanjutkan.[31]

Neurologi

Sakit kepala kronik sering didapatkan pada pasien yang menggunakan *calcineurin inhibitor*, Selain itu kejadian tremor dan kejang juga pernah dilaporkan terjadi meskipun jarang.[21]

Kejiwaan

Pasien yang telah mengalami transplantasi hati seringkali mengalami masalah kejiwaan seperti anxietas dan depresi. Sehingga perlu kerjasama yang baik dengan psikiater untuk mendeteksi dini adanya masalah kejiwaan sehingga bisa mendapatkan tatalaksana yang sesuai.[21]

Keganasan

Keganasan menjadi penyebab kematian kedua setelah infeksi pada pasien pasca transplantasi hati. Hal ini diduga terkait dengan pemakaian imunosupresan. Insidensi

Tabel 9. Penapisan Keganasan yang Perlu Dilakukan Pasca Transplantasi Hati

Kanker kulit	Pemeriksaan rutin bulanan oleh diri sendiri dan pemeriksaan rutin tahunan oleh dokter
Karsinoma anogenital	Pemeriksaan tahunan untuk daerah anogenital
Sarkoma Kaposi	Pemeriksaan tahunan terhadap kulit, konjuntiva, mukosa orofaring
Post transplantation lymphoproliferative disorders (PLTD)	Evaluasi setiap 3 bulan
Kanker mulut rahim	Pemeriksaan *pap-smear* tahunan untuk wanita berusia > 18 tahun atau sudah berhubungan sexual aktif
Kanker payudara	Mamografi setiap tahun
Kanker kolon	Kolonoskopi setiap 5 tahun
Kanker prostat	Pemeriksaan *prostate specific antigen* setiap tahun

Tabel 10. Angka Kekambuhan dan Prognosis Setelah Transplantasi Hati[33]

Etiologi	Angka kekambuhan	Five year survival	Five year graft survival
Hepatitis C	>90%	70%	57%
Hepatitis B	< 5% dgn profilaksis	79%	68%
Karsinoma hepatoselular	8-15%	52%	46%
Sirosis biliaris primer	11-23%	86%	73%
Primary sclerosing cholangitis	9-47%	86%	73%
Hepatitis autoimun	16-46%	77%	68%
Sirosis akibat alkohol	<5%	72%	65%
Non-alcoholic steatohepatitis(NASH)	11-38%	73%	66%

keganasan berkisar antara 4-16%. Faktor risiko yang meningkatkan timbulnya keganasan anatara lain merokok, alkohol, *inflammatory bowel disease.*[32]

PROGNOSIS

Seriring dengan penemuan teknik operasi baru dan penggunaan imunosupresan maka 5 *years survival rate* pasien yang menjalani transplantasi hati semakin tinggi. Umumnya penyebab kematian pasien tidak terkait dengan penyakit hepatobilier yang mendasarinya tetapi karena komplikasi yang timbul akibat penggunaan imunupresan seperti infeksi dan keganasan.[33]

KESIMPULAN

Transplantasi hati merupakan terobosan muktahir dalam tatalaksana definitif pada gagal hati akut maupun kronik yang sudah dipergunakan luas di seluruh dunia. Diawali dengan menggunakan donor hati dari kadaver, dikarenakan keterbatasan persediaaan organ donor akan tetapi kebutuhan akan transplantasi hati semakin tinggi sehingga berkembanglah teknik transplantasi hati dengan menggunakan donor hidup.

Evaluasi yang ketat baik terhadap donor maupun resepien sangat diperlukan. Meskipun tindakan transplantasi hati ditujukan sebagai terapi definitif bagi penderita gagal hati, tetapi keselamatan donor tetap dinomorsatukan. Sehingga perlu diberikan *informed consent* yang baik bagi kedua belah pihak. Diperlukan kerjasama antara hepatologis, dokter bedah, anestesi, dan psikiatri dalam menangani tindakan transplantasi hati untuk mendapatkan hasil yang maksimal.

Pada awal perkembangan transplantasi hati dengan menggunakan donor hidup angka keberhasilan masih rendah terkait dengan tingginya angka penolakan graft. Seiring dengan penemuan beberapa obat imunosupresan baru seperti *calcineurin inhibitors* meningkatkan angka keberhasilan transplantasi hati.

Komplikasi yang timbul pasca tindakan transplantasi hati meliputi komplikasi jangka pendek dan jangka panjang. Komplikasi jangka pendek umumnya terkait dengan komplikasi tindakan bedah, komplikasi medis dan infeksi. Sedangkan komplikasi jangka panjang umumnya timbul akibat penggunaan imunosupresan jangka panjang.

REFERENSI

1. Sulaiman A. Transplantasi hati. Dalam Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, Noer S. Buku Ajar Ilmu
2. Penyakit Hati edisi pertama. Jayaabadi; 2001: p581-9.
3. Florman S, Miller CM. Live Donor Liver Transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 499-510.
4. Moon DB, Lee SG. Liver Transplantation. Gut and Liver 2009;3(3):145-165.
5. Ng KK, Lo CM. Liver Transplantation in Asia: Past, Present and Future. Ann Acad Med Singapore 2009;38:322-31.
6. Qamar AA. Liver Transplantation. In Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. Current Diagnosis and Treatment Gastroenterology, Hepatology dan Endoscopy. McGrawHill;2009:p517-528.
7. Keeffe EB. Liver Transplantation:Current Status and Novel Approaches to Liver Replacement. Gastroenterology 2001;120:749-762.
8. Karnath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464-70.
9. Schiano TD, Martin P. Management of HCV Infection and Liver Transplantation. Int J Med Sci 2006;3(2):79-83
10. Berenguer M, Labrador FX, Wright TL.Hepatitis C and Liver Transplantation.Journal of Hepatology 2001;35:666-78.
11. Roche D, Samuel B. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention of reccurence and results. Journal of Hepatology 2003; 39:181-89.
12. Murray KF, Carithers RL. AASLD Practice Guideline : Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. Hepatology 2005;41(6):1-26.
13. Neuberger J, Schulz KH, Day C, Fleig W,Berlakovich GA, Berenguer M, Pageaux JP et all. Transplantation for Alcoholic Liver Disease. Journal of Hepatology 2006;36:130-7.
14. Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver disease. World J Gastroenterol 2008;14(21):3388-95.
15. Varela M, Sanchez W, Bruix J, Gores GJ. Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Liver Transplantation.Liver Transplantation 2006;12:1028-36.
16. Sass DA, Shakil AO. Fulminant Hepatic Failure. Liver Transplantation 2005;11(6):594-605.

17. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Jenkins RL. Live donor liver transplantation. Journal of Hepatology 2001;34:613-624.
18. Abbasoglu O. Liver transplantation:Yesterday, today and tomorrow. World J Gastroenterol 2008;14(20):3117-3122.
19. Shimada M, Fujii M, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Ishibashi H. Living donor liver transplantation:present status and future perspective. J.Med.Invest 2005;52:22-32.
20. Sharma P, Rakela J. Management of pre-liver transplantation patients-part 1. Liver transpl 2005;11(2):124-133
21. Tan HP, Tom KP, Marcos A. Adult living donor liver transplantation:Who is the ideal donor and recipient?. Journal of Hepatology 2005;43:13-37.
22. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. Annal of Hepatology 2006;5(2):77-85.
23. Conti F, Morelon E, Calmus Y. Immunosuppresive theraphy in liver transplantation. Journal of Hepatology 2003;39:664-678
24. Burra P, Porte RJ. Should donors and recepients be matched in liver transplantation? Journal of Hepatology 2006;45:483-513.
25. Mullhaupt B, Dimitroulis D, Gerlach JT, Clavien PA. Hot Topics in liver transplantation:organ allocation-extended criteria donor-living donor liver transplantation. Journal of Hepatology 2008;48:58-67.
26. Sebagh M, Samuel D. Place of the liver biopsy in liver transplantation. Journal of Hepatology 2004;41:897-901.
27. Blair JE, Kusne S. Bacterial, mycobacterial and protozoal infections after liver transplantation. Liver Transplantation 2005;11(12):1452-1459.
28. Navasa, M, Bustamante, J, Marroni, C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: Prevalence and predictive factors. J Hepatol 1996; 25:64.
29. Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long term liver transplant recepients. Liver Transpl 2001;7(1):22-26.
30. Reuben A. Long term management of the liver transplant patient:diabetes,hyperlipidemia and obesity. Liver transpl 2001;7(1):13-21.
31. Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. Journal of hepatology 2003;38:856-65.
32. Heneghan MA, Selzner M, Yoshida EM, Mullhaupt B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. Journal of hepatology 2008;49:50-54.

BAB 25

NEFROUROLOGI

Pemeriksaan Penunjang Pada Penyakit Ginjal **2047**
Edema Patofisiologi dan Penanganan **2059**
Sindrom Poliuria **2065**
Glomerulonefritis **2072**
Sindrom Nefrotik **2080**
Nefropati IgA **2088**
Nefritis Herediter **2096**
Amiloidosis Ginjal **2098**
Penyakit Ginjal Diabetik **2102**
Gangguan Ginjal Imbas Obat **2106**
Penyakit Tubulointerstisial **2112**
Batu Saluran Kemih **2121**
Infeksi Saluran Kemih Pasien Dewasa **2129**
Hipertrofi Prostat Benigna (HPB) **2137**
Gangguan Ginjal Akut *(Acute Kidney Injury)* **2099**
Penyakit Ginjal Kronik *(ACUTE KIDNEY INJURY)* **2147**
Penyakit Ginjal Kronik **2159**
Gangguan Ginjal Akut **2166**
Sindrom Hepatorenal **2176**
Sindrom Kardiorenal **2184**
Hemodialisis; Prinsip Dasar dan Pemakaian Kliniknya **2192**
Dialisis Peritoneal **2197**
Hiperaldosteronisme Primer **2203**
Feokromositoma **2206**
Terapi Pengganti Ginjal Akut *(Acute Renal Replacement Therapy)* **2210**
Transplantasi Ginjal **2227**
Gangguan Keseimbangan Air dan Elektrolit **2241**

268

PEMERIKSAAN PENUNJANG PADA PENYAKIT GINJAL

Imam Effendi, H.M.S. Markum

PENDAHULUAN

Pada bab ini akan dibicarakan tentang urinalisis, pemeriksaan fungsi ginjal, pemeriksaan serologis, pemeriksaan radiologis ginjal dan biopsi ginjal.

Tujuan dari pemeriksaan ini untuk mendapatkan diagnosis yang akurat sehingga dapat diberikan terapi yang tepat.

URINALISIS

Parameter Fisik Urin

Warna. Normal pucat-kuning tua dan *amber* tergantung kadar urokrom. Keadaan patologis, obat dan makanan dapat mengubah warna. Urin merah disebabkan Hb, miogobin, atau pengaruh obat rifampisin. Warna hijau dapat karena zat klinis eksogen (biru metilen) atau infeksi *Pseudomonas*; warna oranye/jingga menandakan pigmen empedu. Bila urin keruh dapat karena fosfat (biasanya normal) atau leukosituria dan bakteri (abnormal).

Turbiditas. Normal transparan, urin keruh karena hematuria, infeksi dan kontaminasi

Bau. Beberapa penyakit mempunyai bau urin yang khas, misal bau keton, *maple syrup disease*, *isofloric acidemia*, dsb.

Densitas relatif. Metode pemeriksaan ada beberapa macam:

1. Berat jenis: diukur memakai urinometer, mudah dilakukan, butuh urin 25 cc, BJ dipengaruhi oleh suhu urin, protein, glukosa dan kontras media. BJ mencerminkan konsentrasi yang larut dalam urin dan nilai normal 1010-1030. Pada orang tua BJ bisa di bawah atau di atas normal karena kehilangan daya mengencerkan atau memekatkan urin.
2. Refraktometri: mudah dilakukan dan hanya butuh 1 cc urin, faktor yang mempengaruhi BJ, juga akan mempengaruhi pengukuran ini.
3. Osmolalitas: berbeda dengan BJ, temperatur dan protein tidak mempengaruhi, tetapi kadar glukosa meningkatkan osmolalitas. Osmolalitas urin, normal 50-1200 mOsm/L walau penting menandakan konsentrasi urin, tetapi tidak rutin diperiksa. Pada kasus batu ginjal atau kelainan elektrolit (hipo atau hipernateremia) perlu diperiksa untuk diagnosis.
4. Dipstik: memakai indikator perubahan warna pada dipstik dan sudah luas dipakai.

Parameter Kimia

pH: tes memakai dipstik, pada pH <5,5 atau >7,5 akurasinya kurang, dan harus memakai pH meter. pH hasilnya dipengaruhi oleh asam-basa sistemik

Hb: dalam kondisi normal tidak dijumpai dalam urin. Bila positif harus dicurigai hemolisis atau mioglobinuria

Glukosa: dengan dipstik untuk menilai reabsorbsi glukosa dan bahan lain. Tes ini sangat sensitif dan dapat dilanjutkan dengan kadar glukosa urin secara kuantitatif dengan metode enzimatik.

Protein: normal proteinuria tidak lebih dari 150 mg/hari untuk dewasa. Pada kondisi patologis proteinuria dapat dibedakan:

1. Proteinuria glomerulus: ini terjadi pada penyakit glomerulus karena gangguan permeabilitas protein (misal: albumin, globulin)
2. Proteinuria tubular: ini terjadi pada penyakit tubulus dan interstisium dan disebabkan gangguan reabsorbsi

protein berat molekul (BM) ringan (a.1. mikroglobulin, b2 mikroglobulin, *retinol binding protein*)
3. Proteinuria *overload*: ini disebabkan peningkatan protein BM rendah melebihi kapasitas reabsorbsi tubulus (Bence-Jones protein, lisosom, mioglobin)
4. Proteinuria benigna: protein ini termasuk proteinuria karena demam, ortostatik atau kerja fisik.

Proteinuria biasanya dites memakai dipstik, dan cukup sensitif terhadap albumin. Untuk protein Bence Jones harus memakai metode lain yaitu teknik presipitasi dengan asam sulfa salisil, asam triklorasetik atau dengan pemanasan dan bufer *acetic acid sodium acetat.*

Metode Dipstik adalah semikuantitatif dengan nilai 0-4 (+). Untuk lebih teliti menilai protein kuantitatif digunakan metode lain seperti turbidimetri. Jumlah protein kuantitatif 24 jam diekspresikan sebagai g/L atau g/24 jam per 1,73 m^2. akan tetapi perhitungan dengan urin 24 jam ini memakan waktu, sering keliru dan tidak praktis. Cara lain yaitu dengan menghitung rasio protein kreatinin. Dengan cara ini dipakai urin random dan *single.* Sebagai contoh: Urin sesaat mengandung protein 100 mg% dan kreatin urin 50 mg%. Jadi jumlah protein dalam urin 100/50 = 2 gram/hari/1,73 m2. Harus diingat bahwa ekskresi protein mempunyai sirkadian (tertinggi pada siang dan terendah pada malam hari) sedangkan ekskresi kreatinin relatif stabil 24 jam oleh karena itu contoh urin harus diambil pada saat yang sama. Analisis kualitatif proteinuria dilakukan secara elektroforesa asetat selulos atau agarose atau memakai SDS-PAGE (*sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide*). Dengan metode elektroforesa ini dapat diketahui selektifitas proteinuria, karena dapat membedakan jenis protein: β2 mikroglobulin, albumin, IgG dsb. Kadang-kadang selektifitas dapat mengetahui beratnya lesi dan dapat mengetahui respons terapi dan prognosis.

Tabel 1. Tes Semikuantitatif untuk Proteinuri

Metode dipstik	Metode asam sulfosalisil
Samar ≈ 10-30 mg%	Samar: ≈ 20 mg% (*slight turbidm*)
1+ ≈ 30 mg%	1+ ≈ 50 mg% (*print visible through specs*)
2+ ≈ 100 mg%	2+ ≈ 200 mg% (*print invisible*)
3+ ≈ 500 mg%	3+ ≈ 500 mg% (*flocculation*)
4+ ≈ >2000 mg%	4+ ≈ >1000 mg% (*dense precipitate*)

Dipstik lebih sensitif untuk albumin, sedangkan tes asam sulfosalisil untuk semua jenis protein. Imunoglobulin rantai ringan dapat dideteksi dengan asam sulfosalisil, tetapi tidak untuk dipstik. Jadi multipel mieloma hanya dapat diketahui dengan tes asam sulfosalisil.

False positif pada dipstik urin yang sangat basa atau terlalu encer

False positif asam sulfosalisil didapatkan akibat radio kontras dan obat-obat tolbutamid, penisilin, sefalosporin.

Leukosit Esterase. Tes dipstik ini berdasarkan aktivitas enzim esterase indoksil yang dihasilkan oleh neutrofil, granulosit dan makrofag dan akan memberi nilai positif bila ada paling sedikit 4 (empat) leukosit/LPB.

Nitrit. Dasar tes ini adalah adanya bakteri yang dapat mengubah nitrat menjadi nitrit melalui enzim reduktase nitrat. Enzim ini banyak pada bakteri gram negatif dan tidak ada pada bakteri jenis *Pseudomonas*, *Staphylococcus albus* dan *Enterococcus*. Tes ini membutuhkan persiapan dengan diet kaya nitrat (sayuran) dan membutuhkan waktu reaksi yang cukup di kandung kencing. Tes ini mempunyai sensitivitas rendah (20-80%) dan spesifisitas ± 90%.

Keton. Tes dengan metode dipstik menunjukkan adanya asam asetoasetat dan aseton. Positif di urin pada penyakit asidosis diabetik, puasa, muntah ataupun olahraga yang berlebihan. Tes ini berdasarkan reaksi keton dengan nitroprusid.

Mikroskopik Urin

Pemeriksaan mikroskopik ini akan melengkapi pemeriksaan urin secara kimiawi.

Metode. Urin pertama atau kedua pada pagi hari, dan untuk cegah kerusakan sel harus segera diperiksa. Setelah disentrifugasi memakai alat hitung khusus, urin diperiksa dengan mikroskop biasa atau fase kontras.

Sel

Sel pada sedimen urin dapat berasal dari sirkulasi (eritrosit dan lekosit) dan dari traktus urinarius (sel tubulus, epitel).

Eritrosit. Eritrosit dalam urin ada 2 macam, yaitu: isomorfik, dismorfik.

Eritrosit isomorfik berasal dari traktus urinarius. Sedangkan dismorfik berasal dari glomerulus. Bila eritrosit dominan dismorfik (≥80%) dari total eritrosit disebut hematuria glomerulus. Beberapa ahli mengatakan bila terjadi "hematuria campuran" 50% isomorfik dan 50% dismorfik, sudah dapat dikategorikan hematuria glomerulus. Selain itu bila paling sedikit 5% terjadi akantositosis juga dapat disebut hematuria glomerulus.

Bagaimana terbentuknya dismorfik, masih terus diselidiki, namun disebutkan bahwa adanya injuri 2 tempat, yaitu waktu eritrosit melewati membran basalis dan efek fisikokimia selama melewati tubulus. Dalam kondisi normal eritrosit dapat dijumpai <12.000 eritrosit/cc.

Leukosit. Neutrofil adalah leukosit yang paling sering dijumpai pada urin, mudah diidentifikasi dengan sitoplasma granular dan inti berlobus. Pada urin normal, lekosit dapat ditemukan 2-3/LPB. Bila jumlahnya melebihi, kemungkinan infeksi atau inflamasi. Pada perempuan, lekosit urin dapat karena kontaminasi dari genitalia eksterna.

Netrofil akan meningkat dalam urin pada penyakit proliferatif glomerulopati dan nefritis interstisialis. Eosinofiluria, dapat mudah dilihat dengan pewarnaan Wright atau Hansel, yang terjadi pada nefritis interstisialis alergika, glomerulonefritis, prostatitis, pielonefritis kronik, skistosomiasis. Limfosituria dapat sebagai tanda dini rejeksi akut pada pasien transplantasi.

Adanya lekosituria, dengan biakan bakteri yang negatif harus dipertimbangkan TBC ginjal, batu saluran kencing, papiler nekrosis, atau uretritis kronik.

Sel tubulus ginjal. Walaupun tidak diperiksa pada urinalisis rutin, sel sel besar ini dengan inti yang sangat jelas sering terlihat pada nekrosis tubular akut (NTA), glomerulonefritis atau pielonefritis. Pada proteinuria masif, degenerasi sel epitel dapat dijumpai sebagai *oval fat bodies*.

Lipid. Lipid pada urin terlihat sferis, translusen, dan berwarna kuning dalam macam-macam bentuk. Mereka dapat bebas (*isolated*) atau berada dalam sitoplasma sel epitel tubulus atau makrofag, disebut *Oval Fat Bodies*. Bila dengan silinder, lipid membentuk silinder lemak. Lipid dapat terlihat sebagai kristal kolesterol.

Lipid *drops* mengandung esterkolesterol dan kolesterol bebas, dan di bawah sinar polarisasi akan terlihat *Maltase Croses Lipid* dalam urin disebabkan beberapa penyakit antara lain sindrom nefrotik, atau spingolipidosis (Penyakit Fabry).

Silinder (*Cast*). Silinder terbentuk di dalam tubulus distal atau bagian awal tubulus kontortus karena pengendapan masa selular dan elemen non selular di dalam matrik protein Tamm-Horsfall. Dengan ditemukan silinder menunjukkan kelainan ginjal. Ada bermacam-macam jenis silinder tergantung partikel apa yang terjebak di dalamnya dan masing-masing mempunyai arti klinik sendiri, antara lain:

1. Silinder Hialin. Tidak berwarna dan indeks refraksi rendah. Mudah dilihat dengan mikroskop fase kontras, tapi dapat terabaikan dengan mikroskop biasa. Silinder hialin dapat ditemukan pada orang normal dan juga penyakit ginjal bila bersama-sama dengan jenis silinder lain.
2. Silinder Granular. Silinder ini berisi granul halus dan khas untuk pasien dengan kelainan ginjal.
3. Silinder Lemak. Silinder yang berisi lemak ini spesifik untuk penyakit ginjal glomerulus dengan tipe nefrotik.
4. Silinder Eritrosit. Dapat mengandung beberapa eritrosit, tetapi dapat sangat banyak sehingga matriks tidak terlihat. Silinder eritrosit ini erat hubungannya dengan hematuria dan menandakan hematuria yang berasal dari glomerulus. Pada glomerulonefritis yang ditandai hematuria dapat ditemukan silinder eritrosit sampai 80%. Selain itu, silinder eritrosit adalah petanda glomerulonfritis tipe proliferatif, terutama dengan lesi ekstrakapiler/*necrotising*.
5. Silinder Hemoglobin. Seperti namanya, ia berwarna kecoklatan dan sering ada granul karena eritrosit yang mengalami kerusakan. Silinder hemoglobin mempunyai arti yang sama dengan silinder eritrosit. Selain itu, dapat disebabkan Hb yang bebas akibat hemolisis intravaskular.
6. Silinder Lekosit. Silinder ini dapat mengandung bermacam-macam jenis sel darah putih. Bila positif dalam urin bisa dikaitkan dengan pielonefritis akut, nefritis interstisialis, glomerulonefritis proliferatif, terutama pasca infeksi dan pada lupus nefritis.
7. Silinder Epitel. Silinder ini mengandung sel tubulus yang lepas dan mudah diidentifikasi karena nukleusnya sangat mencolok. Silinder ini dapat ditemukan pada nekrosis tubular akut, nefritis interstisialis, kelainan glomerulus dan pada sindrom nefrotik.
8. Silinder Mioglobin. Silinder ini berisi mioglobin dan identik dengan silinder hemoglobin. Perbedaannya dihubungkan dengan tanda klinis. Silinder ini dapat ditemukan pada gagal ginjal akut yang mengalami rabdomiolisis.

Kristal

Macam-macam kristal dapat ditemukan dalam urin:

1. Kristal asam urat dan urat amorf
2. Kristal kalsium oksalat
3. Kristal kalsium fosfat
4. Kristal tripel fosfat
5. Kristal kolesterol
6. Kristal sistin
7. Kristal karena obat

Tidak semua kristal dapat dihubungkan dengan penyakit batu ginjal, karena pembentukan kristal sangat tergantung dari hidrasi, diet, pH urin, infeksi dan gangguan metabolisme. Namun demikin beberapa kristal dapat dihubungkan dengan kondisi patologi seperti kalsium oksalat, atau asam urat, bila ditemukan berulang dapat menandakan hiperkalsiuria, hiperoksalouria, atau hiperurikosuri.

Kristal asam urat yang banyak dapat ditemukan pada gagal ginjal akut karena nefropati asam urat, sementara itu kristal monohidrat kalsium oksalat sering pada keracunan etilen glikol. Ada beberapa kristal yang selalu patologis yaitu kristal kolesterol yang ditemukan dengan proteinuria masif. Selain itu kristal sistin, ditemukan pada sistinuria. Kristal karena obat dapat ditemukan pada gagal ginjal akut karena vitamin C, sulfadiazin, indinavir, naftidrofuril oksalat, karena pembentukan kristal oksalat.

Organisme

Bakteri kadang-kadang dapat dilihat dalam urin, karena kontaminasi atau pemeriksaan yang ditunda-tunda. Bakteri positif belum tentu infeksi karena belum tentu patogen, dan baru dicurigai adanya infeksi bila ditemukan bersama leukosit yang penuh. Telur parasit *schistosoma hematobium* dapat ditemukan dalam urin dan sering disertai hematuria dan leukosituria.

PEMERIKSAAN FUNGSI GINJAL

Ginjal mempunyai fungsi bermacam-macam termasuk filtrasi glomerulus, reabsorbsi dan sekresi dari tubulus, pengenceran dan pemekatan urin, pengasaman urin, serta memproduksi dan memetabolisme hormon. Dari semua fungsi itu parameter untuk mengetahui fungsi dan progresi penyakit adalah laju filtrasi glomerulus dan kemampuan ekskresi.

Fungsi Filtrasi Glomerulus dan Konsep Klirens Ginjal

Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) adalah mengukur berapa banyak filtrat yang dapat dihasilkan oleh glomerulus. Ini adalah pengukuran yang paling baik dalam menilai fungsi ekskresi. Untuk setiap nefron, filtrasi dipengaruhi oleh aliran plasma, perbedaan tekanan, luas permukaan kapiler dan permeabilitas kapiler. Jadi LFG merupakan jumlah dari hasil semua nefron (rata-rata 1 juta tiap ginjal). Homer Smith adalah peneliti yang memberi nama *renal clearance* sebagai istilah untuk menilai LFG. Rumus baku untuk menilai klirens:

$$\mathbf{C} = \frac{U \times V}{P}$$

C = klirens
U = konsentrasi zat marker dalam urin
V = volume urin
P = konsentrasi zat marker dalam plasma

Pemeriksaan Konsentrasi Ureum Plasma

Nilai normal konsentrasi ureum plasma 20-40 mg%. Ureum merupakan produk nitrogen terbesar yang dikeluarkan melalui ginjal yang berasal dari diet dan protein endogen yang telah difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorbsi oleh tubulus. Ureum akan lebih banyak lagi direabsorbsi pada keadaan di mana urin lambat/terganggu (dehidrasi). Pengaruh yang penting dari diet dan reabsorbsi tubulus menjadikan pemeriksaan bersihan ureum menjadi tidak tepat, sama seperti pengukuran LFG. Namun demikian pemeriksaan kadar ureum plasma tetap penting dan diperlukan pada pasien-pasien penyakit ginjal terutama untuk mengevaluasi pengaruh diet restriksi protein. Pada pasien gagal ginjal, kadar ureum lebih memberikan gambaran gejala-gejala yang terjadi dibandingkan kreatinin. Hal ini diduga ada beberapa zat toksik yang dihasilkan berasal dari sumber yang sama dengan ureum. Dengan demikian pada kadar ureum 20-25 mg/dl akan memperlihatkan gejala-gejala muntah, dan pada kadar 50-60 mg/dl akan meningkat menjadi lebih berat. Oleh karena itu kadar ureum merupakan tanda yang paling baik untuk timbulnya uremik toksik. Gejala toksik ureum juga dapat dihilangkan dengan menurunkan kadar ureum dengan jalan pengaturan diet rendah protein untuk pasien gagal ginjal berat. Normal perbandingan ureum-kreatinin berkisar 60-80. Peningkatan perbandingan ureum-kreatinin ini menunjukkan adanya faktor-faktor lain di luar gagal ginjal tersebut yang meningkatkan kadar ureum.

Pemeriksaan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) Kreatinin Plasma dan Bersihan Kreatinin

Manfaat klinis pemeriksaan LFG adalah:

- Deteksi dini kerusakan ginjal
- Pemantauan progresifitas penyakit
- Pemantauan kecukupan terapi ginjal pengganti
- Membantu mengoptimalkan terapi dengan obat tertentu

Penetapan LFG dapat memakai petanda eksogen (inulin, iotalamat, iosotalamat, (^{51}Cr EDTA, ^{99}Tc DTPA) atau marker endogen $\beta 2$ mikroglobulin, $\alpha_1$mikroglobulin, retinol/binding protein, sistatin C). Zat eksogen untuk tes ini harus mempunyai syarat:

- bebas difiltrasi di glomerulus
- tidak diabsorpsi oleh tubulus
- tidak disekresi oleh tubulus
- mempunyai kadar stabil dalam darah tanpa ekskresi di luar ginjal, mudah, akurat dalam pengukuran, dan tidak toksik.

Zat yang terutama berasal dari metabolisme organ ini hanya mengalami proses filtrasi glomerulus, sedangkan sekresi tubulus sangat minimal sehingga dapat diabaikan. Oleh karena itu kreatinin sangat berguna untuk menilai fungsi glomerulus dan kadar plasma kreatinin lebih baik dibandingkan kadar plasma ureum. Kenaikan plasma kreatinin 1-2 mg/dL dari normal menandakan penurunan LFG ±50%.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi plasma kreatinin, antara lain:

Meningkat

- diet tinggi kreatinin dari daging atau suplemen kaya kreatinin
- menurunnya sekresi kreatinin akibat kompetisi dengan asam keton, anion organik (pada uremia), atau obat (simetidin, sulfa)

Menurun

- asupan kreatinin menurun atau berkurangnya massa otot karena kurus, tua atau diet rendah protein.

Variasi

Standarisasi atau kalibrasi yang tidak seragam.

Untuk menilai LFG: memakai Formula Cockcroft- Gault:

Untuk perempuan:

$$\textbf{LFG} = \text{nilai pada pria} \times 0.85$$

Untuk pria:

$$\textbf{LFG} = \frac{(140\text{-umur}) \times (\text{BB/kg})}{72 \times \text{kreatinin serum (mg\%)}}$$

Namun demikian perhitungan yang terbaik untuk LFG adalah dengan menentukan bersihan kreatinin yaitu:

Nilai normal untuk bersihan kreatinin:

Laki-laki = 97-137 mL/menit/1,73 m^2 atau = 0,93-1,32 mL/detik/m^2

Perempuan= 88-128 mL/menit/1,73 m^2 atau = 0,85-1,23 mL/detik/m^2.

Pengumpulan urin yang tidak tepat akan menghasilkan bersihan kreatinin yang kurang akurat. Untuk laki-laki urinnya mengandung 15-20 mg kreatinin/kgBB/hari, sedang pada perempuan 10-15 mg kreatinin/kgBB/hari. Nilai ini akan menurun dengan bertambahnya umur.

$$\textbf{Bersihan kreatinin} = \frac{\text{Kreatinin urin (mg/dl x volume urin) (ml/24 jam)}}{\text{kreatinin serum (mg/dl x 1440 menit)}}$$

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) mengeluarkan rumus untuk mengukur LFG dan lebih akurat dibandingkan klirens kreatinin. Rumus ini belum baku untuk anak-anak, orang tua, perempuan hamil dan bila nilai albumin serum sangat ekstrim. Rumus ini tidak praktis untuk dipakai sehari-hari dibandingkan rumus Cockcroft-Gault dan nomogram.

$$\textbf{LFG} = 170 \times \text{Pcr (mg/dl)}^{-0,999} \times \text{usia}^{-0,176} \times \text{SUN}^{-0,170} \times \text{alb}^{0,318}$$

Catatan:

Untuk perempuan hasil x 0,762 dan kulit hitam (Negro) x 1,18

Pcr: Plasma Kreatinin; SUN: Urea Nitrogen Serum; Alb: Albumin.

Tabel 2.

Marker LFG endogen	Marker LFG eksogen
Kecepatan produksi tidak stabil	lebih stabil
Variasi massa otot kreatinin	tidak ada variasi
Variasi kecepatan katabolik kreatinin, urea	
dipengaruhi diet: kreatinin retinol binding protein	tak dipengaruhi diet
Koleksi sample *error* klirens kreatinin	simpel

Tabel 3. Perbandingan Cara-Cara Pengukuran LFG

Metode bersihan	Kesulitan	Kualitas	Akurasi
Inulin	++++	+	++++
Radioisotop (lama)*	+++1/2	+1/2	+++1/2
Radioisotop (baru)**	+++	+	+++
Bersihan kreatinin	++	+++	++
Nomogram	+1/2	+++1/2	+1/2
Serum kreatinin	+	++++	+

* klirens radioisotop

** *radioisotope plasma disappearance*

Tabel 4. Pengukuran LFG Dalam Praktek

Tes	Metode	Komentar
Kreatinin plasma	darah sewaktu	sederhana kurang akurat menurun bila otot kecil meningkat dengan konsumsi daging dipengaruhi beberapa obat dipengaruhi oleh pengukuran
Bersihan kreatinin	urin 24 jam dan contoh darah	koleksi urin 2 jam kurang dipercaya *over estimate* dipengaruhi obat
Formula Cockcroft-Gault	contoh darah sewaktu	tanpa koleksi urin lebih akurat dibanding kreatinin plasma *over estimate* pada obes *over estimate* pada diet rendah protein
Radioisotop	1kali suntik	nilai akurat tinggi invasif sering untuk riset

Metode Sistatin C serum

Beberapa laporan menunjukkan bahwa sistatin C dalam serum merupakan petanda LFG yang akurat, lebih baik daripada kreatinin. Sistatin C diproduksi oleh seluruh sel berinti secara konstan dan tidak dipengaruhi inflamasi, keganasan, perubahan masa tubuh, nutrisi, demam atau jenis kelamin. Sistatin C difiltrasi sempurna oleh glomerulus, lalu mengalami reabsorbsi dan dikatabolisme di tubulus proksimal. Metode pemeriksaan sistatin C dapat secara *particle-enhanced nephelometric immunoassay* (PENIA) dan *particle enhanced turbidity immunoassay* (PETIA).

Penentuan LFG dengan formula sistatin:

$$\mathbf{LFG} = \frac{74{,}83}{\text{cystC } 1/0{,}75}$$

Nilai Normal dari variasi Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)

Laju filtrasi glomerulus (LFG) dipengaruhi usia, kelamin, luas permukaan badan. Secara klasik, LFG diukur per 1,73m^2. Luas permukaan badan dapat diukur dengan nomogram dari tinggi dan berat badan. LFG pada orang dewasa rata-rata 130 cc/min/1,73 m2 untuk pria dan 120 ml/menit/1,73 m^2 untuk perempuan dengan koefisien variasi 14-18%. Umur akan mempengaruhi LFG ±10 cc/min/1,73 m2 per dekade setelah usia 40 tahun. Jadi nilai LFG pada usia 80 tahun adalah ± 50% dari LFG dewasa muda. LFG pada kehamilan meningkat 50% pada trimester pertama dan kembali normal segera setelah melahirkan. LFG mempunyai ritme sirkadian; ia naik 10% pada sore hari dibandingkan tengah malam. Makanan tinggi protein atau infus asam amino akan meningkatkan LFG. LFG dan aliran plasma ginjal meningkat dalam waktu 1 jam setelah makan, dan LFG menurun sementara selama olahraga.

MENGUKUR ALIRAN PLASMA GINJAL

Metode ini memakai p-Aminohipurat (PAH) karena zat ini hampir 100% diekskresi oleh ginjal pada saat pertama kali lewat ginjal. Dengan cara ini aliran darah ke ginjal dapat dihitung dengan membagi aliran plasma ginjal dengan (1-hematokrit). Karena metode PAH membutuhkan infus yang kontinyu, saat ini ada metode baru dengan 1kali suntik zat radioaktif seperti I-Hipuran atau MAG3.

Petanda Kerusakan Tubulus

Walaupun ada petanda kerusakan tubulus seperti protein BM ringan (β-2 mikroglobulin, α-1 makroglobulin) dan enzim tubulus (N-asetil β glukosaminidase) akan meningkat akan tetapi belum rutin dipakai. Selain metodenya rumit, hasilnya belum konsisten, sehingga tes ini hanya dipakai untuk riset.

Pengukuran Fungsi Tubulus

Fungsi tubulus proksimal dan tubulus distal dapat dinilai dengan beberapa cara antara lain mempelajari transpor natrium, transpor kalium, pengasaman urin dan kemampuan memekatkan atau mengencerkan urin. Masalah ini dibicarakan dalam bab-bab selanjutnya.

PEMERIKSAAN SEROLOGI

Dengan kemajuan bioteknologi yang pesat para peneliti selalu mencari petanda yang akurat dan noninvasif untuk diagnosis dan evaluasi penyakit glomerulus/vaskular. Pemeriksaan serologi, merupakan pemeriksaan penunjang yang tidak kalah penting dari patologi anatomik. Pada tabel di bawah ini terdapat pemeriksaan serologi yang sering dipakai untuk evaluasi dan diagnosis penyakit ginjal.

PEMERIKSAAN RADIOLOGI GINJAL

Pemeriksaan radiologi dalam bidang nefrologi maju dengan pesat. Pada bab ini akan dibahas secara singkat. Pemeriksaan-pemeriksaan ini sangat bermanfaat untuk menentukan diagnosis. Persiapan sebelum tindakan yang baik akan memberi hasil yang baik. Harus diperhatikan bahwa pemakaian bahan kontras radiologi terutama yang non-ionik dapat menimbulkan penurunan fungsi ginjal akibat iskemia, toksik maupun toksisitas vaskular.

Faktor-faktor yang diperhatikan untuk pemeriksaan radiologi: 1). Informasi yang akan diperoleh untuk manajemen selanjutnya; 2). Akurasi dan ketepatan diagnostik; 3). Invasif/non invasif dan pertimbangkan risiko; 4). Biaya pemeriksaan

Tabel 5. Pilihan Utama Pemeriksaan Radiologi pada Penyakit Ginjal

Tak jelas sebab	USG
Hematuri	IVP atau USG
NS	USG
Hipertensi, fungsi normal	CT angiografi
Hipertensi, fungsi turun	MRA
Ras	MRA
ISK	CT
Hydronefrosis	USG IVP TC DTPA renografi
Fibrosis retroperitoneal	CT
Nekrosis Papila	IVP
Nekrosis Kortek	CT kontras
Trombus V. renalis	CT kontras
Infark ginjal	CT kontras
Nefrokalsinosis	CT non kontras

Ultrasonografi

1. Klasik
2. Kontras USG

Resolusi USG berkisar 1-2 cm dapat dipergunakan untuk memeriksa korteks, medula, piramid ginjal dan pelebaran sistem kolekting ureter. Ukuran ginjal berbeda 1,5 cm antara kedua ginjal menandakan adanya kelainan pada ginjal tersebut. Bila panjang <9 cm, dianggap mengecil/melisut.

Indikasi pemeriksaan USG ginjal:

1. mengukur ginjal (panjang dan lebar)
2. skrining hidronefrosis
3. memastikan massa di ginjal
4. abses atau hematoma
5. skrining kista ginjal
6. melihat lokasi ginjal untuk tindakan invasif
7. mengukur volume/sisa urin kandung kemih
8. menilai trombosis vena renalis (Doppler)
9. menilai aliran darah ginjal (Doppler)

USG klasik (tanpa kontras). USG klasik (tanpa kontras), relatif murah, tak tergantung fungsi ginjal, dan sangat mudah dilakukan dan dapat menentukan lokasi, bentuk dan ukuran. Saat ini USG *portabel* sudah tersedia untuk saat darurat. Masa kistik atau solid, obstruksi atau regresi hidronefrosis dapat segera diketahui. Doppler berwarna dapat menilai vaskularisasi dan perfusi ginjal. Selain itu biopsi ginjal menjadi lebih mudah apabila dipandu dengan USG.

Kelebihan USG Ginjal:

1. sensitif mendeteksi penimbunan cairan dilatasi pelviokalises dan kista
2. dapat membedakan kortek dan medula
3. dapat membedakan kista dan massa padat
4. dapat melihat bentuk seluruh ginjal dan ruangan sekitar ginjal
5. secara doppler dapat melihat aliran darah ginjal
6. mudah dibawa
7. tidak memakai kontras dan radiasi

Kelemahan:

1. tidak dapat menunjukkan pelviokalises secara teliti
2. tidak dapat melihat ureter normal
3. tidak dapat melihat retroperitonium jelas
4. batu kecil dan batu ureter tak dapat dideteksi
5. bergantung kepada operator

USG Kontras. Tindakan ini memerlukan gas *perfluorooctyl bromide*. Metode ini masih dalam riset dan belum dikomersilkan untuk pemakaian klinis.

Foto Polos Abdomen

Walaupun akhir-akhir ini sudah bermunculan berbagai macam teknik *imaging* yang cukup canggih, pemeriksaan foto polos ginjal, ureter, dan kandung kemih tetap merupakan pemeriksaan yang sangat penting. Pasien diletakkan pada posisi telentang dengan sinar X terarah ke tubuh pasien terutama ginjal dan kandung kemih. Pada pasien yang sangat gemuk diperlukan pengambilan 2 kali (2 film) untuk masing-masing saluran kemih bagian atas dan kandung kemih secara terpisah.

Bentuk Ginjal. Ukuran ginjal dapat diketahui dan ini bervariasi bergantung tinggi badan, berat badan dan jenis kelamin pasien. Pada keadaan dimana terjadi pembesaran massa ginjal dapat ditandai dengan pergeseran lemak perinefrik.

Gambaran Ureter. Pada pemeriksaan foto polos tidak dapat dilihat, akan tetapi posisinya dapat diperhitungkan mulai dari hilus renal melalui daerah prosesus transversus vertebra lumbalis menyilang daerah persambungan sakroiliaka menuju ke bawah melewati pelvis lateral sebelum memasuki kandung kemih.

Gambaran Kandung Kemih. Dibentuk oleh lapisan lemak berbatasan ke arah lateral dekat usus kecil yang berisi gas dan berbentuk kubah. Ukuran panjang kandung kemih di atas simfisis pubis sangat berkaitan erat dengan volume kandung kemih yang dapat dipakai untuk mengukur dengan sempurna kosongnya kandung kemih pada pemeriksaan kandung kemih sesudah buang air kecil.

Gambaran Kalsifikasi. Pada daerah lokasi ginjal, ureter, dan kandung kemih harus diteliti kemungkinan kalsifikasi. Pada keadaan dijumpai batu pada saluran kemih, kalsifikasi sering ditemukan. Pada daerah vesika seminalis dan juga pada prostat, yang terdapat pada dasar kandung kemih, adanya batu dapat diragukan atau menjadi tersamar oleh adanya kalsifikasi vaskular terutama pada daerah splenik dan arteri iliaka, dari saluran kencing.

Pielografi Intravena (PIV)

Berbeda dengan foto polos abdomen, PIV memakai kontras, oleh karena itu PIV lebih mempunyai risiko yaitu alergi terhadap kontras ataupun toksik pada pasien dengan fungsi ginjal yang telah menurun. PIV bertujuan untuk melihat ginjal, ureter dan kandung kencing. Untuk melihat kelainan di ginjal perut harus diberi tekanan. Film pertama diambil pada detik 30 setelah penyuntikan kontras. Film kedua, biasanya 5 menit, diambil dengan posisi telentang dan miring untuk menilai ekskresi kontras dan ureter. Posisi telentang kadang-kadang sulit untuk menilai ureter distal, dan harus posisi telungkup. Untuk menilai kandung kencing diperlukan foto dari samping atau tampak dari atas, dan ini akan membantu bila ada prolap kandung kencing. Film pasca *void* dipakai untuk menilai pengosongan kandung kemih dan penting untuk menilai evaluasi ureter distal, yang mungkin kurang jelas bila kontras mengisi penuh kandung kemih.

Serial foto yang diambil setelah kontras:

- 30 detik : menilai ginjal
- 5 menit : proses eksresi sistem pelviokalises
- >5 menit : ureter

Kontraindikasi relatif untuk pemeriksaan BNO-IVP

1. Riwayat alergi terhadap kontras media
2. Adanya:
   - Gangguan fungsi ginjal
   - Diabetes
   - Mieloma multipel
   - Dehidrasi
3. Penyakit jantung terutama aritmia

Pielografi Retrograde (PRG)

PRG dilakukan bila ureter sulit terlihat dengan pemeriksaan radiologi lain atau bila sampel urin diperlukan untuk sitologi atau pembiakan kuman. Pasien yang alergi terhadap kontras atau penyakit ginjal kronik ringan dapat dievaluasi memakai cara ini. Tindakan ini invasif karena memasang kateter dari orifisium ureter dengan alat sistoskopi dan didorong sampai ke pelvis renalis memakai fluoroskopi kateter ditarik perlahan sambil menyemprotkan kontras.

Pielografi Antegrad (PAG)

PAG dilakukan dengan cara memasang alat menembus kulit langsung ke pelvis renalis. PAG dilakukan bila metode PRG tidak dapat dilakukan. Dengan metode ini tekanan ureter dapat diukur, hidronefrosis dapat dievaluasi dan lesi ureter dapat diidentifikasi. PAG sering dilakukan mendahului nefrostomi. PRG dan PAG adalah tindakan invasif, jadi hanya dilakukan bila tindakan lain gagal.

Sistografi

Sistografi bertujuan untuk mempelajari kandung kencing lebih rinci, misalnya menentukan refluks ureter, fungsi dan anatomi kandung kencing. Pada kasus trauma, sistografi dapat dilakukan untuk evaluasi perforasi kandung kencing, yang sulit didiagnosis dengan cara lain. Kateter Foley dipasang dan kencing dikeluarkan. Dengan bantuan fluoroskopi kontras disemprot melalui kateter. Film pertama diambil dari depan dan samping segera kontras masuk kandung kencing dan ini sangat baik untuk mendeteksi ureterokel. Ketika kandung kencing tidak penuh, film diambil dari macam-macam sudut dan refluks dapat diidentifikasi dengan metode ini. Film-film kandung kemih pada saat pengosongan kontras juga penting untuk diagnosis divertikel, jumlah urin sisa, dan pola mukosa kandung kencing.

Angiografi Renalis dan Venografi Renalis

Dewasa ini angiografi paling sering dilakukan untuk riset penyakit vaskular, mencari penyebab hipertensi dan renal insufisiensi. Bermacam-macam penyakit terkait dengan arteri renalis seperti aterosklerosis, penyakit fibrosis, aneurism, emboli, fistula AV, vaskulitis, trombosis dan nefrosklerosis. Pada trauma, angiografi bermanfaat untuk menilai patensi a.renalis atau perdarahan traktus urinarius. Selain itu angiografi dapat dipakai untuk mendiagnosis massa ginjal seperti karsinoma, angiomiolipoma, onkositoma, kista atau abses. Juga untuk persiapan transplantasi ginjal, angiografi sangat berguna untuk menilai kondisi pembuluh darah ginjal, dan bila ada dugaan striktur anastomosis atau oklusi. Venografi renalis terutama untuk mendiagnosis trombosis vena atau tumor yang melibatkan vena renalis.

Indikasi angiografi ginjal: 1). Evaluasi hipertensi renovaskular; 2). Angiografi intervensi: memakai kateter spesial untuk embolisasi, angioplastik balon; 3). Evaluasi preoperatif ginjal donor; 4). Evaluasi ginjal transplan untuk kemungkinan oklusi atau stenosis; 5). Diagnosis trombosis vena renalis; 6). Massa ginjal atau kista ginjal atau trauma ginjal

Kontraindikasi relatif untuk pemeriksaan angiografi ini tentu berkaitan dengan pemakaian kontras dan karena tindakan ini invasif, kelainan hemostasis. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan nefropati kontras adalah: insufisiensi renal, dehidrasi, diabetes, mieloma multipel, lansia.

Banyak cara untuk mengurangi komplikasi nefropati kontras misalnya dengan profilaksis steroid, memberi cairan NaCl/koreksi dehidrasi, memakai kontras yang mempunyai osmolalitas rendah dan non ionik, serta pemakaian asetilsistein (NAC) pre-kontras. Bermacam-macam teknik angiografi renalis, tergantung dari tujuannya antara lain: Aortografi abdomen, arteriografi renal selektif, cavografi vena inferior, venografi renal selektif. Sampling renin vena renalis, DSA-intraarteri, DSA-intravena. Selain segi diagnostik, angiografi dapat dipakai untuk terapi pembuluh darah yaitu angioplasti transluminal perkutan, embolisasi transkateter, sten a.renalis.

Tomografi Komputer (CT)

Pemeriksaan CT berguna untuk memeriksa lebih lanjut kelainan yang terdapat pada USG atau PIV. CT dipakai untuk evaluasi massa ginjal, melokasi ginjal ektopik, meneliti batu, mencari massa retroperitoneal. Kemajuan CT makin nyata setelah ditemukan *scan-helical* yang lebih canggih. CT dapat dilakukan dengan atau tanpa kontras intravena. CT tanpa kontras dipakai untuk deposisi kalsium dan perdarahan, dan merupakan pilihan pasien kolik ginjal dan kemungkinan batu. CT tanpa kontras dilanjutkan dengan kontras sangat berguna untuk infeksi ginjal, karena bukan saja untuk mengidentifikasi kemungkinan obstruksi batu tetapi luasnya kerusakan parenkim dan daerah *perinephric*. Dengan *scan helical* ginjal dapat dipelajari setelah pemberian kontras dan dapat dipelajari kemampuan ekskresi, bila terlambat dapat disebabkan obstruksi, atau kelainan parenkim seperti nekrosis tubular akut.

Angiografi CT

Salah satu kecanggihan *scan helical* adalah kemampuan angiografi CT, dapat memberi gambaran serupa angiografi konvensional akan tetapi kurang invasif. Dengan metode ini dapat dievaluasi suplai darah ke ginjal pada pasien cangkok. Angiografi CT dapat untuk skrining stenosis arteri renalis dengan sensitivitas 96% dan spesifisitas 99%.

Keterbatasan CT. Pada pasien obesitas, selain sulit mendapat akses vaskular dan sering banyak artefak karena kelebihan berat, dan terutama untuk diagnosis daerah abdomen dan retroperitoneal CT juga sangat sensitif terhadap logam.

CT *Scan* dapat lebih superior dari USG dalam keadaan: 1). Evaluasi neoplasma ganas, CT *scan* dapat mengetahui luasnya penyebaran dan keterlibatan kelenjar getah bening sehingga dapat menentukan *staging;* 2). Evaluasi ruang perirenal dan pararenal serta fasia gerota; 3). Trauma ginjal; 4). CT dan MRI sangat baik untuk menilai struktur retroperitoneal.

Pemeriksaan Radionuklir untuk Ginjal

Metode pemeriksaan ini memberi informasi baik kualitatif maupun kuantitatif tentang ginjal secara non invansif. Dengan memakai kamera sinar gamma akan menangkap proton dari *radiotracer* dari badan dan membentuk gambar/*image*, dapat seluruh tubuh atau bagian dari tubuh. Ada 3 kategori *"radio tracer"* yang dipakai pada pemeriksaan ginjal: filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, retensi agen oleh tubulus

Indikasi radionuklir untuk ginjal: 1). Menentukan LFG dan aliran plasma efektif ginjal bahkan pada gangguan fungsi; 2). Mengukur fungsi ginjal masing-masing; 3). Mendiagnosis hipertensi renovaskular; 4). Evaluasi transplan ginjal: aliran anastomosis, obstruksi, ekstravasasi urin; 5). Membedakan hidronefrosis obstruktif dari nonobstruktif dengan renogram furosemid, dimana pada tipe obstruksi terjadi kelambatan ekskresi.

Laju Filtrasi Glomerulus. Agen akan melewati glomerulus sehingga LFG dapat dihitung.

Agen Sekresi Tubulus. Agen yang disekresi oleh tubulus dipakai untuk menilai aliran plasma ginjal efektif karena mempunyai ekstraksi dan kliren yang lebih tinggi. ^{131}I-OIH dan ^{99}Tc-MAG3 disekresi oleh tubulus proksimal

Retensi Agen oleh Tubulus. Agen DMSA dan glukoheptonat (GH) yang dilabel sangat baik untuk menilai korteks. Dapat mengevaluasi *scarring* ginjal dan klarifikasi pseudotumor ginjal.

Pilihan agen untuk renal antar lain:

1. LFG: ^{99}Tc-DTPA
2. LFG dg gangguan fungsi:
   - ^{99}Tc-DTPA-MAG3
   - ^{131}I-OIH
3. Aliran plasma ginjal efektif:
   - ^{99}Tc-MAG3
   - ^{131}I-OIH
4. "Scarring" ginjal:
   - ^{99}Tc-DMSA
   - ^{99}Tc-GH
5. Pseudotumor: DMSA
6. Obstruksi: ^{99}Tc-DTPA
7. Obstruksi dengan gangguan fungsi: ^{99}Tc-MAG3.

Renogram

Metode ini akan memberi informasi aliran darah, *uptake* ginjal, dan ekskresi, dengan memakai DTPA, MAG3 dan OIH.

Rekaman diambil setiap beberapa detik pada menit pertama. Komponen selanjutnya menilai fungsi ginjal dengan menghitung ambilan *radio tracer* dan eksresi oleh ginjal. Secara normal, puncak konsentrasi antara menit 3-5 setelah suntikan agen. Transit yang melambat akan mengubah kurva renogram.

Renogram Kaptopril. Metode ini untuk mendeteksi stenosis A renalis atas dasar kaptopril menghambat pembentukan A2 dan menghambat vasokontriksi. Setelah periode *wash out* dibuat renogram basal memakai DTPA atau MAG3. Setelah pemberian kaptopril, bila terbukti ada stenosis a.renal maka akan ada kelambatan mencapai puncak, adanya retensi isotop dan penurunan LFG pada ipsilateral. Sensitivitas renogram kaptopril ini menurun dengan adanya gangguan fungsi ginjal.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)

MRI sangat jarang menjadi pemeriksaan pertama untuk evaluasi ginjal, namun MRI dapat menjadi pemeriksaan pelengkap. Hilangnya batas medula korteks memberi gambaran yang nonspesifik pada MRI. Kista ginjal mudah terlihat dengan MRI, akan tetapi kurang akurat menentukan fokus kalsifikasi, dan lebih jelas dengan CT. Untuk *staging* lesi renal yang padat, MRI lebih superior dibandingkan CT karena dapat mendeteksi trombus tumor pada pembuluh darah besar dan dapat membedakan hilus kolateral pembuluh dari nodul limfa. Beberapa neoplasma ginjal terlihat homogen dengan sekeliling parenkim normal sehingga dapat terabaikan dengan MRI tanpa kontras. MRI dapat membantu membedakan massa adrenal pada feokromositoma; juga MRI sangat bermanfaat mendiagnosis trombosis vena renalis. Angiografi MRI, bila dikerjakan bersama-sama dengan kontras intravena, sangat bermanfaat untuk evaluasi stenosis pada a.renalis, di mana hasilnya lebih baik dibandingkan *Digital Substraction Angiography* (DSA) dan lebih tidak invasif dibandingkan angiografi konvensional.

Kesimpulan pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan radiologi dapat menjadi alat bantu diagnostik yang sangat berguna, tetapi biasanya mahal dan dapat memberikan reaksi yang tidak diinginkan.

Dengan persiapan dan seleksi pasien yang cermat dapat meningkatkan nilai daya guna dan menurunkan toksisitas.

Walau beberapa tahun ini dipakai kontras dengan osmolar yang rendah, masih saja dapat menimbulkan gagal ginjal akut dan trombosis vaskular.

BIOPSI GINJAL

Biopsi ginjal dapat memberikan gambaran dasar klasifikasi dan pengertian penyakit ginjal baik primer maupun sekunder. Tindakan ini cukup aman bila dilakukan secara tepat apalagi memakai panduan agar lebih terarah misal dengan USG, CT. Juga disain jarum TRUCUT dan memakai alat semi otomatis.

Manfaat biopsi ginjal

1. Menegakkan diagnosis baik kelainan primer atau sistemik
2. Menentukan prognosis
3. Menentukan opsi pengobatan
4. Mengetahui patofisiologi penyakit ginjal

Kontraindikasi biopsi

1. Gangguan koagulasi dan trombositopenia
2. Disfungsi trombosit (kontraindikasi relatif) dapat diatasi dengan dialisis atau desmopresin yang akan merangsang koagulasi trombosis
3. Hipertensi (kontraindikasi relatif)
4. Pielonefritis, dapat mengakibatkan abses
5. Kelainan anatomis: ginjal soliter

Hasil yang adekuat: biopsi korteks ginjal dan mengandung 6–8 glomerulus. Dibutuhkan 2 sediaan untuk mikroskop cahaya, mikroskop elektron dan imunofluoresen.

Indikasi. Risiko biopsi ginjal selalu harus dipertimbangkan, demikian juga keuntungan pada tiap pasien. Biopsi ginjal berguna untuk diagnosis dan perencanaan pengobatan, termasuk sebagai pegangan untuk menghentikan pengobatan dan prognosis penyakit.

Ada 4 kelompok yang merupakan indikasi utama biopsi: sindrom nefrotik, penyakit ginjal akibat penyakit sistemik, gagal ginjal akut dan transplantasi ginjal. Indikasi lain adalah: proteinuria ringan, hematuria, penyakit ginjal kronik.

Sindrom Nefrotik. Walaupun sindrom nefrotik (proteinuria >3,5 g/hari) merupakan indikasi, namun ada pengecualian:

1. Anak usia 1 tahun-pubertas. Biasanya jenis perubahan minimal dan responsif terhadap steroid. Dilakukan biopsi bila: tidak ada respons terapi, C_3 rendah, hematuria, gangguan fungsi. Perubahan minimal sangat jarang pada usia kurang dari 1 tahun dan biopsi perlu dilakukan untuk diagnosis sindrom nefrotik kongenital.
2. Diabetes: Bila dianggap SN karena diabetes yaitu dengan riwayat lama mengidap diabetes, retinopati dan sedimen urin *inactive* dengan USG yang masih normal.

Penyakit Sistemik dengan Proteinuria atau Insufisiensi Renal. Beberapa penyakit sistemik seperti amiloid, reaksi obat, mieloma, sarkoidosis hanya dapat didiagnosis dengan biopsi ginjal. Pada SLE, biopsi dapat untuk menentukan aktivitas penyakit, menilai terapi dan rencana pengobatan.

Gangguan Ginjal Akut. Diagnosis gagal ginjal akut berdasarkan anamnesis dan laboratorium. Bila penyebabnya tidak jelas dan tidak responsif dengan terapi suportif, harus dilakukan biopsi. Hematuria dan proteinuria dengan silinder eritrosit, menandakan vaskulitis sistemik, dan perlu segera biopsi untuk konfirmasi diagnosis dan menilai beratnya reaksi inflamasi dan luasnya fibrosis. Bila ANCA positif dan terapi ditujukan untuk manifestasi vaskulitis ekstrarenal, manfaat biopsi masih diperdebatkan. ANCA positif dapat terjadi juga pada kondisi lain seperti endokarditis, maka untuk membedakannya hanya dengan biopsi ginjal. Biopsi pada GGA kadang diperlukan setelah pengobatan pertama selesai untuk menilai beratnya dan reversibilitas; serta perlu tidaknya dilanjutkan dengan terapi imunosuportif.

Proteinuria Non Nefrotik. Nilai biopsi ginjal pada proteinuria <3,5 g/hari memang kurang berarti dibandingkan sindrom nefrotik. Studi REIN menunjukkan kemunduran fungsi ginjal dengan meningkatnya proteinuria. Proteinuria <1,5 g/hari setara dengan penurunan LFG 0,12 cc/min/bulan, dan pada kondisi ini penghambat ACE kurang bermanfaat. Bila proteinuria 1,5-3 g/hari LFG menurun 0,4 cc/mm/bulan dan pada kelompok ini penghambat ACE ternyata bermanfaat. Oleh karena itu sangat penting memastikan diagnosis bila protein >1,5 g/hari. Indikasi lain pada artritis rematoid dimana hasil biopsi dapat mempengaruhi manajemen. Pada kondisi ini, bila ditemukan amiloid AA, terapi harus intensif, untuk mengurangi ke kadar normal. Bila artritis rematoid memberi gambaran nefropati membranosa, terapi dengan emas atau penisilamin tidak dianjurkan.

Proteinuria Ringan dengan Hematuria. Nefropati IgA sering mempunyai gambaran klinis protein kurang dari 1,5 g/hari dengan hematuria mikroskopik. Pada pasien ini perlu terapi jangka panjang. Sebaliknya pasien dengan GN pasca infeksi mempunyai manifestasi klinis yang sama, tetapi prognosis lebih baik. Oleh karena itu perlu menunda biopsi 6 bulan, dan biopsi mutlak dilakukan bila kelainan urin menetap 6 bulan, walau fungsi ginjal normal. Bila kelainan urin disebabkan penyakit sistemik, seperti pada vaskulitis atau lupus, biopsi mempunyai nilai yang tinggi untuk mengetahui luasnya kerusakan glomerulus dan rencana terapi.

Hematuria Terisolasi. Karena hematuria dapat disebabkan oleh banyak hal, biopsi ginjal pada hematuria kadang diperdebatkan. Biopsi pada hematuria dilakukan bila hematuria menetap, apalagi bila ada hipertensi, proteinuria dan hematuria glomerulus (dismorfik). Pada hematuria terisolasi, tanpa gejala lain, tindakan biopsi masih diperdebatkan, dan para nefrologis lebih menyukai mengikuti/*follow up* selama beberapa tahun.

Penyakit Ginjal Kronik dengan Sebab Tdak Jelas. Biopsi sangat bermanfaat pada gangguan fungsi yang tidak jelas sebabnya, dimana USG menunjukkan ukuran yang normal. Bila ginjal melisut (<9,5 cm, dewasa), pada biopsi ginjal biasanya menunjukkan glomerulosklerosis dan fibrosis interstisialis yang luas. Pada keadaan demikian biopsi memang tidak membantu untuk memperbaiki kerusakan, akan tetapi dapat membantu prognosis dan rencana terapi. Gambaran ekogenitas pada USG dan hilangnya batas korteks dan medula, adalah suatu tanda penyakit parenkim ginjal yang lanjut, namun bukan indikasi untuk biopsi.

Disfungsi Ginjal Cangkok. Biopsi ginjal pada keadaan ini sangat berguna untuk membedakan antara rejeksi dan nekrosis tubular akut pada periode awal cangkok. Pada periode lanjut juga penting untuk membedakan rejeksi akut dari rejeksi kronik, yang tidak memerlukan terapi, atau membedakan nefrotoksisitas karena obat anti rejeksi. Karena tidak sulit melakukan biopsi pada ginjal cangkok, maka sering dilakukan biopsi berulang bila diperlukan.

Persiapan untuk biopsi

1. USG ginjal: keduanya normal, tanpa sikatrik dan tanpa tanda obstruksi
2. Tekanan diastolik <95 mmHg
3. Kultur urin: steril
4. Status hematologi:
   - Aspirin/OAINS (NSAID) dihentikan 5 hari sebelum biopsi
   - Hitung trombosit >100.000
   - PT <1,2 x kontrol
   - APTT <1,2 x kontrol (bila memanjang singkirkan antikoagulan lupus)
   - Waktu perdarahan: <10 menit

Prosedur biopsi ginjal:

1. peralatan USG sebagai penuntun
2. anestesi: anestesi lokal
3. jarum: pistol biopsi
4. tempat: pool bawah ginjal, lebih disukai ginjal kiri
5. jaringan yang diperoleh dibagi dua:
   - untuk pemeriksaan mikroskop cahaya
   - untuk pemeriksaan imunofluoresen
6. pasca biopsi:
   - tidur tengkurap ± jam
   - minum banyak
   - monitor: tekanan darah, urin lengkap
7. pasien dipulangkan bila tidak ada hematuria

Modifikasi tindakan biopsi:

1. Walaupun pasien biasanya dirawat untuk biopsi, pada pasien dengan risiko rendah *one day care*. Pagi biopsi sore pulang, misalnya tensi, fungsi ginjal normal dan kelainan urin tak bergejala. Metode ini kadang dikaitkan dengan masalah asuransi kesehatan.
2. Alat biopsi. Bila "pistol biopsi" tidak ada, jarum dapat memakai model TRUCUT atau VIM SILVERMAN
   - Bantuan radiologi. Untuk menentukan lokasi ginjal USG lebih baik dibandingkan urografi intravena. Alternatif adalah fluoroskopi dengan kontras atau CT pada kasus tertentu.
   - Posisi. Pada beberapa keadaaan: sesak napas atau nyeri bila telungkup, biopsi dapat dilakukan secara duduk.
   - Biopsi terbuka. Biopsi ginjal secara terbuka dapat dilakukan pada risiko tinggi, misalnya ginjal tunggal, dengan tendensi perdarahan, atau bila dengan biopsi tertutup gagal. Ini tentu menambah biaya, tidak nyaman, dan dewasa ini jarang dilakukan.
   - Biopsi ginjal cangkok. Letak ginjal cangkok di bawah dinding kulit abdomen, tidak bergerak karena respirasi, membuat biopsi lebih simpel dan sering dilakukan berulang-ulang.

Komplikasi

1. Komplikasi biopsi ginjal antara lain hematoma, hematuria makroskopik, fistula arteriovena, infeksi dan pembedahan.

2. Perdarahan. Hematoma perirenal ditandai dengan penurunan Hb. Hematuria makroskopik dengan hematoma perirenal terjadi 2%, dan hanya 1% membutuhkan transfusi darah. Hematuria yang berat dapat menyebabkan kolik. Bila hematuria berlanjut perlu angiografi untuk tindak lanjut embolisasi.
3. Fistula arteriovena. Sering tidak ada keluhan dan ditemukan secara radiologi. Frekuensi sekitar 10% bila diperiksa secara arteriografi atau Doppler berwarna. Kebanyakan kasus akan sembuh spontan. Fistula arteriovena yang menetap, dapat menyebabkan hematuria, hipertensi dan gangguan fungsi ginjal. Dalam situasi demikian embolisasi perlu dilakukan.
4. Komplikasi lain. Walaupun sangat jarang, biopsi ginjal dapat menyebabkan fistula peritoneal/kalises, hematotorak, perforasi kolon atau *page kidney* di mana terjadi tamponade ginjal.
5. Kematian karena biopsi sangat jarang dan biasanya disebabkan perdarahan pada kasus risiko tinggi terutama pada gagal ginjal akut.

REFERENSI

Brenner MB. The kidney. 7th edition. In: Brenner & Rector, editors. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 353-412.
Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. 2nd edition. Mosby; 2000. p. 27-70.
Simonson MS, Banz MB. Nephrology secret. p. 4-11.
Wilcos CX, Tisher CC. Handbook of nephrology and hypertension. 5 th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 20-2.

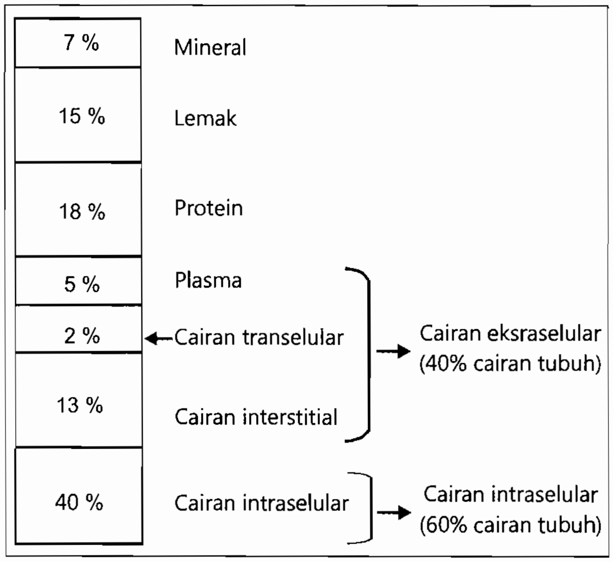
269

EDEMA PATOFISIOLOGI DAN PENANGANAN

Ian Effendi, Restu Pasaribu

DISTRIBUSI NORMAL CAIRAN TUBUH

Komponen terbesar dari tubuh adalah air. Air adalah pelarut bagi semua zat terlarut dalam tubuh baik dalam bentuk suspensi maupun larutan. Air tubuh total adalah persentase dari berat air dibandingkan dengan berat badan total, nilainya bervariasi menurut jenis kelamin, umur dan kandungan lemak tubuh. Distribusi normal cairan tubuh dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Distribusi normal cairan tubuh

Edema adalah penimbunan cairan secara berlebihan di antara sel-sel tubuh atau di dalam berbagai rongga tubuh, keadaan ini sering dijumpai pada praktik klinik sehari-hari yang terjadi sebagai akibat ketidakseimbangan faktor-faktor yang mengontrol perpindahan cairan tubuh, antara lain gangguan hemodinamik sistem kapiler yang menyebabkan retensi natrium dan air, penyakit ginjal serta berpindahnya air dari intravaskular ke interstitium.

Volume cairan interstisial dipertahankan oleh hukum Starling. Menurut hukum Starling, kecepatan dan arah perpindahan air dan zat terlarut termasuk protein antara kapiler dan jaringan sangat dipengaruhi oleh perbedaan tekanan hidrostatik dan osmotik masing-masing kompartemen.Tekanan osmotik adalah tekanan yang dihasilkan molekul protein plasma yang tidak permeabel melalui membran kapiler. Proses perpindahan ini melalui proses difusi, ultrafiltrasi dan reabsorbsi. Faktor yang terlibat adalah perbedaan tekanan hidrostatik intravaskular dengan ekstravaskular (ΔP), perbedaan tekanan osmotik ($\Delta\pi$) dan permeabilitas kapiler (Kf). Kecepatan perpindahan cairan (Fm) yang membentuk edema diformulasikan sebagai berikut:

$$\mathbf{Fm = Kf\ (\Delta P - \Delta\pi)}$$

Pengaruh faktor-faktor di atas dalam proses terjadinya edema dapat dilihat pada tabel 1.

PATOFISIOLOGI EDEMA

Edema terjadi pada kondisi di mana terjadi peningkatan tekanan hidrostatik kapiler, peningkatan permeabilitas kapiler atau peningkatan tekanan osmotik interstisial, atau penurunan tekanan osmotik plasma. Ginjal mempunyai peran sentral dalam mempertahankan homeostasis cairan tubuh dengan kontrol volume cairan ekstraselular melalui pengaturan ekskresi natrium dan air. Hormon antidiuretik disekresikan sebagai respons terhadap perubahan dalam volume darah, tonisitas dan tekanan darah untuk mempertahankan keseimbangan cairan tubuh.

Konsep Volume Darah Arteri Efektif (VDAE) merupakan hal penting dalam memahami mengapa ginjal menahan natrium dan air. VDAE didefinisikan sebagai volume darah arteri yang adekuat untuk mengisi keseluruhan kapasitas pembuluh darah arteri. VDAE yang normal

Tabel 1. Mekanisme Fisiologis dan Penyebab Edema

Klinis	Faktor yang berpengaruh	Mekanisme
Edema lokal		
Inflamasi	Peningkatan Kf	Diperantarai sitokin
Trombosis vena dalam	Peningkatan ΔP	Obtruksi vena Obstruksi limfe
Edema generalisata	Peningkatan Kf	Diperantarai sitokin
Sindrom nefrotik	Peningkatan ΔP Penurunan $\Delta\pi$	Pelepasan aldosteron Penurunan kadar albumin
GGA oliguria	Peningkatan ΔP	Peningkatan volume darah
Gagal jantung kongestif	Peningkatan ΔP	Penurunan curah jantung Diperantarai oleh: renin, angiotensin, aldosteron
Sirosis hepatis	Peningkatan ΔP Penurunan $\Delta\pi$ Peningkatan Kf	Hipertensi portal Diperantarai oleh aldosteron Penurunan kadar albumin Diperantarai oleh: prostaglandin, NO
Kwashiorkor	Penurunan $\Delta\pi$	Penurunan kadar albumin
Edema idiopatik	Peningkatan ΔP	Diperantarai oleh : renin, angiotensin, aldosteron

terjadi pada kondisi di mana rasio curah jantung terhadap resistensi pembuluh darah perifer seimbang. VDAE dapat berkurang pada kondisi terjadi pengurangan volume darah arteri (perdarahan, dehidrasi), penurunan curah jantung (gagal jantung) atau peningkatan *capacitance* pembuluh darah arteri (sepsis, sirosis hepatis) sehingga VDAE dapat berkurang dalam keadaan volume darah aktual yang rendah, normal atau tinggi. Pada orang normal, pembebanan natrium akan meningkatkan volume ekstraselular dan VDAE yang secara cepat merangsang natriuresis untuk memulihkan volume tubuh normal.

Jika VDAE berkurang maka ginjal akan memicu retensi natrium dan air. Mekanisme ini melibatkan:

PENURUNAN ALIRAN DARAH GINJAL

Penurunan VDAE akan mengaktifasi reseptor volume pada pembuluh darah besar, termasuk *low-pressure baroreceptors, intrarenal receptors* sehingga terjadi peningkatan tonus simpatis yang akan menurunkan aliran darah pada ginjal. Jika aliran darah ke ginjal berkurang akan dikompensasi oleh ginjal dengan menahan natrium dan air melalui mekanisme sebagai berikut:

Peningkatan Reabsorbsi Garam dan Air di Tubulus Proksimalis. Penurunan aliran darah ke ginjal dipersepsikan oleh ginjal sebagai penurunan tekanan darah sehingga terjadi kompensasi peningkatan sekresi renin oleh aparatus jukstaglomerulus. Renin akan meningkatkan pembentukan angiotensi II, angiotensin II ini akan menyebabkan kontriksi arteriol eferen sehingga terjadi peningkatan fraksi filtrasi (rasio laju filtrasi glomerulus terhadap aliran darah ginjal) dan peningkatan tekanan osmotik kapiler glomerulus. Peningkatan tekanan osmotik ini akan menyebabkan peningkatan reabsorbsi air pada tubulus proksimalis.

Peningkatan Reabsorbsi Natrium dan Air Tubulus Distalis. Angiotensin II akan merangsang kelenjar adrenal melepaskan aldosteron, aldosteron ini akan menyebabkan retensi natrium pada tubulus kontortus distalis.

SEKRESI HORMON ANTIDIURETIK (ADH)

Penurunan VDAE akan merangsang reseptor volume pada pembuluh arteri besar dan hipotalamus aktivasi reseptor ini akan merangsang pelepasan ADH yang kemudian mengakibatkan ginjal menahan air.

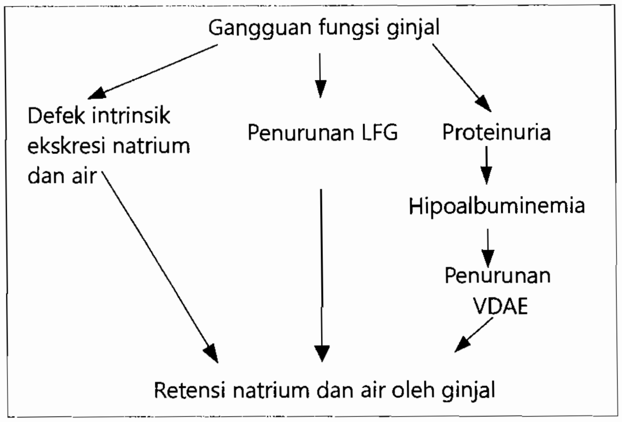
Pada kondisi gangguan ginjal, komposisi cairan tubuh pada beberapa kompartemen tubuh akan terganggu dan menyebabkan edema.

Penyebab umum edema:

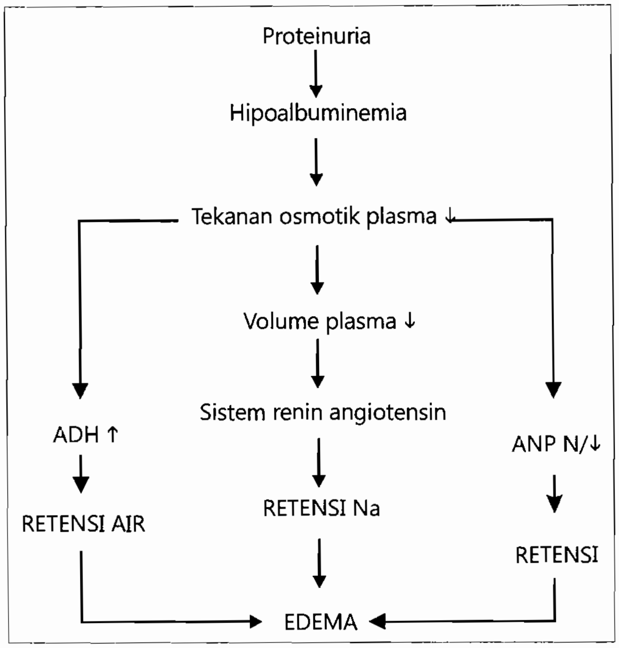
1. Penurunan tekanan osmotik
   - Sindrom nefrotik
   - Sirosis hepatis
   - Malnutrisi
2. Peningkatan permeabilitas vaskular terhadap protein
   - Angioneurotik edema
3. Peningkatan tekanan hidrostatik
   - Gagal jantung kongestif
   - Sirosis hepatis
4. Obstruksi aliran limfe
   - Gagal jantung kongestif
5. Retensi air dan natrium
   - Gagal ginjal
   - Sindrom nefrotik

Pembentukan Edema pada Sindrom Nefrotik

Sindrom nefrotik adalah kelainan glomerulus dengan karakteristik proteinuria (kehilangan protein melalui urin >3,5g/hari), hipoproteinemia, edema dan hiperlipidemia. Pasien sindrom nefrotik juga mengalami volume plasma yang meningkat sehubungan dengan defek intrinsik ekskresi natrium dan air. Hipoalbuminemia pada sindrom nefrotik berhubungan dengan kehilangan protein sehingga terjadi penurunan tekanan osmotik menyebabkan perpindahan cairan intravaskular ke interstitium dan memperberat pembentukan edema. Pada kondisi tertentu, kehilangan protein dan hipoalbumin dapat sangat berat sehingga volume plasma menjadi berkurang yang menyebabkan penurunan perfusi ginjal yang juga merangsang retensi natrium dan air. (Gambar 2)


Gangguan fungsi ginjal
Defek intrinsik ekskresi natrium dan air
Penurunan LFG
Proteinuria
Hipoalbuminemia
Penurunan VDAE
Retensi natrium dan air oleh ginjal

Gambar 2. Mekanisme retensi natrium dan air

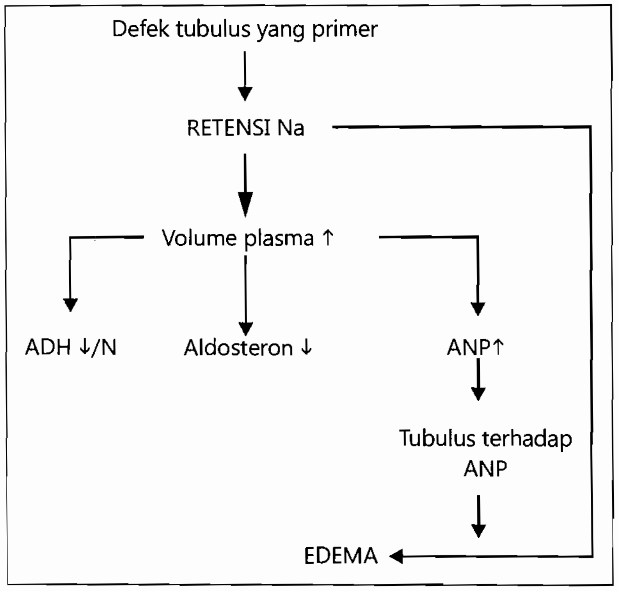

Proteinuria
Hipoalbuminemia
Tekanan osmotik plasma ↓
Volume plasma ↓
Sistem renin angiotensin
ADH ↑
RETENSI AIR
RETENSI Na
ANP N/↓
RETENSI
EDEMA

Gambar 3. Skema hipotesis *underfill*

Ada 2 mekanisme yang menyebabkan terjadinya edema pada sindrom nefrotik:

Mekanisme *underfilling*. Pada mekanisme *underfilling,* terjadinya edema disebabkan rendahnya kadar albumin serum yang mengakibatkan rendahnya tekanan osmotik plasma, kemudian akan diikuti peningkatan transudasi cairan dari kapiler ke ruang interstisial sesuai dengan hukum Starling, akibatnya volume darah yang beredar akan berkurang (*underfilling*) yang selanjutnya mengakibatkan perangsangan sekunder sistem renin-angiotensin-aldosteron yang meretensi natrium dan air pada tubulus distalis. Hipotesis ini menempatkan albumin dan volume plasma berperan penting pada proses terjadinya edema.

Mekanisme *overfilling*. Pada beberapa pasien sindrom nefrotik terdapat kelainan yang bersifat primer yang mengganggu ekskresi natrium pada tubulus distalis, sebagai akibatnya terjadi peningkatan volume darah, penekanan sistem renin-angiotensin dan vasopresin. Kondisi volume darah yang meningkat (*overfilling*) yang disertai dengan rendahnya tekanan osmosis plasma mengakibatkan transudasi cairan dari kapiler ke interstisial sehingga terjadi edema.

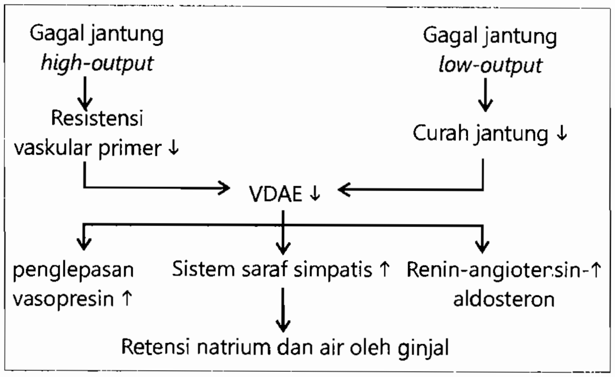

Defek tubulus yang primer
RETENSI Na
Volume plasma ↑
ADH ↓/N
Aldosteron ↓
ANP↑
Tubulus terhadap ANP
EDEMA

Gambar 4. Skema hipotesis *overfill*

Pembentukan Edema pada Gagal Jantung Kongestif

Gagal jantung kongestif ditandai kegagalan pompa jantung, saat jantung mulai gagal memompa darah, darah akan terbendung pada sistem vena dan saat yang bersamaan volume darah pada arteri mulai berkurang. Pengurangan pengisian arteri ini (direfleksikan pada VDAE) akan direspons oleh reseptor volume pada pembuluh darah arteri yang memicu aktivasi sistem saraf simpatis yang mengakibatkan vasokontriksi sebagai usaha untuk mempertahankan curah jantung yang memadai. Akibat vasokontriksi maka suplai darah akan diutamakan ke pembuluh darah otak, jantung dan paru, sementara ginjal dan organ lain akan mengalami penurunan aliran darah. Akibatnya VDAE akan berkurang dan ginjal akan menahan natrium dan air.

Kondisi gagal jantung yang sangat berat, juga akan terjadi hiponatremia, ini terjadi karena ginjal lebih banyak menahan air dibanding dengan natrium. Pada keadaan ini ADH akan meningkat dengan cepat dan akan terjadi pemekatan urin. Keadaan ini diperberat oleh tubulus proksimal yang juga menahan air dan natrium secara berlebihan sehingga produksi urin akan sangat berkurang. Di lain pihak, ADH juga merangsang pusat rasa haus, menyebabkan peningkatan masukan air.



Gambar 5. Mekanisme edema pada gagal jantung

Pembentukan Edema pada Sirosis Hepatis

Sirosis hepatis ditandai oleh fibrosis jaringan hati yang luas dengan pembentukan nodul. Pada sirosis hepatis, fibrosis hati yang luas yang disertai distorsi struktur parenkim hati menyebabkan peningkatan tahanan sistem porta diikuti dengan terbentuknya pintas portosistemik baik intra maupun ekstra hati. Apabila perubahan struktur parenkim semakin berlanjut, pembentukan pintas juga semakin berlanjut, vasodilatasi semakin berat menyebabkan tahanan perifer semakin menurun. Tubuh akan menafsirkan seolah-olah terjadi penurunan VDAE. Reaksi yang dikeluarkan untuk melawan keadaan itu adalah meningkatkan tonus saraf simpatis adrenergik. Hasil akhirnya adalah aktivasi sistem vasokonstriktor dan anti diuresis yakni sistem renin-angiotensin-aldosteron, saraf simpatis dan ADH. Peningkatan kadar ADH akan menyebabkan retensi air, aldosteron akan menyebabkan retensi garam sedangkan sistem saraf simpatis dan angiotensin akan menyebabkan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus dan meningkatkan reabsorbsi garam pada tubulus proksimalis.

Pembentukan Edema karena Obat

Beberapa obat yang sering dipakai dalam praktik sehari-hari juga dapat menyebabkan edema (Tabel 2). Mekanisme penyebab edema karena obat di antaranya terjadinya vasokontriksi arteri renalis (OAINS, *cyclosporine*), dilatasi arteri sistemik (vasodilator), meningkatkan reabsorbsi natrium di ginjal (hormon steroid) dan merusak struktur kapiler (interleukin 2).

Tabel 2. Beberapa Obat yang Dapat Menyebabkan Edema

Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS)
Antihipertensi
  Vasodilator: Minoksidil
    Hidralazin
    Klonidin
    Metildopa
    Guanetidin
  Calcium channel antagonists
  Antagonis alfa andrenergik
Hormon steroid
  Glukokortikoid
  Anabolik steroid
  Estrogen
  Progestin
Siklosporin
Growth hormone
Imunoterapi
  Interleukin 2
  OKT 3 antibodi monoklonal

Edema Idiopatik

Keadaan ini biasanya terjadi pada perempuan yang ditandai dengan episode edema periodik yang tidak berhubungan dengan siklus menstruasi dan biasanya disertai distensi abdomen. Pada edema idiopatik ini terdapat perbedaan berat badan yang dipengaruhi oleh posisi tubuh. Pada posisi berdiri terjadi retensi natrium dan air sehingga terjadi peningkatan berat badan, ini diduga karena terjadi peningkatan permeabilitas kapiler pada posisi berdiri. Pada kondisi tertentu dapat disertai penurunan volume plasma yang kemudian mengaktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron sehingga edema akan memberat.

Edema idiopatik ini harus dibedakan dengan edema yang bersamaan dengan siklus menstruasi, karena edema pada siklus menstruasi terjadi akibat retensi natrium dan air karena stimulasi estrogen yang berlebihan.

TERAPI EDEMA

Terapi edema harus mencakup penyebab yang mendasarinya yang reversibel (jika memungkinkan), pengurangan asupan sodium harus dilakukan untuk meminimalisasi retensi air. Tidak semua pasien edema memerlukan terapi farmakologis; pada beberapa pasien terapi non farmakologis sangat efektif seperti pengurangan asupan natrium (yakni kurang dari jumlah yang diekskresikan oleh ginjal) dan menaikkan kaki di atas level dari atrium kiri. Pada kondisi tertentu diuretik harus diberikan bersamaan dengan terapi non farmakologis.

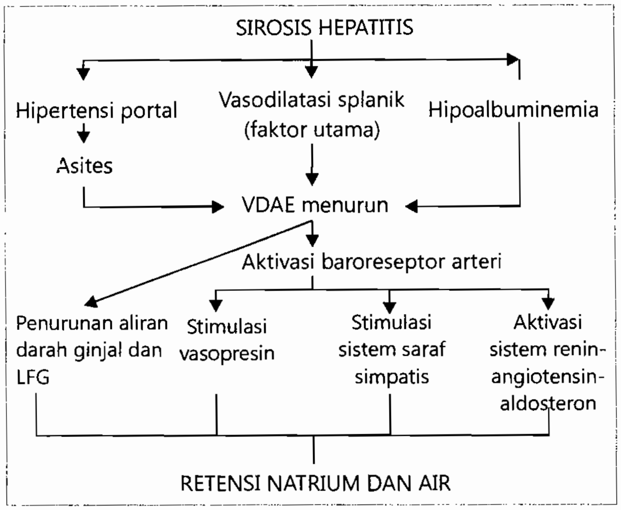
Pemilihan obat, rute pemberian, dan dosis akan sangat tergantung pada penyakit yang mendasarinya, berat-ringannya penyakit dan urgensi penyakitnya. Efek diuretik berbeda berdasarkan tempat kerjanya pada ginjal.

Tabel 3. Prinsip Terapi Edema

I	Penanganan penyakit yang mendasari
II	Mengurangi asupan natrium dan air, baik dari diet maupun intravena
III	Meningkatkan pengeluaran natrium dan air Diuretik: Hanya sebagai terapi paliatif bukan kuratif Tirah baring, *local pressure*
IV	Hindari faktor yang memperburuk penyakit dasar: diuresis yang berlebihan menyebabkan pengurangan volume plasma, hipotensi, perfusi yang inadekuat, sehingga diuretik harus diberikan dengan hati-hati

Klasifikasi diuretik berdasarkan tempat kerja:

1. Diuretik yang bekerja pada tubulus proksimalis
   - *Carbonic anhydrase inhibitor*: asetazolamid (Diamoks)
   - *Phosphodiesterase inhibitor*: teofilin (diduga diperantarai *cyclic adenosine monophosphate*)
2. Diuretik yang bekerja pada *loop of henle*
   - *Sodium-potassium chloride inhibitors*: bumetanid (Bumeks), *ethacrynic acid* (Edecrin), furosemid (Lasix)
3. Diuretik yang bekerja pada tubulus kontortus distal
   - *Sodium chloride inhibitors*: klortalidon (Higroton), hidroklorotiazid (Esidriks), metolazon (Diulo)
4. Diuretik yang bekerja pada *cortical collecting tubule*
   - Antagonis aldosteron: spirono lakton (Aldakton)
   - *Sodium channel blokers*: amilorid (Midamor), triamterene (Direnium)


SIROSIS HEPATITIS
Hipertensi portal
Vasodilatasi splanik (faktor utama)
Hipoalbuminemia
Asites
VDAE menurun
Aktivasi baroreseptor arteri
Penurunan aliran darah ginjal dan LFG
Stimulasi vasopresin
Stimulasi sistem saraf simpatis
Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron
RETENSI NATRIUM DAN AIR

Gambar 6. Mekanisme edema pada sirosis hepatitis

Pada pemberian furosemid oral, jumlah yang diabsorbsi berkisar 10-80% (rata-rata 50%), sementara bumetanid dan torsemid diabsorbsi hampir sempurna yaitu berkisar 80-100%. Diuretik golongan tiazid dan hidroklorotiazid diekskresikan keurin dalam bentuk tidak berubah. Pemberian diuretik juga harus mempertimbangkan waktu paruh diuretik tersebut. Golongan tiazid memiliki waktu paruh yang panjang sehingga dapat diberikan satu kali atau dua kali sehari, sementara *loop diuretic* seperti bumetanid mempunyai waktu paruh satu jam, torsemid 3-4 jam sehingga pemberiannya harus lebih sering. Efek *loop diuretic* dapat menghilang dengan segera, kemudian ginjal mulai mereabsorbsi natrium dan meniadakan efek diuretik. Proses ini disebut *post diuretic sodium chloride retention,*sehingga restriksi natrium sangat penting bagi pasien yang mendapat *loop diuretic.*

Tabel 4. Karakteristik Diuretik yang Biasa Dipakai (dikutip dari Chototh DK, 2000)

Jenis Diuretik	Tempat kerja	Potensi	Efek Primer	Efek Sekunder	Dosis mg/hari	Komplikasi
Carbonic anhidrase inhibitor	Tubulus Proksimalis		Pertukaran	Ekskresi K ↑		Hipokalemia
Acetazolamide		+	Na^+/H^+ ↓	Ekskresi $HCO3^-$ ↑	250-500	Hiperkloremia Asidosis
Loop diuretic						Hipokalemia
Furosemid	*Loop of henle*	+++	Absorbsi $Na^+/$	Ekskresi K ↑	40-600	Alkalosis
Etacrynic acid		+++	$K^+/2Cl^-$ ↓	Ekskresi H^+ ↑	50-400	
Tiazid						Hipokalemia
Klorotiazid	Tubulus Distalis	++	Absorbsi	Ekskresi K ↑	500-1000	Alkalosis
Hidroklorotiazid		++	Na^+ ↓	Ekskresi H^+ ↑	50-100	
Metolazon		++			2,5-10	
Potassium Sparring	Duktus Kontortus		Absorbsi	Ekskresi K ↓		Hiperkalemia
Triamteren		+	Na^+ ↓	Ekskresi H^+ ↓	100-300	Asidosis
Amilorid		+			5-10	
Spironolakton		+			100-400	

RESISTENSI TERHADAP DIURETIK

Resistensi terhadap diuretik adalah kegagalan tubuh membuat kondisi keseimbangan natrium yang negatif meskipun telah menggunakan diuretik dosis tinggi (misalnya furosemid mencapai 240 mg/hari). Koncisi ini harus dipikirkan pada pasien dengan edema yang menetap meskipun telah diberi diuretik yang maksimal serta pengurangan aktivitas fisik dan asupan natrium yakni kurang dari 2 gram per hari. Pemahaman akan farmakokinetik suatu diuretik sangat perlu untuk menentukan ada tidaknya resistensi diuretik. Efek pemberian furosemid peroral sulit diprediksi karena absorbsinya sangat tidak menentu. Penambahan diuretik lain dengan tempat kerja yang berbeda dapat membantu mengatasi adaptasi tubulus distal karena pemberian diuretik yang berlangsung lama. Penyebab potensial terjadinya resistensi terhadap diuretik dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Penyebab Kegagalan Terapi Diuretik

Noncompliance
  Tidak patuh pada regimen yang diberi
  Tidak patuh pada pengurangan asupan natrium
Resisten
  Gangguan absorbsi *loop diuretic*
  Penurunan aliran darah ginjal:
    Penurunan volume plasmaPenggunaan obat lain seperti OAINS, Penyekat ACE
Akibat farmakologis : berhubungan dengan waktu paruh diuretik
Pengurangan sekresi tubuler: karena kelainan ginjal, volume darah yang kurang dan obat
Toleran terhadap obat: karena penggunaan obat yang berlangsung lama.

Penyebab potensial kegagalan terapi diuretik adalah terjadinya toleransi. *Short term tolerance* harus dipikirkan jika terjadi penurunan respons pada pemberian pertama suatu diuretik. Hal ini sering disebabkan oleh penurunan volume intravaskular sebagai kompensasi tubuh untuk mencegah kehilangan cairan tubuh secara berlebihan. *Long term tolerance* dapat terjadi pada penggunaan diuretik jangka panjang. Hal ini diperantarai hipertrofi nefron segmen distal dan reabsorbsi natrium yang berlebihan. Penambahan dosis diuretik pada kondisi ini tidak dapat memperbaiki diuresis tetapi penambahan diuretik golongan lain dapat dipertimbangkan.

REFERENSI

Braunwald E. Edema In: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York: Mc Graw-Hill companies; 2004. p. 217-22.
Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med. 1998;339:387-95.
Chototh DK, Andreoli TE. Disorder of extracellular volume. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 1st edition. New York: Mosby publisher; 2000. p. 3,8,1-11.
De Bruyne LK. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. Postgrad Med J. 2003;79:268-71.
Deschenes G, Feraille, Doucet A. Mechanism of edema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:454-6.
Eknoyan G. A history of edema and its management. Kidney Int Suppl.1997;59:S118-26.
Ellison DH. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. Am J Kidney Dis. 1994;23:623-43.
Hamm LL, Batuman V. Edema in nephrotic syndrome: new aspect of an old enigma. J AmSoc Nephrol. 2003;14:3288-9.
Moller S, Bentsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central arterial blood volume in cirrhosis.Gastroenterology. 1995;109:1917-25.
O'Brien JG, Chennubhotla SA. Treatment of edema. Am Fam Physician. 2005;71:2111-7.
Wilson LM. Gangguan pada volume cairan, osmolalitas dan elektrolit. In: Price SA, Wilson LM, editors. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. 4th edition. Volume I. Jakarta: Penerbit buku kedokteran; 1995. p.302-26.

270

SINDROM POLIURIA

Shofa Chasani

PENDAHULUAN

Poliuria adalah suatu keadaan di mana volume air kemih dalam 24 jam meningkat melebihi batas normal disebabkan gangguan fungsi ginjal dalam mengkonsentrasi air kemih. Definisi lain adalah volume air kemih lebih dari 3 liter/hari, biasanya menunjukkan gejala klinik bila jumlah air kemih antara 4-6 liter/hari. Poliuri biasanya disertai dengan gejala lain akibat kegagalan ginjal dalam memekatkan air kemih antara lain rasa haus, dehidrasi dan lain-lain.
Menurut Brenner poliuri dibagi 2 macam:

1. Poliuria non fisiologis: pada orang dewasa, poliuri didapatkan bila air kemih lebih dari 3 liter/hari.
2. Poliuria fisiologis: volume air kemih dibandingkan dengan volume air kemih yang diharapkan karena rangsangan yang sama, dikatakan poliuri bila volume air kemih lebih besar dari volum yang diharapkan.

Poliuri terdapat pada berbagai keadaan, meskipun diabetes insipidus merupakan penyebab yang sering terjadi. Adapun penyakit lain yang perlu diperhatikan adalah diabetes melitus yang tidak terkontrol, polidipsi psikosis, hiperkalsemia, hipokalemi dll.

Tujuan

1. Mampu menerangkan definisi poliuria
2. Mampu menerangkan tentang regulasi cairan tubuh oleh ginjal dan pengaruh hormon ADH terhadap tubulus ginjal.
3. Mampu menerangkan mekanisme terjadinya poliuri baik karena faktor osmotik maupun faktor hormonal.
4. Mampu menerangkan penyebab poliuria, gambaran klinik serta diagnosis banding dan gejala ikutannya.
5. Mampu menerangkan mekanisme penanganan poliuria.

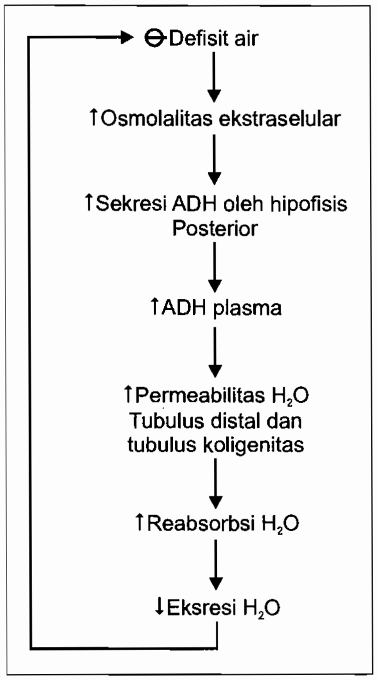
REGULASI CAIRAN TUBUH

Kehilangan air tubuh dapat melalui. berbagai jalan yaitu melalui paru (respirasi), melalui kulit (perspirasi), melalui gastrointestinal (feses) dan melalui ginjal. Ginjal merupakan jalan yang terpenting, regulasi pengeluaran air diatur dengan mempertahankan osmolalitas cairan tubuh. Osmolalitas serum normal dipertahankan pada rentang yang sempit yaitu 285-295 mOsm /kg. Rentang osmolalitas urin antara 100-200 mOsm/kg, tergantung adanya kebutuhan mempertahankan atau mengeluarkan air bebas.

Bila kemampuan ginjal untuk memekatkan air kemih terganggu maka terjadi peningkatan jumlah air kemih yang bisa disebabkan oleh beberapa keadaan, antara lain:

1. Ketidak mampuan sekresi ADH oleh hipofisis posterior
2. Kerusakan mekanisme arus balik. Hiperosmotik intestisium medula dibutuhkan untuk memekatkan air kemih yang maksimal, tidak peduli berapa banyak ADH yang tersedia dalam tubuh;
3. Ketidak mampuan tubulus distal dan tubulus koligentes untuk merespons ADH. Ada dua reseptor ADH yaitu vasopressin 1 (VI) memiliki aktivitas vasokontriksi dan prostaglandin dan vasopressin 2 (V2) memiliki aktivitas antidiuretik, vasodilator dan mediator faktor koagulasi. Bila reseptor V2 yang aktif maka akan terjadi peningkatan permeabilitas terhadap air sehingga air kemih berkurang, sebaliknya bila respetor VI yang aktif maka permeabilitas turun dan akibatnya jumlah air kemih meningkat.

Mekanisme umpan balik osmoreseptor ADH dapat dilihat pada gambar 1.


⊖Defisit air
↑Osmolalitas ekstraselular
↑Sekresi ADH oleh hipofisis Posterior
↑ADH plasma
↑Permeabilitas H_2O Tubulus distal dan tubulus koligenitas
↑Reabsorbsi H_2O
↓Eksresi H_2O

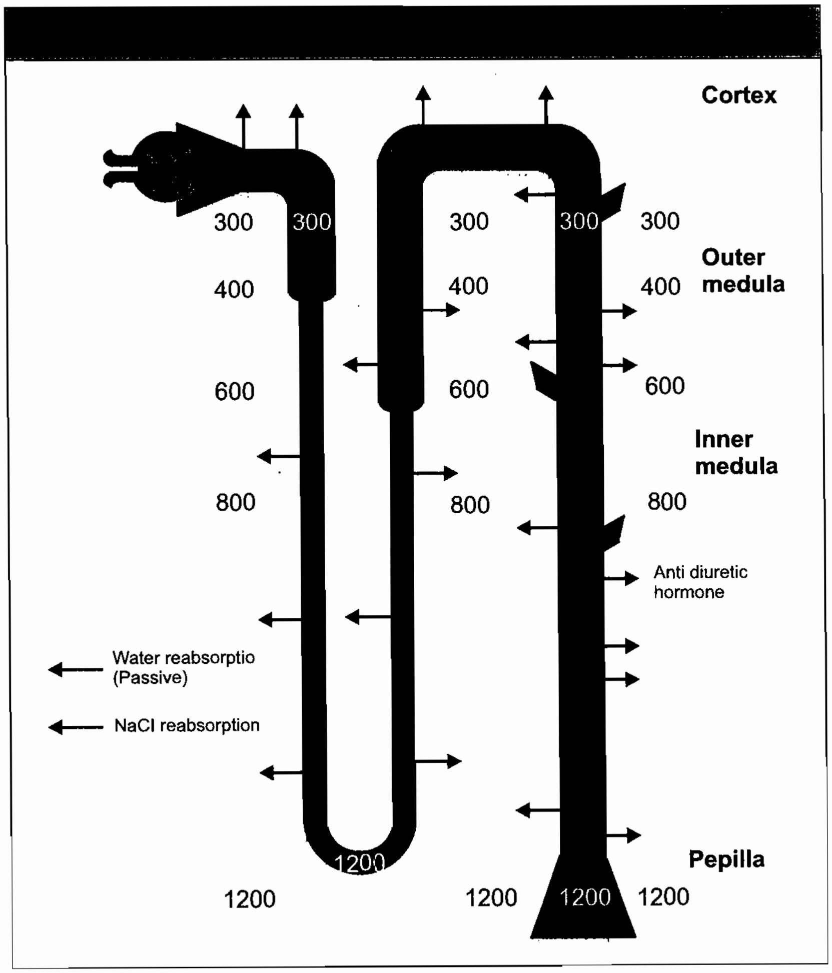
Gambar 1. Mekanisme umpan balik osmoreseptor ADH

DIABETES INSIPIDUS

Diabetes insipidus merupakan penyakit yang jarang terjadi, kurang lebih 3 per 100 000 orang. Pasien tampil dengan poliuri yang nyata dan polidipsi dengan osmolalitas serum yang tinggi (lebih dari 295) dan tidak sesuai dengan osmolalitas air kemih yang rendah.

Diabetes insipidus disebabkan adanya insufisiensi atau tidak adanya hormon anti diuretik (ADH/AVP) atau tidak pekanya tubulus ginjal terhadap rangsangan AVP. Biasanya pasien tidak sanggup untuk mempertahankan air bila mendapatkan tambahan cairan.

Kekurangan AVP (Arginin Vasopressin) atau efek AVP dihubungkan dengan ketidak adekuatan meng konsentrasikan urin akan meningkatkan pengeluaran urin (Poliuria) dan biasanya akan disertai rasa haus (polidipsi) sebagai kompensai bila mekanisme haus masih baik. Bila mekanisme haus mengalami gangguan maka akan terjadi kenaikan osmolalitas dengan kenaikan natrium plasma (hipernatremia). Sehingga kekurangan AVP atau disebut diabetes insipidus akan mempunyai sindroma klinik seperti kenaikan pengeluaran urin, yang hipotonik dan


Cortex
300
300
300
300
300
Outer medula
400
400
400
600
600
600
Inner medula
800
800
800
Anti diuretic hormone
Water reabsorptio (Passive)
NaCl reabsorption
1200
1200
1200
1200
1200
Pepilla
1200

Gambar 2. Mekanisme pemekatan dan pengencaran air kemih (Brenner 2007) hal ini berbeda dengan diabetes mellitus yang bersifat hipertonik.

Beberapa perbedaan patofisiologi terjadinya poliuri hipotonik ini menjadikan poliuria hipotonik dibagi menjadi:

1. CDI (diabetes insipidus sentral)
2. Disfungsi osmoreseptor (sebagai variasi dari CDI)
3. Gestasional diabetes insipidus
4. NDI (diabetes insipidus nefrogenik)
5. Polidipsi primer (diabetes insipidus dipsogenik/ psychgenic polydipsi)

ETIOLOGI CDI

1. Kongenital (Congenital malformations, Autosomal dominant,AVP-Neurophysin gene mutation.
2. *drug/toxin –induce* (*ethanol, diphenylhydantion, snake venom*)
3. *Granulomatous* (histiositosis, sarkoidosis)
4. Neoplastik (kraniofaringioma, germinoma,limfoma, leukemia, meningioma, tumor pituitari, metastasis).
5. infeksi (meningitis, tuberkulosis, encephalitis)
6. Trauma (*neurosurgery, deceleration injury*)
7. Vaskular (*cerebral hemorrhage or infarction, brain death*)

ETIOLOGI *OSMORECEPTOR DYSFUNCTION*

1. Granulomatous (histiositosis, sarkoidosis)
2. Neoplastik (kraniofaringioma, pinealoma, meningioma, metastasis)
3. Vaskular (*anterior communicating artery aneurysm/ ligation, intrahypothalamic hemorrhage*)
4. *Other* (hidrosefalus, ventrikular/*supersellar cyst,* trauma, *degenerative deseases*).
5. Idiofatik

ETIOLOGI *"INCREASED AVP METABOLISM"*

PREGNANCY

ETIOLOGI NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS

Congenital (X-linked recessive, AVP V2Receptor gene mutations, autosomal recessive or dominant, aquaporin-2 water channel gene mutations).

- *Drugs induced (demeclocycline, lithium, cisplatin, mrthoxyflurane)*
- *Hypercalcemia.*
- *Hypokalemia.*
- *Infiltrating lesions (sarcoidosis, amyloidosis).*
- *Vascular (sickle cell anemia).*
- *Mechanical (polycystic kidney disease, bilateral ureteral obstruction)*
- *Solute dieresis (glucose, mannitol, sodium, radiocontrast dyes)*
- *Idiophatic.*

ETIOLOGI PRIMARY POLYDIPSIA

- *Psychogenic (schizophrenia, obsessive-compulsive behaviors)*
- *Dipsogenic (downward restting of thirst threshold, idiophatic or similar lesions as with central diabetes insipidus).*

PATOFISIOLOGI CDI

Pada umumnya basal AVP harus turun kurang dari 10 -20% dari normal sebelum *osmolality urine* basal turun kurang dari 300mOsm/kg H2O dan aliran urin naik ke level simtomatik (>50 ml/KgBW/day). Hasil dari hilangnya air akan menaikkan osmolalitas plasma dan akan merangsang rasa haus, sehingga terjadi polidipsi.

Kemampuan kompensasi dari polidipsi terbatas, pada keadaan mencapai ambang batas maka perlu bantuan suplementasi AVP.

Karena konservasi ginjal terhadap natrium tidak terganggu maka adanya kekurangan AVP ini tidak disertai kekurangan natrium. Pada kasus dimana AVP sama sekali tidak disekresi (complete DI) pasien akan tergantung seluruhnya pada intake air untuk keseimbangan air dalam tubuh.

Diabetes Insipidus Sentral ada 2 macam yaitu:

1. Diabetes insipidus idiopatik (autosomal dominan familial) diduga karena autoimun.
2. Diabetes insipidus didapat: karena kelainan intra kranial (trauma, pembedahan, tumor di kepala, infeksi (tuberkulosis, ensefalitis, meningitis) . Istilah lain dari keadaan dimana ADH meningkat di luar batas fisiologis karena sebab yang bermacam-macam disebut SIADH (*Syndrome of Inappropriate Secretion* of ADH).

PATOFISIOLOGI *OSMORECEPTOR DYSFUNCTION*

Defek utama pada pasien dengan gangguan ini adalah tidak adanya osmoreseptor yang meregulasi rasa haus. Dengan perkecualian (walau jarang) osmoregulator

AVP juga terganggu, walau respons hormonal terhadap rangsangan nonosmotik tetap utuh, ada 4 macam disfungsi osmoreseptor yang khas dengan defek rasa haus dan /atau respon sekresi AVP :

- *Upward resetting* osmostat untuk rasa haus dan /atau respons sekresi AVP
- Destruksi osmoresceptor partial (respons sekresi AVP yang kurang dan rasa haus)
- Destruksi osmoreseptor total (tidak ada sekresi AVP dan rasa haus)
- Disfungsi selektif dari osmoregulasi haus dengan sekresi AVP yang utuh)
- Berbeda dengan CDI dimana polidipsi mempertahankan osmolalitas dengan batas normal, pasien dengan disfungsi osmoreseptor secara khas mempunyai osmolalitas antara 300 – 340 mOsm/Kg H2O.

GESTATIONAL DIABETES INSIPIDUS

Defisiensi relatif plasma AVP, dapat juga karena kenaikan kecepatan metabolism AVP, kondisi ini hanya ada pada pasien hamil , oleh karenanya pada umumnya disebut Gestational DI. Hal ini dapat juga karena aktivitas enzyme "cystine aminopeptidase" (*oxytocinase* atau *vasopressinase*) yang secara normal dihasilkan plasenta yang berguna untuk mengurangi oxytosin dalam sirkulasi dan mencegah kontraksi uterus prematur. Pada pasien ini umunya kadarnya meningkat, biasanya berhubunganm dengan pasien preeklampsia, *acut fatty liver* dan *coagulopathy*.

Patofisiologinya sama dengan CDI, bedanya bahwa poliuria biasanya tidak dapat dikoreksi dengan pemberian AVP, sebab secara cepat akan didegradasi.

DGI dapat dikontrol dengan DDAVP, AVP V2 *receptor agonist* karena resisten terhadap degradasi oleh *oxytosinase* atau *vasopressinase*.

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS (NDI)

NDI terjadi karena adanya resistensi anti diuretika AVP. Pertama kali dikenal th 1945 pada pasien dengan kelainan genetik yaitu (*sex-linked*). Poliuria didapati sejak lahir sedangkan level plasma AVP normal atau meningkat, resitensi efek antidiuretik AVP bisa parsial maupun komplit, biasanya paling banyak pada laki-laki, walaupun tidak selalu pada wanita biasanya ringan atau tidak ada karier pada wanita, 90% kasus kongenital NDI disebabkan mutasi reseptor AVPV2.

Kongenital NDI dapat juga diebabkan mutasi gene autosomal yang mengkode AQP2 yaitu protein yang membentuk kanal air di tubulus kolektivus di medulla dan penyebab lain adalah (lihat etiologi NDI).

NDI merupakan ketidakmampuan ginjal (tubulus distal dan koligentes) untuk berespon dengan ADH. Banyak jenis penyakit ginjal yang dapat mengganggu mekanisme pemekatan air kemih terutama yang mengenai medula ginjal. Juga kerusakan ansa henle seperti yang terjadi pada diuretika yang menghambat reabsorbsi elektrolit oleh segmen ini. Obat-obat tertentu seperti litium (anti manikodepresi pada kelainan jiwa) dan tetrasiklin dapat merusak kemampuan segmen tubulus distalis untuk berespons terhadap ADH.

Diabetes insipidus nefrogenik dibagi menjadi 2 macam:

1. Idiopatik/familial/genetik: ada 2 macam gen yaitu AVP V2 (arginin vasopresin reseptor)-(x linked) dan AQP2 (autosomal resesif dan autosomal dominant). NDI yang paling sering diturunkan secara x-linked (90%). NDI yang diturunkan secara autosomal resesif (9%) dan autosomal dominan (1%).
2. Didapat: Akibat obat (litium, demeklosiklin, metoksifluran),

Metabolik (hipokalemia, hiperkalsiuria biasanya dengan hiperkalemia).

Penyakit ginjal (polikistik ginjal, obstruktif uropati, pielonefritis kronis, nefropati *sickle cell*, sarkoid, gagal ginjal kronik, mieloma multipel, penyakit sjogren, nefropati analgetik).

PATOFISIOLOGI

Seperti halnya CDI, sensitivitas ginjal terhadap efek antidiuretika AVP juga menghasilkan kenaikan ekskresi "dilute"urin, penurunan air dalam tubuh dan kenaikan osmolalitas plasma, hal ini akan merangsang rasa haus untuk mengkompensasi meningkatkan intake air.

Besarnya poliuri maupun polidipsi tergantung sensitivitas ginjal terhadap AVP, setiap individa berbeda "setpoint"nya, sensitivitas rasa haus dan sekresi AVP.

POLIDIPSI PRIMER

Patofisiologi polidipsi primer berbeda dengan CDI, intake air yang berlebihan menyebabkan cairan tubuh sedikit encer (*Slight dilutes*), menekan sekresi AVP dan urine menjadi encer (*dilutes urine*). Besar kecilnya poliuria dan polidipsi bervariasi tergantung intensitas rangsangan untuk minum. Pada pasien dengan abnormalitas rasa haus, polidipsi dan poliuri relatif konstan dari hari ke hari tetapi pada psychogenic polydipsi intake air dan *output urine* cenderung fluktuatif, kadang bisa sangat besar. Kadang dengan intake air yang tinggi maka akan terjadi *dilutional hyponatremia*.

DIAGNOSIS KLINIK

Manifestasi Klinik Diabetes Insipidus

Pada umumnya manifestasi klinik diabetes insipidus sentralis (CDI) maupun NDI adalah berupa poliuri dan polidipsi. Dibandingkan NDI, poliuri pada CDI bisa lebih dari 15 liter/hari Secara umum NDI mempunyai gejala klinis sering haus akan air dingin, nokturia, osmolaritas serum mendekati 300 mOsm/Kg dan berat jenis urin <1.005 dengan osmolaritas air kemih <200. Biasanya mulainya bertahap, sejak bayi sering muntah, rasa tercekik, tidak suka makan, konstipasi ataupun kadang diare, gangguan pertumbuhan, panas yang tidak diketahui penyebabnya, letargi dan iritabilitas. Mayoritas didiagnosis pada tahun pertama kehidupannya.

Pada CDI gejala timbul secara tiba-tiba, apakah karena tumor maupun idiopatik biasanya pria: perempuan adalah 3:2 dengan rerata pemunculan gejala pada umur 16 tahun. 5-10% pasien CDI biasanya berjalan dengan 3 fase yaitu: awalnya poliuri/fase hipotonik, diikuti peningkatan kerusakan sel hipofisis dan akhirnya terjadi diabetes insipidus permanen.

Tes pemekatan air kemih

- Adanya peningkatan serum natrium (>143meq/l)
- Berat jenis air kemih yang rendah
- Tidak ada pemasukan natrium yang berlebihan dan kadar vasopresin yangtinggi.

Bila ketiga keadaan di atas terjadi maka diagonis NDI bisa ditegakkan.

Hasil tes ini mungkin sulit untuk menginterpretasi seseorang dengan dibetes insipidus parsial yaitu bila produksi vasopresin sub normal (diabetes insipidus neurogenik parsial) atau respons sebagian ginjal terhadap konsentrasi vasopresin yang normal (NDI parsial).

Tes Genetik

Gen-gen yang ditemukan sampai sekarang adalah AVPV2 dan AQP2. AVPV2 merupakan satu-satunya gen yang berhubungan dengan x linked NDI. AQP2 merupakan satu-satunya gen yang berhubungan dengan NDI autosomal resesif dan autosomal dominan.

Tes Penunjang

Tes ini berguna untuk menentukan penyebab DI antara lain laboratorium klinik dan pemeriksaan radiologi.

TERAPI

Untuk semua jenis diabetes insipidus secara umum adalah:

1. Koreksi setiap defisit air.
2. Mengurangi kehilangan air yang berlebihan lewat urin.

Terapi spesifik tergantung jenis poliurinya dan tergantung keadaan klinik dari masing-masing diabetes insipidus.

MACAM CARA TERAPI DIABETES INSIPIDUS

1. Air: TBW = 0,6 x *premorbid weight* x (1-140/Na)
2. *Antidiuretic agents*: Arginin vasopressin (Pitressin) 1-Deamino-8-D-argininvasopressin (Desmopressin, DDAVP)
3. Antidiuresis-*enhancing agents*:
   - Chlorpropamide
   - Prostaglandin Synthese inhibitors (indomethacin, ibuprofen, tolmetin)
4. *Natreuretic agents:*
   - *Thiazide diuretic*
   - *Amiloride.*
5. OAINS (obat anti inflammasi non steroid).

Koreksi Air

Untuk mengurangi kerusakan susunan syaraf pusat dari pemaparan hiperosmolality pada kebanyakan kasus DI maka secepatnya osmolality plasma harus diturunkan dalam 24 jam pertama , hingga 320-330 mOsm/Kg H2O atau mendekati 50%.

Arginin Vasopressin (Pitressin)

Merupakan sintetis dari AVP manusia, kemasan 20 Unit/ml aqua.

Mempunyai *short-half life relative* (2-4 jam lamanya efek antidiuretik) dianjurkan tidak diberikan bolus intra vena kecuali dalam keadan akut mis: postoperatif DI, dilakukan titrasi dosis sampai efek diuresisnya terkontrol. Efek samping: meningkatkan tekanan darah.

Desmopressin

DDAVP adalah agonist reptor AVPV2, banyak dikembangkan untuk terapi DI karena mempunyai *half-life* yang panjang (8-20 jam efek lamanya antidiuretik) dan tanpa adanya aktivasi AVP V1.

Merupakan obat pilihan baik untuk akut maupun kronis CDI.

Kemasan dalam bentuk intranasal 100 mg/ml aqua, nasal spray 10 mg dalam 0,1 ml. atau dosis oral 0,1 atau 0,2 mg.

Dalam keadaan emergensi bisa diberikan intavena atau intramuskular/subkutan dengan kemasan 4 mg/ml. Pemberian parenteral jauh lebih baik 5-10 kali dibandingkan intranasal dengan dosis rekomendasi 1-2 mg tiap 8-12 jam.

Chlorpropamid (Diabenese)

Merupakan obat anti oral diabetes dari golongan sulfoniurea yang memiliki efek osmotic dari AVP di ginjal. Dikatakan bahwa chlorpropamid mengurangi polyuria hingga 25-75% pada pasien dengan CDI.

Titik kerjanya sebagian besar di tubulus ginjal yang berpotensiasi dengan hidroosmotik dari AVP dalam sirkulasi, disamping terbukti meningkatkan sekresi AVP di pitutari.

Dosisnya antara 250-500 mg/hari dengan efek antidiuretika 1-2 hari dan maksimum 4 hari.

Sebaiknya tidak diberikan pada penderita hamil dan anak-anak, serta bukan untuk kasus akut.

Prostaglandin Synthese Inhibitors

Mempunyai efek baik pada otak maupun ginjal, efeknya masih kurang diketahui. Di otak mempunyai efek merangsang sekresi AVP sedangkan di ginjal merangsang efek AVP, dengan demikian bisa digunakan untuk CDI dan NDI.

Natriuretic Agents

Tiazid merupakan diuretik yang mempunyai efek paradox antidiuretik pada pasien dengan CDI walaupun terapi utamanya untuk NDI.

Dosis 50-100mg/hari, biasanya dapat mengurangi diuresis hingga 50% kombinasi dengan DDAVP sering digunakan pada penderita NDI.

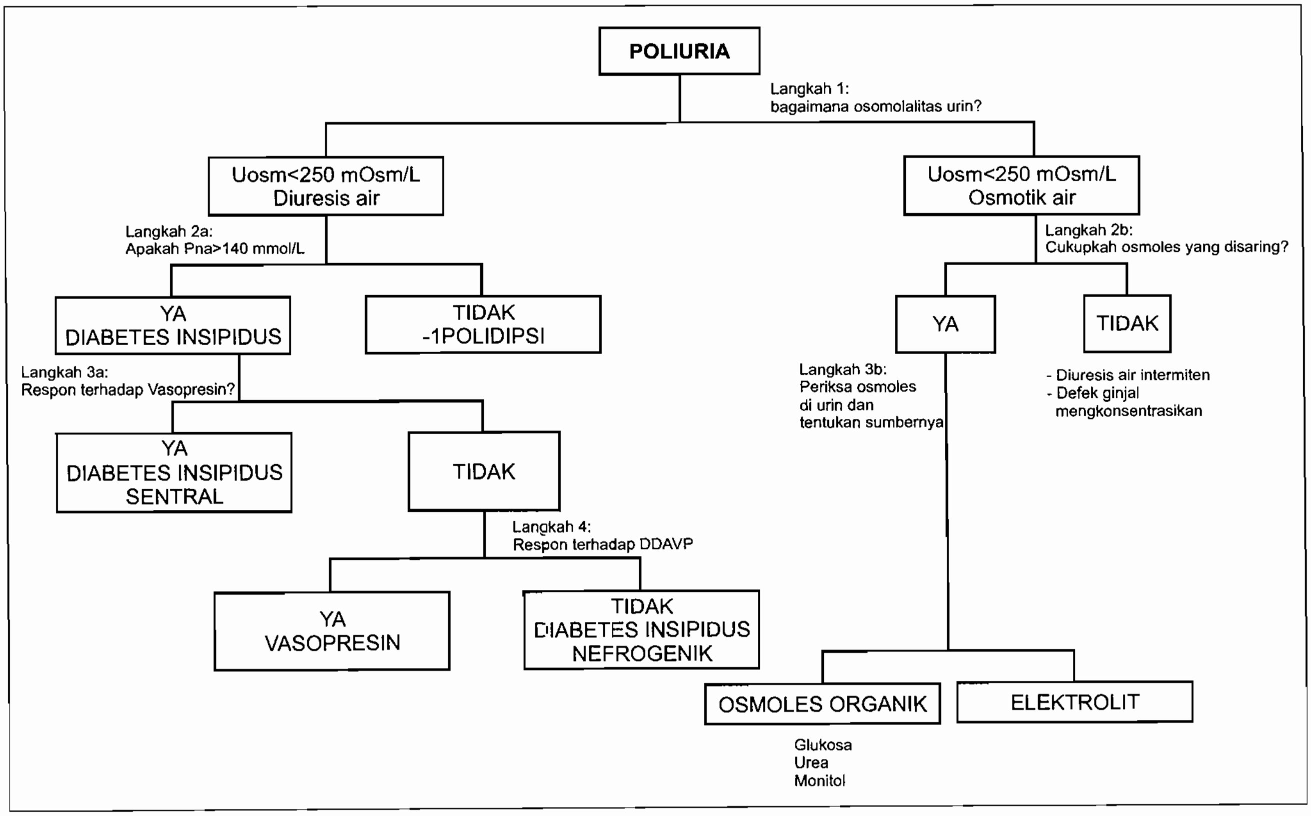
OAINS

Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS) seperti endometasin dapat memacu pemekatan air kemih dan mengurangi pengeluaran air kemih. Obat ini dapat dipakai sendiri ataupun kombinasi dengan diuretik tiazid. Penggunaan OAINS perlu perhatian karena nefrotoksik maupun kelainan sekresi asam lambung.

Mengingat efek samping indometasin (penghambat siklooksigenase-1/Cox-1), maka penggunaan penghambat Cox-2 diharapkan bisa sebagai penggantinya walaupun belum ada penelitiannya.

PENGOBATAN PADA KEADAAN TERTENTU

1. Pengobatan darurat pada dehidrasi.
2. Pengobatan pada keadaan khusus sewaktu tindakan bedah.
3. Penanganan kelainan ginjal misal hidronefrosis, hidroureter dan megakistik.


POLIURIA
Langkah 1:
bagaimana osomolalitas urin?
Uosm<250 mOsm/L
Diuresis air
Uosm<250 mOsm/L
Osmotik air
Langkah 2a:
Apakah Pna>140 mmol/L
Langkah 2b:
Cukupkah osmoles yang disaring?
YA
DIABETES INSIPIDUS
TIDAK
-1POLIDIPSI
YA
TIDAK
Langkah 3a:
Respon terhadap Vasopresin?
Langkah 3b:
Periksa osmoles
di urin dan
tentukan sumbernya
- Diuresis air intermiten
- Defek ginjal
mengkonsentrasikan
YA
DIABETES INSIPIDUS
SENTRAL
TIDAK
Langkah 4:
Respon terhadap DDAVP
YA
VASOPRESIN
TIDAK
DIABETES INSIPIDUS
NEFROGENIK
OSMOLES ORGANIK
ELEKTROLIT
Glukosa
Urea
Monitol

Gambar 3. Algoritme poliuri

4. Penanganan sewaktu masa pertumbuhan
5. Penanganan perkembangan psikomotor.

PENDEKATAN KLINIK PADA PASIEN POLIURI

Diagram alur ini menggambarkan cara pendekatan klinik terhadap pasien dengan poliuri. Sebelah kiri menunjukkan gambaran diuresis air dan sebelah kanan menunjukkan diuresis osmotik. (Gambar 3)

POLIURIA PADA GANGGUAN GINJAL AKUT (GGGA/AKI = *ACUTE KIDNEY INJURY*)

Poliuria merupakan fase setelah oliguri pada penderita GgGA, pada fase ini penderita mengeluarkan banyak urin sehingga disebut fase keluaran tinggi (*high output phase*) atau fase diuresis.

Pada fase ini filtrate glomelulus memasuki tubulus yang belum sepenuhnya berfungsi normal, sehingga belum ada fungsi reabsorbsi dan fungsi sekresi solute sehingga hanya berupa cairan saja.

Beberapa penyebab terjadinya poliuria pada GgGA antara lain :

1. Filtrat solute yang tadinya tertahan sewaktu terjadi oliguri misalnya ureum yang merupakan zat aktif secara osmotik.
2. Gangguan reabsorbsi natrium di tubulus sehinga terjadi kehilangan natrium dalam jumlah banyak dalam urin.
3. Gangguan sel tubulus distalis terhadap efek ADH.
4. Hidrasi berlebihan selama fase oliguri.
5. Pembersihan solute di dalam medulla, hal ini diperlukan kerja tubulus ginjal untuk mempertahankan gradient hipertonik didalam interstisial ginjal.

Selama fase poliuria akan banyak kehilangan natrium dan air, sehingga bila penanganan tidak baik, yaitu hidrasi yang cukup maka akan terjadi dehidrasi dan berakibat terjadinya gangguan ginjal lagi. Untuk ini diperlukan penanganan dan pengawasan yang ketat.

POLIURIA PADA HIPOKALEMI

Pasien dengan hipokalemi akan menyebakan pemekatan urine oleh ginjal akan terganggu, mekanisme secara pasti belum sepenuhnya diketahui. studi awal menunjukkan bahwa hipokalemi yang menginduce poliuria tidak dapat dikoreksi dengan pemberian ADH. Beberapa mekanisme terjadinya poliuria karena hipokalemi antara lain :

- Adanya produksi prostaglandin yang berlebihan.
- Menghambat respons ADH.
- Polidipsi primer.
- Merubah pelepasan ADH.
- Metabolism oksidati dimedulla yang abnormal.
- Mengurangi *medullary solute*

REFERENSI

Edoute.Y, Davids,M.R, Johnston,C. Halperin,M.L. An integrative physiological approach to polyuria and hypernatremia: a doble-take' on diagnosis and therapy in a patient with schizophrenia. Q J Med.2003. 96: 531-40.

Guyton A.C and Hall J,E, Textbook of Medical Physiology, Ninth Ed, WB Saunders Company, 1996, 349 - 65.

Halperin,M,L. Davids M,R, and Kamel,K,S. Interpretation of urin electrolyte and Acid-Base Parameter in Branner,B,M & Rector's, The Kidney, Seventt Edit, Vol 2. Chapter 25. WB Saunders.2004: 1151- 81.

Johnson ,T,M, Miller,M, Pillon D,J, and Ouslander,J,G, Arginine vasopressin ang nocturnal polyuria in older adults with frequent night¬time voiding. The Journal of

Urology, copyright 2003: vol. 170: 480 - 4.

Knoers. N. Nephrogenic Diabetes Insipidus, Gene Reviews, www.genetes.org. January. 2005 . 1-19.

Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology, Mosby Year Book. Copy right. 1992. 70 - 90.

Lazorick S. Polyuria and Diabetes Insipidus. http//www.med.unc.ecu/medicine/web/diabetesinsipidus.htm. February. 2005. 1-5.

Quaedackers JS, RoelfsemaV, Hunter CJ, Heineman E, Gunn AJ, Bennet L. Polyuria and impaired renal blood flow after asphyxia in preterm fetal sheep, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286. 2004: R576-R583.

Hassane AML, Krane AL, Chen Q, Solaimani M. Early polyuria and urinary concentrating defect in potassium deprivation. Am J Physiol Renal Physiol. 279: F655-663. 2000.

Brenner BM. Brenner and Rector in. The Kidney. Eight Edit. 2007.

Dagher PC, Rosenthal SH, Ruehm SG, et al. Newley developed techniques to study and diagnose acut renal failure. J Am Soc Nephrol; 14;2003;218898-.

271

GLOMERULONEFRITIS

Wiguno Prodjosudjadi

PENDAHULUAN

Glomerulonefritis (GN) merupakan penyakit glomerular yang sering dijumpai dalam praktik klinik sehari-hari. Berdasarkan sumber terjadinya kelainan maka GN diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu primer dan sekunder. Glomerulonefritis primer apabila penyakit dasar berasal dari ginjal sendiri sedangkan GN sekunder apabila kelainan ginjal terjadi akibat penyakit sistemik lain misalnya diabetes melitus, lupus eritematosus sistemik (LES), mieloma multipel, atau amiloidosis.

Di Indonesia GN masih merupakan penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) yang menjalan terapi pengganti dialisis walaupun data dunia menunjukkan bahwa diabetes merupakan penyebab yang tersering. Manifestasi klinik GN sangat bervarisi, mulai dari kelainan urin yaitu proteinuria dan atau hematuria saja sampai dengan GN yang berlangsung progresif cepat disertai gangguan fungsi ginjal.

DEFINISI

Glomerulonefritis adalah penyakit inflamasi atau non-inflamasi pada glomerulus yang menyebabkan perubahan permeabilitas, perubahan struktur, dan fungsi glomerulus. Data imunopatologik dan eksperimental menyokong bahwa kerusakan glomerulus pada GN merupakan mekanisme imunologik.

EPIDEMIOLOGI

Data epidemiologi GN yang bersifat nasional belum ada dan laporan dari berbagai pusat ginjal dan hipertensi masih terbatas. Hal ini disebabkan biopsi ginjal tidak selalu dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis etiologi GN. Data Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) menunjukkan bahwa GN sebagai penyebab PGTA yang menjalani hemodialisis mencapai 39% pada tahun 2000. Data mengenai GN masih terbatas dan merupakan laporan dari masing masing pusat ginjal dan hipertensi.

Sidabutar RP dan kawan melaporkan 177 kasus GN yang lengkap dengan biopsi ginjal dari 459 kasus rawat inap yang dikumpulkan dari 5 rumah sakit selama 5 tahun. Dari 177 yang dilakukan biopsi ginjal didapatkan 35,6% menunjukkan manifestasi klinik sindrom nefrotik, 19.2% sindrom nefritik akut, 3.9% GN progresif cepat, 15.3% dengan hematuria, 19.3% proteinuria, dan 6.8% hipertensi.

PATOGENESIS

Kerusakan yang terjadi pada glomerulus tidak hanya tergantung respon imunologik awal tetapi juga ditentukan oleh seberapa besar pengaruhnya terhadap timbulnya kelainan. Inflamasi juga berpengaruh terhadap terjadinya kelainan pada glomerulus. Kelainan yang terjadi dapat berupa fibrosis, kelainan destruktif atau mungkin berkembang menjadi glomerulosklerosis dan fibrosis interstisialis.

Imunopatogenesis GN

Glomerulonefritis merupakan penyakit glomerulus akibat respon imunologik dan hanya jenis tertentu yang secara pasti telah diketahui etiologinya. Proses imunologik diatur oleh berbagai faktor imunogenetik yang menentukan bagaimana individu merespon terhadap sesuatu kejadian.

Secara garis besar dua mekanisme GN yaitu *circulating immune complex* (*CIC*) dan terbentuknya deposit komplek imun *in-situ*. Pada *CIC*, antigen (Ag) eksogen memicu terbentuknya antibodi (Ab) spesifik, kemudian membentuk komplek imun (Ag-Ab) dalam sirkulasi. Komplek imun akan mengaktivasi sistem komplemen dan selanjutnya komplemen berikatan dengan Ag-Ab. Dalam keadaan normal ikatan komplemen dengan Ag-Ab bertujuan untuk membersihkan komplek imun dari sirkulasi melalui reseptor C3b yang terdapat pada eritrosit. Komplek imun akan mengalami degradasi dan dibersihkan dari sirkulasi pada saat eritrosit melewati hati dan limpa. Apabila antigenemia menetap dan bersihan komplek imun terganggu, maka komplek imun akan menetap dalam sirkulasi. Komplek imun kemudian akan terjebak pada glomerulus melalui ikatannya dengan reseptor-Fc yang terdapat pada sel mesangial atau mengendap secara pasif di daerah mesangium atau ruang sub-endotel. Aktivasi sistem komplemen akan terus berjalan setelah terjadi pengendapan komplek imun pada glomerulus.

Mekanisme pembentukan endapan komplek imun dapat terjadi secara *in situ a*pabila Ab secara langsung berikatan dengan Ag yang merupakan komponen dari membran basal glomerulus (*fixed-Ag*) atau Ag dari luar yang terjebak pada glomerulus (*planted-antigen*). Alternatif lain apabila Ag non-glomerulus yang bersifat kation terjebak pada bagian anion dari glomerulus, diikuti pengendapan Ab dan aktivasi komplemen secara lokal.

Selain kedua mekanisme tersebut GN dapat dimediasi oleh imunitas selular (*cell-mediated immunity*). Studi eksperimental membuktikan bahwa sel T dapat berperan langsung terhadap timbulnya proteinuria dan terbentuknya kresen pada GN kresentik. Sel T yang tersensitisasi (*sensitized-T cells*) oleh Ag eksogen dan Ag endogen yang terdapat pada glomerulus akan mengaktivasi makrofag dan menghasilkan reaksi lokal hipersensitisasi tipe lambat (*delayed type*).

Kerusakan Glomerulus pada GN

Kerusakan glomerulus tidak hanya secara langsung disebabkan oleh endapan komplek imun. Berbagai faktor seperti proses inflamasi, sel inflamasi, mediator inflamasi, dan komplemen berperan pada kerusakan glomerulus. Kerusakan glomerulus dapat terjadi dengan melibatkan sistem komplemen dan sel inflamasi, melibatkan sistem komplemen tanpa peran sel inflamasi, dan melibatkan sel inflamasi tanpa sistem komplemen. Kerusakan glomerulus dapat pula terjadi sebagai implikasi langsung akibat imunitas selular melalui sel T yang tersensitisasi.

Pada sebagian GN, endapan komplek imun akan memicu proses inflamasi dalam glomerulus dan menyebabkan proliferasi sel. Pada GN non-proliferatif dan tipe sklerosing seperti GN membranosa (GNMN) atau glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS) tidak melibatkan sel inflamasi. Faktor lain seperti proses imunologik yang mendasari terbentuknya Ag-Ab, lokasi endapan, komposisi dan jumlah endapan, serta jenis Ab berpengaruh terhadap kerusakan glomerulus.

Proses Inflamasi pada Kerusakan Glomerulus

Kerusakan awal pada glomerulus disebabkan oleh proses inflamasi yang dipicu oleh endapan komplek imun. Proses inflamasi melibatkan sel inflamasi, molekul adesi dan kemokin yaitu sitokin yang mempunyai efek kemotaktik. Proses inflamasi diawali dengan melekat dan bergulirnya sel inflamasi pada permukaan sel endotel *(tethering and rolling)*. Proses ini dimediasi oleh molekul adesi selektin L, E, dan P yang secara berturut turut terdapat pada permukaan lekosit, endotel dan trombosit. Molekul CD31 atau PECAM-1 (*platelet-endothelial cell adhesion molecule-1*) yang dilepaskan oleh sel endotel akan merangsang aktivasi sel inflamasi. Reaksi ini menyebabkan ekspresi molekul adesi integrin pada permukaan sel inflamasi meningkat dan perlekatan sel inflamasi dengan sel endotel semakin kuat. Perlekatan ini dimediasi oleh VLA-4 (*very-late antigen 4*) pada permukaan sel inflamasi dan VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) pada sel endotel yang teraktivasi. Ikatan antara LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) pada permukaan sel inflamasi dan ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) pada sel endotel akan lebih memperkuat perlekatan tersebut. Proses selanjutnya adalah migrasi sel inflamasi melalui celah antar sel endotel (*transendothelial migration*). Pada tabel 1 disebutkan berbagai molekul adesi yang berperan pada proses inflamasi termasuk pada GN.

Tabel 1. Molekul Adhesi yang Terlibat Proses Inflamasi

Selectins	**Ig-like family**
E-selectin	ICAM-1
L- selectin	ICAM-2
P- selectin	VCAM-1
Integrins	
β1-integrins	
VLA-4	
β2-integrins	
LFA-1	
Mac-1	
p150,95	

VLA-4: *very late antigen-4;* LFA-1: *lymphocyte-function associated antigen-1*
ICAM-1: *intercellular adhesion molecule-1;* ICAM-2; VCAM-1:*vascular cell adhesion molecule-1*

Kemokin mempunyai efek kemotaktik yaitu kemampuan menarik sel inflamasi keluar dari pembuluh darah menuju jaringan. Secara garis besar kemokin dibedakan menjadi dua kelompok yaitu kemokin-α dan kemokin-β, yang berturut turut mempunyai efek kemotaktik terhadap lekosit dan monosit atau limfosit seperti terlihat pada Tabel

2. Pengaruh kemokin akan menyebabkan semakin banyak sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan sehingga proses inflamasi menjadi lebih berat.

Tabel 2. Beberapa Kemokin yang Terlibat dalam Proses Inflamasi

α subfamily	β subfamily
ENA-78	MCP-1 (MCAF)
GCP-2	MCP-2, MCP-3
IL-8 (NAP-1)	MIP-1α, MIP-1β
γIP-10	RANTES
NAP-2, NAP-4	
PF-4	
SDF-1α, SDF-1β	

ENA:*epithelial-derived neutrophil activating factor*; GCP: *granulocyte chemotactic protein;* IL-8 : *interleukin-8;* NAP:*neutrophil activating protein-1*; PF-4: *platelet factor-4;* SDF:*stromal cell-derived factor;* MCP : *monocyte chemoattractant protein* ; MIP : *macrophage inflammatory protein;* RANTES: *regulated, on activation, normal T expressed and secreted*

Sel Inflamasi pada Kerusakan Glomerulus

Sel inflamasi yang banyak dikaitkan dengan kerusakan glomerulus pada GN adalah lekosit polimorfonuklear (PMN) dan monosit/makrofag. Trombosit dan produk koagulasinya juga ikut berperan pada proses inflamasi. Infiltrasi sel inflamasi ditentukan ditempat mana terjadinya endapan komplek imun. Endapan komplek imun di subendotel atau membran basal glomomerulus umumnya dikaitkan dengan akumulasi lekosit yang menyolok. Endapan di mesangium menyebabkan respon sedang, dan endapan di ruang subepitel misalnya pada nefropati membranosa tidak melibatkan sel inflamasi.

Peran lekosit PMN dibuktikan pada GN akut paska infeksi streptokokus. Infiltrasi makrofag pada glomerulus pertama kali ditunjukkan pada pasien GN kresentik. Belakangan dilaporkan bahwa infiltrasi makrofag pada glomerulus dijumpai pada berbagai GN dan berkaitan dengan beratnya proteinuria. Interaksi antara makrofag dengan sel glomerulus seperti sel mesangial, sel epitel, atau sel endotel glomerulus akan menyebabkan sel tersebut teraktivasi dan melepaskan berbagai mediator inflamasi seperti sitokin pro-inflamasi dan kemokin yang akan menambah proses inflamasi dan kerusakan jaringan. Trombosit yang lebih banyak berperan pada sistem koagulasi akan menyebabkan oklusi kapiler, proliferasi sel endotel dan sel mesangial pada GN. Trombosit dapat diaktivasi oleh komplek imun atau Ab melalui ikatan dengan reseptor Fc yang terdapat pada permukaan sel. Interaksi ini menyebabkan agregasi trombosit yang akhirnya akan menyebabkan koagulasi intrakapiler glomerulus.

Komplemen pada Kerusakan Glomerulus

Keterlibatan komplemen terbukti dengan ditemukannya endapan pada pemeriksaan mikroskop imunofluoresen (IF) biopsi ginjal pasien GN. Kadar serum komplemen yang rendah pada nefritis lupus dan GN pasca infeksi streptokokus akut memperkuat kaitan antara komplemen dan GN. Dalam keadaan normal komplemen berperan sebagai mekanisme pertahanan humoral. Pada GN komplemen berfungsi mencegah masuknya Ag, tetapi dapat pula menginduksi reaksi inflamasi. Terdapat dua jalur aktivasi sistem komplemen yaitu klasik dan alternatif. Komplek imun yang mengandung IgG atau IgM akan mengaktivasi jalur klasik, sedangkan aktivasi jalur alternatif dipicu oleh komplek imun yang mengandung IgA atau IgM seperti terlihat pada gambar 1.

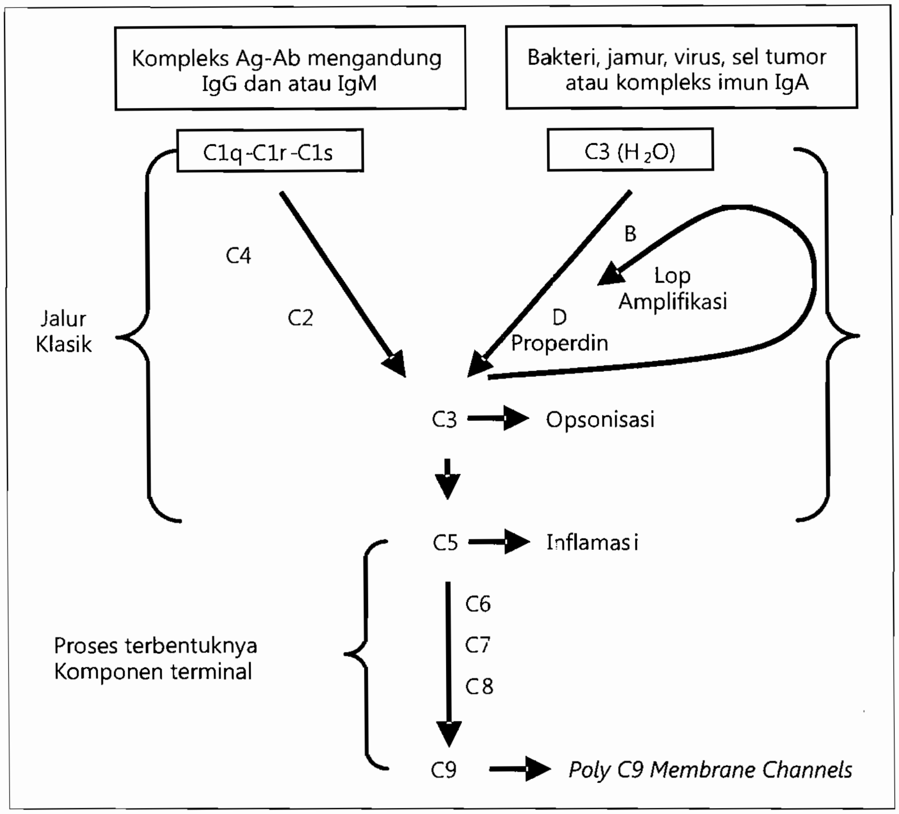
Kerusakan glomerulus terjadi akibat terbentuknya fragmen komplemen aktif yang berasal dari aktivasi sistem komplemen. Fragmen komplemen C3a, C4a, C5a bersifat anafilatoksin sedangkan C5a mempunyai efek kemotaktik terhadap lekosit. Endapan komplek imun subepitel akan mengaktivasi jalur klasik dan menghasilkan MAC (*membrane attack complex*). Dalam jumlah besar MAC akan menyebabkan lisis sel epitel glomerulus seperti pada GNMN. Sebaliknya bila tidak menimbulkan lisis akan mengaktivasi sel epitel glomerulus dan membentuk kolagen serta produk metabolisme asam arakidonat yang bersifat protektif. Endapan C3b pada MBG menyebabkan terjadinya perlekatan sel inflamasi dengan C3b melalui reseptor komplemen CR1 yang terdapat pada permukaan sel dan akan dilepaskan berbagai protease yang dapat menyebabkan kerusakan glomerulus.

Mediator inflamasi pada kerusakan glomerulus

Mediator inflamasi yang diproduksi sel inflamasi atau sel glomerulus teraktivasi misalnya sitokin proinflamasi, protease dan oksigen radikal, serta produk ekosaenoid berperan pada kerusakan glomerulus. Aktivasi lekosit menyebabkan dilepaskannya granul azurofilik yang mengandung enzim lisosom dan protease yang dapat menyebabkan kerusakan MBG. Granul spesifik yang mengandung laktoferin merangsang pembentukan oksigen radikal yang berpengaruh pada kerusakan MBG. Makrofag juga mampu melepaskan mediator inflamasi seperti sitokin proinflamasi, PDGF (*platelet-derived growth factors*), TGF-β (*transforming growth factor-β*) yang berperan pada patogenesis dan progresi GN.

GEJALA DAN TANDA

Manifestasi klinik penyakit glomerular merupakan kumpulan gejala atau sindrom klinik yang terdiri kelainan urin asimtomatik, hematuri makroskopik, sindrom nefrotik,


Kompleks Ag-Ab mengandung IgG dan atau IgM
Bakteri, jamur, virus, sel tumor atau kompleks imun IgA
C1q-C1r-C1s
C3 (H$_2$O)
C4
C2
B
Lop Amplifikasi
D
Properdin
Jalur Klasik
C3
Opsonisasi
C5
Inflamasi
C6
C7
C8
C9
Proses terbentuknya Komponen terminal
Poly C9 Membrane Channels

Gambar 1. Aktivasi sistem komplemen jalur klasik dan alternatif

sindrom nefritik, GN progresif cepat, dan GN kronik. Klasifikasi ini sederhana dan mudah diaplikasikan walaupun satu gambaran klinik dapat diasosiasikan dengan berbagai jenis GN baik penyebab maupun histopatologinya. Pada sebagian besar penyakit glomerular tidak menunjukkan gejala khas. Gejala dan tanda misalnya proteinuria, hematuria, penurunan fungsi ginjal, perubahan ekskresi garam dengan akibat edema, kongesti aliran darah, dan hipertensi mungkin dapat ditemukan.

Kelainan urin asimtomatik ditandai hematuria mikroskopik dengan atau tanpa disertai proteinuria. Hematuri mikroskopik ditandai dengan ditemukan 2 eritrosit /lpb (lapang pandang besar) pada pemeriksaan sedimen urin dengan 3000 putaran per menit selama 5 menit atau ditemukan eritrosit lebih dari $10x10^6$/L. Hematuri mikroskopik dapat diikuti proteinuria non-nefrotik (< 3.5 g/24 jam) biasanya tidak lebih dari 1.5 g/24 jam urin. Hematuri dan proteinuri asimtomatik yang disertai silinder eritrosit lebih sering ditemukan pada GN. Hematuri makroskopik yang diasosiasikan dengan GN biasanya tanpa keluhan sakit dan tampilan urin berwarna kecoklatan. Kemungkinan hemoglobinuria, mioglobinuria, porfiria, dan pengaruh makanan berwarna atau obat misalnya rifampisin perlu disingkirkan. Evaluasi urologik diperlukan juga untuk menyingkirkan kemungkinan kelainan yang lain.

Sindrom nefrotik ditandai dengan proteinuria $\geq 3,5$ g/1.73 m^2/hari, edema anasarka, hipoalbuminemia, dan hiperlipidemia. Pemeriksaan urin ditemukan lipiduria dan silinder eritrosit (*red cell cast*). Lipiduria ditandai dengan silinder hialin berisi badan lemak oval berwarna kecoklatan. Fungsi ginjal pada sindrom nefrotik umumnya masih normal. Pada sindrom nefritik sebagai bukti inflamasi ditemukan hematuria dan silinder eritrosit, proteinuria, edema, hipertensi dan penurunan fungsi ginjal. Proteinuria jarang mencapai tingkat nefrotik dan kadar serum albumin masih normal. Sindrom nefritik dapat dibedakan menjadi fokal bila proteinuria <1.5 g/24 jam dan sindrom nefritik difus yang disertai proteinuria lebih berat tetapi belum mencapai stadium nefrotik.

Glomerulonefritis progresif cepat menunjukkan kerusakan mendadak dan berat, ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang terjadi dalam beberapa hari atau minggu. Pasien menunjukkan tanda uremia akut, gambaran nefritik, dan pada biopsi ginjal menunjukkan gambaran histologik spesifik. Glomerulonefritis kronik ditandai proteinuria persisten dengan atau tanpa hematuria disertai penurunan fungsi ginjal progresif lambat.

ETIOLOGI

Sebagian besar etiologi GN tidak diketahui kecuali yang disebabkan oleh infeksi beta streptokokus pada GN paska infeksi streptokokus atau akibat virus hepatitis C. Faktor presipitasi misalnya infeksi dan pengaruh obat atau pajanan toksin dapat menginisiasi terjadinya respon imun serupa yang menyebabkan GN dengan mekanisme sama.

DIAGNOSIS

Menegakkan diagnosis GN diperlukan anamnesis untuk mengetahui riwayat penyakit, melakukan pemeriksaan jasmani dan pemeriksaan penunjang untuk menyingkirkan penyakit non-glomerular. Informasi tentang riwayat GN dalam keluarga, penggunaan obat antiinflamasi non-steroid, preparat emas organik, heroin, imunosupresif seperti siklosporin atau takrolimus, dan riwayat infeksi streptokokus, endokarditis atau infeksi virus diperlukan untuk menelusuri penyebab GN. Berbagai keganasan misalnya paru, payudara, gastrointestinal, ginjal, penyakit Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin, serta penyakit multisistem misalnya diabetes, amiloidosis, lupus dan vaskulitis juga diasosiasikan dengan GN.

Edema tungkai disertai edema periorbita sering merupakan gejala klinik awal GN. Edema periorbita sampai ke dinding perut dan genital disertai penumpukan cairan di rongga abdomen (asites) atau pleura (efusi pleura) biasanya ditemukan pada sindrom nefrotik. Akibat hipoalbuminemia kronik seringkali didapatkan tampilan kuku terlihat pucat dan membentuk pita berwarna putih, dan ditemukannya xantelasma dikaitkan dengan hiperlipidemia. Kemungkinan lain penyebab timbulnya edema misalnya penyakit jantung atau sirosis hati juga perlu disingkirkan.

Pemeriksaan urinalisis sangat penting untuk menegakkan diagnosis GN. Ditemukan hematuria dan silinder eritrosit membuat kecurigaan kearah GN semakin besar. Morfologi eritrosit dalam urin dapat menggambarkan darimana eritrosit berasal. Eritrosit urin dismorfik lebih dari 60% menunjukkan eritrosit berasal dari glomerulus. Proteinuria yang ditemukan lebih dari 1 g/24 jam dapat disimpulkan juga berasal dari glomerulus. Pemeriksaan biokimiawi misalnya gula darah, serum albumin, profil lemak, dan fungsi ginjal diperlukan untuk membantu diagnosis GN. Pemeriksaan serologi seperti ASTO, C3, C4, ANA dan anti-dsDNA, antibodi anti-GBM *(glomerular basement membrane)*, ANCA diperlukan untuk menegakkan diagnosis GN dan membedakan GN primer dan sekunder. Apabila ada kecurigaan, pemeriksaan untuk menegakkan infeksi bakteri, HIV, virus hepatitis B dan C juga diperlukan.

Ultrasonografi ginjal diperlukan untuk menilai ukuran ginjal dan menyingkirkan kelainan lain seperti obstruksi sistem pelvokalises oleh karena batu ginjal. Biopsi ginjal diperlukan untuk menegakkan diagnosis histopatologi yang dapat digunakan sebagai pedoman pengobatan. Biopsi ginjal terbuka dilakukan dengan operasi dan memerlukan anestesi umum sedangkan biopsi jarum perkutan dilakukan dengan anestesi lokal. Biopsi ginjal tidak dilakukan apabila ukuran ginjal < dari 9 cm yang menggambarkan proses kronik.

KLASIFIKASI

Klasifikasi GN ditentukan berdasarkan gambaran histopatologik glomerulus yang terlihat pada biopsi ginjal dengan pemeriksaan mikroskop cahaya (MC), mikroskop imunofluoresen (MIF) dan mikroskop elektron (ME). Klasifikasi ini tidak ideal karena satu kelainan histologik tidak menunjukkan etiologi dan manifestasi klinis yang tertentu. Klasifikasi histopatologik GN primer sangat bervariasi umumnya dibedakan berdasarkan perubahan yang bersifat proliferatif dan non-proliferatif. Digolongkan GN non-proliferatif adalah GN lesi minimal (GNLM), glomerulosklerosis fokal dan segmental (GSFS), dan GN membranosa (GNMN) yang sering ditemukan dengan manifestasi klinis sindrom nefrotik. Termasuk GN proliferatif adalah GN membrano-proliferatif (GNMP), GN kresentik, nefropati IgA, nefropati IgM, dan GN mesangio-proliferatif lain.

GN NON-PROLIFERATIF

Glomerulonefritis lesi minimal (GNLM)

GNLM merupakan salah satu bentuk yang sering dikaitkan dengan sindrom nefrotik dan disebut pula sebagai nefrosis lupoid. Pada pemeriksaan MC menunjukkan gambaran glomerulus yang normal. Endapan Ig atau komplemen tidak ditemukan pada pemeriksaan MI sedangkan pada pemeriksaan ME menujukkan fusi atau hilangnya *foot processes* sel epitel viseral glomerulus.

Glomerulosklerosis fokal dan segmental (GSFS)

Secara klinis memberikan gambaran sindrom nefrotik dengan gejala proteinuria masif, hipertensi, hematuria, dan sering disertai gangguan fungsi ginjal. Pemeriksaan MC menunjukkan sklerosis glomerulus yang mengenai bagian atau segmen tertentu. Obliterasi kapiler glomerulus terjadi pada segmen glomerulus dan dinding kapiler mengalami kolaps. Kelainan ini disebut hialinosis yang terdiri dari IgM dan komplemen C3. Glomerulus yang lain dapat normal atau membesar dan pada sebagian kasus ditemukan penambahan sel.

Glomerulonefritis Membranosa (GNMN)

GNMN atau nefropati membranosa sering merupakan penyebab sindrom nefrotik. Sebagian besar kasus penyebabnya tidak diketahui (idiopatik) sedangkan yang lain dikaitkan dengan LES, infeksi hepatitis virus B atau C, tumor ganas, atau akibat obat misalnya preparat emas, penisilinamin, obat anti inflamasi non-steroid. Pemeriksaan MC tidak menunjukkan kelainan berarti dan pemeriksaan MIF menunjukkan deposit IgG dan komplemen C3 berbentuk granular pada dinding kapiler glomerulus. Dengan pewarnaan khusus tampak konfigurasi *spike-like* pada MBG. Gambaran histopatologi pada pemeriksaan MC, MIF dan ME sangat tergantung pada stadium penyakitnya.

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIF

GN Membrano-Proliferatif (GNMP)

GNMP dibagi menjadi primer yang penyebabnya tidak diketahui atau idiopatik dan sekunder akibat infeksi kronik, krioglobulinemia, dan penyakit autoimun sistemik. GNMP atau GN mesangio-kapiler dapat bermanifestasi klinis SN dan atau sindrom nefritik akut. Pada pemeriksaan serologi ditemukan kadar komplemen rendah atau hipokomplemenemia. Pemeriksaan MC menunjukkan penebalan dinding kapiler dan penambahan matrik mesangial. Pulasan *periodic acid Schiff* (PAS) ditemukan MBG yang terbelah (splitting) disebut *double contour* atau *tram-track appearance*. Pada pemeriksaan MIF memperlihatkan endapan C3, biasanya disertai properdin, C1q, C4 dan C2. Endapan IgG dan IgM dapat pula ditemukan dan endapan IgA sewaktu-waktu.

GN Progresif Cepat (GNPC)

GN progresif cepat mempunyai etiologi dan patogenesis yang berbeda tergantung penyebabnya misalnya GN pasca infeksi streptokokus, sindrom *Goodpasture*, lupus nefritis, vaskulitis, krioglobulinemia atau idiopatik. Gambaran histopatologik secara khas ditemukan kresen selular pada sebagian besar glomerulus. Kresen berasal dari proliferasi sel epitel parietal dan viseral glomerulus, infiltrasi fibroblas, limfosit dan monosit, serta endapan fibrin.

Nefropati IgA dan nefropati IgM juga dikelompokkan dalam GN proliferatif. Nefropati IgA merupakan bentuk yang sering ditemukan pada GN mesangio-proliferatif dan juga penyebab hematuria asimtomatik. Gambaran histopatologi pada pemeriksaan MC bervariasi mulai dari ringan hingga kronik lanjut. Pemeriksaan MIF menunjukkan endapan IgA terutama ditemukan pada mesangium dan sedikit pada dinding kapiler glomerulus.

PENATALAKSANAAN

Pengobatan spesifik GN ditujukan pada penyebab sedangkan non-spesifik untuk menghambat progresivitas penyakit. Pemantauan klinik reguler, kontrol tekanan darah dan proteinuria dengan penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-i*) atau antagonis reseptor angiotensin II (*angiotensin II receptor antagonists, AIIRA*) bermanfaat sebagai pengobatan konservatif. Target tekanan darah yang diharapkan < 130/80 mmHg atau < 125/75 mmHg bila proteinuria ≥ 1g/24 jam. Pengaturan asupan protein 0.8 g/kg/hari sesuai berat badan ideal ditambah kehilangan protein dalam urin 24 jam dan kontrol kadar lemak darah dengan *HMG CoA reduktase* diharapkan dapat membantu menghambat progresivitas GN.

Efektivitas penggunaan obat imunosupresif pada GN masih belum seragam. Pengobatan imunosupresif mempertimbangkan berbagai faktor misalnya diagnosis etiologi GN, faktor pasien, efek samping, dan faktor prognosis. Kortikosteroid efektif pada beberapa tipe GN karena dapat menghambat sitokin proinflamasi seperti IL-1β atau TNF-α dan aktivitas transkripsi NFκB yang berperan pada patogenesis GN. Pada GNLM kortikosteroid merupakan pengobatan utama sebagai terapi inisial.

Pengobatan inisial GNLM menggunakan prednison 1 mg/kg berat badan/hari dengan dosis maksimal 60-80 mg, diberikan setiap hari selama 6-8 minggu dan diturunkan bertahap setelah mencapai remisi komplit. Remisi komplit apabila pengobatan berhasil menurunkan proteinuria ≤ 200 mg/hari dan kadar albumin serum meningkat mencapai > 3,5 g/L. Pada GNLM dewasa remisi komplit dapat dicapai dalam waktu 12-16 minggu. Alternatif pengobatan lain prednison 2 mg/kg/hari diberikan dengan dosis berselang (*alternating dose*), selama 6-8 minggu. Pada GSFS pengobatan dengan kortikosteroid membutuhkan waktu selama 4-6 bulan dan dosis prednison diturunkan setelah 3 bulan. Umumnya pengobatan GSFS membutuhkan kombinasi dengan imunosupresif lain. Pengobatan imunosupresif tidak selalu diperlukan pada GNMN karena remisi spontan dapat terjadi. Pengobatan konservatif dilakukan dengan menggunakan ACE-i atau AIIRA pada pasien progresif ringan yang ditandai proteinuria < 4 g/24 jam. Data klinis menunjukkan bahwa kortikosteroid tidak efektif sebagai monoterapi pada GNMN.

Pengobatan lanjutan dengan kombinasi kortikosteroid dan imunosupresif lain diperlukan pada GN yang resisten dan tergantung steroid atau kambuh berulang. Siklofosfamid, klorambusil, dan azatioprin diketahui mempunyai efek antiproliferasi dan dapat menekan inflamasi glomerulus. Siklosporin mulai banyak digunakan pada pengobatan GN. Apabila kortikosteroid merupakan indikasi kontra atau sikloposfamid gagal mencapai remisi, siklosporin dapat direkomendasikan penggunaannya. Mofetil mikofenolat yang terbukti efektif pada nefritis lupus juga mulai banyak digunakan pada pengobatan GN primer.

Sikloposfamid dosis 2-3 mg/kg/hari atau kombinasi dengan prednison dosis rendah dapat digunakan sebagai pengobatan imunosupresif lanjutan pada GNLM. Apabila pengobatan tersebut gagal mencapai remisi, siklosporin merupakan pilihan terapi dengan dosis antara 2 sampai 5 mg/kg/hari. Mofetil mikofenolat merupakan alternatif pengobatan pada GNLM yang resisten steroid atau kambuh berulang dan dapat diberikan dengan dosis 0,5–1 g/hari dalam 2 kali pemberian setiap hari. Pengobatan GSFS dengan sikloposfamid dapat mencapai 51% remisi komplit dan 23% remisi parsial. Pengobatan kombinasi sikloposfamid dan prednison tidak memberikan hasil yang berbeda apabila dibandingkan penggunaan obat tunggal. Siklosporin dapat menggantikan steroid pada GSFS yang resisten dan dapat mengurangi proteinuria. Kombinasi siklosporin dan prednison dosis rendah sering pula digunakan pada pengobatan GSFS. Data mofetil mikofenolat pada pengobatan GSFS masih terbatas tetapi remisi dapat dicapai dalam 6 bulan pengobatan dan tanpa pengaruh toksisitas pada ginjal.

Pengobatan GNMN dengan kombinasi prednison dan siklofosfamid atau klorambusil berhasil mempertahankan fungsi ginjal selama satu tahun. Pasien yang resisten steroid, kombinasi siklosporin dan prednison dosis rendah mencapai remisi komplit 75% dalam waktu 26 minggu. Kombinasi mofetil mikofenolat dan prednison dapat berhasil mengurangi proteinuria pada 61% pasien. Penggunaan rituksimab, suatu antibodi monoklonal tehadap antigen CD20 yang berasal dari sel B mulai banyak dilaporkan. Rituksimab dengan dosis 375 mg/m^2 diberikan seminggu sekali selama 4 minggu berturut atau dosis 1 gr dua kali dengan interval 2 minggu dilaporkan berhasil menurunkan proteinuria. Walaupun data klinis menunjukkan keberhasilan dalam menurunkan proteinuria, penggunaan rituksimab saat ini masih dalam tahap penelitian.

KOMPLIKASI

Pada GN dengan gejala SN yang disertai proteinuria masif sehingga menyebabkan hipoalbuminemia dan kadar kolesterol yang tinggi dalam darah merupakan faktor penyebab timbulnya komplikasi. Hiperkoagulasi dengan berbagai akibatnya dapat juga ditemukan pada SN yang disebabkan oleh GN tertentu. Gangguan fungsi ginjal dapat timbul pada GN yang disertai SN berat. Pengobatan imunosupresi yang tidak berhasil mencegah progresivitas GN dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal. Gangguan fungsi ginjal jarang terjadi pada GNLM dan lebih sering ditemukan pada GSFS dan GNMN yang dapat berkembang menuju ke PGTA. Kerentanan terhadap timbulnya infeksi sebagai komplikasi akibat penggunaan imunosupresi pada pengobatan GN perlu untuk diperhatikan.

PENCEGAHAN

Pencegahan primer tidak dapat dapat dilakukan karena etiologi GN secara pasti tidak diketahui. Kecurigaan terhadap GN dengan ditemukannya edema periorbita, proteinuria, atau hematuria pada pemeriksaan urin diharapkan dapat ditegakkan diagnosis GN lebih awal dan dilakukan pengobatan segera untuk mencegah perkembangan penyakit. Pencegahan sekunder ditujukan untuk menghambat progresivitas penyakit menuju PGTA sedang pencegahan tersier dilakukan untuk mencegah kecacatan atau menghambat masuknya ke program pengobatan pengganti ginjal.

PROGNOSIS

Jejas glomerulus yang terjadi pada GN sering tidak dapat pulih kembali sehingga menyebabkan fibrosis glomerulus akibat proses inflamasi. Pada GN bentuk akut biasanya membaik dengan sedikit atau tanpa kerusakan ginjal yang permanen. Kekambuhan sering terjadi pada GNLM walaupun tidak sesering pada anak-anak walaupun biasanya fungsi ginjal masih dalam keadaan normal. Pada GSFS dalam waktu 5 sampai 20 tahun dapat terjadi progresivitas penyakit menuju PGTA. Suatu laporan menyebutkan 50% kasus GSFS berkembang menjadi PGTA dalam waktu 5 tahun. Perbaikan spontan dapat terjadi pada sebagian GNMN walaupun sebagian yang lain mempunyai prognosis buruk.

REFERENSI

Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. A new member of interleukin-1 family.J Clin Invest 1991;88:1445-51

Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney Int 1999;55(suppl 70):S3-S6

Becker DJ. Minimal change disease. Nephrology Rounds 2008;6: issue 8, www.nephrologyrounds.org

Bockenstedt LK, Goetzl EJ. Constituents of human neutrophils that mediate enhanced adherence to surfaces. J Clin Invest 1980;65:1372-80

Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: A systematic review. CJASN 2009;4:734-44

Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. Kidney Int 1999;55(suppl 70):S26-S32

Cattran DC, Alexop[oulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. Kidney Int 2007;72:1429-47

Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. Lancet 2005;365:1797-806

Couser WG, Baker PJ, Adler S. Editorial Review. Complement and the direct mediation of immune glomerular injury: A new perspective. Kidney Int 1985;28: 879-90

Couser WG. Membranous nephropathy. In: Feehaly J, Floege J, Johnson RJ, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd edn. Edinburg: Mosby. 2007, 231

Ferrario F, Castiglione A, Colasanti G, Di Belgioso GB, Berroli S, D'Amico G. The detection of monocytes in human glomerulonephritis. Kidney Int 1985;28:513-19

Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic in membranous nephropathy: A 2 year Study. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5: 2188-98

Floege J, Feehally J. Introduction to Glomerular Disease: Clinical Presentations. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd edn. Edinburg: Mosby. 2007, 193

Glassock RJ, QAdler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular disease. In: Brenner BM, Rector FC, eds. The kidney, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders Company. 1991,1182

Hebert LA, Cosio FG, Birmingham DJ. Complement and complement regulatory protein in renal disease. In: Neilson EG, Couser WG, eds. Immunologic renal diseases, 1st edn. Philadelphia: Lippincott-Raven.1997,377

Hebert MJ, Brady HR. Leukocyte Adhesion. In: Neilson EC, Couser WG, eds. Immunological renal diseases, 1st edn. Philadelphia: Lippincott-Raven,1997, 519

Himawan S. Korelasi Klinik dan Patologi Penyakit Glomerulus. In: Siregar P, Effendi I, Dharmeizar, Lydia A, Marbun BMH, Hustrini Ni M. eds. Naskah Lengkap Workshop, Simposium dan Abstrak Makalah Bebas, The 11th National Congress of InaSN and Annual Meeting of Nephrology 2011, Chronic Kidney Disease : How to Retard the Progression. Pernefri, 2011, 94

Holdworth SR. Macrophage-induced glomerular fibrin deposition in experimental glomerulonephritis in rabbit. J Clin Invest 1985;76:1367-74

Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. N Engl J Med 1998;339: 888-99

Johnson RJ, Lovett D, Lehrer RI, Couser WG, Klebanoff SJ. Role of oxidants and proteases in glomerular injury. Kidney Int 1994;45:352-59.

Johnson RJ, Floege J, Rennke HG, Feehally J. Intrroduction to Glomerular Disease. Pathogenesis and Classifications. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd edn. Edinburgh: Mosby.2007, 181

Khlar S, Levey AS, Beck GJ, et al. The efffects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease: Modification of Diet in Renal disease Study group. N Engl J Med 1994;330:877-84

Kluth DC, Rees A. New approaches to modify glomerular inflammation. J Nephrol 1999;12:66-75

Lin J. Focal segmental glomerulosclerosis. Nephrology Rounds 2006; 4: issue 5. www.nephrologyrounds.org

Mason PD. Minimal change disease and Primary Focal segmental Glomerulosclerosis. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 2nd edn. Edinburg: Mosby. 2003, 271

Mason PD. Minimal change disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ., eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd edn. Edinburg: Mosby. 2007, 209

Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendations. Kidney Int 1999;55(suppl 70):S47-S55

Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal (COORPORATE): a randomized controlled trial. Lancet 2003;361:117-24

Oliveira HS, Mendes T. Mycophenolate mofetil in chronic glomerular diseases. Nefrologia 2008; 8: 82-92

Prodjosudjadi W. Monocyte chemoattractant protein-1 in glomerular disease and renal transplantation. Thesis Leyden University, ISBN 90-9009404-0, 1996

Rose BD. Differential diagnosis of glomerular disease. 2005 UpToDate. www.uptodate.com.(800)998-6374.(781)237-4788

Rydel JJ, Kobert SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course and response to therapy. Am J Kidney Dis 1995; 25:534-42

Schena FP, Johnson RJ, Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis and cryoglubulinemic glomerulonephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd edn. Edinburg: Mosby. 2007, 209

Schlondorff D, Nelson PJ, Luckow B, Banas B. Chemokine and renal disease. Kidney Int 1997;51:610-21

Sidabutar RP, Nico A Lumenta, Suhardjono, et al. Glomerulonephritis in Indonesia. One Day Course on Renal Immunology, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta, August 20, 1987

Wheeler DC. Does lipid-lowering therapy slow progression of chronic kidney disease? Am J Kidney Dis 2004;44:917-20

Wilson CB. Renal response to immunologic glomerular injury. In: Brenner BM, Rector FC, eds. The Kidney, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders Co. 1996,1253

272

SINDROM NEFROTIK

Aida Lydia, Maruhum B. Marbun

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) merupakan tanda patognomonik penyakit glomerular yang ditandai dengan edema anasarka, proteinuria masif lebih dari 3,5 g/hari, hipoalbuminemia kurang dari 3,5 g/hari, hiperkolesterolemia, dan lipiduria. Tidak semua pasien dengan proteinuria diatas 3,5 gram/hari akan tampil dengan gejala yang komplit; beberapa diantaranya memiliki kadar albumin yang normal dan tanpa edema. Umumnya fungsi ginjal pada pasien SN adalah normal, tetapi pada sebagian kasus dapat berkembang menjadi gagal ginjal yang progresif. Sindrom nefrotik memiliki berbagai efek metabolik yang dapat berdampak pada kesehatan individu secara umum. Beberapa episode dari SN adalah *self-limited*, dan sebagian diantaranya respons terhadap terapi spesifik (misalnya steroid pada glomerulonefritis (GN) lesi minimal), namun untuk sebagian besar pasien merupakan kondisi yang kronis.

ETIOLOGI

Sindrom nefrotik dapat disebabkan oleh GN primer dan sekunder akibat infeksi, keganasan, penyakit jaringan ikat (*connective tissue disease*), obat atau toksin, dan akibat penyakit sistemik seperti tercantum pada **tabel 1**. Glomerulonefritis lesi minimal merupakan penyebab SN utama pada anak, meskipun tetap merupakan penyebab yang banyak ditemukan pada semua usia. Sekitar 30% penyebab SN pada dewasa dihubungkan dengan penyakit sistemik seperti diabetes melitus, amiloidosis, atau lupus eritematosis sistemik. Penyebab lain disebabkan oleh kelainan primer pada ginjal seperti kelainan lesi minimal, glomerulosklerosis fokal segmental, dan nefropati membranosa.

Tabel 1. Klasifikasi dan Penyebab Sindrom Nefrotik

Glomerulonefritis primer

- GN lesi minimal
- Glomerulosklerosis fokal segmental
- GN membranosa
- GN membranoproliferatif
- GN proliferatif lain

Glomerulonefritis sekunder akibat:

1. Infeksi
    - HIV, hepatitis virus B dan C
    - Sifilis, malaria, skistosoma
    - Tuberkulosis, lepra
2. Keganasan
    - Adenokarsinoma paru,payudara, kolon, limfoma Hodgkin, mieloma multipel, dan karsinoma ginjal
3. Penyakit jaringan penghubung
    - Lupus eritomatosus sistemik, artritis reumatoid, *mixed connective tissue disease* (MCTD)
4. Efek obat dan toksin
    - Obat antiinflamasi non-steroid, preparat emas, penisilamin, probenesid, air raksa, kaptopril, heroin
5. Lain-lain
    - Diabetes melitus, amiloidosis, pre-eklamsia, rejeksi alograf kronik, refluks vesikoureter, atau sengatan lebah

Glomerulonefritis Lesi Minimal

Glomerulonefritis lesi minimal ditemukan sekitar 90% pada anak dengan SN usia dibawah 10 tahun, dan lebih dari 50% pada anak yang lebih tua. Sebanyak 10-15% terjadi pada SN dewasa. Pada dewasa dapat terjadi sebagai suatu kondisi yang idiopatik, berhubungan dengan pemakaian obat antiinflamasi non-steroid (OAINS), atau efek paraneoplastik dari suatu keganasan (paling sering Limfoma Hodgkin). Pemeriksaan dibawah mikroskop cahaya dari kelainan minimal adalah normal atau ditemukan adanya proliferasi ringan dari sel mesangial, dan pada pemeriksaan imunofluoresens tidak menunjukkan adanya deposit kompleks imun, namun kadang dapat ditemukan sedikit IgM pada mesangial. Temuan histologis yang khas dari lesi minimal adalah adanya *effacement* difus dari *foot process* (FP) sel epitel pada mikroskop elektron.

Glomerulosklerosis fokal segmental

Glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS) merupakan lesi tersering yang ditemukan pada SN dewasa yang idiopatik. Di Amerika Serikat sebanyak 35% dari keseluruhan kasus dan 50% diantaranya adalah kulit hitam. Pada pemeriksaan mikroskop cahaya GSFS ditandai dengan adanya beberapa tapi tidak semua glomeruli (sehingga disebut sebagai fokal) dari area segmental dari mesangial yang mengalami kolaps dan sklerosis. GSFS dapat muncul sebagai sindrom idiopatik (GSFS primer) atau berkaitan dengan infeksi HIV, nefropati refluks, bekas injuri glomerulus sebelumnya, reaksi idiosinkrasi akibat OAINS, atau obesitas berat.

Nefropati Membranosa

Nefropati membranosa merupakan penyebab SN primer tersering pada dewasa. Insiden tertinggi terjadi pada umur 30 dan 50 tahun serta rasio laki-perempuan adalah 2:1. Lesi yang khas adalah adanya penebalan membran basal dengan sedikit atau tidak ditemukannya proliferasi atau infiltrasi selular, dan adanya deposit disepanjang membran basal glomerulus pada mikroskop elektron. Nefropati membranosa dapat juga terjadi akibat hepatitis B antigenemia, penyakit autoimun, tiroiditis, keganasan, dan pemakaian beberapa obat-obatan seperti preparat emas, penisilamin, kaptopril, dan OAINS.

Amiloidosis

Amiloidosis terjadi pada 4-17% kasus dengan SN idiopatik, dan kejadiannya meningkat pada populasi usia lanjut. Ada dua jenis utama amiloidosis renal: Al atau amiloid primer, terjadi diskrasia *light chain* dimana fragmen dari *light chain* monoklonal membentuk fibril amiloid; dan AA atau amiloidosis sekunder, dimana plasma amiloid A pada reaksi fase akut membentuk fibril amiloid. AA amiloid dihubungkan dengan penyakit inflamasi kronik seperti artritis rheumatoid atau osteomielitis.

EVALUASI KLINIK

Berdasarkan pemikiran bahwa penyebab SN sangat luas maka anamnesis dan pemeriksaan jasmani serta pemeriksaan urin, termasuk pemeriksaan sedimen, perlu dilakukan dengan cermat. Pemeriksaan albumin dalam serum, kolesterol, dan trigliserid juga membantu penilaian terhadap SN. Anamnesis penggunaan obat, kemungkinan berbagai infeksi, dan riwayat penyakit sistemik lain perlu diperhatikan. Pemeriksaan serologis dan biopsi ginjal sering diperlukan untuk menegakkan diagnosis dan menyingkirkan kemungkinan penyebab GN sekunder. Pemeriksaan serologis sering tidak banyak memberikan informasi dan biayanya mahal. Karena itu sebaiknya pemeriksaan serologis hanya dilakukan berdasarkan indikasi yang kuat.

PATOFISIOLOGI

Proteinuria

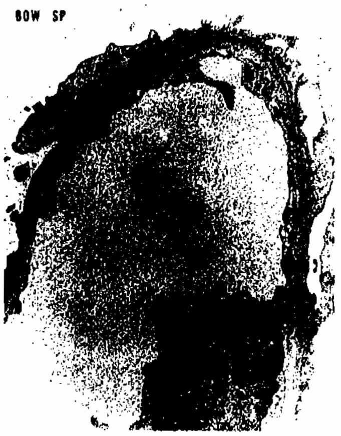
Ada tiga jenis proteinuria yaitu glomerular, tubular dan *overflow*. Kehilangan protein pada SN termasuk ke dalam proteinuria glomerular. Proteinuria pada penyakit glomerular disebabkan oleh meningkatnya filtrasi makromolekul melewati dinding kapiler glomerulus. Hal ini sering diakibatkan oleh kelainan pada podosit gomerular, meliputi retraksi dari *foot process* dan/atau reorganisasi dari *slit diaphragm*. Perbedaan potensial listrik yang dihasilkan oleh arus transglomerular akan memodulasi *flux* makromolekul melewati dinding kapiler glomerulus.

Glomerulus ginjal terdiri dari *vascular bed* yang kompleks yang berfungsi sebagai ultrafiltrasi selektif terhadap protein plasma. Sistem filtrasi glomerulus terdiri dari 3 lapisan, yaitu lapisan sel endotel, membran basal glomerulus dan lapisan sel epitel (podosit). Podosit merupakan lapisan barier terluar dari sistem filtrasi glomerulus. Dalam kondisi patologis, podosit mengalami berbagai perubahan bentuk struktural seperti *FP effacement*, *pseudocyst formation*, hipertrofi, terlepas dari membran basal glomerulus *(detachment)* dan apoptosis. *Foot process effacement* merupakan karakteristik perubahan yang paling dominan dijumpai pada SN dan penyakit glomerular lainnya yang disertai proteinuria. *Foot process effacement* dapat reversibel atau ireversibel apabila injuri sel podosit terjadi berkelanjutan. Sindrom nefrotik terutama disebabkan oleh injuri sel podosit dengan manifestasi proteinuria masif, pada beberapa keadaan dapat progresi menuju penyakit ginjal kronik.

Dalam keadaan normal membran basal glomerulus mempunyai mekanisme penghalang untuk mencegah kebocoran protein. Mekanisme penghalang pertama berdasarkan ukuran molekul (*size barrier*) dan yang kedua berdasarkan muatan listrik (*charge barrier*). Pada SN, kedua mekanisme penghalang tersebut ikut terganggu. Selain itu konfigurasi molekul protein juga menentukan lolos tidaknya protein melalui membran basal glomerulus.

Proteinuria dibedakan menjadi selektif dan non-selektif berdasarkan ukuran molekul protein yang keluar melalui urin. Proteinuria selektif apabila protein yang keluar terdiri dari molekul kecil misalnya albumin, sedangkan non-selektif apabila protein yang keluar terdiri dari molekul besar seperti imunoglobulin. Selektivitas proteinuria dipengaruhi oleh keutuhan struktur membran basal glomerulus.

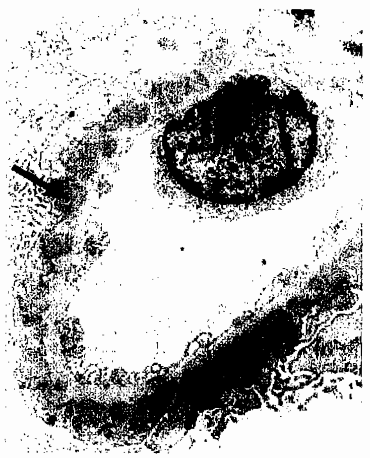
Pada SN yang disebabkan oleh GN lesi minimal ditemukan proteinuria selektif. Pemeriksaan mikroskop elektron memperlihatkan fusi FP sel epitel viseral glomerulus dan terlepasnya sel dari struktur membran basal glomerulus (Gambar 1). Berkurangnya kandungan heparan sulfat proteoglikan pada GN lesi minimal menyebabkan muatan negatif membran basal glomerulus menurun dan albumin dapat lolos ke dalam urin.



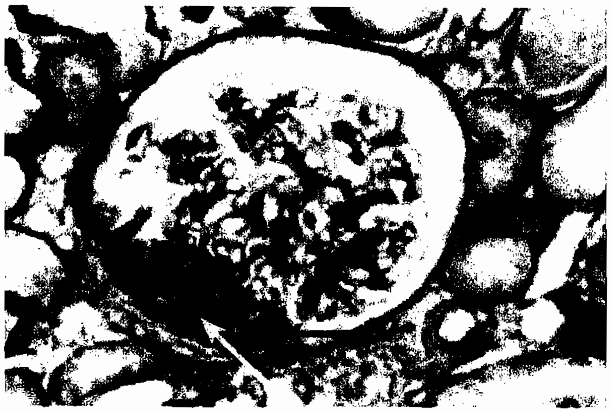
Gambar 1. Pemeriksaan mikroskop elektron dari kapiler glomerulus menunjukkan terjadinya *effacement foot process* dari sel epitel pada glomerulonefritis lesi minimal. END=sel endotel; BOW SP=ruang Bowman; CAP LUM=lumen kapiler.

Patogenesis utama yang terjadi pada GSFS adalah kerusakan dan kehilangan podosit. Injuri pada podosit terjadi melalui empat mekanisme utama: perubahan komponen dari *slit diaphragm* atau strukturnya, disregulasi sitoskeleton aktin, perubahan pada membran basal glomerulus atau interaksinya dengan podosit, atau perubahan muatan listrik negatif pada permukaan podosit. Rusaknya podosit akan memicu terjadinya apoptosis dan terlepasnya (*detachment*) podosit dari membran basal glomerulus. Akibatnya berlanjut pada kerusakan lain yang diperantarai oleh pelepasan sitokin, stres mekanik, dan polaritas yang semakin menurun, sehingga terbentuk sklerosis dan jaringan parut pada glomerulus (Gambar 2).

Pada nefropati membranosa kerusakan struktur membran basal glomerulus terjadi akibat endapan kompleks imun di sub-epitel. Komplek C5b-9 yang terbentuk pada nefropati membranosa akan meningkatkan permeabilitas membran basal glomerulus, walaupun mekanisme yang pasti belum diketahui.



Gambar 2. Pemeriksaan mikroskop elektron menunjukkan deposit imun di sub-epitel pada nefropati membranosa.



Gambar 3. Obliterasi segmental di lumen kapiler (*panah putih*) dan deposit hialin (*panah hitam*) pada glomerulosklerosis fokal segmental

Hipoalbuminemia

Konsentrasi albumin plasma ditentukan oleh asupan protein, sintesis albumin hati dan kehilangan protein melalui urin. Pada SN hipoalbuminemia disebabkan oleh proteinuria masif dengan akibat penurunan tekanan onkotik plasma. Untuk mempertahankan tekanan onkotik plasma maka hati berusaha meningkatkan sintesis albumin. Peningkatan sintesis albumin hati tidak berhasil menghalangi timbulnya hipoalbuminemia. Dalam keadaan normal hati memiliki kapasitas sintesis untuk meningkatkan albumin total sebesar 25 gram per hari. Namun masih belum jelas mengapa hati tidak mampu meningkatkan sintesis albumin secara adekuat untuk menormalkan kadar albumin plasma pada pasien dengan proteinuria 4-6 gram per hari. Diet tinggi protein dapat meningkatkan sintesis albumin hati, tetapi dapat mendorong peningkatan ekskresi albumin melalui urin. Hipoalbuminemia dapat pula terjadi akibat peningkatan reabsorbsi dan katabolisme albumin oleh tubulus proksimal.

Edema

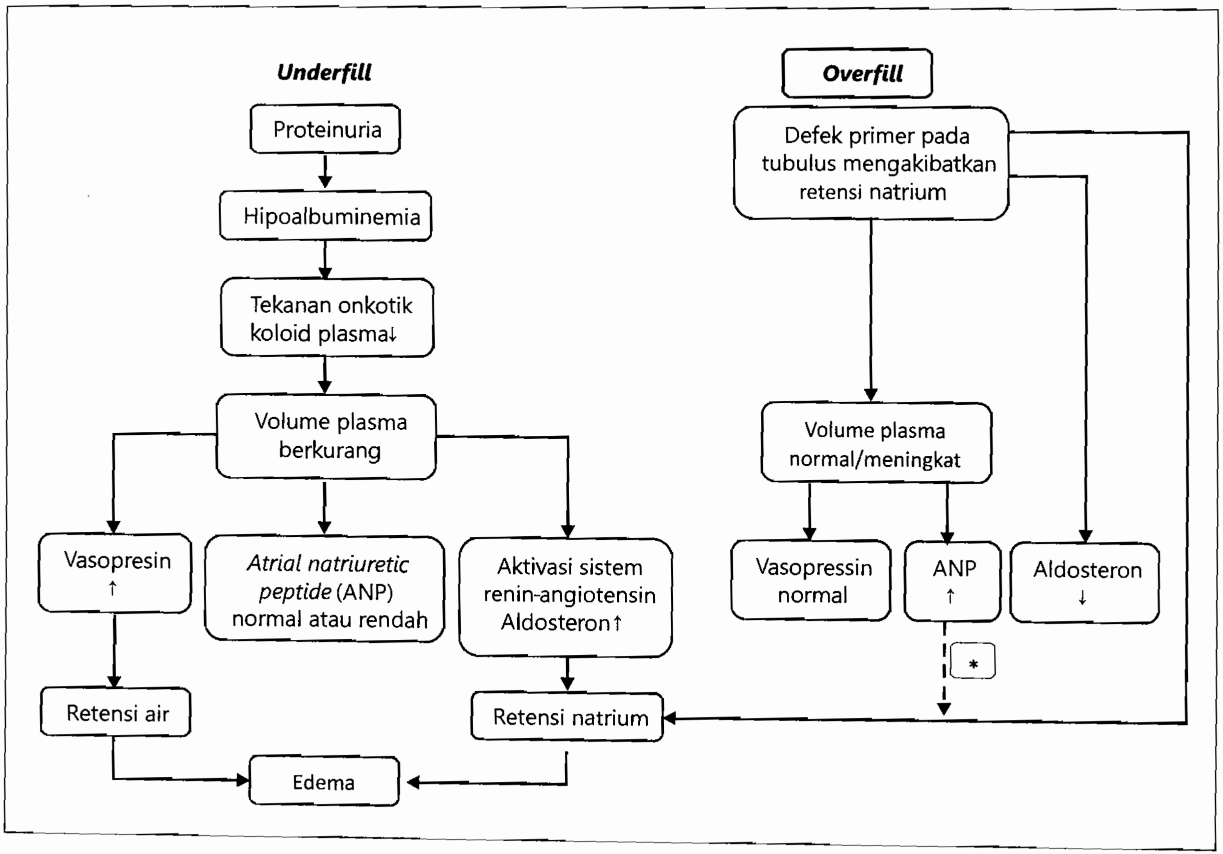
Edema pada SN dapat diterangkan dengan teori *underfill* dan *overfill*. Teori *underfill* menjelaskan bahwa hipoalbuminemia merupakan faktor kunci terjadinya edema pada SN. Hipoalbuminemia menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma sehingga cairan bergeser dari intravaskular ke jaringan interstitium mengikuti hukum Starling dan terjadi edema. Akibat penurunan tekanan onkotik plasma dan bergesernya cairan plasma terjadi hipovolemia, dan ginjal melakukan kompensasi dengan merangsang sistem renin-angiotensin sehingga terjadi retensi natrium dan air di tubulus distal. Mekanisme kompensasi ini akan memperbaiki volume intravaskular tetapi juga akan mengeksaserbasi terjadinya hipoalbuminemia sehingga edema semakin berlanjut.

Teori *overfill* menjelaskan bahwa retensi natrium adalah defek utama renal. Terjadi defek primer pada kemampuan nefron distal untuk mengekskresikan natrium, hal ini dapat disebabkan oleh aktivasi kanal natrium epitel (ENaC) oleh enzim proteolitik yang memasuki lumen tubulus pada keadaan proteinuria masif. Akibatnya terjadi peningkatan volume darah, penekanan renin-angiotensin dan vasopressin, dan kecenderungan untuk terjadinya hipertensi dibandingkan hipotensi; ginjal juga relatif resisten terhadap efek *natriuretic peptide*. Meningkatnya volume darah, akibat tekanan onkotik yang rendah, memicu transudasi cairan ke ruang ekstraselular dan edema. Penurunan laju filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal akan menambah retensi natrium dan edema. Kedua mekanisme tersebut ditemukan secara bersamaan pada pasien SN. Faktor seperti asupan natrium, efek diuretik atau terapi steroid, derajat gangguan fungsi ginjal, jenis lesi glomerulus, dan keterkaitan dengan penyakit jantung atau hati akan menentukan mekanisme mana yang lebih berperan. Mekanisme terjadinya edema pada SN dapat dilihat pada gambar 4.

KOMPLIKASI PADA SINDROM NEFROTIK

Keseimbangan Nitrogen Negatif

Proteinuria masif akan menyebabkan keseimbangan nitrogen menjadi negatif, secara klinis biasanya diukur


Underfill
Proteinuria
Hipoalbuminemia
Tekanan onkotik koloid plasma↓
Volume plasma berkurang
Vasopresin ↑
Atrial natriuretic peptide (ANP) normal atau rendah
Aktivasi sistem renin-angiotensin Aldosteron↑
Retensi air
Retensi natrium
Edema
Overfill
Defek primer pada tubulus mengakibatkan retensi natrium
Volume plasma normal/meningkat
Vasopressin normal
ANP ↑
Aldosteron ↓
*

Gambar 4. Mekanisme edema pada sindrom nefrotik.

* Pada kondisi ini ginjal relatif resisten terhadap ANP sehingga efek ANP terhadap retensi natrium kecil.

dengan menggunakan kadar albumin plasma. Sindrom nefrotik adalah suatu *wasting illness*, namun derajat kehilangan massa otot tertutupi oleh gejala edema anasarka dan baru tampak setelah edema menghilang. Kehilangan massa otot sebesar 10-20% dari massa tubuh tanpa lemak (*lean body mass*) tidak jarang dijumpai pada SN. *Turnover* albumin meningkat bukan hanya sebagai respon terhadap kehilangan protein dalam urin namun juga akibat katabolisme protein terfiltrasi di tubulus. Diet tinggi protein tidak terbukti memperbaiki metabolisme albumin karena respon hemodinamik terhadap asupan yang meningkat adalah meningkatnya tekanan glomerulus yang menyebabkan kehilangan protein dalam urin yang semakin banyak. Diit rendah protein akan mengurangi proteinuria namun juga menurunkan kecepatan sintesis albumin, dan dalam jangka panjang akan meningkatkan risiko memburuknya keseimbangan nitrogen negatif.

Hiperkoagulasi

Komplikasi tromboemboli sering ditemukan pada SN akibat peningkatan koagulasi intravaskular. Kadar berbagai protein yang terlibat dalam kaskade koagulasi terganggu pada SN, serta agregasi platelet turut meningkat. Selain itu juga terjadi peningkatan fibrinogen dan penurunan fibrinolisis. Gangguan koagulasi yang terjadi disebabkan oleh peningkatan sintesis protein oleh hati dan kehilangan protein melalui urin.

Hasil akhirnya adalah kondisi hiperkoagulasi yang diperberat dengan adanya imobilisasi, koinsidensi infeksi, dan hemokonsentrasi (**Gambar 5**).

Insiden trombosis arteri dan vena (terutama trombosis vena dalam dan vena renalis) meningkat sebesar 10-40% pada pasien SN. Kadar protein koagulasi tidak banyak membantu dalam memperkirakan risiko tromboemboli, dan kadar albumin serum sering dipakai sebagai petanda. Kejadian tromboemboli meningkat tajam jika kadar albumin serum kurang dari 2 g/dl.

Kondisi hipoproteinemia dan disproteinemia menyebabkan peningkatan LED. Kadar LED hingga 100 mm/jam tidak lazim ditemukan, sehingga disimpulkan bahwa LED bukan merupakan petanda respon fase akut pada SN.

Pada SN akibat nefropati membranosa kecenderungan terjadinya trombosis vena renalis cukup tinggi terutama pada pasien dengan ekskresi protein dalam urin melebihi 10 gram per hari, sedangkan SN pada lesi minima dan membranoproliferatif frekuensinya kecil. Sebagian besar pasien asimtomatik, dan dicurigai terjadi trombosis vena renalis apabila ditemukan tromboemboli paru.

Emboli paru dan trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*) sering dijumpai pada SN. Kelainan tersebut disebabkan oleh perubahan tingkat dan aktivitas berbagai faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik.

Hiperlipidemia dan Lipiduria

Hiperlipidemia merupakan keadaan yang sering menyertai SN. Respon hiperlipidemik sebagian dicetuskan oleh menurunnya tekanan onkotik plasma, serta derajat hiperlipidemia berbanding terbalik dan berhubungan erat dengan menurunnya tekanan onkotik. Kondisi hiperlipidemia dapat reversibel seiring dengan resolusi dari SN yang terjadi baik secara spontan maupun diinduksi dengan obat. Tekanan onkotik yang rendah secara langsung menstimulasi transkripsi gen apoprotein B di hepar.

Dugaan bahwa penyakit jantung koroner meningkat pada pasien SN akibat adanya kombinasi hiperkoagulasi dan hiperlipidemia masih sulit untuk dibuktikan. Banyak pasien yang menderita SN selama lebih dari 5-10 tahun akan memiliki risiko kardiovaskular lain termasuk hipertensi dan uremia, sehingga sulit membedakan pengaruh dari keduanya. Tetapi telah disadari bahwa pasien SN memiliki risiko lima kali lipat lebih tinggi untuk terjadinya kematian akibat koroner, dengan perkecualian pada GN lesi minimal.

Kadar kolesterol umumnya meningkat sedangkan trigliserid bervariasi dari normal sampai sedikit meninggi. Peningkatan kadar kolesterol disebabkan meningkatnya LDL (*low density lipoprotein*), lipoprotein utama pengangkut kolesterol. Kadar trigliserid yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan VLDL (*very low density lipoprotein*). Selain itu pula ditemukan peningkatan IDL (*intermediate-density lipoprotein*) dan lipoprotein (Lp)a, sedangkan HDL (*high density lipoprotein*) cenderung normal atau rendah. Mekanisme hiperlipidemia pada SN dihubungkan dengan peningkatan sintesis lipid dan lipoprotein hati, dan menurunnya katabolisme. Semula diduga hiperlipidemia merupakan hasil stimulasi non-spesifik terhadap sintesis protein oleh hati. Karena sintesis protein tidak berkorelasi dengan hiperlipidemia disimpulkan bahwa hiperlipidemia tidak langsung diakibatkan oleh hipoalbuminemia. Hiperlipidemia dapat ditemukan pada SN dengan kadar albumin mendekati normal dan sebaliknya pada pasien dengan hipoalbuminemia kadar kolesterol dapat normal. Tingginya kadar LDL pada SN disebabkan peningkatan sintesis hati tanpa gangguan katabolisme. Peningkatan sintesis hati dan gangguan konversi VLDL dan IDL menjadi LDL menyebabkan kadar VLDL tinggi pada SN. Menurunnya aktivitas enzim LPL (*lipoprotein lipase*) diduga merupakan penyebab berkurangnya katabolisme VLDL pada SN. Peningkatan sintesis lipoprotein hati terjadi akibat tekanan onkotik plasma atau viskositas yang menurun. Penurunan kadar HDL pada SN diduga akibat berkurangnya aktivitas enzim LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*) yang berfungsi dalam katalisasi pembentukan HDL. Enzim ini juga berperan mengangkut kolesterol dari sirkulasi menuju hati untuk katabolisme. Penurunan aktivitas enzim tersebut diduga terkait dengan hipoalbuminemia yang terjadi pada SN. Lipiduria sering ditemukan pada SN dan ditandai dengan akumulasi lipid pada debris sel dan *cast* seperti badan lemak berbentuk oval (*oval fat bodies*) dan *fatty cast*. Lipiduria lebih dikaitkan dengan proteinuria daripada dengan hiperlipidemia.

Metabolisme Kalsium dan Tulang

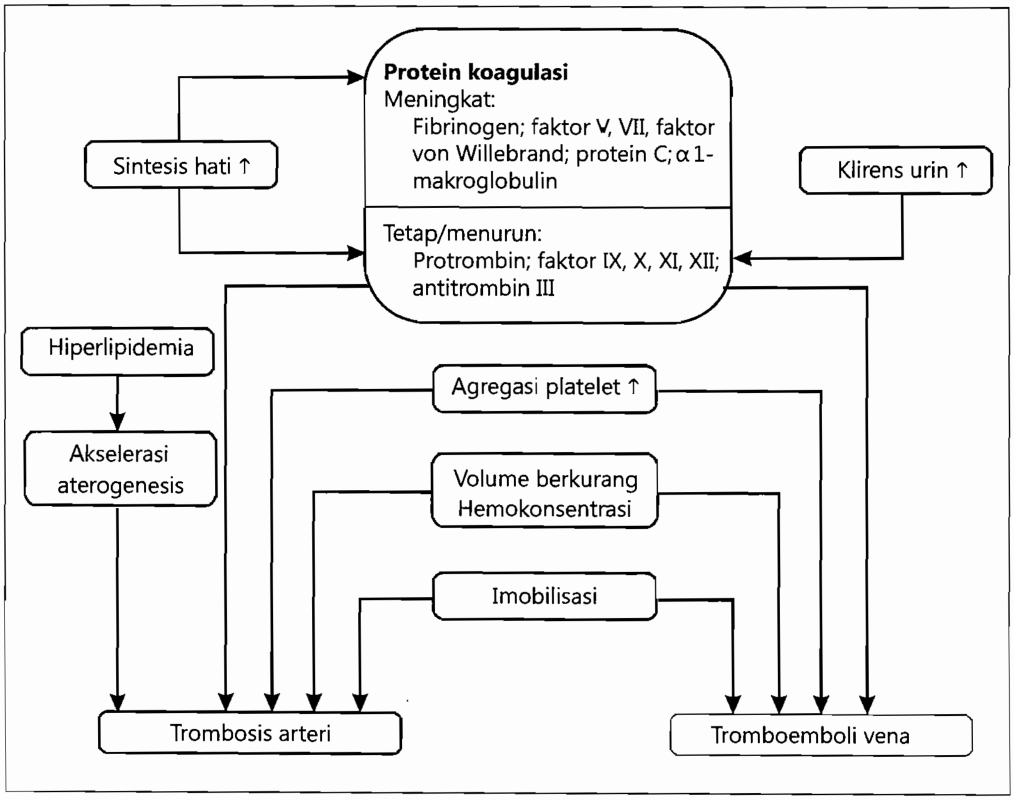
Vitamin D merupakan unsur penting dalam metabolisme kalsium dan tulang pada manusia. Vitamin D yang terikat protein akan diekskresikan melalui urin sehingga menyebabkan penurunan kadar plasma. Kadar 25(OH) D dan $1,25(OH)_2D$ plasma juga ikut menurun sedangkan kadar vitamin D bebas tidak mengalami gangguan. Efek fisiologis perubahan tersebut pada metabolisme vitamin D dalam homeostasis kalsium belum jelas diketahui. Hipokalsemia sering ditemukan pada SN oleh karena berkurangnya kalsium yang terikat albumin akibat hipoalbuminemia. Namun karena fungsi ginjal pada SN umumnya normal maka osteomalasia atau hiperparatiroid yang tidak terkontrol jarang dijumpai.

Efek Metabolik Lain dari Sindrom Nefrotik

Pada SN juga terjadi kehilangan hormon tiroid yang terikat protein (*thyroid-binding protein*) melalui urin dan penurunan kadar tiroksin plasma. Tiroksin yang bebas dan hormon yang menstimulasi tiroksin (*thyroxine-stimulating hormone*) tetap normal sehingga secara klinis tidak menimbulkan gangguan. Namun pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal maka dapat ditemukan kelainan fungsi tiroid yang lebih berat. Dan jika dicurigai adanya hipotiroid secara klinis maka TSH serum sebaiknya diperiksa. Terapi steroid pada pasien SN bisa menghambat sekresi TSH dan konversi T4 menjadi T3 di perifer. Akibatnya serum T3 dan TSH basal rendah dan kadar rT3 meningkat. Pada kondisi ini maka kadar T4 bebas merupakan petanda fungsi tiroid yang paling akurat. Apabila kadar fT4 menurun maka pengobatan untuk hipotiroid sebaiknya dimulai.

Anemia dapat terjadi pada SN dengan fungsi ginjal yang masih baik. Hal ini disebabkan oleh defisiensi eritropoietin dan kehilangan protein dalam urin. Pada kondisi ini pemberian eritropoietin dapat bermanfaat.

Ikatan obat dapat terganggu akibat rendahnya albumin plasma. Meski sebagian besar obat tidak memerlukan penyesuaian dosis namun khusus untuk *clofibrate* dosis perlu diturunkan karena pada pemberian yang normal pada pasien SN dapat menimbulkan miopati yang berat. Menurunnya ikatan dengan protein juga mengurangi dosis warfarin yang dibutuhkan untuk mencapai efek antikoagulan yang adekuat atau dosis furosemid yang dibutuhkan untuk mencapai penurunan volume yang optimal.


Protein koagulasi
Meningkat:
Fibrinogen; faktor V, VII, faktor von Willebrand; protein C; α 1-makroglobulin
Tetap/menurun:
Protrombin; faktor IX, X, XI, XII; antitrombin III
Sintesis hati ↑
Klirens urin ↑
Hiperlipidemia
Akselerasi aterogenesis
Agregasi platelet ↑
Volume berkurang Hemokonsentrasi
Imobilisasi
Trombosis arteri
Tromboemboli vena

Gambar 5. Gangguan koagulasi pada sindrom nefrotik

Infeksi

Sebelum era antibiotik, infeksi sering merupakan penyebab kematian pada SN terutama oleh organisme berkapsul (*encapsulated organism*). Infeksi pada SN terjadi akibat defek imunitas humoral, selular, dan gangguan sistem komplemen. Penurunan IgG, IgA, dan gamma globulin sering ditemukan pada pasien SN oleh karena sintesis yang menurun atau katabolisme yang meningkat dan bertambah banyaknya yang terbuang melalui urin. Jumlah sel T dalam sirkulasi berkurang yang menggambarkan gangguan imunitas selular. Hal ini dikaitkan dengan keluarnya transferin dan *zinc* yang dibutuhkan oleh sel T agar dapat berfungsi dengan normal. Faktor risiko lain yang dapat mempermudah terjadinya infeksi pada pasien SN yaitu akumulasi cairan dalam jumlah besar yang merupakan tempat pertumbuhan yang baik untuk bakteri, kulit pasien SN yang rapuh akan mempermudah masuknya bakteri, serta edema yang menyebabkan dilusi dari faktor imun humoral lokal.

Gangguan Fungsi Ginjal pada Sindrom Nefrotik

Gangguan ginjal akut. Pasien SN berpotensi untuk mengalami gangguan ginjal akut melalui berbagai mekanisme. Penurunan volume plasma dan/atau sepsis sering menyebabkan timbulnya gangguan ginjal akut prerenal atau nekrosis tubular akut. Mekanisme lain yang diperkirakan menjadi penyebab gangguan ginjal akut adalah terjadinya edema intrarenal yang menyebabkan kompresi pada tubulus ginjal. Penyebab gangguan ginjal akut pada SN dapat dilihat pada tabel 2.

Penyakit ginjal kronik. Sindrom nefrotik dapat progresif dan berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) dengan perkecualian pada GN lesi minimal. Proteinuria merupakan faktor risiko penentu terhadap progresivitas SN. Progresivitas kerusakan glomerulus, perkembangan glomerulosklerosis, dan kerusakan tubulointerstitium dikaitkan dengan proteinuria. Perkembangan progresivitas penyakit jarang ditemukan pada proteinuria yang persisten kurang dari 2 g/hari. Risiko akan meningkat sesuai dengan derajat proteinuria dengan peningkatan risiko yang bermakna pada proteinuria lebih dari 5 g/hari. Hiperlipidemia juga dihubungkan dengan mekanisme terjadinya glomerulosklerosis dan fibrosis interstitium pada SN, walaupun peran terhadap progresivitas penyakitnya belum diketahui dengan pasti.

Tabel 2. Gagal Ginjal Akut pada Sindrom Nefrotik

Gagal ginjal prerenal akibat deplesi volume
Nekrosis tubular akut akibat deplesi volume dan/atau sepsis
Edema intrarenal
Trombosis vena renalis
Transformasi penyakit glomerular (misalnya nefritis cresentik yang *superimpose* dengan nefropati membranosa)
Efek samping obat
Acute allergic interstisial nephritis sekunder akibat obat-obatan termasuk diuretik
Respons hemodinamik terhadap obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan penghambat enzim konversi angiotensin (ACE-I) atau antagonis reseptor angiotensin II (ARB)

PENGOBATAN

Pengobatan SN terdiri dari pengobatan spesifik yang ditujukan terhadap penyakit dasar dan pengobatan non-spesifik untuk mengurangi proteinuria, mengontrol edema, dan mengobati komplikasi. Diuretik disertai diit rendah garam (sekitar 2 gram natrium per hari) dan tirah baring dapat membantu mengontrol edema. Furosemid oral dapat diberikan dan bila resisten dapat dikombinasi dengan tiazid, metalazon, dan/atau asetazolamid. Kontrol proteinuria dapat memperbaiki hipoalbuminemia dan mengurangi risiko komplikasi yang ditimbulkan. Pembatasan asupan protein 0,8-1,0 g/kgBB/hari dapat mengurangi proteinuria. Obat penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors*) dan antagonis reseptor angiotensin II (*angiotensin II receptor antagonist*) dapat menurunkan tekanan darah dan kombinasi keduanya mempunyai efek aditif dalam mengurangi proteinuria. Risiko tromboemboli pada SN meningkat dan perlu mendapat penanganan. Walaupun pemberian antikoagulan jangka panjang masih kontroversial tetapi pada satu studi terbukti memberi keuntungan. Jika terjadi trombosis dapat diberikan heparin dilanjutkan dengan warfarin selama pasien masih nefrotik. Dislipidemia pada SN belum secara meyakinkan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, tetapi bukti klinis dalam populasi menyokong pendapat perlunya mengontrol keadaan ini. Obat penurun lemak golongan statin seperti simvastatin, pravastatin, dan lovastatin dapat menurunkan kolesterol LDL, trigliserid, dan meningkatkan kolesterol HDL.

REFERENSI

1. Anderson S, Komers R, Brenner BM. Renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: Brenner BM, Rector FC, editors. The Kidney. 8th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2007: 820-38.
2. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease: Clinical presentations. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive Cinical Nephrology. 4th ed. Missouri. Elsevier Saunders; 2010.

3. Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. Physiol Rev. 2008; 88: 451-87.
4. Ismail N. Endocrine dysfunction in the nephrotic syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
5. Keddis MT, Karnath BM. The nephrotic syndrome. Hospital Physician. 2007; 25-30,38.
6. Kelepouris E, Agus ZS. Overview of heavy proteinuria and the nephrotic syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
7. Lewis JB, Neilson EG. Glomerular diseases. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders. New York. McGraw-Hill; 2010.
8. Meyrier A. Acute kidney injury (acute renal failure) in minimal change disease and other forms of nephrotic syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
9. Radhakrishnan J, Appel GB. Lipid abnormalities in nephrotic syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
10. Reidy K, Kaskel FJ. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol. 2007; 22: 350-4.
11. Rose BD. Mechanism and treatment of edema in nephrotic syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
12. Rose BD. Serologic tests in the evaluation of nephrotic syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

273

NEFROPATI IGA

Lestariningsih

PENDAHULUAN

Nefropati imunoglobulin A (N-IgA) merupakan penyakit glomerulonefritis primer akibat suatu proses kompleks imun yang secara khas dengan gambaran histopatologik ditemukan adanya deposit IgA pada area mesangial glomerulus melalui pemeriksaan imunohistokimia dan imunofluoresens.[1] Penyakit N-IgA pertama kali dilaporkan oleh Berger and Hinglais pada tahun 1960. Kejadian N-IgA termasuk sering dijumpai di seluruh penjuru dunia dan dilaporkan sekitar 20% partikel IgA ditemukan dari spesimen biopsi ginjal pada sekitar 1,6% calon donor ginjal di Jepang.[2] Immunoglobulin A diproduksi oleh sel limfosit B dan sel plasma pada membran mukosa. Terdapat 2 sub tipe IgA yaitu : IgA monomerik dan IgA polimerik; sub tipe IgA polimerik merupakan penyebab IgA nefropati, yang terbentuk karena defisiensi enzim β,3 *galactosyl transferase* A. Pencetus stimulasi antigen yang menyebabkan ekspresi IgA polimer berlebihan belum diketahui dengan jelas, diperkirakan oleh karena infeksi saluran pernapasan, diet, atau adanya infeksi gastro intestinal.[3]

Sekitar 40% nefropati IgA mengalami perjalanan klinik progresif menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Hampir semua pasien N-IgA mengalami hematuria yang juga sering disertai dengan adanya infeksi saluran pernapasan atas, pneumonia, gastroenteritis, atau infeksi saluran kencing. Nefropati IgA tipe proliferatif dan kresentik ditemukan sekitar 30% kasus dengan berbagai tingkatan proteinuria, hipertensi, penurunan fungsi ginjal hingga penyakit ginjal terminal. Hingga kini angka prevalensi N-IgA masih sangat terbatas sehingga belum ada keseragaman konsensus tentang penatalaksanaan sesuai gambaran histologi. Regimen terapi N-IgA berdasarkan pada manifestasi klinik glomerulonefritis yang muncul dan gambaran histopatologi. Patogenesis dan gambaran histologi dari N-IgA menentukan angka survival.[3,4]

DEFINISI

Nefropati IgA adalah suatu sindrom klinik yang ditandai adanya hematuria berulang yang pada gambaran histopatologi melalui pemeriksaan imunohistokimia dan imunofluoresens ditemukan adanya deposit IgA pada jaringan mesangial glomerulus baik fokal atau difus.[5]

MANIFESTASI KLINIK N-IgA

Berbagai manifestasi klinik N-IgA dapat berupa :[3,6]

1. Hematuria mikroskopik berulang sekitar 40-50%, sering didahului infeksi saluran pernapasan atas sehingga disebut hematuria simtomatik. Episode ini dipicu oleh tonsilitis atau infeksi saluran pernapasan atas. Pada keadaan akut pasien sering mengeluh nyeri pinggang.
2. Gambaran hematuria disertai proteinuria sekitar 20-40%, sedangkan *gross* hematuria sekitar 20-25%
3. Gambaran sindrom nefrotik ; glomerulonefritis akut progresif cepat yang ditandai dengan edema, hipertensi, hematuria dengan insufisiensi renal terjadi pada sekitar 10% kasus.
4. Penyakit ginjal kronik N-IgA

KLASIFIKASI

Klasifikasi nefropati IgA berdasarkan konsensus ahli patologi anatomi dan *IgA nephropathy network* memutuskan bahwa klasifikasi N-IgA berdasarkan hasil biopsi ginjal meliputi : [6,7]

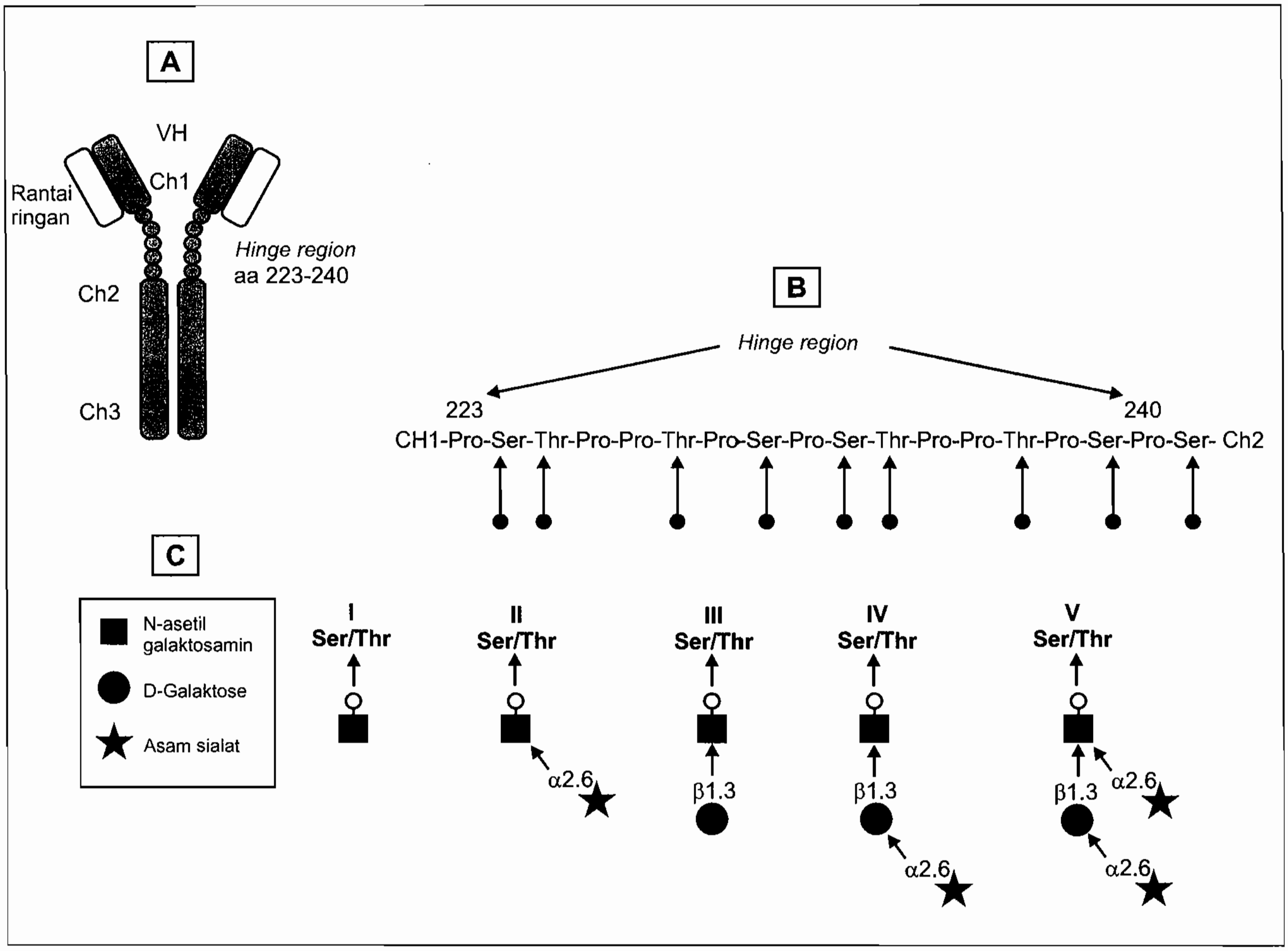
- *Mesangial hypercellularity* (0-3); M0 : ditemukan < 4 sel mesangial per area mesangial, M1: ditemukan 4-5 sel mesangial pada area mesangial, M3 : ditemukan

6-7 sel mesangial pada area mesangial

- *Segmental glomerulosclerosis* (0-1); S1: sebagian glomerulus mengalami sklerosis, S0 : tidak ada glomerulus yang mengalami sklerosis
- *Endocapillary hypercellularity*; kategori E1 bila ditemukan hiperselular pada dinding lumen kapiler glomerulus dan mengakibatkan penyempitan lumen, E0 bila tidak ditemukan adanya hiperselular pada glomerulus
- *Tubular atrophy/interstisial fibrosis*; persentase area korteks ginjal yang mengalami atropi tubulus atau fibrosis interstisial : T0, T1, T2 menggambarkan luasnya korteks yang mengalami fibrosis 0-25, 26-50,>50%

PATOGENESIS NEFROPATI IgA

Ada 3 hal penting yang merupakan kunci proses patogenesis nefropati IgA, yaitu : [7,8,9] a) glikosilasi abnormal IgA membentuk molekul polimerik IgA1 sebagai inti patogenesis N-IgA; b) berkurangnya aktivitas enzim 1,3-*galactosyl transferase* (C1,3Gal-T) pada sel B yang mengganggu regulasi sistim imun dimana glikosilasi abnormal IgA merupakan stimulus *excessivesialyl transferase*; c) defisiensi enzim galaktose O-glikan pada *hinge region* menyebabkan terbentuknya IgA polimerik yang berlebihan, kemudian membentuk kompleks imun (IgA-IC) yang disebut Hing1 dan molekul IgA1 yang berikatan dengan antibodi IgA (IgA-IgG) disebut Hing2 yang independen menyebabkan kerusakan pada glomerulus.


A
VH
Ch1
Rantai ringan
Hinge region
aa 223-240
Ch2
Ch3
B
Hinge region
223
240
CH1-Pro-Ser-Thr-Pro-Pro-Thr-Pro-Ser-Pro-Ser-Thr-Pro-Pro-Thr-Pro-Ser-Pro-Ser- Ch2
C
N-asetil galaktosamin
D-Galaktose
Asam sialat
I
Ser/Thr
II
Ser/Thr
α2.6
III
Ser/Thr
β1.3
IV
Ser/Thr
β1.3
α2.6
V
Ser/Thr
β1.3
α2.6
α2.6

Gambar 1. *O-glycosylation of human IgA1.*

(A) *Structure of monomeric IgA1. There are two 1 heavy (H) chains and two or light chains. The 1 heavy chain has a variable (V) region and three constant region domains (CH1–3),with an 18 amino acid (aa) hinge region lying between the CH1 and CH2 domains, from aa 223-240 inclusive.*

(B) *Amino acid sequence of the IgA1 hinge region. All nine serine and threonine residues (marked with arrows) arepotential sites for O-glycosylation, although the completeness of glycosylation is variable, and no more than five or six sites are likely to be occupied in normal serum IgA1.151*

(C) *The O-glycan chain types found in IgA1. Each O-glycan chain is based on a core N-acetyl galactosamine unit (GalNAc; black squares) O-linked to serine or threonine. This can exist alone (chain type I), but usually carries galactose (black circles) and sialic acid (black stars) to form chain types II–V.152 Each IgA1 molecule carries a mixture of these five chain types, giving rise to a wide array of possible O-glycoforms 8*

Mekanisme patogenesis N-IgA meliputi 3 peristiwa yang penting, antara lain :

1) pembentukan *polymorphic* IgA1 (pIgA1) yang abnormal dan pembentukan kompleks IgA;
2) adanya injuri dan proliferasi sel mesangial yang dimediasi oleh interaksi dari kompleks IgA dengan reseptor IgA pada mesangial;
3) *IgA-mediated mesangial injury* yang berakibat penyakit ginjal kronik. Deposit IgA pada jaringan mesangial glomerulus didominasi oleh subklas *polymeric IgA1* (pIgA1), deposit pIgA1 ini mengakibatkan injuri dan inflamasi pada glomerulus yang dapat berakhir menjadi sklerosis. Inflamasi glomerulus dapat terjadi dengan atau tanpa deposit komplemen C3 atau IgG. *Polymeric* IgA1 (pIgA1) dikenal oleh antibodi *anti-glican* IgG dan pIgA1 yang kemudian berikatan membentuk kompleks imun IgG-pIgA. Pembentukan kompleks imun menjadi sangat berlebihan sehingga tidak dapat seluruhnya ditangkap oleh reseptor *asialoglicoprotein* pada sel hepatosit (ASGP-R), dan ditangkap oleh reseptor yang terletak pada jaringan mesangial ginjal (CD89, ASGP-R, *polymeric immunoglobulin receptor*/CD71) (Gambar 2).

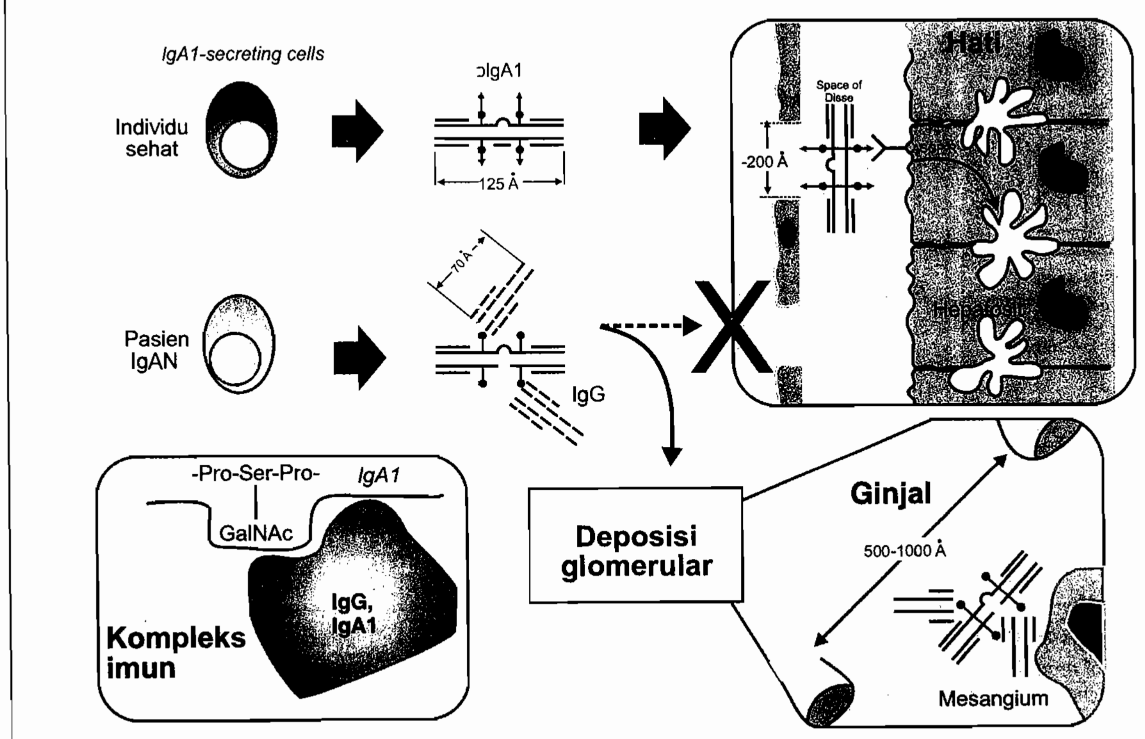
Diduga ada hubungan atau pengaruh genetik yang ditemukan pada N-IgA yaitu gp70 yang terekspresi pada jaringan limfoid dan mesangial glomerulus pada pasien N-IgA. Kompleks imun-pIgA1 pada jaringan mesangial glomerulus akan mengaktifasi inflamasi dan menghasilkan sitokin IL-6, TGF-β.

Stimulasi antigen yang berlebihan menghasilkan IgA polimer yang berlebihan menghasilkan kompleks imun bersifat independen yang terakumulasi pada glomerulus. Kondisi ini akan merangsang proliferasi jaringan mesangial glomerulus yang terekspresi sebagai glomerulonefritis. Kerusakan glomerulus berkorelasi dengan intensitas deposit IgA pada glomerulus dengan kadar IgA (Gambar 2).

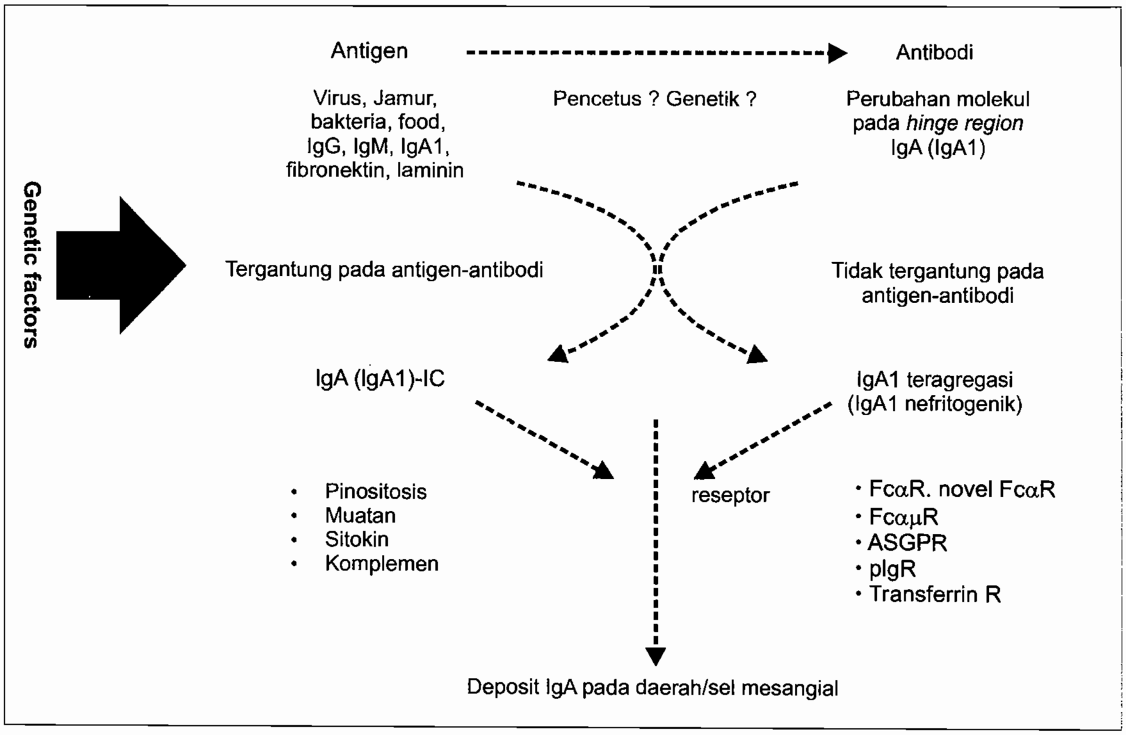
Deposit komplemen C3 dan IgG tidak menunjukkan aktivitas penyakit pada N-IgA, hanya untuk tambahan penyerta untuk menegakkan diagnosis.[2,3,8,9,10,11]

MEKANISME YANG BERPENGARUH PADA PROGRESIFITAS N-IgA

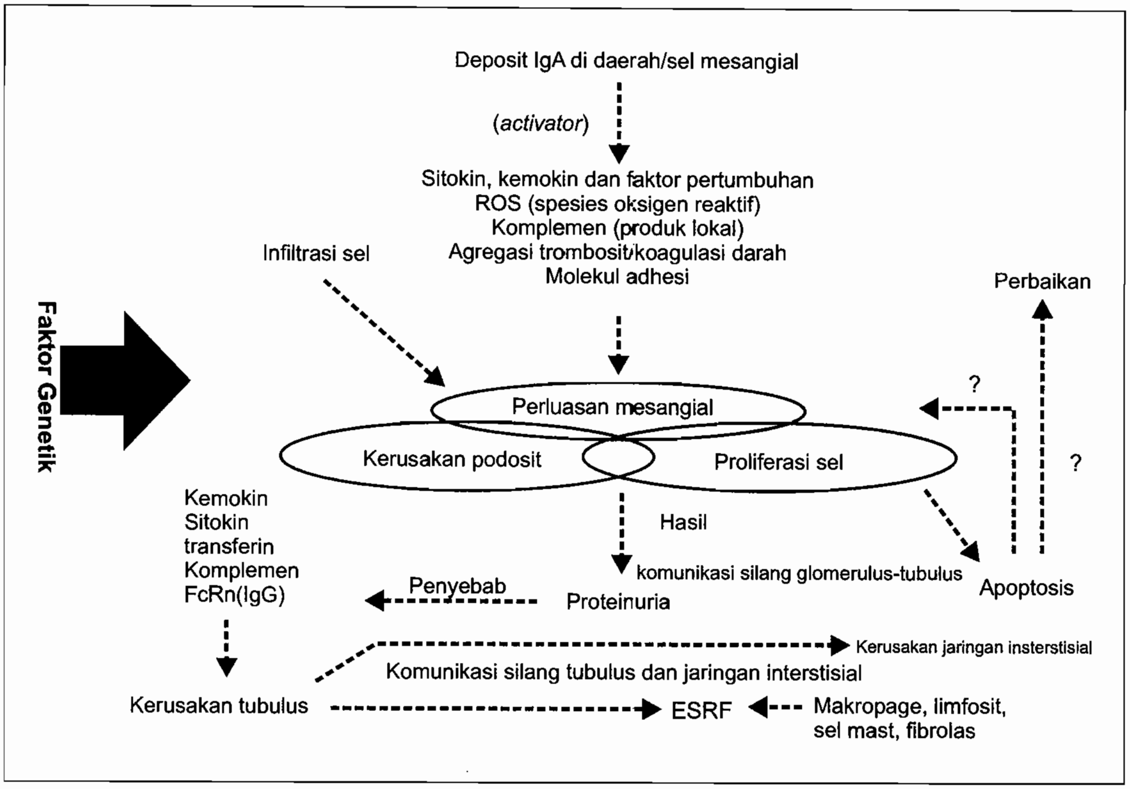
Faktor-faktor yang mempengaruhi progresifitas penyakit antara lain : jenis kelamin, usia, lamanya sakit, proteinuria,



Gambar 2. Mekanisme patogenesis N-IgA


Genetic factors
Antigen
Antibodi
Virus, Jamur, bakteria, food, IgG, IgM, IgA1, fibronektin, laminin
Pencetus ? Genetik ?
Perubahan molekul pada *hinge region* IgA (IgA1)
Tergantung pada antigen-antibodi
Tidak tergantung pada antigen-antibodi
IgA (IgA1)-IC
IgA1 teragregasi (IgA1 nefritogenik)
Pinositosis
Muatan
Sitokin
Komplemen
reseptor
FcαR. novel FcαR
FcαµR
ASGPR
pIgR
Transferrin R
Deposit IgA pada daerah/sel mesangial

Gambar 3. Skema terbentuknya deposit IgA pada sel mesangial

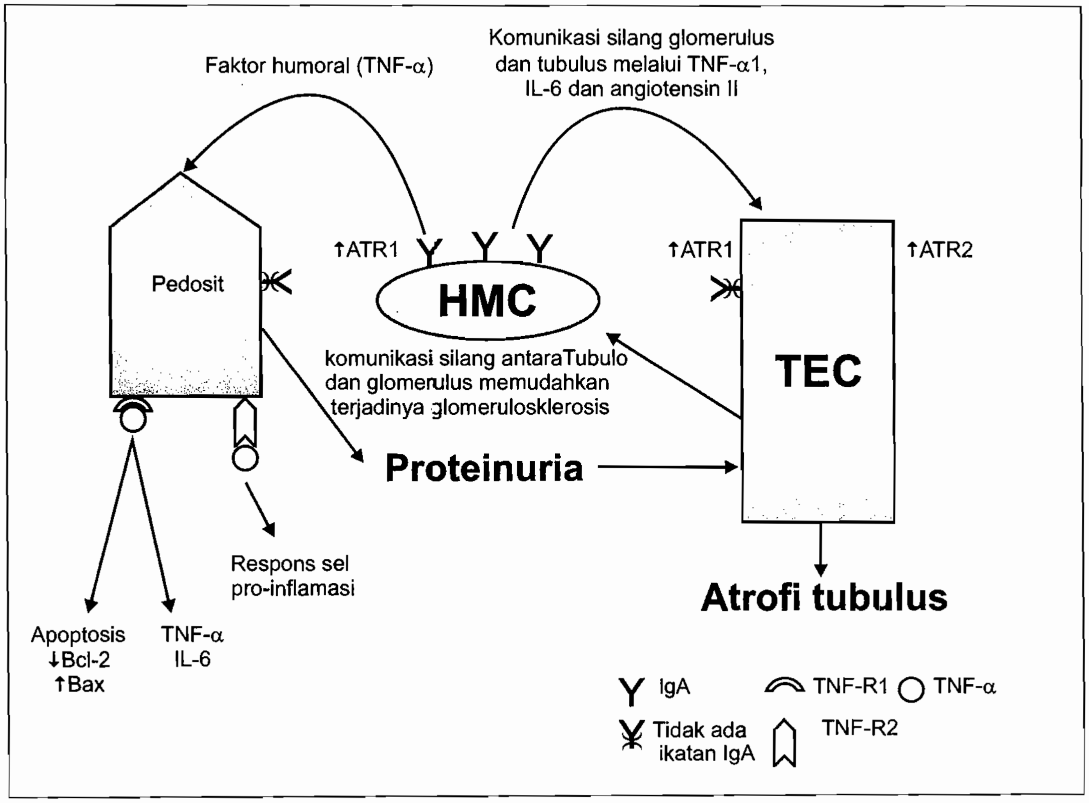

Faktor Genetik
Deposit IgA di daerah/sel mesangial
(*activator*)
Sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan
ROS (spesies oksigen reaktif)
Komplemen (produk lokal)
Agregasi trombosit/koagulasi darah
Molekul adhesi
Infiltrasi sel
Perbaikan
?
Perluasan mesangial
Kerusakan podosit
Proliferasi sel
?
Kemokin
Sitokin
transferin
Komplemen
FcRn(IgG)
Hasil
komunikasi silang glomerulus-tubulus
Apoptosis
Penyebab
Proteinuria
Kerusakan jaringan insterstisial
Komunikasi silang tubulus dan jaringan interstisial
Kerusakan tubulus
ESRF
Makropage, limfosit, sel mast, fibrolas

Gambar 4. Skema kerusakan ginjal pada nefropati IgA hipertensi serta glomerulus yang mengalami sklerosis. Faktor-faktor yang berpengaruh pada perkembangan dan terjadinya eksaserbasi akut antara lain :[3,9,12]

1) aktivasi komplemen; 2) aktivasi koagulasi dan atau inhibisi plasma; 3) aktivasi sitokin dan *growth factors*; 4) aktivasi *reactive oxygen species* (ROS); 5) aktivasi molekul adesi; 6) apoptosis; 7) injuri podosit; 8) infiltrasi sel mast pada jaringan interstisial

Kerusakan Sel Epitel Glomerulus (Podosit)

Reseptor IgA1 yang ada pada jaringan mesangial antara lain CD71 (reseptor transferin). Ekspresi dari CD71 akan mengikat IgA1 dan mengaktivasi proliferasi sel mesangial glomerulus pada pasien N-IgA.(gambar 3) Peranan ekspansi IgA sebenarnya tidak secara langsung menyebabkan kerusakan podosit pada N-IgA. Beberapa teori lain yang menjelaskan kerusakan podosit antara lain : a) hipotesis *glomerular-tubular cross-talk* melalui aktivasi TNF-alfa, IL-6 dan angiotensin II; b) ekspansi dari IgA1-CD71 dan kompleks imun IgG-pIgA yang berlebihan akan mengaktivasi proliferasi jaringan mesangial glomerulus dan mendesak/ekspansi ke podosit dan tubulus, berakhir dengan pembentukan fibrosis. Keadaan ini mendasari progresifitas glomerulosklerosis; c) kerusakan tubulus oleh karena proteinuria dan IL-6. Adanya pembengkakan pada glomerulus dan *foot processess* serta hipertrofi podosit menyebabkan area podosit berkurang. Berkurangnya area podosit ini merupakan suatu tanda N-IgA menjadi progresif. Hipotesis yang berkaitan dengan berkurangnya podosit antara lain: 1) hipertropi glomerulus dan hipertensi menyebabkan rusaknya podosit; 2) ekspansi mesangial menyebabkan obliterasi pada kapiler glomerulus dan podosit. Pada penelitian nampak bahwa podosit terpisah dari membran basal glomerulus. Hal ini menunjukkan perkembangan glomerulosklerosis yang progresif. Kerusakan ini melalui mekanisme reorganisasi *actin cytoskeleton* dari podosit, apoptosis podosit, dan oksidasi membran basalis glomerulus.[12,13]


Komunikasi silang glomerulus
dan tubulus melalui TNF-α1,
IL-6 dan angiotensin II
Faktor humoral (TNF-α)
Pedosit
↑ATR1
HMC
↑ATR1
↑ATR2
TEC
komunikasi silang antaraTubulo
dan glomerulus memudahkan
terjadinya glomerulosklerosis
Proteinuria
Respons sel
pro-inflamasi
Atrofi tubulus
Apoptosis
↓Bcl-2
↑Bax
TNF-α
IL-6
IgA
TNF-R1
TNF-α
Tidak ada
ikatan IgA
TNF-R2

Gambar 5. Mekanisme kerusakan sel epitel glomerulus

TNF-α dilepaskan dari mesangium setelah podosit menghasilkan deposit IgA yang mencetuskan sintesis TNF-α . Kemudian, TNF-α yang berasal dari podosit ini (*Podocyte-derived TNF-α*) menyebabkan peningkatan produksi TNF-α (*upregulation)* melalui mekanisme autokrin.Selanjutnya, TNF-α menyebabkan upregulasi ekspresi reseptor-reseptor TNF. Ikatan dengan TNFR1 pada akhirnya akan menyebabkan sintesis IL-6 dan apoptosis, sedangkan ikatan dengan TNFR2 dapat mempertahankan respons selular pro-inflamasi. Podosit meningkatkan kerusakan jaringan interstisial pada IgAN dengan cara amplifikasi aktivasi TEC dan meningkatkan sintesis TNF-α. Selain itu, Ang II yang berasal dari mesangial akan mempertahankan terjadinya jejas pada jaringan interstisial.

Parameter yang dapat digunakan untuk memprediksi progresifitas glomerulosklerosis pada IgA nefropati antara lain : analisis morfometrik, kliren kreatinin, juga hitung 1/ serum kreatinin.[12,14]

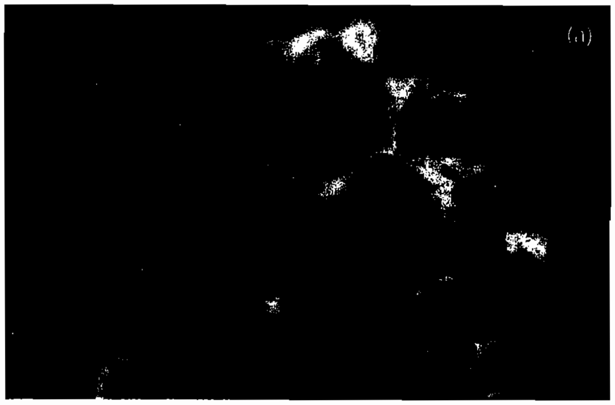
Infiltrasi Sel Mast ke Jaringan Mesangial

Sel mast berasal dari jaringan progenitor hematopoetik yang bermigrasi ke jaringan yang mengalami inflamasi pada nefropati IgA, mempunyai peran pada proses fibrosis, angiogenesis, dan remodeling pada jaringan mesangial serta tubulointerstisial. Kadar sel mast berkorelasi dengan fibrosis tubulointerstisial dan progresi glomerulosklerosis.[3,13]

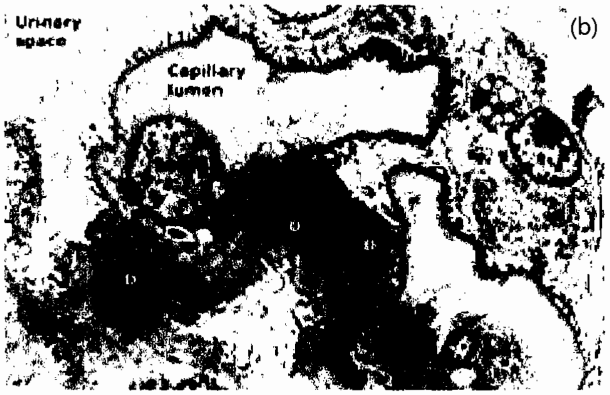
DIAGNOSIS

Penegakan diagnosis nefropati IgA yaitu :

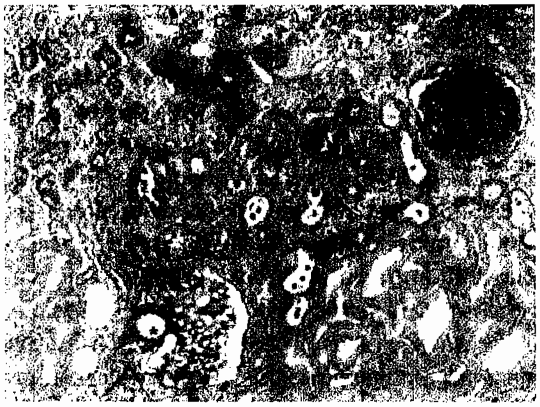
1. Biopsi ginjal merupakan kunci diagnosis N-IgA, yakni dengan ditemukannya deposit IgA pada pemeriksaan imunofluoresen atau imunoperoksidase
2. Kadar IgA darah meningkat, namun tidak menggambarkan beratnya penyakit. [2,5,6]



Gambar 6. Deposit IgA-containing immune complex pada jaringan mesangial complexes



Gambar 6. Deposit mesangial pada IgA nefropati



Gambar 8. Gambaran histopatologik sebelum ditemukan mikroskop elektron/imunohistokimia

Ciri patologik ginjal tampak jelas pada pasien dengan episode kasus tertentu. Glomerulus mempunyai suatu daerah segmental kecil dengan jumlah sel mesangial dan matriks mesangial yang meningkat (tanda panah) di region adhesi segmental. Secara umum, sklerosedglomeruli dapat dilihat pada bagian atas gambar (anak panah). Pembuluh darah pra-glomerulus (tanda bintang *) tampak teratur. Sel-sel tubuli yang terlepas dapat terlihat pada banyak tubuli yang rusak (bintang). Perhatikan pembagian biopsi jaringan di separuh atas gambar dengan tubulus andatrofik interstisium berfibrosa, sedangkan jaringan tubulointerstisium di sekitarnya yang terdapat pada separuh bawah gambar relatif masih baik. (Pewarnaan *Periodic Acid-Schiff*, dalam ukuran yang sesungguhnya).

PROGNOSIS

Beberapa parameter yang menggambarkan prediksi kurang baik pada N-IgA antara lain :

1. Hipertensi (tekanan darah >140/90 mm Hg)
2. Peningkatan serum kreatinin
3. Hematuria persisten
4. Ditemukan glomerulosklerosis atau lesi tubulo-interstisial pada biopsi ginjal
5. Protein urin >1 g/24 jam
6. *Polimorfisme genetik.* Adanya reseptor antibodi IgA1 pada jaringan mesangial mempunyai peran sebagai mediator aktivasi stimuli terhadap *transcriptional factor nuclear, factor-κB* (NF-κB), sebagai inisiasi proses proinflamasi dan sklerosis

Berdasarkan gambaran histopatologi dapat dibedakan prognosis baik atau buruk.[4,6,15] Dikatakan prognosis buruk bila :

- Pada mikroskop cahaya didapatkan gambaran *capsular adhesions* dan *crescents* (>30%), sklerosis glomerulus, atrofi tubulus, fibrosis jaringan interstisial, penebalan dinding pembuluh darah.
- Pemeriksaan imunohistokimia : ditemukan deposit IgA pada kapiler *loop*

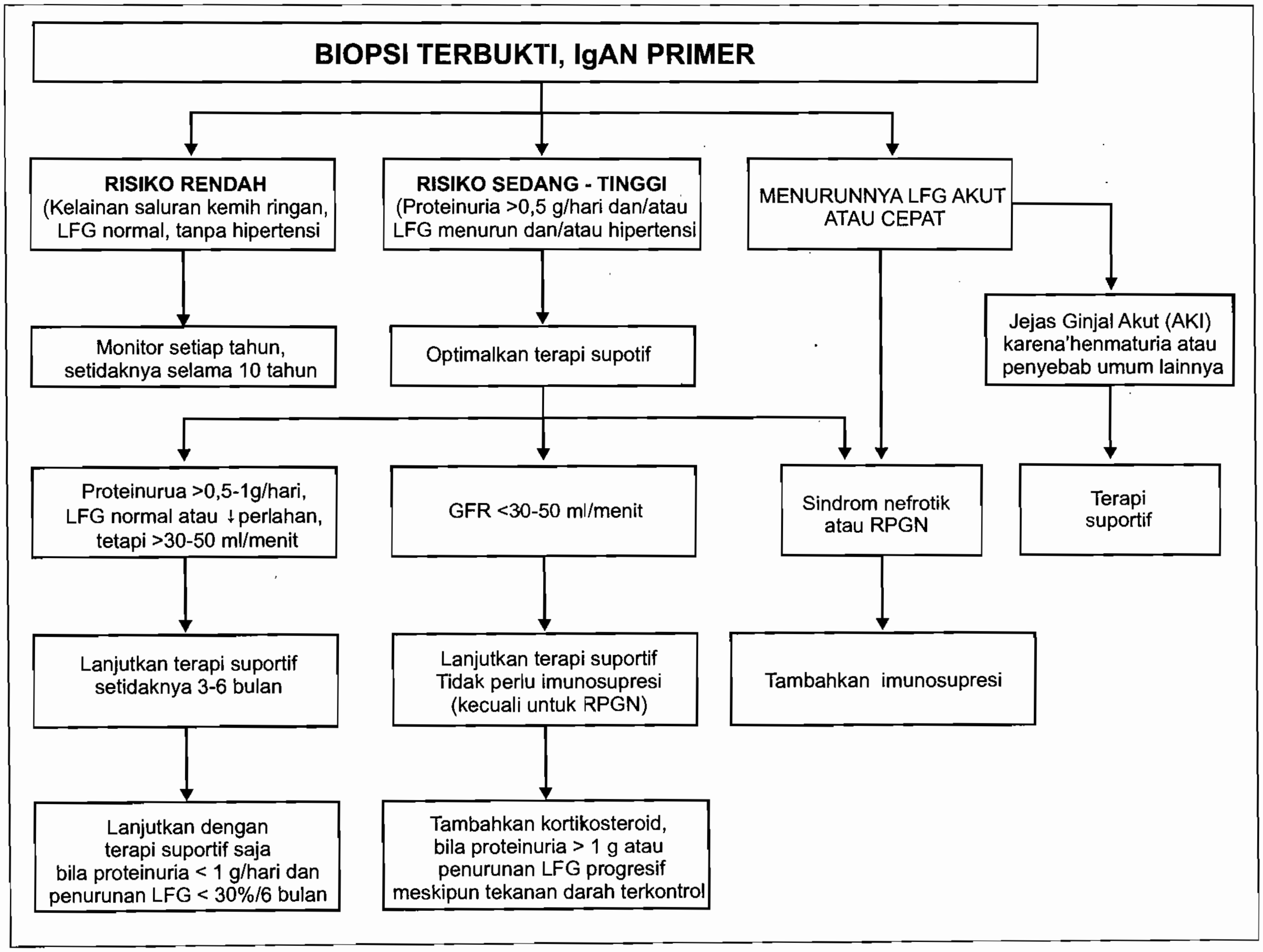
Prognosis baik : lesi minimal

Tidak berdampak pada prognosis : intensitas deposit IgA, IgG mesangial, IgM, atau C3

TATALAKSANA

Nefropati immunoglobulin A berdasarkan perjalanan penyakit secara alamiah akan mengalami progresi menjadi gagal ginjal terminal dalam kurun waktu 20 tahun. Obat-obat yang dipakai untuk terapi N-IgA antara lain : metil prednisolon oral, *fish oil*, penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-i*) atau antagonis reseptor angiotensin II (*angiotensin II receptor antagonists, AIIRA/Angiotensin Receptor Blocker, ARB*), metil prednisolon intravena, tonsilektomi, tonsilektomi plus metil prednisolon intravena (TSP). TSP dilakukan pada N-IgA yang ditemukan awal untuk mencegah progresi IgA-N agar tidak kehilangan "*golden periode*". Pasien N-IgA dengan proteinuria > 1 gr/hari, kliren kreatinin < 70ml kemudian diberikan TSP; setelah evaluasi proteinuria menjadi < 1gr/hari; keadaan ini dikatakan melewati "*golden periode*".

1. Terapi dengan penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-i*) atau antagonis reseptor angiotensin II (*angiotensin II receptor antagonists, AIIRA/Angiotensin Receptor Blocker,* ARB). Pada penelitian multianalisis dari 11 *randomized control trial* (RCT), terbukti bahwa ARB atau ACE-i sebagai proteksi (p<0,0001) dan mengurangi proteinuria (p<0,001) pada N-IgA. ACE-i dan ARB direkomendasikan sebagai insiasi terapi pada N-IgA bila terdapat hipertensi (>140/90mmHg) atau ekskresi protein > 0,5 gr/hari. Suatu penelitian membuktikan bahwa kombinasi ARB dan ACE-i menurunkan ekskresi protein lebih baik. Mofetil mikofenolat (MMF) tidak menguntungkan terhadap *doubling* kadar kreatinin serum pada N-IgA dengan kadar kreatinin serum > 2,4mg%.
2. *Fish oil*, obat ini dapat menurunkan agregasi platelet dan mediator inflamasi pada N-IgA.
3. Statin, mempunyai efek pleiotrofik anti-proliferatif pada jaringan mesangial glomerulus.
4. Anti-platelet/antikoagulan, mempunyai efek memblokade pelepasan serotonin dari platelet dan *platelet derived growth factors*. Pada studi meta-analisis terbukti bahwa anti-platelet memperbaki


BIOPSI TERBUKTI, IgAN PRIMER
RISIKO RENDAH (Kelainan saluran kemih ringan, LFG normal, tanpa hipertensi
RISIKO SEDANG - TINGGI (Proteinuria >0,5 g/hari dan/atau LFG menurun dan/atau hipertensi
MENURUNNYA LFG AKUT ATAU CEPAT
Monitor setiap tahun, setidaknya selama 10 tahun
Optimalkan terapi supotif
Jejas Ginjal Akut (AKI) karena'henmaturia atau penyebab umum lainnya
Proteinurua >0,5-1g/hari, LFG normal atau ↓perlahan, tetapi >30-50 ml/menit
GFR <30-50 ml/menit
Sindrom nefrotik atau RPGN
Terapi suportif
Lanjutkan terapi suportif setidaknya 3-6 bulan
Lanjutkan terapi suportif Tidak perlu imunosupresi (kecuali untuk RPGN)
Tambahkan imunosupresi
Lanjutkan dengan terapi suportif saja bila proteinuria < 1 g/hari dan penurunan LFG < 30%/6 bulan
Tambahkan kortikosteroid, bila proteinuria > 1 g atau penurunan LFG progresif meskipun tekanan darah terkontrol

Gambar 9. Pendekatan terapi IgAN

proteinuria/fungsi ginjal pada N-IgA.

5. *Tonsillectomy plus steroid pulse dose (TSP)*
6. Terapi immunosupresi :
   - Mofetil mikofenolat (MMF); dalam penelitian terbukti dapat menurunkan ekskresi protein pada Nefropati IgA.
   - Siklofosfamid, suatu penelitian membuktikan bahwa kombinasi siklofosfamid dan metilprednisolon menurunkan frekuensi PGTA (perubahan perangai histologi pada N-IgA) dibanding terapi kombinasi ACE-i dengan ARB, dengan rerata kadar kreatinin serum 1.2- 4.0 mg/dL
   - Siklosporin, suatu uji klinis mendapatkan bahwa 19 pasien N-IgA yang mendapatkan siklosporin mengalami pengurangan ekskresi protein lebih baik dibanding pasien N-IgA yang mendapat ACE-i.
   - *Leflunomide*, dalam penelitian menurunkan ekskresi proteinuria dan menurunkan kejadian penurunan fungsi ginjal.
   - Kombinasi immunosupresan dengan metilprednisolon, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut efek terhadap progresivitas IgAN. [16,17,18,19]

KESIMPULAN

Nefropati IgA adalah suatu sindrom klinik yang ditandai adanya hematuria berulang, pada gambaran histopatologi dengan pemeriksaan imunohistokimia dan imunofluoresen ditemukan adanya deposit IgA yang abnormal pada jaringan mesangial glomerulus baik fokal atau difus. Mekanisme patogenesis N-IgA meliputi 3 peristiwa yang penting antara lain : 1) pembentukan *polymorphic* IgA1 (pIgA1) yang abnormal dan pembentukan kompleks IgA; 2) adanya injuri dan proliferasi sel mesangial yang dimediasi oleh interaksi dari kompleks IgA dengan reseptor IgA pada mesangial; 3) *IgA-mediated mesangial injury* yang berakibat penyakit ginjal kronik. Deposit IgA pada jaringan mesangial glomerulus didominasi oleh subklas *polymeric IgA1* (pIgA1), deposit pIgA1 ini mengakibatkan injuri dan inflamasi pada glomerulus yang dapat berakhir menjadi sklerosis. Faktor prediksi progresifitas IgAN antara lain hipertensi, proteinuria, genetik. Klasifikasi nefropati IgA berdasarkan konsensus ahli patologi anatomi dan *IgA nephropathy network* memutuskan bahwa klasifikasi N-IgA berdasar hasil biopsi ginjal. Obat-obat yang dipakai untuk terapi N-IgA antara lain metil prednisolon oral, *fish oil*, penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-i*) atau antagonis reseptor angiotensin II (*angiotensin II receptor antagonists, AIIRA/Angiotensin Receptor Blocker, ARB*), metil prednisolon intravena, tonsilektomi, tonsilektomi plus metil prednisolon intravena (TSP).

REFERENSI

1. Barratt J, Smith AC, Feehally J. The pathogenic role of IgA1 O-linked glycosylation in the pathogenesis of IgA nephropathy. Nephrology 2007; 12, 275-284.
2. Floege F. The Pathogenesis of IgA Nephropathy: What Is New and How Does It Change Therapeutic Approaches? Am J Kidney Dis. 2011, 58(6):992-1004.
3. Tomino Y. Pathogenesis of IgA Nephropathy. In : IgA Nephropathy To Day.ed Tomino Y Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 157, 1-7
4. Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. Kidney International, 2004; 65 : 341-355
5. Feehally J, Cameron JS. IgA Nephropathy: Progress Before and Since Berger. Am J Kidney Dis. 58(2):310-319.
6. Barratt J and Feehally J Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy.UpToDate. 2011
7. Barratt J and Feehally J. IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2005 16: 2088-2097
8. Barratt B, Smith AC, Feehally J Pathogenesis of IgA Nephropathy *Seminars in Nephrology*, Vol 24, No 3 (May), 2004: pp 197-217
9. Leung J, Tang SCW, Chan SY. Polymeric IgA increases the synthesis of macrophage migration inhibitory factor by human mesangial cells in IgA nephropathy Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 36-45.
10. Imai H, Miura N. A treatment dilemma in adult immunoglobulin A nephropathy: what is the appropriate target, preservation of kidney function or induction of clinical remission? Clin Exp Nephrol DOI 10.1007/s10157-011-0552-8
11. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Tomana M. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. Kidney International (2007) 71, 1148-1154
12. Lai KN, Leung YSK, Chan LYY. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF-a: glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol , 2008;294:F945-F955
13. Coopo R dan Amore A Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). Kidney International, Vol. 65 (2004), pp. 1544-1547
14. Silva GEB, Costaa R, Ravinala RC. NF-kB expression in IgA nephropathy outcome. Disease Markers 2011, 31 (2011) 9-15
15. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society The Oxford classification of IgA nephropathy:pathology definitions, correlations, and reproducibility. International Society of Nephrology,2009
16. Coppo R, Amore A,Peruzzi L, et al. Angiotensin Antagonists and Fish Oil
17. for Treating IgA Nephropathy. In : IgA Nephropathy To Day.ed Tomino Y Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 157,27-36
18. Kawamura T. Treatment of IgA Nephropathy: Corticosteroids, Tonsillectomy, and
19. Mycophenolate Mofetil. In : IgA Nephropathy To Day.ed Tomino Y Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007; 57:37-43
20. Rosselli J, Thacker S, Karpinski J, Petkewicz K. Treatment of IgA Nephropathy: An Update. The Annals of Pharmacotherapy n 2011 October, Volume 45:1284-96
21. Floege J, Eitner F. Current Therapy for IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011,22: 1785-1794

274

NEFRITIS HEREDITER

Jodi Sidharta Loekman

PENDAHULUAN

Nefritis herediter biasa disebut sebagai sindrom Alport merupakan penyakit glomerulus yang progresif terutama pada laki-laki dan sering disertai gangguan saraf pendengaran dan penglihatan. Sindrom ini dipublikasikan dalam British Medical Journal tahun 1927 oleh Cecil Alport. Prevalensi penyakit ini diperkirakan 1 dari 50.000 kelahiran hidup. Sejak tahun 1980 telah dapat dibuktikan bahwa kelainan sindrom Alport terletak pada membran basalis glomerulus (MBG) akibat mutasi genetik pada *collagen protein family* tipe IV. Secara genetik merupakan penyakit heterogenik dengan *x-linked inheritance,* baik *autosomal recessive* maupun *autosomal dominant variants.* Pada 80% pasien, penyakit ini diturunkan melalui *x-linked trait* berasal dari mutasi gen COL4A5 pada kromosom x sehingga dapat dijumpai keadaan yang spesifik yaitu tidak akan terjadi penurunan dari seorang bapak ke anak laki-laki karena sifat genetik laki-laki hanya melalui kromosom y, tetapi dapat memberikan kromosom x abnormal kepada anak perempuannya. Perempuan dengan *x-linked* Sindrom Alport merupakan karier heterogenik dari penyakit mutasi genetik ini dan dapat menurunkannya kepada anak laki-laki maupun perempuan. Pada *autosomal recessive* sindrom Alport, mutasi berasal dari gen COL4A3, COL4A4 ataupun COL4A6.

PATOGENESIS

MBG awalnya normal lalu mengalami perubahan menjadi bilaminer lalu multilaminer dan akhirnya mendesak lengkung kapiler glomerulus, glomerulus menjadi sklerotik, tubulus mengalami atrofi, interstisium mengalami fibrosis. Dengan pemeriksaan antibodi monoklonal dapat diketahui bahwa COL4A3, 4 dan 5 terdistribusi secara normal pada MBG, kapsul Bowman dan juga pada membran basalis *distal collecting tubule*, serta pada membran-membran di koklea dan mata, dengan demikian kerusakan yang terjadi pada organ tersebut mempunyai persamaan proses.

PERUBAHAN HISTOLOGIS

Perubahan awal berupa penebalan MBG lalu terjadi *longitudinal splitting* dan memberikan gambaran berlapis *(multi-laminated)* akibat proses *injury and repair,* kemudian berlanjut dengan perubahan glomerulus melalui proses glomerulosklerosis.

MANIFESTASI KLINIS

Biasanya manifestasi klinis berupa hematuri asimtomatik, jarang terjadi *gross hematuri*, terjadi pada usia muda, mikrohematuri persisten sering terjadi terutama pada anak laki-laki. Pada tahap awal biasanya kreatinin serum dan tekanan darah tidak mengalami perubahan, tetapi dengan berjalannya waktu fungsi ginjal mengalami penurunan secara progresif yang ditandai proteinuria yang semakin persisten dan menjadi gagal ginjal tahap akhir pada usia 16 sampai 35 tahun. Variasi gambaran klinis ditentukan oleh besarnya mutasi genetik.

Gangguan ekstrarenal yang paling sering didapati adalah hilangnya pendengaran, dimulai dengan hilangnya kemampuan mendengarkan nada-nada tinggi dan akhirnya hilang kemampuan mendengar percakapan normal. Pada mata dijumpai gangguan berupa kurangnya kemampuan lengkung lensa mata (*anterior lenticonus*), bintik putih atau kuning di daerah perimakular retina, kelainan kornea berupa distrofi polimorfis posterior dan erosi kornea, dan berakhir dengan mundurnya ketajaman penglihatan.

Megatrombositopenia dapat ditemukan pada tipe *autosomal dominant.*

DIAGNOSIS

Adanya riwayat penyakit ginjal disertai gangguan pendengaran pada anggota keluarga merupakan tuntunan untuk mencurigai sindrom Alport. Hal ini dihubungkan dengan adanya hematuri glomerulus persisten. Pada biopsi ginjal ditemukan adanya kelainan MBG. Perkembangan klinis menuju pada progresivitas penyakit ginjal kronis serta bila mungkin tes genetika adanya mutasi gen COL4A5, COL4A3, COL4A4.

DIAGNOSIS BANDING

1. Penyakit Fabry (*Angiokeratoma corporis diffusum universale*)
2. Sindrom Nail-patella (*Osteo-onychodysplasia*)
3. Sindrom nefrotik kongenital.
   Kelainan ini tanpa disertai gangguan pendengaran.

TERAPI

Saat ini belum ada terapi spesifik, terapi lebih banyak ditujukan pada pengendalian keadaan sekunder akibat gangguan fungsi ginjal seperti pengendalian hipertensi dengan menggunakan *angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Obat ini dapat menurunkan tekanan intraglomerulus dan terbukti dapat menurunkan laju progresivitas penurunan fungsi ginjal. Untuk pencegahan terhadap meluasnya ekspansi mesangial dapat diberikan Siklosporin A terutama pada pasien dengan proteinuria berat, sedangkan untuk pengendalian fosfat digunakan pengikat fosfat, serta pengendalian dislipidemia menggunakan statin. Gangguan fungsi pendengaran biasanya permanen sehingga pasien dapat diberikan pelatihan keterampilan berkomunikasi dengan isyarat, gangguan pada lensa mata dapat diatasi dengan penggantian lensa mata atau penggantian kornea. Dialisis dilakukan pada penyakit ginjal kronik tahap akhir.

Transplantasi Ginjal

Dilakukan pada pasien yang sudah pada tahap akhir penyakit ginjal kronik. Dilaporkan bahwa 3 sampai 4% dari pasien transplantasi ginjal tersebut mengalami *anti-GBM antibody disease* dan umumnya terjadi pada tahun pertama pasca transplantasi, terjadi glomerulonefritis kresentik dan berakhir dengan *graft loss*. Bila terjadi hal tersebut maka plasmaferesis dan pemberian Siklofosfamid merupakan pilihan pengobatan. Berulangnya sindrom Alport pasca transplantasi tidak pernah dijumpai sampai saat ini.

PENCEGAHAN

Pencegahan dapat dilakukan dengan menjalani konsultasi pra-nikah pada seseorang dengan riwayat penyakit ginjal dan ketulian dalam keluarganya. Keadaan tersebut potensial mempunyai risiko terhadap sindrom Alport. Konsultasi dilakukan oleh ahli genetika.

REFERENSI

Adler, Cohen, Glassock. Secondary glomerulus disease. The kidney. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 1555-61.

Chen D, Jefferson B, Harvey SJ, Zheng K. Cyclosporine A slows the progressive renal disease of alport syndrome (X-linked hereditary nephritis): result from a canine model. J Am Soc Nephrol.2003;14:690-8.

Chugh KS, Agarwal VSA, Jha V. Hereditary nephritis (Alport's syndrome)-clinical profile and inheritance in 28 kindreds.

Ruminska EZ, Szymczak WS, Moszynski B. Chronic hereditary nephritis with hearing loss (Alport's syndrome). Otolaryngol Pol. 1989;43:401-8.

Kahstan CE. Hereditary nephritis (Alport syndrome).

Australian Kidney Foundation. Hereditary nephritis (Alport syndrome). Available from: http://www.kidney.org.au/.

275

AMILOIDOSIS GINJAL

M. Rachmat Soelaeman

PENDAHULUAN

Amiloidosis dan kelompok disproteinemi terdiri dari spektrum beberapa penyakit dan secara patogenesis berhubungan dengan penimbunan material derivat imunoglobulin dalam ginjal.

Amiloidosis adalah suatu penyakit penimbunan hasil metabolisme yang unik, dan yang ditimbun merupakan protein fibriler yang tidak larut di dalam jaringan tubuh.

DEFINISI

Amiloidosis ginjal adalah penyakit dengan karakteristik penimbunan polimer protein di ekstraselular dan gambaran dapat diketahui dengan histokimia dan gambaran ultrastruktur yang khas. Polimer protein merupakan struktur tersier dan mempunyai ciri khas dalam perwarnaan serta stabil dalam kedaan patologis. Penimbunan interstisial yang progresif akan menyebabkan disfungsi organ dan menimbulkan gejala.

SEJARAH

Virchow adalah peneliti pertama yang memberi nama amiloidosis untuk reaksi warna material yang khas, setelah pewarnaan iodium dan sulfur. Interpretasi seperti ini mengundang kontroversi untuk mempelajari lebih lanjut mengenai komposisi proteinnya.

KLASIFIKASI

Amiloidosis dibagi berdasarkan manifestasi klinis dan tempat penimbunan material, tetapi pembagian yang sekarang adalah berdasarkan kimia material.

Terdapat 2 tipe sistemik yang paling banyak yaitu AL (amiloidosis primer atau mieloma terkait amiloidosis) dan AA (sekunder atau amiloidosis reaktif). Pendapat dahulu, adanya deposit N terminal dari fragmen kappa atau lamda rantai pendek imunoglobulin dan pendapat sekarang adalah berhubungan dengan fase akut reaktan serum reaktan amiloid A (SAA) sebagai prekursor protein amiloidogenik. Klasifikasi amiloidosis terdapat pada **tabel 1**.

Struktur amiloid dapat dipelajari dengan melihat atau mempelajari morfologi. Setelah pengecatan *congo-red* ternyata amiloid mempunyai struktur polaroid dan terlihat khas bentuk dikelilingi seperti apel hijau. Terlihat secara teratur morfologi deposit amiloid dalam mesangium glomerulus. Gambaran ini sering terdapat pada semua tipe amiloid dan pada preparat fibril murni. Radiologi kristalografi akan terlihat fibril terdiri dari rantai polipeptida tegak lurus sepanjang aksis fibril

ETIOLOGI DAN INSIDENS

Berdasarkan data suatu RS di AS, amiloidosis terdapat hanya 0,7% dari 11.586 atopsi pada 1961 sampai 1970. Etiologi amiloidosis berhubungan dengan klinis: multipel mieloma, penyakit inflamasi menahun, tetapi kebanyakan tipe primer. Insidens amiloidosis berhubungan pula dengan *plasma cell dyscrasias*, tetapi etiologi amiloidosis sekunder bergeser dari infeksi supuratif menahun ke penyakit rematik.

PATOGENESIS

Perbedaan mekanisme patogenesis berdasarkan perubahan protein amiloidogenik dan konfirmasi patologis

Tabel 1. Fibril Protein Amiloid, Prekursor, Distribusi Deposit Amiloid, dan Penyakit Dasar

Klasifikasi	Prekursor protein	Distribusi: sistemik (S), lokal (L)	Penyakit dasar
AL	Imunoglobulin rantai ringan	S,L	Mieloma multipel, diskrasia plasma sel plasma, amiloidosis, AL primer.
AA	Amiloid serum A	S	Amiloidosis AA sekunder; infeksi kronik (malaria, TB) atau inflamasi (AR, spondilitis ankilosing); keganasan (limfoma Hodgkin dan gastrointestinal, karsinoma, GU)
Aβ2M	Mikroglobulin-β2.	S, L	Hemodialisis; deposit primer di sendi.
Aβ	PP Aβ	L	Penyakit Alzheimer sporadis, penuaan, sindrom *Down*
ATTR	Transtiretin	S	FAP (tipe Portugis) Amiloidosis kardiovaskular senil
Apr P	Protein Prion	L	CJD sporadis (iatrogenik)
		L	CJD familial, FFI
AApoAI	Apolipoprotein AI	S	Amiloidosis sistemik
		L	Arteriosklerosis
AApo AII	Apolipoprotein AII	S	Amiloidosis ginjal herediter
Agel	Geisolin	S	FAP (tipe *Finnish*), *Lattice corneal dystrophy*
Alys	Lisozim	S	Amiloidosis viseral familial (ginjal, hati, limpa)
Acys	Sistatin C	S	Amiloidosis familial (tipe *Icelandic*)
Afib, or Aα	Fibrinogen rantai α	S	Amiloidosis sistemik herediter
AI APP	Polipeptida amiloid pankreas	L	Insulinoma
		L	langerhans pankreas
AANF	Peptida natriuretik atrial	L	Fibrilasi atrial
Apro	Prolaktin	L	Pituitari
Ains	Insulin	L	latrogenik
Aker	Kerato-epitelin	L	Kornea
A (tbn)	tbn	L	Tumor-tumor *Pindborg*
Atau	Protein Tau	L	Otak

Terdapat beberapa macam mekanisme: 1). protein dengan tendensi melipat secara tidak normal sesuai umur (transtiretin pada sistemik amiloidosis senilis) atau konsentrasi dalam serum tinggi disebabkan ekspresi yang berlebihan (AA amiloidosis) atau berkurangnya penjernihan dari sirkulasi (β_2–mikroglobulin pada hemodialisis). 2). mutasi sehingga penggantian asam amino tunggal pada protein prekursor, sehingga keadaan tidak stabil (herediter). 3). preteolitik parsial dari protein prekursor sehingga tidak terdapat protein fibriler (prekursor protein b-amiloid (APP) pada penyakit Alzheimer). 4). kehilangan mekanisme penghilangan peptida amiloidogenik dengan konsentrasi lokal yang tinggi.

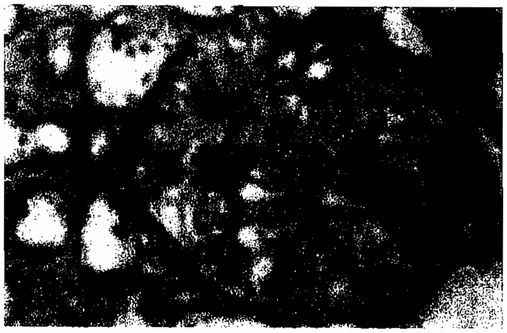
Peranan Faktor perangsang amiloid (AEP) belum dimengerti secara baik dalam proses pembentukan fibril. Komponen serum amiloid P (SAP) dan komponen membrana basalis, diantaranya glukosaminoglikan sulfat, laminin, fibronektin, dan tipe IV kolagen terdapat pada kondisi yang berhubungan dengan fibril AA amilod. Secara pasti semua hal tersebut masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Mekanisme dan tempat penimbunan:

1. Penurunan fungsi organ disebabkan selain oleh perubahan fisis, arsitektur, dan fungsi karena adanya fibril amiloid; juga oleh secara pengaruh lokal toksin fibril.
2. Dapat pula disebabkan oleh *oxidative stress* dan aktifasi apoptosis, seperti terjadi pada amiloidosis AL.
3. Sampai 25% kelainan hanya pada satu organ. Deposit mungkin spesifik organ, seperti pada amiloidosis β2 mikroglobulin terdapat pada sendi, Aα (A fib) amiloid pada parenkim ginjal.

MANIFESTASI KLINIS

Amiloidosis sistemik pada umumnya progresif dan fatal, tetapi perjalanan penyakitnya masih tetap belum diketahui



Gambar 1. Endapan amiloid pada kapiler menyumbat glomerulus dan menyebabkan mesangium menebal

Gambar 2. Amiloid dengan pengecatan *congo red,* terlihat amiloid tersebar dalam glomerulus

Gambar 3. Membran basalis dan kapiler glomerulus menebal akibat penumpukan amiloid

Gambar 4. Endapat atau deposit amiloid pada korteks ginjal seperti lilin abu

pasti, sebab pengenalan klinis sangat kurang sampai pada fase terakhir. Amioloidosis dapat mengenai semua umur dan jenis kelamin. Presentasi atau manifestasi klinis tergantung dari distribusi dan jumlah timbunan amiloid, dan gejalanya tidak spesifik. Gejala dan tanda yang sudah diketahui pada amiloidosis sistemik adalah makroplosisa, sindrom nefrotik, gagal ginjal, sindrom carpal tunnel, neuropati sensorik dan motorik, gagal jantung atau aritmia, hepatosplenomegali, diare, malabsorpsi, ulkus, limpadenopati, gangguan pembekuan darah, fragilitas kapiler, dan gangguan agregasi trombosit.

Gejala amiloidosis AL yang paling sering terdapat pada diskrasia sel plasma atau sel B, atau gamopati monoklonal; amiloidosis sering bersamaan dengan mieloma 15% tidak disertai penyakit lain. Pada amiloidosis AL yang mengenai gastrointestinal (7%) sering disertai perdarahan hebat sehingga mengancam jiwanya. Prognosis amiolodosis AL 12-15 bulan atau kurang bila ada mieloma. bila amioloid mengenai liver (9 %) prognosis lebih baik.

Amiloidosis AA (sekunder) terdapat pada penyakit inflamasi menahun atau infeksi; penyakit yang sering menyertai adalah artritis rematoid, arteritis rematoid juvenilis, dan ankilosis spondilitis. Malaria, lepra, dan tuberkulosis merupakan infeksi menahun dan sering menyertai amiloidosis AA. Amiloidosis AA dapat disertai pula penyakit Hodgkin, keganasan dalam saluran makanan dan saluran kemih. Prognosis amiloidosis AA, 50% selama 5 tahun dan 25% selama 15 tahun.

DIAGNOSIS

Diagnosis klinis amiloidosis merupakan salah satu tantangan dalam kedokteran. Langkah pertama adalah kecurigaan secara klinis, selanjutnya dilakukan pendekatan oleh beberapa disiplin ilmu dan termasuk dalam pendekatan ini adalah riwayat keluarga, pemeriksaan klinis, dan mempelajari jaringan.

Teknik biokimia dan molekular merupakan pilihan pemeriksaan diagnostik dan bila imunohistokimia gagal menemukan deposit protein hal yang mendukung pada organ yang terkena. Teknik ini penting pula untuk pemeriksaan keluarga yang mempunyai kemungkinan amiloidosis familier. Lebih dari 100 mutan amiloidogenik telah dapat teridentifikasi sebgai amiloidosis sistemik herediter, dan bentuk herediter ini sering salah diagnosis sebagai amiloidosis AL karena penampilan klinis yang hampir sama. Efektivitas pengobatan dan prognosis akan dipengaruhi oleh diagnosis lebih awal, penemuan tipe fibril protein endapan (deposit), dan konseling genetik. Analisis DNA dengan mempergunakan PCR perlu pula dilakukan untuk mengetahui terjadi mutasi.

Teknik yang lebih akurat adalah pemeriksaan dengan skintigrafi untuk mendeteksi deposit pada organ dan pemeriksaan ini *noninvasive*.

TERAPI

Sampai saat ini tidak ada pengobatan yang diprediksi efektif untuk pencegahan fibrilogenesis atau memobilisasi deposit yang sudah stabil, tetapi beberapa pasien pernah dilaporkan mengalami regresi deposit.

Tindakan primer adalah memperbaiki kondisi yang mendasarinya untuk mencegah produksi yang berlebihan dari protein prekursor atau mengurangi deposit atau pembentukan fibril.

Penggunaan melfalan, deksametason, kolkisin, atau kombinasinya dapat digunakan untuk amiloidosis AL dan ternyata dapat memperbaiki fungsi organ yang terkena. Dosis tinggi kemoterapi diikuti oleh transplantasi sumsum tulang atau *stem cell* mungkin akan meningkatkan *survival rates*. Telah dilaporkan pula penurunan progresif fungsi hati, kemudian dilakukan transplantasi hati, kemudian diikuti transplantasi *stem cell*.

Pada amiloidosis AA diberikan yang agresif untuk penyakit dasarnya, umpanya pada rematoid artritis diebrikan imunosupresif. Kolkisin dapat mencegah terjadi amiloid, demam mediteranian, dan memperbaiki fungsi organ. Transplantasi ginjal akan memperbaiki β2 mikroglobulin, prekursor amiloidosis AH dan *high-flux hemodialysis* mungkin mencegah *HD-related amyloidosis*.

REFERENSI

Appel GB, Radhakrishnan J, and D'Agati WD. Secondary glomerulus disease. In: BM Brenner, editor. The kidney. 7th edition. Library of congress cataloging Publication; 2004. p. 1418-23.

Basi S, Schulman G, and Fogo AB. Multiple complications in multiple pyeloma. 2005;45(3):619-23.

Brunt EM, Tiniakos DG. Metabolic storage disease: amyloidosis. Clin Liver Dis. 2004; 8(4):915-30.

Murphy CL. Renal apolipoprotein A-I associated with a novel mutant leu 64 Pro. Am J Kidney Dis. 2004;44(6):1103-9.

Schwartz MM, Korbet SM. Amyloidosis and the dysproteinemias. Immunologic renal disease. New York: Lippincot-Raven; 1997. p. 1147-60.

Yazaki M. A patient with severe renal associated with an immunglobulin g-heavy chain fragment. Am J Kidney Dis. 2004;43(5):619-23.

276

PENYAKIT GINJAL DIABETIK

Harun Rasyid Lubis

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) telah mengumumkan bahwa prevalensi diabetes melitus (DM) akan meningkat di seluruh dunia pada milenium ketiga ini, termasuk negara di Asia Tenggara, di antaranya di Indonesia. Sebagian besar dari penyakit ini adalah DM tipe 2. Sekitar 40% dari pasien DM terdapat keterlibatan ginjal, sehingga dapat dipahami bahwa masalah penyakit ginjal diabetik (PGD) juga akan mengalami peningkatan di era awal abad 21 ini. Pada dekade ini juga, di banyak negara maju PGD tercatat sebagai komponen terbanyak dari pasien baru yang menjalani terapi pengganti ginjal. Keadaan yang sama sudah mulai juga kelihatan di Indonesia.

Pada pasien DM, berbagai gangguan pada ginjal dapat terjadi, seperti terjadinya batu saluran kemih, infeksi saluran kemih, pielonefritis akut maupun kronik, dan juga berbagai bentuk glomerulonefritis, yang selalu disebut sebagai penyakit ginjal non diabetik pada pasien diabetes. Akan tetapi yang terbanyak dan terkait secara patogenesis dengan diabetesnya adalah PGD, yang secara klasik patologinya diuraikan oleh Kimmelstiehl-Wilson pada tahun 1936, berupa glomerulosklerosis yang noduler dan difus.

PATOGENESIS

Kelebihan gula darah memasuki sel glomerulus melalui fasilitasi *glucose transporter* (GLUT), terutama GLUT1, yang mengakibatkan aktivasi beberapa mekanisme seperti *poloy pathway, hexoamine pathway, Protein Kinase C (PKC) pathway*, dan penumpukan zat yang disebut sebagai *advanced glycation end-products* (AGEs). Beberapa zat biologis aktif ternyata dapat dijumpai pada berbagai percobaan, baik in vitro maupun in vivo, yang dapat berperan penting dalam pertumbuhan sel, diferensiasi sel, dan sintesis bahan matriks ekstraselular. Diantara zat ini adalah *mitogen activated protein kinases* (MAPKs), PKC-b isoform dan *extracellular regulated protein kinase* (ERK). Ditemukannya zat yang mampu menghambat aktivitas zat zat tersebut telah terbukti mengurangi akibat yang timbul, seperti mencegah peningkatan derajat albuminuria dan derajat kerusakan struktural berupa penumpukan matriks mesangial. Kemungkinan besar perubahan ini diakibatkan penurunan ekspresi *transforming growth factor*-β (TGF- β) dan penurunan *extracellular matrix* (ECM). Peran TGF-β dalam perkembangan nefropati diabetik ini telah ditunjukkan pula oleh berbagai peneliti, bahwa kadar zat ini meningkat pada ginjal pasien diabetes. Berbagai proses di atas dipercaya bukan saja berperan dalam terbentuknya nefropati pada pasien DM akan tetapi juga dalam progresifitasnya menuju tahap lanjutan.

Penelitian dengan menggunakan *micro-puncture* menunjukkan bahwa tekanan intra glomerulus meningkat pada pasien DM bahkan sebelum tekanan darah sistemik meningkat. Perubahan hemodinamik ginjal ini diduga terkait dengan aktivitas berbagai hormon vasoaktif, seperti angiotensin-II (A-II) dan endotelin. Apakah peningkatan jalur hormonal ini terkait dengan hiperglikemia belum jelas, akan tetapi pada binatang percobaan pemberian penghambat ACE ataupun *angiotensin receptor blocker* telah ditunjukkan mengurangi tekanan intraglomerulus. Oleh karena penghambat ACE bukan hanya mempengaruhi jalur terkait angiotensin-II tetapi juga mempengaruhi degradasi bradikinin, suatu vasodilator, maka sebenarnya belum dapat disimpulkan pengaruh baik tersebut adalah diberikan oleh antagonis terhadap A-II. Begitupun berbagai laporan telah juga menunjukkan bahwa pengaruh utama dari penghambat ACE terhadap terjadinya albuminuria jangka panjang serta perubahan struktural glomerulus adalah melalui kemampuannya menghambat A-II.

Pasien dengan nefropati diabetik juga mempunyai risiko tertinggi untuk mendapat penyulit penyakit kardiovaskular, sebagaimana juga retinopati dan neuropati. Penyakit kardiovaskular berhubungan erat dengan disfungsi endotel (DE), yang pada diabetes juga meningkat. DE merupakan penyulit banyak faktor risiko dan dianggap berperan penting, baik dalam memicu terjadinya maupun dalam progresivitas aterosklerosis. Pada berbagai faktor risiko tersebut, seperti LDL-kolesterol yang oksidatif, merokok, dan hipertensi, A-II dan diabetes memicu aterosklerosis melalui aktivasi endotel. Keseluruhan faktor risiko ini membuat ketersediaan *nitric oxide* (NO) berkurang baik karena produksi yang menurun ataupun degradasi yang meningkat, kesemuanya menambah lagi aktivasi endotel. Pada DM tipe 1 keadaan ini terlihat mendahului terjadinya mikroangiopati diabetik dan mungkin juga sebagai penyebabnya.

Ada pandangan bahwa hiperglikemia memudahkan terjadinya DE, selanjutnya faktor lain berperan untuk menentukan pasien mana yang akan mengalami nefropati diabetik dan angiopati yang agresif dan pasien mana pula yang tidak. Faktor itu adalah genetik dan lingkungan. Pada pasien DM tipe 2, DE sudah muncul sejak awal ditemukannya diabetes dan merupakan petanda buruk. Tidak jelas apakah DE pada diabetes ini disebabkan hiperglikemi atau faktor lain. Faktor penentu lain yang paling penting adalah peningkatan inflamasi. Ada yang berpendapat bahwa DE pada DM adalah primer, dengan kata lain DE adalah penyebab dan bukan disebabkan DM.

Genetik adalah faktor penentu lain yang erat kaitannya dengan terjadinya nefropati diabetik. Hanya sekitar 40% pasien DM tipe 1 maupun DM tipe 2 yang jatuh kedalam nefropati diabetik. Lainnya terbebas dari penyulit diabetes ini. Telah banyak penelitian yang menyimpulkan bahwa terjadinya nefropati diabetik terkumpul pada kelompok keluarga tertentu. Salah satu yang selalu diselidiki orang adalah polimorfisme pada *renin angiotensin system* (RAS), ada 2 jenis yang sudah dikenali yaitu genotip M235T dari angiotensinogen dan insersi/delesi (I/D) dari genotip ACE. Selalu dikemukakan bahwa genotip DD mempunyai kaitan dengan terjadinya makroangiopati pada pasien DM tipe 2 dari ras Cina, akan tetapi tidak pada ras lain. Masih menjadi pertanyaan besar apakah nefropati diabetik diturunkan bersamaan dengan DM? Apakah timbulnya nefropati diabetik semata mata karena penyulit seperti hipertensi, ataupun resistensi insulin? Pertanyaan ini belum punya jawaban yang jelas.

DIAGNOSIS DAN PERJALANAN KLINIS

Diagnosis PGD dimulai dari dikenalinya albuminuria pada pasien DM, baik tipe 1 maupun tipe 2. Bila jumlah protein/albumin di dalam urin masih sangat rendah sehingga sulit dideteksi dengan metode pameriksaan urin yang biasa, akan tetapi sudah >30 mg/24 jam ataupun >20 ug/menit, disebut juga sebagai mikroalbuminuria. Ini sudah dianggap sebagai nefropati insipien. Derajat albuminuria/proteinuria ini dapat juga ditentukan dengan rationya terhadap kreatinin dalam urin yang diambil sewaktu, disebut sebagai albumin/kreatinin ratio (ACR). Tingginya ekskresi albumin/protein dalam urin selanjutnya akan menjadi petunjuk tingkatan kerusakan ginjal seperti terlihat dalam tabel 1.

Tabel 1. Tingkat Kerusakan Ginjal yang Dihubungkan dengan Ekskresi Albumin/Protein dalam Urin

Kategori	Kumpulan urin 24 jam (mg/24hr)	Kumpulan urin sewaktu (μg/min)	Urin sewaktu (μg/mg creat)
Normal	<30	<20	<30
Mikroalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Albuminuria klinis	≥300	≥200	≥300

Sebaiknya dilakukan pemeriksaan 2-3 spesimen urin dalam 3-6 bulan. Hati-hati terhadap proteinuria yang timbul pada latihan fisik dalam 24 jam terakhir, infeksi, demam, payah jantung, hiperglikemia yang berat, tekanan darah yang sangat tinggi, piuria dan hematuria. (Dikutip dari ADA, 2004)

Secara tradisional Penyakit Ginjal Diabetik selalu dibagi dalam tahapan sebagai berikut:

Tahap I. Pada tahap ini LFG meningkat sampai 40% di atas normal yang disertai pembesaran ukuran ginjal. Albuminuria belum nyata dan tekanan darah biasanya normal. Tahap ini masih reversibel dan berlangsung 0-5 tahun sejak awal diagnosis DM tipe I ditegakkan. Dengan pengendalian glukosa darah yang ketat biasanya kelainan fungsi maupun struktur ginjal akan normal kembali.

Tahap II. Terjadi setelah 5-10 tahun diagnosis diabetes tegak, saat perubahan struktur ginjal berlanjut dan LFG masih tetap meningkat. Albuminuria hanya akan meningkat setelah latihan jasmani, keadaan stres, atau kendali metabolik yang memburuk. Keadaan ini dapat berlangsung lama. Hanya sedikit yang akan berlanjut ke tahap berikutnya. Progresifitas biasanya terkait dengan memburuknya kendali metabolik. Tahap ini disebut sebagai tahap sepi (*silent stage*).

Tahap III. Ini adalah tahap awal nefropati (*incipient diabetic nephropathy*), saat mikroalbuminuria telah nyata. Tahap ini biasanya terjadi setelah 10-15 tahun diagnosis diabetes tegak. Secara histopatologis juga telah jelas penebalan membrana basalis glomerulus. LFG masih tetap tinggi dan tekanan darah sudah ada yang mulai meningkat. Keadaan ini dapat bertahan bertahun tahun dan progresivitas masih mungkin dicegah dengan kendali glukosa dan tekanan darah yang ketat.

Tahap IV. Ini merupakan tahapan saat nefropati diabetik bermanifestasi secara klinis dengan proteinuria yang nyata dengan pemeriksaan biasa, tekanan darah sering meningkat serta LFG yang sudah menurun di bawah normal. Ini terjadi setelah 15-20 tahun diabetes tegak. Penyulit diabetes lain sudah pula dapat dijumpai seperti retinopati, neuropati, gangguan profil lemak, dan gangguan vaskular umum. Progresivitas ke arah gagal ginjal hanya dapat diperlambat dengan pengendalian glukosa darah, lemak darah, dan tekanan darah.

Tahap V. Ini adalah tahap gagal ginjal, saat LFG sudah sedemikian rendah sehingga pasien menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik dan memerlukan tindakan khusus yaitu terapi pengganti, dialisis maupun cangkok ginjal.

Pada DM tipe 2 saat diagnosis ditegakkan, sudah banyak pasien yang mangalami mikro- dan makro-albuminuria, karena sebenarnya DM telah berlangsung bertahun-tahun sebelumnya. Lagipula keberadaan albuminuria kurang spesifik untuk adanya nefropati diabetik. Tanpa penanganan khusus 20-40% dari pasien ini akan melanjut pada nefropati nyata. Setelah terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus maka laju penurunan akan bervariasi secara individual, akan tetapi 20 tahun setelah keadaan ini, hanya sekitar 20% dari pada mereka yang berlanjut menjadi (penyakit ginjal tahap akhir) PGTA.

Pada tahap ini tidak ada lagi perbedaan antara DM tipe 1 dan tipe 2. Begitupun karena usia pasien dengan DM tipe 2 lebih tua, maka banyak pula pasien yang diiringi penyakit jantung koroner, yang sering membuat pasien tak sampai mencapai PGTA. Tetapi karena penanggulangan PJK dewasa ini telah lebih baik maka banyak pula pasien DM yang hidupnya cukup lama untuk sampai mengalami gagal ginjal.

TERAPI DAN PENCEGAHAN

Tanda klinik bagi setiap tahap terutama adalah hiperglikemia, hipertensi, dan selalu dijumpai hiperlipidemia. Keseluruhan tanda klinik ini sekaligus merupakan faktor risiko untuk progresivitas ke tahap berikutnya sampai ke tahap akhir. Faktor risiko lainnya adalah konsumsi rokok. Dengan demikian maka terapi di tiap tahapan pada umumnya sama dan adalah juga merupakan tindakan pencegahan untuk memperlambat progresivitas dimaksud. Terapi dasar adalah kendali kadar gula darah, kendali tekanan darah dan kendali lemak darah. Di samping itu perlu pula dilakukan upaya mengubah gaya hidup seperti pengaturan diet, menurunkan berat badan bila berlebih, latihan fisik, menghentikan kebiasaan merokok, dll, juga tindakan preventif terhadap penyakit kardiovaskular.

Pengendalian Kadar Gula Darah

Berbagai penelitian klinik jangka panjang (5-7 tahun), dengan melibatkan ribuan pasien telah menunjukkan bahwa pengendalian kadar gula darah secara intensif akan mencegah progresivitas dan mencegah timbulnya penyulit kardiovaskular, baik pada pasien DM Tipe 1 maupun DM Tipe 2. Oleh karena itu perlu sekali diupayakan agar terapi ini dilaksanakan sesegera mungkin. Yang dimaksud dengan pengendalian secara intensif adalah pencapaian kadar HbA1c <7%, kadar gula darah preprandial 90-130 mg/dl, post-prandial <180 mg/dl.

Pengendalian Tekanan Darah

Pengendalian tekanan darah juga telah ditunjukkan memberi efek perlindungan yang besar, baik terhadap ginjal, renoproteksi, maupun terhadap organ kardiovaskular. Makin rendah tekanan darah yang dicapai makin baik pula renoproteksi. Banyak panduan yang menetapkan target yang seharusnya dicapai dalam pengendalian tekanan darah pada pasien diabetes. Pada umumnya target adalah tekanan darah <130/90 mmHg, akan tetapi bila proteinuria lebih berat, >1gr/24 jam maka target perlu lebih rendah, yaitu <125/75 mmHg. Harus diingat bahwa mencapai target ini tidak mudah. Sering harus memakai kombinasi berbagai jenis obat, dengan berbagai efek samping, dan harga obat yang kadang sulit dijangkau pasien. Hal terpenting yang perlu diperhatikan adalah tercapainya tekanan darah yang ditargetkan, apapun jenis obat yang dipakai. Tetapi karena *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE-I) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) dikenal mempunyai efek antiproteinurik maupun renoproteksi yang baik, maka obat-obatan ini sebagai awal pengobatan hipertensi pada pasien DM.

Pengaturan Diet

Pengaturan diet terutama dalam kerangka manajemen DM tidak diterangkan dalam judul ini. Dalam upaya mengurangi progresivitas nefropati maka pemberian diet rendah protein sangat penting. Dalam suatu penelitian klinik selama 4 tahun pada pasien DM tipe 1 yang diberi diet mengandung protein 0,9 gram/kgBB/hari selama 4 tahun menurunkan risiko terjadinya penyakit ginjal tahap akhir (PGTA=ESRD) sebanyak 76%. Umumnya dewasa ini disepakati pemberian diet mengandung protein sebanyak 0,8 gram/kgBB/hari, atau sekitar 10% kebutuhan kalori, pada pasien dengan *Nefropati overt*, tetapi bila LFG telah mulai menurun maka pembatasan protein dalam diet menjadi 0,6 gram/kgBB/hari mungkin bermanfaat untuk memperlambat penurunan LFG selanjutnya. Begitupun harus diantisipasi terjadinya kekurangan nutrisi.

Jenis protein juga berperan dalam terjadinya dislipidemia. Mengganti daging merah dengan daging ayam pada pasien DM tipe 2 menurunkan ekskresi albumin dalam urin sebanyak 46% dengan disertai penurunan kolesterol total, LDL kolesterol, dan apolipoprotein B. Ini mungkin karena komposisi lemak jenuh/tak jenuh pada kedua jenis bahan makanan berbeda. Pasien DM sendiri cenderung mangalami keadaan dislipidemia. Keadaan ini perlu diatasi dengan diet dan obat. Bila diperlukan dislipidemia diatasi dengan statin dengan target LDL kolesterol <100 mg/dl pada pasien DM dan <70 mg/dl bila sudah ada kelainan kardiovaskular.

Penanganan Multifaktorial

Suatu penelitian klinik dari *Steno Diabetes Centre* di Copenhagen mendapatkan bahwa penanganan intensif secara multifaktorial pada pasien DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria menunjukkan pengurangan faktor risiko yang jauh melebihi pananganan sesuai panduan umum penanggulangan diabetes nasional mereka. Juga ditunjukkan bahwa terjadi penurunan yang sangat bermakna pada kejadian kardiovaskular, termasuk strok yang fatal dan non-fatal. Demikian pula kejadian spesifik seperti nefropati, retinopati, dan neuropati autonomik lebih rendah. Yang dimaksud dengan intensif adalah terapi yang dititrasi sampai mencapai target, baik tekanan darah, kadar gula darah, lemak darah, dan miroalbuminuria serta juga disertai pencegahan penyakit kardiovaskular dengan pemberian aspirin. Dalam kenyataannya pasien dengan terapi intensif lebih banyak mendapat obat golongan ACE-I dan ARB. Demikian juga dengan obat hipoglikemik oral dan insulin. Untuk pengendalian lemak darah lebih banyak mendapat statin.

Bagi pasien yang sudah berada pada tahap 5, gagal ginjal, terapi yang khusus untuk gagal ginjal perlu dijalankan, seperti pemberian diet rendah protein, pemberian obat pengikat fosfat dalam makanan, pencegahan dan pengobatan anemia dengan pemberian eritropoietin, dan lain-lain.

REFERENSI

American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. Diabetes Care. 2004;27(S):S65-S7.

American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care. 2004;27(S):S79-S83.

Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: NKF hypertension and diabetes. Executive committee Working Group. Am J Kidney Dis. 2000;36:646-61.

Cooper ME. Seminar: Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. Lancet. 1998;352:213-9.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH and Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. New Engl J Med. 2003;348:383-93.

Gross JL, de Azevedo MJ, Silvero SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. Diabetes Care. 2005;28:176-88.

Kikkawa R, Koya D, Haneda M. Progression of diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis. 2003;41(S1):S19-S21.

King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO ad hoc diabetes reporting group. Diabetes care. 1993;16:157-77.

Merta M, Reiterova J, Rysava R, Kmentova D and Tesaf V. Genetics of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(Suppl 5):24-5.

Roesli R, Susalit E, Djafar J. Nefropati diabetik. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-3. Dalam: Suyono S, dkk, editor. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. p. 356-65.

Satko SG, Langefeld CD, Daelhagh P, Bowdert DW, Rich SS and Freedman BI. Nephropathy in siblings of African Americans with overt type 2 diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis. 2002;40:489-94.

Stehouwer CDA. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non diabetic renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2004;10:778-81.

Sharma K, Ziyadeb FS, Alzahabi B, et al. Increased renal production of transforming growth factor – T β1 in patients with type II diabetes. Diabetes. 1997;46:854-9.

USRDS. Incidence and prevalence of ESRD. Am J Kidney Dis. 2004;45(S):S57-S74.

Ziyadeh FN, Isono M, Chen S. Involvement of the transforming growth factor- β system in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2002;6:125-9.

277

GANGGUAN GINJAL IMBAS OBAT

Syaiful Azmi

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ penting dalam tubuh yang berfungsi untuk filtrasi hasil metabolisme, mengatur cairan tubuh dan elektrolit, menjaga keseimbangan asam basa, serta fungsi endokrin. Dalam peranannya mengeliminasi obat-obat dan zat toksik, ginjal sangat rentan mengalami gangguan (*injury*). Hal ini disebabkan sebagian besar darah melalui ginjal serta hipertonisitas di medula dan tubuli menyebabkan obat dan metabolitnya terkonsentrasi di ginjal sebelum diekskresikan ke dalam urin.

Mekanisme gangguan ginjal imbas obat-obatan ini bervariasi dan seluruh struktur ginjal dapat mengalami kerusakan, seperti : jaringan tubulointerstisial, glomerulus, tubuli, dan vaskuler. Tampilan klinis gangguan ginjal imbas obat dapat berupa tubulopati, glomerulonefritis, gangguan ginjal akut /*Acute Kidney Injury* (GgGA/AKI), dan penyakit ginjal kronik (PGK)

Hal penting yang perlu dilakukan sejal awal untuk mencegah kerusakan ginjal adalah mengenal obat-obat yang bersifat nefrotoksik dan segera menghentikan pemakaian obat-obat tersebut bila terjadi gejala nefrotoksisitas obat.

EPIDEMIOLOGI

Angka kejadian nefrotoksisitas obat tercatat meningkat dari tahun ke tahun. Patel H dan kawan-kawan melaporkan pada tahun 1998 terdapat 60 penderita di Inggris yang dirawat dengan *drug induced nephropathy*, dan jumlahnya meningkat 6 kali lipat menjadi 414 penderita pada tahun 2005 dengan rerata usia terbanyak 58 tahun.[1] Taber SS melaporkan angka kejadian *drug-associated nephrotoxicity* di Amerika Serikat yang menyebabkan AKI sebesar 18-27%. Obat-obat yang paling sering menyebabkan AKI imbas obat antara lain obat analgetik non steroid (OAINS), aminoglikosida, amfoterisin B, dan kalsineurin inhibitor.[2]

PATOGENESIS

Terjadinya gangguan ginjal imbas obat dapat melalui beberapa mekanisme, seperti : perubahan hemodinamik ginjal, efek toksik pada tubuli, reaksi hipersensitif, obstruksi tubuli, rabdomiolisis, trombotik mikroangiopati, dan perubahan elektrolit. [3,4,5,6]

Perubahan Hemodinamik Ginjal

Pada orang dewasa normal, sebanyak ± 120 ml plasma mengalami filtrasi di glomerulus setiap menit. Ginjal mempunyai kemampuan untuk mempertahankan hemodinamik di glomerulus agar tetap stabil dengan cara vasodilatasi/vasokonstriksi arteri aferen dan arteri eferen sehingga laju filtrasi glomerulus (LFG) dan produksi urin dapat dipertahankan. Pada keadaan volume darah berkurang, prostaglandin dieksresikan sehingga terjadi vasodilatasi vasa aferen, dan pada waktu bersamaan terjadi aktivasi angiotensin II yang menyebabkan vasokonstriksi vasa eferen sehingga LFG dapat dipertahankan. Kemampuan ginjal untuk mempertahankan hemodinamik ini disebut otoregulasi ginjal.

Obat-obat yang mempengaruhi hemodinamik ginjal antara lain :

a. Obat antiinflamasi non-steroid (OAINS). OAINS dapat menurunkan LFG dengan jalan menghambat sintesis prostaglandin, sehingga terjadi vasokonstriksi vasa aferen.
b. Penghambat enzim konversi angiotensin (ACE-i) dan antagonis reseptor angiotensin (ARB). ACEI dan ARB dapat menghambat pembentukan angiotensin II, sehingga terjadi dilatasi vasa aferen dan eferen yang menyebabkan tekanan dalam glomerulus menurun dan sistem otoregulasi ginjal terganggu
c. Siklosporin A. Siklosporin A menghambat sintesis prostaglandin serta meningkatkan agregasi trombosit yang merupakan faktor predisposisi terjadinya trombosis pembuluh darah ginjal.

Efek Toksik pada Tubuli

Sel-sel tubuli ginjal terutama tubulus proksimal amat rentan terhadap efek toksik obat-obat. Hal ini disebabkan karena filtrat glomerulus yang tinggi pada tubuli sehingga konsentrasi zat toksik juga meningkat. Zat toksik dapat merusak mitokondria sel tubuli, meningkatkan stres oksidatif atau memicu terbentuknya radikal bebas. Obat-obat yang bersifat toksik pada tubuli antara lain : amfoterisin B, tetrasiklin, aminoglikosida, OAINS, parasetamol dosis tinggi, litium karbonat, anti virus, zat kontras (*contrast dye*), dan lain-lain. Obat-obat ini dapat menyebabkan nekrosis tubular akut (NTA), nefropati, serta diabetes insipidus nefrogenik.

Reaksi Hipersensitivitas

Obat-obatan dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas pada glomerulus, tubuli maupun jaringan interstisial sehingga dapat menimbulkan fibrosis dan sikatriks jaringan. Semua obat dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas, namun sejumlah obat yang sering antara lain :

a. Golongan penisilin, emas, hidralazin, OAINS, dan propiltiourasil (PTU) dapat menyebabkan glomerulonefritis atau sindrom nefrotik (SN).
b. Alopurinol, beta laktam, kuinolon, rifampisin, sulfa, anti virus, OAINS, penyekat pompa proton (PPI), dan diuretik dapat menyebabkan nefritis interstisial akut.
c. Antigen yang terkumpul di jaringan interstisium dapat mencetuskan terjadinya reaksi imunologi.
d. Asetaminofen, aspirin, OAINS yang diberikan dalam jangka waktu yang lama dan dosis yang tinggi dapat menyebabkan nefritis interstisial kronik, yang biasanya berlangsung secara progresif menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Kejadian nefritis interstisial kronik lebih jarang bila dibandingkan nefritis interstisial akut.

Nefropati Obstruksi

Kerusakan ginjal dapat juga disebabkan oleh obat-obatan yang menghasilkan kristal yang tidak larut dalam urin. Kristal-kristal ini biasanya mengendap di tubuli distal sehingga menyebabkan obstruksi aliran urin. Pengendapan kristal ini tergantung kadar obat dalam urin dan kadar pH urin. Pasien dengan penyakit ginjal dan dehidrasi berisiko untuk mengalami nefropati kristal ini.

Obat-obat yang sering menyebabkan nefropati obstruksi adalah:

a. Antibiotika, khususnya golongan sulfa
b. Sulfa sulit larut dalam urin terutama bila kadar pH urin asam. Penderita yang mendapat terapi sulfa sangat perlu untuk dipantau keasaman urin dan mendapat terapi alkalinisasi urin.
c. Metotreksat dosis tinggi dapat menyebabkan NTA karena pengendapannya dalam tubuli.
d. Metoxifluran dapat menyebabkan oksaluria dan pembentukan kristal oksalat.
e. Triamteren dapat membentuk *cast* di tubuli yang menyebabkan *triamterene stone*

Rabdomiolisis

Rabdomiolisis adalah suatu sindrom muskuloskeletal akibat penghancuran miosit dan pelepasan zat-zat seperti mioglobin dan kreatin kinase ke dalam plasma. Mioglobin merupakan zat toksik terhadap ginjal dan dapat menyebabkan obstruksi tubuli serta menurunkan LFG. Manifestasi klinis yang menonjol adalah letih, mialgia, dan tampilan warna urin seperti teh pekat. Obat-obat yang dapat menyebabkan rabdomiolisis ini antara lain gemfibrozil, statin, kokain, heroin, ketamin, dan metadon. Obat dan alkohol merupakan 80% penyebab rabdomiolisis, dan dalam perjalanan penyakitnya lebih dari separuh penderita akan mengalami progresivitas menjadi PGTA.

Mikroangiopati Trombotik

Pada mikroangiopati trombotik terjadi gangguan ginjal akibat adanya trombus di mikrosirkulasi. Obat-obat yang dapat menyebabkan mikroangiopati trombotik ini adalah golongan anti agregasi platelet (seperti klopidogrel, tiklopidin), mitomisin C, dan kina.

Perubahan Elektrolit

Perubahan kadar kalium dan kalsium dapat menyebabkan gangguan pada ginjal.

a. Pemberian *loop* diuretik dapat menyebabkan hipokalemia yang dapat menginduksi degenerasi sel tubuli.
b. Hiperkalsemi oleh karena pemberian vitamin D yang berlebihan merupakan predisposisi terjadinya kalsifikasi di dalam ginjal.

Tabel 1. Obat-obat yang Berkaitan dengan Nefrotoksisitas

Kelas Obat / obat (s)	Mekanisme Patofisiologi Gangguan pada Ginjal
Analgetik	Nefritis interstisial kronik
Asetaminofen, aspirin	Nefritis interstisial akut, perubahan hemodinamika intraglomerulus, nefritis interstisial kronik glomerulonefritis
Obat anti-inflamasi non-steroid	
Antidepresan/obat penstabil mood	Rhabdomiolisis
Amitriptilin, doksepin, fluoksetin	Nefritis interstisial kronik,
Litium	glomerulonefritis, rhabdomiolisis

Antihistamin	Rhabdomiolisis
Difenhidramin,	
Doksilamin, Antimikroba	
Asiklovir	
Aminoglikosida	
Amfoterisin B (deoxycholic acid formulation more	Nefritis interstisial akut, nefropati kristal,
so that the ilipid formulation)	Toksisitas sel tubuli,
Beta laktam (penisilin, sefalosporin)	Toksisitas sel tubuli,
Foskarnet Gansiklovir Pentamidin (pentam)	Nefritis interstisial akut, glomerulonefritis
	(ampisillin, penisilin)
	Nefropati kristal, toksisitas sel tubular
	Nefropati kristal
	Toksisitas sel tubuli
Kuinolon	Nefritis interstisial akut,
	nefropati kristal (siprofloksasin)
Rifampin, Sulfonamid	Nefritis interstisial akut
	Nefritis interstisial akut,
Vankomisin	nefropati kristal
Antiretrovirus	Nefritis interstisial akut
Adefovir, sidofovir,	
Tenofovir, Indinavir Benzodiazepin	Toksisitas sel tubuli
Inhibitor Kalsineurin	
Siklosporin	Nefritis interstisial akut, nefropati kristal
	Rhabdomiolisis
Takrolimus	Perubahan hemodinamika intraglomerulus,
	nefritis interstisial kronik, mikroangiopati trombotik
Obat Kardiovaskular	Perubahan hemodinamika intraglomerulus
Angiotensin-converting enzyme	
Inhibitor, angiotensin receptor blockers	
Klopidogrel, tiklopidin, Statin	
Obat Kemoterapi	Perubahan hemodinamika intraglomerulus
Karmustin, semustin	
(masih diteliti)	Mikroangiopati trombotik
Cisplatin Interferon-alfa Metotreksat	Rhabdomiolisis
Mitomisin- C Pewarna kontras	
Diuretik	Nefritis interstisial kronik
Loop diuretics, tiazid	
Triamteren penyalahgunaan obat	Nefritis interstisial kronik, toksisitas sel tubuli
Kokain, heroin, ketamin,	Glomerulonefritis
metadon, metamfetamin	Nefropati kristal
Herbal	Mingroangiopati trombotik
Herbal cina dengan asam aristokolat	Toksisitas sel tubuli
Inhibitor pompa proton	
Lansoprazol	Nefritis interstisial akut
omeprazol, pantoprazol	Nefropati kristal
Obat lainnya	
Alopurinol	
Terapi Emas	Rhabdomiolisis
Haloperidol	
Pamidronat Fenitoin	
Kina Panitidin Zoledronat	Nefritis interstisial kronik
	Nefritis interstisial akut
	Nefritis interstisial akut
	Glomerulonefritis
	Rhabdomiolisis
	Glomerulonefritis
	Nefritis interstisial akut
	Mikroangiopati trombotik
	Nefritis interstisial akut
	Toksisitas sel tubuli

Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician 2008; 78 (6) : 743-83.

FAKTOR RISIKO[7]

Faktor Penderita

- Umur
  Penderita diatas 60 tahun rentan mengalami nefrotoksisitas obat karena biasanya telah terjadi penurunan LFG seiring proses menua, pengurangan jaringan lemak, hipoalbuminemia, pemakaian berbagai macam obat (polifarmasi), dan perubahan komposisi cairan tubuh.
- Jenis kelamin
  Gangguan ginjal akut lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan.
- Penyakit penyerta
  - Gangguan ginjal akut dan PGK
  - Pada GgGA dan PGK terjadi penurunan LFG dan iskemi sel tubuli, sehingga rentan untuk terjadi nefrotoksisitas obat terutama bila LFG < 60 ml/menit
  - Sindroma nefrotik dan sirosis hepatis
  - Penderita SN dan sirosis hepatis mengalami penurunan aliran darah ke ginjal (RBF) dan hipoalbuminemia sehingga konsentrasi obat-obat bebas di sirkulasi meningkat.
  - Ikterus obstruksi
  - Asam empedu yang tinggi dalam sirkulasi mempunyai efek toksik pada sel tubuli.
  - Asidosis dan alkalosis
  - Pada asidosis dan alkalosis terjadi perubahan pH urin yang merupakan faktor risiko terjadinya endapan obat-obat tertentu.
  - Sepsis, asites masif, gagal jantung dapat menyebabkan kekurangan cairan intra vaskular yang juga menyebabkan RBF berkurang.

Faktor Ginjal

Sel-sel tubuli ginjal, terutama lengkung Henle berada dalam lingkungan hipoksia relatif karena tingginya metabolisme untuk transpor aktif beberapa filtrat glomerulus melalui jalur Na^+\$K^+$ATP-ase. Kerja sel yang aktif dan lingkungan hipoksia menyebabkan sel-sel tubuli sangat sensitif terhadap *injury*.

Faktor Obat

Obat yang memiliki efek nefrotoksik adalah aminoglikosida, amfoterisin B, sisplatin, kontras kering, dan siklosporin. Lama pemberian obat dan tingginya dosis obat mempertinggi efek toksik obat terhadap ginjal. Faktor lain termasuk pH urine atau terdapat obstruksi yang menyebabkan aliran urin melambat merupakan faktor presipitasi pembentukan kristal. Kombinasi pemakaian obat juga meningkatkan risiko gangguan ginjal.

Tabel 2. Faktor Risiko yang Meningkatkan Kerentanan Ginjal Terhadap Nefrotoksin

Faktor pasien
Perempuan
Usia lanjut (65 tahun)
Sindrom nefrotik
Sirosis/ikterus obstruktif
Penyakit ginjal akut / kronik
Deplesi volume sirkulasi efektif atau sejati
Penurunan laju filtrasi glomerulus
Reabsorpsi toksin di tubulus proksimal yang meningkat
Laju aliran urin di tubulus distal yang melambat
Gangguan metabolik
Hipokalemia, hipomagnesemia, hiperkalsemia
pH urin alkali atau asam
Gen yang bertanggung jawab atas respon imun
Farmakogenetik yang mempermudah terjadinya toksisitas obat
Mutasi gen di sistem P450 di hati dan ginjal
Mutasi gen pada transporter ginjal dan protein transpor
Faktor ginjal
Laju aliran darah yang tinggi (20-25% dari curah jantung)
Meningkatnya kadar toksin di medulla dan interstisial ginjal
Biotransformasi zat terhadap spesies oksigen reaktif
Laju metabolisme yang tinggi di sel tubulus (Gelung Henle)
Ambilan toksin di tubulus proksimal
Ambilan di apeks melalui endositosis/pinositosis Transpor basolateral melalui OAT* dan OCT*
Faktor obat
Paparan toksin yang memanjang dan dosis obat yang diberikan lebih lama
Potensi efek nefrotoksik langsung dari obat atau senyawa tertentu
Kombinasi toksin / obat yang mencetuskan atau meningkatkan nefrotoksisitas
Kompetisi antara toksin endogen dan eksogen pada transporter, meningkatkan akumulasi toksin dalam sel tubuli
Senyawa yang tidak dapat larut dan metabolit dengan endapan kristal intratubular

*OAT, organic anion transporters; OCT, organic cation transporter
Peraze la MA. Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Amsoc Nephrol 2009; 4 : 127583-.

GEJALA DAN TANDA[7]

Nefrotoksisitas obat dapat timbul dalam beberapa bentuk sindrom gangguan ginjal tergantung bagian ginjal yang mengalami *injury*, misalnya pada glomerulus, tubuli, ataupun jaringan interstisial. Bentuk gangguan ginjal yang terjadi antara lain :

Tubulopati

Sindroma disfungsi tubuli dapat disebabkan oleh zat-zat nefrotoksik. Pada tubuli proksimal bisa terjadi asidosis tubular. Sindrom Fanconi dapat disebabkan oleh pemberian golongan nukleotida fosfonat siklik, aminoglikosida, logam berat, herbal seperti *aristolochic acid*, dan spesies akebia. Diabetes insipidus nefrogenik dapat disebabkan akibat efek toksik dari pemberian golongan nukleotida fosfonat siklik dan logam berat seperti kadmium.

Glomerulonefritis

Terdapat berbagai obat yang dapat menimbulkan kerusakan pada glomerulus. Lesi minimal (*minimal change*) dapat disebabkan pemberian golongan OAINS, penyekat COX_2 atau interferon alfa. Glomerulosklerosis fokal segmental lebih sering disebabkan pada pemberian *pamidronate*, heroin, dan litium. Glomerulopati membranosa lebih banyak disebabkan pada pemberian golonganemas, penisilin, OAINS, penyekat dan kaptopril.

Gangguan Ginjal Akut

Tampilan klinis nefrotoksisitas obat yang paling sering dijumpai adalah gangguan ginjal akut. Gangguan hemodinamik ginjal terutama disebabkan oleh pemberian OAINS, penyekat COX_2, vasokonstriktor, ACE-i/ARB. Dapat juga terjadi NTA yang umumnya disebabkan toksin yang multipel, logam berat (seperti kadmium) dan air raksa.

Penyakit Ginjal Kronik

Sebagian besar gangguan di parenkim ginjal akibat nefrotoksisitas obat adalah tubulointerstisial nefritis kronis yang progresif dan berlanjut menjadi PGK. Obat-obat yang sering menyebabkan PGK ini antara lain : kombinasi analgetik (fenasetrin, OAINS, kafein), aminoglikosilik asid, logam berat, dan fosfat.

Tabel 3. Sindrom Ginjal Klinis yang Disebabkan oleh Nefrotoksin

Tubulopati
Asidosis Tubular Ginjal / Sindrom Fanconi
Kehilangan natrium
Kehilangan kalium
Diabetes Insipidus Nefrogenik
Sindroma Nefrotik /Proteinuria
Penyakit Glomerulus
Glomerulonefritis dengan perubahan minimal
Glomerulosklerosis segmental fokal
Glomerulonefritis membranosa
Lainnya
Mikroangiopati trombotik
HUS/TTP*
Jejas ginjal akut (*Acute Kidney Injury*)
Gangguan hemodinamik
Penyakit Parenkim Ginjal
Penyakit pada sistem tubulus kolektivus ginjal
Penyakit Ginjal Kronik
Nefropati Analgesik
Nefritis Tubulointerstisial Kronik
Perkembangan kedua (secondary progression) dari penyakit ginjal yang diinduksi toksin

Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Amsoc Nephrol 2009; 4 : 1275-83.
HUS, *Hemolytic urine syndrome;* TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*

Gejala klinis, kelainan fisis, kelainan laboratorium dan pemeriksaan penunjang pada umumnya sesuai dengan sindrom gangguan ginjal yang terjadi.

PENGOBATAN

Tidak ada pengobatan spesifik untuk sindrom gangguan ginjal imbas obat. Upaya mengenal obat-obat nefrotoksik dan segera menghentikan pemakaian obat tersebut bila terjadi sindrom gangguan ginjal merupakan langkah pertama mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut. Pada umumnya pengobatan bersifat simptomatis dengan mengobati gejala atau komplikasi yang terjadi seperti hipertensi, gangguan elektrolit, gangguan asam basa, hipoalbuminemia, dan lain-lain. Faktor risiko yang bisa dikontrol harus segera dikendalikan untuk mengurangi gangguan pada ginjal. Pengobatan selanjutnya disesuaikan dengan kelainan klinis yang muncul (lihat bab penyakit tubuli interstisial, glomerulonefritis, GgGA, dan PGK)

PENCEGAHAN[1,3,8,9]

Pencegahan yang paling ideal dari nefrotoksisitas obat adalah mengenal obat-obat nefrotoksik, koreksi faktor risiko, memeriksa fungsi ginjal sebelum pemberian terapi, penyesuaian dosis, dan menghindari pemberian kombinasi obat-obat nefrotoksik. Hidrasi yang adekuat pada pasien dehidrasi penting dilakukan untuk menjaga perfusi ginjal tetap normal.

Pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang telah mengalami penurunan LFG di bawah 60 ml/menit, harus

Tabel 4. Langkah Umum untuk Mencegah Nefrotoksisitas yang Dicetuskan oleh Obat

Sesuaikan dosis obat menggunakan rumus Coccroft-Gault (untuk dewasa) atau rumus Schwartz (untuk anak-anak).
Nilai fungsi dasar ginjal dengan menggunakan persamaan MDRD, dan pertimbangkan fungsi ginjal pasien ketika meresepkan obat baru
Hindari pemberian kombinasi obat yang bersifat nefrotoksik
Koreksi faktor risiko nefrotoksisitas sebelum memulai terapi obat Pastikan hidrasi yang baik sebelum dan selama penggunaan obat yang berpotensi menimbulkan nefrotoksisitas
Gunakan obat yang mempunyai efektivitas yang sama namun tidak bersifat nefrotoksik bila memungkinkan

Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician 2008; 78 (6) : 743-83.
MDRD= *modification of diet in renal disease*

Tabel 5. Rumus untuk Menilai Fungsi Ginjal dan Menyesuaikan Dosis Obat

Penulis	Rumus Estimasi	Tujuan
MDRD	eGFR = 186 x kadar kreatinin dalam serum (mg/dl) $^{-1,154}$ x umur (tahun) $^{-0,203}$ x (0,742 bila pasien perempuan) x (1,210 bila pasien berkulit hitam)	Untuk menilai fungsi ginjal dan stadium penyakit ginjal kronik
Cockcroft dan Gault	eCrCl pria = ([140-usia (tahun)] x berat badan ideal [kg]) ÷ (kadar kreatinin dalam serum [mg /dl] X 72) Wanita : eCrCl pria x 0,85	Untuk menyesuaikan dosis obat dengan fungsi ginjal pada pasien dewasa
Schwartz	eCrCl = (panjang badan [cm] x k) ÷ kadar kreatinin dalam serum (mg/dl) k= 0,45 (bayi usia 1-52 minggu) 0,55 (anak-anak usia 1-13 tahun) 0,70 (anak laki-laki usia 14 - 17 tahun) 0,55 (anak perempuan usia 14 –17 tahun)	Untuk menyesuaikan dosis obat dengan fungsi ginjal pada pasien anak-anak

Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician 2008; 78 (6) : 74383-.

eCrCl = *estimated creatinine clearance* (Estimasi bersihan kreatinin) ; eGFR =*estimated glomerular filtration rate* (Estimasi laju filtrasi glomerulus);

MDRD = *modification of diet in renal disease* (Penyesuaian pola makan pada penyakit ginjal)

dilakukan penyesuaian dosis obat berdasarkan LFG. Untuk menentukan besarnya LFG dapat dihitung tingkat kebersihan kreatinin (TKK) dengan formula *modification of diet in renal disease* (MDRD), atau formula *Cockcroft-Gault* untuk dewasa, dan formula *Schwartz* untuk anak-anak.

Penyesuaian dosis dapat dilakukan sebagai berikut:

1. Menetapkan dosis awal
   Pada umumnya dosis awal pemberian obat sama antara pasien dengan penurunan LFG dan pasien normal. Hal ini bertujuan untuk mencapai dosis terapetik secepat mungkin.
2. Menetapkan dosis pemeliharaan
   Setelah dosis awal diberikan, harus ditentukan dosis obat berikutnya untuk menjaga dan mempertahankan dosis terapetik obat di dalam plasma.

Terdapat 2 cara mempertahankan dosis terapeutik ini, yaitu :

a. Memerpanjang interval pemberian obat dengan rumus

$$\text{Interval pemberian} = \frac{\text{TKK normal}}{\text{TKK pasien}} \times \text{Interval normal}$$

b. Penyesuaian dosis obat dengan rumus

$$\text{penyesusian dosis} = \frac{\text{TKK pasien}}{\text{TKK normal}} \times \text{Dosis normal}$$

PROGNOSIS

Prognosis umumnya baik, dan gangguan ginjal yang terjadi umumnya bersifat reversibel bila didiagnosis secara din dan obat-obat penyebab gangguan ginjal segera dihentikan. Jarang terjadi kondisi yang memerlukan terapi pengganti ginjal.

REFERENSI

1. Patel H, Bell D, Molokhia M et.al. Trends in hospital admission for adverse drug reaction in England : analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. BMC Clinical Pharmacology 2007;7:9. Available from: http://www.biomedcentral.com/1472-6904/7/9
2. Taber SS and Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. 2008;7(6):679-90
3. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician 2008; 78 (6) : 743-83.
4. Hewled T. Nephrotoxic drugs. Canadian Family Physician 2004;50:709-11.
5. Loh A HL and Cohen AH. Drug-induced kidney disease, pathology and current concepts. Ann Acad Med 2009; 38: 240-50.
6. Sukandar E. Obat dan ginjal. In. Nefrologi klinik. 3nd ed.Bandung: Pusat Informasi Ilmiah 2006:713-42.
7. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Amsoc Nephrol 2009; 4 : 1275-83.
8. Nasution MY, Ali Z, Prodjosudjadi W. Pemakaian obat pada gagal ginjal. In: Suyono S editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid II. Edisi ke tiga. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2001:409-16
9. Guo X and Nzerue C. How to prevent, recognize and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleveland clinic journal of medicine 2002;69(4):289-312.

278

PENYAKIT TUBULOINTERSTISIAL

I Gde Raka Widiana

PENDAHULUAN

Jaringan tubulointerstisial terdiri dari seluruh jaringan ginjal kecuali glomerulus. Istilah nefritis interstisialis pertama kali diperkenalkan oleh Unanue dkk tahun 1966 pada kelinci percobaan yang mengalami glomerolunefritis. Inflamasi atau cedera progresif pada interstitium ginjal akan merusak jaringan ginjal secara luas yang pada akhirnya menyebabkan penurunan fungsi ginjal. Inflamasi interstisial dapat dimulai dari dalam kompartemen interstitium atau sebagai akibat cedera glomeruler atau vaskuler. Walaupun berbagai cedera tubulointerstisial disebabkan oleh proses toksik, obat, atau infeksi, namun, sebagian besar proses inflamasi bersifat imunogenik. Infiltrasi sel mononuclear yang terjadi mengakibatkan pelepasan sitokin parakrin, yang secara bersama-sama menyebabkan gangguan lingkungan mikro.

Ternyata hubungan antara gangguan struktur glomerulus dan gangguan fungsi ginjal tidak begitu kuat. Sebaliknya kerusakan kompartemen tubulointrstitial berasosiasi lebih kuat dengan kinerja ginjal. Parameter fungsional ginjal seperti klirens inulin, kapasitas konsentrasi maksimal, ekskresi natrium ternyata berkorelasi secara kuat dengan skor inflamasi tubulointerstisial. Hubungan antara kelainan tubulointerstisial dan fungsi ginjal sangat erat, hal ini dapat dijelaskan dengan beberapa mekanisme, antara lain:

Pertama, secara anatomi, aliran urin terhalang dengan obstruksi tubuler akibat proses radang. Inflamasi dan fibrosis interstisial dapat menyumbat tubulus dan meningkatkan tekanan intratubuler. Atrofi tubulus dan debris dalam tubulus menyumbat aliran filtrat glomerulus.

Kedua, berkaitan dengan meningkatnya resistensi vaskular dengan cedera tubuler progresif dan fibrosis. Pada keadaan ini volume kapiler peritubuler menurun pada daerah inflamasi, edema dan fibrosis yang mengakibatkan iskhemia di daerah tersebut. Gangguan aliran keluar arteriola glomerulus mengakibatkan hipertensi intraglomeruler. Hipertensi intraglomeruler mengakibatkan kerusakan glomerulus dan sklerosis mesangial.

Ketiga, otoregilasi berupa mekanisme feedbeck tubuloglomerular juga mengalami gangguan. Pada keadaan ini arteriola aferen tidak sensitif terhadap sinyal tubuloglomerular feedback. Mekanisme ini mungkin diperantarai oleh gangguan sistem renin-angiotensin lokal atau gangguan produksi prostaglandin lokal.

Keempat, berkaitan dengan atrofi daerah intrestitium dan penipisan epitel sepanjang daerah tubulus proksimal dan *thick ascending limb* darin *loop* Henle. Akibat perubahan ini, gradien osmotik ginjal normal mengalami penurunan akibat menurunnya transpor natrium pada daerah *loop* Henle ini. Hal ini mengakibatkan menurunnya absorpsi air pada filtrat glomerulus yang mengakibatkan hiposteinuria dan poliuria. Meningkatnya kandungan solut dan air pada lumen tubulus akan menurunkan filtrasi glomerulus. Akibatnya, rangsangan produksi renin oleh aparatus juxtaglomerularis menurun. Akibatnya, reaksi vasokonstriksi pada vasa eferen akibat rangsang angiotensin II menurun dan filtrasi glomerulus juga menurun.

MEKANISME CEDERA TUBULOINTERSTISIAL

Sumber inflamasi imunogenik dapat berasal dari antigen nefritogenik yang berasal dari sel interstisial dan struktur ekstraselularnya, atau berasal dari sirkulasi. Antigen ini dapat berupa:

Antigen dari Sel Ginjal dan Membran Basal Tubuler

Salah satu contoh antigen ini adalah kompleks antigen *Heyman nephritis*. Contoh lain adalah protein Tamm-Horsfall juga dijumpai pada permukaan sel tubulus dan disekresi ke dalam lumen tubulus. Protein Tamm-Horsfall atau uromodulin ini merupakan suatu glikoprotein yang dapat membentuk deposit imun sepanjang basal sel tubulus.

Konyugat Hapten-obat

Sejumlah golongan penisilin, sefalosporin, fenitoin merupakan antigen ekstrarenal yang membentuk deposit imun. Deposit ini terbentuk lokal in-situ atau berasal dari kompleks sirkulasi.

Antigen Akibat Mimikri Molekular

Beberapa antibodi streptokoki nefritogenik dapat bereaksi secara silang dengan kolagen tipe IV di daerah interstitium. Selain itu, bakteri E. coli dapat bereaksi silang dengan protein Tamm-Horsfall. Antibodi anti-DNA dapat mengenal komponen matriks ekstraselular seperti laminin dan heparan sulfat.

Antigen Ekstra-renal Dalam Bentuk Deposit Imun

Contohnya, pada nefritis lupus dengan deposit DNA, nefropati IgA, nefropati Sjogren, cryoglobulinemia. Lokasi deposit ini tergantung dari muatan listrik, struktur antigen dan dan antibodi, adanya reseptor Fc, mekanisme aliran ginjal, klirens efektif dan banyak faktor lainnya.

RESPONS IMUN PADA PENYAKIT TUBULO-INTERSTISIAL

Sebagian besar penyakit tubulointerstisial dimediasi oleh proses imunologik. Antigen target-nya sendiri sebenarnya tidak mampu merangsang reaksi imun. Namun, sebelumnya antigen ini harus di proses dulu oleh APC (*antigen presenting cells*) yang umumnya adalah sel makrofag dan sel dendritik. Kemudian antigen berupa peptida yang telah diproses ini dipresentasikan pada permukaan sel bersama antigen MHC (*major histocompatibility complex*) klas I dan klas II. Secara umum sel T helper yang menginduksi produksi antibodi oleh sel B dan sel efektor mengenal antigen yang diproses dalam kaitannya dengan MHC klas II. Kemampuan dari sel limfosit T untuk membedakan kompleks peptida-MHC ini diperkuat oleh protein CD4 atau CD8 pada permukaan sel limfosit. Kedua molekul ko-reseptor ini masing-masing dapat mengenal secara spesifik salah satu dari domain immunoglobulin-like yang bersifat non-polimorfik yang terdapat pada molekul MHC. Secara spesifik, CD4 berikatan dengan domain α2 pada semua polipeptida MHC klas II dan CD8 berikatan dengan domain á3 MHC klas I. Pengenalan oleh CD4 atau CD8 akan memberikan sinyal yang kuat pada sel T. Akibatnya, sel T CD8 umumnya mengenal peptida yang terikat pada protein MHC klas I dan dikatakan sebagai *class-I restricted*, sedangkan, CD4 mengenal peptida yang berikatan dengan MHC klas II disebut sebagai *clas-II restricted*. Hal ini merupakan faktor penting dalam menentukan tipe respons imun yang diinduksi oleh antigen tertentu. Antigen sitosolik (berkaitan dengan MHC klas I) umumnya dikenal oleh sel T sitotoksik CD8, yang dapat membunuh sel-sel terinfeksi yang mempresentasikannya. Di pihak lain, peptida dari jalur endositik (berkaitan dengan MHC klas II) utamanya dipresentasikan kepada sel T CD4 helper, membantu mengawali respons sel B (memproduksi antibodi) dalam menyerang antigen ekstraselular.

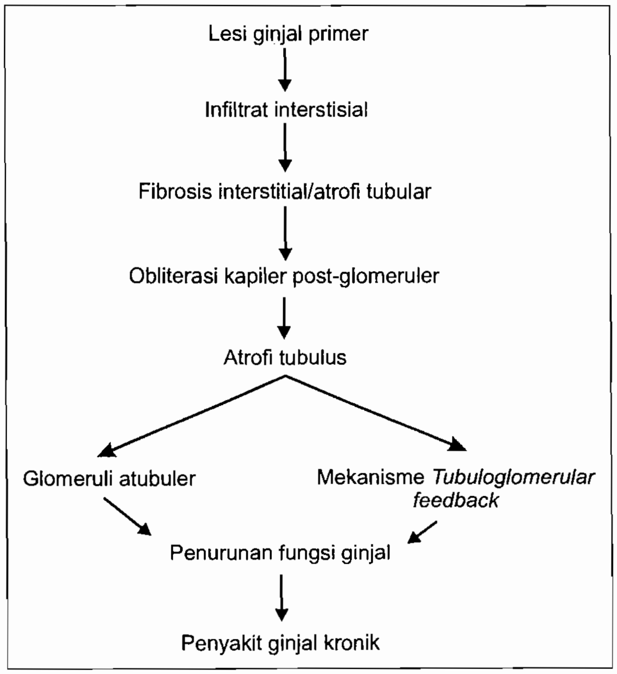
Reseptor sel limfosit T dapat mengenal kompleks MHC-peptida antigen dengan ikatan pada residu spesifif yang terdapat pada peptida dan regio yang sangat polimorfik dari molekul MHC pada dan disekitar lekukan ikatan peptida. Akibatnya, reseptor limfosit T ini dapat membedakan berbagai peptida yang berbeda dan bentuk-bentuk alele yang berbeda dari protein MHC. Rantai reseptor T disintesis melalui dari genom berbeda yang kemudian ditata kembali. Sel memerlukan paling sedikit dua sinyal yang teraktivasi. Sinyal pertama, dimulai dengan ikatan aloantigen atau antigen yang telah diproses dan dipresentasikan oleh MHC self kepada kompleks TCR (*T cell receptor*)/CD3. Sinyal kedua, untuk aktivasi sel T terjadi akibat interaksi antara sejumlah pasangan molekul ligan tambahan (*accessory*) pada APC dan pada sel T, seperti yang terjadi antara molekul CD28 pada limfosit T dan ligannya B27 pada permukaan APC. Pada ikata ligan spesifik, suatu sinyal dikeluarkan yang akan bekerja secara sinergik bersama-sama sinyal yang diinduksi oleh TCR akan mengaktivasi sel T. Sinyal ganda ini akan men-triger CD4 sel T untuk mengaktivasi ekspresi gen sitokin IL-2 dan reseptor IL-2, yang mengakibatkan induksi ekspresi sitokin lain dan akan mengaktivasi kaskade sel T seluruhnya untuk berjalan, yang pada akhirnya menyebabkan pembelahan sel. Bila sel T di-triger tanpa disertai sinyal kedua, sel akan berubah menjadi anergi yang selain bersifat inaktif juga menjadi refrakter terhadap setiap sinyal peng-aktif. Dalam beberapa menit saja sel T meninggalkan fase kuisen dalam siklus pembelahan sel (G0). Kejadian spesifik yang menyertai meliputi sintesis DNA, RNA dan protein baru pada permukaan sel.

Respons imun dari individu berkaitan dengan kerentanan terhadap penyakit. Toleransi imunologik terjadi karena kompleks antigen-MHC dari inang (*host*) tidak mampu merangsang secara efektif respons imun.

Pengenalan peptida sendiri (*self*) dan peptida asing (*non-self*) membuat sistem imun secara selektif bereaksi terhadap protein asing (mikroorganisme atau antigen). bukan terhadap protein sendiri (*self*). Timus berperan dalam seleksi sel T yang memiliki selektivitas respons terhadap peptida non-self. Gangguan pengenalan ini membuat tubuh bereaksi secara salah terhadap protein sendiri sehingga terjadi penyakit otoimun. Respons imun dapat diperantarai oleh kekebalan yang dimediasi oleh antibodi (*antibody-mediated immunity*). Antibodi anti-TBM (*tubular basement membrane*) sering dijumpai pada banyak kasus berupa endapan linier pada membran basal tubulus. Selain itu reaksi imun dapat diperantarai oleh sel (*cell-mediated immunity*). Pada kasus ini infiltrasi sel mononuclear dijumpai pada lebih dari 50% kasus. Sel-sel tersebut meliputi sel limfosit T, monosit, sel limfosit B, sel plasma, atau NK (*natural killer cell*). Pada sebagaian besar kasus rasio CD4/CD8 mendekati 1. Kortikosteroid dapat secara nyata menurunkan jumlah limfosit . Selain itu, dijumpai peningkatan ekspresi antigen MHC kls II pada sel T dan sel epitel tubulus, serta meningkatnya ekspresi molekul adesi pada sel tubulus seperti ICAM-1 (*intracellular adhesion molecules-1*). Aktivitas sitotoksisitas dari sel T bertanggung jawab terhadap kerusakan sel tubulus yang mengakibatkan atrofi tubulus. Pada kultur sel, dijumpai sel T sitotoksik mensintesis protein dengan aktivitas esterase serin dan protein *pore-performing* yang memiliki efek seperti MAC (*membrane attack complex*) pada kaskade komplemen.

Respons imun pada penyakit tubulointerstisial dapat diperantarai oleh proses amplifikasi dan sitokin. Proses amplifikasi adalah proses yang menyertai peristiwa endapan antibodi spesifik, deposisi kompleks imun, infiltrasi sel T yang meningkatkan inflamasi dan cedera jaringan. Proses amplifikasi ini terdiri dari aktivasi kaskade komplemen yang berakhir pada pembentukan C5b-9 (*membrane attack complex*), pelepasan sejumlah sitokin dan ensim protease dari sel serta atraksi dan aktivasi sel efektor non-spesifik seperti makrofag dan eosinofil. Sel-sel ini dikenal bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan lebih lanjut. Dari peristiwa ini diketahui ekspresi C3 pada sel tubulus meningkat. Hilangnya reseptor C5a pada binatang percobaan menurunkan secara nyata cedera interstisial. Komplemen yang teraktivasi berperan dalam patogenesis proteinuria, bersifat kemotaksis, namun, juga dapat berperan dalam klirens kompleks imun, dengan demikian berperan dalam proses penyembuhan. Sel parenkim dan sel infiltrat dapat juga mengekspresikan molekul proinflamasi seperti kemokin yang memiliki kemampuan kemotaksis, seperti IL-8 (interleukin-8), RANTES dan MCP-1 (*monocyte chemotactic peptide-1*). Sintesis dan pelepasan endotelin I, suatu peptida yang memiliki sifat-sifat proliferasi dan vasokonstriksi menghasilkan aktivitas kemotaktik dan menarik sel monosit serta merangsangnya untuk menghasilkan sitoki pro-inflamasi.

Pada fase lanjut proses imun menyebabkan fibrogenesis dan atrofi tubulus. Sebagian besar fibrosis interstisial disebabkan oleh inflamasi dan cedera yang dimulai dari kompartemen ginjal lainnya. Penctetus non-spesifik fibrosis ini bisa berasal dari proteinuria glomeruler atau akibat adanya sel-sel radang pada ruang interstisial. Kedua faktor ini menginduksi keluarnya sitokin lokal, yang dapat mengubah epitel interstisial menjadi fibroblas. Fibroblas ini kemudian mengalami proliferasi dan aktivasi sehingga menyebabkan sintesis matriks dan/atau mengakibatkan proteolisis, lihat gambar 1.



Gambar 1. Skema lesi tubulointerstisial sampai penyakit ginjal kronik

NEFRITIS INTERSTISIAL AKUT

Epidemiologi

Nefritis interstisial akuta (NIA) sering disebut nefritis tubulointerstisial akuta.. NIA dilaporkan bertanggungjawab thd 15% dari gagal ginjal akut. Diperkirakan 25% gagal ginjal kronik disebabkan oleh cedera ginjal persisten akibat NIA asimtomatik. Pada populasi yang tampak sehat, yang menjalani biopsi ginjal saat mengalami hematuria atau proteinuria, 1% spesimen biopsi menunjukkan gambaran nefritis interstisial. Antara 1-15% pasien yang mengalami manifestasi gagal ginjal menunjukkan gambaran NIA pada biopsi ginjal.

urat. Harus diperhatikan pasien dengan penurunan fungsi ginjal, kadar asam urat darah biasanya di atas 10 mg/dl, hal ini berkaitan dengan menurunnya filtrasi glomerulus atau berkaitan dengan pemakaian diuretika. Terapi hiperurikemia penting untuk mencegah pemburukan fungsi ginjal dengan obat dan diet rendah purin.

Hiperkalsemia. Kelainan metabolisme kalsium yang menyebabkan hiperkalsemia atau meningkatnya *turn-over* kalsium memberikan efek multiplikatif terhadap ginjal. Hiperkalsemia menurunkan laju filtrasi glomerulus melalui mekanisme vasokokstriksi ginjal, menurunnya koefisien ultrafiltrasi glomerulus, dan kontraksi volume akibat gangguan kapasitas konsentrasi ginjal yang disebabkan oleh resistensi hormon vasopresin. Gangguan metabolisme kalsium dapat menyebabkan nefrikalsinosis dengan endapan kalsium di ginjal, disekitar basal membran tubulus, khususnya disekitar tubulus distalis atau tubulus pengumpul *(collecting duct*). Akibatnya terjadi infiltrasi sel mononuklear dan nekrosis tubuler.

Nefrokalsinosis dapat juga terjadi pada pasien normikalsemik dengan meningkatnya absorpsi kalsium (pada penyakit sarkoidosis, intoksikasi vitamin D), penyerapan tulang (neoplasma dan mieloma multipel), atau asidosis tubuler distal. Terapi hiperkalsemia ditujukan terhadap penyakit primer, menurunkan kadar kalsium plasma dan koreksi kelainan asam-basa.

Nefropati hipokalemik (NH). Kelainan ini jarang terjadi, disebabkan oleh hipokalemia terus-menerus. NH dapat bersifat penyakit keturunan atau penyakit yang didapat. Bentuk NH yang diturunkan secara genetik disebabkan kelainan yang berkaitan dengan HLA *(human leucocyte antigen*), dan ditandai dengan pengeluaran kalium oleh ginjal akibat sebab yang tidak diketahui, tekanan darah normal, meningkatnya renin dan aldosteron darah dan meningkatnya ekskresi prostaglandin urin.

Secara patologik dijumpai vakuolisasi tubulus proksimal. Patogenesis NH belum jelas, namun dari bukti-bukti pada tikus percobaan, hipokalemia merangsang amniogenesis (karena berkaitan dengan asidosis intraselular), yang kemudian merangsang aktivasi komplemen, menarik sel-sel radang ke dalam kompartemen interstisial.

Oksalosis. Hiperoksaluria terjadi akibat kelainan bawaan, meningkatnya absorpsi oksalat di usus, atau meningkatnya beban oksalat secara masif dan akut. Ketiga faktor ini dapat mengganggu fungsi ginjal. Hiperoksaluria primer disebabkan gangguan ensim 2-*oksaloglutaratglioksalat karboligase* (tipe-1) atau gangguan ensim *2-gliseric dehidrogronase* (tipe-2). Pasien-pasien ini umumnya mengalami gagal ginjal sebelum usia dewasa. Pasien-pasien dengan penyakit radang usus (*inflamatory bowel disease*) arau bypass ileal-jejunal mengalami peningkatan absorpsi oksalat usus. Ovedosis vitamin C dan minum etilin glikol menyebabkan presipitasi kristal oksalat intratubuler dan gagal ginjal akut.

Nefropati abstruktif (NO). Obstroksi parsial atau total mengakibatkan menurunya laju filtrasi glomerulus dan menurunnya reabsorpsi solut oleh tubulus, gangguan ekskresi kalium dan hidrogen, gangguan kapasitas konsentrasi akibat resistensi vasopresin (diabetes insipidus nefrogenik). Kelainan patologik yang menyertai meliputi fibrosis glomeruler dan tubulus, atrofi tubulus, dan kadang-kadang sklerosis glomeruler fokal.

Secara patofisiologik, terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus nefron tunggal akibat menurunnya aliran plasma ginjal dan menurunnya tekanan hidrolik, dan menurunnya jumlah nefron yang masih berfungsi. Mediator-mediator yang berperan terhadap menurunnya laju filtrasi glomerulus nefron tunggal adalah angiotensin II, tromboksan A2, hormon anti-diuresis dan leukotrien serta *nitric oxide*.

Secara patologik, akibat obstruksi saluran kemih secara akut dan kronik menyebabkan infiltrasi sel mononunklear terutama makrofag dan sel limfoist T CD4 disekitar sel tubulus. Sel-sel ini menghilang setelah tindakan deobstruksi. Infiltrasi sel-sel leukosit mungkin disebabkan oleh pelepasan kemoatraktan lipid oleh ginjal. Pelepasan TGF-β oleh sel-sel infiltrat berperan pada fibrosis interstisial.

Nefropati Lead (timah hitam) – NL. NL banyak terjadi pada paparan jangka panjang sumber-sumber timah hitam seperti pipa air tipe lama, pot tempat air, cat mengandung timah hitam. Diagnosis NL dapat dibuat dengan dijumpai meningkatnya ekskrasi timah hitam (>0,6 mg/24 jam) setelah pemberian 1 g disodium EDTA dan dijumpainya penurunan fungsi ginjal. Sinar tembus fluorosen untuk melihat cadangan timah hitam tulang merupakan cara cepat dan non-invasif untuk menentukan adanya paparan timah hitam. Deposit timah hitam umumnya terjadi pada bagian S3 tubulus proksimal. Adanya *nuclear inclusion* di daerah ini secara patologi merupakan tanda spesifik NL. Kelainan tubulus ini berkaitan dengan disfungsi tubulus proksimal (banyak dijumpai pada anak-anak) dan sindroma Fanconi. Pada orang dewasa NL ditandai dengan NIK dengan fibrosis interstisial, atrofi tubulus dan nefrosklerosis. Pasien sering mengalami artritis gout rekuren, hiperurikemia, hipertensi. EDTA dianjukan untuk terapi (terapi khelating) dan dipakai untuk kepentingan diagnostik.

Nefropati Cadmium (NC). NC dapat terjadi pada individu-individu yang terpapar jangka panjang dengan cadmium, seperti yang terjadi pada pekerja-pekerja peleburan logam. Cadmium terikat dengan metallothionein dan kompleks ini akan di-pinositosis oleh sel tubulus proksimal. Ginjal dan hati adalah dua organ yang terutama terlibat. Waktu paruh cadmium dalam tubuh lebih dari 10 tahun. Cadmium akan segera disimpan di jaringan setelah paparan akut sehingga kadarnya di dalam darah segera menurun. Eksresi cadmium di urin akan terjadi bila ambang endapan cadmium di ginjal terlampaui. Intoksikasi cadmium menyebabkan disfungsi tubulus proksimal, hiperkalsiuria dengan nefrolitiasis dan penyakit tulang metabolik dengan manifestasi nyeri tulang.

Perjalanan Penyakit dan Terapi NIK

Terapi dasar NIK adalah terapi penyakit primernya dengan usaha mengidentifikasi bahan eksogen penyebab (obat, logam berat) atau kondisi seperti obstruksi dan infeksi dan menghilangkannya. Usaha lainnya, mengendalikan tekanan darah (dengan *ACE-inhibitor*), terapi kelainan elektrolit, kelainan asam basa, hiperurikemia dan gangguan metabolisme fosfat. Terapi yang lebih spesifik dengan *chelating agent* untuk intoksikasi timah hitam. Terapi kortikosteroid untuk sarkoidosis

REFERENSI

Muller GA, Zeisberg M and Strutz F. The importance of tubulointerstisial damage in progressive renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: S76-S77.

Wolf G. Angiotensin II as a mediator of tubulointerstisial injury. Nephrol Dial Transplant 2000;15: S61-S63.

Kelly CL and Neilson EG dalam Brenner BM (ed). Brenner's and Rector's The Kidney 7th ed 2004. Tubulointerstisial diseases, Philadelphia. Pp 1483-1511.

Riott I, Brostoff J & Male D. Major histocompatibility complex and transplantation *dalam* Immunology 6th ed 1996. Mosby, Edinberg 2001. Pp 426-30.

Ross WD Immune system dalam Introduction to Molecular Medicine 2nd ed, 1996. Springer Verlag, New York.:Pp 116.

Helderman JH and Goral S. Transplantation immunology dalam Danovitch GM (ed). Hamdbook of kidney transplantation 2nd ed 1996. p 21-23. Little brown and Co, Boston.

I-Hong Hsu S and Couser WG. Chronic progression of tubulointerstisial damage in proteinuric renal disease is mediatad by complement activation: a therapeutic role for complement inhibitor. J Am Soc Nephrol 2003 14 S186-S191.

Benigni A. Tubulointerstisial disease mediators of injury: the role of endothelin. Nephrol Dial Transplant 2000;15: S50-S52.

De Broe M, Stolear JC, Nouwen EJ and Elsevier MM. 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and chronic tubulointerstisial nephritis in patients with chronic inflammatory bowel disease: is there a link. Nephrol Dial Transplant 1997;12: 1839-1841.

Nakahama H, Nakamura H, Kitada O and Sugita M. Chronic drug induced tubulointerstisial nephritis with renal failure associated with prophylthiouracil therapy. Case report. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1263-1265.

Izzedine H, Brocheriou I, Rixe O, Deray G. Interstisial nephritis in patients taking sorafenib. Nephrol Dial Transplant 2007;22:2411.

Sierra et al. Systematic review: Proton pump inhibitor- associated acute interstisial nephritis. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:545.

Ricketson J, Kimel G, Spence J, Weir R. Acute allergic interstisial nephritis after use of pantoprazole. CAMJ 2009; 180(5):535-8.

Sinnamon KT, Courtney AE, Harron C, O'Rourke DM & Mulan RN. Tubulointerstisial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: epidemiology, diagnosis and management. NDT Plus 2008;2:112-6.

Moroyama T, Kawada N, Nagatoya K, Horio M, Imai E and Hori M. Oxidative stress in tubulointerstisial injury: a therapeutic potential of antioxidant towards interstisial fibrosis. Nephrol Dila Transplant 2000; 15: S47-S49.

Heller F, Lindenmeyer MT, Cohen CD et al. The contribution of B cells to renal interstisial inflammation. Am J Pathol 2007;170:457-468.

Marcussen N. Tubulointerstisial damage leads to atubular glomeruli: significance and possible role in progression. Nephrol Dial Trandplant 2000; 15: S74-S75.

Hughes J. Apoptosis in tubulointerstisial renal disease. Nephrol Dial Tranasplant 2000;15:S55-S57.

Joss N, Morris S, Young B, & Geddes C. Granulomatous Interstisial Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:222-30.

279

BATU SALURAN KEMIH

Mochammad Sja'bani

PENDAHULUAN

Batu saluran kemih menurut tempatnya digolongkan menjadi batu ginjal dan batu kandung kemih. Batu ginjal merupakan keadaan tidak normal di dalam ginjal, dan mengandung komponen kristal serta matriks organik. Lokasi batu ginjal dijumpai khas di kaliks atau pelvis dan bila akan keluar dapat terhenti di ureter atau di kandung kemih. Batu ginjal sebagian besar mengandung batu kalsium. Batu oksalat, kalsium oksalat, atau kalsium fosfat, secara bersama dapat dijumpai sampai 65-85% dari jumlah keseluruhan batu ginjal.

Sukahatya dan Muhamad Ali (1975) melaporkan dari 96 batu saluran kemih ditemukan batu dengan kandungan asam urat tinggi, bentuk murni sebesar 24 (25%) dan campuran bersama kalsium oksalat/kalsium fosfat sebesar 76 (79%), sedangkan batu kalsium oksalat/kalsium fosfat sebesar 71 (73%).

Batu ginjal merupakan penyebab terbanyak kelainan di saluran kemih. Di Negara maju seperti Amerika Serikat, Eropa, Australia, batu saluran kemih banyak dijumpai di saluran kemih bagian atas, sedang di negara berkembang seperti India, Thailand, dan Indonesia lebih banyak dijumpai batu kandung kemih. Di daerah Semarang, sejak tahun 1979 proporsi batu ginjal dijumpai relatif meningkat dibanding proporsi batu kandung kemih. Peningkatan kejadian batu pada saluran kemih bagian atas terjadi di abad-20, khususnya di daerah bersuhu tinggi dan dari Negara yang sudah berkembang. Epidemiologi batu saluran kemih bagian atas di Negara berkembang dijumpai ada hubungan yang erat dengan perkembangan ekonomi serta dengan peningkatan pengeluaran biaya untuk kebutuhan makanan perkapita.

Di beberapa rumah sakit di Indonesia dilaporkan ada perubahan proporsi batu ginjal dibandingkan batu saluran kemih bagian bawah. Hasil analisis jenis batu ginjal di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada sekitar tahun 1964 dan 1974, menunjukkan kenaikan proporsi batu ginjal dibanding proporsi batu kandung kemih. Sekitar tahun 1964-1969 didapatkan proporsi batu ginjal sebesar 20% dan batu kandung kemih sebesar 80%, tetapi pada tahun 1970-1974 batu ginjal sebesar 70 persen (101-144 batu) dan batu kandung kemih 30 persen (43/144 batu).

Di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang tahun 1979 telah dirawat 166 pasien batu saluran kemih atau 52/10.000 pasien rawat inap. Hampir keseluruhan pasien (99%) datang dengan problem medis batu ginjal yang dilaporkan sebesar 35%. Pada tahun 1981-1983 dilaporkan dari 634 pasien batu saluran kemih didapatkan 337 pasien batu ginjal (53%).

Pada tahun 1983 di Rumah Sakit DR. Sardjito dilaporkan 64 pasien dirawat dengan batu saluran kemih, batu ginjal 75% dan batu kandung kemih 25%. Kejadian batu saluran kemih terdapat sebesar 57/10.000 pasien rawat inap. Pada tahun 1986 dilaporkan prevalensi batu saluran kemih sebesar 80/10.000 pasien rawat inap. Batu ginjal ditemukan 79 dari 89 pasien batu saluran kemih tersebut. Tampaknya proporsi batu ginjal relatif stabil.

Di rumah sakit di Amerika Serikat kejadian batu ginjal dilaporkan sekitar 7-10 pasien untuk setiap 1000 pasien rumah sakit dan insidens dilaporkan 7-21 pasien untuk setiap 10.000 orang dalam setahun. Pengambilan batu tanpa operasi dengan litotripsi (*extra corporeal shockwave lithotripsy*) atau penghancuran batu dengan gelombang kejut, telah banyak dilakukan pada beberapa pusat litotripsi.

PATOGENESIS DAN KLASIFIKASI

Pembentukan batu saluran kemih memerlukan keadaan supersaturasi dalam pembentukan batu. Inhibitor pembentuk batu dijumpai dalam air kemih normal. Batu kalsium oksalat dengan inhibitor sitrat dan glikoprotein. Beberapa promoter (reaktan) dapat memacu pembentukan batu seperti asam urat, memacu batu kalsium oksalat. Aksi reaktan dan inhibitor belum dikenali sepenuhnya. Ada dugaan proses ini berperan pada pembentukan awal atau nukleasi kristal, progresi kristal atau agregatasi kristal. Misalnya penambahan sitrat dalam kompleks kalsium dapat mencegah agregatasi kristal kalsium oksalat dan mungkin dapat mengurangi risiko agregatasi kristal dalam saluran kemih.

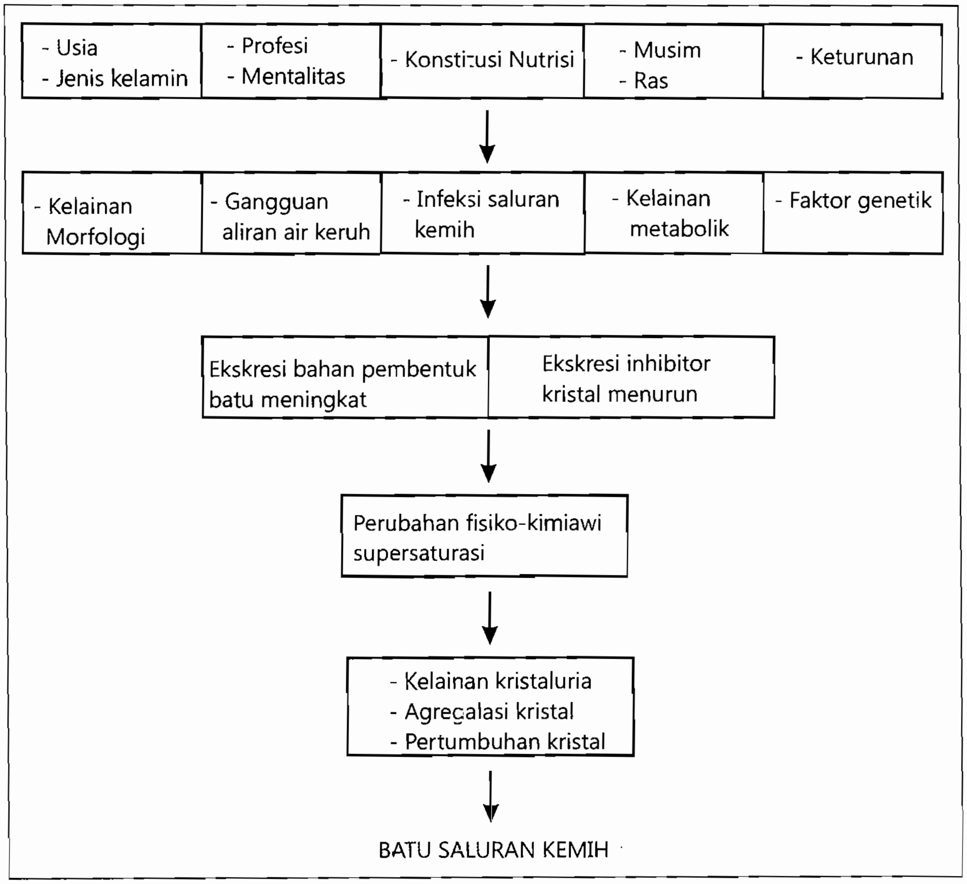
Batu ginjal dapat terbentuk bila dijumpai satu atau beberapa faktor pembentuk kristal kalsium dan menimbulkan agregasi pembentukan batu. Subyek normal dapat mengekskresikan nukleus kristal kecil. Proses pembentukan batu dimungkinkan dengan kecenderungan ekskresi agregat kristal yang lebih besar dan kemungkinan sebagai kristal kalsium oksalat dalam air kemih.

Proses perubahan kristal yang terbentuk pada tubulus menjadi batu masih belum sejelas proses pembuangan kristal melalui aliran air kemih yang banyak. Diperkirakan bahwa agregasi kristal menjadi cukup besar sehingga tertinggal dan biasanya ditimbun pada duktus kolektikus akhir. Selanjutnya secara perlahan timbunan akan membesar. Pengendapan ini diperkirakan timbul pada bagian sel epitel yang mengalami lesi. Kelainan ini kemungkinan disebabkan oleh kristal sendiri.

Sekitar delapan puluh persen pasien batu ginjal merupakan batu kalsium, dan kebanyakan terdiri dari kalsium oksalat atau agak jarang sebagai kalsium fosfat. Jenis batu lainnya terdiri dari batu sistin, batu asam urat dan batu struvit.

FAKTOR RISIKO PENYEBAB BATU

Faktor risiko di bawah ini merupakan faktor utama predisposisi kejadian batu ginjal, dan menggambarkan kadar normal dalam air kemih. Lebih dari 85% batu pada laki-laki dan 70% pada perempuan mengandung kalsium, terutama kalsium oksalat. Predisposisi kejadian batu khususnya batu kalsium dapat dijelaskan sebagai berikut:


- Usia
- Jenis kelamin
- Profesi
- Mentalitas
- Konstitusi Nutrisi
- Musim
- Ras
- Keturunan
- Kelainan Morfologi
- Gangguan aliran air keruh
- Infeksi saluran kemih
- Kelainan metabolik
- Faktor genetik
Ekskresi bahan pembentuk batu meningkat
Ekskresi inhibitor kristal menurun
Perubahan fisiko-kimiawi supersaturasi
- Kelainan kristaluria
- Agregalasi kristal
- Pertumbuhan kristal
BATU SALURAN KEMIH

Gambar 1. Aspek umum pembentukan batu saluran kemih (dipengaruhi oleh banyak faktor)

Hiperkalsiuria

Kelainan ini dapat menyebabkan hematuri tanpa ditemukan pembentukan batu. Kejadian hematuri diduga disebabkan kerusakan jaringan lokal yang dipengaruhi oleh agregasi kristal kecil. Peningkatan ekskresi kalsium dalam air kemih dengan atau tanpa faktor risiko lainnya, ditemukan pada setengah dari pembentuk batu kalsium idiopatik. Kejadian hiperkalsiuria idiopatik diajukan dalam tiga bentuk:

Hiperkalsiuria absortif ditandai oleh adanya kenaikan absorpsi kalsium dari lumen usus. Kejadian ini paling banyak dijumpai.

Hiperkalsiuria puasa ditandai adanya kelebihan kalsium, diduga berasal dari tulang.

Hiperkalsiuria ginjal yang diakibatkan kelainan reabsorbsi kalsium di tubulus ginjal.

Kemaknaan klinis dan patogenesis klasifikasi di atas masih belum jelas. Masalah hiperkalsiuria idiopatik ini dapat disebabkan oleh: a). diturunkan autonom dominan dan sering dihubungkan dengan kenaikan konsentrasi kalsitriol plasma atau 1,25-dihidroksi vitamin D_3 ringan sampai sedang; b). masukan protein tinggi diduga meningkatkan kadar kalsitriol dan kecenderungan pembentukan batu ginjal. Faktor yang meningkatkan kadar kalsitriol belum jelas, kemungkinan faktor kebocoran fosfat dalam air kemih dianggap sebagai kelainan primer. Penurunan kadar fosfat plasma dianggap akan memacu sistesis kalsitriol. Mekanisme ini dijumpai pada sebagian kecil pasien.

Hipositraturia

Suatu penurunan ekskresi inhibitor pembentukan kristal dalam air kemih, khususnya sitrat, merupakan suatu mekanisme lain untuk timbulnya batu ginjal. Masukan protein merupakan salah satu faktor utama yang dapat membatasi ekskresi sitrat. Peningkatan reabsorbsi sitrat akibat peningkatan asam di proksimal dijumpai pada asidosis metabolik kronik, diare kronik, asidosis tubulus ginjal, diversi ureter atau masukan protein tinggi. Sitrat pada lumen tubulus akan mengikat kalsium membentuk larutan kompleks yang tidak terdisosiasi. Hasilnya kalsium bebas untuk mengikat oksalat berkurang. Sitrat juga dianggap menghambat proses aglomerasi kristal.

Kekurangan inhibitor pembentukan batu selain sitrat, meliputi glikoprotein yang disekresi oleh sel epitel tubulus ansa Henle asenden seperti muko-protein Temm-Horsfall dan nefrokalsin. Nefrokalsin muncul untuk mengganggu pertumbuhan kristal dengan mengabsorpsi permukaan kristal dan memutus interaksi dengan larutan kristal lainnya. Produk seperti mukoprotein Tamm-Horsfall dapat berperan dalam kontribusi batu kambuh.

Hiperurikosuria

Hiperurikosuria merupakan suatu peningkatan asam urat air kemih yang dapat memacu pembentukan batu kalsium, minimal sebagian oleh kristal asam urat dengan membentuk nidus untuk presipitasi kalsium oksalat atau presipitasi kalsium fosfat. Pada kebanyakan pasien dengan lebih ke arah diet purin yang tinggi.

Penurunan Jumlah Air Kemih

Keadaan ini biasanya disebabkan masukan cairan sedikit. Selanjutnya dapat menimbulkan pembentukan batu dengan peningkatan reaktan dan pengurangan aliran air kemih. Penambahan masukan air dapat dihubungkan dengan rendahnya jumlah kejadian batu kambuh.

Jenis Cairan yang Diminum

Jenis cairan yang diminum dapat memperbaiki masukan cairan yang kurang. Minuman *soft drink* lebih 1 liter perminggu menyebabkan pengasaman dengan asam fosfor dapat meningkatkan risiko penyakit batu. Kejadian ini tidak jelas, tetapi sedikit beban asam dapat meningkatkan ekskresi kalsium dan eksresi asam urat dalam air kemih serta mengurangi kadar sitrat air kemih. Jus apel dan jus anggur juga dihubungkan dengan peningkatan risiko pembentukan batu, sedangkan kopi, teh, bir, dan anggur diduga dapat mengurangi risiko kejadian batu ginjal.

Hiperoksaluria

Merupakan kenaikan ekskresi oksalat di atas normal. Ekskresi oksalat air kemih normal di bawah 45 mg/hari (0,5 mmol/hari). Peningkatan kecil ekskresi oksalat menyebabkan perubahan cukup besar dan dapat memacu presipitasi kalsium oksalat dengan derajat yang lebih besar dibandingkan kenaikan absolut ekskresi kalsium. Oksalat air kemih berasal dari metabolisme glisin sebesar 40 persen, dari asam askorbat sebesar 40 persen, dari oksalat diet sebesar 10 persen. Kontribusi oksalat dan diet disebabkan sebagian garam kalsium oksalat tidak larut di lumen intestinal. Absorbsi oksalat intestinal dan ekskresi oksalat dalam air kemih dapat meningkat bila kekurangan kalsium pada lumen intestinal untuk mengikat oksalat. Kejadian ini dapat terjadi pada tiga keadaan: a). diet kalsium rendah, biasanya tidak dianjurkan untuk pasien batu kalsium. b). hiperkalsiuria disebabkan oleh peningkatan absorbsi kalsium intestinal. c). penyakit usus kecil atau akibat reseksi pembedahan yang mengganggu absorbsi asam lemak dan absorbsi garam empedu. Peningkatan absorbsi oksalat disebabkan oleh pengikatan kalsium bebas dengan asam lemak pada lumen intestinal dan peningkatan permeabilitas kolon terhadap oksalat.

Hiperoksaluria dapat disebabkan oleh hiperoksaluria primer. Kelainan ini berbentuk kerusakan akibat kekurangan enzim dan menyebabkan kelebihan produksi oksalat dari glikoksalat.

Ginjal Spongiosa Medulla

Pembentukan batu kalsium meningkat pada kelainan ginjal spongiosa, medula, terutama pasien dengan predisposisi faktor metabolik hiperkalsiuria atau hiperurikosuria. Kejadian ini diperkirakan akibat adanya kelainan duktus kolektikus terminal dengan daerah statis yang memacu presipitasi kristal dan kelekatan epitel tubulus.

Batu Kalsium Fosfat dan Asidosis Tubulus Ginjal Tipe 1

Faktor risiko batu kalsium fosfat pada umumnya berhubungan dengan faktor risiko yang sama seperti batu kalsium oksalat. Keadaan ini pada beberapa kasus diakibatkan ketidakmampuan menurunkan nilai pH air kemih sampai normal.

Faktor Diet

Faktor diet dapat berperan penting dalam mengawali pembentukan batu. Contoh:

- Suplementasi vitamin dapat meningkatkan absorbsi kalsium dan ekskresi kalsium
- Masukan kalsium tinggi dinggap tidak penting, karena hanya diabsorbsi sekitar 6 persen dari kelebihan kalsium yang bebas dari oksalat intestinal. Kenaikan kalsium air kemih ini terjadi penurunan absorbsi oksalat dan penurunan ekskresi oksalat air kemih.

Faktor diet yang berperan penting pada kebanyakan pasien, dapat disebabkan oleh:

Masukan natrium klorida. Masukan natrium yang tinggi dapat meningkatkan ekskresi kalsium. Hubungan ini diperkirakan disebabkan sebagian oleh reabsorbsi kalsium secara pasif mengikuti natrium dan air pada tubulus proksimal dan sepanjang lengkung Henle. Penurunan reabsorbsi natrium proksimal disebabkan oleh volume berlebih menyebabkan pengurangan transportasi kalsium dan peningkatan ekskresi kalsium air kemih. Peningkatan masukan natrium dari 80 ke 200 meq/hari pada pembentuk batu dengan hiperkalsiuria idiopatik, dilaporkan menyebabkan kenaikan ekskresi kalsium sebesar 40 persen (dari 278 ke 384 mg/harir atau 7 ke 9,5 mmol/hari). Suatu penelitian melaporkan peningkatan risiko pembentukan batu pada perempuan dengan masukan natrium tinggi, namun tidak pada pria. Mekanisme penurunan ekskresi sitrat air kemih akibat masukan natrium tinggi belum jelas. Anion bersama natrium muncul menjadi determinan dari efek ekskresi kalsium. Untuk timbulnya kalsiuresis tampaknya diperlukan klorida. Hasil penelitian pada perawat dilaporkan bahwa pada perempuan dengan masukan natrium kelompok seperlima tertinggi mempunyai risiko relatif sebesar 1,3 untuk timbulnya batu dengan keluhan, dibandingkan kelompok seperlima terendah.

Masukan protein. Masukan protein tinggi umumnya dihubungkan dengan peningkatan insidens penyakit batu. Hal ini disebabkan peningkatan kalsium dan asam urat, fosfat dan penurunan ekskresi sitrat. Sebagian besar protein hewani mempunyai proporsi kandungan fosfat 10-15 kali dibandingkan kandungan kalsium. Namun, pada keong sawah/ emas didapatkan proporsi kalsium yang lebih tinggi dibandingkan kandungan fosfat (212/68). Masukan protein dan metabolisme purin dan sulfur menghasilkan asam amino dan asam urat. Keadaan ini akan memacu pembentukan batu kalsium. Hal ini disebabkan peningkatan ekskresi kalsium dan asam urat dan penurunan ekskresi sitrat. Gangguan ini dapat diperberat dengan masukan natrium tinggi. Kenaikan ekskresi kalsium dalam air kemih dapat pula disebabkan oleh penglepasan kalsium dari tulang. Penurunan pH air kemih disebabkan oleh peningkatan asam air kemih. Penurunan pH dapat menyebabkan presipitasi asam urat menjadi nidus pembentukan batu kalsium. Presipitasi kalsium oksalat berbeda dengan presipitasi asam urat karena tidak tergantung pada pH. Pembentukan batu bertambah dengan kenaikan turunan asam urat dan kenaikan ekskresi asam urat. Penurunan pH cairan tubular dapat menurunkan ekskresi sitrat disebabkan oleh peningkatan reabsorbsi sitrat di proksimal. Peningkatan ion hidrogen akan mengubah anion sitrat valensi tiga menjadi anion sitrat valensi dua, yang lebih mudah diabsorbsi kembali lewat ko-transport natrium-sitrat pada membran luminal. Penurunan pH intraselular berperan dalam peningkatan pemakaian sitrat oleh sel. Pengurangan sitrat dalam sel menyebabkan sitrat mengalir dari lumen tubular ke dalam sel. Hipositraturia akibat asidosis dapat menambah pembentukan batu pada pasien dengan diet protein tinggi, pasien dengan diare kronik atau dengan minum obat inhibitor asetazolamid.

Masukan Kalsium. Masukan kalsium memiliki efek paradoks pada pembentukan batu. Untuk setiap peningkatan masukan kalsium 100 mg, pada subyek normal dilaporkan sekitar delapan persen diabsorbsi dan kemudian diekskresi dan pada pasien hiperkalsiuria sebesar 20 persen. Diet kalsium tinggi diperkirakan dapat menimbulkan penyakit batu, meskipun insidens pembentukan batu ditemukan menurun pada kelompok pria dan perempuan. Pengikatan oksalat diet dalam usus lebih dapat menjelaskan terjadinya pengurangan absorbsi dan pengurangan ekskresi oksalat air kemih. Besarnya pengurangan persentase kenaikan ekskresi kalsium, bila ekskresi oksalat lebih rendah dibandingkan ekskresi kalsium. Supersaturasi relatif air kemih terhadap kalsium oksalat ditemukan menurun. Masukan diet tinggi kalsium dihubungkan dengan kejadian batu ginjal yang rendah pada penelitian kesehatan "perawat" mengubah pandangan tentang ekskresi oksalat dalam air kemih. Risiko relatif batu dilaporkan sebesar 0,65 pada kelompok masukan kalsium tertinggi dibanding dengan kelompok masukan kalsium terendah. Sebaliknya masukan tambahan kalsium dilaporkan meningkatkan risiko relatif sebesar 1,2 dibanding kelompok tanpa masukan tambahan kalsium. Perbedaan hasil diduga karena perbedaan saat pemberian masukan kalsium. Pemberian masukan kalsium pada waktu makan akan mengikat masukan oksalat secara maksimal. Bila diberikan di luar saat makan, kalsium kehilangan kesempatan mengikat masukan oksalat, sehingga oksalat tetap diekskresi dan kalsium tetap bebas dalam lumen intestinal. Akhirnya akan terjadi kenaikan absorbsi kalsium dan kenaikan ekskresi kalsium dalam air kemih.

Masukan kalium. Diet tinggi kalium dapat mengurangi risiko pembentukan batu dengan menurunkan ekskresi kalsium dan dengan meningkatkan ekskresi sitrat dalam air kemih. Dua hasil penelitian medapatkan penurunan risiko pembentukan batu dengan masukan kalium. Penelitian secara acak dengan suplemen kalium sitrat menunjukkan efek protektif.

Sukrosa. Telah diketahui bahwa sukrosa dan turunan karbohidrat lainnya dapat meningkatkan ekskresi kalsium dalam air kemih dengan mekanisme yang belum diketahui. Dalam dua penelitian yang melibatkan perempuan, masukan tinggi sukrosa berhubungan dengan peningkatan risiko pembentukan batu, namun tidak pada laki-laki.

Vitamin. Vitamin C (asam askorbat) dalam dosis besar merupakan salah satu risiko pembentukan batu kalsium oksalat. Secara in vivo, asam askorbat dimetabolisir menjadi oksalat yang diekskresikan dalam air kemih. Suatu penelitian potong lintang berskala besar mendapatkan peningkatan risiko pembentukan batu pada laki-laki dan perempuan yang mengkonsumsi suplemen vitamin C. Namun, dalam penelitian prospektif didapatkan tidak adanya hubungan antara risiko pembentukan batu dengan masukan vitamin C meskipun dalam dosis tinggi lebih dari 1500mg/hr. Hal ini mungkin disebakan oleh masukan vitamin C yang relatif tinggi pada kelompok referensi yang mengurangi tingkat ketelitian pada perbedaan yang tipis, sehingga masih merupakan hal yang mungkin bahwa masukan vitamin C dengan dosis tinggi meningkatkan risiko pembentukan batu. Vitamin B6 (piridoksin) bermanfaat mengurangi ekskresi oksalat dalam air kemih pada pasien dengan hiperoksaluria idiopatik. Suatu penelitian mendapatkan penurunan risiko pembentukan batu pada perempuan yang mengkonsumsi vitamin B6 lebih dari 40mg/hr, namun tidak pada laki-laki.

Asam lemak. Suatu penelitian jangka pendek menunjukkan penurunan ekskresi kalsium air kemih pada pasien hiperkalsiuria idiopatik setelah pemberian suplemen kapsul minyak ikan (*eicosapentanoic acid*). Pemberian suplemen kapsul minyak ikan pada 12 pembentuk batu hiperkalsiuria selama 8 minggu menurunkan ekskresi kalsium air kemih sebesar 36% dan ekskresi oksalat sebesar 51%.

Masukan air. Peningkatan volume masukan air dapat mengurangi risiko pembentukan batu sehingga sangat dianjurkan bagi para pasien batu ginjal, maupun untuk proteksi. Suatu penelitian pada insidensi pembentukan batu dan suatu studi acak terkontrol mendapatkan bahwa peningkatan masukan air menurunkan pembentukan batu. Dengan meningkatnya volume air kemih maka tingkat kejenuhan kalsium oksalat menurun sehingga mengurangi kemungkinan pembentukan kristal.

EVALUASI PASIEN BATU GINJAL

Besarnya nilai faktor risiko dalam menimbulkan penyakit batu bervariasi sesuai dengan populasi yang ada. Pengenalan ke semua faktor risiko batu ginjal diperlukan untuk tindakan evaluasi dan tindakan pengobatan pasien dengan penyakit batu kambuh.

Cara penetapan diagnosis penyebab batu:

1. Riwayat penyakit batu (ditanyakan jenis kelamin, usia, pekerjaan, hubungan keadaan penyakit, infeksi dan penggunaan obat-obatan. Riwayat tentang keluarga yang menderita batu saluran kemih, pencegahan, pengobatan yang telah dilakukan, cara pengambilan batu, analisis jenis batu, dan situasi batunya).
2. Gambaran batu saluran kemih dilakukan pemeriksaan:
   a. Ultrasonografi
      - gootu ureter, dan tidak dapat membedakan batu kalsifikasi dan batu radiolusen.

   b. Pemeriksaan radiografi

      Foto abdomen biasa
      - dapat menunjukkan ukuran, bentuk dan posisi
      - membedakan batu kalsifikasi
      - densitas tinggi: kalsium oksalat dan kalsium fosfat
      - densitas rendah: *struvite*, sistin, dan campuran keduanya
      - indikasi dilakukan uji kualitatif sistin pada pasien muda

      Keterbatasan pemeriksaan foto sinar tembus abdomen adalah tidak dapat untuk menentukan batu radiolusen, batu kecil dan batu yang tertutup bayangan struktur tulang. Pemeriksaan ini tidak dapat membedakan batu dalam ginjal dan batu luar ginjal.

   c. Urogram
      - Deteksi batu radiolusen sebagai defek pengisian (*filling*) (batu asam urat, xantin, 2,8-dihidroksiadenin ammonium urat)

  - Menunjukkan lokasi batu dalam sistem kolektikus
  - Menunjukkan kelainan anatomis

d. *CT-scan* helikal dan kontras

3. Investigasi biokimiawi

Pemeriksaan laboratorium rutin, sampel dan air kemih. Pemeriksaan pH, berat jenis air kemih, sedimen air kemih untuk menentukan hematuri, leukosituria, dan kristaluria. Pemeriksaan kultur kuman penting untuk adanya infeksi saluran kemih. Apabila batu keluar, diperlukan pencarian faktor risiko dan mekanisme timbulnya batu.

Perlu dilakukan:

- penampungan air kemih 24 jam (atau waktu tertentu)
- pengurangan pH air kemih
- penampungan air kemih dengan bahan pengawet 10 mL timol 5% di dalam isopropanol untuk 2 L, atau 15 mL HCl 6 N
- pemeriksaan serum
- mengikuti protokol diet

Cara Pengumpulan air kemih

- pada hari penampungan air kemih, air kemih dibuang sesudah bangun pagi dan dicatat waktu pengosongan air kemih
- sesudahnya, semua air kemih ditampung ke dalam botol. Diusahakan jangan ada air kemih yang hilang, tampungan disimpan dalam tempat dingin
- penampungan sampai dengan waktu yang sama dengan sehari sebelumnya
- bila pengumpulan lengkap, kemudian dibawa ke laboratorium secepatnya

PENGOBATAN

Tujuan pengobatan :

Mengatasi Gejala. Batu saluran kemih dapat menimbulkan keadaan darurat bila batu turun dalam sistem kolektikus dan dapat menyebabkan kelainan sebagai kolik ginjal atau infeksi di dalam sumbatan saluran kemih. Nyeri akibat batu saluran kemih yang dapat dijelaskan lewat dua mekanisme: (1) dilatasi sistem sumbatan dengan peregangan reseptor sakit dan (2) iritasi lokal dinding ureter atau dinding pelvis ginjal disertai edema dan penglepasan mediator sakit.

Keluhan nyeri kolik batu saluran kemih dapat dilakukan diagnosis banding dengan keadaan seperti: a). Kolik ginjal akibat penyakit urologi yang lain, seperti aliran bekuan darah, aliran jaringan nekrotik, striktur, kompresi atau angulasi berat ureter, b). Nyeri abdomen oleh sebab lain, seperti gastrointestinal (apendisitis, kolesistitis, batu empedu, pankreatitis), vaskular (infark ginjal, infark limpa, aneurisma aorta), ginekologi (kista ovarium, adneksitis, kehamilan ektopik, endometriosis), dan lainnya (abses psoas, infark jantung, diabetes mellitus, feokromositoma).

Sumbatan dalam sistem kolektikus tidak selalu dihubungkan dengan kolik ginjal. Kombinasi nyeri pinggang dan febris merupakan petanda, infeksi saluran kemih dan dilatasi sistem kolektikus yang merupakan petanda timbulnya kedaruratan untuk menghilangkan sumbatan. Pengobatan hanya dengan pemberian antibiotiksaja kurang memadai. Infeksi progresif menyebabkan sepsis urologi dan dilaporkan mortalitasnya lebih dari 50%.

Tindakan emergensi ditujukan kepada pasien dengan kolik ginjal. Pasien dianjurkan untuk tirah baring dan dicari penyebab lain. Berikan spasme analgetik atau inhibitor sintesis prostaglandin (intravena, intramuskular, atau supositoria).

Pengambilan Batu. a). Batu dapat keluar spontan. Bila masalah akut dapat diatasi, gambaran radiologis yang ditemukan adalah merupakan basis penanganan selanjutnya. Berdasarkan ukuran, bentuk dan posisi batu dapat diestimasi batu akan keluar spontan atau harus diambil. Sekitar 60-70% dari batu yang turun spontan sering disertai dengan serangan kolik ulangan. Diberikan terapi atau untuk pencegahan kolik, dijaga pembuangan tinja tetap baik, diberikan terapi antiedema dan diberikan diuresis, serta aktivitas fisis. Batu tidak diharapkan keluar spontan bila batu ukuran sebesar atau melebihi 6mm, disertai dilatasi hebat pelvis, infeksi atau sumbatan sistem kolektikus dan keluhan pasien terhadap nyeri dan kerapan nyeri. Bila diperkirakan tidak memungkinkan keluar spontan dilakukan tindakan pengambilan batu dan pencegahan batu kambuh. b). Pengambilan batu: gelombang kejutan litotrips ekstrakorporeal, perkutaneous nefrolitomi/cara lain, pembedahan

Pencegahan (Batu Kalsium Kronik-kalsium Oksalat)

a. Menurunkan konsentrasi reaktan (kalsium dan okasalat)

b. Meningkatkan konsentrasi inhibitor pembentukan batu
  - Sitrat (kalium sitrat 20 mEq tiap malam hari, minum jeruk nipis atau lemon sesudah makan malam)
  - Batu ginjal tunggal (meningkatkan masukan cairan, mengkontrol secara berkala pembentukan batu baru)

c. Pengaturan diet
  - Meningkatkan masukan cairan
  - Masukan cairan terutama pada malam hari akan meningkatkan aliran kemih dan menurunkan

konsentrasi pembentuk batu dalam air kemih. Dari hasil uji coba didapatkan pada tahun ke-5 insidensi pembentukan batu baru pada kelompok banyak minum 12% dibanding kelompok kontrol 27%. Pada kelompok pembentuk batu jumlah air kemih harian ditemukan 250-350 ml lebih sedikit dibanding kelompok kontrol.

- Hindari masukan minum gas (*soft drinks*) lebih 1 liter perminggu. Ditemukan kekambuhan batu sebesar 15 persen lebih tinggi dalam 3 tahun dibandingkan kelompok peminum cairan lain.
- Kurangi masukan protein (sebesar 1g/kg berat badan/hari). Masukan protein tinggi dapat meningkatkan ekskresi kalsium, ekskresi asam urat dan menurunkan sitrat dalam air kemih. Protein binatang diduga mempunyai efek menurunkan pH air kemih lebih besar dibandingkan protein sayuran karena lebih banyak menghasilkan asam.
- Membatasi masukan natrium. Diet natrium rendah (80 sampai 100 mq/hari) dapat memperbaiki reabsorbsi kalsium proksimal, sehingga terjadi pengurangan ekskresi natrium dan ekskresi kalsium. Penurunan masukan natrium dari 200 sampai 80 meq/hari dilaporkan mengurangi ekskresi kalsium sebanyak 100mg/hari (2,5 mmol/hari).
- Masukan kalsium. Pembatasan masukan kalsium tidak dianjurkan. Penurunan kalsium intestinal bebas akan menimbulkan peningkatan absorbsi oksalat oleh pencernaan, peningkatan ekskresi oksalat dan meningkatkan saturasi kalsium oksalat air kemih. Diet kalsium rendah dapat merugikan pasien dengan hiperkalsiuria idiopatik karena keseimbangan kalsium negatif akan memacu pengambilan kalsium dari tulang dan dari ginjal. Keadaan ini akan memperburuk penurunan densitas tulang pada beberapa pasien.

Pemberian Obat (untuk mencegah presipitasi batu baru kalsium oksalat, disesuaikan kelainan metabolik yang ada). a). Hiperkalsiuria idiopatik. Batasi pemasukan garam dan diberikan diuretic tiazid seperti hidroklorotiazid perhari 25-50mg. Regimen ini dapat menurunkan ekskresi kalsium sebanyak 150 mg/hari (3,75 mmol/hari). Keduanya menurunkan insidensi batu baru sebesar 90 persen (walaupun ada perbaikan 50 sampai 65 persen pada pasien sebagai kelompok plasebo). Hindarkan terjadinya hipokalemia, bila perlu ditambahkan kalium sitrat atau kalium bikarbonat. b). Pemberian fosfat netral (ortofosfat), yang mengurangi ekskresi kalsium dan meningkatkan ekskresi inhibitor kristalisasi (seperti pirofosfat). c). Hiperurikosuria (diberikan alopurinol 100 sampai 300 mg/hari). Pembentukan batu baru menurun sampai 80 persen dengan alopurinol (hanya 60 persen dengan plasebo). d). Hipositraturia (diberikan kalium sitrat). Hasil penelitian dengan kontrol dilaporkan insidens pembentukan batu baru menurun pada pasien hipositraturia dari 1,2 jadi 0,1 per tahun pasien dalam kelompok yang diberikan kalium sitrat dibandingkan kelompok plasebo yang tidak berubah. Manfaat ini dihubungkan dengan ekskresi sitrat dalam air kemih meningkat dua kali. Pemberian minuman 2 buah jeruk nipis diberikan sesudah makan malam pada pasien batu ginjal kalsium dengan hipositraturia dilaporkan dapat meningkatkan ekskresi asam sitrat dan pH air kemih di atas 6 secara bermakna. Masukan 4 ons jus lemon perhari (dicampur dengan air sebanyak 2 liter) meningkatkan ekskresi sitrat air kemih pada 11 dari 12 pasien (rata-rata peningkatan 142 sampai 346mg/hari). e). Hiperoksaluria enterik, diusahakan pengurangan absorbsi oksalat intestinal, diberikan banyak masukan cairan, kalium sitrat (kalsium sitrat untuk mengkoreksi asidosis metabolik bila ada), kalsium karbonat (kalsium karbonat oral 1 sampai 4 g/hari untuk mengikat oksalat lumen intestinal). Walaupun beberapa kalsium diabsorbsi, terjadi penurunan proporsi pada ekskresi oksalat. Berikan diet rendak lemak dan diet rendah oksalat. Pertimbangan pemberian fosfor elemental sebagai fosfat netral. f). Batu kalsium fosfat. Seperti pada pasien kalsium oksalat dapat diberikan kalium sitrat.

KESIMPULAN

Penanganan batu saluran kemih dilakukan dengan pengenalan sedini mungkin. Tatalaksana awal yang dilakukan adalah evaluasi faktor risiko batu saluran kemih. Terapi diberikan untuk mengatasi keluhan dan mencegah serta mengobati gangguan akibat batu saluran kemih. Pengambilan batu dapat dilakukan dengan pembedahan/litotripsi dan yang terpenting adalah pengenalan faktor risiko sehingga diharapkan dapat memberikan hasil pengobatan dan memberikan pencegahan timbulnya batu saluran kemih yang lebih baik.

REFERENSI

Alpern RJ, Sakhaee K. Does hiperphosphaturia underline hypercalciuria? Lancet. 1997;349-518.

Andersen DA. The nutritional significance of primary bladder stone. Br J Urol.1962;160-77.50.

Baggio B, Priante G, Brunati AM, Clari G, Bordin L. Specific modulatory effect of arachidonic acid on human red bloodcell oxalate transport:clinical implications in calcium oxalate nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol. 1999;10 Suppl 14:S381-4.

Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak. CYC. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiophatic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol. 1993;150:1761-4.

Bataille P, Archard Jm, FournierA, Boudaillie B, westeel PF, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. Kidney Int. 1991;39:1193-205.

Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and reccurences in idiophatic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J Jrol. 1996;155:839-43.

Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relathionship of arimal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 1988;66:140-6.

Breslau N, Padalino N, Kok D, Yom Y, Pak C. Physicochemical effects of a new show-release potassium phosphate preparation (UroPhos-K) in absorptive hypercalciuria. J Bone Miner Res. 1995;10:394-400.

Buck AC, Davis RL, Harrison T. The protective role of eicosapentaenoic acid (EPA) in the pathogenesis of nephrolithiasis. J Urol. 1991;146:188-94.

Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med. 1992;327:1141-52.

Coe F, Parks J. Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment. Chicago Year Book Medical; 1988.

Coe FL, Favus MJ, Braunwald E. Nephrolithiasis. Harrison's principles of internal medicine. 11th edition. Tokyo: Mc Graw Hill; 1987.

Curhan GG, willet WC, RimmEB, Spielgelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. Am J Epidemiol. 1996;143:240-7.

Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stamfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med. 1993;328:833-8.

Curhan GC. Diet and the prevention of kidney stones. Nephrology Rounds. 2004;2.

Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spielgelman D, Stamfer Mj. A prospective study of dietary calcium and others nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med. 1993;328:833-8.

Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stamfer MJ. Intake of vitamin B6 and C and the risk of kidney stones in women. J Am Soc Nephrol. 1999;10:840-5.

Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stamfer MJ. A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men. J Urol. 1996;155:1947-51.

Curhan GG, Willet WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stamfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1997;126:497.

Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermmore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med. 1986; 315:1386-9.

Ettinger B, Citron JT, Livemore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous reccurence but magnesium hydroxice does not. J Urol. 1988;139:679-84.

Frangos PN, Rous SN. Incidence and economic factors in urolithiasis. In: Rous, editor. Stone disease diagnosis and management. Florida: Grune & Stratton; 1987. p. 3-10.

Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. Am J Physiol. 1993;264:F181-98.

Gamboro G. Petrarulo M. Nardelotto A, Marangella M, Eaggio B. Erythrocyte transmembrane flux and renal clearence of oxalate in idiopathic calcium nephrolithiasis. Kidney Int. 1995;48:1549-52.

Gault MH, Chafe LL, Morgan JM. Parfrey PS, Harnett JD, Walsh EA, et al. Comparison of patients with idiophatic calcium phosphate and calcium oxalate stones. Medicine (baltimore). 1991;70:345-59.

Hamm LL. Renal handling of citrate. Kidney Int. 1990;38:728.

Hess B. Zipperle L. Jaeger P. Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal anggregation. Am J Physiol. 1990;265:F784-91.

Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kirland LT. Renal stone epidemiology:a 25-year study in Rochester, Minnesota. Kidney Int. 1979;16:624-31.

Kok DJ, Papapoulus SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. Kidney Int. 1990;37:51-6.

Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fiexd particles disease. Kidney Int. 1994;46:847-54.

Lemann J. Jr. Composition of the diet and calcium kidney stones (editional). N Engl J Med. 1993;328:880.

Lemann J Jr, Piering WF, Lennon EJ. Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation. N Engl J Med. 1969;280(5):232-7.

Lieske JC, Toback FG. Regulation of renal epithelial cell endocytosis of calcium oxalate monohydrate crystals. Am J Physiol. 1993;264:F800-7.

Melnick JZ, Srere PA, Eishourbagy NA. Adenosine triphophate citrate lyase mediates hypocitraturia in rats. J Clin Invest. 1996;98:2381.

Muldowney FP, Freaney R, Barnes E. Dietary chloride and urinary calcium in stone disease. Q J Med. 1994;87:501.

Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. Kidney Int. 1982;22:292-6.

Obialo Cl, Clayman RV, Matts JP, Fitch LL, Buchwald H, Gillis M, et al. Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: case-control study. Kidney Int. 1991;39:1249-54.

Parivar F, Low RK, Stoller ML. Influence of diet on urinary stone disese. J Urol. 1996;155:432-40.

Parks JH, Coe FL. A Urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. Kidney Int. 1986;30:85-90.

Pyrah LH. Renal calculus. 1st edition. New York: Spinger; 1979.

Rahardjo B, Suwito A. Batu saluran kencing di Rumah Sakit Dr. Kariadi di Semarang. Symposium batu kandung kencing di Semarang, 11 Agustus, 1986. p. 38-51.

Robertson WG. Dietary factors important in calcium stones information. In: Schwille, P.O, editors. New York: Plenum; 1985. p. 73-6.

Robertson WG, Peacock M. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization inn recurrent renal stoneformers. Clin Sci.1972;43:499-506.

Sakhee K, Harvey JA, Pedalino PK, Whitson P, Pak CYC. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. J Urol. 1993;150:310-2.

Seltzer MA, Low RK. McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol. 1996;156:907-9.

Shuster J, Jenkins A. Logan C, Barnett T. Riehle R, Zackson D, Wolfe H, Dale R, Daley M, Malik I. soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. J Clin Epidemiol. 1992;45:911-6.

Sja'bani M, Baskoro T. Batu peturasa di Yogyakarta dan sekitarnya. Kumpulan simposium IAPI II, Bandung, Agustus. 1975.

Sja'bani M. Pengaruh pemberian kalium sitrat dan diet tinggi sitrat pada pasienbatu kalsium ginjal pasca pengambilan batu. Berkala Kedokteran Inpress. 1998.

Sja'bani M. Pencegahan kekambuhan batu ginjal jenis batu kalsium idiopatik. Pidato Pengukuhan Guru Besar Universitas Gadjah Mada. 2004; 183-217.

Smith LH. Diet and Hyperoxaluria in the syndrome of idiopathic calcium oxalate urolithiasis. Am J Kidney Dis. 1991;17:370-5.

Soucie J, Coates R, McClellan W, Austin H, Thun M. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. Am J Epidemiol. 1996;143:487-95.

Sukahatya M, Ali M. Batu ginjal, naskah lengkap Kopapdi III, Bandung. 1975.

Takasaki E. Chronological variation in the chemical composition of upper urinary tract xalxuli. J Urol. 1996;136:59-.

280

INFEKSI SALURAN KEMIH PASIEN DEWASA

Enday Sukandar

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu penyakit infeksi yang sering ditemukan di praktik umum, walaupun bermacam-macam antibiotika sudah tersedia luas di pasaran. Data penelitian epidemiologi klinik melaporkan hampir 25-35% semua perempuan dewasa pernah mengalami ISK selama hidupnya.

Infeksi saluran kemih (ISK) tipe sederhana (*uncomplicated type*) jarang dilaporkan menyebabkan insufisiensi ginjal kronik (IGK) walaupun sering mengalami ISK berulang. Sebaliknya ISK berkomplikasi (*complicated type*) terutama terkait refluks vesikoureter sejak lahir sering menyebabkan insufisiensi ginjal kronik (IGK) yang berakhir dengan gagal ginjal terminal (GGT).

Penggunaan prosedur pencitraan ginjal seperti ultrasonografi (USG) yang tersebar luas di masyarakat termasuk praktik dokter umum harus berdasarkan indikasi medis yang kuat dan benar.

TERMINOLOGI

Infeksi Saluran Kemih (ISK)

ISK adalah istilah umum yang menunjukkan keberadaan mikroorganisme (MO) dalam urin.

Bakteriuria bermakna (*significant bacteriuria*): Bakteriuria bermakna menunjukkan pertumbuhan mikroorganisme (MO) murni lebih dari 10^5 *colony forming units* (cfu/ml) pada biakan urin. Bakteriuria bermakna mungkin tanpa disertai presentasi klinis ISK dinamakan bakteriuria asimtomatik *(covert bacteriuria)*. Sebaliknya bakteriuria bermakna disertai presentasi klinis ISK dinamakan bakteriuria bermakna simtomatik. Pada beberapa keadaan pasien dengan presentasi klinis ISK tanpa bakteriuria bermakna. Banyak faktor yang menyebabkan negatif palsu pada pasien dengan presentasi klinis ISK.

Tabel 1. Faktor Penyebab Negatif Palsu pada Pasien ISK

- Pasien telah mendapat terapi antimikroba
- Terapi diuretika
- Minum banyak
- Waktu pengambilan sampel tidak tepat
- Peranan bakteriofag

Piuria bermakna (*significant pyuria*), bila ditemukan netrofil >10 per lapang pandang

Infeksi Saluran Kemih (ISK) Bawah

Presentasi klinis ISK bawah tergantung dari gender:

1. Perempuan
   - Sistitis. Sistitis adalah presentasi klinis infeksi kandung kemih disertai bakteriuria bermakna
   - Sindrom uretra akut (SUA). Sindrom uretra akut adalah presentasi klinis sistitis tanpa ditemukan mikroorganisme (steril), sering dinamakan sistitis bakterialis. Penelitian terkini SUA disebabkan MO anaerobik.
2. Laki-laki

   Presentasi klinis ISK bawah pada laki-laki mungkin sistitis, prostatitis, epidimidis dan uretritis.

Infeksi Saluran Kemih (ISK) Atas

1. Pielonefritis akut (PNA). Pielonefritis akut adalah proses inflamasi parenkim ginjal yang disebabkan infeksi bakteri
2. Pielonefritis kronis (PNK). Pielonefritis kronis mungkin akibat lanjut dari infeksi bakteri berkepanjangan atau infeksi sejak masa kecil. Obstruksi saluran kemih dan refluks vesikoureter dengan atau tanpa bakteriuria kronik sering diikuti pembentukan jaringan ikat parenkim ginjal yang ditandai pielonefritis kronik

yang spesifik. Bakteriuria asimtomatik kronik pada orang dewasa tanpa faktor predisposisi tidak pernah menyebabkan pembentukan jaringan ikat parenkim ginjal.

Data epidemiologi klinik tidak pernah melaporkan hubungan antara bakteriuria asimptomatik dengan pielonefritis kronik.

EPIDEMIOLOGI

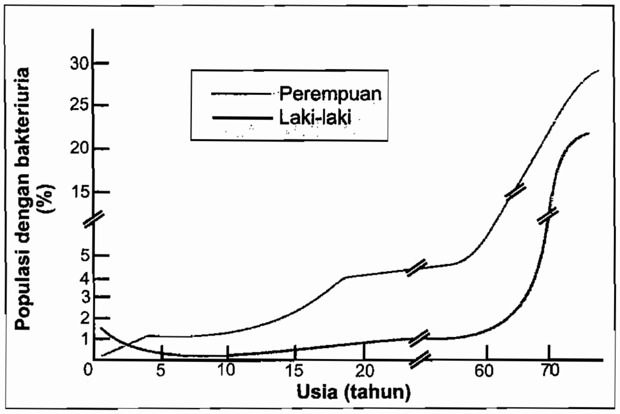
Infeksi saluran kemih (ISK) tergantung banyak faktor; seperti usia, gender, prevalensi bakteriuria, dan faktor predisposisi yang menyebabkan perubahan struktur saluran kemih termasuk ginjal.

Selama periode usia beberapa bulan dan lebih dari 65 tahun perempuan cenderung menderita ISK dibandingkan laki-laki. ISK berulang pada laki-laki jarang dilaporkan, kecuali disertai faktor predisposisi (pencetus).

Prevalensi bakteriuri asimtomatik lebih sering ditemukan pada perempuan. Prevalensi selama periode sekolah (*school girls*) 1% meningkat menjadi 5% selama periode aktif secara seksual. Prevalensi infeksi asimtomatik meningkat mencapai 30%, baik laki-laki maupun perempuan bila disertai faktor predisposisi seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Faktor Predisposisi (Pencetus) ISK

- Litiasis
- Obstruksi saluran kemih
- Penyakit ginjal polikistik
- Nekrosis papilar
- Diabetes mellitus pasca transplantasi ginjal
- Nefropati analgesik
- Penyakit *Sikle-cell*
- Senggama
- Kehamilan dan peserta KB dengan tablet progesteron
- Kateterisasi



Gambar 1. Prevalensi bakteriuria asimtomatik dengan usia

MIKROORGANISME SALURAN KEMIH

Pola mikroorganisme (MO) bakteriuria seperti terlihat pada tabel 3. Pada umumnya ISK disebabkan mikro-organisme (MO) tunggal:

- *Escherichia coli* merupakan MO yang paling sering diisolasi dari pasien dengan infeksi simtomatik maupun asimtomatik
- Mikroorganisme lainnya yang sering ditemukan seperti Proteus spp (33% ISK anak laki-laki berusia 5 tahun), Klebsiella spp, dan Stafilokokus dengan koagulase negatif
- Infeksi yang disebabkan Pseudomonas spp dan MO lainnya seperti Stafilokokus jarang dijumpai, kecuali pasca kateterisasi.

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI ISK

Patogenesis *Urinary Pathogens*

Patogenesis bakteriuri asimtomatik menjadi bakteriuri simtomatik dengan presentasi klinis ISK tergantung dari patogenitas bakteri dan status pasien sendiri (*host*).

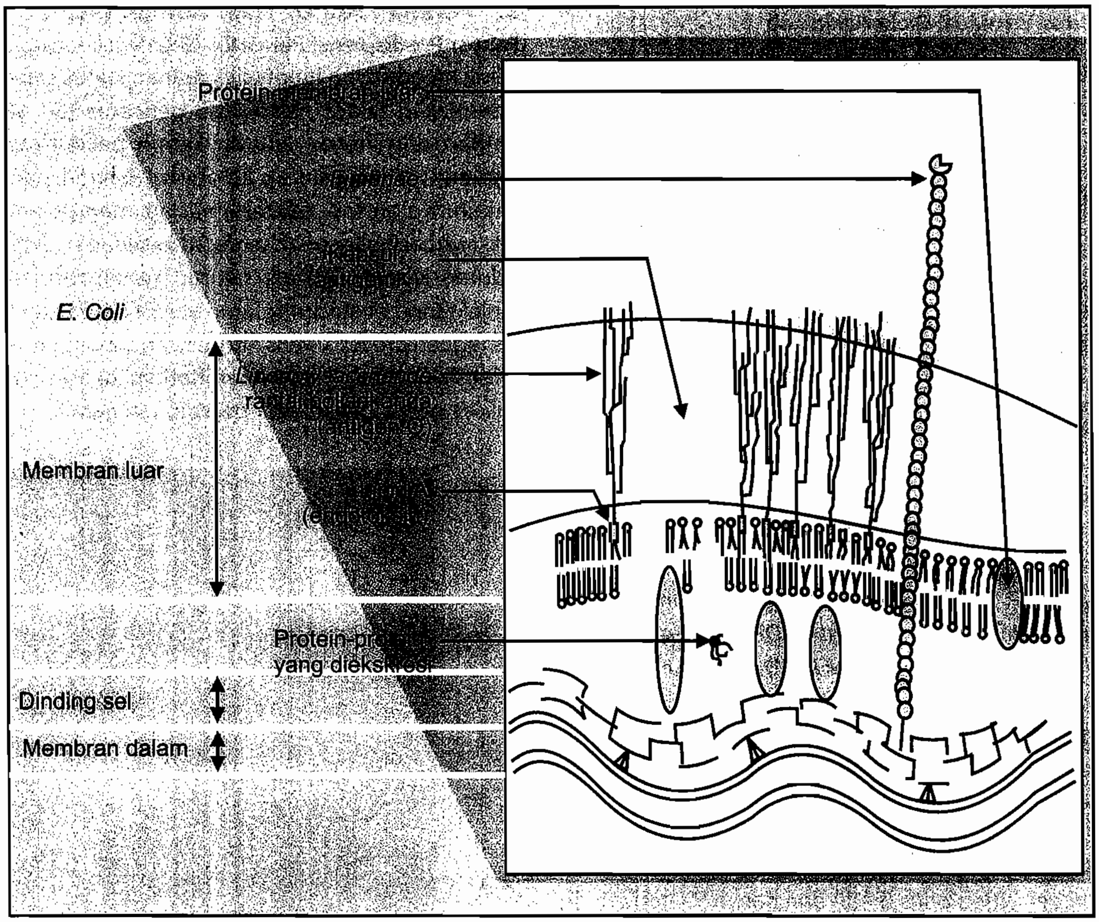
1. Peranan Patogenisitas Bakteri. Sejumlah flora saluran cerna termasuk *Escherichia coli* diduga terkait dengan etiologi ISK. Penelitian melaporkan lebih dari 170 serotipe 0 (antigen) *E.coli* yang patogen. Patogenisitas *E. Coli* terkait dengan bagian permukaan sel polisakarida dari lipopolisakarin (LPS) seperti terlihat pada gambar 2.

Hanya IG serotipe dari 170 serotipe O/*E. coli* yang berhasil diisolasi rutin dari pasien ISK klinis, diduga strain *E.coli* ini mempunyai patogenisitas khusus. Penelitian intensif berhasil menentukan faktor virulensi *E.coli* dikenal sebagai virulence determinalis, seperti terlihat pada tabel 4.

Bakteri patogen dari urin (*urinary pathogens*) dapat menyebabkan presentasi klinis ISK tergantung juga dari faktor lainnya seperti perlengketan mukosa oleh bakteri, faktor virulensi, dan variasi fase faktor virulensi.

Peranan Bakterial *attachment of mucosa*. Penelitian membuktikan bahwa fimbriae (*proteinaceous hair-like projection from the bacterial surface*) seperti terlihat pada Gambar 2, merupakan salah satu pelengkap patogenesitas yang mempunyai kemampuan untuk melekat pada permukaan mukosa saluran kemih. Pada umumnya *P fimbriae* akan terikat pada *P blood group* antigen yang terdapat pada sel epitel saluran kemih atas dan bawah. *Fimbriae* dari *strain E. coli* ini dapat diisolasi hanya dari urin segar.

Peranan faktor virulensi lainnya. Kemampuan untuk melekat (*adhesion*) mikroorganisme (MO) atau bakteri tergantung dari organ pili atau *fimbriae* maupun *non-fimbriae*. Pada saat ini dikenal beberapa *adhesion* seperti


Protein
E. Coli
Membran luar
Protein-protein yang diekskresi
Dinding sel
Membran dalam

Gambar 2. Permukaan Escherichia coli

Tabel 3. Famili, Genus dan Spesies MO yang Paling Sering Sebagai Penyebab ISK

Gram negatif			Gram positif		
Famili	**Genus**	**Spesies**	**Famili**	**Genus**	**Spesies**
Enterobacteriaceae	Escherichia Klebsiella	coli pneumoniae oxytosa	Micrococcaceae	Staphylococcus	aureus
	Proteus	mirabilis vulgaris	Streptococceae	Streptococcus	fecalis enterococcus
	Enterobacter	cloacae aerogenes			
	Providencia	rettgeri stuartii			
	Morganella	morganii			
	Citrobacter	freundii diversus			
	Serratia	morcescens			
Pseudomonadaceae	Pseudomonas	aeruginosa			

Tabel 4. Faktor Virulensi Escherichia coli

Penentu Virulensi	Alur
Fimbriae	• Adhesi • Pembentuk jaringan ikat (*scarring*)
Kapsul antigen K	• Resistensi terhadap pertahanan tubuh • Perlengketan (*attachment*)
Lipopolysaccharide side chains (O antigen)	• Resistensi terhadap fagositosis
Lipid A (endotoksin)	• Inhibisi peristalsis ureter • Pro-inflammatori
Membran protein lainnya	• Kelasi besi • Antibiotika Resisten • Kemungkinan perlengketan
Hemolysin	• Inhibisi fungsi fagosit • Sekuestrasi besi

fimbriae (tipe 1, P dan S), *non fembrial adhesions* (DR haemaglutinin atau *DFA component of DR blood group*), *fimbrial adhesions* (AFA-1 dan AFA-III), *M-adhesions*, *G-adhesions* dan *curli adhesions* (2).

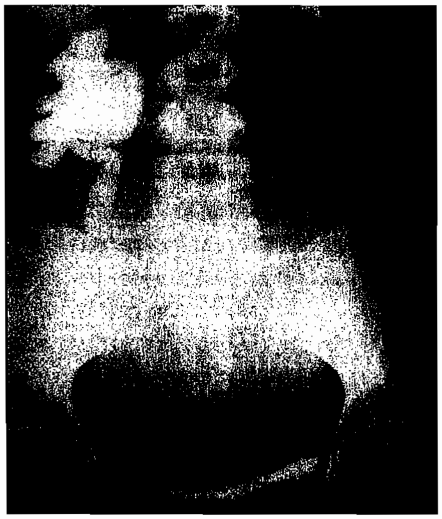
Sifat patogenisitas lain dari *E.coli* berhubungan dengan toksin. Dikenal beberapa toksin seperti α-haemolisin, *cytotoxic necrotizing factor*-1 (CNF-1), dan *iron uptake system* (*aerobactin* dan *enterobactin*). Hampir 95% α-hemolisin terikat pada kromosom dan berhubungan dengan *pathogenicity islands* (PAIS) dan hanya 5% terikat pada gen plasmio.

Resistensi uropatogenik *E.coli* terhadap serum manusia dengan perantara (mediator) beberapa faktor terutama aktivasi sistem komplemen termasuk *membrane attack complex* (MAC). Mekanisme pertahanan tubuh berhubungan dengan pembentukan kolisin (Co V), K-1, Tra T proteins dan *outer membrane protein* (OHPA). Menurut beberapa peneliti uropatogenik MO ditandai dengan ekspresi faktor virulensi ganda. Beberapa sifat uropatogen MO; seperti resistensi serum, sekuestrasi besi, pembentukan hidroksat dan antigen K yang muncul mendahului manifestasi klinis ISK. Gen virulensi dikendalikan faktor luar seperti suhu, ion besi, osmolaritas, pH, dan tekanan oksigen. Laporan penelitian Johnson mengungkapkan virulensi *E.coli* sebagai penyebab ISK terdiri atas *fimbriae type* 1 (58%), *P-fimbriae* (24%), *aero bactin* (38%), *haemolysin* (20%), antigen K (22%), resistensi serum (25%), dan antigen O (28%).

Faktor virulensi variasi fase. Virulensi bakteri ditandai dengan kemampuan untuk mengalami perubahan bergantung pada dari respon faktor luar. Konsep variasi fase MO ini menunjukkan peranan beberapa penentu virulensi bervariasi di antara individu dan lokasi saluran kemih. Oleh karena itu, ketahanan hidup bakteri berbeda dalam kandung kemih dan ginjal.

2. Peranan Faktor Tuan Rumah (*host*)

Faktor Predisposisi Pencetus ISK. Penelitian epidemiologi klinik mendukung hipotesis peranan status saluran kemih merupakan faktor risiko atau pencetus ISK. Jadi faktor bakteri dan status saluran kemih pasien mempunyai peranan penting untuk kolonisasi bakteri pada saluran kemih. Kolonisasi bakteria sering mengalami kambuh (eksaserbasi) bila sudah terdapat kelainan struktur anatomi saluran kemih. Dilatasi saluran kemih termasuk pelvis ginjal tanpa obstruksi saluran kemih dapat menyebabkan gangguan proses klirens normal dan sangat peka terhadap infeksi. Gambar 3 memperlihatkan dilatasi ureter dan kalises pelvis ginjal pada perempuan hamil.



Gambar 3. Dilatasi kalises pelvis ginjal dan ureter pada kehamilan

Zat makanan dari bakteri akan meningkat dari normal, diikuti refluks MO dari kandung kemih ke ginjal. Endotoksin (lipid A) dapat menghambat peristaltik ureter. Refluks vesikoureter ini sifatnya sementara dan hilang sendiri bila mendapat terapi antibiotika.

Proses pembentukan jaringan parenkim ginjal sangat berat bila refluks vesikoureter terjadi sejak anak-anak. Pada usia dewasa muda tidak jarang dijumpai di klinik gagal ginjal terminal (GGT) tipe kering, artinya tanpa edema dengan/tanpa hipertensi.

Status imunologi pasien (*host*). Penelitian laboratorium mengungkapkan bahwa golongan darah dan status sekretor mempunyai kontribusi untuk kepekaan terhadap ISK. Pada tabel 5 dapat dilihat beberapa faktor yang dapat meningkatkan hubungan antara berbagai ISK (ISK rekuren) dan status sekretor (sekresi antigen darah yang larut dalam air dan beberapa kelas imunoglobulin) sudah lama diketahui. Prevalensi ISK juga meningkat terkait dengan golongan darah AB, B dan PI (antigen terhadap tipe fimbriae bakteri) dan dengan fenotipe golongan darah Lewis.

Tabel 5. Faktor-Faktor yang Meningkatkan Kepekaan Terhadap Infeksi Saluran Kemih (UTI)

Genetik	Biologis	Perilaku	Lainnya
Status nonsekretorik	Kelainan kongenital	Senggama	Operasi urogenital
Antigen golongan darah ABO	*Urinary tract obs truction* Riwayat infeksi saluran kemih sebelumnya Diabetes Inkontinensi	Penggunaan diafragma, kondom, spermisida, penggunaan antibiotik terkini	Terapi estrogen

Kepekaan terhadap ISK rekuren dari kelompok pasien dengan saluran kemih normal (ISK tipe sederhana) lebih besar pada kelompok antigen darah non-sekretorik dibandingkan kelompok sekretorik.

Penelitan lain melaporkan sekresi IgA urin meningkat dan diduga mempunyai peranan penting untuk kepekaan terhadap ISK rekuren.

PATOFISIOLOGI ISK

Pada individu normal, biasanya laki-laki maupun perempuan urin selalu steril karena dipertahankan jumlah dan frekuensi kencing. Uretro distal merupakan tempat kolonisasi mikroorganisme *nonpathogenic fastidious Gram-positive* dan gram negatif.

Hampir semua ISK disebabkan invasi mikroorganisme asending dari uretra ke dalam kandung kemih. Pada beberapa pasien tertentu invasi mikroorganisme dapat mencapai ginjal. Proses ini dipermudah refluks vesikoureter.

Proses invasi mikroorganisme hematogen sangat jarang ditemukan di klinik, mungkin akibat lanjut dari bakteriemia. Ginjal diduga merupakan lokasi infeksi sebagai akibat lanjut septikemi atau endokarditis akibat Stafilokokus aureus. Kelainan ginjal yang terkait dengan endokarditis (stafilokokus aureus) dikenal *Nephritis Lohlein*. Beberapa peneliti melaporkan pielonefritis akut (PNA) sebagai akibat lanjut invasi hematogen dari infeksi sistemik gram negatif.

PRESENTASI KLINIS ISK

Setiap pasien dengan ISK pada laki dan ISK rekuren pada perempuan harus dilakukan investigasi faktor predisposisi atau pencetus (Tabel 2).

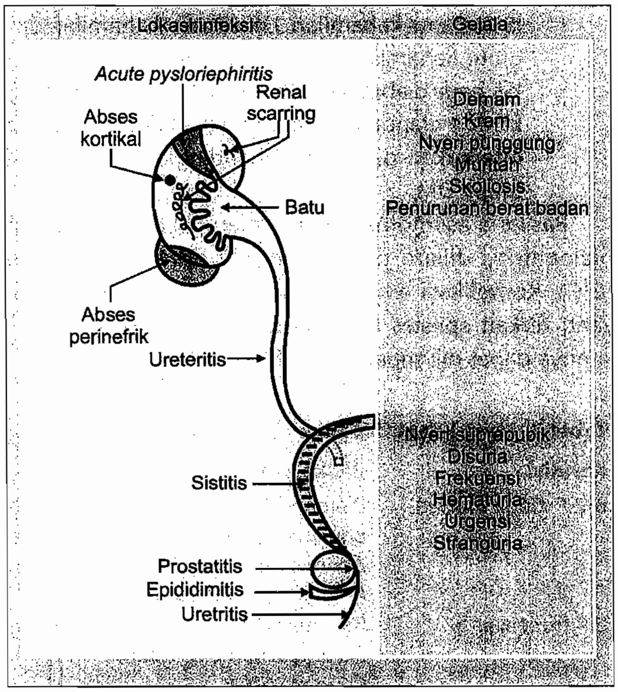
Presentasi klinis ISK atas dan bawah pada pasien dewasa seperti terungkap pada gambar 4.

Pielonefritis akut (PNA). Presentasi klinis PNA seperti panas tinggi (39.5-40.5°C), disertai menggigil dan sakit pinggang. Presentasi klinis PNA ini sering didahului gejala ISK bawah (sistitis).

ISK bawah (sistitis). Presentasi klinis sistitis seperti sakit suprapubik, polakisuria, nokturia, disuria, dan stranguria

Sindrom uretra akut (SUA). Presentasi klinis SUA sulit dibedakan dengan sistitis. SUA sering ditemukan pada perempuan usia antara 20-50 tahun.

Presentasi klinis SUA sangat miskin (hanya disuri dan sering kencing) disertai cfu/ml urin $<10^5$; sering disebut sistitis abakterialis. Sindrom uretra akut (SUA) dibagi 3 kelompok pasien, yaitu: a). Kelompok pertama pasien dengan piuria, biakan urin dapat diisolasi *E.coli* dengan cfu/ml urin 10^3-10^5. Sumber infeksi berasal dari kelenjar peri-uretral atau uretra sendiri. Kelompok pasien ini memberikan respons baik terhadap antibiotik standar seperti ampisilin. b). Kelompok kedua pasien lekosituri 10-50/ lapang pandang tinggi dan kultur urin steril. Kultur (biakan) khusus ditemukan *Chlamydia trachomatis* atau bakteri anaerobik. c). Kelompok ketiga pasien tanpa piuri dan biakan urin steril.



Gambar 4. Hubungan antara lokasi infeksi dengan gejala klinis

Tabel 6. Klasifikasi ISK Rekuren dan Mikroorganisme (MO)

Klasifikasi ISK	Patogenesis	Mikroorganisme	Gender
Sekali-sekali ISK	Reinfeksi	Berlainan	Laki-laki atau wanita
Sering ISK	Sering episode ISK	Berlainan	Wanita
	ISK persisten	Sama	Wanita atau laki-laki
ISK setelah terapi	Terapi tidak sesuai	Sama	Wanita atau laki-laki
Tidak adekuat (*relapsing*)	Terapi inefektif setelah reinfeksi	Sama	Wanita atau laki-laki
	Infeksi persisten	Sama	Wanita atau laki-laki
	Reinfeksi cepat	Sama/berlainan	Wanita atau laki-laki
	Fistula enterovesikal	Berlainan	Wanita atau laki-laki

ISK rekuren. Infeksi saluran kemih (ISK) rekuren terdiri 2 kelompok, yaitu: a). Re-infeksi (*re-infectons*). Pada umumnya episode infeksi dengan interval >6 minggu dengan mikroorganisme (MO) yang berlainan. b). *Relapsing infection*. Setiap kali infeksi disebabkan mikroorganisme yang sama, disebabkan sumber infeksi tidak mendapat terapi yang adekuat.

KOMPLIKASI ISK

Komplikasi ISK tergantung dari tipe yaitu ISK tipe sederhana (*uncomplicated*) dan tipe berkomplikasi (*complicated*).

1. ISK sederhana (*uncomplicated*). ISK akut tipe sederhana (sistitis) yaitu non-obstruksi dan bukan perempuan hamil merupakan penyakit ringan (*self limited disease*) dan tidak menyebabkan akibat lanjut jangka lama
2. ISK tipe berkomplikasi (*complicated*)
   - ISK selama kehamilan. ISK selama kehamilan dari umur kehamilan; seperti terlihat tabel 7.
   - ISK pada diabetes melitus. Penelitian epidemiologi klinik melaporkan bakteriuria dan ISK lebih sering ditemukan pada DM dibandingkan perempuan tanpa DM.

Basiluria asimtomatik (BAS) merupakan risiko untuk pielonefritis diikuti penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Komplikasi *emphysematous cystitis*, pielonefritis yang terkait spesies kandida dan infeksi Gram-negatif lainnya dapat dijumpai pada DM.

Tabel 7. Morbiditas ISK Selama Kehamilan

Kondisi	Risiko potensial
BAS* tidak diobati	Pielonefritis Bayi prematur Anemia *Pregnancy-induced hypertension*
ISK trimesker III	Bayi mengalami retardasi mental Pertumbuhan bayi lambat *Cerebral palsy* Fetal death

* BAS: Basiluria Asimtomatik

Pielonefritis emfisematosa disebabkan MO pembentuk gas seperti *E. coli*, *Candida spp* dan Klostridium tidak jarang dijumpai pada DM. Pembentukan gas sangat intensif pada parenkim ginjal dan jaringan nekrosis disertai hematom yang luas. Pielonefritis emfisematosa sering disertai syok septik dan nefropati akut vasomotor (AVH).

Abses perinefrik merupakan komplikasi ISK pada pasien dengan DM (47%), nefrolitiasis (41%) dan obstruksi ureter (20%).

PEMERIKSAAN PENUNJANG DIAGNOSIS ISK

Analisa urin rutin, pemeriksaan mikroskop urin segar tanpa putar, kultur urin, serta jumlah kuman/mL urin merupakan protokol standar untuk pendekatan diagnosis ISK. Pengambilan dan koleksi urin, suhu, dan teknik transportasi sampel urin harus sesuai dengan protokol yang dianjurkan.

Investigasi lanjutan terutama *renal imaging procedures* tidak boleh rutin, harus berdasarkan indikasi klinis yang kuat (Tabel 8). R*enal imaging procedures* untuk investigasi faktor predisposisi ISK:

- Ultrasonogram (USG)
- Radiografi
  - Foto polos perut
  - Pielografi IV
  - *Micturating cystogram*
- *Isotop scanning*

Tabel 8. Indikasi Investigasi Lanjutan Setelah ISK

- ISK kambuh (*relapsing infection*)
- Pasien laki
- Gejala urologik: kolik ginjal, piuria, hematuria
- Hematuria persisten
- Mikroorganisme (MO) jarang: *Pseudomonas spp* dan *Proteus spp*
- ISK berulang dengan interval ≤6 minggu

MANAJEMEN ISK

Infeksi Saluran Kemih (ISK) Bawah

Prinsip manajemen ISK bawah meliputi *intake* cairan yang banyak, antibiotika yang adekuat, dan kalau perlu terapi simtomatik untuk alkalinisasi urin:

- Hampir 80% pasien akan memberikan respon setelah 48 jam dengan antibiotika tunggal; seperti ampisilin 3 gram, trimetoprim 200 mg
- Bila infeksi menetap disertai kelainan urinalisis (lekosuria) diperlukan terapi konvensional selama 5-10 hari
- Pemeriksaan mikroskopik urin dan biakan urin tidak diperlukan bila semua gejala hilang dan tanpa lekosiuria.

Reinfeksi berulang (*frequent re-infection*)

- Disertai faktor predisposisi. Terapi antimikroba yang intensif diikuti koreksi faktor risiko
- Tanpa faktor predisposisi
  - Asupan cairan banyak
  - Cuci setelah melakukan senggama diikuti terapi antimikroba takaran tunggal (misal trimetoprim 200 mg)
- Terapi antimikroba jangka lama sampai 6 bulan.

Sindrom uretra akut (SUA). Pasien dengan sindrom uretra akut dengan hitung kuman 10^3-10^5 memerlukan antibiotika yang adekuat. Infeksi klamidia memberikan hasil yang baik dengan tetrasiklin. Infeksi disebabkan MO anaerobik diperlukan antimikroba yang serasi, misal golongan kuinolon.

Infeksi Saluran Kemih (ISK) Atas

Pielonefrits akut. Pada umumnya pasien dengan pielonefritis akut memerlukan rawat inap untuk memelihara satus hidrasi dan terapi antibiotika parenteral paling sedikit 48 jam. Indikasi rawat inap pielonefritis akut seperti terungkap pada tabel 9.

Tabel 9. Indikasi Rawat Inap Pasien dengan Pielonefritis Akut

- Kegagalan mempertahankan hidrasi normal atau toleransi terhadap antibiotika oral
- Pasien sakit berat atau debilitasi
- Terapi antibiotik oral selama rawat jalan mengalami kegagalan
- Diperlukan investigasi lanjutan
- Faktor predisposisi untuk ISK tipe berkomplikasi
- Komorbiditas seperti kehamilan, diabetes melitus, usia lanjut

The Infectious Disease Society of America menganjurkan satu dari tiga alternatif terapi antibiotik IV sebagai terapi awal selama 48-72 jam sebelum diketahui MO sebagai penyebabnya:

- Fluorokuinolon
- Amiglikosida dengan atau tanpa ampisilin
- Sefalosporin dengan spektrum luas dengan atau tanpa aminoglikosida.

PENCEGAHAN

Data epidemiologi klinik mengungkapkan uji saring bakteriuria asimtomatik bersifat selektif dengan tujuan utama untuk mencegah menjadi bakteriuria disertai presentasi klinik ISK. Uji saring bakteriuria asimtomatik harus rutin dengan jadual tertentu untuk kelompok pasien perempuan hamil, pasien DM terutama perempuan, dan pasca transplantasi ginjal perempuan dan laki-laki, dan kateterisasi laki-laki dan perempuan.

Bakteriuria Asimtomatik pada Kehamilan

Penelitian epidemiologi klinik melaporkan prevalensi bakteriuria asimtomatik pada kehamilan bervariasi antara 2-10%; dan tergantung dari status sosio-ekonomi.

Bila mikroorganisme lain seperti *Ureaplasma urealyticum* dan *Gardnella vaginalis* berhasil diisolasi, prevalensi bakteriuria asimtomatik meningkat lebih dari 25%. Tetapi peranan kedua MO tersebut masih belum jelas.

Pada kelompok perempuan tidak hamil ditemukan basiluria asimtomatik dua kali berturut-turut MO yang sama mempunyai sensitivitas 95% dan spesivitas 95% untuk cenderung mengalami episode presentasi klinik ISK. Pada kelompok perempuan ini tidak diperlukan terapi antimikroba, cukup irigasi MO dengan asupan cairan yang banyak.

Setiap perempuan hamil dengan basiluri asimtomatik harus mendapat terapi antimikroba untuk mencegah presentasi klinis pielonefritis dan komplikasi kehamilannya; seperti terungkap pada tabel 7. Pada tabel 10 diperlihatkan insidens ISK selama kehamilan.

Bakteriuria Asimtomatik pada Diabetes Melitus

Prevalensi bakteriuri asimtomatik pada perempuan disertai diabetes melitus lebih banyak dibandingkan dengan perempuan tanpa diabetes melitus. Patogenesis kepekaan terhadap ISK diantara pasien diabetes melitus

Tabel 10. Insiden Infeksi Saluran Kemih (ISK) Selama Kehamilan

Status	Insiden
Basiluri asimtomatik	4 – 10 %
Riwayat ISK sejak anak tanpa pembentukan jaringan ikat	7 %
Riwayat ISK sejak anak disertai pembentukan jaringan ikat	7 %
Sistitis	4 %
Pielonefritis	1 – 2 %

tidak diketahui pasti. Penelitian epidemiologi klinik gagal mencari hubungan antara prevalensi bakteriuria asimtomatik dengan kualitas pengendalian hiperglikemia (dengan parameter gula darah puasa dan HbA1C dan faal ginjal. Peneliti lain Balasoiu D menemukan hubungan faktor risiko gangguan faal kandung kemih (*Bladder dysfunction*) dengan peningkatan kepekaan terhadap ISK pada diabetes melitus. Disfungsi kandung kemih ini diduga akibat disfungsi saraf autonom dan gangguan fungsi leukosit PMN (opsonisasi, kemotaksis dan fagositosis). Perubahan susunan kimiawi dan konsentrasi protein Tamm-Horsfaal diduga mempengaruhi perubahan *bacterial adhesion* terhadap sel epitel yang dapat mencetuskan infeksi saluran kemih (ISK).

Menurut beberapa peneliti basiluri asimtomatik pada diabetes melitus merupakan faktor predisposisi pielonefritis akut disertai mikrosis papiler dan insufisiensi renal. Basiluria asimtomatik dengan mikroorganisme pembentukan; seperti *E.coli*, *Candida spp* dan klostridium dapat menyebabkan pielonefritis emfisematosa disertai syok septik dan vasomotor akut nefropati.

Beberapa peneliti lebih cenderung memberikan terapi antimikroba pada basiluria asimtomatik pada pasien dengan diabetes melitus.

Resipien Transplantasi Ginjal

Prevalensi bakteriuria asimtomatik cukup tinggi mencapai 35-79% diantara resipien pada 3-4 bulan pertama pasca transplantasi ginjal; diduga terkait dengan *indwelling catheter* sebagai faktor risiko. Bakteriuria asimtomatik pada resipien ini merupakan risiko pielonefritis akut (*graft infection*), septikemia diikuti penurunan laju filtrasi glomerulus. Bakteriuria simtomatik dengan presentasi klinis yang muncul 6 bulan pertama (*late infection*) pasca transplantasi ginjal dengan presentasi klinik ringan.

Parameter hitung kuman/ml urin para resipien pasca transplantasi ginjal modifikasi karena diuresis pasca *cold ischemic time*. Menurut beberapa peneliti, kriteria bakteriuria asimtomatik dengan hitung kuman/ml urin.

Terapi antimikroba untuk bakteriuria asimtomatik pada resipien transplantasi ginjal masih silang pendapat. Sebagian besar peneliti menganjurkan kemoterapi untuk resipien pasca transplantasi ginjal dengan bakteriuria asimtomatik disertai piuri.

ISK Berhubungan dengan Kateter

Pemasangan kateter jangka lama sering dilakukan pasien usia lanjut. Data penelitian melaporkan prevalensi infeksi nosokomial mencapai 40% diduga terkait pemasangan kateter urin. Bakteriuri asimtomatik dilaporkan 26% diantara kelompok pasien *indwelling catheter* mulai dari hari-2-10. Hampir ¼ kelompok pasien tersebut diikuti presentasi klinik ISK. Bakteriemia dengan prevalensi 3,6% diduga terkait dari sumber saluran kemih. Peneliti Tambyah dan Maki menemukan *catheter-associated* UTI sebagian besar asimtomatik.

Bakteria patogen yang terkait dengan bakteriuri dengan kateterisasi; seperti *E. coli, Enterococcus, Klebsiella, Pseudomonas, Proteus, Enterobacter*, dan *Candida*. Pada umumnya bakteriuri terkait kateter bersifat polimikroba.

Sebagian besar peneliti tidak menganjurkan antibiotika sebagai pencegahan infeksi saluran kemih terkait kateter. Negara maju seperti USA menganjurkan penggunaan kateter urin berselaput campuran perak atau kateter oksida perak untuk mencegah infeksi saluran kemih terkait kateter.

REFERENSI

Balasoiu D, Van Kissel KC, Van Kats-Renaud HJ, Collet TJ, Hoepelman AT. Granulocyte function in woman with diabetes and asymptomatic bacteriuria. Diabetic Care. 1997;20:3925-.

Bass PF, Jarvis JAW and Mitchell CK. Urinary tract infections. Primary care: clinics in office practice. Volume 30. WB Saunders; 2005.

Batalla MA, Ballodimus MC, Bradley RF. Bacteriuria in diabetes mellitus. Diabetologic. 1971;7: 2979-.

Evans DA, Hennekens CH, Miao L et al. Bacteriuria and subsequent mortality in woman. Lancet. 1982;1:1568-.

Fowler JE. Urinary tract infection and inflammatory, year book Med. Plub Inc; 1989. p. 719-.

Johson JR. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. Clin Microbial Rev. 1991;4:80128-.

Kunnin CW. Detection, prevention and management of urinary tract infection. 3rd edition. Phill Lie & Fabingen Inc; 1974. p. 13646-.

Marsh FP. The frequency of dysuria. Urology. In: Blandy JF, editor. Gyford Blackwell Sc; 1976. p. 73452-.

Melillo KF. Asymptomatic bacteriuria in oldewr adults: when is it necessary to screen and treat ? Nurse Pract. 1995;20:5066-.

Ottolini MC, Sfaer CM, Rushton HG, et al. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring with uropathic bladders who are practising clean intermittent catheterization. J Pediatr. 1995;127:36872-.

Patterson TH, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria and therapy of bacteriuria in pregnancy. Infect Dis Clin Norhi Am. 1997;11:593608-.

Raz R, Stamm WE. A control trial of intravaginal estriol in post menopausal woman with recurrent urinary tract infections. N Engl Med. 1993;329:7536-.

Schmaldienst S, Horl WH. Bacterial infection after renal transplantation. Nephrol. 1997;75:14053-.

Semetkowska-Jurkiewicz E, Galinsky J, Mannitius A, et al. Results of 10-years follow-up of asymptomatic bacteriuria in diabetic patients. Nephro Dial Transplant. 1990;5:466 (abstract).

Sukandar E. Tinjauan umum infeksi saluran kemih. Nefrologi klinik. In: Sukandar E, editor. 3rd edition. 1997. p. 25–43.

Stein G & Funfstuck. Asymptomatic bacteriuria: what to do. Nephrol Dial Transplant. 1999;14:161821-.

Tople N & Williams JD. Urinary tract infection in adults. Medicine Int. 1991;4:360410-.

Tolkoff-Rubin RH. Urinary tract infection in the renal transplant recipient. Infectiology. 1997;1:2733-.

281

HIPERTROFI PROSTAT BENIGNA (HPB)

Shofa Chasani

PENDAHULUAN

Hipertrofi prostat benigna (HPB) merupakan penyakit laki-laki usia lanjut. Pada usia 30 tahun prostat memiliki ukuran sebesar buah kenari (20 cm^3), ukurannya akan meningkat secara gradual sesuai peningkatan umur, dan cenderung menjadi HPB setelah umur lebih dari 60 th. Istilah hiperplasia sebenarnya lebih tepat dari pada hipertrofi karena pembesaran prostat merupakan akibat adanya pertumbuhan atau penambahan jumlah sel epitel dan sel stroma prostat. Hiperplasia dimulai dari zona transisi kelenjar prostat, sehingga menyebabkan terjadinya gangguan/hambatan keluarnya air kemih. Selain itu juga hipertrofi prostat menyebakan disfungsi otot detrussor,trabekula vesika urinaria dan kegagalan hambatan terhadap kontraksi vesika urinaria. Sehingga menyebabkan gangguan berkemih. Gangguan keluarnya air kemih akan menyebabkan komplikasi antara lain infeksi saluran kemih, retensi air kemih akut, dan nefropati obstruksi.

DEFINISI

Hipertrofi prostat benigna (HPB) adalah kelainan histologis yang khas ditandai dengan proliferasi sel2 prostat. Akumulasi sel-sel dan pembesaran kelenjar merupakan hasil dari proliferasi sel epitel dan stroma prostat. HPB adalah bagian dari proses umur yang normal pada laki-laki dan secara hormonal tergantung dari produksi hormon testosteron dan dehidrotestosteron (DHT). Diperkirakan 50% laki-laki menunjukkan histopatologi BPH pada umur 60 tahun, dan jumlahnya meningkat menjadi 90% pada umur 80 tahun. Istilah lain dari HPB adalah pembesaran/pertumbuhan kelenjar prostat yang menyebabkan sumbatan pada uretra, dan menyebakan terjadinya gejala pada traktus urinarius bawah (*lower urinary tract symptom -LUTS),* infeksi saluran kemih (ISK), hematuria, atau membahayakan fungsi traktus urinarius bagian atas. HPB juga didefinisikan sebagai pertumbuhan histologik kelenjar prostat jinak (non malignan). Dengan demikian secara umum istilah HPB digunakan apabila terdapat indikasi pembesaran prostat atau seseorang yang mempunyai gejala gangguan berkemih yang diyakini karena adanya sumbatan kelenjar prostat pada kandung kemih.

EPIDEMIOLOGI

HPB sering menjadi masalah pada laki-laki usia lanjut,menimbulkan ketidakberdayaan namun jarang menyebabkan kematian. Menurut data dasar World Health Organization (WHO) angka kematian HPB negara berkembang di tahun 1988 antara 0,5-1,5/100.000, sedangkan di Amerika lebih jarang. Studi kohort yang dilakukan antara tahun 1976-1984 terhadap 4708 laki-laki yang menjalani *transurethral resection of prostat* (TURP) menunjukkan bahwa angka kematian pada pasien (dengan kelompok umur yang sama) yang menjalani tindakan TURP lebih besar dibandingkan pasien yang tidak menjalani tindakan tersebut.

Kelenjar prostat rata-rata beratnya 20 gram pada orang normal umur 21-30 tahun, dan akan meningkat ukurannya bersama dengan kenaikan umur seseorang. Dan meningkat terus hingga setelah 50 tahun. Prevalensi diagnosis histologis HPB meningkat dari 8% pada laki-laki umur 31-40 menjadi 40-50% pada laki-laki umur 50-60 tahun, dan lebih dari 80% pada laki-laki diatas umur 80 tahun.

Faktor risiko HPB belum banyak diketahui, beberapa studi mengatakan predisposisi genetik, suku dan ras sebagai faktor risiko. Hampir 50% laki-laki dibawah umur 60 th yang menjalani operasi PHB mempunyai faktor risiko tersebut. Bentuk ini merupakan dominant autosomal pada laki2 dan risiko kenaikannya relative menjadi 4 kali lipat.

The Baltimore Longitudinal Study of Aging membandingkan prevalensi secara patologi pada biopsi PHB dengan prevalensi klinik berdasar riwayat dan hasil pemeriksaan colok dubur, ternyata ada persesuaian pada semua laki-laki.

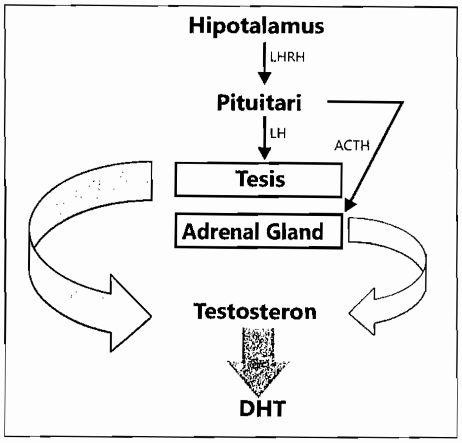
The Olmsted study mendapatkan prevalensi gejala traktus urinarius bawah (LUTS) yang sedang dan berat pada laki-laki umur dekade ke 50, 60, 70 dan 80 masing-masing sebesar 26, 33, 44 dan 46 %.

PATOGENESIS

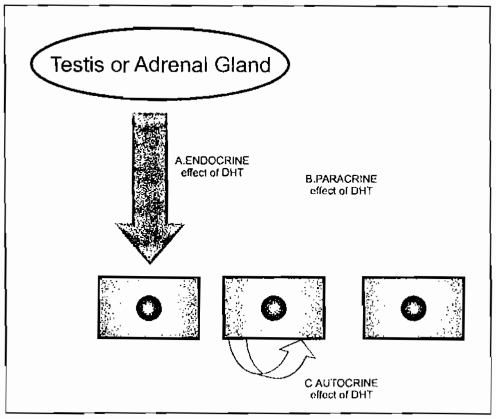
Hiperplasia prostat sering merupakan gambaran umum pada laki-laki dengan testis yang utuh. Peningkatan level hormon androgen plasma dan reseptor androgen dalam prostat serta studi tentang efek pemberian berbagai hormon terhadap pertumbuhan kelenjar prostat pada anjing yang dikastrasi, merupakan hipotesis kerja sebagai patogenesis HPB. Penumpukan Dehidrotestosteron (DHT) dalam kelenjar prostat menjadi mediator terjadinya hiperplasia pada manusia maupun anjing. Hiperplasia prostat tidak terjadi pada laki-laki yang mengalami kastrasi sejak umur dini, dan kastrasi ternyata dapat meregresi hal tersebut. Testosteron, andogen yang terbesar dalam sirkulasi, menyebar ke seluruh sel prostat, dan predominan berubah menjadi DHT oleh enzim 5-alfa reduktase. Hampir 90% testosteron dalam prostat berasal dari testis dan sisanya dari kelenjar adrenal. Testosteron dan DHT berikatan dengan reseptor androgen dan hasilnya meningkatkan biosintesis protein dan hiperplasia. Dengan demikian hiperplasia prostat tergantung secara langsung dari rangsangan androgen. Obstruksi prostat terdiri dari 2 elemen yaitu komponen statis dan dinamis. Komponen statis berhubungan dengan pembesaran kelenjar prostat, yang membutuhkan adanya DHT, sehingga penggunaan antiandrogen dan 5-alfa reduktase inhibitor merupakan pilihan terapinya. Komponen dinamis berasal dari tonus otot polos prostat dan dipengaruhi oleh sistem saraf simpatis. Kontraksi otot polos uretra, prostat dan leher kandung kemih merupakan kontribusi gejala hiperplasia prostat, sehingga alfa -1 adrenergik antagonis selektif dapat digunakan sebagai terapi.

Teori lain terjadinya hiperplasia prostat yaitu :

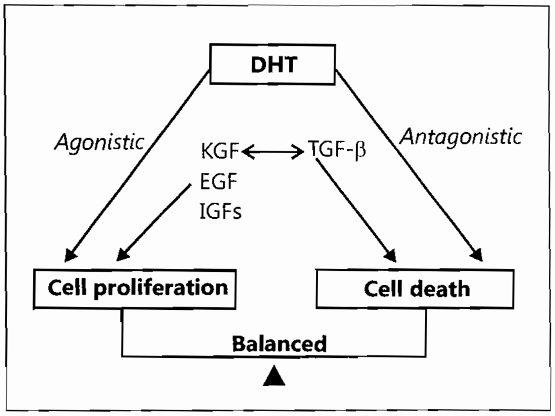
1. Teori hormonal : kenaikan DHT dalam sel prostat akan merangsang pertumbuhan sel. Perkembangan dan stabilitas prostat normal tergantung fungsi *androgen-signaling axis* yang meliputi komponen : a) sintesis testosteron di testis dan kelenjar adrenal, b) konversi testosteron menjadi DHT, c) transport DHT ke target jaringan, d) ikatan DHT dengan reseptor androgen dengan konsekuensi terjadi modulasi gene. Dibawah ini gambar tentang skema proses terjadinya HPB



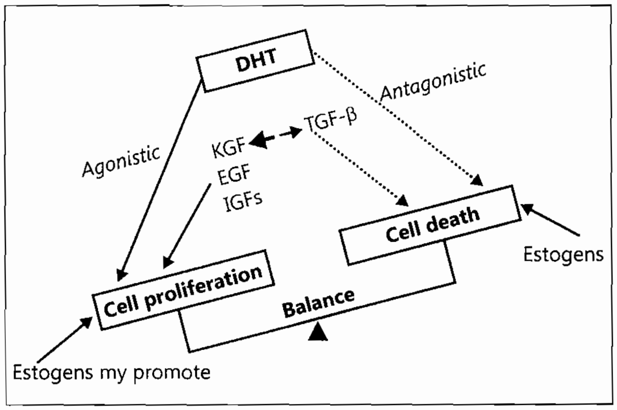
Gambar 1. Skema aksis hipotalamus-pituitari-testikular-adrenal. ACTH _ adrenocorticotropin hormone;DHT _ dihydrotestosterone; LH _ luteinizing hormone; LHRH _ luteinizing hormone–releasing *hormone.*[3]


Testis or Adrenal Gland
A.ENDOCRINE effect of DHT
B.PARACRINE effect of DHT
C AUTOCRINE effect of DHT

Gambar 2. Efek autokrin,parakrin dan endokrin DHT terhadap prostat.

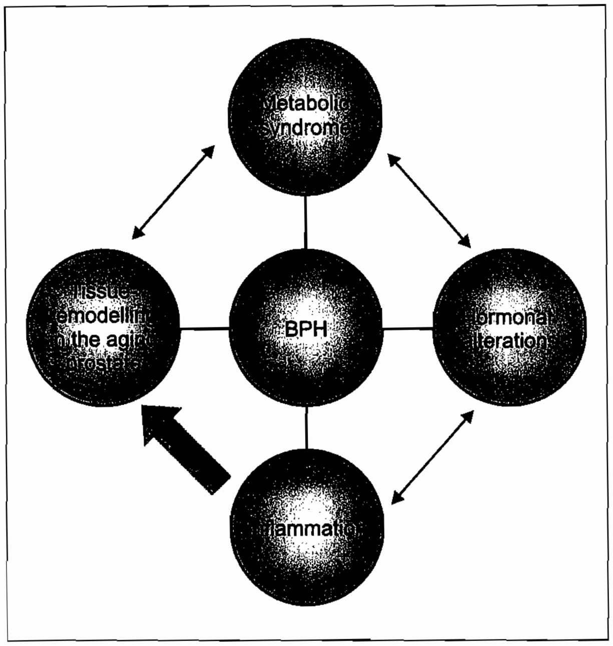


Gambar 3. Diagram yang menggambarkan faktor-faktor yang berperan dalam mempertahankan homeostasis antara proliferasi dan kematian sel prostat



Gambar 4. Diagram yang menggambarkan ketidakseimbangan antara proliferasi dan kematian sel prostat sebagai hipotesis terjadinya hyperplasia.

2. Teori *sel punca*(*stem cell*), yaitu dengan reaktivasi *sel punca* dan pembesaran prostat benigna. Teori *sel punca* menyatakan bahwa terjadinya proliferasi sel pada hyperplasia prostat merupakan akibat ketidaktepatan aktivitas *sel punca* sehingga terjadi produksi yang berlebihan pada sel stroma maupun sel epitel.
3. Teori berkurangnya kematian sel prostat (apoptosis), yang menyebabkan jumlah sel-sel prostat secara keseluruhan menjadi meningkat sehingga menyebabkan pertambahan massa prostat.
4. Teori interaksi stroma-epitelial oleh faktor pertumbuhan yang merangsang proliferasi sel. Menurut teori ini mekanisme terjadinya hyperplasia prostat pada orang tua adalah akumulasi sel epitel *senescence* yang mengekspresikan IL-1 alfa yang menyebabkan kenaikan sekresi FGF7 dan proliferasi *non senescence* epitelial.
5. Teori faktor inlamasi dan sindrom metabolik: bukti terkini menunjukan bahwa hyperplasia prostat adalah suatu *immune inflammatory disease*. Inflamasi dimulai dengan rangsangan yang menciptakan suatu lingkungan proinflamasi didalam kelenjar prostat. Teori ini telah dikonfirmasi dengan studi beberapa otopsi klinis yang menggambarkan hubungan yang signifikan antara inflamasi dengan berat dan progresivitas hyperplasia prostat. Dengan basis data yang ada maka pengelolaan hyperplasia prostat berdasar inflamasi menjadi penting.Sindrom metabolik yang terdiri dari Diabetes Mellitus type2, hipertensi, obesitas dan *hig-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) rendah merupakan faktor risiko terjadinya hyperplasia prostat .



Gambar 5. Hubungan antara umur,sindrom metabolik, inflamasi, perubahan hormonal, dan hiperplasia prostat.

PATOFISIOLOGI

Pembesaran prostat tergantung potensi DHT. Dalam kelenjar prostat 5-alfa-reduktase tipe 2 merubah testosteron menjadi DHT yang bekerja lokal dan menyebakan hiperplasia prostat. Pada penelitian invitro reseptor alfa-1 adrenergik terdapat di otot polos stroma, kapsul prostat, dan leher kandung kemih. Rangsangan pada reseptor-2 ini akan meningkatkan tonus otot polos yang dapat memperburuk gejala traktus urinarius bawah, sebaliknya bila dihambat akan menyebabkan relaksasi dan memperbaiki gejala traktus urinarius bawah .

Secara mikroskopis, pembesaran prostat merupakan proses hiperplasia, yang akan menekan aliran urin dalam kandung kemih, dan akhirnya akan menimbulkan manifestasi klinik. Teori tradisional mengatakan,hiperplasia prostat adalah pembesaran prostat yang mengelilingi dan menekan uretra, sehingga terjadi obstruksi dan menyebabkan disfungsi kandung kemih, yang pada akhirnya menimbulkan gejala pada traktus urinarius bagian bawah. Peningkatan sensitivitas otot detrusor, bahkan dengan volume urin yang sedikit dalam kandung kemih, diyakini sebagai kontributor terjadinya peningkatan frekuensi berkemih dan gejala traktus urinarius bagian bawah ,lainnya. . Kandung kemih secara bertahap akan bertambah lemah dan kehilangan kesanggupan mengeluarkan/mengosongkan urin secara sempurna, akibatnya dapat terjadi peningkatan residu urin dan retensi urin akut ataupun kronik.

Fungsi utama kelenjar prostat adalah mensekresi cairan alkali yang terdiri dari hampir 70% volume seminal, yang berguna untuk lubrikasi dan nutrisi sperma. Saat ejakulasi, cairan ini akan menyebabkan pengenceran seminal dan membantu menetralisasi lingkungan asam vagina.

Obstruksi saluran keluar dari kandung kemih akan menyebakan hipertrofi otot detrussor dan penebalan kandung kemih akibat peningkatan beban melawan resistensi jalan keluar. Dalam kondisi normal, pengosongan kandung kemih terjadi dengan tekanan detrussor dibawah 30 cmH2O dan maksimal *peak flow rate* lebih dari 25 cc/detik. Pada fase awal obstruksi saluran keluar, *flow rate* dipertahankan dengan peningkatan tekanan pengosongan, sehingga terjadi kompensasi hipertrofi. Pada obstruksi lebih lanjut, tekanan detrussor meningkat lebih tinggi dan *flow rate* turun dengan sejumlah besar residu urin dalam kandung kemih. Otot detrussor diganti dengan jaringan fibrosis, sehingga menjadi lemah dan mengalami penurunan tonisitas . Pada fase akhir, terjadi dekompensasi hipertrofi dan kerusakan kandung kemih menjadi *irreversible* Akibat adanya penebalan dinding kandung kemih, selain terjadi peningkatan tekanan detrussor, terjadi juga pembentukan trabekula,*saccule* dan divertikel pada kandung kemih. Jika obstruksi tidak bisa diperbaiki dengan terapi medik maka perlu tindakan operatif (TURP)

GEJALA DAN TANDA KLINIS

Gejala Klinis

Gejala klinis hiperplasia prostat dapat dibagi dalam 2 keluhan yaitu karena gejala obstruksi dan iritasi . Keluhan karena obstruksi antara lain berupa penurunan kekuatan dan besarnya aliran urin, perasaan pengosongan urin dari kandung kemih yang tak tuntas, *double voiding*, *strining urinate* dan *post-void dribbling*. Sedangkan gejala iritasi antara lain *urgency*, peningkatan frekuensi berkemih, dan nokturia. The American Urological Association membuat sistem skor untuk menilai berat- ringannya gejala obstruksi dan iritasi. Sistem skor ini terdiri dari 7 pertanyaan dan masing-masing pertanyaan memiliki skor 0-5, sehingga nilai keseluruhan berkisar antara 0-35. Skor 0-7 menunjukkan keluhan ringan, skor 8-19 menunjukkan keluhan sedang, dan skor 20-35 menunjukkan keluhan berat.

Tanda Klinis

Tanda klinis hiperplasia prostat biasanya ditemukan dengan pemeriksaan fisik colok dubur, dan pemeriksaan neurologi pada semua pasien. Ukuran dan konsistensi

Tabel 1. Sistem Skor Menurut *American Urological Association* (AUA)

	Tidak pernah	Kurang dari satu kali dalam 5 kali	Kurang dari Setengah	Kadang-kadang (Sekitar setengah)	Lebih dari Setengah	Hampir Selalu
1. Dalam satu bulan terakhir, seberapa sering Anda mengalami sensasi berkemih yang tidak lampias setelah Anda selesai berkemih?	0	1	2	3	4	5
2. Dalam satu bulan terakhir, seberapa sering Anda berkemih lagi dalam waktu kurang dari 2 jam sejak Anda selesai berkemih?	0	1	2	3	4	5
3. Dalam satu bulan terakhir, seberapa sering Anda mendapatkan Anda berkemih terputus-putus?	0	1	2	3	4	5
4. Dalam satu bulan terakhir, seberapa sering Anda mengalami kesulitan untuk menahan rasa ingin berkemih?	0	1	2	3	4	5
5. Dalam satu bulan terakhir, seberapa sering Anda mengalami pancaran urin yang lemah?	0	1	2	3	4	5
6. Dalam satu bulan terakhir, seberapa sering Anda harus mengedan untuk mulai berkemih?	0	1	2	3	4	5
	Tidak ada	1 kali	2 kali	3 kali	4 kali	5 kali atau lebih
7. Dalam satu bulan terakhir, berapa kali Anda bangun untuk berkemih sejak mulai tidur pada malam hari hingga bangun di pagi hari?	0	1	2	3	4	5
Skor Gejala Total						

prostat dapat dicatat, bahkan ukurannya bisa ditentukan dengan colok dubur. Tidak ada korelasi antara beratnya gejala dengan beratnya obstruksi. Hiperplasia prostat benigna biasanya teraba halus, lunak dan elastis. Bila seorang dokter curiga adanya keganasan maka evaluasi lebih lanjut dengan pemeriksaan PSA (*prostat specific antigen*) ultrasonografi (USG) dan biopsi.

ETIOLOGI

Faktor risiko terjadinya hiperplasia prostat masih kurang diketahui. Beberapa studi mengatakan faktor genetik merupakan predisposisi, karena hampir 50% laki-laki umur 60 tahun yang menjalani operasi hiperplasia prostat benigna ternyata telah mempunyai kecenderungan (secara genetik) menderita hipertrofi prostat.

Yigal Gat dan Menachem Goren dalam studinya tahun 2008 yang telah di publikasikan pada majalah Andrologia melaporkan bahwa banyaknya testosteron yang bebas dan aktif pada aliran vena prostat yang ekstrem tinggi akan meningkatkan proliferasi sel prostat, dan menyebabkan pembesaran kelenjar prostat Pada studi ini, hiperplasia prostat dianggap akibat dari malfungsi katup vena spermatika interna akibat varikokel. Hiperplasia prostat akan meningkat dengan cepat sesuai pertambahan umur, sekitar 10-15% tiap dekade kehidupan. Dengan memperbaiki varikokel, hiperplasia prostat benigna dapat diatasi. Bukti lain adalah seorang anak yang mengalami kastrasi ternyata tidak mengalami hiperplasia prostat bila sudah tua.

Namun dipihak lain, pemberian testosteron ternyata tidak ada hubungannya dengan peningkatan risiko gejala hiperplasia prostat. Sehingga, pengaruh testosteron terhadap hiperplasia prostat sampai sekarang masih kontroversi. Dehidrotestosteron, metabolit testosteroneyang terdapat di sel stroma, bila berikatan dengan reseptor androgen akan menyebabkan pertumbuhan sel epitel dan sel stroma, sehingga mengakibatkan pembesaran kelenjar prostat. Secara umum, etiopatologi umum telah diterangkan pada bab patogenesis.

DIAGNOSIS

Diagnosis hiperplasia prostat benigna ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik (termasuk pemeriksaan colok dubur), dan pemeriksaan pununjang yang meliputi pemeriksaan laboratorium, urodinamik, maupun ultrasonografi.

Evaluasi dengan menggunakan *American Urological Assosiation Symptoms Score Questionnaire* (BPH index) juga diperlukan.

RIWAYAT PENYAKIT

Riwayat perjalanan penyakit biasanya merupakan dasar untuk mendiagnosis penyakit hiperplasia prostat, seperti mulai dan lamanya gejala timbul, riwayat seksual, kebugaran karena intervesi pembedahan, beratnya gejala atau bagaimana mereka mempertahankan kualitas hidupnya, pengobatan, dan usaha pengobatan sebelumnya. Gejala penyakit lain yang memberikan gambaran mirip hiperplasia prostat juga penting untuk diketahui, untuk menyingkirkan penyebab lain dari gejala traktus urinarius bagian bawah. Bila sudah terjadi pembesaran prostat tentu akan menyebabkan gejala klinis yang nyata antara lain : peningkatan frekuensi berkemih. *Urinary urgency, hesitancy, incomplete bladder emptying, straining, decreased force stream dan dribbling.* Riwayat seksual sangat penting, karena berdasarkan studi epidemiologi, gejala traktus urinarius bagian bawah merupakan faktor risiko independen dari disfungsi ereksi dan disfungsi ejakulasi

Colok Dubur (*Digital Rectal Examination*).

Prosedur pemeriksaan colok dubur biasanya dilakukan dokter dengan memasukkan jari yang terbungkus sarung tangan dan dioles gel ke dalam rektum untuk meraba permukaan kelenjar prostat melalui dinding rektum, menentukan ukuran, bentuk dan konsistensi kelenjar. Prostat yang normal akan teraba lunak, sedangkan pada keganasan akan teraba keras, kadang seperti batu dan sering tak teratur., Bila prosta teraba membesar dan terasa tak normal, pelu dilanjutkan dengan pemeriksaan yang lain

American Urological Assosiation Symptoms Score Questionnaire (AUA *Symptom Index*)

Penderita harus jujur menjawab pertanyaan yang ada pada AUA Symptom Index. Skor 0–7 menunjukkan gejala ringan, 8-19 menunjukkan gejala sedang, dan 20-35 menunjukkan gejala berat.

Pemeriksaan *Prostat Spesific Antigen* (PSA) dan *Prostatic Acid Phosphatase* (PAP)

Tes ini dilakukan dengan menentukan kadar PSA dalam darah, dan PAP pada penderita HPB

PSA adalah antigen spesifik yang dihasilkan oleh sel kapsul prostat (membran yang meliputi prostat) dan kelenjar periuretral. Peningkatan kadar PSA menunjukkan pembesaran kelenjar prostat atau prostatitis, dan juga dapat menentukan perkiraan ukuran dan berat prostat. Kadar PSA normal adalah kurang dari 4 ng/ml. Kadar PSA 4-10 ng/ml menunjukkan pembesaran ringan, kadar 10-20 ng/ml menunjukkan pembesaran sedang dan 20-35 ng/ml menunjukkan pembesaran berat. Seseorang yang mempunyai kadar PSA ringan biasanya masih normal atau bukan keganasan. Bila kadarnya sedang dan berat biasanya keganasan prostat.

Hasil pemeriksaan PSA dapat menghasilkan positif palsu bila kadar PSA naik tetapi tak ada gejala keganasan, sedangkan hasil negatif palsu terjadi bila kadar PSA normal tetapi terdapat keganasan prostat. Pada keadaan tersebut di atas, maka harus dilakukan biopsi. Dalam darah, terdapat 2 macam PSA, yaitu yang bebas dan yang terikat dengan protein. Beberapa studi menunjukkan bahwa sel ganas banyak menghailkan PSA terikat protein, karenanya bila dalam darah kadar PSA bebas lebih sedikit berarti ada keganasan sedangkan bila kadar PSA bebas yang tinggi menunjukkan PHB atau prostatitis. Berdasarkan *called age-spesific PSA* . PSA sampai dengan 2,5 ng/ml pada laki-laki umur 40-49, 3,5 ng/ml pada laki-laki umur 50-59, 4,5 ng/ml untuk umur 60-69 dan 6,5 ng/ml untuk umur 70 tahun atau lebih masih dianggap kelenjar prostat normal

Pemeriksaan Urodinamik

Pemeriksaan urodinamik digunakan untuk mengukur volume dan tekanan urin di dalam kandung kemih dan untuk mengevaluasi aliran urin . Pemeriksaan ini digunakan untuk mendiagnosis gangguan sfingter intrinsik dan menentukan tipe inkontinensia seperti *overflow, urgency* atau inkontinensia total

UROFLOWMETRY

Uroflowmetry adalah pemeriksaan sederhana untuk mencatat aliran urin, menentukan kecepatan dan kesempurnaan kandung kemih dalam mengosongkan urin dan untuk mengevaluasi obstruksi. Penurunan kecepatan aliran menunjukkan adanya hiperplasia prostat.

Ultrasonografi (USG) Rektal

Pemeriksaan USG rektal sering dilakukan untuk menentukan keganasan maupun kelainan lainnya dari kelenjar prostat. Caranya dengan memasukkan langsung probe USG ke dalam rektum dan melihat gambaran prostat di layar monitor.

Sistoskopi

Sistoskopi dilakukan untuk melihat keadaan uretra dan kandung kemih dengan jalan memasukkan alat *cystoscope* ke dalam uretra dan kandung kemih. Test ini dapat menentukan ukuran kelenjar prostat dan dapat mengidentifikasi lokasi dan tingkatan obstruksinya.

Urinalisis

Urinalisis dapat menunjukkan adanya infeksi atau kondisi lain yang sangat mendukung diagnosis maupun komplikasi dari hiperplasia prostat

Pemeriksaan fungsi ginjal.

Pemeriksaan ini diperlukan untuk menentukan adakah gangguan fungsi ginjal akibat obstruksi karena hiperplasia prostat

Diagnosis Banding Hiperplasia Prostat Benigna

1. Keganasan : adenokarsinoma prostat, karsinoma sel transisional vesika urinaria, karsinoma sel skuamosa penis.
2. Infeksi : sistitis, prostatitis, penyakit menular seksual (Klamidiasis, Gonnorhea, dll)
3. Gangguan Neurologis : cedera tulang belakang (*Spinal cord injury*), sindrom kauda equine, stroke, parkinsonisme, neuropati autonom diabetikum, multipel sklerosis, penyakit alzeimer.
4. Gangguan metabolik : Diabetes mellitus tak terkontrol, Diabetes insipidus, gagal jantung kronik, hiperkalsemia, *obstructive sleep apneu.*
5. latrogenik: prostatektomi, sistektomi, trauma akibat prosedur uretrosistoskopik, sistitis radiasi.
6. Gangguan anatomik : batu uretra dan batu kandung kencing .
7. Gangguan perilaku : polidipsi, konsumsi alkohol atau kafein berlebih, .
8. Pengaruh obat : diuretik (furosemid, hidroklorotiazid), simpatomimetik (efedrin, dekstrometorfan), Antikolinergik (oksibutinin, amantadin, dipenhidramin, amitriptilin), dan kelebihan dekongestan.
9. Lain-lain : *overactive bladder.*

KLASIFIKASI

World Health Organization (WHO) membuat pedoman untuk melakukan pemantauan berkala derajat gangguan berkemih dan sekaligus menentukan terapi yang disebut WHO PSS (*WHO Prostate symptom score*). Terapi non bedah dianjurkan bila selama pengamatan WHO PSS tetap di bawah 15. Apabila dalam pemantauan didapatkan WHO PSS lebih dari 25 atau bila timbul gejala obstruksi, maka dianjurkan untuk melakukan terapi pembedahan.

Di dalam praktek, klasifikasi derajat hiperplasia prostat digunakan untuk menentukan terapi.. Hiperplasia prostat derajat I biasanya belum memerlukan tindakan bedah dan dapat diberikan terapi konservatif misalnya dengan penghambat adrenoreseptor alfa seperti alfazosin, prazosin dan terazosin.

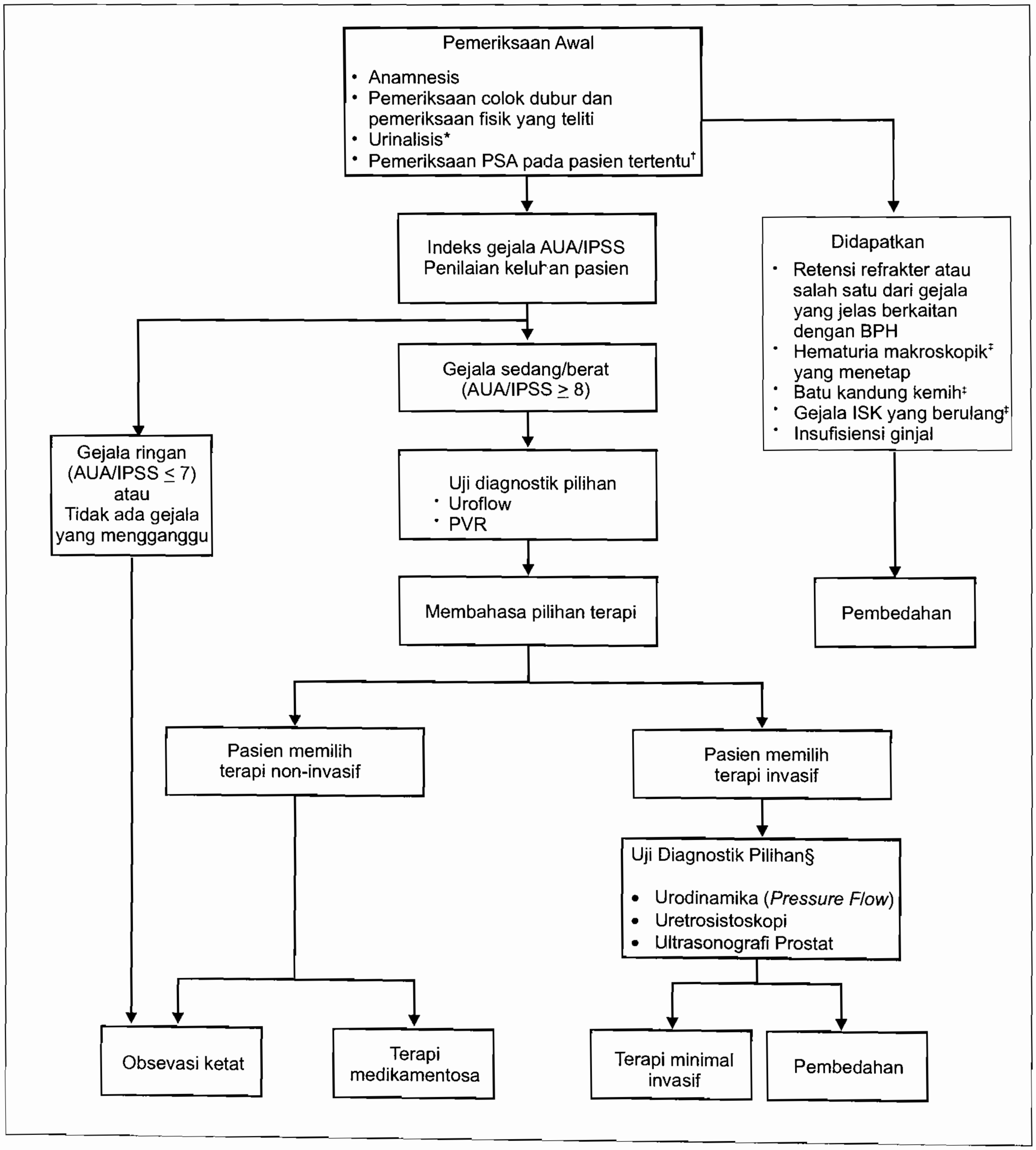
Hiperplasia prostat derajat II merupakan indikasi untuk melakukan pembedahan. Biasanya dianjurkan reseksi endoskopi melalui uretra (*transurethral resection of prostat* = TURP). Namun, kadangkala, pada derajat ini dapat dicoba dengan terapi konservatif dulu.

Pada hiperplasia prostat derajat III, tindakan TURP dapat dikerjakan oleh ahli bedah yang cukup berpengalaman. Namun, apabila diperkirakan prostat sudah cukup besar sehingga reseksi tidak akan selesai dalam satu jam, sebaiknya dilakukan operasi terbuka, kemudian prostat dienukleasi dari dalam simpainya.

Pada hiperplasia prostat derajat IV, tindakan pertama yang harus segera dikerjakan ialah membebaskan penderita dari retensi urin total dengan memasang kateter atau sistostomi. Setelah itu, dilakukan pemeriksan lebih lanjut untuk melengkapi diagnosis, kemudian dilakukan terapi definitif dengan TURP atau pembedahan terb

PENATALAKSANAAN

Di bawah ini gambaran algoritme penatalaksanaan hiperplasi prostat secara umum


Pemeriksaan Awal
• Anamnesis
• Pemeriksaan colok dubur dan pemeriksaan fisik yang teliti
• Urinalisis*
• Pemeriksaan PSA pada pasien tertentu†
Indeks gejala AUA/IPSS
Penilaian keluhan pasien
Didapatkan
• Retensi refrakter atau salah satu dari gejala yang jelas berkaitan dengan BPH
• Hematuria makroskopik‡ yang menetap
• Batu kandung kemih‡
• Gejala ISK yang berulang‡
• Insufisiensi ginjal
Gejala sedang/berat (AUA/IPSS ≥ 8)
Gejala ringan (AUA/IPSS ≤ 7) atau Tidak ada gejala yang mengganggu
Uji diagnostik pilihan
• Uroflow
• PVR
Membahasa pilihan terapi
Pembedahan
Pasien memilih terapi non-invasif
Pasien memilih terapi invasif
Uji Diagnostik Pilihan§
• Urodinamika (Pressure Flow)
• Uretrosistoskopi
• Ultrasonografi Prostat
Obsevasi ketat
Terapi medikamentosa
Terapi minimal invasif
Pembedahan

Gambar 6. Algoritme penatalaksanaan hiperplasi prostat secara umum

TERAPI OBSERVASI (*WATCHFUL WAITING*)

Beberapa studi melaporkan terjadinya resolusi spontan dan penguraangan gejala secara signifikan pada beberapa pria yang mengalami hiperplasia prostat, sedangkan studi lainnya mealporkan terjadinya progresivitas dan komplikasi yang semakin nyata. Untuk itulah, pada penderita hiperplasia prostat dengan skor AUA 0-7, terapi observasi merupakan pilihan.

TERAPI MEDIK

1. Penghambat Alfa :

Penghambat Alfa bekerja dengan menghambat efek pelepasan noradrenalin endogen pada otot polos sel prostat, sehingga menurunkan tonus prostat dan mengurangi obstruksi saluran keluar kandung kemih. Penghambat adrenoreseptor Alfa-1A lebih dominan dari pada alfa- 1B, sehingga pengggunaan penggunaan penghambat alfa selektif banyak digunakan.

Ada 4 jenis obat penghambat alfa di Indonesia yaitu : alfuzosin HCL (alfuzosin), doxazosin mesylate (doxazosin), tamsulosin HCL (tamsulosin) dan terazosin HCL (terazosin). Di negara lain, baik di Eropa maupun Amerika, tersedia lebih banyak lagi jenis obat penghambat alfa.

Manfaat:

Bila dibandingkan secara langsung maupun tak langsung, ke- 4 obat tersebut mempunyai manfaat yang hampir sama pada dosis yang sesuai. Terapi ini dapat menurunkan gejala hingga 35-45% dan dapat meningkatkan *maximum urinay flow rate* (Qmax) hingga 20-25%.

Penggunaan praktis :

Penghambat alfa merupakan obat lini pertama pada laki-laki dengan gejala traktus urinarius bagian bawah. Frekuensi pemberian obat ini cukup satu kali sehari. Untuk meminimalisasi efek samping, terapi menggunakan doxazosin dan terazosin sebaiknya dilakukan dengan cara titrasi dosis, sedangkan untuk alfuzosin dan tamsuzosin, hal tersebut tidak perlu dilakukan.

Karena onset kerja yang cepat, penghambat alfa dapat dipertimbangkan untuk penggunaan intermiten pada penderita dengan gejala yang fluktuatif dan tidak membutuhkan terapi jangka panjang.

Efek samping yang sering terjadi adalah: *dizziness* dan hipotensi ortostatik.

2. Penghambat 5 Alfa redukatse

Penghambat 5 Alfa reduktase bekerja dengan menghambat 5 alfa reduktase yang merupakan enzim untuk mengubah testosterone menjadi DHT, sehingga diharapkan dapat mengecilkan kelenjar prostat.

Ada 2 tipe yaitu :

a. Tipe – 1: memiliki aktivitas predominan diluar kelenjar prostat (misal: kulit dan hati).
b. Tipe- 2: memiliki ekspresi dominan pada kelenjar prostat.

Dua jenis penghambatb 5 alfa reduktase yang direkomendasikan yaitu : Dutasteride dengan dosis 1 kali 0,5 mg/hari dan Finasteride dengan dosis 1 kali 5mg/hari.

Manfaat:

Manfaat terapi baru terlihat apabila terapi telah diberikan selama 6-12 bulan. Terapi menggunakan obat ini dalam jangka waktu 2-4 tahun akan mengurangi gejala saluran kemih bagian bawah sebanyak 15-30%, penurunan volume prostat sekitar 18-25% dan peningkatan Qmax bebas uroflowmeter sekitar 1,5 – 2,0 ml/detik.

Penggunaan praktis :

Terapi dengan 5-alfa reduktase inhibitor hanya dipertimbangkan untuk pasien dengan gejala saluran kemih bagian bawah dan pembesaran prostat. Karena efeknya yang lambat, maka obat ini hanya cocok untuk terapi jangka panjang. Efek samping yang terjadi antara lain penurunan libido, disfungsi ereksi, dan gangguan ejakulasi (walau jarang) seperti ejakulasi retrograde, kegagalan ejakulasi atau penurunan volume semen. Ginekomastia dapat terjadi pada 1-2% penderita.

3. FITOFARMAKA

Penggunaan fitofarmaka masih menjadi perdebatan. Komponen utama dari obat ini adalah phytosterol, yang dari hasil studi invitro diperkirakan memiliki manfaat sbb: Memiliki efek anti inflammasi, antiandrogenik ataupun efek estrogenik.

- Menurunkan kadar*sexual hormone binding globulin* (SHBG)
- Menghambat aromatase, lipoksigenase, faktor pertumbuhan yang merangsang proliferasi sel prostat, alfa adrenoreseptor, 5- alfa reduktase, *muscarinic cholinoceptor*, reseptor dihidropiridin atau reseptor viniloid.
- Memperbaiki fungsi detrusor.
- Menetralkan radikal bebas.

Namun demikian studi invivo mengenai manfaat obat ini belum jelas, begitupula dengan mekanisme kerjanya.

Jenis obat fitofarmaka cukup banyak antara lain :

- *Curcubita pepo(pimkin seeds)*
- *Hypoxis rooperi (sout African star grass)*
- *Pygeum africanum (bark of the african plum tree)*
- *Secale sereale(rye pollen)*
- *Serenoa repens (syn. Sabal serrulata; barriies of the American dwarf palm, saw palmetto)*
- *Urtica dioica (root of the stinging nettle)*

Dari bermacam fitofarmaka tersebut, yang paling banyak digunakan untuk terapi hiperplasia prostat adalah serenoa repens. Hasil uji klinis (*randomized clinical trial*) terkini mendapatkan bukti manfaat beta–sitos terol,suatu ekstrak dari *saw palmetto* yang berisi beberapa fitosterol yang dapat menurukan gejala traktus urinarius bagian bawah sampai 7,4 poin. Penelitian James Tacklind, dkk terhadap 2053 penderita PHB juga menunjukkan hal yang sama. .

4. TERAPI KOMBINASI

Obat yang sering digunakan sebagai terapi kombinasi adalah penghambat alfa dan penghambat 5 alfa –reduktase. Loper, dkk (1996) adalah peneliti pertama yang menggunakan terapi kombinasi terazosin dan finasteride, sedangkan studi lain yang dilakukan Roehrbom dkk (2008) menggunakan kombinasi tamsulosin dengan dutasteride.

Hasil studi MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptom*) dan CombAT (Combination of Avodart dan Tamsulosin) menunjukkan bahwa terapi kombinasi lebih superior dibandingkan monoterapi dalam mencegah progresivitas penyakit berdasarkan kriteria IPSS. Dari kedua penelitian ini (MTOPS versus CombAT) didapatkan adanya penurunan :

- Seluruh risiko progrssivitas penyakit 66% versus 44%.
- Progresivitas gejala klinik 81% versus 41%
- Retensi urin akut 81% versus 68%.
- Inkontinensia urin 65% versus 26 %
- Pembedahan prostat 67% versus 71%.

Terapi kombinasi direkomendasikan pada penderita dengan gejala traktus urinarius sedang dan berat, pembesaran prostat, dan penurunan Q max. Terapi kombinasi tidak direkomendasikan untuk terapi jangka pendek (< 1 tahun)

TERAPI PEMBEDAHAN KONVENSIONAL

Indikasi pembedahan pada hiperplasia prostat adalah sebagai berikut :

- Tidak menunjukkan perbaikan dengan terapi medikamentosa
- Retensi urin
- Infeksi saluran kemih berulang
- Hematuria
- Gagal ginjal
- Timbul batu saluran kemih atau penyulit lain akibat obstruksi saluran kemih bagian bawah

Beberapa tindakan pembedahan yang dilakukan untuk terapi hiperplasia prostat antara lain :

a. *Transurethral resection of the prostat (TURP)*
b. *Transurethral incision of the prostat.*
c. *Open simple prostatectomy.*
d. *Laser therapy.*
e. *Transurethral electrovaporization of the prostate.*
f. *Hyperthermy.*
g. *Transurethral needle ablation of the prostate.*
h. *High-intensity focused ultrasound.*
i. *Intraurethral stents.*
j. *Transurethral balloon dilation of theprostate*

KOMPLIKASI

Komplikasi yang dapat terjadi pada hiperplasia prostat antara lain :

1. Retensi urin
2. Batu kandung kemih, infeksi saluran kemih (ISK), kerusakan kandung kemih atau ginjal.
3. Inkontinensia
4. Ejakulasi *retrograde*
5. Infeksi.
6. Pneumonia
7. Terjadi bekuan darah
8. Perdarahan berlebihan
9. Impotensi

PENCEGAHAN

Perubahan histologi dan pembesaran prostat akan terjadi pada hampir semua laki-laki seiring peningkatan usia. Hal ini dapat diprediksi dengan pemeriksaan PSA yang merupakan marker dan pengukuran volume prostat. Biasanya bila volume prostat lebih dari 30 ml dan PSA lebih dari 1,5 ng/ml, maka risiko progresivitas akan meningkat.,. Terapi pencegahan yang dapat diberikan adalah penghambat 5 alfa reduktase yang akan menurunkan risiko penyakit hiperplasia prostat karena pengaruh DHT.

PROGNOSIS

Lebih dari 90°% pasien mengalami perbaikan sebagian atau perbaikan dari gejala yang dialaminya. Sekitar 10 –

20% akan mengalami kekambuhan penyumbatan dalam 5 tahun.

REFERENSI

1. **Vecchia CL, levi F, Luccini F. Mortality from benign prostatic hyperplasia: worldwide trends 1950-92. J Epidemiol Community Health 1995; 49:379-84.**
2. **AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia . chapter 1: Diagnosis and treatment recommendation. J.Urol; 2003;170; 530-47.**
3. **Cattolica EV, Sidney S, Sadler MC. The Safety of transurethral prostatectomy: a cohort study of mortality in 9,416 men . J Urol 1997:158 (1): 102-4**
4. **Castro P, Giri D, Lamb D, Ittmann M. Cellular senescence in the pathogenesis of prostatic hyperplasia. Prostat .; 2003 ; 55(1); 30-8.**
5. **John T, James G, Kozlowski,M. Lee C. The pathogenesis of benign prostate hyperplasia: a proposed hypothesis and critical evaluation., Advanced Urological Care. Copyright 2011.P,C.www.urological care .com.**
6. **Briganti,A. Capitanio,U. Suardi,N. Gallina,A. Salonia,A. Bianchi,M. et al. Benignprostatic hyperplasia and its aetiologies. European Urol. Suppl .:2009 ;8; 867-71.**
7. **Carson,C,. Rittmaster,R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. Urology:2003; 61 (4A); 2-7.**
8. Gat Y, . Gornish M, Heiblum M, . Joshua S.Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment, Andrologia 2008 :40 (5): 273–81.
9. Canales BK, Zapzalka DM, Ercole CJ, Carey P, Haus E, Aeppli D, et.al. Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population, Urology 2005 :66 (3): 627–31.
10. Levinger U, Gornish M,Gat Y, Bachar GN. Is varicocele prevalence increasing with age?. Andrologia 2007 :39 (3): 77–80.
11. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. Urology 2003; . 61(S4A);2-7.
12. Eid J,F . Advance urological care, P.C 2011. www.urologicalcare.com
13. Seftel AD, Rosen RC, Rosenberg MT, Sadovsky R. Benign prostatic hyperplasia evaluation, treatment and association with sexual dysfunction: practice patterns according to physician specialty. Int J Clin Pract. Apr 2008;62(4):614-22.
14. Lowe FC, Ku JC. . Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. Urology. 1996; 48: 12-20.
15. Berges R R, Windeler J, Trampisch H J, Senge T. . Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Lancet. 1995; 345(8964): 1529-32.
16. Taclind,J, MacDonald.R, Rutks,I. Wilt T,J. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. The Cochrane Library 2010.
17. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A,. Emberton M, Gravas S, . Michel MC, et al. Guidelines on the treatment of nonneurogenic male LUTS. European Assosiation of Urology. 2011.
18. Bent S, Kane C,. Shinohara K,. Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, et al. . Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2006; 354; 557-66. .
19. Emberton M.,. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia: physician and patient preferences and satisfaction. Int J Clin Pract. 2010; 64(10);1425-35
20. Beckman TJ, . Mynderse LA, . Evaluation and medical management of benign prostatic hyperplasia. Mayo Clin Proc. 2005: 80(10; 1356-62.
21. Rosen R, Seftel A, Roehrborn CG. Effects of alfuzosin 10 mg once daily on sexual function in men treated for symptomatic benign prostatic hyperplasia. Int J Inpot Res. ;2007 ; 19(5); 480-5
22. Goetzl MA, . Holzbeiriein JM, . Finasteride as a chemopreventive agent in prostate cancer: impact of the prostate cancer prevention trial on urologic practice. Nat Clin Pract Urol ;2006; 3(8); 422-9.
23. Marks L S, Roehrborn G, Andriole G L. Prevention of benign prostatic hyperplasia disease. The Journal Of Urology. 2006; ;176; 1299-1306.
24. Isaacs JT, Coffey D S, Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia ; Prostate suppl 1989; 2: 33-50

282

GANGGUAN GINJAL AKUT (*ACUTE KIDNEY INJURY*)

Rubin G Surachno, Ria Bandiara

PENDAHULUAN

Gangguan ginjal akut adalah suatu kondisi klinis yang spesifik dengan manifestasi yang sangat bervariasi, mulai dari ringan tanpa gejala, hingga yang sangat berat dengan disertai gagal organ multipel. Gangguan ginjal akut dapat terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit (*hospital-acquired*) baik rawat inapintensif maupun rawat inap non-intensif, bahkan bisa ditemukan diluar rumah sakit (*community-acquired*). Pengetahuan patobiologi yang terbatas mengenai kejadian penyakit menimbulkan kesulitan dalam membuat definisi diagnosis gangguan ginjal akut secara seragam. Mehta & Chertow melaporkan terdapatlebih dari 35 definisi yang berbeda-beda untuk gangguan ginjal akut ini.[1] Tidak seragamnya definisi menimbulkan kesulitan, bukan saja dalam membuat panduan diagnosis secara universal tetapi juga membawa dampak terhadap pengobatan dan prognosis penyakitnya.

Untuk mengatasi hal tersebut, sekelompok nefrolog dan intensivist yang tergabung dalam organisasi ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) membuat definisi baru yang seragam serta konsensus pengelolaan komprehensif, berdasarkan bukti-bukti klinis (*evidence based medicine).* Definisi gangguan ginjal akut yang selama ini kita kenal dalam kepustakaan barat sebagai *"Acute Renal Failure (ARF)"* diubah menjadi *"Acute Kidney Injury (AKI)"*. Pada bulan April 2011, draft untuk Panduan Gangguan Ginjal Akut pertama kali diajukan oleh Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Amerika Serikat, yang antara lain berisi konsep baru, definisi dan kriteria diagnosis GgGA untuk melengkapi kriteria RIFLE dari *Acute Dialysis Quality Inisiative-ADQI* dan kriteria *Acute Kidney Injury Network-AKIN*.[2]

Perubahan ini bukan sekedar penggantian nama atau istilah tetapi benar-benar perubahan konsep secara mendasar. Pada saat digunakan definisi *"acute renal failure"* (gagal ginjal akut), walaupun menggunakan istilah *failure* (gagal), tetapi nomenklatur ini mencakup semua tahapan kelainan ginjal tanpa mencerminkan berat atau ringannya kondisi klinis pasien. Dengan menggunakan istilah *injury* (gangguan) maka nomenklatur ini menggambarkan tahapan gangguan ginjal , dari yang paling ringan sampai gagal ginjal tahap akhir.

Di Indonesia definisi AKIbelum diterjemahkan secara baku. Dengan memperhatikan patobiologi pembuatan definisi AKImaka dalam buku ini akan digunakan istilah **gangguan ginjal akut (GgGA)** sebagai terjemahan AKI. Nomenklatur ini dapat mencakup gangguan fungsi ginjal ringan sampai kegagalan fungsi ginjal tahap akhir seperti yang diisyaratkan oleh AKIN.

DEFINISI DAN KRITERIA

Secara tradisional, definisi gagal ginjal akut, adalah penurunan fungsi ginjal yang terjadi mendadak, dalam beberapa jam sampai beberapa minggu, diikuti oleh kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen dengan atau tanpa disertai terjadinya gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Definisi tersebut tidak menyertakan batasan tentang parameter yang digunakan dan berapa waktu yang ditetapkan sebagai kriteria penurunan fungsi ginjal mendadak. Oleh karena itu berbagai definisi klinisgagal ginjal akut yang diajukan dalam literatur disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien.

Definisi diagnosis GgGA harus cukup sensitif untuk mendeteksi gangguan ginjal tahap dini dan cukup spesifik untuk menentukan prognosis pasien (*outcome*), sehingga definisi GgGA harus disertai tahapan-tahapan (kriteria) diagnosis. Kelompok ADQI mengajukan suatu kriteria dengan memperhitungkan berbagai faktor yang mempengaruhi perjalanan penyakit GgGA, yang disebut kriteria ***RIFLE*** (*Risk- Injury- Failure- Loss- End- stage renal failure*). Kriteria inipertama kali dipresentasikan pada *International Conference on Continous Renal Replacement Therapies*, di San Diego pada tahun 2003, yang kemudian secara luas digunakan baik untuk melakukan penelitian maupun menetapkandiagnosis dan prognosis pasien. Untuk melengkapi panduan AKIN, KDIGO membuat draft panduan GgGA, seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1.Tahapan GgGA Menurut KDIGO[2]

Tahap	Kriteria serum kreatinin	Kriteria produksi urin
1	Peningkatan serum kreatinin ≥ 26 µmol/L (0,3 mg/dl) dalam 48 jam atau peningkatan 1,5 - 1,9 kali dari kadar kreatinin referensi	Produksi urin< 0,5 cc/kgBB selama lebih dari 6 jam
2	Peningkatan serum kreatinin 2 - 2,9 kali kali dari kadar kreatinin referensi	Produksi urin< 0,5 cc/kgBB selama lebih dari 12 jam
3	Peningkatan serum kreatinin 3 kali kadar sebelumnya, atau serum kreatinin ≥ 4 mg/dl atau telah memerlukan Terapi Pengganti Ginjal (tanpa melihat tahapannya)	Produksi urin< 0,3 cc/kgBB selama lebih dari 24 jam atau anuri selama 12 jam

Catatan :

Kadar kreatinin referensi adalah kadar serum kreatinin pasien terendah dalam 3 bulan terakhir. Seandainya nilai ini tidak diketahui, maka lakukan pemeriksaan ulang serum kreatinin dalam 24 jam (kadar serum kreatinin yang pertama dijadikan kadar referensi).

Kriteria *RIFLE* dapat digunakan secara mudah dan murah untuk menegakkan diagnosis GgGA,dalam praktek klinik, karena hanya berdasarkan kenaikan kadar kreatinin serum atau penurunan produksi urin dalam satuan waktu.

EPIDEMIOLOGI

Data epidemiologi mengenai GgGA ternyata sangat jarang dilaporkan , padahal GgGA merupakansalah satu penyakit dengan angka kematian yang tinggi. Kesulitan dalam membuat data iniantara lain disebabkan tidak ada keseragaman definisi dan variasi gejala klinik yang sangat luas. Sejak digunakankriteria RIFLE, definisi diagnosis menjadi lebih seragam dan lebih sensitif. Hasil meta-analisis yang dilakukan Tariq Ali, dkk. terhadap penelitian yang menggunakan RIFLE sebagai kriteria diagnosis menunjukkan ternyata insiden GgGA jauh diatas yang diperkirakan sebelumnya.[3] Menurut Hoste & Schurgers tingginya insidensi GgGA merupakan ancaman yang tersembunyi karena angka kematiannya jauh lebih tinggi terutama bila disertai sepsis atau gagal paru akut (*acute lung injury*).[4] Hasil studi literatur yang dilakukan Cerda, dkk. (2008) menunjukkan adanya perbedaan insiden GgGA pada Negara berkembang dan Negara maju, baik untuk pasien yang dirawat di rumah sakit (*hospital based*) maupun pada populasi umum (*community based*). Perbedaan ini dipengaruhi oleh letak geografis, penyakit pandemis, status ekonomi dan budaya setempat.[5]

Di negara berkembang, insidens GgGA pada populasi umum jarang dilaporkan, karena tidak semua pasien dirujuk kerumah sakit. Gangguan ginjal akut yang ringan dapat sembuh sendiri diluar rumah sakit sedang GgGA yang berat seringkali tidak mencapai rumah sakit karena masalah geografis atau ekonomi. Wang, dkk. di Cina melaporkan angka kejadian GgGA sebesar 0,54/ 1000 pasien yang dirawat, sedangkan Kohl, dkk. di India melaporkan 6,6/ 1000 pasien yang dirawat.[6,7] Angka GgGA yang terjadi di populasi umum mungkin masih jauh lebih besar.

Di negara maju, angka kejadian GgGA di rumah sakit jauh lebih tinggi dibandingkan negara berkembang, dan umumnya terjadi pada usia lanjut atau pasca operasi jantung. Sedangkan di Negara berkembang, GgGA lebih banyak terjadi pada usia muda atau anak-anak, dengan etiologi dehidrasi, infeksi, toksik atau kasus-kasus obstetri.[5] Meta-analisis yang dilakukan oleh Needham (2005) menunjukkanangka kejadian GgGA di *intensive care unit* (ICU) adalah 1-5% dari seluruh pasien yang dirawat di rumah sakit dan angka kematiannya mencapai 50-70%. Sedangkan meta-analisis yang dilakukan Lamier dengan menggunakan kriteria RIFLE menunjukkan angka kejadian GgGA di ICU bervariasi antara 5-67% dari seluruh pasien yang dirawat dirumah sakit.[8]

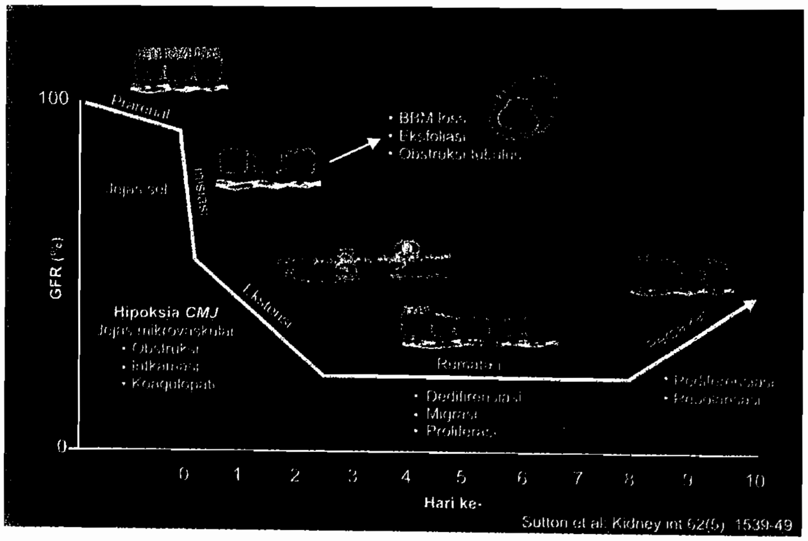
PATOGENESIS

Patogenesis GgGA merupakan kejadian yang sangat kompleks dan bervariasi serta tergantung dari etiologinya. Berdasarkan penyebabnya, GgGA terbagi menjadi 3 klasifikasi yaitu: pre-renal, intrinsik dan post-renal. Gangguan ginjal akut pre-renal menggambarkan reaksi ginjal akibat kekurangan cairan. Pada keadaan ini, fungsi ginjal sebelumnya adalah normal. Berkurangnya perfusi ginjal dan volume efektif arterial akan menstimulasi aktivitas sistem saraf simpatis dan renin- angiotensin- aldosteron. Stimulasisistem renin- angiotensin- aldosteron akan mengakibatkan peningkatan kadar angiotensin II yang akan menimbulkan vasokonstriksi arteriol efferent glomerulus ginjal (post-glomerulus). Angiotensin II juga berperan pada arteriol afferent glomerulus ginjal (pre-glomerulus) tetapi efeknya akan meningkatkan hormon vasodilator prostaglandin sebagai upaya kontra-regulasi. Vasokonstriksi pada post-glomerulus dilakukan untuk mempertahankan tekanan kapiler intra-gomerulus serta laju filtrasi glomerulus (LFG) agar tetap normal. Beberapa faktor gangguan hemodinamik yang akan meningkatkan kadar angiotensin II, akan merangsang pula sistim saraf simpatis sehingga terjadi reabsorbsi air dan garam di tubulus proksimal ginjal. Pada keadaan tersebut terjadi perangsangan sekresi dari hormon aldosteron dan vasopresin (hormon antidiuretik) sehingga mengakibatkan peningkatan reabsorbsi natrium, urea dan air pada segmen distal nefron. Dari uraian di atas dapat disimpulkan bahwa sebagai respons fisiologis terhadap gangguan hipoperfusi ginjal yang ringan, maka untuk mempertahankan LFG terjadi retensi urin dan natrium sehingga urin menjadi pekat dengan kadar natrium yang rendah. Profil urine klasik pada pasien dengan azotemia prerenal adalah: kadar natrium dalam urine rendah (<20 meq/L), ekskresi fraksional Natrium (*fractional excretion of Natrium*) rendah (<1), ekskresi fraksional urea (*fractional excretion of*) urea rendah (<35%) dan osmolalitas urin tinggi. Mekanisme autoregulasi diatas dapat terganggu atau tidak dapat lagi dipertahankam apabila pasien GgGA prerenal mengalami gangguan hipoperfusi ginjal yang berat atau berlangsung lama.[9,10,11]

Penyebab utama GgGA intrinsik adalah nekrosis tubular akur (TNA). Penyebab kerusakan ginjal pada TNAdapat dibagi menjadi dua yaitu: proses iskemik dan proses nefrotoksik. Walaupun demikian, TNA umumunya diakibatkan oleh etiologi multifaktorial yang biasanya terjadi pada keadaanpenyakit akut dengan sepsis, hipotensi, atau penggunaan obat-obatan yang nefrotoksik.

Respon ginjal terhadap hipoperfusi umumnya berakhir dalam dua keadaan, yaitu: azotemia prerenal atau gangguan iskemik. Sudah dijelaskan sebelumnya bahwa pada azotemia prerenal, hipoperfusi akan mengganggu fungsi ginjal saja dan dapat kembali normal (reversibel) bila hipoperfusinya diatasi. Apabila hipoperfusi bertambah berat atau berkelanjutan, maka akan terjadi kerusakan pada sel-sel tubulus disertai gangguan fungsi ginjal. Kerusakan yang terjadi ditandai dengan ditemukannya sel-sel epitel tubulus yang mati (nekrosis) dan apoptosis. Gangguan iskemik reperfusi tersebut ternyata tidak saja terjadi pada epitel tubulus, tetapi juga pada endotel pembuluh darah serta terjadi pula aktivasi dari sel-sel inflamasi serta mediator-mediator humoral.[10]

Patogenesis TNA iskemik terjadi dalam beberapa tahapan. Tahap awal adalah tahap prerenal, diikuti dengan keadaan yang lebih menonjol akibat hipotensi berkepanjangan serta iskemik ginjal, yang disebut tahap inisiasi (*initiation*). Tahap inisiasiditandai oleh kerusakan sel-sel epitel dan endotel, yang selanjutnya akan diikuti oleh tahap ekstensi (*extension)*. Pada tahap ekstensi ini bukan hanya terjadi gangguan iskemia saja, tetapi juga kerusakan endotel mikrovaskular dan aktivasi jalur-jalur inflamasi. Kemudian tahap ekstensi akan diikuti oleh "tahap pemeliharaan" (*maintanance*) yang ditandai adanya perbaikan dan diferensiasi ulang (*redifferentiation*) dari sel-sel epitel dan endotel sehingga terjadi perbaikan fungsi ginjal atau "fase perbaikan" (*recovery*). Tahap-tahap seperti tersebut diatas dikemukakan dengan jelas oleh Sutton dkk seperti terlihat pada gambar 1:[12]



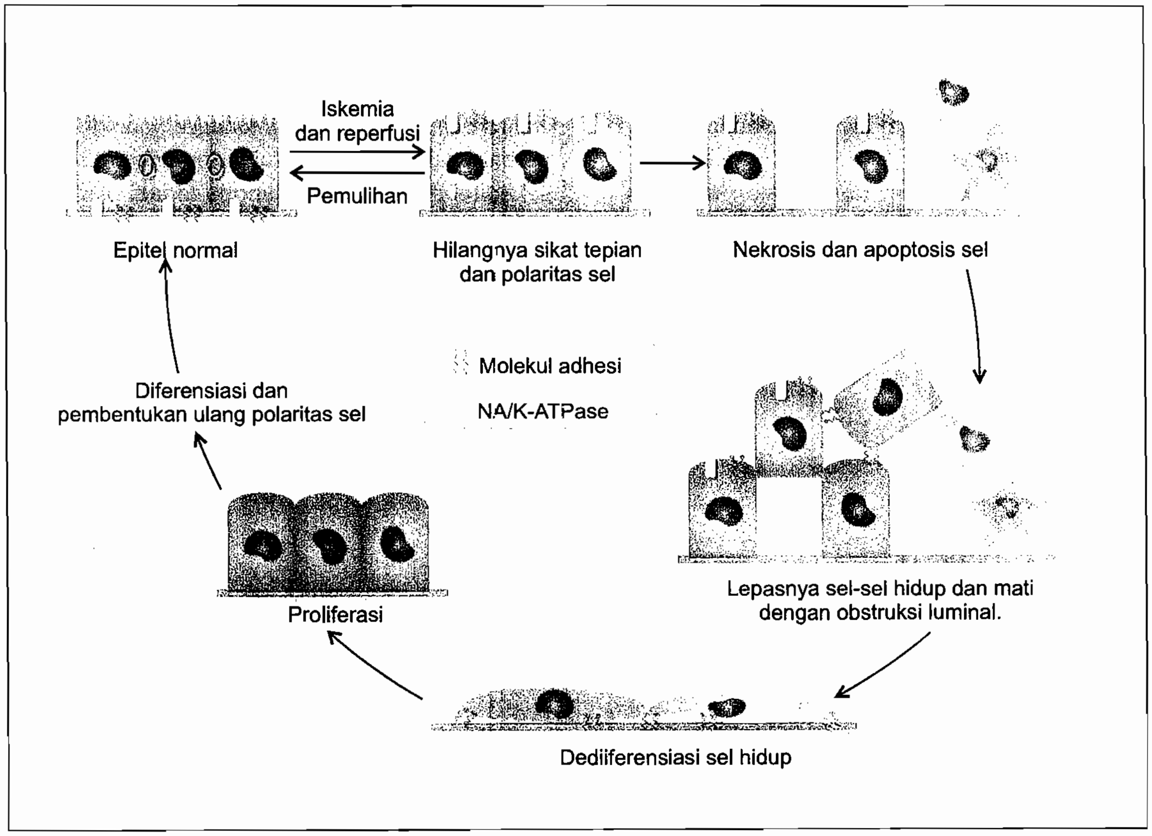
Sutton et al: Kidney int 62(5) 1539-49

Gambar 1. Tahapan GgGA sesuai dengan patofisiologi yang terjadi[12]

Perubahan histopatologis yang terjadi pada TNA setelah terjadinya iskemik ditingkat sel adalah sebagai berikut: Pada tahap pertama terjadi peregangan dan hilangnya "*brush border*" tubulus proksimal disertai penurunan polaritas sel. Bila gangguan ginjal diperbaiki pada tahap ini akan terjadi penyembuhan sempurna, namun bila tidak maka akan berlanjut pada tahap ekstensi. Pada tahap ini terjadi aptosis dan nekrosis sel, deskuamasi yang mengakibatkan sumbatan luminar dan respon inflamasi. Kehilangan sel-sel tubulus secara tidak merata tersebut disertai penggundulan dari membrana basalis, dilatasi dari tubulus proksimal, dan diikuti oleh pembentukan "*cast*" dari serpihan-serpihan sel yang rusak dan akhirnya akan diikuti kembali oleh regenerasi dari sel pada saat tahap perbaikan (*recovery*). Tahapan kerusakan histopatologis dikemukakan oleh Devarajan P seperti terlihat pada gambar 2.[13]

Mekanisme lain yang diduga menjadi penyebab penurunanLFG pada TNA antara lain: vasokonstriksi yang dimediasi secara langsung oleh kerusakan endotel dan secara tidak langsung akibat "*tubuloglomerular feedback*", mekanisme ini akan berakibat langsung terhadap penurunan LFG. Selain itu , akibat dari mengendapnya sel-sel epitel tubulus yang rusak serta membrana basalis yang menjadi gundul akan terbentuk "cast" intralumen tubulus sehingga menimbulkan obstruksi. Membrana basalis yang gundul tersebut akan pula menimbulkan kembalinya filtrat glomerulus kedalam jaringan mikrovaskuler (*back-leak*).

Gangguan ginjal akutpost-renal terjadi akibat sumbatan dari sistem traktus urogenitalis. Sumbatan dapat terjadi pada tingkat buli-buli dan uretra atau disebut juga sumbatan tingkat bawah, atau terjadi pada ureter dan pelvis ginjal yang disebut dengan sumbatan tingkat atas. Apabila terjadi pada tingkat atas, maka sumbatannya harus bilateral atau terjadi pada hanya 1 buah ginjal yang berfungsi dimana ginjal satunya sudah tak berfungsi. Pada anak-anak, sumbatan tingkat atas umumnya diakibatkan oleh striktur ureter kongenital, atau striktur katup ureter. Pada wanitadewasa, sumbatan tingkat atas umumnya disebabkan oleh keganasan di daerah retroperitoneal atau pada panggul, sedangkan pada laki-laki biasanya diakibatkan oleh pembesaran atau keganasan prostat. Sumbatan dapat bersifat total dan disertai anuria, atau parsial yang biasanya tidak memiliki manifestasi klinik. Pemeriksaan pencitraan yang spesifik diperlukan untuk mengevaluasi keadaan-keadaan tersebut di atas. [12,13]


Iskemia
dan reperfusi
Pemulihan
Epitel normal
Hilangnya sikat tepian
dan polaritas sel
Nekrosis dan apoptosis sel
Molekul adhesi
NA/K-ATPase
Diferensiasi dan
pembentukan ulang polaritas sel
Proliferasi
Lepasnya sel-sel hidup dan mati
dengan obstruksi luminal.
Dediferensiasi sel hidup

Gambar 2. Gangguan yang terjadi pada struktur sel tubuli setelah terjadinya iskemik.[13]

DIAGNOSIS DAN ETIOLOGI

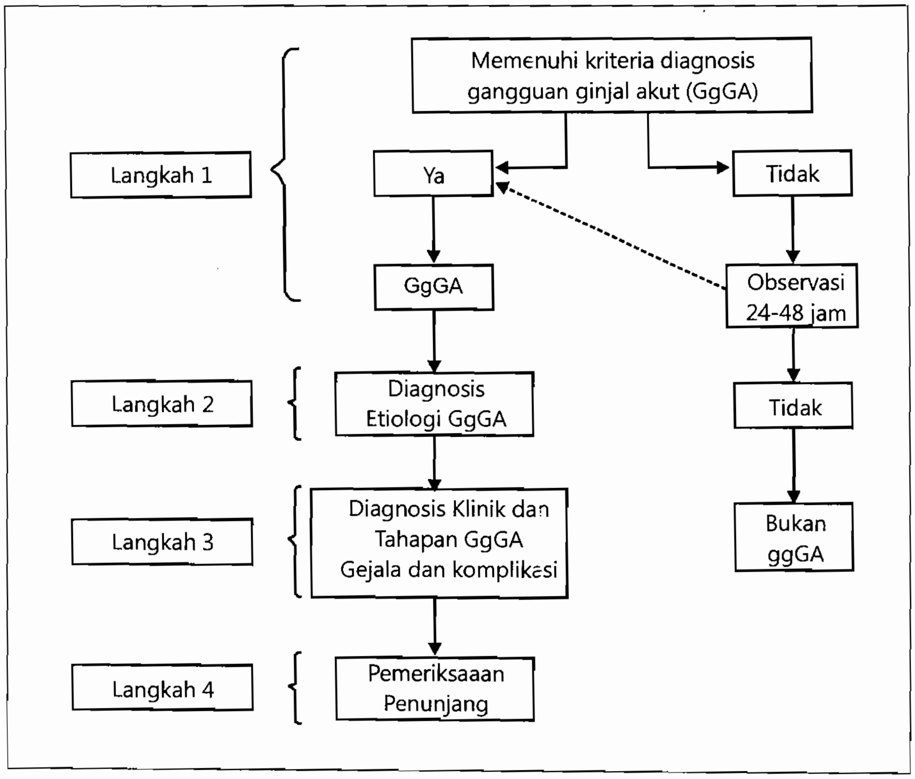
Diagnosis klinik GgGA dapat ditegakkan dengan cepat tanpa membutuhkan alat canggih dan mahal seperti CT-Scan atau MRI, tetapi membutuhkan daya analisis yang kuat dan pengetahuan patofisiologi yang memadai dalam mengevaluasi data-data yang ada. Untuk itu, akan disajikan suatu algoritma yang komprehensif berdasarkan pengalaman klinis dandidukung oleh data-data penelitian, yang diharapkan dapat membantu menegakkan diagnosis secara dini dan tepat seperti terlihat pada gambar 3.[14]

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) pada tahun 2011 menerbitkan panduan untuk GgGA dengan tujuan menjembatani hal-hal yang belum dapat disepakati oleh ADQI maupun AKIN.

Kriteria diagnosis GgGA versi KDIGO sebenarnya hampir sama dengan kriteria diagnosis AKIN. Kesulitan penggunaan panduan ADQI maupun AKIN adalah menentukan kadar kreatinin dasar (referensi). Seringkali pasien masuk tanpa mengetahui berapa kadar kreatinin darah sebelum nya. terutama untuk GgGA yang tidak dirawat di rumah sakit. Untuk itu, KDIGO memberikan definisi kadar kreatinin darah referensi adalah sebagai berikut :

Kadar kreatinin darah terendah dalam 3 bulan terakhir, atau kadar kreatinin saat awal masuk perawatan. (Untuk mengetahui peningkatan kreatinin, maka dilakukan pemeriksaan kreatinin ulang setelah 24 jam perawatan

Pada penderita dengan penyakit kritis, kriteria *ADQI* maupun *AKIN* tidak memberikan petunjuk mengenai penegakkan etiologi GgGA. (pre-renal, renal, atau post-renal). Sampai saat ini upaya penegakkan diagnosis etiologi GgGA masih dalam perdebatan.[15] Etiologi Gangguan Ginjal Akut (GgGA) secara klasik dibagi menjadi 3 kelompok utama berdasarkan lokasi terjadinya kelainan patofisiologi,


Memenuhi kriteria diagnosis gangguan ginjal akut (GgGA)
Langkah 1
Ya
Tidak
GgGA
Observasi 24-48 jam
Langkah 2
Diagnosis Etiologi GgGA
Tidak
Langkah 3
Diagnosis Klinik dan Tahapan GgGA Gejala dan komplikasi
Bukan ggGA
Langkah 4
Pemeriksaaan Penunjang

Gambar 3. Algoritme untuk menegakkan diagnosis GgGA[14]

Tabel 2. Kriteria Diagnosis GgGA Menurut KDIGO2

Kriteria Diagnosis GgGA KDIGO

Peningkatan kadar kreatinin serum sebesar ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,4 μmol/l)

atau

Peningkatan kadar kreatinin serum ≥ 1,5 kali (> 50%) bila dibandingkan dengan kadar referensi yang diketahui dan diduga terjadi peningkatannya dalam 1 minggu

atau

penurunan produksi urin menjadi kurang dari 0,5 cc/jam selama lebih dari 6 jam yaitu sebelum ginjal (pre-renal), didalam ginjal (renal/ intrinsik), atau sesudah ginjal (post-renal).[16,17]

Etiologi pre-renal dapat terjadi pada GgGA diluar rumah sakit (*community-acquired*) atau didalam rumah sakit (*hospital-acquired*). Angka kejadian etiologi pre-renal mencapai 70% dari seluruh GgGA yang terjadi diluar rumah sakit dan 40% dan yang terjadi didalam rumah sakit.[18] Berbagai etiologi yang dapat menyebabkan GgGA pre-renal dapat dilihat pada tabel 3.

Etiologi intrinsik (renal) disebabkan oleh semua gangguan yang terjadi didalam ginjal, baik di tubuli ginjal, parenkhim (interstisial), glomeruli, maupun pembuluh darah (vaskular) seperti yang tercantum pada tabel 4.[16] Etiologi renal biasanya terjadi didalam rumah sakit (*hospital-acquired*) atau terjadi sebagai kelanjutan GgGA pre-renal (hipoperfusi) yang terjadi diluar rumah sakit dan tidak dikelola dengan baik sehingga berlanjut menjadi TNA.[19]

Tabel 3. Etiologi yang Dapat Menyebabkan GgGA Pre renal.[14]

Kehilangan volume cairan tubuh melalui :
- Dehidrasi : apapun sebabnya
- Perdarahan : apapun sebabnya
- Gastro-intestinal : diare,muntah,cairan NGT,dll
- Ginjal : diuretik,osmotikdiuretik,insufisiensiadrenal,dll
- Kulit : luka bakar, diaforesis
- Peritoneum : drain pasca operasi

Penurunan volume efektif pembuluh darah (curah jantung)
- Infark miokard
- Kardiomiopati
- Perikarditis (konstruktif atau tamponade jantung)
- Aritmia
- Disfungsi katup
- Gagal jantung
- Emboli paru
- Hipertensi pulmonal
- Penggunaan ventilator

Redistribusi cairan
- Hipoalbuminemia (sindroma nefrotik, sirosis hepatis,malnutrisi)
- Syok vasodilator (sepsis, gagal hati)
- Peritonitis
- Pankreatitis
- Rhabdomiolisis ("*Crush injury*")
- Asites
- Obat-obat vasodilator
- Obstruksi Renovaskular
- Arteri renalis (stenosis intravaskular,emboli, laserasi trombus)
- Vena renalis (trombosis intravaskuler, infiltrasi tumor)

Vasokonstriksi intra-renal primer
- NSAID, siklosporin, sindrom hepatorenal
- Hipertensi maligna, pre-eklampsi ,skleroderma

Etiologi TNApaling sering disebabkan oleh sepsis (50%), obat-obatyang bersifat nefrotoksik (35%)dan keadaan iskemia (15%) (TNAiskemik). Gangguan ginjal akut pre-renal dengan etiologi hipoperfusi, bila tidak ditangani dengan baik dapat berlanjut menjadi TNA iskemik. Demikan juga GgGA pre-renal pasca bedah yang biasanya disebabkan oleh keadaan iskemia atau syok perioperatif, bila tidak dikelola dengan baik dapat berlanjut menjadi TNA. Beberapa faktor dapat menjadi predisposisi GgGA seperti : hipertensi, gangguan jantung, gangguan hati, diabetes melitus, usia lanjut, atau penyakit vaskular perifer.

Gangguan ginjal akutpost- renal terjadi akibat obstruksi pada saluran air kemih apapun etiologinya. Obstruksi dapat terjadi di bawah kandung kemih (uretra) atau pada ke-2 ureter yang akan menghambat aliran urin

Tabel 4. Etiologi yang Dapat Menyebabkan GgGA Renal.[14]

Tubular nekrosis akut :
- Obat-obatan: aminoglikosida, cisplatin, amphotericin B
- Iskemia : apapun sebabnya
- Syok septis: apapun sebabnya
- Obstruksi intratubuler: rhabdomiolisis, hemolisis, multipel mieloma, asam urat, kalsium oksalat
- Toksin : zat kontras radiologi, karbon tetraklorida, etilen glikol,logam berat

Nefritis interstisial akut
- Obat-obatan: penisilin, obat anti inflamasi non steroid (AINS), *angiotensin converting enzyme -inhibitor* (ACE-I), alupurinol,cimetidine,H2 blockers, proton pump inhibitors
- Infeksi : streptokokus, difteri,leptospirosis
- Metabolik hiperurisemia, nefrokalsinosis
- Toksin : etilene glikol,kalsium oksalat
- Penyakit autoimun: lupus eritematosus sistemik (LES), cryoglobulinemia

Glomerulonefritis akut
- Pasca-infeksi : streptokokus,bakteria, hepatitis B, infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), abses viseral
- Vaskulitis sistemik : LES, *Wegener's granulomatous*, poliarteritis nodosa,*Henoch- Schonlein purpura*, IgA nefritis, sindrom Goodpasture
- Glomerulonefritis membranoproliferatif
- Idiopatik

Oklusi mikrokapiler/glomerular :

thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), *hemolytic uremic syndrome* (HUS), Koagulasi intravaskular diseminata cryoglobulinemia, emboli kolesterol

Nekrosis kortikal akut

Tabel 5. Etiologi Gangguan Ginjal Akut Post Renal[14]

Obstruksi ureter (bilateral atau unilateral)
- **Ekstrinsik**
  - tumor (endometrium, serviks, limfoma, metastasis), perdarahan/fibrosis retroperitoneum
  - ligasi (ikatan) ureter secara tidak sengaja (pada tindakan bedah)
- **Intrinsik**
  - batu , bekuan darah, nekrosis papila ginjal, tumor

Obstruksi kantung kemih atau uretra
- tumor atau hipertrofi prostat
- tumor vesika urinaria, *neurogenic bladder*
- prolaps uteri
- batu, bekuan darah, *sloughed papillae*
- obstruksi kateter foley

Tabel 6. Diagnosis Klinik GgGA dengan Etiologi Pre-renal.[14]

Anamnesis Penyakit	Pemeriksaan Fisis
Kehilangan volume cairan tubuh melalui: dehidrasi,perdarahan, gastro-intestinal ginjal, kulit (luka bakar),dll	Lemah badan ,rasa haus Hipotensi ortostatik, nadi cepat dan dangkal, bibir kering, turgor buruk oligo-anuria
Penurunan volume efektif pembuluh darah (curah jantung) Misal : infark miokard, kardiomiopati, perikarditis,aritmia,disfungsi katup, gagal jantung, emboli paru, hipertensi pulmonal, dll.	Sesak napas Normotensi atau hipotensi (tergantung autoregulasi cairan tubuh) Oligo-anuri
Redistribusi cairan Misal : sindroma nefrotik, sirosis hepatis, syok vasodilator, peritonitis,pankreatitis, rhabdo-miolisis,obat vasodilator, dll	Edema paru Edema tungkai
Obstruksi Renovaskular Misal: Arteri renalis (stenosis intravaskular, emboli, laserasi trombus), Vena renalis (trombosis intravaskular, infiltrasi tumor)	Biasanya produksiurin normal. Bila terjadi oligo-anuri, dapat menimbulkan gejala edema paru, edema tungkai.
Vasokonstruksi intra-renal primer Misal:AINS, siklosporin, sindrom hepatorenal , hipertensi maligna, pre-eklampsi ,skleroderma	

dari ke-2 ginjal. Obstruksi akan meningkatkan tekanan di dalam kapsula Bowman dan menurunkan tekanan hidrostatik sehingga terjadi penurunan LFG. Bila obstruksi hanya terjadi pada salah satu ureter maka GgGA post renal baru akan berlangsung bila ginjal sebelahnya sudah tidak berfungsi akibat etiologi lain.[16]

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Tidak diperlukan pemeriksaan penunjang diagnostik yang mahal dan canggih untuk menegakkan diagnosis GgGA. Pemeriksaan penunjang umumnya dilakukan untuk menegakkan etiologi GgGA.

Pemeriksaan yang sampai saat ini masih sering dilakukan adalah :

Pemeriksaan Biokimia Darah

Saat ini yang digunakan sebagai penanda biologis (biomarker) diagnosis adalah kadar kreatinin serum atau Urea-N , padahal kedua parameter diagnosis ini sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor lainnya. Laju filtrasi glomerulus sulit dilakukan pada penderita dalam keadaan kritis , yang dapat dilakukan adalah menghitung

Tabel 7. Diagnosis Klinik GgGA dengan Etiologi Renal.[14]

Anamnesis Penyakit	Pemeriksaan Fisik
Tubular nNekrosis akut : Obat-obatan (aminoglikosida, cisplatin, amphotericin B), iskemia (apapun sebabnya),syok septis (apapun sebabnya), Obstruksi intratubuler (rhabdomilolisis, hemolisis, multipel mieloma, asam urat, kalsium oksalat), Toksin (zat kontras radiologi, karbon tetraklorida, etilen glikol, logam berat) Nefritis interstisial akut Obat-obatan (penisilin, AINS, ACE-I, alupurinol, simetidine, penghambat histamin-2, inhibitor pompa proton, infeksi (streptokokus, difteri,leptospirosis), metabolik (hiperurisemia, nefrokalsinosis), toksin (etilene glikol,kalsium oksalat), penyakit autoimun (LES, cryoglobulinemia) . **Glomerulonefritis Akut** Pasca-infeksi (streptokokus,bakteria, hepatitis B, HIV, abses viseral), vaskulitis sistemik (LES, *Wegener's granulomatous* , poliarteritis nodosa, *Henoch-Schonlein purpura*, IgA nefritis, sindrom Goodpasture, Glomerulonefritis membrano-proliferatif Idiopatik **Oklusi mikrokapiler/glomerular dan nekrosis kortikal akut :** *thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome*, koagulasi intravaskular diseminata, cryoglobulinemia, emboli kolesterol	**Anamnesis sesuai dengan etiologi** • pada nefrotoksik TNAatau nefritis interstisial (adanya konsumsi obat-obatan,penggunaan radiokontras) • pada iskemik TNA: keluhan panas badan (akibat infeksi/sepsis), atau sesak Napas (pada gagal jantung). • pada glomerulonefritis akut adanya riwayat demam akibat infeksi streptokokus , LES, dll) • pada hemolisis, adanya riwayat transfusi darah . **Pemeriksaan fisik :** • Tensi : hipertensi (gagal jantung, hipertensi akselerasi) hipotensi (dehidrasi, syok) • Tekanan vena jugularis: meningkat (gagal jantung), menurun (dehidrasi) • Suhu : demam pada infeksi/sepsis • Kulit : *butterfly rash* (LES), purpura (vaskulitis). • Mata : ikterik (sepsis,hepatitis) • Jantung: takikardia,murmur (gagal jantung), nadi ireguler (infark). • Paru : ronki (edema paru. Wegener) • Abdomen : nyeri sudut kostovertebrae, asites, hidronefrosis,

Tabel 8. Diagnosis Klinik GgGA dengan Etiologi Post-renal.[14]

Anamnesis Penyakit	Pemeriksaan Fisis
Obstruksi ureter (bilateral/unilateral Misal : tumor, batu,bekuan darah,dll	Nyeri kolik abdomen Disuria, obstruksi urin
Obstruksi kantung kemih atau uretra Misal : tumor, hipertrofi prostat, *neurogenic bladder*, prolaps uteri, batu, bekuan darah, obstruksi kateter	Demam Pembesaran ginjal, vesika urinaria Pembesaran prostat

perkiraan LFG (estimated glomerular filtration rate - eGFR) berdasarkan kadar kreatinin serum dengan menggunakan rumus MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*). Kondisi ini mungkin yang menyebabkan pengelolaan GgGA tidak mencapai hasil yang memuaskan, karena terlambat diagnosis dan pengelolaannya.

Pemeriksaan Urin

Produksi urin per satuan waktu adalah cara menegakkan diagnosis menurut kriteria RIFLE. Pemeriksaan urin analisis membantu dalam beberapa hal, walaupun sangat tidak sensitif. Beberapa parameter yang sering digunakan adalah osmolalitas. fraksi ekskresi Natrium (FE_{Na}), dan pemeriksaan sedimen

Untuk menghitung FE_{Na}digunakan rumus

$$FE_{Na} = \frac{\text{(Kadar Na urin x kadar kreatinin serum)}}{\text{Kadar Na serum x kadar kreatinin urin)}} \times 100$$

Sampai saat ini belum ada penanda biologis yang ideal untuk GgGA,yang dapat membantu para klinisi menegakkan diagnosis secara cepat (dini) dengan sensitifitas dan spesifitas yang tinggi. Dengan menegakkan diagnosis dini diharapkan terapi dapat dilakukan lebih cepat sehingga angka kematian GgGA yang saat ini masih tinggi dapat diturunkan. Menurut *American Society of Nephrology* (2005) untuk mencapai tujuan tersebut diatas mungkin diperlukan lebih dari satu penanda biologi yang tergabung dalam satu panel (set), sebagaimana layaknya penanda biologis untuk infark miokard. Spesimen untuk pemeriksaan penanda biologis GgGA dapat berasal dari urin atau darah. Sejak 7 tahun yang lalu telah dilaporkan lebih dari 20 penanda biologis untuk GgGA, yang masing-masing mempunyai kekhususan dalam sensitifitas dan spesifitas dalam menegakkan diagnosis dini, menetapkan GgGA yang sudah menetap, dan menentukan prognosis.[20] Penanda biologis tersebut masih dalam tahap penelitian, dan berdasarkan jenisnya dapat diklasifikasikan seperti pada tabel 9.[21]

Tabel 9. Penanda Biologis Untuk Diagnosis GgGA[21]

Penanda biologis	Asal Sediaan	Operasi Jantung	Nefropati Kontras	Sepsis atau ICU	Transplantasi Ginjal
NGAL	Plasma	dini	dini	dini	dini
Cystatin C	Plasma	intermediate	intermediate	intermediate	Intermediate
NGAL	Urin	dini	dini	dini	Dini
IL-18	Urin	intermediate	negatif	intermediate	Intermediate
KIM-1	Urin	intermediate	belum ada	belum ada	belum ada

KOMPLIKASI GANGGUAN GINJAL AKUT

Komplikasi yang dapat terjadi pada GgGA dan memerlukan pengelolaan segera adalah:[22,23]

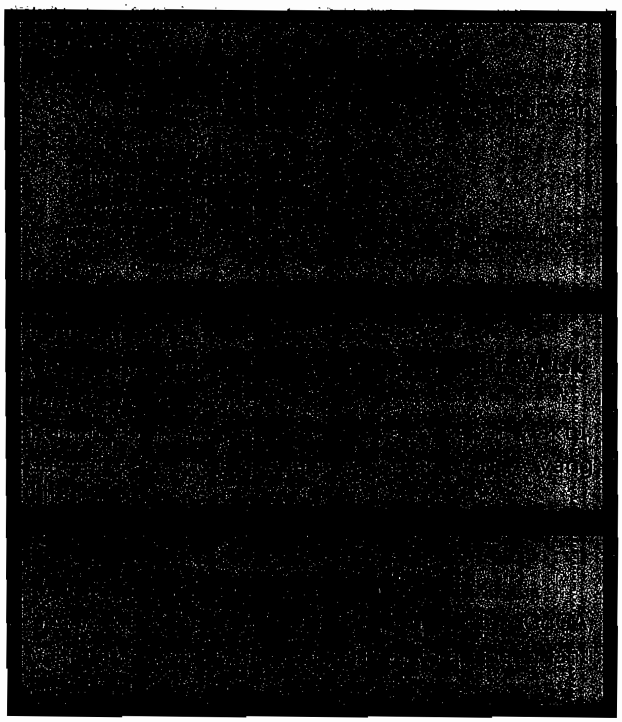
1. Gangguan keseimbangan cairan tubuh
   Pada keadaan normal terjadi keseimbangan pengaturan cairan tubuh dan elektrolit (terutama natrium) sehingga tekanan osmotik plasma stabil dengan kadar normal natrium sekitar 135-145 meq/liter. Pada GgGA, akibat hipoperfusi ataupun mekanisme lain akan terjadi oligouri atau anuri sehingga keseimbangan ini terganggu. Terjadinya retensi cairan akan mengakibatkan kelebihan cairan intravaskular (*volume overload*) dan disnatremi. Manifestasi kliniknya dapat berupa peningkatan tekanan vena jugularhipertensi ringan, edema perifer atau edema paru.
2. Gangguan keseimbangan elektrolit
   Akibat retensi air atau asupan cairan yang hipotonis dapat terjadi hiponatremia (dilusional). Pada hiponatremia yang berat dapat terjadi edema serebral dengan gejala kejang atau gangguan neurologis lain. Dalam keadaan normal, kadar K^+ lebih tinggi di intraselular dibanding dengan ekstraselular. Hiperkalemia dapat terjadi akibat peningkatan kadar kalium total atau terhambatnya translokasi kalium dari ekstraselular ke intraselular. Hiperkalemia berat dapat menimbulkan gangguan neurologis, gagal Napas atau henti jantung (*cardiac arrest*).
3. Asidosis metabolik
   Ginjal memegang peranan penting dalam pengaturan kesimbangan asam basa. Pada GgGA terjadi penurunan LFG secara mendadak yang mengakibatkan terjadinya penimbunan anion organik. Akibat gangguan reabsorbsi dan regenerasi, produksi bikarbonat menurun. Kedua mekanisme ini akan menimbulkan komplikasi metabolik asidosis pada penderita GgGA.
4. Gagal Jantung
   Akibat kelebihan cairan intravaskular dapat terjadi edema perifer, asites atau efusi pleura. Bila fungsi jantung memburuk akan terjadi gagal jantung akut dengan edema paru yang dapat disertai hipertensi pada sindrom kardio-renalatau hipotensi pada syok kardiogenik.
5. Gagal napas
   Gagal napas sering terjadi pada GgGAdan mekanismenya belum jelas. Beberapa hal yang dapat menjadi penyebab gagal napas pada GGA adalah:
   a. kelebihan cairan intravaskular (edema kardiogenik)
   b. disfungsi ventrikel kiri (edema kardiogenik)
   c. peningkatan permeabilitas kapiler paru (*Acute Respiratory Distress Syndrome* - ARDS)
   d. gangguan paru akut *(acute lung injury)*
6. Azotemia
   Peningkatan toksin uremik (azotemia) pada GGA menimbulkan berbagai kelainan , antara lain gangguan saluran pencernaan (anoreksia, mual, muntah), gangguan kesadaran dengan derajat ringan sampai koma, perikarditis, efusi perikard, tamponade kardiak, dan berbagai kelainan lain yang dapat mengancam jiwa.
   Semua komplikasi diatas terjadi akibat kegagalan fungsi ekskresi maupun endokrin ginjal, dan umumnya terjadi pada penderita dengan penyakit gawat darurat atau gagal organ multipel. Bila tidak dikelola dengan baik, komplikasi-komplikasi tersebut seringkali menimbulkan kematian.

PENGELOLAAN GANGGUAN GINJAL AKUT

Walaupun telah menggunakan kriteria RIFLE untuk menegakkan diagnosis GgGA dan ditemukannya teknik mutakhir terapi pengganti ginjal (TPG) seperti *continuous replacement renal therapy* (CRRT) dan dialisis hibrid, ternyata dalam kurun waktu 40 tahun terakhir angka kematian GgGA tidak menurun secara bermakna. Hal ini mungkin diakibatkan oleh berbagai faktor, antara lain :

a. Terlambat menegakkan diagnosis GgGA karena tidak mengenal kondisi klinik yang dihadapi
b. Tidak mengenal tahapan GgGA (*Injury*, *Risk* atau *Failure*)
c. Tidak tepatnya pilihan pengobatan (tidak sesuai dengan tahapan GgGA)

Oleh karena itu agar pengelolaan GgGA mencapai hasil yang diharapkan harus memperhatikan berbagai faktor, dengan langkah-langkah seperti terlihat pada **gambar 4**.



Gambar 4. Algoritme pengelolaan gangguna ginjal akut[14]

Ada 2 jenis pengobatan dalam pengelolaan terhadap komplikasi GgGA, yaitu :

1. Terapi konservatif (suportif)
2. Terapi pengganti ginjal (TPG)

Yang dimaksud dengan terapi konservatif (suportif) adalah penggunaan obat-obatan atau cairan dengan tujuan mencegah atau mengurangi progresifitas, morbiditas dan mortalitas penyakit akibat komplikasi GgGA. Bilaterapi konservatif tidak berhasil, maka harus diputuskan untuk melakukan TPG

Tujuan terapi konservatif pada GgGA adalah sebagai berikut :[24]

- Mencegah progresifitas penurunan fungsi ginjal
- Meringankan keluhan-keluhan akibat akumulasi toksin azotemia
- Mempertahankan dan memperbaiki metabolisme secara optimal
- Memelihara keseimbangan cairan , elektrolit dan asam basa

Beberapa prinsip terapi konservatif :[24]

- Hati-hati pemberian obat yang bersifat nefrotoksik
- Hindari keadaan yang menyababkan deplesi volume cairan ekstraselular dan hipotensi
- Hindari gangguan keseimbangan elektrolit dan asidosis metabolik
- Hindari instrumentasi (kateterisasi dan sistoskopi) tanpa indikasi medis yang kuat
- Hindari pemeriksaan radiologi dengan media kontras tanpa indikasi medis yang kuat
- Kendalikan hipertensi sistemik dan tekanan intraglomerular
- Kendalikan keadaan hiperglikemia dan infeksi saluran kemih (ISK)
- Diet protein yang proporsional
- Pengobatan yang sesuai terhadap etiologi GgGA

Pada dasarnya terapi konservatif(suportif) adalah untuk menjaga homeostasis tubuh dengan mengurangi efek buruk akibat komplikasi GgGA. Beberapa terapi suportif beserta dosis obat yang dianjurkan dapat terlihat pada tabel 10.[24]

Tabel 10. Terapi Konservatif (suportif) pada GgGA[24]

Pengelolaan suportif GgGA

Komplikasi	**Terapi**
Kelebihan cairan Intravaskular	• Batasi garam (1-2 gram/hari) dan air (< 1 liter/hari) • Diuretik (biasanya furosemide +/- tiazide)
Hiponatremia	• Batasi cairan (< 1 liter/hari) • Hindari pemberian cairan hipotonis (termasuk dextrosa 5%)
Hiperkalemia	• batasi intake kalium (< 40mmol/hari) • Hindari suplemen kalium dan diuretik hemat kalium • Beri resin"potassium-binding ion excchange" (kayazalate) • Beri Glukosa 50% sebanyak 50cc + insulin 10 unit • Beri Natrium-bikarbonat (50-100 mmol) • Beri salbutamol 10-20 mg inhaler atau 0,5-1 mg IV • Kalsium glukonat 10% (10cc dalam 2-5 menit)
Asidosis metabolik	• Batasi intake protein (0,8-1.0 gr/kgBB/hari • Beri natrium bikarbonat (usahakan kadar serum bikarbonat plasma > 15 mmol/l dan pH arteri > 7,2)
Hiperfosfatemia	• Batasi intake fosfat (800mg/hari) • Beri pengikat fosfat (kalsium asetat-karbonat, alumunium HCl, sevalamer
Hipokalsemia	• Beri Kalsium karbonat atau kalsium glukonat 10% (10-20 cc)
Hiperuriksemia	• Tidak perlu terapi bila kadar asam urat <15 mg/dl

Tabel 11. Kebutuhan Nutrisi pada Penderita Gangguan Ginjal Akut[26]

Energi	20-30 kkal/kg BB/hari
Karbohidrat	3-5 (maksimal 7) gr/kg BB/hari
Lemak	0,8-1,2 (maksimal 1,5) gr/kg BB/hari
Protein (asam animo esensial dan non-esensial)	
Terapi konsevatif	
TPG dengan CRRT,	
TPG dengan CRRT dengan hiperkatabolisme	0,6-0,8 (maksimal 1,0) gr/kg BB/hari
	1,0-1,5 gr/kgBB/hari
	maksimal 1,7 gr/kg BB/hari

Tabel 12. Kebutuhan Nutrisi pada Penderita Gangguan Ginjal Akut dengan TPG[25]

Protein

Paling sedikit 1,5 gr/kg BB/hari

Asupan protein sebaiknya ditambah 0,2-0,3 gr/kg BB/hari sebagai kompensasi hilangnya asam animo selama TPG

Diberikan asam animo sessemsial dan non esensial jika menggunakan nutrisi parenteral

Energi

Kalori nonprotein 25 kkal/kg BB/hari

1/3 kebutuhan energi dari lipid

jika menggunakan nutrisi parenteral : 1-1,5 gr/kg BB/hari emulsi lipid (ekivalen dengan 250-500 ml emulsi lipid 20%)

Disarankan pemberian MCT/LCT

Disarankan pemberian emulsi lipid *three-in-one bag* selama 18-24 jam

Selain itu, terapi nutrisi pada pasien GgGA harus menjadi bagian dari pengelolaan secara keseluruhan karena dapat mempengaruhi perjalanan penyakit maupun prognosis pasien.Tujuan dukungan nutrisi pada GgGA antara lain: mencegah *protein-energy wasting* (PEW), mempertahankan *lean body mass* dan status nutrisi, menghindari gangguan metabolik yang lebih berat, mencegah komplikasi, mendukung fungsi imunitas, meminimalisasi inflamasi, memperbaiki aktivitas anti oksidan dan fungsi endotel serta mengurangi mortalitas.[25]

REFERENSI

1. Mehta RL, Chertow GM.: Acute renal failure. Definitions and classification: Time for Change ?. J Am Soc Nephrol 2003;14 : 2178-87
2. National Kidney Foundation. KDIGO. Acute kidney injury guidelines. Final version.8 March 2011.
3. Ali T, Kahn I , Simpsoon W, Prescott G, Townend J, Smith W, et.al. Incidence and outcomes in acute kidney injury : A comprehensive population-based study. J Am Soc Nephrol 2007;18:1292-1298
4. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury : How big is the problem ?. Crit care med 2008 ;36 (4 suppl): S146-S151
5. Cerda J, LameireN, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et. Al : Epidemiology of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 881-6
6. Wang Y, Cui Z, Fan M. Retrospective analysis on Chinese patients diagnosed with acute renal failure hospitalized during the last decade (1994-2003). Am J Nephrol 2005 25:514-19
7. Singh KH, Ashok B, Jairam A, Aravindan AN, Kamal S, Vivekanand J,et al: Predictors of mortality in acute renal failure in developing country. A prospective study. Ren Fail 2007 ; 29: 463-9
8. LameireN, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. Nephrology 2006;2(7):364-376
9. Abuelo JG : Normotensive ischemic acute renal failure; N Engl J Med 2007;357:797-805
10. Khalil P, Murty P, Palevsky PM. The patient with acute kidney injury. Prim Care Clin Office Pract 2008;35:239-64
11. Lameire N ; The pathophysiology of acute renal failure : Crit Care Clin 2005;21:197-210
12. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA ; Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. Kidney Int 2002;62:1539-49
13. Devarajan P ; Update on mechanism of ischemic acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 2006 ;17:1503-20
14. Roesli R. Diagnosis dan pengelolaan gangguan ginjal akut (*Acute kidney injury*). Bandung: Pusat penerbitan Ilmiah;2011
15. Mehta RL, Kellum JA,Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care 2007;11:R31
16. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. NEngl J Med 1996: 1448-60
17. Agrawal M, Swartz R : Acute renal failure. Am Fam Physician 2000 :61 :2077-88

18. Dwinnell BG, Anderson RJ : Diagnostic evaluation of the patient with acute renal failure in: Scrier,ed. Kidney. Blackwell Publishing 1999 : Chapter 12
19. Abuelo JG. Normotensive ischemic renal failure.N Engl J Med 2007;357:797-805
20. Parikh CR, Garg AX: Acute kidney injury:Better biomarkers and beyond. Kidney Int 2008;73:801-3
21. Devarajan P: Emerging biomarkers of acute kidney injury, In : Ronco C, Bellomo R. Kellum JA, eds :Acute kidney injury. Contributors to- Nephrology 2007;156: 203-12
22. Hoste EH, Kellum JA: Acute renal failure in critically ill: Impact on morbidity and mortality. Contrib nephrol 2004 ;144: 1-11
23. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, et.al. Timing initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI : Unanswered key questions. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ;3:876-880
24. Kieran N, Brady HR: Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J, Eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd ed. Mosby 2000,183-207
25. Fiaccadori E, Cremaschi E, Regolisti G. Nutritional assessment and delivery in renal replacement therapy patients. Semin Dial 2011;24:169-75
26. Cano N, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition : adult renal failure. Clin Nutr 2009;28:401-14

283

PENYAKIT GINJAL KRONIK

Ketut Suwitra

MEKANISME PENYAKIT GINJAL KRONIK

Batasan

Penyakit ginjal kronik adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Selanjutnya, gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang ireversibel, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Uremia adalah suatu sindrom klinik dan laboratorik yang terjadi pada semua organ, akibat penurunan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronik.

Kriteria penyakit ginjal kronik, seperti yang tertulis pada tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Penyakit Ginjal Kronik

1. Kerusakan ginjal (*renal damage*) yang terjadi lebih dari 3 bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi :
   - kelainan patologis
   - terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urin, atau kelainan dalam tes pencitraan (*imaging tests*)
2. Laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/menit/1,73m^2 selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal

Pada keadaan tidak terdapat kerusakan ginjal lebih dari 3 bulan, dan LFG sama atau lebih dari 60 ml/menit/1,73m^2, tidak termasuk kriteria penyakit ginjal kronik.

Klasifikasi

Klasifikasi penyakit ginjal kronik didasarkan atas dua hal yaitu, atas dasar derajat (*stage*) penyakit dan atas dasar diagnosis etiologi.

Klasifikasi atas dasar derajat penyakit, dibuat atas dasar LFG, yang dihitung dengan mempergunakan rumus Kockcroft-Gault sebagai berikut:

$$\text{LFG (ml/mnt/1,73m}^2\text{)} = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan}}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dl)}} \quad {}^{*)}$$

*) pada perempuan dikalikan 0,85

Klasifikasi tersebut tampak pada tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik atas Dasar Derajat Penyakit

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mn/1.73m^2)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau ↑	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan LFG ↑ ringan	60 – 89
3	Kerusakan ginjal dengan LFG ↑ sedang	30 – 59
4	Kerusakan ginjal dengan LFG ↑ berat	15 – 29
5	Gagal ginjal	< 15 atau dialisis

Klasifikasi atas dasar diagnosis, tampak pada tabel 3.

Epidemiologi

Di Amerika Serikat, data tahun 1995-1999 menyatakan insidens penyakit ginjal kronik diperkirakan 100 kasus perjuta penduduk pertahun, dan angka ini meningkat sekitar 8% setiap tahunnya. Di Malaysia, dengan populasi 18 juta, diperkirakan terdapat 1800 kasus baru gagal ginjal pertahunnya. Di negara-negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk per tahun.

Tabel 3. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik Atas Dasar Diagnosis Etiologi

Penyakit	Tipe mayor (contoh)
Penyakit ginjal diabetes	Diabetes tipe 1 dan 2
Penyakit ginjal non diabetes	Penyakit glomerular (penyakit autoimun, infeksi sistemik,obat, neoplasia)
	Penyakit vaskular (penyakit pembuluh darah besar, hipertensi, mikroangiopati)
	Penyakit tubulointerstisial (pielonefritis kronik, batu, obstruksi, keracunan obat)
	Penyakit kistik (ginjal polikstik)
Penyakit pada transplantasi	Rejeksi kronik
	Keracunan obat (siklosporin/ takrolimus)
	Penyakit recurrent (glomerular)
	Transplant glomerulopathy

Patofisiologi

Patofisiologi penyakit ginjal kronik pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons)* sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas tersebut. Aktivasi jangka panjang aksis renin-angiotansin-aldosteron, sebagian diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor β (TGF-β)*. Beberapa hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas Penyakit ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia. Terdapat variabilitas interindividual untuk terjadinya sklerosis dan fibroisis glomerulus maupun tubulointerstisial.

Pada stadium paling dini penyakit ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), pada keadaan mana basal LFG masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan tapi pasti, akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 60%, pasien masih belum merasakan keluhan (asimtomatik), tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 30%, mulai terjadi keluhan pada pasien seperti, nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang dan penurunan berat badan. Sampai pada LFG di bawah 30%, pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti, anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan lain sebagainya. Pasien juga mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih infeksi saluran napas, maupun infeksi saluran cerna. Juga akan terjadi gangguan keseimbangan air seperti hipo atau hipervolemia, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium. Pada LFG di bawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius, dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau tansplantasi ginjal. Pada keadaan ini pasien dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal.

Etiologi

Etiologi penyakit ginjal kronik sangat bervariasi antara satu negara dengan negara lain. Tabel 4 menunjukan penyebab utama dan insiden penyakit ginal kronik di Amerika Serikat.

Sedangkan Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2000 mencatat penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia, seperti pada tabel 5.

Tabel 4. Penyebab Utama Penyakit Ginjal Kronik di Amerika Serikat (1995-1999)

Penyebab	Insiden
Diabetes mellitus tipe 1 (7%) tipe 2 (37%)	44 %
Hipertensi dan penyakit pembuluh darah besar	27%
Glomerulonefritis	10%
Nefritis interstisialis	4%
Kista dan penyakit bawaan lain	3%
Penyakit sistemik (misal, lupus dan vaskulitis)	2%
Neoplasma	2%
Tidak diketahui	4%
Penyakit lain	4%

Tabel 5. Penyebab Gagal Ginjal yang Menjalani Hemodialisis di Indonesia Th. 2000

Penyebab	Insiden
Glomerulonefritis	46,39%
Diabetes Melitus	18,65%
Obstruksi dan infeksi	12,85%
Hipertensi	8,46%
Sebab lain	13,65%

Dikelompokkan pada sebab lain di antaranya, nefritis lupus, nefropati urat, intoksikasi obat, penyakit ginjal bawaan, tumor ginjal, dan penyebab yang tidak diketahui.

PENDEKATAN DIAGNOSTIK

Gambaran Klinis

Gambaran klinis pasien penyakit ginjal kronik meliputi: a). Sesuai dengan penyakit yang mendasari seperti diabetes melitus, infeksi traktus urinarius, batu traktus urinarius, hipertensi, hiperurikemi, Lupus Eritomatosus Sistemik (LES), dan lain sebagainya. b). Sindrom uremia, yang terdiri dari lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nokturia, kelebihan volume cairan (*volume overload*), neuropati perifer, pruritus, *uremic frost,* perikarditis, kejang-kejang sampai koma. c). Gejala komplikasinya antara lain, hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, payah jantung, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit (sodium, kalium, khlorida).

Gambaran Laboratoris

Gambaran laboratorium penyakit ginjal kronik meliputi: a). Sesuai dengan penyakit yang mendasarinya. b). Penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, dan penurunan LFG yang dihitung mempergunakan rumus Kockcroft-Gault. Kadar kreatinin serum saja tidak bisa dipergunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal. c). Kelainan biokimiawi darah meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hiponatremia, hiper atau hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik. d). Kelainan urinalisis meliputi, proteiuria, hematuri, leukosuria, *cast*, isostenuria.

Gambaran Radiologis

Pemeriksaan radiologis Penyakit Ginjal Kronik meliputi: a). Foto polos abdomen, bisa tampak batu radio-opak. b). Pielografi intravena jarang dikerjakan, karena kontras sering tidak bisa melewati filter glomerulus, di samping kekhawatiran terjadinya pengaruh toksik oleh kontras terhadap ginjal yang sudah mengalami kerusakan. c). Pielografi antegrad atau retrograd dilakukan sesuai dengan indikasi. d). Ultrasonografi ginjal bisa memperlihatkan ukuran ginjal yang mengecil, korteks yang menipis, adanya hidronefrosis atau batu ginjal, kista, massa, kalsifikasi. e). Pemeriksaan pemindaian ginjal atau renografi dikerjakan bila ada indikasi.

Biopsi dan Pemeriksaan Histopatologi Ginjal

Biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan pada pasien dengan ukuran ginjal yang masih mendekati normal, dimana diagnosis secara noninvasif tidak bisa ditegakkan. Pemeriksaan histopatologi ini bertujuan untuk mengetahui etiologi, menetapkan terapi, prognosis, dan mengevaluasi hasil terapi yang telah diberikan. Biopsi ginjal indikasi-kontra dilakukan pada keadaan dimana ukuran ginjal yang sudah mengecil (*contracted kidney*), ginjal polikistik, hipertensi yang tidak terkendali, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, gagal napas, dan obesitas.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan penyakit ginjal kronik meliputi:

- terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya
- pencegahan dan terapi terhadap kondisi komorbid (*comorbid condition)*
- memperlambat pemburukan (*progression*) fungsi ginjal
- pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular
- pencegahan dan terapi terhadap komplikasi
- terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal.

Perencanaan tatalaksana (*action plan*) Penyakit ginjal kronik sesuai dengan derajatnya, dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Rencana Tatalaksana Penyakit Ginjal Kronik Sesuai dengan Derajatnya

Derajat	LFG (mlmnt/1,73m^2)	Rencana tatalaksana
1	≥ 90	terapi peyakit dasar, kondisi komorbid, evaluasi pemburukan (*progression*) fungsi ginjal, memperkecil risiko kardiovaskular
2	60 – 89	menghambat pemburukan (*progression*) fungsi ginjal
3	30 – 59	evaluasi dan terapi komplikasi
4	15 – 29	persiapan untuk terapi pengganti ginjal
5	< 15	terapi pengganti ginjal

Terapi Spesifik Terhadap Penyakit Dasarnya

Waktu yang paling tepat untuk terapi penyakit dasarnya adalah sebelum terjadinya penurunan LFG, sehingga pemburukan fungsi ginjal tidak terjadi. Pada ukuran ginjal yang masih normal secara ultrasonografi, biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dapat menentukan indikasi yang tepat terhadap terapi spesifik. Sebaliknya, bila LFG sudah menurun sampai 20-30% dari normal, terapi terhadap penyakit dasar sudah tidak banyak bermanfaat.

Pencegahan dan Terapi Terhadap Kondisi Komorbid

Penting sekali untuk mengikuti dan mencatat kecepatan penurunan LFG pada pasien Penyakit Ginjal Kronik. Hal ini untuk mengetahui kondisi komorbid (*superimposed factors*) yang dapat memperburuk keadaan pasien. Faktor-faktor komorbid ini antara lain, gangguan keseimbangan cairan, hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi traktus urinarius, obstruksi traktus urinarius, obat-obat nefrotoksik, bahan radiokontras, atau peningkatan aktivitas penyakit dasarnya.

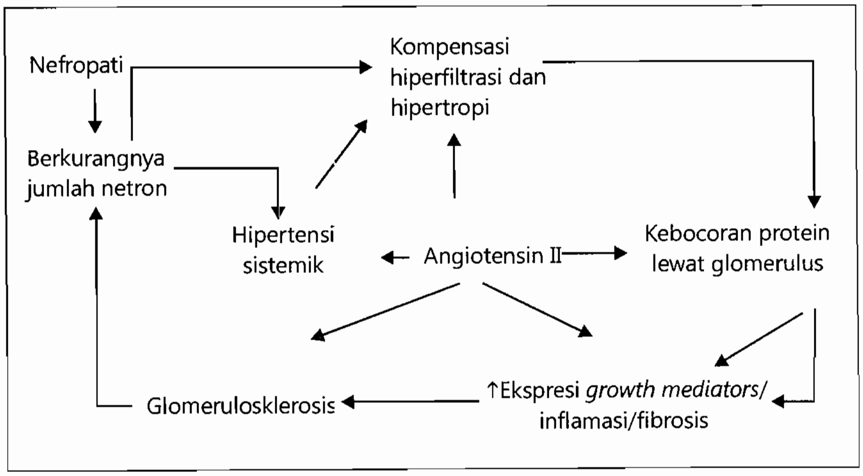
Menghambat Perburukan Fungsi Ginjal

Faktor utama penyebab perburukan fungsi ginjal adalah terjadinya hiperfiltrasi glomerulus. Skematik tentang patogenesis perburukan fungsi ginjal dapat dilihat pada **gambar 1**.

Dua cara penting untuk mengurangi hiperfiltasi glomerulus ini adalah: **Pembatasan Asupan Protein.** Pembatasan asupan protein mulai dilakukan pada LFG ≤ 60 ml/mnt, sedangkan di atas nilai tersebut, pembatasan asupan protein tidak selalu dianjurkan. Protein diberikan 0,6 – 0,8/kg.bb/hari, yang 0,35 – 0,50 gr di antaranya merupakan protein nilai biologi tinggi. Jumlah kalori yang diberikan sebesar 30-35 kkal/kgBB/hari, Dibutuhkan pemantauan yang teratur terhadap status nutrisi pasien. Bila terjadi malnutrisi, jumlah asupan kalori dan protein dapat ditingkatkan. Berbeda dengan lemak dan karbohidrat, kelebihan protein tidak tidak disimpan dalam tubuh tapi dipecah menjadi urea dan substansi nitrogen lain, yang terutama diekskresikan melalui ginjal. Selain itu, makanan tinggi protein yang mengandung ion hydrogen, posfat, sulfat, dan ion unorganik lain juga diekskresikan melalui ginjal. Oleh karena itu, pemberian diet tinggi protein pada pasien Penyakit Ginjal Kronik akan mengakibatkan penimbunan substansi nitrogen dan ion anorganik lain, dan mengakibatkan gangguan klinis dan metabolik yang disebut uremia. Dengan demikian, pembatasan asupan protein akan mengakibatkan berkurangnya sindrom uremik. Masalah penting lain adalah, asupan protein berlebih (*protein overload*) akan mengakibatkan perubahan hemodinamik ginjal berupa peningkatan aliran darah dan tekanan intraglomerulus (*intraglomerulus hyperfiltration*), yang akan meningkatkan progresifitas pemburukan fungsi ginjal. Pembatasan asupan protein juga berkaitan dengan pembatasan asupan fosfat, karena protein dan fosfat selalu berasal dari sumber yang sama. Pembatasan fosfat perlu untuk mencegah terjadinya hiperfosfatemia.

Terapi farmakologis untuk mengurangi hipertensi intraglomerulus. Pemakaian obat antihipertenasi, di samping bermanfaat untuk memperkecil risiko kardiovaskular juga sangat penting untuk memperlambat pemburukan kerusakan nefron dengan mengurangi hipertensi intraglomerulus dan hipertrofi glomerulus. Beberapa studi membuktikan bahwa, pengendalian tekanan darah mempunyai peran yang sama pentingnya dengan pembatasan asupan protein, dalam memperkecil hipertensi intraglomerulus dan hipertrofi glomerulus. Di samping itu, sasaran terapi farmakologis sangat terkait dengan derajat proteinuria. Saat ini diketahui secara luas bahwa, proteinuria merupakan faktor risiko terjadinya pemburukan fungsi ginjal, dengan kata lain derajat proteinuria berkaitan dengan proses perburukan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronik.

Beberapa obat antihipertensi, terutama Penghambat Ensim Konverting Angiotensin (*Angiotensin Converting Enzyme/ACE inhibitor*), melalui berbagai studi terbukti


Nefropati
Kompensasi hiperfiltrasi dan hipertropi
Berkurangnya jumlah netron
Hipertensi sistemik
Angiotensin II
Kebocoran protein lewat glomerulus
Glomerulosklerosis
↑Ekspresi *growth mediators*/ inflamasi/fibrosis

Gambar 1. Patogenesis perburukan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronis

Tabel 7. Pembatasan Asupan Protein dan Fosfat pada Penyakit Ginjal Kronik

LFG ml/menit	Asupan Protein g/kg/hari	Fosfat g/kg/hari
> 60	Tidak dianjurkan	Tidak dibatasi
25 – 60	0,6-0,8/kg/hari, termasuk ≥ 0,35 gr/kg/hr nilai biologi tinggi.	≤ 10 g
5 – 25	0,6-0,8 /kg/hari, termasuk ≥ 0,35 r/kg/hari protein nilai biologi tinggi atau tambahan 0,3 g asam amino esensial atau asam keton	≤ 10 g
< 60 (sindrom nefrotik)	0,8/kg/hr (+1 gr protein / g proteinuria atau 0,3 g / kg tambahan asam amino esensial atau asam keton	≤ 9 g

dapat memperlambat proses pemburukan fungsi ginjal. Hal ini terjadi lewat mekanisme kerjanya sebagai antihipertensi dan antiproteinuria.

Pencegahan dan Terapi Terhadap Penyakit Kardiovaskular

Pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular merupakan hal yang penting, karena 40-45 % kematian pada penyakit ginjal kronik disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Hal-hal yang termasuk dalam pencegahan dan terapi penyakit kardiovaskular adalah, pengendalian diabetes, pengendalian hipertensi, pengendalian dislipidemia, pengendalian anemia, pengendalian hiperfosfatemia dan terapi terhadap kelebihan cairan dan gangguan keseimbangan elektrolit. Semua ini terkait dengan pencegahan dan terapi terhadap komplikasi penyakit ginjal kronik secara keseluruhan.

Pencegahan dan Terapi Terhadap Komplikasi

Penyakit ginjal kronik mengakibatkan berbagai komplikasi yang manifestasinya sesuai dengan derajat penurunan fungsi ginjal yang terjadi.

Beberapa di antara komplikasi tersebut akan dibicarakan pada bagian ini, sedangkan sisanya dibicarakan pada bagian lain.

Anemia

Anemia terjadi pada 80-90% pasien penyakit ginjal kronik. Anemia pada penyakit ginjal kronik terutama disebabkan oleh defisiensi eritropoitin. Hal-hal lain yang ikut berperan dalam terjadinya anemia adalah, defisiensi besi, kehilangan darah (misal, perdarahan saluran cerna, hematuri), masa hidup eritrosit yang pendek akibat terjadinya hemolisis, defisiensi asam folat, penekanan sumsum tulang oleh substansi uremik, proses inflamasi akut maupun kronik. Evaluasi terhadap anemia dimulai saat kadar hemoglobin ≤ 10 g% atau hematokrit ≤ 30%, meliputi evaluasi terhadap status besi (kadar besi serum/ *serum iron*, kapasitas ikat besi total/*Total Iron Binding Capacity*, feritin serum), mencari sumber perdarahan, morfologi eritrosit, kemungkinan adanya hemolisis dan lain sebagainya. Penatalaksanaan terutama ditujukan pada penyebab utamanya, di samping penyebab lain bila ditemukan. Pemberian eritropoitin (EPO) merupakan hal yang dianjurkan. Dalam pemberian EPO ini, status besi harus selalu mendapat perhatian karena EPO memerlukan besi dalam mekanisme kerjanya. Pemberian tranfusi pada penyakit ginjal kronik harus dilakukan secara hati-hati, berdasarkan indikasi yang tepat dan pemantauan yang cermat. Tranfusi darah yang dilakukan secara tidak cermat dapat mengakibatkan kelebihan cairan tubuh, hiperkalemia dan pemburukan fungsi ginjal. Sasaran hemoglobin menurut berbagai studi klinik adalah 11-12 g/dl.

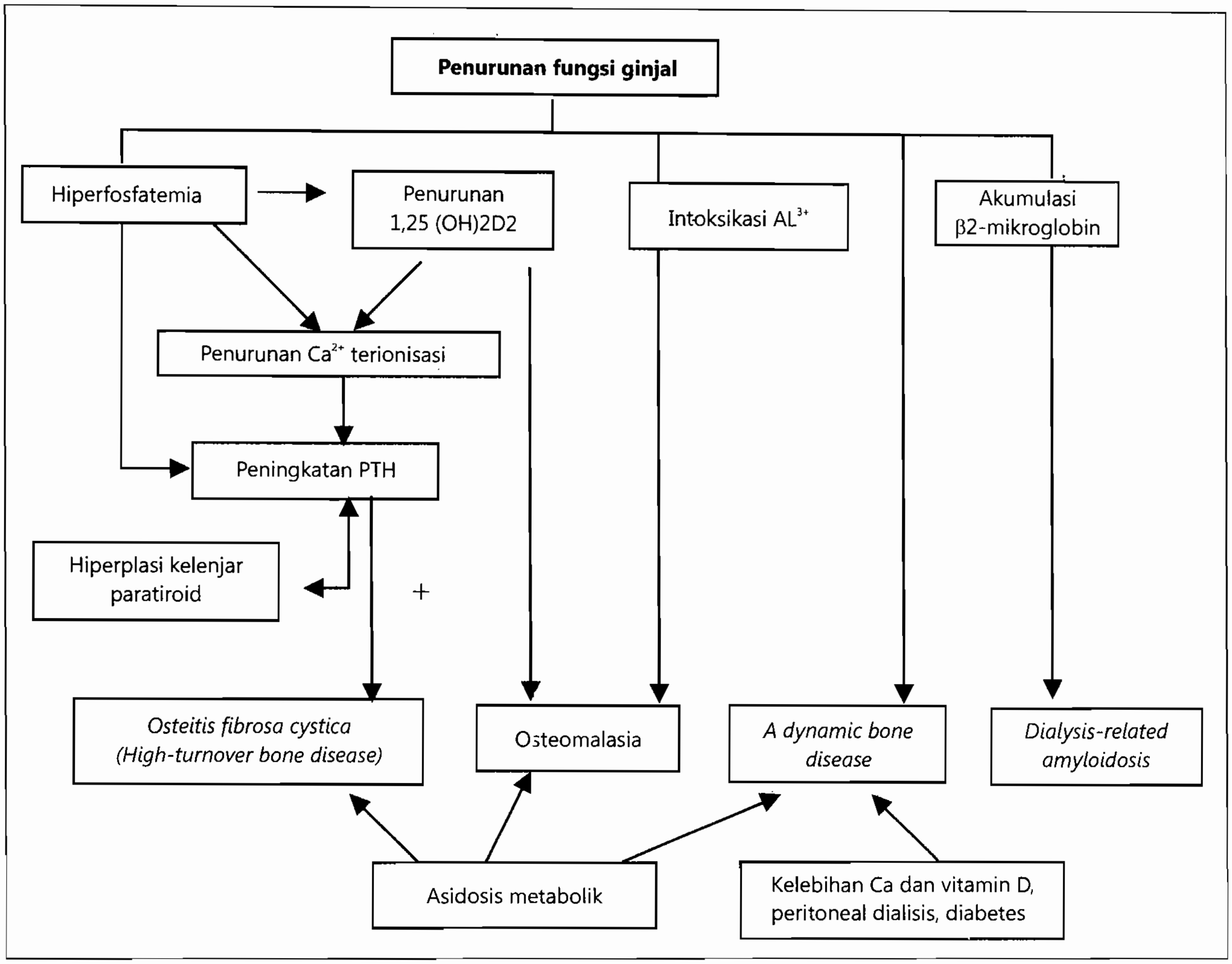
Tabel 8. Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mnt)	Komplikasi
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal	≥ 90	-
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan	60 – 89	Tekanan darah mulai ↑
3	Penurunan LFG sedang	30 – 59	Hiperfosfatemia Hipokalsemia Anemia Hiperparatiroid Hipertensi Hiperhomosistinemia
4	Penurunan LFG berat	15 – 29	Malnutrisi Asidosis Metabolik Cendrung hiperkalemia Dislipidemia
5	Gagal ginjal	< 15	Gagal jantung Uremia

Osteodistrofi Renal

Osteodistrofi renal merupakan komplikasi penyakit ginjal kronik yang sering terjadi. Patofisiologinya dapat dilihat pada gambar 2.

Penatalaksanaan osteodistrofi renal dilaksanakan dengan cara mengatasi hiperfosfatemia dan pemberian hormon kalsitriol (1.25(OH)2D3). Penatalaksanaan hiperfosfatemia meliputi pembatasan asupan fosfat, pemberian pengikat fosfat dengan tujuan menghambat absorbsi fosfat di saluran cerna. Dialisis yang dilakukan pada pasien dengan gagal ginjal juga ikut berperan dalam mengatasi hiperfosfatemia.


Penurunan fungsi ginjal
Hiperfosfatemia
Penurunan 1,25 (OH)2D2
Intoksikasi AL3+
Akumulasi β2-mikroglobin
Penurunan Ca2+ terionisasi
Peningkatan PTH
Hiperplasi kelenjar paratiroid
+
Osteitis fibrosa cystica (High-turnover bone disease)
Osteomalasia
A dynamic bone disease
Dialysis-related amyloidosis
Asidosis metabolik
Kelebihan Ca dan vitamin D, peritoneal dialisis, diabetes

Gambar 2. Patogenesis terjadinya osteodistrofi renal

Mengatasi Hiperfosfatemia

a. Pembatasan asupan fosfat. Pemberian diet rendah fosfat sejalan dengan diet pada pasien penyakit ginjal kronik secara umum yaitu, tinggi kalori, rendah protein dan rendah garam, karena fosfat sebagian besar terkandung dalam daging dan produk hewan seperti susu dan telor. Asupan fosfat dibatasi 600-800 mg/hari. Pembatasan asupan fosfat yang terlalu ketat tidak dianjurkan, untuk menghindari terjadinya malnutrisi.

b. Pemberian pengikat fosfat. Pengikat fosfat yang banyak dipakai adalah, garam kalsium, aluminium hidroksida, garam magnesium. Garam-garam ini diberikan secara oral, untuk menghambat absorbsi fosfat yang berasal dari makanan. Garam kalsium yang banyak dipakai adalah kalsium karbonat (CaC03) dan calcium acetate. Tabel 9 memperlihatkan cara dan jenis pengikat fosfat, efikasi dan efek sampingnya.

c. Pemberian bahan kalsium memetik (*calcium mimetic agent*). Akhir-akhir ini dikembangkan sejenis obat yang dapat menghambat reseptor Ca pada kelenjar paratiroid, dengan nama sevelamer hidrokhlorida. Obat ini disebut juga *calcium mimetic agent,* dan dilaporkan mempunyai efektivitas yang sangat baik serta efek samping yang minimal.

Tabel 9. Pengikat Fosfat, Efikasi dan Efek Sampingnya

Cara/Bahan	Efikasi	Efek Samping
Diet rendah fosfat	Tidak selalu mudah	Malnutrisi
Al(OH)3	Bagus	Intoksikasi Al
Ca CO3	Sedang	Hiperkalsemia
Ca Acetat	Sangat bagus	Mual, muntah
Mg(OH)2/MgCO3	Sedang	Intoksikasi Mg

Pemberian Kalsitriol (1.25 (OH_2D_3)

Pemberian kalsitriol untuk mengatasi osteodistrofi renal banyak dilaporkan. Tetapi pemakaiannya tidak begitu luas, karena dapat meningkatkan absorbsi fosfat dan kalsium di saluran cerna sehingga dikhawatirkan mengakibatkan penumpukan garam kalsium karbonat di jaringan, yang disebut kalsifikasi metastatik. Di samping itu juga dapat mengakibatkan penekanan yang berlebihan terhadap kelenjar paratiroid. Oleh karena itu, pemakaiannya dibatasi pada pasien dengan kadar fosfat darah normal dan kadar hormon paratiroid (PTH) > 2,5 kali normal.

Pembatasan Cairan dan Elektrolit

Pembatasan asupan air pada pasien penyakit ginjal kronik, sangat perlu dilakukan. Hal ini bertujuan untuk mencegah terjadinya edem dan komplikasi kardiovaskular. Air yang masuk ke dalam tubuh dibuat seimbang dengan air yang keluar, baik melalui urin maupun *insensible water loss*. Dengan berasumsi bahwa air yang keluar melalui *insensible water loss* antara 500-800 ml/hari (sesuai dengan luas permukaan tubuh), maka air yang masuk dianjurkan 500-800 ml ditambah jumlah urin.

Elektrolit yang harus diawasi asupannya adalah kalium dan natrium. Pembatasan kalium dilakukan, karena hiperkalemia dapat mengakibatkan aritmia jantung yang fatal. Oleh karena itu, pemberian obat-obat yang mengandung kalium dan makanan yang tinggi kalium (seperti buah dan sayuran) harus dibatasi. Kadar kalium darah dianjurkan 3,5-5,5 mEq/lt. Pembatasan natrium dimaksudkan untuk mengendalikan hipertensi dan edema. Jumlah garam natrium yang diberikan, disesuaikan dengan tingginya tekanan darah dan derajat edema yang terjadi.

Terapi Pengganti Ginjal (*Renal Replacement Therapy*)

Terapi pengganti ginjal dilakukan pada Penyakit Ginjal Kronik stadium 5, yaitu pada LFG kurang dari 15 ml/mnt. Terapi pengganti tersebut dapat berupa hemodialisis, peritoneal dialisis atau transplantasi ginjal.

REFERENSI

Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification, New York National Kidney Foundation, 2002.

Mackenzie HS, Brenner BM. Chronic renal failure and its systemic manifestations. In: Brady HR, Wilcox CS, editors. Therapy in nephrology and hypertension. Philadelphia: WB Saundres; 1999. p. 463-73.

Skorecki K, Jacob Green, Brenner BM. Chronic renal failure. Harrison's principles of internal medicine. In: Kasper, Braunwald, Fauci, et al, editors. 16th edition. Vol 1. New York: McGraw-Hill: 2005. p. 1551-61.

Slatopolsky E, Brown A, Dusso A, et al. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 1999;73;S14-S20.

Wei Wang, Chan L. Chronic renal failure: manifestation and pathogenesis, In: Schier RW, editors. Renal and electrolyte disorders. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 456-97.

Wish JB. Anemia associated with renal failure. In: Hricik DE, Miller RT, Sedor JR, editors. Nephrology secrets. 2nd edition. Philadelphia: Henley & Belfus; 2003. p. 163-5.

Yu TH. progression of chronic renal failure. Arch Intern Med. 2003;163: 1417-29.

Goodman WG; Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2002;18:S3;329-.

284

GANGGUAN GINJAL AKUT

H.M.S. Markum

PENDAHULUAN

Gangguan Ginjal Akut Berat (GGA –*Acute Kidney Injury* – AKI) yang memerlukan dialisis, mempunyai mortalitas tinggi melebihi 50%. Nilai ini sangat tinggi apabila disertai kegagalan multi organ. Walaupun terdapat perbaikan yang nyata pada terapi penunjang, angka mortalitas belum banyak berkurang karena penyakit dasar yang berat seperti trauma, sepsis, usia pasien makin tua dan pasien tersebut juga menderita penyakit kronik lainnya.

Dengan mortalitas yang tinggi maka diperlukan pengertian yang lebih baik mengenai GGA. GGA telah dikenal oleh William Heberden pada tahun 1802 dan diberi istilah *ischuria renalis*. Walaupun beberapa peneliti terkenal yaitu Bowman, Charcot dan William membuat beberapa sumbangan pemikiran untuk kondisi ini namun sindrom ini dilupakan orang. Perhatian terhadap sindrom ini berkembang kembali saat perang dunia pertama dan terutama selama perang dunia ke dua.

Laporan lengkap yang pertama mengenai GGA ditulis oleh Hackradt seorang ahli patologi Jerman pada tahun 1917, yang menjelaskan keadaan seorang tentara yang mengalami luka trauma berat. Laporan ini dilupakan orang sampai terjadinya perang dunia ke-2, pada saat London mendapat serangan Jerman, didapatkan banyak pasien *crush kidney syndrome*, yaitu pasien-pasien dengan trauma berat akibat tertimpa bangunan kemudian meninggal akibat GGA. Tonggak yang amat penting adalah dengan dimulai tindakan hemodialisis pada awal tahun 1950-an yang amat mengurangi kematian karena korban trauma akibat peperangan. Perkembangan penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa GGA yang dapat pulih kembali ini terjadi juga pada pasien dengan transfusi darah yang tidak cocok, abortus, gangguan hemodinamik kardiovaskular, sepsis dan berbagai akibat efek zat nefrotoksik.

Perubahaan Istilah Gagal Ginjal Akut (*Acute Renal Failure* – ARF*)* Menjadi Gangguan Ginjal Akut (*Acute Kidney Injury* –AKI)

Pada tahun 1951 Homer W Smith memperkenalkan istilah gagal ginjal akut – *acute renal failure*. Istilah ini mempunyai penekanan pada kegagalan faal ginjal yang lanjut. Istilah ARF ini bertahan sampai tahun 2001. Dengan mortalitas yang masih tinggi dirasakan perlunya mengetahui gangguan ginjal akut yang lebih awal.

Adanya pasien yang sembuh atau membaik dari penurunan fungsi ginjal yang mendadak menunjukkan terdapat derajat dari GGA dari ringan sampai berat. GGA dapat terjadi oleh bermacam sebab. Perbedaan geografis juga menentukan sebab dari GGA misalnya di negara maju GGA terjadi pada orang tua terutama pada usia lanjut sedangkan di negara berkembang lebih kerap timbul pada usia muda dan anak-anak misalnya karena malaria dan gastrointeristis akut. Laporan insidens GGA berlainan dari negara ke negara, dari klinik ke klinik, oleh karena kriteria diagnostik yang tidak seragam dan kausa yang berbeda-beda.

Dengan demikian diperlukan suatu cara berpikir baru yang bermanfaat bagi pengertian mekanisme timbulnya GGA, klasifikasi yang seragam dan pentahapan dari GGA yang berdampak pada pengobatan dan penelitian dari GGA.

Perubahan istilah GGA – AKI menyebabkan :

1. Makna perubahaan nilai serum kreatinin yang sedikit meninggi dapat menyebabkan kondisi yang lebih berat.
2. Istilah gangguan (*injury*) lebih tepat dalam memberikan pengertian patofisiologi penyakit dari pada istilah gagal (*failure*).
3. Dipahami adanya tahap-tahap dari GGA

Sebagai contoh dap at dilihat daripada tabel berikut makna dari perubahan nilai kreatinin terhadap beratnya penyakit dan peningkatan biaya perawatan.

Tabel 1. GGA yang Didapat di Rumah Sakit: Mortalitas dan Biaya Berkaitan dengan Nilai Kreatinin Serum

Kenaikan Kreatinin serum (mg/dL)	Multivariable OR (95% CI)	*Area under ROC curve*	Kenaikan biaya total
0.3	4.1 (3.1 – 5.5)	0.84	$4,886
0.5	6.5 (5.0 – 8.5)	0.86	$7,499
1.0	9.7 (7.1 – 13.2)	0.84	$13,200
2.0	16.4 (10.3 – 26)	0.83	$22,023

Tabel 2. Klasifikasi RIFLE

Kategori RIFLE	Kriteria Kreatinin serum	Kriteria UO
(A) The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) criteria for the definition and classification of AKI (i.e. RIFLE criteria)		
Risk	Kenaikan kreatinin serum ≥1.5x nilai dasar atau penurunan GFR ≥25%	<0.5 mL/kg/jam for ≥ 6/jam
Injury	Kenaikan kreatinin serum ≥2.0x 5x nilai dasar atau penurunan GFR ≥50%	<0.5 mL/kg/jam atau ≥12/jam
Failure	Kenaikan kreatinin serum ≥3.0x 5x nilai dasar atau penurunan GFR ≥75% or an	<0.3 mL/kg/jam ≥24 jam
	Nilai absolut kreatinin serum ≥ 4 mg dengan peningkatan mendadak minimal 0.5 mg	anuria ≥12 jam
AKIN criteria	Kriteria Kreatinin serum	Kriteria UO

Tabel 3. Klasifikasi AKIN

Tahap	Kriteria kreatinin serum	Kriteria produksi urin
1	Kenaikan kreatinin serum ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 µmol/l) atau kenaikan ≥ 150% to 200% (1.5- sampai 2 kali lipat) dari nilai dasar	Kurang dari 0.5 ml/kg per jam lebih dari 6 jam
2	Kenaikan kreatinin serum > 200% - 300% (> 2 – 3 kali lipat) dari kenaikan nilai dasar kreatinin serum 200% - 300% (> 2 – 3 kali lipat) dari nilai dasar	Kurang dari 0.5 ml/kg per jam lebih dari 12 jam
3	Kenaikan kreatinin serum > 300% (> 3 kali lipat) dari nilai dasar (*or serum creatinine of more than or equal to 4.0 mg/dl [≥ 354 µmol/l]) with an acute increase of at least 0.5 mg/dl [44 µmol/l]*)	Kurang dari 0.3 ml/kg per jam lebih dari 24 jam atau anuria 12 jam

Klasifikasi ini menilai tahap GGA dari nilai kreatinin serum dan diuresis. Kemudian ada upaya dari kelompok *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) untuk mempertajam kriteria RIFLE sehingga pasien GGA dapat dikenali lebih awal. Klasifikasi ini lebih sederhana dan memakai batasan waktu 48 jam. Disadari bahwa GGA merupakan kelainan yang kompleks, sehingga perlu suatu standar baku untuk penegakan diagnosis dan klasifikasinya dengan berdasarkan kriteria RIFLE. Atas sistem ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Diharapkan penelitian seperti ini dilakukan oleh kelompok perhimpunan nefrologi dan perhimpunan kedokteran gawat darurat. Atas dasar klasifikasi dan kriteria RIFLE dapat dibuat penelitian bersama memakai kaidah -kaidah yang sama. Sehingga dapat dilakukan usaha – usaha pencegahan dan pengobatan GGA yang lebih baik. AKIN sebagai bentuk kebersamaan dalam satu sistem jaringan yang luas diharapkan dapat memfasilitasi kerjasama penelitian.

Kriteria AKIN dapat meningkatkan insidens GGA tahap awal, walaupun belum cukup kuat untuk perbaikan prognosis dibandingkan dengan kriteria RIFLE.

Definisi GGA

Penurunan mendadak faal ginjal dalam 48 jam yaitu berupa kenaikan kadar kreatinin serum ≥0.3 mg/dl (≥ 26.4 µmol/l), presentasi kenaikan kreatinin serum ≥50% (1.5 x kenaikan dari nilai dasar), atau pengurangan produksi urin (oliguria yang tercatat ≤ 0.5 ml/kg/jam dalam waktu lebih dari 6 jam).

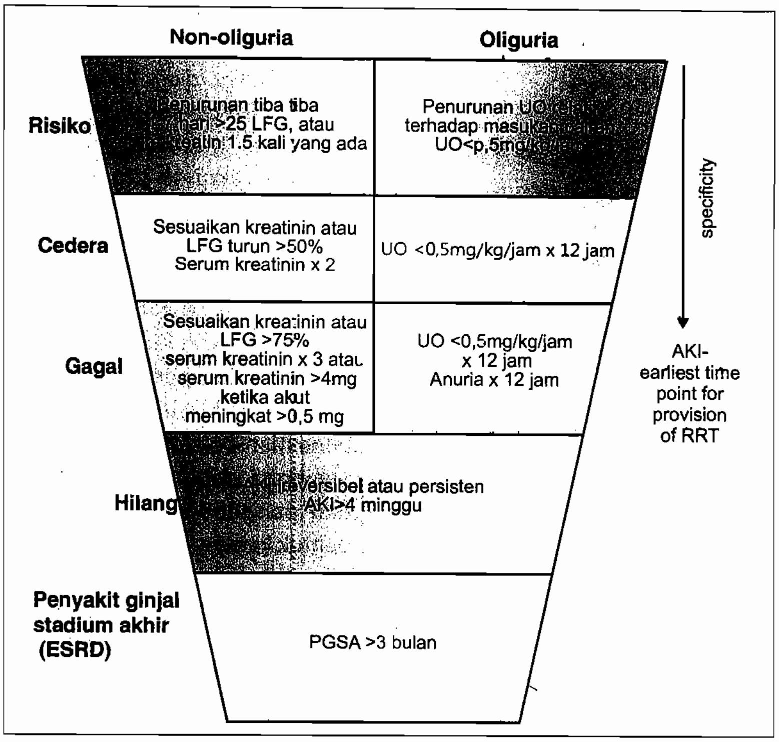
Kriteria diatas memasukan baik nilai absolut maupun nilai persentasi dari perubahan kreatinin untuk menampung variasi yang berkaitan dengan umur, gender, indeks masa tubuh dan mengurangi kebutuhan untuk pengukuran nilai basal kreatinin serum dan hanya diperlukan 2 kali pengukuran dalam 48 jam. Produksi air seni dimasukan sebagai kriteria karena mempunyai prediktif dan mudah diukur. Kriteria di atas harus memperhatikan adanya obstruksi saluran kemih dan sebab-sebab oliguria lain yang *reversible*. Kriteria diatas diterapkan berkaitan dengan gejala klinik dan pasien sudah mendapat cairan yang cukup.

Perjalanan GGA dapat :

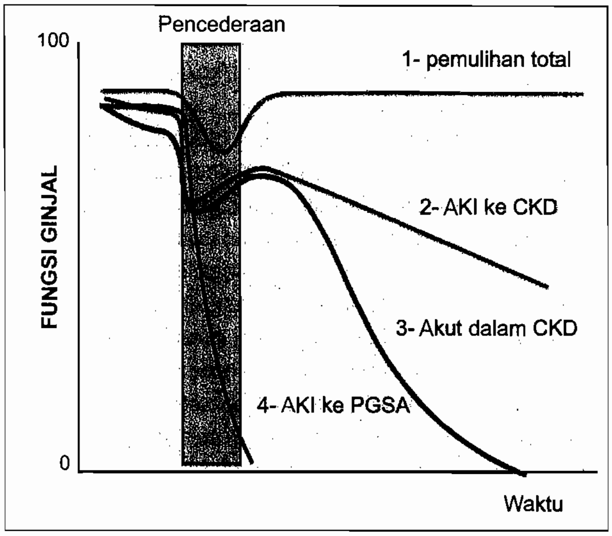
1. Sembuh sempurna
2. Penurunan faal ginjal sesuai dengan tahap-tahap GGK (CKD tahap 1 - 4)
3. Eksaserbasi berupa naik turunnya progresivitas GGK / CKD tahap 1 - 4
4. Kerusakan tetap dari ginjal (GGK, CKD tahap 5) hal ini dapat dilihat di gambar berikut.

Diagnosis

Pemeriksaan jasmani dan penunjang adalah untuk membedakan GGA pre-renal, GGA renal dan GGA post-


Non-oliguria
Oliguria
Risiko
Penurunan tiba tiba
>25 LFG, atau
1.5 kali yang ada
Penurunan UO
terhadap masukan
UO<p,5mg/kg
Cedera
Sesuaikan kreatinin atau
LFG turun >50%
Serum kreatinin x 2
UO <0,5mg/kg/jam x 12 jam
Gagal
Sesuaikan kreatinin atau
LFG >75%
serum kreatinin x 3 atau
serum kreatinin >4mg
ketika akut
meningkat >0,5 mg
UO <0,5mg/kg/jam
x 12 jam
Anuria x 12 jam
Hilang
ireversibel atau persisten
AKI>4 minggu
Penyakit ginjal
stadium akhir
(ESRD)
PGSA >3 bulan
specificity
AKI-
earliest time
point for
provision
of RRT

Gambar 1. RIFLE Criteria for Diagnosis of AKI. Adapted with permission from Lameire et al.



Gambar 2. *Natural history of AKI. Patients who develop AKI may experience* (*1*) *complete recovery of renal function,* (*2*) *development of progressive chronic kidney disease* (CKD), (*3*) *exacerbation of the rate of progression of preexisting CKD; or* (*4*) *irreversible loss of kidney function and evolve into ESRD.*

renal. Dalam menegakkan diagnosis gangguan ginjal akut perlu diperiksa: 1). Anamnesis yang baik, serta pemeriksaan jasmani yang teliti ditujukan untuk mencari sebab gangguan ginjal akut seperti misalnya operasi kardiovaskular, angiografi, riwayat infeksi (infeksi kulit, infeksi tenggorokan, infeksi saluran kemih), riwayat bengkak, riwayat kencing batu. 2). Membedakan gangguan ginjal akut (GGA) dengan gangguan ginjal kronik (GGK) misalnya anemia dan ukuran ginjal yang kecil menunjukkan gagal ginjal kronis. 3). Untuk mendiagnosis GGA diperlukan pemeriksaan berulang fungsi ginjal yaitu kadar ureum, kreatinin atau laju filtrasi glomerulus. Pada pasien yang dirawat selalu diperiksa asupan dan keluaran cairan, berat badan untuk memperkirakan adanya kehilangan atau kelebihan cairan tubuh. Pada gangguan ginjal akut yang berat dengan berkurangnya fungsi ginjal ekskresi air dan garam berkurang sehingga dapat menimbulkan edema bahkan sampai terjadi kelebihan air yang berat atau edema paru. Ekskresi asam yang berkurang juga dapat menimbulkan asidosis metabolik dengan kompensasi pernapasan kussumaul. Umumnya manifestasi GGA lebih di dominasi oleh faktor-faktor presipitasi atau penyakit utamanya. 4). Penilaian pasien GGA: a). Kadar kreatinin serum. Pada gangguan ginjal akut faal ginjal dinilai dengan memeriksa berulang kali kadar serum kreatinin. Kadar serum kreatinin tidak dapat mengukur secara tepat laju filtrasi glomerulus karena tergantung dari produksi (otot), distribusi dalam cairan tubuh dan ekskresi oleh ginjal. b).Kadar cystatin C serum. Walaupun belum diakui secara umum nilai serum cystatin C dapat menjadi indikator gangguan ginjal akut tahap awal yang cukup dapat dipercaya. c). Volume urin. Anuria akut atau oliguria berat merupakan indikator yang spesifik untuk gangguan ginjal akut, yang dapat terjadi sebelum perubahaan nilai-nilai biokimia darah. Walaupun demikian volume urin pada GGA bisa bermacam-macam. GGA pre-renal biasanya hampir selalu disertai oliguria (< 400 ml/hari), walaupun kadang-kadang tidak dijumpai oliguria. GGA post renal dan GGA renal dapat ditandai baik oleh anuria maupun poliuria. d). Kelainan analisis urin (Tabel 4). e). Petanda biologis (Biomarkers). Syarat petanda biologis GGA adalah mampu dideteksi sebelum kenaikan kadar kreatinin disertai dengan kemudahan teknik pemeriksaanya. Petanda biologis diperlukan untuk secepatnya mendiagnosis GGA. Berdasarkan kriteria RIFLE/AKIN maka perlu dicari petanda untuk membuat diagnosis seawal mungkin. Beberapa petanda biologis mungkin bisa dikembangkan. Gambar berikut menunjukkan beberapa petanda biologis yang dikaitkan dengan perjalanan penyakit GGA.

Petanda biologis ini adalah zat - zat yang dikeluarkan oleh tubulus ginjal yang rusak, seperti interleukin 18, enzim tubular, N-acetyl-b-glucosamidase, alanine aminopeptidase, *kindey injury molecule I*. Dalam satu penelitian pada anak-anak pasca bedah jantung terbuka *gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) terbukti dapat dideteksi 2 jam setelah pembedahaan, 24 jam lebih awal dari kenaikan kadar kreatinin. Dalam masa akan datang kemungkinan diperlukan kombinasi dari petanda biolcgis.

GAMBARAN KLINIS GANGGUAN GINJAL AKUT

GGA dapat dibagi menjadi 3 bagian besar, antara lain:

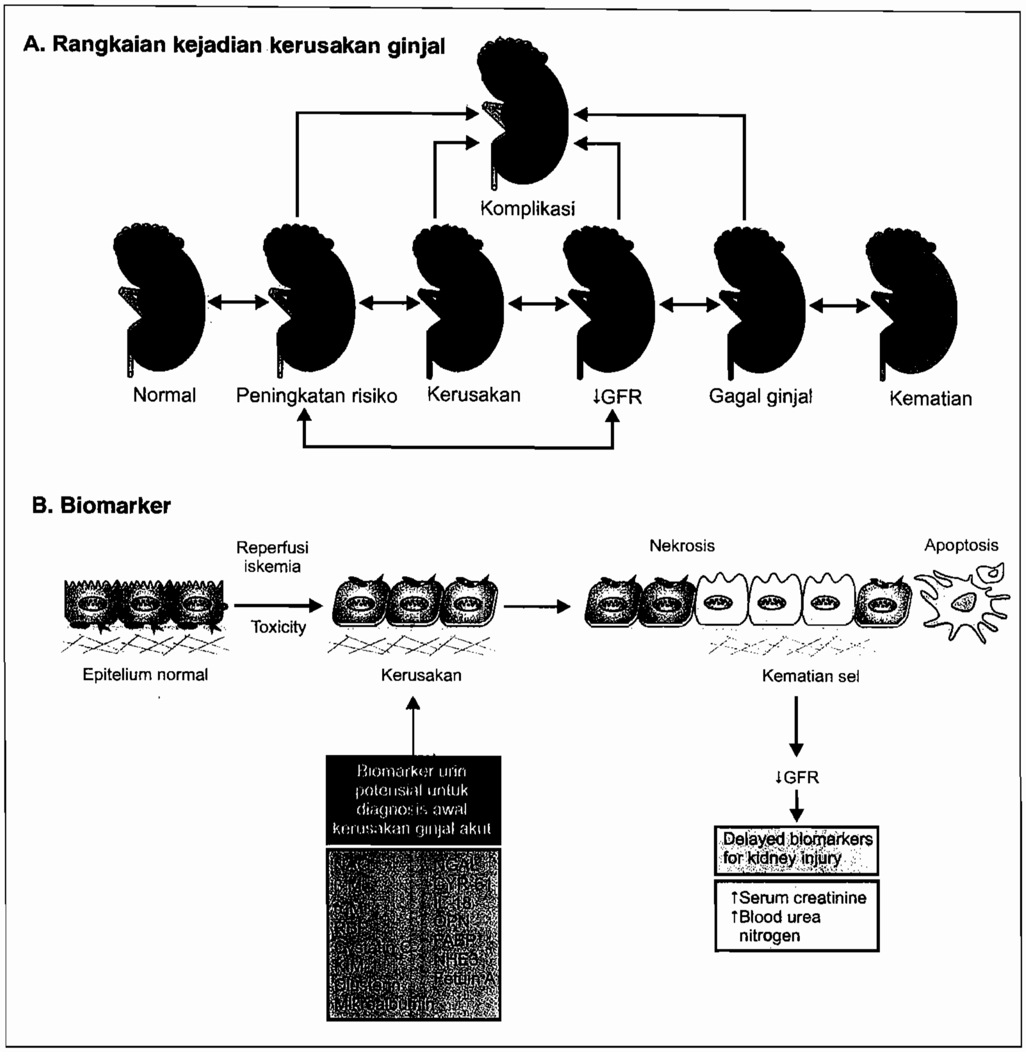
GGA pre-renal. Penyebab GGA pre-renal adalah

Tabel 4. Temuan Kelainan Urin pada GGA

Etiologi	**Sedimen**	**F_{ENA+} Fe-urea**	**Proteinuria**
Prerenal	Toraks hialin	<1 <35	Tidak ada atau samar
Iskemia	Sel epitel, *muddy-brown cats, pigmented granular casts*	>2 >50	Samar - ringan
Nefritis interstisial akut	Lekosit (WBC),Torak lekosit, eosinophilis, Eritrosit (RBC), sel epitel	>1	Ringan - sedang
GN Akut	Dysmorphic RBCs, RBC cast	<1 *early*	Sedang - baik
Postrenal	Beberapa toraks hialin, eritrosit	<1 *early* >1 *late*	Tidak ada atau samar
Lisis tumor	Kristal asam urat		Tidak ada atau samar
Arterial / venous thrombosis	Eritrosit		Ringan - sedang
Ethylene glycol	Kristal kalsium oksalat		Samar - Ringan

Tabel 5. Evaluasi pada pasien GGA

Prosedur	**Informasi yang dicari**
Anamnesis dan pemeriksaan fisik	Tanda-tanda untuk menyebabkan gangguan ginjal akut. Indikasi beratnya gangguan metabolik. Perkiraan status volume (hidrasi)
Mikroskopik urin	Petanda inflamasi glomerulus atau tubulus. Infeksi saluran kemih atau uropati kristal
Pemeriksaan biokimia darah	Mengukur pengurangan laju filtrasi glomerulus dan gangguan metabolik yang diakibatkanya
Pemeriksaan biokimia urin	Membedakan gagal ginjal pra-renal dan renal
Darah ferifer lengkap	Menentukan ada tidaknya anemia, leukositosis, dan kekurangan trombosit akibat pemakaian.
USG Ginjal	Menentukan ukuran ginjal, ada tidaknya obstruksi tekstur, parenkim ginjal yang abnormal
Bila diperlukan : CT *Scan* abdomen	Mengetahui struktur abnormal dari ginjal dan traktus urinarus
Pemindaian radionuklir	Mengetahui perfusi ginjal yang abnormal
Pielogram	Evaluasi perbaikan dari obstruksi traktus urinarius
Biopsi ginjal	Menentukan berdasarkan pemeriksaan patologi penyakit ginjal.


A. Rangkaian kejadian kerusakan ginjal
Komplikasi
Normal
Peningkatan risiko
Kerusakan
↓GFR
Gagal ginjal
Kematian
B. Biomarker
Reperfusi iskemia
Toxicity
Nekrosis
Apoptosis
Epitelium normal
Kerusakan
Kematian sel
↓GFR
Delayed biomarkers for kidney injury
↑Serum creatinine
↑Blood urea nitrogen
Biomarker urin potensial untuk diagnosis awal kerusakan ginjal akut
NAG
NGAL
CYR61
IL-18
OPN
Cystatin C
FABP
KIM-1
NHE3
Fetuin-A
Mikroalbumin

Gambar 3. *Acute kidney injury and its biomarkers*

hipoperfusi ginjal. Hipoperfusi dapat disebabkan oleh hipovolemia atau menurunnya volume sirkulasi yang efektif. Pada GGA pre-renal integritas jaringan ginjal masih terpelihara sehingga prognosis dapat lebih baik apabila faktor penyebab dapat dikoreksi. Apabila upaya perbaikan hipoperfusi ginjal tidak berhasil maka akan timbul GGA renal berupa Nekrosis Tubular Akut (NTA) karena iskemik. Keadaan ini dapat timbul sebagai akibat bermacam-macam penyakit. Pada kondisi ini fungsi otoregulasi ginjal akan berupaya mempertahankan tekanan perfusi, melalui mekanisme vasodilatasi intrarenal. Dalam keadaan normal, aliran darah ginjal dan LFG relatif konstan, diatur oleh suatu mekanisme yang disebut otoregulasi. GGA pre-renal disebabkan oleh hipovolemia, penurunan volume efektif intravaskular seperti pada sepsis dan gagal jantung serta disebabkan oleh gangguan hemodinamik intra-renal seperti pada pemakaian anti inflamasi non steroid, obat yang menghambat angiotensin dan pada tekanan darah, yang akan mengaktifasi baroreseptor kardiovaskuler yang selanjutnya mengaktifasi sistem saraf simpatis, sistem renin-angiotensin serta merangsang pelepasaan vasopresin dan endothelin-1 (ET-1), yang merupakan mekanismes tubuh untuk mempertahankan tekanan darah dan curah jantung serta perfusi serebral. Pada keadaan ini mekanisme otoregulasi ginjal akan mempertahankan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG) dengan vasodilatasi arteriol afferen yang dipengaruhi oleh refleks miogenik serta prostagladin dan nitric oxide (NO), serta vasokontriksi arteriol afferen yang terutama dipengaruhi oleh angiotensin-II (A-II) dan ET-1. Mekanisme ini bertujuan untuk mempertahankan homeostasis intrarenal. Pada hipoperfusi ginjal yang berat (tekanan arteri rata-rata < 70 mmHg) serta berlangsung dalam jangka waktu lama, maka mekanisme otoregulasi tersebut akan terganggu, dimana arteriol afferen mengalami vasokonstriksi, terjadi kontraksi mesangial dan peningkatan reabsorbsi Na+ dan air. Keadaan ini disebut pre-renal atau GGA fungsional, dimana belum terjadi kerusakan struktural dari ginjal. Penanganan terhadap penyebab hipoperfusi ini akan memperbaiki homeostasis intra-renal menjadi normal kembali. Otoregulasi ginjal bisa dipengaruhi beberapa obat seperti ACE/ARB, NSAID, terutama pada pasien-pasien berusia di atas 60 tahun dengan kadar serum kreatinin mg/dL sehingga dapat terjadi GGA pre-renal. Proses ini lebih mudah terjadi pada kondisi hiponatremi, hipotesis, penggunaan diuretik, sirosis hati dan gagal jantung. Perlu di ingat bahwa pada pasien usia lanjut dapat timbul keadaan-keadaan yang merupakan risiko GGA pre-renal seperti penyempitan pembuluh darah ginjal (penyakit renovaskular), penyakit ginjal polikistik dan nefrosklerosis internal.

GGA Renal. GGA renal yang disebabkan oleh kelainan vaskuler seperti vaskulitis, hipertensi maligna, glomerulus nefritis akut, nefritis interstisial akut akan dibicarakan tersendiri pada bab lain. Nekrosis tubular akut dapat disebabkan oleh berbagai sebab seperti penyakit tropik, gigitan ular, trauma (crushing injury/bencana alam, peperangan), toksin lingkungan dan zat-zat nefrotoksik. Di Rumah Sakit (35 – 50% di ICU) NTA terutama disebabkan oleh sepsis. Selain itu pasca operasi dapat terjadi NTA pada 20 – 25% hal ini disebabkan adanya penyakit-penyakit seperti hipertensi, penyakit jantung, penyakit pembuluh darah, diabetes melitus, ikterus dan usia lanjut, jenis operasi yang berat seperti transplantasi hati, transplantasi jantung. Dari golongan zat-zat nefrotoksik perlu dipikirkan nefropati karena zat radio kontras, obat-obatan seperti anti jamur, anti virus dan anti neoplastik. Meluasnya pemakian NARKOBA juga meningkatkan kemungkinan NTA.

Kelainan yang terjadi pada NTA melibatkan komponen vaskuler dan tubuler, misalnya :

Kelainan vaskular. Pada NTA terjadi : 1). Peningkatan Ca2+ sitosolik pada arteriol afferen glomerulus yang menyebabkan peningkatan sensitifitas terhadap substansi-substansi vasokontriktor dan gangguan otoregulasi. 2). Terjadi peningkatan stress oksidatif yang menyebabkan kerusakan endotel vaskuler ginjal, yang mengakibatkan pengikatan A-II dan Et-I serta penurunan prostaglandin dan ketersediaan NO yang berasal dari endothelial NO systhase (eNOS). 3). Peningkatan mediator inflamasi seperti tumor necrosis factor (TNF-) dan interleukin-18 (IL 18), yang selanjutnya akan meningkatkan ekspresi dari *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan P-selectin dari sel endotel, sehingga terjadi peningkatan perlengketan dari sel-sel radang, terutama sel neutrofil. Keadaan ini akan menyebabkan peningkatan radikal bebas oksigen. Keseluruhan proses-proses tersebut di atas secara bersama – sama menyebabkan vasokonstriksi intra-sel yang akan menyebabkan penurunan LFG.

Kelainan tubuler. Pada NTA terjadi: 1). Peningkatan Ca2+ intrasel yang menyebabkan peningkatan *calpain, cystolic phospholipase A2,* serta kerusakan *actin*, yang akan menyebabkan cystoskeleton. Keadaan ini akann menyebabkan penurunan *basolateral Na+/K-ATPase* yang selanjutnya menyebabkan penurunan reabsorbsi Na+ di tubulus proksimalis, sehingga terjadi peningkatan pelepasan NaCl ke makula densa. Hal tersebut mengakibatkan umpan balik tubuloglomeruler. 2). Peningkatan NO yang berasal dari *inducible* NO *systhase* (iNOS), caspase dan mettaloproteinase serta defisiensi *heat shock protein*, akan menyebabkan nekrosis dan apoptosis sel. 3). Obstruksi tubulus. Mikrovilli tubulus proksimalis yang terlepas bersama debris selular akan membentuk substrat yang akan menyumbat tubulus. Di tubulus, dalam hal ini pada *thick ascending limb* diproduksi *Tamm-Horsfall Protein* (THP) yang disekresikan ke dalam tubulus ke dalam bentuk monomer yang kemudian berubah menjadi bentuk polimer yang yang akan memberntuk materi berupa gel dengan adanya Na+ yang konsentasinya meningkat pada tubulus distal. Gel polimerik THP bersama sel epithel tubuli yang terlepas, baik sel yang sehat, nekrotik maupun yang apoptotik, microvilli dan matrix ekstraselular seperti fibronektiin akan membentuk silinder – silinder (*cast*) yang menyebabkan obstruksi tubulus ginjal. 4). Kerusakan sel tubulus menyebabkan kebocoran kembali (*backleak*) dari cairan intratubuler masuk kedalam sirkulasi peritubuler. Keseluruhan proses-proses tersebut diatas secara bersama-sama akan menyebabkan penurunan LFG. Di duga juga proses iskemia dan paparan bahan/obat nefrotoksik dapat merusak glomerulus secara langsung. Pada NTA terdapat kerusakan glomerulus dan juga tubulus. Kerusakan tubulus dikenal juga dengan nama nekrosis tubular akut (NTA). Tahap-tahap nekrosis tubular akut adalah tahap inisiasi, tahap kerusakan yang berlanjut (*maintenance*) dan tahap penyembuhan. Dari tahap inisasi ke tahap kerusakan yang berlanjut terdapat hipoksia, dan inflamasi yang sangat nampak pada kortikomeduler (*cortiocomedulary junction*). Proses inflamasi memegang peranan penting pada pasofisiologi dari GGA yang terjadi karena iskemia. Sel endotel, lekosit dan sel-T berperan penting dari saat awal sampai saat reperfusi (*reperfusion injury*).

GGA post-renal. GGA post-renal merupakan 10% dari keseluruhan GGA. GGA post renal disebabkan oleh obstruksi intra-renal dan ekstra renal. Obstruksi intra-renal terjadi karena deposisi kristral (urat, oxalat, sulfonamid) dan protein (mioglobin, hemoglobin). Obstruksi ekstra-renal dapat terjadi pada pelvis ureter oleh obstruksi intrinsik (tumor, batu, nekrosis papilla) dan ekstrinsik (keganasan pada pelvis dan retoperitonial, fibrosis) serta pada kandung kemih (batu, tumor, hipertrofi/ keganasan prostat) dan urethra (striktura). GGA post renal terjadi bila obstruksi akut terjadi pada urethra, buli-buli dan ureter bilateral atau obstruksi pada ureter unilateral dimana ginjal satunya tidak berfungsi. Pada fase awal dari obtruksi total ureter yang akut, terjadi peningkatan aliran darah ginjal dan peningkatan tekanan pelvis ginjal dimana hal ini disebabkan oleh *prostaglandin-E2*. Pada fase kedua setelah 1.5 – 2 jam terjadi penurunan aliran darah ginjal dibawah normal akibat pengaruh thromboxane-A2 (TxA2) dan A-II. Tekanan pelvis ginjal tetap meningkat tetapi setelah 5 jam mulai meningkat. Fase ke tiga atau fase kronik, ditandai oleh aliran darah ginjal yang makin menurun atau penurunan tekanan pelvis ginjal ke normal dalam beberapa minggu. Aliaran darah ginjal setelah 24 jam adalah 50% dari normal dan setelah 2 minggu tinggal 20% dari normal. Pada fase ini mulai terjadi pengeluaran mediator inflamasi dan faktor-faktor pertumbuhan yang akan menyebabkan febriosis interstisial ginjal.

PENGELOLAAN

Tujuan pengelolaan adalah meencegah terjadinya kerusakan ginjal, mempertahankan komestastis, melakukan resusitasi, mencegah komplikasi metabolik dan infeksi serta mempertahankan pasien tetap hidup sampai faal ginjalnya sembuh secara spontan. Prinsip pengelolaannya dimulai dengan mengidentifikasi pasien berisiko GGA (sebagai tindak pencegahan), mengatasi penyakit penyebab GGA, mempertahankan homeostasis, mempertahankan eopolemia, keseimbangan cairan dan elektrolit, mencegah komplikasi metabolik seperti hiperkalemia, asidosis, hiperfospatemia, mengevaluasi status nutrisi, kemudian mencegah infeksi dan selalu mengevaluasi obat-obat yang dipakai.

PENCEGAHAN

GGA dapat dicegah pada beberapa keadaan misalnya penggunaan zat kontras yang dapat menyebabkan nefropati kontras. Pencegahan nefropati akibat zat kontras adalah menjaga hidrasi yang baik, pemakaian N-asetyl cystein serta pemakaian purosemid pada penyakit tropik perlu di waspadai kemungkinan GGA pada gastrointeristis akut, malaria dan demam berdarah.

Pemberian kemoterapi dapat menyebabkan ekskresi asam urat yang tinggi sehingga menyebabkan GGA. Pada tabel ini dapat dilihat beberapa upaya pencegahan GGA.

TERAPI KHUSUS GGA

Bila GGA sudah terjadi diperlukan pengobatan khusus, umumnya dalam ruang lingkup perawatan intensif sebab beberapa penyakit primernya yang berat seperti sepsis,

Tabel 6. Strategi untuk Mencegah atau Memperbaiki Nekrosis Tubular Akut

Kerusakan vaskular		**Kerusakan tubular**	
Vasokontriksi renal	Kerusakan reperfusi	Obstruksi tubuler	Regerensi tubuler
Dopamin dosis rendah	Anti ICAM-1 mAb	Furosemid	Faktor pertumbuhan epidermal dan hepatosit
Reseptor anatognist endotelin	Anti-CD18 mAb	Manitol	Faktor pertambahan hepatosit *insulin-like growth factor*
Peptide natriuretik atrial	Pengikat radikal bebas	Dopamin dosis rendah	
Antagonis kalsium	Penghambat prostease α-MSH		
Antagonis reseptor leukotrien	Membran biokompatibel		

Tabel 7. Prioritas Tatalaksana Pasien dengan GGA

- Cari dan perbaiki faktor pre dan pasca renal
- Evaluasi obat-obatan yang telah diberikan
- Optimalkan curah jantung dan aliran darah ke ginjal
- Perbaiki dan atau tingkatkan aliran urin
- Monitor asupan cairan dan pengeluaran cairan, timbang badan tiap hari
- Cari dan obati komplikasi akut (hiperkalemia, hipernatremia, asidosis, hiperfosfatemia, edema paru)
- Asupan nutrisi adekuat sejak dini
- Cari fokus infeksi dan atasi infeksi secara agresif
- Perawatan menyeluruh yang baik (kateter, kulit, psikologis)
- Segera memulai terapi dialisis sebelum timbul komplikasi
- Berikan obat dengan dosis tepat sesuai kapasitas bersihan ginjal

Tabel 8. Kriteria untuk Memulai Terapi Pengganti Ginjal pada Pasien Kritis dengan Gangguan Ginjal Akut

- Oliguria : produksi urin < 2000 mL in 12 h
- Anuria : produksi urin < 50 mL in 12 h
- Hiperkalemia : kadar potasium > 6.5 mmol/L
- Asidemia (keracunan asam) yang berat : pH < 7.0
- Azotemia : kadar urea > 30 mmol/L
- Esefalopati uremikum
- Neuropati / miopati uremikum
- Perikarditis uremikum
- Natrium abnormalitas plasma : konsentrasi > 155 mmol/L atau < 120 mmol/L
- Hipertemia
- Keracunan obat

gagal jantung dan usia lanjut, dianjurkan untuk inisiasi dialisis ini. Dialisis bermanfaat untuk koreksi akibat metabolik dari GGA. Dengan dialisis dapat diberikan cairan/nutrisi dan obat-obat lain yang diperlukan seperti antibiotik. GGA post-renal memerlukan tindakan cepat bersama dengan ahli urologi misalnya pembuatan nefrostomi, mengatasi infeksi saluran kemih dan menghilangkan sumbatan yang dapat disebabkan oleh batu, setriktur uretra atau pembesaran prostat.

Belum ada bukti yang nyata keunggulan antara terapi pengganti intensif dan terapi pengganti intermiten.

Tabel 9. Pengobatan Suportif pada Gangguan Ginjal Akut

Komplikasi	Pengobatan
Kelebihan volume intravaskular	Batas garam (1-2 g/hari) dan air (< 1 L/hari), Furosemid, ultrafiltrasi atau dialisis
Hipobatremia	Batas asupan air (< 1 L/hari) : hindari infus larutan hipotonik
Hiperkalemia	Batasi asupan diet K (< 40 mmol/hari) ; hindari diuretik hemat K, Potassium-binding ion exchange resins, Glukosa (50 ml dextrosa 50%) dan insulin (10 unit), Natrium bikarbonat (50 – 100 mmol), Agonis β2 (salbutamol, 10 – 20 mdg di inhalasi atau 0.5 1 mg IV), kalsium glukonat (10 ml larutan 10% dalam 2 – 5 menit)
Asidosis metabolik	Natrium bikarbonat (upayakan bikarbonat serum > 15 mmol/L, pH > 7.2)
Hiperfosfatemia	Batasi asupan diet fosfat (800 mg/hari), obat pengikat fosfat (kalsium asetat; kalsium karbonat)
Hipokalemia	Kalsium karbonat ; kalsium glukonat (10 – 20 ml larutan 10%)
Nutrisi	Batasi asupan protein diet (0.8 – 1 g/kg BB/hari) jika tidak dalam kondisi katabolik, karbohidrat (100 g/hari), nutrisi enternal atau parenteral jika perjalanan klinik lama tau katabolik.

Tabel 10. Keuntungan dan Kerugian Hemodialisis Intermiten Dibandingkan Terapi Pengganti Ginjal Kontinyu

	Hemodialsis intermitten	Continous renal replacment therapy
Keuntungan	• Resiko rendah untuk perdarahan • Lebih banyak waktu untuk mencari diagnosis dan intervensi / terapi. • Lebih cocok untuk hiperkalemia berat • Biaya murah	• Hemodinamik lebi stabil • Aritmia lebih jarang • Perbaikan nutrisi • Pertukaran gas di paru lebih baik • Kontrol cairan lebih baik • Kontrol biokimia darah lebih baik • Waktu rawat inap ICU lebih singkat
Kerugian	• Ketersediaan perawat HD • Lebih sulit kontrol hemodinamik • Dosis dialisis tidak mencukupi • Kurang kontrol cairan • Nutrisi kurang • Tidak cocok untuk pasien dengan hipertensi intrakranial • Tidak ada pembuangan sitokin • Potensial terjadi aktivasi komplemen oleh membrane yang non kompatibel (tidak sesuai)	• Masalah akses vaskuler • Risiko tinggi terjadinya perdarahan • Imobilisasi lebih lama • Lebih banyak masalah pada filter (ruptur, penyumbatan oleh bekuan darah) • Biaya mahal

NUTRISI

Kebutuhan nutrisi pada GGA amat bervariasi sesuai dengan penyakit dasarnya atau kondisi komorbidnya, dari kebutuhan yang biasa, sampai dengan kebutuhan yang tinggi seperti pada pasien dengan sepsis. Rekomendasi nutrisi GGA amat berbeda dengan GGK, dimana pada GGA kebutuhan nutrisi sisesuaikan dengan keadaan proses kataboliknya. Pada GGK justru dilakukan pembatasan-pembatasan. Pada tabel di bawah ini diperlihatkan kebutuhan nutrisi pada berbagai keadaan GGA.

GGA menyebabkan abnormalitas metabolisme yang amat kompleks, tidak hanya pengaturan air, asam basa, elektrolit, tetapi juga asam amino/ protein, karbohidrat

Tabel 11. Berbagai jenis dan cara dialisis pada gangguan ginjal akut

Jenis dan cara dialisis	Dialiser	Prinsip kerja
Hemodialisis		
Konvensional	Hemodialiser	Klirens difusi dan ultrafiltrasi bersamaan, intermiten
Slow long extended daily dialysis (SLED)	Hemodialiser	Klirens difusi dan ultrafiltrasi dengan aliran darah dan dialisat yang pelan, intermiten
Sequential ultrafiltration & clearance	Hemodialiser	Ultrafiltrasi diikuti klirens difusi, intermiten
Continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD)	Hemodialiser	Klirens difusi dan ultrafiltrasi pelan dan bersamaan tanpa pompa darah
Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD)	Hemofilter	Klirens difusi dan ultrafiltrasi pelan dan bersamaan dengan pompa darah
Hemodialisis dan hemofiltrasi		
Continuous arterivenous hemodialysis plus hemofiltration (CAVHDF)	Hemofilter	Klirens konvektif berkesinambungan tanpa pompa darah
Continuous venovenous hemodialysis plus hemofiltration (CVVHDF)	Hemofilter	Klirens konvektif berkesinambungan dengan pompa darah
Ultrafiltrasi		
Isolated ultrafiltration	Hemodialiser	Klirens konvektif dan difusi berkesinambungan tanpa pompa darah
Slow continuos ultrafiltration (SCUF)	Hemofilter	Klirens konvektif dan difusi berkesinambungan dengan pompa darah
Dialisis peritoneal		
Berkesinambungan	Peritoneum	Klirens dan ultrafiltrasi berkesinambungan ; ganti cairan selang beberapa jam
Intermiten	Peritoneum	Klirens dan ultrafiltrasi intermiten; ganti cairan tiap jam selama 12 jam setiap 2-3 hari

Tabel 12. Klasifikasi dan Kebutuhan Nutrisi Pasien dengan GGA

	Tahap katabolisme		
	Ringan	**Sedang**	**Berat**
Keadaan klinis	Toksik karena obat	Pembedahan + infeksi	Injuri berat / sepsis
Mortalitas	20%	60%	> 80%
Dialisis / hemofiltrasi	Jarang	Apabila perlu	Sering
Pemberian makanan	Oral	Enteral / parenteral	Enteral / parenteral
Rekomendasi			
Energi (kkal/kgBB/h)	25	25 – 30	25 – 35
Subtrat energi	Glukosa	Glukosa + lemak	Glukosa + lemak
Glukosa g/kg	3 – 5	3 – 5	3 – 5 (maks 7)
Lemak g/kg	0.5 – 1	0.8 – 1.5	
Asam amino / protein	0.6 – 0.8 EAA (+NEAA)	0.8 – 1.2 EAA + NEAA	1.0 – 1.5 EAA + NEAA
Nutrien oral / enteral	Makanan	Formula	Formula
Parenteral		Glukosa 50 – 70%	Glukosa 50 – 70%
		+ emulsi lemak 10 – 20% EAA + NEAA (biasa atau khusus untuk ginjal) + multivitamin + multitrace element	

dan lemak. Heterogenitas GGA yang amat tergantung dari penyakit dasarnya membuat keadaan ini lebih kompleks. Oleh karena itu nutrisi pada GGA disesuaikan dengan proses katabolis yang terjadi, sehingga pada suatu saat menjadi normal kembali.

FASE PERBAIKAN

Pada tahap ini terjadi poliuria yang sangat banyak sehingga perlu dijaga keseimbangan carian. Asupan cairan pengganti diusulkan sekitar 65 – 75% dari jumlah cairan yang keluar. Pad atahap ini pengamatan faal ginjal harus tetap dilakukan karena pasien pada dasarnya belum sembuh sempurna (bisa sampai 3 minggu atau lebih)

KESIMPULAN

Istilah gangguan ginjal akut/*acute kidney injury* sebaiknya menggantikan istilah gagal ginjal akut/ARF. Istilah gangguan ginjal akut memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai proses GGA dengan dibuatnya kriteria RIFLE/AKIN.

Kriteria RIFLE dan AKIN memberikan cara berpikir baru dalam memahami GGA, pentahapan dari GGA, standardisasi dalam definisi sehingga ada keseragaman dalam mendeskripsikan GGA. Keseragaman ini akan mendorong upaya pencegahan, pengobatan dan penelitian yang seragam.

Hasil akhir yang diharapkan adalah tatalaksana atau penanganan GGA yang lebih baik.

REFERENSI

Bellomo R, Bagshaw S, Langenberg C, Ronco C. Pre-Renal Azotemia: A Flawed Paradigm in Critically ill Septic Patients? (eds.): Acute Kidney Injury. Contrib 1Nephrol. Basel, Karger, 2007, Vol. 156, pp 1 – 9.

Kellum JA, Bellomo R, Ronco C,. The Concept of Acute Kidney Injury and the RIFLE Criteria. (eds.) : Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, Vol. 156, pp 10 – 16.

Vincent Louis J. Critical Care Nephrology : A Multidisciplinary Approach. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, Vol. 156, pp 24 – 31.

Leverve MX, Cano JM Noel. Nutritional Management in Acute Illness and Acute Kidney Insufficiency. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, Vol. 156, pp 112 – 118.

Devarajan P. Emerging Biomarkers of Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, Vol. 156, pp 203 – 212.

Bonventre V. Joseph. Diagnosis of Acute Kidney Injury : From Classic Parameters to New Biomarkers. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, Vol. 156, pp 213 – 219.

A. Davenport. Renal Replacement Therapy for the Patient with Acute Traumatic Brain Injury and Severe Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, Vol. 156, pp 333 – 339.

Cerda J, Lameire N, Eggres P. et all. Epidemiology of Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 3 : 881 – 886 ; 2008.

Bonventre V Joseph. Dialysis in Acute Kidney Injury – More Is Not Better. N Engl J Med 359 : July 3 ; 2008.

Metha L. Ravindra, Kellum A. John, Shah V Sudhir. et all. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care, Vol.11 No.2 : 1 – 8; 2007.

Bagshaw M.S, George C and Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 1569–1574.

Himmelfarb J and Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology Kidney International (2007) 71, 971–976.

Molitoris AB, Yaqub SM Current Diagnosis and Treatment Nephrology and Hypertension. Acute Kidney Injury. Section II Acute Renal Failure. A LANGE Medical Book : 2009; (9) : 89 – 98.

Field M,Pollok C,Harris D.Glomerulus filtration and acute renal failure.The renal system. 2001;5:65-73.

Lameire N, Wim Van Biesen, Vanholder R. Acute renal failure.t. 2005;365:417-30

Robert W. Schrier. Manual of nephrology. 6th edition. New York London; 2005.

Suhardjono, Sukahatya M, Parsoedi I. Gagal Ginjal akut. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid II Edisi ke-3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. p. 417-22.

Susalit E. Penanganan gagal ginjal akut di ICU. Nskah lengkap gagal ginjal akut, penyakit ginjal, sistemik ginjal dan system kardiovaskular pada hipertensi. Jakarta: PERNEFRI; 2005. p. 18-22.

Syakib B. Patogenesis gagal ginjal akut. Naskah lengkap gagal ginjal akut, penyakit ginjal,sistemik ginjal dansistem kardiovaskular pada hipertensi. Jakarta: PERNEFRI; 2005. p.1-7

The VA / NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. N. Eng J. Med. 2008 ; 35 - : 7 – 20.

Druml W, Mitch WE. Nutritional Management of acute renal failure. Brady HR, Wilcox CS, editors. Therapy in nephrology and hypertension. Philadelphia. WB Saunders Comp. 1999.

285

SINDROM HEPATORENAL

Ian Effendi N, Zulkhair Ali

PENDAHULUAN

Sindrom hepatorenal (SHR) adalah kegagalan faal ginjal yang terjadi pada pasien dengan penyakit hati berat (akut maupun kronik) tanpa disertai kelainan patologi ginjal. Sindrom ini ditandai dengan gangguan fungsi ginjal, perubahan fungsi kardiovaskular, aktivitas berlebih dari saraf simpatis dan sistem renin angiotensin, sehingga terjadi vasokonstriksi ginjal yang berat dan akan mengarah pada penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG).[1,2,3] Secara histologi ginjal tampak normal, hal ini terbukti bila penderita SHR dilakukan transplantasi hati maka fungsi ginjalnya akan kembali normal. Sebaliknya, bila ginjal penderita SHR ditransplantasikan ke orang lain yang tidak mengalami kelainan hati, maka fungsi ginjal juga akan kembali normal.[2,4,5,6]

Sindrom Hepatorenal dilaporkan pertama kali oleh Austin Flint dan Frerichs (1863), yang melaporkan timbulnya oliguria pada pasien sirosis dengan asites. Mereka tidak menemukan adanya perubahan histologi ginjal yang nyata pada pemeriksaan post mortem. Pierre Vesin, salah satu peneliti aspek klinis fungsi ginjal pada sirosis, mengusulkan definisi "gagal ginjal fungsional" yang menekankan gagal ginjal pada SHR tidak berhubungan dengan kerusakan struktur ginjal dan berkembangnya sindrom ini merupakan keadaan terminal dan *irreversible* pada sirosis dengan asites.[3,7]

Angka kejadian SHR kira-kira 4% pada penderita sirosis hati (SH) dekompensata rawat inap, dan kemungkinan mencapai 18% pada tahun pertama dan meningkat hingga 39% pada tahun ke lima. *Gines* dkk melaporkan insiden SHR pada penderita sirosis hati dengan asites mencapai 10% kasus.[2,8,9]

Pada stadium awal, gangguan fungsi ginjal bersifat *reversible* dan dapat membaik dengan intervensi medis, sedangkan pada stadium lanjut bersifat *irreversible*. Sekitar 20% pasien SH dengan asites dan fungsi ginjal normal akan mengalami SHR setelah 1 tahun dan 39% setelah 5 tahun. Prognosis SHR umumnya buruk dengan angka mortalitas lebih dari 95% dan*survival* rata-rata kurang dari 2 minggu. Tanpa transplantasi hati atau terapi vasokonstriktor yang tepat rerata angka harapan hidup kurang dari 2 minggu.[2,5]

DEFINISI

Sindroma Hepatorenal menurut *International Ascites Club (IAC, 1994)* adalah sindroma klinis yang terjadi pada pasien penyakit hati kronik dengan kegagalan hati lanjut serta hipertensi portal yang ditandai oleh penurunan fungsi ginjal dan abnormalitas yang nyata dari sirkulasi arteri dan aktivitas *vasoactive endogen system* yang bersifat fungsional dan progresif. Pada ginjal terjadi vasokonstriksi yang menyebabkan laju filtrasi glomerulus menurun, sedangkan sirkulasi diluar ginjal terjadi vasodilasi arteriol luas sehingga menyebabkan penurunan resistensi vaskular sistemik total dan hipotensi.[5]

Meskipun SHR lebih umum terdapat pada penderita dengan sirosis lanjut, akan tetapi dapat juga terjadi pada penderita penyakit hati kronik lain dan penyakit hati akut seperti hepatitis alkoholik atau kegagalan hati akut.

Definisi dan kriteria diagnosis untuk SHR yang ditetapkan dalam konsensus tersebut mengacu pada tiga konsep berikut :

a. Gagal ginjal pada SHR bersifat fungsional dan disebabkan oleh vasokonstriksi arteriolar intrarenal.
b. SHR terjadi pada pasien dengan disfungsi sirkulasi sistemik yang disebabkan oleh vasodilatasi ekstrarenal.
c. Pemberian *plasma expander* tidak memperbaiki keadaan gagal ginjal.[1,7,10]

Konsep di atas kemudian diperbaiki lagi dengan dikemukakannya konsep baru mengenai SHR, yaitu :[10]

a. Vasodilatasi arteriol ekstrarenal terjadi terutama pada *vascular bed* splanknik, sedangkan *vascular bed* lainnya seperti yang memberikan perdarahan pada otak dan hati mungkin mengalami vasokonstriksi yang pada akhirnya ikut berperan pada timbulnya ensefalopati hepatik dan gagal hati.
b. Curah jantung pada pasien dengan SHR dapat saja rendah, normal atau tinggi, tetapi tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh karena menurunnya resistensi perifer.
c. Faktor pencetus tersering timbulnya SHR tipe-1 adalah infeksi bakteri, terutama peritonitis bakterial spontan (PBS).
d. Fungsi ginjal pada pasien dengan SHR dapat diperbaiki dengan penanganan medis.

Berdasarkan konsep terbaru inilah kemudian pada tahun 2008 IAC merekomendasikan definisi baru SHR sebagai suatu sindrom yang potensial *reversibel* pada pasien sirosis, asites dan gagal hati, serta pada pasien gagal hati akut atau hepatitis alkoholik. Sindrom ini ditandai dengan penurunan fungsi ginjal, perubahan yang nyata pada fungsi kardiovaskular dan aktivitas berlebih dari sistem saraf simpatis dan renin-angiotensin, yang menyebabkan vasokonstriksi renal yang berat, sehingga menyebabkan penurunan LFG.[7,10]

Perbedaan utama definisi ini dibandingkan dengan versi sebelumnya adalah menyangkut :

a. Potensial reversibilitas SHR tanpa transplantasi hati.
b. Peran dominan *splanchnic bed* pada vasodilatasi arterial.
c. Tingginya peran PBS sebagai pencetus SHR tipe-1.
d. Konsep bahwa disamping gagal ginjal, fungsi organ lain (khususnya jantung) seringkali ikut menurun.[10,11]

Beberapa istilah yang pernah digunakan sebagai nama lain SHR adalah sindrom Flint, nefrosis kolemik, nefrosis biliaris, sindrom Heyd, nefropati hepatik, gagal ginjal sirosis, gagal ginjal fungsional sirosis, gagal ginjal oliguri sirosis, dan gagal ginjal hemodinamik sirosis.[7,10]

PATOGENESIS

Patogenesis SHR sampai sekarang belum diketahui dengan jelas. Hipotesis yang diajukan adalah bahwa akibat sirosis hepatis atau penyakit hati berat bersama-sama dengan hipertensi portal akan terjadi vasodilatasi arteri splanknik. Vasodilatasi ini akan mengakibatkan hipovolemia arterial sentral sehingga merangsang sistem saraf simpatis, sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) dan hormon anti diuretik yang secara keseluruhan akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah ginjal. Pada ginjal seharusnya terjadi mekanisme kompensasi, namun dengan alasan yang belum jelas justru terjadi ketidakseimbangan mekanismekompensasi ini yaitu terjadinya peningkatan vasokonstriktor yang diikuti penurunan vasodilator.[12,13,14]

Terdapat dua teori yang dianut untuk menerangkan hipoperfusi ginjal yang timbul pada SHR:

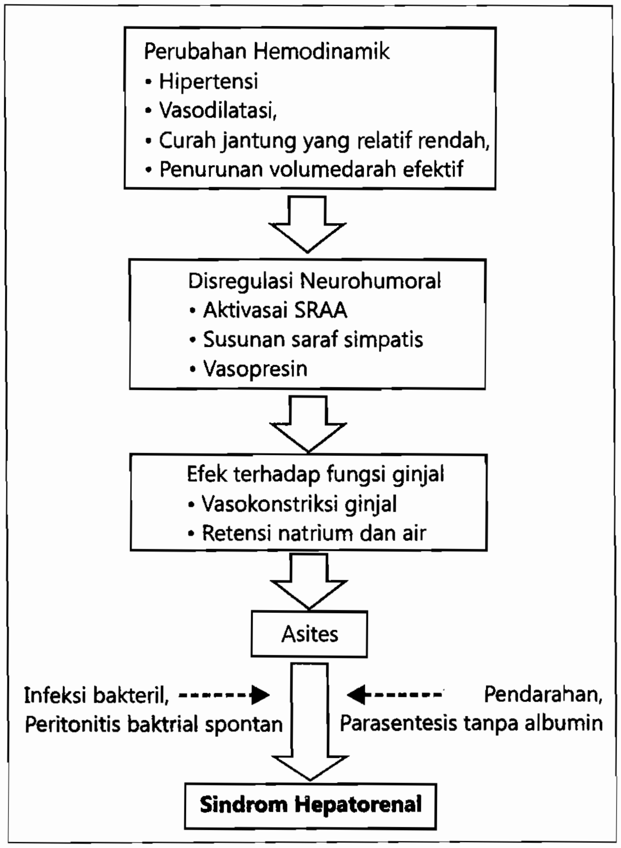
1. Teori pertama menjelaskan hipoperfusi ginjal berhubungan dengan penyakit hati itu sendiri tanpa ada patogenetik yang berhubungan dengan gangguan sistem hemodinamik. Teori ini berdasarkan hubungan langsung hati – ginjal, yang didukung oleh dua mekanisme yang berbeda. Penyakit hati dapat menyebabkan vasokonstriksi ginjal karena penurunan pembentukan dan pelepasan vasodilator yang dihasilkan hati yang dapat menyebabkan penurunan perfusi ginjal. Mekanisme lain ditunjukkan pada percobaan binatang bahwa hati mengatur fungsi ginjal melalui refleks hepatorenal.[2,8]
2. Teori kedua menerangkan bahwa hipoperfusi ginjal berhubungan dengan perubahan patogenetik dalam sistem hemodinamik, dan SHR merupakan bentuk akhir dari pengurangan pengisian arteri pada sirosis. Hipotesis ini menerangkan bahwa kekurangan pengisian sirkulasi arteri yang menyebabkan hipoperfusi, bukan karena penurunan volume vaskular, akan tetapi karena vasodilatasi arteriolar yang terjadi terutama pada sirkulasi splanknik. Hal ini dapat menyebabkan aktivasi progresif dari mediator baroreseptor sistem vasokonstriktor, yang dapat menimbulkan vasokonstriksi tidak hanya pada sirkulasi ginjal, tetapi juga pada pembuluh darah yang lain. Sirkulasi splanknik dapat bebas dari efek vasokonstriktor dan vasodilatasi tetap bertahan, kemungkinan karena adanya rangsangan vasodilator lokal yang sangat kuat. Sindrom hepatorenal dapat terjadi akibat aktivitas yang maksimal vasokonstriktor sistemik yang tidak dapat dihalangi oleh vasodilator, penurunan aktivitas vasodilator atau peningkatan produksi vasokonstriktor ginjal atau keduanya.[2,8]

Beberapa studi melaporkan perubahan biokimiawi pada pasien SH yang mengalami SHR sebagai berikut :[15]

- Hati
  - Penurunan sintesis angiotensinogen dan kininogen
  - Penurunan pemecahan renin, angiotensin II, aldosteron, endotoksin, dan vasopresin
  - Plasma
  - Peningkatan kadar renin, angiotensin II, aldosteron, endotoksin, noradrenalin, vasopresin, endotelin 2 dan 3, lekotrien C4 dan D4, kalsitonin peptida dan hormon anti diuretik.

  - Penurunan kadar kalikrein, bradikinin, dan faktor natriuretik arterial
- Ginjal
  - Peningkatan renin, angiotensin II, aldosteron, endotelin, tromboksan A2, leukotrien E4, prostaglandin E2, prostasiklin, dan bradikinin.

Fakta di atas menunjukan betapa kompleks mekanisme yang terjadi pada SHR. Studi lain menyatakan bahwa terjadi penurunan sintesis nitrit oksida yang merupakan vasodilator kuat pada sirosis hepatis dan sindrom hepatorenal



Gambar 1. Mekanisme patogenesis sindrom hepatorenal pada sirosis.[10]

Garis terputus-putus menunjukkan faktor pencetus yang sering terjadi (tidak harus ada).

Perubahan Hemodinamik

Pada penyakit hati berat dengan asites yang merupakan risiko tinggi terjadinya SHR, dapat terjadi kelainan hemodinamik atau kelainan ginjal sebelum terjadi SHR. Kelainan hemodinamik dapat berupa peningkatan curah jantung, vasodilatasi arteriol yang menyebabkan penurunan resistensi vaskular sistemik, hipotensi arterial dan peningkatan resistensi vaskular ginjal karena vasokonstriksi arteri renalis yang diikuti dengan penurunan aliran darah ginjal dan LFG.[16,17,18]

Retensi cairan terjadi karena berkurangnya volume intravaskular akibat aktivasi sistem hormon yang menahan natrium seperti sistem saraf simpatis dan SRAA. Keadaan ini disebut dengan teori *underfill*.

Sedangkan menurut teori *overflow* terjadi reabsorbsi natrium dan air serta peningkatan aktivitas saraf simpatis ginjal yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal. Kelainan primernya adalah retensi natrium karena meningkatnya reabsorbsi natrium dalam ginjal. Retensi natrium menyebabkan volume intravaskular meningkat yang akan masuk ke dalam rongga ekstravaskular dan menyebabkan asites dan edema. Retensi natrium merupakan kelainan fungsi ginjal yang paling dini dan paling sering ditemukan.[18,19,20]

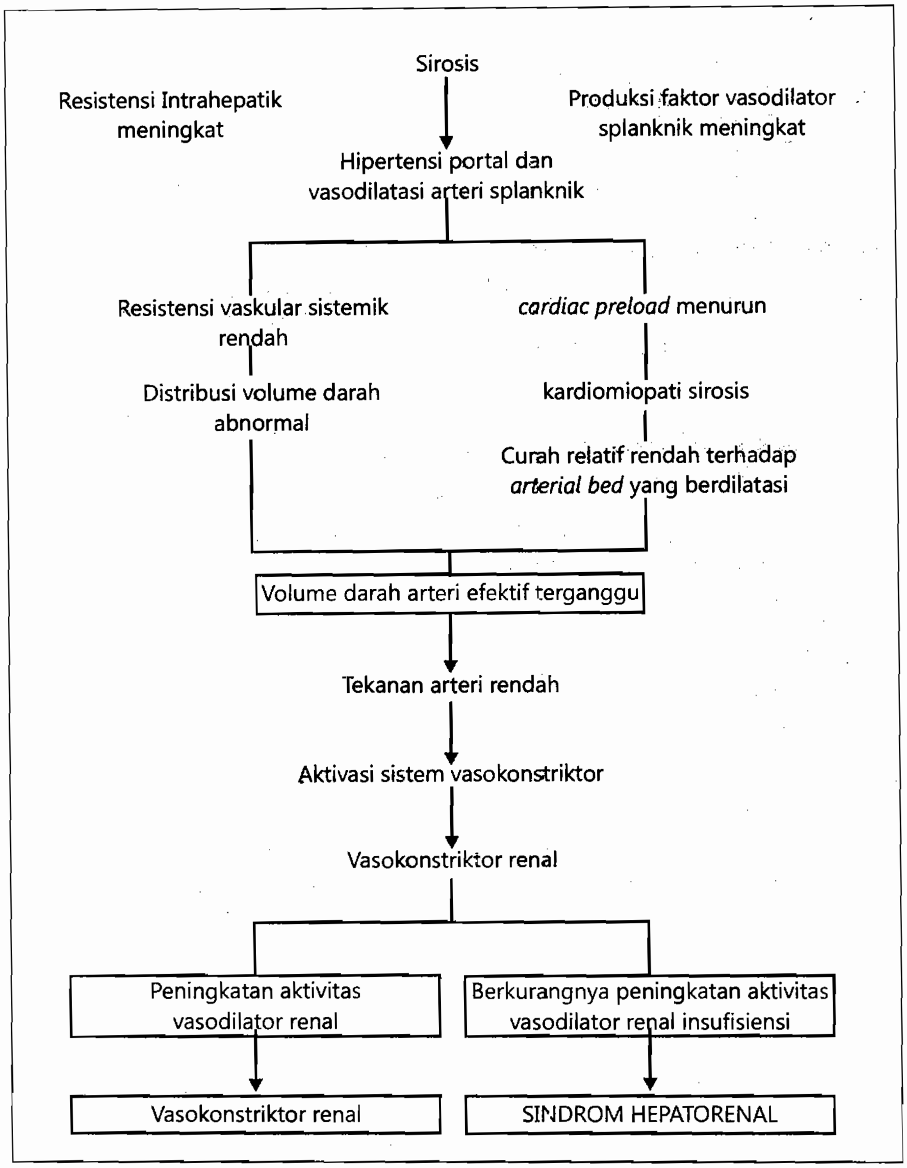
Pada kebanyakan pasien sirosis hepatis, retensi natrium telah terjadi pada LFG yang masih normal karena meningkatnya reabsorbsi natrium di tubulus proksimal dan distal. Retensi natrium mungkin juga terjadi akibat aktivitas SRAA dan sistem saraf simpatis. Retensi air timbul setelah retensi natrium karena ketidakmampuan ginjal mengekskresi air sehingga menyebabkan peningkatan cairan tubuh dan hiponatremia dilusional. Gangguan ekskresi air terjadi karena meningkatnya kadar vasopresin, menurunnya sintesis prostaglandin ginjal, menurunnya jumlah filtrat ke ansa Henle karena peningkatan absorbsi natrium di tubulus proksimal dan penurunan LFG. Vasokonstriksi ginjal terjadi belakangan dan menyebabkan penurunan aliran darah ginjal dan LFG tanpa disertai kelainan anatomis ginjal yang bermakna. Terjadinya vasokonstriksi ginjal dimediasi oleh sistem renin-angiotensin, prostaglandin ginjal, tromboksan, endothelin, sistem saraf simpatis dan nitrit oksida.[13,17]

Selain teori di atas, dikenal juga teori vasodilatasi perifer yang mungkin terjadi karena hipertensi portal dan vasodilatasi arteri splanknik. Baroreseptor arteri menerima dilatasi arteri sebagai penurunan volume darah arteri efektif dan memberikan respon dengan menaikkan curah jantung, menurunkan resistensi perifer dan aktivasi vasokonstriktor dan sistem hormon yang menahan natrium.[14,21]

DIAGNOSIS

Sampai saat ini belum ada pemeriksaan spesifik untuk mendiagnosis SHR. Biasanya SHR didiagnosis dengan mengevaluasi LFG dan menyingkirkan penyebab gagal ginjal prerenal, glomerulonefritis, nekrosis tubular akut, dan nefrotoksisitas karena obat. Adanya proteinuria bermakna dan atau kelainan ginjal akan mengarah ke penyakit ginjal lain.[7,10,22]

Pada tahun 1978, di Sassari, Italia, diajukan kriteria diagnostik kemudian disempurnakan oleh *International Ascites Club* pada tahun 1994 di Chicago.[10,11,,23]


Sirosis
Resistensi Intrahepatik meningkat
Produksi faktor vasodilator splanknik meningkat
Hipertensi portal dan vasodilatasi arteri splanknik
Resistensi vaskular sistemik rendah
cardiac preload menurun
Distribusi volume darah abnormal
kardiomiopati sirosis
Curah relatif rendah terhadap *arterial bed* yang berdilatasi
Volume darah arteri efektif terganggu
Tekanan arteri rendah
Aktivasi sistem vasokonstriktor
Vasokonstriktor renal
Peningkatan aktivitas vasodilator renal
Berkurangnya peningkatan aktivitas vasodilator renal insufisiensi
Vasokonstriktor renal
SINDROM HEPATORENAL

Gambar 2. Perubahan hemodinamik sehubungan dengan patogenesis sindrom hepatorenal pada sirosis.[2]

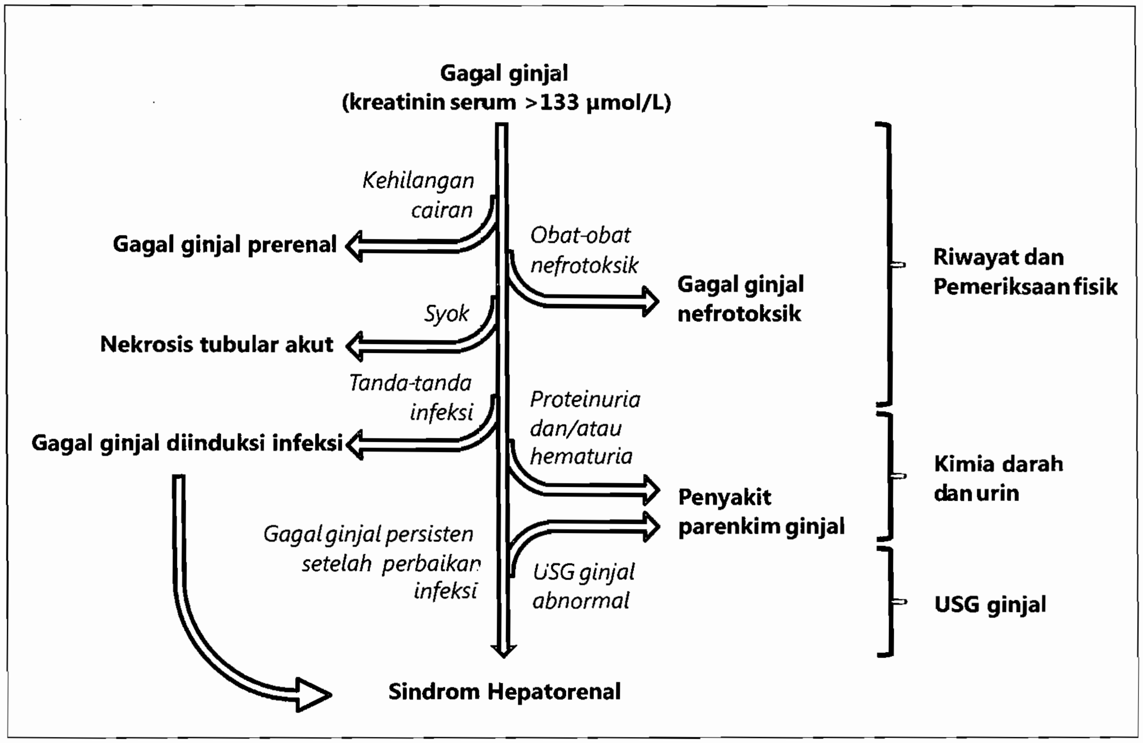
Tabel 1. Kriteria Diagnostik SHR Menurut International Ascites Club tahun 2004

Kriteria Mayor

1. Penyakit hati akut atau kronik dengan gagal hati lanjut dan hipertensi portal.
2. Laju filtrasi glomerulusrendah, kreatinin serum >1,5 mg/dl atau kreatinin klirens 24 jam < 40 ml/mnt.
3. Tidak ada syok, infeksi bakteri yang sedang berlangsung, kehilangan cairan, dan mendapat obat nefrotoksik.
4. Tidak ada perbaikan fungsi ginjal dengan pemberian *plasma expander* 1,5 liter dan diuretik (penurunan kreatinin serum menjadi < 1,5 mg/dl atau peningkatan bersihan kreatinin menjadi > 40 ml/ menit)
5. Proteinuria < 0,5 g/hari dan tidak dijumpai obstruktif uropati atau penyakit parenkim ginjal secara ultrasonografi.

Kriteria Tambahan

1. Volume urin < 500 ml / hari
2. Natrium urin < 10 mEq/liter
3. Osmolalitas urin > osmolalitas plasma
4. Eritrosit urin < 50 /lpb
5. Natrium serum < 130 mEq / liter


Gagal ginjal
(kreatinin serum >133 µmol/L)
Kehilangan cairan
Gagal ginjal prerenal
Syok
Nekrosis tubular akut
Tanda-tanda infeksi
Gagal ginjal diinduksi infeksi
Gagal ginjal persisten setelah perbaikan infeksi
Obat-obat nefrotoksik
Gagal ginjal nefrotoksik
Proteinuria dan/atau hematuria
Penyakit parenkim ginjal
USG ginjal abnormal
Riwayat dan Pemeriksaan fisik
Kimia darah dan urin
USG ginjal
Sindrom Hepatorenal

Gambar 3. Alur diagnosis sindrom hepatorenal pada pasien dengan sirosis.[22]

Berikutnya, pada tahun 2008, IAC kembali merevisi kriteria diagnostik untuk SHR pada pasien sirosis, yaitu :
Kriteria Mayor :

- Sirosis dengan asites.
- Serum kreatinin > 133 µmol/l (1,5 mg/dl).
- Tidak ada perbaikan kreatinin serum (menurun hingga ≤ 133 µmol/l) setelah sekurang-kurangnya 2 hari pasca pemberian diuretik dan albumin. Dosis albumin yang direkomendasikan adalah 1 g/kg BB perhari, maksimal 100 g perhari.
- Tidak ada syok.
- Tidak setelah atau sedang dalam pemakaian obat nefrotoksik.
- Tidak ada penyakit parenkim ginjal yang ditandai dengan proteinuria > 500 mg/hari, mikrohematuria (>50 sel darah merah/lpb) dan/atau kelainan pada USG ginjal.

Penekanan utama pada kriteria diagnostik terbaru ini yang membedakannya dengan kriteria sebelumnya adalah :

- Bersihan kreatinin tidak digunakan lagi karena pemeriksaan ini lebih sulit daripada pemeriksaan kreatinin serum rutin dan tidak menggambarkan fungsi ginjal pada pasien sirosis secara akurat.
- Gagal ginjal yang menyertai infeksi bakteri tetapi tidak ada syok, sekarang dapat dipertimbangkan sebagai SHR sehingga penanganan SHR dapat dimulai tanpa menunggu perbaikan infeksi.
- Pengembangan volume plasma lebih baik dengan menggunakan albumin dibandingkan larutan salin.
- Kriteria minor (tambahan) dihilangkan karena tidak bersifat esensial.[10,16,22]

MANIFESTASI KLINIS

Pada pasien SH, 80% kasus SHR disertai asites, 75% disertai ensefalopati hepatik dan 40% disertai ikterus. Pasien sebelumnya tidak pernah memiliki riwiayat penyakit ginjal.

Secara klinis SHR dapat dibedakan atas 2 tipe yaitu:

1. Sindrom hepatorenal tipe I
   Sindrom hepatorenal tipe I ditandai dengan peningkatan yang cepat dan progresif dari BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin serum >2,5 mg/dl atau penurunan bersihankreatinin dalam 24 jam sampai 50%. Keadaan ini timbul dalam beberapa hari hingga 2 minggu. Gagal ginjal sering dihubungkan dengan penurunan progresif dari jumlah urin, retensi natrium dan hiponatremi. Penderita dengan tipe ini biasanya dalam kondisi klinis yang sangat berat dengan tanda gagal hati lanjut seperti ikterus, ensefalopati atau koagulopati. Tipe ini umumnya terjadi pada sirosis alkoholik. Kira-kira setengah kasus SHR tipe ini timbul spontan tanpa ada faktor presipitasi

yang diketahui, kadang-kadang pada sebagian penderita terjadi hubungan sebab akibat yang erat dengan beberapa komplikasi atau intervensi terapi (seperti infeksi bakteri, perdarahan gastrointestinal, parasentesis).[24,25]

2. Sindrom hepatorenal tipe II

   Sindrom hepatorenal tipe II ditandai dengan penurunan sedang dan stabil laju filtrasi glomerulus (BUN dibawah 50 mg/dl dan kreatinin serum < 2 mg/dl). Tidak seperti tipe I, SHR tipe II biasanya terjadi pada penderita dengan fungsi hati relatif baik. Biasanya terjadi pada penderita dengan asites yang resisten dengan diuretik. Harapan hidup penderita dengan kondisi ini lebih panjang dari pada SHR tipe I.[24,25]

   Sindrom hepatorenal harus dibedakan dengan penyakit hati yang terjadi bersamaan dengan penyakit ginjal yang disebut sebagai sindrom pseudohepatorenal. Pada keadaan ini tidak terdapat hubungan antara gangguan fungsi hati dan fungsi ginjal. Diagnosis SHR dapat dibuat setelah menyingkirkan sindrom pseudohepatorenal ini.

Beberapa penyebab sindrom pseudohepatorenal adalah:[15]

- Penyakit kongenital (penyakit polikistik ginjal dan hati)
- Penyakit metabolik (diabetes melitus, amiloidosis, penyakit Wilson)
- Penyakit sistemik (lupus eritematous sistemik, reumatoid artritis, sarkoidosis)
- Penyakit infeksi (leptospirosis, sepsis, malaria, hepatitis virus)
- Gangguan sirkulasi (syok dan insufisiensi jantung)
- Intoksikasi (endotoksin, bahan kimia, gigitan ular berbisa, luka bakar)
- Medikamentosa (metoksifluran, halotan, sulfonamide, parasetamol dan tetrasiklin)
- Tumor (hipernefroma, metastasis)
- Eksperimenta (defisiensi kolin, dan lain-lain)

PENATALAKSANAAN

Sampai saat ini belum ada pengobatan efektif untuk SHR, oleh karena itu upaya pencegahan harus diutamakan.

Penatalaksanaan Umum

Sindrom hepatorenal sebagian besar dipacu oleh ketidakseimbangan cairan dan elektrolit pada pasien SH. Oleh karena pasien SH sangat sensitif dengan perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit, maka harus dihindari pemakaian diuretik agresif, parasentesis asites dan restriksi cairan yang berlebihan.

- Terapi suportif berupa diet tinggi kalori dan rendah protein
- Koreksi keseimbangan asam basa
- Hindari pemakaian obat anti inflamasi non steroid (OAINS)
- Peritonitis bakterial spontan pada SH harus diatasi dalam rangka mencegah terjadinya SHR

Penatalaksanaan Medikamentosa

Vasodilator

Obat-obatan dengan aktivitas vasodilator, terutama prostaglandin (PGs) telah dipakai pada pasien SHR dalam usaha untuk menurunkan resistensi vaskular ginjal. Pemberian PGs intravena atau pengobatan dengan misoprostol (analog PGs oral aktif) pada penderita sirosis hati dengan SHR tidak diikuti dengan perbaikan fungsi renal.

Dopamin pada dosis non-*vasopressor* juga digunakan dalam usaha menimbulkan vasodilatasi renal pada penderita SHR. Infus dopamin selama 24 jam hanya menyebabkan peningkatan ringan aliran darah ginjal tanpa perubahan yang berarti dalam laju filtrasi glomerulus.[15,24,26,27]

Vasokonstriktor

Hipoperfusi ginjal pada SHR dengan sirosis dipikirkan berhubungan dengan pengurangan pengisian sirkulasi arteri. Vasokonstriktor telah digunakan dalam usaha memperbaiki perfusi ginjal dengan menaikkan resistensi vaskular sistemik dan menekan aktivitas vasokonstriktor sistemik.

Pemberian vasokonstriktor (norepinefrin, angiotension II, ornipressin) pada pasien sirosis dengan asites dan SHR menyebabkan vasokonstriksi arteri, yang dapat meningkatkan tekanan arteri dan resistensi vaskular sistemik. Vasokonstriktor dengan dosis yang digunakan pada penelitian yang dipublikasikan dan pemberian pada periode waktu yang singkat, hanya menyebabkan perubahan yang ringan dalam aliran darah ginjal meskipun terjadi perubahan yang bermakna pada sirkulasi sistemik.[26,27]

Kombinasi pemberian vasokonstriktor (ornipressin, norepinefrin) dan vasodilator ginjal (dopamin, prostasiklin) juga gagal memperbaiki fungsi ginjal. Penelitian *Guevara*, dkk. menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ornipressin dengan penambahan volume plasma dengan albumin memperbaiki fungsi ginjal dan menormalkan perubahan hemodinamik pada pasien sirosis dengan SHR.

Tiga hari pengobatan dengan ornipressin dan albumin dapat menormalkan aktivitas yang berlebihan dari renin–angiotensin dan sistem saraf simpatis, peningkatan kadar arterial natriuretik peptide (ANP) dan hanya memperbaiki sedikit fungsi ginjal. Pemberian ornipressin dan albumin selama 15 hari menghasilkan perbaikan fungsi ginjal dengan peningkatan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus. Terapi ini dapat digunakan dengan kewaspadaan yang tinggi.[24]

Angeli dkk memberikan Midodrine dan Ocreotide pada 13 penderita SHR tipe I. Setelah 20 hari pengobatan didapatkan penurunan aktivitas plasma renin, vasopressin dan glukagon. Satu penderita bertahan hidup sampai 472 hari, 1 penderita dilakukan transplantasi hati dan yang lain meninggal setelah 75 hari karena gagal hati.

Tindakan Invasif

Peritoneovenous shunt

Peritoneovenous shunt telah dilakukan pada masa yang lalu dalam penatalaksanaan pasien SHR dengan sirosis. Pemasangan *shunt* menyebabkan aliran cairan asites dari rongga peritoneum ke sirkulasi sistemik yang berperan dalam meningkatkan curah jantung dan volume intravaskular. Efek hemodinamik dari *peritoneovenous shunt* berhubungan dengan penekanan aktivitas sistem vasokonstriktor, peningkatan ekskresi natrium dan pada beberapa kasus memperbaiki aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus.[8,15,27]

Portosystemic shunt

Anastomosis *shunt*, baik *side to side* maupun *end to side*, belum merupakan terapi standar dalam pelaksanaan SHR karena tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi akibat prosedur operasi pada pasien dengan penyakit hati lanjut.

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)

Akhir-akhir ini telah diperkenalkan suatu metode nonbedah dari kompresi portal yaitu *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS). Keuntungan metode ini dibanding dengan operasi *portocaval shunt* adalah penurunan mortalitas akibat operasi. Komplikasi yang paling sering pada pasien yang mendapat pengobatan dengan TIPS adalah ensefalopati hepatik dan obstruksi dari *stent*. Beberapa laporan yang melibatkan sejumlah pasien cenderung memperlihatkan bahwa prosedur ini meningkatkan fungsi ginjal pada pasien sirosis hati dengan SHR yang tidak dapat lagi dilakukan transplantasi hati. Walaupun demikian, penggunaan TIPS masih memerlukan penelitian kontrol. *Guevara,* dkk. melakukan TIPS pada 7 penderita SHR tipe 1 dan menyimpulkan TIPS dapat memperbaiki fungsi ginjal, menurunkan aktivitas renin angiotension dan sistem saraf simpatis.[15,24,26,27]

Dialisis

Hemodialisis atau dialisis peritoneal telah digunakan pada penatalaksanaan SHR. Pada beberapa kasus dilaporkan bahwa dialisis dapat meningkatkan fungsi ginjal, walaupun belum ada penelitian kontrol untuk mengevaluasi efektivitas terapi ini pada SHR. Penelitian tanpa kontrol lain menunjukkan efektivitas yang buruk, mortalitas yang tinggi dan insiden efek samping yang cukup tinggi. Pada beberapa pusat penelitian, hemodialisis tetap digunakan untuk penatalaksanaan SHR pada pasien yang sedang menunggu transplantasi hati.[4,15,16]

Transplantasi Hati

Transplantasi hati secara teori adalah terapi yang tepat untuk penderita SHR yang dapat menyembuhkan baik penyakit hati maupun disfungsi ginjalnya. Namun tindakan transplantasi ini tetap merupakan masalah utama mengingat prognosis yang buruk dan daftar tunggu yang lama untuk tindakan tersebut di pusat transplantasi.[24,26,27]

Segera setelah transplantasi hati, kegagalan fungsi ginjal masih dapat diamati selama 48 sampai 72 jam. Setelah itu laju filtrasi glomerulus mulai mengalami perbaikan.

Rekomendasi Terapi

Rekomendasi terbaru dari AIC sehubungan dengan penanganan pasien SHR adalah :

a. Sindrom hepatorenl tipe-1
   - Terapi lini pertama adalah menggunakan kombinasi vasokonstriktor dan albumin.
   - Pasien dengan respons parsial atau tidak ada respons dengan pemberian vasokonstriktor dapat diterapi dengan TIPS.
   - Jika terdapat indikasi kontra dengan TIPS dapat dipertimbangkan ***extracorporeal albumin dialysis*** (**ECAD**).
   - Terapi sekuensial vasokonstriktor dan albumin dilanjutkan dengan TIPS pada pasien yang cocok merupakan pertimbangan menarik dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.

b. Sindrom hepatorenal tipe-2
   - Tidak ada data definitif yang mendukung penggunaan vasokonstriktor.
   - TIPS dapat digunakan untuk memperbaiki asites refrakter yang sering berhubungan dengan SHR tipe-2.[10,21,28]

REFERENSI

Setiawan PB, Kusumobroto H. Sindroma hepatorenal. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam, ; Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI;, Ed.4; ; 2006: 452-3.

Wibawa IDN. Sindrom hepatorenal. Dalam : Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, Noer S, Ed.. Buku ajar ilmu penyakit hati., Divisi Hepatologi Bagian Penyakit Dalam FKUI; Jakarta: Penerbit Jayabadi;, Ed.1; 2007: 389-98.

Sherlock S. Diseases of the liver and biliary. Aberd University College London, Blackwell Publishing Ltd.; 11th Ed.; 2002: 118-38.

Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR. Current diagnosis and treatment nephrology and hypertension. 2009; 99-108.

Sutadi SM. Sindroma hepatorenal.Medan: FK Ilmu Penyakit Dalam USU. 2003. 1-9

Munoz SJ. The hepatorenal syndrome. Med Clin N Am; 2008; (92): 813-37 .

Arroyo V, Terra C, Torre A, et al. Hepatorenal syndrome in cirrrhosis : Clinical features, diagnosis, and management. In : Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, Eds.., Ascites and renal dysfunction in liver disease : pathogenesis, diagnosis, and treatment, Massachusetts, Blackwell Publishing Ltd;, 2th Ed. ; 2000: 341-54.

Karp BJ, Hepatorenal syndrome. University of Maryland Medical Center; Departement of Internal Medicine. 2008.

Ng CKF, Chan MHM, Tai MHL, Lam CWK. Hepatorenal syndrome. Clin Biochem Rev 2007: 11-17.

Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Recent advances in clinical practice : Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. ,Postgrad Med J 2008; 84; 662-70

Gines P, Guevara M. Hepatorenal syndrome. In : Rodes J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M. . Eds. Textbook Of Hepatology From Basic Science To Clinical Practice, Massachusetts: Blackwell Publishing, Inc.; 3rd Ed.; 2000 : 711-7.

Despopoulos, . Silbernagl, A. Color atlas of physiology., New York, Thieme Publisher : 6th Ed.; 2009 : 212-3.

Pinzani M, Vizzutti F. Anatomy and vascular biology of the cells in the portal circulation. In : Sanyal AJ, Shah VV, Eds, Portal hypertension pathobiology, evaluation, and treatment; Totowa, Humana Press Inc.; 2005: 25-37.

Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. In : American Journal of Gastroenterology;, 2004 : 460-6.

Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. Semin Liver Dis; 2008;28: 81–95.

Munoz SJ. The hepatorenal syndrome. In : The medical clinics of north; America, Philadelphia;. ., Albert Einstein Medical Center-Jefferson Medical College, 2008: 92;813–37.

Mehal WZ, Friedman SL. The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of liver fibrosis. In : Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP, Eds, Liver immunology principles and practice, Totowa: Humana Press Inc.; 2007 : 111-9.

Garzia P, Ferri GM, Ilardi M, Messina FR, Amoroso A, . Pathophysiology, clinical features and management of hepatorenal syndrome. European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 1998 :2; 181-4

Ganong WF. Cardiovascular disorders: vascular disease. In : McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD. Pathophysiology of Disease : an introduction to clinical medicine., Connecticut, Appleton and Lange Company;, 1997 : 255-77

Edelstein C, Faubel S. Biomarkers in acute kidney injury. In : Edelstein C, Eds., Biomarkers in kidney disease., London: Elsevier Academic Press, 1st Ed; 2011: 177-232

Moore K. Endothelin and vascular function in Liver disease. Gut 2004 : 53(2); 159–61

Gines P. Mechanisms and management of hepatorenal syndrome. In : Gines P, Ed.., Chronic Liver Failure, Barcelona: Humana Press, Science + Business Media; 2011: 240-60

Brigilia AE, Anania FA, Hepatorenal syndrome, definition, pathophysiology, and intervention. Crit Care Clin 2002;18(2); 345-73

Arroyo V. Optimal management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. Hepatic Medicine Evidence and Research 2010:2; 87-98

Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(8): vii2-4

Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 2004; 350: 1646-54

Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V, . Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Postgrad Med J , 2008;64; 662-70

Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. Hepatology2001: 34(6); 1242-8

286

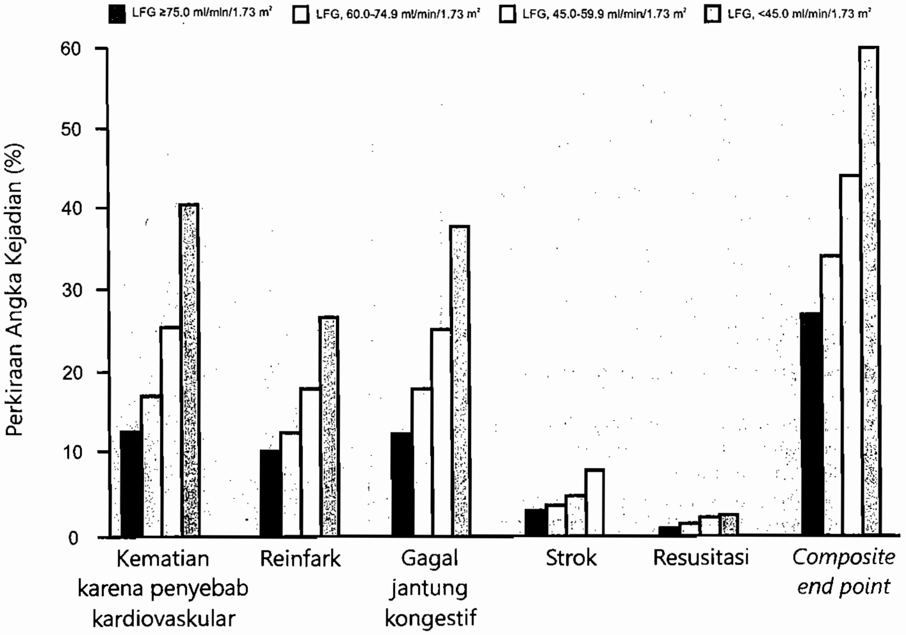
SINDROM KARDIORENAL

Dharmeizar

PENDAHULUAN

Interaksi antara fungsi ginjal dan fungsi jantung sudah lama dikenal dan dilaporkan dalam kepustakaan. Sejak tahun 1998, *National Kidney Foundation* (NKF) di Amerika Serikat telah melaporkan tingginya angka kejadian penyakit kardiovaskular(PKV) pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK). Angka kematian akibat PKV pada pasien PGK stadium 5 (yang sudah menjalani dialisis) didapatkan sebanyak 10-30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum.[1] Lebih dari 50% kematian pada pasien PGK stadium 5, disebabkan oleh PKV. Angka kematian dalam 2 tahun setelah infark miokard akut diperkirakan sebesar 50%.[2] Sebagai perbandingan angka kematian dalam 10 tahun setelah infark miokard akut pada populasi umum sebesar 25%. Meningkatnya angka kejadian PKV juga terjadi pada pasien PGK pada stadium yang lebih rendah seperti terlihat pada gambar 1.[3]

Interaksi antara ginjal dan jantung tidak hanya terjadi pada kasus kronik saja. Kejadian gangguan ginjal akut (GgGA, *Acute Kidney Injury* = AKI) ditemukan pada 3.9% pasien yang mengalami PKV[4]. Angka kejadian AKI ditemukan lebih besar lagi (21%) pada pasien yang dirawat karena gagal jantung.[5] Meta analisis yang dilakukan oleh Smith, dkk (2006)[6] mendapatkan bahwa dari 80.098 pasien yang dirawat karena gagal jantung, sebanyak



Gambar 1. Perkiraan Angka Kematian 3 tahun dari penyebab kardiovaskuler, infark berulang, gagal jantung kongestif, stroke, resusitasi setelah henti jantung, dan *composite end point*, berdasarkan perkiraan laju filtrasi glomerulus (LFG) awal

63% mengalami perburukan fungsi ginjal. Untuk setiap kenaikan kadar kreatinin serum sebesar 0.5 mg/dL akan terjadi peningkatan angka kematian sebesar 15%. Untuk memudahkan pemahaman mengenai patogenesis dan interaksi kedua organ yang pada akhirnya akan berdampak terhadap tatalaksana, maka dibuatlah suatu konsensus yang diorganisir oleh *Acute Dialysis Quality initiative* (ADQI) pada bulan September 2008. Pembuatan konsensus ini melibatkan para ahli nefrologi, kardiologi, *critical care*, dan bedah kardiak yang merumuskan tentang definisi dan klasifikasi, epidemiologi, biomarker untuk penegakkan diagnostik, serta pencegahan dan terapi dari sindrom kardiorenal.[7]

DEFINISI

Sindrom Kardiorenal (SKR) adalah suatu keadaan terjadinya gangguan fungsi jantung atau ginjal yang disebabkan oleh gangguan akut atau kronik dari salah satu organ yang akan menginduksi gangguan akut atau kronik organ yang lainnya. (7,8,9)

Istilah SKR dipilih untuk menunjukkan adanya hubungan dua arah (timbalbalik) antara jantung dan ginjal yang ditemukan pada berbagai sindrom atau kelainan yang telah dikenal sebelumnya tapi belum didefinisikan secara baik.

PATOFISIOLOGI

Patofisiologi terjadinya SKR belum dapat diterangkan dengan baik. Adanya penurunan curah jantung yang disebabkan oleh berkurangnya fraksi ejeksi akan menimbulkan penurunan fungsi ginjal. Tapi dari penelitian didapatkan bahwa tidak semua pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal, mempunyai penurunan curah jantung (pasien tersebut masih mempunyai fraksi ejeksi ≥ 40%).[10]

Berbagai penelitian menunjukkan adanyafaktor independen seperti nitrit oksida, prostaglandin, natriuretik peptida, aldoseteron, angiotensin II, sitokin-sitokin dan endotelin yang berperan dalam patogenesis penyakit ginjal dan jantung. Aktivasi faktor-faktor ini mempunyai peran dalam perkembangan penyakit jantung dan dalam waktu yang bersamaan juga dapat menimbulkan gangguan fungsi ginjal. (7,8,11)

Berdasarkan teori Arthur Guyton, tubuh manusia dapat melakukan regulasi sistem hemodinamik melalui kontrol cairan ekstraselular yang dilakukan oleh ginjal dan regulasi sirkulasi sistemik yang dilakukan oleh jantung. Konsep ini disebut sebagai autoregulasi tubuh total (*total body autoregulation*) yang diatur melalui suatu keseimbangan neurohormonal. Dengan adanya regulasi ini, tekanan darah, volume cairan tubuh dan sistem hemodinamik dipertahankan dalam batas normal. [11]

Bila terjadi prosesinflamasi, peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron, aktivasi sistem saraf simpatis, pelepasan oksigen reaktif dan aterosklerosis, maka akan terjadi gangguan sistem hemodinamik danselanjutnya terjadi gangguan fungsi ginjal dan jantung (SKR).

TIPE-TIPE SKR

Sindrom Kardiorenal Tipe-1[7,8]

Sindrom kardiorenal tipe-1Ditandai adanya penurunan fungsi jantung secara cepat yang menyebabkan gangguan fungsi ginjal akut (GgGA). Penurunan fungsi jantung secara cepat dapat berupa edema paru hipertensif dengan fungsi sistolik ventrikel kiri yang masih baik, dekompensasi akut dari gagal jantung kronik, syok kardiogenik, dan gagal jantung ventrikel kanan.[5,7] Sekitar 27-40% pasien di Amerika Serikat yang dirawat dengan gagal jantung kronikmengalami GgGA. Pada pasien gagal jantung akut yang disertai fraksi ejeksi ventrikel kiri yang terganggu, maka manifestasi GgGA yang terjadi akan lebih berat.

Untuk kriteriaGgGA, dapat digunakan kriteria RIFLE atau kriteria AKIN

Sindrom Kardiorenal Tipe- 2[7,8]

Sindrom kardiorenal tipe-2 ditandai adanya kelainan

Tabel 1. Klasifikasi RIFLE

	Kriteria Kreatinin Serum	Kriteria Produksi Urin
Risk	Peningkatan kreatinin serum 1,5x nilai dasar atau GFR menurun 25%	Jumlah urin <0,5 ml/kg/jam selama 6 jam
Injury	Peningkatankreatinin serum 2x nilai dasar atau GFR menurun 50%	Jumlah urin < 0,5 ml/kg/jam selama 12 jam
Failure	Peningkatankreatinin serum 3x normal atau GFR menurun 75%	Jumlah urin <0,5 ml/kg/jam selama 24 jam atau anuria selama 12 jam
Loss	Fungsi ginjal hilang total (misal perlu terapi pengganti ginjal) > 4 minggu	
ESRD	Fungsi ginjal hilang total (misal perlu terapi pengganti ginjal) selama > 3 bulan	

Tabel 2. Klasifikasi AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) Merupakan Modifikasi dari RIFLE[13]

Tahap	Kriteria Kreatinin Serum	Kriteria Produksi Urin
1	Peningkatan kreatinin serum ≥ 0,3 mg/dL atau 1,5-2x nilai dasar	Jumlah urin < 0,5 ml/kg/jam selama > 6 jam
2	Peningkatan kreatinin serum > 2-3x nilai dasar	Jumlah urin < 0,5 ml/kg/jam selama > 12 jam
3	Peningkatan kreatinin serum > 3x nilai dasar atau ≥ 4 mg/dL dengan kenaikan akut kreatinin minimal 0,5 mg/dL	Jumlah urin < 0,3 ml/kg/jam selama 24 jam atau anuria selama 12 jam

jantung kronik (misal gagal jantung kongestif kronik = GJKK) yang menyebabkan PGK yang progresif. Penurunan fungsi ginjal ini akan mempengaruhi prognosis penyakit jantung dan memperpanjang masa perawatan pasien. Faktor-faktor lain yang memperburuk prognosis ialah usia tua, hipertensi, diabetes melitus, dan sindrom koroner akut.

Pada GJKK terjadi penurunan perfusi ke ginjal yang berlangsung lama dan kadang-kadang disertai oleh predisposisi penyakit mikro dan makrovaskular. Meskipun proporsi terbesar pasien dengan gangguan fungsi ginjal juga mempunyai kelas fungsional NYHA (*New York Heart Association*) yang rendah, tapi tidak ditemukan bukti hubungan yang konsisten antara fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan *estimated* GFR (eGFR). Sehingga pasien dengan GJKK dan fungsi ventrikel kiri yang masih baik dapat mempunyai eGFR yang sama dengan pasien dengan gangguan ventrikel kiri (fraksi ejeksi <40%).

Pengetahuan mengenai patofisiologi disfungsi ginjal pada gagal jantung lanjut masih terbatas. Hasil penelitian ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness*)[14] menunjukkan tidak ditemukan hubungan antara variabel hemodinamik arteri pulmonalis dan kreatinin serum. Hanya ditemukan hubungan dengan tekanan atrium kanan yang menunjukkan kemungkinan hubungan dengan kongesti ginjal lebih dominan. Kelihatannya hipoperfusi saja tidak dapat menerangkan disfungsi ginjal pada keadaan ini.

Kelainan neurohormonal ditemukan dengan meningkatnya pelepasan mediator vasokonstriksi seperti epinefrin, angiotensin, dan endotelium, yang akan mengubah sensitifitas dan atau pelepasan faktor-faktor vasodilator endogen seperti natriuretik peptida, dan nitritoksida.

Sindrom Kardiorenal Tipe- 3[7,8]

Sindrom kardiorenal tipe-3 disebut juga sebagai sindrom renokardiak akut yang ditandai oleh penurunan fungsi ginjal yang tiba-tiba (GgGA, iskemia, atau glomerulonefritis), yang menyebabkan terjadinya disfungsi jantung yang akut (iskemia, aritmia, atau gagal jantung).

Dengan menggunakan kriteria RIFLE, sekitar 9% pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami GgGA, sedangkan untuk pasien yang dirawat di unit intensif (*intensive care unit- ICU*), angkanya menjadi lebih besar yaitu 35%.

Gangguan ginjal akut akan mempengaruhi fungsi jantung melalui beberapa jalur seperti kelebihan cairan, hiperkalemia (menyebabkan aritmia dan henti jantung), uremia (menyebabkan akumulasi faktor-faktor yang mendepresi miokard serta terjadinya perikarditis), asidemia (menyebabkan vasokonstriksi pulmonal, efek inotropik negatif, dan meningkatkan kejadian aritmia), serta iskemia ginjal, yang akan mempresipitasi aktivasi inflamasi dan apoptosis sel jantung. Bila terjadi GgGAyang berat dan memerlukan terapi pengganti, harus dipilih jenis terapi pengganti yang dapat menghindari perubahan cepat cairan dan elektrolit, yang dapat memicu terjadinya hipotensi, aritmia, dan iskemia miokard.

Sindrom Kardiorenal Tipe-4[7,8]

Sindrom kardiorenal tipe-4 disebut juga sindrom renokardiak kronik, yang ditandai suatu kondisi primer (PGK) yang menyebabkan terjadinya penurunan fungsi jantung, hipertrofi ventrikel, disfungsi diastolik dan atau peningkatan risiko kejadian kardiovaskular.

Pasien dengan PGK mempunyai risiko kardiovaskular yang sangat tinggi,[1,15] dan lebih dari 50% kematian pada pasien PGK stadium 5 disebabkan olehPKV.. Seperti telah disebutkan sebelumnya angka kematian dalam 2 tahun setelah infark miokard pada pasien PGK stadium 5 diperkirakan mencapai 50%, sedangkan angka kematian dalam 10 tahun setelah infark miokard pada populasi umum hanya sebesar 25%.

Pasien PGK dengan stadium yang lebih rendah juga memilikipeningkatan risiko kardiovaskular. Pasien dengan PGK stadium 1-3 mempunyai hubungan yang terbalik antara fungsi ginjal dengan kejadian kardiovaskular (kejadian ini menetap bila eGFR <60 ml/menit).

Hasil studi berkala besar seperti SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction)*, TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation)*, dan SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*) yang mengeksklusi pasien dengan kreatinin serum ≥ 2,5mg/dl menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara penurunan fungsi ginjal dengan angka mortalitas dan kejadian kardiovaskular yang lebih besar[8]

Kejadian kardiovaskular pada pasien PGK juga dihubungkan dengan kadar biomarker spesifik dalam plasma seperti troponin, *asymmetric dimethylarginine*

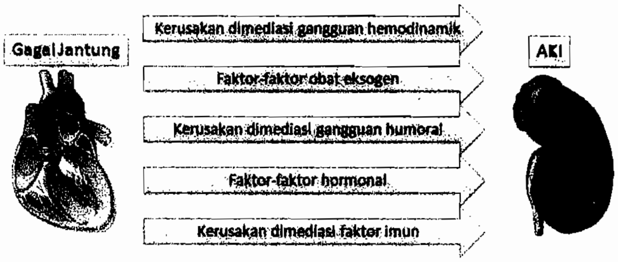
(ADMA), *plasminogen-activator inhibitor type- 1* (PAI-1), *homocysteine*, natriuretik peptida, *C-reactive protein* (CRP), protein amiloid A, hemoglobin, dan albumin.[7,8] Dari observasi ini diketahui terdapat hubungan antara inflamasi kronis, infeksi subklinis, aterosklerosis, interaksi jantung-ginjal dan kejadian kardiovaskular serta penurunan fungsi ginjal.

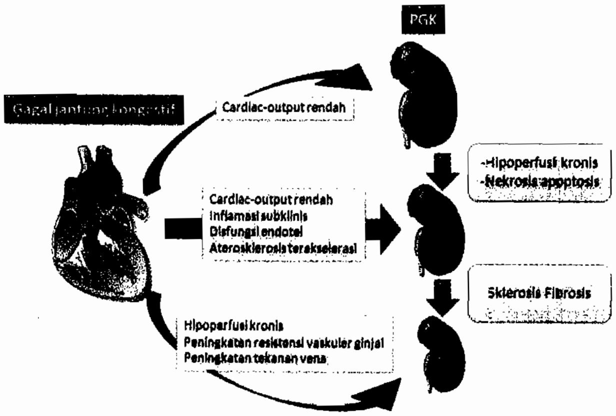
Sindrom Kardiorenal Tipe-5 (7,8)

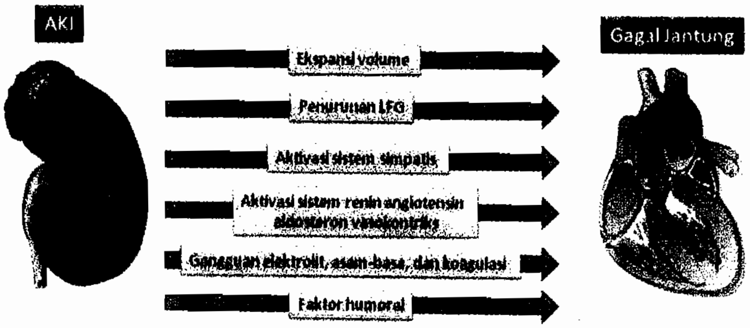
Sindrom kardiorenal tipe-5 ditandai adanya kombinasi disfungsi jantung dan ginjal yang disebabkan oleh kelainan sistemik yang akut atau kronik.

Informasi sistematik dari SKR tipe 5 masih terbatas meskipun diketahui bahwa makin buruk fungsi masing-masing organ, maka angka kematian juga akan meningkat. Beberapa penyakit akut atau kronis dapat mempengaruhi kedua organ secara bersamaan atau penyakit itu menginduksi salah satu organ, kemudian organ tersebut mempengaruhi organ lain secara timbal balik, misal pada sepsis, diabetes melitus, amiloidosis, sarkoidosis, dan sistemik lupus eritematosus (SLE).

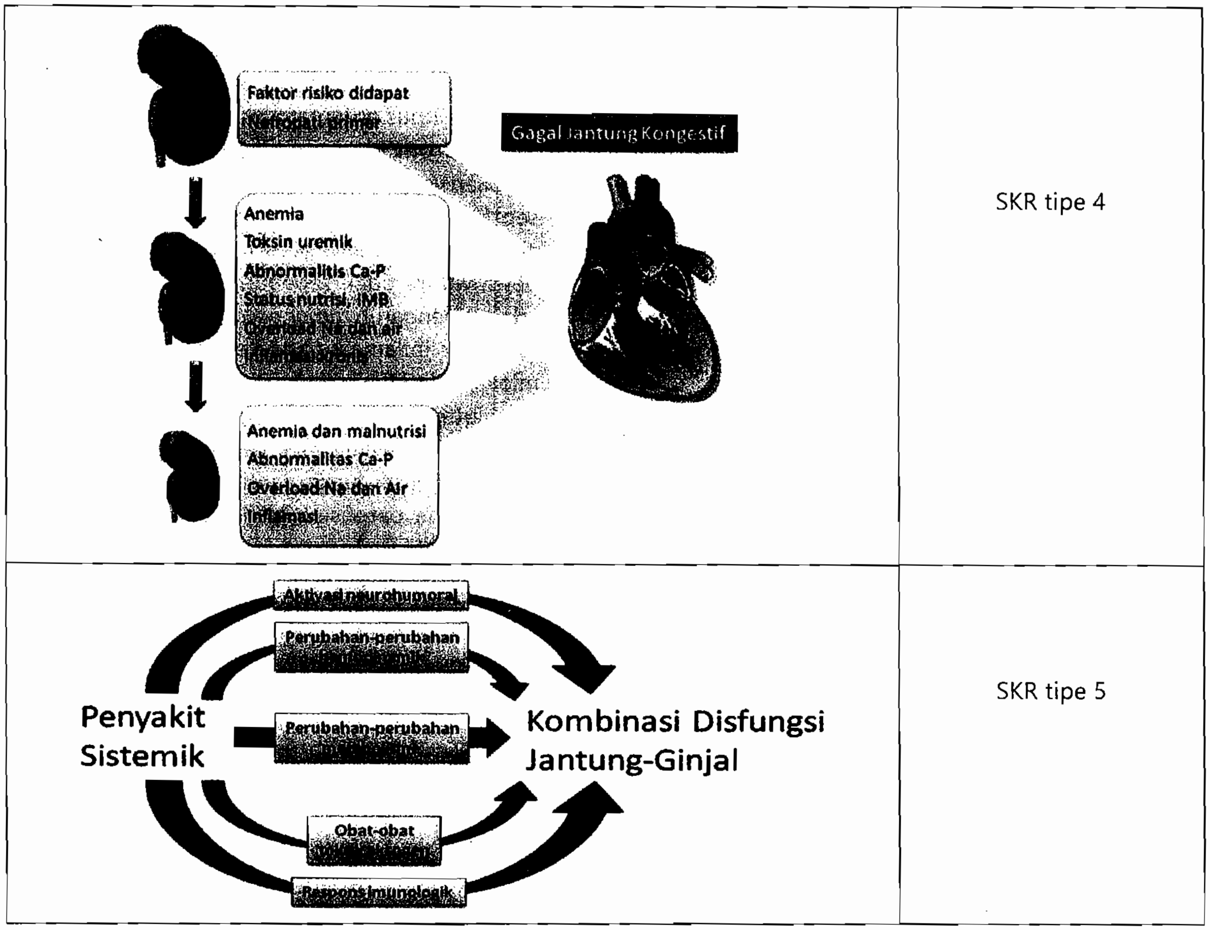
Sindrom kardiorenal tipe-5 dapat menimbulkan keadaan yang serius pada kedua organ,seperti terjadi pada sepsis. Sepsis akan menginduksi GgGA, yang selanjutnya akan menimbulkan depresi miokard. Mekanisme terjadinya peristiwa ini tidak sepenuhnya dimengerti, tapi terlihat adanya pengaruh *tumor necrosis factor* (TNF) dan berbagai mediator inflamasi pada kedua organ.[16] Depresi fungsi miokard dan timbulnya cuah jantung yang tidak adekuat selanjutnya akan menurunkan fungsi ginjal seperti pada SKR tipe 1. Selanjutnya perburukan fungsi ginjal akan mempengaruhi fungsi jantung seperti pada SKR tipe 3. Mekanisme patofisiologi dari masing-masing tipe SKR dapat dilihat pada gambar 2.

<table>
<tr><td>
Gagal Jantung
Kerusakan dimediasi gangguan hemodinamik
Faktor-faktor obat eksogen
Kerusakan dimediasi gangguan humoral
Faktor-faktor hormonal
Kerusakan dimediasi faktor imun
AKI

</td><td>SKR tipe 1</td></tr>
<tr><td>
PGK
Gagal jantung kongestif
Cardiac-output rendah
Cardiac-output rendah
Inflamasi subklinis
Disfungsi endotel
Aterosklerosis terakselerasi
-Hipoperfusi kronis
-Nekrosis apoptosis
Sklerosis Fibrosis
Hipoperfusi kronis
Peningkatan resistensi vaskuler ginjal
Peningkatan tekanan vena

</td><td>SKR tipe 2</td></tr>
<tr><td>
AKI
Ekspansi volume
Penurunan LFG
Aktivasi sistem simpatis
Aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron vasokontriks
Gangguan elektrolit, asam-basa, dan koagulasi
Faktor humoral
Gagal Jantung

</td><td>SKR tipe 3</td></tr>
</table>


Faktor risiko didapat
Nefropati primer
Anemia
Toksin uremik
Abnormalitis Ca-P
Status nutrisi, IMB
Overload Na dan air
Inflamasi kronis
Anemia dan malnutrisi
Abnormalitas Ca-P
Overload Na dan Air
Inflamasi
Gagal Jantung Kongestif
SKR tipe 4
Aktivasi neurohumoral
Perubahan-perubahan
Penyakit Sistemik
Perubahan-perubahan
Kombinasi Disfungsi Jantung-Ginjal
Obat-obat
Respons imunologik
SKR tipe 5

Gambar 2. Patofisiologi PKR

BIOMARKER DISFUNGSI GINJAL DAN JANTUNG PADA SKR

Pada perkembangan SKR terjadi kelainan yang dimulai dari tingkat molekular selular dan berakhir pada tingkat gejala klinis yaitu terjadinyagangguan fungsi ginjal dan jantung. Sejak beberapa tahun terakhir telah ditemukan pemeriksaan-pemeriksaan yang menggambarkan kerusakan pada tingkat molekular dan selular, yang dapat membantu para klinisi untuk menegakkan diagnos s dini sehingga dapat dimulai pengobatan lebih awal.

Beberapa biomarker tersebut ialah:[7,8,9]

Tabel 3. Biomarker pada SKR

Biomarker pada SKR

Ginjal
- Sistatin C
- NGAL (Lipocalin)
- Sitokin (IL-6, IL-8, IL-18)
- KIM-1
- NAG
- α-GST
- π-GST
- L-FABP

Jantung
- Troponin
- BNP
- NT-proBNP
- MPO
- Procalcitonin

Keterangan: NGAL: *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*; IL: *Interleukin*; KIM: *Kidney Injury Molecule*; NAG: *N-Acetyl-B-D-glucosaminidase*; GST: *glutathione-S-transferase*; L-FABP: *L-type fatty acid binding protein*; BNP: *B-type natriuretic peptide*; NT-pro BNP: *amino terminal-proBNP*; MPO: *myeloperoxidase.*

FAKTOR RISIKO

Hasil beberapa studi menunjukkan adanya faktor risiko yang dapat memperburuk SKR,yaitu:[4,5,8]

- Hipertensi
- Diabetes melitus
- Arteriosklerosis
- Usia tua
- Kadar kreatinin yang lebih tingi dari normal pada saat awal
- Tekanan darah sistolik yang rendah
- Fraksi ejeksi yang rendah

Pencegahan

- Prinsip pencegahan meliputi:
- Identifikasi dan menghilangkan faktor presipitasi
- Optimalisasi tatalaksana penyakit jantung dan ginjal
- Penggunaan berbagai modalitas terapi untuk proteksi organ target pada saat terjadi jejas sistemik (*systemic injury*)

Pencegahan SKR merupakan hal yang paling ideal bila dapat dilaksanakan. Bila SKR sudah terjadi maka SKR tidak bisa segera dihilangkan dan sebagian tidak bisa mencapai remisi yang komplit. Hal ini tentu juga berdampak pada lama perawatan, kemungkinan diperlukan terapi pengganti ginjal dan peningkatan risiko kematian.

Tindakan pencegahan yang dapat dikerjakan sebagai berikut:[17]

Tabel 3. Usaha-usaha untuk Mencegah SKR

Target	Rasional
Iskemia ginjal akibat jantung Memperbaiki aliranke ginjal Pendinginan sistemik dan organ (*systemic and organ cooling*)	1. Memperbaiki pelepasan oksigen dan mengurangi kerusakan tubular dan intersisial
Aktivasi neurohormonal • Sistem Renin Angiotensin-Aldosteron • Sistem saraf simpatis • Endotelin • TNF-α (*tumor necrosis factor* α) • Arginin vasopressin • ADMA (*Asymmetric dimethylarginine*)	1. Aktivitas neurohormonal yang berlebih menyebabkan progresi dari ventrikel kiri dan disfungsi ginjal 2. Penggunaan obat-obat oral dan parenteral dalam manajemen PGK dan gagal jantung
Keseimbangan air dan Natrium kronis	1. Deplesi volume adalah risiko terjadi GgGA 2. Hipervolemik kronis berkontribusi dalam perkembangan edema jaringan dan organ serta akan memperburuk ginjal dan gagal jantung 3. Untuk pasien rawat inap diberikan *loop diuretic* rendah dan lambat atau dilakukan hemofiltrasi 4. Untuk pasien rawat jalan dapat diberikan diuretik yang optimal
Inflamasi • Lekosit • Interleukin • Antibodi • Komplemen	1. Dihubungkan dengan ruptur dari plak dan sindrom koroner akut 2. Berhubungan dengan fibrosis jantung dan ginjal 3. Malnutrisi dan kakeksia merupakan prediktor kematian yang kuat
Injuri Oksidatif • Mengikat logam-logam *trace* (bila labil) yang memfasilitasi transfer grup hidroksil dan pembentukan ROS • Mengikat radikal oksigen bebas dengan antioksidan	1. Pengikat besi labil dalam pengembangan 2. Antioksidan oral/parenteral sudah tersedia
Adenosine endokrin/fungsi parakrin • Regulator primer dalam darah ginjal	1. Reseptor adenosine mengatur aliran darah koroner dan ginjal 2. Adenosin dan analognya dapat diberikan secara parenteral 3. Obat-obat oral dan intra venayang memodulasi reseptor adenosine sudah tersedia
Prostaglandin endokrin/fungsi parakrin • Mengatur aliran darah ginjal, pergerakan natrium dan fungsi ginjal	1. Ketidakseimbangan prostaglandin dapat menyebabkan berkurangnya aliran darah ginjal, retensi natrium, dan jejas sel 2. Multipel prostaglandin dapat diberikan secara oral dan intra vena

PENATALAKSANAAN (7,8,18)

Belum ada satu pun pedoman yang direkomendasikan untuk penatalaksanaan SKR.

- Sindromkardiorenal tipe- 1
  - Pengobatan gagal jantung harus memperhatikan kemungkinan timbulnya gangguan fungsi ginjal
  - Vasodilator dan *loop-diuretic* dipilih pada kasus dekompensasi akut gagal jantung dan SKR tipe 1, dengan memperhatikan kemungkinan terjadinya ketidakseimbangan elektrolit, hipovolemia, atau penurunan fungsi ginjal
  - Vasodilator dipilih sebagai terapi awal pasien dengan gagal jantung akut bila tidak ada hipotensi. Vasodilator akan mengurangi *pre-load*

natriuretik peptida endokrin/ fungsi parakrin • Meningkatkan filtrasi glomerulus, aliran darah ginjal, diuresis, relaksasi ventrikuler dan pembuluh darah	1. Secara endogen, memproteksi fungsi jantung dan ginjal 2. Peptida natriuretik rekombinan dapat diberikan secara intra venaatau subkutan
Iskemia jantung kronik	1. Kemungkinan mempunyai kontribusi pada disfungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri 2. Dapat dipakai bersama revaskularisasi dan terapi anti angina
Anemia • Kombinasi defek re-utilisasi besi dan gangguan produksi eritropoietin • Kontributor parsial pada iskemia ginjal dan berkurangnya pelepasan O_2	1. Dihubungkannya dengan progresifitas, penyakit ginjal, hipertrofi ventrikel kiri, gagal jantung, dan mortalitas 2. Dapat digantikan oleh besi suplemental dan obat-obat penstimulasi eritrosit
Gangguan mineral dan tulang pada PGK	1. Hiperfosfatemia dihubungkan dengan kalsifikasi kardiovaskuler, kekakuan pembuluh darah, dan mortalitas 2. Defisiensi vitamin D dan hiperparatiroidisme dihubungkan dengan hipertrofi ventrikel kiri, kejadian kardiovaskular, dan mortalitas
Uremia	1. Dihubungkan dengan berbagai perubahan patologis seperti menurunnya agregasi trombosit, meningkatnya pembentukan trombin, disfungsi miosit, kerusakan jantung dan kardiovaskular, dan meningkatnya kemungkinan infeksi 2. Dapat dimodulasi dengan teknik dialisis lebih awal
Adipositas	1. Dihubungkannya dengan PGK dan gagal jantung, meningkatnya akumulasi asam lemak miosit, deposit lemak visera, fibrosis kardiak, dan disfungsi diastolik 2. Penurunan berat badan berakibat regresi parsial hipertrofi ventrikal kiri, perbaikan fungsi diastolik

dan *afterload*

  - Bila didapatkan kongesti dengan penurunan tekanan darah, disarankan untuk menggunakan agen inotropik (dopamin, dobutamin, milrinone)
  - Ultrafiltrasi dipilih pada dekompensasi akut gagal jantung yang resisten terhadap diuretik
  - Hati-hati pemakaian *loop-diuretic*, *angiotensin converting enzyme-inhibitor* (ACE-I), dan spironolakton yang bisa menginduksi GgGA.
- Sindrom kardiorenal tipe- 2
  - Penatalaksanaan meliputi eliminasi dan mengobati penyebab progresivitas gagal jantung kongestif
  - *Angiotensin converting enzyme-inhibitor* (ACE-I), penyekat β, *angiotensin renin blocker* (ARB), dan antagonis aldosteron secara bermakna dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas gagal jantung kongestif
  - Digoksin dan diuretik memperbaiki gejala tapi tidak mempunyai efek terhadap angka mortalitas
  - Terapi re-sinkronisasi jantung saat ini banyak direkomendasikan untuk pasien gagal jantung kongestif kelas III-IV (NYHA) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah dan QRS yang memanjang
  - Pasien gagal jantung kongestif yang disertai gangguan fungsi ginjal umumnya hipervolemik, sehingga dibutuhkan terapi diuretik yang intensif (lebih disarankan dengan pemakaian *loop-diuretic*)
  - Pemakaian ACE-I dan ARB dapat memperburuk fungsi ginjal dan menyebabkan hiperkalemia, sehingga perlu evaluasi ketat
  - Pada kasus-kasus refrakter diperlukan terapi pengganti ginjal
- Sindromkardiorenal tipe- 3
  - Penurunan fungsi ginjal bisa terjadi setelah dilakukan pemeriksaan radiologi yang menggunakan kontras atau setelah operasi jantung; sehingga pada keadaan ini perlu dilakukan pencegahan
  - Untuk mencegah nefropati kontras, pemberian cairan isotonik terbukti mempunyai hasil yang baik, sedangkan pemakaian asetilsistein belum memberikan hasil yang konsisten
  - Bila sudah timbul SKR tipe3, pemakaian diuretik dan ACE-I untuk pengobatan gangguan fungsi

  jantung dapat memperburuk fungsi ginjal sehingga perlu pengawasan ketat
  - Bila terjadi GgGAyang berat yang memerlukan terapi pengganti, harus dipilih jenis terapi pengganti yang dapat menghindari perubahan cepat cairan dan elektrolit yang dapat memicu hipotensi, aritmia, dan iskemia miokard
- Sindrom kardiorenal tipe- 4
  - Etiologi terjadinya gagal jantung pada PGK multifaktorial
  - Fokus pada PGK adalah untuk memperlambat atau bila mungkin mencegah progresivitas PGK dengan mengobati kondisi penyebab, antara lain:
    - Regulasitekanan darah secara ketat dengan target tekanan darah <130/80 mmHg)
    - Regulasigula darah dengan target HbA1C <7%
    - Diit rendah protein
    - Mengobati dislipidemia
    - Mengobati gangguan keseimbangan calcium-fosfat
    - Mencegah hiperkalemia
    - Mengontrol asidosis metabolik
  - Terapi pengganti ginjal diperlukan untuk pasien yang mengalami progresivitas sehingga mencapai PGK tahap 5
- Sindrom kardiorenal tipe- 5
  - Pencegahan ditujukan terutama pada faktor sistemik
  - Pada sepsis diberikan antibiotik yang adekuat, bila timbul syok sepsisdiberikan obat-obatan golongan vasoaktif.

KESIMPULAN

- Terdapat hubungan yang sangat erat antara fungsi ginjal dan fungsi jantung yang diatur oleh suatu keseimbangan neurohormonal
- Gangguan fungsi pada satu organ tersebut dapat menginduksi gangguan fungsi organ lainnya secara timbal balik
- Berbagai faktor berperan dalam terjadinya SKR seperti inflamasi, nitrit oksida, sistem renin-angiotensin-aldosteron, aterosklerosis, sitokin-sitokin, dan aktivasi saraf simpatis.
- Dalam pengobatan perlu diperhatikan agartata laksana yang ditujukan pada satu organ, tidak akanmemperberat gangguan fungsi organ lainnya.

REFERENSI

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. Circulation 2003; 108:2154-69
2. Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? Nephrol Dial Transplant 2002; 17 : 7-10
3. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351:1285-95
4. Mittalhenkle A, Breen COS, , Shlipak MG, Fried LF, Katz R, et al. Cardivascular risk factors and incident acute renal failure in older adults: The cardiovascular health study. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 450-6
5. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S,Fishbane S.. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. Am J Nephrol 2007;27:55-62
6. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1987-96.
7. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Euro Heart J2009;1-12
8. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo B. Cardiorenal Syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 52; 1527-1539
9. Markum HMS. Sindrom Kardiorenal. Dalam : The 10th Jakarta Nephrology and Hypertension Course 2010; 131-42
10. Schlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. Circulation 2004;110:1514-17
11. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendams PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". Euro Heart J2005; 6:11-17
12. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Qualitative Initiative Workgroup: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. Crit Care 2004;8: R204-12
13. Mehta RL, Kellum JA, Sudhir VS, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care 2007;11:R31
14. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions-insights from the ESCAPE trial. J Am Coll Cardiol 2008;51:1268-74
15. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY.. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296-305
16. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ.. Acute renal failure in endotoxemiais caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. J Immunol 2002;168:5817-23
17. McCullough PA. Prevention of cardiorenal syndromes. In: Ronco C, Bellomo R, McCullough (ed). Cardiorenal syndromes in Critical Care. Karger - Switzerland 2010:101-1
18. Di Somma S, Gori CS, Salvatori E. How to manage cardiorenal syndromes in the emergency room. In: Ronco C, Bellomo R, McCullough PA (ed). Cardiorenal syndrome in Critical Care. Karger - Switzerland 2010;165:93-100

287

HEMODIALISIS; PRINSIP DASAR DAN PEMAKAIAN KLINIKNYA

Suhardjono

Penyakit ginjal kronik (PGK) saat ini sudah menjadi epidemi global danprevalensinya sangat meningkat di seluruh dunia, baik di negara maju maupun negara berkembang. Di Amerika Serikat prevalensi PGK mencapai 17%, sedangkan di Indonesia mencapai12,5% padapopulasi dewasa. Sebagian besar pasien PGK mengalami kematian akibat komplikasi kardiovaskular (KV), hanya sebagian kecil yang mencapai tahap terminal (PGK tahap 5) yang memerlukan pengobatan pengganti ginjal. Saat ini, diperkirakan terdapat 100.000 pasien yang memerlukan pengobatan pengganti ginjal di Indonesia. Hal ini merupakanmasalah besar mengingat tingginya risiko komplikasi, morbiditas dan mortalitas KV, serta biaya pengobatan yang sangat tinggi.

Hemodialisis (HD) masih merupakan terapi pengganti ginjal utama disamping peritoneal dialisis dan transplantasi ginjal di sebagian besar negara di dunia. Terdapat lebih dari 2 juta pasien yang saat ini menjalani HD di seluruh dunia. Hemodialisis terbanyak dilakukan di Amerika Serikatyang mencapai sekitar 350.000 orang, Jepang 300.000 orang, sedangkan di Indonesia mendekati 15.000 orang. Lama hidup pasien yang menjalani dialisis di Jepang paling panjang danmortalitas karena KV rendah, sedangkan di Indonesia mortalitaskarena KVmasih sangat tinggi.

Kebutuhan akan dialisis yang tinggi menyebabkan pertumbuhan unit dialisis yang cepat di seluruh Indonesia. Hal ini tidak didukung oleh ketersediaan sumber daya manusia dan pembiayaan yang memadai sehingga menyebabkan masalah dalam pelayanan medik. Sampai saat ini hemodialisis menjadi pengobatan yang sangat mahal. Hal ini disebabkan tingginya harga dialiser dan bahan medis habis pakai, terapi yang harus dilakukan seumur hidup secara teratur sebanyak 2-3 kali per minggu atau lebih, serta biaya untukpenambahan obat-obatan atau tindakan yang dilakukan karena terjadi komplikasi.

Berbagai teknik dialisis saat ini telah dikembangkan dan diaplikasikan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas, serta untuk mencapai kualitas hidup yang optimal dengan efisiensi yang tinggi.

PRINSIP HEMODIALISIS

Hemodialisis dapat didefinisikan sebagai suatu proses pengubahankomposisi solut darah oleh larutan lain (cairan dialisat) melalui membran semipermiabel (membran dialisis).Saat ini terdapat berbagai definisi hemodialisis, tetapi pada prinsipnya hemodialisis adalah suatu proses pemisahan atau penyaringan atau pembersihan darah melalui suatu membran yang semipermeabel yang dilakukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal baik yang kronik maupun akut.

Hemodialisis merupakan gabungan dari proses difusi dan ultrafiltrasi. Difusi adalah pergerakan zat terlarut melalui membran semipermeabel berdasarkan perbedaan konsentrasi zat atau molekul. Laju difusi terbesar terjadi pada perbedaan konsentrasi molekul terbesar. Ini adalah mekanisme utama untuk mengeluarkan molekul kecil seperti urea, kreatinin, elektrolit, dan untuk penambahan serum bikarbonat. Laju difusi sebanding dengan suhu larutan (meningkatkan gerakan molekul secara acak) dan berbanding terbalik dengan viskositas dan ukuran molekul yang dibuang (molekul besar akan terdifusi dengan lambat). Dengan meningkatkan aliran darah yang melalui dialiser, akan meningkatkan klirens dari zat terlarut dengan berat molekul rendah (seperti urea, kreatinin, elektrolit) dengan tetap mempertahankan gradien konsentrasi yang tinggi. Zat terlarut yang terikat protein tidak dapat dibuang melalui difusi karena protein yang terikat tidak dapat melalui membran. Hanya zat terlarut yang tidak terikat protein yang dapat melalui membran atau terdialisis.

Ultrafiltrasi adalah aliran konveksi (air dan zat terlarut) yang terjadi akibat adanya perbedaan tekanan hidrostatik maupun tekanan osmotik. Air dan zat terlarut dengan berat molekul kecil dapat dengan mudah melalui membran semipermeabel, sedangkan zat terlarut dengan berat molekul besar tidak akan melalui membran semipermeabel. Ultrafiltrasi terjadi sebagai akibat dari perbedaan tekanan positif pada kompartemen darah dengan tekanan negatif yang terbentuk dalam kompartemen dialisat yang dihasilkan oleh pompa dialisat atau *transmembran pressure*(TMP). Nilai ultrafiltrasi tergantung pada perbedaan/gradien tekanan per satuan waktu. Karakteristik membran menentukan tingkat filtrasi, membran *high flux* mempunyai permukaan kontak yang lebih tipis dan memiliki pori-pori yang besar sehingga mempunyai tahanan yang rendah untuk filtrasi. Permeabilitas membran diukur dengan koefisien ultra filtrasi dengan satuan mL/ mmHg/ jam dengan kisaran antara 2-50 mL/mmHg/jam.

Selain kemampuan difusi dan filtrasi, membran dialisis yang sintetik mempunyai kemampuan untuk mengadsorpsi protein, seperti sitokin, interleukin, dan lain-lain.sehingga dapat mengurangi konsentrasi interleukin dan protein lain yang terlibat dalam proses inflamasi atau sindrom uremia. Hal ini tentu sangat bermanfaat pada pasien dengan inflamasi.

PROSES HEMODIALISIS KONVENSIONAL DAN HEMOFILTRASI

Dalam proses hemodialisis, proses difusi dan filtrasi berjalan secara bersamaan serta dapat diprogram sesuai dengan keadaan klinis pasien. Proses dialisis memerlukan cairan dialisat yang mengalir dengan arah berlawanan terhadap darah *(countercurrent)* sehingga tetap mempertahankan kecepatan difusi yang optimal.

Hemofiltrasi (HF) sangat berbeda dari HD dalam mekanisme perubahan komposisi darah. Pada teknik hemofiltrasi, dipakai prinsip konveksi dengan tekanan hidrostatik dan membran *high flux*, sehingga ultrafiltrat yang berupa larutan (air dan zat yang terlarut), dapat banyak keluar melalui membran dialiser. Plasma ultrafiltrat digantikan dengan larutan elektrolit, atau cairan yang diproduksi oleh mesin dialisis sendiri secara *on-line*. Pembuangan zat terlarut dicapai dengan proses konveksi dan kontrol volume berdasarkan selisih antara volume cairan yang dikeluarkan dan cairan penggantinya.

Pada HF yang paling sederhana, darah diberikan tekanan melewati satu sisi dari membran yang permeabilitasnya tinggi, sehingga air dan zat yang terlarut sampai sebesar 20 kD dapat keluar melalui membran dengan aliran konveksi, besarannya tergantung pada tipe membran dan permeabilitasnya. Selama HF, filtrat akan dibuang dan pasien menerima cairan pengganti baik itu sebelum (predilusi) atau setelah (pascadilusi) dialiser. Kecepatan pembuangan cairan dan substitusi cairan infus disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Terdapat berbagai teknik hemofiltrasi antara lain *slow continuous hemofiltration*(SCHF) yang digunakan pada keadaan gangguan ginjal akut sehingga dapat mempertahankan keseimbangan cairan yang optimal. Proses hemofiltrasi ini tidak memerlukan cairan dialisat. Apabila dilakukan dengan mesin khusus cara ini disebut sebagai CRRT (*continuous renal replacement treatment*), yang sering dipakai pada pasien perawatan intensif.Apabila menggunakan mesin HD yang konvensional, tanpa dialisat, proses ini disebut juga sebagai *Continuous VenoVenous Hemofiltration* (CVVH).

Berbagai variasi dari hemofiltrasi atau terapi konveksi ini sangat berkembang sehingga tidak hanya dipakai pada gangguan ginjal akut saja, akan tetapi pada PGK untuk mengeluarkan molekul berukuran sedang *(middle molecule)*, mengurangi mediator inflamasi, dan mengurangi komplikasi dialisis jangka panjang. Terapi konveksi ini banyak dipakai pada gangguan ginjal akut antara lain karena dapat mengeluarkan cairan lebih banyak.

Hemodiafiltrasi (HDF) menggabungkan manfaat dari hemodialisis (kecepatan transpor yang tinggi dari solut dengan berat molekul rendah melalui difusi) dan hemofiltrasi (transpor konveksi substansi yang tinggi). Pada pasien PGK tahap akhir, HDF dipakai sebagai terapi pengganti intermiten untuk keadaan-keadaan khusus. HDF memberikan beberapa manfaat dalam optimalisasikoreksi anemia, mengurangi atau mengatasi inflamasi, stres oksidatif, profil lipid, dan produk kalsium-fosfat pasien PGK tahap akhir. Saat ini, teknik hemodiafiltrasi masih mahal, sehingga pemakaiannya masih sangat terbatas.

INDIKASI HEMODIALISIS

Panduan dari *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) tahun 2006 merekomendasikan untuk mempertimbangkan manfaat dan risiko memulai terapipengganti ginjal (TPG) pada pasien dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eLFG) kurang dari 15 mL/ menit/ 1,73 m^2 (PGK tahap 5). Akan tetapi kemudian terdapat bukti-bukti penelitian baru bahwa tidak terdapat perbedaan hasil antara yang memulai dialisis dinidengan yang terlambat memulai dialisis(*early versus late dialysis*). Oleh karena itu pada PGK tahap 5, inisiasi (saat memulai) HD dilakukan apabila ada keadaan sebagai berikut.

1. Kelebihan *(Overload)* cairan ekstraselular yang sulit dikendalikan dan/ atau hipertensi.

2. Hiperkalemia yang refrakter terhadap restriksi diit dan terapi farmakologis.
3. Asidosis metabolik yang refrakter terhadap pemberian terapi bikarbonat.
4. Hiperfosfatemia yang refrakter terhadap restriksi diit dan terapi pengikat fosfat.
5. Anemia yang refrakter terhadap pemberian eritropoietin dan besi.
6. Adanya penurunan kapasitas fungsional atau kualitas hidup tanpa penyebab yang jelas.
7. Penurunan berat badan atau malnutrisi, terutama apabila disertai gejala mual, muntah, atau adanya bukti lain gastroduodenitis.
8. Selain itu indikasi segera untuk dilakukannya hemodialisis adalah adanya gangguan neurologis (seperti neuropati, ensefalopati, gangguan psikiatri), pleuritis atau perikarditis yang tidak disebabkan oleh penyebab lain, serta diatesis hemoragik dengan pemanjangan waktu perdarahan.

KONTRAINDIKASI HEMODIALISIS

Kontraindikasi absolut untuk dilakukanhemodialisis adalah apabila tidak didapatkannya akses vaskular. Kontraindikasi relatif adalah apabila ditemukan adanya kesulitan akses vaskular, fobia terhadap jarum, gagal jantung, dan koagulopati.

DOSIS HEMODIALISIS

Sampai tahun 1970-an para dokter spesialis dalam bidang ginjal menentukan dosis HD atas dasar pertimbangan klinis saja, bahkan lebih memperhatikan pengeluaran air dibandingkan usaha untuk mengeluarkan sisa metabolisme. Efisiensi dialisis ditentukan oleh laju aliran darah dan dialisat melalui dialiser yang sesuai dengan karakteristik dari dialiser. Dosis dialisis yang didefinisikan sebagai jumlah bersihan fraksi urea dalam satu sesi dialisis, dipengaruhi oleh ukuran tubuh pasien, fungsi ginjal sisa, asupan protein dalam makanan, derajat anabolisme atau katabolisme, dan adanya komorbid.

Kecukupan (*adequacy*) dialisis menjadi target dosis dialisis. Pada awalnya kecukupan dialisis ditentukan atas dasar kriteria klinis, kemudian atas dasar formula Kt/V, suatu formula yang didapatkan atas analisis penelitian NCDS*(National Cooperative Dialysis Study),* seperti yang direkomendasi KDOQI. Pengertian K adalah klirens urea dari dialiser, t lama dialisis, dan V adalah volume distribusi urea. Untuk HD yang dilaksanakan 3 kali 4 jam dalam seminggu dianjurkan minimal mencapai nilai Kt/V yang dilaksanakan (*delivered* Kt/V) adalah 1.2 dengan target 1,4. Kt/V yang lebih tinggi tidak menurunkan survival lebih lanjut. Guna keperluan praktis saat ini dipakai juga URR (% *urea reduction rate*), atau besarnya penurunan ureum dalam persen, URR= 100% x (1- (Ureum sebelum/ Ureum sesudah dialisis)). Dalam panduan dianjurkan pada hemodialisis 3 x seminggu target URR setiap kali HD adalah diatas 65%.

Panduan hemodialisis dari Inggris menyatakan HD minimal adalah 3 kali seminggu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dialisis yang semakin sering, setiap hari, lebih efektif dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas.

AKSES VASKULAR DIALISIS

Akses vaskular dialisis diperlukan untuk memperoleh aliran darah yang cukup besar. Akses ini dapat berupa fistula (arteri-vena), graft, maupun kateter intra vena, yang berfungsi untuk mengalirkan darah saat HD. Fistula dibuat dengan melakukan anastomosis arteri ke vena (misalnya fistula Brescia-Cimino dimana dibuat anastomosis *end to side* dari vena sefalika dan arteri radialis) sehingga terbentuk suatu arterialisasi dari vena. Hal ini memungkinkan untuk dilakukannya penusukan jarum yang besar ke dalam sirkulasi sehingga dapat mengalirkan darah sampai lebih dari 300 ml/menit. Fistula memiliki patensi jangka panjang paling lama diantara semua pilihan akses dialisis. Di Amerika Serikat banyak pasien dipasang *graft* arteriovenosus (yaitu interposisi bahan prostetik, biasanya politetrafluoroetilen, diantara arteri dan vena).

Graft dan kateter intravaskular cenderung dipakai pada pasien dengan diameter vena yang lebih kecil atau pasien dengan vena yang telah mengalami kerusakan akibat penusukan berulang atau pasca perawatan yang lama. Komplikasi paling serius pada pemakaian *graft* adalah terjadinya trombosis dan kegagalan *graft* yang terutama disebabkan oleh hiperplasia intima pada anastomosis antara *graft* dan vena resipien. *Graft* dan kateter memiliki angka kejadian infeksi yang lebih tinggi dibandingkan fistula.

DISAIN DIALISER

Dialiser memungkinkan terjadinya transfer solut dan air melalui membran semipermiabel. Aliran dialisat dan darah adalah terpisah dan berlawanan arah (*countercurrent*). Dialiser memiliki empat pintu (*port*), satu pintu masuk (*inlet*) dan satu pintu keluar (*outlet*), masing-masing untuk darah dan dialisat. Membran semipermiabel memisahkan kompartemen darah dengan kompartemen dialisat. Proses transpor yang melewati membran adalah difusi (dialisis) dan konveksi (ultrafiltrasi). Pembuangan solut dengan berat molekul kecil terutama terjadi melalui proses difusi; komponen yang lebih besar, seperti β2-mikroglobulin, dikeluarkan lebih efektif melalui proses konveksi. Dialiser *hollow-fiber* atau serat kapiler saat ini merupakan disain yang paling efektif, yang memungkinkan proses dialisis dengan efisiensi tinggi dan resistensi yang rendah untuk mengalir dalam alat yang kecil.

Pada saat ini terdapat tiga bahan dasar membran dialisis. Pada generasi awal terbuat dari selulosa yang kemudian dikembangkan menjadi selulosa yang dimodifikasi seperti selulosa asetat, selulosa diasetat, selulosa triasetat. Saat ini banyak dipakai membran yang terbuat dari bahan sintetis, seperti *polyacrylonitrile, polysulfone, polycarbonate, polyamide, polymethylmethacrylate*, dan lain lain. Perbedaan utama dari bahan-bahan ini adalah efek biokompatibilitas, besar klirens, dan daya filtrasinya. Selain itu membran sintetik dapat mengadsorbsi molekul protein. Setiap macam dialiser mempunyai ukuran luas permukaan membran yang bervariasi antara 1,3 – 2,0 m^2. Besaran klirens tergantung pada tipe dialiser, yang ditentukan oleh klirens ureum pada laju aliran darah tertentu untuk mewakili molekul kecil dan klirens vitamin B12 yang mewakili molekul sedang .

Biokompatibilitas didefinisikan sebagai kemampuan membran untuk mengaktivasi kaskade komplemen. Adanya kontak darah dengan jalur dan beberapa tipe membran akan memicu respon inflamasi yang sama dengan yang terjadi akibat infeksi. Biokompatibilitas menunjukkan adanya membran yang tidak menghasilkan toksin, injuri atau respon imunologis saat kontak dengan darah. Walaupun banyak komponen dari prosedur dialisis yang turut menentukan biokompatibilitas, namun membran sendirilah yang memegang peranan utama.

AIR DAN PENGOLAHAN AIR

Sesi HD standar selama 4-5 jam akan membuat pasien terpapar oleh 120 sampai 160 liter air, sehingga kualitas air menjadi sangat penting untuk kesehatan pasien. Air untuk dialisat harus diolah, mengalami proses filtrasi, pelunakan dan deionisasi, terakhir dimurnikan dengan proses *reverse osmosis*. *Reverse osmosis* merupakan proses yang mendorong air melewati membran semipermiabel pada tekanan yang sangat tinggi untuk membuang kontaminan mikrobiologis dan lebih dari 90% ion terlarut.

Standar organisasi internasional untuk kualitas kimia air pada hemodialisis telah dipakai secara luas. Dengan penggunaan dialiser yang kemampuan filtrasinya tinggi, diperlukan air dialisat *ultra pure*.Air yang berasal dari perusahaan air minum dapat mengandung berbagai kontaminan yang toksik terhadap pasien HD. Zat yang ditambahkan ke dalam air PAM seperti aluminium dan kloramin menyebabkan morbiditas yang bermakna. Akumulasi aluminium dapat menyebabkan gangguan neurologis berat (gangguan bicara, spasme otot, kejang, dan demensia), penyakit tulang, dan anemia yang resisten terhadap terapi eritropoietin.

Bakteri gram negatif menghasilkan endotoksin (lipopolisakarida pirogenik dari dinding sel terluar bakteri), dan fragmen dari endotoksin tersebut bertanggung jawab atas sebagian gejala yang timbul berhubungan dengan dialisis (*dialysis-related symptoms)*. Paparan terhadap bakteri dan endotoksin dihubungkan dengan gejala rigor, hipotensi, dan demam. Meskipun kadar kontaminan mikrobiologis rendah, namun dapat berperan pada kejadian inflamasi kronik pada pasien HD.

ANTIKOAGULAN

Untuk mencegah pembekuan darah di dalam sistem ekstra korporeal, selama proses hemodialisis diperlukan zat anti koagulan , yang dapat berupa *unfractionated heparin* (UFH), atau *low-molecular weight heparin* (LMWH). Umumnya antikoagulan ini diberikan secara infus kontinyu, atau bolus heparin berulang (pada UFH), atau bolus LMWH tunggal. Sejumlah modalitas lain tersedia bagi pasien dengan risiko perdarahan yang tinggi atau bagi mereka yang memiliki kontraindikasi terhadap pemberian heparin, misalnya pembilasan dengan larutan NaCl, antikoagulan regional dengan sitrat, prostasiklin, danaparoid, argatroban (*direct thrombin inhibitor*), dan lepirudin (*recombinant hirudin*). Aktivasi neutrofil menurun pada pemakaian antikoagulan regional dengan sitrat dibandingkan dengan heparin.

KOMPLIKASI AKUT HEMODIALISIS

Hipotensi merupakan komplikasi akut yang sering terjadi selama HD, terutama pada pasien dengan diabetes. Sejumlah faktor risiko terjadinya hipotensi adalah ultrafiltrasi dalam jumlah besar disertai mekanisme kompensasi pengisian vaskular (*vascular filling*) yang tidak adekuat, gangguan respon vasoaktif atau otonom, *osmolar shift*, pemberian antihipertensi yang berlebihan, dan menurunnya kemampuan pompa jantung. Pasien dengan fistula arteriovenous dan *graft* dapat mengalami gagal jantung *high output* akibat adanya *shunt* darah pada akses; dan mungkin memerlukan ligasi dari fistula atau *graft*. Pemakaian *buffer* asetat dalam dialisat sudah mulai ditinggalkan karena efek vasodilatasi dan kardiodepresifnya, dan sejak diperkenalkannya dialisat bikarbonat maka kejadian hipotensi selama dialisis telah menurun.

Hipotensi saat HD dapat dicegah dengan melakukan evaluasi berat badan kering dan modifikasi dari ultrafiltrasi, sehingga diharapkan jumlah cairan yang dikeluarkan lebih banyak pada awal dibandingkan di akhir dialisis. Cara lain yang dapat dilakukan adalah ultrafiltrasi bertahap/sekuensial yang dilanjutkan dengan dialisis, mendinginkan dialisat selama dialisis berlangsung, dan menghindari makan berat selama dialisis.

Kram otot juga sering terjadi selama dialisis dan penyebabnya masih belum jelas. Beberapa faktor pencetus yang dihubungkan dengan kejadian kram otot ini adalah adanya gangguan perfusi otot karena pengambilan cairan yang agresif dan pemakaian dialisat rendah sodium. Beberapa strategi yang dipakai untuk mencegah kram otot adalah mengurangi jumlah volume cairan yang diambil selama dialisis, melakukan *profiling* ultrafiltrasi, dan pemakaian dialisat yang mengandung kadar natrium tinggi atau *modeling* natrium.

Reaksi anafilaktoid terhadap dialiser, terutama pada pemakaian pertama, sering dilaporkan terjadi pada membran bioinkompatibel yang mengandung selulosa. Reaksi terhadap dialiser dapat dibagi menjadi dua tipe, yaitu A dan B. Pada reaksi tipe A terjadi reaksi hipersensitivitas intermediate yang diperantarai oleh IgE terhadap etilen oksida yang dipakai untuk sterilisasi dialiser yang baru. Reaksi ini biasanya muncul segera setelah terapi dimulai (dalam beberapa menit pertama) dan dapat berkembang menjadi reaksi anafilaksis yang *full-blown* jika dialisis tidak segera dihentikan. Untuk mengatasinya, dapat diberikan steroid atau epinefrin apabila gejala klinisnya berat. Reaksi tipe B terdiri dari kumpulan gejala dari nyeri dada dan punggung yang tidak spesifik yang mungkin disebabkan oleh aktivasi komplemen dan pelepasan sitokin. Gejala-gejala ini biasanya terjadi dalam beberapa menit setelah dialisis dimulai dan akan membaik seiring dengan berlangsungnya dialisis.

KOMPLIKAS I JANGKA PANJANG

Penyakit kardiovaskular menjadi penyebab utama kematian pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) selain dari infeksi. Penyebab dasar penyakit kardiovaskular berkaitan dengan faktor risiko seperti diabetes melitus, inflamasi kronik, perubahan besar pada volume ekstraselular (terutama pada penambahan berat badan interdialitik yang besar), tatalaksana hipertensi yang tidak adekuat, dislipidemia, anemia, kalsifikasi vaskular, hiperhomosisteinemia, dan mungkin juga diakibatkan oleh perubahan hemodinamik kardiovaskular selama dialisis berlangsung. Pada pasien PGK dikenal faktor risiko yang tradisional seperti yang didapat dari penelitian Framingham dan faktor risiko non-tradisional atau yang berkaitan dengan dialisis atau PGK. Beberapa strategi kardioprotektif konvensional antara lain obat *angiotensin converting enzyme-inhibitor* (ACE-I), *Angiotensin Receptor Blocker*(ARB), penurun lipid, aspirin, penghambat beta adrenergik. Berbagai teknik dialisis seperti pemakaian dialiser *high flux*, HD jangka panjang, HD setiap hari, hemodiafiltrasi, telah berhasil menurunkan morbiditas dan mortalitas.

KESIMPULAN

Saat ini hemodialisis merupakan salah satu pengobatan pengganti ginjal yang paling banyak dipakai. Walaupun masih banyak kendala, tetapi hemodialisis sudah berhasil memperpanjang umur pasien PGK tahap terminal dan memberikan kualitas hidup yang baik. Dialisis saat ini masih tetap dikembangkan untuk mendapatkan cara yang lebih nyaman, lebih murah, dan efektif bagi pasien PGK.

REFERENSI

1. Daugirdas JT. Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, eds. Handbook of Dialysis. 4th Ed. Philadelphia:LippincoottWilliam&Wilkins; 2007. p. 26-58.
2. Hoenich NA, Ronco C. Selecting a dialyser:technical and clinical considerations. In: Nissenson AR, Fine RN, eds. Handbook of Dialysis Therapy. 4th Ed. Philadelphia:Elsevier; 2008. p. 263-78.
3. Hoenich NA, Levin R. Water treatment for dialysis: technology and clinical implications. In: Ronco C, Cruz DN, eds. Hemodialysis – From Basic Research to Clinical Trials. Vol. 161. Karger: 2008. p. 1-6.
4. Kotanko P, Kuhlmann MK, Levin NW. Hemodialysis: Principles and techniques. In: Foege J, Johnson RJ, Feehalli J, eds. Comprehensive clinical nephrology. 4th Ed. St.Louis, Missouri:Elsevier; 2010. p. 1053-9.

288

DIALISIS PERITONEAL

Imam Parsudi, Parlindungan Siregar, Rully M.A. Roesli

PENDAHULUAN

Dialisis peritoneal (DP) sudah lama dikenal. Sarjana pertama yang melakukan DP di klinik pada seorang pasien uremia karena obstruksi ureter akibat kanker kandungan adalah Ganter (1923). Perkembangan selanjutnya memakan waktu cukup lama dan baru Maxwell (1959) mengajukan teknik dialisis intermiten yang merupakan modifikasi dari teknik yang diajukan Grollman, dkk (1951). Sampai saat ini teknik ini masih tetap terpakai. Perkembangan selanjutnya ditunjang dengan tersedianya antibiotik serta cairan dialisat komersial.

Dialisis peritoneal adalah salah satu bentuk dialisis untuk membantu penanganan pasien GGA (Gagal Ginjal Akut) maupun GGK (Gagal Ginjal Kronik), menggunakan membran peritoneum yang bersifat semipermeabel. Melalui membran tersebut darah dapat difiltrasi. Keuntungan Dialisis Peritoneal (DP) bila dibandingkan dengan hemodialisis, secara teknik lebih sederhana, cukup aman serta cukup efisien dan tidak memerlukan fasilitas khusus, sehingga dapat dilakukan di setiap rumah sakit. Pada saat ini pun DP masih menempati kedudukan cukup penting untuk menangani kasus-kasus tertentu dalam rumah sakit besar dan modern.

PRINSIP DASAR DIALISIS PERITONEAL

Untuk dialisis peritoneal akut biasa dipakai *stylet-catheter* (kateter peritoneum) untuk dipasang pada abdomen masuk dalam kavum peritoneum, sehingga ujung kateter terletak dalam kavum Douglasi. Setiap kali 2 liter cairan dialisis dimasukkan dalam kavum peritoneum melalui kateter tersebut. Membran peritoneum bertindak sebagai membran dialisis yang memisahkan antara cairan dialisis dalam kavum peritoneum dan plasma darah dalam pembuluh darah di peritoneum. Sisa-sisa metabolisme seperti ureum, kreatinin, kalium dan toksin lajn yang dalam keadaan normal dikeluarkan melalui ginial, pada gangguan faal gjnjal akan tertimbun dalam plasma darah. Karena kadarnya yang tinggi akan mengalami difusi melalui membran peritoneum dan akan masuk dalam cairan dialisat dan dari sana akan dikeluarkan dari tubuh. Sementara itu setiap waktu cairan dialisat yang sudah dikeluarkan diganti dengan cairan dialisat baru.

Cairan Dialisat

Susunan cairan dialisat mengandung elektrolit dengan kadar seperti pada plasma darah normal. Komposisi elektrolit cairan dialisat bervariasi. namun prinsipnya kurang lebih seperti terlihat pada tabel 1. Pada umumnya cairan dialisat tidak mengandung kalium, karena tujuannya untuk mengeluarkan kalium yang tertimbun karena terganggunya fungsi ginjal. Bila DP dilakukan pada pasien dengan kadar kalium dalam batas normal, untuk mencegah terjadinya hipokalemia. dalam cairan dialisat dapat ditambahkan kalium 3,5-4,5 mEq/ liter cairan dialisat.

Tiap 1 liter cairan dialisat mengandung: 5.650 gram NaCl, 0294 gram $CaCl_2$, 0,153 gram $MgCl_2$, 4.880 gram Nalaktat dan 15.000 gram glukosa. Bila cairan dialisat mengandung kadar glukosa lebih dari 1.5% kita sebut cairan dialisat hipertonik (2,5; 3,5; dan 4,25%). Berdasarkan prinsip perbedaan tekanan osmotik, maka cairan dialisat hipertonik ini dapat digunakan untuk mengeluarkan cairan tubuh yang berlebihan. Heparin ditambahkan dalam cairan dialisat dengan tujuan untuk mencegah pembentukan fibrin yang dapat mengganggu aliran cairan, biasanya diberikan pada permulaan dialisat dengan dosis 500-1000 U tiap 2 liter cairan.

Indikasi Pemakaian Dialisis Peritoneal

Dialisat peritoneal dapat digunakan pada pasien :

1. Gagal ginjal akut (dialisat peritoneal akut)
2. Gangguan keseimbangan cairan, elektrolit atau asam basa.
3. Intoksikasi obat atau bahan lain
4. Gagal ginjal .kronik (dialisat peritoneal kronik)
5. Keadaan klinis lain di mana DP telah terbukti manfaatnya.

Kontraindikasi Dialisais Peritoneal

1. Kontraindikasi absolut : tidak ada
2. Kontraindikasi relatif : keadaan-keadaan yang kemungkinan secara teknis akan mengalami kesulitan atau memudahkan terjadinya komplikasi seperti gemuk berlebihan, perlengketan peritoneum, peritonitis lokal, operasi atau trauma abdomen yang baru saja terjadi, kelainan intraabdomen yang belum diketahui sebabnya, luka bakar dinding abdomen yang cukup luas terutama bila disertai infeksi atau perawatan yang tidak adekuat.Salah satu cara yang sering digunakan untuk menilai efisiensi DP adalah dengan menentukan *peritoneal clearance* (klirefls peritoneal) dengan rumus:

$$\mathbf{Cp} = \frac{U \times V}{P}$$

Cp : *Peritoneal Clearance*
U : Konsentrasi zat tersebut dalam cairan dialisat yang keluar dari kavum peritoneum (mg%).
p : Konsentrasi zat tersebut dalam darah atauplasma (mg%)
V : Volume cairan dialisat tiap menit (mL)

Faktor yang mempengaruhi klirens peritcneum adalah besar kecilnya molekul, kecepatan cairan dialisat, *equilibration-time (dwell time* = lamanya cairan dialisat berada dalam kavum peritoneum), suhu cairan dialisat, tekanan osmosis cairan dialisat, permeabilitas peritcneum, dan aliran darah dalam kapiler peritoneum.

KOMPLIKASI DIALISIS PERITONEAL

Komplikasi DP dapat berupa komplikasi mekanis dan komplikasi radang.

a. Komplikasi mekanis
    - Perforasi organ abdomen (usus, aorta, kandung kencing, atau hati).
    - Perdarahan yang kadang-kadang dapat menyumbat kateter .
    - Gangguan *drainase* (aliran cairan dialisat)
    - Bocornya cairan dialisat
    - Perasaan tidak enak dan sakit dalam perut.
b. Komplikasi metabolik
    - Gangguan keseimbangan cairan, elek- tronit dan asam basa.
    - Gangguan metabolisme karbohidrat perlu diperhatikan terutama pada penyandang DM berupa hiperglikemia tak terkendali dan kemungkinan dapat juga terjadi hipoglikemia post dialisis.
    - Kehilangan protein yang terbuang lewat cairan dialisat.
    - Sindrom disequilibrium. Sindrom ini terdiri atas kumpulan gejala-gejala berupa sakit kepala, muntah, kejang, disorientasi, hipertensi, kenaikan tekanan cairan serebrospinal, koma, dan dapat menyebabkan kematian pasien. Komplikasi ini dapat terjadi pada pasien dengan kadar ureum tinggi, di mana koreksi kelainan biokimiawi terjadi terlalu cepat dan lebih sering terjadi pada pasien dengan overhidrasi. Patogenesis sindrom ini belum diketahui dengan pasti. Salah satu teori yang banyak dianut adalah karena lambatnya koreksi/penurunan ureum dalam otak dan cairan serebrospinal bila dibandingkan dengan darah. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya perbedaan tekanan osmotik dengan akibat edema otak. Teori lain: teori hipoglikemia, perubahan pCO2 dan pH. pergeseran elektrolit ovemidrasi, dan kenaikan perbandingan K/Ca serum.
c. Komplikasi radang
    - Infeksi alat pernapasan. biasanya berupa pneumonia atau bronkitis purulenta.
    - Sepsis lebih sering terjadi pada pasien dengan infeksi fokal di luar peritoneum seperti pneumonia atau pielonefritis.
    - Peritonitis.

INDIKASI DP PADA GAGAL GINJAL AKUT

Pasien GGA dapat dilakukan DP atas dasar :

1. DP pencegahan : DP dilakukan setelah diagnosis GGA ditegakkan.
2. DP dilakukan atas indikasi :
    - Indikasi klinis : keadaan umum jelek dan gejala klinis nyata.
    - Indikasi biokimiawi: Ureum darah >200 mg%, Kalium <6 mEq/L, HCO3 < 10-15 mEq/L, pH < 7,1.

PERBEDAAN DP DAN HD PADA PASIEN GGK

Dialisis pada pasien GGA dapat dilakukan dengan DP atau HD tergantung keadaan/ kondisi pasien dan fasilitas yang tersedia. Pada saat ini RS yang cukup besar biasanya tersedia DP maupun HD. Pada salah satu pasien dapat lebih menguntungkan bila dilakukan DP, sedang yang lain lebih baik bila dilakukan HD. Stewart dkk (1966) menemukan bahwa dari kasus-kasus GGA, 20% lebih baik bila dilakukan DP, 20% lebih baik bila dilakukan HD dan sisanya 60% sama baiknya apakah dilakukan DP atau HD.

DP merupakan tindakan yang lebih sederhana, baik alat maupun prosedur pelaksanaannya dan dapat dilakukan di setiap RS tanpa fasilitas khusus. Cepat dapat dikerjakan tanpa persiapan sebelumnya dan dapat dilakukan dalam beberapa menit setelah dilakukan keputusan untuk melakukan dialisis. Persoalan waktu ini kadang-kadang sangat penting artinya seperti misalnya dalam menghadapi pasien dengan hiperkalemia berat. DP merupakan dialisis pilihan pada keadaan-keadaan berikut :

- Bila penggunaan antikoagulan merupakan kontraindikasi.
- Pasien dengan perubahan volume darah tiba-tiba yang tidak diinginkan (hemodinamik tidak stabil).
- Pasien dengan tekanan darah tidak stabil atau dalam keadaan *pre-shock.*
- Bayi, anak kecil dan pada usia lanjut yang secara teknis HD sukar dilakukan.
- Pasien memerlukan pengeluaran cairan tubuh yang sangat besar karena overhidrasi berat.
- Bila kanulasi pembuluh darah tidak memungkinkan.
- Pada pankreatitis akut baik disertai komplikasi GGA maupun tidak.

CONTINOUSAMBULATORYPERITONEALDIALYSIS (CAPD)

CAPD adalah salah satu bentuk DP kronik untuk pasien dengan gagal ginjal terminal (GGT). GGT adalah merupakan stadium akhir GGK saat pasien sudah tidak dapat lagi dipertahankan secara konservatif dan memerlukan terapi pengganti *(renal replacement therapy).* Terapi pengganti dapat berupa dialisis kronik atau transplantasi ginjal. Dialisis kronik dapat berupa HD dan DP. DP dapat berupa: a). *Intermittent Peritoneal Dialysis* (IPD). IPD dilakukan 3-5 kali perminggu dan tiap kali dialisis selama 8-14 jam. Jadi pada prinsipnya sama seperti HD kronik hanya waktu yang diperlukan setiap kali dialisis lebih lama karena efisiensinya jauh di bawah HD; b). *Continous Cyclic Peritoneal Dialysis* (CCPD). CCPD dilakukan tiap hari dan di- lakukan waktu malam hari, penggantian cairan dialisis sebanyak 3-4 kali. Cairan dialisis terakhir dibiarkan dalam kavum peritoneum selama 12-14 jam. Pada waktu malam cairan dialisis dibiarkan dalam kavum peritonium selama *21/2* -3 jam; c). *Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD). (Popovich & Moncrief, 1976), CAPD dilakukan 3-5 kali per hari, 7 hari per minggu dengan setiap kali cairan dialisis dalam kavum peritoneum *(dwell-time)* lebih dari 4 jam. Pada umumnya *dwell-time* pada waktu siang 4-6 jam, sedangkan waktu malam 8 jam. CAPD memberikan klirens ureum sama dengan yang dicapai HD 15 jam per minggu, namun klirens solut dengan Berat Molekul antara 1.000 -5.000 Dalton *(middle molecule)* 4-8x lebih besar dari HD. *Middle molecule* dianggap sebagai bahan toksin uremik yang diduga bertanggung jawab terhadap sindrom uremia. CAPD terbukti dapat mengendalikan keluh kesah dan gejala uremia dengan baik. namun penurunan konsentrasi toksin metabolik uremia tidak cepat, sehingga CAPD sebaiknya dimulai setelah dicapai pengendalian adekuat intoksikasi metabolik akut dengan teknik dialisis lain yang lebih efisien (HD atau IPD).

Saat ini CAPD dianggap sebagai salah satu bentuk dialisis yang sudah mantap dan merupakan dialisis pilihan bagi pasien yang amat muda, usia lanjut dan penyandang diabetes melitus. Sisanya pemilihan antara CAPD dan HD tergantung dari fasilitas dialisis, kecocokan serta pilihan pasien. Kesederhanaan. keamanan hidup tanpa mesin, perasaan nyaman, keadaan klinis yang baik, kebebasan pasien merupakan daya tarik CAPD bagi dokter maupun pasien. Problem utama sampai saat ini yang masih memerlukan perhatian adalah komplikasi peritonitis, meskipun saat ini dengan kemajuan teknologi angka kejadian peritonitis sudah dapat ditekan sekecil mungkin. *Patient survival* CAPD 1-5 tahun berturut- turut 99,77,67,60, dan 42%, sedangkan *technical survival* berturut-turut 77,58,46,40, dan 21%.

PROSEDUR CAPD DAN DIALISAT

Prosedur

CAPD adalah suatu teknik dialisis kronik dengan efisiensi rendah sehingga bila tidak dilakukan 24 jam per hari dan 7 hari per minggu tidak adekuat untuk mempertahankan pasien GGK stadium akhir. Kebanyakan pasien memerlukan rata-rata 4 kali pergantian per hari. Saat pergantian disesuaikan dengan waktu yang paling enak bagi pasien dengan sarat *dwell time* tidak boleh kurang dari 4 jam karena dalam waktu 4 jam baru akan terjadi keseimbangan kadar ureum antara plasma darah dan cairan dialisat. Ultrafiltrasi diperlukan untuk mengeluarkan cairan dari badan dan dapat dicapai dengan cairan dialisat hipertonik. Ultrafiltrasi sebanyak 2.000 mL dapat dicapai dengan 2 kali per- gantian dengan cairan dialisat 4,25%. Bila ultrafiltrasi kita lakukan terlalu cepat dapat terjadi kram, mual, muntah, dan hipotensi ortostatik.

Cairan Dialisat

Cairan dialisat yang ada pada saat ini di Indonesia terdiri atas 3 macam cairan yaitu dengan kadar dekstrosa 1,5%, 2,5% dan 4,25% dalam kantong plastik 2 liter. Susunan cairan dialisat sama dengan susunan elektrolit plasma darah normal tanpa kalium dengan osmolalitas lebih tinggi dari plasma 10smolalitas plasma 280 mOsm/'L) dan ditambah laktat (Tabel 1). Bila pasien normokalemia atau hipokalemia, perlu penambahan:1 KCl sampai konsentrasi 4 mEq/L untuk mencegah hipokalemia berat.

Heparin perlu ditambahkan bila ada peritonitis atau cairan dialisat mengandung fibrin atau protein terlalu banyak untuk mencegah tersumbatnya kateter dengan dosis 1.000 -2.000 USP units per liter cairan dialisat.

KONTRAINDIKASI CAPD

Kontraindikasi CAPD adalah penyakit diskus lumbalis, hipertrigl (seridemia familial, hernia pada dinding abdomen (perlu perbaikan dulu) dan pasien yang tidak bisa bekerjasama. Hati- hati melakukan CAPD bila ada perlengketan yang luas, distensi usus, kelainan abdomen yang belum terdiagnosis, luka bakar, dll.

HASIL PENGENDALIAN CAPD

1. BUN dan Kreatinin. Pasien dengan klirens kreatinin 2-5 cc/menit dengan CAPD selama 2-3 minggu, BUN = 50+5 mg% dan kreatinin plasma kurang dari 12 mg%. CAPD mempertahankan kedua parameter tersebut lebih rendah dari pada IPD.
2. Air Elektrolit dan Bikarbonat.

   Air dan natrium. Ultrafiltrasi sebanyak 2 liter per hari dapat dicapai dengan menggunakan 3 kali pergantian dengan dekstrosa 1,5% dan 2 kali pergantian dengan dekstrosa 4,25%. Setiap hari dapat dikeluarkan 3-4 gram Natrium sehingga keseimbangan Na dapat dicapai dengan mudah. Kebanyakan pasien dengan CAPD tidak membutuhkan pembatasan air dan garam.

   Elektrolit. Elektrolit dengan cepat mencapai normal dan sesudah 2 minggu CAPD dicapai kadar Na = 138 :t 3 mEq/L; Cl = 100 :t 5 mEq/L; K = 4,1 :t 0,4 mEq/L dan HCO3 = 25 :t 4 mEq/L. Pada beberapa pasien terjadi hipokalemia ringan dan memerlukan penambahan kalium per oral. Pengambilan solut tergantung dari konsentrasi dekstrosa dalam cairan dialisat. Kenaikan pengambilan solut oleh cairan hipertonik tidak hanya karena volume yang dikeluarkan lebih banyak tetapi juga oleh pengaruh *solvent drag* (Tabel 2).

   Meskipun relatif hanya sedikit kalium yang diambil waktu CAPD (18 mEq/L) perhari, sedangkan pasien tanpa pembatasan pemasukan kalium (50-80 mEq per hari), kadar kalium plasma darah tetap normal. Hal ini diduga karena kenaikan ekskresi kalium melalui tinja. Kalium menunjukkan balans positif dan setelah 6 bulan dengan CAPD terlihat menurunnya hormon paratiroid. CAPD tidak dapat mengeluarkan fosfat yang ada dalam makanan sehingga masih memerlukan obat pengikat fosfat dengan dosis kecil. Bikarbonat dengan konsentrasi laktat dalam cairan dialisat 35 mEq/L akan menyebabkan serum bikarbonat naik dari rata-rata 18 mEq/L menjadi 22,23 mEq/l
3. Hemoglobin dan Hematokrit. Selama kurang lebih 3 bulan setelah CAPD terjadi kenaikan Hb dan ini akan terus naik sampai mencapai nilai tertentu setelah bulan kesepuluh dan akhirnya diikuti penurunan dan pada umumnya stabil pada kadar 8 g/dl. Ini disebabkan kemungkinan karena pengambilan bahan toksik metabolik sehingga memungkinkan sumsum tulang bereaksi terhadap kenaikan eritropoietin yang biasa terjadi pada pasien uremia dan ini akan menyebabkan kenaikan Hb dan Ht. Akan tetapi setelah Hb naik. pacuan pada sistem eritropoietin menurun dan bila perbandingan antara eritropoietin dan zat toksik metabolik kembali ke nilai semula, Hb dan Ht akan kembali turun.
4. Protein Plasma dan Hilangnya Protein. Serum protein pada umumnya stabil pada nilai rendah normal dengan kadar albumin rata-rata 3.5 ± 0.8 mg%. Ini disebabkan karena hilangnya protein melalui membran peritoneum selama CAPD dan 75% dari protein yang hilang adalah albumin. Di samping protein (5-15 per hari) pasien CAPD juga akan kehilangan asam amino sebanyak 2-3 gram per hari. Kehilangan protein tergantung antara lain dari kadar dekstrosa cairan dialisat dan pernah tidaknya menderita peritonitis sebelumnya.
5. Glukosa Darah. Glukosa darah yang masuk ke dalam plasma selama CAPD antara 150-200g dan ini lebih kecil dari pada IPD. Pada pasien tanpa DM pada umumnya tidak menyebabkan hiperglikemia. Banyaknya glukosa yang masuk dalam darah ini yang sering dikaitkan dengan terjadinya kenaikan berat badan dan kolesterol serta trigliserida darah. Pada peyandang DM kadar glukosa darah dapat dikendalikan dengan pemberian insulin intraperitoneal atau kombinasi intraperitoneal dan subkutan.
6. Kolesterol dan Trigliserida Pasien dengan CAPD menunjukkan kenaikan kedua parameter tersebut dan diduga berkaitan dengan penyerapan glukosa ke dalam plasma. Dianjurkan sedapat mungkin tidak menggunakan cairan dialisat hipertonik.
7. Tekanan Darah. Pengendalian edema akan berhubungan dengan penuru nan tekanan darah dan ini terjadi bila digunakan cairan dialisat hipertonik.

EFEK PSIKOSOSIAL PASIEN DENGAN CAPD

Keuntungan yang paling utama pasien GGK stadium akhir dengan CAPD adalah hidup tanpa mesin yang memberikan kebebasan yang lebih dari pada terapi lain. Kesederhanaan, keamanan, hidup tanpa mesin, perasaan nyaman, keadaan klinis yang baik, kebebasan, pasien biaya yang relatif murah merupakan daya tarik CAPD baik bagi dokter maupun pasien.

Rehabilitasi pasien dengan CAPD ter nyata sama saja dengan pasien teknik lain. Telah dilaporkan beberapa perubahan fisis ke arah perbaikan antara lain menstruasi dapal teratur, nafsu seks kembali, gatal-gatal menghilang, tumbuhnya rambut di ketiak dan dada, perubahan warna dan kekeringan kulit dan lain sebagainya. Pada pasien dengan umur di bawah 50 tahun, CAPD tidak mengganggu dan mengurangi kepuasan hubungan kelamin, sedangkan di atas umur 50 tahun terjadi penurunan aktivitas seks mungkin karena penyakit kroniknya.

DIET PASIEN DENGAN CAPD

Tidak ada pembatasan ketat yang harus dilakukan terhadap diet pasien dengan CAPD namun perlu ditekankan pentingnya pengertian hubungan antara intake dan output, keseimbangan cairan dan elektrolit dan pengambilan produk metabolik oleh dialisis. Untuk menghindari balans. Nitrogen negatif, diet dianjurkan dengan protein tinggi (minimal 1,2 gram/kgBB/hari) dan energi tinggi. Balans negatif pada pasien CAPD disebabkan karena hilangnya protein (6-8 g/hari) dan asam amino (2-3 gram per hari), peritonitis. penurunan asupan prolein dan kalori yang umumnya terlihat setelah CAPD berlangsung 1 tahun dan adanya pacuan kronik terhadap katabolisme protein.

KOMPLIKASI

Komplikasi CAPD dapat kita bagi menjadi komplikasi teknis dan komplikasi medis.

Komplikasi Teknis pada umumnya bukan merupakan komplikasi serius dan mudah diatasi, terdiri antara lain bocornya cairan dialisat, sumbatan pada saat masuk atau keluarnya cairan dialisat, kesalahan letak kateter, dan lain sebagainya.

Komplikasi Medis pada umumnya dapat di atasi dengan mudah. Komplikasi ini antara lain hipotensi, keluhan gastrointestinal (mual, tumpah, hilangnya nafsu makan dll), sakit sendi dan sakit tulang punggung,kram, perasaan lelah, infeksi kulit sekitar tempat masuknya kateter, perasaan sakit di abdomen dan peritonitis.

Peritonitis adalah komplikasi yang sering dijumpai meskipun saat ini di beberapa pusat ginjal angka kejadian peritonitis menurun sampai serendah 1 *episode every 4 patients years* dan penurunan ini terutama karena lebih baiknya seleksi dan latihan pasien serta kemajuan teknologi seperti *connector, in line filters dan y tubing.* Gejala dan keluh kesah pasien terbanyak adalah keruhnya cairan dialisat serta sakit abdomen. Di samping itu dapat pula disertai mual, muntah, panas, menggigil maupun diare. Gejala fisis yang dapat dijumpai adalah ketegangan dinding perut, kenaikan temperatur dan leukositosis. Penyebab kuman paling sering adalah *Staphylococcus aureus* dan *epidermidis* (40-60%) yang merupakan gram positif. 20-40% disebabkan gram negatif dan sisanya karena fungi dan aseptik. Bila ada gejala- gejala peritonitis, segera dibuat kultur dan uji kepekaan. Sementara menunggu hasil laboratorium, dapat diberikan kombinasi sefalosporin (untuk gram positif) dan tobramisin (untuk gram negatif) intraperitoneal dan diberikan setiap pergantian cairan dialisat. Dosis antibiotik untuk mengatasi peritonitis yang diberikan intraperitoneal adalah sebagai berikut: (mg/L cairan dialisat), Metisilin (200), karbenisilin (200), sefalotin (200), sefoksitin (100), Vankomisin (20), Kanamisin .(20), Gentamisin (10), Tobramisin (10), Amikasin (20), klindamisin (20), kloramfenikol (20) dan amfoterisin (1-20).

REFERENSI

Beardsworth SF. Practical peritoneal dialysis. In: Nolph, KD (ed) Peritoneal Dialysis. John Wright & Sons Lld, Bristol, 1994. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1989.

Boen ST. Peritoneal dialysis in clinical medicine. Charles C. Springfield, Illinois, USA : Thomas Publisher; 1964.

Boner G. Peritonitis and exit-site infections. Prospective and advances in clinical nephrology. Continuing medical education program, XIV th International Congress of Nephrology, 25-29 May, Sydney, 1997; 188-192.

Burkart J.M. Diagnosis of peritonitis in continuous peritoneal dialysis. Up To Date, 13.3, 2005, CD-ROM.

Cancarini GC. The future of peritoneal dialysis : Problems and hopes. Nephrolog. Dial. Transplant, 1997; 12(Suppl-1) 83-8.

Keane WF, Alexander SR, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R et al. Peritoneal dialysis -related peritonitis. Treatment recommendation: 1996 update. Peritoneal Dialysis Int, 1996; 16,557-573.

Khanna R, Nolph KD and Oreopoulos, DG. The Essentials of Peritoneal Dialysis. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands: 1993.

Khanna R. Peritonitis during continous ambolutory peritoneal dialysis. New trends. In: Asian Nephrology Edited by Chungh, K.S. Dehli.Oxford University Press; 1994; 571-82.

Nizar A Gokal R. An overview of continous ambulatory peritoneal dialysis. In: Asian Nephrology Edited by Chungh, KS. Delhi. Oxford University Press; 1994; 541- 7.

Nolph KD. Peritoneal dialysis. In. Drukker W, Parson FM and Maher JF (eds). Replacement of Renal Function by Dialysis. The Haque : Martinus Nijhoff Medical Division; 1978.

Piraino B., Bailie GR., Bernardini J., Boeschoten E., Gupta A., Holmes C., Kuijper EJ., Li PK., Lye WC., Mujais S., Paterson DL., Fontan MP., Ramos A., Schaefer F., Uttley L. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. Perit Dial Int 2005, 25(2):10731-.

Prichard SS. Peritoneal dialysis and hemodialysis, are they comparable. Nephrolog Dialysis Transplant, 1979; 12(suppl 1):657-.

289

HIPERALDOSTERONISME PRIMER

Ginova Nainggolan

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah yang melebihi tekanan darah normal seperti apa yang telah disepakati oleh para ahli yaitu lebih dari atau sama dengan 140/90 mmHg (JNC-7). Hipertensi dapat diklasifikasikan sebagai hipertensi primer atau hipertensi esensial, yang merupakan 95% dari seluruh pasien hipertensi, dan hipertensi sekunder. Hipertensi sekunder antara lain adalah penyakit renovaskular, penyakit ginjal kronik, feokromositoma, hiperaldosteronisme primer, hipertensi monogenik atau penyebab lain yang diketahui.

Hiperaldosteronisme primer adalah sindrom yang disebabkan oleh hipersekresi aldosteron yang tak terkendali umumnya berasal dari kelenjar korteks adrenal. Hiperladosteronisem primer secara klinis dikenal dengan triad terdiri dari hipertensi, hipokalemi dan alkalosis metabolik. Sindrom ini dilaporkan pertama kali tahun 1955 oleh Conn. Sindrom ini disebabkan oleh hiperplasi kelenjar kortek adrenal, adenoma unilateral atau karsinoma adrenal.

INSIDENS

Semakin banyak laporan yang menunjukkan adanya peningkatan insidens hiperladosteronisme primer di masyarakat. Pada awalnya hiperaldosteronisme dicurigai bila didapatkan hipertensi dengan hipokalemia dan dengan kriteria ini insidens hiperaldosteronisme dilaporkan berkisar 1-2% dari populasi hipertensi. Dahulu kecurigaan terdapat hiperaldosteronisme bila didapatkan hipokalemia pada pasien hipertensi dan untuk tindakan diagnostik perlu penghentian terapi antihipertensi selama 2 minggu, hal yang sulit dilakukan bila tekanan darah pasien sukar dikendalikan. Hal ini menyebabkan tindakan diagnostik jarang dilakukan dan selanjutnya laporan kejadian hiperaldosteronisme menjadi sedikit. Saat ini tindakan diagnostik untuk deteksi adanya hiperladosteronisme dipermudah dengan memeriksa rasio aldosteron renin (*Aldosteron-renin ratio*=ARR) dan pemeriksaan ini tidak memerlukan penghentian obat antihipertensi. Saat ini banyak laporan yang menunjukkan kejadian hiperaldosteronisme primer berkisar antara 5-10%.

Hasil ini didapatkan dengan memeriksa semua pasien hipertensi terhadap kemungkinan hiperaldosteronisme primer. Pada pasien ini tidak didapatkan hipokalemia. Tetapi peningkatan insidens hiperaldosteronisme primer yang dilaporkan sebagian besar disebabkan peningkatan insidens kejadian hiperplasi adrenal dimana terapi yang dibutuhkan cukup dengan obat antagonis aldosteron.

GEJALA DAN TANDA

Hipokalemia membuat pasien mengeluh adanya rasa lemas dan tekanan darah biasanya tinggi dan sukar dikendalikan. Pada pasien tanpa hipokalemia tidak terdapat gejala lemas.

PATOFISIOLOGI

Sel kelenjar adrenal yang mengalami hiperplasia atau adenoma menghasilkan hormon aldosteron secara berlebihan. Peningkatan kadar serum aldosteron akan merangsang penambahan jumlah saluran natrium yang terbuka pada sel prinsipal membran luminal dari duktus kolektikus bagian kortek ginjal. Akibat penambahan jumlah ini, reabsorbsi natrium mengalami peningkatan. Absorbsi natrium juga membawa air sehingga tubuh menjadi cenderung hipervolemia.

Sejalan dengan ini, lumen duktus kolektikus ini berubah menjadi bermuatan lebih negatif yang mengakibatkan keluarnya ion kalium dari sel duktus kolektikus masuk ke dalam lumen tubuli melalui saluran kalium. Akibat peningkatan ekskresi kalium di urin, terjadi kadar kalium darah berkurang. Peningkatan ekskresi kalium juga dipicu oleh peningkatan aliran cairan menuju tubulus distal. Hal ini mengakibatkan tubuh kekurangan kalium dan timbul gejala seperti lemas.

Hipokalemi yang terjadi akan merangsang peningkatan ekskresi ion-H di tubulus proksimal melalui pompa NH_3^+, sehingga reabsorbsi bikarbonat meningkat di tubulus proksimal dan kemudian terjadi alkalosis metabolik. Hipokalemi bersama dengan hiperaldosteron juga akan merangsang pompa H-K-ATPase di tubulus distal yang mengakibatkan peningkatan ekskresi ion-H, selanjutnya akan memelihara keadaan alkalosis metabolik pada pasien ini.

Kadar renin plasma pada pasien ini sangat rendah. Hipervolemia yang terjadi akibat reabsorbsi natrium dan air yang meningkat akan menekan produksi renin sehingga kadar renin plasma tertekan. Hal ini berbeda dengan hiperaldosteronisme sekunder dimana terjadi peningkatan kadar renin maupun aldosteron darah. Hiperaldosteronisme sekunder didapatkan pada hipertensi renovaskular atau pemberian diuretik pada pasien hipertensi.

Hipertensi yang terjadi pada pasien ini sebagian besar disebabkan oleh hipervolemia yang menetap.

DIAGNOSIS

Tindakan diagnosis pada hiperladosteronisme primer terdiri dari tahap menentukan adanya hiperaldosteronisme primer dan mengetahui kausanya. Bila dicurigai terdapat hiperaldosteronisme primer maka dilakukan pemeriksaan serum aldosteron dan *Plasma Renin Activity* (PRA) secara bersamaan. Pemeriksaan ini dilakukan pagi hari dan tidak perlu pasien harus berbaring. Sebelum tes dilakukan perlu diketahui apakah pasien sedang mengkonsumsi obat yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan seperti antagonis aldosteron, yang harus dihentikan 6 minggu sebelum dilakukan pemeriksaan. Penggunaan antihipertensi dilaporkan tidak mempengaruhi hasil pemeriksaan kecuali ACE *Inhibitor* atau *Angiotensin Receptor Blocker* perlu dicatat. Pada pasien yang menggunakan ACE *Inhibitor* atau ARB, hasil PRA yang tidak terdeteksi menunjukkan terdapat hiperladosteronisme.

Rasio antara kadar aldosteron dalam plasma (ng/dl) dengan kadar renin dalam plasma (ng/ml per jam) yang disebut sebagai rasio aldoteron renin (*Aldosteron Renin Ratio*=ARR) memiliki nilai diagnostik yang bermakna. Nilai ARR> 100 dianggap sebagai nilai diagnostik yang sangat bermakna untuk terdapatnya hiperladosteronisme. Perlu diperhatikan pada penghitungan ARR sangat tergantung pada nilai PRA. Bila menggunakan reagen yang dapat mengukur kadar PRA konsentrasi rendah maka rasio aldosteron/PRA akan semakin besar. Karena itu disarankan menggunakan reagen yang dapat mengukur kadar PRA yang rendah.

Kombinasi aldosteron plasma 20 ng/dl (555 pmol/L) dan ARR > 30 memiliki spesifisitas dan sensitifitas 90% untuk mendeteksi hiperaldosteronisme.

Peningkatan serum aldosteron dan ARR saja tidak berarti didapatkan hiperladosteronisme primer. Perlu dilakukan pemeriksaan untuk menunjukkan adanya sekresi kelenjar adrenal yang berlebihan. Untuk itu dilakukan tes supresi kelenjar aldosteron dengan memberikan garam NaCl. Terdapat dua cara melakukan tes supresi yaitu secara oral dan pemberian NaCl isotonis. Pada tes supresi oral diberikan diet 5 g/NaCl per oral dengan pemberian selama tiga hari. Setelah hari ketiga dilakukan pengumpulan urin selama 24 jam untuk mengukur kadar natrium, kalium dan aldosteron dalam urin. Kadar natrium dalam urin harus lebih dari 200 meq yang menandakan diet tinggi natrium yang diberikan telah cukup adekuat. Kadar aldosteron urin lebih dari 14 µgr/24 jam atau 39 nmol/24 jam sesuai dengan hiperaldosteronisme primer. Tes supresi kedua yaitu dengan pemberian 2 liter NaCl isotonis dalam waktu 4 jam dengan posisi pasien tidur terlentang. Bila kadar aldosteron plasma lebih dari 10 ng/dl atau lebih dari 277 pmol/L, sesuai dengan adanya hiperaldosteronisme primer.

Diagnostik lain adalah dengan terdapatnya peningkatan ekskresi kalium dalam urin 24 jam (> 30 meq/L). Syarat pemeriksaan ini adalah pasien tidak boleh dalam keadaan hipovolemia atau dalam keadaan diet rendah natrium (kadar Natrium urin kurang dari 50 meq per 24 jam).

Pemeriksaan lain pada hiperladosteronisme primer adalah pemeriksaan analisis gas darah yang menunjukkan gambaran alkalosis metabolik yang disebabkan peningkatan reabsorbsi bikarbonat di tubulus proksimal karena peningkatan kadar aldosteron.

Dahulu kecurigaan hiperaldosteronisme primer bila didapatkan pasien hipertensi dengan hipokalemia atau adanya gejala lemas. Saat ini dengan semakin banyaknya laporan peningkatan kejadian hiperaldosteronisme maka kriteria pasien yang perlu dilakukan skrining diperluas. Pasien yang perlu dilakukan penyapihan untuk mengetahui adanya hiperaldosteronisme primer adalah pasien hipertensi derajat 1 dengan kriteria usia < 30 tahun, tidak terdapat riwayat hipertensi dalam keluarga dan tidak obes. Dilain pihak tes penyapihan pada semua pasien hipertensi tidak dianjurkan. Walaupun saat ini dilaporkan adanya peningkatan kejadian hiperaldosteronisme primer di masyarakat tetapi hasil skrining tersebut menunjukkan peningkatan populasi hiperplasia adrenal yang cukup diterapi dengan pemberian antagonis aldosteron. Dengan melakukan skrining hiperladosteronisme pada semua pasien hipertensi proporsi adenoma lebih sedikit (dari 60-70% menjadi 25%) dibandingkan bila dilakukan skrining pada pasien dengan hipokalemia atau hipertensi resisten.

Pasien yang juga memerlukan tes penyapihan adalah hipertensi dengan hipokalemia, pasien hipertensi berat dan adrenal insidensstaloma. Adrenal insidensstaloma adalah ditemukannya pembesaran kelenjar adrenal secara tidak sengaja pada pemeriksaan CT Scan/MRI abdomen.

Pemeriksaan berikutnya adalah untuk menentukan subtipe hiperaldosteronisme primer. Terdapat tiga subtipe yaitu adenoma (APA= *Aldosteron producing adenoma*), hiperplasi adrenal dan karsinoma adrenal. Pemeriksaan pencitraan berupa CT-*Scan* atau MRI dapat membedakan ketiganya. Bila didapatkan ukuran kelenjar > 4 cm maka kecurigaan adanya karsinoma adrenal perlu dipikirkan. Bila didapatkan kelenjar adrenal membesar satu sisi maka diagnostik terdapat APA. Bila didapatkan kedua kelenjar membesar maka penyebab hiperaldosteronisme primer adalah hiperplasia adrenal. Pada keadaan sulit untuk menentukan apakah terdapat hiperplasia atau adenoma maka dilakukan pengukuran kadar aldosteron di vena adrenal. Pemeriksaan ini dilaporkan sulit dilakukan karena itu harus dilakukan oleh ahli yang berpengalaman untuk pemeriksaan ini. Pasien dalam pemberian infus kontinu ACTH 50 mcg perjam ketika dilakukan pengambilan sample darah vena. Juga diperiksa kadar kortisol untuk memastikan darah berasal dari vena adrenal. Bila didapatkan kadar aldosteron berbeda >4 kali maka di sisi tersebut terdapat adenoma, sedangkan pada hiperplasia kelenjar adrenal kadar aldosteron pada dua sisi hampir sama.

PENGOBATAN

Tujuan terapi adalah menormalkan tekanan darah, serum kalium dan kadar serum aldosteron. Pada hiperplasi kelenjar aldosteron hal ini dicapai dengan dengan pemberian obat antagonis aldosteron. Pemberian spironolakton 12,5-25 mg biasanya sudah cukup efektif mengendalikan tekanan darah dan menormalkan kadar kalium plasma. Sayangnya obat spironolakton yang diberikan dalam jangka panjang mempunyai efek samping seperti impotensi, ginekomastia, gangguan haid dan gangguan traktus gastrointestinal sehingga pemberian jangka panjang spironolakton mempunyai banyak kendala. Saat ini ada obat baru eplerenon dengan dosis 2 kali 25 mg perhari dengan efek samping yang lebih ringan daripada spironolakton sehingga dapat diberikan dalam jangka panjang, walaupun harganya relatif mahal. Selain terapi farmakologi perlu dikurangi asupan garam dalam makanan, berolahraga secara teratur, menormalkan berat badan dan menghindari konsumsi alkohol

Bila pasien tidak toleran dengan spironolakton, dapat diberikan amiloride hingga dosis 15 mg dua kali sehari. Amiloride hanya dipakai untuk menormalkan kadar kalium dan tidak dapat menurunkan tekanan darah oleh karena itu perlu ditambahkan obat antihipertensi lain. Perlu diperhatikan bahwa pada terapi ini kadar aldosteron dalam darah tetapi tinggi dan dalam jangka panjang dikhawatirkan hal ini dapat menimbulkan gangguan pada jantung.

ADENOMA PRODUCING ALDOSTERON

Pengobatan yang terbaik pada adenoma adrenal (pembesaran unilateral) adalah dengan melakukan adrenalektomi secara bedah konvensional atau pengangkatan dengan teknik laparoskopi. Adrenalektomi pada adenoma adrenal akan menormalkan kadar aldosteron plasma serta menormalkan tekanan darah tanpa membutuhkan spironolakton, suplementasi kalium atau obat antihipertensi yang lain. Tetapi pada 40-60% pasien didapatkan tekanan darah tetap tinggi pasca operasi. Pada kelompok dengan penggunaan obat antihipertensi kurang dari 2 dan tidak adanya riwayat hipertensi dalam keluarga dilaporkan tekanan darah akan terkendali setelah operasi adrenalektomi. Sedangkan pada karsinoma kelenjar adrenal dilakukan adrenalektomi.

REFERENSI

Chobanion AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-72.

Ganguly A. Primary aldosteronism. New Englj.Med. 1998;339:1828-34.

Kaplan NM. Primary aldosteronism. In: Kaplan NM, editor. Kaplan's clinical hypertension. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 455-79.

Mulatero P, Stowasser M, Keh-Chuan Loh, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:1045-50.

Plouin P, Amar L, Chatellier G: Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. NDT. 2004;19:774-7.

Sawka AM, Young WM, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Intern Med. 2001;135:258-61.

Young WF. Primary aldosteronism. Management issue. NY Acad Sciences 2002. Ann NY Acad Sci. 2002;979:6176-.

290

FEOKROMOSITOMA

Imam Effendi

PENDAHULUAN

Angka kejadian hipertensi karena kelainan endokrin tidak diketahui dengan pasti. Pada masa lalu bentuk hipertensi karena endokrin kurang dari 1%. Kecilnya angka kejadian ini karena *under diagnosis*, kurangnya pengertian dan terbatasnya serta sulitnya tes diagnostik. Penyebab hipertensi endokrin antara lain korteks adrenal, kelainan hipofisis, medulla adrenal, tiroid, tumor renin dan lain sebagainya. Sering sekali hipertensi endokrin tidak terdiagnosis karena tidak jelasnya tanda dan gejala serta pada laboratorium rutin tidak ditemukan kelainan. Namun demikian sering pula ditemui tanda atau gejala spesifik dan perlu ketelitian anamnesis, pemeriksaan fisis dan laboratorium untuk mendiagnosis hipertensi sekunder.

Diagnosis yang tepat dan cepat pada hipertensi endokrin sering ada kesempatan untuk sembuh, dan terhindar dari malapetaka selanjutnya. Feokromositoma adalah salah satu hipertensi endokrin yang patut dicurigai bila ada riwayat dalam keluarga. Selain itu ada tanda-tanda 5H mencurigai feokromositoma yaitu : hipertensi, *headache*/sakit kepala, hipermetabolisme, hiperhidrosis, hiperglikemia.

Feokromositoma mempunyai arti warna coklat dan sebagian besar tumor tumbuh di dalam kelenjar adrenal, hanya 10% di luar kelenjar adrenal (paraganglioma). Umumnya ia bersifat jinak dan hanya 10% metastasis ke tulang, paru, hati dan kelenjar getah bening. Tumor dapat mensekresi bermacam-macam hormon, terutama norefinefrin, efinefrin dan dopamin, dengan pola-pola tertentu yang berbeda pada tiap-tiap pasien. Beberapa paraganglioma juga dapat memproduksi efinefrin. Produksi dopamin yang banyak sering menandakan keganasan atau tumor yang besar. Angka kejadian feokromositoma di USA sangat bervariasi antara 0,05-0,1% dan sering pasien meninggal tanpa diduga karena feokromositoma, jadi mungkin angka kejadian feokromositoma lebih tinggi. Feokromositoma dapat sporadis atau familial, bisa unisentris atau unilateral. Tipe familial sering multisentris dan bilateral. Feokromositoma sering bilateral atau bagian dari neoplasma endokrin multipel.

Feokromositoma adrenal dikenal *the rule of ten percent*:

• Bilateral	: 10%
• Ekstra adrenal	: 10%
• Familial	: 10%
• Pediatri	: 10%

GAMBARAN KLINIS

Manifestasi klinis berhubungan dengan overproduksi katekolamin seperti sakit kepala, berkeringat, berdebar-debar, dan dikenal sebagai *triad*. Kadang-kadang hipertensi dan diabetes, dengan atau tanpa gejala menjadi manifestasi awal, atau dapat juga teraba masa tumor diperut atau pembesaran paraganglioma di leher, telinga, dada atau paru tumor metastasis. Hipertensi yang terjadi dapat labil (66%) atau menetap (33%), sehingga sering salah diagnosis sebagai hipertensi primer. Suatu keadaan yang luar biasa dapat terjadi di mana terjadi hipertensi berat dengan atau tanpa gagal jantung, dan penampilan macam-macam sebagai tanda peninggian katekolamin. Hal ini dapat terjadi pada saat trauma, persalinan, atau perdarahan ke dalam tumor. Sebaliknya feokromositoma dengan gabungan penyakit von Lindau, bisa tanpa ada gejala, tekanan darah normal dan tes laboratorium katekolamin dalam batas normal. Sebagai ringkasan beberapa tanda klinis untuk mencurigai adanya feokromositoma:

1. Hipertensi menetap atau yang paroksismal disertai sakit kepala, berdebar, dan berkeringat
2. Hipertensi dan riwayat feokromositoma dalam keluarga

3. Hipertensi yang refrakter terdapat obat terutama disertai berat badan menurun
4. Sinus takikardia
5. Hipertensi ortostatik
6. Aritimia rekuren
7. Tipe MEN 2 atau MEN 3
8. Krisis hipertensi yang terjadi selama pembedahaan anestesi
9. Mempunyai respons kepada *β-blocker*

Ada beberapa kondisi terkait dengan feokromositoma:

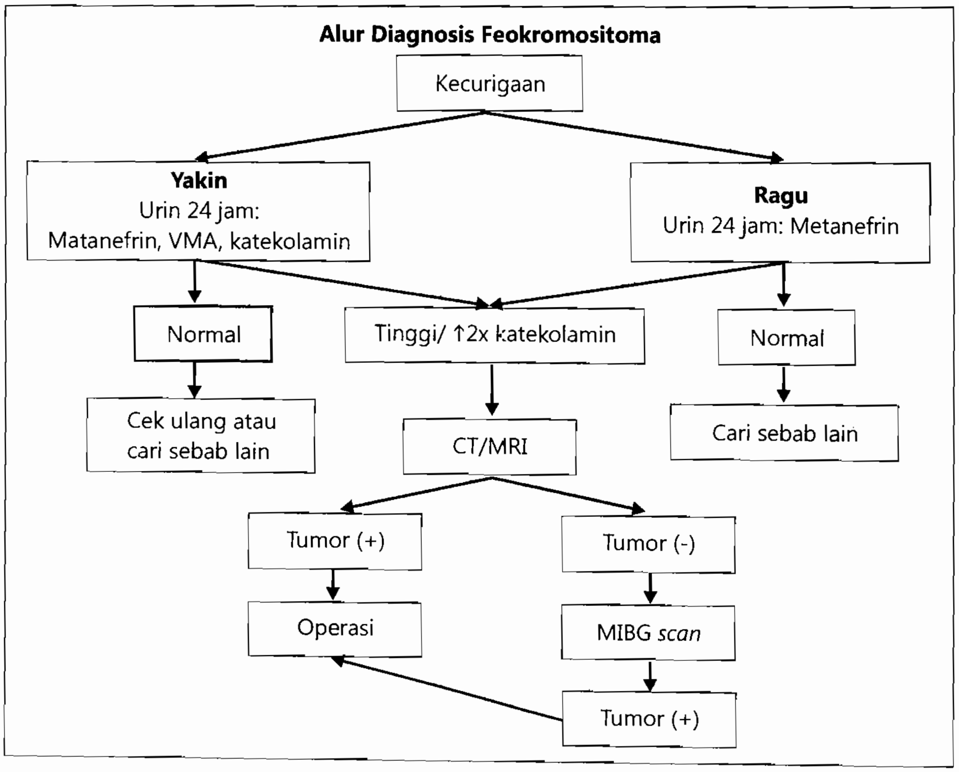
1. Neurofibromatosis
2. Skelerosis fibrosis
3. Sindrom Sturge-weber
4. Penyakit von Hippel-Lindau
5. MEN, tipe 2:
   - Feokromositoma
   - Paratiroid adenoma
   - Karsinoma tiroid medulla
6. MEN, tipe 3:
   - Feokromositoma
   - Karsinoma medulla tiroid
   - Neuroma mukosa
   - Ganglioma abdominalis
   - Habitus marfanoid

Gejala lain dari kelebihan katekolamin dapat berupa pucat, hipotensi ortostatik, pandangan kabur, edema papil mata, berat badan turun, poliuri, polidepsi, peningktan LED hiperglikemia, gangguan psikiatri, kardiomiopati dilatasi, eritropoesis, karena kurang spesifiknya tanda dan gejala serta hasil laboratorium yang sulit, sehingga feokromositoma sering ditemukan secara kebetulan secara CT *scan* ataupun MRI.

Feokromositoma jarang sebagai penyebab hipertensi, tapi ia potensial *fatal during pregnancy,* angka kematian untuk ibu 17% dan janin 26%. Penyebab kematian ibu adalah: edema paru, perdarahan otak, kolap kardiovaskular. Terapi dengan α dan penyekat β akan mengurangi angka kematian ibu walaupun angka kematian janin tetap tinggi. Perempuan dengan gejala hipertensi paroksimal, palpitasi, diaforesis, sakit kepala perlu dievaluasi lebih lanjut dengan mengukur eksresi katekolamin urin. Bila ekskresi meningkat, CT *Scan* dan MRI perlu dilakukan untuk melokasi tumor. Ada beberapa yang menyarankan operasi pada trimester I dan II, atau sebagian diobati dulu, dan operasi dilakukan setelah persalinan.

DIAGNOSIS

Berdasarkan keluhan dan gejala klinis dan membutuhkan konfirmasi laboratorium dengan mengukur katekolamin darah atau urin atau hasil metabolitnya. Laboratorium yang khas adalah peningkatan kadar katekolamin 5-10 kali normal. Bila kadar katekolamin tidak terlalu tinggi, belum tentu bukan feokromositoma. Perlu dilakukan tes klonidin


Alur Diagnosis Feokromositoma
Kecurigaan
Yakin
Urin 24 jam:
Matanefrin, VMA, katekolamin
Ragu
Urin 24 jam: Metanefrin
Normal
Tinggi/ ↑2x katekolamin
Normal
Cek ulang atau
cari sebab lain
CT/MRI
Cari sebab lain
Tumor (+)
Tumor (-)
Operasi
MIBG scan
Tumor (+)

Gambar 1. Alur diagnosis feokromositoma

Tabel 1. Evaluasi Massa Adrenal

	Klinis :	**Laboratorium :**
Feokromositoma	Hipertensi paroksimal Sakit kepala Berdebar-bedar Keringat	Plasma atau urin metanefrin
Sindrom Cushing	Obesites trunkel Kulit tipis Otot lemah	Plasma kortisol jam 8 pagi setelah 1 minggu Deksametason waktu tidur
Aldosteron primer	Hipertensi Lemah	Darah : hipokalemia Aldosteron Renin
Kanker adrenokortison	Virilisasi /Feminisasi	Plasma Dehidroefiandrosteron Testoteron Estrogen

dimana akan terjadi penekanan kadar norefenefrin (menjadi normal). Untuk familial feokromositoma skrining tes perlu dilakukan dengan pengukuran kadar normetanefrin dan metanifrin plasma.

Selain tes supresi klonidin, ada tes provokasi lain yaitu tes regitin (fentolamin), dan tes stimulasi glukagon. Tes regitin berdasarkan atas dugaan kelebihan katekolamin, sebaliknya tes glukagon mempunyai dasar stimulasi glukagon, tetapi dapat meningkatkan risiko krisis hipertensi, sehingga kedua tes ini kurang populer.

Bila ditemukan kadar laboratorium yang positif perlu dicari lokasi dengan melakukan pemeriksaan CT-*Scan* dari kelainan adrenal. Bila CT-*Scan* normal perlu dilakukan pemeriksaan lain yaitu:

- Sampel dari vena besar yang selektif
- *Metaiodobenzyl guanidine scaning* (MIBG)
- *Scan indium-labeled octreotide*
- Mengukur kadar metanefrin bebas dalam darah dan dibandingkan sample vena cava
- Scan tomografi emisi positron

Pada gagal ginjal, katekolamin darah dapat meningkat 2-3 kali sehingga mengganggu interpretasi. Harus diingat bahwa kadar katekolamin yang meningkat dapat false negatif karena stres, atau karena pengaruh obat: amifetamin, anti depresan, etanol, L-Dopa, *withdrawl clonidin*. Sebaliknya kadar katekolamin dapat normal pada urin 24 jam pada paroksimal hipertensi bila saat normotensi.

TERAPI

Bila tumor sudah ditegakan dan dilokalisasi, pasien disiapkan untuk operasi. Persiapan sebelum operasi perlu dilakukan mengontrol tekanan darah, memakai α dan *β-blocker*. Operasi dapat dilakukan secara konvensial ataupun laparaskopi. Pasca operasi dapat terjadi hipotensi dan hipoglikemia. Umumnya terjadi penurunan tensi pasca operasi, namun pada beberapa kasus tensi tetap tinggi sehingga perlu obat anti hipertensi. *Follow-up* harus dilakukan sepanjang hidup karena tumor sisa sering menimbulkan gejala klinis. Untuk jenis yang malignan, perlu reseksi yang agresif. Gejala perlu dikontrol dengan α dan *β -blocker* dan radiasi dilakukan untuk metastase ke tulang. Kemoterapi dengan siklosfosfamid, vinkristin dan dakarlazin perlu dipertimbangkan bila pembedahan tidak bisa dilakukan. Operasi tumor adalah pilihan terapi dan tingkat kesembuhan mencapai 90%.

PROGNOSIS

- 5 tahun cukup baik (> 95%) untuk non-feokromositoma malignan, sedangkan yang feokromositoma malignan < 50%.
- Rekuren setelah operasi kurang dari 10% pada non-feokromositoma malignan.
- Setelah operasi 75% pasien dapat bebas dari obat antihipertensi, sisanya 25% hanya membutuhkan minimal anti hipertensi.

REFERENSI

Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. Kidney Int. 199;40:544.

Dixit A. Pheochromocytoma. Nephrology secret. In: Hanley Belfus, editor. 1999. p. 1978.

Dluhy RG. Pheochromocytoma-death of an axiom. N Engl J Med. 2002; 346:1486.

Ganguly A, Grim CE, Weinberger MH, Henry DP. Rapid cyclic fluctations of blood pressure associated with an adrenal pheochromocytoma. Hypertension. 1984;6:281.

Gifford RW Jr. Management of hypertensive crises. JAMA. 1991;266:829.

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA. 2002;287:1427.

Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (Pseudopheochromocytoma). Arch Intern Med. 1999;159:670.

Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. JAMA. 2004;292:943.

Neumann, HP, Berger, DP, Sigmund, G, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med. 1993;329:1531.

Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med. 2001;134:315.

Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. Hypertension. 1997;29:1133.

Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. Medicine. 1991;70:46.

Young WF, Kaplan NM. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in adult, Up to Date. 2005.

291

TERAPI PENGGANTI GINJAL AKUT (*ACUTE RENAL REPLACEMENT THERAPY*)

Rully M.A. Roesli

PENDAHULUAN

Menurut Bellomo dan Ronco (1999) yang dimaksud dengan Terapi Pengganti Ginjal (=TPG) atau *Renal Replacement Therapy* (RRT) adalah usaha untuk menggambil alih fungsi ginjal yang telah menurun dengan menggunakan ginjal buatan (*dialyzer*) dengan teknik dialisis atau filtrasi. Pada TPG seperti dialisis atau hemofiltrasi yang dapat diganti hanya fungsi ekskresi yaitu fungsi pengaturan cairan dan elektrolit, serta ekskresi sisa-sisa metabolisme protein. Sedangkan fungsi endokrin seperti fungsi pengaturan tekanan darah, pembentukan eritrosit, fungsi hormonal maupun integritas tulang tidak dapat digantikan oleh terapi jenis ini.

Pasien-pasien yang sakit kritis (*critically ill*) dan dirawat di ruang rawat intensif (ICU) , kondisi kliniknya sangat bervariasi. Mereka merupakan kelompok pasien yang heterogen baik dalam diagnosis dan tahapan penyakit, etiologi, umur, penyakit penyerta (comorbid) ataupun derajat patofisiologisnya. Kondisi klinik pasien dapat berubah-ubah setiap saat. Tahapan penyakit dapat berganti dengan cepat yang tidak hanya disebabkan oleh satu mekanisme patofiologis tubuh yang tunggal melainkan berbagai faktor yang saling memperburuk dan terkait. Kondisi klinik seperti ini seringkali menimbulkan berbagai gangguan multi organ (*multiple organ failure*) temasuk Gangguan Ginjal Akut (GgGA). Menurut Jorres dkk (2011) sekitar 50%-75% gangguan multi organ akan melibatkan juga ginjal dan memerlukan Terapi Pengganti Ginjal (TPG).

Khusus untuk pasien-pasien semacam ini Jorres dkk (2011) menggunakan istilah Terapi Pengganti Ginjal-Akut (*Acute renal replacement therapy*). Istilah Terapi Pengganti Ginjal-Akut (TPG-A) digunakan juga oleh berapa peneliti lain seperti Basu dkk (2011) dan BEST (*from the Begining and Ending Supportive Therapy*) *for the Kidney Study*. Pasien semacam ini kebanyakan pada awalnya fungsi ginjalnya normal. Tetapi kemudian memburuk akibat pengaruh gagal organ lain. Pasien memerlukan berbagai pengobatan maupun nutrisi yang biasanya harus diberikan secara intravena. Padahal akibat GgGA produksi urinnya menurun, sehingga seringkali terjadi overhidrasi.

Oleh karena itu strategi TPG-A pada pasien dalam kondisi kritis diharapkan mempunyai tujuan-tujuan khusus tersebut dibawah ini (Bellomo dan Ronco,1998):

a. Mencegah perburukan fungsi ginjal (dan organ lain) lebih lanjut.
b. Membantu mempercepat proses penyembuhan penyakit dan pemulihan fungsi ginjal dan fungsi organ lain yang terganggu.
c. Memungkinkan dilakukan tindakan pengobatan yang banyak memerlukan cairan misalkan: resusitasi cairan, pemberian nutrisi , obat-obatan,dll.

Mengenai GgGA dan Terapi Pengganti Ginjal lebih lengkap dapat dilihat pada buku Gangguan Ginjal Akut. Diagnosis dan Pengelolaan.Editor: Roesli RMA (2011), Bab 8 dan 9.

TUJUAN PENGOBATAN

Tujuan TPG-A pada pasien GgGA dalam kondisi kritis adalah untuk memberi bantuan kepada ginjal (renal support) dan kepada berbagai organ tubuh lainnya supaya kembali berfungsi. Pasien GgGA dalam kondisi kritis membutuhkan cairan, obat-obatan, maupun nutrisi dalam jumlah besar. Dengan melakukan TPG-A dapat dilakukan ultrafiltrasi, sehingga dapat diberikan cairan sesuai kebutuhan pasien. Jadi diciptakan lingkungan yang memberi kesempatan kepada tubuh untuk pulih dari penyakit yang menjadi penyebab kondisi kritisnya. Tujuan tersebut diatas sangat berbeda bila dibandingkan dengan TPG-A pada pasien gagal ginjal terminal (GGT) dimana tujuan utamanya adalah mengambil alih fungsi ginjal (renal replacement) untuk memperbaiki keadaan azotemia sehingga yang menjadi patokan keberhasilan adalah survival dan kualitas hidup.

Berdasarkan tujuan pengobatan Mehta (2001) membagi TPG-A pada pasien GgGA yang dirawat di ICU menjadi renal support dan renal replacement. Perbedaan tujuan pengobatan kedua jenis tindakan TPG-A dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 1 :Tujuan Pengobatan TPG-A

	Renal replacement **(pengganti ginjal)**	***Renal support*** **(pembantu ginjal)**
Tujuan Pengobatan	Mengganti fungsi ginjal	Membantu ginjal dan organ- organ lain
Saat melakukan intervensi	Tergantung parameter biokimia	Tergantung kebutuhan invidual
Indikasi dialisis	Sempit	Luas
Dosis dialisis	Sesuai penurunan fungsi ginjal	Sesuai kebutuhan dan indikasi
Lama Pengobatan	Selamanya (rutin)	Sementara (sampai GgGA membaik)

Sumber: Mehta RL, indications for dialysis in the ICU. Renal Replacement vs Renal Support. Blood Purif 2001 :19 :227-232

INDIKASI DAN INISIASI

Bila direncanakan inisiasi (memulai) TPG-A pada pasien GgGA dalam kondisi kritis terutama yang dirawat di ICU, yang selalu menjadi pertanyaan adalah:

- kapan harus memulai
- apa pilihan pengobatan,
- bagaimana dosisnya
- kapan harus menghentikannya

Pertanyaan-pertanyaan tersebut adalah masalah mendasar yang dihadapi para nefrologis atau intensivis dalam mengelola pasien GgGA di ICU

Indikasi inisiasi TPG-A adalah bila ada gangguan homeostatik akibat komplikasi GgGA yang tidak dapat dikelola secara konservatif, terutama bila kondisi itu mengancam nyawa pasien. Ada berbagai jenis TPG-A dapat digunakan untuk pasien GgGA dalam kondisi kritis. Pemilihan jenis TPG-A yang akan digunakan sangat tergantung terhadap penguasaan dokter maupun perawat akan teknik-teknik TPG-A, juga pada fasilitas TPG-A yang tersedia. Masing-masing jenis TPG-A mempunyai indikasi yang spesifik, derajat kesulitan dalam teknik maupun monitoring yang berbeda, serta perbedaan dalam biaya pengobatannya. Dosis TPG-A harus dihitung berdasarkan kebutuhan pasien secara individual dan disesuaikan dengan teknik TPG-A yang digunakan. Dengan demikian, pengetahuan yang memadai terhadap jenis-jenis TPG-A sangat diperlukan untuk dapat memilih jenis TPG-A yang sesuai untuk pasien GgGA yang dihadapi. Pertanyaan berikutnya adalah: "kapan TPG-A dapat dihentikan ?" Tidak ada panduan yang pasti untuk ini, pada umumnya, TPG-A dapat dihentikan bila kondisi klinik yang menjadi indikasi inisiasi TPG-A sudah dapat diatasi. Di Indonesia seringkali TPG-A dihentikan bukan karena alasan medis tetapi alasan ekonomi.

INDIKASI INISIASI TPG-A PADA GGGA

Saat ini belum ada panduan baku berdasarkan evidence based medicine untuk menentukan inisiasi (memulai) TPG-A pada pasien GgGA dalam kondisi kritis. Indikasi untuk memulai dialisis pada pasien GgGA, sangat berbeda dengan indikasi pada pasien Penyakit Ginjal Kronis(PGK). Berdasarkan kriteria NKF/DOQI (1997) , inisiasi dialisis pada pasien PGK adalah bila Laju Filtasi Glomerulus (LFG) < 15 cc/menit. Sangat tidak tepat jika kita menggunakan kriteria LFG atau kadar kreatinin darah seperti yang digunakan dalam melakukan inisiasi TPG-A pada pasien GGT.

Tabel 2. Indikasi dan Kriteria untuk Inisiasi TPG-A PADA GgGA DI ICU

1 Oliguria (*output* urin <200 cc/12 jam)
2 Anuria/oliguria berat (output urin < 50 cc/12 jam)
3 Hiperkalemia ($K^+ > 6.5$ mmol/L)
4 Asidosis berat (pH< 7.1)
5 Azotemia (Urea > 30 mmol/liter)
6 Gejala klinik berat (terutama edema paru)
7 Ensefalopati uremik
8 Perikarditis uremik
9 Neuropati/miopati uremik
10 Disnatremia berat (Na >160 atau < 115 mmol/L)
11 Hipertermia / hipotermia
12 Overdosis obat –obatan yang terdialisis

Dikutip dari: Bellomo R, Ronco C. Kidney Int 1998;53(66):S 106-109

Bila didapatkan:

- satu gejala diatas sudah dapat merupakan indikasi untuk inisiasi dialysis
- dua gejala diatas merupakan indikasi untuk segera inisiasi dialysis
- lebih dari dua merupakan indikasi untuk segera inisiasi dialisis walaupun kadarnya belum mencapai yang tertera dalam tabel

Pada pasien GgGA indikasi TPG-A sangat luas, tergantung dari kondisi klinik yang dihadapi. Saat ini kriteria yang biasa dipakai menjadi dasar untuk inisiasi dialisis pada GgGA adalah: gejala klinik kelebihan (overload) cairan dan petanda biokimia tentang terjadinya ketidakseimbangan elektrolit misal hiperkalemia, azotemia atau asidosis metabolik. Bellomo dan Ronco (1998) mengajukan kriteria praktis yang sangat bermanfaat sebagai indikasi inisiasi TPG-A yang lebih mendekati filosofi penanganan pasien kritis yang mutakhir. Dengan menggunakan kriteria ini memungkinkan bagi pasien untuk mendapatkan TPG-A yang lebih tepat waktu, lebih aman dan lebih fisiologis.

Indikasi lain dikemukakan oleh Gibney dkk (2008) dengan berdasarkan kelainan metabolik; uremia, hiperkalemia,hipermagnesia dan berdasarkan kelebihan cairan intravaskuler serta reaksi pasien terhadap diuretika. Mereka membagi kelompok yang harus segera dilakukan TPG-A (absolut) dan yang dapat terlebih dahulu dilakukan terapi konservatif (relatif). Tahapan RIFLE untuk GgGA menjadi pertimbangan (indikasi relative), tetapi inisiasi TPG-A tergantung pada kondisi kliniknya.

Tabel 3. Indikasi & Inisiasi TPG-A pada GgGA

Kelainan Metabolik	BUN > 76 mg/dl	Relatif
	BUN > 100 mg/dl	**Absolut**
	Hiperkalemia > 6mEq/L	Relatif
	Hiperkalemia > 6mEq/l (dengan kelainan EKG)	**Abolut**
	Disnatremia	Relatif
	Hipermagnesemia > 8 mEq/L	Relatif
	Hipermagnesemia > 8 mEq/l (dengan anuria atau hilang reflek tendon)	**Absolut**
Asidosis	pH > 7.15	Relatif
	pH < 7.15	**Absolut**
Anuria/ Oligouria	RIFLE - R	Relatif
	RIFLE - I	Relatif
	RIFLE - F	Relatif
Kelebihan Cairan (*Volume overload*)	Sensitif diuretik	Relatif
	Resistan diuretik	**Absolut**

Disadur dari: Gibney dkk. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:876-880

JENIS-JENIS TPGA

Kapan dan dengan cara apa dilakukan Terapi Pengganti Ginjal (TPG-A) pada penderita Gangguan Ginjal Akut (GgGA), adalah pertanyaan yang selalu timbul pada pengelolaan GgGA. Menurut Macedo dan Mehta (2011), bila penderita menunjukkan gejala yang mengancam nyawa seperti hiperkalemi, edema paru , asidosis metabolik yang resisten terhadap pengobatan telah terbukti bahwa TPG-A yang dilakukan dini dapat menyelamatkan lebih banyak nyawa dibandingkan dengan bila TPG-A dilakukan terlambat. Tetapi pada GgGA tanpa gejala yang mengancam jiwa seperti disebutkan diatas, belum ada konsensus kapan indikasi memulai TPG-A. Banyak pertimbangan yang mempengaruhi, seperti: penyakit etiologi dan penyerta, kondisi klinis pasien, fasilitas yang tersedia, pengetahuan dokter tentang teknik TPG-A dan berbagai macam faktor lainnya.

TPG-A dapat juga dibedakan berdasarkan prinsip dasar translokasi ion pada ginjal buatan melalui membran semi-permeable. Menurut Daugardias dan Van Store (2001) ,berdasarkan prinsip translokasi ion ada dua jenis TPG-A, yaitu

1. Prinsip dasar translokasi ion adalah (osmosis/dialisis), contohnya: Dialisis (Hemodialisis, Hybrid dialysis, Dialisis Peritoneal).
2. Prinsip dasar translokasi ion adalah filtrasi/konveksi, contohnya: CRRT.

Sedangkan Kellum dkk (2002) membedakan TPG-A berdasarkan lamanya waktu pelaksanaannya. Berdasarkan cara dan lamanya waktu pengobatan, TPG-A untuk pasien GgGA dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu:

1. Dilakukan dengan jangka waktu terbatas ,biasanya antara 6-12 jam (intermitent)
2. Dilakukan secara berkesinambungan selama 24 jam (*continous*)

Perlu diperhatikan bahwa pengelompokan ini adalah TPG-A untuk pasien GgGA atau aCRF (*acute on chronic renal failure*), sedangkan TPG-A untuk pasien GGT mempunyai pengelompokan yang berbeda.

Berdasarkan laporan Srisawat dkk (2010) tidak cukup bukti penelitian untuk menentukan teknik mana yang paling unggul. Tetapi kalau dari segi harga maka terapi yang lebih murah adalah dialisis peritineal kemudian hemodialisis dan yang termahal adalah CRRT

Teknik apa yang akan dipilih juga tidak ada panduan yang khusus. Tetapi pada umumnya , teknik TPG-A yang digunakan pada pengelolaan GgGA adalah:

1. Dialisis Peritoneal Akut
2. *Prolonged Intermiten Renal Replacement Therapy* (PIRRT)
3. *Continous Renal Replacement Therapy* (CRRT)

DIALISIS PERITONEAL AKUT

Definisi

Sebelum ditemukannya teknik *Continous Renal Replacement Therapy* (CRRT), peritoneal dialisis merupakan alternatif dari hemodialisis akut untuk digunakan pada

Tabel 4. Jenis Tpg-A pada Pasien GgGA (Berdasarkan prinsip dasar dan lamanya waktu pengobatan)

Intermittent (< 12 jam /hari)	**Continous (24 jam)**
Intermittent Hemodialysis (IHD)	Peritoneal dialysis
Single pass	Acute Peritoneal Dialysis
Sorbent based	
	Continous Renal Replacement Therapy (CRRT) :
Hybrid dialysis :	
	CAVH Continous Arterio-Venous Hemofiltration
Extended Daily Dialysis (EDD)	CVVH Continous Veno-Venous Hemofiltration
Slow Continous Dialysis (SCD)	CAVHD Continous Arterio-Venous Hemodialysis
Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED)	CVVHD Continous Veno-Venous Hemofdialysis
Sustained Low Efficiency Daily Dialysis (SLEDD)	CAVHDF Continous Arterio-Venous Hemodia-filtration
Sustained Low Efficiency Daily Dial-filtration (SLEDD-f)	CVVHDF Continous Veno-Venous- Hemodia-filtration
	SCUF Slow Continous Ultrafiltration

pasien GgGA. Setelah dikenal teknik CRRT maka dialisis peritoneal banyak ditinggalkan. Uchino dkk (2005) melaporkan bahwa untuk pengelolaan pasien GgGA dewasa ini dialisis peritoneal hanya digunakan kurang dari 3%. Mengapa dialisis peritoneal tidak banyak digunakan ? Hal yang kurang menguntungkan pada dialisis peritoneal adalah karena proses dialisis dan ultrafiltrasi tidak dapat diatur atau diramalkan. Keduanya tergantung dari permeabilitas dinding peritoneum dan aliran darah disekitarnya (klirens peritoneum). Oleh karena itu walaupun tekniknya mudah dan murah, tetapi tidak menjadi pilihan utama pengobatan, terutama bila ada fasilitas Terapi Pengganti Ginjal (TPG-A) jenis lain. Dari hasil penelitian Phu dkk (2002) didapatkan bahwa angka kematian pasien GgGA yang menjalani dialisis peritonial (47%) jauh lebih tinggi dibanding pasien yang menjalani CRRT jenis lain (15%).

Namun demikian, belakangan ini penggunaan dialisis peritoneal untuk pengelolaan GgGA dilirik kembali. Passadakis dkk (2007) mengatakan bahwa mengingat pelaksanaannya yang mudah dan murah dialisis peritoneal mulai digunakan kembali, terutama pada pasien anak-anak. Hayat dkk (2007) melakukan dialisis peritoneal pada 43 penderita GgGA akibat dehidrasi (pre-renal), angka kematiannya hanya 10%, jauh lebih rendah yang selama ini dilaporkan. Mungkin karena pasien-pasien mereka tidak mengalami gagal organ lain selain gangguan ginjal. Gabriel dkk (2008) meneliti 120 pasien GgGA dengan gagal multi-organ diantaranya ada 60 pasien dikelola dengan dialisis tiap hari (daily dialysis) sedangkan 60 pasien lainnya dikelola dengan dialisis peritoneal. Ternyata angka kematian kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna (58% dan 53%) juga angka kesembuhan ginjal (28% dan 26%).

Mengingat biaya yang jauh lebih murah bila dibandingkan dengan teknik TPG-A lainnya maka Dialisis Peritoneal masih banyak dilakukan di negara berkembang. Hal ini disebabkan karena tekniknya yang sangat sederhana dan murah. Proses difusi dan ultrafiltrasi terjadi di rongga peritonium. Proses dialisis dilakukan secara lambat dan kontinous, sehingga hemodinamik terjaga serta tidak banyak menggunakan heparin. Pada dialisis peritonial tidak dibutuhkan mesin dialisis atau ginjal buatan (dialiser) dan tidak diperlukan perawat mahir dialisis atau ruangan khusus.

Ansari (2011) dalam suatu review terhadap berbagai penelitian bahwa di Brasil dan India. Dialisis peritonial akut masih banyak digunakan dan memberikan hasil yang cukup prospektif. Di Indonesia dibeberapa Rumah Sakit terutama didaerah-daerah terpencil teknik ini juga masih sering digunakan untuk pengelolaan gangguan Ginjal Akut.

INDIKASI DIALISIS PERITONEAL AKUT (DPA)

DPA mempunyai keuntungan untuk kondisi klinis pasien-pasien tertentu. Menurut Ansari (2011) indikasi untuk memilih dan memulai DPA ada yang renal dan non renal seperti terlihat pada tabel 5 berikut:

Tabel 5. Indikasi Dialisis Peritoneal Akut

Indikasi Renal

1. Anak-anak dan bayi
2. Hemodinamik tidak stabil
3. Gangguan perdarahan (diathesis hemorragic) yang menjadi kontraindikasi untuk memasang akses pembuluh darah
4. Kesulitan teknik dalam pemasangan akses pembuluh darah
5. Indikasi untuk penjernihan toksin dengan molekul besar (10 kD)

Indikasi Non Renal

1. Pankreatitis akut
2. Gagal Jantung Refrakter
3. Gagal hati
4. Infus obat dan nutrisi sebagai terapi suportif pada penderita berpenyakit kritis

Mengingat tekniknya yang lebih mudah DPA sudah lama menjadi pilihan utama untuk pengelolaan DPA pada bayi dan anak-anak dengan berat badan < 10 kg. DPA dapat mengurangi cairan tubuh akibat overhidrasi atau akibat pemberian cairan obat dan nutrisi. Selain itu teknik DPA karena dilakukan lama dan perlahan akan lebih bermanfaat pada penderita dengan hemodinamik kurang stabil. Mengingat teknik DPA tidak atau sangat sedikit memerlukan heparin maka menjadi pilihan pada penderita GgGA dengan kecenderungan perdarahan atau ada kesulitan teknik dalam pemasangan kateter untuk akses pembuluh darah. Untuk indikasi non-renal, DPA sering digunakan pada penderita gagal organ pankreas, jantung atau hati.

Menurut Ansari (2011), dialisis peritoneal tidak boleh dilakukan pada kondisi klinis berikut ini

Tabel 6. Kontraindikasi Dialisis Peritoneal Akut

Kontra Indikasi Dialisis Peritoneal

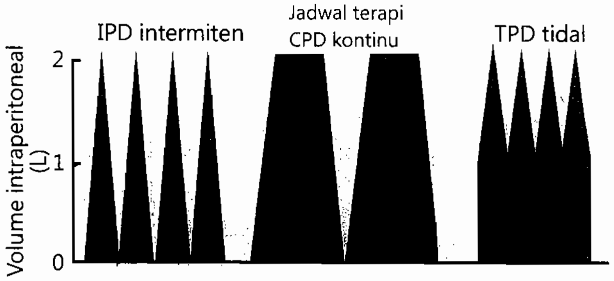
1. Setelah operasi rongga perut (abdomen)
2. Fistula pleuroperitoneal
3. Gangguan respiratori-diafragma yang berat
4. Hiperkalemi berat yang mengancam nyawa
5. Status hiperkatabolik berat
6. Overhidrasi berat (belum dalam respirator)
7. Refluks Gastro-oesofageal
8. Klirens peritoneal rendah
9. Peritonitis fecal atau fungal
10. Celulitis dinding abdomen
11. Kehamilan

Pada kondisi klinis seperti diatas lebih menguntungkan bila digunakan hemodialisis atau hemofiltrasi karena proses dialisis dan filtrasi dapat terjadi lebih cepat dan lebih dapat diatur oleh mesin. Pada kondisi klinis yang secara anatomi atau fungsi tidak dapat dimasukan dialisat kedalam peritoneum (pasca operasi abdomen atau kehamilan), dialisis peritoneal juga merupakan kontraindikasi

Jenis dan Dosis Dialisis Peritoneal Akut (DPA)

Sebelumnya hanya dikenal satu macam Dialisis Peritonal Akut yaitu Dialisis Peritoneal Intermiten (*Intermittent Peritoneal Dialysis* = IPD), kemudian teknik ini dikembangkan menjadi Peritonael Dialisis Kontinus (*Continous Dialysis Peritonal* = CPD) dan Tidal Peritoneal Dialysis (TPD).

Perbedaan jenis dialisis peritoneal adalah dalam lamanya waktu dialisis (dialysis session). Lamanya cairan dialisat dimasukan kedalam rongga perut (*inflow period*), lamanya dialisat berada dalam rongga perut (dwelling time), lamanya dialisat dikeluarkan dari rongga perut (*outflow period*), volume dialisat (dialisat volume), jumlah pergantian dialisat setiap hari (*number of exchanges*) , volume cairan dialisat setiap hari (*exchange volume*) dan konsentrasi glukosa dalam dialisat.



Gambar 1. Perbedaan teknik IPD, CPD dan TPD (Ansari,2011)

Pada IPD dwelling time pendek hanya 1 jam,dilakukan selama (dialysis session) 16-24 jam/hari. Volume dialisat adalah 2 liter/sessi. Artinya dibutuhkan cairan dialisat (exchange volume) sebanyak 32-48 liter/hari. Teknik IPD memberikan adekuasi yang paling tinggi, tetapi menggunakan cairan dialisat yang sangat banyak dan hanya dapat dilakukan beberapa hari. Teknik CPD adalah variasi dari CAPD. Dwelling time 3-6 jam , dilakukan selama 24 jam, volume dialisat 2 liter/sessi, Artinya dibutuhkan cairan 8- 16 liter/hari. CPD. Bila dibandingkan dengan IPD maka pada CPD dwelling time lebih panjang tetapi exchange volumenya lebih sedikit, sehingga adekuasinya lebih rendah. Tetapi dapat dilakukan lebih lama (beberapa hari –minggu), dan bila diperlukan dapat dilanjutkan dengan CAPD. TPD adalah kombinasi IPD dan CPD. Pada setiap sesi jumlah cairan yang dikeluarkan hanya 50% dari yang dimasukan. Artinya jumlah dialisat yang dibutuhkan lebih sedikit dari IPD tetapi dwelling time lebih pendek dibandingkan dengan IPD. Mana yang lebih baik dari ketiga teknik ini belum ada bukti penelitiannya.

Pada awal dilakukan dialisis peritoneal biasanya tidak dilakukan dengan dosis penuh. Baru kemudian diberikan resep untuk dialisis biasa (reguler). Resep (prescription) untuk dialisis peritoneal tergantung dari kondisi klinik dan berat badan pasien. Sebagai contoh resep IPD yang dibuat oleh UK Renal Association, 2006:

Tabel 7. Resep Dialisis Peritoneal Akut Intermiten

	Resep awal	**Resep regular**
Volume pengisian awal	10 cc/kg BB	30 cc/kg BB
Konsentrasi cairan	1,5 %	1,5 – 4,25 %
Waktu pengisian	5 menit	5 menit
Dwelling time	5 menit	45 menit
Waktu pengosongan	5 menit	10 menit

Setelah kateter (transfer set) terpasang maka cairan dialisis dapat segera diberikan dengan terlebih dahulu memberikan dosis sesuai resep awal (initial) maksudnya adalah untuk mengetahui kelancaran pemberian caitan dialisat serta apakah ada kebocoran dari transfer set yang terpasang. Resep awal biasanya diberikan dengan konsentrasi cairan rendah (1,5%) dan dalam waktu yang pendek (5-10 menit), prosedur ini dapat dilakukan beberapa kali Setelah efektifitas transfer set teruji, kemudian dilanjutkan dengan resep reguler.

Adekuasi dialisis dapat dihitung dengan rumus (Khan, 2001; Gabriel dkk,2008):

Tabel 8. Adekuasi Dialisis Peritoneal Akut

Adekuasi =	Kt/V	
	BUN dialisat) mg/100cc)	Volume dialisat 24 jam (mL)
Dialisis=	----------------------x	-------------------
	BUN plasma (pre-post)	Volume distribusi tubuh

Cairan dialisat dapat menggunakan yang tersedia untuk CAPD seperti cairan Dianeal ® (Baxter) atau cairan lain yang biasanya mengandung elektrolit dan glukosa. Pada keadan emergensi dapat digunakan cairan ringer laktat bila cairan dialisat tidak tersedia. Osmolaritas cairan ditentukan oleh kadar glukosa, makin tinggi osmolaritas makin cepat terjadinya ultrafiltasi. Pada pasien dengan overhidrasi dilakukan dialisis peritoneal dengan osmolaritas yang lebih tinggi.

Komposis cairan dialisat dapat dilihat pada tabel berikut (UK Renal Association, 2006):

Tabel 9. Komposisi Cairan Dialisis Peritoneal

Komposisi Cairan Dialisis Peritoneal	
pH	5,2 sampai 6,2
Dekstrosa monohidrat	1.5% = 1,5 gr/dl
	2,5% = 2,5 gr/dL
	4,25% = 4,25 gr/dl
Natrium	130 - 140 mmol/L
Klorida	98 - 108 mmol/L
Asetat dan Laktat	35 - 45 mmol/L
Kalsium	1,5 - 2 mmol/L
Magnesium	0,75 mmol/L
Kalium	0 - 2 mmol/L

Di dalam cairan dialisat dapat ditambahkan:

- Heparin 500 unit/liter untuk 24 jam pertama, diteruskan bila cairan filtrat berwarna keruh
- Antibiotik: Netilmicin (5 mg/L) atau Vancomycin (25 mg/L) atau Garamycin (20 mg/L)
- Kalium: hungga 4 mmol/L (bila kalium darah < 3,5 mmol/L)

Pada penderita diabetes pemberian dekstrosa dapat meningkatkan gula darah, sehingga dapat diberikan insulin dalam cairan dialisat. Dosis insulin yang dianjurkan 3-4 unit/L untuk cairan 1,5%, 5-6 unit/L untuk cairan 2,5% dan 7-10 unit/L untuk 4,25%. Sebaiknya kadar gula darah dimonitor dengan ketat.

Perkiraan volume ultrafiltrasi tergantung dari tingginya osmolaritas dialisat (yang ditentukan oleh kadar dekstrosa monohidrat dialisat), lamanya dialisat berada dalam rongga peritoneum (dwelling time), selain juga oleh efektifitas membran peritoneal untuk mengadakan proses dialisis (klirens peritoneum). Perkiraan volume ultrafiltrasi masing-masing cairan dialisat berdasarkan konsentrasinya dapat dilihat pada tabel berikut

Tabel 10. Perkiraan Volume Ultrafiltrasi Berdasakan Konsentrasi Dekstrosa Dalam Dialisat (Ansari 2011)

Komposisi Cairan Dialisis Peritoneal			
pH	**% Glukosa (gr/dL)**	**Osmolaritas (mmol/L)**	**Volume UF (cc/pertukaran/ jam)**
Dekstrosa monohidrat	1.5% = 1,5	346	50 - 100
	2,5% = 2,5	396	100 - 300
	4,25% = 4,25	485	300 - 400

Bila dibutuhkan ultrafiltrasi cepat maka digunakan dialisat dengan konsentrasi dekstrosa tinggi (2,5% atau 4,25%). Bila pasien sudah dalam keadaan normovelemi digunakan lagi dialisat dengan konsentrasi dekstrosa normal (1,5%). Penggunaan cairan dialisat dengan konsentrasi dekstrosa tinggi dapat menyebakan overfiltrasi dan menurunnya klirens peritoneal terhadap zat toksik lainnya.

TEKNIK PEMASANGAN KATETER DIALISIS PERITONEAL

Kateter (transfer set) digunakan untuk memasukan dialisat dan mengeluarkan ultrafiltrat dari rongga peritoneum. Kateter dapat dimasukan kedalam rongga peritoneum dengan teknik:

- Bedah terbuka
- Laparoskopi
- Teknik seldinger

Pemasangan kateter dapat dilakukan oleh ahli bedah atau ahli ginjal (nefrologis). Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) memberi kompetensi kepada konsultan ginjal-hipertensi (nefrologis) untuk memasang kateter dialisis peritoneal, baik yang akut maupun yang kronis. Izin pemasangan kateter dialisis peritoneal telah diatur oleh SK Menetri Kesehatan Republik Indonesia.

Pada IPD biasanya dipasang kateter semi-rigid (kaku) dapat dilakukan diruangan perawatan (bed-side) dibawah bius lokal. Pada CPD atau TPD biasanya dilakukan dengan memakai kateter CAPD, dilakukan di ruang khusus dibawah bius lokal.

Özener dkk (2001) dan Sampathkumar dkk (2008) membandingkan hasil insersi kateter dialisis peritoneal (CAPD) yang dilakukan oleh nefrologis menggunakan teknik Seldinger dengan teknik operasi terbuka oleh ahli bedah. Ternyata tidak ada perbedaan bermakna pada hasilnya. Disimpulkan bahwa siapapun yang melakukan asal mempunyai pengalaman dan kompetensi, hasilnya akan lebih baik. Teknik Seldinger dengan Stylet Catheter adalah cara yang paling mudah, murah dan dapat dikerjakan diruangan rawat biasa asalkan bersih (Paul dan Ramprasad, 1994):

Prosedur pemasangan kateter dialisis akut dengan teknik Seldinger (Stylet Catheter)

(*"Guidelines on the management of Acute Peritonal Dialysis, Royal Hospital Yorkhil, 2007"*)

- Pasien tidur terlentang, kosongkan kandung kemih
- Dinding abdomen sekitar umbilikus dibersihkan dengan betadine, ditutup dengan doek (bolong) yang steril
- Operator sebaiknya menggunakan masker, jubah dan sarung tangan steril
- Bila pasien gelisah berikan sedasi, diazepam 10 mg IM, atropine 0,25 mg IM
- Lakukan lokal anastesi (lidocaine, procaine) ditempat akan dilakukan insisi, biasanya 3-6 cm dibawah ubilicus.
- Isi rongga abdomen dengan cairan dialisat yang sudah dihangatkan, biasanya menggunakan jarum spinal atau abbocath sebanyak 2-3 liter.
- Lakukan insisi pada kulit dengan pisau tajam seukuran 0,5-1 cm (bila terlalu lebar sering menyebabkan kebocoran)
- Muskulus Rectus dibebaskan secara tumpul
- Masukan kateter (peritocath/stylet catheter) dengan arah tegak lurus. Pasien diminta mengencangkan otot perut (mengedan). Bila kateter sudah masuk peritoneum akan terasa tahanan yang menurun (seperti menusukkan jarum ke buah apel), dan akan keluar cairan dialisat melalui kateter
- Setelah kateter masuk, tarik stylet sekitar 2 cm agar tidak menusuk usus, arahkan kateter ke rongga pelvis dengan arah 45°.
- Hubungkan dengan transfer set, buang cairan yang didalam perut dan masukan cairan sesuai resep awal (lihat Tabel 8.1)
- Setelah posisi baik dan cairan dialisat dapat keluar dan masuk dengan lancar, dilakukan jahitan kulit, kemudian di tutup dengan gauze steril. (Pada peritoneal dialisis akut tidak dibuat tunnel dibawah kulit seperti pada CAPD)

Komplikasi yang mungkin terjadi:

Komplikasi saat pemasangan kateter:

- Perdarahan saat pemasangan kateter
- Perforasi usus
- Perforasi kandung kemih
- Nyeri dan infeksi pada area pemasangan kateter

Komplikasi tindakan dialisis peritoneal:

- Peritonitis
- Komplikasi metabolik (hipokalemi, hiperglikemi)
- Komplikasi perNapasan

Dengan pemasangan kateter sesuai dengan prosedur operasional yang benar dan tindakan peritoneal dialisis dilakukan dengan memperhatikan kondisi pasien maka semua komplikasi yang disebutkan diatas dapat diperkecil bahkan dihilangkan.

HEMODIALISIS INTERMITEN (*INTERMITTENT HEMODIALYSIS* = IHD)

Definisi

Perlu dibedakan teknik Intermittent hemodialysis (IHD) yang dilakukan untuk pasien Gagal Ginjal Terminal (GGT) dengan IHD untuk GgGA. Sejak ditemukannya akses pembuluh darah permanen oleh James Cimino (1964) maka IHD menjadi salah satu alternatif terapi bagi pasien GGT selain CAPD atau transplantasi ginjal (Mc Bride, 2005). Pada pasien GGT terapi IHD dilakukan secara rutin, biasanya 2 – 3 kali/minggu dengan lama terapi 4-5 jam/kali. Dalam upaya untuk meningkatkan adekuasi dialisis maka frekuensi dialisis dapat ditingkatkan menjadi setiap hari atau 5 kali/minggu dan lama terapi diperpanjang menjadi 4 sampai 8 jam. Teknik ini yang semula diperkenalkan oleh De Palma (1969), dikenal sebagai *Extended Daily Dialysis* (EDD). Untuk mempertahankan aktifitas pasien disiang hari terapi dialisis dapat dilakukan pada malam hari (*nocturnal dialysis*). Menurut Twardowski (2001) terapi EDD dapat mencapai tujuan terapi dialisis pada GGT yaitu untuk mempertahankan hidup dan mencapai kualitas hidup yang lebih baik.

Sampai saat ini IHD masih digunakan untuk pengelolaan GgGA. Pada tahun 1960, Teschan dkk melaporkan dalam majalah Annals of Internal Medicine tentang penggunaan hemodialisis profilaksis terhadap GgGA. Pada era tersebut dialisis baru dikerjakan bila telah terjadi azotemia. Menurut Teschan dkk (1998) bila menunggu keadaan azotemia kondisi klinik akan memburuk, biasanya sudah disertai dengan sepsis atau gagal organ multipel. Oleh karena itu mereka menyarankan untuk melakukan dialisis lebih cepat, yang disebutnya sebagai dialisis profilaksis. Dialisis dilakukan selama 6 jam setiap hari, indikasinya adalah BUN > 200 mg/dl. Ternyata 10 dari 15 pasien dapat diselamatkan. Sedangkan menurut Schiff dkk (2002) bila waktu dialisis diperpanjang, yaitu dilakukan tiap hari angka kematian pasien dapat diturunkan. Berdasarkan penelitiannya angka kematian pasien GgGA dengan IHD konvensional (2-3 kali/minggu) adalah 37%, lebih tinggi dibandingkan dengan bila HD dilakukan tiap hari (*daily dialysis*) yaitu hanya 22%.

Sejak ditemukannya teknik CRRT penggunaan IHD untuk pasien GgGA terutama yang dalam kondisi kritis mulai berkurang. Bellomo dkk (1999) melaporkan penelitian yang membandingkan penggunaan CRRT pada pasien GgGA (47 pasien) dan IHD (40 pasien). Mereka melaporkan bahwa penggunaan CRRT dapat menurunkan kadar kreatrinin dan urea nitrogen lebih signifikan bila dibandingkan dengan IHD (p<0,0001). Penelitian yang dilakukan oleh Mehta dkk (1998 dan 2001) terhadap 166 pasien GgGA dengan kondisi kritis melaporkan hal yang berbeda. Angka kematian pasien yang menjalani CRRT (60%) lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang menjalani IHD (42%). Namun demikan IHD dilakukannya setiap hari. Pendapat Mehta dkk didukung oleh hasil penelitian Kumar dkk (2000). Mereka membedakan 25 pasien yang dikelola dengan EDD dan 17 pasien dengan CVVH. EDD dilakukan setiap hari dengan rata-rata waktu dialisis (tD) selama 7,5 jam. CVVH dilakukan setiap hari dengan rata-rata tD = 19.5 jam. Ternyata tidak ada perbedaan didalam jumlah ultrafiltrasi/hari, tekanan darah sistolik maupun diastolik, maupun angka kematian (mortalitas).

Pada tabel di bawah ini dicantumkan berbagai penelitian yang membandingkan angka mortalitas antara IHD dan CRRT

Pada tebel diatas terlihat bahwa dari berbagai penelitian yang dilaporkan perbedaan angka kematian antara IHD dan CRRT kebanyakan tidak signifikan. Perlu diperhatikan bahwa rancangan penelitian-penelitian yang diteliti tidak dibuat dengan seragam, begitu juga randomisasinya. Kontroversi tentang mana yang lebih baik diantara kedua jenis terapi ini sampai saat ini masih terus terjadi. Penelitian-penelitian yang telah dilaporkan hanya dilakukan pada jumlah pasien yang kecil. Masih ditunggu hasil penelitian dengan jumlah pasien yang besar dan rancangan penelitian yang baik untuk dapat mengambil kesimpulan (Brivet dkk 1996;Bellomo dkk, 1999; Briglia & Paganini. 1999; Mehta & Chertow, 2000)

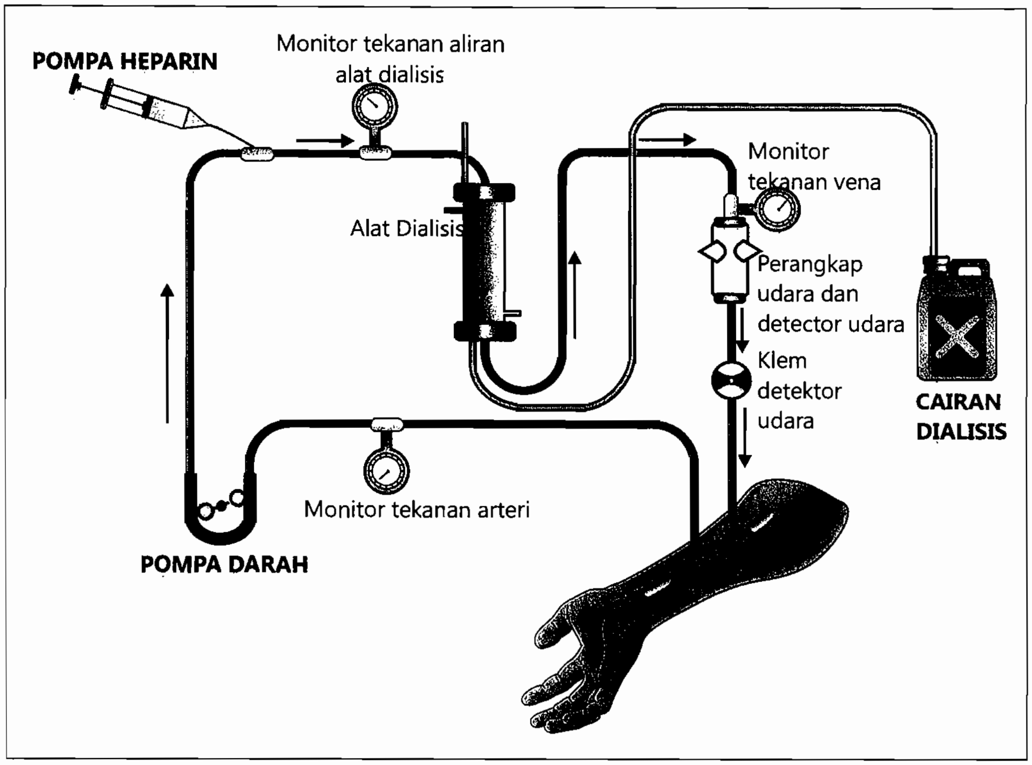
TEKNIK IHD

Pada IHD digunakan mesin hemodialisis dan dialiser yang konvensional sehingga teknik ini relatif lebih mudah dan murah. Dialisis dilakukan secara intermiten yaitu antara 4-6 jam/kali, 3 sampai 6 kali/ minggu. Proses penjernihan darah dan pengeluaran cairan yang berlebihan dapat dilakukan dalam waktu yang pendek. Dibandingkan dengan teknik CRRT maka penggunaan heparin pada teknik jauh lebih sedikit, bahkan dengan teknik pre-dilusi dapat dilakukan dengan heparin yang minimal.

Efek yang tidak menguntungkan adalah pada pasien dengan hemodinamik yang tidak stabil. Seringkali terjadi efek hipotensi atau gangguan hemodinamik lain. Untuk mengurangi komplikasi hemodinamik, aliran darah (Qb) diturunkan menjadi 100-150 c/menit dan aliran dialisat (Qd) menjadi 200-300 cc/menit. Menurut Fliser dan Kielstein (2006) dengan modifikasi yang dikerjakan pada EDD maka teknik ini sering juga dimasukan dalam kelompok teknik dialisis yang disebut sebagai dialisis hibrid ("Hybrid Dialysis").

Tabel 11. Perbandingan Angka Mortalitas Pasien GgGA dengan Terapi IHD atau CRRT

		No of	**%Mortality**			
Study	Type	Patients	IHD	CRRT	% Change	P
Mauritz 1986	Retrospective	58	90	70	-20	
Alarabi 1989	Retrospective	80	55	45	-10	
Mehta 1991	Retrospective	42	85	72	-13	
Kierdorf 1991	Retrospective	146	93	77	-16	< 0.05
Bellomo 1992	Retrospective	251	70	59	-11	
Bellomo 1993	Retrospective	160	70	45	-25	< 0.01
Krucznski 1993	Retrospective	35	82	33	-49	< 0.01
Simpson 1993	Prospective	123	82	70	-12	
Kiedorf 1994	Prospective	95	65	60	-5	
Mehta 1996	Prospective	166	42	60	+18	



Gambar 2. Sirkuit untuk hemodialisis

- Teknik yang digunakan untuk IHD sama dengan teknik HD konvensional
- Dialisis dikerjakan setiap hari atau pada malam hari (nokturnal) dan waktu dialisis (tD) dapat tetap 4 jam atau diperpanjang hingga 8 jam.
- Dengan cara ini diharapkan adekuasi dialisis dapat ditingkatkan

Dosis Dialisis

Dosis EDD yang dianjurkan oleh Kumar dkk(2000) adalah, sebagai berikut:

- tD = 6-8 jam, dilakukan setiap hari
- Qb = 200 cc/menit
- Qd = 300 cc/menit
- Heparin = Reguler Heparin. Inisial 1000 unit, dilanjutkan 500 unit/jam

Dosis EDD harus juga disesuaikan dengan berat badan dan volume distribusi cairan tubuh. Diharapkan adekuasi (K.t/V) mencapapai > 1.2

PROLONGED INTERMITTENT RENAL REPLACEMENT THERAPY (PIRRT)

DEFINISI

Pada tahun 1998 ,Marshal dkk, di Universitas Arkansas, Amerika Serikat, melaporkan teknik SLED (*Sustained low-efficiency dialysis*) yang dilakukan dengan teknik hibrid (Marshal dkk, 2000, 2002). Laporan klinik pertama mengenai SLED dimuat dalam majalah Kidney International, volume 60, tahun 2001. Marshal dkk, mengelola 37 pasien GgGA dalam kondisi kritis dengan menggunakan teknik SLED. Pada saat itu mereka menggunakan mesin dialisis biasa, tetapi dengan memperlambat Qd dan Qb , dan memperpanjang tD· Mungkin ini adalah laporan pertama yang menyatakan bahwa teknik SLED mempunyai efisiensi yang mendekati CRRT.

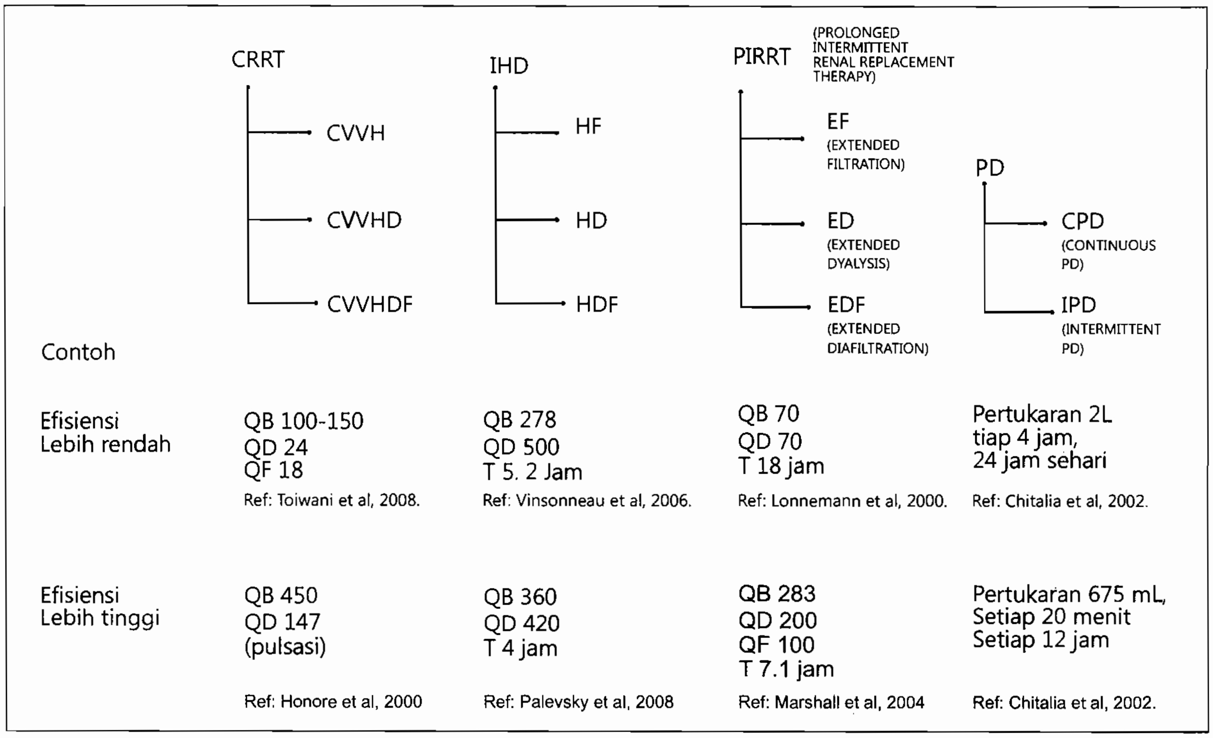
Dialisis hibrid adalah penggabungan atau pencangkokan (hibrid) antara teknik IHD dengan CRRT. Masing-masing modalitas mempunyai kerugian dan keuntungan. Pada IHD terjadi proses hemodia-filtrasi dalam waktu singkat, 4 sampai 5 jam setiap hari atau selang sehari. Selain itu IHD mempunyai keuntungan dalam efisiensi dan akurasi proses dialisis maupun ultrafiltrasi. Kerugian dari proses filtrasi dan dialisis yang berlangsung bersamaan dalam waktu yang singkat adalah hemodinamik pasien menjadi tidak stabil. Pada proses CRRT, hemofiltrasi terjadi secara lambat tanpa henti (kontinu) selama 24 jam penuh, sehingga hemodinamik pasien menjadi stabil. Kerugiannya adalah bahwa proses dialisis baru efektif bila filtrasi dilakukan minimal 35 cc/menit. Hal ini menyebabkan sangat besarnya volume cairan pengganti (substitusi) yang dibutuhkan (> 40 liter/hari), akibatnya harganya menjadi mahal. Dalam dekade terakhir terjadi kemajuan pesat dalam pengembangan mesin maupun membran untuk terapi dialisis. Kemajuan di bidang ini menghasilkan berbagai modifikasi , antara lain membran yang lebih biokompatibel , dialisis bikarbonat dan mesin pintar yang dapat mengatur ultrafiltrasi juga kemampuan natrium-bicarbonate profiling sehingga tersedia berbagai modalitas IHD. Dialisis hibrid mengawinkan kelebihan baik dari CRRT maupun dari IHD. Pada hybrid dialisis dilakukan proses hemodialisis, tetapi efisiensinya dikurangi dengan cara memperlambat aliran dialisis (Qd) dan aliran darah (Qb) sehingga risiko gangguan hemodinamik dikurangi. Namun untuk mencapai efisiensi yang cukup waktu dialisis (tD) dibuat lebih lebih lama (6 sampai 12 jam). Keuntungan lain adalah bahwa hybrid dialisis tidak dilakukan selama 24 jam, sehingga pasien mempunyai waktu untuk prosedur diagnostik atau terapi lainnya.

Dalam kepustakaan dikenal juga beberapa isitilah lain, yaitu: Slow Continous Dialysis (SCD), "Go-Slow dialysis", "Nocturnal dialysis", *Sustained Low Efficiency Daily Dialysis* (SLEDD), *Sustained Low Efficiency Daily Dia-filtration* (SLEDD-f), maupun *extended daily dialysis* (EDD). Pada dasarnya semua teknik dialisis yang disebutkan diatas mempunyai prinsip yang sama, yaitu: Dialisis hibrid (Marshal & Golper,2007; Tolwani dkk, 2007).

a. SLED (*sustained low-efficiency dialysis*). Upaya agar hemodinamik pasien menjadi stabil, adalah dengan cara menurunkan Qb dan Qd. Dengan mengurangi Qb dan Qd maka dengan sendirinya proses dialisis dan ultrafiltrasi menjadi tidak efisien tetapi hemodinamik pasien menjadi stabil. Untuk meningkatkan adekuasi dialisis maka td (time-dialysis) diperpanjang. Dialisis dilakukan setiap hari atau tergantung kebutuhan. Biasanya dilakukan juga profiling dari natrium, suhu, dan kadar bikarbonat dari cairan dialisat. Teknik ini mengutamakan filtrasi dibandingkan dengan dialisis. Efektifitas dan stabilitasnya-nya dapat disejajarkan dengan CVVH. Bila SLED dilakukan tiap hari maka disebut sebagai SLED-D (Daily).
b. EDD (*extended-daily dialysis*). Bila hemodinamik cukup stabil. Qd dan Qb normal atau rendah tetapi UF -rate diturunkan (ultrafiltrasi lambat). Untuk mencapai UF-goal maka tD diperpanjang sesuai kebutuhan. Teknik ini dipakai bila lebih diperlukan proses dialisis (ureum tinggi) disamping proses filtrasi. UF-rate diperkecil agar hemodinamik menjadi lebih stabil. Dialisis dilakukan setiap hari atau setiap malam (*nocturnal dialysis*).

Pada tahun 2011, dalam majalah Seminars in Dialysis, terbitan bulan Maret-April 2011 dan Nephrology Dialysis and Transplantation (NDT) volume 26 tahun 2011, Marshal mengusulkan penggantian nomenklatur hybrid dialisis menjadi Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy (PIRRT), seperti terlihat pada gambar berikut:

Marshal mengusulkan pergantian nomenklatur menjadi Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy (PIRRT), dengan alasan sebagai berikut:


CRRT
CVVH
CVVHD
CVVHDF
IHD
HF
HD
HDF
PIRRT
(PROLONGED INTERMITTENT RENAL REPLACEMENT THERAPY)
EF
(EXTENDED FILTRATION)
ED
(EXTENDED DYALYSIS)
EDF
(EXTENDED DIAFILTRATION)
PD
CPD
(CONTINUOUS PD)
IPD
(INTERMITTENT PD)
Contoh
Efisiensi Lebih rendah
QB 100-150
QD 24
QF 18
Ref: Toiwani et al, 2008.
QB 278
QD 500
T 5. 2 Jam
Ref: Vinsonneau et al, 2006.
QB 70
QD 70
T 18 jam
Ref: Lonnemann et al, 2000.
Pertukaran 2L
tiap 4 jam,
24 jam sehari
Ref: Chitalia et al, 2002.
Efisiensi Lebih tinggi
QB 450
QD 147
(pulsasi)
Ref: Honore et al, 2000
QB 360
QD 420
T 4 jam
Ref: Palevsky et al, 2008
QB 283
QD 200
QF 100
T 7.1 jam
Ref: Marshall et al, 2004
Pertukaran 675 mL,
Setiap 20 menit
Setiap 12 jam
Ref: Chitalia et al, 2002.

Gambar 3. Konsep *Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy* (PIRRT),

1. Dialisis intermiten mempunyai efisiensi yang tinggi dengan waktu yang singkat (<12 jam) tetapi hemodinamik kurang stabil. Proses utamanya adalah dialisis.
2. CVVH mempunyai efisiensi yang rendah dengan waktu yang panjang (24 jam) tetapi hemodinamik lebih stabil. Proses utamanya adalah hemofiltrasi.
3. Hybrid dialisis adalah gabungan antara dialisis intermiten dan CVVH, dimana efisiensinya rendah tetapi waktunya panjang (6-12 jam).
4. Saat ini dikembangkan berbagai mesin-mesin mutakhir yang memungkinkan dilakukan berbagai teknik baru , misalnya CVVHD (dimana selain proses filtrasi juga dilakukan dialsis). HDF (selain proses dialisis juga dilakukan proses filtrasi) atau ARRT (Accelerated Renal Replacement Therapy), yaitu sistim CVVHD dimana efisiensinya ditingkatkan tetapi waktunya diperpendek. Pada teknik peritoneal dialisis dikenal teknik CPD (Continous Peritoneal Dialysis) teknik mirip CAPD tetapi waktunya diperpendek (< 24 jam).

Dengan dasar seperti tercantum diatas, maka Marshal menggunakan istilah Prolonged Intermittent Artinya tindakannya lebih dari 6 jam dan dilakukan secara intermiten (tidak terus-menerus selama 24 jam). Selain itu nomenklatur PIRRT juga menerangkan apakah prosesnya dialisis (D) atau filtrasi (F) seperti pada pada gambar 3.

Nomenklatur PIRRT belum digunakan oleh AKIN secara umum, tetapi berdasarkan komunikasi pribadi dengan Marc Marshal pada saat kunjungan beliau memberikan ceramah di Bandung dalam acara Korwil PERNEFRI, maka penulis mengadaptasi istilah PIRRT karena lebih dapat menerangkan masalah efisiensi dan lamanya tindakan.

TEKNIK TERAPI SLED

(Berbece dkk,2006 ; Tolwani dkk, 2007)

Mesin Dialisis

Mesin yang digunakan untuk teknik SLED adalah mesin dialisis biasa. Pada dasarnya semua mesin dialisis yang dapat memperlambat aliran darah (Qb) dan aliran dialisis (Qd) dapat digunakan untuk SLED. Lebih baik lagi kalau mesin tersebut dapat mengatur profil natrium dan bikarbonat pada cairan dialisat (natrium and bicarbonat profiling) serta dapat mengatur profil suhu cairan dialisis. Pengaturan profil sangat berguna bila kondisi pasien tidak stabil atau tekanan darah sistolik yang sangat rendah.

Lamanya dialisis

Lamanya dialisis tergantung kebutuhan, berkisar antara 6 sampai 12 jam. Makin tidak stabil hemodinamik pasien akan makin kecil ultrafiltrasi yang dapat dilakukan setiap jamnya (UF-rate). Akibatnya akan makin panjang waktu dialisis yang dibutuhkan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Flieser & Kielstein (2004) dilaporkan bahwa SLED yang dilakukan selama 12 jam setiap hari sama efisiensinya dengan CVVH yang dilakukan selama 24 jam.

Aliran Darah (Qb), Aliran Dialisis (Qd) dan *Ultrafiltration Rate* (UFR)

Aliran darah (Qb) dilakukan serendah mungkin agar kondisi hemodinamik pasien tetap stabil tetapi dijaga agar tidak terjadi pembekuan darah dalam saluran dialisis atau ginjal buatan. Biasanya aliran diatur sebesar 100-150 cc/menit. Aliran dialisis (Qd) diusahakan diantara 100-300 cc/menit. Pada beberapa merk mesin, Qd tidak dapat diturunkan < 300 cc/menit. Pada keadaan ini waktu dialisis sekurangnya dibuat 8 jam. Ultrafiltration rate (UFR) tergantung pada kondisi hemodinamik pasien. Bila kondisi pasien sangat tidak stabil maka UFR dimulai sangat rendah (0-100 cc/jam) baru dinaikkan setelah kondisi hemodinamik lebih stabil. Target ultrafiltrasi (UF goal) tergantung kebutuhan. Bila kebutuhan filtrasi banyak sedangkan pasien tidak stabil sebaiknya dilakukan setiap hari (SLEDD atau EDD).

Antikoagulan

SLED dapat dilakukan tanpa antikoagulan (free heparin). Kemungkinan terjadinya pembekuan (clotting) bila SLED dilakukan tanpa heparin adalah 26-46% tergantung berapa rendah Qd. Bila digunakan heparin biasanya diberikan bolus sebesar 1000-2000 unit reguler heparin dilanjutkan dengan 500-1000 unit/jam. Dilakukan monitoring dengan APTT , sebaiknya menjadi 1.5 kali dibandingkan sebelumnya. Bila digunakan heparin kemungkinan terjadinya pembekuan (clotting) sebesar 17-26%. Bila dializer akan direuse sebaiknya digunakan heparin. Dapat juga digunakan heparin molekul rendah (*Low Moleculare Heparin*) terutama pada pasien-pasien dengan gangguan jantung yang memang sudah menggunakan heparin molekul rendah. Penggunaan antikoagulan golongan sitrat dianggap mempunyai keunggulan, tetapi harganya mahal sehingga jarang digunakan.

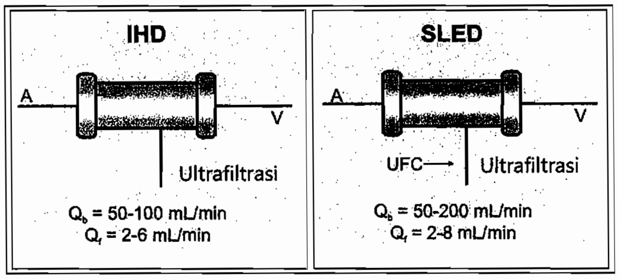
Komposisi cairan dialisat

Cairan dialisat yang digunakan adalah seperti yang biasa digunakan untuk hemodialisis bikarbonat. Biasanya mengandung 3.0-4.0 mEq/liter kalium, 1,5-2,5 mEq kalsium dan 24-35 mmol/liter bikarbonat.

Dializer (Ginjal buatan)

Dializer yang digunakan adalah sama dengan yang digunakan pada IHD. Pada laporan pertama penggunaan teknik SLED oleh Marshal dkk (2001), mereka menggunakan F8 low-flux polysulfone. (FMC-NA) sedangkan Berbece (2006) menggunakan polyethersulfone 1.4 m^2 (Bellco

Diales 140). Roesli dkk (2007) di Bandung menggunakan F8 HPS, 1.8 m^2 polysulfone (FMC-AG) , dengan melakukan re-use (3 sampai 5 kali). Tidak dianjurkan menggunakan *dializer Cellulosa Acetate*, terutama bila berniat untuk melakukan *re-use*.



Gambar 4. Sirkuit IHD dan SLED

- Pada dasarnya sirkuit IHD dan SLED tidak berbeda
- Besarnya Qd dan Qb disesuaikan dengan kebutuhan
- Pada SLED biasanya diukan juga profiling natrium, bikarbonat atau suhu dialisat
- Kecepatan ultrafiltrasi disesuaikan dengan hemodinamik pasien

Hasil review yang dilakukan oleh Fliser & Kielstein (2005) dari penelitian-penelitian yang membandingkan penggunaan SLED (hybrid dialisis) dengan CVVH (CRRT), melaporkan bahwa teknik ini makin banyak digunakan untuk mengelola pasien GgGA yang dirawat di ICU. Mereka mengambil kesimpulan bahwa bila dibandingkan dengan CVVH, maka SLED mempunyai keunggulan, dalam hal-hal berikut ini:

1. Efisiensi pembuangan toksin (solute removal) dapat disejajarkan dengan IHD atau CVVH
2. Stabilitas hemodinamik seimbang dengan CVVH
3. Penggunaan heparin jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan CVVH
4. Mudah dikerjakan dan dapat dilakukan oleh perawat dialisis
5. Biaya operasional jauh lebih rendah
6. Kemungkinan dilakukan pada malam hari, sehinGgGA siang hari pasien bebas untuk menjalankan prosedur diagnostik atau terapi lain

CONTINOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY (CRRT)

Definisi

Pada tahun 1977 untuk pertamakalinya Peter Kramer mengajukan konsep Continous Arterio-venous Hemofiltration (CAVH). Sebenarnya konsep ini berkembang akibat kesalahan percobaan, yaitu secara tidak sengaja menusuk arteri femoralis. Kemudian Kramer mengalirkan darah melalui suatu hemofilter (Amicon Diafilter 20) dan dikembalikan ke vena femoralis (hubungan A-V=arteri-vena) ternyata didapatkan laju ultrafiltasi yang cukup baik (200-600 cc/menit). Pada awalnya teknik ini digunakan bagi pasien dengan edema paru yang tidak responsif terhadap diuretik. Pada tahun 1982, Bischoff dkk memperbaiki teknik ini dengan menghubungkan vena femoralis ke vena besar lainnya (hubungan V-V = vena-vena) dengan menggunakan pompa darah. Karena laju filtrasi dapat meningkat menjadi > 1000 cc/menit diperlukan cairan pengganti (substitusi). Teknik ini kemudian dikenal sebagai Continous Veno-Venous Hemofiltration(CVVH) (Henderson, 1985). Teknik ini kemudian dikembangkan lagi dengan penambahan dialisis atau diafiltrasi (CVVHD-F). Karena proses filtrasi dan dialisis berlangsung lambat dan kurang efisien maka waktu dialisis (tD) diperpanjang menjadi 24 jam. Kelompok teknik dialisis ini kemudian secara umum dikenal sebagai CRRT (*Continous Renal Replacement Therapy*) (Mehta ,1998 ; Ronco dkk, 2003).

Berdasarkan hipotesis bahwa CRRT dapat melakukan penjernihan darah dan kontrol cairan tubuh secara efisien, timbul dugaan bahwa CRRT dapat digunakan untuk membuang cytokines, endotoksin, TNF, PAI dan zat-zat proinflamatori lainnya. Tetapi sampai saat ini tidak ada bukti yang pasti mengenai masalah ini (Tetta dkk,2003). Ronco dkk (2000) membuktikan bahwa angka kematian pada pasien dengan GgGA yang disertai sepsis berhubungan dengan dosis ultrafiltrasi. Angka kematian akan menurun secara signifikan bila dosis ultrafiltrasi >35 cc/kgBB/jam. Tetapi penurunan angka kematian ini lebih berhubungan dengan rendahnya gangguan hemodinamik pada pasien , bukan karena menurunnya kadar cytokines. John S dkk (2001) membandingkan kelompok pasien GgGA dengan sepsis dengan terapi CVVH (20 orang) dan, hemodialisis intermiten (10 orang), tidak ada perbedaan pada parameter perfusi splanchnic regional, seperti pH, pCO_2, atau pCO_2 gap pada kedua kelompok pasien· Kellum dkk (2002) melakukan meta-analisis pada 13 penelitian dengan jumlah pasien lebih dari 1000 orang. Tidak didapatkan perbedaan dalam angka kematian diantara CRRT dan hemodialisis intermiten(IHD) (RR=0,93;0,95. CI=0,79-1,09).

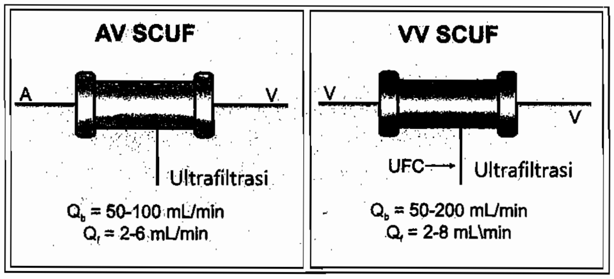
TEKNIK OPERASIONAL BEBERAPA JENIS CRRT.

(Yeun dkk,2000; Kellum dkk,2002; Reily dan Tolwani, 2005)

Setiap jenis CRRT mempunyai teknik operasional yang berbeda. Pemilihan teknik CRRT untuk pasien GgGA harus memperhatikan: indikasi dan tujuan CRRT, fasilitas yang tersedia, efek samping, pengetahuan dan ketrampilan dokter atau perawat, tingkat kesulitan dan harga pengobatan.

Slow Continous Ultrafiltration (SCUF)

Indikasi dari SCUF adalah untuk mengurangi cairan tubuh yang berlebihan(volume control). Teknik yang digunakan adalah ultrafiltrasi lambat (<10 cc/menit atau < 300 cc/jam). SCUF dilakukan secara berkesinambungan (continous) selama masih diperlukan. Dengan teknik ini keadaan hemodinamik stabil dan tidak diperlukan cairan substitusi. Akses pembuluh darah dapat A-V atau V-V. Tidak diperlukan mesin dialisis, cukup pompa darah pada akses V-V. Dialiser yang digunakan jenis hemofilter. Sirkuit SCUF (AV dan VV) dapat di lihat pada **gambar 5**. Teknik sederhana dan tidak mahal. Kerugiannya pada teknik ini tidak terjadi penjernihan darah (proses difusi).



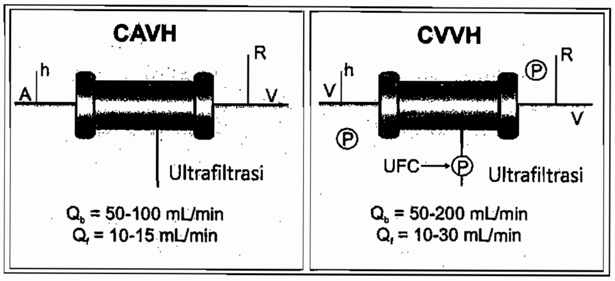
Gambar 5. Sirkuit AV/VV SCUF

- AV = akses Arteri-Vena (tanpa pompa)
  (Qb lambat maksimal 100 cc/menit)
- VV = akses Vena-Vena (dengan pompa)
  (Qb lebih cepat > 200 cc/menit)

Hanya melakukan ultrafiltrasi, tanpa cairan substitusi

Continous Arterio-Venous Ultrafiltration & Continous Veno -Venous Ultrafiltration

Indikasi utama dari CAVH/CVVH adalah untuk mengurangi cairan tubuh yang berlebihan(volume control). Teknik yang digunakan adalah ultrafiltrasi. Agar terjadi proses konveksi, maka Qf harus > 10 cc/menit. Menurut Ronco(2000) mortalitas pasien baru akan menurun secara signifikan bila Qf > 35 cc/kgBB/menit. Mengingat ultrafiltrasi berlangsung secara berkesinambungan maka dengan teknik ini keadaan hemodinamik tetap stabil. Diperlukan cairan substitusi untuk menGgGAnti cairan yang hilang. Banyaknya cairan substitusi tergantung besarnya Qf. Dengan teknik ini tidak diperlukan cairan dialisat. Akses pembuluh darah dapat A-V atau V-V. Pada akses A-V, tidak digunakan pompa karena darah mengalir akibat tekanan darah arteri pasien. Pada akses V-V diperlukan pompa darah. Mengingat efisiensinya kurang maka akses A-V dewasa ini jarang digunakan. Membran yang digunakan hemofilter (high-flux). Teknik ini dilakukan berkesinambungan dan memerlukan monitor yang ketat. Tingkat kesulitan dan harga pengobatan lebih tinggi dari SCUF. Sirkuit CAVH dan CVVH dapat dilihat pada gambar 6.



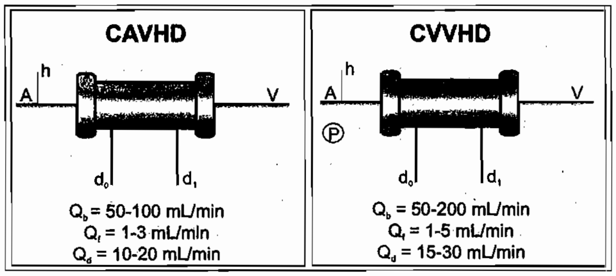
Gambar 5. Sirkuit CAVH/CVVH

- AV = akses Arteri-Vena
  (Qb lambat maksimal 100 cc/menit)
- VV = akses Vena-Vena
  (Qb lebih cepat > 200 cc/menit)

melakukan Melakukan ultrafiltrasi dengan Qf tinggi (10-30 cc/menit), perlu cairan substitusi

Continous Arterio-Venous Hemo Dia-filtration & Continous Veno-Venous Hemo Dia-filtration

Perbedaan antara CAVHDF/CVVHDF dibandingkan dengan CAVH/CVVH adalah indikasinya. Selain untuk membuang kelebihan cairan tubuh, teknik ini dapat digunakan secara efisien untuk penjernihan darah. Agar terjadi penjernihan darah(proses difusi), maka digunakan cairan dialisat dengan laju dialisat yang lambat, Qd=10-15 cc/menit. Sedangkan kecepatan aliran darah juga dibuat lambat, Qb = 50-200 cc/menit. Mengingat Qd dan Qb yang lambat maka keadaan hemodinamik akan tetap stabil. Selain cairan dialsat, juga diperlukan cairan substitusi untuk mengganti cairan yang hilang. Untuk proses ini diperlukan mesin hemofiltrasi dan penggunaan dialiser high-flux. Proses ini memerlukan monitoring ketat. Tingkat kesulitan dan harga pengobatan teknik ini adalah yang paling mahal dibandingkan dengan teknik CRRT lainnya. Sirkuit CAVHD dan CVVHD dapat dilihat pada gambar 7.



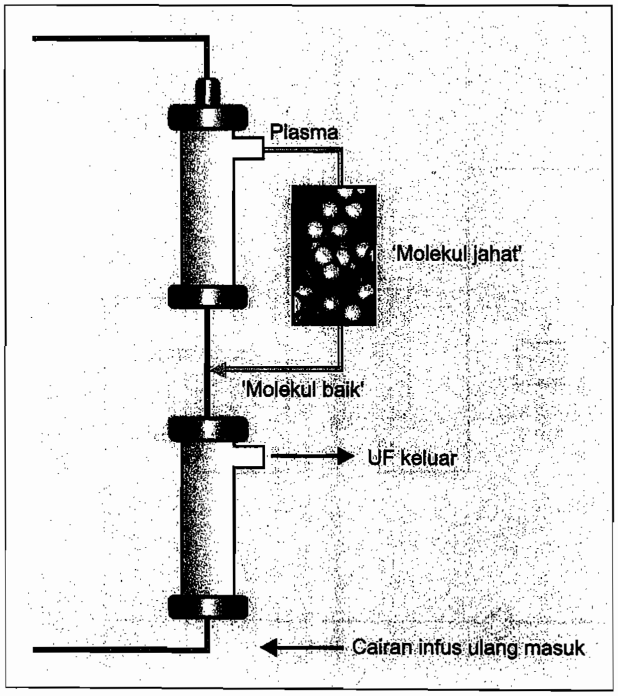
Gambar 7. Sirkuit CAVHD/CVVHD

- AV = akses Arteri-Vena
  (Qb lambat maksimal 100 cc/menit)
- VV = akses Vena-Vena
  (Qb lebih cepat > 200 cc/menit)
- Melakukan ultrafiltrasi dengan Qf rendah (1-5 cc/menit), perlu cairan substitusi
- Dibantu dengan dialisis dengan intensitas rendah (15-30 cc/menit)

BEBERAPA TEKNIK TERAPI PENGGANTI GINJAL UNTUK INDIKASI SPESIFIK

Indikasi Pasien Sepsis dan Syok Septik

Teknik CRRT yang mutakhir adalah CPFA (Coupled Plasma Filtration Adsorption) dengan indikasi pasien sepsis dan syok septik. Pada peneltian dengan jumlah pasen terbatas, teknik ultrafiltrasi yang digabung dengan plasmaferesis dapat mengurangi endotosin yang beredar dalam darah, baik mediator pro-inflamasi maupun anti-inflamasi. Selain itu untuk mengurangi intoksikasi akut dapat ditambahkan filter sorben yang berisi antibiotik (polymyxin B).



Gambar 8. Teknik CPFA :

Pada teknik CPFA proses plasma dipisahkan dari darah pada filter pertama. Kemudian dialirkan ke filter penukar resin untuk menyaring molekul buruk (*bad molecules*). Dengan proses adsorbsi terjadi penjernihan mediator inflamasi dilakukan melalui resin styrenic hydrophobic. Plasma yang telah dijernihkan kemudian diinfuskan kembali ke dalam sistim. Sistim ini kemudian digabungkan dengan filter kedua yaitu hemofilter sehingga terjadi proses konveksi.

Proses CPFA dapat dilakukan dengan mesin Bellco® dengan menggunakan 4 buah pompa. Qb = 150-180 cc/menit, reinfusi post-dilusi = 4 liter/jam. Laju filtrasi plasma = 15-20%. Waktu terapi (t) = 10 jam

Teknik CPFA belum banyak digunakan karena prosesnya yang rumit dan mahal, tetapi teknik ini membawa harapan untuk terapi penderita sepsis dan syok septik. Masih harus ditunggu hasil-hasil penelitian lebih jauh.

INDIKASI GAGAL LIVER

Pada pasien dengan gagal liver banyak tertimbun toksin yang terikat pada albumin, seperti amonia, bilirubin, asam empedu, besi dan fenol. Untuk menjernihkan toksin-toksin ini dapat dilakukan proses :

a. *Single pass albumin dialysis*
b. *Molecular Adsorbent Recirculation System (*MARS)
c. *Plasma Filtration Adsorbtion Dialysys* (PFAD) system

Single Pass Albumin Dialysis

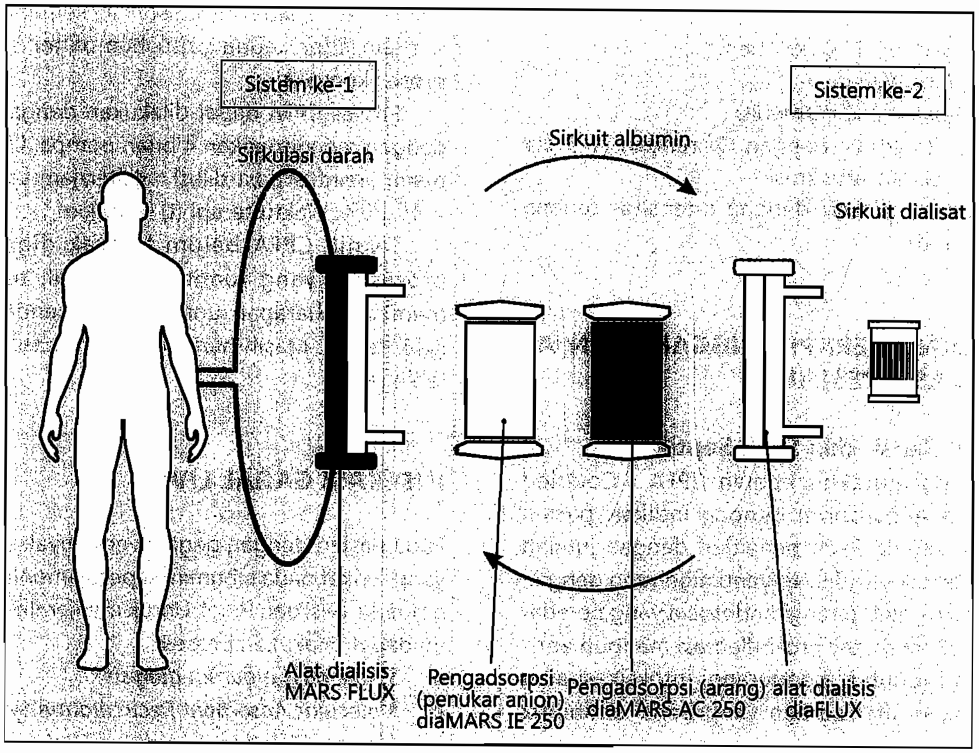
Adalah proses penjernihan albumin secara sederhana dengan menggunakan mesin dan high-flux hemodiafilter seperti pada TPG-A. Darah dialirkan seperti biasa sedangkan cairan dialisat diganti dengan albumin. Albumin dapat digunakan sekali saja *(single pass)* atau digunakan kembali (regenerasi) dengan melalui suatu adsorben pada sistim tertutup.

Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS)

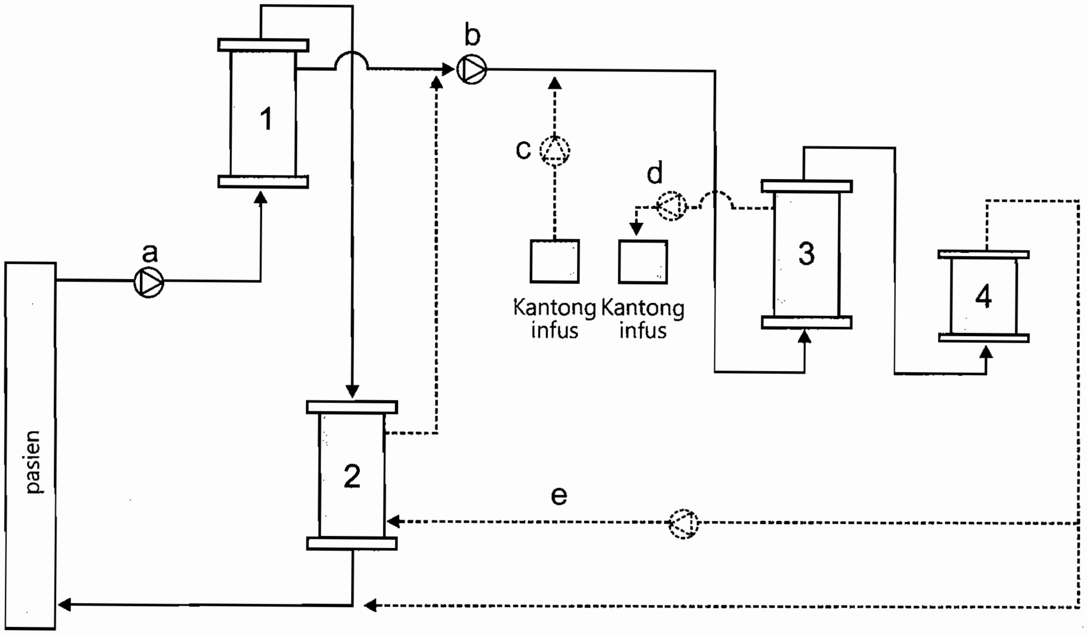
Sistim ini saat ini paling banyak digunakan untuk penjernihan toksin pada penderita gagal hati. Sistim ini terdiri dari 2 sirkuit yang berbeda. Sirkuit pertama berisi albumin pada satu kompartemen dan darah pasien pada kompartemen lain yang dipisahkan oleh membrane semi-permeabel. Dengan proses adsorbsi darah pasien dibersihkan dari toksin-toksin yang terikat pada albumin. Albumin yang telah mengandung toksin kemudian diregenerasi dan dialirkan kedalam sistim kedua yaitu suatu proses hemodialisis. Selanjutnya albumin dialirkan ke dalam adsorben charcoal (diaMARS AC250) dan anion exchanger (diaMARS IE250) untuk dilakukan regenerasi, setelah itu dikembalikan ke aliran darah pasien (Gambar 9).

Plasma Filtration Adsorption Dialysis (PFAD)

PFDA adalah teknik penjernihan yang baru dengan menggunakan dializer dengan tiga kompartemen.


Sistem ke-1
Sistem ke-2
Sirkulasi darah
Sirkuit albumin
Sirkuit dialisat
Alat dialisis MARS FLUX
Pengadsorpsi (penukar anion) diaMARS IE 250
Pengadsorpsi (arang) diaMARS AC 250
alat dialisis diaFLUX

Gambar 9. Teknik MARS


1
2
3
4
a
b
c
d
e
Kantong infus
Kantong infus
pasien

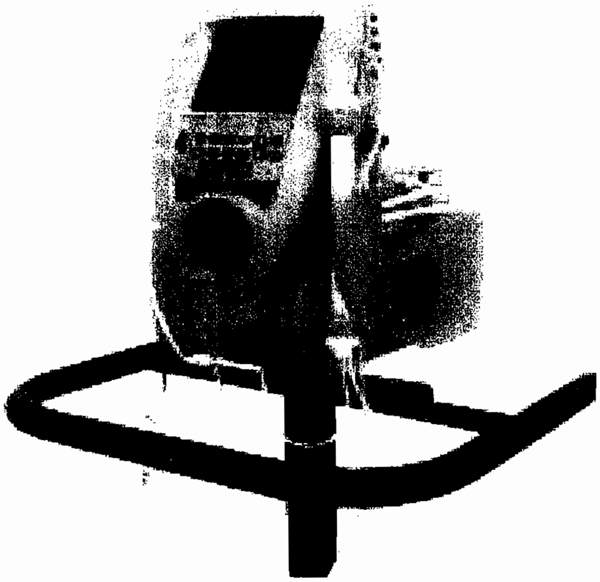
Gambar 10. Teknik PFAD

Pada dializer pertama plasma dipisahkan dari darah, kemudian dialirkan ke dializer ke 3 dimana terjadi proses konveksi, kemudian albumin diregenerasi pada adsorbent (no 4) untuk kemudian dialirkan ke dializer ke 2. Di dalam dializer ini terjadi proses dialisis

Dengan teknik PFAD darah dapat dijernihkan dari semua toksin baik yang larut dalam air maupun yang tidak larut dalam air.

INDIKASI EDEMA PARU AKIBAT GAGAL JANTUNG KIRI

Edema paru yang disebabkan oleh gagal jantung kiri yang tidak responsif terhadap terapi diuretic dapat dikelola dengan menggunakan IHD, SLED atau CRRT. Pada keadaan dimana hanya diperlukan proses ultrafiltrasi saja dapat digunakan sistim Aquadex ™ FlexFlow™.



Gambar 10. Sistem Aqudex

Qb = 10-40 cc/menit, volume ekstrakorporeal hanya 33 cc sehingga tidak menganggu hemodinamik pasien.

Laju ultrafiltrasi antara 10-500 cc/jam dengan heparinisasi konvensional

Menggunakan dializer biasa (low flux) dapat dilakukan re-use

Akses pembuluh darah bisa sentra (jugular atau sub-clavia) atau perifer (vena cubiti) Indikasi sistim ini hanya satu yaitu edema paru atau overhidrasi, prosesnya mudah dan murah, tidak memerlukan cairan dialisat atau substitusi. Dahulu kita sering menggunakan mesin Gomco untuk proses ini.

Indikasi sistim ini hanya satu yaitu edema paru atau overhidrasi, prosesnya mudah dan murah, tidak memerlukan cairan dialisat atau substitusi. Dahulu kita sering menggunakan mesin Gomco untuk proses ini.

REFERENSI

1. Ansari N. Peritoneal dialysis in renal replacement therapy for patients with acute kidney injury. Int J Nehrology, 2011; 2011:1-10
2. Basu RJ. Wheeler DS, Goldstein s et al. Acute Renal Replacement Therapy in Pediatric. Int J opf Nephrol (2011)
3. Berbece AN, Richardson RMA; Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: Cost,anticoagulant, and solute removal. Kidney Inter 2006;70:963-968
4. Bellomo R, Farmer M, Bhonagiri S, et al: Changing acute renal failure treatment from intermittent hemodialysis to continuous hemofiltration: impact on azotemic control. The Int J Art Org: 1999, (22) 145-150
5. Bellomo R, Ronco C: Continous renal replacement therapy in the intensive care unit. Int Care Med 1999;25:781-789
6. Briglia A, Paganini E. Acute renal failure in the intensive care unit. Clin Chest Med 1999;20:347-66.
7. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Landais PJ: Acute renal failure in intensive care. Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective , multicentre study. Critical Care Med 1996;24(2): 192-198
8. Fliser D & Kielstein T: Technology insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. Nephrology 2006;2: 32-39
9. Fliser D and Brivet FG, Kleinknecht DJ, Landais PJ: Acute renal failure in intensive care. Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective , multicentre study. Critical Care Med 1996;24(2): 192-198
10. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC et al: High volume peritoneal dialysis vs daily dialysis: A randomized, contoled trial in patients with acute kidney injury. Kidney Internat 2008:73:s87-S93
11. Hayat A, Kamili HA, Samia R: Peritoneal dialysis for adults with acute renal failure: an underutilized modality. Saudi J Kidney Dis Transplant 2007;18(2):195-197
12. Henderson LW: Discovery and relative importance of continous arteriovenous hemofiltration.In: Kramer P.ed: Arteriovenous hemofiltration. 1st ed. Springer-Verlag.1985;pp1-3
13. John S, Griesbach D, Baumgartel M, et al: Effect of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. Nephrol Dial Transplant, 2001:16(2): 320-7.
14. Jorres Avan Biesen W, Davenport A et al: Acute Renal Replacement Therapy. Int J Nephrol 2011
15. Kellum JA, Angus D, Johnson JP et.al. Continous versus Intermittent renal replacement: a meta analysis. Intensive Care Med. 2002;28:29-37
16. Khan IH: Adequacy in peritoneal dialysis. Saudi J Kidney Dis Transplant 2001;12(4):481-486
17. Kielstein JT: Technology insight ; Treatment of renal failure in te intensive care unit with extended dialysis. Nephrology 2006;2: 32-39
18. Kumar VA, Craig MC, Depner TA et al: Extended dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care. AM J Kidney Dis 2000; 36:
19. Kramer P, Wigger W, Matthaei D, Scheler F. Arterio-venous hemofiltration: a new simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. Klin Wochenschr, 1977:55: 1121
20. Özener C, Bihorac A, Akoglu: Technical survival of CAPD catheters: comparison between percutaneous and conventional surgical placement techniques. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:1893-1899

21. Macedo E , Mehta RL. When should renal replacement therapy be initiated in for acute kidney injury ? Sem in Dialysis 2011; 24: 132-137
22. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, et al: Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy.Am J Kidney Dis, 2000; 39(3):556-70
23. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, et al: Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy, 2002, Am J Kidney Dis, 39(3):556-70.
24. Marshal MR, Golper TA: Sustained low efficiency or extended daily dialysis. http:// patients.uptodate.com.2007
25. Marshal MR, Golper TA: Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. 2011;24:142-148
26. Marshal MR et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 2169–2175
27. McBride P, The development of hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Nissenson AR, Fine RN.Eds.: Clinical Dialysis. 4th edition. Mc Graw-Hill (2005); pp1-26
28. Mehta RL. Supportive therapies; intermittent hemodialysis, continuous renal replacement therapies and peritoneal dialysis. In: Schrier RW, editor. Atlas of diseases of the kidney, Current Medicine, Philadelphia: Blackwell Science; (1998)
29. Mehta RL, Chertow GM. Selection of dialysis modality. In: Owen WF, Pereira BJ, Sayegh MH, editors Dialysis and transplantation; a companion to Brenner & Rectors' the kidney. Philadelpia: WB Sanders; 2000. p. 403-17
30. Mehta RL. Indications for dialysis in the ICU Renal Replacement vs Renal Support Blood Purification, 2001, 19: 227-232.
31. Passadakis PS, Oreopoulus DG: Peritoneal dialysis in patients with acute renal failure. Adv Peritoneal Dialysis 2007;23:7-16
32. Paul TT, Ramprasad KS: Acute peritoneal dialysis using stylet catheter. Saudi J Kidney Dis Transplant 1994;5(2):184-189
33. Phu NH, Hien TT, Thi N, Mai TH, et al: Hemofiltration and Peritoneal Dialysis in Infection-Associated Acute Renal Failure in Vietnam. The New Engl J Med, 2002, (347):895-902.
34. Renal Unit. Royal hospital for sick children. Yorkhill division: Guidelines on the management of acute peritoneal dialysis. August , 2007
35. Reilly PO & Tolwani A: Renal replacement therapy. Crit Care Clin 2005;21: 367-378
36. Roesli RMA: Gangguan Ginjal Akut. Diagnosis dan pengelolaan. Pusat Penerbitan Ilmiah Ilmu penyakit dalam FK Unpad. Edisi 2. 2011
37. Ronco C. Brendolan A, Bellomo. Continous Dialysis Treatments. In: Brady HR, Wilcox CS (eds): Therapy in Nephrology and Hypertension. 2nd ed. WB Saunder, 2003:69-76
38. Sampathkumar K, Mahaldar AR, Sooraj YS et al: Percutaneus CAPD catheter insertion by a nephrologists versus surgical placement: A comparison study. Indian J Nephrology 2008;18: 1-7
39. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily Hemodialysis and the Outcome of Acute Renal Failure. The New Engl J Med, 2002, 346 , (5): 305-10.
40. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit. Critical Care 2010; 14: R46
41. Tetta C, D'Intini V, Bellomo R, et al: Extracorporeal treatments in sepsis: are there new perspectives? Clinical Nephrology, 2003, vol. 60: 299-304
42. Teschan PE, Baxter CR, O'Brien TF: Prophylactic hemodialysis in the btreatment of acute renal failure. J Am Soc Nephrol 1998;9:2384-2397
43. Tolwani AJ, Wheeler TS,Wille KM: Sustained low-efficiency dialysis. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA.Eds. Acute Kidney Injury. Contibutors to Nephrology 2007;156:320-324.
44. Uchino S,Kellum JA, Bellomo R et al: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in in critically ill patients. A multinational multicentre study. JAMA 2005 ; 294: 813-818
45. UK Renal Association. Clinical Pracrtice Guidelines. Module 3b: Peritoneal dialysis. 2007. www.renal.org.guidelines.
46. Yeun J, Depner T. Principles of dialysis modality, In: Owen WF, Pereira BJ, Sayegh MH, editors. Dialysis and transplantation; a companion to Brener & Rectors' the kidney. Philadelpia: WB Sanders; 2000. p. 1-32

292

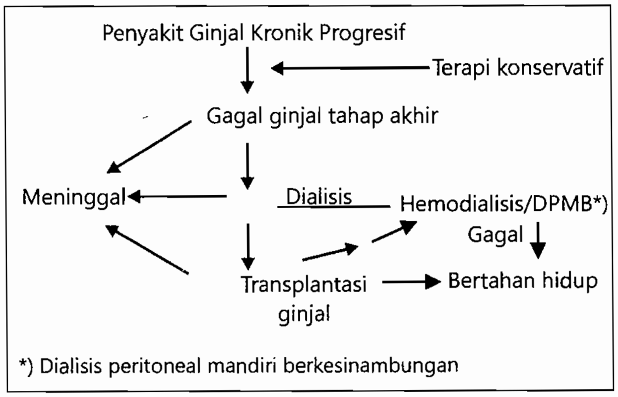
TRANSPLANTASI GINJAL

Endang Susalit

PENDAHULUAN

Pada tahun 2002, *National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative(K/DOQI)* telah menyusun pedoman praktis penatalaksanaan klinik tentang evaluasi, klasifikasi, dan stratifikasi penyakit ginjal kronik. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, klasifikasi stadium ditentukan oleh nilai laju filtrasi glomerulus, yaitu stadium yang lebih tinggi menunjukkan nilai laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Klasifikasi tersebut membagi penyakit ginjal kronik dalam lima stadium. Stadium 1 adalah kerusakan ginjal dengan fungsi ginjal yang masih normal, stadium 2 kerusakan ginjal dengan penurunan ringan fungsi ginjal, stadium 3 kerusakan ginjal dengan penurunan sedang fungsi ginjal, stadium 4 kerusakan ginjal dengan penurunan berat fungsi ginjal, dan stadium 5 adalah gagal ginjal.

Jika sudah sampai pada gagal ginjal tahap akhir, yaitu penyakit ginjal kronik stadium 5, dibutuhkan terapi pengganti untuk dapat bertahan hidup. Ada tiga jenis terapi pengganti yaitu hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal. Pada gambar 1 dapat dilihat hubungan dan peran tiap terapi pengganti dalam penatalaksanaan pasien gagal ginjal tahap akhir.



Gambar 1. Skema penatalaksanaan gagal ginjal

Semua pasien dengan gagal ginjal tahap akhir dipertimbangkan sebagai calon resipien transplantasi ginjal kecuali jika mengidap penyakit keganasan sistemik, infeksi kronik, penyakit kardiovaskular yang berat atau gangguan neuropsikiatrik yang akan mengganggu kepatuhan minum obat imunosupresif, meskipun pada akhirnya pasien yang akan memutuskan jenis terapi pengganti yang akan dipergunakan.

TRANSPLANTASI GINJAL SEBAGAI SALAH SATU PILIHAN TERAPI PENGGANTI

Transplantasi ginjal telah menjadi terapi pengganti utama pada pasien gagal ginjal tahap akhir hampir di seluruh dunia. Manfaat transplantasi ginjal sudah jelas terbukti lebih baik dibandingkan dengan dialisis terutama dalam hal perbaikan kualitas hidup. Salah satu di antaranya adalah tercapainya tingkat kesegaran jasmani yang lebih baik. Misalnya, seorang perempuan muda yang menerima ginjal transplan bisa hamil dan melahirkan bayi yang sehat.

Transplantasi ginjal yang berhasil sebenarnya merupakan cara penanganan gagal ginjal tahap akhir yang paling ideal, karena dapat mengatasi seluruh jenis penurunan fungsi ginjal. Di pihak lain, dialisis hanya mengatasi akibat sebagian jenis penurunan fungsi ginjal. Di samping itu transplantasi ginjal masih memberikan keuntungan lain dibandingkan dengan dialisis seperti terlihat pada tabel 1. Manfaat transplantasi paling jelas terlihat pada pasien usia muda dan pada pasien diabetes melitus. Sebagai contoh, pasien dialisis nondiabetik yang berumur 20-39 tahun mempunyai harapan hidup 20 tahun lagi, tetapi jika dilakukan transplantasi ginjal harapan hidupnya menjadi 31 tahun lagi. Pasien dialisis yang

Tabel 1. Keuntungan Transplantasi Ginjal Dibandingkan dengan Hemodialisis Kronik

	Transplantasi ginjal	Hemodialisis kronik
Prosedur	Satu kali (biasanya)	Seumur hidup
Kualitas hidup (jika berhasil)	baik sekali	cukup baik
Ketergantungan pada fasilitas medik	minimal	Besar
Jika gagal	dapat hemodialisis kembali atau transplantasi lagi	Meninggal
Angka kematian/ tahun	4 -8 %	20 – 25 %

diabetik pada kelompok yang sama mempunyai harapan hidup 8 tahun lagi, tetapi jika dilakukan transplantasi ginjal harapan hidupnya menjadi 25 tahun lagi.

Ada beberapa faktor yang berperan pada keberhasilan transplantasi ginjal, yaitu faktor yang berkaitan dengan donor dan resipien, faktor imunologi, faktor penanganan pra dan peri-operatif, serta faktor pasca-operatif.

FAKTOR YANG BERKAITAN DENGAN DONOR

Transplantasi ginjal tidak bisa terlaksana tanpa ginjal donor. Walaupun perhatian sering lebih banyak dicurahkan pada penanganan resipien pascatransplantasi, identifikasi masalah dan persiapan donor sangat berpergaruh terhadap keberhasilan transplantasi.

Transplantasi ginjal dapat memanfaatkan ginjal donor hidup yang sehat atau ginjal donor jenazah. Kekurangan jumlah ginjal donor merupakan masalah umum yang dihadapi seluruh dunia. Sebagian besar negara di Asia sudah memanfaatkan donor jenazah, sedangkan Indonesia belum memanfaatkan donor jenazah, seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Sumber Donor Transplantasi Ginjal di Negara Asia

Negara	Donor hidup (%)	Donor Jenazah (%)
Jepang	64,5	35,5
Korea	96,7	3,3
Saudi Arabia	71,7	28,3
Taiwan	11,9	88,1
Filipina	81,7	18,3
Malaysia	98,6	1,4
Muangthai	29,2	70,8
Singapura	33,3	66,7
Indonesia	100	0
Bangladesh	100	0

Transplantasi donor hidup memang memberikan hasil yang lebih baik. Akan tetapi, transplantasi donor jenazah juga memberi keuntungan yang lain, yaitu tidak adanya risiko pada donor dan ginjal donor dapat diberikan kepada resipien yang paling sesuai.

DONOR HIDUP

Yang dimaksud dengan donor hidup adalah donor yang masih hidup. Pemeriksaan persiapan calon donor hidup dilakukan secara bertahap seperti terlihat pada tabel 3. Dengan prosedur penjaringan dan evaluasi donor tersebut, dapat dipastikan bahwa calon donor memang ikhlas untuk mendonasikan ginjalnya, dalam keadaan sehat dan mampu menjalani operasi nefrektomi, serta mampu hidup normal dengan satu ginjal setelah melakukan donasi. Yang dimaksud dengan hidup normal di sini adalah dapat bekerja seperti sebelum donasi, tidak memerlukan diet khusus atau obat, tidak ada perubahan dalam kehidupan seks, dan jika masih dalam usia subur, ia tetap subur seperti semula.

Calon donor tidak dipakai jika mengidap penyakit ginjal atau jika diprediksi terdapat peninggian risiko morbiditas dan mortalitas pada saat operasi transplantasi.

Tabel 3. Proses Evaluasi Calon Donor Hidup

1. Penjaringan Donor
   Edukasi resipien tentang donasi donor hidup dan jenazah
   Anamnesis riwayat keluarga dan penjaringan calon donor
   Konfirmasi kesamaan golongan darah ABO calon donor dengan calon resipien
   Pemeriksaan tissue typing dan *cross match* calon donor yang golongan darah ABO-nya sama dengan calon resipien
   Pilih calon donor yang paling sesuai, bersama calon resipien dan keluarga
   Edukasi calon donor tentang proses evaluasi dan donasi
2. Evaluasi Donor
   Anamnesis dan pemeriksaan fisis lengkap
   Pemeriksaan laboratorium :
   Darah lengkap, kimia darah, HBsAg, anti-HCV, CMV, VDRL, HIV, tes toleransi glukosa(jika ada riwayat diabetes dalam keluarga), hemostasis, tes kehamilan
   Urinalisis, kultur urin, tes klirens kreatinin, ekskresi protein dalam urin-24 jam
   Foto toraks, elektrokardiografi, tes treadmill (usia >50 tahun), pielografi intravena
   Evaluasi psikiatrik
   Arteriografi ginjal
   Tes *crossmatch* sebelum transplantasi

Pada tabel 4 dapat dilihat kriteria eksklusi calon donor hidup.

Semakin tua umur seseorang semakin kecil cadangan fungsi ginjalnya sehingga ginjal yang berasal dari donor yang berumur lebih tua akan menghasilkan fungsi ginjal transplan yang lebih rendah. Ginjal yang berasal dari donor yang berumur sangat muda, 0 sampai dengan 5 tahun, juga sangat peka terhadap waktu iskemik dingin dan cenderung menghasilkan kegagalan imunologik yang lebih tinggi.

Ginjal yang berasal dari donor dengan virus sitomegalo positif yang ditransplantasikan ke resipien dengan virus sitomegali negatif, cenderung mempunyai ketahanan hidup yang lebih pendek jika dibandingkan dengan ginjal yang berasal dari donor dengan virus sitomegalo negatif.

Tabel 4. Kriteria Eksklusi Calon Donor Hidup

Umur kurang dari 18 tahun atau lebih dari 65 tahun
Hipertensi (> 140/90 atau perlu obat darah tinggi)
Diabetes (Tes toleransi glukosa atau HbA1c abnormal)
Proteinuria (> 250 mg/24 jam)
Riwayat batu ginjal
Laju filtrasi glomerulus abnormal (TKK < 80 ml/menit)
Hematuria mikroskopik
Kelainan urologik ginjal donor
Masalah medik yang bermakna (PPOK, Keganasan baru)
Obesitas (30% di atas berat badan ideal)
Riwayat trombosis atau tromboembolisme
Kontraindikasi psikiatrik

TKK= tes kliren kreatinin; PPOK= Penyakit paru obstruktif kronik

DONOR JENAZAH

Transplantasi donor jenazah bertujuan memanfaatkan organ tubuh pasien yang akan meninggal. Ginjal donor jenazah dalam waktu yang relatif singkat harus segera dipindahkan ke resipien. Dewasa ini, dikembangkan pula donasi ginjal yang berasal dari jenazah dengan jantung yang sudah tidak berdenyut lagi, yang lazim disebut donor henti denyut jantung (*stop beating heart donor*). Pada umumnya, donor jenazah adalah korban trauma kepala atau penyakit pembuluh darah otak. Kontraindikasi donor jenazah absolut dan relatif dapat dilihat pada tabel 5.

Ketahanan hidup ginjal transplan dari donor jenazah yang meninggal karena penyakit serebrovaskular iskemik tidak sebaik ketahanan hidup ginjal transplan dari donor jenazah yang meninggal karena perdarahan subaraknoid.

Tabel 5. Kontraindikasi Donor Jenazah

Absolut	Relatif
Umur > 70 tahun	Umur > 60 tahun
Penyakit ginjal kronik	Umur < 5 tahun
Keganasan dengan metastasis	Hipertensi ringan
Hipertensi berat	Infeksi yang diobati
Sepsis bakteri	Nekrosis tubuler akut nonoligurik
Pecandu obat intravena	Masalah medik donor (diabetes, SLE)
HBsAg, anti HCV, HIV positif	Waktu iskemik dingin yang panjang
Gagal ginjal akut oligurik	Perforasi usus
Waktu iskemik panas yang panjang	

SLE = *systemic lupus erythematosus*

DIAGNOSIS MATI BATANG OTAK

Masalah yang harus diperhatikan pada transplantasi donor jenazah adalah penentuan batasan mati. Batasan mati yang bermanfaat untuk donasi organ tubuh adalah mati batang otak. Di Indonesia, pada tahun 1985 Ikatan Dokter Indonesia (IDI) telah memberikan rekomendasi tentang batasan mati, yang antara lain menyebutkan bahwa manusia dinyatakan mati jika batang otaknya tidak berfungsi lagi.

Penentuan saat mati batang otak pasien yang akan menjadi donor jenazah dibuat setelah ada izin dari keluarga oleh dokter lain di luar tim transplantasi, untuk mencegah kemungkinan adanya keinginan yang terlalu cepat untuk segera melakukan transplantasi. Kriteria mati batang otak dapat dilihat pada tabel 6.

Sementara itu, pasien harus tetap dirawat oleh tim dokter yang merawat/ mengobati sebelumnya yang dilaksanakan di dalam unit yang lengkap, seperti unit perawatan intensif atau unit perawatan jantung intensif

Tabel 6. Diagnosis Mati Otak

1. Persyaratan:
   - koma, respirasi dengan ventilator
   - diagnosis penyebab koma: pasti (kelainan struktur otak ireversibel)
2. Disingkirkan:
   - hipotermi (< 35° C)
   - obat-obatan
   - kelainan endokrin/metabolik berat
3. Tes:
   - tidak ada refleks batang otak
   - apnu

sebagai pasien biasa dan bukan dianggap sebagai pasien tahap akhir. Produksi urin dipertahankan cukup banyak, seolah-olah demi kepentingan pasien sendiri.

DONOR GINJAL XENOGENIK

Alasan yang kuat untuk mengembangkan xenotransplantasi adalah kurangnya jumlah organ donor untuk transplantasi pada manusia. Xenotransplantasi adalah transplantasi jaringan atau organ di antara dua spesies yang berbeda, misalnya dari hewan ke manusia. Pada saat ini sedang dikembangkan transplantasi ginjal dari babi ke manusia yang masih banyak mengalami kendala imunologik dan non-imunologik. Respons imunologik terhadap xenotransplan dapat berupa rejeksi hiperakut, rejeksi akut vaskular dan selular, dan rejeksi kronik. Kendala non-munologik berupa risiko transmisi infeksi, kecocokan fisiologik, dan masalah etika dan agama yang berkaitan dengan pemanfaatan organ yang berasal dari hewan untuk manusia.

FAKTOR YANG BERKAITAN DENGAN RESIPIEN

Sebelum pasien gagal ginjal dipertimbangkan sebagai calon resipien transplantasi ginjal, harus dipastikan terlebih dahulu apakah pasien memang sudah mengalami gagal ginjal tahap akhir.

SELEKSI CALON RESIPIEN TRANSPLANTASI GINJAL

Tujuan seleksi calon resipien transplantasi ginjal adalah untuk mengidentifikasi adanya masalah medik, sosial, dan psikologis yang dapat menghambat keberhasilan transplantasi ginjal. Berdasarkan data yang diperoleh, selain dipertimbangkan bahwa pasien akan mendapat obat imunosupresif untuk jangka waktu panjang harus dipastikan pula bahwa transplantasi ginjal merupakan pilihan terapi pengganti yang terbaik untuk pasien. Tidak jarang pasien mengidap penyakit multisistem selain ginjal atau penyakit penyerta lain yang disebabkan oleh hipertensi, hiperlipidemia atau uremia. Pada tabel 7 dapat dilihat evaluasi preoperatif yang dilakukan pada calon resipien transplantasi ginjal.

Kriteria yang digunakan untuk menyeleksi pasien dialisis untuk transplantasi ginjal berbeda di tiap unit transplantasi, yang umumnya berdasarkan pengalaman di masing-masing unit. Sebagian besar unit transplantasi tidak melakukan transplantasi pada pasien dengan anti-HIV positif, dan melakukan transplantasi pada resipien dengan anti-CMV negatif dari donor dengan anti-CMV positif. Sebagian besar unit transplantasi tidak melakukan transplantasi pada resipien dengan HBsAg positif yang pada biopsi hati didapatkan hepatitis kronik aktif. Pendapat berbagai unit masih beragam terhadap resipien dengan anti-HCV positif, donor dengan anti-HCV positif, dan resipien dengan masalah kardiovaskular.

Tabel 7. Evaluasi Praoperatif Calon Resipien Transplantasi Ginjal

1. Anamnesis dan pemeriksaan fisis lengkap
2. Pemeriksaan laboratorium:
   Golongan darah, darah lengkap, kimia darah, HBsAg, anti HCV, CMV, HSV, HIV, VDRL
   Urinalisis, kultur urin, sekret dan tes resistensi, *tissue typing*, antibodi sitotoksik, hemostasis
3. Elektrokardiografi, ekokardiografi
4. Foto toraks, arteriografi /Doppler a.iliaka
5. Pemeriksaan THT, gigi-mulut (fokus infeksi)
6. Gastroskopi

ETIOLOGI GAGAL GINJAL

Etiologi penyakit ginjal yang menyebabkan gagal ginjal juga sangat penting karena beberapa penyakit ginjal primer tertentu bisa kambuh lagi pada ginjal transplan. Glomerulonefritis adalah salah satu penyebab gagal ginjal yang penting dan insiden kekambuhan pada ginjal transplan sangat bervariasi antara 1 dan 90%, bergantung pada jenis kelainan histologik, seperti terlihat pada tabel 8. Kemungkinan terjadinya gagal ginjal transplan

Tabel 8. Kekambuhan Glomerulonefritis pada Ginjal Transplan

	Kekambuhan	
Penyakit Dasar	**Insiden (%)**	**Gagal Transplan (%)**
Glomerulonefritis membranoproliferatif (Tipe 1)	15	5
Glomerulonefritis membranoproliferatif (Tipe 2)	90	10
Glomerulosklerosis fokal	25	12
Nefropati IgA	50	15
Glomerulonefritis kresentik	30	10
Nefritis antimembrana basalis glomeruler	5	1
Glomerulonefritis membranosa idiopatik	20	0
Nefritis lupus	< 1	0
Purpura Henoch-Schonlein	25	8

akibat kekambuhan penyakit dasar jauh lebih kecil, yaitu paling tinggi 12% pada glomerulosklerosis fokal. Pada pasien nefropati diabetik, ginjal transplan dapat mengalami nefropati, dan pasien diabetes melitus baik yang bergantung maupun yang tidak bergantung pada insulin cenderung mengalami komplikasi kardiovaskular yang meningkatkan mortalitas.

Penyakit ginjal obstruktif, khususnya urolitiasis, dapat kambuh pada ginjal transplan. Demikian pula, nefropati hipertensif atau nefrosklerosis dapat timbul pada ginjal transplan jika hipertensi tidak dikendalikan secara baik.

KONTRAINDIKASI TRANSPLANTASI GINJAL

Pada beberapa keadaan, transplantasi ginjal tidak dianjurkan karena merupakan prosedur dengan risiko tinggi, seperti terlihat pada tabel 9.

Tabel 9. Kontraindikasi Transplantasi Ginjal

1. Masalah psikiatrik, seperti psikosis, retardasi mental, dan adiksi obat
2. Riwayat ketidakpatuhan yang berulang
3. Umur sangat lanjut (> 70 tahun)
4. Keganasan baru atau dengan metastasis
5. Penyakit di luar ginjal (jantung, vaskular, hati, paru-paru) yang berat
6. Infeksi kronik (tuberkulosis aktif)

KOREKSI PENYAKIT PENYERTA PRETRANSPLANTASI

Pasien gagal ginjal tahap akhir harus menjalani dialisis secara teratur selain mendapat terapi yang lain, khususnya beberapa minggu sebelum transplantasi, sehingga tercapai keadaan umum yang optimal pada saat menjalani operasi. Masalah medik atau bedah harus dikoreksi terlebih dahulu sewaktu pasien masih dalam periode dialisis seperti hipertensi, hiperglikemia bila mengidap diabetes melitus, ulkus peptikum, karies dentis, dan penyakit jantung koroner. Pada tabel 10 dapat dilihat prosedur pembedahan yang mungkin harus dilakukan sebelum dilaksanakan transplantasi ginjal.

FAKTOR LAIN

Dilaporkan bahwa angka mortalitas pascatransplantasi meningkat pada pasien yang menjalani hemodialisis lebih dari dua tahun, dan makin panjang waktu periode dialisis pratransplantasi, makin buruk prognosis pasca transplantasi.

Tabel 10. Pembedahan yang Mungkin Diperlukan Sebelum Transplantasi Ginjal

Saluran kemih	:	prostatektomi, batu saluran kemih, nefrektomi, eksisi leher kandung kemih
Jantung	:	operasi pintas koroner
Gastrointestinal	:	penyakit divertikel, batu kandung empedu
Gigi-mulut	:	ekstraksi gigi

Resipien yang berusia lebih dari 55 tahun dan kurang dari 16 tahun mempunyai risiko yang lebih tinggi. Yang berusia muda cenderung mengalami kelambatan saat ginjal mulai berfungsi. Di pihak lain, yang berusia tua cenderung mengalami peninggian mortalitas kardiovaskular pascatransplantasi. Respons imunitas yang menurun pada usia lanjut menyebabkan terjadinya penurunan rejeksi secara bermakna pada resipien yang berusia lebih dari 60 tahun. Lebih dari 60% resipien yang berusia kurang dari 15 tahun akan mengalami rejeksi akut dalam 6 bulan pascatransplantasi.

Resipien dengan obesitas cenderung mengalami keterlambatan saat ginjal transplan mulai berfungsi. Septikemia, gangguan gastrointestinal, dan diabetes pascatransplantasi lebih sering dijumpai pada pasien dengan obesitas.

FAKTOR IMUNOLOGI

Pada transplantasi ginjal, sistem histokompatibilitas yang berperan adalah kesesuaian sistem golongan darah ABO dan HLA (*human leucocyte antigen*).

SISTEM GOLONGAN DARAH ABO

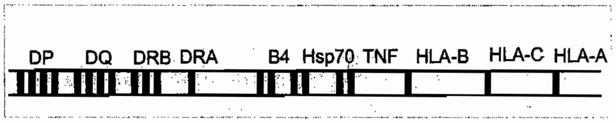
Golongan darah ABO resipien harus sama dengan donor; jika berbeda dapat terjadi reaksi rejeksi vaskular hiperakut dan akut walaupun ada yang melaporkan keberhasilan pada keadaan tersebut. Rejeksi pada keadaan tersebut disebabkan oleh antibodi yang bereaksi dengan antigen golongan darah A dan/atau B yang terdapat di dalam sel endotel vaskular.

Transplantasi ginjal dengan golongan darah ABO donor dan resipien yang berbeda dapat dilakukan dengan mengeluarkan dan menurunkan titer antibodi anti-A dan anti-B dengan cara plasmaferesis dan splenektomi resipien atau dengan cara imunoadsorpsi pratransplantasi. Transplantasi ginjal dengan golongan darah ABO donor dan resipien yang berbeda ternyata menunjukkan hasil yang cukup baik walaupun dengan biaya yang sangat besar karena prosedurnya agak rumit.

KELAS KOMPLEKS HISTOKOMPATIBILITAS MAYOR

Ginjal transplan direjeksi terutama karena adanya protein di dalam membran sel yang dikode oleh kompleks histokompatibilitas mayor (MHC). Kompleks histokompatibilitas mayor pada manusia merupakan kumpulan gen yang menempati lengan pendek kromosom 6. Kumpulan gen ini, dikenal sebagai antigen leukosit manusia (HLA), mengkode glikoprotein membran sel, serta berperan pada inisiasi dan akselerasi respons imun. Terdapat tiga jenis molekul yang dikode, yaitu Kelas I, II, dan III seperti terlihat pada gambar 2.

Antigen Kelas I terdapat pada membran plasma hampir di semua sel dan jaringan, sedangkan Kelas II terdapat pada sebagian kecil jenis sel seperti limfosit B, makrofag, monosit, dan sel dendritik folikuler. Antigen Kelas II itu juga dapat ditemukan pada membran sel jenis lain, seperti limfosit T, sel endotel, dan sel tubulus ginjal sebagai akibat pengaruh sitokin, seperti interferon gama dan faktor nekrosis tumor.



Gambar 2. Kompleks histokompatibilitas mayor pada lengan pendek. Kromosom 6. Hla kelas 1: Hla-a, b, c; kelas 2: Hla-dp, dq, dr; kelas 3: B4, hsp 70, tnf

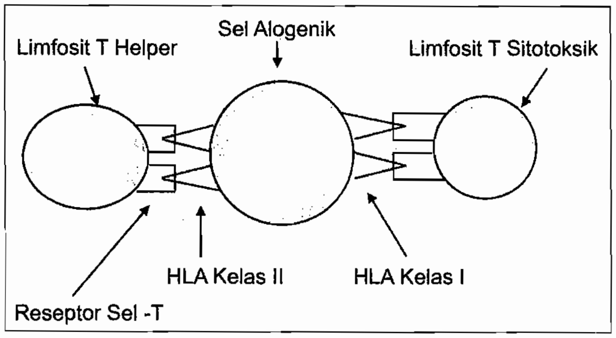
FUNGSI KOMPLEKS HISTOKOMPATIBILITAS MAYOR

Fungsi HLA adalah mempresentasikan antigen asing terhadap limfosit T yang kemudian akan memicu respons imun. Molekul HLA dapat mengikat protein asing dan bereaksi dengan kompleks reseptor sel-T/CD3 pada sel T dengan cara yang khas, yaitu HLA Kelas I dengan sel T-CD8 dan HLA Kelas II dengan sel T-CD4.

Pada gambar 3 terlihat limfosit-CD4 (sel *helper/inducer*) bereaksi dengan reseptor antigen Kelas II, sedangkan limfosit-CD8 (sel sitotoksik/supresor) bereaksi dengan sel yang mengandung antigen Kelas I.

PENGARUH KESESUAIAN HLA TERHADAP HASIL TRANSPLANTASI GINJAL

Pada transplantasi ginjal donor keluarga terdapat korelasi yang sangat bermakna antara jumlah kesamaan haplotip donor dengan resipien dan ketahanan hidup ginjal transplan. Dilaporkan bahwa pada resipien yang mendapat prednisolon dan azatioprin, ketahanan hidup ginjal transplan 1 tahun dari saudara dengan HLA identik 90-95%, saudara dengan haplo-identik 70-80%, dan saudara dengan haplo-negatif 60-70%. Pada resipien yang mendapat siklosporin dilaporkan bahwa angkanya lebih tinggi daripada angka tersebut di atas.



Gambar 3. Interaksi antara kelas HLA dan limfosit

Pada transplantasi ginjal donor jenazah, meskipun transplantasi dari donor dengan kesesuaian 6 antigen HLA memberikan hasil yang lebih baik daripada dari donor dengan kesesuaian HLA yang kurang dari 6, banyak studi melaporkan hasil yang cukup baik walaupun hanya HLA DR yang sesuai atau HLA DR dan B yang sesuai. Urutan antigen HLA yang memberikan hasil transplantasi ginjal yang makin kurang baik jika terdapat ketidaksesuaian adalah HLA DR, B, dan A.

Faktor lain yang mempengaruhi ketahanan hidup ginjal transplan adalah jenis dan dosis obat imunosupresif yang dipakai, misalnya siklosporin. Secara umum, dikatakan bahwa makin kuat imunosupresi, makin kecil keuntungan yang diperoleh dengan kesesuaian HLA. Pada resipien yang mendapat 4 jenis obat imunosupresif, pengaruh kesesuaian antigen HLA menjadi tidak tampak. Meskipun demikian, pengaruh ketidaksesuaian antigen HLA terhadap ketahanan hidup ginjal transplan diduga masih ada dalam jangka waktu panjang setelah transplantasi.

TES *CROSSMATCH*

Tes *crossmatch* bertujuan mengetahui adanya antibodi dalam serum resipien, khususnya antibodi anti-HLA, terhadap antigen donor. Antibodi pratransplantasi ini bisa timbul akibat kehamilan, transfusi darah, atau gagal ginjal transplan sebelumnya. Antibodi ini dapat menyebabkan reaksi rejeksi hiperakut/*accelerated* karena selain sitotoksik juga dapat langsung menimbulkan reaksi pada sel endotel ginjal transplan, mengaktifkan sistem komplemen, dan menyumbat mikrosirkulasi ginjal transplan dengan trombus. Karena itu, tes *crossmatch* yang dilakukan pada pratransplantasi merupakan suatu keharusan.

Pemeriksaan yang paling sering digunakan adalah tes limfositotoksisitas dengan memakai komplemen. Selain itu ada pusat transplantasi yang menggunakan teknik *flow cytometry* atau teknik lain yang mendeteksi adanya antibodi terhadap antigen yang lebih spesifik, yang terdapat dalam sel endotel pembuluh darah, monosit, atau sel epitel.

MIXED LYMPHOCYTE CULTURE

Pada transplantasi donor hidup dapat dilakukan tes *mixed lymphocyte reaction* untuk menentukan derajat ketidaksesuaian antigen Kelas II. Dasar tes ini adalah proliferasi yang terjadi bila limfosit seseorang dikultur bersama limfosit orang lain. Tes ini dapat membantu seleksi bila terdapat lebih dari satu donor. Tes ini secara *in vitro* dapat membantu memprediksi respons imun resipien terhadap antigen donor. Tes ini bermanfaat untuk mengukur kapasitas proliferasi limfosit resipien walaupun tidak banyak lagi yang menggunakan tes ini dalam kegiatan transplantasi ginjal sehari-hari.

FAKTOR PREOPERATIF DAN PERIOPERATIF

Beberapa faktor perlu diperhatikan pada waktu menjelang, selama, dan segera sesudah operasi transplantasi ginjal.

WAKTU ISKEMIK GINJAL

Keberhasilan transplantasi ginjal juga ditentukan oleh panjang waktu suatu ginjal mengalami iskemia akibat terhentinya sirkulasi.

Ada empat jenis waktu iskemik yang harus diperhatikan pada transplantasi ginjal, yaitu: 1). Waktu iskemik total, yakni waktu selama ginjal tidak mendapat sirkulasi darah; dimulai dari saat nefrektomi sampai dengan selesainya anastomosis pembuluh darah pada waktu operasi transplantasi ginjal; 2). Waktu iskemik panas pertama, yakni waktu yang dimulai dari saat sirkulasi ke ginjal berhenti sampai saat dimulainya perfusi ginjal dengan cairan pembilas; 3). Waktu iskemik dingin, yakni waktu yang dimulai dari saat ginjal donor diperfusi cairan pembilas sampai perfusi dihentikan; 4). Waktu iskemik panas kedua, yakni waktu yang dimulai dari saat perfusi cairan pembilas dihentikan sampai dengan anastomosis dibuka.

Waktu iskemik panas sangat berkorelasi dengan panjang hidup ginjal transplan. Jika waktu iskemik panas pertama lebih dari 60 menit ketahanan hidup ginjal transplan sangat menurun. Pada donor jenazah, waktu iskemik dingin yang lebih dari 24 jam akan memperlambat saat ginjal transplan mulai berfungsi pascatransplantasi, dan akan menurunkan ketahanan hidup ginjal transplan.

CAIRAN PEMBILAS

Panjang waktu penyimpanan ginjal bergantung pada proses pendinginan yang dilakukan untuk mengurangi aktivitas metabolik dan kebutuhan oksigen, serta jenis cairan pembilas yang digunakan untuk mempertahankan lingkungan intraselular dalam keadaan tanpa adanya pompa natrium/kalium. Perfusi dilakukan dengan cairan pembilas yang bersuhu 2-4° C melalui arteri renalis karena proses pendinginan yang kurang atau berlebihan dapat menyebabkan kerusakan intraseluler yang ireversibel.

Ada beberapa jenis cairan pembilas yang dapat digunakan, antara lain, cairan *Histidine-Tryptophane-Ketoglutarate*, *University of Winconsin*, dan *Euro-Collins*. Ditinjau dari saat ginjal transplan mulai berfungsi dan derajat fungsi ginjal pada hari ke-14 pascatransplantasi, urutan mulai dari yang terbaik adalah seperti urutan di atas. Khusus untuk cairan *Euro-Collins* terdapat usaha untuk menambahkan MgSO4 dan mengganti glukosa dengan manitol.

PENATALAKSANAAN PERIOPERATIF

Pada periode preoperatif, status sirkulasi dan hemodinamik resipien transplantasi ginjal dikaji, dilakukan deteksi dini terhadap sumber infeksi, dan jika terdapat kelainan elektrolit dikoreksi. Dialisis preoperatif yang adekuat akan memudahkan penatalaksanaan perioperatif dan mengurangi risiko operasi.

Karena obat imunosupresif sudah diberikan sebelum atau pada saat operasi, tindakan operasi harus sangat cermat. Hematoma dan kebocoran ureter akan meningkatkan insidens infeksi luka pascaoperatif. Antibiotika berspektrum luas dosis tunggal yang diberikan pada saat induksi anestesi dapat mengurangi insidens infeksi luka pascaoperatif secara bermakna.

Jika pada periode preoperatif dijumpai keadaan dehidrasi, selama operasi dapat diberikan cairan yang agak berlebih. Volume cairan intravaskular perlu dipertahankan dengan cara memonitor tekanan vena sentralis. Ini akan membantu ginjal transplan berfungsi optimal. Albumin dapat diberikan karena dapat menarik cairan interstisial yang berlebihan ke rongga intravaskular. Pemberian albumin dalam jumlah yang cukup selama operasi terbukti membantu ginjal transplan berfungsi dini, meningkatkan ketahanan hidup ginjal transplan, dan menurunkan mortalitas. Di beberapa pusat transplantasi, manitol diberikan pada waktu revaskularisasi ginjal transplan karena dapat mengurangi insidens nekrosis tubular akut.

Pada umumnya, ginjal transplan akan memproduksi urin segera setelah revaskularisasi. Beberapa resipien dapat mengeluarkan urin sampai dengan 1000 ml/jam yang disebabkan oleh beberapa faktor, seperti kelebihan cairan yang terjadi secara kronik pratransplantasi, beban osmotik molekul yang tidak cukup terbersihkan dengan dialisis (termasuk kreatinin), kerusakan tubulus proksimal, dan obat diuretik yang diberikan selama operasi. Pada beberapa jam pertama pascatransplantasi diberikan larutan kristaloid per infus untuk menggantikan jumlah urin yang keluar dengan tetesan paling sedikit 100 ml/jam. Setelah itu, jumlah urin yang keluar diganti dengan infus larutan dekstrosa dalam garam (1/2 normal) dengan menghitung keseimbangan cairan dari jam ke jam dan memperhatikan nilai tekanan vena sentralis. Diuresis biasanya akan kembali normal dalam waktu 24-72 jam. Resipien yang mengalami oliguria harus menjalani dialisis sampai ginjal transplan berfungsi.

Meskipun operasi transplantasi ginjal tidak mengganggu selaput peritoneum, ileus pascatransplantasi dapat terjadi untuk sementara. Biasanya, makanan peroral diberikan setelah fungsi usus kembali normal pada 24-48 jam pascatransplantasi dan kemudian infus cairan dapat dihentikan.

DISFUNGSI DINI GINJAL TRANSPLAN

Pengkajian dan pengobatan disfungsi dini ginjal transplan sangat penting pada penatalaksanaan resipien transplantasi ginjal. Penatalaksanaan yang optimal dilakukan dengan cara mengkaji data klinik, laboratorium, pencitraan, dan biopsi secara integratif. Tidak jarang dibutuhkan kematangan pengalaman klinik dalam situasi yang meragukan. Pada tabel 11 dapat dilihat faktor mekanik dan nonmekanik yang dapat menyebabkan disfungsi dini ginjal transplan pascatransplantasi.

Langkah pertama yang dilakukan pada resipien transplantasi yang tetap anuria pascaoperatif adalah dengan melakukan irigasi kateter urin karena bisa terdapat bekuan darah yang menyumbat ujung kateter. Kadang-kadang, terutama pada pria, ujung dan balon kateter tidak dapat masuk sampai ke dalam kandung kemih. Jika cairan yang diinstilasi tidak balik dengan mudah, posisi kateter harus diperbaiki, atau jika perlu, kateternya diganti. Jika kateter urin berfungsi baik, diberikan bolus cairan sebanyak 250 ml sampai dengan satu atau dua liter untuk mengatasi hipovolemia dengan mempertahankan nilai tekanan vena sentralis setinggi 10-12 cm H2O. Manitol dan furosemid sering diberikan untuk menstimulasi keluarnya urin.

Jika faktor hipovolemia dan obstruksi sudah disingkirkan, penyebab mekanik ini harus dibedakan dengan nekrosis tubular akut, rejeksi dini, dan toksisitas obat. Pemeriksaan ultrasonografi adalah teknik noninvasif yang cukup nyaman dan dapat membantu membedakan berbagai penyebab mekanik oliguria dini. Biopsi ginjal transplan perkutan tetap merupakan prosedur utama untuk membedakan nekrosis tubular akut, toksisitas obat, dan rejeksi.

Tabel 11. Faktor Mekanik dan Nonmekanik yang Dapat Menyebabkan Disfungsi Dini Ginjal Transplan Pascatransplantasi

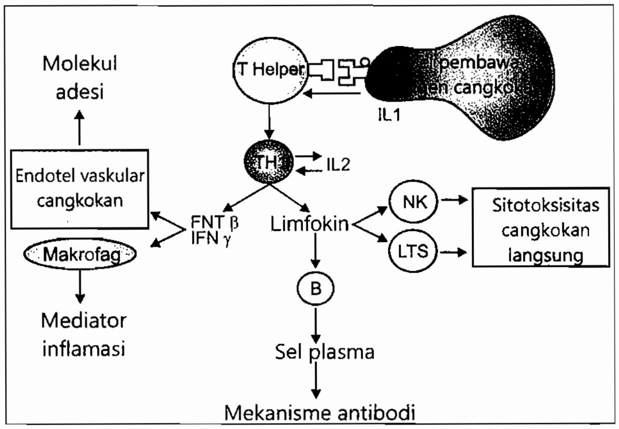
Mekanik	
Komplikasi saluran kemih	Komplikasi vaskular
Obstruksi bekuan darah	Stenosis arteri
Obstruksi ureter	Trombosis arteri
Kebocoran ureter	Oklusi arteri polar
Obstruksi limfokel	Trombosis vena
Non mekanik	
Faktor donor	Preservasi Toksisitas obat
Hipotensi lama	Temperatur naik
Umur tua	Perfusi kortikosteroid
Oliguria	Waktu iskemik panjang
Inkompatibilitas imunologik	Rejeksi
Golongan darah ABO	Hiperakut
Ketidaksesuaian HLA	*Accelerated*
Antibodi sitotoksik pratransplantasi positif	Akut
	Kronik

REJEKSI GINJAL TRANSPLAN

Sistem imun manusia dapat mengenali bagian tubuhnya sendiri dan benda asing, serta mempunyai kemampuan mempertahankan diri terhadap virus, bakteri, mutan, dan sel asing lainnya. Bila membran sel ginjal transplan memiliki antigen yang tidak sesuai dengan resipien, limfosit T akan bereaksi, yaitu berupa respons imun selular dan pembentukan antibodi, yang akan menyebabkan destruksi sel ginjal transplan dan akhirnya trombosis pembuluh darah.

Rejeksi adalah suatu proses yang memperlihatkan jaringan cangkok (*graft*) dikenal dan dirusak respons imun selular dan humoral resipien. Limfosit resipien mengenal molekul HLA yang terdapat di dalam membran sel cangkok, kemudian merusak sel tersebut. Respons imun awal adalah interaksi antara limfosit T yang membawa CD4 dan CD28 dengan sel khusus resipien atau donor yang membawa antigen. Pengaktifan limfosit T-CD4+ (*T helper*) dan sekresi interleukin-2 (IL2) akan memulai kaskade respons imun seluler dan humoral, yang akhirnya akan menghancurkan cangkokan, seperti terlihat pada gambar 4.

Terdapat empat tipe reaksi rejeksi yang dapat terjadi pada transplantasi ginjal: 1). Rejeksi hiperakut adalah destruksi imunologik ginjal transplan yang terjadi dalam waktu 24 jam pascatransplantasi dan sering terjadi



Gambar 4. Diagram kaskade mekanisme pengenalan antigen dan efektor rejeksi cangkok

intraoperatif. Rejeksi ini disebabkan oleh reaksi antibodi resipien yang terbentuk pratransplantasi dengan antigen sel endotel pembuluh darah ginjal transplan. Pasien menunjukkan gangguan imunologik berat dengan koagulasi intravaskular diseminata. Ginjal transplan edema dan hemoragik, dan jika tidak diangkat dapat pecah. Pemeriksaan histopatologik menunjukkan adanya endapan IgG dan C3 di dalam dinding kapiler glomerulus dan peritubulus, serta agregasi trombosit yang menyumbat lumen kapiler. 2). Rejeksi akut cepat (*accelerated acute*) adalah destruksi ginjal transplan yang terjadi dalam 24-72 jam pascatransplantasi. Rejeksi ini disebabkan oleh respons imun humoral dan seluler resipien yang sering ireversibel walaupun kadang-kadang dapat diatasi dengan terapi antilimfosit. Pemeriksaan histopatologik menunjukkan adanya kerusakan pada pembuluh darah yang sering disertai vaskulitis nekrotik. 3). Rejeksi akut adalah destruksi ginjal transplan yang terjadi mulai pada akhir minggu pertama sampai dengan 6 bulan pascatransplantasi yang disebabkan oleh respons imun selular dan humoral resipien. Resipien mendadak demam, badan lemah, hipertensi, dan oliguria disertai peninggian kadar kreatinin darah, dan penurunan nilai tes kliren kreatinin. Ginjal transplan menjadi edema yang mengiritasi selaput peritoneum sehingga menimbulkan rasa nyeri di daerah pelvis. Obat yang dapat digunakan adalah steroid, antilimfosit globulin poliklonal, dan antibodi monoklonal OKT3. Pemeriksaan histopatologik menunjukkan infiltrasi difus sel mononukleus yang disertai edema dan perdarahan di dalam jaringan interstisial. Kadang-kadang disertai infiltrasi sel polimorfonukleus, destruksi pembuluh darah, dan proliferasi sel endotel dengan trombosis mikrovaskular. Kadar interleukin-2 plasma pratransplantasi berkorelasi positif dengan insiden rejeksi akut, dan peninggian kadar interleukin-2 plasma dalam 24 jam pascatransplantasi yang bermakna merupakan prediktor terjadinya rejeksi akut. Chen dan kawan-kawan membuktikan bahwa ekspresi reseptor interleukin-2 pada jaringan ginjal dapat digunakan sebagai petanda rejeksi akut. 4). Rejeksi kronik adalah penurunan fungsi ginjal transplan secara perlahan-lahan, disertai proteinuria dan hematuri mikroskopik, yang terjadi setelah enam bulan pascatransplantasi. Ada yang berpendapat bahwa istilah yang lebih tepat adalah gagal ginjal cangkok kronik atau *chronic allograft nephropathy*. Dalam hubungan ini, yang berperan adalah beberapa faktor seperti kerusakan iskemik pada saat transplantasi, histokompatibilitas, umur donor, keseringan dan derajat episode rejeksi akut, hipertensi, hiperlipidemia, dan penyakit ginjal rekurens. Pemeriksaan histopatologik menunjukkan adanya fibrosis jaringan interstisial dan pembuluh darah, proliferasi dan penebalan mesangial serta glomerulosklerosis. Pada saat ini obat imunosupresif yang ada tidak bermanfaat dan pencegahan ditujukan terutama untuk mengatasi faktor risiko tersebut.

FAKTOR PASCAOPERATIF

Oleh karena sel limfosit T berperan sangat penting dalam proses rejeksi, berbagai obat imunosupresif yang dipergunakan pada transplantasi ginjal ditujukan terhadap sel ini. Beberapa obat imunosupresif juga mempunyai efek tambahan terhadap sel imun yang lain seperti sel limfosit B dan sel fagosit mononuklir.

Obat imunosupresif yang sering dipakai pada transplantasi ginjal adalah kortikosteroid, penghambat sintesis purin, penghambat kalsineurin, penghambat target rapamisin dan antibodi terhadap reseptor pada permukaan sel T.

KORTIKOSTEROID

Prednison adalah kortikosteroid pertama yang dipergunakan untuk transplantasi organ. Obat ini lebih efektif dan menghasilkan potensiasi jika dikombinasi dengan obat imunosupresif lainnya. Di dalam hati, prednison cepat diubah menjadi prednisolon yang mempunyai efek beragam. Prednisolon mempunyai efek antiinflamasi, menghambat migrasi sel di dalam jaringan ginjal cangkok, menghambat produksi interleukin-1, dan pada dosis tinggi melisis limfosit T sehingga dapat dipakai untuk mengatasi rejeksi akut. Dosis tinggi steroid dapat menimbulkan infeksi dan nekrosis avaskular tulang sehingga banyak unit transplantasi cepat menurunkan dosis steroid dalam minggu-minggu pertama pascatransplantasi, bahkan ada yang memberikan dosis rendah steroid sejak awal.

Kortikosteroid bermanfaat baik untuk imunosupresi pemeliharaan maupun untuk pengobatan rejeksi akut. Untuk imunosupresi pemeliharaan pada awal transplantasi diberikan 30-100 mg/hari. Dosis dikurangi secara progresif, yang bergantung pada perjalanan klinik, sampai menjadi dosis pemeliharaan 5 – 10 mg/hari. Ada yang memberikan kortikosteroid selang sehari untuk mengurangi morbiditas.

Untuk pengobatan rejeksi akut selular, metilprednisolon 500-1000 mg/hari dapat diberikan selama 3 hari secara intravena. Angka keberhasilan pada *pulse steroid* ini sekitar 75 %.

AZATIOPRIN

Azatioprin adalah suatu antimetabolit derivat imidazol 6-merkaptopurin. Azatioprin dan prednisolon sudah lama dipergunakan sebagai obat imunosupresif dasar pada transplantasi. Di dalam hati azatioprin dimetabolisme menjadi bentuk aktif yang dapat menghambat sintesis DNA dan RNA, serta menghambat produksi interleukin-2. Efek samping utamanya adalah mielotoksisitas sehingga pemberian azatioprin disesuaikan dengan jumlah lekosit dalam darah perifer yang diusahakan agar tidak kurang dari 4000/ml.

Dosis diberikan 2-3 mg/kgBB/hari dan jika dikombinasikan dengan siklosporin atau takrolimus dosis dikurangi menjadi 1-1,5 mg/kgBB/hari.

MOFETIL MIKOFENOLAT

Asam mikofenolat adalah hasil fermentasi spesies *Penicillium* yang menghambat enzim *inosine monophosphate dehydrogenase* yang diperlukan untuk sintesis purin. Defisiensi purin akan menghambat sintesis DNA dalam sel limfosit.

Oleh karena efek mofetil mikofenolat pada biosintesis purin, obat ini digunakan sebagai pengganti azatioprin baik pada awal transplantasi atau sesudah episod rejeksi yang terjadi pada pasien yang sebelumnya memakai azatioprin. Dosis mofetil mikofenolat yang dianjurkan adalah 2 x 1 gram/hari.

PENGHAMBAT KALSINEURIN: SIKLOSPORIN

Siklosporin adalah suatu polipeptida siklik yang diproduksi dari jamur *Tolypocladium inflatum*, yang terdiri atas 11 asam amino dan mempunyai berat molekul 1203. Siklosporin di dalam sitoplasma berikatan dengan siklofilin dan ikatan ini kemudian menghambat enzim kalsineurin yang berfungsi pada pengaktifan *nuclear factor of activated T cell* (NFAT). Seperti diketahui, NFAT berperan dalam proses pengaktifan gen IL-2 dan transkripsi mRNA untuk IL-2, suatu sitokin yang berperan dalam merangsang pertumbuhan dan proliferasi. Dosis pemeliharaan adalah 3-5 mg/kgBB/hari.

Interaksi siklosporin dengan obat lain memerlukan perhatian khusus karena dapat meninggikan atau menurunkan kadar siklosporin. Obat yang menginduksi aktivitas enzim P450 seperti rifampisin, isoniazid, dan trimetoprim dapat menurunkan kadar siklosporin, sedangkan obat yang menghambat aktivitas enzim P450 seperti verapamil, diltiazem, nikardipin, eritromisin, ketokonazol, dan simetidin dapat meninggikan kadar siklosporin.

Pemakaian siklosporin bersama amfoterisin, aminoglikosid, dan obat antiinflamasi nonsteroid dapat mempercepat terjadinya efek samping nefrotoksik. Efek samping yang lain adalah hipertensi, hiperlipidemia, hirsutisme dan pembesaran gusi.

TAKROLIMUS (FK-506)

Takrolimus, termasuk dalam penghambat kalsineurin, memiliki struktur molekul yang berbeda dengan siklosporin dan dalam sitoplasma berikatan dengan protein yang berbeda yaitu FKBP (*FK binding protein*), tetapi menunjukkan mekanisme kerja, interaksi obat dan efek samping yang hampir sama. Kelebihannya dibandingkan dengan siklosporin adalah angka kejadian hipertensi, hiperlipidemia dan komplikasi kosmetik yang lebih rendah. Kekurangannya dibandingkan dengan siklosporin adalah lebih toksik terhadap ginjal, saluran pencernaan dan pankreas, meskipun dengan dosis yang lebih rendah komplikasi tersebut kejadiannya berkurang. Dosis pemeliharaan adalah 0,15 – 0,30 mg/kgBB/hari.

SIROLIMUS

Sirolimus atau rapamisin merupakan obat imunosupresif pemeliharaan yang relatif baru pada transplantasi ginjal. Sirolimus menghambat respons proliferatif sel limfosit T dan B terhadap rangsangan sitokin. Sirolimus berikatan dengan FKBP, seperti takrolimus, tetapi tidak menghambat kalsineurin melainkan menghambat kinase target rapamisin yang berperan dalam pengendalian siklus sel. Efek samping yang bisa terjadi adalah hambatan penyembuhan luka, diare, hiperlipidemia, anemia dan trombositopenia.

Dosis sirolimus yang dianjurkan adalah 2 mg/hari.

PREPARAT ANTILIMFOSIT

Kemajuan pertama yang berarti dalam usaha mengatasi respons imun yang lebih selektif adalah pemakaian preparat antilimfosit poliklonal dalam klinik. Beberapa preparat tersebut, misalnya, serum antilimfosit (ALS), globulin antilimfoblas (ALG), dan globulin antitimosit (ATG) merupakan antibodi terhadap sel T.

Walaupun preparat poliklonal menunjukkan spesifisitas imunosupresif yang makin meningkat, selektivitas supresi masih belum optimal. Preparat antibodi monoklonal, seperti OKT3 bekerja lebih selektif terhadap reseptor sel T (anti-CD3), yang berfungsi untuk pengenalan antigen. Obat ini sudah terbukti sangat efektif untuk pengobatan rejeksi yang resisten terhadap steroid serta dapat dipakai sebagai pengobatan awal dalam minggu pertama pascatransplantasi. Dosis dan cara pemakaian preparat ini dapat dilihat pada tabel 12.

ANTIBODI MONOKLONAL ANTI-RESEPTOR INTERLEUKIN-2 YANG DIHUMANISASI/ DIKIMERISASI

Antibodi monoklonal ini merupakan imunosupresif yang lebih spesifik dibandingkan dengan OKT3 dan poliklonal karena reseptor interleukin-2 sepenuhnya ada pada sel T yang sudah teraktivasi. Humanisasi atau kimerisasi antibodi ini mengurangi pembentukan antibodi *antimouse* pada resipien sehingga meningkatkan waktu paruh dan efektivitas obat. Penelitian daclizumab dan basiliximab secara acak, terkontrol dibandingkan dengan plasebo menunjukkan penurunan sepertiga kejadian rejeksi akut.

PROTOKOL PEMAKAIAN OBAT IMUNOSUPRESIF

Pada umumnya, setiap unit transplantasi mempunyai protokol sendiri yang disesuaikan dengan kebutuhan setempat dan pengalaman masing-masing. Protokol tersebut dipakai sebagai pedoman umum yang tidak dianut secara kaku dan jika diperoleh pengetahuan dan pengalaman dengan obat baru, pedoman tersebut dimodifikasi.

Tujuan pemberian obat imunosupresif pada transplantasi ginjal adalah memberikan obat anti rejeksi dalam dosis yang masih dapat ditoleransi untuk jangka waktu lama, tetapi dapat mencegah terjadinya rejeksi terhadap ginjal cangkok. Pemberian obat imunosupresif terdiri dari dua tahap, yaitu tahap awal atau induksi dan tahap pemeliharaan.

Banyak unit transplantasi yang memakai cara terapi tripel yang terdiri dari siklosporin atau takrolimus, azatioprin atau mofetil mikofenolat, dan prednisolon dengan dosis seperti terlihat pada tabel 12. Regimen sekuensial atau kuadripel dengan preparat antilimfosit banyak dipergunakan untuk pasien yang sensitif atau pada retransplantasi. Pada rejeksi akut, seperti terlihat

Tabel 12. Regimen Klinik Obat Imunosupresif

Dosis awal	Siklo mg/ kg	Aza mg/ kg	Pred mg	ATG mg/kg (hari)		OKT3 mg (hari)	Keterangan
Regimen							
Tanpa siklosporin		2,5	100				Steroid dosis tinggi
		2,5	30				Steroid dosis rendah
Siklo dosis tinggi	17,5						
Terapi ganda	10-15		20-30				3 bulan diubah ke Aza/ Pred
Terapi tripel	8-12,5	1,5	20-30				Siklo mulai setelah diuresis
Kuadripel/sekuensial	8-12,5	1,5	20-30	1,5-2,0 (7-14)	atau	5 (5-10)	Sekuensial: Siklo setelah ATG 7-14 hari

Tabel 13. Regimen Alternatif Terapi Rejeksi Akut

	Pred Oral dosis tinggi	Metilpred intravena	OKT3	ALG/ATG	Plasmaferesis
Rejeksi berat	200 mg/hari: 3 hari, diturunkan 5-7 hari	1 gram/hari: 3-5 hari	5,0 mg/hari: 5-14 hari	Dosis sesuai dengan petunjuk	Rejeksi vaskular, 2-3L: 3-5 hari
Rejeksi sedang	120 mg/hari: 3-5 hari, diturunkan 5-7 hari	500 mg/hari: 3 hari	2,5-5,0 mg/hari: 5-14 hari		
Rejeksi ringan	120 mg/hari: 3 hari, diturunkan ke semula	250-500 mg/hari: 3 hari			

pada tabel 12, dapat dipergunakan kortikosteroid dosis tinggi secara oral atau parenteral, preparat antilimfosit atau plasmaferesis.

TOLERANSI

Toleransi pada transplantasi adalah suatu keadaan tidak terdapatnya reaksi imunologik terhadap antigen yang terdapat pada jaringan atau organ yang ditransplantasikan, tanpa pemakaian obat imunosupresif. Pada saat ini berbagai penelitian sedang dilakukan pada hewan percobaan sedangkan pada manusia belum dapat dicapai keadaan toleransi ini.

KOMPLIKASI INFEKSI PADA TRANSPLANTASI GINJAL

Keberhasilan transplantasi ginjal bergantung pada keseimbangan antara imunosupresi yang memadai untuk mencegah rejeksi ginjal cangkok dan pemeliharaan kompetensi imun pada taraf yang memadai untuk melindungi resipien terhadap infeksi. Sebagai akibat pemakaian berkelanjutan obat yang menekan fungsi sel T, resipien transplantasi ginjal menunjukkan peninggian risiko terhadap infeksi oleh berbagai patogen intraselular seperti virus, protozoa, bakteri, dan jamur.

Insiden infeksi yang letal dan nonletal menurun terutama disebabkan oleh peningkatan pengalaman,

Tabel 14. Jumlah Transplantasi Ginjal di Seluruh Unit di Indonesia Tahun 1977-2004

Tahun	A	B	C	D	E	F	G	H	Jumlah per tahun	Jumlah kumulatif
1977	2	-	-	-	-	-	-	-	2	2
1978	1	-	-	-	-	-	-	-	1	3
1979	1	-	-	-	-	-	-	-	1	4
1980	3	-	-	-	-	-	-	-	3	7
1981	2	2	-	-	-	-	-	-	4	11
1982	11	-	-	-	-	-	-	-	11	22
1983	14	-	-	-	-	-	-	-	14	36
1984	16	-	-	-	-	-	-	-	16	52
1985	8	5	-	-	-	-	-	-	13	65
1986	8	6	-	-	-	-	-	-	14	79
1987	13	6	-	-	-	-	1	-	20	99
1988	11	5	2	6	-	-	-	-	24	123
1989	11	3	8	4	-	-	-	-	26	149
1990	11	5	5	1	-	-	-	-	22	171
1991	12	4	3	1	2	-	-	-	22	193
1992	13	5	2	-	2	1	-	-	23	216
1993	16	3	6	-	3	1	-	-	29	245
1994	26	-	3	3	3	-	-	1	36	281
1995	19	-	5	3	2	-	-	-	29	310
1996	15	2	6	1	2	-	-	1	27	337
1997	12	-	3	1	1	-	-	1	18	355
1998	11	2	-	4	1	-	-	-	18	373
1999	6	-	2	2	2	-	-	-	12	385
2000	9	-	-	1	2	-	-	-	12	397
2001	13	-	-	-	2	-	-	-	15	412
2002	7	-	2	-	4	-	-	-	13	425
2003	10	-	-	2	2	-	-	-	14	439
2004	13	-	1	1	1	-	-	-	16	455
Jumlah	294	48	47	31	29	2	1	3	455	

Keterangan:

A : RSUPN Dr. Ciptomangunkusumo / RS PGI Cikini Jakarta
B : RS Dr. Karyadi / RS Telogorejo Semarang
C : RSPAD Gatot Subroto Jakarta
D : RS Dr. Sutomo Surabaya
E : RS Dr. Sarjito Yogyakarta
F : RS Dr. Pirngadi Medan
G : RS Dr. Hasan Sadikin Bandung
H : RS Advent Bandung

perbaikan dalam metode *organ procurement* dan seleksi resipien, peningkatan teknik bedah, serta pengetahuan yang lebih baik tentang jenis dan saat terjadinya infeksi. Pemakaian antibiotika profilaktik untuk mengurangi keseringan infeksi luka, pelaksanaan biopsi ginjal secara tertutup, pemeriksaan ultrasonografi di daerah ginjal transplan yang lebih sering, dan pemberian bolus prednisolon dosis tinggi untuk terapi rejeksi yang lebih jarang, serta kebijakan untuk tidak mempertahankan ginjal transplan yang tak berfungsi lagi ikut berperan menurunkan insiden komplikasi infeksi. Walaupun demikian, infeksi tetap merupakan penyebab penting baik bagi mortalitas maupun bagi penurunan ketahanan hidup ginjal transplan. Di Indonesia infeksi pascatransplantasi merupakan salah satu masalah utama, selain masalah donor dan biaya.

HASIL TRANSPLANTASI GINJAL

Dalam bagian ini dikemukakan hasil transplantasi ginjal seperti yang dilaporkan oleh *the United Network of Organ Sharing (UNOS) Registry* di Amerika Serikat, hasil transplantasi ginjal jangka panjang, dan pengalaman di Indonesia.

REGISTRASI UNOS

Berdasarkan laporan registrasi UNOS disimpulkan hal berikut: 1). Ketahanan hidup ginjal cangkok satu tahun pada resipien yang memperoleh ginjal dari saudara kandung dengan HLA-identik adalah 95%, saudara kandung dengan kesamaan 1 haplotip 91%, orang tua 90%, dan dari anak 89%. Ketahanan hidup pasien satu tahun pada orang tua yang memperoleh ginjal dari anaknya adalah 94%, sedangkan resipien yang memperoleh ginjal dari anggota keluarga dekat adalah 98%. Ginjal transplan dari donor keluarga dengan HLA-identik mempunyai proyeksi waktu paruh 26 tahun, sedangkan jika dengan kesamaan 1 haplotip proyeksinya 12-14 tahun. 2). Ketahanan hidup ginjal cangkok dan pasien satu tahun pada transplantasi antar-pasangan hidup adalah 92% dan 99%. Ketahanan hidup ginjal cangkok dan pasien satu tahun pada transplantasi dengan donor dari keluarga jauh atau dari orang lain adalah 86% dan 95%. Ginjal cangkok tersebut mempunyai proyeksi waktu paruh 13 tahun.

HASIL TRANSPLANTASI GINJAL JANGKA PANJANG

Hasil transplantasi ginjal yang dikemukakan di atas umumnya dilaporkan sebagai ketahanan hidup ginjal transplan satu tahun, dan memang ketahanan hidup satu tahun bisa menggambarkan ketahanan hidup 10 tahun.

Dalam era siklosporin, prediksi ketahanan hidup 10 tahun ginjal transplan yang berasal dari saudara kandung dengan HLA identik adalah 79%, dari orang tua 52%, dan dari donor jenazah 44%. Faktor yang mempengaruhi hasil transplantasi adalah kesesuaian HLA, ras, unit transplantasi pelaksana, etiologi penyakit ginjal, derajat fungsi ginjal transplan dalam periode awal pascatransplantasi, dan insidens rejeksi dini.

PENGALAMAN DI INDONESIA

Transplantasi ginjal dilaksanakan pertama kali di Indonesia pada tahun 1977. Transplantasi ginjal berkembang sangat lambat dan pada **Tabel 13** dapat dilihat jumlah transplantasi ginjal di Indonesia tahun demi tahun menurut registrasi Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Secara umum ketahanan hidup ginjal transplan dan pasien yang dicapai di Indonesia tidak berbeda dengan yang dilaporkan di luar negeri.

REFERENSI

Allen RDM, Chapman JR. A manual of renal transplantation.London: Little, Brown and Company;1994.

Bradley BA. Factors affecting kidney transplantation success.Curr Opin Nephrol Hypertens. 1992;1:220-9.

Briggs JD. The recipient of a renal transplant. In: Morris PJ,editor. Kidney transplantation, principles and practice. 4thedition. Philadelphia: WB Saunders;1994.p. 43-55.

Cecka JM, Terasaki PI. The UNOS scientific renal transplantregistry. In: Terasaki PI, Cecka JM, editors. Clinical transplants 1992. Los Angeles: UCLA, Tissue Typing Laboratory; 1993. p.1-16.

Chandraker A, Perkins DL, Carpenter CB, Sayegh MH. Transplantation immunobiology. In: Brenner BM, editor.Brenner & Rector's the kidney. 7th edition. Philadelphia:WBSaunders; 2004. p. 2759-83.

Chugh KS, Vivekanand JHA. Commerce in transplantation in third world countries. Kidney Int.1996;49:1181-6.

Danovitch GM. Immunosuppressive medication and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 3rd edition.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 62-110.

Davison AM. Renal transplantation: recurrence of original disease with particular reference to primary glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant.1995;10(suppl 1):81-4.

Goral S, Helderman JH. Current and emerging maintenance immunosuppressive therapy. In: Owen WF, Pereira BJG, Sayegh MH, editors. Dialysis and tranplantation: a companion to Brenner & Rector's the kidney. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 561-7.

Gritsch HA, Rosenthal JT, Danovitch GM. Living and cadaveric kidney donation. In: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 3rd edtion. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p. 111-29.

Kendrick E. Evaluation of the transplant recipient. In:Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.13045-.

Kubak BM, Pegues DA, Holt CD. Infectious complications of kidney transplantation and their management. In: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 22162-.

Magee CC, Milford E. Clinical aspects of renal transplantation. In: Brenner BM, editor. Brenner & Rector's the kidney. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 280548-.

Marshall VC, Jablonski P, Scott DF. Renal preservation. In: Morris PJ, editor. Kidney transplantation, principles and practice. 4 th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 86108-.

McGeown MG. Towards long - term graft survival: an overview. Nephrol Dial Transplant. 1995;10(suppl 1): 39-.

Melk A, Halloran P. Immunosuppressive agents used in transplantation. In: Johnson RJJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 2nd edition. Edinburg: Mosby; 2003. p.105769-.

National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis. 2002;39(Suppl 1): S1-S246.

Pallis C. Brainstem death: the evolution of a concept. In: Morris PJ, editor. Kidney transplantation, principles and practice. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.7185-.

Rawn JD, Tilney NL. The early course of a patient with a kidney transplant. In: Morris PJ, editor. Kidney transplantation, principles and practice. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 16778-.

Sayegh MH, Krensky AM. Transplantation immunobiology. In: Owen WF, Pereira BJG, Sayegh MH, editors. Dialysis and transplantation: a companion to Brenner & Rector's the kidney. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 48798-.

Susalit E. Efek amlodipin terhadap faktor yang berperan pada penurunan fungsi ginjal yang disebabkan oleh siklosporin pada resipien transplantasi ginjal. Buku disertasi dipertahankan dihadapan Senat Guru Besar UI 3 Juli 1996.

Susalit E. Strategi penatalaksanaan gagal ginjal kronik memasuki abad XXI. Pidato pengukuhan sebagai Guru Besar Tetap dalam Ilmu Penyakit Dalam di FKUI, Jakarta, 6 Mei 1998.

Ting A, Welsh K. HLA matching and crossmatching in renal transplantation. In: Morris PJ, editor. Kidney transplantation, principle and practice. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 10926-.

Waid TH. Prevention and treatment of renal allograft rejection. In: Glassock RJ, editor. Current therapy in nephrology and hypertension. 4th edition. St. Louis: Mosby; 1998. p. 35667-.

293

GANGGUAN KESEIMBANGAN AIR DAN ELEKTROLIT

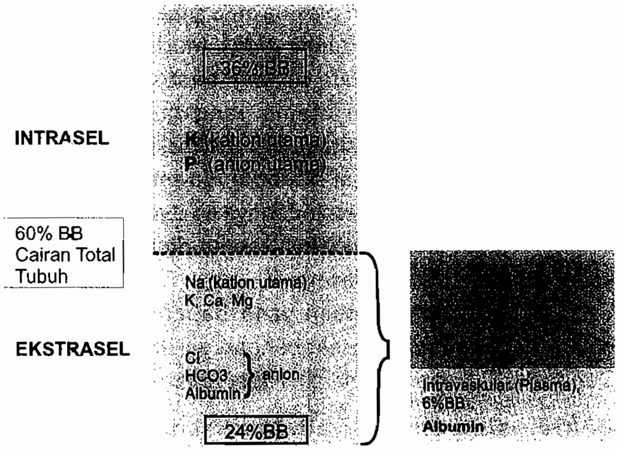
Parlindungan Siregar

CAIRAN TUBUH TOTAL

Sebagian besar tubuh manusia terdiri dari cairan. Pada bayi prematur jumlahnya sebesar 80% dari berat badan; bayi normal sebesar 70-75% dari berat badan, sebelum pubertas sebesar 65%-70% dari berat badan; orang dewasa sebesar 50-60% dari berat badan. Kandungan air di dalam sel lemak lebih rendah dari pada kandungan air di dalam sel otot, sehingga cairan tubuh total pada orang yang gemuk (obes) lebih rendah dari mereka yang tidak gemuk.

Cairan dalam tubuh dibagi dalam dua kompartemen utama yaitu cairan ekstrasel dan cairan intrasel. Volume cairan intrasel sebesar 60% dari cairan tubuh total atau sebesar 36% dari berat badan pada orang dewasa. Volume cairan ekstrasel sebesar 40% dari cairan tubuh total atau sebesar 24% dari berat badan pada orang dewasa. Cairan ekstrasel dibagi dalam dua subkompartemen yaitu cairan interstisium sebesar 30% dari cairan tubuh total atau 18% dari berat badan pada orang dewasa dan cairan intravaskular (plasma) sebesar 10% dari cairan tubuh total atau 6% dari berat badan pada orang dewasa (Gambar 1). Cairan ekstrasel dan cairan intrasel dibatasi oleh membran sel (*lipid-soluble*), merupakan membran semipermeabel yang bebas dilewati oleh air akan tetapi tidak bebas dilewati oleh solut yang ada di kedua kompartemen tersebut kecuali urea. Cairan interstisium dan cairan intravaskular dibatasi oleh membran permeabel yang bebas dilewati oleh air dan solut kecuali Albumin. Albumin hanya terdapat di intravaskular.

Dalam dua kompartemen cairan tubuh ini terdapat solut berupa kation dan anion (elektrolit) yang penting dalam mengatur keseimbangan cairan dan fungsi sel. Ada dua kation yang penting, yaitu natrium dan kalium. Keduanya mempengaruhi tekanan osmotik cairan ekstrasel dan intrasel dan langsung berhubungan dengan fungsi sel. Kation dalam cairan ekstrasel adalah natrium (kation utama), kalium, kalsium, dan magnesium. Untuk menjaga netralitas (elektronetral), di dalam cairan ekstrasel terdapat anion-anion seperti klorida, bikarbonat dan albumin. Kation utama dalam cairan intrasel adalah kalium dan sebagai anion utama adalah fosfat.



Gambar 1. Cairan total tubuh dengan kompartemen intrasel dan ekstrasel

GANGGUAN KESEIMBANGAN AIR

Gangguan keseimbangan air dalam topik ini adalah ketidakseimbangan antara air yang masuk ke dalam dan air yang ke luar dari tubuh, ketidakseimbangan antara cairan intra dan ekstrasel serta ketidakseimbangan antara cairan interstisium dan intravaskular. Ketidakseimbangan ini khususnya antara intra dan ekstrasel atau antara interstisium dan intravaskular, sangat dipengaruhi oleh osmolalitas efektif atau tekanan osmotik (tonisitas). Osmolalitas adalah perbandingan antara jumlah solut dalam mmol/L dan air dalam kgH2O. Solut-solut yang mempengaruhi osmolalitas dalam tubuh adalah natrium, kalium, glukosa dan urea. Natrium, kalium, dan glukosa disebut sebagai solut atau osmol yang efektif (*effective-osmole*), karena mempengaruhi tekanan osmotik. Makin tinggi osmolalitas solut efektif, maka makin tinggi tekanan osmotik (tonisitas). Urea mempengaruhi osmolalitas akan tetapi tidak berpengaruh terhadap tekanan osmotik oleh karena urea memiliki kemampuan untuk menembus membran sel (*lipid-soluble*) berpindah bebas dari intrasel ke ekstrasel atau sebaliknya, sehingga urea disebut sebagai solut atau osmol yang tidak efektif (*ineffective-osmole*).

Berpindahnya air dari intrasel ke ekstrasel atau sebaliknya, dipengaruhi oleh perbedaan tekanan osmotik (tonisitas). Air akan berpindah dari daerah yang tonisitas/tekanan osmotik lebih rendah ke daerah dengan tonisitas/tekanan osmotik lebih tinggi. Dalam keadaan normal maka osmolalitas cairan intrasel adalah sama dengan osmolalitas cairan ekstrasel. Kandungan air di intrasel lebih banyak oleh karena jumlah kalium total dalam tubuh lebih besar dari jumlah natrium total dalam tubuh. Natrium, kalium, glukosa bebas berpindah antar interstisium dan intravaskular (plasma), sehingga ketiga osmol ini tidak berpengaruh terhadap perpindahan air dari intersisium ke dalam plasma atau sebaliknya. Protein dalam plasma yaitu albumin tidak mudah berpindah dari intravaskular ke dalam cairan interstisium sehingga albumin adalah osmol utama yang mempengaruhi tekanan osmotik (tonisitas) di intravaskular. Tekanan osmotik dalam plasma ini disebut juga sebagai tekanan onkotik dalam plasma. Berpindahnya air dari intravaskular ke interstisium atau sebaliknya sangat dipengaruhi oleh kadar albumin dalam plasma.

Ada beberapa keadaan yang dapat kita temukan dalam hal gangguan keseimbangan air antara lain : 1). Dehidrasi, 2). Hipovolemia, 3). Hipervolemia, 4). Edema.

Dehidrasi. Dehidrasi adalah keadaan di mana berkurangnya volume air saja atau berkurangnya air jauh melebihi berkurangnya natrium dari cairan ekstrasel atau keluarnya cairan hipotonik berlebihan dari ekstrasel yang mengakibatkan peningkatan natrium di ekstrasel (hipernatremia). Hipernatremia meningkatkan tonisitas cairan ekstrasel sehingga air dari intrasel keluar ke ekstrasel (volume cairan intrasel berkurang dan volume cairan ekstrasel relatif tetap). Dengan kata lain, dehidrasi melibatkan pengurangan cairan intra dan ekstrasel secara bersamaan di mana 40% dari cairan yang hilang berasal dari ekstrasel dan 60% berasal dari intrasel.

Dehidrasi dapat terjadi pada keadaan keluarnya air melalui keringat, penguapan dari kulit, saluran intestinal, diabetes insipidus (sentral dan nefrogenik), diuresis osmotik, yang kesemuanya disertai oleh rasa haus. Atau dapat terjadi bila asupan cairan natrium hipertonik yang berlebihan.

Hipovolemia. Hipovolemia adalah berkurangnya volume cairan ekstrasel tanpa pengurangan volume cairan intrasel. Hipovolemia dapat terjadi oleh karena dua hal: 1) Kehilangan air dan natrium secara bersamaan (cairan isotonik) melalui saluran intestinalis seperti muntah, diare, pendarahan atau melalui pipa sonde. Dapat juga melalui ginjal antara lain penggunaaan diuretik, diuresis osmotik, *'salt-wasting nephropathy'*, hipoaldosteronisme. Atau juga melalui sekuestrasi cairan seperti pada ileus obstruksi, trauma, fraktur, pankreatitis akut; 2) Kehilangan air saja atau cairan hipotonik sangat berlebihan melalui kulit dan saluran napas (*insensible water losses*),melalui keringat, luka bakar, atau pada diabetes insipidus sehingga volume cairan ekstrasel berkurang, yang menimbulkan hipovolemia bersamaan dengan dehidrasi.

Hipervolemia. Hipervolemia adalah suatu keadaan di mana terjadinya peningkatan volume cairan ekstrasel khususnya intravaskular (*volume overload*) melebihi kemampuan tubuh mengeluarkan air melalui ginjal, saluran intestinal, kulit. Keadaan ini lebih dipermudah dengan adanya gangguan pada otot jantung (gagal jantung kongestif) atau pada gangguan fungsi ginjal berat (penyakit ginjal kronik stadium IV dan V atau pada gangguan ginjal akut).

Edema. Edema adalah suatu pembengkakan yang dapat diraba akibat penambahan volume cairan interstisium. Ada dua faktor penentu terhadap terjadinya edema antara lain : a). Perubahan hemodinamik dalam kapiler yang memungkinkan keluarnya cairan intravaskular ke dalam jaringan interstisium. b). Retensi natrium di ginjal.

Hemodinamik dalam kapiler dipengaruhi oleh : a). Permeabilitas kapiler. b). Selisih tekanan hidrolik dalam kapiler dengan tekanan hidrolik dalam intersisium. c). Selisih tekanan onkotik dalam plasma dengan tekanan onkotik dalam interstisium.

Retensi natrium dipengaruhi oleh : a). Aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron yang erat kaitannya dengan baroreseptor di arteri aferen glomerulus ginjal. b). Aktivitas ANP (*atrial natriuretik peptide*) yang erat kaitannya dengan baroreseptor di atrium dan ventrikel jantung. c). Aktivitas saraf simpatis, ADH yang erat kaitannya dengan baroreseptor di sinus-karotikus. d). Osmoreseptor di hipotalamus.

Pada keadaan volume sirkulasi efektif yang rendah misalnya pada gagal jantung kongestif, sirosis hati, sindrom nefrotik, dan gagal ginjal, maka jumlah total natrium tubuh akan meningkat oleh karena adanya retensi natrium ginjal akibat peningkatan sistem renin-angiotensin-aldosteron. Retensi natrium menimbulkan retensi air di ekstrasel sehingga terjadi penimbunan air khususnya di interstisium yang akhirnya menimbulkan edema umum.

Di samping faktor-faktor penyebab edema di atas, ada faktor lain yang mencegah berlanjutnya penumpukan cairan dalam jaringan interstisium (edema) yaitu aliran limfatik yang dapat menampung kelebihan cairan dalam jaringan interstisium. Faktor lain adalah dengan meningkatnya jumlah cairan dalam jaringan interstisium pada edema, akan mengurangi tekanan onkotik dan meningkatkan tekanan hidrolik jaringan interstisium sehingga penumpukan cairan dalam interstisium terhambat.

Manifestasi klinis edema dapat berupa : edema paru, edema perifer misalnya pada tungkai, asites, bendungan pada vena setempat misalnya pada tungkai yang biasanya unilateral, bendungan vena dalam, edema *'pitting'* pada hipotiroid.

PENANGGULANGANGANGGUANKESEIMBANGAN CAIRAN

Hipovolemia

Ada dua tindakan yang dilakukan dalam mengatasi keadaan ini yaitu menanggulangi penyakit dasar dan penggantian cairan yang hilang. Untuk mengetahui jumlah cairan yang akan diberikan perlu diketahui prediksi cairan yang hilang dari tubuh. Pada hipovolemia, cairan yang hilang adalah cairan ekstrasel (intravaskular dan interstisium). Dalam keadaan normal, osmolalitas cairan interstisium dan intravaskular adalah sama, maka penghitungan cairan yang hilang didasarkan pada persen berkurangnya plasma (cairan intravaskular).

Disebut hipovolemia ringan bila kehilangan volume plasma $\leq$ 20% atau $\leq$ 1,2% Berat Badan. Gejala klinis yang timbul hanya takikardia.

Disebut hipovolemia sedang bila kehilangan volume plasma 20 - 40% atau 1,2-2,4% Berat Badan. Gejala klinis yang timbul adalah takikardia dan hipotensi ortostatik

Disebut hipovolemia berat bila kehilangan volume plasma $\geq$ 40% atau $\geq$ 2,4% Berat Badan. Gejala klinis yang timbul adalah penurunan tekanan darah, taki-kardia, oliguria, agitasi, pikiran kacau.

Perlu diingat bahwa volume plasma adalah sebesar 6% dari berat badan pada orang dewasa. Sebagai contoh, deplesi volume ringan (20%) pada orang dewasa seberat 60 kg, volume cairan yang hilang sebesar 20% dari 3,6 liter atau 1,2 kali 60 kg adalah 0,72 kg atau 0,72 liter (720 ml). Kecepatan pemberian cairan tergantung pada keadaan klinis yang terjadi. Pada deplesi volume yang berat, kecepatan cairan diberi dalam waktu yang cepat hingga terjadi perbaikan takikardia dan tekanan darah.

Jenis cairan yang diberikan tergantung dari cairan yang ke luar. Bila perdarahan sebaiknya diganti dengan darah juga. Bila persediaan darah tidak ada, dapat diberikan cairan koloid atau cairan kristaloid seperti NaCl isotonis atau cairan ringer-laktat. Cairan koloid tetap tertahan dalam intravaskular, sedangkan cairan kristaloid akan masuk sebanyak duapertiganya ke interstisium. Bila cairan keluar dari saluran intestinal (diare atau muntah), jenis cairan pengganti dapat berupa NaCl isotonis atau ringer-laktat. Pada diare lebih dianjurkan pemberian ringer-laktat oleh karena potensi terjadinya asidosis metabolik pada diare yang berat.

Dehidrasi

Dehidrasi melibatkan pengurangan cairan intrasel dan ekstrasel secara bersamaan di mana 40% dari cairan yang hilang berasal dari ekstrasel dan 60% berasal dari intrasel. Hipernatremia merupakan tanda klinis dehidrasi. Defisit cairan tubuh total ini dapat dihitung dengan rumus :

Defisit Cairan = 0,4 x berat badan (Na PLASMA / 140 - 1)

Untuk koreksi cairan, jenis cairan yang diberikan adalah cairan dekstrosa isotonik. Volume cairan yang dibutuhkan sesuai dengan perhitungan rumus di atas ditambah dengan *'insensible water losses'* + volume urin 24 jam + volume cairan yang keluar melalui saluran cerna. *'Insensible water losses'* sebanyak ± 40 ml/jam. Cairan dapat diberikan intravena atau oral bila pasien sadar. Kecepatan pemberian cairan harus tidak menimbulkan penurunan kadar natrium plasma > 0,5 meq/jam. Sebagai contoh bila kadar Na-plasma diturunkan dari 160 menuju 140, maka kecepatan pemberian cairan adalah selama 40 jam (20 dibagi 0,5). Bila berat pasien ini adalah 60 kg, maka defisit cairan sebesar 0,4 x 60 (160/140 – 1) = 3,43 L. Bila *insensible loss* sebesar 960 ml dan volume urin 1500 ml/24 jam, maka volume cairan yang dibutuhkan sebesar 3,43 + 0,96 + 1,5 = 5,89 Liter. Jumlah cairan ini diberikan dalam waktu 40 jam atau 0,15 liter/jam.

Tindakan lain adalah mengatasi penyebab terjadinya dehidrasi.

Hipervolemia

Hipervolemia (*volume overload*), volume intravaskular yang meningkat, pada kegagalan otot jantung dan penurunan fungsi ginjal dapat menimbulkan edema paru. Penganggulangan yang dilakukan dalam hal ini adalah pemberian diuretik kuat, furosemid, serta restriksi asupan air. Asupan air yang dianjurkan hanya sebanyak *'insensible water losses'* yaitu ± 40 ml/jam. Pasien dengan gangguan ginjal akut atau penyakit ginjal kronik stadium-5 dengan hipervolemia memerlukan dialisis untuk penanggulangannya. Pasien dengan polidipsia primer, asupan air melebihi kemampuan pengeluaran melalui ginjal dan kulit, akan menimbulkan gejala akibat hiponatremia. Penanggulangan pada keadaan ini adalah dengan restriksi asupan air serta mengatasi gejala akibat hiponatremia akut bila ada.

Edema

Penanggulangan edema yang dilakukan meliputi: memperbaiki penyakit dasar bila mungkin, restriksi asupan natrium untuk minimalisasi retensi air, pemberian diuretik.

Hal-hal yang harus diperhatikan dalam pemberian diuretik untuk penanggulangan edema adalah : saat yang tepat, risiko yang akan dihadapi bila edema dikurangi, waktu yang dibutuhkan untuk menangani edema, cepat atau lambat.

Indikasi atau saat yang paling tepat untuk menanggulangi edema adalah bila ada edema paru, merupakan satu satunya indikasi pemberian diuretik yang paling tepat dalam menanggulangi edema dibandingkan dengan penanggulangan jenis edema yang lain. Retensi natrium sekunder (kompensasi) yang terjadi pada gagal jantung atau sirosis hati adalah dalam rangka untuk memenuhi volume sirkulasi efektif menjadi normal kembali guna optimalisasi perfusi jaringan. Pemberian diuretik yang terlalu besar pada keadaan ini akan menimbulkan risiko berkurangnya perfusi jaringan. Berkurangnya perfusi jaringan, dalam klinik dapat dinilai dari kenaikan ureum dan kreatinin.

Retensi natrium primer seperti pada penyakit ginjal, akibat obat-obatan (minoksidil, NSAID, estrogen), *'refeeding edema'*, tidak ada pengurangan volume sirkulasi efektif, pada keadaan ini yang terjadi adalah ekspans cairan ekstrasel. Pemberian diuretik pada keadaan ini tidak akan mengurangi volume sirkulasi efektif sehingga tidak mengurangi perfusi jaringan.

Pada edema umum akibat gagal jantung, sindrom nefrotik, retensi natrium primer, bila dilakukan pemberian diuretik, mobilisasi cairan edema dapat berlangsung cepat sehingga pengeluaran cairan edema sebanyak 2-3 liter dalam 24 jam tidak akan mengurangi perfusi jaringan. Berbeda dengan pengeluaran cairan asites, mobilisasi cairan asites masuk ke intravaskular berlangsung lambat sehingga bila diberikan diuretik kuat untuk mengurangi asites dengan cepat, akan terjadi penurunan perfusi jaringan sehingga akan menimbulkan kenaikan ureum atau sindrom hepato-renal dan dapat menjadi penyebab ensefalopati hepatikum.

GANGGUAN KESEIMBANGAN NATRIUM

Natrium berperan dalam menentukan status volume air dalam tubuh. Keseimbangan natrium yang terjadi dalam tubuh diatur oleh dua mekanisme yaitu pengatur :

- Kadar natrium yang sudah tetap pada batas tertentu (*Set-Point*)
- Keseimbangan antara natrium yang masuk dan yang keluar (*Steady-State*)

Perubahan kadar natrium dalam cairan ekstrasel akan mempengaruhi kadar hormon terkait seperti hormon antidiuretik (ADH), sistem RAA (renin angiotensin aldosteron), *atrial natriuretic peptide* (ANP), *brain natriuretic peptide* (BNP). Hormon-hormon ini akan mempengaruhi ekskresi natrium di dalam urin.

Naik turunnya ekskresi natrium dalam urin diatur oleh filtrasi glomerulus dan reabsorpsi oleh tubulus ginjal. Peningkatan volume cairan (hipervolemia) dan peningkatan asupan natrium akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus dan pada hipovolemia serta asupan natrium yang rendah akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus. Perubahan perubahan yang terjadi pada laju filtrasi glomerulus akan mempengaruhi reabsorpsi natrium di tubulus (*glomerulotubular balance*).

Sebanyak 60%-65% natrium yang difiltrasi direabsorpsi di tubulus proksimal, 25%-30% di *'loop of Henle'*, 5% di tubulus distal dan 4% di duktus koligentes.

Reabsorpsi di tubulus proksimal dan duktus koligentes tergantung pada kebutuhan tubuh yang diatur oleh faktor neurohumoral (angiotensin-II dan norepinefrin di tubulus proksimal dan aldosteron di duktus koligentes). Reabsorpsi di lengkung-Henle dan tubulus distal tergantung dari jumlah natrium yang ada dalam filtrat di tubulus atau disebut juga tergantung banyaknya jumlah filtrat. Reabsorpsi natrium di tingkat sel tubulus proksimal dimulai dari aktivitas pompa NaK-ATPase di membran basolateral sel tubulus sehingga menimbulkan gradien elektrokimia sehingga memudahkan masuknya natrium secara pasif dalam bentuk solut kotranspor dengan glukosa, asam-amino, fosfat yang dihantarkan oleh protein pembawa (carrier) masuk menembus membran-sel dan juga melalui antiporter Na-H (reabsorpsi natrium dan sekresi ion-H).

Reabsorpsi natrium di lengkung-Henle asending, dilakukan oleh proses elektronetral melalui kontranspor NaK2Cl. Bila Na di reabsorpsi, maka absorbsi Cl akan terhalang sebaliknya bila Cl di reabsorpsi maka reabsorpsi Na terhalang dan bila K diareabsorpsi maka reabsorpsi Na dan Cl terhalang. Kalium yang direabsorpsi akan kembali masuk ke dalam lumen melalui saluran-K yang ada di membran sel bagian lumen, sehingga membuat lumen menjadi elektropositif dan mendorong Na masuk dari lumen ke dalam sel. Natrium yang masuk ke dalam sel akan dikeluarkan dari sel masuk ke dalam sirkulasi dengan bantuan pompa NaK-ATPase di membran basolateral di mana akan ke luar 3 Na dan masuk 2 K. Kalium yang masuk kemudian di keluarkan ke dalam lumen melalui saluran-K di membran sel. Cl yang direabsorpsi, kemudian ke luar dan masuk dalam sirkulasi melalui saluran Cl di membran basolateral. Keluarnya kalium ke dalam lumen dan keluarnya natrium ke dalam sirkulasi membuat sel menjadi elektronegatif dan lumen menjadi elektropositif sehingga memudahkan natrium masuk ke dalam sel dari lumen lengkung-Henle asending.

Reabsorpsi natrium di tubulus distal, dilakukan oleh proses elektronetral melalui kotranspor Na-Cl. Di dalam sel, natrium dikeluarkan melalui membran basolateral oleh pompa NaKATPase ke dalam sirkulasi dan Cl keluar dari sel pada membran basolataeral melalui saluran Cl. Pompa NaK-ATPase juga membuat agar sel menjadi elektronegatif sehingga mendorong Na masuk ke dalam sel melalui kotranspor Na-Cl.

Reabsorpsi Na di duktus koligentes, terjadi di bagian korteks duktus koligentes dan di medulla dalam. Pada bagian korteks dilakukan melalui sel-prinsipal. Reabsorpsi natrium di sel-prinsipal bagian korteks duktus koligentes bersifat elektrogenik yang memungkinkan kadar natrium dalam lumen turun sampai kurang dari 5 meq/L pada keadaan hipovolemi. Sifat elektrogenik ini menyebabkan muatan dalam lumen menjadi negatif sehingga memungkinkan terjadinya reabsorpsi pasif Cl melalui jalur paraselular dan juga memungkinkan terjadinya sekresi K ke dalam lumen melalui saluran-K yang peka aldosteron pada membran sel bagian lumen. Aldosteron sangat berperan dalam proses transpor natrium dengan meningkatkan jumlah saluran natrium di bagian apikal membran sel prinsipal duktus koligentes. Lumen yang bermuatan negatif ini dimungkinkan oleh pompa-NaK-ATPase di bagian basolateral sel prinsipal, 3 Na keluar dari sel masuk dalam sirkulasi dan 2 K masuk dalam sel dan kemudian 1 K keluar kembali dari sel yang menciptakan muatan negatif dalam sel. Muatan negatif dalam sel, mendorong Na masuk ke dalam sel melalui saluran natrium. Di samping itu, ion-K yang keluar ke dalam lumen melalui saluran kalium peka aldosteron, akan mendorong Na dalam lumen masuk ke dalam sel melalui saluran natrium tersebut.

Prostaglandin E2 dapat menghambat reabsorpsi natrium di sel prinsipal sebaliknya ADH meningkatkan reabsorpsi natrium di sel prinsipal dengan meningkatkan jumlah saluran natrium.

HIPONATREMIA

Respons fisiologis dari hiponatremia (osmolalitas plasma rendah, kurang dari 290 mosm/kg H2O) adalah tertekannya pengeluaran ADH dari hipotalamus sehingga ekskresi urin meningkat oleh karena saluran air (AQP2) di bagian apikal duktus koligentes berkurang (osmolalitas urin rendah, kurang dari 100 mosm/kg H2O).

Hiponatremia terjadi bila : a). Jumlah asupan air melebihi kemampuan ekskresi, b). Ketidakmampuan menekan sekresi ADH misalnya pada kehilangan cairan melalui saluran cerna atau gagal jantung atau sirosis hati atau pada SIADH (*syndrome of inappropriate ADH-secretion*).

Berdasarkan prinsip di atas maka hiponatremia dapat dikelompokkan atas :

- Hiponatremia dengan osmolalitas plasma rendah serta ADH meningkat
- Pada keadaan ini terjadi gangguan pemekatan di nefron sehingga osmolalitas urin meningkat, lebih dari 100 mosm/kg H2O.
    - ADH yang meningkat oleh karena deplesi volume sirkulasi efektif seperti pada : muntah, diare, pendarahan, jumlah urin meningkat, pada gagal jantung, sirosis hati, insufisiensi adrenal, hipotiroidisme.
    - ADH yang meningkat pada SIADH.
- Hiponatremia dengan osmolalitas plasma rendah serta ADH tertekan fisiologis.
- Pada keadaan ini tidak ada gangguan pemekatan di nefron sehingga osmolalitas urin rendah, kurang dari 100 mosm/kg H2O.
- Polidipsia primer atau gagal ginjal merupakan keadaan di mana ekskresi air lebih rendah dibanding dengan asupan air yang menimbulkan respons fisiologis menekan sekresi ADH.
- Hiponatremia dengan osmolalitas plasma normal atau tinggi.
    - Tingginya osmolalitas plasma pada keadaan hiperglikemi atau pemberian manitol intra vena menyebabkan air intrasel keluar dari sel menyebabkan dilusi cairan ekstrasel yang menyebabkan hiponatremia.
    - Pemberian cairan isoosmotik tidak mengandung natrium ke dalam cairan ekstrasel dapat menimbulkan hiponatremia disertai osmolalitas plasma normal.

  - Pseudohiponatremia, pada keadaan hiperlipidemia atau hiperproteinemia dimana menyebabkan volume air plasma berkurang. Jumlah natrium tetap,osmolalitas normal akan tetapi secara total dalam cairan intravaskular kadar natrium jadi berkurang.

Pada hiponatremia dengan osmolalitas plasma rendah serta ADH meningkat, dapat dibagi dalam :

- Volume sirkulasi efektif turun.
  - Na keluar berlebihan dari tubuh. 1). Melalui ginjal: diuretik akut, *renal salt wasting*, muntah akut, hipoaldosteron. 2). Melalui non- ginjal: diare, dan muntah lama.
  - Peningkatan volume air bebas elektrolit (hipervolemia). 1). gagal jantung. 2). sirosis hati 3).hipoalbuminemia
- Volume sirkulasi efektif tidak turun. 1). SIADH (*Syndrome Inappropriate of ADH secretion*).2). Adrenal insufisiensi. 3). Hipotiroidisme.

Menurut waktu terjadinya hiponatremia, maka hiponatremia dapat dibagi dalam :

Hiponatremia kronik. Disebut kronik bila kejadian hiponatremia berlangsung lambat yaitu lebih dari 48 jam. Pada keadaan ini tidak terjadi gejala yang berat seperti penurunan kesadaran atau kejang, gejala yang terjadi hanya ringan seperti lemas atau mengantuk. Kelompok ini disebut juga sebagai hiponatremia asimptomatik.

Hiponatremia akut. Disebut akut bila kejadian hiponatremia berlangsung cepat yaitu kurang dari 48 jam. Pada keadaan ini akan terjadi gejala yang berat seperti penurunan kesadaran dan kejang. Hal ini terjadi akibat adanya edema sel otak karena air dari ekstrasel masuk ke intrasel yang osmolalitasnya lebih tinggi. Kelompok ini disebut juga sebagai hiponatremia simptomatik atau hiponatremia berat.

Di dalam klinik bila ditemukan kasus dengan hiponatremia disertai gejala yang berat maka hiponatremia masuk dalam kategori akut dan sebaliknya bila tidak dengan gejala berat maka hiponatremia masuk dalam kategori kronik. Hal ini penting untuk diketahui sehubungan tindakan yang akan dilakukan bila ada kejadian hiponatremia.

PENATALAKSANAAN HIPONATREMIA

Langkah pertama yang dilakukan adalah mencari sebab terjadinya hiponatremia dengan cara :

- Anamnesis yang teliti (antara lain riwayat muntah, penggunaan diuretis, penggunaan manitol)
- Pemeriksaan fisis yang teliti (antara lain apakah ada tanda tanda hipovolemi atau bukan)
- Pemeriksaan gula darah, lipid darah
- Pemeriksaan osmolalitas darah (antara lain osmolalitas rendah atau tinggi)
- Pemeriksaan osmolalitas urin atau dapat juga dengan memeriksa BJ (berat jenis) urin (interpretasi terhadap adakah ADH yang meningkat atau tidak, gangguan pemekatan)
- Pemeriksaan natrium, kalium dan klorida dalam urin untuk melihat jumlah ekskresi elektrolit dalam urin.

Langkah selanjutnya adalah melakukan pengobatan yang tepat sasaran.

- Perlu dibedakan apakah kejadian hiponatremia, akut atau kronik.
- Tanda atau penyakit lain yang menyertai hiponatremia perlu dikenali (hipovolemia, dan hipervolemia seperti pada gagal jantung, gagal ginjal)
- Hiponatremia akut, koreksi Na dilakukan secara cepat dengan pemberian larutan natrium hipertonik intravena. Kadar natrium plasma dinaikkan sebanyak 5 meq/L dari kadar natrium awal dalam waktu 1 jam. Setelah itu, kadar natrium plasma dinaikkan sebesar 1 meq/L setiap 1 jam sampai kadar natrium darah mencapai 130 meq/L. Rumus yang dipakai untuk mengetahui jumlah natrium dalam larutan natrium hipertonik yang diberikan adalah 0,5 x Berat Badan (kg) x delta Na. Delta natrium adalah selisih antara kadar natrium yang diinginkan denga kadar natrium awal.
- Hiponatremia kronik, koreksi Na dilakukan secara perlahan yaitu sebesar 0,5 meq/L setiap 1 jam, maksimal 10 meq/L dalam 24 jam. Bila delta Na sebesar 8 meq/L, dibutuhkan waktu pemberian selama 16 jam. Rumus yang dipakai adalah sama dengan di atas. Natrium yang diberikan dapat dalam bentuk natrium hipertonik intravena atau natrium oral.

HIPERNATREMIA

Respons fisiologis hipernatremia adalah meningkatnya pengeluaran ADH dari hipotalamus sehingga ekskresi urin berkurang oleh karena saluran air (AQP2) di bagian apikal duktus koligentes bertambah sehingga osmolalitas urin meningkat.

Hipernatremia terjadi bila :

- Adanya defisit cairan tubuh akibat ekskresi air melebihi ekskresi natrium. Misalnya pada pengeluaran air melalui *'insensible water loss'* atau keringat; osmotik diare akibat pemberian laktulose atau sorbitol; diabetes insipidus sentral maupun nefrogenik; diuresis osmotik akibat glukosa atau manitol; gangguan pusat rasa haus di hipotalamus akibat tumor atau gangguan vaskular sehingga pengeluaran air melalui *'insensible* *water loss'* atau keringat tidak direspon dengan keinginan minum.

- Penambahan natrium yang melebihi jumlah cairan dalam tubuh misalnya koreksi bikarbonat berlebihan pada asidosis metabolik. Pada keadaan ini tidak terjadi deplesi volume sehingga natrium yang berlebihan akan diekskresikan dalam urin menyebabkan kadar Na dalam urin lebih dari 100 meq/L.
- Masuknya air tanpa elektrolit ke dalam sel. Misalnya pada latihan olahraga yang berat, asam laktat dalam sel meningkat sehingga osmolalitas sel juga meningkat dan air dari ekstrasel akan masuk ke intrasel. Biasanya kadar natrium akan kembali normal dalam waktu 5-15 menit setelah istirahat.

Manusia dalam keadaan normal tidak akan pernah mengalami hipernatremia, karena respons haus yang timbul akan dijawab dengan asupan air yang meningkat sehingga tidak terjadi hipernatremia. Hipernatremia terjadi bila kekurangan air tidak diatasi dengan baik misalnya pada orang dengan usia lanjut, diabetes insipidus (volume urin dapat >10 L).

Dalam keadaan hipotalamus yang normal serta fungsi ginjal normal, hipernatremia akan menyebabkan osmolalitas urin menjadi lebih dari 700-800 mosmol/kg.

Dalam kaitan dengan hipernatremia, kita harus membedakan antara hipovolemia dengan dehidrasi. Hipovolemia adalah keluarnya air bersama natrium secara seimbang (isotonik) dari cairan ekstraselular tanpa perubahan kadar natrium plasma. Dehidrasi adalah keluarnya air tanpa natrium (cairan hipotonik) dari cairan ekstraseluler yang mengakibatkan timbulnya hipernatremia. Dengan kata lain, hipovolemia disertai dengan normonatremia sedang dehidrasi disertai dengan hipernatremia.

Gejala Klinis

Timbul pada keadan peningkatan natrium plasma secara akut hingga di atas 158 meq/L. Gejala yang ditimbulkan akibat mengecilnya volume otak oleh karena air keluar dari dalam sel. Pengecilan volume ini menimbulkan robekan pada vena menyebabkan perdarahan lokal di otak dan perdarahan subaraknoid. Gejala dimulai dari letargi, lemas, *twitching*, kejang dan akhirnya koma. Kenaikan akut di atas 180 meq/L dapat menimbulkan kematian.

Penatalaksanaan Hipernatremia

Langkah pertama yang dilakukan adalah menetapkan etiologi hipernatremia. Setelah etiologi ditetapkan, langkah berikutnya mencoba menurunkan kadar natrium dalam plasma ke arah normal. Pada diabetes insipidus, sasaran pengobatan adalah mengurangi volume urin (desmopressin pada diabetes insipidus sentral atau diuretik tiasid, mengurangi asupan garam atau protein pada diabetes insipidus nefrogenik). Bila penyebabnya adalah asupan natrium berlebihan, pemberian natrium dihentikan.

Pengobatan dilakukan dengan koreksi cairan berdasarkan penghitungan jumlah defisit cairan **(lihat penanggulangan gangguan keseimbangan cairan).**

GANGGUAN KESEIMBANGAN KALIUM

Kalium merupakan kation yang memiliki jumlah yang sangat besar dalam tubuh dan terbanyak berada di intrasel. Kalium berfungsi dalam sintesis protein, kontraksi otot, konduksi saraf, pengeluaran hormon, transpor cairan, perkembangan janin. Untuk menjaga kestabilan kalium di intrasel diperlukan keseimbangan elektrokimia yaitu keseimbangan antara kemampuan muatan negatif dalam sel untuk mengikat kalium dan kemampuan kekuatan kimiawi yang mendorong kalium keluar dari sel. Keseimbangan ini menghasilkan suatu kadar kalium yang kaku dalam plasma antara 3,5-5 meq/L. Kadar kalium plasma kurang dari 3,5 meq/L disebut sebagai hipokalemia dan kadar lebih dari 5 meq/L disebut sebagai hiperkalemia. Kedua keadaan ini dapat menyebabkan kelainan fatal listrik jantung yaitu disebut aritmia.

HIPOKALEMIA

Disebut hipokalemia bila kadar kalium dalam plasma kurang dari 3,5 meq/L. Hipokalemia merupakan kejadian yang sering ditemukan dalam klinik.

Penyebab hipokalemia dapat dibagi sebagai berikut 1). Asupan kalium yang kurang. 2) Pengeluaran kalium yang berlebihan melalui saluran cerna atau ginjal atau keringat. 3) Kalium masuk ke dalam sel (translokasi).

Pengeluaran kalium yang berlebihan dari saluran cerna antara lain muntah, selang nasogastrik, diare atau pemakaian pencahar. Pada keadaan muntah atau pemakaian selang nasogastrik, pengeluaran kalium bukan melalui saluran cerna atas karena kadar kalium dalam cairan lambung hanya sedikit (5-10 meq/L), akan tetapi kalium banyak ke luar melalui ginjal. Akibat muntah atau selang nasogastrik, terjadi alkalosis metabolik sehingga banyak bikarbonat yang difiltrasi glomerulus tidak direabsorpsi oleh tubulus. Bikarbonat yang berlebih di lumen tubulus akan mengikat kalium di duktus koligentes. Adanya hiperaldosteron sekunder dari hipovolemia akibat muntah akan meningkatkan ekskresi kalium melalui saluran kalium di duktus koligentes. Kesemuanya ini akan meningkatkan ekskresi kalium melalui urin dan terjadi hipokalemi. Pada saluran cerna bawah, kalium keluar bersama bikarbonat (asidosis metabolik).Kalium dalam saluran cerna bawah jumlahnya lebih banyak (20-50 meq/L).

Pengeluaran kalium yang berlebihan melalui ginja dapat terjadi pada pemakaian diuretik, kelebihan hormon mineralokortikoid primer/hiperaldosteronisme primer (adenoma kelenjar adrenal). Pada hipomagnesemia, poliuria (polidipsia primer, diabetes insipidus) dan '*Salt-wasting nephropathy*' (sindrom Bartter atau Gitelman, hiperkalsemia), anion yang tak dapat di reabsorpsi berikatan dengan natrium yang berlebihan dalam tubulus (bikarbonat, beta-hidroksibutirat, hippurat) menyebabkan lumen duktus koligentes lebih bermuatan negatif dan menarik kalium masuk ke dalam lumen lalu dikeluarkan dengan urin.

Pengeluaran kalium berlebihan melalui keringat dapat terjadi bila dilakukan latihan berat pada lingkungan yang panas sehingga produksi keringat mencapai 10 L.

Kalium masuk ke dalam sel dapat terjadi pada alkalosis ekstrasel, pemberian insulin, peningkatan aktivitas beta-adrenergik (pemakaian β2-agonis), paralisis periodik hipokalemik, hipotermia.

Gejala Klinis

Kelemahan pada otot, perasaan lelah, nyeri otot, '*restless legs syndrome*' merupakan gejala pada otot yang timbul pada kadar kalium kurang dari 3 meq/L. Penurunan yang lebih berat dapat menimbulkan kelumpuhan atau rabdomiolisis.

Aritmia berupa timbulnya fibrilasi atrium, takikardia ventrikular merupakan efek hipokalemia pada jantung. Hal ini terjadi akibat perlambatan repolarisasi ventrikel pada keadaan hipokalemi yang menimbulkan peningkatan arus *re-entry*.

Tekanan darah dapat meningkat pada keadaan hipokalemia dengan mekanisme yang tak jelas.

Hipokalemia dapat menimbulkan gangguan toleransi glukosa dan gangguan metabolisme protein.

Efek hipokalemia pada ginjal berupa timbulnya vakuolisasi pada tubulus proksimal dan distal. Juga terjadi gangguan pemekatan urin sehingga menimbulkan poliuria dan polidipsia. Hipokalemia juga akan meningkatkan produksi NH4 dan produksi bikarbonat di tubulus proksimal yang akan Menimbulkan alkalosis metabolik. Meningkatnya NH4 (amonia) dapat mencetuskan koma pada pasien dengan gangguan fungsi hati.

Diagnostik pada Hipokalemia

Pada keadaan normal, hipokalemia akan menyebabkan ekskresi kalium melalui ginjal turun hingga kurang dari 25 meq per hari sedang ekskresi kalium dalam urin lebih dari 40 meq per hari menandakan adanya pembuangan kalium berlebihan melalui ginjal. Pemeriksaan kadar kalium dalam urin sewaktu juga dapat digunakan untuk menilai besaran ekskresi kalium melalui urin, karena kendala pengumpulan urin yang hampir selalu dialami pada pengukuran ekskresi kalium dalam urin 24 jam. Pada kasus dengan hipokalemia akibat pembuangan kalium berlebihan, kadar kalium dalam urin sewaktu lebih dari 15 meq/L menunjukkan adanya pembuangan kalium berlebihan melalui ginjal. Kadar kalium urin sewaktu kurang dari 15 meq/L menunjukkan adanya pembuangan kalium berlebihan ekstra renal. Pengukuran kadar kalium yang paling tepat dalam urin sewaktu adalah menghitung rasio antara kadar kalium dan kreatinin urin sewaktu. Hipokalemia disertai rasio antara kadar kalium dan kreatinin urin sewaktu kurang dari 13 meq/g kreatinin, menunjukkan adanya asupan kalium kurang dari makanan, translokasi kalium dari akstrasel ke intrasel, kehilangan kalium melalui gastrointestinal, atau karena penggunaan diuretika. Hipokalemia disertai rasio antara kadar kalium dan kreatinin urin sewaktu lebih dari 13 meq/g kreatinin, menunjukkan adanya pengeluaran kalium berlebihan melalui ginjal. Penilaian ekskresi kalium dalam urin dapat juga dinilai dengan apa yang disebut sebagai TTKG (*Transtubular Potassium concentration Gradient*). TTKG menunjukkan estimasi kadar kalium dalam cairan tubulus tepatnya pada akhir duktus koligentes bagian kortikal. Duktus koligentes bagian kortikal merupakan tempat paling terakhir sebagai penentu kadar kalium dalam urin. Rumus TTKG adalah sebagai berikut:

TTKG = [Urin [K] : (Osmolalitas Urin/ Osmolalitas Plasma)] : Plasma [K]

Rumus ini akurat dalam menilai ekskresi kalium dalam urin sepanjang osmolaitas urin adalah sama atau lebih besar dari osmolalitas plasma dan kadar natrium urin lebih dari 25 meq/L, Nilai normal TTKG adalah 8-9. TTKG lebih dari 11 menunjukkan ekskresi kalium urin meningkat, sedang nilai kurang dari 11 menunjukkan peningkatan ekskresi kalium ekstra renal pada kasus dengan hipokalemia. TTKG lebih dari normal juga menunjukkan aktifitas aldosteron yang tinggi, serta sebaliknya bila kadar TTKG kurang dari normal.

Sesuai dengan etiologi hipokalemia yaitu asupan kalium yang kurang, pengeluaran kalium yang berlebihan melalui saluran cerna atau ginjal atau keringat, dan kalium masuk ke dalam sel (translokasi), maka tahapan yang dilakukan untuk diagnostik hipokalemia adalah sebagai berikut: Tahap pertama adalah menilai ekskresi kalium dalam urin dan penilaian terhadap status asam-basa. Tahap berikutnya setelah penilaian ekskresi kalium, dapat ditetapkan apakah ekskresi berlebihan melalui ginjal seperti pada, penggunaan diuretika, kelebihan primer mineralokortikoid, kemampuan sekresi gaster berkurang, adanya anion yang tidak dapat direabsorpsi oleh tubulus (bikarbonat, ß-hidroksibutirat pada ketoasidosis diabetik, hippurat, derivat penisilin yang menyebabkan ekskresi kalium meningkat akibat reabsorpsi natrium yang dibawa oleh anion tersebut), Asidosis Metabolik (ketoasidosis diabetik, RTA tipe I dan II), Hipomagnesemia, *Salt-wasting* *nephropathy* (Sindrom Bartter, Gitelman), dan Poliuria (arus yang meningkat di nefron distal menyebabkan ekskresi kalium meningkat). Bila pada penilaian ekskresi kalium berlebihan ternyata ekstra-renal maka dapat melalui gastrointestinal yang dapat disertai oleh asidosis metabolik atau ekskresi berlebihan melalui keringat. Sebagai contoh lebih lanjut dapat diresume sebagai berikut:

1. Ekskresi kalium yang berlebihan melalui ginjal dengan disertai asidosis metabolik merupakan petanda adanya ketoasidosis diabetik atau adanya RTA (*renal tubular acidosis*) baik yang distal atau proksimal.
2. Ekskresi kalium dalam urin tinggi disertai alkalosis metabolik dan tekanan darah yang rendah, petanda dari Sindrom Bartter.
3. Ekskresi kalium dalam urin tinggi disertai alkalosis metabolik dan tekanan darah tinggi, petanda dari hiperaldosteronisme primer.
4. Ekskresi kalium yang rendah melalui ginjal dengan disertai asidosis metabolik merupakan pertanda adanya pembuangan kalium berlebihan melalui saluan cerna seperti diare akibat infeksi atau penggunaan pencahar.
5. Ekskresi kalium dalam urin rendah disertai alkalosis metabolik, petanda dari muntah kronik atau pemberian diuretik lama.

Setelah tahap ekskresi berlebihan melalui ginjal dan luar ginjal dapat disingkirkan maka dipikirkan apakah ada translokasi kalium ekstrasel ke intrasel atau sebaliknya. Pada keadaan ini, ekskresi kalium melalui ginjal juga rendah. Dengan kata lain bila hasil penilaian ditetapkan ekskresi kalium melalui ginjal rendah, maka etiologi hipokalemia dapat dipikirkan apakah ekskresi kalium berlebihan melalui luar ginjal atau ada translokasi dari ekstrasel ke intrasel. Translokasi dapat terjadi pada alkalosis, hiper insulin, aktivitas beta-adrenergik meningkat, *Hypokalemic periodic paralysis*, peningkatan produksi sel darah merah, hipotermia, intoksikasi barium, intoksikasi chloroquin.

Pengobatan

Indikasi koreksi kalium dapat dibagi dalam :

Indikasi Mutlak, pemberian kalium mutlak segera diberikan yaitu pada keadaan; 1) pasien sedang dalam pengobatan digitalis, 2) pasien dengan ketoasidosis diabetik, 3) pasien dengan kelemahan otot pernapasan, 4) pasien dengan hipokalemia berat (K < 2 meq/L).

Indikasi Kuat, kalium harus diberikan dalam waktu tidak terlalu lama yaitu pada keadaan; 1). insufisiensi koroner/ iskemia otot jantung, 2). ensefalopati hepatikum, 3). pasien memakai obat yang dapat menyebabkan perpindahan kalium dari ekstrasel ke intrasel.

Indikasi Sedang, pemberian kalium tidak perlu segera seperti pada; hipokalemia ringan (K antara 3-3,5 meq/L).

Pemberian kalium lebih disenangi dalam bentuk oral oleh karena lebih mudah. Pemberian 40 – 60 meq dapat menaikkan kadar kalium sebesar 1-1,5 meq/L, sedang pemberian 135 – 160 meq dapat menaikkan kadar kalium sebesar 2,5-3,5 meq/L.

Pemberian kalium intravena dalam bentuk larutan KCl disarankan melalui vena yang besar dengan kecepatan 10-20 meq/jam. Pada keadaan aritmia yang berbahaya atau kelumpuhan otot pernapasan, dapat diberikan dengan kecepatan 40-100 meq/jam. KCl dilarutkan sebanyak 20 meq dalam 100 cc NaCl isotonik. Bila melalui vena perifer, KCl maksimal 60 meq dilarutkan dalam NaCl isotonik 1000 cc, sebab bila melebihi ini dapat menimbulkan rasa nyeri dan dapat menyebabkan sklerosis vena.

HIPERKALEMIA

Disebut hiperkalemia bila kadar kalium dalam plasma lebih dari 5 meq/L. Dalam keadaan normal jarang terjadi hiperkalemia oleh karena adanya mekanisme adaptasi oleh tubuh.

Penyebab hiperkalemia dapat disebabkan oleh: 1. Keluarnya kalium dari intrasel ke ekstrasel. 2. Berkurangnya ekskresi kalium melalui ginjal. Kalium keluar dari sel dapat terjadi pada keadaan asidosis metabolik bukan oleh asidosis organik (ketoasidosis, asidosis laktat), defisiensi insulin, katabolisme jaringan meningkat, pemakaian obat penghambat-β adrenergik, pseudo hiperkalemia akibat pengambilan contoh darah di laboratorium yang mengakibatkan sel darah merah lisis dan pada latihan olahraga.

Berkurangnya ekskresi kalium melalui ginjal terjadi pada keadaan hipoaldosteronisme, gagal ginjal, deplesi volume sirkulasi efektif, pemakaian siklosporin.

Gejala Klinis

Hiperkalemia dapat meningkatkan kepekaan membran sel sehingga dengan sedikit perubahan depolarisasi, potensial aksi lebih mudah terjadi. Dalam klinik ditemukan gejala akibat gangguan konduksi listrik jantung, kelemahan otot sampai dengan paralisis sehingga pasien merasa sesak napas. Gejala ini timbul pada kadar K > 7 meq/L atau kenaikan yang terjadi dalam waktu cepat. Dalam keadaan asidosis metabolik dan hipokalsemi, mempermudah timbulnya gejala klinik hiperkalemia.

Pengobatan

Prinsip pengobatan hiperkalemia adalah:

- Mengatasi pengaruh hiperkalemia pada membran sel, dengan cara memberikan kalsium intravena. Dalam beberapa menit kalsium langsung melindungi membran akibat hiperkalemia ini. Pada keadaan hiperkalemia yang berat sambil menunggu efek insulin atau bikarbonat yang diberikan (baru bekerja setelah 30-60 menit), kalsium dapat diberikan melalui tetesan infus kalsium intravena. Kalsium glukonat 10 ml diberikan intravena dalam waktu 2-3 menit dengan monitor EKG. Bila perubahan EKG akibat hiperkalemia masih ada, pemberian kalsium glukonat dapat diulang setelah 5 menit.

- Memacu masuknya kembali kalium dari ekstrasel ke intrasel, dengan cara:
  - Pemberian insulin 10 unit dalam glukosa 40%, 50 ml bolus intravena, lalu diikuti dengan infus Dekstrosa 5% untuk mencegah terjadinya hipoglikemi. Insulin akan memicu pompa NaK-ATPase memasukkan kalium ke dalam sel, sedang glukosa/dekstrosa akan memicu pengeluaran insulin endogen.
  - Pemberian Natrium bikarbonat yang akan meningkatkan pH sistemik. Peningkatan pH akan merangsang ion-H ke luar dari dalam sel yang kemudian menyebabkan ion-K masuk ke dalam sel. Dalam keadaan tanpa asidosis metabolik, natrium bikarbonat diberikan 50 meq i.v selama 10 menit. Bila ada asidosis metabolik, disesuaikan dengan keadaan asidosis metabolik yang ada.
  - Pemberian β 2-agonis baik secara inhalasi maupun tetesan intra vena. β2-agonis akan merangsang pompa NaK-ATPase, kalium masuk ke dalam sel. Albuterol diberikan 10 mg-20 mg.
- Mengeluarkan kelebihan kalium dari tubuh.
  - Pemberian diuretik-*loop* (furosemid) dan tiasid. Sifatnya hanya sementara.
  - Pemberian resin-penukar. Dapat diberikan per oral maupun supositoria.
  - Hemodialisis.

GANGGUAN KESEIMBANGAN KALSIUM

Empat puluh persen kalsium dalam plasma terikat dengan protein, 15% membentuk kompleks dengan sitrat, sulfat dan fosfat, 45% sebagai kalsium-ion bebas.

Kalsium yang terikat dengan protein atau disebut juga sebagai kalsium yang tidak dapat terdifusi, 80%-90% terikat dengan albumin. Perubahan kadar protein dalam plasma juga akan mempengaruhi kadar kalsium yang terikat dengan protein. Peningkatan albumin 1 gram/dl akan meningkatkan kalsium terikat protein sebesar 0,8 mg/dl, sedang peningkatan globulin 1 gram/dl akan meningkatkan kalsium terikat protein 0,16 mg/dl. Kalsium yang tidak terikat protein/*diffusible/ultrafiltrable* termasuk di dalamnya kalsium-kompleks dan kalsium-ion bebas. Kalsium-ion bebas merupakan kalsium yang aktif secara biologis; kadarnya dalam plasma sebesar 4 mg/dl-4,9 mg/dl atau 45% dari kadar kalsium total dalam plasma. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kalsium-ion bebas membutuhkan darah segar, diambil secara anaerob, tanpa heparin dan terbebas dari fibrin.

Keseimbangan kalsium merupakan hubungan timbal balik antara absorbsi usus, ekskresi dalam urin dan faktor hormonal. Absorbsi kalsium terjadi di usus halus terutama di duodenum dan jejunum proksimal. Berbeda dengan absorbsi natrium dan kalium di usus yang berlangsung lengkap, absorbsi kalsium tidak berlangsung lengkap. Hal ini terjadi karena absorbsi Kalsium membutuhkan vitamin-D dan juga terbentuknya ikatan Kalsium yang sukar larut seperti kalsium-fosfat, kalsium-oksalat. Absorbsi dalam usus lebih efisien pada keadaan asupan diit rendah kalsium dan juga meningkat bila kebutuhan tubuh akan kalsium bertambah misalnya kehamilan atau adanya deplesi kalsium tubuh total. Beberapa obat dapat menghambat absorbsi kalsium antara lain kolkisin, fluor, teofilin dan glukokortikoid. Motilitas usus yang tinggi juga menghambat absorbsi kalsium. Pada keadaan malnutrisi ptotein, absorbsi kalsium juga terganggu oleh karena ikatan kalsium-protein di sel mukosa usus mengalami defisiensi. Untuk menghitung berapa kalsium yang diabsorbsi dapat dilakukan dengan rumus di bawah sebagai berikut:

Ekskresi kalsium dalam urin diatur oleh kalsium yang difiltrasi oleh glomerulus (kalsium *ultrafiltrable*) dan kalsium yang direabsorpsi oleh tubulus (kalsium-ion bebas lebih mudah direabsorpsi dari pada kalsium-kompleks, sehingga kadar kalsium-ion bebas hanya 20% dari jumlah kalsium yang diekskresi dalam urin). Asupan dan ekskresi natrium dalam urin akan mempengaruhi ekskresi kalsium urin. Ekskresi natrium yang meningkat pada keadaan peningkatan volume cairan ekstrasel akan meningkatkan ekskresi kalsium urin. 97%-99% dari total kalsium yang difiltrasi oleh glomerulus akan direabsorpsi oleh tubulus. 50%-70% dari total kalsium yang difiltrasi direabsorpsi di tubulus proksimal, 30%-40% antara akhir tubulus proksimal dan tubulus distal dan 10% di duktus koligentes. Faktor hormonal yang mempengaruhi keseimbangan kalsium diperankan oleh vitamin-D dengan metabolit aktifnya 1,25-dihidroksikolekalsiferol ($1,25[OH]_2D_3$) yang disebut juga kalsitriol dan hormon paratiroid. Sumber vitamin-D di dalam tubuh manusia berasal dari vitamin-D_3 endogen.Vitamin-D_3 atau disebut juga kolekalsiferol, dibentuk secara termal isomerisasi dari previtamin-D_3. Previtamin-D_3 berasal dari provitamin-D_3 yang disebut juga 7-dehidrokolesterol. Kolekalsiferol dimetabolisme dalam hati menjadi 25-hidroksivitamin-D_3 atau 25 (OH)

D_3. Setelah melalui siklus enterohepatik, 25(OH)D_3 dalam bentuk komplek dengan protein difiltrasi melalui glomerulus dan direabsorpsi di tubulus proksimal. Di dalam sel tubulus proksimal, 25 (OH) D_3 dimetabolisme menjadi 1,25[OH]$_2$$D_3$ atau kalsitriol. Kalsitriol yang bersirkulasi dalam darah merupakan pengatur utama absorbsi kalsium di usus. Efek vitamin-D pada tulang ada dua yaitu 1) Membantu mineralisasi matriks tulang organik dan 2) Membantu mobilisasi kalsium tulang untuk meningkatkan kadar kalsium plasma yang tidak berhubungan dengan kemampuan absorbsi kalsium di usus. Vitamin-D juga meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal.

Hormon paratiroid berperan utama dalam mengatur kadar kalsium dalam darah. Melalui efek umpanbalik (*feedback mechanism*) perubahan kadar kalsium-ion, akan mempengaruhi sekresi hormon paratiroid yang kemudian mengembalikan kadar kalsium-ion dalam batas normal. Permukaan sel kelenjar paratiroid memiliki sensor yang disebut sebagai '*calcium-sensing receptor*' yang merupakan anggota dari '*G protein-coupled receptor*'. Bila kalsium dalam darah tinggi, melalui jalur fosfolipase-C, kalsium dalam sel kelenjar paratiroid meningkat yang kemudian menghambat sekresi hormon paratiroid oleh sel kelenjar paratiroid. '*Calcium-sensing receptor*' juga terdapat di kelenjar tiroid dan di ginjal. Kalsitriol dan hormon para-tiroid saling mempengaruhi satu sama lain. Hormon paratiroid merangsang pembentukan kalsitriol di ginjal, akan tetapi kalsitriol dapat menurunkan sekresi hormon paratiroid dalam waktu 12-24 jam. Hiperkalsemia atau hipokalsemia akan menghambat atau merangsang terbentuknya kalsitriol melalui perubahan sekresi hormon paratiroid. Hormon paratiroid berpengaruh dalam perubahan pembentukan tulang. Hormon paratiroid akan meningkatkan aktivitas osteoblas (sel pembentuk tulang) melalui reseptor hormon paratiroid pada sel osteoblas. Osteoblas kemudian akan menstimulasi peningkatan osteoklas (sel resorbsi kalsium tulang). Hormon paratiroid menghambat reabsorpsi kalsium di tubulus proksimal akan tetapi meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus distal sehingga hasil akhir adalah menurunkan ekskresi kalsium dalam urin. Sehingga efek akhir kerja hormon paratiroid pada tulang dan ginjal adalah meningkatkan kadar kalsium dalam darah.

HIPOKALSEMIA

Etiologi

Defisiensi Vitamin-D. Keadaan keadaan yang dapat menyebabkan defisiensi vitamin-D adalah :

- Asupan makanan yang tidak mengandung lemak.
- Malabsorbsi yang terjadi pada gastrektomi sebagian, pankreatitis kronik, pemberian laksan yang terlalu lama, bedah-pintas usus dengan tujuan mengurangi obesitas.
- Metabolisme vitamin-D yang terganggu pada penyakit riketsia, pemberian obat anti kejang, gangguan fungsi ginjal, dan gangguan fungsi hati kronik.

Hipoparatiroidisme. Dapat terjadi pada saat pasca bedah kelenjar tiroid, secara tidak sengaja kelenjar paratiroid ikut terangkat. Dapat juga terjadi secara idiopatik sejak anak anak. Pengobatan eklampsia dengan memakai magnesium-sulfat, dapat menekan sekresi hormon paratiroid. Efek toksik langsung obat golongan aminoglikosida dan obat sitotoksik.

Pseudohipoparatiroidisme. Bersifat diturunkan. Organ sasaran tidak memberi respons yang baik terhadap hormon paratiroid.

Proses Keganasan. Karsinoma medular kelenjar tiroid, menyebabkan kalsitonin meningkat sehingga ekskresi kalsium urin meningkat. Hipoparatiroidisme akibat karsinoma payudara dan karsinoma prostat dengan anak sebar yang bersifat osteoblastik.

Hiperfosfatemia. Terjadi pada pemberian fosfat berlebihan, penyakit ginjal kronik atau gagal ginjal akut, pemberian sitotoksik pada limfoma atau leukemia.

Diagnosis

Seperti dijelaskan di atas, di dalam sirkulasi, kalsium terikat dengan protein sehingga dalam menetapkan kadar kalsium yang sebenarnya kita harus memperhatikan kadar albumin dalam plasma. Setiap penurunan 1 g/dL, dalam penghitungan kadar kalsium terjadi penurunan sebanyak 0,8 mg/dL. Bila dianggap kadar kalsium plasma normal adalah 4 g/dL, dan bila kadar albumin plasma saat diperiksa sebesar 2 g/dL, maka kadar kalsium turun sebesar 1,6 mg/dL. Bila kadar kalsium plasma pada keadaan kadar albumin sebesar 2 g/dL tersebut adalah 8 mg/dL, maka kadar kalsium plasma yang sebenarnya adalah (8 + 1,6) mg/dL atau 9,6 mg/dL (kadar kalsium yang telah dikoreksi atau *corrected value*). Seperti di jelaskan di atas, disamping kalsium terikat protein ada kalsium yang tidak terikat yaitu dalam bentuk ion disebut sebagai kalsium-ion bebas merupakan kalsium yang aktif secara biologis; kadarnya dalam plasma sebesar 4 mg/dl-4,9 mg/dl. Dalam keadaan hipo atau hiperalbuminemia, kadar kalsium-ion bebas tidak dipengaruhi. Kadar kalsium-ion bebas ini dipengaruhi oleh keadaan keseimbangan asam basa. Kadar kalsium-ion bebas akan turun pada keadaan alkalemia karena pada keadaan ini kalsium yang terikat dengan albumin meningkat demikian sebaliknya pada asidemia. Pada keadaan alkalosis respirasi akut peningkatan pH 0,1 akan menurunkan kadar kalsium-ion bebas sebesar 0,16 mg/dL atau 0,04 mmol/L atau 0,08 meq/L. Pada keadaan alkalosis respirasi akut dapat terjadi gejala hipokalsemia seperti kram atau tetani. Kadar kalsium-ion bebas pada gangguan asam-basa kronik sukar dihitung karena adanya faktor yang berpengaruh terhadap ikatan protein terhadap kalsium. Hanya pada keadaan gangguan asam-basa kronik ini perlu diperhatikan perubahan pH yang akut, misalnya koreksi bikarbonat pada asidosis metabolik kronik dalam penyakit ginjal kronik dapat menurunkan kadar kalsium-ion bebas yang dapat berakibat buruk seperti memperberat gejala tetani atau akan terjadi gangguan ritme jantung.

Disamping pemeriksaan kalsium serum, untuk diagnostik hipokalsemia perlu juga diperiksa kadar hormon paratiroid, magnesium, kreatinin, fosfat, kadar metabolit vitamin D (25-hydroxyvitamin D) dan calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D, hormon vitamin D aktif), fosfatase alkali, amilase, dan ekskresi kalsium, magnesium dalam urin. Kadar magnesium darah kurang dari 1 mg/dL dapat menimbulkan hipokalsemia akibat terjadinya defisiensi atau resisten terhadap hormon paratiroid. Fosfatase alkali akan meningkat pada osteomalasia atau metastasis pada penyakit osteoblastik tulang yang keduanya menimbulkan hipokalsemia. Pada pankreatitis akut dapat timbul hipokalsemia. Peningkatan kalsium dan magnesium dalam urin merupakan indikasi adanya hiperkalsiuria, sedang penurunan kadar kalsium urin dapat terjadi pada hipoparatiroid atau defisiensi vitamin-D.

Pengobatan

Kadar kalsium-ion normal adalah 4-5,2 mg/dl atau 1-1,3 mmol/L. Gejala hipokalsemia belum timbul bila kadar kalsium-ion lebih dari 3,2 mg/dl atau lebih dari 0,8 mmol/L atau kalsium-total sebesar lebih dari 8-8,5 mg/dl. Pada keadaan asimptomatik, dianjurkan meningkatkan asupan kalsium dalam makanan sebesar 1000 mg/hari. Gejala hipokalsemia baru timbul bila kadar kalsium-ion kurang dari 2,8 mg/dl atau kurang dari 0,7 mmol/L atau kadar kalsium-total ≤ 7 mg/dl.

Gejala hipokalsemia berupa parestesi, tetani, hipotensi dan kejang. Dapat ditemukan tanda-Chovstek atau tanda-Trousseau, bradikardi dan interval-QT yang memanjang. Pengobatan yang diberikan bila timbul gejala adalah pemberian kalsium intravena sebesar 100-200 mg kalsium-elemental atau 1 gram-2 gram kalsium glukonas dalam 10-20 menit. Lalu diikuti dengan infus kalsium glukonas dalam larutan dextrosa atau NaCl isotonis dengan dosis 0,5-1,5 mg kalsium-elemental/Kg BB dalam 1 jam. Kalsium infus kemudian dapat ditukar dengan kalsium oral dan kalsitriol 0,25-0,5 ìg/hari.

Hipomagnesemia dapat juga menimbulkan hipokalsemi. Bila ada hipomagnesemia dengan fungsi ginjal normal, dapat diberikan larutan 10% magnesium sulfat sebesar 2 gram selama 10 menit dan kemudian diikuti dengan 1 gram dalam 100 cc cairan per 1 jam. Pada keadaan hipokalsemi kronik disertai hipopara-tiroid, diberi kalsium oral seperti kalsium karbonat 250 mg kalsium elemental/650 mg tablet.

HIPERKALSEMIA

Hiperkalsemia sering menyertai penyakit penyakit seperti :

Hiperparatiroidisme. Hiperparatiroidisme primer terjadi adenoma, karsinoma dan hiperplasia (akibat hipokalsemia yang lama) kelenjar paratiroid.

Hiperparatiroidisme sekunder dapat disebabkan oleh malabsorbsi vitamin-D, penyakit ginjal kronik berat.

Hiperparatiroidisme tersier ditandai dengan sekresi berlebihan yang sangat bermakna hormon paratiroid dan hiperkalsemi disertai dengan hiperplasi paratiroid akibat respons berlebihan terhadap hipokalsemi. Keadaan ini disebut juga sebagai hiperparatiroidisme refrakter. Tidak memberi respon terhadap pemberian kalsium dan kalsitriol dan terjadi pada penyakit ginjal kronik tahap terminal.

Tumor Ganas. Sering terjadi pada karsinoma paru, buah-dada, ginjal, ovarium dan keganasan hematologi. Faktor penyebab hiperkalsemia disebabkan oleh 1) faktor lokal pada tulang akibat metastasis yang bersifat osteoklastik dan 2) faktor humoral. Faktor humoral disebabkan oleh substansi yang beredar dalam darah dihasilkan oleh sel tumor dan bersifat osteoklastik. Substansi ini disebut juga sebagai *'osteoclast-activating cytokines'*.

Intoksikasi Vitamin-D. Batas antara normokalsemia dan hiperkalsemia akibat pemberian vitamin-D sempit, sehingga kadang kadang tidak disadari sudah terjadi hiperkalsemia. Hiperkalsemia dipermudah dengan pemberian vitamin-D bersama dengan diuretik tiazid.

Intoksikasi Vitamin-A. Pemberian vitamin-A berlebihan dapat menyebabkan hiperkalsemi. Pada percobaan binatang, pemberian vitamin-A berlebihan menyebabkan fraktur tulang dan peningkatan jumlah sel osteoklast serta ditemukan kalsifikasi metastatik.

Sarkoidosis. Dapat terjadi hiperkalsemia karena adanya peningkatan absorbsi kalsium melalui usus dan pelepasan kalsium dari tulang. Pada sarkoidosis dapat terjadi peningkatan produksi vitamin-D.

Hipertiroidisme. Terjadi akibat meningkatnya resorbsi tulang. Hormon tiroid dapat memperkuat kerja hormon paratiroid atau secara langsung hormon tiroid dapat meresorbsi kalsium tulang.

Insufisiensi Adrenal. Deplesi volume yang terjadi meningkatkan reabsorpsi kalsium pada tubulus ginjal. Absorbsi kalsium usus juga meningkat akibat kurangnya hormon glukokortikoid.

Sindrom '*Milk*-Alkali'. Pemberian antasid yang mengandung kalsium karbonat dengan disertai pemberian susu yang berlebihan pada pengobatan tukak lambung dapat menyebabkan hiperkalsemia.

Diagnosis

Pemeriksaan hormon paratiroid perlu dilakukan untuk membedakan penyebab hiperkalsemia apakah oleh hiperparatiroid primer atau bukan oleh hiperparatiroid seperti oleh keganasan, intoksikasi vitamin-D, obat-obatan, atau oleh penyakit seperti hipertiroid, insufisiensi adrenal.

Pengobatan Hiperkalsemia

Meningkatkan ekskresi kalsium melalui ginjal. Dilakukan dengan pemberian larutan NaCl isotonis. Pemberian cairan ini akan meningkatkan volume cairan ekstraselular yang umumnya rendah akibat pengeluaran urin berlebihan disebabkan induksi oleh hiperkalsemia, muntah muntah akibat hiperkalsemia.

Menghambat Resorbsi Tulang

- Kalsitonin-menghambat resorpsi tulang dengan cara menghambat maturasi osteoklas. Diberikan intramuskular atau subkutan setiap 12 jam dengan dosis 4 IU/kgBB.
- Bifosfonat-menghambat aktivitas metabolik osteoklas dan juga bersifat sitotoksik terhadap osteoklas.
- Galium nitrat-menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas dengan menghambat pompa proton '*ATPase dependent*' pada membran osteoklas.

Mengurangi Absorbsi Kalsium dari Usus. Gluko-kortikoid (prednison, 20-40 mg/hari) mengurangi produksi kalsitriol oleh paru dan kelenjar limfe yang diaktivasi produksinya oleh sel mononuklir. Kalsium serum dapat turun dalam 2-5 hari.

Kelasi Kalsium-ion. Kalsium-ion dapat dikelasi dengan mempergunakan Na-EDTA atau fosfat secara intravena. Penggunaan terbatas oleh karena efek toksik bahan kelasi ini.

Hemodialisis/Dialisis-Peritoneal. Dialisis efektif menurunkan kadar kalsium dengan memakai dialisat bebas kalsium. Merupakan pilihan terakhir terutama untuk hiperkalsemia berat khususnya disertai insufisiensi ginjal atau pada gagal jantung dimana pemberian cairan dibatasi.

GANGGUAN KESEIMBANGAN FOSFOR

Terdapat dua bentuk fosfor di dalam badan kita yaitu fosfor organik dan fosfor inorganik. Semua fosfor organik terdapat dalam fosfolipid yang terikat dengan protein. Fosfor inorganik, 90% dapat difiltrasi oleh glomerulus (*ultrafiltrable*) dan sisanya terikat dengan protein. 53% dari fosfor ultrafiltrabel berdisosiasi dalam bentuk $H_2PO_4{}^-$ dan $HPO_4{}^{2-}$ dengan perbandingan 1 : 4 dan sisanya dalam bentuk garam natrium, kalsium dan magnesium. Jumlah fosfor tubuh total adalah 0,5-0,8 mg/kgBB, 85% disimpan dalam tulang; 1% dalam cairan ekstraselular serta sisanya berada dalam sel (intraselular). Kadar fosfor dalam darah orang dewasa adalah 2,5-4 mg/dl dan pada anak 2,5-6 mg/d . Terdapat hubungan yang terbalik antara kadar kalsium dan fosfor dalam darah. Hasil perkalian kedua kadar ini adalah tetap. Dalam keadaan akut, peningkatan kadar fosfor darah akan diikuti dengan penurunan kadar kalsium darah. Peningkatan akut kadar kalsium darah tidak segera diikuti penurunan fosfor darah sebelum ada perubahan fosfor dalam urin. Dalam keadaan alkalosis dan hiperventilasi terjadi penurunan kadar fosfor dan meningkat pada keadaan asidosis. Pemberian insulin dan epinefrin akan menurunkan kadar fosfor darah. Pemberian glukosa akan menurunkan kadar fosfor darah oleh karena masuknya fosfor ke dalam sel bersamaan dengan terjadinya fosforilasi glukosa.

ABSORBSI FOSFOR DI USUS

Sekitar 50-65% fosfor dalam usus diabsorbsi secara aktif bergabung dengan natrium terutama di daerah yeyunum melalui kotransporter Na-P (NaPi2b) yang identik dengan NaPi2a di tubulus ginjal. Absorbsi bergantung pada gradien natrium antara mukosa usus dan bagian basolateral sel usus oleh pompa NaKATPase. Adanya fosfor dalam usus akan membantu absorbsi kalsium, akan tetapi absorbsi fosfor dihambat oleh asupan kalsium yang tinggi. Absorbsi fosfor juga dihambat oleh antasid aluminium hidroksida. Vitamin-D3 menstimulasi absorbsi fosfor dalam usus.

Ekskresi Fosfor Melalui Urin

Ekskresi fosfor dipengaruhi oleh kadar fosfor in-organik dalam plasma, Laju filtrasi glomerulus (LFG) dan kemampuan absorbsi maksimal dalam tubulus (Tm). Tm berbanding lurus dengan LFG. Makin tinggi kadar fosfor inorganik dalam darah, makin tinggi ekskresi melalui urin. Fosfor yang difiltrasi, 60% di reabsorpsi di tubulus proksimal, 10%-25% di tubulus distal sedang sisanya 5%-20% terdapat dalam urin. Reabsorpsi fosfor di tubulus proksimal melalui kotranspor Na-P_i dengan bantuan energi dari pompa NaK-ATPase di basolateral, fosfor keluar dari sel bersama natrium sebesar 70% dan tidak tergantung natrium sebesar 30%. Ada tiga jenis kotranspor Na-P_i yaitu tipe I, II dan III. Kotranspor Na-P_i yang dominan dalam tubulus manusia adalah tipe II (Na-Pi2a). Hanya reabsorpsi di bagian luminal tubulus yang dipengaruhi oleh hormon paratiroid dan oleh regulator lain.

Keadaan yang Mempengaruhi Ekskresi Fosfor

Hormon paratiroid, menghambat reabsorpsi fosfor di tubulus proksimal sehingga ekskresi dalam urin meningkat. Hambatan ini melibatkan reseptor hormon paratiroid yang memediasi pembentukan cAMP intrasel, inositol trifosfat, diasilgliserol, kalsium-bebassitosol dan aktifasi protein kinase A dan C.

Vitamin-D_3 merangsang reabsorpsi fosfor inorganik di tubulus ginjal.Meningkatnya asupan fosfor melalui makanan akan meningkatkan ekskresi fosfor sebaliknya diet rendah fosfor akan mengurangi ekskresi fosfor urin.

Growth hormone, hormon tiroid, insulin dan *insulin-like growth factor* meningkatkan reabsorpsi fosfor (ekspresi NaPi-2a meningkat di tubulus).

Peningkatan volume cairan ekstraselular yang akut dengan pemberi larutan NaCl isotonik meningkatkan ekskresi fosfor, sebaliknya hipovolemia akut akan mengurangi ekskresi fosfor.

Diuretik yang menghambat reabsorpsi Na, Cl, HCO_3 di tubulus proksimal memiliki sifat fosfaturik, akan tetapi sifat fosfaturik ini hilang sejalan dengan terjadinya hipovolemia. Diuretik yang bersifat menghambat enzim karbonik anhidrase di tubulus proksimal, bersifat paling fosfaturik. Asidosis akan meningkatkan ekskresi fosfor urin dan sebaliknya pada alkalosis.

HIPOFOSFATEMIA

Ada tiga hal yang dapat menyebabkan berkurangnya kadar fosfor dalam darah antara lain:

- Redistribusi fosfor dari ekstrasel ke dalam sel.
  - Meningkatnya sekresi insulin khususnya pada realimentasi. Pemberian insulin atau glukosa pada orang dengan keadaan kekurangan fosfor misalnya ketoasidosis diabetik, hiperglikemi non-ketotik, pada keadaan malnutrisi, pasien dengan realimentasi.
  - Alkalosis respiratorik akut. Pada keadaan ini, CO_2 dari dalam sel akan keluar dari sel sehingga menstimulasi aktivitas fosfofruktokinase yang kemudian meningkatkan glikolisis. Aktivitas ini banyak menggunakan fosfor.
  - *Hungry Bone Syndrome*. Terjadi setelah dilakukan paratiroidektomi atau tiroidektomi pada pasien dengan osteopeni. Pada keadaan ini akan terjadi deposisi kalsium dan fosfor pada tulang sehingga menimbulkan hipokalsemia.
- Absorbsi melalui usus berkurang
  - Asupan fosfor rendah
  - Menggunakan antasid yang mengandung aluminium atau magnesium
  - Diare kronik, steatorrea
- Ekskresi melalui urin meningkat
  - Hiperparatiroidisme primer atau sekunder
  - Defisiensi vitamin-D atau resisten terhadap vitamin-D
  - *Primary renal phosphate wasting*
  - Sindrom Fanconi

TANDA DAN GEJALA YANG DITEMUKAN PADA HIPOFOSFATEMIA

Gejala yang ditimbulkan akibat hipofosfatemia baru timbul pada saat kadar fosfor darah kurang dari 2 mg/dl dan gejala berat seperti rabdomiolisis baru timbul bila kadar fosfor kurang dari 1 mg/dl.

Hiperkalsiuri. Hipofosfatemi yang lama akan menghambat reabsorpsi kalsium dan magnesium dalam tubulus terhambat. Di samping itu terjadi resorbsi kalsium tulang yang dimediasi oleh peningkatan kalsitriol akibat induksi oleh hipofosfatemi.

Ensefalopati metabolik. Timbul gejala parestesi, berlanjut kearah gejala delirium, kejang dan koma. Gejala ini timbul akibat iskemi jaringan.

Gejala gangguan otot skeletal dan otot polos. Hipofosfatemi dapat menimbulkan gejala miopati-proksimal, disfagia dan ileus. Pada keadaan akut dapat terjadi pelepasan fosfor dari otot dan menimbulkan rabdomiolisis.

Kerusakan Fungsi Sel Darah Merah. Pada keadaan hipofosfatemi terjadi pengurangan kadar ATP menyebabkan terjadi perubahan regiditas dan timbul hemolisis. Hemolisis terjadi bila kadar fosfor kurang dari 0,5 mg/dl. Kadar 2,3 difosfogliserat mengakibatkan kemampuan melepaskan oksigen ke jaringan berkurang dan menimbulkan iskemi jaringan.

Gangguan Fungsi Sel Darah Putih. Gangguan fungsi lekosit yaitu berkurangnya fagositosis dan kemotaksis granulosit akibat ATP intrasel berkurang.

Gangguan Fungsi Trombosit. Timbul gangguan retraksi bekuan dan trombositopenia sehingga menimbulkan perdarahan mukosa.

Pendekatan Diagnostik Hipofosfatemi

Dapat dilakukan dengan mengukur ekskresi fosfor dalam urin 24 jam atau menghitung Ekskresi Fraksional Fosfor (EFF) dalam urin sewaktu.

EFF = [Ufo x Pcr x 100] : [Pfo x Ucr)

Ekskresi Fosfor Rendah :

Fosfor dalam urin 24 jam kurang dari 100 mg atau FFE kurang dari 5% (normal FFE 5% - 20%). Keadaan ini dapat disebabkan oleh: 1).Redistribusi fosfor dari ekstrasel ke dalam sel. 2). Absorbsi melalui usus berkurang.

Ekskresi Fosfor Tinggi : 1). Hiperparatiroidisme primer atau sekunder, 2). Defisiensi vitamin-D atau resisten terhadap vitamin-D. 3). *Primary renal phosphate wasting* (defek pada tubulus), 4). Sindrom Fanconi.

Pengobatan

Pengobatan terhadap hipokalsemia tidak diberikan bila tidak ada indikasi yang kuat. Umumnya pengobatan ditujukan kepada faktor etiologi timbulnya hipofosfatemia. Bila terdapat kekurangan vitamin-D, dapat diberikan vitamin-D sebanyak 400-800 IU per hari. Pemberian fosfor baru diberikan bila sudah timbul gejala atau pada keadaan gangguan tubulus sehingga terjadi pengeluaran fosfor berlebihan melalui urin secara kronik. Lebih disukai memberikan fosfor per oral karena pemberian secara intravena banyak menimbulkan efek samping seperti aritmia. Dosis per oral sebesar 2,5 gram-3,5 gram per hari. Bila terpaksa pemberian intravena, diberikan tidak lebih dari 2,5 mg/kgBB selama 6 jam.

Penelitian yang baru yang masih dalam evaluasi adalah pemberian dipiridamol 75 mg satu kali sehari dapat meningkatkan kadar fosfor darah.

HIPERFOSFATEMIA

Ekskresi fosfor melalui urin sangat efisien, dengan sedikit saja kenaikan fosfor darah, ekskresi melalui urin akan meningkat.

Hiperfosfatemi disebabkan oleh terutama disebabkan oleh ketidakmampuan ginjal dalam ekskresi fosfor :

- Jumlah fosfor yang meningkat tinggi dalam darah pada sindrom lisis tumor, rabdomiolisis, asidosis laktat, ketoasidosis, pemberian fosfor berlebihan.
- Gangguan fungsi ginjal, akut atau kronik.
- Reabsorpsi fosfor yang meningkat melalui tubulus pada hipoparatiroid, akromegali, pemberian bifosfonat, *familial tumoral calcinosis*.
- Pseudohiperfosfatemi pada hiperglobulinemi (mieloma multipel), hiperlipidemia, hemolisis, hiperbilirubinemia.

Pengobatan

Pada keadaan akut dengan disertai gejala hipokalsemia, dapat diberikan infus NaCl isotonis secara cepat yang akan meningkatkan ekskresi fosfor urin. Dapat juga dilakukan dengan memberikan asetazolamida (inhibitor karbonik anhidrase) 15 mg/kgBB setiap 4 jam. Atau dapat juga dilakukan hemodialisis khususnya hiperfosfatemia pada gangguan fungsi ginjal.

Pada hiperfosfatemia kronik, yang biasanya terjadi pada gagal ginjal kronik atau pada familial tumoral calcinosis, pengobatan ditujukan untuk menekan absorbsi melalui usus dengan memberikan pengikat fosfat seperti kalsium karbonat, kalsium asetat, sevelamer, lantanum karbonat.

GANGGUAN KESEIMBANGAN MAGNESIUM

Hipomagnesemia merupakan kelainan yang ditemukan sebesar 12% pada pasien rawat inap dan 60%-65% dari jumlah tersebut terdapat di ruang rawat inap intensif (ICU). Ekskresi magnesium satu satunya terjadi sangat efisien melalui ginjal. Hipermagnesemia dapat terjadi apabila ada gangguan ekskresi atau pemberian yang berlebihan. Berbeda dengan zat pelarut yang lain, magnesium yang difiltrasi oleh glomerulus sebagian besar di reabsorpsi sebesar 60-70% di *Thick Ascending Limb of Henle* (TAL) bukan di tubulus proksimal. 15%-25% magnesium yang difiltrasi, di reabsorpsi secra pasif di tubulus proksimal dan 5%-10% reabsorpsi di tubulus distal. 3% dari Magnesium yang difiltrasi akan dibuang dalam urin.

Sepertiga dari magnesium dalam makanan akan diabsorbsi oleh usus halus secara pasif dan dalam bentuk sistem transpor. Di dalam tubuh kita magnesium berpengaruh pada reaksi enzim di antaranya transfosforilasi, sintesis protein, metabolisme hidrat-arang, sintesis dan degradasi DNA, aktivasi ATP. Hanya sebagian kecil magnesium berada dalam cairan ekstrasel. 60% berada di dalam tulang, 20% berada di dalam otot. Kadar magnesium dalam serum berkisar antara 1,4-1,75 meq/L, 20% terikat dengan protein.

Peningkatan atau penurunan kadar magnesium dalam darah berturutan akan meningkatkan atau menurunkan ekskresi magnesium melalui ginjal. Penambahan volume cairan ekstrasel yang akut dan kronik akan meningkatkan ekskresi magnesium melalui ginjal. Pemberian diuretik seperti manitol, asetazolamid, tiasid, furosemid dan asam etakrinik akan meningkatkan ekskresi magnesium dengan menghambat reabsorpsi di tubulus. Tidak ada hormon yang diketahui dapat mempengaruhi keseimbangan magnesium dalam tubuh kita. Hiperkalsemia akan meningkatkan ekskresi magnesium dalam urin. Ekskresi magnesium mempunyai pola diurnal. Ekskresi paling rendah terjadi pada waktu sore dan paling tinggi pada waktu subuh.

HIPOMAGNESEMIA

Hipomagnesemia dapat terjadi oleh karena: 1). Ganguan absorbsi di dalam usus misalnya pada diare kronik maupun akut, malabsorbsi, steatorea, operasi pintas usus halus. Kelainan genetik seperti hipomagnesemia intestinal primer yang terjadi pada saat periode neonatal menyebabkan gangguan absorbsi magnesium. Pankreatitis akut juga dapat menyebabkan hipomagnesemia melalui saponifikasi lemak yang nekrotik; 2). Terbuang melalui ginjal antara lain pada penggunaan diuretik *loop* dan tiazid, ekspansi volume cairan ekstrasel, alkoholik, hiperkalsemia, nefrotoksin seperti aminoglikosida; sisplatin; siklosporin dll, disfungsi loop Henle atau tubulus distal seperti pasca nekrosis tubular akut; pasca cangkok ginjal; sindrom Bartter; sindrom Gitelman, Ekskresi berlebihan Ginjal Primer seperti pada Gitelman; mutasi Paracellin-1; mutasi NaKATPase; 3). Terlihat juga pada pasca operasi, pasca pemberian foscarnet, pada *hungry bone syndrome*.

Gejala Klinis

- Gangguan neuromuskular seperti otot terasa lemas, fasikulasi otot, tremor, tetani, tanda Chvostek dan Trousseau positif. Tetani dapat timbul tanpa disertai hipokalsemia.
- Hipokalemia terjadi karena pada hipomagnesemia, jumlah dan aktivitas ATP akan berkurang sehingga terjadi peningkatan saluran-kalium (*K-channel*) di loop Henle dan di duktus koligentes. Akibatnya ekskresi kalium meningkat.
- Hipokalsemia terjadi karena resisten terhadap hormon paratiroid akibat penurunan pembentukan siklik-AMP.
- Terjadi defisiensi vitamin-D yang sebabnya belum dapat dijelaskan.
- Gangguan pada aktivitas listrik jantung berupa pelebaran komplek-QRS; perpanjangan interval-PR; menghilangnya gelombang-T, sehingga menimbulkan aritmia ventrikel.

Diagnosis

Untuk membedakan apakah hipomagnesemia diakibatkan oleh gangguan renal atau non-renal dapat dilakukan dengan pengukuran kadar Mg urin 24 jam atau pengukuran ekskresi fraksional magnesium dalam urin. Bila magnesium urin 24 jam lebih dari 10-30 mg atau ekskresi fraksional lebih dari 2%, hal ini disebabkan oleh penggunaan diuretik, sisplatin atau aminoglikosida. Pada gangguan non-renal, ekskresi fraksional antara 0,5% -2,7% atau reratanya 1,4%. Pada pengeluaran renal berlebihan (*renal wasting*), ekskresi fraksional 15% (antara 4%-48%). Ekskresi fraksional = [UMg x Pcr x 100] : [(0,7 x PMg) x Ucr]. Mg bebas dalam plasma adalah 0,7 x kadar Mg plasma.

Pengobatan

Bila fungsi ginjal baik, kita tidak perlu takut memberikan magnesium agak berlebihan. Bila ada gangguan fungsi ginjal, pemberian harus berhati hati. Pemberian dapat dilakukan secara intravena atau intramuskular MgSO4. Pada pasien tetani atau aritmia ventrikel dapat diberikan 50 meq (600 mg) MgSO4 dalam 8-24 jam. Pemberian secara infus intravena dilakukan pengenceran dengan larutan glukosa. Pemberian per oral pada hipomagnesemia kronik dengan MgO 250-500 mg empat kali sehari.

HIPERMAGNESEMIA

Hipermagnesemia dapat terjadi pada keadaan gangguan fungsi ginjal. Pada pasien gagal ginjal terminal, kadar magnesium serum adalah 2-3 meq/L (2,4-3,6 mg/dl). Pemberian antasid yang mengandung magnesium pada pasien gangguan fungsi ginjal dapat menimbulkan gejala hipermagnesemia. Pemberian magnesium berlebihan melebihi kemampuan ekskresi ginjal atau pemberian MgSO4 sebagai laksan dengan cara melalui oral maupun suppositoria dapat menimbulkan hipermagnesemi. Pemberian laksan ini pada pasien gagal ginjal dapat bersifat fatal.

Gejala

- Kadar magnesium plasma sebesar 4,8-7,2 mg/dl, menimbulkan gejala nausea, flushing, sakit kepala, letargi, ngantuk dan penurunan reflek tendon.
- Kadar magnesium plasma sebesar 7,2-12 mg/dl, menimbulkan gejala somnolen, hipokalsemi, reflek tendon hilang, hipotensi, bradikardia, perubahan EKG.
- Kadar magnesium plasma sebesar lebih dari 12 mg/dl, menimbulkan gejala kelumpuhan otot, kelumpuhan pernapasan, blok jantung komplit, henti jantung.

Seluruh gejala ini ditimbulkan oleh karena gangguan neuromuskular, kardiovaskular dan efek magnesium sebagai penghambat saluran kalsium (*calcium-channel blocker*) dan menurunkan sekresi hormon paratiroid yang berakibat hipokalsemia.

Pengobatan

Langkah pertama adalah antisipasi akan terjadinya hipermagnesemia. Misalnya kehati-hatian pemberian magnesium pada pasien gangguan fungsi ginjal. Bila timbul gejala yang berat dapat diberikan 100 mg-200 mg elemental kalsium secara intravena selama 5-10 menit.

REFERENSI

Agus ZS. Relation between total and ionized serum calcium concentration. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Goltzman D. Mulder JE. Diagnostic approach to hypocalcemia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Goltzman D. Treatment of hypocalcemia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. a problem- based approach. 4th ed. W.B.Saunders.2010.

Rose BD. Manifestations of hyponatremia and hypernatremia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Rose BD. Evaluation of the patient with hypokalemia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Rose BD. Causes of hyperkalemia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Schrier R.W. (ed). Renal and electrolyte disorders. 6th ed. Lippincolt Williams & Wilkins. 2003.

Shane E. Diagnostic approach to hypercalcemia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

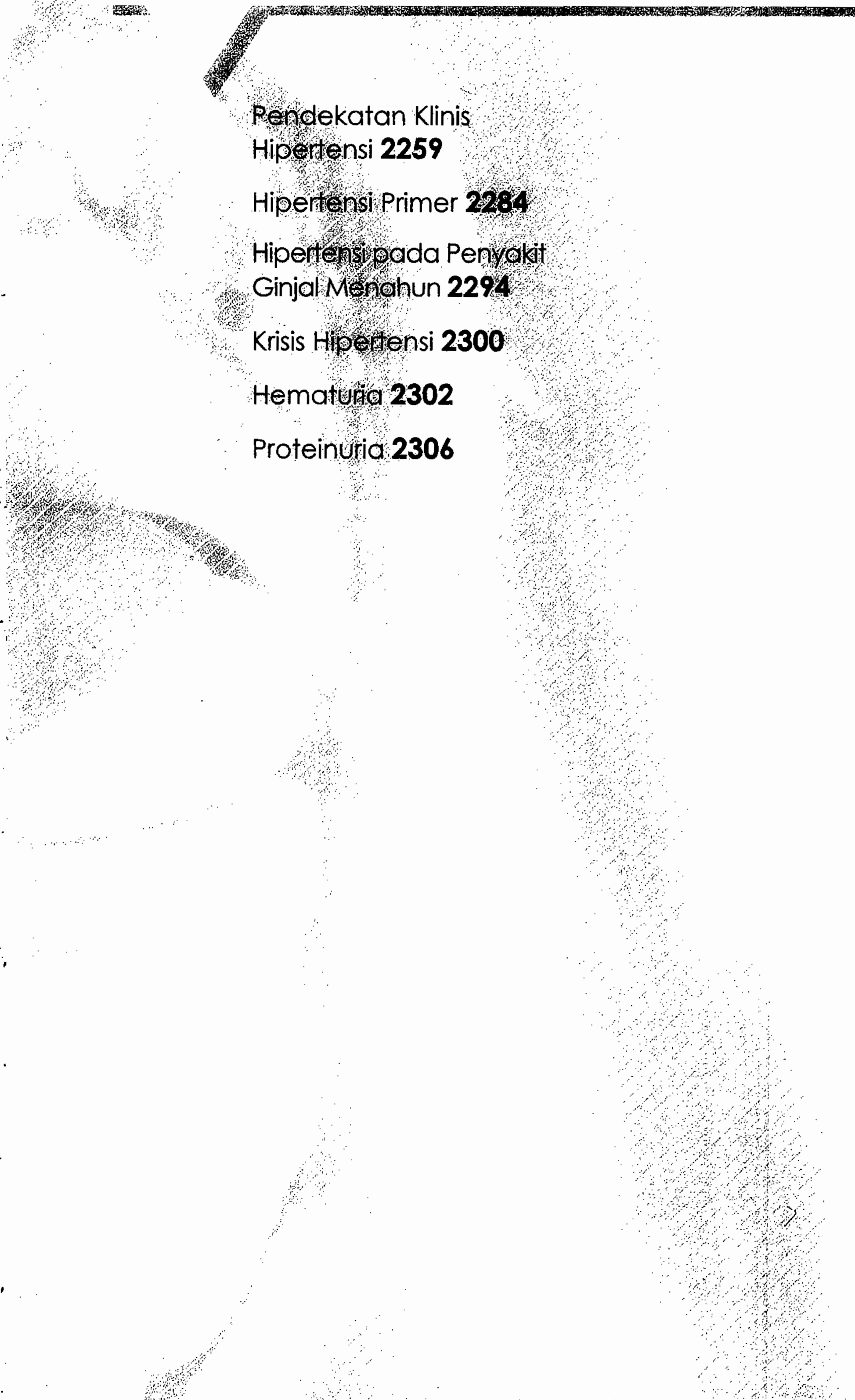
Shane E. Treatment of hypercalcemia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

Siregar P., Roesma J., Suhardi D.A., Parsudi I. Gangguan elektrolit dalam klinik. Buku ajar ilmu penyakit dalam Jilid II. edisi ketiga. 2001. Suyono S., Waspadji S., Lesmana L et all (eds), halaman 307-24.

Zalman SA. Causes and treatment of hypermagnesemia. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

BAB 26

HIPERTENSI



Pendekatan Klinis Hipertensi **2259**

Hipertensi Primer **2284**

Hipertensi pada Penyakit Ginjal Menahun **2294**

Krisis Hipertensi **2300**

Hematuria **2302**

Proteinuria **2306**

294

PENDEKATAN KLINIS HIPERTENSI

Mohammad Yogiantoro

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan manifestasi gangguan keseimbangan hemodinamik sistem kardiovaskular, yang mana patofisiologinya adalah multi faktor, sehingga tidak bisa diterangkan dengan hanya satu mekanisme tunggal. Menurut Kaplan hipertensi banyak menyangkut faktor genetik, lingkungan dan pusat-pusat regulasi hemodinamik. Kalau disederhanakan sebetulnya hipertensi adalah interaksi *cardiac output* (CO) dan *total peripheral resistence* (TPR).[1]

Masalahnya ialah berapa mmHg tekanan darah itu dapat disebut normal, sehingga bila tekanan darah di atas harga kesepakatan normal tersebut, maka ia akan dikatakan sebagai hipertensi (tekanan darah tinggi).[1]

Ada lebih dari sepuluh *guideline* yang telah disosialisasikan di seluruh dunia, tiap negara mempunyai *guideline* atau konsensus sendiri-sendiri sesuai dengan bukti klinis yang mereka yakini, atau berdasarkan suatu kesimpulan studi meta analisa. Maka pendekatan klinis hipertensi hendaknya mengacu kepada *guideline* yang ada, yang bukti epidemiologis klinisnya kuat.

Sebagaimana diketahui hipertensi adalah penyebab kematian nomor satu di dunia, disusul merokok lalu dislipidemia. Hipertensi juga merupakan faktor risiko independen, sebab terlibat dalam proses terjadinya mortalitas dan morbiditas dari kejadian penyakit kardiovaskular (PKV). Jadi hipertensi bukanlah suatu penanda risiko (*risk marker*) tapi memang betul-betul suatu faktor risiko yang independen.[2]

Selain itu juga diketahui ada banyak faktor risiko lain yang berperan untuk kejadian komplikasi penyakit kardiovaskular, ialah :[3]

- Faktor risiko mayor
  - Hipertensi
  - Usia (laki-laki lebih dari 55 tahun, perempuan lebih dari 65 tahun)
  - Diabetes melitus
  - Kolesterol total/LDL yang meningkat atau kolesterol HDL yang rendah
  - Laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 mL/menit
  - Riwayat keluarga dengan kematian kardiovaskular prematur(usia laki-laki kurang dari 55 tahun, perempuan kurang dari 65 tahun)
  - Mikroalbuminuria
  - Obesitas (indeks massa tubuh ≥ 30 kg/m^2)
  - Inaktifitas fisik
  - Merokok terutama sigaret
- Kerusakan organ sasaran (*target organ damage*/TOD)
  - Jantung: pembesaran ventrikel kiri, angina/ *prior myocardial infarction, prior coronary revascularization*, gagal jantung
  - Otak: strok atau *transient ischemic attack* (TIA), demensia
  - Penyakit ginjal kronik
  - Penyakit arteri perifer
  - Retinopati

Sedangkan yang termasuk *high/very high risk subjects* adalah sebagai berikut:[4]

- Tekanan darah sistolik 180 mmHg dan/atau diastolik 110 mmHg
- Tekanan darah sistolik > 160 mmHg dengan diastolik < 70 mmHg (ISH)
- Diabetes melitus
- Sindrom metabolik
- 3 faktor risiko kardiovaskular
- Satu atau lebih kerusakan organ berikut :
  - Hipertrofi ventrikel kiri (*LVH strain*)
  - Pemeriksaan ultrasonografi terbukti adanya penebalan dinding arteri karotis atau plak
  - Peningkatan penebalan arteri
  - Peningkatan serum kreatinin
  - Penurunan klirens kreatinin atau eGFR

Mikroalbuminuria atau proteinuria

- Klinis terbukti memang ada penyakit kardiovaskular atau ginjal

Bila faktor risiko tersebut tidak diintervensi (yaitu faktor risiko yang bisa dicegah dan diobati karena masih mungkin reversibel), maka hipertensi akan berlanjut menuju penyulit berupa kerusakan-kerusakan di organ sasaran yang terkait yang disebut *target organ damage* (TOD). Pendekatan klinis pengobatan hipertensi harus meliputi pengendalian tekanan darah sampai kepada normotensi, mengendalikan faktor-faktor risiko serta mengobati semua TOD yang telah terkena.[1,2,3,4,5,6]

Semua upaya tersebut tentu saja harus mengikuti atau mengacu kepada *guideline-guideline* yang telah ada yang telah disepakati.

DEFINISI

Semua definisi hipertensi adalah angka kesepakatan berdasarkan bukti klinis (*evidence based*) atau berdasarkan konsensus atau berdasar epidemiologi studi meta analisis. Sebab bila tekanan darah lebih tinggi dari angka normal yang disepakati, maka risiko morbiditas dan mortalitas kejadian kardiovaskular akan meningkat. Yang paling penting ialah tekanan darah harus persistens di atas atau sama dengan 140/90 mmHg.[4]

Persistensi peningkatan di atas 140/90 mmHg ini harus terbukti, sebab bisa saja peningkatan tekanan darah tersebut bersifat transient atau hanya merupakan peningkatan diurnal dari tekanan darah yang normal sesuai siklus sirkardian (pagi sampai siang tekanan darah meningkat, malam hari tekanan darah menurun, tetapi masih dalam batas variasi normal).[4]

Menurut berbagai *guideline*, maka definisi-definisi tekanan darah yang normal adalah sebagai berikut (tabel 1) :[2,3,4]

Beberapa pasien hanya meningkat tekanan sistoliknya saja disebut *isolated systolic hypertension* (ISH), atau yang meningkat hanya tekanan diastoliknya saja disebut *isolated diastolic hypertension* (IDH). Ada juga yang disebut *white coat hypertension* yaitu tekanan darah yang meningkat waktu diperiksa di tempat praktek, sedangkan tekanan darah yang diukur sendiri (*home blood pressure measurement*/HBPM) ternyata selalu terukur normal. *White coat hypertension* dianggap tidak aman.[3] Hipertensi persisten *(sustained hypertension)* adalah istilah tekanan darah yang meningkat (hipertensi), baik diukur di klinik maupun di luar klinik, termasuk di rumah, dan juga selama menjalankan aktivitas harian yang biasa dilakukan. Walaupun sama-sama meningkat, sering kali tekanan darah di klinik lebih tinggi dari pada di luar klinik.[5]

Adapun yang dimaksud hipertensi resisten ialah tekanan darah yang tidak mencapai target normal meskipun sudah mendapat tiga kelas obat anti hipertensi yang berbeda dan sudah dengan dosis optimal (salah satunya harus diuretik).[7]

EPIDEMIOLOGI

Hipertensi ditemukan pada semua populasi dengan angka kejadian yang berbeda-beda, sebab ada faktor-faktor genetik, ras, regional, sosiobudaya yang juga menyangkut gaya hidup yang juga berbeda. Hipertensi akan makin meningkat bersama dengan bertambahnya umur.[8]

Hasil analisa *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) *blood pressure data*, hipertensi dapat dibagi menjadi dua kategori :[8]

Tabel 1. Definisi dan Klasifikasi Hipertensi Menurut WHO-ISH, ESH-ESC, JNC 7

Klasifikasi tekanan darah	Tekanan Darah Sistolik			Tekanan Darah Diastolik		
	WHO-ISH	ESH-ESC	JNC-7	WHO-ISH	ESH-ESC	JNC-7
Optimal	<120	<120		<80	<80	
Normal	<130	120-129	< 120	<85	80-84	<80
Tinggi - normall	130-139	130-139		85-89	85-89	
Hipertensi kelas 1 (ringan)	140-159	140-159		90-99	90-99	
Cabang: perbatasan	140-149			90-94		
Hipertensi kelas 2 (sedang)	160-179	160-179		100-109	100-109	
Hipertensi kelas 3 (berat)	≥ 180	≥ 180		≥ 110	≥ 110	
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	≥ 180		< 90	< 90	
Cabang: perbatasan	140-149			< 90		
Pre-hipertensi			120-139			80-89
Tahap 1			140-159			90-99
Tahap 2			≥ 160			≥ 100

WHO-ISH : *World Health Organization-International Society of Hypertension*; ESH-ESC : *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology*; JNC 7 : *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*

26% pada populasi muda (umur ≤ 50 tahun), terutama pada laki-laki (63%) yang biasanya didapatkan lebih banyak IDH dibanding ISH.

74% pada populasi tua (umur > 50 tahun), utamanya pada wanita (58%) yang biasanya didapatkan lebih banyak ISH dibanding IDH.

Hipertensi mengambil porsi sekitar 60% dari seluruh kematian dunia. Pada anak-anak yang tumbuh kembang hipertensi meningkat mengikuti dengan pertumbuhan badan.[2]

Dengan bertambahnya umur, angka kejadian hipertensi juga makin meningkat, sehingga di atas umur 60 tahun prevalensinya mencapai 65,4%. Obesitas, sindroma metabolik, kenaikan berat badan adalah faktor risiko independen untuk kejadian hipertensi. Faktor asupan NaCl pada diet juga sangat erat hubungannya dengan kejadian hipertensi. Mengkonsumsi alkohol, rokok, stres kehidupan sehari-hari, kurang olah raga juga berperan dalam kontribusi kejadian hipertensi.[6]

Bila anamnesa keluarga ada yang didapatkan hipertensi, maka sebelum umur 55 tahun risiko menjadi hipertensi diperkirakan sekitar empat kali dibandingkan dengan anamnesa keluarga yang tidak didapatkan hipertensi. Setelah umur 55 tahun, semua orang akan menjadi hipertensi (90%).[3]

Menurut NHANES 1999-2000, prevalensi tekanan darah tinggi pada populasi dewasa yang berumur di atas 20 tahun di Amerika Serikat, adalah sebagai berikut: normal 38%, pre hipertensi 31%, hipertensi 31%.[8]

PATOGENESIS

Penyebab-penyebab hipertensi ternyata sangat banyak. Tidak bisa diterangkan hanya dengan satu faktor penyebab. Memang betul pada akhirnya kesemuanya itu akan menyangkut kendali natrium (Na) di ginjal sehingga tekanan darah meningkat.[1]

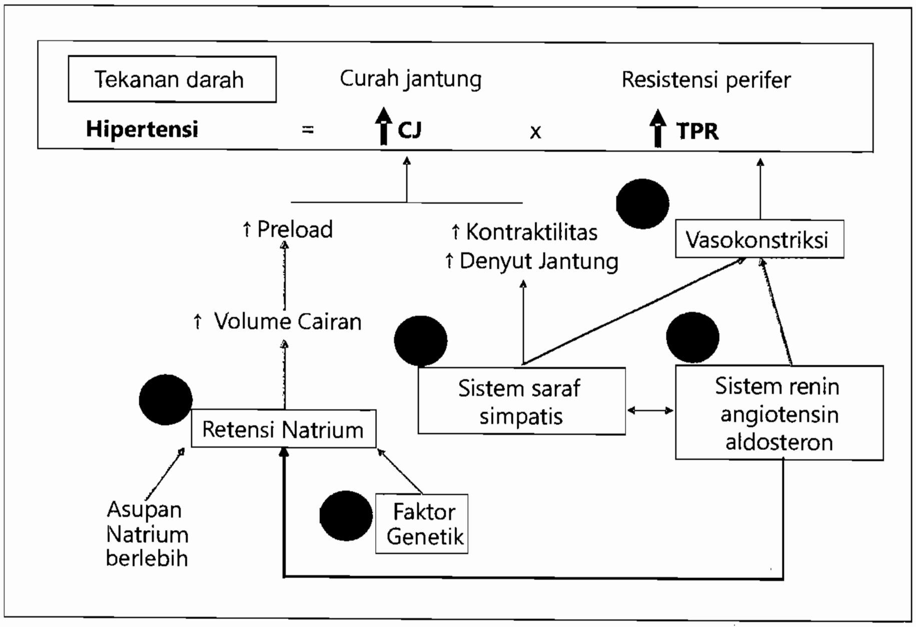
Ada empat faktor yang mendominasi terjadinya hipertensi :[1]

1. Peran volume intravaskular
2. Peran kendali saraf autonom
3. Peran renin angiotensin aldosteron (RAA)
4. Peran dinding vaskular pembuluh darah

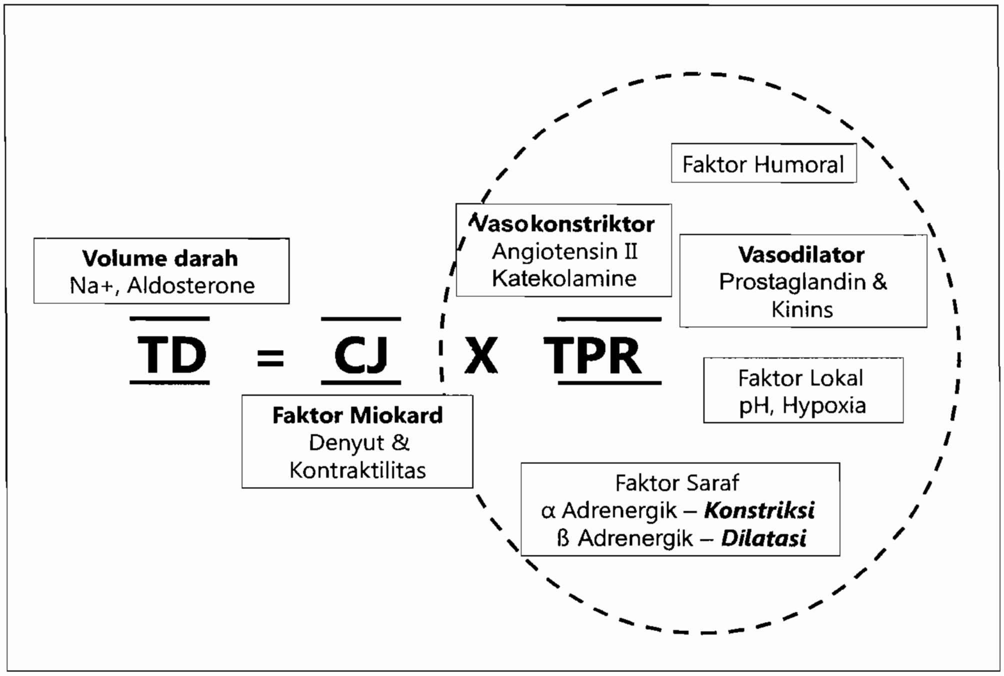
Peran Volume Intravaskular

Menurut *Kaplan* tekanan darah tinggi adalah hasil interaksi antara *cardiac output* (CO) atau curah jantung (CJ) dan TPR (*total peripheral resistance,* tahanan total perifer) yang masing-masing dipengaruhi oleh beberapa faktor (Gambar 1 dan 2).[1]

Volume intravaskular merupakan determinan utama untuk kestabilan tekanan darah dari waktu ke waktu. Tergantung keadaan TPR apakah dalam posisi vasodilatasi atau vasokontriksi. Bila asupan NaCl meningkat, maka ginjal akan merespons agar ekskresi garam keluar bersama urine ini juga akan meningkat. Tetapi bila upaya mengeksresi NaCl ini melebihi ambang kemampuan ginjal, maka ginjal akan meretensi H_2O sehingga volume intra vaskular meningkat.[1]



Gambar 1. Patogenesis hipertensi menurut Kaplan[1]



Gambar 2. Faktor-faktor pengendalian tekanan darah[1]

Pada gilirannya CO atau CJ juga akan meningkat. Akibatnya terjadi ekspansi volume intra vaskular, sehingga tekanan darah akan meningkat. Seiring dengan perjalanan waktu TPR juga akan meningkat, lalu secara berangsur CO atau CJ akan turun menjadi normal lagi akibat autoregulasi. Bila TPR vasodilatasi tekanan darah akan menurun, sebaliknya bila TPR vasokonstriksi tekanan darah akan meningkat.[1]

Peran Kendali Saraf Autonom

Persarafan autonom ada dua macam, yang pertama ialah sistem saraf simpatis, yang mana saraf ini yang akan menstimulasi saraf viseral (termasuk ginjal) melalui neurotransmiter : katekolamin, epinefrin, maupun dopamin.[9,10]

Sedang saraf parasimpatis adalah yang menghambat stimulasi saraf simpatis. Regulasi simpatis dan parasimpatis berlangsung independen tidak dipengaruhi oleh kesadaran otak, akan tetapi terjadi secara automatis mengikut siklus sirkardian.[9,10]

Ada beberapa reseptor adrenergik yang berada di jantung, ginjal, otak, serta dinding vaskular pembuluh darah ialah reseptor α1, α2, ß1 dan ß2. Belakangan ditemukan reseptor ß3 di aorta yang ternyata kalau dihambat dengan beta bloker ß1 selektif yang baru (nebivolol) maka akan memicu terjadinya vasodilatasi melalui peningkatan nitrit oksida (NO).[11]

Karena pengaruh-pengaruh lingkungan misalnya genetik, stres kejiwaan, rokok, dan sebagainya, akan terjadi aktivasi sistem saraf simpatis berupa kenaikan katekolamin, nor epinefrin (NE) dan sebagainya.[9,10]

Selanjutnya neurotransmiter ini akan meningkatakan denyut jantung (*Heart Rate*) lalu diikuti kenaikan CO atau CJ, sehingga tekanan darah akan meningkat dan akhirnya akan mengalami agregrasi platelet. Peningkatan nerotransmiter NE ini mempunyai efek negatif terhadap jantung, sebab di jantung ada reseptor α1, ß1, ß2, yang akan memicu terjadinya kerusakan miokard, hipertrofi dan aritmia dengan akibat progresivitas dari hipertensi aterosklerosis.[9,10]

Karena pada dinding pembuluh darah juga ada reseptor α1, maka bila NE meningkat hal tersebut akan memicu vasokonstriksi (melalui reseptor α1) sehingga hpertensi aterosklerosis juga makin progresif.[9,10]

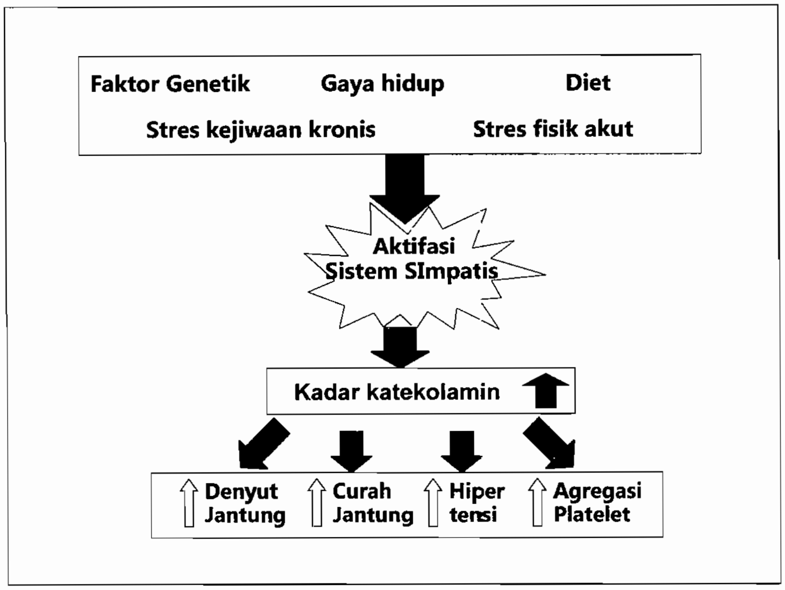
Pada ginjal NE juga berefek negatif, sebab di ginjal ada reseptor ß1 dan α1 yang akan memicu terjadinya retensi natrium, mengaktivasi sistem RAA ,memicu vasokonstriksi pembuluh darah dengan akibat hipertensi aterosklerosis juga makin progresif.[9,10]

Gambar 3 dan 4 dapat dipakai untuk mendalami pemahaman peran aktivitas NE saraf simpatis lebih lanjut.[9,10]

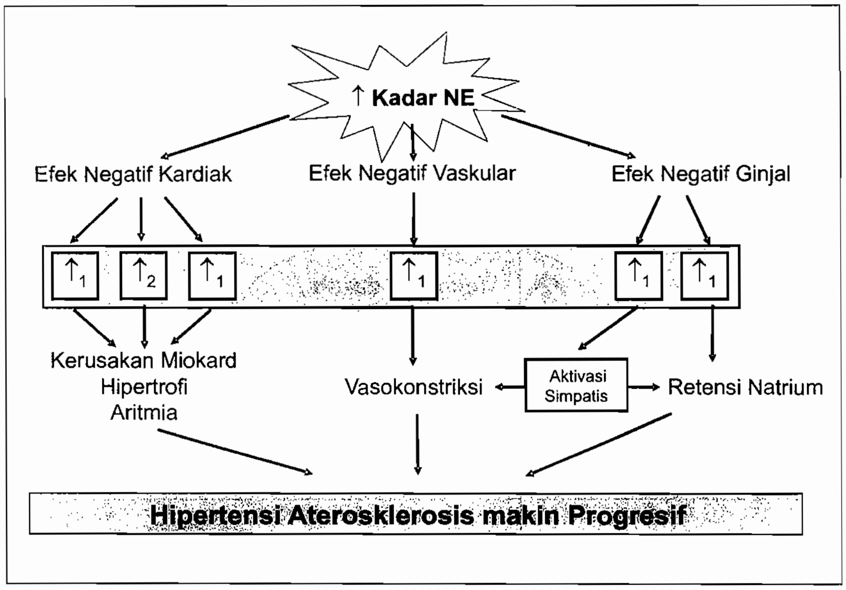
Selanjutnya bila NE kadarnya tidak pernah normal maka sindroma hipertensi aterosklerosis juga akan berlanjut makin progresif menuju kerusakan organ target/ *target organ damage* (TOD).[9,10]

Peran Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAA)

Bila tekanan darah menurun maka hal ini akan memicu refleks baroreseptor. Berikutnya secara fisiologis sistem


Faktor Genetik
Gaya hidup
Diet
Stres kejiwaan kronis
Stres fisik akut
Aktifasi Sistem SImpatis
Kadar katekolamin
↑ Denyut Jantung
↑ Curah Jantung
↑ Hiper tensi
↑ Agregasi Platelet

Gambar 3. Faktor-faktor penyebab aktivasi sistem saraf simpatis

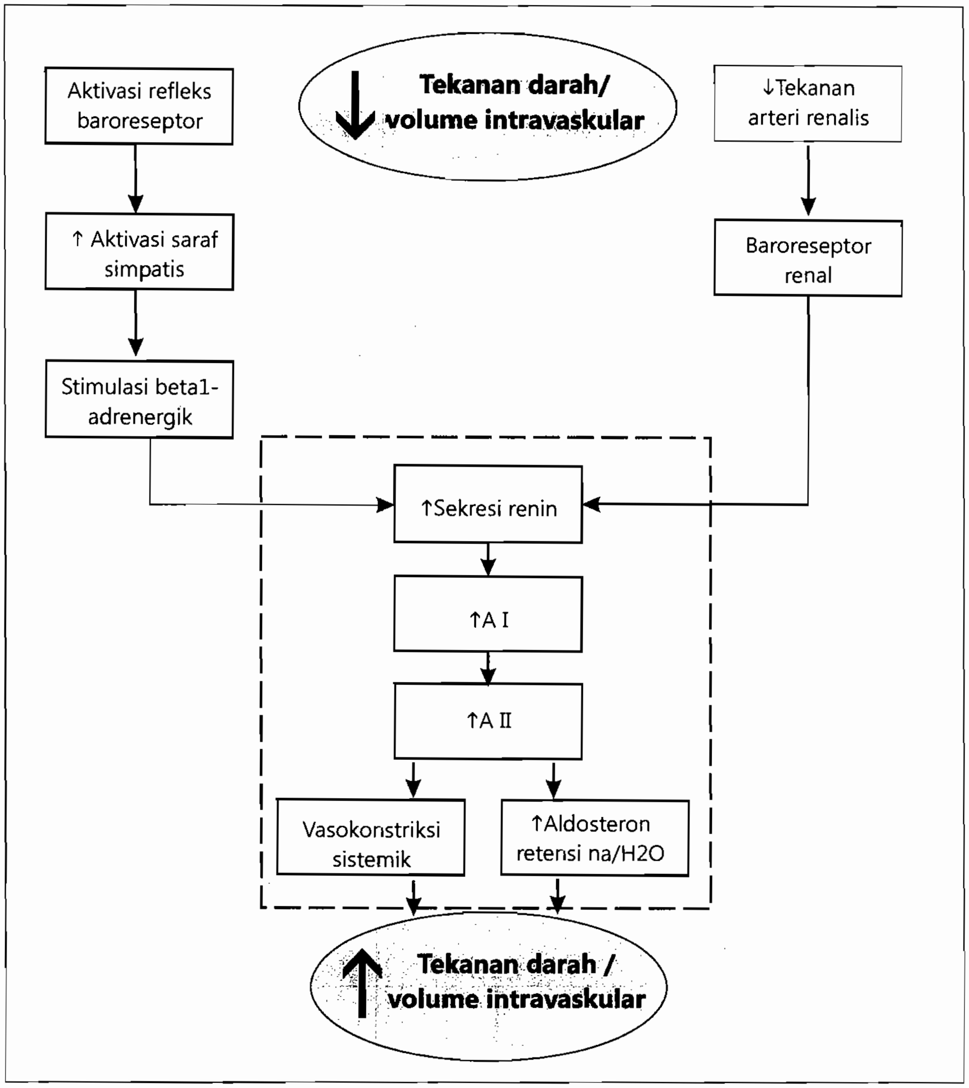

↑ Kadar NE
Efek Negatif Kardiak
Efek Negatif Vaskular
Efek Negatif Ginjal
↑1
↑2
↑1
↑1
↑1
↑1
Kerusakan Miokard
Hipertrofi
Aritmia
Vasokonstriksi
Aktivasi Simpatis
Retensi Natrium
Hipertensi Aterosklerosis makin Progresif

Gambar 4. Patofisiologi NE memicu progresivitas hipertensi aterosklerosis

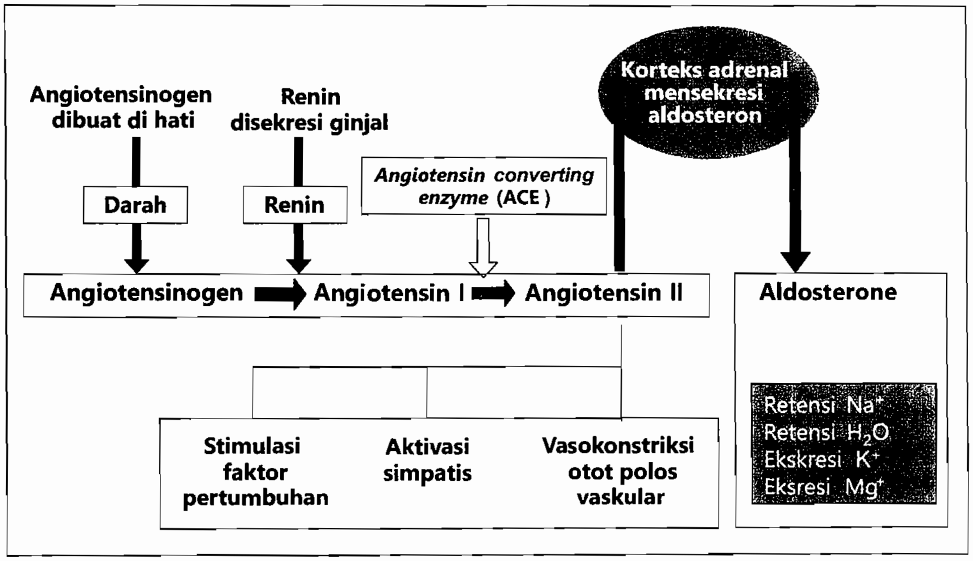
RAA akan dipicu mengikuti kaskade seperti yang tampak pada gambar di bawah ini, yang mana pada akhirnya renin akan disekresi, lalu angiotensin I (A I), angiotensin II (A II), dan seterusnya sampai tekanan darah meningkat kembali. Begitulah secara fisiologis autoregulasi tekanan darah terjadi melalui aktifasi dari sistem RAA (Gambar 5).[1]

Adapun proses pembentukan renin dimulai dari pembentukan angiotensinogen yang dibuat di hati. Selanjutnya angiotensinogen akan dirubah menjadi angiotensin I oleh renin yang dihasilkan oleh makula densa apparat juxta glomerulus ginjal. Lalu angiotensin I akan dirubah menjadi angiotensin II oleh enzim ACE (*angiotensin converting enzyme*). Akhirnya angiotensin II ini akan bekerja pada reseptor-reseptor yang terkait dengan tugas proses fisiologinya ialah di reseptor AT1, AT2, AT3, AT4. Gambar 6 dan 7 berikut akan lebih memperjelas keterangan ini.[1]

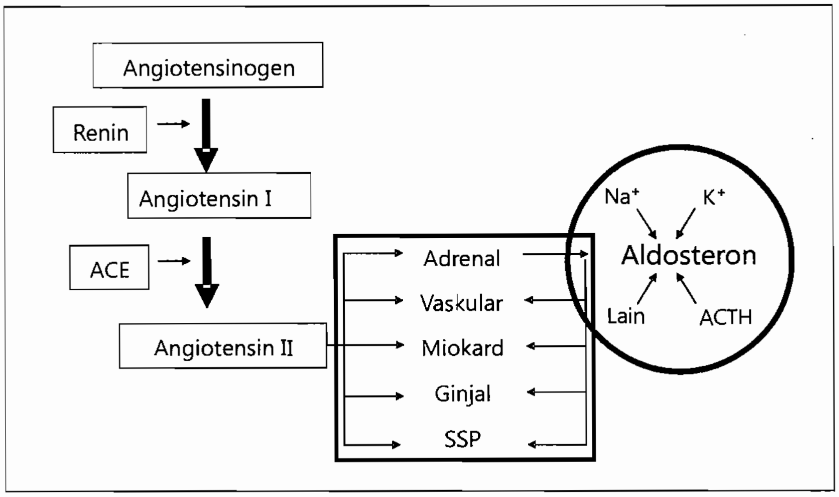
Faktor risiko yang tidak dikelola akan memicu sistem RAA. Tekanan darah makin meningkat, hipertensi aterosklerosis makin progresif. Ternyata yang berperan utama untuk memicu progresifitas ialah angiotensin II, bukti uji klinisnya sangat kuat. Setiap intervensi klinik pada tahap-tahap aterosklerosis kardiovaskular kontinum ini terbukti selalu bisa menghambat progresifitas dan


Tekanan darah/
volume intravaskular
Aktivasi refleks baroreseptor
↑ Aktivasi saraf simpatis
Stimulasi beta1-adrenergik
↓Tekanan arteri renalis
Baroreseptor renal
↑Sekresi renin
↑A I
↑A II
Vasokonstriksi sistemik
↑Aldosteron retensi na/H2O
Tekanan darah /
volume intravaskular

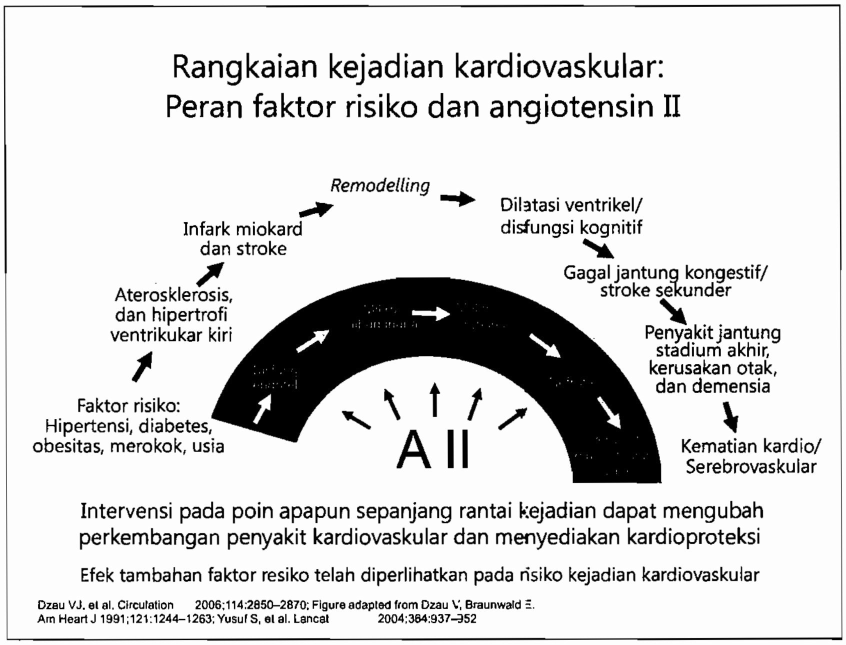
Gambar 5. Autoregulasi tekanan darah terkait dengan sistem RAA


Angiotensinogen dibuat di hati
Renin disekresi ginjal
Korteks adrenal mensekresi aldosteron
Darah
Renin
Angiotensin converting enzyme (ACE)
Angiotensinogen
Angiotensin I
Angiotensin II
Aldosterone
Stimulasi faktor pertumbuhan
Aktivasi simpatis
Vasokonstriksi otot polos vaskular
Retensi Na+
Retensi H2O
Ekskresi K+
Eksresi Mg+

Gambar 6. Proses angiotensinogen berubah menjadi angiotensin II (sistem RAA)


Angiotensinogen
Renin
Angiotensin I
ACE
Angiotensin II
Adrenal
Vaskular
Miokard
Ginjal
SSP
Na+
K+
Aldosteron
Lain
ACTH

Gambar 7. Peran angiotensin II pada reseptor AT1 di organ-organ yang terkait, yang akan bergilir rusak seperti efek domino


Rangkaian kejadian kardiovaskular: Peran faktor risiko dan angiotensin II

Remodelling
Dilatasi ventrikel/ disfungsi kognitif
Infark miokard dan stroke
Gagal jantung kongestif/ stroke sekunder
Aterosklerosis, dan hipertrofi ventrikukar kiri
Penyakit jantung stadium akhir, kerusakan otak, dan demensia
Faktor risiko: Hipertensi, diabetes, obesitas, merokok, usia
A II
Kematian kardio/ Serebrovaskular

Intervensi pada poin apapun sepanjang rantai kejadian dapat mengubah perkembangan penyakit kardiovaskular dan menyediakan kardioproteksi

Efek tambahan faktor resiko telah diperlihatkan pada risiko kejadian kardiovaskular

Dzau VJ. et al. Circulation 2006;114:2850–2870; Figure adapted from Dzau V, Braunwald E. Am Heart J 1991;121:1244–1263; Yusuf S, et al. Lancet 2004;364:937–952

Gambar 8. Peran angiotensin II dalam progresivitas hipertensi aterosklerosis, *the disease cardiovascular continuum*

menurunkan risiko kejadian kardiovaskular.[12,13,14]

Dengan memahami kaskade sistem RAA ini maka titik tangkap berbagai obat anti hipertensi bisa dengan mudah dipahami (Gambar 9).[15]

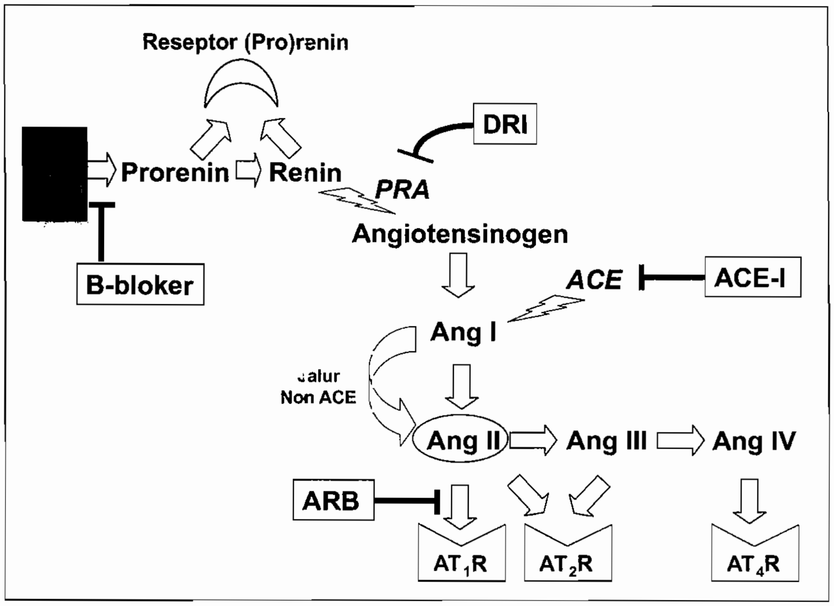
Peran Dinding Vaskular Pembuluh Darah

Hipertensi adalah *the disease cardiovascular continuum*, penyakit yang berlanjut terus menerus sepanjang umur. Paradigma yang baru tentang hipertensi dimulai dengan disfungsi endotel, lalu berlanjut menjadi disfungsi vaskular, vaskular biologi berubah, lalu berakhir dengan TOD.[15]

Mungkin hipertensi ini lebih cocok menjadi bagian dari salah satu gejala sebuah sindroma penyakit yang akan kita sebut sebagai *"the atherosclerotic syndrome"* atau *"the hypertension syndrome"*, sebab pada hipertensi sering disertai gejala-gejala lain berupa resistensi insulin, obesitas, mikroalbuminuria, gangguan koagulasi, gangguan toleransi glukosa, kerusakan membran transport, disfungsi endotel, dislipidemia, pembesaran ventrikel kiri, gangguan simpatis parasimpatis. Aterosklerosis ini akan berjalan progresif dan berakhir dengan kejadian kardiovaskular.[16,17]

Bonetti *et al* berpendapat bahwa disfungsi endotel merupakan sindrom klinis yang bisa langsung berhubungan dengan dan dapat memprediksi peningkatan risiko kejadian kardiovaskular.[16]

Progresivitas sindrom aterosklerotik ini dimulai


Reseptor (Pro)renin
DRI
Prorenin
Renin
PRA
Angiotensinogen
B-bloker
ACE
ACE-I
Ang I
Jalur
Non ACE
Ang II
Ang III
Ang IV
ARB
AT_1R
AT_2R
AT_4R

Gambar 9. Titik tangkap berbagai obat anti hipertensi yang bekerja di sistem RAA

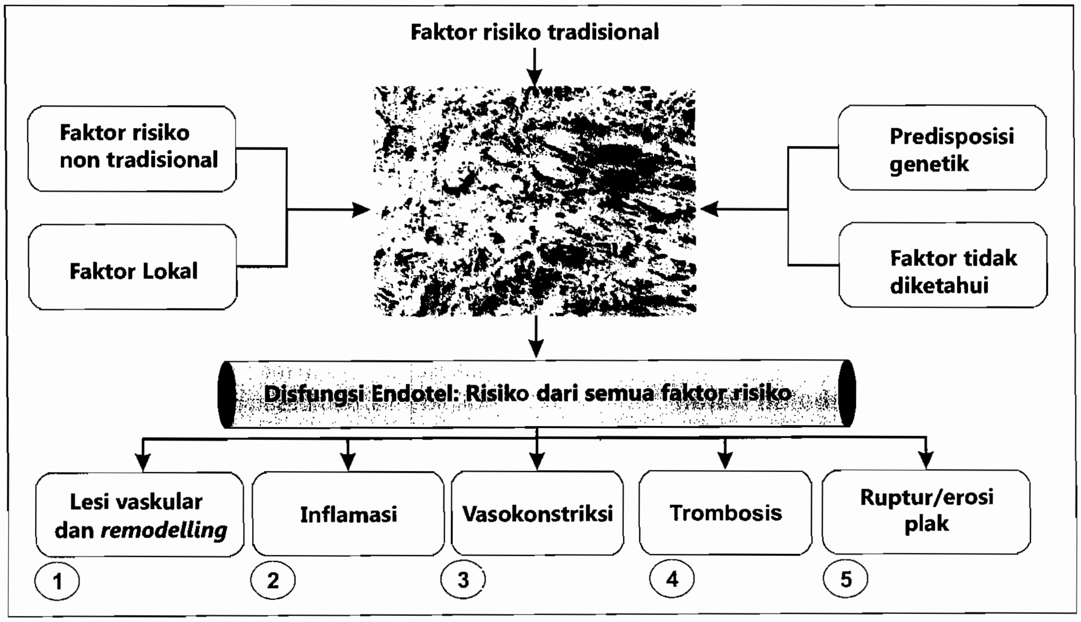
dengan faktor risiko yang tidak dikelola, akibatnya hemodinamika tekanan darah makin berubah, hipertensi makin meningkat serta vaskular biologi berubah, dinding pembuluh darah makin menebal dan pasti berakhir dengan kejadian kardiovaskular.[15]

Dikenal ada faktor risiko tradisional dan non tradisional yang bila bergabung dengan faktor-faktor lokal atau yang lain serta faktor genetik maka vaskular biologi akan berubah menjadi makin tebal karena mengalami kerusakan berupa lesi vaskular dan *remodelling,* antara lain akibat : inflamasi, vasokonstriksi, trombosis, ruptur plak/erosi.[16]

Dikenal pula faktor risiko baru selain angiotensin II, ialah Ox-LDL, ROS (*radical oxygen* species), homosistein, CRP serta masih ada lagi yang lain.[18, 19]

Kesimpulannya faktor risiko yang banyak ini harus dikelola agar aterosklerosis tidak progresif, sehingga risiko kejadian kardiovaskular bisa dicegah/diturunkan.

Faktor risiko yang paling dominan memegang peranan untuk progresivitas ternyata tetap dipegang oleh angiotensin II.[20,21] Bukti-bukti klinis sudah mencapai tingkat *evidence* A, bahwa bila peran angiotensin II dihambat oleh *ACE-inhibitor* (ACE-I) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB), risiko kejadian kardiovaskular dapat dicegah/diturunkan secara meyakinkan.[15,22,23] WHO 2003 menetapkan bahwa


Faktor risiko tradisional
Faktor risiko non tradisional
Faktor Lokal
Predisposisi genetik
Faktor tidak diketahui
Disfungsi Endotel: Risiko dari semua faktor risiko
Lesi vaskular dan remodelling
Inflamasi
Vasokonstriksi
Trombosis
Ruptur/erosi plak
1
2
3
4
5

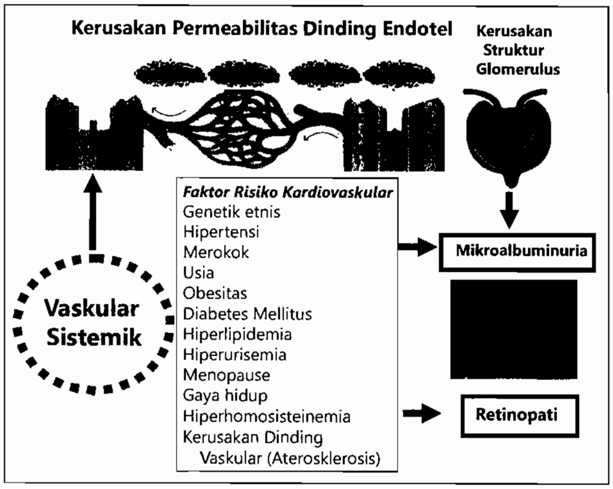
Gambar 10. Disfungsi endotel adalah risiko akibat semua faktor risiko faktor risiko yang paling banyak menyebabkan *premature death* ialah hipertensi (7,1 juta kematian).[2]

Hipertensi sudah diakui sebagai penyebab utama aterosklerosis. Sedangkan aterosklerosis sendiri adalah penyebab tiga per empat semua kematian penyakit kardiovaskular (PKV).[2]

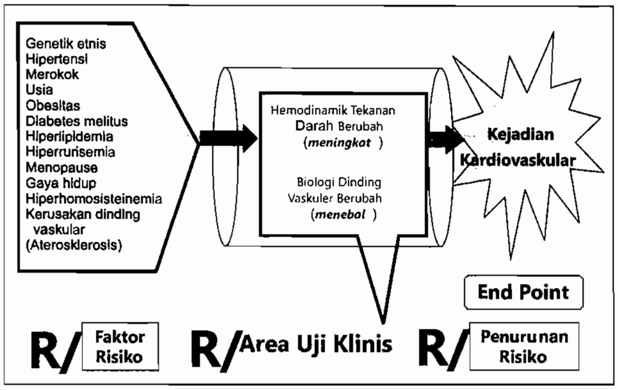
Secara skematis dapat dilihat pada gambar 10, yang mana disfungsi endotel adalah merupakan risiko akibat adanya semua faktor risiko.[16]

Penanda adanya disfungsi endotel dapat dilihat di retina mata dan dapat juga dilihat di ginjal (glomerulus), yaitu bilamana ditemukan mikroalbuminuria pada pemeriksaan urin, dengan keterangan seperti gambar 11.[22,24,25,26,27]

Kesimpulannya hipertensi adalah hanya salah satu gejala dari sebuah sindroma yang akan lebih sesuai bila disebut sebagai sindroma hipertensi aterosklerotik (bukan merupakan penyakit tersendiri), kemudian akan memicu pengerasan pembuluh darah sampai terjadi kerusakan target organ terkait. Awalnya memang hanya berupa faktor risiko. Tetapi bila faktor-faktor risiko ini tidak diobati maka akan memicu gangguan hemodinamik dan gangguan vaskular biologi seperti yang nampak pada gambar 12.[16,28]


Kerusakan Permeabilitas Dinding Endotel
Kerusakan Struktur Glomerulus
Faktor Risiko Kardiovaskular
Genetik etnis
Hipertensi
Merokok
Usia
Obesitas
Diabetes Mellitus
Hiperlipidemia
Hiperurisemia
Menopause
Gaya hidup
Hiperhomosisteinemia
Kerusakan Dinding Vaskular (Aterosklerosis)
Vaskular Sistemik
Mikroalbuminuria
Retinopati

Gambar 11. Bahwa faktor-faktor risiko telah merusak endotel, dapat dilihat adanya mikroalbuminuria dan retinopati


Genetik etnis
Hipertensi
Merokok
Usia
Obesitas
Diabetes melitus
Hiperlipidemia
Hiperrurisemia
Menopause
Gaya hidup
Hiperhomosisteinemia
Kerusakan dinding vaskular
(Aterosklerosis)
Hemodinamik Tekanan Darah Berubah (meningkat)
Biologi Dinding Vaskuler Berubah (menebal)
Kejadian Kardiovaskular
End Point
R/ Faktor Risiko
R/ Area Uji Klinis
R/ Penurunan Risiko

Gambar 12. Konsep pencegahan primer, sekunder dan tersier pada hipertensi aterosklerosis, *the disease cardiovascular continuum*

Dengan demikian maka konsep pengobatan hipertensi menjadi seperti berikut :[28]

1. **Pencegahan primer** : mengobati semua faktor risiko yang reversibel.
2. **Pencegahan sekunder** :
   - mengobati kelainan non hemodinamik (*beyond blood pressure lowering*) yaitu kelainan disfungsi endotel dan disfungsi vaskular
   - mengobati kelainan hemodinamik dengan obat anti hipertensi sesuai *guideline* dengan monoterapi maupun kombinasi yang disesuaikan dengan *compelling indications* antara lain sebagai berikut :
     - penurunan tekanan darah sampai 140/90 mm Hg pada semua penderita hipertensi yang tidak berkomplikasi
     - penurunan tekanan darah sampai 130/80 mm Hg pada penderita diabetes dan penyakit ginjal kronik (risiko tinggi)
     - penurunan tekanan darah sampai 125/75 mm Hg pada penderita proteinuria > 1 g/hari
3. **Pencegahan tersier** : mengobati kerusakan target organ

Patut dicatat bahwa menurut *Laragh*, mekanisme hipertensi ada dua bentuk ialah pada pasien muda hipertensinya karena kadar renin yang tinggi (*high renin*), sedang pada orang tua hipertensinya disebabkan karena kadar renin yang rendah (*low renin*) (Gambar 13 dan 14).[29,30]

Maka dari itu pada pasien hipertensi usia muda (*younger hypertension*) obatnya ialah A (ACE-I dan ARB) dan B (beta bloker). Sedang pada pasien tua dengan hipertensi (*erderly hypertension*) obatnya ialah C (*calcium channel blocker*) dan D (*diuretic*).[5]

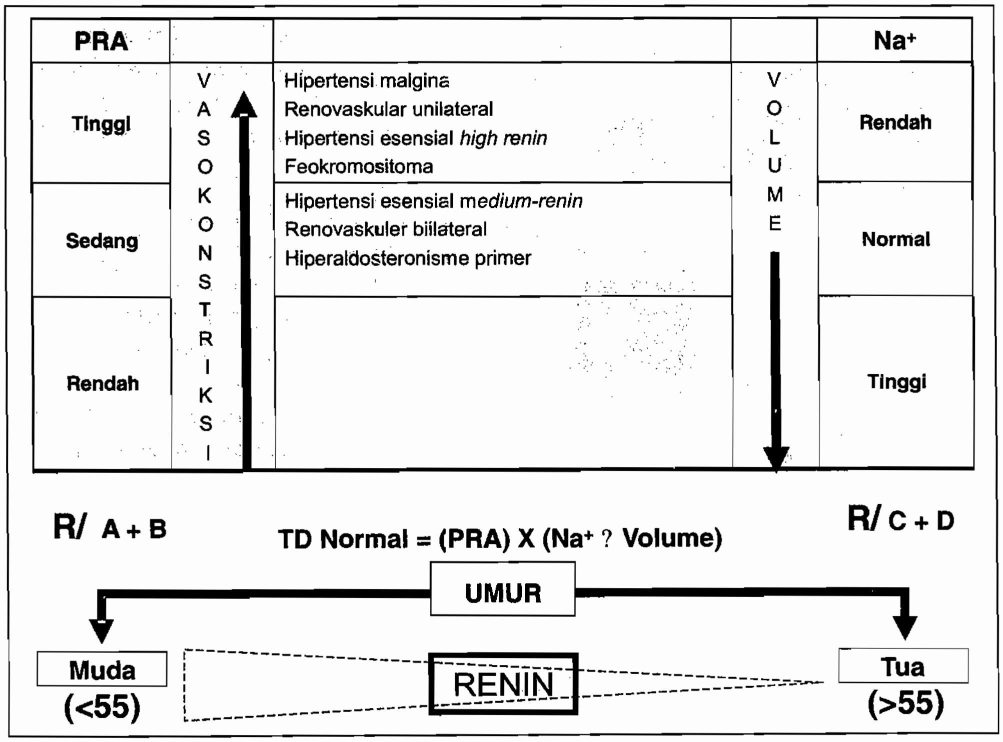
ETIOLOGI

Hipertensi disebut primer bila penyebabnya tidak diketahui (90%), bila ditemukan sebabnya disebut sekunder (10%). Penyebabnya antara lain :[31]

- penyakit : penyakit ginjal kronik, sindroma cushing, koarktasi aorta, *obstuctive sleep apnea*, penyakit paratiroid, feokromositoma, aldosteronism primer, penyakit renovaskular, penyakit tiroid
- obat-obatan :
  prednison, fludrokortison, triamsinolon
  - amfetamin/anorektik: *phendimetrazine, phentermine, sibutramine*

High renin *(Dry vasocontriction)*	Perbedaan patofisiologi	*Low renin* *(Wet vasocontriction)*
◉	Arterioles	○
Lebih tinggi	Resistensi perifer	Tinggi
Tinggi	Aldosteron	Rendah ke tinggi
Rendah	Volume plasma	Tinggi
Rendah	Curah jantung	Tinggi
Tinggi	Hematokrit	Rendah
Tinggi	Urea	Rendah
Tinggi	Viskositas darah	Rendah
Rendah	Ferfusi jaringan	Tinggi
Ya	Hipotensi postural	Tidak
Hipertensi esensial *high renin* Hipertensi malgina dan renovaskuler	Contoh klinis	Hipertensi esensial *low renin* Aldosteron primer
(+) Stroke	Sekuele vaskular	(-)
(+) Serangan jantung		(-)
(+) Kerusakan ginjal		(-)
(+) Ensefalopati retinopati		(-)
(+) ACE -I	Terapi	(-)
(+) Beta bloker		(-)
(-) CCB		(+)
(-) Diuretik		(+)
(-) Alfa bloker		(+)

Gambar 13. Perbedaan mekanisme tekanan darah tinggi menurut Laragh antara hipertensi muda dan hipertensi tua


PRA
Na+
Tinggi
Sedang
Rendah
VASOKONSTRIKSI
VOLUME
Hipertensi malgina
Renovaskular unilateral
Hipertensi esensial *high renin*
Feokromositoma
Hipertensi esensial *medium-renin*
Renovaskuler bilateral
Hiperaldosteronisme primer
Rendah
Normal
Tinggi
R/ A + B
TD Normal = (PRA) X (Na+ ? Volume)
R/ C + D
UMUR
Muda
(<55)
RENIN
Tua
(>55)

Gambar 14. Spektrum volume pada penderita hipertensi muda dan hipertensi tua

- *antivascular endothelin growth factor agents*
- estrogen: biasanya kontrasepsi oral
- *calcineurin inhibitors*: siklosporin, *tacrolimus*
- dekongestan: *phenylpropanolamine* & analog
- *erythropoiesis stimulating agents*: *erythropoietin, darbepoietin*
- NSAIDs, *COX-2 inhibitors*, venlafaxine, bupropion, bromokriptin, *buspirone*, *carbamazepine*, *clozapine*, ketamin, metoklopramid

- makanan : sodium, etanol, *licorice*
- obat jalanan yang mengandung bahan-bahan sebagai berikut : cocaine, *cocaine withdrawal*, ephedra alkaloids (e.g., ma-huang), "herbal ecstasy", *phenylpropanolamine analogs*, *nicotine withdrawal*, *anabolic steroids*, *narcotic*

withdrawal, methylphenidate, phencyclidine, ketamin, *ergot-containing herbal products*

DIAGNOSIS

Pada umumnya penderita hipertensi tidak mempunyai keluhan. Hipertensi adalah *the silent killer*. Penderita baru mempunyai keluhan setelah mengalami komplikasi di TOD. Secara sistematik anamnesa dapat dilaksanakan sebagai berikut :[32]

Anamnesis

Anamnesis meliputi :[32]

1. lama menderita hipertensi dan derajat tekanan darah
2. indikasi adanya hipertensi sekunder
   - keluarga dengan riwayat penyakit ginjal (ginjal polikistik)
   - adanya penyakit ginjal, infeksi saluran kemih, hematuri, pemakaian obat-obat analgesik dan obat/bahan lain
   - episode berkeringat, sakit kepala, kecemasan, palpitasi (feokromositoma)
   - episode lemah otot dan tetani (aldosteronisme)
3. faktor-faktor risiko
   - riwayat hipertensi atau kardiovaskular pada pasien atau keluarga pasien
   - riwayat hiperlipidemia pada pasien atau keluarganya
   - riwayat diabetes melitus pada pasien atau keluarganya
   - kebiasaan merokok
   - pola makan
   - kegemukan, intensitas olah raga
   - kepribadian
4. gejala kerusakan organ
   - otak dan mata : sakit kepala, vertigo, gangguan penglihatan, *transient ischemic attacks*, defisit sensoris atau motoris
   - jantung : palpitasi, nyeri dada, sesak, bengkak kaki, tidur dengan bantal tinggi (lebih dari 2 bantal)
   - ginjal : haus, poliuria, nokturia, hematuri, hipertensi yang disertai kulit pucat anemis
   - arteri perifer : ekstremitas dingin, klaudikasio intermiten
5. pengobatan anti hipertensi sebelumnya
6. faktor-faktor pribadi, keluarga dan lingkungan

Pemeriksaan Fisis

Pengukuran tekanan darah (TD) dilakukan pada penderita yang dalam keadaan nyaman dan relaks, dan dengan tidak tertutup/tertekan pakaian. Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada saat melakukan pengukuran TD adalah:[32]

1. Untuk mengukur TD terdapat 3 jenis sphygmomanometer, yaitu manometer aneroid (kurang akurat bila digunakan berulang-ulang), manometer elektronik (juga kurang akurat) dan manometer merkuri/air raksa (ingat merkuri dapat mencemari lingkungan). Gunakan manset dengan ukuran *inflatable bag;* (karet yang ada di bagian dalam manset) yang sesuai, yaitu lebar ± 40% dari lingkar lengan (rata-rata pada orang dewasa 12-14 cm) dan panjang ± 60—80% lingkar lengan, sehingga cukup panjang untuk melingkupi lengan.
2. Pasang manset pada lengan atas dengan pusat *inflatable bag* di atas arteri brakhialis (pada sisi dalam lengan atas) dan sisi bawah manset ± 2,5 cm di atas fossa antecubiti.
3. Posisi lengan penderita sedikit fleksi pada siku, lengan harus disangga (dengan bantal, meja atau benda lain yang stabil), pastikan bahwa manset setinggi jantung. Cari arteri brakhialis, biasanya sedikit medial dari tendon bisep.
4. Lakukan pemeriksaan palpasi tekanan darah sistolik (TDS) yaitu ibu jari atau jari-jari lain diletakkan di atas arteri brakhialis, manset dipompa/ dikembangkan sampai ± 30 mmHg di atas tingkat di mana pulsasi mulai tidak teraba, kemudian manset pelan-pelan dikendurkan dan akan didapatkan TDS yaitu saat pulsasi mulai teraba kembali.
5. Selanjutnya stetoskop (bagian *bell)* diletakkan di atas arteri brakhialis, manset dipompa kembali sampai ± 30 mmHg di atas harga palpasi TDS, kemudian manset dikendurkan pelan-pelan (kecepatan 2-3 mmHg/detik), tentukan TDS (mulai terdengar suara) dan tekanan darah diastolik atau TDD (suara mulai menghilang).
6. Pengukuran TD harus dilakukan pada lengan (arteri brakhialis) kanan dan kiri, setidaknya pernah dilakukan walaupun sekali saja. Normal antara kanan dan kiri terdapat perbedaan 5-10 mmHg. Bila ada perbedaan > 10-15 mmHg perlu dicurigai adanya kompresi atau obstruksi arteri pada sisi yang TD-nya lebih rendah.
7. Pada penderita yang mendapat obat antihipertensi dan ada riwayat pingsan atau *postural dizziness,* atau pada penderita dengan dugaan hipovolemik, TD diukur pada posisi tidur, duduk, dan berdiri (kecuali ada kontraindikasi). Normal dari posisi horisontal ke posisi berdiri akan menyebabkan TDS sedikit menurun atau tidak berubah dan TDD sedikit meningkat. Bila saat berdiri TDS turun & 20 mm Hg, apalagi disertai adanya keluhan, menunjukkan adanya hipotensi ortostatik (postural). TDD juga bisa turun. Penyebabnya adalah obat, hipovolemia, terlalu lama tirah baring dan gangguan sistem saraf autonom perifer.

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang pasien hipertensi terdiri dari : tes darah rutin, glukosa darah (sebaiknya puasa), kolesterol total serum, kolesterol LDL dan HDL serum, trigliserida serum (puasa), asam urat serum, kreatinin serum, kalium serum, hemoglobin dan hematokrit, urinalisis (uji carik celup serta sedimen urin), elektrokardiogram.[32]

Beberapa pedoman penanganan hipertensi menganjurkan tes lain seperti : ekokardiogram, USG karotis (dan femoral), *C-reactive protein*, mikroalbuminuria atau perbandingan albumin/kreatinin urin, proteinuria kuantitatif (jika uji carik positif), funduskopi (pada hipertensi berat).[32]

Evaluasi pasien hipertensi juga diperlukan untuk menentukan adanya penyakit penyerta sistemik, yaitu: aterosklerosis (melalui pemeriksaan profil lemak), diabetes (terutama pemeriksaan gula darah), fungsi ginjal (dengan pemeriksaan proteinuria, kreatinin serum, serta memperkirakan laju filtrasi glomerulus).[32]

Pemeriksaan Kerusakan Organ Target

Pada pasien hipertensi, beberapa pemeriksaan untuk menentukan adanya kerusakan organ target dapat dilakukan secara rutin, sedang pemeriksaan lainnya hanya dilakukan bila ada kecurigaan yang didukung oleh keluhan dan gejala pasien. Pemeriksaan untuk mengevaluasi adanya kerusakan organ target meliputi :[32]

1. jantung : pemeriksaan fisik, foto polos dada (untuk melihat pembesaran jantung, kondisi arteri intra toraks dan sirkulasi pulmoner), elektrokardiografi (untuk deteksi iskemia, gangguan konduksi, aritmia, serta hipertrofi ventrikel kiri), ekokardiografi
2. pembuluh darah : pemeriksaan fisik termasuk perhitungan *pulse pressure*, ultrasonografi (USG) karotis, fungsi endotel
3. otak : pemeriksaan neurologis, diagnosis stroke ditegakkan dengan menggunakan *cranial computed tomo-graphy* (CT) *scan* atau *magnetic resonance imaging* (MRI) (untuk pasien dengan keluhan gangguan neural, kehilangan memori atau gangguan kognitif)
4. mata : funduskopi retina
5. fungsi ginjal : pemeriksaan fungsi ginjal dan penentuan adanya proteinuria/mikro-makroalbuminuria serta rasio albumin kreatinin urin, perkiraan laju filtrasi glomerulus, yang untuk pasien dalam kondisi stabil dapat diperkirakan dengan menggunakan modifikasi rumus dari Cockroft-Gault sesuai dengan anjuran *National Kidney Foundation* (NKF) yaitu :

   Klirens kreatinin* =

   $$\frac{(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan}}{72 \times \text{kreatinin serum}} \times (0{,}85 \text{ untuk perempuan})$$

   (* *glomerulus filtration rate*/laju filtrasi glomerulus (GFR) dalam ml/menit/1,73 m^2)

PENATALAKSANAAN

WHO memberi rekomendasi diuretik dosis kecil sebagai pilihan pertama untuk pengobatan hipertensi dengan alasan sangat *cost effective*. JNC 7 menawarkan *guideline* kepada dokter-dokter sibuk khususnya di Amerika dalam dua versi; pertama versi pemahaman cepat (rekomendasi *evidence base*), kedua naskah lengkap yang berisi alasan-alasan rasional yang komprehensive berdasarkan evidence base. JNC 7 juga menyederhanakan klasifikasi hipertensi yang lebih simpel. Disitu dicantumkan harga normal normotensi, prehipertensi, stage 1 dan stage 2. Prehipertensi didefinisikan sebagai sistolik antara 120-139 mmHg dan diastolik 80-89 mmHg. Pada golongan prehipertensi ini perlu digalakkan program pencegahan dengan memperbaiki gaya hidup agar tidak menuju kepada komplikasi PKV. Direkomendasikan pilihan obat pertama antihipertensi adalah golongan thiazid, dapat dikombinasi dengan golongan antihipertensi lain, terutama apabila ada situasi yang disebut dengan *high risk condition*, atau yang disertai *compelling indications*.[3] *Update* JNC 7 akan dilaksanakan tahun ini atau tahun depan. Di tahun 2003 *European Society of Hypertension* (ESH) dan *European Society of Cardiology* (ESC) memberi *guideline* hipertensi yang berisi rekomendasi untuk pengobatan dan kriteria-kriteria diagnostik khusus untuk masyarakat Eropa.[33] Tahun 2007 dilakukan *update*, kemudian berdasarkan studi ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*), LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*), dan ONTARGET (*The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) dua tahun kemudian direapresiasi dan dipublikasikan pada tahun 2009.[23,34,35,36]

Semua *guideline* pada umumnya sepakat dan sama untuk target tekanan darah normal adalah 120/80 mmHg. Pengobatan selalu dimulai dengan cara modifikasi gaya hidup, kemudian dilanjutkan dengan farmakoterapi secara individualistik sesuai dengan *komorbid* atau *compelling indications* yang ada pada penderita. Untuk *low and moderate risk* target tekanan darah < 140/90 mmHg. Untuk *high and very high risk* (*diabetes and renal disease*) target tekanan darah < 130/80 mmHg, dan tidak lupa mengobati TOD.[33]

Hipertensi tanpa penyulit bisa diberikan monoterapi. JNC 7 menganjurkan thiazide sebagai pilihan pertama. Monoterapi bisa mencapai target tekanan darah normal sekitar 40%. Dengan kombinasi dua obat atau lebih dapat mencapai target tekanan darah normal lebih dari 80%. Bila hipertensi disertai penyulit berupa adanya TOD atau tergolong *high and very high risk group hypertension*, maka pengobatan disesuaikan dengan tabel *compelling indications* (lihat tabel 2).[2,3,33]

Berikut adalah *guideline-guideline* yang digunakan di berbagai negara, untuk dipakai sebagai kompilasi dan referensi. Sesuai dengan tujuan pencapaian target tekanan darah, maka masing-masing *guideline* memberikan rekomendasi (tabel 3).[2,3,5,26,37]

Bila hipertensi tidak berkomplikasi (*uncomplicated hypertension*) maka rata-rata semua *guideline* sepakat targetnya ialah 140/90 mmHg. Akan tetapi bila hipertensi disertai diabetes mellitus atau penyakit ginjal kronis target tekanan darah harus kurang dari 130/80 mmHg. Sedang obat pilihan pertama menurut berbagai *guideline* seperti pada tabel 4.[2,3,33,38,39]

Kebanyakan dokter di Indonesia mengikuti guideline JNC 7 (Gambar 15).[3]

Sedangkan target tekanan darah menurut *guideline* AHA 2007 untuk *high risk hypertension* harus lebih agresif menurunkan tekanan darah (tabel 5).[40]

Tabel 5. Target rekomendasi tekanan darah menurut *guideline* AHA 2007 untuk *high risk hypertension*

Selanjutnya pengobatan hipertensi menurut *guideline* ESH-ESC 2007 harus berdasarkan stratifikasi faktor risiko (Tabel 6), kemudian dihitung faktor-faktor risiko yang dimiliki.[33]

Istilah *added risk*, ialah untuk mereka yang diindikasikan dengan *high risk* atau yang dengan indikasi yang memaksa (*compelling indications*) misalnya pasien normo tensi tetapi sudah menderita kelainan kardiovaskular atau penyakit ginjal kronik maka pasien termasuk *very high added risk*.[33]

Tabel 2. Rekomendasi Pengobatan Hipertensi yang Disesuaikan dengan Indikasi yang Memaksa (*compelling indication*) Menurut WHO-ISH 2003, ESH-ESC 2007/2009, JNC 7 2003:

Indikasi	WHO-ISH 2003	ESH-ESC 2007/2009	JNC 7 2003
Pasien usia lanjut dengan hipertensi sistolik	Diuretik, DPHCCB	Diuretik, CA	Diuretik tiazid saja atau dikombinasikan dengan salah satu dari kelas obat berikut (ACEIs, ARBs, BBs, CAs)
Pasca infark miokardium	ACEI, BB	BB, ACEI, ARB	BB, ACEI, Anti-aldosterone
Disfungsi ventrikel kiri	ACEI	ACEI	ACEI, BB, diuretik
gagal jantung kongestif	Diuretik, BB, Spironolakton	Diuretik, BB, ACEI, ARB, Anti –aldosterone	Diuretik tiazid, BB, ACEI, ARB, Anti-aldosterone agents
pasca stroke	ACEI+diuretik, diuretik	Obat antihipertensi apapun	Diuretik tiazid,, ACEI
Penyakit ginjal	ACEI, ARB	ACEI, ARB	ACEI, ARB
Hipertrofi ventrikel kiri	ARB	ACEI, CA, ARB	ACEI, diuretik, ARB
Penyakit arteri perifer	Tidak tersedia	CA	Kelas obat manapun dapat dipakai untuk sebagian besar pasien
Aterosklerosis asimptomatik	Tidak tersedia	CA, ACEI	Tidak tersedia
Takiaritmia/fibrilasi	Tidak tersediaa	BB	BB
ESRD/proteinuria	Tidak tersedia	ACEI, ARB, loop diuretics	Tidak tersedia
Mikroalbuminuria	Tidak tersedia	ACEI, ARB	Tidak tersedia
Angina pektoris	Tidak tersedia	BB, CA	BB, CA
Diabetes	Tidak tersedia	ACEI, ARB	Diuretik thiazide, BB, ACEI, ARB, CA

DHPCCB = *Dihydropyridine calcium channel-blockers;* BB = b-*Blockers;* ACEI = Angiotensin *Converting enzyme inhibitors;* ARB = *Angiotensin receptor blockers;* CA = *Calcium antagonists;* MI = *Myocardial infarction*

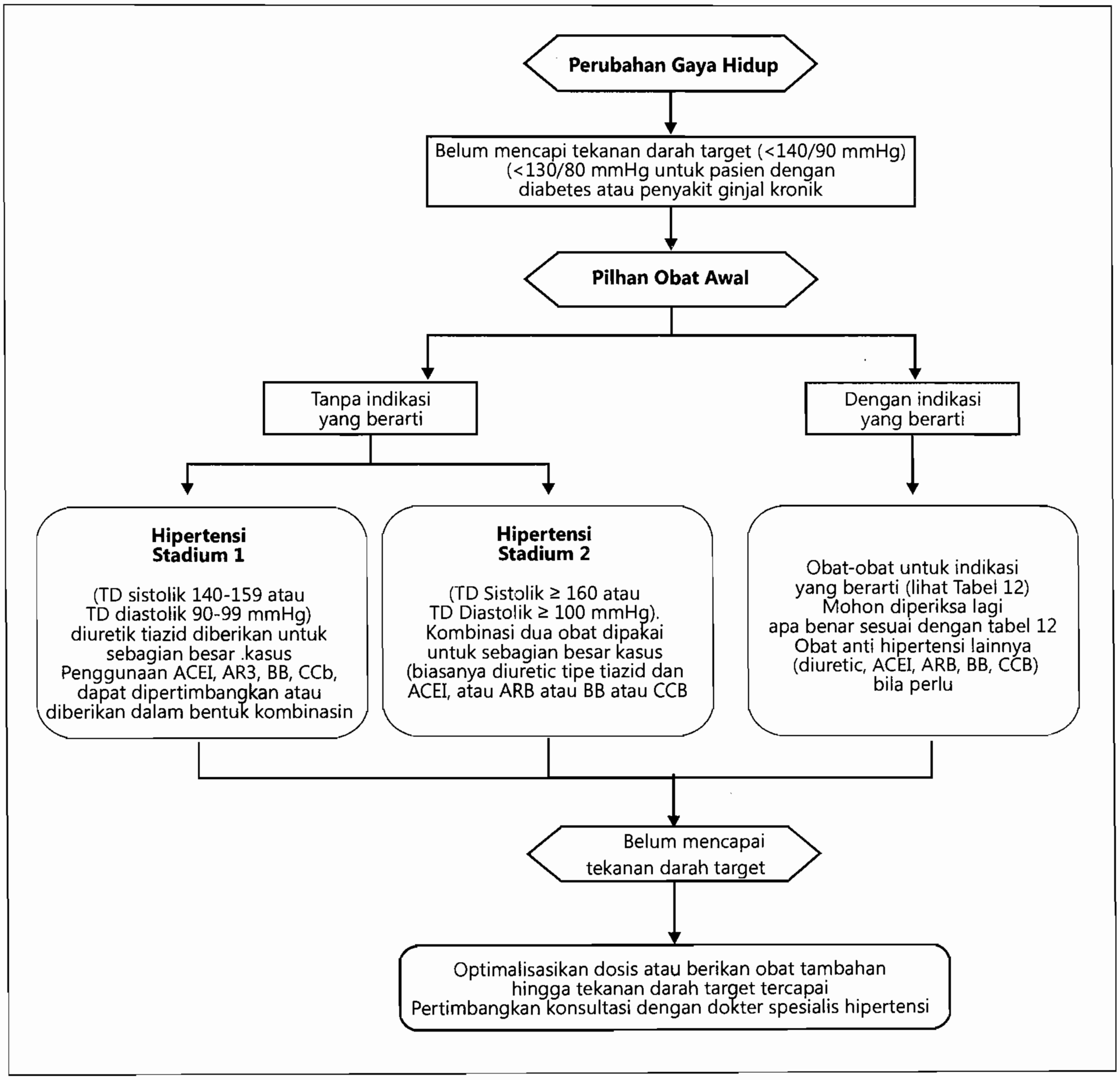
Tabel 3. Target Tekanan Darah yang Harus Dicapai dari Berbagai *Guideline*

Guidelines	**Hipertensi Tidak Berkomlikasi**	**Diabetes**	**Penyakit Ginjal Kronik**
USA (JNC VII [2003])	<140/90 mmHg	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
Eropa (ESH 2007)	<140/90 mmHg Atau lebih rendah	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
Cina (CSH 2005)	<140/90 mmHg (TDS ≤ 150 mmHg untuk usia tua)	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
WHO-ISH 2003	TDS < 140 mmHg	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
BHS IV 2004	<140/85 mmhg	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg

Tabel 4. Pilihan Pertama Obat Anti Hipertensi, Menurut : JNC 7, ESH-ESC 2007, WHO-ISH 2003, BHS-NICE 2006, BHS-NICE 2011

JNC 7	ESH-ESC 2007	WHO-ISH 2003	BHS-NICE 2006	BHS-NICE 2011
Thiazid Diuretik	Salah satu (A,A,B,C,D)	Diuretik dosis rendah	A /CD	A atau C
2 obat kombinasi	2 obat kombinasi	-	-	-
Sesuai indikasi yang memaksa	Sesuai indikasi yang memaksa	Sesuai indikasi yang memaksa	Sesuai indikasi yang memaksa	Sesuai indikasi yang memaksa

JNC VII 2003, ESH-ESC 2007, WHO-ISH 2003, BHS-NICE 2006, BHS-NICE 2011


Perubahan Gaya Hidup
Belum mencapi tekanan darah target (<140/90 mmHg) (<130/80 mmHg untuk pasien dengan diabetes atau penyakit ginjal kronik
Pilhan Obat Awal
Tanpa indikasi yang berarti
Dengan indikasi yang berarti
Hipertensi Stadium 1
(TD sistolik 140-159 atau TD diastolik 90-99 mmHg) diuretik tiazid diberikan untuk sebagian besar .kasus Penggunaan ACEI, AR3, BB, CCb, dapat dipertimbangkan atau diberikan dalam bentuk kombinasin
Hipertensi Stadium 2
(TD Sistolik ≥ 160 atau TD Diastolik ≥ 100 mmHg). Kombinasi dua obat dipakai untuk sebagian besar kasus (biasanya diuretic tipe tiazid dan ACEI, atau ARB atau BB atau CCB
Obat-obat untuk indikasi yang berarti (lihat Tabel 12) Mohon diperiksa lagi apa benar sesuai dengan tabel 12 Obat anti hipertensi lainnya (diuretic, ACEI, ARB, BB, CCB) bila perlu
Belum mencapai tekanan darah target
Optimalisasikan dosis atau berikan obat tambahan hingga tekanan darah target tercapai Pertimbangkan konsultasi dengan dokter spesialis hipertensi

Gambar 15. Algoritme pengobatan hipertensi menurut *guideline* JNC 7

Selanjutnya ikuti algoritme pengobatan hipertensi menurut *guideline* ESH-ESC 2007 yang mana merupakan hasil revisi tahun 2003, ialah bila hipertensi sudah termasuk *high* atau *very high CV risk* maka dianjurkan pengobatan langsung dengan dua obat atau lebih (Gambar 16).[33]

Skema pada gambar 17 adalah strategi terapi ABCD hipertensi menurut BHS IV. Sebenarnya terapi ABCD ini mengikuti konsep Laragh yang mana bila pasien hipertensi usia muda, maka obatnya A (ACE-I dan ARB) dan BB (beta bloker). Sedang pada hipertensi pasien tua (*erderly hypertension*) obatnya ialah CCB (*calcium channel blocker*) dan D (*diuretic*).[5,30]

Tabel 5. Target Rekomendasi Tekanan Darah Menurut *Guideline* AHA 2007 untuk *high risk hypertension*

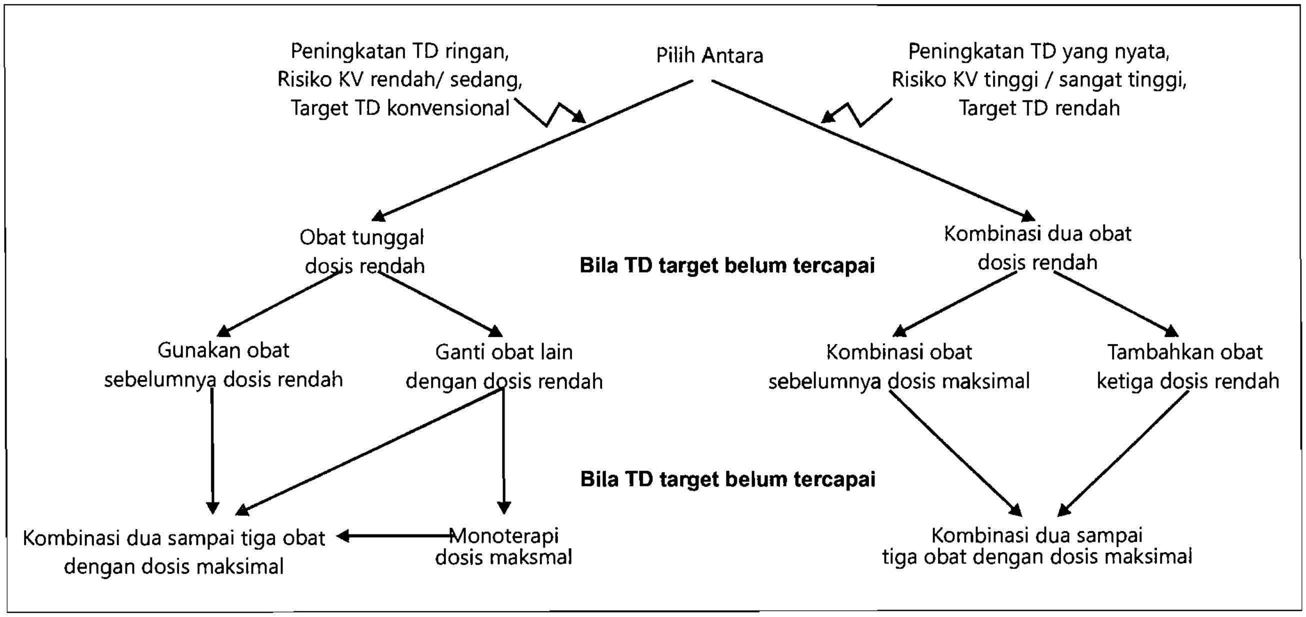
Pencegahan umum untuk semua penderita	**< 140/90 mmHg**
Penderita dengan diabetes, penyakit ginjal kronik, penyakit jantung koroner (infark miokard, angina stabil, angina tidak stabil), penyakit vaskular aterosklerotik non koroner (stroke iskemik, TIA, PAD, aneurisma aorta abdomen), skor risiko Framingham ≥ 10%	< 130/80 mmHg
Penderita dengan gangguan ventrikel kiri (gagal jantung)	< 120/80 mmHg

(AHA 2007)

Tabel 6. Pengobatan Hipertensi Menurut Guideline ESH-ESC 2007

Faktor risiko lainnya, kerusakan organ target atau penyakit	**Normal TD Sistolik 120-129 atau TD Diastolik 80-84**	**NormalTinggi TD Sistolik 130-139 atau TD Diastolik 85-89**	**HT Derajat 1 TD Sistolik 140-159 atau TD Diastolik 90-99**	**HT Derajat 2 TD Sistolik 160-179 atau TD Diastolik 100.109**	**HT Gerajat 3 TD Sistolik ≥180 atau TD Diastolik ≥ 110**
Tanpa faktor risiko	■	■	▨	Risiko tambahan sedang	■
1-2 faktor risiko	▨	▨	Risiko tambahan sedang	Risiko tambahan sedang	■
≥3 faktor risiko, kerusakan organ target, DM atau MS	Risko tambahan sedang	■	■	■	■
Penyakit kardiovaskular atau ginjal	■	■	■	■	■

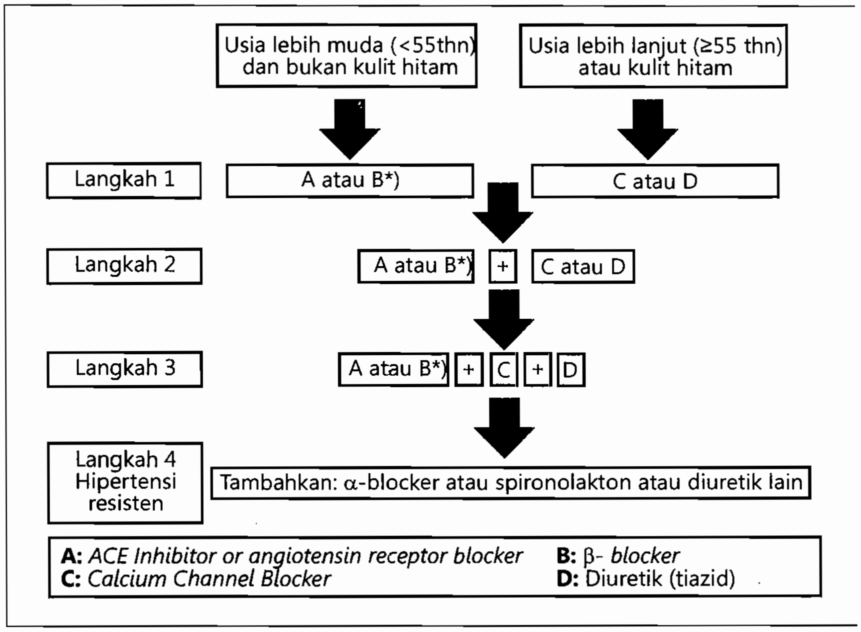
▨Risiko umum Risiko tambahan rendah Risiko tambahan sedang ▨Risiko tambahan tinggi ■Risiko tambahan sangat tinggi


Peningkatan TD ringan,
Risiko KV rendah/ sedang,
Target TD konvensional
Pilih Antara
Peningkatan TD yang nyata,
Risiko KV tinggi / sangat tinggi,
Target TD rendah
Obat tunggal dosis rendah
Bila TD target belum tercapai
Kombinasi dua obat dosis rendah
Gunakan obat sebelumnya dosis rendah
Ganti obat lain dengan dosis rendah
Kombinasi obat sebelumnya dosis maksimal
Tambahkan obat ketiga dosis rendah
Bila TD target belum tercapai
Kombinasi dua sampai tiga obat dengan dosis maksimal
Monoterapi dosis maksmal
Kombinasi dua sampai tiga obat dengan dosis maksimal

Gambar 16. Pengobatan hipertensi menurut guideline ESH-ESC 2007 (hasil revisi *guideline* 2003) : segera mulai pengobatan kombinasi pada kelompok *high and very high risk.*

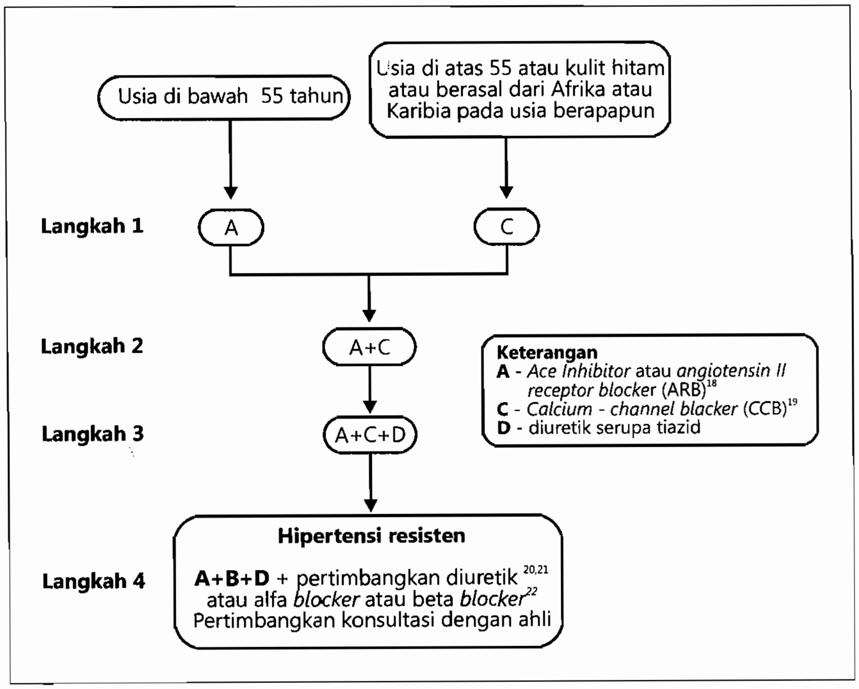
Akan tetapi pada *guideline* BHS–NICE 2006 langkah terapi ABCD tersebut diatas dirubah menjadi ACD dan pada tahun 2011 dirubah lagi menjadi AC sehingga langkah-langkahnya menjadi seperti skema gambar 18.[5,38,39]

Mengacu kepada studi ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), maka pada *guideline* BHS-NICE 2011, BB dikeluarkan dari pilihan awal untuk pengobatan hipertensi. Namun pada *guideline* CHEP 2011 BB dipakai sebagai pilihan awal pengobatan yaitu hanya pada penderita umur di bawah 60 tahun. BB juga tetap bisa


Usia lebih muda (<55thn) dan bukan kulit hitam
Usia lebih lanjut (≥55 thn) atau kulit hitam
Langkah 1
A atau B*)
C atau D
Langkah 2
A atau B*) + C atau D
Langkah 3
A atau B*) + C + D
Langkah 4 Hipertensi resisten
Tambahkan: α-blocker atau spironolakton atau diuretik lain
A: ACE Inhibitor or angiotensin receptor blocker
B: β- blocker
C: Calcium Channel Blocker
D: Diuretik (tiazid)

Gambar 17. Rekomendasi *British Hypertension Society* (2004) dalam mengkombinasi obat anti hipertensi

* Terapi kombinasi dengan B dan D dapat memicu kejadian diabetes dibandingkan dengan terapi kombinasi lainnya


Usia di bawah 55 tahun
Usia di atas 55 atau kulit hitam atau berasal dari Afrika atau Karibia pada usia berapapun
Langkah 1
A
C
Langkah 2
A+C
Langkah 3
A+C+D
Keterangan
A - Ace Inhibitor atau angiotensin II receptor blocker (ARB)18
C - Calcium - channel blacker (CCB)19
D - diuretik serupa tiazid
Langkah 4
Hipertensi resisten
A+B+D + pertimbangkan diuretik 20,21 atau alfa blocker atau beta blocker22
Pertimbangkan konsultasi dengan ahli

Gambar 18. Pengobatan hipertensi menurut *guideline* BHS-NICE 2011 dipakai bila ada indikasi yang memaksa (*compelling indication*) misalnya penyakit jantung kongestif dan penyakit jantung koroner (Gambar 19).[6,39,41]

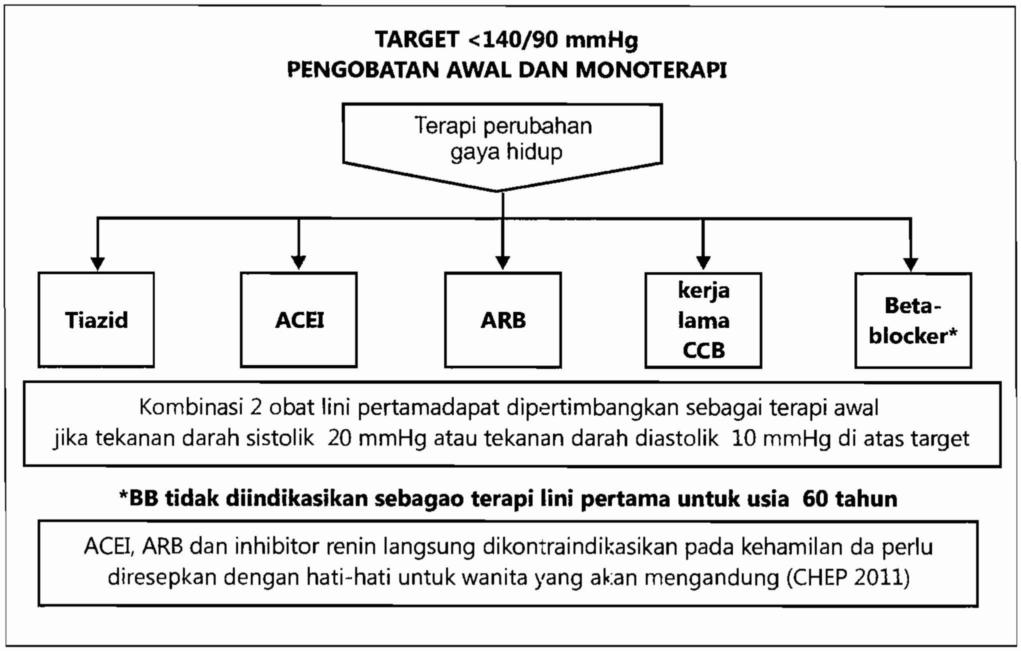
Gambar 19. Pengobatan hipertensi menurut *guideline* CHEP 2011 untuk hipertensi tanpa *compelling indications*, BB dapat dipakai sebagai pilihan pertama obat anti hipertensi pada penderita usia di bawah 60 tahun

Sekali lagi pada *guideline* : WHO-ISH, ESH-ESC, JNC 7 telah sepakat obat pilihan pertama adalah thiazide diuretik. Boleh diberikan secara monoterapi atau kombinasi dengan obat anti hipertensi yang lain.[2,3,4] Tetapi tidak menolak opini untuk menggunakan obat anti hipertensi lain sebagai monoterapi untuk pilihan pertama. Obat-obat anti hipertensi yang sudah berbukti klinis ialah ACE-I, ARB, beta bloker, *calcium channel blocker*, diuretik. ESH-ESC 2009 memasukkan obat baru DRI (*direct renin inhibitor*) yaitu *aliskiren* untuk tekanan darah sistolik dan diastolik sebagai monoterapi atau kombinasi dengan diuretik, CCB, ACE-I/ARB.[36] Tentang beta bloker, berdasarkan studi ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), LIFE, INVEST (*The International Verapamil-Trandolapril Study*), maka BHS/NICE menempatkan pada pilihan keempat, tetapi *guideline* yang lain tetap merekomendasikan seperti yang tertulis di *guideline* karena terbukti bisa mencegah kejadian kardiovaskular dan *heart failure* dibanding obat-obat anti hipertensi yang lain, terutama yang dengan *recent coronary event*.[23,39,41,42] ACE-I/ARB mempunyai proteksi yang lebih karena kemampuannya yang disebut *beyond blood pressure lowering effect* sehingga semua *guideline* merekomendasikan menggunakan obat tersebut untuk *high risk patient*. CCB lebih bermanfaat untuk mencegah stroke, disamping kemampuannya menurunkan tekanan darah seperti anti hipertensi yang lain.[6,40]

Guideline yang terbaru yang sudah tersedia di tahun 2011 dan sudah diterbitkan ialah dari CHEP 2011 (*Canadian Hypertension Education Program*) dan BHS-NICE 2011 (*British Hypertension Society-National Institute for Health and Clinical Excellence*). JNC 8 dikabarkan akan terbit tahun depan (2012).[6,39]

Terapi Kombinasi

ESH-ESC 2007 merekomendasi, dua obat dapat langsung diberikan sebagai terapi awal untuk yang diklasifikasikan sebagai *high* atau *very high cardiovascular risk*. WHO dan JNC 7 juga memberi rekomendasi yang sama terutama untuk tambahan obat kedua pada hipertensi dengan tekanan darah 20 mmHg di atas sistolik *blood pressure goal* atau 10 mmHg di atas diastolik *blood pressure goal* atau yang dengan *compelling indications*.[2,3,33] CHEP 2011 menganjurkan memberi satu tablet yang sudah berisi dua obat (*single pill*) daripada masing-masing obat diberikan secara terpisah.[6] Walaupun semua *guideline* sangat merekomendasi pengobatan dengan cara kombinasi tetapi hanya *guideline* ESH-ESC 2007 saja yang dengan tegas merekomendasi efek sinergistik obat-obat tersebut dengan tata laksana seperti gambar 20.[33]

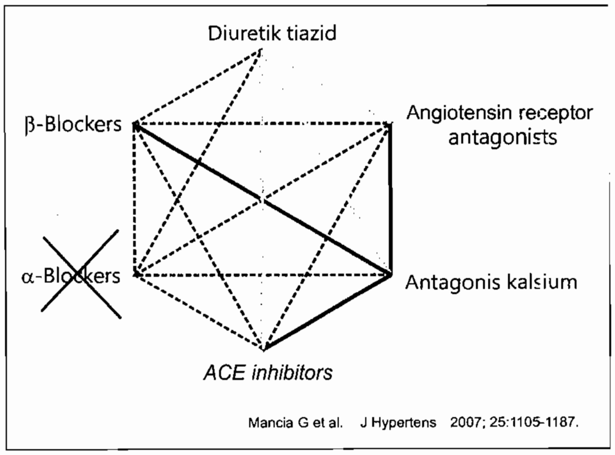

TARGET <140/90 mmHg
PENGOBATAN AWAL DAN MONOTERAPI
Terapi perubahan gaya hidup
Tiazid
ACEI
ARB
kerja lama CCB
Beta-blocker*
Kombinasi 2 obat lini pertamadapat dipertimbangkan sebagai terapi awal jika tekanan darah sistolik 20 mmHg atau tekanan darah diastolik 10 mmHg di atas target
*BB tidak diindikasikan sebagao terapi lini pertama untuk usia 60 tahun
ACEI, ARB dan inhibitor renin langsung dikontraindikasikan pada kehamilan da perlu diresepkan dengan hati-hati untuk wanita yang akan mengandung (CHEP 2011)

Gambar 19. Pengobatan hipertensi menurut *guideline* CHEP 2011 untuk hipertensi tanpa *compelling indications*, BB dapat dipakai sebagai pilihan pertama obat anti hipertensi pada penderita usia di bawah 60 tahun

ESH-ESC 2007 merekomendasi pilihan diuretik adalah indapamide, sebab merupakan diuretik yang unik karena mampu memberi natriuresis tanpa diuresis serta dapat memberi proteksi vaskular seperti CCB. Kombinasi berikutnya yang direkomendasi ialah ACE inhibitor diwakili perindopril dan CCB diwakili amlodipin sesuai dengan hasil studi ASCOT dimana kombinasi ini mempunyai nilai proteksi yang lebih baik.[33,41]

Guideline ESH-ESC 2007 juga merekomendasikan kombinasi yang baik ialah ACE-I, CCB dan diuretik thiazid (terutama indapamide) : lihat segitiga abu-abu (Gambar 21).[33,34]

Selanjutnya untuk memilih obat-obat farmakoterapi yang sesuai indikasi dan direkomendasi *guideline*, dapat dipilih di tabel 7.[43]



Mancia G et al. J Hypertens 2007; 25:1105-1187.

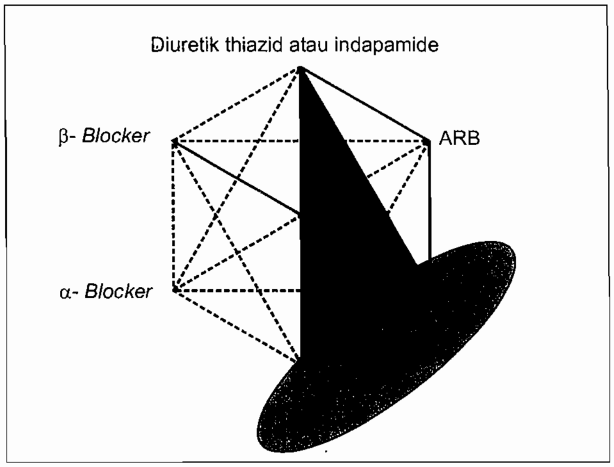
Gambar 20. Memilih obat-obat kombinasi yang sinergik untuk mencapai target hipertensi menurut ESH-ESC 2007

Tabel 8 adalah ringkasan penatalaksanaan, serta langkah-langkah selanjutnya untuk mengobati pasien hipertensi sesuai dengan stadium dan indikasi yang memaksa bila ada TOD.

KOMPLIKASI

Hubungan kenaikan tekanan darah dengan risiko PKV berlangsung secara terus menerus, konsisten dan independen dari faktor-faktor risiko yang lain. Pada jangka lama bila hipertensi tidak dapat turun stabil pada kisaran target normo tensi pasti akan merusak organ-organ terkait (TOD) pada Gambar 22.[44]

Penyakit kardiovaskular utamanya hipertensi tetap menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia.[45] Risiko komplikasi ini bukan hanya tergantung kepada kenaikan tekanan darah yang terus menerus, tetapi juga tergantung bertambahnya umur penderita (Gambar 23 dan 24).[40]



Gambar 21. Menurut *guideline* ESH-ESC 2007, rekomendasi pilihan ialah area segitiga abu-abu, kombinasi ACE-I, CCB dan diuretik (terutama indapamide)

Kenaikan tekanan darah yang berangsur lama juga akan merusak fungsi ginjal seperti nampak pada hasil meta analisis dari Bakris (Gambar 25). Makin tinggi tekanan darah, makin menurun laju filtrasi glomerulus sehingga akhirnya menjadi penyakit ginjal tahap akhir.[46]

Karena tingginya tekanan darah adalah faktor risiko independen yang kuat untuk merusak ginjal menuju penyakit ginjal tahap akhir (PGTA), maka untuk mencegah progresifitas menuju PGTA, usahakanlah mempertahankan tekanan darah pada kisaran 120/80 mmHg (Gambar 26).[47,48]

PENCEGAHAN

Sebagaimana diketahui pre hipertensi bukanlah suatu penyakit, juga bukan sakit hipertensi, tidak diindikasikan untuk diobati dengan obat farmasi, bukan target pengobatan hipertensi, tetapi populasi pre hipertensi adalah kelompok yang berisiko tinggi untuk menuju kejadian penyakit kardiovaskular. Di populasi USA, menurut NHANES 1999-2000, insiden pre hipertensi sekitar 31%.[8]

Populasi pre hipertensi ini diprediksi pada akhirnya akan menjadi hipertensi permanen, sehingga pada populasi ini harus segera dianjurkan untuk merubah gaya hidup (*lifestyle modification*) agar tidak menjadi progresif ke TOD.[49]

Rekomendasi Gaya Hidup yang Harus Ditaati Menurut CHEP 2011

Untuk mencegah risiko menjadi hipertensi, dianjurkan untuk menurunkan asupan garam sampai di bawah 1500 mg/hari. Diet yang sehat ialah bilamana dalam makanan

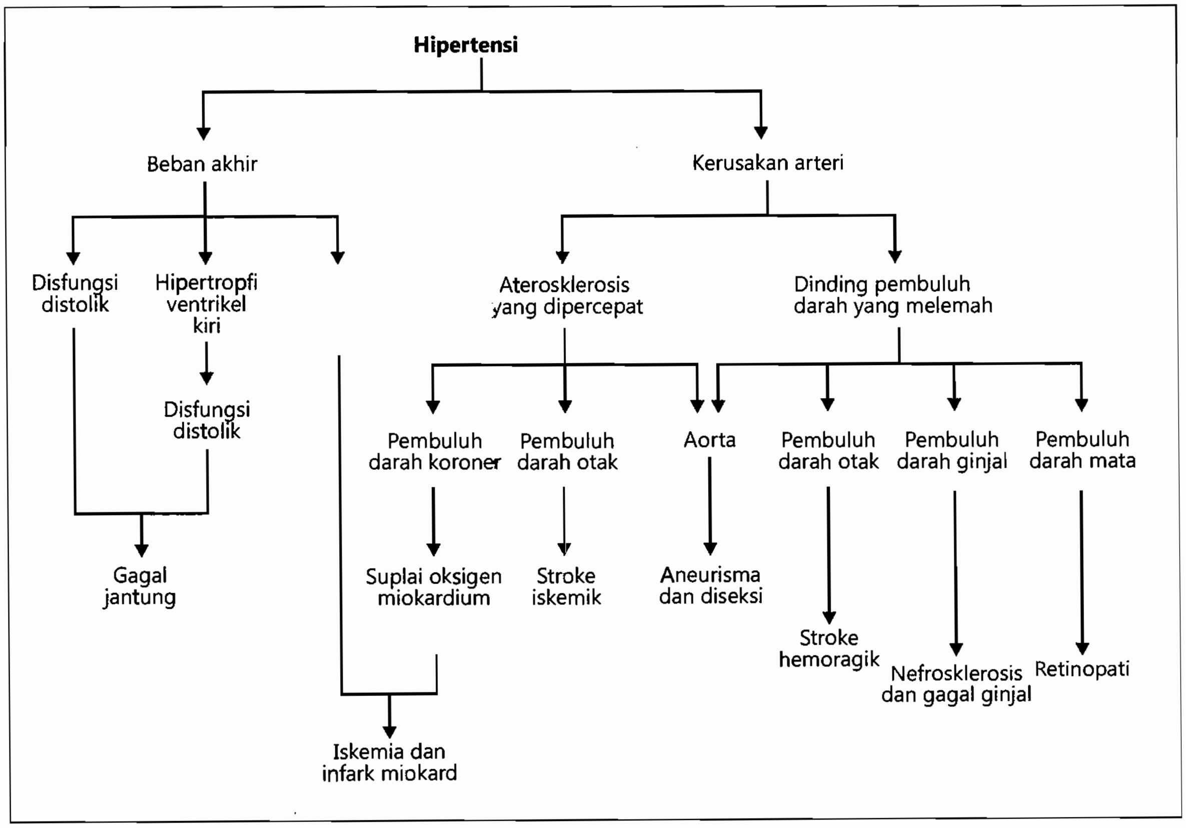
Tabel 7. Penggunaan Obat-Obat Farmakologi Anti Hipertensi Sesuai dengan Kelas, Dosis, Indikasi dan Kontraindikasi

Kelas Obat	Contoh	Total dosis harian yang lazim* (Frekuensi dosis/ hari)	Indikasi Lain	Kontraindikasi/peringatan
Diuretik				
Tiazide	Hidroklorotiazid	6.25-50 mg (1-2)		Diabetes, dislipidemia, hiperurisemia, gout, Hipokalemia
	Klortalidon	25-50 mg (1)		
Loop diuretics	Furosemid	40-80 mg (2-3)	GJK akibat disfungsi sistolik, gagal ginjal	Diabetes, dislipidemia, hiperurisemia, gout, Hipokalemia
	Asam etakrinat	50-100 mg (2-3)		
Antagonis aldosteron	Spironolakton	25-100 mg (1-2)	GJK akibat disfungsi sistolik, aldosteronisme primerl	Gagal ginjal, hiperkalemia
	Eplerenon	50-100 mg (1-2)		
Hemat K^+	Amiloride	5-10 mg (1-2)		Gagal ginjal, hiperkalemia
	Triamterene	50-100 mg (1-2)		
Beta *blockers*				
Kardioselektif	Atenolol	25-100 mg (1)	Angina, GJK akibat disfungsi sistolik, pasca infark miokardium, sinus takikardia, takiaritmia ventrikular	Asma, PPOK, Blok jantung derajat ke-2 atau ke-3, sindrom sick-sinus
	Metoprolol	25-100 mg (1-2)		
Non-selektif	Propranolol	40-160 mg (2)		
	Propranolol LA	60-180 (1)		
Kombinasi alfa/ beta	Labetalol	200-800 mg (2)	? Pasca infark miokardium, GJK	
	Karvedilol	12.5-50 mg (2)		
Alpha antagonists				
Selektif	Prazosin	2-20 mg (2-3)	Protatisme	
	Doxazosin	1-16 mg (1)		
	Terazosin	1-10 mg (1-2)		
Non-selektif	Fenoksibenzamin	20-120 mg (2-3)	Feokromositoma	
Simpatolitik				
Sentral	Klonidine	0.1-0.6 mg (2)		
	Clonidine patch	0.1-0.3 mg (1/ minggu)		
	Metildopa	250-1000 mg (2)		
	Reserpin	0.05-0.25 mg (1)		
	Guanfasin	0.5-2 mg (1)		
ACE inhibitors	Kaptopril	25-200 mg (2)	Pasca Infark Miokardium, sindrom koroner, GJK, dengan fraksi ejeksi rendah, nefropati	Gagal ginjal akut, stenosis arteri ginjal bilateral, kehamilan, hiperkalemia
	Lisinopril	10-40 mg (1)		
	Ramipril	2.5-20 mg (1-2)		
antagonis Angiotensin II	Losartan	25-100 mg (1-2)	GJK dengan fraksi ejeksi rendah, nefropati, batuk yang disebabkan oleh *ACE inhibitor*	Gagal ginjal, stenosis arteri ginjal bilateral, kehamilan, hiperkalemia
	Valsartan	80-320 mg (1)		
	Kandesartan	2-32 mg (1-2)		
Inhibitors renin	Aliskiren	150-300 mg (1)	Nefropati diabetik	Kehamilan
Antagonis kalsium				
Dihidropiridin	Nifedipin (kerja lama)	30-60 mg (1)		
Nondihidropiridin	Verapamil (kerja lama)	120-360 mg (1-2)	Pasca Infark Miokardium, takikardia supraventrikular, angina	Blok jantung derajat ke-2 atau ke-3
	Diltiazem (kerja lama)	180-420 mg (1)		
Direct vasodilators	Hidralazin	25-100 mg (2)		Penyakit arteri koroner berat
	Minoxidil	2.5-80 mg (1-2)		

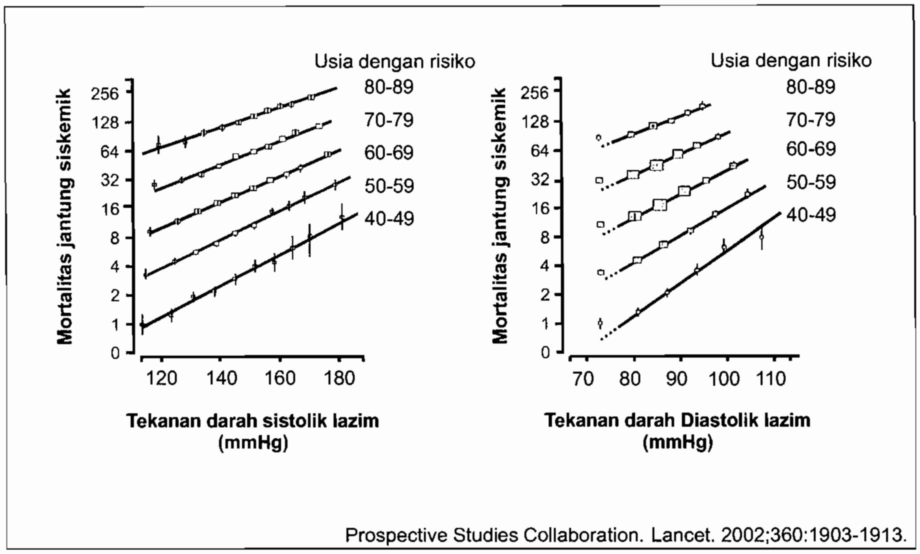
Singkatan: ACE, angiotensin-converting enzyme; CHF, congestive heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MI, myocardial infarction. (Longo, 2011)

Tabel 8. Ringkasan Penatalaksanaan

1. Mulailah dengan menyingkirkan adanya hipertensi sekunder, mengklarifikasi dan mengobati faktor risiko kardiovaskular, mencari dan evaluasi TOD.
2. Jangan lupa selalu mulai dengan perubahan gaya hidup (*lifestyle changes*).
3. Obat anti hipertensi yang dipilih hendaknya mengikuti guideline yang terbaru dan disesuaikan dengan beratnya hipertensi (staging) yang ada serta disesuaikan dengan *compelling indication* (indikasi yang memaksa).
4. Umumnya mulai dengan thiazide (diuretik), sendirian atau dikombinasi dengan obat kelas anti hipertensi yang lain.
5. Kebanyakan harus menggunakan dua atau lebih obat anti hipertensi (kalau bisa *single pill*) untuk mencapai target tekanan darah.
6. Hipertensi adalah faktor risiko untuk strok, PJK, PGK dan retinopati.
7. Hipertensi memang sangat sering dijumpai dan kebanyakan tidak terkontrol.
8. Target tekanan darah (hipertensi tidak berkomplikasi) 140/90 mmHg, pada DM, PGK 130/80 mmHg, proteinuria 125/75 mmHg.
9. Perhatikan indikasi yang memaksa (*compelling indications*) :
   Hipertensi dengan gagal jantung obatnya D, BB, ACE-I/ARB, aldosteron antagonis; hipertensi dengan riwayat infark miokrad obatnya BB, ACE-I/ARB, aldosteron antagonis; hipertensi dengan risiko tinggi PJK obatnya D, BB, ACE-I, CCB; hipertensi dengan diabetes obatnya ACE-I, ARB, CCB, D, BB; hipertensi dengan PGK obatnya ACE-I, ARB, kombinasi ACE-I dan ARB (khusus untuk proteinuria); hipertensi dengan stroke obatnya ACE-I, D (pilihannya perindopril dan indapamide).
10. Kombinasi ACE-I dan ARB hanya untuk gagal jantung berat dan proteinuria nefropati dengan pengawasan yang ketat. ACE-I setara dengan ARB bisa untuk sebagian besar hipertensi, kombinasi ACE-I dan CCB non dihidropiridin lebih disukai daripada kombinasi ACE-I dan diuretik terutama untuk kelompok *high risk* (CHEP 2011).

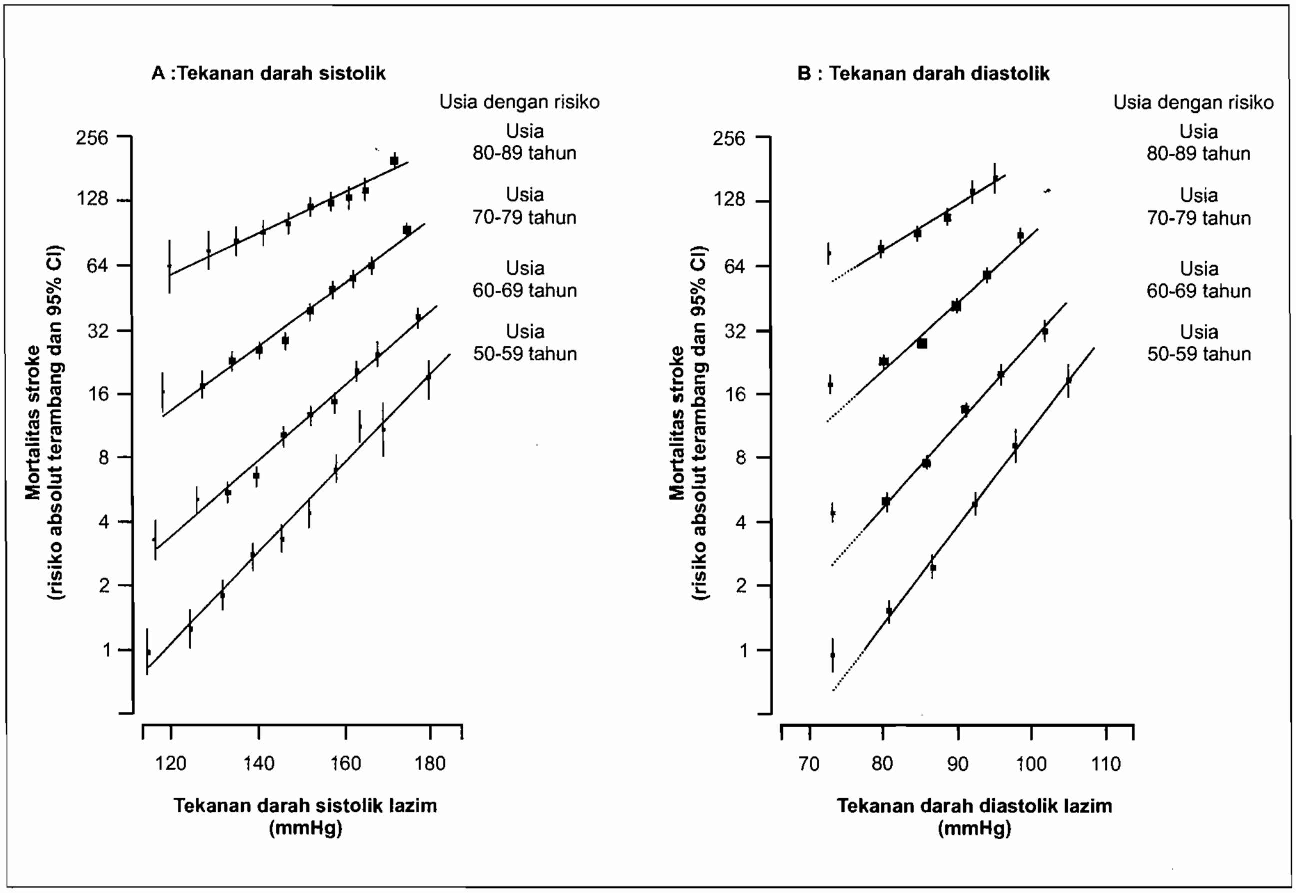

Hipertensi
Beban akhir
Kerusakan arteri
Disfungsi distolik
Hipertropfi ventrikel kiri
Disfungsi distolik
Gagal jantung
Aterosklerosis yang dipercepat
Dinding pembuluh darah yang melemah
Pembuluh darah koroner
Pembuluh darah otak
Aorta
Pembuluh darah otak
Pembuluh darah ginjal
Pembuluh darah mata
Suplai oksigen miokardium
Stroke iskemik
Aneurisma dan diseksi
Stroke hemoragik
Nefrosklerosis dan gagal ginjal
Retinopati
Iskemia dan infark miokard

Gambar 22. Komplikasi hipertensi yang tidak diobati mencapai target

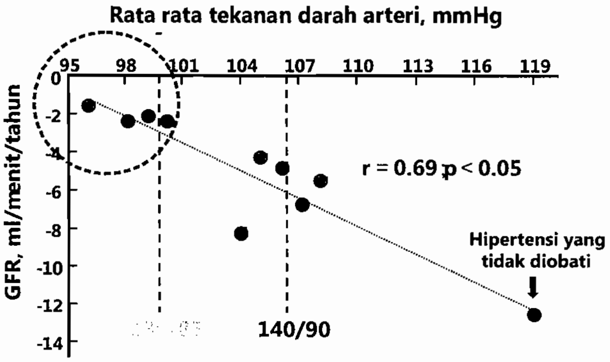


Prospective Studies Collaboration. Lancet. 2002;360:1903-1913.

Gambar 23. Berawal dari tekanan darah 115/75 mmHg, setiap peningkatan 20/10 mm Hg akan menambah risiko mortalitas penyakit jantung iskemik



Gambar 24. Berawal dari tekanan darah 115/75 mmHg, setiap peningkatan 20/10 mm Hg akan menambah risiko mortalitas stroke



Bakris GL et al, Am J Kidney Dis 2000; 36: 646

Gambar 25. Meta analisis (9 studi) hubungan kenaikan tekanan darah dengan mundurnya laju filtrasi glomerulus (LFG/GFR)

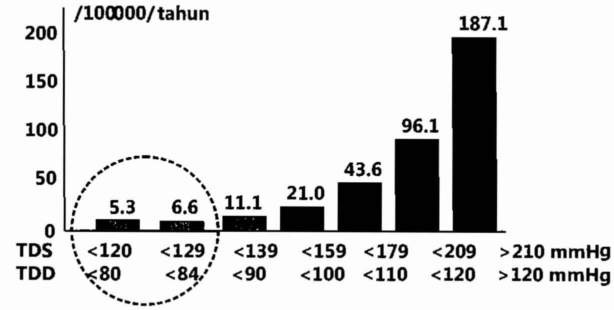
sehari-hari kaya dengan buah-buahan segar, sayuran, rendah, lemak, makanan yang kaya serat (*soluble fibre*), protein yang berasal dari tanaman, juga harus tidak lupa olah raga yang teratur, tidak mengkonsumsi alkohol, mempertahankan berat badan pada kisaran BMI 18,5 – 24,9 kg/m2, mengusahakan lingkar perut pada kisaran laki-laki ≤ 102 cm (Asia < 90 cm), wanita < 88 cm (Asia < 80 cm), harus tidak merokok dimanapun/kapanpun.[6]

Menurut CHEP 2011, bila kita berhasil menurunkan natrium dari 3500 mg ke 1700 mg, kita akan mendapat keuntungan berupa :[6]

- Hipertensi bisa berkurang sekitar 1 juta
- Pasien yang berkunjung ke dokter untuk mengobati hipertensi bisa berkurang 5 juta
- Penghematan biaya pelayanan kesehatan 430 sampai 540 juta dolar US per tahun terkait menurunnya kunjungan ke dokter, biaya obat dan laboratorium untuk hipertensi
- Menyederhankan jumlah obat anti hipertensi
- Penurunan penyakit kardiovaskular sampai 13%
- Penghematan biaya pelayanan kesehatan total sampai lebih dari 1,3 milyar dolar US per tahun

Nasihat untuk olah raga adalah sebagai berikut : frekuensi tujuh kali per minggu, intensitas *moderate*, waktu sekitar 30 – 60 menit, tipe aktivitas kardiorespirasi seperti berjalan, joging, bersepeda, berenang yang non kompetitif (olah raga harus diberikan sebagai tambahan terhadap terapi farmakologis).[6]

Studi TROPHY menunjukkan pengobatan pre hipertensi dengan candesartan menurunkan hipertensi *stage* 1 sampai dengan 66% setelah dua tahun. Setelah obat dihentikan, dua tahun kemudian risiko hipertensi *stage* 1 turun 15,68%. Namun belum diuji apakah pemberian candesartan pada pre hipertensi ini cukup *cost effective*.[49] Whelton memberi strategi pencegahan hipertensi sebagai berikut ialah dengan mengupayakan supaya pola kurva distribusi hipertensi sebelum intervensi bergeser ke kurva normo tensi sebelah kiri. Caranya memberikan pengobatan



Gambar 26. Hubungan kenaikan tekanan darah dan risiko menjadi penyakit ginjal tahap akhir menurut MRFIT setelah diikuti selama 16 tahun

Tabel 9. Hasil Meta Analisis Tentang Asupan Natrium

Penurunan rata-rata asupan mg/hari	Penurunan tekanan darah yang hipertensi
1800 mg/hari	5.1/2.7 mmHg
2300 mg/hari	7.2/3.8 mmHg
Penurunan rata-rata asupan mg/hari	**Penurunan tekanan darah yang normotensi**
1700 mg/hari	2.0/1.0 mmHg
2300 mg/hari	3.6/1.7 mmHg

Tabel 10. Ringkasan Terapi Modifikasi Gaya Hidup pada Hipertensi Dewasa.

Intervensi	Target	
Mengurangi makanan yang mengandung garam berlebih	< 2300 mg/hari	
Menurunkan berat badan	BMI <25 kg/m2	
Membatasi alkohol	≤ 2 teguk/hari	
Aktivitas fisik	30-60 menit 4-7 hari/minggu	
Pola diit	Diet DASH	
Berhenti merokok	Kawasan bebas rokok	
Lingkar perut	**Laki**	**Perempuan**
Eropa	<94 cm	<80 cm
Asia	<90 cm	<80 cm

Tabel 11. Dampak Terapi Modifikasi Gaya Hidup Terhadap Tekanan Darah pada Orang Dewasa yang Hipertensi

Intervensi	Intervensi	TDS/TDD
Mengurangi asupan natrium	-1800 mg/hari natrium Hipertensi	-5.1 / -2.7
Menurunkan berat badan	Kehilangan per kg	-1,1 / -0.9
Asupan alkohol	-3,6 teguk/hari	-3,9 / -2.4
Latihan aerobik	120-150 menit/minggu	-4.9 / -3.7
Pola makan	Diet DASH Hipertensi	-11,4 / -5,5

DASH : *Dietary Approaches to Stop Hypertension* yang lebih agresif secara individuil atau pada kelompok yang disebut *high risk hypertension* (tekanan darah tinggi, riwayat keluarga dengan hipertensi, kelompok risiko tinggi, paparan lingkungan yang meningkatkan kemungkinan hipertensi : obesitas, diit tinggi garam, alkohol, inaktifitas fisik).[50]

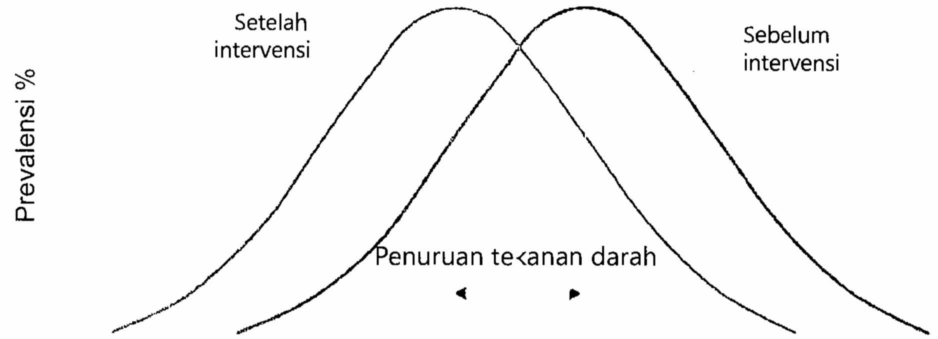
Sebab penurunan tekanan diastolik sebesar 2 mmHg saja dari awal dapat menurunkan risiko prevalensi hipertensi 17%, kejadian stroke 14%, penyakit jantung koroner 6%.[50]

Menurut *guideline* CHEP 2011, bila kita bisa menggeser kurva populasi hipertensi menjadi kurva populasi normotensi, maka risiko penurunan stroke, PKV akan nampak seperti gambar 27.[6]

PROGNOSIS

Hipertensi adalah *the disease cardiovascular continuum* yang akan berlangsung seumur hidup sampai pasien meninggal akibat kerusakan target organ (TOD). Berawal dari tekanan darah 115/75 mmHg, setiap kenaikan sistolik/diastolik 20/10 mmHg risiko morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular akan meningkat dua kali lipat. Hipertensi yang tidak diobati meningkatkan : 35% semua kematian kardiovaskular, 50% kematian stroke, 25% kematian PJK, 50% penyakit jantung kongestif, 25% semua kematian prematur (mati muda), serta menjadi penyebab tersering untuk terjadinya penyakit ginjal kronis dan penyebab gagal ginjal terminal.[6,15,40]

Pada banyak uji klinis, pemberian obat anti hipertensi akan diikuti penurunan insiden strok 35% sampai 40%; infark miokard 20% sampai 25%; dan lebih dari 50% gagal jantung. Diperkirakan penderita dengan hipertensi stadium 1 (TDS, 140-159 mmHg dan/atau TDD, 90-99 mmHg) dengan faktor risiko kardiovaskular tambahan, bila berhasil mencapai penurunan TDS sebesar 12 mmHg yang dapat bertahan selama 10 tahun, maka akan mencegah satu kematian dari setiap 11 penderita yang telah diobati. Namun, belum ada studi terhadap hasil terapi pada penderita pre hipertensi (120-139/80-89 mmHg), meskipun diketahui bahwa dari studi TROPHY pemberian terapi pada pre hipertensi dapat menurunkan terjadinya hipertensi sesungguhnya, walaupun obat telah dihentikan



Penurunan TDS (mmHg)	% Penurunan Mortalitas		
	Stroke	CHD	Total
2	-6	-4	-3
3	-8	-5	-4
5	-14	-9	-7

Adapted from Whelton, P. K. et al. JAMA 2002;288:1882 -1888

Gambar 27. Penurunan mortalitas di populasi setelah berhasil melaksanakan modifikasi gaya hidup selama satu tahun.[40]

REFERENSI

1. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. Kaplan's clinical hypertension. 10th edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2010. p. 44-108.
2. Withworth JA. World Health Organization International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003;21: 1983-92.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52.
4. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.
5. British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: Report of the Fourth Working Party for the British Hypertension Society. J Hum Hypertension. 2004;18:139-85.
6. Evidence-Based Recommendation Task Force of the Canadian Hypertension Education Program 2011. Canadian Hypertension Education Program Recommendation. January 2011.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117: e510-26.
8. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M et al. The Relationship Between Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in the General Population: Findings From NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension 2011;57;160.
9. Klabunde R, Cardiovascular Physiology Concepts, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2005.
10. Lόpez-Sendόn J, Swedberg K, Mcmurray J et al. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:1341-1362.
11. de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA et al. Involvement of the B3 Adrenoceptor in Nebivolol-Induced Vasorelaxation in the Rat Aorta. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;42:232-260.
12. Dzau VJ, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991;121:1244-1263.
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-952.
14. Victor RG. Pathophysiology of Target-Organ Disease:Does Angiotensin II Remain the Key? J Clin Hypertension. 2007;9(11):S4.
15. Dzau VJ, Antman EM, Black HR et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes. Circulation 2006;114:2850-2870.
16. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial Dysfunction : A Marker of Atherosclerotic Risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003, 23:168-175.
17. Willerson JT, Kereiakes DJ. Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 2060-2061.
18. Harrison DG. New Approaches to CV Risk Reduction: Beyond the Numbers: Pathophysiology of CV Risk Factors. [internet]. 2007 [cited 2011 Dec 10]. Available from: Medscape.
19. Kabir MS, Majumder AAS, Chowdhury AW et al. Raised Plasma Homocysteine: An Emerging Risk Factor for Ischaemic Heart Disease. The Journal of Teachers Association 2006; 19 (2): 87-93.
20. Strawn WB, Ferrario CM. Mechanisms linking Angiotensin II and Atherogenesis, *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 505-512.
21. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Suzuki Y, Mezzano S, Plaza JJ, Egido J. Role of the Renin-Angiotensin System in Vascular Disease : Expanding the Field. *Hypertension.* 2001; 38: 1382.
22. Gerstein HC,Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, Hope Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286: 421-6.
23. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:1004-1010.
24. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE, Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (Prevend) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in the general population. Circulation 2002; 106: 1777-82.
25. Palatini P. Microalbuminuria in hypertension. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 208-14.
26. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16: 79-89.
27. Ritz E. Albuminuria and vascular damage -- the vicious twins. N Engl J Med 2003;348:2349-2352.
28. Yogiantoro M. Pidato Pengukuhan: Gagal Ginjal Terminal Bukanlah Sebuah Petaka: Strategi Pencegahan Primer dan Sekunder. Surabaya; 2002.
29. Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. Am J Hypertens. 2003 May;16(5 Pt 1):407-15.
30. *Laragh JH. Abstract, closing summary, and table of contents for Laragh's 2 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension.* Am J Hypertens 2001; 14:1173-7.
31. DiPiro J, Talbert RL, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th ed. Chapter 15: Hypertension. The McGraw-Hill Companies; 2011.
32. Yogiantoro M, Pranawa, Irwanadi C, et al. Bab V Nefrologi Hipertensi: Hipertensi. In : Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Surabaya: Airlangga University Press; 2007. p. 210-217.
33. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007;25:1105-1187.
34. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen C, Pan C, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in

patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829.

35. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.
36. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009, 27:2121-2158.
37. *China Ministry of Health. 2006 Annual Report on Health Statistics. Beijing, China: Peking Union Medical College Publishing House;* 2006.
38. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care; partial update. London: Royal College of Physicians, 2006.
39. Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Management of hypertension: summary of NICE Guidance. BMJ 2011;343:d6255
40. Rosendorrf C, Black HR, Cannon CP e al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007;115(21):2761-2788.
41. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et alfor the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
42. Pepine CJ, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Dec 3;290(21):2805-16.
43. Longo DL, Kasper DL, James JL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. Chapter 247, Hypertensive Vascular Disease; p.2042-2059.
44. McPhee SJ, Hammer GD. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 6th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2006: 301.
45. Kochanek KD, Xu J, Murphy S et al. Deaths: Preliminary Data for 2009. National vital statistics reports; vol 59 no. 4. National Center for Health Statistics. 2011. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_04.pdf.
46. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. J Kidney Dis 2000; 36: 646.
47. Klag MJ,Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334: 13–18.
48. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004;43 (suppl 1):S1-S290.
49. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al; the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med. 2006;354.
50. Whelton PK, He J, Appel LJ et al Primary Prevention of Hypertension: Clinical and Public Health Advisory From the National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002;288:1882-1888.

295

HIPERTENSI PRIMER

Chandra Irwanadi Mohani

PENDAHULUAN

Prevalensi penderita hipertensi terus meningkat dari tahun ketahun dikarenakan meningkatnya usia harapan hidup, jumlah populasi obesitas dan meningkatnya kesadaran masyarakat akan penyakit ini. Dari beberapa penelitian yang ada, masih banyak penderita hipertensi yang belum mendapatkan pengobatan. Pada yang sudah mendapatkan pengobatan dengan obat anti hipertensi, hanya 10-29% (USA, Kanada dan berbagai Negara di Eropa) yang mencapai target yaitu 140/90 mmHg. Hipertensi merupakan faktor risiko terbesar untuk terjadinya penyakit kardiovaskular, menyebabkan 54% dan 47% terjadinya *stroke* dan penyakit jantung iskemia. Penyakit penyerta dan komplikasi yang ditimbulkan oleh hipertensi, akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas, sehingga keadaan ini akan menjadikan masalah di bidang kesehatan.[1,2,3,4]

EPIDEMIOLOGI

Hipertensi ditemukan pada kurang lebih 6% dari seluruh penduduk dunia, dan merupakan sesuatu yang sifatnya umum pada seluruh populasi. Data epidemiologi menunjukkan adanya peningkatan prevalensi hipertensi, dengan meningkatnya harapan hidup atau populasi usia lanjut. Lebih dari separuh populasi diatas usia 65 tahun menderita hipertensi, baik hipertensi sistolik maupun kombinasi sistolik dan diastolik. [3,4]

Interaksi antar individu, ras, suku dan faktor lingkungan menyebabkan peranan genetik sebagai penyebab utama terjadinya hipertensi menjadi sulit ditentukan. Apalagi dengan meningkatnya migrasi penduduk dunia pada akhir abad ini. Pada daerah tertentu seperti daerah Amazon, hampir tidak pernah ditemukan penderita hipertensi, serta tidak didapatkan peningkatan prevalensi hipertensi seiring dengan meningkatnya usia. Terjadi peningkatan prevalensi hipertensi dihampir sebagian besar Asia dan subkontinen India, kecuali Korea dan Jepang dengan peningkatan prevalensi yang melebihi daerah Asia lainnya.[3,4]

Data dari *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (2003-2004) menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi pada orang dewasa dengan usia 18 tahun keatas di Amerika adalah 29.6% atau 58-65 juta penduduk Amerika menderita hipertensi. Berdasarkan analisis multivariat NHANES pada tahun 2003-2004, meningkatnya usia dan indeks massa tubuh, ras kulit hitam non hispanik dan rendahnya pendidikan terkait dengan hipertensi secara bermakna. Di Indonesia berdasarkan survei RISKESDAS pada tahun 2007, prevalensi penderita hipertensi adalah 31.7%, terbanyak di Jawa Timur 37.4% dan terendah di Papua Barat 20.1%. Pada penduduk diatas usia 50 tahun, penderita hipertensi ditemukan lebih banyak pada wanita yaitu 37%, bila dibanding dengan pria yaitu 28%. Sedang pada usia diatas 25 tahun, ditemukan 29% pada wanita dan 27% pada pria. Hipertensi primer itu sendiri merupakan 95% dari seluruh kasus hipertensi.[3,4,5]

DEFINISI

Hipertensi primer adalah tekanan darah 140/90 mmHg atau lebih, pada usia 18 tahun keatas dengan penyebab yang tidak diketahui. Pengukuran dilakukan 2 kali atau lebih dengan posisi duduk, kemudian diambil reratanya, pada 2 kali atau lebih kunjungan.

Ada beberapa klasifikasi dan pedoman penanganan hipertensi, diantaranya *The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), World Heath Organization (WHO), International Society of Hypertension (ISH), European Society of Hypertension (ESH)* dan *European*

Society of Cardiology, British Hypertension Society (BHS) serta *Canadian Hypertension Education Program (CHEP).* [5,6,7,8,9,10]

Berdasar pada JNC 7, klasifikasi tekanan darah adalah:
1. Tekanan darah normal: tekanan sistolik < 120 mmHg dan diastolik < 80 mmHg.
2. Prahipertensi: tekanan sistolik 120-139 mmHg dan diastolik 80-89 mmHg.
3. Hipertensi derajat 1: tekanan sistolik 140-159 mmHg dan diastolik 90-99 mmHg.
4. Hipertensi derajat 2: tekanan sistolik lebih atau sama dengan 160 mmHg dan diastolik lebih atau sama dengan 100 mmHg.

Untuk menghitung secara menyeluruh risiko terjadinya kejadian kardiovaskular, tidak cukup hanya dengan mengetahui diagnosis tekanan darah seseorang. Diperlukan evaluasi lebih lanjut tentang penyakit yang menyertainya dan kerusakan organ target yang terjadi. JNC 7 merekomendasikan intervensi yang bersifat spesifik untuk kesehatan masyarakat berupa penurunan asupan kalori, asam lemak jenuh dan garam, terutama untuk jenis makanan olahan, serta meningkatkan aktifitas fisik dilingkungan sekolah dan masyarakat pada berbagai komunitas. Strategi ini diharapkan dapat menurunkan populasi penderita hipertensi yang akhirnya dapat menurunkan risiko mortalitas dan morbiditas penderita hipertensi.[4,5]

PATOGENESIS

Hipertensi primer merupakan penyakit yang bukan hanya disebabkan oleh satu macam mekanisme, akan tetapi bersifat multi-faktorial, yang timbul akibat dari interaksi dari berbagai macam faktor risiko. Berbagai faktor dan mekanisme tersebut antara lain: faktor genetik dan lingkungan, mekanisme neural, renal, hormonal dan vaskular.[11]

1. Faktor risiko tersebut antara lain: diet dan asupan garam, stres, ras, obesitas, merokok dan genetik.
2. Mekanisme neural: Aktifitas berlebih dari sistim saraf simpatis mempunyai peranan yang penting pada awal terjadinya hipertensi primer. Pada awalnya terjadi peningkatan denyut jantung, curah jantung, kadar norepinefrin (NE) plasma dan urin, berlebihnya NE ditingkat regional, rangsangan saraf simpatis post ganglion dan reseptor α-adrenergik menyebabkan vasokonstriksi di sirkulasi perifer. Meningkatnya aktifitas saraf simpatis ini sulit diukur secara klinis. Pengukuran kadar NE plasma dan denyut jantung tidak dapat dipakai untuk mengukur aktifitas saraf simpatis yang meningkat. Untuk mengukur aktifitas ini dapat dipakai dengan mengukur kadar NE yang berlebih di tingkat regional dengan *radiotracer* dan *microneurography*.[11,12]
3. Mekanisme renal: Ginjal merupakan salah satu faktor yang ikut berperan dalam patogenesis terjadinya hipertensi. Sebaliknya, hipertensi dapat menyebabkan terjadinya kelainan pada ginjal. Dasar dari semua kelainan yang ada pada hipertensi adalah menurunnya kemampuan ginjal untuk mengekskresikan kelebihan natrium yang pada diet tinggi garam.[13,14]
   Retensi natrium dapat meningkatkan tekanan darah melalui dua cara yaitu;
   - *Volume-dependent mechanisms*: autoregulasi dan produksi dari *endogenous quabain-like steroids.*
   - *Volume-independent mechanism*: angiotensin memberikan efek pada sistim saraf pusat, peningkatan aktifitas saraf simpatis, peningkatan kontraktilitas sel otot polos pembuluh darah dan hipertrofi mioblast jantung, peningkatan produksi *nuclear factor* (NF)-κβ, peningkatan ekspresi AT1R diginjal serta peningkatan *transforming growth factor* (TGF)-β.
4. Mekanisme vaskular: Perubahan struktur dan fungsi pembuluh darah kecil dan besar memegang peranan penting saat mulai terjadinya dan progresifitas hipertensi. Pada beberapa keadaan didapatkan peningkatan tahanan pembuluh darah perifer dengan curah jantung yang normal. Terjadi gangguan keseimbangan antara faktor yang menyebabkan terjadinya dilatasi dan konstriksi pembuluh darah.[15,16]
   - Mekanisme vasokonstriksi ditingkat seluler: mekanisme ditingkat seluler juga berperan pada patogenesis hipertensi primer, meskipun tidak didapatkan kelainan pada ginjal. Meningkatnya *cytosolic calcium pathway* menyebabkan terjadinya kontraksi pada otot polos pembuluh darah.
   - Disfungsi endotel: lapisan endotel pembuluh darah merupakan faktor yang sangat berperan dalam menjaga kesehatan pembuluh darah, dan merupakan lapisan utama pertahanan terhadap aterosklerosis dan hipertensi. Keseimbangan tonus pembuluh darah diatur oleh modulator vasodilatasi dan vasokontriksi. Gangguan pada keseimbangan tonus ini juga ikut berperan pada patogenesis hipertensi primer. Adanya disfungsi endotel merupakan penanda yang khas dari suatu hipertensi dan risiko dari suatu kejadian kardiovaskular. Keadaan ini ditandai dengan menurunnya faktor yang menyebabkan relaksasi pembuluh darah yang dihasilkan oleh endotel, seperti *Nitric Oxide* (NO), dan meningkatnya faktor yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi seperti faktor proinflamasi, protrombotik dan *growth factors.*

- Remodeling vaskular: seiring dengan berjalannya waktu, disfungsi endotel, aktivasi neurohormonal, inflamasi vaskular dan meningkatnya tekanan darah akan menyebabkan perubahan pada pembuluh darah/remodeling vaskular yang makin memperberat hipertensi. Gambaran khas dari keadaan ini adalah menebalnya dinding media arteri, sehingga terjadi peningkatan ratio antara media dan lumen, pada arteri besar dan kecil. Sistim renin angiotensin aldosteron (SRAA) merupakan faktor yang dominan yang berperan dalam remodeling ini.

5. Mekanisme hormonal: Aktivasi sistim renin angiotensin aldosteron merupakan salah satu mekanisme penting, yang ikut berperan pada retensi natrium oleh ginjal, disfungsi endotel, inflamasi dan *remodeling* pembuluh darah, juga hipertensi. Renin yang diproduksi terutama oleh sel juxtaglomerulus yang ada diginjal, akan berikatan dengan angiotensinogen yang diproduksi oleh hati, menghasilkan angiotensin (AT) I. Selanjutnya oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang terutama banyak terdapat diparu juga dijantung dan pembuluh darah (tissue ACE), AT I akan diubah menjadi angiotensin (AT) II. Selain itu masih ada jalur alternatif lain. *Chymase* suatu enzim protease serine akan merubah AT I menjadi AT II. Interaksi antara AT II dan reseptor AT1 akan mengaktivasi beberapa mekanisme ditingkat seluler yang ikut berperan dalam terjadinya hipertensi dan percepatan kerusakan pada organ target oleh karena hipertensi itu sendiri. Keadaan lain yang dapat menyebabkan kerusakan target organ antara lain meningkatnya produksi *reactive oxygen species* (ROS), inflamasi vaskular, remodeling jantung dan produksi aldosteron. Selain itu, dari beberapa penelitian terakhir makin banyak bukti bahwa AT II, aldosteron, aktivasi jalur renin dan prorenin dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah yang sehat dan menyebabkan terjadinya hipertensi. Hasil metabolis lain yang berasal dari AT I, seperti AT 1-7 yang mempunyai efek proteksi terhadap pembuluh darah masih dalam penelitian.

Secara tradisional pada SRAA, prorenin merupakan *precursor renin* yang sifatnya inaktif akan berubah lebih dahulu menjadi renin yang aktif, kemudian secara enzimatik akan merubah angiotensinogen menjadi AT I. Pada konsep yang baru, ditemukan reseptor pro(renin) yang bila terikat dengan prorenin dan renin akan mengakibatkan efek toksik langsung pada jantung dan ginjal. Proses ini berjalan secara non-enzimatik. Proses terbentuknya reseptor pro(renin) terpisah dari terbentuknya reseptor AT II. Karenannya kerja reseptor ini tidak dipengaruhi oleh penghambat ACE dan *angiotensin receptor blocker* (ARB)s. Kadar prorenin 100 kali lebih tinggi bila dibanding dengan kadar renin dalam plasma. Untuk melihat aktivitas SRAA secara klinis, dapat diukur kadar *plasma renin activity* (PRA) dan *plasma renin consentration* (PRC).[11]

Pada beberapa penelitian hewan coba, AT II dapat menyebabkan hipertensi melalui aktivasi *NADPH oxidase* dalam sel T yang berada dalam sirkulasi, ginjal dan otak. Ekspresi reseptor AT1 dan *NADPH oxidase* pada sel T memegang peranan yang penting pada terjadinya hipertensi pada tikus coba, dan mungkin pada manusia. AT II akan mengaktivasi *NADPH oxidase* dan meningkatkan produksi ROS pada organ *subfronical*, kemudian memicu aktivasi saraf simpatis ke lien dan kelenjar getah bening, sehingga terjadi sel T dalam sirkulasi. Bersamaan dengan itu, terjadi aktivasi *NADPH oxidase* pada sel T oleh AT II, diikuti dengan meningkatnya ekspresi kemokin pada permukaan sel T. Sel T tersebut akan mengaktivasi *NADPH oxidase* di vaskular dan ginjal, diikuti dengan meningkatnya ROS ditingkat lokal. Sel T yang teraktivasi di *perivascular fat* akan menyebabkan vasokonstriksi dan remodeling vaskular. Sel T yang teraktivasi pada *perivascular fat* juga akan menyebabkan disfungsi ginjal dan retensi natrium.[11,16,17] Beberapa faktor yang mempengaruhi pengendalian tekanan darah antara lain; curah jantung dan tahanan perifer (Gambar 1)

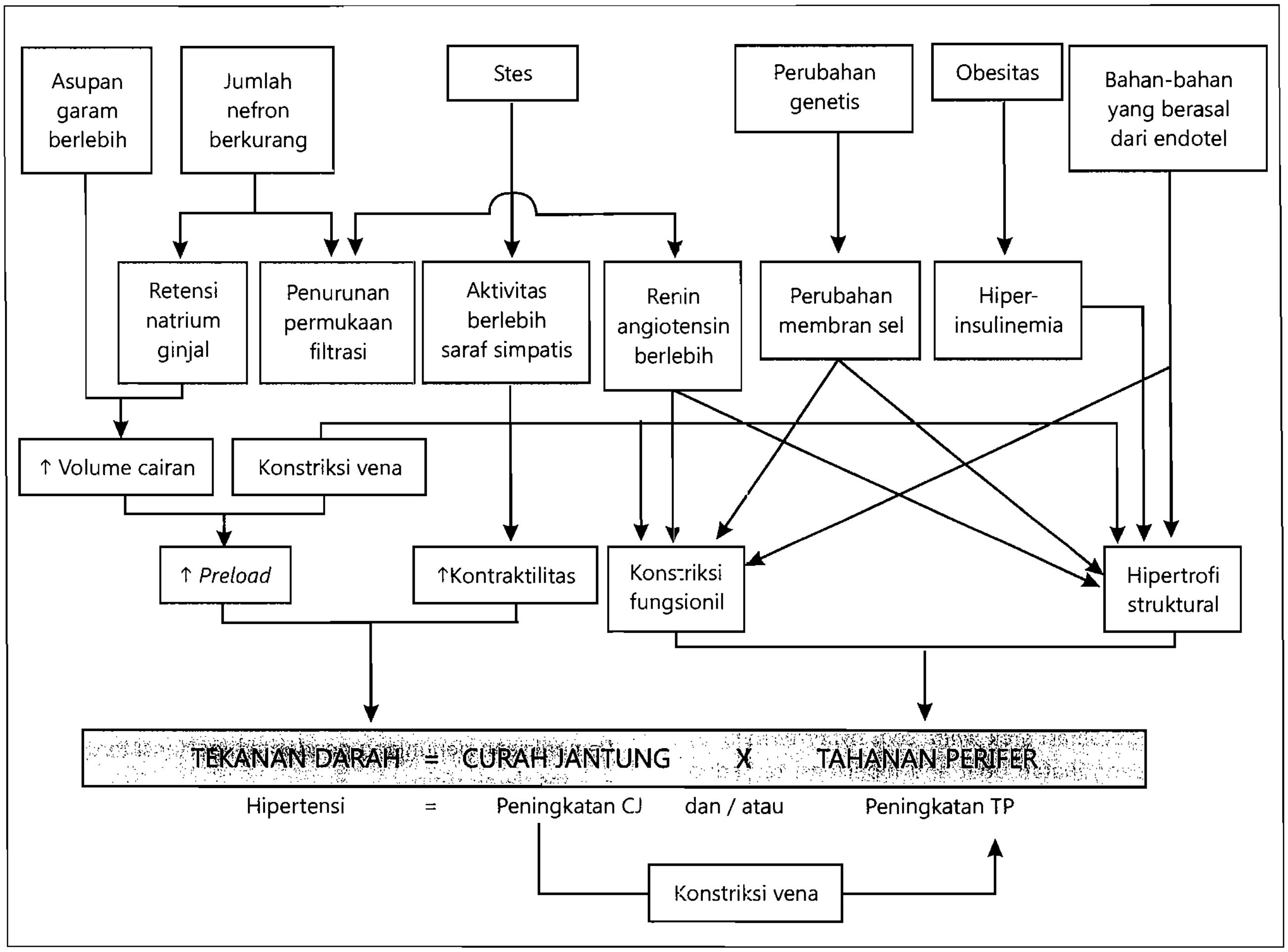
DIAGNOSIS

Evaluasi pada penderita hipertensi bertujuan untuk: 1) menilai pola hidup dan identifikasi faktor-faktor risiko kardiovaskular lainnya atau menilai adanya penyakit penyerta yang mempengaruhi prognosis dan menentukan pengobatan, 2) mencari penyebab kenaikan tekanan darah, 3) menentukan ada tidaknya kerusakan target organ dan penyakit kardiovaskular.[4,20]

Evaluasi pasien hipertensi adalah dengan melakukan anamnesis tentang keluhan pasien, riwayat penyakit dahulu dan penyakit keluarga, pemeriksaan fisis serta pemeriksaan penunjang.

Anamnesis meliputi:

1. lama menderita hipertensi dan derajat tekanan darah
2. indikasi adanya hipertensi sekunder
   - keluarga dengan riwayat penyakit ginjal (ginjal polikistik)
   - adanya penyakit ginjal, infeksi saluran kemih, hematuri, pemakaian obat-obat analgesik dan obat/bahan lain
   - episode berkeringat, sakit kepala, kecemasan, palpitasi (feokomositoma)


Asupan garam berlebih
Jumlah nefron berkurang
Stes
Perubahan genetis
Obesitas
Bahan-bahan yang berasal dari endotel
Retensi natrium ginjal
Penurunan permukaan filtrasi
Aktivitas berlebih saraf simpatis
Renin angiotensin berlebih
Perubahan membran sel
Hiper-insulinemia
↑ Volume cairan
Konstriksi vena
↑ Preload
↑Kontraktilitas
Konstriksi fungsionil
Hipertrofi struktural
TEKANAN DARAH = CURAH JANTUNG X TAHANAN PERIFER
Hipertensi = Peningkatan CJ dan / atau Peningkatan TP
Konstriksi vena

Gambar 1. Faktor-faktor yang berpengaruh pada pengendalian tekanan darah

- episode lemah otot dan tetani (aldosteronisme)

3. faktor-faktor risiko
   - riwayat hipertensi atau kardiovaskular pada pasien atau keluarga pasien
   - riwayat hiperlipidemia pada pasien atau keluarganya
   - riwayat diabetes melitus pada pasien atau keluarganya
   - kebiasaan merokok
   - pola makan
   - kegemukan, intensitas olah raga
   - kepribadian
4. gejala kerusakan organ
   - otak dan mata: sakit kepala, vertigo, gangguan penglihatan, *transient ischemic attacks*, defisit sensoris atau motoris
   - jantung: palpitasi, nyeri dada, sesak, bengkak kaki
   - ginjal: haus, poliuria, nokturia, hematuri
   - arteri perifer: ekstremitas dingin, klaudikasio intermiten
5. pengobatan antihipertensi sebelumnya
6. faktor-faktor pribadi, keluarga dan lingkungan

Pemeriksaan fisik selain memeriksa tekanan darah, juga untuk evaluasi adanya penyakit penyerta, kerusakan organ target serta kemungkinan adanya hipertensi sekunder.[4,20]

Pengukuran tekanan darah:

- pengukuran rutin di kamar periksa dokter/rumah sakit
- pengukuran 24 jam (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring*-ABPM)
- pengukuran sendiri oleh penderita dirumah

Penderita harus bebas dari minuman yang mengandung alkohol, kafein dan merokok paling tidak 30 menit sebelum pemeriksaan tekanan darah. Pengukuran di kamar periksa dilakukan pada posisi duduk dikursi setelah penderita istirahat selama 5 menit, kaki di lantai dan lengan pada posisi setinggi jantung. Ukuran dan peletakan manset menutup 80% dari lingkar lengan, dengan sisi terendah 2.5cm dari *fossa antecubiti* (panjang 12-13 cm, lebar 35 cm untuk standar orang dewasa). Letakkan stetoskop diatas a.

Brachialis dengan tekanan ringan diatas kulit. Pompa *cuff* sampai tekanan diatas 20 mmHg dari menghilangnya nadi pada perabaan a. Radialis (gunakan suara Korotkoff fase I dan V untuk penentuan sistolik dan diastolik). Penurunan air raksa pada tabung sphygmomanometer sebaiknya 2-3 mmHg/detik. Pengukuran dilakukan dua kali, dengan sela antara 1 sampai 5 menit, pengukuran tambahan dilakukan jika hasil kedua pengukuran sebelumnya sangat berbeda. Pengukuran dilakukan pada kedua lengan, dan bila ada perbedaan antara 10/5 mmHg, maka dilakukan pemeriksaan tambahan pada lengan dengan tekanan darah yang lebih tinggi.[4,11] Konfirmasi pengukuran pada lengan kontralateral dilakukan pada kunjungan pertama dan jika didapatkan kenaikan tekanan darah. Pengukuran denyut jantung dengan menghitung nadi (30 detik) dilakukan saat duduk segera sesudah pengukuran tekanan darah. Untuk penderita usia lanjut, diabetes dan kondisi lain dimana diperkirakan ada hipotensi ortostatik, perlu dilakukan juga pengukuran tekanan darah pada posisi berdiri.

Home Blood Pressure Measurements

Pengukuran sendiri tekanan darah di rumah diindikasikan untuk (1) mengevaluasi efek *white coat hypertension,* (2) menilai hasil pengobatan obat anti hipertensi terhadap kerusakan target organ, (3) memperbaiki sikap dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan dengan obat anti hipertensi. Pengukuran tekanan darah dirumah lebih rendah (12/7) dan mempunyai korelasi yang lebih baik dengan risiko yang akan terjadi bila dibandingkan dengan pengukuran diruang praktek dokter. Beberapa peneliti menyatakan bahwa pengukuran di rumah lebih mewakili kondisi tekanan darah sehari-hari. Pengukuran tekanan darah di rumah juga diharapkan meningkatkan keberhasilan pengendalian tekanan darah serta menurunkan biaya.[4,20]

Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM)

Data yang dihasilkan dari pengukuran tekanan darah dengan menggunakan ABPM selama aktifitas berlangsung dan pada saat tidur, lebih erat hubungannya dengan kerusakan organ target, hipertrofi ventrikel dan kejadian kardiovaskular, bila dibanding dengan pengukuran tekanan darah di rumah atau di kamar praktek dokter.

Ada beberapa situasi dimana penggunaan ABPM dapat membantu antara lain:[4,20]

- hipertensi yang *borderline* atau yang bersifat episodik
- mengevaluasi hipertensi *office* atau *white coat* tanpa kerusakan organ target
- mencari adanya hipertensi nokturnal (*dipping status*)
- penentuan pemberian obat anti hipertensi pada usia lanjut
- adanya disfungsi saraf otonom
- menilai efikasi pengobatan selama 24 jam
- hipertensi sekunder
- sebagai pedoman dalam pemilihan jenis obat anti hipertensi
- tekanan darah yang resisten terhadap pengobatan anti hipertensi
- gejala hipotensi yang berhubungan dengan pengobatan anti hipertensi

Seseorang dikatakan menderita hipertensi bila pada pemeriksaan ABPM dengan mean >135/85 mmHg sepanjang hari atau > 125/75 mmHg saat tidur.[4]

White coat hypertension: Pada kurang lebih 25% pasien hipertensi, didapatkan hasil yang lebih tinggi pada pemeriksaan dikamar periksa dokter atau di rumah sakit bila dibanding dengan pengukuran di rumah, pada saat bekerja atau dengan ABPM. Keadaan ini lebih sering ditemui pada penderita usia lanjut. Konsekuensi klinis dari diagnosis ini adalah meningkatnya risiko kejadian dan mortalitas kardiovaskular, bila dibanding dengan normotensi dan *non white-coat hypertension*. Untuk menegakkan diagnosis hipertensi diperlukan pemeriksaan ABPM.[4,20]

Pemeriksaan penunjang penderita hipertensi terdiri dari:

- tes darah rutin
- glukosa darah (sebaiknya puasa)
- kolesterol total serum
- kolesterol LDL dan HDL serum
- trigliserida serum (puasa)
- asam urat serum
- kreatinin serum
- kalium serum
- hemoglobin dan hematokrit
- urinalisis (uji carik celup serta sedimen urin)
- elektrokardiogram

Beberapa pedoman penanganan hipertensi menganjurkan tes lain seperti:

- ekokardiogram
- USG karotis (dan femoral)
- *C-reactive* protein
- mikroalbuminuria atau perbandingan albumin/ kreatinin urin
- proteinuria kuantitatif (jika uji carik positif)
- funduskopi (pada hipertensi berat)

Evaluasi penderita hipertensi juga diperlukan untuk menentukan adanya penyakit penyerta sistemik, yaitu:

- aterosklerosis (melalui pemeriksaan profil lemak)
- diabetes (terutama pemeriksaan gula darah)
- fungsi ginjal (dengan pemeriksaan proteinuria, kreatinin serum, serta memperkirakan laju filtrasi glomerulus)

Pada penderita hipertensi, beberapa pemeriksaan untuk menentukan adanya kerusakan organ target dapat dilakukan secara rutin, sedang pemeriksaan lainnya hanya dilakukan bila ada kecurigaan yang didukung oleh keluhan dan gejala pasien. Pemeriksaan untuk mengevaluasi adanya kerusakan organ target meliputi:

1. Jantung
   - pemeriksaan fisis
   - foto polos dada (untuk melihat pembesaran jantung kondisi arteri intratoraks dan sirkulasi pulmoner)
   - elektrokardiografi (untuk deteksi iskemia, gangguan konduksi, aritmia, serta hipertrofi ventrikel kiri)
   - ekokardiografi
2. Pembuluh darah
   - pemeriksaan fisis termasuk perhitungan *pulse pressure*
   - ultrasonografi (USG) karotis
   - fungsi endotel (masih dalam penelitian)
3. Otak
   - pemeriksaan neurologis
   - diagnosis strok ditegakkan dengan menggunakan *cranial computed tomography* (CT) *scan* atau *magnetic resonance imaging* (MRI) (untuk pasien dengan keluhan gangguan neural, kehilangan memori atau gangguan kognitif)
4. Mata
   - funduskopi
5. Pemeriksaan fungsi ginjal
   - pemeriksaan fungsi ginjal meliputi penentuan adanya proteinuria/mikro-makroalbuminuria serta rasio albumin/kreatinin urin
   - perkiraan laju filtrasi glomerulus, yang untuk pasien dalam kondisi stabil dapat diperkirakan dengan menggunakan modifikasi rumus dari Cockroft-Gault sesuai dengan anjuran *National Kidney Foundation* (NKF) Yaitu :

Klirens Kreatinin* =

$$\frac{(140 - \text{umur}) \times \text{Berat Badan}}{72 \times \text{Kreatinin Serum}} \times 0.85 \text{ (untuk perempuan)}$$

**Glomerutus Filtration Rate*/laju filtrasi glomerulus (GFR/LFG) dalam ml/menit/1.73m^2

JNC 7 menyatakan bahwa tes yang lebih mendalam untuk mencari penyebab hipertensi tidak dianjurkan kecuali jika dengan pengobatan yang sudah memadai, target tekanan darah yang diinginkan tidak tercapai.[4,11]

PENGOBATAN

Tujuan pengobatan penderita hipertensi adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular dan ginjal. Beberapa percobaan klinis menunjukkan penurunan insidens payah jantung kongestif, infark miokard dan *stroke* sebesar > 50%, 20% dan 35%, dengan kontrol tekanan darah yang adekuat. Karenanya JNC 7 dan *guidelines* yang lain merekomendasikan untuk seluruh penderita hipertensi diharuskan tekanan darah sistolik < 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg. Untuk penderita diabetes mellitus (DM) dan penyakit ginjal kronis, target tekanan darah adalah <130/80 mmHg.[4,5,11,21] Oleh karena mekanisme terjadinya hipertensi primer disebabkan oleh interaksi berbagai faktor risiko yang bersifat multifaktorial, maka sasaran pengobatan bersifat kombinasi antara modifikasi gaya hidup dan berbagai macam obat anti hipertensi. Selain pengobatan hipertensi, pengobatan terhadap faktor risiko atau kondisi penyerta lainnya seperti diabetes melitus atau dislipidemia juga harus dilaksanakan hingga mencapai target terapi masing-masing kondisi.[4,11,21]

Pengobatan hipertensi terdiri dari pengobatan nonfarmakologis dan farmakologis. Pengobatan nonfarmakologis harus dilaksanakan oleh semua penderita hipertensi dengan tujuan menurunkan tekanan darah dan mengendalikan faktor-faktor risiko serta penyakit penyerta lainnya. [4,11,21]

Pengobatan Nonfarmakologis/Modifikasi Gaya Hidup:

JNC 7 merekomendasikan: Menurunkan berat badan berlebih atau kegemukan, pembatasan asupan garam kurang atau sama dengan 100 meq/L/hari (2.4 g natrium atau 6 g natrium klorida), meningkatkan konsumsi buah dan sayur, menurunkan konsumsi alkohol tidak lebih dari 2 kali minum/hari, meningkatkan aktivitas fisik paling tidak berjalan 30 menit/hari selama 5 hari/minggu serta menghentikan merokok, akan mengurangi risiko kejadian kardiovaskular.

Pengobatan Farmakologis

Jenis-jenis obat antihipertensi untuk terapi farmakologis antara lain: [4,5,6,7,8,9,21,22,23]

- Diuretika, terutama jenis *Thiazide* (Thiaz) atau *Aldosterone Antagonist* (Aldo Ant)
- *Beta Blocker* (BB)
- *Calcium Channel Blocker* atau *Calcium antagonist* (CCB)
- *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI)
- *Angiotensin II Receptor Blocker* atau *AT$_1$ receptor antagonist/blocker* (ARB)
- *Direct renin inhibitor* (DRI)

Masing-masing obat antihipertensi memiliki efektivitas dan keamanan dalam pengobatan hipertensi. Untuk pemilihan obat antihipertensi dipengaruhi oleh beberapa

Tabel 1. Tatalaksana Hipertensi Menurut JNC-7

Klasifikasi Tekanan Darah	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)	Perbaikan Pola Hidup	Terapi Obat Awal	
				Tanpa Indikasi yang Memaksa	Dengan Indikasi yang Memaksa
Normal	< 120	dan < 80	Dianjurkan	Tidak indikasi obat	Obat-obatan untuk indikasi yang memaksa
Prehipertensi	120-139	atau 80-89	ya		
Hipertensi derajat 1	140-159	atau 90-99	Ya	diuretika jenis Thiazide untuk sebagian besar kasus, dapat dipertim-bangkan ACEI, ARB, BB, CCB atau kombinasi	Obat-obatan untuk indikasi yang memaksa
Hipertensi derajat 2	≥160	atau ≥ 100	Ya	kombinasi 2 obat untuk sebagian besar kasus umumnya diuretika jenis Thiazide dan ACEI atau ARB atau BB atau CCB	Obat antihi-pertensi lain (diuretika, ACEI, ARB, BB, CCB) sesuai kebutuhan

faktor, yaitu:

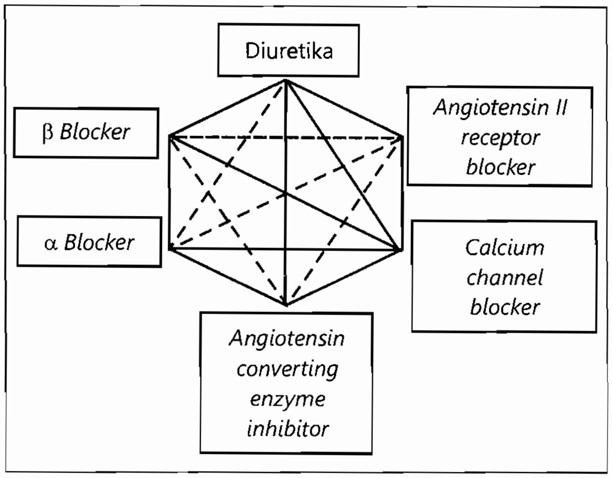
- faktor sosio ekonomi
- profil faktor risiko kardiovaskular
- ada tidaknya kerusakan organ target
- ada tidaknya penyakit penyerta
- variasi individu dari respon pasien terhadap obat antihipertensi
- kemungkinan adanya interaksi dengan obat yang gunakan pasien untuk penyakit lain
- bukti ilmiah kemampuan obat antihipertensi yang akan digunakan dalam menurunkan risiko kardiovaskular

Berdasarkan uji klinis, hampir seluruh pedoman penanganan hipertensi menyatakan bahwa keuntungan pengobatan antihipertensi adalah penurunan tekanan darah itu sendiri, terlepas dari jenis atau kelas obat antihipertensi yang digunakan. Pengobatan dimulai secara bertahap, dan target tekanan darah dicapai secara progresif dalam beberapa minggu. Dianjurkan untuk menggunakan obat antihipertensi dengan masa kerja panjang atau yang memberikan efikasi 24 jam dengan pemberian sekali sehari. Pemilihan pengobatan dengan satu jenis obat antihipertensi atau dengan kombinasi bergantung pada tekanan darah awal dan ada tidaknya komplikasi. Jika pengobatan dimulai dengan satu jenis obat dengan dosis rendah, dan bila tekanan darah belum mencapai target, maka langkah selanjutnya adalah meningkatkan dosis obat tersebut, atau berpindah ke antihipertensi lain dengan dosis rendah.[4,20,21,22]

Efek samping pengobatan antihipertensi bisa dihindari dengan menggunakan dosis rendah, baik tunggal maupun kombinasi. Hampir sebagian besar penderita memerlukan kombinasi obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah, tetapi pengobatan kombinasi dapat meningkatkan biaya pengobatan dan menurunkan kepatuhan pasien karena jumlah obat yang harus diminum bertambah. Akhir-akhir ini telah beredar berbagai macam obat anti hipertensi, yang merupakan kombinasi 2 atau 3 macam obat anti hipertensi yang disebut dengan *single pill combination*, dan berguna untuk meningkatkan efisiensi, kepatuhan berobat dan menekan biaya pengeluaran untuk pembelian obat. [4,5,21,22]

Kombinasi yang telah terbukti efektif dan dapat ditoleransi penderita (Gambar 2) adalah:[4,5,11,21]

- diuretika dengan ACEI atau ARB
- CCB dengan BB
- CCB dengan ACEI atau ARB
- CCB dengan diuretika
- AB dengan BB
- kadang diperlukan tiga atau empat kombinasi obat


Diuretika
β Blocker
Angiotensin II receptor blocker
α Blocker
Calcium channel blocker
Angiotensin converting enzyme inhibitor

Gambar 2. Kemungkinan kombinasi obat antihipertensi

Pengobatan pada Kondisi Khusus

Dari beberapa penelitian yang ada, pemberian obat anti hipertensi yang bersifat spesifik, akan memberikan keuntungan pada kondisi tertentu. Karenanya JNC 7 merekomendasikan pengobatan awal disesuaikan dengan pada kelompok dengan indikasi yang *memaksa*

(*Compelling Indication*) dan *keadaan khusus lainnya* (*Special Situations*).[4,10,11,21,22,23]

Terdapat pula berbagai bukti yang menyatakan bahwa kelas obat antihipertensi tertentu memiliki kelebihan untuk kelompok pasien tertentu. Dari beberapa penelitian yang ada, menunjukkan bahwa hambatan pada SRAA dengan ACEI, ARBs atau DRI memberikan perbaikan secara klinis pada penderita DM, payah jantung kongestif, stroke, penyakit ginjal kronis dan albuminuria. Sedang pemberian BB memperbaiki harapan hidup penderita dengan payah jantung sistolik dan kecenderungan terjadinya infark miokard.

Indikasi yang memaksa meliputi:[4,5,11]

1. DM dan hipertensi
2. Payah jantung kongestif
3. Penyakit jantung koroner
4. Hipertrofi ventrikel kiri
5. Stroke
6. Penyakit ginjal kronis (PGK)
7. Albuminuria/proteinuria

Keadaan khusus lainnya meliputi:

- Populasi minoritas
- Obesitas dan sindrom metabolik
- Hipertrofi ventrikel kanan
- Penyakit arteri perifer
- Hipertensi pada usia lanjut
- Hipotensi postural
- Demensia
- Hipertensi pada perempuan
- Hipertensi pada anak dan dewasa muda
- Hipertensi urgensi dan emergensi

DM dan hipertensi: Kombinasi faktor risiko DM dan hipertensi akan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular dan penyakit ginjal kronis secara bermakna, bila dibanding dengan hanya satu risiko saja. Pemberian obat antihipertensi yang menghambat aktifitas SRAA, seperti ACEI, ARB dan DRI yang akan memberikan keuntungan, berupa penurunan progresifitas penyakit ginjal diabetik dan kejadian kardiovaskular, dan diindikasikan sebagai pilihan pertama pada semua penderita DM. Dianjurkan kombinasi dua atau tiga macam obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah kurang dari 130/80 mmHg, sesuai dengan rekomendasi yang ada.[4,20,23,25]

Gagal jantung kongestif: Hipertensi merupakan faktor risiko untuk tejadinya payah jantung sistolik maupun diastolik. Hipertrofi ventrikel kiri merupakan hasil antara, sebelum terjadinya penyakit jantung hipertensi, yang ditandai dengan kegagalan pada *LV filling* dan peningkatan kekakuan dinding ventrikel. Target tekanan darah yang harus dicapai adalah < 140/90 mmHg. Pemberian ACEI dan BB akan memperbaiki tekanan darah dan prognosis penderita dengan penurunan fungsi ventrikel kiri yang asimtomatik.[4,11]

Penyakit jantung koroner: Target tekanan darah yang harus dicapai adalah < 140/90 mmHg. Pilihan utama pada penderita hipertensi dengan angina yang stabil adalah BB. Pada penderita dengan sindroma koroner akut atau post infark miokard, segera harus diberikan ACEI, BB dan antagonis aldosteron. Rekomendasi tambahan adalah pengobatan dislipidemia (target LDL < 100 mg/dl) dan *antiplatelet*, dengan aspirin atau dipiridamol.[4,11]

Hipertrofi ventrikel kiri: Rekomendasi untuk keadaan ini adalah pemberian ARB disertai dengan intervensi lainnya seperti penurunan berat badan, olah raga dan pembatasan asupan garam. Target tekanan darah < 140/90 mmHg, diharapkan dapat meregresi hipertrofi ventrikel kiri.[4,11]

Stroke: Pada iskemia akut, berapa tekanan darah yang optimal masih kontroversi. Penurunan yang mendadak dapat mengganggu fungsi neurologis. Diharapkan tekanan darah 160/100 mmHg memberikan hasil yang optimal. Pada keadaan stabil, pemberian ACEI dan diuretik golongan thiazide dapat dipergunakan untuk mencapai target tekanan darah < 140/90 mmHg, untuk menghindari terjadinya *stroke* kembali.[4,11]

Penyakit ginjal kronis (PGK): Pemberian obat anti hipertensi pada PGK adalah untuk mencegah progresifitas penurunan fungsi ginjal dan kejadian kardiovaskular. Target tekanan darah yang optimal adalah < 130/80. Obat anti hipertensi yang direkomendasikan adalah ARB dan ACEI sebagai pilihan awal. Oleh karena dari beberapa penelitian yang ada pada PGK diabetik dan non diabetik, obat anti hipertensi tersebut dapat menghambat progresivitas penurunan fungsi ginjal. Kadar serum kreatinin yang meningkat 35% dari *baseline*, tidak serta merta menghentikan pengobatan, oleh karena efek jangka panjang memberikan hasil yang menguntungkan. Bila kadar serum kreatinin meningkat melebihi 35%, perlu dilihat apakah ada obat tambahan (seperti; NSAID) yang diberikan bersamaan dengan obat anti hipertensi tersebut atau keadaan seperti hipertensi renovaskular dan status volume tubuh yang berkurang.[4,5,10,11]

Albuminuria/proteinuria: Pada penderita hipertensi, albuminuria/proteinuria merupakan petanda dan faktor risiko untuk progresifitas penyakit ginjal. Selain itu albuminuria/proteinuria juga merupakan petanda yang independen untuk risiko kejadian kardiovaskular. Obat anti hipertensi yang dapat menurunkan tekanan darah dan mengurangi albuminuria dapat menghambat progresifitas penyakit ginjal dan perubahan dari mikroalbuminuria menuju PGK. Penurunan >50% albuminuria dari *baseline* pada pengobatan selama 6 bulan, akan menurunkan risiko terjadinya penyakit ginjal tahap akhir pada 72% penderita dalam 5 tahun. Dari pedoman yang ada dan hasil dari berbagai penelitian, untuk penderita hipertensi disertai dengan albuminuria direkomendasikan obat anti hipertensi yang bekerja menghambat aktifitas SRAA, seperti ACEI, ARB dan DRI. Kombinasi kedua jenis obat yang bekerja pada SRAA tersebut dapat menurunkan albuminuria 30-35%, bila dibanding dengan hanya satu macam jenis obat anti hipertensi tersebut.[11,20,22,23,24] Golongan CCB non dihidropiridin seperti verapamil dan diltiazem juga dapat menurunkan proteinuria pada penderita penyakit ginjal dengan proteinuria, dan akan memberikan nilai lebih bila dikombinasikan dengan ACEI.[4,10,11,23,24]

Tabel 2. Pilihan Obat Antihipertensi untuk Kondisi Tertentu

Indikasi yang Memaksa	Pilihan Terapi Awal
Gagal jantung	Thiaz, BB, ACEI, ARB, Aldo Ant
Pasca Infark miokard	BB, ACEI, Aldo Ant
Risiko penyakit pembuluh darah koroner	Thiaz, BB, ACEI, CCB
Diabetes	Thiaz, BB, ACEI, ARB, CCB
Penyakit ginjal kronis	ACEI, ARB
Pencegahan stroke berulang	Thiaz, ACEI

PEMANTAUAN

Penderita hipertensi yang telah mulai merdapat pengobatan harus datang kembali untuk evaluasi lanjutan untuk pengaturan dosis obat sampai target tekanan darah tercapai. Setelah target tekanan darah tercapai dan stabil, kunjungan selanjutnya dengan interval 3-6 bulan, tetapi frekuensi kunjungan ini juga ditentukan oleh ada tidaknya komorbiditas seperti gagal jantung, penyakit yang berhubungan seperti diabetes, dan kebutuhan akan pemeriksaan laboratorium.[4,11,20,21,22]

Strategi untuk meningkatkan kepatuhan pada pengobatan:

- empati dokter akan meningkatkan kepercayaan, motivasi dan kepatuhan pasien
- dokter harus mempertimbangkan latar belakang budaya kepercayaan pasien serta sikap pasien terhadap pengobatan
- pasien diberi tahu hasil pengukuran tekanan darah, target yang masih harus dicapai, rencana peng-obatan selanjutnya serta pentingnya mengikuti rencana tersebut

Penyebab hipertensi resisten:

1. pengukuran tekanan darah yang tidak benar
2. dosis belum memadai
3. ketidakpatuhan pasien dalam penggunaan obat antihipertensi
4. ketidak patuhan pasien dalam memperbaiki pola hidup
   - asupan alkohol berlebih
   - kenaikan berat badan berlebih
5. kelebihan volume cairan tubuh
   - asupan garam berlebih
   - terapi diuretika tidak cukup
   - penurunan fungsi ginjal berjalan progresif
6. adanya terapi lain
   - masih menggunakan bahan/obat lain yang meningkatkan tekanan darah
   - adanya obat lain yang mempengaruhi atau berinteraksi dengan kerja obat antihipertensi
7. adanya penyebab hipertensi lain/sekunder

Jika dalam 6 bulan target pengobatan (termasuk target tekanan darah) tidak tercapai, harus dipertimbangkan untuk melakukan rujukan ke dokter spesialis atau subspesialis. Bila selain hipertensi ada kondisi lain seperti diabetes melitus atau penyakit ginjal, baik *American Diabetes Association* (ADA) maupun *International Society of Nephrology* (ISN) dan NKF menganjurkan rujukan kepada seorang dokter yang ahli jika laju filtrasi glomerulus mencapai < 60 ml/men/1,73m^2, atau jika ada kesulitan dalam mengatasi hipertensi atau hiperkalemia, serta rujukan kepada konsultan nefrologi jika laju filtrasi glomerulus mencapai < 30 ml/men/1,73m^2, atau lebih awal jika pasien berisiko mengalami penurunan fungsi ginjal yang cepat atau diagnosis dan prognosis pasien diragukan.[5,9,10,21,22]

Pengobatan antihipertensi umumnya untuk selama hidup. Penghentian pengobatan cepat atau lambat akan diikuti dengan naiknya tekanan darah sampai seperti sebelum dimulai pengobatan antihipertensi. Walaupun demikian, ada kemungkinan untuk menurunkan dosis dan jumlah obat antihipertensi secara bertahap bagi pasien yang diagnosis hipertensinya sudah pasti serta tetap patuh terhadap pengobatan nonfarmakologis. Tindakan ini harus disertai dengan pengawasan tekanan darah yang ketat. [4,11,21]

KOMPLIKASI

Hipertensi merupakan faktor risiko untuk terjadinya segala bentuk manifestasi klinik dari aterosklerosis. Hipertensi dapat meningkatkan risiko untuk terjadinya kejadian kardiovaskular dan kerusakan organ target, baik langsung maupun tidak langsung. Mortalitas meningkat dua kali pada setiap kenaikan tekanan darah sebesar 20/10 mmHg. Pada keadaan dengan tekanan darah *high-normal* (130-139/85-89 mmHg), didapatkan peningkatan kejadian kardiovaskular 2.5 pada wanita dan 1.6 kali pada pria bila dibanding dengan tekanan darah normal. Sedang risiko untuk penyakit ginjal, meningkatnya tekanan darah sistolik lebih erat kaitannya dengan insidens penyakit ginjal tahap akhir bila dibanding dengan tekanan darah diastolik, terutama pada usia lebih dari 50 tahun. Tekanan darah yang meningkat dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan parenkim ginjal.[11,18,19]

Berbagai kerusakan organ target tersebut antara lain:

1. Pada jantung; hipertrofi ventrikel kiri, angina atau infark miokard, dan gagal jantung kongestif.
2. Penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal tahap akhir
3. Retinopati
4. Pada otak; *Stroke* atau *transient ischemic attack*
5. Penyakit arteri perifer

Selain itu ada beberapa faktor risiko lain yang ikut berperan untuk terjadinya kejadian Kardiovaskular, yang juga perlu diperhitungkan dalam pengobatan hipertensi, antara lain:

- Hipertensi
- Merokok
- Obesitas
- Aktivitas fisik yang kurang
- Dislipidemia
- Diabetes Mellitus
- Mikroalbuminuria atau penyakit ginjal kronis
- Umur (pria > 55 tahun atau wanita > 65 tahun)
- Riwayat keluarga dengan penyakit Kardiovaskular yang prematur (pria < 55tahun atau wanita < 65 tahun)

REFERENSI

1. Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008;371:1513-1518.
2. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries; Health effects and costs. Lancet 2007;370:20542064.
3. Cooper RS, Bamidele T. Geographic patterns of hypertension: Global perspective. In: Hypertension Primer. Eds: Izzo JL, Sica DA, Black HR. 4th ed. Dallas: Lippincott Williams & Wilkins,2008;p 239-240.
4. Hard PD, Bakris GL. Primary (Essential) hypertension. In: Current diagnosis and treatment. Nephrology and hypertension. Eds: Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR. New York: Mc Raw Hill, 2009; p 353-358.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). JAMA 2003;289:2560.
6. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2003;21:1011-1053.
7. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization – International Society of hypertension Statement of Management of Hypertension. J Hypertension 2003;21:1983-92.
8. Evidence – Based Recommendation Task Force of the Canadian Hypertension Education Program 2004. Canadian Hypertension Education Program Recommendation. January 2004.
9. Warnock DG, Textor SC. Core curriculum in nephrology: Hypertension. Am J Kidney Dis 2004;44:369-375.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertension agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43Lsuppl 1) S1-S290.
11. Kaplan NM. Primary Hypertension: Patogenesis. In: Kaplan's Clinical Hypertension. Eds: Kaplan NM, Victor RG, Flynn JT. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010; p 42-107.
12. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 2006;7:335-346.
13. Guyton AC. Blood pressure control-special role of the kdneys and body fluids. Science 1991;252:1813-1816.
14. He J, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. Curr Opin Cardiol 2007;22:298-305.
15. Munzel T, Sinning C, Post F, et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. Ann Med 2008;40:180-196.
16. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosteron system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. J Hypertension 2006;24:983-991.
17. Sealy JE, Gordon RD, Mantero F. Plasma renin and aldosterone measurements in low renin hypertension states. Trends Endocrinol Metab 2005;16:86-91.
18. Kannel WB, Wilson PWF. Cardiovascular risk Factors and hypertension. In: Hypertension primer. Eds: Izzo JL, Sica DA, Black HR. 4th ed. Dallas: Lippincott Williams & Wilkins,2008;p 244-248.
19. Riulope LM, Izzo JL. Renal risk. In: Hypertension primer. Eds: Izzo JL, Sica DA, Black HR. 4th ed. Dallas: Lippincott Williams & Wilkins,2008;p 261-264.
20. Kaplan NM. Measurement of Blood Pressure. In: Kaplan's Clinical Hypertension. Eds: Kaplan NM, Victor RG, Flynn JT. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010; p 20-41.
21. Yogiantoro M. Hipertensi Essential. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Eds: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. edisi V. Jakarta: InternaPublishing, 2010;p1079-1083.
22. Izzo JL, Sica DA. Antihypertensive drugs: Pharmacologic principles and dosing effects In: Hypertension primer. Eds: Izzo JL, Sica DA, Black HR. 4th ed. Dallas: Lippincott Williams & Wilkins,2008;p 2432-434.
23. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with with losartan in type 2 Diabetes and nephropathy. N Eng J Med 2008;358:2433-2446.
24. Krone W, Hanefeld M, Meyer H-F, et al. Comparative efficacy and safety of Aliskiren and Irbesartan in patients with hypertension and metabolic syndrome. J Human Hypertension 2010:1-10.
25. Mancia G, Laurent S, Rosei EA, et al.Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Pressure 2009:18;308-347.

296

HIPERTENSI PADA PENYAKIT GINJAL MENAHUN

M. Rachmat Soelaeman

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyebab penyakit ginjal dan hipertensi dapat pula akibat penyakit ginjal menahun. Beberapa penelitian memberikan bukti bahwa penurunan tekanan darah memberikan keuntungan mengurangi kerusakan organ target atau mengurangi Progresivitas penyakit ginjal.

Tingkat mortalitas akibat kardiovaskular penderita penyakit ginjal menahun makin lama makin tinggi karena penyakit ginjal menahun hampir tidak dapat dipisahkan dari penyakit kardiovaskular. Tingginya prevalensi hipertensi sebagai faktor risiko kardiovaskular dan penderita penyakit ginjal menahun sering disertai hipertensi sehingga menambah faktor risiko kerusakan organ. Hipertensi harus terkontrol untuk mengurangi Progresivitas penyakit ginjal dan mengurangi risiko kardiovaskular.[1,2,3]

Sekarang dikenal hubungan saling terkait antara kelainan ginjal, kardiovaskular dan faktor metabolik, yaitu renokardiak, kardiorenal dan kardiorenal metabolik.

EPIDEMIOLOGI

Data dari *Indonesian Renal Registry* (Registrasi Penyakit Ginjal di Indonesia) (IRR) prevalensi hipertensi pada penderita yang dilakukan tindakan hemodialisis berkisar 34%

Data dari Amerika Serikat mendapatkan satu dar tiga orang dewasa menderita hipertensi. Prevalensi makin meningkat bila disertai penyakit ginjal menahun dan makin meningkat sesuai dengan penurunan fungsi ginjal. Perkiraan di AS, prevalensi hipertensi 23,3 % pada individu tanpa penyakit ginjal, stadium 1 : 35,6 %, stadium 2 : 48,1%. stadium 3 : 59,9%, stadium 4-5 : 84,1%. Variasi prevalensi hipertensi tergantung penyebab penyakit ginjalnya : stenosis arteri renalis (93%), nefropati diabetik (87%) dan penyakit ginjal polikistik (74%) 70% pasien penurunan fungsi ginjal disertai hipertensi dan 26% disertai gagal ginjal terminal.[2] Pada Negara maju pun kepedulian dan kontrol penderita hipertensi masih tidak memuaskan tetapi makin makin baik Bila disertai penyakit ginjal ternyata kepedulian dan kontrol makin rendah .

Pendapat kontroversi mengenai keuntungan penurunan tekanan darah, setelah analisa data ternyata pada grafik terdapat bentuk U antara tekanan darah dan mortalitas. Pada populasi umum ternyata penurunan tekanan darah meningkatkan mortalitas kardiovaskular sebagai *reverse epidemiology* atau dengan perkataan lain penurunan tekanan darah seoptimal mungkin tetapi akan menyebabkan angka kematian malah bertambah.[2,4,5]

PATOFISIOLOGI

Secara alami tubuh mempunyai sistem autoregulasi yang mengatur tingginya tekanan darah agar perfusi jaringan tetap tercukupi. Beberapa faktor yang mempengaruhi peningkatan tekanan darah untuk mempertahankan perfusi jaringan tubuh meliputi: mediator humoral, kemampuan adaptasi dan elastisitas vaskular, volume dan viskositas darah, curah jantung dan stimulasi neural. Selain itu tekanan darah juga dipengaruhi oleh faktor predisposisi genetik dan asupan natrium.

Ginjal mempunyai beberapa macam fungsi dalam tubuh, diantaranya sistem renin angiotensin dan pengaturan natrium dalam tubuh, kedua faktor itu mempunyai peranan yang dominan dalam pengaturan keseimbangan tekanan darah.

Mungkin pula kelainan ginjal yang awal atau kelainan yang tak dapat dibuktikan merupakan penyebab yang berperan dalam proses hipertensi primer, dan hipertensi yang berlangsung lama serta makin berat akan menyebabkan nefroslerosis.

Peranan keseimbangan positif natrium dalam tubuh sangat dominan pada patogenesis hipertensi tetapi bukan faktor tunggal dalam patogenesis hipertensi pada penyakit ginjal menahun.[2,4,5]

Tabel 1 Faktor Penyebab Hipertensi pada Penyakit Ginjal Menahun

Faktor	Mekanisme
Gangguan ekskresi natrium	peningkatan volume ektraselular
Aktivitas rennin- angiotensin	vasokontriksi Peningkatan simpatis
Aktivitas simpatis	vasokontriksi langsung Pelepasan rennin
Keseimbangan prostaglandin-kinin	Vasokontriksi
Endotelin	Vasokontriksi Gangguan ginjal
NO berkurang	Hilangnya vasodilator

Pada penderita diabetes melitus selain hipertensi, faktor yang berpengaruh terjadinya nefropati diabetik banyak faktor lain, yaitu lama diabetes, kontrol diabetes kurang baik, merokok, obesitas, dan hiperlipidemia.[2,4,5]

KLASIFIKASI PENYAKIT GINJAL MENAHUN

K/DOQI membagi penyakit ginjal menahun menjadi 5 tingkatan :

PENGELOLAAN

Salah satu usaha untuk mengurangi progresivitas penyakit ginjal menahun adalah mengendalikan tekanan darah dan kapan akan konsultasi kepada yang lebih kompeten.[1]
Pengelolaan penderita ini dibagi 2 bagian :

1. Mengendalikan tekanan darah
2. Menilai kelainan ginjal dan mengurangi progresivitas[2,3,6]

Untuk mengendalikan tekanan darah dikenal 2 macam pengobatan hipertensi: nonfarmalogi dengan dan obat farmakologi.

Tabel 2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Menahun

Stadium	Penyakit	Laju Filtrasi glomerulus (LFG) (mL/min/1.73m^2)	Keterangan
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau dengan sedikit meningkat	≥ 90	Pengobatan untuk mengurangi progresivitas dan mengurangi risiko kardiovaskular
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan ringan LFG	60-89	Meramalkan progesifitas
3	Penurunan sedang LFG	30-59	Mengevaluasi dan pengobatan penyulit
4	Penurunan Berat LFG	15-29	Persiapan untuk pengobatan pengganti ginjal
5	Gagal Ginjal	< 15 atau dialisis	Pengobatan pengganti

Disalin dari K/DOQI, 2007

Tabel 3. Diagnosis dan Prevalensi Penyakit Ginjal Menahun

Penyakit	Penyakit Dasar	Angka Kejadian Gagal ginjal
Penyakit Ginjal Diabetik	Diabetes Tipe 1 dan tipe 2	33%
Penyakit Ginjal non diabetik	Penyakit glomerulus (Autoimun, penyakit infeksi, obat, keganasan)	19%
	Penyakit vaskular (hipertensi, penyakit arteri ginjal, mikroangiopati	21%
	Penyakit tubulointestisial (infeksi saluran kemih, batu, sumbatan, keracunan obat)	4%
	Penyakit kista (penyakit ginjal polikistik)	6%
Penyakit pada resepien Ginjal transplan	Nefropati alograf (rejeksi kronis)	-NA
	Keracunan obat (siklosporin atau akrolimus)	
	Kekambuhan glomerulus	
	Glomerulopati transplan	

Disalin dari K/DOQI, 2007

Tekanan Darah

Menurut JNC 7 dan K/DOQI tenanan darah pada penyakit ginjal dengan hipertesi harus mencapai < 130 /80 terutama bila disertai proteinuri. Mohon perhatian bila umur lebih 70 tahun dan tanpa proteinuri tidak perlu agresif penurunan tekanan darahnya ; ternyata pada penelitian lain ternya angka kejadian stroke bertambah bila sistolik < 120 dan diastolik < 80 mm Hg

Pengobatan Hipertensi pada Nefropati Diabetik

Pada umumnya setuju pengobatan hipertens pada nefropati diabetik memakai ACEI dan ARB sampai tekanan litian darah kurang dari 130 /80 mm Hg . Pada DM tipe 1 untuk mengurang proetinuri dan mengurangi perburukan fungsi ginjal memakai kaptopril, kecuali bila kretinin darah > 2 mg % dan retinopati diabetik.

Pada analisis sekunder penelitian multisenter yang telah dilakukan ternyta kontrol yang ketat hipertensi pada DM tipe 2 memberikan hasil pengurangan Progresivitas penyakit penyakit ginjal I dan mengurangi risiko kardiovaskular.

Beberapa penelitian yang menggabungkan ARB dan ARB menghasilkan pengurangi progresivitan penyakit ginjal dan mengurangi risiko kardiovaskular.

Modifikasi gaya hidup terdiri dari diet, latihan fisik, dan kebiasaan untuk mengurangi progresivitas penyakit ginjal serta kardiovaskular.

Terapi non Farmakologi yang Dapat Membantu Pencapaian Target Penurunan Tekanan Darah

Terapi non farmakoterapi untuk mencapai target penurunan tekanan darah terutama dengan kontrol yang baik terhadap cairan dan Natrium. Kelebihan cairan dan natrium berperan penting dalam patogenesis hipertensi pada pasien penyakit ginjal menahun untuk melakukan kontrol terhadap cairan ekstraselular dan natrium yang berlebih dapat dilakukan melalui restriksi asupan garam, meningkatkan ultrafiltrasi dan resep kadar natrium dialisat.

Langkah pertama pengelolaan hipertensi pada pasien penyakit ginjal menahun adalah tindakan untuk mencapai berat badan ideal.

Beberapa jenis antihipertensi direkomendasikan oleh para pakar untuk beberapa jenis penyakit ginjal menahun tertentu. Secara alami tubuh mempunyai sistem autoregulasi yang mengatur tingginya tekanan darah agar perfusi jaringan tetap tercukupi. Selain itu tekanan darah juga dipengaruhi oleh faktor predisposisi genetik dan asupan natrium. Patogenesis hipertensi secara umum digambarkan pada skema dibawah ini :

Obat antihipertensi :

1. Antagonis reseptor aldosteron
2. Penghambat converting enzim angiotensin (ACEI)
3. Penghambat alpha
4. Penghambat beta
5. Antagonis kanal kalsium (CCB)
6. Antagonis alfa sentral
7. Penghambat latik
8. Penghambat renin langsung
9. Vasodilator langsung
10. Diuretik
11. Penghambat ganglion (10,11)

The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) memberikan petunjuk bahwa memberikan antihipertensi untuk hipertensi pada penyakit ginjal dengan tujuan untuk mengurangi Progresivitas penyakit ginjal dan mengurang perburukan kondisi kardiovaskular.

Petunjuk sebagai berikut :

1. Maksud pemberian antihipertensi adalah :
   - Menurunkan tekanan darah
   - Mengurangi risiko kardiovaskular
   - Mengurang Progresivitas penyakit ginjal
2. Modifikasi antihipertensi tergantung proteinuria
3. Jenis antihipertensi tergantung dari jenis terapi lainnya
4. Bila ada ketidaksesuaian pengobatan mengurangi Progresivitas penyakit ginjal dan untuk mengurangi risiko kardiovaskular, maka harus diputuskan pemilihannya tergantung dari kondisi pasien.

Tabel 4. Target Tekanan Darah

Gangguan	Target Tekanan	Antihipertensi
Nefropati diabetik	< 130/80	ACEI / ARB
Nefropati nondiabetik proteinuri	< 130/80	ACEI/ARB
Nefropati nonproteinuri	< 140/90	antihipertensi

Perbedaan beberapa petunjuk : JNC7 , ADA dan NKF-K/DOQI dalam pengobatan hipertensi pada penyakit ginjal menahun tetapi dalam penerapannya tidak banyak perbedaan yang signifikan.

PRINSIP FARMAKOLOGI DAN DOSIS

Ada beberapa obat yang dapat diberikan dosis secara titrasi : diuretik, simpatolitik, penghambat kanal kalsium.

Diuretik

Pada beberapa pesien terjadi peningkatan volume ekstraselular dan akan terlihat hasilnya bila diberikan diuretik dan akan memberikan efek potensiasi dengan ACEI, ARB dan juga CCB.

Tabel 5. Beberapa Petunjuk untuk Cara Pemberian Anti Hipertensi *Stratification by Risks to Quantify Prognosis*

Faktor Risiko lainnya dan Riwayat Penyakit	Tekanan Darah (mm Hg)				
	Normal	Normal Tinggi	Tingkat 1	Tingkat 2	Tingkat 3
Tidak ada faktor risiko lain	Risiko rata-rata	Risiko rata-rata	Risiko rendah	Risiko sedang	Risiko tinggi
1-2 Faktor risiko	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko sedang	Risiko sedang	Risiko sangat tinggi
≥3 Faktor risiko atau kerusakan organ target atua DM	Risiko sedang	Risiko tinggi	Risiko tinggi	Risiko tinggi	Risiko sangat tinggi
ACC= Kondisi klinis terkait	Risiko tinggi	Risiko sangat tinggi	Risiko sangat tinggi	Risiko sangat tinggi	Risiko sangat tinggi

Pada penyakit ginjal stadium 4-5 dapat diberikan diuretik loop untuk menghilangkan kelebihan berat badan sehingga berat badan ideal. Meskipun tidak terdapat edema tetapi kelebihan ekstraselular dan volume darah sekitar 10-30 %

Penghambat Enzim *Converting* Angiotensin (ACEI)

Banyak dipakai pada hipertensi dengan penyakit ginjal menahun untuk melindungi kardiorenal. Obat ini kurang behasil pada pengobatan hipertensi dengan kelebihan volume darah tetapi bila disertai diuretik akan memberikan hasil yang lebih baik.

Sebagian besar ACEI secara eksklusif diekskresi melalui ginjal pada berbagai tingkat gangguan filtrasi dan ada sekresi pada tubuli. ACEI yang diekskresi melalui dua jalur terutama fisinopril dan trandopril. Ada juga beberapa ACEI bertahan lama konsentrasi tinggi dalam darah sehingga akan mempengaruhi tekanan darah, ekskresi protein dan metabolisme kalium.

Penghambat Reseptor Angiotensin (ARB)

Seperti halnya penghambat ACE beberapa penelitian menunjukkan penurunan tekanan darah antara 14–30 mmHg. ARB tidak menyebabkan batuk dan hiperkalemia. Hal ini menyebabkan golongan ARB merupakan pilihan obat yang cukup efektif untuk melakukan kontrol terhadap hipertensi pada pasien penyakit ginjal menahun

Penghambat Renin

Aliskiren merupakan satu-satunya obat penghambat renin langsung sampai saat ini. Obat ini dapat mencegah aktivasi angiotensinogen menjadi angiotensin I, sehingga dapat menghambat pembentukan angiotensin II yang dikenal sebagai vasokontriktor yang kuat. Sampai saat ini belum ada penelitian yang menilai efek penghambat renin tehadap pasien dialisis dengan hipertensi. Penelitian terbaru yang dilakukan Siddiqi dan kawan-kawan menunjukkan bahwa penghambat renin (aliskiren) dapat menurunkan aktivitas simpatis dan tekanan darah pada pasien GGK stadium akhir (gagal ginjal terminal)

Penghambat ß-adrenergik

Penghambat ß-adrenergik merupakan obat pilihan pertama disamping golongan penghambat SRAA pada pasien penyakit ginjal menahun dengan penyakit kardiovaskular. Penelitian lainnya yang dilakukan secara observasional menunjukkan bahwa penggunaan penghambat ß-adrenergik dapat menurunkan risiko kematian akibat kardiovaskular dan pada pasien tanpa riwayat gagal jantung, penggunaan obat dapat menurunkan kejadian gagal jantung, kematian akibat penyakit kardiovaskular dan kematian karena berbagai sebab. Metoprolol terutama di metabolisme di hepar hanya sebagian diekskresi melalui ginjal, sedangkan atenolol sebagian besar diekskresi melalui ginjal. Oleh karena itu penggunaan atenolol dosisnya harus disesuaikan dengan kondisi ginjalnya, sedangkan metoprolol tidak perlu *adjusted dose*. Secara keseluruhan penghambat ß-adrenergik dapat ditolerir dengan baik pada pasien penyakit ginjal menahun.

Kombinasi Penghambat α dan ß Adrenergik

Pengunaan kombinasi α dan ß adrenergik untuk pasien penyakit ginjal menahun mulai meningkat oleh karena dianggap cukup efektif terutama untuk pasien dengan kardiomiopati dilatasi dan menurunkan biaya obat. Satu penelitian kecil membandingkan carvedilol dengan placebo menunjukkan bahwa kelompok carvedilol menurunkan tekanan darah sistolik 11 mmHg dibandingkan kelompok placebo. Efek samping berupa hipotensi, bradikardia dan bronkospasme terjadi 20 % pada kelompok carvedilol dan 12% pada kelompok plasebo. Secara teori kombinasi α dan ß-adrenergik seperti carvedilol dan labetolol bukan merupakan ß-adrenergik yang kardiak selektif sehingga dapat menimbulkan efek samping *fasting hyperkalemia* seperti propanolol dan nadolol, oleh karena itu penggunaan ke dua obat ini harus disertai dengan pantauan yang ketat akan efek samping tersebut. Pemberian carvedilol selama 12 bulan dapat menurunkan volume ventrikel kiri dan memperbaiki fungsi ventrikel kiri.[8,9]

Calcium Channel Blocker (CCB) :

Pemberian CCB pada pasien penyakit ginjal menahun dengan hipertensi dapat menurunkan tekanan darah secara efektif. Golongan CCB dihidroperidin seperti amlodipin, felodipin dan nicardipin sangat selektif menghambat *calcium channel* otot polos vaskular, sehingga sangat efektif menurunkan resistensi vaskular sistemik. Pengunaan CCB non-dihidroperidin seperti diltiazem dan verapamil yang bersifat kardioselektif harus hati-hati bila digunakan bersama-sama dengan penghambat ß-adrenergik karena dapat menimbulkan risiko bradikardia dan defek konduksi elektrik otot jantung lebih besar.

Penghambat Sistem Saraf Simpatif Secara Sentral

Obat golongan penghambat sistem saraf simpatis secara sentral seperti : metildopa, klonidin, guanabenz dan guanfacine jarang digunakan sebagai antihipertensi karena efek samping yang cukup banyak. Efek samping golongan obat ini diantaranya : mulut kering, disfungsi ereksi, rasa lemah dan *rebound hypertension*. Obat golongan ini yang masih digunakan sampai sampai ini adalah klonidin, terutama untuk pasien dengan hipertensi yang sulit dikendalikan dengan obat-obat lainnya Sebagian nefrologis menganjurkan pemakaian *patch* klonidin untuk lebih praktis dibandingkan pemakaian oral, akan tetapi klonidin *patch* sulit untuk dipertahankan posisinya pada pasien dengan aktivitas tinggi dan saat mandi.

Tabel 6. Mengatur Waktu Pemeriksaan Lanjutan Penderita Penyakit Ginjal Menahun

Kondisi klinis	**Setelah hemodialisis pertama atau menambah dosis antihipertensi**	
	4-12 Minggu	**< 4 Minggu**
Sistolik (mm Hg)		≥140 atau <120
LFG (mL/min/1.73m^2)	≥ 60	<60
Penurunan LFG Awal (70)	<15	≥15
Kalium serum (meq/L)	> 4.5 atau ≤ 4.5	> 4.5 atau ≤ 4.5
	Setelah tekanan darah optimal tercapai dan stabil	
	6-12 Bulan	1-6 Bulan
LFG (mL/min/1.73m^2)	≥60	<60
LFG menurun	<4 (pelan)	≥4 (cepat)
Pemeriksaan faktor risiko untuk menilai Progresivitas penyakit ginjal	Tidak	Ya
Faktor risiko terjadinya penurunan LFG akut	Tidak	Ya
Penyakit penyerta	Tidak	Ya

Tabel 7. Rekomendasi Mengenai Kapan Waktunya Konsultasi Untuk Penyakit Ginjal Menahun

Indikasi	**Spesialis**
Evaluasi dan pengelolaan penyakit ginjal menahun	Spesialis Ginjal
LFG <30 mL/min/1.73m^2	Spesialis Ginjal
Rasio albumin-kreatinin (urine sewaktu) > 500-1000 mg/g	Spesialis Ginjal
Progresivitas risiko penyakit ginjal menahun	Spesialis Ginjal
LFG berkurang >30% dgn 4 bulan dengan durasi 4 bulan tanpa penjelasan	Spesialis Ginjal
Hiperkalemi >5.5 mEq/L	Spesialis Ginjal
Hipertensi resisten	Spesialis Ginjal
Kesulitan mengelola komplikasi dan obat	Spesialis Ginjal
Gejala kardiovaskular menahun yang rumit dan berat	Spesialis Ginjal
Umur <18 tahun	Spesialis Ginjal

Disalin dari K/DOQI, 2007

Pengobatan Hipertensi pada Nefropati Non-diabetik Proteinuri

Bukti penelitian dari penelitian multisenter klinik bahwa penurunan tekanan darah mengurangi Progresivitas penyakit ginjal, Penelitian MDRD menunjukkan bahwa pemberian ACEI menurunkan pula proteinuria. Hasil pemberian ACEI dan ARB hampir sama untuk mengurangi proteinuria dan mengurangi Progresivitas penyakit ginjal.

Pengobatan Hipertensi Nefropati Nonproteinuri

Berdasarkan penelitian pada kondisi ini pun mengatur tekanan darah sangat diperlukan untuk mengurangi perburukan fungsi ginjal.

Pengobatan kombinasi

Kombinasi ACEI dengan ARB merupakan kombinasi yang terbaik, berdasarkan penelitian multisenter (ONTARGET, AVOID)

Pencegahan

Tujuan pengobatan hipertensi pada penyakit ginjal menahun adalah memperlambat atau mengurangi Progresivitas penyakit ginjal sehingga memperlambat terjadinya gagal ginjal terminal.

Prognosis

Tergantung dari pengenalan awal penyakit hipertensi dan penyakit ginjal menahun, makin awal pengobatan makin baik prognosisnya

KESIMPULAN

Hipertensi, penyakit ginjal menahun, dan penyakit kardiovaskular hampir tidak dapat dipisahkan

Pengobatan non farmakologi harus dimulai atau menyertai pengobatan farmakologi

Obat antihipertensi mempunyai indikasi dan efek samping yang harus menjadi pertimbangan dalam memilih antihipertensi

Anticonverting enzyme inhibitor dan *angiotensin receptor blockers* paling banyak dipergunakan pada penderita hipertensi dengan diabetes mellitus dan penyakit ginjal menahun.

REFERENSI

1. Kaplan NM, Kaplan's clinical hypertension 10th ed. Lippincot William & Wilkins ; 2006 : 103-109.
2. K/DOQI Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease National Kidney foundation
3. Tedla FM et al. Hypertension in chronic kiney disease : navigating the evidence. Int J Hypertens. 2011, 2011 : 1322405
4. Ryoo JH etal : Relation between chronic kidney disease and risk of coronary heart diseasein Korea men. JKorean Med Sci, 2011;26: 753-758
5. Vasavada N and Agarwal R .Role excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. Kid Intern.2003. 64,1772
6. Weir M. The role of combination antihypertensive therapy in the prevenvention and treatment of chronic kidney disease. Am J. Hypertens. 2005, 18, 100S _ 105S
7. Saweirs WM . What are the best treatments for early chronic kidney disease ? .Nephro Dia Transp. 2007,suppl 9.ix31-ix38
8. Sica DA . Pharmacologic issues in treating hypertension in CKD ,J.Nation Kidney Dis,2011, 18: 42-47
9. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease : Improving Global Outcomes controversies conference. Kidney Int 2010; 77 :273-284.
10. Zoccali C. Arterial pressure component and cardiovascular risk in end stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 :249-252.
11. Lacson E Jr, Lazarus JM. The association between blood pressure and mortality in end stage renal disease not different from the general population?. Semin Dial Transplant 2007; 20 : 510-517. (abstract)
12. Singapuri MS, Lea JP. Management of hypertension in end stage renal disease patients. JCOM 2010; 17 : 87-94.
13.
14. * M.Rachmat Soelaeman : Staf divisi Ginjal - Hipertensi Departemen I.Penyakit Dalam
15. Fakultas Kedokteran Univesitas Padjadjaran - RS Hasan Sadikin Bandung

297

KRISIS HIPERTENSI

Jose Roesma

PENDAHULUAN

Krisis Hipertensi merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai oleh tekanan darah yang sangat tinggi dengan kemungkinan akan timbulnya atau telah terjadi kelainan organ target. Pada umumnya krisis hipertensi terjadi pada pasien hipertensi yang tidak atau lalai memakan obat antihipertensi.

Krisis hipertensi meliputi dua kelompok yaitu:

Hipertensi darurat (*emergency hypertension*): dimana selain tekanan darah yang sangat tinggi terdapat kelainan/ kerusakan target organ yang bersifat progresif, sehingga tekanan darah harus diturunkan dengan segera (dalam menit sampai jam) agar dapat mencegah/membatasi kerusakan target organ yang terjadi.

Hipertensi mendesak (*urgency hypertension*): dimana terdapat tekanan darah yang sangat tinggi tetapi tidak disertai kelainan/kerusakan organ target yang progresif, sehingga penurunan tekanan darah dapat dilaksanakan lebih lambat (dalam hitungan jam sampai hari).

Pada umumnya krisis hipertensi ditemukan di poliklinik gawat darurat rumah sakit dan kadang-kadang merupakan jumlah yang cukup menyolok pada poliklinik gawat darurat di bagian penyakit dalam, walaupun keluhan utamanya berbeda-beda.

Prevalensi rata-rata 1-5% penduduk dewasa tergantung dari kesadaran pasien akan adanya hipertensi dan derajat kepatuhan makan obat. Sering pasien tak menyadari dirinya adalah pasien hipertensi atau tak teratur/ berhenti makan obat.

GEJALA

Hipertensi krisis umumnya adalah gejala organ target yang terganggu, di antaranya nyeri dada dan sesak napas pada gangguan jantung dan diseksi aorta; mata kabur pada edema papila mata; sakit kepala hebat, gangguan kesadaran dan lateralisasi pada gangguan otak; gagal ginjal akut pada gangguan ginjal; di samping sakit kepala dan nyeri tengkuk pada kenaikkan tekanan darah pada umumnya. Diagnosis ditegakkan berdasarkan tingginya tekanan darah, gejala dan tanda keterlibatan organ target.

Selain pemeriksaan fisik, data laboratorium ikut membantu diagnosis dan perencanaan. Urin dapat menunjukkan proteinuria, hematuri dan silinder. Hal ini terjadi karena tingginya tekanan darah juga menandakan keterlibatan ginjal apalagi bila ureum dan kreatinin meningkat. Gangguan elektrolit bisa terjadi pada hipertensi sekunder dan berpotensi menimbulkan aritmia.

Pemeriksaan penunjang seperti elektrokardiografi (EKG) untuk melihat adanya hipertrofi ventrikel kiri ataupun gangguan koroner serta ultrasonografi (USG) untuk melihat struktur ginjal dilaksanakan sesuai kondisi klinis pasien. Gambaran klinik hipertensi darurat dapat dilihat pada tabel 1.

PENGOBATAN

Pengobatan hipertensi mendesak cukup dengan obat oral yang bekerja cepat sehingga menurunkan tekanan darah dalam beberapa jam.

Di Indonesia banyak dipakai seperti pada **tabel 2**. Pengobatan hipertensi darurat memerlukan obat yang **segera** menurunkan tekanan darah dalam menit-jam sehingga umumnya bersifat parenteral. Di Indonesia banyak dipakai seperti pada tabel 3. Untuk memudahkan penilaian dan tindakan dibuat bagan seperti yang tercantum pada tabel 4.

Tabel 1. Gambaran Klinik Hipertensi Darurat

Tekanan darah	Funduskopi	Status Neurologi	Jantung	Ginjal	Gastrointestinal
>220/140 mmHg	perdarahan eksudat edema papilla	sakit kepala, kacau gangguan kesadaran, kejang, lateralisasi	denyut jelas membesar dekompensasi oliguria	uremia proteinuria	mual, muntah

Tabel 2. Obat Hipertensi Oral yang Dipakai di Indonesia

Obat	Dosis	Efek	Lama Kerja	Perhatian Khusus
Nifedipin 5-10 mg	diulang 15 menit	5-15 menit	4-6 jam	gangguan koroner
Kaptopril 12.5-25 mg	diulang/1/2 jam	15-30 menit	6-8 jam	stenosis a.renalis
Klonidin 75-150 ug	diulang/jam	30-60 menit	8-16 jam	Mulut kering, ngantuk
Propanolol 10-40 mg	diulang/1/2 jam	15-30 menit	3-6 jam	Bronkokonstriksi, Blok jantung

Tabel 3. Obat Hipertensi Parenteral yang Dipakai di Indonesia

Obat	Dosis	Efek	Lama kerja	Perhatian khusus
Klonidin IV 150 ug	6 amp per 250 cc Glukosa 5% mikrodrip	30-60 menit	24 jam	ensefalopati dengan gangguan koroner
Nitrogliserin IV	10-50ug 100ug/cc per 500 cc	2-5 menit	5-10 menit	
Nikardipin IV	0,5 – 6 ug/kg/menit	1-5 menit	15-30 menit	
Diltiazem IV	5-15 ug/kg/menit lalu sama1-5 ug/kg/menit	sama		
Nitroprusid IV	0,25 ug/kg/menit	Langsung	2-3 menit	selang infus lapis perak

Tabel 4.

Kelompok	Biasa	Mendesak	Darurat
Tekanan darah	**>180/110**	**>180/110**	**>220/140**
Gejala	tidak ada, kadang-kadang sakit kepala gelisah	sakit kepala hebat, sesak napas	sesak napas, nyeri dada, kacau, gangguan kesadaran
Pem Fisik	organ target taa	gangguan organ target	ensefalofati, edema paru, gangguan fungsi ginjal, CVA, iskemia jantung
Pengobatan	awasi 1-3 jam mulai/teruskan obat oral, naikkan dosis	awasi 3-6 jam, obat oral berjangka kerja pendek	pasang jalur intravena, periksa laboratorium standar, terapi obat intravena
Rencana	periksa ulang dalam 3 hari	Periksa ulang dalam 24 jam	rawat ruangan/ICU

Data-data dari krisis hipertensi ini berasal dari pengalaman klinik berbagai pusat rujukan dan bukan *evidence based* karena sedikitnya jumlah kasus dan sulit melaksanakan suatu studi tersamar ganda, sehingga kepustakaan umumnya merupakan pendapat para ahli berdasarkan pengalamannya masing-masing.

REFERENSI

Kaplan NK. Hypertensive crises. In: Kaplan's clinical hypertension. 8th edition. Lipincott Williams & Wilkins; 2002.

Roesma J. Krisis hipertensi. In: Simposium kedaruratan klinik. 2002.

Vidt D. Hypertensive crises: emergencies and urgencies: clev clinic med. 2003.

298

HEMATURIA

Lestariningsih

PENDAHULUAN

Darah yang ditemukan dalam urin, baik hematuria makroskopis ataupun mikroskopis, merupakan tanda yang cukup serius terhadap kelainan pada saluran kemih. Kadang-kadang kita mendapatkan pasien dengan hematuria mikroskopik asimtomatik. Keluhan serta gejala klinis pasien dapat memberikan arahan untuk menegakkan diagnosis.

DEFINISI

Hematuria adalah keadaan abnormal dengan ditemukannya sel darah merah dalam urin. Ada dua macam hematuria, yaitu hematuria mikroskopis dan hematuria makroskopis (*gross hematuria*). Hematuria makroskopis dapat terjadi bila sedikitnya 1cc darah per liter urin sedangkan hematuria mikroskopis sering kita temukan pada pemeriksaan laboratorium urinalisis pada pasien dengan berbagai keluhan, atau pada saat pemeriksaan kesehatan (*check up*).

Dikatakan hematuria bila pada pemeriksaan mikroskop ditemukan sel darah merah 3 atau lebih per lapang pandang besar urin yang disentrifugasi, dari evaluasi sedimen urin dua dari tiga contoh urin yang diperiksa.

HEMATURIA TRANSIEN ATAU PERSISTEN

Ditemukannya sedimen urin seperti sel darah merah, leukosit, silinder merupakan tanda penyakit/ kelainan glomerulus, tubulointerstisial, dan urologi.

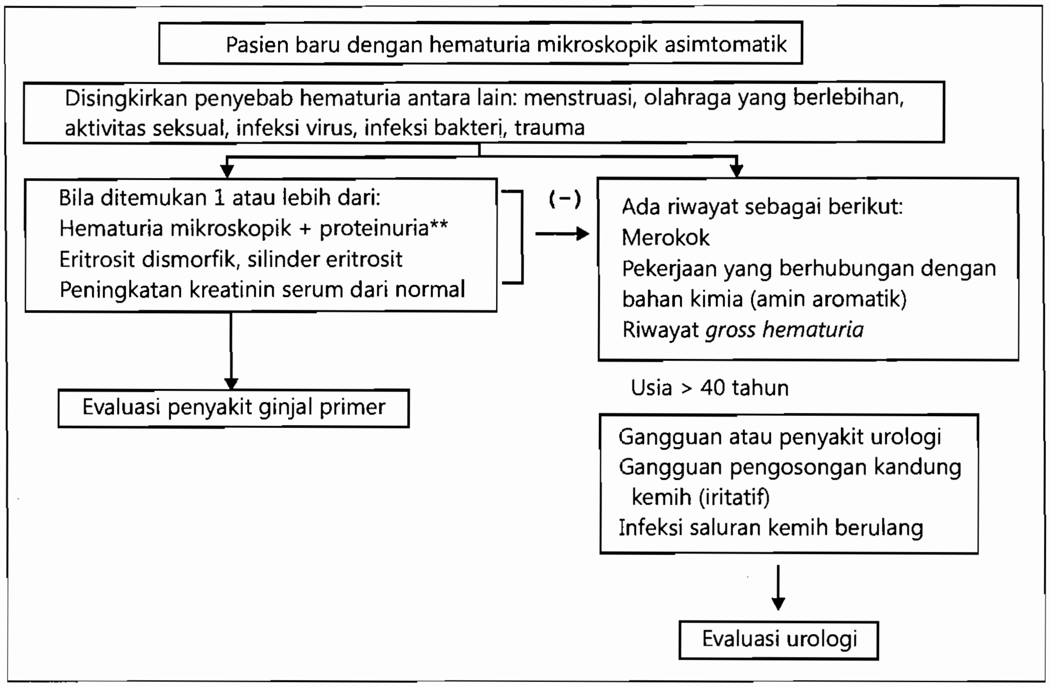
Bila ditemukan hematuria tentu dokter ingin mengetahui apakah hematuria itu menetap/ persisten atau sementara/transien. Untuk menentukan hal ini diperlukan evaluasi pemeriksaan urin beberapa hari. Hematuria tidak berbahaya sepanjang tidak menyebabkan perdarahan hebat, tetapi etiologi hematuria harus ditegakkan untuk penanganan lebih lanjut. Bila ditemukan hematuria, dilakukan evaluasi etiologi dan penyakit yang mendasari terjadinya hematuria.

PATOFISIOLOGI

Berdasarkan lokasi yang mengalami kelainan atau trauma, dibedakan glomerulus dan ekstra glomerulus untuk memisahkan bidang nefrologi dan urologi. Darah yang berasal dari nefron disebut hematuria glomerulus. Pada keadaan normal, sel darah merah jarang ditemukan pada urin. Adanya eritrosit pada urin dapat terjadi pada kelainan herediter atau perubahan struktur glomerulus dan integritas kapiler yang abnormal. Eritrosit bila berikatan dengan protein Taam-Horsfall akan membentuk silinder eritrosit. Ini merupakan petunjuk penyakit/kelainan glomerulus yang merupakan penanda penyakit ginjal kronik. Pada penyakit nefron/ glomerulus biasanya hanya ditemukan sel darah merah saja tanpa silinder. Proteinuria merupakan tanda lesi nefron/ glomerulus.

Evaluasi pemeriksaan mikroskopis bila ditemukan hematuri, yaitu ditemukan eritrosit dalam urin 3 per lapang pandang besar.

Hematuria mikroskopik: bila ditemukan eritrosit 3 atau lebih/ lapang pandang besar. Bila hematuria disertai proteinuria positif 1 dengan menggunakan *dipstick* dilanjutkan dengan pemeriksaan kuantitatif ekskresi protein/24 jam. Bila ekskresi protein lebih dari 1 g/24 jam segera konsultasi nefrologi untuk evaluasi. Pada ekskresi protein lebih dari 500mg/24 jam yang makin meningkat atau persisten diperkirakan suatu kelainan parenkim ginjal.


Pasien baru dengan hematuria mikroskopik asimtomatik
Disingkirkan penyebab hematuria antara lain: menstruasi, olahraga yang berlebihan, aktivitas seksual, infeksi virus, infeksi bakteri, trauma
Bila ditemukan 1 atau lebih dari:
Hematuria mikroskopik + proteinuria**
Eritrosit dismorfik, silinder eritrosit
Peningkatan kreatinin serum dari normal
(–)
Ada riwayat sebagai berikut:
Merokok
Pekerjaan yang berhubungan dengan bahan kimia (amin aromatik)
Riwayat gross hematuria
Evaluasi penyakit ginjal primer
Usia > 40 tahun
Gangguan atau penyakit urologi
Gangguan pengosongan kandung kemih (iritatif)
Infeksi saluran kemih berulang
Evaluasi urologi

Gambar 1. Evaluasi pemeriksaan hematuria mikroskopik

Tabel 1. Etiologi Hematuria

Vaskular
Gangguan koagulasi
Kelebihan obat anti koagulan
Trombosis atau emboli arterial
Malformasi arteri-vena
Fistula arteri-vena
Nutcracker syndrome
Trombosis vena renalis
Glomerular
Nefropati IgA
Alport sindrom
Glomerulonefritis primer dan sekunder
Interstisial
Interstisial nefritis alergi
Nefropati analgesik
Penyakit ginjal polikistik
Pielonefritis akut
Tuberkulosis
Rejeksi ginjal alograf
Uroepitelium
Keganasan ginjal dan saluran kemih
Latihan yang berlebihan
Trauma
Nekrosis papillaris
Sistitis/uretritis/prostatitis (biasanya disebabkan infeksi)
Penyakit parasit (misalnya skistosomiasis)
Nefrolitiasis atau batu vesika urinaria
Penyebab Lainnya
Hiperkalsiuria
Hiperurikosuria
Sickle cell disease/penyakit sel sabit

Perlu diperhatikan dalam pengambilan contoh urin: pada perempuan harus disingkirkan penyebab hematuria lain misalnya menstruasi, adanya laserasi pada organ genitalia, sedangkan pada laki-laki apakah disirkumsisi atau tidak.

Bila pada urinalisis ditemukan eritrosit, leukosit dan silinder eritrosit, merupakan tanda sugestif penyakit ginjal akut atau penyakit ginjal kronik, perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut. Diagnosis banding hematuria persisten antara lain glomerulonefritis, nefritis tubulointerstisial atau kelainan urologi. Adanya silinder leukosit, leukosituria menandakan nefritis tubulointerstisial. Bila disertai hematuria juga merupakan variasi dari glomerulonefritis. Pada kelompok faktor risiko penyakit ginjal kronik harus dilakukan evaluasi pemeriksaan sedimen urin untuk deteksi dini.

Pemeriksaan sitologi urin dilakukan pada risiko tinggi untuk mendeteksi karsinoma sel transisional, kemudian dilanjutkan pemeriksaan sistoskopi.

Kelainan urologi yang lain seperti karsinoma sel transisional pada ginjal, sistem pelviokaliks, ureter dapat dideteksi dengan pemeriksaan ultrasonografi, IVU, CT scan atau MRI.

Apabila ditemukan proteinuria yang bermakna, hematuria, silinder eritrosit, insufisiensi ginjal atau ditemukan sel darah merah yang predominan adalah bentuk dismorfik, segera dilakukan evaluasi kelainan parenkim ginjal/ penyakit ginjal primer. Eritrosit

Tabel 2. Interpretasi Proteinuria dan Hematuria atau Sedimen Urin yang Abnormal sebagai Marker/Tanda dari Penyakit Ginjal Kronis

Abnormalitas urinalisis predominan									
Sel darah merah	Sendimen sel darah merah*	Sel darah putih	Sedimen sel Darah putih	Sel-sel tubular	Sedimen selular	Sedimen granular	Lemak**	Rasio^{+} protein total dengan kreatinin	Gangguan ginjal terkait
+	+								Glomerulonefritis Proliferatif atau nefritis herediter
+	-			+		+			Nefritis herediter, atau gangguan pembuluh darah kecil (mikroangiopati)
+	-			-		-			Gangguan ginjal berkista, neoplasma ginjal atau lesi saluran kemih selain gangguan ginjal
±	-	+	+					200-1.000 mg/g	Nefritis tubulointerstisial
		+	-					< 200 mg/g	Lesi saluran kemih selain gangguan ginjal other than kidney disease
				+	+	+			Dapat muncul di semua tipe gangguan ginjal, namun paling sering pada nekrosis tubular akut (bentuk gangguan ginjal yang paling umum menyebabkan gagal ginjal)
-	-						+	> 1.000 mg/g	Gabgguan ginjal diabetik dan gangguan glomerular noninflamasi
-	-	-	-	-	-	-	-	200-1.000 mg/g	Gangguan glomerular noninflamasi, gangguan glomerular noninflamsi, ataugangguan pada ateri ukuran sedang

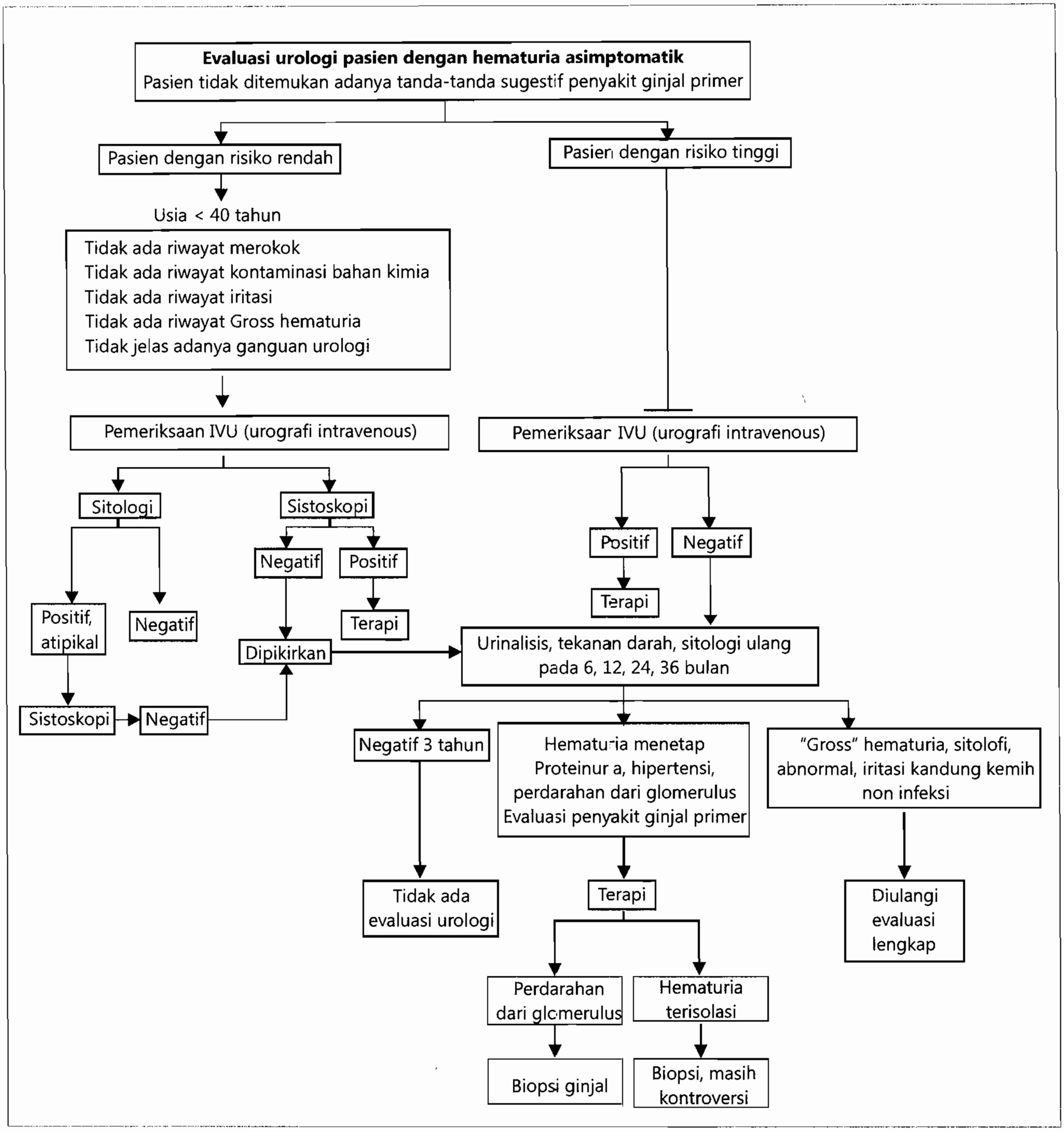
Dimodifikasi dengan izin (panduan KDOOQI CKD, 2002)

* Deteksi sedimen sel darah merah memerlukan persiapan cermat serta pemeriksaan sedimen dari spesimen urin yang baru diambil secara saksama dan berulang.

**Badan lemak oval, sedimen berlemak, lemak bebas

+Nilai ambang tidak tepat

Singkatan yang digunakan :
+ secara tidak normal ada
- secara tidak normal tidak ada
± secara tidak normal dapat ada ataupun tidak ada


Evaluasi urologi pasien dengan hematuria asimptomatik
Pasien tidak ditemukan adanya tanda-tanda sugestif penyakit ginjal primer
Pasien dengan risiko rendah
Pasien dengan risiko tinggi
Usia < 40 tahun
Tidak ada riwayat merokok
Tidak ada riwayat kontaminasi bahan kimia
Tidak ada riwayat iritasi
Tidak ada riwayat Gross hematuria
Tidak jelas adanya ganguan urologi
Pemeriksaan IVU (urografi intravenous)
Pemeriksaan IVU (urografi intravenous)
Sitologi
Sistoskopi
Negatif
Positif
Positif
Negatif
Positif, atipikal
Negatif
Terapi
Terapi
Dipikirkan
Urinalisis, tekanan darah, sitologi ulang pada 6, 12, 24, 36 bulan
Sistoskopi
Negatif
Negatif 3 tahun
Hematuria menetap
Proteinuria, hipertensi,
perdarahan dari glomerulus
Evaluasi penyakit ginjal primer
"Gross" hematuria, sitolofi, abnormal, iritasi kandung kemih non infeksi
Tidak ada evaluasi urologi
Terapi
Diulangi evaluasi lengkap
Perdarahan dari glomerulus
Hematuria terisolasi
Biopsi ginjal
Biopsi, masih kontroversi

Gambar 2. Evaluasi urologi pada hematuria asimtomatik mikroskopik

REFERENSI

Coe FL. Proteinuria, hematuri, azotemia and oliguria. Harrison"s principles of internal medicine. 10th edition. New York: McGraw Hill; 1983. p. 211-8.

Fegazzi GB. Urinalysis. In: Comprehensive clinical nephrology. 2nd edition.Mosby.p.35-40.

Grossfeld GD. Asymptomatic microscopic hematuri in adult. Am Fam Physi. 2001.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. evaluation, classification, and stratification. Part 5.Evaluation of laboratory measurement for clinical assement of kidney disease, 2002.

Silkensen JR, Kasiske BL. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. The kidney. 2nd edition.2004.p.1107-12.

Sukandar E. Masalah umum glomerulopati. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid 2. 3rd edition. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. p. 325.

299

PROTEINURIA

Lucky Aziza Bawazier

PENDAHULUAN

Proteinuria adalah adanya protein di dalam urin manusia yang melebihi nilai normalnya yaitu lebih dari 150 mg/24 jam atau pada anak-anak lebih dari 140 mg/m^2. Dalam keadaan normal, protein di dalam urin sampai sejumlah tertentu masih dianggap fungsional. Ada kepustakaan yang menuliskan bahwa protein urin masih dianggap fisiologis jika jumlahnya kurang dari 150 mg/hari pada dewasa (pada anak-anak 140 mg/m^2), tetapi ada juga yang menuliskan, jumlahnya tidak boleh lebih dari 200 mg/hari.

Sejumlah protein ditemukan pada pemeriksaan urin rutin, baik tanpa gejala, ataupun dapat menjadi gejala awal dan mungkin suatu bukti adanya penyakit ginjal yang serius. Walaupun penyakit ginjal yang penting jarang tanpa adanya proteinuria, kebanyakan kasus proteinuria biasanya bersifat sementara, tidak penting atau merupakan penyakit ginjal yang tidak progresif. Lagipula protein dikeluarkan urin dalam jumlah yang bervariasi sedikit dan secara langsung bertanggung jawab untuk metabolisme yang serius. Adanya protein di dalam urin sangatlah penting, dan memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan penyebab/ penyakit dasarnya. Adapun prevalensi proteinuria yang ditemukan saat pemeriksaan penyaring rutin pada orang sehat sekitar 3,5%. Jadi proteinuria tidak selalu merupakan manifestasi kelainan ginjal.

Biasanya proteinuria baru dikatakan patologis bila kadarnya di atas 200 mg/hari pada beberapa kali pemeriksaan dalam waktu yang berbeda. Ada yang mengatakan proteinuria persisten jika protein urin telah menetap selama 3 bulan atau lebih dan jumlahnya biasanya hanya sedikit di atas nilai normal. Dikatakan proteinuria masif bila terdapat protein di urin melebihi 3500 mg/hari dan biasanya mayoritas terdiri atas albumin.

Dalam keadaan normal, walaupun terdapat sejumlah protein yang cukup besar atau beberapa gram protein plasma yang melalui nefron setiap hari, hanya sedikit yang muncul di dalam urin. Ini disebabkan 2 faktor utama yang berperan yaitu:

1. Filtrasi glomerulus
2. Reabsorbsi protein tubulus

PATOFISIOLOGI PROTEINURIA

Proteinuria dapat meningkat melalui salah satu cara dari ke-4 jalan di bawah ini:

1. Perubahan permeabilitas glomerulus yang mengikuti peningkatan filtrasi dari protein plasma normal terutama albumin.
2. Kegagalan tubulus mereabsorbsi sejumlah kecil protein yang normal difiltrasi.
3. Filtrasi glomerulus dari sirkulasi abnormal, *Low Molecular Weight Protein* (LMWP) dalam jumlah melebihi kapasitas reabsorbsi tubulus.
4. Sekresi yang meningkat dari makuloprotein uroepitel dan sekresi IgA (Imunoglobulin A) dalam respons untuk inflamasi.

Derajat proteinuria dan komposisi protein pada urin tergantung mekanisme jejas pada ginjal yang berakibat hilangnya protein. Sejumlah besar protein secara normal melewati kapiler glomerulus tetapi tidak memasuki urin. Muatan dan selektivitas dinding glomerulus mencegah transportasi albumin, globulin dan protein dengan berat molekul besar lainnya untuk menembus dinding glomerulus. Jika sawar ini rusak, terdapat kebocoran protein plasma ke dalam urin (proteinuria glomerulus). Protein yang lebih kecil (<20 kDal) secara bebas disaring tetapi diabsorbsi kembali oleh tubulus proksimal. Pada individu normal ekskresi kurang dari 150 mg/hari dari protein total dan albumin hanya sekitar 30 mg/hari; sisa protein pada urin akan diekskresi oleh tubulus (Tamm Horsfall, Imunoglobulin A dan Urokinase) atau sejumlah kecil β-2 mikroglobulin, apoprotein, enzim dan hormon peptida.

Dalam keadaan normal glomerulus endotel membentuk barier yang menghalangi sel maupun partikel lain menembus dindingnya. Membran basalis glomerulus menangkap protein besar (>100 kDal) sementara *foot processes* dari epitel/podosit akan memungkinkan lewatnya air dan zat terlarut kecil untuk transpor melalui saluran yang sempit. Saluran ini ditutupi oleh anion glikoprotein yang kaya akan glutamat, aspartat, dan asam silat yang bermuatan negatif pada pH fisiologis. Muatan negatif akan menghalangi transpor molekul anion seperti albumin. Beberapa penyakit glomerulus seperti penyakit *minimal change* menyebabkan bersatunya *foot processes* glomerulus sehingga terjadi kehilangan albumin selektif. Fusi *foot processes* meningkatkan tekanan sepanjang membran basalis kapiler yang berakibat terbentuknya pori yang lebih besar sehingga terjadi proteinuria non selektif atau proteinuria bermakna.

Mekanisme lain dari timbulnya proteinuria ketika produksi berlebihan dari proteinuria abnormal yang melebihi kapasitas reabsorsi tubulus. Ini biasanya sering dijumpai pada diskrasia sel plasma (mieloma multipel dan limfoma) yang dihubungkan dengan produksi monoklonal imunoglobulin rantai pendek. Diskrasia sel plasma (mieloma multipel) dapat dihubungkan dengan sejumlah besar ekskresi rantai pendek di urin, yang tidak dapat dideteksi dengan pemeriksaan dipstik. Rantai pendek ini dihasilkan dari kelainan yang disaring oleh glomerulus dan direabsorbsi kapasitasnya pada tubulus proksimal. Bila ekskresi protein urin total melebihi 3,5 gram sehari, sering dihubungkan dengan hipoalbuminemia, hiperlipidemia, dan edema (sindrom nefrotik). Ekskresi yang melebihi 3,5 gram dapat timbul tanpa gambaran atau gejala lain dari sindrom nefrotik pada beberapa penyakit ginjal yang lain.

PROTEINURIA FISIOLOGIS

Proteinuria sebenarnya tidaklah selalu menunjukkan kelainan/penyakit ginjal. Beberapa keadaan fisiologis pada individu sehat dapat menyebabkan proteinuria. Pada keadaan fisiologis sering ditemukan proteinuria ringan yang jumlahnya kurang dari 200 mg/hari dan bersifat sementara. Misalnyapada keadaan demam tinggi, gagal jantung, latihan fisik yang kuat terutama lari maraton (proteinuria dapat mencapai lebih dari 1 gram/hari, pasien dalam keadaan transfusi darah/plasma atau pasien yang kedinginan, pasien hematuria yang ditemukan proteinuria masif, yang sebabnya bukan karena kebocoran protein dari glomerulus tetapi karena banyaknya protein dari eritrosit yang pecah dalam urin akibat hematuri tersebut (positif palsu proteinuria masif). Proteinuria fisiologis dapat pula terjadi pada masa remaja dan juga pada pasien yang lordotik (ortostatik proteinuria).

PROTEINURIA PATOLOGIS

Sebaliknya, tidak semua penyakit ginjal menunjukkan proteinuria, misalnya pada penyakit ginjal polikistik, penyakit ginjal obstruksi, penyakit ginjal akibat obat-obat analgesik dan kelainan kongenital kista dan sebagainya, sering tidak ditemukan proteinuria.Walaupun demikian, proteinuria adalah manifestasi besar penyakit ginjal dan merupakan indikator perburukan fungsi ginjal. Baik pada penyakit ginjal diabetes maupun penyakit ginjal non diabetes, sejak dahulu protenuria dianggap sebagai faktor prognostik yang bermakna dan paling akurat. Risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular juga meningkat secara bermakna dengan adanya proteinuria. Di dalam kepustakaan, banyak definisi diberikan untuk menyatakan berapa jumlah protein sebenarnya dalam urin yang dianggap patologis. Ada kepustakaan yang menyatakan, protein di dalam urin tidak boleh melebihi 150 mg/24 jam, tetapi ada pula yang menyebutkan protein urin di bawah 200 mg/hari.

Proteinuria yang berat, sering kali disebut masif, terutama pada keadaan nefrotik, yaitu protein di dalam urin yang mengandung lebih dari 3 gram/24 jam pada dewasa atau 40 mg/m^2/jam pada anak-anak, biasanya berhubungan secara bermakna dengan lesi/kebocoran glomerulus. Sering pula dikatakan bila protein di dalam urin melebihi 3,5 gram/24 jam.

Penyebab proteinuria masif sangat banyak, yang pasti keadaan diabetes melitus yang cukup lama dengan retinopati, dan penyakit-glomerulus. Terdapat 3 jenis proteinuria patologis: 1). Proteinuria glomerulus, misalnya: mikroalbuminuria, proteinuria klinis; 2). Proteinuria tubular; 3). *Overflow* proteinuria.

PROTEINURIA GLOMERULUS

Bentuk proteinuria ini tampak pada hampir semua penyakit ginjal di mana albumin adalah jenis protein yang paling dominan (60-90%) pada urin, sedangkan sisanya protein dengan berat molekul rendah ditemukan hanya sejumlah kecil saja.

Dua faktor utama yang menyebabkan filtrasi glomerulus protein plasma meningkat: 1). Ketika barier filtrasi diubah oleh penyakit yang mempengaruhi glomerulus. Protein plasma, terutama albumin, dapat melalui glomerulus. Pada penyakit glomerulus dikenal penyakit perubahan minimal, albuminuria disebabkan kegagalan selularitas yang berubah. Pada penyakit ginjal yang lain sebagaimana GN proliferatif dan nefropati membranosa, terjadi defek pada ukuran; 2). Faktor-faktor hemodinamik seperti peningkatan tekanan kapiler glomerulus/fraksi filtrasi mungkin juga menyebabkan proteinuria glomerulus oleh tekanan difus yang meningkat tanpa perubahan apapun pada permeabilitas intrinsik dinding kapiler glomerulus. Mekanisme ini mungkin terdapat pada proteinuria ringan, transien yang kadang-kadang terlihat pada pasien hipertensi dan gagal jantung kongestif. Pemeriksaan ditentukan dengan pemeriksaan semi kuantitatif misalnya: dengan uji Esbach dan Biuret. Proteinuria klinis dapat ditemukan > 1g/hari.

PROTEINURIA TUBULAR

Jenis proteinuria ini mempunyai berat molekul yang rendah antara 100-150 mg perhari, terdiri atas β-2 mikroglobulin dengan berat molekul 14000 dalton. Penyakit yang biasanya menimbulkan proteinuria tubular adalah: *renal tubular acidosis* (RTA), sarkoidosis, sindrom Fankoni, pielonefritis kronis, dan akibat cangkok ginjal.

OVERFLOW PROTEINURIA

Diskrasia sel plasma (pada mieloma multipel) berhubungan dengan sejumlah besar ekskresi rantai pendek/protein berat molekul rendah (kurang dari 40000 dalton) berupa *Light Chain Imunoglobulin*, yang tidak dapat dideteksi dengan pemeriksaan dipstik/yang umumnya mendeteksi albumin/pemeriksaan rutin biasa, tetapi harus pemeriksaan khusus. Protein jenis ini disebut protein *Bence Jones*. Penyakit lain yang sering menimbulkan protein *Bence Jones* adalah amiloidosis dan makroglobulinemia. Protein berat molekul rendah/rantai ringan ini dihasilkan dari kelainan yang disaring oleh glomerulus dan kemampuan reabsorbsi tubulus proksimal. Presipitat asam sulfosalisilat tidaklah terdeteksi dengan dipstik, hanya memperkirakan rantai terang (protein Bence Jones) dan rantai pendek yang secara tipikal dalam bentuk presipitat, karena protein *Bence Jones* mengendap pada suhu 45° dan larut kembali pada suhu 95-100°. Gagal ginjal dari kelainan ini timbul melalui berbagai mekanisme obstruksi tubulus (nefropati silinder) dan deposit rantai pendek.

MIKROALBUMINURIA

Pada keadaan normal albumin urin tidak melebihi 30 mg/hari. Bila albumin di urin 30-300 mg/hari atau 30-350 mg/hari disebut mikroalbuminuria. Biasanya terdapat pada pasien DM dan hipertensi esensial dan beberapa penyakit glomerulonefritis (misal, ***glomerulonefritis proliferatif mesangial difus***). Mikroalbuminuria merupakan marker (pertanda) untuk proteinuria klinis yang disertai penurunan faal ginjal LFG (laju filtrasi glomerulus) dan penyakit kardiovaskular sistemik. Albuminuria tidak hanya pertanda risiko penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal, tetapi juga berguna sebagai target keberhasilan pengobatan. Monitor albuminuria sebaiknya dilakukan dalam praktek sehari-hari pada pasien dengan risiko penyakit kardiovaskular dan ginjal. Albumin dapat menjadi target untuk memperoleh proteksi/perlindungan kardiovaskular dan diharapkan pedomannya dibuat untuk membantu dokter dalam memutuskan bagaimana mengukur albumin urin, berapa angka normalnya, kadar abnormalnya, dan berapa kadar terendah yang harus dicapai. Peningkatan ekskresi albumin urin dapat menjadi prediktor kerusakan fungsi ginjal pada populasi umum. Albuminuria dapat dipakai sebagai "alat yang berharga" untuk menentukan risiko perkembangan lebih lanjut gagal ginjal, tanpa dipengaruhi faktor-faktor risiko lain kardiovaskular. Peranan albuminuria pada diagnosis awal dan pencegahan penyakit ginjal dan kardiovaskular sangat penting ditinjau dari sudut demografi dan epidemiologi di negara sedang berkembang. Pada pasien diabetes melitus tipe-I dan II, kontrol ketat gula darah, tekanan darah dan mikroalbuminuria sangat penting.

Hipotesis mengapa mikroalbuminuria dihubungkan dengan risiko penyakit kardiovaskular adalah karena disfungsi endotel yang luas. Belum jelas apakah mikroalbuminuria secara spesifik berhubungan dengan kegagalan sintesis nitrit oksid pada individu dengan atau tanpa diabetes melitus tipe-II.

Beberapa penelitian telah membuktikan adanya hubungan peranan kegagalan sintesis nitrit oksid pada sel endotel yang berhubungan antara mikroalbuminuria dengan risiko penyakit kardiovaskular.

PROTEINURIA TERISOLASI

Proteinuria terisolasi adalah sejumlah protein yang ditemukan dalam urin tanpa gejala pada pasien sehat yang tidak mengalami gangguan fungsi ginjal atau penyakit sistemik. Proteinuria ini hampir selalu ditemukan secara kebetulan dapat menetap/persisten, dapat pula hanya sementara, yang mungkin saja timbul karena posisi lordotik tubuh pasien. Biasanya sedimen urin normal. Dengan pemeriksaan pencitraan ginjal tidak ditemukan gangguan abnormal ginjal atau saluran kemih dan tidak ada riwayat gangguan ginjal sebelumnya. Biasanya total ekskresi protein urin kurang dari 2 g/hari. Data insidens dan prevalensi terisolasi isolated proteinuria ini pada grup usia berapa dan populasi yang mana, belum ada.Yang jelas pada berbagai populasi prevalensinya bervariasi antara 0,6-10,7%.

Proteinuria terisolasi dibagi dalam 2 kategori: 1). Jinak, termasuk yang fungsional, idiopatik, transien/tidak menetap, ortostatik, dan intermiten; 2). Yang lebih serius lagi adalah yang mungkin tidak ortostatik dan timbul secara persisten.

PROTEINURIA TERISOLASI JINAK

Proteinuria Fungsional

Ini adalah bentuk umum proteinuria yang sering terlihat pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena berbagai penyakit. Biasanya berhubungan dengan demam tinggi, latihan sternosus, terpapar dengan dingin/kedinginan, stres emosi, gagal jantung kongestif, sindrom obstruksi *sleep apnea*, dan penyakit akut lainnya. Sebagai contoh: ekskresi protein meningkat 2-3 kali setelah latihan *sternosus* tetapi hilang kembali setelah istirahat. Sebenarnya, kunci keadaan ini proteinuria tidak tampak dengan segera. Proteinuria tersebut adalah jenis/tipe glomerulus yang diyakini disebabkan oleh perubahan hemodinamik ginjal yang meningkatkan filtrasi glomerulus protein plasma. Penyakit ginjal yang progresif tidak timbul pada pasien ini.

Proteinuria Transien Idiopatik

Merupakan kategori proteinuria yang umum pada anak-anak dan dewasa muda, yang ditandai oleh proteinuria yang timbul selama pemeriksaan urin rutin orang sehat tetapi hilang kembali setelah pemeriksaan urin dilakukan kembali. Pasien tidak mempunyai gejala, proteinuria selalu ditemukan secara insidentil pada penapisan urin rutin, atau selama pemeriksaan kesehatan terhadap pekerja dan pemeriksaan rutin dari asuransi yang biasanya merupakan fenomena fisiologis pada orang muda. Sebenarnya, jika contoh urin diperiksa cukup sering, banyak orang sehat muda kadang-kadang akan menimbulkan hasil proteinuria kualitatif positif. Proteinuria tidak dihubungkan dengan keadaan yang buruk sehingga tidak diperlukan evaluasi lebih lanjut.

Proteinuria Intermiten

Terdapat pada lebih dari separuh contoh urin pasien yang tidak mempunyai bukti penyebab proteinuria. Berbagai studi menunjukkan variasi luas dari bentuk abnormalitas ginjal yang berhubungan dengan keadaan ini. Pada beberapa kasus dengan berbagai lesi minor pada glomerulus/ interstitium, tidak ditemukan kelainan pada biopsi ginjal. Prognosis pada kebanyakan pasien adalah baik dan proteinuria kadang-kadang menghilang setelah beberapa tahun. Kadang-kadang, walaupun jarang, terdapat insufisiensi ginjal progresif dan risiko untuk gagal ginjal terminal tidak lebih besar daripada populasi umum. Keadaan ini biasanya tidak berbahaya pada pasien lebih muda dari 30 tahun, sedangkan pada pasien yang lebih tua, lebih jarang, biasanya harus dimonitor tekanan darahnya, gambaran urinalisis, dan fungsi ginjalnya.

Proteinuria Ortostatik (Postural)

Pada semua pasien dengan ekskresi protein masif, proteinuria meningkat pada posisi tegak dibandingkan posisi berbaring. Perubahan ortostatik pada ekskresi protein tampaknya tidak mempunyai kepentingan diagnostik dan prognostik Dengan perkataan lain, pertimbangan prognostik yang bermakna dapat dilakukan pada situasi proteinuria yang ditemukan hanya ketika pasien dengan posisi tegak dan hilang pada waktu pasien berbaring. Ini merujuk pada posisi tegak/ortostatik proteinuria. Ekskresi protein per hari hampir selalu di bawah 2 gram (walaupun lebih dari 2 gram kadang-kadang dilaporkan). Proteinuria ortostatik sering pada usia dewasa muda, dengan prevalensi secara umum 2-5%, jarang terdapat pada usia di atas usia 30 tahun. Walaupun dapat timbul selama fase penyembuhan dari berbagai penyakit glomerulus, kurang lebih 90% dewasa muda dengan proteinuria ortostatik menunjukkan kondisi yang baik. Pada 80% kasus, kondisi transien disebut proteinuria ortostatik transien. Hasil biopsi pada pasien ini menunjukkan perubahan lesi minimal glomerulus dan tidak adanya deposit imunoglobulin. Kondisi ini mempunyai prognosis sangat bagus sebagai proteinuria transien non ortostatik dan tekanan darah yang masih normal. Pada 20% pasien, proteinuria ortostatik dikatakan menetap dan berproduksi kembali, akan tetapi *follow up* studi lebih dari 20 tahun menunjukkan proteinuria hilang secara perlahan-lahan pada kebanyakan kasus. Kurang lebih 15% kasus, hilang selama 5 tahun, pada 50% kasus hilang 10 tahun dan lebih dari 80% hilang dalam 20 tahun. Walaupun proteinuria menetap secara persisten untuk 20 tahun, insufisiensi ginjal tidak dapat diobservasi dan tekanan darah tidak ditemukan lebih tinggi daripada populasi umum.

Studi kecil melaporkan tidak adanya bukti dari insufisiensi ginjal atau proteinuria 40 tahun setelah diagnosis dari proteinuria ortostatik yang pertama dibuat. Evaluasi secara rinci tidak mempunyai bukti nyata ditemukannya penyakit ginjal dan biopsi ginjal menunjukkan hasil histologi yang normal, penebalan dinding kapiler yang minimal sampai dengan moderat atau hiperselular mesangial fokal. Hasil mikroskop elektron menunjukkan tingkat perubahan segmental dan fokal dengan matriks mesangial yang meningkat dan penggabungan *foot process* dan pewarnaan imunodifusi untuk komplemen dan imunoglobulin memberikan hasil yang bervariasi. Patofisiologi proteinuria ortostatik tidaklah diketahui. Diduga bahwa pengumpulan darah pada lengan dapat menyebabkan perubahan hemodinamik glomerulus yang mempengaruhi filtrasi protein. Walaupun biasanya prognosis proteinuria ortostatik baik, persisten (non ortostatik) proteinuria berkembang pada segelintir orang. Kemaknaannya tidaklah dekat dan mungkin tidaklah penting. Namun, bila proteinuria masih menetap, maka pada pasien secara teratur (tiap 1-2 tahun), dilakukan monitor tekanan darah dan pemeriksaan urin. Jika proteinuria berubah ke bentuk yang persisten, evaluasi ginjal sangat diperlukan dan biopsi harus dilakukan untuk menyingkirkan penyakit ginjal serius.

PROTEINURIA TERISOLASI YANG MENETAP/ PERSISTEN

Anamnesis secara lengkap (termasuk riwayat penyakit dahulu dan riwayat penyakit keluarga) dan pemeriksaan fisik yang teliti untuk mencari penyakit ginjal/penyakit sistemik yang menjadi penyebabnya.

a. Jika ditemukan tanda-tanda/gejala, lakukan pemeriksaan darah, pencitraan, dan atau biopsi ginjal untuk mencari kausa.
b. Jika tidak ditemukan bukti, ulangi tes kualitatif untuk proteinuria dua/tiga kali,
    1. Jika tidak ada proteinuria dalam spesimen urin berarti kondisi ini hanya transien atau fungsional. Nilai kembali dan tidak perlu melakukan tesulang.
    2. Jika proteinuria ditemukan tiap saat, periksa *Blood Urea Nitrogen* (BUN), kreatinin dan klirens kreatinin, ukur ekskresi protein urin 24 jam, USG ginjal dan tes protein ortostatik/postural.

Jika fungsi ginjal/ hasil USG tidak normal, kembali ke Ia.

Jika fungsi ginjal dan hasil USG normal dan proteinuria adalah tipe postural, tidak diperlukan tes berikutnya. *Follow up* pasien tiap 1-2 tahun, kecuali:

a. Proteinuria menjadi persisten: ikuti pedoman/ penuntun proteinuria (IV B)
b. Proteinuria membaik atau menjadi intermiten: ikuti *follow up* berikutnya.

Jika fungsi ginjal dan USG normal dan proteinuria non postural, ulang pemeriksaan protein urin 24 jam 2-3x untuk menyingkirkan proteinuria intermiten.

a. Jika proteinuria intermiten. Pasien dewasa muda umur kurang dari 30 tahun, harus di-*follow up* tiap 1-2 tahun dan pasien dewasa yang berusia lebih tua (>30 tahun) di-*follow up* tiap 6 bulan.
b. Jika proteinuria persisten, evaluasi lebih lanjut tergantung pada tingkat proteinuria.
    1. Jika proteinuria <3 gram/24 jam, perlu dikonfirmasi dengan imaging ginjal yang cukup untuk menyingkirkan obstruksi ginjal atau abnormalitas anatomi ginjal dan penyakit ginjal polikistik. Juga pada pasien >45 tahun, pemeriksaan elektroforesis urin diperlukan untuk menyingkirkan multipel mieloma. Jika semua hasil negatif, periksa ulang pasien tiap 6 bulan.
    2. Jika proteinuria lebih dari 3 gram/24 jam, lanjutkan ke-I A.

Cara Mengukur Protein di Dalam Urin

Metode yang dipakai untuk mengukur proteinuria saat ini sangat bervariasi dan bermakna. Metode dipstik mendeteksi sebagian besar albumin dan memberikan hasil positif palsu bila pH >7.0 dan bila urin sangat pekat atau terkontaminasi darah. Urin yang sangat encer menutupi proteinuria pada pemeriksaan dipstik. Pemeriksaan dipstik urin standar mendeteksi albumin melalui reaksi kolorimeter antara albumin dan tetrabromopenol biru yang menghasilkan gambaran hijau yang bergradasi sesuai konsentrasi albumin dalam sampelnya. Tes ini tidak sensitif pada protein yang non albumin. Sedangkan tes positif biasanya merefleksikan proteinuria glomerulus. Pada proteinuria dari tubulus atau overflow tidak akan terdiagnosis jika tidak urin 24 jam yang dikumpulkan. Biasanya untuk pemeriksaan ini lebih cocok menggunakan tes asam salisilat. (Jika proteinuria yang tidak mengandung albumin dalam jumlah cukup banyak tes dipstik akan menjadi negatif palsu). Hal ini terutama sangat penting untuk menentukan protein *Bence Jones* pada urin pasien dengan multipel mieloma. Tes untuk mengukur konsentrasi urin total secara benar seperti pada presipitasi dengan asam sulfosalisilat atau asam triklorasetat. Sekarang ini, dipstik yang sangat sensitif tersedia di pasaran dengan kemampuan mengukur mikroalbuminuria (30-300 mg/hari) dan merupakan petanda awal dari penyakit glomerulus yang terlihat untuk memprediksi jejas glomerulus pada nefropati diabetik dini. Keuntungan tes protein dengan dipstik (dipstic urinalisis) adalah tidak mahal dan sudah tersedia dimanapun, dapat dipakai untuk diagnostik awal mengetahui adanya resiko penurunan fungsi ginjal yang cepat. Walaupun tidak semua tes dipstik dapat mengidentifikasi penurunan fungsi ginjal yang cepat. Pada tingkat populasi pemeriksaan dipstik ini lebih cocok untuk skrining dalam jumlah besar.

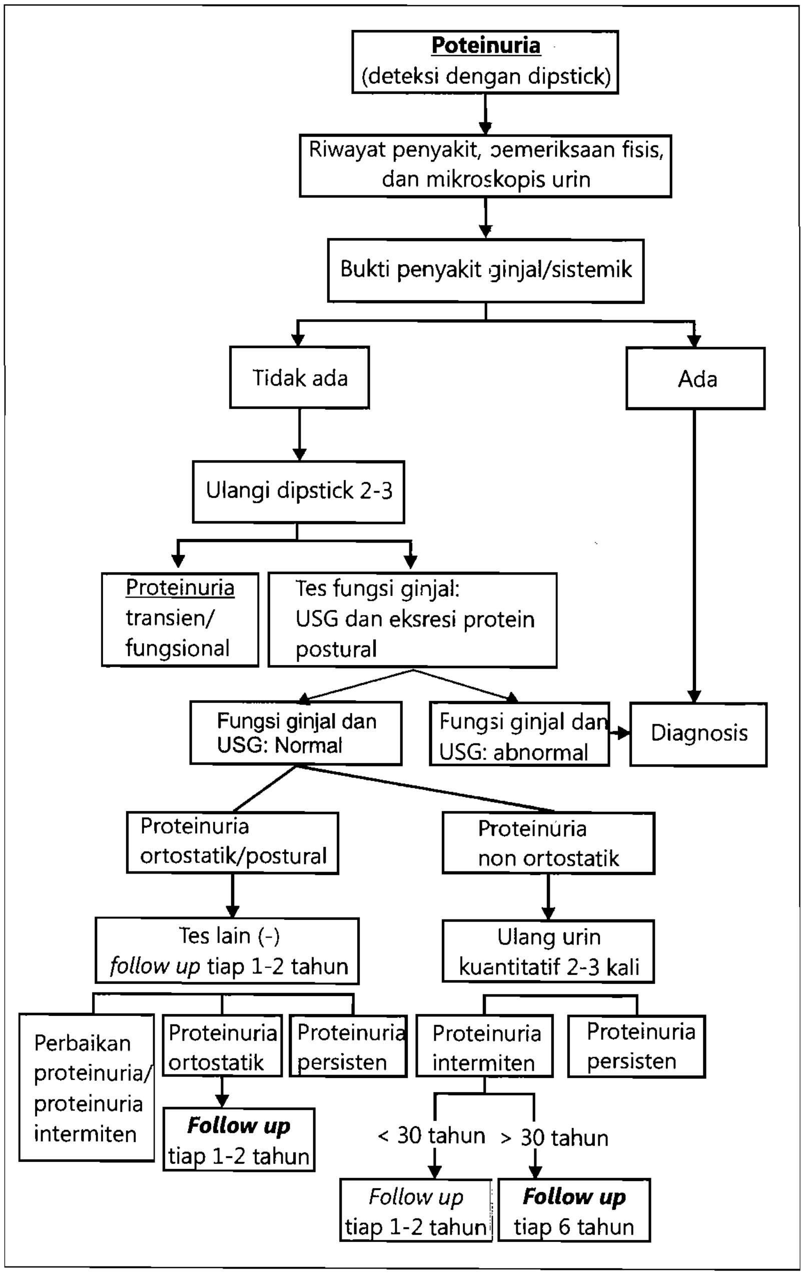
Nilai/ pembacaan proteinuria pada urin dipstik mulai dari angka +1 sampai +4 yang merefleksikan/setara dengan peningkatan progresi konsentrasi albumin urin dalam satuan mg/dL:

Protein urin dipstik:	Konsentrasi albumin urin
• Negatif	
• Trace	(antara 15-30 mg/dL)
• +1	(antara 30-100 mg/dL)

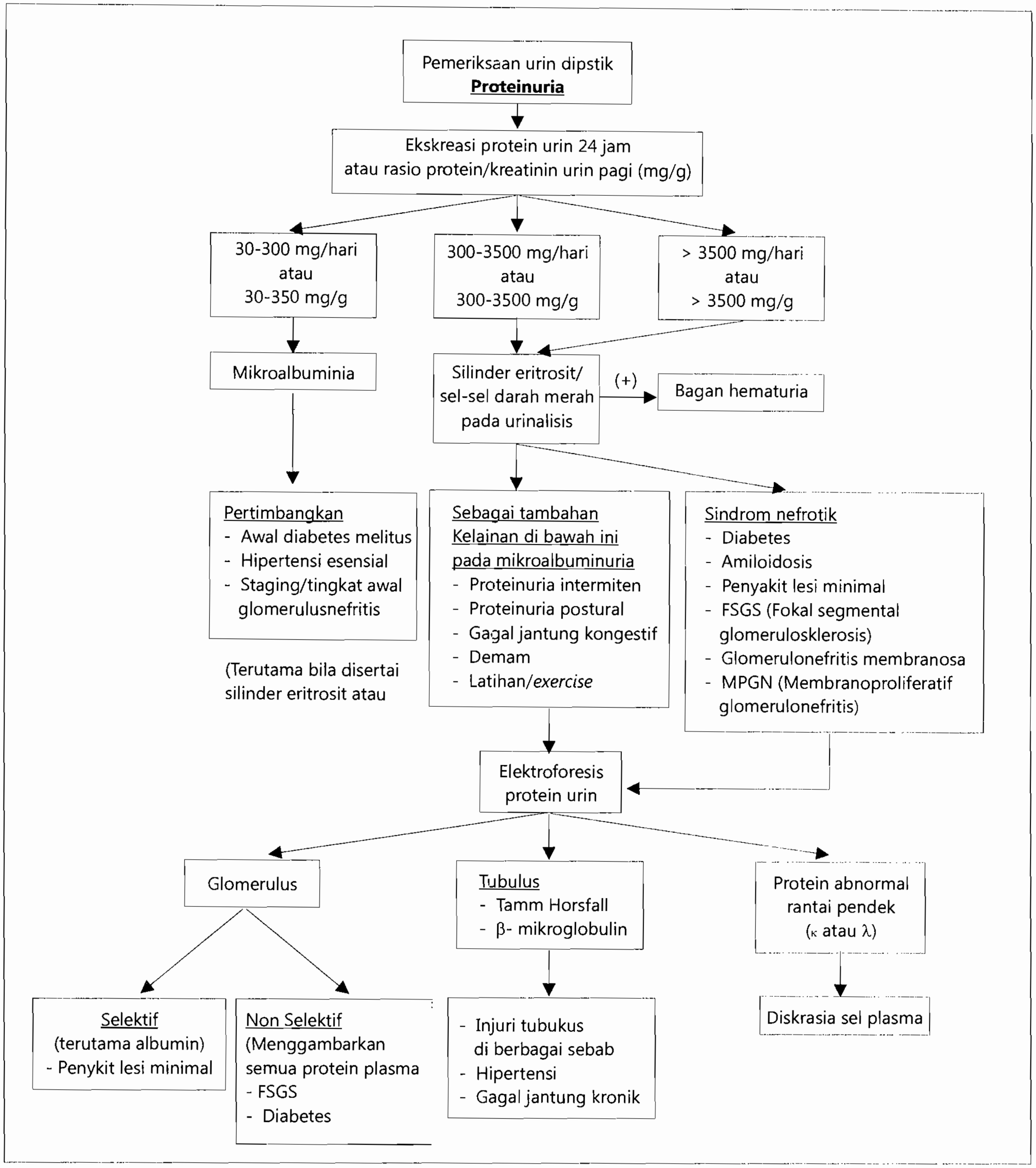
- +2 (antara 100-300 mg/dL)
- +3 (antara 300-1000 mg/dL)
- +4 (lebih dari 1000 mg/dL)

Tes protein urin dipstik sering menghasilkan positif palsu pada penggunaan agen radiokontras iodinat. Oleh karena itu tes dipstik ini paling tidak 24 jam setelah pemeriksaan kontras. Pemeriksaan dipstik urin spesifik kuat tetapi tidak sangat sensitif untuk mendeteksi proteinuria mild/ ringan. Tes tersebut positif hanya bila eksresi protein melebihi 300-500 mg/hari. Pada diabetik nefropati, mikroalbuminuria biasanya dideteksi jika eksresi protein diatas 150 mg/hari, bahkan hal tersebut juga terdapat pada pasien dengan atau tanpa diabetes yang mempunyai risiko kardiovaskuler.

Tes asam sulfosalisilat mendeteksi semua protein didalam urin, merupakan kebalikan dari tes dipstik urin yang hanya mendeteksi albumin. Penggunaan tes asam sulfosalisilat terutama ditujukan untuk pasien yang mengalami gagal ginjal akut, urinalisis yang benigna, dan apabila dengan tes pemeriksaan dipstik urin negatif atau trace, dengan catatan tidak ada penyakit ginjal mieloma. Apabila tes asam sulfosalisilat positif dimana


Poteinuria
(deteksi dengan dipstick)
Riwayat penyakit, pemeriksaan fisis, dan mikroskopis urin
Bukti penyakit ginjal/sistemik
Tidak ada
Ada
Ulangi dipstick 2-3
Proteinuria transien/ fungsional
Tes fungsi ginjal: USG dan eksresi protein postural
Fungsi ginjal dan USG: Normal
Fungsi ginjal dan USG: abnormal
Diagnosis
Proteinuria ortostatik/postural
Proteinuria non ortostatik
Tes lain (-) follow up tiap 1-2 tahun
Ulang urin kuantitatif 2-3 kali
Perbaikan proteinuria/ proteinuria intermiten
Proteinuria ortostatik
Proteinuria persisten
Proteinuria intermiten
Proteinuria persisten
Follow up tiap 1-2 tahun
< 30 tahun
> 30 tahun
Follow up tiap 1-2 tahun
Follow up tiap 6 tahun

Gambar 1. Cara pemeriksaan proteinuria


Pemeriksaan urin dipstik
Proteinuria
Ekskreasi protein urin 24 jam
atau rasio protein/kreatinin urin pagi (mg/g)
30-300 mg/hari atau 30-350 mg/g
300-3500 mg/hari atau 300-3500 mg/g
> 3500 mg/hari atau > 3500 mg/g
Mikroalbuminia
Silinder eritrosit/ sel-sel darah merah pada urinalisis
(+)
Bagan hematuria
Pertimbangkan
- Awal diabetes melitus
- Hipertensi esensial
- Staging/tingkat awal glomerulusnefritis
(Terutama bila disertai silinder eritrosit atau
Sebagai tambahan Kelainan di bawah ini pada mikroalbuminuria
- Proteinuria intermiten
- Proteinuria postural
- Gagal jantung kongestif
- Demam
- Latihan/exercise
Sindrom nefrotik
- Diabetes
- Amiloidosis
- Penyakit lesi minimal
- FSGS (Fokal segmental glomerulosklerosis)
- Glomerulonefritis membranosa
- MPGN (Membranoproliferatif glomerulonefritis)
Elektroforesis protein urin
Glomerulus
Tubulus
- Tamm Horsfall
- β- mikroglobulin
Protein abnormal rantai pendek (κ atau λ)
Selektif
(terutama albumin)
- Penykit lesi minimal
Non Selektif
(Menggambarkan semua protein plasma
- FSGS
- Diabetes
- Injuri tubukus di berbagai sebab
- Hipertensi
- Gagal jantung kronik
Diskrasia sel plasma

Gambar 2. Skema evaluasi proteinuria

Keterangan gambar:

Pendekatan pasien dengan proteinuria. Pemeriksaan proteinuria sering diawali dengan pemeriksaan dipstik yang positif pada pemeriksaan urinalisis rutin. Dipstik konvensional mendeteksi mayoritas albumin dan tidak dapat mendeteksi kadar albumin urin antara 30-300 mg/hari. Pemeriksaan lebih pasti dari proteinuria sebaiknya memeriksa protein urin 24 jam atau rasio protein pagi/kreatinin (mg/g).

Bentuk proteinuria pada elektroforesis protein urin dapat diklasifikasikan sebagai bagian dari glomerulus, tubular, atau abnormal tergantung asal protein urin.

Protein glomerulus disebabkan oleh permeabilitas glomerulus yang abnormal. Proteinuria tubular seperti Tamm-Horsfall secara normal dihasilkan tubulus ginjal. Protein sirkulasi yang abnormal seperti rantai ringan/pendek kappa/lambda telah siap disaring karena ukurannya yang kecil.

FSGS : Fokal Segmental Glomerulosklerosis; MPGN : Membrano proliferatif Glomerulonefritis tetapi tes dipstik negatif biasanya menunjukkan adanya protein bukan albumin didalam urin, protein tersebut yang paling sering adalah rantai ringan imunoglobulin. Seperti halnya tes urin dipstik, tes asam sulfosalisilat juga dapat menghasilkan positif palsu misalnya pada penggunaan agen radiokontras iodinat, walaupun bagaimana terjadinya tidak jelas, tetapi eksresi proteinnya bisa mencapai 1,5-2 g/L. Oleh karena itu urin sebaiknya tidak di tes proteinnya paling tidak 24 jam setelah pemeriksaan kontras.

REFERENSI

Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. Albuminuria: risk marker and target for treatment. Kidney Int. 2004:66 (suppl. 92):S11-S5.

Becker GJ. Which albumin should we measure? Albuminuria: risk marker and target for treatment. Kidney Int. 2004:66 (suppl.92):S16-S7.

Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine.15th edition. New York: The McGraw-Hill; 2001. p. 266-8.

Brenner BM. The kidney. 5th edition. Boston: WB. Saunders Co; 1996, 1981, 2003, 1864.

Clark WF, Macnab JJ, Sontrop JM, Jain KA, Moist L,Salvadori M, et al. Dipstick Proteinuria as a Screening Strategy to Identify Rapid Renal Decline. J Am Soc Nephrol. 2011. 22: 1729-36.

De Zeeuw D. Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment? Kidney Int. 2004:66:suppl 92:S2-S6.

Hoy W, McDonald SP. Albuminuria: marker or target in indigenous

populations. Albuminuria: risk marker and target for treatment. Kidney Int. 2004:66:(suppl.92):S25-S31.

Jacobson HR, Striker GE, Klahr Saulo. The principles and practice of nephrology. USA: Mosby; 1995. p. 114-1056.

Johnson RJ, Feehally J.Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby; 2000.

Mitch WE, Shahinfar S, Dickson TZ. Detecting and managing patients with type 2 diabetic kidney disease: proteinuria and cardiovascular disease. Kidney Int. 2004:66:(suppl.92):S97-S8.

Nijad KZ, Eddy AA, Glassock. Which is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? Kidney Int. 2004:66 (suppl.92): S76-S89.

Remuzzi G, Chiurchiu C, Ruggenenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: non diabetic nephropathies (REIN). Kidney Int. 2004:66 (suppl.92):S90-S6.

Rose, BD. Fletcher, SW (2011), Evaluation of isolated proteinuria in adult, viewed 16 November 2011, http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-isolated-proteinuria-in-adults?source=search_result&search=isolated+proteinuria&selectedTitle=1~150

Rotter RC, Naicker S, Katz IV. Demographic and epidemiologic transition in the developing world: role of albuminuria in the early diagnosis and prevention of renal and cardiovascular disease. Kidney Int. 2004: 66(suppl.92):S32-S7.

Russo LM, Comper WD, Osicka TM. Mechanism of albuminuria associated with cardiovascular disease and kidney disease. Albuminuria: risk marker and target for treatment. Kidney Int. 2004:66:(suppl.92):S67-S78.

Sukandar E. Nefrologi klinik. 2nd ed. Bandung: Penerbit ITB; 1997.

Verhave JC, Gansevoort RT. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. Kidney Int. 2004:66:(suppl.92):S18-S21.

Warnock DG. Inclusion of albumin as a target in therapy guidelines: guidelines for chronic kidney disease. Kidney Int. 2004:66:(suppl.92): S121-S3.

BAB 27

DIABETES MELITUS

Diabetes Melitus di Indonesia **2315**

Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus **2323**

Farmakoterapi Pada Pengendalian Glikemia Diabetes Melitus Tipe 2 **2328**

Terapi Nonfarmakologi pada Diabetes Melitus **2336**

Insulinoma **2347**

Insulin : Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme **2350**

Hipoglikemi: Pendekatan Klinis dan Penatalaksanaan **2355**

Komplikasi Kronik Diabetes: Mekanisme Terjadinya, Diagnosis, dan Strategi Pengelolaan **2359**

Kaki Diabetes **2367**

Ketoasidosis Diabetik **2375**

Koma Hiperosmolar Hiperglikemik Nonketotik **2381**

Nefropati Diabetik **2386**

Neuropati Diabetik **2395**

Retinopati Diabetik **2395**

Kardiomiopati Diabetik **2408**

Komplikasi Kronik DM: Penyakit Jantung Koroner **2414**

Diabetes Melitus pada Usia Lanjut **2420**

Diabetes Melitus Gestasional **2426**

Diabetes Melitus dalam Pembedahan **2432**

300

DIABETES MELITUS DI INDONESIA

Slamet Suyono

EPIDEMIOLOGI DIABETES MELITUS

Pola penyakit saat ini dapat dipahami dalam rangka transisi epidemiologis, suatu konsep mengenai perubahan pola kesehatan dan penyakit. Konsep tersebut hendak mencoba menghubungkan hal-hal tersebut dengan morbiditas dan mortalitas pada beberapa golongan penduduk dan menghubungkannya dengan faktor sosioekonomi serta demografi masyarakat masing-masing.

Dikenal 3 periode dalam transisi epidemiologis. Hal tersebut terjadi tidak saja di Indonesia tetapi juga di negara-negara lain yang sedang berkembang.

Periode I. Era pestilence dan kelaparan. Dengan kedatangan orang-orang barat ke Asia pada akhir abad ke-15, datang pula penyakit-penyakit menular seperti pes, kolera, influenza, tuberkulosis dan penyakit kelamin, yang meningkatkan angka kematian. Harapan hidup bayi-bayi rendah dan pertambahan penduduk juga sangat rendah pada waktu itu.

Periode II. Pandemi berkurang pada akhir abad ke-19. Dengan perbaikan gizi, higiene serta sanitasi, penyakit menular berkurang dan mortalitas menurun. Rata-rata harapan hidup pada waktu lahir meningkat dan jumlah penduduk seperti di pulau Jawa nampak bertambah.

Periode III. Periode ini merupakan era penyakit degeneratif dan pencemaran. Karena komunikasi yang lebih baik dengan masyarakat barat serta adopsi cara kehidupan barat, penyakit-penyakit degeneratif, seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus meningkat. Tetapi apabila kontak dengan barat kurang dan masih terdapat kehidupan tradisional, seperti di daerah pedesaan penyakit-penyakit tersebut umumnya jarang ditemukan.

Dari penelitian Zimmet (1978) dapat dilihat bahwa beberapa golongan etnik mempunyai semacam proteksi terhadap efek buruk pengaruh barat, antara lain bangsa Melanesia dan Eskimo. Di samudera Pasifik, diabetes melitus sangat jarang terdapat pada orang Polinesia yang masih melakukan gaya hidup tradisional, beda dengan daerah urban seperti Mikronesia, Guam, Nauru dan negara-negara Polinesia seperti Tonga, Hawai, Tahiti, di mana jumlah pasien diabetes sangat tinggi. Begitu pula banyak penelitian yang menunjukkan adanya kenaikan prevalensi diabetes pada penduduk emigran seperti pada orang Yahudi yang berasal dari Yaman dan pindah ke Israel, masyarakat India di Afrika Selatan, orang Indian di Amerika Serikat dan penduduk asli di Australia yang ber"migrasi" ke daerah perkotaan.

Sebagai dampak positif pembangunan yang dilaksanakan oleh pemerintah dalam kurun waktu 60 tahun merdeka, pola penyakit di Indonesia mengalami pergeseren yang cukup meyakinkan. Penyakit infeksi dan kekurangan gizi berangsur turun, meskipun diakui bahwa angka penyakit infeksi ini masih dipertanyakan dengan timbulnya penyakit baru seperti Hepatitis B dan AIDS, juga angka kesakitan TBC yang tampaknya masih tinggi.dan akhir-akhir ini flu burung, demam berdarah dengue (DBD), antraks dan polio melanda negara kita yang kita cintai ini. Di lain pihak penyakit menahun yang disebabkan oleh penyakit degeneratif, di antaranya diabetes meningkat dengan tajam. Perubahan pola penyakit itu diduga ada hubungannya dengan cara hidup yang berubah. Pola makan di kota-kota telah bergeser dari pola makan tradisional yang mengandung banyak karbohidrat dan serat dari sayuran, ke pola makan ke barat-baratan, dengan komposisi makanan yang terlalu banyak mengandung protein, lemak, gula, garam dan mengandung sedikit serat. Komposisi makanan seperti ini terutama terdapat pada makanan siap santap yang akhir-akhir ini sangat digemari terutama oleh anak-anak muda.

Di samping itu cara hidup yang sangat sibuk dengan pekerjaan dari pagi sampai sore bahkan kadang-kadang sampai malam hari duduk di belakang meja menyebabkan tidak adanya kesempatan untuk berekreasi atau berolah raga, apalagi bagi para eksekutif hampir tiap hari harus lunch atau dinner dengan para relasinya dengan menu makanan barat yang 'aduhai'. Pola hidup berisiko seperti inilah yang menyebabkan tingginya kekerapan penyakit jantung koroner (PJK), hipertensi, diabetes, hiperlipidemia.

Menarik sekali apa yang dimuat dalam majalah *Fortune* edisi bulan Juni 1991 yang menganalisis perkembangan ekonomi di Asia. Dikatakan bahwa perkembangan ekonomi di kawasan ini sangat menggembirakan. Yang aneh tetapi nyata adalah di antara parameter untuk mengukur kemajuan ekonomi itu adalah jumlah restoran McDonald. Di Thailand ada 6 buah, di Malaysia 23 buah, di Singapura 37 buah, di Filippina 34 buah dan di Jepang 809 buah dan dua negara yang mempunyai hanya 1 buah restoran McDonald yaitu Indonesia dan Cina. Pada tahun 1996 hanya dalam waktu 5 tahun saja di Indonesia sudah ada 40 gerai. 33 di antaranya berada di Jakarta. Data terakhir tahun 2006 jumlah restoran McDonald di Indonesia sudah mencapai 120 gerai. Akibat lain dari cara hidup berisiko ini adalah biaya kesehatan menjadi sangat mahal. Sebagai contoh, dapat dikemukakan angka-angka di bawah ini. Di Massachussetts AS, seorang laki-laki berumur 80 tahun dirawat karena sakit jantung. Biaya perawatannya mencapai 800.000 dollar. Masyarakat AS memang mulai gelisah menghadapi biaya kesehatan yang makin membengkak ini. Anggaran biaya kesehatan tahun 1991 di negara ini mencapai 671 miliar do lar (12 % GNP AS). Anehnya adalah, meskipun sudah sedemikian besarnya biaya yang dikeluarkan, taraf kesehatan mereka tetap tidak lebih baik daripada negara maju lain, seperti Kanada, Inggris, Jerman, Swedia dan Jepang. Keadaan ini dapat dilihat pada angka kematian bayi (tiap 1000 kelahiran) misalnya di AS 10,4, jauh lebih tinggi daripada di Kanada 7,3, Inggris 7,3, Jerman 5,6, Swedia 5,9 dan Jepang 4,5. Begitu juga dengan usia harapan hidup di AS baru mencapai 75,6 tahun, sedangkan di Kanada 79,2 tahun, Inggris 76,3 tahun, Jerman 77,2 tahun, Swedia 77,7 tahun dan Jepang 79,3 tahun. Ironisnya adalah bahwa biaya kesehatan di negara-negara itu jauh lebih murah.

Diakui bahwa perkembangan ilmu dan teknologi kedokteran telah banyak menyelamatkan nyawa manusia. Penyakit-penyakit yang selama ini tidak terdiagnosis dan terobati sekarang sudah banyak yang teratasi. Tetapi untuk memperbaiki taraf kesehatan secara global tidak dapat mengandalkan hanya pada tindakan kuratif, karena penyakit-penyakit yang memerlukan biaya mahal itu sebagian besar dapat dicegah dengan **pola hidup sehat** dan **menjauhi pola hidup berisiko**. Artinya para pengambil kebijakan harus mempertimbangkan untuk mengalokasikan dana kesehatan yang lebih menekankan kepada segi preventif daripada kuratif. Rupanya inilah keunggulan negara-negara maju di luar AS yang tadi disebut.

DIABETES MELITUS DI MASA DATANG

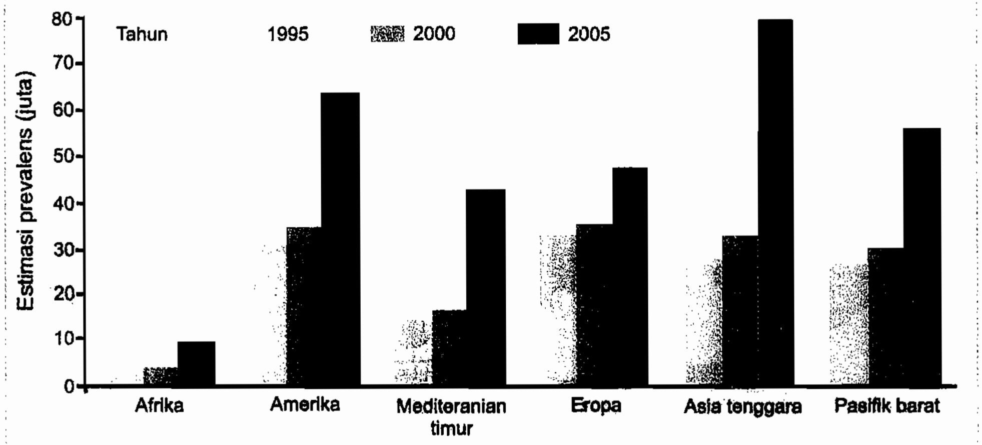
Di antara penyakit degeneratif, diabetes adalah salah satu di antara penyakit tidak menular yang akan meningkat jumlahnya di masa datang. Diabetes sudah merupakan salah sau ancaman utama bagi kesehatan umat manusia pada abad 21. Perserikatan Bangsa-Bangsa (WHO) membuat perkiraan bahwa pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes di atas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun kemudian, pada tahun 2025, jumlah itu akan membengkak menjadi 300 juta orang.

Masalah diabetes melitus di negara-negara berkembang tidak pernah mendapat perhatian para ahli diabetes di negara-negara barat sampai dengan Kongres *International Diabetes Federation* (IDF) ke IX tahun 1973 di Brussel. Baru pada tahun 1976, ketika kongres IDF di New Delhi India, diadakan acara khusus yang membahas diabetes melitus di daerah tropis. Setelah itu banyak sekali penelitian yang dilakukan di negara berkembang dan data terakhir dari WHO menunjukkan justru peningkatan tertinggi jumlah pasien diabetes malah di negara Asia Tenggara termasuk Indonesia (Gambar 1).

Meningkatnya prevalensi diabetes melitus di beberapa negara berkembang, akibat peningkatan kemakmuran di negara bersangkutan, akhir-akhir ini banyak disoroti. Peningkatan pendapatan per kapita dan perubahan gaya hidup terutama di kota-kota besar, menyebabkan peningkatan prevalensi penyakit degeneratif, seperti penyakit jantung koroner (PJK), hipertensi, hiperlipidemia, diabetes dan lain-lain. Data epidemiologis di negara berkembang memang masih belum banyak. Oleh karena itu angka prevalensi yang dapat ditelusuri terutama berasal dari negara maju.

DIABETES MELITUS TIPE 2

Prevalensi DM Tipe 2 pada bangsa kulit putih berkisar antara 3-6% dari orang dewasanya. Angka ini merupakan baku emas untuk membandingkan kekerapan diabetes antar berbagai kelompok etnik di seluruh dunia, hingga dengan demikian kita dapat membandingkan prevalensi di suatu negara atau suatu kelompok etnik tertentu dengan kelompok etnik kulit putih pada umumnya. Misalnya di negara-negara berkembang yang laju pertumbuhan



Sumber: World Health Organization. The World Health Report 1997

Gambar 1. Prediksi perkembangan rata-rata pasien DM di dunia

ekonominya sangat menonjol, seperti di Singapura, kekerapan diabetes sangat meningkat dibanding dengan 10 tahun yang lalu. Demikian pula pada beberapa kelompok etnik di beberapa negara yang mengalami perubahan gaya hidup yang sangat berbeda dengan cara hidup sebelumnya karena memang mereka lebih makmur, kekerapan diabetes bisa mencapai 35% seperti misalnya di beberapa bangsa Mikronesia dan Polinesia di Pasifik, Indian Pima di AS, orang Meksiko yang ada di AS, bangsa Creole di Mauritius dan Suriname, penduduk asli Australia dan imigran India di Asia. Prevalensi tinggi juga ditemukan di Malta, Arab Saudi, Indian Canada dan Cina di Mauritius, Singapura dan Taiwan.

Tentang baku emas yang tadi dibicarakan, sebenarnya juga ada kekecualiannya, misalnya suatu penelitian di Wadena AS2, mendapatkan bahwa prevalensi pada orang kulit putih sangat tinggi dibandingkan dengan baku emas tadi (Eropa) yaitu sebesar 23,2% untuk semua gangguan toleransi, terdiri dari 15,1% TGT (Toleransi Glukosa Terganggu) dan 8,1% DM Tipe 2. Dengan kenyataan ini dapat diambil kesimpulan bahwa faktor lingkungan sangat berperan. Hal ini dapat dilihat pada studi Wadena tadi bahwa secara genetik mereka sama-sama kulit putih, tetapi di Eropa prevalensinya lebih rendah. Di sini jelas karena orang-orang di Wadena lebih gemuk dan hidupnya lebih santai. Hal ini akan berlaku bagi bangsa-bangsa lain, terutama di negara yang tergolong sangat berkembang seperti Singapura, Korea dan barangkali Indonesia.

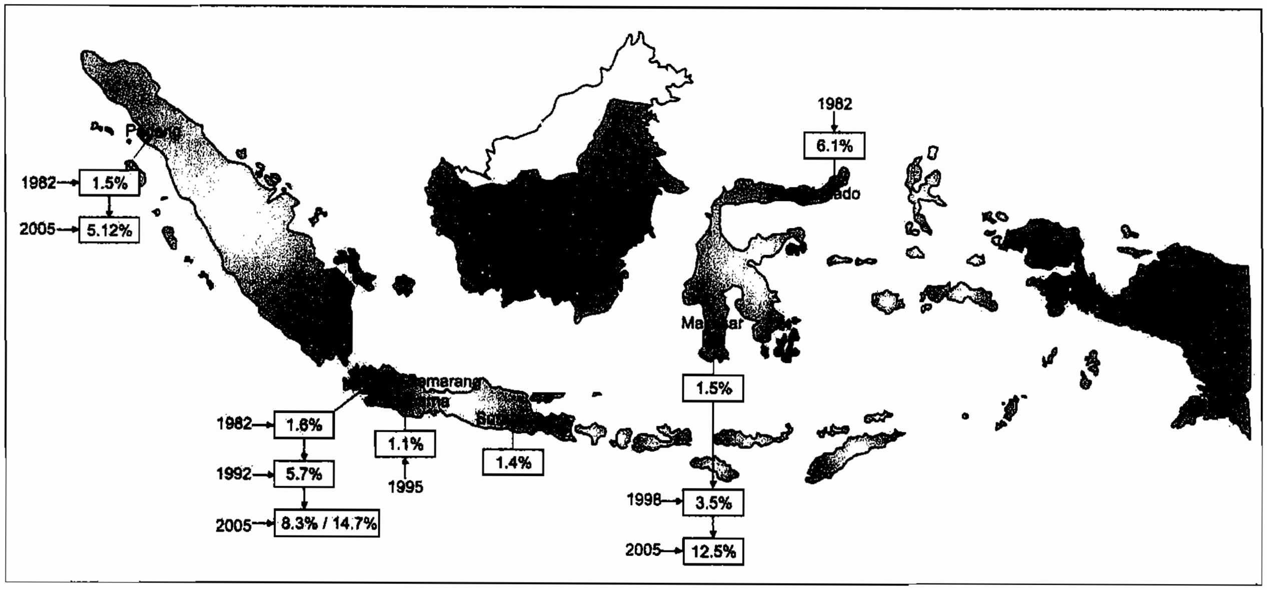
Contoh lain yang baik bahwa faktor lingkungan sangat berpengaruh adalah di Mauritius, suatu negara kepulauan, yang penduduknya terdiri dari berbagai kelompok etnik. Pada suatu penelitian epidemiologi yang dilakukan di sana dengan jumlah responden sebanyak 5080 orang, didapatkan prevalensi TGT dan DMTTI. Pada bangsa-bangsa India, Cina dan Creole (campuran Afrika, Eropa dan India) prevalensi DM jauh lebih tinggi dari baku emas, padahal di negara asalnya prevalensi DM sangat rendah. Perlu diketahui bahwa keadaan ekonomi di Mauritius untuk golongan etnik tadi jauh lebih baik dibanding dengan di negara asalnya. Dari data ini semua dapatlah disimpulkan bahwa faktor lingkungan terutama peningkatan kemakmuran suatu bangsa merupakan faktor kuat yang akan meningkatkan kekerapan diabetes. Keadaan ini tentu saja harus diantisipasi oleh pembuat kebijaksanaan di tiap negara berkembang supaya dalam menentukan rencana jangka panjang kebijakan. pelayanan kesehatan di negaranya, masalah ini harus dipertimbangkan.

DM TIPE 2 DI INDONESIA

Menurut penelitian epidemiologi yang sampai saat ini dilaksanakan di Indonesia, kekerapan diabetes di Indonesia berkisar antara 1,4 dengan 1,6%, kecuali di dua tempat yaitu di Pekajangan, suatu desa dekat Semarang, 2,3% dan di Manado 6% (**Gambar 2**).

Di Pekajangan prevalensi ini agak tinggi disebabkan di daerah itu banyak perkawinan antara kerabat. Sedangkan di Manado, Waspadji menyimpulkan mungkin angka itu tinggi karena pada studi itu populasinya terdiri dari orang-orang yang datang dengan sukarela, jadi agak lebih selektif. Tetapi kalau dilihat dari segi geografi dan budayanya yang dekat dengan Filipina, ada kemungkinan bahwa prevalensi di Manado memang tinggi, karena prevalensi diabetes di Filipina juga tinggi yaitu sekitar 8,4% sampai 12% di daerah urban dan 3,85 sampai 9,7% di daerah rural.

Suatu penelitian yang dilakukan di Jakarta tahun 1993, kekerapan DM di daerah urban yaitu di kelurahan



Gambar 2. Prevalens DM di Indonesia

Kayuputih adalah 5,69%, sedangkan di daerah rural yang dilakukan oleh Augusta Arifin6 di suatu daerah di Jawa Barat tahun 1995, angka itu hanya 1,1%. Di sini jelas ada perbedaan antara prevalensi di daerah urban dengan daerah rural. Hal ini menunjukkan bahwa gaya hidup mempengaruhi kejadian diabetes. Tetapi di Jawa Timur angka itu tidak berbeda yaitu 1,43% di daerah urban dan 1,47% di daerah rural. Hal ini mungkin disebabkan tingginya prevalensi Diabetes Melitus Terkait Malnutrisi (DMTM) atau yang sekarang disebut diabetes tipe lain di daerah rural di Jawa Timur, yaitu sebesar 21,2% dari seluruh diabetes di daerah itu.

Penelitian antara tahun 2001 dan 2005 di daerah Depok didapatkan pevalensi DM Tipe 2 sebesar 14.7%, suatu angka yang sangat mengejutkan. Demikian juga di Makasar prevalensi diabetes terakhir tahun 2005 yang mencapai 12.5%. Pada tahun 2006, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia bekerja sama dengan Bidang Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan melakukan Surveilans Faktor Risiko Penyakit Tidak Menular di Jakarta yang melibatkan 1591 subyek, terdiri dari 640 laki-laki dan 951 wanita. Survei tersebut melaporkan prevalensi DM (unadjusted) di lima wilayah DKI Jakarta sebesar 12,1% dengan DM yang terdeteksi sebesar 3,8% dan DM yang tidak terdeteksi sebesar 11,2%. Berdasarkan data ini diketahui bahwa kejadian DM yang belum terdiagnosis masih cukup tinggi, hamper 3x lipat dari jumlah kasus DM yang sudah terdeteksi.

Melihat tendensi kenaikan kekerapan diabetes secara global yang tadi dibicarakan terutama disebabkan oleh karena peningkatan kemakmuran suatu populasi, maka dengan demikian dapat dimengerti bila suatu saat atau lebih tepat lagi dalam kurun waktu 1 atau 2 dekade yang akan datang kekerapan DM di Indonesia akan meningkat dengan drastis.

Ini sesuai dengan perkiraan yang dikemukakan oleh WHO seperti tampak pada tabel 1, Indonesia akan menempati peringkat nomor 5 sedunia dengan jumlah pengidap

Tabel 1. Urutan 10 Negara dengan Jumlah Pengidap Diabetes Terbanyak pada Penduduk Dewasa di Seluruh Dunia 1995 Dan 2025

Urutan	Negara	1995 (Juta)	Urutan	Negara	2025 (Juta)
1	India	19.4	1	India	57.2
2	Cina	16.0	2	Cina	37.6
3	Amerika Serikat	13.9	3	Amerika	21.9
4	Federasi Russia	8.9	4	Pakistan	14.5
5	Jepang	6.3	5	**Indonesia**	12.4
6	Brazil	4.9	6	Federasi Russia	12.2
7	**Indonesia**	4.5	7	Meksiko	11.7
8	Pakistan	4.3	8	Brazil	11.6
9	Meksiko	3.8	9	Mesir	8.8
10	Ukraina	3.6	10	Jepang	8.5
	Semua negara lain	49.7			103.6
	Jumlah	**135.3**			**300**

diabetes sebanyak 12,4 juta orang pada tahun 2025, naik 2 tingkat dibanding tahun 1995.

Untuk dapat meramal keadaan diabetes di masa datang ada baiknya kita menyimak sedikit apa yang dilakukan oleh ahli-ahli demografi di Indonesia.

Ananta menyatakan bahwa revolusi demografi di Indonesia adalah salah satu contoh di mana perubahan demografik tidak perlu menunggu perubahan sosio-ekonomi. Intervensi pemerintah secara langsung dalam memperbaiki angka fertilitas dan mortalitas jelas mempercepat proses transisi demografi. Angka kematian bayi menurun dan usia harapan hidup orang Indonesia makin panjang. Piramida penduduk akan mengalami perubahan dari yang berbentuk kerucut (ekspansif) menjadi lebih berbentuk panjang, mendekati stasioner di mana penduduk usia dewasa dan lanjut usia lebih banyak dari pada keadaan tahun 1990. Dari segi diabetes hal ini sangat menarik karena seperti tadi sudah dikatakan bahwa umumnya DM Tipe 2 timbul setelah dekade 4. Ini berarti bila nanti pada tahun 2020 menjadi kenyataan jumlah pengidap diabetes akan mengalami ledakan yang luar biasa besarnya.

Kenaikan ini sungguh sangat besar dibandingkan kenaikan seluruh penduduk dari 180,383,697 orang menjadi 253,667,565 orang atau kenaikan hanya sebesar 40,6%. Selain itu penduduk perkotaan yang pada tahun 1990 berjumlah 51,932,467 orang atau 28,79% dari penduduk, pada tahun 2020 akan meningkat menjadi 132,465,221 orang atau 52,2% dari semua penduduk. Hal lain yang menarik adalah jumlah usia lanjut. Penduduk 65 tahun akan bertambah dari 7,1 juta pada tahun 1990 menjadi 18,5 juta pada tahun 2020. Jadi selama 30 tahun itu jumlah penduduk dengan usia lanjut akan bertambah sebanyak 11,4 juta yang menurut Ananta jumlah itu sama dengan jumlah penduduk Jakarta ditambah penduduk Yogya saat ini. Kekerapan diabetes pada usia lanjut jauh lebih tinggi lagi bisa 4 kali lipat dari rata-rata.

Dari angka-angka tadi dapat diambil kesimpulan bahwa dalam jangka waktu 30 tahun penduduk Indonesia akan naik sebesar 40% dengan peningkatan jumlah pasien diabetes yang jauh lebih besar yaitu 86-138%, yang disebabkan oleh karena:

- faktor demografi: 1). Jumlah penduduk meningkat; 2). Penduduk usia lanjut bertambah banyak; 3). Urbanisasi makin tak terkendali
- gaya hidup yang ke barat-baratan: 1).Penghasilan per capita tinggi; 2). Restoran siap santap; 3). Teknologi canggih menimbulkan *sedentary life*, kurang gerak badan
- berkurangnya penyakit infeksi dan kurang gizi
- meningkatnya pelayanan kesehatan hingga umur pasien diabetes menjadi lebih panjang.

DM TIPE LAIN

Salah satu jenis ini adalah Diabetes Melitus Tipe Lain. Jenis ini sering ditemukan di daerah tropis dan negara berkembang. Bentuk ini biasanya disebabkan oleh adanya malnutirisi disertai kekurangan protein yang nyata. Diduga zat sianida yang terdapat pada cassava atau singkong yang menjadi sumber karbohidrat di beberapa kawasan di Asia dan Afrika berperan dalam patogenesisnya. Di Jawa Timur sudah dilakukan survei dan didapatkan bahwa prevalensi diabetes di pedesaan adalah 1,47% sama dengan di perkotaan (1,43%). Sebesar 21,2% dari kasus diabetes di pedesaan adalah jenis ini. Diabetes jenis ini di masa datang masih akan banyak, mengingat jumlah penduduk yang masih berada di bawah kemiskinan yang masih tinggi. Dulu jenis ini disebut Diabetes Terkait Malnutrisi (MRDM), teapi oleh karena patogenesis jenis ini tidak jelas maka jenis ini pada klasifikasi terakhir (1999) tidak lagi disebut sebagai MRDM tetapi disebut diabetes tipe lain.

Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional adalah diabetes yang timbul selama kehamilan. Ini meliputi 2-5% dari seluruh diabetes. Jenis ini sangat penting diketahui karena dampaknya pada janin kurang baik bila tidak ditangani dengan benar. Adam mendapatkan prevalensi diabetes gestasi sebesar 2-2,6% dari wanita hamil. Karena pentingnya. masalah ini akan dibicarakan lebih lanjut dalam bab tersendiri.

Langkah-langkah yang Dapat Dikerjakan

Mengingat jumlah pasien yang akan membengkak dan besarnya biaya perawatan pasien diabetes yang terutama disebabkan oleh karena komplikasinya, maka upaya yang paling baik adalah pencegahan.

Menurut WHO tahun 1994, upaya pencegahan pada diabetes ada tiga jenis atau tahap yaitu:

Pencegahan primer. Semua aktivitas yang ditujukan untuk pencegah timbulnya hiperglikemia pada individu yang berisiko untuk jadi diabetes atau pada populasi umum.

Pencegahan sekunder. Menemukan pengidap DM sedini mungkin, misalnya dengan tes penyaringan terutama pada populasi risiko tinggi, Dengan demikian pasien diabetes yang sebelumnya tidak terdiagnosis dapat terjaring, hingga dengan demikian dapat dilakukan upaya untuk mencegah komplikasi atau kalaupun sudah ada komplikasi masih reversibel,

Pencegahan tersier. Semua upaya untuk mencegah komplikasi atau kecacatan akibat komplikasi itu. Usaha ini meliputi:

- mencegah timbulnya komplikasi
- mencegah progresi dari pada komplikasi itu supaya

tidak menjadi kegagalan organ

- mencegah kecacatan tubuh

Dalam hal ini Indonesia cukup beruntung karena sejak tahun 1993 PERKENI telah menyusun dan memberlakukan konsensus pengelolaan diabetes di Indonesia yang ditandatangani oleh seluruh ahli di bidang diabetes. Di dalam buku konsensus itu sudah dicanangkan bahwa pencegahan adalah upaya yang harus dilaksanakan sejak dini. Mengenai pencegahan ini ada sedikit perbedaan mengenai definisi pencegahan yang tidak terlalu mengganggu. Dalam konsensus yang mengacu ke pada WHO 1985, pencegahan ada 3 jenis yaitu pencegahan primer berarti mencegah timbulnya hiperglikemia, pencegahan sekunder mencegah komplikasi sedangkan pencegahan tersier mencegah kecacatan akibat komplikasi. Menurut laporan WHO 1994 pada pencegahan sekunder termasuk deteksi dini diabetes dengan skrining, sedangkan mencegah komplikasi dimasukkan ke dalam pencegahan tersier.

Strategi Pencegahan

Dalam menyelenggarakan upaya pencegahan ini diperlukan suatu strategi yang efisien dan efektif untuk mendapatkan hasil yang maksimal. Seperti juga pada pencegahan penyakit menular, ada 2 macam strategi untuk dijalankan, antara lain:

Pendekatan populasi/masyarakat (*population/ community approach*). Semua upaya yang bertujuan untuk mengubah perilaku masyarakat umum. Yang dimaksud adalah mendidik masyarakat agar menjalankan cara hidup sehat dan menghindari cara hidup berisiko. Upaya ini ditujukan tidak hanya untuk mencegah diabetes tetapi juga untuk mencegah penyakit lain sekaligus. Upaya ini sangat berat karena target populasinya sangat luas, oleh karena itu harus dilakukan tidak saja oleh profesi tetapi harus oleh segala lapisan masyarakat termasuk pemerintah dan swasta (LSM, pemuka masyarakat dan agama)

Pedekatan individu berisiko tinggi. Semua upaya pencegahan yang dilakukan pada individu-individu yang berisiko untuk menderita diabetes pada suatu saat kelak. Pada golongan ini termasuk individu yang: berumur >40 tahun, gemuk, hipertensi, riwayat keluarga DM, riwayat melahirkan bayi >4 kg, riwayat DM pada saat kehamilan, dislipidemia.

Pencegahan Primer

Pencegahan primer adalah cara yang paling sulit karena yang menjadi sasaran adalah orang-orang yang belum sakit artinya mereka masih sehat. Cakupannya menjadi sangat luas. Yang bertanggung jawab bukan hanya profesi tetapi seluruh masyarakat termasuk pemerintah. Semua pihak harus mempropagandakan pola hidup sehat dan menghindari pola hidup berisiko. Menjelaskan kepada masyarakat bahwa mencegah penyakit jauh lebih baik daripada mengobatinya. Kampanye makanan sehat dengan pola tradisional yang mengandung lemak rendah atau pola makanan seimbang adalah alternatif terbaik dan harus sudah mulai ditanamkan pada anak-anak sekolah sejak taman kanak-kanak. Tempe misalnya adalah makanan tradisional kita yang selain sangat bergizi, ternyata juga banyak khasiatnya misalnya sifat anti bakteri dan menurunkan kadar kolesterol.

Caranya bisa lewat guru-guru atau lewat acara radio atau televisi. Selain makanan juga cara hidup berisiko lainnya harus dihindari. Jaga berat badan agar tidak gemuk, dengan olah raga teratur. Dengan menganjurkan olah raga kepada kelompok risiko tinggi, misalnya anak-anak pasien diabetes, merupakan salah satu upaya pencegahan primer yang sangat efektif dan murah.

Motto memasyarakatkan olah raga dan mengolahragakan masyarakat sangat menunjang upaya pencegahan primer. Hal ini tentu saja akan menimbulkan konsekuensi, yaitu penyediaan sarana olah raga yang merata sampai ke pelosok, misalnya di tiap sekolahan harus ada sarana olah raga yang memadai.

Pencegahan Sekunder

Mencegah timbulnya komplikasi, menurut logika lebih mudah karena populasinya lebih kecil, yaitu pasien diabetes yang sudah diketahui dan sudah berobat, tetapi kenyataannya tidak demikian. Tidak gampang memotivasi pasien untuk berobat teratur, dan menerima kenyataan bahwa penyakitnya tidak bisa sembuh. Syarat untuk mencegah komplikasi adalah kadar glukosa darah harus selalu terkendali mendekati angka normal sepanjang hari sepanjang tahun. Di samping itu seperti tadi sudah dibicarakan, tekanan darah dan kadar lipid juga harus normal. Dan supaya tidak ada resistensi insulin, dalam upaya pengendalian kadar glukosa darah dan lipid itu harus diutamakan cara-cara nonfarmakologis dulu secara maksimal, misalnya dengan diet dan olah raga, tidak merokok dan lain-lain. Bila tidak berhasil baru menggunakan obat baik oral maupun insulin.

Pada pencegahan sekunder pun, penyuluhan tentang perilaku sehat seperti pada pencegahan primer harus dilaksanakan, ditambah dengan peningkatan pelayanan kesehatan primer di pusat-pusat pelayanan kesehatan mulai dari rumah sakit kelas A sampai ke unit paling depan yaitu puskesmas. Di samping itu juga diperlukan penyuluhan kepada pasien dan keluarganya tentang berbagai hal mengenai penatalaksanaan dan pencegahan komplikasi. Penyuluhan ini dilakukan oleh tenaga yang terampil baik oleh dokter atau tenaga kesehatan lain yang sudah dapat pelatihan untuk itu (diabetes edukator). Usaha ini akan lebih berhasil bila cakupan pasien diabetesnya juga luas, artinya selain pasien yang selama ini sudah berobat juga harus dapat mencakup pasien diabetes yang belum berobat atau terdiagnosis, misalnya kelompok penduduk dengan risiko tinggi. Kelompok yang tidak terdiagnosis ini rupanya tidak sedikit. Di AS saja kelompok ini sama besar dengan yang terdiagnosis, bisa dibayangkan keadaan di Indonesia.

Oleh karena itu pada tahun 1994 WHO menyatakan bahwa pendeteksian pasien baru dengan cara skrining dimasukkan ke dalam upaya pencegahan sekunder agar supaya bila diketahui lebih dini komplikasi dapat dicegah karena masih reversibel. Untuk negara berkembang termasuk Indonesia upaya ini termasuk mahal.

Peran profesi sangat ditantang untuk menekan angka pasien yang tidak terdiagnosis ini, supaya pasien jangan datang minta pertolongan kalau sudah sangat terlambat dengan berbagai komplikasi yang dapat mengakibatkan kematian yang sangat tinggi. Dari sekarang harus sudah dilakukan upaya bagaimana caranya menjaring pasien yang tidak terdiagnosis itu agar mereka dapat melakukan upaya pencegahan baik primer maupun sekunder

Pencegahan Tersier

Upaya mencegah komplikasi dan kecacatan yang diakibatkannya termasuk ke dalam pencegahan tersier. Upaya ini terdiri dari 3 tahap:

- pencegahan komplikasi diabetes, yang pada konsensus dimasukkan sebagai pencegahan sekunder
- mencegah berlanjutnya (progresi) komplikasi untuk tidak menjurus kepada penyakit organ
- mencegah terjadinya kecacatan disebabkan oleh karena kegagalan organ atau jaringan

Dalam upaya ini diperlukan kerja sama yang baik sekali baik antara pasien dengan dokter maupun antara dokter ahli diabetes dengan dokter-dokter yang terkait dengan komplikasinya. Dalam hal peran penyuluhan sangat dibutuhkan untuk meningkatkan motivasi pasien untuk mengendalikan diabetesnya. Peran ini tentu saja akan merepotkan dokter yang jumlahnya terbatas. Oleh karena itu dia harus dibantu oleh orang yang sudah dididik untuk keperluan itu yaitu penyuluh diabetes (diabetes edukator).

PENYULUH DIABETES

Dalam rangka mengantisipasi ledakan jumlah pasien diabetes dan meningkatnya komplikasi terutama PJK, tadi sudah diuraikan upaya pencegahan, baik primer, sekunder maupun tersier adalah yang paling baik. Karena upaya itu sangat berat, adalah tidak mungkin dilakukan hanya oleh dokter ahli diabetes atau endokrinologis. Oleh karena itu diperlukan tenaga trampil yang dapat berperan sebagai perpanjangan tangan dokter endokrinologis itu. Di luar negeri tenaga itu sudah lama ada disebut diabetes edukator yang terdiri dari dokter, perawat, ahli gizi atau pekerja sosial dan lain-lain yang berminat. Di Indonesia atau tepatnya di Jakarta oleh Pusat Diabetes dan Lipid FKUI/ RSCM melalui SIDL-nya (Sentral Informasi Diabetes dan Lipid) sejak tahun 1993 telah diselenggarakan kursus penyuluh diabetes yang sampai saat ini masih berlangsung secara teratur. Kursus itu ternyata mendapat sambutan luar biasa dari rumah sakit seluruh Indonesia, bahkan di beberapa kota misalnya di Bandung, Surabaya, Bali, Ujung Pandang, Manado dan lain-lain. Mereka sudah melaksanakan sendiri kursus itu. Untuk sementara kursus itu dibatasi hanya untuk dokter, perawat dan ahli gizi yang merupakan satu-kesatuan kerja di rumah sakit masing-masing. Sampai tahun 2006 sudah dididik sebanyak 1000 orang penyuluh, tersebar di 80 rumah sakit di seluruh Indonesia. Karena kegiatan ini sudah dianggap mapan, mulai tahun 1996 kursus ini dilaksanakan oleh Diklat RSCM bersama dengan SIDL, hingga dengan demikian secara formal keberadaan penyuluh diabetes tidak diragukan lagi. Ini penting untuk yang bersangkutan dalam pengembangan kariernya. Bila tenaga penyuluh diabetes sudah banyak, maka penyuluhan akan lebih banyak dilakukan oleh mereka dari pada oleh dokter spesialis yang jumlah dan waktunya terbatas.

Dalam pelaksanaannya para penyuluh diabetes itu sebaiknya memberikan pelayanan secara terpadu dalam suatu instansi misalnya dalam bentuk sentral informasi yang bekerja 24 jam sehari dan akan melayani pasien atau siapapun yang ingin menanyakan seluk-beluk tentang diabetes terutama sekali tentang penatalaksanaannya termasuk diet dan komplikasnya.

KESIMPULAN

Jumlah pasien diabetes dalam kurun waktu 25-30 tahun yang akan datang akan sangat meningkat akibat peningkatan kemakmuran, perubahan pola demografi dan urbanisasi. Di samping itu juga karena pola hidup yang akan berubah menjadi pola hidup berisiko. Pencegahan baik primer, sekunder maupun tersier merupakan upaya yang paling tepat dalam mengantisipasi ledakan jumlah ini, dengan melibatkan berbagai pihak yang terkait seperti pemerintah, LSM, guru-guru dan lain-lain. Dari segi teknis, karena cakupannya sangat luas dalam pelaksanaannya perlu dibantu oleh para penyuluh diabetes yang trampil

REFERENSI

Adam JMF. Diabetes melitus gestasi. Cara skrining dan penatalaksanaan. Acta Med Indones, 1991; XXIII: 87-94.

Agusta A YL. Deskripsi pasien Diabetes di suatu masyarakat di Jawa Barat. Buku Program dan Kumpulan Ringkasan Simposium Nasional Endokrinologi II Bandung 1995: 3.

Ananta A, Adioetomo SM. Perkembangan Penduduk Indonesia Menuju tahun 2005. Lembaga Demografi Fakultas Ekonomi UI. Jakarta, 1990.

Cheah JS, Yeo PPB, Thai AC, Lui KF, Wang KW, Lee KO, Tan YT, Ng YK Tan BY. Epidemiology of diabetes melitus in Singapore: comparison with other ASEAN countries. J AFES 1982; 2: 39-47.

Dowse GK, Gareeboo H, Zimmet P. et al. The high prevalence of glucose intolerance in Indian, Creole, and Chinese Mauritians. Diabetes 1990; 39: 390-6.

French LA, Boen JR, Martinez AM et al .Population-based study of impaired glucose tolerance and type II diabetes in Wadena, Minnesota. Diabetes 1990; 39: 1131-7.

Konsensus Pengelolaan diabetes melitus di In- donesia .PERKENI 1993.

Samsuridjal. Catatan dari Salzburg. Dari orientasi penyakit ke perilaku sehat. Anikel opini pada harian Pelita tgl 11 Oktober 1991.

Soegondo S, Purnamasari D, Waspadji S, Saksono D. Prevalence of diabetes mellitus in Jakarta. The Jakarta Primary Non-Communicable Disease Risk Factors Surveillance 2006. Unpublished.

Sugijarto, Suyono S, Waspadji S, Budisantoso A, Soegondo S. Pengaruh tempe kedelai terhadap profil lipid pasien hiperkolesterolemia yang berobat di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM Jakarta. Kumpulan makalah KCPAPDI VIII Yoyakarta,(1990), Jilid I, 551-61.

Tjokroprawiro A. Prevalensi dan profil klinik diabetes melitus di pedesaan Jawa Timur. Naskah Lengkap Simposium Nasional Perkembangan Mutakhir Endokrinologi Metabolisme. 1991 ; 33-47.

Waspadji S. Penelitian diabetes melitus suatu tinjauan tentang hasil penelitian dan kebutuhan penelitian masa yang akan datang. Acta Med Indonesiana 1988; XX: 87-98.

WHO Technical Report Series No 844: Prevention of Diabetes Melitus 1994.

301

DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI DIABETES MELITUS

Dyah Purnamasari

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. *World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin.

Perubahan dalam diagnosis dan klasifikasi DM terus menerus terjadi baik oleh WHO maupun *American Diabetes Association* (ADA). Para pakar di Indonesia pun bersepakat melalui PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) pada tahun 1993 untuk membicarakan standar pengelolaan diabetes melitus, yang kemudian juga melakukan revisi konsensus tersebut pada tahun 1998 dan 2002 yang menyesuaikan dengan perkembangan baru.

Secara epidemiologik diabetes seringkali tidak terdeteksi dan dikatakan onset atau mulai terjadinya diabetes adalah 7 tahun sebelum diagnosis ditegakkan, sehingga morbiditas dan mortalitas dini terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi ini. Penelitan lain menyatakan bahwa dengan adanya urbanisasi, populasi diabetes tipe 2 akan meningkat 5-10 kali lipat karena terjadi perubahan perilaku rural–tradisional menjadi urban. Faktor risiko yang berubah secara epidemiologi diperkirakan adalah: bertambahnya usia, lebih banyak dan lebih lamanya obesitas, distribusi lemak tubuh, kurangnya aktivitas jasmani dan hiperinsulinemia. Semua faktor ini berinteraksi dengan beberapa faktor genetik yang berhubungan dengan terjadinya DM tipe 2.

Selain itu karena diabetes sudah merupakan suatu penyakit global dan malahan menurut P. Zimmet sudah merupakan suatu epidemi, banyak penelitian dilakukan untuk mencoba mengatasinya. Saat ini terdapat berbagai penelitian yang bertujuan untuk memperbaiki kehidupan orang dengan diabetes, ada yang berusaha untuk mencari obat untuk menyembuhkannya dan ada pula yang mempelajari dampak diabetes pada beberapa populasi di dunia.

PENAPISAN DAN DIAGNOSIS

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah seyogyanya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya (yang melakukan program pemantauan kendali mutu secara teratur). Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (whole blood), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler.

Ada perbedaan antara uji diagnostik DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala/tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai risiko DM. (Serangkaian uji diagnostik akan dilakukan kemudian pada mereka yang hasil pemeriksaan penyaringnya positif, untuk memastikan diagnosis definitif.)

PERKENI membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM. Gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas DM diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal. Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui cara pada tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM

1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL (11,1 mmol/L)

   Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir
2. Atau

   Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa >126 mg/dL (7,0 mmol/L)

   Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam
3. Glukosa plasma 2 jam pada TTGO >200 mg/dL (11,1 mmol/L)

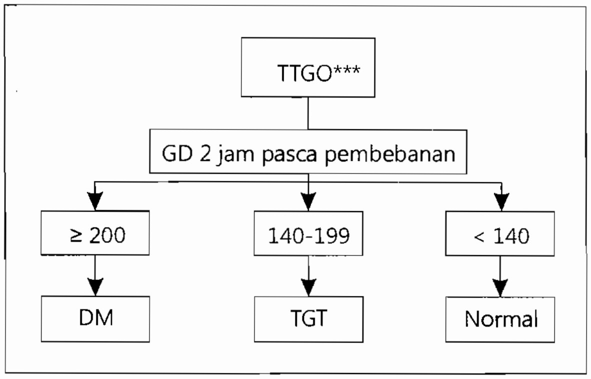
   TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air

Cara pelaksanaan TTGO (WHO 1994):

- 3 (tiga) hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa
- berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan
- diperiksa konsentrasi glukosa darah puasa
- diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit
- berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai
- diperiksa glukosa darah 2 (dua) jam sesudah beban glukosa
- selama proses pemeriksaan subyek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok

Hasil pemeriksaan glukosa darah 2 jam pasca pembebanan dibagi menjadi 3 yaitu:

- <140 mg/dL = normal
- 140-<200 mg/dL = toleransi glukosa terganggu
- >200 mg/dL = diabetes



Gambar 1. Langkah diagnostik DM dan TGT dan TTGO

Pemeriksaan penyaring dikerjakan pada semua individu dewasa dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) >25 kg/m2 dengan faktor risiko lain sebagai berikut: 1) aktivitas fisik kurang, 2) riwayat keluarga mengidap DM pada turunan pertama (*first degree relative*), 3) masuk kelompok etnik risiko tinggi (African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander), 4). Wanita dengan riwayat melahirkan bayi dengan berat >4000 gram atau riwayat Diabetes Melitus Gestasional (DMG), 5). Hipertensi (tekanan darah >140/90 mmHg atau sedang dalam terapi obat anti hipertensi), 6) Kolesterol HDL <35 mg/dL dan atau trigliserida >250 mg/dL, 7) wanita dengan sindrom polikistik ovarium, 8) riwayat Toleransi glukosa terganggu (TGT) atau Glukosa darah puasa terganggu (GDPT), 9) keadaan lain yang berhubungan dengan resistansi insulin (obesitas, akantosis nigrikans) dan 10) riwayat penyakit kardiovaskular.

Pada penapisan dapat dilakukan pemeriksaan glukosa darah puasa atau sewaktu atau TTGO. Untuk kelompok risiko tinggi yang hasil pemeriksaan penyaringnya negatif, pemeriksaan penyaring ulangan dilakukan tiap tahun; sedangkan bagi mereka yang berusia >45 tahun tanpa faktor risiko, pemeriksaan penyaring dapat dilakukan setiap 3 tahun atau lebih cepat tergantung dari klinis masing-masing pasien.

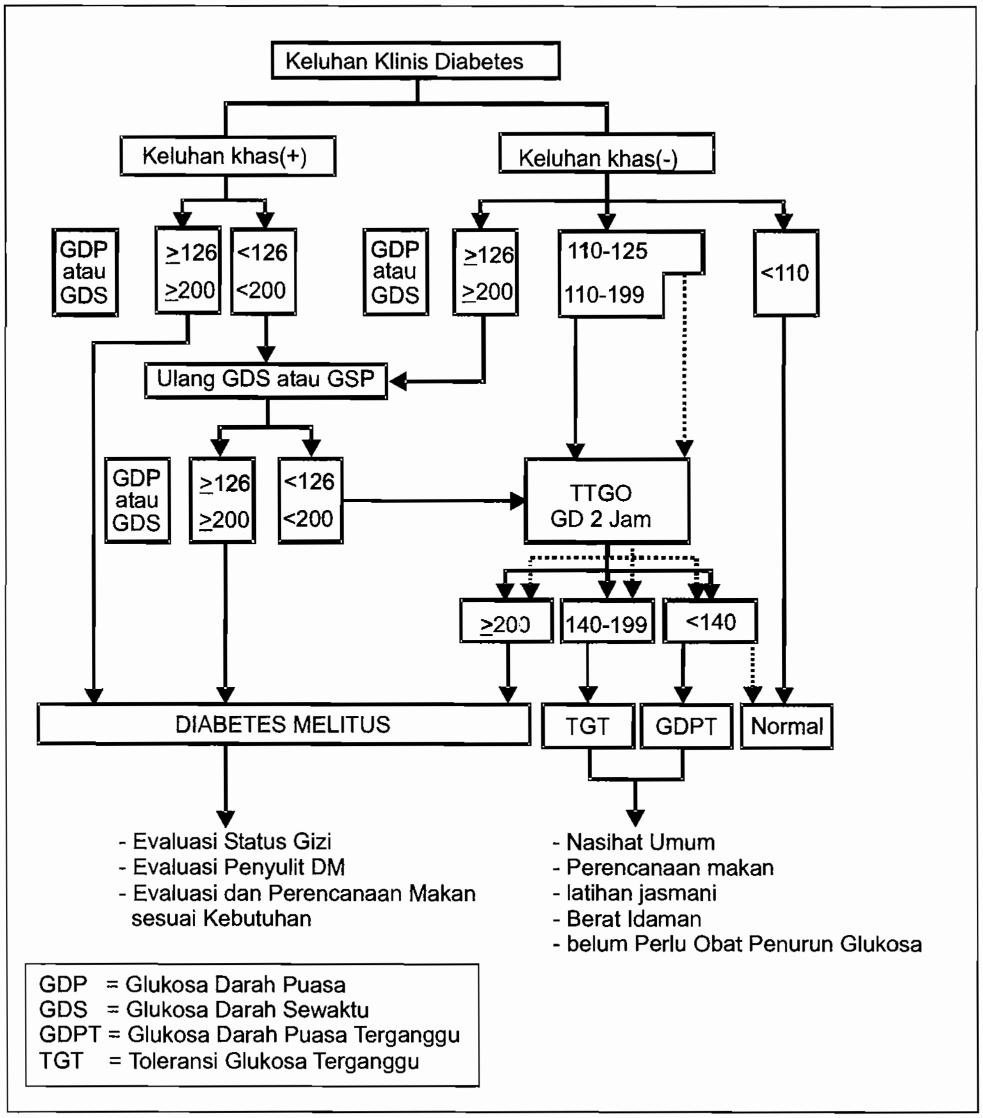
Pemeriksaan penyaring yang khusus ditujukan untuk DM pada penduduk umumnya (mass screening) tidak dianjurkan karena di samping biaya yang mahal, rencana tindak lanjut bagi mereka yang positif belum ada. Bagi mereka yang mendapat kesempatan untuk pemeriksaan penyaring bersama penyakit lain (general check-up) adanya pemeriksaan penyaring untuk DM dalam rangkaian pemeriksaan tersebut sangat dianjurkan.

Pemeriksaan penyaring berguna untuk menjaring pasien DM, toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT), sehingga dapat ditentukan langkah yang tepat untuk mereka. Pasien dengan TGT dan GDPT merupakan tahapan sementara menuju DM. Setelah 5-10 tahun kemudian 1/3 kelompok TGT akan berkembang menjadi DM, 1/3 tetap TGT dan 1/3 lainnya kembali normal. Adanya TGT sering berkaitan dengan resistensi insulin. Pada kelompok TGT ini risiko terjadinya aterosklerosis lebih tinggi dibandingkan kelompok normal. TGT sering berkaitan dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi dan dislipidemia. Peran aktif para pengelola kesehatan sangat diperlukan agar deteksi DM dapat ditegakkan sedini mungkin dan pencegahan primer dan sekunder dapat segera diterapkan.

Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan melalui pemeriksaan konsentrasi glukosa darah sewaktu atau konsentrasi glukosa darah puasa, kemudian dapat diikuti dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO) standar.

Tabel 2. Konsentrasi Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (mg/dL)

		Bukan DM	**Belum pasti DM**	**DM**
Konsentrasi glukosa Darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-199	>200
	Darah kapiler	<9	90-199	>200
Konsentrasi glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-125	>126
	Darah kapiler	<90	90-99	>100


Keluhan Klinis Diabetes
Keluhan khas(+)
Keluhan khas(-)
GDP atau GDS
≥126
≥200
<126
<200
GDP atau GDS
≥126
≥200
110-125
110-199
<110
Ulang GDS atau GSP
GDP atau GDS
≥126
≥200
<126
<200
TTGO
GD 2 Jam
≥200
140-199
<140
DIABETES MELITUS
TGT
GDPT
Normal
- Evaluasi Status Gizi
- Evaluasi Penyulit DM
- Evaluasi dan Perencanaan Makan sesuai Kebutuhan
- Nasihat Umum
- Perencanaan makan
- latihan jasmani
- Berat Idaman
- belum Perlu Obat Penurun Glukosa
GDP = Glukosa Darah Puasa
GDS = Glukosa Darah Sewaktu
GDPT = Glukosa Darah Puasa Terganggu
TGT = Toleransi Glukosa Terganggu

Gambar 2. Langkah-langkah diagnostik DM dan toleransi glukosa terganggu

Tabel 3. Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus* dan Gangguan Toleransi Glukosa

1. Konsentrasi glukosa darah sewaktu (plasma vena) ≥200 mg/dl

   atau
2. Konsentrasi glukosa darah puasa >126 mg/dl atau
3. Konsentrasi glukosadarah >200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada TTGO**

* Kriteria diagnostik tersebut harus dikonfirmasi ulang pada hari yang lain, kecuali untuk keadaan khas hiperglikemia dengan dengan dekompensasi metabolik berat, seperti ketoasidosis, gejala klasik: poliuri, polidipsi, polifagi dan berat badan menurun cepat

** Cara diagnosis dengan kriteria ini tidak dipakai rutin di klinik. Untuk penelitian epidemiologis pada penduduk dianjurkan memakai kriteria diagnostik kadar glukosa darah puasa dan 2 jam pasca pembebanan Untuk DM Gestasional juga dianjurkan kriteria diagnostik yang sama

Nilai atau Indeks Diagnostik Lainnya

Definisi keadaan diabetes atau gangguan toleransi glukosa tergantung pada pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Beberapa tes tertentu yang non glikemik dapat berguna dalam memnentukan subklas, penelitian epidenmiologi, dalam menentukan mekanisme dan perjalanan alamiah diabetes.

Untuk diagnosis dan klasifikasi ada indeks tambahan yang dapat dibagi atas 2 bagian :

Indeks penentuan derajat kerusakan sel beta. Hal ini dapat dinilai dengan pemeriksaan konsentrasi insulin, pro-insulin, dan sekresi peptida penghubung (C-peptide). Nilai-nilai "Glycosilated hemoglobin" (WHO memakai istilah "Glyclated hemoglobin"), nilai derajat glikosilasi dari protein lain dan tingkat gangguan toleransi glukosa juga bermanfaat untuk penilaian kerusakan ini.

Indeks proses diabetogenik. Untuk penilaian proses diabetogenik pada saat ini telah dapat dilakukan penentuan tipe dan sub-tipe HLA; adanya tipe dan titer antibodi dalam sirkulasi yang ditujukan pada pulau-pulau Langerhans (islet cell antibodies), Anti GAD (G utamic Acid Decarboxylase) dan sel endokrin lainnya adanya cell-mediated immunity terhadap pankreas; ditemukannya susunan DNA spesifik pada genoma manusia dan ditemukannya penyakit lain pada pankreas dan penyakit endokrin lainnya.

Perkembangan Klasifikasi Diabetes Melitus

Dalam beberapa dekade akhir ini hasil penelitian baik klinik maupun laboratorik menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan suatu keadaan yang heterogen baik sebab maupun macamnya. Selama bertahun-tahun hal ini telah digumuli oleh banyak ahli ternama dengan tujuan mencapai persejutuan internasional tentang prosedur diagnostik, kriteria dan terminologi. Dahulu terdapat banyak perbedaan dalam masing-masing bidang walaupun telah diusahakan untuk mendapat suatu konsensus.

Walaupun secara klinis terdapat 2 macam diabetes tetapi sebenarnya ada yang berpendapat diabetes hanya merupakan suatu spektrum defisiensi insulin. Individu yang kekurangan insulin secara total atau hampir total dikatakan sebagai diabetes "Juvenile onset" atau "insulin

Tabel 4. Klasifikasi Diabetes Melitus (ADA 2009)

I. Diabetes Melitus Tipe 1 (destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut)
   a. Melalui proses imunologik
   b. Idiopatik

II. Diabetes Melitus Tipe 2 (Bervariasi mulai yang pedominan resistensi insulin disertai diefisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin)

III. Diabetes Melitus Tipe Lain
   a. Defek genetik fungsi sel beta
      - kromosom 12, HNF- α (dahulu MODY 3)
      - kromosom 7, glukokinase (dahulu MODY 2)
      - kromosom 20, HNF α (dahulu MODY 1)
      - kromosom 13, *insulin promoter factor* (IPF dahulu MODY 4)
      - kromosom 17, HNF-1β (dahulu MODY 5)
      - kromosom2, Neuro D1(dahulu MODY 6) DNA Mitokondria
      - lainnya
   b. Defek genetik kerja insulin: resistensi insulin tipe A, leprechaunism, sindrom Rabson Mendenhall diabetes lipoatrofik, lainnya
   c. Penyakit Eksokrin Pankreas: pankreatitis, trauma/ pankreatektomi, neoplasma, fibrosis kistik hemokromatosis, pankreatopati fibro kalkulus, lainnya
   d. Endokrinopati: akromegali, sindrom cushing, feokromositoma, hipertiroidisme somatostatinoma, aldosteronoma, lainnya
   e. Karena Obat/Zat kimia: vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormon tiroid, diazoxid, aldosteronoma, lainnya
   f. Infeksi: rubella congenital, CMV, lainnya
   g. Imunologi (jarang): sindrom "Stiffman", antibodi anti reseptor insulin, lainnya
   h. Sindroma genetik lain: sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner, sindrom Wolfram's, ataksia Friedreich's, chorea Huntington, sindrom Laurence Moon Biedl distrofi miotonik, porfiria, sindrom Prader Willi, lainnya

IV. Diabetes Kehamilan

dependent" atau "ketosis prone", karena tanpa insulin dapat terjadi kematian dalam beberapa hari yang disebabkan ketoasidosis. Pada ekstrem yang lain terdapat individu yang "*stable*" atau "*maturity onset*" atau "*non-insulin dependent*". Orang-orang ini hanya menunjukkan defisiensi insulin yang relatif dan walapun banyak diantara mereka mungkin memerlukan suplementasi insulin (*Insulin requiring*), tidak akan terjadi kematian karena ketoasidosis walapun insulin eksogen dihentikan. Bahkan diantara mereka mungkin terdapat kenaikan jumlah insulin secara absolut bila dibandingkan dengan orang normal, tetapi ini biasanya berhubungan dengan obesitas dan/atau inaktivitas fisik.

Sesuai dengan konsep mutakhir, kedua kelompok besar diabetes dapat dibagi lagi atas kelompok kecil. Pada satu kelompok besar "IDDM" atau Diabetes tipe 1, terdapat hubungan dengan HLA tertentu pada kromosom 6 dan beberapa auto-imunitas serologik dan cell-mediated. Infeksi virus pada atau dekat sebelum onset juga disebut-sebut berhubungan dengan patogenesis diabetes. Pada percobaan binatang, virus dan toksin diduga berpengaruh pada kerentanan proses auto-imunitas ini.

Kelompok besar lainnya (NIDDM atau diabetes tipe 2) tidak mempunyai hubungan dengan HLA, virus atau autoimunitas dan biasanya mempunyai sel beta yang masih berfungsi, sering memerlukan insulin tetapi tidak bergantung kepada insulin seumur hidup.

Dalam terminologi juga terdapat perubahan dimana pada klasifikasi WHO 1985 tidak lagi terdapat istilah tipe 1 dan tipe 2. Tetapi karena istilah ini sudah mulai dikenal umum maka untuk tidak membingungkan maka kedua istilah ini masih dapat dipakai tetapi tanpa mempunyai arti khusus seperti implikasi etiopatogenik. Istilah ini pun kemudian kembali digunakan oleh ADA pada tahun 1997 sampai 2005, sehingga DM tipe 1 dan tipe 2 merupakan istilah yang saat ini dipakai ketimbang NIDDM (DMTTI) dan IDDM (DMTI).

REFERENSI

Stadtes dan Lipid RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo/Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Balai Penerbit FKUI, Jakarta 2005 : hal 17-28.

WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveil;lance. Geneva 1999.

302

FARMAKOTERAPI PADA PENGENDALIAN GLIKEMIA DIABETES MELITUS TIPE 2

Sidartawan Soegondo

PENDAHULUAN

Kegagalan pengendalian glikemia pada diabetes melitus (DM) setelah melakukan perubahan gaya hidup memerlukan intervensi farmakoterapi agar dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes atau paling sedikit dapat menghambatnya. Untuk mencapai tujuan tersebut sangat diperlukan peran serta para pengelola kesehatan di tingkat pelayanan kesehatan primer. Pedoman pengelolaan diabetes sudah ada dan disepakati bersama oleh para pakar diabetes di Indonesia dan dituangkan dalam suatu Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia yang mulai disebarluaskan seiak tahun 1994 dan beberapa kali mengalami revisi dan yang terakhir pada tahun 2006.

Kasus diabetes yang terbanyak dijumpai adalah diabetes melitus tipe 2, yang ditandai adanya gangguan sekresi insulin ataupun gangguan kerja insulin (resistensi insulin) pada organ target terutama hati dan otot. Awalnya resistensi insulin masih belum menyebabkan diabetes secara klinis. Pada saat tersebut sel beta pankreas masih dapat mengkompensasi keadaan ini dan terjadi suatu hiperinsulinemia dan glukosa darah masih normal atau baru sedikit meningkat. Kemudian setelah terjadi ketidak sanggupan sel beta pankreas, baru akan terjadi diabetes melitus secara klinis, yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah yang memenuhi kriteria diagnosis diabetes melitus. Otot adalah pengguna glukosa yang paling banyak sehingga resistensi insulin mengakibatkan kegagalan ambilan glukosa oleh otot. Fenomena resistensi insulin ini terjadi beberapa dekade sebelum onset DM dan telah dibuktikan pada saudara kandung DM tipe 2 yang normoglikemik. Selain genetik, faktor lingkungan juga mempengaruhi kondisi resistensi insulin. Pada awalnya, kondisi resistensi insulin ini dikompensasi oleh peningkatan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Seiring dengan progresifitas penyakit maka produksi insulin ini berangsur menurun menimbulkan klinis hiperglikemia yang nyata. Hiperglikemia awalnya terjadipada fase setelah makan saat otot gagal melakukan ambilan glukosa dengan optimal. Pada fase berikutnya dimana produksi insulin semakin menurun, maka terjadi produksi glukosa hati yang berlebihan dan mengakibatkan meningkatnya glukosa darah pada saat puasa. Hiperglikemia yang terjadi memperberat gangguan sekresi insulin yang sudah ada dan disebut dengan fenomena glukotoksisitas.

Selain pada otot, resistensi insulin juga terjadi pada jaringan adiposa sehingga merangsang proses lipolisis dan meningkatkan asam lemak bebas. Hal ini juga mengakibatkan gangguan proses ambilan glukosa oleh sel otot dan mengganggu sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Fenomena ini yang disebut dengan lipotoksisitas.

Dengan dasar pengetahuan ini maka dapatlah diperkirakan bahwa dalam mengelola diabetes tipe 2, pemilihan penggunaan intervensi farmakologik sangat tergantung pada fase mana diagnosis diabetes ditegakkan yaitu sesuai dengan kelainan dasar yang terjadi pada saat tersebut seperti (Gambar 1):

- Resistensi insulin pada jaringan lemak, otot dan hati
- Kenaikan produksi glukosa oleh hati.
- Kekurangan sekresi insulin oleh pankreas.

Pilar penatalaksanaan DM dimulai dengan pendekatan non farmakologi, yaitu berupa pemberian edukasi, perencanaan makan/terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan bila didapat berat badan lebih atau obesitas. Bila dengan langkah-langkah pendekatan non farmakologi tersebut belum mampu mencapai sasaran pengendalian DM belum tercapai, maka dilanjutkan dengan penggunaan perlu penambahan terapi medikamentosa atau intervensi farmakologi disamping tetap melakukan pengaturan makan dan aktivitas fisik yang sesuai. Dalam melakukan pemilihan intervensi farmakologis perlu diperhatikan titik kerja obat sesuai dengan macam-macam penyebab terjadinya hiperglikemia sesuai dengan gambar 2.

Pada beberapa kondisi saat kebutuhan insulin sangat meningkat akibat adanya infeksi, stres akut (gagal jantung, iskemi jantung akut), tanda-tanda defisiensi insulin yang berat (penurunan berat badan yang cepat, ketosis, ketoasidosis) atau pada kehamilan yang kendali glikemiknya tidak terkontrol dengan perencanaan makan, maka pengelolaan farmakologis umumnya memerlukan terapi insulin. Keadaan seperti ini memerlukan perawatan di rumah sakit.

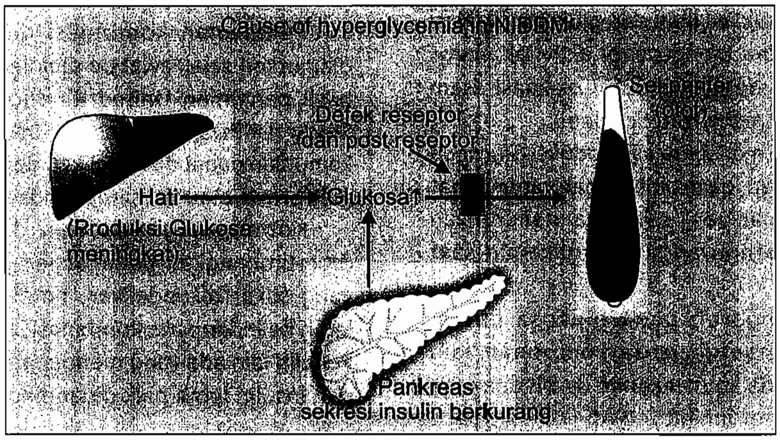
MACAM-MACAM OBAT ANTI HIPERGLIKEMIK ORAL

Golongan *Insulin Sensitizing*

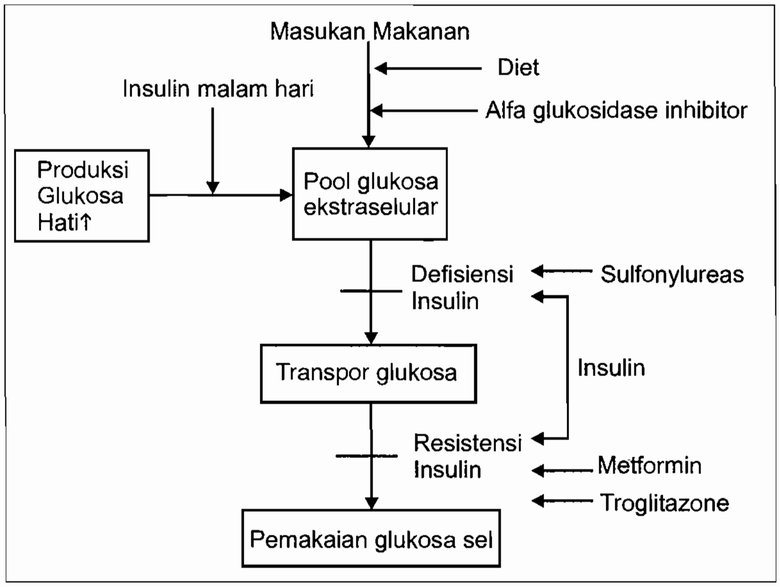
Biguanid

Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Saat ini golongan biguanid yang banyak dipakai adalah metformin. Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi didalam usus dan hati, tidak dimetabolisme tetapi secara cepat dikeluarkan melalui ginjal. Proses tersebut


Cause of hyperglycemia in NIDDM
Defek reseptor dan post reseptor
Sel perifer (otot)
Hati
Glukosa↑
(Produksi Glukosa meningkat)
Pankreas
sekresi insulin berkurang

Gambar 1. Sebab hiperglikemia pada DM


Masukan Makanan
Diet
Alfa glukosidase inhibitor
Insulin malam hari
Produksi Glukosa Hati↑
Pool glukosa ekstraselular
Defisiensi Insulin
Sulfonylureas
Insulin
Transpor glukosa
Resistensi Insulin
Metformin
Troglitazone
Pemakaian glukosa sel

Gambar 2. Sarana farmakologis dan titik kerja obat untuk pengendalian kadar glukosa darah berjalan dengan cepat sehingga metformin bisanya diberikan dua sampai tiga kali sehari kecuali dalam bentuk *extended release*. Setelah diberikan secara oral, metformin akan mencapai kadar tertinggi dalam darah setelah 2 jam dan diekskresi lewat urin dalam keadaan utuh dengan waktu paruh 2 5 jam.

Mekanisme Kerja

Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat selular, distal reseptor insulin dan menurunkan produksi glukosa hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus sehingga menurunkan glukosa darah dan juga diduga menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah asupan makan.

Penelitian terakhir melaporkan bahwa efek metformin di atas diduga terjadi melalui peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer yang dipengaruhi AMP acticated protein kinase (AMPK), yang merupakan regulator selular utama bagi metabolisme lipid dan glukosa. Aktivasi AMPK pada hepatosit akan mengurangi aktivitas Acetyl Co-A karboksilase (ACC) dengan induksi oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim lipogenik.

Metformin juga dapat menstimulasi produksi *Glucagon like Peptide*-1 (GLP-1) dari gastrointestinal yang dapat menekan fungsi sel alfa pankreas sehingga menurunkan glukagon serum dan mengurangi hiperglikemia saat puasa.

Di samping berpengaruh pada glukosa darah, metformin juga berpengaruh pada komponen lain resistensi insulin yaitu pada lipid, tekanan darah dan juga pada plasminogen activator inhibitor (PAI-1).

Penggunaan Dalam Klinik dan Efek Hipoglikemia

Metformin tidak memeiliki efek stimulasi pada sel beta pankreas sehingga tidak mengakibatkan hipoglikemia dan penambahan berat badan. Pemberian metformin dapat menurunkan berat badan ringan hingga sedang akibat penekanan nafsu makan dan menurunkan hiperinsulinemia akibat resistensi insulin. sehingga tidak dianggap sebagai obat hipoglikemik, tetapi obat antihiperglikemik.

Metformin dapat digunakan sebagai monoterapi dan sebagai terapi kombinasi dengan sulfonylurea (SU), repaglinid, nateglinid, penghambat alfa glikosidase dan glitazone. Pada pemakaian tunggal metformin dapat menurunkan glukosa darah sampai 20% dan konsentrasi insulin plasma pada keadaan basal juga turun. Penelitian klinik memberikan hasil monoterapi yang bermakna dalam penurunan glukosa darah puasa (60-70 mg/dL) dan HbA1c (1-2%) dibandingkan dengan plasebo pada pasien yang tidak dapat terkendali hanya dengan diet. Pada pemakaian kombinasi dengan SU, hipoglikemia dapat terjadi akibat pengaruh SUnya. Pengobatan terapi kombinasi dengan obat anti diabetes yang lain dapat menurunkan HbA1c 3-4%.

Efektivitas metformin menurunkan glukosa darah pada orang gemuk sebanding dengan kekuatan SU. Mengingat keunggulan metformin dalam mengurangi resistensi insulin, mencegah penambahan berat badan dan memperbaiki profil lipid maka metformin sebagai monoterapi pilihan utama pada awal pengelolaan diabetes pada orang gemuk dengan dislipidemia dan resistensi insulin berat. Bila dengan monoterapi tidak berhasil maka dapat dilakukan kombinasi dengan SU atau obat anti diabetik lain.

Kombinasi sulfonilurea dengan metformin saat ini merupakan kombinasi yang rasional karena mempunyai cara kerja sinergis sehingga kombinasi ini dapat menurunkan glukosa darah lebih banyak daripada pengobatan tunggal masing-masing, baik pada dosis maksimal keduanya maupun pada kombinasi dosis rendah. Kombinasi dengan dosis maksimal dapat menurunkan glukosa darah yang lebih banyak.

Pemakaian kombinasi dengan SU sudah dapat dianjurkan sejak awal pengelolaan diabetes, berdasarkan hasil penelitian United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dan hanya 50% pasien DM tipe 2 yang kemudian dapat dikendalikan dengan pengobatan tunggal metformin atau SU sampai dosis maksimal.

Kombinasi metformin dan insulin juga dapat dipertimbangkan pada pasien gemuk dengan glikemia yang sukar dikendalikan. Kombinasi insulin dengan SU lebih baik daripada kombinasi insulin dengan metformin. Peneliti lain ada yang mendapatkan kombinasi metformin dan insulin lebih baik dibanding dengan insulin saja.

Efek Samping dan Kontraindikasi

Efek samping gastrointestinal tidak jarang (~50%) didapatkan pada pemakaian awal metformin dan ini dapat dikurangi dengan memberikan obat dimulai dengan dosis rendah dan diberikan bersamaan dengan makanan.

Efek samping lain yang dapat terjadi adalah asidosis laktat, meski kejadiannya cukup jarang (0,03 per 1000 pasien) namun dapat berakibat fatal pada 30-50% kasus. Pada gangguan fungsi ginjal yang berat, metformin dosis tinggi akan berakumulasi di mitokondria dan menghambat proses fosforilasi oksidatif sehingga mengakibatkan asidosis laktat (yang dapat diperberat dengan alkohol). Untuk menghindarinya sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (kreatinin >1,3 mg/dL pada perempuan dan >1,5 mg/dL pada laki-laki). Metformin juga dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati, infeksi berat, penggunaan alkohol berlebihan serta penyandang gagal jantung yang memerlukan terapi. Pemberian metformin perlu pemantauan ketat pada usia lanjut (> 80 tahun) dimana masaa otot bebas lemaknya sudah berkurang. Pada pasien yang akan menggunakan radiokontras disarankan untuk menghentikan metformin 24 jam sebelum dan 48 jam sesudah tindakan.

Metformin juga dapat menganggu absorbsi vitamin B12 dan dapat menurunkan konsentrasi vitamin B12 serum dengan mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya. Pada suatu uji klinik didapatkan anemia pada 7% pengguna metformin dan kondisi ini membaik dengan cepat dengan penghentian obat. Oleh karena itu disarankan untuk melakukan monitor hematologi.

Glitazone

Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Glitazone diabsorbsi dengan cepat dan mencapai konsentrasi tertinggi terjadi setelah 1-2 jam. Makanan tidak mempengaruhi farmakokinetik obat ini. Waktu paruh berkisar antara 3-4 jam bagi rosiglitazone dan 3-7 jam bagi pioglitazon.

Mekanisme Kerja

Glitazon (Thiazolidinediones), merupakan agonist peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) yang sangat selektif dan poten. Reseptor PPARγ terdapat di jaringan target kerja insulin seperti jaringan adiposa, otot skelet dan hati. Glitazon merupakan regulator homeostasis lipid, diferensiasi adiposit, dan kerja insulin. Sama seperti metfomin, glitazon tidak menstimulasi produksi insulin oleh sel beta pankreas bahkan menurunkan konsentrasi insulin lebih besar daripada metformin. Mengingat efeknya dalam metabolisme glukosa dan lipid, glitazon dapat meningkatkan efisiensi dan respons sel beta pankreas dengan menurunkan glukotoksisitas dan lipotoksisitas.

Glitazon dapat merangsang ekspresi beberapa protein yang dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan memperbaiki glikemia, seperti glucose transporter-1(GLUT-1), GLUT 4, p85áPI-3K dan uncoupling protein-2 (UCP-2). Selain itu juga dapat mempengaruhi ekspresi dan pelepasan mediator resistensi insulin, seperti TNF-α dan leptin.

Glitazon dapat meningkatkan berat badan dan edema pada 3-5% pasien akibat beberapa mekanisme antara lain:

- penumpukan lemak subkutan di perifer dengan pengurangan lemak viseral
- meningkatnya volume plasma akibat aktivasi reseptor PPARγ di ginjal
- edema dapat disebabkan penurunan ekskresi natrium di ginjal sehingga terjadi peningkatan natrium dan retensi cairan.

Rosiglitazon dan pioglitazon memiliki efek pada profil lipid pasien. Rosiglitazon meningkatkan kolesterol LDL dan HDL namun tidak pada trigliserida. Sedangkan pioglitazon memiliki efek netral pada kolesterol LDL, menurunkan trigliserida dan meningkatkan HDL. Baik rosi maupun pioglitazon dapat menurunkan small dense LDL.

Glitazon dapat sedikit menurunkan tekanan darah, meningkatkan fibrinolisis dan memperbaiki fungsi endotel.

Penggunaan Dalam Klinik dan Eefek Hipoglikemia

Rosiglitazon dan pioglitazon saat ini dapat digunakan sebagai monoterapi dan juga sebagai kombinasi dengan metformin dan sekretagok insulin. Kemasan rosiglitazon terdiri dari 4 dan 8 mg sedangkan pioglitazon 15 dan 30 mg. Pemakaian bersama dengan insulin tidak disarankan karena dapat mengakibatkan peningkatan berat badan yang berlebih dan retensi cairan. Secara klinik rosiglitazon dengan dosis 4 dan 8 mg/hari (dosis tunggal atau dosis terbagi 2 kali sehari) memperbaiki konsentrasi glukosa puasa sampai 55 mg/dL dan HbA1c sampai 1,5% dibandingkan dengan plasebo. Sedang pioglitazon juga mempunyai kemampuan menurunkan glukosa darah bila digunakan sebagai monoterapi atau sebagai terapi kombinasi dengan dosis maksimal 45 mg/dL dosis tunggal. Monoterapi dengan glitazon dapat memperbaiki konsentrasi glukosa darah puasa hingga 59-80 mg/dL dan HbA1c 1,4-2,6% dibandingkan dengan plasebo (ekuivalen dengan metformin dan SU).

Efek Samping dan Kontraindikasi

Glitazon dapat menyebabkan penambahan berat badan yang bermakna sama atau bahkan lebih dari SU serta edema. Keluhan infeksi saluran nafas atas (16%), sakit kepala (7,1%) dan anemia dilusional (penurunan hemoglobin (Hb) sekitar 1 gr/dL) juga dilaporkan. Insiden fraktur ekstremitas distal pada wanita pasca menopause dilaporkan meningkat.

Pemakaian glitazon dihentikan bila terdapat kenaikan enzim hati (ALT dan AST) lebih dari tiga kali batas atas normal. Pemakaiannya harus hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit hati sebelumnya, gagal jantung kelas 3 dan 4 (klasifikasi New york Heart Association, NYHA) dan pada edema. Meski pada hasil meta analisis dilaporkan risiko kematian akibat kardiovaskular meningkat 43% dan infark miokard 43%, belum ada simpulan yang jelas mengenai hal tersebut.

Golongan Sekretagok Insulin

Sekretagok insulin mempunyai efek hipoglikemik dengan cara stimulasi sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Golongan ini meliputi SU dan non SU (glinid).

Sulfonilurea

Sulfonilurea telah digunakan untuk pengobatan DM tipe 2 sejak tahun 1950-an. Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes dimulai, terutama bila konsentrasi glukosa tinggi dan sudah terjadi gangguan pada sekresi insulin. Sulfonilurea sering digunakan sebagai terapi kombinasi karena kemampuannya untuk meningkatkan atau mempertahankan sekresi insulin. Mempunyai sejarah penggunaan yang panjang dengan sedikit efek samping (termasuk hipoglikemia) dan relatif murah. Berbagai macam obat golongan ini umumnya mempunyai sifat farmakologis yang serupa, demikian juga efek klinis dan mekanisme kerjanya.

Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Efek akut obat golongan sulfonilurea berbeda dengan efek pada pemakaian jangka lama. Glibenklamid misalnya mempunyai masa paruh 4 jam pada pemakaian akut, tetapi pada pemakaian jangka lama > 12 minggu, masa paruhnya memanjang sampai 12 jam. (Bahkan sampai >20 jam pada pemakaian kronik dengan dosis maksimal). Karena itu dianjurkan untuk memakai glibenklamid sehari sekali.

Mekanisme Kerja

Golongan obat ini bekerja dengan merangsang sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan, sehingga hanya bermanfaat pada pasien yang masih mampu mensekresi insulin. Golongan obat ini tidak dapat dipakai pada diabetes melitus tipe 1.

Efek hipoglikemia sulfonilurea adalah dengan merangsang channel K yang tergantung pada ATP dari sel beta pankreas. Bila sulfonilurea terikat pada reseptor (SUR) channel tersebut maka akan terjadi penutupan. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya penurunan permeabilitas K pada membran sel beta, terjadi depolarisasi membran dan membuka channel Ca tergantung voltase, dan menyebabkan peningkatan Ca intrasel. Ion Ca akan terikat pada Calmodulin, dan menyebabkan eksositosis granul yang mengandung insulin.

Penggunaan Dalam Klinik

Beberapa obat golongan SU yang ada di Indonesia dapat dilihat pada tabel 1. Semuanya mempunyai cara kerja yang serupa, berbeda dalam hal masa kerja, degradasi dan aktivitas metabolitnya. Berdasarkan lama kerjanya, SU dibagi menjadi tiga golongan yaitu generasi pertama

Tabel 1. Obat Hipoglikemik Oral yang Tersedia di Indonesia

	Generik	Nama dagang	mg/tab	Dosis arian	Lama Kerja	Frek/ hari
Biguanid	Metformin	Glucophage	500-850	250-3000	6-8	1-3
		Glumin	500	500-3000	6-8	2-3
	Metformin XR	Glucophage-XR	500-750			1
		Glumin-XR	500	500-2000	24	1
Tiazolidindion/	Rosiglitazon	Avandia	4	4-8	24	1
glitazone	Pioglitazon	Actos	15,30	15-30	24	1
		Deculin	15,30	15-45	24	1
Sulfonilurea	Klorpropamid	Diabenese	100-250	100-500	24-36	1
	Glibenklamid	Daonil Euglukon	2,5-5	2,5-15	12-24	1-2
	Glipizid	Minidiab	5-10	5-20	10-16	1-2
		Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16**	1
	Gliklazid	Diamicron	80	80-240	10-20	1-2
		Diamicron-MR	30	30-120		
	Glikuidon	Glurenorm	30	30-120		
	Glimepirid	Amaryl	1,2,3,4	0,5-6	24	1
		Gluvas	1,2,3,4	1-6	24	1
		Amadiab	1,2,3,4	1-6	24	1
		Metrix	1,2,3,4	1-6	24	1
Glinid	Repaglinid	NovoNorm	0.5, 1,2	1,5-6	-	3
	Nateglinid	Starlix	120	360	-	3
Penghambat Glukosidase α	Acarbose	Glucobay	50-100	100-300		3
Obat Kombinasi Tetap	Metformin + Glibenklamid	Glucovance	250/1,25 500/2,5 500/5			1-2
	Metformin + Rosiglitazon	Avandamet	2mg/500 mg 4mg/500 mg	4mg/1000 mg 8mg/1000 mg	12	2

generasi kedua dan ketiga. SU generasi pertama adalah acetohexamide, tolbutamide dan chlorpropamide. SU generasi kedua adalah glibenclamide, glipizide dan gliclazide. SU generasi ketiga adalah glimepiride.

Glibenklamid menurunkan glukosa darah puasa lebih besar daripada glukosa sesudah makan, masing-masing sampai 36% dan 21%. Bila diperlukan, dosis terbagi dapat diberikan dengan dosis sore yang lebih rendah. Pada pemakaian jangka lama, efektivitas obat golongan ini dapat berkurang. Pemberian SU sebagai terapi tunggal dapat menurunkan HbA1c 1,5-2%.

Pada pemakaian sulfonilureaSU, umumnya selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk menghindari kemungkinan hipoglikemia. Pada keadaan tertentu di mana kadar glukosa darah sangat tinggi, dapat diberikan SU dengan dosis yang lebih besar dengan perhatian khusus bahwa dalam beberapa hari sudah dapat diperoleh efek klinis yang jelas dan dalam 1 minggu sudah terjadi penurunan kadar glukosa darah yang cukup bermakna. Segeralah periksa kadar glukosa darah dan sesuaikan dosisnya.

Dosis permulaan sunfonilurea tergantung pada beratnya hiperglikemia. Bila konsentrasi glukosa puasa <200 mg/dL, SU sebaiknya dimulai dengan pemberian dosis kecil dan titrasi secara bertahap setelah 1-2 minggu sehingga tercapai glukosa darah puasa 90-130 mg/dL Bila glukosa darah puasa >200 mg/dL dapat diberikan dosis awal yang lebih besar. Obat sebaiknya diberikan setengah jam sebelum makan karena diserap dengan lebih baik. Pada obat yang diberikan satu kali sehari, sebaiknya diberikan pada waktu makan pagi atau pada makan makanan porsi terbesar.

Kombinasi SU dengan insulin diberikan berdasarkan rerata kadar glukosa darah sepanjang hari terutama ditentukan oleh kadar glukosa darah puasanya. Umumnya kenaikan kadar glukosa darah sesudah makan kurang lebih sama, tidak tergantung dari kadar glukosa darah pada keadaan puasa. Dengan memberikan dosis insulin kerja sedang atau insulin glargin pada malam hari, produksi glukosa hati malam hari dapat dikurangi sehingga kadar glukosa darah puasa dapat turun. Selanjutnya kadar glukosa darah siang hari dapat diatur dengan pemberian SU seperti biasanya.

Kombinasi sulfonilurea dan insulin ini ternyata lebih baik daripada insulin sendiri, dosis insulin yang diperlukan pun ternyata lebih rendah dan cara kombinasi ini lebih dapat diterima pasien daripada penggunaan insulin multi injeksi.

Efek Samping dan Kontraindikasi

Hipoglikemi merupakan efek samping terpenting dari SU terutama bila asupan pasien tidak adekuat. Untuk mengurangi kemungkinan hipoglikemia, apalagi pada orang tua dipilih obat yang masa kerjanya paling singkat. Obat SU dengan masa kerja panjang sebaiknya tidak dipakai pada usia lanjut. Selain pada orang tua, hipoglikemia juga lebih sering terjadi pada pasien dengan gagal ginjal, ganguan fungsi hati berat dan pasien dengan masukan makan yang kurang dan jika dipakai bersama obat sulfa. Obat yang mempunyai metabolit aktif tentu akan lebih mungkin menyebabkan hipoglikemia yang berkepanjangan jika diberikan pada pasien dengan gagal ginjal atau gagal hati.

Selain itu terjadi kenaikan berat badan sekitar 4-6 kg, gangguan pencernaan, fotosensitifitas, gangguan enzim hati dan *flushing*.

Pemakaiannya dikontraindikasikan pada DM tipe 1, hipersensitif terhadap sulfa, hamil dan menyusui.

Glinid

Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Mekanisme kerja glinid juga melalui reseptor sulfonilurea (SUR) dan mempunyai struktur yang mirip dengan sulfonilurea, perbedaannya dengan SU adalah pada masa kerjanya yang lebih pendek. Mengingat lama kerjanya yang pendek maka glinid digunakan sebagai obat prandial. Repaglinid dan nateglinid kedua-duanya diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan cepat dikeluarkan melalui metabolisme dalam hati sehingga diberikan dua sampai tiga kali sehari. Repaglinid dapat menurunkan glukosa darah puasa walaupun mempunyai masa paruh yang singkat karena lama menempel pada kompleks SUR sehingga dapat menurunkan ekuivalen HbA1c pada SU.

Sedang Nateglinid mempunyai masa tinggal lebih singkat dan tidak menurunkan glukosa darah puasa. Sehinga keduanya merupakan sekretagok yang khusus menurunkan glukosa postprandial dengan efek hipoglikemik yang minimal. Mengingat efeknya terhadap glukosa puasa tidak begitu baik maka glinid tidak begitu kuat menurunkan HbA1c.

Penghambat Alfa Glukosidase

Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Acarbose hampir tidak diabsorbsi dan bekerja lokal pada saluran pencernaan. Acarbose mengalami metabolisme didalam saluran pencernaan, metabolisme terutama oleh flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal dan aktivitas enzim pencernaan. Waktu paruh eliminasi plasma kira-kira 2 jam pada orang sehat dan sebagian besar diekskresi melalui feses. Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cema sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak berpengaruh pada kadar insulin.

Mekanisme Kerja

Obat ini memperlambat dan pemecahan dan penyerapan karbohirat kompleks dengan menghambat enzim alpha glukosidase yang terdapat pada dinding enterosit yang terletak pada bagian proksimal usus halus. Secara klinis akan terjadi hambatan pembentukan monosakarida intraluminal, menghambat dan memperpanjang peningkatan glukosa darah postprandial, dan mempengaruhi respons insulin plasma. Hasil akhirnya adalah penurunan glukosa darah post prandial. Sebagai monoterapi tidak akan merangsang sekresi insulin sehingga tidak dapat menyebabkan hipoglikemia.

Penggunaan dalam klinik

Acarbose dapat digunakan sebagai monoterapi atau sebagai kombinasi dengan insulin, metformin, glitazone atau sulfonilurea. Untuk mendapat efek maksimal, obat ini harus diberikan segera pada saat makanan utama. Hal ini perlu karena merupakan penghambat kompetitif dan sudah harus ada pada saat kerja enzimatik pada saat yang sama karbohidrat berada di usus halus. Dengan memberikannya 15 menit sebelum atau sesudahnya makan akan mengurangi dampak pengobatan terhadap glukosa post prandial.

Monoterapi dengan acarbose dapat menurunkan rata-rata glukosa post prandial sebesar 40-60 mg/dL dan glukosa puasa rata-rata 10-20 mg/dL dan HbA1c 0.5-1 %. Dengan terapi kombinasi bersama SU, metformin dan insulin maka acarbose dapat menurunkan lebih banyak terhadap A1C sebesar 0,3-0,5% dan rata-rata glukosa post prandial sebesar 20-30 mg/dL dari keadaan sebelumnya.

Efek Samping dan Kontraindikasi

Efek samping akibat maldigesti karbohidrat akan berupa gejala gastrointestinal seperti; meteorismus, flatulence dan diare. Flatulence merupakan efek yang tersering terjadi pada hampir 50% pengguna obat ini. Penghambat alfa glukosidase dapat menghambat bioavailabilitas metformin jika diberikan bersamaan pada orang normal.

Acarbose dikontraindikasikan pada kondisi irritable bowel syndrome, obstruksi saluran cerna, sirosis hati dan gangguan fungsi ginjal.

Golongan Incretin

Terdapat 2 hormon incretin yang dikeluarkan oleh saluran cerna yaitu glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) dan glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Kedua hormon ini dikeluarkan sebagai respon terhadap asupan makanan sehingga meningkatkan sekresi insulin. GIP diekspresikan oleh sel K yang banyak terdapat di duodenum dan mukosa usus halus. GLP-1 diekspresikan di sel L mukosa usus dan juga di sel alfa pancreas. Selain membantu meningkatkan respon sekresi insulin oleh makanan, GLP-1 juga menekan sel alfa pankreas dalam mensekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung dan memiliki efek anoreksia sentral sehingga menurunkan hiperglikemia. Studi melaporkan penurunan GLP-1 dan respons GLP-1 sebagai respons terhadap makanan.

Penghambat Dipeptidyl peptidase IV (Penghambat DPP-IV)

GLP-1 endogen memiliki waktu paruh yang sangat pendek (<1 menit) akibat proses inaktivasi oleh enzim DPP-IV. Penghambatan enzim DPP-IV diharapkan dapat memperpanjang masa kerja GLP-1 sehingga membantu menurunkan hiperglikemia. Terdapat dua macam penghambat DPP-IV yang ada saat ini yaitu sitagliptin dan vildagliptin.

Pada terapi tunggal, penghambat DPP-IV dapat menurunakn HbA1c sebesar 0,79-0,94% dan memiliki efek pada glukosa puasa dan post prandial. Penghambat DPP-IV dapat digunakan sebagai terapi alternatif bila terdapat intoleransi pada pemakaian metformin atau pada usia lanjut.

DPP-IV tidak mengakibatkan hipoglikemia maupun kenaikan berat badan. Efek samping yang dapat ditemukan adalah nasofaringitis, peningkatan risiko infeksi saluran kemih dan sakit kepala. Reaksi alergi yang berat jarang ditemukan.

GLP-1 Mimetik dan Analog

Mengingat waktu paruh GLP-1 yang pendek, penggunaan GLP-1 alamiah tidak banyak membantu, namun begitu terdapat GLP-1 mimetik dan analog yang memiliki ketahanan terhadap degradasi oleh enzim DPP-IV. Berbeda dengan penghambat DPP-IV, GLP-1 mimetik diberikan dalam bentuk injeksi subkutan satu atau dua kali sehari. Obat golongan ini masih belum beredar di Indonesia.

Hal-hal yang Perlu Diperhatikan Dalam Memllih Obat Hipoglikemik Oral

a. Terapi dimulai dengan dosis rendah yang kemudian dinaikkan secara bertahap.
b. Harus diketahui betul bagaimana cara kerja, lama kerja dan efek samping obat-obat tersebut. (misalnya klorpropamid jangan diberikan 3 kali 1 tablet, karena lama kerjanya 24 jam)
c. Bila memberikannya bersama obat lain, pikirkan kemungkinan adanya interaksi obat.
d. Pada kegagalan sekunder terhadap obat hipoglikemik oral, usahakanlah menggunakan obat oral golongan lain, bila gagal, baru beralih kepada insulin.
e. Usahakan agar harga obat terjangkau oleh pasien.

Sasaran pengelolaan diabetes melitus bukan hanya glukosa darah saja, tetapi juga termasuk faktor-faktor lain yaitu berat badan, tekanan darah, dan profil lipid, seperti tampak pada sasaran pengendalian diabetes melitus yang dianjurkan dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM Tipe 2 di Indonesia tahun 2006 (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia).

Dengan berbagai macam usaha tersebut, diharapkan sasaran pengendalian glikemia pada diabetes melitus seperti yang dianjurkan oleh pakar diabetes di Indonesia dapat dicapai, sehingga pada gilirannya nanti komplikasi kronik diabetes melitus iuga dapat dicegah dan pasien diabetes melitus dapat hidup berbahagia bersama diabetes yang disandangnya.

Tabel 2. Kriteria Pengendalian Diabetes Melitus

	Baik	Sedang	Buruk
Glukosa darah (mg/dL)			
• puasa	80-100	100-125	>126
• 2 jam post-prandial	80-144	145-179	>180
A1c (%)	<6.5	6.5-8	>8
Kol.total (mg/dL)	<200	200-239	>240
Kol LDL (mg/dL)	<100	100–129	>130
Kol.HDL (mg/dL)	> 45		
Trigliserida (mg/dL)	<150	150–199	>200
IMT(kg/m2)	18.5-23	23-25	>25
Tekanandarah (mmHg)	<130/80	130-140/80-90	>140/90

REFERENSI

American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations, 2006

American Diabetes Association: Medical Management of Type 2 Diabetes, fifth edition, 2004

Bailey CJ. Biguanide in the treatment of type II diabetes. Current Opinion in Endocrinology and Diabetes 1995;2:348-54.

Edelman SV, White D, Henry RR. Intensive insulin therapy for patients with type II diabetes. Current Opinion in Endocrinology and Diabetes 1995;2: 333-40.

Holst JJ, Orskov C. The incretin approach for diabetes treatment. Modulation of islet hormone release by GLP-1 agonism. Diabetes2004: 53 (3): S197-204

Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes:scientific review. JAMA 2002; 287 (3): 360-72

Joshi. Oral hypoglycaemic drugs and newer agents use in type 2 diabetes mellitus. SA Fam Practice 2009; 51(1): 10-6.

Lebovitz HE. Stepwise and combination drug therapy for the treatment of NIDDM. Diabetes Care 1994;17:1542-44.

Olefsky JM. Insulin resistance in NIDDM. Current Opinion in Endocrinology and Diabetes 1995; 2:290-9.

Pengurus Besar PERKENI. Konsensus Pencegahan dan Pengeloaan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia, 2006

Peters AL, Davidson MB. Sulfonylurea in the treatment of type II Diabetes. Current Opinion in Endocrinology and Diabetes 1995;2:325-32.

Saltiel A, Horikoshi H. Thiazolidinediones are novel insulin sensitizing agents. Current Opinion in Endocrinolgy and Diabetes 1995;2:341-7.

Soegondo S. Prinsip pengobatan diabetes, obat hipoglikemik oral dan insulin. Dalam. Soegondo S, Soewondo P, Subekti I Eds. Diabetes Melitus: Penatalaksanaan Terpadu. Balai Penerbit FKUI 2005, 111-29.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).Lancet 1998: 352:837.

Widen E, Groop L. Biguanide: metabolic effects and potensial use in the treatment of insulin resistance syndrome. The Diabetes Annual 8. Eds. Marshall SM and Home PD. Amsterdam, Elsevier Publication 994; 227 -241

303

TERAPI NONFARMAKOLOGI PADA DIABETES MELITUS

Askandar Tjokroprawiro, Sri Murtiwi

PENDAHULUAN

Prevalensi diabetes melitus tipe 2 dari tahun ketahun semakin meningkat, bahkan secara global diabetes melitus tipe 2 sudah dinyatakan sebagai epidemi. Keadaan ini tentunya terkait dengan menurunnya tingkat aktivitas fisik dan meningkatnya prevalensi obesitas. Sehubungan dengan kondisi ini penting untuk melakukan tindakan promotif perubahan gaya hidup dengan meningkatkan aktivitas fisik serta mengatur asupan makanan guna mencegah terjadinya obesitas. Tindakan ini merupakan bagian yang sangat penting untuk mencegah meningkatnya prevalensi diabetes melitus serta merupakan bagian yang penting dalam penatalaksanaan diabetes melitus.[4]

Di dalam modalitas terapi diabetes melitus, dibagi menjadi terapi nonfarmakologi dan terapi farmakologi. Terapi nonfarmakologi pada dasarnya adalah perubahan gaya hidup yang mencakup mengaturan pola makan yang sering disebut sebagai terapi nutrisi medis, latihan fisik dan edukasi berbagai masalah yang terkait tentang penyakit diabetes melitus. Terapi nonfarmakologi ini sebagai dasar, dilakukan terus menerus mendampingi terapi farmakologi. Sedangkan terapi farmakologi adalah memberikan obat-obatan baik oral maupun dalam bentuk injeksi yaitu insulin.[3,9]

TERAPI NUTRISI MEDIS (TNM)

Terapi nutrisi medis merupakan bagian penatalaksanaan diabetes secara total. Kunci keberhasilan TNM adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi,petugas kesehatan yang lain serta diabetsi dan keluarganya).Setiap diabetisi sebaiknya mendapatkan TNM sesuai dengan kebutuhan guna mencapai sasaran terapi.

TNM ini pada dasarnya adalah melakukan pengaturan pola makan yang didasarkan pada status gizi, kebiasaan makan dan kondisi atau komplikasi yang telah ada.[5,6]

Terapi nutrisi medis dapat dipakai sebagai pencegahan timbulnya diabetes bagi penderita yang mempunyai risiko diabetes, terapi pada penderita yang sudah terdiagnosis diabetes (diabetisi) serta mencegah atau memperlambat laju berkembangnya komplikasi diabetes.[1,2]

Tujuan terapi gizi medis bagi diabetisi adalah:

1. Untuk mencapai dan mempertahankan
    - Kadar glukosa darah dalam batas normal atau mendekati normal tanpa efek samping hipoglikemi
        - Glukosa darah sebelum makan pagi (preprandial) antara 70-130 mg/dl
        - Glukosa darah 1 jam sesudah makan (peak postprandial) <180 mg/dl
        - Kadar A1C <7%
    - Profil lipiduntuk mencegah risiko penyakit kardiovaskuler
        - Kolesterol LDL <100 mg/dl (bagi diabetisi dengan komplikasi kardiovaskuler kolesterol LDL <70 mg/dl)
        - Kolesterol HDL >40 mg/dl
        - Trigliserida <150 mg/dl
    - Tekanan darah dalam batas normal atau seaman mungkin mendekati normal
        - <130/80 mmHg
2. Untuk mencegah atau memperlambat laju berkembangnya komplikasi kronis diabetes dengan melakukan modifikasi asupan nutrisi serta perubahan gaya hidup

3. Nutrisi diberikan secara individual dengan memperhitungkan kebutuhan nutrisi dan memperhatikan kebiasaan makan diabetisi.[1,2]

Berbagai organisasi profesional diantaranya adalah ADA (*American Diabetes Association*), EASD (*European Association Study of Diabetes*), CDA (*Canadian Diabetes Association*), PERKENI (Persatuan Endokrinologi Indonesia) dan Askandar Tjokroprawiro, telah menyusun terapi nutrisi medis bagi diabetisi.

Semua organisasi sepakat bahwa susunan TNM berdasar atas distribusi makronutrien protein, total lemak, SFA (*saturated fatty acid*), MUFA (*mono unsaturated fatty acid*), PUFA (*poly unsaturated fatty acid*), dan karbohidrat. Batasi SFA, kolesterol dan lebih disarankan menggunakan lemak MUFA.

Terapi nutrisi medis untuk diabetisi (diet DM) di Indonesia pertama diperkenalkan oleh Askandar Tjokroprawiro,[7] pada tahun 1978 sebagai Disertasi Program Doktor, yaitu diet-B sebagai diet induk. Dalam perkembangannya sampai saat ini terdapat 21 macam diet DM yaitu Diet-B, Diet-B Puasa, Diet-B1, Diet-B1 Puasa, Diet-B2, Diet- B3, Diet-Be, Diet-M, Diet-M Puasa, Det-G, Diet-KV, Diet-GL, Diet-H, Diet KV-T1, Diet KV-T2, Diet KV-T3, Diet KV-L, Diet B1-T1, Diet B1-T2, Diet B1-T3, Diet B1-L (Gambar 1).[7,17,19]

DIET DM-B (1978)

Diperkenalkan pada tahun 1978 sebagai hasil desertasi S-3 Askandar Tjokroprawiro dan diet-B ini merupakan induk dari diet yang lain, kemudian dikembangkan menjadi 21 macam diet DM. Diet DM-B mempunyai sifat-sifat sebagai berikut:

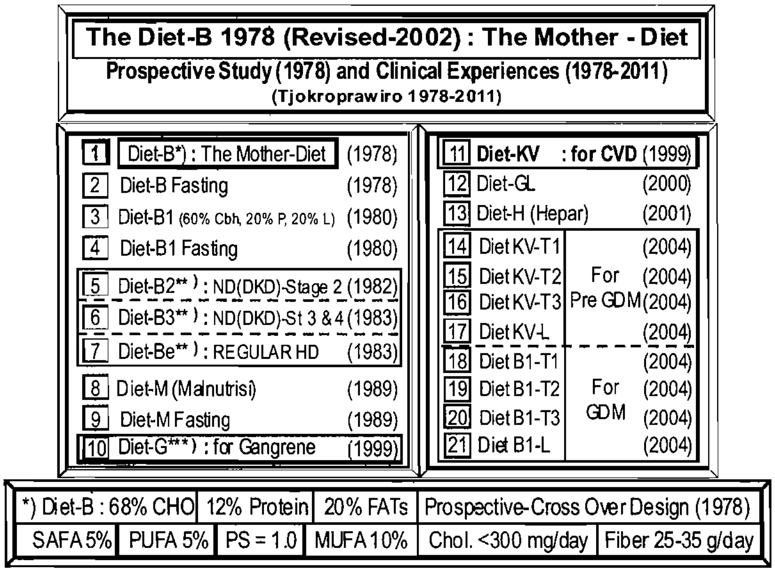
- Mempunyai susunan kalori: 68% kal karbohidrat, 12% kal protein dan 20% kal lemak
- Karbohidrat komplek tidak mengandung gula
- Dapat menurunkan kolesterol dalam waktu satu minggu
- Mempunyai kandungan kolesterol < 300 mg/hari, rasio P:S > 1.0 (SAFA 5%, PUFA 5%, MUFA 10%)
- Proein banyak mengandung asam amino esensial
- Kaya akan serat : 25-35 g/hari
- Diberikan 6 kali sehari, interval 3 jam terdiri dari 3 kali makanan utama dan 3 kali makanan antara.
- Makanan utama pagi sebesar 20% kalori, makanan utama siang dan malam masing-masing 25% kalori dan makanan antara masing-masing 10% kalori.

Meskipun diet-B ini tinggi karbohidrat, tetapi tidak menunjukkan efek samping hipertrigliseridemia karena pemberiannya terbagi menjadi 3 kali makanan utama dan 3 kali makanan antara (snack)

(SAFA = *Saturated Fatty Acid*; PUFA = *Poly Unsaturated Fatty Acid;* MUFA = *Mono Unsaturated Fatty Acid*).

Indikasi Diet DM-B

Pada umumnya diberikan pada semua diabetisi yang kurang mampu atau para diabetisi lainnya yang dalam kondisi berikut:



The Diet-B 1978 (Revised-2002) : The Mother - Diet
Prospective Study (1978) and Clinical Experiences (1978-2011)
(Tjokroprawiro 1978-2011)

1 Diet-B*) : The Mother-Diet (1978)
2 Diet-B Fasting (1978)
3 Diet-B1 (60% Cbh, 20% P, 20% L) (1980)
4 Diet-B1 Fasting (1980)
5 Diet-B2**) : ND(DKD)-Stage 2 (1982)
6 Diet-B3**) : ND(DKD)-St 3 & 4 (1983)
7 Diet-Be**) : REGULAR HD (1983)
8 Diet-M (Malnutrisi) (1989)
9 Diet-M Fasting (1989)
10 Diet-G***) : for Gangrene (1999)

11 **Diet-KV : for CVD** (1999)
12 Diet-GL (2000)
13 Diet-H (Hepar) (2001)
14 Diet KV-T1 (2004)
15 Diet KV-T2 (2004)
16 Diet KV-T3 (2004)
17 Diet KV-L (2004)
For Pre GDM
18 Diet B1-T1 (2004)
19 Diet B1-T2 (2004)
20 Diet B1-T3 (2004)
21 Diet B1-L (2004)
For GDM

*) Diet-B : 68% CHO	12% Protein	20% FATs	Prospective-Cross Over Design (1978)		
SAFA 5%	PUFA 5%	PS = 1.0	MUFA 10%	Chol. <300 mg/day	Fiber 25-35 g/day

Gambar 1. 21 Macam Diet DM Tjokroprawiro 1978-2011[7-17]

- Kurang tahan lapar dengan dietnya (masih merasa lapar dengan diet yang diberikan kepadanya)
- Diabetisi yang disertai dengan dislipidemia (TG↑, kolesterol total↑, LDL kolesterol↑ dan kolesterol HDL ↓)
- Mempunyai penyulit makroangiopati :
  - TIA: *Transient Ischemic Attack*
  - RIND: *Reversible Ischemic Neurological Defisit*
  - Stroke (trombosis serebri)
  - PJK: Penyakit Jantung Koroner
- Mempunyai penyulit mikroangiopati
  - Retinopati diabetik
- Telah menderita DM >10 tahun

DIET DM-B PUASA (1980)

Komposisi sama dengan diet DM-B hanya jam pemberiannya disesuaikan dengan jam makan bulan Ramadhan.

Untuk bulan Ramadhan hanya bisa diberikan 3 kali makanan utama yaitu pada saat buka puasa sebagai makanan utama 1 (30% kalori), setelah sholat tarawih sebagai makanan utama 2 (25% kalori) dan pada waktu sahur sebagai makanan utama 3 (25% kalori). Sedangkan makanan antara(snack) diberikan 2 kali yaitu sebelum tidur malam, dan sesaat sebelum imsyak masing-masing 10% kalori.

DIET DM-B1 (1980)

Diet DM-B1 mempunyai komposisi: 60% kalori karbohidrat, 20% kalori protein dan 20% kalori lemak.

Indikasi Diet DM-B1

Diberikan kepada diabetisi yang memerlukan diet tinggi protein, misalnya diabetisi dengan kondisi berikut:

- Mampu atau mempunyai kebiasaan makan tinggi protein, tetapi harus memiliki kadar lemakyang normal.
- Kurus (BBR <90%)
- Masih muda perlu pertumbuhan
- Mengalami patah tulang
- Hamil dan menyusui
- Menderita hepatitis kronis atau sirosis hati
- Menderita tuberkulosis paru
- Menderita selulitis atau gangren
- Dalam keadaan prabedah dan pasca bedah
- Menderita penyakit Graves
- Menderita kanker
- Menderita infeksi cukup lama (demam tifoid, meningitis dan lain-lain)

DIET DM-B1 PUASA (1980)

Diperuntukan pada bulan Ramadhan.

DIET DM-B2 (1982, 2006)

Diindikasikan pada diabetisi dengan komplikasi nefropati diabetik stadium 1,2,3 atau diabetisi yang belum menjalani hemodialisis (pra HD). Adapun sifat diet DM-B2 sebagai berikut:

- Rendah protein dengan kandungan protein 0.6 g/ kgBB/hari
- Komposisi diet DM-B2 (74% KH, 20% lemak, 6% protein), tinggi asam amino esensiel

DIET DM-B3 (1983, 2006)

Diindikasikan pada penderita nefropati diabetik stadium 4a, dengan proteinuria >3 g/hari atau albuminuria berat (postif 4) namun belum menjalani hemodialisis (pra HD), adapun sifat-sifat diit DM-B3 sebagai berikut:

- Rendah protein dengan kandungan protein 0.8 g/ kgBB/hari
- Komposisi diet DM-B3 (72% KH, 20% lemak, 8% protein), tinggi asam amino esensiel
- Dipilih lemak yang tidak jenuh (*poly unsaturated fatty acid*)

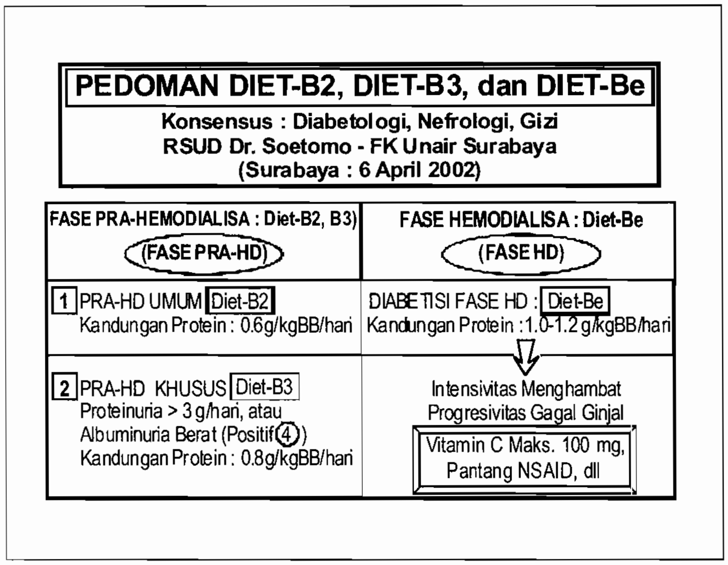
DIET DM-BE(1983, 2006)

Diet DM-Be (diet bebas) boleh gula dan manis bahkan es krim, bila diperlukan suntik insulin sebelumnya. Diindikasikan pada diabetisi dengan komplikasi nefropati diabetik stadium 4b dan 5 (pada diabetisi yang sudah menjalani hemodialisis).

Meskipun boleh gula dan manis,namun aturan diet tetap mengikuti pedoman 3 J (jadwal dan jumlah tetap diikuti hanya saja jenis boleh manis), terdiri dari 3 kali makanan utama dan 3 kali makanan selingan dengan interval tiap 3 jam dengan kandungan protein 1.0–1.2 g/ kgBB/hari dan bebas kalium (Gambar 2).

DIET DM-M (1989)

Diindikasikan pada diabetisi yang terkait dengan malnutrisi (DMTM = Diabetes Melitus Terkait Malnutrisi atau MRDM = *Malnutrition Related Diabetes Melitus*). Komposisi terdiri dari 55% KH, 25% protein dan 20% lemak dengan kandungan kolesterol <300 mg/hari dan rasio P:S ≥1,5.



PEDOMAN DIET-B2, DIET-B3, dan DIET-Be

Konsensus : Diabetologi, Nefrologi, Gizi
RSUD Dr. Soetomo - FK Unair Surabaya
(Surabaya : 6 April 2002)

FASE PRA-HEMODIALISA : Diet-B2, B3) (FASE PRA-HD)	FASE HEMODIALISA : Diet-Be (FASE HD)
1 PRA-HD UMUM Diet-B2 Kandungan Protein : 0.6g/kgBB/hari	DIABETISI FASE HD : Diet-Be Kandungan Protein :1.0-1.2 g/kgBB/hari
2 PRA-HD KHUSUS Diet-B3 Proteinuria > 3 g/hari, atau Albuminuria Berat (Positif ④) Kandungan Protein : 0.8g/kgBB/hari	Intensivitas Menghambat Progresivitas Gagal Ginjal Vitamin C Maks. 100 mg, Pantang NSAID, dll

Gambar 2. Pedoman diet-B2, diet-B3 dan diet-Be(9, 10)

DIET DM-M PUASA (1989)

Diindikasikan pada diabetisi DMTM yang menjalani ibadah dibulan Ramadhan.

DIET DM-G (TJOKROPRAWIRO ET AL., 1999; HARI WITARTI ET AL.,1999; FARIDA ET AL.,2004)

Diet DM-G (diet gangren) diindikasikan pada diabetisi dengan komplikasi gangren diabetik. Diet DM-G ini merupakan pengembangan dari diet DM-B1 dengan komposisi kalori KH 60%, Protein 20% dan lemak 20%, tetapi ditambah tinggi kandungan arginin, serat 25-35 g/hari, kandungan kolesterol <300 mg/hari, ekstra asam folat, Vitamin B6 dan B12 (dapat mengurangi homosisteinemia yang mempunyai sifat aterogenik).

DIET DM-KV (TJOKROPRAWIRO ET AL, 1999; HARI WITARTI ET AL.,1999;FARIDA ET AL.,2004)

Diet kardiovaskuler, diindikasikan pada diabetisi dengan komplikasi kardiovaskuler: stroke, PJK, POAD.

Diet DM-KV merupakan pengembangan diet DM-B (KH 68%, Lemak 20%, protein 12%), dengan tambahan spesifikasi: kandungan tinggi arginin (mempunyai sifat ateroprotektif), kandungan serat 25-35 g/hari serta ekstra asam folat, Vitamin B6 dan B12.Adapun makanan yang kaya antioksidan,phytoestrogen, arginin adalah: Tomat, Kacang, Wortel, Pepaya, Jeruk, Kurma, Apel, Brokoli, Kubis disingkat (TKW-PJKA-BK)

DIET DM-GL (2000)

Singkatan dari diet gula diindikasikan pada diabetisi dengan komplikasi nefropati diabetik stadium 3-4 yang misalnya mengalami penyulit SRMD. Pada kondisi dimana diabetisi tidak bisa mendapatkan asupan nutrisi oral, namun dibatasi juga asupan cairannya karena adanya gagal ginjal.

Cara pemberiannya tetap 6 kali dengan interval tiap 3jam (disebut sebagai GL-1, GL-2, GL-3, GL-4,GL-5,GL-6). Gula pasir sebanyak 30 g diberikan sublingual pada GL-1, GL-3, GL-5 sedangkan pada GL-2,GL-4 dan GL- 6 diberikan gula pasir 15 g sublingual. Misalnya GL-1 dimulai jam 08.00 diberikan interval 3jam, maka GL-6 jatuh pada jam 23.00.

DIET DM-H (2001)

Singkatan dari diet hepar diindikasikan bagi diabetisi dengan kelainan hepar. Komposisi diet DM-H ini sama dengan diet DM-B1.

DIET DM UNTUK DIABETISI WANITA HAMIL DAN MENYUSUI (2004)

Pada dibetisi wanita hamil dan menyusui yang sudah terdiagnosis DM sebelum hamil maka diberikan diet DM-KV dengan asumsi bahwa kemungkinan diabetisi ini sudah mengalami penyulit kardiovaskular. Namun bagi para diabetisi yang baru terdiagnosis DM saat hamil (diabetes melitus gestasional) maka diberikan diet DM-B1.

Diet DM-KV (pregestasional) komposisi sama dengan diet DM-KV ada 4 macam:

1. Diet DM-KV-T1: diberikan pada diabetisi hamil trimester I
2. Diet DM-KV-T2: diberikan pada diabetisi hamil trimester II
3. Diet DM-KV-T3: diberikan untuk diabetisi hamil trimester III
4. Diet DM-KV –L: diberikan pada diabetisi yang sedang menyusui

Diet DM-B1 (gestasional), komposisi sama dengan diet DM-B1, disini juga ada 4 macam:

1. Diet DM-B1-T1: diberikan pada DM gestasional trimester I
2. Diet DM-B1-T2: diberikan pada DM gestasional trimester II
3. Diet DM-B1-T3: diberikan pada DM gestasional trimester III
4. Diet DM-B1-L: diberikan pada DM gestasional menyusui

Petunjuk umum untuk pelaksanaan TNM pada diabetisi

- Meskipun susunan nutrisi oral ada 21 macam diet yang berbeda-beda namun pada prinsipnya setiap macam diet tetap diusahakan supaya dapat
  - Memperbaiki kesehatan umum diabetisi
  - Mernyesuaikan berat badan diabetisi ke berat badan normal
  - Menormalkan pertumbuhan anak yang terkena DM atau pertumbuhan dewasa muda yang terkena DM
  - Mempertahankan glukosa darah mendekati normal
  - Menekan atau mencegah timbulnya komplikasi DM
  - Memberikan modifikasi diet sesuai dengan keadaan penderita, misalnya diabetisi yang hamil, diabetisi dengan penyakit hati, diabetisi dengan penyakit tuberkulosa.
  - Nutrisi disajikan secara menarik serta mudah diterima bagi diabetisi.
- Pada dasarnya diet diabetes diberikan dengan cara 3 kali makanan utama dan 3 kali makanan antara (kudapan), dengan jarak (interval) antara 3 jam.Hal yang sama digunakan pada kondisi dimana diabetisi harus menggunakan nutrisi enteral (diet sonde) dengan menggunakan rumus: E1, E2, E3, E4, E5, E6 artinya enteral kesatu, kedua dan seterusnya sampai enteral keenam (**Gambar 3**)
- Untuk kepatuhan dan keberhasilan terhadap diet, perlu diingat "3K" dari diabetisi yaitu kemauan, kemampuan dan kesempatan. Dalam pelaksanaan diet hendaknya mengikuti "3J" (Jumlah, Jadwal, Jenis), yaitu meliputi
  - J1= jumlah kalori yang diberikan harus dihabiskan
  - J2= jadwal makan harus diikuti
  - J3= jenis gula dan yang manis harus dipantang
- Untuk kasus-kasus yang kadar glukosa darahnya sulit mendekati nilai normal (resistensi), olah raga ringan 3 kali sehari pada saat 1-1.5 jam sesudah makan utama adalah mutlak harus dilaksanakan. Misalnya makan pagi pukul 06.30, latihan diaadakan pukul 08.00 dan seterusnya.Gerak badan 3 kali sehari ini juga dianjurkan pada diabetisi rawat inap yang porsinya disesuaikan dengan kekuatan fisik diabetisi tersebut.

Disamping itu ada beberapa hal yang harus diperhatikan dalam pelaksanaan diet yaitu sebagai berikut:

- Harus kumur sesudah makan (tidak boleh ada sisa makanan dimulut,oleh karena akan menjadi sumber infeksi).
- Diabetisi harus pandai menggunakan daftar makanan pengganti agar tidak bosan dengan dietnya.
- Diabetisi harus melapor kedokter apabila merasa lapar ataupun kelebihan dengan dietnya (jangan melebihi atau mengurangi makanan, berkonsultasi terus terang kepada dokter yang merawat).
- Kalori yang diberikan kepada diabetisi harus "cukup" untuk bekerja sehari-hari sesuai dengan jenis pekerjaan, dan sesuai untuk menuju ke berat badan normal[7,19,22]

Cara menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan

Tentukan dahulu status gizi diabetisi berdasarkan berat badan dan tinggi badan dengan menggunakan rumus indek masa tubuh (IMT) atau dengan rumus berat badan relatif (BBR).

$$\textbf{IMT = Indeks Masa Tubuh} = \frac{BB}{(TB)^2} \times 100\%$$

Keterangan: BB dalam kg, TB dalam meter

Klasifikasi IMT*(dikutip dari konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe2 di Indonesia 2011)

- IMT <18,5 : BB kurang
- IMT 18,5–22,9 : BB Normal
- IMT ≥23.0 : BB lebih
- IMT 23.0-24.9 : dengan risiko
- IMT 25.0- 29.9 : obes I
- IMT >30 : obes II

* WHO WPR/IASO/IOTF dalam *the Asia-Pasific Perspective: Redefining Obesity* and *its Treatment.*

$$\textbf{BBR = Berat Badan Relatif} = \frac{BB}{TB-100} \times 100\%$$

Keterangan: berat badan (BB) dalam kg, tinggi badan (TB) dalam cm

- Gizi buruk : <90%
- Normal : 90-110 %
- Gizi lebih : 110- 120 %
- Gemuk (obesitas) : >120%

Kebutuhan kalori/hari untuk menuju ke berat badan normal:

1. Berat badan kurang (BBR <90%), kebutuhan kalori sehari: 40-60 kal/kg BB
2. Berat badan normal (BBR 90-100 %), kebutuhan kalori sehari: 30 kal/kg BB
3. Berat badan lebih (BBR >110%), kebutuhan kalori sehari: 20 kal/kg BB
4. Gemuk atau obesitas (BBR >120%), kebutuhan kalori sehari: 10-15 kal/kg BB

Untuk memudahkan dalam teknik pelaksanaanya diet diabetes dibagi sesuai dengan jumlah kalorinya dengan perincian sebagai berikut:

- Diet DM I (1100 kal)
- Diet DM II (1300 kal)
- Diet DM III (1500 kal)
- Diet DM IV (1700 kal)
- Diet DM V (1900 kal)
- Diet DM VI (2100 kal)
- Diet DM VII (2300 kal)
- Diet DM VIII (2500 kal)
- Diet DM IX (2700 kal)
- Diet DM X (2900 kal)
- Diet DM XI (3100 kal)
- Diet DM XII (3300 kal)

Sebagai contoh:

Diabetisi dengan TB: 170 cm; BB: 73 kg, kerja biasa

$$\textbf{BBR} = \frac{73,5}{170-100} \times 100\% = 105\%$$

Kebutuhan kalori sehari = 73 x 30 kal = 2.190 kkal dibulatkan menjadi 2300 kal.

Diabetisi yang hamil maupun yang menyusui bayinya diberikan diet DM KV bagi diabetisi yang sebelum hamil memang sudah terdiagnosis DM, diberikan diet DM-B1 bagi diabetisi yang terdiagnosis dm saat hamil (DM gestasional). Secara empirik penentuan jumlah kalori untuk diabetisi hamil dan menyusui dapat digunakan rumus di bawah ini.[9,19]

Penghitungan jumlah kalori diabetisi yang hamilmaupun yang menyusui

- Trimester 1 (T1) : {(TB-100) x 30} + 100 kkal
- Trimester 2 (T2) : {(TB-100) x 30} + 200 kkal
- Trimester 3 (T3) : {(TB-100) x 30} + 300 kkal
- Bila menyusui atau laktasi (L) : {(TB-100) x 30} + 400 kkal
- (TB : tinggi badan; BB : berat badan)

NUTRISI ENTERAL PADA DIABETES MELITUS

Karbohidrat apabila diberikan dalam bentuk cair aborpsinya berbeda dibanding apabila diberikan dalam bentuk padat. Pengosongan lambung makanan cair lebih cepat dibanding dengan pengosongan lambung makanan padat. Oleh karena itu pemberian makanan cair pada penderita DM dengan komposisi tinggi karbohidrat (formula standard) akan menyebabkan gula darah naik dengan cepat sehingga menimbulkan problem hiperglikemi postprandial untuk mengatasi problem hiperglikemi postprandial maka dikembangkan formula baru, yaitu sebagai sumber kalori yang berasal dari karbohidrat jumlahnya diturunkan diganti dengan lemak MUFA (*mono unsaturated fatty acid*), karena lemak MUFA absorpsinya lebih lambat dan tidak berpengaruh terhadap kadar gula darah maupun profil lemak darah.[20,21]

ADA 2004,2008 merokomendasikan bahwa komposisi nutrisi enteral untuk penderita DM adalah 50% asupan kalor berasal dari karbohidrat atau lebih rendah lagi yaitu 33-40% (sebagai sumber energi sebagian karbohidrat diganti dengan MUFA), lemak sebesar 30% dan kebutuhan protein antara 1-1.5 g/kgBB bila tidak didapatkan gangguan fungsi ginjal. Sedangkan kebutuhan asupan kalori penderita DM yang dirawat dirumah sakit adalah antara 25-35 kcal/kgBB.[1,2]

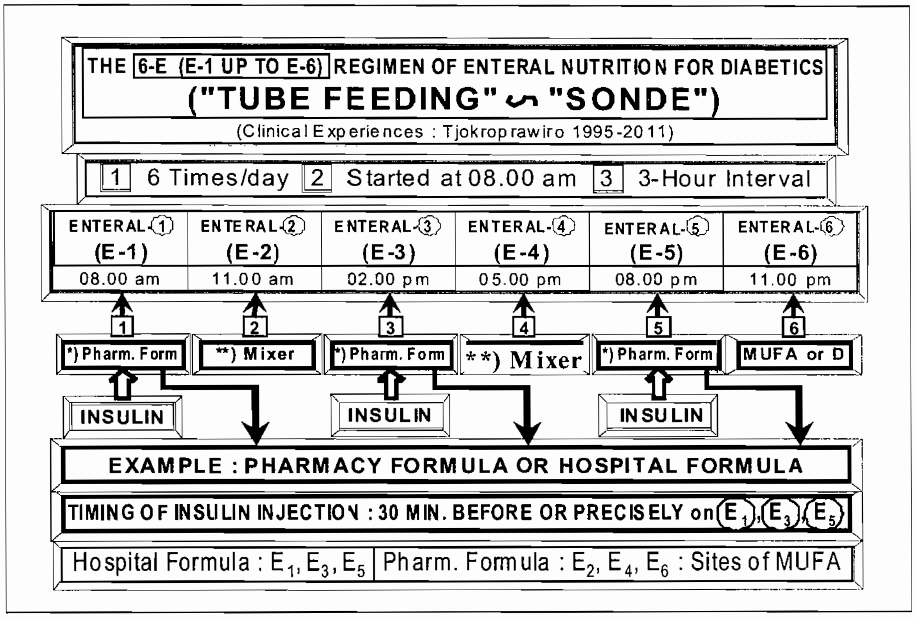
Kebutuhan cairan rata-rata sekitar 30 ml/kg BB, kecuali pada penderita dengan gagal jantung, gagal ginjal dan asites yang memerlukan restriksi cairan.

Ada beberapa cara pemberian nutrisi enteral (Gambar 3)

1. Kontinyu, nutrisi diberikan secara terus menerus selama 24 jam
2. Berkala (intermiten), pada penderita DM nutrisi enteral lebih cocok diberikan secara berkala oleh karena sesuai dengan pola makan penderita dan diberikan setiap 3 jam sebanyak 6 kali pemberian. Selanjutnya disebut sebagai E1, E2, E3,E4, E5, E6 (Enteral-1 sampai dengan Enteral-6). E1 sebaiknya mulai diberikan pada jam 08.00 pagi dan berakhir pada jam 23.00.

Ada beberapa keuntungan dengan cara pemberian seperti ini:

- Karena pemberian mulai jam 08.00 maka masih ada kesempatan untuk mengambil darah guna pemeriksaan
- Bagian gizi mempunyai cukup waktu untuk menyiapkan E1
- Pemberian insulin (*short* atau *rapid acting*) lebih mudah yaitu diberikan sebelum E1, E3, E5 dengan jarak pemberian setiap 6 jam (13,15,16,17).


THE 6-E (E-1 UP TO E-6) REGIMEN OF ENTERAL NUTRITION FOR DIABETICS
("TUBE FEEDING" ∽ "SONDE")
(Clinical Experiences : Tjokroprawiro 1995-2011)
1 6 Times/day 2 Started at 08.00 am 3 3-Hour Interval
ENTERAL-① (E-1) 08.00 am
ENTERAL-② (E-2) 11.00 am
ENTERAL-③ (E-3) 02.00 pm
ENTERAL-④ (E-4) 05.00 pm
ENTERAL-⑤ (E-5) 08.00 pm
ENTERAL-⑥ (E-6) 11.00 pm
1 *) Pharm. Form
2 **) Mixer
3 *) Pharm. Form
4 **) Mixer
5 *) Pharm. Form
6 MUFA or D
INSULIN
INSULIN
INSULIN
EXAMPLE : PHARMACY FORMULA OR HOSPITAL FORMULA
TIMING OF INSULIN INJECTION : 30 MIN. BEFORE OR PRECISELY on E_1, E_3, E_5
Hospital Formula : E_1, E_3, E_5 | Pharm. Formula : E_2, E_4, E_6 : Sites of MUFA

Gambar 3. Nutrisi enteral (SONDE) dalam praktek sehari-hari (Tjokroprawiro 1995-2002)

Keterangan:*) *Phar. Form: Pharmacy Formula* (EI, E3, E5), **) *Mixer: Hospital Formula* (E2, E4), E5 atau E6 (mengandung asam amino esensial), *) *Nutrition atau Mixer*, **) *Mixer*: tanpa atau rendah gula, rendah lemak

SEPULUH PETUNJUK POLA HIDUP SEHAT

Di dalam praktek sehari-hari perlu dilakukan penyuluhan bagi para diabetisi agar bisa melakukan pola hidup sehat yang meliputi Pola Makan dan Pola Latihan Fisik dengan mudah,untuk ini Askandar Tjokroprawiro 1995-2010 telah menyusun sepuluh petunjuk pola hidup sehat yang disingkat dengan GULOH-SISAR = SINDROMA-10 (**Gambar 2**).Singkatan ini dimaksudkan agar mudah dimengerti dan mudah untuk dihafalkan. GULOH-SISAR termasuk terapi non farmakologi oleh karena mengandung unsur terapi nutrisi medis dan latihan fisik.

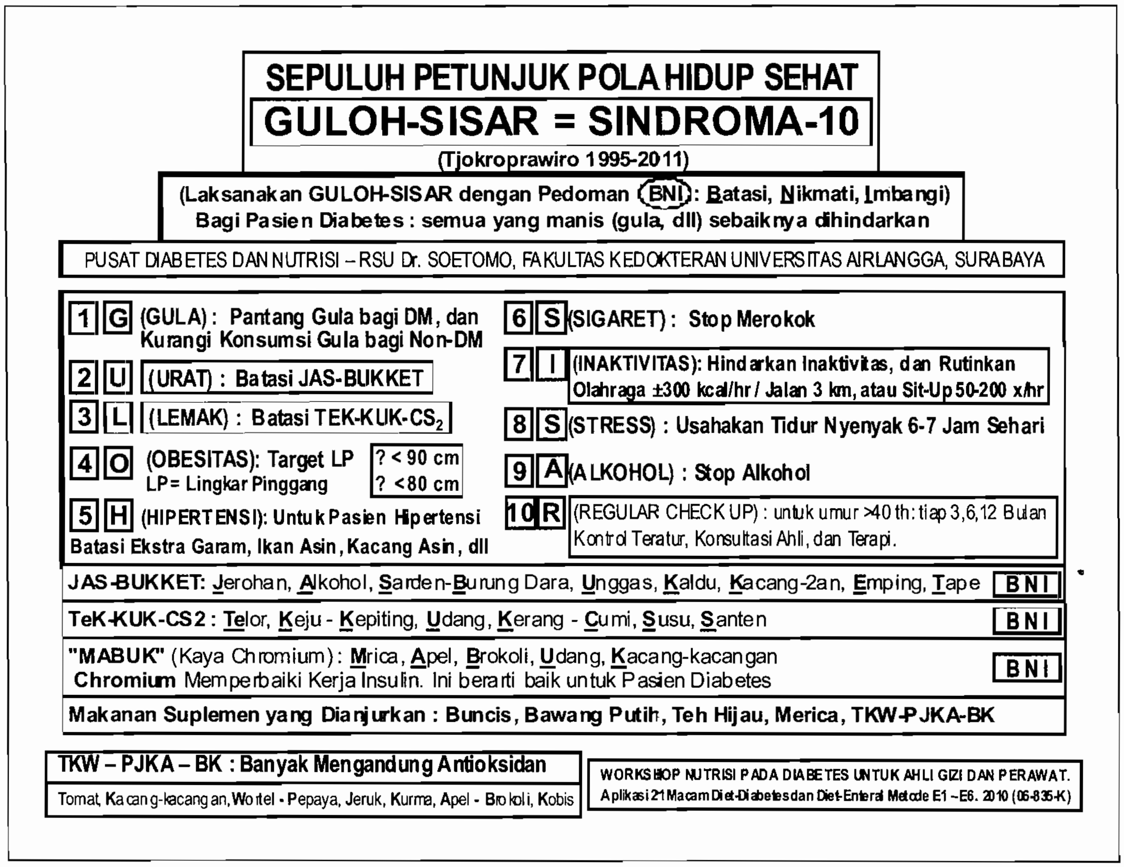
GULOH-SISAR dilaksanakan dengan pedoman BNI (Batasi, Nikmati, Imbangi) artinya bahwa para diabetisi bisa menikmati semua jenis makanan namun jumlahnya harus dibatasi kecuali yang manis (gula dan lain-lain) sebaiknya dihindari. Tetapi bila mengkonsumsi makanan dengan jumlah berlebih harus diimbangi dengan melakukan olah raga yang lebih dari biasa yang dilakukannya.

GULOH-SISAR merupakan singkatan dari:

1. G (Gula): artinya bagi para diabetisi sebaiknya pantang gula dan bagi non DM membatasi asupan gula
2. U (Urat): untuk mencegah atau mengatasi hiperurisemia maka batasi konsumsi JAS-BUKET yaitu Jerohan, Alkohol, Sarden, Burung Dara, Unggas, Kaldu, Kacang-kacangan, Emping, Tape
3. L (Lemak) batasi TEK-KUK-CS2: Telor, Keju-Kepiting, Udang,Kerang-Cumi, Susu, Santan
4. O (Obesitas) lakukanlah penurunan berat badan bila terjadi obesitas dengan target lingkar pinggang untuk laki-laki <90 cm, untuk wanita <80 cm
5. H (Hipertensi) untuk pasien hipertensi batasi ekstra garam, ikan asin, kacang asin dan lain-lain
6. S (Sigaret), stop merokok
7. I (Inaktivitas) lakukanlah olah raga setiap hari yang bisa mengeluarkan kalori kurang lebih 300 kcal/hari atau jalan 3 km atau sit-up 50-200x/hari
8. S (Stres) usahakan tidur nyenyak 6-7 jam sehari, bila tidur malam kurang maka bisa digantikan pada siang harinya
9. A (Alkohol) stop alkohol
10. R (*Regular Check Up*) lakukanlah kontrol secara teratur, bagi umur >40 tahun setiap 3,6,12 bulan, konsultasi kepada ahlinya dan terapi

Makanan yang dianjurkan bagi para diabetisi adalah: (Gambar 4).

- Kaya akan Chromium baik dikonsumsi bagi para diabetisi oleh karena Chromium dapat memperbaiki sensitivitas insulin disingkat MABUK: Mrica, Apel, Brokoli, Udang, Kacang-kacangan.
- Buncis, bawang putih, teh hijau
- Tinggi antioksidan TKW-PJKA-BK: Tomat, Kacang-kacangan, Wortel–Pepaya, Jeruk, Kurma, Apel-Brokoli, Kobis.[9,17]



SEPULUH PETUNJUK POLA HIDUP SEHAT

GULOH-SISAR = SINDROMA-10

(Tjokroprawiro 1995-2011)

(Laksanakan GULOH-SISAR dengan Pedoman BNI: Batasi, Nikmati, Imbangi)
Bagi Pasien Diabetes : semua yang manis (gula, dll) sebaiknya dihindarkan

PUSAT DIABETES DAN NUTRISI – RSU Dr. SOETOMO, FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA, SURABAYA

1 G (GULA): Pantang Gula bagi DM, dan Kurangi Konsumsi Gula bagi Non-DM

2 U (URAT) : Batasi JAS-BUKKET

3 L (LEMAK) : Batasi TEK-KUK-CS_2

4 O (OBESITAS): Target LP ? < 90 cm / ? <80 cm
LP= Lingkar Pinggang

5 H (HIPERTENSI): Untuk Pasien Hipertensi Batasi Ekstra Garam, Ikan Asin, Kacang Asin, dll

6 S (SIGARET) : Stop Merokok

7 I (INAKTIVITAS): Hindarkan Inaktivitas, dan Rutinkan Olahraga ±300 kcal/hr / Jalan 3 km, atau Sit-Up 50-200 x/hr

8 S (STRESS) : Usahakan Tidur Nyenyak 6-7 Jam Sehari

9 A (ALKOHOL) : Stop Alkohol

10 R (REGULAR CHECK UP) : untuk umur >40 th: tiap 3,6,12 Bulan Kontrol Teratur, Konsultasi Ahli, dan Terapi.

JAS-BUKKET: Jerohan, Alkohol, Sarden-Burung Dara, Unggas, Kaldu, Kacang-2an, Emping, Tape BNI

TeK-KUK-CS2 : Telor, Keju - Kepiting, Udang, Kerang - Cumi, Susu, Santen BNI

"MABUK" (Kaya Chromium): Mrica, Apel, Brokoli, Udang, Kacang-kacangan
Chromium Memperbaiki Kerja Insulin. Ini berarti baik untuk Pasien Diabetes BNI

Makanan Suplemen yang Dianjurkan : Buncis, Bawang Putih, Teh Hijau, Merica, TKW-PJKA-BK

TKW – PJKA – BK : Banyak Mengandung Antioksidan
Tomat, Kacang-kacangan, Wortel - Pepaya, Jeruk, Kurma, Apel - Brokoli, Kobis

WORKSHOP NUTRISI PADA DIABETES UNTUK AHLI GIZI DAN PERAWAT.
Aplikasi 21 Macam Diet-Diabetes dan Diet-Enteral Metode E1 – E6. 2010 (06-835-K)

Gambar 4. Sepuluh petunjuk pola hidup sehat

LATIHAN FISIK

Selama latihan fisik kebutuhan energi akan meningkat dan ini dipenuhi dari pemecahan glikogen dan pembongkaran trigliserida, asam lemak bebas dari jaringan adiposa serta pelepasan glukosa dari hepar. Kadar glukosa dipertahan-kan normal untuk memenuhi kebutuhan energi otak selama latihan fisik melalui mekanisme hormonal. Menurunnya hormon insulin dan meningkatnya hormon glukagon diperlukan untuk meningkatkan produksi glukosa hepar selama latihan fisik dan pada latihan fisik yang lama akan terjadi peningkatan hormon glukagon dan katekolamin. Namun pada pasien DM tipe1 respons hormonal ini hilang, sebagai dampaknya bila kadar insulin dalam sirkulasi rendah akibat terapi yang tidak adekuat, pelepasan hormon kontrainsulin yang berlebihan selama latihan fisik akan meningkatkan kadar glukosa darah yang memang sudah tinggi disertai dengan terbentuknya benda keton dan ini akan mencetuskan terjadinya ketoasidosis diabetik. Sebaliknya kadar insulin dalam darah yang tinggi akibat pemberian insulin eksogen akan menurunkan bahkan mencegah meningkatnya mobilisasi glukosaatau subtrat lain selama latihanfisik sehingga terjadi hipoglikemia.

Pada DM tipe2 yang mendapatkan terapi insulin atau golongan sulfonilurea terjadinya hipoglikemi selama latihan fisik tidak terlalu menimbulkan masalah, bahwa latihan fisik pada DM tipe 2 akan memperbaiki sensitivitas insulin dan membantu menurunkan kadar glukosa darah.[5,18]

Latihan fisik merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2 selain bisa memperbaiki sensitivitas insulin, juga untuk menjaga kebugaran tubuh.Beberapa penelitian membuktikan dengan latihan fisik bisa memasukkan glukosa kedalam sel tanpa membutuhkan insulin, selain itu latihan fisik bisa untuk menurunkan berat badan bagi diabetisi dengan obesitas serta mencegah laju progresivitas gangguan toleransi glukosa menjadi DM tipe2.[6]

Dalam satu penelitian dengan melakukan intervensi gaya hidup dengan latihan fisik 150 menit/minggu dan diet untuk menurunkan berat badan sebesar 5-7% dapat menurunkan risiko progresivitas gangguan toleransi glukosa menjadi DM tipe 2 sebesar 58%.[18] Sedangkan Boule et al, melakukan kajian metaanalisis terhadap dampaklatihan fisik selama ≥8 minggu terhadap penurunan A1C dan indek massa tubuh (IMT) pada DM tipe 2. Dengan intervensi latihan fisik ternyata bisa menurunkan A1C secara bermakna dibanding dengan kelompok kontrol (7.6 vs 8.31%; p <0.001), sebaliknya setelah intervensi latihan fisik,penurunan berat badan tidak berbeda antara dua kelompok. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa manfaat latihan fisik terhadap penurunan A1C adalah bebas (independent), tidak dipengaruhi oleh dampak latihan fisik terhadap penurunan berat badan.[18]

Askandar Tjokroprawiro (1978) menyarankan semua diabetisi untuk melakukan latihanfisik ringan teratur setiap hari pada saat 1 atau 1.5 jam sesudah makan, termasuk diabetisi yang dirawat dirumah sakit (*bed exercise*). Misalnya makan pagi jam 07.00, makan siang jam 13.00 dan makan malam jam 19.00, maka latihan fisik ringan dilakukan berturut-turut jam 08.00,jam 14.00 dan jam 20.00. Latihan fisik ini disebut latihan fisik primer.

Sedangkan latihan fisik sekunderdengan melakukan latihan fisik dengan intensitas agak berat terutama ditujukan pada diabetisi dengan obesitas dan sehat bisa dilaksanakan pagi hari atau sore hari.[7]

Di dalam konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia PERKENI 2011 menyarankan bahwa setiap diabetisi melakukan kegiatan fisik sehari-hari dan latihan fisik secara teratur 3-4 kali seminggu selama 30 menit. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki kepasar, menggunakan tangga berkebun harus tetap dilakukan. Latihan fisik yang dianjurkan adalah berupa latihan fisik yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging dan berenang. Untuk mereka yang relatif sehat intensitas latihan fisik bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapatkan komplikasi DM dapat dikurangi. Hindarkan kebiasaan hidup kurang gerak atau bermalas-malasan. Hindari aktivitas sedenter misalnya menonton televisi. menggunakan internet, main game komputer. Persering aktivitas dengan mengikuti olah raga rekreasi dan beraktivitas fisik tinggi pada waktu liburan,misalnya jalan cepat, golf, olah otot, bersepeda. Biasakan bergaya hidup sehat dengan berjalan kaki kepasar (tidak memakai mobil), menggunakan tangga (tidak menggunakan lift), menemui rekan kerja (tidak hanya melalui telepon internal), jalan dari tempat parkir.[6]

Sebelum melakukan program latihan fisikyang lebih intensif dari jalan cepat, bagi diabetisi sebaiknya dilakukan evaluasi kemungkinan risiko kardiovaskular dan kondisi lain yang bisa menyebabkan cidera sebagai dampak latihan fisik seperti neuropati autonomik yang berat, neuropati perifer yang berat, retinopati pre-pro iferatif atau proliferatif. Umur dan aktivitas fisik sebelumnya juga harus menjadi pertimbangan untuk menentukan jenis dan intensitas latihan fisik.[4,18]

LATIHAN FISIK PADA KENDALI GLUKOSA DARAH YANG TIDAK OPTIMAL

Hiperglikemi

Pada DM tipe1 yang tidak mendapatkan insulin dalam waktu 12-48 jam dan adanya ketosis, latihan fisik justru akan memperburuk hiperglikemi dan ketosis. ADA (*American Diabetes Association*) *exercise position satement*, latihan fisik harus dihindari bila kadar glukosa darah puasa >250 mg/dl dan disertai dengan adanya ketosis, bila kadar glukosa darah >300mg/dl walaupun tidak didapatkan ketosis maka latihan fisik harus dilakukan dengan hati-hati bahkan ada yang menyarankan tetap tidak melakukan latihan fisik.Pada pasien DM tipe2 bila tidak ada defisiensi insulin yang sangat berat, latihan fisik dengan intensitas ringan atau sedang akan menurunkan glukosa darah, bila diabetisi dalam kondisi baik, asupan cairan cukup, keton urin maupun darah negatif.

Hipoglikemi

Pada diabetisi yang mendapatkan terapi insulin maupun insulin sekretagogus, latihan fisik akan menyebabkan hipoglikemia bila asupan karbohidrat maupun dosis obat tidak dirubah. Hipoglikemi akan terjadi bila kadar insulin eksogen mencapai kadar puncak dan latihan fisik diperpanjang. Hipoglikemi jarang terjadi pada diabetisi yang tidak mendapatkan terapi insulin dan insulin sekretagogus.

Menurut ADA guideline diberikan tambahan karbohidrat bila kadar glukosa darah sebelum latihan fisik<100 mg/dl, namun tambahan karbohidrat tidak diperlukan bagi diabetisi yang hanya mendapat terapi diet saja,metformin, alfa glukosidase inhibitor dan atau thiazolidinedion tanpa insulin atau insulin sekretagogus.[18]

LATIHAN FISIK DENGAN KOMPLIKASI KRONIS

Retinopati

Pada retionopati proliferatif atau retinopati nonproliferatif yang berat, latihan fisik aerobik yang berat merupakan kontra indikasi karena akan meningkatkan risiko terjadinya perdarahan vitreus atau ablasio retina.

Neuropati Perifer

Pada neuropati perifer terutama neuropati sensori, latihan fisik akan meningkatkan risiko terjadinya luka dan infeksi oleh karena sensasi nyeri pada kaki menurun.Oleh karena itu pada diabetisi dengan komplikasi neuropati perifer yang berat disarankan latihan fisik yang terbaik adalah latihan fisik *non-weight-bearing* seperti renang, sepeda atau latihan tangan.

Neuropati Autonomik

Neuropati autonomik mempunyai risiko akan menurunnya respon jantung terhadap latihan fisik, hipotensi postural,gangguan termoregulasi oleh karena gangguan aliran darah kulit dan gangguan berkeringat, gangguan penglihatan malam hari oleh karena terjadi gangguan reaksi papiler dan gangguan rasa haus sehingga meningkatkan risiko dehidrasi, gastroparesis menyebabkan asupan makanan yang tidak bisa diprediksi. Neuropati autonomik pada diabetesi mempunyai hubungan yang sangat kuat dengan penyakit kardiovaskular.

Pada diabetisi dengan komplikasi neuropati autonomik bila ingin melakukan latihan fisik yang lebih intesif dari biasanya harus dilakukan evaluasi terlebih dahulu kondisi jantungnya.

Mikroalbuminuria dan Nefropati

Latihan fisik bisa meningkatkan eksresi protein secara mendadak, hal ini terkait dengan meningkatnya tekanan darah secara mendadak. Para ahli menyarankan pada diabetisi dengan komplikasi nefropati diabetikum (*diabetic kidney disease*) latihan fisikdilakukan dengan intensitas ringan–sedang, asal tekanan darah tidak meningkat >200 mmHg selama latihan fisik.[18]

PERTUNJUK UMUM PELAKSANAAN LATIHAN FISIK

1. Kontrol metabolik,sebelum latihan fisik periksa glukosa darah
   - Hindari latihan fisik bila glukosa darah puasa >250 mg/dl dan didapatkan ketosis, namun bila glukosa darah >300 mg/dl dan tidak didapatkan ketosis maka latihan fisik harus dilakukan dengan hati-hati
   - Tambah asupan karbohidrat bila glukosa darah <100 mg/dl
2. Monitoring glukosa darah sebelum dan sesudah latihan fisik
   - Perhatikan apakah perlu dilakukan perubahan dosis insulin atau asupan makan
   - Pelajari respon glikemia terhadap kondisi latihan fisik yang berbeda
3. Asupan makanan
   - Bila perlu tambahlah asupan karbohidrat untuk menghindari hipoglikemia
   - Makanan yang mengandung karbohidrat harus siap tersedia selama dan sesudah melakukan kegiatan latihan fisik[4,18]

REFERENSI

1. American Diabetes Association. Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes. Diabetes Care 2004;27 (Suppl1): S36-S46
2. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008; 31 (Suppl 1):S61-S74
3. American Diabetes Association.Standard of Medical Care of Diabetes-2011. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl 1): S11-S61
4. American Diabetes Asociation. Physical Activity/Exercise and Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26 (Suppl 1):S73-S77
5. American Association of Clinical Endocrinologists.Medical Guidelines for Clinical Practice for Developing Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan.Endocrine Practice 2011;17 (Suppl 2)
6. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe2 di Indonesia 2011.
7. Tjokroprawiro A. The Dietetic Regimen For Indonesian Patients With Diabetes Mellitus (An experimental study on 200 orally treated and 60 insulin treated diabetic patients). Disertation for PhD Degree in Medical Science Airlangga University.Airlangga University Press 1978
8. Tjokroprawiro A. Medical Nutrition Therapy: Principles of Parenteral Nutrition. On the Basis of Clinical Experiences: focus on DM. MKDU. Surabaya, 2 August 2005A
9. Tjokroprawiro A. Kuliah Diabetes Mellitus untuk Mahasiswa Semester 7. Surabaya, 12 September 2005B
10. Tjokroprawiro A. PPN: Peripheral Parenteral Nutrition (Basic Principles and Clinical Experiences in Diabetic Patients). SDW-6. Surabaya, 17 June 2006A
11. Tjokroprawiro A. Par Enteral Nutrition (Lipid Emulsion in Daily Practice, Esp in Pts with DM). Surabaya, 19 September 2006B
12. Tjokroprawiro A. Par Enteral Nutrition in Internal Medicine (Basic Principles in Daily Clinical Practice). SDW-7. Surabaya, 18 November 2006C
13. Tjokroprawiro A. Medical Nutrition Therapy (MNT) In Daily Practice Oral - Enteral - Parenteral Clinical Formulas Based on Clinical Experiences (Examples of Formulas : x12 , -1, x2 , 2.5-1 , 5-1 , Etc.). MKDU. Surabaya, 6 February 2007A
14. Tjokroprawiro A. Basic Principles of Parenteral Nutrition in Clinics (Practical Guidelines for Patients with Diabetes Mellitus). Workshop PKB-22. Surabaya, 10-12 August 2007B
15. Tjokroprawiro A. Medical Nutrition Therapy (MNT) In Clinical Practice Oral - Enteral - Parenteral The Empirical Formulas in P.E.N.: -1 , x12 , 3 , x2 , 2.5-1 , 5-1, Etc. (Based on Clinical Experiences : 1978-2009). MKDU. Surabaya, 17 February 2009
16. Tjokroprawiro A. Medical Nutrition Therapy (MNT) In Clinical Practice Oral - Enteral - Parenteral The Empirical Formulas in P.E.N. : -1 , x12 , 3 , x2 , 2.5-1, 5-1 , Etc. (Based on Clinical Experiences : 1978-2010). MKDU. Surabaya, 8 February 2010A
17. Tjokroprawiro A. Garis Besar Diet Oral - Enteral, dan Par Enteral pada Diabetes (21 Macam Diet-Diabetes - Diet-Enteral E1 s/d E6 - 10 Petunjuk NPE). Workshop Nutrisi. Surabaya, 6 March 2010B
18. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Sceppa CC, White RD. Physical Activity/ Exercise and Type2 Diabetes (A consensus statement from the American Diabetes association). Diabetes Care 2006; 29:1433-1438

19. Sri Murtiwi. The 21 Diabetic Diets Available at Dr.Soetomo Hospital Surabaya (From the B Diet to B1-L Diet) In Joint Symposium: Surabaya Diabetes Update-XVIII(SDU-XVIII) -Metabolic Cardiovascular Disease Surabaya Update-3 (MECARSU-3),Editors : Askandar Tjokroprawiro, Ari Sutjahjo, Agung Pranoto, Sri Murtiwi, Soebagijo Adi, Sony Wibisono. JW Marriott Hotel 13-14 December 2008:112-124
20. Sri Murtiwi. Possible Application of Dianeral in the Medical Nutrition Therapy . In Symposium : Dianeral as Rationale Dietary Approach in Medical Nutrition Therapy. JW Marriott Hotel Surabaya, 12 June 2010A
21. Sri Murtiwi. Possible Use of Dianeral in E1-E6 Formulas of Enteral Nutrition (Focus on Patients with Diabetes Mellitus). In Forum Endocrine and Diabetes Regional Sumatra-3. Palembang, 15-16 October 2010B:103-113
22. Sri Murtiwi. 21 Macam Diet Oral Diabetes di RS dr.Soetomo. Workshop Nutrisi Para Ahli Gizi.Pusat Diabetes dan Nutrisi Surabaya (PDNS), GDC Lt7. 6 Maret 2010C

304

INSULINOMA

Asman Manaf

PENDAHULUAN

Khusus mengenai insulinoma, perlu dibicarakan secara khusus karena penting dalam kaitannya dengan kejadian hipoglikemia. Meskipun pengobatan secara kuratif untuk insulinoma adalah melalui tindakan bedah, pada tahap tahap awal kelainan ini baik penatalaksanaan, diagnostiK, dan pengobatannya seringkali melibatkan bidang penyakit dalam. Terapi konservatif diperlukan sebelum tindakan operatif dapat dilaksanakan.

DEFINISI

Insulinoma (Islet cells adenoma) merupakan suatu tumor neuroendokrin yang berasal dari sel-sel pulau Langerhans pankreas yang menghasilkan insulin secara berlebihan. Sebagian besar (90%) tumor ini bersifat jinak (benign), sisanya (10%) bersifat ganas (malignant). Insidensinya jarang, ukurannya biasanya kecil tidak melebihi diameter 2 cm.

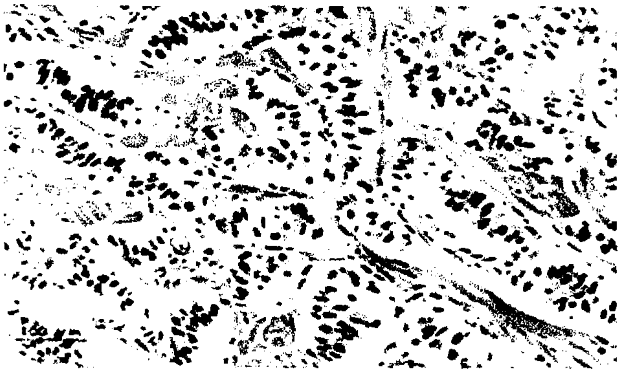
Berbeda dengan sel beta normal, sekresi insulin pada insulinoma tidak memerlukan rangsangan glukosa, dan tidak berhenti meskipun kadar glukosa telah normal. Insulin yang diproduksi secara terus-menerus tersebut merupakan penyebab turunnya kadar glukosa darah di bawah normal (hipoglikemi).

EPIDEMIOLOGI.

Insulinoma merupakan tumor pankreas tersering, biasanya bersifat single, kadang-kadang multiple. Insidensinya 3–4 kasus per 1 juta penduduk per tahun, merupakan 55% dari total tumor neuroendokrin. Tumor jenis ini dapat ditemukan pada semua ras. Perempuan berbanding laki-laki sekitar 3 : 2. Tumor ini jarang sekali terjadi pada anak, umur rata-rata penderita 30–60 tahun (median 35 tahun).

PATOFISIOLOGI

Insulinoma adalah tumor yang berasal dari sel beta Langerhans yang sebagian besar menghasilkan hormon insulin, di samping hormon lainnya seperti ACTH, glukagon, somatostatin, gastrin, dan khorionik gonadotropin. Insulin yang diproduksi oleh tumor ini disekresikan secara mendadak sehingga dalam waktu pendek menyebabkan kadar glukosa darah sangat berfluktuasi. Sekitar 10% insulinoma bersifat multiple. Sejumlah 50% dari multiple insulinoma adalah *multiple endocrine neoplasma type 1.*



Gambar 1. Histopatologi insulinoma (*pancreatic endocrine tumor*)

ETIOLOGI

Insulinoma merupakan penyakit dengan kelainan genetik.

DIAGNOSIS

Secara fisik, pada umumnya tumor ini tidak memperlihatkan kelainan terkait dengan tumornya. Kelainannya muncul apabila keadaan hipoglikemia telah terjadi dan untuk ini diagnosis didasarkan kepada Trias Whipple.

Diagnosis insulinoma dapat dibuat atas dasar: 1. Klinis hipoglikemi, 2. kadar insulin, proinsulin, dan C-peptida serum meningkat, disertai kadar glukosa darah yang menurun, dan 3. Didukung oleh pembuktian adanya tumor menggunakan CT Scan atau MRI. Kadang-kadang diperlukan pemeriksaan lanjutan seperti Endoscopic USG, Octreotide Scan, atau angiografi.

Tes supresi (*suppression test*) merupakan sarana diagnostik yang dapat digunakan pada insulinoma dengan cara sbb:

- Penderita dalam keadaan puasa, periksa kadar GD setiap 4 jam sampai tercapai kadar GD 60 mg/dL. Selanjutnya, kadar GD diperiksa setiap jam sampai kadar GD 49 mg/dL. Pada tingkat kadar glukosa darah tersebut, atau bila terlihat gejala hipoglikemi, tes dihentikan dan penderita boleh makan atau bila perlu diberi infuse dekstrose setelah sampel darah diambil.
- Pada kadar GD tersebut, atau bila secara klinis ditemukan gejala hipoglikemi, sampel darah diperiksa untuk menentukan kadar GD, insulin, proinsulin, dan C-peptida. Tidak terlihatnya penurunan kadar insulin seiring dengan menurunnya kadar GD membuktikan kecurigaan kearah insulinoma.

GAMBARAN KLINIS

Tidak jarang insulinoma cepat berkembang dan memberikan gejala hipoglikemia yang tergolong neuroglikopeni seperti kejang-kejang dan koma. Gejala-gejala neurogenik akibat peningkatan katekholamin. Berat badan seringkali bertambah dalam waktu singkat.

Pada umumnya gejala klinis dari insulinoma adalah gejala-gejala hipoglikemi, seperti palpitasi, rasa lemah, penglihatan kabur, dan pada keadaan berat dapat kejang-kejang dan menjadi tidak sadar. Keluhan ataupun gejala klinis ini dapat dirasakan oleh penderita semenjak beberapa minggu bahkan beberapa tahun sebelum terdiagnosis. Gejala biasanya lebih sering dirasakan pada malam atau dini hari, namun dapat timbul segera atau beberapa jam setelah makan. Gejala akan menjadi lebih berat pada exercise, konsumsi alkohol, diet rendah kalori, dan penggunaan obat sulfonilurea. Sekitar 20-40% penderita biasanya mengalami kelebihan berat badan, dan penambahan berat badan biasanya terjadi akibat hiperinsulinemi. Jarang sekali terdapat keluhan lokal pada abdomen akibat massa tumor pankreas.

PENATALAKSANAAN

Pengaturan Makan (diet)

Tidak jarang insulinoma yang "ringan" berhasil ditasi dengan pengaturan makan (diet) dan cara ini merupakan pilar dari pengobatan secara konservatif. Penjadwalan waktu makan yang tepat dapat mengatasi atau menghindarkan hipoglikemi. Pada prinsipnya dilakukan pemendekan jarak antara dua jadwal waktu makan. Bila perlu dirancang ada jadwal makan malam mernjelang tidur (jam 23.00). Demikian pula dapat dilakukan berbagai variasi jadwal makan pada menjelang tengah hari, dan menjelang malam. Patut diingat untuk menghindari karbohidrat yang cepat diserap (glukosa), sebaiknya digunakan karbohidrat yang diserap relatif lebih lama (tepung, roti, kentang, nasi), supaya tidak merangsang sekresi insulin secara segera.

Infus Dekstrose

Bila keadaan lebih berat, dapat segera diberikan untuk mengatasi hipoglikemi. Terapi konservatif untuk mengatasi hipoglikemi pada insulinoma sama seperti menghadapi kejadian hipoglikemi seperti diuraikan di atas. Upaya stabilisasi glukosa darah juga penting dilakukan sebelum tindakan operatif. Bila usaha mengatasi hipoglikemi tidak berhasil dengan cara-cara di atas, beberapa jenis obat-obatan dapat digunakan.

Kortikosteroid

Kortikosteroid dapat membantu stabilissi glukosa darah pada kadar yang aman, misalnya menggunakan prednison 1 mg/kgBB.

- Long acting somatostatin analogue seperti octreotide (Sandostatin) dapat berperan mengurangi produksi insulin.
- Diaxozide (Proglycem) 150-450 mg/hari digunakan pada tumor yang inoperable, atau bila diperlukan penundaan operasi. Digunakan untuk menghambat sekresi insulin dan merangsang proses glikogenolisis. Biasanya dikombinasikan bersama natriuretik benzothiadiazin (trikhlormethiazid) 2-8 mg/hari, karena efek samping diaxozide yakni retensi sodium/ edema.
- Calcium channel blocker seperti verapamil, dapat menghambat sekresi insulin.
- Glukagon akan meningkatkan kadar glukosa darah, namun pada saat yang bersamaan dapat juga menstimulasi sekresi insulin.
- Sreptozotocin atau kemoterapi atau kombinasi keduanya digunakan untuk karsinoma pp Langerhans.

Enukleasi

Tindakan operasi terhadap tumor (enukleasi) dapat dilakukan. Kadang-kadang Juga dilakukan pengangkatan sebagian kelenjar pankreas apabila tumor multipel.

KOMPLIKASI

1. Hipoglikemia
2. Metastase (pada Ca. pp Langerhans)

REFERENSI

1. Amiel SA, Iatrogenic hypoglycemia. In: Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2005: chap 40.
2. Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Shlomo M, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008: chap 33.
3. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, et al. (Aug 1995). "Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium". Ann of Int Med. 123 (4): 269-73.
4. Glaser B, Leibowitz G. Hypoglycemia. In: Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2005: chap 69.
5. Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 32..

305

INSULIN : MEKANISME SEKRESI DAN ASPEK METABOLISME

Asman Manaf

PROSES PEMBENTUKAN DAN SEKRESI INSULIN

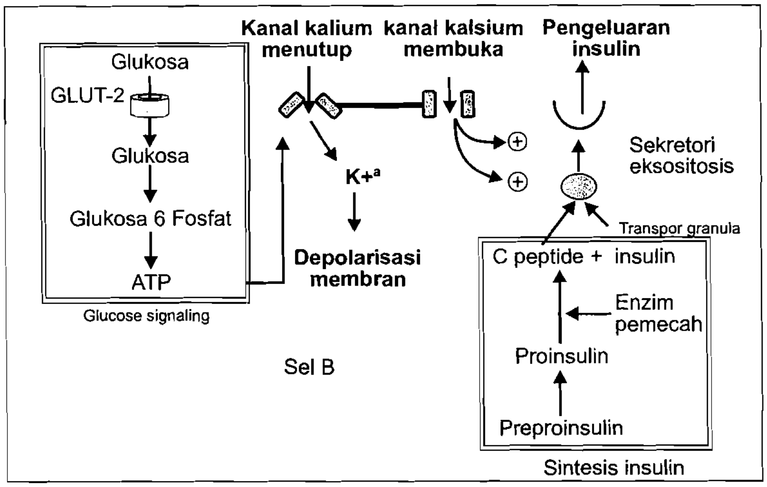
Insulin merupakan hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan oleh sel beta kelenjar pankreas. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel beta, insulin disintesis dan kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah.

Sintesis insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin (*precursor* hormon insulin) pada retikulum endoplasma sel beta. Dengan bantuan enzim peptidase, preproinsulin mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin, yang kemudian dihimpun dalam gelembung-gelembung (*ecretory vesicles*) dalam sel tersebut. Di sini, sekali lagi dengan bantuan enzim peptidase, proinsulin diurai menjadi insulin dan peptida–C (C-*peptide*) yang keduanya sudah siap untuk disekresikan secara bersamaan melalui membran sel.[1]

Mekanisme di atas, diperlukan bagi berlangsungnya proses metabolisme secara normal, karena fungsi insulin memang sangat dibutuhkan dalam proses utilisasi glukosa yang ada dalam darah. Kadar glukosa darah yang meningkat, merupakan komponen utama yang memberi rangsangan terhadap sel beta dalam memproduksi insulin.Di samping glikos, beberapa jenis asam amino dan obat-obatan, dapat pula memiliki efek yang sama dalam rangsangan terhadap sel beta. Mengenai bagaimana mekanisme sesungguhnya dari sintesis dan sekresi insulin setelah adanya rangsangan tersebut, merupakan hal yang cukup rumit, dan belum sepenuhnya dapat dipahami secara jelas.[2]

Diketahui ada beberapa tahapan dalam proses sekresi insulin, setelah adanya rangsangan oleh molekul glukosa.Tahap pertama adalah proses melewati membran sel.Untuk dapat melewati membran sel beta dibutuhkan bantuan senyawa lain. *Glucose transporter* (GLUT) adalah senyawa asam amino yang terdapat di dalam berbagai sel yang berperan dalam proses metabolisme glukosa. Fungsinya sebagai "kendaraan" pengangkut glukosa masuk dari luar ke dalam sel jaringan tubuh. *Glucose transporter 2 (*GLUT 2*)* yang terdapat dalam sel beta misalnya, diperlukan dalam proses masuknya glukosa dari dalam darah, melewati membran, ke dalam sel. Proses ini penting bagi tahapan selanjutnya yakni molekul glukosa akan mengalami proses glikolisis dan fosforilasidi dalam sel dan kemudian membebaskan molekul ATP. Molekul ATP yang terbentuk, dibutuhkan untuk tahap yakni proses mengaktifkan penutupan *K channel* pada membran sel. Penutupan ini berakibat terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel yang menyebabkan terjadinya tahap depolarisasi membran sel, yang diikuti kemudian oleh proses pembukaan *Ca channel*. Keadaan inilah yang memungkinkan masuknya ion Ca sehingga meningkatkan kadar ion Ca intrasel. Suasana ini dibutuhkan bagi proses sekresi insulin melalui mekanisme yang cukup rumit dan belum seutuhnya dapat dijelaskan.[3] (Gambar 1)

Seperti disinggung di atas, aktivasi penutupan *K channel* terjadi tidak hanya disebabkan oleh rangsangan ATP hasil proses fosforilasi glukosa intrasel, tapi juga dapat oleh pengaruh beberapa faktor lain termasuk obat-obatan. Namun senyawa obat-obatan tersebut misalnya oabat anti diabetes sulfonil urea, bekerja pada reseptor tersendiri, tidak pada reseptor yang sama dengan glukosa yang disebut *sulphonylurea receptor* (SUR) pada membran sel beta.[4]



Gambar 1. Mekanisme sekresi insulin pada sel beta akibat stimulasi Glukosa (Kramer,95)

DINAMIKA SEKRESI INSULIN

Dalam keadaan fisiologis, insulin disekresikan sesuai dengan kebutuhan tubuh normal oleh sel beta dalam dua fase, sehingga sekresinya berbentuk *biphasic.* Seperti dikemukakan, sekresi insulin normal yang *biphasic* ini akan terjadi setelah adanya rangsangan seperti glukosa yang berasal dari makanan atau minuman. Insulin yang dihasilkan ini, berfungsi menjaga regulasi glukosa darah agar selalu dalam batas-batas fisiologis, baik saat puasa maupun setelah mendapat beban. Dengan demikian, kedua fase sekresi insulin yang berlangsung secara sinkron tersebut, menjaga kadar glukosa darah normal, sebagai cerminan metabolisme glukosa yang fisiologis.

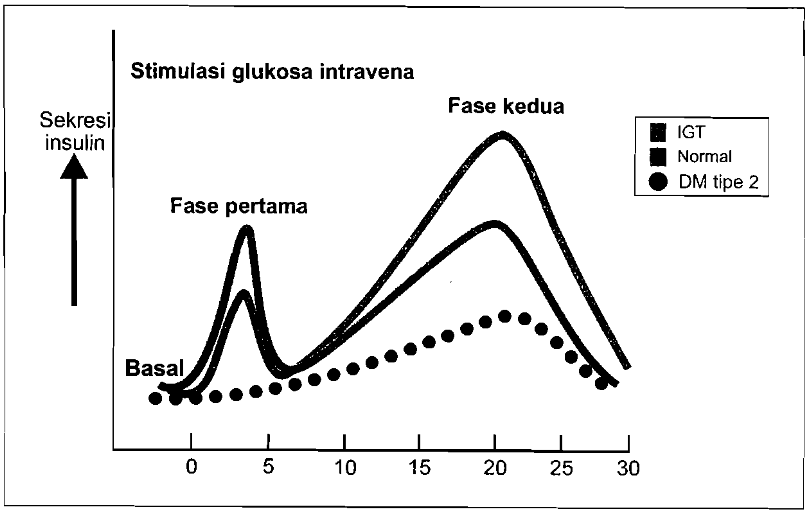
Sekresi fase 1 (*acute insulin secretion responce* = AIR) adalah sekresi insulin yang terjadi segera setelah ada rangsangan terhadap sel beta, muncul cepat dan berakhir cepat. Sekresi fase 1 (AIR) biasanya mempunyai puncak yang relatif tinggi, karena hal itu memang diperlukan untuk mengantisipasi kadar glukosa darah yang biasanya meningkat tajam, segera setelah makan. Kinerja AIR yang cepat dan adekuat ini sangt penting bagi regulasi yang normal karena pasa gilirannya berkontribusi besar dalam pengendalian kadar glukosa darah postprandial. Dengan demikian, kehadiran AIR yang normal diperlukan untuk mempertahankan berlangsungnya proses metabolisme glukosa secara fisiologis. AIR yang berlangsung normal, bermanfaat dalam mencegah terjadinya hiperglikemia akut setelah makan atau lonjakan glukosa darah postprandial (*postprandial spike*) dengan segala akibat yang ditimbulkan termasuk hiperinsulinemia kompensatif.

Selanjutnya, setelah sekresi fase 1 berakhir, muncul sekresi fase 2 (*sustained phase, latent phase*), di mana sekresi insulin kembali meningkat secara perlahan dan bertahan dalam waktu relatif lebih lama. Setelah berakhirnya fase 1, tugas pengaturan glukosa darah selanjutnya diambil alih oleh sekresi fase 2. Sekresi insulin fase 2 yang berlangsung relatif lebih lama, seberapa tinggi puncaknya (secara kuantitatif) akan ditentukan oleh seberapa besar kadar glukosa darah di akhir fase 1, di samping faktor resistensi insulin. Jadi, terjadi semacam mekanisme penyesuaian dari sekresi fase 2 terhadap kinerja fase 1 sebelumnya. Apabila sekresi fase 1 tidak adekuat, terjadi mekanisme kompensasi dalam bentuk peningkatan sekresi insulin pada fase 2. Peningkatan produksi insulin tersebut pada hakikatnya dimaksudkan memenuhi kebutuhan tubuh agar kadar glukosa darah (*postprandial*) tetap dalam batas-batas normal. Dalam prospektif perjalanan penyakit, fase 2 sekresi insulin akan banyak dipengarui oleh fase 1[7,8] Pada gambar di bawah ini (Gambar 2) diperlihatkan dinamika sekresi insulin pada keadaan normal, toleransi glukosa terganggu *(Impaired Glucose Toleranca* =IGT), dan diabetes melitus tipe 2.

Biasanya, dengan kinerja fase 1 yang normal, dan disertai pula oleh aksi insulin yang juga normal di jaringan (tanpa resistensi insulin), sekresi fase 2 juga akan berlangsung normal. Dengan demikian tidak dibutuhkan tambahan (ekstra) sintesis maupun sekresi insulin pada fase 2 di atas normal untuk dapat mempertahankan keadaan normoglikemia. Ini adalah keadaan fisiologis yang memang ideal karena tanpa peninggian kadar glukosa darah yang dapat memberikan dampak *glucotoxicity*, juga tanpa hiperinsulinemia dengan berbagai dampak negatifnya.

AKSI INSULIN

Insulin berperan penting pada berbagai proses biologis dalam tubuh terutama metabolisme karbohidrat. Hormon



Gambar 2. Dinamika sekresi Insulin setelah beban glukosa intravena pada keadaan normal dan keadaan disfungsi sel beta (Ward, 84)

ini sangat krusial perannya dalam proses utilisasi glukosa oleh hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada otot, lemak, dan hepar.

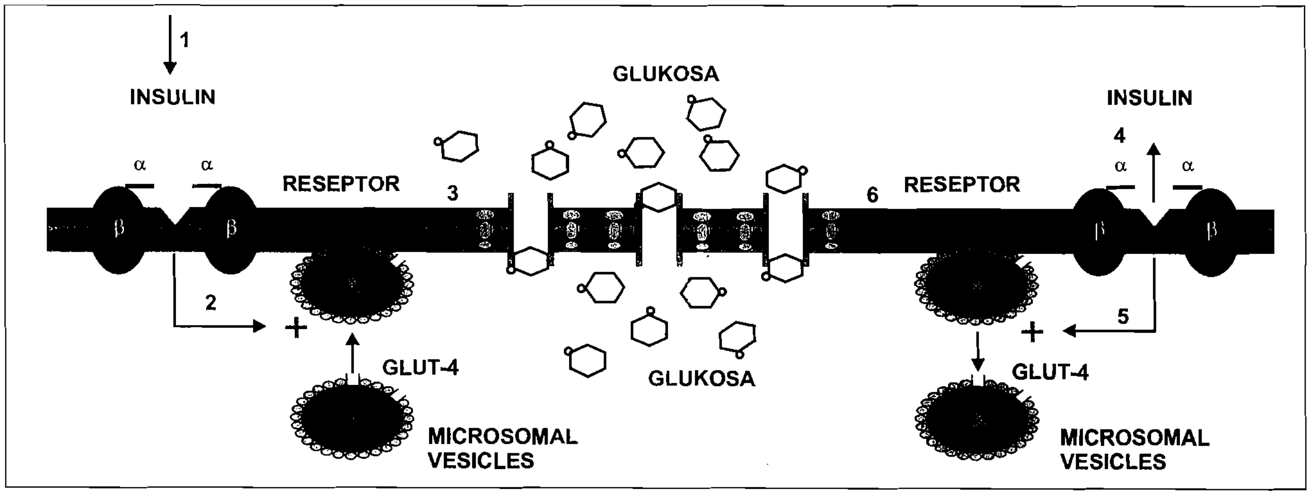
Pada jaringan perifer seperti jaringan otot dan lemak, insulin berikatan dengan sejenis reseptor (*insulin receptor substrate* = IRS) yang terdapat pada membran sel. Ikatan antara insulin dan reseptor akan menghasilkan semacam signal yang berguna bagi proses regulasi atau metabolisme glukosa di dalam sel otot dan lemak, meskipun mekanisme kerja yang sesungguhnya belum begitu jelas. Setelah berikatan, transduksi siyal berperan dalam meningkatkan kuantitas GLUT-4 (glucose transporter-4) dan selanjutnya juga mendorong penempatannya pada membran sel. Proses sintesis dan translokasi GLUT-4 inilah yang bekerja memasukkan glukosa dari ekstra ke intrasel untuk selanjutnya mengalami metabolisme (Gambar 3). Untuk mendapatkan proses metabolisme glukosa normal, selain diperlukan mekanisme serta dinamika sekresi yang normal, dibutuhkan pula aksi insulin yang berlangsung normal. Rendahnya sensitivitas atau tingginya resistensi jaringan tubuh terhadap insulin merupakan salah satu faktor etilogi terjadinya diabetes, khususnya diabetes tipe 2.

Baik atau buruknya regulasi glukosa darah tidahk hanya berkaitan dengan metabolisme glukosa di jaringan perifer, tapi juga di jaringan di mana GLUT-2 berfungsi sebagai kendaraan pengangkut glukosa melewati membrana sel ke dalam sel. Dalam hal inilah jaringan hepar ikut berperan dalam mengatur homeostasis glukosa tubuh. Peninggian kadar glukosa darah puasa, lebih ditentukan oleh peningkatan produksi glukosa secara endogen yang berasal dari proses glukoneogenesis dan glikogenolisis di jaringan hepar. Kedua proses ini berlangsung secara normal pada orang sehat karena dikontrol oleh hormon insulin. Manakala jaringan (hepar) resistensi terhadap insulin, maka efek inhibisi hormon tersebut terhadap mekanisme produksi glukosa endogen secara berlebihan menjadi tidak optimal. Semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisinya terhadap proses glikogenolisis dan glukoneogenesis, dan semakin tinggi tingkat produksi glukosa dari hepar.

EFEK METABOLISME DARI INSULIN

Gangguan, baik dari produksi maupun aksi insulin, menyebabkan gangguan pada metabolisme glukosa, dengan berbagai dampak yang ditimbulkannya. Pada dasarnya ini bermula dari hambatan dalam utilisasi glukosa yang kemudian diikuti oleh peningkatan kadar glukosa darah. Secara klinis, gangguan tersebut dikenal sebagai diabetes melitus. Pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2), yakni jenis diabetes yang paling sering ditemukan, gangguan metabolisme glukosa disebabkan oleh dua faktor utama yakni tidak adekuatnya sekresi insulin (defisiensi insulin) dan kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin), disertai oleh faktor lingkungan (*environment*). Sedangkan pada diabetes tipe 1 (DMT1), gangguan tersebut murni disebabkan defisiensi insulin secara absolut.

Gangguan metabolisme glukosa yang terjadi, diawali oleh kelainan pada dinamika sekresi insulin berupa gangguan pada fase 1 sekresi insulin yang tidak sesuai kebutuhan (inadekuat). Defisiensi insulin ini secara langsung menimbulkan dampak buruk terhadap homeostasis glukosa darah. Yang pertama terjadi adalah hiperglikemia akut postprandial (HAP) yakni peningkatan kadar glukosa darah segera (10 – 30 menit) setelah beban glukosa(makan atau minum)



Gambar 3. Mekanisme normal dari aksi insulin dalam transport glukosa jaringan perifer (Girard, 1995)

Kelainan berupa disfungsi sel beta dan resitensi insulin merupakan faktor etiologi yang bersifat bawaan (genetik). Secara klinis, perjalanan penykait ini bersifat progresif dan cenderung melibatkan pula gangguan metabolisme lemak ataupun protein. Peningkatan kadar glukosa darah oleh karena utilisai yang tidak berlangsung sempurna pada gilirannya secara klinis sering memunculkan abnormalitas dari kadar lipid darah. Untuk mendapatkan kadar glukosa yang normal dalm darah diperlukan obat-obatan yang dapat merangsang sel beta untuk peningkatan sekresi insulin (*insulin secretagogue*) atau bila diperlukan secara substitusi insulin, di samping obat-obatan yang berkhasiat menurunkan resistensi insulin (*insulin sensitizer*)

Tidak adekuatnya fase 1, yang kemudian diikuti peningkatan kinerja fase 2sekresi insulin, pada tahap awal belum akan menimbulkan gangguan terhadap kadar glukosa darah. secara klinis, barulah pada tahap dekompensasi, dapat terdeteksi keadaan yang dinamakan toleransi glukosa terganggu yang disebut juga sebagai *prediabetic state*. Pada tahap ini mekanisme kompensasi sudah mulai tidak adekuat lagi, tubuh mengalami defisiensi yang mungkin secara relatif, terjadi peningkatan kadar glukosa darah postprandial. Pada toleransi glukosa terganggu (TGT) didapatkan kadar glukosa darah postprandial, atau setelah diberi beban larutan 75 g glukosa dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO), berkisar di antara 140-200 mg/dl. Juga dinamakan sebagai prediabetes, bila kadar glukosa darah puasa antara 100-260 mg/dl, yang disebut juga sebagai glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

Keadaan hiperglikemia yang terjadi,baik secara kronis pada tahap diabetes, atau hiperglikemia akut postprandial yang terjadi berulang kali setiap hari sejak tahap TGT, memberi dampak buruk terhadap jaringan yang secara jangka panjang menimbulkan komplikasi kronis dari diabetes. Tingginya kadar glukosa darah (*glucotoxicity*) yang diikuti pula oleh dislipidemia (*lipotoxicity*) bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan baik secara langsung melalui sters oksidatif, dan proses glikosilasi yang meluas.

Resistensi insulin mulai menonjol peranannya semenjak perubahan atau konversi fase TGT menjadi DMT2. Dikatakan bahwa pada saat tersebut faktor resistensi insulin mulai dominan sebagai penyebab hiperglikemia maupun berbagai kerusakan jaringan. Ini terlihat dari kenyataan bahwa pada tahap awal DMT2, meskipun dengan kadar insulin serum yang cukup tinggi, namun hiperglikemia masih dapat terjadi. Kerusakan jaringan yang terjadi, terutama mikrovaskular, meningkat secara tajam pada tahap diabetes, sedangkan gangguan makrovaskular telah muncul semenjak prediabets. Semakin tingginya tingkat resistensi insulin dapat terlihat pula dari peninghkatan kadar glikosa darah puasa maupun postprandial. Sejalan dengan itu, pada hepar semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisinya terhadap proses glikogenolisis dan glukoneogenesis, menyebabkan semakin tinggi pula tingkat produksi glukosa dari hepar.

Jadi, dapat disimpulkan perjalanan penyakit DMT2, pada awalnya ditentukan oleh kinerja fase 1 yang kemudian memberi dampak negatif terhadap kinerja fase 2, dan berakibat langsung terhadap peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Hiperglikemia terjadi tidak hanya disebabkan oleh gangguan sekresi insulin (defisiensi insulin), tapi pada saat bersamaan juga oleh rendahnya respons jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin). Gangguan atau pengauruh lingkungan seperti gaya hidup atau obesitas akan mempercepat progresivitas perjalanan penyakit. Gangguan metabolisme glukosa akan berlanjut pada gangguan metabolisme lemak dan protein serta proses kerusakan berbagai jaringan tubuh. Rangkaian kelainan yang dilatarbelakangi oleh resistensi insulin, selain daripada intoleransi te rhadap glukosa beserta berbagi akibatnya, sering menimbulkan kumpulan gejala yang dinamakan sindrom metabolik.

REFERENSI

Ashcroft FM, Gribble FM, 1999. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion : Their role in health and disease. Diabetologia 42: 903-919.

Ashcroft FM, Gribble FM, 1999. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic K_{ATP} channels to gliclazide. Diabetologia 42: 845-848. *Suryohudoyo P,* 2000. Ilmu kedokteran molekuler. Ed I, Jakarta: Perpustakaan Nasional, hlm 48-58.

Cerasi E, 2001.The islet in type 2 diabetes: Back to center stage. Diabetes 50: S1 - S3.

Ceriello A, 2002. The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetologia 42:117-122

Ferrannini E, 1998. Insulin resistance versus insulin deficiency in non insulin dependent diabetes mellitus: Problems and prospects. Endocrine Reviews 19: 477-490

Gerich JE, 1998. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. Endocrine Reviews 19: 491 - 503.'

Nielsen MF, Nyholm B, Caumo A, Chandramouli V, Schumann WC, Cobelli C, et al, 2000. Prandial glucose effectiveness and fasting gluconeogenesis in insulin-resistant first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Diabetes 49: 2135-2141.

Prato SD, 2002. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia. Diabetologia 29 : 47-53.

*Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, et al,*2003.Factors responsible for development from normal glocose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. Diabetes Care 26: 1211-1215.

Tjokroprawiro A, 1999. Diabetes mellitus and syndrome 32 (A step forward to era of globalisation - 2003). JSPS- DNC symposium, Surabaya : 1 - 6.

Weyer C, Bogardus C, Mort DM, Tataranni PA, Pratley RE, 2000. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. Diabetes Care 24: 89-94.

Weigensberg, Cruz ML, Goran MI, 2003. Association between insulin sensitivity and post-glucose challenge plasma insulin value in overweight Latino youth. Diabetes Care 26: 2094-2099.

306

HIPOGLIKEMI: PENDEKATAN KLINIS DAN PENATALAKSANAAN

Asman Manaf

PENDAHULUAN

Hipoglikemi secara definisi didasarkan rendahnya kadar glukosa darah (GD) pada seseorang. Ironisnya, kejadian hipoglikemi justru sering berkaitan dengan diabetes melitus, baik diabetes tipe 1 (DMT1) maupun tipe 2 (DMT2), oleh karena masalah ini berhubungan dengan penanganan penyakit tersebut. Semakin intensif pengendalian kadar glukosa darah, risiko hipoglikemi semakin meningkat. Fenomena ini pula yang menyebabkan kenapa persentase pengendalian kadar glukosa darah yang benar-benar optimal hanya sedikit saja. Sebagian besar para praktisi kesehatan merasa lebih aman apabila kadar glukosa darah telah "sedikit di atas normal". Kekhawatiran akan terjadinya hipoglikemi karena memang batas aman tersebut sangat sempit.

Namun demikian, sebagian kecil dari kejadian hipoglikemi disebabkan oleh penyebab lainnya. Termasuk di dalam ini misalnya tumor pankreas, penyakit hati kronis, penyakit ginjal kronis, tumor pankreas, keganasan, konsumsi obat-obatan tertentu (selain obat diabetes), dan beberapa kelainan yang jarang ditemukan.

Hipoglikemi adalah suatu keadaan klinis yang serius dan bahkan dapat membawa kematian. Oleh karena itu, baik para pelayan kesehatan maupun mereka yang berisiko tinggi terhadap kejadian ini harus memahaminya.

DEFINISI

Hipoglikemi merupakan suatu terminologi klinis yang digunakan untuk keadaan yang disebabkan oleh menurunnya kadar glukosa dalam darah sampai pada tingkat tertentu sehingga memberikan keluhan (*symptom*) dan gejala (*sign*).

EPIDEMIOLOGI

Diantara hipoglikemi yang disebabkan oleh faktor luar (eksogen), obat-obatan merupakan penyebab tersering, dan diantara obat-obatan tersebut, obat diabetes yang berperan dalam meningkatkan kadar insulin serum merupakan penyebab utama. Berdasarkan penelitian, terjadi peningkatan insidensi hipoglikemi pada penderita yang diobati dengan obat-obatan diabetes, sejalan dengan kebijakan pengendalian kadar glukosa darah secara intensif (*Diabetes Control and Complication Trial dan United Kingdom Prospective Diabetes Study*). Sebagai contoh, terjadi peningkatan angka kejadian/episode hipoglikemia berat dari 20 episode per 100 penderita/tahun (dengan pengobatan "konvensional" menjadi 60 episode per penderita/tahun) dengan pengobatan "intensif" pada diabetes tipe 1 yang diobati dengan insulin. Angka kejadian hipoglikemi pada DMT1 lebih tinggi dari pada DM tipe 2, tapi dampak yang ditimbulkannya justru lebih serius bila ini terjadi pada DMT2. Pada DMT2, apalagi dengan usia lanjut, hipoglikemia tidak jarang mencetuskan gejala serius seperti stroke, infark miokard, gagal jantung akut, dan aritmia ventrikular.

PATOFISIOLOGI HIPOGLIKEMI

Tubuh memerlukan kadar GD yang normal melalui regulasi GD yang fisiologis untuk memenuhi kebutuhan energi jaringan. Pada kejadian hipoglikemi, mekanisme pertahanan tubuh yang berfungsi akan mengaktivasi beberapa sistem neuroendokrin, tidak berlangsung secara adekuat atau mengalami gangguan. Gangguan mekanisme tersebut menyebabkan keadaan hipoglikemi karena tubuh gagal mempertahankan kadar normal GD baik oleh penyebab dari luar maupun dalam tubuh sendiri. Kemampuan regulasi glukosa secara normal diatur melalui rangkaian beberapa proses yang terjadi secara seimbang dalam tubuh. Terjadi keseimbangan antara beberapa proses diantaranya absorbsi glukosa di saluran cerna, uptake glukosa oleh jaringan, glikogenesis, glikogenolisis. glukoneogenesis, yang secara keseluruhan dipengaruhi oleh seperangkat hormon.

Beberapa hormon utama yang berperan dalam mengatur keseimbangan tersebut diantaranya insulin, glukagon, epinefrin (adrenalin), kortisol, dan *growth hormone*. Ada tiga sistem neuroendokrin penting yang berperan dalam mengatasi hipoglikemi, yang bekerja secara simultan:

1. Sel alfa pp. Langerhans: memberi efek penekanan sekresi insulin (sel beta), serta meningkatkan sekresi glukagon, yang akan meningkatkan kadar GD melalui mekanisme glikogenolisis dan glukoneogenesis di hepar.
2. Hypothalamic glucose sensor di otak: mengaktivasi sistem saraf simpatis untuk menghasilkan adrenalin yang aksinya di hepar akan meningkatkan kadar glukosa darah melalui mekanisme yang sama dengan glukagon.
3. Hipofise anterior: mensekresikan hormon ACTH yang menstimulasi kelenjar adrenal melepaskan kortisol kedalam sirkulasi darah, yang menimbulkan efek yang sama seperti glukagon. Demikian pula *growth* hormone, disekresikan oleh hipofise anterior yang juga berdampak pada peningkatan produksi glukosa di hepar. Patut dicatat bahwa khusus untuk hormon kortisol dan growth hormone, dapat memberikan efek sebaliknya yakni menurunkankan kadar glukosa melalui mekanisme deposit glukosa di jaringan perifer. Namun efek ini baru timbul setelah beberapa jam setelah pemberian sehingga pada prolonged hipoglikemia, fenomena ini harus dipikirkan.

Regulasi GD yang normal diperlukan tubuh untuk memenuhi kebutuhan energi di jaringan. Pada keadaan normal, terjadi keseimbangan antara proses absorbsi glukosa di saluran cerna, uptake glukosa oleh jaringan, glikogenesis, glikogenolisis, glukoneogenesis, yang dipengaruhi oleh seperangkat hormon. Hipoglikemi terjadi ketika tubuh gagal mempertahankan kadar normal glukosa darah (GD) oleh penyebab dari luar ataupun dalam tubuh. Keadaan ini disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh dalam mengatur regulasi glukosa melalui rangkaian beberapa proses yang terjadi secara seimbang. Keseimbangan tersebut dipengaruhi oleh beberapa hormon yang penting, diantaranya insulin, glukagon, epinefrin (adrenalin), kortisol, dan *growth hormone*.

ETIOLOGI

Secara etiologis hipoglikemi disebabkan oleh :

1. Penggunan obat-obatan diabetes seperti insulin, sulfonilurea yang berlebihan. Penyebab terbanyak hipoglikemia umumnya terkait dengan diabetes.
2. Obat-obatan lain meskipun jarang terjadi namun dapat menyebabkan hipoglikemia adalah beta-blockers, pentamidine, kombinasi sulfometoksazole dan trimethoprim.
3. Sehabis minum alkohol, terutama bila telah lama berpuasa dalam keadaan lama.
4. Intake kalori yang sangat kurang.
5. Hipoglikemia reaktif.
6. Infeksi berat, kanker yang lanjut, gagal ginjal, gagal hepar.
7. Insufisiensi adrenal.
8. Kelainan kongenital yang menyebabkan sekresi insulin berlebihan (pada bayi).
9. Hepatoma, mesothelioma, fibrosarkoma.
10. Insulinoma (topik ini akan dibicarakan tersendiri).

DIAGNOSIS

Untuk membuat diagnosis hipoglikemi, berdasarkan definisi diperlukan adanya trias dari Whipple (*Whipple triad*) yang terdiri atas: 1. Adanya gejala klinis hipoglikemi, berdasarkan anamnesis dan peneriksaan jasmani, 2. Kadar glukosa dalam plasma yang rendah pada saat yang bersaman, berdasarkan pemeriksan penunjang/ laboratorium, dan 3. Keadaan klinis segera membaik segera setelah kadar glukosa plasma menjadi normal setelah diberi pengobatan dengan pemberian glukosa.

GEJALA KLINIS

Pada dasarnya, keluhan maupun gejala klinis hipoglikemi, terjadi oleh karena dua penyebab utama yakni: 1. Terpacunya aktivitas sistem saraf otonom, terutama simpatis, dan 2. Tidak adekuatnya suplai glukosa ke jaringan serebral (neuroglikopenia). Cukup banyak kejadian hipoglikemi luput dari pengamatan pasien dan dokter disebabkan spektrum gambaran klinis yang cukup lebar serta kurangnya pemahaman pasien terhadap hipoglikemi tersebut. Pada tahap awal hipoglikemia, respon pertama dari tubuh adalah peningkatan hormon adrenalin/epinefrin, sehingga menimbulkan gejala neurogenik seperti.

- Gemetaran
- Kuli lembab dan pucat
- Rasa cemas

- Keringat berlebihan
- Rasa lapar
- Mudah rangsang
- Penglihatan kabur atau kembar

Gejala klinis biasanya muncul pada kadar glukosa darah (GD) <60 mg/dL, meskipun pada orang tertentu sudah dirasakan di atas kadar tersebut (<70 mg/dL). Tapi pada umumnya pada kadar GD <50 mg/dL, telah memberi dampak pada fungsi serebral.

Pada tahap lanjut, hipoglikemia akan memberikan gejala defisiensi glukosa pada jaringan serebral (gejala neuroglikopenik) yakni:

- Sulit berpikir
- Bingung
- Sakit kepala
- Kejang-kejang
- Koma

Bila keadaan hipoglikemia tidak cepat teratasi, maka dapat menimbulkan kecacatan bahkan kematian.

BATAS (*CUT-OFF*) KADAR GLUKOSA PLASMA

Mengenai batas (cut-off) kadar glukosa plasma berapa yang disebut rendah yang secara klinis disebut hipoglikemi, masih kontroversi. Debat mengenai cut-off ini berkembang karena masing-masing pihak punya argumentasi sendiri-sendiri. Beberapa pertimbangan yang mempengaruhi cara penentuan nilai tersebut yakni: 1. Cara pemeriksaan kadar glukosa plasma, dan 2. Umur subjek yang diperiksa.

Cara pemeriksaan: Sampel darah yang diambil mempengaruhi hasil yang didapatkan. Darah plasma dan serum tidak banyak berbeda. Darah arteri akan memberikan hasil yang relatif lebih tinggi daripada darah vena, terutama apabila yang diukur adalah kadar glukosa darah postprandial (perbedaan ±10%), dan darah kapiler terletak diantaranya. Jika sampel darah berasal dari *whole blood*, pada pemeriksaan menggunakan glukometer dari darah ujung jari misalnya, maka hasilnya 10-15% lebih rendah daripada darah plasma vena. Beberapa keadaan yang dapat pula berpengaruh dalam pengukuran kadar glukosa darah adalah hematokrit yang abnormal, polisitemia, keterlambatan pemeriksaan setelah darah diambil, dan beberapa faktor lainnya yang jarang ditemukan.

Umur dari subjek yang diperiksa: Faktor usia berpengaruh terhadap batasan kadar glukosa darah yang normal. Kadar glukosa darah puasa anak-anak ternyata lebih rendah daripada dewasa. Sekitar 5% dari orang dewasa memiliki kadar glukosa darah puasa di bawah 70 mg/dL, sedangkan lebih dari 5% anak-anak memiliki kadar glukosa darah puasa di bawah 60 mg/dL.

Tabel 1. Rentang Kadar Glukosa Serum yang Normal

Rentang batas kadar glukosa darah (GD) normal	
Pada subjek yang tidak menderita diabetes	
Kadar GD bangun pagi (berpuasa)	70-99 mg/dL
Setelah makan	70-140 mg/dL
Kadar GD subjek penderita diabetes	
Sebelum makan	70-130 mg/dL
1-2 jam setelah mulai makan	<180 mg/dL

PENGOBATAN

Tujuan pengobatan pada prinsipnya untuk mengembalikan kadar glukosa darah kembali normal, sesegera mungkin.

A. Pada penderita hipoglikemia dengan gambaran klinis ringan sadar, dan kooperatif, penanggulangan biasanya akan cukup efektif dengan memberikan makanan atau minuman yang manis mengandung gula seperti pilihan di bawah ini:

- 2–3 tablet glukosa, atau 2-3 sendok teh gula atau madu
- 120–175 jus jeruk
- Segelas (±200 cc) susu 'non fat' (lemak dan coklat akan memperlambat absorpsi glukosa di usus)
- Setengah kaleng 'soft drink' misalnya coca cola, dll.

Pada umumnya dalam 20 menit keadaan hipoglikemia telah teratasi, kadar glukosa kembali normal. Bila dengan cara di atas tidak teratasi, maka dilanjutkan ke pengobatan tahap lanjut.

B. Pada hipoglikemi tahap lanjut, terutama yang telah memperlihatkan gejala neuroglikopeni, memerlukan pengobatan lebih intensif:

- Infus larutan dextrosa, dianggap sebagai *first line treatment* karena paling efektif dalam waktu cepat.
- Bila tidak berhasil, ditambahkan suntikan glukagon intravena atau intramuskuler. Biasanya dalam 10 menit akan mengembalikan kesadaran penderita. Glukagon akan lebih efektif apabila sebelumnya pada penderita masih tersedia cadangan glikogen dan kurang atau tidak efektif pada mereka yang sebelumnya telah dalam keadaan puasa dalam jangka waktu lama.
- Untuk insufisiensi adrenal, suntikan hidrokortison intramuskuler berperan dalam memacu proses glukoneogenesis.
- Terutama pada anak-anak: suntikan *growth hormone*
- Jika masih gagal, diaxozide (Proglycem), atau streptozotocin (Zanosar) yang berkhasiat menekan

sekresi insulin oleh sel beta. Diazoxide efektif untuk pengobatan hipoglikemia akibat sekresi insulin berlebihan oleh tumor

- Tindakan operatif untuk penyebab tumor (insulinoma), atau non islet *cell tumor hypoglycemia* (NICTH).

PENCEGAHAN

Penting untuk memberikan pengertian mengenai penyebab kejadian hipoglikemia, gejala yang ditimbulkannya dan pengetahuan tentang cara mengatasi keadaan tersebut kepada mereka yang berisiko. Edukasi terhadap penderita diabetes mengenai apa itu diabetes dan apa efek yang ditimbulkan obat-obatan terhadap kadar glukosa darah, haruslah termasuk dalam bagian dari pengelolaan.

REFERENSI

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. Diabetes Care. 2011;34 Supl 1:S11-S61
2. Amiel SA, Iatrogenic hypoglycemia. In: Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2005 : chap 40.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ (March 2009). "Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline". J. Clin. Endocrinol. Metab.94 (3): 709-28.
4. Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008:chap 33.
5. Holt P. Hypoglycemia. In: Diabetes in Hospital: A Practical Approach for Healthcare Proffesionals, 1st ed. Hong Kong SNP Best Typesetter; 2009: pp 61-70.

307

KOMPLIKASI KRONIK DIABETES: MEKANISME TERJADINYA, DIAGNOSIS, DAN STRATEGI PENGELOLAAN

Sarwono Waspadji

PENDAHULUAN

Dari berbagai penelitian epidemiologis sudah jelas terbukti bahwa insidensi diabetes melitus (DM) meningkat menyeluruh di semua tempat di bumi kita ini. Penelitian epidemiologis yang dikerjakan di Indonesia dan terutama di Jakarta dan berbagai kota besar di Indonesia juga jelas menunjukkan kecenderungan serupa. Peningkatan insidensi diabetes melitus yang eksponesial ini tentu akan diikuti oleh meningkatnya kemungkinan terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus. Berbagai penelitian prospektif jelas menunjukkan meningkatnya penyakit akibat penyumbatan pembuluh darah, baik mikrovaskular seperti retinopati, nefropati maupun makrovaskular seperti penyakit pembuluh darah koroner dan juga pembuluh darah tungkai bawah. Retinopati merupakan sebab kebutaan yang paling mencolok pada penyandang diabetes melitus. Penyandang diabetes melitus semakin banyak memenuhi ruang dialisis dibanding dengan beberapa dekade sebelumnya. Demikian pula halnya dengan penyakit jantung koroner. Tentu saja pengaruh terhadap kesehatan masyarakat terutama jika ditinjau dari sudut biaya yang perlu dikeluarkan untuk mengelola komplikasi kronik tersebut akan sangat membengkak. Berbagai penelitian baik di negara maju maupun negara berkembang seperti di Republik Rakyat Cina jelas menunjukkan peningkatan biaya yang harus dikeluarkan jika komplikasi kronik diabetes sudah terjadi.

Mengelola penyandang diabetes merupakan tugas yang akan menjadi semakin penting pada pelayanan kesehatan saat ini. Pengelolaan diabetes melitus akan banyak dilaksanakan pada tingkat pelayanan kesehatan primer sebagai mini klinik diabetes. Demikian pula berbagai rumah sakit dengan sarana pengelolaan yang lebih canggih akan disibukkan dengan rujukan untuk kasus yang lebih kompleks. Baik apabila para penyandang diabetes melitus tersebut di kelola pada tingkat pelayanan kesehatan primer maupun kemudian di tingkat pelayanan kesehatan yang lebih lengkap peralatannya, jelas tidak diragukan lagi perlunya identifikasi dini orang yang mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya komplikasi dan kemudian perlunya ditegakkan diagnosis dini komplikasi kronik DM. Semua hal tersebut diharapkan akan dapat mengurangi beban biaya yang harus dipikul masyarakat dibandingkan dengan mengelola komplikasi yang sudah terjadi.

Walaupun jelas akan terjadinya beban komplikasi kronik DM yang semakin menggunung di depan kita, saat ini agaknya nasib para penyandang DM mungkin akan lebih cerah. Dari berbagai penelitian berskala besar sudah dapat dibuktikan bahwa dengan cara pengelolaan yang modern, disertai dengan pemantauan yang juga lebih baik akan dapat dicapai pengendalian keadaan metabolik yang lebih baik lagi. Demikian pula halnya dengan pengaruh yang jelas nyata dan baik dari pendidikan dan penyuluhan, semuanya bersama secara bermakna akan dapat mencegah kemungkinan terjadinya komplikasi kronik DM, setidaknya mengurangi laju perburukan komplikasi DM yang sudah terjadi.

Mengingat adanya berbagai kemajuan dalam bidang ilmu biologi kedokteran dan juga teknologi informasi, para klinisi dan para peneliti ditantang untuk selalu menambah khasanah pengetahuannya dan menerapkan apa yang diketahuinya sedemikian rupa sehingga bermanfaat untuk efisiensi dan keberhasilan pengelolaan kesehatan terutama untuk penyandang diabetes. Diabetes memberikan pengaruh terhadap terjadinya komplikasi kronik melalui adanya perubahan pada sistem vaskular. Pada penyandang diabetes melitus terjadi berbagai macam perubahan biologis vaskular dan perubahan-perubahan tersebut meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus. Dengan demikian, pengetahuan mengenai diabetes dan komplikasi vaskularnya baik mengenai mekanisme terjadinya, metoda deteksi dini maupun strategi pengelolaannya menjadi penting untuk dimengerti dan diketahui.

MEKANISME TERJADINYA KOMPLIKASI KRONIK DIABETES MELITUS

Jika dibiarkan tidak dikelola dengan baik, diabetes melitus akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Adanya pertumbuhan sel dan juga kematian sel yang tidak normal merupakan dasar terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus. Kelainan dasar tersebut sudah dibuktikan terjadi pada para penyandang diabetes melitus maupun juga pada berbagai binatang percobaan. Perubahan dasar/disfungsi tersebut terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah maupun pada sel mesangial ginjal, semuanya menyebabkan perubahan pada pertumbuhan dan kesintasan sel, yang kemudian pada gilirannya akan menyebabkan terjadinya komplikasi vaskular diabetes. Pada retinopati diabetik proliferatif, didapatkan hilangnya sel perisit dan terjadi pembentukan mikroaneurisma. Di samping itu juga terjadi hambatan pada aliran pembuluh darah dan kemudian terjadi penyumbatan kapiler. Semua kelainan tersebut akan meyebabkan kelainan mikrovaskular berupa lokus iskemik dan hipoksia lokal. Sel retina kemudian merespons dengan meningkatnya ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (*Vascular Endothelial Growth Factor*=VEGF) dan selanjutnya memacu terjadinya neovaskularisasi pembuluh darah. Pada nefropati diabetik, terjadi peningkatan tekanan glomerular, dan disertai meningkatnya matriks ekstraselular akan menyebabkan terjadinya penebalan membran basal, ekspansi mesangial dan hipertrofi glomerular. Semua itu akan menyebabkan berkurangnya area filtrasi dan kemudian terjadi perubahan selanjutnya yang mengarah ke terjadinya glomerulosklerosis.

Terjadinya plak aterosklerosis pada daerah subintimal pembuluh darah yang kemudian berlanjut pada terbentuknya penyumbatan pembuluh darah dan kemudian sindrom koroner akut semuanya sudah dibicarakan dengan lebih rinci pada berbagai kesempatan lain.

Patogenesis terjadinya kelainan vaskular pada diabetes melitus meliputi terjadinya imbalans metabolik maupun hormonal. Pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah maupun sel mesangial keduanya distimulasi oleh sitokin. Kedua macam sel tersebut juga berespons terhadap berbagai susbtansi vasoaktif dalam darah, terutama angiotensin II. Di pihak lain adanya hiperinsulinemia seperti yang tampak pada DM tipe 2 atau pun juga pemberian insulin eksogen ternyata akan memberikan stimulus mitogenik yang akan menambah perubahan yang terjadi akibat pengaruh angiotensin pada sel otot polos pembuluh darah maupun pada sel mesangial. Jelas baik faktor hormonal maupun faktor metabolik berperan dalam patogenesis terjadinya kelainan vaskular diabetes.

Jaringan kardiovaskular, demikian juga jaringan lain yang rentan terhadap terjadinya komplikasi kronik diabetes (jaringan syaraf, sel endotel pembuluh darah dan sel retina serta lensa) mempunyai kemampuan untuk memasukkan glukosa dari lingkungan sekitar ke dalam sel tanpa harus memerlukan insulin (insulin independent), agar dengan demikian jaringan yang sangat penting tersebut akan diyakinkan mendapat cukup pasokan glukosa sebelum glukosa tersebut dipakai untuk energi di otot maupun untuk kemudian disimpan sebagai cadangan lemak. Tetapi pada keadaan hiperglikemia kronik, tidak cukup terjadi down regulation dari sistem transportasi glukosa yang non-insulin dependen ini, sehingga sel akan kebanjiran masuknya glukosa; suatu keadaan yang disebut sebagai hiperglisolia.

Hiperglisolia kronik akan mengubah homeostasis biokimiawi sel tersebut yang kemudian berpotensi untuk terjadinya perubahan dasar terbentuknya komplikasi kronik diabetes, yang meliputi beberapa jalur biokimiawi seperti jalur reduktase aldosa, jalur stres oksidatif sitoplasmik, jalur pleiotropik protein kinase C dan terbentuknya spesies glikosilasi lanjut intraselular.

Jalur Reduktase Aldosa

Pada jalur reduktase aldosa ini, oleh enzim reduktase aldosa, dengan adanya coenzim NADPH, glukosa akan diubah menjadi sorbitol. Kemudian oleh sorbitol dehidrogenase dengan memanfaatkan nikotiamid adenin dinukleotida teroksidasi (NAD+), sorbitol akan dioksidasi menjadi fruktosa. Sorbitol dan fruktosa keduanya tidak terfosforilisasi, tetapi bersifat sangat hidrofilik, sehingga lamban penetrasinya melalui membran lipid bilayer. Akibatnya terjadi akumulasi poliol intraselular, dan sel akan kembang, bengkak akibat masuknya air ke dalam sel karena proses osmotik. Sebagai akibat lain keadaan tersebut, akan terjadi pula imbalans ionik dan imbalans metabolit yang secara keseluruhan akan mengakibatkan terjadinya kerusakan sel terkait.

Aktivasi jalur poliol akan menyebabkan meningkatnya turn over NADPH, diikuti dengan menurunnya rasio NADPH sitosol bebas terhadap NADP+. Rasio sitosol NADPH terhadap NADP+ ini sangat penting dan kritikal untuk fungsi pembuluh darah. Menurunnya rasio NADPH sitosol terhadap NADP+ ini dikenal sebagai keadaan pseudohipoksia. Hal lain yang penting pula adalah bahwa sitosolik NADPH juga sangat penting dan diperlukan untuk proses defens antioksidans. Glutation reduktase juga memerlukan sitosolik NADPH untuk menetralisasikan berbagai oksidans intraselular. Menurunnya rasio NADPH terhadap NADP+ dengan demikian menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang lebih besar. Terjadinya hipergliksolia melalui jalur sorbitol ini juga memberikan pengaruh pada beberapa jalur metabolik lain seperti terjadinya glikasi nonenzimatik intraselular dan aktivasi protein kinase C.

Jalur Pembentukan Produk Akhir Glikasi Lanjut

Proses glikasi protein non-enzimatik terjadi baik intra maupun ekstraselular. Proses glikasi ini dipercepat oleh adanya stres oksidatif yang meningkat akibat berbagai keadaan dan juga oleh peningkatan aldosa. Modifikasi protein oleh karena proses glikasi ini akan menyebabkan terjadinya perubahan pada jaringan dan perubahan pada sifat sel melalui terjadinya *cross linking protein* yang terglikosilasi tersebut. Perubahan ini akan menyebabkan perubahan fungsi sel secara langsung, dapat juga secara tidak langsung melalui perubahan pengenalan oleh reseptornya atau perubahan pada tempat pengenalannya sendiri.

Pengenalan produk glikasi lanjut yang berubah oleh reseptor AGE (RAGE = *Receptor for Advanced Glycation End Product*) mungkin merupakan hal yang penting untuk kemudian terjadinya komplikasi kronik diabetes. Segera setelah perikatan antara RAGE dan ligandnya, akan terjadi aktivasi *mitogen activated protein kinase* (MAPK) dan transformasi inti dari faktor traskripsi NF-kB, sehingga terjadi perubahan transkripsi gen target terkait dengan mekanisme proinflamatori dan molekul perusak jaringan.

Jalur Protein Kinase

Hiperglikemia intraselular (hiperglisolia) akan menyebabkan meningkatnya diasilgliserol (DAG) intraselular, dan kemudian selanjutnya peningkatan protein Kinase C, terutama PKC Beta. Perubahan tersebut kemudian akan berpengaruh pada sel endotel, menyebabkan terjadinya perubahan vasoreaktivitas melalui keadaan meningkatnya endotelin 1 dan menurunnya e-NOS. Peningkatan PKC akan menyebabkan proliferasi sel otot polos dan juga menyebabkan terbentuknya sitokin serta berbagai faktor pertumbuhan seperti TGF Beta dan VEGF. Protein kinase C juga akan berpengaruh menurunkan aktivitas fibrinolisis. Semua keadaan tersebut akan menyebabkan perubahan-perubahan yang selanjutnya akan mengarah kepada proses angiopati diabetik.

Jalur Stres Oksidatif

Stres oksidatif terjadi jika ada peningkatan pembentukan radikal bebas dan menurunnya sistem penetralan dan pembuangan radikal bebas tersebut. Adanya peningkatan stres oksidatif pada penyandang diabetes akan menyebabkan terjadinya proses autooksidasi glukosa dan berbagai substrat lain seperti asam amino dan lipid. Peningkatan stres oksidatif juga akan menyebabkan terjadinya peningkatan proses glikasi protein yang kemudian berlanjut dengan meningkatnya produk glikasi lanjut. Peningkatan stres oksidatif pada gilirannya akan menyebabkan pengaruh langsung maupun tidak langsung terhadap sel endotel pembuluh darah yaitu dengan terjadinya peroksidasi membran lipid, aktivasi faktor transkripsi (NF-κB), peningkatan oksidasi LDL dan kemudian juga pembentukan produk glikasi lanjut.

Memang didapatkan saling pengaruh antara produk glikasi lanjut dan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen spesies* = ROS). Produk glikasi lanjut akan memfasilitasi pembentukan spesies oksigen reaktif, sebaliknya spesies oksigen reaktif akan memfasilitasi pembentukan produk glikasi lanjut. Spesies okigen reaktif akan merusak lipid dan protein melalui proses oksidasi, cross linking dan fragmentasi yang kemudian memfasilitasi meningkatnya produksi AGE. Sebaliknya produksi AGE juga akan memfasilitasi pembentukan ROS, melalui perubahan struktural dan perubahan fungsi protein (pembuluh darah, membran sel dsb)

Seperti telah dikemukakan, proses selanjutnya setelah berbagai jalur biokimiawi yang mungkin berperan pada pembentukan komplikasi kronik DM melibatkan berbagai proses patobiologik seperti proses inflamasi, prokoagulasi dan sistem renin angiotensin. PPAR juga dikatakan mungkin terlibat pada proses patobiologik terjadinya komplikasi kronik DM.

Inflamasi

Dari pembicaraan di atas tampak bahwa berbagai mekanisme dasar mungkin berperan dalam terbentuknya komplikasi kronik DM yaitu antara lain aktivasi jalur reduktase aldosa, stres oksidatif, terbentuknya produk akhir glikasi lanjut atau prekursornya serta aktivasi PKC, yang semuanya itu akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, mengganggu dan mengubah sifat berbagai protein penting dan kemudian akan memacu terbentuknya sitokin proinflamasi serta faktor pertumbuhan seperti TGF-B dan VEGF. Berbagai macam sitokin seperti molekul adhesi (ICAM, VICAM, E-selectin, P-selectin dsb.) dengan jelas sudah terbukti meningkat jumlahnya pada penyandang DM. Prototipe petanda adanya proses inflamasi yaitu CRP dan NF-κB pada penyandang DM juga jelas meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi A1c. Jelas bahwa proses inflamasi penting pada terjadinya komplikasi kronik DM.

Peptida Vasoaktif

Berbagai peptida berpengaruh pada pengaturan pembuluh darah, dan disangka mungkin berperan pada terjadinya komplikasi kronik DM. Insulin merupakan peptida pengatur yang terutama mengatur konsentrasi glukosa darah.

Insulin juga mempunyai peran pengatur mitogenik. Pada konsentrasi yang biasa didapatkan pada penyandang DM dan hipertensi, insulin dapat memfasilitasi terjadinya proliferasi sel seperti sel otot polos pembuluh darah.

Insulin juga mempunyai pengaruh lain yaitu sebagai hormon vasoaktif. Insulin secara fisiologis melalui NO dari endotel, mempunyai pengaruh terhadap terjadinya vasodilatasi pembuluh darah. Pengaruh ini bergantung pada banyaknya insulin dalam darah (dose dependent). Pada keadaan resistensi insulin dengan adanya hiperinsulinemia pengaruh insulin untuk terjadinya vasodilatasi akan menurun.

Peptida vasoaktif yang lain adalah angiotensin II, yang dikenal berperan pada patogenesis terjadinya pertumbuhan abnormal pada jaringan kardiovaskular dan jaringan ginjal. Pengaruh angiotensin II dapat terjadi melalui 2 macam reseptor yaitu reseptor AT1 dan reseptor AT2. Sebagian besar respons fisiologis terhadap angiotensin berjalan melalui reseptor AT1. Penghambatan terhadap kerja angiotensin II memakai *Ace inhibitor* terbukti dapat mengurangi kemungkinan terjadinya penyakit kardiovaskular.

Prokoagulan

Segera setelah terjadi aktivasi PKC akan terjadi penurunan fungsi fibrinolisis dan kemudian akan menyebabkan meningkatnya keadaan prokoagulasi yang kemudian pada gilirannya akan menyebabkan kemungkinan penyumbatan pembuluh darah. Pada penyandang DM dengan adanya hiperglikemia melalui berbagai mekanisme akan menyebabkan terjadinya gangguan terhadap pengaturan berbagai macam fungsi trombosit, yang kemudian juga akan menambah kemungkinan terjadinya keadaan prokoagulasi pada penyandang DM. Dengan demikian jelas adanya peran faktor prokoagulasi pada kemungkinan terjadinya komplikasi kronik DM.

PPAR

Ekspresi PPAR didapatkan pada berbagai jaringan vaskular dan berbagai kelainan vaskular, terutama pada sel otot polos, endotel dan monosit. Ligand terhadap PPAR alpha terbukti mempunyai efek inflamasi. Pada tikus percobaan yang tidak mempunyai PPAR alpha didapatkan respons inflamasi yang memanjang jika tikus tersebut distimulasi dengan berbagai stimulus. Pada sel otot polos pembuluh darah, asam fibrat, (suatu ligand PPAR) terbukti dapat menghambat signal proinflamatori akibat rangsangan sitokin dari NF-κB dan AP1. Dari beberapa kenyataan tersebut, dapat disimpulkan bahwa PPAR terkait juga dengan terjadinya komplikasi kronik DM.

Setelah melihat berbagai kemungkinan jalur mekanisme terjadinya komplikasi kronik DM serta selanjutnya keterlibatan berbagai proses patobiologik lain, tampak bahwa yang terpenting pada pembentukan dan kemudian lebih lanjut progresi komplikasi vaskular diabetes adalah hiperglikemia, resistensi insulin, sitokin dan substrat vasoaktif. Tampak pula bahwa apa pun jalur mekanisme yang terjadi dan proses lain yang terlibat yang terpenting adalah adanya hiperglikemia kronik dan selanjutnya peningkatan glukosa sitosolik (hiperglisolia). Apakah dengan menurunkan dan memperbaiki keadaan hiperglikemia ini kemudian dapat terbukti akan menurunkan komplikasi kronik DM?

Beberapa penelitian epidemiologis dalam skala besar dan jangka lama seperti UKPDS telah dapat membuktikan dengan sangat baik bahwa dengan memperbaiki hiperglikemia melalui berbagai cara dapat secara bermakna menurunkan komplikasi kronik DM, terutama komplikasi mikrovaskular, yang merupakan komplikasi kronik khas DM akibat hiperglikemia. Sedangkan untuk komplikasi makrovaskular walaupun jelas didapatkan penurunan tetapi penurunan tersebut tidak bermakna. Kemungkinan besar karena untuk terjadinya komplikasi makrovakular banyak sekali faktor lain selain hiperglikemia yang juga berpengaruh, seperti faktor tekanan darah dan juga faktor lipid. Pada UKPDS jelas didapatkan bahwa menurunkan tekanan darah tinggi dapat memberikan pengaruh yang nyata bermakna terhadap penurunan komplikasi makrovaskular DM. Berbagai faktor lain terkait komplikasi kronik DM, termasuk merokok tentu saja harus diperhatikan dalam usaha menurunkan tingkat kejadian berbagai komplikasi kronik DM. Pada pembicaraan berikut akan dikemukakan hal-hal yang perlu dikerjakan untuk berbagai faktor terkait komplikasi DM tersebut, yaitu untuk diagnosis dini dan strategi pengelolaannya.

CARA DIAGNOSIS DINI

Mencegah jauh lebih baik dari mengobati. Pemeo ini juga sangat tepat untuk diterapkan pada komplikasi kronik DM. Biaya yang diperlukan akan sangat membengkak sekiranya sudah terjadi komplikasi kronik DM. Oleh karena itu mengenal berbagai faktor risiko terjadinya komplikasi vaskular kronik DM dan kemudian usaha menegakkan diagnosis dini menjadi sangat penting maknanya.

Retinopati

Berbagai kelainan akibat DM dapat terjadi pada retina, mulai dari retinopati diabetik non-proliferatif sampai perdarahan retina, kemudian juga ablasio retina dan lebih lanjut lagi dapat mengakibatkan kebutaan. Diagnosis dini retinopati dapat diketahui melalui pemeriksaan retina secara rutin. Pada praktik pengeloaan DM sehari-hari, dianjurkan untuk memeriksa retina mata pada kesempatan pertama pertemuan dengan penyandang DM dan kemudian setiap tahun atau lebih cepat lagi kalau diperlukan sesuai dengan keadaan kelainan retinanya.

Ada beberapa cara untuk memeriksa retina:

- Cara Langsung dengan memanfaatkan oftalmoskop standard
- Oftalmoskopi Indirek dengan slit lamp biomicroscope
- Fotografi Retina (cara penjaringan yang paling dianjurkan)
- Kelainan yang ada pada retina sangat bervariasi. Beberapa keadaaan memerlukan rujukan pada ahli penyakit mata.
- Rujukan harus sesegera mungkin: retinopati proliveratif, rubeosis iridis/glaukoma neovaskular, perdarahan vitreous, retinopati lanjut
- Rujukan sedini mungkin: Perubahan-perubahan pre-proliveratif, Makulopati, Menurunnya tajam penglihatan lebih dari 2 baris pada kartu Snellen
- Rujukan Rutin: katarak, retinopati diabetik non proliferatif yang tidak mengancam makula/fovea

Nefropati

Kelainan yang terjadi pada ginjal penyandang DM dimulai dengan adanya mikroalbuminuria, dan kemudian berkembang menjadi proteinuria secara klinis, berlanjut dengan penurunan fungsi laju filtrasi glomerular dan berakhir dengan keadaan gagal ginjal yang memerlukan pengelolaan dengan pengobatan substitusi. Pemeriksaan untuk mencari mikroalbuminuria seyogyanya selalu dilakukan pada saat diagnosis DM ditegakkan dan setelah itu diulang setiap tahun. Penilaian terhadap adanya mikroalbuminuria harus dilakukan dengan cermat dan perlu diulang beberapa kali untuk memberikan keyakinan yang lebih besar. Beberapa keadaan dapat memberikan hasil positif palsu, seperti misalnya latihan jasmani, infeksi saluran kemih, hematuria, minum berlebihan, cara penampungan yang tidak tepat dan juga semen.

Ditemukannya mikroalbuminuria mendorong dan mengharuskan agar dilakukan pengelolaan DM yang lebih intensif termasuk pengelolaan berbagai faktor risiko lain untuk terjadinya komplikasi kronik DM seperti tekanan darah, lipid dan kegemukan serta merokok. Penyandang DM dengan mikroalbuminuria seyogyanya dikelola oleh dokter yang berpengalaman dan mumpuni dalam memodifikasi berbagai faktor risiko terkait terjadinya komplikasi kronik DM. Penyandang DM dengan laju filtrasi glomerulus atau bersihan kreatinin <30 mL/menit seyogyanya sudah dirujuk ke ahli penyakit ginjal untuk menjajagi kemungkinan dan untuk persiapan terapi pengganti bagi kelainan ginjalnya, baik nantinya berupa dialisis maupun transplantasi ginjal.

Penyakit Jantung Koroner

Kewaspadaan untuk kemungkinan terjadinya penyakit pembuluh darah koroner harus ditingkatkan terutama untuk mereka yang mempunyai risiko tinggi terjadinya kelainan aterosklerosis seperti mereka yang mempunyai riwayat keluarga penyakit pembuluh darah koroner atau pun riwayat keluarga DM yang kuat. Jika ada kecurigaan seperti misalnya ketidak-nyamanan pada daerah dada, harus segera dilanjutkan dengan pemeriksaan penjaring yang teliti untuk mencari dan menangkap kemungkinan adanya penyakit pembuluh darah koroner, paling sedikit dengan pemeriksaan EKG saat istirahat, kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan EKG dengan beban, serta sarana konfirmasi diagnosis lain untuk deteksi dini CAD. Pada penyandang DM, rasa nyeri mungkin tidak nyata akibat adanya neruopati yang sering sekali terjadi pada penyandang DM.

Penyakit Pembuluh Darah Perifer

Mengenali dan mengelola berbagai faktor risiko terkait terjadinya kaki diabetes dan ulkus diabetes merupakan hal yang paling penting dalam usaha pencegahan terjadinya masalah kaki diabetes. Adanya perubahan bentuk kaki (callus. kapalan, dll.), neurupati dan adanya penurunan suplai darah ke kaki merupakan hal yang harus selalu dicari dan diperhatikan pada praktik pengelolaan DM sehari-hari. Penyuluhan pada para penyandang DM mengenai diabetes melitus pada umumnya serta perawatan kaki pada khususnya harus digalakkan. Memberdayakan penyandang diabetes agar dapat mandiri mencegah dan mengelola berbagai hal sederhana terkait terbentuknya ulkus kaki diabetes maupun berbagai komplikasi kronik DM lain merupakan hal yang sangat penting untuk dilewatkan begitu saja. Penggunaan monofilamen SemmesWeinstein yang sangat mudah dan sangat sederhana perlu digalakkan untuk mendeteksi insensitivitas pada kaki yang potensial rentan untuk menyebabkan terjadinya masalah kaki diabetes dan ulkus diabetes. Demikian juga pengukuran rutin indeks ankle-brachial merupakan hal yang harus dilakukan pada setiap pengunjung poliklinik DM.

Pendekatan multidisipliner dengan mengaktifkan tim multidisiplin pengelola kaki sangat penting dikembangkan di setiap sarana pengelola DM. Setiap penyandang DM seyogyanya mendapatkan pencerahan dan kemudahan untuk mendapat layanan tim multidisipliner tersebut. Pemeriksaan kaki lengkap berkala setiap tahun merupakan hal yang perlu dikerjakan untuk mencegah terjadinya kaki diabetes/ulkus-gangren diabetes yang merupakan salah satu kompliksai kronik DM yang paling ditakuti para penyandang DM maupun para pengelola DM.

STRATEGI PENGELOLAAN BERBAGAI KOMPLIKASI KRONIK DM

Dengan mengetahui berbagai faktor risiko terkait terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus secara umum maupun faktor risiko khusus kompikasi kronik diabetes melitus yang tertentu seperti mikroalbuminuria untuk nefropati atau pun deformitas kaki untuk penyakit pembuluh darah perifer, kemudian dapat segera dilakukan berbagai usaha umum untuk pencegahan kemungkinan terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus.

Pengendalian Konsentrasi Glukosa

Saat ini pilar utama pengelolaan DM meliputi penyuluhan, pengaturan makan, kegiatan jasmani dan pemakaian obat hipoglikemiak oral maupun insulin, baik sendiri maupun dengan cara kombinasi berbagai obat hipoglikemiak. Usaha menggabungkan berbagai sarana pengelolaan tersebut sudah terbukti dapat dengan bermakna menurunkan insidensi komplikasi kronik DM, seperti yang sudah dibuktikan pada studi UKPDS, dan studi Kumamoto pada DM tipe 2 serta studi DCCT pada penyandang DM tipe 1.Banyak sekali ditemui berbagai algoritma dan petunjuk praktis pengelolaan DM, termasuk yang diajukan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia pada tahun 2002. Mengenai sasaran pengelolaan konsentrasi glukosa darah untuk dapat menghasilkan pencegahan komplikasi kronik yang maksimal juga banyak didapatkan pada berbagai buku dan sumber/bacaan lain.

Tekanan Darah

Untuk mendapatkan tekanan darah yang sebaik-baiknya guna mencegah komplikasi kronik DM, sudah banyak buku petunjuk dan algoritma yang dikemukakan, juga oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Obat penghambat sistem renin angiotensin (Inhibitor ACE, ARB atau pun kombinasi keduanya) dapat dipergunakan untuk mencegah kemungkinan terjadinya dan kemungkinan semakin bertambah beratnya mikroalbuminuria. Cara menurunkan tekanan darah dan sasaran tekanan darah yang harus dicapai pada penyandang DM juga sudah dibicarakan dengan lebih rinci pada bagian lain buku ini.

Pengendalian Lipid

Mengenai pengelolaan lipid pada penyandang diabetes melitus juga sudah dibicarakan secara ekstensif. Pada pengelolaan dislipidemia, DM dianggap sebagai faktor risiko yang setara dengan penyakit jantung koroner, sehingga adanya DM pada dislipidemia harus dikelola secara lebih agresif dan sasaran pengelolaan lipid untuk penyandang DM seyogyanya lebih rendah daripada orang yang normal, non-DM, yaitu konsentrasi kolesterol LDL kurang dari 100 mg/dL. Dianjurkan untuk menurunkan konsentrasi kolesterol LDL sampai 70 mg/dL pada pasien dengan penyakit pembuluh darah koroner yang disertai DM atau dengan berbagai komponen sindrom metabolik lain seperti konsentrasi kolesterol HDL yang rendah, dan konsentrasi trigliserida yang tinggi. Demikian juga dengan adanya faktor risiko lain yang kuat, seperti misalnya pada perokok berat.

Faktor Lain

Pola hidup sehat. Pengubahan pola hidup ke arah pola hidup yang lebih sehat merupakan dasar penting utama usaha pencegahan dan pengelolaan komplikasi kronik DM. Pola hidup sehat harus selalu diterapkan dan dibudayakan sepanjang hidup.

Walaupun belum ada bukti yang meyakinkan, merokok dikatakan dapat mempercepat timbulnya mikroalbuminuria dan kemudian perkembangan lebih lanjut ke arah makroproteinuria. Merokok juga sudah dengan sangat jelas berperan penting pada terjadinya kelainan makrovaskular pada penyandang DM. Oleh karena itu berhenti merokok merupakan satu anjuran yang harus digalakkan bagi semua penyandang DM dalam rangka pencegahan terjadinya komplikasi kronik DM secara umum.

Perencanaan makan. Perencanaan makan yang sesuai dengan anjuran pelaksanaan pola hidup meliputi anjuran mengenai jumlah masukan kalori secara keseluruhan maupun persentase masing komponen diet baik makronutrien maupun mikronutriennya, yang tercakup secara keseluruhan dalam anjuran gizi seimbang bagi penyandang DM.

Walaupun hubungan antara masukan protein tinggi dengan risiko terjadinya mikroalbuminuria maupun perburukan lebih lanjut mikroalbumiuria belum secara konklusif terbukti, pada metanalisis sudah dapat ditunjukkan bahwa paling sedikit pada penyandang DM tipe 1 yang disertai nefropati, restriksi masukan protein terbukti dapat memperlambat perburukan laju filtrasi glomerular. Saat ini dianjurkan untuk memberikan masukan protein sebanyak 0,8 g /kg berat badan idaman bagi penyandang DM dengan nefropati. Dianjurkan untuk memberikan protein dengan nilai biologis yang tinggi.

Sebagai pencegahan primer terjadinya komplikasi kronik DM, Aspirin sebanyak 75-162 mg terbukti bermanfaat dan dianjurkan pada semua penyandang DM di atas umur 40 tahun yang mempunyai risiko tambahan untuk terjadinya komplikasi seperti riwayat keluarga yang kuat, adanya hipertensi, dislipemia, merokok dan mikroalbuniuria.

Alfa tokoferol, asam alfa lipoik, dan asam askorbat merupakan zat yang dikatakan dapat mengurangi efek negatif stres oksidatif dan inflamasi pada penyandang DM.

CARA KHUSUS PENCEGAHAN DAN PENGELOLAAN BERBAGAI KOMPLIKASI KRONIK DM

Di samping usaha pencegahan primer komplikasi kronik DM secara umum seperti yang sudah dikemukakan di atas, berbagai usaha khusus dapat dikerjakan untuk masing-masing komplikasi kronik DM, baik berupa pencegahan primer komplikasi kronik maupun usaha memperlambat progresi komplikasi kronik yang sudah terjadi.

Retinopati

Pengobatan koagulasi dengan sinar laser terbukti dapat bermanfaat mencegah perburukan retina lebih lanjut yang kemudian mungkin akan mengancam mata. Foto koagulasi dapat dikerjakan secara pan-retinal. Tindakan lain yang mungkin dilakukan adalah vitrektomi dengan berbagai macam cara. Demikian pula tindakan operatif lain seperti perbaikan ablasio retinanya dapat dilakukan untuk menolong mencegah perburukan fungsi mata.

Nefropati

Setelah berbagai cara pencegahan konservatif tidak berhasil menghambat laju perburukan filtrasi glomerular, dan kemudian sudah mencapai tahap gagal ginjal-penyakit ginjal tahap terminal, dapat dilakukan pengelolaan pengganti untuk membantu fungsi ginjal, baik berupa hemodialisis maupun dialisis peritoneal. Di samping kedua modalitas tersebut di atas, transplantasi ginjal merupakan pilihan lain terapi pengganti fungsi ginjal yang dapat dilakukan pada penyandang DM dengan gagal ginjal.

Penyakit Pembuluh Darah Koroner

Pengelolaan konservatif untuk penyakit pembuluh darah koroner dapat diberikan kepada penyandang DM. Berbagai obat tersedia untuk keperluan ini. Saat ini banyak cara baik semi-invasif maupun invasif yang dapat dipakai untuk menolong penyandang DM dengan penyakit pembuluh darah koroner. Tindakan melebarkan pembuluh darah koroner secara peniupan dengan balon dan pemasangan gorong-gorong (stent) merupakan cara yang banyak dimanfaatkan untuk memperbaiki fungsi pembuluh darah koroner jantung. Beberapa kasus lain memerlukan tindakan operatif bedah pintas koroner untuk memperbaiki fungsi jantungnya.

Penyakit Pembuluh Darah Perifer

Usaha mencegah terjadinya ulkus dan gangren kaki diabetik sering gagal dan penyandang DM jatuh ke keadaan terjadinya ulkus bahkan kemudian disertai gangren yang dapat merenggut nyawa. Usaha untuk menyelamatkan kaki dengan mengoptimalisasikan pengelolaan kaki menjadi sangat penting untuk dikerjakan. Pada pengelolaan ulkus/gangren kaki diabetik harus selalu diperhatikan bahwa berbagai aspek pengelolaan harus dicermati dengan baik: kendali metabolik, kendali infeksi, kendali vaskular, keharusan untuk mengistirahatkan kaki untuk tidak mendapat beban, penyuluhan agar penyandang DM dengan ulkus dan gangren DM dapat bekerja sama mencapai tujuan untuk menyelamatkan kaki, semua harus dikerjakan secara menyeluruh.

Pendekatan pengelolaan dengan memanfaatkan kerja sama tim akan sangat membantu tercapainya keberhasilan usaha penyelamatan kaki diabetes ini.

Neuropati

Adanya keluhan dan kemudian ditegakkannya diagnosis neuropati diabetik mengharuskan kita untuk berusaha mengendalikan konsentrasi glukosa darah sebaik mungkin.

Pengelolaan keluhan neuropati umumnya bersifat simtomatik, dan sering pula hasilnya kurang memuaskan. Pada keadaan neuropati perifer yang disertai rasa sakit, berbagai usaha untuk pencegahan dan pengelolaan DM serta berbagai faktor risikonya harus juga dikerjakan. Berbagai obat simtomatik untuk nyerinya dapat pula diberikan, namun umumnya tidak banyak menjanjikan hasil yang baik. Saat ini didapatkan berbagai sarana yang dapat diberikan untuk mengatasi keluhan rasa nyeri yang hebat pada penyandang neuropati DM dengan nyeri ini. Berbagai obat untuk mengurangi rasa nyeri dapat diberikan, Demikian pula obat berupa obat gosok seperti krim Capsaicin (Capzacin) dapat dipakai pada penyandang DM dengan neuropati yang menyakitkan.

Dengan adanya pengetahuan baru mengenai terjadinya komplikasi kronik DM, dan berbagai cara baru untuk mendeteksi dan kemudian mengelola komplikasi kronik DM dapat dimungkinkan keberhasilan usaha untuk mencegah, memperbaiki, atau paling sedikit mengurangi berbagai akibat komplikasi kronik DM ini. Nasib penyandang DM diharapkan akan lebih cerah.

KESIMPULAN DAN SARAN

- Insidensi DM dan komplikasi kronik akibat DM meningkat dengan pesat di seluruh dunia, termasuk di Indonesia
- Mekanisme terjadinya komplikasi kronik DM sangat kompleks, mencakup beberapa jalur mekanisme biokimiawi dan beberapa proses patobiologik
- Deteksi dini berbagai komplikasi kronik DM seyogyanya merupakan bagian rutin praktik pengelolaan DM sehari-hari
- Usaha pencegahan terjadinya komplikasi kronik DM seyogyanya dilakukan dengan cermat dan sedini mungkin, yaitu dengan melakukan pengelolaan DM sedemikian rupa sehingga tercapai sasaran pengendalian metabolik DM secara komprehensif dan holistik (mencakup bukan hanya mengenai konsentrasi glukosa darah, tetapi juga mengenai tekanan darah, lipid, kegemukan dan mencegah merokok serta berbagai faktor risiko terjadinya komplikasi DM yang lain)
- Kemungkian terjadinya komplikasi kronik DM harus diantisipasi sedini mungkin dengan usaha deteksi dini, dan kemudian komplikasi yang sudah timbul segera dikelola sebaik-baiknya dengan memanfaatkan berbagai sarana dan cara yang mungkin dilakukan baik cara yang non invasif maupun kemudian juga berbagai cara yang invasif

REFERENSI

Devaraj S, Vega-Lopez S, Jialal I. Antioxidants, oxidative stress and inflammation in diabetes. In: Marso SP, Stern DM, Eds. Diabetes and Cardiovascular Disease: Integrating Science and Clinical Medicine. Philadelphia: Lipincot Williams & Wilkins; 2004.p. 19-29.

Fisher M, Shaw KM. Diabetes and the heart. In: Shaw KM and Cummings MH, Eds. Diabetes Chronic complications, Second Edition. John Wiley & Sons Ltd; 2005.p. 121-41.

Grant PJ, Lucinda K, Summers M. Diabetes, impaired fibrinolysis and thrombosis. In: Marso SP, Stern DM, Eds. Diabetes and Cardiovascular Disease: Integrating Science and Clinical Medicine. Philadelphia: Lipincot Williams & Wilkins; 2004.p. 269-85.

Grundy SM, et al. Circulation 2004;110:227-39.

He Zhiheng, Ma RCW, King GL. Role of Protein Kinase C Isoforms in Diabetic Vascular Dysfunction. In: Marso SP, Stern DM, Eds. Diabetes and Cardiovascular Disease: Integrating Science and Clinical Medicine. Philadelphia: Lipincot Williams & Wilkins; 2004.p. 37-48.

Kelly R, Steinhubl SR. Platelet Dysfunction. In: Marso SP, Stern DM, Eds. Diabetes and Cardiovascular Disease: Integrating Science and Clinical Medicine. Philadelphia: Lipincot Williams& Wilkins; 2004.p. 251-61.

LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352:e-pages.

MacIsaac RJ, Watts GF. Diabetes and the Kidney. In: Shaw KM and Cummings MH, Eds. Diabetes Chronic Complications. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd. 2005.p. 21-41.

Marrero MB, Stern DM. Structure and Function of the Vessel Wall. In: Marso SP, Stern DM, Eds. Diabetes and Cardiovascular Disease: Integrating Science and Clinical Medicine. Philadelphia:Lipincot Williams & Wilkins; 2004.p. 3-18.

Meeking D, Holland E, Land D. Diabetes and Foot Disease. In: Shaw KM and Cummings MH, Eds. Diabetes Chronic Complications. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd; 2005.p. 21-41.

Shotliff K, Duncan G. Diabetes and the Eye. In : Shaw KM and Cummings MH, Eds. Diabetes Chronic Complications. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd. 2005.p. 1-21.

The Indonesian Society of Endocrinology. Guidelines for the Management of Diabetes in Indonesia. Jakarta 2002.

The American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1); S15-35.

The American Diabetes Association. Nutrition Principles and Recommendation in Diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1); S36-46.

The American Diabetes Association. Preventive foot care in diabetes 2004; 27(1); S63-4.

The American Diabetes Association. Dyslipidemia danagement in adults with diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1); S68-71.

The American Diabetes Association. Smoking and diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1); S74-5.

The American Diabetes Association. Aspirin in diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1); S72-3.

The American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care 2004; 27(1); S79-83.

The American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. Diabetes Care 2004; 27(1); S84-87.

The American diabetes association. Hypertension Management in Adults with Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27(1): S65-7.

West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabetic Medicine. 2000;17:171-80.

308

KAKI DIABETES

Sarwono Waspadji

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu sindrom klinis kelainan metabolik, ditandai oleh adanya hiperglikemia yang disebabkan oleh defek sekresi insulin, defek kerja insulin atau keduanya. Dari berbagai penelitian epidemiologis, seiring dengan perubahan pola hidup didapatkan bahwa prevalensi DM meningkat terutama di kota besar. Jika tidak ditangani dengan baik tentu saja angka kejadian komplikasi kronik DM juga akan meningkat, termasuk komplikasi kaki diabetes, yang akan menjadi topik bahasan utama kali ini.

Pada penyandang DM dapat terjadi komplikasi pada semua tingkat sel dan semua tingkatan anatomik. Manifestasi komplikasi kronik dapat terjadi pada tingkat pembuluh darah kecil (mikrovaskular) berupa kelainan pada retina mata, glomerulus ginjal, syaraf dan pada otot jantung (kardiomiopati). Pada pembuluh darah besar, manifestasi komplikasi kronik DM dapat terjadi pada pembuluh darah serebral, jantung (penyakit jantung koroner) dan pembuluh darah perifer (tungkai bawah). Komplikasi lain DM dapat berupa kerentanan berlebih terhadap infeksi dengan akibat mudahnya terjadi infeksi saluran kemih, tuberkulosis paru dan infeksi kaki, yang kemudian dapat berkembang menjadi ulkus/gangren diabetes.

Berbagai teori dikemukakan untuk menjelaskan patogenesis terjadinya komplikasi DM. Di antaranya yang terkenal adalah teori jalur poliol, teori glikosilasi dan terakhir adalah teori stress oksidatif, yang dikatakan dapat menjelaskan secara keseluruhan berbagai teori sebelumnya (unifying mechanism). Apapun teori yang dianut, semuanya masih berpangkal pada kejadian hiperglikemia, sehingga usaha untuk menurunkan terjadinya komplikasi DM harus dilakukan dengan memperbaiki, mengendalikan dan menormalkan konsentrasi glukosa darah. Manfaat usaha menormalkan konsentrasi glukosa darah untuk mencegah terjadinya berbagai komplikasi DM tipe 2 sudah terbukti pada berbagai penelitian epidemiologis skala besar dan lama seperti misalnya pada UKPDS.

Hiperglikemia pada DM dapat terjadi karena masukan karbohidrat yang berlebih, pemakaian glukosa di jaringan tepi berkurang, akibat produksi glukosa hati yang bertambah, serta akibat insulin berkurang jumlah maupun kerjanya. Dengan memperhatikan mekanisme asal terjadinya hiperglikemia ini, dapat ditempuh berbagai langkah yang tepat dalam usaha untuk menurunkan konsentrasi glukosa darah sampai batas yang aman untuk menghindari terjadinya komplikasi kronik DM.

Pilar pengelolaan diabetes terdiri dari penyuluhan, perencanaan makan yang baik, kegiatan jasmani yang memadai dan penggunaan obat berkhasiat menurunkan konsentrasi glukosa darah seperti golongan sekretagog insulin (sulfonilurea, repaglinid dan nateglinid), golongan metformin, golongan inhibitor alfa glukosidase, golongan tiazolidindion dan insulin. Dengan mengkombinasikan berbagai macam obat berkhasiat menurunkan konsentrasi glukosa darah, akan dapat dicapai sasaran pengendalian konsentrasi glukosa darah yang optimal untuk mencegah terjadinya komplikasi kronik DM.

KAKI DIABETES

Kaki diabetes merupakan salah satu komplikasi kronik DM yang paling ditakuti. Hasil pengelolaan kaki diabetes sering mengecewakan baik bagi dokter pengelola maupun penyandang DM dan keluarganya. Sering kaki diabetes berakhir dengan kecacatan dan kematian. Sampai saat ini, di Indonesia kaki diabetes masih merupakan masalah yang rumit dan tidak terkelola dengan maksimal, karena sedikit sekali orang berminat menggeluti kaki diabetes.

Juga belum ada pendidikan khusus untuk mengelola kaki diabetes (podiatrist, chiropodist belum ada). Di samping itu, ketidak-tahuan masyarakat mengenai kaki diabetes masih sangat mencolok, lagi pula adanya permasalahan biaya pengelolaan yang besar yang tidak terjangkau oleh masyarakat pada umumnya, semua menambah peliknya masalah kaki diabetes.

Di negara maju kaki diabetes memang juga masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang besar, tetapi dengan kemajuan cara pengelolaan, dan adanya klinik kaki diabetes yang aktif mengelola sejak pencegahan primer, nasib penyandang kaki diabetes menjadi lebih cerah. Angka kematian dan angka amputasi dapat ditekan sampai sangat rendah, menurun sebanyak 49-85% dari sebelumnya. Tahun 2005 International Diabetes Federation mengambil tema Tahun Kaki Diabetes mengingat pentingnya pengelolaan kaki diabetes untuk dikembangkan.

Di RSUPN dr CiptoMangunkusumo, masalah kaki diabetes masih merupakan masalah besar. Sebagian besar perawatan penyandang DM selalu menyangkut kaki diabetes. Angka kematian dan angka amputasi masih tinggi, masing-masing sebesar 16% dan 25% (data RSUPNCM tahun 2003). Nasib para penyandang DM pasca amputasi pun masih sangat buruk. Sebanyak 14,3 % akan meninggal dalam setahun pasca amputasi,dan sebanyak 37% akan meninggal 3 tahun pasca amputasi.

PATOFISIOLOGI KAKI DIABETES

Terjadinya masalah kaki diawali adanya hiperglikemia pada penyandang DM yang menyebabkan kelainan neuropati dan kelainan pada pembuluh darah. Neuropati, baik neuropati sensorik maupun motorik dan autonomik akan mengakibatkan berbagai perubahan pada kulit dan otot, yang kemudian menyebabkan terjadinya perubahan distribusi tekanan pada telapak kaki dan selanjutnya akan mempermudah terjadinya ulkus. Adanya kerentanan terhadap infeksi menyebabkan infeksi mudah merebak menjadi infeksi yang luas. Faktor aliran darah yang kurang juga akan lebih lanjut menambah rumitnya pengelolaan kaki diabetes (**gambar patofisiologi terjadinya kaki diabetes-lampiran**).

KLASIFIKASI KAKI DIABETES

Ada berbagai macam klasifikasi kaki diabetes, mulai dari yang sederhana seperti klasifikasi Edmonds dari King's College Hospital London, Klasifikasi Liverpool yang sedikit lebih ruwet, sampai klasifikasi Wagner yang lebih terkait dengan pengelolaan kaki diabetes, dan juga klasifikasi Texas yang lebih kompleks tetapi juga lebih mengacu kepada pengelolaan kaki diabetes. Suatu klasifikasi mutakhir dianjurkan oleh International Working Group on Diabetic Foot (**Klasifikasi PEDIS 2003-lihat lampiran**). Adanya klasifikasi kaki diabetes yang dapat diterima semua pihak akan mempermudah para peneliti dalam membandingkan hasil penelitian dari berbagai tempat di muka bumi. Dengan klasifikasi PEDIS akan dapat ditentukan kelainan apa yang lebih dominan, vaskular, infeksi atau neuropatik, sehingga arah pengelolaan pun dapat tertuju dengan lebih baik. Misalnya suatu ulkus gangren dengan critical limb ischemia (P3) tentu lebih memerlukan tindakan untuk mengevaluasi dan memperbaiki keadaan vaskularnya dahulu. Sebaliknya kalau faktor infeksi menonjol (I4), tentu pemberian antibiotik harus adekuat. Demikian juga kalau faktor mekanik yang dominan (insensitive foot, S2), tentu koreksi untuk mengurangi tekanan plantar harus diutamakan.

Suatu klasifikasi lain yang juga sangat praktis dan sangat erat dengan dengan pengelolaan adalah klasifikasi yang berdasar pada perjalanan alamiah kaki diabetes (Edmonds 2004-2005):

- *Stage 1 : Normal Foot*
- *Stage 2 : High Risk Foot*
- *Stage 3 : Ulcerated Foot*
- *Stage 4 : Infected Foot*
- *Stage 5 : Necrotic Foot*
- *Stage 6 : Unsalvable Foot*

Untuk *stage* 1 dan 2, peran pencegahan primer sangat penting, dan semuanya dapat dikerjakan pada pelayanan kesehatan primer, baik oleh podiatrist/chiropodist maupun oleh dokter umum/dokter keluarga.

Untuk *stage* 3 dan 4 kebanyakan sudah memerlukan perawatan di tingkat pelayanan kesehatan yang lebih memadai umumnya sudah memerlukan pelayanan spesialistik.

Untuk *stage* 5, apalagi stage 6, jelas merupakan kasus rawat inap, dan jelas sekali memerlukan suatu kerja sama tim yang sangat erat, di mana harus ada dokter bedah, utamanya dokter ahli bedah vaskular/ahli bedah plastik dan rekonstruksi.

Untuk optimalisasi pengelolaan kaki diabetes, pada setiap tahap harus diingat berbagai faktor yang yang harus dikendalikan, yaitu:

- *mechanical control-pressure control*
- *metabolic control*
- *vascular control*
- *educational control*
- *wound Control*
- *microbiological Control-Infection Control*

Pada tahap yang berbeda diperlukan optimalisasi hal yang berbeda pula. Misalnya pada stadium 1 dan

2 tentu saja faktor wound control dan infection control belum diperlukan, sedangkan untuk untuk stadium 3 dan selanjutnya tentu semua faktor tersebut harus dikendalikan, disertai keharusan adanya kerjasama multidisipliner yang baik. Sebaliknya, untuk stadium 1 dan 2, peran usaha pencegahan untuk tidak terjadi ulkus sangat mencolok. Peran rehabilitasi medis dalam usaha mencegah terjadinya ulkus dengan usaha mendistribusikan tekanan plantar kaki memakai alas kaki khusus, serta berbagai usaha untuk non-weight bearing lain merupakan contoh usaha yang yang sangat bermanfaat untuk mengurangi kecacatan akibat deformitas yang terjadi pada kaki diabetes.

PENGELOLAAN KAKI DIABETES

Pengelolaan kaki diabetes dapat dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu pencegahan terjadinya kaki diabetes dan terjadinya ulkus (pencegahan primer sebelum terjadi perlukaan pada kulit) dan pencegahan agar tidak terjadi kecacatan yang lebih parah (pencegahan sekunder dan pengelolaan ulkus/gangren diabetik yang sudah terjadi).

PENCEGAHAN PRIMER

Kiat-kiat Pencegahan Terjadinya Kaki Diabetes

Penyuluhan mengenai terjadinya kaki diabetes sangat penting untuk pencegahan kaki diabetes. Penyuluhan ini harus selalu dilakukan pada setiap kesempatan pertemuan dengan penyandang DM, dan harus selalu diingatkan kembali tanpa bosan. Anjuran ini berlaku untuk semua pihak terkait pengelolaan DM, baik para ners, ahli gizi, ahli perawatan kaki, maupun dokter sebagai dirigen pengelolaan. Khusus untuk dokter, sempatkan selalu melihat dan memeriksa kaki penyandang DM sambil mengingatkan kembali mengenai cara pencegahan dan cara perawatan kaki yang baik. Berbagai kejadian/tindakan kecil yang tampak sepele dapat mengakibatkan kejadian yang mungkin fatal. Demikian pula pemeriksaan yang tampaknya sepele dapat memberikan manfaat yang sangat besar. Periksalah selalu kaki pasien setelah mereka melepaskan sepatu dan kausnya.

Keadaan kaki penyandang diabetes digolongkan berdasar risiko terjadinya dan risiko besarnya masalah yang mungkin timbul. Penggolongan kaki diabetes berdasar risiko terjadinya masalah (Frykberg): 1). sensasi normal tanpa deformitas; 2). sensasi normal dengan deformitas atau tekanan plantar tinggi; 3). insensitivitas tanpa deformitas; 4). iskemia tanpa deformitas; 5). kombinasi/complicated: (a) kombinasi insensitivitas, iskemia dan/atau deformitas, (b) riwayat adanya tukak, deformitas Charcot.

Pengelolaan kaki diabetes terutama ditujukan untuk pencegahan terjadinya tukak, disesuaikan dengan keadaan risiko kaki. Berbagai usaha pencegahan dilakukan sesuai dengan tingkat besarnya risiko tersebut. Peran ahli rehabilitasi medis terutama dari segi ortotik sangat besar pada usaha pencegahan terjadinya ulkus. Dengan memberikan alas kaki yang baik, berbagai hal terkait terjadinya ulkus karena faktor mekanik akan dapat dicegah.

Penyuluhan diperlukan untuk semua kategori risiko tersebut: Untuk kaki yang kurang merasa/insensitif (kategori 3 dan 5), alas kaki perlu diperhatikan benar, untuk melindungi kaki yang insensitif tersebut.

Kalau sudah ada deformitas (kategori risiko 2 dan 5), perlu perhatian khusus mengenai sepatu/alas kaki yang dipakai, untuk meratakan penyebaran tekanan pada kaki.

Untuk kasus dengan kategori risiko 4 (permasalahan vaskular), latihan kaki perlu diperhatikan benar untuk memperbaiki vaskularisasi kaki.

Untuk ulkus yang complicated, tentu saja semua usaha dan dana seyogyanya perlu dikerahkan untuk mencoba menyelamatkan kaki dan usaha ini masuk ke usaha pencegahan sekunder yang akan dibahas lebih lanjut di bawah ini.

PENCEGAHAN SEKUNDER

Pengelolaan Holistik Ulkus/Gangren Diabetik

Dalam pengelolaan kaki diabetes, kerja sama multi-disipliner sangat diperlukan. Berbagai hal yang harus ditangani dengan baik agar diperoleh hasil pengelolaan yang maksimal dapat digolongkan sebagai berikut, dan semuanya harus dikelola bersama:

- *mechanical control-pressure control*
- *wound control*
- *microbiological control-infection control*
- *vascular control*
- *metabolic control*
- *educational control*

Untuk pengelolaan ulkus/gangren diabetik yang optimal, berbagai hal di bawah ini merupakan penjabaran lebih rinci dari keenam aspek tersebut pada tingkat pencegahan sekunder dan tersier,yaitu pengelolaan optimal ulkus/gangren diabetik

Kontrol metabolik. Keadaan umum pasien harus diperhatikan dan diperbaiki. Konsentrasi glukosa darah diusahakan agar selalu senormal mungkin, untuk memperbaiki berbagai faktor terkait hiperglikemia yang dapat menghambat penyembuhan luka. Umumnya diperlukan insulin untuk menormalisasi konsentrasi glukosa darah. Status nutrisi harus diperhatikan dan diperbaiki. Nutrisi yang baik jelas membantu kesembuhan luka. Berbagai hal lain harus juga diperhatikan dan diperbaiki, seperti konsentrasi albumin serum, konsentrasi Hb dan derajat oksigenisasi jaringan. Demikian juga fungsi ginjalnya. Semua faktor tersebut tentu akan dapat menghambat kesembuhan luka sekiranya tidak diperhatikan dan tidak diperbaiki.

Kontrol vaskular. Keadaan vaskular yang buruk tentu akan menghambat kesembuhan luka. Berbagai langkah diagnostik dan terapi dapat dikerjakan sesuai keadaan pasien dan juga sesuai kondisi pasien. Umumnya kelainan pembuluh darah perifer dapat dikenali melalui berbagai cara sederhana seperti: warna dan suhu kulit, perabaan arteri Dorsalis Pedis dan arteri Tibialis Posterior serta ditambah pengukuran tekanan darah. Di samp ng itu saat ini juga tersedia berbagai fasilitas mutakhir untuk mengevaluasi keadaan pembuluh darah dengan cara non-invasif maupun yang invasif dan semiinvasif, seperti pemeriksaan *ankle brachial index, ankle pressure, toe pressure,* TcPO2, dan pemeriksaan ekhodopler dan kemudian pemeriksaan arteriografi.

Setelah dilakukan diagnosis keadaan vaskularnya. dapat dilakukan pengelolaan untuk kelainan pembuluh darah perifer dari sudut vakular, yaitu berupa:

Modifikasi Faktor Risiko

- Stop merokok
- Memperbaiki berbagai faktor risiko terkait aterosklerosis
    - Hiperglikemia
    - Hipertensi
    - Dislipidemia

Walking Program–Latihan kaki merupakan domain usaha yang dapat diisi oleh jajaran rehabilitasi medik.

Terapi Farmakologis

Kalau mengacu pada berbagai penelitian yang sudah dikerjakan pada kelainan akibat aterosklerosis di tempat lain (jantung, otak), mungkin obat seperti aspirin dan lain sebagainya yang jelas dikatakan bermanfaat, akan bermanfaat pula untuk pembuluh darah kaki penyandang DM. Tetapi sampai saat ini belum ada bukti yang cukup kuat untuk menganjurkan pemakaian obat secara rutin guna memperbaiki patensi pada penyakit pembuluh darah kaki penyandang DM.

Revaskularisasi

Jika kemungkinan kesembuhan luka rendah atau jikalau ada klaudikasio intermiten yang hebat, tindakan revaskularisasi dapat dianjurkan. Sebelum tindakan revaskularisasi diperlukan pemeriksaan arteriografi untuk mendapatkan gambaran pembuluh darah yang lebih jelas, sehingga dokter ahli bedah vaskular dapat lebih mudah melakukan rencana tindakan dan mengerjakannya.

Untuk oklusi yang panjang dianjurkan operasi bedah pintas terbuka. Untuk oklusi yang pendek dapat dipikirkan untuk prosedur endovascular–PTCA. Pada keadaan sumbatan akut dapat pula dilakukan trombo-arterektomi.

Dengan berbagai teknik bedah tersebut, vaskularisasi daerah distal dapat diperbaiki, sehingga hasil pengelolaan ulkus diharapkan lebih baik. Paling tidak faktor vaskular sudah lebih memadai, sehingga kesembuhan luka tinggal bergantung pada berbagai faktor lain yang juga masih banyak jumlahnya.

Terapi hiperbarik dilaporkan juga bermanfaat untuk memperbaiki vaskularisasi dan oksigenisasi jaringan luka pada kaki diabetes sebagai terapi ajuvan. Walaupun demikian masih banyak kendala untuk menerapkan terapi hiperbarik secara rutin pada pengelolaan umum kaki diabetes.

Wound control. Perawatan luka sejak pertama kali pasien datang merupakan hal yang harus dikerjakan dengan baik dan teliti. Evaluasi luka harus dikerjakan secermat mungkin. Klasifikasi ulkus PEDIS dilakukan setelah debridemen yang adekuat. Saat ini terdapat banyak sekali macam dressing (pembalut) yang masing-masing tentu dapat dimanfaatkan sesuai dengan keadaan luka, dan juga letak luka tersebut. Dressing yang mengandung komponen zat penyerap seperti *carbonated dressing, alginate dressing* akan bermanfaat pada keadaan luka yang masih produktif. Demikian pula *hydrophilic fiber dressing* atau *silver impregnated dressing* akan dapat bermanfaat untuk luka produktif dan terinfeksi. Tetapi jangan lupa bahwa tindakan debridemen yang adekuat merupakan syarat mutlak yang harus dikerjakan dahulu sebelum menilai dan mengklasikasikan luka. Debridement yang baik dan adekuat tentu akan sangat membantu mengurangi jaringan nekrotik yang harus dikeluarkan tubuh, dengan demikian tentu akan sangat mengurangi produksi pus/cairan dari ulkus/gangren.

Berbagai terapi topikal dapat dimanfaatkan untuk mengurangi mikroba pada luka, seperti cairan salin sebagai pembersih luka, atau yodine encer, senyawa silver sebagai bagian dari *dressing*, dll. Demikian pula berbagai cara debridemen non surgikal dapat dimanfaatkan untuk mempercepat pembersihan jaringan nekrotik luka, seperti preparat enzim.

Jika luka sudah lebih baik dan tidak terinfeksi lagi, dressing seperti *hydrocolloid dressing* yang dapat dipertahankan beberapa hari dapat digunakan. Tentu saja untuk kesembuhan luka kronik seperti pada luka kaki diabetes, suasana sekitar luka yang kondusif untuk penyembuhan harus dipertahankan. Yakinkan bahwa luka selalu dalam keadaan optimal, dengan demikian penyembuhan luka akan terjadi sesuai dengan tahapan yang harus selalu dilewati dalam rangka proses penyembuhan.

Selama proses inflamasi masih ada, proses penyembuhan luka tidak akan beranjak pada proses selan-jutnya yaitu proses granulasi dan kemudian epitelialisasi.

Untuk menjaga suasana kondusif bagi kesembuhan luka dapat pula dipakai kasa yang dibasahi dengan salin. Cara tersebut saat ini dipakai di banyak sekali tempat perawatan kaki diabetes.

Berbagai sarana dan penemuan baru dapat dimanfaatkan untuk wound control seperti: *dermagraft, apligraft, growth factor, protease inhibitor* dsb, untuk mempercepat kesembuhan luka. Bahkan ada dilaporkan terapi gen untuk mendapatkan bakteri E coli yang dapat menghasilkan berbagai faktor pertumbuhan. Ada pula dilaporkan pemakaian maggot (belatung) lalat (lalat hijau) untuk membantu membersihkan luka. Berbagai laporan tersebut umumnya belum berdasar penelitian besar dan belum cukup terbukti secara luas untuk dapat diterapkan dalam pengelolaan rutin kaki diabetes.

Microbiological control. Data mengenai pola kuman perlu diperbaiki secara berkala untuk setiap daerah yang berbeda. Di RS. Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta data terakhir menunjukkan bahwa pada pasien yang datang dari luar, umumnya didapatkan infeksi bakteri yang multipel, anaeob dan anerob. Antibiotik yang dianjurkan harus selalu disesuaikan dengan hasil biakan kuman dan resistensinya. Sebagai acuan, dari penelitian tahun 2004 di RS. Dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta, umumnya didapatkan pola kuman yang polimikrobial, campuran gram positif dan gram negatif serta kuman anaerob untuk luka yang dalam dan berbau. Karena itu untuk lini pertama pemberian antibiotik harus diberikan antibiotik dengan spektrum luas, mencakup kuman gram positif dan negatif (seperti misalnya golongan sefalosporin), dikombinasikan dengan obat yang bermanfaat terhadap kuman anaerob (seperti misalnya metronidazol).

Pressure control. Jika tetap dipakai untuk berjalan (berarti kaki dipakai untuk menahan berat badan-*weight bearing*), luka yang selalu mendapat tekanan tidak akan sempat menyembuh, apalagi kalau luka tersebut terletak di bagian plantar seperti luka pada kaki Charcot. Peran jajaran rehabilitasi medis pada usaha pressure control ini juga sangat mencolok.

Berbagai cara untuk mencapai keadaan non weight-bearing dapat dilakukan antara lain dengan:

- *Removable cast walker*
- *Total contact casting*
- *Temporary shoes*
- *Felt padding*
- *Crutches*
- *Wheelchair*
- *Electric carts*
- *Craddled insoles*

Berbagai cara surgikal dapat dipakai untuk mengurangi tekanan pada luka seperti: 1). Dekompresi ulkus/abses dengan insisi abses, 2). Prosedur koreksi bedah seperti operasi untuk hammer toe, metatarsal head resection, Achilles tendon lengthening, partial calcanectomy.

Education control. Edukasi sangat penting untuk semua tahap pengelolaan kaki diabetes. Dengan penyuluhan yang baik, penyandang DM dan ulkus/gangren diabetik maupun keluarganya diharapkan akan dapat membantu dan mendukung berbagai tindakan yang diperlukan untuk kesembuhan luka yang optimal.

Rehabilitasi merupakan program yang sangat penting yang harus dilaksanakan untuk pengelolaan kaki diabetes. Bahkan sejak pencegahan terjadinya ulkus diabetik dan kemudian segera setelah perawatan, keterlibatan ahli rehabilitasi medis sangat diperlukan untuk mengurangi kecacatan yang mugkin timbul pada pasien. Keterlibatan ahli rehabilitasi medis berlanjut sampai jauh sesudah amputasi, untuk memberikan bantuan bagi para amputee menghindari terjadinya ulkus baru. Pemakaian alas kaki/ sepatu khusus untuk mengurangi tekanan plantar akan sangat membantu mencegah terjadinya ulkus baru. Ulkus yang terjadi berikut memberikan prognosis yang jauh lebih buruk daripada ulkus yang pertama.

REFERENSI

American Diabetes Association Expert Committee. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20-1183.

American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. Diabetes Care 2003;26(12): 3333-41.

Boulton AJM. The Diabetic Foot. Medicine International 2002;2(1):36-40.

Edmonds ME, Foster AVM, Sanders LJ. A Practical Manual of Diabetic Footcare. Blackwell Publishing Ltd. 2004.

Edmonds ME, Foster AVM. Managing the Diabetic Foot. Second edition. Blackwell Publishing Ltd. 2005.

Flakol PJ, Carlson M, Cherington A. Physiologic action of insulin. Dalam: Diabetes Mellltus. A Fundamental and Clinical Text. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds). Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincot- Williams & Wilkins; 2000. p.148-61

Giugliano D, Ceriello A. Paulisso G Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care 1996;19(3):257-67.

International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot. Noordwijkerhout, the Netherland 2003.

Kusmardi Sumarjo. Hubungan gambaran klinis pasiendan jenis kuman penyebab infeksi kaki diabetes. Tesis PPDS Ilmu Penyakit Dalam FKUI 2005.

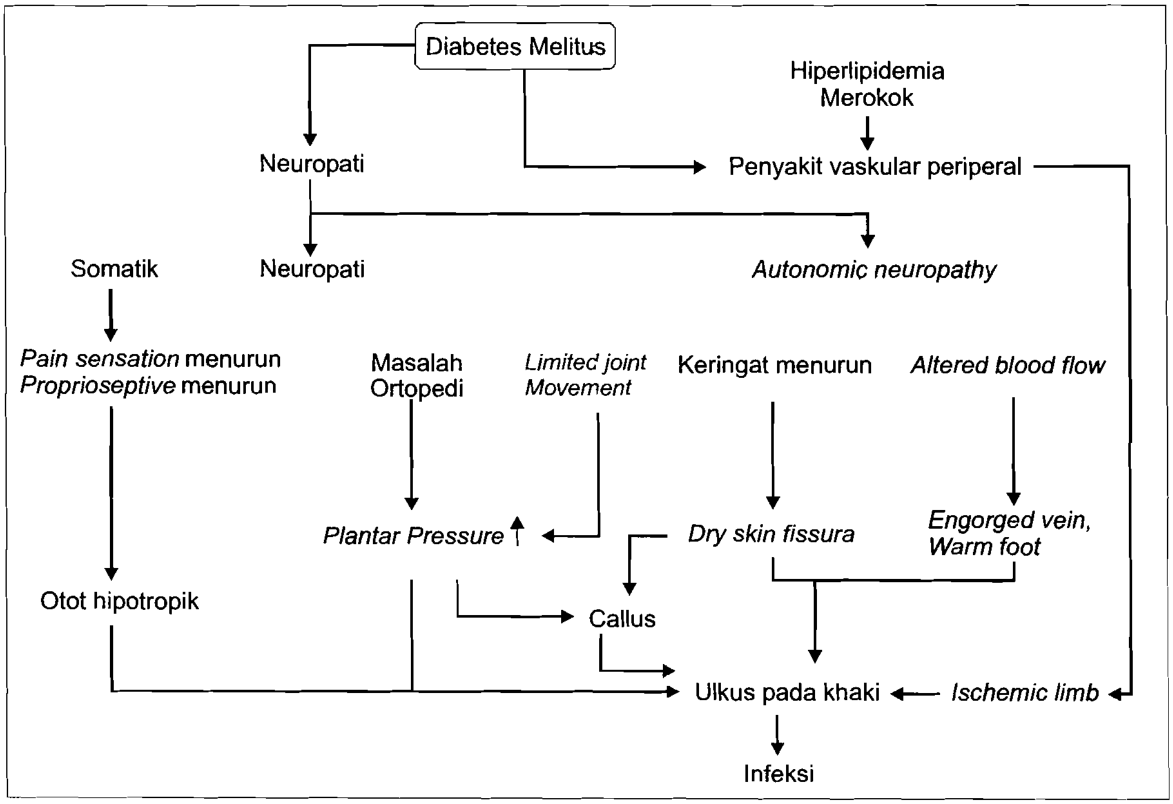
Levin ME. Pathogenesis and general management of foot lesions in the diabetic patients. Dalam: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH, Pfeifer MA, editors. The Diabetic Foot, Edisi 6, St Louis. The CV Mosby Company 2001.

Perkeni. Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia. Jakarta:PB Perkeni; 2002.
Retno Gustaviani. Data Perawatan Kaki Diabetes di Ruang Rawat Inap Kelas 2 dan 3 RSUPN dr. CiptoMangunkusumo 2003.
Sarwono Waspadji. Pengelolaan Kaki Diabetes Sebagai Suatu Model Pengelolaan Holistik, Terpadu dan Komprehensif di Bidang Ilmu Penyakit Dalam. Pidato pada Upacara Pengukuhan sebagai Guru Besar Tetap IPD FKUI 2004
Sarwono Waspadji. Antibiotic choices in the infected diabetic foot/ ulcer. Acta Medica Indonesiana 2005;37(2): 94-101.

LAMPIRAN

Lampiran 2. Klasifikasi Texas

Stadium	Tingkat			
	0	1	2	3
A	Tanpa tukak atau pasca tukak, kulit intak/utuh tulang	Luka superfisial, tidak sampai tendon atau kapsul sendi	Luka sampai tendon atau kapsul sendi	Luka sampai tulang/ sendi
B	**Dengan Infeksi**			
C	**Dengan Iskemia**			
D	**Dengan infeksi dan iskemia**			


Diabetes Melitus
Hiperlipidemia
Merokok
Neuropati
Penyakit vaskular periperal
Somatik
Neuropati
Autonomic neuropathy
Pain sensation menurun
Proprioseptive menurun
Masalah Ortopedi
Limited joint Movement
Keringat menurun
Altered blood flow
Plantar Pressure ↑
Dry skin fissura
Engorged vein, Warm foot
Otot hipotropik
Callus
Ulkus pada khaki
Ischemic limb
Infeksi

Lampiran 1. Patofisiologi terjadinya ulkus pada kaki diabetik (Sumber: Boulton AJM. Diabetic Med. 1996;3:(suppl.1))

Lampiran 3. Klasifikasi pada Ulkus Diabetik

Klasifikasi PEDIS *International Consensus on the Diabetic Foot* 2003

*Impaired **P**erfusion*	1	=	*none*
	2	=	*PAD + but not critical*
	3	=	*critical limb ischemia*
*Size/**E**xtent in mm²*			
*Tissue Loss/**D**epth*	1	=	*superficil fullthickness, not deeper than dermis*
	2	=	*deep ulcer, below dermis, involving subcutaneous structures, fascia, muscle or tendon*
	3	=	*all subsequent layers of the foot involved including bone and or joint*
***I**nfection*	1	=	*no symptoms or signs of infection*
	2	=	*infection of skin and subcutaneous tissue only*
	3	=	*erythema >2cm or infection involving subcutaneous structure(s). No systemic sign(s) of inflammatory response*
	4	=	*infection with systemic manifestation: Fever, leucocytosis, shift to the left, metabolic instability, hypotension, azotemia*
*Impaired **S**ensation*	1	=	*absent*
	2	=	*present*

Klasifikasi Wagner (klasifikasi yang saat ini masih banyak dipakai)

0. Kulit intak/utuh
1. Tukak superfisial
2. Tukak dalam (sampai tendo, tulang)
3. Tukak dalam dengan infeksi
4. Tukak dengan gangren pada 1-2 jari kaki
5. Tukak dengan gangren luas seluruh kaki

Klasifikasi Liverpool

Klasifikasi primer :
- vaskular
- neuropati
- neuroiskemik

Klasifikasi sekunder :
- Tukak sederhana, tanpa komplikasi
- Tukak dengan komplikasi

309

KETOASIDOSIS DIABETIK

Tri Juli Edi Tarigan

PENDAHULUAN

Ketoasidosis diabetik (KAD) adalah salah satu komplikasi akut diabetes yang sangat berhubungan dengan kualitas edukasi yang diberikan kepada seorang pengidap diabetes melitus (DM) tipe 2, sementara pada DM tipe 1, seringkali ketoasidosis merupakan pintu awal diagnosis. Sekitar 80% dari pasien KAD telah mengetahui bahwa mereka pengidap diabetes sehingga pencegahan sangatlah penting dan berhubungan dengan beratnya keadaan saat datang ke rumah sakit. Pada dekade 10 tahun terakhir tidak terlalu banyak perubahan pada konsep teori maupun pengelolaan KAD, masih berbasis pada pemberian cairan yang rasional, insulin intravena, koreksi elektrolit, penanganan komorbid, dan koreksi asam basa jika diperlukan. Walaupun demikian, terdapat hal-hal baru dalam pengelolaan seperti rekomendasi untuk penggunaan ketonometer bedside, tidak harus memberikan insulin priming, kalau tidak perlu cukup memeriksa pH vena, dan meneruskan insulin long acting jika sebelumnya sudah memakainya. Hanya saja belum semua kalangan memakai rekomendasi baru tersebut di tempat praktek masing-masing.

DEFINISI

KAD adalah fenomena unik pada seorang pengidap diabetes akibat defisiensi insulin absolut atau relatif dan peningkatan hormon kontra regulator, yang mengakibatkan lipolisis berlebihan dengan akibat terbentuknya benda-benda keton dengan segala konsekuensinya. KAD perlu dikenali dan dikelola segera karena jika terlambat maka akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas dengan perawatan yang mahal.

EPIDEMIOLOGI

Kekerapan KAD berkisar 4-8 kasus pada setiap 1000 pengidap diabetes dan masih menjadi problem yang merepotkan di rumah sakit terutama rumah sakit dengan fasilitas minimal. Angka kematian berkisar 0,5-7% tergantung dari kualitas pusat pelayanan yang mengelola KAD tersebut. Di negara Barat yang banyak pengidap diabetes tipe 1, kematian banyak diakibatkan oleh edema serebri, sedangkan di negara yang sebagian besar pengidap adalah diabetes tipe 2, penyakit penyerta dan pencetus KAD sering menjadi penyebab kematian.

PATOGENESIS

Kombinasi dari defisiensi insulin absolut atau relatif dan peningkatan kadar hormon kontra regulator (glukagon, katekolamin, kortisol, hormon pertumbuhan, dan somatostatin) akan mengakibatkan akselerasi kondisi katabolik dan inflamasi berat dengan akibat peningkatan produksi glukosa oleh hati dan ginjal (via glikogenolisis dan glukoneogenesis) dan gangguan utilisasi glukosa di perifer yang berakibat hiperglikemia dan hiperosmolaritas. Defisiensi insulin dan peningkatan hormon kontra regulator terutama epinefrin juga mengaktivasi hormon lipase sensitif pada jaringan lemak yang mengakibatkan peningkatan lipolisis. Peningkatan lipolisis dan ketogenesis akan memicu ketonemia dan asidosis metabolik. Populasi benda keton utama terdiri dari 3-beta hidroksibutirat, asetoasetat, dan aseton. Sekitar 75-85% benda keton terutama adalah 3-beta hidroksibutirat, sementara aseton sendiri sebenarnya tidak terlalu penting. Walaupun sudah dibentuk banyak benda keton untuk sumber energi, sel-sel tubuh tetap masih lapar dan terus membentuk glukosa.

Hiperglikemia dan hiperketonemia mengakibatkan diuresis osmotik, dehidrasi, dan kehilangan elektrolit. Perubahan tersebut akan memicu lebih lanjut hormon stres sehingga akan terjadi perburukan hiperglikemia dan hiperketonemia. Jika lingkaran setan tersebut tidak diinterupsi dengan pemberian insulin dan cairan, maka akan terjadi dehidrasi berat dan asidosis metabolik yang fatal. Ketoasidosis akan diperburuk oleh asidosis laktat akibat perfusi jaringan yang buruk.

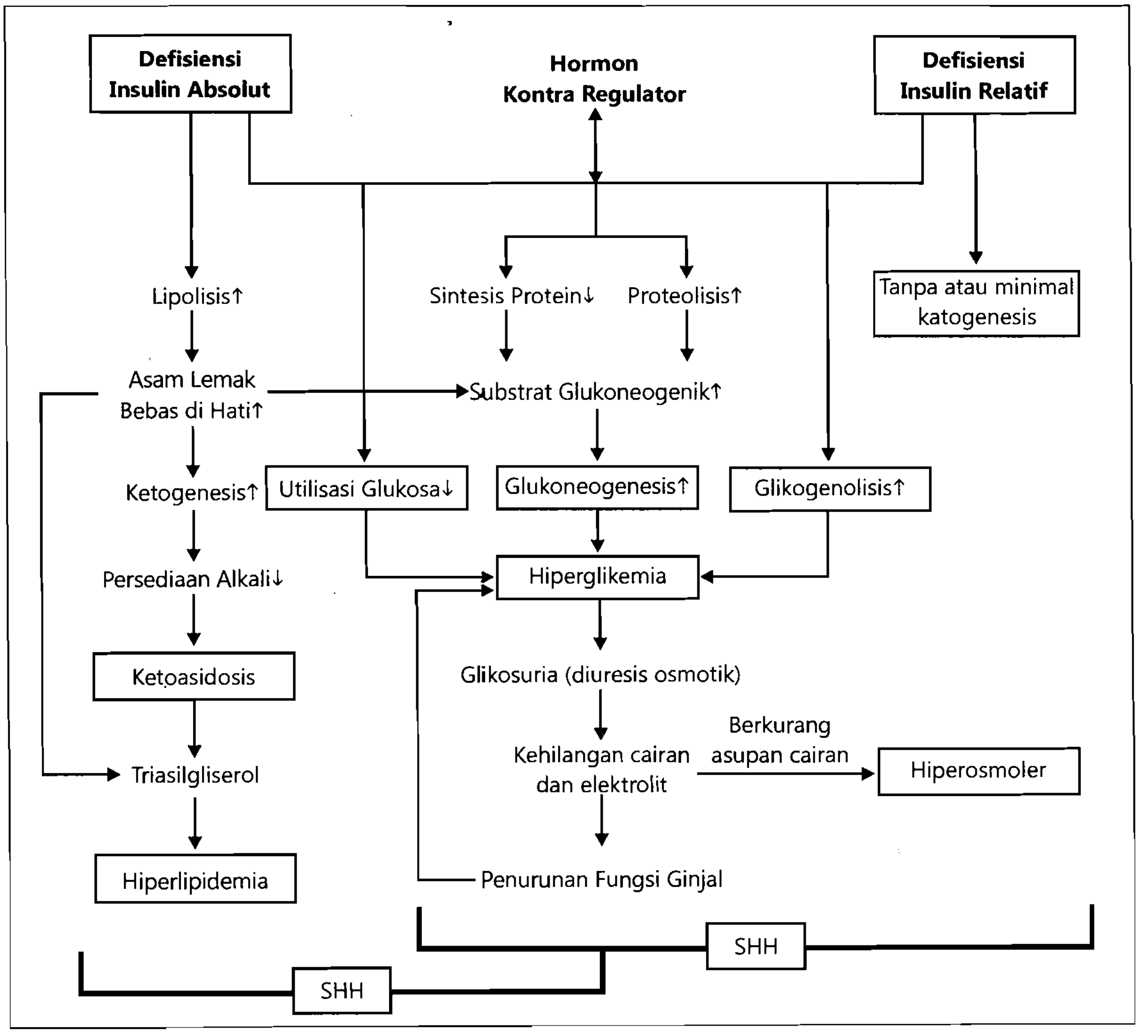
Defisiensi insulin relatif terjadi akibat konsentrasi hormon kontra regulator yang meningkat sebagai respon terhadap kondisi stres seperti sepsis, trauma, penyakit gastrointestinal yang berat, infark miokard akut, stroke, dan lain-lain. Dengan adanya kondisi stres metabolik tertentu, keberadaan insulin yang biasanya cukup untuk menekan lipolisis menjadi tidak cukup secara relatif karena dibutuhkan lebih banyak insulin untuk metabolisme dan untuk menekan lipolisis.

PENCETUS

Pencetus tersering terjadinya KAD adalah infeksi. Pencetus lain diantaranya adalah menghentikan atau mengurangi insulin, infark miokard, stroke akut, pankreatitis, dan obat-obatan. Awitan baru atau penghentian pemakaian insulin seringkali menjadi sebab DM tipe 1 jatuh pada keadaan KAD. Pada beberapa pasien yang dianggap DM tipe 2, kadang-kadang tidak ditemukan pencetus yang jelas dan setelah diberikan insulin dalam periode pendek keadaannya cepat membaik, bahkan tidak membutuhkan medikasi sama sekali. Varian diabetes seperti tersebut dalam literatur disebut diabetes tipe 1,5.

DIAGNOSIS

Untuk menegakkan diagnosis tentu selalu dilakukan


Defisiensi Insulin Absolut
Hormon Kontra Regulator
Defisiensi Insulin Relatif
Lipolisis↑
Sintesis Protein↓
Proteolisis↑
Tanpa atau minimal katogenesis
Asam Lemak Bebas di Hati↑
Substrat Glukoneogenik↑
Ketogenesis↑
Utilisasi Glukosa↓
Glukoneogenesis↑
Glikogenolisis↑
Persediaan Alkali↓
Hiperglikemia
Ketoasidosis
Glikosuria (diuresis osmotik)
Berkurang asupan cairan
Kehilangan cairan dan elektrolit
Hiperosmoler
Triasilgliserol
Hiperlipidemia
Penurunan Fungsi Ginjal
SHH
SHH

Gambar 1. Patogenesis KAD

Tabel 1. Perbedaan KAD dan SHH

	KAD Ringan	KAD Sedang	KAD Berat	HHS
Glukosa Plasma (mg/dL)	>250	>250	>250	>600
pH Arteri	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	<7.30
Serum Bikarbonat (mEq/L)	15-18	10-15	<10	<15
Keton Urin	Positif	Positif	Positif	Rendah
Keton Serum	Positif	Positif	Positif	Rendah
Beta-Hidroksibutirat	Tinggi	Tinggi	Tinggi	Normal/Tinggi
Osmolalitas Serum (mOsm/kg)	Variasi	Variasi	Variasi	>320
Anion Gap	>10	>12	>12	Variasi
Kesadaran	Sadar	Sadar/Ngantuk	Sopor/Koma	Sopor/Koma

dengan anamnesis yang detail, pemeriksaan fisik yang teliti, dan dibantu dengan pemeriksaan penunjang yang diperlukan. Dari anamnesis bisa ditemukan riwayat seorang pengidap diabetes atau bukan dengan keluhan poliuria, polidipsi, rasa lelah, kram otot, mual muntah, dan nyeri perut. Pada keadaan yang berat dapat ditemukan keadaan penurunan kesadaran sampai koma.

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda-tanda dehidrasi, nafas Kussmaul jika asidosis berat, takikardi, hipotensi atau syok, flushing, penurunan berat badan, dan tentunya adalah tanda dari masing-masing penyakit penyerta.

Trias biokimiawi pada KAD adalah hiperglikemia, ketonemia dan atau ketonuria, serta asidosis metabolik dengan beragam derajat. Pada awal evaluasi tentu kebutuhan pemeriksaan penunjang disesuaikan dengan keadaan klinis, umumnya dibutuhkan pemeriksaan dasar gula darah, elektrolit, analisis gas darah, keton darah dan urin, osmolalitas serum, darah perifer lengkap dengan hitung jenis, anion gap, EKG, dan foto polos dada.

Kunci diagnosis pada KAD adalah adanya peningkatan total benda keton di sirkulasi. Metode lama untuk mendeteksi adanya benda keton di darah dan urin adalah dengan menggunakan reaksi nitropruside yang meng-estimasi kadar asetoasetat dan aseton secara semikuantitatif. Walaupun sensitif tetapi metode tersebut tidak dapat mengukur keberadaan beta hidroksibutirat, benda keton utama sebagai produk ketogenesis. Peningkatan benda-benda keton tersebut akan mengakibatkan peningkatan anion gap.

Gula darah lebih dari 250 mg/dl dianggap sebagai kriteria diagnosis utama KAD, walaupun ada istilah KAD euglikemik, dengan demikian setiap pengidap diabetes yang gula darahnya lebih dari 250 mg/dl harus dipikirkan kemungkinan ketosis atau KAD jika disertai dengan keadaan klinis yang sesuai. Derajat keasaman darah (pH) yang kurang dari 7,35 dianggap sebagai ambang adanya asidosis, hanya saja pada keadaan yang terkompensasi seringkali pH menunjukkan angka normal. Pada keadaan seperti itu jika angka HCO3 kurang dari 18 mEq/l ditambah dengan keadaan klinis lain yang sesuai, maka sudah cukup untuk menegakkan KAD.

Pada saat masuk rumah sakit seringkali terdapat lekositosis pada pasien KAD karena stres metabolik dan dehidrasi, sehingga jangan terburu-buru memberikan antibiotik jika jumlah lekosit antara 10.000-15.000 m^3.

DIAGNOSIS BANDING

Ketoasidosis harus dibedakan dengan status hiperglikemi hiperosmolar (SHH), walaupun pengelolaannya hampir sama tetapi prognosisnya sangat berbeda. Pada SHH hiperglikemia biasanya lebih berat, dehidrasi juga berat, selalu disertai gangguan kesadaran tanpa ketoasidosis yang berat.

Beberapa keadaan ketoasidosis karena sebab lain juga harus dipikirkan saat berhadapan dengan pasien yang dicurigai KAD. Ketosidosis alkoholik dan ketosis starvasi dapat disingkirkan dengan anamnesis yang baik dan hasil gula darah yang rendah sampai meningkat ringan saja. Biasanya hasil HCO3 jarang di bawah 18 mEq/l. Asidosis metabolik anion gap tinggi karena sebab lain harus disingkirkan seperti karena obat-obatan (salisilat, ethylene glycol, dan paraldehyde), asidosis laktat, dan juga asidosis metabolik pada gagal ginjal akut atau kronik.

PENATALAKSANAAN

Kesuksesan pengelolaan KAD membutuhkan koreksi terhadap dehidrasi, hiperglikemia, gangguan elektrolit, komorbiditas, dan monitoring selama perawatan. Karena spektrum klinis sangat beragam maka tidak semua kasus KAD harus dirawat di ICU, hanya saja karena kasus yang ringan sekalipun membutuhkan monitor yang intensif, maka sebaiknya minimal perawatan adalah di ruangan yang bisa dilakukan monitor intensif (*high care unit*).

Secara umum pemberian cairan adalah langkah awal penatalaksanaan KAD setelah resusitasi kardiorespirasi. Terapi cairan ditujukan untuk ekspansi cairan intraselular, intravaskular, interstisial, dan restorasi perfusi ginjal. Jika tidak ada masalah kardiak atau penyakit ginjal kronik berat, cairan salin isotonik (NaCl 0,9%) diberikan dengan dosis 15-20 cc/kg BB/jam pertama atau satu sampai satu setengah liter pada jam pertama. Tindak lanjut cairan pada jam-jam berikutnya tergantung pada keadaan hemodinamik, status hidrasi, elektrolit, dan produksi urin. Penggantian cairan dapat dilakukan sampai dengan 24 jam, dan penggantian cairan sangat mempengaruhi pencapaian target gula darah, hilangnya benda keton, dan perbaikan asidosis.

INSULIN

Insulin merupakan farmakoterapi kausatif utama KAD. Pemberian insulin intravena kontinyu lebih disukai karena waktu paruhnya pendek dan mudah dititrasi. Dari beberapa studi prospektif dengan randomisasi didapatkan bahwa pemberian insulin regular dosis rendah intravena merupakan cara yang efektif dan terpilih. Jika dosis insulin intravena yang diberikan sekitar 0,1-1,15 unit/jam, maka sebenarnya tidak diperlukan insulin bolus (priming dose) di awal. Dengan pemberian insulin intravena dosis rendah diharapkan terjadi penurunan glukosa plasma dengan kecepatan 50-100 mg/dl setiap jam sampai glukosa turun ke sekitar 200 mg/dl, lalu kecepatan insulin diturunkan menjadi 0,02-0,05 unit/kgBB/jam. Jika glukosa sudah berada di sekitar 150-200 mg/dl maka pemberian infus dekstrose dianjurkan untuk mencegah hipoglikemia.

KALIUM

Sejatinya pasien KAD akan mengalami hiperkalemia melalui mekanisme asidemia, defisiensi insulin, dan hipertonisitas. Jika saat masuk kalium pasien normal atau rendah, maka sesungguhnya terdapat defisiensi kalium yang berat di tubuh pasien sehingga butuh pemberian kalium yang adekuat karena terapi insulin akan menurunkan kalium lebih lanjut. Monitor jantung perlu dilakukan pada keadaan tersebut agar jangan terjadi aritmia. Untuk mencegah hipokalemia maka pemberian kalium sudah dimulai manakala kadar kalium di sekitar batas atas nilai normal.

BIKARBONAT

Jika asidosis memang murni karena KAD, maka koreksi bikarbonat tidak direkomendasikan diberikan rutin, kecuali jika pH darah kurang dari 6,9. Hanya saja pada keadaan dengan gangguan fungsi ginjal yang signifikan, seringkali sulit membedakan apakah asidosisnya karena KAD atau karena gagal ginjalnya. Efek buruk dari koreksi bikarbonat yang tidak pada tempatnya adalah meningkatnya risiko hipokalemia, menurunnya asupan oksigen jaringan, edema serebri, dan asidosis susunan saraf pusat paradoksal.

FOSFAT

Meskipun terjadi hipopasfatemia pada KAD, serum fosfat sering ditemukan dalam keadaan normal atau meningkat saat awal. Kadar fosfat akan turun dengan pemberian insulin. Dari beberapa studi tidak ditemukan manfaat yang nyata pemberian fosfat pada KAD, bahkan pemberian fosfat yang berlebihan akan mencetuskan hipokalsemia berat. Pada keadaan konsentrasi serum fosfat kurang dari 1 mg/dl dan disertai dengan disfungsi kardiak, anemia, atau depresi nafas akibat kelemahan otot, maka koreksi fosfat menjadi pertimbangan penting.

TRANSISI KE INSULIN SUBKUTAN

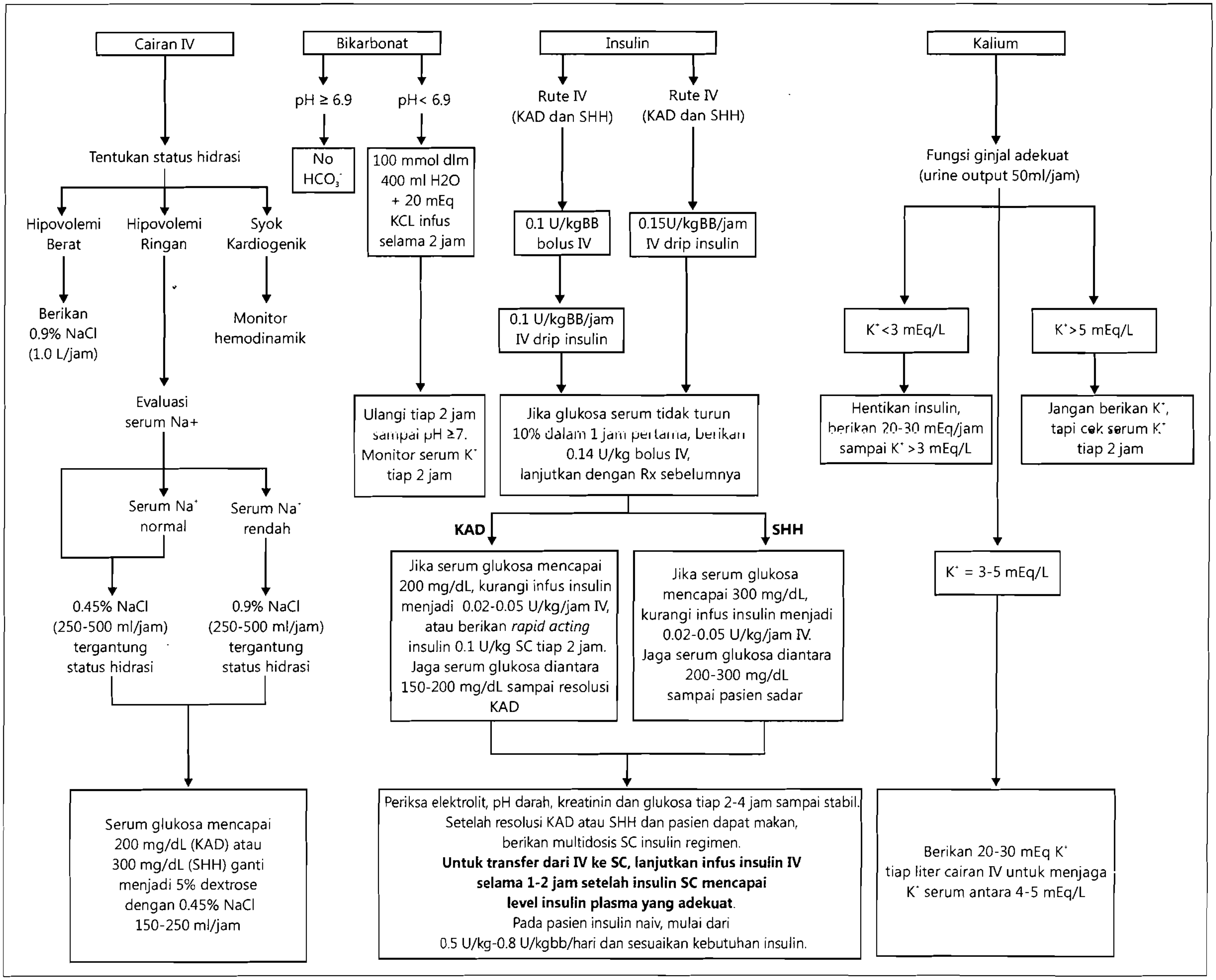
Setelah krisis hiperglikemia teratasi dengan pemberian insulin intravena dosis rendah, maka langkah selanjutnya adalah memastikan bahwa KAD sudah memasuki fase resolusi dengan kriteria gula darah kurang dari 200 mg/dl dan dua dari keadaan berikut: serum bikarbonat lebih atau sama dengan 15 mEq/l, pH vena >7,3, dan anion gap hitung kurang atau sama dengan 12 mEq/l.

Agar tidak terjadi hiperglikemia atau KAD berulang maka sebaiknya penghentian insulin intravena dilakukan 2 jam setelah suntikan subkutan pertama. Asupan nutrisi merupakan pertimbangan penting saat transisi ke subkutan, jika pasien masih puasa karena sesuatu hal atau asupan masih sangat kurang maka lebih baik insulin intravena diteruskan.

Jika pasien sudah terkontrol regimen insulin tertentu sebelum mengalami KAD, maka pemberian insulin dapat diberikan ke regimen awal dengan tetap mempertimbangkan kebutuhan insulin pada keadaan terakhir. Pada pasien yang belum pernah mendapat insulin maka pemberian injeksi subkutan terbagi lebih dianjurkan. Jika kebutuhan insulin masih tinggi maka regimen basal bolus akan lebih menyerupai insulin fisiologis dengan risiko hipoglikemia yang lebih rendah.

KOMPLIKASI

Komplikasi tersering adalah hipoglikemia, hipokalemia,


Cairan IV
Tentukan status hidrasi
Hipovolemi Berat
Hipovolemi Ringan
Syok Kardiogenik
Berikan 0.9% NaCl (1.0 L/jam)
Monitor hemodinamik
Evaluasi serum Na+
Serum Na+ normal
Serum Na+ rendah
0.45% NaCl (250-500 ml/jam) tergantung status hidrasi
0.9% NaCl (250-500 ml/jam) tergantung status hidrasi
Serum glukosa mencapai 200 mg/dL (KAD) atau 300 mg/dL (SHH) ganti menjadi 5% dextrose dengan 0.45% NaCl 150-250 ml/jam
Bikarbonat
pH ≥ 6.9
pH< 6.9
No HCO3-
100 mmol dlm 400 ml H2O + 20 mEq KCL infus selama 2 jam
Ulangi tiap 2 jam sampai pH ≥7. Monitor serum K+ tiap 2 jam
Insulin
Rute IV (KAD dan SHH)
Rute IV (KAD dan SHH)
0.1 U/kgBB bolus IV
0.15U/kgBB/jam IV drip insulin
0.1 U/kgBB/jam IV drip insulin
Jika glukosa serum tidak turun 10% dalam 1 jam pertama, berikan 0.14 U/kg bolus IV, lanjutkan dengan Rx sebelumnya
KAD
SHH
Jika serum glukosa mencapai 200 mg/dL, kurangi infus insulin menjadi 0.02-0.05 U/kg/jam IV, atau berikan rapid acting insulin 0.1 U/kg SC tiap 2 jam. Jaga serum glukosa diantara 150-200 mg/dL sampai resolusi KAD
Jika serum glukosa mencapai 300 mg/dL, kurangi infus insulin menjadi 0.02-0.05 U/kg/jam IV. Jaga serum glukosa diantara 200-300 mg/dL sampai pasien sadar
Periksa elektrolit, pH darah, kreatinin dan glukosa tiap 2-4 jam sampai stabil. Setelah resolusi KAD atau SHH dan pasien dapat makan, berikan multidosis SC insulin regimen.
Untuk transfer dari IV ke SC, lanjutkan infus insulin IV selama 1-2 jam setelah insulin SC mencapai level insulin plasma yang adekuat.
Pada pasien insulin naiv, mulai dari 0.5 U/kg-0.8 U/kgbb/hari dan sesuaikan kebutuhan insulin.
Kalium
Fungsi ginjal adekuat (urine output 50ml/jam)
K+<3 mEq/L
K+>5 mEq/L
Hentikan insulin, berikan 20-30 mEq/jam sampai K+ >3 mEq/L
Jangan berikan K+, tapi cek serum K+ tiap 2 jam
K+ = 3-5 mEq/L
Berikan 20-30 mEq K+ tiap liter cairan IV untuk menjaga K+ serum antara 4-5 mEq/L

Gambar 2. Protokol manajemen KAD (Kitabchi 2009) dan hiperglikemia berulang. Hiperkloremia juga sering didapatkan hanya saja biasanya sementara dan tidak membutuhkan terapi khusus. Agar jangan terjadi komplikasi tersebut maka diperlukan monitoring yang ketat (gula darah diperiksa tiap 1-2 jam) dan penggunaan insulin dosis rendah. Harus menjadi catatan bahwa pasien KAD yang mengalami hipoglikemia seringkali tidak menunjukkan gejala hiperadrenergik.

Komplikasi lain yang juga harus menjadi perhatian adalah kelebihan cairan, termasuk edema paru, sehingga pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan gagal jantung, pemberian cairan dimodifiksasi sesuai dengan risiko terjadinya kelebihan cairan.

Hal lain yang jarang mendapatkan perhatian adalah komplikasi edema serebri, walaupun jarang didapatkan pada usia dewasa. Keadaan ini tetap harus menjadi perhatian jika kita mendapatkan pasien KAD yang kesadarannya tidak membaik dengan terapi standar atau bahkan memburuk. Pada kasus seperti ini evaluasi neurologis mutlak diperlukan karena membutuhkan pengelolaan tambahan.

PENCEGAHAN

Edukasi merupakan tulang punggung pencegahan KAD, karena untuk sampai ke keadaan KAD tentu melalui proses dekompensasi metabolik yang berkepanjangan dan membutuhkan waktu. Ketosis merupakan keadaan sebelum terjadinya KAD sehingga jika kita menemukan di fase ketosis biasanya keadaan klinisnya lebih ringan dan pengelolaannya lebih mudah. Tabel 2 merupakan beberapa strategi untuk pencegahan KAD.

Tabel 2. Strategi Pencegahan Ketoasidosis Diabetik

Edukasi paripurna tentang diabetes untuk pasien dan keluarga
Monitoring gula darah secara terstruktur
Manajemen hari- hari sakit
Memantau keton dan beta-hidroksibutirat
Suplementasi insulin kerja singkat saat dibutuhkan
Diet makanan cair mudah cerna saat sakit
Mengurangi, tetapi bukan menghentikan insulin, saat pasien tidak makan
Pedoman saat pasien butuh perhatian medis
Pemantauan ketat pada pasien risiko tinggi
Edukasi khusus untuk pasien pengguna pompa insulin

PROGNOSIS

Umumnya pasien membaik setelah diberikan insulin dan terapi standar lainnya, jika komorbid tidak terlalu berat.Biasanya kematian pada pasien KAD adalah karena penyakit penyerta berat yang datang pada fase lanjut. Kematian meningkat seiring dengan meningkatnya usia dan beratnya penyakit penyerta.

REFERENSI

Kitabchi AE, Miles JM, Umpierrez GE, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;vol 32,No 7:1335-43.

Joint British Diabetes Society Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adult. March 2010.

Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescent with diabetes. Pediatric diabetes. 2009; 10 9 suppl.12):118-33.

Trachtenbarg D. Diabetic ketoacidosis. American Family Phycisian 2005. Vol 71, No. 9; 1705-14.

Soewondo P. Ketoasidosis diabetik. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi IV. Interna Publishing. 2009. 1906-11

KitabchiAE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. J Clin Endocrinol Metab 2008. 93 (5):1541-52.

310

KOMA HIPEROSMOLAR HIPERGLIKEMIK NONKETOTIK

Pradana Soewondo

Ketoasidosis diabetik (KAD) dan koma hiperosmolar hiperglikemik non ketotik (HHNK) merupakan komplikasi akut/emergensi Diebetes Melitus (DM). Sindrom HHNK ditandai oleh hiperglikemia, hiperosmolar tanpa disertai adanya ketosis. Gejala klinis utama adalah dehidrasi berat, hiperglikemia berat dan seringkali disertai gangguan neurologis dengan atau tanpa adanya ketosis.

Perjalanan klinis HHNK biasanya berlangsung dalam jangka waktu tertentu (beberapa hari sampai beberapa minggu), dengan gejala khas meningkatnya rasa haus disertai poliuri, polidipsi dan penurunan berat badan. Koma hanya ditemukan kurang dari 10% kasus.

Ditinjau dari sudut patofisiologi, HHNK dan KAD merupakan suatu spektrum dekompensasi metabolik pada pasien diabetes; yang berbeda adalah awitan (onset), derajat dehidrasi, dan beratnya ketosis. (Tabel 1)

EPIDEMIOLOGI

Data di Amerika menunjukkan bahwa insidens HHNK sebesar 17,5 per 100.000 penduduk. Insiden ini sedikit lebih tinggi dibanding insiden KAD. HHNK lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. HHNK lebih sering ditemukan pada orang lanjut usia, dengan rata-rata usia onset pada dekade ketujuh. Angka mortalitas pada kasus HHNK cukup tinggi, sekitar 10-20%.

FAKTOR PENCETUS

HHNK biasanya terjadi pada orang tua dengan DM, yang mempunyai penyakit penyerta yang mengakibatkan menurunnya asupan makanan.[1] Faktor pencetus dapat dibagi menjadi enam kategori: infeksi, pengobatan, noncompliance, DM tidak terdiagnosis, penyalahgunaan obat, dan penyakit penyerta (Tabel 2). Infeksi merupakan penyebab tersering (57.1%). *Compliance* yang buruk terhadap pengobatan DM juga sering menyebabkan HHNK (21%).

PATOFISIOLOGI

Faktor yang memulai timbulnya HHNK adalah diuresis glukosuria. Glukosuria mengakibatkan kegagalan pada kemampuan ginjal dalam mengkonsentrasikan urin, yang akan semakin memperberat derajat kehilangan air. Pada keadaan normal, ginjal berfungsi mengeliminasi glukosa di atas ambang batas tertentu. Namun demikian, penurunan volume intravaskular atau penyakit ginjal yang telah ada sebelumnya akan menurunkan laju filtrasi glomerular, menyebabkan konsentrasi glukosa meningkat. Hilangnya air yang lebih banyak dibanding natrium menyebabkan keadaan hiperosmolar. Insulin yang ada tidak cukup untuk menurunkan konsentrasi glukosa darah, terutama jika terdapat resistensi insulin.

Tidak seperti pasein dengan KAD, pasien HHNK tidak mengalami ketoasidosis, namun tidak diketahui dengan jelas alasannya. Faktor yang diduga ikut berpengaruh adalah keterbatasan ketogenesis karena keadaan hiperosmolar, konsentrasi asam lemak bebas yang rendah untuk ketogenesis, ketersediaan insulin yang cukup untuk menghambat ketogenesis namun tidak cukup untuk mencegah hiperglikemia, dan resistensi hati terhadap glukagon.

Tidak tercukupinya kebutuhan insulin menyebabkan timbulnya hiperglikemia. Penurunan pemakaian glukosa

Tabel 1. Perbandingan KAD dengan HHNK

Variabel	KAD Ringan	 Sedang	 Berat	HHNK
Kadar Glukosa Plasma (mg/dL)	>250	>250	>250	>600
Kadar pH arteri	7,25–7,30	7,00–7,24	<7,00	>7,30
Kadar Bikarbonat Serum (mEq/L)	15-18	10-<15	<10	>15
Keton pada Urine atau Serum	Positif	Positif	Positif	Sedikit/ negatif
Osmolaritas Serum Efektif (mOsm/kg)	Bervariasi	Bervariasi	Bervariasi	>320
Anion gap	>10	>12	>12	Bervariasi
Kesadaran	Sadar	Sadar, drowsy	Stupor, koma	Stupor, koma

Dikutip dari Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. Diabetes Care 2004;27(suppl1):S95.

Tabel 2. Faktor Pencetus HHNK

Penyakit Penyerta
- Infark miokard akut
- Tumor yang menghasilkan hormon adrenokortikotropin
- Kejadian serebrovaskular
- Sindrom cushing
- Hipertermia
- Hipotermia
- Trombosis mesenterika
- Pankreatitis
- Emboli paru
- Gagal ginjal
- Luka bakar berat
- Tirotoksikosis

Infeksi
- Selulitis
- Infeksi gigi
- Pneumonia
- Sepsis
- Infeksi saluran kemih

Pengobatan
- Antagonis kalsium
- Obat kemoterapi
- Klorpromazin (thorazine) Simetidin (tagamet)
- Diazoxid (hyperstat)
- Glukokortikoid
- Loop diuretics
- Olanzapin (zyprexa)
- Fenitoin (dilantin)
- Propranolol (inderal)
- Diuretik tiazid
- Nutrisi parenteral total

Noncompliance

Penyalahgunaan obat
- Alkohol
- Kokain

DM tidak terdiagnosis

Dikutip dari Stoner, Hyperglycemic hyperosmolar state, American Academy of Family Physician, http://www.aafp.org/afp/20050501 /1723.html

oleh jaringan perifer termasuk oleh sel otot dan sel lemak, ketidakmampuan menyimpan glukosa sebagai glikogen pada otot dan hati, dan stimulasi glukagon pada sel hati untuk glukoneogenesis mengakibatkan semakin naiknya konsentrasi glukosa darah. Pada keadaan dimana insulin tidak mencukupi, maka besarnya kenaikan konsentrasi glukosa darah juga tergantung dari status hidrasi dan masukan karbohidrat oral.

Hiperglikemia mengakibatkan timbulnya diuresis osmotik, dan mengakibatkan menurunnya cairan tubuh total. Dalam ruang vaskular, dimana glukoneogenesis dan masukan makanan terus menambah glukosa, kehilangan cairan akan semakin mengakibatkan hiperglikemia dan hilangnya volume sirkulasi. Hiperglikemia dan peningkatan konsentrasi protein plasma yang mengikuti hilangnya cairan intravaskular menyebabkan keadaan hiperosmolar. Keadaan hiperosmolar ini memicu sekresi hormone anti diuretik. Keadaan hiperosmolar ini juga akan memicu timbulnya rasa haus.

Adanya keadaan hiperglikemia dan hiperosmolar ini jika kehilangan cairan tidak dikompensasi dengan masukan cairan oral maka akan timbul dehidrasi dan kemudian hipovolemia. Hipovolemia akan mengakibatkan hipotensi dan nantinya akan menyebabkan gangguan pada perfusi jaringan. Keadaan koma merupakan suatu stadium terakhir dari proses hiperglikemik ini, dimana telah timbul gangguan elektrolit berat dalam kaitannya dengan hipotensi.

GEJALA KLINIS

Pasien dengan HHNK, umumnya berusia lanjut, belum diketahui mempunyai DM, dan pasien DM tipe-2 yang mendapat pengaturan diet dan atau obat hipoglikemik oral. Seringkali dijumpai penggunaan obat yang semakin memperberat masalah, misalnya diuretik.

Keluhan pasien HHNK ialah: rasa lemah, gangguan penglihatan, atau kaki kejang. Dapat pula ditemukan keluhan mual dan muntah, namun lebih jarang jika dibandingkan dengan KAD. Kadang, pasien datang dengan disertai keluhan saraf seperti letargi, disorientasi, hemiparesis, kejang atau koma.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan tanda-tanda dehidrasi berat seperti turgor yang buruk, mukosa pipi yang kering, mata cekung, perabaan ekstremitas yang dingin dan denyut nadi yang cepat dan lemah. Dapat pula ditemukan peningkatan suhu tubuh yang tak terlalu tinggi. Akibat gastroparesis dapat pula dijumpai distensi abdomen, yang membaik setelah rehidrasi adekuat.

Perubahan pada status mental dapat berkisar dari disorientasi sampai koma. Derajat gangguan neurologis yang timbul berhubungan secara langsung dengan osmolaritas efektif serum. Koma terjadi saat osmolaritas serum mencapai lebih dari 350 mOsm per kg (350 mmol per kg). Kejang ditemukan pada 25% pasien, dan dapat berupa kejang umum, lokal, maupun mioklonik. Dapat juga terjadi hemiparesis yang bersifat reversibel dengan koreksi defisit cairan.

Secara klinis HHNK akan sulit dibedakan dengan KAD terutama bila hasil laboratorium seperti konsentrasi glukosa darah, keton dan analisis gas darah belum ada hasilnya. Berikut di bawah ini adalah beberapa gejala dan tanda sebagai pegangan:

- Sering ditemukan pada usia lanjut yaitu usia lebih dari 60 tahun, semakin muda semakin berkurang, dan pada anak belum pernah ditemukan.
- Hampir separuh pasien tidak mempunyai riwayat DM atau DM tanpa insulin.
- Mempunyai penyakit dasar lain, ditemukan 85% pasien mengidap penyakit ginjal atau kardiovaskular, pernah ditemukan penyakit akromegali, tirotoksikosis, dan penyakit Cushing.
- Sering disebabkan oleh obat-obatan, antara lain tiazid, furosemid, manitol, digitalis, reserpin, steroid, klorpromazin, hidralazin, dilantin, simetidin dan haloperidol (neuroleptik).
- Mempunyai faktor pencetus misalnya infeksi, penyakit kardiovaskular, aritmia, pendarahan, gangguan keseimbangan cairan, pankreatitis, koma hepatik dan operasi.

Tabel 3. Kehilangan Elektrolit pada HHNK

Elektrolit	Hilang
Natrium	7 - 13 mEq per kg
Klorida	3 - 7 mEq per kg
Kalium	5 – 15 mEq per kg
Fosfat	70 - 140 mmol per kg
Kalsium	50 - 100 mEq per kg
Magnesium	50 - 100 mEq per kg
Air	100 - 200 mL per kg

Dikutip dari Stoner, Hyperglycemic hyperosmolar state, American Academy of Family Physician, http://www.aafp.org/afp/20050501/ 1723. html

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Temuan laboratorium awal pada pasien dengan HHNK adalah konsentrasi glukosa darah yang sangat tinggi (>600 mg per dL) dan osmolaritas serum yang tinggi (>320 mOsm per kg air [normal=290±5]), dengan pH lebih besar dari 7.30 dan disertai ketonemia ringan atau tidak. Separuh pasien akan menunjukkan asidosis metabolik dengan anion gap yang ringan (10-12). Jika anion gap nya berat (>12), harus dipikirkan diagnosis diferensial asidosis laktat atau penyebab lain. Muntah dan penggunaan diuretik tiazid dapat menyebabkan alkalosis metabolik yang dapat menutupi tingkat keparahan asidosis. Konsentrasi kalium dapat meningkat atau normal. Konsentrasi kreatinin, blood urea nitrogen (BUN), dan hematokrit hampir selalu meningkat. HHNK menyebabkan tubuh banyak kehilangan berbagai macam elektrolit.

Konsentrasi natrium harus dikoreksi jika konsentrasi glukosa darah pasein sangat meningkat. Jenis cairan yang diberikan tergantung dari konsentrasi natrium yang sudah dikoreksi, yang dapat dihitung dengan rumus:

$$\underset{(\text{mEq/L})}{\text{sodium}} + \frac{165 \text{ x } (\text{glukosa darah (mg per dL)} - 100)}{100}$$

Misalkan, konsentrasi natrium hasil pemeriksaan 145 mEq per L (145 mmol per L) dan konsentrasi glukosa darah 1.100 mg per dL (61.1 mmol per L) maka konsentrasi natrium koreksi:

$$145 + 165 \text{ x } \frac{(1.100 - 100)}{100} = 145 + 16{,}5 = 161{,}5 \text{ mEq/L}$$

Untuk menghitung osmolaritas serum efektif dapat digunakan rumus:

$$(2 \text{ x sodium (mEq per L)} + \frac{\text{Glukosa darah (mg per dL)}}{18}$$

Misalkan, konsentrasi natrium 150 mEq per L (150 mmol per L), dan konsentrasi glukosa darah 1,100 mg per dL. Maka osmolaritas serum efektifnya:

$$(2x150) + \frac{1.100}{18} = 300 + 61 = 361 \text{ mOsm/kg}$$

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaannya serupa dengan KAD, hanya cairan yang diberikan adalah cairan hipotonis (1/2N, 2A). Pemantauan konsentrasi glukosa darah harus lebih ketat, dan pemberian insulin harus lebih cermat dan hati-hati. Respons penurunan konsentrasi glukosa darah lebih baik. Walaupun demikian, angka kematian lebih tinggi, karena lebih banyak terjadi pada usia lanjut, yang tentu saja lebih banyak disertai kelainan organ-organ lainnya.

Penatalaksanaan HHNK memerlukan monitoring ketat terhadap kondisi pasien dan responsnya terhadap terapi yang diberikan. Pasien-pasien tersebut harus dirawat, dan sebagian besar dari pasien-pasien tersebut sebaiknya dirawat di ruang rawat intensif atau intermediate.

Penatalaksanaan HHNK meliputi lima pendekatan: 1). Rehidrasi intravena agresif; 2). Penggantian elektrolit; 3). Pemberian insulin intravena; 4). Diagnosis dan manajemen faktor pencetus dan penyakit penyerta; 5). Pencegahan.

Cairan

Langkah pertama dan terpenting dalam penatalaksaan HHNK adalah penggantian cairan yang agresif, dimana sebaiknya dimulai dengan mempertimbangkan perkiraan defisit cairan (biasanya 100 sampai 200 mL per kg, atau total rata-rata 9 L). Penggunaan cairan isotonik akan dapat menyebabkan overload cairan dan cairan hipotonik mungkin dapat mengkoreksi defisit cairan terlalu cepat dan potensial menyebabkan kematian dan lisis mielin difus. Sehingga pada awalnya sebaiknya diberikan 1L normal saline per jam. Jika pasiennya mengalami syok hipovolemik, mungkin dibutuhkan plasma expanders. Jika pasien dalam keadaan syok kardiogenik, maka diperlukan monitor hemodinamik.

Pada orang dewasa, risiko edema serebri rendah sedangkan konsekuensi dari terapi yang tidak memadai meliputi oklusi vaskular dan peningkatan mortalitas.

Pada awal terapi, konsentrasi glukosa darah akan menurun, bahkan sebelum insulin diberikan, dan hal ini dapat menjadi indikator yang baik akan cukupnya terapi cairan yang diberikan. Jika konsentrasi glukosa darah tidak bisa diturunkan sebesar 75-100 mg per dL per jam, hal ini biasanya menunjukkan penggantian cairan yang kurang atau gangguan ginjal.

Elektrolit

Kehilangan kalium tubuh total seringkali tidak diketahui pasti, karena konsentrasi kalium dalam tubuh dapat normal atau tinggi. Konsentrasi kalium yang sebenarnya akan terlihat ketika diberikan insulin, karena ini akan mengakibatkan kalium serum masuk ke dalam sel. Konsentrasi elektrolit harus dipantau terus-menerus dan irama jantung pasien juga harus dimonitor.

Jika konsentrasi kalium awal <3.3 mEq per L (3.3 mmol per L), pemberian insulin ditunda dan diberikan kalium (2/3 kalium klorida dan 1/3 kalium fosfat sampai tercapai konsentrasi kalium setidaknya 3.3 mEq per L). Jika konsentrasi kalium lebih besar dari 5.0 mEq per L (5.0 mmol per L), konsentrasi kalium harus diturunkan sampai di bawah 5.0 mEq per L, namun sebaiknya konsentrasi kalium ini perlu dimonitor tiap dua jam. Jika konsentrasi awal kalium antara 3.3-5.0 mEq per L, maka 20-30mEq kalium harus diberikan dalam tiap liter cairan intravena yang diberikan (2/3 kalium klorida dan 1/3 kalium fosfat) untuk mempertahankan konsentrasi kalium antara 4.0 mEq per L (4.0 mmol per L) dan 5.0 mEq per L.

Insulin

Hal yang penting dalam pemberian insulin adalah perlunya pemberian cairan yang adekuat terlebih dahulu. Jika insulin diberikan sebelum pemberian cairan, maka cairan akan berpindah ke intrasel dan berpotensi menyebabkan perburukan hipotensi, kolaps vaskular, atau kematian.

Insulin sebaiknya diberikan dengan bolus awal 0,15U/kgBB secara intravena, dan diikuti dengan drip 0,1U/kgBB per jam sampai konsentrasi glukosa darah turun antara 250 mg per dL (13.9 mmol per L) sampai300 mg per dL. Jika konsentrasi glukosa dalam darah tidak turun 50-70 mg/dL per jam, dosis yang diberikan dapat ditingkatkan. Ketika konsentrasi glukosa darah sudah mencapai di bawah 300 mg/dL, sebaiknya diberikan dekstrosa secara intravena dan dosis insulin dititrasi secara sliding scale sampai pulihnya kesadaran dan keadaan hiperosmolar.

IDENTIFIKASI DAN MENGATASI FAKTOR PENYEBAB

Walaupun tidak direkomendasikan untuk memberikan antibiotik kepada semua pasien yang dicurigai mengalami infeksi, namun terapi antibiotik dianjurkan sambil menunggu hasil kultur pada pasien usia lanjut dan pada pasien dengan hipotensi. Berdasarkan penelitian terkini, peningkatan konsentrasi C-reactive protein dan interleukin-6 merupakan indikator awal sepsis pada pasien dengan HHNK.

KOMPLIKASI TERAPI

Komplikasi dari terapi yang tidak adekuat meliputi oklusi vaskular, infark miokard, low-flow syndrome, disseminated intravascular coagulopathy dan rabdomiolisis. Overhidrasi dapat menyebabkan adult respiratory distress syndrome dan edema serebri, yang jarang ditemukan namun fatal pada anak-anak dan dewasa muda. Edema serebri ditatalaksana dengan infus mnitol dengan dosis 1-2g/kgBB selama 30 menit dan pemberian deksametason intravena. Memperlambat koreksi hiperosmolar pada anak-anak, dapat mencegah edema serebri.

PENCEGAHAN

Hal yang harus diperhatikan dalam pencegahan adalah perlunya penyuluhan mengenai pentingnya pemantauan konsentrasi glukosa darah dan compliance yang tinggi terhadap pengobatan yang diberikan. Hal lain yang juga perlu diperhatikan adalah adanya akses terhadap persediaan air. Jika pasein tinggal sendiri, teman atau anggota keluarga terdekar sebaiknya secara rutin menengok pasien untuk memperhatikan adanya perubahan status mental dan kemudian menghubungi dokter jika hal tersebut ditemui.

Pada tempat perawatan, petugas yang terlibat dalam perawatan harus diberikan edukasi yang memadai mengenai tanda dan gejala HHNK dan juga edukasi mengenai pentingnya asupan cairan yang memadai dan pemantauan yang ketat.

PROGNOSIS

Biasanya buruk, tetapi sebenarnya kematian pasien bukan disebabkan oleh sindrom hiperosmolar sendiri tetapi oleh penyakit yang mendasari atau menyertainya. Angka kematian berkisar antara 30-50%. Di negara maju dapat dikatakan penyebab utama lematian adalah infeksi, usia lanjut dan osmolaritas darah yang sangat tinggi. Di negara maju, angka kematian dapat ditekan menjadi sekitar 12%.

REFERENSI

Boedisantoso Asman. Koma Hiperosmolar Hiperglikemik Non Ketotik. Dalam : Sjaifullah Noer Mh et al Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Edisi Ketiga. Jakarta. Balai Penerbit FKUI, 1996. 627-30.

Delaney MF, Zisman A and Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. Endocrinol and Metab Clin North Am 2000 ; 29 : 683-705.

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. Diabetes Care 2004;27(suppl 1):S95.

Sagarin M. Hyperosmolar Hyperglycemic nonketotic coma. Accessed from: www.emedicine.com. Accessed at : November 20, 2005. Last updated : January 13, 2005.

Soewondo P. Ketoasidosis diabetik. Dalam: Penatalaksanaan Kedaruratan di Bidang Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia ; 2000.p. 89-96

Stoner. Hyperglycemic hyperosmolar state. American Academy of Family Physician, Accessed from : http://www.aafp.org/afp/20050501/1723.html. Accessed at : 20th Januari 2006.

Trachtenbarg D. Diabetic ketoacidosis. Am Fam Physician. 2005; 71 (9):1705-14.

Osama Hamdy. Diabetic ketoacidosis. Accessed from: www.emedicine.com. Accessed at: 20th November 2005. Last updated: June 13, 2004.

Waspadji Sarwono. Kegawatan pada diabetes melitus. Dalam: Penatalaksanaan Kedaruratan di Bidang Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2000.p. 83-8.

311

NEFROPATI DIABETIK

Hendromartono

PENDAHULUAN

Nefropati DM merupakan penyebab utama penyakit ginjal pada pasien yang mendapat terapi pengganti ginjal dan terjadi pada 40% dari seluruh pasien DM tipe 1 dan tipe 2. Penyakit ini meningkatkan angka kematian terutama karena pengaruh kardiovaskular, dan didefinisikan sebagai peningkatan eksresi albumin urin tanpa adanya gangguan ginjal. Hiperglikemia, peningkatan tekanan darah, dan faktor genetik merupakan faktor risiko utama timbulnya nefropati DM. Peningkatan lipid serum, kebiasaan merokok, dan jumlah konsumsi protein juga berperan sebagai faktor risiko. Menjaga kondisi metabolik, mengobati hipertensi, menggunakan obat-obatan dengan efek *blockade* RAS, dan mengobati dislipidemia merupakan strategi yang efektif untuk mencegah timbulnya mikroalbuminuria, dalam usaha menghambat progresivitas nefropati dan mengurangi mortalitas kardiovaskular pada pasien DM tipe 1 dan tipe 2.[1,2]

DEFINISI

Nefropati DM ditandai dengan adanya mikroalbuminuria (30mg/hari, atau 20µg/menit) tanpa adanya gangguan ginjal, disertai dengan peningkatan tekanan darah sehingga mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus dan akhirnya menyebabkan gagal ginjal tahap akhir. Akhir-akhir ini kaitan erat antara nefropati dan penyakit kardiovaskular telah mengarah kepada inklusi penyakit kardiovaskular dini, risiko kardiovaskular meningkat seiring dengan albuminuria. Saat ini nefropati DM merupakan satu-satunya penyebab paling sering terjadinya gagal ginjal tahap akhir di seluruh dunia dan diketahui sebagai faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular. Pada berbagai negara, termasuk Timur Tengah mayoritas pasien DM yang menjalani terapi pengganti ginjal menderita DM tipe 2 dibandingkan DM tipe 1.[2]

EPIDEMIOLOGI

Nefropati DM merupakan penyebab paling sering terjadinya penyakit ginjal tahap akhir yang memerlukan dialisis di AS. Insiden nefropati DM di negara ini meningkat secara substansial dalam beberapa tahun terakhir.[3] Nefropati diabetik ditandai dengan adanya mikroalbuminuria. Risiko terjadinya nefropati pada mikroalbuminuria 20 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan normoalbuminuria. Mikroalbuminuria sering telah didapatkan pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan.[4,5]

Penelitian pada orang kulit hitam di Amerika tahun 1996 mendapatkan bahwa penyandang yang baru didiagnosis DM tipe 2 mempunyai angka kejadian makroalbuminuria 3,8% dan mikroalbuminuria sebesar 23,4%, sedangkan penelitian di India Selatan pada tahun 1998 mendapatkan angka kejadian mikroalbuminuria pada DM tipe 2 sebesar 36,3%.[6] Faktor-faktor yang mempengaruhinya adalah pengendalian konsentrasi glukosa darah, tekanan darah, kolesterol, dan lamanya menyandang DM.[7]

Sitompul R, pada tahun 1991 melaporkan angka kejadian mikroalbuminuria pada DM tipe 2 sebesar 6,9-31,3% dan makroalbuminuria 4,4-8,6%.[7] Haryono, pada tahun 1992 melaporkan angka kejadian mikroalbuminuria pada DM tipe 2 sebesar 31,3% dan makroalbuminuria 4,4%.[8] Pada pengamatan selanjutnya, setelah 1,5 tahun kemudian 40,4% penyandang normoalbuminuria berkembang menjadi mikroalbuminuria, sedangkan pada kelompok mikroalbuminuria ternyata 8,4% berkembang menjadi makroalbuminuria. Penelitian di Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/ RSUPN

Cipto Mangunkusumo tahun 2000-2001 mendapatkan bahwa pasien yang baru pertama kali menjalani cuci darah mempunyai angka kejadian nefropati diabetik sebesar 15%.[9]

Apabila tidak diobati, 80% dari penderita DM tipe 1 dan mikroalbuminuria akan berkembang menjadi *overt nephropathy* (proteinuria yang ditandai dengan ekskresi albumin > 300 mg/hari), sedangkan hanya 20-40% pasien yang menderita DM tipe 2 selama lebih dari 15 tahun akan berkembang menjadi *overt nephropathy*. Nielsen *et al* menjelaskan lebih dari sepuluh tahun yang lalu bahwa petanda dini dan jelas dari adanya perkembangan penyakit adalah meningkatnya tekanan darah sistolik, meskipun dalam kisaran prehipertensi. Diantara pasien yang menderita DM tipe 1 dengan nefropati dan hipertensi, 50% akan berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir dalam waktu 10 tahun. Mortalitas diantara pasien dialisis dengan DM sekitar 22% lebih tinggi dalam tahun pertama diikuti oleh mulainya terapi dialisis dan 15% lebih tinggi pada 5 tahun pertama dibandingkan dengan pasien tanpa DM.[3]

PATOGENESIS

Manifestasi patologis nefropati diabetik adalah glomerulosklerosis dengan penebalan membran basalis di glomerulus dan ekspansi mesangial serta peningkatan penimbunan MES. Perubahan dini yang terjadi pada ginjal diabetik adalah hiperfiltrasi di glomerulus, hipertrofi glomerulus, peningkatan ekskresi albumin urin (EAU), peningkatan ketebalan membran basal, ekspansi mesangial dengan penimbunan protein-protein MES seperti kolagen, fibronektin, dan laminin. Nefropati diabetik lanjut ditandai dengan proteinuria, penurunan fungsi ginjal, penurunan bersihan kreatinin, glomerulosklerosis, dan fibrosis interstisial.

Penebalan membran basalis dan ekspansi mesangial dengan peningkatan penimbunan MES pertama kali diamati pada penyandang DM tipe 1 (*insulin-dependent diabetes mellitus*) yang menyebabkan gambaran glomerulosklerosis. Derajat ekpansi mesangial ini berhubungan langsung dengan tingkat keparahan proteinuria, hipertensi dan kerusakan ginjal.[10] Ekspansi mesangial pada glomerulosklerosis diabetik dapat dianggap sebagai akibat ketidakseimbangan antara produksi protein matriks mesangial dan degradasinya sehingga terjadi penimbunan protein matriks. Produksi protein matriks yang berlebihan dapat disebabkan oleh hipertensi glomerular, pembentukan sitokin-sitokin prosklerotik seperti TGF-β, angiotensin II, dan faktor pertumbuhan lainnya.[11,12] Peningkatan konsentrasi glukosa juga dapat menghambat degradasi protein matriks melalui proses glikosilasi non-enzimatik dan penghambatan jalur degradasi protein.[13] Pembentukan dan degradasi matriks juga diatur sebagian oleh interaksi sel dengan matriks.[14,15] Penelitian terbaru membuktikan bahwa patologi ginjal yang mengakibatkan perubahan struktur dan fungsi pada nefropati karena DM tipe 2 sama dengan yang terjadi pada DM tipe 1.[16]

Patologi pada nefropati diabetik ini disebabkan oleh perubahan-perubahan metabolik, hemodinamik, dan intraselular yang kompleks. Pada aspek metabolik, terdapat pembentukan AGEs sebagai konsekuensi hiper-glikemia dan peningkatan jalur reduktase aldosa. Perubahan-perubahan metabolik ini mengaktifkan berbagai sinyal intraselular yang rumit, salah satunya menyebabkan penimbunan protein MES di mesangium. Aspek hemodinamik diwakili oleh peran vasokonstriktor seperti angiotensin II (ATII) dari SRA, endotelin (ET) dan *nitric oxide* (NO) yang berperan dalam perkembangan dan perburukan komplikasi mikrovaskular. Namun, SRA juga memiliki efek lokal non-hemodinamik yang bekerja secara autokrin dan parakrin di sel-sel ginjal sebagai pemicu proliferasi sel dan berbagai sitokin lainnya. Pada tahap yang lanjut akan terlihat adanya fibrosis tubulus interstisialis. Setelah terjadi ekspansi selama bertahun-tahun, fibrosis mulai berkembang karena pengaruh TGF-β yang merangsang pembuatan kolagen dan fibronektin.[17]

GEJALA DAN TANDA

Nefropati DM dikategorikan menjadi mikroalbuminuria dan makroalbuminuria berdasarkan jumlah eksresi albumin urin. Nilai normal yang digunakan berdasarkan *American Diabetes Association* (waktu tertentu, 24 jam, dan urin sewaktu) untuk diagnosis mikro dan makro-albuminuria serta gejala klinis utama untuk tiap-tiap tahap, dijelaskan pada tabel 1.

*Sampel urin sewaktu. † Pengukuran proteinuria total (≥500 mg/24 jam atau ≥430 mg/l pada sampel urin sewaktu) dapat digunakan untuk mendefinisikan tahap ini.

Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa risiko munculnya nefropati DM dan penyakit kardiovaskular terjadi saat nilai ekskresi albumin urin masih berada dalam kisaran normoalbuminuria. Progresifitas menjadi mikro atau makroalbuminuria lebih sering terjadi pada pasien penderita DM tipe 2 dengan dasar ekskresi albumin urin di atas rata-rata (2.5 mg/24 jam).[1]

ETIOLOGI

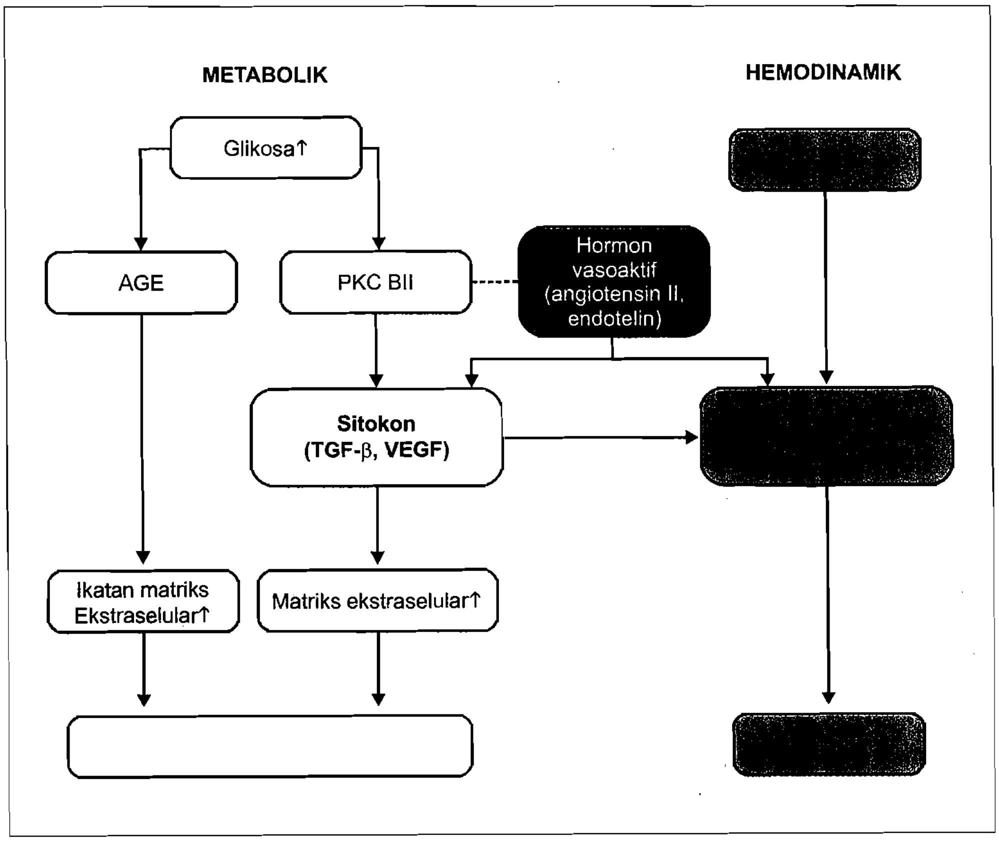
Penyebab pasti nefropati DM masih belum diketahui, namun beberapa teori yang telah dikemukakan

Tabel 1.

Tahap	**Albuminuria *cut-off values***	***Clinical characteristics***
Mikroalbuminuria	20–199 µg/menit	Penurunan dan peningkatan BP nokturnal yang abnormal
	30–299 mg/24 jam	Peningkatan trigliserida, kolesterol total dan HDL serta asam lemak jenuh
	30–299 mg/g*	Peningkatan frekuensi komponen sindrom metabolik
		Disfungsi endotelial
		Hubungan dengan retinopati DM, amputasi, dan penyakit kardiovaskular
		Peningkatan mortalitas kardiovaskular
		GFR stabil
Makroalbuminuria	≥200 µg/menit	Hipertensi
	≥300 mg/24 jam	Peningkatan trigliserida, kolesterol total, dan LDL
	>300 mg/g*	Iskemia miokardial asimptomatik
		Penurunan GFR progresif

*Sampel urin sewaktu. † Pengukuran proteinuria total (≥500 mg/24 jam atau ≥430 mg/l pada sampel urin sewaktu) dapat digunakan untuk mendefinisikan tahap ini.

menyebutkan hiperglikemia (menyebabkan hiperfiltrasi dan lesi ginjal), produk glikosilasi lanjutan, dan aktivasi sitokin. Terjadinya interaksi faktor-faktor metabolik dan hemodinamik disebabkan oleh penyakit DM. Dalam faktor-faktor metabolik terdapat metabolisme glukosa yang tidak normal yaitu peningkatan jalur poliol, proses glikasi protein, dan aktivasi enzim protein kinase C (PKC). Hipertensi sistemik dan intraglomerular merupakan bagian dari aspek hemodinamik yang antara lain disebabkan oleh hormon vasoaktif seperti AT II. Interaksi antara kedua aspek tersebut mengarah pada aktivasi sitokin-sitokin intraselular, yang terpenting di antaranya



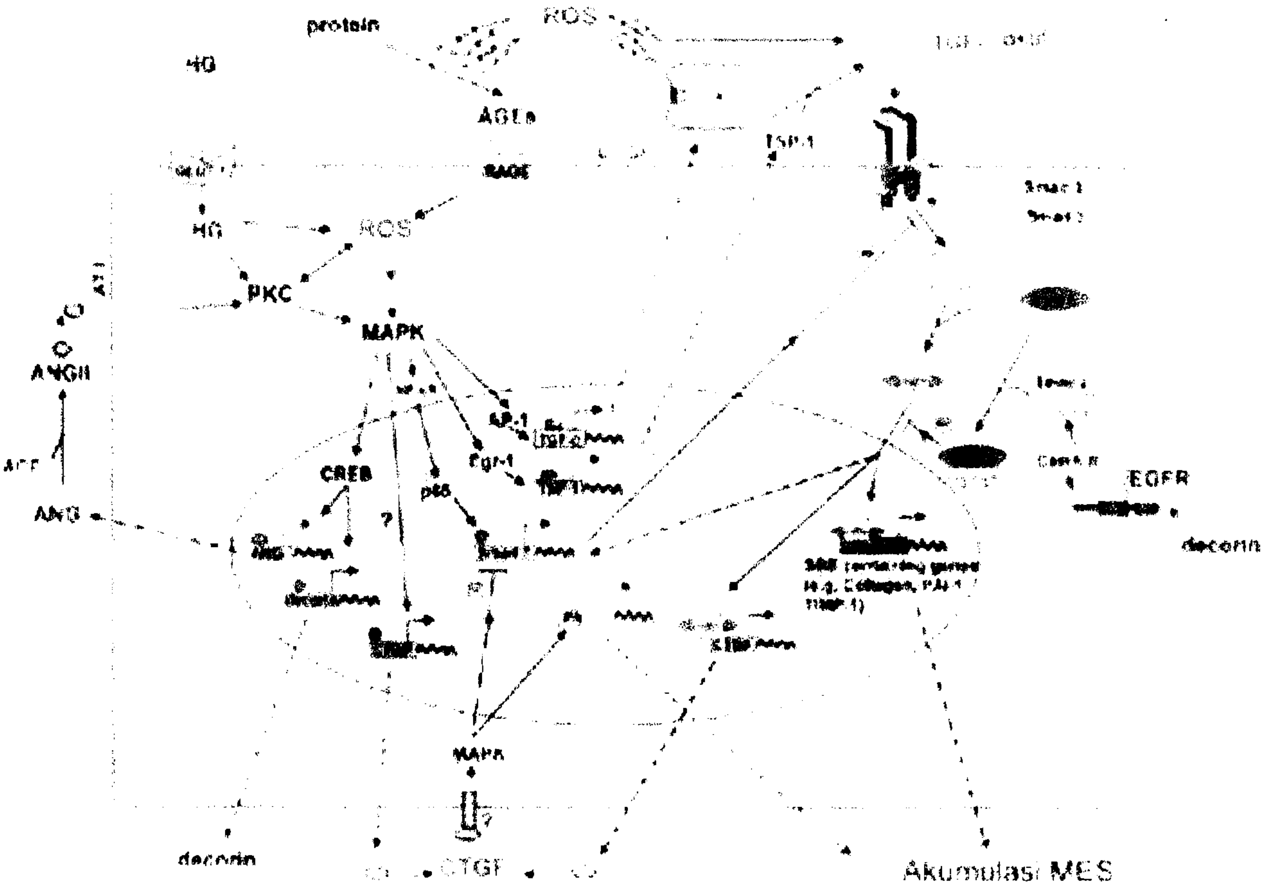
Gambar 1. Skema interaksi antara faktor metabolik dan hemodinamik pada patogenesis nefropati diabetik.[18]

adalah TGF-β, dan berakhir pada penimbunan MES serta peningkatan permeabilitas vaskular yang menyebabkan proteinuria (Gambar 1).[18]

Perubahan-perubahan fungsional di glomerulus dan sel-sel mesangial terjadi akibat kelainan metabolik pada DM, terutama pada jalur sinyal yang dipicu oleh adanya glukosa. Pertama-tama, glukosa diangkut ke dalam sel melalui reseptor GLUT-1 dan terutama dimetabolisme melalui jalur glikolitik. Namun, jika terdapat dalam jumlah berlebihan, glukosa juga akan dimetabolisme oleh berbagai jalur pensinyalan lain, yaitu jalur poliol, diasilgliserol (DAG) dan heksoamin yang terdapat di sel-sel mesangial. [19]

Peningkatan pembentukan DAG *de novo* menyebabkan peningkatan aktivasi PKC dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Selain itu, glukosa juga diubah menjadi sorbitol oleh reduktase aldosa (AR) dan kemudian menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase (SDH). Jalur biosintetik heksosamin muncul dari glikolisis fruktosa-6-fosfat (F-6-P) dengan bantuan enzim glutamin-fructos-6-phosphate-aminotransferase (GFAT). Aktivasi PKC-MAPK dapat merangsang gen-gen tertentu seperti gen TGF-β. Aktivasi TGF-β selanjutnya akan merangsang ambilan glukosa dengan merangsang ekspresi GLUT-1. Kemudian, aktivasi jalur pensinyalan ini merangsang ekspresi protein MES dan menyebabkan ekspansi mesangium glomerular.

Keadaan hiperglikemia dapat membangkitkan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat mengaktivasi berbagai kaskade peristiwa (Gambar 2).[20] Salah satu kaskade adalah aktivasi TGF-β dari bentuk latennya melalui pembentukan AGEs ekstraselular dan interaksi TGF-β aktif dengan reseptornya. ROS yang dihasilkan intraselular dari metabolisme glukosa dan ikatan AGE dengan reseptornya (RAGE) memicu aktivasi PKC dan jalur MAPK. Kombinasi tersebut memicu faktor-faktor transkripsi seperti NF-κB, fos dan jun (AP-1), dan lainnya. Faktor-faktor transkripsi ini bersama-sama dengan famili protein Smad (yang diaktifkan oleh TGF-β dan reseptor TGF-β) mengatur transkripsi berbagai gen, termasuk angiotensinogen. Kemudian angiotensinogen merangsang terbentuknya ROS dan ekspresi TGF-β. Induksi protein-protein MES membutuhkan aktivasi TGF-β dan sitokin prosklerotik lain yaitu *connective tissue growth factor* (CTGF). Pembentukan CTGF di sel-sel ginjal juga dipicu oleh keadaan hiperglikemia, AGEs, dan ROS melalui



Gambar 2. Model mekanisme hiperglikemia memicu akumulasi protein matriks ekstraselular oleh sel-sel mesangial.[20]

aktivasi TGF-β. CTGF merupakan salah satu produk TGF-β pada sel-sel mesangial.[21] Induksi CTGF oleh TGF-β tampaknya tergantung oleh PKC dan MAPK.[22] Bersama-sama dengan TGF-β, CTGF merupakan mediator penting dalam merangsang ekspresi protein MES.

SKRINING DAN DIAGNOSIS

Pengenalan awal terhadap adanya perubahan pada ginjal meningkatkan kesempatan untuk mencegah terjadinya progresi dari nefropati insipien menjadi *overt*. Suatu tes untuk mengetahui adanya mikroalbuminuria harus dilakukan pada saat diagnosis pasien DM tipe 2. Mikroalbuminuria jarang terjadi dalam waktu singkat pada pasien DM tipe 1; oleh karena itu, skrining pada penderita DM tipe 1 harus dimulai setelah 5 tahun diagnosis. Beberapa penelitian mengatakan bahwa diabetes pada masa prepubertas mungkin berperan penting pada munculnya komplikasi mikrovaskular; oleh karena itu, penilaian klinis berperan penting dalam menegakkan diagnosis. Akibat adanya kesulitan dalam menentukan kapan onset DM tipe 2, skrining harus dimulai saat tegaknya diagnosis. Setelah skrining awal dan tidak adanya tanda-tanda mikroalbuminuria sebelumnya, tes mikroalbuminuria harus dilakukan setiap tahun. Skrining mikroalbuminuria dapat dilakukan melalui 3 metode, yaitu pengukuran rasio albumin-kreatinin pada sampel urin sewaktu, sampel urin 24 jam dengan kreatinin (pengukuran secara bersamaan dengan klirens kreatinin), dan sampel berdasarkan waktu (4 jam atau *overnight*).

Metode pertama merupakan metode yang paling mudah dilakukan dan bersifat informatif sehingga lebih sering diterapkan; sampel urin pagi hari sangat baik karena adanya variasi diurnal ekskresi albumin, tapi jika waktu ini tidak bisa digunakan, kesamaan waktu pengumpulan sampel yang berbeda pada individu yang sama harus diterapkan. Uji spesifik harus dilakukan untuk mendeteksi adanya mikroalbuminuria karena standar uji laboratorium rumah sakit untuk protein urin tidak cukup sensitif untuk mengukur level tersebut. Mikroalbuminuria dianggap positif bila ditemukan ekskresi albumin urin senilai ≥30 mg/24 jam (sama dengan 20 μg/menit pada sampel berdasarkan waktu atau 30 mg/g kreatinin pada sampel sewaktu) (Tabel 2).[23]

Episode singkat hiperglikemia, infeksi saluran kemih, hipertensi, gagal jantung, dan demam febril akut, dapat menyebabkan peningkatan transien pada ekskresi albumin urin. Jika tes mikroalbuminuria tidak tersedia, maka skrining dengan reagen tablet atau dipstick dapat dilakukan, karena memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas 93% apabila dikerjakan oleh petugas yang terlatih. Karena strip reagen hanya menunjukkan konsentrasi dan tidak mengkoreksi kreatinin seperti halnya albumin urin sewaktu terhadap rasio albumin-kreatinin, strip ini sangat rentan terhadap adanya kesalahan akibat perubahan konsentrasi urin. Seluruh hasil tes yang positif berdasarkan strip atau tablet reagen harus dikonfirmasi menggunakan metode yang lebih spesifik. Selain itu, terdapat variasi ekskresi albumin per hari yang signifikan, sehingga pengumpulan sampel sebanyak dua dari tiga kali dalam periode 3-6 bulan harusnya dapat menunjukkan peningkatan kadar albumin sebelum mendiagnosis mikroalbuminuria pada pasien. Algoritma skrining mikroalbuminuria dapat dilihat pada gambar 3.

Pemeriksaan mikroalbuminuria per tahun tidak begitu jelas setelah ditegakkannya diagnosis mikroalbuminuria dan pemberian terapi ACE/ARB serta kontrol tekanan darah. Banyak ahli menyarankan pemantauan berkelanjutan untuk menilai baik respons terhadap terapi dan perkembangan penyakit. Sebagai tambahan terhadap penilaian ekskresi albumin urin, penilaian fungsi glomerulus juga penting untuk pasien dengan nefropati DM.[23]

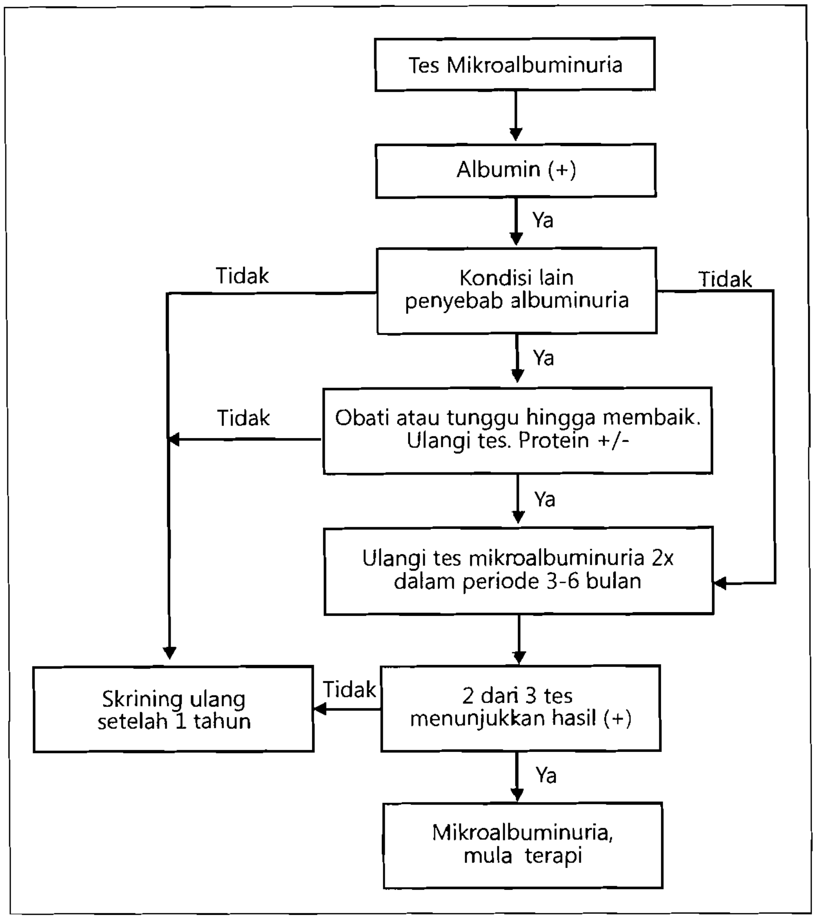
PENATALAKSANAAN

Setelah ditegakkan diagnosis mikro atau makroalbuminuria, pasien harus menjalani evaluasi lengkap termasuk pemeriksaan untuk faktor penyebab lain, penilaian fungsi ginjal, dan ada/tidaknya hubungan dengan faktor komorbid lainnya.

Diagnosis banding biasanya muncul berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, hasil lab, dan gambaran ginjal. Diagnosis nefropati DM sangat mudah ditegakkan pada pasien DM tipe 1 dengan durasi sakit yang sudah lama (>10 tahun), terutama apabila ditemukan pula adanya retinopati. Nefropati DM juga muncul pada pasien DM tipe 2 dengan proteinuria dan retinopati. Namun, terkadang sulit untuk mendiagnosis nefropati

Tabel 1. Deteksi Albuminuria

Kategori	Sampel sewaktu (μg/mg kreatinin)	Sampel 24 jam (mg/24 jam)	Sampel berdasar waktu (μg/mnt)
Normal	<30	<30	<30
Mikroalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Makroalbuminuria	≥300	≥300	≥200


Tes Mikroalbuminuria
Albumin (+)
Ya
Tidak
Kondisi lain penyebab albuminuria
Tidak
Ya
Tidak
Obati atau tunggu hingga membaik. Ulangi tes. Protein +/-
Ya
Ulangi tes mikroalbuminuria 2x dalam periode 3-6 bulan
Skrining ulang setelah 1 tahun
Tidak
2 dari 3 tes menunjukkan hasil (+)
Ya
Mikroalbuminuria, mula terapi

Gambar 3. Skrining untuk mikroalbuminuria[23]

DM pada pasien DM tipe 2 karena onset diabetes tidak diketahui pasti dan tidak ditemukan retinopati pada sekitar 28% pasien DM tipe 2.

GFR merupakan parameter terbaik dalam menilai fungsi ginjal dan harus diukur atau diperkirakan pada pasien diabetes dengan mikro dan makroalbuminuria. Pada pasien mikroalbuminuria, GFR tetap pada keadaan stabil, namun beberapa pasien menunjukkan adanya penurunan kadar GFR yang cepat. Pada pasien DM tipe 1 dengan mikroalbuminuria yang tidak diterapi, GFR menurun sekitar 1.2 ml/menit/bulan. Pada pasien DM tipe 2, penurunan GFR lebih bervariasi. Suatu penelitian melaporkan bahwa rata-rata penurunan GFR sebesar ~ 0.5 ml/menit/bulan, meskipun pada beberapa pasien GFR tetap stabil untuk jangka waktu lama. Pasien dengan penurunan GFR yang cepat biasanya mengalami glomerulopati lanjut dan kontrol metabolik yang buruk.

Retinopati sangat penting untuk diperiksa karena sering muncul pada nefropati DM dan merupakan salah satu petunjuk untuk diagnosis nefropati DM. Suatu penelitian terhadap pasien DM tipe 2 menunjukkan bahwa retinopati DM merupakan petanda adanya perkembangan nefropati DM. Adanya risiko penyakit kardiovaskular yang tinggi pada pasien nefropati DM mengharuskan dilakukannya pemeriksaan rutin untuk memeriksa ada/tidaknya penyakit jantung koroner, tanpa adanya gejala jantung. Komplikasi aterosklerotik lainnya seperti penyakit karotis, penyakit arteri perifer, dan stenosis arteri ginjal harus dinilai.

Tujuan dari terapi adalah untuk mencegah perkembangan dari mikro menjadi makroalbuminuria, mencegah penurunan fungsi ginjal pada pasien dengan makroalbuminuria, dan munculnya kejadian kardiovaskular. Strategi dan target terapi dijelaskan dalam tabel 3.[1]

KONTROL GULA DARAH KETAT

Efek dari kontrol gula darah ketat pada perkembangan mikro menjadi makroalbuminuria dan penurunan fungsi ginjal pada pasien makroalbuminuria masih kontroversial. Pada studi DCCT, kontrol gula darah ketat tidak menurunkan angka progresivitas menjadi makroalbuminuria pada pasien DM tipe 1 yang sudah mengalami mikroalbuminuria

Tabel 3. Strategi dan Target Terapi[1]

Terapi	Target	
	Mikroalbuminuria	**Makroalbuminuria**
ACE inhibitor dan/atau ARB dan diet rendah protein (0.6– 0.8 g/kgBB/hari	Penurunan albuminuria atau kembali menjadi normoalbuminuria Stabilisasi GFR	Proteinuria seminimal mungkin atau <0.5 g/24jam Penurunan GFR <2ml/menit/tahun
Obat-obatan antihipertensi	Tekanan darah <130/80 atau 125/75 mmHg†	
Kontrol glukosa ketat	A1c < 7%	
Statin	Kolesterol LDL ≤100 mg/dl‡	
Asam asetil salisilat	Pencegahan trombosis	
Hindari merokok	Pencegahan perkembangan aterosklerosis	

* Diet rendah protein: Efikasinya belum terbukti pada pasien mikroalbuminuria. †Target: 125/75 mmHg dengan peningkatan kreatinin serum dan proteinuria >1.0 g/24jam. ‡Kolesterol LDL <70 mg/dl dan adanya penyakit kardiovaskular.

pada awal studi. Pada pasien DM tipe 2, sangat sedikit penelitian yang menganalisa peranan kontrol gula darah pada progresivitas nefropati DM. Pada studi yang dilakukan oleh Kumamoto, penurunan progresivitas tersebut dinilai melalui suatu terapi intensif. Meskipun efek dari kontrol gula darah ketat pada progresivitas nefropati DM masih belum jelas, namun tetap harus dilakukan pada seluruh pasien.

Beberapa obat-obatan antihiperglikemik sangat berguna. Rosiglitazone, jika dibandingkan dengan glyburide, memiliki kemampuan untuk menurunkan ekskresi albumin urin pada pasien DM tipe 2. Beberapa obat-obatan sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Oleh karena itu, kebanyakan pasien DM tipe 2 dengan nefropati harus diterapi menggunakan insulin.

TERAPI INTENSIF TEKANAN DARAH DAN BLOKADE RAS

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa penanganan hipertensi pada pasien DM tipe 1 dan tipe 2 dengan mikroalbuminuria membawa efek baik. Blokade RAS dengan obat-obatan *ACE- inhibitor* atau ARB memberi keuntungan pada fungsi ginjal. Efek renoprotektif tersebut tidak berhubungan dengan penurunan tekanan darah dan mungkin berkaitan dengan penurunan tekanan intraglomerular dan lewatnya protein melalui tubulus proksimal. Obat-obatan ini menurunkan ekskresi albumin urin dan laju progresivitas mikroalbuminuria menjadi tahap nefropati DM yang lebih lanjut. Suatu metaanalisis dari 12 penelitian yang melibatkan 698 orang pasien DM tipe 1 nonhipertensif dengan mikroalbuminuria menunjukkan bahwa terapi dengan *ACE-inhibitor* menurunkan risiko progresivitas menjadi makroalbuminuria sebesar 60% dan meningkatkan kemungkinan regresi menjadi normoalbuminuria. Obat-obatan ARB juga efektif dalam menurunkan makroalbuminuria menjadi mikroalbuminuria pada pasien DM tipe 2.

Meskipun belum ada penelitian yang membandingkan antara efek *ACE-inhibitor* dan ARB pada progresivitas mikroalbuminuria menjadi *overt* nefropati, kedua jenis obat-obatan tersebut terbukti dapat mengurangi albuminuria. Oleh karena itu, penggunaan *ACE-inhibitor* atau ARB direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk pasien DM tipe 1 dan tipe 2 dengan mikroalbuminuria meskipun mereka normotensif.

INTERVENSI DIET[1]

Pada suatu penelitian diperoleh bahwa mengganti daging dengan ayam dapat mengurangi ekskresi albumin urin hingga 46% dan menurunkan kolesterol total, kolesterol LDL, dan apolipoprotein B pada pasien DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria. Hal ini mungkin berkaitan dengan rendahnya jumlah lemak jenuh dan tingginya asam lemak tak jenuh pada daging ayam jika dibandingkan dengan daging sapi. Efek menguntungkan dari asam lemak tak jenuh pada fungsi endotel juga dapat menurunkan ekskresi albumin urin. Diet protein dengan ayam sebagai satu-satunya sumber daging dapat dijadikan strategi tambahan untuk terapi pasien DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria. Suatu metaanalisis dari 5 penelitian yang melibatkan total 108 pasien, diet dengan restriksi protein dapat memperlambat progresivitas nefropati DM pada pasien DM tipe 1. Penelitian terbaru pada 82 pasien DM tipe 1 dengan nefropati DM yang progresif menunjukkan bahwa diet rendah protein (0.9 g/kgBB/hari) menurunkan risiko gagal ginjal tahap akhir atau kematian hingga 76%, meskipun tidak berpengaruh pada penurunan GFR. Mekanisme penurunan progresivitas nefropati DM melalui diet rendah protein masih belum diketahui, namun mungkin berkaitan dengan membaiknya profil lipid dan/atau hemodinamik glomerulus.

DISLIPIDEMIA

Target kolesterol LDL sekitar <100 mg/dl untuk pasien DM secara umum dan <70 mg/dl untuk pasien DM dengan risiko kardiovaskular. Efek penurunan lipid oleh obat-obatan antilipemik pada progresivitas nefropati DM masih belum diketahui. Sejauh ini, belum ada penelitian yang menganalisa apakah terapi dislipidemia dapat mencegah perkembangan nefropati DM atau mencegah penurunan fungsi ginjal. Meskipun demikian, terdapat beberapa bukti yang menyatakan bahwa terapi dislipidemia dapat menjaga kestabilan GFR dan menurunkan proteinuria pada pasien DM.

INTERVENSI MULTIFAKTORIAL

Intervensi multifaktorial terdiri atas pelaksanaan beberapa langkah seperti perubahan gaya hidup, terapi farmakologis, diet rendah lemak, program olahraga ringan 3-5 kali seminggu, program berhenti merokok, dan penggunaan *ACE-inhibitor* atau ARB dan aspirin. Melalui terapi tersebut dapat dicapai penurunan risiko terjadinya makro-albuminuria hingga 61% dan penurunan risiko retinopati serta neuropati autonom sebesar 58 dan 63%.[1]

PENCEGAHAN

Pencegahan Onset

Suatu konsensus dari *American Diabetes Association* (ADA) telah dibuat sebagai rekomendasi untuk pencegahan progresivitas nefropati DM. Tabel 4 memberikan rangkuman informasi yang diperlukan mengenai pencegahan tersebut. Suatu penelitian oleh Kumamoto menyebutkan bahwa terapi intensifikasi insulin dapat mencegah onset dan progresivitas komplikasi mikrovaskular DM termasuk nefropati pada pasien DM tipe 2. Sama halnya dengan UKPDS yang menemukan bahwa kontol ketat terhadap gula darah dengan target HbA1c 7% dapat menurunkan angka komplikasi mikrovaskular secara keseluruhan (retinopati dan nefropati) hingga 25% tanpa memperhitungkan bagaimana mencapai keadaan normoglikemia.

Tabel 4. Pencegahan Onset Nefropati DM[24]

- Mencapai TD normal serendah mungkin yang bisa ditoleransi dengan *ACE-inhibitor* atau ARB
- Restriksi garam (< 6 g/hari), intake protein direkomendasikan sebesar 0.8 to 1.0 g/kgBB
- Kontrol hiperglikemia (target HbA1c < 7.0)
- Berhenti merokok
- Penggunaan statin
- Penurunan BB (jika gemuk), olahraga aerobik ringan secara teratur
- Hindari penggunaan analgesik minor
- Hindari penggunaan obat-obatan nefrotoksik (media kontras, antibiotik, nonsteroid)

PENCEGAHAN PROGRESIVITAS

Untuk mencegah progresivitas mikroalbuminuria atau proteinuria, perlu dilakukan usaha yang terintegrasi meliputi kontrol tekanan darah melalui terapi farmakologi dengan blokade RAS oleh *ACE-inhibitor* atau ARB, kontol glikemik yang intensif, berhenti merokok, penurunan BB jika diperlukan, dan restriksi protein. Penurunan GFR secara signifikan berkurang pada pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi seperti yang telah disebutkan di atas.[24]

REFERENSI

1. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care, Volume 28, Number 1, January 2005.
2. Obineche EN, Adem A. Update in diabetic nephropathy. Int J Diabetes & Metabolism (2005) 13: 1-9.
3. Kovacs GL. Diabetic nephropathy. Diabetic Nephropathy - eJIFCC 20/01 2009. Diunduh dari http://www.ifcc.org pada tanggal 30 November 2011.
4. Molitch ME, DeFronzo RA, Frans MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH. Diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2003;26 Suppl 1:S94-8.
5. Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes centre in southern India. Postgrad Med J. 2001;77:399-402.
6. Kohler KA, McCellan WM, Ziemer DC, Kleinbaum DG, Boring JR. Risk factors for microalbuminuria in black Americans with newly diagnosed type 2 diabetes. Am J Kidney Dis. 2000;36(5):903-13.
7. Sitompul R. Albuminuria pada penderita NIDDM dan hubungannya dengan berbagai keadaan klinis. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1991.
8. Hariyono. Mikroalbuminuria pada NIDDM: Faktor-faktor yang mempengaruhi perkembangannya. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1994.
9. Lydia A, Siregar P, Prodjosudjadi W. The one-year profile of new hemodialysis patients in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam, FKUI/RSCM, Jakarta; 2001
10. Danne T, Spiro MJ, and Spiro RG. Effect of high glucose on type IV collagen production by cultured glomerular epithelial cells, endothelial and mesangial. Diabetes. 1993;42:170-7.
11. Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DER, and Mauer SM. Cell and matrix components of the glomerular mesangium in type I diabetes. Diabetes. 1992;41:679-84.
12. White KE, Bilous RW. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationships that are similar to type I disease. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1667-73.
13. Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg A. From hyperglicemia to diabetic kidney disease: the role at metabolic, hemodynamic, intrasellular factors and growth factors/cytokines. Endocr Rev. 2004;25:971-1010.
14. Cooper Mark E. Pathogenesis, prevention, and treatment of

diabetic nephropathy. The Lancet. 1998;352:213-19.

15. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1374-82.
16. Mason RM, Wahab NA. Extrasellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1358-73.
17. Blom I, Dijk Van, Wieten L, Duran K, Ito Y, Kleji L, et al. In vitro evidence for differential involvement of CGTF, TGFbeta, and PDGG-BB in mesangial response to injury. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1139-48.
18. Chen Y, Blom IE, Sa S, Goldschmeding R, Abraham DJ, Leask A. CTGF expression in mesangial cells: infolvement of SMADs, MAP kinase and PKC. Kidney Int. 2002;62:1149-59.
19. Anderson AR, Christiansen JS, Anderson JK, et al. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetologia. 1983;25:496-501.
20. Krolewski AR, Warram JH, Chriestlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. American Journal of Medicine. 1985;78:785-93.
21. Rippin D. Jonathan, Patel Ashok, Bain C. Stephen. Genetic of diabetic nephrophaty. Best Practice & Research Clinical and Metabolism. 2001;15:pp.345-58.
22. Seaquist RW, Goetz FC, Rich S, and Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1989;320:1161-5.
23. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care, Volume 27, Supplement 1, January 2004.
24. Wolf G, Ritz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. J Am Soc Nephrol 14: 1396-1405, 2003

312

NEUROPATI DIABETIK

Imam Subekti

PENDAHULUAN

Neuropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi kronis paling sering ditemukan pada diabetes melitus (DM). Risiko yang dihadapi pasien DM dengan ND antara lain ialah infeksi berulang, ulkus yang tidak sembuh-sembuh dan amputasi jari/ kaki. Kondisi inilah yang menyebabkan bertambahnya angka kesakitan dan kematian, yang berakibat pada meningkatnya biaya pengobatan pasien DM dengan ND.[1,2]

Hingga saat ini patogenesis ND belum seluruhnya diketahui dengan jelas. Namun demikian dianggap bahwa hiperglikemia persisten merupakan faktor primer. Faktor metabolik ini bukan satu-satunya yang bertanggung jawab terhadap terjadinya ND, tetapi beberapa teori lain yang diterima ialah teori vaskular, autoimun dan *nerve growth factor*.[3] Studi prospektif oleh Solomon dkk, menyebutkan bahwa selain peran kendali glikemik, kejadian neuropati juga berhubungan dengan risiko kardiovaskular yang potensial masih dapat dimodifikasi.[4]

Manifestasi ND bisa sangat bervariasi, mulai dari tanpa keluhan dan hanya bisa terdeteksi dengan pemeriksaan elektrofisiologis, hingga keluhan nyeri yang hebat. Bisa juga keluhannya dalam bentuk neuropati lokal atau sistemik, yang semua itu bergantung pada lokasi dan jenis saraf yang terkena lesi.[5]

Mengingat terjadinya ND merupakan rangkaian proses yang dinamis dan bergantung pada banyak faktor, maka pengelolaan atau pencegahan ND pada dasarnya merupakan bagian dari pengelolaan diabetes secara keseluruhan. Untuk mencegah agar ND tidak berkembang menjadi ulkus diabetik seperti ulkus atau gangren pada kaki, diperlukan berbagai upaya khususnya pemahaman pentingnya perawatan kaki. Bila ND disertai dengan nyeri, dapat diberikan berbagai jenis obat-obatan sesuai tipe nyerinya, dengan harapan menghilangkan atau paling tidak mengurangi keluhan, sehingga kualitas hidup dapat diperbaiki.

Dengan demikian, memahami mekanisme terjadinya ND dan faktor-faktor yang berperan, merupakan landasan penting dalam pengelolaan dan pencegahan ND yang lebih rasional.

DEFINISI

Dalam konferensi neuropati perifer pada bulan Februari 1988 di San Antonio, disebutkan bahwa ND adalah istilah deskriptif yang menunjukkan adanya gangguan, baik klinis maupun subklinis, yang terjadi pada diabetes melitus tanpa penyebab neuropati perifer yang lain. Gangguan neuropati ini termasuk manifestasi somatik dan atau otonom dari sistem saraf perifer.[6]

PREVALENSI

Berbagai studi melaporkan prevalensi ND yang bervariasi. Bergantung pada batasan definisi yang digunakan, kriteria diagnostik, metode seleksi pasien dan populasi yang diteliti, prevalensi ND berkisar dari 12-50%. Angka kejad an dan derajat keparahan ND juga bervariasi sesuai dengan usia, lama menderita DM, kendali glikemik, juga fluktuasi kadar glukosa darah sejak diketahui DM. Pada suatu penelitian besar, neuropati simtomatis ditemukan pada 28,5% dari 6.500 pasien DM. Pada studi Rochester, walau-pun neuropati simtomatis ditemukan hanya pada 13% pasien DM, ternyata lebih dari setengahnya ditemukan neuropati dengan pemeriksaan klinis.[2] Studi lain melaporkan kelainan kecepatan hantar saraf sudah didapati pada 15,2% pasien DM baru, sementara tanda klinis neuropati hanya dijumpai pada 2,3%.[7]

PATOGENESIS

Proses kejadian ND berawal dari hiperglikemia berkepanjangan yang berakibat terjadinya peningkatan aktivitas jalur poliol, sintesis *advance glycosilation end products* (AGEs), pembentukan radikal bebas dan aktivasi protein kinase C (PKC). Aktivasi berbagai jalur tersebut berujung pada kurangnya vasodilatasi, sehingga aliran darah ke saraf menurun dan bersama rendahnya mioinositol dalam sel terjadilah ND. Berbagai penelitian membuktikan bahwa kejadian ND berhubungan sangat kuat dengan lama dan beratnya DM.

Faktor Metabolik[3,5]

Proses terjadinya ND berawal dari hiperglikemia yang berkepanjangan. Hiperglikemia persisten menyebabkan aktivitas jalur poliol meningkat, yaitu terjadi aktivasi enzim aldose-reduktase, yang merubah glukosa menjadi sorbitol, yang kemudian dimetabolisasi oleh sorbitol dehidrogenase menjadi fruktosa. Akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam sel saraf merusak sel saraf melalui mekanisme yang belum jelas. Salah satu kemungkinan-nya ialah akibat akumulasi sorbitol dalam sel saraf menyebabkan keadaan hipertonik intraselular sehingga mengakibatkan edem saraf. Peningkatan sintesis sorbitol berakibat terhambatnya mioinositol masuk ke dalam sel saraf. Penurunan mioinositol dan akumulasi sorbitol secara langsung menimbulkan stres osmotik yang akan merusak mitokondria dan akan menstimulasi *protein kinase C* (*PKC*). Aktivasi *PKC* in akan menekan fungsi *Na-K-ATP-ase*, sehingga kadar Na intraselular menjadi berlebihan, yang berakibat terhambatnya mioinositol masuk ke dalam sel saraf sehingga terjadi gangguan transduksi sinyal pada saraf.

Reaksi jalur poliol ini juga menyebabkan turunnya persediaan *NADPH* saraf yang merupakan kofaktor penting dalam metabolisme oksidatif. Karena *NADPH* merupakan kofaktor penting untuk *glutathion* dan *nitric oxide synthase (NOS)*, pengurangan kofaktor tersebut membatasi kemampuan saraf untuk mengurangi radikal bebas dan penurunan produksi *nitric oxide (NO)*.

Disamping meningkatkan aktivitas jalur poliol, hiperglikemia berkepanjangan akan menyebabkan terbentuk-nya *advance glycosilation end products* (*AGEs*). *AGEs* ini sangat toksik dan merusak semua protein tubuh, termasuk sel saraf. Dengan terbentuknya *AGEs* dan sorbitol, maka sintesis dan fungsi *NO* akan menurun, yang berakibat vasodilatasi berkurang, aliran darah ke saraf menurun, dan bersama rendahnya mioinositol dalam sel saraf, terjadilah ND. Kerusakan aksonal metabolik awal masih dapat kembali pulih dengan kendali glikemik yang optimal. Tetapi bila kerusakan metabolik ini berlanjut menjadi kerusakan iskemik, maka kerusakan struktural akson tersebut tidak dapat diperbaiki lagi.

Kelainan Vaskular[3,4]

Penelitian membuktikan bahwa hiperglikemia juga mempunyai hubungan dengan kerusakan mikrovaskular. Hiperglikemia persisten merangsang produksi radikal bebas oksidatif yang disebut *reactive oxygen species* (*ROS*). Radikal bebas ini membuat kerusakan endotel vaskular dan menetralisasi NO, yang berefek menghalangi vasodilatasi mikrovaskular. Mekanisme kelainan mikrovaskular tersebut dapat melalui penebalan membrana basalis; trombosis pada arteriol intraneural; peningkatan agregasi trombosit dan berkurangnya deformabilitas eritrosit; berkurangnya aliran darah saraf dan peningkatan resistensi vaskular; stasis aksonal, pembengkakan dan demielinisasi pada saraf akibat iskemia akut. Kejadian neuropati yang didasari oleh kelainan vaskular masih bisa dicegah dengan modifikasi faktor risiko kardiovaskular, yaitu kadar trigliserida yang tinggi, indeks massa tubuh, merokok dan hipertensi.

Mekanisme Imun[3]

Suatu penelitian menunjukkan bahwa 22% dari 120 penyandang DM tipe 1 memiliki *complement fixing antisciatic nerve antibodies* dan 25% DM tipe 2 memperlihatkan hasil yang positip. Hal ini menunjukkan bahwa antibodi tersebut berperan pada patogenesis ND. Bukti lain yang menyokong peran antibodi dalam mekanisme patogenik ND adalah adanya *antineural antibodies* pada serum sebagian penyandang DM. Autoantibodi yang beredar ini secara langsung dapat merusak struktur saraf motorik dan sensorik yang bisa dideteksi dengan imunofloresens indirek. Disamping itu adanya penumpukan antibodi dan komplemen pada berbagai komponen saraf suralis memperlihatkan kemungkinan peran proses imun pada patogenesis ND.

Peran *nerve growth factor* (*NGF*)[3]

NGF diperlukan untuk mempercepat dan mempertahankan pertumbuhan saraf. Pada penyandang diabetes, kadar NGF serum cenderung turun dan berhubungan dengan derajat neuropati. NGF juga berperan dalam regulasi gen *substance P* dan *calcitonin-gen-regulated peptide* (*CGRP*). Peptida ini mempunyai efek terhadap vasodilatasi, motilitas intestinal dan nosiseptif, yang kesemuanya itu mengalami gangguan pada ND.

KLASIFIKASI

Neuropati diabetik merupakan kelainan yang heterogen, sehingga ditemukan berbagai ragam klasifikasi. Secara umum ND yang dikemukakan bergantung pada 2 hal, pertama, menurut perjalanan penyakitnya (lama menderita DM) dan kedua, menurut jenis serabut saraf yang terkena lesi.

1. Menurut perjalanan penyakitnya, ND dibagi menjadi:[8]
   - Neuropati fungsional/subklinis, yaitu gejala yang muncul sebagai akibat perubahan biokimiawi. Pada fase ini belum ada kelainan patologik sehingga masih reversibel.
   - Neuropati struktural/klinis, yaitu gejala timbul sebagai akibat kerusakan struktural serabut saraf. Pada fase ini masih ada komponen yang *reversible*.
   - Kematian neuron/tingkat lanjut, yaitu terjadi penurunan kepadatan serabut saraf akibat kematian neuron. Pada fase ini sudah *irreversible*.
   - Kerusakan serabut saraf pada umumnya dimulai dari distal menuju ke proksimal, sedangkan proses perbaikan mulai dari proksimal ke distal. Oleh karena itu lesi distal paling banyak ditemukan, seperti polineuropati simetris distal.
2. Menurut jenis serabut saraf yang terkena lesi:[9]
   - Neuropati difus
     - Polineuropati sensori-motor simetris distal
     - Neuropati otonom:neuropati sudomotor, neuropati otonom kardiovaskular, neuropati gastrointestinal, neuropati genitourinaria
     - Neuropati *lower limb motor* simetris proksimal (amiotropi)
   - Neuropati vokal
     - Neuropati kranial
     - Radikulopati/pleksopati
     - *Entrapment neuropathy*

Klasifikasi ND di atas berdasarkan anatomi serabut saraf perifer yang secara umum dibagi atas 3 sistem yaitu sistem motorik, sensorik dan sistem otonom.

Manifestasi klinis ND bergantung dari jenis serabut saraf yang mengalami lesi. Mengingat jenis serabut saraf yang terkena lesi bisa yang kecil atau besar, lokasi proksimal atau distal, fokal atau difus, motorik atau sensorik atau otonom, maka manifestasi klinis ND menjadi bervariasi, mulai kesemutan; kebas; tebal; mati rasa; rasa terbakar; seperti ditusuk; disobek, ditikam dll.

DIAGNOSIS

Polineuropati sensori-motor simetris distal atau *distal symmetrical sensorymotor polyneuropathy* (DPN) merupakan jenis kelainan ND yang paling sering terjadi. DPN ditandai dengan berkurangnya fungsi sensorik secara progresif dan fungsi motorik (lebih jarang) yang berlangsung pada bagian distal yang berkembang ke arah proksimal.[10] Diagnosis neuropati perifer diabetik dalam praktek sehari-hari, sangat bergantung pada ketelitian pengambilan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Hanya dengan jawaban tidak ada keluhan neuropati saja tidak cukup untuk mengeluarkan kemungkinan adanya neuropati.

Pada evaluasi tahunan, perlu dilakukan pengkajian terhadap:[11]

1. Refleks motorik
2. Fungsi serabut saraf besar dengan tes kuantifikasi sensasi kulit seperti tes rasa getar (biotesiometer) dan rasa tekan (estesiometer dengan filamen mono Semmes-Weinstein)
3. Fungsi serabut saraf kecil dengan tes sensasi suhu.
4. Untuk mengetahui dengan lebih awal adanya gangguan hantar saraf dapat dikerjakan elektromiografi.

Bentuk lain ND yang juga sering ditemukan ialah neuropati otonom (parasimpatis dan simpatis) atau *diabetic autonomic neuropathy* (DAN).[10]

- Uji komponen parasimpatis DAN dilakukan dengan:
  - Tes respons denyut jantung terhadap maneuver valsava
  - Variasi denyut jantung (interval RR) selama napas dalam (denyut jantung maksimum-minimum
- Uji komponen simapatis DAN dilakukan dengan:
  - Respons tekanan darah terhadap berdiri (penurunan sistolik)
  - Respons tekanan darah terhadap genggaman (peningkatan diastolik)

PENGELOLAAN

Strategi pengelolaan pasien DM dengan keluhan neuropati diabetik dibagi ke dalam 3 bagian. Strategi pertama adalah diagnosis ND sedini mungkin, diikuti strategi kedua dengan kendali glikemik dan perawatan kaki sebaik-baiknya, dan strategi ketiga ditujukan pada pengendalian keluhan neuropati/ nyeri neuropati diabetik setelah strategi kedua dikerjakan.[10]

Mengingat ND merupakan komplikasi kronik dengan berbagai faktor risiko yang terlibat, maka pada pengelolaan ND perlu melibatkan banyak aspek, seperti perawatan umum, pengendalian glukosa darah dan parameter metabolik lain sebagai komponen tak terpisahkan secara terus menerus.[10]

Perawatan Umum/Kaki

Jaga kebersihan kulit, hindari trauma kaki seperti sepatu yang sempit. Cegah trauma berulang pada neuropati kompresi.

Pengendalian Glukosa Darah

Berdasarkan patogenesisnya, maka langkah pertama yang harus dilakukan ialah pengedalian glukosa darah dan monitor HbA1c secara berkala. Di samping itu pengendalian faktor metabolik lain seperti hemoglobin, albumin, dan lipid sebagai komponen tak terpisahkan juga perlu dilakukan.

Tiga studi epidemiologi besar, *Diabetes Control and Complications Trial*[12] (DCCT), Kumamoto Study[13] dan *United Kingdom Prospective Diabetes Study*[14] (UKPDS) membuktikan bahwa dengan mengendalikan glukosa darah, komplikasi kronik diabetes termasuk neuropati-dapat dikurangi. Pada DCCT, kelompok pasien dengan terapi intensif yang berhasil menurunkan HbA1c dari 9 ke 7%, telah menurunkan risiko timbul dan berkembangnya komplikasi mikrovaskular, termasuk menurunkan risiko timbulnya neuropati sebesar 60% dalam 5 tahun. Pada studi Kumamoto, suatu penelitian mirip DCCT tetapi pada DM tipe 2, juga membuktikan bahwa dengan terapi intensif mampu menurunkan risiko komplikasi, termasuk perbaikan kecepatan konduksi saraf dan ambang rangsang vibrasi. Demikian juga dengan UKPDS yang memberikan hasil serupa dengan 2 studi sebelumnya.

Terapi Medikamentosa

Sejauh ini, selain kendali glikemik yang ketat, belum ada bukti kuat suatu terapi dapat memperbaiki atau mencegah neuropati diabetik.[4] Namun demikian, untuk mencegah timbulnya atau berlanjutnya komplikasi kronik DM termasuk neuropati, saat ini sedang diteliti penggunaan obat-obat yang berperan pada proses timbulnya komplikasi kronik diabetes, yaitu:[3,15]

- Golongan *aldose reductase inhibitor*, yang berfungsi menghambat penimbunan sorbitol dan fruktosa
- Penghambat ACE
- Neurotropin
  - *Nerve growth factor*
  - *Brain-derived neurotrophic factor*
- *Alpha Lipoic Acid*, suatu antioksidan kuat yang dapat membersihkan radikal hidroksil, superoksida dan peroksil serta membentuk kembali glutation.
- Penghambat *Protein Kinase C*
- *Gangliosides*, merupakan komponen utama membran sel
- *Gamma linoleic acid* (GLA), suatu prekursor membran fosfolipid
- Aminoguanidin, berfungsi menghambat pembentukan AGEs
- *Human intravenous immunoglobulin,* memperbaiki gangguan neurologik maupun non neurologik akibat penyakit autoimun.

Sedangkan untuk mengatasi berbagai keluhan nyeri, sangat dianjurkan untuk memahami mekanisme yang mendasari keluhan nyeri tersebut, antara lain aktivasi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) yang berlokasi di membran post sinaptik *spinal cord* dan pengeluaran *substance P* dari serabut saraf besar A yang berfungsi sebagai neuromodulator nyeri. Manifestasi nyeri dapat berupa rasa terbakar; hiperalgesia; alodinia, nyeri menjalar dll. Pemahaman terhadap mekanisme nyeri penting agar dapat memberi terapi yang lebih rasional, meskipun terapi nyeri neuropati diabetik pada dasarnya bersifat simtomatis.

Pedoman pengelolaan ND dengan nyeri, yang dianjurkan ialah:

- NSAID (ibuprofen 600mg 4x/hari, sulindac 200mg 2x/hari)
- Antidepresan trisiklik (amitriptilin 50-150mg malam hari, imipramin 100ng/hari, nortriptilin 50-150mg malam hari, paroxetine 40mg/hari)
- Antikonvulsan (gabapentin 900mg 3x/hari, karbamazepin 200mg 4x/hari)
- Antiaritmia (mexilletin 150-450mg/hari)
- Topikal: capsaicin 0,075% 4x/hari, fluphenazine 1mg 3x/hari, *transcutaneous electrical nerve stimulation.*

Dalam praktek sehari-hari, jarang ada obat tunggal mampu mengatasi nyeri neuropati diabetes. Meskipun demikian, pengobatan nyeri umumnya dimulai dengan obat anti-depresan atau anti-konvulsan tergantung ada tidaknya efek samping. Dosis obat dapat ditingkatkan hingga dosis maksimum atau sampai efek samping muncul. Kadang-kadang kombinasi anti-depresan dan anti-konvulsan cukup efektif. Bila dengan rejimen ini belum atau kurang ada perbaikan nyeri, dapat ditambahkan obat topikal. Bila tetap tidak atau kurang berhasil, kombinasi obat yang lain dapat dilakukan.[3]

Edukasi[11,15]

Disadari bahwa perbaikan total sangat jarang terjadi, sehingga dengan kenyataan seperti itu, edukasi pasien menjadi sangat penting dalam pengelolaan nyeri ND. Target pengobatan dibuat serealistik mungkin sejak awal, dan hindari memberi pengharapan yang berlebihan. Perlu penjelasan tentang bahaya kurang atau hilangnya sensasi rasa di kaki, perlunya pemeriksaan kaki pada setiap pertemuan dengan dokter, dan pentingnya evaluasi secara teratur terhadap kemungkinan timbulnya ND pada pasien DM.

KESIMPULAN

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronik DM dengan prevalensi dan manifestasi klinis amat bervariasi. Dari 4 faktor (metabolik, vaskular, imun dan NGF) yang berperan pada mekanisme patogenik ND, hiperglikemia berkepanjangan sebagai komponen faktor metabolik merupakan dasar utama patogenesis ND.

Oleh karena itu, dalam pencegahan dan pengelolaan ND pada pasien DM, yang penting ialah diagnosis diikuti pengendalian glukosa darah dan perawatan kaki sebaik-baiknya. Usaha mengatasi keluhan nyeri pada dasarnya bersifat simtomatis, dilakukan dengan memberikan obat yang bekerja sesuai mekanisme yang mendasari keluhan nyeri tersebut. Pendekatan nonfarmakologis termasuk edukasi sangat diperlukan, mengingat perbaikan total sulit bisa dicapai.

REFERENSI

1. Vinik AI., Park TS., Stansberry KB., dkk. Diabetic neuropathies. Diabetologia 2000;43:957-973.
2. Jude EB., Boulton AJM. The diabetic foot. Dalam Diabetes Current Perspective. Betteridge DJ (ed). Martin Dunitz Ltd, United Kingdom 2000:179-196.
3. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. Am J Med 1999; 107(2B):17S-26S.
4. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton SEM., dkk. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005;352:341-350.
5. Duby JJ., Campbell RK., Setter SM., dkk. Diabetic neuropathy: an intensive review. Am J Health-Syst Pharm 2004;61(2):160-176.
6. Report and Recommendation of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. Diabetes 1988;37:1000-1004.
7. Lehtinen JM., UUsitupa M., Siitonen O., dkk. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and non diabetic control subjects. Diabetes 1989;38:1307-1313.
8. Vinik AI. Neuropathy: new concepts in evaluation and treatment. Shouth Med J 2002;95(1):21-23.
9. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 1997;46(suppl 2):S54-S57.
10. Feldman EL., Stevens MJ., Greene DA. Diabetic neuropathy. Dalam Diabetes in the New Millennium. John R Turtle, Toshio Kaneko and Shuichi Osato (ed). The Endocrinology and Diabetes Research Foundation of the University of Sidney, Sidney, NSW 2006, Australia 1999:387-402.
11. Boulton AJM. Management of diabetic peripheral neuropathy. Prescribers' Journal 2000;40:107-112.
12. DCCT Research Group. N Eng J Med 1993;329:977-986.
13. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., dkk. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2000;23(Suppl 2):B21-B29.
14. American Diabetes Association Position Statement: Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S28-S32.
15. Malik RA. Current and future strategies for the management of diabetic neuropathy. Treat Endocrinol 2003;2(6):389-400.

313

RETINOPATI DIABETIK

Karel Pandelaki

PENDAHULUAN

Retinopati diabetik merupakan penyebab kebutaan yang paling sering ditemukan pada usia dewasa antara 20-74 tahun.[1] Pasien diabetes melitus (diabetes) memiliki risiko 25 kali lebih mudah untuk mengalami retinopati dibanding nondiabetes. Risiko mengalami retinopati pada pasien diabetes meningkat sejalan dengan lamanya menderita diabetes. Penyebab retinopati diabetik belum diketahui pasti, namun hiperglikemia yang berlangsung lama diduga merupakan faktor risiko utama.[2,3] Oleh sebab itu kontrol glukosa darah sejak dini penting dalam mencegah timbulnya retinopati diabetik. Metode pengobatan retinopati diabetik dewasa ini juga mengalami kemajuan pesat sehingga risiko kebutaan banyak berkurang.[4,5] Terapi fotokoagulasi dengan sinar laser, vitrektomi, vitreolisis, penggunaan obat-obatan seperti sorbinil, anti protein kinase C (PKC), anti vascular endothelial growth factor (VEGF), somatostatin dan anti inflamasi merupakan modalitas terapi yang dewasa ini digunakan untuk pengobatan maupun pencegahan retinopati diabetik. Namun demikian retinopati diabetik tetap masih menjadi masalah global mengingat angka kejadian diabetes di seluruh dunia cenderung makin meningkat.

DEFINISI

Retinopati diabetik ialah suatu kelainan mata pada pasien diabetes yang disebabkan karena kerusakan kapiler retina dalam berbagai tingkatan, sehingga menimbulkan gangguan penglihatan mulai dari yang ringan sampai berat bahkan sampai terjadi kebutaan total dan permanen.[1,2,5]

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi retinopati diabetik pada pasien diabetes tipe 1 setelah 10-15 tahun sejak diagnosis ditegakkan berkisar antara 25-50%. Sesudah 15 tahun prevalensi meningkat menjadi 75-95% dan setelah 30 tahun mencapai 100%.[4] Pasien diabetes tipe 2 ketika diagnosis diabetes ditegakkan sekitar 20% di antaranya sudah ditemukan retinopati diabetik. Setelah 15 tahun kemudian prevalensi meningkat menjadi lebih dari 60-85%.[5] Di Amerika Utara dilaporkan sekitar 12.000-24.000 pasien diabetes mengalami kebutaan setiap tahun.[5] Di Inggris dan Wales tercatat sekitar 1000 pasien diabetes setiap tahun mengalami kebutaan sebagian sampai kebutaan total.[2] Di Indonesia belum ada data mengenai prevalensi retinopati diabetik secara nasional. Namun apabila dilihat dari jumlah pasien diabetes yang meningkat dari tahun ke tahun, maka dapat diperkirakan bahwa prevalensi retinopati diabetik di Indonesia juga cukup tinggi.

PATOFISIOLOGI

Retina merupakan suatu struktur berlapis ganda dari fotoreseptor dan sel saraf. Kesehatan dan aktivitas metabolisme retina sangat tergantung pada jaringan kapiler retina. Kapiler retina membentuk jejaring yang menyebar ke seluruh permukaan retina kecuali suatu daerah yang disebut fovea.6 Kelainan dasar dari berbagai bentuk retinopati diabetik terletak pada kapiler retina tersebut. Dinding kapiler retina terdiri dari tiga lapisan berturut-turut dari luar ke dalam yaitu sel perisit, membrana basalis dan sel endotel. Sel perisit dan sel endotel dihubungkan oleh pori yang terdapat pada membrana sel yang terletak di antara keduanya. Dalam keadaan normal, perbandingan jumlah sel perisit dan sel endotel kapiler retina adalah 1:1 sedangkan pada kapiler perifer yang lain perbandingan tersebut mencapai 20:1. Fungsi sel perisit antara lain ialah untuk mempertahankan struktur kapiler, mengatur kontraktilitas, membantu mempertahankan fungsi barrier dan transportasi kapiler serta mengendalikan proliferasi sel endotel. Membrana basalis kapiler berfungsi sebagai barrier untuk mempertahankan permeabilitas agar tidak terjadi kebocoran. Sel endotel saling berikatan erat satu sama lain dan bersama-sama dengan matriks ekstra sel dari membrana basalis membentuk pertahanan yang bersifat selektif terhadap beberapa jenis protein dan molekul kecil, termasuk bahan kontras fluoresein yang digunakan untuk diagnosis penyakit kapiler retina. Perubahan histopatologis kapiler retina pada retinopati diabetik dimulai dari penebalan membrana basalis kemudian disusul dengan hilangnya sel perisit dan meningkatnya proliferasi sel endotel. Pada keadaan lanjut, sel perisit tidak mampu lagi mengendalikan proliferasi sel endotel sehingga perbandingan antara sel endotel dan sel perisit kapiler retina meningkat sampai mencapai 10:1.7

Patofisiologi retinopati diabetik melibatkan lima proses yang terjadi di tingkat kapiler yaitu: 1) pembentukan mikroaneurisma, 2) peningkatan permeabilitas, 3) penyumbatan, 4) proliferasi pembuluh darah baru (neovascular) dan pembentukan jaringan fibrosis, 5) kontraksi jaringan fibrosis kapiler dan vitreus.[8] Penyumbatan dan hambatan perfusi (nonperfusion) menyebabkan iskemia retina sedangkan kebocoran dapat terjadi pada semua komponen darah.[6,9] Kebutaan akibat retinopati diabetik dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu: 1) edema makula atau nonperfusi kapiler, 2) pembentukan pembuluh darah baru dan kontraksi jaringan fibrosis sehingga terjadi ablasio retina (retinal detachment), 3) pembuluh darah baru yang terbentuk menimbulkan perdarahan preretina dan vitreus, 4) terjadi glaukoma yang juga merupakan akibat dari pembentukan pembuluh darah baru.[5,6] Perdarahan adalah bagian dari stadium retinopati diabetik proliferatif dan merupakan penyebab utama kebutaan permanen.[5] Selain itu, kontraksi dari jaringan fibrovaskular sehingga terjadi ablasio retina (terlepasnya lapisan retina) juga merupakan penyebab kebutaan yang terjadi pada retinopati diabetik proliferatif.[8]

ETIO-PATOGENESIS

Meskipun penyebab retinopati diabetik sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama dianggap sebagai faktor risiko utama.[2,3] Beberapa proses biokimiawi yang terjadi pada hiperglikemia dan diduga berkaitan dengan timbulnya retinopati diabetik yaitu aktivasi jalur poliol, glikasi nonenzimatik dan peningkatan diasilgliserol yang menyebabkan aktivasi PKC.[1,3] Selain itu, hormon pertumbuhan dan beberapa faktor pertumbuhan lain seperti VEGF diduga juga berperan dalam progresifitas retinopati diabetik.[4,5]

Aktivasi Jalur Poliol

Hiperglikemia yang berlangsung lama menyebabkan peningkatan aktivitas enzim aldose reduktase sehingga produksi poliol yaitu suatu senyawa gula dan alkohol meningkat dalam jaringan termasuk di lensa, pembuluh darah dan saraf optik. Salah satu sifat dari senyawa poliol ialah tidak dapat melewati membrana basalis sehingga akan tertimbun dalam jumlah yang banyak di dalam sel.[1,10] Penimbunan senyawa poliol dalam sel tersebut akan menyebabkan peningkatan tekanan osmotik sehingga menimbulkan gangguan morfologi dan fungsional sel. Percobaan pada hewan yang diberi inhibitor enzim aldose reduktase (aminoguanidin) ternyata dapat mengurangi atau memperlambat terjadinya retinopati diabetik.[11] Namun uji klinik pada pasien diabetes tipe 1 yang diberi aminoguanidin kemudian diamati selama 3-4 tahun ternyata tidak memberi pengaruh terhadap timbulnya maupun perlambatan progresifitas retinopati diabetik. Sampai saat ini masih terus dilakukan penelitian dengan menggunakan inhibitor enzim aldose reduktase yang lebih kuat.[1,2]

Glikasi Nonenzimatik

Glikasi nonenzimatik terhadap protein dan asam deoksiribonukleat (DNA) yang terjadi selama hiperglikemia akan menghambat aktivitas enzim dan keutuhan DNA. Protein yang terglikosilasi membentuk radikal bebas dan akan menimbulkan perubahan fungsi sel.[2,3] Penggunaan aminoguanidin, yaitu suatu bahan yang juga bekerja menghambat pembentukan advanced glycation end product (AGE) pada tikus diabetes dilapurkan dapat mengurangi pengaruh diabetes terhadap aliran darah di retina, permeabilitas kapiler dan parameter mikrovaskuler yang lain. Aminoguanidin terbukti juga dapat menghambat produksi senyawa oksida nitrat yang merupakan vasokonstriktor kuat.[6]

Diasilgliserol dan Aktivasi Protein Kinase C

Protein kinase C diketahui memiliki pengaruh terhadap permeabilitas vaskular, kontraktilitas, sintesis membrana basalis dan proliferasi sel vaskular. Dalam kondisi hiperglikemia, aktivitas PKC di retina dan sel endotel meningkat akibat peningkatan sintesis de novo diasilgliserol, yaitu suatu regulator PKC dari gukosa.3 Diasilgliserol terbukti diproduksi dalam jumlah yang banyak di retina anjing dengan galaktosemia yang disertai retinopati. Dewasa ini para ahli sedang melakukan uji klinik penggunaan ruboxistaurin yaitu suatu penghambat PKC β-isoform pada pasien retinopati diabetik.[13]

Beberapa hipotesis mengenai mekanisme patogenesis retinopati diabetik yang kemungkinan dapat dikembangkan menjadi target intervensi farmakologis dapat dilihat pada tabel 1.

DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI

Diagnosis retinopati diabetik didasarkan atas hasil pemeriksaan funduskopi. Pemeriksaan dengan *fundal fluorescein angiography* (FFA) merupakan metode pemeriksaan yang paling dipercaya. Namun dalam klinik pemeriksaan dengan oftalmoskopi masih dapat digunakan untuk pemeriksaan penyaring.[1] Klasifikasi retinopati diabetik umumnya didasarkan atas beratnya perubahan yang terjadi pada mikrovaskular retina dan ada atau tidakadanya pembentukan pembuluh darah baru. Early *Treatment Diabetic Retinopathy Research Study* Group (ETDRS)[8] membagi retinopati diabetik atas dua stadium yaitu nonproliferatif dan proliferatif. Retinopati diabetik nonproliferatif (RDNP) hanya ditemukan perubahan ringan pada mikrovaskular retina. Kelainan fundus pada RDNP dapat berupa mikroaneurisma atau kelainan intraretina yang disebut intra-retinal microvascular abnormalities (IRMA).[6,9] Penyumbatan kapiler retina akan menimbulkan hambatan perfusi yang secara klinik ditandai dengan perdarahan, kelainan vena dan IRMA. Iskemia retina yang terjadi akibat hambatan perfusi akan merangsang proliferasi pembuluh darah baru (neovaskular).[2,6] Pembentukan pembuluh darah baru merupakan tanda khas dari retinopati diabetik proliferatif (RDP).[5,9]

Retinopati Diabetik Nonproliferatif

Retinopati diabetik nonproliferatif merupakan bentuk retinopati yang paling ringan dan sering tidak memperlihatkan gejala. Stadium ini sulit dideteksi hanya dengan pemeriksaan oftalmoskopi langsung maupun tidak langsung. Cara pemeriksaan yang paling baik ialah dengan menggunakan foto warna fundus atau dengan FFA. Mikroaneurisma yang terjadi pada kapiler retina merupakan tanda awal yang dapat ditemukan pada RDNP. Dengan oftalmoskopi atau foto warna fundus, mikroaneurisma tampak berupa bintik merah dan sering kelihatan pada bagian posterior.[2] Penyebab timbulnya mikroaneurisma masih belum jelas. Diduga ada hubungan dengan faktor vasoproliferatif yang dihasilkan endotel, kelemahan dinding kapiler akibat berkurangnya sel perisit, serta meningkatnya tekanan intra lumen kapiler.[2] Kelainan morfologi yang lain ialah penebalan membrana basalis, perdarahan ringan, eksudat keras yang tampak sebagai bercak warna kuning dan eksudat lunak yang tampak sebagai bercak halus (*cotton wool spot*). Perdarahan terjadi akibat kebocoran eritrosit, eksudat terjadi akibat kebocoran dan deposisi lipoprotein plasma, sedangkan edema terjadi akibat kebocoran plasma.[6] Retinopati diabetik nonproliferatif berat sering juga disebut sebagai retinopati diabetik iskemik, retinopati obstruktif atau retinopati preproliferatif. Gambaran yang dapat ditemukan yaitu bentuk kapiler yang berkelok tidak teratur akibat dilatasi yang tidak beraturan dan *cotton wool spot*, yaitu suatu daerah retina dengan gambaran bercak warna putih pucat dimana kapiler mengalami sumbatan.[2] Dalam waktu 1-3 tahun RDNP berat (retinopati reproliferatif) sering berkembang menjadi retinopati diabetik proliferatif, baik disertai maupun tidak disertai dengan edema makula.

Tabel 1. Hipotesis Patogenesis Retinopati Diabetik

Mekanisme	Cara kerja	Terapi
Aldose reduktase	Meningkatkan produksi sorbitol, menyebabkan kerusakan sel	Aldose reduktase inhibitor
Inflamasi	Meningkatkan perlekatan leukosit pada endotel kapiler, hipoksia, kebocoran, edema macula	Aspirin
Protein kinase C	Diaktifkan oleh DAG, mengaktifkan VEGF	Inhibitor PKC β-isoform
ROS	Merusak enzim dan komponen sel yang penting	Antioksidan
AGE	Mengaktifkan enzim-enzim yang merusak	Aminoguanidin
Nitrit oxide synthase	Meningkatkan produksi radikal bebas dan VEGF	Aminoguanidin
Menghambat ekspresi gen	Menghambat jalur metabolisme sel	Belum ada
Apoptosis sel perisit dan endotel	Penurunan aliran darah ke retina, menyebabkan hipoksia	Belum ada
VEGF	Meningkat pada hipoksia retina, menimbulkan kebocoran, edema makula, neovaskular	Fotokoagulasi, anti VEGF
PEDF	Menghambat neovaskularisasi, menurun pada hiperglikemia	Induksi produksi PEDF oleh gen
GH dan IGF-1	Merangsang neovaskularisasi	Hipofisektomi, GH-receptor blocker, octreotide

PKC=protein kinase C; VEGF=*vascular endothelial growth factor*; DAG=*diacylglycerol*; ROS= *reactive oxygen species*; AGE=*advanced glycation end-product*; PEDF=*pigment epithelium derived factor*; GH=*growth hormone*; IGF-1=*insulin-like growth factor 1*.

Pasien diabetes dengan keadaan tersebut merupakan calon untuk mendapat terapi fotokoagulasi.

Retinopati Diabetik Proliferatif

Retinopati diabetik proliferatif ditandai dengan pembentukan pembuluh darah baru. Dinding pembuluh darah baru tersebut hanya terdiri dari satu lapis sel endotel saja tanpa sel perisit dan membrana basalis sehingga sangat rapuh dan mudah mengalami perdarahan.6 Pembentukan pembuluh darah baru tersebut sangat berbahaya karena dapat tumbuh secara abnormal keluar dari retina meluas sampai ke vitreus, menyebabkan perdarahan di sana dan dapat menimbulkan kebutaan.6 Perdarahan dalam vitreus akan menghalangi transmisi cahaya ke dalam mata dan pada lapangan penglihatan memberi penampakan berupa bercak warna merah, abu-abu atau hitam. Apabila perdarahan terus berulang, dapat terbentuk jaringan fibrosis atau sikatriks pada retina. Oleh karena retina hanya berupa lapisan tipis yang terdiri dari beberapa lapis sel saja, maka sikatriks dan jaringan fibrosis yang terbentuk dapat menarik retina sampai terlepas sehingga terjadi ablasio retina (retinal detachment). Pembuluh darah baru dapat juga terbentuk dalam stroma dari iris dan bersama-sama dengan jaringan fibrosis dapat meluas sampai ke chamber anterior. Keadaan tersebut dapat menghambat aliran keluar dari aqueous humor sehingga menimbulkan glaukoma neovaskular yang ditandai dengan meningkatnya tekanan intraokular. Kebutaan dapat terjadi apabila ditemukan pembuluh darah baru yang meliputi satu per empat daerah diskus, adanya perdarahan preretina, pembuluh darah baru yang terjadi di mana saja (*neovascularization elsewhere*) yang disertai perdarahan, atau terdapat perdarahan di lebih dari separuh pada daerah diskus atau vitreus.[2,6,8]

Makulopati Diabetik

Makulopati diabetik merupakan penyebab kebutaan paling sering pada pasien diabetes. Makulopati diabetik cenderung berhubungan dengan diabetes tipe 2 usia lanjut, sedangkan retinopati diabetik proliferatif cenderung ditemukan pada usia muda.[6] Tergantung perubahan utama yang terjadi pada kapiler retina, makulopati diabetik dapat dibedakan dalam beberapa bentuk yaitu makulopati iskemik, makulopati eksudatif dan edema makula.[6] Makulopati iskemik terjadi akibat penyumbatan yang luas dari kapiler di daerah sentral retina. Makulopati eksudatif terjadi karena kebocoran setempat sehingga terbentuk eksudat keras seperti yang ditemukan pada RDNP. Makulopati eksudatif perlu segera dilakukan terapi fotokoagulasi untuk mencegah hilangnya visus secara permanen. Edema makula terjadi akibat kebocoran yang difus. Apabila keadaan tersebut menetap, maka akan terbentuk kista berisi cairan yang dikenal sebagai edema makula kistoid. Bila keadaan ini terjadi maka gangguan visus akan menetap dan sukar diperbaiki. Dibanding dengan metode diagnostik yang lain, optical coherence tomography (OCT) merupakan metode yang paling baik untuk mendiagnosis makulopati diabetik.[5]

Tabel 2. Klasifikasi Retinopati Diabetik Menurut ETDRS[8]

Retinopati diabetik nonproliferatif

1. Retinopati nonproliferatif minimal: terdapat satu atau lebih tanda berupa dilatasi vena, mikroaneurisma, perdarahan intraretina yang kecil atau eksudat keras
2. Retinopati nonproliferatif ringan sampai sedang: terdapat satu atau lebih tanda berupa dilatasi vena derajat ringan, perdarahan, eksudat keras, eksudat lunak atau IRMA
3. Retinopati nonproliferatif berat: terdapat satu atau lebih tanda berupa perdarahan dan mikroaneurisma pada 4 kuadran retina, dilatasi vena pada 2 kuadran, atau IRMA ekstensif minimal pada 1 kuadran
4. Retinopati nonproliferatif sangat berat: ditemukan dua atau lebih tanda pada retinopati non-proliferatif berat.

Retinopati diabetik proliferatif

1. Retinopati proliferatif ringan (tanpa risiko tinggi): bila ditemukan minimal adanya neovaskular pada diskus (NVD) yang mencakup lebih dari satu per empat daerah diskus tanpa disertai perdarahan preretina atau vitreus; atau neovaskular di mana saja di retina (NVE) tanpa disertai perdarahan preretina atau vitreus
2. Retinopati proliferatif risiko tinggi: apabila ditemukan 3 atau 4 dari faktor risiko sebagai berikut, a) ditemukan pembuluh darah baru di mana saja di retina, b) ditemukan pembuluh darah baru pada atau dekat diskus optikus, c) pembuluh darah baru yang tergolong sedang atau berat yang mencakup lebih dari satu per empat daerah diskus, d) perdarahan vitreus
   Adanya pembuluh darah baru yang jelas pada diskus optikus atau setiap adanya pembuluh darah baru yang disertai perdarahan, merupakan dua gambaran yang paling sering ditemukan pada retinopati proliferatif dengan risiko tinggi.

ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; NVD = *new vessels on disc*; NVE = *new vessels elsewhere*

PENCEGAHAN DAN PENGOBATAN

Pencegahan dan pengobatan retinopati diabetik merupakan upaya yang harus dilakukan secara bersama untuk mencegah atau menunda timbulnya retinopati dan memperlambat proses perburukan. Tujuan utama pengobatan retinopati diabetik ialah untuk mencegah terjadinya kebutaan permanen. Pendekatan multidisiplin dengan melibatkan ahli diabetes, perawat edukator, ahli gizi, spesialis mata, optometris dan dokter umum, akan memberi harapan bagi pasien untuk mendapatkan pengobatan optimal sehingga kebutaan dapat dicegah.[14] Kontrol glukosa darah yang baik merupakan dasar dalam mencegah timbulnya retinopati diabetik atau memburuknya retinopati diabetik yang sudah ada.[14,15] Pencegahan dan pengobatan retinopati diabetik meliputi:[1,8]

- kontrol glukosa darah
- kontrol tekanan darah
- kontrol profil lipid
- ablasi kelenjar hipofisis melalui pembedahan atau radiasi (jarang dilakukan)
- fotokoagulasi dengan sinar laser:
  - fotokoagulasi panretinal untuk RDP atau glaukoma neovaskular
  - fotokoagulasi fokal untuk edema makula
- vitrektomi/vitreolisis untuk perdarahan vitreus atau ablasio retina
- intervensi farmakologi (umumnya masih dalam tahap percobaan) seperti pemberian inhibitor enzim aldose reduktase, inhibitor hormon pertumbuhan, anti VEGF, inhibitor PKC dan anti inflamasi.

Pasien diabetes dengan retina normal atau RDNP minimal perlu diperiksa setiap tahun karena pasien yang sebelumnya tanpa retinopati pada waktu diagnosis diabetes ditegakkan, 5%-10% akan mengalami retinopati setelah 1 tahun. Pasien RDNP derajat sedang dengan mikroaneurisma, perdarahan yang jarang, atau ada eksudat keras tetapi tidak disertai edema makula, perlu pemeriksaan ulang setiap 6-12 bulan karena sering progresif. Suatu penelitian terhadap pasien diabetes tipe 1 ditemukan 16% dari RDNP derajat sedang yang hanya ditandai eksudat keras dan mikroaneurisma, dapat berkembang kearah stadium proliferatif hanya dalam waktu 4 tahun.[1,5]

Kontrol Glukosa Darah

Beberapa penelitian skala besar membuktikan bahwa kontrol glukosa darah yang baik dapat mencegah timbulnya dan memburuknya retinoapti diabetik. *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) melakukan penelitian pada 1441 pasien diabetes tipe 1 yang belum disertai retinopati dan yang sudah menderita RDNP. Kelompok pasien yang belum disertai retinopati dan mendapat terapi intensif dengan insulin selama 36 bulan mengalami penurunan risiko terjadi retinopati sebesar 76%. Demikian juga pada kelompok yang sudah menderita retinopati, terapi intensif dapat mencegah risiko perburukan retinopati sebesar 54%.[16] Efek perlindungan melalui mengendalikan glukosa darah juga terlihat dari hasil penelitian United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) terhadap pasien diabetes tipe 2. Pasien yang diterapi secara intensif, setiap penurunan 1% HbA1c akan diikuti dengan penurunan risiko komplikasi mikrovaskular sebesar 35%.[1] Hasil penelitian DCCT dan UKPDS tersebut memperlihatkan bahwa meskipun kontrol glukosa darah secara intensif tidak dapat mencegah terjadinya retinopati secara sempurna, namun dapat mengurangi risiko timbulnya retinopati diabetik dan memburuknya retinopati diabetik yang sudah ada. Secara klinik, kontrol glukosa darah yang baik dapat melindungi visus dan mengurangi risiko kemungkinan menjalani terapi fotokoagulasi dengan sinar laser.[1,16]

Kontrol Tekanan Darah

Untuk mengetahui pengaruh hipertensi terhadap retinopati diabetik, UKPDS melakukan penelitian terhadap 1148 pasien hipertensi dengan diabetes tipe 2 yang dibagi atas dua kelompok yaitu kelompok yang dilakukan kontrol tekanan darah tidak ketat (<180/105mmHg) dan kelompok yang dilakukan kontrol tekanan darah ketat (<150/85mmHg). Pasien mendapat pengobatan dengan angiotensin concerting enzyme inhibitor (ACE-inhibitor) atau ß-blocker dan dilakukan pengamatan rata-rata selama 8,4 tahun. Hasil penelitian menunjukkan kelompok pasien dengan kontrol tekanan darah ketat mengalami penurunan risiko progresifitas retinopati sebanyak 34%.[17] *Apropriate Blood Control in Diabetes* (ABCD) Study melakukan penelitian terhadap kelompok pasien diabetes yang juga menderita hipertensi dan diterapi dengan target tekanan diastolik <75mmHg dibanding dengan kelompok yang diterapi dengan target tekanan darah diastol antara 80-89 mmHg. Sebanyak 470 pasien diberi terapi nisoldipin atau enalapril secara acak kemudian dilakukan pengamatan rata-rata selama 5,3 tahun. Tekanan darah rata-rata yang dicapai pada kelompok pertama adalah 132/78 mmHg sedangkan kelompok kedua mencapai tekanan darah rata-rata 138/86 mmHg. Meskipun kelompok terapi intensif mengalami penurunan angka kematian cukup bermakna, namun hasil analisis statistik ternyata antara kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam mencegah progresifitas retinopati. Saat ini tekanan darah pasien diabetes dianjurkan kurang dari 130/85 mmHg.[18]

Ablasi Kelenjar Hipofisis

Dugaan adanya hubungan antara *growth hormone* dan retinopati diabetik didasarkan atas laporan dari sarjana Poulsen pada tahun 1953 mengenai kasus retinopati diabetik pada seorang pasien diabetes wanita yang mengalami infark hipofisis sewaktu melahirkan. Setelah dilakukan hipofisektomi ternyata retinopati diabetik yang sudah ada mengalami perbaikan. Sejak itu tindakan hipofisektomi sering dilakukan pada pasien diabetes yang disertai retinopati diabetik proliferatif. Peran growth hormone terhadap timbulnya retinopati diabetik didasarkan atas fakta bahwa retinopati diabetik berkembang cepat selama usia pubertas. Pada masa tersebut kepekaan jaringan terhadap growth hormone sangat tinggi. Bukti lain yang memperkuat hipotesis tersebut yaitu pasien kerdil akibat defisiensi *growth hormone* yang juga menderita diabetes ternyata tidak pernah mengalami retinopati diabetik dan juga penyakit mikrovaskular yang lain. Meskipun demikian, hipofisektomi pada pasien diabetes dengan retinopati diabetik saat ini sudah hampir tidak pernah dilakukan.

Fotokoagulasi

Suatu uji klinik berskala besar yang dilakukan National Institutes of Health di Amerika Serikat jelas menunjukkan bahwa pengobatan fotokoagulasi dengan sinar laser apabila dilakukan tepat pada waktunya, sangat efektif untuk pasien dengan retinopati diabetik proliferatif dan edema makula. Indikasi terapi fotokoagulasi dengan sinar laser ialah retinopati diabetik proliferatif, edema makula dan neovaskular yang terletak pada sudut chamber anterior.[2,19] Ada tiga metode terapi fotokoagulasi dengan sinar laser yaitu: 1) scatter (panretinal) photocoagulation, dilakukan pada kasus dengan kemunduran visus yang cepat dan untuk menghilangkan neovaskular pada saraf optikus dan permukaan retina atau pada sudut chamber anterior; 2) focal photocoagulation, ditujukan pada mikroaneurisma di fundus posterior yang mengalami kebocoran untuk mengurangi atau menghilangkan edema makula; 3) grid photocoagulation, suatu teknik penggunaan sinar laser dimana pembakaran dengan bentuk kisi-kisi diarahkan pada daerah edema.[2,8,19] Terapi edema makula sering dilakukan dengan menggunakan kombinasi focal dan grid photocoagulation.

Vitrektomi

Vitrektomi dini perlu dilakukan pada pasien yang mengalami kekeruhan (opacity) vitreus, perdarahan dan yang mengalami neovaskularisasi aktif. Vitrektomi dapat juga membantu bagi pasien dengan neovaskularisasi yang ekstensif atau yang mengalami proliferasi fibrovaskular. Selain itu, vitrektomi juga diindikasikan bagi pasien yang mengalami ablasio retina, perdarahan vitreus setelah fotokoagulasi, RDP berat, dan perdarahan vitreus yang tidak mengalami perbaikan.[2,8] Selain vitrektomi, dapat juga dilakukan vitreolisis dengan menggunakan enzim hialuronidase (Vitrase®), plasmin atau mikroplasmin.[20,21]

Terapi Farmakologi

Proses biokimiawi dan hormonal yang terjadi pada keadaan hiperglikemia diduga terkait dengan timbulnya retinopati diabetik. Dewasa ini sedang dilakukan uji klinik beberapa obat yang ditujukan pada proses tersebut seperti misa nya inhibitor enzim aldose reduktase (aminoguanidin, benfotiamin), inhibitor PKC (ruboxistaurin), anti-VEGF intravitreal (pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab), anti inflamasi (aspirin, kortikosteroid) dan analog somatostatin.[15]

Inhibitor aldose reduktase. Penggunaan aminoguanidin (Sorbinil®) pada hewan percobaan terbukti dapat menghambat timbulnya dan memburuknya retinopati diabetik.[10] Namun pada manusia penggunaan aminoguanidin tersebut ternyata tidak memberikan hasil yang memuaskan. Dewasa ini sedang dilakukan berbagai penelitian pada hewan maupun manusia dengan menggunakan inhibitor aldose reduktase yang lebih kuat yaitu ARI-809.[12]

Inhibitor protein kinase C. Penelitian pada hewan menunjukkan penggunaan ruboxistaurin mesilat yaitu suatu inhibitor selektif dan kuat terhadap PKC-ß isoform, potensial mencegah timbulnya retinopati diabetik. Suatu uji klinik fase III pemberian ruboxistaurin 32 mg sehari dengan kontrol plasebo yang dilakukan pada 685 pasien diabetes di 70 senter selama 36 bulan, menunjukkan angka kejadian hilangnya visus pada kelompok yang mendapat terapi ruboxistaurin hanya 5,5%, sedangkan pada kelompok plasebo 9,1%. Setelah dilakukan pengamatan selama 3 tahun ternyata 40% dari pasien dengan RDNP sedang, dapat dicegah perkembangannya menjadi RDNP berat.[22]

Anti VEGF. Beberapa uji klinik membuktikan bahwa VEGF berperan penting dalam timbulnya retinopati diabetik. Efek biologis VEGF terjadi melalui ikatannya terhadap reseptor permukaan sel yang spesifik. Suatu uji klinik fase II menunjukkan pasien retinopati diabetik yang mendapat suntikan anti VEGF pegaptanib setiap 6 minggu mengalami perbaikan visus sehingga tidak lagi memerlukan terapi fotokoagulasi.[23] Suntikan anti VEGF bevacizumab intravitreal juga menyebabkan regresi neovaskular pada RDP. Anti VEGF lain yang juga cukup potensial ialah ranibizumab. Suntikan intravitreal ranibizumab 4 dosis selama 6 minggu pada 10 pasien diabetes dengan penurunan visus menunjukkan 85% diantaranya mengalami perbaikan visus secara bermakna.[24]

Analog somatostatin. Hipofisektomi merupakan salah satu cara yang dilakukan zaman dulu untuk pengobatan RDP. Metode pengobatan tersebut sekarang dikembangkan dengan menggunakan analog somatostatin kerja panjang untuk mencegah RDP. Suatu uji klinik terapi octreotide (suatu analog somatostatin kerja panjang) berskala kecil pada 23 pasien diabetes dengan RDNP berat atau RDP menunjukkan penurunan jumlah pasien yang memerlukan terapi fotokoagulasi dibanding dengan yang mendapat terapi konvensional. Namun dalam skala besar penggunaan terapi octreotide ternyata pengaruhnya terhadap progresifitas retinopati tidak dapat disimpulkan meskipun secara klinik terjadi perbaikan visus.[25] Sekarang sedang dicoba dengan menggunakan analog somatostatin yang lebih selektif.

Anti inflamasi. Dua studi mengenai penggunaan aspirin pada pasien retinopati diabetik yaitu Joint French-UK *Aspirin and Dipyridamole Trial* dan ETDRS. Studi yang pertama menggunakan aspirin 330mg tiga kali sehari dengan atau tanpa kombinasi dipiridamol. Setelah 5 tahun dievaluasi ternyata hanya sedikit yang mengalami pembentukan mikroaneurisma baru.[26] Meskipun temuan tersebut secara statistik bermakna, namun manfaatnya hanya sedikit. Hasil penelitian dalam skala yang lebih lebih besar dari ETDRS menunjukkan penggunaan aspirin 650 mg sehari pada 3711 pasien dengan retinopati yang lebih berat, tidak memberikan efek. Sejauh ini, penelitian-penelitian yang dilakukan dengan menggunakan aspirin dosis tinggi hanya bermanfaat untuk mencegah timbulnya retinopati diabetik. Penggunaan kortikosteroid seperti triamsinolon asetonida intravitreal dilaporkan cukup efektif untuk pengobatan retinopati diabetik namun dapat menimbulkan komplikasi peningkatan tekanan intraokuler dan infeksi.

PERJALANAN KLINIS DAN PROGNOSIS

Pasien RDNP minimal yang hanya ditandai mikroaneurisma yang jarang, memiliki prognosis baik sehingga cukup dilakukan pemeriksaan ulang setiap 1 tahun.[2] Pasien yang tergolong RDNP sedang tanpa disertai edema makula, perlu dilakukan pemeriksaan ulang setiap 6-12 bulan oleh karena sering bersifat progresif.[5] Pasien RDNP derajat ringan sampai sedang dengan disertai edema makula yang secara klinik tidak signifikan, perlu diperiksa kembali dalam waktu 4-6 bulan oleh karena memiliki risiko besar untuk berkembang menjadi edema makula yang secara klinik signifikan (CSME).[5] Untuk pasien RDNP dengan CSME harus dilakukan terapi fotokoagulasi. Pasien RDNP berat memiliki risiko tinggi menjadi RDP. Separuh dari pasien RDNP berat akan berkembang menjadi RDP dalam 1 tahun di mana 15% diantaranya tergolong RDP dengan risiko tinggi. Pasien RDNP sangat berat, risiko menjadi RDP dalam 1 tahun adalah 75% dimana 45% diantaranya tergolong RDP risiko tinggi. Oleh sebab itu pasien RDNP yang sangat berat perlu dilakukan pemeriksaan ulang setiap 3-4 bulan.[2] Pasien dengan RDP risiko tinggi harus segera diterapi dengan fotokoagulasi. Teknik yang dilakukan ialah dengan *scatter photocoagulation*. Pasien RDP risiko tinggi yang disertai CSME, terapi fotokoagulasi dimulai dengan menggunakan metode fokal dan panretinal (*scatter*). Oleh karena metode fotokoagulasi panretinal dapat menimbulkan eksaserbasi dari edema makula, maka untuk terapi dengan metode panretinal (scatter) perlu dibagi dalam 2 tahap atau lebih.[2,14]

REFERENSI

1. Fong SD, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. Diabetes Care 2004, 27: suppl. 64-87
2. Constable IJ. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical feature, and treatment. In: Turtle JL, et al, editor. Diabetes in the New Millennium. Sydney: University of Sydney, 1999: p. 365-76
3. Brownlee M. The pathobilogy of diabetic complications, a unifying mechanism. Diabetes 2005; 54: 1615-1625
4. Masharani U, German MS. Panceatic hormones and diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, editor. Basic & Clinical Endocrinology, 9th edition. New York; McGrawHill, 2011: p. 573-644
5. Silva SP, Cavallerano JD, Aiello LM, et al. Ocular complications. In: Lebovitz HE, editor. 5th edition. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. Alexandria: American Diabetes Association, 2009: p.458-473
6. Heaven CJ, Boase DL. Diabetic retinopathy. In: Shaw KN, editor. Diabetic Complications. Baffin Lane; John Wiley & Son, 1996: p. 1-26
7. King GL, Banskota NK. Mechanism of diabetic microvascular complications. In: Kahn CR, Weir GC, editor. Joslin's Diabetes Mellitus. 13th edition. Philadelphia; Lea & Febiger, 1994: p. 631-647
8. Chew EY. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: LeRoith D et al, editor. Diabetes Mellitus a Fundamental and Clinical Text, 2nd edition. Philadelphia; Lippincott William & Wilkins, 2000: p. 890-898
9. Frank RN. Diabetic retinopathy. N Eng J Med. 2004; 35: 48-58
10. Cheung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetes microvascular complications. Curr Drug Targets 2005; 6 (4): 475-486
11. Oishi N, Kubo E, Takamura Y, et al. Correlation between erythrocyte aldose reductase level and human diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2002; 86: 1361-1366
12. Sun W, Oates DJ, Coutcher JB, et al. A selective aldose reductase inhibitor of a new structural class prevents or reverses early retinal abnormalities in experimental diabetic retinopathy. Diabetes 2006; 55(10): 2575-2562
13. Lang GE. Treatment of diabetic retinopathy with protein kinase C subtype ß inhibitor. Dev Ophthalmol. 2007; 39: 157-165
14. Walkins PJ. ABC of diabetic retinopathy. BMJ 2003; 329: 924-926
15. Chalam KV, Lin S, Mostafa S. Management of diabetes retinopathy in the twenty-first century. Spring; Northeast Florida Medicine, 2005: p. 8-15
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med. 1993; 329: 977-986
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared

with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853

18. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patiens with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23 (suppl.2): B54-B64
19. Neubauer AS, Ulbig MW. Laser treatment in diabetic retinopathy. Ophthalmology 2007; 221 (2): 95-102
20. Kuppermann BD, Thomas EL, deSmet MD, et al. Vitrase® for Vitreus Haemorrhage Study Groups. Safety results of two phase III trials of an intravitreous injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase®) for the management of vitreus haemorrhage. Am J Ophthalmol. 2005; 140 (4): 585-597.
21. Sakuma T, Tanaka M, Mirota A, et al. Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabit eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46 (9): 3295-3299
22. Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006; 113 (12): 2221-2230
23. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. Ophthalmology 2006; 113 (1): 23-28
24. Averyl RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-retated macular degeneration. Ophthalmology 2006; 113 (3): 363-372
25. Boehm BO. Use of long-acting somatostatin analogue treatment in diabetic retinopathy. Dev Ophthalmol. 2007; 39: 111-121
26. Zheng L, Howell SJ, Hatala DA, et al. Salycilate-based anti inflammatory drugs inhibit the early lesion of diabetic retinopathy. Diabetes 2007; 56 (2): 337-345.

314

KARDIOMIOPATI DIABETIK

Alwi Shahab

PENDAHULUAN

Hubungan antara payah jantung dan diabetes melitus telah lama diketahui orang, namun adanya kardiomiopati diabetik sebagai suatu kelainan klinis tersendiri masih terus diperdebatkan. Pada tahun 1881, Leyden mengemukakan bahwa payah jantung merupakan penyulit DM yang sering ditemukan. Mayer menyatakan bahwa penyakit jantung pada diabetes melitus dapat terjadi akibat gangguan metabolisme. Pada tahun 1972, Rubler dan kawan kawan mengemukakan istilah kardiomiopati diabetik, setelah melakukan studi post mortem terhadap 4 orang pasien diabetes melitus yang meninggal akibat payah jantung tanpa adanya riwayat alkoholisme, hipertensi, penyakit jantung koroner atau penyakit jantung katup. Diseksi anatomik dari jantung pasien-pasien tersebut menunjukkan adanya hipertrofi ventrikel kiri dan fibrosis tanpa atheroma arteri koroner. Kelainan ini kemudian dikenal dengan kardiomiopati diabetik. Kardiomiopati diabetik merupakan entitas klinis yang masih membingungkan, walaupun penelitian klinis dan biomolekular telah dilakukan lebih dari 3 dekade. Hal ini antara lain dikarenakan belum ada kesepakatan dalam mendefinisikan kardiomiopati diabetik.

DEFINISI

Kardiomiopati diabetik adalah kelainan kardiovaskular yang terjadi pada pasien Diabetes Melitus, ditandai dengan dilatasi dan hipertrofi miokardium, penurunan fungsi sistolik dan diastolik dari ventrikel kiri serta proses terjadinya tidak berhubungan dengan penyebab-penyebab umum dari penyakit jantung seperti penyakit jantung koroner, penyakit jantung katup dan penyakit jantung hipertensif. Kardiomiopati diabetik dapat terjadi tanpa gejala selama beberapa tahun sebelum timbul gejala-gejala dan tanda-tanda klinis yang nyata. Stadium awal dari kardiomiopati diabetik ditandai dengan perubahan patologik didalam interstisium miokardium. Hiperglikemi kronik merupakan faktor penyebab utama terjadinya kardiomiopati diabetik, karena dapat menyebabkan kelainan ditingkat kardiomiosit yang pada akhirnya akan menimbulkan gangguan struktur dan fungsi jantung.

EPIDEMIOLOGI

Bukti-bukti epidemiologi dari seluruh dunia menunjukkan bahwa komplikasi makrovaskular (Penyakit arteri koroner, Penyakit vaskuler perifer dan stroke) lebih sering ditemukan diantara pasien diabetes melitus dibandingkan populasi non diabetes. Angka kematian akibat penyakit arteri koroner 3 kali lebih sering terjadi pada pasien DM dibandingkan populasi non DM pada umur dan jenis kelamin yang sama. Prevalensi payah jantung pada populasi umum berkisar antara 1 sampai 4%, namun pada pasien DM sebesar 12%. Prevalensi meningkat sebesar 22% pada pasien di atas usia 64 tahun. Lebih sepertiga dari semua pasien yang masuk rumah sakit dengan payah jantung adalah pengidap Diabetes Melitus. Diabetes Melitus juga merupakan prediktor kuat terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular serta merupakan faktor risiko independen terhadap kematian pada pasien dengan payah jantung.

The Framingham Heart Study melaporkan sebesar 2,4 kali peningkatan angka kejadian payah jantung pada laki-laki DM dan sebesar 5,1 kali pada wanita DM, dibandingkan populasi non DM. Studi lain dengan populasi yang lebih besar juga menunjukkan hasil yang sama. *The Cardiovascular Health Study* (CHS) yang dilakukan pada pasien-pasien di atas umur 65 tahun menunjukkan bahwa

DM disertai dengan peningkatan angka kejadian payah jantung. The Strong Heart Study (SHS) menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara DM dan massa ventrikel kiri, penebalan dinding ventrikel, peningkatan kekakuan arteri dan disfungsi diastolik, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Informasi terbaru dari studi MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) melaporkan adanya perbedaan inter-rasial dari massa ventrikel kiri, volume ventrikel kiri dan fungsi ventrikel kiri diantara pasien DM.

Studi UKPDS (UK *Prospective Diabetes Study*) mendapatkan peningkatan prevalensi payah jantung pada pasien DM tipe 2, yang berkorelasi dengan tingginya kadar HbA1c. Setiap kenaikan 1% dari kadar HbA1c, risiko untuk mengalami payah jantung meningkat sebesar 8%.

PATOGENESIS

Patogenesis kardiomiopati diabetik bersifat multifaktorial. Beberapa hipotesis telah dikemukakan, antara lain akibat disfungsi otonom, gangguan metabolisme, abnormalitas homeostasis ion, perubahan struktur protein dan fibrosis interstisium. Hiperglikemi yang berkepanjangan akan meningkatkan glikosilasi protein-protein interstisium seperti kolagen yang mengakibatkan kekakuan miokardium dan gangguan kontraksi miokardium. Mekanisme terjadinya gangguan kontraksi miokardium antara lain disebabkan karena beberapa keadaan, antara lain: 1). Gangguan homeostasis kalsium; 2). Aktivasi sistem renin-angiotensin; 3). Peningkatan stres oksidatif; 4). Perubahan substrat metabolisme; 5). Disfungsi mitokondria.

Gangguan Homeostasis Kalsium

Kalsium intraseluler merupakan regulator utama kontraksi jantung. Di dalam kardiomiosit, masuknya kalsium memicu aktivasi depolarisasi membran sel. Kalsium kemudian akan berdiffusi melalui ruang sitosol untuk mencapai protein kontraksi, berikatan dengan troponin C. Selanjutnya akan memicu terjadinya pergeseran filamen tipis dan tebal, yang menyebabkan kontraksi jantung pada fase sistolik. Kalsium kemudian kembali ke kadar diastolik melalui aktivasi Sarcoplasmic Reticulum Ca++2 pump (SERCA2a), sarcolemmal Na+-Ca+2 exchanger dan sarcolemmal Ca2+ ATPase. Gangguan homeostasis kalsium yang merubah fungsi jantung pada DM terjadi akibat penurunan:

- aktivitas enzim ATP ase
- kemampuan ambilan kalsium oleh retikulum sarkoplasma
- aktivitas sarcolemmal Na+-Ca+2 exchanger dan enzim sarcolemmal Ca2+ ATP ase.

Aktivasi Sistem Renin Angiotensin

Peranan aktivasi sistem renin angiotensin dalam perkembangan kardiomiopati diabetik telah lama diketahui. Densitas reseptor Angiotensin II dan ekspresi mRNA mengalami peningkatan pada jantung pasien DM. Aktivasi sistem renin angiotensin pada DM disertai dengan peningkatan kerusakan oksidatif, apoptosis dan nekrosis kardiomiosit serta sel endotel. Hambatan terhadap sistem renin angiotensin dapat mengurangi produksi ROS (reactive oxygen species) pada hewan percobaan, dimana efeknya menyerupai efek terapi anti oksidan. Juga pada hewan percobaan menunjukkan bahwa terapi dengan ACE-*inhibitor* kaptopril memberikan efek kardioprotektif.

Peningkatan Stres Oksidatif

Peningkatan produksi ROS pada jantung pasien DM merupakan faktor pendukung terjadinya dan progresivitas kardiomiopati diabetik. Kerusakan dan disfungsi sel akibat pengaruh superoksida akan terjadi bila terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan ROS dan kemampuan degradasi ROS. Meningkatnya pembentukan ROS dan menurunnya mekanisme pertahanan antioksidan akan meningkatkan stress oksidatif pada jantung pasien DM. Dalam kondisi fisiologis, sebagian besar ROS dihasilkan oleh mitokondria. Peningkatan produksi ROS didalam mitokondria dapat terjadi diberbagai jaringan seperti di dalam sel endotel sebagai akibat pajanan yang lama dari hiperglikemi.

Bukti-bukti dari beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan produksi ROS dari sumber-sumber diluar mitokhondria seperti NADPH oxidase atau menurunnya aktivitas neuronal nitric oxide synthase (NOS 1) disertai dengan meningkatnya aktivasi xanthine oxidoreductase. Peningkatan produksi ROS disertai dengan peningkatan apoptosis, kerusakan DNA dan penurunan aktivitas jalur DNA repair.

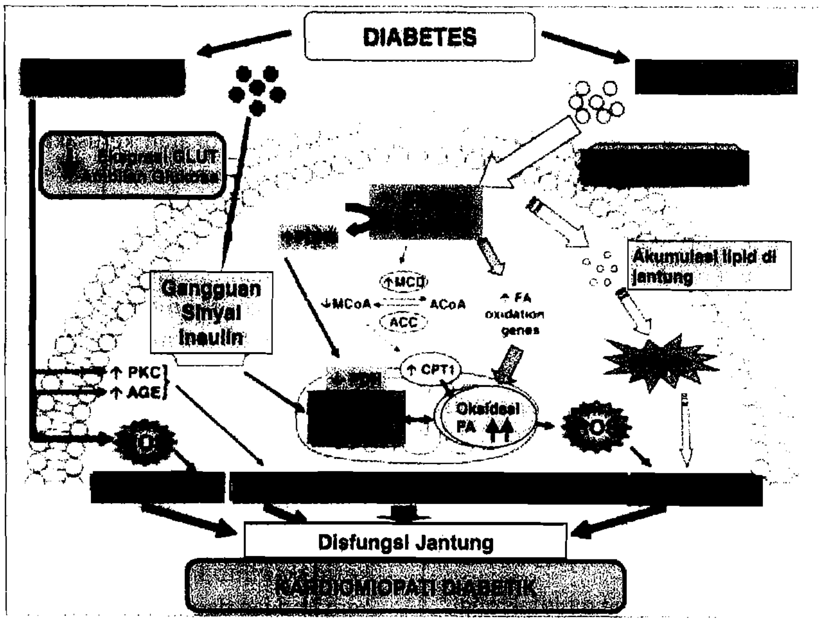
Disamping menimbulkan kerusakan ditingkat selular, peningkatan produksi ROS juga dapat menyebabkan gangguan fungsi jantung melalui mekanisme lain, seperti peningkatan aktivasi Protein Kinase C, Advanced Glycosylation End Products dan Jalur Aldose Reductase.

Perubahan Substrat Metabolisme

Diabetes melitus ditandai dengan penurunan metabolisme glukosa dan laktat serta peningkatan metabolisme asam lemak. Pada tikus percobaan diabetes, didapatkan peningkatan ambilan asam lemak yang melebihi kecepatan oksidasinya didalam jantung, sehingga menyebabkan akumulasi lemak didalam miokardium yang akan menimbulkan lipotoksisitas. Hasil-hasil sampingan metabolisme lemak seperti ceramide akan menyebabkan apoptosis kardiomiosit.

Disfungsi Mitokondria

Diabetes melitus menyebabkan perubahan fungsi dan



Gambar 1. Kontributor utama dalam patogenesis kardiomiopati diabetik

FFA=*Free Fatty Acid*; PDK4=*Pyruvate dehydrogenase kinase 4*; PPARα=*Peroxisome Proliferator Activated Receptor-α*; MCD=*Malonyl-coenzyme A decarboxylase*; TG=*Triglyceride*; MCoA=*Malonyl-coenzyme A*; GLUT=*Glucose Transporter*; ACoA=*Acetyl-coenzyme A*; ACC=*Acetyl coenzyme A carboxylase*; CPT1=*Carnitine-palmitoyl-transferase 1*; PDH=*Pyruvate dehydrogenase*; CE=*Cardiac efficiency*; PKC=*Protein kinase C*; AGE=*Advanced glycation end products*; ROS=**Reactive Oxygen Species**

struktur mitokondria. Gangguan fungsi mitokondria pada DM merupakan refleksi dari gangguan transkripsi gen yang terlibat dalam proses fosforilasi oksidatif, namun bukan gen yang terlibat dalam oksidasi asam lemak. Produksi hidrogen peroksida meningkat sedangkan kadar glutathione menurun pada jantung DM, hal ini menunjukkan terjadinya peningkatan produksi ROS yang berasal dari mitokondria.

GEJALA DAN TANDA

Gejala-gejala dan tanda-tanda klinis kardiomiopati diabetik dapat berupa perubahan struktur jantung yang berhubungan erat dengan perubahan fungsinya. Perubahan-perubahan tersebut antara lain:

Hipertrofi Ventrikel Kiri (HVK)

Beberapa penelitian membuktikan adanya hubungan antara DM dan HVK. *The Strong Heart Study* (SHS) melaporkan terjadi peningkatan massa ventrikel kiri dan ketebalan dinding ventrikel kiri baik pada wanita maupun pria dengan DM. Temuan yang sama juga dilaporkan pada the Cardiovascular Health Study (CHS) dan the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Studi terbaru pada pasien DM tipe 2 di Jepang, melaporkan adanya hubungan antara resistensi insulin, kekakuan arteri dan indeks massa ventrikel kiri (menggunakan cardiac MRI). Temuan ini juga didukung oleh penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar di Swedia yang menunjukkan adanya hubungan antara sindrom metabolik, resistensi insulin dan peningkatan massa dan ketebalan dinding ventrikel kiri.

Disfungsi Diastolik

Disfungsi diastolik ditandai dengan gangguan relaksasi dan pengisian pasif dari ventrikel kiri, sedangkan dikatakan payah jantung diastolik bila disfungsi diastolik disertai dengan peningkatan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri, gambaran klinis payah jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang normal.

Disfungsi diastolik merupakan temuan umum baik pada orang normal maupun pada pasien-pasien kardiomiopati diabetik yang asimtomatik. Oleh karena itu, disfungsi diastolik merupakan pertanda gangguan fungsi dini pada kardiomiopati diabetik. Dalam suatu studi terhadap pasien DM tipe 2 dengan kendali glukosa darah yang baik, 47% ditemukan mengalami disfungsi diastolik.

Disfungsi Sistolik

Disfungsi sistolik adalah suatu keadaan dimana jantung tidak mampu memompa darah pada fase sistolik. Payah jantung sistolik adalah keadaan dimana terjadi tanda-

tanda dan gejala-gejala payah jantung sebagai akibat dari disfungsi sistolik. Gambaran khas dari disfungsi sistolik adalah menurunnya fraksi ejeksi ventrikel kiri. Pada kardiomiopati diabetik, disfungsi sistolik terjadi belakangan, setelah sebelumnya pasien telah mengalami disfungsi diastolik yang berat. Jadi apabila telah ditemukan disfungsi sistolik pada pasien dengan kardiomiopati diabetik, menandakan prognosis yang buruk, dimana dalam suatu penelitian menunjukkan angka kematian sebesar 15-20% pertahun.

DIAGNOSIS

Walaupun tidak ada uji diagnostik khusus untuk menegakkan diagnosis kardiomiopati diabetik, namun dengan berbagai modalitas pencitraan yang berbeda diharapkan dapat mendeteksi gambaran kelainan jantung. Saat ini pendekatan diagnostik yang umum digunakan dalam praktik klinis meliputi: 1). Ekokardiografi; 2). Cardiac MRI; 3). Cardiac biomarker seperti NT-BNP [(N-Terminal pro-BNP (*brain natriuretic peptide*)]

Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan pemeriksaan penunjang non invasif dan praktis dalam menentukan struktur dan fungsi jantung. Penilaian kuantitatif dan kualitatif jantung dapat dibuat melalui pemeriksaan geometri ventrikel kiri, wall motion, fungsi sistolik dan diastolik serta anatomi dan fungsi katup-katup jantung. *Two dimensional echocardiography* merupakan cara terpilih dalam mendeteksi dan menilai hipertrofi ventrikel kiri. Walaupun merupakan baku emas untuk menilai fungsi diastolik ventrikel kiri, namun kateterisasi jantung jarang digunakan untuk mendiagnosis disfungsi diastolik karena bersifat invasif. Pulse-wave Doppler echocardiography merupakan metoda yang paling praktis dan sering digunakan untuk menilai fungsi diastolik sedangkan *Tissue Doppler Imaging (TDI) echocardiography* merupakan metoda yang lebih sensitif dalam mendeteksi kelainan fungsi Ventrikel Kiri yang ringan.

Cardiac Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Cardiac MRI mempunyai akurasi yang lebih baik daripada ekokardiografi, dan merupakan baku emas dalam mengukur massa ventrikel kiri (*left ventricular mass*). Namun penggunaannya terbatas hanya untuk tujuan riset dikarenakan biayanya mahal, memakan waktu lama dan memerlukan keahlian khusus.

Cardiac Biomarkers

Brain Natriuretic Peptide (BNP) merupakan hormon jantung yang dihasilkan sebagai respons terhadap kelebihan tekanan dan volume ventrikel. Walaupun BNP sensitif dan spesifik untuk payah jantung kongestif, namun tidak dapat membedakan antara payah jantung sistolik dan diastolik, sehingga membatasi kegunaannya dalam menciagnosis kardiomiopati diabetik.

PENATALAKSANAAN

Kendali Glikemik

Kendali glikemik yang buruk pada pasien DM, akan meningkatkan risiko kematian kardiovaskular, dimana setiap kenaikan 1% kadar HbA1c terjadi peningkatan kematian kardiovaskular sebesar 11%. Perbaikan kendali glikemik akan memberikan efek menguntungkan terhadap penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.

UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) gagal membuktikan manfaat kendali glukosa darah intensif dalam menurunkan angka kejadian penyakit kardiovaskular pada pasien DM tipe 2 menggunakan sulfonilurea atau insulin. Sangat penting dicatat bahwa terdapat keterbatasan metodologi dalam penelitian UKPDS dalam hal interpretasi hasil penelitian.

Pada penelitian DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*), sebanyak 1441 pasien DM tipe 1 secara acak diberikan terapi konvensional atau intensif selama rata-rata 6,5 tahun. Jumlah pasien yang mengalami komplikasi makrovaskular major sebanyak 40 orang pada kelompok yang mendapat terapi konvensional, sedangkan pada kelompok yang mendapat terapi intensif ditemukan sebanyak 23 orang. Secara statistik tidak bermakna, walaupun terjadi perbaikan profil lipid pada kelompok terapi intensif.

Beta-blocker

Stimulasi kronik dari sistem syaraf simfatis akan meningkatkan denyut jantung dan perubahan ekspresi gen yang akan menyebabkan remodelling jantung baik pada pasien dengan payah jantung maupun diabetes melitus. Secara tradisionil, terdapat keberatan penggunaan beta bloker pada pasien DM karena kekawatiran terhadap efek samping resistensi insulin dan meningkatkan risiko terjadinya hypoglycemia unawereness.

Namun dengan kemajuan pemahaman terhadap payah jantung dan kenyataan betapa pentingnya peranan sistem saraf simfatis dalam pelepasan zat-zat vasoaktif, maka beta bloker menjadi penting peranannya dalam pengobatan payah jantung. Jadi beta bloker berperan penting dalam mencegah bahkan memperbaiki remodelling jantung, sehingga dapat memperbaiki fungsi ventrikel kiri dan menurunkan mortalitas. Pada studi CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* II) dan MERIT-HF (*Metoprolol Controlled-release Randomised Intervention Trial in Heart Failure*) yang meneliti pasien-pasien dengan payah jantung ringan sampai sedang menunjukkan penurunan angka kematian 32 dan 34%.

Carvedilol, suatu beta bloker generasi ketiga yang dapat menghambat reseptor alfa dan beta, bahkan menunjukkan efek yang sangat baik dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas (penurunan sampai 67%). Pada studi yang lebih baru, the COVERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*) study group menunjukkan penurunan mortalitas yang bermakna pada pasien-pasien dengan payah jantung yang diobati dengan carvedilol.

ACE-inhibitor

Studi multisenter terhadap kaptopril menunjukkan perbaikan yang bermakna dalam kemampuan latihan fisik dan gejala-gejala klinis payah jantung, tanpa pengaruh terhadap mortalitas. *The* CONSENSUS *study group* merupakan kelompok studi pertama yang menunjukkan penurunan mortalitas dengan enalapril pada pasien-pasien payah jantung berat. Peneliti-peneliti dari the SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) memperkuat temuan ini dan juga mendapatkan bahwa enalapril dapat mencegah onset terjadinya payah jantung baru.

Beberapa penelitian post infark miokardium juga menunjukkan penurunan mortalitas dan morbiditas dengan ACE inhibitor dibanding plasebo. Manfaat yang jelas terhadap penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular ditemukan pada HOPE (*Heart Outcomes Prevention Outcome*) *study* yang menggunakan ramipril terhadap 9297 pasien dengan risiko tinggi, dimana manfaat hasil studi lebih jelas pada pasien-pasien DM. Selanjutnya dari HOPE study didapatkan penurunan sebanyak 33% dari timbulnya payah jantung baru dan penurunan sebanyak 44% dari risiko terjadinya DM tipe 2.

Angiotensin II Receptor Antagonists

Angiotensin II merupakan pemain utama dalam terjadinya disfungsi jantung. *The ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) study* yang membandingkan losartan dengan kaptopril pada pasien usia lanjut dengan payah jantung, mendapatkan bahwa losartan sama amannya dengan kaptopril dalam secondary end pointnya.

Ca++ Channel Antagonists

Studi pada hewan percobaan menunjukkan adanya perbaikan dari kardiomiopati diabetik dengan verapamil. Walaupun demikian studi dgn verapamil, diltiazem dan nifedipine menunjukkan efek merugikan terhadap payah jantung. Amlodipin dan felodipin yang diteliti dalam studi PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) dan Val-HeFT III (Valsartan Heart Failure Trial III), tidak menunjukkan manfaat lebih dibandingkan dengan pengobatan konvensional.

Statin (HMG-CoA Reductase Inhibitors)

Kemampuan statin dalam menurunkan kadar kolesterol serum dan mengurangi risiko Penyakit Jantung Koroner telah dijadikan bagian dari lipid hypothesis.

Disamping efek langsung terhadap metabolisme kolesterol, statin juga memiliki manfaat tambahan, yaitu menghambat isoprenoid intermediates, memodifikasi ikatan protein GTP seperti Rho, meningkatkan aliran darah kolateral, meningkatkan aktivitas enzim NO synthase yang diproduksi oleh sel endotel, mencegah aktivasi nuclear factor kappa B dan mencegah up-regulasi mRNA VEGF. Scandinavian Simvastatin Survival Study membuktikan terjadi penurunan kejadian Penyakit Jantung Koroner setelah pemberian Simvastatin.

Thiazolelidindione (TZD)

TZD adalah golongan obat baru dalam pengobatan DM tipe 2, yang bekerja meningkatkan sensitivitas insulin pada otot rangka dan jaringan lemak melalui ikatan dan aktivasi PPAR-gamma, suatu reseptor inti yang mempunyai peran regulasi proses differensiasi sel.

Disamping itu TZD juga bekerja pada PPAR-alfa dan meningkatkan kadar HDL cholesterol dan menurunkan kadar trigliserida. TZD juga meningkatkan ekspresi dan fungsi GLUT 4 didalam otot jantung, sehingga memperbaiki metabolisme glukosa dan menurunkan utilisasi NEFA oleh miokardium. Oleh karena itu TZD dapat melindungi jantung dari jejas miokardium yang menyertai iskemi dan memperbaiki fungsi jantung setelah terjadi iskemi. Namun pemberian TZD harus hati2 pada pasien dengan payah jantung, karena sifatnya yang dapat menimbulkan retensi cairan.

PARP Inhibitors

PARP-1 (*Poly Adenosine Diphosphate Ribose Polymerase*-1) yang termasuk dalam golongan enzim PARP merupakan protein inti yang berfungsi sebagai suatu DNA-nick-sensor enzyme. Didalam sel endotel, dapat terjadi overproduksi superoksida akibat hiperglikemi, yang akan menyebabkan terbelahnya rantai DNA. Keadaan ini akan menyebabkan aktivasi PARP yang menghambat GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase). Akibatnya akan terjadi aktivasi sejumlah transduser utama dari kerusakan akibat hiperglikemi (polyol pathway, pembentukan AGEs dan aktivasi Protein Kinase C).

Selain memiliki efek langsung terhadap kerusakan DNA, PARP juga memodulasi proses inflamasi dan kerusakan sel sistem kardiovaskular melalui aktivasi terhadap NF-kB dan overekspresi endothelin-1 (ET-1) dan reseptor ET. Blokade aktivitas PARP dengan competitive PARP inhibitor, merupakan pendekatan rasional dalam mencegah kerusakan jaringan akibat aktivasi berbagai jalur yang disebabkan karena hiperglikemi kronik. Obat-obat baru yang masih dalam penelitian, antara lain:

- *AGEs inhibitor*: aminoguanidine dan pyridoxamine
- *AGEs cross-link breaker:* alanine aminotransferase 711
- Modulator metabolisme asam lemak bebas: trimetazidine
- *GLP-1 recombinant: Exenatide*
- *Copper chelator: trientine*

REFERENSI

1. Aneja A, Tang WHW, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic Cardiomyopathy. Insight into pathogenesis, diagnostic challenges and therapeutic options.Am J Med. 2008;121:748-57.
2. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K. Diabetic cardiomyopathy. Clinical Science 2009;116:741-60.
3. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation 2007;115: 3213-23.
4. Boudina S. Clinical manifestations of diabetic cardiomyopathy. Heart Metab.2009;45:10-4.
5. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanism, and Therapeutic Implications. Endocrine Reviews 2004;25:543-67.
6. Farhangkhoee H, Khan ZA, Kaur H, et.al. Vascular endothelial dysfunction in diabetic cardiomyopathy: Pathogenesis and potential treatment targets. Pharmacology & Therapeutics 2006;111:384-99.
7. Hayat S.A.,bPatel B.,bKhattar R.S.,bMalik R.A. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. Clinical Science 2004;107:539-57.
8. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocyte to current diagnosis and management strategies. Vascular Health and Risk Management 2010;6:883-903.

315

KOMPLIKASI KRONIK DM: PENYAKIT JANTUNG KORONER

Alwi Shahab

PENDAHULUAN

Penyebab kematian dan kesakitan utama pada pasien DM (baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2) adalah Penyakit Jantung Koroner, yang merupakan salah satu penyulit makrovaskular pada diabetes melitus. Penyulit makrovaskular ini bermanifestasi sebagai aterosklerosis dini yang dapat mengenai organ-organ vital (jantung dan otak). Penyebab aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi kompleks dari berbagai keadaan seperti hiperglikemia, hiperlipidemia, stres oksidatif, penuaan dini, hiperinsulinemia dan/atau hiperproinsulinemia serta perubahan-perubahan dalam proses koagulasi dan fibrinolisis. Pada pasien DM, risiko payah jantung kongestif meningkat 4 sampai 8 kali. Peningkatan risiko ini tidak hanya disebabkan karena penyakit jantung iskemik. Dalam beberapa tahun terakhir ini diketahui bahwa pasien DM dapat pula mempengaruhi otot jantung secara independen.

Selain melalui keterlibatan aterosklerosis dini arteri koroner yang menyebabkan penyakit jantung iskemik juga dapat terjadi perubahan-perubahan berupa fibrosis interstisial, pembentukan kolagen dan hipertrofi sel-sel otot jantung. Pada tingkat seluler terjadi gangguan pengeluaran kalsium dari sitoplasma, perubahan struktur troponin T dan peningkatan aktivitas piruvat kinase. Perubahan-perubahan ini akan menyebabkan gangguan kontraksi dan relaksasi otot jantung dan peningkatan tekanan *end-diastolic* sehingga dapat menimbulkan kardiomiopati restriktif.

PATOFISIOLOGI

Dasar terjadinya peningkatan risiko penyakit jantung koroner pada pasien DM belum diketahui secara pasti. Dari hasil penelitian didapatkan kenyataan bahwa: 1). Angka kejadian aterosklerosis lebih tinggi pada pasien DM dibanding populasi non DM; 2). Pasien DM mempunyai risiko tinggi untuk mengalami trombosis, penurunan fibrinolisis dan peningkatan respons inflamasi; 3). Pada pasien DM terjadi glikosilasi protein yang akan mempengaruhi integritas dinding pembuluh darah.

Haffner dan kawan-kawan, membuktikan bahwa aterosklerosis pada pasien DM mulai terjadi sebelum timbul onset klinis DM. Studi epidemiologi juga menunjukkan terjadinya peningkatan risiko payah jantung pada pasien DM dibandingkan populasi non DM, yang ternyata disebabkan karena kontrol glukosa darah yang buruk dalam waktu yang lama. Disamping itu berbagai faktor turut pula memperberat risiko terjadinya payah jantung dan strok pada pasien DM, antara lain hipertensi, resistensi insulin, hiperinsulinemia, hiperamilinemia, dislipidemia, dan gangguan sistem koagulasi serta hiperhomosisteinemia.

Semua faktor risiko ini kadang-kadang dapat terjadi pada satu individu dan merupakan suatu kumpulan gejala yang dikenal dengan istilah sindrom resistensi insulin atau sindrom metabolik. Lesi aterosklerosis pada pasien DM dapat terjadi akibat:

Hiperglikemia

Hiperglikemia kronik menyebabkan disfungsi endotel melalui berbagai mekanisme antara lain:

- hiperglikemia kronik menyebabkan glikosilasi non enzimatik dari protein dan makromolekul seperti DNA, yang akan mengakibatkan perubahan sifat antigenik dari protein dan DNA. Keadaan ini akan menyebabkan perubahan tekanan intravaskular akibat gangguan keseimbangan Nitrat Oksida (NO) dan prostaglandin.

- hiperglikemia meningkatkan aktivasi PKC intraselular sehingga akan menyebabkan gangguan NADPH pool yang akan menghambat produksi NO.
- over ekspresi *growth factors* meningkatkan proliferasi sel endotel dan otot polos pembuluh darah sehingga akan terjadi neovaskularisasi.
- hiperglikemi akan meningkatkan sintesis diacylglyerol (DAG) melalui jalur glikolitik. Peningkatan konsentrasi DAG akan meningkatkan aktivitas PKC. Baik DAG maupun PKC berperan dalam memodulasi terjadinya vasokonstriksi.
- sel endotel sangat peka terhadap pengaruh stres oksidatif. Keadaan hiperglikemia akan meningkatkan tendensi untuk terjadinya stres oksidatif dan peningkatan oxidized lipoprotein, terutama *small dense LDL-cholesterol* (*oxidized* LDL) yang lebih bersifat aterogenik. Disamping itu peningkatan konsentrasi asam lemak bebas dan keadaan hiperglikemia dapat meningkatkan oksidasi fosfolipid dan protein.
- hiperglikemia akan disertai dengan tendensi protrombotik dan agregasi platelet. Keadaan ini berhubungan dengan beberapa faktor antara lain penurunan produksi NO dan penurunan aktivitas fibrinolitik akibat peningkatan konsentrasi PAI-1. Di samping itu pada DM tipe 2 terjadi peningkatan aktivitas koagulasi akibat pengaruh berbagai faktor seperti pembentukan *advanced glycosylation end products* (AGEs) dan penurunan sintesis heparan sulfat.
- walaupun tidak ada hubungan langsung antara aktivasi koagulasi dengan disfungsi endotel, namun aktivasi koagulasi yang berulang dapat menyebabkan stimulasi yang berlebihan dari sel-sel endotel sehingga akan terjadi disfungsi endotel.

Resistensi Insulin dan Hiperinsulinemia

Jialal dan kawan-kawan menemukan adanya reseptor terhadap insulin yaitu IGF-I dan IGF-II pada sel-sel pembuluh darah besar dan kecil dengan karakteristik ikatan yang sama dengan yang ada pada sel-sel lain. Peneliti ini menyatakan bahwa reseptor IGF-I dan IGF-II pada sel endotel terbukti berperan secara fisiologik dalam proses terjadinya komplikasi vaskular pada pasien DM. Defisiensi insulin dan hiperglikemi kronik dapat meningkatkan konsentrasi total protein kinase C (PKC) dan *diacylglycerol* (DAG). Insulin juga mempunyai efek langsung terhadap jaringan pembuluh darah. Pada penelitian terhadap jaringan pembuluh darah dari *obese Zucker rat* didapatkan adanya resistensi terhadap sinyal PI3-kinase. Temuan ini membuktikan bahwa resistensi insulin akan menimbulkan gangguan langsung pada fungsi pembuluh darah. King dan kawan-kawan dalam penelitiannya menggunakan konsentrasi insulin fisiologis mendapatkan bahwa hormon ini dapat meningkatkan konsentrasi dan aktivitas mRNA dari eNOS sebesar 2 kali lipat setelah 2-8 jam inkubasi sel endotel. Peneliti ini menyimpulkan bahwa insulin tidak hanya memiliki efek vasodilatasi akut melainkan juga memodulasi tonus pembuluh darah. Toksisitas insulin (hiperinsulinemi/hiperproinsulinemi) dapat menyertai keadaan resistensi insulin/ sindrom metabolik dan stadium awal dari DM tipe 2. Insulin meningkatkan jumlah reseptor AT-1 dan mengaktifkan *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS). Akhir-akhir ini telah dapat diidentifikasi adanya reseptor AT-1 di dalam sel-sel beta pankreas dan didalam sel-sel endotel kapiler pulau-pulau Langerhans pankreas. Jadi, hiperinsulinemi mempunyai hubungan dengan Ang-II dengan akibat akan terjadi peningkatan stres oksidatif didalam pulau-pulau Langerhans pankreas akibat peningkatan konsentrasi insulin, proinsulin dan amilin.

Hiperamilinemi

Amilin atau disebut juga *Islet Amyloid Polypeptide* (IAPP) merupakan polipeptida yang mempunyai 37 gugus asam amino, disintesis dan disekresi oleh sel-sel beta pankreas bersama-sama dengan insulin. Jadi keadaan hiperinsulinemi akan disertai dengan hiperamilinemi dan sebaliknya bila terjadi penurunan konsentrasi insulin akan disertai pula dengan hipoamilinemi. Hiperinsulinemi dan hiperamilinemi dapat menyertai keadaan resistensi insulin/ sindrom metabolik dan DM tipe 2. Terjadinya amiloidosis (penumpukan endapan amilin) didalam islet diduga berhubungan dengan lama dan beratnya resistensi insulin dan DM tipe 2. Sebaliknya , penumpukan endapan amilin didalam sel-sel beta pankreas akan menurunkan fungsinya dalam mensekresi insulin. Sakuraba dan kawan-kawan dalam penelitiannya mendapatkan bahwa pada pasien DM tipe 2, peningkatan stres oksidatif berhubungan dengan peningkatan pembentukan IAPP di dalam sel-sel beta pankreas. Dalam keadaan ini terjadi penurunan ekspresi enzim Super Oxide Dismutase (SOD) yang menyertai pembentukan IAPP dan penurunan massa sel beta. Temuan ini menunjukkan adanya hubungan antara terjadinya stres oksidatif dan pembentukan IAPP serta penurunan massa dan densitas sel-sel beta pankreas. Amilin juga dapat merangsang lipolisis dan merupakan salah satu mediator terjadinya resistensi insulin. Baru-baru ini ditemukan pula amylin binding site didalam korteks ginjal, dimana amilin dapat mengaktivasi RAAS dengan akibat terjadinya peningkatan konsentrasi renin dan aldosteron.

Janson dan kawan-kawan mendapatkan adanya partikel-partikel amiloid (intermediate sized toxic amyloid particles=ISTAPs) yang bersifat sitotoksik terhadap sel-sel beta pankreas, dapat mengakibatkan apoptosis dengan cara merusak membran sel beta pankreas.

Inflamasi

Dalam beberapa tahun terakhir, terbukti bahwa inflamasi tidak hanya menimbulkan komplikasi sindrom koroner akut, tetapi juga merupakan penyebab utama dalam proses terjadinya dan progresivitas aterosklerosis. Berbagai pertanda inflamasi telah ditemukan didalam lesi aterosklerosis, antara lain sitokin dan growth factors yang dilepaskan oleh makrofag dan sel T. Sitokin akan meningkatkan sintesis *platelet activating factor* (PAF), merangsang lipolisis, ekspresi molekul-molekul adhesi dan upregulasi sintesis serta ekspresi aktivitas prokoagulan di dalam sel-sel endotel. Jadi sitokin memainkan peran penting tidak hanya dalam proses awal terbentuknya lesi aterosklerosis, melainkan juga progresivitasnya. Pelepasan sitokin lebih banyak terjadi pada pasien DM, karena peningkatan dari berbagai proses yang mengaktivasi makrofag (dan pelepasan sitokin), antara lain oksidasi dan glikoksidasi protein dan lipid. Pelepasan sitokin yang dipicu oleh terbentuknya *Advanced Glycosylation Endproducts* (AGEs) akan disertai dengan over produksi berbagai *growth factors* seperti:

- PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*)
- IGF I (*Insulin Like Growth Factor I*)
- GMCSF (*Granulocyte/Monocyte Colony Stimulating Factor*)
- TGF-α (*Transforming Growth Factor*-α)

Semua faktor ini mempunyai pengaruh besar terhadap fungsi sel-sel pembuluh darah. Di samping itu terjadi pula peningkatan pembentukan kompleks imun yang mengandung modified lipoprotein. Tingginya konsentrasi kompleks imun yang mengandung *modified* LDL, akan meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular pada pasien DM baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Kompleks imun ini tidak hanya merangsang pelepasan sejumlah besar sitokin tetapi juga merangsang ekspresi dan pelepasan matrix metalloproteinase-1 (MMP-1; tanpa merangsang sintesis inhibitornya. Aktivasi makrofag oleh kompleks imun tersebut akan merangsang pelepasan *Tumor Necrosis Factor*-α (TNF-α), yang menyebabkan up regulasi sintesis C-reactive protein. Baru-baru ini telah ditemukan C-reactive protein dengan konsentrasi yang cukup tinggi pada pasiendengan resistensi insulin. Peningkatan konsentrasi kompleks imun pada pasien DM tidak hanya menyebabkan timbulnya aterosklerosis dan progresivitasnya, melainkan juga berperan dalam proses rupturnya plak aterosklerotik dan komplikasi Jantung Koroner selanjutnya. Kandungan makrofag didalam lesi aterosklerosis pada pasien DM mengalami peningkatan, sebagai akibat dari peningkatan rekrutmen makrofag kedalam dinding pembuluh darah karena pengaruh tingginya konsentrasi sitokin. Peningkatan *oxidized* LDL pada pasien DM akan meningkatkan aktivasi sel T yang akan meningkatkan pelepasan interferon-γ. Pelepasan interferon γ akan menyebabkan gangguan homeostasis sel-sel pembuluh darah. Aktivasi sel T juga akan menghambat proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah dan biosintesis kolagen, yang akan menimbulkan *vulnerable plaque*, sehingga menimbulkan komplikasi sindrom koroner akut.

Sampai sekarang masih terdapat kontroversi tentang mengapa pada pemeriksaan patologi anatomi, plak pada DM tipe 1 bersifat lebih fibrous dan *calcified*, sedangkan pada DM tipe 2 lebih selular dan lebih banyak mengandung lipid. Dalam suatu seri pemeriksaan arteri koroner pada pasien DM tipe 2 setelah *sudden death*, didapatkan area nekrosis, kalsifikasi dan ruptur plak yang luas. Sedangkan pada pasien DM tipe 1 ditemukan peningkatan kandungan jaringan ikat dengan sedikit *foam cells* didalam plak yang memungkinkan lesi aterosklerosisnya relatif lebih stabil.

Trombosis/Fibrinolisis

Diabetes Melitus akan disertai dengan keadaan protrombotik yaitu perubahan-perubahan proses trombosis dan fibrinolisis. Kelainan ini disebabkan karena adanya resistensi insulin terutama yang terjadi pada pasien DM tipe 2. Walaupun demikian dapat pula ditemukan pada pasien DM tipe 1. Peningkatan fibrinogen serta aktivitas faktor VII dan PAI-1 baik di dalam plasma maupun di dalam plak aterosklerotik akan menyebabkan penurunan urokinase dan meningkatkan agregasi platelet. Penyebab peningkatan fibrinogen diduga karena meningkatnya aktivitas faktor VII yang berhubungan dengan terjadinya hiperlipidemi post prandial.

Over ekspresi PAI-1 diduga terjadi akibat pengaruh langsung dari insulin dan pro insulin. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penurunan konsentrasi PAI-1 setelah pengobatan DM tipe 2 dengan tiazolidinedione menyokong hipotesis adanya peranan resistensi insulin dalam proses terjadinya over ekspresi PAI-1. Peningkatan PAI-1 baik di dalam plasma maupun di dalam plak aterosklerotik tidak hanya menghambat migrasi sel otot polos pembuluh darah, melainkan juga disertai penurunan ekspresi urokinase didalam dinding pembuluh darah dan plak aterosklerotik. Terjadinya proteolisis pada daerah fibrous cap dari plak yang menunjukkan peningkatan aktivasi sel T dan makrofag akan memicu terjadinya ruptur plak dengan akibat terjadinya sindrom koroner akut. Mekanisme yang mendasari terjadinya keadaan hiperkoagulasi pada pasien DM dan resistensi insulin, masih dalam penelitian lebih lanjut.

Dislipidemia

Dislipidemia yang akan menimbulkan stres oksidatif umum terjadi pada keadaan resistensi insulin/sindrom metabolik dan DM tipe 2. Keadaan ini terjadi akibat gangguan metabolisme lipoprotein yang sering disebut sebagai lipid triad, meliputi: 1. peningkatan konsentrasi VLDL atau trigliserida, 2. penurunan konsentrasi kolesterol HDL, 3. terbentuknya *small dense* LDL yang lebih bersifat aterogenik.

Peningkatan konsentrasi VLDL, trigliserida dan small dense LDL kolesterol serta penurunan konsentrasi HDL kolesterol yang bersifat anti-aterogenik, anti oksidan dan anti inflamasi akan mengurangi cadangan anti oksidan alamiah.

Lipoprotein mempunyai fungsi mengangkut lipid keseluruh tubuh, dimana LDL terutama berperan dalam transport apolipoprotein (Apo) B 100; VLDL berperan dalam transpor trigliserida yang mengandung Apo E, sedangkan HDL berperan dalam mengangkut kembali kolesterol yang mengandung anti inflamasi dan anti oksidan alamiah yaitu Apo A. Molekul protein dari lipoprotein ini akan mengalami modifikasi karena proses oksidasi, glikosilasi dan glikoksidasi dengan hasil akhir akan terjadi peningkatan stres oksidatif dan terbentuknya spesies oksigen radikal. Di samping itu modified lipoprotein akan mengalami retensi di dalam tunica intima yang memicu terjadinya aterogenesis.

Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu faktor dalam resistensi insulin/sindrom metabolik dan sering menyertai DM tipe 2. Sedangkan pada pasien DM tipe 1, hipertensi dapat terjadi bila sudah ditemukan tanda-tanda gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan mikroalbuminuri. Adanya hipertensi akan memperberat disfungsi endotel dan meningkatkan risiko Penyakit Jantung Koroner. Hipertensi disertai dengan peningkatan stres oksidatif dan aktivitas spesies oksigen radikal, yang selanjutnya akan memediasi terjadinya kerusakan pembuluh darah akibat aktivasi Ang II dan penurunan aktivitas enzim SOD. Sebaliknya glukotoksisitas akan menyebabkan peningkatan aktivitas RAAS sehingga akan meningkatkan risiko terjadinya hipertensi. Penelitian terbaru mendapatkan adanya peningkatan konsentrasi amilin (hiperamilinemia) pada individu yang mempunyai riwayat keluarga hipertensi dan dengan resistensi insulin.

Hiperhomosisteinemia

Pada pasien DM baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2 ditemukan polimorfisme gen dari enzim methylene tetrahydrofolate reductase yang dapat menyebabkan hiperhomosisteinemi. Polimorfisme gen ini terutama terjadi pada pasien yang kekurangan asam folat di dalam dietnya. Hiperhomosisteinemi dapat diperbaiki dengan suplementasi asam folat. Homosistein terutama mengalami peningkatan bila terjadi gangguan fungsi ginjal. Peningkatan konsentrasi homosistein biasanya menyertai penurunan laju filtrasi glomerulus. Hiperhomosisteinemi dapat menyebabkan inaktivasi nitrat oksida melalui hambatannya terhadap ekspresi *glutathione peroxidase* (GPx).

MANIFESTASI KLINIS

Pada individu non DM, Penyakit Jantung Koroner dapat memberikan manifestasi klinis berupa :

Angina pektoris. Rasa nyeri dada dan sesak napas yang disebabkan karena gangguan suplai oksigen yang tidak mencukupi kebutuhan otot jantung. Keadaan ini terutama terjadi pada saat latihan fisik atau adanya stres.

Angina pektroris tidak stabil. Dikatakan angina pektoris tidak stabil bila nyeri timbul untuk pertama kali, atau bila Angina Pektoris sudah ada sebelumnya namun menjadi lebih berat. Dan biasanya dicetuskan oleh faktor yang lebih ringan dibanding sebelumnya. Keadaan ini harus diwaspadai karena kelainan bisa berlanjut menjadi berat, bahkan menjadi infark miokard.

Infark miokard. 1). Kerusakan otot jantung akibat blokade arteri koroner yang terjadi secara total dan mendadak. Biasanya terjadi akibat ruptur plak aterosklerosis didalam arteri koroner. 2). Secara klinis infark miokard ditandai dengan nyeri dada seperti pada Angina Pektoris, namun lebih berat dan berlangsung lebih lama sampai beberapa jam. Tidak seperti pada AP yang dicetuskan oleh latihan dan dapat hilang dengan pemakaian obat nitrat di bawah lidah, pada infark miokard biasanya terjadi tanpa dicetuskan oleh latihan dan tidak hilang dengan pemakaian nitrat 3). Kadang-kadang gejala bisa berupa sesak napas, atau sinkop (kehilangan kesadaran). 4). Biasanya disertai komplikasi seperti; gangguan irama jantung, renjatan jantung (*shock cardiogenic*), gagal jantung kiri, bahkan kematian mendadak (*sudden death*).

Sindrom koroner akut: Spektrum klinis yang terjadi mulai dari angina pektoris tidak stabil sampai terjadi infark miokard akut.

Pada pasien DM, terjadinya iskemi atau infark miokard kadang-kadang tidak disertai dengan nyeri dada yang khas (angina pektoris). Keadaan ini dikenal dengan *Silent Myocardial Ischaemia* atau *Silent Myocardial Infarction* (SMI). Terjadinya SMI pada pasien DM diduga disebabkan karena:

- Gangguan sensitivitas sentral terhadap rasa nyeri
- Penurunan konsentrasi β endorphin
- Neuropati perifer yang menyebabkan denervasi sensorik.

DIAGNOSIS

Diagnosis Penyakit Jantung Koroner pada pasien Diabetes Melitus ditegakkan berdasarkan:

- Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis
  Pada pasien DM tipe 1, yang umumnya datang tanpa disertai faktor-faktor risiko tradisional, lamanya menderita DM dapat dijadikan sebagai prediktor penting terhadap timbulnya Penyakit Jantung Koroner. Karena DM tipe 1 sering terjadi pada usia muda, Penyakit Jantung Koroner dapat terjadi pada usia antara 30 sampai 40 tahun. Sebaliknya pada pasien DM tipe 2, sering disertai dengan berbagai faktor risiko, dan PJK biasanya terjadi pada usia 50 tahun keatas. Seringkali, DM baru terdiagnosis pada saat pasien datang dengan keluhan angina, infark miokard atau payah jantung. Sedangkan pada pasien DM dengan SMI, gejala yang timbul biasanya tidak khas seperti mudah capek, *dyspnoe d'effort* atau dispepsia.
- Pemeriksaan Laboratorium. Terdiri atas : 1. darah rutin, 2. konsentrasi gula darah puasa, 3. profil lipid: kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, Trigliserida 4. Enzim-enzim jantung, 5. *C-reactive protein* (CRP), 6. Mikroalbuminuri atau proteinuri
- Elektrokardiografi
- Uji latih (*treadmill test*)
- Pemeriksaan foto dada
- Ekokardiografi
- Pemeriksaan baku emas adalah angiografi koroner (kateterisasi)

The American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan pemeriksaan-pemeriksaan sebagai berikut:

- Elektrokardiografi (EKG) sebagai pemeriksaan awal terhadap setiap pasien DM
- Uji latih (*Treadmill test*) dilakukan terhadap pasien DM dengan:
  - Gejala-gejala angina pektoris
  - Dyspnoe d'effort
  - Gejala gastrointestinal
  - EKG istirahat menunjukkan tanda-tanda iskemi atau infark miokard
  - Disertai penyakit arteri perifer atau oklusi arter karotis
  - Disertai adanya 2 atau lebih faktor-faktor risiko kardiovaskular sebagai berikut: kolesterol total >240 mg/dl, kolesterol LDL >160 mg/dl, kolesterol HDL <35 mg/dl, tekanan darah >140/90 mmHg, merokok, riwayat keluarga menderita PJK, mikroalbuminuria atau proteinuria

PENATALAKSANAAN

Berdasarkan rekomendasi ADA, penatalaksanaan terhadap semua pasien DM terutama ditujukan terhadap penurunan risiko kardiovaskular secara komprehensif, yaitu meliputi:

- Pengobatan hiperglikemia dengan diet, obat-obat hipoglikemiak oral atau insulin
- Pengobatan terhadap dislipidemia
- Pemberian aspirin
- Pengobatan terhadap hipertensi untuk mencapai tekanan darah <130/80 mmHg dengan ACE inhibitor, angiotensin receptor blockers (ARB) atau penyekat b dan diuretik
- Menasihati pasien untuk berhenti merokok.
- Rekomendasi ADA tentang target yang harus dicapai dalam penatalaksanaan Diabetes Melitus dalam upaya menurunkan risiko kardiovaskular:

No	Parameter	Target yang harus dicapai
1.	Kontrol glikemik:	
	• A1C	<7%
	• Kadar glukosa darah preprandial	90–130 mg/dl (5.0–7.2 mmol/l)
	• Kadar glukosa darah postprandial	<180 mg/dl (<10.0 mmol/l)
2.	Tekanan darah	<130/80 mmHg
3.	Lipid:	
	LDL	<100 mg/dl (<2.6 mmol/l)
	Trigliserida	<150 mg/dl (<1.7 mmol/l)
	HDL	>40 mg/dl (>1.1 mmol/l)

REFERENSI

American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2003; 26 (S1): 33-50.

Aronow WS. Silent MI. Prevalence and prognosis in older patients diagnosed by routine electrocardiograms. Geriatrics 2003;58:24-40.

Calles-Escandon J, Mirza SA, Garcia-Rubi E, Mortensen A. Type 2 DM: one disease, multiple cardiovascular risk factors. Coron Artery Dis 1999; 10:23-30.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. DM Care 1996; 19:257–67.

Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.

Hayden MR, Tyagi SC. "A" is for amylin and amyloid in type 2 DM mellitus. JOP. J Pancreas (Online) 2001;2:124-39.

Hogikyan RV, Galecki AT, Pitt B, Halter JB, Greene DA, Supiano MA. Specific impairment of endothelium-dependent vasodilation in subjects with type 2 DM independent of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1946-1952.

Jialal I, Crettaz M, Hachiya HL, Kahn CR, Moses AC, Buzney SM, King GL. Characterization of the receptors for insulin and the insulin-like growth factors on micro-and macrovascular tissues. Endocrinology 1985;117:1222-9.

Krauss RM. Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes Diabetes Care 2004;27:1496-504.

Lauer MS. Coronary artery disease in diabetes: Which (if any) test is best? Cleveland Clin J Med 2005;72 (1):6-9.

Pinkney JH, Downs L, Hopton M, Mackness MI, Bolton CH. Endothelial dysfunction in Type 1 DM mellitus: relationship with LDL oxidation and the effects of vitamin E. Diabet Med 1999;16:993-999.

Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. Am J Med 1998;105:32S-39S.

Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest 1996;97:2601-2610.

Tabibiazar R, Edelman S. Silent Ischemia in People With Diabetes: A Condition That Must Be Heard. Clin Diab 2003;21(1):5-9.

Zellweger MJ,Pfisterer ME. Silent coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Swiss Med Wkly 2001;131:427-432.

316

DIABETES MELITUS PADA USIA LANJUT

Wasilah Rochmah

PENDAHULUAN

Umur merupakan salah faktor yang sangat penting dalam pengaruhnya terhadap prevalensi diabetes maupun gangguan toleransi glukosa. Dalam studi epidemiologi. baik yang dilakukan secara *cross-sectional* maupun *longitudinal*, menunjukkan bahwa prevalensi diabetes maupun gangguan toleransi glukosa naik bersama bertambahan umur, dan membentuk suatu plateau dan kemudian menurun. Waktu terjadinya kenaikan dan kecepatan kenaikan prevalensi tersebut serta pencapaian puncak dan penurunannya sangat bervariasi diantara studi yang pernah dilakukan. Namun demikian tampaknya para peneliti mensepakati bahwa kenaikan prevalensi didapatkan mulai sejak awal masa dewasa. WHO menyebutkan bahwa setelah seseorang mencapai umur 30 tahun, maka konsentrasi glukosa darah akan naik 1-2 mg%/tahun pada saat puasa dan akan naik sekitar 5,6-13 mg% pada 2 jam setelah makan. Berdasarkan hal tersebut tidaklah mengherankan apabila umur merupakan faktor utama terjadinya kenaikan prevalensi diabetes serta gangguan toleransi glukosa. Dalam dua dekade terakhir ini dari pengamatan berbagai peneliti tentang perkembangan penduduk dunia, jumlah usia lanjut semakin bertambah.

Pada saat ini statistik penduduk dunia menunjukkan bahwa jumlah usia lanjut umur 65 tahun atau lebih, berjumlah sekitar 450 juta jiwa (7% dari jumlah total penduduk dunia). Diperkirakan bahwa jumlah tersebut pada tahun 2025 dapat mencapai dua kali lipat jumlah saat ini. Dari beberapa hasil penelitian yang pernah dilakukan, usia lanjut yang mengalami gangguan toleransi glukosa mencapai sekitar 50–92%. Dapat dibayangkan bahwa dengan laju kenaikan jumlah penduduk usia lanjut yang semakin cepat, maka prevalensi pasienganguan toleransi glukosa dan diabetes usia lanjut akan meningkat lebih cepat pula. Yang menjadi pertanyaan sekarang: **Apakah pengelolaan diabetes yang timbul pada usia lanjut sama dengan diabetes yang telah diderita sejak usia muda?** Hal ini perlu difikirkan dan dicermati mengingat bahwa populasi ini umumnya telah disertai dengan berbagai penurunan baik fisis, psikis maupun finansial dengan segala akibat-akibatnya.

TUA DAN PROSES MENUA

Menjadi tua atau menua (*aging*) adalah suatu keadaan yang terjadi karena suatu proses yang disebut proses menua. Proses menua merupakan fenomena universal, yang kecepatannya atau laju prosesnya bervariasi dari satu ke lain individu. Perbedaan ini dipengaruhi oleh faktor-faktor endogen (genetis dan biologis) serta faktor-faktor eksogen (lingkungan, gizi, pola dan gaya hidup, sosial, budaya, ekonomi dan penyakit). Menua adalah proses sepanjang hidup, yang dimulai sejak permulaan kehidupan itu sendiri, tidak dimulai dari umur 55 tahun, atau umur 60 tahun, atau dari umur 65 tahun sebagai batas umur usia lanjut menurut WHO. Oleh karena itu proses menua merupakan suatu proses sepanjang hidup, yang dimulai dari sejak kehidupan janin, berkembang ke kehidupan bayi, balita, anak-anak, remaja, dewasa muda, dewasa tua, dan akhirnya proses menua ini akan sampai pada segmen akhir kehidupan. Segmen akhir kehidupan menurut Krammer dan Schrier dibagi menjadi tiga subkelas, yaitu kelas *young old*, umur antara 65-74 tahun, kelas *aged* (*old*) umur antara 75-84 tahun, dan yang terakhir *oldest old* atau *extreme aged* ialah mereka yang berumur lebih dari 84 tahun.

Proses menua yang berlangsung sebelum umur 30 tahun, akan berjalan bersama dengan proses-tumbuh kembang yang bersifat lebih dominan. Kedua proses yang berjalan bersama ini akan mengakibatkan perubahan anatomis, fisiologis, dan biokimiawi menuju suatu titik kehidupan maksimal sebagai seorang manusia pada puncak kehidupan produktif. Proses menua yang berlangsung sesudah umur 30 tahun akan mengakibatkan perubahan-perubahan anatomis, fisiologis dan biokimiawi juga, tetapi menuju jalan penurunan kualitas hidup sebesar 1% tiap tahun. Selanjutnya Miller mengatakan bahwa proses menua ini mengubah seorang dewasa sehat menjadi seorang tua yang rapuh (***frail***), yang mengalami penurunan dari hampir seluruh sistem fisiologis tubuh. Penurunan ini akan meningkatkan kerentanan tubuh terhadap penyakit, dan akhirnya meninggal dunia. Pada usia 60 tahun, proses menua berjalan lebih cepat, sehingga memperlihatkan penurunan fisik yang tampak progresif. Menua, karakteristis ditandai oleh kegagalan tubuh dalam mempertahankan homeostasis terhadap suatu stres walaupun stres tersebut masih dalam batas-batas fisiologis. Kegagalan mempertahankan homeostasis akan menurunkan ketahanan tubuh untuk hidup dan mengakibatkan meningkatnya kemudahan kerusakan pada diri individu tersebut. Tiga fakta yang penting dalam biologi menua yaitu: pertama sifatnya yang universal (semua yang hidup dimanapun juga akan mengalaminya), kedua *deteriorative* (makin lama akan makin memburuk), dan yang ketiga walaupun memburuk tidak menyebabkan berhentinya fungsi suatu sistem secara total.

Tua adalah suatu keadaan yang dapat dipandang dari tiga sisi, yaitu sisi kronologis, biologis, dan psikologis. Sesuatu dianggap atau dipandang tua apabila dinyatakan telah berumur lama. Hal tersebut pertama kali dilontarkan oleh Weismann pada tahun 1882, kemudian dipelajari oleh Pearl tahun 1928 dan Wartin tahun 1929, dan muncul kemudian *theories related to wear and tear.* WHO memberikan definisi bahwa seseorang disebut tua atau usia lanjut apabila orang tersebut secara kronologis telah berumur 65 tahun atau lebih. Seseorang yang belum berumur 65 tahun, tetapi secara fisik sudah tampak setua usia 65 tahun karena suatu stres emosional, maka orang tersebut masuk dalam definisi tua psikologis; lain halnya apabila seseorang tampak tua karena menderita suatu penyakit kronik, maka orang tersebut termasuk tua fisik. Cox mengatakan bahwa tua kronologis disebut menua primer dan yang lainnya disebut menua sekunder. Seperti telah disebutkan sebelumnya, Miller mengatakan bahwa proses menua adalah suatu proses yang mengubah seorang dewasa sehat menjadi seorang tua yang bersifat rapuh. Apa yang terjadi dan apa yang bisa menyebabkan keadaan seperti itu, sampai saat ini belum ada satu teori ataupun pembuktian yang dapat menerangkan dengan jelas. Lebih dari 200 teori menua yang pernah diajukan, namun sekarang tinggal beberapa saja yang masih banyak pendukungnya, antara lain adalah: 1. Teori radikal bebas Harmon, 2. Teori glikosilasi Monnier, 3. Teori laju reparasi DNA Hart dan Setlow, merupakan hasil penelitian Hart dan Setlow, 4. Teori pemendekan telomer Hastie dkk, 5. Teori mutasi DNA mitokondria (mtDNA), mengatakan bahwa telah lama diduga kalau metabolisme energi dan nutrisi yang berlangsung dalam mitokondria berperan penting dalam proses menua.

Manusia dapat dipandang sebagai suatu mesin dengan kehebatan susunan dan ketahanannya. Namun suatu mesin yang tanpa henti-hentinya menunaikan tugas yang menjadi bebannya, cepat atau lambat akhirnya akan mengalami penyusutan, dan akhirnya cacat. Tingkat kecacatan atau kerusakan yang terjadi pada suatu mesin tergantung kompleksitas komposisi mesin tersebut. Derajat paling rendah adalah kerusakan yang tidak dapat dielakkan karena umur suatu bahan dasar dari salah satu komponen, sedangkan tingkat tertinggi adalah kerusakan dari beberapa komponen mesin yang mengampu satu fungsi. Demikian pula yang terjadi pada proses menua, ada tiga tingkatan sampai terjadinya kecacatan atau kerusakan. Kerusakan yang pertama pada tingkat sel, kedua pada tingkat jaringan, dan akhirnya pada tingkat organ. Tingkat kerusakan tertinggi pada apabila terjadi pada berbagai organ yang mengampu satu fungsi. Salah satu contoh yang dapat diibaratkan fungsi pada suatu mesin adalah fungsi homeostasis glukosa.

Toleransi tubuh terhadap glukosa merupakan manifestasi dari tanggung jawab beberapa komponen tubuh yang mengampu satu fungsi, yaitu fungsi ambilan glukosa. Komponen yang dimaksud di atas adalah sel-sel beta pankreas yang menghasilkan hormon insulin, sel-sel jaringan target yang menggunakan glukosa, sistem lain seperti sistem saraf dan peran hormon-hormon lain yang diproduksi oleh berbagai organ seperti glukagon, kortikosteroid, epinefrin dan lain sebagainya. Walaupun demikian kompleksnya fungsi homeostasis glukosa tersebut, tetapi tubuh selalu berusaha untuk mempertahankannya. Namun demikian, seperti halnya mesin, akhirnya terjadi kecacatan yang dapat kita amati dengan timbulnya apa yang disebut gangguan toleransi glukosa (GTG). Dikatakan bahwa 50-92% usia lanjut menderita GTG. Gangguan toleransi glukosa yang timbul pada usia lanjut tersebut, ada yang masuk kriteria toleransi glukosa terganggu, ada yang masuk kriteria diabetes melitus. Hal tersebut menggambarkan adanya penurunan kemampuan ambilan glukosa oleh sel-sel jaringan sasaran, khususnya otot rangka. Seperti disebutkan dalam teori-teori proses menua sebelumnya, kemampuan ambilan glukosa ini tidak lepas dari peran mitokondria, yang merupakan pusat metabolisme energi. Dampak yang ditimbulkan oleh penurunan kemampuan ambilan glukosa tersebut adalah terjadinya kelambatan pembentukan molekul ATP (adenosintrifosfat) sebagai energi siap pakai. Hal ini akan mengakibatkan kelambatan aktivitas dalam sel, jaringan dan akhirnya organ dan manifestasinya dapat terlihat dari penampilan seorang usia lanjut, karena penurunan fungsi sistem muskuloskeletal, neuro-muskuler, dan berbagai penurunan fungsi sistem lain, seperti sistem kardiovaskular dan respirasi.

Proses menua yang berjalan setelah seseorang berusia 30 tahun, secara fisik memberikan akibat terhadap susunan komposisi tubuh. Pada saat umur di bawah 30 tahun, tubuh terdiri atas 61% air, 19% sel solid, 14% lemak, 6% tulang dan mineral. Pada usia lebih dari 65 tahun, komposisi tubuh tersebut berubah menjadi air 53%, sel solid 12%, lemak 30%, sedangkan tulang dan mineral menurun 1% sehingga tinggal 5%. Perubahan fisik karena perubahan komposisi tubuh yang menyertai pertambahan umur umumnya bersifat fisiologis, seperti kulit yang keriput, turunnya tinggi badan, berat badan, kekuatan otot, daya lihat, daya dengar, kemampuan berbagai rasa (*senses*), dan penurunan fungsi berbagai organ termasuk apa yang terjadi terhadap fungsi homeostasis glukosa.

TUA DAN PERUBAHAN HOMEOSTASIS GLUKOSA

Secara garis besar konsentrasi glukosa darah pada orang dewasa normal merupakan manifestasi dari kemampuan sekresi insulin oleh pankreas dan kemampuan ambilan glukosa oleh sel-sel jaringan sasaran. Pada situasi tertentu konsentrasi glukosa darah dipengaruhi oleh berbagai hal, seperti proses glukogenolisis pada saat puasa, glukoneogenesis apabila diperlukan sumber tenaga tambahan karena sumber tenaga dari karbohidrat tidak dapat memenuhi kebutuhan.

Gangguan toleransi glukosa (GTG) adalah suatu keadaan perubahan homeostasis glukosa sehingga didapatkan konsentrasi glukosa darah 2 jam sesudah makan lebih tinggi dari 140 mg/dl. Apabila konsentrasi tersebut lebih tinggi atau sama dengan 200 mg/dl keadaan tersebut dimasukkan dalam kriteria diabetes melitus (DM). WHO2 menyebutkan bahwa tiap kenaikan satu dekade umur, konsentrasi glukosa darah puasa akan naik sekitar 1-2 mg/dl dan 5,6-13 mg/dl pada 2 jam sesudah makan. Morrow dan Halter, mengatakan bahwa KGD 2 jam sesudah pembebanan glukosa sebanyak 75 gram akan naik 15mg/dl tiap penambahan 1 dekade umur apabila seseorang telah melampaui umur 30 tahun. Hal ini didapatkan dari hasil penelitian terhadap 3 kelompok umur, yaitu kelompok umur dekade 4, 5 dan 6. Sampai saat ini, belum ada laporan bagaimana KGD usia di atas 30 tahun pada 3 jam setelah makan atau setelah pembebanan glukosa. Namun demikian Morrow & Halter selanjutnya mengatakan bahwa patofisiologi gangguan toleransi glukosa pada usia lanjut sampai saat ini belum jelas atau dapat dikatakan belum seluruhnya diketahui. Selain faktor intrinsik, faktor ekstrinsik seperti menurunnya ukuran masa tubuh dan naiknya lemak tubuh mengakibatkan kecenderungan timbulnya penurunan aksi insulin pada jaringan sasaran. Timbulnya gangguan toleransi glukosa pada usia lanjut semula oleh sementara ahli diduga karena menurunnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Hal ini didasarkan atas adanya perubahan gambaran histologis pankreas yang diketemukan pada otopsi dari mereka yang meninggal dunia pada usia lanjut. Sedangkan ahli-ahli lain menemukan konsentrasi insulin plasma yang cukup tinggi pada 2 jam setelah pembebanan glukosa 75 gram dengan konsentrasi glukosa yang tinggi pula, oleh karena itu kenaikan konsentrasi glukosa darah 2 jam setelah makan atau setelah pembebanan glukosa pada usia lanjut diduga disebabkan oleh karena adanya resistensi insulin. Kedua pendapat di atas merupakan pendapat yang bersifat kontroversial. Goldberg dan Coon menyebutkan bahwa umur memang sangat erat kaitannya dengan terjadinya kenaikan konsentrasi glukosa darah, sehingga pada golongan umur yang makin tua prevalensi gangguan toleransi glukosa akan meningkat dan demikian pula prevalensi diabetes melitus berdasarkan kriteria yang telah disetujui.

Timbulnya resistensi insulin pada usia lanjut disebabkan oleh 4 faktor yaitu pertama adanya perubahan komposisi tubuh sepeti telah diterangkan sebelumnya. Penurunan jumlah masa otot dari 19% menjadi 12%, disamping peningkatan jumlah jaringan lemak dari 14% menjadi 30%, mengakibatkan menurunnya jumlah serta sensitivitas reseptor insulin. Faktor yang kedua adalah turunnya aktivitas fisik yang akan mengakibatkan penurunan jumlah reseptor insulin yang siap berikatan dengan insulin sehingga kecepatan translokasi GLUT-4 juga menurun. Kedua hal tersebut akan menurunkan baik kecepatan maupun jumlah ambilan glukosa. Ketiga perubahan pola makan pada usia lanjut yang disebabkan oleh berkurangnya gigi geligi sehingga prosentase bahan makanan karbohidrat akan meningkat. Faktor keempat adalah perubahan neuro-hormonal, khususnya *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan *dehydroepandrosteron* (DHEAS) plasma. Konsentras IGF-1 serum turun sampai 50% pada usia lanjut. Penurunan hormon ini akan mengakibatkan penurunan ambilan glukosa karena menurunnya sensitivitas reseptor insulin serta menurunnya aksi insulin. Hal ini didasarkan atas percobaan in vitro serta in vivo bahwa IGF-1 meningkatkan baik ambilan glukosa maupun kecepatan oksidasi. Demikian pula konsentrasi DHEAS plasma menurun pada usia lanjut. Tampaknya penurunan DHEAS tersebut ada kaitannya dengan kenaikan lemak tubuh serta turunnya aktivitas fisik. Hal ini dibuktikan dari hasil penelitian yang menunjukkan bahwa penurunan DHEAS mempunyai hubungan terbalik dengan tingginya konsentrasi insulin plasma puasa. Keempat faktor di atas menunjukkan bahwa kenaikan konsentrasi glukosa darah pada usia lanjut karena resistensi insulin.

Barbieri et al menemukan adanya penurunan resistensi insulin pada usia lanjut umur 90-100. Dari penemuan ini Barbieri et al. mengajukan suatu hipotesis yang isinya bahwa selama proses menua berjalan, terjadi *metabolic age remodeling* yang menumbuhkan age related metabolic adaptation sehingga pada usia lanjut terdapat *age related insulin action* dan *preserved insulin action despite age*. Wasilah pada studi tes toleransi glukosa terhadap usia lanjut sehat tanpa kelainan fungsi hati dan ginjal dengan beban 75 gram yang diikuti sampai jam ke 3, menemukan bahwa konsentrasi glukosa darah rerata usia lanjut sehat tersebut lebih rendah dari konsentrasi glukosa darah puasanya, dengan konsentrasi insulin plasma dalam batas normal puasa. Sedangkan pada saat 2 jam setelah pembebanan masih didapatkan konsentrasi glukosa darah yang lebih tinggi dari 140mg% dengan konsentrasi insulin rerata yang tinggi pula. Hasil tes klem euglikemik menunjukkan bahwa kecepatan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut memang lebih rendah kecepatannya dibanding pada usia muda. Hasil studi tersebut memberikan kesan adanya suatu inefisiensi insulin. bukan resistensi insulin, karena fungsi homeostasis glukosa pada usia lanjut tersebut akhirnya selesai walaupun diselesaikan sampai 3 jam.

Berdasarkan teori proses menua baik teori radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif atau teori mutasi DNA mitokhondria serta hasil penelitian di atas, dapat dikatakan terjadinya perubahan toleransi tubuh terhadap glukosa pada usia lanjut cenderung karena proses pasca reseptor. Penelitian dasar tentang mitokondria sehubungan dengan metabolisme karbohirdat pada usia lanjut sangat diperlukan. Sedangkan di bidang klinis tampaknya perlu difikirkan apakah diagnosis diabetes pada usia lanjut memerlukan hasil konsentrasi glukosa darah 3 jam sesudah makan atau akan tetap seperti konsensus, mengingat bahwa proses menua memang berperan dalam terjadinya perubahan homeostasis glukosa. Hal ini sangat berkaitan dengan pengelolaan yang akan dilakukan, khususnya pada pemberian terapi medikamentosa yang sangat berisiko terjadinya hipoglikemia. Di bidang *Geriatric Medicine* dapat diambil manfaat bahwa pada diabetes usia lanjut tidak harus diketemukan adanya resisitensi insulin, dan dari fakta bahwa pada diabetes usia lanjut terjadi *preserved insulin action despite age* atau *ineficienfy insulin despite age* menggambarkan suatu model gaya hidup yang baik yang merupakan ciri *successful metabolic aging.*

TUA DAN DIABETES MELITUS

Umur ternyata merupakan salah satu faktor yang bersifat mandiri dalam pengaruhnya terhadap perubahan toleransi tubuh terhadap glukosa. Hampir setiap studi epidemiologi baik yang bersifat *cross-sectional* maupun longitudinal menunjukkan bahwa prevalensi gangguan toleransi glukosa dan diabetes meningkat bersama pertambahan umur. Umumnya diabetes orang dewasa hampir 90% masuk diabetes tipe 2. Dari jumlah tersebut dikatakan bahwa 50% adalah pasien berumur lebih dari 60 tahun. Kita menyadari bahwa penyakit diabetes tidak hanya sekedar adanya kenaikan konsentrasi glukosa darah atau hiperglikemia. Selain terjadi gangguan metabolisme gula pada pasien diabetes mengalami juga gangguan metabolisme lipid, sering disertai kenaikan berat badan sampai terjadinya obesitas dan tidak sedikit pula timbul gejala hipertensi. Kalau keadaan tersebut didapatkan pada seorang diabetes maka yang kita hadapi adalah seorang pasien sindroma metabolik. Patofisiologi diabetes tipe 2 secara garis besar disebabkan oleh kegagalan kelenjar pankreas dalam memproduksi insulin dan/atau terjadinya resistensi insulin baik pada hati maupun pada jaringan sasaran. Kedua hal tersebut mengakibatkan kegagalan hati dalam meregulasi pelepasan glukosa dan menyebabkan ketidakmampuan jaringan otot serta jaringan lemak dalam tugas ambilan glukosa. Sampai saat ini masih merupakan pendapat yang bersifat kontroversi antara kemungkinan penyebab diabetes usia lanjut. Apakah suatu resistensi insulin, inefisiensi insulin atau penurunan produksi insulin? Penyebab tersebut memang akan memberikan penanganan yang agak berbeda modelnya, walaupun dasar dan tujuannya sama. Perlu ditentukan dahulu apakah diabetes yang diderita usia lanjut memang dimulai sejak waktu dewasa, atau baru diderita pada saat menjelang/ sudah tua (usia lanjut)?

Untuk menentukan apakah diabetes usia lanjut baru timbul pada saat tua, pendekatan selalu dimulai dengan anamnesis, yaitu tidak adanya gejala klasik seperti poliuri polidipsi dan polivagi. Demikian pula gejala komplikasi seperti neuropati, retinopati dan lain sebagainya, umumnya bias dengan perubahan fisik karena proses menua, oleh karena itu memerlukan konfirmasi pemeriksaan fisik, kalau perlu dengan pemeriksaan penunjang. Pada pemeriksaan fisis, pasien diabetes yang timbul pada usia lanjut dikatakan kebanyakan tidak diketemukan adanya kelainan-kelainan yang sehubungan dengan diabetes seperti misalnya kaki diabetes serta tumbuhnya jamur pada tempat-tempat tertentu. Konsentrasi glukosa darah, sampai saat ini baik diabetes usia lanjut yang diderita sejak muda atau timbul setelah tua, kriteria yang dipakai adalah konsentrasi glukosa darah puasa >126 mg% menurut *American Diabetes Association.* Sedangkan menurut WHO konsentrasi glukosa darah puasa >140 mg% dan/ atau 2 jam sesudah makan >200 mg%. Oleh karena itu pemeriksaan konsentrasi insulin plasma baik pada saat puasa dan 2 jam sesudah makan sangat membantu untuk menentukan penyebab diagnosis tersebut, apakah produksi insulin yang menurun atau resistensi insulin. Namun di Indonesia pemeriksaan insulin atau peptida-C belum lazim dilakukan untuk pendukung diagnosis. Berdasarkan hasil penelitian Wasilah, bahwa konsentrasi glukosa darah rerata usia lanjut pada 3 jam setelah pembebanan glukosa, tanpa perlakuan apapun menurun sendiri sampai setinggi sebelum pembebanan glukosa, walaupun pada 2 jam sesudah pembebanan masuk kriteria gangguan toleransi glukosa. Hal ini memberikan kesan bahwa pada usia lanjut terjadi inefisiensi insulin. Oleh karena itu apakah prosedur pemeriksaan 3 jam sesudah makan dapat dipertimbangkan guna menentukan apakah diabetes pada usia lanjut tersebut disebabkan oleh resistensi insulin atau karena inefisiensi insulin. Hal ini akan lebih mendasar lagi apabila dilakukan pemeriksaan insulin basal guna mendukung penilaian adanya resistensi insulin. Semua itu sangat penting untuk mempertimbangkan pemberian terapi farmakologis, agar kemungkinan terjadinya hipoglikemiaa dapat dihindari.

Mengingat pola makan dan pola hidup usia lanjut sudah berbeda dengan usia muda, maka terapi diet dan latihan tidak dapat diharapkan sebagaimana mestinya. Namun demikian, bagaimanapun juga konsentrasi glukosa darah kapan saja lebih dari 165 mg% baik akut maupun kronis akan memudahkan timbulnya berbagai gangguan, antara lain hemoreologi, vaskular atau neuropati. Oleh karena itu apabila konsentrasi glukosa darah seorang usia lanjut sewaktu atau 2 jam pasca makan melampaui kriteria konsensus diagnosis diabetes, tentu saja hal ini akan membawa konsekuensi pemberian terapi. Menurut Orimo indikasi pengobatan diabetes usia lanjut apabila konsentrasi glukosa darah puasa sama atau lebih dari 140 mg%, atau HbA1C sama atau lebih dari 7%, atau konsentrasi glukosa darah 2 jam pasca makan setinggi 250 mg% dan pasien memperlihatkan adanya retinopati diabetik atau mikroalbuminuria. Lain halnya dengan pendapat dari Edelman & Chau indikasi pengobatan diabetes pada usia lanjut memakai dasar kriteria ADA (*American Diabetes Association*) Mengingat farmakokinetik dan farmakodinamik obat pada usia lanjut mengalami perubahan, serta terjadinya perubahan komposisi tubuh, maka dianjurkan dosis obat yang diberikan dimulai dengan dosis rendah dan kenaikannya dilakukan secara lambat baik mengenai dosis maupun waktu (*start low go slow*). Pemilihan obat didasarkan atas kasus perkasus, bisa dengan guar gum (belum beredar di Indonesia), alpha glucosidase inhibitor (acarbose), bisa dengan biguanide (metformin) dan dapat juga dengan sulfonilurea. Acarbose dan metformin umumnya diberikan bersama dengan waktu makan, sedangkan usia lanjut pola makan sering mengalami perubahan, baik waktu, jumlah maupun frekuensi. Mana yang makan pokok dan mana yang makan tambahan sulit dibedakan. Oleh karena itu pemberian acarbose atau metformin masih memerlukan pertimbangan pula. Untuk sulfonilurea perlu dipilih yang mempunyai sifat menaikkan sensitivitas insulin di perifir, efek hipoglikemik yang rendah, meningkatkan glikogen sintase dan menurunkan pembentukan glukosa hepatik. Saat ini telah banyak sulfonilurea generasi kedua yang dibuat sedemikian rupa sehingga dapat mengatur konsentrasi insulin yang alami. Obat-obat tersebut diharapkan lebih aman bagi kedua jenis diabetes pada usia lanjut. Khusus diabetes usia lanjut yang dimulai sejak umur lebih muda prinsipnya sama dengan diabetes tipe 2, obat yang telah dipakai dan cocok dapat dilanjutkan, hanya dosis mungkin perlu diturunkan mengingat protein binding drug pada usia lanjut sangat menurun, agar tidak sampai terjadi hipoglikemiaa. Dari pembicaraan di atas tampaknya perlu dipertimbangkan suatu konsensus khusus dalam menangani pasien diabetes usia lanjut.

KESIMPULAN

Diabetes melitus usia lanjut, prevalensinya semakin meningkat. Hal ini disebabkan oleh karena jumlah usia lanjut yang makin meningkat pula. Jumlah pasien diabetes usia lanjut terdiri atas pasien diabetes yang telah dimulai sejak muda, karena umur harapan hidup yang makin tinggi sebagai dampak kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi dan pasien diabetes yang timbul karena pertambahan usia. Patofisiologi diabetes yang timbul pada usia lanjut belum dapat diterangkan seluruhnya, namun dapat didasarkan atas faktor-faktor yang muncul oleh perubahan proses menuanya sendiri. Faktor-faktor tersebut antara lain perubahan komposisi tubuh, menurunnya aktivitas fisik, perubahan *life-style*,faktor perubahan neuro-hormonal khususnya penurunan konsentrasi DHES dan IGF-1 plasma, serta meningkatnya stres oksidatif. Pada usia lanjut diduga terjadi *age related metabolic adaptation*, oleh karena itu munculnya diabetes pada usia lanjut kemungkinan karena *age related insulin resistance* atau *age related insulin inefficiency* sebagai hasil dari preserved insulin action despite age. Berdasarkan hal tersebut maka pada diabetes usia lanjut tidak harus diketemukan adanya resistensi insulin, sehingga seorang usia lanjut sehat merupakan contoh model gaya hidup dari *successful metabolic aging*. Dasar diagnosis diabetes usia lanjut perlu dikembangkan, serta perlu modifikasi terapi dari konsensus-konsensus yang telah ada.

REFERENSI

Aguilar-Salinas CA,Garcia-Garcia E, Lerman-Garber I, Perez FJG, Rull JA. Making Things Easier Is Not So Easy. The 1997

American Diabetes Association Criteria and Glucose Tolerance. Diabetes Care 1998;21:1027-8.

Askandar Tjokropawiro, Diabetes Mellitus: Kapita Selekta-1999A (DM-Praktis dan OHO dalam Menyongsong Milenium Baru). Kumpulan Naskah Lengkap Simposium Diabetes Mellitus 1999;1-45

Barbieri M, Rizzo MR, Manzella D, Paulisso G. Age-related insulin resistance: is it an obligatory finding? The lesson from healthy centerians. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:19-26.

Brocklehurst JC & Allen SC. Theory on the nature of aging. Dalam Geriatric Medicine for Student, 3rd ed. London New York: Churchill Livingstone; 1987: 3-12.

Broughton DL, Taylor R. Deterioration of Glucose Tolerance with Age: The Role of Insulin Resistance. Age and Ageing, 1991:20:221-225.

Carter RJM. Energy metabolism, nutrition and ageing. Congress of Gerontology. Austr J Ageing (Suppl), 1997;17 (1):56-9.

Chechade JM and Mooradian AD. Drug therapy: Current and Emerging Agents, in Sinclair AJ & Finucane P (Eds.) Diabetes in Old Age, 2nd ed. John Wiley & Son LTD Chichester New York Singapore, 2001: 199-214.

Cox HG. Later Life. The Reality of aging. 2nd ed. New Yersey: Prentice-Hall, Englewood Cliffs; 1988.p. 1-21.

Cox GH, Cortright RN, Dohm GL, et al. Effect of aging on response to exercise training in humans: Skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. J Appl Physiol 1999;86: 2019-25.

Cusi K, De Fronzo RA. Treatment of NIDDM, IDDM and other insulin resistant state with IGF-1. Physiological and clinical considerations. Diabetes Rev 1995;3: 206-36.

Davidson, MB. The effect of aging on carbohydrate metabolism. A. review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in elderly. Metabolism 1979;28: 688-705.

Davidson, MB. Diabetes Mellitus Diagnosis and Treatment. New York Brisbane Toronto: A Wiley Medical Publication John & Sons; 1981.p. 3-24.

deFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. Diabetes, 1979; 28:1095-101.

Dimitriadis G, Parry-Billing M, Bevan S, et al. Effect of insulin like growth factor 1 on the rates of glucose transport and utilisation in rat skeletal muscle in vitro. Biochem J 1992, 285:269-74.

Ebeling P, Kolvisto PA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. Lancet 1994;343:1479-81.

Edelman SV and Chau D. Clinical Management of Diabetes in the Elderly. Clinical Diabetes 2001;19(4):172-75.

Fink R.I. Mechanism of insulin resistance on aging. J. Clin. Invest. 1983: 71:1523-1535

Finucane P & Popplewell P. Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Regulation in Old Age: The Scale of the Problem. In Sinclair AJ, Finucane P (Eds.) Diabetes in Old Age, 2nd ed. New York Singapoe Toronto: John Wiley & Sons, LTD Chichester; 2001.p. 3-14.

Goldberg, AP & Coon PJ. Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism in the Elderly dalam W. R. Hazzard, E. L. Bierman, J. P. Blass, W. H. Ettinger Jr., J. B. Halter (Eds.), R. Andres (Ed.Em.) Principle of Geriatric Medicine and Gerontology, 3rd ed. International Ed. New York Paris Sydney Tokyo: McGraw-Hill, Inc; 1994.p. 825-43.

Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen I, et al. Decreased testosteron and dehydroepiandrosterone sulfate cocentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. Metabolism 1994;43: 599-603.

Haffner SM, Valdez RA,. Endogenous sex hormones: impact on lipids, lipoproteins and insulin. Am J Med 1995;98 (Suppl. 1A): 40S-47S.

Hall DA. Theory of Ageing, The Biomedical Basic of Gerontology, 1984: 18-47

Harmon D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol, 1956;11:298.

Hart RW, and Setlow RB. Correlation between deoxyribonucleic acid excision repair and lifespan in a number of mammalian species. Proc Natl Acad Sci USA, 1974;71:2169.

Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing . Nature, 1990;346:866.

Katz F; Dube D. and Calkins E. Aging and Disease. Dalam Calkin E, Davis PJ, and Ford AB (Eds.) The Practice of Geriatrics. Philadelphia London Toronto: WB Saunders Company; 1986.p.1-2.

Kramer AM & Schrier RW. Demographic, Social, and Economic Issues. Dalam R. W. Schrier (Ed.) Geriatric Medicine. Philadelphia London Toronto: W. B. Saunders Company; 1990.p.1-10.

Meneilly GS. Pathophysiology of Diabetes in the Elderly in Sinclair AJ & Finucane P (Eds.) Diabetes in Old Age, 2nd ed. New York Singapore: John Wiley & Son LTD Chichester; 2001.p.17-23.

Merriman A. Handbook of International Geriatric Medicine. Singapore Hongkong New Delhi Boston Auckland: PG Publishing; 1989.p.117-123.

Morrow LA and Halter JB. Treatment of the Elderly with Diabetes Mellitus dalam CR Kahn &CG Weir (Eds.) Joslin's Diabetes Mellitus 13th ed. Philadelphia London Tokyo: Lea & Febriger, A Waverly Company; 1994.p.552-559.

Miller RA. The biology of aging and longevity. In: Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger Jr. WH, Halter JB (eds.) Principle of Geriatric Medicine and Gerontology, 3rd ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1994.p.3-18.

O'Sullivan, J.B. & Mahan, C. Relationship of age to diagnostic blood glucose level. Diabetes 1969; 28:1039- 1042.

Orimo H. Management of diabetes mellitus in the elderly. Asian Med. J. 1997:40(6):310-315.

Ramachandran A, Snehalatha C, Syiamak P, Vijay V & Viswanathan M. High prevalence of NIDDM & IGT in an Elderly South Indian population with low rates of Obesity. Diabetes Care, 1994,Oct.; 17(10):1190-2.

Razay G & Wilcock GK. Hyperinsulinemia and Alzheimer Disease. Age and Ageing, 1994;Sep.23(5):396-9.

Sell DR, Monnier VM. End-stage renal disease and diabetes catalyze the formation of a pentose-derived cross-link from aging human collagen. J Clin Invest 1990;85:380.

Sinha B and Nattras SS. Efficacy of New Drug Therapies for Diabetes in Elderly. Annals of Long-Term Care 2001;9(6):23-9.

Walker M. Obesity, Insulin Resistance and its link to Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Metabolism, 1995:Sep. 44 (9 Suppl.3):18-20.

Wasilah-Rochmah. Hubungan antara Konsentrasi Insulin dan Kadar Glukosa Plasma Darah pada Golongan Lanjut usia, Laporan penelitian DPP UGM.1994.

Wasilah-Rochmah. Gangguan toleransi glukosa pada usia lanjut laki-laki: Kajian pengaruh pembebanan glukosa terhadap sekresi insulin dan peran insulin dalam ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran (in vivo). Desertasi Universitas Gadjah Mada, 2002.

WHO Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 727. 1985.

Williams DP, Boyden TW, Pamenter RW, et al. Relationship of body fat percentage and fat distribution with dehydroepiandrosterone sulfat in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1993;77: 80-5.

317

DIABETES MELITUS GESTASIONAL

John M.F. Adam, Dyah Purnamasari

PENDAHULUAN

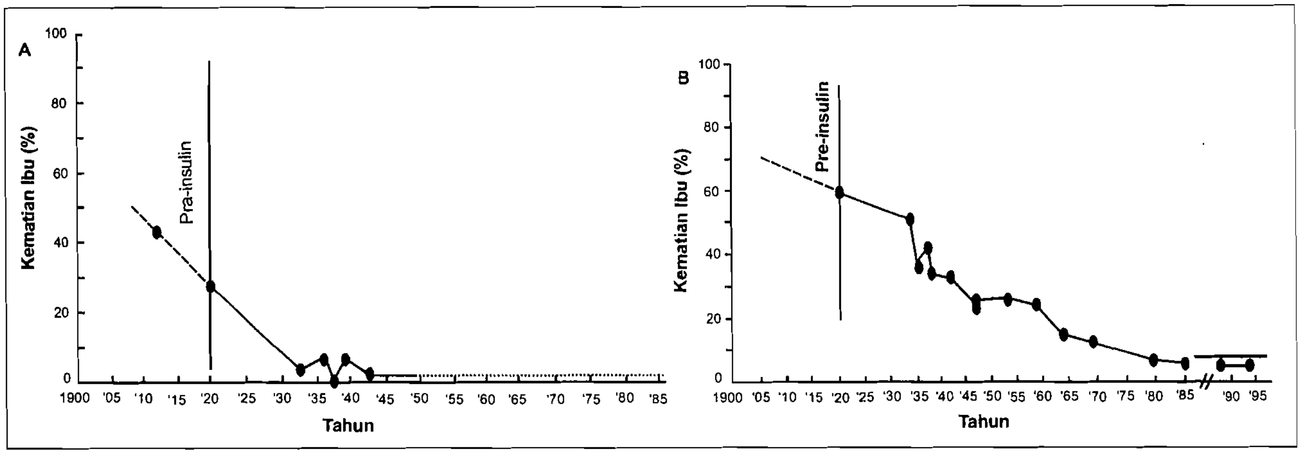
Publikasi pertama mengenai diabetes melitus dan kehamilan dilaporkan oleh Duncan pada tahun l982 yang melaporkan sebanyak 22 wanita diabetes melitus hamil. Peel dkk pada tahun 1909 mengumpulkan 66 kasus diabetes melitus hamil, dimana 22% di antaranya meninggal saat hamil atau 1-2 minggu setelah persalinan. Seperdelapan dari kehamilan berakhir dengan abortus, sedang sepertiga dari kehamilan aterm melahirkan bayi yang mati. Kecenderungan kematian ibu dan janin yang tinggi berkurang setelah ditemukan insulin pada tahun 1922. Setelah era insulin angka kematian ibu menurun dengan mencolok, dari 45% menurun sampai hanya 2% (gambar1). Namun demikian angka kematian perinatal menurun sangat lambat, dari angka kematian sekitar 80% menurun sampai mencapai sekitar 3-5% di sentra yang maju.

Menurunnya angka kematian perinatal disebabkan karena penatalaksanaan diabetes melitus yang semakin baik, antara lain melalui penatalaksanaan terpadu, adanya insulin jenis baru, dan diperkenalkannya cara memantau glukosa darah sendiri oleh pasien untuk mencapai kendali glikemik yang ketat. Pada saat ini di sentra yang maju pasien diabetes melitus hamil diperlakukan sebagai kehamilan dengan risiko tinggi, karena itu perlu penatalaksanaan terpadu antara ahli penyakit dalam/ endokrinologis, ahli obstetri-ginekologi, dan ahli gizi. Dengan penatalaksanaan diabetes melitus yang semakin baik, komplikasi perinatal akan lebih ditentukan oleh keadaan normoglikemi sebelum dan selama hamil.

DEFINISI DAN PREVALENSI

Secara umum, DM pada kehamilan dibagi menjadi dua kelompok yaitu 1) DM yang memang sudah diketahui sebelumnya dan kemudian menjadi hamil (Diabetes Melitus Hamil/ DMH/ DM pragestasional) dan 2) DM yang baru ditemukan saat hamil (Diabetes Melitus Gestasional/ DMG). Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai suatu intoleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali ditemukan pada saat hamil. Definisi ini berlaku dengan tidak memandang apakah pasien diabetes melitus hamil yang mendapat terapi insulin atau diet saja, juga apabila pada pasca persalinan keadaan intoleransi glukosa masih menetap. Demikian pula ada kemungkinan pasien tersebut sebelum hamil sudah terjadi intoleransi glukosa. Meskipun memiliki perbedaan pada awal perjalanan penyakitnya, baik penyandang DM tipe 1 dan 2 yang hamil maupun DMG memiliki penatalaksanaan yang kurang lebih sama.

Prevalensi diabetes melitus gestasional sangat bervariasi dari 1–14%, tergantung dari subyek yang diteliti dan terutama dari kriteria diagnosis yang digunakan. Dengan menggunakan kriteria yang sama yaitu yang digunakan oleh *American Diabetes Association* prevalensi berkisar antara 2–3%. Penelitian di Makassar menggunakan kriteria yang sedikit berbeda melaporkan angka prevalensi sebesar 2,0%. Ksanti melakukan studi retrospektif pada 37 wanita hamil yang dikelola sebagai DMG di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dalam rentang tahun 2000-2003. DMG lebih banyak didapatkan pada usia di atas 32 tahun dan lebih dari 50% memiliki riwayat keluarga DM. Pada kelompok DMG dengan hasil pemeriksaan TTGO menunjukkan TGT (3 dari 37 subyek), semuanya dapat terkendali dengan pengaturan diet saja. Sedangkan pada kelompok yang memenuhi kriteria DM pada pemeriksaan awal (18 dari 37 subyek), sebanyak 70% mendapat terapi insulin. Sedangkan pada kelompok DMG yang meragukan (tidak memenuhi kriteria diagnosis ADA 1997 maupun Perkeni 2002 untuk DMG), sebanyak 80% dikelola dengan pengaturan diet saja. Tidak ada pemakaian insulin analog pada periode tersebut.



Gambar 1. Gambar A memperlihatkan penurunan kematian ibu yang tajam setelah era insulin, dan gambar B tampak penurunan kematian perinatal yang lebih lambat setelah era insulin dibandingkan dengan kematian ibu

PATOFISIOLOGI

Pada kehamilan terjadi resistensi insulin fisiologis akibat peningkatan hormon-hormon kehamilan *(human placental lactogen*/HPL, progesterone, kortisol, prolaktin) yang mencapai puncaknya pada trimester ketiga kehamilan. Tidak berbeda pada patofisiologi DM tipe 2, pada DMG juga terjadi gangguan sekresi sel beta pankreas. Kegagalan sel beta ini dipikirkan karena beberapa hal diantaranya: 1) autoimun, 2) kelainan genetik dan 3) resistensi insulin kronik. Studi oleh Xiang melaporkan bahwa pada wanita dengan DMG mengalami gangguan kompensasi produksi insulin oleh sel beta sebesar 67% dibandingkan kehamilan normal. Ada sebagian kecil populasi wanita ini yang *anti-body isclet cell* (1,6-3,8%). Sedangkan sekitar 5% dari populasi DMG diketahui memiliki gangguan sel beta akibat defek pada sel beta seperti mutasi pada glukokinase.

Resistensi insulin selama kehamilan merupakan mekanisme adaptif tubuh untuk menjaga asupan nutrisi ke janin. Resistensi insulin kronik sudah terjadi sebelum kehamilan pada ibu-ibu dengan obesitas. Kebanyakan wanita dengan DMG memiliki kedua jenis resistensi insulin ini yaitu kronik dan fisiologis sehingga resistensi insulinnya biasanya lebih berat dibandingkan kehamilan normal. Kondisi ini akan membaik segera setelah partus dan akan kembali ke kondisi awal setelah selesai masa nifas, dimana konsentrasi HPL sudah kembali seperti awal.

PENJARINGAN DAN DIAGNOSIS

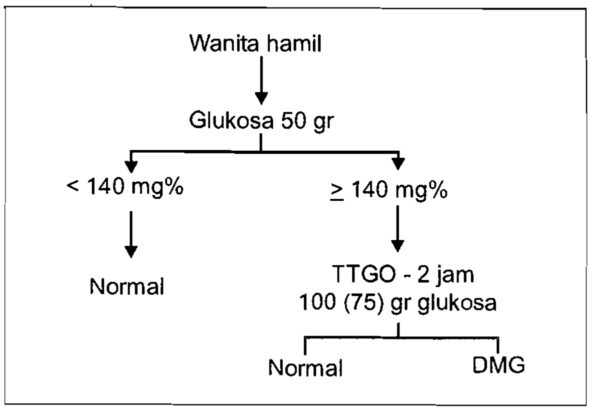
Berbeda dengan diabetes melitus yang sudah mempunyai keseragaman kriteria diagnosis, diabetes melitus gestasional sampai saat ini belum ada kesepakatan mengenai kriteria diagnosis mana yang harus digunakan. Pada saat ini terdapat dua kriteria diagnosis yaitu yang banyak dipakai diperkenalkan oleh *American Diabetes Association* dan umumnya digunakan di negara Amerika Utara, dan kriteria diagnosis dari WHO yang banyak digunakan di luar Amerika Utara.

Kriteria *American Diabetes Association*

American Diabetes Association menggunakan skrining diabetes melitus gestasional melalui pemeriksaan glukosa darah dua tahap. Tahap pertama dikenal dengan nama tes tantangan glukosa yang merupakan tes skrining. Pada semua wanita hamil yang datang di klinik diberikan minum glukosa sebanyak 50 gram kemudian diambil contoh darah satu jam kemudian. Hasil glukosa darah (umumnya contoh darah adalah plasma vena) >140 mg/dl disebut tes tantangan positif dan harus dilanjutkan dengan tahap kedua yaitu tes toleransi glukosa oral. Untuk tes toleransi glukosa oral harus dipersiapkan sama dengan pada pemeriksaan bukan pada wanita hamil. Perlu diingat apabila pada pemeriksaan awal ditemukan konsentrasi glukosa plasma puasa >126 mg/dl atau glukosa plasma sewaktu >200 mg/dl, maka mereka hanya dilakukan pengulangan tes darah, apabila hasilnya sama maka diagnosis diabetes melitus sudah dapat ditegakkan dan tidak diperlukan lagi pemeriksaan tes toleransi glukosa oral.

Untuk tes toleransi glukosa oral *American Diabetes Association* mengusulkan dua jenis tes yaitu yang disebut tes toleransi glukosa oral tiga jam, dan tes toleransi glukosa oral dua jam. Perbedaan utama ialah jumlah beban glukosa, yaitu pada yang tiga jam menggunakan beban glukosa 100 gram sedang yang pada dua jam hanya 75 gram (Gambar 2).

Penilaian hasil tes toleransi glukosa oral untuk menyatakan diabetes melitus gestasional, baik untuk tes toleransi glukosa tiga jam maupun yang hanya dua jam berlaku sama yaitu ditemukannya dua atau lebih angka yang abnormal (Tabel 1).



Gambar 2. Tes toleransi glukosa oral 2 jam dengan beban glukosa 75 g

Tabel 1. Penilaian Hasil Tes Toleransi Glukosa Oral 3 Jam dengan Beban Glukosa 100 g, dan 2 Jam dengan Beban Glukosa 75 gr

Hasil tes toleransi glukosa oral 3 jam dengan beban glukosa 100 gr (mg/dl)		Hasil tes toleransi glukosa oral 2 jam dengan beban glukosa 100 gr (mg/dl)	
Puasa	95	Puasa	95
1 – jam	180	1 – jam	180
2 – jam	155	2 – jam	155
3 – jam	140		

Diagnosis diabetes melitus gestasional ditegakkan apabila ditemukan dua atau lebih angka yang abnormal

Kriteria Diagnosis Menurut WHO

WHO dalam buku *Diagnosis and classification of diabetes mellitus* tahun 1999 menganjurkan untuk diagnosis diabetes melitus gestasional harus dilakukan tes toleransi glukosa oral dengan beban glukosa 75 gram. Kriteria diagnosis sama dengan yang bukan wanita hamil yaitu puasa >126 mg/dl dan dua jam pasca beban >200 mg/dl, dengan tambahan mereka yang tergolong toleransi glukosa terganggu didiagnosis juga sebagai diabetes melitus gestasional. (Tabel 2).

Dinyatakan diabetes melitus gestasional bila glukosa plasma puasa >126 mg/dl dan/atau 2 jam setelah beban glukosa >200 mg. atau toleransi glukosa terganggu.

Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. World Health Organization, Geneva 1999 (Tech Rep Ser 894).

Tabel 2. Nilai Glukosa Plasma Puasa dan Tes Toleransi Glukosa Oral dengan Beban Glukosa 75 Gram

Glukosa plasma puasa	
Normal	<110 mg/dl
Glukosa puasa terganggu	≥110 mg/dl - <126 mg/dl
Diabetes melitus	≥126 mg/dl
Glukosa plasma 2 jam setelah pemberian 75 gram glukosa oral	
Normal	<140 mg/dl
Toleransi glukosa terganggu	≥140 mg/dl-<200 mg/dl sedang puasa <126 mg/dl
Diabetes melitus	≥200 mg/dl

Dinyatakan diabetes melitus gestasional bila glukosa plasma puasa > 126 mg/dl dan/atau 2 jam setelah beban glukosa > 200 mg. atau toleransi glukosa terganggu. *Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. World Health Organization, Geneva 1999 (Tech Rep Ser 894)*

Siapa yang Harus Diskrining dan Kapan Harus Diskrining

Wanita dengan diabetes melitus gestasional hampir tidak pernah memberikan keluhan, sehingga perlu dilakukan skrining. Oleh karena hanya sekitar 3-4% dari wanita hamil yang menjadi diabetes melitus gestasional, menjadi pertanyaan apakah semua wanita hamil harus dilakukan skrining untuk diabetes melitus gestasional atau hanya pada mereka yang dikelompokkan sebagai risiko tinggi. Penelitian di Makassar oleh Adam dari 2074 wanita hamil yang diskrining ditemukan prevalensi 3,0% pada mereka yang berisiko tinggi dan hanya 1,2% pada mereka yang tanpa risiko. Sebaiknya semua wanita hamil harus dilakukan skrining untuk diabetes melitus gestasional. Beberapa klinik menganjurkan skrining diabetes melitus gestasional hanya dilakukan pada mereka dengan risiko tinggi diabetes melitus gestasional. Pada mereka dengan risiko tinggi, skrining sebaiknya sudah dimulai pada saat pertama kali datang ke klinik tanpa memandang umur kehamilan. Apabila hasil tes normal, maka perlu dilakukan tes ulangan pada minggu kehamilan antara 24-28 minggu. Sedang pada mereka yang tidak berisiko tinggi tidak perlu dilakukan skrining.

Faktor risiko DMG yang dikenal adalah:

a. Faktor risiko obstetri
   Riwayat keguguran beberapa kali
   Riwayat melahirkan bayi meninggal tanpa sebab jelas
   Riwayat melahirkan bayi dengan cacat bawaan
   Riwayat melahirkan bayi >4000 gram
   Riwayat pre eklamsia
   Polihidramnion

b. Riwayat umum
   Usia saat hamil >30 tahun
   Riwayat DM dalam keluarga
   Riwayat DMG pada kehamilan sebelumnya
   Infeksi saluran kemih berulang saat hamil

Di Indonesia, untuk dapat meningkatkan diagnosis lebih baik, Perkeni menyarankan untuk melakukan penapisan pada semua ibu hamil pada pertemuan pertama dan mengulanginya pada usia kehamilan 26-28 minggu apabila hasilnya negatif.

Perkeni memodifikasi cara yang dianjurkan WHO dengan menganjurkan pemeriksaan TTGO menggunakan 75 gram glukosa dan penegakan diagnosis cukup melihat hasil pemeriksaan glukosa darah 2 jam pasca pembebanan glukosa. Seperti yang tercantum pada consensus Perkeni 2006, persiapan TTGO adalah sebagai berikut:

- Tiga hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa.
- Berpuasa paling sedikit delapan jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan.
- Diberikan glukosa 75 gram yang dilarutkan dalam 250 ml air dan diminum dalam waktu lima menit.
- Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan dua jam setelah minum larutan glukosa selesai
- Diperiksa konsentrasi glukosa darah 2 jam sesudah beban glukosa
- Selama proses pemeriksaan subyek yang diperiksa tetap beristirahat dan tidak merokok.

Hasil pemeriksan TTGO dibagi menjadi 3 yaitu:

- Glukosa darah 2 jam <140 mg/dL = normal
- Glukosa darah 2 jam 140 - <200 mg/dL = TGT
- Glukosa darah 2 jam >200 mg/dL = DM

Pada kehamilan, subyek dengan hasil pemeriksaan TTGO menunjukkan TGT akan dikelola sebagai DMG.

PENATALAKSANAAN DAN TARGET PENGENDALIAN

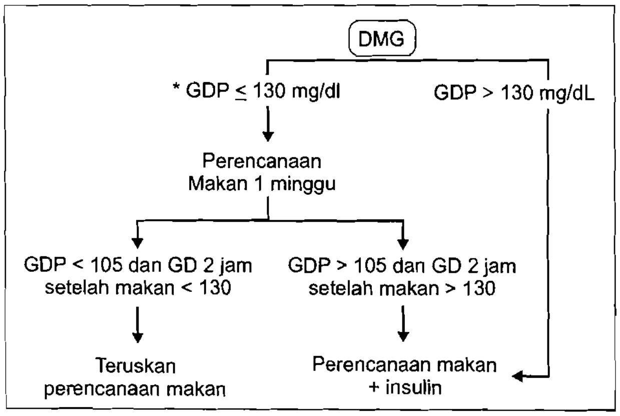
Penatalaksanaan DMG sebaiknya dilaksanakan secara terpadu oleh spesialis penyakit dalam, spesialis obstetric ginekologi, ahli gizi dan spesialis anak. Tujuan penatalaksanaan adalah untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian ibu, kesakitan dan kematian perinatal. Penggunaan obat hipoglikemi oral sejauh ini tidak direkomendasikan. Beberapa ahli tidak mutlak melarang penggunaan OHO pada kehamilan untuk daerah-daerah terpencil dengan fasilitas kurang dan belum ada insulin.

Penatalaksanaan harus dimulai dengan terapi nutrisi medik yang diatur oleh ahli gizi. Secara umum, pada trimester pertama tidak diperlukan penambahan asupan kalori. Sedangkan pada ibu hamil dengan berat badan normal secara umum memerlukan tambahan 300 kcal pada trimester kedua dan ketiga. Jumlah kalori yang dianjurkan adalah 30 kcal/berat badan saat hamil. Pada mereka yang obes dengan indeks massa tubuh >30 kg/m^2 maka pembatasan kalori perlu dilakukan yaitu jumlah kalori hanya 25 kcal/ kg berat badan. Asupan karbohidrat sebaiknya terbagi sepanjang hari untuk mencegah ketonemia yang berdampak pada perkembangan kognitif bayi.

Aktivitas fisik selama kehamilan sempat menjadi topik yang kontroversial karena beberapa tipe olah raga seperti sepeda ergometer, senam erobik dan treadmill dapat memicu kontraksi uterus. Para ahli menyarankan pada setiap ibu hamil yang sedang berolah raga untuk meraba perut selama berolah raga agar dapat mendeteksi kontraksi subklinis dan bila ada segera menghentikan olah raganya. Namun, mengingat dampak positif yang didapat dengan berolah raga (penurunan A1c, glukosa puasadan 1 jam post prandial), ADA menyarankan untuk melanjutkan aktifits fisik sedang pada ibu hamil tanpa kontraindikasi medis maupun obstetrik.

Sasaran glukosa darah yang ingin dicapai adalah konsentrasi glukosa plasma puasa puasa <105 mg/dl dan dua jam setelah makan <120 mg/dl. Apabila sasaran tersebut tidak tercapai maka perlu ditambahkan insulin. Beberapa klinik menganjurkan apabila konsentrasi glukosa plasma puasa >130 mg/dl dapat segera dimulai dengan insulin (Gambar 3).

Jenis insulin yang dipakai adalah insulin human. Insulin analog belum dianjurkan untuk wanita hamil mengingat struktur asam aminonya berbeda dengan insulin human. Perbedaan struktur ini menimbulkan perbedaan afinitas antara insulin analog dan insulin human terhadap reseptor


DMG
* GDP ≤ 130 mg/dl
GDP > 130 mg/dL
Perencanaan Makan 1 minggu
GDP < 105 dan GD 2 jam setelah makan < 130
GDP > 105 dan GD 2 jam setelah makan > 130
Teruskan perencanaan makan
Perencanaan makan + insulin

Gambar 3. Bagan penatalaksanaan diabetes melitus gestasional insulin dan reseptor IGF-1. Mengingat kerja Human Placental Lactogen (HPL) melalui reseptor IGF-1, maka perubahan afinitas ini dikhawatirkan dapat mempengaruhi janin atau kehamilan. Beberapa studi tentang pemakaian insulin lispro menunjukkan dapat memperbaiki profil glikemia dengan episode hipoglikemia yang lebih sedikit, pada usia kehamilan 14-32 minggu. Namun dirasa masih perlu penelitian jangka penjang untuk menilai keamanannya pada kehamilan dan FDA mengkategorikan keamanannya di tingkat B.

Dosis dan frekuensi pemberian insulin sangat tergantung dari karakteristik rerata konsentrasi glukosa darah setiap pasien. Berbeda dengan diabetes hamil pragestasional, pemberian insulin pada diabetes melitus gestasional selain dosis yang lebih rendah juga frekuensi pemberian lebih sederhana. Pemberian insulin kombinasi kerja singkat dan kerja sedang seperti Mixtard (Novo-Nordik) atau Humulin 30-70 (Eli Lilly) dilaporkan sangat berhasil.

Kendali glikemik ketat sangat dibutuhkan pada semua wanita diabetes melitus dengan kehamilan. Penting sekali memantau glukosa darah sendiri oleh pasien di rumah, terutama pada mereka yang mendapat suntikan insulin. Pasien perlu dibekali dengan alat meter (*Reflectance meter*) untuk memantau glukosa darah sendiri di rumah. Penggunaan HbA1c sebagai pemantauan belum menunjukkan dampak yang signifikan dalam kendali glukosa darah.

KOMPLIKASI PADA IBU DAN ANAK

Dibandingkan dengan diabetes melitus pragestasional, komplikasi pada ibu hamil diabetes melitus gestasional sangat kurang. Komplikasi dapat mengenai baik ibu maupun bayinya. Komplikasi yang dapat ditemukan pada ibu antara lain preeklamsi, infeksi saluran kemih, persalinan seksio sesaria, dan trauma persalinan akibat bayi besar. Hasil penelitiain di Ujung Pandang dari 40 pasien diabetes melitus gestasional yang dipantau selama 3,5 tahun, seksio sesaria dilakukan sebanyak 17,5%.

Komplikasi pada bayi antara lain makrosomia, hambatan pertumbuhan janin, cacat bawaan, hipoglikemia, hipokalsemia dan hipomagnesemia, hiperbilirubinemia, polisitemia hiperviskositas, sindrom gawat napas neonatal. Komplikasi yang paling sering adalah terjadinya makrosomia, hal ini mungkin karena pada umumnya diabetes melitus gestasional didiagnosis agak terlambat terutama di negara kita.

Selain komplikasi jangka pendek, juga terdapat komplikasi jangka panjang. Pada anak, dapat terjadi gangguan toleransi glukosa, diabetes dan obesitas, sedangkan pada ibu adalah gangguan toleransi glukosa sampai DM.

PEMANTAUAN PASCA PERSALINAN

Mestman et al (1972) meneliti kekerapan kejadian gangguan toleransi glukosa pasca persalinan sampai dengan lima tahun kemudian pada 360 wanita hamil. Pada masa kehamilan, sebanyak 51 subyek (14,2%) memiliki peningkatan glukosa darah puasa, 181 subyek (50,3%) memiliki hasil pemeriksaan TTGO abnormal, 90 subyek (25%) memiliki hasil positif pada Prednisolone Glucose Tolerance Test (PGTT) dan 38 subyek (10,5%) sisanya normal. Pada kelompok dengan GDP meningkat, hanya 2% yang menunjukkan pemeriksaan GDP, TTGO dan PGTT normal selama pemantauan post partum hingga 5 tahun kemudian. Sedangkan pada kelompok TTGO abnormal, PGTT positif dan normal, pada periode pemantauan, sebanyak 22,6%; 47,7% dan 89% tetap menunjukkan hasil normal. Ini menunjukkan tingginya kekerapan gangguan toleransi glukosa pasca melahirkan pada kelompok wanita hamil dengan gangguan toleransi glukosa selama kehamilan. Hasil studi tersebut menyarankan untuk mengulang pemeriksaan skrining TTGO pada 6 minggu post partum dan setiap tahun setelahnya. Studi di Ujung Pandang dengan lama pemantauan selama 6 tahun pada 46 wanita pasca DMG melaporkan angka kejadian DM tipe 2 dan toleransi glukosa terganggu sebesar 56,6%.

Mengingat diabetes melitus gestasional mempunyai risiko tinggi untuk mendapat diabetes melitus di kemudian hari, maka disepakati agar enam minggu pasca persalinan harus dilakukan tes toleransi glukosa oral untuk mendeteksi adanya diabetes melitus, glukosa puasa terganggu, atau toleransi glukosa terganggu. Apabila hasil tes toleransi glukosa oral normal, maka dianjurkan untuk tes ulangan setiap tiga tahun. Bagi mereka dengan glukosa puasa terganggu dan toleransi glukosa terganggu harus dilakukan tes ulangan setiap tahun. Perlu dilakukan studi epidemiologis untuk menghitung kekerapan kejadian TGT dan DM tipe 2 pada subyek DMG dan faktor-faktor yang dapat dijadikan prediktornya, mengingat ras Asia memiliki risiko kejadian DMG lebih tinggi dibandingkan ras kaukasia dan perubahan gaya hidup yang mengarah ke sedenter pada dekade terakhir.

REFERENSI

Adam JMF. Diabetes melitus gestasional: inseidens, karakteristik ibu dan hasil perinatal. Penelitian Universitas Hasanuddin, 1989.

American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27 (suppl 1): S5-S10.

Buchanan T. Gestational diabetes mellitus. Therapy for diabetes mellitus and related disorders 4th ed. Lebovitz HE (ed), 1992: 20-8.

Konsensus diagnosis dan penatalaksanaan diabetes melitus gestasional. Persatuan Endokrinologi Indonesia, 1997.

Metzger BE, Coustan DR (Eds): Proceedings of the fourth international workshop - conference on gestational diabetes mellitus. Daibetes Care 1998; 21 (suppl 2): B1 - B167.
Reece EA. The history of diabetes mellitus. Diabetes mellitus in pregnancy 2nd ed. Reece EA, Coustan DR, 1995; 1 - 10.
Report of a WHO Consultation. World Health Organization, Geneva 1999 (Tech Rep Ser 894)
Weiss PAM. Gestational diabetes: a survey and the graz approach to diagnosis and therapy. Weiss PAM, Coustan DR (eds). Gestational Diabetes 1988; 1 - 55.
Mestman JH, Anderson GV, Guadalupe V. Follow up study of 360 subjects with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy. Obstetric Gynecology 1972; 39 (3): 421-5.
Retnakaran R, Hanley AJG, Connely PW, Sermer M, Zinman B. Ethnicity modifies the effect of obesity on insulin resistance in pregnancy: A comparison of Asian, South Asian and Caucasian women. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:93-7.
Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. Clinical diabetes 2005; 23:17-24.

318

DIABETES MELITUS DALAM PEMBEDAHAN

Supartondo

PENDAHULUAN

Dengan bertambahnya jumlah penduduk berusia lanjut di seluruh dunia, jumlah pengidap diabetes melitus tipe 2 yang terutama ditemukan pada usia dewasa tua juga bertambah.

Hal ini terungkap pada survei di Amerika Serikat yang menghasilkan kenaikan prevalensi DM tipe 2 dari 8,9% (1976-1980) ke 12,3% (1988-1990).

Walaupun menggunakan batas umur yang berbeda, survei epidemiologi di Jakarta juga menemukan peningkatan dari 1,7% ke 5,7% dalam kurun waktu 10 tahun (1992-1993 dan 2001-2002).

Peran pengetahuan tentang patofisiologi yang makin lengkap serta penggunaan obat antidiabetes yang baru seperti analog insulin (insulin lispro, insulin glargine) dan repaglinid, troglitason di samping obat lama, telah berhasil memperpanjang umur pengidap diabetes. Di antaranya mungkin bertambah jumlah pasien yang pada suatu saat perlu mengalami pembedahan.

Tanpa maksud mengecilkan segi persiapan mental pada seseorang yang akan mengalami pembedahan, tulisan ini mendahulukan aspek klinis operasi.

Tetap perlu diingatkan bahwa petunjuk yang diterima oleh pasien yang akan menjalani tindakan di klinik siang seperti endoskopi usus (tumor ganas?), angiografi koroner, pemasangan stent, umumnya menyebutkan supaya pasien datang dalam keadaan puasa, menghentikan semua obat (termasuk insulin!). Dengan sendirinya timbul hiperglikemia sesudah tindakan yang disebut tadi, suatu akibat yang tidak perlu.

Segi persiapan mental akan membahas perlunya menghubungi dokter primer yang biasa menangani pasien diabetes ini.

TINDAKAN BEDAH MAYOR DAN MINOR

Tindakan bedah mayor menimbulkan reaksi stres yang besar, mengakibatkan penghentian makan dan biasanya berarti membuka rongga perut, dada dan tengkorak.

Tindakan bedah minor biasanya menggunakan bius setempat atau endoskopi dan biasanya kesempatan makan tidak terlalu lama mundurnya. Sekarang tindakan dengan rawat siang kurang dari 14 jam juga termasuk jenis minor.

Penggolongan tindakan seperti ini berakibat cara kerja yang kurang ketat tentang penilaian pra bedah.

Sebaiknya tindakan dianggap "berisiko tinggi" dan "rendah", bergantung pada tingkat pengendalian glukosa darah, jenis komplikasi yang ada dan sifat tindakan.

PENILAIAN PRA BEDAH

Jenis Diabetes dan Tingkat Pengendalian Glukosa

DM tipe 1 perlu insulin. Pada DM tipe 2 insulin kadang-kadang dapat ditangguhkan sesudah tindakan singkat selesai.

Periksalah catatan konsentrasi glukosa darah, konsentrasi glukosa sewaktu, fruktosamin (pengendalian 2-3 minggu sebelumnya), HbAIC (pengendalian 2-3 bulan sebelumnya). Catatan glukosa darah sebaiknya berupa konsentrasi puasa, postprandial dan sebelum makan.

Bila pengendalian tidak baik, pembedahan mungkin perlu diundur untuk menetapkan dosis baru insulin atau dosis insulin sesudah beralih dari obat hipoglikemiaa oral (OHO).

OHO kerja panjang seperti klorpropamid dan glibenklamid harus diganti dengan OHO kerja pendek tanpa metabolit yang bersifat hipoglikemiaa seperti glipizid, gliklazid, atau OHO kerja sangat singkat seperti repaglinid.

Komplikasi Diabetes

Pada tindakan ringan harus dipastikan penyakit jantung iskemia, hipertensi, nefropati, infeksi saluran kemih dan neuropati. Pemeriksaan klinis rutin dilengkapi pemeriksaan laboratorium sederhana termasuk EKG, tes fungsi ginjal dan elektrolit.

Perlu diingat kemungkinan iskemia otak dan hipotensi posturnal serta gangguan sirkulasi kaki. Pada tindakan bedah mayor seperti cangkok ginjal dan bedah vaskular, pemeriksaan jantung harus lebih lengkap seperti *isotope exercise test* untuk menyingkirkan penyakit jantung iskemia dan *gated isotope heart scan* atau USG jantung (ECHO) untuk menilai fungsi miokard.

Pada bedah pintas jantung atau bedah vaskular dengan risiko hipotensi pemeriksaan *Doppler ultrasound* pembuluh darah leher juga perlu.

PENGENDALIAN METABOLISME SELAMA PEMBEDAHAN

Pengobatan

- Yang memerlukan insulin.
  - Semua pasien yang menggunakan insulin sebelum pembedahan perlu meneruskan insulin selama tindakan.
  - Pasien DM tipe 2 dengan diit dan OHO dan glukosa darah puasa >180 mg/dl, HbAIC >10%.
- Yang kadang-kadang perlu insulin. Pasien DM tipe 2 dengan diit dan OHO, glukosa darah puasa <180 mg/dl, HbAIC <10% lama pembedahan <2 jam ruang tubuh tidak dibuka boleh makan sesudah operasi
- Metformin harus dihentikan 2-3 hari sebelum pembedahan untuk mencegah asidosis laktat dan dapat diganti dengan sulfonilurea sementara.

Pemantauan Glukosa

Selama pembedahan konsentrasi glukosa harus ditetapkan: 1). Sebelum induksi anestesia; 2). 30 menit sesudah induksi; 3). Setiap 45 menit selama tindakan; 4). Pada akhir tindakan; 5). 30 menit sesudah sadar; 6). Setiap jam selama 6 jam atau sampai boleh makan.

Pemeriksaan glukosa lebih sering (tiap 30 menit) bila glukosa >200 mg/dl dan tiap 15 menit jika <80 mg/dl selama anestesia.

Infus Glukosa

Tujuannya ialah pengendalian konsentrasi glukosa dan pencegahan hipoglikemiaa. Juga sebagai pemasok energi untuk menekan pembentukan gliserol dan asam lemak serta mengurangi katabolisme protein, yang dapat menghambat pemulihan. Laju infus 0,07–0,1 g glukosa/kg/jam ternyata memadai.

Cara Pemberian Insulin

Para ahli mencatat 4 cara pemberian insulin pada anestesia dan pembedahan.

- Infus insulin dan glukosa terpisah.
- Infus glukosa – insulin – kalium kombinasi.
- Secara intermiten bolus insulin kerja pendek i.v. atau subkutan.
- Kombinasi insulin kerja pendek dan intermediet subkutan dengan dosis 30-50% di bawah dosis sehari-hari bila pasien makan.

Cara dengan infus lebih sering dipakai dan terutama cara infus terpisah lebih luwes.

Tabel 1. Pedoman Pengelolaan Diabetes Perioperasi dengan Infus Insulin

- Insulin regular 25 U dalam 250 ml NaCl 0,9% (IV/10 ml)
- Insulin diberikan dalam infus i.v.
- 50 ml diguyurkan ke dalam tabung infus sebelum disambungkan pada pasien. Infus insulin ini bermuara di infus cairan perioperasi.
- Infus cairan perioperasi harus berisi glukosa 5% (laju 100 ml/jam).
- Glukosa darah (GD) ditetapkan tiap jam selama operasi.

GD (mg/dl)	insulin	
	U/jam	ml/jam
<80	0,0	0,0
81–100	0,5	5,0
101–140	1,0	10
141–180	1,5	15
181-220	2,0	20
221–260	2,5	25
261–300	3,0	30
301–340	4,0	40
>341	5,0	50

- GD <80 mg/dl: hentikan insulin, bolus glukosa 50% i.v. (25 ml). Sesudah GD >80 mg, infus insulin mulai lagi. Mungkin perlu penyesuaian pedoman ini selanjutnya.
- Kebutuhan insulin berkurang: pasien dengan diit saja, OHO atau insulin
- 50 U sehari, penyakit endokrin lain.
- Kebutuhan insulin naik: obesitas, sepsis, terapi steroid, cangkok ginjal, pintas koroner jantung.

PEMBEDAHAN RAWAT JALAN

Cara ini dapat menguntungkan pasien, karena ia dapat pulang sesudah tindakan bedah selesai. Walaupun tindakan termasuk bedah minor, ada kemungkinan diperlukan anestesia umum. Dalam hal ini insulin perlu digunakan dan cara infus insulin sebaiknya dipakai. Jika anestesia umum tidak diperlukan, pasien sebaiknya mendapat giliran sepagi mungkin, jadi sebelum atau sesudah makan pagi. Kalau ia harus menunggu lama, penggunaan insulin lalu memakai cara infus insulin. Pedoman untuk tindakan bedah minor tertera di bawah ini.

ASUHAN PASCA-BEDAH

Infus glukosa dan insulin dilanjutkan sampai pasien dapat makan lagi dan kemudian kembali ke cara pengobatan sebelumnya.

Bila infus insulin akan dihentikan, insulin subkutan harus segera disuntikkan, karena insulin i.v. tidak berperan lagi sejak 30 menit penghentian infus. Bagaimana kita mulai dengan terapi insulin pasca bedah?

Gavin memakai cara berikut :

- Hitung jumlah insulin selama 24 jam (=dosis lama)
- Dosis baru ialah 80–100% jumlah ini, diberikan sebagai insulin reguler sebelum makan pagi (25%), sebelum makan siang (25%) sebelum makan malam (25%), sebelum tidur (25%) sebagai NPH.
- Tujuan: GD 120–220 mg/dl.
- Diteruskan untuk mendapat dosis insulin tepat, atau dosis sebelum pembedahan.

Tabel 2. Pedoman untuk Tindakan Bedah Minor dan Tindakan Pemeriksaan Invasif pada Pasien Diabetes

Pasien dengan insulin	Pasien dengan OHO
• DM tipe 1 dan DM tipe 2 Infus insulin	Hentikan OHO pagi
• GD diperiksa tiap 2-4 jam	Periksa GD sebelum dan sesudah tindakan
• DM tipe 2 (<50 U/hari)	Berikan OHO petang
• Hentikan insulin intermediet pagi, ganti dengan insulin reguler	Jarang perlu insulin Bila perlu berikan sesuai pedoman ini :

GD (mg/dl)	Insulin reguler (U) (subkutan tiap 6 jam)
<120	0
120 – 160	4
161 – 200	6
201 – 240	8
>240	10

Tabel 3. Pengelolaan Pasca-Bedah Pasien Diabetes

GD sebelum makan (mg/dl)	Dosis baru (insulin reguler)
<80	Kurangi 4 U
81 – 120	Kurangi 3 U
121 – 180	Dosis lama
181 – 240	Ditambah 2 U
241 – 300	Ditambah 3 U
>300	Ditambah 4 U

PERSIAPAN PASIEN SECARA PSIKOLOGIS

Keadaan sakit merupakan sesuatu yang memberatkan pasien apalagi jika ia perlu menjalani pembedahan.

Warga masyarakat yang sudah maju dengan mudah mendapat pengetahuan berbagai bidang dan akan meminta penjelasan tentang perlunya pembedahan. Pengetahuan akan menambah kekuatan ke arah positif, kata Maslow, seorang psikolog dan mengurangi kemungkinan perjalanan pascabedah yang buruk. *Informed Consent* (izin berdasarkan pemahaman) dari pasien membuka 3 jalan:

- pembahasan risiko dan manfaat tindakan bedah menolong pasien mempersiapkan dirinya secara emosional menghadapi "serangan" terhadap tubuhnya.
- pengetahuan tentang kejadian pasca bedah yang dapat diperkirakan, menambah rasa mampu kendali pasien.
- penjelasan tentang tugas dokter dan karyawan rumah sakit selama masa pasca bedah dapat memberikan gambaran tentang pertolongan yang dapat diharapkan.

PROSES PENJAJAGAN PERSETUJUAN

Diabetes melitus sudah sering ditemukan di Indonesia seperti dijelaskan sebelum ini. Pasien tanpa komplikasi biasanya dikelola oleh dokter umum atau spesialis penyakit dalam.

Bila timbul komplikasi akut dokter umum merujuk pasien ke spesialis penyakit dalam. Jika masalahnya perlu pembedahan rujukan diteruskan ke spesialis bedah sesudah penjelasan awal disampaikan. Kerja sama antara ke tiga unsur: pasien – dokter primer (dokter umum atau spesialis penyakit dalam) – dokter konsulen (spesialis bedah) akan mempermudah tercapainya persetujuan.

Tabel 4. Butir–butir *informed consent*

1. Arti dan tujuan tindakan akan ditentukan dan dijelaskan dalam bahasa awam.
2. Risiko, kendala, budaya dan masalah masa pemulihan akan dibeberkan sehingga semua keterangan yang diperlukan untuk penetapan keputusan oleh orang wajar, disampaikan.
3. Kemungkinan cara pengobatan lain akan dijelaskan.
4. Semua pertanyaan pasien dijawab.
5. Barulah, persetujuan tanpa tekanan dapat diberikan.

Rockwell, 1979

KESIMPULAN

Prevalensi diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) meningkat di seluruh dunia, juga di Indonesia.

Penggunaan obat baru antara lain generasi ke 2 dan ke 3 sulfonilurea, repaglinid, troglitazon berhasil mengatur konsentrasi glukosa darah. Penambahan umur pasien diabetes menambah kemungkinan perlunya tindakan bedah karena suatu sebab suatu saat.

Cara pengelolaan diabetes pada tahap pra bedah, selama pembedahan dan pasca bedah dijelaskan.

Kerja sama antara pasien, dokter primer (dokter umum, spesialis penyakit dalam) dan dokter konsulen (spesialis bedah, anestetis) sangat penting.

REFERENSI

Colagiuri S. Diabetes and surgery - theory and practice. In Baba S et al (eds) Diabetes 1994. Proceedings 15th IDF Congress, Kobe 1994. A 'dam: Elsevier, 1995. p. 649-52.

Diabetes towards the new Millennium (abstract), 3rd IDF Western Pacific reg. Congress 1996 Hongkong; 1996. p. 90-4.

Gavin LA.Perioperative management of the diabetic patient. Endocrin Metab Clin North Am 1992;21:457-73.

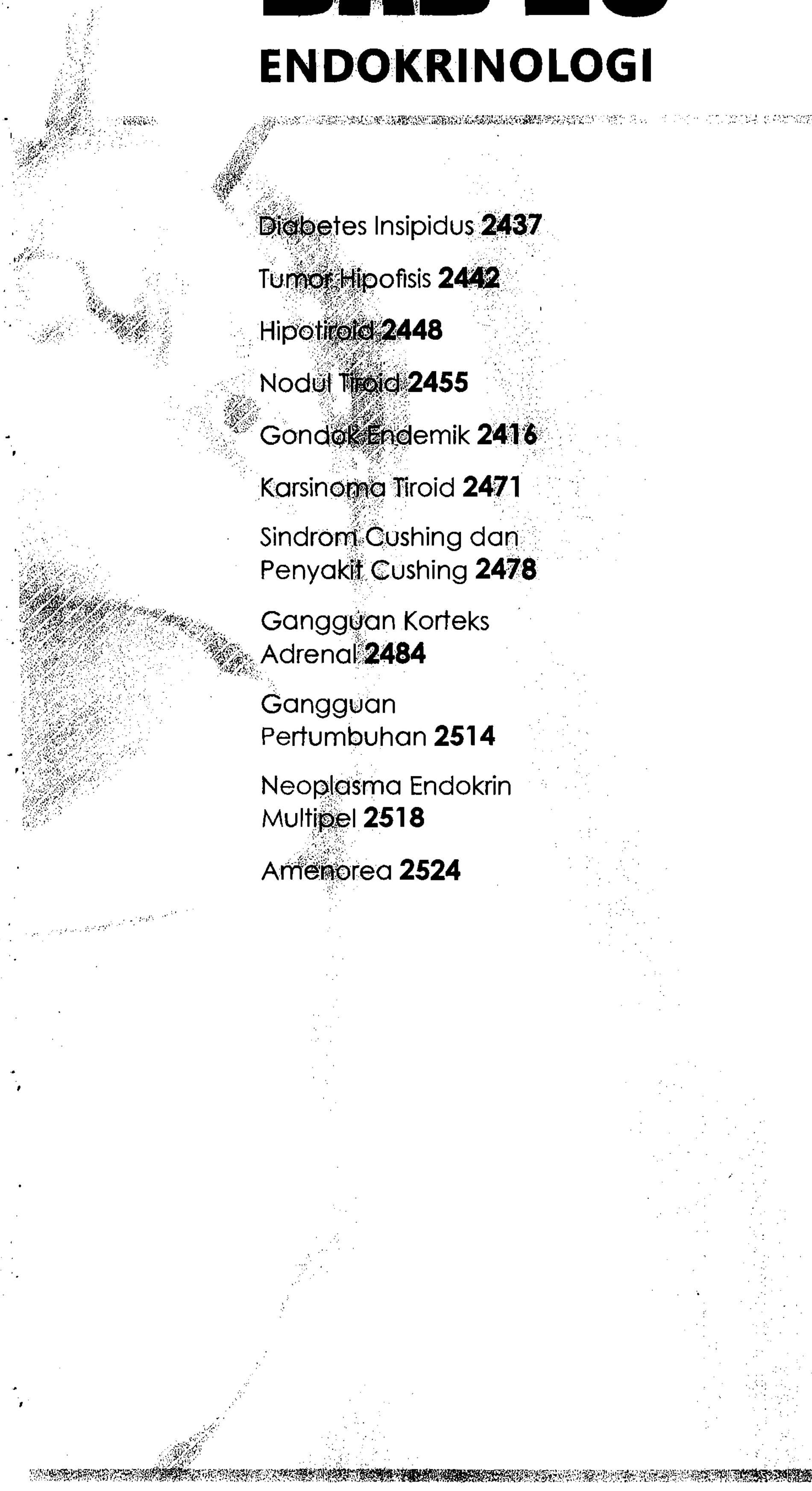
Kidson W. Surgery, Anesthesia and Diagnostic Procedures in Diabetes. In Diabetes in the New Millennium, Endocrin Diab Res Found, Univ Sydney 1999. p. 495-504.

NHANES II, Diabetes 1987 ; 36 : 523-534. b. NHANES III, Diabetes Care 1998;21:518-24.

Rockwell DA and Papitone - Rockwell F. The emotional impact of surgery and the value of informed consent. Med Clin North Am 1979; 63 : 1341-52.

BAB 28

ENDOKRINOLOGI



Diabetes Insipidus **2437**

Tumor Hipofisis **2442**

Hipotiroid **2448**

Nodul Tiroid **2455**

Gondok Endemik **2416**

Karsinoma Tiroid **2471**

Sindrom Cushing dan Penyakit Cushing **2478**

Gangguan Korteks Adrenal **2484**

Gangguan Pertumbuhan **2514**

Neoplasma Endokrin Multipel **2518**

Amenorea **2524**

319

DIABETES INSIPIDUS

Asman Boedi Santoso Ranakusuma, Imam Subekti

PENDAHULUAN

Diabetes insipidus adalah suatu penyakit yang jarang ditemukan. Penyakit ini diakibatkan oleh berbagai penyebab yang dapat mengganggu mekanisme *neurohypophyseal-renal reflex* sehingga mengakibatkan kegagalan tubuh dalam mengkonversi air. Kebanyakan kasus-kasus yang pernah ditemui merupakan kasus idiopatik yang dapat bermanifestasi pada berbagai tingkatan umur dan jenis kelamin.

GEJALA KLINIS

Keluhan dan gejala utama diabetes insipidus adalah poliuria dan polidipsia. Jumlah cairan yang diminum maupun produksi urin per 24 jam sangat banyak, dapat mencapai 5-10 liter sehari. Berat jenis urin biasanya sangat rendah, berkisar antara 1 001-1 005 atau 50-200 mOsmol/ kg berat badan. Selain poliuria dan polidipsia, biasanya tidak terdapat gejala-gejala lain kecuali jika ada penyakit lain yang menyebabkan timbulnya gangguan pada mekanisme *neurohy-pophyseal-renal reflex* tersebut.

Selama pusat rasa haus pasien tetap utuh, konsentrasi zat-zat yang terlarut dalam cairan tubuh akan mendekati nilai normal. Bahaya baru timbul jika *intake* air tidak dapat mengimbangi pengeluaran urin yang ada dengan akibat pasien akan mengalami dehidrasi dan peningkatan konsentrasi zat-zat yang terlarut.

PATOGENESIS

Secara patogenesis diabetes insipidus dibagi menjadi 2 jenis, yaitu diabetes insipidus sentral dan diabetes insipidus nefrogenik.

DIABETES INSIPIDUS SENTRAL

Diabetes insipidus sentral (DIS) disebabkan oleh kegagalan penglepasan hormon anti- diuretik ADH yang secara fisiologi dapat merupakan kegagalan sintesis atau penyimpanan. Secara anatomis, kelainan ini terjadi akibat kerusakan nukleus supraoptik, paraventrikular dan filiformis hipotalamus yang menyintesis ADH. Selain itu DIS juga timbul karena gangguan pengang-kutan ADH akibat kerusakan pada akson traktus supraoptikohipofisealis dan akson hipofisis posterior di mana ADH disimpan untuk sewaktu-waktu dilepaskan ke dalam sirkulasi jika dibutuhkan.

Secara biokimiawi, DIS teriadi karena tidak adanya sintesis ADH, atau sintesis ADH yang kuantitatif tidak mencukupi kebutuhan, atau kuantitatif cukup tetapi merupakan ADH yang tidak dapat berfungsi sebagaimana ADH yang normal. Sintesis neurofisin suatu *binding protein* yang abnormal, juga dapat mengganggu penglepasan ADH. Selain itu diduga terdapat pula DIS akibat adanya antibodi terhadap ADH. Karena pada pengukuran kadar ADH dalam serum secara *radioimmunoassay,* yang menjadi *marker* bagi ADH adalah neurofisin yang secara fisiologis tidak berfungsi, maka kadar ADH yang normal atau menfngkat belum dapat memastikan bahwa fungsi ADH itu adalah normal atau meningkat. Termasuk dalam klasifikasi DIS adalah diabetes insipidus yang diakibatkan oleh kerusakan osmoreseptor yang terdapat pada hipotalamus anterior dan disebut *Verney.s omoreceptor cells* yang berada di luar sawar darah otak.

DIABETES INSIPIDUS NEFROGENIK

Istilah diabetes insipidus nefrogenik (DIN) dipakai pada diabetes insipidus yang tidak responsif terhadap ADH eksogen. Secara fisiologis DIN dapat disebabkan oleh :

- Kegagalan pembentukan dan pemeliharaan *gradient* osmotik dalam medula renalis.
- Kegagalan utilisasi *gradient* pada keadaan di mana ADH berada dalam jumlah yang cukup dan berfungsi normal.

Fisiologi Mekanisme Ekskresi Air

Dalam mengatur ekskresi air, ginjal mengikut sertakan mekanisme *neurohypophyseal-renal reflex.* Komponen humoral dalam mekanisme ini adalah ADH yang disebut juga arginin vasopresin (AVP). AVP disintesis oleh suatu molekul prekursor dalam nukleus supraoptik, paraventrikular dan sedikit pada nukleus filiformis hipotalamus. Setelah disintesis, AVP dibungkus ke dalam semacam *neurosecretoy granules* pada retikulum endoplasmik di mana setiap granul tersebut mengandung baik AVP maupun suatu molekul *carrier* yang disebut neurofisin. Granul-granul tadi ditransportasikan melalui akson neuron hipotalamus yang berakhir pada hipofisis posterior. Penglepasan AVP oleh hipofisis posterior terjadi melalui proses eksositosis di mana baik A VP maupun neurofisin dilepaskan ke dalam sirkulasi.

REGULASI ARGININ VASOPRESIN (AVP) SECARA OSMOTIK DAN NON-OSMOTIK

Dalam mengatur sintesis dan penglepasan **AVP** dipakai dua macam jalur yaitu jalur osmotik dan non-osmotik.

Jalur osmotik mengikut sertakan *Verney's osmoreceptor cells* yang berada di hipotalamus anterior, di luar sawar darah otak. Dengan adanya deplesi cairan, terjadi peningkatan osmolalitas cairan ekstra sel (ECF) yang menyebabkan penurunan volume sel-sel osmoreseptor sehingga teriadi stimulasi listrik yang mengakibatkan depolarisasi membran sel, eksositosis dan penglepasan A VP. Sebaliknya jika terjadi pemasukan air maka osmolalitas ECF akan menurun dan pengembangan sel-sel osmoreseptor akan menghambat terjadinya stimulasi listrik dan depolarisasi membran sel. timulasi non-osmotik utama yang menyebabkan penglepasan AVP tanpa adanya perubahan osmolalitas ECF adalah deplesi volume ECF dan hipotensi. Stimulasi lain adalah keadaan-keadaan dimana teriadi peningkatan stimulasi adrenergik termasuk rasa nyeri, takut, payah jantung dan hipoksia. Evolusi filogenetik jalur non-osmotik agaknya merupakan bagian yang integral dengan reaksi terhadap *stress.* Dengan demikian AVP akan dilepaskan juga pada keadaan *stress* di mana selain berfungsi sebagai ADH, AVP juga mempunyai efek vasokonstriksi.

MEKANISME HAUS

Peningkatan osmolalitas plasma akan merangsang pusat haus, sebaliknya penurunan osmolalitas plasma akan menekan pusat haus. Seperti pada mekanisme penglepasan AVP, pengaturan osmotik rasa haus dipengaruhi oleh volume sel pusat haus di hipotalamus. Ambang rangsang pusat haus (295 mOsmol/kg berat badan) ternyata lebih tinggi daripada ambang rangsang osmotik penglepasan AVP (280 mOsmol/kg berat badan). Hal ini merupakan suatu perlindungan terhadap deplesi air.

Terdapat juga suatu jalur non-osmotik terhadap stimulasi pusat haus. Diduga sistem renin-angiotensin merupakan salah satu mediator sistem ini dan telah dibuktikan renin atau angiotensin eksogen dapat menimbulkan rasa haus dan nefrektomi dapat menghilangkan rasa haus akibat deplesi ECF.

MEKANISME AKSI SELULAR ARGININ VASOPRESIN (AVP)

Mekanisme yang pasti bagaimana AVP dapat meningkatkan permeabilitas *epithel collecting duct* terhadap air sampai sekarang belum ielas. Kemungkinan setelah dilepaskan dari hipofisis posterior, AVP masuk ke dalam sirkulasi ginjal dan terikat pada reseptornya di sisi *contraluminal* (plasma) *collecting duct.* Penggabungan AVP dengan reseptornya mengaktifkan adenilsiklase membran sel yang mengkatalisis perubahan ATP menjadi cAMP. cAMP protein kinase kemudian muncul untuk melakukan fosforilasi protein membran sel yang kemudian meningkatkan permeabilitas dengan cara melebarkan ukuran pori dan memperbanyak jumlah pori. Terdapat suatu fosfatase pada membran yang dapat mengembalikan proses tersebut di atas. Integritas mikrotubulus dan mikrofilamen merupakan faktor yang penting pula dalam proses peningkatan permeabilitas selain proses pembentukan cAMP.

Demeklotetrasiklin, hipokalemia, lithium dan prostaglandin dapat juga mengganggu pembentukan cAMP.

MEKANISME KONSENTRASI

ADH meningkatkan permeabilitas tubulus distal dan *collecting duct* terhadap air sehingga dapat berdifusi secara pasif akibat adanya perbedaan konsentrasi. Dengan demikian jika terdapat ADH dalam sirkulasi, misalnya pada keadaan hidropenia, akan tejadi difusi pasif di mana air keluar dari tubulus distal sehingga terjadi keseimbangan osmotik antara isi tubulus dan korteks yang isotonis. Sejumlah kecil urin yang isotonis memasuki *collecting* *duct* melewati medula yang hipertonis. Karena ADH juga menyebabkan keseimbangan osmotik antara *collecting ductdan* jaringan interstisial medula, maka air secara progresif akan direabsorbsi kembali sehingga terbentuk urin yang terkonsentrasi.

MEKANISME DILUSI (PELARUTAN)

Jika ADH tidak disekresi, misalnya pada orang yang terhidrasi baik, struktur-struktur distal tetap tidak permeabel terhadap air. Dengan demikian sewaktu urin yang hipotonis melewati tubulus distal, Na+ akan lebih banyak dikeluarkan sehingga osmolalitas urin semakin berkurang. Selanjutnya urin yang sangat hipotonis memasuki *collecting duct* yang juga relatif tidak permeabel sehingga memungkinkan ekskresi sejumlah besar urin yang terdilusi.

DIAGNOSIS BANDING ANTARA POLIURIA DAN DIABETES INSIPIDUS

Pada tahap pertama perlu dijawab pertanyaan seperti di bawah ini :

- Apakah bahan utama yang membentuk urin pada poliuria tersebut adalah air tanpa atau dengan zat-zat yang terlarut.
- Apakah yang menyebabkan poliuria tersebut adalah pemasukan bahan tersebut yang berlebihan ke ginjal atau pengeluaran yang berlebihan.
- Apakah yang menyebabkan diuresis ini faktor renal atau ekstrarenal.

Pertama ditentukan apakah diuresis tersebut disebabkan oleh air atau zat-zat yang terlarut jika ternyata zat-zat yang terlarut maka langkah selanjutnya adalah menentukan jenis zat-zat yang terlarut tersebut. Jika jenis diuresis sudah dapat ditentukan berupa air, zat- zat tertentu atau kombinasi air dan zat-zat yang tertentu, maka selanjutnya ditentukan apakah karena terjadi suatu pemasukan yang berlebihan atau pengeluaran yang berlebihan. Selanjutnya harus dipisahkan apakah gejala ini disebabkan oleh faktor renal atau ekstrarenal.

Cara yang paling sederhana untuk menentukan apakah pasien poliuria mengalami diuresis air atau zat-zat yang terlarut adalah dengan pengukuran berat jenis urin atau lebih baik lagi osmolalitas urin. Secara umum diuresis air murni *(pure water diuresis)* oleh sebab apapun akan mempunyai berat jenis kurang dari 1005 atau kurang dari 200 mOsmol/kg berat badan. Nilai terendah pada manusia adalah 1001 atau 50 mOsmol/kg berat badan. Hal ini disebabkan karena aliran urin yang sangat cepat menyebabkan reabsorbsi zat-zat yang terlarut sangat terbatas sehingga walaupun disebut diuresis air murni selalu masih ada walaupun sangat minim zat-zat terlarut yang keluar bersama urin. Pada diuresis umumnya zat-zat terlarut akan membuat berat jenis urin berkisar antara 1010 atau 300 mOsmol/kg berat badan, yang jarang lebih tinggi lagi karena juga disebabkan akibat aliran urin yang amat cepat sehingga reabsorbsi air juga terbatas. Secara singkat dapat dikatakan bahwa berat jenis atau osmolalitas urin yang sangat rendah adalah diuresis air murni sedangkan berat jenis urin yang mendeteksi iso-osmotik adalah diuresis zat-zat terlarut atau kombinasi air dan zat-zat terlarut.

PEMERIKSAAN KHUSUS UNTUK MENEGAKKAN DIAGNOSIS DIABETES INSIPIDUS

Setelah dapat ditentukan bahwa poliuria yang terjadi adalah diuresis air murni, maka langkah selanjutnya adalah untuk menentukan jenis penyakit yang menyebabkannya. Untuk itu tersedia uji-uji coba berikut :

***Hickey-Hare* atau *Carter-Robbins test*,** pemberian infus larutan garam hipertonis secara cepat pada orang normal akan menurunkan jumlah urin, sedangkan pada diabetes insipidus urin akan menetap atau bertambah. Pemberian pitresin akan menyebabkan turunnya jumlah urin pada pasien DIS dan menetapnya jumlah urin pada pasien DIN.

Kekurangan pada pengujian ini adalah :

- pada sebagian orang normal, pembebanan larutan garam akan menyebabkan terjadinya diuresis *solute* yang akan mengaburkan efek ADH.
- interpretasi penguiian coba ini adalah *all or none* sehingga tidak dapat membedakan *defect partial* atau komplit.

***Fluid deprivation* menurut Martin Goldberg.**

- Sebelum penguiian dimulai, pasien diminta untuk mengosongkan kandung kencingnya kemudian ditimbang berat badannya, diperiksa volume dan berat jenis atau osmolalitas urin pertama. Pada saat ini diambil sampel plasma untuk diukur osmolalitasnya.
- Pasien diminta buang air kecil sesering mungkin paling sedikit setiap jam.
- Pasien ditimbang setiap jam bila diuresis lebih dari 300 ml/iam atau setiap 3 jam bila diuresis kurang dari 300 mi/jam.
- Setiap sampel urin sebaiknya diperiksa osmolalitasnya dalam keadaan segar atau kalau hal ini tidak mungkin dilakukan semua sampel harus disimpan dalam botol yang tertutup rapat serta disimpan dalam lemari es.
- Pengujian dihentikan setelah 16 jam atau berat badan menurun 3-4% tergantung mana yang terjadi lebih dahulu.

Pengujian dilanjutkan dengan:

Uji nikotin

- Pasien diminta untuk merokok dan menghisap dalam-dalam sebanyak 3 batang dalam waktu 15-20 menit.
- Teruskan pengukuran volume, berat jenis dan osmolalitas setiap sampel urin sampai osmolalitas/ berat jenis urin menurun dibandingkan dengan sebelum diberikan nikotin.

Kemudian uji coba diteruskan dengan :

Uji Vasopresin :

- Berikan Pitresin dalam minyak 5 m, intramuskular.
- Ukur volume, berat jenis, dan osmolalitas urin pada diuresis berikutnya atau 1 jam kemudian.

Pada Orang Normal

Akan terjadi peningkatan osmolalitas urin maksimal sampai 1000 mOsmol/kg berat badan. Tidak adanya peningkatan osmolalitas lebih lanjut setelah pemberian nikotin dan pitresin menunjukkan adanya stimulasi penglepasan ADH yang maksimal dan Respons ginjal yang maksimal terhadap ADH.

Defect Osmoreseptor

Pada *defect* parsial terjadi sedikit peningkatan osmolalitas urin, pada *defect* yang komplit tidak terjadi peningkatan osmolalitas urin sama sekali. Peningkatan osmolalitas urin setelah pemberian nikotin dan pitresin menunjukkan bahwa stimulasi non-osmotik dapat menyebabkan peningkatan sekresi ADH dan tubulus ginjal belum jenuh oleh ADH endogen.

Defect Reglo hypoth.l.miconeurohypophyse./1s

Pada *partial fluid deprivation defect* akan terjadi peningkatan osmolalitas urin sedikit, sedangkan pada *defect* komplit os-molalitas tidak akan meningkat sama sekali. Nikotin tidak menimbulkan Respons apa-apa, akan tetapi pitresin akan meningkatkan osmolalitas urin. Hal ini menunjukkan adanya *defect* sentral dan Respons tubular yang normal.

Defect Respons Tubular

Baik *deprivation test,* nikotin dan pitresin, tidak akan menghasilkan peningkatan osmolalitas urin pada *defect* tubular komplit. Pada *partial fluid deprivation defect* akan menyebabkan sedikit peningkatan osmolalitas urin sedangkan nikotin dan Setelah dapat ditentukan apakah diabetes insipidus yang diderita merupakan DIS atau DIS maka selanjutnya perlu dicari etiologinya walaupun sebagian besar idiopatik. Untuk itu diperlukan anamnesis mengenai penyakit keluarga, trauma, operasi, radiasi, penyakit dahulu dan pemeriksaan khusus lainnya seperti kampimetri, foto sela tursika, foto BNO-IVP, ultrasonografi, *scanning* dan lain-lain atas indikasi. Daftar penyebab diabetes insipidus dapat dilihat seperti dalam tabel 1.

Tabel 1. Etiologi Diabetes Insipidus yang Sensitif Terhadap Vasopresin

Bentuk idiopatik
Bentuk non-familiar
Bentuk familiar
Pasca hipofisektomi
Trauma
Fraktur dasar tulang tengkorak
Tumor
Karsinoma metastasis
Kraniofaringioma
Kista supraselar
Pinealoma
Granuloma
Sarkoid
Tuberkulosis
Sifilis
Infeksi
Meningitis
Ensefalitis
Landry-Guillain-Barre's Syndrome
Vaskular
Trombosis atau perdarahan serebral
Aneurisma serebral
Post partum necrosis (Sheehan's syndrome)
Histiocytosis
Granuloma eosinofilik
Penyakit Schuller-Christian

PENGOBATAN DIABETES INSIPIDUS

Pengobatan diabetes insipidus harus disesuaikan dengan gejala yang ditimbulkannya. Pada pasien DIS parsial dengan mekanisme rasa haus yang utuh tidak diperlukan terapi apa-apa selama gejala nokturia dan poliuria tidak mengganggu tidur dan aktivitas sehari-hari. Tetapi pasien dengan gangguan pada pusat rasa haus, diterapi dengan pengawasan yang ketat untuk mencegah terjadinya dehidrasi. Ini juga berlaku bagi orang-orang yang dalam keadaan normal hanya menderita DIS parsial tetapi pada suatu saat kehilangan kesadaran atau tidak dapat berkomunikasi.

Pada DIS yang komplit biasanya diperlukan terapi hormon pengganti *(hormonal replacemen).* DDAVP (1-*desamino-8-d-arginine vasopressin)* merupakan obat pilihan utama untuk DIS. Obat ini merupakan analog *arginine vasopressin* manusia sintetik, mempunyai lama kerja yang panjang dan hanya mempunyai sedikit efek samping jarang menimbulkan alergi dan hanya mempunyai sedikit *pressor effec). Vasopressin tannate* dalam minyak (campuran *lysine* dan *arginine vasopressin)* memerlukan suntikan setiap 3-4 hari. *Vasopressin* dalam aqua hanya bermanfaat untuk diagnostik karena lama kerjanya yang pendek.

Selain terapi hormon pengganti dapat juga dipakai terapi *adjuvant* yang secara fisiologis mengatur keseimbangan air dengan cara :

- Mengurangi jumlah air ke tubulus distal dan *collecting duct.*
- Memacu penglepasan ADH endogen.
- Meningkatkan efek ADH endogen yang masih ada pada tubulus ginjal.

Obat-obatan adjuvan yang biasa dipakai adalah:

Diuretik Tiazid

Menyebabkan suatu natriuresis sementara, deplesi ECF ringan dan penurunan GFR. Hal ini menyebabkan peningkatan reabsorbsi Na+ dan air pada nefron yang lebih proksimal sehingga menyebabkan berkurangnya air yang masuk ke tubulus distal dan *collecting duct.* Tetapi penurunan EABV *(Effective arterial blood volume)* dapat menyebabkan terjadinya hipotensi ortostatik. Obat ini dapat dipakai pada DIS maupun DIN.

Tabel 2. Penyebab Diabetes Insipidus Nefrogenetik yang Didapat

a. Penyakit ginjal kronik
   - Penyakit ginjal polikistik
   - *Medullary cystic disease*
   - Pielonefritis
   - Obstruksi ureteral
   - Gagal gainjal lanjut

b. Gangguan elektrolit
   - Hipokalemia
   - Hiperkalsemia

c. Obat-obatan
   - Litium
   - Demeklosiklin
   - Asetoheksamid
   - Tolazamid
   - Glikurid
   - Propoksifen
   - Amfolarisin
   - Vinblastin
   - Kolkisin

d. Penyakit *Sickle Cell*

e. Gangguan diet
   - *Intake* air yang berlebihan
   - Penurunan *intake* NaCl
   - Penurunan *intake* protein

f. Lain-lain
   - Multipel mieloma
   - Amiloidosis
   - Penyakit *Sjogren's*
   - Sarkoidosis

Klorpropamid

Meningkatkan efek ADH yang masih ada terhadap tubulus ginjal dan mungkin pula dapat meningkatkan penglepasan ADH dari hipofisis. Dengan demikian obat ini tidak dapat dipakai pada DIS komplit atau DIN. Efek samping yang harus diperhatikan adalah timbulnya hipoglikemia. Dapat dikombinasi dengan tiazid untuk mencapai efek maksimal. Tidak ada sulfonilurea yang lebih efektif dan kurang toksik dibandingkan dengan klorpropamid pengobatan diabetes insipidus.

Klofibrat

Seperti klorpropamid, klofibrat juga meningkatkan penglepasan ADH endogen. Kekurangan klofibrat dibandingkan dengan klorpropamid adalah harus diberikan 4 kali sehari, tetapi tidak menimbulkan hipoglikemia. Efek samping lain adalah gangguan saluran cerna, miositis, gangguan fungsi hati. Dapat dikombinasi dengan tiazid dan klorpropamid untuk dapat memperoleh efek maksimal dan mengurangi efek samping pada DIS parsial.

Karbamazepin

Suatu antikonvulsan yang terutama efektif dalam pengobatan *tic douloureux,* mempunyai efek seperti klofibrat tetapi hanya mempunyai sedikit kegunaan dan tidak dianjurkan untuk dipakai secara rutin.

REFERENSI

Goldberg, Martin. Abnormalities in the renal excretion of water pathophysiology and differential diagnosis. Med Clin North Am, Philadelphia, London, Toronto, Sydney: WB Saunders Co; 1963; 47:4:91526-.

Leaf, Alexander. Diabetes insipidus. In: Cecil Textbook of Medicine. 15th ed, Tokyo:WB Saunders Co-Igaku Shoin Ltd; 1979.p.20101-.

Singer, Irwin. Differential diagnosis of polyuria and diabetes insipidus. Med Clin North Am, Philadelphia, London, Toronto, Sydney: WB Saunders Co, March; 1981 :65:2:303-20.

Schrier, Robert W, Leaf, Alenxander. Effect of hormones on water sodium chloride and potassium metabolism. In: William's (ed), Textbook of Endocrinology, Sixth ed, Tokyo: WB Saunders Co-Igaku Shoin Ltd; 1981.p.10326-.

320

TUMOR HIPOFISIS

Pradana Soewondo

PENDAHULUAN

Tumor hipofisis adalah neoplasma intrakranial yang relatif sering dijumpai, serta merupakan 10-15% dari seluruh neoplasma intrakranial. Tumor jenis ini seringkali sulit diobati dan tidak jarang terjadi kambuhan, meskipun telah dilakukan tindakan bedah. Walaupun telah banyak penelitian mengenai tumor hipofisis, patogenesis terjadinya tumor ini belum jelas seluruhnya. Umumnya dianggap bahwa neoplasma hipofisis merupakan tumor primer hipofisis. Penelitian biomolekular menunjukkan bahwa tumor hipofisis, baik *functioning* maupun *non-functioning*, berasal dari pertumbuhan satu klon (monoklonal).

Diagnosis tumor hipofisis seringkali terlambat karena kurangnya kewaspadaan, serta gejala dan tanda klinis yang minimal. Dalam dua dekade terakhir, terjadi peningkatan insiden tumor hipofisis yang disebabkan kemajuan pada sarana diagnosis, seperti *computed tomography* (CT), *magnetic resonacte imaging* (MRI), dan berbagai macam teknik *radioimmunoassay* baru untuk pemeriksaan hormon.

EPIDEMIOLOGI

Tumor hipofisis merupakan 10-15% dari seluruh neoplasma intrakranial; tiga perempat tumor hipofisis mensekresi hormon hipofisis dalam jumlah yang abnormal. Insidens per tahun dari neoplasma hipofisis bervariasi, yaitu antara 1-7/100.000 penduduk. Pada sebuah studi 10.370 kasus otopsi, Prevalensi mikroadenoma hipofisis sebesar 11%. Sementara penelitian lain menemukan adenoma hipofisis pada 10-25% kasus otopsi *unselected* dan pada 10% orang normal yang menjalani pemeriksaan MRI. Dengan adanya kemajuan MRI dengan resolusi tinggi, maka seringkali ditemukan lesi hipofisis pada pemeriksaan yang sebenarnya dilakukan untuk kondisi yang tidak ada kaitannya dengan gangguan hipofisis.

Adenoma hipofisis yang ditemukan pada pemeriksaan CT atau MRI tanpa disertai adanya gejala atau tanda yang menunjukkan adanya gangguan hipofisis sering disebut insidentaloma. Prevalensi insidentaloma hipofisis yang ditemukan pada MRI sebesar kurang lebih 10%, dan hampir 99.5% diantaranya merupakan mikroadenoma. Mikroadenoma juga dilaporkan ditemukan pada 1.5-27% kasus otopsi tanpa kecurigaan gangguan hipofisis.

Sebagian besar tumor hipofisis ditemukan pada dewasa muda, namun dapat pula ditemukan pada remaja maupun usia lanjut. Sementara itu, kepustakaan lain menuliskan bahwa tumor hipofisis dapat ditemukan pada semua umur, namun insidensnya meningkat dengan semakin meningkatnya usia, dan puncaknya antara dekade ketiga dan kelima.

Untuk dapat memperoleh perkiraan terbaik dari prevalensi adenoma hipofis pada populasi, telah dilakukan sebuah meta analisis dari 12 manuskrip (7 pemeriksaan otopsi dan 5 pemeriksaan radiologi). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa, ada hubungan yang jelas antara prevalensi dengan metodologi yang digunakan. Dengan tehnik yang sensitif didapatkan prevalensi mikroadenoma sekitar 20%; setidaknya 1/3 dari tumor tersebut secara klinis penting karena menghasilkan satu atau lebih hormon hipofisis anterior; makroadenoma ditemukan pada 1/555 penduduk berusia di atas dekade keempat.

Berdasarkan temuan-temuan tersebut berarti banyak pasien dengan mikro dan makroadenoma seringkali tidak terdiagnosis. Sehingga harus dilakukan upaya untuk meningkatkan deteksi tumor tersebut karena dapat berpengaruh secara signifikan terhadap (peningkatan risiko osteoporosis, penyakit jantung) dan kualitas hidup (libido, perubahan *mood* dan daya ingat).

Tabel 1. Prevalensi Adenoma Hipofisis

Tipe Adenoma
GH cell adenoma
PRL cell adenoma
GH and PRL cell adenoma
ACTH cell adenoma
Gonadotroph cell adenoma
Nonfunctioning adenoma
TSH cell adenoma
Unclassified adenoma

ACTH=*Adrenocorticotropic hormone*; GH=*Growth hormone*; PRL=*Prolactin*; TSH=*Thyroid-stimulating hormone*

KLASIFIKASI

Adenoma hipofisis biasanya pertumbuhannya lambat dan bersifat jinak. Berdasarkan ukurannya, tumor hipofisis dapat dibagi menjadi mikroadenoma (diameter <1 cm) dan makroadenoma (diameter >1 cm). Tumor fungsional lebih sering ditemukan pada usia yang lebih muda, sedangkan tumor nonfungsional sebagian besar ditemukan pada usia yang lebih tua. Tumor hipofis juga dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik pewarnaan histopatologi (*staining*), yaitu kromofobik dan kromofilik. Tumor kromofilik dapat dibedakan lagi berdasarkan pewarnaan hematoksilin eosin menjadi eosinofilik dan basofilik.

Walaupun demikian, klasifikasi ini terbukti tidak mempunyai nilai klinis dan sekarang sudah mulai digantikan dengan klasifikasi yang bersifat lebih fungsional dengan menggunakan mikroskop elektron dan imunohistokimia. Tehnik ini dapat mengidentifikasi produksi hormon pada adenoma kromofob, yang memungkinkan ahli patologi untuk dapat mengidentifikasikan hormon yang diproduksi oleh tumor eosinofilik. Selain itu juga ditemukan bahwa banyak tumor mensekresikan lebih dari satu hormon. Bentuk mutasi dari P53, suatu gen *supressor* tumor, juga dapat ditemukan secara histologis serta menunjukkan bahwa tumor tersebut pertumbuhannya akan sangat cepat.

Dengan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan imunohistokimia, diketahui bahwa 85-90% tumor hipofisis merupakan tumor *functioning,* yang terdiri dari prolaktinoma (60%), tumor yang memproduksi GH dan ACTH masing-masing sebesar 20% dan 10%; sementara tumor dengan hipersekresi TSH dan gonadotropik sangat jarang. Sedangkan tumor hipofisis yang *non functioning* hanya 10%.

MORBIDITAS DAN MORTALITAS

Morbiditas tumor hipofisis bergantung pada produksi hormon berlebih, ataupun defisiensi hormon tertentu.

Mikroadenoma tidak secara langsung menyebabkan mortalitas yang tinggi. Tumor ini biasanya terlalu kecil untuk dapat menyebabkan erosi tulang atau untuk dapat menekan struktur sekitar, misalnya kiasma optik. Morbiditas mikroadenoma disebabkan oleh sekresi hormon yang berlebih.

Morbiditas pada makroadenoma bervariasi, mulai dari tumor nonfungsional sampai makroadenoma yang menyebabkan disabilitas. Morbiditas disebabkan oleh efek masa tumor (misalnya hemianopsia bitemporal), ketidakseimbangan hormonal (defisiensi hormon hipofisis karena kompresi sel hipofisis normal atau produksi hormon yang berlebih oleh tumor), dan komorbiditas pasien. Terapi dari makroadenoma juga dikaitkan dengan morbiditas yang bermakna.

MANIFESTASI KLINIS

Gangguan pada hipofisis dapat memiliki gambaran klinis yang bervariasi. Gambaran klinis tersebut dapat berupa satu atau lebih gejala/tanda di bawah ini :

- Defisiensi satu atau lebih hormon hipofisis
- Kelebihan hormon (terutama prolaktin, GH, dan ACTH)
- Efek masa tumor (sakit kepala, hemianopsia bitemporal)
- Ditemukan secara tidak sengaja pada pemeriksaan CT atau MRI

Tumor hipofis dapat menunjukkan gejala dan tanda yang disebabkan oleh hipofungsi atau hiperfungsi dan atau efek masa tumor. Kebanyakan pasien datang dengan gejala dan tanda hipersekresi hormon, defek lapang pandang, sakit kepala dan hipopituitarisme (tabel 2). Diabetes insipidus preoperatif sangat jarang ditemukan dan menunjukkan kemungkinan adanya keterlibatan hipotalamus atau infark hipofisis.

Efek masa tumor pada daerah sella yang sering ditemukan adalah ganguan penglihatan (makroadenoma) dan sakit kepala (makro dan mikroadenoama). Penekanan pada kiasma optikum atau cabangnya akan mengakibatkan defek pada lapang pandang. Gangguan lapang pandang

Tabel 2. Gambaran Klinis Tumor Hipofisis

Hipersekresi hormon
Gangguan lapang pandang
Sakit kepala
Hipopituitarisme
Apopleksi hipofisis
Hidrosefalus
Gangguan saraf kranial
Epilepsi lobus temporal

yang sering ditemukan berupa hemianopia bitemporal. Ekstensi lateral dari masa tumor ke sinus kavernosus dapat menyebabkan diplopia, ptosis, atau perubahan sensasi wajah. Di antara saraf-saraf kranial yang ada, saraf kranial III, merupakan saraf yang sering terkena. Mengenai sakit kepala oleh efek masa tumor, tidak ditemukan adanya pola yang spesifik dan biasanya sangat mengganggu namun dapat hilang dengan pemberian analgetik.

ANAMNESIS

Insidentaloma biasanya tidak mempunyai gejala. Incidentaloma terlalu kecil untuk dapat menyebabkan gejala yang disebabkan oleh efek masa tumor. Pasien dengan makroadenoma dapat asimtomatik atau datang dengan keluhan yang disebabkan oleh ketidakseimbangan hormonal atau efek masa tumor.

Gambaran klinis dari makroadenoma terutama berkaitan dengan efek massa tumor dan penekanannya terhadap struktur sekitar. Gejala yang paling sering timbul karena massa tumor di daerah sella adalah gangguan penglihatan dan sakit kepala. Lima puluh sampai enam puluh persen gejala gangguan penglihatan disebabkan oleh kompresi struktur saraf optik. Perluasan ke lateral dapat menyebabkan kompresi sinus kavernosus dan dapat menyebabkan oftalmoplegia, diplopia dan atau ptosis. Perluasan ke sinus sphenoidalis dapat menyebabkan rinorea spontan (cairan serebrospinal).

Tabel 3 Manifestasi Klinik Akibat Efek Masa Tumor

Sakit kepala
Sindrom kiasma
Sindrom hipotalamus
Gangguan rasa haus, nafsu makan, rasa kenyang, tidur dan pengaturan suhu
Diabetes insipidus
Syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)
Hidrosefalus obstruktif
Disfungsi saraf kranial III, IV, V_1, V_2, VI
Sindrom lobus frontal dan temporal
Rinorea cairan serebrospinal

Sakit kepala adalah gejala yang paling sering dikeluhkan dan menjadi alasan untuk melakukan pemeriksaan MRI. Pendapat bahwa lesi hipofisis kecil tidak dapat menyebabkan sakit kepala, tidaklah sepenuhnya benar. Mengingat ruang sella tursika cukup kecil, lesi tumor hipofisis sekecil apapun dapat menyebabkan atau memperberat keluhan sakit kepala. Sayangnya, tidak ada gejala sakit kepala yang khas, yang dapat memandu kearah lesi hipofisis. Pasien mungkin akan mengeluh sakit di daerah frontal, temporal, atau oksipital atau rasa sakit di belakang mata.

Efek hormon hipofisis tergantung dari jenis hormon yang terlibat. Semakin besar tumor, maka semakin besar pula kemungkinan keterlibatan sebagian besar hormon. Sel-sel hipofisis anterior tidak semua sama kerentanannya terhadap efek desakan massa tumor. Yang paling rentan adalah *somatotrophs* dan *gonadotrophs*, sedangkan *corticotrophs* dan *thyrotrophs* bersifat lebih resisten.

Selain dari efek desakan massa tumor, gambaran klinis lainnya dapat berupa penurunan libido dan ataupun disfungsi ereksi pada laki-laki, haid yang tidak teratur atau amenorea pada perempuan premenopause serta mudah lelah (defisiensi hormon tiroid, kortisol, GH).

Pasien dengan akromegali biasanya sudah mempunyai gejala penyakit tersebut sejak 7 tahun sebelum diagnosis ditetapkan. Dalam anamnesis dapat ditemukan adanya pembesaran tangan, kaki dan tulang wajah; nyeri sendi ; *sleep apnea*; keringat berlebih ; dan *skin tags*. Perubahan tersebut terjadi secara gradual, sehingga tidak disadari oleh pasien atau anggota keluarganya atau mungkin dianggap sebagai proses menua.

Pasien dengan sindrom *Cushing* biasanya mengalami kenaikan berat badan (kecuali pada pasien yang rajin berolahraga yang biasanya tidak terdapat kenaikan berat badan yang nyata), rasa lelah, susah tidur, mudah tersinggung, depresi, hilang ingatan, kesulitan berkonsentrasi, kelemahan otot, fraktur tulang, atau osteoporosis. Munculnya diabetes atau perburukan dari kontrol diabetes dan timbulnya hipertensi atau perburukan dari hipertensi yang sedang diobati juga merupakan hal yang sering ditemukan pada pasien dengan sindrom *Cushing*.

Apopleksi hipofisis merupakan akibat infark dari tumor hipofisis atau dapat juga karena perdarahan tiba-tiba. Merupakan suatu kedaruratan, dan pasien biasanya datang dengan sakit kepala, kolaps tiba-tiba dan dapat meninggal jika tidak ditangani segera. Biasanya timbul pada makroadenoma. Pemberian agen stimulasi, seperti *thyroid-stimulating hormone* (TSH), *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), and insulin-*hypoglycemia*, telah diperkirakan akan menyebabkan peningkatan kebutuhan metabolik makroadenoma, yang akhirnya mengakibatkan nekrosis.

PEMERIKSAAN FISIS

Kebanyakan pasien dengan lesi hipofisis tampak sehat pada pemeriksaan fisik, kecuali pada pasien dengan akromegali, sindrom Cushing dan laki-laki dengan hipogonadisme. Gambaran klinis akromegali meliputi penonjolan frontal; gambaran muka yang kasar (*coarse facial features*) termasuk diantaranya pembesaran hidung, bibir, lidah, dan rahang (*prognathism*); peningkatan jarak antar gigi; *large beefy hands and feet*; *sweaty palms*; dan *skin tags*.

Gambaran klinis sindrom Cushing meliputi *facies plethora*, deposisi lemak supraklavikular, lemak servikal posterior, *acanthosis nigricans*, jerawat, hirsutisme, kulit tipis, *ecchymoses*, and *violaceous striae*. Pada sindrom *Cushing* lanjut, dapat ditemukan *muscle wasting* yang nyata pada lengan atas dan paha, dan pasien mungkin tidak mampu untuk berubah posisi dari duduk ke berdiri tanpa menggunakan bantuan tangan.

Laki-laki dengan hipogonadisme mempunyai testis yang kecil dan lunak, serta pertumbuhan rambut yang menurun. Hal ini menunjukkan defisiensi testosteron dalam jangka cukup lama. *Fine wrinkling* pada kulit wajah merupakan hambaran khas dan mungkin merupakan akibat defisiensi testosteron dan GH.

Pemeriksaan neurooftalmologi berupa tajam penglihatan lapang pandang, dan pergerakan bola mata penting dilakukan pada pasien dengan makroadenoma. tajam penglihatan dapat menurun pada satu atau keduabelah mata. Refleks cahaya pada pupil juga dapat abnormal. Penglihatan warna juga dapat terkena, berupa hemiakromatopsia bitemporal terhadap warna merah.

Karena kiasma optikum terletak dekat dengan tuberkulum sela maka sering ditemukan kompresi kiasma. Kelainan utama pada kompresi kiasma optikum adalah quadranopsia superior bitemporal. Lesi yang lebih besar dapat menyebabkan hemianopsia bitemporal. Pemeriksaan lapang pandang selain dengan metode konfrontasi dapat juga digunakan perimetri Goldman. Namun studi terbaru menganjurkan penggunaan komputer (Allergan Humphrey).

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan Laboratorium

Diagnosis sekresi hormon hipofisis yang meningkat atau menurun dibuat berdasarkan temuan biokimia. Hipopituitarisme diduga pada keadaan di mana konsentrasi hormon perifer rendah namun tanpa disertai peningkatan hormon tropiknya.

Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan kadar basal hormon dan pengukuran dinamis kadar hormon, tergantung dari jenis tumornya. Semua tumor harus diperiksa kadar hormon basal untuk skrining, termasuk di dalamnya pemeriksaan *prolactin, thyrotropin, thyroxine, adrenocorticotropin, cortisol, LH, FSH, estradiol, testosterone, growth hormone, insulinlike growth factor-1 (IGF-1), and alpha subunit glycoprotein*. Sementara itu, kepustakaan lain hanya menganjurkan pemeriksaan kadar prolaktin pada keadaan dimana tidak ada gejala atau tanda yang mengarahkan pada kelebihan atau kekurangan hormon tertentu, karena ini merupakan pendekatan yang paling *cost-effective*. Tes hormon dinamis dilakukan untuk menilai fungsi tumor dan untuk menyingkirkan diagnosis banding. Selain itu juga dapat untuk menilai kapasitas fungsi hipofisis anterior.

Tabel 4. Evaluasi Dasar Hormonal Hipofisis

Kadar serum dari hormon-hormon berikut ini sebaiknya diperiksa dengan menggunakan sampel darah pagi hari *

- Prolaktin
- LH, FSH dan testosteron atau estradiol
- TSH dan tiroksin
- ACTH dan kortisol
- *Insulin like growth factor* 1

* Kadar kortisol dan testosteron paling tinggi pada pagi hari

Tabel 5. Tes Diagnostik Defisiensi Hormonal Hipofisis

Aksis	Tes
Growth hormone	IGF-1, ITT, GH-RH/arginine, arginine
Adrenocorticotropic hormone	Cortisol (pagi), LDCT, SDCT, *overnight* metyrapone test, ITT
Gonadotropins (LH and FSH)	Estradiol (testosteron bebas dan testosteron total pada laki-laki), FSH, LH, prolactin
Thyroid-stimulating hormone	FT_4 index (*free* T_4), TSH

FSH = *Follicle-stimulating hormone*; FT_4 = *Thyroxine*; GH-RH = *Growth hormone-releasing hormone*; IGF-1 = *Insulin-like growth factor-1*; ITT = *Insulin tolerance test*; LDCT = *Low-dose cosyntropin test*; LH = *Luteinizing hormone*; SDCT = *Standard-dose cosyntropin test*; *TSH* = *Thyroid-stimulating hormone*

Tabel 6. Tes Diagnostik Kelebihan Hormonal Hipofisis

Aksis	**Tes**
PRL	Prolaktin
GH	IGF-1, OGTT
ACTH	24-h UFC, LDDST, tes LDDST/CRH, *midnight salivary and serum cortisol*
Gonadotropins (LH and FSH)	FSH, LH, α- *and* β-*subunits*
TSH	FT_4 index (*free* T_4), T_3, TSH

ACTH = *Adrenocorticotropic hormone*; CRH = *Corticotropin-releasing hormone*; FT_4 = *Thyroxine*; FSH = *Follicle-stimulating hormone*; GH = *Growth hormone*; IGF-1 = *Insulin-like growth factor-1*; LDDST = *Low-dose dexamethasone suppression test*; LH = *Luteinizing hormone*; OGTT = *Oral glucose tolerance test*; PRL = *Prolactin*; T_3 = *triiodothyronine*; T_4 = *Thyroxine*; TSH = *Thyroid-stimulating hormone*; UFC = *Urinary free cortisol*

PENCITRAAN

Foto *X-rays* biasa kurang baik untuk pencitraan jaringan lunak, sehingga sudah digantikan oleh CT *scan* dan MRI. CT *scan* cukup spesifik dan dapat mendeteksi tumor dengan kalsifikasi, namun detailnya masih kalah jika dibandingkan dengan MRI. CT *scan* lebih baik dalam memperlihatkan struktur tulang dan kalsifikasi pada jaringan lunak daripada X ray dan MRI. CT *scan* juga berguna jika terdapat kontraindikasi terhadap penggunaan MRI, seperti pasien dengan pacu jantung. Kelemahan CT *scan* yang lain adalah pajanan terhadap sinar radiasi yang tinggi. Hal-hal inilah yang membuat MRI merupakan modalitas terpilih untuk pencitraan hipofisis.

MRI lebih mahal jika dibandingkan dengan CT *scan*, namun memberikan gambaran yang lebih jelas terhadap struktur jaringan lunak dan pembuluh darah, selain itu juga tidak terjadi pajanan terhadap radiasi pengion. Resolusi yang tinggi membuat MRI dapat mengenali lesi kecil dan dapat diperlihatkan pula hubungannya dengan struktur sekitar. Sensitivitas MRI untuk mendeteksi mikroadenoma (yang dibuktikan dengan operasi) mencapai 100%, jauh lebih baik jika dibandingkan dengan *CT scan* yang hanya mencapai 50%. Spesifitas dan sensitivitas MRI mecapai 90% pada tumor sekretori. Pemberian *gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid* (DTPA) meningkatkan tingkat deteksinya. Angiografi serebral tidak dikerjakan secara rutin, dan hanya dikerjakan jika dicurigai terdapat lesi vaskular.

DIAGNOSIS

Penatalaksanaan pasien dengan tumor hipofisis tentunya dimulai dengan diagnosis yang akurat. Diagnosis yang akurat memerlukan beberapa unsur, yaitu :

- Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap dan seksama
- *Review* gambaran radiologis (terutama MRI)
- Penentuan ada tidaknya hipersekresi atau defisiensi hormon
- Korelasi antara temuan klinis, anatomis dan hormonal.

Diagnosis biasanya sudah cukup jelas setelah anamnesi dan pemeriksaan fisik, namun perlu dikonfirmasikan dengan pemeriksaan radiologis dan laboratorium.

Telah terdapat beberapa konsensus mengenai diagnosis dan penatalaksanaan akromegali dan prolaktinoma, namun sayangnya belum ada konsensus mengenai gangguan hipofisis yang lain. Namun secara umum, jika pasien sudah didiagnosis menderita tumor hipofisis maka diperlukan *follow up* seumur hidup untuk mendeteksi rekurensi, memonitor pemberian hormon dan untuk mengobati komplikasi yang timbul karena tumor tersebut.

PENGOBATAN

Tujuan utama pengobatan tumor hipofisis ialah mengembalikan fungsi hipofisis senormal mungkin dan mencegah terjadinya kambuhan massa tumor. Tujuan lain adalah memperbaiki gangguan penglihatan, mengatasi gangguan neurologis, serta memperbaiki gangguan endokrin dan metabolik.

Cara pengelolaan terbaik untuk tumor hipofisis, harus ditentukan secara komprehensif dengan mempertimbangkan beberapa faktor, yaitu: adanya gangguan endokrin terkait, besar dan ekspansi massa tumor, usia serta keadaan klinis pasien.

Pilihan terapi yang tersedia ialah: terapi medikamentosa primer (terapi supresi hormon dengan bromokriptin dan analog somatostatin) dan terapi substitusi hormon (perioperatif dan post operatif), radiasi eksterna dan tindakan bedah (adenomektomi). Pada umumnya, pasien dengan tumor hipersekresi ACTH dan GH dilakukan terapi tindakan bedah. Sedangkan untuk pasien dengan prolaktinoma pilihannya menjadi lebih sulit serta masih banyak silang pendapat. Terapi gen merupakan terapi alternatif yang dapat dipertimbangkan, disamping terapi klasik yang selama ini dilaksanakan.

Apapun terapi yang dipilih, kasus dengan tumor hipofisis harus selalu diamati untuk menilai terjadinya kambuhan penyakit ataupun kemungkinan hipopituitarism. Edukasi perlu diberikan sehubungan dengan terapi substitusi hormon dalam rangka meningkatkan kualitas hidup pasien.

KESIMPULAN

- Adanya gejala dan tanda endokrin dapat merupakan pertanda dini tumor hipofise
- Penilaian status hormonal sebaiknya dilakukan pada semua tumor hipofisis
- Pilihan pengobatan sebaiknya dilakukan secara komprehensif
- Tindak lanjut dan edukasi sangat penting bagi kualitas hidup pasien

REFERENSI

Daniels Gilbert, Joseph Martin. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. Dalam : Isselbacher, Braunwald, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Volume 2. Thirteenth Edition. McGraw-Hill; 1994. p. 1891-918.

Hamrahian Amir. Pituitary Disorders. The Cleveland Clinic. Published July 19, 2002. Disitasi dari : http://www.

clevelandclinicmeded.com/ diseasemanagement/ endocrinology/ pituitary/pituitary.htm Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

Hurley David, Ken K Y Ho. Pituitary disease in adults. *Series Editors: Donald J Chisholm and Jeffrey D Zajac.* MJA Practice Essentials – Endocrinology. MJA 2004; 180 (8): 41925- Disitasi dari : http://www.mja.com.au/public/issues /180_08_190404/ hur10511_fm.html Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

Indrajit IK, N Chidambaranathan, K Sundar, I Ahme. Value of dynamic MRI imaging in pituitary adenomas. Ind J Radiol Imag 2001 11:4:185190-. Disitasi dari : http://www.ijri.org/20011104/neurorad.htm Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

Kattah Jorge. Pituitary tumors. Disitasi dari : http://www.emedicine.com/ neuro/ topic312.htm. Last Updated: January 18, 2002 Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

Klachko David. Pituitary microadenomas. Disitasi dari : http://www.emedicine.com/ med/ topic2973.htm Last Updated: August 16, 2005 Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

Levy, Lightman. Fortnightly Review: Diagnosis and management of pituitary tumours. University of Bristol, Department of Medicine, Bristol Royal Infirmary. BMJ 1994;308:108791-23) April). Disitasi dari : http://bmj.bmjjournals.com/cgi/ content/ full/3081087/6936/ Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

Mary Lee Vance. Treatment of patients with a pituitary adenoma: one clinician's experience. Neurosurg Focus 16(4), 2004. American Association of Neurological Surgeons. MEDSCAPE. Diabetes and Endocrinology. Disitasi dari : http://www.medscape.com/viewarticle/474897?src=search. Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

Mulinda James. Pituitary macroadenomas. Disitasi dari : http://www.emedicine.com/ med/ topic1379.htm. Last Updated: January 17, 2006 Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

Pituitary Network Association. One out of five adults worldwide may have a pituitary tumor, new study shows one third of these mostly non-cancerous tumors may cause serious disorders. San Antonio, TX - May 4th, 2001. Last Revised : August 2003. Disitasi dari : http://www.pituitary.com/ news/Pituitary News Updates/PituitaryNews/PNA Pharmacia News Flash. php Disitasi tanggal 30 Januari 2006.

321

HIPOTIROID

Achmad Rudijanto

PENDAHULUAN

Hipotiroid merupakan suatu keadaan dimana tubuh kekurangan hormon tiroid. Hormon tiroid sangat diperlukan untuk kegiatan metabolisme, sehingga kekurangan hormon ini akan menimbulkan tanda dan gejala sebagai akibat menurunnya kegiatan metabolisme dalam tubuh.

Hipotiroid merupakan salah satu kelainan hormon yang sering dijumpai. Angka prevalensi yang pasti tidak diketahui dan bervariasi dari satu negara ke negara lain, namun diperkirakan terdapat pada sekitar 5% dari seluruh populasi. Pada wanita angka prevalensi bahkan lebih tinggi, mencapai sekitar 10%, sedangkan pada populasi usia muda kurang dari 22 tahun angka prevalensinya lebih rendah.

Hormon tiroid berkerja pada hampir setiap sel dalam tubuh. Hormon ini mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein maupun vitamin, sehingga sel tubuh dapat mempergunakan enersi dari hasil proses metabolisme bahan-bahan tersebut. Hormon tiroid juga membantu regulasi pertumbuhan tulang (bekerjasama dengan hormon pertumbuhan), sintesa berbagai protein serta maturasi jaringan syaraf termasuk otak.Hormon ini sangat diperlukan untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel dengan baik.Pengaruh hormon tiroid yang lain adalahmeningkatkan kepekaan tubuh terhadap katekolamin. Apabila kadar hormon tiroid dalam darah terlalu rendah, sel akan kekurangan hormon sehigga terjadi ganguan metabolisme, petumbuhan dan diferensiasi sel, maupun aktifitas lain di dalam sel.

DEFINISI

Hipotiroid merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan adanya sintesis hormon yang rendah di dalam tubuh.Berbagai keadaan dapat menimbulkan hipotiroid baik yang melibatkan kelenjar tiroid secara langsung maupun tidak langsung. Mengingat bahwa hormon ini sangat berperan pada setiap proses dalam sel termasuk dalam otak, menurunnya kadar hormon ini dalam tubuh akan menimbulkan akibat yang luas pada seluruh tubuh.

ETIOLOGI

Penyebab terjadinya hipotiroid dapat dikelompokkan menjadi beberapa golongan (tabel 1).

Meskipun berbagai faktor dapat merusak kelenjar tiroid sehingga tidak mampu memproduksi hormon tiroid yang mencukupi, penyebab yang paling sering dijumpai adalah:

Penyakit Otoimun

Pada beberapa orang, sistem imun yang seharusnya menjaga atau mencegah timbulnya penyakit justru mengenali secara salah sel kelenjar tiroid dan berbagai yang disintesis di kelenjar tiroid, sehingga merusak sel atau enzim tersebut. Sebagai akibatnya hanya tersisa sedikit sel atau enzim yang sehat dan tidak cukup untuk mensitesis hormon tiroid dalam jumlah yang cukup untuk kebutuhan tubuh.Hal ini lebih banyak timbul pada wanita dibanding pria.Tiroiditis otoimun dapat timbul mendadak atau timbul secara perlahan. Bentuk yag paling sering dijumpai adalah tiroiditis Hashimoto dan tiroiditis atrofik

Tindakan bedah

Pasien dengan nodul tiroid, kanker tiroid atau morbus Basedow, yang menjalani tindakan bedah mempunyai risiko untuk terjadinya hipotiroid. Apabila keseluruhan atau terlalu banyak jaringan kelenjar yang diangkat maka produksi hormon yang diperlukan oleh tubuh tidak lagi mencukupi. Bahkan apabila keseluruhan kelenjar diangkat maka akan terjadi hipotiroid yang permanen.

Tabel 1. Penyebab Hipotiroid

Hipotiorid primer	
• didapat (*acquired*)	Tiroiditis Hashimoto, defisiensi Iodium, bahan goitrogenik, sitokin (INF-γ, IL-2), tiroiditis infiltratif (amiloidosis, hemokromatosis, sarkoidosis, struma-Riedel, skleroderma)
• kongenital	Kelainan transportasi iodium (NIS atau mutasi pendrin), defisiensi dehalogenasi-iodotirosin, defisiensi TPO, gangguan sintesis tiroglobulin, agenesis atau displasikelenjar tiroid, kelainan reseptor TSH)
Hipotiroid sementara (*transient hypothyroidism*)	Terjadi setelah tiroiditis subakut atau tiroiditis post-partum
Hipotiroid konsumtif (*consumptive hypothyroidism*)	Terjadi kerusakan yang cepat akiat adanya ekspresi D3 yang berlebihan pada hemangioma atau hemangioendotelioma
Gangguan deiodinasi dari T4 menjadi T3	Akibat adanya kelainan *sequence-binding protein 2* (SBP-2)
Kerusakan kelenjar tiorid karena obat	Akibat pemberian inhibitor tirosin-kinase (mis: sunitinib)
Hipotiroid sentral	
• didapat (*acquired*)	Kelianan hipopise atau hipotalamus, pemberian retinoid X-reseptor agonis (*bexarotene*)
• kongenital	Defisiensi TSH atau kelainastruktur TSH, kelainan reseptor TSH
Hormon tiroid resisten	Kelainan reseptor hormon tiroid

Terapi dengan I^{131}

Terapi dengan I^{131} bertujuan untuk merusak sel kelenjar tiroid. Kerusakan yang terlalu banyak dari sel kelenjar juga akan menimbulkan hipotiroid.

Hipotiroid Kongenital

Beberapa bayi lahir dengan kelenjar tiroid yang tidak terbentuk atau hanya memiliki kelenjar tiroid yang terbentuk sebagian. Beberapa yang lain kelenjar tiroid terbentuk ditempat yang tidak seharusnya (ektopik) atau sel-sel kelenjar tiroidnya tidak berfungsi. Terdapat juga enzim yang berperan pada sintesis hormon bekerja dengan tidak baik. Pada keadaan demikian ini akan terjadi gangguan produksi sehingga kebutuhan hormon tiroid tidak tercukupi dan timbul hipotiroid.

Tiroiditis

Infeksi tiroid oleh virus sering diikuti terjadinya proses keradangan kelenjar tiroid. Pada awalnya akan terjadi peningkatan sintesis hormon, akan tetapi sebagai akibat proses yang berlanjut akan terjadi kerusakan sel kelenjar yang kemudian diikuti dengan penurunan sintesis hormon dan mengakibatkan terjadinya hipotiroid

Obat-obatan

Amidodarone, litium, interferon alfa dan interlekin-2 dapat menghambat sintesis hormon tiroid. Obat-obatan ini pada umumnya menimbulkan hipotiroid pada pasien yang memiliki bakat genetik penyakit tiroid otoimun

Kekurangan Asupan Iodium

Iodium merupakan bahan dasar sintesis hormon tiroid. Kekurangan asupan iodium akan berpengaruh terhadap sintesis hormon.

Kerusakan Kelenjar Hipofise

Tumor radiasi, atau tindakan bedah dapat menimbulkan kerusakan pada hipofisis. Bila hal ini terjadi maka sintesis hormon TSH (*thyroid stimulating hormone*) yang memicu kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid akan berkurang. Sebagai akibatnya akan terjadi penurunan sintesis hormon tiroid.

Meskipun sangat jarang, beberapa penyakit dapat menyebabkan terjadinya hipotiroid. Pada penyakit sarkoidosis dapat terjadi penumpukan granuloma pada kelenjar tiroid, sedangkan pada amiloidosis dapat terjadi penumpukan protein amilod pada kelenjar. Demikian juga pada hemokromatosis dapat terjadi penumpukan besi pada jaringan kelenjar. Kesemuanya akan menimbulkan gangguan pada fungsi kelenjar tiroid dalam mensitesis hormon.

PATOGENESIS

Patogenesis hipotiroid sangat bervariasi, tergantung pada penyebab hipotiroid. Patogenesis hipotiroid pada beberapa penyakit adalah sebagai berikut:

Tiroiditis Autoimun

Pada tiroiditis Hashimoto, terjadi peningkatan inflitrasi limfosit kedalam jaringan kelejar tiroid yang mengakibatkan terbentuknya inti "germina", dan metaplasia oksifil. Folikel koloid tidak terbentuk dan terjadi fibrosis ringan sampai sedang. Pada tiroiditis atrofik terjadi proses fibrosis yang lebih banyak dengan lebih sedikit inflitrasi limfosit dan tidak terbentuknya folikel tiroid.

Faktor genetik dan lingkungan berpengaruh terhadap timbulnya tiroiditis otoimun.Tiroiditis otoimun banyak terjadi pada individu yang memiliki hubungan keluarga. Polimorfisme HLA-DR, diketahui sangat terkait dengan tiroiditis otoimun seperti HLA-DR3, DR4 dan DR5 pada kelompok kaukasia. Sedangkan polimorfisme sel regulator gen CTLA-4 diketahui mempunyai kaitan yang tidak begitu nyata dengan terjadinya tiroiditis otoimun. Polimorfisme HLA-DR dan CTLA-4diketahui bertanggung jawab terhadap sekitar 50% kasus tiroiditis otoimun.

Aktifasi CD-4+, CD-8+ dan limfosit-B pada tiroiditis otoimum merupakan mediator terjadinya kerusakan sel kelenjar tiroid. CD-8+ merupakan mediator utama timbulnya proses tersebut yang menimbulkan nekrosis sel akibat pengaruh perforin dan terjadinya apoptosis sel oleh granzyme-B. Lebih lanjut berbagai sitokin (TNF-alpha, Il-1, IFN-gama) yang diproduksi oleh sel-Takan memudahkan terjadinya apoptosis sel tiroid melalui aktifasi *death receptor*. Berbagai sitokin tersebut juga mengganggu fungsi sel tiroid secara langsung disamping merangsang sel tiroid menproduksi molekul pro-inflamasi yang lain. Meskipun antibodi-TPO dan antibodi terhadap tiroglobulin merupakan petanda adanya proses otoimun pada kelenjar tiroid, ternyata kedua antibodi tersebut hanya berperan pada penguatan proses otoimun yang sudah terjadi.

Hipotiroid Akibat Defisiensi Iodium

Iodium merupakan bahan dasar hormon tiroid, kekurangan asupan iodium dalam jangka panjang akan mengganggu sintesis hormon. Kekurangan iodium yang lama menimbulkan gondok endemik yang sering diketemukan pada daerah dengan asupan iodium penduduk yang kurang.

Hipotiroid pada Pemberian Iodium Dosis Besar

Konsumsi iodium dalam jumlah yang besar akan menghambat proses pengikatan iodium dengan tiroglobulin (proses binding), serta menghambat pelepasan hormon tiroid dari dalam folikel. Gambaran histopatologis pada kelainan ini adalah adanya hiperplasia yang berat. T4 bebas rendah dan TSH meningkat, dan kadar iodium urin sangat meningkat.

Hipotiroid Akibat Tindakan Bedah dan Terapi I^{131}

Hipotiroid yang terjadi sebagai akibat terlalu banyaknya sel kelenjar yang terangkat akibat proses pembedahan ataupun rusak akibat proses ablasi. Sebagai akibatnya tidak cukup banyak sel kelenjar tiroid yang tersisa yang mampu memproduksi cukup hormon tiroid. Nekrosis sel kelenjar tiroid akibat terapi I^{131}akan terjadi secara bertahap dan diperlukan waktu sekitar 6 sampai 18 minggu untuk terjadinya hipotiroid.

Hipotiroid Kongenital

Hipotiroid yang terjadi pada pada bayi baru lahir dapat berlangsung secara permanen atau sementara. Hipotiroid kongenital yang permanen, ditandai dengan adanya perubahan struktur, baik aplasia maupun hipoplasia atau terjadi perubahan lokasi kelenjar tiroid (ektopik).

Hasil penelitian dengan skaning menunjukkan bahwa dishomogenesis (*aninborn error of metabolism)* yang disertai ganguan pada sintesis T4 (tiroksin) didapatkan pada 10-20% bayi baru lahir dengan hipotiroid kongenital. Sedangkan resistensi TSHsebagai akibat adanya kelainan pada reseptor tirotropin didapatkan pada sekitar 10% kasus hipotiroid kongenital.

Berbagai penyebab terjadinya hipotiroid pada bayi baru lahir yang bersifat sementara antara lain: adanya bloking antibodi ibu terhadap tirotropin, adanya paparan terhadap obat anti tiroid yang dikonsumsi ibu, defisiensi iodium ataupun akibat iodium yang berlebihan.

GEJALA DAN TANDA HIPOTIROIDISME

Perjalanan penyakit biasanya terjadi secara perlahan. Pasien baru sadar mengalami hipotiroid ketika terjadi perbaikan tanda dan gejala hipotiroid setelah mendapatkan terapi yang memadai. Manifestasi hipotorid terlihat pada semua organ tubuh, gejala yang timbul tergantung pada kelainan yang mendasari serta berat ringannya hipotiroid.

Hormon tiroid sangat diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan jaringan otak dan saraf. Hipotiroid pada janin dalam kandungan atau bayi baru lahir akan mengganggu pertumbuhan otak dan saraf. Bila tidak segera dikoreksi pada masa awal kehidupan akan berdampak pada kerusakan jaringan otak dan saraf yang permanen. Defisiensi hormon yang terjadi pada orang dewasa, tidak terlalu nyata menimbulkan kelainan otak dan syaraf dan dapat diperbaiki dengan terapi hormon. Gejala yang terjadi pada orang dewasa berupa penurunan daya intektual, menurunnya nada bicara, ganguan memori, letargi, rasa ngantuk yang berlebihan dan pada orang tua terjadi demensia. Pada hipotiroid yang berat dapat menimbulkan koma mixedema yang disertai kejang (ataksi serebral), penurunan pendengaran, suara yang berat dan serak dan gerakan yang yang sangat lambat. Reflek fisiologis menurun dan pada rekam EEG menunjukkan adanya perlambatan aktifitas dan hilangnya amplitudo gelombang alfa.

Pada kulit, hipotiroid menyebabkan terjadinya penumpukan asam-hialuronik yang akan merubah komposisi jaringan dasar kulit ataupun jaringan lain. Oleh karena asam-hialuronik merupakan bahan yang higroskopis, penumpukan materi ini akan menimbulkan peningkatan kandungan cairan sehingga terjadi edema, penebalan kulit dan sembab pada wajah (myxedema). Pada penyakit tiroiditis Hashimoto, dapat disertai adanya pigmentasi kulit yang menghilang (vitiligo) dan merupakan ciri dari kelainan kulit akibat proses otoimun.

Dampak hipotiroid pada jantung akan mengakibatkan penurunan output-kardiak sebagai akibat penurunan volume curah jantung dan bradikardi. Hal ini mencerminkan adanya pengaruh inotropik maupun kronotropik dari hormon tiroid pada otot jantung. Pada hipotiroid yang berat, terjadi pembesaran jantung dan suara jantung melemah yang mungkin disebabkan adanya penumpukan cairan di dalam perikard yang banyak mengandung protein dan glikosaminoglikan. Rekam EKG dapat menunjukkan adanya bradikardi, perpanjangan waktu interval PR, gelombang P dan komplek QRS yang rendah, kelainan pada segmen ST dan gelombang T yang lebih mendatar. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya peningkatan kadar homosistein, kreatin kinase, aspartat-amionotranferase serta dehidrogenase-laktat. Gabungan kelainan ukuran jantung, perubahan EKG dan kelainan enzim disebut sebagai mixedema jantung (cardiac myxedema).

Pada sistem pernapasan, hipotiroid dapat menimbulkan penurunan kapasitas pernapasan maksimal (*maximal breathing capacity*) dan kapasitas difusi, meskipun mungkin volume paru tidak mengalami ganguan. Hipotiroid juga dapat menimbulkan terjadinya efusi pleura. Pada hipotiroid yang berat, kinerja otot pernapasan mengalami penurunan dan mengakibatkan terjadinya hipoksia. Kelainan yang terjadi pada organ pernapasan tersebut ikut berperan pada timbulnya koma pada mixedema.

Pengaruh pada organ pencernaan antara lain terjadinya gangguan penyerapan. Meskipun diketahui adanya penurunan penyerapaan berbagai bahan makanan, tidak semua bahan makanan mengalami hal yang sama. Hal ini dimungkinkan oleh adanya penurunan motilitas usus, sehingga masa penyerapan berlangsung lebih lama untuk bahan-bahan tertentu. Meskipun terjadi penurunan nafsu makan, sering berat badan justru meningkat, oleh karena adanya edema yang terjadi sebagai akibat adanya retensi cairan di dalam tubuh. Hasil pemeriksaan laboratorium fungsi hati pada umumnya normal, hanya mungkin terjadi penigkatan transaminasi sebagai akibat terjadinya gangguan klirens.

Gejala yang dapat timbul pada otot antara lain timbulnya rasa nyeri dan kekakuan otot yang semakin memberat bila suhu udara menjadi dingin. Perlambatan kontraksi dan relaksasi otot berpengaruh pada gerak ekstremitas dan refleks tendon. Masa otot mungkin akan berkurang, namun dapat terjadi pembesaran otot akibat adanya edema jaringan.

Aliran darah ke ginjal, filtrasi glomerulus, reabsorbsi pada tubulus akan mengalami penurunan. Pemeriksaan asam urat menunjukkan adanya peningkatan, meskipun urea nitrogen maupun keratin mungkin masih normal. Penurunan filtrasi cairan akan menimbulkan penumpukan cairan dalam tubuh, meskipun volume plasma turun.

Hormon tiroid berpengaruh pada pertumbuhan dan fungsi sistem reproduksi wanita maupun pria. Hipotiroid yang timbul pada masa anak dan tidak diobati dengan benar

Tabel 2. Tanda dan Gejala Hipotiroid

Gejala

- merasa lelah dan lemah
- Kulit kering
- Tidak tahan terhadap suhu dingin
- Rambut rontok
- Sulit berkonsentrasi, cepat lupa dan terkadang disertai gangguan mental
- Depresi
- Konstipasi
- Berat badan bertambah dengan nafsu makan yang berkurang
- Sesak
- Suara yang memberat
- Menoragi
- Parestesi
- Atralgi
- Gangguan pendengaran
- Gangguan haid

Tanda

- Lambat bergerak
- Lambatberbicara
- Kulit kering dan kasar
- Ujung ekstremitas yang dingin
- Bengkak pada wajah, kaki dan tangan (*myxedema*)
- Botak
- Bradikardia
- Edema non pitting
- Hiporefleksi
- Relaksasi tendon terlambat
- Sindrom *Carpal tunnel*
- Efusi rongga tubuh

di samping tanda dan gejala tersebut, dapat ditemui adanya pembesaran kelenjar tiroid yang merata (difus) pada beberapa penyakit akan menghambat proses pendewasaan sistem reproduksi dan masa pubertas akan timbul terlambat. Pada wanita dewasa hipotiroid yang berat menimbulkan penurunan libido dan gagalnya ovulasi. Sekresi progresteron menurunsedangkan proliferasi endometrium tetap berlangsung dan sering menimbulkan menstruasi yang tidak teratur. Sekresi LH terganggu, terjadi atrofi ovarium dan gangguan menstruasi sampai amenoroe. Kesuburuan menurun, dan bila terjadi kehamilan sering mengalam abortus spontan atau kelahiran premature.

Metabolisme androgen dan estrogen terganggu, sekresi androgen mengalami penurunan dan metabolisme testoteron beralih dari androsteron menjadi etiokolanolon. Sintesis protein (globulin) pengikat hormon sex mangalami penurunan sehingga konsentrasi testoteron dan estradiol dalam bentuk terikat diplasma menurun, sedangkan testoteron dan estradiol bebas meningkat.

Terjadi penurunan kecepatan metabolisme basal (BMR) tubuh dan produksi panas. Nafsu makan menurun. suhu badan cenderung rendah dan tidak tahan terhadap hawa dingin. Sintesis dan pemecahan protein mengalami penurunan dan hal ini dapat menimbulkan gangguan pertumbuhan jaringan otot dan tulang. Degradasi jaringan lemak lebih banyak terjadi dibanding sintesisnya. Sebagai akibatnya terjadi peningkatan kadar LDL dan trigliserida di dalam darah.

DIAGNOSIS

Penegakan diagnosis dilakukan dengan melakukan beberapa pendekatan, seperti:

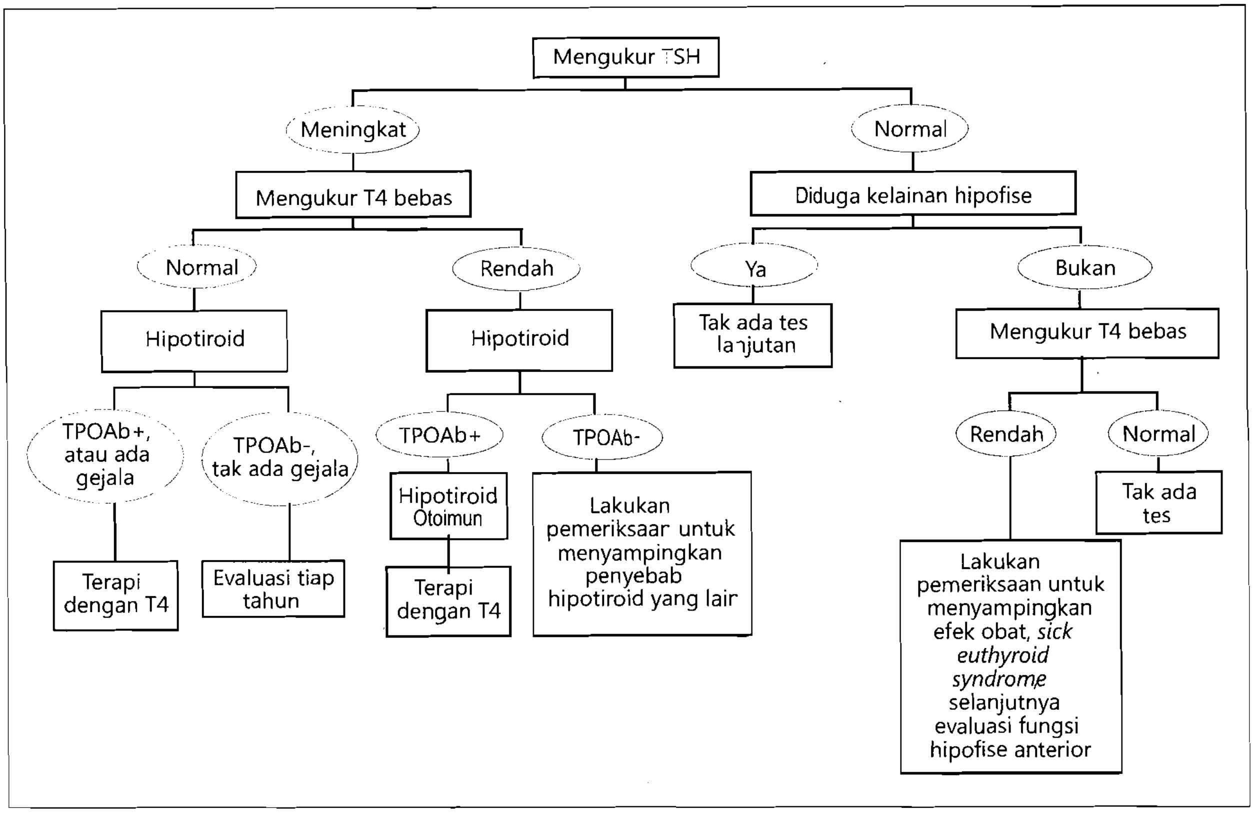
- Melakukan pemeriksaan terhadap tanda dan gejala yang timbul.
  Gejala hipotiroid timbul secara perlahan dan tidak spesifik. Hal ini menyebabkan kesulitan deteksi dini keadaan hipotiroid.Beberapa keadaan atau penyakit lain dapat memberikan gejala yang sama dengan hipotiroid. Hanya pada keadaan hipotiroid yang berat gejala yang timbul lebih mudah dikenali.
- Riwayat penyakit dan keluarga
  Adanya riwayat pengobatan kelenjar tiroid dengan obat, tindakan bedah, ablasi I131, radiasi daerah leher ataupun menkonsumsi obat-obat lain seperti amiodaron, interferon alfa, interleukin serta litium akan sangat membantu dalam menegakkan diagnosis hipotiroidisme. Demikian pula bila mempunyai riwayat keluarga dengan kelainan tiroid.
- Pemeriksaan fisik
  Pemeriksaan fisik sangat membantu penegakan diagnosis hipoiroid. Adanya pembesaran kelenjar, kulit kering, edema piting, menurunnya reflek tendon, bradikardi dan gejala-gejala yang lain dapat membantu diagnosis pasien dengan hipotiroid. Hanya pada keadaan awal hipotiroid dan hipotiroid ringan, sering tanda-tanda fisik tidak diketemukan.
- Pemeriksaan darah
  Pemeriksaan darah untuk mengetahui kadar hormon merupakan hal yang sangat penting guna menegakkan diagnosis. Dua macam test, yakni pengukuran kadar TSH dan T4 (khususnya T4 bebas) merupakan pemeriksaan yang spesifik dan dipergunakan untuk menegakkan diagnosis hipotiroid. Peningkatan kadar TSH dan menurunnya kadar T4 bebas menunjukkan adanya hipotiroid.
  Pemeriksaan tunggal kadar T4 total tidak dapat memberikan kepastian diagnosis hipotiroid. Hal ini mengingat bahwa T4 setelah dilepaskan dari kelenjar tiroid akan berikatan dengan protein pengikat (thyroid binding globulin = TBG, thyroid binding pre-albumin = TBPA, maupun albumin) sehingga tidak aktif. Hanya sekitar 1-2% T4 yang bebas dan dapat masuk kedalam sel dan dirubah menjadi T3 bebas melalui proses de-iodinasi yangakan memberikan efek biologis.

Algoritme evaluasi pemeriksaan laboratorium dapat dilihat pada gambar 1

PENATALAKSANAAN

Pendekatan penatalaksanaan hipotiroid dapat dilakukan dengan melihat manifestasi klinis pada penderita.

Pada pasien dengan gejala hipotiroid yang nyata dan disertai dengan penurunan T4 bebas dan kenaikan TSH (hipotiroid klinis) memerlukan terapi levotiroksin (T4). Pada umumnya dosis yang diperlukan sebesar 1.6 µg/kbBB/hari (total: 100-150 µg/hari). Pada pasien dewasa <60 tahun tanpa disertai penyakit jantung dan pembuluh darah, pemberian levotiroksin dimulai dengan dosis rendah (50 µg/hari). Kadar TSH diukur 2 bulan dihitung dari mulai awal terapi. Peningkatan dosis levotiroksin dilakukan secara perlahan apabila kadar TSH belum mencapai batas normal. Penambahan sebesar 12.5 – 25 µg/hari dilakukan setiap 2 bulan (sesuai dengan pemeriksaan kadar TSH). Penurunan dosis sebesar 12.5 – 25 µg/hari juga dilakukan apabila kadar TSH menurun dibawah normal sebagai akibat adanya penekanan produksi TSH. Pada pasien dengan penyakit Grave yang mengalami hipotiroid setelah pengobatan, pada umumnya membutuhkan dosis levotiroksin yang lebih kecil. Hal ini mengingat masih ada sebagian jaringan tiroid yang otonom dan menghasilkan hormon.Levotiroksin mempunyai masa paruh yang panjang (sampai 7 hari), sehingga apabila pasien lupa minum sekali, maka dosis yang seharusnya diminum hari itu ditambahkan pada dosis hari berikutnya. Adanya kelainan mal-absorbsi, pemberian berbagai macam obat


Mengukur TSH
Meningkat
Normal
Mengukur T4 bebas
Diduga kelainan hipofise
Normal
Rendah
Ya
Bukan
Hipotiroid
Hipotiroid
Tak ada tes lanjutan
Mengukur T4 bebas
TPOAb+, atau ada gejala
TPOAb-, tak ada gejala
TPOAb+
TPOAb-
Rendah
Normal
Hipotiroid Otoimun
Lakukan pemeriksaan untuk menyampingkan penyebab hipotiroid yang lain
Tak ada tes
Terapi dengan T4
Evaluasi tiap tahun
Terapi dengan T4
Lakukan pemeriksaan untuk menyampingkan efek obat, *sick euthyroid syndrome* selanjutnya evaluasi fungsi hipofise anterior

Gambar 1. Evaluasi laboratorium hipotiroid

(kalsium oral, estrogen, kolesteramin, golongan statin, antasida, rifampisin, amiodaron, karbamazepin, sulfas ferosus) dapat menggangu penyerapan maupun sekresi levotiroksin. Sehingga pada pasien yang mendapat terapi obat tersebut harus mendapatkan perhatian khusus.

Efek klinis terapi levotiroksin tidak segera terlihat. Pasien baru merasakan hilangnya gejala 3 – 6 bulan setelah kadar TSH mencapai kadar normal. Hal ini perlu diberitahukan kepada pasien agar tidak menghentikan program pengobatan yang memang memerlukan waktu yang panjang.

Apabila kadar TSH telah dapat dipertahankan dengan dosis levotiroksin tertentu, maka pemberian levotiroksin tetap dipertahankan pada dosis tersebut. Selanjutnya pemeriksaan kadar TSH dapat dilakukan setiap 1 – 2 tahun sekali.

Pada pasien hipotiroid sub-klinis belum ada kesepakatan rekomendasi terapi levotiroksin. Hipotiroid sub-klinis merupakan keadaan dimana pada pasien tidak didapatkan gejala hipotiroid, kadar T4 bebas dalam batas normal namun kadar TSH telah meningkat. Pada umumnya terapi levotiroksin belum diberikan apabila kadar TSH masih < 10 mU/L. Terapi baru diberikan apabila peningkatan TSH berlangsung lebih dari 3 bulan yang diketahui dari beberapa kali pemeriksaan kadar TSH. Kecenderungan menjadi hipotiroid klinis pada kelompok ini semakin besar pada pasien yang disertai dengan hasil TPO-Ab yang positif. Pemberian levotiroksin selalu dimulai dengan dosis yang rendah dan dinaikkan secara bertahap. Pada pasien yang tidak memerlukan terapi levotiroksin (TSH <10 mU/L), pemeriksaan kadar TSH perlu dilakukan setiap tahun.

Berbagai keadaan khusus seperti pada orang tua atau pada masa kehamilan, memerlukan pendekatan yang agak berbeda. Pada orang tua pada umumnya memerlukan dosis levotiroksin yang lebih rendah. Bila disertai dengan penyakit jantung dan pembuluh darah pemberian dosis awal juga lebih kecil, yakni 12.5 µg/hari.

Pada wanita yang diketahui memiliki risiko hipotiroid yang tinggi harus ditetapkan status fungsi tiroid sebelum konsepsi dan dipastikan tidak dalam keadaan hipotiroid. Hipotiroid pada wanita hamil, terutama pada trimester pertama akan menyebabkan terjadinya gangguan pertumbuhan otak janin yang dikandungnya. Bahkan adanya TPO-Ab yang positif saja pada wanita yang eutiroid dapat mengganggu kehamilan yang mendorong terjadinya abortus ataupun kelahiran prematur.

REFERENSI

Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Williams Textbook of Endocrinology. 12th edition. Saunder - USA. 2011, pp:406 - 439

Breverman LE, Utiger RD. introduction to Hypothyroidism. In: The Thyroid - a Fundamental and Clinical Text. 8th Ed. 2000, pp719-720

Galofre JC, Garcia-Mayor RV, Fluiters E, Fernandez-Calvet L, Rego A, Paramo C & Andrade MA. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. Thyroidology. 1994, 6:49-54.

Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the youngArch Dis Child 2000;83:207-210

Jameson JL, Weetman AP. Disorder of The Thyroid Gland. In: Harrison Principle's of Internal Medicine 16th Ed. 2005, pp:2104 - 2126

Jameson JL, Weetman AP. Disorder of The Thyroid Gland. In: Harrison Principle's of Internal Medicine 18th Ed. 2012, pp:2911 - 2922

Olney RS, Grosse SD, Vogt Jr RF. Prevalence of Congenital Hypothyroidism—Current

Trends and Future Directions: Workshop Summary. Pediatrics 2010;125:S31-S36

Vanderpump MP, TunbridgeWM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rogers H, Tunbridge F & Young ET. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clinical Endocrinology. 1995, 43:55-68.

322

NODUL TIROID

Johan S. Masjhur

PENDAHULUAN

Nodul tiroid merupakan neoplasia endokrin yang paling sering ditemukan di klinik. Karena lokasi anatomik kelenjar tiroid yang unik, yaitu berada di superfisial, maka nodul tiroid dengan mudah dapat dideteksi baik melalui pemeriksaan fisik maupun dengan menggunakan berbagai moda diagnostik seperti ultrasonografi, sidik tiroid (sintigrafi), atau *CT scan*. Yang menjadi kepedulian klinik adalah kemungkinan nodul tersebut ganas, di samping keluhan pasien seperti perasaan tidak nyaman karena tekanan mekanik nodul terhadap organ sekitarnya serta masalah kosmetik. Diperlukan uji saring yang cukup spesifik untuk mendeteksi keganasan mengingat kemungkinannya hanya sekitar 5% dari nodul yang ditemukan di klinik.

Dasar pemikiran pengelolaan nodul tiroid adalah bagaimana mendeteksi karsinoma yang mungkin ditemukan hanya pada sebagian kecil pasien, serta menghindarkan pembedahan atau tindakan lain yang sebenarnya tidak perlu pada sebagian besar pasien lainnya. Untuk itu perlu dipahami patogenesis, karakteristik nodul serta penilaian risiko, manfaat spesifik dan keterbatasan alat uji diagnostik serta jenis tindakan atau pengobatan yang akan dilakukan.

DEFINISI DAN KLASIFIKASI

Di kepustakaan, selain istilah nodul tiroid sering digunakan pula istilah adenoma tiroid. Istilah adenoma mempunyai arti yang lebih spesifik yaitu suatu pertumbuhan jinak jaringan baru dari struktur kelenjar sedangkan istilah nodul tidak spesifik karena dapat berupa kista, karsinoma, lobul dari jaringan normal, atau lesi fokal lain yang berbeda dari jaringan normal.

Secara klinik, nodul dibagi menjadi nodul tunggal (soliter) atau multipel, sedangkan berdasarkan fungsinya bisa didapatkan nodul hiperfungsi, hipofungsi, atau berfungsi normal. Klasifikasi etiologi nodul tiroid dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Nodul Tiroid Berdasarkan Etiologinya

Adenoma	**Karsinoma**
Adenoma makrofolikuler (koloid sederhana) Adenoma mikrofolikuler (fetal) Adenoma embrional (trabekular) Adenoma sel Hürthle (oksifilik, onkositik) Adenoma atipik Adenoma dengan papila *Signet-ring adenoma*	Papiler (75 persen) Folikuler (10 persen) Meduler (5 - 10 persen) Anaplastik (5 persen) Lain-lain : Limfoma tiroid (5 persen)
Kista	**Lain-lain**
Kista sederhana (*simple cyst*) Tumor kistik/padat (perdarahan, nekrotik) **Nodul kolloid** Nodul dominan pada struma multinodosa	Inflamasi tiroid Tiroiditis subakut Tiroiditis limfositik kronik Penjakit granulomatosa Gangguan pertumbuhan Dermoid Agenesis lobus tiroid unilateral (jarang)

Sumber : Welker JO and Orlov D.

PREVALENSI

Prevalensi nodul tiroid berkisar antara 5% sampai 50% bergantung pada populasi tertentu dan sensitivitas dari teknik deteksi; prevalensi nodul tiroid meningkat sesuai dengan umur, keterpajanan terhadap radiasi pengion dan defisiensi iodium. Di Amerika Serikat prevalensi nodul tiroid soliter sekitar 4-7% dari penduduk dewasa, 3-4 kali lebih sering pada wanita dibandingkan pria. Nodul akan ditemukan lebih banyak lagi pada waktu operasi, autopsi, dan dari hasil pemeriksaan ultrasonografi yang luput atau tidak terdeteksi secara klinik. Pada autopsi nodularitas ditemukan pada sekitar 37% dari populasi, 12% di antaranya dari kelompok yang tadinya dianggap sebagai nodul soliter. Untungnya hanya sebagian kecil yaitu hanya kurang dari 5% nodul tiroid soliter ganas. Belum ada data epidemiologi mengenai prevalensi nodul tiroid di berbagai daerah di Indonesia yang dikenal memiliki tipologi geografis dan konsumsi iodium yang bervariasi.

PATOGENESIS DAN PERJALANAN PENYAKIT

Lingkungan, genetik dan proses autoimun dianggap merupakan faktor-faktor penting dalam patogenesis nodul tiroid. Namun masih belum dimengerti sepenuhnya proses perubahan atau pertumbuhan sel-sel folikel tiroid menjadi nodul. Konsep yang selama ini dianut bahwa (hormon perangsang tiroid) TSH secara sinergistik bekerja dengan insulin dan/ atau *insulin-like growth factor I* dan memegang peranan penting dalam pengaturan pertumbuhan sel-sel tiroid perlu ditinjau kembali. Berbagai temuan akhir-akhir ini menunjukkan TSH mungkin hanya merupakan salah satu dari mata rantai di dalam suatu jejaring sinyal-sinyal yang kompleks yang memodulasi dan mengontrol stimulasi pertumbuhan dan fungsi sel tiroid. Penelitian yang mendalam berikut implikasi klinik dari jejaring sinyal tersebut sangat diperlukan untuk memahami patogenesis nodul tiroid.

Adenoma tiroid merupakan pertumbuhan baru monoklonal yang terbentuk sebagai respons terhadap suatu rangsangan. Faktor herediter tampaknya tidak memegang peranan penting. Nodul tiroid ditemukan 4 kali lebih sering pada wanita dibandingkan pria, walaupun tidak ada bukti kuat keterkaitan antara estrogen dengan pertumbuhan sel. Adenoma tiroid tumbuh perlahan dan menetap selama bertahun-tahun; hal ini mungkin terkait dengan kenyataan bahwa sel tiroid dewasa biasanya membelah setiap delapan tahun. Kehamilan cenderung menyebabkan nodul bertambah besar dan menimbulkan pertumbuhan nodul baru. Kadang-kadang dapat terjadi perdarahan ke dalam nodul menyebabkan pembesaran mendadak serta keluhan nyeri. Pada waktu terjadi perdarahan ke dalam adenoma, bisa timbul tirotoksikosis selintas dengan peningkatan kadar T4 dan penurunan penangkapan iodium (*radioiodine uptake*). Regresi spontan adenoma dapat terjadi.

Apakah suatu adenoma dapat berubah menjadi karsinoma? Adenoma dari awalnya adalah jinak seperti halnya karsinoma yang dari awalnya juga ganas; walaupun demikian pada beberapa kasus (yang jarang terjadi) adenoma dapat bertransformasi menjadi ganas.

WHO menyusun klasifikasi histologi neoplasma tiroid dengan membaginya atas dua kelompok besar yaitu adenoma dan tumor ganas yang perlu dipertimbangkan dalam menghadapi nodul tiroid (tabel 2).

Tabel 2. Neoplasma Tiroid Berdasarkan Gambaran Histologi (Klasifikasi WHO*)

I. Adenoma
  A Folikuler
    - Varian koloid
    - Embrional
    - Fetal
    - Varian sel Hurthle
  B Papiler (kemungkinan ganas)
  C. Teratoma
II. Tumor Ganas
  A Berdiferensiasi
    1. Adenokarsinoma papiler
      - Murni adenokarsinoma papiler
      - Campuran papiler dan follikuler (varian termasuk *tall cell*, folikular, oksifil, padat)
    2. Adenokarsinoma follikuler (varian : *malignant adenoma*, karsinoma sel Hurthle atau oksifil, *lear cell carcinoma*, *insular carcinoma*)
  B.. Karsinoma medular (bukan berasal dari sel folikel)
  C. Tidak berdiferensiasi
    1. *Small cell* (perlu dibedakan dari limfoma)
    2. *Giant cell*
    3. Karsinosarkoma
  D. Lain-lain
    1. Limfoma, sarkoma
    2. Karsinoma sel skuamosa epidermoid
    3. Fibrosarkoma
    4. Karsinoma mukoepitelial
    5. Metastasis tumor

* Direvisi oleh Pacini & De Groot (6)

Yang masih diperdebatkan apakah tumor tiroid papiler merupakan suatu karsinoma atau tidak? Ada yang berpendapat bahwa tumor papiler harus dianggap sebagai karsinoma, sedangkan yang lainnya menyatakan sebagian tumor papiler adalah adenoma jinak. Tumor tiroid papiler seyogyanya dianggap sebagai karsinoma, walaupun tingkat invasifnya berbeda-beda. Sama halnya dengan adenoma sel Hurthle, banyak ahli patologi yang menganggapnya sebagai karsinoma dengan derajat rendah (*low-grade carcinoma*).

Sekitar 10% adenoma folikuler merupakan nodul yang hiperfungsi tampak sebagai nodul panas (*hot nodule*) pada sidik tiroid yang menekan fungsi jaringan tiroid normal di sekitarnya dan disebut sebagai nodul tiroid autonom (*Autonomously Functioning Thyroid Nodule = AFTN*). Nodul tersebut dapat menetap selama bertahun-tahun, beberapa di antaranya menyebabkan hipertiroidisme subklinik (kadar T4 masih dalam batas normal tetapi kadar TSH tersupresi) atau berubah menjadi nodul autonom toksik terutama bila diameternya lebih dari 3 cm. Sebagian lagi akan mengalami nekrosis spontan. Sekitar 2% dari seluruh kasus tirotoksikosis disebabkan oleh nodul tiroid autonom toksik.

Di daerah endemik sekitar sepertiga dari pasien tirotoksikosis disebabkan adenoma hiperfungsi umumnya berupa struma multinodosa toksik seperti yang banyak ditemukan di beberapa daerah di Swiss.

Bagaimana nasib suatu nodul tiroid jinak? Perjalanan klinik dari suatu nodul belum dipahami sepenuhnya. Penelitian dari Kuma dkk. (1994) melaporkan dari 134 pasien dengan nodul jinak (dibuktikan secara sitologis) yang diamati secara fisik dan ultrasonografi selama 9 sampai 11 tahun tanpa diberi pengobatan apapun: 43% nodul akan mengalami regresi spontan, 23% bertambah besar dan 33% menetap. Yang menarik sebagian besar nodul jinak tidak bertambah besar, dan kista dapat menghilang atau mengecil tanpa pengobatan. Bila pasien-pasien tersebut sebelumnya diobati dengan l-tiroksin, tentu tiroksinlah yang dianggap berperan dalam mengecilkan nodul tersebut.

KARAKTERISTIK NODUL DAN PENILAIAN RISIKO

Di klinik perlu dibedakan nodul tiroid jinak dari nodul ganas yang memiliki karakteristik antara lain sebagai berikut:

- Konsistensi keras dan sukar digerakkan, walaupun nodul ganas dapat mengalami degenerasi kistik dan kemudian menjadi lunak;
- Sebaliknya nodul dengan konsistensi lunak lebih sering jinak, walaupun nodul yang mengalami kalsifikasi dapat ditemukan pada hiperplasia adenomatosa yang sudah berlangsung lama;
- Infiltrasi nodul ke jaringan sekitarnya merupakan petanda keganasan, walaupun nodul ganas tidak selalu mengadakan infiltrasi;
- 20% nodul soliter bersifat ganas sedangkan nodul multipel jarang yang ganas, tetapi nodul multipel dapat ditemukan pada 40% keganasan tiroid;
- Nodul yang muncul tiba-tiba atau cepat membesar perlu dicurigai ganas.
- Nodul dicurigai ganas bila disertai dengan pembesaran kelenjar getah bening regional atau perubahan suara menjadi serak.

Pada tabel 3 ditampilkan gambaran klinik dari nodul tiroid jinak dan ganas pada pasien dengan nodul tiroid soliter; umumnya pasien dengan keganasan tiroid berada dalam keadaan eutiroid.

DIAGNOSTIK

Dewasa ini tersedia berbagai modalitas diagnostik untuk mengevaluasi nodul tiroid seperti biopsi aspirasi jarum halus (BAJAH; *Fine Needle Aspiration Biopsy = FNAB*), ultrasonografi, sidik tiroid (sintigrafi; *thyroid scan*), dan *CT* (*Computed Tomography*) *scan* atau MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), serta penentuan status fungsi melalui pemeriksaan kadar TSHs dan hormon tiroid. Langkah-langkah diagnostik yang akan diambil dalam pengelolaan nodul tiroid tergantung pada fasilitas yang tersedia dan pengalaman klinik (tabel 5).

Tabel 3. Gambaran Klinik Karsinoma Tiroid pada Pasien dengan Nodul Tiroid Soliter - Eutiroid

Sangat Mencurigakan
Riwayat keluarga karsinoma tiroid medulare atau MEN
Cepat membesar, terutama sewaktu terapi levotiroksin
Nodul padat atau keras
Sukar digerakkan/melekat pada jaringan sekitar
Paralisis pita suara
Limfadenopati regional
Metastasis jauh

Kecurigaan Sedang
Umur di bawah 20 tahun atau di atas 70 tahun
Pria
Riwayat iradiasi pada leher dan kepala
Nodul > 4 cm atau sebagian kistik
Keluhan penekanan, termasuk dusfagia, disfonia, serak, dispnea dan batuk

Nodul jinak
Riwayat keluarga : nodul jinak
Struma difusa atau multinodosa
Besarnya tetap
BAJAH : jinak
Kista simpleks
Nodul hangat atau panas
Mengecil dengan terapi supresi levotiroksin

Sumber : Hegedus, 2004 (dimodifikasi oleh penulis)

Tabel 4. Modalitas Diagnostik Nodul Tiroid

Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH)

Uji diagnostik *in vivo* :
  Ultrasonografi
  Sidik tiroid
  CT scan / MRI

Uji diagnostik *in vitro* :
  Hormon tiroid dan TSHs
  Kalsitonin

Tabel 5. Hasil Sitologi Diagnostik BAJAH Tiroid

- **Jinak (negatif)**
  - Tiroid normal
  - Nodul kolloid
  - Kista
  - Tiroiditis subakut
  - Tiroiditis Hashimoto
- **Curiga (*indeterminate*)**
  - Neoplasma sel folikular
  - Neoplasma sel Hurthle
  - Temuan kecurigaan keganasan tapi tidak pasti
- **Ganas (positif)**
  - Karsinoma tiroid papiler
  - Karsinoma tiroid medular
  - Karsinoma tiroid anaplastik

Sumber : Castro and Gharib

Gambaran ultrasonogram atau *CT scan* dari suatu nodul dapat diklasifikasikan menjadi nodul padat, kistik atau campuran padat-kistik. Sedangkan dari penyidikan isotopik, berdasarkan kemampuannya menangkap (*uptake*) radiofarmaka, suatu nodul dapat berupa nodul hangat (*warm nodule*), panas (*hot nodule*), atau dingin (*cold nodule*).

Walaupun ada upaya untuk mencirikan proses keganasan dari suatu nodul, namun sampai sekarang belum ada teknik pencitraan yang secara spesifik dan akurat dapat memastikan adanya proses keganasan tersebut.

Biopsi Aspirasi Jarum Halus

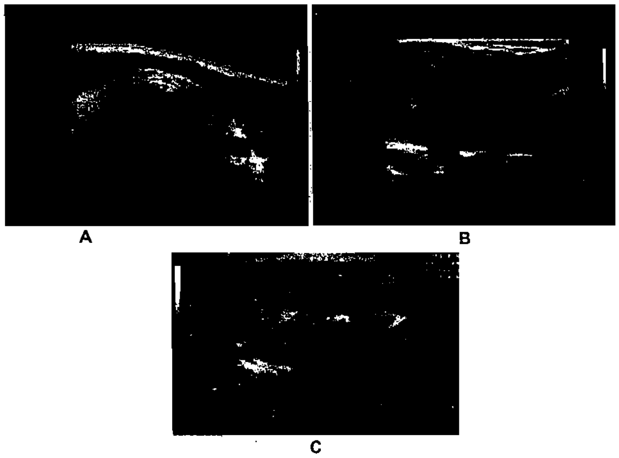
Sebagian besar ahli endokrin sepakat menggunakan biopsi aspirasi jarum halus sebagai langkah diagnostik awal dalam pengelolaan nodul tiroid, dengan catatan harus dilakukan oleh operator dan dinilai oleh ahli sitologi yang berpengalaman. Di tangan yang ahli, ketepatan diagnosis BAJAH berkisar antara 70-80%, dengan hasil negatif palsu keganasan antara 1-6%. Sekitar 10% hasil sitologi positif ganas dan sepertiganya (3-6%) positif palsu, yang seringkali disebabkan tiroiditis Hashimoto. Sepuluh sampai 20% hasil BAJAH *indeterminate* atau mencurigakan; kira-kira 20% dari jumlah tersebut berasal dari nodul ganas. Hal ini disebabkan kesukaran dalam membedakan lesi ganas dari tumor sel Hurthle yang jinak atau tumor folikuler yang kaya sel. Sebagian besar (80%) nodul demikian memberikan gambaran nodul dingin pada sidik tiroid.

Ketepatan diagnostik BAJAH akan meningkat bila sebelum biopsi dilakukan penyidikan isotopik atau ultrasonografi. Sidik tiroid diperlukan untuk menyingkirkan nodul tiroid otonom dan nodul fungsional hiperplastik. sedangkan ultrasonografi selain untuk membedakan nodul kistik dari padat dan menentukan ukuran nodul, juga berguna untuk menuntun biopsi.

Teknik BAJAH aman, murah, dan dapat dipercaya, serta dapat dilakukan pada pasien rawat jalan dengan risiko yang sangat kecil. Dengan BAJAH, tindakan bedah dapat dikurangi sampai 50% kasus nodul tiroid, dan pada waktu bersamaan meningkatkan ketepatan kasus keganasan pada tiroidektomi. Hasil sitologi BAJAH dapat dikelompokkan menjadi jinak (negatif), curiga (*indeterminate*) atau ganas (positif) seperti dapat dilihat pada tabel 5.

Ultrasonografi. Ultrasonografi memberikan informasi tentang morfologi kelenjar tiroid dan merupakan modalitas yang andal dalam menentukan ukuran dan volume kelenjar tiroid serta dapat membedakan apakah nodul tersebut bersifat kistik, padat atau campuran kistik-padat. Ultrasonografi juga digunakan sebagai penuntun biopsi. Sekitar 20-40% nodul yang secara klinis soliter, ternyata multipel pada gambaran ultrasonogram. Namun demikian belum diketahui pasti apakah multinodularitas tersebut (seringkali berukuran <1cm) memiliki makna yang sama dengan struma multinoduler pada pemeriksaan klinik atau sidik tiroid. Gambaran ultrasonogram dengan karakteristik dan risiko kemungkinan ganas adalah apabila ditemukan nodul yang hipoechogenik, mikrokalsifikasi, batas ireguler, peningkatan aliran vaskular pada nodul (melalui pemeriksaan dengan teknik Doppler), serta bila ditemukan invasi atau limfadenopati regional

Masih diperdebatkan risiko keganasan lesi kistik dominan yang ditemukan pada ultrasonogram; sebagian peneliti menyatakan bahwa keganasan hanya ditemukan antara 0.5 sampai 3% pada lesi seperti itu atau bahkan tidak ada keganasan sama sekali. Di lain pihak ada yang berpendapat tingkat keganasan hanya sedikit lebih rendah dari lesi padat. Menurut beberapa peneliti lesi hipoekoik cenderung ganas tetapi kemampuan diskriminannya hanya sekitar 63%, sedangkan lesi hiperekoik jarang ganas (hanya sekitar 4%). Adanya halo sempurna (*complete halo*) di sekeliling nodul lebih menunjukkan lesi jinak, hanya sekitar



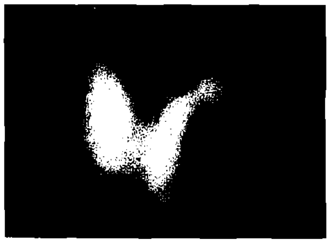
Gambar 1. Gambar ultrasonografi: A Adenoma tiroid; B. Kista tiroid; C. Karsinoma tiroid

6% nodul dengan halo sempurna dan 16% dengan halo tidak sempurna (*incomplete halo*) ternyata ganas.

Sidik tiroid. Sidik tiroid (sintigrafi tiroid; *thyroid scan*) merupakan pencitraan isotopik yang akan memberikan gambaran morfologi fungsional, yang berarti hasil pencitraan merupakan refleksi dari fungsi jaringan tiroid. Radiofarmaka yang digunakan adalah I-131, Tc-99m pertechnetate, Tc-99m MIBI, Tl-201 atau F-18 FDG. I-131 memiliki perilaku sama dengan iodium stabil yaitu ikut dalam proses *trapping* dan organifikasi untuk membentuk hormon tiroid, sedangkan Tc-99m hanya ikut dalam proses *trapping*. Oleh karena itu ada kemungkinan terdapat diskrepansi antara sidik tiroid menggunakan I-131 dengan Tc-99m pertechnetate (*hot* atau *warm area* dengan Tc-99m pertechnetate bisa jadi *cold area* dengan I-131). Pencitraan dengan Tc-99m MIBI, Tl-201 atau F-18 FDG digunakan untuk mendeteksi sisa jaringan residif karsinoma tiroid pasca-tiroidektomi atau radiotiroablasi. Berdasarkan distribusi radioaktivitas pada sidik tiroid dapat dilihat :

- Distribusi difus-rata di kedua lobi (normal);
- Distribusi kurang/tidak menangkap radioaktivitas pada suatu area/nodul, disebut sebagai nodul dingin (*cold nodule*);
- Penangkapan radioaktivitas pada suatu area/nodul lebih tinggi dari jaringan sekitarnya, disebut sebagai nodul panas (*hot nodule*);
- Penangkapan radioaktivitas di suatu daerah/nodul sedikit meninggi/hampir sama dengan daerah sekitarnya disebut sebagai nodul hangat (*warm nodule/area*); nodul hangat disebabkan oleh hiperplasia jaringan tiroid fungsional di daerah tersebut.

A. Nodul panas di lobus kiri bawah B. Struma multinodosa



C. Nodul dingin di lobus kiri

Gambar 2. Sidik tiroid: A Nodul panas; B. Nodul dingin; C. Nodul dingin

Nodul tiroid autonom (*Autonomously Functioning Thyroid Nodule=AFTN*) adalah nodul tiroid fungsional yg tampak sebagai nodul panas dan menekan fungsi jaringan tiroid normal sekitarnya. Jaringan tiroid normal akan terlihat berfungsi kembali pada sidik tiroid setelah nodul tiroid otonom tersebut diablasi dengan iodium radioaktif atau pembedahan.

Pencitraan isotopik (sidik tiroid) dilakukan untuk mengetahui apakah suatu nodul tiroid menangkap radioaktivitas atau tidak, mendeteksi tiroid aberan (misalnya tiroid lingual atau substernal), mendeteksi jaringan tiroid sisa pasca-tiroidektomi atau jaringan metastase fungsional dari karsinoma tiroid berdiferensiasi. Dewasa ini dikembangkan teknik lain yaitu SPECT/CT atau PET/CT yang merupakan penggabungan antara pencitraan dengan *Single Photon Emmision Computed Tomography* atau *Positron Emitted Tomography* dengan *CT Scan* (PET/CT). Dengan teknik tersebut sekaligus dapat dideteksi lokasi anatomik dan fungsi dari massa di leher atau tempat lain yang dicurigai.

Arti klinik dari hasil pencitraan isotopik (sidik tiroid) dari nodul tiroid dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Pilihan Terapi Nodul Tiroid

1. terapi supresi dengan hormon levotiroksin ;
2. bedah;
3. iodium radioaktif
4. suntikan ethanol (*percutaneous ethanol injection*) ;
5. terapi laser dengan tuntunan ultrasonografi (*US guided laser therapy*) ;
6. observasi, bila yakin nodul tidak ganas

***CT scan* atau MRI**. Seperti halnya ultrasonografi, *CT scan* atau MRI merupakan pencitraan anatomi dan tidak digunakan secara rutin untuk evaluasi nodul tiroid. Penggunaannya lebih diutamakan untuk mengetahui posisi anatomi dari nodul atau jaringan tiroid terhadap organ sekitarnya seperti diagnosis struma sub-sternal dan kompresi trakhea karena nodul.

Studi *in-vitro*. Penentuan kadar hormon tiroid dan TSHs diperlukan untuk mengetahui fungsi tiroid. Nodul yang fungsional (nodul autonom) dengan kadar TSHs tersupresi dan hormon tiroid normal dapat menyingkirkan keganasan. Kadar kalsitonin perlu diperiksa bila ada riwayat keluarga dengan karsinoma tiroid medulare atau *Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)* tipe 2.

Algoritme diagnostik. Dalam kepustakaan dapat ditemukan berbagai algoritma pengelolaan nodul tiroid, yang disusun berdasarkan pengalaman serta fasilitas diagnostik yang tersedia. Beberapa senter menyusun algoritma diagnostik dengan menggunakan BAJAH sebagai alat uji diagnostik awal, diikuti dengan ultrasonografi dan/atau penyidikan isotopik (kalau fasilitas kedokteran nuklir tersedia). Sebagai contoh di bawah ini (Gambar 3) dicantumkan algoritma yang cukup sederhana dan praktis berdasarkan hasil BAJAH dan penyidikan isotopik seperti diajukan oleh Mazzaferri.

Algoritme di atas memerlukan fasilitas kedokteran nuklir dan dapat dimodifikasi dengan melakukan BAJAH dengan tuntunan ultrasonografi.

Berikutnya pada gambar 4 disajikan algoritma lain yang disusun oleh Hegedus (2004) dengan catatan sebagai berikut:

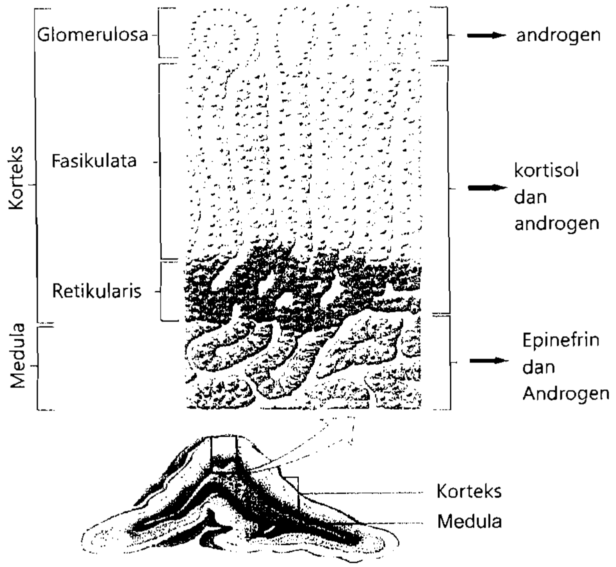
- bila secara klinis curiga ganas, dianjurkan pembedahan tanpa melihat hasil BAJAH;
- bila kadar TSHs tersupresi, lakukan sidik tiroid; nodul yg berfungsi bukan kanker;
- bila BAJAH non-diagnostik, biopsi ulangan akan berhasil pada 50% kasus
- bila pada USG ditemukan nodul lain dgn ukuran >10 mm, BAJAH diulangi pada nodul.
- pilhan pengobatan tsb berlaku untuk nodul padat dan kistik
- bila ada nodul kistik rekuren, pilihannya: ulangi BAJAH, bedah atau etanol
- hegedus tidak menganjurkan terapi supresi dengan l-tiroksin pada nodul tiroid.

PENGELOLAAN NODUL TIROID

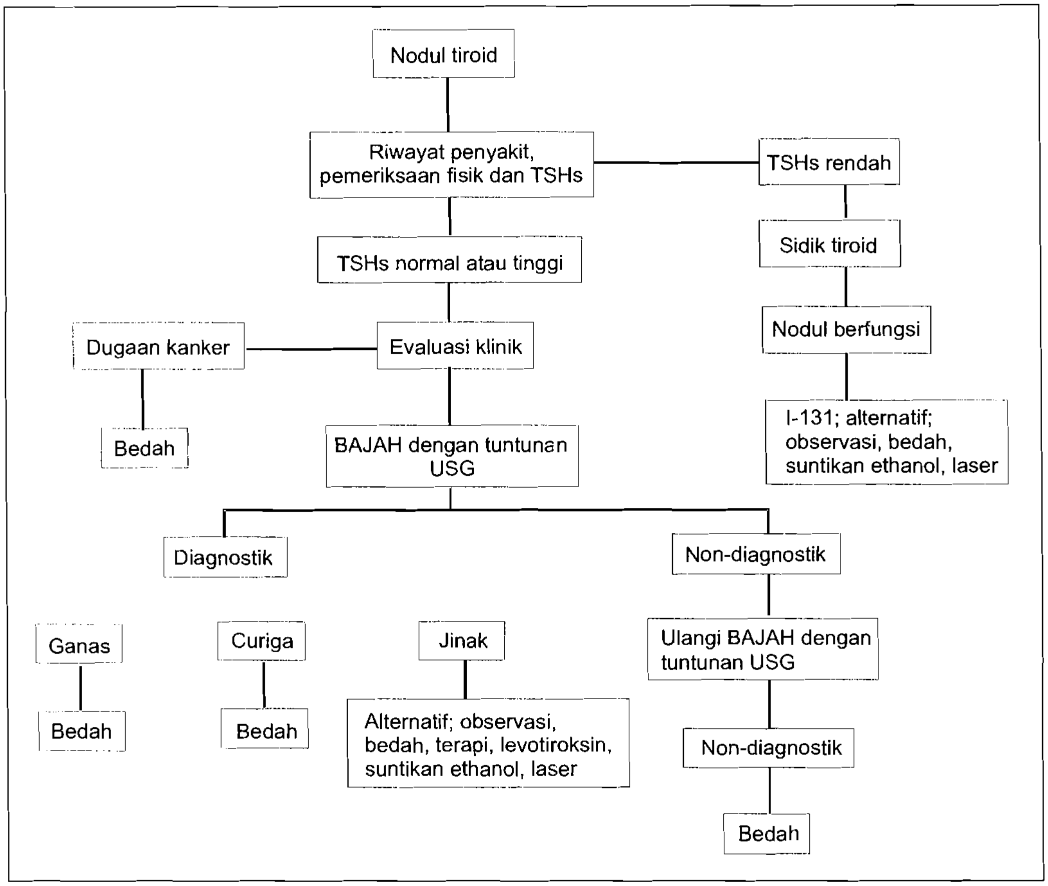
Tindakan atau pilihan terapi apa yang dapat dilakukan pada nodul tiroid? Pilihannya dapat dilihat pada tabel 6. Kapan nodul tiroid diamati saja perkembangannya (tanpa pengobatan), atau diberikan terapi supresi hormonal, sklerosing, laser, iodium radioaktif, serta kapan pula dilakukan tindakan bedah? Jawabannya tergantung dari hasil uji diagnostik dan kebijakan masing-masing senter. Bila risiko keganasan rendah atau hasil BAJAH negatif pilihannya adalah diamati saja perkembangannya, diberikan terapi supresi hormonal, terapi sklerosing dengan suntikan ethanol, atau terapi laser dengan tuntunan ultrasonografi (masih dalam taraf eksperimental). Atas pertimbangan kosmetik tindakan bedah dapat dilakukan pada suatu nodul jinak. Sebaliknya bila hasil BAJAH positif ganas, maka perlu segera dilakukan tindakan pembedahan.

Perlu dicatat bahwa belum ada data yang membandingkan hasil dan *cost-effectiveness* berbagai strategi evaluasi nodul (misalnya sidik tiroid dan ultrasonografi sebagai penuntun BAJAH). Demikian juga belum cukup data untuk membandingkan hasil (termasuk kualitas hidup) dari berbagai cara pengelolaan nodul jinak.

Terapi supresi dengan l-tiroksin. Terapi supresi dengan hormon tiroid (levotiroksin) merupakan pilihan yang paling sering dan mudah dilakukan. Terapi supresi dapat menghambat pertumbuhan nodul serta mungkin bermanfaat pada nodul yang kecil. Tetapi tidak semua ahli setuju melakukan terapi supresi secara rutin, karena hanya sekitar 20% nodul yang responsif. Oleh karena itu perlu diseleksi pasien yang akan diberikan terapi supresi, berapa lama, dan sampai berapa kadar TSH yang ingin dicapai. Bila kadar TSH sudah dalam keadaan tersupresi, terapi dengan l-tiroksin tidak diberikan. Terapi supresi dilakukan dengan memberikan l-tiroksin dalam dosis supresi dengan sasaran kadar TSH sekitar 0.1 – 0.3 mIU/ml. Biasanya diberikan selama 6-12 bulan, dan bila dalam waktu tersebut nodul tidak mengecil atau bertambah besar perlu dilakukan biopsi ulang atau disarankan operasi. Bila setelah satu tahun nodul mengecil, terapi supresi dapat dilanjutkan.



Gambar 3. Evaluasi nodul tiroid berdasarkan hasil BAJAH dan sidik tiroid (sumber: Mazzaferri EL)


Nodul tiroid
Riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan TSHs
TSHs rendah
Sidik tiroid
Nodul berfungsi
I-131; alternatif; observasi, bedah, suntikan ethanol, laser
TSHs normal atau tinggi
Dugaan kanker
Evaluasi klinik
Bedah
BAJAH dengan tuntunan USG
Diagnostik
Non-diagnostik
Ganas
Curiga
Jinak
Ulangi BAJAH dengan tuntunan USG
Bedah
Bedah
Alternatif; observasi, bedah, terapi, levotiroksin, suntikan ethanol, laser
Non-diagnostik
Bedah

Gambar 4. Algoritme pengelolaan nodul tiroid soliter (sumber: dimodifikasi dari Hedegus

Pada pasien tertentu terapi supresi hormonal dapat diberikan seumur hidup, walaupun belum diketahui pasti manfaat terapi supresi jangka panjang tersebut. Banyak penelitian telah dilakukan tentang manfaat terapi supresi ini dengan hasil yang tidak konsisten satu sama lain.

Yang perlu diwaspadai adalah terapi supresi hormonal jangka panjang yang dapat menimbulkan keadaan hipertiroidisme subklinik dengan efek samping berupa osteopeni atau gangguan pada jantung. Terapi supresi hormonal tidak akan menimbulkan osteopenia pada pria atau wanita yang masih dalam usia produktif, namun dapat memicu terjadinya osteoporosis pada wanita pasca-menopause walaupun ternyata tidak selalu disertai dengan peningkatan kejadian fraktur.

Suntikan etanol perkutan (*Percutaneous Ethanol Injection*). Penyuntikan etanol pada jaringan tiroid akan menyebabkan dehidrasi seluler, denaturasi protein dan nekrosis koagulatif pada jaringan tiroid dan infark hemoragik akibat trombosis vaskular; akan terjadi juga penurunan aktivitas enzim pada sel-sel yang masih *viable* yang mengelilingi jaringan nekrotik. Nodul akan dikelilingi oleh reaksi granulomatosa dengan *multinucleated giant cells*, dan kemudian secara bertahap jaringan tiroid diganti .dengan jaringan parut granulomatosa

Terapi sklerosing dengan etanol dilakukan pada nodul jinak padat atau kistik dengan menyuntikkan larutan etanol (alkohol); tidak banyak senter yang melakukan hal ini secara rutin karena tingkat keberhasilannya tidak begitu tinggi, dalam 6 bulan ukuran nodul bisa berkurang sebesar 45%. Di samping itu dapat terjadi efek samping yang serius terutama bila dilakukan oleh operator yang tidak berpengalaman. Efek samping yang mungkin terjadi adalah rasa nyeri yang hebat, rembesan (*leakage*) alkohol ke jaringan ekstratiroid, juga ada risiko tirotoksikosis dan paralisis pita suara.

Terapi Iodium Radioaktif (I-131). Terapi dengan Iodium radioaktif (I-131) dilakukan pada nodul tiroid autonom atau nodul panas (fungsional) baik yang dalam keadaan eutiroid maupun hipertiroid. Terapi iodium radioaktif juga dapat diberikan pada struma multinodosa non-toksik terutama bagi pasien yang tidak bersedia dioperasi atau mempunyai risiko tinggi untuk operasi. Iodium radioaktif dapat mengurangi volume nodul tiroid dan memperbaiki keluhan dan gejala penekanan pada sebagian besar pasien. Yang perlu diperhatikan adalah kemungkinan terjadinya tiroiditis radiasi (jarang) dan disfungsi tiroid pasca-radiasi seperti hipertiroidisme selintas dan hipotiroidisme.

Pembedahan. Melalui tindakan bedah dapat dilakukan dekompresi terhadap jaringan vital di sekitar nodul, di samping dapat diperoleh spesimen untuk pemeriksaan patologi. Hemitiroidektomi dapat dilakukan pada nodul jinak, sedangkan berapa luas tiroidektomi yang akan dilakukan pada nodul ganas tergantung pada jenis histologi dan tingkat risiko prognostik. Hal yang perlu diperhatikan adalah penyulit seperti perdarahan pasca-pembedahan, obstruksi trakea pasca-pembedahan, gangguan pada n. rekurens laringeus, hipoparatiroidi, hipotiroidi atau nodul kambuh. Untuk menekan kejadian penyulit tersebut, pembedahan hendaknya dilakukan oleh ahli bedah yang berpengalaman dalam bidangnya.

Terapi laser interstisial dengan tuntunan ultrasonografi. Terapi nodul tiroid dengan laser masih dalam tahap eksperimental. Dengan menggunakan *"low power laser energy"*, energi termik yang diberikan dapat mengakibatkan nekrosis nodul tanpa atau sedikit sekali kerusakan pada jaringan sekitarnya. Suatu studi tentang terapi laser yang dilakukan oleh Dossing dkk (2005) pada 30 pasien dengan nodul padat-dingin soliter jinak (*benign solitary solid-cold nodule*) mendapatkan hasil sbb: pengecilan volume nodul sebesar 44% (median) yang berkorelasi dengan penurunan gejala penekanan dan keluhan kosmetik, sedangkan pada kelompok kontrol ditemukan peningkatan volume nodul yang tidak signifikan sebesar 7% (median) setelah 6 bulan. Tidak ditemukan efek samping yang berarti. Tidak ada korelasi antara deposit energi termal dengan pengurangan volume nodul serta tidak ada perubahan pada fungsi tiroid.

KONTROVERSI PENGELOLAAN NODUL TIROID

Seperti diutarakan masih terdapat kontroversi dalam pengelolaan nodul tiroid yaitu mengenai langkah diagnostik serta tindakan medik atau bedah yang akan dilakukan. Pertimbangannya meliputi kapan akan dilakukan ekstirpasi nodul atau tindakan bedah yang lebih ekstensif, kapan suatu nodul dibiarkan atau diobservasi saja, dan kapan serta bagaimana caranya melakukan tindakan medik. Hasil survai dari Bennedbaek dan Hegedus yang dilaporkan dalam *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* menggambarkan perbedaan penanganan nodul tiroid di antara para ahli endokrin anggota *American Thyroid Association* dengan *European Thyroid Association.*

Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH) merupakan langkah diagnostik awal nodul tiroid di kalangan ahli endokrin Amerika Utara (*the American Thyroid Association, ATA*) dan Eropa (*the European Thyroid Association, ETA*). Ahli endokrin di ATA lebih jarang menggunakan uji laboratorik dan pencitraan (penyidikan isotopik dan atau ultrasonografi), bahkan mayoritas anggota ATA (paling kurang 2/3) tidak melakukan pencitraan sama sekali. Penyidikan isotopik dilakukan tergantung hasil BAJAH (terutama bila BAJAH memberikan hasil *indeterminate*), sedangkan ultrasonografi hanya dilakukan pada pasien tertentu yaitu sebagai penuntun biopsi dan pada nodul kistik.

Lebih dari setengah anggota ATA tidak memberikan pengobatan khusus pada nodul tiroid jinak soliter non-toksik. Walaupun ada kontroversi mengenai efektivitas dan penggunaan jangka panjang terapi supresi dengan levotiroksin, lebih dari 40% anggota ETA dan ATA tetap memberikannya dalam jangka waktu antara 3-6 bulan sampai bertahun-tahun (tidak terbatas).

Pembedahan hanya direkomendasikan oleh 1% anggota ATA dibandingkan 1 dari 4 anggota ETA. Pada kasus yang diduga ganas, lebih dari 90% anggota ATA

Tabel 7. Perbandingan Pengobatan Nodul Tiroid Soliter Jinak

Jenis Pengobatan	Keuntungan	Kekurangan/ Kerugian
Bedah	Ablasi nodul, menghilangkan keluhan, spesimen utk diagnostik histologi	Perlu perawatan di RS, mahal, risiko bedah: paralisis pita suara, hipoparatiroidis, hipotiroidisme.
Levotiroksin	Tidak perlu dirawat di RS, murah, dapat memperlambat pertumbuhan nodul dan menghambat pem-bentukan nodul baru	Efikasi rendah, pengobatan jangka panjang, nodul tumbuih kembali setelah dihentikan, takiaritmia jantung, penurunan densitas tulang, tidak berguna bila TSH tersupresi
Iodium radioaktif	Tidak perlu dirawat di RS, murah, efek samping rendah, nodul mengecil sampai 40% dalam satu tahun	Kontraindikasi pada wanita hamil, pengecilan nodul bertahap, hipotiroidisme dalam 5 tahun (10% pasien), risiko tiroiditis dan tirotoksikosis
Suntikan etanol	Tidak perlu dirawat di RS, relatif murah, tidak ada hipotiroidisme, nodul mengecil 45% dalam 6 bulan	Pengalaman masih terbatas, efikasi rendah pada nodul besar, keberhasilan tergantung operator, rasa nyeri hebat, risiko tirotoksikosis dan paralisis pita suara, perembesan etanol, etanol mengganggu penilaian sitologi dan histologi
Terapi laser	Masih dalam tahap eksperimental	

Sumber : Dimodifikasi dari Hegedus, 2004 (8).

tidak melakukan biopsi dan langsung melakukan operasi; sebaliknya hanya setengah anggota ETA yang mengambil langkah seperti itu.

KESIMPULAN

Dasar pemikiran pengelolaan nodul tiroid adalah bagaimana mendeteksi dan menyingkirkan kemungkinan keganasan serta menghindari tindakan-tindakan yang sebenarnya tidak perlu dilakukan. BAJAH, ultrasonografi, dan penyidikan isotopik (sidik tiroid), serta penentuan kadar TSH merupakan perangkat diagnostik yang paling sering digunakan dalam evaluasi nodul tiroid. Sedangkan terapi supresi hormonal, terapi iodium radioaktif, operasi, terapi sklerosing, atau terapi laser, bahkan hanya diobservasi saja (pada nodul jinak) merupakan pilihan pengobatan. Terdapat kontroversi dan perbedaan pendekatan dalam pengelolaan nodul tiroidi, tergantung pada pengalaman klinik dan fasilitas yang tersedia. Sampai sekarang belum tersedia data yang cukup untuk membandingkan hasil cara-cara evaluasi diagnostik dan pengelolaan nodul tiroid.

REFERENSI

Bennedbaek FN and Hegedus L. Management of the Solitary Thyroid Nodule : Results of a North American Survey. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(7):24938-.

Castro MR, Caraballo PJ, and Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary nodules : a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:418459-.

Castro MR and Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. Postgrad Med 2000;107(1):113-24.

Derwahl M, Broecker M, and Kraiem Z. Thyrotropin May Not Be the Dominant Growth Factor in Benign and Malignant Thyroid Tumors. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(3):829-34.

Dossing H, Bennedbaek FN, and Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary cold thyroid nodules - a randomised study. Eur J Endocrinol 2005;152(3):3415-).

Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol and Metab Clin 1997;26(4):778-800.

Hamburger JL. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy : use and abuse. J Clin Endocrinol Metab 1994;79(2):3359-.

Hegedus L. The Thyroid Nodule. N Engl J Med 2004;351:1764-71.

Jennings A. Nonisotopic techniques of thyroid imaging. In Werner and Ingbar's The Thyroid. Braverman LE and Utiger RD (Eds.) 6th edition. Philadelphia, JB Lippincott Comp. 1991:52543-.

Martino E and Bogazzi F. Percutaneous ethanol injection therapy for thyroid diseases.Thyroid International 2000;5:39-.

Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328(8):5539-.

Pacini F and DeGroot LJ. Thyroid Nodule. In Thyroid and its Disease. DeGroot LJ (Ed.). Thyroid Disease Manager. www.thyroidmanager.org. May 2005 Edition.

Papini E, Petrucci L., Guglielmi R., et al. Long-term changes in nodular goiter : a 5-year prospective randomized trial with levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:7803-.

Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, et al. Fate of untreated benign thyroid nodules. Results of long-term follow-up. World J Surg 1994;18:495.

Ross DS. Evaluation of thyroid nodule. J Nucl Med 1991;32:2181-92.

Shaha AR. Controversies in the Management of Thyroid Nodule. The Laryngoscope 2000;110:18393-.

Singer PA, Cooper DS, Daniels GH et al. Treatment Guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med 1996;156:216572-.

Welker JO and Orlov D. Thyroid Nodule. Am Fam Phys 2003;69:55966-.

Wemeau J-L, Caron P, Schvartz C, et al. Effects of Thuyroid-Stimulating Hormone suppression with Levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double blind, palcebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:492834-.

Zelmanovitz F, Genro S, and Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules ; a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:38815-.

323

GONDOK ENDEMIK

Bowo Pramono, Luthfan Budi Purnomo, Hemi Sinorita

PENDAHULUAN

Gondok berarti pembesaran kelenjar tiroid, endemik berarti kejadian yang sering/banyak dalam suatu lokasi. Masalahnya adalah seberapa ukuran pembesaran kelenjar tiroid dan seberapa banyak prevalensi kejadian gondok dalam suatu lokasi, jika menggunakan kriteria tersebut, prevalensi bisa meningkat dan menurun juga perubahan status endemik menjadi non endemik dan seba iknya [1,2] Dahulu gondok didefinisikan sebagai pembesaran kelenjar tiroid sebesar 4-5 kali dari kelenjar normal, pada prakteknya lobus tiroid lebih besar dari *phalanges* terakhir ibu jari penderita. Sekarang dilakukan dengan pemeriksaan Ultrasonografi.[2,3]

Delange *et al* mengajukan variabel batas tertinggi volume kelenjar tiroid yang dibedakan berdasarkan usia, seperti remaja putra dan putri usia 15 tahun batas atas volume kelenjar tiroid 16 ml, sedangkan pada usia 6 tahun batas atasnya 5 ml. Keadaan ini terjadi pada area dengan *urinary iodine excretion* sekitar 100 µg/L. Kriteria ini sudah dipakai sebagai rekomendasi oleh *World Health Organisation* (WHO) . Untuk pria dewasa batas atas 25 ml, wanita batas atas 18 ml.[2] Sekarang cenderung lebih kecil batasan ukuran dari kelenjar tiroid, bahkan pada beberapa individu berukuran kecil subklinis dan tidak teraba tapi termasuk klasifikasi sebagai struma. Pembesaran subklinis yang membutuhkan lebih banyak perhatian. [1,2] Memperhatikan kata endemik didefinisikan sebagai prevalensi >10%, Sekarang cenderung perubahan endemik dari > 10% menjadi > 5%. Banyak daerah yang masuk klasifikasi karena mempunyai suatu problem tentang gondok endemik. Sebagai kesimpulan, menurunnya batas atas volume kelenjar tiroid bersamaan dengan turunnya definisi endemik dari >10% menjadi >5% akan dipergunakan di beberapa daerah sebagai klasifikasi endemik, walaupun problemnya tidak terbukti signifikan.[2]

Negara berkembang seperti Indonesia gondok endemik masih merupakan masalah kesehatan di masyarakat. Beberapa daerah di Jawa Tengah seperti Wonogiri, Temanggung, Wonosobo akhir-akhir ini diberitakan oleh media masa sebagai kantong endemis GAKI. Kasus gondok bahkan kretin masih dijumpai di daerah-daerah tersebut.[4,5] Pramono *et al* (2006) mendapatkan pasien dengan gondok endemik dan kretin endemik di desa Lemahbang Wonogiri yang merupakan daerah kekurangan yodium.[6] Banyaknya kasus gondok endemik di berbagai daerah di Indonesia, dan dunia terutama daerah pegunungan, kasus gondok endemik perlu untuk dibahas walaupun beberapa daerah atau negara dinyatakan sebagai bebas kekurangan yodium.[6]

DEFINISI

Gondok endemik adalah pembesaran kelenjar tiroid yang diakibatkan oleh berbagai macam penyebab terjadi di suatu daerah dengan prevalensi tertentu, biasanya dikaikan dengan lingkungan yang mengalami kekurangan yodium baik air minum atau tanah, jenis mineral dalam nutrisi, atau zat yang goitrogenik dalam makanan.[1] Sejak tahun 1980 pandangan para ahli terhadap defiensi yodium berubah, dari defisiensi yodium berakibat gondok endemik dan kretin endemik saja ke pandangan defisiensi yodium merupakan gangguan perkembangan manusia berupa fisik, mental dan intelektual. Karena itu istilah gondok endemik diubah menjadi Gangguan Akibat Kekerangan Iodium (GAKI) yang efeknya sangat luas karena dapat mengenai segmen yang luas dari dalam kandungan ibu hingga orang dewasa. Kepentingan kliniknya tidak saja akibat dari desakan mekanis akibat pembesaran kelenjar tiroid saja, tetapi terletak pada gangguan fungsi lain yang sering menyertainya seperti gangguan perkembangan mental, dan rendahnya IQ, hipotiroidisme dan kretin endemik.[3,4]

EPIDEMIOLOGI

Semenjak kekurangan yodium diketahui merupakan peyebab utama dari gondok endemik, epidemiologi gondok ndemik cukup banyak tergantung asupan yodium pada populasi ditempat tersebut. Populasi setempat yang tergantung dengan produksi makanan setempat. Kadar yodium pada makanan akan rendah bila kandungan yodium dalam tanah dan air dilingkungan tersebut rendah juga. Bila kadar yodium dalam tanah dan air tidak cukup maka kadar yodim dalam makanan lokal juga tidak cukup, sehingga timbul banyak gondok endemk akibat kekurangan yodium. Dengan perkecualian masyarakat yang cukup makan hasil laut (*seafood*) yang kaya kandungan yodium. Tanah yang sedikit kandungan yodium ada didaerah pegunungan yang jauh dari laut dan juga berisiko terjadinya erosi terutama yang berdekatan dengan sungai. Sejak jaman purbakala penyakit gondok sangat terkenal dan dilukiskan pada bermacam patung purbakala, termasuk patung Buddha dan Ratu Cleopatra yang sangat terkenal dari Mesir. Yodium terdapat pada permukaan tanah yang merupakan endapan air hujan dari penguapan air laut yang banyak mengandung yodium. Berjuta tahun yang lalu kikisan es pada jaman es akan mengikis timbunan ini sehingga di beberapa tempat bahan yodium berkurang. Akibatnya tumbuhan dan air yang berasal dari daerah tersebut juga miskin yodium. Contoh pegunungan Andez dan Alpen, sedangkan di daerah Irian Jaya karena pegunungan yang tinggi dan kemiringan tanah yang vuram, curah hujan yang tinggi akan membuat erosi tanah yang mengandung yodium. Kini banyak hal yang membuat erosi lapisan tanah yang mengandung yodium, seperti penggundulan hutan, terkikisnya tanah di daerah aliran sungai (DAS), daerah pegunungan kapur dimana tanahnya *porous* padahal yodium larut dalam air. Sekali daerah kekurangan yodium maka akan terus kekurangan yodium sehingga penanganan masalah ini akan berlanjut terus.[5]

Sekarang, dalam beberapa dekade terakhir prevalensi gondok endemik sangat tinggi. Gondok endemik diperkirakan terdapat pada 200 juta orang didunia dan merupakan problem kesehatan yang besar. Timbul di Amerika Utara dan Amerika Tenggara, beberapa daerah Amerika Selatan, pegunununngan Andez, Brazil, Eropa tengah, Pegunungan Alpen, Yunani, Jepang, Turki, Afrika terutama Kongo, Asia Tenggara, New Guinea, New Zealand, Himalaya, Bukit Barisan, Pegunungan Selatan Jawa, Maluku, Papua.[2,3,4] Pada area ini variabel proporsi pada populasi diketahui dari gondok endemik. Pada umumnya prevalensi gondok endemik (secara palpasi) meningkat pada saat pubertas dan menurun pada saat dewasa.[1]

PATOGENESIS

Bahan pokok pembuat hormon tiroid adalah yodium yang terdapat di alam, terutama dari bahan makanan yang dari laut seperti rumput laut, ganggang laut, ikan laut dan sebagainya. Yodium sedikit dalam buah-buahan, Mausia memerlukan sedikit sekali yodium dalam sehari, tetap harus dipenuhi secara teratur dan cukup. Hormon tiroid amat vital bagi perkembangan dan pertumbuhan serta penyelenggaraan faal normal sel dan jaringan tubuh. Bagi orang yang kelenjar tiroidnya kurang efisien, kebutuhan yodiumnya agak lebih banyak dari orang normal. Seandainya yodium tidak tersedia secara cukup, maka produksi hormon tiroid tidak mencukupi kebutuhan tubuh secara memadai. Sesuai prinsip sistim umpan balik hipofisis-tiroid, maka hipofisis akan mengetahui kekurangan hormon tiroid sehingga hipofisis terangsang untuk mengeluarkan TSH kedalam aliran darah. Sebagai akibatnya kelenjar tiroid akan terpacu mengeluarkan hormon tiroid unyuk memenuhi kekurangan ini. Pacuan yang lama akan membuat kelenjaar tiroid membesar dan terbentuklah gondok.[5]

ETIOLOGI

Secara klasik gondok endemik dianggap disebabkan karena faktor-faktor: 1. Kekurangan yodium; 2. Faktor goitrogen; 3. Faktor kelebihan yodium; 4. Faktor unsur kelumit, genetik serta faktor lain; 5. Faktor nutrisi pada umumnya.[5]

Kekurangan Yodium

Penyebab utama gondok endemik adalah kekurangan yodium (95%). Tidak adanya mekanisme homeostasis ginjal yang menjaga kadar yodium anorganik dalam plasma (PII) tetap dalam kadar normal. Fluktuasi kadar PII berhubungan langsung dengan asupan yodium. Kadar rendah yodium dalam makanan maka rendah pula kadar PII.[2] Pada sebagian besar gondok endemik asupan yodium kurang dari 50 µg/hari, didaerah manapun gondok endemik faktor utama adalah tetap kekurangan yodium.[3] Adaptasi tehadap asupan yodium merupakan target yang harus dicapai oleh mekanisme kelenjar tiroid. Kadar PII rendah, kliren tiroid terhadap yodium (*Th.Cl*) meningkat, contoh tiroid meningkatkan pengeluaran yodium terhadap meningkatnya voluma plasma yang berisi yodium. Pada kedaan ini berlaku rumus yang berupa AIU =Th.Cl x PII (Yodium yang ditangkap oleh kelenjar tiroid /AIU= *Absolute Iodine Uptake*) perubahan sebaliknya, ThCl=pengeluaran yodium oleh kelenjar tiroid). Th.Cl berubah terbalik dengan PIIuntuk mempertahankan AIU dalam batas normal. Bila PII rendah karena kekurangan yodium maka Th.Cl akan meningkat, dan peningkatan fungsi ini bersamaan dengan meningkatnya volume kelenjar tiroid menjadi gondok atau struma. Kelenjar tiroid normal membutuhkan yodium 2,5 µg/jam untuk sintesis hormon tiroid. Bila kadar PII 2,5µg/L maka kelenjar tiroid harus mengalirkan plasma sebanyak 1 L dengan kandung(Thyroid Stimulating Hormonean yodium 2,5µg. Bila kadar PII 1µg/L kelenjar Tiroid harus mengalirkan plasma sebanyak 2,5 L. Bila kadar PII <0,8µg/L dan kelenjar tiroid harus mengalirkan plasma >3L/jam, maka timbul pembesaran kelenjar tiroid.[2]

Awal pembesaran kelenjar tiroid dapat karena TSH (*Thyroid Stimulating Hormones*) yang meningkat, atau dengan TSH normal tapi jaringan tiroid lebih peka terhadap rangsang. Kapan TSH terangsang? Diawali dengan produksi hormon tiroid yang berurang atas sebab apapun (dalam hal ini termasuk kurang bahan baku yodium atau protein, tiroglobulin kurang dalam jumlah dan macamnya, kurang enzim dalam hormonogenesis, kerusakan jaringan akibat autoimun) maka produksi TSH akan meningkat.Agaknya kadar yodium intratiroid rendah menyebabkan jaringan lebih peka terhadap rangsangan TSH. Demikian pula ada bukti bahwa bukan saja TSH tetapi faktor lain, TGI (*Thyroid Growth Immunoglobulin*) yang merangsang pertumbuhan gondok, baik gondok sporadik maupun endemik.[2,5] Pada populasi yaag kekurangan yodium tidak semua penderita terjadi gondok. Fenomena ini terjadi karena faktor genetik. Ada bukti bahwa hubungan kuat antara gondok pada kembar monozigot dibandingkan kembar dizigot. Ukuran besarnya kelenjar tiroid tergantung dari perbedaan dalam efisiensi pemakaian yodium contohnya ikatan ion yodium.[2] Adaptasi seseorang terhadap kekurangan yodium tidak hanya karena peningkatan klirens yodium pada tiroid. Pada lokasi kekurangan yodium, peningkatan rasio T_3 dan T_4 tidak hanya pada kelenjar tiroid saja tetapi termasuk pada plasma. T_3 mengadung lebih sedikit yodium dibandingkan T_4 dan secara metabolik lebih kuat, keadaan ini merupakan mekanism tambahan untuk kompensasi terhadap kekurangan yodium.[2,3,5]

Bagaimana asupan yodium yang optimal? Pertimbangkan kinetik dari ion yodium. Wayne *et al* menyimpulkan beberapa individu dapat beradaptasi pada kadar 70µg yodium /hari, sedangkan yang lain membutuhkan 120µg, tergantung kliren yodium di renal. Ketika 160µg yodium/hari merupakan kadar yang aman. Didapatkan kadar TSH serum lebih rendah ketika yodium urin 150-200 µg/gCr, atau setara dengan asupan 200 µg/hari jika ekskresi melalui tinja juga diperhitungkan.[1,2] Banyak penulis menyetujui bahwa untuk memelihara eutiroid dibutuhkan yodium 50µg/hari, pada gondok biasanya dibutuhkan sekitar asupan yodium 150-200µg/hari. Pada wanita hamil membutuhkan asupan yodium lebih banyak ketika kehamilan terjadi peningkatan kliren yodium ginjal 2x nilai normal, sehingga menurunkan kadar PII.[2]

Faktor Goitrogenik

Goitrogen adalah zat yang dapat mengganggu hormonogenesis tiroid yang berakibat pembesaran kelenjar tiroid. Singkong (cassava) mengandung tiosianat, selain goitrogenik juga mempunyai potensi kekurangan yodium yang ringan. Sayur-mayur dari golongan *Brassica* dapat mengeluarkan zat goitrogen. Air minum yang mengandung *sulphurated hydrocarbon* yang berasal dari sedimen karang tertentu juga goitrogen Zat Goitrogen yang lain terdapat pada beberapa jenis tanaman dan air minum. Kadar yodium yang tinggi sendiri merupakan goitrogenik. Yodium goiter diketahui dari beberapa pantai di Jepang merupakan area penduduk yang banyak mengkonsumsi hasil laut yang mengandung yodium yang merupakan zat goitrogenik.[3]

Faktor Kelebihan Yodium

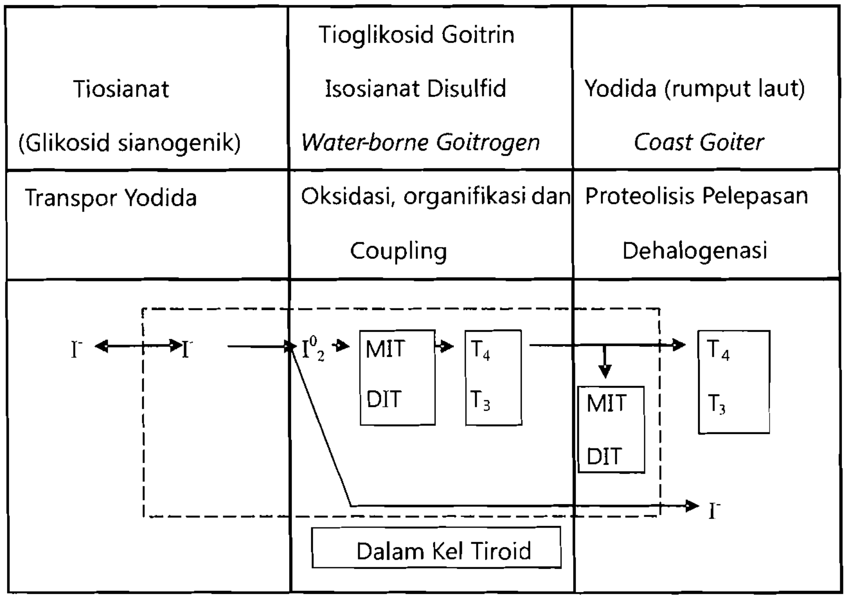
Hipotesis gondok karena kekurangan yodium tidak berlaku untuk semua tempat, contohnya di pulau Hokaido Jepang, dimana konsumsi yodiumnya sangat tinggi. Pada hewan pemberian yodium dosis besar menyebabkan hambatan produksi sintesis hormon tiroid, disebut efek akut Wolff-Chaikof. Namun pemberian secara kronik akan menyebabkan *escape* dari hambatan awal. Hal ini dihubungkan dengan pengaruh yodium intra tiroidal pada TSH.bagi kasus yang tidak mampu melaksanakan *escape* maka akan mengalami gondok. Di hokaido yodium berasal dari ganggang yang tiap kg ganggang kering mengandung 0,8-4,5 gram (800000-4500000 µg) yodium. Seangkan pada tiap manusia normal hanya membutuhkan 150-300 µg/hari.[2,3]

Faktor Elemen Kelumit, Genetik dan Faktor Lain

Faktor geologik merupakan faktor yang tidak boleh diabaikan, contoh kemiringan tanahyang memudahkan pengikisan lapisan tanah yang mengandung yodium (Papua tanah kemiringan >45° berisiko GAKI, daerah Merapi makin dekat aliran lahar makin tinggi risiko GAKI makin ke pantai makin sedikit risiko GAKI. Beberapa elemen kelumit berbeda dengan daerah endemik tertentu, misalnya $CaCO_3$, Selenium (selenium suplemen mungkin menurunkan kadar anti TPO autoantibodi), sumber air juga mengandung Yodium berbeda. Bakteri juga punya pengaruh terhadap gondok, contohnya genus *Paracolobactrum* memproduksi *myrosinose* enzim yang mengubah progoitrin menjadi goitrin. Dalam pembiakan Clostiridium perfringens punya aktifitas stimulasi tiroid. Faktor genetik mungkin ada. Hal ini terlihat bahwa kasus di daerah endemikpun mempunyai kecenderungan mengelompok dalam keluarga.[1,2,3,4,5]

Faktor Nutrisi pada Umumnya

Meskipun gnnguan nutrisi kronik pada anak maupun



Gambar1. Tiga kelompok *natural occuring goitrogens*[3]

dewasa menyebabkan perubahan pada kadar hormon tiroid (TSH meningkat, Respons berlebih terhadap TRH, TT$_4$ rendah meskipun FT4 normal dan FT$_3$ turun), namun semua ini reversibel. Meskipun keadaan ini masih belum jelas pengaruhnya terhadap besarnya tiroid.[3] Faktor kondisi sosial-ekonomi berperanan dalam pembentukan gondok. Terutama dalam terjadinya malnutrisi, karena sulitnya mendapat protein hewani (lebih banyak mengandung Yodium) yang mahal dibandingkan sumber sayuran/ nabati yang lebih murah. Kita harus lebih cermat dalam mencari penyebab gondok endemik untuk memberikan pemecahan masalahnya/terapi.[2]

GEJALA DAN TANDA

Survei epidemiologis untuk gondok endemik biasanya didasarkan atas besarnya kelenjar tiroid dengan metoda palpasi.[3] Menurut WHO tahun 2001 kriteria palpasi:

- Grade 0 Tidak terlihat atau teraba gondok
- Grade 1 Gondok teraba tetapi tidak terlihat apabila leher dalam posisi normal (tiroid tak terlihat membesar). Apabila ada nodul tetap masuk dalam grade ini, meskipun secara keseluruhan tidak membesar
- Grade 2 Pembengkakan di leher yang jelas terlihat dalam posisi normal. Dalam palpasi tiroid memang membesar (membesar bila ukurannya lebih dari volume falangs terminal terahir ibu jari yang diperiksa

Untuk masa depan, besarnya tiroid dianjurkan diperiksa dengan USG (ultrasonografi). Sebab cara ini mudah, peka, reliabel, obyektif dibandingkan dengan palpasi. Nilai normatif volume tiroid berbeda dari satu populasi ke populasi lain.[3]

DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI

Berat ringannya endemikdisamping dengan prevalensi dapat juga dengan memeriksa ekskresi yodium urin (EYU) atau *Urinary Excretion of Yodium* (UEI). Dalam keadaan seimbang yodium yang masuk tubuh dianggap sama dengan yang diekskresikan lewat urin. Jadi ekskresi yodium urin dianggap sama dengan yodium yang masuk kedalam tubuh. Jadi pemeriksaan urin dianggap menggambarkan asupan yodium.[3] Data yang dimaksudkan dinyatakan dalam 1). Jumlah mikrogram ekskresi yodium dalam sehari (µg yodium/24 jam urin) atau 2). Karena sulit mengumpulkan sampel urin 24 jam di pelaksanaannya maka dinyatakan dalam mikrogram Yodium per gram kreatinin urin sewaktu (µg yodium/g Kreatinin urin) atau 3). µg yodium/dL urin sewaktu.[3] Menurut Djokomoejanto (2007) gondok endemik terbagi dalam 3 grade:

Endemik GradeI (Ringan) endemik dengan nilai median ekskresi yodium urin >50 µg yodium/g kreatinin, atau median urin antara 5,0-9,9 µg/dl. Dalam keadaan ini kebutuhan hormon tiroid untuk pertumbuhan fisik maupun mental tepenuhi. Prevalensi gondok pada anak sekolah 5-20%.

Endemik Grade II (Sedang) endemik dimana nilai median ekskresi yodium urin antara 25-50 µg yodium/g kreatinin, atau median antara 2,0-4,9 µg/dL. Hormon tiroid mungkin tidak mencukupi. Ada risiko hipotiroidisme tetapi tidak terlihat kretin endemik yang jelas. Prevalensi gondok anak sekolah sampai 30%.

Endemik Grade III (Berat) Endemik dengan nilai medin ekskresi yodium urin <25 µg yodium/g kreatinin atau <2 µg/dL. Terjadi risiko sangat tinggi untuk lahirnya kretin endemik dengan segala akibatnya. Prevalensi gondok anak sekolah >30%, prevalensi kretin endemik dapat mencapai 1-10%

Status nutrisi yodium (berdasarkan UEI anak usia sekolah) memberikan indikasi untuk berbagai kelainan dan diharapkan mampu memberi ramalan dan interpretasinya yang tercantum dalam tabel 1.

KOMPLIKASI KLINIS

Konsekuensi klinis yang pertama dan banyak terjadi akibat gondok endemik akibat kekurangan yodium adalah akibat gondok itu sendiri. Bila cukup besar, tidak hanya gangguan kosmetik saja tetapi ditambah dengan tekanan akibat pembesaran kelenjar tiroidnya sendiri. Selanjutnya kekurangan yodium dapat menyebabkan keadaan hipotiroidisme. Pada keadaan defisiensi yodium yang beratkelenjar tiroid tidak dapat mengkompensasi keadaan tersebut dengan mekanisme yang biasa terjadi kedaan kekurangan yodium ringan. Kadar hormon tiroid rendah dan kadar TSH meningkat. Suatu hasil yang tragis akibat keadaan tersebut adalah kretin endemik, keadaan ini lebih berat lagi bila kekurangan yodium bersamaan dengan kekurangan selenium (2).

Pada daerah dengan kekurangan yodium yang berat, hormon tiroid yang diproduksi oleh ibu hamil tidak mencukupi untuk perkembangan otak janin yang normal. Pada kehamilan yang lebih lanjut, janin juga tidak mencukupi produksi hormon tiroidnya. Hasilnya adalah kretin endemik, bersamaan dengan gejala neurologis yang timbul akibat kekurangan hormon tiroid selama kehidupan janin dan setelah dilahirkan. Pada kretin tidak berlaku hukum "lengkap atau bukan kretin", pada keadaan kretin yang jelas dapat disertai retardasi mental dan gangguan pendengaran (2,3). Dalam segi klinis yang terpenting dalam kretin endemik adalah defisiensi mental yang d sertai dengan salah satu gejala ini: **a)**. Gejala neurologis, yang mencolok terdiri dari gangguan pendengaran (bilateral dan nada tinggi) dan wicara, gangguan cara berjalan (gait) dan sikap badan waktu berdiri yang khas **b)**. Gejala yang mencolok adalah gangguan pertumbuhan (cebol) dan hipotiroidisme (3). Kebutuhan yodium meningkat pada selama kehamilan. Pada daerah kekurangan yodium dengan gondok endemik, terjadi peningkatan kehamilan yang mengalami abortus, kematian neonatal dan variasi gangguan Barker dan Phillips mendapatkan pada 12 kota di Inggris, insiden hipertiroidisme tinggi pada daerah yang dimasa lalu kekurangan yodium. Keaadan ini sesuai dengan hasil penelitian akhir-ahir ini. Pada daerah yang kekurangan yodium timbul banyak kasus gondok nodul toksik pada kelompok lansia, sebaliknya di Eslandia daerah yang kaya yodium banyak kasus penyakit Grave pada usia muda dan hipotiroidisme pada lansia. Prevalensi penyakit Grave dan hipotiroidisme yang meningkat di Eslandia berkaitan dengan meningkatnya penyakit otoimun tiroid akibat asupan yodium yang tinggi (2,3,4).

Akhir-akhir ini dilaporkan meningkatnya kanker tiroid di daerah gondok endemik. Secara kontradiksi didapatkan dari hasil patologi anatomi di daerah yang cukup yodium, tidak hanya proporsi karsinoma tiroid papilaris yanng meningkat, tetapi juga total kanker tiroid yang meningkat. Disimpulkan pada daerah kekurangan yodium jumlah penderita kanker tiroid lebih rendah, angka kematian akibat kanker tiroid meningkat berakibat meningkatnya kasus karsinoma papilaris agresif dan karsinoma tiroid anaplastik. Di sisi lain, pada daerah yang cukup yodium, jumlah kanker tiroid meningkat, sedangkan angka kematian menurun karena mayoritas tumor tiroid pada daerah cukup yodium adalah kanker tiroid subklinis mikropapilaris.[2]

PENATALAKSANAAN

Anjuran yang dilakukan adalah pemberian yodium pada individu yang kekurangan yodium, dengan sangat baik dilakukan untuk pencegahan. Tetapi hanya cukup efektif pada gondok yang jelas. Menurut pengalaman para ahli,

Tabel 1. Nutrisi Yodium Berdasarkan UEI (sumber WHO 2001[3])

Median UEI µg/L	Asupan Yodium	Status Nutrisi Yodium
<20	Tak mencukupi	Defisiensi yodium berat
20-49	Tak mencukupi	Defisiensi yodium sedang
50-99	Tak mencukupi	Defisiensi yodium ringan
100-199	Cukup	Optimal
200-299	Lebih dari cukup	Ada risiko *Iodine-induced hyperthyroidisme* (IIH) dalam kurun Waktu 5-10 tahun sesudah pemberian garam beryodium pada Kelompok yang rawan
>300	Berlebihan	Ada risiko kesehatan yang tidak menguntungkan (IIH, *Autoimmune Thyroid disease*)

hanya gondok difusa pada usia muda yang dapat berubah mengecil, dan hanya pada ukuran tertentu. Pada gondok nodular, pemberian yodium merupakan konraindikasi sejak diketahui dapat menyebabkan hipertiroidisme. Pada kasus seperti ini pemberian hormon tiroksin lebih efektif terutama pada kasus gondok yang difusa. Jika nodul tiroid otonom timbul, hormon tiroksin eksogen ditambahkan pada hormon yang dikeluarkan nodul dan hasilnya terjadi kondisi hipertioidisme.[2,4]

Terapi pembedahan diperlukan untuk ukuran gondok yang besar dengan timbul gejala akibat penekanan kelenjar tiroid pada organ dibelakangnya atau/dengan nodul tiroid otonom. Prosedur ini dilakukan oleh ahli bedah yang berpengalaman dan rumah sakit yang terorganisasi dengan baik karena menyangkut beberapa disiplin ilmu, dan biasanya jarang terdapat pada negara berkembang yang biasanya terdapat daerah gondok endemik. Dibandingkan terapi pembedahan, sekarang lebih sering dilakukan pemberian I^{131}, tetapi fasilitas yang modern merupakan hal yang utama. Injeksi etanol pada nodul tiroid cukup mudah dan bisa dikerjakan tanpa peralatan yang rumit.[2]

PENCEGAHAN

Terapi untuk gondok endemik tidak ada yang mudah maupun efektif, pencegahan terjadinya gondok endemik harus dilakukan. Secara teoritis sangat mudah: untuk kekurangan yodium terapinya diberikan yodium, dan dihindari asupan zat goitrogen . Tetapi ini mudah dikatakan dibandingkan dikerjakan. Terutama zat goitrogen sangat sulit untuk dihindari. Zat goitrogen terdapat pada makanan pokok yang dikonsumsi penduduk setempat karena situasi lingkungan, seperti singkong dan jenis padi tertentu. Keadaan ini sulit untuk dianjurkan menghindari makanan tersebut bila makanan sehat alternatif yang lain tidak tersedia, juga sulit untuk memodifikasi sumber air minum untuk menghindari zat goitrogen dalam air minum tersebut. Bahkan dibeberapa daerah di India yang kekurangan yodium masih didapatkan beberapa warung atau toko yang menjual garam beryodium tetapi tidak berisi yodium secara standar.[2,3,4,8]

Semenjak diketahui bahwa kekurangan yodium merupakan penyebab terbanyak dari gondok endemik, maka ini merupakan dasar dari pencegahan gondok endemik. Yodium dapat diberikan melalui berbagai cara. Tablet yodium atau dalam bentuk lain bisa diberikan dalam bentuk lain yang diberikan tiap hari atau tiap minggu merupakan tindakan yang tidak praktis. Tindakan yang penting dapat dikerjakan untuk populasi yang kekurangan yodium adalah **a.** garam beryodium **b.** larutan minyak beryodium **c.** air minum beryodium dan sebagainya. Garam beryodium adalah hal yang sangat praktis untuk negara berkembang dengan pabrik garam yang modern (bukan tradisional). Injeksi minyak beryodium mencukupi kebutuhan yodium untuk setahun atau lebih. Minyak beryodium juga bisa diberikan peroral. Sumber air minum beryodium dapat diberikan pada komunitas yang mempunyai sumber air sentral. Penambahan yodium pada bahan roti dan makanan lainnya yang dikonsumi secara meluas akan sangt efektif dalam pencegahan penyakit gondok endemik. Prosedur sepeti ini sudah banyak dikenal dimasyarakat secara luas. Untuk memudahkan pemberian yodium pada masyarakat yang memerlukan peningkatan spontan asupan yodium sebaiknya meliputi beberapa faktor. Faktor-faktor trsebut berupa: a). Pertumbuhan ekonomi agar masyarakat bisa membeli makanan yang lebih baik tapi juga yang mengandung kaya yodium b). Komunikasi dan transportasi yang lebih baik sehingga daerah kekurangan yodium yang sebelumnya terisolasi bisa mendapatkan makanan dari daerah yang bahan makanannya mengandung cukup yodium c). Industrialisasi produksi makanan yang mengandung cukup yodium.[2]

Keberhasilan dari profilaksi gondok endemik karena kekurangan yodium harus selalu dimonitor. Pemeriksaan klilis dari kelenjar tiroid sangatt penting, tetapi bila kelenjar tiroid sudah terlihat membesar (biasanya tidak bisa mengecil lagi), lebih baik dengan memonitor IEU (ekskresi yodium pada urin) pada populasi.[2,3,4,5,7]

Dalam pencegahan GAKI menurut John Dunn sebaiknya perlu diperhatikan *seven deadly sins* yaitu: 1). Penilaian status GAKI yang kurang tepat (sebaiknya memakai UEI, TSH neonatal, kalau Total Goiter Rate/TGR menggunakan Ultrasonografi) 2). Suplemen yang kurang pas kadar yodiumnya atau pendistribusiannya 3).Maksimalkan peran *stakeholders* bukan hanya pihak medis, termasuk kelompok sasaran 4). Kurangnya informasi dan edukasi 5). Monitoring yang teratur diperlukansebab GAKI akan muncul kembali bila kita lengah 6). Memperhitungkan biaya 7). Jaminan keberlangsungan program.[3,7]

EFEK SAMPING PEMBERIAN YODIUM

Yodium yang diberikan untuk profilaksi gondok endemik mempunyai beberapa efek yang tidak menguntungkan. Hipertiroidisme yang paling penting diperhatikan dari pemberian yodium jangka jang , tetapi keadaan ini juga merupakan hasil penelitian yang terbaik, yang dilakukan 180 tahun yang lalu oleh Coindet. Hipertiroid yang diinduksi pemberian yodium biasanya berhubungan dengan nodul tiroid otonom, seperti yang terjadi di Tasmania, Inggris, Zaire dan negara lainnya. Penyakit autoimun yang diinduksi oleh yodium juga merupakan problem yang tidak bisa diabaikan. Dilaporkan timbulnya auttoantibodi antitiroid setelah pemberian injeksi intramuskular minyak beryodium atau Kalium Iodida per oral. Hal ini diteliti kembali oleh beberapa ahli dan Kahaly *et al.* pada tahun 1977 melaporkan pertama kali adanya infiltrasi limpositik setelah pemberian yodium. Peningkatan prevalensi penyakit tiroid autoimun juga dilapokan oleh pada daerah populasi dengan asupan yodium tinggi. Harach dan William pada tahun 1995 melaporkan di Argentina, spesimen hasil bedah dari pasien wanita, infiltrasi limpositik meningkat dari 8% menjadi 25% setelah dilakukan profilaksi dengan yodium. Sesuai dengan percobaan pada hewan, terjadi penyakit tiroid autoimun setelah mendapat terapi yodium.[2,7,8]

Kanker tiroid juga merupakan problem, terlihat terjadi peningkatan jumlah total kasus kanker tiroid setelah pemberian suplemen yodium. Angka kematian akibat kanker tiroid menurun setelah diketahui bahwa peningkatan ini karena kanker tiroid papiler subklinik dan berhubungan dengan penurunan jumlah kanker tiroid anaplastik dan kanker tiroid folikuler.[2] Dari keseluruhan terlihat hipertiroidism merupakan problem serius akibat pemberian yodium. Bagaimanapu ini hanya merupakan fenomena sementara. Kekurangan yodium arus dieradikasi yang prakteknya jangan ada nodul tiroid otonom, juga jangan sampai timbul hipertiroid terinduksi yodium. Penyakit tiroid autoimun banyak berupa penyakit Grave's dan Hashimoto's, tetapi keduanya mudah untuk diatasi. Disimpulkan: bila terjadi kekurangan yodium, lakukan eradikasi.[2,3,8]

PROGNOSIS

Prognosis kekurangan yodium yang belum timbul GAKI adalah baik bila dilakukan eradikasi secara cepat dan tepat. Bila sudah timbul banyak gondok endemik dan kretin endemik maka prognosis kurang baik. Usaha yang paling tepat adalah pencegahan GAKI dengan eradikasi. [1,2,3,4,5,6,8]

REFERENSI

1. Brent G. A. & Davies T.F., 2011, Hypothyroidism and Thyroiditis in Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. & Kronenberg H.M. (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Ed, 406-39, Elsevier SAUNDERS, Washington USA.
2. Koutras D.A., 2002, Endemic Goiter-an update, *Hormones* 2002, 1(3):157-64.
3. Djokomoeljanto R, 2007, Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) dan Kelebihan Iodium (Ekses) dalam Djokomoeljanto R (Ed): Buku Ajar TIROIDOLOGI KLINIK, pp 377-424, bdan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang.
4. Nugroho, KH, 2008. Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) dalam Suhartono T, Pemayun TGD & Nugroho KH (Ed):Naskah Lengkap Kursus Tiroid PERKENI Joglosemar, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2008, pp 91-100, Semarang.
5. Djokomoeljanto RJ,2011, Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKI) dalam Suhartono T, Pemayun TGD & Nugroho KH (Ed): Penyakit Kelenjar Tiroid Sebuah Tinjauan Populer, 2011, Edisi ke 3, pp 75-80, Balai Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang.
6. Pramono R.B, Purwono S, Astuti,Sutarno A & A sdie AH, 2006, Gangguan Fungsi Luhur Pada Penderita Gondok dan Kretin Endemik Di Lemahbang Kismantoro Wonogiri, *Acta Medica Indonesiana The Indonesian Jounal of Internal Medicine*, 2006, Vol 38 (SI),1 Juli, 382-4.
7. Aminorroaya A, Amini M & Hovsepian S. 2010, Prevalence of Goitre in Isfahan, Iran, Fifteen Years After Initiation of Universal Saly Iodization, *Health Popul Nutr*, Aug 2010, 28(4):351-8.
8. Chandra A.K, Tripathy S, Ghosh D, Debnath A & Mukhopadhyay S, 2005, Iodine Nutritonal Status & Prevalence of Goitre in Sundarban delta of South 24-parganas, West Bengal, *Indian J Med Res* 122, Nov 2005, 419-24.

324

KARSINOMA TIROID

Imam Subekti

PENDAHULUAN

Kelenjar tiroid termasuk bagian tubuh yang jarang mengalami keganasan, terjadi 0,85% dan 2,5% dari seluruh keganasan pada pria dan wanita. Tetapi di antara kelenjar endokrin, keganasan tiroid termasuk jenis keganasan kelenjar endokrin yang paling sering ditemukan.

Secara klinis, antara nodul tiroid yang ganas dengan yang jinak sering sulit dibedakan, bahkan baru dapat dibedakan setelah didapatkan hasil evaluasi sitologi preparat biopsi jarum halus atau histopatologi dari jaringan kelenjar tiroid yang diambil saat operasi.

Tampilan klinis karsinoma tiroid pada sebagian besar kasus umumnya ringan. Pada nodul tiroid yang ganas, bisa saja nodul tiroid tersebut baru muncul dalam beberapa bulan terakhir, tetapi dapat pula sudah mengalami pembesaran kelenjar tiroid berpuluh tahun lamanya serta memberikan gejala klinis yang ringan saja, kecuali jenis karsinoma tiroid anaplastik yang perkembangannya sangat cepat dengan prognosis buruk. Dari berbagai penelitian, terdapat beberapa petunjuk yang dapat digunakan untuk menduga kecenderungan nodul tiroid ganas atau tidak, antara lain riwayat terekspos radiasi, usia saat nodul timbul, konsistensi nodul.

Dengan berbagai kemajuan teknologi kedokteran, seperti aplikasi biopsi aspirasi jarum halus (BAJAH), ultrasonografi (USG), *thyroid stimulating hormone* (TSH) sensitif dan terapi supresi L-tiroksin, telah memungkinkan para peneliti melakukan evaluasi nodul tiroid secara lebih cermat hingga sampai pada diagnosis nodul jinak atau ganas.

Modalitas terapi karsinoma tiroid, khususnya yang berdiferensiasi, adalah operasi, ablasi Iodium radioaktif dan terapi supresi L-tiroksin. Agresivitas terapi didasarkan atas faktor risiko prognostik pada masing-masing pasien. Untuk evaluasi hasil pengobatan, parameter yang digunakan adalah pencitraan dan petanda keganasan.

Ruang lingkup bahasan tulisan ini adalah karsinoma tiroid khususnya yang berdiferensiasi. Sedangkan jenis karsinoma medulare dan anaplastik akan disinggung prinsip-prinsipnya saja.

PREVALENSI

Angka kekerapan keganasan pada nodul tiroid berkisar 5-10%. Prevalensi keganasan pada multinodular tidak jauh berbeda. Gharib H dalam laporannya mendapatkan angka 4,1% dan 4,7% masing-masing prevalensi untuk nodul tunggal dan multipel. Bila dilihat dari jenis karsinomanya, kurang lebih 90% jenis karsinoma papilare dan folikulare, 5-9% jenis karsinoma medulare, 1-2 % jenis karsinoma anaplastik, 1-3% jenis lainnya. Anak-anak usia di bawah 20th dengan nodul tiroid dingin mempunyai risiko keganasan 2 kali lebih besar dibanding kelompok dewasa. Kelompok usia di atas 60th, di samping mempunyai prevalensi keganasan lebih tinggi, juga mempunyai tingkat agresivitas penyakit yang lebih berat, yang terlihat dari seringnya kejadian jenis karsinoma tiroid tidak berdiferensiasi.

KLASIFIKASI

Klasifikasi karsinoma tiroid dibedakan atas dasar, 1. asal sel yang berkembang menjadi sel ganas, dan 2. tingkat keganasannya.

1. Asal Sel
    a. Tumor epitelial
        - Tumor berasal dari sel folikulare.
          Jinak : Adenoma Folikulare, Konvensional, Varia.
          Ganas: Karsinoma
            - Berdiferensiasi baik : karsinoma folikulare,

karsinoma papilare (konvensional, varian)
    - Berdiferensiasi buruk (karsinoma insular)
    - Tak berdiferensiasi (anaplastik)
  b. Tumor berasal dari sel C (berhubungan dengan tumor neuroendokrin)
    - Karsinoma Medulare
  c. Tumor berasal dari sel folikulare dan sel C
    - Sarkoma
    - Limfoma Malignum (dan neoplasma hematopoetik yang berhubungan)
    - Neoplasma Miselaneus

2. Tingkat keganasan. Untuk kepentingan praktis, karsinoma tiroid dibagi atas 3 kategori, yaitu:
   Tingkat keganasan rendah : a). Karsinoma papilare, b). Karsinoma folikular (dengan invasi minimal)
   Tingkat keganasan menengah : a). Karsinoma folikulare (dengan invasi luas), b). Karsinoma medulare, c). Limfoma maligna, d). Karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk
   Tingkat keganasan tinggi : a). Karsinoma tidak berdiferensiasi, b). Haemangioendothelioma maligna (*angiosarcoma*).

Perangai karsinoma tiroid yang berdiferensiasi baik relatif jinak, perkembangannya lambat dengan kelangsungan hidup cukup panjang. Dilaporkan angka kelangsungan hidup 10 tahun berkisar 74-93% untuk jenis papilare dan 43-94% untuk jenis folikulare. Sedang karsinoma tiroid yang tidak berdiferensiasi (anaplastik) hampir semuanya meninggal dalam 1 tahun. Di klinik Mayo, hanya 3.6% karsinoma berdiferensiasi buruk yang mampu bertahan hidup lebih dari 5 tahun, meskipun telah mendapat terapi operasi, radiasi eksternal dan kemoterapi.

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Pasien dengan karsinoma tiroid biasanya datang dengan nodul soliter. Pengambilan keterangan riwayat penyakit (anamnesis) merupakan bagian penting dalam rangka penegakan diagnosis.

Anamnesis

Sebagian besar keganasan tiroid tidak memberikan gejala yang berat, kecuali keganasan jenis anaplastik yang sangat cepat membesar bahkan dalam hitungan minggu. Sebagian kecil pasien, khususnya pasien dengan nodul tiroid yang besar, mengeluh adanya gejala penekanan pada esofagus dan trakhea. Biasanya nodul tiroid tidak disertai rasa nyeri, kecuali timbul perdarahan ke dalam nodul atau bila kelainannya tiroiditis akut/subakut. Keluhan lain pada keganasan yang mungkin ada ialah suara serak.

Dalam hal riwayat kesehatan, banyak faktor yang perlu ditanyakan, apakah ke arah ganas atau tidak. Seperti misalnya usia pasien saat pertama kali nodul tiroid ditemukan, riwayat radiasi pengion saat usia anak-anak, jenis kelamin pria, meskipun prevalensi nodul tiroid lebih rendah, tetapi kecenderungannya menjadi ganas lebih tinggi dibandingkan pada wanita. Respons terhadap pengobatan dengan hormon tiroid juga dapat digunakan sebagai petunjuk dalam evaluasi nodul tiroid.

Riwayat karsinoma tiroid medulare dalam keluarga, penting untuk evalusi nodul tiroid ke arah ganas atau jinak. Sebagian pasien dengan karsinoma tiroid medulare herediter juga memiliki penyakit lain yang tergabung dalam MEN (*multiple endocrine neoplasia*) 2A atau MEN2B.

Pemeriksaan Fisis

Pemeriksaan fisik diarahkan pada kemungkinan adanya keganasan tiroid. Pertumbuhan nodul yang cepat merupakan salah satu tanda keganasan tiroid, terutama jenis karsinoma tiroid yang tidak berdiferensiasi (anaplastik). Tanda lainnya ialah konsistensi nodul keras dan melekat ke jaringan sekitar, serta terdapat pembesaran kelenjar getah bening di daerah leher. Pada tiroiditis, perabaan nodul nyeri dan kadang-kadang berfluktuasi karena ada abses/pus. Sedangkan jenis nodul tiroid lainnya biasanya tidak memberikan kelainan fisik kecuali benjolan leher.

Untuk memudahkan pendekatan diagnostik, berikut ini adalah kumpulan riwayat kesehatan dan pemeriksaan fisik yang mengarah pada nodul tiroid jinak, tanpa menghilangkan kemungkinan adanya keganasan, yaitu :

- Riwayat keluarga tiroiditis Hashimoto atau penyakit tiroid autoimun
- Riwayat keluarga dengan nodul tiroid jinak atau goiter
- Gejala hipotiroidisme atau hipertiroidisme
- Nyeri dan kencang pada nodul
- Lunak, rata dan tidak terfiksir
- Struma multinodular tanpa nodul dominan dan konsistensi sama

Sedangkan di bawah ini adalah kumpulan riwayat kesehatan dan pemeriksaan fisik yang meningkatkan kecurigaan ke arah keganasan tiroid, yaitu : usia <20th atau >60th mempunyai prevalensi tinggi keganasan pada nodul yang teraba. Nodul pada pria mempunyai kemungkinan 2 kali lebih tinggi menjadi ganas dari wanita

- Keluhan suara serak, susah napas, batuk, disfagia
- Riwayat radiasi pengion pada saat kanak-kanak
- Padat, keras, tidak rata dan terfiksir
- Limfadenopati servikal
- Riwayat keganasan tiroid sebelumnya

Pemeriksaan Penunjang

Biopsi aspirasi jarum halus (BAJAH). Pemeriksaan sitologi dari BAJAH nodul tiroid merupakan langkah pertama yang harus dilakukan dalam proses diagnosis. BAJAH oleh operator yang trampil, saat ini dianggap sebagai metode yang efektif untuk membedakan jinak atau ganas pada nodul soliter atau nodul dominan dalam struma multinodular. Gharib dkk melaporkan bahwa BAJAH mempunyai sensitivitas sebesar 83% dan spesifisitas 92%. Bila BAJAH dikerjakan dengan baik, akan menghasilkan angka negatif palsu kurang dari 5%, dan angka positip palsu hampir mendekati 1%. Hasil BAJAH dibagi menjadi 4 kategori, yaitu : jinak, mencurigakan (termasuk adenoma folikulare, Hurthle dan gambaran yang sugestif tapi tidak konklusif karsinoma papilare tiroid), ganas dan tidak adekuat.

Jenis karsinoma yang dapat segera ditentukan ialah karsinoma papilare, medulare atau anaplastik. Sedangkan untuk jenis karsinoma folikulare, untuk membedakannya dari adenoma folikulare, harus dilakukan pemeriksaan histopatologi yang dapat memperlihatkan adanya invasi kapsul *tumor atau invasi vaskular. Mengingat secara* sitologi tidak dapat membedakan adenoma folikulare dari karsinoma folikulare, maka keduanya dikelompokkan menjadi neoplasma folikulare *intermediate* atau *suspicious*. Pada kelompok *suspicious*, angka kejadian karsinoma folikulare berkisar 20% dengan angka tertinggi terjadi pada kelompok dengan ukuran nodul besar, usia bertambah dan kelamin laki-laki.

Sekitar 15-20% pemeriksaan BAJAH, memberikan hasil *inadequat* dalam hal material/sampel. Pada keadaan seperti ini dianjurkan untuk mengulang BAJAH dengan bantuan USG (*guided USG*) sehingga pengambilan sampel menjadi lebih akurat.

Pemeriksaan potong beku (*frozen section*) pada saat operasi berlangsung, tidak memberikan keterangan banyak untuk neoplasma folikulare, tetapi dapat membantu mengkonfirmasi diagnosis dugaan karsinoma papilare.

Laboratorium. Keganasan tiroid bisa terjadi pada keadaan fungsi tiroid yang normal, hiper maupun hipotiroid. Oleh karena itu perlu diingat bahwa abnormalitas fungsi tiroid tidak dengan sendirinya menghilangkan kemungkinan keganasan. Sering pada Hashimoto juga timbul nodul baik uni/bilateral, sehingga pada tiroiditis kronik Hashimoto-pun masih mungkin terdapat keganasan.

Pemeriksaan kadar tiroglobulin serum untuk keganasan tiroid cukup sensitif tetapi tidak spesifik, karena peningkatan kadar tiroglobulin juga ditemukan pada tiroiditis, penyakit Graves dan adenoma tiroid. Pemeriksaan kadar tiroglobulin sangat baik untuk monitor kekambuhan karsinoma tiroid pasca terapi, kecuali pada karsinoma tiroid medulare dan anaplastik, karena sel karsinoma anaplastik tidak mensekresi tiroglobulin. Pada pasien dengan riwayat keluarga karsinoma tiroid medulare, tes genetik dan pemeriksaan kadar kalsitonin perlu dikerjakan. Bila tidak ada kecurigaan ke arah karsinoma tiroid medulare atau neoplasia endokrin multipel 2, pemeriksaan kadar kalsitonin tidak dianjurkan sebagai pemeriksaan rutin. Pemeriksaan imunohistokimia biasanya juga tidak dapat membedakan lesi jinak dari lesi ganas.

Pencitraan. Pencitraan pada nodul tiroid tidak dapat menentukan jinak atau ganas, tetapi dapat membantu mengarahkan dugaan nodul tioid tersebut cenderung jinak atau ganas. Modalitas pencitraan yang sering digunakan pada nodul tiroid ialah sidik (sintigrafi) tiroid dan USG.

Sintigrafi tiroid pada keganasan hanya memberikan gambaran hipofungsi atau nodul dingin, sehingga dikatakan tidak spesifik dan tidak diagnostik. Sintigrafi tiroid dapat dilakukan dengan menggunakan 2 macam isotop, yaitu iodium radioaktif (^{123}I) dan *technetium pertechnetate* (^{99m}Tc). ^{123}I lebih banyak digunakan dalam evaluasi fungsi tiroid, sedang 99m-Tc lebih digunakan untuk evaluasi anatominya. Pada sintigrafi tiroid, kurang lebih 80-85% nodul tiroid memberikan hasil dingin (*cold*) dan 10-15% dari kelompok ini mempunyai kemungkinan ganas. Nodul panas (*hot*) ditemukan sekitar 5% dengan risiko ganas paling rendah, sedang nodul hangat (*warm*) terdapat 10-15% dari seluruh nodul dengan kemungkinan ganas lebih rendah dari 10%.

USG pada evaluasi awal nodul tiroid dilakukan untuk menentukan ukuran dan jumlah nodul, meski sebenarnya USG tidak dapat membedakan nodul jinak dari yang ganas. USG pada nodul tiroid yang dingin sebagian besar akan menghasilkan gambaran solid, campuran solid-kistik dan sedikit kista simpel. Dari suatu seri penelitian USG nodul tiroid, didapatkan 69% solid, 12% campuran dan 19% kista. Dari seluruh 19% kista tersebut, hanya 7% yang ganas, sedangkan kemungkinan ganas dari nodul solid atau campuran berkisar 20%. USG juga dikerjakan untuk menentukan multinodularitas yang tidak teraba dengan palpasi, khususnya pada individu dengan riwayat radiasi pengion pada daerah kepala dan leher. Nodul soliter atau multipel yang lebih kecil dari 1cm yang hanya terdeteksi dengan USG umumnya jinak dan tidak diperlukan pemeriksaan lanjutan lain kecuali evaluasi USG ulang secara periodik. Nodul yang terdeteksi dengan USG pada pasien Graves umumnya jinak. Dari 315 pasien Graves ditemukan 106 nodul ukuran 8mm atau lebih, pada evaluasi sitologi hanya ditemukan 1 (satu) kasus karsinoma.

Modalitas pencitraan lain seperti *computed tomographic scanning (CT Scan)* dan *magnetic resonance imaging (MRI)* tidak direkomendasikan untuk evaluasi keganasan tiroid, karena disamping tidak memberikan keterangan berarti untuk diagnosis, juga sangat mahal.

CT Scan atau *MRI* baru diperlukan bila ingin mengetahui adanya perluasan struma substernal atau terdapat kompresi trakea.

Terapi supresi siroksin (untuk diagnostik). Salah satu cara meminimalisasi hasil negatif palsu pada BAJAH ialah dengan terapi supresi TSH dengan tiroksin. Yang dimaksud terapi supresi TSH dengan L-tiroksin ialah menekan sekresi TSH dari hipofisis sampai kadar TSH di bawah batas nilai terendah angka normal. Rasionalitas supresi TSH berdasarkan bukti bahwa TSH merupakan stimulator kuat untuk fungsi kelenjar tiroid dan pertumbuhannya. Cara ini diharapkan dapat memisahkan nodul yang memberikan Respons dan tidak, dan kelompok terakhir ini lebih besar kemungkinan ganasnya. Tetapi dengan adanya reseptor TSH di sel-sel karsinoma tiroid, maka terapi tersebut juga akan memberikan pengecilan nodul. Ini terbukti dari 13-15% pasien karsinoma tiroid mengecil dengan terapi supresi. Oleh karena itu tidak ada atau adanya Respons terhadap supresi TSH tidak dengan sendirinya secara pasti menyingkirkan keganasan.

Berdasarkan data-data pada evaluasi klinis dan pemeriksaan penunjang, maka dapat diduga kecenderungan suatu nodul tiroid jinak atau ganas. (tabel 1)

Tabel 1. Kecenderungan Suatu Nodul Tiroid Jinak atau Ganas

Faktor Risiko	Risiko rendah		←→	Risiko tinggi	
	1	2	3	4	5
Usia Tua				x	
Anak-anak				x	
Sex : Pria				x	
Wanita	x				
Radiasi pengion dosis kecil masa anak-anak					x
Riwayat Keluarga		x			
Massa kistik	x				
Massa solid				x	
Nodul multipel	x				
Nodul soliter			x		
Berkembang cepat					x
Berkembang pelan			x		
Nodul panas	x				
Nodul dingin			x		
Nodul hangat		x			
BAJAH (-)		x			
BAJAH (+)					x
KGB servikal				x	
Respons komplit terapi supresi	x				
Respons parsial terapi supresi		x			
Respons negatip terapi supresi			x		

PENGELOLAAN KARSINOMA TIROID

Operasi

Tiroidektomi total, bila masih memungkinkan untuk mengangkat sebanyak mungkin tumor dan jaringan tiroid yang sehat, merupakan prosedur awal pada hampir sebagian besar pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi. Bila ditemukan metastasis kelenjar getah bening (KGB) regional, diteruskan dengan *radical neck dissection*. Pada karsinoma tiroid medulare, setelah tiroidektomi total, mengingat tingginya angka metastasis KGB regional, dilanjutkan dengan *central and bilateral lateral node dissection*. Untuk karsinoma anaplastik, mengingat perkembangannya yang cepat dan umumnya diketahui setelah kondisinya lanjut, biasanya tidak dapat dioperasi lagi.

Beberapa pertimbangan dan keuntungan pilihan prosedur operasi ini adalah sebagai berikut:

- Fokus-fokus karsinoma papilare ditemukan di kedua lobus tiroid pada 60-85% pasien.
- Sesudah operasi unilateral (lobektomi), 5-10% kekambuhan karsinoma tiroid papilare terjadi pada lobus kontralateral.
- Efektivitas terapi ablasi Iodium radioaktif menjadi lebih tinggi.
- Spesifisitas pemeriksaan tiroglobulin sebagai marker kekambuhan menjadi lebih tinggi setelah reseksi tumor dan jaringan tiroid sebanyak-banyaknya.

Meskipun demikian kontroversi mengenai luasnya operasi masih terus berlangsung hingga kini. Pada analisis retrospektif, dari 1685 pasien risiko rendah, angka kekambuhan 20 tahun setelah lobektomi sebesar 22% dibanding 8% pada pasien yang menjalani tiroidektomi total. Jenis tindakan lain seperti tiroidektomi subtotal, yang menyisakan jaringan tiroid sebesar 5g, tidak memperoleh keuntungan-keuntungan seperti disebutkan di atas.

Sebaliknya, alasan prosedur tiroidektomi unilateral (lobektomi) adalah tidak adanya manfaat memperbaiki angka kelangsungan hidup yang nyata dari tindakan agresif, disamping prosedur tiroidektomi unilateral dapat mengurangi risiko hipoparatiroidisme dan kerusakan nervus laryngeus. Pada penelitian 465 pasien dengan risiko rendah, angka kekambuhan lokal setelah *follow up* 20 tahun (4% vs 1%) atau angka kegagalan menyeluruh (13% vs 8%) tidak berbeda pada 276 kasus lobektomi dan 90 kasus tiroidektomi total.

Beberapa konsensus penatalaksanaan karsinoma tiroid menyebutkan bahwa tiroidektomi total diperlukan pada karsinoma tiroid papilare primer dengan diameter paling tidak 1cm, khususnya bila massa telah ektensi ke luar kelenjar tiroid, atau ditemukan metastasis.

Pada karsinoma tiroid berdiferensiasi baik yang ditemukan pada saat kehamilan berlangsung, menurut Moosa M dkk, pengelolaannya dapat ditunda hingga selesai persalinannya. Dalam laporannya, Moosa M dkk menyebutkan bahwa prognosis karsinoma tiroid berdiferensiasi baik sama baiknya antara wanita hamil dan tidak hamil untuk kelompok usia yang sama dan bahwa pada sebagian besar kasus, diagnosis dan pengelolaannya dapat ditunda hingga selesai persalinan.

Terapi Ablasi Iodium Radioaktif

Pada jaringan tiroid sehat dan ganas yang tertinggal setelah operasi, selanjutnya diberikan terapi ablasi iodium radioaktif $^{131-}$I. Dosis $^{131-}$I berkisar 80mCi dianjurkan untuk diberikan pada keadaan tersebut, mengingat adanya *uptake* spesifik iodium ke dalam sel folikulare, termasuk sel ganas tiroid yang berasal dari sel folikulare. Karsinoma tiroid medulare dan anaplastik tidak sensitif dengan terapi ablasi $^{131-}$I. Sekali terkonsentrasi di dalam sel, ^{131}I akan mengalami penguraian b, mengeluarkan energi tinggi yang menginduksi sitotoksisitas radiasi seperti pancaran sinar g pada sel tiroid. Ada 3 alasan terapi ablasi pada jaringan sisa setelah operasi, yaitu:

- Merusak atau mematikan sisa fokus mikro karsinoma
- Meningkatkan spesifisitas sintigrafi $^{131-}$I untuk mendeteksi kekambuhan atau metastasis melalui eliminasi *uptake* oleh sisa jaringan tiroid normal
- Meningkatkan nilai pemeriksaan tiroglobulin sebagai petanda serum yang dihasilkan hanya oleh sel tiroid.

Terapi ablasi iodium radioaktif umumnya tidak direkomendasikan pada pasien dengan tumor primer soliter diameter kurang dari 1cm, kecuali ditemukan adanya invasi ekstratiroid atau metastasis.

Untuk memaksimalkan *uptake* iodium radioaktif setelah tiroidektomi total, kadar hormon tiroid diturunkan dengan menghentikan obat L-tiroksin, sehingga TSH endogen terstimulasi hingga mencapai kadar di atas 25-30 mU/L. Mengingat waktu paruh L-tiroksin adalah 7 hari, biasanya diperlukan waktu 4-5 minggu untuk mencapai kadar TSH tersebut di atas. Pasien juga perlu menghindari makanan yang mengandung tinggi iodium paling kurang 2 minggu sebelum sintigrafi dikerjakan, karena peningkatan iodium non-radioaktif di dalam sel tiroid menekan *uptake* iodium radioaktif.

Terapi Supresi L-Tiroksin

Mengingat karsinoma tiroid berdiferensiasi baik jenis papilare maupun folikulare- merupakan 90% dari seluruh karsinoma tiroid- mempunyai tingkat pertumbuhan yang lambat, maka evaluasi lanjutan perlu dilakukan selama beberapa dekade sebelum dikatakan sembuh total. Selama periode tersebut, diberikan terapi supresi dengan L-tiroksin dosis suprafisiologis untuk menekan produksi TSH.

Supresi terhadap TSH pada karsinoma tiroid pasca operasi dipertimbangkan karena adanya reseptor TSH di sel-sel karsinoma tiroid, sehingga bila tidak ditekan, TSH tersebut dapat merangsang pertumbuhan sel-sel ganas yang tertinggal. Harus dipertimbangkan untuk selalu dalam keseimbangan antara manfaat terapi supresi TSH dan efek samping terapi tiroksin jangka panjang. Target kadar TSH pada kelompok risiko rendah untuk kesakitan dan kematian karena keganasan tiroid adalah 0,1-0,5 mU/L, sedang untuk kelompok risiko tinggi adalah 0,01 mU/L. Dosis L-tiroksin untuk terapi supresi bersifat individual, rata-rata 2 ug/kgBB.

Terapi supresi dengan L-tiroksin terhadap sekresi TSH dalam jangka panjang dapat memberikan efek samping di berbagai organ target, seperti tulang rangka dan jantung. Banyak penelitian akhir-akhir ini yang menghubungkan keadaan hipertiroidisme ini dengan gangguan metabolisme tulang yaitu meningkatnya *bone turnover; bone loss* dan risiko fraktur tulang. Umumnya pada kelompok usia tua lebih nyata efek sampingnya dibanding usia muda. Rata-rata efek samping yang dilaporkan terjadi setelah pemberian L-tiroksin dosis supresi berkisar 7-15 tahun. Pengamatan pada kelompok pre dan post menopause yang mendapat terapi L-tiroksin dosis supresi jangka panjang memberikan hasil yang bervariasi. Roti E. dkk melaporkan banyak studi memperlihatkan penurunan densitas tulang sebagai reaksi terhadap terapi supresi terjadi baik pada pre maupun post menopause. Salah satu penelitian pada pre menopause yang mendapat terapi L-tiroksin dosis supresi selama kurang lebih 10,7 tahun memperlihatkan penurunan densitas mineral tulang femoral neck yang bermakna dan pada kelompok ini *bone turnover* juga meningkat. Gharib dkk melaporkan hasil yang berbeda dimana penurunan densitas tulang tidak berbeda bermakna antara kelompok premenopause dengan normal. Suatu studi meta-analsis yang melibatkan 239 pasien, pada kelompok pre menopause terdapat kehilangan massa tulang sebesar 2,7% setelah 8,2 tahun, tidak berbeda dengan yang dialami kelompok wanita normal. Sementara Schneider dkk melaporkan bahwa terapi estrogen menghambat proses kehilangan massa tulang yang diinduksi L-tiroksin. Terapi tiroksin yang tidak sampai menekan sekresi TSH tidak menyebabkan osteopenia.

FAKTOR RISIKO PROGNOSTIK

Faktor risiko prognostik digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam mengambil keputusan jenis pengobatan yang akan diberikan. Diharapkan dengan mengetahui faktor risiko prognostik ini pengobatan dapat dilakukan lebih selektif, sehingga tidak kecolongan pasien keganasan tiroid tertentu yang memang harus mendapat pengobatan agresif, demikian juga pada pasien tertentu dapat terhindar dari pengobatan berlebihan yang tidak perlu. Faktor risiok prognostik tersebut adalah sebagai berikut:

AMES (*Age, Metastasis, Extent of primary cancer, tumor Size*) *Age* : pria <41 th, wanita < 51 th/pria > 40 th, wanita > 50 th *Metastasis* : metastasis jauh/tanpa metastasis jauh
Extent **:** papilare intratiroid atau folikulare dengan infasi kapsul minimal/ papilare ekstratiroidal atau folikulare dengan invasi mayor
Size **:** 5 cm/> 5 cm. **Risiko rendah** : 1). Setiap usia risiko rendah tanpa metastasis, 2). Usia risiko tinggi tanpa meta dan dengan ekstensi. dan ukuran tumor risiko rendah. **Risiko tinggi** : 1). Setiap pasien dengan metastasis, atau 2). Usia risiko tinggi dengan salah satu ekstensi atau ukuran tumor untuk risiko tinggi.

DAMES (AMES + pemeriksaan DNA sel tumor dengan *flow cytometry*)
AMES risiko rendah + DNA euploid : risiko rendah
AMES risiko rendah + DNA aneuploid : risiko sedang
AMES risiko tinggi + DNA aneuploid : risiko tinggi

AGES (*Age, tumor Grade, tumor Extent, tumor Size*)
Skor prognostik : 0.05 x usiath (kecuali usia <40th= 0), +1 (grade 2) atau +3 (grade 3 atau 4), +1 (jika ekstratiroidal) atau +3 (jika metastasis jauh), + 0.2 x ukuran tumor dalam cm (diameter maksimum). Skala skor prognostik : 0-11.65, median 2.6. Kategori risiko : 0-3.99; 4-4.99; 5-5.99; >6.

MACIS (*Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, Size*)

Skor prognostik : 3.1 (usia<39th) atau 0.08 x usia (jika usia >40th), + 0.3 x ukuran tumor dalam cm, +1 (jika diangkat tidak komplit), +1 (jika invasi lokal), +3 (jika metastasis jauh). Kategori risiko skor prognostik : 0-5.99; 6-6.99; 7-7.99; > 8.

Dengan pengelompokan faktor risiko prognostik tersebut, dapat diperkirakan angka kelangsungan pasien keganasan tiroid, seperti pada **tabel 2**.

Dengan pengelompokan seperti ini, dapat disarankan, misalnya pada pasien dengan angka kelangsungan hidup 20 tahun-nya 99%, tentu tidak memerlukan pengobatan yang intensif, sehingga terhindar dari kemungkinan timbulnya penyulit akibat pengobatan itu sendiri.

EVALUASI

Setelah berbagai terapi diberikan, perlu evaluasi secara berkala, agar dapat segera diketahui adanya kekambuhan atau metastasis. Monitor standar untuk keperluan itu ialah pencitraan (sintigrafi seluruh tubuh dan kalau perlu USG) dan pemeriksaan petanda keganasan (tiroglobulin dab kalsitonin) serum.

Tabel 2. Angka Kelangsungan Hidup Pasien Karsinoma Tiroid Berdiferensiasi berdasarkan Sistem Pengelompokan Faktor Risiko Prognostik

AMES *Risk Group*	**Rendah**		**Tinggi**	
Overall survival rate	98%		54%	
Disease free survival rate	95%		45%	
DAMES *Risk Group*	**Rendah**	**Menengah**	**Tinggi**	
Disease free survival rate	92%	45%	0%	
AGES PS	<4	4-5	5-6	>6
20-year survival rate	99%	80%	33%	13%
MACIS PS	<6	6-7	7-8	>8
20-year survival rate	99%	89%	56%	24%

Sintigrafi Seluruh Tubuh (*Whole Body Scanning/WBS*)

WBS dengan iodium radioaktif perlu dikerjakan 6-12 bulan setelah terapi ablasi pertama. Bila pada WBS tidak ditemukan abnormalitas, angka bebas kekambuhan dalam 10 tahun diprediksikan sebesar 90%. Sedangkan bila dari 2 kali WBS berturut-turut tidak ada kelainan, angka bebas kekambuhan diprediksikan sebesar 95%. Dalam hal tidak ada *uptake* yodium pada WBS tetapi terdapat peningkatan kadar tiroglobulin serum, atau sebaliknya ditemukan *uptake* di daerah tiroid pada WBS meskipun tiroglobulinnya tidak meningkat, direkomendasikan terapi ablasi ^{131}-I ulangan dosis sama, atau dosis 150mCi bila ditemukan adanya metastasis.

Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi berperan pada evaluasi adanya kekambuhan atau adanya kelenjar getah bening (KGB) lokal atau metastasis regional. Walaupun USG ini dapat digunakan untuk membedakan KGB jinak dari yang ganas (berdasarkan ukuran, bentuk, ekogenisitas), tetapi BAJAH *guided USG* perlu dilakukan untuk konfirmasi diagnostik adanya metastasis.

Pencitraan Lain

Pemeriksaan pencitraan lain seperti *CT scan*, rongent dada, *MRI* dan *fluorodeoxyglucose positron-emission tomography* (FDG-PET) tidak secara rutin diindikasikan.

Petanda Keganasan

Pemeriksaan petanda keganasan seperti kadar tiroglobulin serum yang hanya diproduksi oleh sel folikel tiroid pada karsinoma tiroid berdiferensiasi atau kalsitonin pada karsinoma tiroid medulare dapat membantu mendeteksi adanya sisa, kekambuhan dan metastasis. Tiroglobulin dan TSH diperiksa setiap 6 bulan selama 3 tahun pertama, selanjutnya setiap tahun. Sesudah tiroidektomi total dan terapi ablasi yang berhasil, secara teoritis dalam waktu 3 bulan -meskipun kadang-kadang bisa sampai 1-2 tahun-tiroglobulin serum tidak akan terdeteksi lagi.

Oleh karena itu, bila kadar tiroglobulin serum meningkat, merupakan bukti tak langsung adanya sisa jaringan tiroid normal atau tumor. Kadang ditemukan kadar tiroglobulin meningkat tanpa disertai hasil positip pada sintigrafi seluruh tubuh atau dengan teknik pencitraan lainnya. Caplan dkk melaporkan dari observasi sendiri dan dari observasi penelitian lain disimpulkan bahwa produksi tiroglobulin berhubungan dengan tumor tiroid, yang kadang-kadang karena terlalu kecil sehingga tidak dapat dideteksi dengan berbagai macam teknik pencitraan.

Sensitivitas pemeriksaan tiroglobulin untuk mendeteksi kekambuhan atau metastasis sebesar 85-95% pada keadaan lepas hormon tiroid (TSH terstimulasi), dan sensitivitasnya menurun sampai 50% pada keadaan TSH tersupresi atau pada karsinoma tidak berdiferensiasi.

REFERENSI

American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology. AACE Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Practice 1996; 2: 78-84.

Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 663-710.

Cantalamessa L., Baldini M., Orsatti A., et al. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. Arch Intern Med 1999; 159: 1705-1708.

Caplan RH., Wickus GG., Manske BR. Longterm follow up of a patient with papillary thyroid carcinoma, elevated thyroglobulin levels, and negative imaging studies. Case Report. Endocrine Practice 2005; 11(1): 43-48.

Fraker DL., Skarulis M., Livolsi V. Thyroid tumor. Dalam Cancer: Principles & Practice of Oncology. Edisi 5. Devita Jr. VT., Hellman S., Rosenberg SA (Eds). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.p. 1629-52.

Gagel RF., Hoff AO., Cote GJ. Medullary Thyroid Carcinoma. Dalam Werner and Ingbar's -The Thyroid- a fundamental and clinical text. Braverman LE and Utiger RD (ed), edisi 9. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p. 967-88.

Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 777-800.

Gharib H., Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. Ann Intern Med. 1998; 128: 386-94.

Jodar E., Torres MM., Jimenez FE., dkk. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause. Clin Endocrinol 1997; 47: 279-85.

Kaplan MM. Clinical evaluation and management of solitary thyroid nodules. Dalam Werner and Ingbar's -The Thyroid-a fundamental and clinical text. Braverman LE and Utiger RD (ed), edisi 9. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.p.996-1010.

Lewinski A., Ferenc T., Sporny S., et al. Thyroid carcinoma: diagnostic and therapeutic approach; genetic background (review). Endocrine Regulation 2000; 34: 99113-.

Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid carcinoma diagnosed in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 28622866-.

Rosai J., Carcangiu ML., Delellis RA. Tumor of the thyroid gland. Atlas of Tumor Pathology. Rosai J., Sobin LH. (eds). Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.1992: 19205-.

Roti E., Minelli R., Gardini E., dkk. The use and misuse of thyroid hormone. Endoc Rev 1993; 14: 401423-.

Scheneider AB., Ron E. Carcinoma of follicular epithelium: 70A epidemiology and pathogenesis. Dalam Werner and Ingbar's -The Thyroid- a fundamental and clinical text. Braverman LE and Utiger RD (ed), edisi 9, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 889906-.

Session RB, Davidson BJ. Thyroid cancer. Med Clin North Am 1993; 77: 517535-.

Sherman SI. Thyroid carcinoma. Seminar. Lancet 2003; 361: 501-511.

Singer PA., Cooper DS., Daniels GH., dkk. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid carcinoma. Arch Intern Med 1996; 156: 21652172-.

325

SINDROM CUSHING DAN PENYAKIT CUSHING

Tri Juli Edi Tarigan

PENDAHULUAN

Lebih kurang 70 tahun yang lalu *Harvey Cushing* mendeskripsikan suatu fenomena klinik akibat dari adenoma hipofisis basofilik yang kemudian menjadi nama dari penyakit tersebut, yaitu penyakit Cushing. Sampai saat ini pengelolaan pasien dengan kelebihan glukokortikoid ini masih merupakan tantangan di bidang endokrinologi karena kasusnya memang jarang, bervariasi, dan untuk menegakkan diagnosisnya membutuhkan pemeriksaan penunjang yang canggih dan mahal untuk ukuran negara berkembang. Pembahasan pada tulisan ini akan difokuskan pada sindrom Cushing endogen, yaitu kelebihan hormon glukokortikoid yang bukan karena memakai steroid dari luar tubuh walaupun secara empirik yang sering ditemukan adalah yang jenis eksogen (fenotip Cushingoid).

DEFINISI

Sindrom Cushing dan penyakit Cushing adalah manifestasi klinis dari kelebihan abnormal hormon glukokortikoid dalam waktu lama dengan segala konsekuensinya. Definisi ini juga mencakup adanya insufisiensi aksis hipotalamo-pituitari-adrenal dan gangguan pada ritme sekresi sirkadian kortisol. Istilah sindrom Cushing adalah istilah umum yang dipakai untuk fenomena tersebut tanpa memperhatikan penyebabnya, sementara jika penyebabnya berasal dari kelebihan ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis, lalu merangsang produksi kortisol berlebihan di adrenal, maka istilah yang dipakai adalah penyakit Cushing.

EPIDEMIOLOGI

Walaupun data epidemiologi sindrom Cushing sangat terbatas, diestimasikan insiden tahunan sindrom ini berkisar 2,3 juta per tahun di seluruh dunia. Penyakit Cushing terutama terjadi pada wanita dengan rasio wanita ke pria berkisar 3:1 sampai 10:1. Pada klinik endokrin tersier di negara maju, ditemukan prevalensi sindrom Cushing sekitar 5% diantara pasien diabetes melitus yang tidak terkontrol dan osteoporosis. Data tersebut tentunya akan berdampak pada pengelolaan pasien-pasien diabetes, obesitas, hipertensi, gangguan menstruasi, oleh karena itu menjadi penting untuk melakukan penapisan.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Kelebihan produksi hormon kortisol di korteks adrenal bisa sebagai akibat kelebihan ACTH dari berbagai sumber atau memang kelenjar adrenal secara otonom memproduksi kortisol berlebihan tanpa rangsangan dari ACTH. Kortisol adalah hormon yang sangat esensial untuk menjaga kenormalan metabolisme glukosa dan protein, keseimbangan elektrolit, fungsi imun, dan juga tekanan darah. Masih banyak pertanyaan yang belum bisa dijawab mengapa hipofisis menjadi sangat aktif sehingga mengeluarkan ACTH berlebihan, atau mengapa korteks adrenal secara otonom hiperaktif sehingga memproduksi kortisol berlebihan.

Sekitar 80% sindrom Cushing adalah ACTH-*dependent*, dimana ACTH dapat disekresi oleh adenoma hipofisis (80% dari ACTH-*dependent*) atau dapat berasal dari non hipofisis (ektopik, sekitar 20% dari ACTH-*dependent*). Sisa 20% kasus (ACTH-*independent*), kortisol diproduksi secara otonom oleh kelenjar adrenal dengan perincian: 60% kasus adalah adenoma, 38% kasus adalah karsinoma, dan kurang dari 2% penyebabnya adalah hiperplasia adrenal masif yang sangat jarang, seperti *primary pigmented nodular adrenal disease* (PPNAD) atau sindrom McCune-Albright.

Tabel 1. Penyebab Sindrom Cushing (n=123)

Diagnosis	Pasien (%)
ACTH-*dependent*	
• Sindrom Cushing pada gangguan hipofisis (penyakit Cushing)	65
• Sindrom ACTH ektopik (mis. bronchial, timus, atau *pancreatic carcinoids*, karsinoma tiroid meduler, dll)	7
• Sindrom CRH ektopik	<1
ACTH-*independent*	
• Adenoma adrenal	18
• Karsinoma adrenal	6
• PPNAD (termasuk *Carney complex*)	1
• AIMAH (ekspresi aberan dari reseptor membrane ektopik dan eutopik: polipeptida inhibitor gaster, katekolamin, atau LH/HCG, vasopresin, dan serotonin)	3

DIAGNOSIS

Manifestasi klinis sangat beragam tergantung pada derajat beratnya hiperkortisolisme, lamanya, dan sensitifitas reseptor glukokortikoid. Langkah-langkah diagnostik yang dianjurkan adalah: mengenali sindrom Cushing, konfirmasi tes biokimiawi untuk membuktikan kelebihan kortisol, mencari penyebab, dan mencari strategi terapi yang sesuai. Tentunya anamnesis yang detail (terutama membedakan sindrom Cushing eksogen atau endogen), pemeriksaan fisik yang teliti, dan pemeriksaan penunjang yang tepat akan membawa ke arah diagnosis etiologi yang jelas. Tampilan yang klasik dari aspek metabolik, kardiovaskular, kulit, muskuloskeletal, dan manifestasi psikiatrik, biasanya mudah bagi dokter untuk mengenalinya, tetapi tidak jarang kasusnya ringan, dan hanya beberapa tanda saja yang muncul karena kenaikan hormon kortisol yang ringan dan siklik. Pada beberapa kelaianan psikiatri (depresi, ansietas, kelainan obsesif konvulsif), diabetes yang tidak terkontrol, dan alkoholisme, bisa disertai hiperkortisolisme ringan dan menghasilkan tes seperti sindrom Cushing. Pada keadaan terakhir tentu butuh usaha yang lebih hati-hati untuk membuktikan adanya kelebihan hormon kortisol yang abnormal.

Tugas para klinisi saat mencurigai sindrom Cushing tentu berusaha mengenali secermat mungkin gejala dan tanda yang berhubungan dengan hiperkortisolisme. Gejala dan tanda yang mungkin timbul bisa dilihat pada tabel 2.

Pada tabel 3 dapat dilihat bagaimana keseringan dari masing-masing gejala dan tanda, sehingga para klinisi dapat memperkirakan keadaan apa yang biasanya sering ditemukan.

Tabel 2. Gambaran Klinis Sindrom Cushing

Tanda	Gejala
Distribusi Lemak • *Buffallo hump* • Obesitas sentral • *Facies pletorik** • *Moon face* • Kenaikan berat badan **Gambaran protein-wasting** • Demineralisasi tulang dan osteoporosis • Mudah memar • Gangguan mekanisme pertahanan • Edema tungkai • Kelemahan otot proksimal* • Purpura • Kulit menipis • Striae rubrae* **Gambaran tidak spesifik** • Hipertensi • Diabetes melitus • Dislipidemia • Perubahan endokrin • Intolerasi glukosa • Kondisi hiperkoagulasi • Manifestasi kulit **Gangguan Neuropsikiatri** • Depresi mayor • Mania • Psikosis	• Perubahan selera makan • Penurunan konsentrasi berpikir • Penurunan libido • Kelelahan • Gangguan memori jangka pendek • Insomnia • Iritabilitas • Gangguan menstruasi • Gangguan mood • Osteoporosis **Pada anak-anak** • Virilisasi genital abnormal • Pubertas tertunda • Pertumbuhan terhenti* • Pubertas pseudoprekoks • Perawakan pendek • Pertumbuhan lambat*

*menandakan gejala/tanda khas untuk sindrom Cushing

Table 3. Frekuensi Gejala dan Tanda sindrom Cushing (n=423)

Gejala/Tanda	Frekuensi (%)
Obesitas sentral	97
Moon face	89
Hipertensi	76
Atrofi kulit dan memar	75
Diabetes atau intoleransi glukosa	70
Disfungsi gonad	69
Kelemahan otot	68
Hirsutisme, jerawat	56
Gangguan mood	55
Osteoporosis	40
Edema	15
Policipsi/poliuri	10
Infeksi jamur	8

Truncal obesity adalah tanda yang sering dan seringkali mengawali tanda-tanda yang lain. Kenaikan berat badan juga sering ditemukan walaupun pada beberapa kasus kenaikannya minimal sehingga foto serial pasien beberapa tahun terakhir seringkali membantu menunjukkan perubahan kearah *moon face*. Kecurigaan akan semakin muncul jika ditemukan obesitas sentral dengan penumpukan lemak pada wajah dan daerah supraklavikula, *cervical fat pad*, kulit tipis, *striae*, kelemahan otot proksimal, fatigue, hipertensi, gangguan metabolisme glukosa dan diabetes, akne, hirsutisme, dan gangguan menstruasi. Stigmata lain pada dewasa adalah atrofi atot dan mudah memar. Osteoporosis, fraktur, dan gangguan neuropsikiatrik seperti depresi, emosi labil, gangguan tidur, dan gangguan kognitif juga sering ditemukan. Beberapa tanda disebut sebagai tanda spesifik untuk sindrom Cushing seperti striae kemerahan, pletora, kelemahan otot proksimal, dan mudah memar, tetapi banyak juga tanda lain yang tidak spesifik dan sering ditemukan pada kondisi lain. Untuk itu tetap dibutuhkan bukti secara laboraturium bahwa terdapat hiperkortisolisme yang patologis dan menetap.

Setelah kita mencurigai secara klinis maka langkah selanjutnya adalah membuktikan bahwa terdapat kelebihan sekresi hormon kortisol dan gangguan mekanisme umpan balik aksis hipotalamus-pituitari-adrenal. Untuk pemeriksaan laboraturium awal banyak *guidelines* menganjurkan salah satu dari beberapa tes berikut: dua kali pemeriksaan 24 jam kortisol bebas urin (24-h Urinary Free Cortisol), *late-night salivary cortisol*, *1-mg overnight dexamethason suppression test* (DST), atau *longer low-dose DST*. Pada suatu survey di kalangan *endocrinologist*, ketiga pemeriksaan di atas adalah jenis pemeriksaan awal yang paling sering dilakukan untuk mengevaluasi kemungkinan sindrom Cushing. Seringkali sulit atau belum tersedia pemeriksaan-pemeriksaan yang disebutkan di atas di negara berkembang, sehingga secara pragmatis seringkali hanya memeriksa kortisol pagi. Untuk kortisol plasma sewaktu pagi hasilnya cukup dapat diterima jika hasilnya ekstrim tinggi.

Pemeriksaan 24h-UFC menunjukkan banyaknya sekresi kortisol 24 jam tanpa dipengaruhi oleh kadar *corticosteroid-binding globulin* (CBG). Pemeriksaan ini mengukur kortisol yang tidak terikat dengan CBG dan terfiltrasi di ginjal tanpa mengalami perubahan. Dengan demikian tentu fungsi ginjal akan mempengaruhi hasil interpretasi pemeriksaan ini karena semakin berat kerusakan ginjal maka akan makin sedikit kortisol yang disekresikan ke urin. Hal penting yang harus ditekankan kepada pasien adalah semua urin harus benar-benar terkumpul selama 24 jam, minum seperti biasa dan tidak berlebihan, serta tidak memakai kortikosteroid bentuk apapun. Jika dalam 3 kali pemeriksaan menunjukkan sekresi kortisol urin yang normal maka diagnosis sindrong Cushing sudah dapat disingkirkan, tentu pada fungsi ginjal yang normal.

Bentuk aktif kortisol bebas di darah proporsional dengan kortisol di saliva, dan konsentrasi di saliva tidak dipengaruhi oleh keadaan produksi saliva, serta konsentrasi nya stabil pada suhu kamar atau suhu *refrigerator*. Perubahan konsentrasi kortisol di darah akan segera diikuti oleh perubahan konsentrasi kortisol saliva. Pada orang normal, kortisol saliva pada saat antara pukul 23.00 dan 24.00 selalu dibawah 145 ng/dl (4 nmol/L). Laporan dari beberapa negara menyebutkan pemeriksaan ini memiliki sensifisitas 92-100% dan spesifisitas 93-100%, dengan akurasi yang sama dengan pemeriksaan 24h-UFC. Saliva dikumpulkan dengan cara diludahkan secara pasif di tabung plastik atau dengan tampon kapas yang diletakkan di mulut dan dikunyah-kunyah 1-2 menit.

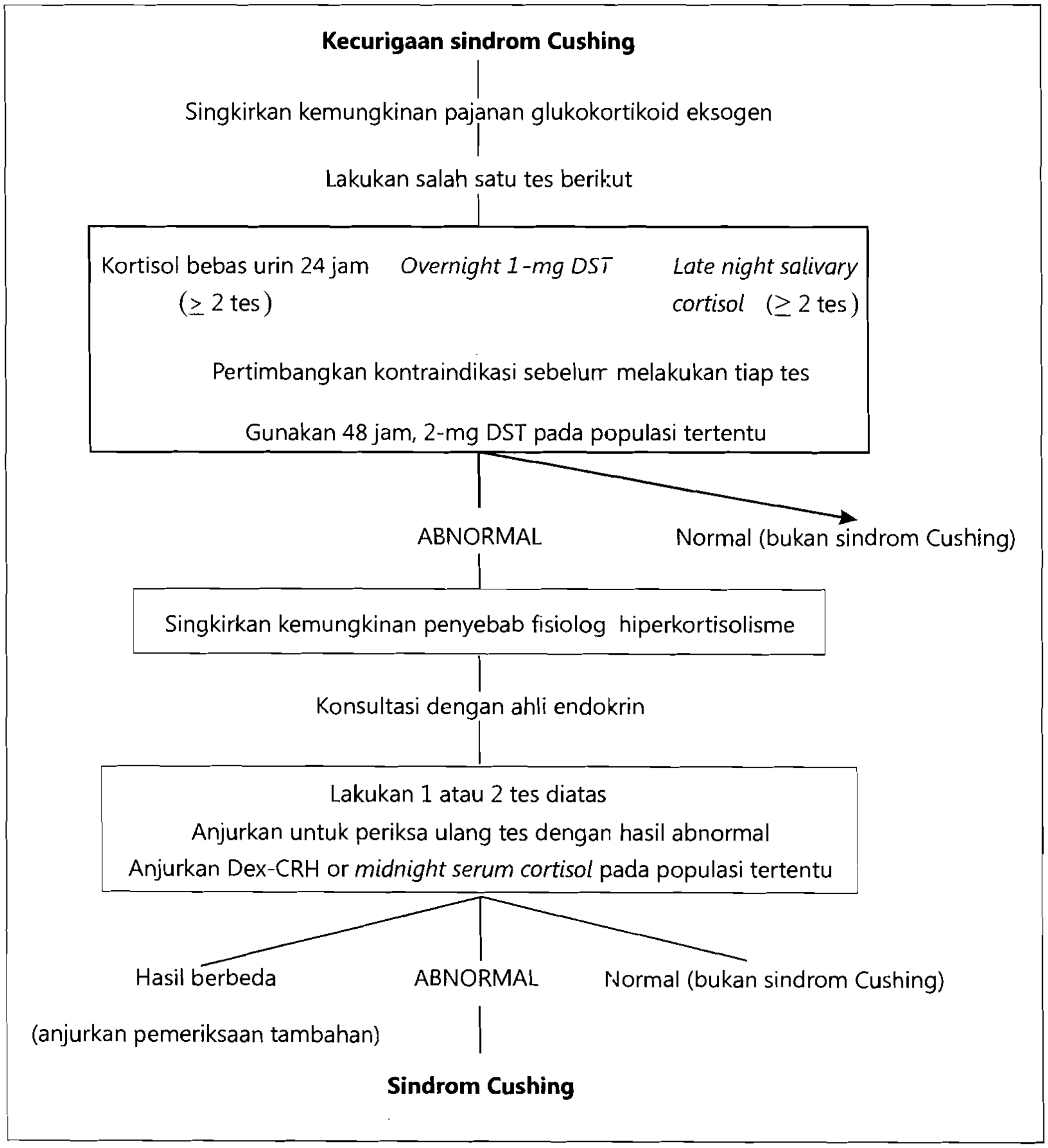
Pemeriksaan 1-*mg overnight dexamethasone suppression test* (1-mg DST) dapat membedakan pasien sindrom Cushing atau bukan. Pemberian dexametason 1 mg antara pukul 23.00 dan 24.00, lalu diikuti pemeriksaan kortisol puasa antara pukul 08.00 sampai pukul 09.00 di hari berikutnya. Jika sudah cukup bukti adanya sindrom Cushing dari klinis dan laboraturium, maka langkah selanjutnya adalah mencari penyebab kelebihan hormon kortisol tersebut. Pemeriksaan ACTH adalah langkah selanjutnya, dimana jika didapatkan hasil ACTH < 10 pg/mL maka sindrom Cushing tersebut adalah *ACTH-independent* (adrenal Cushing) dan jika ACTH normal atau menetap tinggi lebih dari 15 pg/mL maka termasuk kelompok yang *ACTH-dependent*. Pada beberapa kasus penyakit Cushing menunjukkan ACTH yang normal rendah dan sebaliknya beberapa adrenal Cushing menunjukkan ACTH yang tidak tersupresi jelas. Dalam keadaan demikian dianjurkan untuk mengulang pemeriksaan ACTH sebelum melanjutkan ke pemeriksaan selanjutnya. Untuk adrenal Cushing yang kadar ACTH antara 10-20 pg/mL dianjurkan untuk melakukan tes stimulasi CRH , dimana jika hasilnya kurang maka jelas suatu adrenal Cushing sementara jika terdapat kenaikan ringan dari ACTH maka dapat diklasifikasikan sebagai penyakit hipofisis (*pituitary Cushing*).

Setelah diyakini bahwa sindrom Cushing pada pasien adalah jenis ACTH-*independent* maka langkah selanjutnya adalah melakukan pencitraan terhadap adrenal untuk melihat ada tidaknya lesi, jenis lesi, serta unilateral atau bilateral. Jika ditemukan lesi pada adrenal maka kemungkinannya adalah adenoma adrenal atau karsinoma atau bentuk yang lebih jarang AIMAH (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia). Jika tidak ditemukan lesi pada adrenal maka sebagai penyebab biasanya adalah PPNAD (*primary pigmented nodular adrenal disease*). Pada tumor adrenal unilateral, jaringan sekitar tumor dan adrenal kontralateral akan mengalami atrofi atau masih tetap normal tergantung derajat rendahnya ACTH. Adenoma adrenal biasanya ukurannya kecil bervariasi, homogen, batas yang jelas, densitasnya lebih rendah dari air pada CT scan, tetapi sama densitasnya dengan hati pada MRI. Jika lesinya bilateral maka diperlukan *adrenal venous sampling* (AVS) untuk membedakan sumber utama hipersekresi kortisol sehingga membantu ahli bedah untuk menentukan jenis adrenalektomi. Berbeda dengan karsinoma adrenal, biasanya diameter lebih dari 6 cm, tepinya iregular dengan batas yang tidak tegas, densitas yang tinggi dan tidak merata karena adanya perdarahan dan atau nekrosis, tetapi jika dengan MRI intensitasnya hanya meningkat sedang.

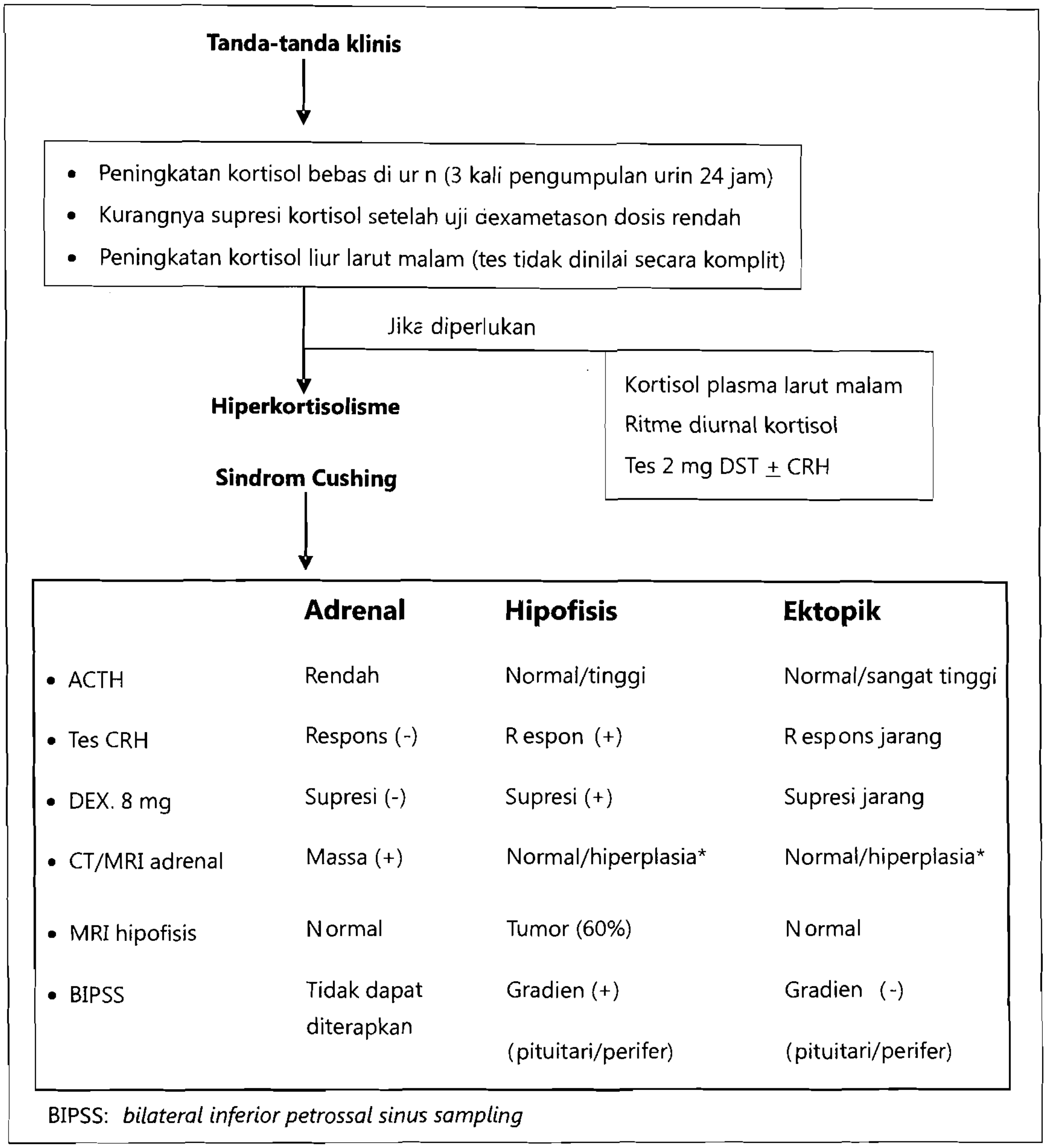
Pada ACTH-*dependent* langkah selanjutnya adalah mencari sumber hipersekresi ACTH, apakah berasal pituitari atau ektopik. Jika pasiennya adalah wanita maka yang harus dipikirkan adalah kemungkinan berasal dari pituitari karena rasio penyakit Cushing dengan ektopik adalah 9:1. Langkah awal adalah melakukan pencitraan pada pituitari. Pada beberapa kasus MRI pituitari tidak konklusif maka pada keadaan tersebut diperlukan prosedur BIPSS (bilateral inferior petrosus sinus sampling) untuk membedakan sumber ACTH apakah memang berasal dari pituitari atau ektopik. Pasien dengan kecurigaan ACTH-*producing tumour* (ektopik) maka dilakukan pemeriksaan PET CT.

PENATALAKSANAAN

Setelah diketahui penyebab persisnya maka pengelolaan disesuaikan dengan penyakit dasarnya dan lokasi organ


Kecurigaan sindrom Cushing
Singkirkan kemungkinan pajanan glukokortikoid eksogen
Lakukan salah satu tes berikut
Kortisol bebas urin 24 jam (≥ 2 tes)
Overnight 1-mg DST
Late night salivary cortisol (≥ 2 tes)
Pertimbangkan kontraindikasi sebelum melakukan tiap tes
Gunakan 48 jam, 2-mg DST pada populasi tertentu
ABNORMAL
Normal (bukan sindrom Cushing)
Singkirkan kemungkinan penyebab fisiolog hiperkortisolisme
Konsultasi dengan ahli endokrin
Lakukan 1 atau 2 tes diatas
Anjurkan untuk periksa ulang tes dengan hasil abnormal
Anjurkan Dex-CRH or midnight serum cortisol pada populasi tertentu
Hasil berbeda
(anjurkan pemeriksaan tambahan)
ABNORMAL
Normal (bukan sindrom Cushing)
Sindrom Cushing

Gambar 1. Kecurigaan sindrom Cushing



Tanda-tanda klinis

- Peningkatan kortisol bebas di urin (3 kali pengumpulan urin 24 jam)
- Kurangnya supresi kortisol setelah uji dexametason dosis rendah
- Peningkatan kortisol liur larut malam (tes tidak dinilai secara komplit)

Jika diperlukan

Kortisol plasma larut malam
Ritme diurnal kortisol
Tes 2 mg DST ± CRH

Hiperkortisolisme

Sindrom Cushing

	Adrenal	**Hipofisis**	**Ektopik**
• ACTH	Rendah	Normal/tinggi	Normal/sangat tinggi
• Tes CRH	Respons (-)	Respon (+)	Respons jarang
• DEX. 8 mg	Supresi (-)	Supresi (+)	Supresi jarang
• CT/MRI adrenal	Massa (+)	Normal/hiperplasia*	Normal/hiperplasia*
• MRI hipofisis	Normal	Tumor (60%)	Normal
• BIPSS	Tidak dapat diterapkan	Gradien (+) (pituitari/perifer)	Gradien (-) (pituitari/perifer)

BIPSS: *bilateral inferior petrossal sinus sampling*

Gambar 2. Gejala klinis sindrom Cushing

yang terlibat. Pilihan terapi diantaranya adalah operasi, radioterapi, atau medikamentosa. Pilihan tertentu bisa saja efektif untuk pasien tertentu tetapi bisa jadi sangat terbatas untuk pasien lain karena efek sampingnya. Untuk penyakit Cushing pilihan pertama adalah operasi transfenoid, lalu dilanjutkan dengan radioterapi dan medikamentosa jika diperlukan. Untuk adrenal Cushing pilihan terapi adalah operasi, sesuai dengan lesi yang ditemukan dan selalu didahului dengan pemberian anti steroidogenesis (ketokonazol, mifepristone, mitotan, metirapon). Untuk adrenalektomi bilateral maka biasanya diperlukan substitusi hormonal glukokortikoid dan mineralokortikoid terus-menerus pasca operasi. Saat ini sedang berkembang adrenalektomi per laparoskopi dengan teknik minimal invasif. Pada keadaan *ectopic ACTH- dependent* seringkali sulit untuk mencari fokus dimana tempat ACTH diproduksi berlebihan. Dari beberapa penelitian disebutkan distribusi sumber ACTH di luar hipofisis yang tersering (*bronchial carcinoid* 25%, *islet cell cancer* 16%, *small-cell lung carcinoma* 11%, *medullary thyroid cancer* 8%, *disseminated neuroendocrine tumour of unknown primary source* 7%, *thymic carcinoid* 5%, feokromositoma 3%, *disseminated gastrointestinal carcinoid* 1%, tumor lain 8%).

Setelah sindrom Cushing terdiagnosis, sambil menunggu konfirmasi penyakit dasarnya, maka sebaiknya diberikan anti steroidogenesis (ketokonazol, mifepristone, mitotan, metirapon) terlebih dahulu. Hal lain yang sering dilupakan adalah karena pasien dengan sindrom Cushing sangat rentan dengan bangkitnya kuman komensal *penumocistic carinii* di paru, maka sebaiknya diberikan profilaksis dengan kotrimoxazole.

KOMPLIKASI

Sindrom Cushing mengakibatkan beragam komplikasi sistemik diantaranya obesitas sentral, hipertensi, gangguan toleransi glukosa dan diabetes, dislipidemia, trombosis, kelainan psikiatrik, penyakit ginjal, osteoporosis, bersama-sama dengan meningkatnya risiko kardiovaskular. Hal lain yang juga sering menyebabkan kematian pada sindrom Cushing adalah infeksi dan sepsis. Remisi dan normalisasi kortisol seringkali tidak menghilangkan risiko kardiovaskular tersebut dan riwayat sindrom Cushing adalah faktor risiko permanen dari penyakit kardiovaskular. Hal terpenting yang mempengaruhi harapan hidup adalah level kortisol, sehingga tujuan dari pengelolaan adalah menurunkan kadar kortisol bersamaan dengan mengontrol risiko kardiovaskular lain sepanjang usia.

Hal lain yang sering terlupakan adalah bahwa pasien dengan sindrom Cushing mengalami suatu keadaan penurunan daya tahan tubuh (*immunocompromissed*) yang signifikan akibat kelebihan kortisol. Akibatnya pasien tersebut dapat terinfeksi oleh kuman yang pada orang normal hanya sebagai kuman komensal, seperti yang terjadi pada pasien HIV, sehingga diperlukan profilaksis untuk kuman tertentu seperti *pneumicystic carinii*.

PROGNOSIS

Jika tidak diobati secara adekuat, sindrom Cushing secara signifikan meningkatkan morbiditas dan mortalitas, dan survival median dari pasien hanya sekitar 4,6 tahun. Dari beberapa studi didapatkan angka kematian pada sindrom Cushing non malignansi sekitar 2-4 kali dibandingkan dengan populasi normal, sementara sindrom Cushing dengan penyakit dasar keganasan prognosisnya sangat buruk, umumnya meninggal selama dalam usaha pengobatan awal. Perlu juga dipahami bahwa pasien yang gagal dengan operasi angka kematiannya 5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi normal jika dibandingkan dengan pasien yang remisi dengan operasi.

REFERENSI

1. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, Sept 2009,94(9): 3121-3131
2. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Steward PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society of clinical practice. J Clin Endocrinol Metabol, May 2008,93(5): 1526-1540
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini BF, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing,s syndrome: A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab, 2003,88 (12): 5593-5602
4. Newell-Price J. Diagnosis/differensial diagnosis of Cushing's syndrom: a review of best practice. Best Practice and Reseach Clinical Endocrinology and Metabolism,2009, 23, Suppl.1, S5-S14
5. Lamberts SWJ. Handbook of Cushing's Disease. 1st ed. Bristol UK. Bioscientifica. April 2011
6. Young WF. Adrenal Conundrums. Proceeding book: Course in Advanced Endocrinology. Singapore. Feb 2009

326

GANGGUAN KORTEKS ADRENAL

Soebagijo Adi, Agung Pranoto

Korteks adrenal memproduksi hormon steroid antara lain yang penting adalah glukokortikoid, mineralokortikoid, dan androgen adrenal.[1,2] Fungsi normal adrenal akan berperan penting untuk modulasi metabolisme *intermediate* serta respons imun melalui gkukortikoid, tekanan darah, volume vaskular, elektrolit melalui mineralokortikoid; dan karakteristik seks sekunder (terutama wanita) melalui androgen. Gangguan dari kelenjar adrenal akan menyebabkan endokrinopati seperti sindrom Cushing, penyakit Addison, hiperaldosteronisme, dan Sindrom hiperplasia adrenal kongenital.[1]

NOMENKLATUR STEROID.[2]

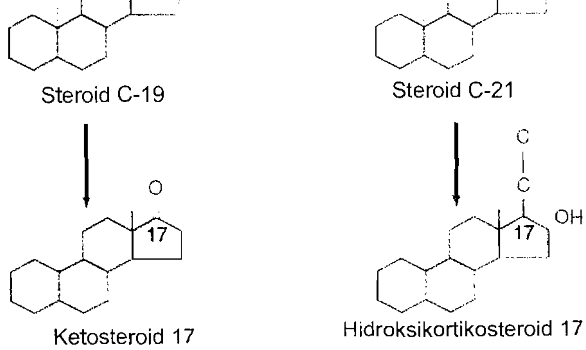
Struktur dasar steroid disusun dari inti yang terdiri dari 5 cincin (gambar-1). Atom karbon diberi nomer urut dimulai dari cincin A. Steroid adrenal mengandung 19 atau 21 atom karbon. Steroid C_{19} mempunyai grup methyl pada C-18 dan C-19. Steroid C_{19} dengan grup keton pada C-17 dinamakan *17-ketosteroids*; Steroid C_{19} mempunyai aktivitas androgenik yang lebih dominant. Steroid C_{21} mempunyai 2 rantai Carbon (C-20 dan C-21) yang terletak pada posisi 17, dan grup methyl pada C-18 dan C19. Steroid C_{21} dengan grup hidroksil pada posisi 17 dinamakan *17-hydroxykortikosteroids*. Steroid C_{21} mempunyai aktivitas glukokortikoid dan mineralokortikoid.[2]

EMBRIOLOGI DAN ANATOMI

Embriologi

Korteks adrenal tumbuh dari mesodermal dan berasal dari garis keturunan satu sel induk yang ditandai dengan ekspresi dari faktor-faktor transkripsi tertentu, antara lain *steroidogenic factor 1* (SF-1). Pada usia gestasi 2 bulan. korteks adrenal sudah bisa di identifikasi sebagi organ yang terpisah, terdiri dari zona fetus dan zona definitif, yang mirip dengan korteks adrenal dewasa. Korteks adrenal ini kemudian tumbuh dengan cepat ukurannya dan pada usia kehamilan 4-5 bulan, ukurannya lebih besar dari ginjal dengan zona fetus mendominasi ukuran korteks adrenal. Beberapa gen yang menyandi faktor transkripsi penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi selanjutnya, antara lain SF-1, dan gen *Dosage-sensitive sex reversal-Adrenal hypoplasia* (DAX1). Mutasi dari gen DAX1 menyebabkan hipoplasia adrenal kongenital.[1]

Adrenal fetus dikendalikan oleh ACTH pada pertengahan usia kehamilan, tetapi zona fetus mengalami defisiensi 3β-hidroksisteroid dehidrogenase, dan memproduksi terutama dehidroepiandrosterone (DHEA) dan DHEA sulfat, yang merupakan prekursor untuk estrogen maternal-plasenta.



Gambar 1. Struktur dasar steroid dan nomenclature.[2]

Zona definitif mensintesa beberapa steroid dan merupakan sumber utama sintesis kortisol fetus. Mutasi dari gen ACTH atau gen reseptor melanokortin-2 akan menyebabkan defisiensi glukokortikoid familial.[1]

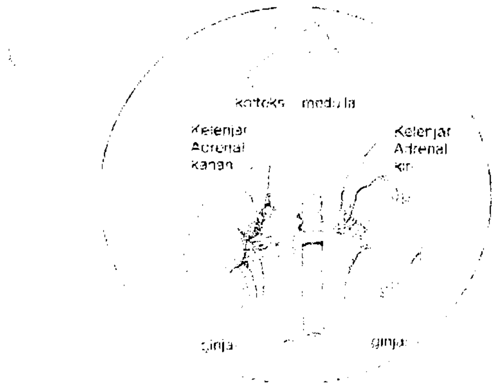
Anatomi

Anatomi zona fetus dan zona definitif dipertahankan sampai bayi lahir. Setelah lahir, secara gradual zona fetus akan menghilang, dengan akibat penurunan berat dan ukuran korteks adrenal sampai dengan usia bayi 3 bulan.

Tiga tahun berikutnya, korteks adrenal dewasa akan tumbuh dari sel lapisan luar dari korteks, dan mengalami diferensiasi menjadi 3 zona dewasa yaitu: glomerulosa, faskikulata, dan retikularis.[1]

Kelenjar adrenal dewasa dengan berat sekitar 8-10 gram, terletak di retroperitoneum diatas atau sisi medial dari pole atas dari ginjal. Kelenjar adrenal dilapisi kapsul dari jaringan fibrosa. Korteks meliputi 90% dari berat kelenjar adrenal, sedang medula kira-kira 10% dari berat kelenjar adrenal.

Korteks adrenal mempunyai vaskularisasi yang baik dan mendapat suplai terutama dari cabang arteri phrenikus inferior, arteria renalis, dan aorta. Arteri-arteri ini membentuk pleksus di bawah kapsula, darah arteri kemudian masuk dalam sistem sinusoid yang kemudian penetrasi sampai ke korteks dan medula dan berakhir pada vena sentral masing-masing kelenjar. Vena adrenal kanan akan bermuara di aspek posterior dari vena kava; sedang vena adrenal kiri akan masuk ke dalam vena renalis sinistra.



Gambar 2. Anatomi kelenjar adrenal[3]

Anatomi Mikroskopik

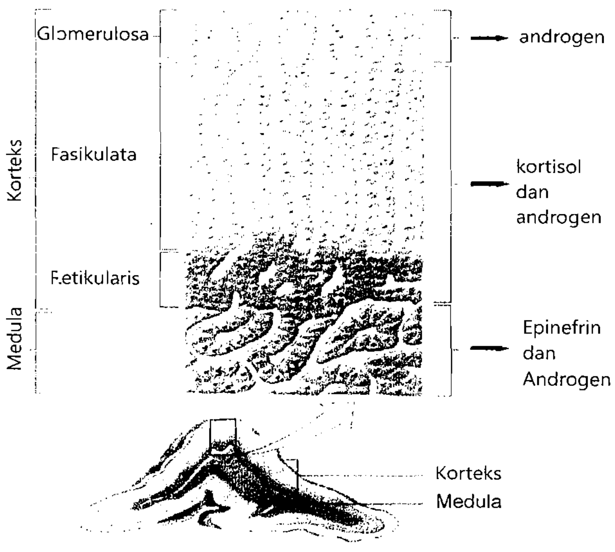
Secara histologis korteks terdiri dari 3 zona, yang paling luar adalah zona glomerulosa, kemudian zona faskikulata, dan sebelah dalam adalah zona retikularis.

Zona glomerulosa memproduksi aldosteron, merupakan 15% bagian dari korteks dan sangat sedikit kandungan 17α-hidroksilase sehingga tidak bisa memproduksi kortisol maupun androgen. Zona glomerulosa ini tidak mempunyai struktur yang jelas, merupakan sel-sel kecil yang sedikit sekali mengandung lemak yang menyebar di bawah kapsul adrenal.[1]

Zona faskikulata merupakan bagian korteks adrenal yang paling tebal, meliputi sekitar 75% dari korteks, dan memproduksi kortisol dan androgen. Sel-sel pada zona fasciculata lebih besar dan mengandung lebih banyak lipid.

Zona retikularis mengelilingi medula dan juga memproduksi kortisol dan androgen. Sel-sel pada zona retikularis tersusun rapat dan mengandung sedikit sekali lipid tetapi mengandung granul lipofuscin.[1]

Zona faskikulata dan retikularis dikendalikan oleh ACTH. Kelebihan atau defisiensi ACTH akan merubah struktur dan fungsi. Bila terjadi defisiensi ACTH maka zona faskikulata dan retikularis akan atropi, dan kalau terjadi kelebihan ACTH akan terjadi hiperplasia dan hipertropi kedua zona tersebut.[1]



Gambar-3. Anatomi mikroskopik kelenjar adrenal[3]

BIOSINTESIS DARI KORTISOL DAN ANDROGEN ADRENAL

Hormon utama yang disekresi oleh korteks adrenal, adalah kortisol, androgen dan aldosteron. Didalam kelenjar adrenal, asetat atau kolesterol dengan bantuan enzim akan diubah menjadi steroid, dan setroid ini nantinya akan diubah menjadi androgen dan estrogen. Distribusi kelesterol ke organ tubuh yang membutuhkan di laksanakan oleh Lipoprotein (a) atau disingkat dengan Lp(a). Selain kelenjar adrenal, organ tubuh yang dapat membentuk steroid adalah gonad dan plasenta. Namun hanya korteks adrenal yang dapat membentuk kortisol dari steroid ini.[1]

Asetat atau kolesterol dirubah menjadi progesteron yang untuk selanjutnya dengan bantuan enzim 17 hidroksilase diubah menjadi 17 hidroksiprogesteror yang kemudian diubah menjadi 11 Deoksikortisol dengan enzim 17 hidroksilase 11 deoksikortisol akan diubah menjadi 11 hidroksikortikosteroid (kortisol).[1]

STEROIDOGENESIS DAN ZONA KORTEKS ADRENAL

Ada perbedaan enzimatik antara zona glomerulosa dan 2 zona lainnya, maka korteks adrenal secara fungsional terbagi menjadi 2 unit terpisah, dengan perbedaan regulasi dan sekresi.

Zona glomerulosa yang memproduksi aldosteron, mempunyai aktivitas 17α-hidroksilase yang rendah dan tidak bisa mensintesa 17α-hidroksipregnolone dar 17α-hidroksprogesteron, yang merupakan prekursor dari kortisol dan androgen adrenal. Sintesis aldosteron pada zona ini, dikendalikan oleh sistem renin-angiotensin dan oleh kalium. Aldosteron merupakan mineralokortikoid utama yang dihasilkan oleh zona glomerulosa. Aldosteron merangsang tubulus renalis untuk reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium, oleh karena itu aldosteron merupakan proteksi atas kemungkinan terjadinya hipovolemia Dan hiperkalemia. Sekresi aldosteron dirangsang oleh hipovolemia melalui cara tidak langsung. Keadan hipovolemia akan menyebabkan sel juxtaglomerulo renalis mengeluarkan renin. Selanjutnya renin akan mengubah angiotensin I (A-I) menjadi angiotensin II (A-II). A-II merangsang sekresi aldosetron. Hiperkalemia secara langsung merangsang sekresi aldosteron; sekresi ini dihambat oleh *atrial natriuretic factor* (ANF=ANP) dan oleh dopamin.[1]

Zona faskikulata dan dan zona retikularis memproduksi kortisol, androgen, dan sejumlah kecil estrogen. Zona ini terutama dikendalikan oleh ACTH dan tidak mengekspresikan gene CYP11B2, suatu gen yang menyandi aldosteron sintase (juga dikenal sebagai P450aldo), akibatnya zona faskikulata dan retikularis tidak bisa mengkonversi 11-deoksikortikosteron menjadi aldosteron.[1]

Kortisol adalah gukokortikoid utama yang dihasilkan oleh zona faskikulata dan zona retikularis bagian dalam. Kortisol ini berlawanan fungsi dengan insulin, yaitu menyebabkan hiperglikemia melalui mekanisme penghambat sekresi insulin dan meningkatkan proses glukoneogenesis di hepar.[1]

AMBILAN KOLESTEROL DAN SÍNTESIS KORTISOL

Síntesis kortisol dan androgen oleh zona faskikulata dan retikularis diawali dengan kolesterol, yang akan diubah menjadi steroid. Lipoprotein plasma adalah sumber utama dari kolesterol adrenal. Selain kolesterol, asetat juga merupakan sumber steroid. *Low-density* lipoprotein merupakan 80% dari kolesterol yang dikirim ke adrenal, sehingga adrenal mempunyai cadangan kolesterol yang cukup untuk sintesa steroid dalam waktu yang singkat ketika adrenal mendapat rangsangan. Bila diperlukan, bisa terjadi peningkatan hidrolisis dari *cholesteryl ester* menjadi kolesterol bebas, dan peningkatan ambilan lipoprotein plasma, serta peningkatan sintesis kolesterol dalam kelenjar adrenal.

Respons akut terhadap stimuli yang steroidogenk dimediasi oleh *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), suatu fospoprotein mitokondria yang akan memacu transport kolesterol dari luar ke dalam membran mitokondria. Mutasi dari gen StAR akan menyebabkan kongenital lipoid adrenal hiperplasia dengan defisiensi kortisol dan aldosteron yang sangat berat pada saat kelahiran.[1]

SINTESA KORTISOL

Sintesa kortisol dimulai dengan hidroksilasi 17α pada pregnenolone oleh CYP17 dalam *smooth endoplasmic reticulum* menjadi 17α-hidroksipregnolon. Steroid ini kemudian dikonversi menjadi 17α-hidroksiprogresteron oleh 3β-hidroksisteroid dehidrogenase yang juga terdapat dalam *smooth endoplasmic reticulum.*

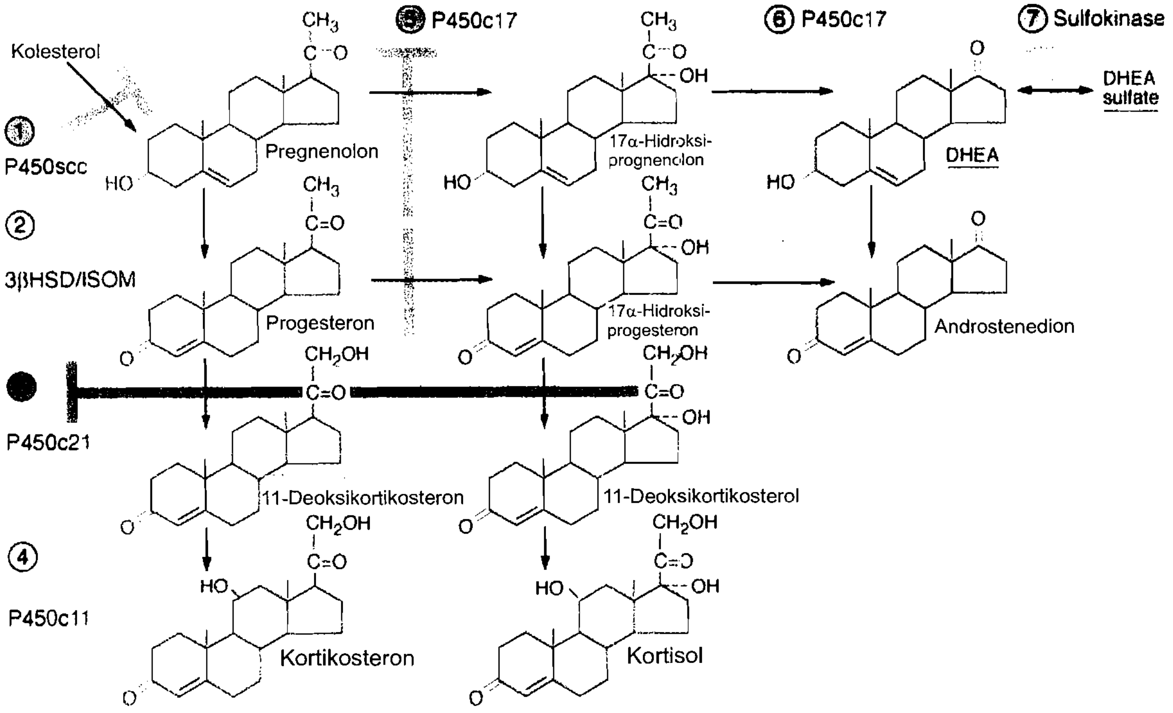
Ada jalur lain yang kurang berperan yaitu yang terjadi pada zona faskikulata dan retikularis melalui konversi pregnenolone menjadi progesterone kemudian menjadi 17α-hidroksiprogesteron (Gambar 4).

Tahap berikutnya masih di mikrosom, melibatkan hidoksilasi 21 pada 17α-hidroksiprogresteron oleh CYP21A2 menjadi 11-deoksikortisol, yang selanjutnya mengalami hidroksilasi lagi di mitochondria oleh CYP11B1 untuk membentuk kortisol.

Zona faskikulata dan zona retikularis juga mensintesa 11-DOC, 18-hidroksideoksikortikosteron, dan kortikosterone[1]. Namun, tidak adanya enzim CYP11B2 dari mitokhondria menyebabkan tidak terbentuknya aldosteron dari dua zona ini (Gambar 5)[1]. Sekresi kortisol pada keadaan basal atau non stres bervariasi dari 8 sampai 25 mg/dl (22-69 μmol/d) dengan rerata sekitar 9.2 mg/dl (25 μmol/d).[1]

SINTESA ANDROGEN

Produksi androgen adrenal berasal dari pregnenolon dan progesteron membutuhkan CYP17 (α-Hydroxylation), dan tidak terjadi pada zona glomerulosa,



Source: Gardner DG, Shoback D: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Gambar 4. Biosintesis steroid di zona fasciculata dan zona reticularis dari korteks adrenal. Produk sekresi utamanya adalah yang diberi garis bawah. Enzim yang berperan diberi nomer pada sisi kiri, dan sisi atas dari gambar, dengan tahap2 katalisa ditunjukkan dengan garis-garis berwarna. ① aktivitas P450scc, cholesterol 20,22-hydroxylase:20,22 desmolase; ② aktivitas 3HSD/ISOM, 3-hydroxysteroid dehydrogenase; ^{5}-oxosteroid isomerase; ③ aktivitas P450c21, 21-hydroxylase; ④ aktivitas P450c11, 11-hydroxylase; ⑤ aktivitas P450c17, 17-hydroxylase; ⑥ aktivitas P450c17, 17,20-lyase/desmolase activity; ⑦ aktivitas sulfokinase

Produksi utama androgen adalah dengan cara konversi 17α-hidroksipregnolon menjadi 19-carbon compounds (C-19 steroids) DHEA dan DHEA sulfate. 17α-hidroksipregnolone mengalami pelepasan 2 rantai karbon di posisi C17 oleh enzim CYP17 (mikrosomal 17,20-desmolase) yang menghasilkan DHEA. DHEA kemudian diubah menjadi DHEA sulfat oleh adrenal sulfokinase. Androgen adrenal yang lain, androstenedione, diproduksi terutama dari DHEA, dimediasi oleh CYP17, dan kemungkinan berasal dari 17α-hidroksiprogesteron. Androstenedione bisa dikonversi menjadi testosteron.

Adrenal androgen, DHEA, DHEA sulfate, dan androstenedione, mempunyai aktivitas androgenik intrinsik yang minimal. Androgen adrenal ini berperan dalam aktivitas androgenik justru pada saat di perifer dikonversi menjadi androgen yang lebih poten yaitu testosteron dan dihidrotestoteron.

Walaupun DHEA dan DHEA sulfate disekresi dalam jumlah yang besar, namun androstenedione secara kualitatif lebih berperanan, karena lebih cepat diubah menjadi testosteron di perifer.

Beberapa studi menunjukkan adanya sintesa beberapa hormon steroid di jaringan saraf dan jantung, dimana jaringan saraf dan jantung ini berfungsi sebagai paracrine atau autocrine. Enzim steroidogenik seperti misalnya 3β-hidroksisteroid dehidrogenase dan aromatase juga diekspresi di beberapa jaringan.[1]

PENGENDALIAN SEKRESI[1]

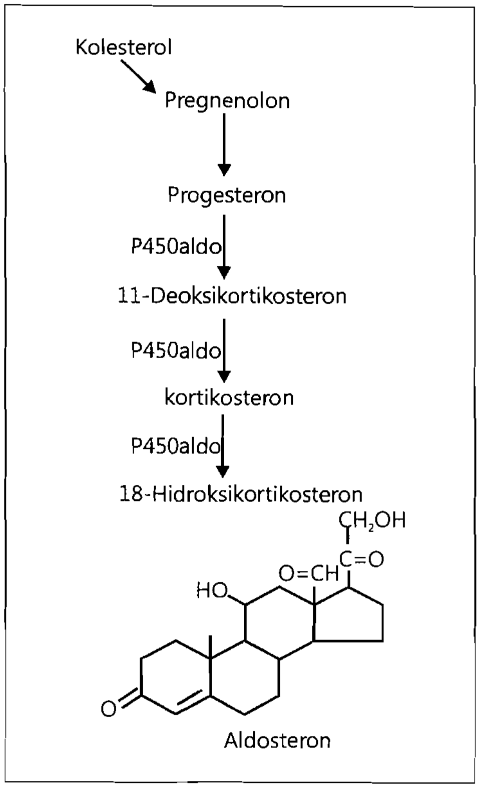
a. **Sekresi CRH dan ACTH**

ACTH adalah hormon tropik dari zona fasikulata dan reticularis dan merupakan regulator utama dari produksi kortisol dan androgen adrenal. Ada faktor lain yang ikut berperan antara lain neurotransmiter, neuropeptida, dan nitrik okside.

ACTH sendiri dikendalikan di hipotalamus dan CNS melalui neurotransmiter dan *corticotropin-releasing hormon* (CRH) dan *arginine vasopressin* (AVP). Pengendalian neuroendokrin dari CRH dan ACTH melibatkan 3 mekanisme

b. **Efek ACTH pada korteks adrenal**

Pemberian ACTH akan menyebabkan sintesis dan



Gambar 5. Biosintesis di zona glomeruloa. Tahapan dari kolesterol menjadi 11-deoxykortikosteron adalah sama dengan zona fasciculata dan zona retikularis. Namun Zona glomerulosa tidak mempunyai 17-hidroksilase sehingga tidak memproduksi kortisol. Zona Glomerulosa dapat menkonversi kortikosteron menjadi 18-hidroksi kortikosteron dan aldosterone. Satu enzim P450aldo bisa mengkatalisis konversi dari 11-deoksikortikosteron menjadi kortikosteron menjadi 18-hidroksikortikosteron menjadi aldosteron[1]

sekresi steroids. Kadarnya dalam plasma akan naik dalam hitungan menit. ACTH meningkatkan RNA, DNA dan sintesa protein. Stimulasi kronis akan menyebabkan hiperplasia adrenokortikal dan hipertropi. Sebaliknya defisiensi ACTH menyebabkan atropi adrenokortikal dan penurunan masa kelenjar penurunan kandungan protein dan asam nukleat

c. ACTH dan steroidogenesis

ACTH berikatan dengan reseptor di membran plasma akan menyebabkan peningkatan pembentukan kolesterol bebas, yang kemudian dikonversi menjadi pregnenolon di mitokondria yang kemudian berlanjut dengan tahap-tahap steroidogenesis.

d. Pengendalian neuroendokrin

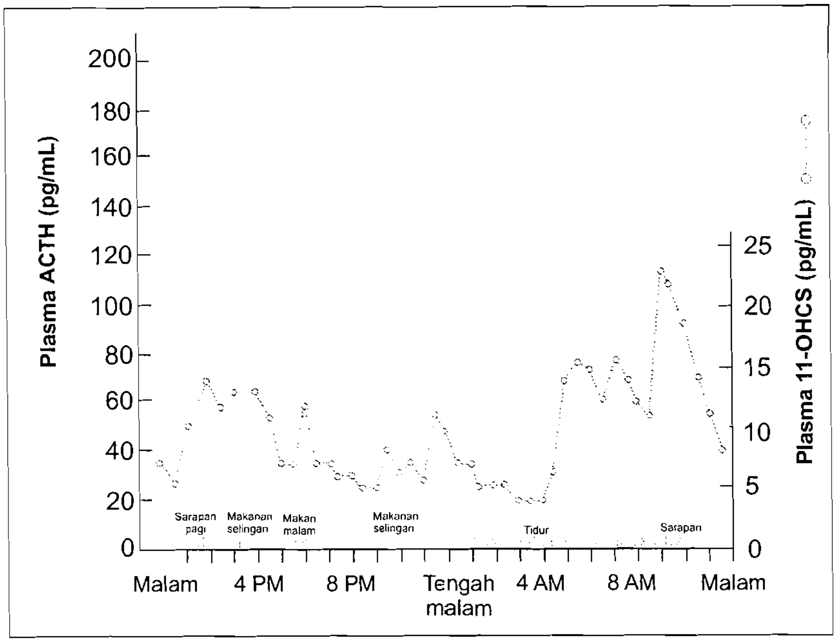
Sekresi kortisol diregulasi oleh ACTH dan kadar kortisol dalam plasma paralel dengan kadar ACTH (Gambar 6).

Ada 3 mekanisme pengendalian neuroendokrin: (1) sekresi ACTH yang episodik dan rimtik sirkadian; (2) Respons aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) terhadap stres; (3) hambatan balik oleh kortisol terhadap sekresi ACTH

- **Ritme sirkadian**: merupakan ritme sekresi yang episodik yang dikendalikan oleh sistem saraf pusat. Sekresi kortisol rendah pada malam hari dan menurun terus pada jam jam pertama waktu tidur, pada saat ini mungkin konsentrasi plasma kortisol tidak terdeteksi. Pada saat jam ke tiga dan ke lima tidur, sekresi kortisol mulai meningkat, namun puncak episode sekresi mulai pada jam ke-6 sampai 8 tidur dan mulai menurun setelah bangun. Sekitar separuh dari kortisol total disekresi pada fase ini. Sekresi kortisol kemudian menurun secara bertahap pada pagi dan siang hari, namun ada peningkatan sekresi sebagai respons terhadap makan dan aktivitas fisik (lihat gambar 6). Ritme sirkadian bisa bervariasi antar dan interindividual. Ritme ini bisa berubah pada keadaan (1) perbahan pola tidur dan pola makan; (2) stres fisik seperti penyakit yang berat, pembedahan, trauma, starvasi; (3) stres psikis, antara lain kecemasan hebat, depresi, psikosis; (4) gangguan sistem saraf pusat dan gangguan hipofisis; (5) sindrom Cushing; (6) gangguan liver dan keadaan lain yang mengganggu metabolisme kortisol; (7) gagal ginjal kronik; dan (8) alkoholisme. Cyproheptadine dapat menghambat ritme sirkadian akibat dari efek antiserotonergik.
- **Respons terhadap stres**. Sekresi ACTH dan kortisol berkaitan dengan respons terhadap stress fisik. ACTH dan kortisol akan disekresi dalam hitungan menit setelah stres seperti operasi dan hipoglikemia; dan Respons ini akan menghilangkan irama sirkadian kalau stresnya berlangsung lama. Respons terhadap stres ini akan tertekan pada pemberian glukokortikoid dosis tinggi, dan sebaliknya akan akan meningkat pada keadaan adrenalektomi.

Hambatan dengan mekanisme umpan balik (*Feedback inhibition*). Hambatan dengan mekanisme umpan balik oleh glukokortikoid adalah regulator ketiga dari sekresi ACTH dan kortisol. Glukokortikoid menghambat CRH, ACTH, dan kortisol ditingkat hipofisis dan hipotalamus. Hambatan ini bisa melalui 2 mekanisme, mekanisme cepat, dan mekanisme lambat

Hambatan cepat (*Fast feedback inhibition*) merupakan hambatan umpan balik terhadap sekresi ACTH yang "*rate-dependent*" dimana respons cepat ini tergantung pada kecepatan peningkatan glukokortikoid, bukan dosisnya.



Gambar 6. Fluktuasi ACTH dan glukokortikoid (11-OHCS) sepanjang hari. Peningkatan ACTH dan glukokortikoid terbesar adalah pada pagi hari sebelum bangun tidur[1].

Fase ini cepat dalam hitungan menit dan berlangsung kurang dari 10 menit. Respons ini melibatkan mekanisme reseptor non sitosolik dari glukokortikoid. Sedangkan **hambatan lambat (*delayed feedback*)** merupakan hambatan umpan balik yang "***time-dependent***" dan "***dose-dependent***". Pada hambatan lambat ini bila pemberian glukokortikoid berlanjut maka kadar ACTH akan menurun terus, menjadi tidak responsif terhadap stimulus, yang akhirnya berakibat supresi terhadap sekresi CRH dan ACTH serta atropi dari zona fasciculata dan reticularis. Jaras HPA ini akan gagal merespons stimulasi stress dan stimulasi lainnya. Hambatan lambat ini melalui mekanisme klasik di reseptor glukokortikoid

e. Regulasi produksi androgen oleh ACTH

Produksi androgen oleh adrenal juga dikendalikan oleh ACTH. Baik DHEA maupun androstenedione menunjukkan adanya ritme sirkadian yang sesuai dengan ACTH dan kortisol. Konsentrasi DHEA dan androstenedione meningkat dengan cepat pada pemberian ACTH dan dihambat dengan pemberian glukokortikoid. DHEA tidak menunjukkan ritme diurnal disebabkan klirens metaboliknya yang sangat rendah.

METABOLISME GLUKOKORTIKOID

Kortisol bebas merupakan 5-8% dari kortisol total di sirkulasi. Lebih dari 90% kortisol beredar dalam bentuk terkonjugasi atau terikat dengan protein dengan ikatan yang nonkovalen dan reversibel. Sebagian besar kortisol yang beredar dalam darah terikat dengan karier spesifik yaitu *glucocorticoid-binding-α2-globulin* (transcortin atau kortisol-binding globulin [CBG]).[3]

Sintesis dari transcortin di hepar distimulasi oleh estrogen dan menurun pada keadaan sirosis hati. Liver dan ginjal merupakan 2 tempat utama untuk inaktivasi dan eliminasi hormon. Hormon yang inaktif akan di eliminasi melalui urin dalam bentuk metabolit. Inaktivasi kortisol menjadi kortison dan menjadi tetrahidrokortisol dan tetrahidrokortison diikuti dengan konjugasi dan ekskresi lewat ginjal. Metabolisme glukokortikoid di jaringan oleh isform dari enzim 11β-hidroksisteroid dehydrogenase berperan dalam modulasi efek fisiologis dari glukokortikoid.

Kortikosteroid 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 adalah *low-affinity NADPH-dependent reductase* yang mengkonversi balik kortison menjadi bentuk aktif, kortisol. Enzim ini diekspresikan di hepar, jaringan adiposa, paru, otot rangka, otot polos vaskular, gonad, dan CNS.

Konversi sebaliknya, kortisol menjadi bentuk metabolit inaktifnya kortison, dimediasi oleh enzim *11β-hydroxysteroid dehydrogenase type II*, yang merupakan *high-affinity NAD-dependent dehydrogenase*, yang diekspresikan terutama di ginjal, dimana kortisol dikonversi menjadi metabolit inaktif kortison. Konversi ini sangat penting untuk mencegah kelebihan aktivitas mineralokortikoid akibat ikatan kortisol dengan reseptor mineralokortikoid.

menjadi tipe I dan tipe II[3]. Reseptor tipe I spesifik untuk mineralokortikoid tetapi juga punya afinitas yang tinggi terhadap glukokortikoid. Reseptor tipe II spesifik untuk glukokortikoid dan diekspresi di semua sel.

Semakin tinggi konsentrasi glukokortikoid, dan tingginya afinitas dari reseptor mineralokortikoid untuk glukokortikoid serta adanya spesifitas ligan-reseptor akan menghasilkan efek fisiologis.

Beberapa faktor bisa meningkatkan spesifitas reseptor mineralokortikoid untuk aldosteron. Pertama, glukokortikoid dalam plasma akan berikatan dengan CBG (kortisol-binding globulin) dan albumin. Ikatan protein plasma ini akan mengendalikan sehingga hanya <10% dari hormon yang tidak terikat yang bisa secara bebas melewati membran sel. Kedua, sel target dari aldosteron mempunyai aktivitas enzim *11β-hydroxysteroid dehydrogenase type II*, enzim yang merubah kortisol menjadi bentuk inaktif kortison. Ketiga, ada perbedaan respons dari reseptor untuk mineralokortikoid terhadap aldosteron dan glukokortikoid. Aldosteron berdisosiasi dari reseptor mineralokortikoid lima kali lebih lambat daripada glukokortikoid, walaupun afinitasnya sama. Aldosteron lebih sulit mengalami disosiasi dari reseptor mineralokortikoid dibanding kortisol.

Mekanisme ini menunjukkan bahwa dalam kondisi fisiologis, efek dan aktivitas mineralokortikoid terbatas hanya untuk respons terhadap aldosteron. Tetapi dalam keadaan dimana terdapat ekses dari glukokortikoid akibat produksi yang berlebihan atau akibat konversi kortisol menjadi kortison yang menurun, akan menyebabkan ikatan dan stimulasi pada reseptor mineralokortikoid.[3]

EFEK SPESIFIK HORMON KORTEKS ADRENAL

Glukokortikoid

Kortisol berikatan dengan reseptor glukokortikoid tipe II. Kompleks hormon-reseptor akan bertranslokasi kedalam nukleus dan berikatan dengan *glucocorticoid response elements,* suatu *sequence* DNA yang spesifik, dan akan menghasilkan efek fisiologis melalui proses transkripsi dari gen. Karena semua sel mengekspresikan reseptor glukokortikoid, maka efek fisiologisnya multisistemik.

Glukokortikoid mempengaruhi metabolisme intermediate, memicu proteolisis dan glukoneogenesis, menghambat sintesa protein di otot, meningkatkan mobilisasi asam lemak. Efek utama dari glukokortikoid adalah meningkatkan konsentrasi glukosa dalam darah sesuai dengan namanya "glukokortikoid". Di dalam hepar, glukokortikoid akan meningkatkan ekspresi dari enzim-enzim glukoneogenik. Di jaringan otot, glukokortikoid menghambat translokasi *glucose tranporter 4* (GLUT4) ke permukaan membran sehingga menyebabkan resistensi insulin. Di jaringan tulang dan tulang rawan, glukokortikoid menurunkan ekspresi dan efek dari insulin-*like growth factor* I (IGF-1), insulin-*like growth factor-binding* protein 1, dan hormon pertumbuhan.

Pada kadar yang tinggi, glukokortikoid memberikan efek katabolik dan menyebabkan penurunan massa otot dan tulang. Glukokortikoid memodulasi respons imun dengan meningkatkan sintesis sitokin anti inflamasi dan menurunkan sintesa sitokin proinflamasi sehingga menimbulkan efek anti inflamasi. Efek anti-inflamasi ini yang dimanfaatkan sehingga dikenal beberapa analog dari glukokortikoid sintetik seperti prednison, untuk pengobatan penyakit inflamasi kronis.

Pada pembuluh darah, glukokortikoid mempengaruhi Respons dan reaktivitas dari zat-zat vasoaktif, seperti angiotensin II dan norepinephrine. Interaksi ini menjadi nyata pada penderita dengan defisiensi glukokortikoid yang manifes dengan hipotensi dan penurunan sensitivitas terhadap pemberian vasokonstriktor.[3]

Mekanisme Molekular

Efek glukokortikoid diawali dengan masuknya steroid kedalam sel dan berikatan dengan *cytosolic glucocrticoid receptor proteins. Cytoplasmic glucocorticoid-receptor complex* meliputi 2 subunit 90-kDa *heat shock* protein (hsp) 90.

Setelah berikatan, hsp90 subunit akan menyebabkan disosiasi dan akan mengaktifkan *hormon-receptor complex* memasuki inti sel dan berinteraksi dengan *nuclear chromatin sites.* DNA binding domain dari reseptor merupakan daerah yang mengandung banyak cysteine, dan bisa mengadakan chelasi terhadap Zinc, suatu proses konformasi yang disebut *zinc finger*. Kompleks reseptor-glukokortikoid memberikan efek melalui dua mekanisme: (1) mengikat DNA nucleus ditempat yang spesifik yaitu *glucocorticoid regulatory elements*; (2) berinteraksi dengan faktor transkripsi lainnya seperti *nuclear factor β,* yang merupakan regulator penting dari gene sitokin.[1]

Proses ini akan menyebabkan perubahan ekspresi gen tertentu dan transkripsi dari mRNA tertentu. Protein yang dihasilkan akan merangsang respons gukokortikoid, yang bisa bersifat inhibisi atau stimulasi tergantung gen dan jaringan yang dipengaruhi. Walaupun reseptor glukokortikoid di beberapa jaringan menunjukkan kemiripan namun protein yang disintesis sebagai respons terhadap glukokortikoid bisa sangat berbeda dan menghasilkan ekspresi gen tertentu di berbagai tipe sel yang berbeda. Mekanisme yang mendasari pengaturan yang spesifik ini belum diketahui secara jelas.[1]

Analisis dari DNA untuk reseptor glukokortikoid manusia yang di *clone* menunjukkan homologi struktural dan urutan asam amino dengan reseptor hormon steroid yang lain (mineralokortikoid, estrogen, progesteron) dan reseptor untuk hormon tiroid dan v-*erb*-A oncogene.[1]

Walaupun *steroid-binding domain* dari reseptor glukokortikoid mempunyai spesifitas terhadap ikatan dengan glukokortikoid, kortisol dan kortison berikatan dengan reseptor mineralokortikoid dengan afinitas yang sama dengan aldosteron.

Spesifitas dari reseptor mineralokortikoid dipertahankan oleh ekspresi dari 11-HSD pada jaringan yang sensitive terhadap mineralokortikoid.[1]

Walaupun kompleks reseptor glukokortikoid berikut rangkaian ekspresi gen yang mengikutinya dianggap berperan penting pada efek glukokortikoid, efek lain bisa terjadi melalui reseptor membran plasma.[1]

AGONIS DAN ANTAGONIS GLUKOKORTIKOID

Penelitian terhadap reseptor glukokortikoid telah menimbulkan istilah agonis dan antagonis. Beberapa penelitian telah menemukan beberapa steroid dengan efek agonis parsial, antagonis parsial, atau agonis parsial-antagonis parsial.

Beberapa ligan reseptor glukokortikoid telah dikembangkan sehingga lebih selektif dalam hal ikatan terhadap reseptor dan transkripsi dari gen yang spesifik.[1]

Agonis

Pada manusia, kortisol, glukokortikoid sintetik (prednisolon, deksametason), kortikosteron, dan aldosteron adalah agonis glukokortikoid. Glukokortikoid sintetik mempunyai afinitas terhadap reseptor yang lebih tinggi dan mempunyai aktivitas glukokortikoid yang lebih tinggi dibanding kortisol dalam konsentrasi yang ekuimolar.

Kortikosteron dan aldosteron juga mempunyai afinitas terhadap reseptor glukokortikoid, namun konsentrasinya dalam plasma dalam keadaan normal jauh lebih rendah dibanding kortisol, sehingga steroids ini tidak menimbulkan efek fisiologis glukokortikoid.[1]

Antagonis

Antagonis glukokortikoid mengikat reseptor glukokortikoid namun tidak menimbulkan efek di nukleus yang diperlukan untuk menghasilkan respons glukokortikoid. Steroid ini bersaing mengikat reseptor dengan steroid agonis seperti kortisol, sehingga menghambat respons dari agonis. Beberapa steroid menunjukkan efek agonis parsial. Namun pada konsentrasi yang cukup, steroid agonis parsial juga bersaing dengan steroid agonis dalam mengikat reseptor sehingga steroid agonis parsial ini bisa berfungsi menjadi steroid antagonis parsial. Steroid seperti progesteron, 11-deoxykortisol, DOC, testosteron, dan 17-estradiol telah mempunyai aktivitas antagonis atau efek agonis-antagonis parsial; namun peran fisiologis dari hormon ini pada efek glukokortikoid masih diabaikan, karena kadarnya yang rendah dalam sirkulasi.

Obat antiprogestational mifepristone juga mempunyai efek antagonis glukokortikoid dan telah dipakai untuk menghambat efek glukokortikoid pada Sindrom Cushing.[1]

Tabel-1. Efek Fisiologis Kortisol[3]

Sistem	Efek
Metabolisme	Degradasi protein otot dan peningkatan ekskresi nitrogen Meningkatkan glukoneogenesis dan kadar glukosa dalam plasma Meningkatkan sintesa glikogen hepar Menurunkan penggunaan glukosa (efek anti insulin) Menurunkan penggunaan asam amino Meningkatkan mobilisasi lemak Redistribusi lemak Meningkatkan efek glukagon dan efek katekolamin
Hemodinamik	Mempertahankan integritas dan reaktivitas vaskular Mempertahankan respons terhadap efek pressor dari katekolamin Mempertahankan volume cairan
Fungsi imun	Meningkatan produksi sitokin anti-inflamasi Menurunkan produksi sitokin proinflamasi Menurunkan inflamasi dengan menghambat prostaglandin dan produksi leukotriene Menghambat efek inflamasi dari bradikinin dan serotonin Menurunkan jumlah eosinophil, basophil, dan limfosit di sirkulasi (efek redistribusi) Mengganggu *cell-mediated immunity* Meningkatkan jumlah neutophil, trombosit, dan sel darah merah
Susunan saraf pusat	Memodulasi persepsi dan emosi Menurunkan sekresi CRH dan ACTH

MINERALOKORTIKOID

Fungsi fisiologis utama dari aldosteron adalah mengatur reabsorpsi sodium dan ekskresi potasium, sesuai dengan namanya, mineralokortikoid.

Aldosteron akan berikatan dengan reseptor mineralokortikoid pada sel utama dari tubulus distal dan *collecting duct* dari nefron, mengakibatkan peningkatan dari absorpsi sodium serta ekskresi potasium.

Aldosteron meningkatkan masuknya sodium di membran apical dari sel nefron distal melalui *amilorid-sensitive epithelial* Na^+ *channel* (EnaC). **$Na+/K+$-adenosine triphosphatase** (ATPase) terletak di membran basolateral dari sel, berfungsi mempertahankan konsentrasi sodium intraselular dengan cara mengeluarkan kembali sodium yang direabsorpsi ke ekstraselular.[3]

Efek spesifik dari aldosteron adalah meningkatkan síntesis dan aktivitas dari Na^+/K^+-ATPase pada membran basolateral, yang akan menarik Na^+ di sitosol ke interstitium dan menukarnya dengan K^+ kedalam sel. Aldosteron juga meningkatkan ekspresi dari H^+-ATPase di membran apical dan Cl^-/HCO_3^- *exchanger* pada membran basolateral dari *intercalated cell. Intercalated cell* mengekspresikan enzim *carbonic anhydrase* dan berperan dalam proses pengasaman urin, dan alkalinisasi plasma.

Mineralokortikoid berperan pada berbagai tipe sel tetapi tidak sebanyak tipe-tipe sel yang dipengaruhi oleh glukokortikoid. Reseptor dari mineralokortikoid tidak diekspresi sebanyak reseptor glukokortikoid. Jaringan yang sensitif terhadap aldosteron antara lain epitel dari nefron bagian distal, epitel permukaan dari colon distal, saluran kelenjar liur dan kelenjar jaringan keringat. Efek lain dari aldosteron antara lain peningkatan reabsorpsi sodium di kelenjar liur dan keringat, dan peningkatan ekskresi K^+ pada kolon[3].

ANDROGENS

Efek fisiologis dari DHEA dan DHEAS belum sepenuhnya diketahui. Sejauh ini diketahui bahwa pada kadar DHEA yang rendah, akan berkaitan dengan penyakit kardiovaskular pada pria dan peningkatan risiko kanker payudara pada wanita premenopause. Tetapi kadar DHEA yang tinggi juga meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita postmenopause. Pemberian DHEA pada usia lanjut akan meningkatkan kadar beberapa hormon, antara lain IGF-1, testosteron, dehidrotestosteron dan estradiol. Bagaimana mekanisme DHEA meningkatkan beberapa hormon lainnya masih belum dipahami secara lengkap[3].

Aldosteron meningkatkan masuknya Na+ pada membran apikal dari sel sel nefron distal melalui amiloride-sensitive epithelial Na+ channel (ENaC). Aldosteron juga meningkatkan eksresi Kalium melalui Na+/K+-ATPase dan epithelial Na+ and K+ channels pada sel-sel collecting duct. Peningkatan K+ di cairan ekstraselular akan merangsang sekresi aldosteron, dan penurunan K+ akan menghambat sekeresi aldosteron.[3]

EVALUASI LABORATORATORIUM

Pemeriksaan kadar steroid dalam plasma pada umumnya mengukur kadar total konsentrasi hormon, kurang menggambarkan kadar hormon yang aktif karena harus diperhitungkan juga perubahan pada protein yang mengikat hormon dalam plasma. ACTH dan konsentrasi hormon adrenal dalam plasma berfluktuasi, oleh karena itu hanya dengan sekali pengukuran kadar dalam plasma seringkali hasilnya kurang dapat dipercaya. Kadar dalam plasma harus diinterpretasi secara hati-hati, pemeriksaan diagnostik yang spesifik seringkali membutuhkan tes dinamik (stimulasi dan supresi) atau tes lain yang dapat menggambarkan sekresi kortisol sebenarnya.[1]

ACTH

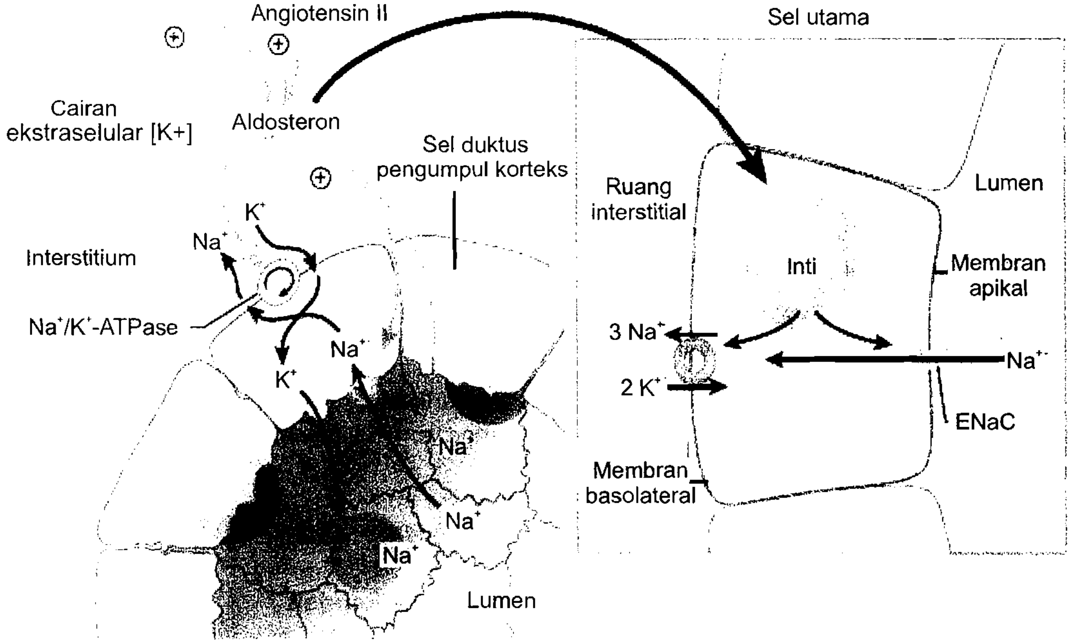
Pengukuran kadar ACTH sangat bermanfaat dalam menegakkan diagnosis disfungsi hipofisis-adrenal. Kadar normal ACTH dalam plasma menggunakan metode pemeriksaan *immunoradiometric assay* (IRMA) atau immunochemiluminometric assay (ICMA), adalah 9 - 52 pg/mL (2-11.1 pmol/L).[1]

Interpretasi: kadar plasma ACTH sangat bermanfaat dalam membedakan disfungsi adrenal apakah disebabkan oleh hipofisis atau adrenal.[1]

1. Pada insufisiensi adrenal dengan penyebab primer penyakit adrenal, maka kadar ACTH akan meningkat. Sebaliknya bila penyebabnya karena gangguan hipofisis maka kadar ACTH menurun kurang dari 10 pg/mL (2.2 pmol/L).
2. Pada sindrom Cushing akibat tumor adrenal yang mensekresi glukokortikoid, maka kadar ACTH akan rendah, dan kadar di bawah 5 pg/mL (1.1 pmol/L) adalah diagnostik. Pada penderita dengan penyakit Cushing (hipersekresi ACTH di hipofisis) maka kadar plasma ACTH meningkat
3. kadar ACTH meningkat nyata pada sindrom ACTH ektopik, yang sulit dibedakan dengan penyakit Cushing, namun kadar yang lebih rendah lebih mengarah pada penyakit Cushing
4. ACTH juga meningkat pada keadaan kongenital adrenal hyperplasia.

Kortisol

Pengukuran kortisol pada umumnya dilakukan dengan metode radioimmunoassay, *enzyme-linked immunosorbent*



Gambar 7. Efek fisiologis aldosteron di ginjal. Aldosteron berdifusi melalui membran plasma dan berikaan dengan reseptor sitosolik. Kompleks reseptor-hormon akan bertranslokasi ke nukleus, yang berinteraksi dengan gen target dan akan mengaktivasi atau merepresi aktivitas transkripsi, sehingga meningkatkan tranport Na+ trans-epitelial.
Aldosteron meningkatkan masuknya Na+ pada membran apikal dari sel sel nefron distal melalui amiloride-*sensitive epithelial* Na+ channel (ENaC). Aldosteron juga meningkatkan eksresi Kalium melalui Na+/K+-ATPase dan epithelial Na+ and K+ channels pada sel-sel *collecting duct*. Peningkatan K+ di cairan ekstraselular akan merangsang sekresi aldosteron, dan penurunan K+ akan menghambat sekeresi aldosteron[3].

assay (ELISA), *high-performance liquid chromatography* (HPLC), dan *liquid chromatography tandem mass spectroscopy* (LC/MS/MS). Metode ini mengukur kortisol total, baik yang terikat maupun yang bebas, dan tidak dipengaruhi oleh obat-obatan yang sedang dikonsumsi oleh penderita. HPLC dan LC/MS/MS tidak menunjukkan *cross-reactivity* dengan glukokortikoid sintetis.[1]

Interpretasi: pemeriksaan kortisol plasma dengan sekali pemeriksaan sangat terbatas manfaatnya untuk *diagnostic. test* dinamik untuk HPA axis lebih bermanfaat.

1. Kadar normal: bervariasi tergantung metode yang digunakan dan waktu pengambilan sampel. Dengan pemeriksaan rasio immunoassay, kadar pemeriksaan pada jam 08.00 pagi : 3-20 µg/dL (80-550 nmol/L) dengan rerata 10-12 µg/dl (275.9-331.1 nmol/L). Bila sampel darah diambil sesudah jam 08.00 pagi akan memberikan hasil yang lebih rendah, dan bila diambil jam 16.00 akan memberikan hasil kadar setengah dari pemeriksaan pagi. Pemeriksaan jam 22.00-02.00, kadar kortisol akan di bawah 3 µg/dl (80nmol/L)
2. Kadar dalam keadaan stres: kortisol akan meningkat dalam keadaan sakit berat, selama pembedahan, dan setelah trauma. Konsentrasi dalam plasma bisa mencapai lebih dari 40 to 60 µg/dL (1100-1655 nmol/L).
3. Keadaan dengan kadar estrogen ynag tinggi: kadar kortisol total dalam plasma akan meningkat dengan peningkatan CBG-*binding capacity*, yang terjadi bila kadar estrogen tinggi (misalnya selama kehamilan, atau bila penderita mendapat terapi estrogen, atau memakai kontrasepsi oral). Dalam keadaan ini konsentrasi estrogen bisa mencapai 2-3 kali normal.
4. kondisi lain: konsentrasi kortisol plasma juga meningkat pada keadaan kecemasan hebat, depresi, starvasi, anoreksia nervosa, alkoholisme, dan penyakit ginjal kronik.

Kortisol saliva

Kostisol dalam saliva kadarnya dalam keseimbangan dengan kadar kortisol bebas dan kortisol yang aktif secara biologis dalam darah. Kadar kortisol dalam saliva tidak dipengaruhi oleh perubahan kortisol-binding protein, oleh aliran saliva dan komposisi saliva, dan kortisol saliva ini stabil dalam suhu ruangan sampai dengan beberapa hari. Pengukuran kortisol saliva dapat dilakukan pengambilan sampel pada malam hari. Pengukuran kortisol saliva sering dipakai untuk menegakkan diagnosis sindrom Cushing. Kadar kortisol saliva juga dipakai untuk memperk rakan secara akurat kadar kortisol bebas dalam darah pada penderita dengan gangguan serum-binding proteins.[1]

Metode Pemeriksaan

Saliva sangat mudah pengambilan sampelnya dan bisa dilakukan di rumah. Pemeriksaan kadar kortisol sama dengan yang dipakai memeriksa kortisol plasma yaitu radioimmunoassay, ELISA, HPLC, dan LC/MS/MS.[1]

Interpretasi:

1. nilai normal: dengan menggunakan radioimmuno-assay dan ELISA, kadar kortisol saliva pada tengah malam pada umumnya di bawah 0.15 µg/dL (4 nmol/L).
2. kegunaan untuk diagnostik: kadar kortisol saliva yang diambil secara acak kurang memberikan manfaat, namun pemeriksaan kadar kortisol saliva pada tengah malam bisa menjadi tes diagnostik yang cukup sensitif untuk sindrom Cushing. Pada orang normal, kortisol plasma dan saliva mencapai titik nadir antara jam 22.00-02.00. Penderita dengan sindrom Cushing tidak bisa mencapai titik nadir pada jam-jam ini.

Kortikol Bebas Dalam Plasma

Pengukuran meliputi kortisol bebas atau fraksi yang biologis aktif, jadi tidak dipengaruhi oleh perubahan dari kortikosteroid-binding globulin dan kadar albumin dalam serum. Pengukuran menggunakan radioimmunoassay setelah dipisahkan fraksi yang terikat dan yang bebas. Walaupun pengukuran ini jarang digunakan, namun bisa penting pada penentuan fungsi adrenal pada penderita dengan sakit berat dan kondisi kritis. Pada penderita ini pengukuran kortisol total dalam plasma dan responsnya terhadap rangsangan ACTH akan menyebabkan over diagnosis terhadap insufisiensi adrenal, terutama pada keadaan hipoalbuminemia.[1]

KORTIKOSTEROID URIN

Kortisol Bebas

1. Metoda pemeriksaan: pemeriksaan terhadap kortisol bebas yang diekskresi di urin merupakan metode yang bagus untuk menegakkan diagnosis sindrom Cushing. Dalam keadaan normal kurang dari 1% kortisol bebas yang diekskresi di urin. Pada keadaan ekses, kapasitas CBG akan terlampaui sehingga kadar kortisol bebas dalam plasma akan meningkat, ekskresi urine juga akan meningkat. Kortisol bebas dalam urine diukur dengan cara menampung urin selama 24 jam, dianalisis dengan HPLC, radioimmunoassay, dan LC/MS/MS.
2. nilai normal: kadar kortisol bebas dalam urin dengan cara HPLC atau LC/MS/MS is 5 - 50 µg/24 h (14-135 nmol/24 h).
3. manfaat diagnostik: pengukuran kortisol bebas dalam urin bermanfaat terutama dalam membedakan obesitas dengan sindrom Cushing, karena pada obesitas kortisol bebas dalam urin tidak meningkat. Tes ini tidak bermanfaat pada keadaan insufisiensi adrenal, karena pada kadar yang rendah, tes ini tidak sensitif.[1]

17-Hidroksikortikosteroids

Test ini sudah tidak banyak dipakai lagi karena sudah ada pemeriksaan kortisol plasma dan kortisol bebas dalam urine yang lebih bermanfaat.[1]

DEXAMETHASONE SUPPRESSION TESTS

Tes Dosis Rendah

Tes ini merupakan prosedur untuk memastikan adanya sindrom Cushing tanpa melihat penyebabnya. Deksametason, suatu glukokortikoid yang potent, dalam keadaan normal akan menghambat pelepasan dari ACTH dari hipofisis, yang akan menyebabkan penurunan kortisol plasma dan urin, menunjukkan adanya mekanisme hambatan balik pada HPA axis. Pada sindrom Cushing, mekanisme ini terganggu, dan sekresi steroid gagal dihambat seperti kondisi fisiologis. Deksametason dengan dosis yang digunakan pada test ini tidak akan mengganggu pemeriksaan kadar kortisol plasma dan urin.[1]

Overnight 1-mg dexamethasone suppression test, merupakan tes yang sering digunakan sebagai penapis untuk sindrom Cushing. Deksametason 1 mg diberikan peroral dosis tunggal pada jam 23:00 malam, dan besok paginya diambil sampel plasma untuk pegukuran kadar kortisol. Sindrom Cushing bisa disingkirkan bila kadar kortisol kurang dari 1.8 µg/dL (50 nmol/L). Pemakaian kriteria ini mempunyai sensitivitas yang tinggi, tapi dengan peningkatan positif palsu dengan spesifitas sekitar 80-90%. Delapan puluh sampai sembilan puluh persen penderita dengan sindrom Cushing menunjukkan Respons yang abnormal. Negatif palsu lebih banyak terjadi pada hiperkortisolisme yang ringan, dan bisa terjadi pada penderita dimana metabolime deksametason melambat, sehingga kadar dalam plasma lebih tinggi dan akan mengakibatkan supresi yang lebih tinggi sehingga terbaca normal. Pemeriksaan kadar deksametason dan kortisol plasma secara simultan bisa mengidentifikasi penderita ini. Positif palsu terjadi pada penderita yang dirawat diruma sakit dan penderita dengan sakit yang kronis. Penyakit yang akut, depresi, kecemesan, alkoholisme, keadaan dengan kadar estrogen yang tinggi, dan uremia, merupakan keadaan-keadaan yang dapat menyebabkan hasil yang positif palsu. Penderita yang mengkonsumsi phenytoin, barbiturate, bisa mempercepat metabolisme dexamethasone, sehingga kadarnya dalam darah terlalu rendah untuk bisa menekan ACTH.[1]

Test Dosis Tinggi

Test ini telah dipakai untuk membedakan penyakit Cushing (*pituitary ACTH hypersecretion*) dengan ectopic ACTH tumor dan adrenal tumor. Pada penderita dengan penyakit Cushing, HPA axis akan terhambat oleh glukokortikoid dengan dosis suprafisiologis, sedang pada tumor adrenal dan sindrom ACTH ektopik sekresi kortisol berjalan otonom. Namun tes ini harus diinterpretasi dengan sangat hati-hati.[1]

1. ***overnight high-dose dexamethasone suppression test***: setelah basal kortisol diperiksa pada pagi hari, dexamethasone 8 mg per-oral dosis tunggal diberikan paa jam 23:00 malam dan kemudian kortisol plasma diperiksa pada jam 08:00 pagi keesokan harinya. Pada umumnya penderita dengan penyakit Cushing dapat menekan kadar kortisol sampai dengan kurang dari 50% nilai kortisol basal. Pada sindrom ACTH *ektopik* dan tumor adrenal ynag memproduksi kortisol akan gagal menekan sekresi kortisol, karena sekresi kortisol pada kasus ini otonom, dan sekresi ACTH sudah terhambat akibat tingginya kadar kortisol endogen.
2. ***Two-day high-dose dexamethasone suppression test***: test ini dikerjakan dengan memberikan dexamethasone 2 mg per-oral setiap 6 jam selama 2 hari. Urine 24 jam dikumpulkan sebelum dan pada sesudah hari kedua pemberian dexamethasone. Penderita dengan penyakit Cushing akan menunjukkan penurunan ekskresi kortisol urin ampai dengan kurang dari 50% kadar kortisol basal, sedang pada tumor adrenal dan sindrom ACTH ektopik didapatkan penurunan yang kecil atau bahkan tidak didapatkan penurunan sekresi kortisol urin. Namun beberapa penderita dengan ectopic ACTH-secreting neoplasma menunjukkan penurunan sekresi steroid dengan dexamethasone dosis tinggi, dan beberapa penderita dengan pituitary ACTH-*dependent Cushing syndrome* gagal dalam menunjukkan penurunan sekresi steroid. Sensitivitas dan spesifitas serta akurasi dari pemeriksaan *high-dose dexamethasone suppression test* hanya sekitar 80%. Spesifitas dan akurasi lebih baik dapat dicapai dengan menggunakan kriteria yang berbeda. Namun telah jelas bahwa *high-dose dexamethasone suppression test*, terlepas dari kriteria yang digunakan, tidak bisa dipakai membedakan antara hipersekresi ACTH yang hipofisis dengan non hipofisis. Saat ini tes biokimia dengan akurasi yang cukup tinggi untuk membedakan 2 kelainan tersebut adalah sampling dari kadar ACTH di inferior petrosal sinus.

Pituitary-Adrenal Reserve

Tes ini digunakan untuk mengevaluasi kemampuan HPA axis untuk merespons stres. Pemberian ACTH secara langsung akan menstimulasi sekresi adrenal. Metyrapone menghambat sintesis kortisol, sehingga menstimulasi sekresi ACTH. Hipoglikemia yang diinduksi dengan insulin akan meningkatkan sekresi ACTH dengan cara meningkatkan sekresi CH. CRH saat ini digunakan untuk merangsang hipofisis secara langsung untuk mensekresi ACTH[1].

Tes stimulasi ACTH

1. **Tes stimulasi ACTH dosis tinggi:** *rapid ACTH stimulation test* mengukur respons akut adrenal terhadap rangsangan ACTH dan digunakan untuk mendiagnosis insufisiensi adrenal baik primer maupun sekunder. Tetra-cosactin atau cosyntropin, yang merupakan sintetik α^{1-24}-ACTH manusia, diberikan dengan dosis 250 µg intramuskular atau intravenous setelah kadar basal kortisol diperiksa. Sampel pengukuran kadar kortisol diambil pada 30 atau 60 menit sesudah injeksi. Puncak Respons kortisol, pada 30-60 menit kemudian dalam keadaan normal harus melebihi 18-20 µg/dL (>497-552 nmol/L). Puncak Respons kortisol terhadap ACTH pada menit ke-30 konstan dan tidak terkait dengan kadar basal kortisol.
2. **Tes stimulasi ACTH dosis rendah:** dilakukan karena dengan tes stimulasi dosis tinggi, penderita dengan insufisiensi adrenal sekunder yang parsial bisa menunjukkan hasil yang normal. Test stimulasi dosis rendah harus dilakukan pada pagi hari, dan ACTH 1 µg harus diberikan intravenous. Tes ini tidak praktis karena ACTH hanya tersedia dengan dosis 250µg per vial dan merupakan larutan yang tidak stabil, menempel di siring plastik maupun selang infus sehingga akurasi dari tes ini dalam praktis juga kurang terpercaya.
3. Respons yang subnormal: bila Respons kortisol terhadap tes stimulasi cepat ACTH tidak adekuat, maka ada adrenal insufisiensi. Pada insufisiensi adrenal primer, kerusakan korteks adrenal menyebabkan menurunnya sekresi kortisol dan akan menyebabkan peningkatan sekresi ACTH dari hipofisis, oleh karena itu pada insufisiensi adrenal primer, adrenal sudah dalam keadaan terstimulasi maksimal sehingga tidak akan ada lagi peningkatan sekresi kortisol. Pada keadaan insufisiensi adrenal sekunder akibat defisiensi ACTH, terjadi atrofi dari zona fasciculata dan retikularis, sehingga adrenal bisa hiporesponsif

atau malah tidak responsif terhadap stimulasi ACTH dari luar.

4. Respons yang normal: akan menyingkirkan kemungkinan insufisiensi adrenal primer dan insufisiensi adrenal sekunder dengan atrofi adrenal. Tapi respons yang normal tidak menyingkirkan kemungkinan insufisiensi adrenal sekunder dengan kadar ACTH basal yang masih cukup untuk mencegah atrofi adrenal. Namun penderita ini tidak mampu mensekresi ACTH lebih banyak lagi, sehingga akan menunjukkan respons ACTH yang subnormal pada stress dan hipoglikemia. Pada penderita ini tes metyrapone, hipoglikemia atau CRH merupakan indikasi.

Tes Metyrapone

Tes metyrapone telah digunakan untuk menegakkan diagnosis insufisiensi adrenal dan memeriksa *pituitary-adrenal reserve*. Metyrapone menghambat sintesa kortisol dengan cara menghambat enzim 11- hidroksilase yang mengkonversi 11-deoxykortisol menjadi kortisol. Ini akan merangsang sekresi ACTH, yang kemudian akan merangsang sekresi 11-deoxykortisol sehingga kadarnya akan meningkat dalam plasma. *Overnight metyrapone test* sering dipilih karena merupakan test yang cocok untuk penderita yang diduga defisiensi ACTH hipofisis.[1]

Respons normal akan menunjukkan kadar 11-deoxykortisol > 7 ng/dL (>0.2 nmol/L) dan kadar ACTH plasma > 100 pg/mL (>22 pmol/L) yang menunjukkan sekresi ACTH yang normal dan fungsi adrenal yang normal. Sedang respons yang subnormal menunjukkan adanya insufisiensi adrenal. Tes metyrapone yang normal secara akurat menunjukkan dan memperkirakan normalnya Respons HPA axis terhadap stres dan tes hipoglikemia yang diinduksi insulin.

Tes Hipoglikemia yang Diinduksi Insulin

Hipoglikemia akan menginduksi respons dari CNS, meningkatkan sekresi CRH, sehingga meningkatkan sekresi ACTH dan kortisol. Tes ini mengukur integritas dari HPA axis dan kemampuannya dalam merespons stres. Dalam keadaan normal, Respons dari kortisol dalam plasma adalah peningkatan yang melebihi 8 µg/dL (220 nmol/L), dengan kadar puncak lebih dari 8-20 µg/dL (497-552nmol/L). Hasil tes yang normal menyingkirkan insufisiensi adrenal dan penurunan fungsi hipofisis.[1]

Tes CRH

Respons dari ACTH akan meningkat pada penderita gagal adrenal primer dan akan menghilang pada penderita dengan hipopituitarism. Respons subnormal bisa terjadi pada penderita dengan angguan hipotalamus. Tes CRH ini dipakai untuk membedakan penyebab sindrom Cushing.[1]

Androgen

Evaluasi untuk kelebihan androgen dilakukan dengan mengukur kadar basal dari hormon, karena tes supresi dan stimulasi tidak bermanfaat. Pengukuran yang bisa dikerjakan adalah kadar plasma DHEA, DHEA sulfate, androstenedione, testosteron, and dihydrotestosteron. Testosteron bebas dalam plasma (testosteron yang tidak terikat oleh SHBG) dapat diukur dan memberikan informasi yang lebih baik tentang testosteron yang biologis aktif beredar dalam sirkulasi dari pada testosteron total.[1]

GANGGUAN KORTEKS ADRENAL

Penyakit adrenokortikal relatif jarang, namun memberikan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi bila tidak ditangani. Penyakit adrenokortikal diklasifikasikan berdasarkan kelebihan atau kekurangan hormon yang terjadi.[4]

Tabel 2 Penyakit Adrenokortikal.[4]

Penyakit Adrenokortikal

Ekses glukokortikoid
- *Cushing's syndrome*
- *pseudo-Cushing's syndrome*

Resistensi glukokortikoid

Defisiensi glukokortikoid
- hipoadrenal primer
- hipoadrenal sekunder
- pasca terapi substitusi kortikosteroid jangka panjang

Hiperplasia adrenal kongenital

Defisiensi:
- 21- hidroksilase
- 3β-HSD
- 17α- hidroksilase
- 11β- hidroksilase
- *P450 oxidoreductase*
- *P450 side chain cleavage*
- StAR

Ekses mineralokortikoid
- Defisiensi mineralokortikoid
- gangguan pada sintesis aldosteron
- gangguan pada kinerja aldosteron
- *Hyporeninemic hypoaldosteronism*

Adrenal Incidentalomas, Adenomas, and Carcinomas

Kelebihan Glukokortikoid

Sindrom Cushing

Harvey Cushing pada tahun 1912 pertama kali melaporkan wanita 23 tahun dengan obesitas, hirsuitisme dan amenorrhea. Baru 20 tahun kemudian Cushing memberikan postulat Sindrom ini sebagai "polyglandular syndrome" dengan penyebab primer kelainan di hipofisis yang menyebabkan hiperplasia adrenal. Terminologi Sindrom Cushing dipakai untuk menggambarkan Sindrom dengan penyebab apapun, sedang penyakit Cushing digunakan untuk menggambarkan sindrom Cushing dengan penyebab hipofisis.[4]

Kelebihan glukokortikoid bisa berasal dari endogen (kortisol), atau eksogen (misalnya: prednisolone, dexamethasone). Sindrom Cushing yang iatrogenik cukup sering dijumpai terutama pada penderita yang mendapat terapi kortikosteroid dalam jangka yang lama.[5] Sindrom Cushing dengan penyebab endogen jarang dijumpai, dimana didapatkan gangguan mekanisme umpan balik dari HPA axis serta irama sirkadian dari sekresi kortisol.

Insidens sindrom Cushing yang *pituitary-dependent* diperkirakan 5-10 kasus tiap satu juta populasi per tahun. Insidence sindrom ACTH ektopik sama dengan insidens dari carcinoma bronkogenik. Penyakit Cushing dan adenoma adrenal 4 kali lebih sering dijumpai pada wanita, sedang Sindrom ACTH ektopik lebih sering pada pria.[4]

Gambaran klinis Sindrom Cushing

Gambaran klasik dari sindrom Cushing "obesitas sentral, moon face, hirsuitisme, dan plethora" telah diketahui sejak Cushing menggambarkan Sindrom ini pada 1912 dan 1913. Namun gambaran klinis ini tidak selalu ada.[4]

Obesitas. Peningkatan berat badan dan obesitas merupakan gejala yang sangat sering dijumpai pada sindrom Cushing. Obesitas ini terjadi di abdominal. Pengecualian pada penderita anak-anak, dimana Kelebihan glukokortikoid dapat menyebabkan obesitas yang menyeluruh (*generalized*). Selain obesitas abdominal, penderita juga menunjukkan adanya deposisi lemak pada daerah torakoservikal atau yang dikenal dengan *buffalo hump,* pada daerah supraclavicular, dan pada pipi dan regio temporal, dan memberikan gambaran wajah yang bulat, seperti bulan (*moon-face*). Ruangan dalam epidural bisa juga diisi oleh deposisi lemak yang abnormal, yang mneyebabkan defisit neurologis[4].

Organ reproduktif. Disfungsi gonad sering dijumpai dengan gangguan mens pada wanita dan hilangnya libido pada pria maupun wanita. Hirsuitism sering dijumpai pada wanita, jerawat juga sering pada wanita. Bentuk hirsuitime yang sering adalah *vellus hypertrihosis* pada wajah; yang harus dibedakan dengan hirsuitisme yang disebaban oleh *ACTH-mediated adrenal androgen excess*, yang memberi gambaran hirsuitism yang lebih gelap. *Hypogonadotropic hypogonadism* terjadi karena efek inhibisi dari kortisol terhadap GnRH *pulsatility* dan sekresi LH/FSH.[6]

Gangguan psikiatri. Terjadi pada hampir 50% penderita dengan sindrom Cushing, tidak memandang penyebabnya[4]. Depresi dengan agitasi, letargi merupakan gangguan psikiatris yang sering muncul, namun paranoid dan psikosis juga bisa dijumpai. Memori dan fungsi kognitif bisa terganggu. Mudah tersinggung mungkin merupakan gejala dini. Insomnia sering dijumpai, didapatkan penurunan REM (*rapid eye movement*) dan gelombang delta pada saat tidur[4]. Pengobatan medis maupun bedah yang menurunkan kortisol akan memberikan perbaikan gejala psikiatri dengan cepat.

Kualitas hidup penderita sindrom Cushing, secara signifikan menurun dan pengobatan akan memperbaiki kualitas hidup namun tidak akan mengembalikan ke keadaan normal.[7]

Tulang. Bila terjadi pada masa kanak-kanak, maka gejala yang paling sering adalah gangguan pertumbuhan linear dan kenaikan berat badan. Pada beberapa penderita yang telah lama menderita sindrom Cushing, didapatkan penurunan tinggi badan akibat osteoporosis yang menyebabkan kolapsnya vertebra. Keadaan ini bisa diketahui dengan mengukur tinggi pada saat duduk, atau membandingkan tinggi badan dengan jarak rentang tangan. Pada individu yang normal, tingi dan jarak rentang lengan adalah sama. Fraktur patologis bisa terjadi spontan, atau setelah trauma mikro. Fraktur kosta sering terjadi tanpa disertai rasa nyeri. Osteonekrosis dari caput femoris atau caput humeri merupakan gambaran dari Sindrom Cushing yang endogen. Hiperkalsiuria bisa berakibat batu ginjal, namun kalsifikasi bukan gambaran dari Sindrom Cushing[4].

Kulit. Hiperkortisolism menyebabkan kulit menjadi menipis dan terjadi pemisahan dari jaringan vaskular di subkutan. Pada pemeriksaan akan kita dapatkan kerutan di kulit punggung tangan sehingga nampak seperti kertas rokok, disebut sebagai tanda dari *Liddle*.

Trauma yang minor bisa menyebabkan memar, nampak seperti purpura senilis. Kulit yang plethoric sebenarnya merupakan sekunder akibat penipisan kulit, ditambah dengan hilangnya jaringan lemak subkutan di wajah.[8] Jerawat dan lesi papular bisa terjadi di wajah, dada dan punggung. Striae yang berwarna merah keunguan merupakan tanda khas, dengan lebar lebih dari 1 cm paling sering ditemukan di perut, namun bisa juga didapatkan di paha, payudara dan lengan. Sangat sering djumpai pada penderita muda, dan jarang pada pasien di atas 50 tahun. Striae ini harus dibedakan dengan striae gravidarum dan striae akibat penurunan berat badan yang cepat, yaitu dari warnanya yang lebih pucat. Pigmentasi jarang pada penyakit Cushing namun cukup sering pada dimana terjadi stimulasi berlebihan pada reseptor melanosit oleh peptida yang berasal dari pro-opiomelanocortin (POMC).[4]

Otot. Miopati dan memar otot merupakan gejala yang sering dijumpai. Miopati pada Sindrom Cushing terjadi pada otot-otot proksimal dari tungkai bawah serta otot-otot bahu. Tes untuk miopati proksimal dengan meminta penderita untuk bangun dari posisi merangkak sering positif[4].

Kardiovaskular. Hipertensi merupakan gejala yang dijumpai pada sekitar 75% kasus. Hipertensi ini bersama dengan gangguan metabolik yang terjadi (diabetes melitus, dislipidemia) menyebabkan peningkatan mortalitas kardiovaskular pada kasus-kasus yang tidak ditangani dengan baik.[9] Kejadian kardiovaskular juga sering terjadi pada sindrom Cushing yang iatrogenik akibat dari pengobatan kortikosteroid jangkan panjang.[10] Tromboemboli juga sering terjadi pada penderita sindrom Cushing.

Infeksi. Infeksi sering terjadi pada penderita sindrom Cushing. Infeksi bisa asimtomatik, terjadi karena Respons inflamasi yang tertekan. Bila pernah menderita tuberculosis, reaktivasi bisa terjadi. Infeksi jamur pada kulit yang sering adalah tinea *versicolor*. Perforasi usus bisa terjadi pada penderita dengan hiperkortisolism yang berat, dan hiperkortisolism akan mengaburkan gejala klinisnya. Infeksi dari luka sering terjadi dan menyebabkan luka sulit sembuh.[4]

Metabolik dan endokrin. Gangguan toleransi glukosa dan diabetes melitus terjadi pada sepertiga dari kasus. Sintesa lipoprotein di liver meningkat dan akan meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah. Hipokalemik alkalosis terjadi pada 10-15% dari penyakit Cushing, namun terjadi jauh lebih sering sekitar 95% pada penderita sindrom ACTH ektopik. Ada beberapa faktor yang menyebabkan Kelebihan mineralokortikoid ini antara lain Kelebihan dari kortikosteron dan *11-Deoxykortikosteron* (DOC), namun penyebab utama adalah kortisol. Kortisol akan membanjiri ginjal dengan HSD11B2 yang akan berperan sebagai mineralokortikoid. Hipokalemik alkalosis lebih sering terjadi pada sindrom ACTH ektopik karena produksi kortisol lebih tinggi dari pada penyakit Cushing.[11]

Fungsi dari pituitary-thyroid axis dan pituitary-gonadal axis tertekan pada Sindrom Cushing akibat dari efek langsung dari kortisol pada sekresi TSH dan gonadotropin[4]. Kortisol dapat menyebabkan keadaan *hypogonadotropic hypogonadism* yang reversibel, namun kortisol juga bisa langsung menghambat fungsi sel Leydig. Sekresi hormon pertumbuhan (GH) juga ditekan.

Mata. Efek okular meliputi peningkatan tekanan intraokular dan eksoptalmos yang terjadi pada sekitar sepertiga dari penderita sindrom Cushing. Eksoptalmos terjadi akibat peningkatan deposisi lemak retroorbital. Katarak yang sering merupakan komplikasi terapi kortikosteroid malah jarang dijumpai pad sindrom Cushing, kecuali bila ada komplikasi diabetes.[4]

Klasifikasi dan patofisiologi Sindrom Cushing

Sindrom Cushing diklasifikasikan berdasarkan penyebab menjadi ACTH *dependent*, dan ACTH-*independent*. Penyebab dari Sindrom Cushing dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi Penyebab Sindrom Cushing[4]

PENYEBAB SINDROM CUSHING

Penyebab yang ACTH-*dependent*
Penyakit Cushing (pituitary-dependent)
Sindrom ACTH ectopic
Sindrom CRH ectopic
Hiperplasia macronodular adrenal
Iatrogenik (pengobatan dengan 1-24 ACTH)

Penyebab yang ACTH-*independent*
Adenoma dan karsinoma adrenal
Primary pigmented nodular hyperplasia dan Sindrom Carney
Sindrom McCune-Albright
Ekspresi reseptor abberant (*gastric inhibitory polypeptide, inteleukin 1-β*)
Iatrogenik (misalnya pemberian prednisolon, dexamethasone dosis farmakologis)

Pseudo-Cushing syndrome
Alkoholik
Depresi
Obesitas

PENYEBAB YANG *ACTH-DEPENDENT*

Penyakit Cushing

Selain iatrogenik, penyebab tersering sindrom Cushing adalah penyakit Cushing, meliputi sekitar 70% dari semua penyebab. Kelenjar adrenal pada kasus ini akan menunjukkan hiperplasia adrenokortikal bilateral, dan pelebaran dari zona fasciculata serta zona reticularis.[4]

Sindrom ACTH Ectopic

Disebut juga *ACTH ectopic hypersecretion*, meliputi sekitar 10% dari penderita sindrom Cushing yang ACTH-dependent. Produksi ACTH dari tumor bukan berasal dari hipofisis, akan mengakibatkan hiperkortisolism yang berat, namun penderita tidak selalu menunjukkan gambaran klasik dari Kelebihan glukokortikoid. Ini mungkin menggambarkan peningkatan kortisol yang terjadi akut dalam perjalanan klinis penderita dengan Sindrom ACTH ectopic. Gambaran klinik dari sindrom ACTH ectopic sering didapati pada penderita tumor paru. *Bronchial carcinoid* dan *small cell carcinoma* paru merupakan 50% penyebab sindrom ACTH ectopic. Tumor dan keganasan lain yang dapat menyebabkan sindrom ACTH ectopic dapat dilihat di tabel 4. Prognosis penderita dengan Sindrom ini jelek dan sangat tergantung pada prognosis tumor primernya. Harapan hidup penderita *small cell carcinoma* paru dengan sindrom ACTH ectopic rata-rata kurang dari 12 bulan. Sindrom ACTH ectopic bisa memberikan gejala yang menyerupai gejala klasik penyakit Cushing, sehingga menyulitkan diagnosis. Beberapa tumor dilaporkan bisa memberikan gejala sindrom ACTH ectopic, dan secara radiologis mungkin tidak terdeteksi pada saat gejala muncul. Sindrom ACTH ectopic lebih sering didapatkan pada pria dengan puncak insidens pada usia 40-60 tahun.

Tabel 4. Tumor yang Berkaitan dengan Sindrom *Adreno Corticotropic Hormon ectopic*[4].

Tipe Tumor	Insiden (%)
Small-cell lung carcinoma	50
Non-small-cell lung carcinoma	5
Tumor pancreas (termasuk carcinoids)	10
Tumor Thymus (termasuk carcinoids)	5
Carcinoids Paru	10
Carcinoids lainnya	2
Medulary Carcinoma Thyroid	5
Pheochromocytoma dan tumor-tumor lain yang terkait	3
Carcinoma prostat, payudara, ovarium, kandung empedu, kolon	10

Sindrom *Corticotropin-Releasing Hormon ectopic*

CRH ectopic adalah penyebab yang sangat jarang untuk sindrom Cushing yang *pituitary dependent*. Beberapa kasus dilaporkan, dimana tumornya (biasanya *carcinoid bronchial, medulary thyroid*, atau *carcinoma prostat*) mensekresi CRH saja atau juga mensekresi ACTH[4]. Gambaran histologis dari hipofisis menunjukkan hiperplasia corticotroph, bukan adenoma. Dari gambaran laboratorium didapatkan hilangnya mekanisme umpan balik negatif terhadap glukokortikoid. Produksi CRH yang ectopic bisa menjelaskan supresi kortisol setelah deksametason dosis tinggi pada beberapa penderita dengan sindrom ACTH ectopic

Macronodular Adrenal Hyperplasia (MAH)

Pada penyakit Cushing didapatkan sekitar 10-40% hiperplasia adrenocortical disertai nodul satu atau lebih dengan diameter yang mencapai beberapa sentimeter[4]. Penderita pada umumnya telah menunjukkan gejala dalam waktu yang cukup lama, mereka bisa menunjukkan gejala klasik sindrom Cushing. Gambaran patologis menunjukkan nodul yang *lobulated*. Macronodular Adrenal Hyperplasia (MAH) diperkirakan muncul akibat stimulasi ACTH dalam jangka waktu yang lama yang mengakibatkan terjadinya adenoma. Adrenal yang hiperplastik akan mensekresi lebih banyak kortisol bila terjadi peningkatan ACTH, yang kemudian akan menyebabkan otosupresi sebagai mekanisme hambatan umpan balik. MAH dimasukkan dalam sindrom Cushing yang ACTH dependent, walaupun kadar ACTH relatif rendah dan tes supresif dengan deksametason menunjukkan hasil yang lemah dan tidak sekuat penyakit Cushing yang lain.[4]

PENYEBAB YANG ACTH-INDEPENDENT

Adenoma dan Karsinoma Adrenal yang Mensekresi Kortisol

Kalau penyebab iatrogenic kita singkirkan, maka adenoma adrenal merupakan 10-15% penyebab dari sindrom Cushing, dan carcinoma adrenal kurang dari 5%.

Pada anak, 65% dari sindrom Cushing disebabkan oleh adrenal (15% adenoma, 50% karsinoma). Onset dari gejala klinis gradual pada penderita dengan adenoma, tapi lebih cepat pada penderita karsinoma. Gambaran hiperkortisolism disertai dengan nyeri pinggang dan abdomen. Tumor mungkin dapat diraba. Tumor dapat mensekresi steroid yang lain seperti androgen, atau mineralokortikoid. Oleh karena itu pada wanita dapat dijumpai gejala virilasi dengan hirsuitisme, clitoromegali, atropi payudara, suara yang berubah menjadi dalam, dan jerawat yang berlebihan. Pada adenoma yang hanya mensekresi kortisol saja, hirsuitisme jarang dijumpai. Sindrom Cushing subklinis didapatkan apa 10% pasien dengan *incidentaloma* adrenal.[4]

Sindrom McCune-Albright

Pada Sindrom McCune-Albright, fibrous dysplasia dan pigmentasi kulit berkaitan dengan hiperfungsi hipofisis, tiroid, adrenal dan gonad. Manifestasi yang paling sering adalah pubertas precox dan Kelebihan hormon pertumbuhan, tetapi Sindrom Cushing juga bisa menjadi gejala. Penyebab dari sindrom McCune-Albright adalah mutasi somatic pada α-subunit dari G protein, yang berkaitan dengan adenyl cyclase, Mutasi ini menyebabkan aktivasi dari G protein yang mempunyai efek seperti ACTH pada adrenal, dengan akibat produksi ACTH dihambat dan terjadi adenoma adrenal.[4]

Sindrom Cushing Iatrogenik

Timbulnya sindrom Cushing tergantung dari dosis, lama pemberian dan potensi dari kortikosteroid yang diberikan. ACTH sangat jarang diberikan sebagai terapi, namun bisa menyebabkan gambaran dan gejala Cushingoid bila diberikan dalam jangka lama. Beberapa gejala seperti peningkatan tekanan intraokular, katarak, *benign intracranial hypertension, aseptic necrosis* dari caput femoris, osteoporosis dan pancreatitis lebih sering dijumpai pada Sindrom Cushing iatrogenic dibanding yang endogenous. Sedang hipertensi, hirsuitism, amenorrhea, oligomenorrhea lebih jarang didapatkan pada sindrom Cushing iatrogenik.[4]

Pseudo-Cushing's Syndromes

Pseudo-Cushing's syndrome merupakan keadaan dimana didapatkan gambaran klinis sindrom Cushing, yang bisa disertai dengan hiperkortisolisme. Bila penyebabnya dihilangkan maka keadaan Cushingoid juga akan menghilang.

Beberapa penyebab antara lain alkohol, depresi, dan obesitas.

Pemeriksaan Penderita dengan Dugaan Sindrom Cushing

Ada dua tahap dalam pemeriksaan penderita dengan dugaan sindrom Cushing: (1) apakah benar penderita menunjukkan Sindrom Cushing?. Bila jawabannya adalah ya, maka pertanyaan berikut yang harus dijawab adalah (2) apa penyebabnya?.

Sangat penting diperhatikan adalah sebaiknya tidak melakukan pemeriksaan ragiologis sebelum Sindrom Cushing telah dipastikan dengan pemeriksaan laboratorium.

Tes yang bisa dikerjakan antara lain pada tabel 5

Tabel-5. Tes yang Digunakan untuk Diagnosis dan Diagnosis Banding Sindrom Cushing[4]

Diagnosis : apakah penderita menunjukkan Sindrom Cushing

- Ritme sirkadian dari kortisol
- Ekskresi kortisol bebas dalam urin*
- *Low-dose dexamethasone suppression test**

Diagnosis banding: apa penyebab Sindrom Cushing

- Plasma ACTH
- Plasma potassium, bikarbonat
- *High-dose dexamethasone suppression test*
- Tes Metyrapone
- *Corticotropin-releasing hormon*
- *Inferior petrosal sinus sampling*
- CT, MRI *scanning of pituitary, adrenals*
- *Scintigraphy*
- *Tumor markers*

Apakah Penderita Menunjukkan Sindrom Cushing?

Irama sirkadian kortisol. Pada keadaan normal dapat dilihat pada gambar 7. Pada penderita Sindrom Cushing irama sirkadian ini hilang. Pada sebagian besar kasus. kortisol jam 09.00 pagi normal namun kadar malam hari meningkat. Pemeriksaan random pada pagi hari kurang memberikan manfaat untuk diagnosis, sedang kadar kortisol tengah malam yang lebih dari 200 nmol/L (>7.5μg/dl) mengindikasikan sindrom Cushing. Namun beberapa faktor perlu diperhitungkan seperti stres pada saat diambil darah, penyakit lain yang sedang diderita, bisa menyebabkan hasil yang positip-palsu. Idealnya, penderita harus dirawat inap dirumah sakit selama 24-48 jam sebelum pengambilan darah untuk kadar kortisol tengah malam. Laboratorium pada umumnya tidak memeriksa kortisol bebas. Karena lebih dari 90% dari kortiso serum terikat oleh protein, hasil dari pemeriksaan konvensional dipengaruhi oleh obat-obatan yang dikonsumsi dan kondisi yang mempegaruhi kadar CBG. Terapi dengan estrogen, atau kehamilan dapat meningkatkan CBG dan kadar kortisol total.[4]

Hilangnya ritme sirkadian merupakan test yang sensitif tetapi karena kelemahan metode pengukurannya seperti di atas maka pemeriksaan ini tidak banyak dipakai.

Kortisol saliva. CBG tidak didapatkan pada saliva, sehingga pemeriksaan kortisol saliva memberikan alternatif yang cukup sensitif. Penderita tidak perlu rawat inap. Akurasi untuk pemeriksaan sekali pada tengah malam telah terbukti. Kadar kortisol saliva lebih dari 2.0 ng/mL (5.5 nmol/L) menunjukkan 100% sensitif dan 96% spesifik untuk sindrom Cushing.[4]

Ekskresi Kortisol bebas dalam urin. Selama beberapa tahun pemeriksaan kadar metabolit kortisol dalam urine (ekskresi 17-hidroksikortikosteroid atau 17-oxogenic steroid dalam urin 24 jam), namun sensitivitas dan spesifitas dari pemeriksaan ini rendah. Pemeriksaan ini sudah mulai ditinggalkan dan diganti dengan pemeriksaan kortisol bebas dalam urin. Pemeriksaan kortisol bebas dalam urin telah dibahas sebelumnya.

Penderita harus diperiksa dengan pengumpulan bahan dua atau tiga kali untuk menghindari eror dalam pemeriksaan dan juga mengantisipasi eksresi kortisol yang episodik, terutama pada adenoma adrenal. Kortisol bebas dalam urin bermanfaat untuk skrining, walaupun telah diketahui nilainya bisa normal pada sekitar 10-15% kasus sindrom Cushing. Pemeriksaan rasio kortisol-kreatinin pada urin pagi bangun tidur bisa digunakan untuk skrining, bila nilainya lebih dari 25 nmol/mmol pada beberapa kali pemeriksaan akan merupakan indikasi untuk pemeriksaan lebih lanjut untuk membuktikan adanya hiperkortisolism.[4]

Tes Supresi Deksametason Dosis Rendah

Pada orang normal, pemberian glukokortikoid dosis suprafisiolgis akan mensupresi ACTH dan sekresi kortisol. Pada sindrom Cushing, apapun penyebabnya, terjadi kegagalan dari supresi ini bila dexamethasone dosis rendah kita berikan. Tes yang dilakukan tengah malam ini bermanfaat untuk skrining. Cara pemeriksaan telah dibicarakan sebelumnya, dan dengan nilai *cut-off* kadar kortisol sesudah pemberian deksametason yang kurang dari 50 nmol/L (<2μg/dL) akan menyingkirkan sindrom Cushing. Tes ini untuk pasien rawat jalan punya sensitivitas yang tinggi (95%) tapi dengan spesifitas yang rendah, sehingga perlu pemeriksaan lebih lanjut.

Dengan pemeriksaan tes 48 jam dengan deksametason dosis rendah 0.5mg tiap 6 jam selama 48 jam memberikan *true-positive* 97%-100% dengan false positif kurang dari 1%[4].

***Pseudo-Cushing* ataukah *True-Cushing's syndrome*?.** Pada penderita dengan depresi, kadar kortisol bebas dalam urine bisa meningkat dan mungkin bisa memberikan gambaran tumpang tindih dengan penderita dengan *true Cushing's syndrome*. Kalau dibandingkan dengan pasien penyakit Cushing penderita depresi menunjukkan tingkat supresi yang lebih besar setelah pemberian deksametason, dan penurunan respons terhadap CRH, tapi kedua tes ini tidak diagnostik.[4]

Pada individu normal dan penderita depresi endogen, hipoglikemia yang diinduksi oleh insulin akan mengakibatkan peningkatan ACTH dan kadar kortisol. Respons ini tidak muncul pada penderita sindrom Cushing. Loperamide dapat menurunkan kortisol pada penderita dengan pseudo-Cushing's syndrome, namun tidak pada penderita *true-Cushing's syndrome.*[4]

Pedoman klinis. *Endocrine Society* bekerja sama dengan *European Society for Endocrinology*, telah mengeluarkan *evidence-based guideline* untuk diagnosis Sindrom Cushing.[4] Rekomendasi adalah dengan mulai memeriksa salah satu dari 4 test skrining yang sensitif: Kortisol bebas dalam urin, kortisol dalam saliva tengah malam, *long overnight dexamethasone*, atau 2-mg*/48-hour dexamethasone*. Adanya hasil abnormal dari salah satu test tersebut pada pasien yang secara klinis diduga menderita sindrom Cushing harus dikonfirmasi dengan salah satu dari beberapa test yang lain. Bila hasilnya juga abnormal, maka penderita menjalani tes lebih lanjut untuk menentukan penyebab dari sindrom Cushing (Gambar 8).

Apa Penyebab dari Sindrom Cushing?

Langkah berikut apabila Sindrom Cushing sudah tegak, secara klinis dan laboratoris, adalah menentukan penyebab dari Sindrom Cushing. Langkah-langkahnya bisa di lihat pada gambar 9.

Pemeriksaan ACTH dengan metode yang telah dijelaskan sebelumnya, paling baik dilakukan antara jam 23.00-01.00 untuk membedakan penyebab yang ACTH-*dependent* dan ACTH-*independent*. Pada sat ini sekresi ACTH dan kortisol pada titik nadir. ACTH tengah malam yang lebih besar dari 6 pmol/L (>22 pg/mL) pada penderita hiperkortisolisme memastikan kalau penyebabnya adalah ACTH-dependent.

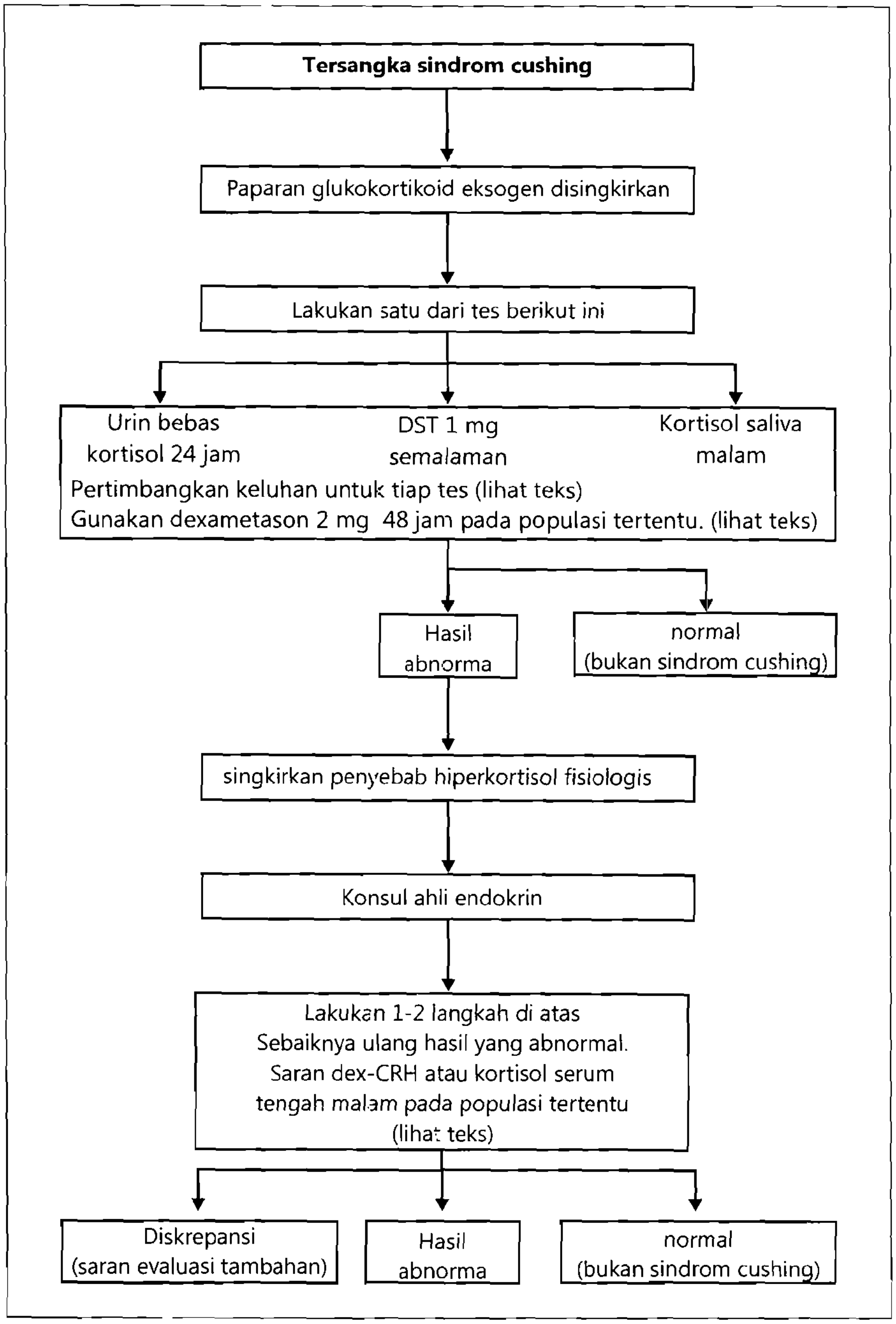
Pengukuran precursor ACTH (pro-ACTH, POMC) tidakl dilaksanakan secara rutin tetapi bisa membantu menentukan adanya sumber ACTH yang ectopic. Pada penderita dengan tumor adrenal, ACTH dalam plasma pada umumnya tidak terdeteksi (<1 pmol/L)[4].

Kadar kalium dalam plasma. Hipokalemik alkalosis terjadi pada lebih dari 95% penderita sindrom ACTH ectopic, dan kurang dari 10% pada penderita dengan penyakit Cushing. Penderita dengan Sindrom ACTH ectopic biasanya sekresi kortisolnya lebih tinggi dan akan meningkatkan enzim HSD11B2 yang akan menyebabkan hipertensi mineralokortikoid yang diinduksi oleh kortisol (kortisol-*induced mineralocorticoid hypertension*). Penderita ini juga menunjukkan kadar ACTH-*dependent mineralocorticoid,* DOC yang lebih tinggi[4].

Tes supresi dexamethasone dosis tinggi. Rasional untuk tes ini adalah pada penyakit Cushing, kendali umpan balik negatif terhadap ACTH mengalami pengaturan ulang pada ambang yang lebih tinggi. Oleh karena itu ambang kortisol tidak tersupresi dengan pemberian deksametason dosis rendah, dan menjadi tersupresi pada dosis yang lebih tinggi. Test ini telah dibahas sebelumnya. Saat ini pengukuran kortisol bebas dalam urin tidak dilakukan tiap 6 jam, tetapi pada jam ke-0 dan jam ke-48. Supresi yang lebih dari 50% dari kadar kortisol basal dinyatakan positip. Sekitar 90% pasien dengan penyakit Cushing menunjukkan hasil yang positip, dan hanya 10% dari pasien sindrom ACTH ectopic yang positif.[4]

Tes Metyrapone. Metyrapone menghambat konversi 11-deoxykortisol menjadi kortisol, dan DOC menjadi kortikoteron, dengan cara menghambat enzim 11β-hidroksilase. Ini akan menurunkan kadar kortisol plasma. Melalui umpan balik negative, meningkatkan ACTH dalam plasma, dan ACTH akan meningkatkan steroid dari adrenal. Metyrapone diberikan dengan dosis 750 mg setiap 4 jam selama 24 jam, dan penderita dengan penyakit Cushing akan menunjukkan peningkatan cepat kadar ACTH dalam plasma, dengan kadar 11-deksikortisol pada 24 jam melebihi 1000 nmol/L (35 µg/dL). Pada kebanyakan penderita dengan sindrom ACTH ectopic, Respons dari test ini minimal atau bahkan tidak ada respons, namun kadang penderita juga menunjukkan respons 11-deoksikortisol yang mirip dengan penyakit Cushing. Mungkin pada penderita ini sumber ectopic juga memproduksi CRH selain ACTH.[12]

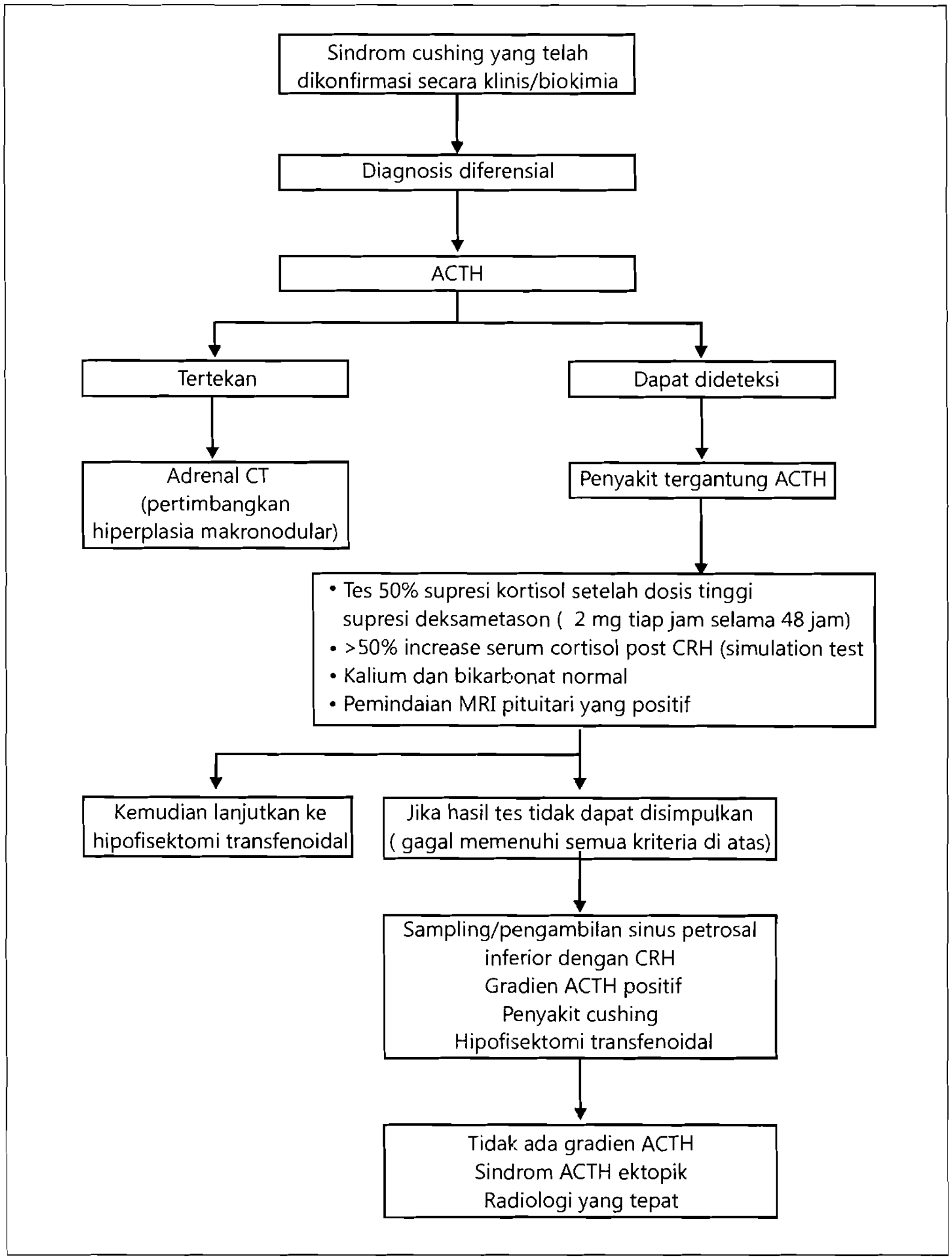
Tes metyrapone awalnya digunakan untuk membedakan penderita dengan penyakit Cushing dengan penderita yang primer disebabkan karena gangguan adrenal. Namun, keadaan tersebut lebih baik dibedakan dengan pengukuran ACTH yang diikuti dengan CT scan adrenal. Tes ini tidak terlalu bermakna untuk membedakan penyakit Cushing dengan Sindrom ACTH ectopic, dan nilainya dalam endokrin modern dipertanyakan. Biasanya baru digunakan bla hasil tes yang lain meragukan. Sekitar 50% penderita dengan Sindrom ACTH ectopic dengan penyebab *bronchial carcinoid tumor* menunjukkan supresi pada tesdexamethasone dosis tinggi. Sebaliknya penderita dengan penyakit Cushing, yang disertai dengan makroadenoma hipofisis yang invasif dan luas yang mensekresi ACTH, menunjukkan tidak adanya supresi setelah tes deksametason dosis tinggi.[4]


Tersangka sindrom cushing
Paparan glukokortikoid eksogen disingkirkan
Lakukan satu dari tes berikut ini
Urin bebas kortisol 24 jam
DST 1 mg semalaman
Kortisol saliva malam
Pertimbangkan keluhan untuk tiap tes (lihat teks)
Gunakan dexametason 2 mg 48 jam pada populasi tertentu. (lihat teks)
Hasil abnorma
normal (bukan sindrom cushing)
singkirkan penyebab hiperkortisol fisiologis
Konsul ahli endokrin
Lakukan 1-2 langkah di atas
Sebaiknya ulang hasil yang abnormal.
Saran dex-CRH atau kortisol serum tengah malam pada populasi tertentu (lihat teks)
Diskrepansi (saran evaluasi tambahan)
Hasil abnorma
normal (bukan sindrom cushing)

Gambar 8. Algoritme untuk penderita sindrom Cushing. Kriteria diagnostik untuk sindrom Cushing yaitu *urinary free cortisol* (UFC) meningkat, kortisol serum >1.8 µg/dl (>50 nmol/L) setelah pemberian 1 mg Dexametason (1-mgDST), dan kadar cortisol saliva malam hari lebih dari 145 ng/dl (>4 nmol/L). CRH, *corticotrophin releasing hormone*; Dex, dexamethasone; DST, *dexamethasone suppression test*[4]

Tes CRH (*Corticotropin-Releasing Hormon*). Injeksi *intravena human* CRH dengan dosis 1 µg/kg BB atau dosis tunggal 100 µg. Pada beberapa senter, CRH dikombinasi dengan AVP, yang akan meningkatkan respons ACTH. Test bisa dikerjakan pada pagi atau siang hari. Setelah sampling keadaan basal, CRH diberikan dan pemeriksaan kadar ACTH an kortisol dilakukan setiap 15 menit selama 1 sampai 2 jam.[4]

Pada keadaan normal, CRF akan menyebabkan kenaikan ACTH dan kortisol 15-20%. Respons ini akan bertambah besar pada penyakit Cushing, dimana ACTH akan meningkat lebi besar dari 50%, dan kortisol akan naik sebesar 20% diatas nilai *baseline*. Pada sindrom ACTH ectopic tidak didapatkan Respons, namun hasil yang false-positif telah dilaporkan. Untuk membedakan sindrom Cushing yang hipofisis-dependent dengan


Sindrom cushing yang telah dikonfirmasi secara klinis/biokimia
Diagnosis diferensial
ACTH
Tertekan
Dapat dideteksi
Adrenal CT (pertimbangkan hiperplasia makronodular)
Penyakit tergantung ACTH
• Tes 50% supresi kortisol setelah dosis tinggi supresi deksametason (2 mg tiap jam selama 48 jam)
• >50% increase serum cortisol post CRH (simulation test
• Kalium dan bikarbonat normal
• Pemindaian MRI pituitari yang positif
Kemudian lanjutkan ke hipofisektomi transfenoidal
Jika hasil tes tidak dapat disimpulkan (gagal memenuhi semua kriteria di atas)
Sampling/pengambilan sinus petrosal inferior dengan CRH
Gradien ACTH positif
Penyakit cushing
Hipofisektomi transfenoidal
Tidak ada gradien ACTH
Sindrom ACTH ektopik
Radiologi yang tepat

Gambar 9. Tes untuk menentukan penyebab dari sindrom Cushing[4].

sindrom ACTH ectopic, Respons ACTH dan kortisol terhadap CR mempunyai spesifitas dan sensitivitas mendekati 90%. Namun dikatakan respons positip bila ACTH meningkat 100% atau kortisol meningkat 50% diatas kadar basal akan menyingkirkan diagnosis sindrom ACTH ectopic, yang merupakan kegunaan dari test ini. Lebih dari 10% dari penyakit Cushing tidak respons terhadap tes CRH ini.

Inferior Petrosal Sinus Sampling dan *Selective Venous Catheterization*

Tes yang paling kuat untuk membedakan penyakit Cushing dengan sindrom ACTH ectopic adalah ***Inferior Petrosal Sinus Sampling*** (IPSS)[4]. Sampel darah dari kedua sinus petrosus bisa membedakan penyebab hipofisis dengan sumber ACTH yang ectopic.[4] Rasio konsentasi ACTH di sinus petrosus inferior dengan ACTH yang diambil dari vena perifer adalah tidak lebih dari 1.4:1. Rasio ini meningkat menjadi lebih dari 2.0 pada penyakit Cushing. Namun, karena sekresi ACTH yang bersifat intermitten, maka akan lebih bermanfaat sebelum dan pada saat interval (2.5 dan 15 menit) setelah injeksi intravena 100 µg CRH sintetis. Dengan menggunakan pendekatan ini, rasio ACTH sinus petrosus/perifer akan lebih dari 3.0 setelah pemberian CRH memberikan sesitivitas 97% dengan spesivitas 100% untuk diagnosis penyakit Cushing. IPSS secara teknis sulit dikerjakan dan berkaitan dengan komplikasi (*reffered aural pain* dan trombosis), serta harus dikerjakan oleh tangan yang ahli di pusat rujukan tersier.

PENCITRAAN

CT/MRI scanning pada hipofisis dan adrenal. Resolusi tinggi, irisan tipis, *contrast-enhanced* CT atau MRI merupakan revolusi dalam pemeriksaan sindrom Cushing. Namun penting disadari bahwa hasil pencitraan harus diintepretasi bersama sama dengan hasil pemeriksaan laboratorium.

MRI hipofisis merupakan pilihan ketika pemeriksaan laboratorium mengarah pada penyakit Cushing, dengan sensitivitas 70% dan spesifitas 87%. Sekitar 90% dari ACTH-secreting pituitary tumor adalah mikroadenoma (diameter <10 mm).

Gambaran klasik dari pituitary mikroadenoma adalah lesi hypodense setelah pemberian kontras, yang berkaitan dengan deviasi dari pituitary stalk, dan permukaan atas yang cembung dari kelenjar hipofisis.

Dengan tumor yang sekecil itu, tidak mengherankan kalau sensitivitas dan spesivitas dari *CT scan* relatif rendah (20-60%).

Untuk pencitraan adrenal, CT lebih memberikan resolusi spatial, dan merupakan pencitraan pilihan, namun MRI bisa memberikan tambahan informasi diagnostik pada penderita dengan carcinoma adrenal. Adrenal incidentaloma didapatkan pada sekitar 5% dari individu normal, oleh karena itu pencitraan adrenal tidak dikerjakan sebelum ada data laboratorium yang mengarah pada adrenal sebagai penyebab primer (misalnya pada pemeriksaan ACTH yang tidak terdeteksi). Carcinoma adrenal biasanya besar dan telah menunjukkan penyebaran metastasis.[4]

Pada penderita dengan sindrom ACTH ectopic yang tidak jelas asalnya darimana, pencitraan *high definition* CT/MRI pada toraks, abdomen dan pelvis dengan gambaran tiap 0.5 cm diperlukan untuk deteksi tumor karsinoid yag mensekresi ACTH yang berukuran kecil

Pemeriksaan *Scintigraphy*. Pada penderita tertentu *scintigraphy* bermanfaat yaitu pada keadaan patologi yang dugaan primer adrenal. Yang sering dipakai adalah *iodine 131–labeled 6β-iodomethyl-19-norcholesterol,* merupakan marker dari ambilan kolesterol di adrenokortikal. Penderita dengan adenoma adrenal akan menunjukkan bahwa isotop akan diserap oleh adenoma tetapi tidak pada adrenal kontralateral yang mengalami supresi. *Scintigraphy* adrenal bermanfaat pada penderita dengan dugaan *adrenocortical macronodular hyperplasia (MAH). CT scan* bisa memberikan gambaran keliru dalam hal patologi yang unilateral, sedang pencitraan dengan isotop akan menemukan adanya patologi adrenal yang bilateral.

PENGOBATAN SINDROM CUSHING

Adrenal sebagai Penyebab

Adenoma unilateral harus dilakukan adrenalektomi. Angka kesembuhan mencapai 100%. *Laparascopic adrenalectomy* merupakan pilihan untuk tumor adrenal unilateral. Setelah operasi adrenal kontralateral akan masih tersupresi dan membutuhkan waktu berbulan bulan bahkan tahun untuk kembali normal. Disarankan memberikan terapi sulih hormon dengan dosis suboptimal deksametason 0,5 mg pagi hari, dengan pengukuran berkala kadar kortisol pagi sebelum minum deksametason. Bila kadar kortisol dalam plasma pagi hari lebih dari 180 nmol/L (6.5µ/dL), dexamethasone dapat dihentikan. Mungkin diperlukan juga tes toleransi insulin untuk mengetahui apakah respons terhadap stres sudah normal ataukah belum. Penderita perlu diberikan kartu pengguna steroid dan diberi edukasi untuk peningkatan dosis steroid bila penderita mengalami stress atau sakit lainnya[4].

Karsinoma adrenal memberikan prognosis yang buruk, dan kebanyakan penderita akan meninggal dalam 2 tahun setelah diagnosis. Pengangkatan tumor primer tetap dilakukan walaupun sudah mengalami metastasis dengan tujuan untuk meningkatkan respons terhadap terapi dengan adrenolytic mitotane. Radioterapi pada tumor dan metastasis tidak memberikan manfaat.

Terapi kombinasi meliputi antara lain etoposide, doxorubicine, dan cisplatin plus mitotane atau streptozotocin plus mitotane.[4] *Targeted therapy* antara lain IGF1 inhibitors, sunitinib, dan sorafenib, mungkin bermanfaat pada kasus dengan kegagalan mitotane.[4]

Sindrom Cushing yang Pituitary-Dependent

Pengobatan penyakit Cushing meningkat dengan operasi trans-sphenoidal. Sebelum operasi yang selektif terhadap microadenomanya saja dikembangkan maka terapi pilihan adalah adrenalektomi bilateral. Cara ini berkaitan dengan mortalitas sampai dengan 4% dan morbiditas yang cukup tinggi. Komplikasi yang sering terjadi adalah sindrom Nelson (hiperpigmentasi postadrenalectomi yang disertai dengan timbulnya tumor hipofisis) yang berkaitan dengan hilangnya umpan balik negatif setelah adrenalektomi[14]. Untuk menghindari hal ini, dilakukan radiasi hipofisis setelah adrenalektomi. Setelah adrenalektomi penderita memerlukan terapi sulih hormon dengan hidrokortison dan fludrokortison. Saat ini adrenalektomi bilateral sudah ditinggalkan untuk penyakit Cushing, walau masih diperlukan bila pengobatan dengan operasi pituitary mengalami kegagalan.

Karena penyakit Cushing berbahaya kalau tidak diobati, namun komplikasi operasi yang juga cukup tinggi maka endokrinologist harus bekerja sama dengan ahli bedah yang memang pakar untuk operasi ini. Pada senter yang baik angka kesembuhan bisa mencapai 80-90% pada mikroadenoma, dan 50% pada makroadenoma.

Pada saat operasi penderita harus mendapatkan terapi kortikosteroid. Pada sentra yang tidak mempunyai fasilitas monitoring kadar kortisol maka pemberian hidrokortison pasca operasi sangat dianjurkan. Hidrokortison ini akan secara perlahan diturunkan sampai mencapai dosis *maintenance* dalam 3-7 hari. Pada hari ke 5 pasca operasi, kadar kortisol jam 09.00 pagi harus diperiksa setelah pemberian dosis hidrokortison dihentikan sementara selama 24 jam. Setelah pengangkatan mikroadenoma, sel kortikotrofik akan mengalami supresi. Akibatnya, plasma kortisol pasca operasi kurang dari 30 nmol/L (< 1µg/dL), dan diperlukan terapi glukocortikoid pengganti yang berkelanjutan. Bila diberikan protokol pemberian deksametason setelah pengangkatan adenoma adrenal, Axis HPA biasanya akan mengalami perbaikan secara bertahap. Angka kekambuhan setelah pasien dinyatakan sembuh adalah sekitar 2%, dan pada anak angka kekambuhan lebih tinggi sekitar 40%.[4]

Radioterapi tidak direkomendasikan sebagai terapi primer, namun bisa menjadi pertimbangn pada penderita yang tidak respons terhadap bedah mikro hipofisis, penderita yang mengalami adrenalektomi bilateral, dan penderita dengan *Nelson's syndrome*.

Pengelolaan penyakit Cushing yang mengalami kekambuhan membutuhkan pertimbangan pembedahan ulang, pembedahan radiologis dengan menggunakan pisau gamma, dan terapi medis.[14]

SINDROM ACTH ECTOPIC

Pengobatan sindrom ACTH ektopik tergantung penyebabnya. Bila tumor bisa diidentifikasi sebagai penyebab dan belum menyebar, maka pengangkatan tumor bisa memberikan penyembuhan (misalnya pada karsinoid bronkial, timoma). Prognosis dari *small-cell carcinoma* yang berkaitan dengan sindrom ACTH ektopik adalah buruk. Kelebihan kortisol dan alkalosis hipokalemik serta diabetes melitus dapat diperbaiki dengan terapi medis. Pengobatan dari *small-cell ca* itu sendiri juga memperbaiki gejala Sindrom ACTH ektopik. Kadang, bila sumber dari sindrom ACTH ektopik tidak bisa ditemukan, diperlukan pembedahan adrenalektomi bilateral, dan monitoring penderita secara hati-hati pasca bedah, kadang sampai bertahun-tahun sebelum tumor primernya kemudian muncul.[4]

TERAPI MEDIS SINDROM CUSHING

Beberapa obat telah digunakan untuk terapi sindrom Cushing. Metyrapone salah obat, yang menghambat 11 β- hidroksilase dan merupakan obat yang paling banyak digunakan, bahkan digunakan untuk menurunkan kadar kortisol dalam plasma sebelum terapi definitif diberikan atau sambil menunggu sementara penderita mendapat radioterapi dan efek radioterapi belum muncul.

Dosis harian harus disesuaikan dengan hasil pengukuran kadar kortisol bebas dalam plasma atau urine. Target terapi adalah mencapai kadar kortisol plasma rerata sekitar 300 nmol/L (11µg/dL) pada siang hari atau kadar kortisol bebas yang normal dalam urin.

Obat biasanya diberikan dengan dosis berkisar antara 250 mg dua kali sehari sampai dengan 1, gram tiap 6 jam. Efek samping yang paling sering adalah mual-mual, yang bisa dikurangi dengan memberikan obat bersama-sama dengan susu[4].

Aminoglutethimide adalah obat pilihan yang lebih toksik. Dosis yang tinggi akan menghambat enzim-enzim sebelum jalur steroidogenik sehingga mempengaruhi sekresi steroid lain selain kortisol. Dosis 1,5 gram sampai dengan 3 gram sehari, diawali dengan 25 mg tiap 8 jam. Efek samping yang umum antara lain mual, letargi, dan seringkali disertai ruam pada kulit[4]. Obat ini sering dipakai sebagai kombinasi dengan metyrapone.

Trilosane, suatu inhibitor 3β-HSD, tidak efektif untuk penyakit Cushing, karena hambatan pada steroidogenesis dapat dihilangkan dengan peningkatan ACTH. Namun obat ini bisa efektif pada penderita adenoma adrenal[4].

Ketoconazole adalah suatu derivat imidazol yang dipakai secara luas sebagai anti jamur, namun menyebabkan gangguan test fungsi liver pada sekitar 15% penderita. Ketoconazole menghambat *steroidogenic cytochrome P-450-dependent enzymes* sehingga menurunkan kadar kortisol. Untuk Sindrom Cushing diperlukan dosis 400-800 mg perhari[4].

Setelah ditemukan adanya ekspresi PPAR-γ reseptor pada jaringan yang mensekresi ACTH, maka obat baru untuk terapi penyakit Cushing memasuki modalitas terapi medis penyakit Cushing. Thiazolidinedione rosiglitaone, dengan dosis sampai dengan 8 mg per hari dapat menekan sekresi kortisol, dan obat ini menunjukkan manfaat pada hampir 20% kasus, namun masih diperlukan studi lebih lanjut[4] dan rosiglitazone telah ditarik dari peredaran karena efek sampingnya terhadap gagal jantung serta peningkatan kematian kardiovaskular.

Mitotane (*o,p*'-DDD) saltu obat adrenolitik yang diserap baik oleh jaringan adrenal yang normal maupun yan mengenai jaringan maligna. Menyebabkan atropi dan necrosis jaringan adrenal. Hanya digunakan untuk pengobatan carcinoma adrenal karena toksik. Dosis bisa mencapai 5 g per hari untuk mengatasi Kelebihan glukokortikoid, namun bukti-bukti bahwa obat ini dapat menyebabkan pengecilan tumor atau memperpanjang harapan hidup sangat kurang. Obat ini juga dapat menyebabkan defisiensi mineralokortkoid dan terapi pengganti dengan glukokortikoid dan mineral okortikoid mungkin dibutuhkan.[4] Efek samping sering terjadi meliputi fatique, ruam kulit, neurotoksik, dan gangguan gastrointestinal. Analog somatostatin seperti oktreotide dan lantreotide pada umumnya tidak efektif pada penyakit Cushing. Namun hasil yang menjanjikan dilaporkan dengan pemakaian pasireotide, yang mempunyai afinitas tinggi terhadap reseptor somatostatin suntipe 1,2,3, dan 5.[15]

Sekresi kortisol akan turun pada 75% penderita penyakit Cushing yang diterapi dengan pasireotide 600 μg injeksi subkutan dua kali sehari selama 15 hari. Namun normalisasi dari kortisol bebas dalam urin hanya dicapai oleh kurang dari 20% penderita.

PROGNOSIS SINDROM CUSHING

Sebelum ada terapi yang efektif, 50% dari penderita Sindrom Cushing yang tidak mendapat obat akan meningal dalam 5 tahun, terutama akibat dari komplikasi vaskular. Dengan penanganan yang modern, risiko kardiovaskular tetap ada selama beberapa tahun setelah penderita memperlihatkan kesembuhan.

Secara paradoksal setelah koreksi dari hiperkortisolism, penderita sering merasa malah lebih berat keluhannya. Deskuamasi kulit, arthropathi karena lepas steroid, letargi yang lebih berat, perubahan *mood*, yang semuanya bisa berlansung beberapa minggu sampai beberapa bulan sebelum gejalanya membaik. Keluhan ini dapat dikurangi dengan meningkatkan dosis glukokortikoid. Penderita bisa menunjukkan defisiensi hormon pertumbuhan (GH), dan pemberian terapi GH akan memberikan manfaat.

Setelah pengobatan, gambaran sindrom Cushing akan menghilang setelah 2 bulan sampai 12 bulan. Hipetensi dan diabetes melitus akan membaik, namun mungkin tidak akan menghilang sama sekali. Osteopenia karena sindrom Cushing akan membaik dengan cepat dalam 2 tahun pertama setelah terapi namun setelah itu perbaikan ini akan melambat. Fraktur vertebra dan osteonecrosis terjadi *irreversible* dan menyebabkan deformitas yang permanen. Obesitas sentral dan miopati merupakan kelainan yang reversibel. Gangguan reproduksi dan fungsi seksual akan kembali normal dalam 6 bulan, yang menandakan bahwa fungsi hipofisis anterior tidak terganggu. Keseluruhan perbaikan akan memperbaiki kualitas hidup, namun skor kualitas hidup tidak bisa kembali ke normal.[4]

HIPOADRENAL

Hipoadrenal primer mengacu pada defisiensi glukokortikoid yang terjadi pada penyakit adrenal.

Hipoadrenal sekunder dikaitkan dengan defisiensi ACTH sebagai penyebab.

Pada hipoadrenal primer defisiensi mineralocorticoid disertai dengan hipoadrenal primer, namun pada hipoadrenal sekunder hanya ACTH yang mengalami defisiensi, dan axis renin-angiotensin-aldosteron masih intak. Penyebab lain dari insufisiensi adrenal yang penting, dimana ada disosiasi dari sekresi glukokortikoid dan mineralokortikoid adalah CAH.

Hipoadrenal Primer

Penyakit Addison

Thomas Addison adalah yang pertama menggambarkan kondisi, yang saat itu belum diketahui disebabkan karena hipoadrenal primer pada tahun 1855.

Penyakit Addison merupakan kondisi yang jarang dijumpai dengan perkiraan insidens pada Negara berkembang sekitar 0.8 kasus per 100,000 dan prevalensi sekitar 4 sampai 11 kasus per 100,000 populasi. Namun demikian, penyakit Addison berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas yang bermakna, tetapi begitu diagnosis ditegakkan maka penyakit Addison mudah untuk diterapi. Penyebab dari penyakit Addison tercantum pada tabel 6

Adrenalitis Autoimun

Di western, adrenalitis autoimun meliputi 70% dari semua kasus hipoadrenal primer. Gambaran patologis dari kelenjar adrenal menunjukkan atropi dan hilangnya hampir semua sel-sel korteks, namun medula biasanya masih utuh. Auto-antobodi adrenal positip pada 75% kasus. Separuh dari penderita ini berkaitan dengan penyakit autoimun (tabel 6) terutama tiroid.

Diabetes Melitus tipe 1 hanya 1% sampai 2% berkaitan dengan autoantibodi adrenal, dan lebih banyak berkaitan dengan hipoparatiroidism autoimun (16%). Kondisi ini yang dikenal dengan *autoimmune polyglandulas syndromes* (APS) dibedakan menjadi 2 varian.

APS tipe I yang disebut *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dysplasia* (APECED), merupakan kondisi autosomal recessive yang jarang dijumpai, yang meliputi penyakit Addison, *candidiasis mucocutaneous* kronis dan hipoparatiroid.

APS tipe II lebih sering didapatkan meliputi penyakit Addison, penyakit tiroid autoimun, DM, dan hipogonadism.

Pada APS tipe II, autoantibodi terhadap 21- hidroksilase pada umumnya positif dan mempunyai nilai prediktif terhadap destruksi adrenal.[4]

Infeksi

Penyakit infeksi merupakan penyebab yang sering dari insufisiensi adrenal primer. Termasuk antara lain tuberculosis, jamur (histoplasmosis, cryptococcosis) dan cytomegalovirus. Adrenal sering mengalami kelainan pada *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS). Gagal adrenal bisa terjadi pada AIDS.[4]

Adrenalitis bisa terjadi setelah infeksi dengan sitomegalovirus atau mikoobakterium atipik. Onsetnya insidious, dan kalau dilakukan tes, lebih dari 10% penderita AIDS menunjukkan respons yang subnormal dari kortisol terhadap test Sinakthen. Insufisiensi adrenal bisa dipresipitasi oleh pengobatan anti-infeksi misalnya ketokonazol yang menghambat sintesa kortisol, atau rifampisin yang meningkatkan metabolisme kortisol.

Acquired Primary Adrenal Insufficiency

Selain tuberkulosis dan gagal adrenal autoimun, penyebab lain penyakit Addison jarang dijumpai. Nekrosis adrenal akibat perdarahan intraadrenal harus dipertimbangkan pada pasien dengan sakit berat, terutama dengan penyakit dasar infeksi, trauma atau koagulopati[4]. Perdarahan intra adrenal bisa dijumpai pada penderita sepsis, terutama pada anak dimana penyebab infeksinya pseudomonas aeruginosa. Bila disebabkan karena meningokukus, maka gejalanya disebut sebagai *Waterhouse-Friederichsen syndrome*

Inherited Primary Adrenal Insufficiency

Adrenal hypoplasia congenita (AHC) merupakan kelainan kongenital yang *X-linked*. Meliputi insufisiensi adrenal kongenital dengan sentral hipogonadotropik hipogonadism primer. Kondisi ini disebabkan karena mutasi gen DAX1 (NROB1), suatu famili reseptor nukleus yang diekspresikan di korteks adrenal, gonad dan hipotalamus. Manifestasi klinis bisa bervariasi. Pada kasus yang berat sering manifes dengan defisiensi mineralokortikoid, yang kemudian secara gradual muncul defisiensi glukokortikoid. Hipogonadism yang disertai dengan abnormalities testikel, dan kadar gonadotropin yang rendah. Manifestasi bisa juga dalam bentuk gagal adrenal yang *late onset*.

Tabel 6. Etiologi dari Insufisiensi Adrenokortikal

Etiologi insufiensi adrenokortikal (singkirkan hiperplasia adrenal kongenital)

Penyebab primer : penyakit addison

- Autoimun
- Sporadis
- Sindrom poliendokrin autoimun tipe 1 (penyakit addison, kandidiasis mukokutaneus kronik, hipoparatiroidism, hipoplasia enamel dental, alopesia, kegagalan gonad primer)
- Sindrom poliendokrin otoimun tipe 2 (sindrom schmidt) (penyakit addison, hipotiroid primer, hipogonad primer, diabetes tergantung insulin, anemia pernisiosa, vitiligo)
- Infeksi
  - Tuberkulosis
  - Infeksi jamur
  - sitomegalovirus
  - HIV
- Tumor metastasis
- Infiltrasi
  - Amiloid
  - Hemokromatosis
- Perdarahan intra adrenal (sindrom *waterhouse-friderichsen*) setelah septikemia meningokokus)
- Adrenoleukodistrofi
- Hipoplasia adrenal kongenital
  - Mutasi DAX1 (NROB 1)
  - Mutasi SFI
- Sindrom resistensi ACTH
  - Mutasi gen MC2R
  - Mutasi gen MRAP
  - Mutasi gen AAAS (aladin) (sindrom tripel A)

Penyebab sekunder

- Terapi glukokortikoid eksogen
- Hipopituitarism
- Pengangkatan selektif Adenoma pituitari yang mensekresi ACTH
- Tumor pituitari dan pembedahan pituitari, kraniofaringioma
- Apopleksi pituitari
- Penyakit granulomatous (tuberkulosis, sarkoid, granuloma eosinofilik)
- Deposit tumor sekunder (dada, bronkus)
- Infeksi pituitari postpartum (sindrom sheehan)
- Irradiasi pituitari (efek biasanya terlambat selama beberapa tahun)
- Defisiensi ACTH terisolir
  - idiopatik
  - Hipofisitis limfotoksik
  - Mutasi gen TPIT
  - Mutasi gen PCSKI
  - Mutasi gen POMC
- Defisiensi hormon pituitari multipel
  - Mutasi gen HESXI
  - Mutasi gen LHX4
  - Mutasi gen SOX3
  - Mutasi gen PROP I

Mutasi pada faktor transkripsi yang lain, steroidogenik factor-1 (SF-1) juga menyebabkan insufisiensi adrenal akibat gangguan pertumbuhan dari korteks adrenal. Regulasi transkriptional dari enzim P450 steroidogenik tergantung pada SF1. AHC bisa berkaitan dengan defisiensi gliserol kinase dan distrofi otot yang disebabkan oleh karena delesi gen, termasuk gen DAX1.

Hipoadrenal Sekunder (Defisiensi ACTH)

Insufisiensi adrenal sekunder didapat (acquired secondary adrenal insufficiency)

Sering dijumpai sebagai problem klinis, dan sering terjadi bila terapi glukokortikoid dari luar tiba-tiba dihentikan. Terapi glukokortikoid akan menekan axis HPA, dengan akibat atropi adrenal, yang bisa berlangsung sampai berbulan-bulan setelah glukokortikoid dihentikan. Atropi adrenal dan defisiensi yang diakibatkan harus diantisipasi bila penderita minum steroid dengan dosis ekivalen yang melebihi 30 mg hidrokortison perhari (7.5mg/hari untuk prednisolone atau >0.75 mg/hari untuk deksametason) selama lebih dari 3 minggu. Selain besarnya dosis glukokortikoid, waktu pemberian juga menentukan berat tidaknya supresi adrenal.

Bila prednisolon diberikan 5 mg pada malam hari dan 2.5 mg pada pagi hari, akan terjadi supresi aksis HPA yang lebih besar dibanding dengan dengan pemberian 2.5 mg pada malam hari dan 5 mg pada pagi hari, karena dosis malam hari yang besar akan menghambat peningkatan ACTH pada pagi hari.

Hipoadrenalisme sekunder bisa juga terjadi pada kegagalan dalam memberikan terapi sulih glukokortikoid yang adekuat pada keadaan stres berat pasien yang telah mendapat terapi glukortikoid jangka panjang.

Insufisiensi Adrenal Sekunder yang Diturunkan

Inherited secondary adrenal insufficiency menggambarkan produksi yang tidak adekuat dari ACTH oleh kelenjar hipofisis anterior. Pada beberapa kasus hormon hipofisis yang lain juga mengalami defisiensi, sehingga penderita bisa menunjukkan gejala hipopituitarism yang komplit maupun sebagian. Gambaran klinis dari hipopituitarism ini membuat diagnosis menjadi relatif lebih mudah daripada bila didapatkan defisiensi ACTH yang *isolated. Isolated ACTH deficiency* jarang dijumpai dan diagnosis sulit ditegakkan. Bisa didapatkan pada pasien hipofisitis limfositik.

Mutasi pada *TBX19*, yang meregulasi ekspresi dari POMC telah dilaporkan pada beberapa kasus dengan isolated ACTH deficiency yang terjadi pada neonatus.

Beberapa pasien menunjukan adanya mutasi pada gen POMC yang mengganggu sintesis dari ACTH, dan menyebabkan defisiensi ACTH. Selain insufisiensi adrenal, mutasi pada POMC menyebabkan obesitas berat, dan pigmentasi rambut menjadi merah.

Hipoadrenal sekunder juga bisa dijumpai pada penderita penyakit Cushing setelah pembedahan dari adenoma hipofisis yang mensekresi ACTH. Fungsi dari sel kortikotropik hipofisis yang normal akan tersupresi dan akan berlangsung selama berbulan-bulan setelah pembedahan.

Hipoadrenal pada Kondisi Sakit Kritis

Hipoadrenal bisa merupakan komplikasi dari kondisi sakit kritis, bahkan pada penderita yang sebelumnya menunjukkan aksis HPA yang normal. Keadaan ini disebut sebagai fungsional adrenal insufisiensi untuk menggambarkan bahwa hipoadrenal adalah transient, dan bukan disebabkan karena lesi struktural. *Functional Adrenal Isufficiency* sulit didefinisikan secara biokimia dan etiologinya juga tidak jelas

Ketidakmampuan untuk menjaga respons kortisol yang adekuat untuk mengatasi stress atau sepsis sering membawa penderita ke ICU dengan peningkatan risiko kematian selama kondisi akut. Keadaan seperti ini telah memacu untuk menetapkan batasan *Functional Adrenal Isufficiency* secara kuantitatif, dan memberikan pengobatan dengan kortikosteroid supplemental. Walaupun diagnosis masih sering diperdebatkan, namun bila dicurigai ada respons kortisol yang suboptimal, maka rekomendasi pada saat ini adalah 1) pengobatan dengan hidrokortison 200 mg/hari dalam 4 dosis terbagi, atau dengan cara perinfus 10 mg/jam untuk penderita dengan syok septik dan 2) pengobatan dengan metil prednisolone dengan dosis 1 mg/kg BB perhari untuk penderita dengan *acute respiratory distress syndrome* yang terjadi dini dan berat. Glukokortikoid harus di *tapering off* sebelum dihentikan. Pengobatan dari insufisiensi adrenal akibat kondisi kritis dengan deksametason tidak direkomendasikan[4].

Gambaran Klinis dari Insufisiensi Adrenal

Penderita dengan gagal adrenal primer, biasanya akan menunjukkan defisiensi baik glukokortikoid maupun mineralokortikoid. Pada insufisiensi adrenal sekunder didapatkan sistem RAA masih normal. Perbedaan ini akan memberikan perbedaan balans dari garan dam cairan, dan memberikan gejala klinis yang berbeda.

Gejala paling utama yang bisa membedakan antara hipoadrenal primer dengan sekunder adalah pigmentasi kulit, yang selalu ada pada kasus insufisiensi adrenal primer, dan tidak dijumpai pada insufisiensi sekunder. Pigmentasi dapat dilihat dikulit yang terpapar sinar matahari, bekas luka baru, aksila, puting payudara, lipatan kulit telapak tangan, daerah-daerah yang terkena tekanan, dan membrane mukosa (buccal, vaginal, vulval, anal). Penyebab dari pigmentasi masih sering diperdebatkan, diperkirakan merupakan gambaran dari peningkatan stimulasi dari MC1R oleh ACTH. Pada penyakit addison otoimun mungkin dijumpai vitiligo. Gambaran klinis berkaitan dengan onset dan derajat beratnya defisiensi adrenal. Pada beberapa kasus onsetnya tidak jelas dan hanya terdiagnosis ketika penderita mengalami krisis akut yang menyertai penyakit lain.[4]

Krisis Adrenal

Insufisiensi adrenal akut, yang disebut juga krisis adrenal, atau krisis Addison, merupakan kondisi medis gawat darurat dengan manifestasi hipotensi dan gagal sirkulasi akut (Tabel 7).

Tabel 7. Gambaran Klinis dan Laboratoris Krisis Adrenal[4]

Gambaran klinis dan laboratorik krisis adrenal
Dehidrasi, hipotensi, atau syok karena beratnya penyakit saat ini
Mual dan muntah dengan riwayat kehilangan berat badan dan anoreksia
Nyeri abdomen, yang disebut akut abdomen
Hipoglikemia yang tak dapat dijelaskan
Demam yang tak dapat dijelaskan
Hiponatremia, hiperkalemia, azotemia, hiperkalsemia, eosinofilia
Hiperpigmentasi atau vitiligo
Defisiensi endokrin autoimun lainnya, seperti hipotiroid atau kegagalam gonad

Anoreksia mungkin bisa muncul awal-awal penyakit, yang berlanjut menjadi mual, muntah, diare, dan kadang nyeri abdomen. Bisa didapatkan demam dan hipoglikemia.

Penderita yang mengalami perdarahan adrenal akut akan menunjukkan hipotensi, nyeri daerah abdomen atau nyeri dada bagian bawah, anoreksia dan muntah. Kondisi ini sulit didiagnosis, namun adanya bukti-bukti yang mengarah pada perdarahan tersembunyi (Hb yang turun dengan cepat), hiperkalemia yang progresif, dan shock merupakan peringatan bagi dokter untuk mengarah pada diagnosis.

Bisa juga penderita menunjukkan gambaran klinis yang samar-samar dari insufisiensi adrenal yang kronis, antara lain kelemahan, kelelahan, berat badan turun, mual, muntah yang intermiten, nyeri abdomen, diare atau konstipasi, malaise, kramp otot, atralgia, dan hipotensi postural (tabel 8). Kecenderungan konsumsi garam, dan demam ringan juga bisa didapatkan.

Sekresi androgen adrenal terhenti, dan gambaran klinisnya lebih jelas pada wanita, yang mengeluh rontoknya bulu aksila dan pubes, kulit menjadi kering dan gatal. Gangguan psikiatrik bisa terjadi pada kasus kronis yang berlangsung lama, yang meliputi gangguan memori, depresi dan psikosis. Pengukuran *quality of life* menunjukkan gengguan baik pada adrenal insufisiensi primer maupun sekunder. Kelelahan seringkali menonjol, dan penderita mungkin didiagnosis *chronic fatique syndrome* atau anorexia nervosa.

Pada insufisiensi adrenal akibat hipopituitarism, gejala yang berkaitan dengan defisiensi hormon selain ACTH, antara lain LH/FSH (infertil, oligomenorea, amenorea, libido yang rendah) dan TSH (peningkatan berat badan dan tidak tahan hawa dingin).

Hipoglikemia pada saat puasa terjadi akibat hilangnya efek glukoneogenik dari kortisol, namun jarang dijumpai pada penderita dewasa kecuali bila penderita pecandu alkohol atau ada defisiensi *growth* hormon (GH). Hipoglikemia menjadi gejala yang sering dijumpai pada insufisiensi adrenal ada masa anak-anak.

Pemeriksaan Labratorium

Pada fase awal dari destruksi adrenal mungkin tidak dijumpai kelainan pada parameter laboratorium rutin,

Tabel 8. Gambaran Klinis dari Insufisiensi Adrenal Primer[4]

Gambaran klinis insufisiensi adrenal primer

Gambaran	**Frekuensi (%)**
Gejala	
Lemah, lelah, tak bertenaga	100
anoreksia	100
Gejala gastrointestinal	92
mual	86
muntah	75
Konstipasi	33
Nyeri abdomen	31
diare	16
Senang garam/makanan asin	16
Kepusingan postural	12
Nyeri otot atau sendi	13
tanda	
Hilang berat badan/berat badan turun	100
hiperpigmentasi	94
Hipotensi (< 110 mmHg sistolik)	88-94
Vitiligo	10-20
Kalsifikasi aurikular	5
Laboratorium	
Gangguan elektrolit	92
hiponatremia	88
hiperkalemia	64
hiperkalsemia	6
Azotemia	55
anemia	40
eosinofilia	17

namun fungsi adrenal sudah mulai menurun antara lain produksi steroid basal mungkin masih normal atau subnormal setelah stress. Stimulasi adrenal dengan ACTH akan memberikan abnormalitas.dimana terjadi sedikit peningkatan subnormal atau tidak meningkat sama sekali. Pada kondisi penyakit yang lebih berat, kadar natrium, khlorida, dan bicarbonat menurun dan kalium serum meningkat

Hiponatremia disebabkan karena hilangnya natrium lewat urin akibat defisiensi aldosteron, dan akibat pergerakan natrium ke cairan intraselular. Hilangnya sodium diekstravaskular menybabkan turunnya volume cairan ekstra selular (ECFV) dan akan menyebabkan hipotensi. Peningkatan kadar vasopressin dan angiotensin II dalam plasma ikut berperan dalam timbulnya hiponatremia dengan terganggunya klirens dari air (*free water clearance*). Hiperkalemia timbul akibat dari defisiensi aldosteron dan gangguan filtrasi glomerulus serta asidosis. Kadar basal dari kortisol dan aldosteron pada umumnya subnormal dan gagal meningkat dengan pemberian ACTH.

Hiperkalsemia ringan sampai sedang terjadi pada 10-20% penderita dengan penyebab yang belum jelas. ECG bisa menunjukkan gambaran yang tidak spesifik, dan EEG menunjukkan penurunan dan perlambatan gelombang yang menyeluruh. Pemeriksaan hematologis didapatkan anemia normositik, limfositosis relatif, dan eosinofilia

Diagnosis

Diagnosis dari insufisiensi adrenal harus ditegakkan dengan *ACTH stimulation test*, untuk menentukan kapasitas adrenal dalam memproduksi steroid.

Untuk skrining, pemeriksaan kortisol 60 menit setelah pemberian cosyntropin 250 μg IM atau IV. Kadar kortisol harus melebihi 495 nmol/L (18 μg/dL). Bila Responsnya abnormal, maka adrenal insufisensi primer atau sekunder dapat dibedakan dengan mengukur aldosteron dari sampel darah yang sama. Pada insufisiensi sekunder (tidak pada primer), maka peningkatan aldosteron adalah normal [≥ 150 pmol/L (5 ng/dL)]

Selain itu pada insufisiensi adrenal primer kadar ACTH dan peptida yang terkait (β-LPT) meningkat karena hambatan balik pada kortisol-hipotalamus-hipofisis meghilang. Sedang pada adrenal insufisiensi sekunder kadar ACTH rendah atau subnormal.(Gambar 9)

Diagnosis Banding

Diagnosis banding perlu dipikirkan karena keluhan lemah dan mudah capai adalah keluhan yang umum dijumpai. Diagnosis dini insufisiensi adrenal sulit ditegakkan, damun kombinasi dari gangguan gastrointestinal yang ringan, berat badan yang turun, anoreksia, dan peningkatan pigmentasi, bila dijumpai kumpulan gejala ini maka, wajib untuk memeriksa ACTH *stimulation test* untuk menyingkirkan adanya insufisiensi adrenal, terutama sebelum terapi steroid dimulai.

Penurunan berat badan bermanfaat untuk evaluasi apakah kelemahan dan malaise berkaitan dengan insufisiensi adrenal. Pigmentasi mungkin merupakan gambaran yang sering menyesatkan namun bila diketahui sebelumnya maka pigmentasi yang baru saja terjadi dan meningkat dengan progresif biasanya dikeluhkan oleh pasien dengan destruksi adrenal yang bertahap.

Hiperpigmentasi biasanya tidak terjadi bila destruksi adrenal terjadi dengan cepat, seperti pada *bilateral adrenal hemorrhage*. Bila hiperpigmentasi disertai dengan penyakit lain maka akan makin menyulitkan diagnosis, namun bentuk dan distribusi dari pigmentasi pada insufisiensi adrenal biasanya khas.[16] Bila ada keraguan, maka pengukuran kadar ACTH dan pengujian untuk fungsi cadangan adrenal dengan infus ACTH memberikan gambaran yang jelas.

Pengobatan Insufisiensi Adrenal[2]

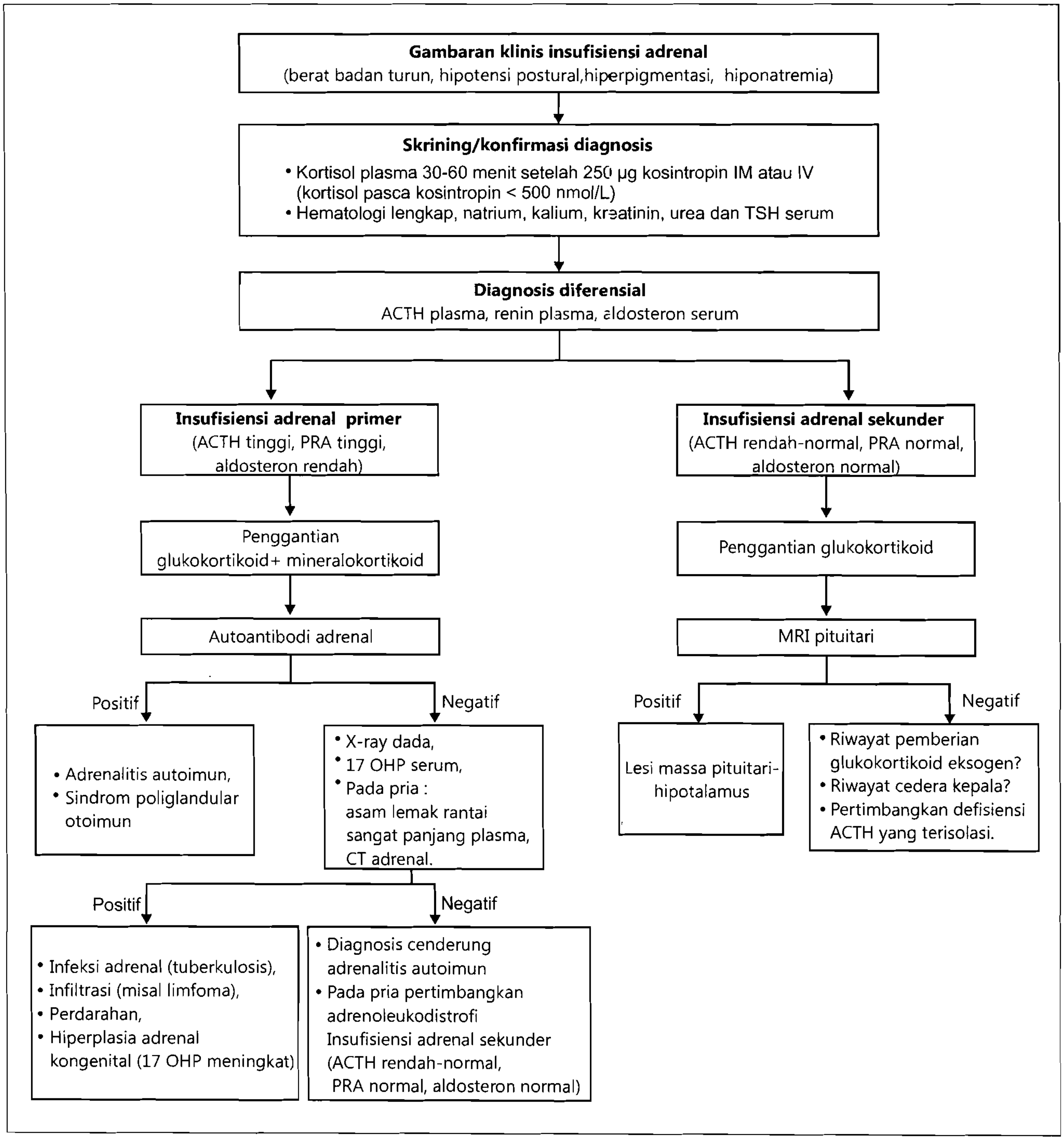
Semua penderita dengan insufisiensi adrenal harus mendapatkan terapi hormon pengganti yang spesifik. Penderita membutuhkan edukasi tentang penyakitnya. Terapi sulih hormon harus memperbaiki baik defisiensi glukokortikoid maupun mineralokortikoid. Hidrokortison (kortisol) merupakan pilihan utama dengan dosis sekitar 20-30 mg/hari.

Penderita dianjurkan untuk minum obatnya bersama-sama makan, atau boleh juga bersama sama dengan susu atau antasida, karena obat bisa meningkatkan keasaman lambung dan menyebabkan efek toksik langsung pada mukosa gaster.

Untuk merangsang ritme diurnal yang fisiologis, dua pertiga dosis diberikan pada pagi hari, dan sisa dosis diberikan pada sore hari.

Beberapa penderita mengalami insomnia, mudah tersinggung, dan gangguan mental lainnya setelah awal terapi; bila ini terjadi maka dosis harus diturunkan. Kondisi lain yang mengharuskan kita menurunkan dosis antara lain hipertensi dan diabetes melitus. Penderita obes dan penderita yang mendapatkan terapi antikonvulsan mungkin membutuhkan dosis yang lebih besar.

Pengukuran ACTH plasma atau kortisol, atau kortisol urine tidak bermanfaat untuk menentukan dosis optimal dari glukokortikoid. Karena hidrokortison tidak bisa memenuhi insufisiensi mineralokortikoid, maka biasanya diperlukan juga suplementasi mineralokortikoid. Kebutuhan ini bisa dipenuhi dengan pemberian fludrokortison 0.05-0.1 mg per hari. pasien juga harus diingatkan untuk mengkonsumsi garam (2-3 gram per hari).Kecukupan pengobatan dengan mineralokortikoid dapat dtentukan dengan pengukuran tekanan darah dan kadar elektrolis serum. Tekanan darah


Gambaran klinis insufisiensi adrenal
(berat badan turun, hipotensi postural,hiperpigmentasi, hiponatremia)
Skrining/konfirmasi diagnosis
• Kortisol plasma 30-60 menit setelah 250 µg kosintropin IM atau IV (kortisol pasca kosintropin < 500 nmol/L)
• Hematologi lengkap, natrium, kalium, kreatinin, urea dan TSH serum
Diagnosis diferensial
ACTH plasma, renin plasma, aldosteron serum
Insufisiensi adrenal primer
(ACTH tinggi, PRA tinggi, aldosteron rendah)
Insufisiensi adrenal sekunder
(ACTH rendah-normal, PRA normal, aldosteron normal)
Penggantian glukokortikoid+ mineralokortikoid
Penggantian glukokortikoid
Autoantibodi adrenal
MRI pituitari
Positif
Negatif
• Adrenalitis autoimun,
• Sindrom poliglandular otoimun
• X-ray dada,
• 17 OHP serum,
• Pada pria : asam lemak rantai sangat panjang plasma, CT adrenal.
Positif
Negatif
Lesi massa pituitari-hipotalamus
• Riwayat pemberian glukokortikoid eksogen?
• Riwayat cedera kepala?
• Pertimbangkan defisiensi ACTH yang terisolasi.
Positif
Negatif
• Infeksi adrenal (tuberkulosis),
• Infiltrasi (misal limfoma),
• Perdarahan,
• Hiperplasia adrenal kongenital (17 OHP meningkat)
• Diagnosis cenderung adrenalitis autoimun
• Pada pria pertimbangkan adrenoleukodistrofi
Insufisiensi adrenal sekunder (ACTH rendah-normal, PRA normal, aldosteron normal)

Gambar 10. Evaluasi penderita dugaan insufisiensi adrenal[16].

harus normal tanpa adanya perubahan tensi postural; kadar natrium, kalium, kreatinin dan urea nitrogen juga harus normal. Pengukuran kadar renin dalam plasma juga bermanfaat dalam titrasi dosis.

Pada penderita wanita, androgen juga akan rendah. Beberapa praktisi menganggap pemberian 25-50 mg DHEA peroral perhari dapat memperbaiki kualitas hidup dan densitas tulang.

Komplikasi dari glukokortikoid, kecuali gastritis, sangat jarang terjadi pada pengobatan insufisiensi adrenal. Komplikasi pengobatan mineralokortikoid meliputi hipokalemia, hipotensi, pembengkakan jantung, bahkan gagal jantung kongestif akibat retensi natrium. Pengukuran berat badan, kadar kalium dan tekanan darah secara periodik bermanfaat untuk monitoring. Semua penderita insufisiensi adrenal harus membawa identitas medis, dan harus diinstruksikan untuk bisa mendapatkan pemberian steroid secara parenteral secara mandiri, serta harus terdaftar sebagai pasien yang sewaktu-waktu perlu mendapatkan tindakan darurat medis

Penanganan Krisis Adrenal

Pengobatan ditujukan ada pengantian glukokortikoid dalam sirkulasi serta penggantian defisit sodium dan air.

Infus dengan glukosa 5% dalam normal saline harus segera diberikan yang kemudian segera diikuti dengan pemberian hidrokortison 100 mg iv bolus yang diikuti dengan drip infus hidrokrotison 10 mg per jam.[2]

Alternatif lain adalah dengan memberikan 100 mg bolus iv setiap 6 jam, namun hanya dengan cara pemberian drip infus yang kontinyu yang bisa mempertahankan secara konstan kadar kortisol plasma pada keadaan stress yaitu > 830 nmol/L atau > 30 µg/dL.

Pengobatan terhadap hipotensi memerlukan glukokortikoid dan koreksi dari defisit natrium dan cairan. Bila krisis diawali dengan nausea yang lama, muntah muntah dan dehidrasi, infus salin dalam jumlah yang cukup besar mungkin diperlukan pada jam jam pertama. Vasokonstriktor seperti dopamin mungkin diperlukan pada keadaan yang ekstrim. Dengan dosis steroid yang besar 100-200 mg hidrokortison, maka penderita akan mendapatkan efek mineralokortikoid yang maksimal, dan suplemetasi mineralokortikoid tidak diperlukan lagi[2]. Perbaikan klinis terutama tekanan darah akan segera terlihat pada 4-6 jam pertama.

Setelah 24 jam pertama dosis hidrokortison diturunkan menjadi 50 mg intramuskular tiap 6 jam, kemudian berikutnya diberikan peroral 40 mg pada pagi hari dan 20 mg pada jam 18.00. Yang segera diturunkan menjadi 20 mg pada saat bangun pagi dan 10 mg pada jam 18.00.[4]

Beberapa kendala terapi

Pada keadaan sakit, terutama demam, dosis hidrokortison harus dinaikkan dua kali lipat.

Pada keadaan sakit berat dosis harus ditingkatkan menjadi 75-150 mg/hari. Bila pemberian peroral tidak memungkinkan maka diberikan secara parenteral.

Demikian juga pada keadaan sebelum operasi, atau cabut gigi, maka tambahan dosis glukokortikoid harus diberikan. Bila pasien berolah raga cukup berat yang disertai dengan berkeringat yang cukup banyak, atau dalam kondisi cuaca yang panas yang menyebabkan berkeringat banyak, atau dalam keadaan diare, pasien diingatkan untuk meningkatkan dosis fludrokortison dan menambah garam dalam diitnya.

Cara yang mudah adalah dengan mengkonsumsi kaldu daging sapi atau daging ayam 250 cc per hari yang mengandung 35 mmol natrium. Untuk penderita insufisiensi adrenal yang akan menjalani operasi besar maka ada protokol pemberian kortisol sesuai dengan tabel 9.

Protokol pemberian pada hari pembedahan ini ditujukan untuk meniru produksi kortisol pada orang normal yang sedang mengalami stres berat yang berkepanjangan yaitu sekitar 10 mg/jam, atau 250-300 mg perhari.

Setelah itu bila pasien membaik dan tidak panas dosis hidrokortison diturunkan 20-35% perhari. Pemberian mineralokortikoid tidak diperlukan bila kita memberikan hidrokortison dengan dosis >100mg per hari karena ada efek mineralokortikoid dari hidrokortison pada dosis besar.[2]

Tabel 9. Protokol Pemberian Kortisol Penderita Insufisiensi Adrenal yang Mengalami Pemberdahan[2].

	Pemberian Infus Hidrokortison Kontinyu, mg/jam	Hidrokortison Oral		Fluodrokortison Oral
		8 pagi	4 sore	
Terapi harian rutin		20	10	0,1
Hari sebelum operasi		20	10	0,1
Hari setelah operasi	10			
Hari ke-1	5-7,5			
Hari ke-2	2,5-5			
Hari ke-3	2,5-5 or	40	20	0,1
Hari ke-4	2,5-5 or	40	20	0,1
Hari ke-5		40	20	0,1
Hari ke-6		20	20	0,1
Hari ke-7		20	10	0,1

*semua dosis steroid diberikan dalam miligram. Alternatif lain adalah pemberian hidrokortison 100 mg sebagai injeksi bolus IV tiap 8 jam di hari operasi/pembedahan.

REFERENSI

1. Carroll TB, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoid and Adrenal Androgens. In Gardner DG and Shoback D (Eds). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th Edition. McGraw-Hill Companies, Inc 2011.285-327
2. Williams G, Dluhy RG. Disorders of Adrenal Cortex. In.Jameson JL, (Ed). Harisson's Endocrinology. 2nd Edition. McGraw-Hill Companies, Inc 2010. 99-32
3. Patricia E. Molina. Adrenal Gland. In Raff H, Levitzky M (Eds). Medical Physiology. Edition. McGraw-Hill Companies, Inc 2011. 655-669
4. Stewart PM, Krone NP. The Adrenal Cortex. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (Eds). William's Textbook of Endocrinology. 12nd Edition. Elsevier Inc Philadelphia 2011.479-544
5. Meikle AW, Weed JA, Tyler FH. Kinetics and interconversion of prednisolone and prednisone studied with new radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:717-721.
6. Luton JP, Thieblot P, Valcke JC, et al. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.*1977;45:488-495.
7. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, et al. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:447-453.
8. Ferguson JK, Donald RA, Weston TS, et al. Skin thickness in patients with acromegaly and Cushing's syndrome and Response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;18:347-35
9. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2664-2672.
10. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescriptionis associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141:764-770.
11. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the kortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2384-2392
12. Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, et al. The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a comparison. *Ann Intern Med.* 1994;121:318-327
13. Assie G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:172-179.
14. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454-2462
15. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:115-122.
16. Arit W. Disorders of Adrenal Cortex. In. Longo Dl, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J (Eds). Harrison>s Principles of Internal Medicine 18th Edition.. McGraw-Hill Companies, Inc 2012; 2940-2961.

327

GANGGUAN PERTUMBUHAN

Syafril Syahbuddin

PENDAHULUAN

Pertumbuhan seseorang menggambarkan kualitas kesehatan fisik, mental dan lingkungan psikososialnya. Dua macam pengukuran yang penting dalam menilai pertumbuhan adalah Tinggi Badan (TB) dan Berat Badan (BB). Data dari pemeriksaan serial TB dan BB tergambar pada grafik Tumbuh Kembang (*Growth Chart*) yang memungkinkan penilaian kecepatan pertumbuhan (growth velocity = GV). Disamping itu, untuk menilai pertumbuhan tulang diperiksa umur tulang (*bone age* = BA) secara radiologik dan untuk perkembangan mental diperiksa umur mental (*mental age* = MA). Secara keseluruhan, secara periodik di bandingkan umur tinggi (*height age* = HA) dengan BA, MA dan umur kronologis (*chronological age* = CA).

Pertumbuhan dipengaruhi oleh faktor intrinsik (genetik) dan ekstrinsik (nutrisi, oksigen, hormon-hormon, faktor-faktor pertumbuhan, psikososial dan berbagai penyakit kronik). Gangguan pertumbuhan dapat menyebabkan perawakan pendek (*short stature*) ataupun perawakan jangkung (*tall stature*).

Dalam praktek sehari-hari, pada umumnya pasien-pasien gangguan pertumbuhan datang dengan keluhan perawakan pendek. Hal ini antara lain disebabkan oleh karena masyarakat lebih memberikan aspresiasi kepada perawakan jangkung, sebaliknya lebih kawatir akan perawakan pendek. Oleh karena itu pada tulisan ini dikemukakan sekitar masalah perawakan pendek.

PERAWAKAN PENDEK

Dikatakan perawakan pendek apabila TB lebih dari 2 SD di bawah TB rerata orang-orang yang sama usia dan jenis kelaminnya. Perawakan pendek dapat terjadi oleh sebab-sebab endokrin ataupun sebab-sebab non endokrin.

PERAWAKAN PENDEK OLEH PENYEBAB ENDOKRIN

Defisiensi GH

Secara etiopatogenetis, defisiensi GH dapat terjadi akibat gangguan terhadap poros hipotalamus-pituitari -GH-IGF-1. Defisiensi GH idiopatik terjadi akibat defisiensi *GH Releasing Hormone* (GHRH). Pada tumor pituitari dan agenesis pituitari tidak terdapat produksi GH. Defek/mutasi atau tidak adanya gen-gen tertentu dapat menyebabkan defisiensi GH.

Defisiensi GH kongenital. Pasienbiasanya pendek, gemuk, muka dan suara imatur, pematangan tulang terlambat, lipolisis berkurang, terdapat peningkatan kolesterol total/ LDL dan hipoglikemiaa. Apabila disertai defisiensi ACTH, gejala hipoglikemiaa lebih menonjol, apabila disertai defisiensi TSH akan terdapat gejala-gejala hipotiroidisme. Biasanya IQ normal, kecuali apabila telah sering mengalami serangan hipoglikemiaa berat.

Defisiensi GH didapat. Biasanya keadaan ini bermula pada penghujung masa kanak-kanak atau pada masa pubertas, tersering akibat tumor-tumor pada hipotalamus-pituitari, sehingga sering disertai defisiensi hormon-hormon tropik lainnya (gonadotropin, TSH, dll) bahkan dapat disertai defisiensi hormon pituitari posterior. Tumor-tumor tersebut antara lain adalah kraniofaringioma, germinoma, glioma, histiositoma. Iradiasi kronis terhadap hipotalamo-hipofisis juga dapat menyebabkan defisiensi GH.

Lain-lain. Termasuk kelompok ini adalah sindrom Laron dan suku Pygmi (Afrika). Pada sindrom Laron, sudah terlihat perawakan sejak dari lahir oleh karena tidak adanya Respons terhadap GH. Keadaan ini merupakan defek reseptor/post reseptor GH yang diturunkan secara autosom resesif. Akibatnya, terjadi peningkatan GH serum, sebaliknya IGF-I hampir tidak ada. Pada Pygmi, GH serum normal, IGF-I menurun dan IGF-II normal.

Diagnosis defisiensi GH ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium. Prinsip pemeriksaan diagnostik secara laboratorium adalah kurangnya Respons sekresi GH terhadap stimulus provokatif (latihan jasmani, insulin, dll) serta rendahnya kadar IGF-I dan IGFBP-3. Pemeriksaan yang banyak dilakukan adalah pemeriksaan kadar GH pada keadaan hipoglikemiaa setelah pemberian insulin.

Pengobatan perawakan pendek oleh karena defisiensi GH pada umumnya dengan suntikan GH rekombinan satu kali dalam seminggu atau preparat depot satu kali dalam 2 – 4 minggu. Biasanya terlihat hasil pertambahan TB paling besar dalam tahun pertama setelah suntikan. Makin dini terapi diberikan akan makin besar kemungkinan tercapai tinggi akhir yang normal. Untuk menilai keberhasilan pengobatan perlu dilakukan monitoring terhadap kecepatan pertumbuhan, umur tulang, IGF-I, IGFBP-3 dan fosfatase alkali. Pengobatan psikologis diperlukan pada pasien-pasien dengan masalah-masalah emosi dan personaliti.

Perawakan Pendek Psikososial

Dalam hal ini defisiensi GH adalah bersifat fungsional yang berhubungan dengan kelainan psikiatris anak, akibat kerusakan interaksi secara kronis dengan keluarga/orang tuanya. Secara klinis terlihat pertumbuhan yang kurang, perut buncit dan imatur. Keadaan ini dapat disembuhkan (reversibel) dengan mengeluarkan pasien dari lingkungan keluarganya dan terapi keluarga, sehingga tidak dianjurkan pengobatan dengan GH.

Hipotiroidisme

Defisiensi hormon tiroid yang mulai sebelum atau saat lahir mengakibatkan keterlambatan perkembangan yang berat. Apabila terjadinya setelah lahir, mengakibatkan terlambatnya kecepatan pertumbuhan dan perkembangan tulang.

Hipotiroidisme yang didapat setelah lahir menyebabkan kegagalan pertumbuhan yang ditandai oleh kurangnya kecepatan pertumbuhan, perawakan pendek, kurangnya BA, rasio atas/bawah (*uper/lower ratio*) lebih besar, apatis, gerakan lambat, konstipasi, bradikardi, wajah dan rambut kasar, suara serak dan terlambatnya perkembangan pubertas.

Diagnosis hipotiroidisme kongenital, dipastikan dari hasil pemeriksaan TSH dalam darah dari tumit/umbilikus yang lebih besar dari 25 mU/l. Untuk anak yang lebih besar diagnosis ditegakkan dari rendahnya FT4 dan tingginya TSH serum.

Pengobatan untuk bayi adalah dengan levo-tiroksin 10- 15 ug/kgBB/hari, untuk anak yang lebih besar 2-3 ug/kgBB/hari sampai tercapai kadar TSH serum normal.

Sindrom *Cushing*

Peningkatan kadar glukokortikoid darah akan menyebabkan gangguan pertumbuhan. Penyebabnya dapat oleh penyakit *Cushing* (adenoma hipofisis yang mengeluarkan banyak ACTH), adenoma adrenal otonom, karsinoma adrenal dan terapi dengan hormon glukokortikoid (eksogen). Glukokortikoid yang berlebihan dapat menekan sekresi GH, menekan pembentukan tulang, menekan retensi nitrogen dan menekan pembentukan kolagen.

Diagnosis sindroma *Cushing* ditegakkan dengan pemeriksaan supresi kortisol darah oleh deksametason dan pemeriksaan kortisol bebas (*free cortisol*) dalam urin. Pemeriksaan MRI pituitari dapat menemukan kelainan anatomik setempat. Pengobatan ditujukan terhadap penyebabnya termasuk menghentikan terapi kortikosteroid dan operasi.

Pseudohipoparatirodisme

Keadaan perawakan pendek ini disebabkan oleh kelainan genetik dimana terdapat peningkatan hormon paratiroid (PTH) dan fosfat, penurunan kalsium darah, disertai tidak adanya Respons terhadap PTH eksogen. Pengobatan adalah dengan pemberian vitamin D/kalsitriol dosis tinggi disamping kalsium dan obat pengikat fosfat.

Gangguan Metabolisme Vitamin D

Rakhitis yang disebabkan defisiensi vitamin D menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perawakan pendek.

Penyebabnya berupa defisiensi vitamin D (kurangnya asupan vitamin D, malabsorpsi lemak, kurang terpapar sinar matahari, antikonvulsan, penyakit hati/ginjal) dan dapat berupa rakhitis yang tergantung pada vitamin D secara herediter.

Gambaran klinis dapat berupa *sabershin* (kaki pedang), *rachitic rossary* (tasbih rakhitis), hipokalsemia, hipofosfatemia dan peninggian fosfatase alkali. Pada x-foto tulang terlihat gambaran khas.

Pengobatan yang efektif dengan vitamin D dan fosfat dapat memperbaiki pertumbuhan.

PERAWAKAN PENDEK OLEH SEBAB-SEBAB NON-ENDOKRIN

Termasuk dalam kelompok ini adalah sebagai berikut :

Perawakan Pendek Konstitusional

Keadaan pertumbuhan dan adolesen yang terlambat secara konstusional ini hanya merupakan variasi dari pertumbuhan normal. Dalam hal ini terjadi perlambatan mulainya pubertas, umur tulang BA tertinggal dari umur kronologis. Namun tinggi akhir tidak berkurang oleh karena waktu berhentinya pertumbuhan tulang juga tertunda. Biasanya terdapat anggota keluarga dengan pola pertumbuhan yang serupa. Pada pemeriksaan lengkap tidak ditemukan penyebab lainnya. Oleh karena itu tidak diperlukan pengobatan khusus. Yang penting adalah menjelaskan dan meyakinkan kepada pasien dan keluarganya bahwa keadaan ini adalah normal dan prognosisnya baik.

Perawakan Pendek Genetik

Keadaan ini bersifat familial tanpa keterlambatan pertumbuhan dan dan BA. TB setelah dewasa tergantung pada rerata TB kedua orang tuanya.

Retardasi Pertumbuhan Intrauterin

Sekitar 30% bayi lahir dengan prematuritas dan retardasi pertumbuhan intrauterin, tidak dapat mengejar ketinggalan pertumbuhannya setelah 1-2 tahun lahir, akhirnya tidak mencapai tinggi dewasa yang normal. Penyebabnya, banyak sekali, antaralain genetik (kecebolan Russel-Silver), toksoplasma gondi, virus rubela, sitomegalo virus, herpes, HIV, kokain, alkohol, fenetoin.

Oleh karena pemberian GH memberikan peningkatan kecepatan pertumbuhan, obat ini di rekomendasikan untuk pengobatan retardasi pertumbuhan intrauterin.

Sindrom-sindrom Perawakan Pendek

Termasuk dalam kelompok ini adalah sindrom Turner, sindrom Noonan (Pseudo Turner), sindrom Prader-Willi, sindrom Lawrence-Moon, Sindrom Biedl-Bardet, gangguan kromosom autosom dan displasia skeletal.

Sindrom Turner yang merupakan disgenesis gonad pada wanita, secara kariotip adalah 45,X. Perawakan pendek selalu ditemukan, disamping mikrognatia, lipatan epikantus, telinga letak rendah, mulut ikan, ptosis, leher pendek *webbed neck*, dada perisai dan lain-lain. Pengobatan dengan GH cukup memberikan hasil.

Salah satu bentuk tersering dari displasia skeletal adalah akondroplasia. Kelainan ini diturunkan secara dominan autosom. Pasien biasanya sangat pendek oleh karena ekstremitas pendek, kepala relatif besar, dahi menonjol, hidung pesek, lain-lainnya normal, termasuk intraligensia. Pengobatan pembedahan tulang dapat menambah TB, sedangkan pemberian GH tidak dianjurkan.

Penyakit-penyakit Kronis

Perawakan pendek dapat disebabkan oleh penyakit celiac, enteritis regionalis, penyakit Crohn, cystic fibrosis, kanker, talasemia, artritis rematoid, gagal ginjal kronis, *renal tubular acidosis* dan lain-lain. Pada umumnya gangguan pertumbuhan terjadi akibat malnutrisi yang diakibatkan penyakit-penyakit kronis tersebut.

Pengobatan yang berhasil terhadap penyakit dasarnya. dapat memperbaiki ketinggalan dalam TB.

PENDEKATAN DIAGNOSTIK PERAWAKAN PENDEK

Pada umumnya dari pemeriksaan dan gejala klinis yang didapat sudah dapat ditetapkan apakah perawakan pendek tersebut patologis dan memerlukan pemeriksaan yang cukup lengkap dan mahal untuk kemudian diberikan pengobatan sedini mungkin terhadap penyebabnya. Dengan demikian, ternyata banyak kasus yang tidak memerlukan pemeriksaan-pemeriksaan yang mahal dan melelahkan.

Dari anamnesis dicari informasi mengenai keadaan intrauterin, keterpaparan terhadap toksin, berat badan lehir rendah, trauma lahir, perkembangan fisik dan mental, gejala-gejala penyakit sistemik, diet, TB orang tua/ keluarga, umur pubertas, faktor psikososial keluarga dan hubungan anak -orang tua.

Data yang perlu didapat dari pemeriksaan jasmani adalah TB, BB, ukuran baju/sepatu, perbandingan TB dan kecepatan pertumbuhan dengan teman sebaya/sekelas, penyesuaian dengan tinggi rata-rata orang tua. Status gizi, *span* (perbandingan rentang lengan dengan tinggi badan), lingkaran kepala, ratio U/L, gejala-gejala/sindrom penyakit dan gejala-gejala neurologik.

Dari pemeriksaan laboratorium dicari kelainan darah dan urine rutin dan kimia darah (anemia, peningkatan laju endapan darah, gangguan faal hati/ginjal, intoleransi glukosa, asidosis, kelainan kalsium, karoten serum, penyakit jaringan ikat, malabsorpsi, T4 dan TSH, IGF-I dan IGFBP-3, gonadotropin, PRL, hormon sex-steroid, kortisol, antibodi tiroid, test provokatif untuk GH, pemeriksaan kariotip, *CT-Scan*/MRI untuk hipotalamus/hipofisis, pemeriksaan *x-ray* untuk BA, nutrisi dan fungsi psikologis.

REFERENSI

Attanasio AF, Howell S, Bates PC et al. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH deficient (GHD) patients after childhood GH treatment : a comparison with adult onset GHD patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 : 3368-3372.

Chiesa A, de Pependick LG, Keselman A et al. Final height in long-term primary hypothyroidism in children. J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11: 51.

GH Research Society. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence : summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 3990.

Grimberg A, Kutikov JK, Cucchiara AJ. Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth J Pediatr 2005;146 : 212.

Hall D. Growth monitoring. Arch Dis Child 2000;82 ; 10 – 15.

Lai HC, Fitasimmons SC, Allen DB et al. Risk of persistence growth impairment after alternate day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2000; 342 : 851.

Leschek EW, Rose SR, Yanowsky JA et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children

with idiopathic short stature. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 : 3140 - 3148.

Melmed S, Jameson JL. Disorder of the anterior pituitary and hypothalamus. In Kasper DL et al eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed, New York, Singapore: Mc Graw-Hill; 2005.p. 208890-,

Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth, In Wilson JD et al. eds, Williams Textbook of Endocrinology, 10 th ed, Saunders, 2002.

Saenger P. Groth-promoting strategies in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84 : 4345.

Saggese G, Federico G, Barsanti S, Fiore L. The effect of administering gonadotropin releasing hormone agonist with recombinant - human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH deficiency: result from a controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86; 1900.

Styne D. Growth. In Greenspan FS, Gardner DC, eds. Basic & Clinical Endocrinology, 7th ed. New york, Singapore: Mc Graw Hill; 2004.p.176214-.

Van Wijk JJ, Smith EP. Insulin-like growth factors and skeletal growth: Possibilities for therapeutic intervention. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 : 4349.

Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB Jr et al. Growth Hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. J Pediatr 2005; 146 : 45 - 53.

328

NEOPLASMA ENDOKRIN MULTIPEL

Ketut Suastika

PENDAHULUAN

Neoplasia endokrin multiple [*multiple endocrine neoplasia* (MEN)] merupakan sindrom herediter dari neoplasia endokrin jinak dan ganas, yang ditemukan pada dua atau lebih jaringan hormonal yang berbeda. Pada era modern ini, ada beberapa orang yang berjasa terkait penyakit ini. *Wermer* adalah orang yang pertama kali mengusulkan istilah adenomatosis endokrin multipel, yang menjelaskan suatu sindrom tumor yang melibatkan kelenjar hipofisis, sel pulau pankreas, dan kelenjar paratiroid. *Sipple* menjelaskan suatu sindrom karsinoma tiroid dan feokromositoma. *Schimke* mencatat suatu subkelompok dari sindrom Sipple dengan manifestasi neurofibromatosis dan kelainan genetik lainnya. Sindrom Zollinger-Ellison, yang awalnya dikira sesuatu yang terpisah, kini dianggap merupakan varian dari MEN.[1]

Ada dua tipe sindrom MEN utama, yaitu: MEN1 dan MEN2. Ditemukan persamaan ciri dari MEN1 dan MEN2. Pertama, tumor terutama berasal dari sel yang mampu menyekresi satu atau lebih hormon peptida atau amina kecil. Kedua, tumor pada MEN1 dan MEN2 sering jinak dengan gejala klinis utama disebabkan oleh hipersekresi hormon. Ketiga, transformasi ganas dari tipe sel tertentu juga merupakan komponendari masing-masing sindrom. Keempat, seperti halnya banyak tumor herediter, beberapa tumor pada MEN1 dan MEN2 terjadi relatif lebih dini dan beberapa dengan multiplisitas; multiplisitas yang dimaksud disini adalah fokus multipel di dalam suatu jaringan dan sebagai tumor dalam jaringan multipel. Terakhir, kedua sindrom ini mempunyai pola penurunan autosomal dominan.[2,3]

EPIDEMIOLOGI

Sindrom MEN merupakan penyakit yang jarang. Prevalensinya diperkirakan sekitar 0,2 sampai 2,0 per 100.000 penduduk untuk MEN1 dan 2,0 sampai 10 per 100.000 penduduk untuk MEN2. Sedangkan insidennya diperkirakan sekitar 2 sampai 20 per 100.000 penduduk untuk MEN1 dan 1 sampai 10 per 100.000 penduduk untuk MEN2. Awalnya, kasus ini sering ditemukan pada penduduk keturunan Eropa Utara, dengan berjalannya waktu kemudian kasus ini juga dilaporkan dari Eropa Selatan dan Timur, Asia, dan yang lebih jarang dari Afrika dan Amerika Selatan.[4]

KLASIFIKASI

Ada dua tipe sindrom MEN utama, yaitu: MEN1 dan MEN2.

1. MEN1 terdiri dari dua atau lebih tumor yang berasal dari hipofisis, enteropankreatik, dan paratiroid. MEN1 merupakan sindrom tumor yang paling heterogen, menyebabkan tumor diantara 25 jaringan endokrin utama (tabel 1).[2,4]
2. MEN2 merupakan kombinasi karsinoma tiroid meduler (KTM), feokromositoma, dan tumor paratiroid. Terdapat tiga varian dari MEN2, yaitu: MEN2A, penderita mempunyai fenotipe normal; MEN2B, penderita mempunyai fenotipe berbeda (*vide infra*) dengan ganglioneuroma oral, marfanoid habitus, saraf kornea prominen, dan umumnya tidak ada penyakit paratiroid; dan KTM familial (KTMF) yaitu kelainan familial dimana penderita hanya mempunyai KTM.Ketiga variasi MEN2 berbeda dalam hal insiden, genetik, awitan (*onset*)usia, kaitan dengan penyakit lain, agresivitas KTM dan prognosis (tabel 1).[4,5]
   - MEN2A. Ditandai oleh KTM dan kombinasi dengan feokromositoma dan tumor multiple kelenjar paratiroid. Tipe ini merupakan bentuk yang paling sering ditemukan dari seluruh sindrom MEN (55% dari seluruh kasus). Umumnya, KTM merupakan

Tabel 1. Organ yang Terlibat dan Perkiraan Persentase Tumor pada MEN

Organ yang terlibat	Perkiraan penetrasi tumor
MEN1	
Paratiroid	90%
Enteropankreatik	30%-75%
Berfungsi (*functioning*)	
Gastrin[a]	40%-50%
Insulin[a]	10%-29%
Glukagon[a]	1%
Tidak berfungsi (*nonfunctioning*)	
Polipeptida pankreatik	17%-20%
Glukagon	2%-8%
Polipeptida intestinal vasoaktif	2%
Somatostatin	2%
Lain-lain: kalsitonin, serotonin, kromatogranin, neurotensin, hormon pertumbuhan	
Foregut carcinoid (nonfunctional)	16%
Timik[a]	2%
Bronkial[a]	2%-8%
Gastric enterochromoffin-like[a]	7%-10%
Pituitari anterior	18%-47%
Prolaktin	20%-30%, 60%
Hormon pertumbuhan dan prolactin	5%
Hormon pertumbuhan	5%
Adrenokortikotropik	2%
Tirotropin	1%
Nonfungsional	5%-10%
Tiroid	12%
Korteks adrenal	16%-40%
Tumor Nonendokrin	
Lipoma	30%
Angiofibroma fasial	88%
Kolagenoma	72%
Leiomioma	10%
MEN2A	
Karsinoma tiroid meduler[a]	100%
Feokromositoma[a]	19%-50%
Paratiroid	15%-30%
Amiloidosis lichen kutaneus	Jarang
Penyakit Hirschsprung	Jarang
MEN2B	
Karsinoma tiroid meduler[a]	100%
Feokromositoma[a]	25%
Paratiroid	Jarang
Fenotipe ganglioneuroma	100%
KTMF	
Karsinoma tiroid meduler[a]	7%

[a] Tumor dengan potensi keganasan. Sizemore GW. Evidence-Based Endocrinology (Camacho PM et al. Eds). 200?

manifestasi pertama dari MEN2A dan terjadi antara umur 5-25 tahun. Ada beberapa varian MEN2A yang jarang, misalnya MEN2A dengan amiloidosis lichen kutaneus dan KTMF (atau MEN2A) dengan penyakit Hirschsprung.[5]

- MEN2B. Merupakan bentuk paling agresif dari MEN2, dengan frekuensi 5-10% dari seluruh kasus. Sindrom ini terdiri dari KTM, feokromositoma, ganglioneuromatosis, dan habitus marfanoid. Penderita dengan MEN2B secara khas mempunyai awitan penyakit pada tahun pertama kehidupan dan bentuk KTM yang lebih agresif dengan angka morbiditas dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan penderita dengan MEN2A. Mereka umumnya tidak mempunyai riwayat keluarga oleh karena penyakit ini merupakan mutasi baru (*de novo*).[5]
- KTMF. Merupakan varian yang paling ringan dari MEN2. Beberapa tahun belakangan ini makin sering didiagnosis (35-40% dari seluruh kasus). KTM pada KTMF lebih jinak dibandingkan pada MEN2A dan MEN2B, dan dia mempunyai awitan lambat atau tidak manifestasi secara klinis. Prognosis KTMF adalah relatif baik. Riwayat keluarga sering tidak memadai untuk mendiagnosis; biasanya memerlukan pemeriksaan genetik dan biokimia. Kedua jenis kelamin mempunyai kesempatan yang sama untuk mendapatkan penyakit ini.[5]

ETIOLOGI

Kedua sindrom MEN merupakan penyakit yang diturunkan secara autosomal dominan. MEN1 berasal dari mutasi gen pada kromosom 11q13. Gen ini menyandi 613 asam amino protein intranuklear yang disebut "menin", suatu supresor tumor. Sekitar 80% penderita MEN1 mempunyai satu atau lebih dari 320 mutasi kodon *germline* yang menyebabkan tidak aktifnya atau hilangnya supresi tumor. Jika terjadi hilangnya *allele* supresor kedua, tumor akan mulai berkembang secara konsisten dengan model mutasi *Knudson and Strong "two-hit"*. Tidak ditemukan hubungan antara genotipe-fenotipe pada MEN1.[3,4,6]

Pada MEN2, paling tidak ada mutasi kodon, *missense* 12 *germline* dari proto-onkogen *rearranged during transfection* (RET) pada kromosom 10q11.2. Lebih dari 95% kasus MEN2 ditemukan mempunyai mutasi di atas. Aktivasi gen yang menyandi reseptor kinase tirosin ini akan menyebabkan pertumbuhan dan diferensiasi sel, dan awal terjadinya tumor. Pertama, terjadinya mutasi germinal akan meningkatkan kerentanan menuju tranformasi keganasan; kedua, terjadi mutasi somatik yang mengubah sel mutan menjadi sel tumor. Pada MEN2 ditemukan hubungan yang kuat antara genotipe-fenotipe.[4,5,7]

Secara singkat dapat dikatakan bahwa MEN1 disebabkan oleh hilangnya fungsi atau inaktivasi gen supresor tumor, sedangkan MEN2 disebabkan oleh karena bertambahnya fungsi atau aktivasi dari proto-onkogen.

Tabel 2. Genetik MEN1 dan MEN2

	MEN1	MEN2
Insiden	2-20 per 100.000	1-10 per 100.000
Penurunan	Autosomal dominan	Autosomal dominan
Gen	Gen MEN1	Gen RET
Lokasi	Kromosom 11 (11q13)	Kromosom 10 (10q11.2)
Fungsi	Gen supresor tumor	Proto-onkogen
Tipe mutasi pada tumor	Inaktivasi	Aktivasi
Produk gen	Menin, suatu protein nuklear	RET, suatu protein terkait kinase tirosin transmembran

El-Kholy LR. The Washington Manual. Endocrinology Subspecialty Consult (Henderson KE et al. Eds.), 2005.

Tidak ditemukan tumpang tindih keberadaan antara MEN1 dan MEN2. Namun demikian, ada laporan pada satu keluarga dimana ditemukan kedua sindrom tersebut secara bersamaan dan mutasi gen MEN1 dan MEN2, yang keduanya diturunkan dari masing-masing sisi keluarga. Perbandingan kelainan genetik dari MEN1 dan MEN2 dapat dilihat pada tabel 2.[7]

GAMBARAN KLINIS

MEN1

Gambaran klinis MEN1 sangat bervariasi, namun demikiangambaran yang paling sering ditemukan adalah tumor paratiroid, enteropankreatik, dan hipofisis. Sindrom ini umumnya muncul setelah dekade petama, dengan sebagian besar keluhan tejadi pada dekade ketiga (pada perempuan) dan keempat (pada laki-laki). Disamping itu, pada MEN1 juga dapat ditemukan tumor-tumor yang bukan menghasilkan hormon, seperti angiofibroma fasial (85%), kolagenoma trunkal (70%), lipoma (30%), meningioma (5%), esophagus Barrett (5%), leiomioma uterus pada peremuan (30%) dan esophagus (5%), dan ependinoma (1%).[1,4,7]

Tumor Paratiroid

Hiperparatiroidisme merupakan kelainan endokrin yang paling sering ditemukan pada penderita dengan MEN1. Penyakit ini terjadi hampir 100% pada penderita dengan umur 50 tahun. Manifestasi pertama umumnya mulai terjadi pada umur sekitar 20-25 tahun. Walaupun umumnya asimtomatik, gejala hiperparatiroidisme mungkin ditemukan termasuk osteopenia pada sekitar 40% kasus. Karenanya, densitas mineral tulanghendaknya diperiksa untuk mendiagnosis dan menindak-lanjuti penderita. Oleh karena hiperparatiroidisme disebabkan oleh hiperplasia seluruh 4 kelenjar, maka pengobatan dengan paratiroidektomi dengan cara mengangkat 3,5 kelenjar paratiroid, atau mengangkat seluruhnya kemudian dilakukan reimplantasi satu kelenjar.[1,4,7]

Tumor Enteropankreatik

Tumor enteropankreatik merupakan tumor tersering kedua yang ditemukan, dengan perkiraan prevalensinya sekitar 40-75% dari individu yang mempunyai MEN1. Mereka bisa fungsional atau nonfungsional. Gejala kelebihan hormon biasanya terjadi pada usia 40 tahun, walaupun demikian pada penderita tumor asimtomatik dengan pemeriksaan biokimia dan radiologi dapat dideteksi lebih dini. Umumnya multisentrik dan ditemukan pada submukosa antrum gaster, pankreas, dan duodenum. Sebagian besar menyekresi satu hormon dengan sindrom klinik khas, namun kadang-kadang menyekresi banyak hormon. Kromogranin A dan polipeptida pankreatik merupakan hormon lain yang disekresikan oleh tumor ini dan menghasilkan kadar yang mencukupi untuk digunakan sebagai petanda untuk tumor enteropankreatik.[1,4,7]

a. Gastrinoma

Gastrinoma merupakan tumor enteropankreatik yang paling sering ditemukan, sekitar 40% dari penderita MEN1. Terdiagonsisnya gastrinoma hendaknya menjadi tanda kecurigaan adanya MEN1, karena 25-30% dari seluruh gastrinoma merupakan MEN1. Tumor ini menyebabkan hipergastrinemia dengan peningkatan pengeluaran asam lambung (sindrom Zollinger-Ellison). Tumor ini biasanya multisentrik dan mempunyai potensi menjadi ganas. Sebesar 50% gastrinoma pada MEN1 telah menyebar atau metastasis sebelum diagnosis ditegakkan, walaupun tumor metastatik pada MEN1 biasanya kurang agresif dibandingkan dengan tumor gastrinoma sporadik. Tempatnya sering di duodenum dan mungkin terkait dengan tumor pankreas. Penderita mungkin menunjukkan penyakit ulkus pektik, dimana biasanya terkendali baik dengan obat penghambat pompa proton.[1,4,7]

b. Insulinoma

Tumor ini merupakan tumor enteropankreatik kedua yang paling sering ditemukan, dimana terjadi sekitar 10% dari penderita MEN1. Sebagian besar tumor insulinoma timbul secara spontan sebab kurang dari 5% penderita insulinoma mempunyai sindrom MEN1. Penderita menunjukkan gejala hipoglikemia. Tumor ini biasanya terlalu kecil untuk bisa terdeteksi dengan *computed tomography* (CT) *scan* atau *magnetic resonance imaging* (MRI), namun demikian ultrasonogram intraoperatif biasanya dapat mengidentifikasi tumor di dalam pankreas.[1,4,7]

Tumor Hipofisis

Adenoma hipofisis anterior sering ditemukan pada penderita MEN1, dengan prevalensi bervariasi antara 18% (temuan klinis) dan 94% (hasil autopsi) dan menunjukkan keluhan pada 4% kasus. Spektrum patologisnya bervariasi dari hiperplasia, adenoma sampai kanker (jarang). Dua-pertiga adalah mikroadenoma, biasanya fungsional dan umumnya menyekresi prolaktin. Yang lebih jarang, tumor ini dapat menyekresi hormon lain: ACTH yang menyebabkan penyakit Cushing atau hormon pertumbuhan yang menyebabkan akromegali. Diagnosis dan pengelolaannya sama dengan adenoma hipofisis sporadik.[1,4,7]

Tumor Lainnya

a. **Lesi kortikal adrenal**
   Ditemukan pada 20-40% kasus, bisa fungsional atau nonfungsional. Hiperkortisolisme bisa sekunder akibat adenoma hipofisis, adenoma adrenal, atau sekresi ACTH ektopik dari karsinoid. Hiperaldosteronemia dari adenoma adrenal juga bisa ditemukan.[1,4,7]
b. **Tumor karsinoid**
   Ditemukan pada 15% kasus. Semua tumor karsinoid pada MEN1 berasal dari *embryonic foregut*. Karsinoid timus terlihat terutama pada laki-laki, dapat asimtomatik sampai stadium lanjut, dan cenderung menjadi lebih agresif dibandingkan tumor sporadik. Karsinoid bronkial ditemukan terutama pada perempuan. Karsinoid sel seperti-enterokromafin gastrik terutama ditemukan sebagai tumor insidental pada saat endoskopi lambung untuk gastrinoma pada MEN1.[1,4,7]

MEN2

Karsinoma Tiroid Meduler

KTM merupakan manifestasi MEN2 yang paling sering dan merupakan penyebab morbiditas utama. Terjadi pada sekitar 90-100% kasus dan didahului oleh hiperplasia sel parafolikuler atau sel C. Umumnya multisentrik, berupa nodul tiroid dengan/tanpa sekresi kalsitonin. Kecenderungan lebih agresif pada MEN2B, dengan gejala yang timbul pada usia muda, umumnya sebelum 5 tahun. Tumor ini merupakan tumor solid dengan amiloid pada stromanya dan insiden metastasis ke kelenjar limfe yang tinggi, terutama bagian sentral leher.[1,4,7]

Feokromositoma

Insiden feokrositoma adalah sekitar 50% pada baik MEN2A maupun MEN2B. Bisa unilateral atau bilateral, dengan puncak presentasi pada dekade keempat sampai kelima, namun bisa terlihat pada masa kanak-kanak. Jarang bersifat ganas. Jika tidak diketahui, dapat memberikan gejala krisis hipertensi selama pembedahan pada anak-anak dengan KTM.[1,4,7]

Penyakit Paratiroid

Penyakit paratiroid secara klinis atau anatomis ditemukan pada 29% sampai 64% penderita MEN2A. Penyakit ini jarang ditemukan pada MEN2B. Bentuknya adalah hyperplasia paratiroid pada 84% kasus dan adenoma parat roid pada 16% kasus.[1,4,7]

SKRINING

MEN1

Pencatatan riwayat keluarga secara komprehensif dan pemeriksaan analisis DNA untuk mutasi MEN1 hendaknya dikerjakan untuk penderita yang mempunyai lebih dari dua tumor atau mempunyai risiko penurunan MEN1. Jika seseorang terindentifikasi berisiko tinggi untuk MEN1 (uji gen positif atau adanya riwayat keluarga), skrining biokimia secara periodik harus dikerjakan. Usulan skrining untuk mereka adalah sebagai berikut[4,8]:

- Kalsium serum setiap tahun, dimulai pada saat usia 8 tahun.
- Gastrin, luaran asam lambung, dan sekretin-ter-stimulasi gastrin: setiap tahun, dimulai pada saat usia 20 tahun.
- Glukosa puasa disertai atau tanpa insulin setiap tahun, dimulai pada saat usia 5 tahun.
- Prolaktin dan *insulin growth factor-1* (IGF-1) setiap tahun, dimulai pada saat usia 5 tahun
- Pemeriksaan radiologis dapat dikerjakan bila diperlukan, setiap 3 tahun dengan CT *scan* abdomen untuk mendeteksi karsinoid dan/atau tumor enteropankreatik.

MEN2

Pemeriksaan mutasi RET pada mereka dengan risiko MEN2 merupakan baku emas untuk sindrom ini. Ini sebagai pengganti, tapi bukan menghilangkan, uji stimulasi kalsitonin untuk menemukan kasus. Jika salah satu individu menunjukkan uji mutasi RET positif, maka semua anggota keluarga diberikan konsultasi dan diperiksa. Jika individu menunjukkan uji mutasi RET negatif, dia tidak mempunyai risiko untuk mendapatkan sindrom MEN2, maka tidak diperlukan pemeriksaan lanjutan.[4,8]

DIAGNOSIS DAN TERAPI

MEN1

Penyakit Paratiroid

Diagnosis ditegakkan berdasarkan temuan tingginya kadar kalsium serum dan hormon paratiroid. Karena kemungkinan adanya hiperkalsemia hipokalsiurik familial jinak, maka rasio klirens kalsium/kreatinin hendaknya dihitung. Mengingat spektrum kelenjar paratiroid yang terkena sangat bervariasi, baik dalam jumlah maupun jenis penyakitnya (hiperplasia, adenoma, ektopik), maka dibutuhkan pemeriksaan radiologi sebelum dilakukan tindakan pembedahan.Indikasi pembedahan sedikit lebih kompleks, namun serupa dengan penyakit sporadik. Pembedahan yang dilakukan adalah paratiroidektomi subtotal dengan menyisakan 30-50 mg jaringan. Paratiroidektomi total dengan autotransplantasi dari jaringan yang terambil juga bisa dilakukan.[1,4,7]

Gastrinoma

Yang harus diperiksa untuk menegakkan diagnosis gastinoma adalah gastrin basal dan luaran asam lambung setiap jam. Gastrin (umumnya >200 pg/ml) dan sekresi asam lambung yang tinggi merupakan tanda khas untuk sindrom Zollinger-Ellison pada mereka tanpa riwayat pengobatan atau pembedahan terkait penurunan asam lambung. Sebagian besar (68-97%) pasien menunjukkan sekresi asam lambung melebihi 15 mEq/jam. Untuk tujuan perencanaan pembedahan, pemeriksaan untuk mengetahui lokasi perlu dikerjakan, seperti *somatostatin-receptor scintigraphy* dengan oktreotid dan ultrasonografi endoskopik. Kadang-kadang diperlukan pemeriksaan MRI atau CT untuk menyingkirkan penyakit metastatik terkait dengan tindakan pembedahan. Dengan obat-obatan seperti penghambat pompa proton, penghambat reseptor H2, dan analog somatostatin untuk hormon selain gastrin efektif untuk mencegah morbiditas pada kebanyakan penderita. Jika dilakukan tindakan pembedahan maka tindakannya biasanya meliputi pankreatektomi distal, ultrasonografi dan palpasi intraoperatif (untuk mengetahui tumor lainnya), dan limfadektomi disekitar trunkus seliak dan ligamentum hepatik.[1,4,7]

Insulinoma

Diagnosis insulinoma berdasarkan atas temuan hipoglikemia (kadar glukosa serum puasa di bawah 45 mg/dl) dan tingginya kadar insulin (>10 mU/ml) secara bersama-sama. Pembedahan adalah tindakan yang dianjurkan untuk semua penderita. Terapi awal insulinoma yang dianjurkan adalah pankreatektomi distal dengan mengambil sekitar 85% dari kelenjar. Setelah pembedahan, jika terjadi hipoglikemia menetap dapat diterapi dengan diazoksida; dan jika ditemukan metastasis dapat diberikan streptozosin, dakarbazin, atau analog somatostatin.[1,4,7]

MEN2

Karsinoma Tiroid Meduler

Penderita yang potensial mendapatkan tumor, dengan hyperplasia sel C dan mungkin mempunyai KTM, deteksi mutasi RET memastikan diagnosisnya. Jika gejalanya sangat mencurigakan tetapi mutasi RET negatif, penyakit ini dapat dipastikan dengan ditemukannya kadar kalsitonin basal atau kalsitonin terstimulasi-skretagog yang tinggi. Penderita dengan mutasi MEN2, hyperplasia sel C, atau KTM memerlukan tiroidektomi kapsuler, diseksi nodal leher sentral, dan diseksi nodal leher lateral pada usia dini.[1,4,7]

Feokromositoma

Feokromositoma didiagnosis berdasarkan pemeriksaan metanefrin bebas plasma. Cara ini lebih sensitif dan spesifik dibandingkan pemeriksaan katekolamin plasma atau urin. Sebelumnya, diagnosis penyakit ini dipastikan dengan temuan kandungan epinefrin urin koleksi 24 jam atau rasio epinefrin/norepinefrin yang tinggi. CT atau MRI dapat digunakan untuk memastikan lokasi tumor. Sekali terdiagnosis, obat penghambat adrenergik alfa dan beta dan terapi pengganti glukokortikoid harus dimulai. Untuk penyakit bilateral, adrenalektomi bilateral baik endoskopik maupun terbuka dapat dilakukan. Untuk yang unilateral, lebih disenangi adrenalektomi laparoskopik.[1,4,7]

Penyakit Paratiroid

Secara klinis, hyperplasia paratiroid sering ditemukan tanpa gejala (*occult*), dan sebagian besar menunjukkan hiperkalsemia ringan. Kadar kalsium dan hormon paratiroid yang tinggi memastikan diagnosis penyakit ini.Indikasi dan jenis paratiroidektomi serupa dengan pada MEN1. Namun demikian, karena sering tanpa gejala pada penderita MEN2A, dan pembedahan menyebabkan meningkatnya kejadian hipoparatiroidisme, maka lebih dianjurkan pendekatan konservatif dari pada paratiroidektomi pada MEN2.[1,4,7]

Karsinoma Tiroid Meduler Familial

KTMF merupakan varian dari MEN2A. Merupakan penyakit familial dan diturunkan secara autosomal dominan dimana KTM merupakan satu-satunya manifestasi. KTMF tampak pada usia yang lebih lanjut, dengan puncak kejadian pada dekade keempat sampai kelima. Perjalanan penyakit KTM pada KTMF adalah lebih jinak dari pada individu dengan

MEN2A dan MEN2B, dan tidak menunjukkan gejala klinis. Prognosis penyakit ini relaitif baik. Terapinya adalah tiroidektomi bagi individu dengan uji mutasi positif.[1,4,7]

KESIMPULAN

Neoplasia endokrin multipel [*multiple endocrine neoplasia* (MEN)] merupakan sindrom herediter dari neoplasia endokrin jinak dan ganas, yang ditemukan pada dua atau lebih jaringan hormonal yang berbeda. Ada dua tipe sindrom MEN utama, yaitu: MEN1 dan MEN2. Ditemukan persamaan ciri dari MEN1 dan MEN2. Prevalensinya relatif kecil, yaitu 0,2 sampai 2,0 per 100.000 penduduk untuk MEN1 dan 2,0 sampai 10 per 100.000 penduduk untuk MEN2. Penyebabnya adalah kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal dominan. Gambaran kliniknya sangat bervariasi tergantung dari manifestasi tumornya. Diagnosis dan terapinya juga tergantung dari manifestasi tumor yang ditemukan.

REFERENSI

1. Gagel RF and Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. In: Larsen PR et al. editors. Williams textbook of endocrinology. Tenth edition. Philadelphia:Saunders, 2003; p. 1717-1748.
2. Agarwal SK, Ozawa A, Mateo CM, Marx SJ. The MEN1 gene and pituitary tumours. Horm Res 2009; 71 (Supll 2): 131-138.
3. Dashe AM. Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. In: Lavin N editor. Manual of endocrinology and metabolism. Fourth Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2009; p. 749-753.
4. Sizemore GW. Multiple endocrine neoplasia. In:Camacho PM et al. editors.Evidence-based endocrinology. Second Edition. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 225-241.
5. Raue F and Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 Update. Horm res 2007; 68 (suppl 5): 101-104.
6. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 and 2. Nature rev 2005; 5: 367-375.
7. El-Kholy LR. Multiple endocrine neoplasia syndromes. In:Henderson KE et al. editors. The Washington Manual Endocrinology Subspecialty Concult. Washington: Lippincott Williams & Wilkins,2005; p. 213-218.
8. Burgess J. How should the patients with multiple endocrine neoplasia type1 (MEN1) be followed? Clin Endocrinol 2010; 72: 13-16.

329

AMENOREA

Budi Wiweko

PENDAHULUAN

Keberhasilan reproduksi perempuan bergantung pada koordinasi interaksi antara organ hipotalamus, hipofisis dan ovarium yang akan menghasilkan 1 buah oosit matur setiap bulan. Proses folikulogenesis di ovarium berjalan seiring dengan penebalan endometrium sebagai persiapan implantasi embrio. Bila tidak terjadi pembuahan dan implantasi embrio, endometrium akan berdegenerasi sehingga terjadi haid. Gangguan koordinasi hipotalamus, hipofisis, ovarium dan uterus dapat menyebabkan tidak terjadinya haid atau dikenal dengan sebutan amenorea.

Amenorea merupakan keluhan ginekologi yang relatif umum terjadi, tetapi sering dipandang sebagai masalahrumit yang membutuhkan rujukan spesialis. Secara umum amenorea dibedakan menjadi dua, yaitu amenorea primer dan amenorea sekunder. Perbedaan ini dibuat berdasarkan patofisiologis yang mendasari perbedaan antara keduanya.

DEFINISI

Amenorea adalah istilah medis untuk tidak terjadinya haid, berasal daribahasa Yunani yaitu a berarti tidak, *men* (bulan) dan *rein* (mengalir). Istilah amenorea digunakan ketika seorang perempuan tidak mengalami periode haid pada umur reproduksi. Secara umum, amenorea terjadi pada saat perempuan sedang hamil atau menyusui. Di luar masa tersebut, amenorea terjadi pada masa pra pubertas dan pasca menopause.[1] Siklus haid dapat dipengaruhi oleh faktor internal seperti hormonal, stres, penyakit serta faktor eksternal atau lingkungan. Amenorea dapat terjadi secara fisiologis (pra-pubertas, hamil, laktasi, pasca menopause) dan patologis (amenorea primer dan amenorea sekunder). [2]

Amenorea primer didefinisikan sebagai kondisi tidak terjadinya haid ketika pasien berumur 14 tahun dengan pertumbuhan seks sekunder tidak adekuat, atau kondisi tidak terjadinya haid ketika pasien berumur 16 tahun dengan pertumbuhan seks sekunder adekuat.[2] Amenorea sekunder adalah kondisi tidak terjadinya haid selama 3 siklus haid berturut-turut atau dalam jangka waktu enam bulan pada perempuan yang sebelumnya memiliki siklus haid normal.[2,4]

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi

Amenorea primer dapat disebabkan faktor genetik, anatomi atau gangguan endokrinologi reproduksi dengan prevalensi sebesar 1-2%. Enam sampai empat puluh tiga persen amenorea terjadi pada atlet pelari, 1–21% pada remaja SMA, dan prevalensi tertinggi pada atlet balet berkisar 69%.[5] Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa variasi prevalensi amenorea didasarkan atas ras atau etnis. Faktor lingkungan seperti makanan dan penyakit kronis dapat berkontribusi dalam menyebabkan amenorea.Umur haid pertama (menars) bervariasi menurut lokasi geografis sesuai studi Organisasi KesehatanDunia (WHO) di sebelas negara yang melaporkan median umur menars adalah 13-16 tahun. Tingginya prevalensi obesitas di seluruh dunia juga dapat berkontribusi pada umur menars dan gangguan haid yang terkait obesitas. Pajanan polusi yang mempengaruhi metabolisme hormon reproduksi juga dapat mengakibatkan gangguan haid.[6]

Insidens

Kejadian amenorea primer di Amerika Serikat kurang dari 1% sedangkan 5-7% perempuan di Amerika Serikat pernah mengalami amenorea sekunder. Keluhan amenorea ditemukan berulang pada 2–5% perempuan.[4] Studi di India menunjukkan bahwa11,1% dari remaja mengalami amenorea primer.[6] Berdasarkan studi di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta kejadian amenorea primer dijumpai sebesar 42% pada perempuan berumur 17–20 tahun sedangkan pada perempuan berumur < 16 tahun sebesar 13,3%. Angka kejadian amenorea sekunder berkisar 1–3% pada perempuan umur reproduksi.[7]

PATOGENESIS

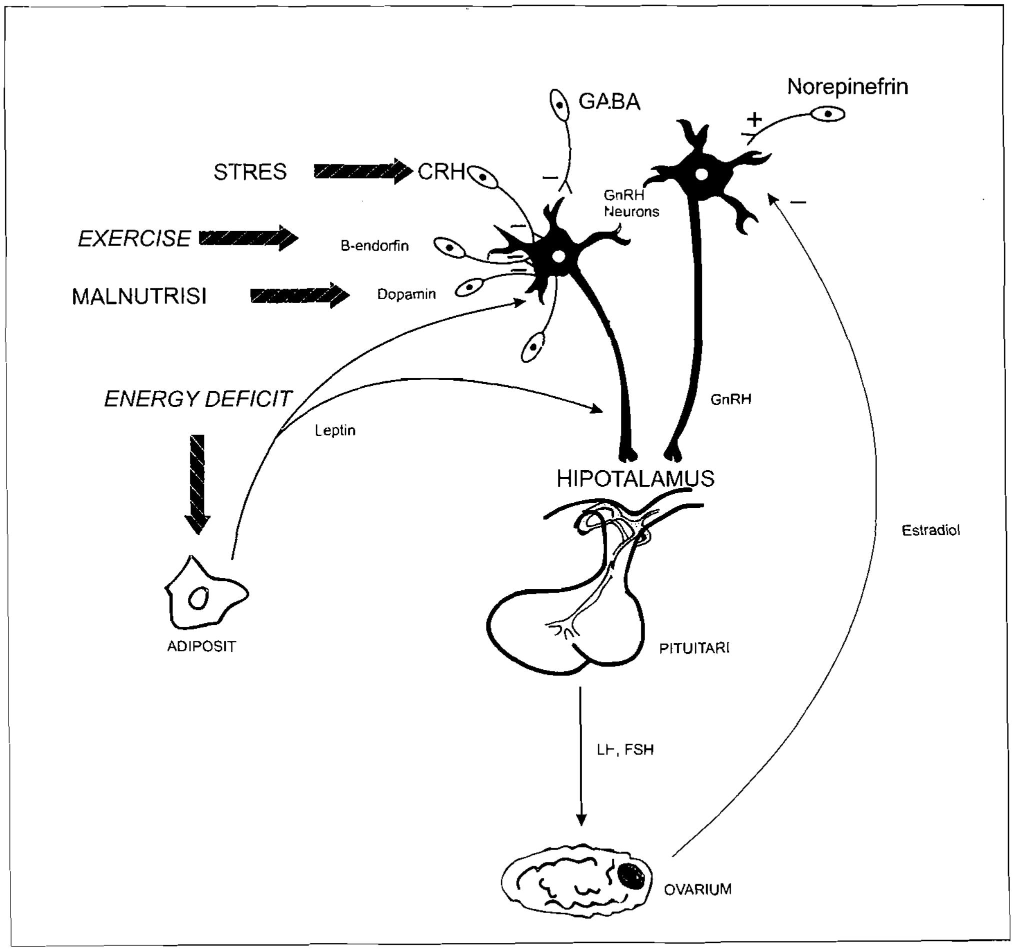
Siklus haid merupakan proses ritmik yang terjadi antara hipotalamus, hipofisis, ovarium dan uterus untuk merangsang pertumbuhan folikel dan mempersiapkan endometrium sebagai tempat implantasi. Haid terjadi ketika oosit matur yang dilepaskan oleh ovarium tidak dibuahi sperma. Siklus haid terdiri atas 2 fase yaitu fase folikular dan fase luteal.[4] Setiap fase dipengaruhi oleh hormon yang berbeda sehingga memberikan dampak berbeda terhadap endometrium. Penilaian fungsi organ hipotalamus, hipofisis, ovarium dan uterus merupakan dasar untuk mengidentifikasi penyebab amenorea. Skema regulasi fungsi organ ini dapat dilihat pada gambar 1 .[4]

Amenorea karena Gangguan Fungsi Hipotalamus

Disfungsi hipotalamus akan mempengaruhi pelepasan FSH dan LH yang dapat menyebabkan gangguan ovulasi dan amenorea. Penyebab terbanyak pada kelainan ini adalah amenorea hipotalamus fungsional yang ditandai dengan abnormalitas sekresi GnRH, kadar FSH dan LH yang rendah, perkembangan folikel abnormal dan rendahnya estradiol.[1] Amenorea hipotalamus fungsional dapat disebabkan oleh gangguan pola makan, olahraga, atau tingkat stres fisik atau mental yang berlebihan.[4] Amenorea hipotalamus yang terjadi bersamaan dengan keluhan anosmia dikenal sebagai sindrom Kallman.[8]

Amenorea karena Gangguan Fungsi Hipofisis

Defisiensi FSH dan LH dapat terjadi karena mutasi gen reseptor GnRH di hipofisis. Selain itu mutasi pada gen FSH berhubungan erat dengan kejadian amenorea. Pada kondisi ini pasien memiliki kadar FSH dan estradiol rendah sedangkan kadar LH tinggi. Hiperprolaktinemia merupakan



Gambar 1. Regulasi sekresi GnRH oleh leptin dan neurotransmitter.

gangguan hipofisis yang juga dapat menyebabkan amenorea terutama dikaitkan dengan pengaruhnya terhadap denyutan GnRH. Empat puluh sampai lima puluh persen hiperprolaktinemia disebabkan oleh adenoma hipofisis. Tumor hipofisis lain yang dapat menekan sekresi gonadotropin adalah kraniofaringioma atau germinoma. Cedera otak atau riwayat radiasi kepala juga dapat menyebabkan amenorea. Gangguan fungsi hipofisis lainnya yang dapat menyebabkan amenorea adalah *empty Sella Tursica syndrome*, hemokromatosis dan sarkoidosis.[9]

Amenorea karena Disfungsi Ovarium

Disgenesis ovarium paling sering terjadi pada sindrom Turner (45, X0) dimana terjadi deplesi folikel akibat kelainan kromosom X. Pada kondisi ini ovarium biasanya sangat kecil dan dikenal dengan *streak gonad.* Kegagalan fungsi ovarium primer pada pasien sindrom Turner ditandai dengan tingginya kadar FSH dan rendahnya estradiol. Manifestasi klinik lain pada pasien sindrom Turner yaitu tubuh pendek, leher pendek, kelainan pada ginjal (50%), hipertensi, metakarpal dan metatarsal pendek, obesitas dan osteoporosis.

Gangguan ovulasi karena disfungsi ovarium yang banyak terjadi adalah sindrom ovarium polikistik. Pada kondisi ini gangguan ovulasi terjadi karena tingginya androgen dalam ovarium sehingga menghambat pematangan oosit dan ovulasi. Manifestasi klinik SOPK biasanya muncul sebagai amenorea sekunder dengan tanda hiper androgen klinis lain seperti jerawat dan hirsutisme.[4]

Amenorea karena Kelainan Saluran Reproduksi / Uterus

Amenorea primer dapat terjadi pada pasien dengan kelainan saluran reproduksi. Kegagalan pembentukan uterus dan 2/3 atas vagina yang terjadi karena gangguan pembentukan duktus Muller dikenal sebagai sindrom *Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser* [MRKH]. Manifestasi klinik sindrom ini adalah amenorea primer.[12]

Amenorea karena Kerusakan Reseptor Hormon dan Gangguan Differensiasi Seksual

Mutasi reseptor FSH dan LH dapat menghambat respons FSH sehingga mengganggu folikulogenesis dan ovulasi.[4] Kondisi ini dikenal dengan sindrom resisten gonadotropin dan dapat menyebabkan kelainan amenorea.

Gangguan differensiasi seksual yang terjadi karena efek hiperandrogen pada perempuan dapat menyebabkan kelainan genitalia interna dan eksterna dengan manifestasi klinik amenorea. Gangguan differensiasi seksual dapat terjadi pada individu dengan kromosom 46 XX, individu dengan kromosom 46 XY dan individu dengan masalah jumlah kromosom seks.

Hiperplasia adrenal kongenital merupakan salah satu gangguan differensiasi seksual yang terjadi pada individu dengan kromosom 46 XX. Kelainan ini terjadi karena defisiensi enzim 21 hidroksilase (CYP-21) pada proses steroidogenesis sehingga menyebabkan kondisi hiperandrogen intraovarium yang selanjutnya mengakibatkan anovulasi dan amenorea. Sindrom insensitivitas androgen juga merupakan kondisi gangguan differensiasi seksual dengan manifestasi klinis amenorea primer. Pasien ini memiliki fenotip perempuan karena terdapat defek pada reseptor androgen.

GEJALA DAN TANDA

Evaluasi amenorea membutuhkan anamnesis, pemeriksaan fisik yang baik dan pemeriksaan penunjang. Gejala yang biasanya dikeluhkan oleh perempuan amenorea antara lain:

- Nyeri abdomen bawah yang berulang
- Gejala penyakit tiroid seperti palpitasi dan penurunan/ penambahan berat badan
- Galaktorea
- Gangguan menghidu
- Adanya penyakit kronik seperti diabetes, penyakit ginjal kronik atau penyakit jantung.
- Peningkatan atau penurunan berat badan
- Gejala menopause atau hirsutisme

Dari pemeriksaan fisik, tanda-tanda yang dapat ditemukan seperti:

- Perkembangan seksual sekunder yang terhambat
- Tanda-tanda virilisasi dan hirsutisme
- Malformasi urogenital (pada agenesis mullerian)[14]

ETIOLOGI

Amenorea pada remaja perempuan disebabkan oleh kelainan sistem organ dan status estrogen dalam tubuh yang dapat dilihat pada tabel 1.[4]

Penyebab Amenorea Primer

Amenorea primer biasanya hasil dari kelainan genetik atau anatomi. Manifestasi kelainan endokrinologi amenorea primer dapat berupa hipogonadisme hipergonadotropik (48,5%), hipogonadisme hipogonadotropik (27,8%), dan normogonadotropin (23,7%).

Hipergonadotropin hipogonadisme adalah kondisi tingginya kadargonadotropin karena hilangnya umpan balik negatif dari kadar estradiol yang rendah. Keadaan ini menggambarkan kegagalan fungsi ovarium yang terkait dengan gangguan kromosom seks (misalnya sindrom

Tabel 1. Etiologi Amenore pada Remaja Wanita

Jenis Penyebab	Kekurangan Estrogen	Kelebihan Estrogen
Hypothalamus	• Gangguan makan • Amenore akibat olahraga • Amenore akibat obat-obatan • Penyakit kronis • Amenore akibat stres • Sindrom Kallman	• Immaturitas aksis hipotalamus – pituitary – ovari (HPO)
Pituitary	• Hyperprolactinemia • Prolaktinoma • Kraniofaringioma • Defisiensi gonadotropin terisolasi	
Tiroid		• Hipotiroid • Hipertiroid
Adrenal		• Hiperplasia adrenal bawaan • Sindrom Cushing
Ovari	• Disgenesis gonad (Sindrom Turner) • Ovarian prematur • Kemoterapi; iradiasi	• PCOS • Tumor ovari
Uteri/rahim		• Kehamilan • Insensitivitas androgen • Perlengketan uteri (Sindrom Asherman) • Agenesis Saluran Muller • Agenesis serviks
Vagina		• Himen imperforat • Septum vaginal melintang • Agenesis vagina

Turner). Kondisi ini juga bisa terjadi pada sebagian pasien dengan kromosom seks normal 46,XX.

Kelainan endokrin yang dapat menyebabkan gangguan hipogonadotropin hipogonadisme adalah gangguan pulsasi GnRH atau hiperplasia adrenal kongenital (CAH), pseudohipoparatiroidisme dan hiperprolaktinemia. Adenoma hipofisis yang tak terklasifikasi, kraniofaringioma dan tumor ganas yang tak terklasifikasi juga diketahui dapat menyebabkan hipogonadisme hipogonadotropik yang akhirnya dapat mengakibatkan keadaan amenorea.

Keadaan eugonadisme atau normalnya kadar hormon dapat terjadi akibat dari kelainan anatomi atau gangguan inter seks. Kelainan anatomi eugonadisme adalah tidak adanya rahim dan vagina dan atresia serviks. Sedangkan gangguan inter seks termasuk insensitivitas androgen, defisiensi 17-ketoreductase dan umpan balik hormon yang tidak tepat. Kisaran frekuensi penyebab amenorea primer dapat dilihat pada tabel 2.[8]

Tabel 2. Kisaran Frekuensi Penyebab Amenore Primer

Kategori	Kisaran Frekuensi (%)
Pertumbuhan payudara	30
• Agenesis saluran Muller	10
• Insensitivitas androgen	9
• Septum vagina	2
• Himen imperforat	1
• Ketelambatan haid	8
Tidak adanya pertumbuhan payudara: kadar FSH tinggi	40
• 46 XX	15
• 46 XY	5
• Abnormal	20
Tidak adanya pertumbuhan payudara: kadar FSH rendah	30
• Ketelambatan haid	10
• Prolaktinoma	5
• Sindrom Kallman	2
• CNS lain	3
• Stres, turun berat badan, anoreksia	3
• PCOS	3
• Hiperplasia adreanal bawaan	3
• Lainnya	1

Penyebab Amenorea Sekunder

Kisaran frekuensi penyebab amenorea sekunder dapat dilihat pada tabel 3.[8]

Sebagian besar kasus amenorea sekunder yang disebabkan oleh rendah atau normalnya kadar FSH seperti anoreksia, hipotalamik nonspesifik, anovulasi kronis (PCOS, hipotiroidisme dan tumor hipofisis), disamping ada pula kejadian yang disebabkan oleh tingginya kadar FSH seperti ovarium prematur akibat kariotipe abnormal (45,XO) dan disgenesis gonad, tingginya kadar prolaktin, karena kelainan anatomik (sindrom Asherman) dan juga disebabkan oleh kondisi hiperandrogenik seperti PCOS, tumor ovarium dan CAH non-klasik.

Tabel 3. Kisaran Frekuensi Penyebab Amenore Sekunder

Kategori	Kisaran frekuensi (%)
Kadar FSH normal atau rendah	66
• Turun berat badan / anoreksia	
• Hipotalamik non spesifik	
• Anovulasi kronis meliputi PCOS	
• Hipotiroidisme	
• Sindrom Cushing	
• Tumor pituitary, sella kosong, sindrom Seehan	
• Kegagalan gonad: kadar FSH tinggi	12
• 46 XX	
• Kariotip abnormal	
Prolaktin tinggi	13
Kelainan anatomi : sindrom Asherman	7
Status hiperandrogenik	2
• Tumor ovari	
• CAH non klasik	
• Tak terdiagnosa	

DIAGNOSIS

Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis dibuat dengan maksud untuk mengetahui organ mana yang menyebabkan amenorea sehingga dapat mengarahkan pasien kepada pemberian terapi yang tepat yaitu dengan cara mengetahui jenis penyakit, penyebab penyakit dan tingkat keparahan penyakit. Diagnosis amenorea meliputi anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang.

Anamnesis, ditujukan untuk mengetahui data subyektif dan data obyektif yang dapat menyebabkan amenorea. Data subyektif dan obyektif diperoleh berdasakan riwayat hidup pasien dan keluarganya. Riwayat hidup pasien yang harus diketahui berupa biodata (umur, pekerjaan), keluhan utama, riwayat kebidanan, riwayat penyakit yang pernah diderita, pola kegiatan sehari-hari, riwayat ketergantungan, riwayat psikososial dan riwayat KB. Sedangkan riwayat hidup keluarga pasien berupa kerusakan gen, pola rambut kemaluan, infertilitas, riwayat menars dan haid keluarga dan riwayat pubertas. Berikut perkembangan pubertas perempuan normal dapat dilihat pada tabel 4.[10]

Pemeriksaan Fisik, ditujukan untuk mengetahui penyebab amenorea dan untuk mengetahui jenis amenorea. Pemeriksaan fisis yang dilakukan berupa pengukuran berat badan dan tinggi badan, pemeriksaan perawakan yang tak wajar (seperti leher bergelambir, tubuh pendek), ada atau tidaknya uterus, pemeriksaan rambut kemaluan, pemeriksaan tiroid, pemeriksaan genital dan pemeriksaan darah. Tes darah yang dapat dilakukan untuk mengecek kadar hormon, antara lain:

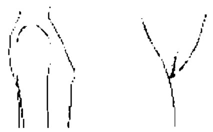
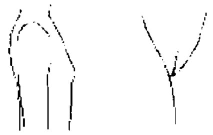
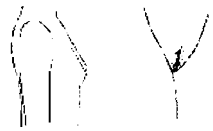
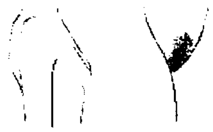
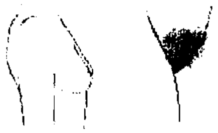
1. *Follicle stimulating hormone* (FSH).
2. *Luteinizing hormone* (LH).
3. *Prolactin hormone* (hormonprolaktin).
4. *Serum hormone* (seperti kadar hormon testoteron).
5. *Thyroid stimulating hormone* (TSH).

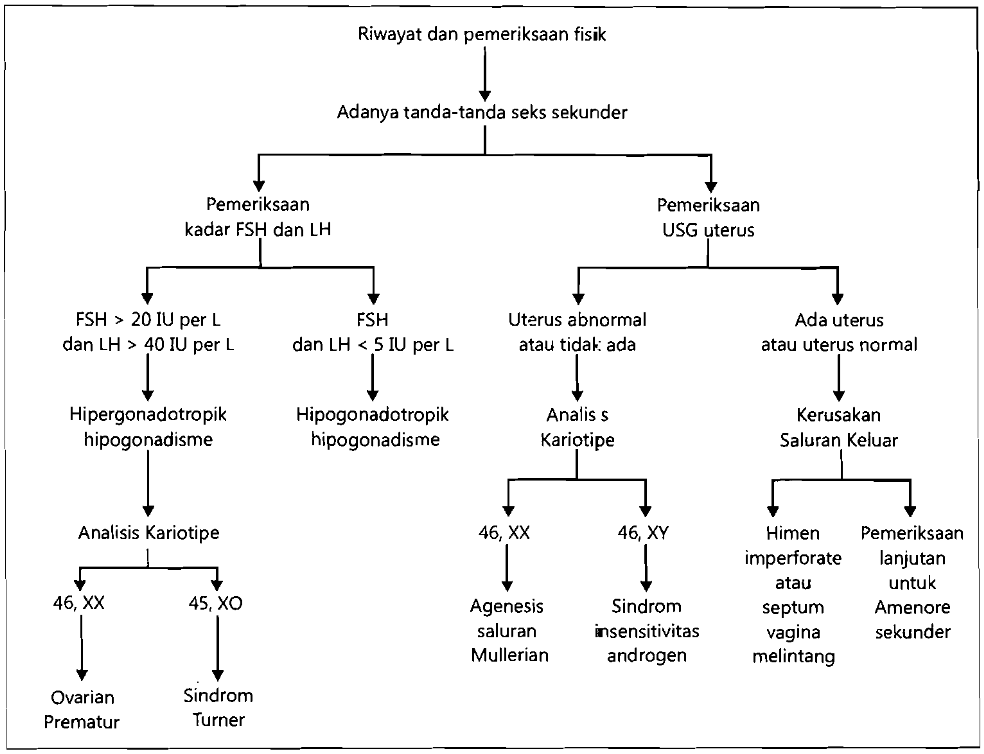
Pemeriksaan Penunjang berupa pemeriksaan laboratorium dan radiologi. Pemeriksaan laboratorium dan radiologi dilakukan untuk melihat adanya dugaan penyakit lain.

Berikut skema penegakan diagnosis berdasarkan pemeriksaan fisik, laboratorium dan penunjang dapat dilihat pada gambar 2 dan gambar 3 .[10]

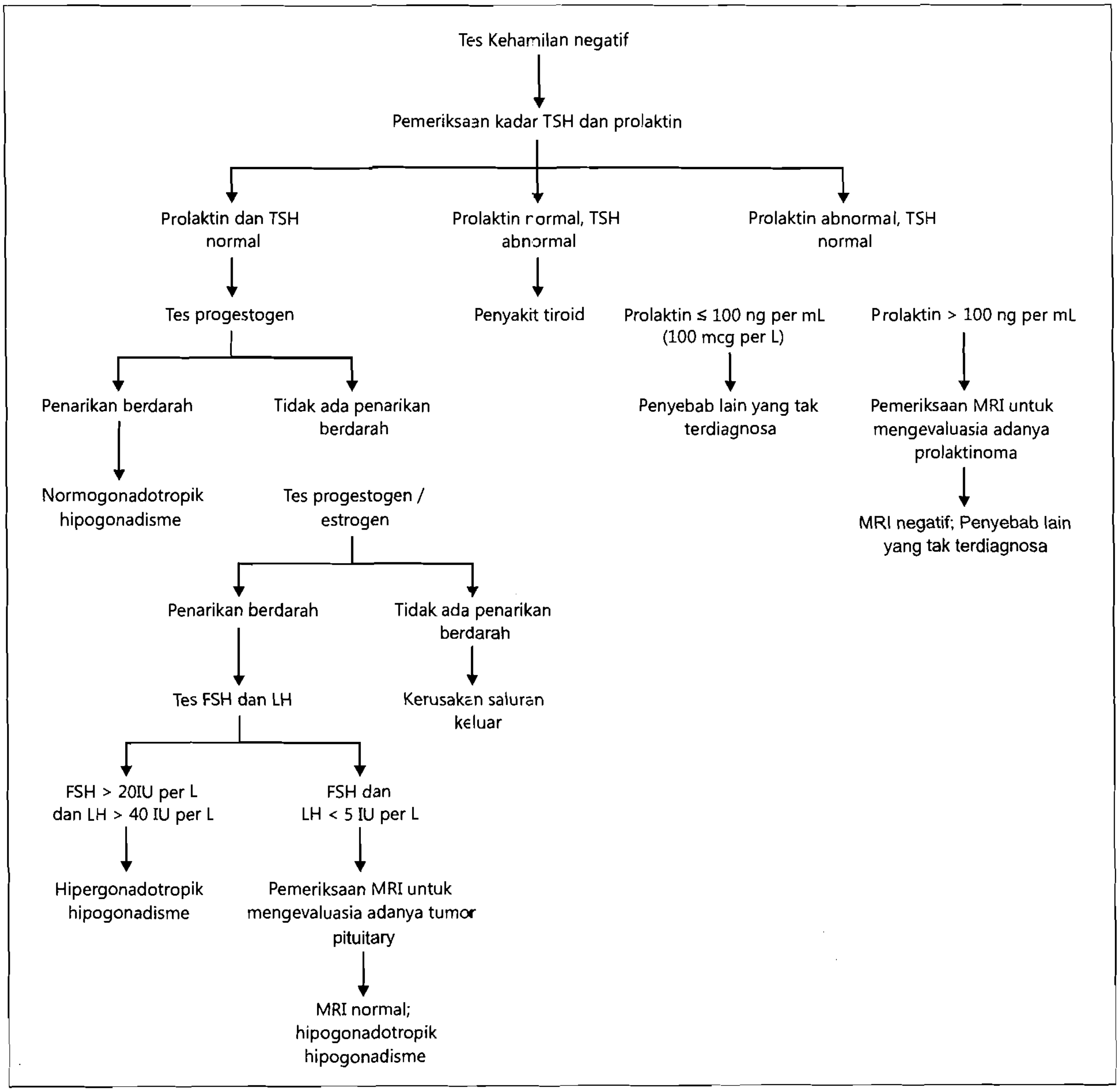
Berdasarkan skema penegakan diagnosis apabila seorang pasien amenorea memiliki payudara atau tidak memiliki rambut kemaluan, diagnosanya adalah sindrom insensitivitas androgen dimana secara fenotip adalah perempuan tetapi secara genotip adalah pria. Hal ini memerlukan analisis kromosom. Jika hasil analisis positif, maka pasien tersebut harus melakukan operasi penghilangan payudara untuk mencegah transformasi dari perempuan ke pria setelah pubertas. Apabila seorang pasien memiliki ciri normal seksual sekunder seperti adanya rambut kemaluan, maka dokter harus melakukan MRI untuk mengetahui ada atau tidaknya uterus. Apabila terdapat uterus tetapi abnormal atau tidak adanya vagina maka pasien tersebut didiagnosis agenesis saluran Muller. Analisis kromosom diperlukan untuk mengetahui apakah pasien tersebut secara genetik adalah perempuan. Selain seorang pasien memiliki uterus normal, obstruksi saluran keluar perlu dianalisis. Himen imperforata atau septum vagina transversal dapat menyebabkan obstruksi saluran keluar. Jika saluran keluar paten, maka dokter harus melanjutkan pemeriksaan yang sama dengan pemeriksaan amenorea sekunder.[10]

Tabel 4. Perkembangan Pubertas Wanita Normal (*Amenorrhea: Evaluation & Treatment*)

Tahap Perkembangan (Usia dalam tahun)	**Gambar anatomi**	**Tahap Tanner**	
		Perkembangan payudara	**Perkembangan rambut kelamin**
Perkembangan pertama (8 – 10 tahun)	Pertumbuhan puting payudara, tidak ada rambut kelamin	1	1
Thelarche (9 – 11 tahun)		2	1
Adrenarche (9 – 11 tahun)		2	2
Pertumbuhan payudara (11 – 13 tahun)		3	3
Menarche (12 – 14 tahun)		4	4
Karakteristik orang dewasa (13 – 16 tahun)		5	5


Riwayat dan pemeriksaan fisik
Adanya tanda-tanda seks sekunder
Pemeriksaan kadar FSH dan LH
Pemeriksaan USG uterus
FSH > 20 IU per L dan LH > 40 IU per L
FSH dan LH < 5 IU per L
Uterus abnormal atau tidak ada
Ada uterus atau uterus normal
Hipergonadotropik hipogonadisme
Hipogonadotropik hipogonadisme
Analisis Kariotipe
Kerusakan Saluran Keluar
Analisis Kariotipe
46, XX
45, XO
46, XX
46, XY
Himen imperforate atau septum vagina melintang
Pemeriksaan lanjutan untuk Amenore sekunder
Agenesis saluran Mullerian
Sindrom insensitivitas androgen
Ovarian Prematur
Sindrom Turner

Gambar 2. Skema penegakan diagnosis amenore primer


Tes Kehamilan negatif
Pemeriksaan kadar TSH dan prolaktin
Prolaktin dan TSH normal
Prolaktin normal, TSH abnormal
Prolaktin abnormal, TSH normal
Tes progestogen
Penyakit tiroid
Prolaktin ≤ 100 ng per mL (100 mcg per L)
Prolaktin > 100 ng per mL
Penarikan berdarah
Tidak ada penarikan berdarah
Penyebab lain yang tak terdiagnosa
Pemeriksaan MRI untuk mengevaluasia adanya prolaktinoma
Normogonadotropik hipogonadisme
Tes progestogen / estrogen
MRI negatif; Penyebab lain yang tak terdiagnosa
Penarikan berdarah
Tidak ada penarikan berdarah
Tes FSH dan LH
Kerusakan saluran keluar
FSH > 20IU per L dan LH > 40 IU per L
FSH dan LH < 5 IU per L
Hipergonadotropik hipogonadisme
Pemeriksaan MRI untuk mengevaluasia adanya tumor pituitary
MRI normal; hipogonadotropik hipogonadisme

Gambar 3. Skema penegakan diagnosis amenore sekunder

KLASIFIKASI

Amenorea dapat diklasifikasikan menjadi enam berdasarkan penyebabnya seperti terlihat pada tabel 5. Klasifikasi ini dapat membantu pelaksanaan terapi hormon secara empiris.[8]

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan pada pasien amenorea primer biasanya melalui terapi. Terapi yang diterapkan berbagai macam tergantung dari penyebab dari amenorea tersebut. Berikut adalah beberapa terapi untuk pasien amenorea.

Pasien Amenorea Akibat Anoreksia dan Olahraga yang Berlebihan

Hipotalamus merupakan pusat fungsional reproduksi normal. Transisi masa pubertas dipacu oleh maturasi GnRH yang dikeluarkan oleh hipotalamus. Pada remaja perempuan umur 8–13 tahun, hipofisis gonadotropin mengeluarkan hormon yang berhubungan dengan berat badan dan proporsi lemak tubuh. Terdapat kasus dimana pada umur tersebut massa lemak yang diperlukan untuk oleh tubuh hanya 22% sehingga lemak tubuh untuk proses maturasi GnRH tak tercukupi. Hal ini terjadi pada remaja perempuan yang menderita malnutrisi khususnya pada remaja perempuan anoreksia dan yang melakukan olahraga yang berlebihan.[13]

Tabel 5. Klasifikasi Amenore Berdasarkan Penyebabnya

1. **Kerusakan anatomi (saluran keluar)**
   a. Agenesis saluran Muller (sindrom Mayer – Rokitansky – Kuster - Hauser)
   b. Resistensi androgen
   c. Sindrom Asherman
   d. Hymen imperforat
   e. Septum vagina melintang
   f. Agenesis serviks terisolasi
   g. Stenosis serviks iatrogenik
   h. Agenesis vagina terisolasi
   i Hipoplasia atau aplasia endometrial bawaan

2. **Gonadisme primer**
   a. Disgenesis gonad
      - Kariotip abnormal
        - Sindrom Turner 45, XO
        - Mosaiksisme
      - Kariotip normal
        - 46, XX
        - 46, XY (sindrom Swyer)
   b. Agenesis gonad
   c. Defisiensi enzim
      - Defisiensi 17α-hidroksilase
      - Defisiensi 17, 20 liase
      - Defisiensi aromatase
   d. Ovari prematur
      - Idiopatik
      - Cedera
        - Kemoterapi
        - Radiasi
        - Gondok ooforitis
      - Ovari resisten

3. **Hipotalamik**
   a. Disfungsional
      - Stress
      - Olahraga
      - Nutrisi (malnutrisi, diet, anoreksia nervosa, bulimia)
      - Pseudocyesis
   b. Gangguan lainnya
      - Defisiensi gonadotropin terisolasi
        - Sindrom Kallman
        - Idiopatik hipogonadotropik hipogonadisme
      - Infeksi
        - Tuberkulosis
        - Sifilis
        - Ensefalitis / meningitis
        - Sarcoidosis
      - Penyakit kronis
      - Tumor
        - Kraniofaringioma
        - Germinoma
        - Hamartoma
        - Histiositosis sel Langerhans
        - Teratoma
        - Tumor sinus endodermal
        - Karsinoma metastatik

4. **Pituitary**
   a. Prolaktinoma
   b. Tumor pituitary yang mensekresi hormon lain (ACTH, TSH, GH, gonadotropin)
   c. Mutasi reseptor FSH
   d. Mutasi reseptor LH
   e. Sindrom X rapuh
   f. Penyakit autoimun
   g. Galaktosemia

8. **Kelainan kelenjar endokrin**
   a. Penyakit adrenal
      - Hiperplasia adrenal
      - Sindrom *Cushing*
   b. Penyakit tiroid
      - Hipotiroidisme
      - Hipertiroidisme
   c. Tumor ovari
      - Tumor sel teka granulosa
      - Tumor *Brenner*
      - Teratoma Kistik
      - Kistadenoma serosa / musin
      - Tumor *Krukenberg*
      - Kraniofaringioma
      - Karsinoma metastatik
   d. Ruang kosong pada organ
      - Sella kosong
      - Aneurisme arteri
   e. Nekrosis
      - Sindrom *Sheehan*
      - Panhipopituitarisme
   f. Inflamasi
      - Sarkoidosis
      - Hemokromatosis
      - Limfositik hipofisitis
   g. Mutasi gonadotropin (FSH)

8. **Faktor lain (PCOS)**

Terapi: Untuk para remaja perempuan anoreksia dianjurkan untuk melakukan psikoterapi. Untuk para remaja perempuan yang melakukan olahraga berlebihan biasanya memacu aktivitas hipotalamus. Masa pubertas yang tertunda menjadi gangguan kesehatan ketika terdapat risiko osteoporosis. Jika osteoporosis terjadi maka para remaja perempuan dianjurkan untuk melakukan terapi oral estrogen (2mcg etiniloestradiol per hari, kemudian dosis ditambahkan dari 5–20 mcg per 6 bulan).[3,11]

Amenorea Akibat Penyakit Kronis, Ruang Kosong pada Organ dan Sindrom Kallman

Penyakit kronis pada anak-anak menyebabkan lemahnya fungsi kerja hipotalamus. Kanker kranial pada anak-anak menyebabkan gagalnya masa pubertas sehingga mempengaruhi perkembangan dan pertumbuhan tubuh.

Terapi: diperlukan kemoterapi.[11]

Ruang kosong pada hipotalamus menyebabkan amenorea karena mengganggu penghambatan dopamin dalam pengeluaran prolaktindan/atau menekan serta merusak jaringan hipotalamus dan hipofisis sehingga menyebabkan disfungsi hormon hipofisis termasuk galaktorea.

Terapi: diperlukan operasi bedah kranial dan radioterapi. Terapi hormon diperlukan untuk mengatasi defisiensi hormon.[11]

Sindrom Kallman jarang terjadi, biasanya 1:50.000 kasus dimana tidak adanya neuron GnRH menyebabkan badan sel gagal bermigrasi dari olfaktori ke nukleus arkuata hipotalamus melalui pelat berkisi di dasar tengkorak, untuk menghubungkan akson saluran tuberoinfundibular dengan pembuluh darah portal kelenjar hipofisis anterior. Kemungkinan besar diwariskan (resesif X terpaut atau autosom dominan) dan sangat berhubungan dengan anosmia dan buta warna.

Terapi:diperlukan induksi estrogen sampai terjadi fertilitas, diperlukan pemberian hormon pengganti dengan COCP untuk perempuan menopause. Untuk disfungsi hipotalamus terisolasi, diperlukan injeksi GnRH melalui subkutan untuk merangsang kerja hipofisis atau pemberian FSH dan LH melalui subkutan.[3, 11]

Amenorea Akibat Hiperprolaktinemia dan Sindrom Sella Kosong

Hiperprolaktinemia dapat berkembang karena perkembangan tumor adenoma mikro (< 10 mm) atau tumor adenoma makro (> 10 mm). Hiperprolaktinemia sangat berhubungan dengan defisiensi estrogen yang dapat menyebabkan amenorea.

Terapi: diperlukan terapi agonis dopamin terapi untuk tumor prolaktin. Dimulai dari pemberian *bromocriptine* dengan dosis 1,25 mg per malam selama lima malam dan dosisnya dinaikkan menjadi 7,5 mg per hari dalam 3 minggu. Bagi pasien yang alergik pada *bromocriptine*, dapat diberikan *carbergoline* dengan dosis 0,25–1 mg dua kali seminggu dan dinaikkan menjadi 1 mg per hari. Bagi pasien dengan perkembangan tumor adenoma dan sindrom sella kosong diperlukan operasi reseksi transfenoidal adenoma dan radioterapi. Bagi pasien iatrogenik diberikan antipsikotik fenotiazin, domperidon dan metoklopramid. Bagi yang memiliki masalah defisiensi estrogen diberikan COCP.[3, 11]

Amenorea Akibat Ovari Prematur, Sindrom Ovari Resisten Dan PCOS

Ovari prematur dapat disebabkan oleh disgenesis gonad seprti sindrom Turner, sindrom Swyer dan sindrom autoimun poliglanduler. PCOS disebabkan oleh abnormalitas hipotalamus dalam peningkatan GnRH. PCOS berkaitan juga dengan kasus hiperandrogen dan obesitas.

Terapi: diperlukan kemoterapi gonadotoksik dan/atau iradiasi pelvis untuk pasien ovari prematur. Untuk pasien sindrom ovari resisten, diperlukan penyumbangan oosit.[11, 12] Untuk pasien PCOS dengan obesitas, dianjurkan untuk diet dan olahraga yang cukup dan pemberian progestogen (medroksiprogesteron asetat 10 mg per hari selama 5 hari tiap 3 bulan) atau COCP non-androgenik progestogen, antiandrogen (*cyproterone asetat*) atau spironolakton derivat dari drosperinon. Bila tak terjadi ovulasi maka diperlukan induksi ovulasi dengan klomifen sitrat (dengan/tanpa metformin) jika tidak berhasil diberikan pula gonadotropin setiap hari.[3]

Amenorea Akibat Saluran Muller Abnormal, Hipotiroid dan Sindrom Insensitivitas Androgen

Pada saluran Muller abnormal, terdapat kerusakan anatomi seperti tidak terdapat vagina, tidak terdapat uterus, himen imperforata dan septum vagina melintang.

Terapi: diperlukan operasi bedah untuk memperbaiki struktur anatomi yang abnormal. Untuk menginduksi haid dianjurkan pemberian GnRH analog. Untuk hipotiroid yang disebabkan oleh defisiensi hormon tiroid maka diperlukan suplemen tiroid.[11]

Kariotip pada pasien sindrom insensitivitas androgen adalah 46 XY dengan fenotip perempuan. Gonad yang dimiliki berupa testis yang dapat memproduksi testosteron tetapi tidak dapat melakukan spermatogenesis. Perkembangan payudara terjadi karena aromatisasi testosteron menjadi estrogen, tidak memiliki rambut kelamin dan rambut ketiak, terdapat labia minor dan vagina pendek.

Terapi: diperlukan operasi laparoskopi.[3]

KOMPLIKASI

Kemungkinan komplikasi yang dapat ditimbulkan akibat amenorea tergantung dari penyebabnya, diantaranya obesitas, anoreksia, endometrium, kanker, bulimia, stres, depresi, osteoporosis dan infertilitas.

PENCEGAHAN

Amenorea adalah gejala, bukan penyakit, dan memiliki berbagai penyebab. Oleh karena itu amenorea dapat dicegah hanya sejauh bahwa penyebab yang mendasari dapat dicegah. Amenorea yang dihasilkan dari kondisi genetik atau bawaan tidak dapat dicegah. Di sisi lain, amenorea yang dihasilkan dari diet ketat atau latihan intensif biasanya dapat dicegah.

PROGNOSIS

Tidak teraturnya siklus haid berkaitan dengan berkurangnya kepadatan tulang sehingga menyebabkan tingginya risiko patah tulang pergelangan tangan dan pinggul baik karena amenorea maupun tidak. Interval siklus haid dan menars yang lebih dari 32 hari dikaitkan dengan peningkatan risiko patah tulang belakang. Untuk mempertahankan kepadatan tulang, para perempuan memerlukan terapi hormon.

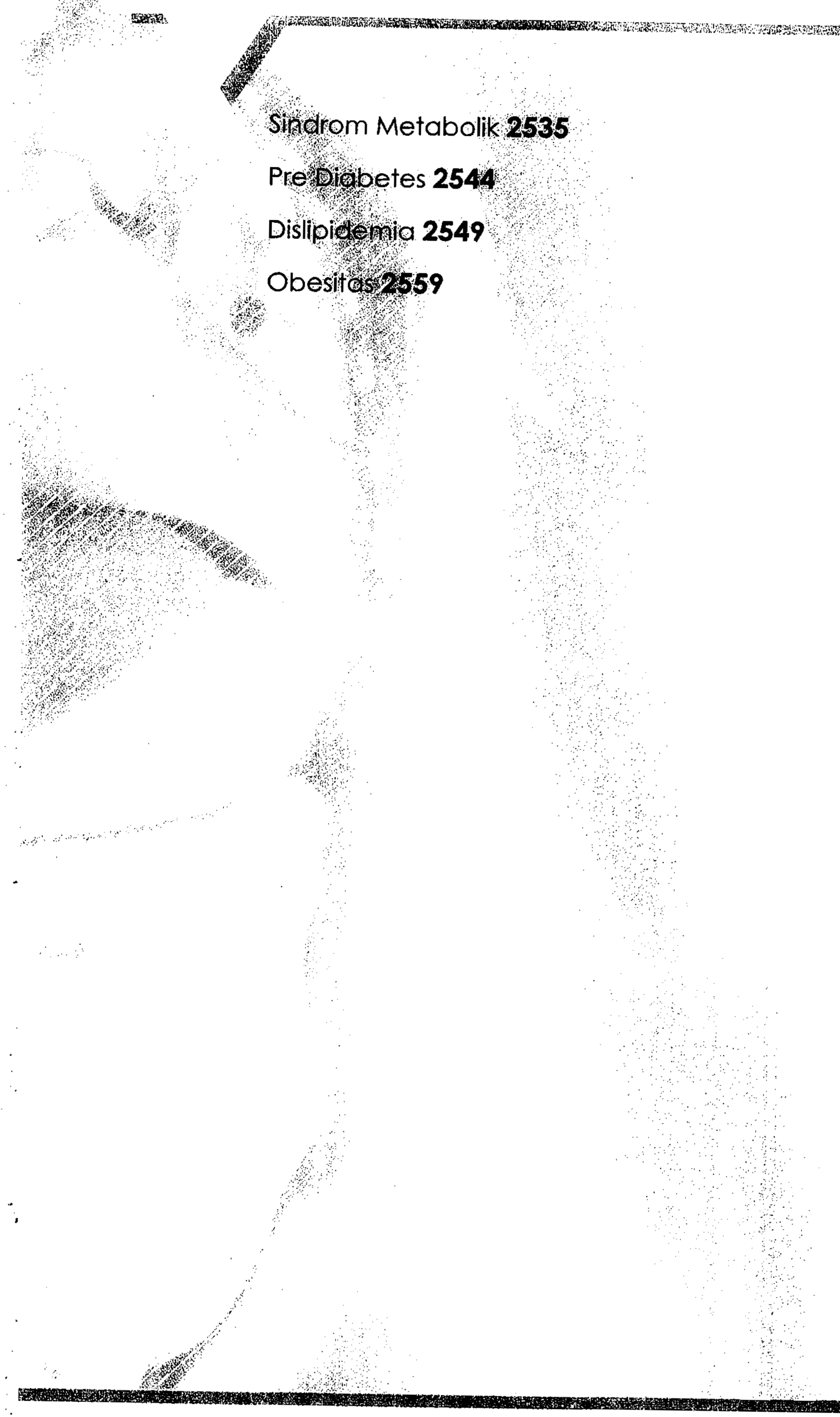
Masa remaja merupakan periode penting untuk pertumbuhan tulang. Haid yang teratur adalah tanda bahwa ovarium memproduksi estrogen, androgen dan progesteron dalam jumlah yang normal. Ketiganya memainkan peranan penting dalam membangun dan memelihara massa tulang. Menars yang terlambat meningkatkan tiga kali lipat risiko patah tulang pergelangan tangan. Dalam beberapa kasus, tidak teraturnya haid merupakan tanda awal menurunnya kesuburan dan pada beberapa kasus, deplesi folikel menyebabkan kemandulan.[6]

REFERENSI

1. Ledger WL, Skull J. Amenorrhea: investigation and treatment. Elsevier. 2004;14:254-60.
2. Skull J. Amenorrhea. Harcourt Publisher's. 2001;2:225-32.
3. Child T. Investigation and treatment of primary amenorrhoea. Elsevier. 2010;21(2):31-5.
4. Golden, NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. Ann NY Acad Sci. 2008;1135:163-78.
5. De Souza MJ, Toombs RJ. Amenorrhea associated with the female athlete triad: etiology, diagnosis and treatment. Springer Science. 2010;7:101-25.
6. Pandey S, Bhattacharya S. Impact of obesity on gynecology. *Women's Health (Lond Engl)*. 2010;6(1):107-17.
7. Moser, KS. Profil pasien amenorea primer di poliklinik divisi imunoendokrinologi reproduksi RSCM Januari 1997 - Juli 2007 (Tesis). Jakarta: Universitas Indonesia. 2007.
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertility and Sterility. 2008;90(3):219-25.
9. Deligeoroglou E, Athanasopulos N, Tsimiaris P, Dimopoulos KD, Vrachnis N, Creatsas G. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. Ann NY Acad Sci. 2010;1205:23-32.
10. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. Am Fam Phy 2006;73:1372-82,1387.
11. Hayden C and Balen AH. Primary amenorrhoea: investigation and treatment. Elsevier 2007; 17(7): 199-204.
12. Cordts EB, Christofolini DM, dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. Arch Ginecol Obstet. 2011;283:635-43.
13. Brambilla F, Monteleone P, Bortolotti F, Grave RD, Todisco P, Favaro A, et al. Persistent amenorrhoea in weight-recovered anorexics: psychological and biological aspects. Elsevier. 2003;118:249-57.
14. Mazza D. Pubertal development and primary amenorrhoea. Elsevier. 2006;3(5):202-6.

BAB 29

SINDROM METABOLIK, DISLIPIDEMIA, OBESITAS



Sindrom Metabolik **2535**

Pre Diabetes **2544**

Dislipidemia **2549**

Obesitas **2559**

330

SINDROM METABOLIK

Sidartawan Soegondo, Dyah Purnamasari

PENDAHULUAN

Pada tahun 1988, Reaven menunjukkan konstelasi faktor risiko pada pasien-pasien dengan resistensi insulin yang dihubungkan dengan peningkatan penyakit kardiovaskular yang disebutnya sebagai sindrom X. Selanjutnya, sindrom X ini dikenal sebagai sindrom resistensi insulin dan akhirnya sindrom metabolik.

Resistensi insulin adalah suatu kondisi di mana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pankreas. Resistensi insulin terjadi beberapa dekade sebelum timbulnya penyakit diabetes mellitus dan kardiovaskular lainnya. Sedangkan sindrom resistensi insulin atau sindrom metabolik adalah kumpulan gejala yang menunjukkan risiko kejadian kardiovaskular lebih tinggi pada individu tersebut. Resistensi insulin juga berhubungan dengan beberapa keadaan seperti hiperurisemia, sindrom ovarium polikistik dan perlemakan hati non alkoholik.

Di US, peningkatan kejadian obesitas mengiringi peningkatan prevalensi sindrom metabolik. Prevalensi sindrom metabolik pada populasi usia > 20 tahun sebesar 25% dan pada usia > 50 tahun sebesar 45%. Pandemi sindrom metabolik juga berkembang seiring dengan peningkatan prevalensi obesitas yang terjadi pada populasi Asia, termasuk Indonesia. Studi yang dilakukan di Depok (2001) menunjukkan prevalensi sindrom metabolik menggunakan kriteria *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* III (NCEP-ATP III) dengan modifikasi Asia Pasifik, terdapat pada 25.7% pria dan 25% wanita. Penelitian Soegondo (2004) melaporkan prevalensi sindrom metabolik sebesar 13,13% dan menunjukkan bahwa kriteria Indeks Massa Tubuh (IMT) obesitas >25 kg/m2 lebih cocok untuk diterapkan pada orang Indonesia. Penelitian di DKI Jakarta pada tahun 2006 melaporkan prevalensi sindrom metabolik yang tidak jauh berbeda dengan Depok yaitu 26,3% dengan obesitas sentral merupakan komponen terbanyak (59,4%). Laporan prevalensi sindrom metabolik di beberapa daerah di Indonesia dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Prevalensi Sindrom Metabolik di Beberapa Daerah di Indonesia

Peneliti	Tahun	Daerah	N (usia)	Prevalensi (%) (ATP III Asia)	Komponen sindrom metabolik Terbanyak (%)
Budhiarta	2004	Bali	888	20,3	↓ Kolesterol HDL (39,1)
		Denpasar	354	24,8	
		D. Sangsit	443	19,2	
		D. Sembiran	90 (30-60)	7,8	
Arifin	2003	Bandung	497	22,94	
		Medical check up	(-)	(bukan modifikasi)	
Suhartono	2005	Semarang (poli RS)	1190 (> 50)	16,6	Hipertensi (89,7)
		Pekajangan	1230 (> 30)	20,3	
Pranoto	2005	Surabaya	100	34	Obesitas sentral
		(*general check up*)	(-)		Hipertrigliseridemia (85,29)
Adam	2002 – 2004	Makasar	1219	33,4	Obesitas sentral (58,2)
		(*general check up*)	(21-82)		

Dikutip dari Purnamasari. Gambaran Resistensi Insulin Subyek dengan Saudara Kandung DM tipe 2. Tesis. 2006.

Dibandingkan dengan komponen-komponen pada sindrom metabolik, obesitas sentral paling dekat untuk memprediksi ada tidaknya sindrom metabolik. Beberapa studi di wilayah Indonesia termasuk Jakarta menunjukkan obesitas sentral merupakan komponen yang paling banyak ditemukan pada individu dengan sindrom metabolik.

Meski mendapat sebutan sindrom, namun secara umum penatalaksanaan sindrom metabolik sejauh ini masih merupakan penatalaksanaan masing-masing komponennya. Masih menjadi perdebatan apakah sebutan sindrom ini masih memiliki arti klinis mengingat tidak ada perbedaan penatalaksanaan pada tiap komponennya.

Pada akhirnya tampilan klinis sindrom metabolik ini sangat dipengaruhi oleh faktor etnik dan herediter, sehingga pola klinis di setiap populasi berbeda.

KRITERIA

Sejak munculnya sindrom resistensi insulin, beberapa organisasi berusaha membuat kriteria sindrom metabolik supaya dapat diterapkan secara praktis klinis sehari-hari. Secara umum, semua kriteria yang diajukan memerlukan minimal 3 kriteria untuk mendiagnosis sondrom metabolik atau sindrom resistensi insulin. *World Health Organization* (WHO) merupakan organisasi pertama yang mengusulkan kriteria sindrom metabolik pada tahun 1998. Menurut WHO pula, istilah sindrom metabolik dapat dipakai pada penyandangi DM mengingat penyandang DM juga dapat memenuhi kriteria tersebut dan menunjukkan besarnya risiko terhadap kejadian kardiovaskular. Setahun kemudian pada tahun 1999, *the European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR) melakukan modifikasi pada kriteria WHO. EGIR cenderung menggunakan istilah sindrom resistensi insulin. Berbeda dengan WHO, EGIR lebih memlih obesitas sentral dibandingkan IMT dan istilah sindrom resistensi insulin tidak dapat dipakai pada penyandang DM karena resistensi insulin merupakan faktor risiko timbulnya DM. Pada tahun 2001, *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III) mengajukan kriteria baru yang tidak mengharuskan adanya komponen resistensi insulin. Meski tidak pula mewajibkan adanya komponen obesitas sentral, kriteria ini menganggap bahwa obesitas sentral merupakan faktor utama yang mendasari sindrom metabolik. Nilai *cut-off* lingkar perut diambil dari *National Institute of Health Obesity Clinical Guidelines*; $\geq$ 102 cm untuk pria dan $\geq$ 88 cm untuk wanita. Untuk etnik tertentu seperti Asia, dengan *cut-off* lingkar perut lebih rendah dari ATP III, sudah berisiko terkena sindrom metabolik. Pada tahun 2003, *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) memodifikasi definisi dari ATP III. Sama seperti EGIR, bila sudah ada DM, maka istilah sindrom resistensi insulin tidak digunakan lagi. Dua tahun kemudian, pada tahun 2005, *International Diabetes Federation* (IDF) kembali memodifikasi kriteria ATP III. IDF menganggap obesitas sentral sangat berkorelasi dengan resistensi insulin, sehingga memakai obesitas sentral sebagai kriteria utama. Nilai *cut-off* yang digunakan juga dipengaruhi oleh etnik. Untuk Asia dipakai *cut-off* lingkar perut $\geq$ 90 cm untuk pria dan $\geq$ 80 cm untuk wanita. Beberapa kriteria sindrom metabolik dapat dilihat pada tabel 2.

Kriteria yang diajukan oleh NCEP-ATP III lebih banyak digunakan, karena lebih memudahkan seorang klinisi untuk mengidentifikasi seseorang dengan sindrom metabolik. Sindrom metabolik ditegakkan apabila seseorang memiliki sedikitnya 3 (tiga) kriteria.

PATOFISIOLOGI

Pengetahuan mengenai patofisiologi masing-masing komponen sindrom metabolik sebaiknya diketahui untuk dapat memprediksi pengaruh perubahan gaya hidup dan medikamentosa dalam penatalaksanaan sindrom metabolik.

Obesitas Sentral

Obesitas yang digambarkan dengan indeks massa tubuh tidak begitu sensitif dalam menggambarkan risiko kardiovaskular dan gangguan metabolik yang terjadi. Studi menunjukkan bahwa obesitas sentral yang digambarkan oleh lingkar perut (dengan *cut-off* yang berbeda antara jenis kelamin) lebih sensitif dalam memprediksi gangguan metabolik dan risiko kardiovaskular. Lingkar perut menggambarkan baik jaringan adiposa subkutan dan visceral. Meski dikatakan bahwa lemak viseral lebih berhubungan dengan komplikasi metabolik dan kardiovaskular, hal ini masih kontroversial. Peningkatan obesitas berisiko pada peningkatan kejadian kardiovaskular. Variasi faktor genetik membuat perbedaan dampak metabolik maupun kardiovaskular dari suatu obesitas. Seorang dengan obesitas dapat tidak berkembang menjadi resistensi insulin, dan sebaliknya resistensi insulin dapat ditemukan pada individu tanpa obes (*lean subjects*). Interaksi faktor genetik dan lingkungan akan memodifikasi tampilan metabolik dari suatu resistensi insulin maupun obesitas.

Jaringan adiposa merupaka sebuah organ endokrin yang aktif mensekresi berbagai faktor pro dan anti inflamasi seperti leptin, adiponektin, *Tumor nekrosis factor* α (TNF-α), *Interleukin-6* (IL-6) dan resistin. Konsentrasi adiponektin plasma menurun pada kondisi DM tipe 2 dan obesitas. Senyawa ini diprcaya memiliki efek antiaterogenik pada hewan coba dan manusia. Sebaliknya, konsentrasi leptin meningkat pada kondisi resistensi insulin dan obesitas dan

Tabel 2. Beberapa Kriteria Sindrom Metabolik

Kriteria Klinis	WHO (1998)	EGIR	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Resistensi insulin	TGT, GDPT, DMT2, atau sensitivitas insulin menurun* Ditambah 2 dari kriteria berikut	Insulin plasma > persentil ke-75 Ditambah dua dari kriteria berikut	Tidak ada, tetapi mempunyai 3 dari 5 kriteria berikut	TGT atau GDPT Ditambah salah satu dari kriteria berikut berdasarkan penilaian klinis	Tidak ada
Berat badan	Pria: rasio pinggang panggul > 0,90 Wanita: rasio pinggang panggul > 0,85 dan/atau IMT > 30 kg/m²	LP ≥ 94 cm pada pria atau ≥ 80 cm pada wanita	LP ≥ 102 cm pada pria atau ≥ 88 cm pada wanita†	IMT ≥ 25 kg/m²	LP yang meningkat (spesifik tergantung populasi) ditambah dua dari kriteria berikut
Lipid	TG ≥ 150 mg/dL dan/atau HDL-C < 35 mg/dL pada pria atau < 39 mg/dL pada wanita	TG ≥ 150 mg/dL dan/atau HDL-C < 39 mg/dL pada pria atau wanita	TG ≥ 150 mg/dL HDL-C < 40 mg/dL pada pria atau < 50 mg/dL pada wanita	TG ≥ 150 mg/dL dan HDL-C < 40 mg/dL pada pria atau < 50 mg/dL pada wanita	TG ≥ 150 mg/dL atau dalam pengobatan TG HDL-C < 40 mg/dL pada pria atau < 50 mg/dL pada wanita atau dalam pengobatan HDL-C
Tekanan darah	≥ 140/90 mm Hg	≥ 140/90 mmHg atau dalam pengobatan hipertensi	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130 mm Hg sistolik atau ≥ 85 mm Hg diastolik atau dalam pengobatan hipertensi
Glukosa	TGT, GDPT atau DMT2	TGT atau GDPT (tetapi bukan diabetes)	≥ 110 mg/dL (termasuk penderita diabetes)‡	TGT atau GDPT (tetapi bukan diabetes)	≥ 100 mg/dL (termasuk diabetes)
Lainnya	Mikroalbuminuria			Kriteria resistensi insulin lainnya§	

DMT2 menunjukkan diabetes melitus tipe 2; LP, lingkar pinggang; IMT, indeks massa tubuh; dan TG, trigliserida, semua singkatan lainnya terdapat dalam teks.

* Sensitivitas insulin diukur pada kondisi euglikemia hiperinsulinemia, ambilan glukosa di bawah kuartil terendah sebagai latar belakang populasi yang diteliti

†Beberapa pasien pria dapat akan mempunyai faktor-faktor risiko metabolik saat lingkar pinggang meningkat meskipun hanya sampai nilai ambang (yakni 94 hingga 102 cm [37 sampai 39 inci]). Pasien seperti itu mungkin mempunyai kontribusi genetik yang cukup kuat terhadap resistensi insulin. Mereka akan mendapatkan manfaat dari perubahan kebiasaan dan gaya hidup, seperti halnya pria dengan peningkatan lingkar pinggang kategorik.

‡ Definisi tahun 2001 menilai kadar glukosa puasa ≥ 110 mg/dL (6,1 mmol/L) sebagai kadar yang meningkat. Nilai ini dimodifikasi pada tahun 2004 menjadi ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L), sesuai dengan definisi terkini dari *American Diabetes Association* mengenai definisi GDPT.[46,47,77]

§ Meliputi riwayat penyakit keluarga berupa diabetes melitus tipe 2, sindrom ovarium polikistik, gaya hidup yang kurang banyak gerak, usia lanjut dan etnis tertentu yang rentan terhadap diabetes melitus tipe 2.

Dikutip dari Grundy et al. *Diagnosis and management of metabolic syndrome. Circulation 2005*

berhubungan dengan risiko kejadian kardiovaskular tidak tergantung dari faktor risiko tradisional kardiovaskular, IMT dan konsentrasi CRP. Sejauh ini belum diketahui apakah pengukuran pengukuran marker hormonal dari jaringan adiposa lebih baik daripada pengukuran secara anatomi dala memprediksi risiko kejadian kardiovaskular dan kelainan metabolik yang terkait.

Resistensi Insulin

Resistensi insulin mendasari kelompok kelainan pada sindrom metabolik. Sejauh ini belum disepakati pengukuran yang ideal dan praktis untuk resistensi insulin. Teknik clamp merupakan teknik yang ideal namun tidak praktis untuk klinis sehari-hari. Pemeriksaan glukosa plasma puasa juga tidak ideal mengingat gangguan toleransi glukosa puasa hanya dijumpai pada 10% sindrom metabolik. Pengukuran *Homeostasis Model Asessment* (HOMA) dan *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) dibuktikan berkorelasi erat dengan pemeriksaan standar, sehingga dapat disarankan untuk mengukur resistensi insulin. Bila melihat dari patofisiologi resistensi insulin yang melibatkan jaringan adiposa dan sistem kekebalan tubuh, maka pengukuran resistensi insulin hanya dari pengukuran glukosa dan insulin (seperti rumus HOMA dan QUICKI) perlu ditinjau ulang. Oleh karenanya, penggunaan rumus ini secara rutin di klinis belum disarankan maupun disepakati.

Dislipidemia

Dislipidemia yang khas pada sindrom metabolik ditandai dengan peningkatan trigliserida dan penurunan kolesterol HDL. Kolesterol LDL biasanya normal, namun mengalami perubahan struktur berupa peningkatan *small dense* LDL. Peningkatan konsentrasi trigliserida plasma dipikirkan akibat peningkatan masukan asam lemak bebas ke hati sehingga terjadi peningkatan produksi trigliserida. Namun studi pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa peningkatan trigliserida tersebut bersifat multifaktorial dan tidak hanya diakibatkan oleh peningkatan masukan asam lemak bebas ke hati.

Penurunan kolesterol HDL disebabkan peningkatan trigliserida sehingga terjadi transfer trigliserida ke HDL. Namun, pada subyek dengan resistensi insulin dan konsentrasi trigliserida normal dapat ditemukan penurunan kolesterol HDL. Sehingga dipikirkan terdapat mekanisme lain yang menyebabkan penurunan kolesterol HDL disamping peningkatan trigliserida. Mekanisme yang dipikirkan berkaitan dengan gangguan masukan lipid post prandial pada kondisi resistensi insulin sehingga terjadi gangguan produksi Apolipoprotein A-I (Apo A-1) oleh hati yang selanjutnya mengakibatkan penurunan kolesterol HDL. Peran sistem imunitas pada resistensi insulin juga berpengaruh pada perubahan profil leipid pada subyek dengan resistensi insulin. Studi pada hewan menunjukkan bahwa aktivasi sistem imun akan menyebabkan gangguan pada lipoprotein, protein transport, reseptor dan enzim yang berkaitan sehingga terjadi perubahan profil lipid.

Peran Sistem Imunitas pada Resistensi Insulin

Inflamasi subklinis kronik juga merupakan bagian dari sindrom metabolik. Marker inflamasi berperan pada progresifitas DM dan komplikasi kardiovaskular. *C reactive protein* (CRP) dilaporkan menjadi data prognosis tambahan tentang keparahan inflamasi pada subyek wanita sehat dengan sindrom metabolik. Namun, belum didapatkan kesepakatan alur diagnosis yang mampu menggabungkan peningkatan CRP, koagulasi, dan gangguan fibrinolisis dalam memprediksi risiko kardiovaskular.

Hipertensi

Resistensi insulin juga berperan pada pathogenesis hipertensi. Insulin merangsang sistem saraf simpatis meningkatkan reabsorpsi natrium ginjal, mempengaruhi transport kation dan mengakibatkan hipertrofi sel otot polos pembuluh darah. Pemberian infus insulin akut dapat menyebabkan hipotensi akibat vasodilatasi. Sehingga disimpulkan bahwa hipertensi akibat resistensi insulin terjadi akibat ketidakseimbangan antara efek pressor dan depressor. *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study* melaporkan hubungan antara resistensi insulin dengan hipertensi pada subyek normal namun tidak pada subyek dengan DM tipe 2

TERAPI

Untuk mencegah komplikasi kardiovaskular pada individu yang telah memiliki sindrom metabolik, diperlukan pemantauan yang terus menerus dengan modifikasi komponen sindrom metabolik yang ada. Penatalaksanaan sindrom metabolik masih merupakan penatalaksanaan dari masing-masing komponennya (Tabel 3)

Penatalaksanaan sindrom metabolik terutama bertujuan untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis dan risiko diabetes melitus tipe 2 pada pasien yang belum diabetes. Penatalaksanaan sindrom metabolik terdiri atas 2 pilar, yaitu tatalaksana penyebab (berat badan lebih/obesitas dan inaktifitas fisik) serta tatalaksana faktor risiko lipid dan non lipid.

Obesitas dan Obesitas Sentral

Pemahaman tentang hubungan antara obesitas dan sindrom metabolik serta peranan otak dalam pengaturan energi, merupakan titik tolak yang penting dalam penatalaksanaan klinik. Pengaturan berat badan merupakan dasar tidak hanya bagi obesitas tapi juga sindrom metabolik. Mempertahankan berat badan yang lebih rendah dikombinasi dengan pengurangan asupan kalori dan peningkatan aktifitas fisik merupakan prioritas utama pada penyandang sindrom metabolik. Target penurunan berat badan 5-10% dalam tempo 6-12 bulan, dapat dicapai dengan mengurangi asupan kalori sebesar 500-1000 kalori per hari ditunjang dengan aktifitas fisik yang sesuai. Aktifitas fisik yang disarankan adalah selama 30 menit atau lebih setiap hari. Untuk subyek dengan komorbid penyakit jantung koroner, perlu dilakukan evaluasi kebugaran sebelum diberikan anjuran jenis-jenis olah raga yang sesuai.

Pemakaian obat-obatan dapat berguna sehingga dipertimbangkan pada beberapa pasien. Dua obat yang dapat digunakan dalam menurunkan berat badan adalah sibutramin dan orlistat. Dengan mempertimbangkan

Tabel 3. Penatalaksanaan Sindrom Metabolik

Target dan tujuan terapi	**Rekomendasi terapi**
Faktor risiko gaya hidup	Pencegahan jangka panjang penyakit KVR dan pencegahan (terapi) diabetes melitus tipe 2
Obesitas abdomen	
Mengurangi berat badan sebanyak 7% hingga 10% selama satu tahun pertama terapi. Sesudah itu, teruskan penurunan berat badan sebisa mungkin dengan tujuan akhir mencapai berat badan yang diinginkan (IMT<25 kg/m^2)	Secara konsisten memberikan semangat agar berat badan terjaga / berkurang melalui program keseimbangan aktivitas fisik, asupan kalori dan modifikasi perilaku formal yang sesuai, bila diperlukan, untuk menjaga/mencapai lingkar pinggang < 40 inci pada pria dan < 35 inci pada wanita. Mula-mula, targetkan pengurangan secara perlahan sebanyak ٪٧ hingga ٪١٠ berat badan awal. Penurunan berat badan yang kecil sekalipun berkaitan dengan manfaat kesehatan yang signifikan.
Inaktivitas fisik	
Aktivitas fisik intensitas sedang secara teratur; setidaknya 30 menit secara kontinu maupun intermiten (dan lebih baik bila ≥ 60 menit), 5 hari/minggu, tetapi lebih baik lagi bila setiap hari.	Pada pasien yang sudah menderita penyakit KVR, nilailah risiko dengan riwayat aktivitas fisik yang rinci dan/atau uji latihan fisik, sebagai petunjuk dalam meresepkan. Dorong pasien untuk melakukan aktivitas fisik aerobik intensitas sedang selama 30 sampai 60 menit: berjalan cepat, sebaiknya setiap hari, ditambah dengan peningkatan aktivitas dalam gaya hidup sehari-hari (yakni menaiki tangga pedometer, berjalan saat istirahat kerja, berkebun, mengerjakan pekerjaan rumah tangga). Waktu latihan yang panjang dapat dicapai dengan akumulasi latihan fisik yang dilakukan sepanjang hari. Dorong latihan tahanan (*resistance training*) 2 hari/minggu. Sarankan program yang diawasi secara medis untuk pasien berisiko tinggi (misalnya pasien dengan sindrom koroner akut atau revaskularisasi, GJK)
Diet aterogenik	
Mengurangi asupan lemak jenuh, lemak trans dan kolesterol	Rekomendasi: lemak jenuh < 7% kalori total; kurangi lemak trans; kolesterol dalam diet < 200 mg/dL; lemak total 25% hingga 35% kalori total. Sebagian besar diet lemak sebaiknya berupa lemak tidak jenuh; gula sederhana harus dibatasi.
Faktor risiko metabolik	Pencegahan jangka pendek terhadap penyakit KVR atau terapi diabetes melitus tipe 2
Dislipidemia aterogenik	
Target primer: LDL-C meningkat (lihat tabel 4 untuk rinciannya)	LDL-C meningkat (lihat Tabel 4 untuk rinciannya)
Target sekunder: non-HDL-C meningkat	non-HDL-C meningkat
Pasien risiko tinggi*: < 130 mg/dL (3,4 mmol/L) {pilihan: < 100 mg/dL) [2,6 mmol/L] untuk pasien yang berisiko sangat tinggi†}	Mengikuti strategi di Tabel 4 untuk mencapai target LDL-C Pilihan pertama untuk mencapai target non-HDL-C: Perkuat terapi penurunan LDL Pilihan kedua untuk mencapai target non-HDL-C: Tambahkan fibrat [lebih disukai fenofibrat] atau asam nikotinat bila kadar non-HDL-C tetap relatif tinggi setelah terapi dengan obat penurun LDL diberikan
Pasien berisiko tinggi-sedang‡: <160 mg/dL (4,1 mmol/L)	Beri saran untuk menambah fibrat atau asam nikotinat pada pasien berisiko tinggi
Pilihan terapi: <130 mg/dL (3,4 mmol/L)	Beri saran untuk menghindari penambahan fibrat atau asam nikotinat pada pasien berisiko tinggi sedang atau pasien berisiko sedang
Pasien berisiko sedang§: < 160 mg/dL (4,1 mmol/L)	Semua pasien: Bila TG ≥ 500 mg/dL, mulai dengan fibrat atau asam nikotinat {sebelum terapi penurun LDL; terapi non-HDL-C untuk mencapai tujuan setelah memberikan terapi menurunkan TG}
Pasien berisiko rendah||: <190 mg/dL (4,9 mmol/L)	

Target tersier: HDL-C berkurang Tidak ada target spesifik: tingkatkan HDL-C sebisa mungkin disertai terapi standar dislipidemia aterogenik	HDL-C berkurang Maksimalkan terapi gaya hidup: penurunan berat badan dan peningkatan aktivitas fisik Pertimbangkan menambahkan fibrat atau asam nikotinat setelah terapi obat penurun LDL-C sebagaimana telah disebutkan untuk non-HDL-C yang meningkat
TD meningkat Turunkan TD serendah mungkin hingga setidaknya mencapai TD <140/90 mmHg (atau < 130/80 mmHg bila terdapat diabetes). Kurangi TD lebih lanjut sebisa mungkin melalui perubahan gaya hidup	Untuk TD ≥ 120/80 mmHg: awali atau jaga modifikasi gaya hidup pada semua pasien dengan sindrom metabolik: pengendalian berat badan, meningkatkan aktivitas fisik, meredam kebiasaan alkohol, pengurangan kadar garam dan merekankan banyak makan buah dan sayuran segar, dan produk-produk susu rendah lemak Untuk TD ≥ 140/90 mmHg (atau ≥ 130/80 mmHg untuk individu dengan penyakit ginjal kronik atau diabetes); Bila dapat ditoleransi, tambahkan pengobatan tekanan darah sebagaimana diperlukan untuk mencapai TD target
Kadar glukosa meningkat Untuk GDPT, tunda perkembangan ke arah diabetes melitus tipe 2. Untuk diabetes, hemoglobin A_{1c} < 7,0%	Untuk GDPT, dorong semangat untuk menurunkan berat badan dan meningkatkan aktivitas fisik Untuk diabetes melitus tipe 2, bila perlu, terapi gaya hidup dan farmakoterapi perlu dipakai agar HbA1C mendekati normal (< 7%). Modifikasi faktor-faktor risiko lainnya dan modifikasi perilaku (yakni obesitas abdominal, inaktivitas fisik, TD meningkat, abnormalitas lipid)
Kondisi Protrombotik Kurangi faktor-faktor risiko trombotik dan fibrinolitik	Pasien-pasien berisiko tinggi: mulai dan teruskan terapi aspirin dosis rendah; pada pasien dengan KVRAS, pertimbangkan klopidogrel bila aspirin merupakan kontraindikasi. Pasien berisiko tinggi sedang: pertimbangkan profilaksis aspirin dosis rendah
Kondisi proinflamasi	Rekomendasi: tidak ada terapi spesifik yang melebihi terapi gaya hidup

TG menunjukkan trigliserida; TD, tekanan darah, KVR, penyakit kardiovaskular; GJK, gagal jantung kongestif; IMT, indeks massa tubuh, GDPT, glukosa darah puasa terganggu dan KVRAS, penyakit kardiovaskular aterosklerotik

* Pasien berisiko tinggi adalah pasien dengan diagnosis KVRAS, diabetes, atau risiko 10 tahun terhadap penyakit jantung koroner > 20%. Untuk penyakit serebrovaskular, kondisi berisiko tinggi meliputi TIA atau stroke yang berasal dari karotid atau stenosis karotid > 50%

†Pasien berisiko sangat tinggi adalah pasien yang cenderung menderita kejadian KVR dalam beberapa tahun mendatang, dan diagnosis bergantung pada penilaian klinis. Faktor-faktor yang dapat turut berkontribusi pada risiko sangat tinggi ini meliputi sindrom koroner akut yang baru saja terjadi, dan diagnosis penyakit jantung koroner + salah satu dari hal berikut ini: faktor-faktor risiko mayor multipel (terutama diabetes), faktor-faktor risiko berat dan terkontrol buruk (terutama kebiasaan merokok sigaret yang terus berlanjut) dan sindroma metabolik.

‡Pasien berisiko tinggi-sedang adalah pasien dengan risiko 10 tahun terhadap penyakit jantung koroner sebesar 10% hingga 20%. Faktor-faktor yang mendukung pilihan terapi non-HDL-C < 100 mg/dL adalah faktor-faktor yang dapat meningkatkan individu hingga masuk ke kisaran atas risiko tinggi sedang meliputi: faktor-faktor risiko mayor multipel, faktor-faktor risiko berat dan terkontrol buruk (terutama kebiasaan merokok sigaret yang terus berlanjut), sindroma metabolik dan penyakit aterosklerotik subklinis yang nyata (yaitu ketebalan kalsium koroner atau lapisan media tunika intima karotid > persentil ke-75 yang sesuai dengan usia dan jenis kelamin).

§ Pasien berisiko sedang adalah pasien dengan 2 atau lebih faktor risiko mayor dan risiko 10 tahun < 10%

|| Pasien berisiko rendah adalah pasien dengan faktor risiko mayor 0 atau 1 dan risiko 10 tahun < 10%

Dikutip dari Grundy et al. Diagnosis and management of metabolic syndrome. Circulation 2005

peranan otak sebagai regulator berat badan, sibutramin dapat menjadi pertimbangan walaupun tanpa mengesampingkan kemungkinan efek samping yang mungkin timbul. Cara kerjanya di sentral memberikan efek mengurangi asupan energi melalui efek mempercepat rasa kenyang dan mempertahankan pengeluaran energi setelah berat badan turun dapat memberikan efek tidak hanya untuk penurunan berat badan namun juga mempertahankan berat badan yang sudah turun. Demikian pula dengan efek metabolik, sebagai efek dari penurunan berat badan pemberian sibutramin setelah 24 minggu yang disertai dengan diet dan aktifitas fisik, memperbaiki konsentrasi trigliserida dan kolesterol HDL. Terapi pembedahan dapat dipertimbangkan pada pasien-pasien yang berisiko serius akibat obesitasnya.

Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Hipertensi juga mengakibatkan mikroalbuminuria yang dipakai sebagai indikator independen morbiditas kardiovaskular pada pasien tanpa diabetes atau hipertensi. Target tekanan darah berbeda antara subyek dengan DM dan tanpa DM. Pada subyek dengan DM dan penyakit ginjal, target tekanan darah adalah < 130/80 mmHg, sedangkan pada bukan, targetnya < 140/90 mmHg. Untuk mencapai target tekanan darah, penatalaksanaan tetap diawali dengan pengaturan diet dan aktifitas fisik. Peningkatan tekanan darah ringan dapat diatasi dulu dengan upaya penurunan berat badan, berolah raga, menghentikan rokok dan konsumsi alkohol serta banyak mengkonsumsi serat. Namun apabila modifikasi gaya hidup sendiri tidak mampu mengendalikan tekanan darah maka dibutuhken pendekatan medikamentosa untuk mencegah komplikasi seperti infark miokard, gagal ginjal kronik dan stroke.

Dalam suatu penelitian meta-analisis didapatkan bahwa enzim pengkonversi angiotensin dan penghambat reseptor angiotensin mempunyai manfaat yang bermakna dalam meregresi hipertrofi ventrikel kiri dibandingkan dengan penghambat beta adrenergik, diuretik dan antagonis kalsium. Valsartan, suatu penghambat reseptor angiotensin, dapat mengurangi mikroalbuminuria yang diketahui sebagai faktor risiko independen kardiovaskular. Beberapa studi menyarankan pemakaian ACE inhibitor sebagai lini pertama pada penyandang hipertensi dengan sindrom metabolik terutama bila ada DM.*Angiotensin receptor blocker* (ARB) dapat digunakan apabila tidak toleran terhadap *ACE inhibitor*. Meski pemakaian diuretik tidak dianjurkan pada subyek dengan gangguan toleransi glukosa, namun pemakaian diuretik dosis rendah yang dikombinasi dengan regimen lain dapat lebih bermanfaat dibandingkan efek sampingnya.

Tabel 4. Kolesterol LDL sebagai Target Terapi Utama pada subyek dengan *Atherosclerotic Coronary Vascular Disease* (ASCVD)

Tujuan Terapi	Rekomendasi Terapi
Pasien berisiko tinggi*: < 100 mg/dL (2,6 mmol/L) (untuk pasien berisiko sangat tinggi‡ dalam kategori ini, target lainnya < 70 mg/dL)	Pasien berisiko tinggi: terapi gaya hidup† ditambah obat penurun LDL-C untuk mencapai target yang direkomendasikan. Bila kadar LDL-C dasar ≥ 100 mg/dL, mulailah terapi obat penurun LDL. Bila dalam pengobatan kadar LDL-C ≥ 100 mg/dL, tingkatkan terapi obat penurun LDL (mungkin memerlukan kombinasi obat penurun LDL) Bila kadar LDL-C dasar < 100 mg/dL, mulai terapi penurun kadar LDL berdasarkan penilaian klinis (yakni penilaian yang menunjukkan bahwa pasien termasuk yang berisiko sangat tinggi)
Pasien berisiko tinggi-sedang§: < 130 mg/dL (3,4 mmol/L) (untuk pasien berisiko lebih tinggi)|| dalam kategori ini, target lainnya adalah < 100 mg/dL (2,6 mmol/L)	Pasien berisiko tinggi-sedang: terapi gaya hidup + terapi obat penurun LDL bila dibutuhkan untuk mencapai target yang direkomendasikan bila kadar LDL-C ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) setelah terapi gaya hidup Bila kadar LDL-C adalah 100 hingga 129 mg/dL, terapi penurun LDL dapat dimulai saat risiko pasien dinilai berada di kisaran atas dari kategori risiko tersebut
Pasien berisiko sedang¶: < 130 mg/dL (3,4 mmol/L)	Pasien berisiko sedang: terapi gaya hidup + obat penurun LDL-C bila dibutuhkan untuk mencapai target yang direkomendasikan ketika kadar LDL-C ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L) setelah terapi gaya hidup diberikan
Pasien berisiko rendah#: < 160 mg/dL (4,9 mmol/L)	Pasien berisiko rendah: terapi gaya hidup + obat penurun LDL-C bila dibutuhkan untuk mencapai target yang direkomendasikan ketika kadar LDL-C ≥ 190 mg/dL setelah terapi gaya hidup (untuk kadar LDL-C 160 hingga 189 mg/dL, obat penurun LDL bersifat opsional)

*Pasien berisiko tinggi adalah pasien dengan diagnosis ASCVD, diabetes atau risiko 10 tahun penyakit jantung koroner > 20%. Untuk penyakit serebrovaskular, kondisi risiko tinggi meliputi *transient ischemic attack* atau stroke yang berasal dari karotid atau stenosis karotid 50%

†Terapi gaya hidup meliputi penurunan berat badan, peningkatan aktivitas fisik, dan diet antiaterogenik (lihat Tabel 3 untuk rinciannya).

‡ Pasien berisiko sangat tinggi adalah pasien yang cenderung menderita kejadian KVR mayor dalam beberapa tahun mendatang, dan diagnosis tergantung pada penilaian klinis. Faktor-faktor yang dapat turut berkontribusi pada risiko sangat tinggi ini termasuk sindrom koroner akut yang baru saja terjadi, dan diagnosis penyakit jantung koroner + salah satu dari hal berikut ini: faktor-faktor risiko mayor multipel (terutama diabetes), faktor-faktor risiko berat dan terkontrol buruk (terutama kebiasaan merokok sigaret yang terus berlanjut) dan faktor risiko multipel dari sindroma metabolik.

§Pasien berisiko tinggi-sedang adalah pasien dengan risiko 10 tahun penyakit jantung koroner sebesar 10% hingga 20%

||Faktor-faktor yang dapat meningkatkan individu hingga masuk ke kisaran risiko tinggi sedang meliputi: faktor-faktor risiko mayor multipel, faktor-faktor risiko berat dan terkontrol buruk (terutama kebiasaan merokok sigaret yang terus berlanjut), sindroma metabolik dan penyakit aterosklerotik subklinis yang nyata (yaitu ketebalan kalsium koroner atau lapisan media tunika intima karotid > persentil ke-75 yang sesuai dengan usia dan jenis kelamin)

¶Pasien berisiko sedang adalah pasien dengan 2 atau lebih faktor risiko mayor dan risiko 10 tahun < 10%

#Pasien berisiko rendah adalah pasien dengan faktor risiko mayor 0 atau 1 dan risiko 10 tahun < 10%

Gangguan Toleransi Glukosa

Intoleransi glukosa merupakan salah satu manifestasi sindrom metabolik yang dapat menjadi awal suatu diabetes melitus. Penelitian-penelitian yang ada menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara toleransi glukosa terganggu (TGT) dan risiko kardiovaskular pada sindrom metabolik dan diabetes. Perubahan gaya hidup dan aktifitas fisik yang teratur terbukti efektif dapat menurunkan berat badan dan TGT. Modifikasi diet secara bermakna memperbaiki glukosa 2 jam pasca prandial dan konsentrasi insulin.

Tiazolidindion memiliki pengaruh yang ringan tetapi persisten dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Tiazolidindion dan metformin juga dapat menurunkan konsentrasi asam lemak bebas. Pada *Diabetes Prevention Program*, penggunaan metformin dapat mengurangi progresi diabetes sebesar 31% dan efektif pada pasien muda dengan obesitas.

Dislipidemia

Pilihan terapi untuk dislipidemia adalah perubahan gaya hidup yang diikuti dengan medikamentosa. Namun demikian, perubahan diet dan latihan jasmani saja tidak cukup berhasil mencapai target. Oleh karena itu disarankan untuk memberikan obat berbarengan dengan perubahan gaya hidup. Menurut ATP III, setelah kolesterol LDL sudah mencapai target, sasaran berikutnya adalah dislipidemia aterogenik. Pada konsentrasi trigliserida ± 200 mg/dl, maka target terapi adalah non kolesterol HDL setelah kolesterol LDL terkoreksi. Terapi dengan gemfibrozil tidak hanya memperbaiki profil lipid tetapi juga secara bermakna dapat menurunkan risiko kardiovaskular. Fenofibrat secara khusus digunakan untuk menurunkan trigliserida dan meningkatkan kolesterol HDL, telah menunjukkan perbaikan profil lipid yang sangat efektif dan mengurangi risiko kardiovaskular. Fenofibrat juga dapat menurunkan konsentrasi fibrinogen. Kombinasi fenofibrat dan statin memperbaiki konsentrasi trigliserida, kolesterol HDL dan LDL.

Target terapi berikutnya adalah peningkatan apoB. Beberapa studi menunjukkan apoB lebih baik dalam menggambarkan dislipidemia aterogenik yang terjadi dibandingkan dengan konlesterol non HDL sehingga menyarankan apoB sebagai target terapi. Meskipun demikian, ATP III tetap menyarankan pemakaian kolesterol non HDL sebagai target terapi mengingat di beberapa tempat, sarana pemeriksaan apoB belum tersedia.

Apabila konsentrasi trigliserida ± 500 mg/dL, maka target terapi pertama adalah penurunan trigliserida untuk mencegah timbulnya pancreatitis akut. Pada konsentrasi trigliserida < 500 mg/dL, terapi kombinasi untuk menurunkan trigliserida dan kolesterol LDL dapat digunakan. Berbeda dengan trigliserida dan kolesterol LDL, untuk kolesterol HDL tidak ada target terapi tertentu, hanya dinaikkan saja. Panduan terapi untuk dislipidemia dapat dilihat pada tabel 3.

KESIMPULAN

Sindrom metabolik merupakan kumpulan gejala yang keberadaannya menunjukkan peningkatan risiko kejadian penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus. Obesitas sentral memiliki korelasi paling erat dengan sindrom metabolik dibandingkan dengan komponen yang lain. Penatalaksanaan sindrom metabolik masih mengacu pada tiap komponen, sejauh ini belum ada penatalaksanaan yang berbeda bila dibandingkan dengan komponen secara individual.

REFERENSI

Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolik sindrom and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. Circulation 2005;112(5):666-73.

Eckel R, Krauss R. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA nutrition committee. Circulation 1998;97(21):2099-100.

Einhorn D, Reaven G, Cobin R, Ford E, Ganda O, Handelsman Y, et al. American college of endocrinology position statement on the insulin resistance sindrom. Endocr Prac 2003;9(3):237-52.

Ford E, Giles W, Dietz W. Presence of the metabolik sindrom among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356-9.

Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B. Diagnosis and management of the metabolik sindrom. an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 2005;112.

Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolik sindrom: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24(2):e19-24.

Hughes K, Aw T, Kuperan P, Choo M. Central obesity, insulin resistance, sindrom X, ipoprotein (a), and cardiovascular risk in Indians, Malays, and Chinese in Singapore. J Epidemol Community Health 1997;51:394-9.

Indriyanti R, Harijanto T. Optimal cut-off value for obesity: using anthropometric indices to predict atherogenic dyslipidemia in Indonesian population. In: Tjokroprawiro A, Soegih R, Soegondo S, Wijaya A, Sutardjo B, Tridjkaja B, et al., editors. 3rd National Obesity Symposium (NOS III) 2004. Jakarta: Himpunan Studi Obesitas Indonesia (HISOBI); 2004. p. 1-13.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolik sindrom: time for a critical appraisal Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2005.

National Cholesterol Education Program-ATP III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults

(adult treatment panel III). JAMA 2002;285:2846-97.

National Institute of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweighty and obesity in adults: the evidence report. Obes Res 1998;6(suppl 2):51S-209S.

Nestel P. Nutritional aspect in the causation and management of the metabolik sindrom. Endocrinol Metab Clin N Am 2004;33:483-92.

Pan W. Metabolik sindrom-an important but complex disease entity for Asians. Acta Cardiol 2002;18:24-6.

Reaven GM. The metabolik sindrom: requiescat in pace. Clin Chem 2005;51(6):931-8.

Sy R, Punzalan F. The prevalence of dyslipidemia, diabetes, hypertension, stroke and angina pectoris in the Philipines. Phil J Intern Med 2003;163:427-36.

Soegondo S. Hubungan leptin dengan dislipidemia atherogenik pada obesitas sentral: kajian terhadap small dense low density lipoprotein. Disertasi 2004.

Tan C, Tai E. Genes, diet and serum lipid concentrations: lessons from ethnically diverse populations and their relevance to their relevance to the coronary hjeart disease in Asia. Curr Opinion Lipidol 2004;15:5-12.

World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications:report of a WHO consultation. In: Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: WHO; 1999.

Soewondo P, Purnamasari D, Oemardi M, Waspadji S, Soegondo S. Prevalence of Metabolik Sindrom Using NCEP/ATP III Kriteria in Jakarta, Indonesia. The Jakarta Primary Non-Communicable Disease Risk Factor Surveillance 2006. Unpublished.

Purnamasari. Gambaran Resistensi Insulin Subyek dengan Saudara Kandung DM tipe 2. Tesis. 2006.

Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its part? Circulation 2003;108:1546-51.

Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Helth and Nutrition Examination Survey 1988-1994. Arch Intern Med. 2003;163:427-36.

331

PRE DIABETES

Dante Saksono Harbuwono

PENDAHULUAN

Diabetes menjadi masalah serius di seluruh belahan bumi. Jumlah penyandang diabetes meningkat dari tahun ke tahun. Indonesia menduduki tempat ke 4 jumlah penyandang diabetesnya sesudah China, India dan Amerika. Laporan prevalensi diabetes di berbagai daerah pada dekade 1980-an menunjukkan sebaran antara 0.8% di Tanah Toraja, 1.7 % di Jakarta. Prevalensi DM meningkat tajam, antara lain laporan di Jakarta yang menunjukkan peningkatan 300% pada tahun 1993 menjadi 5,7% (daerah urban) dan 12,8% pada tahun 2001 di daerah suburban Jakarta.

Penyandang diabetes mempunyai risiko penyakit jantung dan pembuluh darah, dua sampai empat ka i lebih tinggi dibandingkan tanpa diabetes. Penyandang diabetes juga mempunyai risiko hipertensi dan dislipidemia yang lebih tinggi dibandingkan orang normal. Dengan adanya peningkatan risiko yang lebih tinggi terhadap morbiditas dan mortalitas tersebut, maka perlu berbagai upaya yang lebih agresif pada kelompok risiko diabetes dan penyakit jantung dan pembuluh darah.

Sesungguhnya, kelainan pembuluh darah yang terjadi pada pasien diabetes terjadi sebelum diabetesnya didiagnosis. Kondisi yang mengawali *cascade disfungsi vascular* adalah terjadinya resistensi insulin pada kondisi yang disebut **pre diabetes**.

Pre-diabetes adalah kondisi abnormalitas metabolisme glukosa yang ditandai dengan peningkatan gula darah puasa (yang disebut Gula Darah Puasa Terganggu = GDPT) dan/atau peningkatan gula darah post-pandrial (yang disebut Toleransi Glukosa Terganggu=TGT). GDPT dan TGT ditegakkan berdasarkan kriteria sebagai berikut:

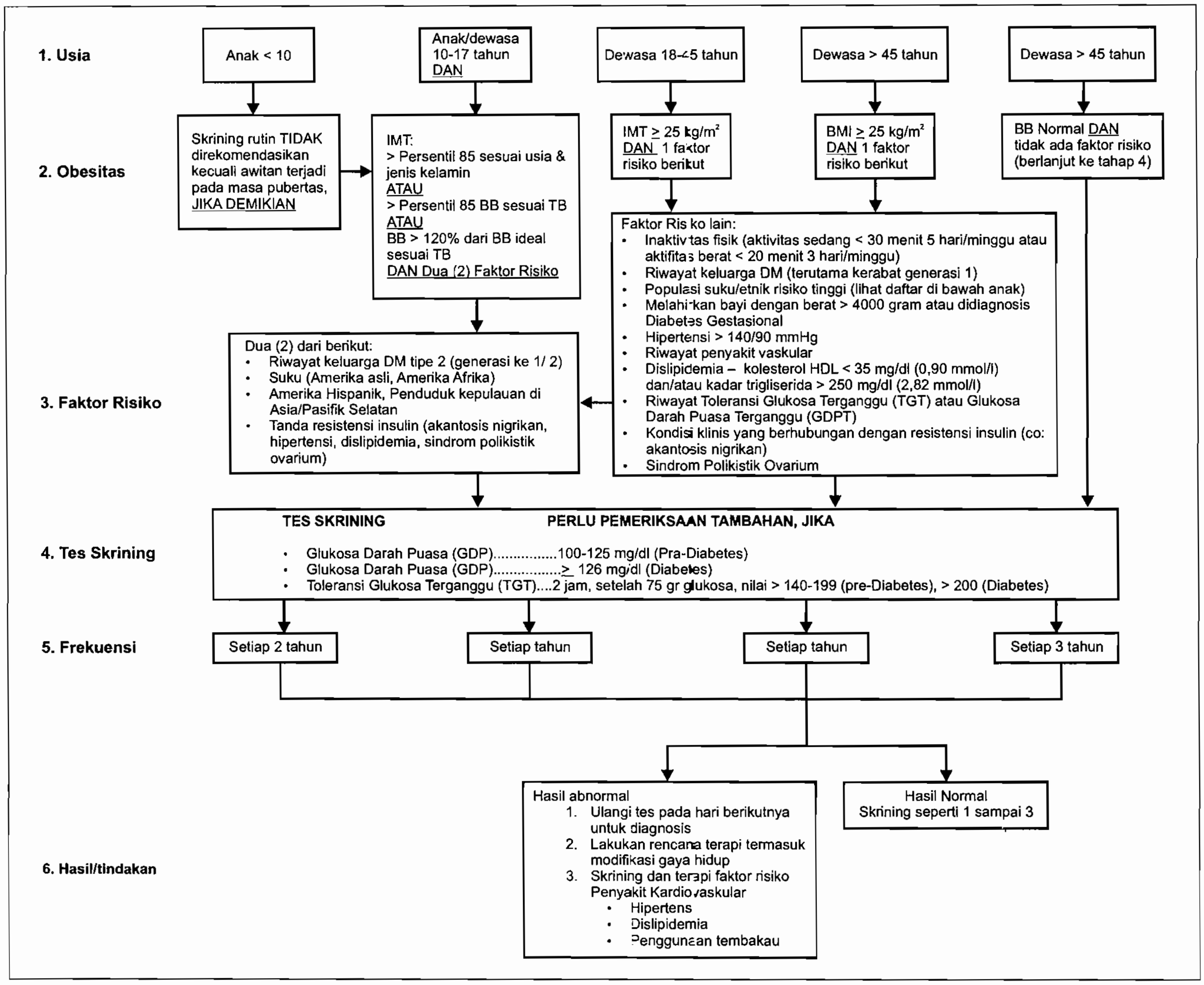
Kriteria	Glukosa darah (mg/dL)
Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT)	100-125
Toleransi Glukosa Terganggu (TGT)	140-199

GDPT disebabkan karena peningkatan hepatik glukoneogenesis dan penurunan fungsi pankreas. Sedangkan TGT lebih banyak disebabkan karena resistensi insulin. Kurang lebih 30-40% pasien dengan pre diabetes akan menjadi diabetes tipe 2 dalam kurun waktu 5 tahun pertama.

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan untuk melakukan penapisan pada kelompok umur lebih dari 45 tahun, terutama pada mereka yang masuk ke dalam kelompok berat badan lebih dan obesitas, dengan menggunakan pemeriksaan glukosa puasa dan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Sudah tentu penapisan yang dilakukan oleh ADA tersebut tidak sepenuhnya sensitif untuk merekrut penderita pre diabetes, untuk itu perlu dilakukan modifikasi untuk menjaring pre diabetes pada populasi yang berbeda. Berikut ini adalah salah satu modifikasi penapisan pre diabetes yang lebih baik untuk populasi di Indonesia:

Seperti disebutkan di atas, penapisan Pre-diabetes sesungguhnya penapisan merupakan faktor risiko yang berhubungan dengan sindrom metabolik. Pada pasien dengan pre diabetes, target terapinya adalah menurunkan risiko menjadi diabetes dan penyakit kardiovaskular.

Reaven untuk pertama kalinya mengemukakan hipotesis resistensi insulin dikaitkan dengan penyakit jantung dan pembuluh darah dikaitkan dengan hipertensi, dislipidemia dan diabetes pada kelompok populasi yang sebenarnya adalah kelompok pre diabetes. Setelah itu berbagai kriteria diajukan untuk mensimulasi kumpulan gejala yang berkaitan dengan resistensi tersebut, antara lain disampaikan dalam bentuk terminologi yang


1. Usia
Anak < 10
Anak/dewasa 10-17 tahun DAN
Dewasa 18-45 tahun
Dewasa > 45 tahun
Dewasa > 45 tahun
2. Obesitas
Skrining rutin TIDAK direkomendasikan kecuali awitan terjadi pada masa pubertas, JIKA DEMIKIAN
IMT: > Persentil 85 sesuai usia & jenis kelamin ATAU > Persentil 85 BB sesuai TB ATAU BB > 120% dari BB ideal sesuai TB DAN Dua (2) Faktor Risiko
IMT ≥ 25 kg/m² DAN 1 faktor risiko berikut
BMI ≥ 25 kg/m² DAN 1 faktor risiko berikut
BB Normal DAN tidak ada faktor risiko (berlanjut ke tahap 4)
Faktor Risiko lain:
Inaktivitas fisik (aktivitas sedang < 30 menit 5 hari/minggu atau aktifitas berat < 20 menit 3 hari/minggu)
Riwayat keluarga DM (terutama kerabat generasi 1)
Populasi suku/etnik risiko tinggi (lihat daftar di bawah anak)
Melahirkan bayi dengan berat > 4000 gram atau didiagnosis Diabetes Gestasional
Hipertensi > 140/90 mmHg
Riwayat penyakit vaskular
Dislipidemia – kolesterol HDL < 35 mg/dl (0,90 mmol/l) dan/atau kadar trigliserida > 250 mg/dl (2,82 mmol/l)
Riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT)
Kondisi klinis yang berhubungan dengan resistensi insulin (co: akantosis nigrikan)
Sindrom Polikistik Ovarium
3. Faktor Risiko
Dua (2) dari berikut:
Riwayat keluarga DM tipe 2 (generasi ke 1/ 2)
Suku (Amerika asli, Amerika Afrika)
Amerika Hispanik, Penduduk kepulauan di Asia/Pasifik Selatan
Tanda resistensi insulin (akantosis nigrikan, hipertensi, dislipidemia, sindrom polikistik ovarium)
4. Tes Skrining
TES SKRINING
PERLU PEMERIKSAAN TAMBAHAN, JIKA
Glukosa Darah Puasa (GDP)................100-125 mg/dl (Pra-Diabetes)
Glukosa Darah Puasa (GDP)................≥ 126 mg/dl (Diabetes)
Toleransi Glukosa Terganggu (TGT)....2 jam, setelah 75 gr glukosa, nilai > 140-199 (pre-Diabetes), > 200 (Diabetes)
5. Frekuensi
Setiap 2 tahun
Setiap tahun
Setiap tahun
Setiap 3 tahun
6. Hasil/tindakan
Hasil abnormal
1. Ulangi tes pada hari berikutnya untuk diagnosis
2. Lakukan rencana terapi termasuk modifikasi gaya hidup
3. Skrining dan terapi faktor risiko Penyakit Kardiovaskular
Hipertensi
Dislipidemia
Penggunaan tembakau
Hasil Normal Skrining seperti 1 sampai 3

Gambar 1. Penapisan pre diabetes (Dante 2009), dimodifikasi dari WHO[4]

kemudian dikenal sebagai **Sindrom Metabolik**. Beberapa kriteria sindrom metabolik disampaikan oleh:

WHO (*THE WORLD HEALTH ORGANIZATION*)

Sindrom metabolik ditegakkan bila terdapat gangguan regulasi glukosa (DM, TGT atau TGPT) yang diikuti dengan sedikitnya 2 kriteria di bawah ini:

- Tekanan darah > 140/90 mmHg.
- Dispilidemi: Total kolesterol > dan/atau HDL < 40 mg/dl (laki-laki); < 50 mg/dL (wanita)
- Obesitas sentral: rasio lingkar perut/lingkar pinggang > 0.9 (laki-laki); > 0.85 (wanita) dan/atau indeks massa tubuh > 30 kg/m^2
- Mikroalbuminuria: Albumin urin ≥ 20mg/menit atau rasio albumin:kreatinin > 30

NECP ATP III (*THE US NATIONAL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III*), 2001

Diagnosis ditegakkan sedikitnya 3 dari gejala berikut:

- Obesitas sentral, lingkar pinggang ≥ 102 cm (pria); ≥ 88 cm (wanita)
- Dislipidemia: Trigliseride ≥ 150 mg/dL
- Dislipidemia: HDL < 40 mg/dL (pria); < 50 mg/dL (wanita)
- Tekanan darah > 130/85 mmHg
- Gula darah puasa ≥ 110 mg/dL

Pada perkembangannya, berbagai studi dilakukan di berbagai tempat untuk menilai seberapa sensitif dan spesifisik sindrom metabolik tersebut dapat digunakan untuk memprediksi diabetes dan penyakit jantung dan pembuluh darah pada kelompok ini.

American Diabetes Association (ADA) *dan The European Association for the Study of Diabetes* (EASD), menyampaikan pernyataan bersama atas keberatan terhadap kriteria diagnosis sindrom metabolik untuk memprediksi diabetes. Pertama, bahwa berbagai studi dengan sampel yang besar menunjukkan bahwa faktor prediksi diabetes dengan menggunakan kriteria sindrom metabolik sebagian besar hanya ditentukan oleh intoleransi glukosa saja. Kedua, pada pemakaian praktis diagnosis sindrom metabolic tidak mempunyai kekuatan untuk memprediksi diabetes, tetapi lebih banyak dikaitkan dengan hubungan multivariat berbagai faktor risiko penjakit jantung dan pembuluh darah. Hingga saat ini belum ada satu tulisan pun yang dapat menjelaskan patofisiologi hubungan masing-masing komponen sindrom metabolik.

Lebih jauh lagi, ada beberapa pertanyaan kunci yang harus dijawab berkaitan dengan sindrom metabolik, antara lain:

1. Seberapa besar definisi sindrom metabolik dapat digunakan untuk kepentingan diagnosis?
    - Apakah sindrom metabolik dapat digunakan untuk memprediksi risiko penyakit jantung dan pembuluh darah?, adakah perbedaan risiko seseorang dengan satu saja kriteria dengan kriteria yang lengkap?
    - Apakah gejala yang timbul selalu terkait dengan patofisiologi penyakit jantung dan pembuluh darah?
2. Apakah pengobatan pada seseorang dengan kriteria lengkap sindrom metabolik berbeda dengan sesorang yang tidak lengkap sindrom metaboliknya?

Kalau dilihat dua kriteria sindrom metabolik di atas, terdapat berbagai perbedaan, misalnya kriteria batasan tekanan darah. Mana yang lebih baik?.

Antara dua patokan di atas (WHO dan NCEP ATP III), terdapat perbedaan kriteria yang diperlukan untuk mengatakan sindrom metabolik, misalnya, mikroalbumin masuk dalam kriteria WHO, tetapi tidak pada kriteria ATP III. WHO menempatkan gangguan toleransi glukosa menjadi sesuatu yang harus terpenuhi, tetapi tidak pada ATP III. Setiap kali revisi pada berbagai kriteria yang disampaikan tidak pernah didasarkan atas patofisiologi yang mendasarinya, tetapi lebih berdasarkan angka-angka dari hasil analisis studi yang desainnya berbeda-beda.

Hal lain yang agak membingungkan adalah, bagaimana dua faktor bisa dijelaskan saling berhubungan untuk menggambarkan resistensi insulin?.

Lebih lanjut lagi, mengapa hanya 3 kriteria yang digunakan?, mengapa tidak satu, dua, empat atau keseluruhannya?. Apabila resistensi insulin adalah faktor yang mendasari, mengapa tidak memasukkan kriteria umur? (berbagai penelitian menunjukkan umur merupakan prediktor yang kuat untuk resistensi insulin). Apabila resistensi menjadi dasar untuk patofisiologinya, ada beberapa penelitian yang mengukur resistensi insulin secara langsung, dan ternyata tidak berhubungan dengan kriteria klinis yang disampaikan pada sindrom metabolik.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Framingham Score*, mempunyai kemampuan yang lebih baik untuk memprediksi diabetes dan PJK . Hal ini sesuai dengan hasil evaluasi *Famingham Score* jangka pendek oleh Grundy dan jangka panjang oleh Wannamethee. Akan tetapi selama ini, *Framingham Score* tidak banyak digunakan secara luas karena tidak terlalu praktis untuk praktik klinik sehari-hari. *Framingham score* lebih banyak digunakan pada penelitian.

Studi terakhir dari Wilson menunjukkan bahwa resiko relatif PJK sama pada 5 kriteria, 3 kriteria dan 1 kriteria. Kurang lebih hingga kini ada 7 studi besar yang memperlihatkan bahwa risiko PJK antara simdrom secara keseluruhan dan masing-masing komponen saja, sama. (20,23-29 Emperor).

Berbagai pusat studi dan asosiasi profesional (American Diabetes Association (ADA) *dan European Association for Study of Diabetes* (EASD)) mengetengahkan pendekatan baru untuk menjawab polemik yang timbul pada istilah sindrom metabolik, yang sesungguhnya adalah identifikasi dari kelompok yang mengalami resistensi insulin, yang dulu dikenal sebagai pre diabetes. Pendekatan baru ini disebut *Cardiometabolic Risk Assessment (CRA)*. CRA berusaha untuk memprediksi kelompok risiko diabetes dan PJK pada kelompok pre diabetes tersebut. CRA menempatkan faktor resiko klasik DM dan PJK sebagai komponen terpisah (profil lipid, perokok, Gangguan Toleransi Glukosa, peningkatan tekanan darah) ditambah berbagai parameter yang terkait dengan obesitas sentral seperti resistensi insulin, gula darah yang meningkat, faktor inflamasi (CRP, TPAI-1, TNF-α) serta perubahan fungsi pembekuan (peningkatan fibrinogen).

Titik tolak baru yang significant pada pendekatan ini adalah orientasi yang lebih serius pada obesitas sentral. Jaringan lemak sentral melepaskan berbagai mediator bioaktif tidak hanya mempengaruhi homeostasis berat badan, tetapi juga resistensi insulin, yang kemudian berpengaruh pada berbagai faktor risiko diabetes dan PJK.

PENATALAKSANAAN

Kita semua sepakat bahwa managemen penatalaksanaan diabetes tipe2 harus dilakukan secara intensif. Berbagai konsensus yang disampaikan oleh PERKENI (Persatuan Endokrinologi Indonesia), *American Diabetes Association* (ADA), *American Association of Clinical Endocrinology*

(AACE) dan sebagainya, secara konsisten memberikan rekomendasi kunci untuk menurunkan komplikasi diabetes jangka panjang dengan target kadar A1C senormal mungkin. *The Diabetes Complications Control and Complication Trial* (DCCT) menggunakan acuan normal A1C kurang dari 6.1%. Ironisnya, dengan berbagai jenis terapi yang telah digunakan, lebih dari 15 tahun, kita hanya dapat mendapatkan kurang lebih 56% pasien DM tipe 2 yang dapat mencapai A1C < 7 (2)

Kita tidak dapat menyalahkan pasien karena ketidakmampuan mereka mencapai kontrol gula darah yang baik. Diabetes adalah kelainan progesif yang merupakan perpaduan antara resistensi insulin dan penurunan fungsi sel beta. Dengan tidak ada jaminan bahwa semua pasien akan patuh untuk menjaga diit dan aktivitas fisik, diperlukan berbagai 'penyesuaian' agar target kontrol gula darah dapat tercapai. Tentu saja semua itu bisa terlaksana kalu kita melakukan pendekatan terapi berdasarkan patofisiologi diabetes.

Berbagai studi menunjukkan bahwa fungsi beta sel pankreas sudah mulai menurun pada pasien dengan pre diabetes. Pasien prediabetes dengan TTGO 180-199 mg/dL, telah mempunyai penurunan fungsi sel beta sebanyak 75-80% dan masa sel beta pankreas hanya 50% saja.. Sebagian dari mereka, ketika benar-benar menjadi diabetes sebenarnya telah mengalami komplikasi mikro dan makroangiopati jauh-jauh hari sebelumya, .

Berbagai penelitian menyampaikan bahwa pre diabetes dapat dikurangi risikonya menjadi diabetes dengan melakukan perubahan pola hidup yang berkaitan dengan peningkatan resistensi insulin seperti menurunkan obesitas, mengatasi dislipidemia, meningkatkan aktivitas fisik yang berkaitan dengan pembakaran kalori dll. Kesulitannya adalah bahwa hanya sebagian sangat kecil saja penyandang GDPT dan TGT yang mampu mempertahankan pola hidup yang diajarkan secara baik dalam jangka waktu yang lama.

Terapi medika mentosa untuk pre diabetes sampai saat ini hanya direkomendaskan apabila terdapat kondisi disfungsi metabolik yang menyertainya, misalnya:

- Mengatasi hipertensi,
- Memperbaiki profil lipid.
- Menurunkan proteinuria.
- Menurunkan hiperurisemia.
- Mengatasi gangguan fungsi hemostasis dan agregrasi trombosit.

Beberapa studi mulai dilakukan untuk melukan pendekatan penatalaksanaan secara prinsipil pada kelompok pre diabetes. Pendekatan terapi tersebut saat ini berpegang pada bagaimana mengatasi patofisiologi risiko yang mungkin timbul pada pasien pre diabetes apabila perjalanan "kelainannya" dibiarkan. Pendekatan terapi di masa datang adalah:

1. Menurunkan resistensi insulin di perifer.
2. Meningkatkan sekresi insulin di pankreas
3. Melakukan preservasi fungsi sel beta pankreas
4. Melindungi berbagai komplikasi jangka panjang dan jangka pendek yang berkaitan dengan risiko kelainan vaskular
5. Mengurangi berat badan dan obesitas sentral secara efektif.

REFERENSI

1. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, AH Ford ES et al. The evolving diabetes burden in United State. Ann Intern Med. 2004;140:945-950
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemma T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med. 1998;339:229-234
3. Reaven GM. Role of Insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607
4. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its complication: Report of WHO consultation. Geneva, World Health Org 1999
5. Chel KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Raeven GM, Ford ES. Relationship to Insulin resistance of the Adult Panel III diagnostic criteria for identification of metabolic syndrome. Diabetes 2004;53:1195-1200
6. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto P, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT. Critical evaluation of Adult Treatment Phanel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. Diabetes Care 2004;27:978-983
7. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Raeven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Med 2003;139:802-809
8. Wannamethee SG, Sharper AG, Lennon L, Moris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165:2644-2650
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sulivan L, Meigs JB. Metabolic Syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 2005;112:3066-3072
10. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szko M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk Community Study. Diabetes 2002;51:3069-76
11. Yarnell JW, Patterson CC, Bainton D, Sweetnam PM. Is metabolic syndrome a discrete entity in general population? Evidence from Caerphilly and Speedwell population studies 1998;79:248-252
12. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballatyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11 year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Community Study. Diabetes Care 2005;28:385-390
13. Sattar N, Gaw A, Shcherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. 2003:108:414-419

14. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES II participants age 50 years and older. Diabetes 2003;52:1210-1214
15. Eberly LE, Pineas R, Cohen JD, Vazques G, Zhi X, Neaton JD, Kuller LH. Metabolic syndrome :risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 2006;29:123130-
16. Sundstrom J, Vallhagen E, Riserus U, Bysberg L. Berne C, Lind L, Ingelsson E. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. Diabetes Care 2006;29:16731674-

332

DISLIPIDEMIA

John MF. Adam

LIPID DAN LIPOPROTEIN

Di dalam darah kita ditemukan tiga jenis lipid yaitu kolesterol, trigliserid, dan fosolipid. Oleh karena sifat lipid yang susah larut dalam lemak, maka perlu dibuat bentuk yang terlarut. Untuk itu dibutuhkan suatu zat pelarut yaitu suatu protein yang dikenal dengan nama apolipoprotein atau apoprotein. Pada saat ini dikenal sembilan jenis apoprotein yang diberi nama secara alfabetis yaitu Apo A, Apo B, Apo C, dan Apo E. Senyawa lipid dengan apoprotein ini dikenal dengan nama lipoprotein. Setiap jenis lipoprotein mempunyai Apo tersendiri. Sebagai contoh untuk VLDL, IDL, dan LDL mengandung Apo B100, sedang Apo B48 ditemukan pada kilomikron. Apo A1, Apo A2, dan Apo A3 ditemukan terutama pada lipoprotein HDL dan kilomikron (Tabel 1)

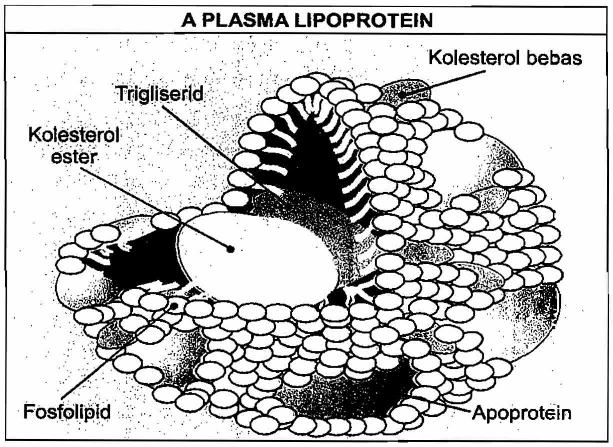
Setiap lipoprotein akan terdiri atas kolesterol (bebas atau ester), trigliserid, fosfolipid, dan apoprotein. Lipoprotein berbentuk sferik dan mempunyai inti trigliserid dan kolesterol ester dan dikelilingi oleh fosfolipid dan sedikit kolesterol bebas. Apoprotein ditemukan pada permukaan lipoprotein (Gambar 1)

Setiap lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak, dan komposisi apoprotein. Dengan menggunakan ultrasentrifusi, pada manusia dapat dibedakan enam jenis lipoproteisn yaitu *l-high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *very low density lipoprotein* (VLDL), kilomikron, dan lipoprotein a kecil (Lp(a) (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik Beberapa Apolipoprotein

Apolipoprotein	Massa Molekul	Lipoprotein	Fungsi Metabolik
Apo AI	28.016	HDL, Kilomikron	Komponen struktural HDL; aktivator LCAT
Apo AII	17.414	HDL, Kilomikron	Belum diketahui
Apo AIV	46.465	HDL, Kilomikron	Belum diketahui: mungkin sebagai fasilitator transfer Apo lain antara HDL dan kilomikron
Apo B48	264.000	Kilomikron	Dibutuhkan *for assembly* dan sekresi kilomikron dari usus halus
Apo B100	540.000	VLDL, IDL, LDL	Dibutuhkan *for assembly* dan sekresi VLDL dari hati, struktur protein dari VLDL, IDL, LDL; ligand untuk reseptor LDL
Apo CI	6630	Kilomikron, VLDL, IDL, LDL	Dapat menghambat ambilan hati terhadap LDL IDL, LDL, kilomikron dan remnant VLDL
Apo CII	8900	Kilomikron, VLDL, IDL, HDL	Aktifator enzim lipoprotein lipase
Apo CIII	8800	Kilomikron, LDL,	Inhibitor enzim lipoprotein lipase; dapat menghambat ambilan kilomikron,VLDL, IDL, HDL, dan VLDL di hati
Apo E	34.145	Kilomikron, LDL, VLDL, IDL, HDL	Ligand untuk beberapa lipoprotein dari reseptor LDL, LRP, dan kemungkinan terhadap apo E reseptor hati lain

Dikutip dari. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism. Principles of internal medicine 14th. International edition. Harrison's 1998; 2: 2138 – 2152



Apolipoprotein + Lipid = Lipoprotein

Gambar 1. Bentuk Suatu Lipoprotein. (Feher MD, Richmond W. Lipoproteins: structure and function. In: Lipids anc Lipid Disorders 2^{nd} ed. Bayer. 1996, 6 – 13).

METABOLISME LIPOPROTEIN

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserid, sedang jalur *reverse chlesterol transport* khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL.

Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserid, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA) = *non-esterified fatty acid* (NEFA). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserid kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukkan trigliserid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati.

JALUR METABOLISME ENDOGEN

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserid di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger–A (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa *(foam cell)*. Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung

Tabel 2. Karateristik Lipoprotein Plasma

	Densitas	Lipid utama	Diameter	Apolipoprotein menurut urutan yang terpenting
HDL	1.21-1.063	Kolesterol ester	7.5-10.5	A-1, A-II, C, E
LDL	1.063-1.019	Kolesterol ester	21.5	B-100
IDL	1.019-1.006	Kolesterol ester, trigliserid	25-3	B-100, C dan E
VLDL	< 1.006	Trigliserid	39-100	B-100, C, E
Kilomikron	< 1.006	Trigliserid	60-500	B-48, C, E, A-I, A-II, A-IV
Lp (a)	1.04-1.08	Kolesterol ester	21-30	B-100, Lp (a)

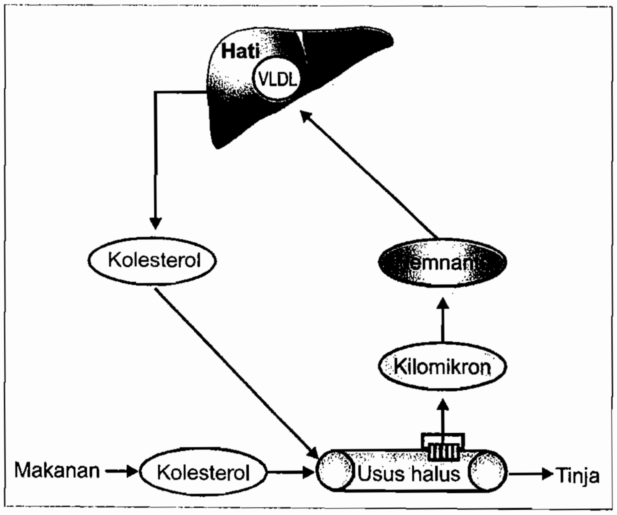
Dikutip dari: Malloy MJ, Kane JP. Disorder of lipoprotein metabolism. Greenspan FS, Gardner DG (eds). Basic and clinical endocrinology. 7th ed., 2004; 766-793 dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti:

- Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense* LDL) seperti pada sindrom metabolik dan diabetes melitus
- Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.

Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

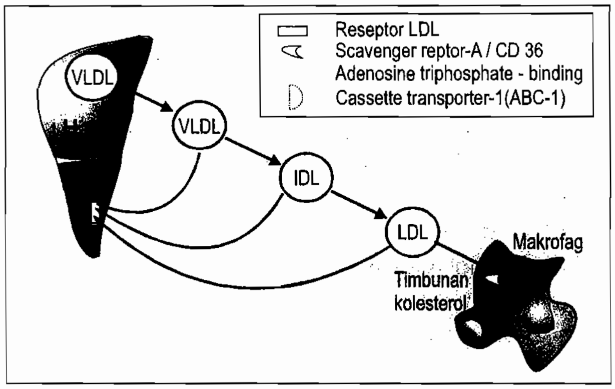
HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C dan E; dan disebut HDL *nascent.* HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent,* kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu *transporter* yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1.

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor* class B type 1 dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai "penyerap" kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati.

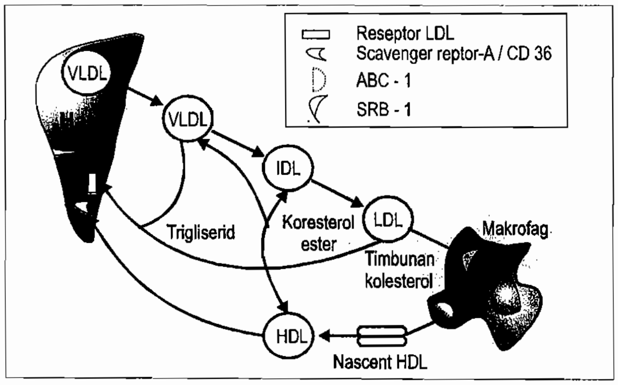

Hati
VLDL
Kolesterol
emnan
Kilomikron
Makanan
Kolesterol
Usus halus
Tinja

Gambar 2. Jalur metabolisme eksogen. (Dikutip dari: Shepherd J. Eur Heart J Supplements 2001;3(Suppl E):E2-E5)

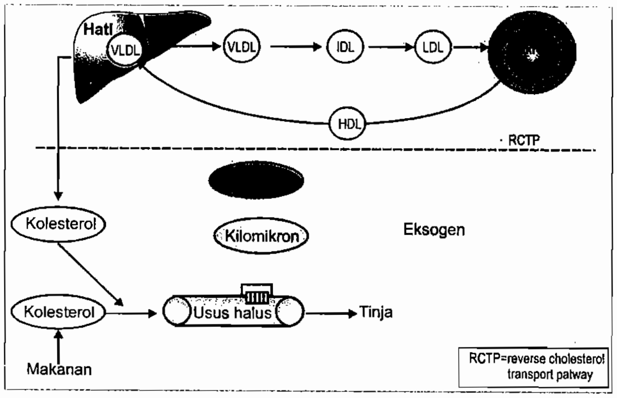
Pada gambar 4 diperlihatkan keseluruhan jalur metabolisme lipoprotein baik yang berasal dari eksogen, endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport.*


Reseptor LDL
Scavenger reptor-A / CD 36
Adenosine triphosphate - binding
Cassette transporter-1(ABC-1)
VLDL
VLDL
IDL
LDL
Makrofag
Timbunan
kolesterol

Gambar 3. Jalur metabolisme endogen. (Dikutip dari: Kwiterovich PO, Jr. Am J Cardiol 2000: 86; 5L – 10 L)


Reseptor LDL
Scavenger reptor-A / CD 36
ABC - 1
SRB - 1
VLDL
VLDL
IDL
Trigliserid
Koresterol ester
LDL
Makrofag
Timbunan kolesterol
HDL
Nascent HDL

Gambar 4. Jalur *reverse cholesterol transport.* (Dikutip dari, Kwiterovich PO, Jr.. Am J Cardiol 2000; 86: 5L - 10L)


Hati
VLDL
VLDL
IDL
LDL
HDL
RCTP
Kolesterol
Kilomikron
Eksogen
Kolesterol
Usus halus
Tinja
Makanan
RCTP=reverse cholesterol transport patway

Gambar 5. Jalur metabolisme lipoprotein. (Dikutip dari: Shepherd J. Eur Heart J Supplements 2001;3(suppl E):E2-E5)

KLASIFIKASI DISLIPIDEMIA, DAN KADAR LIPID NORMAL

Klasifikasi dislipidemia dapat berdasarkan atas primer yang tidak jelas sebabnya dan sekunder yang mempunyai penyakit dasar seperti pada sindroma nefrotik, diabetes melitus, hipotiroidisme. Selain itu dislipidemi dapat juga dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, *isolated low HDL-cholestrol*, dan dislipidemi campuran. Bentuk yang terakhir ini yang paling banyak ditemukan. Dilihat dari pemilihan obat penurun lipid mungkin klasifikasi yang terakhir yang lebih tepat.

Kapan disebut lipid normal, sebenarnya sulit dipatok pada satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai faktor risiko koroner multiple (lihat bawah). Walaupun demikian National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP-ATP III) telah membuat satu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang (tabel 3).

Tabel 3. Kadar Lipid Serum Normal

Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2001 mg/dl

Kolesterol total	
< 200	Optimal
200 – 239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100 – 129	Mendekati optimal
130 – 159	Diinginkan
160 – 189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi
Trigliserid	
< 150	Optimal
150 – 199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥ 500	Sangat tinggi

Dikutip dari: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497

FAKTOR RISIKO KORONER DAN MENENTUKAN RISIKO SESEORANG

Langkah pertama untuk pencegahan penyakit arteri koroner ialah menentukan seberapa banyak faktor risiko yang dimiliki seseorang (selain kadar kolesterol LDL) untuk menentukan sasaran kadar kolesterol LDL yang akan dicapai. National Cholesterol Education Programme, Adult Panel Treatment III (NCEP-ATP III) telah menetapkan faktor risiko selain kolesterol LDL yang digunakan untuk menentukan sasaran kadar kolesterol LDL yang diinginkan pada orang dewasa > 20 tahun (tabel 4).

Tabel 4. Faktor Risiko (Selain Kolesterol LDL) yang Menentukan Sasaran Kolesterol LDL yang Ingin Dicapai

Umur pria ≥ 45 tahun dan wanita ≥ 55 tahun
Riwayat keluarga PAK dini yaitu ayah usia < 55 tahun dan ibu < 65 tahun
Kebiasaan merokok
Hipertensi (≥ 140/90 mmHg atau sedang mendapat obat antihipertensi) Kolesterol HDL rendah (< 40 mg/dL)*

Dikutip dari: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497
* Kolesterol HDL ≥ 60 mg/dl, mengurangi satu faktor risiko

Tiga Kelompok Risiko Penyakit Arteri Koroner

Berdasarkan banyaknya faktor risiko di atas yang ditemukan pada seorang pasien, maka NCEP – ATP III membagi tiga kelompok risiko penyakit arteri koroner yaitu mereka dengan risiko tinggi, risiko sedang, dan risiko rendah. Berbeda dengan NCEP-ATP II, mereka yang tergolong risiko tinggi dimasukkan juga kelompok yang disamakan dengan penyakit arteri koroner yaitu diabetes melitus, mereka dengan risiko multipel yang diperkirakan dalam 10 tahun mempunyai risiko PAK > 20% (tabel 5).

Tabel 5. Tiga Kategori Risiko yang Menentukan Sasaran Kolesterol LDL yang Ingin Dicapai

Kategori Risiko	**Sasaran Kolesterol LDL (mg/dl)**
Risiko tinggi a. Mempunyai riwayat PAK dan b. Mereka yang disamakan dengan PAK - Diabetes melitus - Bentuk lain penyakit aterosklerotik yaitu strok, penyakit arteri perifer, aneurisma aorta abdominalis - Faktor risiko multipel (> 2 risiko) yang diperkirakan dalam kurun waktu 10 tahun mempunyai risiko PAK > 20 %	< 100
Risiko multipel (≥ 2 faktor risiko)	< 130
Risiko rendah (0 – 1 faktor risiko)	< 160

Dikutip dari: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497
PAK = Penyakit arteri koroner

OBAT UNTUK DISLIPIDEMIA

Pada saat ini dikenal sedikitnya 6 jenis obat yang dapat memperbaiki profil lipid serum yaitu *bile acid sequestran*, *HMG-CoA reductase inhibitor* (statin), deivat asam fibrat, asam nikotinik, ezetimibe, dan asam lemak omega-3. Selain obat tersebut, pada saat ini telah dipasarkan obat kombinasi dua jenis penurun lipid dalam satu tablet seperti Advicor (lofastatin dan niaspan), Vytorin (simvastatin dan ezetimibe).

Bile Acid Sequestrants

Terdapat tiga jenis *bile acid sequestrans* yaitu cholestyramin, colestipol, dan colesevelam. Obat ini tidak diserap diusus, dan bekerja mengikat asam empedu di usus halus dan akan dikeluarkan dengan tinja. Dengan demikian asam empedu yang kembali ke hati akan menurun, hal ini akan memacu hati memecahkan kolesterol lebih banyak untuk menghasilkan asam empedu yang dikeluarkan ke usus. Akibatnya kolesterol darah akan lebih banyak ditarik ke hati sehingga kolesterol serum menurun.

Dosis untuk kolestiramin adalah 8 – 16 g/hari, kolestipol 10–20 gr/hari (keduanya dalam bentuk granul), dan 6,5 g/hari kolesevelam. Obat golongan resin ini dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL sebesar 15 – 30%[7]. Obat ini digunakan untuk pasiendengan hiperkoleterolemi saja (isolated high hypercholesterolaemia). Sejak diperkenalkannya obat *HMG-CoA reductase inhibitor*, obat *bile acid sequestrants* semakin jarang digunakan.

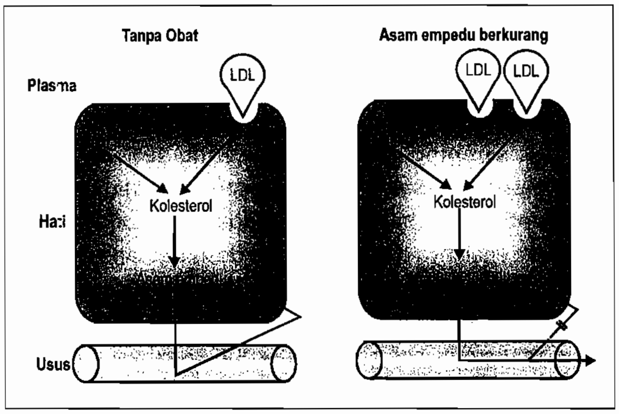
HMG-CoA Reductase Inhibitor

Pada saat ini telah dipasarkan enam jenis yaitu lofastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atrovastatin, dan rosuvastatin. Obat ini bekerja mencegah kerja enzim *HMG-CoA reductase* yaitu suatu enzim di hati yang berperan pada sintesis kolesterol. Dengan menurunnya sintesis kolesterol di hati akan menurunkan sintesis Apo B100, disamping itu meningkatkan reseptor LDL pada permukaan hati. Dengan demikian kadar kolesterol-LDL darah akan ditarik ke hati, hal mana akan menurunkan kadar kolesterol-LDL, dan juga VLDL.

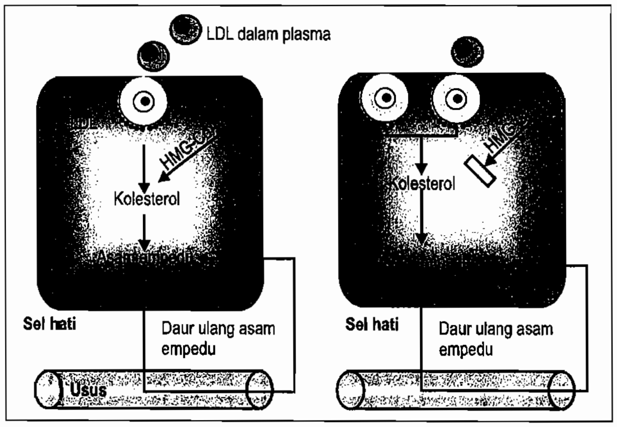
Efek samping yang sering terjadi ialah adanya miositis yang ditandai dengan nyeri otot dan meningkatnya kadar creatin phophokinase. Efek samping yang paling ditakutkan adalah terjadinya rhabdomyolisis yang dapat mematikan. Efek samping lainnya ialah terjadinya gangguan fungís hati. Oleh karena itu penting sekali untuk memantau fungsi hati. Tampaknya ada korelasi antara efek samping dengan dosis obat, makin tinggi dosis makin besar kemungkinan terjadinya efek samping obat.

Derivat Asam Fibrat

Terdapat empat jenis yaitu gemfibrozil, bezafibrat, ciprofibrat, dan fenofibrat. Obat ini menurunkan trigliserid plasma, selain menurunkan sintesis trigliserid di hati. Obat ini bekerja mengaktifkan enzim *lipoprotein lipase* yang kerjanya memecahkan trigliserid. Selain menurunkan kadar trigliserid, obat ini juga meningkatkan kadar kolesterol-HDL yang diduga melalui peningkatan apoprotein A–I, dan A–II. Pada saat ini yang banyak dipasarkan di Indonesia adalah gemfibrozil dan fenofibrat.



Gambar 6. Mekanisme kerja resin. (*Betterridge DJ and Morrell JM. Lipid lowering drugs. In Clinician's Guide to lipid and coronary Heart Disease. 2nd ed, 2003; 208 – 235*)



Gambar 7. Mekanisme kerja HMG-CoA reductase inhibitor. (*Betterridge DJ and Morrell JM. Lipid lowering drugs. In Clinician's Guide to lipid and coronary Heart Disease. 2nd ed, 2003; 208 – 235*)

Asam Nikotinik

Asam nikotinik merupakan obat penurun lipid yang pertama kali dipekenalkan. Oleh karena bentuk yang lama yaitu asam nikotinik serap cepat mempunyai efek samping cukup banyak, maka obat ini tidak banyak dipakai. Dengan diperkenalkannya asam nikotinik yang lepas lambat (Niaspan) sehingga absorpsi di usus berjalan lambat, maka efek samping menjadi lebih kurang.

Obat ini diduga bekerja menghambat enzim *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa, dengan demikian akan mengurangi jumlah asam lemak bebas. Diketahui bahwa asam lemak bebas ada dalam darah sebagian akan ditangkap oleh hati dan akan menjadi sumber pembentukkan VLD. Dengan menurunnya sintesis VLDL di hati, akan mengakibatkan penurunan kadar trigliserid, dan juga kolesterol-LDL di plasma. Pemberian asam nikotinik ternyata juga meningkatkan kadar kolesterol-HDL bahkan merupakan obat yang terbaik untuk meningkatkan kolesterol-HDL. Oleh karena menurunkan trigliserid, menurunkan kolesterol-HDL, dan meningkatkan kolesterol-HDL maka disebut juga sebagai *broad spectrum lipid lowering agent*.

Efek samping yang paling sering terjadi adalah *flushing* yaitu perasaan panas pada muka bahkan di badan. Untuk mencegah hal tersebut, pada penggunaan asam nikotinik sebaiknya dimulai dengan dosis rendah kemudian ditingkatkan, misalnya selama satu minggu 375 mg/hari kemudian ditingkatkan secara bertahap sampai mencapai dosis maksimal sekitar 1500-2000 mg/hari. Dengan asam nikotikin yang baru yaitu lepas lambat (Niaspan) efek samping sangat berkurang. Hasil yang sangat baik didapatkan bila dikombinasikan dengan golongan *HMG-CoA reductase inhibitor*.

Ezetimib

Ezetimib tergolong obat penurun lipid yang terbaru dan bekerja sebagai penghambat selektif penyerapan kolesterol baik yang berasal dari makanan maupun dari asam empedu di usus halus. Pada umumnya obat ini tidak digunakan secara tunggal, tetapi dikombinasikan dengan obat penurun lipid lain misalnya *HMG-CoA reductase inhibitor*.

Asam Lemak Omega -3

Minyak ikan, kaya akan asam lemak omega -3 yaitu asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docasahexaenoic (DHA). Minyak ikan menurunkan sintesis VLDL. Dengan demikian dapat juga menurunkan kadar kolesterol. Obat ini dipasarkan dalam bentuk kapsul dengan dosis yang tergantung dari jenis asam lemak omega - 3. Dosis obat tergantung dari jenis kombinasi asam lemak. Sebagai contoh Maxepa yang terdiri atas 18% asam eicosapentaenoic dan 12% asam docasahexaenoic diberikan dengan dosis 10 kapsul sehari.

Tabel 6. Obat Penurun Lipid, Jenis, Cara Kerja, Dosis, dan Efek Samping

Jenis	Cara kerja	Lipoprotein	Dosis	Efek samping
Bile acid-sequestran	Menghambat sirkulasi enterohepatik asam empedu; ↑ Sintesis asam empedu dan resptor LDL	↓ LDL-C 20-30% ↑ HDL-C, and TG	Kolestiramin 8-12 g Dua atau tiga kali Pemberian Kolestipol 10-15 g Dua atau tiga kali pemberian	Obstipasi, mual, perut tidak enak,
HMG-CoA *reductase inhibitors*	↓Sintesis kolesterol ↑ Reseptor LDL	↓ LDL-C 25-40 % ↓ VLDL	Lovastatin 10-80mg/dl Pravastatin 10-40mg/dl Simvastatin 5-40mg/dl Fluvastatin 20-40mg/dl Atorvastatin 10-80mg/dl Rosuvastatin 10-20 mg	Gangguan fungsi hati, miositis
Derivat asam fibrat	↑ LPL dan ↑ hidrolisis TG ↓ Sintesis VLDL ↑ Katabolisme LDL	↓TG 25-40 % ↑ or ↓ LDL-C ↑ HDL	Gemfibrozil 600 – 1200 mg Fenofibrat 160 mg	Mual, gangguan fungsi hati, miositis
Asam nikotinik	↓ Sintesis VLDL dan LDL	↓ Trigliserida 25-85 % ↓ VLDL-C 25-35 % ↓ LDL-C 25-40% HDL mungkin ↑	Niasin 50-100 mg tiga kali pemberian,kemudian tingkatkan 1.0-2.5 g tiga kali pemberian	*Flushing*, takikardia, gatal, mual, diare, hiperurisemia, ulkus peptik, intoleransi glukosa, gangguan fungsi hati
Ezetimibe	↓ Absorpsi kolesterol di usus halus	↓ LDL-C 16-18%	10 mg / hari	Sakit kepala, Nyeri perut, dan diare
Asam lemak omega 3	↓ Sintesis VLDL	↓ 50 -60% pada hiper TG berat		Mual

Dikutip dari Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism. Harrison's Principles of internal medicine 14th. International edition. 1998; 2: 2138 – 2152. (dengan modifikasi)

PENATALAKSANAAN

Sudah disebut di atas, langkah awal penatalaksanaan dislipidemi harus dimulai dengan penilaian jumlah faktor risiko koroner yang ditemukan pada pasien tersebut (*risk assesment*) untuk menentukan sasaran kolesterol - LDL yang harus dicapai. Penatalaksanaan dislipidemi terdiri atas penatalaksanaan non-farmakologis dan penggunaan obat penurun lipid. Pada gambar 8 diperlihatkan langkah-langkah yang harus dilakukan dalam mengambil keputusan apakah seseorang harus mendapat obat atau tidak.

Dianjurkan agar pada semua pasien dislipidemi harus dimulai dengan pengobatan non-farmakologis terlebih dahulu, baru dilanjutkan dengan pemberian obat penurun lipid. Pada umumnya pengobatan non-farmakologis dilakukan selama tiga bulan sebelum memutuskan untuk menambahkan obat penurun lipid. Pada keadaan tertentu pengobatan non-farmakologis dapat bersamaan dengan pemberian obat (tabel 7).

PENATALAKSANAAN NON – FARMOKOLOGI

Penatalaksanaan non – farmokologis dikenal juga dengan nama perubahan gaya hidup, meliputi terapi nutrisi medis, aktivitas fisik, serta beberapa upaya lain seperti hentikan merokok, menurunkan berat badan bagi mereka yang gemuk, dan mengurangi asupan alkohol.

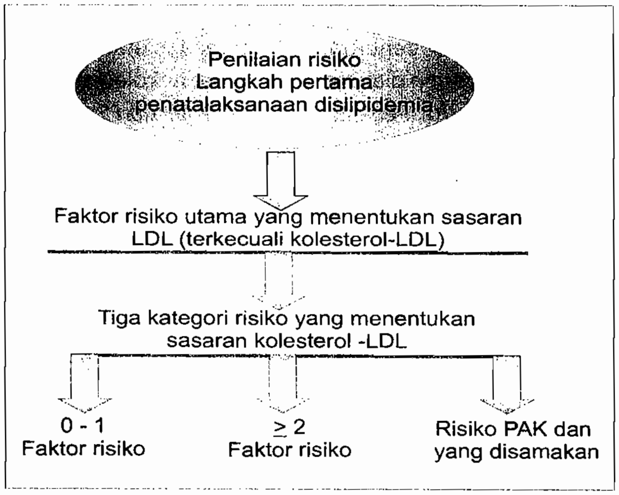
Terapi Nutrisi Medis

Selalu merupakan tahap awal penatalaksanaan seseorang dengan dislipidemi, oleh karena itu disarankan untuk berkonsultasi dengan ahli gizi. Pada dasarnya adalah pembatasan jumlah kalori dan jumlah lemak. Pasien dengan kadar kolesterol LDL atau kolesterol total tinggi dianjurkan untuk mengurangi asupan lemak jenuh, dan meningkatkan asupan lemak tidak jenuh rantai tunggal dan ganda (mono *unsaturated fatty acid* = MUFA dan *poly unsaturated fatty acid* = PUFA). Pada pasien dengan kadar trigliserid yang tinggi perlu dikurangi asupan karbohidrat, alkohol dan lemak (tabel 8).

Tabel 7. Sasaran Kadar Kolesterol LDL Serta Batasan untuk Mulai Perubahan Gaya Hidup dan Pemberian Obat Penurun Lipid

Kelompok risiko	Sasaran kolesterol LDL (mg/dl)	Kadar kolesterol LDL dimana harus mulai perubahan gaya hidup	Kadar kolesterol LDL dimana perlu dipertimbangkan pemberian obat
PAK atau yang disamakan PAK	< 100	≥ 100	Kadar kolesterol LDL di mana perlu dipertimbangkan pemberian obat
≥ 2 faktor risiko	< 130	≥ 130	10 tahun risiko 10 – 20 % : ≥ 130 10 tahun risiko < 10 % : > 160
0 – 1 faktor risiko	< 160	≥ 160	≥ 190 (160–189 pemberian obat opsional)

Dikutip dari: Penatalaksanaan dislipidemia. Buku petunjuk praktis penatalaksanaan dislipidemia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2005; 5 - 14


Penilaian risiko
Langkah pertama
penatalaksanaan dislipidemia
Faktor risiko utama yang menentukan sasaran LDL (terkecuali kolesterol-LDL)
Tiga kategori risiko yang menentukan sasaran kolesterol -LDL
0 - 1 Faktor risiko
≥ 2 Faktor risiko
Risiko PAK dan yang disamakan

Gambar 8. Urutan penatalaksanaan dislipidemia. (PAK = Penyakit arteri koroner)

Tabel 8. Komposisi Makanan untuk Hiperkolesterolemia

Makanan	Asupan yang dianjurkan
Total lemak	20 – 25 % dari kalori total
lemak jenuh	< 7 % dari kalori total
lemak PUFA	sampai 10 % dari kalori total
lemak MUFA	sampai 10 % dari kalori total
Karbohidrat	60 % dari kalori total (terutama karbohidrat kompleks)
Serat	30 gr per hari
Protein	sekitar 15 % dari kalori total
Kolesterol	< 200 mg / hari

Dikutip dari: Penatalaksanaan dislipidemia. Buku petunjuk praktis penatalaksanaan dislipidemia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2005; 5 – 14

Aktivitas Fisik

Pada prinsipnya pasien dianjurkan untuk meningkatkan aktivitas fisik sesuai dengan kondisi dan kemampuannya. Semua jenis aktivitas fisik bermanfaat, seperti jalan kaki, naik sepeda, berenang, dll. Penting sekali agar jenis olah raga disesuaikan dengan kemampuan dan kesenangan pasien, selain itu agar berlangsung terus menerus.

PENATALAKSANAAN FARMAKOLOGI

Apabila gagal dengan pengobatan non-farmako ogis maka harus dimulai dengan pemberian obat penurun lipid. NCEP-ATP III menganjurkan sebagai obat pilihan pertama adalah golongan *HMG-CoA reductase inhibitor*, oleh karena sesuai dengan kesepakatan kadar kolesterol-LDL merupakan sasaran utama pencegahan penyakit arteri koroner. Pada keadaan dimana kadar trigliserid tinggi misalnya > 400 mg/dl maka perlu dimulai dengan golongan derivat asam fibrat untuk menurunkan kadar trigliserid, oleh karena kadar trigliserid yang tinggi dapat mengakibatkan pankreatitis akut. Apabila kadar trigliserid sudah turun dan kadar kolesterol-LDL belum mencapai sasaran maka dapat diberikan pengobatan kombinasi dengan *HMG CoA reductase inhibitor*. Kombinasi tersebut sebaiknya dipilih asam fibrat fenofibrat jangan .gemfibrozil

Dengan dikembangkannya obat kombinasi dalam satu tablet (*fixed dose combination*), maka pilihan obat mungkin akan mengalami perubahan. Sebagai contoh kombinasi lovastatin dan asam nikotinik lepas lambat (Niaspan) dikenal dengan nama Advicor telah dibuktikan jauh lebih efektif dibandingkan dengan lovastatin sendiri atau asam nikotinik sendiri dalam dosis yang tinggi. Kombinasi simvastatin dengan ezetimibe yaitu Vytorin, ternyata mempunyai efek lebih baik dibandingkan dengan simvastatin dosis tinggi tunggal. Obat kombinasi dalam satu tablet mungkin akan lebih banyak digunakan bagi mereka dimana kadar kolesterol-LDL harus sangat rendah atau kadar kolesterol-HDL perlu ditingkatkan.

DISLIPIDEMIA PADA DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN SINDROMA METABOLIK

Metabolisme Lipoprotein pada Resistensi Insulin

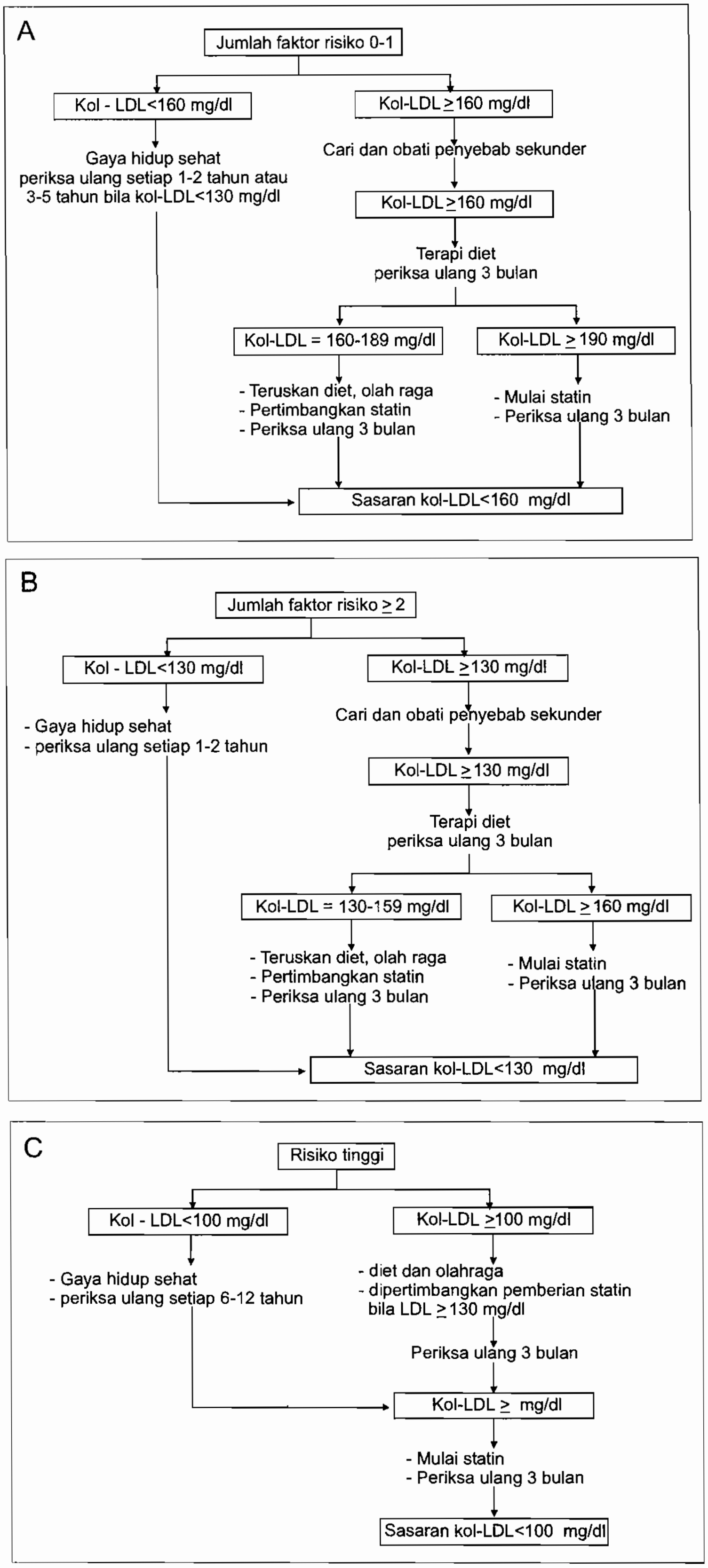
Diabetes melitus dan sindroma metabolik mempunyai kelainan dasar yang sama yaitu adanya resistensi insulin. Pada mereka ini, metabolisme lipoprotein sedikit berbeda dengan mereka yang bukan resistensi insulin. Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* di jaringan adipose akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserid di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas (=FFA=NEFA) yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserid. Di hati asam lemak bebas akan menjadi trigliserid kembali dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya akan trigliserid, disebut VLDL kaya trigliserid atau VLDL besar (enriched triglyceride VLDL = large VLDL).

Dalam sirkulasi trigliserid yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol-LDL. Hal mana akan menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserid tetapi kurang kolesterol ester (*cholesterol ester depleted* LDL). Trigliserid yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase* (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL yang kecil tetapi padat, yang dikenal dengan LDL kecil padat (*small dense* LDL). Partikel LDL kecil padat ini sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik. Trigliserid VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dan menghasilkan HDL miskin kolesterol ester tapi kaya trigliserid. Kolesterol HDL bentuk demikian lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun. Oleh karena itu pada resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserid tinggi, kolesterol-HDL rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau lipid triad (**gambar 10**).

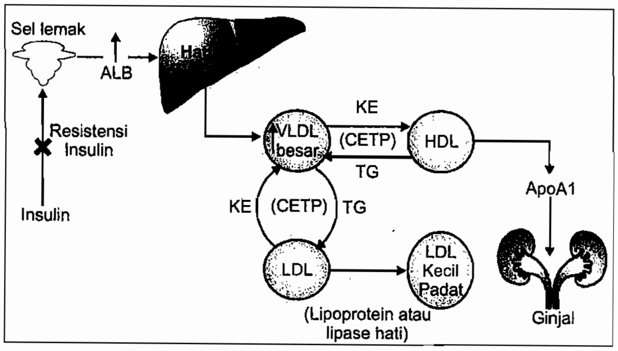
PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan tidak banyak berbeda dengan dislipidemi yaitu terdiri atas pentalaksanaan non-farmakologis dan penggunaan obat penurun lipid. Perbedaan utama adalah pada semua pasien diabetes melitus kadar kolesterol-LDL harus < 100 mg/dl. Penelititian *Heart Protection Study*, dan Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) telah membuktikan bahwa dengan menurunkan kadar kolesterol – LDL sampai mencapai 70 mg/dl akan lebih bermanfaat. Oleh karena itu untuk pencegahan penyakit kardiovaskular pada pasien diabetes melitus ada kecenderungan untuk mencapai sasaran kadar kolesterol-LDL sampai 70 mg/dl.

Mengingat pada pasien diabetes melitus dislipidemi disifati oleh adanya peningkatan trigliserid, menurunnya kolesterol-HDL, dan bertambahnya subfraksi kolesterol – LDL kecil padat maka beberapa penelitian telah membuktikan keberhasilan asam nikotinik. Walaupun demikian perlu diingat bahwa sampai saat ini sasaran yang


A
Jumlah faktor risiko 0-1
Kol - LDL<160 mg/dl
Kol-LDL ≥160 mg/dl
Gaya hidup sehat
periksa ulang setiap 1-2 tahun atau
3-5 tahun bila kol-LDL<130 mg/dl
Cari dan obati penyebab sekunder
Kol-LDL ≥160 mg/dl
Terapi diet
periksa ulang 3 bulan
Kol-LDL = 160-189 mg/dl
Kol-LDL ≥ 190 mg/dl
- Teruskan diet, olah raga
- Pertimbangkan statin
- Periksa ulang 3 bulan
- Mulai statin
- Periksa ulang 3 bulan
Sasaran kol-LDL<160 mg/dl
B
Jumlah faktor risiko ≥ 2
Kol - LDL<130 mg/dl
Kol-LDL ≥130 mg/dl
- Gaya hidup sehat
- periksa ulang setiap 1-2 tahun
Cari dan obati penyebab sekunder
Kol-LDL ≥ 130 mg/dl
Terapi diet
periksa ulang 3 bulan
Kol-LDL = 130-159 mg/dl
Kol-LDL ≥ 160 mg/dl
- Teruskan diet, olah raga
- Pertimbangkan statin
- Periksa ulang 3 bulan
- Mulai statin
- Periksa ulang 3 bulan
Sasaran kol-LDL<130 mg/dl
C
Risiko tinggi
Kol - LDL<100 mg/dl
Kol-LDL ≥100 mg/dl
- Gaya hidup sehat
- periksa ulang setiap 6-12 tahun
- diet dan olahraga
- dipertimbangkan pemberian statin
bila LDL ≥ 130 mg/dl
Periksa ulang 3 bulan
Kol-LDL ≥ mg/dl
- Mulai statin
- Periksa ulang 3 bulan
Sasaran kol-LDL<100 mg/dl

Gambar 9. Bagan penatalaksanaan dislipidemia: A. Faktor risiko 0 – 1, B. Fasktor risiko multiple > 2, dan C. Faktor risiko tinggi. (Dikutip dari: Penatalaksanaan dislipidemia. Buku petunjuk praktis penatalaksanaan dislipidemia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2005; 5 - 14).



Gambar 10. Metabolisme lipoprotein pada resistensi insulin. (*Kwiterovich PO, Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: A current review. Am J Cardiol 2000; 86: 5L-10L*)

ingin dicapai untuk pencegahan penyakit kardiovaskular adalah kadar kolesterol-LDL. Mungkin kombinasi golongan asam nikotinik dengan *HMG-CoA reductase inhibitor* merupakan pilihan yang perlu dipertimbangkan.

REFERENSI

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingtone SJ, Thomasan MJ, Mackness M, Menys VC, Fuller JH, on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo - controlled trial. Lancet 2004; 364: 685 - 96.

D.J. Betterridge and Morrell JM. Lipid lowering drugs. In: Clinician's Guide to lipid and coronary Heart Disease. 2nd ed, 2003; 208 - 35.

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.

Feher MD, Richmond W. Lipoproteins: structure and function. In: Lipids and Lipid Disorders 2nd ed. Bayer. 1996, 6 - 13.

Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. Harrison's Principles of internal medicine 14th. International edition McGraw-Hil, Health Professions division, 1998, 2: 2138 - 52.

Kwiterovich PO, Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: A current review. Am J Cardiol 2000; 86: 5L-10L.

Malloy MJ, Kane JP. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Greenspan FS, Gardner DG (eds), Basic and clinical endocrinology 7th ed. 2004, p. 76693-.

MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2005-16.

Penatalaksanaan dislipidemia. Buku petunjuk praktis penatalaksanaan dislipidemia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2005; 5 - 14.

Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Europ Heart J Supplements 2001; 3 (Suppl E): E2 - E5.

333

OBESITAS

Sidartawan Sugondo

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan suatu penyakit multifaktorial, yang terjadi akibat akumulasi jaringan lemak berlebihan, sehingga dapat mengganggu kesehatan. Obesitas terjadi bila besar dan jumlah sel lemak bertambah pada tubuh seseorang. Bila seseorang bertambah berat badannya maka ukuran sel lemak akan bertambah besar dan kemudian jumlahnya bertambah banyak.

Di daerah antara Perancis dan Rusia (sekitar laut Hitam) diketemukan artefak mengenai obesitas dari zaman batu (era paleolitik, 23.000-25.000 tahun yang lalu), yang umumnya terbuat dari gading, granit, atau terakota. Venus dari Willendorf adalah artefak yang paling terkenal. Artefak tersebut berupa sebuah patung kecil setinggi 12 cm dengan gambaran obesitas abdominal dan buah dada yang besar. Desain serupa juga terdapat di seluruh daratan eropa yang diperkirakan berasal dari periode glasiasi. Berbagai artefak tersebut menggambarkan bahwa pada zaman itu obesitas sudah merupakan suatu fakta, setidaknya dialami oleh wanita Paleolitik. Selain itu, juga ditemukan artefak terbuat dari terakota, granit atau alabaster, dengan gambaran dada yang besar dan daerah abdominogluteal yang besar yang berasal dari era Neolitik (8000-5500 SM), dimana manusia mulai menetap dan bercocok tanam.

Ketika kedokteran tradisional berkembang pada semua kultur di dunia, ditemukan pula bukti mengenai obesitas. Kedokteran Mesopotamia, Mesir, India, Cina-Tibet, Meso-amerika, Greco-Roman dan Arab semua mempunyai cara-cara mengobati obesitas.

Pada masa kedokteran ilmiah (1500 hingga sekarang) obesitas dipelajari dengan menggunakan ilmu anatomi, histologi, fisiologi, kimia dan biokimia, genetika dan biologi molekular, farmakologi, ilmu syaraf, dan kedokteran klinik. Sebelum era ilmiah (awal 1500 M) dilaporkan adanya orang-orang dengan obesitas masif dengan berat badan berkisar antara 280 hingga 485 kg.

Sauvages dan Cullen pertama kali mencoba melakukan klasifikasi obesitas. Istilah yang dipakai pada saat itu adalah *polysarcie*. Pada abad ke 19 kata "obesitas" mulai menggantikan nama-nama sebelumnya seperti, *polysarcie*, *embonpoint* dan *corpulence*.

Penelitian untuk mempelajari berbagai hormon dan sistem neuroendokrin, yang mengatur keseimbangan energi dan lemak tubuh merupakan tantangan lama dalam bidang biologi, dengan obesitas sebagai fokus kesehatan masyarakat yang penting.

Saat ini kita hidup pada masa dimana berat badan lebih (indeks massa tubuh (IMT) 23-24.9 kg/m2) dan obesitas (IMT 25-30 kg/m2) sudah menjadi suatu epidemi, dengan dugaan bahwa peningkatan prevalensi obesitas akan mencapai 50% pada tahun 2025 bagi negara-negara maju.

Dokter dan tenaga kesehatan yang berhubungan dari semua subspesialisasi, saat ini menghadapi dampak dari peningkatan epidemi obesitas baik di klinik maupun rumah sakit. Obesitas merupakan salah satu masalah kesehatan yang sukar diatasi. Kegagalan para dokter dan spesialis untuk secara sistematis dan efektif mengatasi peningkatan problem abad ke-21 ini, telah membuat masyarakat berpaling pada banyak program yang diiklankan, yang menjanjikan keadaan yang kurang pada tempatnya, karena mengklaim mempunyai efek yang cepat dan menyembuhkan bagi masalah "kosmetik" yang menakutkan ini. Belum lagi, mass media didominasi oleh iklan pengobatan *overweight* atau obesitas yang tidak jelas dan kurang memiliki bukti-bukti ilmiah. Saat ini sebenarnya tenaga kesehatan harus bersama-sama lebih tampil dan lebih tahu mengenai regulasi berat badan, mekanisme perkembangn berat badan dan obesitas, dan banyaknya komorbiditas yang berhubungan dengan hampir semua subspesialisasi. Karena hanya dengan mendalami ini kita dapat melakukan pendekatan komprehensif pengobatan yang efektif bagi obesitas.

SEL LEMAK DAN JARINGAN LEMAK

Jaringan lemak merupakan depot penyimpanan energi yang paling besar bagi mamalia. Tugas utamanya adalah untuk menyimpan energi dalam bentuk trigliserida melalui proses lipogenesis yang terjadi sebagai respons terhadap kelebihan energi dan memobilisasi energi melalui proses lipolisis sebagai respons terhadap kekurangan energi. Pada keadaan normal, kedua proses ini diregulasi dengan ketat.

Jaringan lemak merupakan jaringan ikat yang mempunyai fungsi sebagai tempat penyimpanan lemak dalam bentuk trigliserida. Pada mamalia, jaringan lemak terdapat dalam 2 bentuk: jaringan lemak putih dan jaringan lemak coklat. Keberadaannya, jumlah dan distribusi tergantung pada spesies. Jaringan lemak putih mempunyai 3 fungsi, yaitu isolasi panas, bantalan mekanik, dan yang paling penting sebagai sumber energi. Jaringan lemak subkutan yang terletak langsung di bawah kulit, merupakan penahan panas bagi tubuh, karena ia mempunyai daya konduksi sebesar 1/3 dibandingkan dengan jaringan lain. Kemampuan menahan panas tergantung pada tebal lapisan lemak. Jaringan lemak juga melapisi organ tubuh bagian dalam dan bertindak sebagai pelindung organ tersebut.

Jaringan lemak coklat berfungsi untuk mempertahankan panas tubuh (termogenesis). Fungsi utama jaringan lemak adalah untuk tempat penyimpanan energi dalam bentuk trigliserida dan melepaskannya sebagai asam lemak bebas dan gliserol yang merupakan sumber energi yang berasal dari lemak.

Tubuh manusia dibagi menjadi 2 bagian yang saling berhubungan, yaitu bahan yang diperlukan untuk energi (lemak dan glikogen) dan air. Sebenarnya komposisi tubuh manusia jauh lebih kompleks dan terdiri dari 4 macam komposisi :

Komposisi atomik. Dari sudut pandang komposisi atomik, berat badan merupakan akumulasi sepanjang hidup dari 6 elemen utama, yaitu: oksigen, karbon, hidrogen, nitrogen, kalsium, dan fosfor. Kurang dari 2% berat badan terdiri dari sulfur, kalium, natrium, klorida, magnesium dan 40 elemen lain yang secara normal terdapat dalam jumlah kurang dari 10 gram.

Komposisi molekular. Elemen terbagi dalam komponen molekular yang dapat dikelompokkan dalam 5 kategori besar, yaitu: lemak, protein, glikogen, air, dan mineral. Tingkat molekular ini secara praktis seringkali dibagi atas: lemak dan massa bebas lemak. Model yang lain adalah pembagian menurut lemak, *lean soft tissue*, dan mineral tulang. Komposisi molekular menyusun dasar untuk sel yang fungsional.

Komposisi selular. Komposisi selular terdiri dari 3 komponen: sel, cairan ekstrasel dan bagian padat ekstrasel. Massa sel dibagi lagi atas lemak (komponen molekular) dan bagian yang aktif secara metabolik yaitu massa sel tubuh. Sehingga pada akhirnya akan terdiri dari *body cell mass*, cairan ekstrasel dan *solid* ekstrasel.

Komposisi jaringan dan organ. Sel akan membentuk jaringan dan organ tubuh, seperti jaringan adiposa, otot skelet, tulang, kulit, jantung, dan organ viseral lainnya. Jaringan dan organ tubuh akan membentuk tubuh manusia yang merupakan perpaduan 5 komponen tubuh, yaitu atomik, molekular, selular, jaringan, dan organ serta tubuh secara keseluruhan.

Morfologi dan Perkembangan Jaringan Lemak

Droplet lemak dalam jaringan lemak dapat berbentuk unilokular atau multilokular. Sel unilokular merupakan suatu droplet lipid yang besar, yang akan mendorong inti sel ke arah membran plasma sehingga sel akan menyerupai sebuah cincin. Sel unilokular merupakan karakteristik jaringan lemak putih dan mempunyai berbagai ukuran yang berkisar antara 20–200 mikron. Mitokondrianya terutama ditemukan pada daerah pinggir sel yang lebih tebal sitoplasmanya di dekat inti sel. Sel droplet lemak besar tidak mempunyai organel kecil intrasel. Sel multilokular yang umumnya didapat di sel lemak coklat mengandung banyak droplet yang lebih kecil.

Distribusi Jaringan Lemak

Akumulasi lemak ditentukan oleh keseimbangan antara sintesis lemak (lipogenesis) dan pemecahan lemak (lipolisis - oksidasi asam lemak). Di samping kedua faktor tersebut, faktor lain yang juga berpengaruh adalah gender.

Faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit adalah kelebihan lemak viseral dan bukan lemak subkutan pada tubuh.

Metabolisme Lemak

Pemahaman mengenai nutrisi, hormonal, dan terutama regulasi transkripsional lipogenesis telah berkembang pesat. Lipogenesis dirangsang oleh diet tinggi karbohidrat, namun juga dapat dihambat oleh adanya asam lemak tak jenuh ganda dan dengan berpuasa. Efek tersebut sebagian diperantarai oleh hormon yang dapat menghambat (seperti hormon pertumbuhan, leptin) atau merangsang (seperti insulin) lipogenesis. *Sterol regulatory element binding protein-1* adalah mediator penting pada kerja pro-lipogenik atau anti-lipogenik beberapa hormon dan nutrisi. Faktor transkripsi lain yang berhubungan dengan lipogenesis adalah *peroxisome proliferator activated receptor-γ*. Kedua faktor transkripsi tersebut merupakan target menarik untuk intervensi farmakologi pada kelainan seperti hipertrigliseridemia dan obesitas.

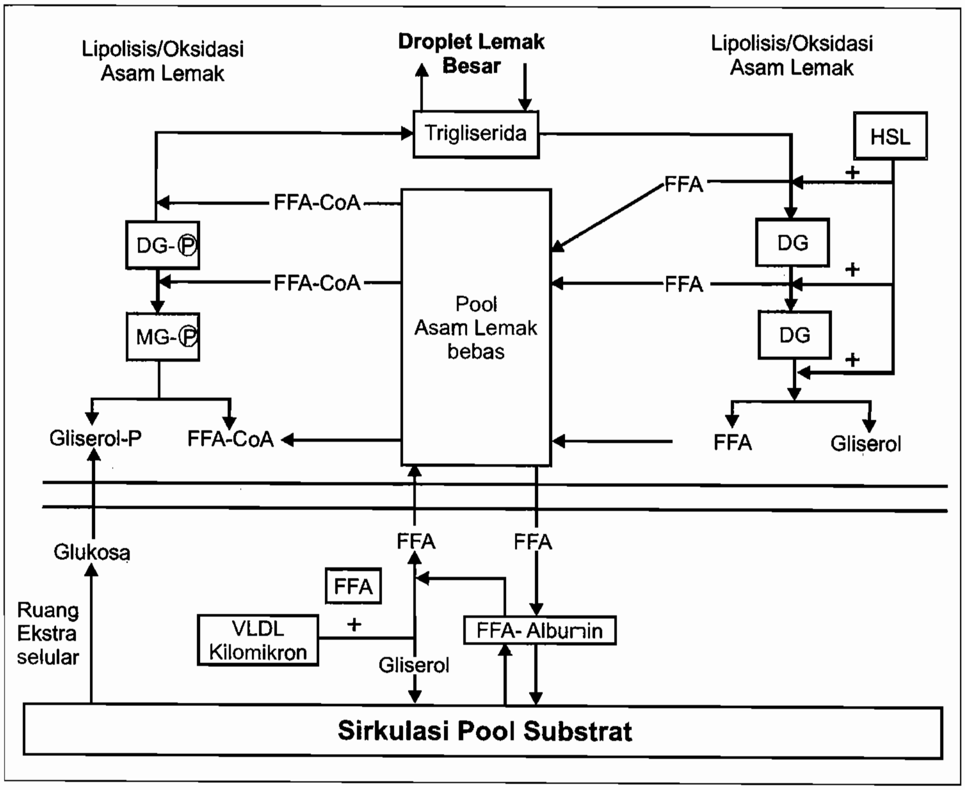
Lipogenesis. Lipogenesis harus dibedakan dengan adipogenesis yang merupakan proses diferensiasi pra-adiposit menjadi sel lemak dewasa. Lipogenesis adalah proses deposisi lemak dan meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati pada daerah sitoplasma dan mitokondria dan jaringan adiposa. Energi yang berasal dari lemak dan melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Demikian pula dengan energi yang berasal dari karbohidrat dan protein yang berasal dari makanan dapat disimpan dalam jaringan lemak (Gambar 1).

Asam lemak, dalam bentuk trigliserida dan asam lemak yang terikat pada albumin didapat dari asupan makanan atau hasil sintesis lemak di hati. Trigliserida yang dibentuk dari kilomikron atau lipoprotein akan dihidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak bebas oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) yang dibentuk oleh adiposit dan disekresi ke dalam sel endotelial yang berdekatan dengannya (*adjacent*). Aktivasi LPL dilakukan oleh apoprotein C-II yang dikandung oleh kilomikron dan lipoprotein (VLDL). Kemudian asam lemak bebas akan diambil oleh sel adiposit sesuai dengan derajat konsentrasinya oleh suatu protein transpor transmembran. Bila asam lemak bebas sudah masuk ke dalam adiposit maka akan membentuk *pool* asam lemak. *Pool* ini akan mengandung asam lemak yang berasal baik dari yang masuk maupun yang akan keluar (Gambar 1).

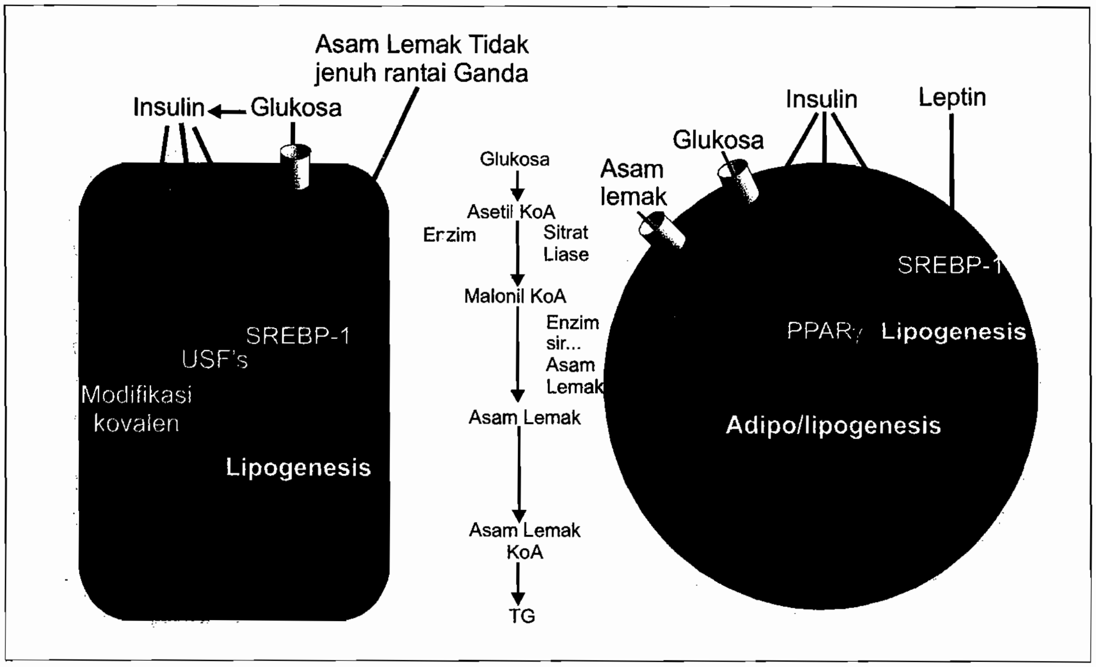
Insulin mungkin merupakan faktor hormonal terpenting yang mempengaruhi lipogenesis. Insulin menstimulasi lipogenesis dengan cara meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan adiposa melalui transporter glukosa menuju membran plasma. Insulin juga mengaktivasi enzim lipogenik dan glikolitik melalui modifikasi kovalen (Gambar 2). Efek tersebut dicapai dengan mengikat insulin pada reseptor insulin di permukaan sel sehingga mengaktivasi kerja tirosin kinasenya dan meningkatkan efek *downstream* melalui fosforilasi tirosin. Insulin juga mempunyai efek jangka panjang pada gen lipogenik, mungkin melalui faktor transkripsi *Sterol Regulatory Element Binding Protein-1* (SREBP-1) (Gambar 2). Selain itu, insulin menyebabkan SREBP-1 meningkatkan ekspresi dan kerja enzim glukokinase, dan sebagai akibatnya, meningkatkan konsentrasi metabolit glukosa yang dianggap menjadi perantara dari efek glukosa pada ekspresi gen lipogenik.

Hormon pertumbuhan (*growth hormone/GH*) menurunkan lipogenesis di jaringan adiposa secara dramatis, sehingga terjadi penurunan lemak yang bermakna, dan berhubungan dengan penambahan massa otot. Efek tersebut diperantarai melalui dua jalur:

- *Hormon pertumbuhan* menurunkan sensitivitas insulin sehingga terjadi *down-regulation* ekspresi enzim sintetase asam lemak di jaringan adiposa. Mekanisme tersebut masih belum jelas, namun *GH*



Gambar 1. Mekanisme keseimbangan lipolisis dan lipogenesis



Gambar 2. Regulasi lipogenesis pada hepatosit dan adiposit

mungkin mempengaruhi sinyal insulin di tingkat *post-reseptor*.

- *GH* dapat menurunkan lipogenesis dengan cara memfosforilasi faktor transkripsi Stat5a dan 5b. Hilangnya Stat5a dan 5b pada model *knock-out* memperlihatkan penurunan akumulasi lemak di jaringan adiposa. Mekanisme bagaimana protein Stat5 meningkatkan penyimpanan lemak, masih belum diketahui.

Leptin adalah hormon yang berhubungan dengan lipogenesis. Leptin membatasi penyimpanan lemak tidak hanya dengan mengurangi masukan makanan, tetapi juga dengan mempengaruhi jalur metabolik yang spesifik di adiposa dan jaringan lainnya. Leptin merangsang pengeluaran gliserol dari adiposit, dengan menstimulasi oksidasi asam lemak dan menghambat lipogenesis. Efek yang terakhir tercapai dengan *down-regulation* ekspresi gen yang berhubungan dengan asam lemak dan sintesis trigliserida, sebagaimana digambarkan pada *oligonucleotide micro-array analysis*. Target negatif leptin yang lain mungkin SREBP-1, karena faktor transkripsi ini mungkin ikut berperan dalam mediasi efek inhibisi leptin dalam ekspresi gen lipogenik.

Faktor endokrin atau autokrin yang berhubungan dengan sintesis trigliserida setelah insulin, GH dan leptin adalah *Acylation Stimulating Protein* (*ASP*). *ASP* adalah peptida kecil yang sama dengan C3adesArg, suatu produk dari faktor komplemen C_3 *ASP* diproduksi oleh jaringan adiposa dan kemungkinan bekerja secara autokrin. Beberapa studi *in vitro* menunjukkan bahwa *ASP* menstimulasi akumulasi trigliserida di sel adiposa. Akumulasi tersebut terjadi karena terdapat peningkatan sintesis trigliserida dan penurunan lipolisis jaringan adiposa pada saat yang bersamaan.

Lipolisis. Lipolisis merupakan suatu proses di mana terjadi dekomposisi kimiawi dan penglepasan lemak dari jaringan lemak. Bilamana diperlukan energi tambahan maka lipolisis merupakan proses yang predominan terhadap proses lipogenesis. Enzim *Hormone Sensitive Lipase* (*HSL*) akan menyebabkan terjadinya hidrolisis trigliserida .menjadi asam lemak bebas dan gliserol

Asam lemak yang dihasilkan akan masuk ke dalam *pool* asam lemak, di mana akan terjadi proses re-esterifikasi, beta oksidasi atau asam lemak tersebut akan dilepas masuk ke dalam sirkulasi darah untuk menjadi substrat bagi otot skelet, otot jantung, dan hati. Asam lemak akan dibentuk menjadi ATP melalui proses beta oksidasi dan asam lemak akan dibawa ke luar jaringan lemak melalui sirkulasi darah untuk kemudian menjadi sumber energi bagi jaringan yang membutuhkan.

Hormon insulin akan mengurangi mobilisasi asam lemak dari jaringan lemak dengan cara menghambat enzim trigliserid lipase. Mekanisme penghambatan ini terjadi melalui proses pengurangan siklik AMP yang pada waktunya akan menghambat siklik AMP *dependent protein kinase*. Supresi lipolisis ini akan mengurangi jumlah asam lemak ke hati dan jaringan perifer. Dengan berkurangnya asam lemak ke hati maka pembentukan asam keto berkurang. Insulin juga akan merangsang penggunaan asam keto ini oleh jaringan perifer sehingga tidak akan terjadi akumulasi asam ini di darah.

Jaringan Lemak sebagai Kelenjar Endokrin

Adiposit yang sebelumnya dikenal hanya sebagai tempat penyimpanan trigliserida, sekarang diketahui dapat mensekresi beberapa peptida dengan berbagai efek kerja yang sebagian mempunyai sifat sebagai kelenjar endokrin. Sel endokrin akan mensekresi hormon untuk suatu efek yang terletak jauh (efek endokrin) dan juga mempunyai efek lokal (parakrin). Selain itu, dapat juga mempunyai efek terhadap dirinya sendiri (autokrin). Penelitian eksperimental pada hewan menunjukkan bahwa hormon dan sitokin yang dihasilkan adiposit mempunyai efek terhadap susunan syaraf pusat, hati, otot, dan tulang serta beberapa organ-jaringan lain.

Penemuan baru yang menggunakan pendekatan genomik dan proteomik telah mengidentifikasi berbagai faktor sekresi adiposit baru yang fungsinya belum jelas. Jaringan adiposa yang terlalu sedikit maupun terlalu banyak menyebabkan gangguan metabolik seperti resistensi insulin. Obesitas sentral sangat berkorelasi dengan timbulnya diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular.

OBESITAS

Definisi dan Klasifikasi Obesitas

Obesitas merupakan suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan oleh beberapa faktor biologik spesifik. Faktor genetik diketahui sangat berpengaruh bagi perkembangan penyakit ini. Secara fisiologis, obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan.

Keadaan obesitas ini, terutama obesitas sentral, meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular karena keterkaitannya dengan sindrom metabolik atau sindrom resistensi insulin yang terdiri dari resistensi insulin/ hiperinsulinemia, intoleransi glukosa/diabetes melitus, dislipidemia, hiperuresemia, gangguan fibrinolisis, hiperfibrinogenemia dan hipertensi.

Mengukur lemak tubuh secara langsung sangat sulit dan sebagai pengukur pengganti dipakai *body mass index* (*BMI*) atau indeks massa tubuh (IMT) untuk menentukan berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa.

IMT merupakan indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur tingkat populasi berat badan lebih dan obes pada orang dewasa. Untuk penelitian epidemiologi digunakan IMT atau indeks Quetelet, yaitu berat badan dalam kilogram (kg) dibagi tinggi dalam meter kuadrat (m^2). Saat ini IMT merupakan indikator yang paling bermanfaat untuk menentukan berat badan lebih atau obes. Orang yang lebih besar-tinggi dan gemuk, akan lebih berat dari orang yang lebih kecil.

Karena IMT menggunakan ukuran tinggi badan, maka pengukurannya harus dilakukan dengan teliti. IMT dapat memperkirakan jumlah lemak tubuh yang dapat dinilai dengan menimbang di bawah air (r^2 = 79%) dengan kemudian melakukan koreksi terhadap umur dan jenis kelamin. Bila melakukan penilaian IMT, perlu diperhatikan akan adanya perbedaan individu dan etnik.

Hubungan antara lemak tubuh dan IMT ditentukan oleh bentuk tubuh dan proporsi tubuh, sehingga dengan demikian IMT belum tentu memberikan kegemukan yang sama bagi semua populasi. IMT dapat memberikan kesan yang umum mengenai derajat kegemukan (kelebihan jumlah lemak) pada populasi, terutama pada kelompok usia lanjut dan pada atlit dengan banyak otot. IMT dapat memberikan gambaran yang tidak sesuai mengenai keadaan obesitas karena variasi *lean body mass*.

Tabel 1, merupakan klasifikasi yang ditetapkan *World Health Organization* (WHO), nilai IMT^3 30 kg/m^2 dikatakan sebagai obesitas dan nilai IMT 25-29,9 kg/m^2, sebagai "Pra Obese".

Meta-analisis beberapa kelompok etnik yang berbeda, dengan konsentrasi lemak tubuh, usia, dan gender yang sama, menunjukkan etnik Amerika berkulit hitam memiliki IMT lebih tinggi 1,3 kg/m^2 dan etnik Polinesia memiliki IMT lebih tinggi 4,5 kg/m^2 dibandingkan dengan etnik Kaukasia. Sebaliknya, nilai IMT pada bangsa Cina, Ethiopia, Indonesia, dan Thailand adalah 1,9, 4,6, 3,2 dan 2,9 kg/m^2 lebih rendah daripada etnik Kaukasia. Hal itu memperlihatkan adanya nilai *cutoff* IMT untuk obesitas yang spesifik untuk populasi tertentu.

Tabel 1. Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas pada Orang Dewasa Berdasarkan IMT Menurut WHO

Klasifikasi	IMT (kg/m^2)
Berat Badan Kurang	< 18,5
Kisaran Normal	18,5 – 24,9
Berat Badan Lebih	> 25
Pra-Obes	25,0 – Γ٩,٩
Obes Tingkat I	30,0 – 34,9
Obes Tingkat II	35,0 – 39,9
Obes Tingkat III	> 40

Sumber : WHO *technical series*, 2000

Wilayah Asia Pasifik pada saat ini telah mengusulkan kriteria dan klasifikasi obesitas sendiri (Tabel 2).

Penelitian lainnya melaporkan bahwa orang Indonesia dengan berat badan, tinggi badan, umur, dan jenis kelamin yang sama umumnya memiliki 4,8 ± 0,5 (SEM) % lemak tubuh lebih tinggi daripada orang Belanda. Dengan persentase lemak tubuh, umur, dan jenis kelamin yang

Tabel 2. Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas Berdasarkan IMT dan Lingkar Perut Menurut Kriteria Asia Pasifik

Klasifikasi	IMT (kg/m2)	Risiko Ko-Morbiditas Lingkar Perut	
		< 90 cm (Laki-Laki) < 80 cm (Perempuan)	≥ 90 cm (Laki-Laki) ≥ 80cm (Perempuan)
Berat Badan Kurang	<18,5	rendah (risiko meningkat pada masalah klinis lain)	Sedang
Kisaran Normal	18,5 – 22,9	sedang	meningkat
Berat Badan Lebih	≥ 23,0		
• Berisiko	23,0 – 24,9	meningkat	moderat
Obes I	25,0 – 29,9	moderat	berat
Obes II	≥ 30,0	berat	sangat berat

Sumber: WHO WPR/IASO/IOTF dalam *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment* (2000)

sama, IMT antara orang Indonesia dan Belanda (etnik Kaukasia) berbeda sekitar 3 unit (2,9 ± 0,3 (SEM) kg/m^2. Mengacu pada angka-angka ini, maka titik *cutcff* IMT orang Indonesia seharusnya 27 dan bukan 30 kg/m^2.

Sebenarnya sangat sulit untuk mendapatkan angka obesitas secara global dengan tepat karena sulit didapatkannya angka-angka yang akurat dan yang dapat saling dibandingkan. Pada obesitas, jumlah lemak tubuh lebih banyak. Pada dewasa muda laki-laki lemak tubuh > 25% dan perempuan > 35%. Keadaan ini sesuai dengan indeks masa tubuh (IMT) = 30 kg/m^2 pada orang Kaukasia muda.

Jumlah lemak tubuh dapat ditentukan *in vivo* dengan cara menimbang di bawah permukaan air, *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA) atau dengan mengukur tebal lipatan kulit.

Obesitas dapat disebabkan oleh banyak hal. Kembar identik yang hidup terpisah akan mempunyai berat badan yang tidak jauh berbeda. Berat badan seseorang 40–70% ditentukan secara genetik. Berat badan dipengaruhi lingkungan, kebiasaan makan, kurangnya kegiatan fisik, dan kemiskinan/ kemakmuran. Obesitas pada perempuan berakar pada obesitas pada masa kecil, obesitas pada laki-laki terjadi setelah umur 30 tahun.

Epidemiologi Obesitas

Saat ini diperkirakan jumlah orang di seluruh dunia dengan IMT ^{3} 30 kg/m^2 melebihi 250 juta orang, yaitu sekitar 7% dari populasi orang dewasa di dunia. Bila kita mempertimbangkan masing-masing negara, kisaran prevalensi obesitas meliputi hampir semua spektrum, dari < 5% di China, Jepang, dan negara-negara Afrika tertentu sampai lebih dari 75% di daerah urban Samoa. Angka obesitas tertinggi di dunia berada di Kepulauan Pasifik pada populasi Melanesia, Polinesia and Mikronesia. Misalnya pada tahun 1991, di daerah urban Samoa diperkirakan 75% perempuan dan 60% laki-laki diklasifikasikan sebagai obes.

Prevalensi obesitas berhubungan dengan urbanisasi dan mudahnya mendapatkan makanan serta banyaknya jumlah makanan yang tersedia. Urbanisasi dan perubahan status ekonomi yang terjadi di negara-negara yang sedang berkembang berdampak pada peningkatan prevalensi obesitas pada populasi di negara-negara ini, termasuk di Indonesia. Walaupun belum ada penelitian epidemiologi yang baku mengenai obesitas, data yang ada saat ini sudah menunjukkan terjadinya pertambahan jumlah penduduk dengan obesitas, khususnya di kota-kota besar. Penelitian epidemiologi yang dilakukan di daerah sub urban di daerah Koja, Jakarta Utara, pada tahun 1982, mendapatkan prevalensi obesitas sebesar 4,2%; di daerah Kayu Putih, Jakarta Pusat, sepuluh tahun kemudian, yaitu pada tahun 1992, prevalensi obesitas sudah mencapai 17,1%, di mana ditemukan prevalensi obesitas pada laki-laki dan perempuan masing-masing, 10,9% dan 24,1%. Pada populasi obesitas ini, dislipidemia terdapat pada 19% laki-laki dan 10,8% perempuan, dan hipertrigliseridemia pada 16,6% laki-laki. Pada penelitian epidemiologi di daerah Abadijaya, Depok pada tahun 2001 didapatkan 48,6%, pada tahun 2002 didapat 45% dan 2003 didapat 44% orang dengan berat badan lebih dan obes; sedang IMT pada tahun 2001 adalah 25,1 kg/m^2, tahun 2002; 24,8 kg/m^2 dan tahun 2003; 24,3 kg/m^2.

Pada tahun 1997 dan 1998 dilakukan penelitian komposisi tubuh di beberapa daerah di Indonesia dan didapatkan bahwa pada umur, gender dan IMT yang sama dibandingkan dengan Kaukasia (Belanda), lemak tubuh orang Indonesia 5% lebih tinggi, sehingga seharusnya IMT juga 3 kg/m^2 lebih rendah. Dalam penelitian pada 6.318 orang pada tahun 2003-2004 HISOBI (Himpunan Studi Obesitas Indonesia) mendapatkan nilai IMT dan lingkar perut yang tidak berbeda jauh dari yang diusulkan oleh WHO/IOTF/IDF Western Pacific (*Asia Pacific Criteria*), yaitu nilai batas (*cutoff*) IMT: 24,9 kg/m^2 untuk perempuan dan laki-laki dengan lingkar perut 82,5 cm untuk perempuan dan 88,7 cm untuk laki-laki.[23] Penelitian-penelitian mengenai obesitas di Indonesia tidak melaporkan konsentrasi leptin, kecuali penelitian pada populasi obes di Minahasa di mana dilaporkan bahwa hiperleptinemia didapatkan pada 63,4% dari populasi obes.

Pada subyek obes, konsentrasi asam lemak bebas, trigliserida, kolesterol LDL dan apoB lebih tinggi dibandingkan orang non-obes dan terdapat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi akibat PJK dan stroke dibandingkan dengan orang non-obes. Pada laki-laki yang berumur 30-59 tahun didapatkan perbedaan yang kuat antara jenis pekerjaan dan insidensi Infark Miokard Akut (IMA), kejadian koroner dan angka kematian.

Di Indonesia saat ini penyakit kardiovaskular masih merupakan penyebab kematian utama. Menurut survei kesehatan rumah tangga, prevalensi penyakit jantung dan pembuluh darah menduduki urutan ke-3 pada tahun 1980 dengan prevalensi sebesar 9,9%, meningkat menjadi 9,7% di urutan ke-2 pada tahun 1986, dan menduduki peringkat 1 pada tahun 1990 dengan prevalensi sebesar 16,5%.

Mortalitas yang berkaitan dengan obesitas, terutama obesitas sentral, sangat erat hubungannya dengan sindrom metabolik. Sindrom metabolik merupakan satu kelompok kelainan metabolik yang, selain obesitas, meliputi, resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, abnormalitas trigliserida dan hemostasis, disfungsi endotel dan hipertensi yang kesemuanya secara sendiri-sendiri atau bersama-sama merupakan faktor risiko utama untuk terjadinya aterosklerosis dengan manifestasi penyakit jantung koroner dan/atau strok. Mekanisme dasar bagaimana komponen-komponen sindrom metabolik ini dapat terjadi pada seorang dengan obesitas sentral dan bagaimana komponen-komponen ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan vaskular, hingga saat ini masih dalam penelitian.

Meskipun struktur, fungsi dan metabolisme lipoprotein telah diteliti selama lebih dari tiga dasawarsa, namun hubungan fungsi heterogenitas lipoprotein ini dengan peningkatan maupun penghambatan terhadap proses aterogenesis masih belum diketahui dengan jelas. Sebagai contoh, partikel LDL. Ukuran partikel LDL berkorelasi positif dengan konsentrasi trigliserida dan apoB, tetapi berkorelasi negatif dengan konsentrasi HDL. Di samping itu tidak kalah pentingnya adalah interaksi faktor-faktor yang berperan dalam metabolisme lipoprotein. Misalnya, ekspresi LDL subklas fenotipe B (*small dense LDL*) tidak hanya ditentukan oleh faktor genetik, tetapi juga oleh faktor-faktor lain, seperti obesitas, hiperinsulinemia dan hiperlipidemia.

Insidensi obesitas di negara-negara berkembang makin meningkat, sehingga saat ini banyaknya orang dengan obesitas di dunia hampir sama jumlahnya dengan mereka yang menderita karena kelaparan. Beban finansial, risiko kesehatan dan dampak pada kualitas hidup berhubungan dengan epidemi tersebut sehingga memerlukan pemahaman mendalam tentang mekanisme molekular yang mengatur berat badan untuk kemudian dapat mengidentifikasi cara-cara pengobatan baru untuk mengatasinya.

Obesitas Sentral

Pada obesitas yang moderat, distribusi lemak regional tampaknya dapat merupakan indikator yang cukup penting terhadap terjadinya perubahan metabolik dan kelainan kardiovaskular, walaupun hubungan antara IMT dan komplikasi–komplikasi tersebut belum terlalu meyakinkan.

Lemak daerah abdomen terdiri dari lemak subkutan dan lemak intra-abdominal yang dapat dinilai dengan cara CT dan MRI. Jaringan lemak intra abdominal terdiri dari lemak viseral atau intraperitoneal yang terutama terdiri dari lemak omental dan mesenterial serta massa lemak retroperitoneal (sepanjang perbatasan dorsal usus dan bagian permukaan ventral ginjal).

Pada laki-laki, massa retroperitoneal hanya merupakan sebagian kecil dari lemak intra abdominal. Kira-kira seperempatnya terdiri dari lemak viseral. Lemak subkutan daerah abdomen sebagai komponen obesitas sentral mempunyai korelasi yang kuat dengan resistensi insulin seperti lemak viseral. Keadaan ini tetap berbeda bermakna setelah disesuaikan lemak viseralnya.

Vena porta merupakan saluran pembuluh darah tunggal bagi jaringan adiposa dan berhubungan langsung dengan hati. Mobilisasi asam lemak bebas akan lebih cepat dari daerah viseral dibandingkan lemak daerah subkutan. Aktivitas lipolitik yang lebih besar dari lemak viseral, baik pada obes maupun non-obes merupakan kontributor terbesar asam lemak bebas dalam sirkulasi.

Lingkar Perut pada Obesitas Sentral

Obesitas sentral dapat dinilai memakai beberapa cara. Cara yang paling baik adalah memakai *computed tomography* (CT) atau *magnetic resonance imaging* (MRI), tetapi kedua cara ini mahal harganya dan jarang digunakan untuk menilai keadaan ini. Lingkar perut atau rasio antara lingkar perut dan lingkar pinggul (WHR, *Waist-Hip ratio*) merupakan alternatif klinis yang lebih praktis. Lingkar perut dan rasio lingkar perut dengan lingkar pinggul berhubungan dengan besarnya risiko untuk terjadinya gangguan kesehatan.

WHO menganjurkan agar lingkar perut sebaiknya diukur pada pertengahan antara batas bawah iga dan krista iliaka, dengan menggunakan ukuran pita secara horisontal pada saat akhir ekspirasi dengan kedua tungkai dilebarkan 20-30 cm. Subyek diminta untuk tidak menahan perutnya dan diukur memakai pita dengan tegangan pegas yang konstan.

Lingkar perut menggambarkan lemak tubuh dan di antaranya tidak termasuk sebagian besar berat tulang (kecuali tulang belakang) atau massa otot yang besar yang mungkin akan bervariasi dan mempengaruh hasil pengukuran. Ukuran lingkar perut ini berkorelasi baik dengan rasio lingkar perut dan pinggul (WHR) baik pada laki-laki maupun perempuan serta dapat memperkirakan luasnya obesitas abdominal yang tampaknya sudah mendekati deposisi lemak abdominal bagian viseral. Lingkar perut juga berkorelasi baik dengan IMT (laki-laki dan perempuan: r = 0,89, P<0,001).

Pada tahun 1995 penelitian di Belanda mendapatkan bahwa lingkar perut > 102 cm pada laki-laki dan > 88 cm pada perempuan, berhubungan dengan peningkatan substansial risiko obesitas dan komplikasi metabolik. Sedangkan Asia Pasifik memakai ukuran lingkar pinggang laki-laki: 90 cm dan perempuan 80 cm sebagai batasan.

Walaupun IMT < 25 kg/m^2, obesitas sentral dapat saja terjadi, sehingga penyesuaian IMT pada keadaan obesitas sentral perlu diperhatikan, terutama bila IMT di antara 22–29 kg/m^2. Lingkar perut dikatakan mempunyai korelasi yang tinggi dengan jumlah lemak intra abdominal dan lemak total dan telah digunakan baik secara mandiri atau bersama-sama tebal kulit subkutan untuk mengembangkan suatu korelasi regresi untuk mengoreksi massa lemak intra abdominal. Ekuasi ini telah divalidasi dalam sebuah penelitian yang besar jumlahnya di negeri Belanda. Ekuasi dengan menggunakan lingkar perut saja disesuaikan untuk umur, menunjukkan prediksi lemak tubuh yang baik pada spesimen subyek orang Belanda (r^2=78%) dengan kesalahan yang sama dalam prediksi seperti penelitian lainnya.

Hubungan Obesitas Sentral dengan Resistensi Insulin dan Dislipidemia

Resistensi insulin pada obesitas sentral diduga merupakan penyebab sindrom metabolik. Insulin mempunya peran penting karena berpengaruh baik pada penyimpanan lemak maupun sintesis lemak dalam jaringan adiposa. Resistensi insulin dapat menyebabkan terganggunya proses penyimpanan lemak maupun sintesis lemak.

Hubungan sebab-akibat (kausatif) antara resistensi insulin dan penyakit jantung koroner dan stroke dapat diterangkan dengan adanya efek anabolik insulin. Insulin merangsang lipogenesis pada jaringan arterial dan jaringan adiposa melalui peningkatan produksi *acetyl-CoA*, meningkatkan asupan trigliserida dan glukosa. Dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi trigliserida dan penurunan kolesterol HDL merupakan akibat dari pengaruh insulin terhadap *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) yang memperlancar transfer *Cholesteryl Ester* (CE) dari HDL ke VLDL (trigliserida) dan mengakibatkan terjadinya katabolisme dari apoA, komponen protein HDL. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan. Jenis kelamin mempengaruhi sensitivitas insulin dan otot rangka laki-laki lebih resisten dibandingkan perempuan.

MANAJEMEN BERAT BADAN PADA PASIEN *OVERWEIGHT* DAN OBESITAS

Penurunan berat badan mempunyai efek yang menguntungkan terhadap komorbid obesitas. Bahkan, penurunan berat badan sebesar 5 sampai 10 persen dari berat awal dapat mengakibatkan perbaikan kesehatan secara signifikan.

Walaupun belum ada penelitian retrospektif yang menunjukkan perubahan pada angka kematian dengan penurunan berat badan pada pasien obese, dengan penurunan berat badan, pengurangan pada faktor risiko ini dianggap akan menurunkan perkembangan diabetes tipe 2 serta kardiovaskular

Terdapat bukti kuat bahwa penurunan berat badan pada individu obesitas dan *overweight* mengurangi faktor risiko diabetes dan penyakit kardiovaskular. Bukti kuat lainnya juga menunjukkan bahwa penurunan berat badan dapat menurunkan tekanan darah pada individu *overweight* normotensi dan hipertensi; mengurangi serum trigliserida dan meningkatkan kolesterol-HDL; dan secara umum mengakibatkan beberapa pengurangan pada kolesterol serum total dan kolesterol-LDL. Penurunan berat badan juga dapat mengurangi konsentrasi glukosa darah pada individu *overweight* dan obesitas tanpa diabetes; dan juga mengurangi konsentrasi glukosa darah serta HbA$_{1c}$ pada beberapa pasien dengan diabetes tipe 2.

Tidak ada terapi tunggal yang efektif untuk orang dengan kelebihan berat badan dan obesitas, dan masalah cenderung muncul setelah penurunan berat badan Harapan penurunan berat badan dari seseorang seringkali melebihi kemampuan dari program yang ada sehingga untuk mencapai keberhasilan semakin sulit.

Terapi penurunan berat badan yang sukses meliputi empat pilar, yaitu diet rendah kalori, aktivitas fisik, perubahan perilaku dan obat-obatan/bedah.

Tujuan Penurunan Berat Badan

Penurunan berat badan harus SMART: *Spesific, Measurable, Achievable, Realistic and Time limited*. Tujuan awal dari terapi penurunan berat badan adalah untuk mengurangi berat badan sebesar sekitar 10 persen dari berat awal.

Batas waktu yang masuk akal untuk penurunan berat badan sebesar 10 persen adalah 6 bulan terapi. Untuk pasien *overweight* dengan rentang BMI sebesar 27 sampai 35, penurunan kalori sebesar 300 hingga 500 kcal/hari akan menyebabkan penurunan berat badan sebesar ½ sampai 1 kg/minggu dan penurunan sebesar 10 persen dalam 6 bulan.

Setelah 6 bulan, kecepatan penurunan berat badan lazimnya akan melambat dan berat badan menetap karena seiring dengan berat badan yang berkurang terjadi penurunan energi ekspenditure.

Oleh karena itu, setelah terapi penurunan berat badan selama 6 bulan, program penurunan berat badan harus terus dilakukan. Jika dibutuhkan penurunan berat badan lebih banyak, dapat dilakukan penyesuaian lebih lanjut terhadap anjuran diet dan aktivitas fisik.

Untuk pasien yang tidak mampu untuk mencapai penurunan berat badan yang signifikan, pencegahan kenaikan berat badan lebih lanjut merupakan tujuan yang paling penting. Pasien seperti ini tetap diikutsertakan dalam program manajemen berat badan.

Strategi Penurunan dan Pemeliharaan Berat Badan

Terapi Diet. Pada program manajemen berat badan, terapi diet direncanakan berdasarkan individu. Terapi diet ini harus dimasukkan ke dalam status pasien *overweight*. Hal ini bertujuan untuk membuat defisit 500 hingga 1000 kcal/hari menjadi bagian yang tak terpisahkan dari program penurunan berat badan apapun.

Sebelum menganjurkan defisit kalori sebesar 500 hingga 100 kcal/hari sebaiknya diukur kebutuhan energi basal pasien terlebih dahulu. Pengukuran kebutuhan energi basal dapat menggunakan rumus dari Harris-Benedict :

Laki-laki :

B.E.E = 66.5 + (13.75 x kg) + (5.003 x cm) - (6.775 x age)

Wanita :

B.E.E = 655.1 + (9.563 x kg) + (1.850 x cm) - (4.676 x age)

Kebutuhan kalori total sama dengan BEE dikali dengan jumlah faktor stress dan aktivitas. Faktor stress ditambah aktivitas berkisar dari 1,2 sampai lebih dari 2.

Disamping pengurangan lemak jenuh, total lemak seharusnya kurang dan sama dengan 30 persen dari total kalori. Pengurangan persentase lemak dalam menu sehari-hari saja tidak dapat menyebabkan penurunan berat badan, kecuali total kalori juga berkurang. Ketikan asupan lemak dikurangi, prioritas harus diberikan untuk mengurangi lemak jenuh. Hal tersebut bermaksud untuk menurunkan konsentrasi kolesterol-LDL.

Aktivitas fisik. Peningkatan aktivitas fisik merupakan komponen penting dari program penurunan berat badan; walaupun aktivitas fisik tidak menyebabkan penurunan berat badan lebih banyak dalam jangka waktu enam bulan. Kebanyakan penurunan berat badan terjadi karena penurunan asupan kalori. Aktivitas fisik yang lama sangat membantu pada pencegahan peningkatan berat badan. Keuntungan tambahan aktivitas fisik adalah terjadi pengurangan risiko kardiovaskular dan diabetes lebih banyak dibandingkan dengan pengurangan berat badan tanpa aktivitas fisik saja.

Aktivitas fisik yang berdasarkan gaya hidup cenderung lebih berhasil menurunkan berat badan dalam jangka panjang dibandingkan dengan program latihan yang terstruktur.

Untuk pasien obese, terapi harus dimulai secara perlahan, dan intensitas sebaiknya ditingkatkan secara bertahap. Latihan dapat dilakukan seluruhnya pada satu saat atau secara bertahap sepanjang hari.

Pasien dapat memulai aktivitas fisik dengan berjalan selama 30 menit dengan jangka waktu 3 kali seminggu dan dapat ditingkatkan intensitasnya selama 45 menit dengan jangka waktu 5 kali seminggu. Dengan regimen ini, pengeluaran energi tambahan sebanyak 100 sampai 200 kalori per hari dapat dicapai.

Regimen ini dapat diadaptasi ke dalam berbagai bentuk aktivitas fisik lain, tetapi jalan kaki lebih menarik karena keamanannya dan kemudahannya. Pasien harus dimotivasi untuk meningkatkan aktivitas sehari-hari seperti naik tangga dari pada naik *lift*. Seiring waktu, pasien dapat melakukan aktivitas yang lebih berat.

Strategi lain untuk meningkatkan aktivitas fisik adalah mengurangi waktu santai (sedentary) dengan cara melakukan aktivitas fisik rutin lain dengan risiko cedera rendah.

Terapi perilaku. Untuk mencapai penurunan berat badan dan mempertahankannya, diperlukan suatu strategi untuk mengatasi hambatan yang muncul pada saat terapi diet dan aktivitas fisik. Strategi yang spesifik meliputi pengawasan mandiri terhadap kebiasaan makan dan aktivitas fisik, manajemen stres, *stimulus control*, pemecahan masalah, *contigency management*, *cognitive restructuring* dan dukungan sosial.

Farmakoterapi. Farmakoterapi merupakan salah satu komponen penting dalam program manajemen berat badan.

Sibutramine dan orlistat merupakan obat-obatan penurun berat badan yang telah disetujui oleh FDA di Amerika Serikat, untuk penggunaan jangka panjang. Pada pasien dengan indikasi obesitas, sibutramine dan orlistat sangat berguna.

Sibutramine ditambah diet rendah kalori dan aktivitas fisik terbukti efektif menurunkan berat badan dan mempertahankannya. Dengan pemberian sibutramine dapat muncul peningkatan tekanan darah dan denyut jantung. Sibutramine sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan riwayat hipertensi, penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, aritmia atau riwayat stroke.

Orlistat menghambat absorpsi lemak sebanyak 30 persen. Dengan pemberian orlitas, dibutuhkan penggantian vitamin larut lemak karena terjadi malabsorpsi parsial. Semua pasien harus dipantau untuk efek samping yang timbul. Pengawasan secara berkelanjutan oleh dokter dibutuhkan untuk mengawasi tingkat efikasi dan keamanan.

Terapi bedah. Terapi bedah merupakan salah satu pilihan untuk menurunkan berat badan. Terapi ini hanya diberikan kepada pasien obesitas berat secara klinis dengan BMI $\geq$ 40 atau $\geq$ 35 dengan kondisi komorbid. Terapi Bedah ini harus dilakukan sebagai alternatif terakhir untuk pasien yang gagal dengan farmakoterapi dan menderita komplikasi obesitas yang ekstrem.

Bedah Gastrointestinal (restriksi gastrik [*banding vertical gastric*] atau *bypass gastric* (*Roux-en Y)* adalah suatu intervensi penurunan berat badan pada subyek yang bermotivasi dengan risiko operasi yang rendah.

Suatu program yang terintegrasi harus dilakukan baik sebelum maupun sesudah untuk memberikan panduan diet, aktivitas fisik, dan perubahan perilaku serta dukungan sosial.

REFERENSI

Assimacopoulos-Jeannet F, Brichard S, Rencurel F, et al: In vivo effects of hyperinsulinemia on lipogenic enzymes and glucose transporter expression in rat liver and adipose tissues. Metabolism 44:228, 1995

Bai Y, Zhang S, Kim K, et al: Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. J Biol Chem 1996; 271:13939,

Boden G, Chen X, Capulong E, et al: Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and autoregulation of glucose production in type 2 diabetes. Diabetes 2001;50:810,

Bray G: Contemporary diagnosis and management of obesity. Health Care CO 1998; I:6,

Bray G: Historical framework for the development of Ideas about obesity. *In* Bray GA, Bouchard C (eds): Handbook of Obesity, Etiology and Pathophysiology. New York: Marcel Dekker Inc; 2004, p. 1

Carey D: Abdominal obesity. Curr Opin Lipidol 1998;9:35.

Carpentier A, Mittelman S, Bergman R, et al: Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. Diabetes 2000;49:399.

Corry D, Tuck M: Selective aspects of the insulin resistance syndrome. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:507.

Despres J, Prud'homme D, Pouliot M, et al: Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. Am J Clin Nutr 1991;54:471.

Deurenberg P, Yap M, van Staveren W: Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22:1164.

Etherton T: The biology of somatotropin in adipose tissue growth and nutrient partitioning. J Nutr 2000;130:2623.

Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Jama 2001;285:2486.

Faraj M, Havel P, Phelis S, et al: Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1594.

Foretz M, Guichard C, Ferre P, et al: Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:12737.

Fruhbeck G, Aguado M, Martinez J: In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. Biochem Biophys Res Commun 1997;240:590.

Goodpaster B, Thaete F, Simoneau J, et al: Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. Diabetes 1997;46:1579.

Gurrici S, Hartriyanti Y, Hautvast J, et al: Relationship between body fat and body mass index: differences between Indonesians and Dutch Caucasians. Eur J Clin Nutr 1998;52:779.

Han T, Richmond P, Avenell A, et al: Waist circumference reduction and cardiovascular benefits during weight loss in women. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:127.

Han T, Seidell J, Currall J, et al: The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:83.

Heo Y, Claycombe K, Jones B, et al: Effects of fatty (fa) allele and high-fat diet on adipose tissue leptin and lipid metabolism. Horm Metab Res 2002;34:686.

Heymsfield S, Hoffman D, Testolin C, et al: Evaluation of human adiposity. *In* Bjorntorp P (ed): International textbook of obesity. New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2001. p. 85

Indriyanti R, Harijanto T: Optimal cut-off value for obesity: using anthropometric indices to predict atherogenic dyslipidemia in Indonesian population. : Tjokroprawiro A, Soegih R, Soegondo S, et al (eds): 3rd National Obesity Symposium (NOS III) 2004. Jakarta: Himpunan Studi Obesitas Indonesia (HISOBI), 2004, Vol 3, p. 1

Inoue S, Zimmet P: The Asia-Pacifik perspective, redefining obesity and its treatment. Australia: Health communications Australia Pty limited on behalf of the steering commitee, 2000

Kakuma T, Lee Y, Higa M, et al: Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:8536.

Kopelman P: Obesity as a medical problem. Nature 404:635, 2000

Lane M, Flores-Riveros J, Hresko R, et al: Insulin-receptor tyrosine kinase and glucose transport. Diabetes Care 1990;13:565.

Lang T, Ducimetiere P, Arveiler D, et al: Incidence, case fatality, risk factors of acute coronary heart disease and occupational categories in men aged 30-59 in France. Int J Epidemiol 1997;26:47.

Laws A: Free fatty acids, insulin resistance, and lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol 1996;7:172.

Lean M, Han T, Morrison C: Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. Bmj 1995;311:158.

Leyva F, Godsland I, Ghatei M, et al: Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:928,

Lonnqvist F, Thorne A, Large V, et al: Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1472.

Lukito B, Sumual A, Pandelaki K: Konsentrasi leptin serum pada suku Minahasa yang obes dan hubungannya dengan resistensi insulin. In: Buku abstrak KONAS VI Perkeni. Medan: PERKENI MEDAN, 2003

Marin P, Andersson B, Ottosson M, et al: The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. Metabolism 1992;41:1242.

McGarvey S, Forrest W, Weeks D, et al: Human leptin locus (LEP) alleles and BMI in Samoans. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:783.

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World health organ tech rep ser 2000;894:i.

Rosen E, Spiegelman B: Molecular regulation of adipogenesis. Annu Rev Cell Dev Biol 2000;16:145.

Seidell J, Oosterlee A, Deurenberg P, et al: Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. Eur J Clin Nutr 1988;42:805.

Siegrist-Kaiser C, Pauli V, Juge-Aubry C, et al: Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. J Clin Invest 1997;100:2858.

Sniderman A, Cianflone K, Arner P, et al: The adipocyte, fatty acid trapping, and atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:147.

Sniderman A, Maslowska M, Cianflone K: Of mice and men (and women) and the acylation-stimulating protein pathway. Curr Opin Lipidol 2000;11:291.

Soukas A, Cohen P, Socci N, et al: Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. Genes Dev 2000;14:963.

Subekti I, Yunir E, Soebardi S, et al: Studi prevalensi DM dan faktor risiko yang berhubungan di desa Abadi Jaya Depok. *In* Buku abstrak KONAS VI Perkeni. Medan: PERKENI MEDAN, 2003

Teglund S, McKay C, Schuetz E, et al: Stat5a and Stat5b proteins have essential and nonessential, or redundant, roles in cytokine responses. Cell 1998;93:841.

van Baak M: The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. Obes Rev 2001;2:3.

Wang M, Lee Y, Unger R: Novel form of lipolysis induced by leptin. J Biol Chem 1999;274:17541.

Waspadji S: Kegemukan: risiko untuk berbagai penyakit dan pengelolaannya, in Pusat Diabetes dan Lipid, Sub-bag Metab-Endo, Bag IPD FKUI/RSUPN Cipto Mangunkusumo. Jakarta. 1982, p. 1

Waspadji S, Soewondo P, Suyono S, et al: Obesitas berdasarkan tebal lemak bawah kulit pada pasienhiperlipidemia. In: Waspadji S, Suyono S, Sukardji K (eds): Pengkajian status gizi. Studi epidemiologi. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 1993

Waspadji S, Suyono S, Soewondo P, et al: Pengkajian diet pada pasienpenyakit jantung koroner. In: Waspadji S, Suyono S, Sukardji K (eds): Pengkajian status gizi. studi epidemiologi. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2003

Wijaya A: Leptin, TNF-α dan reseptor adrenergik-b3, peranannya pada obesitas dan resistensi insulin. Forum Diagnosticum 1997; Suppl 2:1,

BAB 30

HEMATOLOGI

Hemopoesis **2571**

Pendekatan terhadap Pasien Anemia **2575**

Peran *Flow Cytometric Immuno-Phenotyping* di Bidang Keganasan Hematologi dan Onkologi **2583**

Anemia Defisiensi Besi **2589**

Anemia Megaloblastik **2600**

Anemia Hemolitik Imun **2607**

Anemia Hemolitik Non Imun **2614**

Dasar-Dasar Thalassemia: Salah Satu Jenis Hemoglobinopati **2623**

Thalassemia: Manifestasi Klinis, Pendekatan Diagnosis, dan Thalassemia Intermedia **2623**

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2639

Anemia Pada Penyakit Kronis **2642**

Anemia Aplastik **2646**

Hipersplenisme **2657**

Polisitemia Vera **2663**

Leukemia Mieloblastik Akut **2671**

Leukemia Granulositik Kronik **2678**

Leukemia Limfoblastik Akut **2683**

Leukemia Limfositik Kronik **2693**

Mieloma Multipel Danpenyakit Gamopati Lain **2700**

Sindrom Dismielopoetik **2711**

Mielofibrosis **2715**

Transplantasi Sel Punca/ Induk Darah **2728**

Sel Punca (*Stem Cell*) dan Potensi Klinisnya **2735**

Hemofilia A Dan B **2742**

334

HEMOPOESIS

Soebandiri

BATASAN

Hemopoesis adalah proses pembuatan darah. Sebagaimana diketahui, darah terbagi atas:

Bagian yang Berbentuk (*formed elements*). Terdiri atas sel-sel darah merah (eritrosit), sel-sel darah putih (leukosit) dan keping-keping darah (trombosit) yang bentuknya dapat dilihat dengan mikroskop.

Bagian yang Tidak Berbentuk. Plasma yang terdiri atas molekul-molekul air, protein, lemak, karbohidrat, vitamin, .enzim dan sebagainya; yang larut dalam plasma

Yang dibicarakan dalam bab ini hanyalah proses pembentukan sel-sel darah (bagian ke-1 yaitu *formed elements*). Pembahasan mencakup 3 komponen (kompartemen) yang berperan penting pada hemopoesis, yaitu :

- Kompartemen sel-sel darah
- Kompartemen lingkungan-mikro
- Kompartemen zat-zat pemicu/perangsang (stimulator) hemopoesis

KOMPONEN-KOMPONEN HEMOPOESIS

Hemopoesis adalah suatu proses kompleks yang melibatkan banyak komponen-komponen yang saling terkait antara lain:

1. Komponen atau kompartemen yang terdiri atas sel-sel darah baik sel-sel induk, sel-sel bakal dan sel-sel matur.
2. Komponen atau kompartemen yang disebut stroma atau lingkungan mikrohemopoetik (LMH) atau *hemopoetic-micro-environment*.
   Komponen 1 dapat dianggap sebagai benih sedangkan komponen 2 dapat dianggap sebagai tanah di mana benih itu tumbuh. Kedua kompartemen ini tidak sendiri-sendiri tetapi berbaur.
3. Kompartemen ketiga terdiri atas zat-zat yang dapat menstimulasi sel-sel darah untuk berproliferasi, berdiferensiasi atau berfungsi sesuai dengan tugas yang sudah direncanakan. Komponen ini disebut *hemopoetic growth factors* (HGF) atau faktor pertumbuhan hemopoetik (FPH).

I. KOMPARTEMEN SEL-SEL DARAH

Kompartemen sel darah terdiri atas:

A. Sel Induk Pluripoten (SIP)

Menurut teori unitarian, sel-sel darah berasal dari satu sel induk pluripoten (*Pluripotent Stem Cells*). Sel-sel ini jumlahnya sedikit, namun mempunyai kemampuan besar berproliferasi berkali-kali sesuai kebutuhan.

Pengenalan SIP ini dipelopori oleh Till dan Mc Culloch pada tahun 1960-an dengan penelitiannya yang menggunakan teknologi pembiakan *in-vivo* pada tikus. Mereka menamakan SIP itu sebagai CFU-S (*Colony Forming Unit Spleen*). Selanjutnya Dexter pada dekade berikutnya mengembangkan suatu media pembiakan yang baik untuk pembiakan *in-vitro* dari SIP ini (*Dexter-Culture*). Media ini mengaitkan juga pentingnya LMH sedemikian sehingga CFU-S ini dapat hidup lama dan dinamakan *Long Term Culture Initiating Cells* (LTC-IC). Dalam media Dexter terdapat sel-sel lingkungan mikro yang menghasilkan stimulator-stimulator pertumbuhan hemopoesis yang disebut *Hemopoetic Growth Factors* (HGF) atau disebut juga *Colony Stimulating Factors* (CSF) yang dapat menstimulasi koloni-koloni sel-sel bakal darah untuk terus berprolifrerasi dan berdiferensiasi sesuai jalur turunannya (*lineage*)nya.

Dengan majunya ilmu imunologi ditemukan teknologi hibridoma yang memungkinkan kita membuat antibodi monoklonal (*Monoclonal Antibody*, MoAb) dalam jumlah banyak; kemudian dikembangkan penemuan-penemuan penanda-penanda imunologis di permukaan sel-sel darah yang dinamai menurut sistem CD (*Cluster of Differentiation*). Penanda-penanda ini dapat dideteksi dengan MoAb dan dengan teknik imunohistokimia atau *flow cytometry*.

Sel induk pluripoten mempunyai penanda imunologis CD-34. Selain itu juga belum didapatkan penanda yang mengarah ke suatu jalur turunan yang lain. HLA-DR sering masih negatif, sehingga baik sekali untuk pencangkokan sumsum tulang (PST) yaitu pencangkokan SIP (*Stem Cell Transplantation*).

B. Sel Bakal Terkait Tugas (SBTT) atau *Comitted Progenitor Hemopoetic Cells*

Dengan stimulasi faktor pertumbuhan yang berasal dari LMH berupa faktor sel induk (*Stem Cell Factor* = SCF), SIP dapat berdifferensiasi menjadi sel-sel bakal darah terkait tugas (SBTT) yang berfungsi menurunkan turunan-turunan sel-sel darah, yaitu jalur-jalur turunan mieloid dan makrofag yang disebut *colony forming unit granulocyte,*eritrosit, megakariosit, monosit (CFU-GEMM) dan jalur turunan limfosit (*Lymphoid Progenitor Cells* = LPC).

Sel bakal terkait tugas (CFU-GEMM) ini distimulasi oleh GEMM-CSF untuk berdiferensiasi menjadi CFU-G, CFU-M, CFU-Meg dan CFU-E (melalui BFU-E = *Burst Forming Unit Erythrocyte*). Seterusnya CFU-G distimulasi G-CSF; GM-CSF dapat menstimulasi CFU-G dan CFU-MK manjadi sel-sel yang lebih tua (sel-sel matur).

Hierarki pertumbuhan sel-sel darah dapat dilihat pada gambar 1.

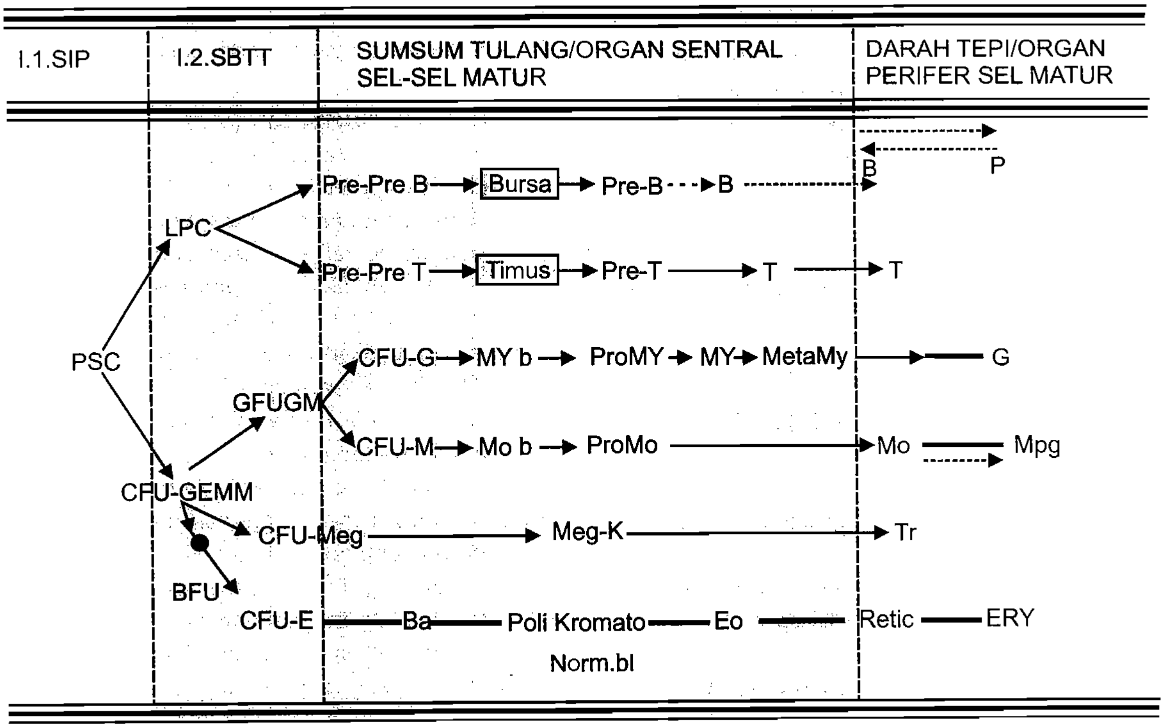
C. Sel-sel Darah Dewasa

Subkompartemen ini terdiri atas golongan granulosit (eosinofil, basofil, neutrofil), golongan-golongan monosit/makrofag, trombosit, eritrosit dan limfosit B dan T yang perlu dibahas tersendiri.

II. KOMPARTEMEN LINGKUNGAN MIKRO HEMOPOETIK (LMH)

Di sumsum tulang sel-sel darah berada berbaur dengan kompartemen II yaitu jaringan lain yang terdiri atas kumpulan macam-macam sel dan matriks yang disebut stroma dari sumsum tulang.

Stroma terdiri atas bermacam-macam subkompartemen yaitu fibroblas, adiposit, matriks ekstraselular, monosit, makrofag dan sel-sel endotel yang dapat menghasilkan


I.1.SIP
I.2.SBTT
SUMSUM TULANG/ORGAN SENTRAL SEL-SEL MATUR
DARAH TEPI/ORGAN PERIFER SEL MATUR
P
B
Pre-Pre B
Bursa
Pre-B
B
LPC
Pre-Pre T
Timus
Pre-T
T
T
PSC
CFU-G
MY b
ProMY
MY
MetaMy
G
GFUGM
CFU-M
Mo b
ProMo
Mo
Mpg
CFU-GEMM
CFU-Meg
Meg-K
Tr
BFU
CFU-E
Ba
Poli Kromato
Eo
Retic
ERY
Norm.bl

Gambar 1. Hierarki sel-sel darah

macam-macam zat yang dapat menstimulasi pertumbuhan sel-sel induk, sel-sel bakal, dan sel-sel darah yang lain. Zat-zat ini dinamakan *colony stimulating factors* (CSF) atau juga *Hemopoetic Growth Factors* (HGF). CSF yang merangsang pertumbuhan *granulocyte* disebut *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), sedangkan yang monosit dan makrofag disebut *Monocyte/Macrophage Colony Stimulating Factors* (M-CSF). Zat-zat ini akan dibahas lebih lengkap di bagian berikutnya dari bab ini.

Stroma yang terdiri atas fibroblas, monosit, makrofag, endotel dan sebagainya itu disebut juga sebagai lingkungan mikro hemopoetik (LMH). Jadi jaringan LMH ini seakan-akan merupakan tanah yang menghidupi sel-sel induk dan sel-sel bakal yang dianggap sebagai benih di persemaian. Kalau stroma atau LMH ini rusak atau mengalami defisiensi maka pertumbuhan sel-sel darah akan terganggu (hipoplastik sampai aplastik). Awalnya sel-sel bakal darah melekat pada LMH melalui suatu molekul adhesi yang diproduksi oleh stroma, kemudian melalui interaksi antar sel matriks sel bakal dirangsang untuk berdiferensiasi dan berfungsi seperti yang sudah direncanakan.

KOMPONEN KOMPARTEMEN FAKTOR PERTUMBUHAN HEMOPOETIK (*HEMOPOETIC GROWTH FACTOR*)

Faktor pertumbuhan hemopoetik adalah senyawa-senyawa yang dapat menstimulasi proliferasi, diferensiasi dan aktivasi fungsional dari sel-sel bakal darah.

Senyawa ini diproduksi oleh stroma (kompartemen II). Normalnya FPH hanya didapatkan dalam kadar sedikit di dalam darah. Awalnya orang membuat FPH dari sel-sel stroma yang dibiakkan (teknologi pembiakan). Dengan majunya ilmu biologi molekular, gen-gen pada kromosom-kromosom yang menyandi FPH dapat ditentukan, lalu di klon dan dengan teknologi rekombinan dapat dibuat dalam jumlah banyak dan dipasarkan di seluruh dunia oleh industri farmasi sebagai senyawa-senyawa FPH (HGF).

Nomenklatur FPH menggunakan 3 cara yaitu:

- Memakai akhiran CSF seperti GM-CSF, G-CSF, M-CSF dan sebagainya.
- Memakai awalan IL (Interleukin=senyawa yang diproduksi suatu sel yang dapat mempengaruhi sel darah lain) seperti IL-1, IL-2 dan sebagainya.
- Memakai nama-nama khusus seperti *Stem-cell-factor* (SCF), eritropoetin, trombopoetin dan sebagainya.

Stimulasi dapat berarti dua arah yaitu positif bila merangsang proses atau negatif bila menghambat proses.

Senyawa-senyawa FPH mempunyai 3 sifat biologis, yaitu:

Pleiotrofi artinya satu FPH dapat menstimulasi beberapa sel-sel bakal; misalnya: IL-3 dapat menstimulasi CFU-G maupun CFU-E dan CFU-Meg, meskipun dalam derajat yang berbeda (Multi-CSF)

Redundansi artinya satu sel bakal dapat distimulasi oleh 2 FPH, misalnya:CFU-E dapat distimulasi oleh IL-3 maupun oleh E-CSF (eritropoetin) meskipun dalam derajat yang berbeda.

Transmodulasi reseptor artinya reseptor sel bakal A dapat pula berfungsi sebagai reseptor sel bakal B.

Hal ini mempunyai arti klinis yang penting, karena dengan demikian berarti pengobatan dengan kombinasi FPH akan jauh lebih berhasil daripada dengan satu FPH (tentu bila ada indikasi), namun biayanya tentu lebih mahal juga. Proses produksi selanjutnya dari sel-sel darah seperti eritrosit, granulosit, trombosit, limfosit (kompartemen I) tidak dibahas di bab ini. Proses ini disebut juga sebagai eritropoesis, granulopoesis, trombopoesis, limfopoesis dan seterusnya yang dapat terjadi di sumsum tulang maupun di sistem hemopoetik perifer, namun perlu pembahasan khusus. Makin lama makin banyak FPH baru yang ditemukan dan diproduksi.

Tabel 1. Beberapa Lokasi FPH, Molekul Adhesi pada Sel-sel LMH (Stroma); Diperiksa Secara Immunohistokimia dengan Mikroskop Elektron

Jenis Sel LMH	G-CSF	GM-CSF	FGF	VWF	H-CAM	Selektin	Cadherin
Fibroblast	+	++	+	-	-	-	++
Endotil	+++	+++	++	+++	++	+	+++
Adiposit	+	+	+	-	-	-	-
Matriks Ekstra Selular (ECM)	+	+++	++	+++	+++	+	+++

FPH	Lokasi gen	Aktivitas/ sel sasaran
IL-1		Menstimulasi FPH lain ; CFU-GEMM
IL-2		FPH sel-sel T
IL-3 (multi CSF)	5q 2.3-3.1	CFU-GEMM ; CFU-G ; CFU-M ; CFU-E dan sebagainya
IL-4		Sel-B ; CFU-GM
IL-5	5q 3.1	*Eos differentiating factor*
IL-12		*NK cell ; Tc*
GM-CSF	5q 2.3-3.1	Stimulasi dan aktivasi G dan M
G-CSF	17q 2.1-2.2	Stimulasi dan aktivasi G (Granulosit)
Epo	7q 1.1-1.2	Stimulasi dan aktivasi BFU-E dan CFU-E
SCF (*Stem cell factor*)		Stimulasi dan aktivasi SIP ; CFU-GEMM
Trombopoetin	3q 2.6-2.7	Trombopoesis

Gambar 2. Beberapa FPH, lokasi gen dan aktivitas/sel sasaran

REFERENSI

Hampson L, Hampson IN, Dexter TM. The biology of hemopoesis. Education Programme of The 26th Congress of The ISH. Singapore: 25-29 August; 1996. p. 399.

Koury MJ, Boudurant MC. Origin and development of blood cells. In: Lee GR, et al, editors. Wintrobe's clinical hematology. Volume IA. Chapter 8. 10th edition. Philadelhia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 145.

Mazza JJ. Hematopoesis. In : Massa JJ, editor. Manual of clinical hematology. 2nd edition. Boston: Little, Brown; 1995. p. 1.

Mollineux G, Mazanet R. Hemopoetic growth factors. In: Provan D, Gribben J, editors. Molecular hematology. Oxford, London: Blackwell Science; 2000. p. 198.

Soebandiri. Hemopoetic growth factors. Naskah Lengkap Konas VIII PHTDI, Surabaya 11-13 Oktober 1997 (Kuliah Umum II).

Testa NG, Dexter TM. The regulation of hemopoetic cell production. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD, Editors. Post graduate hematology. 4th edition. Oxford, Boston, Singapore: Butterworth Heinemann; 1999. p. 1.

335

PENDEKATAN TERHADAP PASIEN ANEMIA

I Made Bakta

PENDAHULUAN

Anemia merupakan masalah medis yang sering dijumpai di seluruh dunia, di samping sebagai masalah kesehatan utama masyarakat, terutama di negara berkembang. Kelainan ini merupakan penyebab debilitas kronik (*chronic debility*) yang mempunyai dampak besar terhadap kesejahteraan sosial dan ekonomi, serta kesehatan fisik. Walaupun prevalensinya demikian tinggi, anemia (terutama anemia ringan) seringkali tidak mendapat perhatian dan tidak diidentifikasi oleh para dokter di praktek klinik.

Anemia secara fungsional didefinisikan sebagai penurunan jumlah massa eritrosit *(red cell mass)* sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk membawa oksigen dalam jumlah yang cukup ke jaringan perifer (penurunan *oxygen carrying capacity*).

Anemia bukanlah suatu kesatuan penyakit tersendiri (*disease entity*), tetapi merupakan gejala berbagai macam penyakit dasar (*underlying disease*). Oleh karena itu dalam diagnosis anemia tidaklah cukup hanya sampai kepada label anemia tetapi harus dapat ditetapkan penyakit dasar yang menyebabkan anemia tersebut. Hal ini penting karena seringkali penyakit dasar tersebut tersembunyi, sehingga apabila hal ini dapat diungkap akan menuntun para klinisi ke arah penyakit berbahaya yang tersembunyi. Penentuan penyakit dasar juga penting dalam pengelolaan kasus anemia, karena tanpa mengetahui penyebab yang mendasari anemia tidak dapat diberikan terapi yang tuntas pada kasus anemia tersebut.

Pendekatan terhadap pasien anemia memerlukan pemahaman tentang patogenesis dan patofisiologi anemia, serta ketepatan dalam memilih, menganalisis serta merangkum hasil anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya. Tulisan ini bertujuan untuk membahas pendekatan praktis dalam diagnosis dan terapi anemia yang sering dihadapi oleh dokter umum ataupun spesialis penyakit dalam.

KRITERIA ANEMIA

Parameter yang paling umum dipakai untuk menunjukkan penurunan massa eritrosit adalah kadar hemoglobin, disusul oleh hematokrit dan hitung eritrosit. Pada umumnya ketiga parameter tersebut saling bersesuaian. Yang menjadi masalah adalah berapakah kadar hemoglobin yang dianggap abnormal. Harga normal hemoglobin sangat bervariasi secara fisiologik tergantung pada umur, jenis kelamin, adanya kehamilan dan ketinggian tempat tinggal. Oleh karena itu perlu ditentukan titik pemilah (*cut off point*) di bawah kadar mana kita anggap terdapat anemia. Di Negara Barat kadar hemoglobin paling rendah untuk laki-laki adalah 14 g/dl dan 12 g/dl pada perempuan dewasa pada permukaan laut. Peneliti lain memberikan angka yang berbeda yaitu 12 g/dl (hematokrit 38%) untuk perempuan dewasa, 11 g/dl (hematokrit 36%) untuk perempuan hamil, dan 13 g/dl untuk laki dewasa. WHO menetapkan *cut off point* anemia untuk keperluan penelitian lapangan seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Anemia Menurut WHO (dikutip dari Hoffbrand AV, et al, 2001)

Kelompok	Kriteria Anemia (Hb)
Laki-laki dewasa	< 13 g/dl
Wanita dewasa tidak hamil	< 12 g/dl
Wanita hamil	< 11g/dl

PREVALENSI ANEMIA

Anemia merupakan kelainan yang sangat sering dijumpai baik di klinik maupun di lapangan. Diperkirakan lebih dari 30% penduduk dunia atau 1500 juta orang menderita anemia dengan sebagian besar diantaranya tinggal di daerah tropik. De Maeyer memberikan gambaran prevalensi anemia di dunia untuk tahun 1985 seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Gambaran Prevalensi Anemia di Dunia (dikutip dari De Maeyer EM, et al, 1989)

Lokasi	Anak 0-4th	Anak 5-12 th	Laki Dewasa	Wanita 15-49 th	Wanita hamil
Negara maju	12%	7%	3%	14%	11%
Negara berkembang	51%	46%	26%	59%	47%
Dunia	43%	37%	18%	51%	35%

Untuk Indonesia, Husaini dkk memberikan gambaran prevalensi anemia pada tahun 1989 sebagai berikut:

- Anak prasekolah : 30 – 40%
- Anak usia sekolah : 25 – 35%
- Perempuan dewasa tidak hamil : 30 – 40%
- Perempuan hamil : 50 – 70%
- Laki-laki dewasa : 20 –30%
- Pekerja berpenghasilan rendah : 30 – 40%

Berbagai survei yang telah pernah dilakukan di Bali memberikan angka-angka yang tidak jauh berbeda dengan angka di atas.

ETIOLOGI DAN KLASIFIKASI ANEMIA

Anemia hanyalah suatu kumpulan gejala yang disebabkan oleh bermacam penyebab. Pada dasarnya anemia disebabkan oleh karena: 1). Gangguan pembentukan eritrosit oleh sumsum tulang; 2). Kehilangan darah keluar tubuh (perdarahan); 3). Proses penghancuran eritrosit dalam tubuh sebelum waktunya (hemolisis). Gambaran lebih rinci tentang etiologi anemia dapat dilihat pada tabel 3.

Klasifikasi lain untuk anemia dapat dibuat berdasarkan gambaran morfologis dengan melihat indeks eritrosit atau hapusan darah tepi. Dalam klasifikasi ini anemia dibagi menjadi tiga golongan: 1). Anemia hipokromik mikrositer, bila MCV < 80 fl dan MCH < 27 pg; 2). Anemia normokromik normositer, bila MCV 80-95 fl dan MCH 27-34 pg; 3). Anemia makrositer, bila MCV > 95 fl.

Klasifikasi etiologi dan morfologi bila digabungkan (**tabel 4**) akan sangat menolong dalam mengetahui penyebab suatu anemia berdasarkan jenis morfologi anemia.

PATOFISIOLOGI DAN GEJALA ANEMIA

Gejala umum anemia (sindrom anemia atau *anemic syndrome*) adalah gejala yang timbul pada setiap kasus anemia, apapun penyebabnya, apabila kadar hemoglobin turun di bawah nilai tertentu. Gejala umum anemia ini timbul karena: 1). Anoksia organ; 2). Mekanisme kompensasi tubuh terhadap berkurangnya daya angkut oksigen.

Tabel 3. Klasifikasi Anemia Menurut Etiopatogenesis

A. Anemia karena gangguan pembentukan eritrosit dalam sumsum tulang
   1. Kekurangan bahan esensial pembentuk eritrosit
      - Anemia defisiensi besi
      - Anemia defisiensi asam folat
      - Anemia defisiensi vitamin B12
   2. Gangguan penggunaan (utilisasi) besi
      - Anemia akibat penyakit kronik
      - Anemia sideroblastik
   3. Kerusakan sumsum tulang
      - Anemia aplastik
      - Anemia mieloptisik
      - Anemia pada keganasan hematologi
      - Anemia diseritropoietik
      - Anemia pada sindrom mielodisplastik
      - Anemia akibat kekurangan eritropoietin: anemia pada gagal ginjal kronik

B. Anemia akibat hemoragi
   1. Anemia pasca perdarahan akut
   2. Anemia akibat perdarahan kronik

C. Anemia hemolitik
   1. Anemia hemolitik intrakorpuskular
      - Gangguan membran eritrosit (membranopati)
      - Gangguan enzim eritrosit (enzimopati): anemia akibat defisiensi G6PD
      - Gangguan hemoglobin (hemoglobinopati)
      - Thalassemia
      - Hemoglobinopati struktural: HbS, HbE, dll
   2. Anemia hemolitik ekstrakorpuskuler
      - Anemia hemolitik autoimun
      - Anemia hemolitik mikroangiopatik
      - Lain-lain

D. Anemia dengan penyebab tidak diketahui atau dengan patogenesis yang kompleks

Gejala umum anemia menjadi jelas (anemia simptomatik) apabila kadar hemoglobin telah turun di bawah 7 g/dl. Berat ringannya gejala umum anemia tergantung pada: a). Derajat penurunan hemoglobin; b). Kecepatan penurunan hemoglobin; c). Usia; d). Adanya kelainan jantung atau paru sebelumnya.

Gejala anemia dapat digolongkan menjadi tiga jenis gejala, yaitu:

1. **Gejala umum anemia.** Gejala umum anemia, disebut juga sebagai sindrom anemia, timbul karena iskemia organ target serta akibat mekanisme kompensasi

Tabel 4. Klasifikasi Anemia Berdasarkan Morfologi dan Etiologi

I. Anemia hipokromik mikrositer
   a. Anemia defisiensi besi
   b. Thalassemia major
   c. Anemia akibat penyakit kronik
   d. Anemia sideroblastik

II. Anemia normokromik normositer
   a. Anemia pasca perdarahan akut
   b. Anemia aplastik
   c. Anemia hemolitik didapat
   d. Anemia akibat penyakit kronik
   e. Anemia pada gagal ginjal kronik
   f. Anemia pada sindrom mielodisplastik
   g. Anemia pada keganasan hematologik

III. Anemia makrositer
   a. Bentuk megaloblastik
      - Anemia defisiensi asam folat
      - Anemia defisiensi B12, termasuk anemia pernisiosa
   b. Bentuk non-megaloblastik
      - Anemia pada penyakit hati kronik
      - Anemia pada hipotiroidisme
      - Anemia pada sindrom mielodisplastik

tubuh terhadap penurunan kadar hemoglobin. Gejala ini muncul pada setiap kasus anemia setelah penurunan hemoglobin sampai kadar tertentu (Hb<7 g/dl). Sindrom anemia terdiri dari rasa lemah, lesu, cepat lelah, telinga mendenging (*tinnitus*), mata berkunang-kunang, kaki terasa dingin, sesak napas dan dispepsia. Pada pemeriksaan, pasien tampak pucat, yang mudah dilihat pada konjungtiva, mukosa mulut, telapak tangan dan jaringan di bawah kuku. Sindrom anemia bersifat tidak spesifik karena dapat ditimbulkan oleh penyakit di luar anemia dan tidak sensitif karena timbul setelah penurunan hemoglobin yang berat (Hb <7g/dl).

2. **Gejala khas masing-masing anemia.** Gejala ini spesifik untuk masing-masing jenis anemia. Sebagai contoh:
   - Anemia defisiensi besi: disfagia, atrofi papil lidah, stomatitis angularis, dan kuku sendok (*koilonychia*).
   - Anemia megaloblastik: glositis, gangguan neurologik pada defisiensi vitamin B12
   - Anemia hemolitik: ikterus, splenomegali dan hepatomegali

- Anemia aplastik: perdarahan dan tanda-tanda infeksi

3. **Gejala penyakit dasar.** Gejala yang timbul akibat penyakit dasar yang menyebabkan anemia sangat bervariasi tergantung dari penyebab anemia tersebut. Misalnya gejala akibat infeksi cacing tambang: sakit perut, pembengkakan parotis dan warna kuning pada telapak tangan. Pada kasus tertentu sering gejala penyakit dasar lebih dominan, seperti misalnya pada anemia akibat penyakit kronik oleh karena artritis reumatoid.

Meskipun tidak spesifik, anamnesis dan pemeriksaan fisik sangat penting pada kasus anemia untuk mengarahkan diagnosis anemia. Tetapi pada umumnya diagnosis anemia memerlukan pemeriksaan laboratorium.

PEMERIKSAAN UNTUK DIAGNOSIS ANEMIA

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium merupakan penunjang diagnostik pokok dalam diagnosis anemia. Pemeriksaan ini terdiri dari: 1). Pemeriksaan penyaring (*screening test*); 2). Pemeriksaan darah seri anemia; 3). Pemeriksaan sumsum tulang; 4). Pemeriksaan khusus.

Pemeriksaan Penyaring

Pemeriksaan penyaring untuk kasus anemia terdiri dari pengukuran kadar hemoglobin, indeks eritrosit dan hapusan darah tepi. Dari sini dapat dipastikan adanya anemia serta jenis morfologik anemia tersebut, yang sangat berguna untuk pengarahan diagnosis lebih lanjut.

Pemeriksaan Darah Seri Anemia

Pemeriksaan darah seri anemia meliputi hitung leukosit, trombosit, hitung retikulosit dan laju endap darah. Sekarang sudah banyak dipakai *automatic hematology analyzer* yang dapat memberikan presisi hasil yang lebih baik.

Pemeriksaan Sumsum Tulang

Pemeriksaan sumsum tulang memberikan informasi yang sangat berharga mengenai keadaan sistem hematopoesis. Pemeriksaan ini dibutuhkan untuk diagnosis definitif pada beberapa jenis anemia. Pemeriksaan sumsum tulang mutlak diperlukan untuk diagnosis anemia aplastik, anemia megaloblastik, serta pada kelainan hematologik yang dapat mensupresi sistem eritroid, seperti sindrom mielodisplastik (MDS).

Pemeriksaan Khusus

Pemeriksaan ini hanya dikerjakan atas indikasi khusus, misalnya pada:

- Anemia defisiensi besi : *serum iron*. TIBC (*total iron binding capacity*), saturasi transferin, protoporfirin eritrosit, feritin serum, reseptor transferin dan pengecatan besi pada sumsum tulang (*Perl's stain*).

- Anemia megaloblastik: folat serum, vitamin B12 serum, tes supresi deoksiuridin dan tes Schiling.
- Anemia hemolitik: bilirubin serum, tes Coomb, elektroforesis hemoglobin dan lain-lain.
- Anemia aplastik: biopsi sumsum tulang.

Juga diperlukan pemeriksaan non-hematologik tertentu seperti misalnya pemeriksaan fungsi hati, fungsi ginjal atau fungsi tiroid.

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Anemia hanyalah suatu sindrom, bukan suatu kesatuan penyakit (*disease entity*), yang dapat disebabkan oleh berbagai penyakit dasar (*underlying disease*). Hal ini penting diperhatikan dalam diagnosis anemia. Kita tidak cukup hanya sampai pada diagnosis anemia, tetapi sedapat mungkin kita harus dapat menentukan penyakit dasar yang menyebabkan anemia tersebut. Maka tahap-tahap dalam diagnosis anemia adalah:

- Menentukan adanya anemia
- Menentukan jenis anemia
- Menentukan etiologi atau penyakit dasar anemia
- Menentukan ada atau tidaknya penyakit penyerta yang akan memengaruhi hasil pengobatan

Pendekatan Diagnosis Anemia

Terdapat bermacam-macam cara pendekatan diagnosis anemia, antara lain adalah pendekatan tradisional, pendekatan morfologi, fungsional dan probabilistik, serta pendekatan klinis.

Pendekatan Tradisional, Morfologik, Fungsional dan Probabilistik

Pendekatan tradisional adalah pembuatan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil laboratorium, yang setelah dianalisis dan sintesis maka disimpulkan sebagai sebuah diagnosis, baik diagnosis tentatif ataupun diagnosis definitif.

Pendekatan lain adalah pendekatan morfologi, fisiologi dan probabilistik. Dari aspek morfologi maka anemia berdasarkan hapusan darah tepi atau indeks eritrosit diklasifikasikan menjadi anemia hipokromik mikrositer, anemia normokromik normositer dan anemia makrositer. Pendekatan fungsional berdasarkan pada fenomena apakah anemia disebabkan karena penurunan produksi eritrosit di sumsum tulang, (yang bisa dilihat dari penurunan angka retikulosit), ataukah akibat kehilangan darah atau hemolisis, (yang ditandai oleh peningkatan angka retikulosit). Dari kedua pendekatan ini kita dapat menduga jenis anemia dan kemungkinan penyebabnya. Hasil ini dapat diperkuat dengan pendekatan probabilistik (pendekatan berdasarkan pola etiologi anemia), yang berdasarkan pada data epidemiologi yaitu pola etiologi anemia di suatu daerah.

Pendekatan Probablistik atau Pendekatan Berdasarkan Pola Etiologi Anemia

Secara umum jenis anemia yang paling sering dijumpai di dunia adalah anemia defisiensi besi, anemia akibat penyakit kronik dan thalassemia. Pola etiologi anemia pada orang dewasa pada suatu daerah perlu diperhatikan dalam membuat diagnosis. Di daerah tropis anemia defisiensi besi merupakan penyebab tersering disusul oleh anemia akibat penyakit kronik dan thalassemia. Pada perempuan hamil anemia karena defisiensi folat perlu juga mendapat perhatian. Pada daerah tertentu anemia akibat malaria masih cukup sering dijumpai. Pada anak-anak tampaknya thalasemia lebih memerlukan perhatian dibandingkan dengan anemia akibat penyakit kronik. Sedangkan di Bali, mungkin juga di Indonesia, anemia aplastik merupakan salah satu anemia yang sering dijumpai. Jika kita menjumpai anemia di suatu daerah, maka penyebab yang dominan di daerah tersebutlah yang menjadi perhatian kita pertama-tama. Dengan penggabungan bersama gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium sederhana, maka usaha diagnosis selanjutnya akan lebih terarah.

Pendekatan Klinis

Dalam pendekatan klinis yang menjadi perhatian adalah: 1). Kecepatan timbulnya penyakit (awitan anemia), 2). Berat ringannya derajat anemia, 3). Gejala yang menonjol.

Pendekatan Berdasarkan Awitan Penyakit

Berdasarkan awitan anemia, kita dapat menduga jenis anemia tersebut. Anemia yang timbul cepat (dalam beberapa hari sampai minggu) biasanya disebabkan oleh: 1). Perdarahan akut, 2). Anemia hemolitik yang didapat seperti halnya pada AIHA terjadi penurunan Hb >1 g/dl per minggu. Anemia hemolitik intravaskular juga sering terjadi dengan cepat, seperti misalnya akibat salah transfusi, atau episode hemolisis pada anemia akibat defisiensi G6PD, 3). Anemia yang timbul akibat leukemia akut, 4). Krisis aplastik pada anemia hemolitik kronik.

Anemia yang timbul secara lambat biasanya disebabkan oleh: 1). Anemia defisiensi besi; 2). Anemia defisiensi folat atau vitamin B12; 3). Anemia akibat penyakit kronik; 4). Anemia hemolitik kronik yang bersifat kongenital.

Pendekatan Berdasarkan Beratnya Anemia

Derajat anemia dapat dipakai sebagai petunjuk ke arah etiologi. Anemia berat biasanya disebabkan oleh: 1). anemia defisiensi besi; 2). anemia aplastik; 3). anemia pada leukemia akut; 4). anemia hemolitik didapat atau kongenital seperti misalnya pada thalasemia major; 5).

anemia pasca perdarahan akut; 6). anemia pada gagal ginjal kronik stadium terminal.

Jenis anemia yang lebih sering bersifat ringan sampai sedang, jarang sampai derajat berat ialah: 1). anemia akibat penyakit kronik; 2). anemia pada penyakit sistemik; 3). *thalasemia trait.*

Jika pada ketiga anemia tersebut dijumpai anemia berat, maka harus dipikirkan diagnosis lain, atau adanya penyebab lain yang dapat memperberat derajat anemia tersebut.

Pendekatan Berdasarkan Sifat Gejala Anemia

Sifat-sifat gejala anemia dapat dipakai untuk membantu diagnosis. Gejala anemia yang lebih menonjol dibandingkan gejala penyakit dasar dijumpai pada anemia defisiensi besi, anemia aplastik, anemia hemolitik. Sedangkan pada anemia akibat penyakit kronik dan anemia sekunder lainnya (anemia akibat penyakit sistemik, penyakit hati atau ginjal), gejala-gejala penyakit dasar sering lebih menonjol.

Pendekatan Diagnostik Berdasarkan Tuntunan Hasil Laboratorium

Pendekatan diagnosis dengan cara menggabungkan hasil penilaian klinis dan laboratorik merupakan cara yang ideal tetapi memerlukan fasilitas dan keterampilan klinis yang cukup. Di bawah ini diajukan algoritme pendekatan diagnostik anemia berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium (Gambar 1 s.d. gambar 4)

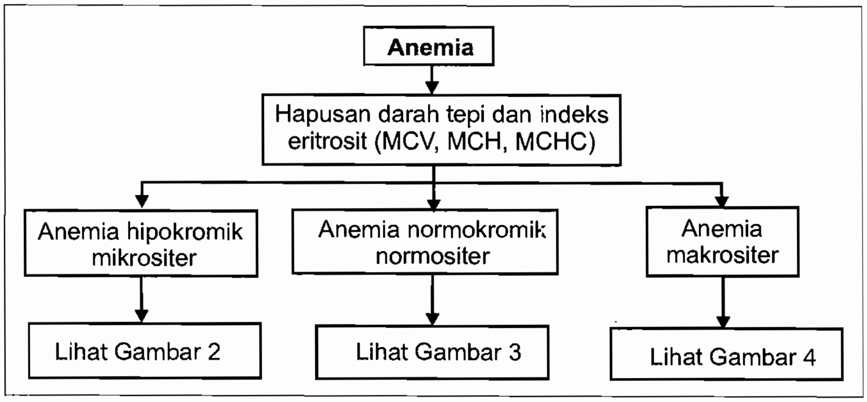
PENDEKATAN TERAPI

Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian terapi pada pasien anemia ialah:

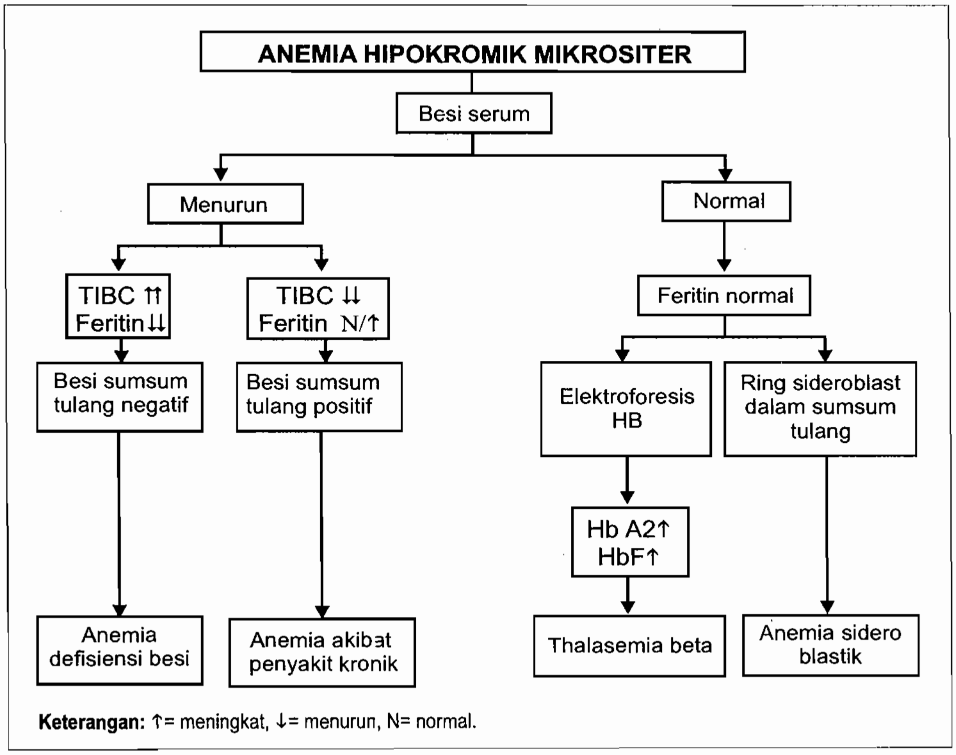
1. Pengobatan hendaknya diberikan berdasarkan diagnosis definitif yang telah ditegakkan terlebih dahulu;
2. Pemberian hematinik tanpa indikasi yang jelas tidak dianjurkan;
3. Pengobatan anemia dapat berupa:
    - Terapi untuk keadaan darurat seperti misalnya pada perdarahan akut akibat anemia aplastik yang mengancam jiwa pasien, atau pada anemia pasca perdarahan akut yang disertai gangguan hemodinamik,
    - Terapi suportif,
    - Terapi yang khas untuk masing-masing anemia,
    - Terapi kausal untuk mengobati penyakit dasar yang menyebabkan anemia tersebut;
4. Dalam keadaan di mana diagnosis definitif tidak dapat ditegakkan, kita terpaksa memberikan terapi percobaan (terapi *ex juvantivus*). Di sini harus dilakukan pemantauan yang ketat terhadap respons terapi dan perubahan perjalanan penyakit pasien, serta dilakukan evaluasi terus menerus tentang kemungkinan perubahan diagnosis;
5. Transfusi diberikan pada anemia pasca perdarahan akut dengan tanda-tanda gangguan hemodinamik. Pada anemia kronik transfusi hanya diberikan jika anemia bersifat simtomatik atau adanya ancaman payah jantung. Di sini diberikan *packed red cell*, jangan *whole blood*. Pada anemia kronik sering dijumpai peningkatan volume darah, oleh karena itu transfusi diberikan dengan tetesan pelan. Dapat juga diberikan diuretika kerja cepat seperti furosemid sebelum transfusi.

KESIMPULAN

Anemia merupakan kelainan yang sering dijumpai. Untuk penelitian lapangan umumnya dipakai kriteria anemia menurut WHO, sedangkan untuk keperluan klinis dipakai kriteria Hb < 10 g/dl atau hematokrit < 30%. Anemia dapat diklasifikasikan menurut etiopatogenesisnya ataupun berdasarkan morfologi eritrosit. Gabungan kedua klasifikasi ini sangat bermanfaat untuk diagnosis. Dalam

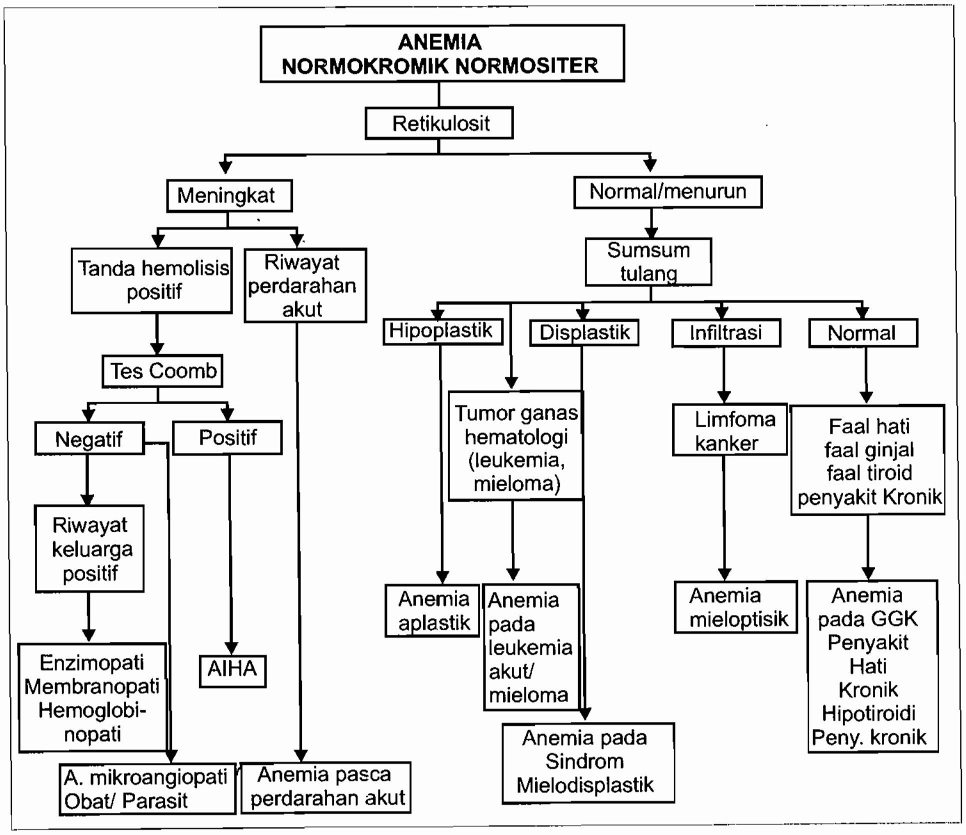

Anemia
Hapusan darah tepi dan indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC)
Anemia hipokromik mikrositer
Anemia normokromik normositer
Anemia makrositer
Lihat Gambar 2
Lihat Gambar 3
Lihat Gambar 4

Gambar 1. Algoritme pendekatan diagnosis anemia

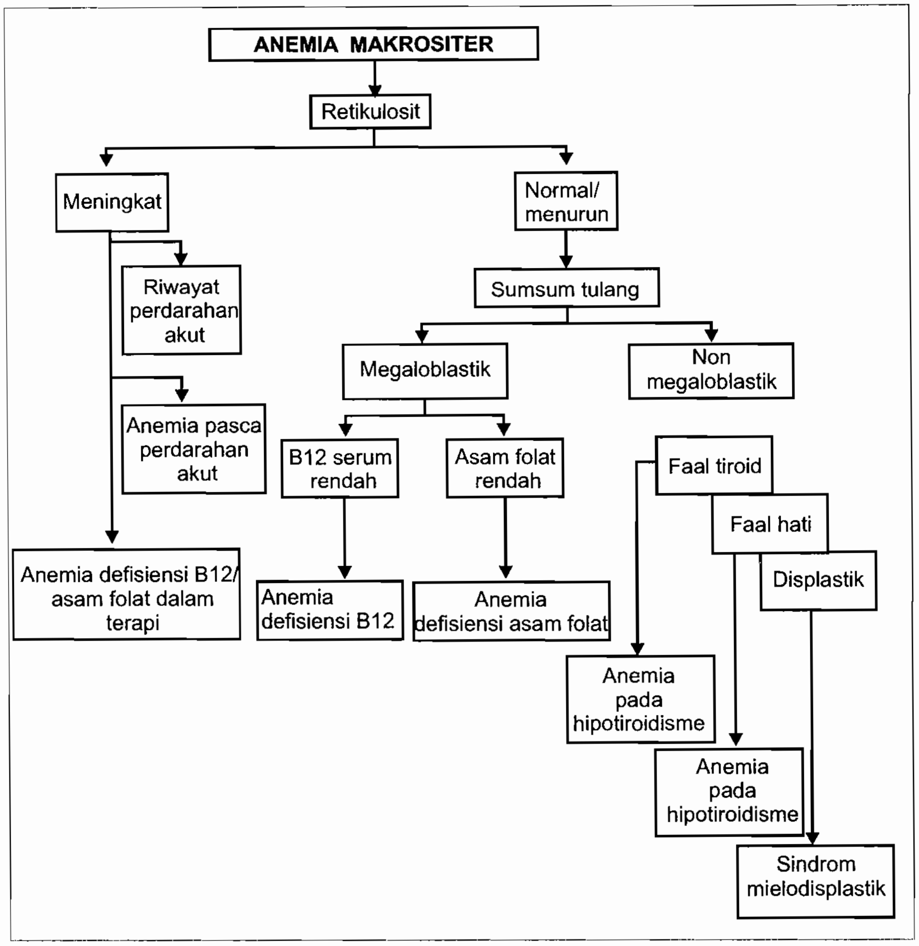

ANEMIA HIPOKROMIK MIKROSITER
Besi serum
Menurun
Normal
TIBC ↑↑
Feritin ↓↓
TIBC ↓↓
Feritin N/↑
Feritin normal
Besi sumsum tulang negatif
Besi sumsum tulang positif
Elektroforesis HB
Ring sideroblast dalam sumsum tulang
Hb A2↑
HbF↑
Anemia defisiensi besi
Anemia akibat penyakit kronik
Thalasemia beta
Anemia sidero blastik

Keterangan: ↑= meningkat, ↓= menurun, N= normal.

Gambar 3. Algoritme pendekatan diagnosis pasien dengan anemia hipokromik normositer


ANEMIA NORMOKROMIK NORMOSITER
Retikulosit
Meningkat
Normal/menurun
Tanda hemolisis positif
Riwayat perdarahan akut
Sumsum tulang
Hipoplastik
Displastik
Infiltrasi
Normal
Tes Coomb
Negatif
Positif
Tumor ganas hematologi (leukemia, mieloma)
Limfoma kanker
Faal hati faal ginjal faal tiroid penyakit Kronik
Riwayat keluarga positif
Anemia aplastik
Anemia pada leukemia akut/ mieloma
Anemia mieloptisik
Anemia pada GGK Penyakit Hati Kronik Hipotiroidi Peny. kronik
Enzimopati Membranopati Hemoglobi-nopati
AIHA
Anemia pada Sindrom Mielodisplastik
A. mikroangiopati Obat/ Parasit
Anemia pasca perdarahan akut

Gambar 3. Algoritme diagnosis anemia normokromik normositer


ANEMIA MAKROSITER
Retikulosit
Meningkat
Normal/ menurun
Riwayat perdarahan akut
Sumsum tulang
Megaloblastik
Non megaloblastik
Anemia pasca perdarahan akut
B12 serum rendah
Asam folat rendah
Faal tiroid
Faal hati
Displastik
Anemia defisiensi B12/ asam folat dalam terapi
Anemia defisiensi B12
Anemia defisiensi asam folat
Anemia pada hipotiroidisme
Anemia pada hipotiroidisme
Sindrom mielodisplastik

Gambar 4. Algoritme pendekatan diagnostik anemia makrositer

pemeriksaan anemia diperlukan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorik yang terdiri dari: pemeriksaan penyaring, pemeriksaan seri anemia, dan pemeriksaan khusus seperti pemeriksaan sumsum tulang. Pendekatan diagnosis anemia dapat dilakukan secara klinis, tetapi yang lebih baik ialah dengan gabungan pendekatan klinis dan laboratorik. Pengobatan anemia seyogyanya dilakukan atas indikasi yang jelas. Terapi dapat diberikan dalam bentuk terapi darurat, terapi suportif, terapi yang khas untuk masing-masing anemia dan terapi kausal.

REFERENSI

Bakta IM. Hematologi ringkas. Denpasar: UPT Penerbit Universitas Udayana, 2001.
Bakta IM. Segi-segi praktis pengelolaan anemia. Buletin Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia (PHTDI). 1999;1(2):6788-.
Bakta IM, Lila IN, Widjana DP, Sutisna P. Anemia dan anemia defisiensi besi di Desa Belumbang, Kecamatan Kerambitan, Kabupaten Tabanan Bali. Naskah lengkap KOPAPDI VIII. Yogyakarta: KOPAPDI VIII; 1990.
Bakta IM. Anemia kekurangan besi pada usia lanjut. Majalah Kedokteran Indonesia. 1989;39:5046-.
Bakta IM, Sutjana DP & Andewi JP. Prevalensi anemia dan infeksi cacing tambang di Desa Pejaten Bali. Naskah lengkap kongres nasional IV PHTDI. Yogyakarta: PHTDI; 1983.
Bakta IM, Soenarto, Sutanegara D. Penelitian anemia di pedesaan (suatu survei di Desa Kedisan Bali). Naskah lengkap KOPAPDI. Semarang: KOPAPDI; 1981.
Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, Williams WJ. Approach to the patient. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 6th edition. New York: McGraw Hill. p. 38-.
Beutler E. The common anemias. JAMA. 1990;259:24337-.
Boediwarsono, Adi P, Soebandiri. Diagnosis dan pengobatan anemia. Surabaya: Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Lab/UPF Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Sutomo; 1988.
Cawley JC. Haematology. London: W. Heineman Med. Books; 1983.
Conrad ME. Anemia. eMedicine Journal. 2002;3(2):125-.
Evatt BL. Fundamental diagnostic hematology: anemia. Atlanta & Geneva: US Department of Health and Human Services & WHO, 1992.
DeMaeyer EM. Preventing and controlling deficiency anemia through primary health care. Geneva: WHO; 1989.
Djubelgovic B, Hadley T & Pasic RA. New algorithm for diagnosis of anemia. Postgraduate Medicine. 1989;85:11930-.
Djulbegovic B. Reasoning and decision making in hematology. New York: Churchil Livingstone; 1992.

Fairbanks VF. The anemias. In: Mazza JJ, editor. Manual of clinical hematology. 2nd edition. Boston: Litte Brown; 1995. p. 1769-.

Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th edition. Philadelphia: Lippincot, Williams; 2004. p. 9471009-.

Hoffbrand AV, Petit JE, Moss PAH. Essential hematology. 4th edition. Oxford: Blackwell Science; 2001.

Husaini M, Husaini YK, Siagian UL & Suharno D. Anemia gizi: suatu studi kompilasi informasi dalam menunjang kebijaksanaan program. Bogor: Puslitbang Gizi; 1989.

Isbister HP, Pittglio DH. Clinical hematology: a problem-oriented approach. Baltimore: William & Wilkin; 1988.

Kellermeyer RW. General principles of the evaluation and therapy of anemias. Med Clin N Am. 1984;66:53343-.

Linker CA. Blood. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Current medical diagnosis & treatment. 36th edition. Stanford: Appleton & Lange; 1997. p. 463518-.

Longo DL. Oncology and hematology. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principle of Internal Medicine. 15th edition. New York: McGraw Hill; 2001. p. 491762-.

Mehta BC. Approach to patient with anemia. Indian J Med Sci. 2004;58:269-.

Schnall SF, Berliner N, Duffy TP, Benz EJ. Approach to the adult and child with anemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shttil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlove P, editors. Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 36782-.

Shah A. Anemia. Indian J Med Sci 2004; b58:245-.

Weatherall DJ & Wasi P. Anemia. In: Warren KS & Wasi P, editors. Tropical and geographial medicine. New York: McGraw-Hill Book; 1985.

WHO Technical Report Series No. 405. Nutritional Anemia. Geneva: WHO; 1968.

336

PERAN *FLOW CYTOMETRIC IMMUNOPHENO TYPING* DI BIDANG KEGANASAN HEMATOLOGI DAN ONKOLOGI

Cosphiadi Irawan, Zubairi Djoerban

PENDAHULUAN

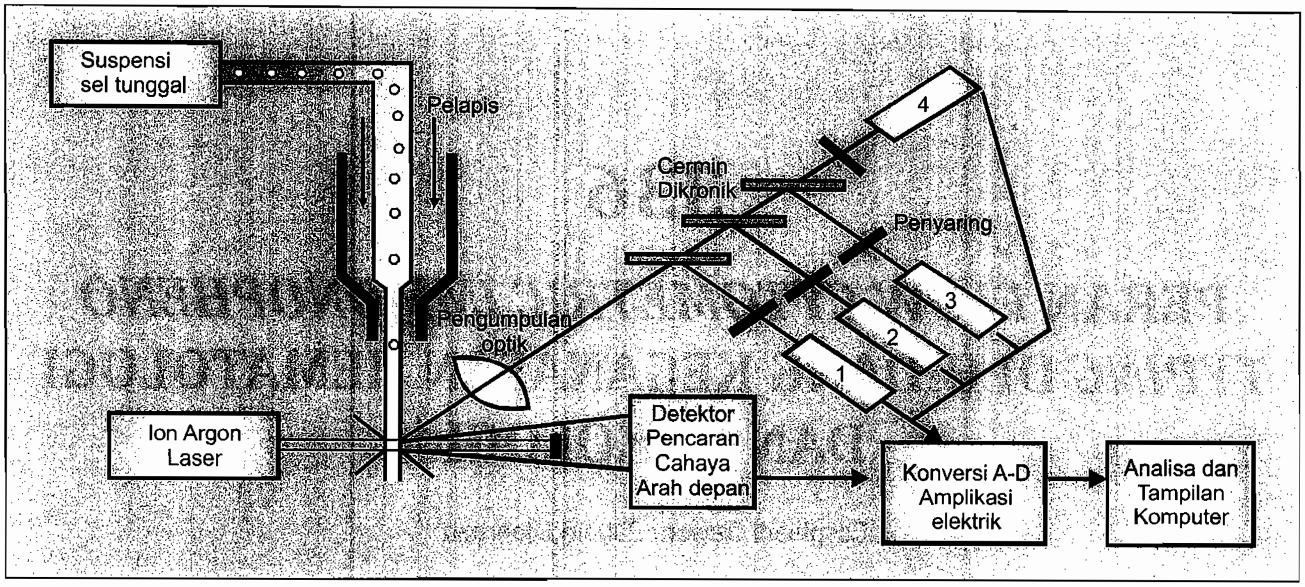
Ketepatan diagnosis keganasan darah sangat tergantung dari tiga parameter yang saling mendukung, yaitu: morfologi, imunofenotip dan sitogenetika (sesuai dengan rekomendasi WHO dan klasifikasi FAB (*French American British*). Beberapa kasus mungkin telah sangat jelas diagnosisnya berdasarkan morfologi sel (sitologi) atau jaringan (histologi) yang didukung pewarnaan imunositokimia/histokimia; namun tidak sedikit pula yang memerlukan kajian sitogenetik dan biologi molekular terlebih bila ingin mengetahui subklasifikasi, prognosis, hasil pengobatan dan kemungkinan sisa minimal sel ganas (*minimal residual disease*/MRD). Tulisan ini selanjutnya akan menitikberatkan pada pembahasan penerapan *flow cytometric immunophenotyping* (FCI) pada keganasan darah dan tumor padat.

Immunophenotyping sendiri berarti mengidentifikasi dan menghitung antigen sel melalui fluorokrom yang dilekatkan (*labeled*) pada antibodi monoklonal yang spesifik terhadap antigen di permukaan atau sitoplasma (intra selular) dari sel tertentu. Teknik ini dapat dikerjakan secara manual dengan menggunakan mikroskop fluoresens atau dengan alat *flow-cytometry* (FAC-*scan* atau Coulter) yang dapat menilai dan menghitung sel satu persatu serta menganalisis berbagai parameter karakteristik sel yang kompleks secara simultan, obyektif dengan akurasi yang tinggi. Untuk dapat memahami bidang *immunophenotyping* dengan baik, maka pembahasannya tidak dapat dilepaskan dari pengertian *flow-cytometri* dan hal hal yang terkait dengannya.

APA ITU *FLOW CYTOMETRY* ?

Flow-cytometry adalah teknologi yang memungkinkan pengukuran berbagai karakter fisik dari satu sel (*single file cell*) secara simultan/bersamaan .Pengukuran ini dilakukan pada saat satu sel/partikel, bersama aliran air dengan kecepatan 500 sampai 4000 sel per detik, melewati sistem analisa optik (*apparatus*) yang melaporkan: secara relatif ukuran (*forward scatter*), granularitas/kompleksitas internal (*side scatter*) dan intensitas flurosens sel tersebut pada saat berinteraksi dengan sinar laser. Alat ini umumnya menggunakan sumber sinar LASER (*light amplification by stimulated emission of radiation*) dari argon dengan panjang gelombang 488 nm yang akan dieksitasi (menyerap energi) oleh flurokrom tertentu (misalnya: PerCP/Perkloroferidin , FITC / fluoroisotiosianat, PE/ fikoeritrin), kemudian melepaskan energi yang diserapnya melalui getaran, pelepasan panas, dan panjang gelombang yang berbeda yang disebut fluoresens. Gambaran ini direkam oleh detektor optik berupa energi sinyal yang akan diubah menjadi sinyal elektronik serta dilaporkan berupa gambaran distribusi sel dan enumerasi. (Gambar 1).

Hal ini menjadikan imunofenotip dengan *flow-cytometry* merupakan fase yang penting dalam menilai dan menentukan diagnosis awal dan klasifikasi pasien dengan leukemia akut; yang dalam perkembangannya berperan pula untuk menentukan prognosis, rencana pengobatan dan membantu mendeteksi adanya residu minimal penyakit (*minimal residual disease*). Teknik ini dipergunakan pula untuk melakukan enumerasi CD4 (sel *T helper*) , CD8 (sel T supresor), CD56(-)/NK sel, CD34 (sel


Suspensi sel tunggal
Pelapis
Cermin Dikronik
Penyaring
4
3
2
1
Pengumpulan optik
Ion Argon Laser
Detektor Pencaran Cahaya Arah depan
Konversi A-D Amplikasi elektrik
Analisa dan Tampilan Komputer

Gambar 1. Terlihat suspensi "*single*" sel yang terfokus oleh tekanan hidrodinamik dalam aliran cairan dan di"interseksi" oleh laser ion argon, dimana sinyal yang dikeluarkan akan di tangkap oleh detektor "*forward /side scatter*" (1) dan detektor multi emisi flurosens (24-). Sinyal ini akan dikonversi dan diamplifikasi menjadi data digital dan ditayangkan dalam layar computer. Sumber: Brown M. Clin Chem 2000.

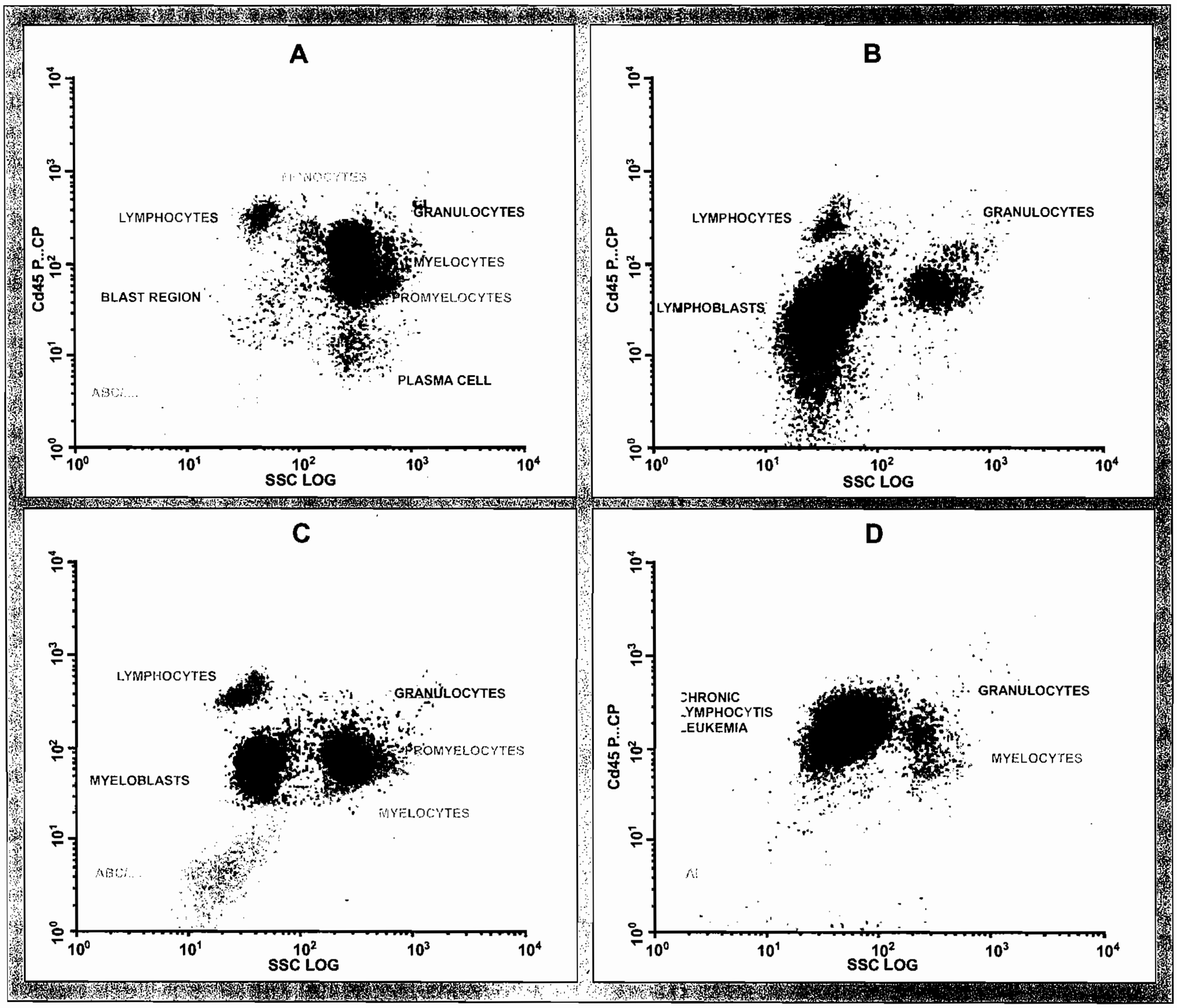
induk), retikulosit; dan pada tumor padat digunakan untuk menganalisis siklus sel, tingkat proliferasi, DNA *ploidy*, apoptosis, monitor resistensi sel terhadap kemoterapi, dan lain-lain. *Flow cytometric immunophenotyping* (FCI) dalam perkembangannya merupakan alat yang berguna untuk menentukan diagnosis berdasarkan fenotip baik secara selular dan juga hematopatologi. Berbagai spesimen yang dipakai dapat berasal dari darah tepi, aspirasi sumsum tulang, *core biopsy*, aspirasi jarum halus, sampel segar biopsi jaringan, dan juga berbagai sampel dari cairan tubuh.

POPULASI SEL SUMSUM TULANG NORMAL

Sumsum tulang normal didominasi elemen matang dari mielopoesis. Sel ini umumnya berukuran besar dan sangat bervariasi kompleksitas sitoplasma dan inti selnya, sehingga dapat dibedakan dengan komponen lain berdasarkan penyebaran cahayanya (*light scatter*). Informasi yang lebih rinci didapat dengan dual parameter RALS (*right angle light scatter*) dan CD45 (antigen yang dijumpai pada leukosit) dengan intensitas berbeda-beda tergantung jenis selnya. Masing-masing sel akan menempati posisi tertentu dalam penampilan digitalnya (Gambar 2), proses dilanjutkan dengan melakukan *gating* (penilaian dan penghitungan kelompok sel tertentu) berdasarkan koekspresi dari antibodi monoklonal tertentu, sehingga dapat diketahui jumlah dan jenis sel tersebut. Dengan memahami prinsip diatas dan proses hematopoeisis normal maupun yang patologis teknologi ini mampu memberikan asupan yang sangat bermanfaat bagi seorang klinisi dalam menentukan terapi, prognosis, monitor hasil pengobatan dan sebagainya.

KEGANASAN HEMATOLOGI DAN IMUNOFENOTIP

Pada dasarnya semua jenis sel darah berasal dari sel induk (*stem cell*), yang kemudian berdiferensiasi dan berproliferasi baik pada jalur mieloid atau limfoid; di bawah kontrol sitokin seperti CFS (*colony stimulating factors*). Sel-sel pendahulu (*precursor*) dari jalur dan fase yang berbeda akan mengekspresikan subset molekul yang berbeda pada permukaan/membran selnya dan mungkin juga sitoplasmik (intrasel) yang dapat merupakan penanda khusus dari sel tersebut. Konsep inilah yang kemudian didefinisikan/dikenal sebagai antigen CD/*cluster of differentiation*. Antigen CD ini berhubungan dengan membran-plasma leukosit yang secara molekular mungkin berhubungan dengan berbagai fungsi sel, misalnya interaksi sel, reseptor sitokin, transduksi sinyal, *ion channels*, transportasi, enzim, immunoglobulin, atau molekul adhesif. Sejalan dengan diferensiasi sel pada jalurnya, maka antigen CD ini akan berubah. Sebagai contoh sel induk mieloid mengekspresikan CD34+ (merupakan penanda sel induk), yang kemudian akan mengalami penurunan/menghilang (*down regulation*) pada saat berdiferensiasi ke bawah menjadi granulosit; dan mulai mengekspresikan CD13 dan CD33. Neutrofil matang akan memperlihatkan CD11b, CD13, dan CD15, namun CD33 menghilang. Pada keganasan limfoid atau



Gambar 2 . Dual parameter CD45/"*side scatter*" memperlihatkan beberapa populasi, regio (r) A : Sesuai SSTL normal dengan beberapa populasi normal, B : Limfoblas pada ALL C : CML dengan transisi krisis blas / mieloblas meningkat dan reaktif precursor eritroid d: Keganasan rendah limfoproliferatif, sesuai dengan CLL

mieloid, analisa *flow-cytometry* menggunakan panel antibodi monoklonal dapat mendeteksi secara spesifik dengan ketepatan mencapai 98% untuk membedakan asal sel tersebut. Karena perannya yang penting pada leukemia akut, maka FCI akan dibahas lebih mendalam dibanding jenis keganasan lainnya. Sistim panel antibodi monoklonal yang digunakan dari satu pusat kesehatan dengan yang lainnya, biasanya akan berbeda dalam tingkat spesifitasnya. Namun secara diagnostik, panel tersebut harus terdiri dari kombinasi minimal yang dapat membedakan kelompok sel dan jenis keganasannya (limfoid/mieloid ,akut atau kronik, limfoma sel B/T, sel plasma/mieloma multipel). Tentu saja hal ini memerlukan seorang ahli penyakit darah dan kanker serta patologi klinik yang berpengalaman; serta tergantung pula dari dana yang tersedia, kemampuan pasien dan kebutuhan penelitian.

KEGANASAN HEMATOLOGI

Sampai saat ini telah diketahui setidaknya 247 CD subset antigen yang mewakili perkembangan sel pendahulu sampai dengan matang baik dari mieloid atau limfoid. Dengan tetap mengacu pada kemampuan diagnostik dari sudut morfologi, imunosito/histokimia dan kariotip; beberapa acuan CD berikut akan disampaikan pada masing masing keganasannya. Namun tetap harus dicamkan, mengingat kesulitan untuk menyusun kriteria baku yang kaku, penulis kembali mengutip pertemuan panel Amerika dan Canada tahun 1997; yang merekomendasikan pada semua kasus interpretasi akhir FIC harus berkaitan dengan keadaan klinis, morfologi, hasil laboratorium dan studi lain yang dianggap sesuai.

Leukemia Mieloblas Akut

(AML M0) sel blas M0, secara imunohistokimia bereaksi negatif, dan menempati posisi yang rendah pada CD45+ dan RALS (*side scatter*) dan berhimpitan dengan daerah limfoblas. Namun sel tersebut setidaknya akan bereaksi positif dengan minimal satu penanda spesifik mieloid seperti: CD13+, CD33+ dan CD11b+. Bila ditemui reaksi dengan mieloproksidase (MPO) maka reaksi ini akan lebih sensitif dari pada kombinasi CD13+ ataupun CD33+. Meskipun bereaksi negatif terhadap penanda limfoid , namun dapat ditemui pula koekspresi CD7+ dan CD4+. M0 hampir selalu bereaksi positif terhadap HLA-DR dan CD34. Beberapa peneliti melaporkan koekspresi CD7+ dan CD34+, memiliki prognosis yang buruk karena berhubungan dengan fenotip kebal terhadap pengobatan. M0 juga dilaporkan memperlihatkan kekerapan abnormalitas sitogenetik yang tinggi, yang diantaranya berhubungan dengan kromosom 5 dan 7.

AML M1

M1 mempunyai gambaran *flow* digital yang mirip dengan M0, dan mungkin sulit dipisahkan, kecuali adanya penambahan *side scatter* karena adanya peningkatan granularitas. (namun ini tidak definitif). M1 biasanya selalu menampilkan CD13+, CD33+ dan HLA DR+; namun CD34+ yang lebih rendah dari M0. Sebagian juga dapat ditemui CD15+ dan CD4+, namun lebih jarang dari M0.

AML M2

Perbedaan yang menonjol antara M1 dan M2, adalah pada M2 telah ditemui adanya pematangan dan menurunnya persentase *blas*. CD45+ dan *side scatter* memperlihatkan gambaran yang tak terputus (kontinu) dari regional mieloblas ke mieloid matang. Umumnya M2 memperlihatkan HLA DR+; adanya ekspresi CD19+ dan CD 56+ pada M2 mungkin berhubungan dengan t (8;21) yang merupakan prognosis yang baik pada pasien dewasa. Pasien dengan morfologi M2 dan t (8;21), jarang ditemui CD13-, CD14- dan CD33- dan MPO+. Sedang pada M3 akan ditemui penurunan CD45+ dan juga menurun serta hilangnya HLA-DR pada kebanyakan kasus.

AML lainnya

Pada M4 dan M5, keduanya memiliki kemiripan dari segi fenotip, kecuali pada M4 CD34+ lebih banyak ditemui daripada M5. Fenotip yang penting pada keduanya adalah CD13+, CD33+, HLA-DR, CD14+ dan CD15+. Pada beberapa kasus M5 dapat ditemui CD56+. AML M6 jarang ditemui dan belum teridentifikasi dengan baik; CD34+,CD13, dan CD33 biasanya dapat ditemui, sedangkan ekspresi CD45 dan *side scatter* dominan menonjol pada daerah eritroid. AML M7 (megakarioblastik leukemia) merupakan kurang dari 1% kasus AML dimana diagnosis ditegakkan bila lebih dari 30% sel noneritroid adalah megakarioblas (ini kadang sulit dikenali).Secara imunofenotip dapat dikenali bila mengekspresikan CD61 (Gp IIIA) dan/atau CD41 (Gp IIb-IIIA). Secara keseluruhan berdasarkan kriteria WHO/FAB, AML dibagi atas delapan subtipe berdasarkan: morfologi, bereaksi positif terhadap pewarnaan Sudan *black* B dan peroksidase; minimal secara bervariasi mengekspresikan CD13, CD14, CD33, CD41, CD61 dan glikoforin A. Beberapa institusi menggunakan CD45, CD34 dan CD7 sebagai penapis MRD. Beberapa abnormalitas sitogenetik seperti t (8;21 atau 15;17), inversi kromosom16, abnormalitas 11q23 dapat digunakan untuk menetapkan respons terapi dan prognosis.

Leukemia Limfoblastik Akut (ALL)

Klasifikasi WHO menetapkan bahwa klasifikasi ALL harus dilakukan dengan panel antibodi monoklonal dan bila mungkin abnormalitas genetik

ALL prekursor B: biasanya menunjukkan CD19+, CD79a+ dan CD10+; negatif atau dim CD20; CD22 + pada permukaan atau sitoplasma sel serta CD45 (-) atau dim (intensitas antara "*bright*" dan negatif). sIg biasanya (-) dan CD34 sering positif meskipun dianggap tak spesifik. Hal yang membantu membedakan dengan limfoma adalah ekspresi TdT, CD13 dan atau CD33. Beberapa patokan diagnosa adalah bila dijumpai ekspresi kuat CD19 dan CD10 dengan TdT atau CD34 positif atau densitas rendah CD45; ekspresi CD lainnya dapat diabaikan. Bila CD10(-) , namun ditemui ekspresi kuat CD19 dan CD22 ,inipun dapat dipertimbangkan diagnostik (dengan koekspresi TdT dan CD34). Belakangan CD79a sebagai reseptor sel B (protein permukaan sel) mulai muncul sebagai reagen diagnostik. Untuk membedakan dengan sel B yang dapat meningkat pada beberapa kasus (terutama pasien anak) digunakan gambaran variatif ekspresi dari berbagai penanda di atas dengan menggunakan analisa multi parameter.

ALL prekursor T: memiliki karakter CD7+, CD5a+, dan CD2+, namun CD3(-) atau dim untuk sitoplasma (cytCD3+). Adanya CD4 dan CD8 dapat dijumpai dalam berbagai kombinasi (namun umumnya keduanya negatif atau keduanya positif) dianggap parameter diagnostik. Demikian pula dengan kombinasi CD3+ dan TdT dan CD34+. Untuk yang terakhir, hati-hati bila sampel berasal dari mediastinal anterior, karena timosit juga memberikan ekspresi yang sama.

Leukemia sel rambut (*Hairy cell leukemia*), dikenali dengan sIg+; pada jenis rantai ringan sel B, penanda sel B akan ditemui positif kuat (umumnya lebih dari sel B normal dan sudah pasti lebih dari kelainan limfoproliferatif lainnya)

CLL sel B: memiliki karakter CD19+, CD5+, CD20 dim, CD22 dim dan sIg dim terbatas pada rantai ringan.

Leukemia Akut *Bilineage*

Keadaan dimana ditemui sel *blas* berasal dari dua *lineage* /alur yang berbeda, yang dapat berupa kombinasi mieloid dan limfosit B atau T; atau berasal dari sel limfosit B dan T dan bukan mieloid sama sekali. Cara termudah menentukan adalah dengan FIC ,dimana alur mieloid akan bereaksi terhadap MPO minimal 3% dari sel *blast*. Untuk sel T, cytCD3 (sitoplasma CD3) merupakan parameter diagnostik dan cytCD79a atau cytCD22 positif untuk sel B

Leukemia Akut Bifenotif

Suatu kedaan dimana sel *blas* memiliki reaksi positif untuk dua penanda spesifik dua alur yang berbeda; keadaan yang lebih jarang adalah positif dengan tiga penanda spesifik. Diagnosis dengan FIC diperlukan minimal *flow cytometry* analisa dua warna. Sel blas dapat menunjukkan reaksi positif dengan MPO ÿ-untuk mieloid-ÿ dan cytCD3 (limfosit T) atau dengan cytCD79a (limfosit B). Variasi lain adalah sel *blas* mengekspresikan cytCD3 dan cytCD79a atau CD22/cytCD22 untuk sel limfosit T/B yang *nature*. Reaksi CD3 positif tidak bermakna cytCD3 positif. Keadaan yang jarang sekali ditemui namun pernah dilaporkan adalah sel *blas* menunjukkan reaksi positif terhadap tiga penanda spesifik mieloid, limfosit T dan B yaitu: MPO, .cytCD3 dan cytCD79a/cytCD22

Untuk keganasan sel plasma (misal: mieloma multipel) selalu menunjukkan *bright* CD38+ dengan ekspresi cytIg, CD45 juga kadang terekspresi lemah. Sedangkan untuk sindrom mielodisplasia, meskipun terjadi peningkatan sel blast (CD45 dan RALS, CD34 dan penanda pan mieloid lainnya) dapat dideteksi dengan FCI, namun diagnosis MDS tak dapat hanya beranjak dari FCI saja.

Limfoma Maligna

Kemampuan FCI hampir menyamai teknik imunohistokimia, namun dalam beberapa aspek dapat lebih sensitif, subyektivitas yang rendah dan hasil yang lebih cepat. Namun sampai saat ini FCI belum menjadi patokan baku diagnostik penyakit Hodgkin dan non Hodgkin (NHL), dikarenakan beberapa kontroversi apakah klasifikasinya cukup hanya dengan imunofenotip saja. Limfoma non hodgkin umumnya menunjukkan gambaran populasi sel B dengan ekspresi Ig rantai ringan dan (sel B normal atau jinak menunjukkan rasio: 60%:40%). Untuk sel T hal ini lebih sulit karena belum disepakati penanda yang spesifik; namun pada umumnya sel T maligna menunjukkan gambaran yang homogen dan/atau ekspresi antigen asinkron, sementara sel T normal lebih heterogen. Beberapa gambaran abnormal antigen TCR (*T cell receptor*), CD3+ atau TCR ±ß dan TCR d dapat dijumpai.

MRD

Kemampuan mikroskop cahaya mendeteksi adanya MRD berkisar 1/100 sel, sedangkan FIC meskipun kemampuannya di bawah PCR (*polymerase chain reaction*) namun telah mampu mendeteksi sampai kisaran 1 per 1000-100.000 sel , terutama dengan teknik analisis multiparametrik. Kelebihan lain dari PCR adalah lebih cepat dan sederhana dikerjakannya, data kuantitatif, adekuat untuk kasus leukemia, serta biayanya lebih murah. Sebagai contoh Ito et al, dengan menggunakan dual parameter CD45 dan SSC daripada FSC dan SSC telah mampu meningkatkan sensitivitas sampai 1 per100.000 sel. Weir et al menggunakan kombinasi dua analisa empat warna untuk melihat gambaran ekspresi antigen SSTL normal; yang bila kemudian dilakukan pada sampel ALL sel prekursor B, mampu mendeteksi 81 dari 82 kasus (99%) yang berada diluar gambaran regional normal, dan ini sesuai dengan MRD

FLOW CYTOMETRIC IMMUNOPHENOTYPING DI BIDANG ONKOLOGI

Perkembangan teknologi *flow cytometry* di bidang onkologi dilaporkan mencakup *monitoring* regulasi siklus sel, apoptosis, berbagai mekanisme resistensi terhadap obat sitotoksik/MDR dan respons kemoterapi. Beberapa mekanisme ektraselular seperti farmakokinetik obat (distribusi, metabolisme dan ekstrasi) , adanya sel tumor pada daerah *sanctuaries* (daerah dimana obat tak terdistribusi) dan beberapa mekanisme biokimiawi dipercaya memegang peranan terhadap kegagalan kemoterapi. Beberapa mekanisme spesifik MDR dilaporkan terhadap doksorubisin, vinkristin dan taksol.

Berapa fluorokrom seperti kalsium probes, Kalsein, Quin2 dapat memonitor *efflux* obat oleh pompa MDR. Deteksi beberapa protein yang berhubungan dengan resistensi obat (MRP/*multi drugs resistance associated protein*) telah dilaporkan pada beberapa keganasan seperti karsinoma paru (LRP) dan payudara (BRCP).

Untuk mempelajari gambaran siklus sel (G0/1- S-G2 M), dipergunakan distribusi bivariat terhadap DNA *content* dan ekspresi siklins D1, E, A dan B1. Pada fase G0/1 DNA sel sesuai dengan set satu unit, meningkat pada fase S dan dua kali lipat fase G0/1 pada fase G2/M (dua unit). Demikian pula terjadi perubahan ekspresi siklins pada masing masing fase. Distribusi sel tehadap parameter ini akan menempatkan sel pada subkompartemen G0/1-S-atau G2/M. Penilaian terhadap apoptosis sel dapat dilakukan secara analisa bivariat dengan melihat DNA *strand breaks* (FITC-deoksinukletida) dan DNA *content* (propidium iodida) atau secara analisa multivariat mengunakan LSC (*laser scanning flow cytometric*).

KESIMPULAN

Flowcytometric Immunophenotyping (FCI) merupakan pemeriksaan yang sangat berguna untuk menetapkan diagnosis dan memantau hasil pengobatan dan deteksi minimal sel ganas terutama pada keganasan hematologi, sedang perannya dibidang onkologi banyak dilaporkan untuk analisa siklus sel, apoptosis dan MDR. Analisis data dan interpretasi FCI merupakan proses dua langkah, yang pertama menggunakan prinsip analisis multi parameter panel antibodi monoklonal untuk membedakan sel normal dengan abnormal. Langkah kedua adalah menjabarkan fenotip sel abnormal ini (*gating*) berdasarkan adanya reaksi disertai intensitas ekspresi berbagai antigen (permukaan/ sitoplasma sel) dan distribusi *light scatter*. Gambaran hasil keseluruhan fenotip ini kemudian diinterpretasi mungkin berupa diagnosis penyakit tertentu, atau mungkin mempersempit diagnosis banding. Analisis dan sintesis ini harus dimasukkan dalam pelaporannya.

REFERENSI

Marti GE, Stevenson MS, Bleesing JJH. Introduction to flow cytometry. Seminin Hem.2001; 38(2):93 -8

Dunphy CH. Application of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. Arch Pathol Lab Med. 2004;128 :10004 -1022

Chovath B, Sedlak J. Hematopoietic cell differentiation antigen (CD system 1997), cancer research relevance. Neoplasma.1998;45,5: 2736-

McCoy JP. Basic principles of flow cytometry. HematolOncol Clin N Am. 2002;16:22943-

Riley RS, Massey D, Cook CJ, et al. Immunophenotypic analysis of acute lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin N Am.2002; 16 :245- 89

Jennings D, Foon KA. Recents advances in flow cytometry: application to the diagnostic of hematology malignancy. Blood .1997: 90(8): 2863 - 92

Todd WM. Acute myeloid leukemia and related condition. Hematol Oncol Clin N Am.2002; 16:301 - 317

Dazynkiewicz Z, Smolewski P, Bedner E. Use of flow and laser cytometry to study mechanism regulating cell cycle and controlling cell death. Hematol Oncol Clin N Am.2002; 16: 339 -54

Orfao A, Schimitz G, Brando, et al. Clinically usefull information provided by the flow cytometry immunophenotyping of hematology malignancies: current status and future directions. Clinical Chemistry. 1999; 45(10): 1708 -17

Krishan A, Arya P. Monitoring of cellular resistance to cancer chemotherapy. Hematol Oncol Clin N Am.2002; 16: 357 - 68

Borowitz MJ, Bray R, Gascoyne R, et al. US-Canadian consensus recommendation on the immunophenotypic of hematologic neoplasia by flow cytometry: data analysis and interpretation. Cytometri .1997; 30 : 236 -44

Stewart CC, Behm FG, Carey JL. US-Canadian consensus recommendation on the immunophenotypic of hematologic neoplasia by flow cytometry: selection of antibody combinations. Cytometry. 1997; 30: 231 - 5

Stetler M, Stevenson, Braylan RC. Flow cytometric analysis of lymphoma and lymphoproliferative disoders. Seminars in Hem. 2001;38: 111 - 21

Weir EG, Borowitz MJ. Flow cytometry in diagnosis of acute leukemia. Seminars in Hem. 2001; 38 : 124136

337

ANEMIA DEFISIENSI BESI

I Made Bakta, Ketut Suega, Tjokorda Gde Dharmayuda

PENDAHULUAN

Anemia defisiensi besi (ADB) adalah anemia yang timbul akibat berkurangnya penyediaan besi untuk eritropoesis, karena cadangan besi kosong (*depleted iron store*) yang pada akhirnya mengakibatkan pembentukan hemoglobin berkurang. ADB ditandai dengan anemia hipokromik mikrositer dan hasil laboratorium yang menunjukkan cadangan besi kosong. Berbeda dengan ADB, pada anemia akibat penyakit kronik penyediaan besi untuk eritropoesis berkurang karena pelepasan besi dari sistem retikuloendotelial berkurang, sedangkan cadangan besi masih normal. Pada anemia sideroblastik penyediaan besi untuk eritropoesis berkurang karena gangguan mitokondria yang menyebabkan inkorporasi besi ke dalam heme terganggu. Oleh karena itu ketiga jenis anemia ini digolongkan sebagai anemia dengan gangguan metabolisme besi.

Anemia defisiensi besi merupakan anemia yang paling sering dijumpai, terutama di negara-negara tropik atau negara dunia ketiga, karena sangat berkaitan erat dangan taraf sosial ekonomi. Anemia ini mengenai lebih dari sepertiga penduduk dunia yang memberikan dampak kesehatan yang sangat merugikan serta dampak sosial yang cukup serius.

METABOLISME BESI

Besi merupakan *trace element* vital yang sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan hemoglobin, mioglobin dan berbagai enzim. Besi di alam terdapat dalam jumlah yang cukup berlimpah. Dilihat dari segi evolusi organ penyerapan besi dalam usus, maka sejak awal manusia dipersiapkan untuk menerima besi yang berasal dari sumber hewani. Namun kemudian pola makanan berubah ,di mana sebagian besar besi berasal dari sumber nabati sedangkan perangkat absorbsi besi tidak mengalami evolusi yang sama, sehingga banyak menimbulkan defisiensi besi.

KOMPARTEMEN BESI DALAM TUBUH

Besi terdapat dalam berbagai jaringan dalam tubuh berupa: (1) senyawa besi fungsional, yaitu besi yang membentuk senyawa yang berfungsi dalam tubuh; (2) besi cadangan, senyawa besi yang dipersiapkan bila masukan besi berkurang; (3) besi transport, besi yang berikatan dengan protein tertentu dalam fungsinya untuk mengangkut besi dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya.

Besi dalam tubuh tidak pernah terdapat dalam bentuk logam bebas (*free iron*), tetapi selalu berikatan dengan protein tertentu. Besi bebas akan merusak jaringan, karena mempunyai sifat seperti radikal bebas. Dalam keadaan normal seorang laki dewasa mempunyai kandungan besi 50 mg/kgBB, sedangkan perempuan dewasa adalah 35 mg/kgBB. Tabel 1 menggambarkan komposisi besi pada seorang laki-laki dengan berat badan 75 kg. Jumlah besi pada perempuan pada umumnya lebih kecil oleh karena massa tubuh yang juga lebih kecil.

Tabel 1. Kandungan Besi Seorang Laki-laki dengan BB 75 kg

A	Senyawa besi fungsional	Hemoglobin	2300 mg
		Mioglobin	320 mg
		Enzim-enzim	80 mg
B	Senyawa besi transportasi	Transferin	3 mg
C	Senyawa besi cadangan	Feritin	700 mg
		Hemosiderin	300 mg
	Total		3803 mg

PENYERAPAN BESI

Tubuh mendapatkan masukan besi yang berasal dari makanan. Untuk memasukkan besi dari usus ke dalam tubuh diperlukan proses penyerapan. Penyerapan besi paling banyak terjadi pada bagian proksimal duodenum disebabkan oleh pH asam lambung dan kepadatan protein tertentu yang diperlukan dalam penyerapan besi pada epitel usus. Proses penyerapan besi dibagi menjadi 3 fase:

Fase Luminal: besi dalam makanan diolah dalam lambung kemudian siap diserap di duodenum.

Fase Mukosal: proses penyerapan dalam mukosa usus yang merupakan suatu proses aktif.

Fase Korporeal: meliputi proses transportasi besi dalam sirkulasi, utilisasi besi oleh sel-sel yang memerlukan, dan penyimpanan besi (*storage)* oleh tubuh.

Fase Luminal

Besi dalam makanan terdapat dalam 2 bentuk yaitu:

Besi heme: terdapat dalam daging dan ikan, tingkat penyerapannya tinggi, tidak dihambat oleh bahan penghambat sehingga mempunyai bioavailabilitas tinggi.

Besi non-heme: berasal dari sumber tumbuh-tumbuhan, tingkat penyerapannya rendah, dipengaruhi oleh bahan pemacu atau penghambat sehingga bioavailabilitasnya rendah.

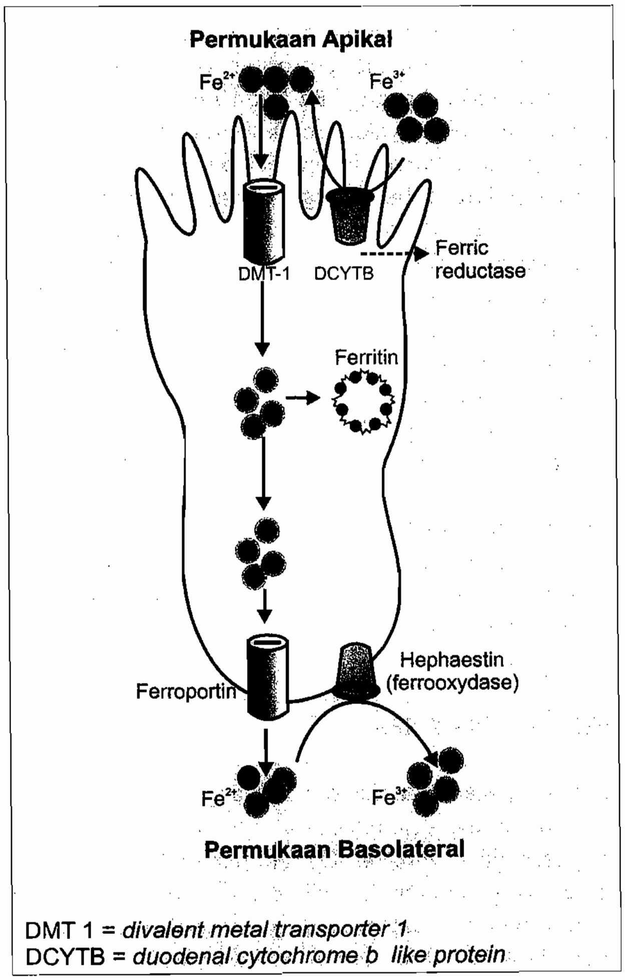
Yang tergolong sebagai bahan pemacu penyerapan besi adalah *"meat factors"* dan vitamin C, sedangkan yang tergolong sebagai bahan penghambat ialah tanat, fitat dan serat. Di dalam lambung, karena pengaruh asam lambung, besi dilepaskan dari ikatannya dengan senyawa lain. Kemudian terjadi reduksi besi dari bentuk feri ke fero yang siap untuk diserap.

Fase Mukosal

Penyerapan besi terjadi terutama melalui mukosa duodenum dan jejunum proksimal. Penyerapan terjadi secara aktif melalui proses yang sangat kompleks dan terkendali (*carefully regulated*). Besi dipertahankan dalam keadaan terlarut oleh pengaruh asam lambung. Sel absorptif terletak pada puncak vili usus (*apical cell*). Pada *brush border* dari sel absorptif, besi feri dikonversi menjadi besi fero oleh enzim ferireduktase, mungkin dimediasi oleh protein *duodenal cytochrome b-like* (DCYTB). Transpor melalui membran difasilitasi oleh *divalent metal transporter* (DMT 1, disebut juga sebagai *Nramp 2*). Setelah besi masuk dalam sitoplasma, sebagian disimpan dalam bentuk feritin, sebagian diloloskan melalui *basolateral transporter* (ferroportin disebut juga sebagai IREG 1) ke dalam kapiler usus. Pada proses ini terjadi reduksi dari feri ke fero oleh enzim ferooksidase (antara lain oleh hephaestin, yang identik dengan seruloplasmin pada metabolisme tembaga), kemudian besi (feri) diikat oleh apotransferin dalam kapiler usus.

Besi heme diserap melalui proses berbeda yang mekanismenya belum diketahui dengan jelas. Besi heme dioksidasi menjadi hemin, yang kemudian diabsorbsi secara utuh, diperkirakan melalui suatu reseptor. Absorbsi besi heme jauh lebih efisien dibandingkan dengan besi non-heme. Besar kecilnya besi yang ditahan dalam enterosit atau diloloskan ke basolateral diatur oleh *"set point"* yang sudah diatur saat enterosit berada pada dasar kripta Lieberkuhn, kemudian pada waktu pematangan bermigrasi ke arah puncak vili sehingga siap sebagai sel absorptif.

Dikenal adanya *mucosal block*, suatu fenomena di mana setelah beberapa hari sesorang mendapat bolus besi dalam diet, maka enterosit resisten terhadap absorbsi besi berikutnya. Hambatan ini mungkin timbul karena akumulasi



Gambar 1. Proses absorpsi besi pada permukaan duodenum

besi dalam enterosit sehingga menyebabkan *set-point* diatur seolah-olah kebutuhan besi sudah berlebihan.

FASE KORPOREAL

Besi yang diserap oleh enterosit (epitel usus), kemudian melewati bagian basal epitel usus, memasuki kapiler usus, lalu diikat oleh apotransferin menjadi transferin dalam darah. Transferin akan melepaskan besi pada sel retikuloendotelial melalui proses pinositosis. Satu molekul transferin dapat mengikat maksimal dua molekul besi. Besi yang terikat pada transferin (Fe_2-Tf) akan diikat oleh reseptor transferin (*transferrin receptors = Tfr*) yang terdapat pada permukaan sel, terutama sel normoblas. Kompleks Fe_2-Tf-Tfr akan terlokalisir pada suatu cekungan yang dilapisi oleh klatrin (*clathrin-coated pit*). Cekungan ini mengalami invaginasi sehingga membentuk endosom. Suatu pompa proton menurunkan pH dalam endosom, menyebabkan perubahan konformasional dalam protein sehingga melepaskan ikatan besi dengan transferin. Besi dalam endosom akan dikeluarkan ke sitoplasma dengan bantuan DMT1, sedangkan ikatan apotransferin dan reseptor transferin mengalami siklus kembali ke permukaan sel dan dapat dipergunakan kembali.

MEKANISME REGULASI PENYERAPAN BESI

Terdapat 3 mekanisme regulasi penyerapan besi dalam usus :

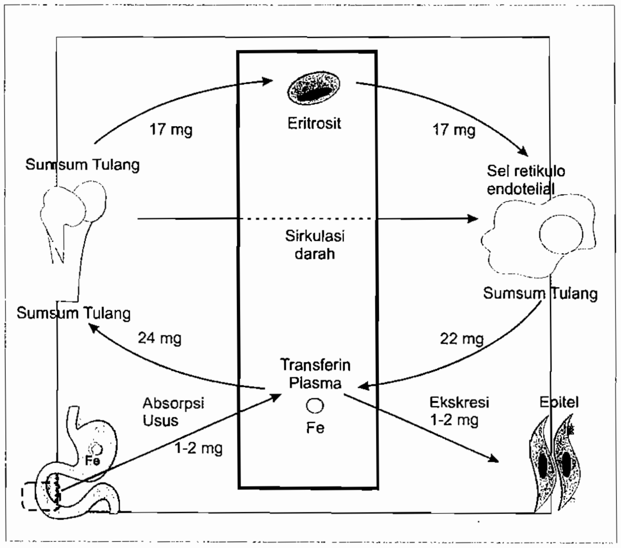
Regulator dietetik. Penyerapan besi dipengaruhi oleh jenis diet dimana besi terdapat. Diet dengan biovailabilitas tinggi yaitu besi heme, besi dari sumber hewani, serta adanya faktor *enhancer* akan meningkatkan penyerapan besi. Sedangkan besi dengan bioavaibilitas rendah (besi non-heme, besi yang berasal dari sumber nabati dan banyak mengandung inhibitor) akan menyebabkan penyerapan besi yang rendah. Pada *dietary regulator* ini juga dikenal adanya *mucosal block*, seperti yang telah diuraikan sebelumnya.

Regulator simpanan. Penyerapan besi diatur melalui besarnya cadangan besi dalam tubuh. Penyerapan besi rendah jika cadangan besi tinggi, sebaliknya apabila cadangan besi rendah maka penyerapan besi akan ditingkatkan. Bagaimana mekanisme regulasi ini bekerja belum diketahui dengan pasti. Diperkirakan melalui *crypt-cell programming* sehubungan dengan respons saturasi transferin plasma dengan besi.

Regulator eritropoietik. Besar penyerapan besi berhubungan dengan kecepatan eritropoesis. *Erythropoietic regulator* mempunyai kemampuan regulasi absorpsi besi lebih tinggi dibandingkan dengan *stores regulator*. Mekanisme *erythropoietic regulator* ini belum diketahui dengan pasti. Eritropoiesis inefektif (peningkatan eritropoiesis tetapi disertai penghancuran prekursor eritrosit dalam sumsum tulang), seperti misalnya pada thalassemia atau hemoglobinopati lainnya, disertai peningkatan absorpsi besi lebih besar dibandingkan dengan peningkatan eritropoesis akibat destruksi eritrosit di darah tepi, seperti misalnya pada anemia hemolitik autoimun. Oleh karena itu hemokromatosis sekunder jauh lebih sering pada keadaan pertama dibandingkan dengan keadaan kedua. Akhir-akhir ini ditemukan suatu peptida hormonal kecil yaitu *hepcidin* yang diperkirakan mempunyai peran sebagai *soluble regulator* penyerapan besi dalam usus.

SIKLUS BESI DALAM TUBUH

Pertukaran besi dalam tubuh merupakan lingkaran yang tertutup yang diatur oleh banyaknya besi yang diserap usus, sedangkan kehilangan besi fisiologik bersifat tetap. Besi yang diserap usus setiap hari berkisar antara 1-2 mg, ekskresi besi terjadi dalam jumlah yang sama melalui eksfoliasi epitel. Besi dari usus dalam bentuk transferin akan bergabung dengan besi yang dimobilisasi dari makrofag dalam sumsum tulang sebesar 22 mg untuk dapat memenuhi kebutuhan eritropoiesis sebanyak 24 mg per hari. Eritrosit yang terbentuk secara efektif dan akan beredar melalui sirkulasi memerlukan besi 17 mg, sedangkan besi sebesar 7 mg akan dikembalikan ke makrofag karena terjadinya eritropoiesis inefektif



Gambar 2. Skema siklus pertukaran besi dalam tubuh

(hemolisis intramedular). Besi yang terdapat pada eritrosit yang beredar, setelah mengalami proses penuaan juga akan dikembalikan pada makrofag sumsum tulang sebesar 17 mg. Dengan demikian dapat dilihat suatu lingkaran tertutup (*closed circuit*) yang sangat efisien, seperti yang dilukiskan pada gambar 2.

KLASIFIKASI DERAJAT DEFISIENSI BESI

Jika dilihat dari beratnya kekurangan besi dalam tubuh maka defisiensi besi dapat dibagi menjadi 3 tingkatan:

Deplesi besi (*iron depleted state*): cadangan besi menurun tetapi penyediaan besi untuk eritropoesis belum terganggu

Eritropoesis defisiensi besi (*iron deficient erythropoiesis*): cadangan besi kosong, penyediaan besi untuk eritropoesis terganggu, tetapi belum timbul anemia secara laboratorik.

Anemia defisiensi besi: cadangan besi kosong disertai anemia defisiensi besi.

Tabel 2. Prevalensi Anemia Defisiensi Besi di Dunia

	Afrika	Amerika Latin	Indonesia
Laki dewasa	6%	3%	16 - 50%
Wanita tak hamil	20%	17 - 21%	25 - 48%
Wanita hamil	60%	39 - 46%	46 - 92%

PREVALENSI

Anemia defisiensi besi (ADB) merupakan jenis anemia yang paling sering dijumpai baik di klinik maupun di masyarakat. Jenis anemia ini sangat sering dijumpai di negara berkembang. Dari berbagai data yang dikumpulkan sampai saat ini, didapatkan gambaran prevalensi anemia defisiensi besi seperti tertera pada tabel 2.

Belum ada data yang pasti mengenai prevalensi ADB di Indonesia. Martoatmojo dkk memperkirakan ADB pada laki-laki 16-50% dan 25-84% pada perempuan tidak hamil. Pada pensiunan pegawai negeri di Bali didapatkan prevalensi anemia 36% dengan 61% disebabkan oleh karena defisiensi besi. Sedangkan pada penduduk suatu desa di Bali didapatkan angka prevalensi ADB sebesar 27%.

Perempuan hamil merupakan segmen penduduk yang paling rentan pada ADB. Di India, Amerika Latin dan Filipina prevalensi ADB pada perempuan hamil berkisar antara 35% sampai 99%. Sedangkan di Bali, pada suatu pengunjung puskesmas didapatkan prevalensi anemia sebesar 50% dengan 75% anemia disebabkan oleh defisiensi besi. Survei di 42 desa di Bali yang melibatkan 1684 perempuan hamil mendapatkan prevalensi ADB sebesar 46%, sebagian besar memiliki derajat anemia ringan. Faktor risiko yang dijumpai adalah tingkat pendidikan dan kepatuhan meminum pil besi.

Di Amerika Serikat, berdasarkan survei gizi (NHANES III) tahun 1988 sampai tahun 1994, defisiensi besi dijumpai kurang dari 1% pada laki dewasa yang berumur kurang dari 50 tahun, 2-4% pada laki dewasa yang berumur lebih dari 50 tahun, 9-11% pada perempuan masa reproduksi, dan 5-7% pada perempuan pascamenopause.

ETIOLOGI

Anemia defisiensi besi dapat disebabkan oleh karena rendahnya masukan besi, gangguan penyerapan, serta kehilangan besi akibat perdarahan menahun:

- Kehilangan besi sebagai akibat perdarahan menahun dapat berasal dari:
  - saluran cerna: akibat dari tukak peptik, pemakaian salisilat atau OAINS, kanker lambung, kanker kolon, divertikulosis, hemoroid dan infeksi cacing tambang.
  - saluran genitalia perempuan: menorrhagia atau metrorhagia.
  - saluran kemih: hematuria
  - saluran napas: hemoptoe.
- Faktor nutrisi: akibat kurangnya jumlah besi total dalam makanan, atau kualitas besi (bioavailabilitas) besi yang tidak baik (makanan banyak serat, rendah vitamin C, dan rendah daging).
- Kebutuhan besi meningkat: seperti pada prematuritas, anak dalam masa pertumbuhan dan kehamilan.
- Gangguan absorpsi besi: gastrektomi, *tropical sprue* atau kolitis kronik.

Pada orang dewasa anemia defisiensi yang dijumpai di klinik hampir identik dengan perdarahan menahun. Faktor nutrisi atau peningkatan kebutuhan besi jarang sebagai penyebab utama. Penyebab perdarahan paling sering pada laki-laki ialah perdarahan gastrointestinal, di negara tropik paling sering karena infeksi cacing tambang. Sedangkan pada perempuan dalam masa reproduksi paling sering karena meno-metrorhagia.

Terdapat perbedaan pola etiologi ADB di masyarakat atau di lapangan dengan ADB di rumah sakit atau praktek klinik. Anemia defisiensi besi di lapangan pada umumnya disertai anemia ringan atau sedang, sedangkan di klinik ADB pada umumnya disertai anemia derajat berat. Di lapangan faktor nutrisi lebih berperan dibandingkan dengan perdarahan. Bakta, pada penelitian di Desa

Jagapati, Bali, mendapatkan bahwa infeksi cacing tambang mempunyai peran hanya pada sekitar 30% kasus. Faktor nutrisi mungkin berperan pada sebagian besar kasus, terutama pada anemia derajat ringan sampai sedang. Adapun di klinik, seperti misalnya pada praktek swasta, ternyata perdarahan kronik memegang peran penting. Pada laki-laki didapatkan infeksi cacing tambang (54%) dan hemoroid (27%), sedangkan pada perempuan menorhagia (33%), hemoroid dan infeksi cacing tambang masing-masing 17%.

PATOGENESIS

Perdarahan menahun menyebabkan kehilangan besi sehingga cadangan besi makin menurun. Jika cadangan besi menurun, keadaan ini disebut *iron depleted state* atau *negative iron balance*. Keadaan ini ditandai oleh penurunan kadar feritin serum, peningkatan absorbsi besi dalam usus, serta pengecatan besi dalam sumsum tulang negatif. Apabila kekurangan besi berlanjut terus maka cadangan besi menjadi kosong sama sekali, penyediaan besi untuk eritropoesis berkurang sehingga menimbulkan gangguan pada bentuk eritrosit tetapi anemia secara klinis belum terjadi, keadaan ini disebut sebagai : *iron deficient erythropoiesis*. Pada fase ini kelainan pertama yang dijumpai ialah peningkatan kadar *free protophorphyrin* atau *zinc protophorphyrin* dalam eritrosit. Saturasi transferin menurun dan *total iron binding capacity* (TIBC) meningkat. Akhir-akhir ini parameter yang sangat spesifik ialah peningkatan reseptor transferin dalam serum. Apabila jumlah besi menurun terus maka eritropoesis semakin terganggu sehingga kadar hemoglobin mulai menurun, akibatnya timbul anemia hipokromik mikrositer, disebut sebagai *iron deficiency anemia*. Pada saat ini juga terjadi kekurangan besi pada epitel serta pada beberapa enzim yang dapat menimbulkan gejala pada kuku, epitel mulut dan faring serta berbagai gejala lainnya.

PERUBAHAN FUNGSIONAL NON-ANEMIA PADA DEFISIENSI BESI

Di samping pada hemoglobin, besi juga menjadi komponen penting dari mioglobin dan berbagai enzim yang dibutuhkan dalam penyediaan energi dan transpor elektron. Oleh karena itu, defisiensi besi di samping menimbulkan anemia juga akan menimbulkan berbagai dampak negatif, seperti misalnya pada:

1. sistem neuromuskular yang mengakibatkan gangguan kapasitas kerja
2. gangguan terhadap proses mental dan kecerdasan
3. gangguan imunitas dan ketahanan terhadap infeksi
4. gangguan terhadap ibu hamil dan janin yang dikandungnya.

Gangguan ini dapat timbul pada anemia ringan, bahkan sebelum manifestasi anemia muncul. Defisiensi besi menimbulkan penurunan fungsi mioglobin, enzim sitokrom dan gliserofosfat oksidase, sehingga menyebabkan gangguan glikolisis yang berakibat penumpukan asam laktat sehingga mempercepat kelelahan otot. Defisiensi besi terbukti menurunkan kesegaran jasmani, dan produktivitas kerja. Dampak negatif ini dapat dihilangkan jika diberikan preparat besi.

Defisiensi besi menimbulkan gangguan perkembangan kognitif dan non-kognitif pada anak dan bayi sehingga dapat menurunkan kapasitas belajar. Hal ini diperkirakan karena gangguan pada enzim aldehid oksidase yang menyebabkan penumpukan serotonin, serta enzim monoaminooksidase yang menyebabkan penumpukan katekolamin dalam otak.

Pengaruh defisiensi besi terhadap infeksi masih kontroversial. Ada yang berpendapat bahwa defisiensi besi menyebabkan berkurangnya penyediaan besi pada bakteri sehingga menghambat pertumbuhan bakteri yang berakibat pada ketahanan terhadap infeksi. Di pihak lain besi dibutuhkan oleh enzim untuk sintesis DNA dan enzim mieloperoksidase netrofil sehingga menurunkan imunitas selular.

Defisiensi besi dihubungkan dengan risiko prematuritas serta morbiditas dan mortalitas fetomaternal. Ibu hamil yang menderita anemia mempunyai risiko kematian maternal lebih tinggi, lebih mudah terkena infeksi dan sering mengalami gangguan partus.

GEJALA ANEMIA DEFISIENSI BESI

Gejala anemia defisiensi besi dapat digolongkan menjadi 3 golongan besar, yaitu, gejala umum anemia, gejala khas akibat defisiensi besi, gejala penyakit dasar.

Gejala Umum Anemia

Gejala umum anemia yang disebut juga sebagai sindrom anemia (*anemic syndrome*) dijumpai pada anemia defisiensi besi apabila kadar hemoglobin turun di bawah 7-8 g/dl. Gejala ini berupa badan lemah, lesu, cepat lelah, mata berkunang-kunang, serta telinga mendenging. Pada anemia defisiensi besi karena penurunan kadar hemoglobin yang terjadi secara perlahan-lahan sering kali sindroma anemia tidak terlalu menyolok dibandingkan dengan anemia lain yang penurunan kadar hemoglobinnya terjadi lebih cepat. Hal ini disebabkan oleh mekanisme kompensasi tubuh yang dapat berjalan dengan baik. Anemia bersifat simtomatik jika hemoglobin telah turun di bawah 7 g/dl. Pada pemeriksaan fisik dijumpai pasien yang pucat, terutama pada konyungtiva dan jaringan di bawah kuku.

Gejala Khas Defisiensi Besi

Gejala yang khas dijumpai pada defisiensi besi, tetapi tidak dijumpai pada anemia jenis lain adalah:

- *koilonychia*: kuku sendok (*spoon nail*), kuku menjadi rapuh, bergaris-garis vertikal dan menjadi cekung sehingga mirip seperti sendok (Gambar 3).
- atrofi papil lidah: permukaan lidah menjadi licin dan mengkilap karena papil lidah menghilang.
- stomatitis angularis (*cheilosis)*: adanya peradangan pada sudut mulut sehingga tampak sebagai bercak berwarna pucat keputihan
- disfagia: nyeri menelan karena kerusakan epitel hipofaring
- atrofi mukosa gaster sehingga menimbulkan akhloridia
- pica: keinginan untuk memakan bahan yang tidak lazim, seperti: tanah liat, es, lem, dan lain-lain.

Sindrom Plummer Vinson atau disebut juga sindrom Paterson Kelly adalah kumpulan gejala yang terdiri dari anemia hipokromik mikrositer, atrofi papil lidah, dan disfagia.

Gambar 3. Kuku sendok (*koilonychia*) pada jari tangan seorang pasien anemia defisiensi besi.

Gejala Penyakit Dasar

Pada anemia defisiensi besi dapat dijumpai gejala-gejala penyakit yang menjadi penyebab anemia defisiensi besi tersebut. Sebagai contoh, pada anemia akibat penyakit cacing tambang dijumpai dispepsia, parotis membengkak, dan kulit telapak tangan berwarna kuning seperti jerami. Pada anemia karena perdarahan kronik akibat kanker kolon dijumpai gejala gangguan kebiasaan buang besar atau gejala lain tergantung dari lokasi kanker tersebut.

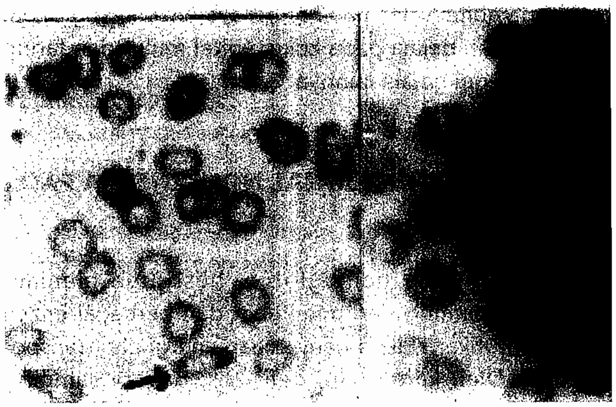
PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Kelainan laboratorium pada kasus anemia defisiensi besi yang dapat dijumpai adalah:

Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit Menurun: didapatkan anemia hipokromik mikrositer dengan penurunan kadar hemoglobin mulai dari ringan sampai berat. *mean corpuscular volume* (MCV) dan mean corpuscular hemoglobin (MCH) menurun. MCV < 70 fl hanya didapatkan pada anemia defisiensi besi dan thalassemia major. Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) menurun pada defisiensi yang lebih berat dan berlangsung lama. Anisositosis merupakan tanda awal defisiensi besi. Peningkatan anisositosis ditandai oleh peningkatan RDW (*red cell distribution width*). Dulu dianggap pemeriksaan RDW dapat dipakai untuk membedakan ADB dengan anemia akibat penyakit kronik, tetapi sekarang RDW pada kedua jenis anemia ini hasilnya sering tumpang tindih.

Mengenai titik pemilah MCV, ada yang memakai angka < 80 fl, tetapi pada penelitian kasus ADB di Bagian Penyakit Dalam FK UNUD Denpasar, dijumpai bahwa titik pemilah < 78 fl memberi sensitivitas dan spesifisitas paling baik. Dijumpai juga bahwa penggabungan MCV, MCH, MCHC danb RDW makin meningkatkan spesifisitas indeks eritrosit. Indeks eritrosit sudah dapat mengalami perubahan sebelum kadar hemoglobin menurun.

Hapusan darah tepi **(Gambar 4)** menunjukkan anemia hipokromik mikrositer, anisositosis, dan poikilositosis. Makin berat derajat anemia makin berat derajat hipokromia. Derajat hipokromia dan mikrositosis berbanding lurus dengan derajat anemia, berbeda dengan thalassemia. Jika terjadi hipokromia dan mikrositosis esktrim, maka sel tampak sebagai sebuah cincin sehingga disebut sel cincin



Gambar 4. Hapusan darah tepi pasien anemia defisiensi besi, menunjukkan anemia hipokromik mikrositer, anisositosis, poikilositosis (A). Tampak beberapa sel pensil (panah), bandingkan dengan hapusan darah tepi normal di sebelahnya (B).

(*ring cell*), atau memanjang seperti elips, disebut sebagai sel pensil (*pencil cell* atau *cigar cell*). Kadang-kadang dijumpai sel target.

Leukosit dan trombosit pada umumnya normal. Tetapi granulositopenia ringan dapat dijumpai pada ADB yang berlangsung lama. Pada ADB karena cacing tambang dijumpai eosinofilia. Trombositosis dapat dijumpai pada ADB dengan episode perdarahan akut.

Konsentrasi Besi Serum Menurun pada Anemia defisiensi besi, dan TIBC (*total iron binding capacity*) Meningkat. TIBC menunjukkan tingkat kejenuhan apotransferin terhadap besi, sedangkan saturasi transferin dihitung dari besi serum dibagi TIBC dikalikan 100%. Untuk kriteria diagnosis ADB, kadar besi serum menurun < 50 μg/dl, *total iron binding capacity* (TIBC) meningkat > 350 μg/dl, dan saturasi transferin < 15%. Ada juga yang memakai saturasi transferin < 16%, atau < 18%. Harus diingat bahwa besi serum menunjukkan variasi diurnal yang sangat besar, dengan kadar puncak pada jam 8 sampai 10 pagi.

Feritin Serum Merupakan Indikator Cadangan Besi yang sangat Baik, Kecuali pada Keadaan Inflamasi dan Keganasan Tertentu. Titik pemilah (*cut off point*) untuk feritin serum pada ADB dipakai angka < 12 μg/l, tetapi ada juga yang memakai < 15 μg/l. Untuk daerah tropik di mana angka infeksi dan inflamasi masih tinggi, titik pemilah yang diajukan di negeri Barat tampaknya perlu dikoreksi. Suatu penelitian pada pasien anemia di rumah sakit di Bali, penetapan batas feritin serum < 12 μg/l dan < 20 μg/l memberikan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 68% dan 98% serta 68% dan 96%. Sensitivitas tertinggi (84%) justru dicapai pada penetapan batas nilai feritin serum < 40 mg/l, tanpa mengurangi spesifitas terlalu banyak (92%). Hercberg untuk daerah tropik menganjurkan memakai batas nilai feritin serum < 20 mg/l sebagai kriteria diagnosis ADB. Jika terdapat infeksi atau inflamasi yang jelas seperti arthritis rematoid, maka feritin serum sampai dengan 50-60 μg/l masih dapat menunjukkan adanya defisiensi besi. Feritin serum merupakan pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis IDA yang paling kuat oleh karena itu banyak dipakai baik di klinik maupun di lapangan karena cukup reliabel dan praktis, meskipun tidak terlalu sensitif. Nilai feritin serum normal tidak selalu dapat menyingkirkan adanya defisiensi besi, tetapi feritin serum di atas 100 mg/dl dapat memastikan tidak adanya defisiensi besi.

Protoporfirin merupakan bahan antara pada pembentukan heme. Apabila sintesis heme terganggu, misalnya karena defisiensi besi, maka protoporfirin akan menumpuk dalam eritrosit. Nilai normal kurang dari 30 mg/dl. Untuk defisiensi besi protoporfirin bebas adalah lebih dari 100 mg/dl. Keadaan yang sama juga didapatkan pada anemia akibat penyakit kronik dan keracunan timah hitam.

Kadar reseptor transferin dalam serum meningkat pada defisiensi besi. Kadar normal dengan pemeriksaan imunologi adalah 4-9μg/L. Pengukuran reseptor transferin terutama dipakai untuk membedakan ADB dengan anemia akibat penyakit kronik. Akan lebih baik lagi apabila dipakai rasio reseptor transferin dengan log feritin serum. Rasio >1,5 menunjukkan ADB dan rasio <1,5 sangat mungkin karena anemia akibat penyakit kronik.

Sumsum tulang menunjukkan hiperplasia normoblastik ringan sampai sedang dengan normoblas kecil-kecil. Sitoplasma sangat sedikit dan tepi tak teratur. Normoblas ini disebut sebagai *micronormoblast*.

Pengecatan besi sumsum tulang dengan biru prusia (*Perl's stain*) menunjukkan cadangan besi yang negatif (butir hemosiderin negatif). Dalam keadaan normal 40-60% normoblas mengandung granula feritin dalam sitoplasmanya, disebut sebagai sideroblas. Pada defisiensi besi maka sideroblas negatif. Di klinik, pengecatan besi pada sumsum tulang dianggap sebagai baku emas (*gold standard*) diagnosis defisiensi besi, namun akhir-akhir ini perannya banyak diambil alih oleh pemeriksaan feritin serum yang lebih praktis.

Studi ferokinetik. Studi tentang pergerakan besi pada siklus besi dengan menggunakan zat radioaktif. Ada dua jenis studi ferokinetik yaitu *plasma iron transport rate* (PIT) yang mengukur kecepatan besi meninggalkan plasma, dan *erythrocyte iron turn over rate* (EIT) yang mengukur pergerakan besi dari sumsum tulang ke sel darah merah yang beredar. Secara praktis kedua pemeriksaan ini tidak banyak digunakan, hanya dipakai untuk tujuan penelitian.

Perlu dilakukan pemeriksaan untuk mencari penyebab anemia defisiensi besi. Antara lain pemeriksaan feses untuk cacing tambang, (sebaiknya dilakukan pemeriksaan semikuantitatif, seperti misalnya teknik Kato-Katz), pemeriksaan darah samar dalam feses, endoskopi, *barium intake* atau *barium inloop*, dan lain-lain; tergantung dari dugaan penyebab defisiensi besi tersebut.

DIAGNOSIS

Untuk menegakkan diagnosis anemia defisiensi besi harus dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti disertai pemeriksaan laboratorium yang tepat. Terdapat tiga tahap diagnosis ADB. Tahap pertama adalah menentukan adanya anemia dengan mengukur kadar hemoglobin atau hematokrit. *Cut off point* anemia tergantung kriteria yang dipilih, apakah kriteria WHO atau kriteria klinik. Tahap kedua adalah memastikan adanya defisiensi besi, sedangkan tahap ketiga adalah menentukan penyebab defisiensi besi yang terjadi.

Secara laboratoris untuk menegakkan diagnosis anemia defisiensi besi (tahap satu dan tahap dua) dapat dipakai kriteria diagnosis anemia defisiensi besi (modifikasi dari kriteria Kerlin et al) sebagai berikut:

Anemia hipokromik mikrositer pada hapusan darah tepi, atau MCV <80 fl dan MCHC <31% dengan salah satu dari a, b, c, atau d.

- Dua dari tiga parameter di bawah ini:
  - Besi serum <50 mg/dl
  - TIBC >350 mg/dl
  - Saturasi transferin: <15%, atau
- Feritin serum <20 mg/l, atau
- Pengecatan sumsum tulang dengan biru prusia (*Perl's stain*) menunjukkan cadangan besi (butir-butir hemosiderin) negatif, atau
- Dengan pemberian sulfas ferosus 3 x 200 mg/hari (atau preparat besi lain yang setara) selama 4 minggu disertai kenaikan kadar hemoglobin lebih dari 2 g/dl.

Pada tahap ketiga ditentukan penyakit dasar yang menjadi penyebab defisiensi besi. Tahap ini sering merupakan proses yang rumit dan memerlukan berbagai jenis pemeriksaan tetapi merupakan tahap yang sangat penting untuk mencegah kekambuhan defisiensi besi serta kemungkinan untuk dapat menemukan sumber perdarahan yang membahayakan. Meskipun dengan pemeriksaan yang baik, sekitar 20% kasus ADB tidak diketahui penyebabnya.

Untuk pasien dewasa fokus utama adalah mencari sumber perdarahan. Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti. Pada perempuan masa reproduksi anamnesis tentang menstruasi sangat penting, kalau perlu dilakukan pemeriksaan ginekologi. Untuk laki-laki dewasa di Indonesia dilakukan pemeriksaan feses untuk mencari telur cacing tambang. Tidak cukup hanya dilakukan pemeriksaan hapusan langsung (*direct smear* dengan eosin), tetapi sebaiknya dilakukan pemeriksaan semi kuantitatif, seperti misalnya teknik Kato-Katz, untuk menentukan beratnya infeksi. Jika ditemukan infeksi ringan tidaklah serta merta dapat dianggap sebagai penyebab utama ADB, harus dicari penyebab lainnya. Titik kritis cacing tambang sebagai penyebab utama jika ditemukan telur per gram feses (TPG) atau *egg per gram faeces* (EPG) >2000 pada perempuan dan >4000 pada laki-laki. Dalam suatu penelitian lapangan ditemukan hubungan yang nyata antara derajat infeksi cacing tambang dengan cadangan besi pada laki-laki, tetapi hubungan ini lebih lemah pada perempuan.

Anemia akibat cacing tambang (*hookworm anemia*) adalah anemia defisiensi besi yang disebabkan oleh karena infeksi cacing tambang berat (TPG > 2000). Anemia akibat cacing tambang sering disertai pembengkakan parotis dan warna kuning pada telapak tangan. Pada pemeriksaan laboratorium, di samping tanda-tanda defisiensi besi dijumpai pula adanya eosinofilia. Pada suatu penelitian di Bali, anemia akibat cacing tambang dijumpai pada 3,3% pasien infeksi cacing tambang atau 12,2% dari 123 kasus anemia defisiensi besi yang dijumpai.

Jika tidak ditemukan perdarahan yang nyata, dapat dilakukan tes darah samar (*occult blood test*) pada feses, dan jika terdapat indikasi dilakukan endoskopi saluran cerna atas atau bawah.

DIAGNOSIS BANDING

Anemia defisiensi besi perlu dibedakan dengan anemia hipokromik lainnya seperti: anemia akibat penyakit kronik, thalassemia, anemia sideroblastik. Cara membedakan keempat jenis anemia tersebut dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Diagnosis Diferensial Anemia Defisiensi Besi

	Anemia Defisiensi Besi	**Anemia Akibat Penyakit Kronik**	***Trait* Thalassemia**	**Anemia Sideroblastik**
Derajat anemia	Ringan sampai berat	Ringan	Ringan	Ringan sampai berat
MCV	Menurun	Menurun/N	Menurun	Menurun/Normal
MCH	Menurun	Menurun/N	Menurun	Menurun/Normal
Besi serum	Menurun< 30	Menurun < 50	Normal/ ↑	Normal/ ↑
T I B C	Meningkat >360	Menurun <300	Normal / ↓	Normal/ ↓
Saturasi transferin	Menurun < 15%	Menurun/N 10-20%	Meningkat > 20%	Meningkat >20%
Besi sumsum tulang	Negatif	Positif	Positif kuat	Positif dgn *ring sideroblast*
Protoporfirin eritrosit	Meningkat	Meningkat	Normal	Normal
Feritin serum	Menurun <20 µg/l	Normal 20-200 µg/l	Meningkat >50 µg/l	Meningkat >50 µg/l
Elektroforesis Hb.	Normal	Normal	Hb. A2 meningkat	Normal

TERAPI

Setelah diagnosis ditegakkan maka dibuat rencana pemberian terapi. Terapi terhadap anemia defisiensi besi adalah:

e. Terapi kausal: terapi terhadap penyebab perdarahan. Misalnya pengobatan cacing tambang, pengobatan hemoroid, pengobatan menorhagia. Terapi kausal harus dilakukan, kalau tidak maka anemia akan kambuh kembali
f. Pemberian preparat besi untuk mengganti kekurangan besi dalam tubuh (*iron replacemen therapy*):

Terapi Besi Oral. Terapi besi oral merupakan terapi pilihan pertama oleh karena efektif, murah dan aman. Preparat yang tersedia adalah *ferrous sulphat* (sulfas ferosus) yang merupakan preparat pilihan pertama karena paling murah tetapi efektif. Dosis anjuran adalah 3 x 200 mg. Setiap 200 mg sulfas ferosus mengandung 66 mg besi elemental. Pemberian sulfas ferosus 3 x 200 mg memberikan absorpsi besi 50 mg per hari yang dapat meningkatkan eritropoesis dua sampai tiga kali normal.

Preparat lain yang tersedia adalah: *ferrous gluconate, ferrous fumarat, ferrous lactate* dan *ferrous succinate.* Sediaan ini harganya lebih mahal, tetapi efektivitas dan efek samping hampir sama dengan sulfas ferosus. Terdapat juga bentuk sediaan *enteric coated* yang dianggap memberikan efek samping lebih rendah, tetapi dapat mengurangi absorpsi besi.

Preparat besi oral sebaiknya diberikan saat lambung kosong, tetapi efek samping lebih sering terjadi dibandingkan dengan pemberian setelah makan. Pada pasien yang mengalami intoleransi, sulfas ferosus dapat diberikan saat makan atau setelah makan.

Efek samping utama besi per oral adalah gangguan gastrointestinal yang dijumpai pada 15 sampai 20%, yang sangat mengurangi kepatuhan pasien. Keluhan ini dapat berupa mual, muntah, serta konstipasi. Untuk mengurangi efek samping besi diberikan saat makan atau dosis dikurangi menjadi 3 x 100 mg.

Pengobatan besi diberikan 3 sampai 6 bulan, ada juga yang menganjurkan sampai 12 bulan, setelah kadar hemoglobin normal untuk mengisi cadangan besi tubuh. Dosis pemeliharaan yang diberikan adalah 100 sampai 200 mg. Jika tidak diberikan dosis pemeliharaan, anemia sering kambuh kembali.

Untuk meningkatkan penyerapan besi dapat diberikan preparat vitamin C, tetapi dapat meningkatkan efek samping terapi. Dianjurkan pemberian diet yang banyak mengandung hati dan daging yang banyak mengandung besi.

Terapi besi parenteral. Terapi besi parenteral sangat efektif tetapi mempunyai risiko lebih besar dan harganya lebih mahal. Oleh karena risiko ini maka besi parenteral hanya diberikan atas indikasi tertentu. Indikasi pemberian besi parenteral adalah: (1) intoleransi terhadap pemberian besi oral; (2) kepatuhan terhadap obat yang rendah; (3) gangguan pencernaan seperti kolitis ulseratif yang dapat kambuh jika diberikan besi; (4) penyerapan besi terganggu, seperti misalnya pada gastrektomi; (5) keadaan di mana kehilangan darah yang banyak sehingga tidak cukup dikompensasi oleh pemberian besi oral, seperti misalnya pada *hereditary hemorrhagic teleangiectasia*; (6) kebutuhan besi yang besar dalam waktu pendek, seperti pada kehamilan trimester tiga atau sebelum operasi; (7) defisiensi besi fungsional relatif akibat pemberian eritropoetin pada anemia gagal ginjal kronik atau anemia akibat penyakit kronik.

Preparat yang tersedia ialah *iron dextran complex* (mengandung 50 mg besi/ml), *iron sorbitol citric acid complex* dan yang terbaru adalah *iron ferric gluconate* dan *iron sucrose* yang lebih aman. Besi parenteral dapat diberikan secara intramuskular dalam atau intravena pelan. Pemberian secara intramuskular memberikan rasa nyeri dan memberikan warna hitam pada kulit. Efek samping yang dapat timbul adalah reaksi anafilaksis, meskipun jarang (0,6%). Efek samping lain adalah flebitis, sakit kepala, *flushing*, mual, muntah, nyeri perut dan sinkop.

Terapi besi parenteral bertujuan untuk mengembalikan kadar hemoglobin dan mengisi besi sebesar 500 sampai 1000 mg. Dosis yang diberikan dapat dihitung melalui rumus di bawah ini:

Dosis ini dapat diberikan sekaligus atau diberikan dalam beberapa kali pemberian.

g. Pengobatan lain
  - diet: sebaiknya diberikan makanan bergizi dengan tinggi protein terutama yang berasal dari protein hewani
  - vitamin c: vitamin c diberikan 3 x 100 mg per hari untuk meningkatkan absorpsi besi
  - transfusi darah: ADB jarang memerlukan transfusi darah. Indikasi pemberian transfusi darah pada anemia kekurangan besi adalah:
    - Adanya penyakit jantung anemik dengan ancaman gagal jantung
    - Anemia yang sangat simptomatik, misalnya anemia dengan gejala pusing yang sangat menyolok
    - Pasien memerlukan peningkatan kadar hemoglobin yang cepat seperti pada kehamilan trimester akhir atau preoperasi.

Jenis darah yang diberikan adalah PRC (*packed red cell*) untuk mengurangi bahaya *overload*. Sebagai premedikasi dapat dipertimbangkan pemberian furosemid intravena.

Respons Terhadap Terapi

Dalam pengobatan dengan preparat besi, seorang pasien dinyatakan memberikan respons baik bila retikulosit naik pada minggu pertama, mencapai puncak pada hari ke-10 dan normal lagi setelah hari ke-14, diikuti kenaikan Hb 0,15 g/hari atau 2 g/dl setelah 3-4 minggu. Hemoglobin menjadi normal setelah 4-10 minggu.

Jika respons terhadap terapi tidak baik, maka perlu dipikirkan:

- Pasien tidak patuh sehingga obat tidak diminum.
- Dosis besi kurang
- Masih ada perdarahan cukup banyak
- Ada penyakit lain seperti misalnya penyakit kronik, peradangan menahun atau pada saat yang sama ada defisiensi asam folat
- Diagnosis defisiensi besi salah.
- Jika dijumpai keadaan di atas, lakukan evaluasi kembali dan ambil tindakan yang tepat.

PENCEGAHAN

Mengingat tingginya prevalensi anemia defisiensi besi di masyarakat maka diperlukan suatu tindakan pencegahan yang terpadu. Tindakan pencegahan tersebut dapat berupa:

- Pendidikan kesehatan:
  - kesehatan lingkungan, misalnya tentang pemakaian jamban, perbaikan lingkungan kerja, dan pemakaian alas kaki sehingga dapat mencegah penyakit cacing tambang
  - penyuluhan gizi untuk mendorong konsumsi makanan yang membantu penyerapan besi
- Pemberantasan infeksi cacing tambang sebagai sumber perdarahan kronik paling yang sering dijumpai di daerah tropik. Pengendalian infeksi cacing tambang dapat dilakukan dengan pengobatan masal dengan antihelmentik dan perbaikan sanitasi.
- Suplementasi besi yaitu pemberian besi profilaksis pada segmen penduduk yang rentan, seperti ibu hamil dan anak balita. Profilaksis di Indonesia diberikan pada perempuan hamil dan anak balita dengan memakai pil besi dan folat.
- Fortifikasi bahan makanan dengan besi, yaitu mencampurkan besi pada bahan makan. Di negara Barat dilakukan dengan mecampur tepung untuk roti atau bubuk susu dengan besi.

REFERENSI

Adamson JW. Iron Deficiency and others Hypoproliverative Anemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editors). Harrison's Principle of Internal Medicine. 15th edition. New York: McGraw Hill, 2001. p. 491-762.

Andrews NC. Iron Deficiency and Related Disorders. In: Greer GM, Paraskevas F, Glader B (editors). Wintrobe's Clinical Hematology. 11th edition. Philadelphia: Lippincot, Williams, Wilkins, 2004. p 947-1009.

Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986-1995.

Baker WF. Iron Deficiency in Pregnancy, Obstetrics, and Gynecology. Hematol/Oncol Clin N Amer 2000;14(2).

Bakta IM. Hematologi Ringkas. Denpasar : UPT Penerbit Universitas Udayana, 2001.

Bakta IM. Infeksi Cacing Tambang pada Orang Dewasa dan Perannya sebagai salah satu Penyebab Anemia Defisiensi Besi: studi imunoepidemiologik di desa Jagapati, Bali (Disertasi). Surabaya:Universitas Airlangga, 1993.

Bakta IM. Lila IN. Widjana DP & Sutisna P. Anemia dan anemia defisiensi besi di Desa Belumbang, Kecamatan Kerambitan, Kabupaten Tabanan Bali. Yogyakarta : Naskah Lengkap KOPAPDI VIII, 1990.

Bakta IM. Aspek epidemiologi anemia defisiensi besi. Acta Medica Indonesiana 1993;XXV:1054-1073.

Bakta IM. Anemia defisiensi besi pada penduduk dewasa desa Jagapati, Bali. Acta Medica Indonesiana 1993;XXV:1231-1244.

Bakta IM. Anemia kekurangan besi pada usia lanjut. Majalah Kedokteran Indonesia 1989; 39: 504-506.

Bakta IM. Anemia Defisiensi Besi pada Praktek Swasta seorang Spesialis Penyakit Dalam di Denpasar. Majalah Kedokteran Udayana 1996;27:112-118.

Bakta IM, Budhianto FX. Hookworm anemia in the adult population of Jagapati Village, Bali, Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1994;25: 459-463.

Bakta IM. The role of hookworm infection as an etiologic factor of iron deficiency anemia in Bali (Indonesia): an intervention study. Proceedings of VIIIth Congress of Asian Pacific Division International Society of Hematology. Brisbane 15-18 October 1995.

Bakta IM, Wijana DP, Sutisna IP. Hookworm infection and iron stores: a survey in a rural community in Bali, Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993;25: 501.

Bakta IM. The relationship between hookworm infection and iron stores: a study in adult population of Jagapati Village, Bali, Indonesia. International Journal of Hematology 1996; 64(Suppl 1): S33

Brittenham GM. Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Overload. In: Hoffman R; Benz EJ, Shttil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlove P (editors). Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone, 2000. p 367-382.

Conrad ME. Iron Deficiency Anemia. eMedicine Journal, Vol 3, No 2, February 19,2002.

DeMaeyer EM. Preventing and Controlling Deficiency Anemia Through Primary Health Care. Geneva: WHO; 1989.

Fairbanks VF, Beutler E . Iron Deficiency. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ (editors). Williams Hematology. 6th edition. New York: McGraw Hill,. 2001. p 447 – 470.

Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. PNAS 2001;98:6160-8162.

Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of Clinical Haematology: Iron Deficiency Anaemia. BMJ. 1997;314:360.

Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2000; 46(Suppl IV):iv1-iv5.

Hercberg S. Iron and Folat Deficiency Anaemias. International Child Health 1991; II:44-60.

Hoffbrand AV, Petit JE, Moss PAH. Essential Haematology. 4th edition. Oxford: Blackwell Science, 2001.

Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate Haematology. 4th edition. Oxford:Butterworth Heineman, 1999.

Hillman RS, Ault KA. Hematology in Clinical Practice: A Guide to

Diagnosis and Management. 3rd edition. New York: McGraw Hill, 2002.

Kandarini Y. Pemeriksaan indeks eritrosit sebagai uji saring diagnosis anemia defisiensi besi (karya tulis akhir). Denpasar: Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Udayana/RS Sanglah, 2003

Kerlin P, Reiner R, Davies M, Sage RE, Grant AK. Iron Deficiency Anemia - A Prospective Study. Aust NZ Med J 1979;9:402-407.

Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. Clin Chemistry 1998;44:45-51.

Martoatmojo S, Abunain D, Muhilal, Enoch M, Sastroamidjojo S. Masalah anemia gizi pada perempuan hamil dan hubungannya dengan pola konsumsi makanan. Penelitian Gizi dan Makanan 1973;3:22-41

Schmaier AH, Ptruzzelli KM. Hematology for Medical Student. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Shah A. Iron Deficiency Anemia Part-I. Indian J Med Sci 2004;58:79-81.

Shah A. Iron Deficiency Anemia Part-II. Indian J Med Sci 2004;58:134-137.

Shah A. Iron Deficiency Anemia Part-III. Indian J Med Sci 2004;58:214-216.

Suega K, Dharmayuda TG, Sutarga M, Bakta IM. Iron deficiency in pregnant women in Bali, Indonesia: a profile of risk factors and epidemiology. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002;33:604-607.

Somayana G. Pemeriksaan feritin serum sebagai sarana diagnosis anemia defisiensi besi (karya tulis akhir). Denpasar: Denpasar: Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Udayana/RS Sanglah, 2005.

WHO Technical Report Series No. 405. Nutritional Anemia. Geneva: WHO; 1968.

338

ANEMIA MEGALOBLASTIK

Shufrie Effendy

PENDAHULUAN

Anemia megaloblastik (makrositosis) merupakan kelainan sel darah merah dimana dijumpai anemia dengan volume sel darah merah (SDM) lebih besar dari normal dan ditandai oleh banyak sel imatur besar dan SDM disfungsional (megaloblas) di sumsum tulang akibat adanya hambatan sintesis *Deoxyribose nucleic acid* (DNA) dan/atau sintesis *Ribonucleic Acid* (RNA) dalam produksi sel darah merah. Ketika sintesis DNA dan/atau sintesis RNA terganggu, siklus sel terhambat berlanjut dari tahap pertumbuhan (G2) ke tahap mitosis (M). Hal ini menyebabkan proliferasi dan diferensiasi terbatas pada sel-sel progenitor sehingga diferensiasi sel terhambat yang akan menyebabkan morfologi sel menjadi makrositosis. Anemia makrositik dapat dibagi menjadi anemia makrositik megaloblastik dan non-megaloblastik. Pada anemia megaloblastik sering tampil dengan hipersegmentasi sel netrofil (6-10 lobus).

Klasifikasi anemia makrositer:

Megaloblastik

a. Hipovitaminosis
  - Defisiensi vitamin B9 (asam folat) yang akan menyebabkan gangguan biosintesis basa purin dan pirimidin serta gangguan proses metilasi DNA, RNA, dan Protein.
  - Defisiensi vitamin B12 (B12) yang akan menyebabkan gangguan proses metilasi DNA, RNA, dan Protein.

b. Non Hipovitaminosis

   Akibat gangguan sintesis DNA, RNA, atau Protein karena gangguan proses metilasi yang memengaruhi proliferasi dan diferensiasi pada prekursor (pendahulu) SDM.

Non Megaloblastik

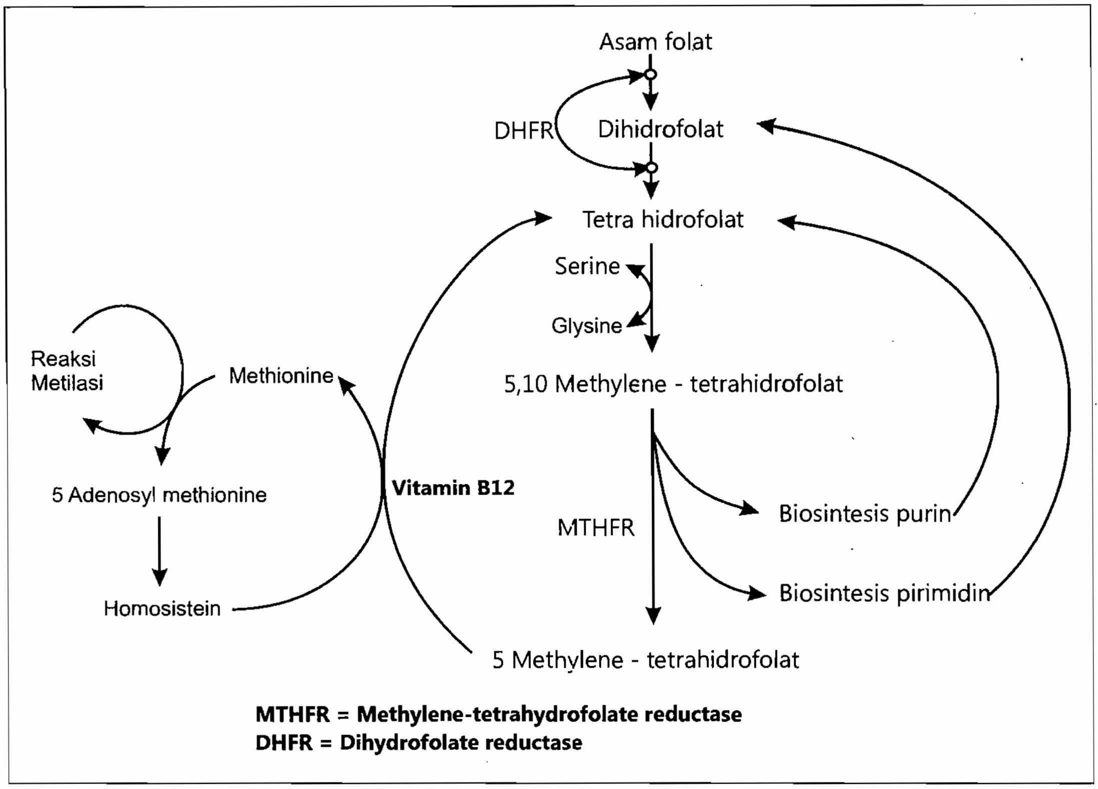
Tidak terjadi gangguan sintesis DNA dan/atau RNA yang memengaruhi proliferasi dan diferensiasi pendahulu (prekursor) SDM.

- Termasuk dalam kategori ini adalah gangguan yang berkaitan dengan meningkatnya luas permukaan membran sel akibat alkoholime atau *drug induced*, peningkatan eritropoiesis akibat sekunder dari retikulositosis (retikulosit lebih besar dari SDM tua) berkaitan dengan peningkatan kadar eritropoeitin seperti pada hemolisis atau perdarahan, hipoksia (penyakit paru obstruktif kronik, hipertensi pulmonal, dataran tinggi, dan lain-lain).
- Tumor yang mensekresi eritropoeitin; tumor berasal dari sistem vaskular (hemangioma, hemangioblastoma, *hipervascularisasi carcinoma hepato-celular*), karsinoma sel ginjal, karsinoma adrenal.

PATOGENESIS

Penghambatan sintesis DNA dan/atau RNA pada SDM yang paling sering disebabkan oleh hipovitaminosis, khususnya defisiensi sianokobalamin (B12) dan/atau asam folat. Mekanismenya adalah akibat gangguan proses siklus B12 yang bergantung asam folat. Defisiensi asam folat akan diikuti oleh terhambatnya sintesis basa nukleotida (khususnya timin), menyebabkan terhambatnya sintesis DNA. Kekurangan vitamin B12 saja dapat tidak menyebabkan sindrom makrositer tersebut jika kadar asam folat cukup. Suplementasi asam folat tanpa adanya B12 mencegah anemia jenis ini (meskipun keadaan patologis spesifik lain dari defisiensi B12 terus berlanjut).

Asam folat dengan enzim katalisis d*ihydrofolate reductase* (DHFR) diperlukan untuk biosintesis basa nukleotida purin dan pirimidin untuk digabungkan ke dalam DNA dan RNA, melalui pembentukan tetrahidrofolat (FH4) yang dimulai ketika asam folat (F) direduksi menjadi dihidrofolate (FH2), yang kemudian direduksi menjadi


Asam folat
DHFR
Dihidrofolat
Tetra hidrofolat
Serine
Glysine
5,10 Methylene - tetrahidrofolat
Reaksi Metilasi
Methionine
5 Adenosyl methionine
Homosistein
Vitamin B12
MTHFR
Biosintesis purin
Biosintesis pirimidin
5 Methylene - tetrahidrofolat
MTHFR = Methylene-tetrahydrofolate reductase
DHFR = Dihydrofolate reductase

Gambar 1.

FH4. Vitamin B12 berfungsi sebagai koenzim dalam reaksi re-metilasi homosistein untuk membentuk metionin yang diperlukan untuk reaksi metilasi substrat termasuk DNA, RNA, fosfolipid, dan protein. Untuk reaksi metilasi tersebut diperlukan *methylene tetrahydrofolate reductase* (MTHFR) sebagai enzim katalisis pembentukan *5-methylene tetrahydrofolate* (MTHF) dari 5,10-MTHF. Hambatan proses metilasi merupakan awal dari kumpulan gejala klinis yang dipengaruhi oleh adanya gangguan metabolisme asam folat dan B12. Hambatan proses metilasi akan menyebabkan ketidakstabilan kromosom sehingga mudah terjadi mutasi, gangguan sintesis DNA (replikasi DNA), dan gangguan translasi (produksi asam amino/protein).

Anemia megaloblastik karena gangguan sintesis DNA (gangguan replikasi DNA), gangguan translasi sering, disebabkan karena gangguan proses metilasi, dan dapat juga oleh karena obat-obat kemoterapi atau antimikroba. Proliferasi yang tinggi dengan/tanpa gangguan diferensiasi SDM yang terjadi akibat dari hipometilasi seluruh genom disertai hipermetilasi lokal dan peningkatan ekspresi DNA *methyltransferase*. Anemia jenis ini digolongkan sebagai anemia megaloblastik non hipovitaminosis. Sedangkan anemia makrositer yang non megaloblastik disebabkan oleh peningkatan kadar eritropoeitin.

Keadaan patologis megaloblastosis pada sediaan apus sumsum tulang ditandai oleh banyaknya sel besar imatur (eritroblas) dan disfungsional SDM (*lobulated nuclear, internuclear band*), dapat juga disertai oleh hipersegmentasi neutrofil (≥6 lobus inti segmen). Pada sediaan apus darah tepi selain SDM yang besar juga dapat ditemukan inti neutrofil hipersegmentasi dan SDM imatur.

EPIDEMIOLOGI

Anemia makrositosis dapat terjadi pada usia berapapun, tetapi lebih menonjol pada kelompok usia yang lebih tua karena penyebab makrositosis lebih lazim pada orang tua.

DEFISIENSI ASAM FOLAT

Penelitian berbasis populasi telah dilakukan di Norwegia, yang merupakan salah satu negara dengan prevalensi bibir sumbing tertinggi di Eropa dan tidak memungkinkan dalam makanannya dapat diperkaya dengan asam folat. Para peneliti menghubungi semua keluarga bayi baru lahir dengan bibir sumbing saja/ *cleft lip only* (CLO) atau bibir sumbing dengan celah langit-langit/ *cleft lip and palate* (CLP) atau celah langit-langit saja/ *cleft palate only* (CPO) yang lahir antara 1996 dan 2001 di Norwegia. Penelitian ini melibatkan 377 bayi dengan CLP dan 196 dengan CLO, serta 763 bayi kontrol yang dipilih secara acak dari seluruh kelahiran hidup di Norwegia.

31 Januari 2007 -mendapatkan bahwa suplementasi asam folat selama kehamilan dini terbukti efektif dalam mengurangi risiko bibir sumbing pada bayi sekitar sepertiga, menurut hasil penelitian kasus-kontrol berbasis populasi nasional yang dilaporkan oleh Wilcox AJ, dkk (2007). Wanita hamil atau akan hamil dianjurkan mengonsumsi asam folat untuk mencegah keguguran dan kelainan tabung neural yaitu cacat lahir dimana pembentukan tulang belakang janin tidak menutup kembali (spina bifida).

DEFISIENSI ASAM FOLAT DAN B12

Gejala dan Tanda

Gejala yang timbul dapat disebabkan oleh anemianya maupun oleh kondisi penyebab anemia tersebut. Gejala yang timbul antara lain:

a. Gejala umum anemia:
   Gejala peningkatan tonus adrenergik atau dopaminergik akibat penurunan kapasitas angkut oksigen:
   - Lesu, lemah/lemas, cepat capek.
   - Pucat, terutama pada konjungtiva (*end artery*).
   - Takikardi, murmur ejeksi sistolik, gallop keempat (presistolik),
   - *Excertional dispneu,* Takipneu,
   - Konsentrasi menurun, pingsan
   - Telinga berdenging
   - Skotoma (edema papil)

b. Gejala khusus berkaitan dengan penyebab:
   - Akibat perdarahan
     - *Menorhagia, Polymenorhagia*
     - Melena, hematoskezia
     - Epistaksis
     - Gusi berdarah
   - Akibat defisiensi asam folat, B12
     - Hipertrofi ginggiva, papilla

c. Akibat defisiensi B12
     - Neuropati perifer (fenomena sarung tangan/ kaos kaki)
     - Gangguan kognitif
     - Gangguan memori
     - Gangguan tidur
     - Depresi
     - Mania
     - Psikosis

d. Akibat Hemolisis intravaskular
   - Hemoglobinuria, Hemosiderinuria

e. Akibat Hemolisis ekstravaskular
   - Urobilinogen uria, Urobiliuria

f. Akibat Hemolisis ekstra dan/atau intravaskular
   - Splenomegali dengan/tanpa hepatomegali

Diare atau gejala gastrointestinal kronis lainnya sebagai gejala penyebab malabsorpsi, riwayat penyalahgunaan alkohol mungkin merupakan petunjuk penting mengenai penyebab meningkatnya MCV.

Pemeriksaan menyeluruh regimen obat pasien juga penting dalam pemeriksaan makrositosis.

Berbagai obat dapat memiliki efek pada MCV tetapi terkadang tanpa anemia. Obat-obat yang diketahui dapat menginduksi makrositosis adalah:

- Metotreksat (antagonis asam folinat)
- 6-merkaptopurin (antagonis basa-purin)
- Sitosin arabinosa (antagonis basa-pirimidin)
- Siklofosfamid (perantara alkilasi)
- Trimetopim (inhibitor dihidrofolat reduktase)
- Dilantin
- Arsenikum (ATO)
- Pil kontrasepsi

Etiologi: Metabolisme vitamin B12 dan/atau asam folat yang tidak efektif.

- Kurangnya pasokan vitamin B12 dan/atau asam folat dari makanan,
- Gangguan transport vitamin B12 dan/atau asam folat, atau gangguan pengikatan vit.B12 dan/atau asam folat oleh reseptornya (defisiensi enzim).
  - Aklorhidria diinduksi malabsorpsi
  - Defisiensi Faktor intrinsik (anemia pernisiosa atau gastrektomi)
  - Reseksi dan *bypass ileum*
  - Penyakit celiac
  - Persaingan biologis absorpsi vitamin B12 pada infeksi parasit *Diphyllobothrium latum* (cacing pita ikan) pada divertikulosis, fistula, anastomosis usus.
  - Malabsorpsi selektif vitamin B12 (anemia megaloblastic-1 juvenile kongenital, dan *drug induced*)
  - Pankreatitis kronis
  - Anestesi dengan *nitrous oxide* (biasanya membutuhkan contoh yang berulang).

Defisiensi asam folat:

- Kekurangan asupan
- Alkoholisme
- Peningkatan kebutuhan: kehamilan, bayi, proliferasi sel yang cepat, dan sirosis
- Malabsorpsi (kongenital dan *drug induced)*
- Reseksi usus dan jejunum
- Tidak langsung akibat kekurangan tiamin (vitamin B1) dan faktor (misalnya, enzim) yang bertanggung jawab untuk metabolisme folat.

Racun dan Obat:

- Antagonis asam folat (metotreksat)
- Sintesis purin antagonis (6-merkaptopurin)
- Antagonis pirimidin (sitosin arabinosid)

- Fenitoin
- Nitrous Oksida (Anestesi)

DIAGNOSIS

Diagnosis anemia makrositer ditegakkan dari adanya anemia dengan MCV > 100 fL. Untuk mendefinisikan anemia, WHO menggunakan kadar hemoglobin sebagai patokan.

Tabel 1

Umur dan Jenis kelamin	Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)
Balita (0.5–5.0 thn)	11.0	6.8
Anak-anak (5–12 thn)	11.5	7.1
Remaja (12–15 thn)	12.0	7.4
Wanita, tidak hamil (>15 thn)	12.0	7.4
Wanita, hamil	11.0	6.8
Pria (>15 thn)	13.0	8.1

Diagnosis anemia megaloblastik hipovitaminosis vitamin B12 dilakukan dengan uji Schilling atau dimodifikasi dengan mengukur kadar vitamin B12 serum/plasma secara serial sebelum dan setelah pemberian vitamin B12 per-oral.

Uji Schilling untuk Defisiensi B12

Uji pada tahap pertama, pasien akan diberikan vitamin B12 terlabel radioisotop kobalt (^{57}Co atau ^{58}Co) per-oral. Secara berurutan vitamin B12 tidak terlabel radioisotop injeksi intramuskular diberikan terlebih dahulu sebelum vitamin B12 terlabel radioisotop kobalt per-oral diberikan. Tujuan pemberian vitamin B12 injeksi adalah untuk membuat reseptor transkobalamin/vitamin B12 dalam hati menjadi jenuh, sehingga mencegah vitamin B12 terlabel radioisotop terikat dalam jaringan tubuh (terutama pada hati). Jika vitamin B12 terlabel radioisotop diserap dari saluran cerna, ia akan masuk ke dalam urin. Kemudian urin dikumpulkan selama 24 jam berikutnya untuk menilai penyerapan. Biasanya vitamin B12 terlabel radioisotop per-oral akan diserap ke dalam tubuh, oleh karena reseptor transkobalamin/vitamin B12 dalam hati telah jenuh oleh vitamin B12 injeksi, maka akan banyak vitamin B12 terlabel radioisotop yang tertelan akan diekskresikan dalam urin.

Hasil uji yang normal menunjukkan setidaknya 5% dari vitamin B12 terlabel radioisotop dijumpai dalam urin selama 24 jam pertama. Pada pasien dengan defisiensi karena penyerapan terganggu, vitamin B12 terlabel radioisotop dalam urin terdeteksi kurang dari 5%.

Jika pada uji tahap pertama ditemukan kelainan, uji diulang kali ini dengan tambahan faktor intrinsik gaster (GIF) per-oral sebagai uji tahap ke-dua. Jika pada pengumpulan urin uji tahap kedua ini > 5% adalah normal, ini menunjukkan kurangnya produksi faktor intrinsik, atau anemia pernisiosa.

Jika hasil uji tahap kedua rendah, menunjukkan penyerapan usus yang abnormal (malabsorpsi), yang dapat disebabkan oleh penyakit celiac, penyakit empedu, penyakit Whipple, infestasi cacing pita ikan (Diphyllobothrium latum), atau penyakit hati.

Malabsorpsi vitamin B12 bisa disebabkan oleh disfungsi usus dari tingkat vitamin amat rendah, menyebabkan kebingungan menterjemahkan hasil uji jika B12 belum jenuh. Untuk itu disarankan diberikan asam folat dan B12 selama beberapa minggu sebelum dilakukan uji Schilling, karena kekurangan keduanya (asam folat dan B12) diketahui mengganggu fungsi sel saluran cerna sehingga menyebabkan malabsorpsi vitamin B12 itu sendiri bahkan terhambatnya pembuatan/sintesis faktor intrinsik gaster. Keadaan tersebut akan menyebabkan hasil uji positif palsu untuk kedua uji vitamin B12 sederhana dan terkait faktor intrinsik uji malabsorpsi vitamin B12.

Tabel 2.

Uji tahap pertama	Uji tahap ke-dua	Diagnosis
Normal	-	Normal atau defisiensi B12
< 5%	Normal	Anemia Perniciosa
< 5%	<5%	Malabsorpsi

Banyak laboratorium telah berhenti melakukan uji Schilling, karena kurangnya produksi radioisotop kobalt dan tablet vitamin B12 terlabel radioisotop. Dilain pihak injeksi vitamin B12 serta vitamin B12 oral dosis tinggi relatif murah, dan dapat dikelola sendiri oleh pasien. Oleh karena pemberian asam folat dan vitamin B12 ini tetap akan diberikan untuk penyebab paling banyak yaitu dari malabsorpsi B12 bahkan jika penyebab pasti telah dapat diidentifikasi, prosedur uji diagnostik dengan uji Schilling dapat diabaikan.

Uji Schilling dapat dimodifikasi dengan mengukur kadar vitamin B12 secara serial sebelum dan setelah dosis vitamin B12 per-oral diberikan, diikuti oleh uji serupa menggunakan vitamin B12 per-oral dengan disertai GIF. Perbandingkan kadar vitamin B12 memungkinkan deteksi kekurangan baik GIF atau GIF-mengikat protein.

Arti pentingnya pengukuran kadar vitamin B12 secara serial adalah sebagai berikut:

1. Peningkatan kadar vitamin B12 dengan pemberian per-oral berarti insufisiensi diet,
2. Peningkatan kadar vitamin B12 pada pemberian vitamin B12 dan GIF per-oral berarti kekurangan GIF (anemia pernisiosa)

3. Tidak ada perbaikan kadar B12 dengan pemberian B12 dan GIF per-oral berarti adanya gangguan penyerapan dalam ileum atau defisiensi protein transporter.

Rentang nilai normal kadar serum B12 adalah antara 200 dan 900 pg/ml, wanita hamil >300 pg/mL.

Pemeriksaan kadar asam folat intrasel sel darah merah (SDM) dan serum.

Hasil tes laboratorium dapat bervariasi tergantung pada usia, jenis kelamin, riwayat kesehatan, metode yang digunakan untuk pengujian, dan berbagai faktor lainnya. Jika hasilnya berbeda dari hasil yang disarankan di bawah ini, belum tentu terdapat kelainan. Saat ini rentang normal yang diusulkan untuk kadar folat serum sekitar 2,7-17.0 ng/mL untuk kedua jenis kelamin dan semua umur. Nilai lebih rendah didapatkan pada wanita dibandingkan pada pria. Tingkat serum 1,4-2,6 ng/mL biasanya disebut tak tentu (*indeterminate*) karena adanya tumpang tindih antara defisinsi dan rentang normal. Nilai folat serum <1,4 ng/mL biasanya menunjukkan asupan folat tidak memadai. Peningkatan kadar folat >17,0 disebabkan oleh suplemen. Kadar folat serum hanya mencerminkan asupan makanan terakhir, sedangkan kadar folat SDM lebih mengambarkan simpanan dalam jaringan tubuh. Pemeriksaan kadar folat SDM dilakukan dengan cara radioassay kompetitif mengikat protein. Berikut ini dianggap kadar yang normal untuk tes ini:

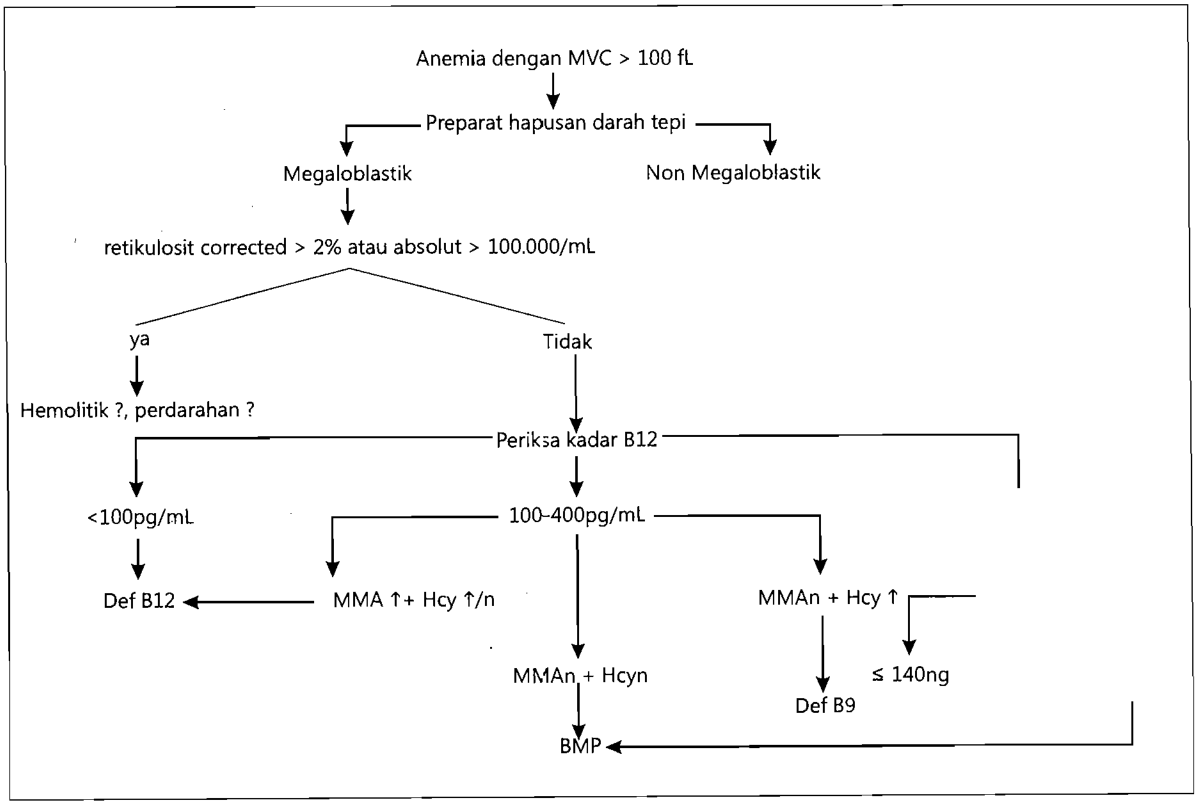
- Anak-anak, 2 sampai 16 tahun : > 160 ng/mL (> 362 nmol/L)
- Remaja, lebih tua dari 16 tahun : 140-628 ng / mL (317-1422 nmol / L)
- Dewasa: 150-450 ng/mL (340-1020 nmol/L)

Kadar folat SDM ≤140 ng/mL menunjukkan defisiensi folat.

PENATALAKSANAAN

Perawatan Medis

Evaluasi biasanya dapat dilakukan pada pasien rawat jalan. Pengobatan tergantung pada etiologi makrositosis, keberadaan dan tingkat keparahan anemia, dan gejala yang ditimbulkan. Setelah kajian laboratorium yang sesuai diperoleh, pasien anemia dapat ditransfusi dengan *packed red cells* apabila dalam keadaan kedaruratan (dekompensasi, rencana operasi segera). Jika suatu obat diperkirakan menjadi penyebab anemia makrositik, terutama jika hemolisis yang terjadi, hentikan pemberian obat tersebut. Pasien kekurangan vitamin B12 atau folat harus mendapat terapi pengganti, asam folat 1 mg/ hari dapat diresepkan pada pasien dengan defisiensi folat. Injeksi intra-muskular vitamin B12 (100-1000 mcg



Gambar 2. Algoritme untuk evaluasi anemia makrositik.
(MMA = methylmalonic acid; Hcy=Homosistein; B9=folat.)

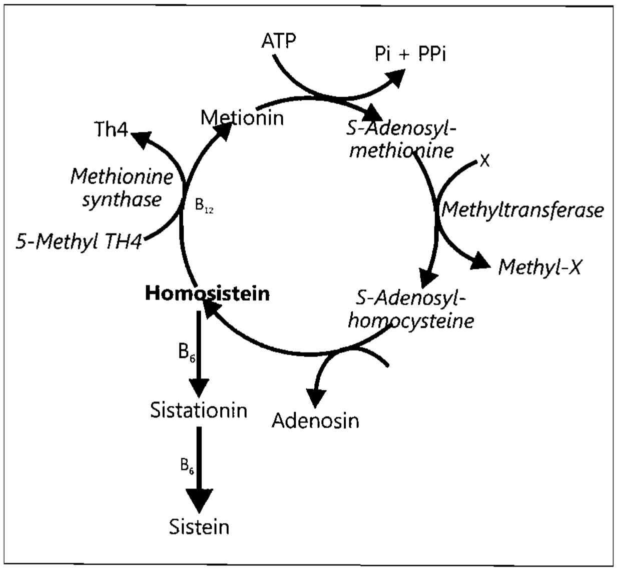
perbulan), berlangsung terus menerus, dapat diberikan.

Pasien yang diduga menyalahgunakan alkohol dinasihatkan untuk menghindarkannya. Mengobati keganasan, penyakit granulomatosa, dan PPOK menurut standar terapi untuk masing-masing penyakit. Rawat inap mungkin diperlukan untuk mengobati beberapa penyebab anemia makrositosis, terutama leukemia akut.

KOMPLIKASI

Makrositosis merupakan akibat, oleh karenanya tidak ada komplikasi secara langsung yang dapat dihubungkan dengan peningkatan ukuran SDM kecuali akibat anemia. Komplikasi yang terjadi berhubungan dengan penyebab keadaan yang menimbulkan makrositosis tersebut, oleh karena itu diagnosis etiologis makrositosis diperlukan sebelum morbiditas dan mortalitas dapat ditentukan. Komplikasi yang terjadi pada anemia akibat hipovitaminosis sama dengan yang terjadi pada anemia lainnya yaitu gangguan oksigenasi (iskemia) jaringan.

Defisiensi asam folat dapat menimbulkan cacat lahir pada bayi. Sebagaimana disebutkan, wanita hamil yang tidak mendapatkan cukup asam folat mempunyai risiko lebih tinggi memiliki anak dengan cacat lahir. Bahkan sebelum seorang wanita tahu ia hamil, ia harus mendapatkan 600 mcg asam folat per hari. Wanita yang berencana untuk hamil dianjurkan untuk mendapatkan asam folat 400 mcg per hari, asam folat juga dapat membantu mencegah keguguran. Kebanyakan cacat spina bifida terjadi segera setelah pembuahan. Vitamin prenatal yang mengandung sejumlah asam folat dibutuhkan untuk ibu hamil. Studi menunjukkan bahwa wanita yang mengonsumsi suplemen asam folat sebelum konsepsi dan selama trimester pertama dapat mengurangi risiko memiliki anak dengan cacat spina bifida sebesar 72 - 100%.



Gambar 3.

Status trombofilia dapat ditimbulkan karena hiperhomosistein (HHcy) akibat kegagalan re-metilasi homosistein menjadi metionin oleh MTHF yang berasal dari asam folat karena defisiensi asam folat, dan defisiensi B12 sebagai koenzim, atau akibat dari defisiensi piridoksin (B6) yang mengubah homosistein menjadi Sistein, menyebabkan disfungsi endotel vaskular berakibat pada aktivasi koagulasi, aterotrombosis.

Hiperhomosistein merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung iskemik, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer. Penelitian dengan menggunakan hewan model genetik dan diet yang menginduksi terjadinya HHcy menunjukkan hubungan sebab akibat antara Hhcy dengan disfungsi endotel, dan percepatan terjadinya aterosklerosis.

Komplikasi defisiensi vitamin B12 antara lain:

- Atrofi optik, ophthalmoplegia,
- Lesi *upper motor neuron*, degenerasi subakut medulla spinalis,
- Kegagalan otak kronis,
- Akibat-akibat dari peningkatan kadar homosistein plasma atau serum,
- Anemia lekoeritroblastik dan splenomegali (harus dibedakan dengan mielofibrosis).

PENCEGAHAN

Anemia tersering pada kehamilan adalah defisiensi besi dan megaloblastik hipovitaminosis asam folat dan/atau vitamin B12. Suplemen asam folat 0,4 mg/hari dan vitamin B12 50 mg/hari perlu diberikan sejak awal kehamilan. Suplemen Fe 30-60 mg/hari diberikan sejak usia kehamilan 18-20 minggu.

Sumber makanan yang mengandung asam folat antara lain:
Sumber Nabati: Sayuran berdaun seperti bayam, asparagus, lobak hijau, Kacang-kacangan seperti kacang polong, kacang lentil, biji bunga matahari.
Sumber Hewani: Kuning telur, Hati, Ginjal.
Sedangkan vitamin B12 Bersumber hanya dari Hewani

PROGNOSIS

Prognosis baik jika etiologi megaloblastosis telah diidentifikasi dan pengobatan yang tepat telah diberikan. Namun, pasien berisiko untuk terjadinya hipokalemia dan komplikasi jantung yang berhubungan dengan anemia walaupun sedang dalam terapi.

Defisiensi asam folat selama kehamilan dapat menyebabkan cacat spina bifida dan gangguan perkembangan lainnya pada janin. Namun, folat dalam vitamin prenatal yang diberikan selama kehamilan telah mengurangi morbiditas ini

REFERENSI

1. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. Feb 1 2009;79(3):203-8.
2. Rumsey SE, Hokin B, Magin PJ, Pond D. Macrocytosis--an Australian general practice perspective. *Aust Fam Physician*. Jul 2007;36(7):571-2.
3. Sternfeld T, Lorenz A, Schmid M, et al. Increased red cell corpuscular volume and hepatic mitochondrial function in NRTI-treated HIV infected patients. *Curr HIV Res*. May 2009;7(3):336-9.
4. Argento V, Roylance J, Skudlarska B, et al. Anemia prevalence in a home visit geriatric population. *J Am Med Dir Assoc*. Jul 2008;9(6):422-6.
5. Ganji V, Kafai MR. Hemoglobin and hematocrit values are higher and prevalence of anemia is lower in the post-folic acid fortification period than in the pre-folic acid fortification period in US adults. *Am J Clin Nutr*. Jan 2009;89(1):363-71.
6. Ali G, Pecoud A, Decrey H, Verdon F. Vitamin B 12 deficiency: early diagnosis in ambulatory care medicine. *Schweiz Med Wochenschr*. Nov 7 1998;128(45): 1763-71.
7. Atony AC. Megaloblasctic anemias. *Hematology Basic Principles and Practice*. 2nd ed:1995; 552-581.
8. Bessman JD, Banks D. Spurious macrocytosis, a common clue to erythrocyte cold agglutinins. *Am J Clin Pathol*. Dec 1980;74(6):797-800.
9. Breedveld FC, Bieger R, van Wermeskerken RK. The clinical significance of macrocytosis. *Acta Med Scand*. 1981;209(4):319-22.
10. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am*. May 1992;76(3):581-97.
11. Curtis D, Sparrow R, Brennan L, Van der Weyden MB. Elevated serum homocysteine as a predictor for vitamin B12 or folate deficiency. *Eur J Haematol*. Apr 1994;52(4):227-32.
12. Davenport J. Macrocytic anemia. *Am Fam Physician*. Jan 1996;53(1):155-62.
13. Ellaway C, Christodoulou J, Kamath R, et al. The association of protein-losing enteropathy with cobalamin C defect. *J Inherit Metab Dis*. Feb 1998;21(1):17-22.
14. Fernando OV, Grimsley EW. Prevalence of folate deficiency and macrocytosis in patients with and without alcohol-related illness. *South Med J*. Aug 1998;91(8): 721-5.
15. Field EA, Speechley JA, Rugman FR, et al. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med*. Nov 1995;24(10): 468-70.
16. Grgic I, Kaistha BP, Paschen S, et al. Disruption of the Gardos channel (KCa3.1) in mice causes subtle erythrocyte macrocytosis and progressive splenomegaly. *Pflugers Arch*. Jun 2009;458(2):291-302.
17. Karnad AB, Krozser-Hamati A. Pernicious anemia. Early identification to prevent permanent sequelae. *Postgrad Med*. Feb 1 1992;91(2):231-4, 237.
18. Lee RG. Anemia: A diagnostic strategy. *Wintrobes Clinical Hematology*. 10th ed ;1999:911-920.
19. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol*. Jun 1990;34(2):99-107.
20. Phekoo K, Williams Y, Schey SA, et al. Folate assays: serum or red cell?. *J R Coll Physicians Lond*. May-Jun 1997;31(3):291-5.
21. Rizeq M, Sinha SK, Zaman MN. Macrocytosis in elderly patients. *Age Ageing*. May 1997;26(3):237-8.
22. Sechi LA, De Carli S, Catena C, et al. Benign familial macrocytosis. *Clin Lab Haematol*. Mar 1996;18(1):41-3.
23. Seppa K, Heinila K, Sillanaukee P, Saarni M. Evaluation of macrocytosis by general practitioners. *J Stud Alcohol*. Jan 1996;57(1):97-100.
24. Swain RA, St Clair L. The role of folic acid in deficiency states and prevention of disease. *J Fam Pract*. Feb 1997;44(2):138-44.
25. Thong KL, Hanley SA, McBride JA. Clinical significance of a high mean corpuscular volume in nonanemic patients. *Can Med Assoc J*. Oct 22 1977; 117(8):909-10.
26. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. Dec 1989;32(12):1592-6.
27. Wilcox AJ, et al. (2007). Folic acid supplements and risk of facial clefts: National population based case-control study. BMJ. Published online January 26, 2007 (doi:10.1136/bmj.39079.618287.0B).
28. Wu A, Chanarin I, Levi AJ. Macrocytosis of chronic alcoholism. *Lancet*. May 4 1974;1(7862):829-31.
29. Wymer A, Becker DM. Recognition and evaluation of red blood cell macrocytosis in the primary care setting. *J Gen Intern Med*. May-Jun 1990;5(3): 192-7.
30. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol*. Jan 1999;36(1):35-46.

339

ANEMIA HEMOLITIK IMUN

Kartika Widayati Taroeno-Hariadi, Elias Pardjono

PENDAHULUAN

Anemia hemolitik imun (*autoimmune hemolytic anemia* = AIHA) adalah kondisi pada pasien di mana terdapat autoantibodi yang melekat pada eritrosit dan menyebabkan lisis. Anemia hemolitik adalah suatu penyakit yang heterogen baik karena adanya berbagai antibodi yang berperan pada patogenesis penyakit ini atau pun karena berbagai penyakit yang ikut mendasarinya. Patogenesis dan etiologi yang kompleks mengharuskan penanganan yang komprehensif tidak saja untuk mengatasi masalah anemia namun juga pada penyakit yang mendasarinya.

Keputusan pemberian terapi harus didasarkan pada proses penegakan diagnosis yang akurat. Dewasa ini pemeriksaan laboratorium untuk penegakan diagnosis AIHA banyak mengalami kemajuan namun perkembangan terapi AIHA masih belum secepat perkembangan penunjang diagnosis.

DEFINISI

Anemia hemolitik imun (*autoimmune hemolytic anemia* = AIHA / AHA) merupakan suatu kelainan di mana terdapat antibodi terhadap sel-sel eritrosit sehingga eritrosit mudah lisis dan umur eritrosit memendek[1]. Meskipun umur eritrosit pada orang dewasa berkisar 120 hari namun disepakati bahwa umur eritrosit memendek adalah kurang dari 100 hari.[1] Jadi untuk timbulnya AIHA diperlukan adanya antibodi dan proses destruksi eritrosit.

EPIDEMIOLOGI

Dilaporkan insidens anemia hemolitik imun sebesar 0.8/100.000/tahun dan prevalensinya sebesar 17/100.000 [19]

PATOGENESIS

Perusakan sel-sel eritrosit yang diperantarai antibodi ini terjadi melalui aktivasi sistem komplemen, aktivasi mekanisme , atau kombinasi keduanya.[2]

Aktivasi sistem komplemen. Secara keseluruhan aktivasi sistem komplemen akan menyebabkan hancurnya membran sel eritrosit dan terjadilah hemolisis intravaskular.yang ditandai dengan hemoglobinemia dan hemoglobinuri.

Sistem komplemen akan diaktifkan melalui jalur klasik ataupun jalur alternatif. Antibodi-antibodi yang memiliki kemampuan mengaktifkan jalur klasik adalah IgM, IgG1, IgG2, IgG3. Imunoglobulin M disebut sebagai aglutinin tipe dingin, sebab antibodi ini berikatan dengan antigen polisakarida pada permukaan sel darah merah pada suhu di bawah suhu tubuh.[2,3] Antibodi IgG disebut aglutinin hangat karena bereaksi dengan antigen permukaan sel eritrosit pada suhu tubuh [2,4,5]

a. **Aktivasi komplemen jalur klasik.**[2,6] Reaksi diawali dengan aktivasi C1, suatu protein yang dikenal sebagai *recognition unit.* Protein C1 akan berikatan dengan kompleks imun antigen antibodi dan menjadi aktif serta mampu mengkatalisis reaksi-reaksi pada jalur klasik. Fragmen C1 akan mengaktifkan C4 dan C2 menjadi suatu kompleks C4b,2b (dkenal sebagai *C3-convertase*). C4b,2b akan memecah C3 menjadi fragmen C3b dan C3a. C3b mengalami perubahan konformasional sehingga mampu berikatan secara kovalen dengan partikel yang mengaktifkan komplemen (sel darah merah berlabel antibodi). C3 juga akan membelah menjadi C3d,g, dan C3c. C3d dan C3g akan tetap berikatan pada membran sel darah merah dan merupakan produk final aktivasi C3. C3b akan membentuk kompleks dengan C4b2b menjadi C4b2b3b (C5 *convertase*). C5 *convertase* akan memecah C5 menjadi C5a (anafilatoksin) dan

C5b yang berperan dalam kompleks penghancur membran. Kompleks penghancur membran terdiri dari molekul C5b,C6,C7,C8, dan beberapa molekul C9. Kompleks ini akan menyisip ke dalam membran sel sebagai suatu aluran transmembran sehingga permeabilitas membran normal akan terganggu. Air dan ion akan masuk ke dalam sel sehingga sel membengkak dan ruptur.

b. **Aktivasi komplemen jalur alternatif.**[2,6] Aktivator jalur alternatif akan mengaktifkan C3, dan C3b yang terbentuk akan berikatan dengan membran sel darah merah. Faktor B kemudian melekat pada C3b, dan faktor B dipecah oleh D menjadi Ba dan Bb. Bb merupakan suatu protease serin, dan tetap melekat pada C3b. Ikatan C3bBb selanjutnya akan memecah molekul C3 lagi menjadi C3a dan C3b. C5 akan berikatan dengan C3b dan oleh Bb dipecah menjadi C5a dan C5b. Selanjutnya C5b berperan dalam penghancuran membran.

Aktivasi selular yang menyebabkan hemolisis ekstravaskular.[2,6] Jika sel darah disensitisasi dengan IgG yang tidak berikatan dengan komplemen atau berikatan dengan komponen komplemen namun tidak terjadi aktivasi komplemen lebih lanjut, maka sel darah merah tersebut akan dihancurkan oleh sel-sel retikuloendotelial. Proses *immune adherence* ini sangat penting bagi perusakan sel eritrosit yang diperantarai sel. *Immunoadherence,* terutama yang diperantarai IgG-FcR akan menyebabkan fagositosis.

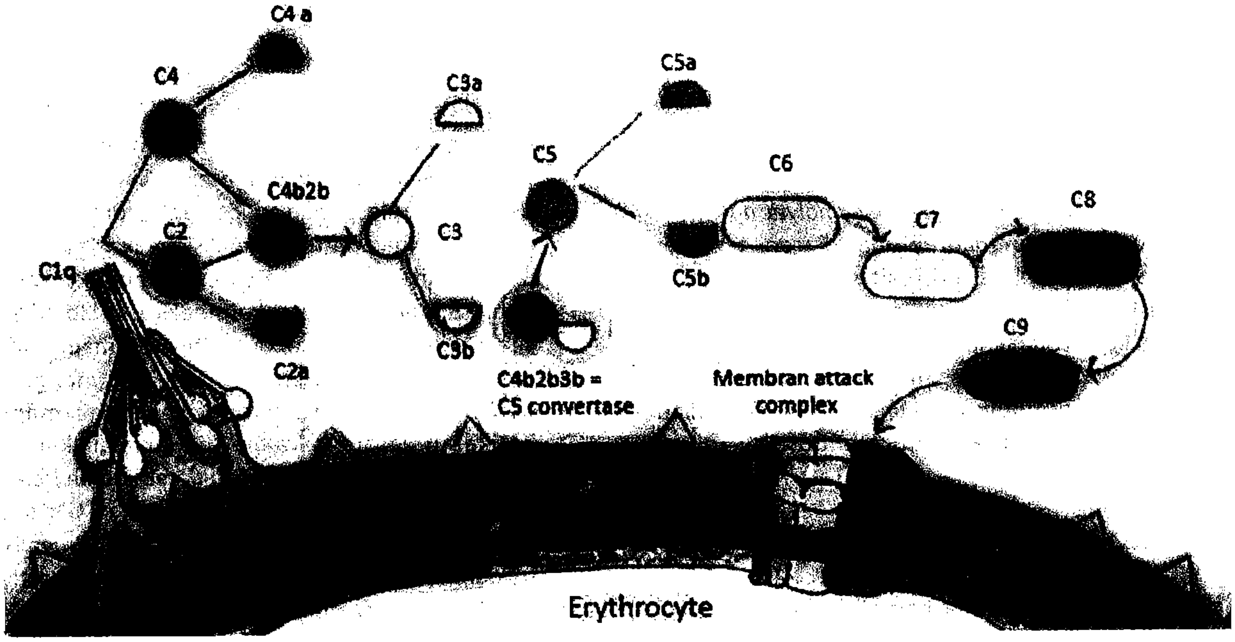
GEJALA DAN TANDA

Lemas, mudah capek, sesak napas adalah gejala yang sering dikeluhkan oleh penderita anemia hemolitik. Tanda klinis yang sering dilihat adalah konjungtiva pucat, sklera berwarna kekuningan, splenomegali, urin berwarna merah gelap. Tanda laboratorium yang dijumpai adalah anemia normositik, retikulositosis, peningkatan *lactate dehydrogenase*, peningkatan serum haptoglobulin, dan *Direct Antiglobulin Test* menunjukkan hasil positif.

ETIOLOGI [1]

Etiologi pasti dari penyakit autoimun memang belum jelas, kemungkinan terjadi karena gangguan *central tolerance*, dan gangguan pada proses pembatasan limfosit autoreaktif residual.

Fungsi *T regulatory* CD4+CD25+ yang intak mampu mencegah timbulnya autoantibodi. Suatu percobaan dengan menggunakan model Marshal Clarke and Playfair hewan coba murin AIHA digunakan untuk melihat etiologi anemia hemolitik imun dan peran dari *T regulatory*. Hewan coba mencit diimunisasi berulang dengan eritrosit tikus sehingga akan timbul autoantibodi mencit terhadap eritrosit yang sesuai dengan aloantibodi spesifik pada tikus. Pada mencit yang sel T CD4+CD25+ berkurang (karena telah diberikan anti- CD25 antibodi sebelum imunisasi dengan eritrosit tikus) akan mengalami anemia hemolik imun 60% lebih banyak dibandingkan mencit yang



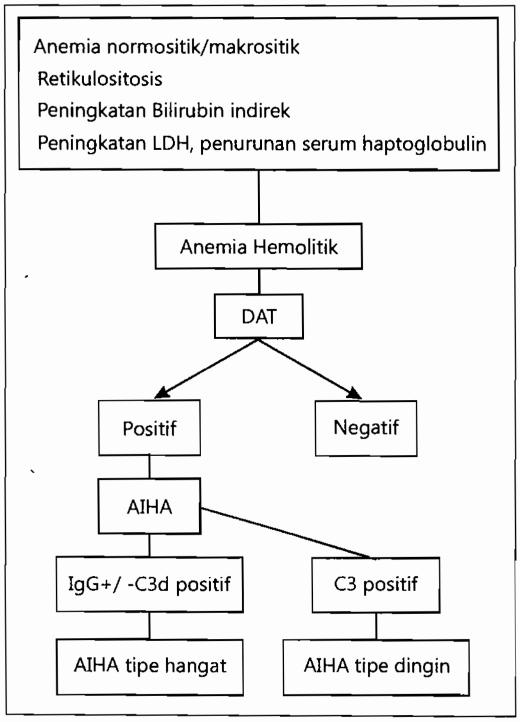
Gambar 1. Aktivasi komplemen pada AIHA

tidak mendapat antibodi anti-CD 25. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa *T regulatory* (CD4+CD25+) berperan dalam mengendalikan induksi anemia hemolitik imun[20]

Sebagian besar anemia hemolitik autoimun adalah penyakit sekunder akibat penyakit virus, penyakit autoimun lain, keganasan atau karena obat. Beberapa penyakit yang disertai dengan AIHA adalah lekemia limfositik kronik, limfoma non Hodgkin, gamopati IgM, limfoma Hodgkin, tumor solid, kista dermoid ovarium, SLE, kolitis ulseratif, *Common Variable Immune Deficiency, Autoimmune Lymphoproliferative Disease*, setelah terapi transplantasi sel punca alogenik, pasca transplantasi organ.[19] Beberapa jenis obat yang digunakan pada kasus leukemia limfositik kronik bisa menginduksi AIHA, begitu pula interferon-α, levofloksasin, lenalidomid dan juga transfusi darah.[22]

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis sistematis mengenai adanya rasa lelah, mudah mengantuk, sesak napas, cepatnya perlangsungan gejala, riwayat pemakaian obat, dan riwayat sakit sebelumnya. Pemeriksaan fisik didapatkan pucat, ikterik, splenomegali, dan hemoglobinuri. Pemeriksaan fisik juga dilakukan untuk mencari kemungkinan penyakit primer yang mendasari AIHA. Pemeriksaan hematologi menunjukkan adanya kadar hemoglobin yang rendah (biasanya sekitar 7-10 g/dl), MCV normal atau meningkat, bilirubin indirek yang meningkat, LDH meningkat, dan retikulositosis. Serum haptoglobin tidak secara rutin dilakukan di Indonesia. Morfologi darah tepi menunjukkan adanya proses fragmentasi pada eritrosit (sferosit, skistosit, *helmet cell* dan retikulosit). *Direct Antiglobulin Test* menunjukkan hasil positif pada AIHA.



Gambar 2. Algoritme diagnosis AIHA[19]

Diagnosis banding AIHA adalah hemolisis karena obat

PEMERIKSAAN UNTUK MENDETEKSI AUTOANTIBODI PADA ERITROSIT [1,7]

Direct Antiglobulin Test (direct Coomb's test): sel eritrosit pasien dicuci dari protein-protein yang melekat dan direaksikan dengan antiserum atau antibodi monoklonal terhadap berbagai imunoglobulin dan fraksi komplemen, terutama IgG dan C3d. Bila pada permukaan sel terdapat salah satu atau kedua IgG dan Cd3 maka akan terjadi aglutinasi.

Indirect Antiglobulin Test (indirect Coomb's test): untuk mendeteksi autoantibodi yang terdapat pada serum. Serum pasien direaksikan dengan sel-sel reagen. Imunoglobulin yang beredar pada serum akan melekat pada sel-sel reagen, dan dapat dideteksi dengan antiglobulin sera dengan terjadinya aglutinasi.

KLASIFIKASI [2]

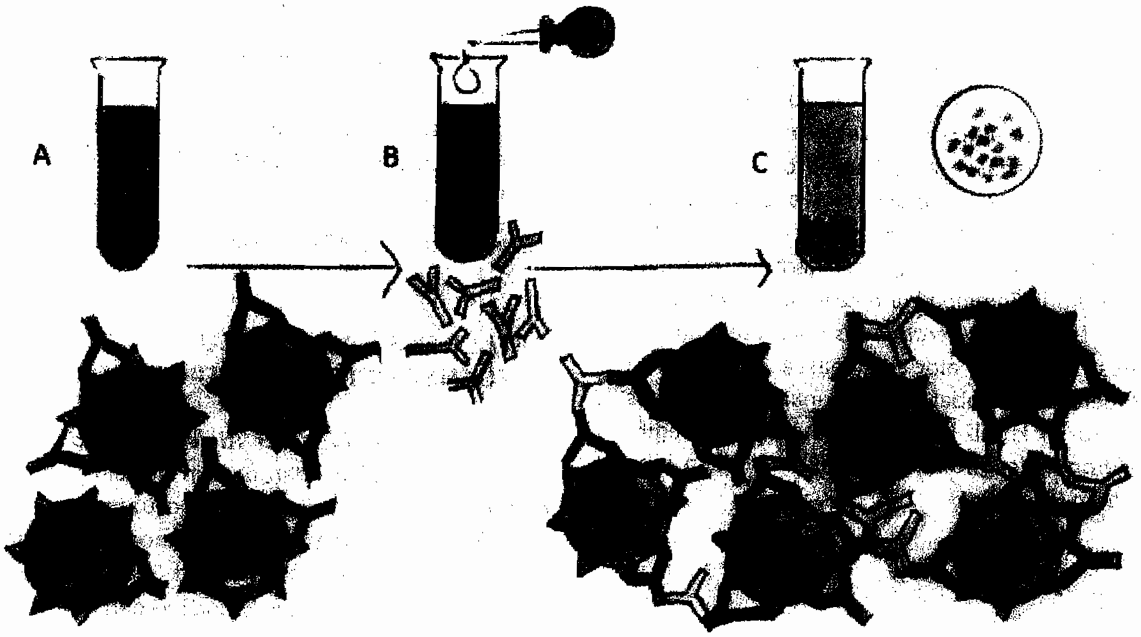
Anemia Hemolitik Imun dapat diklasifikasikan sebagai berikut: (tabel 1)

Tabel 1. Klasifikasi Anemia Hemolitik Imun

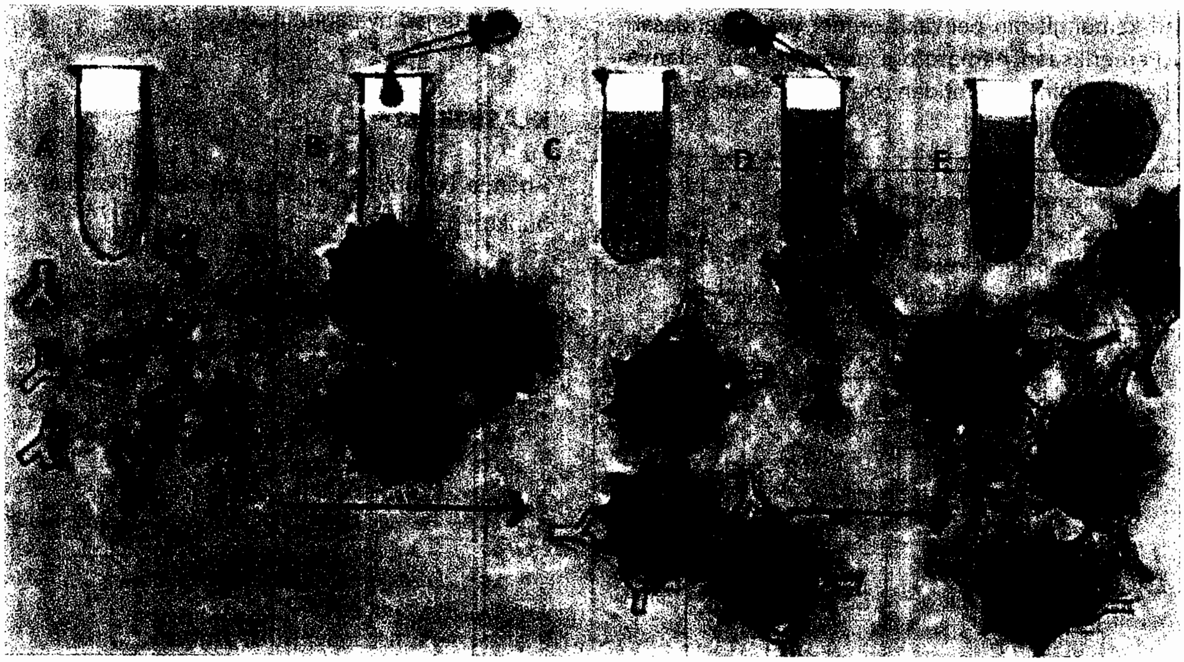
I. Anemia Hemolitik Auto Imun (AIHA)
  a. AIHA tipe hangat
    - idiopatik
    - sekunder (karena CLL, limfoma, SLE)
  b. AIHA tipe dingin
    - idiopatik
    - sekunder (infeksi mikoplasma, mononukleosis, virus, keganasan limforetikuler)
  c. *Paroxysmal Cold hemoglobinuri*
    - idiopatik
    - sekunder (viral, dan sifilis)
  d. AIHA Atipik
    - AIHA tes antiglobulin negatif
    - AIHA kombinasi tipe hangat dan dingin

II. AIHA diinduksi obat

III. AIHA diinduksi aloantibodi
  a. Reaksi Hemolitik Transfusi
  b. Penyakit Hemolitik pada Bayi Baru Lahir



Gambar 3. Skema *Direct Antiglobulin Test.* A. Sampel darah yang berasal dari serum penderita AIHA di mana terdapat autoantibodi melekat pada antigen permukaan eritrosit. B. Diteteskan antibodi antihuman pada eritrosit pasien yang telah dicuci, C. Antibodi antihuman akan saling mengikatkan antibodi yang melekat pada permukaan eritosit dan terjadi aglutinasi eritrosit.



Gambar 3. *Indirect Antiglobulin Test.* A. Serum pasien yang mengandung autoantibodi B. Sampel darah donor diteteskan pada serum pasien. C. Antibodi pasien akan melekat pada eritrosit donor D. Setelah diberikan reagen Coomb yang berisi antibodi antihuman, eritrosit donor yang diikat oleh antibodi pasien akan diaglutinasikan

ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN TIPE HANGAT [2,4,5,7,8,15,16]

Sekitar 70% kasus AIHA memiliki tipe hangat, di mana autoantibodi bereaksi secara optimal pada suhu 37°C. Kurang lebih 50% pasien AIHA tipe hangat disertai penyakit lain.

Gejala dan Tanda

Onset penyakit tersamar, gejala anemia terjadi perlahan-lahan, ikterik, dan demam. Pada beberapa kasus dijumpai perjalanan penyakit mendadak, disertai nyeri abdomen, dan anemia berat. Urin berwarna gelap karena terjadi hemoglobinuri. Ikterik terjadi pada 40% pasien. Pada AIHA idiopatik splenomegali terjadi pada 50-60%, hepatomegali terjadi pada 30%, dan limfadenopati terjadi pada 25% pasien. Hanya 25% pasien tidak disertai pembesaran organ dan limfonodi.

Laboratorium

Hemoglobin sering dijumpai di bawah 7 g/dl. Pemeriksaan Coomb direk biasanya positif. Autoantibodi tipe hangat biasanya ditemukan dalam serum dan dapat dipisahkan dari sel-sel eritrosit. Autoantibodi ini berasal dari kelas IgG dan bereaksi dengan semua sel eritrosit normal. Autoantiodi tipe hangat ini biasanya bereaksi dengan antigen pada sel eritrosit pasien sendiri, biasanya antigen Rh.

Prognosis dan kesintasan.

Hanya sebagian kecil pasien mengalami penyembuhan komplit dan sebagian besar memiliki perjalanan penyakit yang berlangsung kronik, namun terkendali. Kesintasan 10 tahun berkisar 70%. Anemia, DVT, emboli paru, infark lien, dan kejadian kardiovaskular lain bisa terjadi selama periode penyakit aktif. Mortalitas selama 5-10 tahun sebesar 15-25%. Prognosis AIHA sekunder tergantung penyakit yang mendasari.

Terapi

a. Kortikosteroid : 1-1.5 mg/kgBB/hari. Dalam 2 minggu sebagian besar akan menunjukkan respons klinis baik (Hmt meningkat, retikulosit meningkat, tes coombs direk positif lemah, tes coomb indirek negatif). Nilai normal dan stabil akan dicapai pada hari ke-30 sampai hari ke-90. Bila ada tanda respons terhadap steroid, dosis diturunkan tiap minggu sampai mencapai dosis 10-20 mg/hari. Terapi steroid dosis < 30mg/hari dapat diberikan secara selang sehari. Beberapa pasien akan memerlukan terapi rumatan dengan steroid dosis rendah, namun bila dosis per hari melebihi 15 mg/hari untuk mempertahankan kadar Hmt, maka perlu segera dipertimbangkan terapi dengan modalitas lain.

b. Splenektomi. Bila terapi steroid tidak adekuat atau tidak bisa dilakukan penurunan dosis selama 3 bulan, maka perlu dipertimbangkan splenektomi. Splenektomi akan menghilangkan tempat utama penghancuran sel darah merah. Hemolisis masih bisa terus berlangsung setelah splenektomi, namun akan dibutuhkan jumlah sel eritrosit terikat antibodi dalam jumlah yang jauh lebih besar untuk menimbulkan kerusakan eritrosit yang sama. Remisi komplit pasca splenektomi mencapai 50-75%, namun tidak bersifat permanen. Glukokortikoid dosis rendah masih sering digunakan setelah splenektomi.

c. Rituximab dan alemtuzumab pada beberapa laporan memperlihatkan respons yang cukup menggembirakan sebagai *salvage therapy*[17]. Dosis Rituximab 100 mg per minggu selama 4 minggu tanpa memperhitungkan luas permukaan tubuh.[18] Beberapa literatur menganjurkan rituximab 375/m2 hari 1, 8,15,21.

d. Imunosupresi. Azathioprin 50-200 mg/hari (80 mg/m2), siklofosfamid 50-150 mg/hari (60 mg/m2)

e. Terapi lain:

Danazol 600-800 mg/hari. Biasanya danazol dipakai bersama-sama steroid. Bila terjadi perbaikan, steroid diturunkan atau dihentikan dan dosis danazol diturunkan menjadi 200-400 mg.hari. Kombinasi Danazol dan prednison memberikan hasil yang bagus sebagai terapi inisial dan memberikan respons pada 80% kasus. Efek danazol berkurang bila diberikan pada kasus relaps atau *Evan's Syndrome*

Siklofosfamid dosis tinggi dilaporkan berhasil pada serial kasus-kasus dengan AIHA yang refrakter dengan 3 atau lebih terapi. Dosis yang diberikan adalah 50mg/kgBB/hari selama 4 hari. Masih diperlukan studi dengan jumlah kasus yang lebih banyak.[21]

Terapi imunoglobulin intravena (400 mg/kgBB per hari selama 5 hari) menunjukkan perbaikan pada beberapa pasien, namun dilaporkan terapi ini juga tidak efektif pada beberapa pasien lain. Menurut Flores respons hanya 40%. Jadi terapi ini diberikan bersama terapi lain dan responsnya bersifat sementara.

Mycophenolate mofetil 500 mg perhari sampai 1000 mg per hari dilaporkan memberikan hasil yang bagus pada AIHA refrakter.

Terapi plasmafaresis masih kontroversial.

f. Terapi transfusi: terapi transfusi bukan merupakan kontraindikasi mutlak. Pada kondisi yang meng-ancam jiwa (misal Hb ≤ 3 g/dl) transfusi dapat diberikan, sambil menunggu efek steroid dan imunoglobulin.

ANEMIA HEMOLITIK IMUN TIPE DINGIN [2,3,9]

Terjadinya hemolisis diperantarai antibodi dingin yaitu aglutinin dingin dan antibodi Donath-Landstainer. Kelainan ini secara karakteristik memiliki aglutinin dingin IgM monoklonal. Spesifisitas aglutinin dingin adalah terhadap antigen I/i. Sebagian besar IgM yang punya spesifisitas terhadap anti-I memiliki VH4-34. Pada umumnya aglutinin tipe dingin ini terdapat pada titer yang sangat rendah, dan titer ini akan meningkat pesat pada fase penyembuhan infeksi. Antigen I/i bertugas sebagai reseptor mikoplasma yang akan meyebabkan perubahan presentasi antigen dan menyebabkan produksi autoantibodi. Pada limfoma sel B, aglutinin dingin ini dihasilkan oleh sel limfoma. Aglutinin tipe dingin akan berikatan dengan sel darah merah dan terjadi lisis langsung dan fagositosis.

Gambaran Klinis

Sering terjadi aglutinisasi pada suhu dingin. Hemolisis berjalan kronik. Anemia biasanya ringan dengan Hb: 9-12 g/dl. Sering didapatkan akrosianosis, dan splenomegali

laboratorium

anemia ringan, sferositosis, polikromatosia, tes Coombs positif, anti-I, anti-I, anti -Pr, anti- M, atau anti-P.

Prognosis dan Kesintasan

Pasien dengan sindrom kronik akan memiliki kesintasan yang baik dan cukup stabil

Terapi

- Menghindarai udara dingin yang dapat memicu hemolisis
- Prednison dan splenektomi tidak banyak membantu
- Chlorambucil 2-4 mg/hari dapat diberikan
- Plasmafaresis untuk mengurangi antibodi IgM secara teoritis bisa mengurangi hemolisis, namun secara praktik hal ini sukar dilakukan.

PAROXYSMAL COLD HEMOGLOBINURIA [10,11, 12]

Ini adalah bentuk anemia hemolitik yang jarang dijumpai, hemolisis terjadi secara masif dan berulang setelah terpapar suhu dingin. Dahulu penyakit ini sering ditemukan, karena berkaitan dengan penyakit sifilis. Pada kondisi ekstrim autoandibodi Donath-Landsteiner dan protein komplemen berikatan pada sel darah merah. Pada saat suhu kembali 37 C, terjadilah lisis karena propagasi pada protein-protein komplemen yang lain.

Gambaran Klinis

AIHA (2-5%), hemolisis paroksismal disertai menggigil, panas, mialgia, sakit kepala, hemoglobinuri berlangsung beberapa jam. Sering disertai urtikaria

Laboratorium

hemoglobinuria, sferositosis, eritrofagositos. Coombs positif, antibodi Donath-Landsteiner terdisosiasi dari sel darah merah.

Prognosis dan Kesintasan

pengobatan penyakit yang mendasari akan memperbaiki prognosis. Prognosis pada kasus-kasus idiopatik pada umumnya juga baik dengan kesintasan yang panjang.

Terapi

Menghindari faktor pencetus. glukokortikoid dan splenektomi tidak ada manfaatnya.

ANEMIA HEMOLITIK IMUN DIINDUKSI OBAT.[10,13,16]

Ada beberapa mekanisme yang menyebabkan hemolisis karena obat yaitu: hapten/penyerapan obat yang melibatkan antibodi tergantung obat, pembentukan kompleks *ternary* (mekanisme kompleks imun tipe *innocent bystander*), induksi autoantibodi yang bereaksi terhadap eritrosit tanpa ada lagi obat pemicu, serta oksidasi hemoglobin. Penyerapan/adsorpsi protein nonimunologis terkait obat akan menyebabkan tes Coomb positif tanpa kerusakan eritrosit.

Pada mekanisme hapten/adsorpsi obat, obat akan melapisi eritrosit.dengan kuat Antibodi terhadap obat akan dibentuk dan bereaksi dengan obat pada permukaan eritrosit. Eritrosit yang teropsonisasi oleh obat tersebut akan dirusak di limpa. Antibodi ini bila dipisahkan dari eritrosit hanya bereaksi dengan reagen yang mengandung eritrosit berlapis obat yang sama (misal penisilin).[11,13]

Mekanisme pembentukan kompleks *ternary* melibatkan obat atau metabolit obat, tempat ikatan obat permukaan sel target, antibodi, dan aktivasi komplemen. Antibodi melekat pada neoantigen yang terdiri dari ikatan obat dan eritrosit. Ikatan obat dan sel target tersebut lemah, dan antibodi akan membuat stabil dengan melekat pada obat ataupun membran eritrosit. Beberapa antibodi tersebut memiliki spesifisitas terhadap antigen golongan darah tertentu seperti Rh, Kell, Kidd, atau I/i. Pemeriksaan Coomb biasanya positif. Setelah aktivasi komplemen terjadi hemolisis intravaskular, hemoglobinemia dan hemoglobinuri. Mekanisme ini terjadi pada hemolisis akibat obat kinin, kuinidin, sulfonamid, sulfonilurea, dan tiazid. [11]

Banyak obat menginduksi pembentukan autoantibodi terhadap eritrosit autolog, seperti contoh metildopa. Metildopa yang bersirkulasi dalam plasma akan menginduksi autoantibodi spesifik terhadap antigen Rh pada permukaan sel darah merah. Jadi yang melekat pada permukaan sel darah merah adalah autoantibodi, obat tidak melekat. Mekanisme bagaimana induksi formasi autoantibodi ini tidak diketahui. [11,13]

Sel darah merah bisa mengalami trauma oksidatif. Oleh karena hemoglobin mengikat oksigen maka bisa mengalami oksidasi dan mengalami kerusakan akibat zat oksidatif. Eritrosit yang tua makin mudah mengalami trauma oksidatif. Tanda hemolisis karena proses oksidasi adalah dengan ditemukannya methemeglobin, sulfhemoglobin, dan *Heinz bodies*, *blister cell*, *bites cell* dan *eccentrocytes*. Contoh obat yang menyebabkan hemolisis oksidatif ini adalah nitrofurantoin, *phenazopyridin*, *aminosalicylic acid*.

Pasien yang mendapat terapi sefalosporin biasanya tes Coomb positif karena adsorpsi nonimunologis, immunoglobulin, komplemen, albumin, fibrinogen dan plasma protein lain pada membran eritrosit.

Gambaran klinis: riwayat pemakaian obat tertentu positif. Pasien yang timbul hemolisis melalui mekanisme hapten atau autoantibodi biasanya bermanifestasi sebagai hemolisis ringan sampai sedang. Bila kompleks *ternary* yang berperan maka hemolisis akan terjadi secara berat, mendadak dan disertai gagal ginjal. Bila pasien sudah pernah terpapar obat tersebut, maka hemolisis sudah dapat terjadi pada pemaparan dengan dosis tunggal.

Laboratorium

anemia, retikulosis, MCV tinggi, tes Coomb positif. Leukopenia, trombositopenia, hemoglobinemia, hemoglobinuria sering terjadi pada hemolisis yang diperantarai kompleks *ternary*.

Terapi

Dengan menghentikan pemakaian obat yang menjadi pemicu, hemolisis dapat dikurangi. Kortikosteroid dan transfusi darah dapat diberikan pada kondisi berat.

ANEMIA HEMOLITIK ALOIMUN KARENA TRANSFUSI [10,11,14]

Hemolisis aloimun yang paling berat adalah reaksi transfusi akut yang disebabkan karena ketidaksesuaian ABO eritrosit (sebagai contoh transfusi PRC golongan A pada penderita golongan darah O yang memiliki antibodi IgM anti –A pada serum) yang akan memicu aktivasi komplemen dan terjadi hemolisis intravaskular yang akan menimbulkan DIC dan infark ginjal. Dalam beberapa menit pasien akan sesak napas, demam,nyeri pinggang, menggigil, mual, muntah, dan syok. Reaksi transfusi tipe lambat terjadi 3-10 hari setelah transfusi, biasanya disebabkan karena adanya antibodi dalam kadar rendah terhadap antigen minor eritrosit. Setelah terpapar dengan sel-sel antigenik, antibodi tersebut meningkat pesat kadarnya dan menyebabkan hemolisis ekstravaskular.

REFERENSI

1. Friedberg RC, Johari VP. Autoimmune Hemolytic Anemia. In Greer JP, Foerster J, Rogers GM eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Lipppincott Williams&Wikins, Philadelphia 2009: 33; 956-977
2. Petz LD, Allen DW, Kaplan ME. Hemolytic Anemia: Congenital and Aquired in Mazza JJ ed. *Manual of Clinical Hematology.* 2nd ed. Little, Brown and Co, Boston, 1995 : 87-114
3. Rosse WF, Schrier SL. Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia: cold agglutinin disease.*Uptodate 2011.19.* 1
4. Rosse WF, Schrier SL. Clinical Features and Treatment of Autoimmune Hemolytic anemia: warm agglutinin.*Uptodate 2011. 19. 1*
5. Rosse WF, Schrier SL. Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic anemia: warm agglutinin and Drugs.*Uptodate 2011.19.1*
6. Keneth Murphy. Janeway's *Immunobiology: the immune system in health and disease.*8th ed.Garland Science 2011
7. Dhaliwal G, Cornet PA, Tierney LM. Hemolytic Anemia. *Am Fam Physician 2004;69:2599-2606.*
8. Lichtman MA,Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. Hemolytic Anemia Resulting from Warm-Reacting Antibodies. *Williams Manual of Hematology.* 6th ed. McGraw Hill, 2003: 127-132.
9. Lichtman MA,Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. Cryopathic Hemolytic Anemia *Williams Manual of Hematology.* 6th ed. McGraw Hill, 2003: 133-136.
10. Kelton JG, Chan h, Heddle N, Whittaker S. Acquired Hemolytic Anemia. *Blood and Bone Marrow Pathology: 185-202*
11. Stiene-Martin EA, Lotsoeich-Steininger CA, Koepke JA. Acquired Immune Anemias of Increased Destruction. *Clinical Hematology: Principles, Procedures, Correlation.* 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1998:280-292
12. Rosse WF. Paroxysmal Cold Hemoglobinuria. *Uptodate 2011;19.1*
13. Lichtman MA,Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. Drug induced Hemolytic Anemia. *Williams Manual of Hematology.* 6th ed. McGraw Hill, 2003: 137-142
14. Lichtman MA,Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. Transfusion of Blood and Red Cells. *Williams Manual of Hematology.* 6th ed. McGraw Hill, 2003: 513-520
15. Hoffman PC, Gertz MA, Brodsky RA. Immune Hemolytic Anemia- Selected Topic. *Hematology 2006:1-6*
16. Reardon JE, Marques MB. Laboratorium Evaluation and Transfusion Support of Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia *Am J Clin Pathol 2006:125(Supl) : S71-S77*
17. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Teferri A. Rituximab for Immune Cytopenia in Adults: Idiopathic Thrombocytopenia, Autoimmune Hemolytic Anemia, Evan's syndrome. *Mayo Clin Proc 2003:78:1340-1346*
18. Provan D, Butler T, Evangelista ML. Activity and Safety Profile of Low Dose Rituxzimab for the treatment of Autoimmune Cytopenias in Adults. *Haematologica 2007;92:1695-1698*
19. Lechner K and Jäger U. How I Treat Autoimmune Hemolytic Anemias in Adults. Blood 2010:116;1831-1838
20. Mqadmi A. Zheng X,Yazdanbakhsh K. CD4$^+$_CD25$^+$_ regulatory T cells Control Induction of Autoimmune Hemolytic Anemia. Blood 2005 105: 3746-3748.
21. Moyo VM, Smith D,Brodsky I. High Dose Cyclophosphamide for Refractory Autoimune Hemolytic Anemia. Blood 2002 100:704-706
22. Darabi K, Kantamnei S,Wiernik P. Lenalidomide Induced Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. J Clin Oncol. 2006: 24: e59

340

ANEMIA HEMOLITIK NON IMUN

Ikhwan Rinaldi, Aru W. Sudoyo

PENDAHULUAN

Anemia hemolitik adalah kadar hemoglobin kurang dari nilai normal akibat kerusakan sel eritrosit yang lebih cepat dari kemampuan sumsum tulang untuk menggantikannya.

Etiologi dan Klasifikasi

Pada prinsipnya anemia hemolitik dapat terjadi karena: 1). defek molekular: hemoglobinopati atau enzimopati; 2). abnormalitas struktur dan fungsi membran-membran; 3). faktor lingkungan seperti trauma mekanik atau autoantibodi.

Berdasarkan etiologinya anemia hemolisis dapat dikelompokkan menjadi:

Anemia hemolisis herediter. Termasuk kelompok ini adalah:

- Defek enzim/enzimopati
  - Defek jalur Embden Meyerhof
    - Defisiensi piruvat kinase
    - Defisiensi glukosa fosfat isomerase
    - Defisiensi fosfogliserat kinase
  - Defek jalur heksosa monofosfat
    - Defisiensi glukosa 6 fosfat dehidrogenase (G6PD)
    - Defisiensi glutation reduktase
- Hemoglobinopati
  - Thalassemia
  - Anemia *sickle cell*
  - Hemoglobinopati lain
- Defek membran (membranopati): sferositosis herediter

Anemia hemolisis didapat. Termasuk kelompok ini adalah:

- Anemia hemolisis imun, misalnya: idiopatik, keganasan, obat-obatan, kelainan autoimun, infeksi, transfusi
- Mikroangiopati, misalnya: Trombotik Trombositopenia Purpura (TTP), Sindrom Uremik Hemolitik (SUH), Koagulasi Intravaskular Diseminata (KID)/*Disseminated Intravascular Coagulatioan* (DIC), preeklampsia, eklampsia, hipertensi maligna, katup prostetik
- Infeksi, misalnya: infeksi malaria, infeksi babesiosis, infeksi *Clostridium*

Berdasarkan ketahanan hidupnya dalam sirkulasi darah resipien, anemia hemolisis dapat dikelompokkan menjadi: 1). Anemia hemolisis intrakorpuskular. Sel eritrosit pasien tidak dapat bertahan hidup di sirkulasi darah resipien yang kompatibel, sedangkan sel eritrosit kompatibel normal dapat bertahan hidup di sirkulasi darah pasien; 2). Anemia hemolisis ekstrakorpuskular. Sel eritrosit pasien dapat bertahan hidup di sirkulasi darah resipien yang kompatibel, tetapi sel eritrosit kompatibel normal tidak dapat bertahan hidup di sirkulasi darah pasien.

Berdasarkan ada tidaknya keterlibatan imunoglobulin pada kejadian hemolisis, anemia hemolisis dikelompokkan menjadi:

Anemia hemolitik imun. Hemolisis terjadi karena keterlibatan antibodi yang biasanya IgG atau gM yang spesifik untuk antigen eritrosit pasien (selalu disebut autoantibodi).

Anemia hemolitik non imun. Hemolisis terjadi tanpa keterlibatan imunoglobulin tetapi karena faktor defek molekular, abnormalitas struktur membran, faktor lingkungan yang bukan autoantibodi seperti hipersplenisme, kerusakan mekanik eritrosit karena mikroangiopati atau infeksi yang mengakibatkan kerusakan eritrosit tanpa mengikutsertakan mekanisme imunologi seperti malaria, babesiosis, dan klostridium.

Pada bagian ini yang dibahas hanya anemia hemolisis non imun yang bukan disebabkan oleh thalasemia dan hemoglobinopati lain.

Patofisiologi

Hemolisis dapat terjadi intravaskular dan ekstravaskular. Hal ini tergantung pada patologi yang mendasari suatu penyakit. Pada hemolisis intravaskular, destruksi eritrosit terjadi langsung di sirkulasi darah. Misalnya pada trauma mekanik, fiksasi komplemen dan aktivasi sel permukaan atau infeksi yang langsung mendegradasi dan mendestruksi membran sel eritrosit. Hemolisis intravaskular jarang terjadi.

Hemolisis yang lebih sering adalah hemolisis ekstravaskular. Pada hemolisis ekstravaskular destruksi sel eritrosit dilakukan oleh sistem retikuloendotelial karena sel eritrosit yang telah mengalami perubahan membran tidak dapat melintasi sistem retikuloendotelial sehingga difagositosis dan dihancurkan oleh makrofag.

Manifestasi Klinis

Penegakkan diagnosis anemia hemolisis memerlukan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti. Pasien mungkin mengeluh lemah, pusing, cepat capek dan sesak. Pasien mungkin juga mengeluh kuning dan urinnya kecoklatan, meski jarang terjadi. Riwayat pemakaian obat-obatan dan terpajan toksin serta riwayat keluarga merupakan informasi penting yang harus ditanyakan saat anamnesis.

Pada pemeriksaan fisis ditemukan kulit dan mukosa kuning. Splenomegali didapati pada beberapa anemia hemolitik. Pada anemia berat dapat ditemukan takikardia dan aliran murmur pada katup jantung.

Selain hal-hal umum yang dapat ditemukan pada anemia hemolisis di atas, perlu dicari saat anamnesis dan pemeriksaan fisik hal-hal yang bersifat khusus untuk anemia hemolisis tertentu. Misalnya, ditemukannya ulkus tungkai pada anemia *sickle cell.*

Pemeriksaan Laboratorium

Retikulositosis merupakan indikator terjadinya hemolisis. Retikulositosis mencerminkan adanya hiperp lasia eritroid di sumsum tulang tetapi biopsi sumsum tulang tidak selalu diperlukan. Retikulositosis dapat diamati segera, 3-5 hari setelah penurunan hemoglobin. Diagnosis banding retikulositosis adalah perdarahan aktif, mielotisis dan perbaikan supresi eritropoeisis.

Anemia pada hemolisis bisanya normositik, meskipun retikulositosis meningkatkan ukuran *mean corpuscular volume*. Morfologi eritrosit dapat menunjukkan adanya hemolisis dan penyebabnya. Misalnya sferosit pada sferositosis herediter, anemia hemolitik autoimun; sel target pada thalasemia, hemoglobinopati, penyakit hati; schistosit pada mikroangiopati, prostesis intravaskular dan lain-lain.

Jika tidak ada kerusakan jaringan organ lain, peningkatan laktat dehidrogenase (LD) terutama LDH 2, dan SGOT dapat menjadi bukti adanya percepatan destruksi eritrosit.

Baik hemolisis intravaskular maupun ekstravaskular, meningkatkan katabolisme heme dan pembentukan bilirubin tidak terkonjugasi. Hemoglobin bebas hasil hemolisis terikat dengan haptoglobin. Hemoglobin-haptoglobin ini segera dibersihkan oleh hati hingga kadar haptoglobin menjadi rendah sampai tidak terdeteksi. Pada hemolisis intravaskular kadar hemoglobin bebas dapat melebihi kadar haptoglobin sehingga hemoglobin bebas difiltrasi oleh glomerulus dan direabsorbsi oleh tubulus proksimal dan mengalami metabolisme. Hasil metabolisme di ginjal ini menghasilkan ikatan antara besi heme dengan simpanan protein (feritin dan hemosiderin). Selanjutnya hemosiderin dikeluarkan ke urin dan terdeteksi sebagai hemosiderinuria. Pada hemolisis intravaskular yang masif, ambang kapasitas absorpsi hemoglobin oleh tubulus proksimal terlewati, sehingga hemoglobin dikeluarkan ke urin dalam bentuk hemoglobinuria.

ENZIMOPATI

Pada sel eritrosit terjadi metabolisme glukosa untuk menghasilkan energi (ATP). ATP digunakan untuk kerja pompa ionik dalam rangka mempertahankan milieu ionik yang cocok bagi eritrosit. Sebagian kecil energi hasil metabolisme tersebut digunakan juga untuk penyediaan besi hemoglobin dalam bentuk ferro. Pembentukan ATP ini berlangsung melalui jalur Embden Meyerhof yang melibatkan sejumlah enzim seperti glukosa fosfat isomerase dan piruvat kinase. Selain digunakan untuk membentuk energi, sebagian kecil glukosa mengalami metabolisme dalam eritrosit melalui jalur heksosa monofosfat dengan bantuan enzim glukosa 6 fosfat dehidrogenase (G6PD) untuk menghasilkan glutation yang penting untuk melindungi hemoglobin dan membran eritrosit dari oksidan. Defisiensi enzim piruvat kinase, glukosa fofat isomerase dan glukosa 6 fosfat dehidrogenase dapat mempermudah dan mempercepat hemolisis. Berturut-turut prevalensi tersering kejadian defisiensi enzim tersebut adalah G6PD, piruvat kinase dan glukosa fosfat isomerase.

Defek Jalur Heksosa Monofosfat

Metabolisme glukosa melalui jalur ini meningkat beberapa kali ketika eritrosit terpajan dengan obat-obatan atau toksin yang membentuk radikal oksigen. Dengan ini terjadi regenerasi glutation tereduksi, perlindungan gugus sulfhidril hemoglobin dan membran eritrosit dari oksidasi. Jika jalur ini terganggu karena faktor herediter, maka kadar glutation tereduksi yang adekuat tidak dapat dipertahankan sehingga gugus sulfhidril hemoblobin teroksidasi, terpresipitasi dalam eritrosit dan membentuk *Heinz bodies*. Terganggunya jalur ini dapat disebabkan oleh defisiensi G6PD dan glutation reduktase. Namun demikian, kelainan pada glutation reduktase belum terbukti berhubungan bermakna dengan hemolisis.

Defisiensi G6PD

Etiologi dan epidemiologi. Defisiensi enzim ini paling sering mengakibatkan hemolisis. Enzim ini dikode oleh gen yang terletak di kromosom X sehingga defisiensi G6PD lebih sering mengenai laki-laki. Pada perempuan biasanya *carrier* dan asimptomatik. Di seluruh dunia, terdapat lebih dari 400 varian G6PD. Berbagai varian ini terjadi karena adanya perubahan subtitusi basa berupa peggantian asam amino. Banyaknya varian ini menimbulkan variasi manifestasi klinik lebar, mulai dari hanya anemia hemolitik nonsferositik tanpa stres oksidan, anemia hemolitik yang hanya terjadi ketika distimulasi dengan stres oksidan ringan, sampai pada abnormalitas yang tidak terdeteksi secara klinis. G6PD normal disebut tipe B. Diantara varian G6PD yang bermakna secara klinik adalah tipe A-. Tipe ini terutama ditemukan pada orang keturunan Afrika. Tipe Mediteranian relatif sering ditemukan diantara orang Mediteranian asli, dan lebih berat dari varian A- karena dapat mengakibatkan anemia hemolitik nonsferositik tanpa adanya stres oksidatif yang jelas.

Manifestasi klinis. Aktivitas G6PD yang normal menurun ~50% pada waktu umur eritrosit mencapai 120 hari. Pada Tipe A- penurunan ini terjadi sedikit lebih cepat dan lebih cepat lagi pada varian Mediteranian. Meskipun umur eritrosit pada tipe A- lebih pendek namun tidak menimbulkan anemia kecuali bila terpajan dengan infeksi virus dan bakteri di samping obat-obatan atau toksin yang dapat berperan sebagai oksidan yang mengakibatkan hemolisis. Obat-obatan atau zat yang dapat mempresipitasi hemolisis pada pasien dengan defisiensi G6PD adalah asetanilid, fuzolidon (furokson), isobutil nitrit, metilen blue, asam nalidiksat, naftalen, niridazol, nitrofurantoin, fenazopiridin (piridium), primakuin, pamakuin, dapson, sulfasetamid, sulfametoksazol, sulfapiridin, tiazolsulfon, toluidin blue, trinitrotoluen, urat oksidase, vitamin K, doksorubisin. Asidosis metabolik juga dapat mempresipitasi hemolisis pada pasien defisiensi G6PD.

Hemolisis akut terjadi beberapa jam setelah terpajan dengan oksidan, diikuti hemoglobinuria dan kolaps pembuluh darah perifer pada kasus yang berat. Hemolisis biasanya *self-limited* karena yang mengalami destruksi hanya populasi eritrosit yang tua saja. Pada tipe A- massa eritrosit menurun hanya 25-30%. Ketika hemolisis akut hematokrit turun cepat diiringi oleh peningkatan hemoglobin dan bilirubin tak terkonyugasi dan penurunan haptoglobin. Hemoglobin mengalami oksidasi dan membentuk *Heinz bodies* yang tampak pada pewarnaan supravital dengan violet kristal. Heinz bodies tampak pada hari pertama atau sampai ketika badan inklusi ini siap dikeluarkan oleh limpa sehingga membentuk "*bite cells*". Mungkin juga ditemukan beberapa sferosit. Sebagian kecil pasien defisiensi G6 PD ada yang sangat sensitif dengan *fava beans* (buncis) dan dapat mengakibatkan krisis hemolisis fulminan setelah terpajan.

Diagnosis. Diagnosis defisiensi G6PD dipikirkan jika ada episode hemolisis akut pada laki-laki keturunan Afrika atau Mediteranian. Pada anamnesis perlu ditanyakan tentang kemungkinan terpajan dengan zat-zat oksidan, misalnya obat atau zat yang telah disebutkan di atas. Pemeriksaan aktivitas enzim mungkin false negatif jika eritrosit tua defisiensi G6PD telah lisis. Oleh karena itu pemeriksaan aktivitas enzim perlu diulang dua sampai tiga bulan kemudian ketika ada sel-sel yang tua.

Terapi. Pada pasien dengan defisiensi G6PD tipe A-, hemolisis terjadi *self- limited* sehingga tidak perlu terapi khusus kecuali terapi untuk infeksi yang mendasari dan hindari obat-obatan atau zat yang mempresipitasi hemolisis serta mempertahankan aliran ginjal yang adekuat karena adanya hemoglobinuria saat hemolisis akut. Pada hemolisis berat, yang bisa terjadi pada varian Mediteranian, mungkin diperlukan transfusi darah.

Hal penting adalah pencegahan episode hemolisis dengan cara mengobati infeksi dengan segera dan memperhatikan risiko penggunaan obat-obatan, zat oksidan dan fava beans. Khusus untuk orang Afrika atau Mediteranian sebaiknya sebelum diberikan zat oksidan harus dilakukan skrining untuk mengetahui ada tidaknya defisiensi G6PD.

Defek Jalur Embden Meyerhof

Etiologi dan epidemiologi. Enzim yang dapat terganggu pada jalur ini dan mengakibatkan anemia hemolisis adalah piruvat kinase, glukosa fosfat isomerase dan fosfogliserat kinase. Yang terbanyak adalah defisiensi piruvat kinase (95%). Sedangkan defisiensi glukosa fosfat isomerase hanya sekitar 4%. Defek enzim glikolisis ini bisanya diturunkan secara autosomal resesif kecuali fosfogliserat kinase yang diturunkan terkait seks.

Kelainan ini mengakibatkan eritrosit kekurangan ATP dan ion kalium keluar sel. Sel eritrosit menjadi kaku dan lebih cepat disekuestrasi oleh sistem fagosit mononuklir. Defisiensi piruvat kinase hanya mengenai sel eritrosit, sedangkan defisiensi glukosa fosfat isomerase dan fosfogliserat kinase juga mengenai sel leukosit meskipun tidak mempengaruhi fungsi leukosit.

Manifestasi klinis. Beratnya anemia bervariasi dan gejalanya relatif ringan karena terjadi disosiasi kurva hemoglobin ke kanan. Hemolisis berat terjadi pada masa awal kanak-kanak dengan anemia, ikterus dan splenomegali. Pada perempuan dengan defsisiensi piruvat kinase dapat sangat pucat ketika hamil sehingga sering didiagnosis pertama kali saat itu. Anemia pada pasien ini berupa anemia normositik (makrositik ringan) normokrom dengan retikulositosis. Pada defisiensi piruvat kinase dapat ditemukan eritrosit bizar di antaranya sel *prickle* terutama setelah splenektomi.

Diagnosis. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan enzimatik khusus dengan menggunakan konsentrasi substrat yang sesuai untuk mendeteksi varian-varian berafinitas rendah terhadap substrat.

Terapi. Sebagian besar pasien tidak membutuhkan terapi kecuali pasien dengan hemolisis berat harus diberikan asam folat 1 mg/hari. Transfusi darah diperlukan ketika krisis hipoplastik.

Splenektomi bermanfaat pada pasien dengan defisiensi piruvat kinase dan glukosa fosfat isomerase. Dengan splenektomi retikulosit di sirkulasi meningkat.

HEMOLISIS MIKROANGIOPATIK

Pada hemolisis mikroangiopatik terjadi kerusakan membran sel eritrosit secara mekanik dalam sirkulasi darah karena adanya fibrin atau mikrotombi trombosit yang tertimbun di arteriol. Sel eritrosit terperangkap dalam jala-jala fibrin dan mengakibatkan terfragmentasinya sel eritrosit.

Hemolisis mikroangiopatik dapat terjadi pada abnormalitas dinding pembuluh darah, misalnya pada hipertensi maligna, eklampsia, rejeksi allograft ginjal, kanker diseminata, hemangioma atau *disseminated intravascular coagulation* (DIC), dan mikroangiopati trombotik: *Trombotic Thrombocytopenia Purpura* (TTP) dan *Hemolytic Uremic Syndrome* (HUS).

Mikroangiopati Trombotik

Mikroangipati trombotik adalah sumbatan mikrovaskular yang terjadi karena agregasi trombosit sistemik atau intrarenal, disertai adanya trombositopenia, dan trauma mekanik sel eritrosit. Yang termasuk kelompok kelainan ini adalah: *Thrombotic Trombositopenia Purpura* (TTP) dan *Hemolytic Uremic Syndrome* (HUS).

Thrombotic Trombocytopenia Purpura (TTP)

Kelainan ini ditandai dengan agregasi trombosit pada arteriol berbagai organ yang mengakibatkan trombositopenia dan memicu kerusakan sel eritrosit yang mengalami fragmentasi (*schistocytes* atau sel *helmet*). Agregasi trombosit dapat mengakibatkan oklusi baik parsial atau total sehingga terjadi disfungsi organ yang biasanya terjadi pada sistem saraf atau ginjal. Oklusi ini menyebabkan jaringan iskemia atau nekrotik sehingga meningkatkan kadar laktat dehidrogenase. Adapun eritrosit yang mengalami fragmentasi terjadi karena adanya aliran darah melalui area turbulen dari mikrosirkulasi mengalami oklusi parsial karena agregasi trombosit. TTP dapat terjadi pada semua usia terutama dewasa muda dan lebih sering perempuan.

Patogenesis. Pada TTP trombus tombosit/agregasi trombosit mengandung banyak faktor von Willebrand sedangkan pada DIC tombus trombosit mengandung banyak fibrin tetapi tidak mengandung faktor von Wilebrand. Situasi ini karena agregasi trombosit pada TTP diperantarai oleh faktor von Wilebrand multimer besar yang tidak biasa, yang lebih mudah.berikatan dengan Iba. Adanya faktor von Wilebrand multimer besar yang tidak biasa ini karena adanya defek atau defisiensi enzim metaloprotease, ADAMTS 13, yang bertugas memecah multimer faktor von Wilebrand. Defek atau defisiensi enzim ini dapat terjadi karena mutasi gen atau adanya antibodi yang menghambat enzim tersebut. Sehingga ditemukan dua tipe TTP yaitu familial dan didapat. Pada kedua tipe ini aktivitas ADAMTS 13 kurang dari 5 persen normal.

Manifestasi klinik. Manifestasi klinik klasik TTP ada lima, yang sering disebut dengan pentad TTP, yaitu anemia hemolitik dengan fragmetasi eritrosit, trombositopenia, kelainan neurologik fokal atau difus, penurunan fungsi ginjal dan demam. Secara praktis triad TTP: trombositopenia, skistositosis, dan peningkatan LDH cukup untuk menduga

Tabel 1. Perbedaan Tipe Mikroangiopati Trombotik

Tipe	Sebab	Presentasi klinis
Trombus tombosit sistemik	Kegagalan degradasi faktor von Wilebrand multimer besar yang tidak biasa	*Thrombotic Trombocytopenia Purpura*
Trombus trombosit-fibrin predominan di ginjal	Pajanan dengan toksin Shiga	Klasik, kanak-kanak atau *Hemolytic Uremic Syndrome* yang berhubungan dengan E. Coli
	Defek faktor H plasma	*Hemolytic Uremic Syndrome* (HUS) familial (atau rekuren)
Trombus renal atau sistemik	Transplantasi atau obat (mytomicin, cyclosporin, tacrolimus, quinine)	*Hemolytic Uremic Sydrome* atau *Thrombotic Trombocytopenia Purpura*

adanya TTP.

Gejala dan tanda TTP bervariasi tergantung pada jumlah dan lokasi lesi arteriol. Anemia pada TTP bisa sangat ringan sampai sangat berat dan derajat trombositopenia biasanya paralel dengan derajat anemia. Gejala neurologi biasanya tampak jika jumlah trombosit (<20.000-30.000). Demam tidak selalu ada. Onset TTP akut tetapi bisa berlangsung dalam hitungan bulan. Proteinuria dan peningkatan urea nitrogen darah (BUN) mungkin ditemukan dan terus meningkat jika berkembang menjadi gagal ginjal.

Gejala neurologis berkembang pada >90% pasien yang penyakitnya berakhir dengan kematian. Awalnya terjadi perubahan mental seperti bingung, delirium, perubahan kesadaran. Pasien dapat mengalami kejang, hemiparesis, afasia, dan kelainan lapang pandang mata. Gejala neurologis ini berfluktuasi dan berakhir dengan koma. Keterlibatan pembuluh darah jantung bisa mengakibatkan kematian mendadak.

Beratnya kelainan dapat diperkirakan dengan derajat anemia, trombositopenia, dan kadar serum LDH.

Masa protrombin, masa tromboplastin parsial dan konsentrasi fibrinogen serta kadar *fibrin degradation product* (FDP) biasanya normal atau hanya abnormal ringan. Bila pemeriksaan koagulasi menunjukkan konsumsi faktor pembekuan yang berlebihan maka diagnosis TTP diragukan. Pada 20% pasien didapatkan *Anti nuclear antibody* (ANA) yang positif.

Klasifikasi

Ada dua tipe TTP: 1). Familial. Muncul pada masa bayi atau kanak-kanak dan kambuh dengan interval teratur tiga minggu (dirujuk sebagai *thrombotic trombositopenia* kronik kambuh); 2). Idiopatik didapat. Muncul pada orang dewasa dan anak-anak yang lebih tua dan biasanya merupakan episode akut tunggal. Hanya 11-36% yang kambuh dengan interval tidak teratur. Biasanya terjadi dalam beberapa minggu setelah terapi awal trombosis arteri pada pasien trombosis arteri yang mendapat tiklopidin, inhibitor adenosis disfosfat (ADP) dan sebagian kecil yang pasien yang menerima klopidogrel. Kelainan ini juga bisa terjadi pada waktu kehamilan terutama trimester akhir atau periode postpartum.

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan adanya anemia hemolitik dengan fragmentasi eritrosit, tes koagulasi normal, demam, kelainan neurologi dan gangguan fungsi ginjal, yang merupakan kelainan patognomonik untuk TTP. Meski tidak selalu dibutuhkan untuk diagnosis, biopsis kulit dan otot, gusi, kelenjar getah bening atau sumsum tulang, menunjukkan kelainan arteriol yang khas.

Diagnosis Banding. *Idiopathic trombocytopenic purpura* (ITP) atau *Evan's Syndrome*. Pada kedua kelainan ini ditemukan juga fragmentasi eritrosit tetapi bukan eritrosit sferositik. Pada TTP tes Coombs negatif

Terapi. Pada TTP familial, episode TTP dapat dicegah dengan pemberian *fresh frozen* plasma yang mengandung sedikit trombosit, plasma mengandung sedikit kriopresipitat (*cryosupernatant*) atau plasma yang dicampur dengan pelarut dan detergen yang berisi metaloprotease aktif yang diberikan tiap tiga minggu. Tidak dibutuhkan plasmaferesis.

Pada TTP idiopatik didapat perlu dilakukan *plasma exchange* (tukar plasma) yaitu kombinasi plasmaferesis dengan infus FFP atau cryosupernatant, setiap hari. Plasmaferesis bertujuan untuk mengeluarkan faktor von Wilebrand multimer besar yang tidak biasa dan autoantibodi terhadap ADMTS 13). Jika respons baik (trombosit meningkat dan LDH menurun) frekuensi plasma tukar dapat dikurangi tetapi kadang-kadang diteruskan untuk beberapa minggu atau bulan. Lebih dari 90% pasien dapat bertahan hidup dengan pemberian segera terapi ini.

Pada keadaan dimana autoantibodi ADAMTS 13 titernya tinggi terapi plasma tukar mungkin tidak memperbaiki keadaan. Pada kondisi ini dapat diberikan vincristine, siklofosfamid, atau dilakukan splenektomi. Koma tidak merupakan kontraindikasi terapi karena perbaikan status neurologi pasien merupakan parameter respons terapi.

Transfusi trombosit tidak boleh diberikan karena dapat mempresipitasi kejadian trombosis kecuali terbukti adanya ancaman perdarahan intrakranial. Aspirin dapat memprovokasi perdarahan pada pasien dengan trombositopenia berat.

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

Etiologi, epidemiologi dan patogenesis. HUS terjadi pada 9-30% anak-anak. Di Buenos Aires Argentina, dan Calgary, Canada, infeksi enterohemoragik E. Coli endemik dan HUS menjadi sebab umum gagal ginjal akut pada anak-anak.

Biasanya diawali dengan diare berdarah yang disebabkan oleh Eschericia Coli 0157:H7 yang menghasilkan toksin Shiga 1 dan 2 dan Shigela dysentriae yang menghasilkan toksin Shiga, yang sering mengkotaminasi daging, susu, dan keju yang tidak dimasak dengan matang. Diare berdarah biasanya terjadi satu minggu sebelum HUS.

Toksin shiga masuk ke dalam sirkulasi intestinal dan berjalan di dalam plasma dan permukaan trombosit atau monosit. Toksin berikatan dengan molekul endotel kapiler glomerular, sel mesangial, dan sel epitel glomerular dan tubular, yang kemudian merusak endotel sel melalui pembentukan faktor von Wilebrand multimer besar yang tidak biasa.

HUS bisa familial tapi jarang (5-10%). Meski jarang, mortalitas HUS familial lebih tinggi (54%) daripada HUS pada anak-anak (5%). Sebagian besar pasien HUS familial mengalami defisiensi atau defek faktor komplemen H yang bertugas mencegah kerusakan sel melalui jalur alternatif komplemen. Defek faktor H ini terjadi karena adanya mutasi pada gen faktor H yang dapat diturunkan secara resesif dan dominan. Herediter resesif bermanifestasi HUS pada dewasa muda sedangkan herediter dominan bermanifestasi HUS dipresipitasi oleh infeksi atau kehamilan.

Di samping dua tipe di atas, ditemukan juga HUS yang terjadi pada pasien yang diterapi dengan obat antikanker mitomycin C, bisanya dalam kombinasi dengan obat lain dan pasien yang menerima kemoterapi dosis tinggi dengan transplantasi sumsum tulang autologus.

Manifestasi klinik. Kelainan ini hampir sama dengan TTP, bercirikan lesi arteriol dan temuan laboratoriun yang sama. Lesi arteriol HUS hanya terjadi di ginjal sehingga jarang menimbulkan kelainan neurologi. Anemia hemolitik, trombositopenia purpura, dan gagal ginjal akut oligurik. Kebanyakan pasien mengalami hemoglobinuria atau anuria. Pemeriksaan darah tepi dan tes koagulasi tidak dapat dibedakan dengan TTP.

Terapi. Pada HUS ringan pada anak-anak dengan oligoanuria <24 jam, biasanya pemberian cairan dan elektrolit cukup. Pada dewasa sering terjadi gagal ginjal akut yang lebih berat sehingga membutuhkan perawatan seperti penyakit gagal ginjal terminal, dialisis. Terapi lain adalah plasmaferesis dan transfusi. Pemberian FFP yang mengandung faktor H tidak mencegah kekambuhan maupun progresivitas penyakit ginjal. Antimotilitas dan antibiotik dapat meningkatkan HUS. Efikasi glukokortikoid, dekstran dan heparin belum jelas.

Koagulasi Intravaskular Diseminata (KID)

Lebih jarang menimbulkan anemia karena derajat hemolisinya lebih sedikit dibandingkan dengan TTP dan HUS. KID terjadi karena aktivasi sistem koagulasi yang tidak sesuai yang dipicu deposisi fibrin pada dinding pembuluh darah kecil yang dapat menyebabkan fragmentasi eritrosit pada seperempat pasien KID. Terapi sesuai terapi KID dan sebab yang mendasarinya.

Kelainan Dinding Pembuluh Darah Lain

Hipertensi maligna, eklampsia, rejeksi alograf ginjal, kanker diseminata atau hemangioma dapat menyebabkan hemolisis traumatik. Derajat hemolisisnya ringan tetapi banyak ditemukan fragmentasi eritrosit di darah tepi. Trombositopenia berat dapat ditemukan pada beberapa pasien. Terapi penyakit dasarnya dapat menghentikan hemolisis.

Katup Prostesis

Pada 10% pasien dengan katup prostesis aorta terjadi framentasi sel eritrosit. Meski sedikit hal ini bisa terjadi juga pada prostesis katup mitral. Pemendekan waktu hidup eritrosit terjadi juga pada beberapa pasien dengan stenosis aorta kalsifikasi berat dan hampir semua lesi intrakardiak. Pasien yang menjalani *bypass* aortofemoral juga diamati mengalami hemolisis traumatik

Sferositosis Herediter

Sferositosis herediter merupakan kelompok kelainan sel darah merah dengan gambaran eritrosit bulat seperti donat dengan fragilitas osmotik yang meningkat. Sferositosis herediter merupakan kelainan autosom dominan dengan insiden 1:1000 sampai 1:4500 penduduk. Pada lebih kurang 20% pasien penyakit ini merupakan kelainan autosom resesif yang diturunkan dan mutasi genetik spontan.

Etiologi dan patogenesis. Kelainan utama pada sferositosis herediter adalah terdapatnya defek pada protein pembentuk membran eritrosit, akibat defisiensi *spectrin, ankryn* dan atau protein pita 3 atau protein 4.2. Hal ini menyebabkan defek vertikal dan kehilangan membran lemak dan luas permukaan secara progresif diikuti pembentukan mikrosferosit. Akibat kelainan tersebut terjadi peningkatan fragilitas osmotik eritrosit menyebabkan bentuk eritrosit yang bulat dan hilangnya permukaan membran. Terjebaknya sel eritrosit dalam limpa

Manifestasi klinis dan laboratoris. Gejala klinis mayor sferositosis herediter adalah anemia, splenomegali dan ikterus. Ikterus dapat terjadi secara berkala sehingga luput dari perhatian orang tua saat anak masih kecil. Akibat peningkatan produksi pigmen empedu karena destruksi eritrosit, sering terbentuk batu empedu berpigmen, bahkan pada masa kanak-kanak.

Hiperplasia sel eritroid sumsum tulang sebagai kompensasi destruksi sel eritrosit terjadi melalui perluasan sumsum merah ke bagian tengah tulang panjang. Tidak jarang terjadi eritropoiesis ekstra meduler di paravertebral, yang secara kebetulan terlihat pada foto thoraks.

Kompensasi sumsum tulang terkadang mengalami gangguan akibat keadaan hipoplasia eritroid yang dipicu adanya infeksi terutama oleh *Parvovirus*.

Splenomegali merupakan hal yang umum terjadi. Kecepatan hemolisis meningkat perlahan selama terjadinya infeks sistemik, merangsang pembesaran limpa.

Pada pemeriksaan mikroskopik, didapatkan sel eritrosit yang kecil berbentuk bulat dengan bagian sentral yang pucat. Hitung MCV biasanya normal/sedikit menurun. MCHC meningkat sampai 350-400 g/dl. Untuk mengetahui secara kuantitatif sferoidisitas dilakukan pengukuran fragilitas osmotik eritrosit dengan menggunakan cairan hipoosmotik.

Diagnosis dan terapi. Sferositosis herediter harus dibedakan dengan sel sferosit pada anemia hemolitik autoimun dengan pemeriksaan uji Coombs.

Sferositosis juga terjadi pada reaksi hemolisis akibat splenomegali pada pasien sirosis hepatis, infeksi *clostridium*, bisa ular. Kelainan ini juga dapat terjadi pada anemia hemolitik yang lain seperti pada pasien defisiensi enzim G6PD.

Pengobatan. Splenektomi dianjurkan pada pasien dengan anemia hemolitk sedang dan berat. Meskipun pasca splenektomi, anemia tetap terjadi, namun tidak berat. Pada anemia hemolitik yang berat, perlu diberikan preparat asam folat 1 mg/hari sebagai profilaksis.

Elipsitosis Herediter

Ditandai oleh eritrosit dengan bentuk oval atau elips. Insiden Elipsitosis herediter ini diperkirakan 1:1000 sampai 1:4500 penduduk. Insiden sebenarnya tidak diketahui karena derajat keparahan secara klinis bervariasi kadang tanpa gejala.

Etiologi dan patogenesis. Prinsip kelainan pada elipsitosis herediter adalah kelemahan secara mekanis yang berakibat meningkatnya fragilitas osmotik membran eritrosit. Hal ini disebakan adanya gangguan sintesis protein spectrin α dan β, protein 4.1 dan glicophoryn C pembentuk membran eritrosit. Sebagian besar kelainan ini diturunkan secara autosomal dominan.

Gejala klinis dan laboratoris. Gejala klinis bervariasi, dari tanpa gejala sampai anemia berat. Hemolisis yang terjadi dipicu adanya infeksi, hipersplenisme, defisiensi vit B12 atau adanya KID.

Pada pemeriksaan laboratorik didapatkan gambaran eritrosit bentuk elips menyerupai puntung rokok. Dapat pula dijumpai eritrosit bentuk oval, spherosit, stomasit dan fragmen.

Pengobatan. Pengobatan jarang dibutuhkan pasien. Pada beberapa kasus yang jarang diperlukan pemberian tranfusi sel darah merah. Pada kasus yang berat, splenektomi merupakan pengobatan paliatif mencegah kerusakan dan destruksi eritrosit yang berlebihan. Pasien dengan hemolisis kronik perlu diberikan asam folat sebagai profilaksis.

Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH)

PNH ditandai oleh penurunan jumlah sel darah merah (anemia) serta terdapatnya darah di dalam urin (hemoglobinuria) dan plasma (hemoglobinemia), yang terjadi setelah tidur. Pasien PNH berisiko tinggi mengalami kejadian trombosis mayor, terbanyak trombosis pada aorta abdominalis. Kebanyakan pasien meninggal akibat trombosis ini.

Etiologi dan patogenesis. Penyebab kelainan ini adalah defisiensi ensim PIG-A (*phosphatidylinositol glycan class A*) yang diperlukan untuk sintesis protein pengikat sel. Protein yang merupakan bagian terluar sel melekat pada membran sel dengan bantuan protein glikosilfosfa- tidilinositol (GPI) dan PIG-A dibutuhkan untuk sintesis protein tersebut. Bila terdapat gangguan pembentukannya protein permukaan yang melindungi sel dari komplemen hilang, sehingga memudahkan penghancuran sel darah. Persentase sel darah merah yang mengalami kerusakan menentukan beratnya penyakit.

Manifestasi klinis dan laboratoris. Tiga manifestasi yang sering terjadi adalah anemia hemolitik, trombosis vena dan gangguan hematopoiesis. Hemoglobinuria dan hemosiderinuria berkala terjadi pada kebanyakan pasien. Granulositopenia dan trombositopenia sering terjadi, menandakan adanya gangguan hematopoiesis. Gambaran sumsum tulang normoselular.

Diagnosis dan terapi. PNH perlu dicurigai pada pasien dengan anemia hemolitik yang tidak diketahui penyebabnya, terutama bila disertai leukopenia dan atau trombositopenia. Serta terdapatnya tanda hemolisis intravaskular (hemoglobinemia, hemoglobinuria dan peningkatan LDH).

Transfusi sel darah merah merupakan terapi terbaik, tidak hanya meningkatkan kadar Hb, tetapi juga menekan produksi sel darah merah di sumsum tulang selama keadaan hemoglobinuria. Sel darah merah cuci dianjurkan untuk mencegah peningkatan hemolisis. Pemberian hormon androgen kadang dapat meningkatkan Hb. Pemberian preparat glukokortikoid (prednison 60 mg/hari) dapat menurunkan kecepatan hemolisis.

Hipersplenisme

Limpa normal berbagi fungsi dengan jaringan lain dalam hal pembentukan, penyimpanan dan penghancuran sel darah serta produksi antibodi. Namun limpa memiliki kemampuan unik untuk melakukan penyaringan terhadap sel darah serta menyingkirkan sel yang abnormal maupun benda asing.

Limpa memiliki 2 fungsi dasar, yaitu:

- Fungsi penyaring dan surveilan terhadap komponen darah di pulpa merah (oleh makrofag)
- Fungsi sintesis antibodi di pulpa putih

Hipersplenisme merupakan proses penghancuran sel darah yang berlebihan oleh limpa. Hal ini terjadi ketika ukuran limpa mengalami peningkatan baik sel maupun jaringan atau desakan pembuluh darah. Keadaan ini meningkatkan peran fungsi penyaring, sehingga sel darah normal pun akan mengalami perlambatan serta proses penghancuran sementara. Walaupun proses penghancuran granulosit dan trombosit menyebabkan neutropenia dan trombositopenia, namun ke dua jenis sel tersebut dapat beradaptasi dengan perlambatan proses penyimpanan di limpa. Berbeda dengan sel darah merah yang terperangkap akan mengalami penghancuran menyebabkan terjadinya anemia hemolitik.

Dameshek berpendapat bahwa hipersplenisme umumnya dihubungkan dengan keadaan splenomegali, menyebabkan terjadinya sitopenia yang berakibat terjadinya kompensasi hipeplasi sumsum tulang. Kebanyakan kelainan ini harus dikoreksi dengan splenektomi.

Infeksi Mikroorganisme

Mikroorganisme memiliki mekanisme yang bermacam-macam saat menginfeksi eritrosit menyebabkan terjadinya anemia hemolitik. Ada yang secara langsung menyerang eritrosit seperti pada malaria, babesiosis dan bartonellosis. Melalui pengeluaran toksin hemolisis oleh *Clostridium perfringens*, pembentukan antibodi atau otoantibodi terhadap eritrosit. Dapat pula dengan deposit antigen mikroba atau reaksi kompleks imun pada eritrosit.

Malaria

Pada infeksi malaria, derajat anemia yang terjadi tidak sesuai dengan rasio jumlah sel yang terinfeksi, namun penyebabnya masih belum jelas. Fragilitas osmotik pada sel yang tidak terinfeksi maupun yang terinfeksi mengalami peningkatan. Penghancuran eritrosit pada infeksi malaria disebabkan lisisnya eritrosit akibat infeksi langsung, peningkatan proses penghancuran eritrosit yang mengandung parasit dan proses otoimun. Namun tidak satupun mekanisme di atas yang dapat menjelaskan terjadinya anemia berat pada malaria.

Proses penghancuran sel darah merah sebagian besar berlangsung di limpa. Splenopmegali merupakan gejala yang sering dijumpai pada infeksi malaria kronik.

Diagnosis dan terapi. Diagnosis malaria ditegakkan dengan menemukan parasit pada pulasan darah tebal atau didapatkannya sekuens parasit malaria pada analisis DNA. Terapi anemia pada infeksi malaria pada dasarnya dengan mengeradikasi parasit penyebab. Transfusi darah segera, sangat dianjurkan pada pasien dewasa dengan Hb <7 g/dl. Preparat asam folat sering diberikan pada pasien. Pemberian besi sebaiknya ditunda sampai terbukti adanya defisiensi besi.

Bartonellosis

Merupakan infeksi yang disebabkan oleh *Bartonella baciliformis* yang melekat pada permukaan sel eritrosit. Eritrosit yang terinfeksi mengalami indentasi, invaginasi serta terbentuknya saluran. Eritrosit yang terinfeksi, dengan cepat dihancurkan oleh hati dan limpa. Anemia hemolitik akut terjadi pada saat demam "Oroya" di mana dengan cepat jumlah eritrosit mengalami penurunan sampai 750.000/uL.

Diagnosis dan terapi. Diagnosis ditegakkan dengan menemukan B *baciliformis* pada sel eritrosit. Dengan pewarnaan Giemsa didapatkan bentuk batang berwarna merah jingga.

Pengobatan dengan penisilin, streptomisin, kloramfenikol dan tetrasiklin memberikan respons sangat baik.

Babesiosis

Babesia merupakan protozoa intra eritrosit, yang ditularkan melalui gigitan kutu rambut, yang dapat menginfeksi hewan ternak maupun hewan liar. Pada manusia penyakit ini tidak hanya ditularkan melalui gigitan kutu, tetapi juga lewat transfusi darah.

Diagnosis dan Terapi. Parasit ini dapat terlihat melalui pulasan darah tebal dengan pewarnaan Giemsa. Uji serologi dengan antibodi terhadap *Babesia* serta uji PCR dapat membantu penegakkan diagnosis. Pengobatan dengan klindamisin dan kuinin memberikan hasil yang memuaskan. Transfusi tukar juga memberikan perbaikan yang nyata.

Anemia Sel Spur

Anemia sel spur merupakan jenis anemia hemolitik dengan bentuk eritrosit yang aneh, terjadi pada 5% pasien dengan penyakit hepatoseluler, terutama sirosis "Laennec" tahap .lanjut

Patogenesis. Hampir 50-70% kolesterol terdapat pada permukaan membran, sehingga menurunkan kadar air serta menyebabkan perubahan bentuk sel. Akibat bentuknya yang padat ini menyebabkan sel merah tidak dapat melewati proses penyaringan di limpa, terlebih lagi dengan adanya splenomegali kongestif akibat sirosis.

Manifestasi klinis. Anemia yang terjadi cukup berat. Splenomegali didapatkan pada semua pasien sirosis dengan sel spur.Sel darah merah irreguler dengan tambahan taji di sekitarnya serta sejumlah kecil sel darah merah yang terfragmentasi dengan bentuk yang aneh sering dijumpai pada preparat.

Diagnosis dan terapi. Pasien dengan anemia sel spur mengalami reaksi hemolisis yang berat. Gambaran sel darah merah yang khas berupa sel darah merah bertaji/akantosit yang memiliki panjang yang tidak beraturan dapat dijumpai pada pulasan darah.

Transfusi darah hanya memberikan keuntungan sesaat. Obat penurun lemak juga tidak memberikan hasil yang memuaskan. Splenektomi dilaporkan dapat mencegah perlambatan waktu transit sel darah merah di limpa dan penghancuran dini. Namun splenektomi sangat berisiko tinggi pada pasien sirosis hati dengan hipertensi portal serta terdapat gangguan pembekuan darah.

REFERENSI

Beutler E. Hemolytic anemia due to infection with microoganism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams hematology. 6th edition. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 6335-.

Bunn F, Rosse W. Hemolytic anemias and acute blood loss. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hause SL, Longo DL, Jameson J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York: Mc Graw Hill; 2005. p. 60716-.

Dhaliwal G, Cornett PA, Tierne LM. Hemolytic anemia. Am. Fam Physician. 69:2599606-.

Erslev AJ. Hypersplenism and hyposplenism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams hematology. 6th edition. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 6835-.

Gallagher PG, Forget BG. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams hematology. 6th edition. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 50311-.

Greenberg PL, Gordeuk V, Issaragrisil S, Siritanaratkul N, Fucharoen S, et al. Major hematologic diseases in the developing world- new aspects of diagnosis and management of thalassemia, malarial anemia, and acute leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2001;479:98.

Hoffbrand AV, Petit JE, Moss PAH. Haemolytic anaemias. In: Hoffbrand AV, Petit JE, Moss PAH, editors. Essential hematology. London: Blackwell Science; 2001. p. 5770-.

Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med. 347:589-600.

Tsai HM. Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment thrombotic trombositopenia purpura. J Am Soc Nephrol. 2003;14:107281-.

341

DASAR-DASAR THALASSEMIA: SALAH SATU JENIS HEMOGLOBINOPATI

Djumhana Atmakusuma, Iswari Setyaningsih

PENDAHULUAN

Sebelum menatalaksana penderita thalassemia, terlebih dahulu pengetahuan dasar hemoglobinopati perlu difahami, dengan fokus thalassemia, mencakup pengertian, bentuk, epidemiologi, genotip, fenotip, patogenesis, dasar molekular, dan patofisiologi. Dengan memahami aspek dasar thalassemia, aspek klinis thalassemia dapat lebih dihayati, karena aspek genotip thalassemia memberikan gambaran klinis atau fenotip yang khusus dan beragam, terkadang berbeda, misalnya kelainan heterozigot ganda thalassemia β/HbE memberikan fenotip bervariasi, dari thalassemia mayor sampai dengan intermedia atau minor.

JENIS JENIS HEMOGLOBIN

Molekul hemoglobin terdiri atas dua pasang rantai globin identik yang berasal dari kromosom yang berbeda (terpisah?). Beberapa jenis hemoglobin yang dapat dijumpai, sebagai berikut:

- Pada orang dewasa:
  - HbA (96 %), terdiri atas 2 pasang rantai globin alfa dan beta ($\alpha_2\beta_2$)
  - Hb A_2 (2,5 %), terdiri atas 2 pasang rantai globin alfa dan delta ($\alpha_2\delta_2$)
- Pada fetus:
  - HbF (predominasi), terdiri atas 2 pasang rantai globin alfa dan gamma ($\alpha_2\gamma_2$)
  - Pada saat dilahirkan HbF terdiri atas rantai globin alfa dan ^{G}gamma ($\alpha_2{}^G\gamma_2$) dan alfa dan ^{A}gamma ($\alpha_2{}^A\gamma_2$), di mana kedua rantai globin gamma berbeda pada asam amino di posisi 136 yaitu glisin pada $^G\gamma$ dan alanin pada $^A\gamma$
- Pada embrio:
  - Hb Gower 1, terdiri atas rantai globin zeta dan epsilon ($\zeta_2\varepsilon_2$),
  - Hb Gower 2, terdiri atas rantai globin alfa dan epsilon ($\alpha_2\varepsilon_2$)
  - Hb Portland, terdiri atas rantai globin zeta dan gamma ($\zeta_2\gamma_2$), sebelum minggu ke 8 intrauterin.
  - Semasa tahap fetus terdapat perubahan produksi rantai globin dari rantai zeta (ζ) ke rantai alfa (α) dan dari rantai epsilon (ε) ke rantai gamma (γ), diikuti dengan produksi rantai beta (β) dan rantai delta (δ) saat kelahiran.

PENGERTIAN HEMOGLOBINOPATI, HEMOGLOBINOPATI STRUKTURAL DAN THALASSEMIA

Thalassemia merupakan sindrom kelainan yang diwariskan (*inherited*) dan masuk ke dalam kelompok hemoglobinopati, yakni kelainan yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin akibat mutasi di dalam atau dekat gen globin.

Mutasi gen globin ini dapat menimbulkan dua perubahan rantai globin, yakni:

a. perubahan struktur rangkaian asam amino (*amino acid sequence*) rantai globin tertentu, disebut **hemoglobinopati struktural**, atau
b. perubahan kecepatan sintesis (*rate of synthesis*) atau kemampuan produksi rantai globin tertentu, disebut **thalassemia**.

Hemoglobinopati yang ditemukan secara klinis, baik pada anak anak atau orang dewasa, disebabkan oleh mutasi gen globin α atau β. Sedangkan, mutasi berat gen globin ζ, ε , dan γ dapat menyebabkan kematian pada awal gestasi. Tabel 1 menunjukkan kelainan-kelainan yang termasuk ke dalam hemoglobinopati:

Tabel 1. Kelainan-kelainan yang Termasuk ke Dalam Hemoglobinopati

1. Hemoglobinopati struktural
   a. Sindrom sel *sickle*:
      - Hb S
      - Heterozigot ganda HbS dengan varian hemoglobin thalassemik: Hb SC, Hb SD, Hb S, Hb S- thalassemia-α, Hb S-thalassemia-β
   b. Hemoglobin dengan afinitas oksigen yang berubah: Contohnya, Hb Yakima
   c. Hemoglobin tidak stabil (*unstable*): Contohnya, Hb Koln
2. Thalassemia:
   a. Thalassemia-α
   b. Thalassemia-β
   c. Thalassemia-δβ, thalassemia-γδβ, dan thalassemia-αβ
   d. Heterozigot ganda thalassemia-α atau -β dengan varian hemoglobin thalassemik: Contohnya, thalassemia β/HbE
3. Varian hemoglobin thalassemik:
   HbC, HbD-Punjab, HbE, Hb Constant Spring Hb Lepore, dan lain lain.
4. Hemoglobin persisten herediter: HbF persisten
5. Hemoglobinopati didapat (*acquired*): Contohnya, methemoglobin

HEMOGLOBINOPATI STRUKTURAL

Pada hemoglobinopati struktural, salah satu asam amino yang lazim pada rantai globin digantikan oleh asam amino lainnya, sehingga menyebabkan produksi rantai globin tidak efektif yang mengakibatkan terjadinya anemia. Beberapa kelainan yang termasuk hemoglobinopati struktural adalah sindrom *sickle cell*, hemoglobin dengan afinitas oksigen yang berubah, dan hemoglobin tidak stabil.

1. **Sindrom *sickle cell***
   a. **Hb S:** Pada HbS asam amino valin pada posisi ke-6 gen globin beta digantikan oleh asam amino glutamat (**Cd 6, GAG^{Val}>GTG^{Glu} atau p.Val6Glu)**, sehingga timbul anemia sel *sickle*. HbS banyak dijumpai di Amerika Serikat.
   b. **Heterozigot ganda HbS dengan varian hemoglobin thalassemik:**
      - **Hb SC,** dijumpai pada 3 % Afro-amerikan, merupakan kombinasi antara HbS dan HbC yang diwarisi dari orang tua yang masing-masing membawa salah satu Hb varian (misalnya ayah pembawa sifat HbS dan ibu pembawa sifat HbC; atau sebaliknya).
      - **Hb SD:** adalah kombinasi HbS dengan HbD
      - **Hb SE:** adalah kombinasi HbS dengan HbE.
      - **Hb S-thalassemia-α:** adalah kombinasi HbS dengan thalassemia-a
      - **Hb S-thalassemia-β:** adalah kombinasi HbS dengan thalassemia-β
2. **Hemoglobin dengan afinitas oksigen yang berubah:** Contohnya adalah Hb Yakima (β Cd 99 GAT^{Asp}>CAT^{His} atau p.Asp99His), ditemukan secara sporadik dengan klinis berupa polisitemia.
3. **Hemoglobin tidak stabil (*unstable*)**: Contohnya **Hb Köln** (β Cd98 GTG^{Val}>ATG^{Met} atau p.Val98Met). Terjadi akibat mutasi gen yang mengubah rangkaian asam amino pada daerah yang penting untuk solubilitas atau pengikatan heme. Hb varian ini dijumpai secara sporadik.

THALASSEMIA

Penurunan kecepatan sintesis atau kemampuan produksi satu atau lebih rantai globin a atau b, ataupun rantai globin lainnya, dapat menimbulkan defisiensi produksi sebagian (parsial) atau menyeluruh (komplit) rantai globin tersebut. Akibatnya, terjadi thalassemia yang jenisnya sesuai dengan rantai globin yang terganggu produksinya, seperti ditunjukkan di bawah ini.

- **Thalassemia-α**, terjadi akibat berkurangnya (defisiensi parsial) (thalassemia-α$^{+)}$ atau tidak diproduksi sama sekali (defisiensi total) (thalassemia-α^{0}) produksi rantai globin-α
- **Thalassemia-β,** terjadi akibat berkurangnya rantai globin-b (thalassemia- β$^{+)}$ atau tidak diproduksi sama sekali rantai globin-β (thalassemia-β$^{0)}$
- **Thalassemia-δβ** terjadi akibat berkurangnya atau tidak diproduksinya kedua rantai-δ dan rantai-β. Hal yang sama terjadi pada **thalassemia-γδβ**, dan **thalassemia-αβ**
- **Heterozigot ganda thalassemia α atau β dengan varian hemoglobin thalassemik:**
  - Contohnya, **thalassemia-β/HbE:** diwarisi dari salah satu orang tua yang pembawa sifat thalassemia β, dan yang lainnya adalah pembawa sifat HbE.

BENTUK HEMOGLOBINOPATI LAINNYA

Di samping hemoglobinopati struktural dan thalassemia, termasuk ke dalam kelompok kelainan hemoglobinopati adalah varian hemoglobin thalassemik, hemoglobin persisten herediter dan hemoglobinopati didapat.

1. **Varian hemoglobin thalassemik :** Hemoglobin yang abnormal secara struktur (hemoglobin struktural), dikaitkan dengan fenotip thalassemia. yang diwariskan bersama-sama (*coinherited*):
   a. Varian rantai globin β yang dikaitkan dengan fenotip thalassemia-β^+:
      - **HbC,** Asam amino glutamat digantikan oleh asam amino lysin pada posisi 6 rantai globin β (Cd 6 GAG^{Glu}>AAG^{Lys}, atau p.Glu6Lys). Mutasi ini dijumpai di Afrika.
      - **HbD-Punjab,** Asam amino glutamat digantikan oleh asam amino glisin pada posisi 121 rantai globin β (Cd 121 GAA^{Glu}>GGA^{Gln}, atau p.Glu121Gly).
      - **HbE,** Asam amino glutamat digantikan oleh asam amino lysin pada posisi 26 rantai globin β (Cd 26 GAG^{Glu}>AAG^{Lys}, atau p.Glu26Lys). Mutasi ini banyak dijumpai di Asia Tenggara
      - **Hb Lepore (δβ)^0,** Varian hemoglobin yang diproduksi oleh gen fusi ää, akibat delesi bagian 3′ gen δ dan bagian 5′ gen β. Gen fusi ini mengkode rantai fusi δβ varian yang jauh lebih sedikit diproduksi dibandingkan dengan rantai β normal. Dijumpai dengan frekuensi rendah pada populasi Italia, Yunani dan Afro-amerikan dan Afro-Inggris.
   b. Varian rantai globin α yang dikaitkan dengan fenotip thalassemia α^+
      - **Hb Constant Spring.** Disebabkan oleh mutasi pada codon stop gen α_2 yang selanjutnya menyebabkan penambahan 32 asam amino pada rantai α2 (α2 Cd142; TAA^{Stop}>$CAA^{Gln+30aa}$ atau p.X142GlnextX33) Frekuensi di Thailand 1 – 8 %.
2. **Hemoglobin persisten herediter (*Hereditary persistent of fetal hemoglobin* = HPFH):** kadar HbF tetap tinggi sampai dengan dewasa
3. **Hemoglobinopati didapat (*acquired*):** Methemoglobin akibat terpajan bahan toksik, sulfhemoglobin akibat terpajan bahan toksik, karboksihemoglobin, HbH pada eritroleukemia, HbF yang meningkat pada keadaan *stress* eritroid dan displasia sumsum tulang.

EPIDEMIOLOGI THALASSEMIA

Sebaran thalassemia terentang lebar dari Eropa Selatan-Mediteranian, Timur Tengah, dan Afrika sampai dengan Asia Selatan, Asia Timur, Asia Tenggara. Tabel 2 menunjukkan sebaran populasi thalassemia di dunia.

Tabel 2. Peta Sebaran Populasi Thalassemia

Jenis thalassemia	Peta sebaran
Thalassemia-β	Populasi Mediteranian, Timur Tengah, India, Pakistan, Asia Tenggara, Rusia Selatan, Cina Jarang di: Afrika, kecuali Liberia, dan di beberapa bagian Afrika Utara Sporadik: pada semua ras
Thalassemia-α	Terentang dari Afrika ke Mediteranian, Timur Tengah, Asia Timur dan Tenggara Hb Bart's hydrops syndrome dan HbH disease sebagian besar terbatas di populasi Asia Tenggara dan Mediteranian

GENOTIP DAN FENOTIP THALASSEMIA-β

Lebih dari dua ratus bentuk mutasi gen dijumpai pada thalassemia-α, namun beratnya defek bervariasi.

Individu normal memiliki dua alel gen globin-β, sehingga genotip thalassemia-β dapat muncul dalam bentuk heterozigot atau homozigot. Kedua bentuk genotip ini dapat melahirkan berbagai bentuk fenotip thalassemia-β. Heterozigositas thalassemia-β disebut juga sebagai thalassemia-β trait. Sedangkan homozigositas atau heterozigositas ganda disebut juga sebagai thalassemia-β mayor. Tabel 3 menunjukkan genotip dan fenotip thalassemia-β

Tabel 3. Genotip dan Fenotip Thalassemia-β

Bentuk thalassemia-β	Genotip	Fenotip
Thalassemia-β^0 (β-zero-thalassemia)	Thalassemia homozigot ($\beta^0\beta^0$)	Bervariasi (ringan s/d berat)
Thalassemia-β^+ (β-plus-thalassemia)	Mutasi gen bervariasi heterozigot	Bervariasi (ringan s/d berat)
Thalassemia-β^0 dan Thalassemia-β^+	Heterozigot ganda: 2 β^0 berbeda atau 2 β^+ berbeda atau β^0 dan β^+	

1. **Thalassemia-β^0, Thalassemia-β^+, Thalassemia homozigot dan heterozigot Thalassemia-β^0 (β-zero-thalassemia)**
   Terjadi karena gen normal tidak diekspresikan atau terjadi delesi gen (jarang). Pada **thalassemia homozigot ($\beta^0\beta^0$)** rantai-**β** tidak diproduksi sama sekali dan hemoglobin A tidak dapat diproduksi.
   Pada **thalassemia-β^+ (β-plus-thalassemia)** ekspresi gen β normal menurun, namun tidak menghilang

sama sekali, sehingga hemoglobin A masih diproduksi. Hingga saat ini telah ditemukan banyak jenis mutasi thalassemia-β^+ dengan berat defek sintesis rantai-β yang bervariasi, dari yang ringan sampai yang berat. Genotip homozigot thalassemia-β menunjukkan fenotip yang juga bervariasi, dari yang ringan sampai yang sangat berat. Sementara itu, heterozigot ganda dapat memiliki dua gen thalassemia-β^0 yang berbeda, atau dua gen thalassemia-β^+ yang berbeda, atau kombinasi gen thalassemia β^0 dan â$^+$.

2. **Thalassemia-β trait**
   Thalassemia-β trait mempunyai genotip berupa heterozigot thalassemia-β, seringkali disebut juga sebagai thalassemia-β minor. Fenotip kelainan ini secara klinis tidak memberikan gejala (asimtomatik).
3. **Thalassemia-β mayor**
   Thalassemia-β mayor, dengan genotip homozigot atau heterozigot ganda thalassemia-β, menunjukkan fenotip klinis berupa kelainan yang berat karena penderita bergantung pada transfusi darah untuk memperpanjang usia.
4. **Thalassemia-β intermedia**
   Thalassemia-β intermedia menunjukkan fenotip klinis di antara thalassemia-β mayor dan thalassemia-β minor. Penderita thalassemia-β intermedia secara klinis dapat berupa asimtomatik, namun kadang kadang memerlukan transfusi darah yang umumnya tidak bertujuan untuk mempertahankan hidup.
   Thalassemia-β intermedia merupakan kelompok kelainan yang heterogen dengan derajat beratnya kelainan bervariasi, mencakup:
   - homozigot dan heterozigot ganda thalassemia-β^+ minor, atau
   - heterozigot thalassemia-β yang diperberat dengan faktor pemberat genetik berupa triplikasi alfa baik dalam bentuk heterozigot maupun homosigot.
5. **Thalassemia-β dominan**
   Mutasi thalassemia yang dikaitkan dengan fenotip kinis yang abnormal dari bentuk heterozigot disebut juga sebagai thalassemia-β dominan

GENOTIP DAN FENOTIP SINDROM THALASSEMIA-α

Thalassemia-α dikelompokkan ke dalam empat bentuk genotip klasik dengan fenotip yang berbeda, seperti tertera pada tabel 4.

1. **Thalassemia-2-α *trait* (-α / αα):**
   Pada penderita hanya dijumpai delesi satu rantai α (-α), yang diwarisi dari salah satu orang tuanya. Sedangkan rantai-α lainnya yang lengkap (αα), diwarisi dari pasangan orang tuanya dengan rantai-α normal.
   Penderita kelainan ini merupakan pembawa sifat yang fenotipnya tidak memberikan gejala dan tanda (***an asymptomatic, silent carrier state***). Kelainan ini ditemukan pada 15 – 20% populasi keturunan Afrika.

Tabel 4. Genotip dan Fenotip Thalassemia-α

Bentuk thalassemia-α	**Genotip**	**Fenotip**
Thalassemia-2-α *trait*	(-α / αα)	asimtomatik
Thalassemia-1-α *trait*:		
• Thalassemia-2^a-α homozigot	(- α /- α)	menyerupai thalassemia-β
• Thalassemia-1^a-α heterozigot	(αα /- -)	minor
Hemoglobin H disease	(- -/- α)	thalassemia intermedia
Hydrops fetalis dengan Hb Barts	(- - / - -)	hydrops fetalis → meninggal in utero

2. **Thalassemia-1-α *trait* (-α /-α atau αα /- -)**
   Pada penderita ditemukan delesi dua loki. Delesi ini dapat berbentuk thalassemia-2^a-α homozigot (-α/-α) atau thalassemia-1^a-α heterozigot (αα/- -). Fenotip thalassemia-1-α *trait* menyerupai fenotip **thalassemia-αminor**.
3. ***Hemoglobin H disease (- -/- α)***
   Pada penderita ditemukan delesi tiga loki, berbentuk heterozigot ganda untuk thalassemia-2-α dan thalassemia-1-α (—/-α). Pada fetus terjadi akumulasi beberapa rantai -β yang tidak ada pasangannya (*unpaired β-chains*). Sedangkan pada orang dewasa akumulasi *unpaired-β chains* yang mudah larut ini membentuk tetramer β_4, yang disebut HbH. HbH membentuk sejumlah kecil inklusi di dalam eritroblast, tetapi tidak berpresipitasi dalam eritrosit yang beredar. Delesi tiga loki ini memberikan fenotip yang lebih berat. Bentuk kelainan ini disebut **HbH *disease.*** Fenotip HbH *disease* berupa **thalassemia intermedia**, ditandai dengan anemia hemolitik sedang-berat, namun dengan inefektivitas eritropoiesis yang lebih ringan.
4. **Hydrops fetalis dengan Hb Bart's (- - / - -)**
   Pada fetus ditemukan delesi 4 loki. Pada keadaan embrional ini sama sekali tidak diproduksi rantai globin α. Akibatnya, produksi rantai globin-γ berlebihan dan membentuk tetramer globin-γ, yang disebut Hb Barts (γ_4). γ_4 ini memiliki afinitas oksigen yang sangat tinggi. Akibatnya, oksigen tidak ada yang mencapai jaringan fetus, sehingga terjadi asfiksia jaringan, edema (hydrops fetalis), gagal jantung kongestif, dan **meninggal dalam uterus**.

Gambar 1 di bawah ini menunjukkan jenis jenis thalassemia-α didasarkan atas lesi genetik.

PATOGENESIS THALASSEMIA

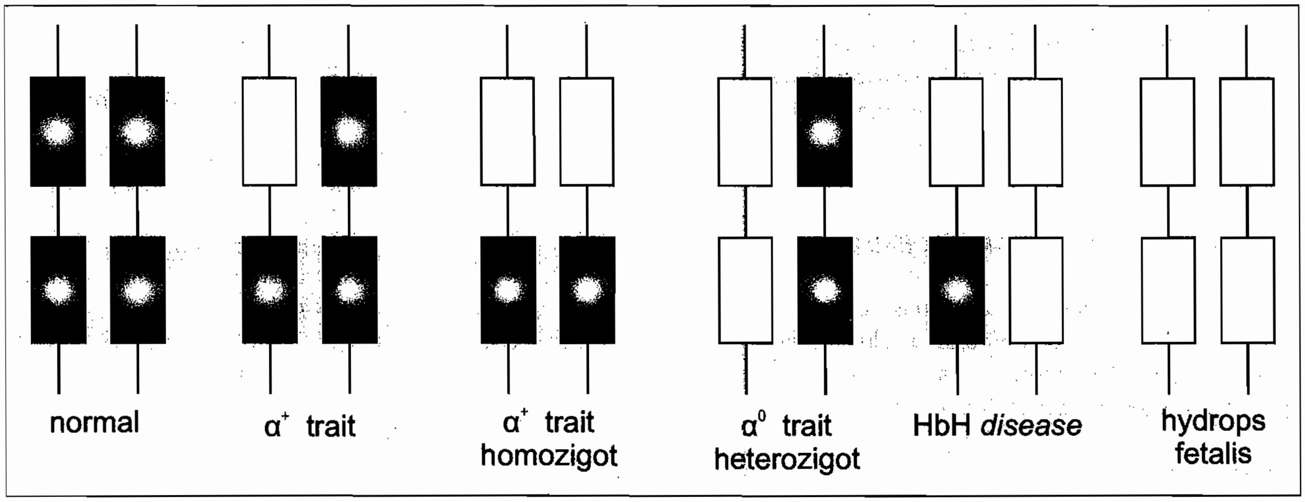
Thalassemia merupakan sindrom kelainan yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin akibat mutasi di dalam atau dekat gen globin. Pada thalassemia mutasi gen globin ini dapat menimbulkan perubahan rantai globin α atau β, berupa perubahan kecepatan sintesis (*rate of synthesis*) atau kemampuan produksi rantai globin tertentu, dengan akibat menurunnya atau tidak diproduksinya rantai globin tersebut. Perubahan ini diakibatkan oleh adanya mutasi gen globin pada *clusters* gen α atau β berupa bentuk delesi atau non delesi. Walaupun telah lebih dari dua ratus mutasi gen thalassemia yang telah diidentifikasi, tidak jarang pada analisis DNA thalassemia belum dapat ditentukan jenis mutasi gennya. Hal inilah yang merupakan kendala terapi gen pada thalassemia.

Klaster Gen Globin

1. *Cluster* gen-α terletak pada kromosom 16:
   - terdiri atas satu gen-ζ fungsional dan dua gen-α (α_2 dan α_1)
   - exon kedua gen globin-α memiliki sekuens yang identikal
   - produksi mRNA α_2 melebihi produksi mRNA α_1, oleh faktor 1,5 ke 3
2. Cluster gen β terletak pada kromosom 11:
   - terdiri atas satu gen ε fungsional, gen $^G\gamma$, gen $^A\gamma$, gen δ, dan gen β
   - *flanking regions* mengandung *conserved sequences*, penting untuk ekspresi gen
3. Pengaturan *cluster* gen globin
   - Transkrip primer adalah prekursor mRNA yang besar, dengan kedua sekuens intron dan exon, yang secara ekstensif diproses di dalam nukleus untuk menghasilkan mRNA akhir.
   - Ekspresi gen globin diatur oleh mekanisme kontrol yang kompleks.
4. Perubahan dan perkembangan ekspresi gen globin
   - Globin-β yang diproduksi dalam konsentrasi rendah mulai minggu ke 8 sampai ke 10 masa fetus.dan sangat meningkat pada gestasi 36 minggu.
   - Globin-γ yang diproduksi dalam konsentrasi pada awalnya, mulai menurun pada gestasi 36 minggu
   - Pada saat kelahiran globin-β dan globin-γ diproduksi secara seimbang
   - Pada usia 1 tahun, produksi globin-γ kurang dari 1 persen dari produski globin non-α total
   - Mekanisme perubahan tidak jelas, mungkin melibatkan "*a time clock* " dalam sel asal (*stem cells*) hemopoiesis
   - Sintesis hemoglobin fetal dapat direaktivasi pada orang dewasa bila terjadi *stress* hemopoiesis

DASAR MOLEKULAR THALASSEMIA-B

Thalassemia-β merupakan kelainan hemoglobin yang memiliki banyak bentuk mutasi gen. Hampir dari dua ratus bentuk mutasi gen yang terjadi pada thalassemia β. Setiap kelompok populasi memiliki satu set mutasi thalasemia β yang berbeda, umumnya terdiri atas dua atau tiga jenis mutasi *yang* membentuk *bulk*, dikombinasikan dengan



Gambar 1. Jenis jenis thalassemia-α yang berbeda. Kotak hitam menunjukkan gen normal, sedangkan kotak putih menggambarkan delesi gen atau gen yang tidak aktif sebagian (parsial) atau seluruhnya (komplit)

sejumlah besar bentuk mutasi yang jarang. Begitu luas pola distribusi, hanya 20 allel yang dicakup untuk sebagian besar determinan thalassemia-β.

Secara garis besar mutasi gen pada thalasssemia -β dibagi menjadi dua kelompok bentuk mutasi gen, yakni bentuk delesi dan non delesi.

1. **Delesi gen globin-β:** Paling sedikit 17 delesi yang berbeda yang hanya dijumpai pada thalassemia-β, namun jarang dan tampaknya terisolasi, berupa kejadian tunggal (*single event*), kecuali delesi 619-bp pada ujung akhir 3′ gen –β lebih sering ditemukan, walaupun terbatas pada populasi Sind dan Gujarat di Pakistan dan India. Delesi ini mencakup lebih kurang 50 % allel thalassemia–β. Bentuk homozigot delesi ini menghasilkan thalassemia-β^0. Heterozigot delesi ini menghasilkan peningkatan HbA_2 dan HbF, sama yang dijumpai pada bentuk mutasi lainnya thalassemia-β
2. **Mutasi non delesi globin-**β: Mutasi non delelesi globin-β mencakup proses transkripsi, prosesing dan translasi, berupa mutasi titik (*point mutations):*
   - region promotor *(promotor regions),*
   - mutasi transkripsional pada lokasi CAP (*CAP sites, 5′-untranslated region)*
   - mutasi *prosesing RNA: intron-exon boundaries, polyadenilation signal (Poly A signal), splice site consensus sequences, cryptic sites in exons, cryptic sites in introns.*
   - mutasi yang menyebabkan translasi abnormal RNA *messenger.* inisiasi (*initiation), nonsense,* dan mutasi *frameshift.*
3. **Bentuk mutasi lainnya:** Di samping kedua bentuk mutasi di atas dapat dijumpai juga bentuk bentuk mutasi lainnya yang khas pada thalassemia β diwariskan secara dominan (*dominantly inherited β thalassemias),* varian globin β tidak stabil *(unstable β-globin variants), thalassemia* β *tersembunyi (silent* β*-thalassemia),* mutasi thalassemia β yang tidak terkait kluster gen globin β *(β-thalassemia mutations unlinked to the β-globin gene cluster),* dan bentuk bentuk bervariasi thalassemia β (*variant forms of β-thalassemia).*

DASAR MOLEKULAR THALASSEMIA-α

Haplotip gen globin-α dapat ditulis sebagai αα, yang menunjukkan gen-α_2 dan gen-α_1. Individu normal memiliki genotip αα/αα. Pada thalassemia-α dapat terjadi mutasi gen yang berbentuk delesi dan non-delesi gen-α.

Delesi Gen-α

Delesi pada thalassemia-α yang mencakup satu (-α) atau kedua (- -) gen –α dapat diklasifikasikan berdasarkan ukurannya, ditulis di atas (*superscript*). Contohnya $(-\alpha^{37})$ menunjukkan delesi 3,7 kb pada satu gen-α.

Bila ukuran delesi belum dapat ditentukan, maka ditulis sebagai $(- -^{MED})$ yang artinya delesi kedua gen-α yang pertama kali diidentifikasi pada individu yang berasal dari Mediteranian.

Pada thalassemia-α^0, terdapat 14 delesi yang mengenai kedua gen-α, sehingga produksi rantai-α hilang sama sekali dari kormosom yang abnormal.

Bentuk thalassemia-α^+ yang paling umum $(-\alpha^{3.7}$ dan- $\alpha^{4.2})$ mencakup delesi satu atau duplikasi lainnya gen globin-α

Non-delesi Gen- α

Pada lesi non-delesi kedua haplotip gen-α utuh (αα), sehingga diberikan nomenklatur $(\alpha^T\alpha)$, di mana *superscript* T menunjukkan bahwa gen tersebut thalassemik. Namun bila defek molekular diketahui, seperti pada hemoglobin Constant Spring, nomenklatur $(\alpha^T\alpha)$ dapat diubah menjadi $(\alpha^{CS}\alpha)$.

Ekspresi gen-α_2 lebih kuat dua sampai tiga kali dari ekspresi gen- α_1, sehingga sebagian besar mutasi non-delesi ditemukan predominasi pada ekspresi gen-α_2

Kelas Mutasi Gen pada Thalassemia-α

Tabel 5 menunjukkan jenis jenis mutasi gen-α yang menyebabkan thalassemia-α.

Tabel 5. Kelas Mutasi Gen pada Thalassemia-α

Jenis thalassemia-α	Bentuk mutasi gen
Thalassemia-α^0	Delesi mencakup *cluster* gen globin-α *Truncations of telomeric region of 16p* Delesi HS40 *region*
Thalassemia-α^+	Delesi mencakup gen-α_2 atau -α_1 *Point mutations* mencakup gen-α_2 atau -α_1: • prosesing mRNA: * *IVS 1 donor* • * *IVS 1 acceptor* • * *Poly (A) signal* • *translation* mRNA: * *initiation codon* • * Exon I atau I • * Termination codon • *post* translation *codon:* * *unstable α-globin*
Thalassemia-α retardasi mental	ATR-16: - delesi atau *telomeric truncations of 16p* - translokasi ATR-X: - Mutasi KH2: * delesi * missense * nonsense * *splice site*

PATOFISIOLOGI THALASSEMIA

Pada thalassemia terjadi pengurangan atau tidak ada sama sekali produksi rantai globin satu atau lebih rantai globin. Penurunan secara bermakna kecepatan sintesis salah satu jenis rantai globin (rantai-α atau rantai-β) menyebabkan sinstesis rantai globin yang tidak seimbang. Bila pada keadaan normal rantai globin yang disintesis seimbang antara rantai α dan rantai β, yakni berupa $\alpha_2\beta_2$, maka pada thalassemia-β^0, di mana tidak disintesis sama sekali rantai β, maka rantai globin yang diproduksi berupa rantai α yang berlebihan (α_4). Sedangkan pada thalassemia-α^0, di mana tidak disintesis sama sekali rantai α, maka rantai globin yang diproduksi berupa rantai β yang berlebihan (β_4).

Patofisiologi Thalassemia-β

Pada thalassemia-β, di mana terdapat penurunan produksi rantai β, terjadi produksi berlebihan rantai α. Produksi rantai globin γ, di mana pasca kelahiran masih tetap diproduksi rantai globin $\alpha_2\gamma_2$ (HbF), tidak mencukupi untuk mengkompensasi defisiensi $\alpha_2\beta_2$ (HbA). Hal ini menunjukkan behwwa produksi rantai globin β dan rantai globin γ tidak pernah dapat mencukupi untuk mengikat rantai α yang berlebihan. Rantai α yang berlebihan ini merupakan ciri khas pada patogenesisi thalassemia-β.

Rantai α yang belebihan, yang tidak dapat berikatan dengan rantai gobin lainnya, akan berpresipitasi pada prekursor sel darah merah dalam sumsum tulang dan dalam sel progenitor dalam darah tepi. Presipitasi ini akan menimbulkan gangguan pematangan prekursor eritroid dan eritropoiesis yang tidak efektif (inefektif), sehingga umur eritrosit menjadi pendek. Akibatnya, timbul anemia. Anemia ini lebih lanjut lagi akan menjadi pendorong (*drive*) profiferasi eritroid yang terus menerus (*intens*) dalam sumsum tulang yang inefektif, sehingga terjadi ekspansi sumsum tulang. Hal ini kemudian akan menyebabkan deformitas skeletal dan berbagai gangguan pertumbuhan dan metabolisme. Anemia kemudian akan ditimbulkan lagi (*exacerbated*) dengan adanya hemodilusi akibat adanya hubungan langsung (*shunting*) darah akibat sumsum tulang yang berekspansi dan juga oleh adanya splenomegali. Pada limpa yang membesar makin banyak sel darah merah abnormal yang terjebak, untuk kemudian akan dihancurkan oleh sistem fagosit. Hiperplasia sumsum tulang kemudian akan meningkatkan absorpsi dan muatan besi. Transfusi yang diberikan secara teratur juga menambah muatan besi. Hal ini akan menyebabkan penimbunan besi yang progresif di jaringan berbagai organ, yang akan diikuti kerusakan organ dan diakhiri dengan kematian. bila besi ini tidak segera dikeluarkan. Tabel 6 memperlihatkan patofisiologi thalassemia-β.

Patofisiologi Thalassemia-α

Patofisiologi thalassemia-α umumnya sama dengan yang dijumpai pada thalassemia-β kecuali beberapa perbedaan utama akibat delesi (-) atau mutasi (T) rantai globin-α. Hilangnya gen globin-α tunggal (-α/αα atau $\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$) tidak berdampak pada fenotip. Sedangkan thalassemia-2^a-α homozigot (-α/-α) atau thalassemia-1^a-α heterozigot (αα /- -) memberi fenotip seperti thalassemia-β *carrier*. Kehilangan 3 dari 4 gen globin-α memberikan fenotip tingkat penyakit berat menengah (moderat), yang dikatakan sebagai HbH *disease*. Sedangkan thalassemia-α^0 homozigot (—/—) tidak dapat bertahan hidup, disebut sebagai Hb-Bart's *hydrops syndrome*.

Kelainan dasar thalssemia-α sama dengan

Tabel 6. Patofisiologi Thalassemia-β

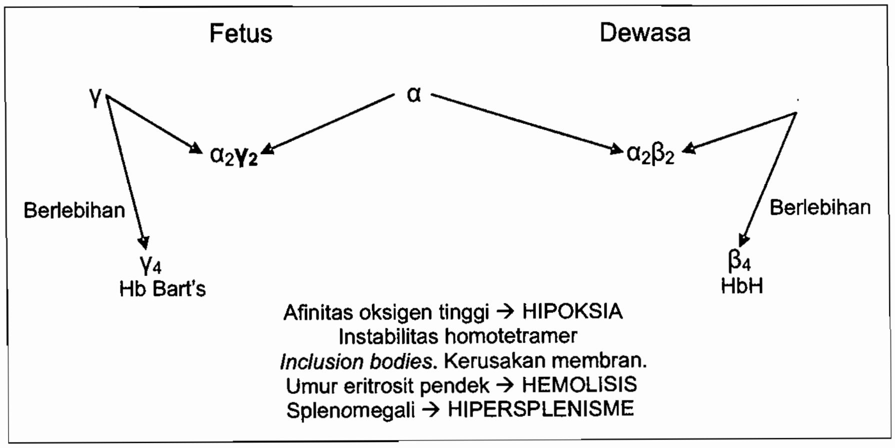
Hal yang Terjadi	**Akibatnya/Manifestasinya**
Mutasi primer terhadap produksi globin:	Sintesis globin yang tidak seimbang
Rantai globin yang berlebihan terhadap metabolisme dan ketahanan hidup (*survival*) eritrosit	Anemia
Eritrosit abnormal terhadap fungsi organ	Anemia, splenomegali, hepatomegali, dan kondisi hiperkoagulabilitas
Anemia terhadap fungsi organ	Produksi eritropoietin dan ekspansi sumsum tulang, deformitas skeletal, gangguan metabolisme, dan perubahan adaptif fungsi kardiovaskular
Metabolisme besi yang abnormal	Muatan besi berlebih à kerusakan jaringan hati, endokrin, miokardium, kulit Rentan terhadap infeksi spesifik
Sel seleksi	Peningkatan kadar HbF; Heterogenitas populasi sel darah merah
Modifiers genetik sekunder	Variasi fenotip: khususnya melalui respons HbF Variasi metabolisme bilirubin, besi, dan tulang
Pengobatan	Muatan besi berlebih, kelainan tulang, infeksi yang ditularkan lewat darah, toksisitas obat
Riwayat evolusioner	Variasi dari latar belakang genetik: respons terhadap infeksi
Faktor ekologi dan etnologi	

thalassemia-β, yakni ketidak seimbangan sintesis rantai globin. Namun ada perbedaan besar dalam hal patofisiologi kedua jenis thalassemia ini.

- Pertama, karena rantai-α dimiliki bersama oleh hemoglobin fetus ataupun dewasa (tidak seperti pada thalassemia-β), maka thalassemia-α bermanifestasi pada masa fetus.
- Kedua, sifat-sifat yang ditimbulkan akibat produksi secara berlebihan rantai globin- γ dan -β yang disebabkan oleh defek produksi rantai globin-α sangat berbeda dibandingkan dengan akibat produksi berlebihan rantai-α pada thalassemia-β. Bila kelebihan rantai-α tersebut menyebabkan presipitasi pada prekursel eritrosit, maka thalassemia-α menimbulkan tetramer yang larut (*soluble*), yakni γ_4, Hb Bart's dan β_4, seperti diperlihatkan pada gambar 2 dan tabel 7.

BEBERAPA PERBEDAAN PENTING ANTARA THALASSEMIA-α DAN THALASEMIA-β

Tabel 7 di bawah ini memperlihatkan beberapa perbedaan penting antara thalassemia-α dan thalassemia-β, mencakup kelainan gen sampai dengan manifestasi klinik.


Fetus
Dewasa
γ
α
α2γ2
α2β2
Berlebihan
Berlebihan
γ4
Hb Bart's
β4
HbH
Afinitas oksigen tinggi → HIPOKSIA
Instabilitas homotetramer
Inclusion bodies. Kerusakan membran.
Umur eritrosit pendek → HEMOLISIS
Splenomegali → HIPERSPLENISME

Gambar 2. Garis besar patofisiologi thalassemia-α

Tabel 7. Beberapa Perbedaan Penting Antara Thalassemia-α dan -β

	Thalassemia-α	**Thalassemia-β**
Mutasi	Delesi gen umum terjadi	Delesi gen umum jarang terjadi
Sifat-sifat globin yang berlebihan	Tetramer γ_4 atau β_4 yang larut Pembentukan hemikrom lambat Band 4.1.tidak teroksidasi Terikat kepada band 3	Agregat rantai-α yang tidak larut Pembentukan hemikrom cepat Band 4.1 teroksidasi Interaksi kurang dengan band 3
Sel darah merah	Hidrasi berlebihan (*overhydrated*) Kaku (*rigid*) Membra hiperstabil p50 menurun	Dehidrasi Kaku Membran tidak stabil p50 menurun
Anemia	Terutama hemolitik	Terutama diseritropoietik
Perubahan tulang	Jarang	Umum
Besi berlebih	Jarang	Umum

REFERENSI

1. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassemia. In: Weatherall DJ, Clegg JB, editors. The Thalassemia Syndromes. 4th ed, New York: Blackwell Science: 2001,p. 65-284.
2. Bain BJ. Hemoglobinopathy Diagnosis. 1st ed. Mald'en,MA: Blackwell Science: 2001, 1 - 186.
3. McGhee DB Structural Defects in Hemoglobin (Hemoglobinopathies). In: Hematology Clinical Principles and Applications. 2nd ed, Philadelphia, PA: Saunders: 2002, p 319 - 358.
4. Lukens JN. Abnormal Hemoglobins: Hereditary Disorders of Hemoglobin Structure and Synthesis. Abnormal Hemoglobins: General Principles. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et all, editors. Wintrobe's Clinical Hematology, 7th ed, Philadelphia,PA: Lippincott Williams & Wilkins: 2004, p 1247 - 1262.
5. Benz EJ. Hemoglobinopathies. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed, New York: McGraw-Hill: 2005, p 593 - 601.
6. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science: 2001, p 3 - 82
7. Konsensus Naasional Penatalaksanaan Thalassemia

342

THALASSEMIA: MANIFESTASI KLINIS, PENDEKATAN DIAGNOSIS, DAN THALASSEMIA INTERMEDIA

Djumhana Atmakusuma

MANIFESTASI KLINIS THALASSEMIA

Kelainan genotip thalassemia memberikan fenotip yang khusus, bervariasi, dan tidak jarang tidak sesuai dengan yang diperkirakan.

MANIFESTASI KLINIS THALASSEMIA-β

Thalassemia-β dibagi 3 (tiga) sindrom klinik ditambah satu sindrom yang baru ditentukan, yakni:

- Thalassemia-β minor (*trait*) / heterozigot: anemia hemolitik mikrositik hipokrom
- Thalassemia-β mayor / homozigot: Anemia berat yang bergantung pada transfusi darah
- Thalasssemia-β intermedia: Gejala di antara thalssemia-β mayor dan minor
- Pembawa sifat tersembunyi thalassemia-β (*silent carrier*)

PEMBAWA SIFAT TERSEMBUNYI THALASSEMIA-β *(SILENT CARRIER)*

Kelainan Genotip

Pembawa sifat tersembunyi adalah penderita thalassemia dengan variasi mutasi β yang heterogen, di mana hanya sedikit terjadi gangguan produksi rantai-β, sehingga dihasilkan rasio yang hampir normal antara rantai globin β dan α, tanpa menyebabkan kelainan hematologis

Gambaran Fenotip

Tampilan klinis normal dengan kadar hemoglobin normal, kadar HbA2 normal dan kemungkinan adanya mikrositosis yang sangat ringan.

Adanya pembawa sifat tersembunyi diketahui saat dilakukan studi keluarga (saudara kandung dan keluarga dekat) pada anak dengan sindroma thalassemia-β yang lebih berat daripada kedua orangtuanya yang menunjukkan thalassemia-β *trait*.

THALASSEMIA-β MINOR *(TRAIT)*

Gambaran Klinis

Tampilan klinis normal. Hepatomegali dan splenomegali ditemukan pada sedikit penderita.

Gambaran Laboratoris

Pada penderita thalassemia-β minor biasanya ditemukan anemia hemolitik ringan yang tidak bergejala (asimtomatik). Kadar hemboglobin terentang antara 10 – 13 g% dengan jumlah eritrosit normal atau sedikit tinggi. Darah tepi menunjukkan gambaran mikrositik hipokrom, poikilositosis, sel target dan eliptosit, termasuk kemungkinan ditemukannya peningkatan eritrosit *stippled*. Sumsum tulang menunjukkan hiperplasia eritroid ringan sampai sedang dengan eritropoiesis yang sedikit tidak efektif. Umumnya kadar HbA2 tinggi (antara 3,5 - 8 %). Kadar HbF biasanya terentang antara 1 - 5 %. Pada bentuk varian lainnya yang jarang, ditemukan HbF berkisar antara 5 – 20%.

THALASSEMIA-β MAYOR

Gambaran Klinis

Thalassemia-β mayor.biasanya ditemukan pada anak berusia 6 bulan sampai dengan 2 tahun dengan klinis anemia berat, Bila anak tersebut tidak diobati dengan hipertransfusi (transfusi darah yang bertujuan mencapai kadar Hb tinggi) akan terjadi peningkatan hepatosplenomegali, ikterus, perubahan tulang yang nyata karena rongga sumsum tulang mengalami ekspansi akibat hiperplasia eritroid yang ekstrim.

Gambaran Radiologis

Radiologi menunjukkan gambaran khas *"hair on end"*. Tulang panjang menjadi tipis akibat ekspansi sumsum tulang yang dapat berakibat fraktur patologis. Wajah menjadi khas, berupa menonjolnya dahi, tulang pipi dan dagu atas. Pertumbuhan fisik dan perkembangannya terhambat.

Gambaran Laboratoris

Kadar Hb rendah mencapai 3 atau 4 g%. Eritrosit hipokrom, sangat poikilositosis, termasuk sel target, sel *teardrop*, dan eliptosit. Fragmen eritrosit dan mikrosferosit terjadi akibat ketidak-seimbangan sintesis rantai globin. Pada darah tepi ditemukan eritrosit *stippled* dan banyak sel eritrosit bernukleus. MCV terentang antara 50 – 60 fL. Sel darah merah khas berukuran besar dan sangat tipis, biasanya *wrinkled* dan *folded* dan mengandung hemoglobin *clump*. Hitung retikulosit berkisar antara 1% - 8%, di mana nilai ini kurang berkaitan dengan hiperplasia eritroid dan hemolisis yang terjadi. Rantai globin-α yang berlebihan dan merusak membran sel merupakan penyebab kematian prekursor sel darah merah intramedula, sehingga menimbulkan eritopoiesis inefektif. Elektroforesis Hb menunjukkan terutama HbF, dengan sedikit peningkatan HbA_2. HbA dapat tidak ada sama sekali atau menurun. Sumsum tulang menunjukkan hiperplasia eritroid dengan rasio eritroid dan mieloid kurang lebih 20:1. Besi serum sangat meningkat, tetapi *total iron binding capacity* (TIBC) normal atau sedikit meningkat. Saturasi transferrin 80% atau lebih. Ferritin serum biasanya meningkat.

THALASSEMI-β INTERMEDIA

Pengertian Tentang Thalassemia Intermedia

Thalassemia-β intermedia adalah penderita thalassemia yang dapat mempertahankan hemoglobin minimum ± 7 g% atau lebih tinggi tanpa mendapat transfusi. Ketidak seimbangan sintesis ranta-α dan -β berada di antara thalasemia *trait* dan mayor, sehingga fenotip klinik menyerupai gambaran di antara fenotip thalassemia mayor yang sangat bergantung transfusi darah dan thalassemia *trait* yang asimtomatik

Kelainan Genotip

Penderita thalassemia-β intermedia dapat menunjukkan kelainan kelainan genotip yang berbentuk:

- homozigot untuk mutasi yang menyebabkan penurunan ringan ekspresi globin-β
- heterozigot ganda untuk untuk mutasi ringan atau mutasi yang menyebabkan pengurangan yang lebih nyata ekspresi globin-β
- pewarisan bersama (*co-inheritance*) dengan thalassemia-α, yang menyebabkan bentuk homozigot mutasi thalassemia-β yang lebih berat, namun dapat tetap berbentuk thalassemia yang tidak bergantung pada transfusi, karena rasio antara rantai-α/rantai-β lebih seimbang.
- peningkatan kapasitas untuk memproduksi rantai globin-γ dari mekanisme non-delesi ke bentuk delesi dengan hasil meningkatnya produksi HbF
- bentuk bentuk mutasi gen lainnya, seperti delesi thalassemia-δβ, bentuk homozigot untuk bentuk mutasi tersebut, atau bentuk heterozigot ganda antara thalassemia-δβ dan mutasi thalassemia-β
- pewarisan bersama antara thalassemia lokus-α *triple* (ααα) dan thalassemia-β heterozigot.

Gambaran Laboratoris

Morfologi eritrosit pada thalassemia intermedia menyerupai thalassemia mayor. Elektroforesis Hb dapat menunjukkan HbF 2 -100% , HbA2 sampai dengan 7%, dan HbA 0 - 80%, bergantung pada fenotip penderita. HbF didistrubusikan secara heterogen dalam peredaran darah.

Gambaran Klinis

Gambaran klinik bervariasi dari bentuk ringan, walaupun dengan anemia sedang, sampai dengan anemia berat yang tidak dapat mentoleransi aktivitas berat dan fraktur patologik.

Muatan besi berlebih dijumpai , walaupun tidak mendapat transfusi darah. Eritropoiesis nyata meningkat, namun tidak efektif, sehingga menyebabkan peningkatan *turnover* besi dalam plasma, kemudian merangsang penyerapan besi via saluran cerna. Komplikasi jantung dan endokrin muncul 10 – 20 tahun kemudian pada penderita thalassemia intermedia yang tidak mendapat transfusi darah.

THALASSEMIA-β/HEMOGLOBIN-E

Kelainan Genotip dan Gambaran Fenotip

Thalassemia-β/Hemoglobin-E (HbE) umumnya dijumpai di Asia Tenggara, di mana prevalensi kedua mutasi genetik ini cukup tinggi. Karena HbE kurang diproduksi, sama halnya dengan pada thalassemia-β, maka bila kedua mutasi gen ini diwariskan bersama, terjadi defisiensi yang nyata produksi rantai globin-β.

Gambaran klinik bervariasi di antara thalassemia intermedia sampai dengan thalassemia yang bergantung transfusi darah dan tidak dapat dibedakan dengan thalassemia-β homozigot.

SINDROM KLINIS THALASSEMIA-α

Empat sindrom klinik thalassemia-α terjadi pada thalassemia-α, bergantung pada nomor gen dan pasangan *cis* atau *trans* dan jumlah rantai-α yang diproduksi. Ke empat sindrom tersebut adalah pembawa sifat tersembunyi thalassemia-α (*silent carrier*), thalassemia-α *trait* (thalassemia-α minor), HbH *diseases* dan thalassemia-α homozigot (*hydrops fetalis*)

PEMBAWA SIFAT TERSEMBUNYI THALASSEMIA-α

Kelainan Genotip, Gambaran Fenotip dan Laboratorium

Delesi satu gen globin-α menyisakan tiga gen globin-α fungsional (-α/ααα), menyebabkan sindrom *silent carrier*. Rasio rantai globin-α/-β hampir normal. Gambaran klinis normal. Tidak ditemukan kelainan hematologis. Saat dilahirkan, Hb Bart's (γ_4) dalam rentangan 1-2 %. Tidak ada cara yang pasti untuk mendiagnosis *silent carrier* dengan kriteria hematologis. Bila diperlukan, dapat dilakukan studi gen.

THALASSEMIA-α *TRAIT* (MINOR)

Kelainan Genotip, Gambaran Fenotip dan Laboratorium

Thalassemia-α *trait* dapat berupa bentuk homozigot-α^+ (-α/-α) atau heterozigot-α^0 (- -/αα). Sindrom ini menunjukkan tampilan klinis normal, anemia ringan dengan peningkatan eritrosit yang mikrositik hipokrom. Pada saat dilahirkan, Hb Bart's dalam rentangan 2 – 10 %. Biasanya pada penderita dewasa tidak ditemukan HbH (β_4).

HBH DISEASE

Kelainan Genotip, Gambaran Fenotip dan Laboratorium

HbH disease biasanya disebabkan oleh hanya adanya satu gen yang memproduksi rantai globin-α (- -/- α) atau dapat juga disebabkan oleh kombinasi α^0 dengan Hb Constant Spring (- -/ α^{CS} α).

Penderita mengalami anemia hemolitik kronik ringan sampai dengan sedang, dengan kadar Hb terentang antara 7 – 10 g% dan retikulosit antara 5 – 10 %. Limpa biasanya membesar. Sumsum tulang menunjukkan hiperplasia eritroid.

Retardasi mental yang terakait dengan thalassemia-α dapat terjadi bila lokus atau loki dekat *cluster* gen-α pada kromosom 16, bermutasi atau ko-delesi dengan *cluster* gen-α.

Krisis hemolitik terjadi bila penderita mengalami infeksi, hamil atau terpapar dengan obat-obat oksidatif. Krisis hemolitik dapat menjadi penyebab terdeteksinya kelainan ini, karena penderita *HbH disease* ini biasanya menunjukkan gambaran klinik normal.

Eritrosit menunjukkan mikrositik hipokromik dengan poikilositosis yang nyata, termasuk sel target dan gambaran beraneka-ragam. HbH mudah teroksidasi dan in vivo secara perlahan berubah ke bentuk *Heinz-lika bodies* dari hemoglobin yang terdenaturasi. *Inclusion bodies* mengubah bentuk dan sifat viskoelastik eritrosit, menyebabkan umur eritrosit menurun. Splenektomi sering memberikan perbaikan.

HYDROPS FETALIS

Kelainan Genotip, Gambaran Fenotip, Laboratorium dan Tindak Lanjut

Thalassemia-α homozigot (- -/- -) tidak dapat bertahan hidup karena sintesis rantai globin-α tidak terjadi. Bayi lahir dengan *hydrops fetalis*, yakni edema disebabkan penumpukan cairan serosa dalam jaringan fetus akibat anemia berat.

Hemoglobin didominasi oleh Hb Bart's (γ_4), bersama dengan Hb Portland 5-20 %, dan sedikit HbH. Hb Bart's mempunyai afinitas oksigen yang tinggi, sehingga tidak dapat membawa oksigen ke jaringan. Fetus dapat bertahan hidup karena adanya Hb Portland, tetapi Hb jenis ini tidak dapat mendukung tahap berikutnya pertumbuhan fetus, dan akhirnya fetus meninggal karena anoksia.

Bayi dilahirkan prematur, dapat lahir hidup lalu meninggal beberapa saat kemudian. Fetus menunjukkan anemia, edema, asites, hepatosplenomegali berat dan kardiomegali. Pada saat lahir bayi menunjukkan anemia mikrositik hipokrom. Rongga sumsum tulang melebar dengan hiperplasia eritroid yang nyata. Hal ini menunjukkan eritropoiesis ekstramedular.

Kehamilan dengan *hydrops fetalis* berbahaya bagi si ibu, karena dapat menyebabkan toksemia dan perdarahan berat pasca partus. Adanya *hydrops fetalis* ini dapat diketahui pada pertengahan umur kehamilan dengan ultrasonografi. Terminasi awal dapat menghindarkan kejadian berbahaya ini pada si ibu.

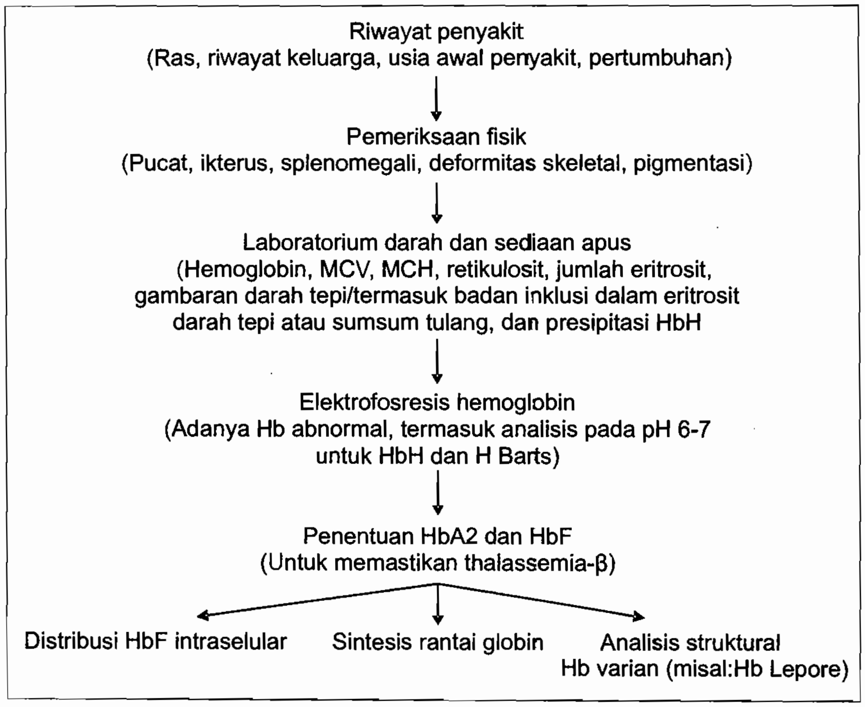
PENDEKATAN DIAGNOSIS THALASSEMIA

Untuk menegakkan diagnosis thalassemia diperlukan langkah langkah sebagai berikut, seperti yang digambarkan pada algoritma di bawah ini:

Riwayat penderita dan keluarga sangat penting dalam mendiagnosis thalassemia, karena pada populasi dengan ras dan etnik tertentu terdapat frekuensi yang tinggi jenis gen abnormal thalassemia yang spesifik. Pemeriksaan fisik mengarahkan ke diagnosis thalassemia, bila dijumpai gejala dan tanda pucat yang menunjukkan anemia, ikterus yang menunjukkan hemolitik, splenomegali yang menunjukkan adanya penumpukan (*pooling*) sel abnormal, dan deformitas skeletal, terutama pada thalassemia-β, yang menunjukkan ekpansi rongga sumsum tulang, pada thalassemia mayor.

Penderita sindrom talassemia umumnya menunjukkan anemia mikrositik hipokrom. Kadar hemoglobin dan hematokrit menurun, tetapi hitung jenis eritrosit biasanya secara disproporsi relatif tinggi terhadap derajat anemia, yang menyebabkan MCV yang sangat rendah. MCHC biasanya sedikit menurun. Pada thalassemia mayor yang tidak diobati, *relative distribution width* (RDW) meningkat karena anisosotosis yang nyata. Namun, pada thalassemia minor RDW biasanya normal; hal ini membedakannya dengan anemia defisiensi besi. Pada pewarnaan Wright eritorsit khas mikrositik dan hipokrom, kecuali pada fenotip pembawa sifat tersembunyi. Pada thalassemia-β heterozigot dan *HbH disease*, eritrosit mikrositik dengan poikilositosis ringan sampai dengan menengah. Pada thalassemia-α^0 heterozigot terdapat mikrositik dan hipokrom ringan, tetapi kurang poikilositosis. Pada thalassemia-β homzigot dan heterozigot berganda, dapat ditemukan poikilosotpsis yang ekstrim, termasuk sel target dan eliptosit, dan juga polikromasia, *basophillic stippling*, dan *nRBCs*. Hitung retikulosit meningkat, menunjukkan sumsum tulang merespons proses hemolitik. Pada *HbH Disease*, hitung reikulosit dapat mencapai 10%. Pada thalassemia-β homozigot hitung retikulosit kurang lebih 5%; hal ini secara tidak proporsional relatif rendah terhadap derajat anemia. Penyebabnya paling mungkin akibat eritropoiesis inefektif.

Sumsum tulang penderita thalassemia-β yang tidak diobati menunjukkan hiperselularitas yang nyata


Riwayat penyakit
(Ras, riwayat keluarga, usia awal penyakit, pertumbuhan)
Pemeriksaan fisik
(Pucat, ikterus, splenomegali, deformitas skeletal, pigmentasi)
Laboratorium darah dan sediaan apus
(Hemoglobin, MCV, MCH, retikulosit, jumlah eritrosit, gambaran darah tepi/termasuk badan inklusi dalam eritrosit darah tepi atau sumsum tulang, dan presipitasi HbH
Elektrofosresis hemoglobin
(Adanya Hb abnormal, termasuk analisis pada pH 6-7 untuk HbH dan H Barts)
Penentuan HbA2 dan HbF
(Untuk memastikan thalassemia-β)
Distribusi HbF intraselular
Sintesis rantai globin
Analisis struktural Hb varian (misal:Hb Lepore)

Gambar 1. Algoritme pendekatan diagnosis thalassemia dengan hiperplasia eritroid yang ekstrim. Hemopoiesis ekstramedula terlihat menonjol. Namun *HbH disease* kurang menunjukkan hiperplasia eritroid. Sementara itu, thalassemia heterozigot hanya menunjukkan hiperplasia eritroid ringan.

Eritrosit thalassemia yang mikrositik hipokrom memiliki fragilitas osmotik yang menurun. Hal ini digunakan sebagai dasar dari variasi *one-tube* tes fragilitas osmotik sebagai uji tapis pembawa sifat thalassemia pada populasi di mana thalassemia sering dijumpai. Namun, tes ini tidak dapat membedakannya dengan anemia defisiensi besi, karena pada pada anemia defisiensi besi ditemukan fragilitas osmotik yang menurun.

Pada thalassemia-α minor (*trait*), *HbH disease*. dan thalassemia-α pembawa sifat tersembunyi (*silent*) tes pewarnaan *brilliant cresyl blue* untuk *HbH inclusions* dapat digunakan untuk merangsang presipitasi HbH yang secara intrinsik tidak stabil. *HbH inclusions* (rantai globin-β yang terdenaturasi) mempunyai ciri khas berupa materi (*bodies*) yang kecil, multipel, berbentuk iregular, berwarna biru kehijauan, yang mirip bola golf atau buah *raspberry*. Materi ini biasanya tersebar merata dalam eritrsoit. Pada *HbH disease*. Hampir seluruh eritrosit mengandung *inclusions*, sedangkan pada thalassemia-α minor hanya sedikit eritrosit yang mengandung *inclusions*, sementara itu pada thalassemia-α pembawa sifat tersembunyi *inclusions* ini jarang sekali ditemukan. *Inclusions* ini berbeda dengan *Heinz bodies*, di mana materi ini menunjukkan ukuran yang lebih besar, jumlahnya sedikit, dan sering letaknya eksentrik di sepanjang membran eritrosit. Bila tidak ditemukan *HbH inclusions* tidak berarti menghilangkan kemungkinan diagnosis thalassemia-α minor atau pembawa sifat tersembunyi. Untuk itu diperlukan matoda pemeriksaan khusus.

Elektroforesis dengan selulosa asetat pada pH basa penting untuk menapis diagnosis hemoglobin H, Bart's, Constrant Spring, Lepore, dan variasi lainnya. HbH dan Bart's cepat bergerak pada selulosa asetat pada pH basa tetapi pada pH asam hanya mereka merupakan hemoglobin yang bermigrasi *anodally*. Peningkatan HbA_2 dengan elektroforesis hemoglobin dapat dilakukan pada uji tapis thalassemia-β minor, yang diukur dengan menggunakan mikrohematografi. Nilai HbA_2 Peningkatan HbF yang ditemukan pada thalassemia-δβ, HPFH dan varian thalassemia-β lainnya dapat dideteksi juga dengan elektroforesis.

Prosedur khusus lainnya seperti tes rantai globin dan analisis DNA dikerjakan untuk mengidentifikasi genotip spesifik. Uji ini dapat dilakukan untuk tujuan penelitian, untuk membedakan thalassemia-α *carrier* dari thalassemia-αβ *carrier*, untuk mengidentifikasi gen pembawa sifat tersembunyi, atau melihat pola pewarisan keluarga dengan gen yang banyak. Harus ditentukan apakah keuntungan uji lengkap ini melebihi biayanya

THALASSEMIA INTERMEDIA

Sebelum kita mendiagnosis thalassemia intermedia, seyogyanya kita mengetahui komplikasi akibat penyakit thalasemia itu sendiri, karena dengan mengetahui komplikasi tersebut, bila kita temukan gejala dan tanda tersebut kita harus berfikir kemungkinan orang ini penderita thalassemia intermedia.

Komplikasi Thalassemia Intermedia

Komplikasi yang terjadi pada thalassemia intermedia dapat diakibatkan oleh proses penyakitnya atau oleh pengobatannya. Komplikasi akibat penyakit thalassemia, mencakup:

- Kardiomiopati
- Ekstramedullary hematopoiesis
- Kolelitiasis
- Splenomegali
- Hemokromatosis
- Kejadian trombosis (hiperkoagulasi, risiko aterogenesis, lesi iskemik cerebral asimtomatis)
- Ulkus maleolar
- Deformitas dan kelainan tulang (osteoporosis)

Diagnosis Thalassemia Intermedia

Diagnosis thalassemia intermedia mencakup anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium, seperti diuraikan di bawah ini, yang dikutip dari Panduan Penatalakasanaan Thalassemia Intermedia Perhimpunan Hematologi & Transfusi Darah Indonesia (PHTDI) Juli 2008.

1. Anamnesis
    - Usia tersering >18-67 tahun (dapat terjadi pada usia 2 – 18 tahun)
    - Adanya tanda dan gejala anemia dengan atau tanpa riwayat
        - Splenomegali
        - Batu empedu
        - Trombosis (DVT, *stroke, fetal loss syndrome*, APS)
        - Kardiomiopati
        - Hemopoiesis ekstramedular
        - Penyakit hati kronik
        - Ulkus maleolar
        - Kelainan endokrin /diabetes melitus

2. Pemeriksaan Fisik
    - Facies Thalassemia
    - Pucat,
    - Ikterik +/-
    - Hepatosplenomegali sedang-berat
    - Gangguan pertumbuhan tulang +/-

3. Laboratorium
    - Darah tepi lengkap
        - Hemoglobin

  - Hematokrit
  - Retikulosit
  - Sediaan apus darah tepi : anemia mikrositer, hipokrom, anisositosis, poikilositosis, sel eritrosit muda (normoblast), fragmentosit, sel target.
  - Indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC, RDW) bila tidak ada *cell counter*, lakukan uji resistensi osmotik 1 tabung (fragilitas)
- Analisis hemoglobin:
  - Elektroforesis Hemoglobin
    - Hb varian kualitatif (*elektroforesis cellulose acetaet membrane*)
    - HbA2 kuantitatif (metoda mikrokolom)
    - HbF (alkali denaturasi modifikasi Betke 2 menit)
    - HbH inclusion bodies (pewarnaan supravital/ retikulosit)
    - Atau
  - Metoda HPLC (Beta short variant Biorad): analisis kualitatif dan kuantitatif

4. Radio imajing (tentative)
   - MRI : untuk melihat hematopoisis ekstramedular
   - MRI T2* : untuk melihat iron overload pada jantung

5. Pemeriksaan Komplikasi Penyakit Thalssemia
   - Splenomegali Pemeriksaan fisik atau USG
   - Kolelitiasis: USG / CT scan
   - Hemopoiesis ekstramedular: Foto rontgen (X ray)
   - Kelainan tulang: X ray /MRI
   - Trombosis (DVT, Stroke, APS): USG duplex, angiografi, hemostasis
   - Kelainan jantung : Eko kardiografi atau T2* MRI
   - Kelainan hati: LIC/*Liver Iron Concentration* (biopsi atau T2* MRI)

Penatalaksanaan Penderita Thalassemia Intermedia

Penderita thalassemia dewasa diawali dengan penentuan kadar hemoglobin dan adanya pansitopenia (penurunan Hb progresif < 7 g/dl, leukopeni < 3000/ ul trombositopeni < 80.000/ ul) yang menunjukkan adanya hipersplenisme.

Berdasarkan kadar hemoglobin (7 – 9 gr), ditentukan langkah penatalaksanaan selanjutnya.

1. Hb < 7 gr/dl Disertai dengan Splenomegali Masif: Pada kondisi ini splenektomi merupakan pilihan. Imunoprofilaksis pra splenektomi merupakan keharusan, mencakup:

- vaksinasi anti meningococus
- vaksinasi anti hemophilus influensa
- Pasca splenektomi diberikan antibiotika profilaksis antibiotik (penisilin oral)

2. Hipersplenisme
   Pada keadaan ini splenektomi merupakan pilihan pengobatan.

3. Pasca splenektomi bila Hb < 7 gr %:
   Pada keadaan ini penangan komplikasi merupakan keharusan, mencakup:
   - batu empedu: kolesistektomi
   - infeksi: antibiotika
   - hiperurikemia / Gout: allopurinol
   - aterogenesis: pemantauan lanjut sesuai tatalaksana aterogenesis
   - ulkus tungkai: perawayan luka
   - diabetes melitus: sesuai dengan tatalaksana diabetes melitus
   - hiperkoagulasi dan trombosis: aniagregasi trombosit dan antikoagulan oral
   - osteoporosis:bisfosfonat, dll
   - kelainan hat: obat antivirus
   - iskemia serebral: terapi sesuai dengan tatalaksana baku
   - eritropiesis heterotropik:hidroksiurea
   - hemokromatosis: terapi kelasi besi

4. Pasca splenektomi bila Hb > 7 gr %
   Pada kondisi ini transfusi darah merah pekat .

Hb < 7gr/dl Tanpa Splenomegali

Pemantauan klinis dan hematologi

Transfusi Darah pada Penderita Thalassemia Intermedia

Transfusi darah pada penderita thalassemia intermedia diberikan atas indikasi, sebagai berikut :

- Gangguan pertumbuhan
- Kondisi stres sementara : kehamilan, infeksi
- Manifestasi klinis anemia
- Gagal jantung kongestif
- Ulkus tungkai

Pemantauan Besi pada Penderita Thalassemia Intermadia:

- **Setiap transfusi:** rata rata asupan besi
- **Setiap 3 bulan:** dosis kelasi dan frekuensi, fungsi hati, feritin serial
- **Setiap 6 bulan (pada anak):** pertumbuhan dan perkembangan seksual
- **Setiap tahun:** muatan besi hati, fungsi jantung (ekokardiografi), MRI jantung T2*, fungsi hati, ferritin serial

Pengobatan Muatan Berlebih Besi

Ada beberapa pilihan obat yang direkomendasikan untuk untuk terapi kelasi, seperti tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Obat Kelasi Besi pada Penderita Thalassemia

Terapi	Rekomendasi
Deferasirox (Exjade®)	Dosis awal 20 mg/kg/hari pada pasien yang cukup sering mengalami transfusi 30 mg/kg/hari pada pasien dengan kadar kelebihan besi yang tinggi 10-15 mg/kg/hari pada pasien dengan kadar kelebihan besi yang rendah
DFO (Desferal®)	20-40 mg/kg (anak-anak), ≤ 50-60 mg/kg (dewasa) Pada pasien anak < 3 tahun, direkomendasikan untuk mengurangi dosis dan melakukan pemantauan terhadap pertumbuhan dan perkembangan tulang
Deferiprone (Ferriprox®)	75 mg/kg/hari Dapat dikombinasikan dengan DFO bila DFO sebagai tidak efektif

PROGRAM PENCEGAHAN

Program pencegahan berdasarkan penapisan pembawa sifat thalassemia dan diagnosis pranatal telah dapat menurunkan secara bermakna kejadian thalassemia mayor pada anak-anak di Yunani, Siprus, Italia daratan dan Sardinia. Penapisan pembawa sifat thalassemia-β lebih berdaya guna bila dikerjakan dengan penilaian indeks sel darah merah. Individu dengan MCV dan MCH yang rendah dinilai konsentrasi HbA$_2$-nya. Masalahnya timbul pada penapisan individu dengan pembawa sifat thalassemia-α bersamaan (*co-existent*) dengan thalassemia-α.

Di Indonesia program pencegahan thalassemia-β mayor telah dikaji oleh Departemen Kesehatan melalui program "health technology assesment" (HTA), di mana beberapa butir rekomendasi, sebagai hasil kajian, diusulkan dalam program prevensi thalassemia, termasuk teknik dan metoda uji saring laboratorium, strategi pelaksanaan dan aspek medikolegal, psikososial, dan agama

DIAGNOSIS PRANATAL

Mutasi thalassemia-β, biasanya dapat dideteksi dengan analisis DNA langsung yang diperoleh dari fetus dengan biopsi villus korionik atau cairan amniosentesis. DNA dianalisis dengan metoda *polymerase chain reaction* (PCR) dan metoda hibridisasi molekular untuk menentukan adanya mutasi thalassemia.

Bila ke dua pasangan orang tua membawa sifat gen thalassemia minor, diagnosis pra natal thalassemia-α homozigot pada bayi yang dikandung dapat dibuat dengan analisisis endonuklease restriksi DNA, yang diperoleh dari villus korionik atau cairaan aminiosentesis. Tidak adanya gen-α memastikan diagnosis. Terminasi awal akan dapat mencegah akibat berbahaya bagi si ibu, yakni toksemia dan perdarahan hebat pasca partus.

REFERENSI

1. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassemia. In: Weatherall DJ, Clegg JB, editors. The Thalassemia Syndromes. 4th ed, New York: Blackwell Science: 2001,p. 65-284.
2. Bain BJ. Hemoglobinopathy Diagnosis. 1st ed. Malden,MA: Blackwell Science: 2001, 1 - 186.
3. McGhee DB Structural Defects in Hemoglobin (Hemoglobinopathies). In: Hematology Clinical Principles and Applications. 2nd ed, Philadelphia, PA: Saunders: 2002, p 319 - 358.
4. Lukens JN. Abnormal Hemoglobins: Hereditary Disorders of Hemoglobin Structure and Synthesis. Abnormal Hemoglobins: General Principles. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et all, editors. Wintrobe's Clinical Hematology, 7th ed, Philadelphia,PA: Lippincott Williams & Wilkins: 2004, p 1247 - 1262.
5. Benz EJ. Hemoglobinopathies. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed, New York: McGraw-Hill: 2005, p 593 - 601.
6. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science: 2001, p 3 - 826.
7. Fucharoen S, Winichagon P. Clinical and hematologic aspect of hemoglobin E â thalassemia. Current Opinion in Hematology: 2000,7,2, p 106 - 112.
8. Olivieri,MD. Management of the Beta-Thalassemias. Education Program Book. International Society of Hematology: 2000, p 8 - 11
9. Cohen AR, Galanello R, Pennel DJ, et al. Thalassemia. Education Program Book. American Society of Hematology: 2004, p 14 - 34
10. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. Thalassemia International Federation. 2 nd ed. Thalassemia International Federation,.Cyprus, 2007: p 6 - 189.

343

PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH)

Made Putra Sedana

PENDAHULUAN

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) adalah suatu kelainan kronis didapat (*acquired*) yang ditandai terjadinya hemolisis intravaskular dan hemoglobinuria yang umumnya terjadi pada saat pasien tidur di malam hari, yang disebabkan oleh kelainan seluler karena mutasi somatik pada *totipotent Hematopoetic stem cell* yang menyebabkan kerusakan intrinsik pada membran sel darah merah sehingga lebih rentan terhadap aksi lisis komplemen.Hal ini dapat pula menimbulkan trombositopenia, lekopenia dan kegawatan akibat trombosis vena.

Gambaran kelainan ini pertama kali dipublikasikan oleh Strubbing pada tahun 1882, sedangkan karakteristik klinisnya pertama kali dijelaskan oleh Marchiavafa dan Nazari pada tahun 1911 serta Micheli di tahun 1931, karena itulah kelainan PNH sering juga disebut *Marchiavafa-Micheli syndrome.* Meskipun PNH umumnya terjadi pada dekade keempat dan kelima, dapat pula terjadi pada anak-anak dan orang tua.

Secara umum gambaran klinis PNH meliputi gejala anemia, hemoglobinuria, tanda-tanda perdarahan, serta keluhan gastrointestinal. Penegakan diagnosis dapat ditentukan melalui pemeriksaan darah, urin, sumsum tulang dan sitogenetik.

EPIDEMIOLOGI

Penderita dengan kelainan PNH pertama kali dipublikasikan oleh Strubing pada tahun 1882, tetapi gambaran klinis yang khas penderita PNH pertama kali dijelaskan oleh Marchiavafa dan Micheli di Italia. Insiden PNH sangat bervariasi pada berbagai populasi dan lebih sering terjadi di Asia Tenggara. PNH adalah penyakit yang jarang, dengan pemeriksaan yang tepat angka kejadian PNH hampir sama dengan anemia aplastik. PNH biasanya terjadi pada usia muda tetapi juga bisa terjadi pada anak-anak dan orang tua.

Perjalanan PNH umumnya terjadi pada usia lanjut, dengan " Median Survival " 8 – 10 tahun, umumnya sebagai penyebab kematian adalah terjadinya trombosis vena yang disertai dengan infeksi sekunder oleh karena neutropenia berat dan perdarahan oleh karena trombositopenia.

PATOGENESIS

Patogenesis terjadinya PNH adalah akibat gangguan mutasi somatik pada *totipotent haematopoetic stem cell.* Mutasi somatik ini kemudian menyebabkan terjadinya defesiensi berbagai jenis protein yang diperlukan bagi pembentukan *glycosylphosphatidylinositol anchored* (GPI *anchored*), yakni antara lain *leucocyte alkaline phosphatase, acethylcholineesterase, decay accelerating factor (DAF, CD55), membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL CD59), FcgammaRIIIb, c8 binding protein, lymphocyte function associated antigen 3, CD14, dan urokinase receptor* Akibat defesiensi ini, GPI *anchored* yaitu suatu struktur kompleks yang berfungsi mengatur protein permukaan sel haematopoetik serta mengatur kadar *complement-mediated lysis*. Juga mengalami defesiensi absolute atau relatif. Hal ini kemudian memberikan efek langsung terhadap proses hemolisis normal lewat dua cara. **Pertama**, bahwa kekurangan satu atau lebih protein GPI *anchored* akan menimbulkan kegagalan dalam *menginhibisi alternative pathway* dari proses hemolisis fisiologik dan akibatnya terjadilah pengaktifan *complement-mediated hemolytic.* Sebagai akibatnya, sel eritrosit PNH akan mengikat lebih banyak C3 aktif dari pada eritrosit normal dan banyaknya jumlah ikatan C3 ini selanjutnya berpengaruh terhadap sensitivitas lysis eritrosit. Semakin besar proporsi eritrosit yang sensitive terhadap *complement-mediated lysis* semakin berat derajat dari hemolisisnya. **Kedua** : terjadinya defisiensi dari protein-protein anchored akan menyebabkan terganggunya struktur dan kadar protein permukaan hemopoetik serta terjadinya kerusakan membrane sel hemopoetik, yang menyebabkan eritrosit PNH lebih peka terhadap proses Lysis dari komplemen.

Berdasar sensitivitasnya terhadap komplemen, secara invitro PNH dibagi menjadi 3 type yaitu : PNH I,II,III. **PNH I:** adalah sel eritrosit PNH yang memiliki sensitivitas normal terhadap komplemen. **PNH II dan III** secara berturut-turut memiliki sensitivitas 3 – 4 kali serta 15 – 25 kali dari sensitivitas normal.

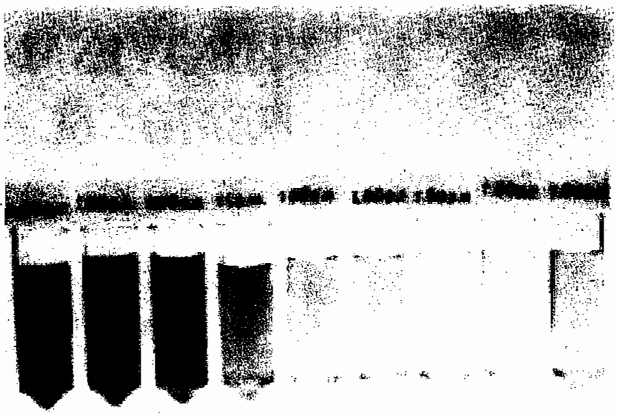
Mutasi somatic yang terjadi pada PNH tidak hanya terbatas pada eritrosit, tetapi dapat juga mencakup trombosit, leukosit dan sel-sel pluripoten hematopoesis. Karena itulah, kelainan ini dapat bermanifestasi pula sebagai kelainan displasia sumsum tulang seperti : anemia aplastik, sindroma mielodisplastik dan leukemia akut.

TANDA DAN GEJALA KLINIS

- Anemia, ikterus, splenomegali.
- Hemoglobinuria, terutama pagi hari. Sebagian besar kasus hemoglobinuria tidak tampak dengan jelas, walaupun terjadi hemolisis kronis.
- Adanya anemia hemolitik kronik.
- Kekurangan zat besi sebagai akibat keluarnya zat besi melalui urine.
- Perdarahan akibat terjadinya trombositopenia.
- Trombosis vena ditempat-tempat yang tidak biasa : vena hepatica, sindroma Budd-Chiari, vena serebral, vena lienalis, vena subkutis , vena mesenterika
- Kehamilan pada pasien PNH dapat dihubungkan dengan aborsi dan trombosis vena.
- Manifestasi pada ginjal : hipostenuria , kelainan fungsi tubulus, gagal ginjal akut dan kronik.

LABORATORIUM

- Gambaran anemia hemolitik.
- Hapusan darah tepi : sesuai dengan gambaran anemia hemolitik, sering disertai gambaran anemia defesiensi besi, dapat pula menyerupai anemia aplastik.
- Retikulositosis
- Aspirasi sumsum tulang : hiperplasia eritropoesis atau hipoplasia.
- Leukosit alkalin fosfatase rendah.
- *Sucrose Waters Test* dan *Acid Hams Test* : Positif.
- Pada pemeriksaan Urine didapatkan : Hemoglobinuria, Hemosiderinuria. Karena itu warna urin paling berwarna gelap (seperti the) pada pagi hari waktu bangun tidur dan makin siang warna urin makin terang, seperti tampak pada gambar berikut:



Gambar 1. Urin tampung pada penderita dengan PNH

DIAGNOSIS

- Gejala : anemia, hemoglobinuria.
- Hapusan Darah Tepi : gambaran anemia hemolitik, sering disertai gambaran anemia defesiensi besi, dapat juga menyerupai anemia aplasrik.
- Aspirasi sumsum tulang : hiperplasi eritropoesis atau hypoplasi.
- Flowsitometri: pemeriksaan CD 59 pada eritrosit; CD 55 atau CD 59 pada granulosit.
- *Sucrose waters Test* dan *Acid Hams Test* : positif.
- Manifestasi trombosis
- Pada Urin : hemoglobinuria; hemosiderinuria.

DIAGNOSIS BANDING

- Anemia Hemolitik Lain.
- Anemia Defesiensi besi
- Anemia aplastik
- *Black water fever.*
- *Paroxysmal cold hemoglobinuria.*

PENGOBATAN

- Bila anemia transfusi darah dengan *Washed Erythrocyte.*

- Asam folat 1 mg/hari.
- Bila ada defisiensi besi diberi sulfas ferosus 3 X 1 tab.
- Prednison 20 – 60 mg/hari, tetapi tidak untuk pemberian jangka panjang..
- Hormon androgen : Fluoxymesteron : 5 – 30 mg/hari; Oxymetholon 10 – 50 mg/hari diberikan selama 6 – 8 minggu, bila tidak ada respons obat dihentikan.
- Antikoagulan : tidak terbukti bermanfaat untuk mencegah terjadinya trombosis.
- Streptokinase; urokinase : bila ada trombosis akut.
- Transplantasi sumsum tulang merupakan indikasi definitif, dilanjutkan dengan imunosupresan.
- Perkembangan pengobatan PNH dengan obat antibody monoklonan yaitu Eculizumab yang langsung mengikat komplemen C5. Dengan memblokade kaskade C5, antibodi ini dapat mengontrol terjadinya hemolisis pada PNH yang bergantung pada komplemen. Pada penelitian International "Multicenter Placebo Controlled Trial" pada 87 pendrita yang sudah ketergantungan dengan transfusi diberikan Eculizumab dengan dosis 600 mg IV tiap minggu selama 4 minggu, 1 minggu kemudian 900 mg IV selanjutnya 900 mg IV tiap minggu sampai minggu ke-26.
- Untuk pasien dengan PNH-AA syndrome dapat diberikan pengobatan imunosupresif dengan Anti-limfosit globulin (ALG atau ATG) dan cyclosporin.

PROGNOSIS

- Penderita PNH rata-rata hidup 10 – 50 tahun.
- Kematian biasanya disebabkan oleh karena komplikasi: trombosis; pansitopenia.
- Penderita PNH dapat mengalami perubahan menjadi: leukemia akut; sindroma mielodisplasia; mielofibrosis; leukemia limfositik kronik; leukemia mielositik kronik; polisitemia vera dan eritroleukemia.
- Prognosis buruk bila: Usia di atas 55 tahun saat diagnosis ditegakkan; adanya trombosis; perubahan menjadi : pansitopenia, sindroma mielodisplasia atau leukemia akut

REFERENSI

Hillmen P, Young NS, Schubert J et al (2006). The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N.Engl.J.Med. 355:1233.

Lichtman MA, Bentlir E, Kipps TJ, Williams WJ (2003). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In : Williams Manual of Hematology, 6 th edition. Eds : Lichtman MA, Bentlir E, Kipps TJ, Williams WJ. Mc Graw Hill, Toronto, p 233.

Luzatto L (1996). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In : Hematology 1996. Education Programme of the 26 th Congress of International Society of Haematology. Ed : Mc Arthur JR, Sinagapore August, 2526-.

Parker CJ, Lee GR (1999). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In : Wintrobes Clinical Hematology, 10 th edition. Eds : Lee GR, Foerster J, Rodger GM. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, p. 1264.

Parker C, Omine M, Richards S et al (2005). Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 106 : 3699.

Rosse W, Bunn HF (2008). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In : Harrisons Principle of Internal Medicine, 17 th edition . Eds : Fauci AS, BraunwaldE,Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Mc Graw Hill Publishing Co, New York, p. 660.

Socie G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Lepporier M, Rose C, Heudier, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria : Long-term follow-up an Prognostic Factors. Lancet, 348 : 573.

344

ANEMIA PADA PENYAKIT KRONIS

Iman Supandiman, Heri Fadjari

PENDAHULUAN

Anemia sering dijumpai pada pasien dengan infeksi atau inflamasi kronis maupun keganasan. Anemia ini umumnya ringan atau sedang, disertai oleh rasa lemah dan penurunan berat badan dan disebut anemia pada penyakit kronis. Cartwright dan Wintrobe melaporkan bahwa pada tahun 1842, peneliti-peneliti di Perancis telah menemukan adanya massa eritrosit yang lebih rendah pada penderita tifoid dan cacar dibandingkan dengan orang normal. Diketahui di kemudian hari bahwa penyakit infeksi seperti pneumonia, sifilis, HIV-AIDS dan juga pada penyakit lain seperti artritis reumatoid, limfoma Hodgkin dan kanker sering disertai anemia dan disebut sebagai anemia pada penyakit kronis.

Pada umumnya, anemia pada penyakit kronis ditandai oleh kadar Hb berkisar 7-11 g/dL, kadar Fe serum menurun disertai TIBC yang rendah, cadangan Fe yang tinggi di jaringan serta produksi sel darah merah berkurang.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Laporan/data penyakit tuberkulosis, abses paru, endokarditis bakteri subakut, osteomielitis dan infeksi jamur kronis serta HIV membuktikan bahwa hampir semua infeksi supuratif kronis berkaitan dengan anemia. Derajat anemia sebanding dengan berat ringannya gejala, seperti demam, penurunan berat badan dan debilitas umum. Untuk terjadinya anemia memerlukan waktu 1-2 bulan setelah infeksi terjadi dan menetap, setelah terjadi keseimbangan antara produksi dan penghancuran eritrosit dan Hb menjadi stabil.

Anemia pada inflamasi kronis secara fungsional sama seperti pada infeksi kronis, tetapi lebih sulit karena terapi yang efektif lebih sedikit. Penyakit kolagen dan artritis reumatoid merupakan penyebab terbanyak. Enteritis regional, kolitis ulseratif serta sindrom inflamasi lainnya juga dapat disertai anemia pada penyakit kronis.

Penyakit lain yang sering disertai anemia adalah kanker, walaupun masih dalam stadium dini dan asimtomatik, seperti pada sarkoma dan limfoma. Anemia ini biasanya disebut dengan anemia pada kanker (*cancer-related anemia*).

Pemendekan Masa Hidup Eritrosit

Diduga anemia yang terjadi merupakan bagian dari sindrom stres hematologik (*haematological stress syndrome)*, di mana terjadi produksi sitokin yang berlebihan karena kerusakan jaringan akibat infeksi, inflamasi atau kanker. Sitokin tersebut dapat menyebabkan sekuestrasi makrofag sehingga mengikat lebih banyak zat besi, meningkatkan destruksi eritrosit di limpa, menekan produksi eritropoietin oleh ginjal, serta menyebabkan perangsangan yang inadekuat pada eritropoiesis di sumsum tulang. Pada keadaan lebih lanjut, malnutrisi dapat menyebabkan penurunan transformasi T4 (*tetra-iodothyronine*) menjadi T3 (*tri-iodothyronine*), menyebabkan hipotiroid fungsional di mana terjadi penurunan kebutuhan Hb yang mengangkut O2 sehingga sintesis eritropoietin-pun akhirnya berkurang.

Penghancuran Eritrosit

Beberapa penelitian membuktikan bahwa masa hidup eritrosit memendek pada sekitar 20-30% pasien. Defek ini terjadi di ekstrakorpuskular, karena bila eritrosit pasien ditranfusikan ke resipien normal, maka dapat hidup normal.Aktivasi makrofag oleh sitokin menyebabkan peningkatan daya fagositosis makrofag tersebut dan sebagai bagian dari filter limpa (*compulsive screening*), menjadi kurang toleran terhadap perubahan/kerusakan minor dari eritrosit.

Produksi Eritrosit

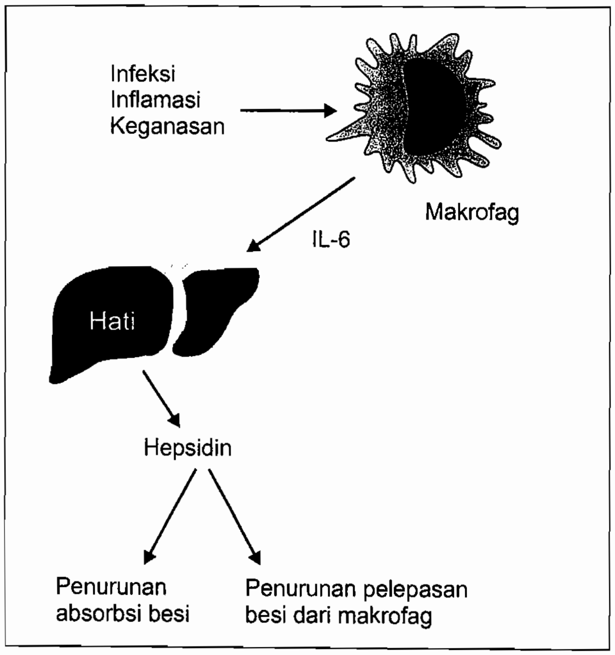
Gangguan metabolisme zat besi. Kadar besi yang rendah meskipun cadangan besi cukup menunjukkan adanya gangguan metabolisme zat besi pada penyakit kronis. Hal ini memberikan konsep bahwa anemia disebabkan oleh penurunan kemampuan Fe dalam sintesis Hb. Penelitian akhir menunjukkan parameter Fe yang terganggu mungkin lebih penting untuk diagnosis daripada untuk patogenesis anemia tersebut (tabel 1).

Tabel 1. Perbedaan Parameter Fe pada Orang Normal, Anemia Defisiensi Besi dan Anemia Penyakit Kronis

	Normal	Anemia Defisiensi Fe	Anemia Penyakit Kronis
Fe plasma (mg/L)	70-90	30	30
TIBC	250-400	>450	<200
Persen saturasi	30	7	15
Kandungan Fe di makrofag	++	-	+++
Feritin serum	20-200	10	150
Reseptor transferin serum	8-28	>28	8-28

TIBC-*total iron binding capacity*

Secara ringkas, mekanisme anemia penyakit kronis atau anemia inflamasi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme anemia penyakit kronis atau anemia inflamasi

Adanya infeksi, inflamasi, atau keganasan menyebabkan aktivasi makrofag sehingga merangsang pengeluaran IL-6. Selanjutnya IL-6 akan mengaktivasi sel-sel retikulo-endoteial di hati untuk menghasilkan hepsidin. Hepsidin akan berinteraksi dengan feropontin, yakni protein membran yang akan menghambat absorbs besi oleh usus halus, di samping itu hepsidin juga akan menurunkan pelepasan besi oleh makrofag. Akibat kedua efek hepsidin tersebut, maka kadar besi dalam plasma akan menurun (hipo-feremia), yang menjadi karakterisrtik untuk anemia penyakit kronis.

Fungsi sumsum tulang. Meskipun sumsum tulang yang normal dapat mengkompensasi pemendekan masa hidup eitrosit, diperlukan stimulus eritropoietin oleh hipoksia akibat anemia. Pada penyakit kronis, kompensasi yang terjadi kurang dari yang diharapkan akibat berkurangnya penglepasan atau menurunnya respons terhadap eritropoietin. Penelitian mengenai penglepasan eritropoietin menunjukkan hasil yang berbeda-beda; pada beberapa penelitian kadar eritropoietin tidak berbeda bermakna pada pasien anemia tanpa kelainanan kronis, sedangkan penelitian lain menunjukkan penurunan produksi eritropoietin sebagai respons terhadap anemia sedang-berat. Agaknya hal ini disebabkan oleh sitokin, seperti IL-1 dan TNF-α yang dikeluarkan oleh sel-sel yang cedera. Penelitian *in vitro* pada sel hepatoma menunjukkan bahwa sitokin-sitokin ini mengurangi sintesis eritropoietin.

Terdapat 3 jenis sitokin yakni TNF-α, IL-1, IFN-γ yang ditemukan dalam plasma pasien dengan penyakit inflamasi atau kanker, dan terdapat hubungan secara langsung antara kadar sitokin ini dengan beratnya anemia. TNF-α dihasilkan oleh makrofag aktif dan bila disuntikan pada tikus menyebabkan anemia ringan dengan gambaran khas seperti anemia penyakit kronis. Pada kultur sumsum tulang manusia ia akan menekan eritropoiesis pada pembentukan BFU-E dan CFU-E. Penelitian terkini menunjukkan bahwa efek TNF-α ini melalui IFN-γ yang diinduksi oleh TNF dari sel stroma.

IL-1 berperan dalam berbagai manifestasi inflamasi, juga terdapat dalam serum penderita penyakit kronis. IL-1, seperti halnya TNF, akan menginduksi anemia pada tikus dan menekan pembentukan CFU-E pada kultur sumsum tulang manusia.

Kedua interferon tadi diduga dapat langsung menghambat CFU-E tanpa melalui efek TNF-α, serta dapat menekan progenitor non-eritroid. Walaupun demikian, bagaimana peranannya dalam patogenesis anemia secara pasti belum dapat dijelaskan, karena masih banyak faktor-faktor lain yang tak terduga yang mungkin berperan penting dalam patogenesis anemia jenis ini.

GAMBARAN KLINIS

Karena anemia yang terjadi umumnya derajat ringan dan sedang, sering kali gejalanya tertutup oleh gejala penyakit dasarnya, karena kadar Hb sekitar 7-11 gr/dL umumnya asimtomatik. Meskipun demikian apabila demam atau debilitas fisik meningkat, pengurangan kapasitas transport O2 jaringan akan memperjelas gejala anemianya atau memperberat keluhan sebelumnya.

Pada pemeriksaan fisik umumnya hanya dijumpai konjungtiva yang pucat tanpa kelainan yang khas dari anemia jenis ini, dan diagnosis biasanya tergantung dari hasil pemeriksaan laboratorium.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Anemia umumnya adalah normokrom-normositer, meskipun banyak pasien mempunyai gambaran hipokrom dengan MCHC <31 g/dL dan beberapa mempunyai sel mikrositer dengan MCV <80 fL. Nilai retikulosit absolut dalam batas normal atau sedikit meningkat. Perubahan pada leukosit dan trombosit tidak konsisten, tergantung dari penyakit dasarnya.

Penurunan Fe serum (hipoferemia) merupakan kondisi *sine qua non* untuk diagnosis anemia penyakit kronis. Keadaan ini timbul segera setelah onset suatu infeksi atau inflamasi dan mendahului terjadinya anemia. Konsentrasi protein pengikat Fe (transferin) menurun menyebabkan saturasi Fe yang lebih tinggi daripada anemia defisiensi besi. Proteksi saturasi Fe ini relatif mungkin mencukupi dengan meningkatkan transfer Fe dari suatu persediaan yang kurang dari Fe dalam sirkulasi kepada sel eritroid imatur.

Penurunan kadar transferin setelah suatu jejas terjadi lebih lambat daripada penurunan kadar Fe serum, disebabkan karena waktu paruh transferin lebih lama (8-12 hari) dibandingkan dengan Fe (90 menit) dan karena fungsi metabolik yang berbeda.

DIAGNOSIS DAN DIAGNOSIS BANDING

Meskipun banyak pasien dengan infeksi kronik, inflamasi dan keganasan menderita anemia, anemia tersebut disebut anemia pada penyakit kronis hanya jika anemia sedang, selularitas sumsum tulang normal, kadar besi serum dan TIBC rendah, kadar besi dalam makrofag dalam sumsum tulang normal atau meningkat, serta feritin serum yang meningkat.

Beberapa penyebab anemia berikut ini merupakan diagnosis banding atau mengaburkan diagnosis anemia pada penyakit kronis:

1. Anemia dilusional. Pada penyakit kronis terutama pada keganasan stadium lanjut.
2. *Drug-induced marrow suppression* atau *drug-induced hemolysis*. Pada penekanan sumsum tulang akibat obat, kadar besi serum tinggi. Pemeriksaan hitung retikulosit, haptoglobin, bilirubin LDH dan tes Coombs harus dilakukan untuk menyingkirkan hemolisis.
3. Perdarahan kronis.
4. Thalasemia minor.
5. Gangguan ginjal. Pada keadaan ini umur eritrosit memendek dan terdapat kegagalan relatif sumsum tulang.
6. Metastasis pada sumsum tulang.

PENGOBATAN

Terapi utama pada anemia penyakit kronis adalah mengobati penyakit dasarnya. Terdapat beberapa pilihan dalam mengobati anemia jenis ini, antara lain:

a. **Transfusi.** Merupakan pilihan pada kasus-kasus yang disertai gangguan hemodinamik. Tidak ada batasan yang pasti pada kadar hemoglobin berapa kita harus memberi transfusi. Beberapa literatur disebutkan bahwa pasien anemia penyakit kronik yang terkena infark miokard, transfusi dapat menurunkan angka kematian secara bermakna. Demikian juga pada pasien anemia akibat kanker, sebaiknya kadar Hb dipertahankan 10-11 gr/dL.

b. **Preparat besi.** Pemberian preparat besi pada anemia penyakit kronis masih terus dalam perdebatan. Sebagian pakar masih memberikan preparat besi dengan alasan besi dapat mencegah pembentukan TNF-α. Alasan lain, pada penyakit inflamasi usus dan gagal ginjal, preparat besi terbukti dapat meningkatkan kadar hemoglobin. Terlepas dari adanya pro dan kontra, sampai saat ini pemberian preparat besi masih belum direkomendasikan untuk diberikan pada anemia pada penyakit kronis.

c. **Eritropoietin.** Data penelitian menunjukkan bahwa pemberian eritropoietin bermanfaat dan sudah disepakati untuk diberikan pada pasien anemi akibat kanker, gagal ginjal, mieloma multipel, artritis reumatoid dan pasien HIV. Selain dapat menghindari transfusi beserta efek sampingnya, pemberian eritropoietin mepunyai beberapa keuntungan, yakni: mempunyai efek anti inflamasi dengan cara menekan produksi TNF-α dan interferon-γ. Dilain pihak, pemberian eritropoietin akan menambah proliferasi sel-sel kanker ginjal serta meningkatkan rekurensi pada kanker kepala dan leher.

Saat ini terdapat tiga jenis eritropoietin, yakni eritropoietin alfa, eritropoietin beta dan darbopoietin.

Masing-masing berbeda struktur kimiawi, afinitas terhadap reseptor, dan waktu paruhnya sehingga memungkinkan kita memilih mana yang lebih tepat untuk suatu kasus.

Dengan demikian mekanisme terjadinya anemia pada penyakit kronis merupakan hal yang harus dipahami oleh setiap dokter sebelum memberikan transfusi, preparat besi maupun eritropoietin.

REFERENSI

Erslev AJ. Anemia of chronic disease. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS,Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology 6th ed. New-York: McGraw-Hill Medical publishing division 2001; 41:481-7.

Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated associated anemia. Am J Gastroenterol. 2001;96:2382-7.

Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet. 2003;362:1255-60.

Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. Lancet Oncol. 2003;4:459-60.

Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. Blood. 2002;100:474-82.

Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. Oncology (hunting). 2002;16: Suppl 10: 25-33.

Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:Suppl7:36-40.

Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation.J Immunol. 2002;169:2204-9.

Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116:Suppl7A:S44-S9.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011-23.

Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Rev. 2002;16:87-96.

Wstenfelder C, Baranowski RL. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. Kidney Int. 2000;58: 647-57.

345

ANEMIA APLASTIK

Abidin Widjanarko, Aru W. Sudoyo, Hans Salonder

PENDAHULUAN

Anemia aplastik merupakan kegagalan hemopoiesis yang relatif jarang ditemukan namun berpotensi mengancam jiwa. Penyakit ini ditandai oleh pansitopenia dan aplasia sumsum tulang dan pertama kali dilaporkan tahun 1888 oleh Ehrlich pada seorang perempuan muda yang meninggal tidak lama setelah menderita penyakit dengan gejala anemia berat, perdarahan, dan hiperpireksia. Pemeriksaan *postmortem* terhadap pasien tersebut menunjukkan sumsum tulang yang hiposelular (tidak aktif). Pada tahun 1904, Chauffard pertama kali menggunakan nama anemia aplastik. Puluhan tahun berikutnya definisi anemia aplastik masih belum berubah dan akhirnya tahun 1934 timbul kesepakan pendapat bahwa tanda khas penyakit ini adalah pansitopenia sesuai konsep Ehrlich. Pada tahun 1959, Wintrobe membatasi pemakaian nama anemia aplastik pada kasus pansitopenia, hipoplasia berat atau aplasia susmsum tulang, tanpa ada suatu penyakit primer yang menginfiltrasi, mengganti atau menekan jaringan hemopoietik sumsum tulang.

Selain istilah anemia aplastik yang paling sering digunakan, masih ada istilah-istilah lain seperti anemia hipoplastik, anemia refrakter, hipositemia progresif, anemia aregeneratif, aleukia hemoragika, panmieloftisis dan anemia paralitik toksik.

Anemia aplastik dapat diwariskan atau didapat. Perbedaan antara keduanya bukan pada usia pasien, melainkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratorium. Oleh karena itu, pasien dewasa mungkin membawa kelainan herediter yang muncul di usia dewasa. Dalam bab ini yang dibahas terutama adalah anemia aplastik didapat sedangkan sedikit penjelasan mengenai anemia aplastik herediter diberikan di akhir bab.

EPIDEMIOLOGI

Insidensi anemia aplastik didapat bervariasi di seluruh dunia dan berkisar antara 2 sampai 6 kasus per 1 juta penduduk per tahun dengan variasi geografis. Penelitian *The International Aplastic Anemia and Agranulolytosis Study* di awal tahun 1980-an menemukan frekuensi di Eropa dan Israel sebanyak 2 kasus per 1 juta penduduk. Penelitian di Perancis menemukan angka insidensi sebesar 1,5 kasus per 1 juta penduduk per tahun. Di Cina, insidensi dilaporkan 0,74 kasus per 100.000 penduduk per tahun dan di Bangkok 3,7 kasus per 1 juta penduduk per tahun. Ternyata penyakit ini lebih banyak ditemukan di belahan Timur dunia daripada di belahan Barat.

Anemia aplastik didapat umumnya muncul pada usia 15 sampai 25 tahun; puncak insidens kedua yang lebih kecil muncul setelah usia 60 tahun. Umur dan jenis kelamin pun bervariasi secara geografis. Di Amerika Serikat dan Eropa umur sebagian besar pasien berkisar antara 15-24 tahun. Cina melaporkan sebagian besar kasus anemia aplastik pada perempuan berumur di atas 50 tahun dan pria di atas 60 tahun. Di Perancis, pada pria ditemukan dua puncak yaitu antara umur 15-30 dan setelah umur 60 tahun, sedangkan pada perempuan kebanyakan berumur di atas 60 tahun.

Perjalanan penyakit pada pria juga lebih berat daripada perempuan. Perbedaan umur dan jenis kelamin mungkin disebabkan oleh risiko pekerjaan, sedangkan perbedaan geografis mungkin disebabkan oleh pengaruh lingkungan.

KLASIFIKASI

Berdasarkan derajat pansitopenia darah tepi, anemia aplastik didapat diklasifikasikan menjadi tidak berat,

berat, atau sangat berat (tabel 1). Risiko morbiditas dan mortalitas lebih berkorelasi dengan derajat keparahan sitopenia ketimbang selularitas sumsum tulang. Angka kematian setelah dua tahun dengan perawatan suportif saja untuk pasien anemia aplastik berat atau sangat berat mencapai 80%; infeksi jamur dan sepsis bakterial merupakan penyebab kematian utama. Anemia aplastik tidak berat jarang mengancam jiwa dan sebagian besar tidak membutuhkan terapi.

Tabel 1. Klasifikasi Anemia Aplastik

Klasifikasi	Kriteria
Anemia aplastik berat	
• Selularitas sumsum tulang	< 25%
• Sitopenia sedikitnya dua dari tiga seri sel darah	• Hitung neutrofil < 500/µL • Hitung trombosit < 20.000/µL • Hitung retikulosit absolut < 60.000/µL
Anemia aplastik sangat berat	Sama seperti di atas kecuali hitung neutrofil < 200/µL
Anemia aplastik tidak berat	Sumsum tulang hiposelular namun sitopenia tidak memenuhi kriteria berat

PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS

Dahulu, anemia aplastik dihubungkan erat dengan paparan terhadap bahan-bahan kimia dan obat-obatan. Anemia aplastik dianggap disebabkan paparan terhadap bahan-bahan toksik seperti radiasi, kemoterapi, obat-obatan atau senyawa kimia tertentu. Penyebab lain meliputi kehamilan, hepatitis viral, dan fasciitis eosinofilik. Jika pada seorang pasien tidak diketahui faktor penyebabnya, maka pasien digolongkan anemia aplastik idiopatik. Sebagian besar kasus anemia aplastik bersifat idiopatik. Beberapa etiologi anemia aplastik tercantum dalam tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Etiologi Anemia Aplastik di Masa Lalu

Toksisitas langsung
- Iatrogenik
  - Radiasi
  - Kemoterapi
- Benzena
- Metabolit intermediate beberapa jenis obat

Penyebab yang diperantarai imun
- Iatrogenik: *transfusion-associated graft-versus-host disease*
- Fasciitis eosinofilik
- Penyakit terkait hepatitis
- Kehamilan
- Metabolit intermediate beberapa jenis obat
- Anemia aplastik idiopatik

Anemia aplastik terkait obat terjadi karena hipersensitivitas atau dosis obat yang berlebihan. Obat yang banyak menyebabkan anemia aplastik adalah kloramfenikol. Obat-obatan lain yang juga sering dilaporkan adalah fenilbutazon, senyawa sulfur, emas dan antikonvulsan, obat-obatan sitotoksik misalnya mileran atau nitrosourea. Bahan kimia terkenal yang dapat menyebabkan anemia aplastik ialah senyawa benzena.

Penyakit infeksi yang dapat menyebabkan anemia aplastik sementara atau permanen, misalnya virus Epstein-Barr, influenza A, dengue, tuberkulosis (milier). Sitomegalovirus dapat menekan produksi sel sumsum tulang, melalui gangguan pada sel-sel stroma sumsum tulang. Infeksi oleh *human immunodeficiency virus* (HIV) yang berkembang menjadi *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) dapat menimbulkan pansitopenia. Infeksi kronik oleh *parvovirus* pada pasien dengan defisensi imun juga dapat menimbulkan pansitopenia. Akhir-akhir ini, sindrom anemia aplastik dikaitkan dengan hepatitis walaupun merupakan kasus yang jarang. Meskipun telah banyak studi dilakukan, virus yang pasti belum diketahui, namun diduga virus hepatitis non-A, non-B, dan non-C.

Pada kehamilan, kadang-kadang ditemukan pansitopenia disertai aplasia sumsum tulang yang berlangsung sementara. Hal ini mungkin disebabkan oleh estrogen pada seseorang dengan predisposisi genetik, adanya zat penghambat dalam darah atau tidak ada perangsang hematopoiesis. Anemia aplastik sering sembuh setelah terminasi kehamilan, dapat terjadi lagi pada kehamilan berikutnya.

Namun, sekarang diyakini ada penjelasan patofisiologis anemia aplastik yang masuk akal, yang disimpulkan dari berbagai observasi klinis hasil terapi dan eksperimen laboratorium yang sistematik. Di akhir tahun 1960-an, Mathé *et al* memunculkan teori baru berdasarkan kelainan autoimun setelah melakukan transplantasi sumsum tulang kepada pasien anemia aplastik. Keberhasilan transplantasi sumsum tulang untuk menyembuhkan anemia aplastik memperlihatkan adanya kondisi defisiensi sel asal (*stem cell*).

Adanya reaksi autoimunitas pada anemia aplastik juga dibuktikan oleh percobaan *in vitro* yang memperlihatkan bahwa limfosit dapat menghambat pembentukan koloni hemopoietik alogenik dan autologus. Setelah itu, diketahui bahwa limfosit T sitotoksik memerantarai destruksi sel-sel asal hemopoietik pada kelainan ini. Sel-sel T efektor tampak lebih jelas di sumsum tulang dibandingkan dengan darah tepi pasien anemia aplastik. Sel-sel tersebut menghasilkan interferon-γ dan TNF-α yang merupakan inhibitor langsung hemopoiesis dan meningkatkan ekspresi Fas pada sel-sel $CD34^+$. Klon sel-sel T imortal yang positif CD4 dan CD8 dari pasien anemia aplastik juga mensekresi sitokin T-*helper-1* yang bersifat toksik langsung ke sel-sel CD34 positif autologus.

Sebagian besar anemia aplastik didapat secara patofisiologis ditandai oleh destruksi spesifik yang diperantarai sel T ini. Pada seorang pasien, kelainan respons imun tersebut kadang-kadang dapat dikaitkan dengan infeksi virus atau pajanan obat tertentu atau zat kimia tertentu. Sangat sedikit bukti adanya mekanisme lain, seperti toksisitas langsung pada sel-sel asal atau defisiensi fungsi faktor pertumbuhan hematopoietik. Lagipula, derajat destruksi sel asal dapat menjelaskan variasi perjalanan klinis secara kuantitatif dan variasi kualitatif respons imun dapat menerangkan respons terhadap terapi imunosupresif. Respons terhadap terapi imunosupresif menunjukkan adanya mekanisme imun yang bertanggung jawab atas kegagalan hematopoietik.

Kegagalan Hematopoietik

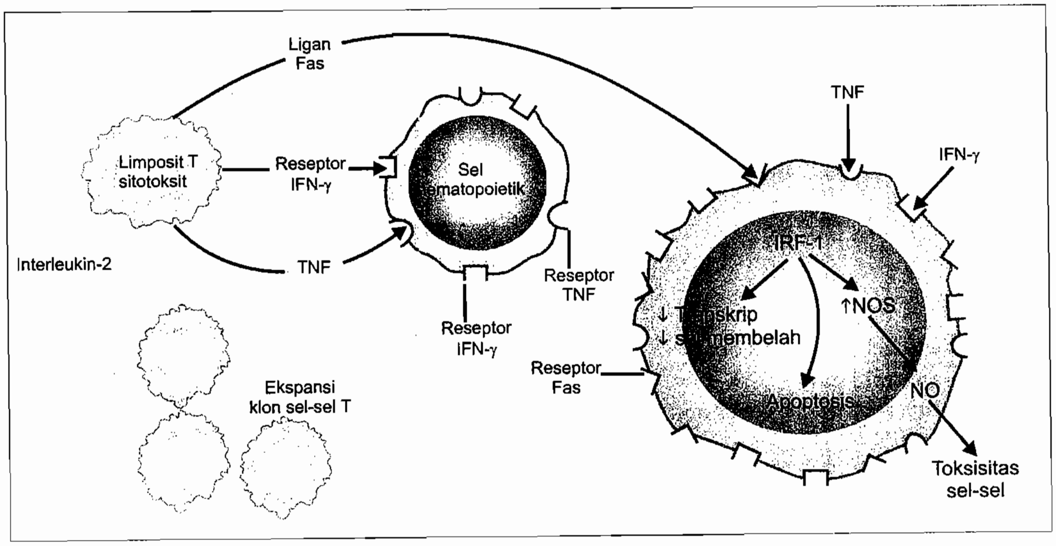
Kegagalan produksi sel darah bertanggung jawab atas kosongnya sumsum tuang yang tampak jelas pada pemeriksaan apusan aspirat sumsum tulang atau spesimen *core biopsy* sumsum tulang. Hasil pencitraan dengan *magnetic resonance imaging* vertebra memperlihatkan digantinya sumsum tulang oleh jaringan lemak yang merata. Secara kuantitatif, sel-sel hematopoietik yang imatur dapat dihitung dengan *flow cytometry*. Sel-sel tersebut mengekspresikan protein *cytoadhesive* yang disebut CD34. Pada pemeriksaan *flow cytometry*, antigen sel CD34 dideteksi secara fluoresens satu persatu, sehingga jumlah sel-sel CD34$^+$ dapat dihitung dengan tepat. Pada anemia aplastik, sel-sel CD34$^+$ juga hampir tidak ada yang berarti bahwa sel-sel induk pembentuk koloni eritroid, myeloid, dan megakaryositik sangat kurang jumlahnya. *Assay* lain untuk sel-sel hematopoietik yang sangat primitif dan "tenang" (*quiescent*), yang sangat mirip jika tidak dapat dikatakan identik dengan sel-sel asal, juga memperlihatkan penurunan. Pasien yang mengalami panstopenia mungkin telah mengalami penurunan populasi sel asal dan sel induk sampai sekitar 1% atau kurang. Defisiensi berat tersebut mempunyai konsekuensi kualitatif, yang dicerminkan oleh pemendekan telomer granulosit pada pasien anemia aplastik.

Destruksi Imun

Banyak data laboratorium yang menyokong hipotesis bahwa pada pasien anemia aplastik didapat, limfosit bertanggung jawab atas destruksi kompartemen sel hematopoietik. Eksperimen awal memperlihatkan bahwa limfosit pasien menekan hematopoiesis. Sel-sel ini memproduksi faktor penghambat yang akhirnya diketahui adalah interferon-g. Adanya aktivasi respons sel T *helper*-1 (Th_1) disimpulkan dari sifat imunofenotipik sel-sel T dan produksi interferon, *tumor necrosis factor*, dan interleukin-2 yang berlebihan. Deteksi interferon-g intraselular pada sampel pasien secara *flow cytometry* mungkin berkorelasi dengan respons terapi imunosupresif dan dapat memprediksi relaps.

Pada anemia aplastik, sel-sel CD34$^+$ dan sel-sel induk (progenitor) hemopoietik sangat sedikit jumlahnya. Namun, meskipun defisiensi myeloid (granulositik, eritroid, dan megakariositik) bersifat universal pada kelainan ini, defisiensi imunologik tidak lazim terjadi. Hitung limfosit umumnya normal pada hampir semua kasus, demikian pula fungsi sel B dan sel T. Lagipula, pemulihan hemopoiesis yang normal dapat terjadi dengan terapi imunosupresif yang efektif. Jadi, sel-sel asal hemopoietik tampaknya masih ada pada sebagian besar pasien anemia aplastik.

Perubahan imunitas menyebabkan destruksi, khususnya kematian sel CD34 yang diperantarai ligan Fas, dan aktivasi alur intraselular yang menyebabkan penghentian siklus sel (*cell-cycle arrest*). Sel-sel T dari pasien membunuh sel-sel asal hemopoietik dengan



Gambar 1. Destruksi imun pada sel hematopoietik (Modifikasi dari Young, 1997)

perilaku (*manner*) yang HLA-DR-*restricted* melalui ligan Fas. Sel-sel asal hemopoietik yang paling primitif tidak atau sedikit mengekspresikan HLA-DR atau FAS, dan ekspresi keduanya meningkat sesuai pematangan sel-sel asal. Jadi, sel-sel asal hemopoietik primitif, yang normalnya berjumlah kurang dari 10% sel-sel $CD34^+$ total, relatif tidak terganggu oleh sel-sel T autoreaktif; di lain pihak, sel-sel asal hemopoietik yang lebih matur dapat menjadi target utama serangan sel-sel imun. Sel-sel asal hemopoietik primitif yang selamat dari serangan autoimun memungkinkan pemulihan hemopoietik perlahan-lahan yang terjadi pada pasien anemia aplastik setelah terapi imunosupresif.

MANIFESTASI KLINIS DAN DIAGNOSIS

Anemia aplastik mungkin muncul mendadak (dalam beberapa hari) atau perlahan-lahan (berminggu-minggu atau berbulan-bulan). Hitung jenis darah menentukan manifestasi klinis. Anemia menyebabkan fatig, dispnea dan jantung berdebar-debar. Trombositopenia menyebabkan mudah memar dan perdarahan mukosa. Neutropenia meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Pasien juga mungkin mengeluh sakit kepala dan demam.

Penegakan diagnosis memerlukan pemeriksaan darah lengkap dengan hitung jenis leukosit, hitung retikulosit, dan aspirasi serta biopsi sumsum tulang. Pemeriksaan *flow cytometry* darah tepi dapat menyingkirkan hemoglobinuria nokturnal paroksismal, dan *karyotyping* sumsum tulang dapat membantu menyingkirkan sindrom mielodisplastik. Pasien berusia kurang dari 40 tahun perlu diskrining untuk anemia Fanconi dengan memakai obat klastogenik diepoksibutan atau mitomisin. Riwayat keluarga sitopenia meningkatkan kecurigaan adanya kelainan diwariskan walaupun tidak ada kelainan fisik yang tampak.

Anemia aplastik mungkin asimtomatik dan ditemukan pada pemeriksaan rutin. Keluhan yang dapat ditemukan sangat bervariasi (tabel 3). Pada tabel 3 terlihat bahwa perdarahan, badan lemah, dan pusing merupakan keluhan yang paling sering ditemukan.

Tabel 3. Keluhan Pasien Anemia Aplastik (n=70) (Salonder, 1983)

Jenis keluhan	%
Perdarahan	83
Badan lemah	30
Pusing	69
Jantung berdebar	36
Demam	33
Nafsu makan berkurang	29
Pucat	26
Sesak napas	23
Penglihatan kabur	19
Telinga berdengung	13

PEMERIKSAAN FISIS

Hasil pemeriksaan fisis pada pasien anemia aplastik pun sangat bervariasi. Pada tabel 4 terlihat bahwa pucat ditemukan pada semua pasien yang diteliti sedangkan perdarahan ditemukan pada lebih dari setengah jumlah pasien. Hematomegali, yang sebabnya bermacam-macam, ditemukan pada sebagian kecil pasien sedangkan splenomegali tidak ditemukan pada satu kasus pun. Adanya splenomegali dan limfadenopati justru meragukan diagnosis.

Tabel 4. Pemeriksaan Fisis pada Pasien Anemia Aplastik (N=70) (Salonder, 1983)

Jenis Pemeriksaan Fisis	%
Pucat	100
Perdarahan	63
• Kulit	34
• Gusi	26
• Retina	20
• Hidung	7
• Saluran cerna	6
• Vagina	3
Demam	16
Hepatomegali	7
Splenomegali	0

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Darah Tepi

Pada stadium awal penyakit, pansitopenia tidak selalu ditemukan. Jenis anemia adalah normokrom normositer. Kadang-kadang, ditemukan pula makrositosis, anisositosis, dan poikilositosis. Adanya eritrosit muda atau leukosit muda dalam darah tepi menandakan bukan anemia aplastik. Granulosit dan trombosit ditemukan rendah. Limfositosis relatif terdapat pada lebih dari 75% kasus.

Persentase retikulosit umumnya normal atau rendah. Pada sebagian kecil kasus, persentase retikulosit ditemukan lebih dari 2%. Akan tetapi, bila nilai ini dikoreksi terhadap beratnya anemia (*corrected reticulocyte count*) maka diperoleh persentase retikulosit normal atau rendah juga. Adanya retikulositosis setelah dikoreksi menandakan bukan anemia aplastik.

Laju Endap Darah

Laju endap darah selalu meningkat. Penulis menemukan bahwa 62 dari 70 kasus (89%) mempunyai laju endap darah lebih dari 100 mm dalam jam pertama.

Faal Hemostasis

Waktu perdarahan memanjang dan retraksi bekuan buruk disebabkan oleh trombositopenia. Faal hemostasis lainnya normal.

Sumsum Tulang

Karena adanya sarang-sarang hemopoiesis hiperaktif yang mungkin teraspirasi, maka sering diperlukan aspirasi beberapa kali. Diharuskan melakukan biopsi sumsum tulang pada setiap kasus tersangka anemia aplastik. Hasil pemeriksaan sumsum tulang sesuai kriteria diagnosis.

Virus

Evaluasi diagnosis anemia aplastik meliputi pemeriksaan virus Hepatitis, HIV, parvovirus, dan sitomegalovirus.

Tes *Ham* atau Tes Hemolisis Sukrosa

Tes ini diperlukan untuk mengetahui adanya PNH sebagai penyebab.

Kromosom

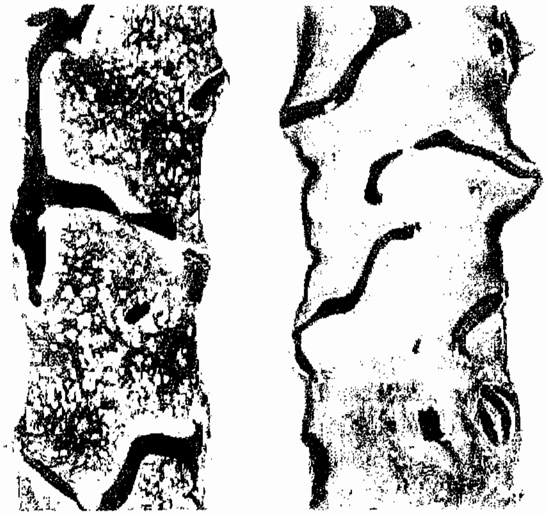
Pada anemia aplastik didapat, tidak ditemukan kelainan kromosom. Pemeriksaan sitogenetik dengan *fluorescence in situ hybridization* (FISH) dan imunofenotipik dengan *flow cytometry* diperlukan untuk menyingkirkan diagnosis banding, seperti myelodisplasia hipo-selular.

Defisiensi Imun

Adanya difisiensi imun diketahui melalui penentuan titer immunoglobulin dan pemeriksaan imunitas sel T.

Lain-lain

Hemoglobin F meningkat pada anemia aplastik anak, dan mungkin ditemukan pada anemia aplastik konstitusional. Kadar eritropoetin ditemukan meningkat pada anemia aplastik.



Gambar 2. Sumsum tulang normal (Kiri) dan aplastik (Kanan). (Diambil dari www.ashimagebank.org)

PEMERIKSAAN RADIOLOGIS

Nuclear Magnetic Resonance Imaging

Pemeriksaan ini merupakan cara terbaik untuk mengetahui luasnya perlemakan karena dapat membuat pemisahan tegas antara daerah sumsum tulang berlemak dan sumsum tulang berselular.

Radionuclide Bone Marrow Imaging (Bone Marrow Scanning)

Luasnya kelainan sumsum tulang dapat ditentukan oleh *scanning* tubuh setelah disuntik dengan koloid radioaktif technetium sulfur yang akan terikat pada makrofag sumsum tulang atau *iodium chloride* yang akan terikat pada transferin. Dengan bantuan *scan* sumsum tulang dapat ditentukan daerah hemopoeisis aktif untuk memperoleh sel-sel guna pemeriksaan sitogenetik atau kultur sel-sel induk.

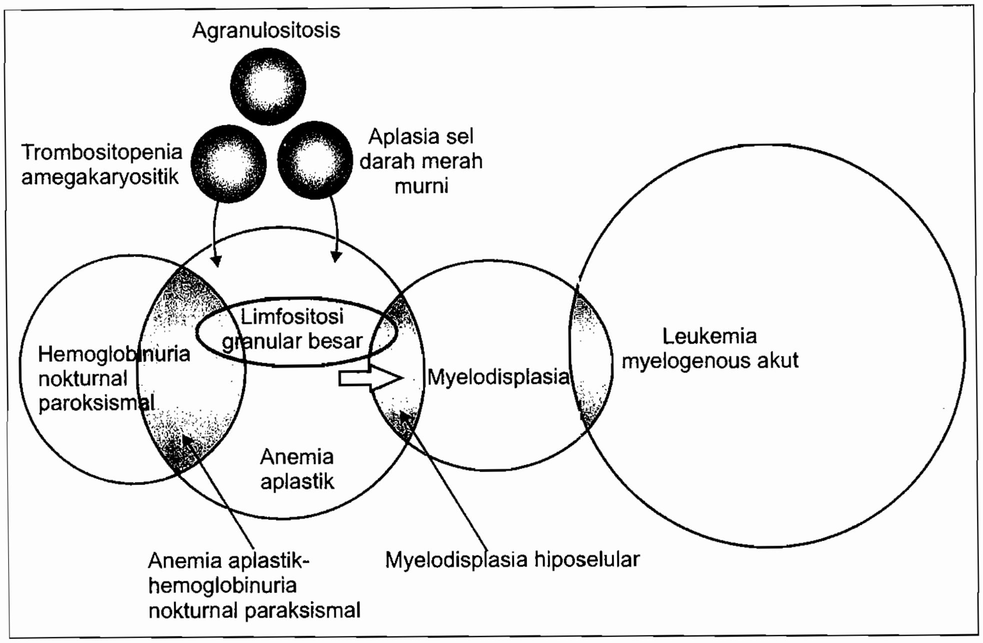
DIAGNOSIS BANDING

Adanya sumsum tulang berlemak pada biopsi menunjukkan aplasia; namun hiposelularitas sumsum dapat terjadi pada penyakit hematologi lainnya. Uji diagnostik yang baru telah mempengaruhi diagnosis banding dan pemahaman kita tentang kegagalan sumsum tulang (Gambar 3). Perbedaan antara anemia aplastik didapat dan herediter telah dipertajam dengan *assay* spesifik untuk kelainan kromosomal dan zat kimia tertentu yang menandai anemia Fanconi. Meskipun biasanya muncul pada anak-anak, anemia Fanconi dapat didiagnosis pada saat dewasa, walaupun tanpa kelainan skeletal atau urogenital.

Sumsum tulang hiposelular dibutuhkan untuk diagnosis anemia aplastik. Namun, aspirat kadang-kadang secara mengejutkan tampak selular meskipun secara keseluruhan sumsum tulang hiposelular, sebab sebagian besar pasien masih mempunyai sarang-sarang hemopoiesis yang masih berlangsung. Jadi, *core biopsy* 1-2 cm penting untuk pengkajian selularitas. Diseritropoiesis ringan bukan tidak lazim pada anemia aplastik, khususnya pada pasien yang juga memiliki populasi sel-sel hemoglobinuria nokturnal paroksismal kecil sampai sedang. Namun, adanya sejumlah kecil sel-sel blas myeloid, atau gambaran displastik seri myeloid atau megakaryosit membantu diagnosis sindrom myelodisplatik hipoplastik.

Myelodisplasia Hiposelular

Membedakan anemia aplastik dari sindrom mielodisplastik hipoplastik dapat menjadi tantangan, khususnya pada pasien yang lebih tua, karena sindrom ini lebih banyak


Agranulositosis
Trombositopenia amegakaryositik
Aplasia sel darah merah murni
Limfositosi granular besar
Hemoglobinuria nokturnal paroksismal
Myelodisplasia
Leukemia myelogenous akut
Anemia aplastik
Anemia aplastik-hemoglobinuria nokturnal paraksismal
Myelodisplasia hiposelular

Gambar 3. Tumpang tindih antara kelainan anemia aplastik dan diagnosis bandingnya (Modifikasi dari Young, 2002)

terjadi. Proporsi sel-sel CD34$^+$ di sumsum tulang mungkin membantu pada beberapa kasus. CD34 diekspresikan pada sel-sel asal/ induk hemopoietik dan bersifat fundamental untuk patofisiologi kedua kelainan ini. Pada sindrom mielodisplastik, ekspansi klonal muncul dari sel asal CD34$^+$; pada anemia aplastik didapat, sel-sel asal CD34$^+$ merupakan target serangan autoimun. Dengan demikian, proporsi sel-sel CD34$^+$ adalah 0,3% atau kurang pada pasien anemia aplastik, sedangkan proporsinya normal (0,5-1,0%) atau lebih tinggi pada sindrom myelodisplatik hipoplastik.

Pemeriksaan sitogenetik sel-sel sumsum tulang sekarang sudah rutin dilakukan, tetapi interpretasi hasil dapat kontroversial. Kromosom umumnya normal pada anemia aplastik, tetapi aneuploidi atau abnormalitas struktural relatif sering pada sindrom mielodisplastik. Jika sumsum tulang normal atau hiperselular dan sel-sel hematopoietik jelas-jelas dismorfik, maka myelodisplasia mudah dibedakan dari anemia aplastik. Namun, mungkin pada sekitar 20% kasus, sumsum tulang tampak hiposelular, selain itu, perubahan morfologinya mungkin ringan atau meragukan, dan uji kromosom memberikan hasil normal atau tidak berhasil. Diagnosis banding lebih dipersulit dengan evolusi anemia aplastik yang telah diobati menjadi myelodisplasia.

Leukemia Limfositik Granular Besar

Penyakit ini juga dapat menjadi diagnosis untuk sumsum tulang yang kosong atau displastik. Limfosit granular besar dapat dikenali dari fenotipenya yang berbeda pada pemeriksaan mikroskopik darah, yaitu pola pulasan sel-sel khusus pada *flow cytometry*, dan ketidakteraturan reseptor sel T yang membuktikan adanya ekspansi monoklonal populasi sel T.

Anemia Aplastik dan Hemoglobinuria Nokturnal Paroksismal (PNH)

Terdapat hubungan klinis yang sangat kuat antara anemia aplastik dan PNH. Pada PNH, sel asal hematopoietik abnormal menurunkan populasi sel darah merah, granulosit, dan trombosit yang semuanya tidak mempunyai sekelompok protein permukaan sel. Dasar genetik PNH adalah mutasi didapat pada gen PIG-A di kromosom X yang menghentikan sintesis struktur jangkar glikosilfostatidilinositol. Defisiensi protein ini menyebabkan hemolisis intravaskular, yang mengakibatkan ketidakmampuan eritrosit untuk menginaktivasi komplemen permukaan. Tidak adanya protein tersebut mudah dideteksi dengan *flow cytometry* eritrosit dan leukosit, tes Ham dan sukrosa sekarang sudah ketinggalan jaman (*obsolete*).

Telah lama diketahui bahwa beberapa pasien PNH akan mengalami kegagalan sumsum tulang, dan sebaliknya, PNH dapat ditemukan sebagai "peristiwa klonal lanjut" bertahun-tahun setelah diagnosis anemia aplastik. Pemeriksaan *flow cytometry* memperlihatkan bahwa sejumlah besar pasien dengan kegagalan sumsum tulang mengalami ekspansi klon PNH hematopoietik pada saat datang.

PENATALAKSANAAN

Sebenarnya terapi definitif untuk anemia aplastik adalah transplantasi sumsum tulang (TST). Faktor-faktor seperti usia pasien, adanya donor saudara yang cocok (*matched sibling donor*), dan faktor-faktor risiko seperti infeksi aktif atau beban transfusi harus dipertimbangkan untuk menentukan apakah pasien paling baik mendapat terapi TST. Pasien yang lebih muda umumnya mentoleransi TST lebih baik dan sedikit mengalami GVHD. Pasien yang lebih tua dan yang mempunyai komorbiditas biasanya ditawarkan serangkaian terapi imunusupresif. Namun kurangnya fasilitas di banyak tempat, termasuk mancanegara, serta batasan klinis termasuk umur (55 tahun di banyak sentra), menyebabkan perlunya diberikan berbagai modalitas terapi lain. Pasien berusia lebih dari 20 tahun dengan hitung neutrofil 200-500/ mm3 tampaknya lebih mendapat manfaat dari imunosupresi dibandingkan TST. Secara umum, pasien dengan hitung neutrofil yang sangat rendah cenderung lebih baik dengan TST, karena dibutuhkan waktu yang lebih pendek untuk resolusi neutropenia (harus diingat bahwa neutropenia pada pasien yang mendapat terapi imunosupresif mungkin baru membaik setelah 6 bulan). Untuk pasien usia menegah yang memiliki donor saudara yang cocok, rekomendasi terapi harus dibuat setelah memperhatikan kondisi kesehatan pasien secara menyeluruh, derajat keparahan penyakit, dan keinginan penyakit. Suatu algoritme terapi dapat dipakai untuk panduan penatalaksanaan anemia aplastik (Gambar 4).

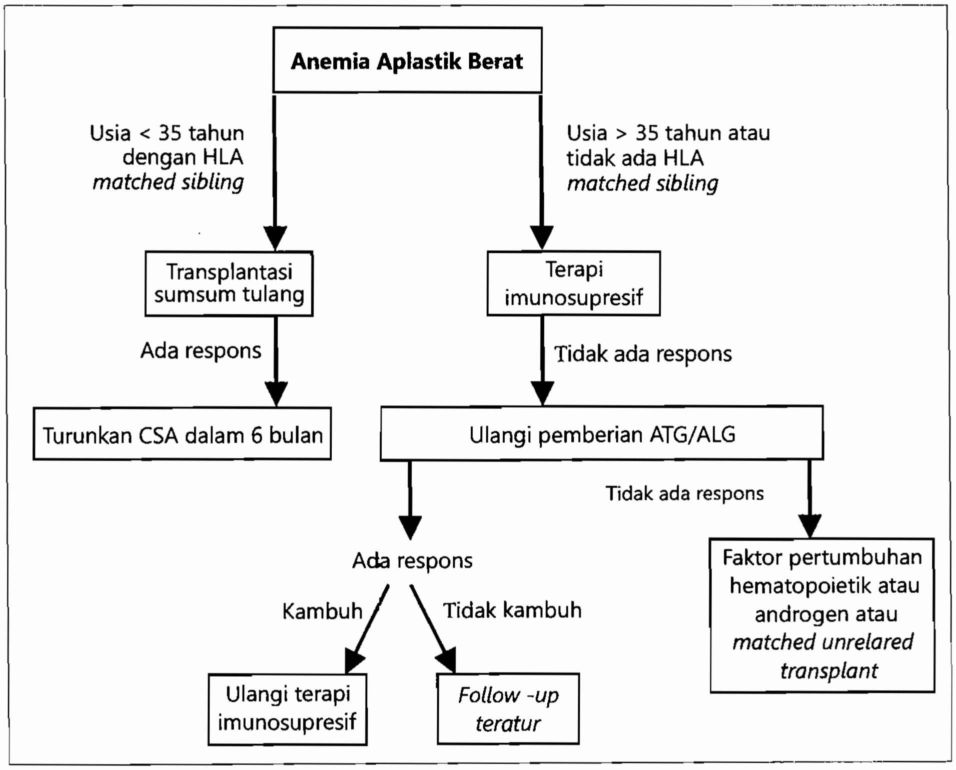
TERAPI KONSERVATIF

Terapi Imunosupresif

Terapi imunosupresif merupakan modalitas terapi terpenting untuk sebagian besar pasien anemia aplastik. Obat-obatan yang termasuk dalam terapi imunosupresif adalah *antithymocyte globulin* (ATG) atau *antilymphocyte globulin* (ALG) dan siklosporin A (CsA). Mekanisme kerja ATG atau ALG pada kegagalan sumsum tulang tidak diketahui dan mungkin melalui:

- Koreksi terhadap destruksi *T-cell immunomediated* pada sel asal,
- Stimulasi langasung atau tidak langsung terhadap hemopoiesis.

Regimen imunosupresi yang paling sering dipakai adalah ATG dari kuda (ATGam dosis 20 mg/kg per hari selama 4 hari) atau ATG kelinci (*thymoglobulin* dosis 3,5 mg/kg per hari selama 5 hari) plus CsA (12-15 mg/kg, bid)


Anemia Aplastik Berat
Usia < 35 tahun dengan HLA *matched sibling*
Usia > 35 tahun atau tidak ada HLA *matched sibling*
Transplantasi sumsum tulang
Terapi imunosupresif
Ada respons
Tidak ada respons
Turunkan CSA dalam 6 bulan
Ulangi pemberian ATG/ALG
Tidak ada respons
Ada respons
Kambuh
Tidak kambuh
Faktor pertumbuhan hematopoietik atau androgen atau *matched unrelared transplant*
Ulangi terapi imunosupresif
Follow -up teratur

Gambar 4. Algoritme penatalaksanaan pasien anemia berat (Diambil dari Bagby, 2004) umumnya selama 6 bulan. Berdasarkan hasil penelitian pada pasien yang tidak berespons terhadap ATG kuda, ATG kelinci tampaknya sama efektif dengan ATG kuda. Angka respons terhadap ATG kuda bervariasi dari 70-80% dengan kelangsungan hidup 5 tahun 80-90%. ATG lebih unggul dibandingkan CsA, dan kombinasi ATG dan CsA memberikan hasil lebih baik dibandingkan ATG atau CsA saja.

Penambahan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dapat memulihkan neutropenia tetapi tidak menambah kelangsungan hidup. Namun respons awal terhadap G-CSF setelah terapi ATG merupakan faktor prognostik yang baik untuk respons secara keseluruhan. Secara umum, pasien yang berespons terhadap kombinasi ATG/ CsA mempunyai kelangsungan hidup yang sangat baik, sedangkan mereka yang refrakter mempunyai kelangsungan hidup yang kurang. Perhitungan pada 3 bulan setelah terapi ATG mempunyai korelasi yang baik dengan prognosis jangka panjang. Regimen imunosupresif yang lebih baru memakai *mycophenolate mofetil*, dan dalam konteks toksisitas CsA, Zenapax (*anti-IL-2 receptor* [CD25] *monoclonal antibody*) mungkin bermanfaat tetapi keampuhan obat-obat ini belum terbukti. Campath-1H saat ini juga sedang diuji untuk keadaan-keadaan refrakter untuk mengkaji potensi pemanfaatnnya sebagai obat imunosupresif.

Kegagalan terapi imunosupresif mungkin mencerminkan *undertreatment* atau kelelahan cadangan sel-sel asal sebelum pemulihan hematopoietik. Di samping itu, tidak adanya respons terapi mungkin juga disebabkan salah diagnosis atau adanya patogenesis non-imun, seperti anemia aplastik herediter. Relaps dapat disebabkan penghentian dini imunosupresi, dan hitung darah pasien sering masih tergantung CsA. Terapi induksi dengan regimen ATG masa kini atau bahkan siklofosfamid dapat pula tidak cukup untuk mengeliminasi sel-sel T autoimun.

Pasien-pasien refrakter dapat diobati lagi dengan ATG multipel, yang dapat menghasilkan kesembuhan (*salvage*) pada sejumlah pasien. Suatu penelitian pada pasien yang refrakter dengan ATG kuda, ATG kelinci menghasilkan angka respons 50% dan kelangsungan hidup jangka panjang yang sangat baik.

Siklofosfamid dosis tinggi telah dianjurkan sebagai terapi lini pertama yang efektif untuk anemia aplastik. Angka respons yang tinggi dikaitkan dengan pencegahan kekambuhan dan juga penyakit klonal. Namun, sitopenia yang berkepanjangan menghasilkan toksisitas yang berlebihan akibat komplikasi neutropenik menyebabkan penghentian uji klinik. *Follow-up* jangka panjang pada pasien yang mendapat siklofosfamid memperlihatkan bahwa relaps dan penyakit klonal dapat terjadi setelah terapi ini. Oleh karena itu, penggunaan siklofosfamid hanya untuk kasus-kasus tertentu atau sebagai bagian dari uji terkontrol dengan spektrum indikasi yang sempit.

ATG atau ALG diindikasikan pada: 1). Anemia aplastik bukan berat, 2). Pasien tidak mempunyai donor sumsum tulang yang cocok, 3). Anemia aplastik berat, yang berumur lebih dari 20 tahun, dan pada saat pengobatan tidak terdapat infeksi atau perdarahan atau dengan granulosit lebih dari 200/ mm^3.

Karena merupakan produk biologis, pada terapi ATG dapat terjadi reaksi alergi ringan sampai berat, sehingga selalu diberikan bersama-sama dengan kortikosteroid. Kortikosteroid ditambahkan untuk melawan penyakit serum intrinsik terhadap terapi ATG, yaitu prednison 1 mg/ kgbb selama 2 minggu pertama pemberian ATG. Di samping itu, neutropenia dan trombositopenia yang ada akan semakin berat. Kira-kira 40-60% pasien berespons terhadap ATG dalam 2-3 bulan (hampir tidak pernah dalam 2-3 minggu pertama). Walaupun tidak terjadi remisi total transfusi komponen darah tidak dibutuhkan lagi. Kira-kira 30-50% dari mereka yang berhasil akan kambuh lagi dalam 2 tahun berikutnya. Pada golongan pasien ini yang kebanyakan berespons lagi bila diberi ATG. Kira-kira 25% pasien yang semula tidak memberikan respons, terjadi respons pada pemberian ATG 2-4 bulan setelah pemberian pertama.

Siklosporin bekerja dengan menghambat aktivasi dan proliferasi prekursor limfosit sitotoksik. Dosisnya adalah 3-10 mg/kgBB/hari per oral dan diberikan selama 4-6 bulan. Siklosporin dapat pula diberikan secara intravena. Angka keberhasilan setara dengan ATG. Pada 50% pasien yang gagal dengan ATG dapat berhasil dengan siklosporin.

Kombinasi ATG, siklosporin dan metilprednisolon memberikan angka remisi sebasar 70% pada anemia aplastik berat. Kombinasi ATG dan metilprednisolon angka remisi sebesar 46%. Dosis siklosporin yang diberikan 6 mg/ kgBB peroral selama 3 bulan. Dosis metilprednisolon 5 mg/kg BB per oral setiap hari selama seminggu kemudian berangsur-angsur dikurangi selama 3 minggu.

Relaps

Secara konseptual, analog dengan terapi penyakit keganasan, terapi imunusupresif intensif dengan ATG dapat dipandang sebagai terapi induksi, yang mungkin membutuhkan periode pemeliharaan lama dengan CsA atau bahkan re-induksi. Angka relaps stelah terapi imunusupresif adalah 35% dalam 7 tahun. Secara umum, relaps mempunyai prognosis yang baik dan kelangsungan hidup pasien tidak memendek. Pasien dengan hitung darah yang turun dapat menerima CsA, dan jika tidak berhasil, harus diberikan ATG ulang. Angka respons dapat dibandingkan dengan yang tampak pada ATG inisial. Pada beberapa contoh, ATG kelinci dapat dipakai ketimbang

ATG kuda. Siklofosfamid dosis tinggi telah disarankan untuk imunusupresi yang mencegah relaps. Namun, hal ini belum dikonfirmasi. Sampai kini, studi-studi dengan siklofosfamid memberikan lama respons lebih dari 1 tahun. Sebaliknya, 75% respons terhadap ATG adalah dalam 3 bulan pertama, dan relaps dapat terjadi dalam 1 tahun setelah terapi ATG.

Table 5. Penyebab Kegagalan Terapi dan Relaps pada Anemia Aplastik

Penyebab	Etiologi yang Mungkin
Kelelahan cadangan sel asal	Anemia aplastik diperantarai imun
Imunosupresi tidak cukup	Serangan imun persisten
Salah diagnosis	
Kegagalan sumsum tulang herediter	Patogenesis non-imun

TERAPI PENYELAMATAN (*SALVAGE THERAPIES*)

Siklus Imunosupresi Berulang

Pasien yang refrakter dengan pengobatan ATG pertama dapat berespons terhadap siklus imunosupresi ATG ulangan. Pada sebuah penelitian, angka penyelamatan yang bermakna pada pasien yang refrakter ATG kuda tercapai dengan siklus kedua ATG kelinci. Namun, siklus ketiga tampaknya tidak dapat menginduksi respons pada pasien yang tidak berespons terhadap terapi ulangan. Upaya melakukan terapi penyelamatan dapat menunda transplantasi sumsum tulang. Namun dampaknya masih kontroversial. Pasien dengan donor saudara yang cocok dan tidak berespons terhadap terapi ATG/ CsA harus menjalani TST. Selain terapi ATG berulang, obat-obat baru seperti Campath-1H atau antibodi monoklonal anti-CD3 dapat digunakan dalam konteks uji klinik.

Faktor-faktor Pertumbuhan Hematopoietik dan Steroid Anabolik

Penggunaan *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF, Filgrastim dosis 5 ìg/kg/hari) atau GM-CSF (Sargramostim dosis 250 ìg/kg/hari) bermanfaat untuk meningkatkan neutrofil walaupun tidak bertahan lama. Faktor-faktor pertumbuhan hematopoietik tidak boleh dipakai sebagai satu-satunya modalitas terapi anemia aplastik. Beberapa pasien akan memperlihatkan pemulihan neutropenia dengan G-CSF, tetapi neutropenia berat karena anemia aplastik biasanya refrakter. Jika dikombinasi dengan regimen ATG/CsA, G-CSF dapat memperbaiki neutropenia dan respons terapi ini merupakan faktor prognostik dini yang positif untuk respons di masa depan. Peningkatan dosis G-CSF tampaknya tidak bermanfaat. Kombinasi G-CSF dengan obat lain telah digunakan untuk terapi penyelamatan pada kasus-kasus refrakter dan pemberiannya yang lama telah dikaitkan dengan pemulihan hitung darah pada beberapa pasien. Namun, beberapa laporan mengaitkan terapi G-CSF yang lama sebagai penyebab evolusi klonal, khususnya monosomi-7.

Steroid Anabolik

Steroid anabolik digunakan secara luas untuk terapi anemia apalstik sebelum penemuan terapi imunosuresif. Androgen merangsang produksi eritropoietin dan sel-sel induk sumsum tulang. Saat ini, androgen hanya digunakan sebagai terapi penyelamatan untuk pasien yang refrakter terapi imunosupresif. Androgen yang tersedia saat ini antara lain *oxymethylone* dan danazol. Obat-obat ini terbukti bermanfaat bagi sebagian pasien anemia aplastik ringan. Pada anemia aplastik berat biasanya tidak bermanfaat. Komplikasi utama adalah virilisasi dan hepatotoksitas.

TRANSPLANTASI SUMSUM TULANG

Regimen *conditioning* yang paling sering adalah siklofosfamid dan ATG dan telah terbukti lebih unggul dibandingkan regimen terdahulu yaitu siklofosfamid plus *total thoracoabdominal irradiation*. Perbaikan pada perawatan pasien dan terapi *graft-versus-host disease* telah membuat TST menjadi prosedur yang jauh lebih aman dan menjadikan TST suatu pilihan bagi lebih banyak pasien anemia aplastik. TST menyediakan alternatif terapi yang benar-benar kuratif berlawanan dengan komplikasi jangka panjang terapi IS konservatif, termasuk perkembangan MDS dan angka relaps yang tinggi.

TST allogenik tersedia untuk sebagian kecil pasien (hanya sekitar 30% yang mempunyai saudara dengan kecocokan HLA). Dengan perbaikan umum, TST dapat memberikan kelangsungan hidup jangka panjang sebesar 94% (dengan donor saudara yang cocok). Hasil yang lebih baik telah dilaporkan pada pasien anak, tetapi tidak demikian halnya pada pasien yang lebih tua. Dengan demikian, TST harus ditawarkan sebagai pilihan kepada pasien anak dan dewasa muda yang memiliki donor cocok. Batas usia untuk TST sebagai terapi primer belum dipastikan, namun pasien yang berusia lebih tua dari 30-35 tahun, lebih baik dipilih terapi imunosupresif intensif sebagai upaya pertama.

Transplantasi sumsum tulang alogenik dengan saudara kandung HLA-A,B,-DR-*matched*, mencapai angka keberhasilan remisi komplit permanen lebih dari 80% pada kelompok pasien terpilih yang berumur kurang dari 40 tahun dan bisa hidup lama. Makin meningkat umur, makin meningkat pula kejadian dan beratnya reaksi penolakan sumsum tulang donor yang disebut *graft-versus-host disease* (GVHD). Transplantasi sumsum tulang antara umur 40-50 tahun mengandung risiko meningkatnya GVHD dan mortalitas. Transplantasi sumsum tulang dapat dikerjakan

Pada umumnya, bila pasien berumur kurang dari 50 tahun yang gagal dengan ATG, dan mempunyai saudara kandung sebagai donor yang cocok maka pemberian transplantasi sumsum tulang perlu dipertimbangkan. Akan tetapi dengan pemberian imunosupresif sering diperlukan transfusi selama beberapa bulan. Bila transfusi komponen darah sangat diperlukan, sedapat mungkin diambil dari mereka yang bukan potensial sebagai donor sumsum tulang untuk membatasi reaksi penolakan cangkokan (*graft rejection*) yang kelak dapat mengurangi keberhasilan transplantasi sumsum tulang, karena antibodi yang terbentuk akibat transfusi. Pada pasien yang belum ditransfusi, 10 tahun setelah transplantasi sumsum tulang, yang hidup mencapai 81%, sedangkan bagi yang telah mendapat transfusi sebelumnya yang hidup hanya 46%.

Kriteria Respons

Kelompok *European Bone Marrow Transplantation* (EBMT) mendefinisikan respons terapi sebagai berikut:

- Remisi komplit: bebas transfusi, granulosit sekurang-kurangnya 2000/mm^3, dan trombosit sekurang-kurangnya 100.000/mm^3.
- Remisi sebagian: tidak tergantung pada transfusi, granulosit di bawah 2000/mm^3, dan trombosit di bawah 100.000/mm^3.
- Refrakter: tidak ada perbaikan.

TERAPI SUPORTIF

Tidak banyak kemajuan yang dicapai dalam pengobatan terhadap anemia aplastik dalam satu dekade terakhir di luar modalitas yang telah diuraikan di atas. Karena itu, peran terapi supportif amat besar: Mencegah dan menaggulangi infeksi, manjaga nilai hemoglobin, serta mengatasi perdarahan bila muncul.

Bila terdapat keluhan akibat anemia, diberikan transfusi eritrosit sampai hemoglobin 7-8 g% atau lebih pada orang tua dan pasien dengan penyakit kardiovaskular.

Risiko perdarahan meningkat bila trombosit kurang dari 20.000/ mm^3. Transfusi trombosit diberikan bila terdapat perdarahan atau kadar trombosit di bawah 20.000/mm^3 (profilaksis). Pada mulanya diberikan trombosit donor acak. Transfusi trombosit konsentrat berulang dapat menyebabkan pembentukan zat anti terhadap trombosit donor. Bila terjadi sensitisasi, donor diganti dengan yang cocok HLA-nya (orang tua atau saudara kandung) atau pemberian *gammaglobulin* dosis terapi. Timbulnya sensitisasi dapat diperlambat dengan menggunakan donor tunggal.

Pemberian transfusi leukosit sebagai profilaksis masih kontroversial dan tidak dianjurkan karena efek samping yang lebih parah daripada manfaatnya. Masa hidup leukosit yang ditransfusikan sangat pendek. Pada infeksi berat, khasiatnya hanya sedikit sehingga pemberian antibiotik masih diutamakan.

PROGNOSIS DAN PERJALANAN PENYAKIT

Riwayat alamiah anemia aplastik dapat berupa: 1). Berakhir dengan remisi sempurna. Hal ini jarang terjadi kecuali bila iatrogenik akibat kemoterapi atau radiasi. Remisi sempurna biasanya terjadi segera. 2). Meninggal dalam 1 tahun. Hal ini terjadi pada sebagian besar kasus. 3). Bertahan hidup selama 20 tahun atau lebih. Membaik dan bertahan hidup lama namun kebanyakan kasus mengalami remisi tidak sempurna.

Jadi, pada anemia aplastik telah dibuat cara pengelompokan lain untuk membedakan antara anemia aplastik berat dengan prognosis buruk dengan anemia aplastik lebih ringan dengan prognosis yang lebih baik. Dengan kemajuan pengobatan prognosis menjadi lebih baik.

Penggunaan imunosupresif dapat meningkatkan keganasan sekunder. Pada penelitian di luar negeri dari 103 pasien yang diobati dengan ALG, 20 pasien diikuti jangka panjang berubah menjadi leukemia akut, mielodisplasia, PNH, dan adanya risiko terjadi hepatoma. Kejadian ini mungkin merupakan riwayat alamiah penyakit walaupun komplikasi tersebut lebih jarang ditemukan pada transplantasi sumsum tulang.

ANEMIA APLASTIK HEREDITER

Sincrom kegagalan sumsum tulang herediter antara lain meliputi anemia Fanconi, diskeratosis kongenita, sindrom Shwachman-Diamond, dan trombositopenia mega- karyositik. Sebagian besar anemia aplastik (AA) bersifat didapat, namun ada juga bentuk-bentuk AA yang diwariskan. Kelainan-kelainan ini sangat jarang, mirip dengan AA didapat tetapi jarang berespons terhadap terapi imunosupresif. Kegagalan sumsum tulang herediter biasanya muncul pada usia dekade pertama dan kerap disertai anomali fisik (tubuh pendek, kelainan lengan, hipogonadisme, bintik-bintik *café-au-lait* pada anemia Fanconi). Beberapa pasien mungkin mempunyai riwayat keluarga dengan sitopenia.

Dalam kelompok ini, anemia Fanconi adalah penyakit yang paling sering ditemukan. Anemia Fanconi merupakan kelainan autosomal resesif yang ditandai oleh defek pada DNA *repair* dan memiliki predisposisi ke arah leukemia dan tumor padat. Diskeratosis kongenital, adalah sindrom kegagalan sumsum tulang diwariskan yang secara klasik muncul dengan triad pigmentasi kulit abnormal, distrofi kuku, dan leukoplakia mukosa. Kelainan ini memiliki heterogenitas dan manifestasi klinik yang beragam. Terdapat bentuk-bentuk X-*linked recessive*, autosomal dominan, dan autosomal resesif. Bentuk X-*linked recessive* diakibatkan oleh mutasi pada gen DKC1, yang menghasilkan protein *dyskerin*, yang penting untuk stabilisasi telomerase. Gangguan telomerase menyebabkan pemendekan telomer lebih cepat, kegagalan sumsum tulang, dan penuaan dini (*premature aging*). Diskeratosis congenita autosomal dominan disebabkan mutasi pada gen TERC (yang menyandi komponen RNA telomerase) yang pada akhirnya mengganggu aktivitas telomerase dan pemendekan telomer abnormal. Sejumlah kecil pasien (kurang dari 5%) yang disangka menderita AA didapat memiliki mutasi TERC.

Trombositopenia amegakaryositik diwariskan merupakan kelainan yang ditandai oleh trombositopenia berat dan tidak adanya megakaryosit pada saat lahir. Sebagian besar pasien mengalami *missense* atau *nonsense mutations* pada gen C-MPL. Banyak dari antara mereka mengalami kegagalan sumsum tulang *multilineage* di usia dua puluhan. Sindrom Shwachman-Diamond adalah kelainan autosomal resesif yang ditandai dengan disfungsi eksokrin pankreas, disostosis metafiseal, dan kegagalan sumsum tulang. Seperti pada anemia Fanconi, pasien sindrom ini mengalam peningkatan risiko terjadinya myelodisplasia atau leukemia pada usia yang sangat muda. Belum ada lesi genetik yang dianggap menjadi penyebabnya, tetapi mutasi sebuah gen di kromosom 7 telah dikaitkan dengan penyakit ini.

REFERENSI

Adamson JW and Erslev AY. Aplastic anemia. In: Williams WJ, Beutler E, EWslev AY, Lichtman MA, editors. Hematology. 4^{th} edition. New York: Mc. Graw-Hill; 1990. p. 158-74

Alter BP. Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). Hematology. 2005:96-103.

Bagby GC. Lipton JM, Sloand EM, Schiffer. Marrow failure. Hematology. 2004:318-36.

Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anemia. Lancet. 2005;365:1647-56

Fibbe WE. Telomerase mutations in aplastic anemia. N Engl J Med. 2005;352:1481-3.

Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, Boogaerts M, Briere J, Donadio D, et al. Muticentre randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemi. Blood. 1992;79:2540-6.

Gordon-Smith EC. Aplastic anemia and allied disorders. Curr Opin Hematol. 1993:45-51.

Guinan EC. Diagnosis and Management of Aplastic Anemia. Burns EJ, Mikhael C (eds). Hematology 2011. American Society of Hematology Publications. 2011

Hariman H. Soeroso L. Succesful marrow recovery after eHuGM-CSF treatment in a patient with idiophatic aplastic anemia. KONAS VII Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia & International scientific meeting of Haematologist from Southeast Asian Coutries, Medan, Desember 1993.

Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic anemia: management of adult patients. Hematology. 2005:110-17.

Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia. Association between hematologic response and long-term outcome. JAMA. 2003;289(9): 1130-5.

Salonder H. Gambaran klinik anemia aplastik dan kriteria ramalan pasien berumur pendek. Skripsi. Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 1983.

Thompson LH. Unraveling the Fanconi anemia-DNA repair connection. Nat Genet. 2005;37:921-2.

Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, et al. Mutation in *TERT*, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. N Engl J Med. 2005;352(14):1413-24.

Young NS. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 1997;336(19):1365-72.

Young NS. Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med. 2002;136:534-6.

346

HIPERSPLENISME

Mediarty Syahrir

PENDAHULUAN

Hipersplenisme merupakan suatu kondisi kerja limpa yang berlebihan dan dapat menyebabkan penyakit. Hipersplenisme merupakan suatu keadaan pembesaran limpa yang dapat diakibatkan atau merupakan bagian dari suatu penyakit atau dapat menyebabkan penyakit sistemik.

DEFINISI

Hipersplenisme adalah suatu keadaan dimana terdapat pansitopenia (anemia, leukopenia dan trombositopenia), sumsum tulang normal atau hiper selular, terdapat pembesaran limpa (splenomegali) dan terdapat perbaikan klinis setelah dilakukan pengangkatan limpa.

Splenomegali dapat disebabkan oleh kongesti vaskular akibat peningkatan tekanan vena, histiofagositik hiperplasia, infiltrasi selular yang lain atau karena adanya sel darah merah yang tidak normal seperti *sickle cell* atau *antibody-coated red cells* pada anemia hemolitik autoimun yang tidak dapat difagosit oleh sel-sel mononuklear seperti pada limpa yang normal. Sitopenia ini umumnya tidak dapat dikoreksi dengan perbaikan dari hipertensi portal.

PATOGENESIS

Ukuran limpa orang dewasa yang normal adalah 12x7x3-4 cm, dengan berat 135±30 g dan mempunyai aliran darah lebih kurang 4-5% dari curah jantung (*cardiac output*). Fungsi pulpa putih dari limpa (jaringan limfoid) adalah memproses antigen dan memproduksi antibodi, sedangkan pulpa merah (sistem monosit-makrofag) sebagai penyaring, menahan sel-sel darah yang cacat atau yang tidak berguna lagi dan partikel-partikel asing.

Fungsi limpa adalah :

1. Memungkinkan antigen diproses dan disajikan ke sel limfoid
2. Membuat antibodi (di pulpa putih)
3. Memungkinkan sel yang dilapisi antibodi untuk difagositosis oleh interaksi dengan makrofag melalui reseptor Fc permukaannya (di pulpa merah)
4. Melakukan sekuester sel darah merah secara sementara (terutama retikulosit) dan memungkinkan pembuangan sisa inti, granul siderotik, dan inklusi lain
5. Hemopoisis pada awal kehidupan janin dan jarang pada beberapa keadaan patologis seperti pada mielofibrosis

Fungsi penting dari limpa adalah sebagai filtrasi mekanis yang akan menyingkirkan sel darah merah yang tidak normal dan mengontrol infeksi. Limpa merupakan tempat produksi utama dari opsonin-opsonin properdin dan tuftsin. Properdin merupakan komplemen yang akan menghancurkan bakteri, benda asing dan sel-sel yang abnormal. Tuftsin merupakan peptida yang meningkatkan aktivitas fagositik baik PMN dan sel-sel fagositik lain.

Dalam keadaan normal sepertiga dari trombosit disekuestrasi di limpa. Pada beberapa binatang seperti anjing dan kuda, pulpa merah limpa sebagai tempat cadangan dari sel darah merah dan kontraksi dari limpa akan mengeluarkan sel-sel darah merah bila dibutuhkan. Pada manusia, limpa tidak mengandung cadangan sel darah merah.

Pembesaran limpa karena semua sebab (termasuk akibat metastase karsinoma) merupakan hasil dari fagositosis sel-sel darah di sirkulasi dan mengakibatkan terjadinya sitopenia. Begitu banyak dan luas fungsi dari limpa, diantaranya pembersihan bakteri, antigen, antibodi, penggantian darah dan lain-lain sehingga pembesaran limpa dapat menyebabkan pekerjaan limpa bertambah atau sebaliknya. Beberapa penyakit dapat disertai pembesaran limpa dan akan menyebabkan pekerjaan limpa bertambah.

Filtrasi dan eliminasi dari sel-sel yang tidak sempurna pada kelainan herediter membran sel darah merah seperti sel-sel sferosit, eliptosit atau stomatosit atau dengan sel-sel yang dibungkus oleh antibodi (*antibody-coated cells)*, netrofil, atau trombosit terjadi di limpa sehingga dapat menyebabkan sitopenia. Limpa tidak hanya membersihkan sel-sel yang dibungkus antibodi, tetapi juga memproduksi antibodi terutama antibodi antitrombosit. Oleh karena itu kegunaan splenektomi pada imun trombositopeni purpura, selain untuk menurunkan produksi antibodi antitrombosit juga meningkatkan fagositosis *antibody-coated platelets* oleh makrofag. Pembesaran limpa merupakan hasil dari ekspansi pulpa merah dengan peningkatan aliran darah; hematopoisis ekstramedular pada mielofibrosis primer; hiperplasia atau neoplasia dari pulpa putih seperti pada infeksi mononukleosis atau limfoma; atau hiperplasia histiofagositik.

Hipersplenisme dapat terjadi secara primer maupun sekunder. Hipersplenisme primer tidak diketahui penyebabnya sehingga pemberian kortikosteroid atau imunoglobulin dapat memperbaiki sitopenia, jika sitopenia tidak membaik dengan pemberian kortikosteroid atau imunoglobulin maka dapat dikoreksi dengan tindakan splenektomi. Hipersplenisme sekunder dapat disebabkan oleh penyakit infeksi atau parasit, penyakit *Gaucher*, leukemia dan limposarkoma.

Splenomegali meningkatkan area vaskular yang merupakan tempat dari netrofil. Trombosit terutama disekuestrasi di limpa yang membesar ini. Netrofil dan trombosit yang ada pada splenomegali ini, pada kebutuhan yang meningkat dapat dikeluarkan walaupun pengeluarannya mungkin sangat lambat.

Beberapa pasien dengan anemia dan splenomegali terjadi relatif defisiensi eritropoitin. Pada satu studi pasien dengan sirosis hepatis, 30% pasien sirosis dengan anemia memberikan respons dengan pemberian eritropoitin. Defisiensi besi akibat kehilangan darah yang kronik, defisiensi asam folat dan vitamin B12 dan adanya peningkatan destruksi sering ditemukan pada pasien dengan penyakit hepar. Sel darah merah dihancurkan lebih dini pada bagian pulpa merah limpa sehingga menyebabkan splenomegali, walau ini jarang dibahas sebagai penyebab terjadinya anemia.

Berbagai eritrofagositosis terjadi pada pembesaran limpa. Eritrofagositosis meningkat sebagai akibat dari anemia hemolitik dan infeksi virus, dan pada alloimunisasi akibat transfusi darah. Makrofag di sinusoid mengandung fragmen-fragmen sel darah merah. Penyakit *sickle cell* dan kelainan membran sel darah merah seperti sferositosis herediter menyebabkan sekuestrasi sel darah merah yang abnormal, kebalikan dengan anemia hemolitik autoimun dimana eritrofagositosis makrofag lebih menonjol.

Aliran darah yang meningkat pada splenomegali akan mengalir ke vena lienalis dan vena porta. Peningkatan tekanan vena porta terjadi secara signifikan bila pengisian vena-vena hepatik menurun seperti pada sirosis hepatis atau mielofibrosis. Proses ini memulai lingkaran yang tidak baik dimana hipertensi porta berkontribusi pada terjadinya splenomegali dan meningkatkan aliran darah arteri yang akan meningkatkan tekanan porta.

ETIOLOGI

Splenomegali dapat disebabkan oleh kongesti seperti pada hipertensi porta atau oleh infiltrasi selular pada leukemia, hemopoisis ekstramedular, atau amiloidosis. Sedangkan penyakit Gaucher dan mielofibrosis, splenomegali dihubungkan dengan adanya sekuestrasi hipersplenik dari sel normal. Berdasarkan patogenesis terjadinya hipersplenisme maka etiologi splenomegali pada hipersplenisme dapat dikelompokkan dalam 6 kategori yaitu akibat kongesti, kelainan imunologik akibat infeksi baik karena virus, bakteri, jamur maupun parasit, karena adanya inflamasi/autoimun, kelainan infiltratif, adanya hemolisis ataupun karena iatrogenik (tabel 1). Pada penyakit-penyakit tertentu akan terjadi pembesaran limpa yang masif (tabel 2).

Tabel 1. Klasifikasi dan Etiologi Splenomegali (dikutip dari Williams Hematology)

1. **Kongestif**
   a. *Right-sided congestive heart failure*
   b. Sindrom Budd-Chiari (trombosis vena cava inferior and vena hepatika)
   c. Sirosis dengan hipertensi portal
   d. Trombosis vena Porta atau vena lienalis
2. **Immunologik**
   a. Infeksi Viral
      - Acute HIV infection/chronic infection
      - Acute mononucleosis
      - Demam Dengue
      - Rubella (*rare except newborns*)
      - Cytomegalovirus infection *(rare except newborns*)
      - Herpes simplex (*rare except newborns*)

b. Infeksi Bakterial
  - Subacute bacterial endocarditis
  - Brucellosis
  - Tularemia
  - Melioidosis
  - Listeriosis
  - *Plague*
  - Sifilis sekunder
  - *Relapsing fever*
  - Psittacosis
  - Ehrlichiosis
  - *Rickettsial diseases (scrub typhus, Rocky Mountain spotted fever, Q*
  - *fever)*
  - Tuberkulosis
  - Abses limpa (Kebanyakan disebabkan kuman Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, streptococcus group D, dan organisme anaerobik sebagai bagian dari infeksi flora campuran)

c. Infeksi Jamur
  - Blastomycosis
  - Histoplasmosis
  - Kandidiasis Sistemik dan kandidiasis hepatosplenik

d. Infeksi Parasitik
  - Malaria
  - Kala-azar
  - Leishmaniasis
  - Schistosomiasis
  - Babesiosis
  - Coccidioidomycosis
  - Paracoccidioidomycosis
  - Trypanosomiasis (cruzi, brucei)
  - Toksoplasmosis (jarang, biasanya pada bayi baru lahir)
  - Echinococcosis
  - Cysticercosis
  - *Visceral larva migrans (Toxocara infection)*

e. Inflamasi/autoimmun
  - Sistemic lupus erythematosus (SLE)
  - Felty syndrome
  - *Juvenile rheumatoid arthritis*
  - *Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALP syndrome)*
  - Sindrom Hemophagositik
  - *Common variable immunodeficiency*
  - Anti-D immunoglobulin administration

3. Yang berhubungan dengan hemolisis

a. Talasemia mayor dan intermedia
b. Defisiensi Pyruvate kinase
c. Spherocytosis Herediter
d. Autoimmune hemolitik anemia (jarang)
e. *Sickle cell disease*, umumnya pada anak-anak (sekuestrasi limpa), hemoglobin C, dan hemoglobinopati yang lain.

4. Kelainan Infiltratif

a. Nonmalignant
  - Hematoma limpa (Kista limpa biasanya sebagai komplikasi akhir)
  - *Littoral cell angioma*
  - Penyakit metabolisme sphingolipid
  - *Gaucher disease*
  - *Niemann-Pick disease*
  - Cystinosis
  - Amyloidosis *(light-chain amyloid and amyloid A protein)*
  - *Multicentric Castleman disease*
  - Mastocytosis
  - syndrom hypereosinophilik
  - Sarkoidosis

b. Hematopoiesis Extramedullar
  - Myelofibrosis Primer
  - Osteopetrosis (pada anak-anak)
  - Talasemia mayor

c. Malignant
  - Hematologik
    - Lymphositik leukemia Kronik (terutama varian prolymphositik)
    - myeloid leukemia Kronik
    - Polycythemia vera
    - *Hairy cell leukemia*
    - *Heavy chain disease*
    - Lymfoma Hepatosplenik
    - Leukemia akut (leukemia limfositik akut, leukemia mielositik akut)
    - hodgkin dan limfoma yang lain
  - Nonhematologik
    - Metastatik karsinoma (jarang)
    - Neuroblastoma
    - Wilms tumor
    - Leiomyosarcoma
    - Fibrosarcoma
    - *Malignant fibrous histiocytoma*
    - Kaposi sarcoma
    - Hemangiosarcoma
    - Lymphangiosarcoma
    - Hemangioendothelial sarcoma

5. Iatrogenik

a. Pemberian *Granulocyte colony-stimulating factor*
b. Pemberian *Erythropoietin*

Tabel 2. Penyebab Splenomegali Masif (Dikutip dari Williams Hematology)

1. Kelainan Myeloproliferatif
   a. Mielofibrosis Primer
   b. Leukemia mielositik kronik
3. Limfoma
   a. Leukemia sel rambut
   b. Leukemia limfositik kronik (terutama varian prolimfositik)
3. Infeksi
   a. A. Malaria
   b. B. Leishmaniasis (kala azar)
4. Hematopoiesis Extramedular
   a. Talasemia mayor
5. Infiltratif
   a. Penyakit Gaucher

DIAGNOSIS

Pada anamnesis, keluhan yang sering dijumpai adalah rasa sakit di perut karena pembesaran limpa dan peregangan kapsul limpa, infark atau pun inflamasi dari kapsul limpa. Pada anemia hemolitik, pembesaran limpa dapat mendadak sakit dan disertai infeksi sehingga dapat terjadi penghancuran eritrosit yang berat secara tiba-tiba sehingga menyebabkan anemia dengan gejalanya.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan pembesaran limpa yang ringan, sedang dan besar sekali (masif). Pada pembesaran limpa yang ringan sampai sedang biasanya tidak menimbulkan gejala. Kadang-kadang splenomegali masif juga dapat ditoleransi dengan baik sehingga tidak menimbulkan gejala. Gejala klinis yang sering dijumpai adalah rasa sakit di perut karena pembesaran limpa dan peregangan kapsul limpa, infark ataupun inflamasi dari kapsul limpa, cepat kenyang dan kadang-kadang ada gangguan tidur. Nyeri pleuritik di perut kiri atas atau nyeri menjalar di bahu kiri sering terjadi pada infark limpa dan sering rekuren.

LABORATORIUM

Karakteristik dari hipersplenisme adalah splenomegali, sitopenia dan ekslusi dari sebab-sebab sitopenia lain (misal anemia yang disebabkan oleh perdarahan). Morfologi sel biasanya normal, walaupun ditemukan sedikit sferositosit akibat transit yang lambat melalui pulpa merah. Tes mobilisasi epinefrin digunakan untuk membedakan sekuestrasi dari produksi sel yang tidak efektif, tetapi sulit membedakannya karena epinefrin dilepaskan juga oleh trombosit dan netrofil dari tempat cadangan. Transfusi komponen darah terutama komponen trombosit akan terganggu secara signifikan pada pasien dengan splenomegali yang sangat besar.

Trombositopenia umumnya ditemukan pada pasien sirosis hepatis dan hipertensi portal. Pada studi retrospektif didapatkan 64% pasien sirosis nonalkoholik dengan trombositopenia. Studi lain menemukan bahwa sepertiga pasien sirosis akan berkembang menjadi trombositopenia berat atau netropenia. Penyakit hati dekompensata dan adanya riwayat konsumsi alkohol merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya hipersplenisme, tetapi tidak jelas mengapa pasien yang lain terjadi sitopenia walaupun ditemukan defisiensi asam folat pada beberapa pasien. Adanya trombositopenia atau leukopenia pada pasien hati kronik dihubungkan dengan peningkatan mortalitas.

Untuk melihat ukuran limpa dapat dilakukan pemeriksaan USG atau CT scan abdomen, sedangkan MRI digunakan terutama untuk melihat kista, abses dan infark pada limpa. Biopsi limpa dengan dibantu USG diperlukan untuk mengambil jaringan limpa untuk diagnosis seperti limfoma pada limpa.

TERAPI

Terapi hipersplenisme sangat berhubungan dengan patogenesis terjadinya hipersplenisme tersebut. Keputusan untuk mengambil tindakan harus betul-betul diperhitungkan untung ruginya, misalnya tindakan splenektomi yang dilakukan pada daerah endemis malaria harus dipersiapkan dengan baik dan melakukan perawatan paska operasi splenektomi yang benar karena apabila pasien terinfeksi dengan malaria maka perjalanan penyakitnya akan lebih berat.

SPLENEKTOMI TOTAL

Indikasi splenektomi sebagai prosedur emergensi adalah trauma abdomen dan adanya tanda-tanda robekan pada limpa. Splenektomi juga diindikasikan pada splenomegali yang menyebabkan nyeri pada perut kiri atas. Splenektomi juga diindikasikan sebagai terapi pada sitopenia yang fungsional. Ada laporan kasus dimana melaporkan terdapat perbaikan sitopenia sampai ke nilai normal dalam beberapa hari hingga beberapa minggu setelah tindakan splenektomi; sedangkan laporan kasus yang lain melaporkan tidak ada perbaikan sitopenia setelah tindakan splenektomi. Transplantasi hati ortotopik memperbaiki sitopenia pada banyak pasien sirosis hepatis.

Splenektomi merupakan terapi utama pada sferositosis herediter, ITP dan anemia hemolitik autoimun. Splenektomi pada sitopenia karena autoimun disamping memperbaiki *survival* sel, juga akan menurunkan produksi antibodi. Splenektomi pada talasemia mayor akan memperbaiki anemia. Pada beberapa kasus, splenektomi akan memperbaiki respons terhadap transfusi darah. Pada anak-anak dengan anemia *sickle cell*, splenektomi akan mengurangi nyeri perut.

Indikasi splenektomi pada ITP :

- Trombositopenia berat yang rekuren
- Dosis toksik dari steroid
- Relaps setelah pemberian steroid
- Trombosit < 10.000/mm^3 terus menerus selama lebih dari 6 bulan
- Respons yang tidak komplit lebih dari 3 bulan pada terapi primer trombosit < 30.000/mm^3
- Kehamilan trimester kedua dengan terapi refrakter dimana trombosit < 10.000/mm^3 atau trombosit > 30.000/mm^3 dengan perdarahan

Keberhasilan splenektomi pada ITP (respons komplit dan permanen) adalah sekitar 65%.

Tindakan splenektomi pada limpa yang sangat besar (lebih dari 1500 g) terutama pada mielofibrosis primer menyebabkan morbiditas dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan tindakan splenektomi pada sitopenia karena autoimun. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya komplikasi paska operasi seperti trombosis vena hepatik atau vena porta, cedera pada pankreas, infeksi paska operasi dan abses subdiafragma.

Tindakan laparaskopik splenektomi pada kelainan hematologi akan menyebabkan trauma dan nyeri yang lebih sedikit, masa rawat di rumah sakit lebih singkat dan sikatriks yang lebih sedikit.

SPLENEKTOMI PARSIAL

Splenektomi parsial dikerjakan untuk mengurangi risiko trombositosis setelah tindakan splenektomi dan kejadian sepsis yang berat akibat tidak adanya fungsi filtrasi dari limpa. Bagaimanapun derajat trombositosis paska splenektomi akan berkurang dengan bertambahnya waktu paska splenektomi.

Pengecilan limpa dapat juga dilakukan dengan ligasi beberapa arteri lienalis atau dengan melakukan embolisasi arteri lienalis dengan partikel-partikel *gelfoam*. Tindakan embolisasi ini menyebabkan terjadinya infark pada limpa sehingga mengurangi aktifitas dari limpa tersebut. Embolisasi arterial ini dapat dilakukan secara perkutaneus atau intravaskular, tetapi pasien harus diawasi ketat sampai beberapa hari sampai dan beberapa minggu untuk mendeteksi tanda-tanda akut intraabdomen akibat cedera limpa karena infark. Tindakan embolisasi arterial pada anak-anak dengan trombositopenia rekuren memperbaiki jumlah trombosit pada 70% pasien.

RADIASI LIMPA

Terapi radiasi pada pembesaran limpa hanya digunakan secara terbatas. Tindakan radiasi limpa digunakan pada kasus sitopenia yang berat terutama trombositopenia. Ini hanya dikerjakan apabila terdapat kontra indikasi absolut pada tindakan splenektomi.

TRANSPLANTASI HATI

Sintesa dan sekresi trombopoetin akan terjadi gangguan pada gagal hati sehingga dapat diatasi dengan transplantasi hati tetapi trombositopenia tidak akan mengalami perbaikan apabila tetap didapatkan adanya splenomegali.

THROMBOPOIETIC GROWTH FACTORS

Setelah berhasil dilakukan kloning terhadap trombopoitin, beberapa obat yang mirip dengan trombopoitin dikembangkan dan dilakukan penelitian. Pada studi fase II dilaporkan bahwa eltrombopag, suatu nonpeptida trombopoitin meningkatkan jumlah trombosit pada pasien trombositopenia yang disebabkan oleh sirosis hepatis karena hepatitis C.

Generasi pertama obat trombopoitik seperti human trombopoitin rekombinan dan *pegylated human recombinat megakaryocyte growth dan development factor* (PEGrHuMGDF) tidak digunakan lagi karena terbukti adanya autoantibodi melawan PEGrHuMGDF dan akan menetralkan trombopoitin endogen sehingga menyebabkan terjadinya trombositopenia pada orang normal.

ERYTHROPOIETIN DAN *GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR*

Baru ada sedikit data yang melaporkan manfaat eritropoitin atau *mieloid growth factors* pada pasien splenomegali dengan sitopenia. Pasien sirosis hepatis dengan serum eritropoitin yang rendah dapat diterapi dengan trombopoitin eksogen walau terapi ini akan menyebabkan pembesaran limpa. Ada 2 laporan yang menggunakan eritropoitin sebelum dan sesudah transplantasi hati untuk meningkatkan eritropoisis sumsum tulang pada pasien yang menolak transfusi darah karena alasan agama. Hasilnya menunjukkan bahwa transplantasi hati pada pasien sirosis hati yang lanjut ini dapat berhasil tanpa menggunakan transfusi darah.

Peningkatan jumlah netrofil setelah pemberian G-CSF dilaporkan pada pasien sirosis dengan leukopenia, dimana jumlah netrofil meningkat dari 1300±200/L menjadi 4100±200/L setelah pemberian G-CSF selama 7 hari. Bagaimanapun manfaat klinis pemberian G-CSF ini sampai saat ini belum jelas.

KOMPLIKASI

Pada gambaran darah pasien paska splenektomi ditandai oleh adanya *Holly-Jolly bodies*, netrofilia, basofilia, limfositosis, monositosis, dan trombositosis. Peningkatan jumlah trombosit ini akan menyebabkan komplikasi tromboembolik terutama pada pasien tua dan pasien dengan imobilisasi yang lama. Kejadian tromboembolik ini lebih sedikit pada tindakan parsial splenektomi.

PROGNOSIS

Prognosis hipersplenisme sangat tergantung pada penyakit yang mendasarinya dan terapi yang diberikan. Splenektomi dapat menyebabkan kerentanan terhadap infeksi. Operasi harus dihindari pada anak berusia kurang dari 6 tahun dan harus didahului dengan vaksinasi terhadap *Streptococcuspneumoniae, Haemophillus influenzae* tipe B, dan *meningokokus*.

Pasien yang hiposplenik atau paska splenektomi harus menerima antibiotik profilaktik untuk jangka waktu tidak terbatas atau seumur hidup pada semua kasus. Hal ini terutama penting diberikan pada anak sampai usia 16 tahun. Regimen yang lazim diberikan untuk dewasa misalnya fenoksimetilpenisilin oral 250 mg tiap 12 jam atau eritromisin dosis rendah 250 mg tiap hari. Pasien setiap saat harus membawa kartu yang memberitahukan mereka dan teman pendampingnya mengenai kondisinya. Individu tersebut juga berisiko mengalami infeksi malaria berat. Kejadian sepsis pada paska splenektomi pasien limfoma Hodgkin dilaporkan 1% - 3%. Episode panas harus segera diobati secara agresif.

REFERENSI

Spivaka JL. Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:671-7.

Fogarty PF, Dunbar CE. Thrombocytopenia. In: Rodger GP, Young NS, editors. The Bethesda Handbook of Clinical Hemathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 2010: 247-64.

Casciato DA. Hematologic Complications In: Casciato DA, Territo MC editors. Mannual of Clinical Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:658-66.

Caro J. Hypersplenism and Hyposplenism. In: Lichtman M, Kipps TJ, Beutler E, Kaushansky K, Seligsohn V, Prchal J, editors. Williams Hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006:773-8.

Conzalves CE, Michell EP, Brown DB. Management of Hypersplenism by Partial Splenic Embolization With Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer. AJR. 2010;195:1241-4.

Sundaresan JB, Dutta TK, Badrinath S, Jagdish S, Basu D. Study of Hypersplenism and Effect of Splenectomy on Patients with Hypersplenism. Journal Indian Academy of Clinical Medicine. 2005; 6(4):291-6.

Sibulesky L, Nguyen JH, Paz-Fumagalli R, Taner CB, Dickson RC. Treatment modalities for hypersplenism in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009; 15(40): 5010-3.

Goodman J, Newman MI, Chapman WC. Disorders of the Spleen. In: Geer JP, Foester J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobes Hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 2:1893-1909.

Principles of Haematology. In: Griffin J, Arief S, Mufti A, Horton-Szar D, editors. Immunology and Haematology. 2nd ed. Elsevier Science Ltd. 2003:67-73.

Hiller E. Bleeding Disorders. In: Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R, editors. Contemporary Hematology: Modern Hematology. 2nd ed. New Jersey: Human Press Inc. 2007;347-80.

Cook JR, Lichtin A. Diseases of The Spleen. In: Young NS, Gerson SL, High KA, editors. Clinical Hematology. Canada: Mosby Elsevier. 2006:697-705.

347

POLISITEMIA VERA

M. Darwin Prenggono

PENDAHULUAN

Suku kata polisitemia (bahasa Yunani) mengandung arti *poly* (banyak), *cyt* (sel), dan *hemia* (darah) sedangkan*vera* (benar) adalah suatu penyakit kelainan pada sistem mieloproliferatif dimana terjadi klon abnormal pada hemopoetik sel induk (*hematopoietic stem cell*) dengan peningkatan sensitivitas pada *growth factors* yang berbeda untuk terjadinya maturasi yang berakibat terjadi peningkatan banyak sel. Ada dua istilah yang sering diartikan sama yaitu polisitemia dan eritrositosis, pada polisitemia (banyak sel) menggambarkan peningkatan dari total kuantitas atau volume (*mass*) dari sel darah pada tubuh tanpa memperdulikan jumlah leukosit atau trombosit. Sedangkan peningkatan jumlah dan volume saja dengan pengukuran hitung eritrosit, hemoglobin dan hematokrit adalah lebih benar disebut eritrositosis. Eritrositosis menggambarkan peningkatan dari volume sel darah merah atau mass (polisitemia, juga disebut eritrositosis *absolute*) atau menghasilkan penurunan volume plasma (disebut polisitemia/eritrositosis relatif atau spurious). Polisitemia rubra vera atau **polisitemia vera** nama sinonim lainnya tercatat sebagai polisitemia splenomegalik, eritrositosis megalosplenik (*Senator*), penyakit *Vaquez's*, penyakit *Osler's*, polisitemia mielopati (*Weber*), polisitemia kriptogenik (*R.C.Cabot*).[1,2]

Polisitemia vera (PV) merupakan suatu penyakit kelainan pada sistem mieloproliferatif yang melibatkan unsur-unsur hemopoetik dalam sumsum tulang secara progresif, kronik terjadi karena sebagian populasi eritrosit berasal dari satu klon sel induk darah yang abnormal. Berbeda dengan keadaan normalnya, sel induk darah yang abnormal ini tidak membutuhkan eritropoietin untuk proses pematangannya (eritropoietin serum <4 mU/ml), hal ini jelas membedakannya dari eritrositosis atau polisitemia sekunder di mana eritropoietin tersebut meningkat secara fisiologis (sebagai kompensasi atas kebutuhan oksigen) yang meningkat biasanya pada keadaan dengan saturasi oksigen arterial yang rendah, atau eritropoietin tersebut meningkat secara non fisiologis (tidak wajar) sebagai sindrom paraneoplastik yang dijumpai daripada manifestasi neoplasma lain yang mensekresi eritropoietin.[3] Berdasarkan beberapa penelitian,[4,5,6] pada polisitemia vera ditemukan adanya mutasi pada gen Janus Kinase 2 ($JAK2_{V617F}$, exon 14) pada kromosom 9p24 (4-7) yang menyebabkan terjadinya pertumbuhan sel induk darah yang tidak membutuhkan eritropoietin.

Dalam sistem klasifikasi terbaru, PV termasuk kelainan myeloproliferatif kronis (*Chronic Myeloproliferative Disorder*) bersama dengan trombositemia esensial, myelofibrosis dan myeloid metaplasia. Kelainan myeloproliferatif kronis (CMPD) bersama dengan CML, sindrom mielodisplastik (MDS), dan kelainan mieloproliferatif kronis atipik termasuk dalam kategori kelainan myeloid kronik (CMD) (Gambar 1).Semua kelainan mieloproliferatif kronis, termasuk PV, ditandai sumsum tulang yang hiperselular dengan berbagai tingkatan derajat dan hiperplasia megakariosit atipik. Pada kelainan myeloproliferatif kronis (CMPD) dapat ditandai dengan adanya atau tanpa splenomegali, leukositosis, trombositosis, dan abnormalitas sitogenetik klonal.[6]

Di dalam sirkulasi darah tepi PV didapati peningkatan nilai hematokrit yang menggambarkan terjadi peningkatan konsentrasi eritrosit terhadap plasma mencapai >49% pada perempuan (kadar Hb >16 mg/dl) dan >52% pada pria (kadar Hb >17 mg/dl), dan didapat peningkatan jumlah eritrosit total (hitung eritrosit >5,5 juta/ml pada perempuan dan >6 juta/mL pada pria). Kelainan ini terjadi pada populasi klon sel induk darah (*stem cell*) sehingga seringkali terjadi juga produksi yang berlebihan dari leukosit dan trombosit.[4]

Permasalahan yang ditimbulkan berkaitan dengan massa eritrosit, basofil dan trombosit yang bertambah serta perjalanan alamiah penyakit menuju kearah fibrosis sumsum tulang. Fibrosis sumsum tulang yang ditimbulkan bersifat poliklonal dan bukan neoplastik jaringan ikat.[2,4,5]

EPIDEMIOLOGI

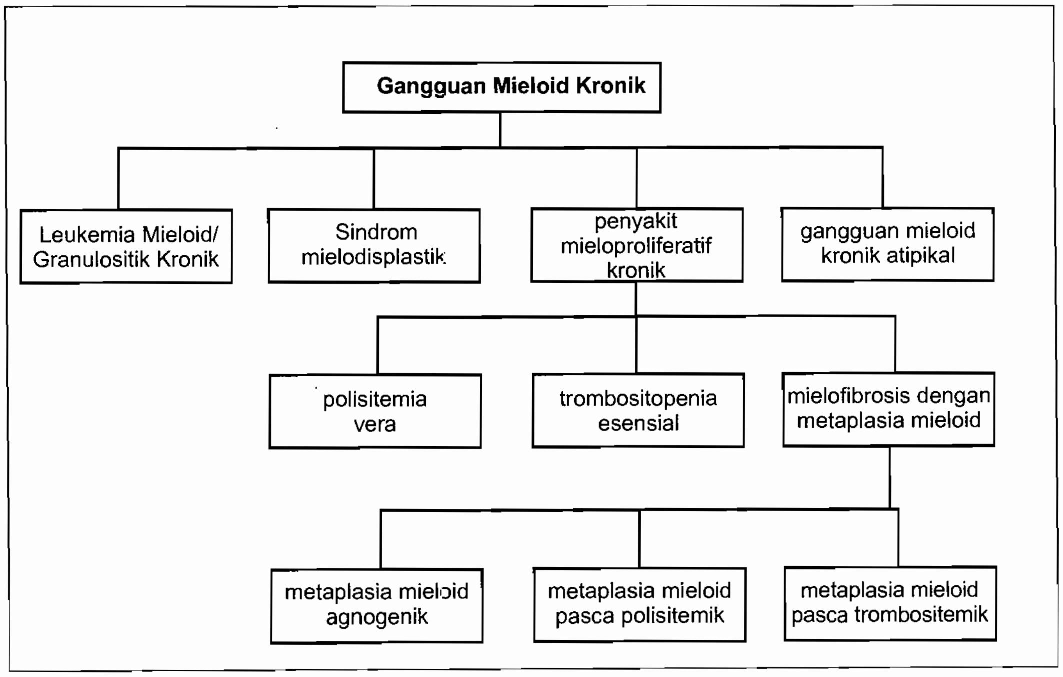
PolisitemiaVera biasanya mengenai pasien berumur 40-60 tahun, rasio perbandingan antara pria dan perempuan adalah 2:1 dan dilaporkan insiden polisitemia vera adalah 2,3 per 100.000 populasi dalam setahun. Keseriusan penyakit Polisitemia Vera ditegaskan bahwa faktanya *survival* median pasien sesudah terdiagnosis tanpa diobati 1,5-3 tahun sedang yang dengan pengobatan lebih dari 10 tahun.[1,2]

ETIOLOGI

Penyebab terjadinya Polisitemia Vera tidak diketahui, tetapi pada pendekatan penelitian yang didefinisikan adanya kelainan molekul. Salah satu penelitian sitogenetika menunjukkan adanya kariotipe abnormal di sel induk hemopoisis pada pasien denganPolisitemia Vera dimana tergantung dari stadium penyakit, rata-rata 20% pada pasien Polisitemia Vera saat terdiagnosis sedang meningkat 80% setelah diikuti lebih dari 10 tahun. Beberapa kelainan tersebut sama dengan penyakit mielodisplasia sindrom yaitu : delesi 20q (8,4%), delesi 13q (3%), trisomi 8 (7%), trisomi 9 (7%), trisomi 1q (4%), delesi 5q atau monosomi 5 (3%), delesi 7q atau monosomi 7 (1%).[1,2]

Pengirim transduksi sinyal merupakan elemen penting dalam fisiologi tubuh manusia.Eritropoiesis yang tergantung eritropoetin (EPO) melibatkan molekul-molekul tambahan dan regulator yakni EPO receptor (EPOR), Janus kinase 2, *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STATs; STAT1, STAT3,STAT5), Src (*family of tyrosine kinases*) *homology* 2 (SH2) *domain-containing protein tyrosine phosphatases* (SH-PTPs; SH-PTP1, SH-PTP2), Src phosphoinositide 3 kinase, dan *mitogen-activated protein kinase*.Adanya defek pada salah satu molekul tersebut memungkinkan mendasari terjadinya proliferasi eritroid yang tidak bergantung pada eritropoietin (EPO). [6]

Pada penelitian secara *in vitro*[4], sel progenitor eritroid pada polisitemia vera yang dibiakkan secara *in vitro* akan membentuk koloni tanpa adanya eritropoeitin, dan sel eritroid dan myeloid dari pasien PV sensitif terhadap beberapa *growth factor* yang berbeda. Berdasarkan beberapa penelitian, ditemukan adanya mutasi pada gen Janus Kinase 2 ($JAK2_{V617F}$, exon 14) pada kromosom 9p24 (4-7) yang menyebabkan terjadinya sensitivitas tersebut. JAK2 adalah tirosin kinase non-membran yang diketahui terlibat dalam jalur transduksi sinyal untuk beberapa *growth factor*. Mutasi gen ini terjadi pada 95% pasien PV. Adanya mutasi gen $JAK2_{V617F}$ telah diadopsi WHO menjadi salah satu kriteria untuk polisitemia vera (tabel 3). Selain itu, penurunan alel $JAK2_{V617F}$ merupakan salah satu kriteria yang digunakan oleh *European LeukemiaNet (ELN) Working Group* untuk menilai respons terapi pada pasien PV. Hal ini juga masih menjadi kontroversi karena berdasarkan


Gangguan Mieloid Kronik
Leukemia Mieloid/ Granulositik Kronik
Sindrom mielodisplastik
penyakit mieloproliferatif kronik
gangguan mieloid kronik atipikal
polisitemia vera
trombositopenia esensial
mielofibrosis dengan metaplasia mieloid
metaplasia mieloid agnogenik
metaplasia mieloid pasca polisitemik
metaplasia mieloid pasca trombositemik

Gambar 1. Klasifikasi Kelainan Myeloid Kronik (CMD)[6] penelitian Kuriakose et al[7] respons hematologi pada PV seringkali tidak diikuti oleh respons molekular berupa perubahan penurunan alel $JAK2_{V617F}$.

KLASIFIKASI DAN PENDEKATAN PADA PASIEN DENGAN ERITROSITOSIS

Klasifikasi eritrositosis tergantung volume sel darah merah (*red cell mass*) (eritrositosis relatif atau Polisilemia dengan Polisitemia aktual). Polisitemia terbagi dalam polisitemia primer (Polisitemia Vera dan Polisitemia familia primer) dan Polisitemia yang dipengaruhi oleh produksi eritropoeitin (Polisitemia Sekunder).[1,3,4]

Tabel 1. Klasifikasi Eritrositosis[1,3]

Eritrositosis relatif atau polisitemia (pseudoertrositosis)
- Hemokonsentrasi
- Polisitemia spurious (sindrom Gaisbok)

Polisitemia (eritrositosis absolut)
- Polisitemia primer
    - Polisitemia vera
    - Polisitemia familial primer
- Polisitemia sekunder
    - Sekunder oleh karena penurunan oksigenasi pada jaringan (*Physiologically appropriate polycythemia* atau *hypoxia erytrhocytosis*)
    - *High-altitude erytrhocytosis* (*Monge disease*)
    - Penyakit paru (contoh: kor pulmonal kronik, sindrom Ayerza)
    - *Cyanotic congenital heart disease*
    - Sindrom hipoventilasi
    - Hemoglobin abnormal
    - Polisitemia familial
    - Sekunder oleh karena penyimpangan atau produksi eritropoietin (*physiologically inappropriate polycythemia*)
    - Polisitemia idiopatik

Tanda dan gejala yang predominan terbagi dalam 3 fase:[1,2,4,5]

Gejala Awal (*early symptoms*)

Gejala awal dari PV sangat minimal dan tidak selalu ada kelainan walaupun telah diketahui melalui tes laboratorium. Gejala awal yang terjadi biasanya sakit kepala (48%), telinga berdenging (43%), mudah lelah (47%), gangguan daya ingat, susah bernapas (26%), darah tinggi (72%), gangguan penglihatan (31%), rasa panas pada tangan atau kaki (29%), gatal (pruritus) (43%), juga terdapat perdarahan dari hidung, lambung (*stomach ulcer*) (24%) atau sakit tulang (26%).

Gejala Akhir (*Later Symptoms*) dan Komplikasi

Sebagai penyakit progresif, pasien dengan PV mengalami perdarahan atau trombosis.Trombosis adalah penyebab kematian terbanyak dari PV. Komplikasi lain berupa hiperurisemiayang sekitar 10% berkembang menjadi gout dan peningkatan risiko ulkus peptikum (10%).

Fase Splenomegali (*Spent Phase*)

Sekitar 30% gejala akhir berkembang menjadi fase splenomegali.Pada fase ini terjadi kegagalan sumsum tulang dan pasien menjadi anemia berat, kebutuhan transfusi meningkat, hepar dan limpa membesar.

Beberapa hal yang penting berhubungan dengan gejala yaitu.[1,2,4,5]

Hiperviskositas

Peningkatan jumlah total eritrosit akan meningkatkan viskositas darah yang kemudian akan menyebabkan:

- Penurunan kecepatan aliran darah (*shear rate*), lebih jauh lagi akan menimbulkan eritrostasis sebagai akibat dari penggumpalan eritrosit.
- Penurunan laju transport oksigen.

Kedua hal tersebut akan mengakibatkan terganggunya oksigenasi jaringan. Berbagai gejaladapat timbul karena terganggunya oksigenasi target organ (iskemia/infark) seperti di otak, penglihatan, pendengaran, jantung, paru, ekstremitas.

Penurunan Kecepatan Aliran (*Shear Rate*)

Penurunan *shear rate*akan menimbulkan gangguan fungsi hemostasis primer yaitu agregasi trombosit pada endotel. Hal tersebut akan mengakibatkan timbulnya perdarahan, walaupun jumlah trombosit >450 ribu/ml. Perdarahan terjadi pada 10-30% kasus PV, manifestasinya dapat berupa epistaksis, ekimosis, dan perdarahan gastrointestinal.

Trombositosis (hitung trombosit >400.000/ml)

Trombositosis dapat menimbulkan trombosis, pada PV tidak ada korelasi trombositosis dengan trombosis. Trombosis vena atau tromboflebitis dengan emboli terjadi pada 30-50% kasus PV.

Basofilia (Hitung Basofil >65/ml)

Lima puluh persen kasus PV datang dengan gatal (*pruritus*) di seluruh tubuh terutama setelah mandi air panas, dan 10% kasus PV datang dengan urtikaria suatu keadaan yang disebabkan oleh meningkatnya kadar histamin darah. Terjadinya gastritis dan perdarahan lambung terjadi karena peningkatan kadar histamin.

Splenomegali

Splenomegali tercatat pada sekitar 70% pasien

PV.*Splenomegali* ini terjadi sebagai akibat sekunder dari hiperaktif hemopoesis ekstra medular.

Hepatomegali

Hepatomegali dijumpai pada kira-kira sejumlah 40% PV.Sebagaimana halnya splenomegali, hepatomegali juga merupakan akibat dari hiperaktif hemopoesis ekstra medular.

Laju Siklus Sel yang Tinggi

Sebagai konsekuensi logis dari hiperaktif hemopoesis dan splenomegali adalah sekuestrasi sel darah makin cepat dan banyak, dengan demikian maka produksi asam urat darah akan meningkat, di sisi lain laju filtrasi gromerular menurun karena penurunan *shear rate*. Artritis Gout dijumpai pada 5-10% kasus PV.

Defisiensi Vitamin B_{12} dan Asam Folat

Laju siklus sel darah yang tinggi dapat mengakibatkan defisiensi asam folat dan vitamin B_{12},hal ini dijumpai pada ± 30% kasus PV karena penggunaan/metabolisme untuk pembuatan sel darah, sedangkan kapasitas protein tidak tersaturasi pengikat vitamin B_{12} (UB_{12} – *Protein binding capacity*) dijumpai meningkat pada >75% kasus. Seperti diketahui defisiensi kedua vitamin ini memegang peran dalam timbulnya kelainan kulit dan mukosa, neuropati, atrofi N. Optikus, serta psikosis.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Eritrosit

Hitung sel jumlah eritrosit dijumpai >6 juta/ml pada pria dan>5,5 juta/ml pada perempuan, dan sediaan apus eritrosit biasanya normokrom, normositik kecuali jika terdapat defisiensi besi. Poikilositosis dan anisositosis menunjukkan adanya transisi ke arah metaplasia myeloid di akhir perjalanan penyakit.[1,4,5]

Granulosit

Granulosit jumlahnya meningkat terjadi pada 2/3 kasus PV, berkisar antara 12-25 ribu/ml tetapi dapat sampai 60 ribu/ml. Pada dua pertiga kasus ini juga terdapat basofilia.[1,4]

Trombosit

Jumlah trombosit biasanya berkisar antara 450-800 ribu/ml, bahkan dapat >1 juta/ml. Sering didapatkan dengan morfologi trombosit yang abnormal.[1,4]

B_{12} Serum

B_{12} serum dapat meningkat, hal ini dijumpai pada 35% kasus dan dapat pula menurun hal ini dijumpai pada ± 30% kasus, dan kadar UB_{12} BC meningkat pada >75% kasus PV.[1]

Pemeriksaan Sumsum Tulang

Pemeriksaan ini tidak diperlukan untuk diagnostik, kecuali terdapat kecurigaan terhadap penyakit mieloproliferatif lainnya seperti adanya sel blas dalam hitung jenis leukosit.Sitologi sumsum tulang menunjukkan peningkatan selularitas normoblastik berupa hiperplasi trilinier dari seri eritrosit, megakariosit, dan mielosit. Sedangkan dari histopatologi sumsum tulang adanya bentuk morfologi megakariosit yang patologis/abnormal dan sedikit fibrosis merupakan petanda patognomonik PV.[2,4,5,6]

Tabel 2. Stratifikasi Faktor Risiko pada Polisitemia Vera[1,2,4]

Kategori Faktor Risiko	Faktor risiko
Risiko rendah	Umur muda – 60 tahun dan tidak ada riwayat trombosis dan jumlah trombosit <150.000/mm³
Risiko menengah	Umur muda – 60 tahun dan tidak ada riwayat trombosis dan jumlah trombosit >150.000/mm³ atau ada risiko kardiovaskular
Risiko tinggi	Umur muda >60 tahun atau ada riwayat kardiovaskular

Pemeriksaan Sitogenetika

Pada pasien PV yang belum mendapat pengobatan P^{53} atau kemoterapi sitostatika dapat dijumpai karyotip (lihat etiologi). Variasi abnormalitas sitogenetika dapat dijumpai selain tersebut diatas terutama jika telah mendapatkan pengobatan P^{53} atau kemoterapi sitostatika sebelumnya.[1]

Sebagai suatu kelainan mieloproliferatif, PV dapat memberikan kesulitan dengan gambaran klinis yang hampir sama dengan berbagai keadaan polisitemia lainnya (polisitemia sekunder). Karena kompleksnya penyakit ini, *International Polycythemia Study Group* ke-2 menetapkan[1]diagnosis polisitemia dapat ditegakkan jika memenuhi kriteria: a). Dari kategori: A_1+A_2+A_3, atau b). Dari kategori: A_1+A_2+ 2 kategori B.

Kategori A

- Meningkatnya massa sel darah merah, hal ini diukur dengan krom-radioaktif Cr^{51}. Pada pria ≥ 36 ml/kg dan pada perempuan ≥32 ml/kg.
- Saturasi oksigen arterial ≥92%. Eritrositosis yang terjadi sekunder terhadap penyakit atau keadaan lainnya juga disertai massa sel darah merah yang meningkat. Salah satu pembeda yang digunakan adalah diperiksanya saturasi oksigen arterial, di

mana pada PV tidak didapatkan penurunan. Kesulitan ditemui apabila pasien tersebut berada dalam keadaan:

- Alkalosis respiratorik, dimana kurva disosiasi pO_2akan bergeser ke kiri.
- Hemoglobinopati, dimana afinitas O_2 meningkat sehingga kurva pO_2bergeser ke kiri.
- Splenomegali.

Kategori B

- Trombositosis : trombosit ≥400.000/ml,
- Leukositosis : leukosis ≥12.000/ml (tidak ada infeksi).
- *Neutrophil Alkaline Phospathase (NAP) score* meningkat lebih dari 100.
- Kadar vitamin B_{12}> 900 pg/mL dan atau $UB_{12}BC$ dalam serum ≥ 2200 pg/ml.

Dalam beberapa literatur disebutkanusulan modifikasi kriteria diagnosis PV sebagai berikut:

Kategori A

- Peningkatan massa eritrosit lebih dari 25% di atas rata-rata angka normal atau *Packed Cell Volume* pada laki-laki > 0,6 atau pada perempuan 0,56
- Tidak ada penyebab polisitemia sekunder
- Splenomegali yang teraba
- Petanda klon abnormal (kariotipe abnormal)

Kategori B

- Trombositosis > 400.000 per mm^3
- Jumlah neutrofil > 10 x 10^9/ L dan bagi perokok > 12,5 x 10^9/L
- Splenomegali pada pemeriksaan radio isotop atau ultrasonografi
- Penurunan serum eritropoietin *BFU-E growth* yang karakteristik

Diagnosis polisitemia vera:

- Kategori : A1 + A2 dan A3 atau A4 atau
- Kategori : A1 + A2 dan 2 kriteria kategori B.

Sedangkan menurut WHO, diagnosis polisitemia vera ditegakkan dengan beberapa kriteria yang tercantum pada tabel 3.[4]

Tabel 3. Kriteria WHO untuk Polisitemia Vera[4]

Kriteria Mayor

1. Hemoglobin >18,5 g/dl pada pria, >16,5 g/dl pada wanita (11,5/10,2 mmol/l) atau hematokrit >52 pada pria dan >48 pada wanita
2. Adanya mutasi gen $JAK2_{V617F}$

Kriteria Minor

1. Biopsi sumsum tulang menunjukkan hiperselular trilinier dengan proliferasi seri eritroid, granulositik, dan megakariosit.
2. Kadar eritropoetin serum di bawah normal.
3. Adanya pembentukan koloni eritroid endogen secara *in vitro*.

Diagnosis ditegakkan jika ada 2 kriteria mayor + 1 kriteria minor atau kriteria mayor yang pertama + 2 kriteria minor.

PENATALAKSANAAN

Prinsip Pengobatan

- Menurunkan viskositas darah sampai ke tingkat normal kasus (individual) dan mengontrol eritropoesis dengan flebotomi.
- Menghindari pembedahan elektifpada fase eritrositik/ polisitemia yang belum terkontrol.[1,2]
- Menghindari pengobatan berlebihan *(over treatment).*
- Menghindari obat mutagenik, teratogenik dan berefek sterilisasi pada pasien usia muda.
- Mengontrol panmielosis dengan dosis tertentu fosfor radioaktif atau kemoterapi sitostatika pada pasien di atas 40 tahun bila didapatkan:
  - Trombositosis persisten di atas 800.000/ml, terutama jika disertai gejala trombosis.
  - Leukositosis progresif.
  - Splenomegali yang simptomatik atau menimbulkan sitopenia problematik.
  - Gejala sistemik yang tidak terkontrol seperti pruritus yang sukar dikendalikan, penurunan berat badan atau hiperurikosuria yang sulit diatasi.

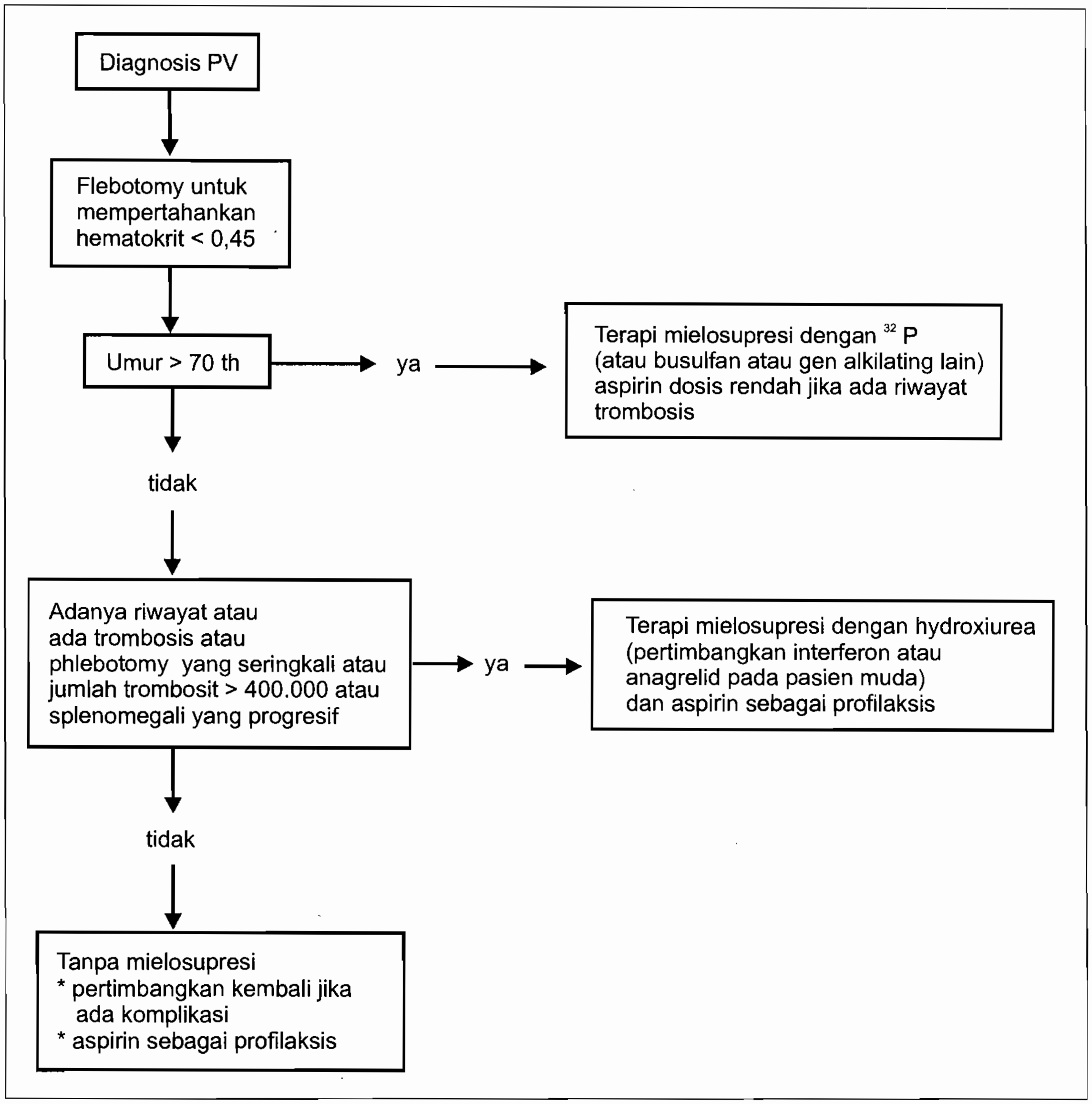
Media Pengobatan

Flebotomi. Flebotomi dapat merupakan pengobatan yang adekuat bagi seorang pasien polisitemia selama bertahun-tahun dan merupakan pengobatan yang dianjurkan.

Indikasi flebotomi :

- Polisitemia sekunder fisiologis, hanya dilakukan jika (Ht >55 %).
- Polisitemia sekunder non fisiologis bergantung pada derajat beratnya gejala yang ditimbulkan akibat hiperviskositosis dan penurunan *shear rate*, atau sebagai penatalaksanaan terbatas gawat darurat sindrom paraneoplastik.

Pada PV tujuan prosedur flebotomi tersebut ialah mempertahankanhematokrit <42% pada perempuan, dan <47% pada pria untuk mencegah timbulnya hiperviskositas dan penurunan *shear rate*. Indikasi flebotomi terutama pada semua pasien pada permulaan penyakit, dan pada pasien yang masih dalam usia subur.[1,2,4,5]


Diagnosis PV
Flebotomy untuk mempertahankan hematokrit < 0,45
Umur > 70 th
ya
Terapi mielosupresi dengan ^{32}P (atau busulfan atau gen alkilating lain) aspirin dosis rendah jika ada riwayat trombosis
tidak
Adanya riwayat atau ada trombosis atau phlebotomy yang seringkali atau jumlah trombosit > 400.000 atau splenomegali yang progresif
ya
Terapi mielosupresi dengan hydroxiurea (pertimbangkan interferon atau anagrelid pada pasien muda) dan aspirin sebagai profilaksis
tidak
Tanpa mielosupresi
* pertimbangkan kembali jika ada komplikasi
* aspirin sebagai profilaksis

Gambar 2. Manajemen terapi polisitemia vera[1,2]

Prosedur flebotomi :a). Pada permulaan, 250-500 cc darah dapat dikeluarkan dengan *blood donor collectionsetstandard* setiap 2 hari. Pada pasien dengan usia >55 tahun atau dengan penyakit vaskular aterosklerotik yang serius, Flebotomi hanya boleh dilakukan dengan prinsip isovolemik yaitu mengganti plasma darah yang dikeluarkan dengan cairan pengganti plasma (*colloid/ plasma expander*) setiap kali, untuk mencegah timbulnya bahaya iskemia serebral atau jantung karena hipovolemik; b). sekitar 20 mg besi dikeluarkan pada tiap 500 cc darah (*normal total body iron*± 5 g).

Defisiensi besi merupakan efek samping pengobatan flebotomi berulang. Gejala defisiensi besi seperti glositis, keilosis, disfagia, dan asthenia dapat cepat hilang dengan pemberian preparat besi.

Fosfor radioaktif (P^{32}). Pengobatan dengan fosfor radioaktif ini sangat efektif, mudah, dan relatif murah untuk pasien yang tidak kooperatif atau dengan keadaan sosio-ekonomi yang tidak memungkinkan untuk berobat secara teratur. P^{32} pertama kali diberikan dengan dosis sekitar 2-3 mCi/m2 secara intravena, apabila diberikan per oral maka dosis dinaikkan 25%. Selanjutnya apabila setelah 3-4 minggu pemberian P^{32} pertama: 1). Mendapatkan hasil, re-evaluasi setelah 10-12 minggu. Jika diperlukan dapat diulang akan tetapi hal ini jarang dibutuhkan. 2). Tidak mendapatkan hasil selanjutnya dosis kedua dinaikkan 25% dari dosis pertama, dan diberikan sekitar 10-12 minggu setelah dosis pertama.

Dengan cara ini panmielosis dapat dikontrol sekitar 80% pasien untuk jangka waktu sekitar 1-2 bulan dan mungkin berakhir 2 tahun atau lebih lama lagi. Sitopenia yang serius setelah pengobatan ini jarang terjadi. Pasien diperiksa sekitar 2-3 bulan sekali setelah keadaan stabil.

Trombositosis dan trombositemia yang mengancam (*hiper aggregasi*) atau terbukti menimbulkan trombosis masih dapat terjadi meskipun eritrositosis dan leukositosis dapat terkontrol.

Kemoterapi Sitostatika. Tujuan pengobatan kemoterapi sitostatika adalah sitoreduksi. Saat ini lebih dianjurkan menggunakan *Hidroksiurea* salah satu sitostatika golongan obat anti metabolik, sedangkan penggunaan golongan obat alkilasi sudah banyak ditinggalkan atau tidak dianjurkan lagi karena efek leukomogenik, dan mielosupresi yang serius. Walaupun demikian FDA masih membenarkan (*approved*) **Chlorambucil** dan **Busulfan** digunakanpada PV.

Indikasi penggunaan kemoterapi sitostatika:
- Hanya untuk Polisitemia rubra primer (PV),
- Flebotomi sebagai pemeliharaan dibutuhkan >2 kali sebulan,
- Trombositosis yang terbukti menimbulkan trombosis,
- Urtikaria berat yang dapat diatasi dengan anti-histamin,
- Splenomegali simptomatik/mengancam ruptur limpa.

Cara pemberian kemoterapi sitostatika:
- *Hidroksiurea* (Hydrea®500mg/tablet) dengan dosis 800-1200mg/m^2/hari atau diberikan sehari 2 kali dengan dosis 10-15 mg/kgBB/kali, jika telah tercapai target dapat dilanjutkan dengan pemberian intermiten untuk pemeliharaan.
- *Chlorambucil* (Leukeran®5mg/tablet) dosis induksi 0,1-0,2mg/kgBB/hari selama 3-6 minggu dengan dosis pemeliharaan 0,4mg/kgBB tiap 2-4 minggu.
- *Busulfan* (Myleran®2mg/tablet) 0,06mg/kgBB harian 1,8mg/m^2/hari, jika telah tercapai target dapat dilanjutkan dengan pemeliharaan intermiten untuk pemeliharaan.

Pasien dengan pengobatan cara ini harus diperiksa lebih sering (sekitar dua sampai tiga minggu sekali). Kebanyakan klinisi menghentikan pemberian obat jika hematokrit:
- Pada pria <47% dan memberikannya lagi jika >52%
- Pada perempuan <42% dan memberikannya lagi jika >49%.

Kemoterapi Biologi (Sitokin). Tujuan pengobatan dengan produk biologi pada PV terutama adalah untuk mengontrol trombositemia (hitung trombosit >800.000/mm^3). Produk biologi yang digunakan adalah **Interferon alpha (IFN-α)**. *Interferon α* (^{a}Intron-A 3 & 5 juta IU, ^{a}Roveron-A 3 & 9 juta IU) digunakan terutama pada keadaan trombositemia yang tidak dapat dikontrol, dosis yang dianjurkan 2 juta IU/m^2/sc atau im 3 kali seminggu.

Kebanyakan klinisi mengkombinasikan dengan sitostatika *Siklofosfamid* (Cytoxan® 25 mg & 50 mg/tablet) dengan dosis 100 mg/m2/hari, selama 10-14 hari atau sampai target telah tercapai (hitung trombosit <800.000/mm^3) kemudian dapat dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 100 mg/m^2 1-2 seminggu.

Aspirin. Aspirin dalam dosis rendah aman dan efektif untuk menurunkan risiko infark miokard, stroke, dan angka kejadian kematian akibat penyakit kardiovaskular. Aspirin dapat diberikan pada semua kasus PV bila tidak ada kontraindikasi pemberian aspirin. Dosis aspirin yang direkomendasikan yaitu 75 mg per hari.

Pengobatan Suportif

- Hiperurisemia diobati dengan alopurinol 100-600 mg/hari pada pasien denganpenyakit yang aktif dengan memperhatikan fungsi ginjal.
- Pruritus danurtikaria dapat diberikan antihistamin, jika diperlukan dapat diberikan Psoralen dengan penyinaran Ultraviolet *range* A (PUVA)
- Gastritis/ulkus peptikum dapat diberikan penghambat reseptor H2.
- Anti agregasi trombosit *Analgrelide* disebutkan juga dapat menekan trombopoiesis.

PEMBEDAHAN PADA PASIEN PV

Pembedahan Darurat

Pembedahan segera sedapat-dapatnya ditunda atau dihindarkan. Dalam keadaan darurat dapat dilakukan flebotomi agresif dengan prinsip isovolemik dengan mengganti plasma yang terbuang dengan plasmafusin 4% dengan plasma ekspander lainnya bukan cairan isotonis atau garam fisiologis, suatu prosedur yang dapat digolongkan sebagai tindakan penyelamatan hidup (*life saving*).[1,2]

Tindakan *splenektomi* sangat berbahaya untuk tindakan pada semua fase polisitemia, dan harus dihindarkan karena dalam perjalanan penyakitnya jika terjadi fibrosis sumsum tulang, organ inilah yang masih diharapkan sebagai pengganti hemopoiesisnya.[1,2]

Pembedahan Berencana

Pembedahan berencanadapat dilakukan setelah pasien terkontrol dengan baik. Lebih dari 75% pasien dengan PV tidak terkontrol atau belum diobati akan mengalami perdarahan atau komplikasi trombosis pada pembedahan, kira-kira sepertiga dari jumlah pasien tersebut akan meninggal.[1,2]

Angka komplikasi akan menurun jauh jika eritrcsitosis sudah dikontrol dengan adekuat sebelum pembedahan. Makin lama telah terkontrol, makin kecil kemungkinan terjadinya komplikasi pada pembedahan. Darah yang didapat dari flebotomi dapat disimpan untuk transfusi*autologus* pada saat pembedahan.[1,2,4]

Pencegahan Tromboemboli Peri operatif

Pencegahan tromboemboli peri operatif dapat dilakukan dengan[2,4,5]:

- Penggunaan alat-alat bantu mekanik seperti kaos kaki elastic (*elastic stocking*) atau *pulsatting boots.*
- Heparin dosis rendah jika tidak ada kontra indikasi dapat diberikan. Untuk dewasa, Heparin iv drip dengan dosis 10-20IU/kgBB/jam dengan target APTT 40"-60" sampai pasien dapat berjalan atau ambulatorik. Kemudian 50-100 IU/kgBB/sc dapat diberikan setiap 8-12 jam sampai pasien kembali ke aktivitas normal.

PROGNOSIS

Polisitemia adalah penyakit kronis dan keseriusan penyakit Polisitemia Vera ditegaskan bahwa faktanya *survival median* pasien sesudah terdiagnosa tanpa diobati 1,5-3 tahun sedang yang dengan pengobatan lebih dari 10 tahun.[1,2]

Penyebab utama morbidity dan mortaliti adalah[1,2,4]:

- Trombosis dilaporkan pada 15-60% pasien, tergantung pada pengendalian penyakit tersebut dan 10-40% penyebab utama kematian.
- Komplikasi perdarahan timbul 15-35% pada pasien Polisitemia Vera dan 6-30% menyebabkan kematian
- Terdapat 3-10% pasien Polisitemia Vera berkembang menjadi mielofibrosis dan pansitopenia
- Polisitemia Vera dapat berkembang menjadi leukemia akut dan sindrom mielodisplasia pada 1,5% pasien dengan pengobatan hanya flebotomi. Peningkatan risiko transformasi 13,5% dalam 5 tahun cengan pengobatan klorambusil dan 10,2% dalam 6-10 tahun pada pasien dengan pengobatan P^{32}. terdapat juga 5,9% dalam 15 tahun risiko terjadinya transformasi pada pasien dengan pengobatan hydroxyurea.

REFERENSI

1. Means RT. Erythrocytosis. In: Greer JP, Rodgers GM, Foeerster JF, et al, editors. 11th edition. Volume 2. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins. London: 2004. p. 1495-505.
2. StuartBJ, Viera AJ. Polycythemia vera. American family physician; 2004.
3. Mossuz P, Girodon F, Donnard M. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patient with absolute erythrocytosis. Hematologica. 2004;1194-8.
4. Herlev HH,Göteborg BA, Ullevål HK, Stockholm JS. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. Nordic MPD Group. 2008; 10-9
5. Person TC, Messinezy M, Westwood N, Green AR, Bench AJ, et al. A polycythemia vera update: diagnosis, pathology, and treatment. American Sociaety of Hematology. 2005;51-65.
6. Tefferia A, Polycythemia vera: A comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc. 2003;78:174-94.
7. Kuriakose E, Vandris K, Wang YL, Chow W, Jones AV, et al. Decrease in *JAK2V617F* allele burden is not a prerequisite to clinical response in patients with polycythemia vera. Haematologica. 2011;1-25.

348

LEUKEMIA MIELOBLASTIK AKUT

Johan Kurnianda

PENDAHULUAN

Leukemia mieloblastik akut (LMA) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan transformasi neoplastik dan gangguan diferensiasi sel-sel progenitor dari seri mieloid. Bila tidak diobati, penyakit ini akan mengakibatkan kematian secara cepat dalam waktu beberapa minggu sampai bulan sesudah diagnosis. Sebelum tahun 1960an pengobatan LMA terutama bersifat paliatif, tetapi sejak sekitar 40 tahun yang lalu pengobatan penyakit ini berkembang secara cepat dan dewasa ini banyak pasien LMA yang dapat disembuhkan dari penyakitnya. Kemajuan pengobatan LMA ini dicapai dengan regimen kemoterapi yang lebih baik, kemoterapi dosis tinggi dengan dukungan cangkok sumsum tulang dan terapi suportif yang lebih baik seperti anti biotik generasi baru dan transfusi komponen darah untuk mengatasi efek samping pengobatan. Selain itu sejak sekitar 2 dekade tahun yang lalu juga telah dikembangkan teknik diagnostik leukemia dengan cara *immunophenotyping* dan analisis sitogenetik yang menghasilkan diagnosis yang lebih akurat.

INSIDENSI

Di negara maju seperti Amerika Serikat, LMA merupakan 32% dari seluruh kasus leukemia. Penyakit ini lebih sering ditemukan pada dewasa (85%) dari pada anak (15%). Insidens LMA umumnya tidak berbeda dari masa anak-anak hingga masa dewasa muda. Sesudah usia 30 tahun, insidensi LMA meningkat secara eksponensial sejalan dengan meningkatnya usia. Insidens LMA pada orang yang berusia 30 tahun adalah 0,8%, pada orang yang berusia 50 tahun 2,7%, sedang pada orang yang berusia di atas 65 tahun adalah sebesar 13,7%. Secara umum tidak didapatkan adanya variasi antar etnik tentang insidensi LMA, meskipun pernah dilaporkan adanya insidens LMA tipe M3 yang 2,9 hingga 5,8 kali lebih besar pada ras Hispanik yang tinggal di Amerika Serikat dibandingkan dengan ras Kaukasia.

ETIOLOGI

Pada sebagian besar kasus, etiologi dari LMA tidak diketahui. Meskipun demikian ada beberapa faktor yang diketahui dapat menyebabkan atau setidaknya menjadi faktor predisposisi LMA pada populasi tertentu. Benzene, suatu senyawa kimia yang banyak digunakan pada industri penyamakan kulit di negara sedang berkembang, diketahui merupakan zat leukomogenik untuk LMA. Selain itu radiasi ionik juga diketahui dapat menyebabkan LMA. Ini diketahui dari penelitian tentang tingginya insidensi kasus leukemia, termasuk LMA, pada orang-orang yang selamat dari serangan bom atom di Hiroshima dan Nagasaki pada tahun 1945. Efek leukomogenik dari paparan ion radiasi tersebut mulai tampak sejak 1,5 tahun sesudah pengeboman dan mencapai puncaknya 6 atau 7 tahun sesudah pengeboman. Faktor lain yang diketahui merupakan predisposisi untuk LMA adalah trisomi kromosom 21 yang dijumpai pada penyakit herediter sindrom Down. Pasien sindrom Down dengan trisomi kromosom 21 mempunyai risiko 10 hingga 18 kali lebih tinggi untuk menderita leukemia, khususnya LMA tipe M7. Selain itu pasien beberapa sindrom genetik seperti sindrom Bloom dan anemia Fanconi juga diketahui mempunyai risiko yang jauh lebih tinggi dibandingkan populasi normal untuk menderita LMA.

Faktor lain yang dapat memicu terjadinya LMA adalah pengobatan dengan kemoterapi sitotoksik pada pasien tumor padat. LMA akibat terapi adalah komplikasi jangka panjang yang serius dari pengobatan limfoma, mieloma multipel, kanker payudara, kanker ovarium dan kanker testis. Jenis kemoterapi yang paling sering memicu timbulnya LMA adalah golongan *alkylating agent* dan *topoisomerase II inhibitor*. LMA akibat terapi mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkam LMA de novo sehingga di dalam klasifikasi leukemia versi *World Health Organization* (WHO) dikelompokkan tersendiri (Tabel 1).

PATOGENESIS

Patogenesis utama LMA adalah adanya blokade maturitas yang menyebabkan proses diferensiasi sel-sel seri mieloid terhenti pada sel-sel muda (*blast*) dengan akibat terjadi akumulasi *blast* di sumsum tulang. Akumulasi *blast* di dalam sumsum tulang akan menyebabkan gangguan hematopoesis normal dan pada gilirannya akan mengakibatkan sindrom kegagalan sumsum tulang (*bone marrow failure syndrome*) yang ditandai dengan adanya sitopenia (anemia, lekopenia dan trombositopenia). Adanya anemia akan menyebabkan pasien mudah lelah dan pada kasus yang lebih berat sesak napas, adanya trombositopenia akan menyebabkan tanda-tanda perdarahan, sedang adanya leukopenia akan menyebabkan pasien rentan terhadap infeksi, termasuk infeksi oportunis dari flora bakteri normal yang ada di dalam tubuh manusia. Selain itu sel-sel *blast* yang terbentuk juga punya kemampuan untuk migrasi keluar sumsum tulang dan berinfiltrasi ke organ-organ lain seperti kulit, tulang, jaringan lunak dan sistem syaraf pusat dan merusak organ-organ tersebut dengan segala akibatnya.

TANDA DAN GEJALA

Berbeda dengan anggapan umum selama ini, pada pasien LMA tidak selalu dijumpai leukositosis. Leukositosis terjadi pada sekitar 50% kasus LMA, sedang 15% pasien mempunyai angka leukosit yang normal dan sekitar 35% pasien mengalami netropenia. Meskipun demikian, sel-sel *blast* dalam jumlah yang signifikan di darah tepi akan ditemukan pada 85% kasus LMA. Oleh karena itu sangat penting untuk memeriksa rincian jenis sel-sel leukosit di darah tepi sebagai pemeriksaan awal, untuk menghindari kesalahan diagnosis pada orang yang diduga menderita LMA.

Tanda dan gejala utama LMA adalah adanya rasa lelah, perdarahan dan infeksi yang disebabkan oleh sindrom kegagalan sumsum tulang sebagaimana disebutkan di atas. Perdarahan biasanya terjadi dalam bentuk purpura atau petekia yang sering dijumpai di ekstremitas bawah atau berupa epistaksis, perdarahan gusi dan retina. Perdarahan yang lebih berat jarang terjadi kecuali pada kasus yang disertai dengan DIC. Kasus DIC ini paling sering dijumpai pada kasus LMA tipe M3. Infeksi sering terjadi di tenggorokan, paru-paru, kulit dan daerah peri rektal, sehingga organ-organ tersebut harus diperiksa secara teliti pada pasien LMA dengan demam.

Pada pasien dengan angka leukosit yang sangat tinggi (lebih dari 100 ribu/mm3), sering terjadi leukostasis, yaitu terjadinya gumpalan leukosit yang menyumbat aliran pembuluh darah vena maupun arteri. Gejala leukostasis sangat bervariasi, tergantung lokasi sumbatannya. Gejala yang sering dijumpai adalah gangguan kesadaran, sesak napas, nyeri dada dan priapismus. Angka leukosit yang sangat tinggi juga sering menimbulkan gangguan metabolisme berupa hiperurisemia dan hipoglikemia. Hiperurisemia terjadi akibat sel-sel leukosit yang berproliferasi secara cepat dalam jumlah yang besar. Hipoglikemia terjadi karena konsumsi gula *in vitro* dari sampel darah yang akan diperiksa, sehingga akan dijumpai hipoglikemia yang asimptomatik karena hipoglikemia tersebut hanya terjadi *in vitro* tetapi tidak *in vivo* pada tubuh pasien.

Infiltrasi sel-sel *blast* akan menyebabkan tanda/gejala yang bervariasi tergantung organ yang di infiltrasi. Infiltrasi sel-sel *blast* di kulit akan menyebabkan leukemia kutis yaitu berupa benjolan yang tidak berpigmen dan tanpa rasa sakit, sedang infiltrasi sel-sel *blast* di jaringan lunak akan menyebabkan nodul di bawah kulit (kloroma). Infiltrasi sel-sel *blast* di dalam tulang akan menimbulkan nyeri tulang yang spontan atau dengan stimulasi ringan. Pembengkakan gusi sering dijumpai sebagai manifestasi infiltrasi sel-sel *blast* ke dalam gusi. Meskipun jarang, pada LMA juga dapat dijumpai infiltrasi sel-sel *blast* ke daerah menings dan untuk penegakan diagnosis diperlukan pemeriksaan sitologi dari cairan serebro spinal yang diambil melalui prosedur pungsi lumbal.

DIAGNOSIS

Secara klasik diagnosis LMA ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik, morfologi sel dan pengecatan sitokimia. Seperti sudah disebutkan, sejak sekitar dua dekade tahun yang lalu berkembang 2 (dua) teknik pemeriksaan terbaru: *immunophenotyping* dan analisis sitogenetik. Berdasarkan pemeriksaan morfologi sel dan pengecatan sitokimia, gabungan ahli hematologi Amerika, Perancis dan Inggris pada tahun 1976 menetapkan klasifikasi LMA yang terdiri dari 8 subtipe (M0 sampai dengan M7, Tabel 2). Klasifikasi ini dikenal dengan nama klasifikasi FAB (French

American British). Klasifikasi FAB hingga saat ini masih menjadi diagnosis dasar LMA. Pengecatan sitokimia yang penting untuk pasien LMA adalah Sudan Black B (SBB) dan mieloperoksidase (MPO). Kedua pengecatan sitokimia tersebut akan memberikan hasil positif pada pasien LMA tipe M1, M2, M3, M4 dan M6.

Pemeriksaan penentuan imunofenotip adalah suatu teknik pengecatan modern yang dikembangkan berdasarkan reaksi antigen dan antibodi. Diketahui bahwa permukaan membran sel-sel darah mengekspresikan antigen yang berbeda-beda tergantung dari jenis dan tingkat diferensiasi sel-sel darah tersebut. Sebagai contoh sel limfosit mengekspresikan antigen yang berbeda dengan sel granulosit maupun sel trombosit dan eritrosit. Demikian pula limfosit B mempunyai ekspresi antigen yang berbeda dengan limfosit T. Selain itu sel-sel *blast* mengekspresikan antigen yang berbeda dengan sel-sel leukosit yang lebih matur seperti promielosit dan mielosit. Bila antigen yang terdapat di permukaan membran sel tersebut dapat diidentifikasi dengan antibodi yang spesifik, maka akan dapat dilakukan identifikasi jenis sel dan tingkat maturitasnya yang lebih akurat. Identifikasi sel dengan teknik immunophenotyping biasanya diberi label CD (cluster of differentiation). Saat ini terdapat lebih dari 200 CD yang menjadi penanda berbagai jenis dan tingkat maturitas sel-sel darah. Selain berfungsi sebagai alat diagnosis, teknik immunophenotyping juga mempunyai nilai prognostik dan terapi. Sebagai contoh, pasien LMA yang mengekspresikan CD7 mempunyai prognosis yang jelek sedang pasien LMA yang mengekspresikan CD2 mempunyai prognosis yang lebih baik. Saat ini juga sedang dikembangkan terapi antibodi yang secara spesifik mempunyai target terapi CD33, gemtuzumab osagamicin, yang diindikasikan bagi pasien LMA usia lanjut yang mengekspresikan CD33.

Analisis sitogenetik pada keganasan hematologi telah dimulai sejak awal 1960 dan berkembang lebih pesat sejak awal 1980an. Terdapat 2 kelainan dasar sitogenetik pada LMA: kelainan yang menyebabkan hilang atau bertambahnya materi kromosom dan kelainan menyebabkan perubahan yang seimbang tanpa menyebabkan hilang atau bertambahnya materi kromosom. Kelainan pertama dapat berupa kehilangan sebagian dari materi kromosom (delesi/del) atau hilangnya satu materi kromosom secara utuh (monosomi). Penambahan materi kromosom juga dapat bersifat sebagian (duplikasi/d) atau bertambahnya satu atau lebih materi kromosom secara utuh (trisomi, tetrasomi). Kelainan kedua berupa perubahan kromosom seimbang dalam bentuk perubahan resiprokal antara dua atau lebih kromosom (translokasi/t) atau perubahan pada berbagai bagian dalam satu kromosom (inversi/inv).

Kelainan sitogenetik t (8,21), t (15,17), inv (16)/t dan translokasi 11q23 merupakan kelainan sitogenetik yang dijumpai pada 21%-28% pasien LMA dewasa. Kelainan sitogenetik lain yang dijumpai dalam jumlah cukup signifikan pada pasien LMA adalah trisomi, delesi dan kelainan *karyotype* yang kompleks (mempunyai kelainan sitogenetik 3 atau lebih). Kelainan sitogenetik pada pasien LMA mempunyai nilai prognostik. Pasien dengan kelainan sitogenetik: t (15;17), inv (16), t (16;16) atau del (16q) dan t (8;21) yang tidak disertai del(9q) atau kelainan *karyotype* yang kompleks mempunyai prognosis yang baik (*favourable*); pasien dengan kelainan sitogenetik +8, -Y, +6, del (12p) atau *karyotype* yang normal mempunyai prognosis yang sedang (*intermediate*), sedangkan pasien dengan kelainan sitogenetik-5 atau del (5q),-7 atau del (7q), inv (3q), del (9q), t (9;22) dan *karyotype* yang kompleks mempunyai prognosis yang buruk (*unfavourable*). Profil kelainan sitogenetik pada pasien LMA juga mempunyai implikasi terhadap terapi sebab dewasa ini, meskipun masih kontroversial, telah dikembangkan strategi terapi pada pasien LMA berdasarkan profil sitogenetik pasien (lihat terapi).

Berdasarkan profil kelainan sitogetik pasien, WHO mengajukan usulan perubahan klasifikasi LMA, yang telah diadopsi di banyak negara (tabel 1). Pada tabel 2 dapat dilihat kesepadanan diagnosis LMA berdasarkan klasifikasi FAB dan analisis sitogenetik.

Tabel 1. Klasifikasi WHO untuk LMA

I. LMA dengan translokasi sitogenetik rekuren
  - LMA dengan t(8;21)(q22;q22), *AML1(CBFα)/ETO*
  - APL dengan t(15;17)(q22;q11-12) dan varian-variannya, *PML/RARα*
  - LMA dengan eosinofil sumsum tulang abnormal dengan inv (16)(p13q22) atau t(16;16)(p13;q11), *CBFβ/MHY11*
  - LMA dengan abnormalitas 11q23 (*MLL*)

II. LMA dengan *multilineage dysplasia*
  - dengan sindrom myelodisplasia
  - tanpa sindrom myelodisplasia

III. LMA dan sindrom mielodisplastik yang berkaitan dengan terapi akibat obat alkilasi akibat epipodofilotoksin (beberapa merupakan kelainan limfoid) tipe lain

IV. LMA yang tidak terspesifikasi
  - LMA diferensiasi minimal
  - LMA tanpa maturasi
  - LMA dengan maturasi
  - LMA dengan diferensiasi monositik
  - Leukemia monositik akut
  - Leukemia eritroid akut
  - Leukemia megakariositik akut
  - Leukemia basofilik akut
  - Panmielosis akut dengan mielofibrosis

Tabel 2. Kesepadanan Diagnosis Subgrup LMA Berdasarkan Klasifikasi FAB dan Kelainan Sitogenetik

Subtipe FAB	Nama Umum (% kasus)	Hasil Pengecatan			Translokasi dan penyusunan kembali (% kasus)	Gen yang terlibat
		Myeloper Oksidase	Sudan Black	Esterase non-spesifik		
Mo	Leukemia mieloblastik akut dg diferensiasi minimal (3%)	-	-	-	inv(3q26) dan t(3;3) (1%)	EV11
M1	Leukemia mieloblastik akut tanpa maturasi (15-20%)	+	+	-		
M2	Leukemia mieloblastik dengan maturasi (25-30%)	+	+	-	t(8;21) (40%) t(6;9) (1%)	AML1-ETO, DEK-CAN
M3	Leukemia promielositik akut (5-10%)	+	+	-	t(15;17) (98%) t(11;17) (1%) t(5,17) (1%)	PML-RARα PLZF-RARα, NPM RARα
M4	Leukemia mielomonositik akut (20%)	+	+	+	11q23 (20%) inv(3q26) & t(3;3) (3%),	MLL, DEC-KAN EV11
M4Eo	Leukemia mielomonositik dengan eosinofil abnormal (5-10%)	+	+	+	inv(16),t(16,16) (80%)	CBFβ-MYH11
M5	Leukemia monositik akut (2-9%)	-	-	+	11q23 (20%) t(8,16) (2%)	MLL,
M6	Eritroleukemia (3-5%)	+	+	-		
M7	Leukemia megakariositik Akut (3-12%)	-	-	+*	t(1,22) (5%)	Tidak diketahui

TERAPI

Bila memungkinkan terapi LMA direncanakan untuk tujuan kuratif. Penderita yang mempunyai peluang besar untuk mencapai tujuan kuratif adalah mereka yang berusia < 60 tahun, tanpa komorbitas yang berat serta mempunyai profil sitogetik yang *favorable* (lihat bawah). Untuk mendapatkan hasil pengobatan yang maksimal, sangat penting untuk melakukan skrining awal dengan teliti sebelum pengobatan dimulai. Skrining awal ini, terutama ditujukan untuk mendeteksi kemungkinan adanya infeksi, gangguan fungsi jantung (regimen terapi standar LMA mengandung preparat golongan antrasiklin yang bersifat kardiotoksik) dan adanya koagulopati yang sering ditemukan pada penderita LMA. Selain itu, penderita yang mempunyai angka leukosit pra-terapi yang sangat tinggi (>100.000/mm^3), mungkin memerlukan tindakan leukoparesis emergensi untuk menghindari leukostasis dan sindrom tumor lisis akibat terapi induksi. Sangat penting untuk mengingatkan agar terapi LMA sebaiknya dilakukan di rumah sakit yang mempunyai tim leukemia yang bersifat multi-disiplin, sarana laboratorium mikrobiologi yang memadai, akses untuk transfusi darah yang lengkap serta ruang steril/semi-steril untuk pelaksanaan pengobatan. Tanpa prasarana tersebut angka kematian saat pengobatan akan sangat tinggi.

Untuk mencapai hasil pengobatan yang kuratif harus dilakukan eradikasi sel-sel klonal leukemik dan memulihkan hematopoesis normal di dalam sumsum tulang. *Survival* jangka panjang hanya didapatkan pada pasien yang mencapai remisi komplit. Dosis kemoterapi tidak perlu diturunkan karena alasan adanya sitopenia, karena dosis yang diturunkan ini tetap akan menimbulkan efek samping berat berupa supresi sumsum tulang, tanpa punya efek yang cukup untuk mengeradikasi sel-sel leukemik maupun untuk mengembalikan fungsi sumsum tulang.

Eradikasi sel-sel leukemik yang maksimal, memerlukan strategi pengobatan yang baik. Umumnya regimen kemoterapi untuk pasien LMA terdiri dari dua fase: fase induksi dan fase konsolidasi. Kemoterapi fase induksi adalah regimen kemoterapi yang intensif yang bertujuan untuk mengeradikasi sel-sel leukemik secara maksimal sehingga tercapai remisi komplit. Istilah remisi komplit digunakan bila jumlah sel-sel darah di peredaran darah tepi kembali normal serta pulihnya populasi sel di sumsum tulang termasuk tercapainya jumlah sel-sel *blast* <5%. Perlu ditekankan di sini, meskipun terjadi remisi komplit tidak berarti bahwa sel-sel klonal leukemik telah tereradikasi seluruhnya, karena sel-sel leukemik akan terdeteksi secara klinik bila jumlahnya lebih dari 109 log sel. Jadi pada kasus remisi komplit, masih tersisa sejumlah signifikan sel-sel leukemik di dalam tubuh pasien tetapi tidak dapat dideteksi. Bila dibiarkan, sel-sel ini berpotensi menyebabkan kekambuhan di masa-masa yang akan datang. Oleh karena itu, meskipun pasien telah mencapai remisi komplit perlu ditindak lanjuti dengan program pengobatan selanjutnya yaitu kemoterapi konsolidasi. Kemoterapi konsolidasi biasanya terdiri dari beberapa siklus kemoterapi dan menggunakan obat dengan jenis dan dosis yang sama atau lebih besar dari dosis yang digunakan pada fase induksi.

Seperti yang sudah disebutkan di atas, tujuan utama pengobatan LMA adalah untuk mengeradikasi sel-sel leukemik di dalam sumsum tulang. Tindakan ini juga akan mengeradikasi sisa-sisa sel hematopoeisis normal yang ada di dalam sumsum tulang, sehingga pasien LMA akan mengalami periode aplasia pasca terapi induksi. Pada saat tersebut pasien sangat rentan terhadap infeksi dan perdarahan. Pada kasus yang berat kedua komplikasi ini dapat berakibat fatal. Oleh karena itu terapi suportif berupa penggunaan antibiotika dan transfusi komponen darah (khususnya sel darah merah dan trombosit) sangat penting untuk menunjang keberhasilan terapi LMA.

Terapi pada LMA dibedakan menjadi 2 yaitu terapi untuk LMA pada umumnya dan terapi khusus untuk leukemia promielositik akut (LPA).

Terapi LMA pada Umumnya (tabel 3)

Terapi standar 7+3 adalah kemoterapi induksi dengan regimen sitarabin dan daunorubisin dengan protokol sitarabin 100 mg/m2 diberikan secara infus kontinyu selama 7 hari dan daunorubisin 45-60 mg/m2/hari iv selama 3 hari. Sekitar 30-40% pasien mengalami remisi komplit dengan terapi sitarabin dan daunorubisin yang diberikan sebagai obat tunggal, sedang bila diberikan sebagai kombinasi remisi komplit dicapai oleh lebih dari 60% pasien. Bila terdapat *residual disease* pada hari ke-28 perlu dipertimbangkan adanya gagal terapi primer dan perlu dimulai terapi alternatif dengan regimen lain.

Pada pasien dengan gangguan fungsi jantung pemakaian antrasiklin merupakan kontra indikasi terutama bila terdapat riwayat miokard infark dan fraksi ejeksi kurang dari 50%. Pilihan terapi pada kondisi ini adalah *High dose cytarabine (ara-C)*/HDAC. Regimen terapi yang dipakai pada HDAC adalah sitarabin 2-3 g/m2 infus iv selama 1-2 jam tiap 12 jam selama 12 dosis atau sitarabin 2-3 g/m2 selama 2 jam setiap 12 jam pada hari 1,3, dan 5.

Pilihan untuk terapi post remisi dapat berupa kemoterapi konsolidasi, transplantasi sel stem hematopoetik (*hematopoetic stem cell transplantion*/HSCT) otolog, atau HSCT alogenik. Jenis terapi pada pasca remisi ditentukan berdasarkan usia dan faktor prognostik, terutama profil sitogenetik. Sebagian besar pasien usia muda memberikan respons yang lebih baik dibanding pasien usia tua.

Bila terjadi relaps dapat diberikan lagi kemoterapi intensif dan/atau HSCT untuk mencapai remisi komplit kedua atau hanya diberikan perawatan suportif. Pencapaian remisi komplit kedua tidak begitu dipengaruhi karakter sitogenetik, namun lebih dipengaruhi oleh durasi remisi komplit pertama, usia, dan ada tidaknya komorbiditas aktif. Durasi median remisi komplit kedua umumnya kurang dari 6 bulan bila tanpa HSCT dengan *disease-fre survival* kurang dari 10 bulan. Survival meningkat bila sebelumnya pasien telah menjalani HSCT alogenik, namun donor untuk prosedur tersebut umumnya terbatas.

Terapi Leukemia Promielositik Akut

Insidensi LPA sebesar 10-15% pasien LMA. Penyakit ini ditandai dengan kelainan sitogenetik berupa t (15;17) yang dijumpai pada sekitar 90% kasus. Kelainan sitogenetik t (15;17) akan menyebabkan fusi gen PML dan RAR, menjadi gen PML-RAR. Fusi gen PML-RAR mengakibatkan blokade maturitas pada seri promielosit sehingga terjadi LPA. Kini dikembangkan suatu obat yang disebut *all-trans retinoic acid* (ATRA) yang menjadikan fusi gen PML- RAR sebagai target aksi kerjanya. Pengobatan LPA dengan ATRA

Tabel 3. Pilihan Terapi LMA non-LPA

Sitogenetik Awal	Kemoterapi Induksi	Terapi Post Remisi	
		Donor HLA sesuai	Tidak ada donor
Favorable	Standar 7+3	HDACx 3-4 siklus, atau 2-3 siklus diikuti HSCT otolog	HDACx 3-4 siklus, atau 2-3 siklus diikuti HSCT otolog
Intermediate	Standar 7+3	HSCT alogenik Sesegera mungkin atau HDACx 2-4 siklus	HDACx 2-4 siklus + HSCT otolog
Unfavorable	Standar 7+3	HSCT alogenik Sesegera mungkin	HDACx 2-4 siklus ± HSCT otolog

menghasilkan angka kesembuhan lebih dari 70%.

LPA merupakan predisposisi untuk terjadinya koagulopati yang dalam hal ini diakibatkan oleh kombinasi antara *DIC* dan hiperfibrinolisis primer. Pasien dengan manifestasi koagulopati harus segera mendapat terapi induksi (ATRA). Pada pasien yang mengalami perdarahan yang tidak terkendali (setelah terapi transfusi) dapat diberikan *e-aminocaproic acid* (EACA) dan *tranexamide acid*.

Terapi induksi LPA terdiri atas kombinasi ATRA plus kemoterapi berbasis antrasiklin. Antrasiklin dapat menginduksi remisi pada 60-90% pasien bila digunakan sebagai obat tunggal. Sel leukemik pasien LPA sensitif terhadap antrasiklin karena rendahnya ekspresi Pgp dan petanda resistensi lainnya pada sel-sel LPA dibanding dengan subtipe LMA lainnya. ATRA adalah suatu derivatif vitamin A yang mampu menginduksi remisi klinis dengan mengaktifkan maturasi sel tanpa menyebabkan hipoplasia sumsum tulang. Sebagai obat tunggal ATRA menginduksi remisi pada 72-81% pasien. Umumnya ATRA mulai diberikan dalam 2-3 hari pertama pada pasien dengan perdarahan berat untuk mengatasi koagulopati pada LPA sebelum mulai dengan terapi berbasis antrasiklin. Cara ini akan menyebabkan angka lekosit menjadi tidak terlalu tinggi lagi. Selain itu cara ini menurunkan insidens sindrom asam retinoid (*retinoic acid syndrome*/RAS).

Terapi induksi menggunakan ATRA 45 mg/m2/hari per oral yang terbagi dalam 2 dosis setiap hari sampai remisi komplit plus derivat antrasiklin, daunorubisin 50-60 mg/m2/hari selama 3 hari atau idarubisin 12 mg/m2/hari selama 4 hari. Terapi induksi dilanjutkan dengan terapi konsolidasi dengan kemoterapi berbasis antrasiklin dan terapi pemeliharaan dengan menggunakan ATRA.

RAS dapat terjadi pada 10-15% pasien dan umumnya terjadi 7-14 hari setelah terapi ATRA. RAS jarang terjadi selama penyembuhan akibat aplasia setelah kemoterapi dan selama terapi pemeliharaan. RAS adalah suatu sindrom kebocoran kapiler dengan manifestasi demam, distres respirasi, dan munculnya infiltrat pada paru. Dapat juga terjadi peningkatan berat badan, efusi pleura atau efusi perikard, dan gagal ginjal. Lekositosis berat merupakan faktor prognostik walaupun RAS sering juga terjadi pada lekopenia. Bila angka lekosit lebih dari 5.000-10.000/uL, ATRA dan kemoterapi diberikan bersama-sama pada saat awal terapi. Bila saat monoterapi ATRA terjadi lekositosis lebih dari 10.000/uL induksi kemoterapi harus segera dimulai. Tanpa melihat angka lekosit dan kemungkinan sepsis netropenia, bila terdapat sesak dan infiltrat paru, dengan atau tanpa demam, terapi deksametason harus segera diberikan (10 mg iv 2 kali sehari). Terapi ATRA dapat dihentikan sampai RAS menunjukkan perbaikan.

Sekitar 20%-30% pasien LPA yang mecapai remisi komplit dengan terapi berbasis ATRA akan mengalami relaps dan umumnya kelompok pasien ini juga resisten terhadap terapi ATRA yang berikutnya. Arsenik, suatu racun yang sudah digunakan sebagai obat pada pengobatan tradisional Cina sejak beberapa abad yang lalu, saat ini diketahui mempunyai efek pengobatan yang positif pada pasien ATRA yang relaps atau resisten terhadap terapi ATRA. Salah satu komponen arsen yang sering digunakan di dalam klinik untuk terapi LPA yang relaps atau resisten terhadap ATRA adalah arsenic trioxide (ATO). Sebagai terapi LPA, ATO mempunyai mekanisme kerja: memacu degradasi fusi protein PML-RAR (khususnya protein PML, menginduksi apoptosis, memacu diferensiasi sel – sel leukemik serta menghambat apaoptosis. ATO umumnya diberikan dengan dosis 0,15 mg per KG BB melalui infus 3 jam hingga tercapai remisi komplit dengan maksimal pemberian 50 hari. Pada pasien LPA relaps, terapi ATO menghasilkan respons sebesar 70% hingga 100%.

MASA DEPAN MANAJEMEN LMA

Di masa depan perkembangan ilmu di bidang biologi molekular akan sangat berpengaruh pada penatalaksanaan LMA. Informasi biologi molekular akan sangat berguna untuk menentukan prognosis dan strategi terapi yang lebih baik pada pasien LMA. Sebagai contoh, ekspresi protein yang berperan pada proses angiogenesis kini diketahui merupakan faktor prognostik yang independen pada pasien LMA. Selain itu saat ini sedang dikembangkan strategi pengobatan dengan sasaran yang spesifik (*targeted therapy*). Obat-obat ini didisain untuk mentarget protein-protein tertentu yang mempunyai peran pada proses leukomogenesis. Oleh karena sifatnya yang spesifik, obat-obat ini umumnya mempunyai profil efek samping yang lebih ringan dibandingkan kemoterapi, sehingga diharapkan dapat digunakan secara aman pada pasien LMA yang tidak mampu menghadapi terapi yang agresif, seperti pasien LMA usia geriatrik. Salah satu obat yang sedang dikembangkan saat ini adalah anti-FLT3, suatu protein trans membran yang berfungsi sebagai enzym tirosine kinase dan diekspresikan pada lebih dari 90% kasus LMA. Pada pasien LMA, sekitar 30% protein FLT3 mengalami mutasi dan mutasi tersebut menyebabkan proliferasi yang tidak terkendali. Selain itu diketahui pasien LMA dengan ekspresi LFT3 mutan mempunyai prognosis yang lebih jelek. Pada penelitian pendahuluan terapi anti-FLT3 menghasilkan respons sebesar 18%-25% dengan efek samping yang ringan. Beberapa *targeted therapy* lain yang dikembangkan adalah : obat yang mentarget mutasi protein RAS yang ditemukan pada sekitar 10%-15% penderita LMA, obat yang mentarget nutasi protein c-KIT yang sering ditemuakn pada penderita LMA dengan kelainan sitogenetik inv16 dan obat yang mentarget selpunca (*stem-cells*) LMA. Penggunaan *targeted therapy* pada klinik praktis masih menunggu hasil penelitian-penelitian dengan desain yang lebih baik dan berskala besar.

REFERENSI

Abraham J, Monahan BP. The acute leukemias. In: Abraham J, Allegra CJ, editors. Handbook of clinical oncology. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2001. p. 271-85.

Appelbaum FR. Impact of age on the biology of acute leukemia. Educational book of the 41st Annual ASCO Meeting. 2005. p. 528-32.

Arber DA, Stein AS, Carter NH, et al. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Am J Clin Pathol. 2003;119(5):672-80.

Breems DA, Van Puten WLJ, Huijgens PC, et al. Prognostic index of adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol. 2005;23:1969–78.

Brunning RD, Matutes E, Harris NL, et al. Acute myeloid leukemia: introduction. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H & Vardiman JW, editors. WHO classification of tumours: pathology and genetics tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p. 76-80.

Burnett AK & Knapper S Targeting treatment in AML Hematology, 2007

Douer D & Tallman MS. Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. J Clin Oncol. 2005;23:2396-410.

Evens MA and Tallman MS. Acute leukemias. In: Skeel RT, editors. Handbook of cancer chemotherapy. 6th editions. Philadelphia; Lippincot Williams & Wilkins; 2003. p. 411–59.

Farag SS, Rupert AS, Mrozek K, et al. Outcome of induction and post remission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. J Clin Oncol. 2005;23:482–93.

Fey M and Dreyling M Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2009, 20 (Supplement 4): iv100–iv101.

Grant BW. Acute myelogenous and lymphocytic leukemias. In: Wood ME, Philips GK, editors. Hematology/oncology secrets. 3rd edition. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2003. p. 114-8.

Horwitz M. Epidemiology and genetic of acute and chronic leukemia. In: Wiernik PH, editor. Atlas of clinical oncology: adult leukemias. Hamilton-London: BC Decker Inc.; 2001. p. 1-18.

Loges S, Heil G, Bruweleit M, et al. Analysis of concerted expression of angiogenic growth factors in acute myeloid leukemia: expression of angiopoietin-2 represents an independent prognostic factor for overall survival. J Clin Oncol. 2005;23:1109–17.

Montesinos P, Lprenzo I , Martin G et al., Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and developmentof a predictive model. Hematologica, 2008, 93 : 67 – 74.

Raffaux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapse acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2003;21:2326–34.

Sarkodee-Adoo C, Rapoport AP & Rowe JM. Diagnosis. In: Wiernik PH, editor. Atlas of clinical oncology: adult leukemias. Hamilton-London: BC Decker Inc.; 2001. p. 63-87.

Stone RM. Targeted therapy in AML. www.medscape.com. 2005.

Zhen-yi Wang. Treatmet of acute leukemia by inducing differentiation and apoptosis. Hematology. 2003.

349

LEUKEMIA GRANULOSITIK KRONIK

Heri Fadjari, Lugyanti Sukrisman

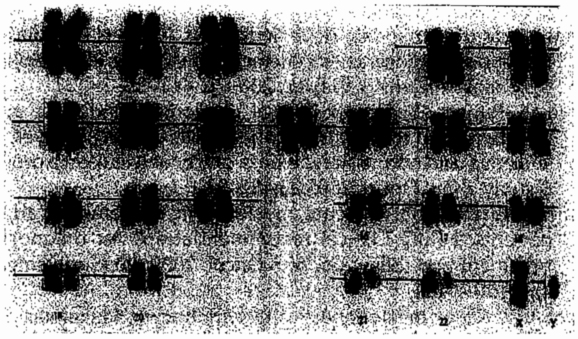
PENDAHULUAN

Leukemia granulositik kronik (LGK) merupakan leukemia yang pertama ditemukan serta diketahui patogenesisnya. Tahun 1960 Nowell dan Hungerford menemukan kelainan kromosom yang selalu sama pada pasien LGK, yaitu 22q- atau hilangnya sebagian lengan panjang dari kromosom 22, yang saat ini kita kenal sebagai kromosom Philadelphia (Ph). Selanjutnya, di tahun 1973 Rowley menemukan bahwa kromosom Ph terbentuk akibat adanya translokasi resiprokal antara lengan panjang kromosom 9 dan 22, lazimnya ditulis t(9;22)(q34;q11), seperti tampak pada gambar 1. Dengan kemajuan di bidang biologi molekular, pada tahun 1980 diketahui bahwa pada kromosom 22 yang mengalami pemendekan tadi, ternyata didapatkan adanya gabungan antara gen yang ada di lengan panjang kromosom 9 (9q34), yakni ABL (Abelson) dengan gen BCR (*break cluster region*) yang terletak di lengan panjang kromosom 22 (22q11). (Gambar 2) Gabungan kedua gen ini sering ditulis sebagai BCR-ABL, diduga kuat sebagai penyebab utama terjadinya kelainan proliferasi pada LGK.

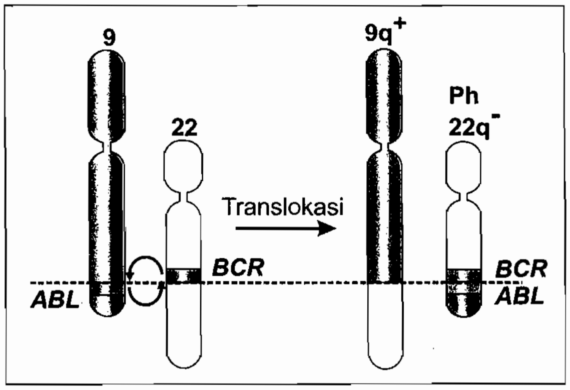
Secara klasifikasi, dahulu LGK termasuk golongan penyakit mieloproliferatif, yang ditandai oleh proliferasi dari seri granulosit tanpa gangguan diferensiasi, sehingga pada apusan darah tepi kita dapat dengan mudah melihat tingkatan diferensiasi seri granulosit, mula dari promielosit (bahkan mieloblas), meta mielosit, mielosit sampai granulosit.

INSIDENSI

Kejadian leukemia mielositik kronis mencapai 20% dari semua leukemia pada dewasa, kedua terbanyak setelah leukemia limfositik kronik. Pada umumnya menyerang usia 40-50 tahun, walaupun dapat ditemukan pada usia muda dan biasanya lebih progresif. Di Jepang kejadiannya meningkat setelah peristiwa bom atom di Nagasaki dan Hiroshima, demikian juga di Rusia setelah reaktor atom Chernobil meledak.



Gambar 1. Kromosom Philadelphia. Sumber: Laboratorium Sitogenetika Divisi Hematologi-Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM



Gambar 2. Translokasi kromosom 9 dan 22. Dikutip dari Savage and Antman. N Engl J Med 2002

TANDA DAN GEJALA KLINIK

Dalam perjalanan penyakitnya, LGK dibagi menjadi 3 fase, yakni: fase kronik, fase akselerasi dan fase krisis blas. Pada umumnya saat pertama diagnosis ditegakkan, pasien masih dalam fase kronis, bahkan sering kali diagnosis LGK ditemukan secara kebetulan, misalnya saat persiapan para operasi, dimana ditemukan leukositosis hebat tanpa gejala-gejala infeksi.

Pada fase kronis, pasien sering mengeluh pembesaran limpa, atau merasa cepat kenyang akibat desakan limpa terhadap lambung. Kadang timbul nyeri seperti diremas di perut kanan atas akibat. Keluhan lain sering tidak spesifik, misalnya: rasa cepat lelah, lemah badan, demam yang tidak terlalu tinggi, keringat malam. Penurunan berat badan terjadi setelah penyakit berlangsung lama. Semua keluhan tersebut merupakan gambaran hipermetabolisme akibat proliferasi sel-sel leukemia. Apabila dibuat urutan berdasarkan keluhan yang diutarakan oleh pasien, maka seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Keluhan Pasien Berdasarkan Frekuensi

Keluhan	Frekuensi (%)
Splenomegali	95
Lemah badan	80
Penurunan berat badan	60
Hepatomegali	50
Keringat malam	45
Cepat kenyang	40
Perdarahan/purpura	35
Nyeri perut (infark limpa)	30
Demam	10

Setelah 2-3 tahun, beberapa pasien penyakitnya menjadi progresif atau mengalami akselerasi. Bila saat diagnosa ditegakkan, pasien berada pada fase kronis, maka kelangsungan hidup berkisar antara 1 sampai 1,5 tahun. Ciri khas fase akselerasi adalah: leukositosis yang sulit dikontrol oleh obat-obat mielosupresif, mieloblas di perifer mencapai 15-30%, promielosit >30%, dan trombosit <100.000/mm^3. Secara klinis, fase ini dapat diduga bila limpa yang tadinya sudah mengecil dengan terapi kembali membesar, keluhan anemia bertambah berat, timbul petekie, ekimosis. Bila disertai demam, biasanya ada infeksi.

PATOGENESIS

Seperti telah disinggung di atas, gen BCR-ABL pada kromosom Ph menyebabkan proliferasi yang berlebihan sel induk pluripoten pada sistem hematopoiesis. Klon-klon ini, selain proliferasinya berlebihan juga dapat bertahan hidup lebih lama dibanding sel normal, karena gen BCR-ABL juga bersifat anti-apoptosis. Dampak kedua mekanisme di atas adalah terbentuknya klon-klon abnormal yang akhirnya mendesak sistem hematopoiesis lainnya.

Pemahanan mekanisne kerja gen BCR-ABL mutlak diketahui, mengingat besarnya peranan gen ini pada diagnostik, perjalanan penyakit, prognostik, serta implikasi terapeutiknya. Oleh karena itu perlu diketahui sitogenetik dan kejadian di tingkat molekular.

Sitogenetik

Mekanisme terbentuknya kromosom Ph dan waktu yang dibutuhkan sejak terbentuknya Ph sampai menjadi LGK dengan gejala klinis yang jelas, hingga kini masih belum diketahui secara pasti. Berdasarkan kejadian Hiroshima dan Nagasaki, diduga Ph terjadi akibat pengaruh radiasi, sebagian ahli berpendapat akibat mutasi spontan. Sejak tahun 1980 diketahui bahwa translokasi ini menyebabkan pembentukan gen hibrid BCR-ABL pada kromosom 22 dan gen resiprokal ABL-BCR pada kromosom 9, seperti tampak pada Gambar 2.

Gen hibrid BCR-ABL yang berada dalam kromosom Ph ini selanjutnya mensintesis protein 210 kD yang berperan dalam leukemogenesis, sedang peranan gen resiprokal ABL-BCR tidak diketahui (Silver, 1990; Diamond, 1995; Melo, 1996; Verfaillie, 1998).

Saat ini diketahui terdapat beberapa varian dari kromosom Ph, seperti tampak pada tabel 2. Varian-varian ini dapat terbentuk karena translokasi kromosom 22 atau kromosom 9 dengan kromosom lainnya. Varian lain juga dapat terbentuk karena patahan pada gen BCR tidak selalu di daerah q11, akan tetapi dapat juga di daerah q12 atau q13 (Heim dan Mitelman, 1987), dengan sendirinya protein yang dihasilkan juga berbeda berat molekulnya.

Jadi sebenarnya gen BCR-ABL pada kromosom Ph (22q) selalu terdapat pada semua pasien LGK, tetapi gen BCR-ABL pada 9q+ hanya terdapat pada 70% pasien LGK. Dalam perjalanan penyakitnya, pasien dengan Ph+ lebih

Tabel 2. Variasi Kelainan Sitogenetik pada LGK

Karyotipik	Gen-gen yang Terlibat	Istilah Klinik
t(9;22)(q34;q12)	BCR-JAK	LGK atipik
t(9;22)(q34;q13)	BCR-PDGFRB	LGK atipik
t(9;22)(q34;q11)	BCR-FGFR1	LGK BCR-ABL negatif
t(8;22)(p11;q11)	BCR-FGFR1	LGK BCR-ABL negatif
t(4;22)(q12;q11)	BCR-PDGFRA	LGK atipik
t(9;12)(q34;p13)	ABL-TEL	LGK atipik
Del(4)(q12)	FIP1L1-PDGFRA	LGK hipereosinofilia

rawan terhadap adanya kelainan kromosom tambahan, hal ini terbukti pada 60-80% pasien Ph+ yang mengalami fase krisis blas ditemukan adanya trisomi 8, trisomi 19, dan isokromosom lengan panjang kromosom 17 i(17) q. Dengan kata lain selain gen BCR-ABL, ada beberapa gen-gen lain yang berperan dalam patofisiologi LGK atau terjadi abnormalitan dari gen supresor tumor, seperti gen p53, p16 dan gen Rb.

Biologi Molekular pada Patogenesis LGK

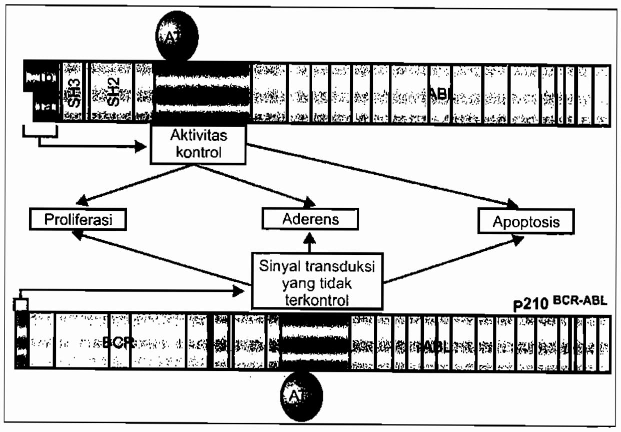
Pada kebanyakan pasien LGK, patahan pada gen BCR ditemukan di daerah 5,8-kb atau di daerah e13-e14 pada ekson 2 yang dikenal sebagai *major break cluster region* (M-*bcr*), kemudian gen BCR-ABL-nya akan mensintesis protein dengan berat molekul 210 kD, selanjutnya ditulis $p210^{BCR\text{-}ABL}$. Patahan lainnya ditemukan di daerah 54,4-kb atau e1 yang dikenal sebagai *minor bcr* (m-*bcr*) yang gen BCR-ABL-nya akan mensintesa p190 (Melo, 1996). Saglio dkk pada tahun 1990 menemukan satu lagi variasi patahan ini pada 3' gen BCR antara e19-e20 yang selanjutnya akan terbentuk p230. Daerah patahan ini kemudian dikenal sebagai *micro bcr* (μ-*bcr*) (Melo, 1996). Melo (1997) menemukan bahwa 3 variasi letak patahan pada gen BCR ini yaitu mayor (M-*bcr*), minor (m-*bcr*), dan mikro (μ-*bcr*) ternyata berhubungan dengan gambaran klinik penyakitnya. Pasien LGK yang patahan pada gen BCRnya di M-*bcr* berhubungan dengan trombositopenia, patahan di m-*bcr* berhubungan dengan monositosis yang prominen, sedang patahan di μ-*bcr* berhubungan dengan netrofilia dan/atau trombositosis.

Pada gambar 2 tampak bahwa $p210^{BCR\text{-}ABL}$ mempunyai potensi leukemogenesis dengan cara sebagai berikut: gen BCR berfungsi sebagai heterodimer dari gen ABL yang mempunyai aktivitas tirosin kinase, sehingga fusi kedua gen ini mempunyai kemampuan untuk oto-fosforilasi yang akan mengaktivasi beberapa protein di dalam sitoplasma sel melalui domain SRC-homologi 1 (SH1), sehingga terjadi deregulasi dari proliferasi sel-sel, berkurangnya sifat aderen sel-sel terhadap stroma sumsum tulang, dan berkurangnya respons apoptosis.

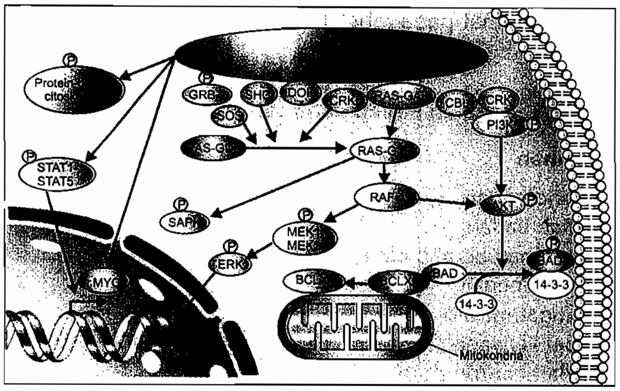
Selanjutnya fusi gen BCR-ABL akan berinteraksi dengan berbagai protein di dalam sitoplasma sehingga terjadilah transduksi sinyal yang bersifat onkogenik, seperti tampak pada gambar 3. Sinyal ini akan menyebabkan aktivasi dan juga represi dari proses transkripsi pada RNA, sehingga terjadi kekacauan pada proses proliferasi sel dan juga proses apoptosis.

Diagnosis Banding :

- LGK fase kronik: leukemia mielomonositik kronik, trombositosis esensial, leukemia netrofilik kronik
- LGK fase krisis blas: leukemia mieloblastik akut, sindrom mielodisplasia



Gambar 3. Fusi Gen BCR-ABL. Gen ABL ($p145^{ABL}$) yang normal dikontrol oleh Exon 1a, 1b dan Exon a2. Apabila terjadi fusi dengan gen BCR, maka terjadi otofosforilasi sehingga terjadi aktivasi dari gen ABL pada gugus SH1 dengan tidak terkendali. Dikutip dari Goldman and Melo. N Engl J Med 2003.



Gambar 4. Proses Aktivasi Sinyal Transduksi oleh Fusi Gen BCR-ABL. Dikutip dari Goldman and Melo. N Engl J Med 2003.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Hematologi rutin. Pada fase kronis, kadar Hb umumnya normal atau sedikit menurun, lekosit antara 20-60.000/ mm^3. Persentasi eosinofil dan atau basofil meningkat. Trombosit biasanya meningkat antara 500-600.000/mm^3. Walaupun sangat jarang, pada beberapa kasus dapat normal atau trombositopenia.

Apus Darah Tepi

Eritrosit sebagian besar normokrom normositer, sering ditemukan adanya polikromasi eritroblas asidofil atau polikromatofil. Tampak seluruh tingkatan diferensiasi dan maturasi seri granulosit, persentasi sel mielosit dan metamielosit meningkat, demikian juga persentasi eosinofil dan atau basofil.

Apus Sumsum Tulang

Selularitas meningkat (hiperselular) akibat proliferasi dari sel-sel leukemia, sehingga rasio mieloid: eritroid meningkat. Megakariosit juga tampak lebih banyak. Dengan pewarnaan retikulin, tampak bahwa stroma sumsum tulang mengalami fibrosis.

Karyotipik

Dahulu dikerjakan dengan teknik pemitaan (*G-banding technique*), saat ini teknik ini sudah mulai ditinggalkan dan peranannya digantikan oleh metoda FISH (*Fluorescen Insitu Hybridization*) yang lebih akurat. Beberapa aberasi kromosom yang sering ditemukan pada LGK, antara lain: +8, +9, +19, +21, i(17).

Pemeriksaan laboratorium lain. Sering ditemukan hiperurikemia.

PENGOBATAN

Tujuan terapi pada LGK adalah mencapai remisi lengkap, baik remisi hematologi, remisi sitogenetik, maupun remisi biomolekular. Untuk mencapai remisi hematologis digunakan obat-obat yang bersifat mielosupresif. Begitu tercapai remisi hematologis, dilanjutkan dengan terapi interferon dan atau cangkok sumsum tulang. Indikasi cangkok sumsum tulang: 1. Usia tidak lebih dari 60 tahun, 2. Ada donor yang cocok, 3. Termasuk golongan risiko rendah menurut perhitungan Sokal.

Obat-obat yang digunakan pada LGK adalah:

- ***Hydroxyurea (Hydrea)***
    - Merupakan terapi terpilih untuk induksi remisi hematologik pada LGK.
    - Lebih efektif dibandingkan busulfan, melfalan, dan klorambusil.
    - Efek mielosupresif masih berlangsung beberapa hari sampai 1 minggu setelah pengobatan dihentikan. Tidak seperti busulfan yang dapat menyebabkan anemia aplastik dan fibrosis paru.
    - Dosis 30mg/kgBB/hari diberikan sebagai dosis tunggal maupun dibagi 2-3 dosis. Apabila leukosit > 300.000/mm^3, dosis boleh ditinggikan sampai maksimal 2.5 gram/hari.
    - Penggunaannya dihentikan dulu bila lekosit <8.000/mm^3 atau trombosit <100.000/mm^3
    - Interaksi obat dapat terjadi bila digunakan bersamaan dengan 5-FU, menyebabkan neurotoksisitas.
    - Selama menggunakan *hydroxyurea* harus dipantau Hb, leukosit, trombosit, fungsi ginjal, fungsi hati.
- **Busulfan (Myleran)**
    - Termasuk golongan alkil yang sangat kuat.
    - Dosis 4-8mg/hari per oral, dapat dinaikkan sampai 12mg/hari. Harus dihentikan bila lekosit antara 10-20.000/mm^3, dan baru dimulai kembali setelah lekosit >50.000/mm^3.
    - Tidak boleh diberikan pada wanita hamil.
    - Interaksi obat: asetaminofen, siklofosfamid, dan itrakonazol akan meningkatkan efek busulfan, sedangkan fenitoin akan menurunkan efeknya.
    - Bila lekosit sangat tinggi, sebaiknya pemberian busulfan disertai dengan alopurinol dan hidrasi yang baik.
    - Dapat menyebabkan fibrosis paru dan supresi sumsum tulang yang berkepanjangan
- **Imatinib mesylate** (*Gleevec = Glyvec*)
    - Tergolong antibodi monoklonal yang dirancang khusus untuk menghambat aktivitas tirosin kinase dari fusi gen BCR-ABL.
    - Diabsorbsi secara baik oleh mukosa lambung pada pemberian per oral
    - Untuk fase kronik, dosis 400mg/hari setelah makan. Dosis dapat ditingkatkan sampai 600mg/hari bila tidak mencapai respons hematologik setelah 3 bulan pemberian, atau pernah mencapai respons yang baik tetapi terjadi perburukan secara hematologik, yakni Hb menjadi rendah dan/atau lekosit meningkat dengan/tanpa perubahan jumlah trombosit.
    - Dosis harus diturunkan apabila terjadi netropeni berat (<500/mm^3) atau trombositopenia berat (<50.000/mm^3) atau peningkatan sGOT/sGPT dan bilirubin.
    - Untuk fase akselerasi atau fase krisis blas, dapat diberikan langsung 800mg/hari (400mg b.i.d).
    - Dapat timbul reaksi hipersensitivitas, walaupun sangat jarang
    - Tidak boleh diberikan pada wanita hamil
    - Interaksi obat: ketokonazol, simvastatin dan fenitoin akan meningkatkan efek imatinib mesilat.
    - Selain remisi hematologik, obat ini dapat menghasilkan remisi sitogenetik yang ditandai dengan hilangnya/berkurangnya kromosom Ph dan juga remisi biologis yang ditandai dengan berkurangnya ekspresi gen BCR-ABL atau protein yang dihasilkannya (+Tasygna ®).
- **Interferon alfa-2a atau Interferon alfa-2b**
    - Berbeda dengan imatinib mesilat, interferon tidak dapat menghasilkan remisi biologis walaupun dapat mencapai remisi sitogenetik
    - Dosis 5 juta IU/m^2/hari subkutan sampai tercapai remisi sitogenetik, biasanya setelah 12 bulan terapi. Berdasarkan data penelitian di Indonesia, dosis yang dapat ditoleransi adalah 3 juta IU/m^2/hari. Saat ini sudah tersedia sediaan pegilasi interferon, sehingga penyuntikan cukup sekali seminggu, tidak perlu tiap hari.

  - Diperlukan premedikasi dengan analgetik dan antipiretik sebelum pemberian interferon untuk mencergah/mengurangi efek samping interferon berupa *flue-like syndrome.*
  - Interaksi obat: teofilin, simetidin, vinblastin dan zidovudin dapat meningkatkan efek toksik interferon.
  - Hati-hati apabila diberikan pada usia lanjut, gangguan faal hati dan ginjal yang berat, pasien epilepsi.
- Cangkok sumsum tulang
  - Merupakan terapi definitif untuk LGK. Data menunjukkan bahwa cangkok sumsum tulang (CST) dapat memperpanjang masa remisi sampai >9 tahun, terutama pada CST alogenik.
  - Tidak dilakukan pada LGK dengan kromosom Ph negatif atau BCR-ABL negatif.

PROGNOSIS

Dahulu median kelangsungan hidup pasien berkisar antara 3-5 tahun setelah diagnosis ditegakkan. Saat ini dengan ditemukannya beberapa obat baru, maka median kelangsungan hidup pasien dapat diperpanjang secara signifikan. Sebagai contoh, pada beberapa uji klinis kombinasi hidrea dan interferon median kelangsungan hidup mencapai 6-9 tahun. Imatinib mesilat memberi hasil yang lebih menjanjikan, tetapi median kelangsungan hidup belum dapat ditentukan karena masih menunggu beberapa hasil uji klinik yang saat ini masih berlangsung.

Faktor-faktor di bawah ini memperburuk prognosis pasien LGK, antara lain:

- Pasien: usia lanjut, keadaan umum buruk, disertai gejala sistemik seperti penurunan berat badan, demam, keringat malam.
- Laboratorium: anemia berat, trombositopenia, trombositosis, basofilia, eosinofilia, kromosom Ph negatif, BCR-ABL negatif
- Terapi: memerlukan waktu lama (>3 bulan) untuk mencapai remisi, memerlukan terapi dengan dosis tinggi, waktu remisi yang singkat

REFERENSI

Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst. 1997;89(21):1616-20.

Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2001;344(14):1031-7.

Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med. 2001;344(14):1038-42.

Giles FJ, Cortes JE, Kantarjian HM, O'Brien SM. Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2004;18(3):753-74.

Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. Blood. 2001;98(7):2039-44.

Goldman JM and Melo JV. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med. 2003;349(15): 1451-64.

Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 1994;330(12):820-5.

Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002;346(9):645-52.

Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. Blood. 2003;101(1):97-100.

Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2004;18(3):15-6.

Lee SJ, Anasetti C, Horowitz MM, Antin JH. Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds. J Clin Oncol. 1998;16(9):2897-903.

McGlave PB, Beatty P, Ash R, Hows JM. Therapy for chronic myelogenous leukemia with unrelated donor bone marrow transplantation: results in 102 cases. Blood. 1990;75(8):1728-32.

Savage DG and Antman KH. Imatinib mesylate-a new oral targeted therapy. N Engl J Med. 2002;346(9):683-93.

Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood. 2002;99(10):3530-9.

Sneed TB, Kantarjian HM, Talpaz M, et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Cancer. 2004;100:116-21.

Talpaz M, Silver RT, Druker BJ. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood. 2002;99(6):192837-.

350

LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

Panji Irani Fianza

DEFINISI

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah keganasan klonal dari sel-sel prekursor limfoid. Lebih dari 80% kasus, sel-sel ganas berasal dari limfosit B, dan sisanya merupakan leukemia sel T. Leukemia ini merupakan bentuk leukemia yang paling banyak pada anak-anak. Walaupun demikian, 20% dari kasus LLA adalah dewasa. Jika tidak diobati, leukemia ini bersifat fatal.

EPIDEMIOLOGI

Insidensi LLA adalah 1/60.000 orang per tahun, dengan 75% pasien berusia kurang dari 15 tahun. Insidensi puncaknya usia 3-5 tahun. LLA lebih banyak ditemukan pada pria daripada perempuan. Saudara kandung dari pasien LLA mempunyai risiko empat kali lebih besar untuk berkembang menjadi LLA, sedangkan kembar monozigot dari pasien LLA mempunyai risiko 20% untuk berkembang menjadi LLA.

ETIOLOGI

Penyebab LLA pada dewasa sebagian besar tidak diketahui. Faktor keturunan dan sindroma predisposisi genetik lebih berhubungan dengan LLA yang terjadi pada anak-anak. Beberapa faktor lingkungan dan kondisi klinis yang berhubungan dengan LLA adalah : 1). Radiasi ionik. Orang-orang yang selamat dari ledakan bom atom di Hiroshima dan Nagasaki mempunyai risiko relatif keseluruhan 9,1 untuk berkembang menjadi LLA; 2). Paparan dengan benzene kadar tinggi dapat menyebabkan aplasia sumsum tulang, kerusakan kromosom, dan leukemia; 3). Merokok sedikit meningkatkan risiko LLA pada usia di atas 60 tahun; 4). Obat kemoterapi; 5). Infeksi virus Epstein Barr berhubungan kuat dengan LLA L3; 6). Pasien dengan sindroma Down dan Wiskott-Aldrich mempunyai risiko yang meningkat untuk menjadi LLA.

PATOGENESIS MOLEKULAR

Kelainan sitogenetik yang paling sering ditemukan pada LLA dewasa adalah t(9;22)/BCR-ABL (20-30%) dan t(4;11)/ALL1-AF4 (6%). Kedua kelainan sitogenetik ini berhubungan dengan prognosis yang buruk. Fusi gen BCR-ABL merupakan hasil dari translokasi kromosom 9 dan 22 [t(9;22)(q34;q11)] yang dapat dideteksi hanya dengan *pulse-field gel electrophoresis* atau *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*. ABL adalah *nonreceptor tyrosine protein kinase* yang secara enzimatik mentransfer molekul fosfat ke substrat protein, sehingga terjadi aktivasi jalur transduksi sinyal yang penting dalam regulasi proliferasi dan pertumbuhan sel.

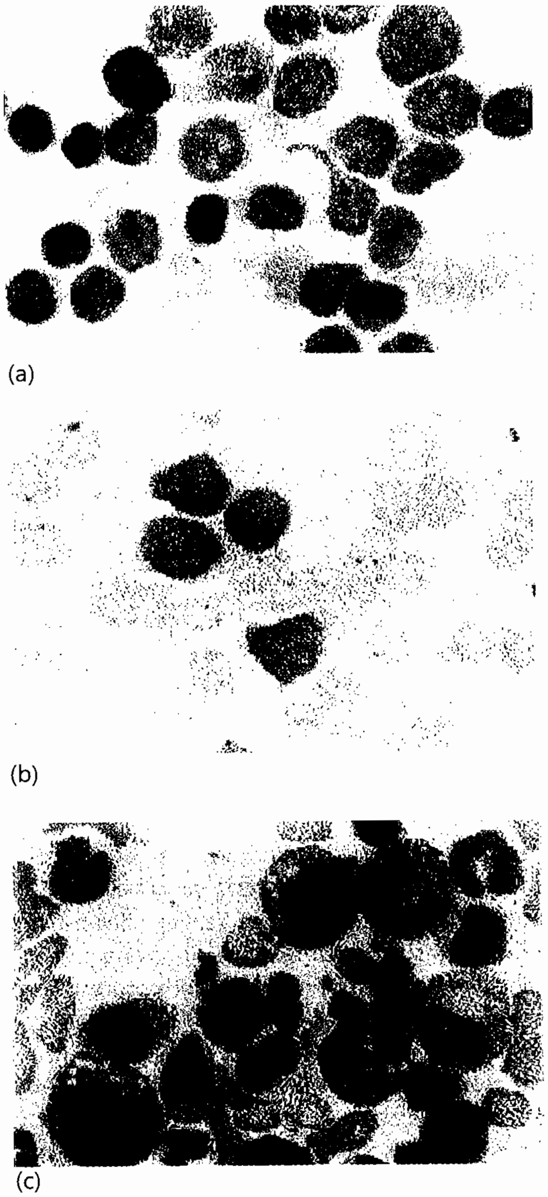
Kelainan yang lain yaitu -7, +8, dan karyotipe hipodiploid berhubungan dengan prognosis yang buruk; sedangkan t(10;14) dan karyotipe hiperdiploid tinggi berhubungan dengan prognosis yang baik. Mekanisme umum lain dari pembentukan kanker adalah hilangnya atau inaktivasi gen supresor tumor yang mempunyai peranan penting dalam mengontrol progresi siklus sel, misalnya *p16(INK4A)* dan *p15(INK4B)*. Kejadian yang sering adalah delesi, mikrodelesi, dan penyusunan kembali gen *(gene rearrangement)* yang melibatkan *p16(INK4A)* dan *p16(INK4B)*. Kelainan ekspresi dari gen supresor tumor *Rb* dan *p53* ternyata lebih sering terjadi. Kelainan yang melibatkan dua atau lebih gen-gen ini ditemukan pada sepertiga pasien LLA dewasa.

KLASIFIKASI

Klasifikasi Imunologi

- *Precursor B-Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)*-70%: *common ALL* (50%), *null ALL, pre-B ALL*
- *T-ALL* (25%)
- *B-ALL* (5%)

Definisi subtipe imunologi ini berdasarkan atas ada atau tidak adanya berbagai antigen permukaan sel. Subtipe imunologi yang paling sering ditemukan adalah *common ALL*. *Null cell ALL* berasal dari sel yang sangat primitif dan lebih banyak pada dewasa. *B-ALL* merupakan penyakit yang jarang, dengan morfologi L3 yang sering berperilaku sebagai limfoma agresif (varian Burkitt).



Gambar 1. Morfologi sel blas LLA. (a) Tipe L1; (b) Tipe L2; (c) Tipe L3

Klasifikasi Morfologi *the French-American-British (FAB)*:

- L1: Sel blas berukuran kecil seragam dengan sedikit sitoplasma dan nukleoli yang tidak jelas
- L2: Sel blas berukuran besar heterogen dengan nukleoli yang jelas dan rasio inti-sitoplasma yang rendah
- L3: Sel blas dengan sitoplasma bervakuola dan basofilik

Kebanyakan LLA pada dewasa mempunyai morfologi L2, sedangkan tipe L1 paling sering ditemukan pada anak.[1] Sekitar 95% dari semua tipe LLA kecuali sel B mempunyai ekspresi yang meningkat dari *terminal deoxynucleotidyl transferase* (TdT), suatu enzim nuklear yang terlibat dalam pengaturan kembali gen reseptor sel T dan imunoglobulin. Peningkatan ini sangat berguna dalam diagnosis. Jika konsentrasi enzim ini tidak meningkat, diagnosis LLA dicurigai.

GAMBARAN KLINIS

Presentasi klinis LLA sangat bervariasi. Pada umumnya gejala klinis menggambarkan kegagalan sumsum tulang atau keterlibatan ekstramedular oleh sel leukemia. Akumulasi sel-sel limfoblas ganas di sumsum tulang menyebabkan kurangnya sel-sel normal di darah perifer dan gejala klinis dapat berhubungan dengan anemia, infeksi, dan perdarahan. Demam atau infeksi yang jelas dapat ditemukan pada separuh pasien LLA, sedangkan gejala perdarahan pada sepertiga pasien yang baru didiagnosis LLA. Perdarahan yang berat jarang terjadi.

Gejala-gejala dan tanda-tanda klinis yang dapat ditemukan:

- Anemia: mudah lelah, letargi, pusing, sesak, nyeri dada
- Anoreksia
- Nyeri tulang dan sendi (karena infiltrasi sumsum tulang oleh sel-sel leukemia)
- Demam, banyak berkeringat (gejala hipermetabolisme)
- Infeksi mulut, saluran napas atas dan bawah, selulitis, atau sepsis. Penyebab yang paling sering adalah stafilokokus, streptokokus, dan bakteri gram negatif usus, serta berbagai spesies jamur.
- Perdarahan kulit (*petechiae, atraumatic ecchymosis*), perdarahan gusi, hematuria, perdarahan saluran cerna, perdarahan otak
- Hepatomegali
- Splenomegali
- Limfadenopati
- Massa di mediastinum (sering pada LLA sel T)
- Leukemia sistem saraf pusat: nyeri kepala, muntah

(gejala tekanan tinggi intrakranial), perubahan dalam status mental, kelumpuhan saraf otak terutama saraf VI dan VII, kelainan neurologik fokal
- Keterlibatan organ lain: testis, retina, kulit, pleura, perikardium, tonsil

GAMBARAN LABORATORIUM

Beberapa pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk konfirmasi diagnostik LLA, klasifikasi prognostik dan perencanaan terapi yang tepat, yaitu :

Hitung Darah Lengkap (*Complete Blood Count*) dan Apus Darah Tepi

Jumlah leukosit dapat normal, meningkat, atau rendah pada saat diagnosis. Hiperleukositosis (>100.000/mm^3) terjadi pada kira-kira 15% pasien dan dapat melebihi 200.000/mm^3. Pada umumnya terjadi anemia dan trombositopenia. Proporsi sel blas pada hitung leukosit bervariasi dari 0 sampai 100%. Kira-kira sepertiga pasien mempunyai hitung trombosit kurang dari 25.000/mm^3.

Aspirasi dan Biopsi Sumsum Tulang

Pemeriksaan ini sangat penting untuk konfirmasi diagnosis dan klasifikasi, sehingga semua pasien LLA harus menjalani prosedur ini. Spesimen yang didapat harus diperiksa untuk analisis histologi, sitogenetik dan *immunophenotyping*. Apus sumsum tulang tampak hiperselular dengan limfoblas yang sangat banyak, lebih dari 90% sel berinti pada LLA dewasa. Jika sumsum tulang seluruhnya digantikan oleh sel-sel leukemia, maka aspirasi sumsum tulang dapat tidak berhasil, sehingga *touch imprint* dari jaringan biopsi penting untuk evaluasi gambaran sitologi.

Sitokimia

Gambaran morfologi sel blas pada apus darah tepi atau sumsum tulang kadang-kadang tidak dapat membedakan LLA dari leukemi mieloblastik akut (LMA). Pada LLA, pewarnaan *Sudan black* dan mieloperoksidase akan memberikan hasil yang negatif. Mieloperoksidase adalah enzim sitoplasmik yang ditemukan pada granula primer dari prekursor granulositik, yang dapat dideteksi pada sel blas LMA. Sitokimia juga berguna untuk membedakan *precursor B* dan *B-ALL* dari *T-ALL*. Pewarnaan fosfatase asam akan positif pada limfosit T yang ganas, sedangkan sel B dapat memberikan hasil yang positif pada pewarnaan *periodic acid Schiff* (PAS). TdT yang diekspresikan oleh limfoblas dapat dideteksi dengan pewarnaan imunoperoksidase atau *flow cytometry*.

Imunofenotip (dengan sitometri arus/*Flow cytometry*)

Pemeriksaan ini berguna dalam diagnosis dan klasifikasi LLA. Reagen yang dipakai untuk diagnosis dan identifikasi subtipe imunologi adalah antibodi terhadap:

- Untuk sel prekursor B: CD10 (*common ALL antigen*),CD19, CD79A, CD22, *cytoplasmic m-heavy chain*, dan TdT
- Untuk sel T: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 ,CD8 dan TdT
- Untuk sel B: kappa atau lambda, CD19, CD20, dan CD22

Pada sekitar 15-54% LLA dewasa didapatkan ekspresi antigen mieloid. Antigen mieloid yang biasa dideteksi adalah CD13, CD15, dan CD33.

Ekspresi yang bersamaan dari antigen limfoid dan mieloid dapat ditemukan pada leukemia bifenotip akut. Kasus ini jarang, dan perjalanan penyakitnya buruk.

Sitogenetik

Analisis sitogenetik sangat berguna karena beberapa kelainan sitogenetik berhubungan dengan subtipe LLA tertentu, dan dapat memberikan informasi prognostik (tabel 1). Translokasi t(8;14), t(2;8), dan t(8;22) hanya ditemukan pada LLA sel B, dan kelainan kromosom ini menyebabkan disregulasi dan ekspresi yang berlebihan dari gen *c-myc* pada kromosom 8. Beberapa kelainan sitogenetik dapat ditemukan pada LLA atau LMA, misalnya kromosom *Philadelphia*, t(9;22)(q34;q11) yang khas untuk leukemia mielositik kronik dapat juga ditemukan pada <5% LMA dewasa dan 20-30% LLA dewasa.

Tabel 1. Kelainan Kromosom pada LLA

Kelainan		**Prognosis**
Perubahan numerik		
Hiperdiploidi tinggi (lebih dari 50 kromosom)		Baik
Hiperdiploidi (47-50)		Sedang
Pseudodiploidi (46 dengan perubahan struktur/numerik		Sedang
Hipodiploidi (kurang dari 46)		Buruk
Kelainan struktur	**Gen yang terlibat**	
Kromosom *Philadelphia* t(9;22)*	BCR-ABL	Buruk
t (12;21)**	TEL-AML1	Baik
t (1;19)	E2A-PBX1	Baik
t (4;11)	MLL-AF4	Buruk
t (8;14)***	MYC	Baik

* Harus dibedakan dari krisis blas limfoid dari leukemia mieloid kronik

** Terjadi pada 30% kasus LLA anak.

*** Terdapat pada LLA sel B dengan morfologi L3

Biologi Molekular

Teknik molekular dikerjakan bila analisis sitogenetik rutin gagal, dan untuk mendeteksi t(12;21) yang tidak terdeteksi dengan sitogenetik standar. Teknik ini juga harus dilakukan untuk medeteksi gen BCR-ABL yang mempunyai prognosis buruk.

Pemeriksaan Lainnya

Parameter koagulasi biasanya normal dan koagulasi intravaskular diseminata jarang terjadi. Kelainan metabolik seperti hiperurikemia dapat terjadi terutama pada pasien dengan sel-sel leukemia yang cepat membelah dan *tumor burden* yang tinggi. Pungsi lumbal dilakukan pada saat diagnosis untuk memeriksa cairan serebrospinal. Perlu atau tidaknya tindakan ini dilakukan pada pasien dengan banyaknya sel blas yang bersirkulasi masih kontroversi. Definisi keterlibatan susunan saraf pusat (SSP) adalah bila ditemukan lebih dari 5 leukosit/mL cairan serebrospinal dengan morfologi sel blas pada spesimen sel yang disentrifugasi.

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Pendekatan diagnosis LLA dewasa :

- Anamnesis
- Pemeriksaan fisik
- Pemeriksaan laboratorium :
  - Hitung darah lengkap, apus darah tepi, pemeriksaan koagulasi, kadar fibrinogen, kimia darah, golongan darah ABO dan Rh, penentuan HLA
- Foto toraks atau *computed tomography*
- Pungsi lumbal
- Aspirasi dan biopsi sumsum tulang :
  - Pewarnaan sitokimia, analisis sitogenetik, analisis imunofenotip, analisis molekular BCR-ABL

DIAGNOSIS BANDING

- Limfositosis, limfadenopati dan hepatosplenomegali yang berhubungan dengan infeksi virus dan limfoma
- Anemia aplastik

TERAPI

Keberhasilan terapi LLA terdiri dari kontrol sumsum tulang dan penyakit sistemiknya, juga terapi atau pencegahan SSP. Hal ini dapat tercapai dengan kombinasi pemberian kemoterapi dan terapi pencegahan SSP (kemoterapi intratekal dan/atau sistemik dosis tinggi, dan pada beberapa kasus dengan radiasi kranial). Lama rata-rata terapi LLA bervariasi antara 1,5-3 tahun dengan tujuan untuk eradikasi populasi sel leukemia.

Terapi LLA dibagi menjadi :

- Induksi remisi
- Intensifikasi atau konsolidasi
- Profilaksis susunan saraf pusat (SSP)
- Pemeliharaan jangka panjang

Sebelum terapi dimulai harus diperhatikan hal-hal berikut dari pasien:

Metabolik

Hiperurisemia, hiperfosfatemia dan hipokalsemia sekunder dapat terjadi pada pasien dengan jumlah sel leukemia yang sangat banyak. Hal ini memerlukan hidrasi intravena, alkalinisasi urin, dan pemberian alupurinol untuk mencegah akumulasi asam urat.

Infeksi

Selain mielosupresi, terapi LLA dapat menekan imunitas seluler sehingga ada yang memberikan pencegahan terhadap infeksi virus herpes dan *Pneumonytis carinii*.

Hematologik

Batas untuk pemberian transfusi sel darah merah tergantung dari keadaan fisiologik pasien. Transfusi sel darah merah harus dihindari pada pasien dengan hiperleukositosis karena dapat meningkatkan secara mendadak viskositas darah dan mempresipitasi leukostasis.

Pada keadaan hiperleukositosis (leukosit >100.000/mm^3) dilakukan leukoferesis atau pemberian prednison selama 7 hari atau vinkristin sebelum terapi induksi remisi dimulai.

Terapi Induksi Remisi

Tujuan dari terapi induksi remisi adalah mencapai remisi komplit hematologik (*hematologic complete remission*/CR), yaitu eradikasi sel leukemia yang dapat dideteksi secara morfologi dalam darah dan sumsum tulang dan kembalinya hematopoiesis normal. Tulang punggung terapi induksi remisi adalah prednison dan vinkristin. Terapi ini biasanya terdiri dari prednison, vinkristin, dan antrasiklin (pada umumnya daunorubisin) dan juga L-asparginase. Tambahan obat seperti siklofosfamid, sitarabin dosis konvensional atau tinggi, merkaptopurin dapat diberikan pada beberapa regimen.

Terapi dengan prednison dan vinkristin menghasilkan CR pada sekitar 50% pasien LLA *de novo*. Penambahan antrasiklin memperbaiki CR menjadi 70-85%. Daunorubisin biasanya diberikan seminggu sekali, tapi beberapa penelitian memberikan dosis intensifikasi (30-60mg/m^2 2-3 hari). Dosis intensifikasi berhubungan dengan mortalitas yang tinggi, sehingga diperlukan terapi suportif intensif dan pemberian faktor pertumbuhan (*granulocyte colony-stimulating factor*/GSCF). GSCF tidak memperbaiki CR tapi mempersingkat lama neutropenia 5-6 hari dan menurunkan insidens infeksi. Penambahan L-asparginase tidak memperbaiki frekuensi dan durasi CR.

Terapi Intensifikasi atau Konsolidasi

Setelah tercapai remisi komplit, segera dilakukan terapi intensifikasi (*early intensification*) yang bertujuan untuk mengeliminasi sel leukemia residual untuk mencegah relaps dan juga timbulnya sel yang resisten obat. Terapi ini juga dilakukan 6 bulan kemudian (*late intensification*). Studi *Cancer and Leukemia Group B* menunjukkan durasi remisi dan kelangsungan hidup yang lebih baik pada pasien LLA yang mencapai remisi dan mendapat 2 kali terapi intensifikasi (*early* dan *late intensification*) daripada pasien yang tidak mendapat terapi intensifikasi. Berbagai dosis mielosupresi dari obat yang berbeda diberikan tergantung protokol yang dipakai.

Profilaksis SSP

Profilaksis SSP sangat penting dalam terapi LLA. Sekitar 50%-75% pasien LLA yang tidak mendapat terapi profilaksis ini akan mengalami relaps pada SSP. Profilaksis SSP dapat terdiri dari kombinasi kemoterapi intratekal, radiasi kranial dan pemberian sistemik obat yang mempunyai bioavaliabilitas SSP yang tinggi seperti metotreksat dosis tinggi dan sitarabin dosis tinggi. Pemberian ketiga kombinasi terapi ini ternyata tidak memberikan hasil yang superior, sedangkan kemoterapi intratekal saja atau kemoterapi sistemik dosis tinggi saja tidak memberikan proteksi SSP yang baik. Kemoterapi intratekal dengan radiasi kranial (antara 1800-2400 cGy) memberikan angka relaps SSP yang sama dengan kemoterapi intratekal + kemoterapi sistemik dosis tinggi tanpa radiasi kranial yaitu antara 0%-11%.

Pemeliharaan Jangka Panjang

Terapi ini terdiri dari 6-merkaptopurin tiap hari dan metotreksat seminggu sekali selama 2-3 tahun. Pada LLA anak terapi ini memperpanjang *disease-free survival*, sedangkan pada dewasa angka relaps tetap tinggi.

Tabel 2 memperlihatkan hasil terapi LLA dewasa dari berbagai studi.

Tabel 2. Hasil Studi LLA Dewasa

Kelompok	Tahun	n (pasien)	Umur*	Induksi	Konsolidasi	Pemeliharaan	CR	LFS
Studi dengan > 500 pasien								
GMALL 02/84	1993	562	28	V,P,A,D,C, AC, M,MP	V, DX,AD, AC,C,TG,VM	MP,M	75%	39% pd 7th
FGTALL	1993	581	33	V,P,D/R,C [AD,AC]	AD,AC,A	MP,M,V,C,P, AD,AC	76%	30% pd 10th
MRC-UKALL XA	1997	618	> 15	V,P,A,D	[AC,VP,D,TG]	MP,M,V,P	82%	28% pd 5th
MRC/ECOG	1999	920		V,P,D,A,C, AC,MP	HDM,A [AC,VP,V, DX,D,C,TG] ± SCT	MP,M,V,P	89%	
GMALL 05/93	2001	1163	35	V,P,A,D,C, AC,M,MP	V,DX,AD,AC,C,TG, VM,AC,HDM,A,C [HDAC,Mi]	MP,M	83%	
GIMEMA 0288	2002	794	28	V,P,A,D,C, [HDAC,Mi]	V,HDM,HDAC, DX,VM	MP,M,V,[AC, Mi,VM,HDAC, HDM,DX]	82%	29% pd 9th
Total (% = *weighted mean*)		4638					82%	31%
Studi terbaru dengan > 100 pasien								
Pethema ALL-93	1998	108	28	V,P,D,A,C	HDM, V,D,P,A, C,VM,AC	MP,M [V,P,Mi,A, C,VM,AC]	86%	41% pd 4th
CALGB	1998	198	35	V,P,D,A,C	C,MP,AC,V,A, M,AD,DX,TG,P	MP,M,V,P	85%	36% pd 3th
Sweden	1999	120	44	HDAC, C, D,V,BX	AD,HDAC,V,BX, C,D,VP ± SCT	Tidak dilaporkan	85%	36% pd 3th
MDACC	2000	204	39	V,AD,DX,C	HDM,HDAC,C,P	MP,M,V,P	91%	38% pd 5th
Lombardia	2001	121	35	I,V,A,P,[C]	I,V,C,VM,HDAC, HDM,DX ± SCT	MP,M	84%	49% pd 3th
Netherlands	2001	193	33	Standar	HDAC, VP 16 + allo/auto SCT	–	82%	35% pd 5th
Total (% = *weighted mean*)		944					86%	38%

* median umur atau rentang

Singkatan: CR *complete remission*; LFS, *leukemia free survival*; V, vinkristin; P, prednison; A, asparaginase; D, daunorubisin; C, *cyclophosphamide*; AC, *cytarabine*; M, *methotrexate*; MP, *mercaptopurine*; DX, deksametason; AD, adriamisin; TG, tioguanin; VM, *teniposide*; R, *rubidazone*; VP, *etoposide*; HDAC, *high dose* AC; HDM, *high dose* M; SCT, *stem cell transplantation;* Mi, *mitoxantrone*; BX, *betametason*; I, *idarubisin*.

Transplantasi Sumsum Tulang

Pada pasien LLA yang mempunyai risiko tinggi untuk relaps dilakukan transplantasi sumsum tulang alogenik pada remisi komplit yang pertama. Risiko tinggi untuk relaps yaitu:

- Kromosom *Philadelphia*
- Perubahan susunan gen MLL
- Hiperleukositosis
- Gagal mencapai remisi komplit dalam waktu 4 minggu

Pasien LLA dewasa yang mengalami relaps setelah mencapai remisi komplit harus menjalani transplantasi sumsum tulang alogenik begitu remisi kedua tercapai.

Terapi untuk *B-ALL*

Kebanyakan *B-ALL* tidak dapat diterapi dengan regimen LLA konvensional. Karena kecepatan proliferasi sel-sel leukemianya tinggi, maka diberikan terapi *hyperfractionation* dari siklofosfamid dosis tinggi dan metotreksat dosis tinggi. Saat ini tidak ada terapi yang efektif untuk *B-ALL* yang refrakter atau relaps.

Pilihan Terapi dan Pengelolaan Baru untuk LLA Dewasa:

- Terapi molekular: inhibisi direk aberasi molekular yang terlibat dalam patogenesis
    - Inhibitor tirosin kinase STI571, inhibitor farnesil transferase
- Terapi antibodi: supresi target sel blas leukemia sesuai dengan ekspresi antigennya
    - CD19: anti CD19
    - CD20: Rituximab
    - CD52: Campath
- Transplantasi sumsum tulang non-mieloablasi:
- Penggunaan efek *graft*-versus-leukemia → ekstensi indikasi transplantasi sumsum tulang untuk pasien tua
- Evaluasi *minimal residual disease* (MRD): evaluasi individual terhadap respons terapi:
    - Penilaian elemen terapi yaitu induksi, terapi baru, dan strafikasi risiko (MRD= sel blas leukemia residual yang tidak dapat dideteksi dengan pemeriksaan mikroskopis sumsum tulang. MRD diperiksa dengan metode *Polymerase Chain Reaction*)
- Analisis *microarray*: Analisis profil ekspresi gen dan seleksi gen yang diekspresikan secara berbeda:
    - Identifikasi faktor prognostik dan gen target untuk terapi baru.

BEBERAPA PROTOKOL YANG DIPAKAI UNTUK TERAPI LLA DEWASA ADALAH:

Protokol OPAL (*modified*)

Induksi remisi :

- Vinkristin 1,5 mg/m^2 IV, hari 1 (max. 2 mg).
- Daunorubisin 30 mg/m^2 IV, hari 1, 2, 14, 21, 28.
- Prednison 40 mg/m^2 PO, hari 1-28 lalu *tappering off* 2 minggu.
- L-asparaginase 10.000 U/m^2 IV diberikan pada saat mendekati remisi komplit selama 4 hari sebelum radiasi kranial.
- Biasanya diperlukan 4 dosis vinkristin (tiap minggu) dan 5 dosis daunorubisin.
- Pemberian metotreksat intratekal sesuai dengan protokol biasa. Aspirasi sumsum tulang dilakukan sekitar minggu ke 5 jika trombosit >100.000/mm^3 dan neutrofil >1000/mm^3 untuk konfirmasi respons komplit. Selama pemberian asparaginase harus diperiksa kadar fibrinogen. Bila fibrinogen <100 mg/dL berikan *fresh frozen plasma*.

Dosis pemeliharaan:

- 6 MP 70-90 mg/m^2 PO tiap hari.
- Metotreksat 15 mg/m^2 PO tiap minggu.
- Pemeliharaan diteruskan sampai 3 tahun, lalu periksa apus sumsum tulang, cairan spinal, biopsi testis. Bila terdapat remisi, obat-obatan distop. Dosis pemeliharaan disesuaikan dengan target leukosit 3000-3500/mm^3, jika leukosit meninggi, dosis metotreksat dinaikkan.

Pencegahan infiltrasi ke SSP

- Dilakukan pada keadaan remisi lengkap.
- Radiasi kranial 2400 rad dalam dosis terbagi (200 rad/kali)
- Metotreksat intratekal 10 mg/m^2, 2 kali seminggu sebanyak 5 dosis.

Modifikasi Dosis:

- Vinkristin 1 mg bila bilirubin >2 mg%
- Doksorubisin: dosis diturunkan 25%, bila bilirubin 2-3 mg%, 50% bila bilirubin 3-4 mg%, 75% bila bilirubin >4 mg%
- Metotreksat: dosis diturunkan: 25% bila kreatinin 1,5-2 mg%, 50% bila kreatinin >2 mg%
- HIDAC 1 gram/m^2: bila:
    - Usia ≥60 tahun
    - Kreatinin >2 mg%
    - Kadar metotreksat ≥20 mmol/L

PROGNOSIS

Kebanyakan pasien LLA dewasa dapat mencapai remisi tapi tidak sembuh dengan kemoterapi saja, dan hanya 30% yang bertahan hidup lama. Kebanyakan pasien yang sembuh dengan kemoterapi adalah usia 15-20 tahun dengan faktor prognostik baik lainnya. Harapan sembuh untuk pasien LLA dewasa lainnya tergantung dari terapi yang lebih intensif dengan transplantasi sumsum tulang. *Overall disease-free survival rate* untuk LLA dewasa kira-kira 30%. Pasien usia >60 tahun mempunyai *disease-free survival rate* 10% setelah remisi komplit.

Faktor prognostik LLA dewasa dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 3. Protokol Hyper – CVAD (*Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin & Dexamethazone*)

Obat	Dosis	Hari
A. Kemoterapi dosis intensif		
1. *Hyper – CVAD* (siklus 1, 3, 5, 7)		
Siklofosfamid	300 mg/m² IV 3 jam tiap 12 jam (6 dosis)	1 – 3
Mesna	300 mg/m² IV kontinu sampai 6 jam setelah dosis siklofosfamid terakhir	1 – 3
Vinkristin	2 mg IV	4 – 11
Doksorubisin	50 mg/m² IV	4
Deksametason	40 mg / hari	1 – 4, 11 – 14
2. Metotreksat/sitosin arabinoside dosis tinggi (MTX / HIDAC) (siklus 2, 4, 6, 8)		
Metotreksat	200 mg/m² IV 2 jam 800 mg/m² IV 24 jam	1
Lekovorin	15 mg setiap 6 jam (8 dosis) mulai 24 jam setelah selesai metotreksat	
Ara – C	3 gram/m² IV 2 jam, tiap 12 jam (4 dosis)	2, 3
Metilprednisolon	50 mg IV, 2 kali / hari	1 – 3
3. Profilaksis SSP		
Metotreksat	12 mg intratekal (IT)	2
Ara – C	100 mg	8
Penderita dengan risiko : Tinggi	16 IT	
Rendah	4 IT	
Tidak diketahui	8 IT	
4. Profilaksis antibiotik		
Siprofloksasin atau	500 mg/hari PO	
Levofloksasin	o•• mg/hari PO	
Flukonazol	200 mg/hari PO	
Asiklovir atau	2 x 200 mg/hari PO	
Valasiklovir	500 mg/hari PO	
B. Terapi Pemeliharaan		
Kromosom Philadelphia (+) → transplantasi sumsum tulang alogenik		
atau		
IFN + ara – C selama 2 tahun		
Mature B – cell ALL → tanpa terapi pemeliharaan		
Sub tipe lain → terapi POMP selama 2 tahun		
1. POMP (Oral 6 merkaptopurine (6 MP), vinkristin, metotreksat, prednison)		
6 MP	3 x 50 mg PO / hari	
Metotreksat	20 mg/m² PO / minggu	
Vinkristin	2 mg IV / bulan	
Prednison	200 mg/hari – 5 x / bulan (bersama vinkristin)	
2. Profilaksis antibiotik (selama 6 bulan pertama)		
Trimetoprim– sulfametoksazol	2 x / hari	Pada akhir minggu
Asiklovir atau	200 mg PO	3 hari / minggu
Valasiklovir	500 mg PO	3 hari / minggu

Tabel 4. Protokol LALA 87 (*Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l' Adulte*)

Obat	Dosis	Hari
Induksi		
Vinkristin	1,5 mg/m^2 IV	1, 8, 15, 22
Siklofosfamid	600 mg/m^2 IV	1, 8
Prednison	60 mg/m^2 IV / PO	1 – 21
Daunorubisin atau	50 mg/m^2 IV	1 – 3
Zorubisin	100 mg/m^2 IV	1 – 3
Metotreksat	12 mg IT	1, 8, 15, 22
Salvage (hari ke 28)		
Amsacrine	120 mg/m^2 IV	1 – 3
Sitosin arabinosid	500 mg/m^2 (12 jam) IV	1 – 3
Konsolidasi (3 siklus tiap 4 minggu)		
Daunorubisin atau	60 mg/m^2 IV	1
Zorubisin	120 mg/m^2 IV	1
Sitosin arabinosid	60 mg/m^2 SC / IM	1
Asparaginase	1000 IU / m^2 IV / IM	8 – 12
Konsolidasi sebelum transplantasi sumsum tulang alogenik (1 siklus)		
Siklofosfamid	60 mg/m^2 IV	1
Vinkristin	1,5 mg/m^2 IV	1
Prednison	60 mg/m^2 IV atau PO	1 – 5
Pemeliharaan Terapi A (siklus 1, 3, 5 dan 7)		
Prednison	60 mg/m^2 PO	1 – 8
Vinkristin	1,5 mg/m^2 IV	1, 8
Daunorubisin atau	60 mg/m^2 IV	15
Zorubisin	120 mg/m^2 IV	15
6 MP	60 mg/m^2 PO	28 – 54
Metotreksat	15 mg/m^2 PO	35, 42, 49, 56
Doktinomisin	1000 δ / m^2 IV	64
Terapi B (siklus 2, 4, 6, 8)		
Prednison	60 mg/m^2 PO	1 – 8
Vinkristin	1,5 mg/m^2 IV	1, 8
Siklofosfamid	800 mg/m^2 IV	15
Karmustin	80 mg/m^2 IV	15
6 MP	60 mg/m^2 PO	28 – 54
Metotreksat	15 mg/m^2 PO	35, 42, 49, 56
Daktinomisin	1000 δ / m^2 IV	64

Tabel 5. Kemoterapi untuk B-ALL Preterapi Diberikan Bila Masa Tumor Besar / Leukosit > 100.000/ mm^3 Diikuti 6 siklus blok A dan B (A, B, A, B, A, B) Masing-Masing dengan Interval 16 Hari.

Obat	Dosis	Hari
Praterapi		
Siklofosfamid	200 mg/m^2 IV	1 – 5
Prednison	60 mg/m^2 PO	1 – 5
Blok A		
Vinkristin	2 mg IV	1
Metotreksat	1500 mg/m^2 infus 24 jam	1, diikuti lekovorin
Ifosfamid	800 mg/m^2 infus 1 jam	1 – 5
VM$_{26}$ (*Teniposide*)	100 mg/m^2 infus 1 jam	4 – 5
Sitosin *arabinoside*	150 mg/m^2 infus 1 jam, tiap 12 jam	4 – 5
Deksametason	10 mg/m^2 PO	1 – 5
Metotreksat	15 mg IT	1 – 5
Ara – C	40 mg IT	1 – 5
Deksametason	4 mg IT	1 – 5
Blok B (setelah istirahat 16 hari)		
Vinkristin	2 mg IV	1
Metotreksat	1500 mg/m^2 infus 24 jam	1, diikuti lekovorin
Siklofosfamid	200 mg/m^2 IV	1 – 5
Adriamisin	25 mg/m^2 IV (15 menit)	4, 5
Deksametason	10 mg/m^2 PO	1 – 5
Metotreksat	15 mg IT	1 – 5
Ara – C	40 mg IT	1 – 5
Deksametason	4 mg IT	1 – 5

Profilaksis SSP : radiasi kranial 24 Gy setelah terapi Blok B.
Terapi pada *CNS involvement* : radiasi kranial dan neuroaksis
Metotreksat, Ara – C, deksametason IT

Tabel 6. Faktor Prognostik untuk Lamanya Remisi pada LLA Dewasa

Karakteristik pasien	Faktor prognostik
Usia (tahun)	
< 30	Baik
≥ 30	Buruk
Jumlah lekosit (x10^6/ml)	
< 30.000	Baik
≥ 30.000 (> 100.000 untuk sel T)	Buruk
Immunophenotype	
T-cell ALL	Baik
Mature B-cell ALL, early T-cell ALL	Buruk
Sitogenetika	
Kelainan 12p; t(10;14)(q24;q11)	Baik
Normal; hiperdiploid	Sedang
t(9;22), t(4;11), t(1;19), hipodiploid, -7,+8	Buruk
Respons terapi	
Remisi komplit dalam 4 minggu	Baik
Minimal residual disease persisten	Buruk

Tabel 7. Protokol CALGB (*Cancer and Leukemia Group B – study*)

Obat	Dosis	Hari
Fase I : Induksi (4 minggu)		
Siklofosfamid *	1200 mg/m^2 IV	1
Daunorubisin *	45 mg/m^2 IV	1, 2, 3
Vinkristin	2 mg IV	1, 8, 15, 22
Prednison *	60 mg/m^2 PO / IV	1 – 21
L – asparaginase (E – coli)	6000 IU / m^2 SC / IM	5, 8, 11, 15, 18, 22
Fase II A : Intensifikasi dini (4 minggu, ulang lagi 1 kali untuk fase II B)		
Metotreksat intratekal	15 mg	1
Siklofosfamid	1000 mg/m^2 IV	1
6 MP	60 mg/m^2 PO	1 – 14
Sitarabin	75 mg/m^2 SC	1 – 4, 8 – 11
Vinkristin	2 mg IV	15, 22
L – asparaginase (E – coli)	6000 IU /m^2 SC / IM	15, 18, 22, 25
Fase III : Profilaksis SSP dan pemeliharaan (12 minggu)		
Radiasi kranial	2400 cGy	1 – 12
Metotreksat intratekal	15 mg	1 – 8, 15 – 22, 29
6 MP	60 mg/m^2 PO	1 – 70
Metotreksat	20 mg/m^2 PO	36, 43, 50, 57, 64
Fase IV : Intensifikasi lanjut (8 minggu)		
Doksorubisin	30 mg/m^2 IV	1, 8, 15
Vinkristin	2 mg IV	1, 8, 15
Deksametason	10 mg/m^2 PO	1 – 14
Siklofosfamid	1000 mg/m^2 IV	29
6 – Tioguanin	60 mg/m^2 PO	29 – 42
Sitarabin	75 mg/m^2 SC	29 – 32, 36 – 39
Fase V : Pemeliharaan jangka panjang (sampai 24 bulan setelah diagnosis)		
Vinkristin	2 mg IV	1, tiap 4 minggu
Prednison	60 mg/m^2 PO	1 – 5, tiap 4 minggu
6 MP	60 mg/m^2 PO	1 – 28
Metotreksat	20 mg/m^2 PO	1, 8, 15, 22

Keterangan : * : untuk penderita ≥ 60 tahun :
Siklofosfamid 800 mg/m^2, hari 1
Daunorubisin 30 mg/m^2, hari 1, 2, 3
Prednison 60 mg/m^2, hari 1 – 7
G – CSF 5 μg/kg SC / hari diberikan pada hari ke 4 sampai netrofil ≥ 1000/mm^3 pada 2 kali pemeriksaan dengan jarak > 24 jam.

REFERENSI

Baxter Oncology. Selected schedules of therapy for malignant tumours Part 1: Haematologic Malignancies, 10th ed; 2001.

Cao TM, Coutre SE. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Greer JP. Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 207796-.

Charrin C. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologigue. Blood. 1996;87:313542-.

Erba HP. Acute leukemia. In: Schmaier AH. Petruzzelli LM, editors. Hematology for the medical student. Philadelphia: Lippincott Wiliams & Wilkins; 2003. p. 17384-.

Freedman AS, Nadler LM. Malignancies of lymphoid cells. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. New York: Mc Graw-Hill; 1998. p. 695712-.

Garcia-Manero G, Kantarjian HM. The Hyper-CVAD regimen in adult acute lymphocytic leukemia. In: Kantarjian HM, Hoelzer D, Larson RA, editors. Hematology/oncology clinics of North America. Advances in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia, Part I. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2000. p. 138196-.

Hallbook H, Simonsson B, Bjorkholm M, et al. High dose ara-c as upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood. 1999;94:1327a.

Hoelzer D, Gokbuge N, Ottmann O, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 2002: 16292-.

Howard MR, Hamilton PJ. Haematology: An illustrated colour text. Second edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.

Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. Blood. 1998;92:155664-.

Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood. 1995;85:202537-.

Larson RA. Recent Clinical trials in acute lymphocytic leukemia by the cancer and leukemia Group B. In: Kantarjian HM, Hoelzer D, Larson RA, editors. Hematology/oncology clinics of North America. Advances in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia, Part I. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2000. p. 136779-.

Mandelli F, Annino L, Rotoli B. The GIMEMA ALL 0183 trial: analysis of 10-year follow-up. GIMEMA Cooperative Group, Italy. Br J Haemotol. 1996;92: 66572-.

Supandiman I, Sumantri R, Fadjari H, Irani P, Oehadian A. Pedoman diagnosis dan terapi hematologi onkologi medik. Bandung: Q-Communication;2003.

Treatment statement for Health professionals. Adult acute lymphoblastic leukemia. Available from:URL:http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062864.html

Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation: A follow-up report of the French Protocol LALA 87. In: Kantarjian HM, Hoelzer D, Larson RA, editors. Hematology/oncology clinics of North America. Advances in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia, Part I. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2000. p. 135366-.

Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The cancer and leukemia group B experience. Blood. 1999;93: 398393-.

351

LEUKEMIA LIMFOSITIK KRONIK

Linda W.A. Rotty

PENDAHULUAN

Leukemia Limfositik kronik (LLK) adalah suatu keganasan hematologik yang ditandai oleh proliferasi klonal dan penumpukan limfosit B neoplastik dalam darah, sumsum tulang, limfonodi, limpa, hati dan organ lain.

Leukemia Limfositik kronik ini masuk dalam kelainan limfoproliferatif. Tanda-tandanya meliputi limfositosis, limfadenopati dan splenomegali. Kebanyakan LLK (95%) adalah neoplasma sel B, sisanya neoplasma sel T. Pada hapusan darah tepi dari pasien LLK ditemukan sel limfosit kecil yang bervariasi. Gejala awal penyakit ini tidak diketahui dan sering ditemukan saat suatu pemeriksaan klinik untuk *check up*.

Kemoterapi tidak diperlukan pada LLK stadium dini sampai pasien menjadi simptomatik atau menunjukkan bukti progresifitas penyakit. Apabila akan dilakukan kemoterapi, terdapat beberapa regimen yang meliputi analog nukleosid, obat alkilating, dan agen biologik, dapat berupa monoterapi maupun kombinasi. Transplantasi stem sel alogenik merupakan satu-satunya terapi kuratif.

DEFINISI

Leukemia limfositik kronik adalah suatu keganasan hematologik yang ditandai oleh proliferasi klonal dan penumpukan limfosit B neoplastik dalam darah, sumsum tulang, limfonodi, limpa, hati dan organ lain.

EPIDEMIOLOGI

.Lebih dari 17.000 kasus LLK baru dilaporkan di Amerika Serikat (AS) setiap tahunnya. Insidensi yang sebenarnya di AS tidak diketahui dan mungkin bisa lebih tinggi dari estimasi insidensi LLK yang berasal dari register tumor oleh karena banyak kasus tidak dilaporkan. Sangat jarang ditemukan di negara Asia dimana diestimasikan meliputi 10% dari semua lekemia. Insidensi LLK lebih tinggi diantara kulit putih daripada kulit hitam. Kebanyakan pasien memiliki ras kaukasia dan berpendapatan menengah. Insidens LLK lebih tinggi pada laki-laki daripada wanita, dengan rasio laki-laki : wanita adalah 1.7 : 1. Risiko terjadinya LLK meningkat seiring bertambahnya usia. Leukemia limfositik kronik adalah suatu penyakit yang terutama mempengaruhi usia lanjut, dengan median umur 72 tahun, hanya 10-15% kurang dari 50 tahun. Perbandingan risiko relatif pada pria tua terhadap perempuan tua adalah 2,8:1.

PATOGENESIS

Sumber sel pada kebanyakan pasien LLK adalah sel B klonal yang tertahan pada jalur diferensiasi sel B, *intermediate* antara pre-sel B dan sel B matur. Secara morfologis dalam darah tepi, sel-sel ini mirip dengan limfosit matur. Limfosit sel-B secara khusus memperlihatkan antigen permukaan sel-B yang ditunjukkan oleh antibodi monklonal CD-19, CD20^{dim}, CD21 dan CD 23. Selain itu, sel-sel ini mengekpresikan CD15 yang lebih khusus ditermukan pada sel T. Karena sel CD5^{+} terdapat pada zone lapisan/ *mantle zone* folikel limfoid, sel B LLK paling mungkin merupakan keganasan pada zone lapisan subpopulasi anergik sel reaktif yang memproduksi autoantibodi alamiah polireaktif. Limfosit-B LLK mengekspresikan sangat rendah kadar imunoglobulin membran permukaan, paling sering adalah imunoglobulin M (IgM) atau IgM/IgD dan IgD. Selain itu, limfosit-B LLK ini juga mengekspresikan sangat rendah kadar imunoglobulin tunggal rantai pendek (kappa atau lambda).

Kariotipe abnormal dapat diamati pada sebagian besar pasien LLK. Abnormalitas yang paling sering ditemukan adalah hilangnya 13q, yang terjadi pada lebih dari 50% pasien. Individual yang menunjukkan abnormalitas 13q14 mempunyai penyakit relatif jinak yang biasanya bermanifestasi sebagai limfositosis terisolasi progresif yang stabil atau lambat. Adanya trisomi 12 yang diamati pada 15% pasien LLK, berhubungan dengan penyakit dengan morfologi atipikal dan progresif. Hilangnya kromosom 17 pada cabang pendek berhubungan dengan progres vitas cepat, remisi pendek, dan penurunan keseluruhan *survival*. Hilangnya 17p13 berhubungan dengan hilangnya fungsi tumor supresor gene *p5*. Hilangnya ikatan 11q22-q23 diamati pada 19% pasien, berhubungan dengan keterlibatan ekstensif kelenjar limfe, penyakit agresif dan *survival* yang lebih pendek. Teknik yang lebih sensitif adalah adanya abnormalitas kromosom 12. Empat puluh sampai 50% pasien menunjukkan tidak ada abnormalitas kromosom pada studi sitogenik konvensional. Namun, 80% pasien akan mempunyai abnormalitas yang dapat dideteksi oleh *fluorescence in situ hybridization (FISH)*.

Kira-kira 2-5% pasien LLK menunjukkan fenotipe sel T. Studi-studi menunjukkan bahwa proto-onkogen *bcl2* diekspresikan secara berlebihan pada sel B CLL. Proto-onkogen *bcl2* dikenal sebagai supresor apoptosis (diprogram oleh kematian sel), yang menyebabkan hidup yang lebih lama dari sel yang terlibat. Walaupun ekspresi berlebihan protein bcl-2 sering terjadi, translokasi genetik yang diketahui menyebabkan ekspresi berlebihan bcl2 seperti t(14;18), tidak ditemukan pada pasien LLK. Studi-studi telah menunjukkan *upregulasi* ini pada bcl-2 yang berhubungan dengan hilangnya ikatan 13q14. Dua gen yaitu *miRNA15a* dan *miRNA16-1,* berlokasi di 13q14 dan memberi kode bukan untuk protein namun lebih untuk regulator RNA yang disebut sebagai microRNA (miRNA). Gen miRNA ini milik famili dari gen non-koding yang dipertahankan pada seluruh genom yang transkripnya menghambat ekspresi gen dengan menyebabkan degradasi mRNA atau dengan menghambat transkripsi mRNA. Hilangnya *miRNA15a* dan *miRNA16-1* menyebabkan ekspresi bcl2 yang berlebihan melalui kehilangan downregulasi miRNA. Analisis genetik menunjukkan hilangnya atau down regulasi gen miRNA ini pada 70% kasus LLK.

Penelitian juga telah mengidentifikasi sejumlah ciri-ciri dan marker genetik risiko tinggi termasuk sebagai berikut *Germline immunoglobulin variable heavy chain* (*IgV$_H$*), penggunaan gen IgV$_H$*V3-21*, peningkatan ekspresi CD38 , peningkatan ekspresi Zap70 , peningkatan kadar serum beta-2-mikroglobulin, peningkatan aktivitas serum thymidine kinase, waktu penggandaan limfosit yang pendek (< 6 bulan), peningkatan kadar serum CD23 yang larut. Ciri-ciri ini berhubungan dengan progresivitas yang cepat, remisi pendek, resistensi terhadap terapi dan memperpendek keseluruhan *survival* pasien LLK.

GEJALA DAN TANDA

Manifestasi Klinis

Pada awal diagnosis, kebanyakan pasien LLK tidak menunjukkan gejala (asimptomatik). Pada pasien dengan gejala, paling sering ditemukan limfadenopati generalisata, penurunan berat badan, dan kelelahan. Gejala lain meliputi hilangnya nafsu makan dan penurunan kemampuan latihan/olahraga. Demam, keringat malam, dan infeksi jarang terjadi pada awal penyakit tetapi semakin nyata sejalan dengan perjalanan penyakitnya. Akibat penumpukan sel B neoplastik, pasien yang asimtomatik pada saat diagnosis pada akhirnya akan mengalami limfadenopati, splenomegali dan hepatomegali.

Predisposisi infeksi yang berulang seperti pneumonia, herpes simplex labialis, dan herpes zoster dapat terjadi. Cepat kenyang dan/atau rasa tidak enak pada abdomen dapat berhubungan dengan pembesaran limpa. Perdarahan mukokutan dan/atau petekie dapat disebabkan oleh trombositopenia. Kelelahan dan keletihan dapat disebabkan karena anemia, pada 10% pasien LLK didapatkan anemia hemolitik autoimun.

Pemeriksaan Fisis

Duapuluh sampai 30% pasien tidak menunjukkan kelainan fisik. Limfadenopati adalah gejala yang paling sering ditemukan, didapatkan pada 87% pasien yang simptomatik pada saat diagnosis. Sekitar 50% pasien mengalami limfadenopati dan/atau hepatosplenomegali. Pembesaran limfonodi dapat terlokalisir atau merata dan bervariasi dalam ukuran. Splenomegali dan/atau hepatomegali ditemukan pada 25-50% kasus. Infiltrasi pada kulit, kelopak mata, jantung, pleura, paru, dan saluran cerna umumnya jarang dan timbul pada akhir perjalanan penyakit. Sejalan dengan perjalanan penyakit, limfadenopati masif dapat menimbulkan obstruksi lumen termasuk ileus obstruksi, disfagia uropati obstruktif, edema ekstremitas bawah, dan obstruksi usus parsial. Timbulnya efusi pleura atau asites berhubungan dengan prognosis yang buruk.

ETIOLOGI

Penyebab LLK masih belum diketahui, kemungkinan yang berperan adalah abnormalitas kromosom, onkogen, dan retrovirus (RNA tumor virus). Protoonkogen Icr dan c-fgr, yang mengkode protein kinase tirosin diekspresikan pada limfosit yang terkena LLK tetapi tidak pada sel B murni yang normal. Saat ini pasien LLK didapatkan delesi homozigot dari regio genom telomerik gen retinoblastoma tipe-1 dl3s25. Hal ini menunjukan bahwa gen supresor tumor baru terlibat dalam LLK.

Sekitar 50% pasien LLK mempunyai abnormalitas sitogenik, khususnya trisomi 12, kelainan kromosom 13 pada lajur q14 (lokasi gen supresor RB-1), 14q+, delesi kromosom 6 dan delesi kromosom 11. Hal ini baik dideteksi melalui fluoresensi in situ, hibridisasi dibandingkan analisis sitogenik konvensional. Belum jelas makna kelainan tersebut pada tingkat molekular. Kelainan kariotipik bertambah pada LLK stadium lanjut dan menunjukkan abnormalitas yang didapat. Evolusi kariotipik umumnya berhubungan dengan perjalanan penyakit, terjadi pada 15-40% pasien LLK.

DIAGNOSIS

Kriteria Diagnosis

Tanda patognomonik LLK adalah peningkatan jumlah lekosit dengan limfositosis kecil sekitar 95%. Untuk menegakkan diagnosis sebaiknya dilakukan pemeriksaan gambaran darah tepi secara hati-hati dan cermat. Gambaran darah tepi tampak limfositosis dengan gambaran limfosit kecil matur dan *smudge cell* yang dominan; imunofenotip khas limfosit (CD5+, CD19+, CD20+, CD23+,FMC7-/+, DAN CD22-/+); dan infiltrasi limfosit ke sumsum tulang (>30% limfosit). Infiltrasi limfosit ke sumsum tulang bervariasi dalam 4 gambaran yaitu interstitial (33%), nodular (10%), campuran interstitial dan nodular (25%) serta infiltrasi difus (25%). Meskipun telah didapatkan limfositosis dan infiltrasi limfosit ke sumsum tulang belum berarti pasti LLK.

Leukemia Limfositik Kronik dapat didiagnosis jika ditemukan peningkatan absolut limfosit di dalam darah (>5000/uL) dan morfologi serta imunofenotipnya menunjukkan gambaran khas .

Klasifikasi *France-America-British* (FAB) membagi tiga tipe morfologi berdasarkan perbandingan limfosit atipikal di dalam darah, yaitu :

1. LLK tipikal terdiri dari lebih 90% limfosit kecil
2. LLK tipe prolimfositik (sel prolimfositik 11-54%)
3. LLK atipikal yang ditandai dengan morfologi sel limfosit yang heterogen tetapi proporsi prolimfosit kurang dari 10%

Kriteria ini tidak selalu menetap. Pada kasus LLK atipikal, gangguan limfoproliferatif lainnya harus dipertimbangkan dulu sebelum membuat diagnosis LLK atipikal; oleh karena itu analisis imunofenotip sel B neoplastik, data sitogenetik dan molekular dapat bermanfaat.

Diagnosis Banding

Leukemia prolimfositik (Sel prolimfosit > 54%), *Hairy cell leukemia*, Limfoma limfositik kecil, *Mantle cell lymphoma*, Makroglobulinemia Waldenstrom, Mieloma sel plasma, Leukemia sel T kronik, Leukemia LGL, Leukemia sel T dewasa, Limfoma sel T kutan/kulit

STADIUM

Tabel 1. Stadium LLK menurut RAI

Stadium	Gejala klinis dan laboratorium	Median survival (bulan)
O	Limfositosis darah tepid dan sumsum tulang	>150
I	Limfositosis + pembesaran Limfonodi	101
II	Limfositosis splenomegali/ hepatomegali	>71
III	Limfositosis + anemia (Hb < 11 gr/dl)	19
IV	Limfositosis + trombositopenia (trombosit < 100.000 / uL)	19

Tabel 2. Stadium LLK Menurut Binet

Stadium	Gejala Klinis dan Laboratorium	Median survival (bulan)
A	Limfositosis darah tepi dan sumsum tulang +	> 7
B	< 3 daerah limfoid yang membesar, Limfositosis darah tepi dan sumsum tulang +	< 5
C	≥ 3 daerah limfoid yang membesar. Stadium B + anemia (Hb < 11 gr/dl pada pria dan < 10 gr/dl pada perempuan atau trombositopenia (<100.000/uL)	< 2

Catatan : 5 area limfoid : KGB servikal, aksila, inguinal, hati, limpa

PENATALAKSANAN

Tujuan terapi pada kebanyakan pasien LLK adalah meredakan gejala dan memperpanjang kelangsungan hidup. Tetapi pada pasien lebih muda dengan faktor risiko buruk, pendekatan eksperimental dengan tujuan penyembuhan yang dipilih.

Indikasi terapi adalah :

- Kegagalan sumsum tulang yang progresif yang ditandai dengan memburuknya anemia dan atau trombositopenia.

- Limfadenopati yang progresif (>10 cm)
- Splenomegali masif (>6 cm) atau nyeri pada limpa
- Limfositosis progresif (dalam 2 bulan meningkat 50%)
- Gejala sistemik yaitu penurunan berat badan > 10% dalam 6 bulan, suhu badan >38ºC selama > 2 minggu, *fatigue*, keringat malam.
- Sitopenia autoimun

STADIUM DINI YANG STABIL

Pada pasien ini tidak diperlukan terapi kecuali timbul gejala atau terdapat progresivitas penyakit. Hal ini didasarkan pada :

- Pasien LLK stadium dini yang stabil bertahan hidup sebagaimana subyek normal dengan usia yang sama.
- Pengobatan pada pasien dengan stadium dini (Binet stadium A atau Rai stadium O) dengan klorambusil, baik kontinu maupun intermiten memperlambat rasio progresivitas penyakit tetapi tidak memperbaiki kelangsungan hidup. Selain itu pada 1 studi, terapi kontinu dengan klorambusil berhubungan dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek karena tingginya insidensi kanker epitel.

STADIUM LANJUT DENGAN BATAS TUMOR LUAS DAN GAGAL SUMSUM TULANG

Kemoterapi Tunggal

Klorambusil. Mula-mula 2-4 mg kemudian dinaikkan 6-8 mg per oral setiap hari atau pemberian intermiten setiap 2-4 minggu dengan dosis 0,4-0,7 mg/kgBB per oral. Pengobatan diberikan sepanjang terdapat respons, biasanya tidak lebih dari 8-12 bulan. Angka respons berkisar 40-70%, tetapi respons komplit jarang terjadi. Pada penelitian-penelitian terakhir, kombinasi klorambusil dengan prednisone tidak lebih baik dibandingkan dengan klorambusil saja. Meskipun pasien diobati dengan regimen kemoterapi kombinasi memiliki respons lebih tinggi namun angka kelangsungan hidup tidak lebih panjang.

Siklofosfamid. Pasien yang tidak dapat mentoleransi klorambusil, dapat diberikan siklofosfamid dengan dosis per oral 200 mg/m2/hari selama 5 hari atau pemberian intermiten setiap 3-4 minggu dengan dosis 500-750 mg/m2 intravena pada hari I. Asupan cairan 2-3 liter per hari. Efek samping berupa mual, muntah, rambut rontok, supresi sumsum tulang dan sistitis.

Aturan terapi pemeliharaan LLK tidak pernah diteliti lebih lanjut. Biasanya, pengelolaan terhenti sekali terjadi respons, dan mulai lagi saat penyakit berkembang ke arah progresivitas. Respons pengobatan kedua biasanya buruk daripada pengobatan pertama, kemungkinan hal ini terjadi akibat overekspresi gen mdr dan mutasi gen p53. Bagi pasien yang tidak berespons terhadap terapi baku atau relaps setelah diberi terapi, dianjurkan menggunakan analog purin khususnya fludarabin. Bersamaan dengan pemakaian obat ini, juga diberikan profilaksis asam urat yaitu allopurinol (dosis 300 mg/hari selama 7 hari setiap siklus) dan diperlukan transfusi PRC.

Kemoterapi Kombinasi

Kemoterapi kombinasi yang diberikan adalah kemoterapi yang biasanya diberikan pada pasien limfoma non Hodgkin atau mieloma multipel. Diindikasikan pada pasien LLK yang gagal terhadap terapi tunggal klorambusil atau siklofosfamid dengan atau tanpa prednison.

Kemoterapi kombinasi yang direkomendasikan adalah :

- Siklofosfamid, vinkristin dan prednisone (CVP)
- Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, and prednisone (CHOP)
- Siklofosfamid, vinkristin, fludarabine, siklofosfamid (FC)
- Fludarabine, siklofosfamid, dan mitoxantrone (FCM)

Kemoterapi kombinasi dengan antibodi monoklonal

Rituximab sebagai obat tunggal hanya menunjukkan respons parsial jangka pendek namun telah digunakan secara luas dalam kombinasi dengan obat kemoterapi (yaitu fludarabine). Pasien dengan trisomi 12q dapat mengekspresikan kadar CD20 yang lebih tinggi sehingga membuat sel tumor lebih rentan terhadap agen biologik yang melawan CD20. Fludarabine telah menunjukkan down-regulasi CD55 dan CD 59 yang merupakan protein yang terlibat dalam resistensi komplemen dan kehilangan protein ini dapat memperkuat aksi Rituximab. Fludarabine dikombinasi dengan rituximab telah menunjukkan angka remisi klinik yang lebih tinggi daripada fludarabine sendiri.

Kombinasi fludarabine dan siklofosfamid dengan rituximab (FCR) telah menunjukkan angka respons klinik 76% pada penelitian. Hasil ini lebih baik daripada pasien yang diterapi baik dengan fludarabine atau FC untuk terapi penyelamatan pasien yang sebelumnya diterapi.

Robak dkk menemukan bahwa *outcome* pasien dengan sebelumnya diterapi secara signifikan lebih baik dengan FCR daripada dengan fludarabine dan siklofosfamid sendiri (FC). Penelitian mereka membandingkan 6 siklus FCR (n = 276) dengan 6 siklus FC (n = 276). Setelah median waktu follow-up 25 bulan, *survival* bebas progresivitas adalah secara signifikan lebih tinggi dengan FCR daripada dengan FC (median berturu-turut, 30.6 versus 20.6 bulan). Selain itu, pasien yang menerima FCR menujukkan secara signifikan lebih baik dalam hal *survival* bebas penyakit, angka remisi komplit, durasi respons dan waktu untuk terapi. Studi lainnya menemukan bahwa penambahan rituximab pada regimen kemoterapi standar fludarabine dan siklofosfamid memperbaiki efikasi dengan sedikit peningkatan toksisitas.

Lenalidomide

Lenalidomide adalah obat imunomodulator yang saat ini disetujui penggunaannya pada multipel mieloma dan sidroma mielodisplasia pada pasien dengan delesi kromosom 5q. Penelitian telah menggunakan obat ini untuk terapi pasien dengan LLK yang relaps dan refrakter. Angka respons 47-38% dengan angka respons komplit 9% dan eliminasi MRD juga telah dilaporkan.

Transplantasi

Transplantasi stem sel alogenik adalah satu-satunya terapi kuratif yang diketahui. Waktu optimal transplantasi masih diteliti, namun diketahui bahwa penundaan transplantasi sampai terjadinya refraktori menyebabkan *outcome* yang lebih jelek. Namun, perlu diingat bahwa kebanyakan pasien adalah usia lanjut dan terlalu rapuh untuk dipertimbangkan mendapat transplantasi stem sel dulu pada remisi klinik pertama. Alemtuzumab sedang diteliti untuk digunakan dalam *hematopoietik stem cell transplantation* (HSCT). Obat ini mungkin berperan penting dalam eliminasi MRD pada pasien yang melakukan transplantasi autologus, sedangkan pada saat yang sama, kekurangan CD25 pada stem sel hematopoetik mencegah pengaruh pengumpulan stem sel. Penambahan alemtuzumab pada regimen non-mieloablatif untuk HSCT alogenik tampaknya menurunkan insidensi *graft versus host disease* (GVHD), namun dapat berhubungan dengan peningkatan angka reaktivasi sitomegalovirus.

SITOPENIA AKIBAT MEKANISME IMUN ATAU HIPERSPLENISME

Pasien dengan sitopenia akibat respons imun sebaiknya diobati dengan kortikosteroid dengan dosis 1 mg/kgBB perhari dan *ditappering-off.* Preparat immunosupresan hanya diberikan pada pasien yang tidak respons setelah 4-6 minggu terapi, meliputi immunoglobulin dosis tinggi, siklosporin,splenektomi, dan radiasi limpa dengan dosis rendah. Dua pendekatan terapi terakhir berguna pada kasus dengan hipersplenisme. Hasil pengobatan terbaik dilaporkan dengan siklosporin.

PENGOBATAN TERHADAP KOMPLIKASI SISTEMIK

Hipogamaglobulinemia. Pada penelitian acak, immunoglobulin dosis tinggi (400 mg/kgBB intravena setiap minggu) akan mencegah infeksi tetapi tidak meningkatkan kelangsungan hidup pasien LLK. Pertimbangan biaya dengan lamanya *survival* pada pemberian rutin immunoglobulin menjadi perdebatan para ahli. Pada dosis yang lebih rendah (250 mg/kgBB setiap 4 minggu atau 10 g setiap 3 minggu) mempunyai efektifitas yang setara dengan dosis tinggi. Kejadian infeksi harus diobati dengan antibiotika spektrum luas dan klinisi harus memikirkan kemungkinan terjadinya infeksi oportunistik. Pemberian vaksinasi mungkin memberikan respons imun suboptimal mengingat regulasi sistem imun yang terganggu.

Neutropenia yang diperberat dengan kemoterapi sering dijumpai. Jumlah neutrofil yang rendah dapat disebabkan karena lamanya dan kombinasi dari terapi pada pasien dengan penyakit refrakter stadium lanjut. Pemberian filgrastim atau pelgrastim setelah kemoterapi dapat dipertimbangkan.

KOMPLIKASI

Infeksi, merupakan komplikasi dan penyebab utama kematian. *S.pneumoniae, S.aureus* dan *H.influenzae* merupakan organism yang sering dijumpai pada pasien LLK yang tidak diberikan terapi imunosupresi. Telah terjadi perubahan spektrum penyakit dan bakteri penyebab pada pasien-pasien yang diberikan preparat imunosupresan. Yaitu meliputi baik bakteri gram negatif maupun bakteri oportunistik seperti *Candida, Mycobakterium tuberculosis, Listeria, P.carinii, Cytomegalovirus, Aspergillus* dan virus herpes. Pasien LLK yang berusia lebih dari 65 tahun dan/atau dengan stadium lanjut mempunyai risiko lebih tinggi terhadap infeksi dan biasanya membutuhkan terapi suportif untuk profilaksis.

Hipogamaglobulinemia, dijumpai lebih dari 66% pasien pada akhir penyakit ini. Semua kelas immunoglobulin (IgG, IgA, dan IgM) biasanya menurun, meskipun juga dijumpai hanya satu atau dua immunoglobulin saja yang turun. Penurunan gamaglobulin dan neutrofil yang sangat bermakna menyebabkan kerentanan pasien terhadap infeksi bakteri.

Transformasi Menjadi Keganasan Limfoid yang Agresif. Terjadi sekitar 10-15%. Yang tersering adalah sindroma Richter (5%) dan Leukemia prolimfositik. Pasien dengan sindroma Richter (limfoma sel besar) sering didapatkan limfadenopati dan hepatosplenomegali yang progresif, demam, nyeri abdomen, penurunan berat badan, anemia dan trombositopenia progresif, dengan peningkatan limfositosis perifer dan LDL secara cepat. Pasien-pasien ini mempunyai kelangsungan hidup rata-rata 6 bulan. Pasien dengan transformasi leukemia prolimfositik menunjukkan anemia progresif, trombositopenia, limfadenopati, prolimfosit pada darah tepi (>55%), hepatosplenomegali, *wasting syndrome*, dan meningkatnya resistensi terhadap terapi. Transformasi LLK yang lain meliputi LLA, leukemia sel plasma, mieloma multiple dan limfoma Hodgkin.

Komplikasi Akibat Penyakit Autoimun meliputi tes anti globulin *direct* yang positif (Coomb's test), anemia hemolitik, trombositopenia, neutropenia, neutropenia dan aplasia sel darah merah murni (*aplasia pure red cell)* atau agranulositosis. Tes antiglobulin *direct* positif hingga 20% pasien LLK selama perjalanan penyakitnya. Hemolisis klinis dijumpai pada 50% kasus. Trombositopenia autoimun terjadi pada 2% pasien LLK.

Keganasan sekunder. Lokasi tersering meliputi kulit (melanoma dan karsinoma), paru dan saluran cerna. Hal ini dianggap sebagai konsekuensi terapi imunosupresi yang poten. Gangguan atau keganasan hematologi lainnya juga dilaporkan mempunyai hubungan dengan LLK.

PENCEGAHAN

Banyak tipe kanker dapat dicegah dengan modifikasi gaya hidup, tetapi untuk pasien LLK diketahui sangat sedikit faktor risiko dan tidak dapat dihindari sehingga tidak dapat dilakukan tindakan pencegahan.

PROGNOSIS

Perjalanan penyakit bervariasi. Kondisi penyakit sel B dapat diramal kelangsungan hidupnya antara lebih dari 10 tahun sampai kurang dari 19 bulan dan 9 tahun untuk seluruh populasi pasien LLK. Beberapa pasien dengan LLK mempunyai masa hidup normal dan yang lain meninggal dalam waktu 5 tahun setelah diagnosis. Beberapa tahun terakhir kemajuan penting dicapai dalam pemahaman biologi, perjalanan alami dan pengobatan.

Prognosis pasien LLK bervariasi secara luas pada diagnosis. Beberapa pasien meninggal secara cepat dalam waktu 2-3 tahun setelah diagnosis. Kebanyakan pasien hidup 2-10 tahun dengan awal penyakit yang relatif jinak namun dilanjutkan dengan fase terminal, progresif dan resisten yang berakhir 1-2 tahun. Selama fase lanjut, morbiditas banyak terjadi, baik dari penyakit dan dari komplikasi terapi. Prognosis tergantung pada tahap penyakit pada saat diagnosis dan juga ada atau tidaknya marka risiko tinggi (Lihat Patofisiologi).

Tabel 3. Derajat risiko LLK

	Risiko Rendah	**Risiko Tinggi**
Jenis Kelamin	Wanita	Pria
Stadium Klinik	Binet A, RAI O, I	Binet B / C RAI II, III, IV
Morfologi Limfosit	Tipikal	Atipikal
Gambaran dari infiltrasi sumsum tulang	Non Diffuse	Diffuse
Waktu penggandaan limfosit	>12 bulan	<12 bulan
Penanda Serum	<20-30 %	>20-30 %
Ekspresi CD 38	Tidak ada	Delesi 11q23
Abnormalitas Gen	Tidak ada	*Loss/ mutation* p53
Status gen IgVH	Mutasi	Mutasi (-)

REFERENSI

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2011.
2. Bynd J. C, Stilgenbauser S, Flinn IW. Chronic Limphocytic Leukemia. Hematology 2004: 163-83.
3. Chiorazzi N, Kanti R, Ferrarini M. Chronic Lymphocytic Leukemia. N Eng J Med 2005; 352(8):804-15.
4. Chronic Lymphocytic Leukemia Trialist's Collaboration Group. Chemotherapeutic options in CLL : a meta-analysis of the randomized trials. Journal of National Cancer Institute 1999; 91(10):861-8.
5. Dyer Martin J.S. Risk stratification in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Business briefing : North American Pharmacotherapy 2004;2:1-4.
6. Erlich RB, Ghayee HK, Noga SJ. Chronic lymphocytic leukemia: Will recent major advances lead to cure ? Oncology 2004:12(12):41-9.
7. Goldin LR, Ishibe N, Sgaenbati M et al. A genome scan of 18 families with CLL. British Journal of Hematology 2003; 121:866-73.
8. Grever MR, Andritsos LA, Lozanski G. Chronic lymphoid leukemias. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE. Kastan MB, McKenna WG, eds. Abeloff's ClinicalOncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2008:2293–2308.
9. Gribben JG. Molecular profiling in CLL. In: Hematology 2008. American Society of Hematology Education Program Book. 2008:444-449..
10. Guidelines on the diagnosis and management of CLL. British Journal of Hematology 2004; 125:294-317.
11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008. 111:5446-56.
12. Hyde C, Wake B, Bryan S et al. Fludarabine as second line therapy for B-CLL : a technology assessment. Health Technology Assesment 2002;6(2).
13. Kalil N, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia. The oncologist 1994;4:352-69

14. Kantarjian H, O'Brien S. The chronic leukemias. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 195.
15. London Cancer New Drug Group.APC/DTC Briefing. Alemtuzumab for the treatment of relaps CLL. March 2004.
16. Mavromatis BH, Cheson BD. Novel therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood (Reviews) 2004:18;137-48.
17. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment.7/8/2010. Accessed at www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL /healthprofessional on September 28, 2010.
18. O'Brien S. New agents in the treatment of CLL. In: *Hematology 2008*. American Society of Hematology Education Program Book. 2008:457-64.
19. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, et al. 5-year *survival* inpatients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. J Clin Oncol. 2009 Nov 1;27(31):5208-12.
20. Rai KR, Keating HJ. *Chronic lymphocytic leukemia. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, et al, eds. Cancer Medicine.* Vol II. 4th ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1997:2697-728.
21. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Eng J Med 1995;333(16):1052-7
22. Wierda WG, Lamanna N, Weiss MA. Chronic lymphocytic leukemia. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, eds. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 11th ed. Lawrence, KS: CMPMedica; 2008:843-58.
23. Wierda WG, Keating MJ, O'Brien S. Chronic lymphoid leukemias. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:2278-92.

352

MIELOMA MULTIPEL DAN PENYAKIT GAMOPATI LAIN

Mediarty Syahrir

PENDAHULUAN

Keganasan sel plasma dikenal sebagai neoplasma monoklonal yang berkembang dari lini sel B; terdiri dari mieloma multipel (MM), makroglobulinemia Waldemstrom's, amiloidosis primer dan penyakit rantai berat. Neoplasma monoklonal dikenal dengan banyak nama antara lain adalah gamopatia monoklonal, paraproteinemia, diskrasia sel plasma dan disproteinemia. Penyakit ini biasanya disertai produksi imunoglobulin atau fragmen-fragmennya dengan satu penanda idiotipik, yang ditentukan oleh regio variabel identik dalam rantai ringan dan berat. Istilah paraprotein, protein monoklonal atu komponen M, menunjukkan adanya komponen yang elektroforetik homogen ini dalam serum dan urin. Paraprotein dapat merupakan imunoglobulin lengkap, biasanya tipe IgG atau IgA, jarang juga tipe IgD atau IgE. Dalam kira-kira 20% kasus oleh sel plasma neoplastik hanya diproduksi rantai ringan lambda atau kappa. Rantai ringan ini oleh ginjal cepat disekresi dan karena itu terutama dapat ditunjukkan dalam urin (P-otein Bence Jones). Klasifikasi penyakit yang disertai adanya paraprotein dalam serum atau urin terdapat pada tabel 1. Penyebab terbanyak para protein serum adalah gamopatia monoklonal esensial: ditemukannya secara kebetulan para protein serum pada orang yang betapapun sehat . Gamopatia monoklonal esensial disebut juga gamopatia monoklonal benigna, MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*).

Ekspansi tidak terkontrol atau maligna klon sel yang memproduksi para protein, seperti mieloma multipel, berakibat kenaikan konsentrasi parap-otein, terjadinya tumor-tumor limfoplasmaseluler, destruksi tulang, insufisiensi sumsum tulang dan lain-lain gejala penyakit. Penyakit Mieloma multipel adalah keganasan sel B dari sel plasma neoplastik yang memproduksi protein immunoglobulin monoklonal. Walaupun masih kontroversial dikatakan bahwa semua kasus Mieloma multipel berkembang dari gammopatia monoklonal esensial atau MGUS. Prognosis sangat bergantung pada kadar serum b2-mikroglobulin dan C-reaktif protein, serta sel plasma labelling indeks.

ETIOLOGI

Kejadian keganasan sel plasma mungkin merupakan suatu proses multi langkah. Faktor genetik mungkin berperan pada orang-orang yang rentan untuk terjadinya perubahan yang menghasilkan proliferasi sel plasma sebagai prekursor, membentuk klon yang stabil dari sel plasma yang memproduksi protein M seperti pada MGUS. Dalam sel mana terjadi transformasi maligna tepatnya terjadi belum jelas. Dapat ditunjukkan sel limfosit B yang agak dewasa yang termasuk klon sel maligna di darah dan sumsum tulang, yang dapat menjadi dewasa menjadi sel plasma. Terjadinya onkogen yang paling penting diduga berlangsung dalam sel pendahulu yang mulai dewasa ini atau bahkan mungkin dalam sel plasma sendiri.

Suatu kelainan genetik yang spesifik belum teridentifikasi. Kromosom yang sering terlibat hanya kromosom 1,13(13q-) dan 14 (14q+) menimbulkan dugaan bahwa gen-gen yang terlokalisasi pada kromosom ini telah terganggu regulasinya. Antara lain dijumpai kelainan dalam gen supresor Rb yang terletak pada 13 q dan c-myc-gen dan bcl-1-gen, yang berhubungan dengan t(11;14). Perubahan-perubahan di dalam gen ras dan dalam gen supresor tumor p53 terutama dijumpai dalam stadium lanjut pertumbuhan sel plasma maligna. Laporan-laporan terakhir menunjukkan bahwa pentingnya stimulasi autokrin dari klon ganas oleh IL-6 dan proses aktivasi onkogen dari berbagai stadium penyakit ini. Pertumbuhan dan diferensiasi sel mieloma mungkin diregulasi oleh berbagai sitokin, dengan menggunakan sistem pengaturan autokrin dan parakrin. Terutama IL-6 ternyata merupakan faktor pertumbuhan penting dan sentral untuk sel mieloma *in vitro* dan *in vivo*. Konversi dari sel monoklonal stabil yang terkontrol menjadi tidak terkontrol, progresif menjadi tumor ganas MM memerlukan satu atau lebih perubahan tambahan. Predisposisi genetik, paparan radiasi, rangsangan antigenik yang kronis dan berbagai kondisi lingkungan dan pekerjaan mempengaruhi terjadinya MM ini walau hanya dalam persentasi yang kecil (Tabel 1).

Tabel 1. Faktor Risiko Terjadinya Mieloma Multipel

Ras Afrika-Amerika
Laki-laki
Usia tua
Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)
Rangsangan imun kronik
Paparan radiasi
Paparan dari pekerjaan yang berhubungan dengan pestisida, industri cat, metal, kayu, kulit, tekstil, asbestos, bensin dan pelarut
Predisposisi genetik

MIELOMA MULTIPEL

Mieloma multipel ditandai oleh lesi litik tulang, penimbunan sel plasma dalam sumsum tulang, dan adanya protein monoklonal dalam serum dan urin. Manifestasi klinis dari MM heterogen oleh karena adanya masa tumor, produksi immunoglobulin monoklonal, penurunan sekresi immunoglobulin oleh sel plasma normal yang mengakibatkan terjadinya hipogammaglobulinemia, gangguan hematopoisis dan penyakit osteolitik pada tulang, hiperkalsemia dan disfungsi ginjal. Simptom terjadi akibat dari tekanan masa tumor, pelepasan sitokin secara langsung dari tumor atau secara tidak langsung dari sel host (stroma sumsum tulang dan sel-sel tulang) sebagai respons pada adesi sel-sel tumor, dan terakhir oleh karena penyakit-penyakit akibat depososisi protein MM (AL Amiloidosis dan penyakit rantai berat) atau oleh karena kelainan autoimun (Contoh : koagulopati).

Epidemiologi Mieloma Multipel

Mieloma multipel merupakan 1% dari semua keganasan dan 10% dari tumor hematologik. MM merupakan keganasan hematologi tersering yang kedua di Amerika Serikat. Umur median penderita rata-rata 65 tahun, meskipun kadang-kadang MM terjadi pada umur dekade ke dua. Penyakit ini menyebabkan kematian rata-rata 12.000 orang pertahun di Amerika Serikat. Di Inggris terdapat angka kematian tahunan rata – rata 9 orang perjuta penduduk. Kejadian MM dua pertiga lebih tinggi pada laki-laki orang kulit hitam dibandingkan dengan wanita, dengan kejadian yang lebih tinggi secara signifikan pada laki-laki pada setiap populasi di Amerika Serikat. Di Poli Hematologi Bagian Penyakit Dalam RSCM Jakarta rata-rata berumur 52 tahun, berkisar dari 15 tahun sampai usia 72 tahun, laki-laki lebih sering dari pada wanita.

Patofisiologi Mieloma Multipel

Perkembangan sel plasma maligna mungkin merupakan suatu proses multi langkah, diawali dengan adanya serial perubahan gen yang mengakibatkan penumpukan sel plasma maligna, adanya perkembangan perubahan di lingkungan mikro sumsum tulang, dan adanya kegagalan sistem imun untuk mengontrol penyakit. Dalam proses multi langkah ini melibatkan di dalamnya aktivasi onkogen selular, hilangnya atau inaktivasi gen supresor tumor, dan gangguan regulasi gen sitokin.

Keluhan dan gejala pada pasien MM berhubungan dengan ukuran masa tumor, kinetik pertumbuhan sel plasma dan efek fisikokimia, imunologik dan humoral produk yang dibuat dan disekresi oleh sel plasma ini, seperti antara lain para protein dan faktor pengaktivasi osteoklastik (*osteoclastic activating factor/OAF*). Pada waktu timbul gejala klinik jumlah total sel plasma ditaksir 10^{11} atau 10^{12}.

Paraprotein dalam sirkulasi dapat memberi berbagai komplikasi, seperti hipervolemia, hiperviskositas, diatesis hemoragik dan krioglobulinemia. Karena pengendapan rantai ringan, dalam bentuk amiloid atau sejenis, dapat terjadi terutama gangguan fungsi ginjal dan jantung. Faktor pengaktif osteoklast (OAF) seperti IL1-β, limfotoksin dan tumor necrosis factor (TNF) bertanggung jawab atas osteolisis dan osteoporosis yang demikian khas untuk penyakit ini. Karena kelainan tersebut pada penyakit ini dapat terjadi fraktur (mikro) yang menyebabkan nyeri tulang, hiperkalsemia dan hiperkalsiuria. Konsentrasi imunoglobulin normal dalam serum yang sering sangat menurun dan fungsi sumsum tulang yang menurun dan netropenia yang kadang-kadang ada menyebabkan kenaikan kerentanan terhadap infeksi.

Gagal ginjal pada MM disebabkan oleh karena hiperkalsemia, adanya deposit mieloid pada glomerulus, hiperurisemia, infeksi yang rekuren, infiltrasi sel plasma pada ginjal, dan kerusakan tubulus ginjal oleh karena infiltrasi rantai berat yang berlebihan: Sedangkan anemia disebabkan oleh karena tumor menyebabkan penggantian sumsum tulang dan inhibisi secara langsung terhadap proses hematopoisis, perubahan megaloblastik akan menurunkan produksi vitamin B12 dan asam folat.

Gambaran Klinis Mieloma Multipel

MM harus difikirkan pada pasien di atas 40 tahun dengan anemia yang sulit diketahui penyebabnya, disfungsi ginjal atau adanya lesi tulang (hanya < 2% penderita MM berusia < 40 tahun. Penderita MM biasanya dengan gejala anemia, nyeri tulang, fraktur patologik, tendensi perdarahan, dan atau neuropati perifer. Kelainan ini akibat dari tekanan masa tumor atau sekresi protein atau sitokin oleh sel tumor, atau sel-sel dari produk tumor.

Pada pemeriksaan fisik biasanya tidak ditemukan kelainan spesifik. Kadang-kadang terdapat nyeri lokal bagian-bagian tulang. Panjang tubuh pederita MM yang lanjut dapat banyak menurun karena infraksi vertebra.

- Nyeri : terutama nyeri tulang tulang karena fraktur kompresi pada tempat osteopenia atau karena lesi litik tulang, biasanya tulang punggung. Keadaan ini disebabkan oleh aktifitas yang berlebihan dari faktor pengaktif osteoklast (OAF) seperti IL-1β, TNF-β dan atau LI-6. Faktor-faktor ini juga menghambat aktivitas osteoblastik kompensatori. Nyeri lokal dapat juga disebabkan oleh tekanan tumor pada medulla spinalis dan saraf-saraf yang keluar dari medulla spinal s.
- Gejala anemia : letargi, kelemahan, dispnea, pucat, takhikardia, dst.
- Infeksi berulang : ini berkaitan dengan kekurangan produksi antibodi, dan pada penyakit lanjut, karena netropenia
- Nefropati : Fungsi ginjal terganggu bila kapasitas absorpsi dari rantai berat haus (lelah) yang akan menyebabkan nefritis interstisiil dengan rantai berat. Penyebab kedua nefropati adalah hiperkalsemia dengan hiperkalsiuria, yang menyebabkan pre-renal azotemia. Hiperkalsemia dapat menyebabkan penimbunan di tubulus renal, yang juga menyebabkan nefritis interstisiil. Penyebab lain gagal ginjal pada MM adalah seringnya menggunakan antiinflamasi nonsteroid untuk mengatasi nyeri pada MM
- Kecenderungan perdarahan abnormal : protein mieloma mengganggu fungsi trombosit dan faktor pembekuan : trombositopenia terdapat pada penyakit lanjut.
- Kadang – kadang terdapat makroglossia, "***carpal turnel syndrome***" dan diare yang disebabkan penyakit amiloid.
- "Sindrom hiperviskositas" terjadi pada kurang lebih 10% pasien MM di mana viskositas plasma sudah 4 kali viskositas plasma normal yang menyebabkan kelainan pada sirkulasi sehingga mengakibatkan disfungsi organ serebral, paru, ginjal, mata dan organ-organ lain, biasanya berupa trombosis dengan purpura, perdarahan, kelainan penglihatan, gejala SSP dan neuropati, dan payah jantung. Ini diakibatkan poli-merisasi imunoglobin abnormal dan agak khusus terjadi bila ini IgA, IgM atau IgD.
- Neuropati : umumnya disebabkan oleh kompresi pada medulla spinalais atau saraf kepala. Polineuropati dapat terjadi oleh karena adanya endapan amiloid pada perineuronal atau perivaskular (vasa nervorum), tetapi dapat juga karena osteosklerotik mieloma. Kadang-kadang merupakan bagian dari sindrom POEM {polineuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati dan perubahan kulit}

Diagnosis Mieloma Multipel

Diagnosis MM ditegakkan mulai dari trias diagnostik klasik (sel plasma, biasanya > 10% + M protein + lesi litik). Pada 98% pasien protein monoklonal ditemukan dalam serum atau urin atau keduanya. Para protein serum adalah IgM pada dua-pertiga, IgA pada satu pertiga, dengan jarang IgM atau IgD atau kasus campuran. Sebab – sebab paraprotein serum lain dimuat pada tabel 2. Pada kasus yang ragu – ragu, penyelidikan "follow up" akan menunjukkan kenaikan progresif dalam konsentrasi paraprotein pada mieloma yang tidak diobati. Imunoglobin serum normal (IgG, IgA, dan IgM) ditekan. Urin mengandung protein Bence-Jones pada dua pertiga kasus. Ini terdiri atas rantai ringan bebas, baik kappa atau lambda, dari jenis yang sama dengan paraprotein serum. Akan tetapi, pada 15% kasus proteinuria Bence-Jones ada tanpa paraprotein serum.

Tabel 2. Sebab-Sebab Paraprotein

Gammopati monoclonal benigna
Mieloma multipel
Makroglobulinemia
Limfoma malignum atau leukemia limfositik kronis
Penyakit haemaglutinin dingin kronis
Jarang dengan karsinoma

Sumsum tulang memperlihatkan sel plasma meningkat (> 10% dan biasanya lebih dari 30%), sering dengan bentuk abnormal – "sel mieloma". Pengujian imunologis menunjukkan sel – sel ini bersifat monoklonal serum.

Penelitian tulang rangka *(skeletal survey)* memperlihatkan daerah osteolisis atau penipisan tulang merata (*generalized bone rarefaction*) (20%). Fraktur patologis biasa terjadi. Tanpa lesi ditemukan pada 20% pasien. Biasanya paling sedikit dua atau tiga sifat diagnostik yang tersebut diatas ditemukan, seperti pada tabel 3.

Tabel 3. Kriteria Diagnostik Kelainan Sel Plasma

Mieloma Multipel (MM)	**Kriteria Mayor :** • Plasmasitoma pada biopsi jaringan • Sel Plasma sumsum tulang >30% • M protein : IgG > 35g/dl, IgA >20g/dl, kappa atau lambda rantai ringan pada elektroforese urin **Kriteria Minor** : a. Sel Plasma sumsum tulang 10% - 30% b. M protein pada serum dan urin (kadar lebih kecil dari III) c. Lesi litik pada tulang d. Normal residual IgG < 500mg/L, IgA < 1g/L, atau IgG <6g/L Diagnosis MM bila terdapat kriteria 1 mayor dan 1 minor atau 3 kriteria minor yang harus meliputi kriteria A + B. Kombinasi I dan A bukan merupakan diagnosis MM.
Monoclonal gammopathy of unndetermined significance (MGUS)	Sel Plasma sumsum tulang <5% Pasien asimtomatik M protein <3g/dl Rontgen tulang normal Hb dan kalsium normal Protein Bence-Jones negatif β2-mikroglobulin <3mg/L Kreatinin serum normal.
Mieloma Indolen	Tidak ada simtom atau gejala penyakit Tidak ada infeksi rekuren Serum IgG <7g/dl, atau IgA <5g/dl Tidak ada lesi tulang atau < 3 lesi litik Status Karnofsky > 70% Hb > 10 mg/dl Kreatinin serum < 2,0 mg/dl Labelling index <1%
Smoldering Mieloma	Seperti pada mieloma indolen + Sel plasma sumsum tulang 10-30% Tidak ada lesi tulang

Laboratorium Mieloma Multipel

- Biasanya ada anemia normokrom normositik atau makrositik. Pembentukan "*rouleaux*" menonjol pada sebagian besar kasus (gambar 4). Neutropenia dan trombositopenia ditemukan pada penyakit lanjut. Sel plasma abnormal nampak dalam filem darah pada 15% pasien. Perubahan leuko-eritroblastik kadang-kadang terlihat.
- Laju endapan eritrosit/LED tinggi
- Peninggian kalsium serum terjadi pada 45% pasien. Terdapat fosfatase lindi serum normal (kecuali setelah fraktur patologis).
- Urea darah meninggi di atas 14 mmol/L dan kreatinin serum meninggi pada 20% kasus. Deposit berprotein dari proteinuria Bence-Jones, hiperkalsemia, asam urat, amiloid dan pielonefritis semuanya dapat ikut memperberat payah ginjal.
- Albumin serum rendah ditemukan pada penyakit lanjut.
- CRP merupakan petanda adanya IL-6 yaitu faktor pertumbuhan dari mieloma multipel.
- β-2 mikroglobulin merupakan indikator prognostik yang akan meningkat pada stadium lanjut dari mieloma multipel.
- Pada darah perifer ditemukan penurunan CD4 (T helper limfosit) dan peningkatan CD8 (T supresor limfosit).

Faktor Prognostik Mieloma Multipel

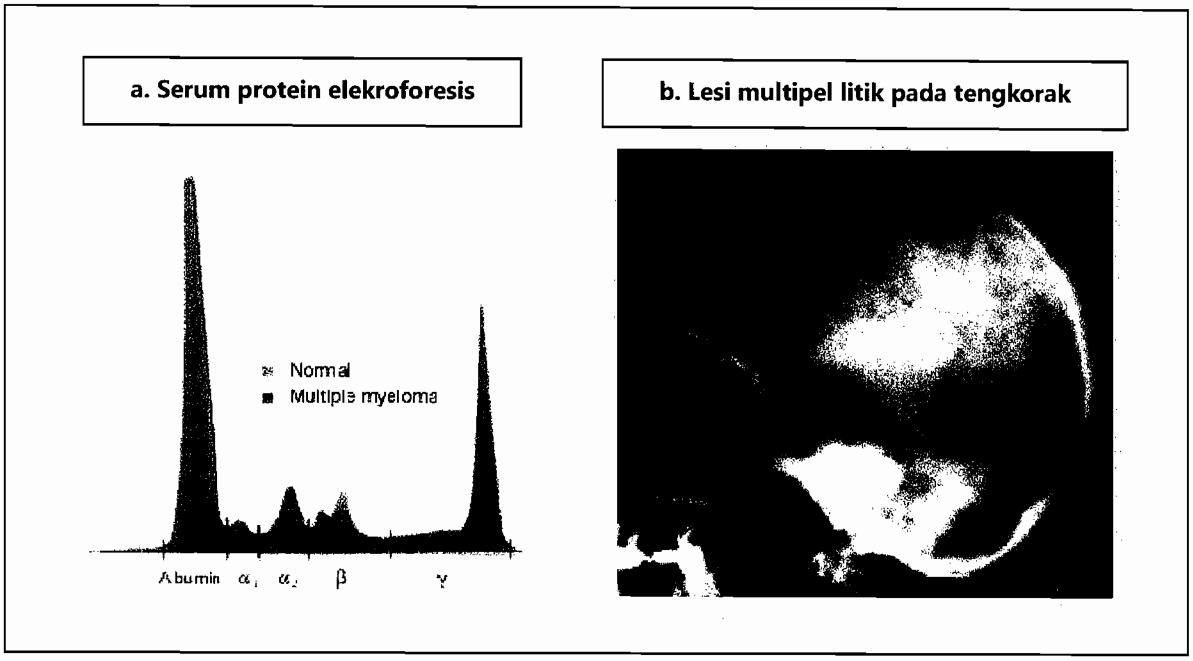
Banyak faktor prognostik klinik berkorelasi kuat dengan masa sel mieloma, yang dapat ditaksir berdasarkan atas banyaknya paraprotein total yang diproduksi pada pasien selama 24 jam, dibagi oleh banyaknya paraprotein yang diproduksi per sel dalam kurun waktu yang sama. Faktor prognostik yang berpengaruh dalam perkembangan MM adalah : kadar hemoglobin, kalsium, kreatinin serum, β_2-mikroglobulin, albumin, delesi kromosom 13 atau 13q dengan pemeriksaan FISH (fluoroscence in situ hybridization), translokasi t(4;14) dan delesi p53 pada sitogenetik sumsum tulang, CRP, sel plasma labeling indeks dan IL-6 serum. Cara penetapan stadium klinik dari Durie dan Salmon dikorelasi dengan masa tumor yang ditaksir (Tabel 4).

Ketahanan hidup rata-rata penderita MM bervariasi, tergantung pada stadium penyakit, dari 4 sampai kira-kira 45 bulan. Juga kadar β_2-mikroglobulin menunjukkan korelasi yang jelas dengan masa tumor yang ditaksir (Tabel 5).

Pengobatan Mieloma Multipel

Sebaiknya penderita diberi keterangan mengenai penyakitnya dan terutama ditekankan bahwa penyakitnya dapat dikontrol dengan baik, walaupun tidak dapat disembuhkan. Meskipun sel mieloma responsif dengan radioterapi dan kemoterapi, kondisi respons lengkap tidak dapat bertahan lama. Kemoterapi baru harus diberikan jika jelas ada progresi penyakit, jadi kebanyakan pada fase simtomatik penyakit, tetapi yang efektif mengurangi keluhan dan memperpanjang ketahanan hidup. Obat pengalkil seperti melphalan dan siklofosfamid dalam hal ini ternyata paling efektif. Kemoterapi dengan melphalan dan prednison (MP) menunjukkan angka respons yang tinggi 50% – 60%. Tetapi percobaan acak prospektif dari MP dan kombinasi berbagai macam kemoterapi gagal membuktikan bahwa kombinasi kemoterapi meningkatkan ketahanan hidup.

Meskipun MM merupakan penyakit yang "*incurable*", pengobatan biasanya dimulai pada saat simptom penyakit


a. Serum protein elekroforesis

b. Lesi multipel litik pada tengkorak

Gambar 1. Serum protein elektroforese (a) dan lesi multipel litik (*punch out lesions)* pada tengkorak pada Multipel Mieloma (b)

Tabel 4. Penetapan Stadium Mieloma Multipel Menurut Durie dan Salmon (1975)

	Ketahanan Hidup Rata-rata
Stadium I (massa tumor rendah: <0,6 x 10^{12} sel mieloma per m^2) Hb >6,2 mmol / l Kalsium serum normal: < 2,6 mmol / l Kerangka normal atau paling banyak 1 sarang tulang soliter Kadar paraprotein relatif rendah: IgG <50 gr/l IgA <30 gr/l sekresi Bence-Jones <4 g/24 jam	ℵY 46 bulan
Stadium II (massa tumor intermediet: 0,6 ¨C 1,2 x 10^{12} sel mieloma per m^2) kriteria tidak termasuk stadium I dan III	ℵY 32 bulan
Stadium III (massa tumor tinggi : >1,2 x 10^{12} sel Mieloma per m^2); Hb <5,3 mmol / l Kalsium serum >2,6 mmol / l Kelainan kerangka luas Kadar paraprotein relatif tinggi : IgG >70 g/l IgA >50 g/l sekresi Bence-Jones 12 g/l	ℵY 23 bulan

Stadium-stadium ini, tergantung faal ginjal, masih dibagi lagi ke dalam A dan B:

A = kreatinin serum <180 mol / l

B = kreatinin serum >180 mol / l

Tabel 5. Ketahanan Hidup Menurut Kadar β_2-mikroglobulin dan Kadar CRP (Bataille 1992)

	Ketahanan Hidup Rata-rata
β_2-M dan CRP < 6,0 mg/l	54 bulan
β_2-M atau CRP > 6,0 mg/l	27 bulan
β_2-M dan CRP > 6,0 mg/l	6 bulan

muncul. Sekarang, terutama pada pasien yang muda, lamanya *"disease-free remission"* lebih besar dari lima tahun dapat dicapai dengan menggunakan pendekatan terapi sebagai berikut :

- Kemoterapi dosis tinggi dikombinasi dengan transplantasi stem sel perifer autologus
- Agen biologik spesifik termasuk talidomit yang diberikan dalam bentuk kombinasi dengan deksametason dosis tinggi dan atau inhibitor proteosom (bortezomib/Velcade)
- Kemoterapi konvensional (contoh : vincristine, doksorubisin dan deksametason; melphalan dan prednison)

Beberapa penelitian terapi pemeliharaan dengan interferon dikonfirmasikan tidak ada manfaatnya; sedang penelitian terapi pemeliharaan dengan steroid atau interferon-alfa rekombinan memperpanjang respons terapi konvensional.

Pada stadium I : terapi tidak dilakukan, karena tidak ada bukti klinis yang menunjukkan bahwa terapi pada

stadium asimptomatik akan memperpanjang survival
Pada stadium Lanjut (II atau lanjut) :

- Terapi pada MM bersifat individual tergantung pada faktor komorbiditas, status kebugaran, resiko dan prognosis
- Pasien bukan kandidat transplantasi, umur > 65 tahun diberikan terapi dengan regimen/ agen konvensional

Yang termasuk terapi konvensional primer yaitu melphalan/prednison (MP), Vinkristin/doxorubicin/ dexametason (VAD), Dexametason, talidomit/dexametason (data masih kurang). Terapi pemeliharaan dengan steroid dan interferon, sedang terapi *"salvage"* dengan mengulangi terapi konvensional primer (jika kambuh lebih dari 6 bulan), siklfosfamid – VAD, etoposide/ dexametason/sitarabin,sisplatin (EDAP), siklofosfamid dosis tinggi, talidomit dan bortezomib. Kortikosteroid yang memblokade aktivasi osteoklas dengan regresi tumor langsung menimbulkan penurunan kadar paraprotein. Kombinasi-kombinasi obat yang biasa dipakai tersimpul dalam tabel 6.

Kandidat transplantasi adalah pasien usia < 65 th dengan kondisi klinis baik, dimana regimen kemoterapi yang digunakan untuk pre transplantasi adalah regimen VAD. Meskipun tidak kuratif transplantasi stem sel autologus (ASCT) meningkatkan *response rate* dan memperpanjang median *overall survival rate* menjadi 12 bulan. Angka mortalitas sebesar 1-2%. Tidak ada perbedaan survival antara ASCT yang dilakukan segera setelah 4 siklus kemoterapi induksi dan ASCT setelah pasien relaps setelah kemoterapi pretransplantasi.

Tabel 6. Faktor Prognostik

Faktor	Prognosis
Klinis	
• Umur	• Muda – lebih baik
• Status kebugaran	• Rendah - buruk
Laboratorium Rutin	
• Beta2 mikrolobulin	• Tinggi – buruk
• Serum albumin	• Rendah – buruk
• Serum kreatinin	• Meningkat – buruk
• LDH	• Meningkat – buruk
• CRP	• Meningkat – buruk
• Hemoglobin	• Rendah – buruk
• Trombosit	• Rendah - buruk
Pemeriksaan Khusus	
• Labeling indeks Sel plasma	• Tinggi – buruk
• Morfologi sel plasma	• Plasmablastik–buruk
• Sitogenetik sumsum tulang:	• Bila :
- sitogenetik standar	- Hipodiploidi/ delesi 13 – buruk
- FISH analisis kromosom 13	- Delesi 13 – buruk
- *Microarray techniques Whole body FDG/PET Scan*	- Differential patterns Extra-medullary-buruk

Terapi primer pada plasmasitoma soliter dengan radiasi (45Gy atau lebih) pada palsmasitomanya dan dapat bersifat kuratif. Sedang *indolent (smoldering)* mieloma tidak memerlukan terapi primer karena kondisi ini dapat baik sampai beberapa sampai terjadi progresivitas penyakit.

Terapi mieloma multipel relaps atau refrakter :

- Regimen yang sudah dipakai dapat digunakan untuk mencapai remisi kedua.
- VAD digunakan pada kasus yang relaps dengan agen alkil atau relaps pada saat terapi.
- Talidomit dosis tunggal atau dengan dexamethasone dosis tinggi atau bortezomib.

Progresi penyakit dapat tampak dari kenaikan yang hebat kadar paraprotein, nyeri yang bertambah, dan bertambahnya lesi litik tulang pada foto rontgen. Jika progresi terjadi selama terapi dengan MP maka dpat digunakan kombinasi obat yang lain. Dalam usaha meningkatkan waktu remisi dan ketahanan hidup penderita MM pada tahun-tahun terakhir ini dipertimbangkan penanganan terapi mieloablatif (dosis tinggi kemoterapi dan radioterapi tubuh total) dilanjutkan dengan transplantasi sumsum tulang autologus (sel induk perifer) atau alogenik (transplantasi sumsum tulang) pada penderita yang relatif masih muda.

Terapi terbaru (*Novel Therapy*) dari MM saat ini adalah:

1. Talidomit
   Regimen standar yang dipakai saat ini adalah Thalidomide-Deksametason :
   - Thalidomide 200 mg diberikan selama 4 minggu
   - Dexamethasone diberikan 40 mg/m2 per oral , hari 1-4; hari 9-12; hari ke 17-20.
   - Thalidomide - Deksametason memberikan respons yang lebih baik dari deksametason saja (63% vs 41%; p= 0.02)
   - Thalidomide - Deksametason ini diulang tiap 4 minggu
   - Efek samping berupa trombosis vena dalam (DVT), *rash*, neuropati, dan bradikardi.
2. Analog talidomit : Revimid/Actimid
   Regimen analog talidomit RevDex :
   - Linalidomide diberikan 25 mg/hari po hari 1-21
   - Deksametason diberikan 40 mg/hari po hari 1-4; 9-12, hari ke 17-20

   - Rev/dex diulang tiap 28 hari
   - MM baru terdiagnosis mencapai respons obyektif sebesar 91% dengan Rev/dex
   - Efek samping : rasa lelah 15%; kelemahan otot 6%, pneumonitis 6%, *rash* 6%, dan anxietas 6%.
3. Bortezomib (Velcade, sebelumnya PS-341)
   - Kombinasi bortezomib plus dexamethason; atau Bortezomib plus doxorubicin; dexamethasone dan regimen basis bortezomib lainnya yang memberikan respons klinik sebesar 70-90 %.
   - Bortezomib plus dexamethasone memberikan respons yang lebih tinggi dibandingkan regimen VAD
   - Bortezomib diberikan 1.3 mg/m2 iv hari ke 1,4,8,11 di ulang tiap 21 hari
   - Deksametason 20 mg sehari sebelum dar pada hari terapi bortezomib diberikan.
   - Terapi diberikan selama maksimum 8 siklus.
   - Efek samping : trombositopenia 30%, neutropenia 14%, anemia 10% , neuropati 8% dan hipotensi.
4. Arsenic Trioxide (ATO/Trisenox)
   - Arsenic Troxide menghambat tumor angiogenesis sehingga akan menginduksi apoptosis dari lini sel-sel maligna hematopoitik, termasuk mieloma-multipel.
5. *Genasense BCl-2 antibody*

Pengobatan Suportif MM

Pembrantasan nyeri yang baik, terapi efektif infeksi dan kebijaksanaan transfusi yang baik merupakan prinsip penting dalam terapi suportif penderita MM. Untuk mengatasi nyeri di samping anlgetika kadang-kadang diperlukan tindakan ortopedik, dan sering juga radioterapi lokal. Perlu dipertimbangkan bahwa pada nyeri persisten punggung tanpa tanda osteolisis lokal dipikirkan kemungkinan kompresi oleh plasmasitoma ekstradural. Dalam hal ini diperlukan diagnostik cepat dengan CT-scan atau MRI. Sehingga terapi cepat dengan radiasi lokal dapat dilakukan.

Pada sindrom hiperviskositas perlu dilakukan plasmaferesis, pada hiperkalsemianya diperlukan tindakan untuk diuresis yang banyak, diuretika, prednison atau bifosfonat. Radioterapi diperlukan untuk penderita-penderita dengan fraktur patologik (iminens), lesi osteolitik yang besar dalam tulang pipa yang panjang, plasmasitoma di luar tulang dan pada jejas melintang sebagai akibat kompresi medulla spinalis.

Pengobatan Keadaan Darurat MM

- Uremia: rehidrasi, obati sebab yang mendasari (misalnya hiperkalsemia, hiperurisemia). Hemodialisis dipertimbangkan pada beberapa pasien.
- Hiperkalsemia akut: hidrasi, prednisolon, fosfat

Tabel 7. Seri Kemoterapi yang Biasa Dipakai pada Mieloma Multipel

MP	Melfalan 8 mg/m²	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
	Prednisone 60 mg/m²	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
CP	Siklofosfamid 300 mg/m²	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
	Prednisone 60 mg/m²	p.o	Hari ke s/d ke 4
COP	Siklofosfamid 300 mg/m²	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
	Vinkristin 1,0 mg/m²	i.v	Hari ke 1
	Prednisone 60 mg/m²	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
VMCP	Vinkristin 1,0 mg/m²	i.v	Hari ke 1
	Melfalan 6 mg/m²	p.o	Hari ke s/d ke 4
	Siklofosfamid 125 mg/m²	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
	Prednisone 60 mg/m²	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
VCAP	Vinkristin 1,0 mg/m²	i.v	Hari ke 1
	Siklofosfamid 400 mg/m²	i.v	Hari ke 1
	Prednisone 60 mg/m²	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
VBAP	Vinkristin 1,0 mg/m²	i.v	Hari ke 1
	BCNU (carmustine) 30 mg/m²	i.v	Hari ke 1
	Doksorubisin 30 mg/m²	i.v	Hari ke 1
	Prednisone 60 mg/m²	p.o	Hari ke s/d ke 4
VAD	Vinkristin 4,0 mg/hari kontinu	i.v	Selama 4 hari
	Adriamisin 8 mg/m²/hari kontinu	i.v	Selama 4 hari
	Deksametason 40 mg	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4
	Pada tiap siklus ganjil juga		Hari ke 9 s/d ke 12 Hari ke 17 s/d ke 20
HD	Dosis tinggi kortikosteroid :		
	Deksametason 40 mg	p.o	Hari ke 1 s/d ke 4 Hari ke 9 s/d ke 12 Hari ke 17 s/d ke 20

(intravena atau oral). Mithramycin atau kalsitonin dapat juga bermanfaat.
- Paraplegia kompresi: laminektomi dekompresi, irradiasi, kemoterapi.
- Lesi tunggal tulang yang nyeri : kemoterapi atau irradiasi
- Anemia berat: transfusi *"packed red cells"*.
- Perdarahan karena interferensi paraprotein terhadap koagulasi, dan sindroma hiperviskositas dapat diobati dengan plasmaferesis berulang.

Zat pengalkil mengurangi nyeri, mengurangi proliferasi sel plasma dalam sumsum tulang dan dengan demikian menurunkan kadar paraprotein serum. Pada saat sel plasma "dibunuh", fungsi sumsum tulang normal membaik. Melphalan diberikan setiap hari selama 4 – 7 hari setiap 6 – 9 minggu. Allopurinol juga diberikan untuk mencegah nefropati urat. Karena tak dapat dihindari resistensi yang berkembang terhadap terapi zat pengalkil, pengobatan pasien tanpa gejala dengan penyakit dini tidak dianjurkan. Penilaian klinis dan laboratorium teratur harus dilakukan pada perjalanan penyakit. Pengobatan dapat ditunda sampai berkembangnya tanda atau gejala kegagalan sumsum tulang, sampai terdapat kenaikan urea darah atau protein Bence Jones muncul dalam urin, atau sampai lesi tulang luas atau menyebabkan gejala.

PLASMASITOMA SOLITER

Plasmasitoma soliter dari tulang atau jaringan lunak berbeda dengan MM terutama oleh prognostiknya yang lebih baik. Jika tidak didapatkan kenaikan sel plasma monoklonal di tempat lain di dalam tubuh, tidak ditemukan adanya lesi tulang lain dan kadar imunoglobulin normal, maka radioterapi lokal dapat mencukupi. Sesudah radioterapi maka kadar paraprotein akan menurun. Pada kira-kira 60% kasus, terjadi MM generalisata pada penderita dengan plasmasitoma soliter tulang, biasanya dalam 3 tahun setelah diagnosis.

Plasmasitoma soliter jaringan lunak lebih sering dapat diterapi kuratif dengan pembedahan ataupun radioterapi dan dengan ini mempunyai prognosis lebih baik dari pada plasmasitoma soliter tulang.

PENYAKIT WALDESTROM (MAKROGLOBULINEMIA)

Penyakit Waldenstrom adalah penyakit indolent limfoproliferatif dengan produksi IgM monoklonal. Penyakit ini jarang ditemukan, sering ditemukan pada laki – laki umur pertengahan dan lebih tua. Umur rata-rata penderita dengan penyakit Waldenstrom pada waktu diagnosis kira-kira 60 tahun. Gejala klinis bersifat sebagai limfoma yang berkembang lambat. Ada proliferasi sel yang menghasilkan paraprotein IgM monoklonal dan mempunyai beberapa persamaan dengan limfosit maupun sel plasma di sumsum tulang.[NCCN] Pada perjalanan klinisnya ditemukan seluler karakteristik berua adanya CD5-, CD10-, dan CD 20-, dan respons terapi dengan fludarabin yang sama dengan leukemia limfositik kronik

Istilah makroglobulinemia Waldenstrom sering dibatasi pada kasus – kasus dimana gambaran klinis dominan adalah akibat makroglobulinemia dan infiltrat selular difus. Kasus – kasus dengan massa tumor yang dominan (menonjol) sering dinamakan sebagai "limfoma malignum dengan makroglobulinemia". Pada kedua kasus, sel – sel ganasnya adalah populasi sel B monoklonal.

Gambaran Klinis Penyakit Waldestrom

- Permulaan penyakit biasanya perlahan – lahan, penderita mudah letih dan kehilangan berat badan.
- Sindrom Hiperviskositas dapat mengakibatkan gangguan penglihatan, letargi, kebingungan, kelemahan otot, gejala sistem saraf, dan payah jantung bendungan. Paraprotein IgM menambah kekentalan darah lebih daripada konsentrasi ekuivalen IgG atau IgA dan peningkatan kecil diatas 30 g/L dalam konsentrasi mengakibatkan peningkatan besar dalam viskositas. Retina dapat memperlihatkan berbagai jenis perubahan; bendungan vena, perdarahan, eksudat dan diskus kabur (*blurred disc*).
  Jika mikroglobulin adalah adalah krioglobulin, gejala kriopresipitasi, misalnya fenomena Raynaud, dapat terjadi. Kelainan ginjal, lesi tulang atau hiperkalsemia seperti pada mieloma tidak didapatkan atau jarang terjadi pada penyakit Waldenstrom
- Kecenderungan perdarahan dapat diakibatkan dari interferensi makroglobulin dengan faktor pembekuan dan fungsi trombosit. Bisa ditemukan perdarahan retina.
- Anemia normokrom normositer yang disebabkan pengenceran darah (hemodilusi), berkurangnya umur sel darah merah, kehilangan darah, dan kegagalan sumsum tulang pada penyakit lanjut. Formasi *rouleux* dan tes Coombs positif lebih sering ditemukan dari pada mieloma.
- Limfadenopati sedang dan pembesaran hati dan limpa sering terlihat.
- Hepatosplenomegali
- Terdapat infeksi yang berulang

Diagnosis Penyakit Waldestrom

- IgM monoklonal serum biasanya lebih besar dari pada 15 g/L.
- Sumsum tulang memperlihatkan infiltrasi pleomorfiik oleh limfosit kecil, sel plasma, bentuk "plasmasitoid",

sel imfoid muda, *"mast cells"* dan histiosit. Biopsi trefin dapat memperlihatkan penyakit yang lebih nodular, yang berarti prognosis lebih baik dari pada infiltrasi difus.

- Laju endap eritrosit /LED tinggi.
- Sering limfositosis darah tepi dengan sebagian limfosit plasmasitoid.
- Histologi limfonodus memperlihatkan arsitektur sinus yang terlindung, kehilangan pola folikular dengan infiltrasi selular yang serupa dengan yang ditemukan dalam sumsum tulang.

Pengobatan Penyakit Waldestrom

- Sindroma hiperviskositas akut : plasmaferesis berulang. Karena IgM terutama intravaskular, ini lebih efektif dari pada dengan paraprotein IgG atau IgA ketika banyak dari protein ini ekstravaskular dan dengan begitu mengisi kembali kompartemen plasma.
- Terapi penunjang ; transfusi untuk anemia, antibiotika untuk infeksi, dst.
- Zat pengalkilasi oral (klorambusil, siklofosfamid atau melfalan), sendiri atau dalam kombinasi dengan prednison adalah obat yang paling banyak digunakan; ini mengurangi infiltrasi sumsum tulang dan merendahkan konsentrasi IgM serum. Fludarabine (25 mg/m^2 perhari selama 5 hari setiap 4 minggu) atau cladribine (0,1 mg/kg perhari selama 7 hari setiap 4 minggu) merupakan kemoterapi tunggal yang sangat efektif.

Prognosis Penyakit Waldestrom

Perjalanan penyakit sangat bervariasi, tetapi kebanyakan progresif lambat. 80% pasien yang berespons dengan kemoterapi, median survivalnya di atas 3 tahun. Ada kasus-kasus yang penyakitnya berakhir sebagai limfoma imunoblastik, leukemia mieloblastik akut dan leukemia mieloid kronik.

SINDROMA POEM

Sindroma ini terdiri dari polineuropati, organomegali, endokrinopati, mieloma multipel dan kelainan kulit (*Skin changes*). Pasien biasanya dengan progresif polineuropati sensorimotor yang berat yang dihubungkan dengan lesi-lesi tulang sklerotik dari mieloma. Tidak seperti pada mieloma hepatomegali dan limfadenopati terjadi pada dua pertiga kasus, dan splenomegali pada sepertiga kasus. Limfadenopati terjadi karena produksi IL-6 yang berlebihan. Manifestasi endokrin berupa amenore pada wanita dan impotensi serta ginekomasti pada pria. Hiperprolaktinemia disebabkan oleh karena hilangnya kontrol inhibisi yang normal dari hipotalamus. DM tipe 2 terjadi pada sepertiga kasus. Hipotiroidisme dan insuffisiensi adrenal dapat pula terjadi. Kelainan kulit dapat berupa : hiperpigmentasi, hipertrikhosis, penebalan kulit dan jari tabuh. Manifestasi klinis lain dapat berupa : edema perifer, asites, efusi pleura, demam dan trombositosis.

Patogenesis dari sindroma ini sampai sekarang belum diketahui, tetapi ditemukan kadar sitokin inflamasi IL-1, IL-6, VEGF dan TNF yang tinggi dan rendahnya sitokin inhibitor TGF-β di sirkulasi. Pengobatan terhadap mieloma akan memperbaiki semua manifestasi klinik ini.

PENYAKIT RANTAI-BERAT

Penyakit rantai berat adalah keganasan limfoplasmasitik yang jarang ditemukan, ditandai oleh proliferasi sel limfoplasmositik yang mensintesis dan mensekresi rantai berat imunoglobulin yang cacat biasanya berupa fragmen Fc yang utuh dsn delesi pada regio Fd.. Empat dari lima rantai berat yang mungkin disebutkan pada kelainan ini, yaitu rantai berat gamma (g), alfa (a), dan mu (m), tetapi tidak ada laporan mengenai rantai berat delta (d) atau .epsilon

Penyakit rantai berat gamma (g) terutama terdapat pada orang tua. Gejala klinis pada penyakit ini berupa kelelahan, febris, anemia, limfadenopati, hepatomegali atau splenomegali. Eritema dan edema palatum dapat terjadi karena keterlibatan jaringan limfatik rantai Waldeyer. Sumsum tulang dapat normal atau menunjukkan kenaikan sel limfoplasmasitik. Terapi kuratif tidak mungkin, terapi biasanya dengan siklofosfamid, vinkristin dan prednison. Perjalanan penyakit sangat bervariasi.

Penyakit rantai berat alfa (a) berbeda dengan penyakit sel lasma lain, terutama terdapat pada penderita muda dan menampakkan diri hampir selalu sebagai suatu penyakit usus, jarang sebagai kelainan di paru,. Manifestasi klinis penderita berupa diare, malabsorbsi, terhentinya pertumbuhan dan nyeri perut. Yang karakteristik adalah infiltrasi limfoplasmasitik difus yang luas dari mukosa usus dan kelenjar mesenterial. Ada hubungan epidemiologik dengan infeksi usus oleh parasit, bakteri dan virus. Terapi antimikrobial dapat memberi remisi. Penderita yang tidak bereaksi dengan terapi antimikrobial, dapat diberi zat pengalkil atau kombinasi vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid dan prednison, dapat mencapai remisi jangka panjang.

GAMMOPATI MONOKLONAL BENIGNA (*BENIGN MONOCLONAL GAMMOPATHY*)

Paraprotein dapat ditemukan dalam serum, khususnya pada orang lebih tua tanpa bukti pasti mieloma, makroglobulinemia atau limfoma. Tidak terdapat lesi tulang, biasanya tanpa proteinuria Bence – Jones, dan proporsi sel plasma dalam sumsum normal (kurang dari 4%) atau sedikit meningkat (kurang dari 10%). Konsentrasi imunoglobulin monoclonal dalam serum biasanya kurang dari 20 g/L dan tetap diam jika diikuti selama 2 atau 3 tahun. Imunoglobulin serum lainnya tidak ditekan. Setelah bertahun – tahun "follow-up", proporsi besar pasien-pasien ini menderita mieloma jelas (*overt* mieloma).

AMILOIDOSIS

Amiloid adalah deposit homogen dalam jaringan, berwarna merah jambu dengan haematoksilin dan eosin dan merah dengan Congo red, dan memperlihatkan "*birefringence*" hijau. Amiloid mempunyai struktur fibrilair dan diklasifikasikan sebagai berikut :

Amiloid yang Bersamaan dengan Proliferasi Imunosit Monoclonal.

Tipe ini terdiri atas rantai ringan dan/atau darah V_LN terminal dari rantai ringan . Ini dinamakan tipe "AL" dan ditemukan bersamaan dengan mieloma, makroglobulinaemia Waldenstrom, penyakit rantai-berat dan dalam bentuk "primer". Gambaran klinis disebabkan oleh terkenanya jantung, makroglossia, neuropati perifer atau "syndroma Carpal tunner" atau dengan kegagalan ginjal.

Amiloid Sistemik Reaktif

Tipe ini terdiri atas protein "A" yang mungkin berasal dari protein fase akut dan dinamakan tipe "AA". Ini ditemukan bersamaan dengan infeksi kronis (misalnya tuberkulosis), arthritis rematoid dan penyakit neoplastik, termasuk penyakit Hodgkin. Ini juga biasa bersamaan dengan "*familial Mediteranean fever*". Gambaran klinis disebabkan terkenanya retikukulo-endotelial dengan pembesaran hati dan limfa; ginjal juga dapat terkena dengan trombosis vena dan sindroma nefrotik.

Amiloid Setempat (*localized amyloid*)

Ini biasa terjadi sekeliling, khususnya tumor sistem endokrin dan juga terjadi dalam kulit dan tempat lain pada umur tua.

Amiloidosis sistemik primer yang juga disebut sebagai AL amiloidosis adalah penyakit yang jarang ditemukan yang ditandai oleh adanya produksi rantai ringan bebas oleh sel plasma monoklonal pada sumsum tulang. Tergantung pada jumlah sel plasma sumsum tulang, konsentrasi protein M serum dan urin serta ada tidaknya lesi tulang, penyakit ini dibagi atas AL amiloidosis atau AL amiloidosis dengan MM. Klinis dapat timbul gejala makroglosi, kardiomegali, malabsorbsi, hepatomegali, sindroma *carpal-tunner*, neuropati perifer, hipotensi ortostatik, dan purpura. Diagnostik dapat ditentukan dengan pemeriksaan histologik terarah pada endapan amiloid di kulit, ginggiva, rektum atau ginjal (Pengecatan Congo-merah). Pada amiloidosis primer ada plasmasitosis terbatas (terkontrol) dalam sumsum tulang dan tidak terdapat lesi osteolitik (pada foto rontgen).

Kemoterapi tidak dapat mengeradikasi komplit sel plasma monoklonal, dan ketahan hidup median penyakit ini 12 – 14 bulan. Pengobatan pilihan pada AL amiloidosis antara lain MP,m VAD, dosis tinggi moderat dengan melphalan atau dosis tinggi melphalan dengan dukungan sel stem (*growth factor*).

REFERENSI

Foerster J. Multiple Mieloma. In : Lee GR, Bithell TC, Foerstell J, Athens JW, Lukens JN eds. Wintrobe's Clinical Hematology.9th ed.Philadelphia: Lea & Febiger;1993:2219 - 2249.

Longo DL, Anderson KC. Plasma Cell Disorders. In: Braunwald E, Isselbacher KL, Petersdorf RG et al eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGrawHill Book Co. 2004: 656 - 662

Beganovic S, Djulbegovic B. Plasma Cell Disorders. In: Djulbegovic B, Sullivan DM eds. Decision Making In Oncology Evidence - Based Management. Churchill Livingstone, Philadelphia. 1997:103 - 13.

Djoerban Z. Mieloma Multipel. Dalam Waspadji S, Rachman AM, Isbagio H, Daldiyono, Nelwan RHH, Soeparman et al. Ilmu Penyalit Dalam Jilid II. Balai Penerbit FKUI.Jakarta.1990:558-563.

Durie BG, Salmon SE. A Clinical Staging System for Multiple Myelom: Correlation of measured myelom cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer.1975;36:842 - 54.

Holdrinet RSG. Diskrasia Plasma. Dalam Onkologi Terjemahan Bahasa Indonesia. Panitia Kanker RSUP Dr.Sardjito. Gadjah Mada University Press.Yogyakarta.1999:699 - 713.

Bergsagel PL. Epidemiology, etiology and molecular pathogenesis. In :Richardson PG, Anderson KC eds. Multiple Mieloma. Remedica Publishing.2004:124-.

NCCN. Multiple Mieloma. Practice Guidelines in Oncology-v.2.2009.

Giles FJ. Multiple Mieloma And Waldenstrom's Macroglobulinemia. In: Brain MC, Carbone PP eds. Current Therapy in Hematology-Oncology. 5th ed. Mosby-Year Book.Inc. 1992:274 - 282.

Oken MM. Mieloma. In : Kirkwood JM. Lotze MT. Yasko JM eds. Current Cancer Therapeutics. @nd eds. Churchill Livingstone Philadlphia. 1996: 281 - 285.

Lichtman MA. Essential Monoclonal Gammopathy. In : Beutler E, Coller B, Lichman M Kipps TJ eds. Williams Hematology. 6th ed.McGraw-Hill Co.2001: 1271 -77.

Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N, Epstein J. Plasma Cell Mieloma. In : Beutler E, Coller B, Lichman M Kipps TJ eds. Williams Hematology. 6th ed.McGraw-Hill Co.2001: 1279 - 1304.

Buxbaum JN, Jacobson DR. The Amyloidoses. In : Beutler E, Coller B, Lichman M Kipps TJ eds. Williams Hematology. 6th ed.McGraw-Hill Co.2001: 1305 - 16.

Linker CA. Multiple Mieloma. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA eds. Current Medical Diagnosis & Treatment. 44th ed. Prentice-Hall International Inc.2005: 497 - 500.

Kyle RA. Multiple Mieloma and Related Monoclonal Gammopathies. In: Mazza JJ ed. Mannual of Clinical Hematology. 2nd ed. McGraw-Hill Book Co. 1987:251 - 276.

Greipp,PR, San Miguel J, Durie BGM et al:International staging system for multiple mieloma.J Clin Oncol 23:3412-3420,2005.

353

SINDROM DISMIELOPOETIK

Ami Ashariati

PENDAHULUAN

Sindrom dismielopoetik (SDM) atau myelodysplastic syndrome (MDS) primer dalah suatu sindrom yang di tandai oleh displasi dari sistem hemopoetik (*dysmyelopoesis, dyserthoropoesis,* dan *dysthrombopoesis)*, baik tunggal maupun campuran, disertai dengan gangguan maturasi dan diferensiasi. Yang sebabnya belum diketahui. Jika penyebabnya diketahui disebut SDM sekunder, misalnya defisiensi vitamin B12 atau defisiensi asam folat, pengobatan sitostatik, dan sebagainya.

SDM pada umumnya terjadi pada usia lanjut dengan rerata umur 60-75 tahun; laki-laki sedikit lebih sering daripada perempuan dan penyebabnya sampai masih tidak diketahui.

SDM primer ini meliputi penyakit-penyakit yang sebelumnya disebut sebagai preleukemia, *smouldering leukemia*, *oligoblastic leukemia*, *hemopoetic dysplasia* sindrom mielodisplastik, *primary acquired sideroblastic anemia*. Manifestasi klinisnya disebabkan karena adanya sitopeni, baik tunggal maupun kombinasi, yaitu keluhan-keluhan anemi yang membangkang, perdarahan karena trombopeni, dan adanya granulositopeni dengan segala akibatnya.

Klasifikasi dan kriteria-kriteria SDM ini telah diajukan oleh Bennet dan Vincent.

MANIFESTASI KLINIS

SDM sering ditemukan pada pasien usia lanjut antara umur 60-75 tahun, dan pada sebagian kasus pada umur <50 tahun ; laki-laki sedikit lebih sering daripada perempuan. Keluhan dan gejala secara umum lebih dikaitkan dengan adanya sitopenia. Umumnya datang dengan keluhan cepat lelah, lesu yang disebabkan anemia. Perdarahan karena trombositopenia dan infeksi atau panas yang dikaitkan dengan leukopenia/ neutropeni juga dapat menjadi keluhan pasien walaupun sedikit kurang sering. Pada sebagian kecil dan sangat jarang dari pasien terjadi splenomegali atau hepatomegali.

DIAGNOSIS

Diagnosis SDM dipertimbangkan untuk setiap pasien dewasa yang disertai gejala-gejala sebagai berikut:

1. Anemi dan/perdarahan-perdarahan dan/febris yang tidak jelas sebabnya dan refrakter terhadap pengobatan.
2. Pemeriksaan darah tepi menunjukkan adanya sitopeni dari satu atau lebih dari sistem darah
   - Adanya sel-sel muda/blas dalam jumlah sedikit (<30%) dengan/tanpa monositosis di darah tepi.
   - Sumsung tulang dapat hipo, normo, atau hiperselular dengan disertai displasi sistem hemopoesis (anomali *Pelger-Huet*, perubahan megaloblastik, peningkatan ringan sel-sel blas dan sebagainya).
   - Namun gambaran itu tidak dapat dimasukkan dalam diagnosis yang jelas dari penyakit-penyakit lain seperti ITP, lekemi, anemi aplastik. Dan lain-lain.

Diagnosis SDM ditetapkan bila ada butir 1 ditambah paling sedikit tiga dari butir 2.

Sebenarnya untuk diagnosis SDM perlu dibantu dengan pemeriksaan pembiakan sel-sel sumsum tulang dan pemeriksaan sitogenetik. Sitogenetik sumsum tulang dapat memberikan informasi prognosis dan adanya abnormalitas kromosom yang merupakan kunci untuk membedakan SDM primer dan sekunder. Kromosom abnormal sumsum tulang ditemukan pada 30-50% pasien SDM de *novo*. Berbagai kelainan sitogenetik pada SDM termasuk delesi, trisome, monosomi dan anomali struktur (Tabel 1).

Penggolongan SDM menurut kriteria FAB (1 13) adalah *Refractory Anemia* (RA), *Refractory Anemia with Ringed Sideroblast* (RARS), *Refactory Anemia with Excessive Blast* (RAEB), *RAEB in Tranformation to Leukimia* (RAEBt), dan *Chronic Myelomonocytic Leukemia* (CMML) (Tabel 2).

Penggolongan lain yang diusulkan WHO untuk SDM adalah *Refractrory anemia* (RA), *Refractory anemia with ringed sideroblasts* (RARS), *Refractory cytopenia with multilineage dysplasia* (RCMD), *Refractory anemia with excess blast* (RAEB-type 1 = 5-9% *blats in blood or marrow and* RAEB– type 2 = 10-19% *blats in blood or marrow*), 5q- *syndrome, therapy-related myelodysplastic syndrome*, dan *Myelodysplastic syndrome unclassified*.

SDM seharusnya dibedakan dengan *myeloproliferative disorder* yang lain dan beberapa variasi dari SDM sekunder termasuk defisiensi nutrisi, proses infeksi, efek obat dan *toxic exposures*.

Tabel 1. Abnormalitas Sitogenetik pada Sindrom Mielodisplastik

Delesi 5q
Monosomi 7
Trisomi 8
Kehilangan kromosom Y
Delesi 20q
3q *rearangements*
Berbagai abnormalitas kromosom 11
Berbagai abnormalitas kromosom 17p
Defek kromosom kompleks lain

Sumber: *Fenaux P, Morel P, Lai JL (1996). Cytogenetic of myelodysplastic syndromes. Semin Hematol; 33:127-138.*

TATALAKSANA

Beberapa regimen terapi telah digunakan pada pasien SDM, tetapi sebagian besar tidak efektif di dalam mengubah perjalanan penyakitnya. Karena itu pengobatan pasien SDM bergantung pada usia, berat ringannya penyakit dari progresivitas penyakitnya. Pasien dengan klasifikasi RA dan RAEB pada umumnya bersifat *indolent* sehingga tidak perlu pengobatan spesifik, cukup suportif saja.

Cangkok Sumsum Tulang (BM *Transplantation*)

Cangkok sumsum tulang alogenik merupakan pengobatan utama pada SDM terutama dengan usia <30 tahun, dan merupakan terapi kuratif, tetapi masih merupakan pilihan <5% dari pasien.

Kemoterapi

Pada fase awal dari SDM tidak dianjurkan untuk diberikan kemoterapi, umumnya diberikan pada tipe RAEB, RAEB-T, CMML. Sejak tahun 1968 pengobatan ARA-C dosis rendah yang diberikan pada pasien SDM dapat memberikan *respons rate* antara 50-75% dan respons ini tetap bertahan 2-14 bulan setelah pengobatan. Dosis ARA-C yang direkomendasi adalah 20 mg/m2/hari secara drip atau 10 mg/m2 secara subkutan setiap 12 jam selama 21 hari.

GM-CSF atau G-CSF

Pada pasien SDM yang mengalami pansitopeni dapat diberikan GM-CSF atau G-CSF untuk merangsang diferensiasi dari *hematopoetic progenitor cells*. GM-CSF

Tabel 2. Kriteria Macam/Tipe Sindrom Dismielopoetik

	RA	RASB	RAEB	RAEBt	CMML
Darah Tepi					
Hb					
Leukosit	N atau	N atau			
Blast (%)	<1	<1	<5	<5-30	<5
Trombosit	N atau	N atau			N atau
Sumsum Tulang					
Eritrosit	+++	+++	+++	+++	++
Sideroblas (%)	<15	>15	<15	<15	<15
Granulopoesis	0.+	0.+	+++	+++	++++
Blast (%)	<5	<5	5-20	20-30	5-20
Trombopoesis	0.+	0.+	+++	+++	+++

**The descriptions of the syndromes are from Bennett et al.30 FAB de-notes French-American-British.*

Keterangan :
RA : *Refractory Anemia*
RASB : *Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts*
RAEB : *Refractory Anemia with Excessive Blasts*
RAEBt : *RAEB in transformation to Leukemia*
CMML : *Chronic Myelomonocytic Leukemia*

diberikan dengan dosis 30-500 mcg/m2/hari atau G-CSF 50-1600 mcg/m2 (0.1-0.3 mcg/kgBB/hari/subkutan selama 7-14 hari.

Lain-lain

Piridoksin, androgen, danazol, asam retinoat dapat digunakan untuk pengobatan pasien SDM. Piridoksin dosis 200 mg/hari selama 2 bulan kadang-kadang dapat memberikan respons pada tipe RASB walaupun sangat kecil. Danazol 600 mg/hari/oral selama 3 bulan dapat meningkatkan trombosit terutama pada SDM tipe trombopeni.

13-cis retinoic acid dengan dosis 1.0 mg/kgBB/hari/oral dapat memberikan *response rate* 21-33% setelah 3 minggu pengobatan.

PROGNOSIS

Pada sebagian besar SDM mempunyai perjalanan klinis menjadi kronis dan secara bertahap terjadi kerusakan pada sitopeni. Survival sangat bervariasi dari beberapa minggu sampai beberapa tahun. Kematian dapat terjadi pada 30% pasien yang progresif menjadi *AML (Acute Myelocytic Leukemia)* atau *bone marrow failure* (Tabel 3). Indikator prognosis baik dan buruk dari SDM (Tabel 4 dan 5).

Tabel 3. Klasifikasi FAB dan WHO, dengan Prediksi Survival untuk Masing-masing Tipe (ACS, 2003; National Cancer Institute, 2004; Todd,2002)

Klasifikasi FAB	Klasifikasi WHO	Karakteristik	Prediksi Survival
	Refractory anemia with excess blasts-2 (RAEB-2)	• 10-19% marrow blasts • < 5% peripheral-blood blasts • 2/3 cylopenia	10 bulan
	Myelodysplastic syndrome, unclassified (MDS-U)	• 1/3 cylopenia • abnormal white or megakaryocyte cells • < 5% marrow blasts	Not listed
	MDS associated with isolated del(5q)	• anemia • deleted chromosome 5q	9 tahun, 8 bulan
Refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-t)	Acute myeloid leukemia (AML) with multi-lineage dysplasia following a myelodysplastic syndrome	• 20-30% marrow blasts • > 5% peripheral-blood blasts	6 bulan
Chronic myelomonocylic leukemia (CMML)	Myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD)	• absence of Philadelphia chromosome • < 20% marrow and peripher-al-blood blasts • dysplasia of one cell line	18 bulan
Refractory anemia	Refractory anemia	• < 5% marrow blasts • no peripheral-blood blasts • anemia	5 tahun, 9 bulan
Refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS)	Refractory anemia with ringed sideroblasts	• < 5% marrow blasts • no peripheral-blood blasts • anemia • ≥ 15% marrow red-cell precursors with ringed sideroblasts	5 tahun, 9 bulan
	Refarctory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	• 2/3 or 3/3 cytopenia • dysplasia of two cell types • < 5% marrow blasts	2 tahun, 9 bulan
	Refarctory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts	• 2/3 or 3/3 cytopenia • dysplasia of two cell types • < 5% marrow blasts • ≥ 15% marrow red-cell precursors with ringed sideroblasts	2 tahun, 8 bulan
Refarctory cytopenia with excess blasts (RAEB)	Refractory anemia with excess blasts-1 (RAEB-1)	• 5-9% marrow blasts • < 5% peripheral-blood blasts • 2/3 cytopenia	1 tahun, 6 bulan

Tabel 4. Survival and Evolution to Acute Myeloid Leukemia in Patients with MDS by FAB Classification

FAB Type (% of patients)	Leukemic Evolution (%)	Median Survival (Months)	Survival Range (Months)
RA (28)	12	50	18-54
RARS (24)	8	51	14-76+
RAEB (23)	44	11	7-16
RAEB-T (9)	60	5	2.5-11
CMML (16)	14	11	9-60+

Source: Cancer Genet Cytogenet. 1998; 32: 1-9

Tabel 5. Indikator Prognosis Baik dan Buruk pada MDS

BAIK
Usia muda
Neutrofil dan trombosit normal atau agak menurun
Hitung sel blast rendag pada sumsum tulang dan tidak ada sel blast di darah
Tidak ada batang Auer
Sideroblas bercincin
Kariotipe normal atau kariotipe campuran tanpa abnormalitas kromosom kompleks
Kultur in vitro sumsum tulang menunjukan pola pertumbuhan non leukemik
BURUK
Usia lanjut
Neutropenia berat (<0.5x103/mm3) atau trombositopenia (<50x103/mm3)
jumlah sel blast di sumsum tulang tinggi atau ditemukan sel blast di darah perifer
Batang Auer
Tidak adanya sideroblas bercincin

REFERENSI

Apptransplantation for myelodysplastic syndromes:outcomes analysis according to IPSS score.Leukemia ; 12:Suppl 1:S25-S29.

Bennet Jm, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, GaltonDAG, Bralnick HR, Sultan C (1982). Proposals for the classification of myelodysplastic syndrom, Brit J Haematol. 51:189-99.

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood; 89: 2079-2088.

Hellstrom-Lindberg E,Ahlg en T,Beguin Y,et al. (1998).Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with g anulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin:esults f om a andomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients.Blood; 92:68 75.

Hellstrom E,Robert KH,Gahrton G,et al. (1988). Therapeutic effects of low-dose cytosine arabinoside,alpha-interferon, 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and etinoic acid in acute leukemia and myelodysplastic syndromes.Eur J Haematol ; 40:449-59.

HofmannWK, Ottmann OG, Ganser A, Hoelzer D (1996). Myelodysplastic syndromes:clinical features.Semin Hematol; 33:177-85.

Khouri IF,Keating M,Körbling M,et al. (1998). Transplant-lite:induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. J Clin Oncol.; 16:2817-24.

Kjeldsberg CR, Elenitoba-Johnson KSJ, et al. (2000). Myelodysplastic Syndromes in: Practical Diagnosis of Hematologic Disorders. 3rd edition. Editor: Kjeldsberg CR. ASCP Press (American Society of Clinical Pathologists) Chicago, Illinois. Pp 369-430.

Koeffler HP,Heitjan D,Mertelsmann R,et al. (1998). Randomized study of 13-cis etinoic acid v placebo in the myelodysplastic disorders.Blood; 71:703-8.

Mark LH., and David WG (1999). Myelodysplasia. New England Journal of Medicine, May 27, Vol. 340 No. 21:1649-1660.

Michaux JL, Martiat P(1993). Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-a myelodysplastic or myeloproliferative syndrome?Leuk Lymphoma; 9:35-41.

Molldrem JJ, Caples M, Mavoudis D, Plante M, Young NS, Barett AJ. (1997). Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. Br J Haematol ; 99: 699-705.

Morel P,Declercq C,Hebbar M,Bauters F,Fenaux P. (1996). P ognostic factors in myelodysplastic syndromes:critical analysis of the impact of age and gender and failure to identify a very-low-risk g oup using standard mortality atio techniques.Br J Haematol ; 94:116-9.

Nevill TJ,Fung HC,Shepherd JD,et al. (1998). Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marow transplantation. Blood ; 92:1910-7.

Neg in RS,Haeuber DH,Nagler A,et al. (1990). Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using ecombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood; 76:36-43.

Oscier DG (1999). The Myelodysplastic syndromes in: Postgraduate Hematology. 4th edition. Editors : Hoffbrand AV, lewis SM, Tuddenham EGD. Reed Educ.and Professional Publ. Ltd, Italy; pp 445-461.

Parker JE,Pagliuca A,Mijovic A,et al. (1997). Fludarabine,cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA)for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia.Br J Haematol; 99:939-44.

Pradono AP. Sindroma mielodisplastik (SMD) (1985). Medika 9:826.

Saarni MJ,Linman JW (1971). Preleukemia: The hematologic syndrome preceeding acute leukemia. Am J Clin Pathol. 55:283-90.

Saitoh K,Miura I,Takahashi N,Miura AB (1998). Fluorescence in situ hybridization of progenitor cells obtained by fluorescence-activated cell sorthing for the detection of cells affected by chromosome abnormality trisomy 8 in patients with myelodysplastic syndromes. Blood; 92:2886-92.

Soebandiri. Santoso Nugrahi, Boediwarsono (1986). Perjalanan Penyakit dan Kemampuan Hidup (survival) dari Pasien Sindrom Dismielopoetik Primer di Seksi Hematology Lab I. Penyakit Dalam FK Unair / RS Dr. Sutomo Surabaya. Konas PHTDI V, Semarang 14-16 Oktober.

354

MIELOFIBROSIS

Suradi Maryono

PENDAHULUAN

Mielofibrosis Idiopatik kronis juga disebut *Myeloid Metaplasia Agnogenic* MMM) atau mielofibrosis dengan metaplasia myeloid, gangguan ini terdiri dari proliferasi sel induk hematopoietik klonal, megakariositik dan prekusor granulositik di sumsum tulang, disertai dengan fibrosis sumsum tulang reaktif yang dianggap sekunder dari faktor pertumbuhan fibrogenik lokal.

Penggantian sumsum dengan fibrosis menyebabkan hematopoiesis ekstramedular, yang paling umum di limpa dan hati, tapi bisa juga mengenai banyak lain tempat, seperti dura mater, limfonodi, paru, dan pleura. Pada lokasi ini, dapat menimbulkan gejala mulai dari pembesaran organ, perdarahan, pembentukan cairan, atau kompresi struktur normal yang berdekatan. Mielofibrosis idiopatik kronis memiliki fase prefibrotik, yang biasanya tanpa gejala dan ditandai oleh sumsum tulang hiperseluilar dan fibrosis minimal. Progresivitas penyakit mengakibatkan fibrosis sumsum tulang ekstensif. Terjadi pada orang tua, menumbulkaan mielofibrosis idiopatik (MI) potensial memperpendek harapan hidup dengan peningkatan risiko terjadinya leukemia akut.[1]

Penyakit ini jarang diketemukan, pertama kali ditemukan secara jelas pada tahun 1879 dan telah diberikan lebih dari 30 nama, antara lain : Mielofibrosis primer (primary myelofibrosis/PMF), osteomielofibrosis, metaplasia mieloid agnogenic, Idiopatik mielofibrosis (IM), dan paling sering, mielofibrosis dengan metaplasia mieloid (MMM). MMM harus dibedakan dari penyakit lain di mana mielofibrosis merupakan fenomena sekunder. Dalam sebuah kerusakan familier yang langka, hipertrophic-osteoarthropathi primer, mielofibrosis mungkin merupakan kelainan utama pertumbuhan fibroblast sumsum tulang.[2]

Mielofibrosis dapat muncul secara de novo (PMF) atau sebagai evolusi dari MPN yang dikenal sebelumnya, baik polisitemia vera (PV) atau trombositemia esensial (ET) Penemuan mutasi JAK2V617F dan harapan terapi target yang merupakan reproduksi model imatinib pada leukemia mieloid kronis (CML) yang telah direvitalisasi dengan penelitian biologis dan klinis pada PMF dan MPNs. Ph-negatif lainnya.[3]

Manifestasi penyakit ini bervariasi dari jumlah lekosit dan trombosit, anemia, splenomegali, gejala konstitusional (keringat malam, penurunan berat badan, demam),pruritus dan trombosis. Kelangsungan hidup berkisar dari kurang dari 2 tahun sampai lebih dari 15 tahun, tergantung pada kategori risiko yang berbeda yang secara akurat diidentifikasi oleh the International prognostic score system (IPSS) yang dikembangkan oleh IWG-MRT(*the International Working Group for Myelofibrosis* Research and Treatment). Tidak ada pengobatan kuratif yang eksis bagian dari transplantasi sel induk alogenik yang ditawarkan untuk dipilih, risiko menengah atau berisiko tinggi.[4]

Di antara 1054 pasien PMF dilaporkan oleh IWG-MRT, kelangsungan hidup rata-rata adalah 69 bulan (95% confidence interval [CI 95%] = 61-67 bulan). Penyebab kematian adalah leukemia pada 31%, "accelerated" phase tanpa transformasi leukemia pada 19%, trombosis di 14%, perdarahan di 5%, infeksi 10%, hipertensi portal di 4%, neoplasia sekunder 4%, dan penyebab lainnya 10%. (5)

Pada uraian kami berikut ini akan kami bahas tentang Mielofibrosis primer (primary myelofibrosis PMF), yang disebut juga sebagai Idiopatik mielofibrosis (IM).

EPIDEMIOLOGI

Insidensi

- Umur dan Jenis Kelamin

  Mielofibrosis idiopatik khas terjadi setelah usia 50 tahun. Rerata usia saat diagnosis sekitar 65 tahun, tetapi dapat terjadi dari periode neonatal sampai dekade sembilan. Pada orang dewasa, frekuensi antara pria dan wanita hampir sama, sedangkar pada kelompok anak - anak muda, perempuan frekuensinya dua dibanding lelaki. Seperti pada penyakit klon mieloid yang lain, IM/PMF jarang mengenai kelompok keluarga tertentu.

Insiden penyakit ini sekitar 0,5 kasus per100.000 penduduk per tahun di daratan Eropa Utara, sebuah survei yang lain di suatu daerah Amerika Serikat, melaporkan kejadian 1,5 kasus per 100.000 penduduk per tahun rerata onset usia dari 67 tahun.[2,1]

Etiologi dan Patogenesis

- Hewan Model

Fibrosis sumsum terkait dengan kompromi dari hematopoiesis intramedulare dan berkembangnya fokus ektopik hemopoiesis pada hewan yang telah diinduksi oleh bahan kimia, seperti garam timah asetat dan saponin, setelah infeksi dengan leukemia tikus Rauscher dan S 37 virus sarkoma, dan dengan dosis tinggi estrogens. Hewan yang disuntik dengan ekstrak sumsum, serum antimarrow, atau telur albumin telah mengembangkan fibrosis sumsum dan hematopoiesis limpa. Pengamatan pasien mielof brosis pada penderita lupus eritematosus, dimungkinkan terjadinya hiperplasia jaringan pengikat sumsum tulang yang dimediasi sistem imun. Model hewan yang lebih realistis diikuti dari derivat virus leukemia mieloproliferative, membawa onkogen v-MPL, dari tikus menghasilkan sindrom yang serupa memiliki fitur campuran dari IM/PMF dan panyakit polisistemik. Ketersediaan v-MPL menyebabkan isolasi dari reseptor trombopoietin dan ligan trombopoietin. Model terakhir mielofibrosis dan osteosclerosis, meniru beberapa fitur penting dari mielofibrosis idiopatik manusia yang terinduksi dalam tikus dengan overekspresi mediator retroviral dari trombopoietin. [2,1]

Faktor Eksogen

- Hemopati klonal

Paparan benzene atau radiation pengion dosis sangat tinggi, mendahului perkembangan mielofibrosis idiopatik dalam proporsi yang sangat kecil pada pasien dengan penyakit tersebut. Para mantan incitant, yang mendapat eksposur lebih 20 ppm per tahun, berhubungan kuat dengan penyebab leukemia mielogenous akut (AML). Incitant yang terakhir relah berkembang dengan baik sebagai penyebab faktor lingkungan dari AML dan leukemia mielogenous kronis (CML).[2]

Penyakit ini timbul dari transformasi neoplastik sel hematopoietik multipotential tunggal, kesimpulan yang berasal dari studi pada wanita dengan mielofibrosis idiopatik juga merupakan heterozigot untuk isotipes A dan B dari ensim G-6-PD (Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase). Meskipun jaringan nonhematopoietik pasien tersebut mengekspresikan kedua isotop, setiap pasien memiliki sel darah hanya dengan satu isotop G-6- PD. Temuan sangat menyiratkan bahwa sel-sel darah dari setiap pasien muncul dari hanya satu sel induk yang berubah. [2]

Onkogen

Temuan terbatas dari masing-masing pasien mengalami mutasi gene retinoblastoma atau overekspresi, mutasi ras pada sekitar satu dari 20 pasien yang diteliti dan dua pasien dengan mutasi di c-kit. Analisis mutasi kelas III dari gen c-kit reseptor ensim Tyrosin kinase, c-fms, dan FLT3 pada 40 sampai 60 pasien dengan idiopatik mielofibrosis ditemukan hanya dua mutasi di c-fms, yang tidak pasti kemaknaannya.[2]

PATOGENESIS

Mielofibrosis primer (PMF) (IM) merupakan neoplasma mieloproliferative kronis/chronic myeloproliferative neoplasm (MPN) dengan kromosom Philadelphia (Ph) negatif dan BCR/ABL1 negatif), ditandai fibrosis sumsum tulang, hemopoiesis ekstramedulare dengan splenomegali, dan leukoeritroblastosis dalam darah. Mielofibrosis dapat muncul secara de novo (PMF) atau sebagai evolusi dari MPN yang dikenal sebelumnya, baik polisitemia vera (PV) atau trombositemia esensial (ET) Penemuan mutasi JAK2V617F dan harapan terapi target yang merupakan reproduksi model imatinib pada leukemia mieloid kronis (CML) yang telah direvitalisasi dengan penelitian biologis dan klinis pada PMF dan MPNs. Ph-negatif lainnya. (3)

PMF/IM ditandai oleh mutasi pada Janus kinase (JAK2) (V617F) dan MPL (W515) di sekitar 60% dan 8% kasus dan seterusnya, mutasi lain yang biasanya kurang umum misalnya: TET2, ASXL1, IDH1/IDH2, CBL, LNK, IKZF1 dan EZH2. Suatu gambaran yang menonjol dari patogenesis dari PMF, seperti halnya MPN pada umumnya, aktivasi langsung atau tidak langsung dari mutasi protein dari jalur JAK/STAT, memberikan alasan yang rasional untuk penggunaan inhibitors JAK2. Namun disregulasi aktivasi dari jalur awal PI3K/Akt dan ERK dalam sel MPN telah diterangkan, dan kami baru-baru ini melaporkan bahwa RAD001, suatu inhibitor target spesifik dari sinyal target mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), mencegah proliferasi jalur sel dan sel- sel primer MPN.[4,5]

JAKs adalah keluarga tirosin kinase sitoplasma yang dihubungkan dengan bagian intraselular sitokin dari reseptor hemopoietik growth factor dimana terjadi gangguan aktivitas ensim tirosin kinase intrinsik, misalnya reseptor untuk erythropoietin (EPOR), trombopoietin (MPL), IL-6, dan interferon. Ikatan antara ligan kepada reseptor phosphorylates tirosin kinase yang pada gilirannya akan mengaktifkan beberapa jalur sinyal intraselular.

STAT (*signal transducers and activators of transcription)* diaktifkan pada tyrosine kinase phosphorylation dan bermigrasi ke inti sel, di mana mereka mempromosikan ekspresi gen terkait dengan proliferasi sel, angiogenesis, dan resistensi terhadap apoptosis. Studi pada model tikus dengan knockout, menunjukkan bahwa JAK2 sangat penting bagi jalur yang mengontrol perkembangan eritroid, mieloid, dan megakariosit.

Dalam pemahaman tentang peran mutasi JAK2V617F dalam patogenesis dari Ph-negatif MPNs, beberapa pertanyaan yang muncul tetap harus dipecahkan. Di antaranya.mengapa mutasi yang sama menimbulkan tiga penyakit yang berbeda, yaitu polisitemia vera, trombositemia essential, dan PMF, dan apakah mutasi lainnya terlibat dalam pengembangan MPN.[8]

Jalur PI3K/AKT/mTOR sering aktif pada kanker manusia, dan memainkan peran penting dalam pertumbuhan sel, proliferasi, kelangsungan hidup, apoptosis, autophagi serta angiogenesis. Berbagai sinyal, termasuk hormon, growth factors dan nutrisi, langsung atau tidak langsung menyebabkan aktivasi Akt dan mTOR melalui aktivasi PI3K. mTOR terkait dengan dua kompleks multiprotein, mTORC1 dan mTORC2., mTORC1 yang berisi raptor protein, dan terlibat dalam regulasi transkripsi mRNA melalui ensim fosforilasi kinase S6 ribosom (p70S6K) dan inisiasi terjemahan faktor 4E binding eukariotik protein 1 (BP1-4E). Fungsi mTORC2, yang mengandung protein rictor, masih belum banyak diketahui, namun fosforilasi Akt et Ser-473, protein kinase C alfa (PKCα) dan glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) serum berkontribusi terhadap regulasi, pembentukan sitoskeleton dan kelangsungan hidup sel.

Rapamycin (sirolimus) adalah anggota pembinaan keluarga inhibitor poten jalur PI3K/AKT/mTOR, yang dikenal sebagai rapalogs. Awalnya bekerja sebagai imunosupresan, temsirolimus dan everolimus (RAD001) telah terbukti menghasilkan manfaat kelangsungan hidup pada pasien dengan karsinoma sel ginjal dan mantle cell lymphoma, memperkuat kepentingan dalam kelas senyawa sebagai obat antikanker.[4,6]

Penemuan mutasi JAK2V617F mendorong pengembangan uji klinis menggunakan inhibitor JAK2; agen ini secara keseluruhan telah menghasilkan perbaikan gejala yang bermakna dan pengurangan splenomegali yang tidak dapat dicapai dengan terapi konvensional.

Perbedaan menarik dalam efektivitas dan tolerabilitas inhibitor JAK2 telah diakui, yang dapat menghasilkan suatu spektrum nonoverlapping aktivitas/keselamatan. Agen lainnya yang tidak secara langsung menargetkan JAK2 dan telah menunjukkan kemanjuran pada gejala MF diwakili oleh suatu inhibitor dari mTOR dan Deacetylases histon (HDACs). Pomalidomide tampaknya sangat aktif terhadap MF dengan anemia. Namun, karena agen ini kurang efektif dalam segalanya dalam mengurangi beban sel yangg bermutasi, kemajuan lebih lanjut diperlukan untuk merubah dari meningkatkan kemampuan tindakan paliatif penyakit untuk mendapatkan obat untuk MF yang sebenarnya.[5,6,8]

Penyakit (PMF/IM) ini memanifestasikan dengan kelainan bervariasi dari jumlah lekosit dan trombosit, anemia, splenomegali, gejala konstitusional (keringat malam, penurunan berat badan, demam), pruritus dan trombosis. Kelangsungan hidup berkisar dari kurang dari 2 tahun sampai lebih dari 15 tahun, tergantung pada kategori risiko yang berbeda yang secara akurat diidentifikasi oleh The International prognostic score system (IPSS0)(Table 1.) yang dikembangkan oleh IWG-MRT(the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment). Tidak ada pengobatan kuratif yang eksis bagian dari transplantasi sel induk alogenik yang ditawarkan untuk dipilih, risiko menengah atau berisiko tinggi.[4,5]

Ayalew Tefferi and Rakhee Vaidya (2011) melaporkan 127 PMF dibandingkan kontrol normal (n=35) terjadi kenaikan signifikan dari : Interleukin-1β (IL-1β), IL-1RA, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, tumor necrosis factor α (TNF-α), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), interferon alfa (IFN-α), macrophage inflammatory protein 1α (MIP-1α), MIP-1β, hepatocyte growth factor (HGF), IFN-γ–inducible protein 10 (IP-10), monokine induced by IFN-γ (MIG), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), dan kadar vascular endothelial growth factor (VEGF) serta penurunan kadar IFN-γ. [11]

Dalam pengobatan pasien (n = 90), didapatkan peringkatan kadar IL-8 (P <.001), IL-2R (P <.001), IL-12 (P <.001), IL-15 (P =.001), dan IP-10 (P =.003) adalah prediktor independen kelangsungan hidup rendah. Sebuah analisis multivarian yang sama yang meliputi seluruh 127 pasien mengkonfirmasikkan 5 sitokines tersebut (IL-8, IL-2R, IL-12, IL-15 dan IP-10) dan IL-8, IL-2R, IL-12, serta IL-15, sebagai nilai prognostik menurut revisi terbaru tetap bermakna sebagai stratifikasi risiko.[11]

DIAGNOSIS

Diagnosis terkini PMF merujuk kriteria *World Health Organization* (WHO) 2008 (table 2), (tabel 3),yang berdasarkan pada : Histopatologi, morfologi, gejala kliris, dan variabel molekular sitogenetika. Kelainan histopatologi adalah kunci untuk diagnosis, ditunjukkan adanya proliferasi megakariosit atipik bahkan tanpa adanya fibrosis reticulin yang jelas, membantu membuat diagnosis banding dengan gangguan MPN nonklasik, termasuk sindrom myelodysplastic del - (5Q), PV atau ET dengan awal fibrosis sumsum tulang, dan neoplasma mieloid lainnya. Sebuah kriteria diagnostik mayor kedua diwakili oleh deteksi adanya JAK2V617F atau mutasi MPL (mieloproliferatif leukemia), terjadi pada 60% dan 5% -10% dari jumlah pasien, dan seterusnya dan abnormalitas molekular MPN-associated lainnya (misalnya, CBL, ASXL1, TET2, and EZH2) atau marker klonal (terutama trisomi 9 atau 13q-) yang membedakan PMF dari fibrosis sumsum tulang reaktif. Tidak adanya penataan ulang BCR/ABL, memungkinkan pengecualian dari leukemia mielogenous kronis (CML).

Kriteria minor diwakili oleh leukoeritroblastosis, peningkatan kadar laktat dehidrogenase (LDH) serum, anemia, dan splenomegali.

Salah satu titik utama perdebatan menyangkut identifikasi prefibrotik (atau awal) MF dengan trombositosis dalam seting diagnosis diferensial dengan tipikel/khas (atau " true ") ET.

Validitasi perbedaan berdasarkan kriteria murni histopatologi telah dipertanyakan, tapi 2 studi terbaru mengulas perbedaan klinis secara bermakna antara ET, didefinisikan secara ketat menurut kriteria WHO dan prefibrotic MF.

Dibandingkan dengan ET, pasien dengan prefibrotik MF telah terjadi penurunan kelangsungan hidup secara menyeluruh, rerata transformasi leukemia yang lebih tinggi dan progresi fibrosis secara jelas.[5]

MF Pasca PV dan Pasca ET Didiagnosa Menurut Kriteria IWG-MRT.

Diagnosis membutuhkan suatu kriteria mayor berupa perkembangan fibrosis sumsum tulang kelas 2-3 (atau 3-4, tergantung pada skala) dan paling sedikit 2 kriteria minor, yaitu: 1/. Hasil leukoeritroblastosis: Peningkatkan splenomegali, dan pengembangan ≥ 1 gejala konstitusi untuk PV dan ET 2/. New onset, terapi yang tidak berhubungan anemia atau berkurangnya frekuensi flebotomi untuk PV: 3/. Anemia dan penurunan hemoglobin ≥ 2 g/dL dari data awal, dan meningkatkan kadar serum laktat dehidrogenase (LDH) untuk ET. Istilah "blast-phase PMF" saat ini digunakan untuk transformasi leukemia.[5]

PMF tetap merupakan penyakit yang tak tersembuhkan bagi pasien yang tidak sukses sebagai resipien transplantasi sel induk alogenik (*alogenik Stem cell transplantation*, SCT).

Sebuah sistem stratifikasi faktor risiko kuat, IPSS (Tabel 1), dikembangkan oleh International Working Group for MPN *Research and Treatment (*IWG-MRT) (2008) (table 4). IWG-MRT menggunakan 5 variabel, untuk estimasi diagnosis dan untuk prediksi kelangsungan hidup pasien : (1) usia> 65 tahun, (2) Kadar hemoglobin <10 g/dL, (3) Hitung leukosit > 25 × 109/L.(4) Sel blast darah perifer ≥ 1%, dan (5) Adanya gejala konstitusional (misalnya, keringat malam, penurunan berat badan > 10% dalam 6 bulan terakhir, demam noninfeksi) (Tabel 2,3,4).[5,6]

Proyeksi kelangsungan hidup berkisar antara 135 bulan, untuk kategori risiko rendah (tidak ada faktor risiko), menjadi 95 bulan untuk kategori *Intermediate*-1 (satu faktor risiko), 48 bulan untuk kategori *intermediate*-2 (2 faktor risiko), dan 27 bulan untuk kategori risiko tinggi (3 atau lebih faktor risiko).

Menimbang bahwa modifikasi penyakit dari waktu ke waktu, dengan perolehan faktor risiko tambahan tidak muncul pada saat diagnosis, sangat dapat mempengaruhi kelangsungan hidup, maka IWG-MRT kemudian mengembangkan DIPSS *(Dynamic International Prognostic Scoring System*). Pada DIPSS mencakup 5 variabel yang sama pada IPSS, tapi akuisisi anemia diberikan skor 2 karena kejadian ini mempengaruhi kelangsungan hidup dengan rasio bahaya *(hazard ratio*) sekitar dua kali lipat parameter lain. Dalam seri ini, 63% pasien menjadi anemia pada 15 tahun dari saat diagnosa, 22% diperoleh variabel risiko "leukositosis,", 39% didapatkan blast ≥ 1%, dan 22% mengalami gejala-gejala konstitusional. Oleh karena itu, keuntungan dari skor DIPSS adalah memungkinkan kerangka disesuaikan untuk pengambilan keputusan klinis setiap saat selama perjalanan penyakit.[5,6]

Tabel 1. Sistem Skor Prognosis Pasien denganPMF [5,9]

Variable	**IPSS[9]**	**DIPSS[10]**	**DIPSS Plus [11]**
Usia > 65 tahun	√	√	√
Gejala konstitusional	√	√	√
Hb< 100 g/L	√	√	√
Jumlah Leukosit > 25 x 10^9/L	√	√	√
blastsyang beredar ≥ 1%	√	√	√
Jumlah trombosit <100 x 10^9/L			√
Kebutuhan transfuse sel darah merah			√
Kariotipe kurang menguntungkan*			√
	Masing-masing 1 poin	Masing-masing 1 poin Hb =2	1 point each

^ Hb adalah hemoglobin.

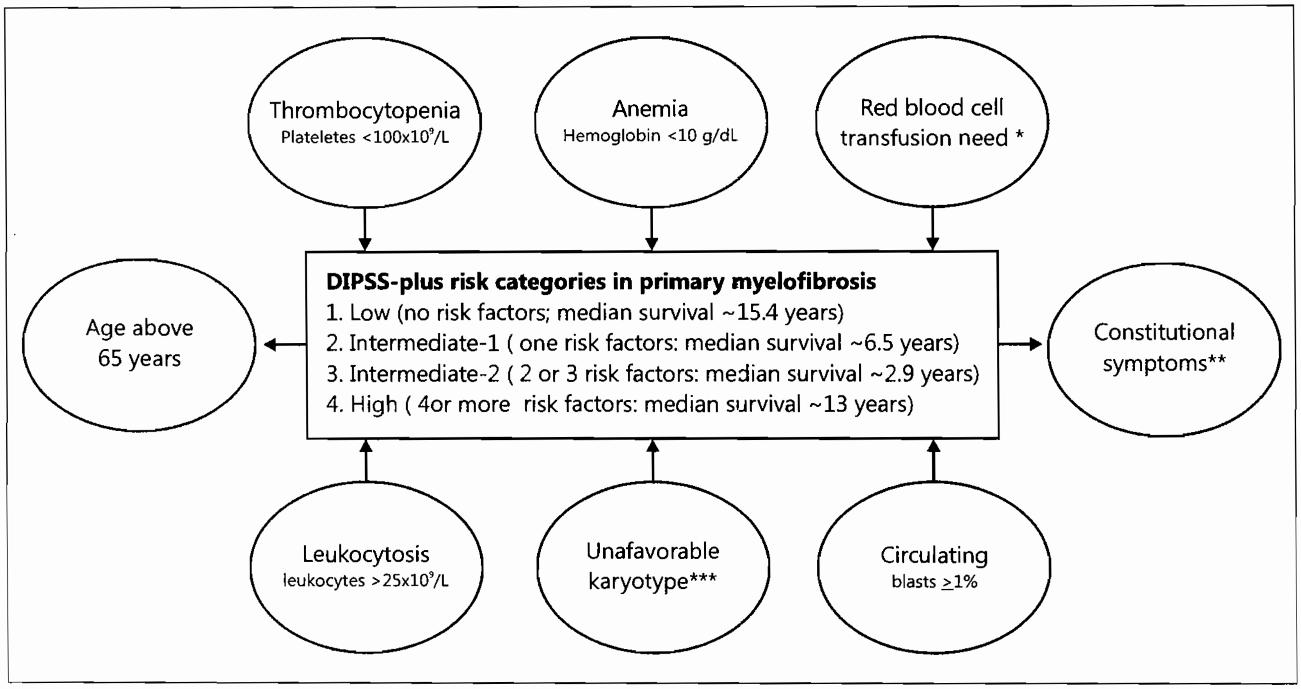
*Kariotipe kurang menguntungkan mengindikasikan adanya penataan ulang +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q, 12 p-, atau 11q23

Baru-baru ini, transfusi eritrosit, pada IPSS dan DIPSS diindentifikaasi sebagai faktor risiko independen PMF. Dengan demikian, model prognostik baru (DIPSS-plus) (Gambar 1.) telah dikembangkan dan termasuk transfusi eritrosit sebagai kebutuhan transfusi sebagai salah satu dari delapan faktor risiko; tujuh lainnya adalah: Usia diatas 65 tahun, hemoglobin kurang dari 10 g/dL, leukosit hitung lebih besar dari 25.109/L, sel blast perifer ≥ 1%, gejala konstitusional, jumlah trombosit kurang dari100.109/L dan *unfavorable karyotype*. kariotip yang tidak menguntungkan (unfavorable karyotype), termasuk kompleks kariotipe atau tunggal atau 2 kelainanyang mencakup penataan ulang kromosom +8, -7/7q-, i (17q), inv (3), -5/5q-, 12p-, atau 11q23. Ke 8 faktor risiko DIPSS-plus digunakan untuk mendefinisikan: Risiko rendah (tidak ada faktor risiko), intermediate 1 (salah satu faktor risiko), intermediate 2 (dua atau tiga faktor risiko) dan risiko tinggi (empat atau lebih faktor risiko), pada PMF dengan kelangsungan hidup rerata masing-masing 15,4; 6,5; 2,9 dan 1,3 tahun. [5,9]

Klasifikasi: Menurut WHO (2008)[6.14]

Sistem klasifikasi WHO (2008) untuk tumor hematopoietik mel batkan 5 kategori keganasan myeloid, termasuk leukemia myeloid akut (AML), MDS, MPN, MDS/MPN, dan PDGFR/FGFR1, neoplasma mieloid/limfoid dengan eosinofilia (Tabel 2).

Kategori WHO MPN terbagi dalam 8 subkategori: PV, ET, PMF, chronic myelogenous leukemia (CML), leukemia neutrophilik kronis, leukemia eosinofilik kronis tidak disebutkan secara spesifik, mastositosis, dan MPN unclassifiable. Empat hal pertama dijelaskan oleh William Dameshek sebagai "gangguan mieloproliferatif" dan karena itu saat ini disebut sebagai "klasik" MPN (Tabel 2). "BCR-ABL1-negatif MPN" adalah istilah operasional yang digunakan dalam referensi untuk PV, ET, dan PMF. Paska PV-MF dan paska ET-MF diklasifikasikan dan didiagnosis berdasarkan kriteria IWG-MRT (2008). IWG-MRT juga merekomendasikan penggunaan istilah "blast phase PMF"" dimana saat dijelaskan sebagai transformasi leukemia.


Thrombocytopenia
Plateletes <100x10^9/L
Anemia
Hemoglobin <10 g/dL
Red blood cell transfusion need *
Age above 65 years
DIPSS-plus risk categories in primary myelofibrosis
1. Low (no risk factors; median survival ~15.4 years)
2. Intermediate-1 (one risk factors: median survival ~6.5 years)
3. Intermediate-2 (2 or 3 risk factors: median survival ~2.9 years)
4. High (4or more risk factors: median survival ~13 years)
Constitutional symptoms**
Leukocytosis
leukocytes >25x10^9/L
Unafavorable karyotype***
Circulating
blasts ≥1%

Gambar 1. *The Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) *plus prognostic sebagai model untuk primary myelofibrosis* (PMF). [5,6,9,10]

DIPSS dan model prognostik untuk PMF menggunakan 8 faktor risiko untuk kelangsungan hidup rendah, yaitu :Usia > 65 tahun, kadar hemoglobin <10 g/dL, hitung leukosit> 25 × 109/L, blast dalam sirkulasi ≥1%, adanya gejala konstitusional, kehadiran kariotipe yaang tidak menguntungkan, jumlah trombosit <100 × 109/L, dan adanya kebutuhan transfusi sel darah merah.

* Harap diperhatikan bahwa pasien yang tergantung transfusi secara otomatis memiliki 2 faktor risiko karena kebutuhan transfusi (1 poin risiko) dan kadar hemoglobin <10 g/dL (1 poin risiko).

** Gejala Konstitusi merupakan penurunan berat badan > 10% dari nilai dasar dalam diagnosis tahun sebelumnya, demam yang tidak jelas, atau keringat berlebihan bertahan selama > 1 bulan.

*** Kariotipe yang tidak menguntungkan merupakan kompleks kariotipe atau satu-satunya atau 2 kelainan yang mencakup penataan ulang : Khromosome +8,-7/7q-, i (17q), inv (3), -5/5q- 12p-, atau 11q23.

Tabel 2. Klasifikasi Keganasan Mieloid Menurut WHO dan subkategorisasi Operasional Neoplasma Mieloproliferatif (7.14)

1. Leukemia mieloid akut dan precursor neplasma terkait
2. Sindrom mielodisplastik (MDS)
3. Neoplasma mieloproliferatif (MPN)
    a. MPN Klasik
        - leukemia mielogen kronik, BCR-ABLI positif
        - Polisitemia vera (PV)
            - PV fase kronik
            - Post-PV MF
            - PV fase blast
        - Trombositemia esensial (ET)
            - ET fase kronik
            - Post-ET MF
            - ET fase blast
            - Mielofibrosis primer (PMF)
        - PMF fase kronik
        - PMF fase blast
    b. MPN non klasik
        - Leukimia neutrofilik kronik
        - Leukemia eosinofilik kronik, tidak dinyatakan khusus
        - Mastositosis
        - Neoplasma mieloproliferatif, tidak dapat diklasifikasi (MPN –U)
3. MDS/MPN4.
4. Neoplasma mieloid dan limfoid dengan eosinofil a dan abnormalitas *PDGFRA,* * *PDGFRB,* * atau *FGFR1*5.*

•↵* Perubahan genetik yang melibatkan reseptor a/b faktor pertumbuhan turunan trombosit (*PDGFRA/PDGFRB)* atau reseptor 1 faktor pertumbuhan fibroblast.

Diagnosis PMF Berdasarkan Kriteria WHO

Diagnosis PMF berdasarkan kriteria WHO (2008) berdasarkan: klinis, morfologis, sitogenetika, dan penilaian molekul (Tabel 3). Diagnosis MF pasca PV atau pasca ET adalah menurut kriteria (Tabel 4). Dalam semua varian PMF, gambaran laboratorium khas termasuk anemia (mikrositik pada 28% kasus PMF), leuko-eritroblastosis darah tepi, dakriositosis, leukositosis/trombositosis, peningkatan laktat dehidrogenase (LDH), sirkulasi blast berlebihan atau sel CD34 +, dan fibrosis sumsum tulang, osteosklerosis, dan angiogenesis. Kadang-kadang, fibrosis sumsum tulang terbuka mungkin tidak ditemukan (misalnya: PMF prefibrotik), adanya trombositosis adalah suatu diagnosis ET palsu.[6,14]

Diagnosis banding PMF mencakup fibrosis sumsum tulang yang terkait dengan kondisi nonneoplastik atau neoplastik lainnya, termasuk kanker metastatik, neoplasma limfoid, atau keganasan myeloid lainnya, khususnya CML, MDS, CMML, atau AML. Kehadiran mutasi JAK2 atau MPL, dengan frekuensi mutasi gabungan 70% akan mengesklusikan fibrosis sumsum tulang reaktif atau malignansi non mieloid. Tidak adanya BCR-ABL dapat mengesampingkan kemungkinan CML. MDS atau CMML harus dipertimbangkan dengan adanya dis-eritropoiesis/ dis-granulopoiesis atau monositosis darah tepi (> 1 ×

Table 3. WHO Diagnostic Criteria for PMF Requires Meeting All 3 Major Criteria and ≥ 2 Minor Criteria Outlined(6,14)

1. Major criteria
    a. Megakaryocyte proliferation, including small-to-large megakaryocytes, with aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic and irregularly folded nuclei and dense clustering accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis, or in the absence of reticulin fibrosis (ie, prefibrotic PMF), the megakaryocyte changes must be accompanied by increased marrow cellularity, granulocytic proliferation, and often decreased erythropoiesis. (Gambar 1.)
    b. Not meeting WHO criteria for chronic myelogenous leukemia, polycythemia vera, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasm
    c. Demonstration of JAK2V617F or other clonal marker or no evidence of reactive marrow fibrosis.
2. Minor criteria
    a. Leukoerythroblastosis
    b. Increased serum lactate dehydrogenase
    c. Anemia
    d. Palpable splenomegaly

Table 4. Kriteria Diagnostik. Kriteria International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) untuk Mielofibrosis Pasca Polisitemia Vera/Trombositopenia Esensial (pasca-PV/TE) harus Memenuhi Kriteria Mayor dan ≥ 2 Kriteria Minor (6,14)

1. Kriteria Mayor
    - a. a. Dokumentasi diagnosis PV atau TE sebelumnya sesuai kriteria WHO
    - b. b. Fibrosis sumsum tulang *grade* 2-3 (pada skala 0-3) atau *grade* 3-4 (pada skala 0-4)*
2. Kriteria Minor
    - a. Gambaran leukoeritroblastik darah tepi (untuk PV dan TE)
    - b. Peningkatan splenomegali didefinisikan sebagai peningkatan splenomegali ≥ 5cm (jarak ujung limpa dari pinggir kostal kiri) yang dapat dipalpasi atau adanya splenomegali baru yang dapat dipalpasi (untuk PV dan TE)
    - c. Perkembangan ≥ 1 dari 3 gejala konstitusional: penurunan berat badan 10% dalam 6 bulan, berkeringat saat malam, demam yang tidak dapat dijelaskan sebabnya (> 37.5°C) (untuk PV dan TE).
    - d. d. Anemia atau kehilangan kebutuhan untuk flebotomi terus menerus karena tidak adanya terapi sitoreduktif (untuk PV)
    - e. Anemia dan penurunan hemoglobin ≥ 2 g/dL dari batas (untuk TE)
    - f. Peningkatan serum dehidrogenase laktat (untuk TE)

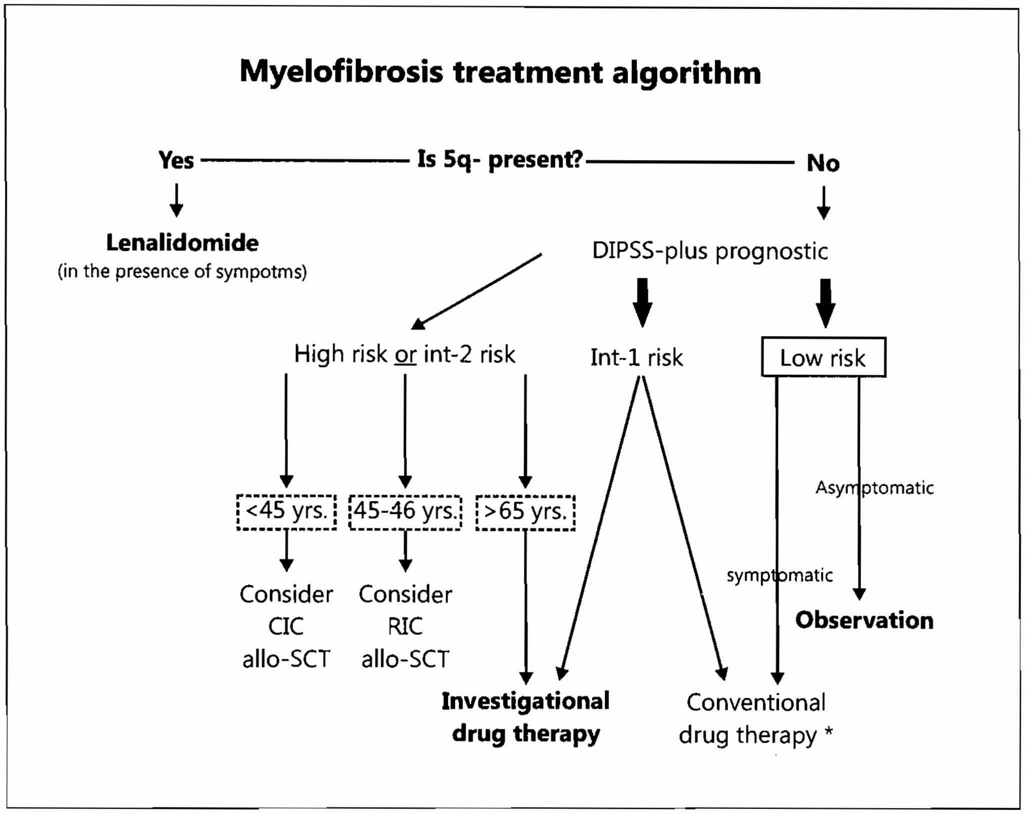
* *Grade* 2-3 menurut klasifikasi Eropa: difus, biasanya serat kasar tanpa bukti adanya kolagenisasi (pewarnaan trikrom negative) atau difus, serat kasar dengan area kolagenisasi (pewarnaan trikrom positif). Kelas 3-4 menurut klasifikasi standar: peningkatan kepadatan dan penyebaran pada retikulin dengan persimpangan yang luas, terkadang dengan berkas kolagen fokal dan/atau osteosklerosis fokal atau peningkatan penyebaran dan kepadatan pada retikulin dengan persimpangan luas, dengan berkas kasar kolagen, sering dikaitkan dengan osteosklerosis signifikan.

Tabel 5. World Health Organization (WHO) Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia and Primary

		2008 WHO diagnostic Criteria	
	Polycythemia vera	**Essential thrombocythemia**	**Prymarymyelofibrosis**
Major criteria	1. Hgb> 18.5 g/dL (men) >16.5 g/dL (women) or	Platelet count ≥ 450 x 10^9 /L	Megakaryocyte proliferation and atypias accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis, or
	2. Presence of JAK2V617F or JAK2 exon 12 mutation	Megakaryocyte proliferation with large and mature morphology.	Not meeting WHO criteria for CML, PV, MDS, or other myeloid neoplasm
		Not meeting WHO criteria for CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm	Demonstrations of JAK2V617F or other cional marker or no evidence of reactive marrow fibrosis
		Demonstration of JAK2V617F or other cional marker or no evidence of reactive thrombocytosis	
Minor criteria	BM trilineagemyeloproliferation Subnormal serum Epo level EEC growth		Leukoerythroblastosis Increased serum LDH level Anemia Palpable splenomegaly

BM, bone marrow; Hgb, hemoglobin; Hct, hematocrit, Epo, erythropoietin; EEC, endogenous erythroid colony; WHO, World Health Organization; CML, chronic myelogenous leukemia; PV, polycythemia vera; PMF, primary myelofibrosis; MDS, myelodysplastic syndromes; LDH, lactate dehydrogenase.

a. PV diagnosis requires meeting either both major criteria and one minor criterion or the first major criterion and 2 minor criteria.
ET diagnosis requires meeting all four major criteria. PMF diagnosis requires meeting all 3 major criteria and two minor criteria
b. or Hgb or Hct> 99th percentile of reference range for age, sex, or altitude of residence or red cell mass >25 % above mean normal predicted or Hgb> 17 g/dL (men)/ > 15 g/dL (women) if associated with a sustained increase of ≥2 g/dL from baseline that cannot be attributed to correction of iron deficiency
c. Small to large megakaryocytes with aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic and irregularly folded nuclei and dense clustering.
d. or in the absence of reticulin fibrosis, the megakaryocyte changes must be accompanied by increased marrow cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis (i.e, prefibrotic PMF).


Myelofibrosis treatment algorithm
Yes
Is 5q- present?
No
Lenalidomide
(in the presence of sympotms)
DIPSS-plus prognostic
High risk or int-2 risk
Int-1 risk
Low risk
<45 yrs.
45-46 yrs.
>65 yrs.
Asymptomatic
symptomatic
Consider CIC allo-SCT
Consider RIC allo-SCT
Observation
Investigational drug therapy
Conventional drug therapy *

Gambar 2 : Algoritme terapi PMF.disesuaikan faktor Risiko

DIPSS-plus menunjukkan Dinamis Internasional Prognosis Scoring System (DIPSS) –plus prognostik. model untuk PMF ; Int, menengah; yrs, tahun; CIC, pengkondisian intensitas konvensional ; RIC :Pengkondisian dengan mengurangi intensitas ; AC; allo-SCT, transplantasi sel induk alogenik.

* Terapi obat konvensional termasuk agen perangsang eritropoiesis, androgen,danazol, kortikosteroid, thalidomide, lenalidomide,, hydroxyurea, dan cladribine.[6]

109/L), dan seterusnya. Dalam hal ini, kehadiran kelainan sitogenetika +9 atau 13q- menguatkan diagnosis PMF.

Sebaliknya, JAK2V617F dapat terjadi pada MDS dan CMML, meskipun jarang dan karena itu tidak terlalu berguna dalam membedakan satu keganasan mieloid dari yang lain. "Mielofibrosis akut," "panmielosis akut dengan mielofibrosis," dan "leukemia megaka- rioblastik akut " adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan agresivitas biologik dari keganasan myeloid dapat sebagai fibrosis sumsum tulang akut, pansitopenia, dan biasanya tidak ada splenomegali. Beberapa kasus tersebut harus dikelola sebagai AML.[6]

Penatalaksanaan

Terapi sesuai faktor risiko.[6] Terapi obat saat ini di PMF bukan kuratif atau penting untuk kelangsungan hidup. Demikian pula, tidak jelas apakah penerapan transplantasi sel induk alogenik (allo-SCT), dengan risiko yang menyertainya kematian atau morbiditas kronis dari graft-versus-host disease (GVHD), telah memiliki efek bersih menguntungkan atau tidak menguntungkan. Oleh karena itu, pertama harus menentukan apakah pasien tertentu kebutuhan setiap bentuk terapi keseluruhan dan jika demikian, hati-hati memilih strategi pengobatan dengan kesempatan terbaik untuk kontrol merangsang penyakit tanpa mengorbankan harapan hidup (Gambar 2).

Pengobatan Dipandu oleh Stratifikasi Risiko dan Kebutuhan Klinis Pasien.

Kurangnya terapi "konvensional" untuk penyembuhan penyakit (bagian dari alogenik SCT) dan manifestasi beragam sebagian besar melalui pendekatan terapi "clinically oriented" untuk MF. Menurut rekomendasi dari The European Leukemia Net (ELN), tujuan utama dari terapi di PMF adalah memperpanjang hidup, dan, jika mungkin, juga menyembuhkan, yang saat ini hanya dicapai oleh SCT. Jika memperpanjang hidup, atau penyembuhan tidak mungkin, tindakan paliatif yang berorientasi pada gejala dan kualitas hidup adalah tujuan utama. Isu klinis yang paling umum pada pasien PMF tertera dalam daftar tabel 6.[5,12]

Sebelum memulai pada keputusan pengobatan, salah satu yang harus secara akurat ditentukan apakah merupakan kebutuhan mendesak pasien, *performance*

Table 6. Clinical "need" and targets for therapy in PMF[5]

Shortened survival

Increased risk of leukemic transformation

Severe anemia, often requiring frequent RBC transfusions and poor post-transfusion increments because of associated marked splenomegaly; some patients also have severe thrombocytopenia or neutropenia

Marked hepatosplenomegaly often accompanied by early satiety, severe abdominal discomfort, changes in bowel habits, painful splenic infarcts, portal hypertension leading to ascites and variceal bleeding,

compromised mobility and movement, and cachexia

Nonhepatosplenicextramedullary hematopoiesis that might lead to cord compression, ascites, pulmonary hypertension, pleural effusion, lymphadenopathy, or skin tumors

Thrombohemorrhagic complications

Marked leukocytosis or thrombocytosis

Profound constitutional symptoms including fatigue, weight loss,cachexia, pruritus, night sweats, low-grade fever, and bone and joint pain

Recurrent gout

status secara keseluruhan, potensi keuntungan dan risiko pengobatan konvensional, ketersediaan terapi baru dan mutakhir, serta terakhir tetapi penting adalah keinginan pasien. Sebagai suatu fakta, kriteria stratifikasi risiko, termasuk IPSS beserta modifikasinya yang tidak sepenuhnya memperhitungkan heterogenitas manifestasi hematologi dan klinis yang mungkin memerlukan pengobatan.[5]

SCT Alogenik[5]

Pencapaian JAK2V617F negatif setelah SCT dikaitkan dengan remisi komplit hematologi dan sitogenetika dan hasil insiden relaps rendah, memberikan bukti konsep bahwa penyembuhan dapat dicapai dengan penghapusan klon yang bermutasi. Mengurangi intensitas rejimen RIC (*Reduced-intensity conditioning*) telah digunakan dalam beberapa tahun terakhir dengan tujuan ganda, yaitu tingginya tingkat rerata mortalitas dari rejimen CIC (*conventional-intensity conditioning*) dan untuk meningkatkan rerata usia lanjut pada pasien PMF.

Tidak ada penelitian prospektif yang membandingkan regimen RIC dengan CIC atau SCT dengan terapi konvensional, yang sudah selesai komplit. Selanjutnya, publikasi-publikasi telah memasukkan pasien dengan rentang usia yang luas dan karakteristik klinis heterogen, kategori risiko prognostik, rejimen pengkondisian, sumber donor stem sel, dan jenis imunosupresi setelah transplantasi.

Analisis yang lebih besar dipublikasikan secara seri menunjukkan bahwa transplantasi terkait kematian berkisar antara 10% sampai > 40%, kelangsungan hidup secara keseluruhan pada 3 tahun antara 30% dan 50%, dan GVHD akut tingkat II-IV terjadi pada 20% -60%. Insiden GVHD kronis ekstensif tidak jelas, tetapi dalam beberapa seri itu mengenai lebih dari dua pertiga dari pasien. Variabel terkait dengan hasil transplantasi diwakili oleh perbedaan HLA, penggunaan donor tidak berhubungan, usia penerima, dan riwayat transfusi > 20 units sel darah merah. Pembesaran lien yang masif yang berhubungan dengan hasil transplantasi perlu diperdebatkan dan splenektomi tidak dapat secara rutin direkomendasikan dalam persiapan untuk SCT. Namun, apakah beralasan untuk mengeksplorasi keamanan dan kemanjuran obat baru. seperti inhibitor JAK2 dan mTOR, yang menghasilkan pengecilan limpa lebih cepat dan perbaikan gejala konstitusional dalam setting pre-transplantasi segera.[5]

Pengelolaan pasien bukan kandidat SCT adalah dengan terapi konvensional.

Pasien yang tidak memiliki gejala atau minimal, terlepas dari usia dan kategori risiko, harus dikelola dengan strategi "watch-and-wait", menunda keputusan terapi sampai munculnya kelainan hematologi atau manifestasi klinis yang memerlukan pengobatan dan/atau menyebabkan bergesernya kategori risiko sesuai dengan skor DIPSS/DIPSS-plus. Pada pasien berisiko tinggi, dimonitor secara ketat terutama ditujukan untuk menentukan waktu optimal untuk SCT. [5]

Anemia

Daftar obat konvensional yang digunakan untuk mengobati PMF terkait anemia sangat banyak (Tabel 7). Dosis rendah prednison, agen perangsang eritropoiesis (Erythropoiesis-stimulating agents, ESA), androgen, danazol, dan thalidomide yang umum digunakan. ESA dicobakan pada pasien anemia moderat, non dependent transfusi dan kadar eritropoietin serum rendah (<125 U/L), sebuah pembesaran yang cepat dari limpa pada masa pengobatan. Tingkat respons bervariasi dari 20% -60% dalam studi yang berbeda, dengan tidak ada dukungan yang jelas untuk darbepoetin-alpha dibandingkan erithropoietin. Respons biasanya berlangsung cepat (<1 tahun dan ESA tidak dianjurkan pada subyek dengan anemia dengan ketergantungan pada transfusi. Jika ESA tidak bekerja atau hilang keampuhannya dan tidak ada kontraindikasi, preparat androgen lain atau danazol dapat digunakan, respons terjadi pada 20%, seringkali setelah > 3 bulan pengobatan. Thalidomide dosis rendah (50 mg/ hari) dihubungan dengan tappering dari prednison telah menghasilkan respons pada anemia 20% - 40% pasien, namun pengobatan ini sering kurang ditoleransi, dengan adanya neuropati perifer, sembelit, dan mengantuk. Karena risiko trombosis, profilaksis dengan aspirin direkomendasikan pada pasien dengan jumlah trombosit > 50 × 109/L.[5]

Pada pasien PMF dengan del (5q31) terkait anemia, lenalidomide adalah terapi lini pertama karena peningkatan yang signifikan, dengan resolusi anemia dan kadang bukti remisi molekular. Sebaliknya, lenalidomide dengan prednison memperlihatkan sedikit manfaat dalam perbaikan anemia (19%) atau mengurangi splenomegali (10%), dalam laporan fase multicenter Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group phase 2 Trial pada pasien PMF yang tidak memiliki del (5Q), selanjutnya pengobatan kurang ditoleransi dengan kejadian mielosupresi derajat 3/4 dan toksisitas nonhematologik 88% dan 45%, dan seterusnya. Pengurangan beban alele JAK2V617F dan fibrosis sumsum tulang telah dilaporkan beberapa pasien. Saat ini pemberian lenalidomide dengan prednison secara eksklusif dianjurkan untuk pasien dengan kelainan del (5q31).[5,6]

Splenomegali

Splenomegali berhubungan dengan rasa sakit, cepat kenyang, kembung, infark limpa, tanda karena kompresi dari organ perut atau hipertensi portal, dan sitopenias. Pendekatan utama untuk pengobatan simtomatik splenomegali secara medis (obat oral/IV) atau pembedahan.

Pilihan pertama adalah hydroxyurea (HU), yang biasanya menghasilkan respons sederhana pada dosis lebih tinggi, atau perkembangan baru yang tidak mudah ditoleransi, atau sitopenia eksaserbasi. Terjadi pengurangan ukuran limpa > 25% dan 50% telah dilaporkan dalam 35% dan 17%, dari pasien yang diobati dengan hydroxyurea. Respons ini biasanya sederhana dan sementara, terjadi terutama pada subyek dengan non-masif splenomegali (<10 cm), dan lebih mudah terjadi pada mereka dengan mutasi JAK2V617F.

Dalam COMFORT-II, suatu penelitian secara acak, tidak satupun dari 73 pasien dalam kelompok "best-available treatment", dimana 60% menerima HU, mencapai > 35% pengurangan volume limpa (yang sama dengan pengurangan 50% pada limpa teraba). Busulfan atau melphalan diberikan bila tidak mentolerir atau tidak ada respons terhadap HU, tetapi mereka bahkan lebih myelosuppressive. Respons splenomegali dengan dosis rendah (50 mg/hari) thalidomide jarang terjadi (<20%). Dalam kasus-kasus besar, pemberian IV bulanan cladribine (2-CdA; 2-chlorodeoxyadenosine) program yang dihasilkan sampai dengan respons 50%, dengan cytopenias parah namun reversibel karena toksisitas utama.

Splenektomi tetap menjadi alternatif yang berharga, bila terapi medis terakhir tidak efektif atau tidak ada respons. Indikasi splenektomi adalah menghilangkan simtom akibat splenomegali yang masif, hipertensi portal dengan gejala varises esofagus dan/atau perdarahan, kaheksia mendalam, dan anemia yang tergantung transfusi. Isolated thrombocytopenia bukan merupakan indikasi untuk splenektomi. Pengangkatan limpa menghasilkan perbaikan dalam gejala mekanik, terutama rasa kenyang dan rasa sakit, dalam banyak kasus dan sering diikuti dengan penambahan berat badan, tetapi biasanya tidak efektif terhadap gejala konstitusional lainnya. Peningkatan anemia dan trombositopenia telah dilaporkan di 50% dan <30% pasien paska splenektomi. Perisurgikal komplikasi terjadi 30% -50% dan yang fatal pada 5%-10%

Table 7. Managing Clinical Needs in MF Patients Using"Conventional" Drugs or Interventions.

Clinical need	Drug/ intervention	
Anemia	*Corticosteroids	*Thalidomide
	*Danazol	*ESA
	*Androgens	*Lenalidomide
Symptomatic splenomegaly	*Hydroxyurea	*Splenectomy
	Cladribine	
Extramedullary hematopoiesis	*Radiation therapy	
Risk of thrombosis or recurrence	*Low-dose aspirin	*Hydroxyurea
Constitutional symptoms/quality of life	*None specifically directed	
Risk of leukemia transformation	*None specifically directed	
Improved survival	*Allogeneic SCT	

pasien. Komplikasi splenektomi termasuk perdarahan, trombosis, infeksi, dan "myeloproliferative reaction", dengan trombositosis dan leukositosis yang biasanya dapat dikontrol dengan baik dengan HU dan tidak selalu berarti perkembangan penyakit. Adalah bijaksana untuk menurunkan platelet menjadi 200 x 109/L saat pra operasi dan untuk mempertahankan pada paska operasi dengan HU atau apheresis trombosit (trombositosis dalam kasus luar biasa ekstrim) untuk mengurangi risiko trombosis.

Profilaksis dosis penuh heparin harus disampaikan setidaknya selama 4-6 minggu. Tak jarang, trombosis terjadi di pembuluh darah splanknikus, sehingga USG pembuluh perut harus dilakukan 7 dan 30 hari setelah prosedur untuk mendeteksi dini komplikasi ini dan untuk memaksimalkan antikoagulasi jika diperlukan. Hepatomegali progresif kadang terjadi setelah splenektomi, mungkin karena migrasi hematopoiesis, dan hati yang nyata membesar sebelumnya merupakan kontraindikasi untuk splenektomi.

Radioterapi kadang memberikan perbaikan gejala ketidaknyamanan mekanik, tetapi rekomendasi hanya digunakan dalam kasus dipilih yang tidak responsif terhadap pengobatan konvensional/tidak dapat menjalani splenektomi. Pendekatan itu dibuat untuk alasan berikut: (1) Respons terakhir beberapa bulan maksimum, bahkan tidak ada perbaikan gejala yang memuaskan. (2) radiasi dapat menginduksi berat dan lamanya sitopenia dan bertanggung jawab atas kematian 10% -15% pasien dengan sitopenia dan (3) Radiasi menyebabkan fibrosis lokal dengan adhesi lien ke jaringan sekitarnya, sehingga splenektomi berikutnya secara teknis lebih rumit dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Radiasi hepatik dan radiasi perut dapat meringankan hepatomegali dan/ atau asites, tetapi sering terjadi sitopenia dan respons berlangsung singkat.[6]

Hematopoiesis extra-hepatosplenik.

Hematopoiesis di situs dan organ selain limpa dan hati yang paling sering melibatkan peritoneum dengan asites, paru-paru dengan hipertensi paru dan efusi pleura, kelenjar getah bening dengan lymph adenomegaly, kolomna vertebralis torakolumbalis dengan rasa sakit atau gangguan neurologis karena kompresi, dan ekstremitas bawah dan atas dengan rasa nyeri refrakter terhadap analgesik. Terlokalisir tanpa gejala diobati dengan, dosis rendah dan fraksinasi radiasi (1 Gy dalam 10 fraksi) dalam bidang-bidang yang terlibat adalah pengobatan pilihan. Dispnea, batuk, sesak napas, dan tungkai edema meningkatkan kecurigaan keterlibatan parenkim paru difus.[6]

Risiko Trombosis

Pasien dengan PMF menderita peningkatan risiko kejadian kardiovaskular utama. Trombosis fatal dan nonfatal dilaporkan pada 7,2% dari 707 pasien PMF, dengan rerata 1,75% pasien per tahun tidak berbeda dari yang dilaporkan dalam ET (1% -3% pasien tahun).Faktor risiko trombosis adalah: Usia> 60 tahun dan status mutasi JAK2V617F, terutama jika yang terakhir dikaitkan dengan leukositosis. Apakah risiko trombosis dapat menguntungkan diobati dengan HU, seperti di PV atau ET, belum diketahui dengan pasti, namun jika pengobatan sitotoksik tidak diberikan, sebaliknya diperlukan untuk manifestasi dari penyakit yang mendasari. Obat HU dan aspirin dosis rendah harus diresepkan pada pasien yang lebih tua dan pada mereka dengan riwayat trombosis.[6]

Gejala Konstitusi

Keberhasilan terapi konvensional terhadap gejala konstitusional berat, hanya moderat, meskipun dalam satu studi hingga 80% dari pasien yang menerima HU memiliki respons untuk simptoms konstitusional. Memang, hasil dari studi COMFORT-II secara acak menunjukkan bahwa tidak ada pasien dalam kelompok terapi terbaik yang tersedia terdapat perbaikan dari gejala, yang diukur dengan skorte EORTC QLQ-C30 atau FACT-Lym scores. Dosis rendah prednison kadang-kadang dapat menghasilkan rasa kenyamanan, tetapi efeknya biasanya sederhana dan sementara. Kehilangan berat badan dan malam berkeringat sangat mempengaruhi kualitas hidup.[6]

Sebuah Kasus Unik: *Prefibrotic* PMF

Meskipun temuan terbaru menunjukkan pengurangan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas leukemia pada awa/prefibrotik PMF dibandingkan dengan ("true") ET, subyek ini harus dikelola sebagai "true" ET. Mereka menerima pengobatan hanya jika mereka berada pada risiko tinggi untuk trombosis. Faktor risiko meliputi usia > 60 tahun dan/atau riwayat sebelumnya kejadian kardiovaskular utama.

Anagrelide harus dihindari secara bijaksana karena kemungkinan kenaikan lebih lanjut jumlah reticulin. Praktisi harus sangat berhati-hati dalam membahas dengan pasien implikasi dari istilah "prefibrotik MF" mengingat bahwa terminologi ini dapat menyebabkan kecemasan yang berlebihan yang tidak perlu. Bukti bahwa IFN-α memacu keuntungan klinis/stabilitas penyakit pada sebagian besar pasien PMF, dengan dokumentasi morfologi BM dari beberapa, telah dilaporkan baru-baru ini dan jaminan evaluasi lebih lanjut, tetapi saat ini tidak dapat direkomendasikan sebagai dalam praktek rutin. [6]

Janji-janji dan Jebakan dari Terapi Obat Baru.

Penemuan peran penting yang dimainkan aktivasi autcmatik oleh jalur signaling JAK/STAT dalam patogenesis MPNs memacu pengembangan uji klinis menggunakan molekul kompetitif ATP dalam jumlah kecil. Meskipun secara kolektif disebut "inhibitor JAK2," semua telah tumpang tindih aktivitas terhadap anggota lain dari keluarga JAK (termasuk, JAK-1 JAK-2, JAK-3, dan Tyk2) dan tirosin kinase lainnya juga, dan tidak ada yang spesifik untuk bermutasi JAK2. Memang, perbedaan dalam profil toksisitas dan efikasi yang telah dilaporkan dalam uji klinis mungkin disebabkan beberapa variabilitas dalam potensi, farmakokinetik, dan selektivitas target. Selain inhibitor JAK2, molekul lain telah menghasilkan hasil yang menggembirakan dalam uji klinis dan/atau model praklinis (Tabel 5). Beberapa di antaranya, pomalidomide, RAD001 (Everolimus), dan *inhibitor Histon deacethylases (*HDAC), dibahas secara singkat di bawah ini.[6]

Pomalidomide

Pomalidomide, agen imunomodulasi dengan antikanker yang lebih baik dan aktivitas regulasi sitokin dan toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan thalidomide dan lenalidomide, tampaknya sangat menjanjikan untuk pengobatan PMF terkait anemia. Dalam uji coba 2 fase acak, double-blind, 25% dari 84 pasien dengan anemia PMF memberi respons terhadap pomalidomide sendiri atau dalam gabungan dengan prednison dan mempertahankan respons untuk > 1 tahun; myelosupresi dan neuropati yang jarang terjadi dan biasanya ringan. Keampuhan obat itu dikonfirmasi dalam studi berikutnya menggunakan dosis rendah pomalidomide (0,5 mg/d) sebagai obat tunggal, dengan respons 38% pada pasien dengan JAK2V617F-positif dan limpa teraba <10 cm. Menariknya, obat itu hampir tidak efektif pada subyek dengan JAK2 Wild type. Efek pada splenomegali adalah sederhana jika dibanding secara keselureuhan. Suatu studi multicenter, double-blind, placebo-controlled fase 3 yang sedang berlangsung pada pasien PMF yang tergantung transfusi diperkirakan akan mengacak 210 subyek dalam rasio 2:1 untuk lengan aktif. [6]

RAD001 (Everolimus)

Peningkatan aktivasi jalur mTOR/AKT terjadi pada sel MPN.

RAD001, suatu penghambat mTOR, efisien mencegah proliferasi sel mutasi JAK2V617F invitro. Kemanjuran klinis RAD001 telah dibuktikan dalam fase 1/2 studi dari 39 subyek PMF atau PPV/PET-MF. Setengah dari subyek menunjukkan perbaikan splenomegali dan 60% dan 80% dan seterusnya, terjadi resolusi komplit gejala sistemik dan pruritus. Respons pada anemia, termasuk transfusi sesekali yang tidak ketergantungan, dicatat 25% pasien. Terapi ditoleransi dengan baik, mielotoksisitas rendah dan toksisitas nonhematological low grade. Studi ini memberikan bukti relevansi konsep tentang pentargetan jalur mTOR dalam armamentarium terapi PMF.[6]

Epigenetik Obat

Kontribusi perubahan epigenetik pada patogenesis PMF didukung oleh hasil studies terakhir. Selanjutnya, inhibitor HDAC yang ditampilkan untuk dow n-regulated signaling JAK/STAT, mungkin melalui mekanisme tambahan yang umumnya tidak tergantung dari regulasi gen epigenetik. Pengamatan ini mendorong minat dalam menilai kemanjuran klinis dari drugs epigenetik. Namun, agen hipomethilating azacitidine dan decitabine tidak menghasilkan respons yang terlihat dalam uji kecil dan inhibitor HDAC ITF2357 (givinostat) mempunyai efek minimal pada PMF (tidak seperti di kebanyakan pasien dengan PV). Studi dengan inhibitor HDAC, LBH589 (panobinostat) pada PMF sedang berlangsung, dan hasil awal yang menarik.[6]

Inhibitor JAK2

Informasi klinis yang cukup tersedia selama 5 dari inhibitor JAK2 sedang dikembangkan (Tabel 4): ruxolitinib (INCB018424), TG101348, lestaurtinib (CEP-701), CYT387, dan SB-1515. Semua ini telah digunakan pada pasien PMF atau PPV/PET-MF pada penyakit berisiko menengah atau tinggi.

Ruxolitinib, inhibitor JAK1 dan JAK2, pertama kali digunakan dalam fase 1/2 uji coba pada pasien PMF. Pengobatan ditoleransi dengan baik (toksisitas nonhematological kelas 1/2 pada <10% dari pasien), dengan dosis yang membatasi toksisitas oleh trombositopenia reversibel. Dosis paling efektif dan aman 15 mg dua kali sehari. Dengan respons klinis, enurunan splenomegali ≥ 50% dan perbaikan gejala konstitusional, cachexia, dan toleransi latihan, (14%) pasien menjadi transfusi independen. sedangkan trombositosis dan leukositosis dinormalisasi di lebih dari setengah subyek.

Dua fase 3 penelitian multicenter lain kini telah selesai, dan melaporkan: Penelitian pertama, COMFORT-I, menilai aktivitas ruxolitinib pada 15 atau 20 mg dua kali sehari (tergantung pada tingkat dasar trombosit) terhadap plasebo pada 309 patients. Kedua, COMFORT-II, dibandingkan aktivitas ruxolitininb melawan the "best-available therapy" dari 219 pasien, hasil akhir adalah pengurangan volume limpa 35% dari baseline. pada 24 minggu (COMFORT-I) dan 48 minggu (COMFORT-II) dicapai oleh 41,9% pasien dan 28,5% pasien dan seterusnya, dibandingkan dengan 0,7% dan 0% pada kelompok kontrol (P <.0001). (6,13)

Obat TG101348, lestaurtinib (CEP-701), CYT387, dan SB-1515 masih dalam tahap penelitian lebih lanjut.[5,6]

KESIMPULAN

Sampai saat ini belum ada rekomendasi yang berbasis bukti (evidence-based) tentang siapa dan kapan pasien yang harus menjalani SCT. Memang, analisis retrospektif penderita muda (< 60 tahun), pasien PMF dengan risiko tinggi/intermediate yang dikelola dengan prosedur nontransplantasi dari 3 senter yang berpengalaman melaporkan, estimasi kelangsungan hidup 3 tahun 55% -77%, secara keseluruhan sebanding dengan hasil yang diperoleh, baik penderita dengan CIC atau RIC -SCT.

Oleh karena itu, meskipun kandidat yang ideal untuk SCT pasien dengan IPSS intermediate-2 and high-risk pada saat diagnosis dengan preferensi CIC lebih muda dari 40-50 dan RIC lebih tua, keputusan merujuk pasien untuk SCT dalam praktek klinis umumnya ditunda. Sebaliknya, pasien yang mendapatkan tambahan sitogenetika penyimpangan yang tidak menguntungkan (terutama kromosom 17) dan/atau tanda-tanda nyata dari progresi penyakit (misalnya, meningkatkan sel blast dan memburuknya trombositopenia) yang bisa menjurus ke transformasi kearah leukemia akut dan prediksi kelangsungan hidup pada <1 tahun harus dilakukan SCT tanpa penundaan lebih lanjut.

Diskusi terbuka, bijaksana, dan rinci dengan pasien dari berbagai masalah yang terkait dengan SCT, termasuk hematologist yang bekerja di unit transplantasi, dijamin dan keputusan harus sharing sebanyak mungkin.[5]

Penemuan mutasi JAK2V617F dan pengenalan inhibitor JAK2 dalam uji klinis bisa sebagai dasar ditemukannya obat untuk MF, meniru keberhasilan luar biasa dari imatinib pada leukemia myelogenous kronis, belum terwujud belum. Meskipun demikian, kemampuan kita untuk mempengaruhi kebutuhan klinis yang paling menarik dari pasien dengan MF telah pasti meningkat ke titik bahwa ada sedikit pertanyaan inhibitor JAK2 akan menemukan posisi yang pasti dalam pengobatan kategori yang dipilih pasien dengan besar, gejala splenomegali dan/atau besar manifestasi penyakit, terlepas dari kategori risiko mereka. Namun, penting untuk belajar dari sejumlah besar studi praklinis dan klinis yang diterbitkan dalam beberapa tahun terakhir, dan berpikir dari PMF sebagai urusan multitarget. Dengan mempertimbangkan suatu variasi dan kompleksitas yang mendasari kelainan genetik dan selular. Langkah berikutnya tentu akan melibatkan terapi kombinasi.

REFERENSI

1. Tracy I.G. MD. Chronic Idiopathic Myelofibrosis. Dalam: Tkachuk, Douglas C.; Hirschmann, Jan V. (ed's). Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology, 1st Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007.pp: 105 - 119.
2. Douglas A. Clark and Wilbur L. Williams. Myelofibrosis. Dalam: John P. Greer, John Foerster and, John N. Lukens (Ed's). Wintrobe's Clinical Hematology, 11th Ed. 2003. pp: 4505 -4557.
3. Cervantes, Francisco. Advances in the understanding and management of primary myelofibrosis. Current Opinion in Oncology:November 2011 - Volume 23 - Issue 6 - pp: 665-671.
4. Paola G. and Giovanni B. Safety and efficacy of Everolimus, a mTOR inhibitor, as single agent in a Phase 1/2 study in patients with myelofibrosis.. Blood-2011-01-330563.
5. Alessandro MV. Management of Myelofibrosis. ASH Education Book December 10, 2011 vol. 2011 no. 1 222-230.
6. Ayalew Tefferi. How I treat myelofibrosis. Blood. March 31, 2011 vol. 117 no.13. pp. 3494-3504.
7. A Pardanani and C Finke. IPSS-independent prognostic value of plasma CXCL10, IL-7 and IL-6 levels in myelodysplastic syndromes Open. Leukemia advance online publication 13 September 2011: 2011.251.
8. Cervantes and Francisco. Advances in the understanding and management of primary myelofibrosis. Current Opinion in Oncology. Nov 2011 Vol 23 - Issue 6:pp: 665-671.
9. Animesh Pardanani and Ayalew Tefferi: Prognostic relevance of anemia and transfusion dependency in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. Hematologyca, 2011: 96(1) PP: 7-10.
10. Ayalew Tefferi. Primary myelofibrosis: Update on diagnosis, risk stratification, and management. American Journal of Hematology. 2011, Vol 86, Issue 12, pp: 1017-1026.
11. Ayalew Tefferi and Rakhee Vaidya. Circulating Interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 Levels Are Independently Prognostic in Primary Myelofibrosis: A Comprehensive Cytokine Profiling Study. JCO April 1, 2011 vol. 29 no. 10 1356-1363.
12. Tiziano Barbui and Giovanni Barosi. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet JCO Feb. 20, 2011 vol. 29 pp: 6761-770.
13. Ayalew Tefferi and Animesh Pardanani. Serious Adverse Events During Ruxolitinib Treatment Discontinuation in Patients With Myelofibrosis. Mayo Clinic Proceedings December 2011 vol.86, no. 12, pp:1188-1191.
14. James Vardiman and Elizabeth Hyjek. World Health Organization Classification, Evaluation, and Genetics of the Myeloproliferative Neoplasm Variants. ASH Education Book 2011, December 10, vol. 2011 no. 1, pp: 250-256.

355

TRANSPLANTASI SEL PUNCA/INDUK DARAH

A. Harryanto Reksodiputro

PENDAHULUAN

Rekayasa jaringan merupakan terobosan baru dalam bidang kedokteran karena menggabungkan ilmu biologi dan rekayasa untuk menciptakan meteode biologik yang dapat menggantikan atau memulihkan jaringan-jaringan yang rusak. Sel-sel sumsum tulang atau darah tepi telah dikultur di laboratorium dan subpopulasi terpilih kemudian dipakai untuk mengobati jaringan/organ yang rusak.

Sel punca (*stem cell*) adalah sel-sel yang berasal dari embrio, janin, atau individu, yang belum berdiferensiasi dengan kemampuan memperbaharui diri yang tak terbatas atau terus-menerus dan dengan dengan induksi yang spesifik, dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel yang spesifik. Sel induk (*progenitor cell*) adalah sel-sel yang berasal dari janin atau individu yang berdiferensiasi parsial yang kemudian dapat membelah dan membentuk sel yang spesifik.

Sel punca dan sel induk dibedakan berdasarkan kemampuannya bereplikasi setelah membelah. Ketika membelah, satu dari dua sel yang baru tersebut biasanya adalah sel punca yang mempunyai kemampuan memperbaharui dirinya sendiri kembali. Sedangkan ketika sel progenitor membelah, akan terbentuk sel progenitor kembali atau sel yang terdierensiasi, dimana keduanya tidak mempunyai kemampuan memperbaharui dirinya sendiri.

Sel punca atau induk dapat menjadi sel-sel saraf, jantung, pankreas, dan lain-lain. Sel-sel ini berpotensi mengganti sel jaringan yang rusak atau hancur karena penyakit berat.

Sel punca dapat berasal dari embrio yang sedang membelah (*embryonal stem cells*), janin (*embryonic germ cell*), atau dari sel-sel yang telah mengalami derajat maturasi tertentu tanpa memandang usia individu (*adult stem cells*). Sel asal embrio diperoleh dengan menghancurkan embrio atau janin tersebut sehingga banyak mengundang konflik etik dan moral. Dalam bab ini yang dimaksudkan untuk transplantasi adalah sel punca non-embrionik.

Transplantasi sel punca (*haemopoietic stem cell transplantation*) merupakan prosedur pencangkokan sel punca (*stem cell*) atau sel induk (*progenitor cell*) darah dari satu individu ke individu lain, atau dari individu itu sendiri yang disimpan terlebih dahulu sebelum pemberian kemoterapi dan kemudian dicangkokkan ke dalam dirinya sendiri pasca pemberian kemoterapi tersebut.

Berdasarkan hubungan antara sumber donor sel punca/sel induk darah dari penerimanya (resipien), transplantasi dikelompokkan menjadi:

Singenik. Sel punca/sel induk darah donor berasal dari spesies yang sama, identik secara genetik, misalnya pada saudara kembar

Allogenik. Sel punca/sel induk darah berasal dari donor saudara kandung, orangtua, atau dari orang lain yang cocok sistem HLA-nya.

Autologus. Sel punca/sel induk darah berasal dari pasien sendiri.

Pada tahun 1950 Jacobson dan Lorenz melaporkan kematian seekor hewan pengerat yang menjalani irradiasi seluruh tubuh (*total body irradiation/TBI*) dapat dicegah dengan pemberian intravena sel limpa atau sel sumsum tulang. Untuk beberapa saat, timbul beda pendapat, efek proteksi yang didapat apakah akibat hormonal atau sel yang diberikan intravena.

Cole serta Alpen dan Baum menyokong *cell-replacement theory* dengan menggunakan mencit dan anjing. Pada tahun 1956, Ford mengemukakan teori radiasi *chimaera*, yaitu hematopoiesis hewan yang mendapat radiasi dapat diganti dengan injeksi sumsum hewan lainnya. *Chimaera* diartikan sebagai didapatkannya populasi sel yang berasal dari individu berbeda, diberikan kepada satu resipien. Kemudian diketahui bahwa hematopoiesis *chimaera* hanya dapat berhasil setelah pemberian terapi imunosupresif intensif, yaitu TBI.

- Saat ini, transplantasi sel punca/induk darah sering dilakukan dengan tujuan untuk:
- Memperbaiki sindrom gagal sumsum tulang (misalnya leukemia, anemia aplastik, kelainan herediter, dan sebagainya).
- Melindungi sumsum tulang dari dampak mieloblasi radiasi atau kemoterapi sitostatika dosis tinggi (misalnya pada limfoma non-Hodgkin).
- Memasukkan sel punca darah, sel genetika normal/ direkayasa menjadi normal (terapi gen).

INDIKASI

Kanker:

- Leukemia akut/kronik
- Praleukemia/sindrom mielodisplasia (MDS)
- Kelainan limfoproliferatif (misalnya limfoma non-Hodgkin, mieloma multipel)
- Tumor padat (neuroblastoma, kanker payudara, kanker paru sel kecil, sarkoma Ewing, dan lain-lain).

Bukan Kanker:

- Kegagalan sumsum tulang (misalnya anemia aplastik)
- Imunodefisiensi
- Kelainan darah (talassemia, anemia sel sabit)
- Kelainan genetik nondarah

SUMBER SEL PUNCA/INDUK DARAH

Sel punca/sel induk darah saat ini diperoleh dari tiga sumber yang kemudian dipakai sebagai nama jenis transplantasi sel asal/sel induk, yaitu 1). Sumsum tulang: transplantasi sumsum tulang atau *bone marrow transplantation* (BMT), 2). Sel darah tepi: transplantasi sel induk darah tepi atau *peripheral blood stem celltransplantation* (PBSCT), 3). Tali pusat bayi baru lahir: transplantasi sel induk darah tali pusat bayi baru lahir atau *umbilical cord blood transplantation* (UBCT).

LANGKAH-LANGKAH MEMPEROLEH DAN MENYEDIAKAN SEL PUNCA/INDUK DARAH

Perolehan dan penyediaan sel punca/induk darah merupakan salah satu kegiatan terpenting dari rangkaian BMT atau PBSCT. Jumlah, kualitas, dan viabilitas sel punca/ induk darah yang baik dan optimal merupakan syarat mutlak keberhasilan transplantasi. Langkah-langkah tersebut adalah: 1). Memperoleh sel punca/induk darah dari sumsum tulang, darah tepi, atau darah tali pusat bayi baru lahir, 2). Pemisahan sel punca/induk darah, diikuti dengan pemrosesan kedua, yang mencakup pemekatan (mengkonsentrasikan sel punca/induk darah), deplesi sel limfosit T, pembersihan sel punca/induk darah dari sel tumor (tumor purging), seleksi sel CD34+, dan lain-lain, 3). Penilaian/pengendalian kualitas dan viabilitas sel punca/induk darah yang didapat, 4)Kriopreservasi dan penyimpanan sel punca/induk darah, 5)Pencairan sel punca/induk darah yang disimpan beku, 6)Transplantasi sel punca/induk darah.

PROSES MEMPEROLEH SEL PUNCA/INDUK DARAH

Sebelum sel punca dari donor diambil, dilakukan pemeriksaan lebih dahulu terhadap donor. Salah satunya, pemeriksaan terhadap infeksi, dilakukan bersamaan dengan atau sebelum prosedur pengambilan sel (dalam waktu 4 minggu) pada donor produk sel aferesis/sumsum. Sementara untuk donor darah tali pusat, pemeriksaan terhadap ibu dilakukan dalam waktu 1 minggu sebelum atau sesudah melahirkan.

Tindakan untuk memperoleh sel punca/induk darah dari tiga jenis sumber sangat berbeda. Pada BMT, sel punca/induk darah diambil dengan melakukan aspirasi sumsum tulang pada spina iliaka posterior/anterior donor sehat (BMT alogenik) atau dari pasien sendiri (autologus) yang sudah dinyatakan remisi lengkap pasca kemoterapi sitostatika, misalnya pasien limfoma non-Hodgkin. Tindakan ini dilakukan di kamar bedah steril di bawah anestesi umum dan memerlukan penggantian volume sumsum tulang yang dikumpulkan dengan transfusi darah autologus.

Pada PBSCT, sel induk darah dalam sumsum tulang dimobilisasi ke darah tepi dengan rangsangan faktor pertumbuhan hemopoietik (G-CSF, GM-CSF), atau dengan sitostatika tunggal dosis tinggi (siklofosfamida), atau kombinasi keduanya. Untuk donor allogenik, digunakan G-CSF/GM-CSF, sedangkan untuk pasien transplantasi autologus dapat digunakan kombinasi keduanya.

Pada donor alogenik, hari ke-5 atau ke-6 atau lebih pascastimulasi G-CSF/GM-CSF, sel punca/induk darah dapat dipanen (harvesting) dengan media aferesis. Tindakan ini dilakukan pada pasien dalm keadaan sadar dan tidak memerlukan transfusi darah.

Sel punca/induk darah tali pusat dan plasenta dapat diambil secara *ex utero* maupun *in utero*. Sel punca/ induk diambil dari bayi baru lahir dengan mengaspirasi darah langsung dari tali pusat, dalam keadaan steril, dan kemudian ditampung dalam kantung darah steril. Pengambilan darah tali pusat *in utero* dapat dilakukan dengan syarat hanya pada kehamilan tunggal, pada persalinan yang diperkirakan tidak ada komplikasi, dan usia janin minimal 34 minggu.

Agar transplantasi berhasil, jumlah sel punca/induk darah harus memenuhi syarat jumlah minimal dan optimal yang diperoleh dari satu kali atau beberapa kali panen, baik pada BMT, PBSCT, maupun UCBT

PEMISAHAN SEL PUNCA/INDUK DARAH DAN PEMROSESAN SEKUNDER

Sel punca/induk darah yang diperoleh dengan ketiga cara di atas dipisah-pisahkan dengan alat pemisah komponen darah (*blood separator*). Kemudian dilakukan pemrosesan sekunder pada sel punca/induk darah yang didapat, yang meliputi:

- Pemekatan/konsenstrasi sel punca/induk darah.
- Deplesi sel limfosit T (sel T), pada transplantasi alogenik
- Pembersihan sel asal/induk darah dari sel tumor (tumor purging)
- Pemilihan/seleksi sel induk darah (sel CD34+)
  Sel punca ditandai dengan adanya ekspresi CD34 dan Thy1 dan absennya CD38, CD33, dan HLA-DR. CD34 adalah penanda untuk sel punca dan induk pada manusia .

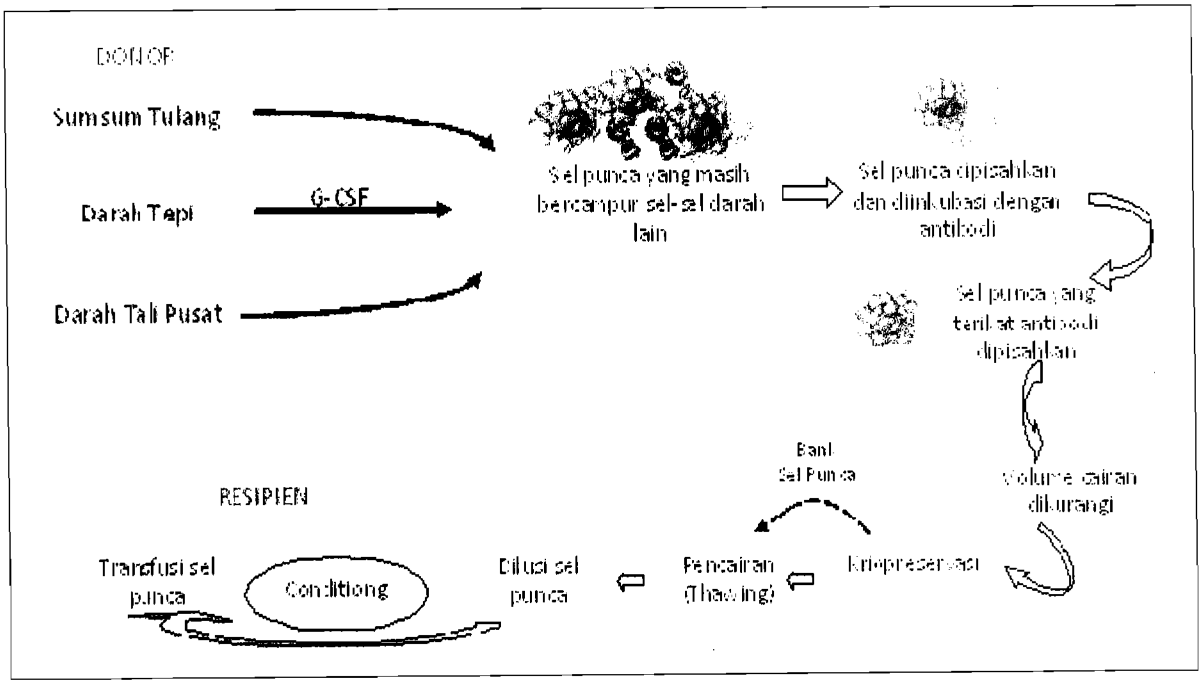
Pemekatan sel induk darah bertujuan memudahkan pemrosesan selanjutnya dan kriopreservasi. Agar tidak hancur pada suhu di bawah 0°C, ke dalam konsentrat tersebut dimasukkan dimetilsulfoksida (DMSO) 10% dan untuk pertumbuhannya diberikan plasma autologus.

Deplesi sel T dilakukan pada transplantasi alogenik untuk mengurangi terjadinya dan beratnya *graft-versus-host disease* (GVHD), karena kejadian GVHD berkaitan erat dengan dosis sel limfosit T yang diinfuskan. Salah satu teknik deplesi sel T adalah dengan antibodi monoklonal (Campath) *in vitro* dan *in vivo*.

Pembersihan sel punca/induk darah dari kontaminasi sel tumor (*tumor purging*) masih bersifat spekulatif, karena belum ada teknik purging yang menunjukkan masa bebas penyakit. Teknik-teknik tersebut mencakup teknik fisika, kimia, dan imunologik. Seleksi positif sel CD34+ telah terbukti bermanfaat untuk transplantasi sumsum tulang autologus. Teknik ini mungkin berguna untuk deplesi limfosit T atau sel tumor dari inokulum PBSC, atau sebagai proses awal insersi gen, atau ekspansi in vitro sel induk darah.

KEGIATAN PENILAIAN/KONTROL SEL PUNCA/INDUK DARAH YANG DIPANEN

Di samping harus memenuhi syarat kuantitas, sel punca/induk darah yang dipanen juga harus mempunyai kualitas dan viabilitas yang optimal. Penilaian kuantitas dan kualitas selalu dilakukan terhadap sel punca/induk darah yang dipanen, pada pemrosesan sekunder, dan pada sel yang disimpan dalam nitrogen cair.


DONOR
Sumsum Tulang
Darah Tepi
G-CSF
Darah Tali Pusat
Sel punca yang masih bercampur sel-sel darah lain
Sel punca dipisahkan dan diinkubasi dengan antibodi
Sel punca yang terikat antibodi dipisahkan
Volume cairan dikurangi
Bank Sel Punca
Kriopreservasi
Pencairan (Thawing)
Dilusi sel punca
RESIPIEN
Transfusi sel punca
Conditiong

Gambar 2. Alur transplantasi sel punca darah

Kuantitas sel punca/induk darah dinilai dengan menghitung sel CD34+ (sel induk darah) dengan alat sitometri arus (*flowcytometry*). Teknik ini cepat dan akurat. Jumlah koloni sel yang tumbuh dengan teknik kultur *colony forming unit-granulocyte macrophage* (CFU-GM) dapat juga digunakan untuk menentukan jumlah sel induk darah, namun hasilnya lama (10-14 hari). Teknik ini dapat digunakan untuk menilai viabilitas sel induk darah. Teknik lain adalah dengan pewarnaan *trypan blue*.

Di samping tes kuantitas dan viabilitas, harus dipastikan tes mikrobiologi bahwa sel punca/induk darah yang dipanen tidak terinfeksi mikroorganisme aerob atau anaerob. Juga virus hepatitis B, hepatitis C, HIV, virus sitomegalo, VDRL, dan malaria.

KEGIATAN KRIOPRESERVASI DAN PENYIMPANAN SEL PUNCA/INDUK DARAH

Setelah menjalani pemrosesan sekunder, sel punca/induk darah harus disimpan dalam nitrogen cair (bersuhu -197°C) agar dapat tetap hidup dalam jangka waktu lama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun asalkan menjalani proses kriopreservasi dengan DMSO 10%. Namun sebelumnya suhu sel induk darah diturunkan bertahap sampai mencapai suhu -120°C, kemudian disimpan dalam nitrogen cair. Selain kantung sel punca/induk darah yang telah dikonsentrasikan, ke dalam tangki nitrogen juga dimasukkan beberapa tabung kecil berisi sampel sel punca/induk darah, untuk penilaian kualitas secara periodik atau pemeriksaan lainnya bila diperlukan. Selama penyimpanan, harus dilakukan pemantauan rutin kerja tanki dan pengisian periodik nitrogen cair selama konsentrat sel punca/induk darah berada dalam tanki tersebut.

KEGIATAN PENCAIRAN KONSENTRAT SEL PUNCA/INDUK DARAH (*THAWING*)

Bila ingin digunakan, sel induk darah harus dicairkan terlebih dahulu (*thawing*) sesuai prosedur baku.

KEGIATAN TRANSPLANTASI SEL PUNCA/INDUK DARAH

Pada BMT/PBSCT alogenik, sel punca/induk darah yang telah dicairkan kemudian diinfuskan kepada pasien. Pada BMT/PBSCT autologus, sel punca/induk darah diinfuskan kembali kepada pasien itu sendiri. Transplantasi dilakukan satu hari pasca *conditioning*. Sebelum transplantasi, resipien perlu mendapat premedikasi untuk mencegah timbulnya reaksi toksisitas.

Conditioning. *Conditioning* merupakan tindakan pemberian sitostatika dosis tinggi (*high dose chemotherapy*) dengan/tanpa kombinasi iradiasi tubuh total (TBI). Sebagai contoh adalah pemberian siklofosfamida dosis tinggi dua hari berturut-turut, pada hari minus 6 dan 5 sebelum transplantasi, dan TBI pada hari minus 1. Transplantasi dilakukan pada hari ke-0.

Tujuan *conditioning* adalah untuk mengosongkan sumsum tulang dari sel asal/induk darah resipien (mieloablasi), sehingga sel punca/induk darah yang ditransplantasikan dapat tumbuh. Dosis tinggi kemoterapi sitostatika yang diberikan bersifat mieloablasi, begitu pula dengan dosis TBI. Conditioning juga dapat dilakukan tanpa mieloablasi.

Premedikasi sebelum transplantasi. Karena asal sel punca/induk darah disimpan pada suhu beku dengan DMSO 10%, perlu tindakan pencegahan untuk mengurangi toksisitas akibat DMSO dengan pemberian antihistamin. Salah satu toksisitas DMSO adalah renjatan akibat pelepasan histamine yang diinduksi DMSO. Toksisitas lainnya merupakan dampak langsung terhadap system kardiovaskular, yaitu hipertensi, bradikardia, dan blok jantung. Efek samping lain transplantasi sel punca/induk darah yang mengalami kriopreservasi adalah hematuria, nausea, muntah, dan diare. Hemoglobinuria dapat terjadi akibat lisisnya eritrosit setelah pencairan. Sesak napas, kram perut, mual, muntah, dan diare dapat disebabkan oleh histamin yang dilepaskan akibat DMSO.

Premedikasi sebelum tindakan transplantasi mencakup langkah-langkah sebagai berikut:

- Hidrasi, agar dicapai jumlah urin 2,5 ml/kg berat badan/jam
- Alkalinisasi urin, dengan menambahkan bikarbonat ke dalam cairan rehidrasi.
- Antihistamin: difenhidramin atau yang ekuivalen
- Kortikosteroid : hidrokortison
- Diuretik : manitol

PASCA TRANSPLANTASI SEL PUNCA/INDUK DARAH

Pasca transplantasi, pasien dirawat di kamar isolasi sampai keadaan neutropenia berat yang mengancam jiwa (<1000 sel/mm^3) teratasi dengan ditandai kembalinya granulosit ke nilai normal. Banyak hal yang harus diawasi dan ditatalaksana pascatransplantasi, termasuk komplikasi yang mungkin terjadi.

KOMPLIKASI TRANSPLANTASI

Pasca pemberian kemoterapi sitostatika dosis tinggi, pasien dapat mengalami komplikasi. Agar pemberian kemoterapi dosis tinggi dengan atau tanpa TBI pada resipien dapat berhasil baik, maka komplikasi baik yang bersifat akut, maupun yang timbulnya lambat, harus dicegah, dikurangi dan ditanggulangi secara cepat.

Komplikasi pada Tahap *Conditioning*

Mukositis dan diare. Mukositis dan diare sering dijumpai dengan berbagai derajat dan akan berkurang setelah minggu kedua.

Oklusi vena hepatika. Dua bentuk histopatologik oklusi vena yang mungkin ditemukan mencakup *vena occlusive disease* (VOD), yang melibatkan vena hepatika terminalis dan vena sublobular, serta nekrosis hepatosit perisentralis.

Dari kedua bentuk tersebut VOD merupakan komplikasi fatal, dijumpai pada 15-30% pasien, serta tingkat mortalitas 3%. Pada proses awal VOD didapatkan gambaran patologik perdarahan sentrilobular hati massif. Kerusakan vena digambarkan sebagai sempitnya lumen serta melebarnya zona subendotelial, berisi serabut kolagen halus, komponen sel, serta makrofag.

Nekrosis sel hati perisentral dapat menyebabkan emboli vena terminalis, karena tempat pori sinusoid menembus endotel vena terminalis menjadi sempit dan tersumbat sel hati yang terkelupas, sisa sel, fibrosis subendotel yang akhirnya menyebabkan obstruksi aliran darah, melibatkan vena hepatika terminalis dan vena sublobular, serta nekrosis hepatosit perisentralis. Manifestasi klinisnya berupa hepatomegali, asites, ikterus, nyeri abdominal, dan ensefalopati.

Komplikasi Setelah Transplantasi

VOD. Walaupun sering dijumpai pada fase *conditioning*, VOD dapat juga terjadi setelah tindakan transplantasi (akibat dipicu oleh obat imunosupresif, terutama siklosporin). Diagnosis VOD biasanya ditegakkan dari gambaran klinis dalam 3 minggu pascatransplantasi. Pada beberapa kasus dijumpai peningkatan kadar transaminase serum dan alkali fosfatase, sedangkan pemeriksaan koagulasi menunjukkan nilai normal. Hal yang perlu diingat, adalah bahwa gambaran klinis *graft versus host disease* (GVHD) akut dapat menyerupai VOD lanjut, sehingga untuk membedakannya diperlukan pemeriksaan histopatologi.

Pneumonia interstititialis kronis. Faktor risiko terjadinya pneumonia interstititalis idiopatik terutama dipengaruhi oleh usia, penggunaan metotreksat untuk mencegah GVHD, beratnya GVHD, tingkat kemampuan berperan pasien sebelum transplantasi, interval waktu sejak diagnosis sampai transplantasi, serta tingginya dosis radiasi pasien yang mendapat metotreksat setelah transplantasi.

Leukoensefalopati. Leukoensefalopati biasanya ditemukan pada anak yang mendapat radiasi kepala. Pada pasien ini, juga ditemukan hambatan pertumbuhan dan organ seksual.

Katarak. Katarak ditemukan pada 80% pasien yang mendapat TBI dosis tunggal, tetapi dijumpai pula pada 18% kasus dengan TBI terbagi.

Keganasan sekunder. Pada percobaan anjing yang mendapat radiasi chimera, munculnya keganasan sekunder meningkat sebesar 6 kali bila dibandingkan populasi normal. Keganasan sekunder yang sering ditemukan adalah limfoma non-Hodgkin, leukemia dan tumor padat.

Faktor risiko timbulnya keganasan sekunder adalah pemberian TBI dan GVHD yang diberikan antimosit globulin atau antibody monoclonal anti-CD3.

Infeksi. Infeksi timbul terutama setelah tindakan transplantasi, karena granulositopenia dini. Sebanyak 5% resipien dengan HLA identik, dan lebih banyak pada HLA non-identik akan mengalami infeksi bakterial dan jamur dua minggu pasca transplantasi. Jamur yang sering dijumpai dan acapkali sulit diobati adalah Aspergillus fumigates, yang menginvasi paru dan otak. Infeksi nosokomial akibat Aspergillus ditelusuri melalui sistem ventilasi yang terkontaminasi, materi gedung terkontaminasi dan gedung yang sedang direnovasi. Penggunaan HEPA (*high efficiency particulate air*) akan menurunkan kejadian infeksi Aspergillus.

Penggunaan antibiotika, tertama terhadap gram positif, akan menimbulkan resistensi , terutama *Staphylococcus epidermidis* yang multiresisten. Infeksi berat yang muncul 3-4 bulan pascatransplantasi disebabkan oleh virus. Yang sering adalah virus sitomegalo (CMV). Umumnya infeksi ini asimptomatik dan hanya muncul apabila didapatkan peningkatan antibodi atau ekskresi virus di urin. Penatalaksanaan infeksi CMV berupa pemberian gansiklovir (15 hari sebelum sampai 30 hari sesudah transplantasi), dikombinasikan dengan immunoglobulin dosis tinggi. Dosis profilaktik immunoglobulin yang dianjurkan adalah 500 mg/kgBB setiap minggu selama 3 bulan, kemudian setiap bulan selama satu tahun. Tujuan pengobatan ini menurunkan insidens GVHD, yang dihubungkan dengan pneumonia interstititalis pada pasien seropositif. Tujuan lainnya adalah menurunkan risiko septikemia gram negatif.

PBSCT Dibandingkan dengan BMT

Penggunaan PBSCT telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir sebagai alternatif BMT konvensional. Dalam berbagai aspek transplantasi sel punca/induk darah, PBSCT sama dengan BMT. Perbedaannya antara lain adalah:

- PBSCT lebih praktis dari BMT. Panen/pengumpulan sel punca atau sel induk darah donor (pada transplantasi alogenik) atau pasien sendiri (pada transplantasi autologus) pada PBSCT dengan mesin aferesis tidak perlu pembiusan umum dan dilakukan di kamar biasa. Sebaliknya BMT dilakukan di kamar bedah steril dalam anestesi umum.
- Batas usia pasien yang diperbolehkan menjalani PBSCT lebih tua dibandingkan pada BMT.
- Pemulihan granulosit, trombosit, dan retikulosit setelah PBSCT tampak lebih cepat dibandingkan dengan BMT.
- Biaya PBSCT, walaupun pada periode pratransplantasi, lebih tinggi daripada BMT, namun biaya total keseluruhan lebih murah.
- PBSCT lebih sering menyebabkan GVHD diakibatkan lebih tingginya load sel T. Oleh karena itu BMT lebih baik dari PBSCT jika dilakukan pada kelainan non-kanker, seperti hemoglobinopati, dimana *engraftment* yang cepat dan reaksi *graft versus tumor* (GVT) tidaklah terlalu penting.

UCBT Dibandingkan PBSCT dan BMT

Saat ini translantasi darah tali pusat dan plasenta telah menjadi pilihan utama untuk pasien anak-anak, serta menjadi pilihan untuk orang dewasa yang kesulitan mendapatkan donor yang cocok.

Keunggulan jenis tranplantasi ini adalah memungkinkan untuk dilakukan dengan donor yang HLA-nya tidak benar-benar cocok dengan resipien. Kecocokan 3-4 dari 6 antigen HLA-A, HLA-B dan HLA-DRB1 sudah cukup untuk transplantasi. Transplantasi ini juga lebih sedikit menyebabkan GVHD dibandingkan pada PBSCT atau BMT walaupun dengan ketidakcocokan HLA yang serupa. Hal ini sangat menggembirakan karena membuka kemungkinan lebih besar bagi pasien untuk mendapatkan donor, karena sekitar 70% pasien yang membutuhkan transplantasi sel punca/induk hematopoietik tidak dapat menemukan donor yang cocok di keluarganya.

Keunggulan lain adalah kemungkinan risiko penularan penyakit yang ditularkan melalui darah menjadi lebih rendah.

Kelemahannya adalah, terbatasnya volume yang dapat, oleh karena itu sel punca yang diambil dari tali pusat dan plasenta biasanya hanya adekuat untuk anak-anak atau dewasa muda. Untuk meningkatkan jumlah sel sehingga memperbaiki engraftment dan rekonstitusi imun, dapat dilakukan transplantasi darah tali pusat sekuensial, dimana dilakukan transplantasi kedua setelah transplantasi pertama.

TRANSPLANTASI SEL PUNCA DARAH UNTUK PENYAKIT NON-HEMATOLOGIK

Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa sel punca dewasa yang diambil dari sumsum tulang atau darah tepi dapat berdiferensiasi menjadi sel yang sama sekali berbeda dari sel-sel darah, yaitu menjadi sel-sel jaringan organ padat. Kemampuan ini disebut plastisitas perkembangan (*developmetal plasticity*). Namun, ada pula yang literatur yang membedakan lagi istilah plastisitas dan transdiferesiasi. Proses perubahan dari sel punca darah menjadi sel non-darah tetap masih berasal dari satu lapisan embrionik yang sama yaitu mesoderm (lihat gambar 1), misalnya menjadi sel otot, disebut plastisitas Sementara, proses perubahan sel punca darah menjadi sel yang secara embrionik berasal dari lapisan yang berbeda disebut transdiferensiasi, misalnya dari sel punca darah menjadi sel epitel usus (mesoderm ke endoderm).

Dengan teknik-teknik aplikasi tertentu, sel-sel punca dari sumsum tulang telah diujicobakan untuk mengobati infark miokardial, penyakit jantung iskemik, osteogenesis imperfekta, penyakit ginjal glomerular, penyakit neurodegenerative dan stroke. Mekanisme yang berada di balik pembentukan jaringan organ padat ini masih belum jelas, namun riset-riset masih terus berlangsung untuk mencari strategi terapi yang potensial bermanfaat.

REFERENSI

Alenzi FQ, Alenazi BQ, Ahmad SY, Salem ML, Al-Jabri AA, Wyse RK. The haemopoietic stem cell: between apoptosis and self renewal. Yale J Biol Med. 2009. 82(1):718-.

Areman E, Deeg HJ, Sacher RA. Bone marrow and stem cell processing: A manual of current techniques. Philadelphia: FA Davis Compani;1992.

Arcese W, Aversa F, Bandini G, De Vincetiis A, Falda M, Lanata L, et al. Clinical use of allogeneic hematopoietic stem cells from sources other than bone marrow. Haematologica. 1998;83:15982-.

Ballen KK. New trend in umbilical cord transplantation. 2005. 105: 378692-

Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2006;354:181326-.

Cooper DL. Peripheral blood stem cell transplantation. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology, 4th edition. Philadelphia: JB Lippincott Company 1994.

Cutler C, Antin JH. Peripheral blood stem cell for allogeneic transplantation: a review. Stem Cells. 2001;19:10817-.

Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI. Pedoman Penyelenggaraan Pelayanan Medis Sel Punca di Indonesia, Jakarta, 2008.

Giles B. Protocols of bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation in hematological malignancies and solid tumors. Division of Hematology-Oncology. Cedar-Sinai Medical Center, Los Angeles, 1994.

Hartmann O, Blaise D, Michon J, et al. Results of multicentric randomized clinical trial comparing peripheral blood stem cells (PBSC) and bone marrow (BM) graft in autologus transplantation. Federation Nationale des Centres de Lutfe contre le Cancer, France. CONFER Information System

Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. Bood 2003; 102 (10):348393-.

Kessinger A, McMann.is JD. Practical consideration of apheresis i peripheral blood stem cell transplantation. 1st edition. Lakewood, Colorad o: Cobe BCT; 1994.

Körbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? Blood. 2001;98(10):29008-.

Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair- an new theurapeutic concept? N Engl J Med. 2003; 349(6):57082-

Rovo A, Gratwhol A. Plasticity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol. Chem. 2008. 389:825-36.

Shaefer UW, Beele DW. Bone marrow transplantation. 2nd edition. Freiburg: Karger GmbH; 1996.

Stadtmauer EA, Schneider CJ, Silberstein L. Peripheral blood progenitor cell generatio and harvesting. Semin Oncol. 1995;22:291300-.

Treleaven J, Wiernick P. Color atlas and text of bone marrow transplantation. London: Mosby-Wolfe;1995.

Uyl-de Groot CA, Richel DJ, Rutten FFH. Peripheral blood progenitor cell transplantation mobilised by r-metHuG-GSF (Filgastrim): a less costly alternative to autologus bone marrow transplantation. Eur J Cancer. 1994;30A(11):16315-.

Weaver CH, Hazelton B, Bitch R, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of CD34 content of peripheral blood progenitor cell collection in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. Blood. 1995;88(10):39619-.

Wünder EW, Heno PR (Eds). Peripheral blood stem cell autografts. Berlin: Springer-Verlag;1993.

356

SEL PUNCA (*STEM CELL*) DAN POTENSI KLINISNYA

Cosphiadi Irawan

PENDAHULUAN

Di minggu ketiga Januari 2009 pemerintah federal Amerika Serikat melalui lembaga FDA (*Food Drug and Administration*) telah memberikan izin *"pilot project"* penerapan terapi sel punca embrional pada sepuluh pasien kasus trauma tulang belakang (*spinal cord injury*) yang menyebabkan kelumpuhan. Hal ini merupakan sejarah baru bagi perkembangan sel terapi menggunakan sel punca di negara paman Sam tersebut, yang selama ini diketahui sangat ketat melarang penggunaan dana federal untuk penelitian terapi menggunakan sel punca. Menilik perkembangan dan antusiasme yang begitu tinggi meliputi terapi sel punca, sebenarnya diawali dengan dua hal yaitu: 1.Keberhasilan Ian Wilmut, Keith Campbell dan teamnya pada tahun 1997 mengkloning *"Dolly"*` 2. Keberhasilan laboratorium James Thomson pada tahun 1998 melakukan patok baku *processing* sel punca embrional, dan bukti kemampuan sel punca embrional dapat berkembang menjadi berbagai progenitor sel menjanjikan pengobatan bagi berbagai penyakit degeneratif di masa mendatang.

Keberadaan sel punca sendiri dapat dibagi dalam dua kelompok besar, yaitu sel punca embrional dan sel punca dewasa ("adult stem cell"/ASC) termasuk didalamnya sel punca jaringan fetus; dimana mereka memperlihatkan beberapa karakteristik dan fungsi yang sama. Dibedakan terutama dari segi kemampuannya untuk bertrans-diferensiasi (plasitisitasnya) menjadi progenitor sel yang berbeda. Sejak itulah berkembang harapan sel punca embrional yang memiliki kemampuan memperbaharui diri (*renewal*) dan sifat plastisitasnya untuk bertrans difrensiasi menjadi sel jenis manapun ditubuh manusia dapat memperbaiki kerusakan jaringan dan fungsi organ tubuh; hal ini diikuti perkembangan pesat terapi sel punca dewasa, khususnya sel punca hematopoetik (*"hematopoetic stem cell*/HSC") pada penyakit jantung, maupun sel punca jaringan fetus (seperti: darah/epitelial plasenta, cairan amnion, Wharton's Jelly). Perkembangan lain, adalah dimulainya kemampuan teknologi untuk memproduksi berbagai organ tubuh (*"tissue engineering"* dan scaffold), yang pada gilirannya merupakan jawaban atas berbagai penyakit degenerasi seperti diabetes, jantung koroner, *"stroke"*, penyakit Parkinson's dan banyak kerusakan organ lainnya. Sejarah peran sel punca pada keganasan darah telah dicatat keberhasilannnya sejak lebih dari tiga puluh tahun terakhir, akan dibahas dalam bab yang lain. Pembahasan berikut secara singkat akan lebih tertuju pada peran sel terapi pada penyakit degeneratif. Selanjutnya akan dikaji: definisi sel punca; faktor dan kemampuan yang mempertahankan potensi biologinya: termasuk pembahasan: a. Niches (lingkungan mikro sel punca) b. Sinyal intra selular sel punca c. Mekanisme migrasi dan "homing". Serta beberapa contoh perkembangan terapi sel punca, khususnya dibidang penyakit dalam saat ini.

Perdefinisi sel punca adalah sel yang mempunyai tiga kemampuan dan sifat dasar,yaitu: 1). Kemampuan untuk memperbaharui dirinya sendiri (*"self renewal"*) melalui pembelahan diri yang simetris dan sekaligus asimetris (-menjadi progenitor sel yang berbeda-) 2). Sel yang yang pada tingkat awal perkembangannya, tak memiliki fungsi khusus (*"unspecialiazed"*) 3). Mampu menjadi progenitor dari berbagai jenis sel didalam tubuh (*"plasticity/* transdifrensiasi"), dimana diperkirakan ada 200 an jenis sel ditubuh manusia. Berdasarkan kemampuannya menjadi berbagai tipe sel tersebut, sel punca dapat dibagi menjadi beberapa tingkat kemampuan, yaitu bersifat **totipoten**, yaitu sel punca yang mampu menjadi progenitor dari ketiga lapisan primer germinal: ektoderm, mesoderm dan endoderm; dalam hal ini adalah hasil konsepsi dalam *phase zygote* (hari ke 2 konsepsi). **Pluripoten** kemampunnya lebih terbatas untuk menjadi jenis lapisan germinal tertentu, misalnya: mesoderm; yang menjadi sel hematopoetik, osteogenik, chondrogenik dan jaringan adipose (lemak) dan **unipoten**, yaitu sel punca yang hanya mampu menjadi satu jenis progenitor sel, misal sel punca hematopoeitik eritroblast, yang menjadi eritrosit atau megakaryoblast yang menjadi trombosit (lihat gambar 1). Sel punca sendiri dapat berasal dari berbagai sumber: 1. Sel punca embrional (SPE), berasal dari blastosis (hari ke 5 fertilisasi) 2. Germinal embrional (melalui aborsi elektif kehamilan 5 – 9 minggu) 3. Sel punca epitelial/darah plasenta/jaringan fetus (misal: "cord blood SC/CBC") 4. Sel punca dewasa (misal: HSC dari sumsum tulang atau darah tepi, sel punca adipose/ jaringan lemak) 5. Sel punca somatik (*somatic stem cell/* SSC: diisolasi dari jaringan organ tertentu) 6. "Somatic Cell Nuclear Transfer"/ SCNT: sel punca yang diperoleh dari sel somatik yang inti selnya ditransfer ke Oocyte donor yang telah dienukleasi, yang melalui proses *genetic-epigenetic rearrangement* akan memiliki kapasitas seperti ESC. 7. iPS (*Induced Pluripotent Stem Cell*), dengan melakukan inisiasi (reprogramming) embrional sel somatik manusia dengan memasukkan (transduksi) gen yang berperan penting dalam proses embrional melalui perantara "lentiviral", seperti (OCT4, SOX2, NANOG dan LIN28) sehingga mempunyai kemampuan seperti sel embrional. Sel punca embrional dibanyak negara menimbulkankan masalah etik dan sosial yang luas dampaknya, sedangkan yang paling banyak dikembangkan sebagai sumber terapi sel adalah HSC CD34(+) dan *mesenchyimal stem cell*/MSC (sel punca mesenkimal).

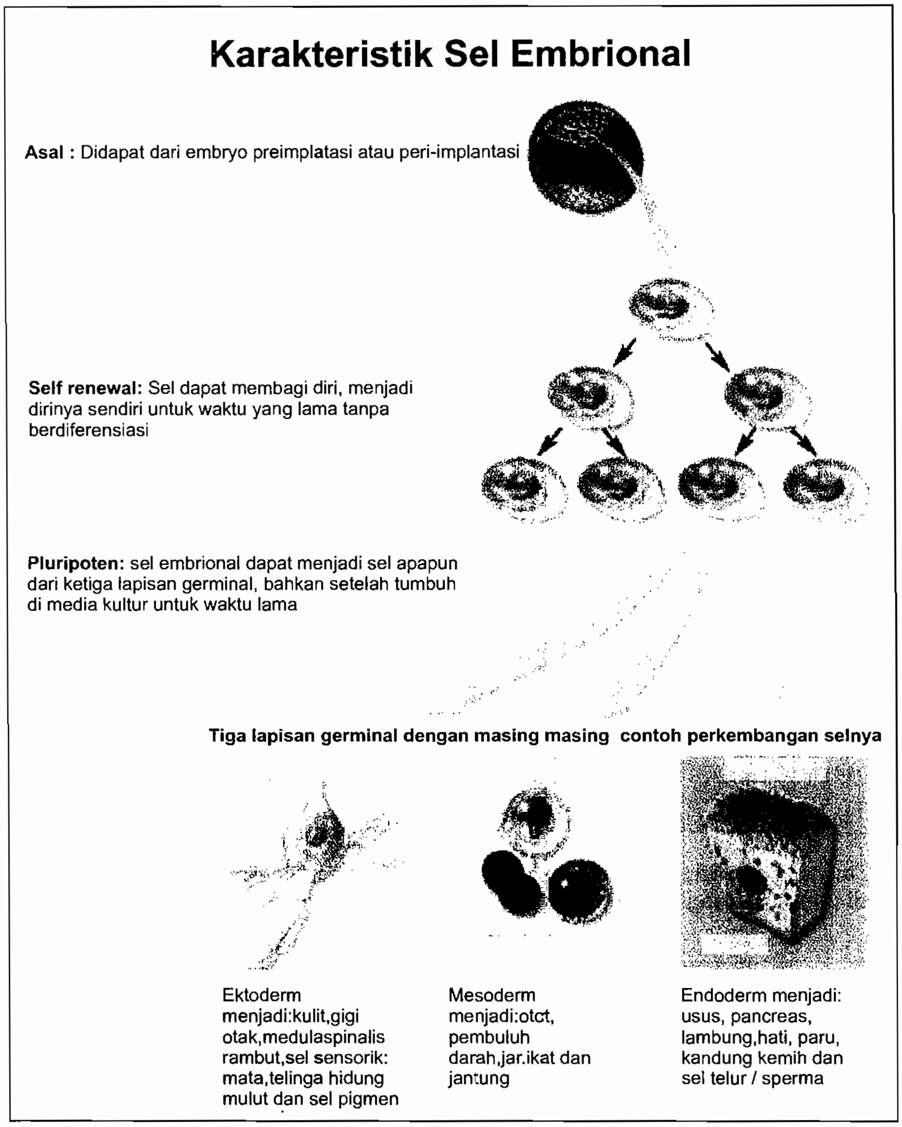
POTENSI BIOLOGI

Diawali penelitian *exvivo* Asahara pada tahun 1997 yang memperlihatkan CD34(+) murni, mampu berdiferensiasi menjadi sel dengan phenotip endotel (positif penanda endotel ~ EPC) dan membentuk pembuluh darah baru didaerah iskemik, merupakan bukti bahwa HSC mampu bertransdifrensiasi menjadi selain sel hematopoetik. Setahun kemudian 1998 Raffi et al serta Shi et al, memperlihatkan invivo adanya *circulatory endothelial progenitor cell*/CEPC yang merupakan EPC yang berasal dari SSTL; disamping adanya diferensiasi CD34(+) HSC menjadi sel dengan penanda EPC seperti vWF/Von Willebrand's Factor (+) dan Dil-acetylated (DIL). Diketahui EPC/CEPC juga mengekspresikan VEGF reseptor KDR dan CD34 (+). Pada tahun 2001 Kamihata , dalam penelitiannya menunjukkan BMMNC (*bone marrow mononuclear cell*) melepaskan VEGF, bFGF (*basic fibroblast growth factor*), yang akan meningkatkan kadar angiopoeitin dan pada gilirannya bersifat merangsang lokal angiogenesis. Juga pada tahun yang sama beberapa peneliti dari berbagai pusat penelitian seperti masing masing Jackson; Kocher; Orlicl dan Toma, beserta teman pada tahun 2002; memperlihatkan bahwa sel punca sumsum tulang ("*bone marrow stem cell*"/BMSC) mampu *engraftmen* pada otot jantung dan sebagian mengekspresikan penanda "*cardiac* dan / atau endothelial protein", yang dapat berarti terjadi diferensiasi menjadi *cardiac lineage* dan berperan dalam regenerasi otot jantung yang degeneratif.

Niches (Lingkungan Mikro)

Kemampuan tersebut dipertahankan melalui suatu kondisi dan mekanisme kompleks serta tertata secara cermat didalam "lingkungan mikro" atau *niches*; dimana perkembangan sel punca pluripoten yang untuk tetap mempertahankan sifat asal (*renewal*) atau menjadi progenitor yang *commited* dan yang akhirnya berdiferensiasi akhir menjadi sel tipe tertentu, dipertahankan melalui proses pembelahan yang **simetrik**, yang menghasilkan sel turunan yang identik dengan sel asal dan tetap berada diniche dan **asimetrik**, yang menghasilkan sel turunan yang merupakan progenitor dibawahnya dan akan meninggalkan niches untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jalur ("*lineages*"); merupakan hasil interaksi sel punca dengan niches yang juga diregulasi oleh spesifik *growth factors*, sitokin dan hormon tertentu, maupun sinyal intraselular yang mempertahankan status *renewal* dan sinyal yang menginduksi diferensiasi, yang akhirnya menghasilkan homeostasis jaringan. Ketidak seimbangan proses ini, seperti misalnya pembelahan simetris yang dominan akan menghasilkan penumpukkan sel punca seperti halnya pada proses tumorigenesis; dilain sisi pembelahan asimetri yang dominan menghasilkan penurunan populasi sel punca, yang akhirnya akan menyebabkan proses regenerasi organ menurun karena proses apoptosis. Penelitian *in vivo Genevieve* D tentang perkembangan HSC di sumsum tulang memperlihatkan peran osteoblas melalui ekspresi *osteopontin* meregulasi proliferasi dan ukuran niche, ekspresi ß-cathenin oleh HSC, atau sinyal Wnt oleh lingkungan mikro; diketahui meregulasi kapasitas *renewal*. Pemberian Shh (Sonic hedgehog) in vivo yang berfungsi "upstream" terhadap BMP-4 (*Bone Morphogenic Protein 4*); merangsang proliferasi HSC. BMP4 sendiri berfungsi penghambatan terhadap Shh. Selanjutnya mobilisasi HSC kedarah juga diperantarai komponen endotelial yang berlokasi di perisit pembuluh darah sinusoidal di sumsum tulang. Ini memperlihatkan salah satu contoh niche hematopoesis.

Mekanisme diatas dan kemungkinan yang terbuka luas untuk merangsang diferensiasi spesisfik sel punca sesuai dengan faktor pertumbuhan yang diberikan ataupun lingkungan mikro tertentu , akan semakin



Karakteristik Sel Embrional

Asal : Didapat dari embryo preimplatasi atau peri-implantasi

Self renewal: Sel dapat membagi diri, menjadi dirinya sendiri untuk waktu yang lama tanpa berdiferensiasi

Pluripoten: sel embrional dapat menjadi sel apapun dari ketiga lapisan germinal, bahkan setelah tumbuh di media kultur untuk waktu lama

Tiga lapisan germinal dengan masing masing contoh perkembangan selnya

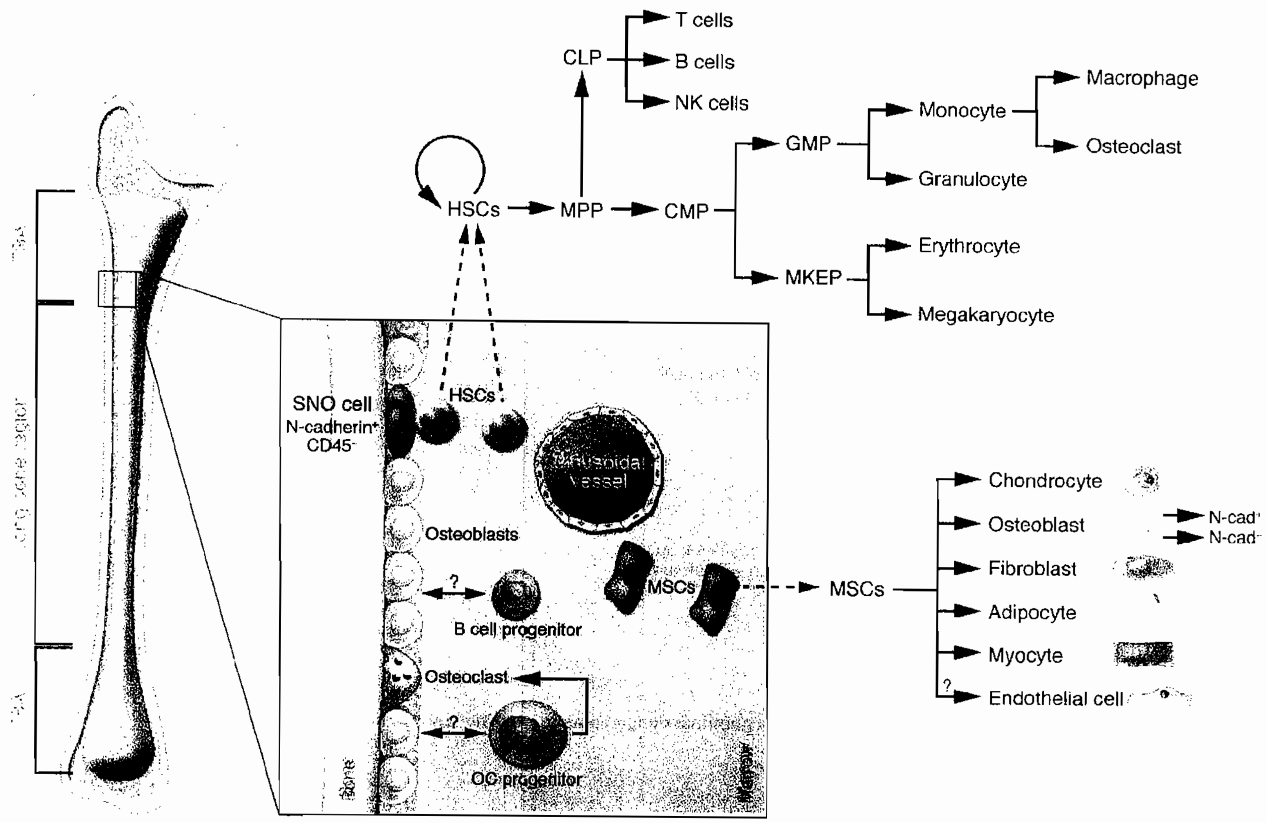
Ektoderm menjadi:kulit,gigi otak,medulaspinalis rambut,sel sensorik: mata,telinga hidung mulut dan sel pigmen	Mesoderm menjadi:otct, pembuluh darah,jar.ikat dan jantung	Endoderm menjadi: usus, pancreas, lambung,hati, paru, kandung kemih dan sel telur / sperma

Gambar 1. Perkembangan sel punca embrional pluripoten: *Self renewal and Plasticity* (Dikutip dari: Regenerative Medicine, 2006)

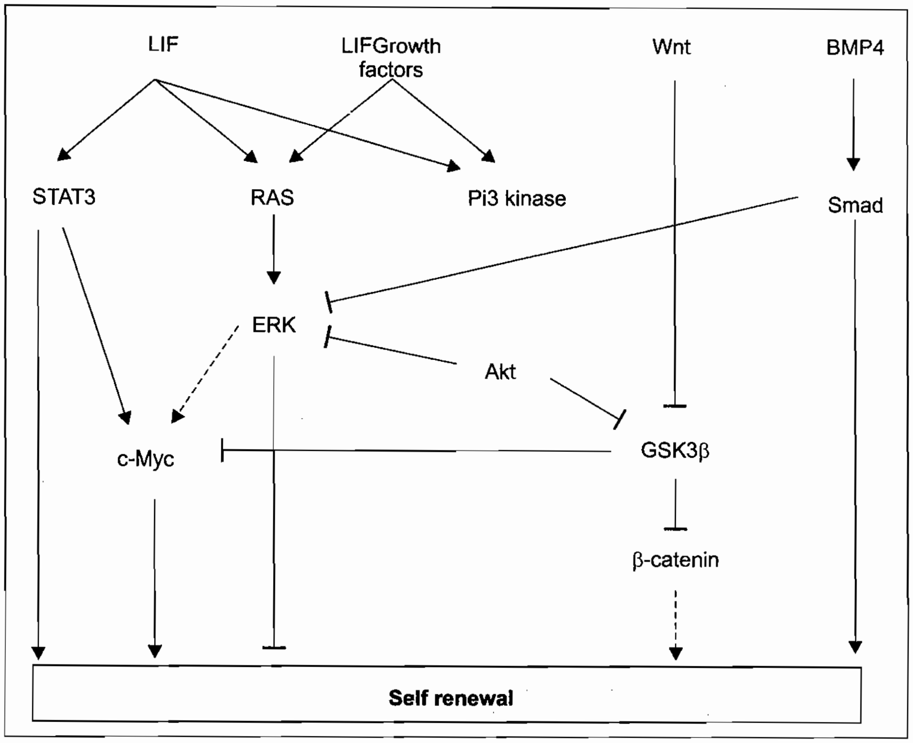
membuka potensi sel punca bagi mengatasi berbagai penyakit degeneratif

Homing (Migrasi Sel Punca)

Homing adalah proses bertahap yang membutuhkan molekul adesif, sitokin dan kemokin serta protease degradasi matriks ekstraselular .Mobilisasi sel punca atau "endothelial progenitor cell"/EPC di dan ke sumsum tulang, jaringan iskemia atau jaringan tumor ganas diketahui mirip proses ekstravasasi lekosit/limfosit; atau migrasi transendotelial sel tumor pada saat terjadinya diseminasi hematogenous metastase. Kemokin merupakan molekul kecil peptide yang menginisiasi migrasi dari sel efektor. Diantaranya adalah SDF-1α (*stromal derived factor-1α)* yang terikat dengan CXCR4 reseptor (CD184) merupakan kemotaksis yang penting baik untuk progenitor, sel darah merah matang dan terlibat pada lymphopoesis-B, juga mielopoesis **(Corrinna W).** Interaksi SDF-1a dengan CXCR4 akan merangsang migrasi lymphosit, HSC dan juga sel tumor. Khusus HSC interaksi tersebut mengatur retensi, migrasi dan mobilisasi nya di sumsum tulang pada heomeostasis dan juga perlukaan jaringan. Secara singkat dapat dikatakan mobilisasi sel punca memperlihatkan karakteristik hilangnya kontak antar sel dan *down regulation* serta degradasi molekul adhesif diikuti desensitisasi axis SDF-1α/CXCR4. Sebaliknya *up-regulation* adesif molekul sel dan aktifasi SDF-1α/ CXCR4 diperlukan untuk "homing"nya sel punca.


T cells
B cells
NK cells
CLP
HSCs
MPP
CMP
GMP
MKEP
Monocyte
Granulocyte
Macrophage
Osteoclast
Erythrocyte
Megakaryocyte
SNO cell
N-cadherin+
CD45-
HSCs
Sinusoidal vessel
Osteoblasts
?
B cell progenitor
MSCs
Osteoclast
?
OC progenitor
Bone
Marrow
MSCs
Chondrocyte
Osteoblast
N-cad+
N-cad-
Fibroblast
Adipocyte
Myocyte
?
Endothelial cell

Gambar 2. Tampak HSC menempati posisi berdampingan dengan osteoblas dan sinusoid pembuluh darah dan dikelilingi sel stroma yang berasal dari MSC di sumsum tulang. (Dikutip dari *Yin T, Li L. The Stem cell niches in bone. J Clin Invest; 116:2006*)


LIF
LIFGrowth factors
Wnt
BMP4
STAT3
RAS
Pi3 kinase
Smad
ERK
Akt
c-Myc
GSK3β
β-catenin
Self renewal

Gambar 3. Terlihat skema sinyal intraselular yang memperlihatkan pengaturan "self renewal" oleh LIF (*leukemia inhibitory factor)*,Wnt dan BMP4; serta rangsangan diferensiasi oleh faktor pertumbuhan.

PENERAPAN KLINIS

Diluar penyakit keganasan darah dimana transplatasi HSC telah dipergunakan lebih dari 30 tahun dan terbukti meningkatkan angka kesembuhan dan harapan hidup; sel terapi pada penyakit degeneratif sendiri telah diterapkan menggunakan *beberapa sumber sel punca yang diharapkan mampu berkembang menjadi progenitor/repopulasi dari sel jaringan yang rusak, namun pada saat yang sama tak mampu berkembang menjadi teratoma*. Beberapa penyakit yang mungkin mendapat keuntungan dari sel terapi adalah: penyakit jantung: infark akut dan kronik, penyakit pembuluh darah perifer (PAD), diabetes, kelainan ginjal, penyakit autoimun, penyakit liver akut dan kronik, penyakit muskuloskeletal dan penyakit degeneratif lainnya. Beberapa sudah dalam tahap uji klinik fase 2, dan sebagian lainnya masih dalam tahap penelitian preklinik pada hewan.

1. **Infark miokard akut (IMA) dan *ischemic cardiomyopathy* (ICM).** Peran sel punca baik pada *"recent"* IMA ($\leq$ 14 hari) dengan penyuntikkan intra-koroner BMMNC (delapan penelitian) dan PBSC (dua penelitian) total 698 pasien, median *"follow up"* enam bulan, telah di meta-analisa oleh Lipinsky et al. Didapatkan hasil perbedaan secara statistik bermakna serta menguntungkan pada kelompok yang mendapat sel punca, meliputi: peningkatan bermakna LVEF sebesar 3%; pengecilan ukuran infark, (-) 5,6%; penurunan volume akhir sistolik: () 7,4 ml. Volume akhir diastolik meskipun tak bermakna menunjukkan kecenderungan menurun: (-) 4,6 ml. Latif AA, et al melakukan kajian sistimatik dan meta-analisa yang meliputi delapan belas penelitian dengan total 999 pasien meliputi sepuluh penelitian IMA, enam penelitian ICM dan dua penelitian campuran IMA /ICM. Jenis sel punca yang dipergunakan meliputi sel punca dewasa meliputi BMMNC, BM-MSC dan BM-CPC (*circulating progenitor cell*). Didapati perbedaan bermakna yang menguntung kelompok sel punca yang meliputi: perbaikan 3,66% LVEF, pengecilan ukuran infark sebesar (-) 5,49% dan penurunan LVES volume sebesar (-) 4,8 ml. Martin Rendon, et al meliputi tiga belas penelitian acak total 811 pasien. Hasilnya memperlihatkan sel terapi tak berhubungan dengan peningkatan efek samping yang tak diinginkan, meskipun belum cukup data untuk mengambil kesimpulan definitif. Diperlihatkan pula peningkatan LVEF yang ajeg pada *follow up* jangka pendek; Penurunan volume LVES dan LVED ; ukuran infark atau pergerakan dinding jantung juga lebih baik pada kelompok sel punca. Terdapat korelasi positif antara dosis sel punca dan perbaiklan LVEF yang diukur dengan MRI. Santoso dan grup, sampai May 2009 telah melakukan penyuntikkan intrakoroner PBSC pada 20 pasien IMA dan tiga pasien *"pilot project"* penyuntikkan intrakardial BMMNC pasien PJK *"no option"* terapi. Tidak didapati efek samping dan komplikasi peri–pasca tindakan, sampai *follow up* 3 – 9 bulan. Dan ditemui perbaikan fungsi jantung dan pengecilan jaringan infark yang moderate.
2. **PAD (*"peripheral arterial disease"*):** Beberapa penelitian menetapkan pasien yang sesuai dengan untuk implantasi sel punca baik BMMNC maupun PBSC adalah pasien dengan "chronic critical limb ischemia" (CLI), termasuk nyeri pada istirahat, ulkus yang tak menyembuh, bukan kandidat operasi ataupun operasi neovaskularisasi, ABI < 0,6 dan tetap progresif setelah menjalani semua terapi baku secara optimal. Hiroaki M, pada total n= 45 pasien melakukan uji klinik random, buta ganda, dimana sebagian pasien mendapat suntikan IM BMMNC : berkisar 0,7 – 2,8 x 10e9 (rata rata 1,6 x 10e9 sel : SD 0,6); termasuk CD34(+) dengan kisaran 0,84 -9,6 x 10e7 (rata rata 3,7 x 10e 7 sel : SD 1,8); dan sebagai kontrol mendapat PBMNC. Pada minggu ke empat didapati peningkatan ABI pada kedua kelompok, namun pasien dengan BMMNC ABI meningkat 0,1 dibanding 0,02 pada PBMNC ($p< 0,0001$). Observasi sampai 24 minggu pasca injeksi tetap terjadi perbaikan satus iskemik (ABI, konsentrasi O2 jaringan, skala nyeri istirahat, bebas nyeri pada waktu berjalan dan perbaikan ulkus). Terjadi perbaikan angiografi pada 60 % pasien dimana pada kelompok BMMNC didapati rasio kapiler/serat otot sebesar 2,3 dibanding PBMNC 0,74. Hasil yang mirip juga diperlihatkan pada laporan kasus Ishida A et al pada enam kasus PAD berat (5 pasien thromboangitis obliterans, 1 pasien arteriosklerosis obliterans) dengan suntikan mobilisasi PBMNC pada hari 1 dan 2; dan Huang P, et al pada 28 kasus diabetes dengan CLI melalui uji klinik acak dengan mobilisasi PBMNC dan kontrol dengan suntikan hari 1 dan ke-14
3. **Penyakit keganasan:** Progenitor sel kanker ,yang mengekspresikan penanda sel punca dan mampu *"self renewal"* telah dapat diisolasi dari pasien AML, melanoma, keganasan otak, payudara, ovarium dan prostat (Mimeault M et al). Didasari berbagai penelitian sebelumnya yang memperlihatkan sel punca kanker memperlihakan aberansi ekspresi dan/atau aktifitas dari berbagai hormon, factor pertumbuhan (GF) sitokin dan kemokin (androgen, estrogen, EGF dan TGF-α/EGFR, IGF/IGFR, SHH/SMO, Wnt/ß-catenin, Notch, TGF-ß dan SDF-1α/CXCR4 dan elemen sinyal tumoregenik (telomerase, PI3K/Akt, NF-kß dan Myc-1); yang mungkin berperan

terhadap pertumbuhan yang terus menerus, survival sel punca kanker dan juga transformasi keganasan pada waktu inisiasi dan progresivitas sel ganas; maka berkembang penelitian terapi target molekular yang mampu menghambat kaskade sinyal spesifik seperti inhibitor EGFR, Hedgehog, Wnt/ß-catenin dan Notch, atau dengan terapi kombinasi yang akan memberikan hasil yang lebih efektif.

4. **Penyakit liver kronik/sirosis:** Laporan pendahuluan dua uji klinik non acak, **Gordon et al** dan **Terai et al**, dengan penggunaan PBSC dari hasil mobilisasi G-CSF berturut turut memperlihatkan: 3 – 4 dari 5 pasien sirosis yang mendapat suntikkan intra hepatik dan infus perifer BMMNC, memperlihatkan perbaikkan fungsi hati dengan menurunnya bilirubin, meningkatnya albumin dan berkurangnya asites. Sedangkan melaporkan dari 9 pasien yang diteliti, terjadi perbaikan fungsi hati dan perbaikan Child Pough pada semua pasien yang diteliti dan penurunan asites pada 6 pasien.
5. Pengembangan sel terapi pada pasien diabetes tipe 1 dan 2, penyakit autoimun dan juga penyakit ginjal masih dalam fase awal penelitian preklinik dengan hasil yang menjanjikan dan dapat menjadi terapi alternatif dimasa mendatang.

KESIMPULAN

1. Sel punca, khususnya HSC selama lebih dari 30 tahun telah berperan dalam pengobatan keganasan darah, adalah sel yang memiliki kemampuan "self renewal ", belum mempunyai fungsi yang khusus (*unspecialized*) dan mampu menjadi progenitor berbagai sel organ ditubuh kita (plastisitas/transdiferensiasi), dapat berperan mengatasi berbagai penyakit degeneratif
2. Berdasarkan kemampuannya bertransdiferensiasi/ plastisitas dikenal sel punca totipoten, pluripoten dan unipoten
3. Secara umum sel punca dapat berasal dari sel punca embrional/germinal embrional; dan sel punca dewasa termasuk didalamnya sel punca dari amnion-epitelial/ jaringan fetus/darah plasenta.
4. Dikenal teknik SCNT dan iPS, yang menjadikan sel somatik kembali mampu menjadi seperti halnya sel embrional
5. Dibidang penyakit dalam, manfaat sel terapi (- dan yang paling banyak diteliti adalah pada penyakit jantung IMA dan PJK -) dalam bentuk pemberian sel punca secara intrakoroner ataupun intrakardial memberikan perbedaan bermakna: peningkatan LVEF, penurunan ESV dan ukuran infark dibanding kelompok kontrol. Sedangkan perbaikan iskemik jaringan juga dilaporkan penelitian pendahuluan pada PAD
6. Sampai saat ini pengunaan sel terapi pada berbagai penyakit degeratif meskipun pada banyak pusat penelitian memberikan hasil positip, masih dalam tahap penelitian.

REFERENSI

Ho AD, Wagner W. Clinical potential of stem cells: hype or hope? In: Ho AD, Hoffman, Zanjani ED, eds. Stem Cell Transplantation. Biology, prossesing, and therapy. Weinheim: WILEY.VCH Veerlag Gmbh & Co.KgaA; 2006. p. 3 - 20.

Mimeault M, Batra SK. Concise review: recent advances on the significance of stem cell in tissue regeneration and cancer therapies. STEM CELLS. 2006;24:2319–45.

Cosphiadi Irawan. Terapi sel punca ("Stem Cell/SC") di bidang penyakit dalam. PIT PAPDI ke III, Semarang, 2009.

Regenerative Medicine 2006.pdf Teresse Window.

Huangsu D, Osafune K,Machr R, Goo W, Eijkelenboom A, Chen. Induction of pluripotent stem cell from primary human fibroblast with only Oct 4 and Sox2. Nature. 2008;22:1269-74.

Rasokat UF, Dimmeler Stefanie. Endothelial Progenitor Cells for Cardiac Regeneration. In: Ho AD,Hoffman, Zanjani ED, eds. Stem cell transplantation. Biology, prossesing, and therapy. Weinheim:WILEY.VCH Veerlag Gmbh & Co.KgaA; 2006. p. 179–92.

Despars G, Tan J, Periasamy P, O'Neill HC. The role of stroma in hematopoesis. Current stem cell research & therapy. 2007;2:23.

Yin T, Li L. The stem cell niche in bone. J Clin. Invest. 2006;116:1195-201.

Weidt C, Niggeman B, Kasenda B, Drell TL, Zanker KS, Dittmar T. Stem cell migration: a quintessential stepping stone to succesfull therapy. Current stem cell research & therapy. 2007;2:89–103.

Lipinsky MJ, Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2007;50;17617-.

Abdel Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, et al. Adult bone marrow derived cells for cardiac repair a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167:98997-.

Martin RE, Braunskill S, Dorcee S, et al. Stem cell treatment for acute myocard infarction. (Review). The Cochrane Collaboration, Wiley J & Smith. 2008.

Santoso T, Cosphiadi I, Alwi I, Auda A, Kosasih A, Ardian, et al. Safety and efficacy of combined G-CSF and EPO based-stem cell therapy using intracoronary infusion of autologous PBSC in patients recent myocardial infarction: phase II study (unpublished data) 2009.

Matsubara H. Therapeutic angiogenesis for cardiac and peripheral vascular diseases by autologous bone marrow cell transplantation. In: Kipshidze, Serruys PW, eds. Hand Book of Cardiovascular cell transplantation, London: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group. 2004:27585-.

Ishida A, Ohya Y,Sakuda H, et al. Autologous PBMNC implantation for patients with PAD improves limb ischemia. Circ J. 2005;69:1260–5.

Huang P, Li S, Han M, et al. Autologous transplantation of G-CSF mobilized PBMNC improves critical limb Ischemia in diabetes. Diabetes Care 2005;28:2155–60.

Lorenzin S, Andreone P. Stem cell therapy for human liver cirrhosis: a cautious analysis of the results. Stem cell.

2007;25:2383-4.
Terai S, Tashikawa T, Omari K, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous BM cell infusion therapy. Stem Cells. 2006;24:2292-8.

357

HEMOFILIA A DAN B

Linda W.A. Rotty

PENDAHULUAN

Hemofilia adalah penyakit perdarahan akibat kekurangan faktor pembekuan darah yang diturunkan (hereciter) secara *sex-linked recessive* pada kromosom X (X^h). Meskipun hemofilia merupakan penyakit herediter tetapi sekitar 20-30% pasien tidak memiliki riwayat keluarga dengan gangguan pembekuan darah, sehingga diduga terjadi mutasi spontan akibat lingkungan endogen ataupun eksogen.

Gen F VIII dan F IX terletak pada kromosom X serta bersifat resesif, maka penyakit ini dibawa oleh perempuan (karier, XX^h) dan bermanifestasi klinis pada laki-laki (pasien X^hY); dapat bermanifestasi klinis pada permepuan bila kedua kromosom X pada perempuan terdapat kelainan (X^hX^h).

Penyakit ini pertama kali dikenal pada keluarga Judah, sekitar abad kedua sesudah Masehi di Talmud. Pada awal abad ke -19, hemofilia dikenal sebagai kelainan pembekuan darah yang diturunkan secara *X-linked recessive*, sekitar setengah abad sebelum hukum Mendel diperkenalkan. Selanjutnya Legg pada tahun 1872 berhasil membedakan hemofilia dari penyakit gangguan pembekuan darah lainnya berdasarkan gejala klinis yaitu berupa kelainan yang diturunkan dengan kecenderungan perdarahan otot serta sendi yang berlangsung seumur hidup. Pada permulaan abad 20, hemofilia masih didiagnosis berdasarkan riwayat keluarga dan gangguan pembekuan darah. Pada tahun 1940-1950 para ahli baru berhasil mengidentifikasi defisiensi F VIII dan F IX pada hemofilia A dan hemofilia B. Pada tahun 1970 berhasil diiso asi F VIII dari protein pembawanya di plasma, yaitu faktor von Willebrand (F vW), sehingga sekarang dapat dibecakan antara kelainan perdarahan akibat hemofilia A dengan penyakit von Willebrand.

Memasuki abad 21, pendekatan diagnostik dengan teknologi yang maju serta pemberian faktor koagulasi yang diperlukan mampu membawa pasien hemofilia melakukan aktivitas seperti orang sehat lainnya tanpa hambatan.

DEFINISI

Hemofilia adalah penyakit perdarahan akibat kekurangan faktor pembekuan darah yang diturunkan (herediter) secara *sex-linked recessive* pada kromosom X (X^h).

EPIDEMIOLOGI

Penyakit ini bermanifestasi klinik pada laki-laki. Angka kejadian hemofilia A sekitar 1 : 10.000 orang dan hemofilia B sekitar 1 : 25.000-30.000 orang. Belum ada data mengenai angka kekerapan di Indonesia, namun saat ini diperkirakan sekitar 20.000 kasus dari 200 juta penduduk di Indonesia. Kasus hemofilia A lebih sering dijumpai dibandingkan hemofilia B, yaitu berturut-turut mencapai 80-85% dan 10-15% tanpa memandang ras, geografi dan keadaan sosial ekonomi. Mutasi gen secara spontan diperkirakan mencapai 20-30% yang terjadi pada pasien tanpa riwayat keluarga.

KLASIFIKASI HEMOFILIA

Klasifikasi hemofilia berdasarkan defisiensi faktor pembekuan dan kadar / aktivitas faktor pembekuan. Berdasarkan defisiensi faktor pembekuan, hemofilia dibagi atas :

1. Hemofilia A (hemofilia klasik), akibat defisiensi atau disfungsi pembekuan VIII (FVIIIc).
2. Hemofilia B *(Christmas disease)* akibat defisiensi atau disfungsi FIX (faktor *Christmas*).

Tabel 1. Hubungan Aktivitas F VIII dan F IX dengan Manifestasi Klinis Perarahan

	Berat	**Sedang**	**Ringan**
Aktivitas F VIII/F IX- U/ml (%)	< 0,01 (<1)	0.01-0.05	>0.05 (>5)
Frekuensi Hemofilia A (%)	70	15	15
Frekuensi Hemofilia B (%)	50	30	20
Usia awitan	≤ 1 tahun	1-2 tahun	> 2 tahun
Gejala neonatus	sering PCB	Sering PCB	tak pernah PCB
Perdarahan otot/ Sendi	Tanpa trauma	Trauma ringan	Trauma cukup kuat
Perdarahan SSP	risiko tinggi	risiko sedang	Jarang
Perdarahan post operasi	sering dan fatal	sering	hanya pada operasi besar
Perdarahan oral (trauma cabut gigi)	Sering terjadi	Dapat terjadi	kadang terjadi

Keterangan; PCB = *Post circumcisional bleeding.*

3. Hemofilia C merupakan penyakit perdarahan akibat kekurangan faktor XI.

Hemofilia A dan B diturunkan secara *sex-linked recessive* sedangkan hemofilia C diturunkan secara *autosomal recessive* pada kromosom 4q32q35.

Berdasarkan kadar atau aktivitas faktor pembekuan (F VIII atau F IX) dalam plasma yang diklasifikasikan oleh Legg, kadar faktor pembekuan normal sekitar 0,5-1,5 U/dl (50-150%), sedangkan pada hemofilia berat bila kadar faktor pembekuan <1%, sedang 1-5%, serta ringan 5-30%. (Tabel 1). Pada hemofilia berat dapat terjadi perdarahan spontan atau akibat trauma ringan (trauma yang tidak berarti). Pada hemofilia sedang, perdarahan terjadi akibat trauma yang cukup kuat; sedangkan hemofilia ringan jarang sekali terdeteksi kecuali pasien menjalani trauma cukup berat seperti ekstraksi gigi, sirkumsisi, luka iris dan jatuh terbentur (sendi lutut, siku dll).

GEJALA DAN TANDA KLINIS

Perdarahan merupakan gejala dan tanda klinis khas yang sering dijumpai pada kasus hemofilia. Perdarahan dapat timbul secara spontan atau akibat trauma ringan sampai sedang serta dapat timbul saat bayi mulai belajar merangkak. Manifestasi klinis tersebut tergantung pada beratnya hemofilia (aktivitas faktor pembekuan). Tanda perdarahan yang sering dijumpai yaitu berupa hemartrosis, hematom subkutan/intramuskular, perdarahan mukosa mulut, perdarahan intrakranial, episktaksis, dan hematuria. Sering pula dijumpai perdarahan yang berkelanjutan paska operasi kecil (sirkumsisi, ekstraksi gigi).

Hemartrosis paling sering ditemukan (85%) dengan lokasi berturut-turut sebagai berikut: sendi lutut, siku, pergelangan kaki, bahu, pergelangan tangan dan lainnya. Sendi engsel lebih sering mengalami hemartrosis dibandingkan dengan sendi peluru karena ketidakmampuannya menahan gerakan berputar dan menyudut pada saat gerakan volunter maupun involunter, sedangkan sendi peluru lebih mampu menahan beban tersebut karena fungsinya.

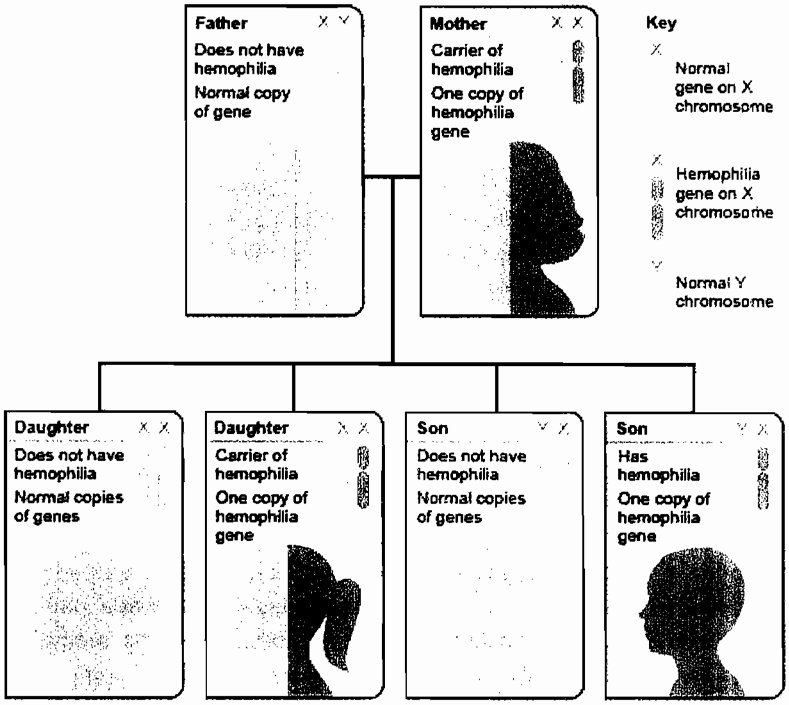
Hematoma intramuskular terjadi pada otot-otot fleksor besar, khususnya pada otot betis, otot-otot region iliopsoas (sering pada panggul) dan lengan bawah. Hematoma ini sering menyebabkan kehilangan darah yang nyata, sindrom kompartemen, kompresi saraf dan kontraktur otot.

Perdarahan intrakranial merupakan penyebab utama kematian, dapat terjadi spontan atau sesudah trauma. Perdarahan retroperitoneal dan retrofaringeal yang membahayakan jalan napas dapat mengancam kehidupan. Hematuria masif sering ditemukan dan dapat menyebabkan kolik ginjal tetapi tidak mengancam kehidupan. Perdarahan pasca operasi sering berlanjut selama beberapa jam sampai beberapa hari, yang berhubungan dengan penyembuhan luka yang buruk.

ETIOLOGI

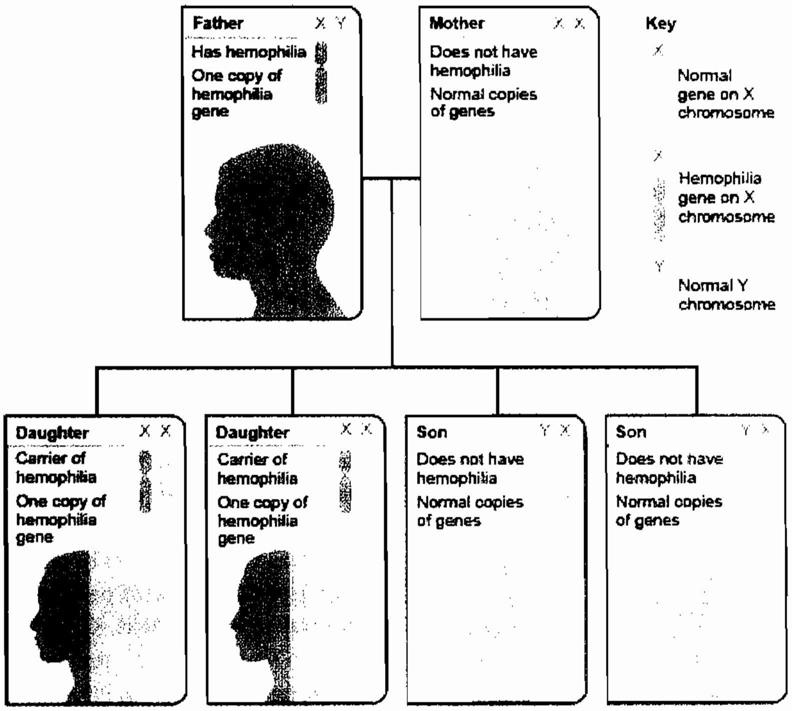
Bila anda mempunyai hemofilia yang diwariskan, anda lahir dengan kelainan ini. Ini disebabkan oleh defek salah satu gen yang menentukan bagaimana tubuh membuat faktor pembekuan darah VIII atau IX. Gen ini berlokasi di kromosom X (KRO-muh-somz). Wanita mempunyai 2 kromosom X, sedangkan laki-laki mempunyai satu X dan satu Y kromosom. Hanya kromosom X membawa gen yang berhubungan dengan faktor pembekuan. Seorang laki-laki yang mempunyai gen hemofilia pada kromosom X-nya akan mempunyai hemofilia. Seorang wanita harus mempunyai gen cacat pada kedua kromosom X-nya, dia disebut karier hemofilia. Karier tidak mempunyai hemofilia namun mereka dapat menurunkan gen cacat pada anak-anak mereka. Dibawah ini adalah dua contoh bagaimana gen hemofilia diturunkan.

Wanita dengan karier hemofilia biasanya mempunyai cukup faktor pembekuan dari satu kromosom X yang normal untuk mencegah masalah perdarahan serius.


Father X Y
Does not have hemophilia
Normal copy of gene
Mother X X
Carrier of hemophilia
One copy of hemophilia gene
Key
X Normal gene on X chromosome
X Hemophilia gene on X chromosome
Y Normal Y chromosome
Daughter X X
Does not have hemophilia
Normal copies of genes
Daughter X X
Carrier of hemophilia
One copy of hemophilia gene
Son Y X
Does not have hemophilia
Normal copies of genes
Son Y X
Has hemophilia
One copy of hemophilia gene

Gambar 1. Pola Keturunan untuk Hemofilia – Contoh 1

Ket. Gambar Pada contoh ini, ayah tidak mempunyai hemofilia (yaitu dia mempunyai dua kromosom normal – X dan Y). Ibu adalah karier hemofilia (yaitu dia mempunyai satu kromosom X yang cacat dan satu kromosom X yang normal). Setiap anak perempuan mempunyai 50% kesempatan untuk menurunkan gen cacat dari ibu mereka dan menjadi karier. Setiap anak laki-laki mempunyai 50% kesempatan untuk menurunkan gen cacat dari ibu mereka dan mempunyai hemofilia.


Father X Y
Has hemophilia
One copy of hemophilia gene
Mother X X
Does not have hemophilia
Normal copies of genes
Key
X Normal gene on X chromosome
X Hemophilia gene on X chromosome
Y Normal Y chromosome
Daughter X X
Carrier of hemophilia
One copy of hemophilia gene
Daughter X X
Carrier of hemophilia
One copy of hemophilia gene
Son Y X
Does not have hemophilia
Normal copies of genes
Son Y X
Does not have hemophilia
Normal copies of genes

Gambar 2. Pola Keturunan untuk Hemofilia – Contoh 2

Ket. Gambar. Gambar ini menunjukkan satu contoh bagaimana gen hemofilia diwariskan. Pada contoh ini, ayah mempunyai hemofilia (yaitu kromosom X-nya adalah cacat). Ibu bukan karier hemofilia (yaitu dia mempunyai dua kromosom X). Setiap anak perempuan akan mewariskan gen cacat dari ayahnya dan menjadi karier. Tidak ada anak laki-laki akan mewariskan gen cacat dari ayah mereka; jadi, tidak ada yang akan mempunyai hemofilia.

Namun, sampai 50% karier mempunyai peningkatan risiko perdarahan. Sangat jarang, seorang anak perempuan lahir dengan hemofilia. Ini dapat terjadi bila ayah mereka dan ibu mereka adalah karier. Beberapa anak laki-laki yang mempunyai kelainan ini lahir dari ibu yang bukan karier. Dalam kasus ini, mutasi (perubahan acak) terjadi di dalam gen dan diturunkan ke anak.

DIAGNOSIS

Sampai saat ini riwayat keluarga masih merupakan cara terbaik untuk melakukan tapisan pertama terhadap kasus hemofilia, meskipun terdapat 20-30% kasus hemofilia terjadi akibat mutasi spontan kromosom X pada gen penyandi F VIII / F IX. Seorang anak laki-laki diduga menderita hemofilia jika terdapat riwayat perdarahan berulang (hemartrosis, hematom) atau riwayat perdarahan memanjang setelah trauma atau tindakan tertentu dengan atau tanpa riwayat keluarga. Anamnesis dan pemeriksaan fisik sangat penting sebelum memutuskan pemeriksaan penunjang lainnya.

Kelainan laboratorium ditemukan pada gangguan uji hemostasis, seperti pemanjangan masa pembekuan (CT) dan masa tromboplastin partial teraktivasi (aPTT), abnormalitas *uji thromboplastin generation*, dengan masa perdarahan dan masa protrombin (PT) dalam batas normal.

Diagnosis definitif ditegakkan dengan berkurangnya aktivitas F VIII/F IX, dan jika sarana pemeriksaan sitogenetik tersedia dapat dilakukan pemeriksaan petanda gen F VIII/ F IX. Aktivitas F VIII/ F IX dinyatakan dalam U/ml dengan arti aktivitas faktor pembekuan dalam 1 ml plasma normal adalah 100%. Nilai normal aktivitas F VIII/F IX adalah 0,5-1,5 U/ml atau 50-150%. Penting untuk diingat adalah membedakan hemofilia A dengan penyakit von Willebrand yaitu dengan melihat rasio F VIIIc/F VIIIag dan aktivitas FvW (uji ristosetin) rendah. (Tabel 2).

Diagnosis antenatal sebenarnya dapat dilakukan pada ibu hamil dengan risiko. Pemeriksaan aktivitas F VIII dan kadar antigen F VIII dalam darah janin pada trimester kedua dapat membantu menentukan status janin terhadap kerentanan hemofilia A. Identifikasi gen F VIII dan petanda gen tersebut lebih baik dan lebih dianjurkan.

Seorang perempuan diduga sebagai pembawa sifat hemofilia (karier) jika dia memiliki lebih dari satu anak lelaki pasien hemofilia atau mempunyai seorang atau lebih saudara laki-laki dan seorang anak lelaki pasien hemofilia atau ayahnya pasien hemofilia (Gambar 1). Deteksi pada hemofilia A karier dapat dilakukan dengan menghitung rasio aktivitas F VIIIc dengan antigen FVIIIvW. Jika nilai kurang dari 1 memiliki ketepatan dalam menentukan hemofilia karier sekitar 90%; namun hati-hati pada keadaan hamil, memakai kontrasepsi hormonal dan terdapatnya penyakit hati karena dapat meningkatkan aktivitas F VIIIc. Aktivitas F VIII rata-rata pada karier 50%, tetapi kadang-kadang < 30% dan dapat terjadi perdarahan sesudah trauma atau pembedahan. Analisis genetika dengan menggunakan DNA *probe*, yaitu dengan cara mencari lokus polimorfik pada kromosom X akan memberikan informasi yang lebih tepat.

DIAGNOSIS BANDING

- Hemofilia A dan B dengan defisiensi faktor XI dan XII
- Hemofilia A dengan penyakit von Willebrand (khususnya varian Normandy), inhibitor F VIII yang didapat dan kombinasi defisiensi F VIII dan V kongenital
- Hemofilia B dengan penyakit hati, pemakaian warfarin, defisiensi vitamin K, sangat jarang inhibitor F IX yang didapat

Tabel 2. Gambaran Klinis dan Laboratorium pada Hemofilia A, Hemofila B dan Penyakit von Willebrand

	Hemofilia A	**Hemofilia B**	**Penyakit Von Willebrand**
Pewarisan	*X-linked resessive*	*X-linked resessive*	Autosomal dominant
Lokasi perdarahan utama	Sendi,otot, pascatrauma/operasi	Sendi,otot, posttrauma/operasi	Mukosa,kulit posttrauma/operasi
Jumlah trombosit	Normal	Normal	Normal
Waktu perdarahan	Normal	Normal	Memanjang
PPT	Normal	Normal	Normal
aPTT	Memanjang	Memanjang	Memanjang/normal
F VIII C	Rendah	Normal	Rendah
F VIII AG	Normal	Normal	Rendah
F IX	Normal	Rendah	Normal
Tes ristosetin	Normal	Normal	Terganggu

Keterangan : PPT: *plasma protrombin time*; aPTT: *activated partial tromboplastin time*

PENATALAKSANAAN

Terapi Suportif

Pengobatan rasional pada hemofilia adalah menormalkan kadar faktor anti hemofilia yang kurang. Namun ada beberapa hal yang harus diperhatikan :

- Melakukan pencegahan baik **menghindari luka / benturan**
- **Merencanakan suatu tindakan operasi** serta mempertahankan kadar aktivitas faktor pembekuan sekitar 30-50%
- Untuk mengatasi **perdarahan akut** yang terjadi maka dilakukan tindakan pertama seperti *rest, ice, compressio, elevation* (RICE) pada lokasi perdarahan
- **Kortikosteroid.** Pemberian kortikosteroid sangat membantu untuk menghilangkan proses inflamasi pada sinovitis akut yang terjadi setelah serangan akut hemartrosis. Pemberian prednison 0,5-1 mg/kgBB/hari selama 5-7 hari dapat mencegah terjadinya gejala sisa berupa kaku sendi (artrosis) yang mengganggu aktivitas harian serta menurunkan kualitas hidup pasien hemofilia
- **Analgetika.** Pemakaian analgetika diindikasikan pada pasien hemartrosis dengan nyeri hebat, dan sebaiknya dipilih analgetika yang tidak mengganggu agregasi trombosit (harus dihindari pemakaian aspirin dan antikoagulan)
- **Rehabilitasi medik.** Sebaiknya dilakukan sedini mungkin secara komprehensif dan holistik dalam sebuah tim, karena keterlambatan pengelolaan akan menyebabkan kecacatan dan ketidakmampuan baik fisik, okupasi maupun psikososial dan edukasi. Rehabilitasi medik artritis hemofilia meliputi : latihan pasif/aktif, terapi dingin dan panas (hati-hati), penggunaan ortosis, terapi psikososial dan terapi rekreasi serta edukasi.

Terapi Pengganti Faktor Pembekuan

Pemberiaan faktor pembekuan dilakukan 3 kali seminggu utnuk menghindari kecacatan fisik (terutama sendi) sehingga pasien hemofilia dapat melakukan aktivitas normal. Namun untuk mencapai tujuan tersebut dibutuhkan faktor anti hemofilia (AHF) yang cukup banyak dengan biaya yang tinggi.

Terapi pengganti faktor pembekuan pada kasus hemofilia dilakukan dengan memberikan F VIII atau F IX, baik rekombinan, konsentrat maupun komponen darah yang mengandung cukup banyak faktor-faktor pembekuan tersebut. Pemberian biasanya dilakukan dalam beberapa hari sampai luka atau pembengkakan membaik: serta khususnya selama fisioterapi.

Konsentrat F VIII/F IX

Hemofiilia A berat maupun hemifilia ringan dan sedang dengan episode perdarahan yang serius membutuhkan koreksi faktor pembekuan dengan kadar yang tinggi yang harus diterapi dengan konsentrat F VIII yang telah dilemahkan virusnya.

Faktor IX tersedia dalam 2 bentuk yaitu *prothrombin complex concentrates* (PCC) yang berisi F II, VII, IX dan X, dan *purified IX concentrates* yang berisi sejumlah F IX tanpa faktor yang lain. PCC dapat menyebabkan trombosis paradoksikal dan koagulasi intravena tersebar yang disebabkan oleh sejumlah konsentrat faktor pembekuan lain. Resiko ini dapat meningkat pada pemberiaan F IX berulang, sehingga *purified* konsentrat F IX lebih diinginkan. Waktu paruh F VIII adalah 8-12 jam sedangkan F IX 24 jam dan volume distribusi dari F IX kira-kira 2 kali dari F VIII.

Kebutuhan F VIII/F IX dihitung berdasarkan rumus:

1. Volume plasma (VP) = 40ml/kgBB x BB (kg)
   F VIII/F IX yang diinginkan (U) =
   $$\frac{\text{VP x (kadar yang diinginkan (\%) - kadar sekarang (\%))}}{100}$$
2. F VIII yang diinginkan (U) = BB(kg) x kadar yang diinginkan (%) / 2
   F IX yang diinginkan (U) = BB(kg) x kadar yang diinginkan (%)

Metode penghitungan alternatif lain adalah satu unit F VIII mampu meningkatkan aktifitasnya di dalam plasma 0,02 U/ml(2%) selama 12 jam; sedangkan 1 unit F IX dapat meningkatkan aktivitasnya di dalam plasma sampai 0,01 U/m (1%) selama 24 jam.

Penuntun penggunaan pengganti faktor pembekuan pada perdarahan hemofilia tergantung kasus. (Tabel 3)

Kriopresipitat AHF

Kriopresipitat AHF adalah salah satu komponen darah non selular yang merupakan konsentrat plasma tertentu yang mengandung F VIII, fibrinogen, faktor von Willebrand. Dapat diberikan apabila konsentrat F VIII tidak ditemukan. Satu kantong kriopresipitat berisi 80-100 U F VIII. Satu kantong kriopresipitat yang mengandung 100 U F VIII dapat meningkatkan F VIII 35%. Efek samping dapat terjadi reaksi alergi dan demam.

1-deamino 8-D Arginin Vasopresin (DDAVP) atau Desmopresin

Hormone sintetik anti diuretik (DDAVP) merangsang peningkatan kadar aktivitas F VIII di dalam plasma sampai 4 kali, namun bersifat sementara. Sampai saat ini mekanisme kerja DDAVP belum diketahui seluruhnya, tetapi dianjurkan untuk diberikan pada hemofilia A ringan dan sedang dan juga pada karier perempuan yang simptomatik. Pemberian dapat secara intravena dengan dosis 0,3mg/kg BB dalam 30-50 NaCl 0,9% selama 15-20 menit dengan lama kerja 8

Tabel 3 Pemberian Faktor Pembekuan pada Perdarahan Pasien Hemofilia

Lokasi	Kadar Aktivitas Faktor Pembekuan	Hemofilia A	Hemofilia B	Modalitas Terapi Lain
Sendi	40-80%	20-40 U/kgBB/hari	30-40 U/kgBB selang sehari	Istirahat/imobilisasi/fisiterapi
Otot	40-80%	20-40 U/kgBB/hari	30-40 U/kgBB selang sehari	Istirahat/imobilisasi/fisiterapi
Mukosa Mulut	50% dilanjutkan fibrinolitik	25 U/kgBB/hari	50 U/kgBB	Antifibrinolitik Jangan gunakan PCCs
Epistaksis	80-100% dipertahankan 30%	40-50 U/kbBB/hari Kemudian 30-40 U/kgBB/hari	80-100 U/kgBB kemudian 70-80 U/kgBB selang sehari	Tampon/kauterisasi pleksus Kiesselbach
Gastrointestinal	100% kemudian dipertahankan 30%	40-50 U/kbBB/hari Kemudian 30-40 U/kgBB/hari	80-100 U/kgBB kemudian 70-80 U/kgBB selang sehari	Antifibrinolitik (dapat digunakan)
Genitourinaria	100% kemudian dipertahankan 30%	40-50 U/kbBB/hari Kemudian 30-40 U/kgBB/hari	80-100 U/kgBB selang sehari	Prednison 1-2 mg/hari selama 5-7 hari mungkin berguna
SSP	100%, kemudian dipertahankan 50-100%	50 U/kbBB kemudian 25 U/kgBB/12 jam atau per infus	100 U/kgBB kemudian 50 U/kgBB/hari atau per infus	Antikonvulsan; pungsi lumbal harus dilindungi F pembekuan
Trauma/operasi	100%, kemudian 50% sampai luka menutup, dipertahankan 30%	50 U/kgBB kemudian 50 U/kgBBG/12 jam atau per infus	100U/kgBB kemudian 50 U/kgBB/hari atau per infus	Rencana pengelolaan pra dan pasca operasi sangat menentukan

jam. Efek puncak pada pemberian ini dicapai dalama waktu 30-60 menit. Pada tahun 1994 telah dikeluarkan konsentrat DDAVP dalam bentuk semprot intranasal. Dosis yang dianjurkan untuk pasien dengan BB < 50kg 150 mg (sekali semprot), dan 300mg untuk pasien dengan BB > 50kg (dua kali semprot), dengan efek puncak terjadi setelah 60-90 menit. Pemberian DDAVP untuk pencegahan terhadap kejadian pedarahan sebaiknya dilakukan setiap 12-24 jam. Efek samping yang dapat terjadi berupa takikardi, *flushing*, trombosis (sangat jarang) dan hiponatremia. Juga bisa timbul angina pada pasien dengan PJK.

Antifibrinolitik

Preparat antifibrinolitik digunakan pada pasien hemofilia B untuk menstabilkan bekuan/fibrin dengan cara menghambat proses fibrinolisis. Hal ini ternyata sangat membantu dalam pengelolaan pasien hemofilia dengan perdarahan; terutama pada kasus perdarahan mukosa mulut akibat ekstraksi gigi karena saliva banyak mengandung enzim fibrinolitik. *Epsilon aminocaproic acid* (EACA) dapat diberikan secara oral maupun intravena dengan dosis awal 200mg/kg BB, diikuti 100mg/kg BB setiap 6 jam (maksimum 5 g setiap pemberian). Asam traneksamat diberikan dengan dosis 25 mg/kg BB (maksimum 1,5 g) secara oral, atau 10mg/kgBB (maksimum 1 g) secara intravena setiap 8 jam. Asam traneksamat juga dapat dilarutkan 10% bagian dengan cairan parenteral, terutama salin normal.

Terapi Gen

Penelitian terapi gen dengan menggunakan vektor retrovirus, adenovirus dan *adeno-associated virus* memberikan harapan baru bagi pasien hemofilia. Saat ini sedang intensif dilakukan penelitian invivo dengan memindahkan vektor adenovirus yang membawa gen antihemofilia ke dalam sel hati. Gen F VIII relatif lebih sulit dibandingkan gen F IX, karena ukurannya (9kb) lebih besar; namun akhirnya tahun 1998 para ahli berhasil melakukan pemindahan *plasmid-based factor* VIII secara *ex vivo* ke fibroblas.

PENYULIT PENGOBATAN

Inhibitor Faktor Pembekuan

Penyulit yang berpotensi mengancam kehidupan pasien hemofilia adalah terbentuknya antibodi poliklonal terhadap F VIII atau F IX. Antibodi ini akan menghambat aktivitas faktor pembekuan, sehingga pemberian terapi pengganti kurang efektif atau bahkan tidak efektif sama sekali. Mekanisme terbentuknya antibodi ini belum diketahui secara menyeluruh, kemungkinan sensitisasi berulang akibat pemberian komponen darah atau konsentrat faktor pembekuan, namun ternyata inhibitor ini dapat ditemukan pada anak-anak hemofilia A yang hanya diberi faktor pembekuan rekombinan atau bahkan pada mereka yang tidak pernah diterapi. Biasanya ditemukan secara tidak sengaja (pasien asimptomatik) saat evaluasi klinis terhadap pemeriksaan laboratorium rutin; atau yang sering (pasien simtomatik) adalah tidak diperolehnya respons klinis terhadap pemberian faktor pembekuan maupun kebutuhan faktor pembekuan yang meningkat dibanding dengan sebelumnya. Telah dilaporkan dapat terjadi reaksi anafilaksis yang berhubungan dengan inhibitor faktor pembekuan pada hemofilia B. Angka kejadian terbentuknya inhibitor terhadap faktor pembekuan pada hemofilia A sedang dan berat sekitar 20-33%, sedangkan pada hemofilia B hanya 1-4%.

Upaya mengatasi penyulit ini adalah dengan pemberian konsentrat kompleks protrombin aktif meskipun kurang aman atau F VIII aktif yang harganya mahal jika terjadi perdarahan. Hyate C yang mengandung F VIII *porcine* merupakan pilihan lain untuk pasien hemofilia A dengan inhibitor F VIII. Plasmaferesis dapat juga dilakukan terutama dalam mengatasi keadaan kritis pada pasien dengan antibodi faktor pembekuan. Siklofosfamid dosis rendah, gama globulin dosis tinggi atau steroid dapat diberikan meskipun hasilnya belum dapat diramalkan secara klinis namun mampu membuat toleransi terhadap respons imun (*immune tolerance*).

Penularan Penyakit

Penularan penyakit melalui produk darah cukup tinggi terjadi di negara-negara berkembang termasuk Indonesia, seperti hepatitis, malaria, HIV, HTLV-1, virus Epstein-Barr, HHV-6, *cytomegalo virus*, partovirus B 19, penyakit Chagas, penyakit Lyme dan penyakit Creutzfeld-Jacob. Hal tersebut dilatarbelakangi keadaan sosial ekonomi yang berdampak pada pelayanan, sarana dan fasilitas kesehatan.

Reaksi Alergi, Hipertensi Pulmoner Primer

Walaupun jarang bisa terjadi

KOMPLIKASI

Komplikasi yang sering ditemukan adalah artropati hemofilia yaitu penimbunan darah intra-artikular yang menetap dengan akibat degenerasi kartilago, tulang dan sendi secara progresif. Hal ini menyebabkan penurunan sampai rusaknya fungsi sendi. Hemartrosis yang tidak dikelola dengan baik juga dapat menyebabkan sinovitis kronik akibat proses peradangan jaringan sinovial yang tidak kunjung henti. Sendi yang sering mengalami komplikasi adalah sendi lutut, pergelangan kaki dan siku.

Perdarahan yang berkepanjangan akibat tindakan medis sering ditemukan jika tidak dilakukan terapi pencegahan dengan memberikan faktor pembekuan darah bagi hemofilia sedang dan berat sesuai dengan macam tindakan medis itu sendiri (cabut gigi, sirkumsisi, apendektomi, operasi intra abdomen/intra torakal) (Tabel 3), sedangkan perdarahan akibat trauma sehari-hari yang tersering berupa hemartrosis, perdarahan intramuskular dan hematom. Perdarahan intrakranial jarang terjadi, namun jika terjadi dapat berakibat fatal.

PENCEGAHAN

Tindakan pencegahan pada hemofilia adalah yang berhubungan dengan komplikasi masalah perdarahan. Dengan kemajuan pengobatan, pasien hemofilia sekarang mungkin bisa hidup dengan normal.

Langkah-langkah yang bisa dilakukan untuk menghindari komplikasi, contohnya:

- Ikuti rencana terapi dengan tepat seperti yang telah diresepkan dokter.
- Memeriksakan secara rutin dan vaksinasi seperti yang direkomendasikan
- Beritahukan pada semua penyedia pelayanan kesehatan seperti dokter, dokter gigi, farmasi, pelatih senam dan instruktur olah raga tentang kondisi anda.
- Melakukan perawatan gigi secara teratur. Dokter gigi dapat memberikan obat yang akan menurunkan perdarahan selama tindakan prosedur gigi.
- Kenali tanda dan gejala perdarahan di sendi dan bagian lain dari tubuh. Harus tahu kapan menelpon dokter anda atau pergi ke UGD. Contohnya, anda akan memerlukan perawatan bila anda mempunyai:
  - Perdarahan berat yang tidak dapat dihentikan atau luka yang terus mengeluarkan darah.
  - Setiap tanda atau gejala pedarahan di otak. Pedarahan seperti ini mengancam jiwa dan membutuhkan perawatan segera.
  - Gerakan yang berbatas, nyeri atau pembengkakan di sendi manapun.

PROGNOSIS

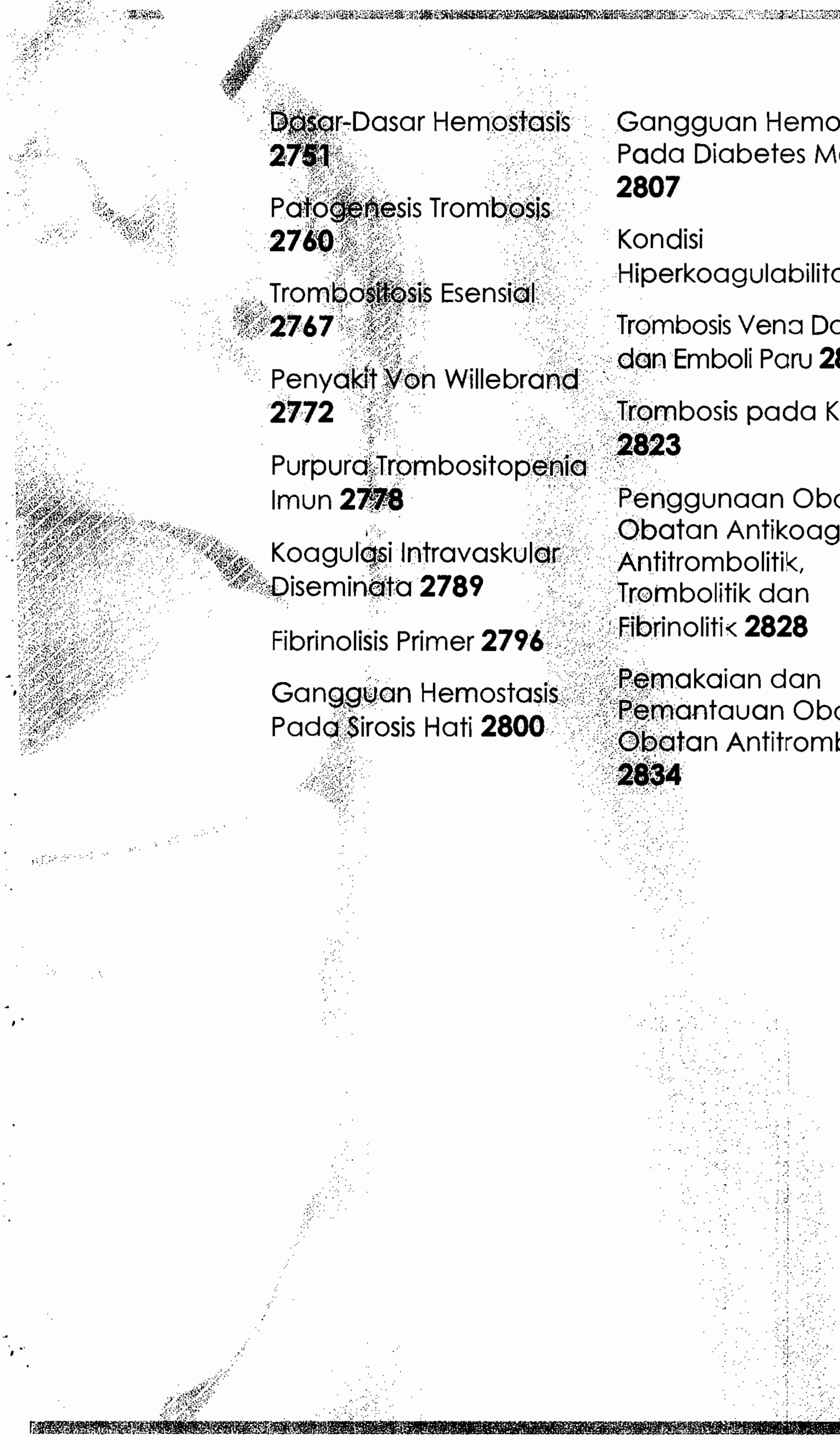
Pasien hemofilia mempunyai prognosis yang baik apabila diterapi dengan tepat . Sebagian besar pasien dapat hidup seperti orang normal.

REFERENSI

1. Carol K. Management of hemofilia. N Engl J Med 1996; 331: 877-80.
2. Cawthern KM, Veer C, Lock B, et al. Blood coagulation in hemofilia A and hemofilia C. Blood 1998;91(12):4581-92.
3. DiMichele D, Neufeld EJ. Hemofilia a new approach to an old disease. Hematol Clin North Am 1998; 6 : 1315-44.
4. Goodnight SH, Hathaway WE. Hemofilia A. In : Disorders of Hemostasis and Thrombosis, A Clinical Guide, 2nd Ed. McGraw-Hill Co, New York 2001, p. 127-39.
5. Goodnight SH, Hathaway WE. Hemofilia B. In : Disorders of Hemostasis and Thrombosis, A Clinical Guide, 2nd Ed. McGraw-Hill Co, New York 2001, p. 140-5.
6. Goodnight SH, Hathaway WE. Coagulation factors concentrates. In : Disorders of Hemostasis and Thrombosis, A Clinical Guide, 2nd Ed. McGraw-Hill Co, New York 2001, p. 505-15.
7. Gigna Healthcare Coverage Position, Factor VIII therapy 2004. p. 1-6
8. Hedner U, Ginsburg D, Lusher JM, High KA. Congenital hemorrhagic disorder : new insgiths into the pathophysiology and treatment of hemofilia. Hematol 2000; 67: 241-9.
9. Hilman R. Ault KA. Hemofilia and other intrinsics pathway defects. In Hemotology in Clinical Practice A Guide to Diagnosis and Management. McGraw Hill, New York, 1995, pp 447-88.
10. Handin RI. Disorders of coagulation and thrombosis. In Braundwald E, Fauci AS, Kasner DL, et al (Eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw Hill, New York, 2005, pp 971-7.
11. Hoyer LW. Hemofilia A. N Engl J Med 1994; 330 : 38-47.
12. Kalev I, Kenderova V. Reflections on the treatment of hemofilia. Haemophilia 2002; 8 : 554-7.
13. Linari S, Frusconi S, Passerini I, et al. Characterization patients with hemofilia A. Haemophilia 2002; 8 : 558-62.
14. Miller DG, Stamatoyannopoulos G. Therapy for hemofilia. N Engl J Med 2001; 344: 1782-4.
15. O' Mahoy B. Hemofilia program in the developing world. Lancet 2001; 358 ; 2118-21.
16. Park F, Ohashi K, Kay MA. Therapeutic levels of humat factor VIII and IX. Blood 2000; 96 : 1173-6.
17. Ratnoff O. Historical review. British Journal of hematology 2003; 122-92.
18. Rodriguez NI, et al. Advances in hemofilia: Experimental aspects and therapy. Hematology and Oncology Clinics of North America. 2010; 24:181.
19. William WJ. Congenital deficiencies of coagulation factors including haemophilia. In : Williams Hematology. Companion Handbook, 5th Ed. McGraw-Hill International Edition, Toronto 1996, p. 355-62.
20. White GC, Rosendaal F, Aledort LM. Definitions in hemofilia. Recomendation of the scientific subcomitee on factor VIII and factor IX of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001; 85 : 560-72.

BAB 31

HEMOSTASIS DAN TROMBOSIS



Dasar-Dasar Hemostasis **2751**

Patogenesis Trombosis **2760**

Trombositosis Esensial **2767**

Penyakit Von Willebrand **2772**

Purpura Trombositopenia Imun **2778**

Koagulasi Intravaskular Diseminata **2789**

Fibrinolisis Primer **2796**

Gangguan Hemostasis Pada Sirosis Hati **2800**

Gangguan Hemostasis Pada Diabetes Melitus **2807**

Kondisi Hiperkoagulabilitas **2809**

Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru **2818**

Trombosis pada Kanker **2823**

Penggunaan Obat-Obatan Antikoagulan Antitrombolitik, Trombolitik dan Fibrinolitik **2828**

Pemakaian dan Pemantauan Obat-Obatan Antitrombosis **2834**

358

DASAR-DASAR HEMOSTASIS

C. Suharti

PENDAHULUAN

Pemahaman tentang dasar fisiologi hemostasis sangatlah penting. Pemahaman yang baik selain akan meningkatkan pengertian tentang patofisiologi kelainan trombohemoragik, juga membantu dalam membuat interpretasi hasil pemeriksaan laboratorium, yang dapat digunakan sebagai dasar dalam pendekatan terapi.

Hemostasis berasal dari kata haima (darah) dan stasis (berhenti), merupakan proses yang amat kompleks, berlangsung secara terus menerus dalam mencegah kehilangan darah secara spontan, serta menghentikan perdarahan akibat kerusakan sistem pembuluh darah. Setiap kerusakan endotel pembuluh darah merupakan rangsangan yang poten untuk pembentukan bekuan darah. Proses yang terjadi secara lokal berfungsi untuk menutup kebocoran pembuluh darah, membatasi kehilangan darah yang berlebihan, dan memberi kesempatan untuk perbaikan pembuluh darah. Terdapat beberapa mekanisme kontrol dari proses ini antara lain: sifat antikoagulan dari sel endotel normal, adanya inhibitor faktor koagulan aktif dalam sirkulasi, dan produksi enzim fibrinolitik untuk melarutkan bekuan. Terjadinya abnormalitas hemostasis kebanyakan sebagai akibat defek dari salah satu atau lebih dari tahapan proses koagulasi.

Komponen penting yang terlibat dalam proses hemostasis terdiri atas:

- Pembuluh darah
- Trombosit
- Kaskade faktor koagulasi
- Inhibitor koagulasi
- Fibrinolisis

PERAN PEMBULUH DARAH

Pembuluh darah normal terdiri atas intima, media dan adventitia.

- Intima: terdiri atas satu lapis sel endotel yang bersifat nontrombogenik dan membran elastis interna.
- Media: terdiri atas otot polos, ukuran otot polos ini bervariasi tergantung jenis pembuluh darah (arteri/vena), dan ukuran pembuluh darah.
- Adventisia: terdiri atas membran elastis eksterna dan jaringan ikat penyokong.

Permeabilitas, fragilitas dan vasokonstriksi merupakan sifat yang dimiliki oleh pembuluh darah. Peningkatan permeabilitas mengakibatkan keluarnya darah dari pembuluh darah berupa petekie, purpura, dan ekimosis yang besar. Peningkatan fragilitas pembuluh darah memungkinkan terjadinya ruptur yang menimbulkan petekie, purpura (terutama pada kulit dan mukosa), ekimosis yang besar, serta perdarahan hebat pada jaringan yang lebih dalam. Vasokonstriksi dapat mengakibatkan obstruksi yang bersifat parsial maupun total, iskemia, dan akhirnya terbentuk trombus. Vasokonstriksi ini di bawah kontrol lokal (suhu, pH, pCO2), neural (saraf simpatis) dan humoral. Faktor humoral yang mengendalikan vasokonstriksi terutama substansi yang dilepas oleh trombosit seperti: epinefrin, norepinefrin, ADP (adenosin difosfat), kinin, dan tromboksan. Produk degradasi fibrin/fibrinogen (FDP, *Fibrin/fibrinogen degradation products*) yang dilepas sewaktu sistem fibrinolisis bekerja pada fibrin dapat memodulasi vasokonstriksi.

Weibel-Palade merupakan suatu aparatus yang unik dari sel endotel dan diduga merupakan derivat dari aparatus Golgi. Weibel-Palade ini berisi faktor von Willebrand (vW), antigen vW, dan P-selektin. Interleukin-1 (IL-1), endotoksin, trauma mekanik, dan komplemen, dapat menginduksi pelepasan isi aparatus Weibel-Palade. Sel endotel secara konstan melepas nitrogen oksida (NO), berfungsi untuk relaksasi sel otot polos dan dilatasi pembuluh darah, guna menjamin patensi pembuluh darah.

Bila terjadi kerusakan sel endotel, segera disekresi endotelin-1 atau substansi lain yang dapat menyebabkan vasokonstriksi. Endotelin-1 dalam sirkulasi bekerja sebagai kemoatraktan, menarik leukosit dan trombosit. Endotelin-1, bersama trombin menginduksi sel endotel untuk mengekspresi berbagai molekul adhesi, termasuk integrin dan selektin yang memfasilitasi adhesi. Sel endotel juga mengandung berbagai proteoglikan: heparin sulfat, kondroitin sulfat, dermatan sulfat, dan trombomodulin. Proteoglikan ini berinteraksi dengan antitrombin untuk meningkatkan hambatan terhadap pembentukan protease serin.

Trombomodulin merupakan proteoglikan yang terikat pada sel endotel, berfungsi sebagai reseptor trombin. Peranan trombomodulin mengubah aktivitas prokoagulan dari trombin sedemikian rupa, sehingga trombomodulin yang terikat pada trombin kehilangan kemampuan untuk: (i) mengubah fibrinogen menjadi fibrin, (ii) mengaktifkan trombosit, dan (iii) mengaktifkan faktor XIII. Trombomodulin yang terikat pada trombin akan mengaktifkan protein C menjadi protein C aktif, dan bersama dengan protein S (kofaktor) akan menghambat faktor Va dan VIIIa.

Tabel 1. Peran Endotel dan Subendotel pada Proses Hemostasis

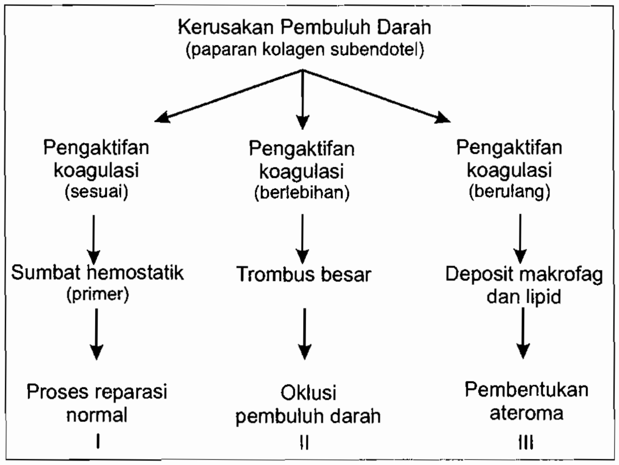
Prokoagulan	**Antikoagulan**
Kontraksi oleh pengaruh histamin, kinin, serotonin, dan tromboksan Produksi faktor koagulasi: • Tromboplastin (faktor jaringan) • F.VIIIvW • Aktivator dan inhibitor protein C • Inhibitor aktivator plasminogen tipe 1(PAI-1) Subendotel: • Mengaktifkan, dan adhesi trombosit • Mengaktifkan F. XII, XI	Inhibitor trombosit • NO • Prostasiklin • ADPase Inhibitor bekuan darah/ lisis • Trombomodulin • Heparan • Inhibitor jalur faktor jaringan (TFPI) • Aktivator plasminogen • (t-PA)

vW, von Willebrand; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type* 1; TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*; t-PA, *tissue plasminogen activator*

Sel endotel bisa terkelupas oleh berbagai rangsangan:

- asidosis
- hipoksia
- endotoksin
- kompleks antigen-antibodi dalam sirkulasi

Bila sel endotel terkelupas, kolagen maupun membrana basalis subendotel menarik trombosit untuk membentuk sumbat hemostatik primer, sehingga menghentikan keluarnya darah dari pembuluh darah. Setelah sumbat hemostatik primer terbentuk, proses selanjutnya adalah peristiwa reparasi. Otot polos atau sel lain dari media mengalami diferensiasi, selanjutnya bermigrasi, dan akhirnya membentuk sel endotel baru yang bersifat nontrombogenik. Bila pembentukan sumbat trombosit primer terjadi secara berlebihan, akan terbentuk suatu trombus besar yang dapat menghentikan aliran darah, yang akhirnya dapat menyebabkan kerusakan organ akibat iskemia. Peristiwa lain akibat terkelupasnya endotel dapat menyebabkan terbentuknya plak aterosklerotik. Bila peristiwa terbentuknya sumbat hemostatik primer berlangsung secara berulang, terjadi pada tempat yang sama, dan dalam periode waktu yang lama, otot polos atau sel lain akan berdiferensiasi dan bermigrasi ke intima. Suatu senyawa akan dilepas, selanjutnya akan menarik makrofag yang "memakan" kolesterol maupun materi yang lain, sehingga terbentuklah plak aterosklerotik.


Kerusakan Pembuluh Darah
(paparan kolagen subendotel)
Pengaktifan koagulasi (sesuai)
Pengaktifan koagulasi (berlebihan)
Pengaktifan koagulasi (berulang)
Sumbat hemostatik (primer)
Trombus besar
Deposit makrofag dan lipid
Proses reparasi normal
I
Oklusi pembuluh darah
II
Pembentukan ateroma
III

Gambar 1. Kerusakan pembuluh darah (terkelupasnya sel endotel) dengan segala konsekuensinya. (dikutip dari Bick RL, 2002)

FUNGSI TROMBOSIT

Produksi Trombosit

Trombosit diproduksi di sumsum tulang dengan cara fragmentasi sitoplasma megakariosit. Diameter trombosit berkisar antara 2-4nm, volume 7fl (5-8fl). Hitung trombosit antara 150-400x109/l, sedangkan umur trombosit berkisar 7-10 hari. Kira-kira sepertiga dari jumlah trombosit yang dikeluarkan dari sumsum tulang tertangkap di limpa normal; namun pada kondisi splenomegali masif, jumlah ini bisa meningkat sampai 90%. Produksi trombosit diatur oleh hormon trombopoetin yang diproduksi oleh hepar dan ginjal.

Struktur Trombosit

Secara ultrastruktur, trombosit terdiri atas:

Zona Perifer. Terdiri atas glikokalik, suatu membran ekstra yang terletak di bagian paling luar; di dalamnya terdapat membran plasma, dan lebih dalam lagi terdapat sistem kanal terbuka.

Zona Sol-gel. Terdiri atas mikrotubulus, mikrofilamen, sistem tubulus padat (berisi nukleotida adenin dan kalsium). Selain itu juga terdapat trombostenin, suatu protein penting untuk fungsi kontraktil.

Zona Organela. Terdiri atas granula padat, mitokondria, granula α, dan organela (lisosom dan retikulum endoplasmik). Granula padat berisi dan melepaskan nukleotida adenin, serotonin, katekolamin, dan faktor trombosit. Sedangkan granula α berisi dan melepaskan fibrinogen, PDGF (*platelet- derived growth factor*), enzim lisosom. Terdapat tujuh faktor trombosit yang telah diidentifikasi dan diketahui ciri-cirinya. Dua diantaranya dianggap penting yakni faktor trombosit 3 (membran fosfolipoprotein trombosit), dan faktor trombosit 4 (faktor antiheparin).

Trombosit bila diaktifkan, akan mengalami kontraksi dan membentuk pseudopodia. Selama proses kontraksi, berbagai senyawa maupun granula terkonsentrasi pada bagian pusat trombosit, dan bila kontraksi makin kuat, membran organela robek, selanjutnya isi dikeluarkan lewat sistem kanal yang terbuka. Senyawa ini kemudian berinteraksi dengan reseptor membran trombosit terdekat, yang akan mengakibatkan pengaktifan lebih lanjut, sehingga makin banyak trombosit yang diaktifkan. Selain berinteraksi dengan trombosit, beberapa senyawa juga berinteraksi dengan sel endotel terdekat. Formasi pseudopodia ini meningkatkan adhesi trombosit (trombosit melekat pada permukaan bukan trombosit, misalnya pada kolagen/membran basalis), maupun agregasi (interaksi antar trombosit).

FDP, Fibrin/Fibrinogen *Degradation Products*; ADP, Adenosin Difosfat

Setelah terjadi adhesi trombosit, selanjutnya akan dilepas ADP. Proses ini bersifat reversibel, yang terlihat sebagai gelombang pertama pada grafik tes agregasi trombosit. Bila konsentrasi ADP makin meningkat, terjadilah agregasi trombosit. Selain ADP, juga dilepas serotonin, yang menyebabkan vasokonstriksi, sehingga memberi kesempatan untuk menyiapkan pembentukan sumbat hemostatik primer, yang terdiri atas trombosit dan fibrin. Pada kondisi dimana kadar ADP mencapai titik kritis, terjadilah pengaktifan membran fosfolipid (faktor trombosit 3), yang bersifat ireversibel. Membran fosfolipid ini memfasilitasi pembentukan komplek protein koagulasi yang terjadi secara berurutan.

Tabel 2. Faktor Koagulan dari Trombosit

Integrin
- GPIa/IIa: reseptor kolagen
- GPIb/IX-V: reseptor faktor vW
- GPIIb/IIIa: reseptor fibrinogen
- P-selektin

Protein
- Faktor trombosit 3 dan 4
- β-tromboglobulin
- PDGF
- Plasminogen
- Fibrinogen
- Protein plasma (albumin, IgG)
- Faktor vW

Amin biogenik
- Serotonin
- Histamin
- Katekolamin

Nukleotid adenin
- ADP
- ATP
- AMP siklik

Kation: Ca^{++}

Tromboksan A2

GP, glikoprotein; PDGF, *Platelet-derived growth factor*; ADP, *adenosine diphosphate*; ATP, *adenosine triphosphate*; AMP, *adenosine triphosphate*, AMP, *adenosine monophosphate*.

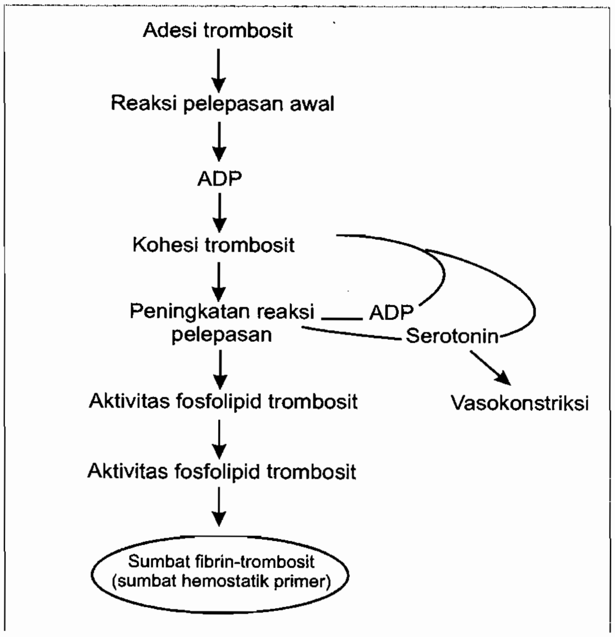
Tabel 3. Beberapa Stimuli yang Dapat Menginduksi Reaksi Pelepasan Trombosit:

- Kolagen subendotel maupun membrana basalis
- Trombin
- Fibrin monomer
- FDP, terutama fragmen X
- Endotoksin
- Kompleks antigen-antibodi dalam sirkulasi
- γ-globulin yang melapisi permukaan
- Virus
- ADP
- Katekolamin
- Asam lemak bebas.

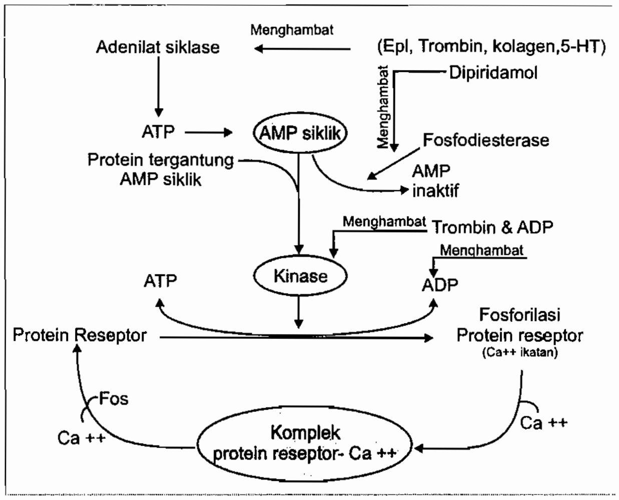
Kejadian yang berurutan mulai dari agregasi trombosit, peningkatan reaksi pelepasan, pengaktifan faktor trombosit 3, merupakan proses yang ireversibel, tampak sebagai gelombang ke dua dalam grafik tes agregasi trombosit. Hasil seluruh proses ini akhirnya terbentuk sumbat hemostatik primer. Granula α, selain melepaskan faktor prokoagulan dan produk yang mengaktifkan trombosit, juga melepas PDGF (*platelet-derived growth factor*), yang kemudian terikat dengan reseptor, yang akan menghambat sekresi trombosit maupun agregasi yang diinduksi oleh trombin.

Jalur Biokimia dan Fungsi Intrasel Trombosit

AMP siklik merupakan modulator kunci fungsi trombosit. Peranan dari senyawa ini menggabungkan protein yang tergantung AMP siklik, untuk membentuk aktivitas kinase. Kinase sendiri berfungsi untuk fosforilasi protein reseptor, yang akhirnya mengikat kalsium. Apabila kalsium dalam sel trombosit terikat, trombosit bersifat hipoagregasi dan hipoadhesi. Epinefrin, trombin, kolagen, dan serotonin menghambat enzim adenilat siklase, yang bertanggung jawab untuk konversi ATP menjadi AMP siklik. Hambatan ini


Adesi trombosit
Reaksi pelepasan awal
ADP
Kohesi trombosit
Peningkatan reaksi pelepasan
ADP
Serotonin
Aktivitas fosfolipid trombosit
Vasokonstriksi
Aktivitas fosfolipid trombosit
Sumbat fibrin-trombosit (sumbat hemostatik primer)

Gambar 2. Fungsi trombosit. (Bick RL, 2002)


Menghambat
Adenilat siklase
(Epl, Trombin, kolagen,5-HT)
Menghambat
Dipiridamol
ATP
AMP siklik
Fosfodiesterase
Protein tergantung AMP siklik
AMP inaktif
Menghambat
Trombin & ADP
Menghambat
ATP
Kinase
ADP
Fosforilasi Protein reseptor (Ca++ ikatan)
Protein Reseptor
Fos
Ca ++
Komplek protein reseptor- Ca ++
Ca ++

Gambar 3. Reaksi biokimiawi di dalam sel trombosit, Bick RL, 2002

mengakibatkan penurunan konsentrasi kinase, penurunan fosforilasi protein reseptor, peningkatan ion kalsium, yang akhirnya berakibat hiperagregasi trombosit.

Enzim yang bertanggung jawab mengubah AMP siklik menjadi bentuk inaktif adalah fosfodiesterase. Dipiridamol, suatu obat antitrombosit, menghambat fosfodiesterase. Pada kondisi seperti ini, konsentrasi AMP siklik, kinase, dan protein reseptor yang telah mengalami fosforilasi meningkat. Akibatnya kalsium dalam trombosit akan terikat, trombosit menjadi hipoaktif.

Peranan Prostaglandin dan Derifat Prostaglandin

Membran fosfolipid trombosit maupun sel endotel diubah menjadi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase A2(PLA2) yang diaktifkan oleh trombin maupun kolagen. Asam arakidonat diubah menjadi prostaglandin G2(PGG2) dan prostaglandin H2(PGH2) oleh enzim siklo-oksigenase. Pada membran trombosit, tromboksan sintetase mengubah PGH2 menjadi tromboksan A2, suatu agen agregasi yang poten. Selain itu, tromboksan A2 juga berfungsi sebagai vasokonstriktor yang poten.

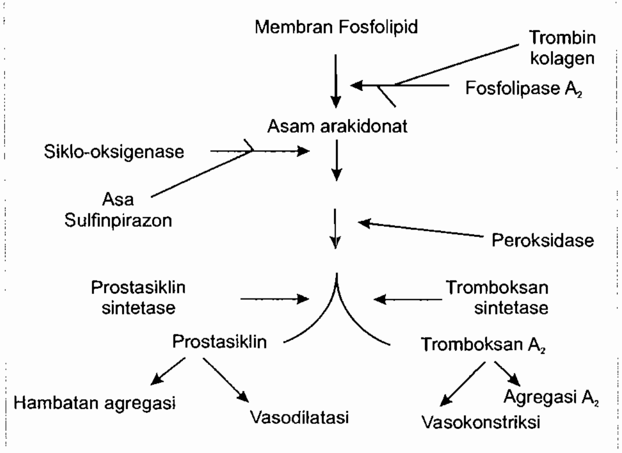
Pada sel endotel dan jaringan subendotel, prostasiklin sintetase mengubah PGH2 menjadi prostasiklin, suatu inhibitor agregasi dan vasodilator yang poten. Aspirin dan sulfinpirazon, merupakan antitrombosit yang berfungsi menghambat enzim siklooksigenase. Kedua anti-trombosit ini bersifat selektif, dimana 70% aktivitas diarahkan ke trombosit, dan hanya sekitar 30% diarahkan ke sel endotel. Hal ini yang memungkinan sel endotel mampu melanjutkan sintesa prostaglandin, sedangkan trombosit tidak.

Adenilat siklase adalah enzim yang mengubah ATP menjadi AMP siklik. Tromboksan A2 merupakan inhibitor adenilat siklase yang poten, dan sebaliknya, prostasiklin merupakan stimulator adenilat siklase yang poten. Predisposisi terjadinya trombosis atau perdarahan tergantung konsentrasi relatif ke dua senyawa tersebut.

Interaksi trombosit dengan pembuluh darah (adhesi), atau dengan trombosit yang lain (agregasi), serta dengan protein plasma terjadi pada permukaan membran trombosit dengan mediator glikoprotein yang terdapat pada membran trombosit.

- Glikoprotein Ia/IIa merupakan salah satu reseptor adhesi dari trombosit (integrin). Peranan GPIa/IIa untuk adhesi trombosit kurang dominan, terbukti bahwa kelainan kongenital, dimana tidak didapatkan GPIa/IIa, tidak mengakibatkan timbulnya perdarahan yang berarti.
- GPIb/IX-V dan GPIIb/IIIa mempunyai peranan yang jauh lebih penting. GPIb/IX-V merupakan faktor adhesi yang utama, sedangkan GPIIb/IIIa merupakan mediator agregasi yang sangat penting.
- Pada sindrom Bernard-Soulier, tidak ditemukan GPIb dan GPIX. GPIb mempunyai beberapa fungsi: (i) kompleks GPIb/IX berfungsi sebagai reseptor untuk faktor vW (pada respon terhadap injuri, terjadi adhesi trombosit pada subendotel melalui ikatan GPIb/IX dan faktor vW); (ii) sebagai reseptor untuk antibodi yang tergantung kinin dan kinidin, seperti yang terjadi pada trombositopenia akibat kinin atau kinidin; (iii) berfungsi sebagai bagian dari komplek reseptor-trombin dari trombosit.
- GPV sangat penting dalam pengaktifan trombosit oleh trombin.
- Komplek GP IIb/IIIa terdapat pada granula a maupun pada membran trombosit. Keduanya merupakan

subunit dari suatu glikoprotein tunggal. GPIIb merupakan protein yang dalam fungsinya sangat tergantung ion kalsium. Pada trombastenia Glanzman, GP IIb/IIIa tidak ada atau dalam keadaan menurun. GP IIb/IIIa merupakan reseptor fibrinogen,.dan juga berfungsi sebagai tempat ikatan antibodi PLA1. Ikatan fibrinogen pada IIb/IIIa diperlukan untuk agregasi trombosit yang optimal yang diinduksi oleh ADP. GPIIb/IIIa juga terikat pada faktor vW dan fibronektin.



Gambar 4. Prostaglandin dalam fungsi trombosit dan sel endotel (Bick RL, 2002)

Tabel 4. Glikoprotein Membran Trombosit

Glikoprotein	Fungsi	Karakteristik
Ia	Reseptor untuk subendotel yang tidak tergantung F.vW	
Ib	Reseptor F.vW	Pada sindrom Bernard-Soulier, GP Ib tidak terdapat
IIa		
IIb	Reseptor vW dan fibrinogen	Pada trombastenia Glanzmann, GP IIb tidak terdapat
IIIa	Reseptor vW dan fibrinogen	Pada trombastenia Glanzmann, GP IIIa tidak terdapat
V	Reseptor untuk trombin	Pada sindrom Bernard-Soulier, GPV tidak terdapat
IX	Reseptor trombin (?)	Pada sindrom Bernard-Soulier, GPIX tidak terdapat

Tabel 5. Faktor Koagulasi

Nomor faktor	Nama	Bentuk aktif
I	Fibrinogen	Fibrin
II	Protrombin	Protease serin
III	Faktor jaringan	Reseptor/kofaktor
V	Proaselerin	Kofaktor
VII	Prokonvertin	Protease serin
VIIIC	Faktor antihemofili	Kofaktor
IX	Faktor Christmas	Protease serin
X	Faktor Stuart-Prower	Protease serin
XI	*Plasma thromboplastin antecedent*	Protease serin
XII	Faktor Hageman	Protease serin
XIII	Faktor yang menstabilkan fibrin	Transglutaminase
Fitzgerald	Kininogen berat molekul tinggi	Kofaktor
Fletcher	Prekalikrein	Protease serin

FUNGSI PROTEIN PLASMA

Fungsi protein plasma dalam hemostasis meliputi berbagai sistem:

- protein koagulasi
- enzim fibrinolisis
- inhibitor
- komplemen
- kinin

Pembentukan kinin dan pengaktifan komplemen dianggap tidak penting dalam kelainan trombohemoragik.

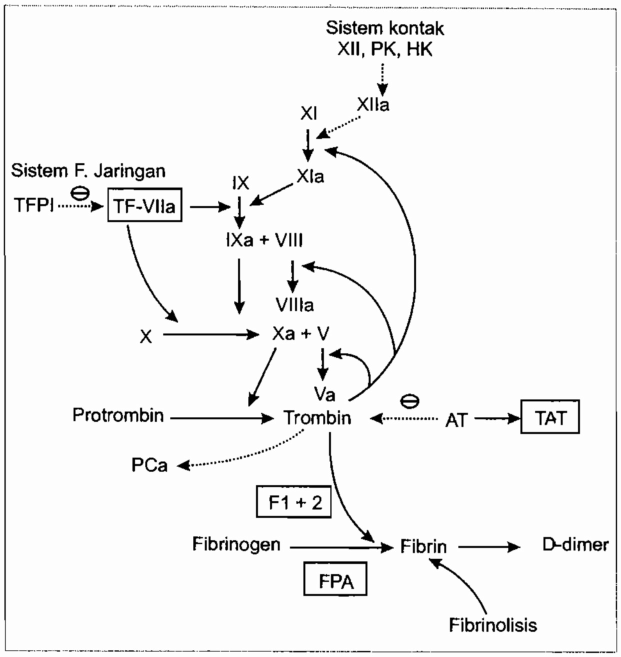
Protein Koagulasi

Protein koagulan, lebih sering ditulis dalam huruf Romawi, meskipun beberapa diantaranya tidak mempunyai angka Romawi. Pembentukan fibrin, bisa digambarkan terdiri atas empat reaksi kunci yakni:

- pembentukan F.IXa (pengaktifan lewat sistem kontak)
- pembentukan F.Xa
- pembentukan trombin (F.IIa)
- pembentukan fibrin

Konsep ini sangat membantu dalam memahami sistem koagulasi.

Pembentukan Faktor IXa, Pengaktifan lewat kontak dari jalur intrinsik diawali dengan pengaktifan faktor XII (faktor Hageman). Fosfolipid, kolagen, kolagen subendotel, dan kalikrein mampu mengubah F.XII menjadi F.XIIa (aktif). F.XIIa, merupakan serin protease, yang kemudian mengubah F.XI menjadi F.XIa. Reaksi ini akan terjadi cepat



Gambar 5. Kaskade koagulasi.Van Gorp ECM, 1999 (dengan modifikasi). PK, prekalikrein; HK, kininogen berat molekul tinggi; TF, faktor jaringan; TFPI, inhibitor jalur faktor jaringan; AT, anti trombin; TAT, komplek trombin-anti trombin; PCa, protein C aktif; F1+2, fragmen protrombin 1+2; D-dimer, produk pemecahan fibrin; FPA, fibrinopeptid A;

bila terdapat kininogen dengan berat molekul tinggi (*high-molecular-weight kininogen*), namun bila tidak ada akan terjadi lambat. F.XIa, bersama ion kalsium mengubah F.IX menjadi F.IXa. F.IXa merupakan enzim yang berfungsi untuk pembentukan F.Xa. Perlu ditambahkan bahwa F.XIIa sendiri dapat mengubah prekalikrein menjadi kalikrein, sehingga dapat mengubah lebih banyak F.XII menjadi F.XIIa.

Pembentukan Faktor Xa. Pembentukan F.Xa melibatkan dua jalur utama, intrinsik dan ekstrinsik. Jalur ekstrinsik melibatkan tromboplastin (faktor jaringan, *tissue factor*, TF), F.VII, dan ion kalsium. Faktor jaringan terdiri atas protein yang terikat pada membran lipoprotein, berada dalam kondisi terproteksi pada membran sel endotel. Bila terjadi injuri, faktor jaringan dilepas dalam sirkulasi, bersama ion kalsium membentuk kompleks dengan F.VII menjadi TF/F.VIIa. F.VIIa ini kemudian mengaktifkan FIX maupun FX. Pengaktifan FX (menjadi F.Xa) mengakibatkan pembentukan trombin dalam jumlah kecil. Trombin yang terbentuk ini akan meningkatkan proses koagulasi dengan mengaktifkan kofaktor V dan VIII. Jalur amplifikasi yang melibatkan faktor VIII dan faktor IX dapat dianggap sebagai suatu peranan yang dominan dalam meningkatkan produksi faktor Xa. Trombin juga dapat mengaktifkan faktor XI, yang dapat meningkatkan produksi faktor IXa.

Pembentukan F.Xa lewat jalur intrinsik membutuhkan lima komponen: substrat (F.X), enzim (F.IXa), kofaktor (F.VIII:C), permukaan (faktor trombosit 3), ion kalsium.

Faktor Jaringan Dan Inhibitor Jalur Faktor Jaringan (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI). Pembentukan F.Xa lewat jalur ekstrinsik melibatkan faktor jaringan, F.VII, ion kalsium, dan TFPI. Faktor jaringan bisa berasal sel endotel, sistem monosit/makrofag, maupun sel ganas. Faktor jaringan akan terbentuk bila terjadi suatu injuri atau rangsangan, misalnya: induksi sitokin (IL-1α, TNF α), pengaktifan komplemen, terutama C5a, lipopolisakarida, dan komplek imun dalam sirkulasi. Faktor jaringan diaktifkan atau dilepas untuk mengaktifkan F.VII menjadi F.VIIa, membentuk komplek dengn F.VII bersama ion kalsium. Komplek TF/F.VIIa mampu mengaktifkan baik F.X maupun F.IX menjadi F.Xa dan F.IXa. Sebagai tambahan, F.Xa dapat mengubah kompleks TF/F.VII menjadi kompleks TF/VIIa, sehingga meningkatkan potensi dalam mengaktifkan F.IX dan F.X. Proses aktivasi yang dimediasi injuri ini dihambat oleh TFPI. Terdapat beberapa sel sebagai sumber TFPI: sel endotel (sumber utama), hepatosit, paru, ginjal, monosit, dan kandung kencing.

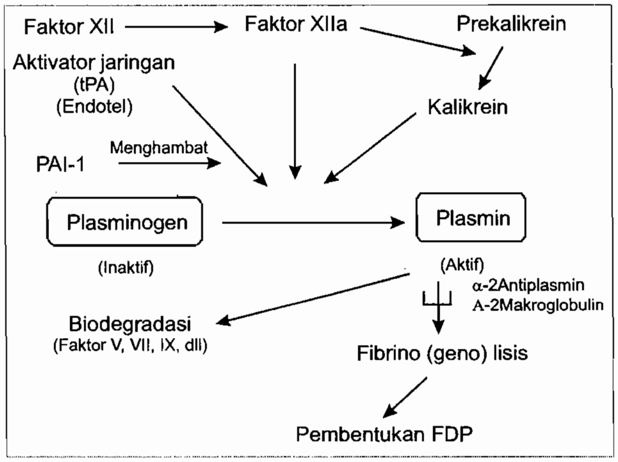
PembentukanTrombin. Dalam reaksi ini dibutuhkan: substrat (F.II), enzim (F.Xa), kofaktor (F.V), faktor trombosit 3 atau fosfolipid lain, ion kalsium

Semua faktor ini membentuk kompleks pada permukaan fosfolipid untuk membentuk trombin, suatu enzim baru. Peran kofaktor dalam hal ini untuk menjamin bahwa hanya enzim dan substrat yang tepat yang akan masuk dalam komplek pembentukan. Sebagai contoh, adanya faktor V memungkinkan F.Xa bereaksi dengan F.II. Pembentukan F.Xa dan trombin tergantung pada beberapa faktor yang tergantung vitamin K (faktor II, VII, IX, dan X). Faktor-faktor ini disintesis dalam parenkim sel hepar.

Pembentukan Fibrin. Trombin melepaskan dua peptida kecil dari fibrinogen, yaitu fibrinopeptid A dan B, dan terbentuklah fibrin monomer. Fibrin monomer berpolimerisasi dengan membentuk agregasi *"end to end" dan "side to side"*, yang bersifat larut (*soluble fibrin*), yang larut dalam 5*M* urea atau asam monoklorasetik 1%. Pem-bentukan fibrin monomer yang larut disebut polimerisasi 1. Fungsi lain dari trombin yang penting ialah mengaktifkan faktor XIII menjadi faktor XIIIa. Faktor XIIIa mengubah fibrin yang larut menjadi tidak larut. Peristiwa ini disebut polimerisasi II.

Sistem Fibrinolisis

Sistem fibrinolisis berfungsi menghancurkan bekuan fibrin. Plasmin mempunyai afinitas yang sama terhadap fibrin maupun fibrinogen, memecah keduanya menjadi produk degradasi fibrin/fibrinogen (*fibrin/fibrinogen degradation*



Gambar 6. Fisiologi dari sistem fibrinolisis. Bick RL, 2002. t-PA, *tissue plasminogen activator;* PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*

*products,*FDP). Plasmin juga memecah F.V, VIII, IX dan XI, hormon adenokortikotropik (ACTH), hormon pertumbuhan, insulin dan masih banyak lagi protein yang lain. Dalam sistem fibrinolisis terdapat dua jalur pengaktifan fisiologik: (i) melibatkan aktivator plasminogen (*tissue plasminogen activator,*t-PA); (ii) melibatkan F.XIIa (Hageman). F.XIIa mengubah prekalikrein menjadi kalikrein, selanjutnya kalikrein mengubah plasminogen menjadi palsmin.

Di dalam klinik, terdapat beberapa aktivator farmakologik yang sering digunakan untuk trombolisis, misalnya streptokinase, urokinase, t-PA, dan *acyl-plasminogen-streptokinase activator complex* (APSAC). Urokinase secara langsung mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin, tetapi streptokinase membentuk kompleks streptokinase-plasminogen, selanjutnya komplek ini kemudian mengubah plasminogen menjadi plasmin. Sistem fibrinolisis dimodulasi oleh sejumlah inhibitor: (i) α2-antiplasmin (α2-AP), yang menghambat kerja plasmin; (ii) α2-makroglobulin; (iii) inhibitor aktivator plasminogen, (*plasminogen activator inhibitor type* 1, PAI-1). PAI-1 merupakan modulator yang menghambat t-PA dan aktivator plasminogen urokinase.

Fibrinogen terdiri atas beberapa bagian, A-a dan B-b serta rantai g dengan peptida A dan peptida B. Pada awalnya fibrin dan fibrinogen dipecah menjadi fragmen X. Pemecahan berikutnya menghasilkan fragmen Y dan fragmen D, dan pemecahan terakhir menghasilkan fragmen D (lain) dan fragmen E. Fragmen X, Y, D, dan E secara klinik merupakan FDP yang dapat diukur. Adanya FDP menunjukkan suatu kondisi klinik yang serius, dimana terdapat gangguan polimerisasi fibrin monomer dan fungsi trombosit.

Sistem Inhibitor

Sistem koagulasi diatur oleh sejumlah inhibitor. Inhibitor ini berfungsi membatasi reaksi koagulasi yang berlebihan, agar pembentukan fibrin terbatas disekitar daerah yang mengalami injuri saja, untuk mencegah terjadinya kondisi patologi. Beberapa inhibitor penting dalam sistem koagulasi: antitrombin III (ATIII), protein C (PC), protein S (PS).

- ATIII merupakan inhibitor koagulasi fisiologik yang kuat, terdiri atas glikoprotein yang disintesa oleh hepar. ATIII menghambat aktivitas trombin (IIa), F.Xa, dan dalam tingkatan yang lebih rendah juga menghambat IXa, XIa, XIIa, dan kalikrein. Fungsi inhibitor ini menjadi semakin kuat dengan adanya heparin.
- Protein C merupakan zimogen (praenzim), disintesa di hepar, tergantung vitamin K. Protein C diaktifkan oleh trombin bersama dengan ion kalsium dan trombomodulin yang terletak di permukaan sel endotel. PCa selanjutnya akan menghambat F.Va dan F.VIII:C. Aktivitas ini memerlukan permukaan fosfolipid, ion kalsium, dan sangat ditingkatkan oleh protein S. PCa juga bekerja aktif selama terjadi proses fibrinolisis dengan jalan menghambat inhibitor aktivator plasminogen (PAI-1).
- Protein S, juga disintesa di hepar, tergantung vitamin K. Protein S dalam sirkulasi berfungsi sebagai kofaktor protein C.

Hubungan Pengaktifan Komplemen dan Hemostasis

Meskipun pengaktifan sistem komplemen tidak termasuk bagian integral dari fisiologi hemostasis, namun mempunyai peranan penting dalam penyakit trombohemoragik. Sistem komplemen dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, mengakibatkan hipotensi dan syok, suatu kejadian yang sering terjadi pada koagulasi intravaskular diseminata (*disseminated intravascular coagulation,*DIC) dan kelainan trombohemoragik yang lain. Pengaktifan komplemen C8-9 (fase *"attack"*) dapat mengakibatkan lisis osmotik dari eritrosit dan trombosit. Kondisi seperti ini dapat meningkatkan materi prokoagulan, yang akhirnya akan meningkatkan proses koagulasi. Sebagai contoh, lisis eritrosit yang diinduksi komplemen, akan melepas membran fosfolipoprotein maupun ADP, dimana keduanya berfungsi sebagai prokoagulan. Lisis trombosit akan mengakibatkan pelepasan ADP, yang juga meningkatkan aktivitas koagulasi.

Sistem komplemen terdiri atas suatu reaksi seri yang terjadi secara berurutan seperti pada reaksi koagulasi. Pengaktifan C1 sampai C5 disebut fase aktivasi; sedangkan pengaktifan C5 sampai C9 disebut fase *"attack"*.

F.XIIa dapat mengubah prekalikrein menjadi kalikrein, yang selanjutnya mengubah plasminogen menjadi plasmin. Plasmin dapat mengaktifkan C1 atau C3. Aktivasi komplemen yang diinduksi oleh plasmin ini dapat mengakibatkan kondisi klinik yang serius.

Hubungan Pengaktifan Kinin dan Koagulasi

Kinin dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, mengakibatkan dilatasi pembuluh darah, syok, serta kerusakan organ. Seperti halnya aktivasi komplemen, pembentukan kinin berpusat pada faktor XII. F.XIIa mengubah prekalikrein menjadi kalikrein. Kalikrein mengubah kininogen menjadi kinin. F.XIIa juga diubah menjadi fragmen F.XIIa oleh plasmin. Fragmen ini juga mengaktifkan prekalikrein menjadi kalikrein, sehingga makin meningkatkan pembentukan kinin.

PEMERIKSAAN PENYARING UNTUK FUNGSI HEMOSTASIS

Kelainan hemostasis dengan perdarahan abnormal dapat merupakan: Kelainan pembuluh darah, Trombositopenia atau gangguan fungsi trombosit, Kelainan koagulasi

Sejumlah pemeriksaan sederhana dapat dikerjakan untuk menilai fungsi trombosit, pembuluh darah, serta komponen koagulasi dalam hemostasis.

Pemeriksaan penyaring ini meliputi:pemeriksaan darah lengkap (*complete blood count*, CBC), evaluasi darah apus, waktu perdarahan, waktu protrombin (*prothrombin time*, PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), agregasi trombosit.

Pemeriksaan darah lengkap dan evaluasi darah apus. Trombositopenia sering merupakan penyebab perdarahan abnormal, oleh karena itu pada pasien yang diduga menderita kelainan perdarahan, pertama kali harus dilakukan pemeriksaan hitung darah lengkap dan pemeriksaan apusan darah perifer. Selain untuk memastikan adanya trombositopenia, dari pemeriksaan darah apus dapat menunjukkan kemungkinan penyebab yang jelas seperti misalnya leukemia.

Pemeriksaan penyaring sistem koagulasi. Pemeriksaan penyaring meliputi penilaian jalur intrinsik dan ekstrinsik dari sistem koagulasi dan perubahan dari fibrinogen menjadi fibrin.

- Waktu protrombin (PT) mengukur faktor VII, X, V, protrombin dan fibrinogen. Nilai normal 10-14 detik. Nilai PT sering diekspresikan sebagai INR (*international normalized ratio*).
- aPTT mengukur faktor VIII, IX, XI, dan XII, selain faktor V, X, protrombin dan fibrinogen. Nilai normal aPTT antara 30-40 detik,
- Perpanjangan dari PT dan aPTT yang disebabkan karena defisiensi faktor koagulasi dapat dikoreksi dengan penambahan plasma normal kedalam plasma yang diperiksa. Apabila tidak dapat dikoreksi atau hanya sebagian terkoreksi, dicurigai kemungkinan adanya inhibitor koagulan.

Tabel 6. Pemeriksaan Penyaring untuk Diagnosis Kelainan Koagulasi

Pemeriksaan penyaring	Abnormalitas yang ditunjukkan dengan perpanjangan	Penyebab kelainan yang paling sering
Waktu trombin (TT)	Defisiensi atau abnormal dari fibrinogen Hambatan trombin oleh heparin atau FDP	Koagulasi intravaskular diseminata Terapi heparin
Waktu protrombin (PT)	Defisiensi atau hambatan dari salah satu atau lebih dari faktor koagulasi: VII, X, II, fibrinogen	Penyakit hepar Terapi warfarin
Actifated partial thromboplastin time (aPTT atau PTTK)	Defisiensi atau hambatan dari salah satu faktor koagulasi: XII, XI, IX, VIII, X, V, II, fibrinogen	Hemofilia, *Christmas disease*

- Waktu trombin (*thrombin time*, TT) cukup sensitif untuk menilai defisiensi fibrinogen atau adanya hambatan terhadap trombin. Nilai normal antara 14-16 detik.

Pemeriksaan Faktor Koagulasi Khusus. Termasuk disini misalnya fibrinogen, faktor vW, dan faktor VIII. Pemeriksaan bisa secara kuantitatif atau dengan cara membandingkan efek koreksi dari plasma yang mengandung kekurangan substrat tertentu yang mempunyai perpanjangan waktu pembekuan (PT, aPTT), dengan efek koreksi terhadap plasma normal, yang hasilnya dinyatakan dengan persentase aktivitas normal.

Waktu Perdarahan. Waktu perdarahan berguna untuk pemeriksaan fungsi trombosit abnormal misalnya pada defisiensi faktor vW. Pada trombositopenia, waktu perdarahan juga akan memanjang, namun pada perdarahan abnormal yang disebabkan kelainan pembuluh darah, waktu perdarahan biasanya normal. Pemeriksaan dilakukan dengan cara memberi tekanan pada lengan atas dengan memasang manset tekanan darah. Setelah itu, dibuat insisi kecil pada daerah fleksor lengan bawah. Pada keadaan normal, perdarahan akan berhenti dalam waktu 3-8menit.

Pemeriksaan Fungsi Trombosit. Tes agregasi trombosit merupakan pemeriksaan yang mempunyai nilai penting. Tes ini mengukur penurunan penyerapan sinar pada plasma kaya trombosit sebagai agregat trombosit. Agregasi primer berasal dari rangsangan agen eksternal, sedangkan respon sekunder berasal dari agen yang dilepas dari dalam trombosit sendiri. Agen agregasi yang sering digunakan misalnya: ADP, kolagen, ristosetin, asam arakidonat dan adrenalin.

Pemeriksaan Fibrinolisis. Peningkatan aktivator plasminogen dalam sirkulasi dapat dideteksi dengan memendeknya *euglobulin clot lysis time.* Beberapa tehnik imunologik digunakan untuk mendeteksi produk degradasi dari fibrin maupun fibrinogen (D-dimer).

REFERENSI

Catalano PM. Coagulation physiology and hemorrhagic disorders. In: Besa EC, Catalano PM, Kant JA, Jefferies LC. Hematology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992.p.223-35.

Colman RW, Clowes AW, George JN, Hirsh J, Marder VJ. Overview iof hemostasis. In:Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Hemostasis and thrombosis. 4th Ed.Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2001.p.3-16.

Bick RL, Murano G. Physiology of thrombosis. In: Bick RL. Disorders of thrombosis & hemostasis. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.p.1-29.

Griffin J. Immunology and Haematology.2nd Ed. London: Elsevier Science, 2003.p.115-29.

Hillman RS, Ault KA. Hematology in clinical practice. 3rd Ed. New York. McGraw-Hill. 2002.p.301-15.

Hoffbrand AV, Pettitt JE, Moss PAH. Hematology. 4th Ed. London. Blackwell, 2001:236-49.

Martinez J, Garcia-Manero G. Principles of Hemostasis and thrombosis. In: Spandorfer J, Konkle B, Merli GJ. Management and prevention of thrombosis in primary care. New York. Oxford University Press, 2001.p.1-13.

Van Gorp ECM, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WMV, van der Meer JWM, ten Cate JW,et al. Infectious disease and coagulation disorders. JID 1999;180:176-86.

Van Gorp ECM, Minnema MC, Suharti C, Mairuhu ATA, Brandjes DPM, ten Cate H, Hack CE, Meijers JCM. Activation of coagulation factor XI, without detectable contact activation in dengue hemorrhagic fever. BJ Haematol 2001;113:94-9.

359

PATOGENESIS TROMBOSIS

Karmel L. Tambunan

PENDAHULUAN

Untuk dapat memahami trombosis, pengetahuan mengenai dasar-dasar hemostasis sangat diperlukan. Dalam keadaan normal, darah berada dalam sistim pembuluh darah, dan berbentuk cair. Keadaan ini dimungkinkan oleh faktor hemostasis yang terdiri dari hemostasis primer, hemostasis sekunder.dan hemostasis tersier. Hemostasis primer terdiri dari trombosit dan pembuluh darah. Disebut hemostasis primer karena yang pertama terlibat dalam proses penghentian perdarahan bila terjadi luka atau trauma. Hemostasis primer dimulai dengan vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan trombosit plak menutup luka dan menghentikan perdarahan.

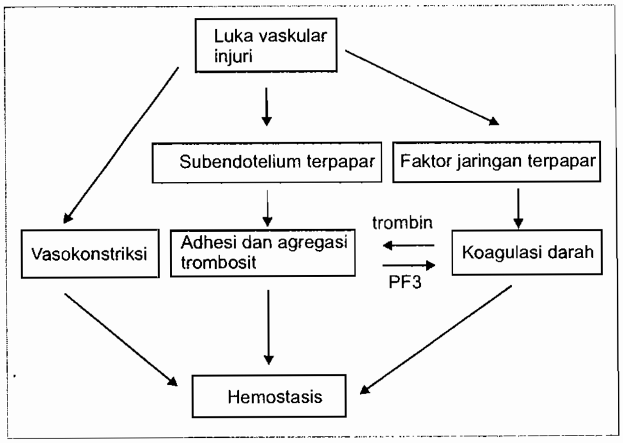
Vasokonstriksi menyebabkan aliran darah menjadi lebih lambat pada daerah yang luka atau trauma. Keadaan ini akan mempermudah trombosis pada reseptor trombosis Gp I b menempel pada subendotel pembuluh darah (adhesi) dengan perantaraan faktor von Willebrand. Trombosit yang teraktivasi ini menyebabkan reseptor trombosit Gp IIb/IIIa siap menerima ligan fibrinogen dan fibrinogen menghubungkan trombosit yang berdekatan satu lain dan kemudian terjadi agregasi trombosit dan membentuk plak trombosit yang menutup luka/trauma. Sumbatan bersifat sementara (temporer). Proses ini kemudian diikuti proses hemostasis sekunder **(Gambar 1 dan gambar 2)**.

Hemostasis sekunder terdiri dari faktor pembekuan dan anti pembekuan. Hemostasis sekunder dimulai dengan aktivasi koagulasi melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik. Jalur ekstrinsik yaitu jaringan yang terlepas terikat pada FVII dan menyebabkan FVII menjadi aktif .F.VIIa. mengaktifkan F.X menjadi F.xa. dan besama F.V dan PF3 membentuk kompleks protrombinase Selain mengaktifkan FX, FVIIa juga mengaktifkan F.IX menjadi F.IXa dalam jalur intrinsik. Kompleks protrombinase akan mengaktifkan protrombin menjadi trombin dan trombin akan memecahkan fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin akan menggantikan sumbat trombosit sampai terjadi penyembuhan luka. Migrasi dan proliferasi sel terjadi pada jaringan yang rusak untuk penyembuhan luka. Hemostasis tersier yaitu sistem fibrinolisis akan diaktifkan dan menyebabkan lisis dari fibrin dan endotel menjadi utuh. Pada umumnya proses penyembuhan berlangsung dalam waktu 14 hari.

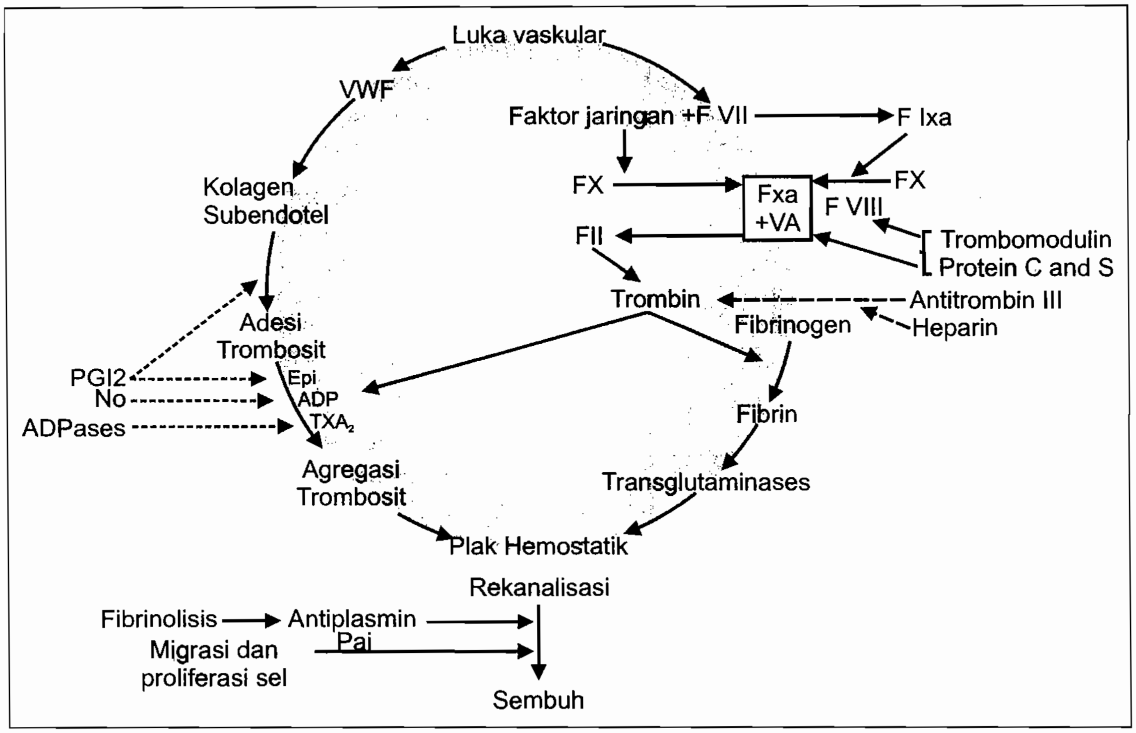
Kelainan hemostasis menyebabkan perdarahan atau trombosis **(Gambar 3)**. Pada uraian berikutnya yang akan dibahas adalah trombosis.

Trombosis yaitu proses pembentukan trombus atau adanya trombus dalam pembuluh darah atau ruang jantung. Trombosis dapat terjadi pada arteri dan vena

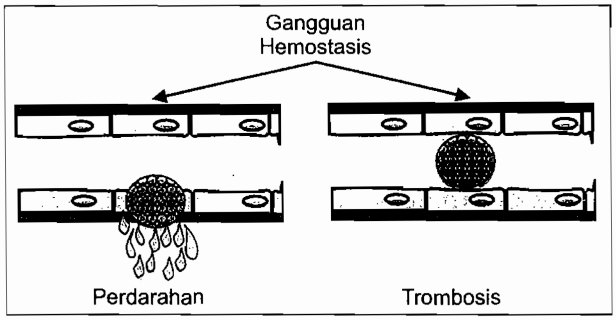
Trombosis pada arteri disebut trombus putih karena komposisinya selain fibrin didominasi oleh trombosit. Berbeda dengan trombus pada vena disebut trombus merah karena komposisinya selain fibrin didominasi oleh sel darah merah.



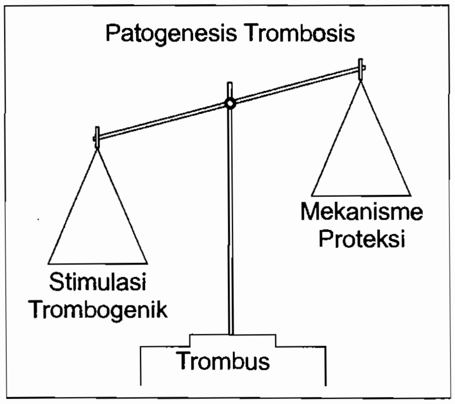
Gambar 1. Hemostasis sepintas


Luka vaskular
VWF
Faktor jaringan +F VII
F Ixa
Kolagen
Subendotel
FX
Fxa
+VA
FX
F VIII
FII
Trombomodulin
Protein C and S
Trombin
Antitrombin III
Fibrinogen
Heparin
Adesi
Trombosit
PGI2
No
ADPases
Epi
ADP
TXA₂
Fibrin
Agregasi
Trombosit
Transglutaminases
Plak Hemostatik
Rekanalisasi
Fibrinolisis
Antiplasmin
Pai
Migrasi dan
proliferasi sel
Sembuh

Gambar 2. Hemostasis


Gangguan
Hemostasis
Perdarahan
Trombosis

Gambar 3. Gangguan hemostasis


Patogenesis Trombosis
Stimulasi
Trombogenik
Mekanisme
Proteksi
Trombus

Gambar 4. Patogenesis trombosis

PATOGENESIS TROMBOSIS

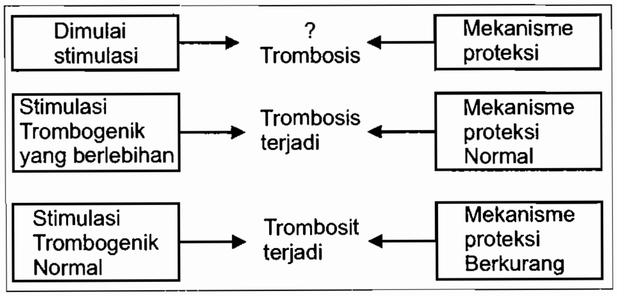
Patogenesis trombosis arteri dan vena berbeda. Selain dari faktor aliran darah,faktor risiko dan pembuluh darah sendiri turut berperanan. Oleh karenanya patogenesis masing masing akan dibicarakan tersendiri. Misalnya akibat perbedaan aliran darah, pada pembentukan trombus vena tidak dibutuhkan faktor von Willebrand sebaliknya pada trombus arteri.

Trombosis terjadi bila terjadi gangguan keseimbangan antara yang merangsang trombosis dan yang mencegah trombosis.

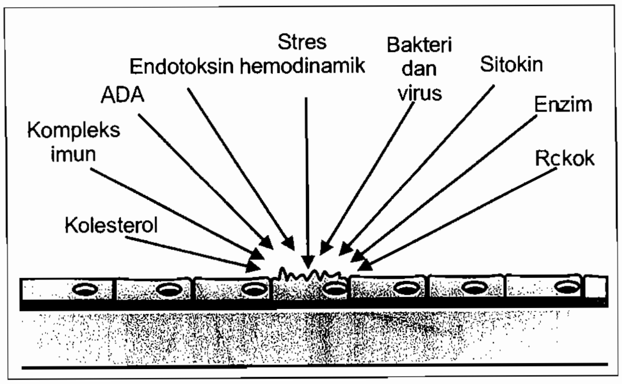
Trombosis Arteri

Faktor merangsang atau faktor risiko trombosis, yaitu:

Endotel Pembuluh Darah yang Tidak Utuh. Endotel pembuluh darah yang utuh akan mencegah trombosit menempel pada endotel pembuluh darah. Sebaliknya pembuluh darah yang terganggu atau tidak utuh merupakan faktor risiko trombosis. Sel endotel akan kehilangan kemampuan mencegah trombosis bila distimulasi oleh enzim seperti trombin,hipoksia, *shear* stres, oksidan, sitokin seperti interleukin-1 (IL-1), faktor nekrosis tumor (TNF), dan interferon gamma, hormon sintetik seperti desmopresin asetat, dan endotoksin. Induksi sintesis *plasminogen aktivator inhibitor–1* (PAI-1) akan menghambat aktivator plasminogen mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin sehingga fibrinolisis berkurang. Trombomodulin yang terikat pada permukaan endotel juga akan berkurang oleh sitokin dan endotoksin yang menyebabkan aktivasi protein C terganggu. Semuanya ini akan menyebabkan kecenderungan untuk terjadi trombosis **(Gambar 6)**.


Dimulai stimulasi
?
Trombosis
Mekanisme proteksi
Stimulasi Trombogenik yang berlebihan
Trombosis terjadi
Mekanisme proteksi Normal
Stimulasi Trombogenik Normal
Trombosit terjadi
Mekanisme proteksi Berkurang

Gambar 5. Keseimbangan stimulasi dan proteksi trombosis


Stres hemodinamik
Endotoksin
Bakteri dan virus
Sitokin
ADA
Enzim
Kompleks imun
Rokok
Kolesterol

Gambar 6. Faktor yang merusak endotel

Trombosit yang Teraktivasi. Trombosit yang aktif menyebabkan reseptor Gp IIb/IIIa menerima ligan fibrinogen dan fibrinogen akan menghubungkan trombosit yang berdekatan satu sama lain dan terjadi agregasi trombosit.

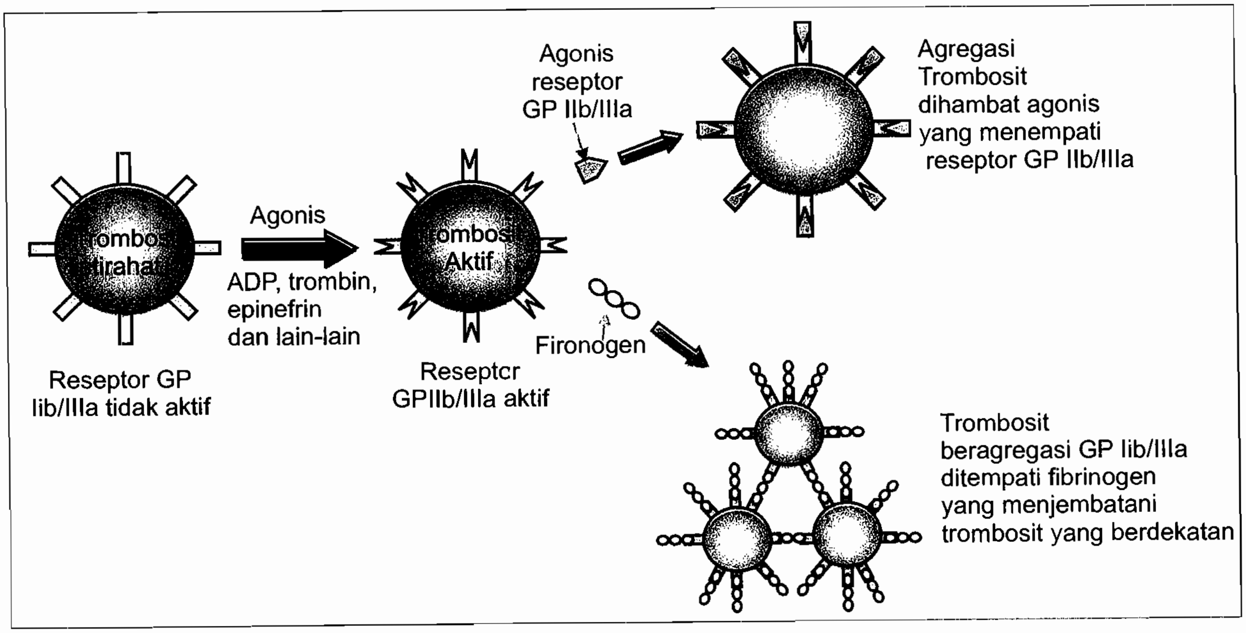
Defisiensi Antipembekuan. Terdapat antipembekuan alamiah di dalam tubuh yaitu Antitrombin III (ATIII), Protein C, Protein S dan makroglobulin alfa 2. Defisiensi antipembekuan akan menyebabkan darah cendrung mengalami trombosis yang disebut trombofilia. Bedakan dengan hemofilia yang cenderung mengalami perdarahan.

Klirens Faktor Pembekuan Aktif Berkurang. Faktor pembekuan aktif dibersihkan di dalam tubuh sehingga jumlahnya berkurang dan proses aktavasi koagulasi akan berkurang.

Sistem Fibrinolisis Berkurang. Fibrinolisis yang berkurang akan menyebabkan fibrin yang dibentuk akan terus bertambah dan menyebabkan trombosis.

Stagnasi. Aliran darah yang lambat merupakan faktor risiko trombosis. Mekanisme ini dapat dilihat pada trombosis vena.

Umumnya faktor yang mencegah trombosis merupakan kebalikan dari yang menstimulasi trombosis, antara lain: **Endotel yang Utuh**. Sebagaimana sudah disebut sebelumnya, endotel yang utuh merupakan faktor yang mencegah melengketnya trombosit pada subendotel. Endotel yang utuh mensekresi berbagai zat yang berperan menghambat trombosis. Endotel mensekresi prostasikilin, *nitrit oxide* (NO), trombomodulin, enzim *adenosin difosfat*


Agonis reseptor GP IIb/IIIa
Agregasi Trombosit dihambat agonis yang menempati reseptor GP IIb/IIIa
Agonis
ADP, trombin, epinefrin dan lain-lain
Aktif
Fironogen
Reseptor GP lib/IIIa tidak aktif
Reseptcr GPIIb/IIIa aktif
Trombosit beragregasi GP lib/IIIa ditempati fibrinogen yang menjembatani trombosit yang berdekatan

Gambar 7. Agregasi trombosit

(ADP), heparan dan *tissue plasminogen activator* (t-PA) dan urokinase *plasminogen aktivator* (u-PA). Prostasiklin menyebabkan vasodilatasi dan menghambat agregasi trombosit. NO juga menyebabkan vasodilatasi dan menghambat agregasi trombosit. Enzim ADP akan mengubah ADP menjadi *adenosin monofosfat* (AMP) sehingga menghambat aktivasi trombosit. Trombomodulin bersama trombosit akan mengaktifkan Protein C menjadi Protein C aktif. Protein C aktif bersama kofaktor Protein S akan menghambat F.V aktif dan F.VIII aktif. Heparan bersama AT III akan menghambat faktor Xa dan trombin. t-PA akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin dan plasmin akan melisis fibrin. Endotel juga mensintesis endotelin yang mengatur tonus pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi **(Gambar 8).**

Trombosit Normal. Trombosit tidak akan menempel pada sel endotel yang normal;

Anti Pembekuan yang Cukup. Antikoagulan yang cukup akan menghambat proses koagulasi sehingga tidak terjadi pembentukan fibrin.

Klirens Faktor Pembekuan Aktif Yang Adekuat. Klirens faktor koagulasi aktif akan mengurangi terjadinya pembentukan fibrin

Fibrinolisis yang Adekuat. Fibrinolisis yang adekuat akan menghancurkan fibrin yang sudah ada sehingga tidak terjadi pembentukan trombus.

Aliran Darah yang Baik. Aliran darah yang baik akan mudah bercampurnya antikoagulasi dan faktor koagulasi aktif sehingga proses koagulasi akan terhambat.

Faktor lain yang berperanan terhadap trombosis arteri yaitu: aterotrombosis.

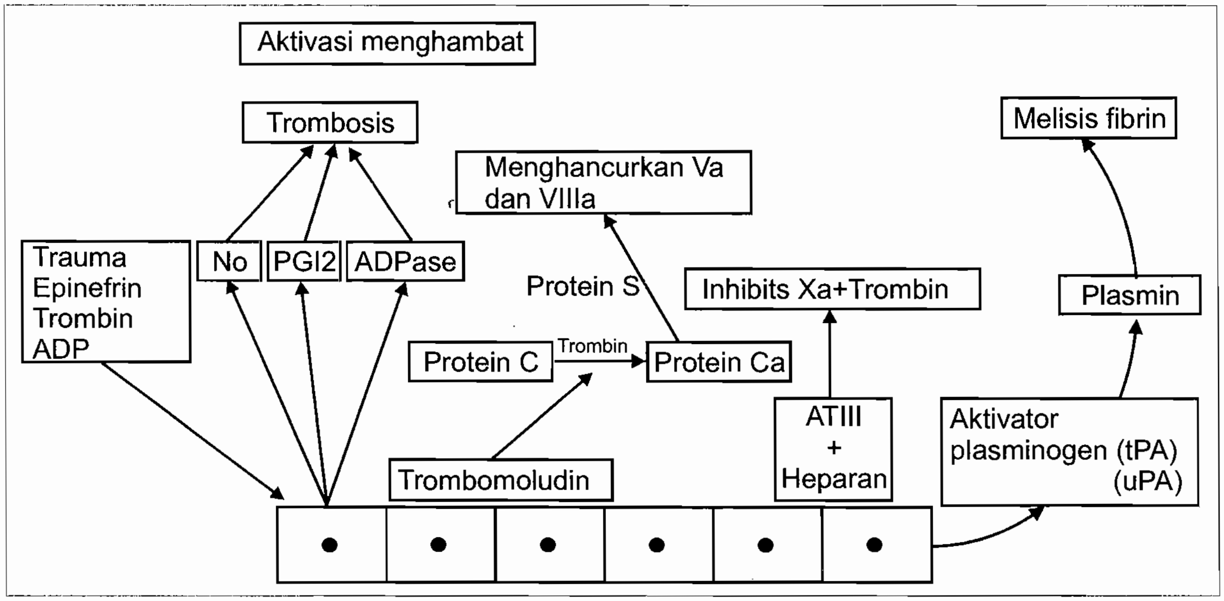
Faktor risiko aterotrombosis dapat digolongkan sebagai:

- Umum yaitu umur dan obesitas
- Genetik, jenis kelamin, dan PAI
- Gaya hidup, rokok, diet dan kurang olahraga
- Inflamasi, CRP dan ligan CD 40, IL-6 meningkat, faktor protrombotik dan fibrinogen meningkat
- Kondisi sistemik, hipertensi, hiperlipidemia, Lpa meningkat, homosisteinemia, estrogen, diabetes, trombofilia, sidrom hiperviskositas, sindrom leukositosis dan polisitemia
- Faktor lokal, pola aliran darah, *shear stress*, diameter pembuluh darah, struktur dinding arteri dan persentase stenosis arteri.

Gejala trombosis termasuk trombosis tergantung dari lokasi dan besarnya trombus. Trombosis pada arteri serebral akan mengakibatkan *Transient ischemic attack* (TIA) atau strok iskemik. Trombosis pada arteri koroner mengakibatkan angina pektoris atau infark miokard. Trombosis pada arteri perifer akan menyebabkan klaudikasio intermiten atau nekrosis/gangren.

Trombosis Vena

Trombus vena biasanya dimulai di vena betis yang kemudian meluas sampai vena proksimal. Trombus biasanya dibentuk pada daerah aliran darah yang lambat atau yang terganggu. Sering dimulai sebagai deposit kecil pada sinus vena besar di betis pada puncak kantong vena baik di vena dalam betis maupun di paha atau pada vena yang langsung terkena trauma. Pembentukan, perluasan dan



Gambar 8. Endotel dan proteksi trombosis

pelarutan trombus vena dan emboli paru mencerminkan suatu keseimbangan antara yang menstimulasi trombosis dan yang mencegah trombosis. Virchow lebih dari satu abad yang lalu telah mengemukakan faktor yang berperan pada trombosis vena yang terkenal dengan *Triad Virchow* yaitu, koagulasi darah, stagnasi dan kerusakan pembuluh darah.

Aktivasi koagulasi melalui jalur intrinsik dapat terjadi karena kontak FXII dengan kolagen pada subendotelium pembuluh darah yang rusak.

Aktivasi melalui jalur intrinsik jaringan yang rusak masuk aliran darah mengaktifkan F.VII. Baik jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik akhirnya akan membentuk fibrin. Pada penyakit kanker F.X dapat langsung diaktifkan oleh sistein yang dikeluarkan sel kanker.

Beberapa kelainan herediter dan kondisi tertentu disertai dengan meningkatnya faktor koagulasi dan menjadi predisposisi trombosis. Kehamilan disertai dengan meningkatnya F.II, F.VII dan F.X. Golongan darah bukan O pada sebagian populasi disertai dengan meningkatnya F.VIII. Mutasi gen protrombin menyebabkan meningkatnya kadar protrombin. Mutasi gen protrombin ini terjadi 1-4% pada populasi kaukasian normal dan ditemukan 4-18% pasien dengan Tromboemboli Vena. Tetapi hal serupa jarang ditemukan pada populasi Asia dan Afrika.

Stasis merupakan predisposisi trombosis karena:

- mencegah faktor koagulasi aktif dilarutkan oleh darah yang tidak aktif,
- mencegah klirens faktor koagulasi aktif
- mencegah bercampurnya faktor koagulasi aktif dengan penghambatnya

Stasis dapat diakibatkan oleh imobilitas, obstruksi vena dilatasi vena dan meningkatnya viskositas darah. Imobilitas dapat diakibatkan strok, atau berbaring lama. Obstruksi dapat karena kompresi dari luar atau sekunder karena trombosis vena sebelumnya. Viskositas darah meningkat karena polisitemia, disproteinemia dan fibrinogen yang meningkat. Vasodilatasi vena terjadi pada pasien vena varikosa, orang tua terutama kalau berbaring lama, kehamilan dan estrogen.

Pembuluh Darah Rusak

Trauma pada pasien merupakan faktor risiko tromboemboli vena. Trauma pada pembuluh darah menyebabkan kerusakan endotel sebagai respon terhadap trauma dan inflamasi akan diproduksi sitokin. Sitokin akan menstimulasi sintesis PAI-1 dan menyebabkan sistem fibrinolisis berkurang. Aktivasi koagulasi dapat terjadi melalui jalur instrinsik yaitu terjadi kontak F.XII dengan kolagen pada subendotelium, atau melalui jalur ekstrinsik yaitu tromboplastin masuk dalam darah akibat kerusakan sel. Aktivasi koagulasi baik melalui jalur intrinsik maupun melalui ekstrinsik keduanya akan mengaktifkan F.X menjadi F.X aktif dan selanjutnya akan menyebabkan terbentuknya fibrin. Kerusakan endotel vena juga menyebabkan trombosit menempel pada subendotelial dan trombosit beragregasi pada lokasi akumulasi leukosit. Kolagen akan mengaktifkan F.XII, sedang trombosit mengaktifkan F.XII dan F.XI.

FAKTOR RISIKO TROMBOSIS

Berdasarkan data-data yang ditemukan faktor risiko trombosis: operasi besar, operasi ortopedi, trauma, kehamilan dan nifas, penyakit jantung, penyakit saraf, kanker dan kemoterapi pada penyakit kanker, umur, obesitas, jenis kelamin, varicose vena, riwayat tromboemboli vena, imobilisasi yang lama, golongan darah, terapi hormon, lain-lain.

Operasi

Operasi disertai dengan faktor risiko yang multipel untuk tromboemboli vena (VTE), prevalens meningkat dengan meningkatnya umur. Pemakaian profilaksis untuk risiko VTE menurunkan angka kejadian VTE pada pasien yang mengalami operasi. Pada operasi ortopedi rata-rata trombosis vena dalam (DVT) terjadi pada 50% pasien.

Kehamilan

Kehamilan juga dilaporkan menyebabkan meningkatnya risiko trombosis karena meningkatnya faktor-faktor koagulasi, F II, F VII dan F X. karena menurunnya kadar Protein S dan terhambatnya sistim fibrinolisis.

Penyakit Jantung

Infark miokard dilaporkan meningkatkan kejadian DVT 20-40% selama 10-14 hari sesudah infark miokard.

Penyakit gagal jantung kongestif pada otopsi ditemukan insiden emboli paru meningkat. Pada 150 pasien dengan gagal jantung kongestif 10 dari 20 pasien yang meninggal dan diotopsi 5 diantaranya ditemukan emboli paru. Gagal jantung kongestif ditemukan menjadi faktor risiko independen untuk VTE.

Penyakit Neurologi

Dari 8 studi strok secara keseluruhan ditemukan 53% pasien mengalami trombosis vena dalam. Pada 2 studi strok internasional, dari 4859 pasien ditemukan 0,9% dengan gejala emboli paru dalam 14 hari dari mulai terjadinya strok iskemik dan hampir separuhnya fatal. Pada studi strok akut di Cina dari 10320 pasien, 0,2% di diagnosis dengan gejala emboli paru dalam waktu empat minggu sesudah kejadian strok iskemik dan separuhnya fatal.

Keganasan/Kanker

Dilaporkan bahwa keganasan merupakan faktor risiko untuk tromboemboli vena (VTE) yang menjalani operasi. Tetapi ternyata pada pasien yang tidak menjalani operasi ditemukan VTE dan ada hubungannya dengan keganasan tadi. Pasien dengan keganasan mempunyai risiko 3 kali terjadinya VTE. Hal ini karena sel kanker dapat mengeluarkan prokoagulan yang mengaktifkan koagulasi. Kanker sendiri dapat menyebabkan penekanan pembuluh darah vena. Bahkan pasien kanker yang mendapat kemoterapi akan meningkatkan terjadinya VTE.

Umur

Umur lanjut disertai dengan peningkatan insiden dari tromboemboli vena (VTE). Berdasarkan hasil autopsi di satu rumah sakit ditemukan insidens emboli paru rendah lebih pada pasien lebih mudah dari 40 tahun, tetapi kemudian insidens meningkat secara tajam dengan kenaikan umur.

Survei lain autopsi dilakukan pada orang yang mati karena terbakar dan luka, ditemukan pada trombosis vena pada 47% pasien yang lebih muda dari 45 tahun, 62% pada pasien umur 46-75 tahun dan 74% pada umur di atas lebih 75 tahun. Penelitian pada pasien pascaoperasi di rumah sakit dilakukan *scanning* kaki untuk mendiagnosis DVT tanpa gejala menunjukkan meningkatnya umur menjadi faktor risiko yang utama. Umur juga menunjukkan meningkatnya DVT yang tanpa gejala yang diagnosis ditegakkan dengan venografi pada pasien sesudah mengalami *hip replacement.*

Apabila dilakukan analisis multivariat sesudah disesuaikan dengan faktor risiko yang menyertai seperti obesitas, ada atau tidak ada keganasan, lama anestesi, jenis operasi, dan sebelumnya ada trombosis menunjukkan tetap ada asosiasi dengan umur.

Obesitas

Obesitas dilaporkan juga merupakan faktor risiko terjadinya trombosis. Obesitas dengan indeks masa tubuh $\geq$20,9 kg/mm^2 ditemukan menjadi faktor risiko independen (RR 3,0 untuk pulmonari yang bergejala dalam suatu kesehatan perawatan)

Jenis Kelamin

Tiga studi melaporkan bahwa jenis kelamin perempuan dapat menjadi faktor risiko independen yang lemah. Di Amerika insidens tromboemboli vena bergejala umumnya diturunkan lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. Di Swedia, insidens trombosis vena dalam pada laki-laki dan perempuan hampir sama. Namun demikian di inggris, kematian akibat emboli paru 50% lebih tinggi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Dan insiden VTE yang bergejala umumnya ditemukan lebih tinggi laki-laki daripada perempuan di Amerika Utara.

Riwayat VTE

Riwayat pernah tromboeboli vena (VTE) menunjukkan hubungan yang sangat kuat dengan meningkatnya trombosis vena dalam (DVT) pascaoperasi. Dari 3 studi dan analisis multvariat ditemukan riwayat positif DVT merupakan faktor risiko independen.

Imobilisasi

Studi percobaan menunjukkan stasis vena merupakan faktor penting dalam pembentukan trombus vena. Gibbs melaporkan dari hasil autopsi 253 pasien ditemukan adanya hubungan antara lamanya berbaring dan kejadian trombosis vena. Kejadian trombosis vena pada pasien yang berbaring kurang dari satu minggu, ditemukan hanya 15%, sedangkan pada pasien yang berbaring lebih dari satu minggu kejadian lebih dari 80%. Sindrom klas ekonomi pada mereka yang naik pesawat terbang lebih dari 6 jam juga disebut sebagai faktor risiko trombosis vena.

Gol Darah

Ditemukan hubungan negatif antara golongan darah O dan VTE. Golongan darah O menunjukkan kejadian DVT kurang dibandingkan dengan populasi normal, Swedia 31% vs 39%, Belgia 29% vs 46%. Golongan darah bukan O disertai dengan meningkatnya kadar F.VIII dan faktor von Willebrand, mungkin sebagai faktor penyebab meningkatnya kejadian VTE.

Hormon/Kontrasepsi oral

Estrogen yang ada dalam kontrasepsi oral potensial menyebabkan trombosis karena menurunkan kadar protein S meningkatkan faktor VII, dan meningkatkan protein C resisten. Meningkatnya faktor risiko VTE dengan kontrasepsi oral ini berhubungan dengan pasien yang mempunyai faktor risiko tambahan misalnya faktor V Leiden.

REFERENSI

Brandjes DPM, ten Cate JW, et al. Pre-surgical identification of the patient at risk for developing venous thromboembolism post-operatively. Acta Chir Scand. 1990;556(Suppl):18-21.

Clarke-Pearson DL, DeLong ER et al. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. Obstet Gynecol. 1987;69:146-50.

Clarke-Pearson DL, DeLong ER, et al. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecolog patients and creation of prognostic model. Obstet Gynecol. 1987;69: 146-50.

Colman RW. Clowes AW, George JN. Overview of hemostasis in hemostasis thrombosis. Lippincott Williams Wilkins. 2001. p. 3-16.

Eriksson BI, Ekman S, et al. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. Lancet. 1996;347;635-9.

Eriksson BI, Wille-Jorgensen P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. N Engl J Med. 1997;337:1329-35.

Flordal PA, Bergqvist D, et al. Clinical relevance of the fibrinogen uptake test in patients having general abdominal surgery: relation to major thromboembolism and mortality. Thromb Res. 1995;80:491-7.

Hirsh J, Colman RW, Marder VJ, et al. Overview of thrombosis and treatment in hemostasis thrombosis. Lippincott Williams Wilkins; 2001. p. 1071-84.

Kakkar VV, Howe CT, et al. Deep Vein Thrombosis of the leg: Is there a "high risk" group ? Am J Surg. 1970;120:527-30.

Kearon C, Salzman EW, Hirsh J. Epidemilogy, pathogenesis and natural history of venous thrombosis Hemostasis Thrombosis. Lippincott Williams Wilkins; 2001. p. 1153-1177.

Lefkovits, et al. NEJM. 1995;332:1553.

Morrel MT, Dunnil MS. The postmortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. Br J Surg. 1968;55:347.

Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism; a clinico-pathological study in injured and burned patients. Br J Surg. 1961;48:475-89.

Veth G, Meuwissen OJ et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by a combination of subcutaneous heparin with subcutaneous dihydroergotamine or oral sulphinpyrazone. Thromb Haemost. 1985;54:570-3.

Veth G, Meuwissen OJ, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by a combination of subcutaneous dihydroergotamine or oral sulphinpyrazone. Thromb Haemost. 1985;54:570-3.

Wille-Jorgensen P, Ott P. Predicting failure of low-dose prophylactic heparin in general surgical procedures. Surg Gynecol Obstet. 1990;171:126-30.

360

TROMBOSITOSIS ESENSIAL

Irza Wahid

PENDAHULUAN

Di Amerika Serikat istilah trombositosis esensial disebut *primary (essential) thrombocythemia,* sedangkan di Eropa disebut *thrombocythemia* vera. Trombositosis esensial merupakan anggota dari kelompok gangguan mieloproliferatif. Schafer AI menggabungkan trombositosis esensial dengan gangguan mieloproliferatif lainnya dengan istilah trombositosis klonal. Dalam hal ini yang digolongkan sebagai trombositosis klonal adalah trombositosis esensial, polisitemia primer dan mielofibrosis. Penyakit mieloproliferatif lainnya adalah leukemia granulositik kronik (BCR/ABL positif), leukemia eosinofilik kronik, leukemia netrofilik kronik serta penyakit mieloproliferatif yang tidak tergolongkan.

Trombositosis esensial diperkirakan terdapat pada 400 orang dari 1.000.000 populasi. Hampir semua pasien trombositosis esensial berusia lebih dari 50 tahun, walaupun demikian pernah dilaporkan kasus pada anak berusia 2 tahun. Kurang dari 10% pasien berusia kurang dari 10 tahun. Prevalensi trombositosis esensial lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pria. Cortelazzo S dkk pada penelitiannya terhadap 100 orang pasien dengan trombositosis esensial memperlihatkan rerata usia pasien adalah 50 tahun (interval 17-82 tahun) dengan perbandingan pria dan perempuan 39% : 61%.

PATOFISIOLOGI

Trombopoetin merupakan hormon kunci dalam pengaturan diferensiasi dan proliferasi megakariosit. Walaupun demikian beberapa sitokin seperti interleukin-6 dan interleukin-11 juga berperan dalam proses ini.

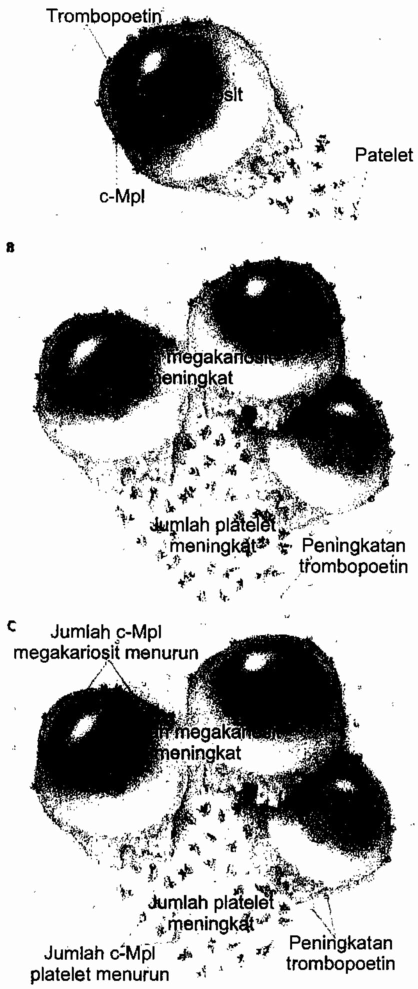
Dalam keadaan normal, pengaturan produksi trombosit dari megakariosit di sumsum tulang melibatkan pengikatan trombopoetin bebas di plasma dengan megakariosit. Hal inilah yang merangsang aktifnya megakariositopoetik memproduksi trombosit (Gambar 1 A).

Pada trombositosis reaktif, penyakit dasarnya akan merangsang peningkatan sintesis trombopoetin dengan mediator berbagai sitokin diantaranya interleukin-6 yang selanjutnya akan meningkatkan aktivitas megakariositopoetik memproduksi trombosit (Gambar 1B).

Pada trombositosis klonal, terdapat gangguan pengikatan trombopoetin terhadap trombosit dan megakariosit abnormal, sehingga terdapat peningkatan kadar trombopoetin bebas di plasma. Walaupun reseptor trombopoetin (c-Mpl) berkurang, tetapi megakariosit menjadi hipersensitif terhadap aksi trombopoetin, yang akhirnya menyebabkan peningkatan megakariositopoetik dan produksi trombosit (Gambar 1 C).

Mutasi somatik tunggal protein tirosin kinase JAK2 terlihat bertanggung jawab terhadap berbagai gambaran trombositosis klonal termasuk trombositosis esensial. Data terakhir memperlihatkan bahwa JAK2 ini berperan terhadap berkurangnya c-MPL.

Beberapa peristiwa patofisiologi yang terlihat pada pasien dengan trombositosis esensial, yaitu: 1). Adanya bukti perubahan endovaskular pada pasien dengan eritromelalgia. Perubahan ini meliputi pembengkakkan vaskular dengan penyempitan lumen yang disebabkan proliferasi otot polos dengan vakuolisasi, pembengkakkan sitoplasma, deposisi material interselular dan fragmentasi lamina elastika interna, 2). Perubahan arsitektur dan fungsi trombosit yang meliputi heterogenitas ukuran, perubahan ultrastruktur, peningkatan jumlah protein spesifik trombosit, peningkatan tromboksan dan ekspresi epitop pada permukaan trombosit, 3). Perubahan genetika berperan penting dalam regulasi ekspresi trombopoetin, 4). Terdapat


Trombopoetin
sit
Patelet
c-Mpl
B
megakario
eningkat
Jumlah platelet meningkat
Peningkatan trombopoetin
C
Jumlah c-Mpl megakariosit menurun
megaka
meningkat
Jumlah platelet meningkat
Jumlah c-Mpl platelet menurun
Peningkatan trombopoetin

Gambar 1. Regulasi normal/abnormal produksi trombosit

hubungan terbalik antara peningkatan jumlah trombosit dengan faktor von Willebrand *multimers*. Trombosis merupakan manifestasi klinis mayor trombositosis esensial. Patogenesis terjadinya trombosis pada trombositosis esensial bersifat multifaktorial.

Mekanisme trombositosis esensial dalam menimbulkan trombosis masih dieksplorasi secara luas. Karena trombosis tidak biasa terjadi pada trombositosis reaktif, maka diduga jumlah trombosit saja tidak merupakan dasar untuk terjadinya trombosis.

Perubahan arsitektur megakariosit/trombosit dengan trombosit yang abnormal/membesar ditemukan pada pasien trombositosis esensial, tetapi beberapa studi gagal membuktikan hubungan ini dalam menimbulkan trombosis.

Interaksi endotel dan trombosit serta peningkatan *platelet factor (pf 4)*/beta tromboglobulin menyokong aktivasi trombosit yang berlebihan pada trombositosis esensial, merupakan mekanisme penting untuk terjadinya trombosis.

Walaupun lebih jarang manifestasi hemoragis juga dapat muncul pada trombositosis esensial. Hemoragis dapat terjadi melalui beberapa mekanisme: 1). Abnormalitas fungsi trombosit; 2). Trombosis dengan infark yang mengalami ulserasi; 3). Konsumsi faktor koagulasi; 4). Peningkatan jumlah trombosit yang menyebabkan produksi berlebihan prostasiklin (PGI_2) yang akan menekan penglepasan granul trombosit dan agregasi.

GAMBARAN KLINIS

Sepertiga pasien trombositosis esensial mempunyai gambaran klinis yang *silent*. Lima puluh persen pasien trombositosis esensial, minimal mengalami sekali episode trombosis dalam waktu 9 tahun setelah diagnosis ditegakkan.

Lesi oklusi vaskular merupakan gambaran klinis utama pada trombositosis esensial yang gejalanya bervariasi mulai dari episode iskemia transient pada retina, susunan saraf pusat, sampai dengan adanya gambaran klinik yang lengkap, sekunder dari penurunan aliran darah dengan manifestasi angina pektoris, infark miokard akut, strok dan trombosis vena dalam.

Aspek klinis khusus lesi trombotik pada trombositosis esensial adalah eritromelalgia dan trombosis mikrosirkulasi.

Eritromelalgia hampir dapat disebut sebagai penemuan patognomonis pada pasien dengan trombositosis esensial. Keluhan ini biasanya dimulai dengan *acroparesthesis* atau sensasi gatal pada kaki yang bisanya dikuti dengan rasa nyeri/terbakar serta kemerahan dan bendungan yang kadang dapat dicetuskan oleh *exercise*/panas.

Trombosis mikrosirkulasi berupa lesi pada arteri dan arteriol menghasilkan gejala berupa episode iskemia yang *transient* dengan manifestasi berupa gangguan visus, *claudicatio intermittent* dan infark pada jari. Karena oklusi hanya terjadi pada mikrovaskular maka denyut nadi sering masih teraba pada pada palpasi.

Adanya gangren pada jari kaki dengan pulsasi arteri perifer yang masih baik pada pasien dengan peningkatan jumlah trombosit merupakan petanda kuat trombositosis esensial.

Walaupun istilah *thrombohemorrhagica* umum digunakan untuk gambaran klinis trombositosis esensial, perdarahan lebih jarang muncul dibandingkan dengan trombosis. Perdarahan yang muncul biasanya ringan berupa ekimosis superfisial terutama pada ekstremitas, tetapi dapat juga berupa perdarahan spontan epistaksis, ginggiva ataupun perdarahan ringan pada gastrointestinal/genitourinarius.

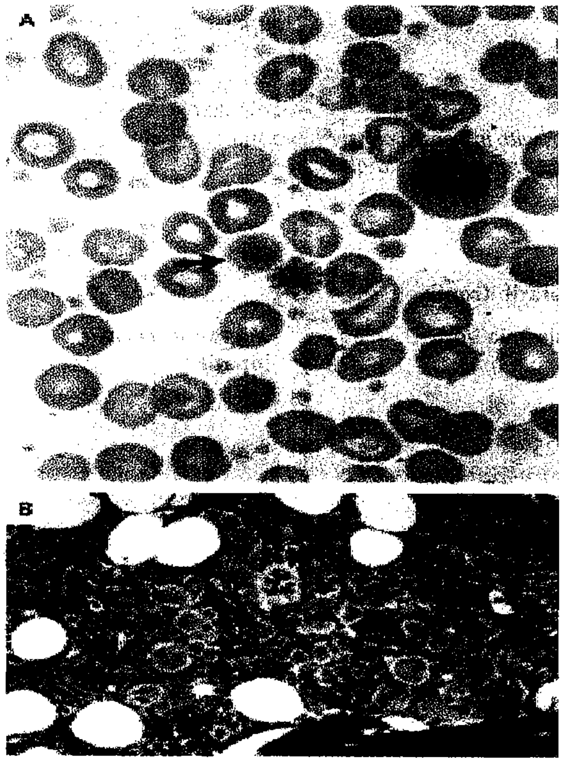
Splenomegali didapatkan pada 70% pasien trombositosis esensial, sedangkan hipertensi didapatkan sebanyak 30%. Trombosis vaskular plasenta dengan infark berkaitan tingginya insiden abortus pada perempuan dengan trombositosis esensial. Abortus spontan/berulang dan retardasi pertumbuhan janin terjadi pada 50% pasien perempuan dengan trombositosis esensial.

Cortelazzo S dkk pada penelitiannya terhadap 100 orang pasien dengan trombositosis esensial memperlihatkan 76% pasien tanpa komplikasi trombosis ataupun hemoragis, 20% dengan manifestasi trombosis, dan hanya 4% dengan manifestasi hemoragis.

Walaupun jarang, dalam perjalanan penyakitnya trombositosis esensial dapat mengalami transformasi menjadi mielofibrosis dan leukemia mieloblastik akut.

DIAGNOSIS

Peningkatan jumlah trombosit yang menetap merupakan gambaran diagnosis utama trombositosis esensial. Walaupun demikian penyebab lain peningkatan jumlah trombosit harus disingkirkan. Trombositosis yang disertai dengan splenomegali lebih mengarahkan diagnosis kepada trombositosis esensial dibandingkan dengan trombosis reaktif.



Gambar 2. Gambaran Histologi Trombositosis Esensial. A. Gambaran darah tepi yang menunjukkan peningkatan jumlah trombosit termasuk adanya trombosit raksasa. B. Gambaran sum-sum tulang yang menunjukkan peningkatan jumlah megakariosit

Kriteria diagnosis:

- Hitung trombosit >450.000 ul (dikonfirmasi lebih dari 1 kali)
- Tidak ditemukan penyebab lain peningkatan hitung trombosit
- Tidak ditemukan sindrom mielodisplasia atau gangguan mieloproliferatif lainnya.
- Sumsum tulang dengan:
- hiperplasia megakariositik
- fibrosis <1/3 bagian

Kriteria tambahan:

- Splenomegali
- *Invitro*: pembentukan koloni megakariositik spontan

Campbell PJ dan Green AR mengusulkan kriteria diagnosis untuk trombositosis esensial sebagai berikut:

A1. Hitung trombosit >600 x 10^9/l minimal dalam waktu 2 bulan
A2. Mutasi JAK2
B1. Tidak didapatkan penyebab trombositosis reaktif
B2. Tidak didapatkan bukti defisiensi besi
B3. Tidak didapatkan bukti polesitemia vera
B4. Tidak didapatkan bukti leukemia mielositik kronik
B5. Tidak didapatkan bukti mielofibrosis
B6. Tidak didapatkan bukti sindrom mielodisplasia

Diagnosis trombositosis esensial dapat ditegakkan apabila *A1 + A2 + B3 – B6 (V617F- trombositosis esensial positif) atau A1 + B1 – B6 (V617F-trombositosis esensial negatif)*

Keadaan klinis yang berkaitan dengan trombositosis reaktif:

Akut dan *transient*

- Menetap (menit-jam): epinefrin, berkuat
- Menetap (jam-beberapa hari):
    - Kehilangan darah akut
    - Penyembuhan infeksi akut
    - Pasca (*rebound*) trombositopenia
        - Pasca imunisasi
        - Pasca kemoterapi *cytoreductive*
        - Pasca anemia megaloblastik
        - Pasca trombositopenia alkoholik

Kronik

- Menetap dalam waktu yang lama: kehilangan darah kronik dengan defisiensi besi, penyakit inflamasi kronik, penyakit infeksi kronik, kanker, anemia hemolitik
- Menetap dan potensial untuk berlangsung seumur hidup
  Pasca splenektomi

DIAGNOSIS BANDING

Pada keadaan ditemukannya peningkatan jumlah trombosit (>450.000/mm^3) terlebih dahulu harus disingkirkan bahwa hal ini bukanlah disebabkan oleh suatu keadaan trombositosis reaktif. Pada trombositosis reaktif sering ditemukan adanya penyakit dasar dan tidak ditemukan adanya keadaan trombosis/hemoragis serta spleno-megali. Di samping itu fungsi trombosit, gambaran darah tepi dan gambaran sumsum tulang dalam batas normal. Selanjutnya harus dibedakan antara trombositosis esensial dengan gangguan mieloproliferatif lainnya yakni polisitemia primer, mielofibrosis idiopatik, leukemia granulositik kronik, leukemia easinofilik kronik dan leukemia netrofilik kronik.

PENATALAKSANAAN

Hidroksiurea merupakan terapi pilihan pertama pada trombositosis esensial dengan risiko tinggi. Hal ini disebabkan oleh efektifitas serta jarangnya timbul efek samping. Hidroksiurea tidak hanya efektif dalam mengurangi jumlah trombosit tetapi juga dalam mengurangi risiko timbulnya trombosis. Dosis yang digunakan adalah 15 mg/kgbb. Efek samping yang dapat timbul adalah anemia, netropenia, lebih jarang lagi dapat timbul ulkus pada kaki/mulut dan lesi pada kulit. Efek leukemogeniknya masih dalam perdebatan.

Anagrelid suatu derivat quinazolin dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi megakariosit. Anagrelid telah terbukti dapat dijadikan sebagai terapi alternatif pada

Tabel 1. Diagnosis Banding Trombositosis Klonal dan Trombositosis Reaktif

	Trombosis Klonal	**Trombosis Reaktif**
Penyakit dasar	Tidak ada	Sering
Iskemia Digital/serebrovaskular	Karakteristik	Tidak ada
Trombosis arteri /vena besar	Risiko tinggi	Tidak ada
Hemoragis	Risiko Tinggi	Tidak ada
Splenomegali	Ya, sekitar 40 %	Tidak ada
Gambaran darah tepi	Trombosit raksasa	Trombosit normal
Fungsi trombosit	Mungkin abnormal	Normal
Gambaran sumsum tulang		
• Jumlah	• Meningkat	Meningkat
• Morfologi	• *Giant, dysplastic forms with increased ploydy associated with larges masses of platelet debris*	Normal

Tabel 2. Perbedaan Karakteristik Penyakit Mieloproli-feratif Kronik

	Trombositosis Esensial	**Polisitemia Vera**	**Mielofibrosis Idiopatik**
Hemoglobin	Normal / ↓	↑↑↑	↓
Leukosit ($x10^9$/l)	Bervariasi	12 – 25	Bervariasi
Trombosit ($x10^9$/l)	600 – 2500	450 – 800	450 – 1000
Eritrosit berinti	Jarang	Jarang	Umum
Alkali fosfatase leukosit	Normal	Biasanya ↑	Normal - ↑↑
Sumsum tulang	Hiperselular Megakariosit ↑↑↑	Hiperselular Cadangan Fe ↑	Fibrosis, *dry tap*
Fibroblast	(-) -↑↑	(-) - ↑	↑↑↑ -↑↑
Splenomegali (%)	40% – 50%	80%	80%- 99%
Transformasi blastik (%)	5%	10 – 15%	5%- 20%
Pemeriksaan khusus	Tes fungsi platelet abnormal	Masa eritrosit ↑ Eritropoetin ↓	Marrow imaging

trombositosis esensial. Dosis dimulai dengan 2 mg/hari (terbagi dalam 2-4 dosis) dan dapat ditingkatkan 0,5 mg/hari setiap7 hari sampai tercapai target jumlah trombosit dengan dosis maksimal 10 mg/hari. 30% pasien tidak dapat mentoleransi anagrelid karena efek vasodilator dan inotropik positifnya. Efek samping meliputi retensi cairan, palpitasi dan aritmia. Storen EC dan Tefferi A melaporkan pemakaian jangka panjang anagrelid berkaitan dengan penurunan efek samping yang timbul pada awal terapi. Normalisasi jumlah trombosit dibutuhkan untuk meminimalkan efek trombohemoragis selama terapi.

Pemakaian interferon alfa dibatasi oleh beratnya efek samping yang ditimbulkannya. 20% pasien tidak dapat mentoleransi efek samping ini. Pada perempuan trombositosis esensial denagn risiko tinggi yang berkeinginan/sedang hamil maka interferon alfa menjadi pilihan pertama. Hal ini disebabkan oleh efek teratogenik hidroksiurea dan diketahuinya anagrelid dapat melewati plasenta sehingga keamanannya menjadi tidak terjamin. Trombosit dapat dikurangi hingga <600000/mm^3 pada 90% pasien dengan dosis rerata 3000.000 iu setiap hari.

Dalam pemilihan terapi *cytoreductive,* Spivak dkk merekomendasikan anagrelide dan interferon alfa pada pasien muda dan hidroksiurea pada pasien yang lebih tua.

Aspirin sangat efektif sebagai terapi *adjungtive,* pasien trombositosis asensial dengan trombosis rekuren. Belum banyak ditemukan kepustakaan yang membahas antitrombosit lainnya seperti tiklopidin dan klopidogrel.

Campbell PJ dan Green AR merekomendasikan penatalaksanaan pasien dengan trombositosis esesnsial sebagai berikut: 1). Semua pasien. Pengelolaan terhadap faktor risiko kardiovaskular lainnya seperti merokok, hipertensi, hiperkolesterolemia dan obesitas; 2). Pasien dengan risiko tinggi yakni pasien dengan riwayat trombosis atau berusia >60 tahun atau hitung trombosit >1500 X 10^9/l. Aspirin dosis rendah ditambah hydroxyurea (anagrelide atau interferon alfa sebagai pilihan kedua); 3). Pasien dengan risiko menengah yakni pasien dengan usia 40-60 tahun dan tidak didapatkan gambaran risiko tinggi. Aspirin dosis rendah dan pertimbangkan terapi *cytoreductive* jika didapatkan faktor risiko kardiovaskular; 4). Pasien dengan risiko rendah yakni pasien dengan usia < 40 tahun dan tidak didapatkan gambaran risiko tinggi. Aspirin dosis rendah.

REFERENSI

Anagrelide Study Group. Anagrelide, a theraphy for thrombocythemic states: experience in 577 Patients. Am J Med. 1992;92:69-76.

Barbui T, Finazzy G. When and how to treat essential thrombocythemia. N Engl J Med. 2005;353:85-6.

Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Hematology. 2005:201-9.

Caldwell BS. Chronic myeloproliferative disorders. Harmening DM Clinical hematology and fundamentals of hemostasis. 4th edition. In: Fratantoro C, Waltner P, Brandt J, editors. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2002. p. 331-57.

Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and high risk of thrombosis. N Engl J Med. 1995;332:1132-6.

Frenkel EP, Mammen EF. Sticky platelet syndromeand thrombocythemia. Hematol Oncol Clin N Am. 2003;17:63 - 83.

Harrison CN. Platelets and thrombosis in myeloproliverative diseases. Hematology. 2005:409-15.

Kausansky KO. The molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense. Blood. 2005;105:4187-90.

Messinezy M, Pearson TC. ABC of clinical haematology: polycythemia, primary (essential) thrombocythemia and myelofibrosis. BMJ. 1997;314:587.

Schafer AI. Thrombocytosis. N Engl J Med. 2004;350:1211- 9.

Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, et al. Chronic myeloproliferative disorders. Hematology. 2005:200-24.

Storen EC, Teffery A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. Blood. 2001;97:863-6.

Tomer A. Effects of anagrelide on in vivo megakaryocyte proliferation and maturation in essential thrombocythemia. Blood. 2002;99:1602-9.

361

PENYAKIT VON WILLEBRAND

Sugianto

PENDAHULUAN

Definisi

Penyakit von Willebrand (PVW) adalah kelainan perdarahan herediter disebabkan oleh defisiensi faktor von Willebrand (FVW).

FVW membantu trombosit melekat pada dinding pembuluh darah dan antara sesamanya, yang diperlukan untuk pembekuan darah yang normal.

Faktor von Willebrand

Faktor von Willebrand (FVW) adalah suatu glikoprotein multimer heterogen dalam plasma dengan dua fungsi utama:

- Memudahkan adhesi trombosit pada kondisi stres berat dengan menghubungkan reseptor membran trombosit ke subendotel pembuluh darah
- Bekerja sebagai pembawa plasma bagi faktor VIII, suatu protein koagulasi darah yang penting.

PENYAKIT VON WILLEBRAND (PVW)

Kelainan perdarahan kronis yang ditandai dengan agregasi trombosit maupun pembentukan bekuan tidak terjadi secara memadai. Kelainan adhesi trombosit mungkin karena kelainan reseptor trombosit intrinsik atau kelainan/defisiensi molekul pelekat seperti FVW. PVW ditemukan melalui studi *pedigree* sebuah keluarga secara cermat di kepulauan Uland. Penyakit ini merupakan kelainan perdarahan herediter yang paling umum. Diturunkan sebagai satu sifat *(trait)* dominan autosomal dengan prevalensi sekitar 1/100 sampai 3/100.000 orang. Namun, PVW berat dengan riwayat perdarahan yang mengancam jiwa terjadi pada kurang dari 5 orang per 1 juta penduduk di negara-negara barat.

Terdapat 3 varian utama PVW, masing-masing berbeda dalam beratnya gejala. PVW juga disebut sebagai pseudohemofilia atau hemofilia vaskular.

KLASIFIKASI DAN PATOFISIOLOGI

PVW disebabkan oleh kelainan kuantitatif dan/atau kualitatif FVW, suatu protein faktor pembekuan yang diperlukan untuk interaksi antara trombosit-dinding pembuluh darah dan untuk pembawa faktor VIII. Pada banyak kasus juga terdapat defisiensi faktor VIII. Kelainan yang nyata pada FVW bertanggung jawab terhadap 3 tipe utama PVW.

Kelainan Kuantitatif FVW

Tipe 1 dan 3 ditandai dengan kelainan kuantitatif FVW. Identifikasi kelainan gen adalah sulit pada tipe 1 dan 3 PVW. Tipe 1 merupakan kelainan yang ringan, dan menjadi kasus terbanyak. Pada PVW tipe 1, 40% anggota keluarga kelompok ini membawa *alele* PVW namun dengan kadar FVW normal. Tipe 3 adalah bentuk yang terberat. Bentuk ini jarang terjadi.

Kelainan Kualitatif FVW

Tipe 2, yang terdiri dari subtipe 2A, 2B, 2M dan 2N, meliputi pasien dengan kelainan *kualitatif FVW*. Tipe 2 meliputi kelainan yang ringan sampai sedang, ditandai dengan gejala-gejala yang sifatnya sedang. Tipe 2A ditandai dengan penurunan fungsi FVW yang terkait trombosit dan termasuk subtipe IIA dan IIC. Tipe 2B, ditetapkan dengan meningkatnya afinitas FVW terhadap GP1b trombosit. Tipe 2N, ditandai oleh kelainan ikatan FVW pada faktor VIII. Sangat banyaknya varian PVW mendorong usaha penyederhanaan klasifikasi kelainan ini (Tabel 1).

Tabel 1. Revisi Klasifikasi Penyakit von Willebrand*

Tipe Revisi	Gambaran	Tipe Dahulu
1	Defisiensi parsial	I-1 I-2 IA
2A	Varian FVW yang ditandai dengan kehilangan *multimer BM tinggi* dan penurunan fungsinya yang tergantung trombosit *(platelet-dependent)*	IIA IIG IIC IIH IID IIE IIF
2B	FVW dengan kehilangan *multimer BM tinggi* disebabkan oleh peningkatan afinitas terhadap GP1b trombosit	IIB I New York Malmö
2M	Varian FVW dengan penurunan fungsi tergantung trombosit yang tidak berkaitan dengan kehilangan *multimer BM tinggi*	IB Vicenza IC ID
2N	Varian FVW dengan penurunan afinitas terhadap faktor VIII	*Defective VIII binding* Normandy
3	Defisiensi berat FVW	III

*Dari Sadler 1994; Friedman & Rodgers 2004

GAMBARAN KLINIK

Gejala paling sering terjadi meliputi: perdarahan gusi, hematuri,epistaksis, perdarahan saluran kemih, darah dalam feses, mudah memar, menoragi.

Pasien PVW simtomatik, seperti pada gangguan fungsi trombosit lainnya, biasanya tampil dengan perdarahan mukokutan, terutama epistaksis, mudah memar, menoragi, dan perdarahan gusi dan gastrointestinal.

Pasien dengan kadar faktor VIII yang sangat rendah bahkan dapat menunjukkan hemartrosis dan perdarahan jaringan dalam tubuh. Seringkali gambaran kelainan itu tidak nyata sampai terdapat faktor pemberat seperti trauma atau pembedahan. PVW dapat diturunkan sebagai satu sifat *(trait)* dominan atau resesif autosomal. Seringkali terdapat riwayat yang jelas dalam keluarga dengan perdarahan abnormal dan berat, namun daya tembus (*penetrance*) dan ekspresi gen yang mengalami mutasi sangat bervariasi. Meskipun orangtua dengan autosom dominan memindahkan gen yang abnormal ke 50% anak-anaknya, penyakit dengan gejala yang nyata hanya pada 30-40% keturunannya.

Pasien dengan gen resesif tunggal khas asimtomatik tetapi dapat menunjukkan kadar aktivitas antigen FVW abnormal. Keturunan dengan heterozigot ganda, yang diturunkan dari orangtua yang keduanya membawa gen cacat *(defective)*, menghasilkan penyakit berat (tipe 3 PVW).

Meskipun jarang, PVW yang didapat, terlihat pada pasien dengan keadaan tertentu *(states)* penyakit limfoproliferatif atau imunologi akibat autoantibodi terhadap FVW.

DIAGNOSIS

Diagnosis PVW memerlukan:

- kecurigaan terhadap gambaran klinis tingkat tinggi dan
- kecakapan pemanfaatan laboratorium.

Bila pasien dalam keadaan kritis, sulit menetapkan diagnosis yang tepat. Bila PVW dianggap merupakan faktor penunjang pada perdarahan pasien, lebih dahulu harus diobati secara empiris dan penelusuran laboratoris yang rumit ditunda sampai pasien secara klinis stabil dan tidak mendapat produk darah dan obat selama beberapa minggu.

Pemeriksaan Laboratorium

Hasil pemeriksaan laboratorium sangat beragam. Pola diagnosis paling sering merupakan kombinasi:

- pemanjangan BT
- penurunan kadar FVW plasma
- penurunan secara paralel kadar aktivitas biologi diperiksa dengan penentuan kadar kofaktor ristosetin
- penurunan aktivitas faktor VIII

Beragamnya tes laboratorium dikaitkan pada sifat-sifat kelainan yang heterogen pada PVW maupun kenyataan bahwa kadarnya dalam plasma dipengaruhi oleh tipe golongan darah ABO, kelainan sistem saraf pusat, sistem inflamasi, dan kehamilan.

Evaluasi Penapisan

Untuk PVW harus mencakup pemeriksaan *BT, hitung trombosit, PT, dan APTT.*

- PVW ringan tipe 1 biasanya hasil pemeriksaan normal. Bila penyakit lebih berat BT memanjang antara 15-30 menit sedang hitung trombosit normal.
- Pasien dengan defisiensi berat FVW atau kelainan faktor VIII mengikat FVW berakibat pemanjangan APTT, sekunder akibat menurunnya kadar faktor VIII dalam plasma.
- Untuk menetapkan diagnosis diperlukan pemeriksaan khusus kadar FVW dan fungsinya.

Evaluasi Lengkap PVW

Diperlukan pemeriksaan aktivitas VIII:C, Ag:FVW, aktivitas (fungsi) FVW *(ristocetin cofactor activity)*, dan analisis besarnya *(size)* multimer FVW menggunakan *elektroforesis gel agarosa.*

Tabel 2. Tipe Penyakit von Willebrand

Tipe	BT	Ag : F VIII	Akt Kofaktor Ristocetin	Akt Koagulan F VIII	Multimer
1	↑ or N *	↓ or N	↓ or N	↓ or N	N
2a	↑	↓ or N	0	↓ or N	Abnormal
2b	↑	↓ or N	↓ or N	↓ or N	Abnormal
3	↑	0	0	0	---
Pseudo PVW	↑	↓ or N	↓ or N	↓	Abnormal
Hemofili A	N	N	N		N

* Meningkat dengan aspirin Dari Lin ker 2002

- Aktivitas faktor VIII diperiksa dari kemampuan dilusi plasma pasien untuk mengkoreksi pemanjangan APTT pada plasma yang kekurangan faktor VIII.
- Ag:FVW dihitung dengan assay *enzyme-like immunosorbent* atau *immunoassay,*
- Aktivitas FVW dihitung dengan mencampur berbagai konsentrasi *ristocetin* dengan plasma pasien dan trombosit normal dalam agregometer. Derajat aktivitas FVW akan setara atau lebih rendah dibandingkan derajat Ag:FVW.
- Bergantung subtipe PVW, analisis *multimer* FVW sangat penting untuk diagnosis klasifikasi varian PVW tipe 2. Klasifikasi PVW penting untuk perencanaan pengelolaan klinis.

Penyakit tipe 1-PVW tipe 1 adalah varian paling banyak hingga mencapai 80%. Beratnya gambaran klinis tipe ini sangat bervariasi, berhubungan dengan penurunan kadar FVW dalam plasma dan faktor VIII. Pada pasien yang bergejala, aktivitas Ag:FVW dan FVW menurun di bawah 50% nilai normal. Pasien dengan golongan darah O pada umumnya menunjukkan nilai FVW normal rendah dan tidak boleh langsung didiagnosis sebagai PVW tipe ringan. Oleh karena FVW merupakan protein pembawa FVIII dalam sirkulasi, kadar FVIII akan secara bermakna menurun pada pasien dengan penyakit tipe 1 yang berat, dan menyebabkan pemanjangan APTT. Analisis multimer FVW menunjukkan pola normal.

PVW tipe 2-tipe ini ditandai oleh kelainan kualitatif FVW plasma. Hal ini dapat berakibat penurunan FVW yang lebih besar (PVW tipe 2A dan 2B) atau perubahan-perubahan beragam pada ikatan Ag:FVW dan faktor VIII (tipe 2M dan 2N PVW). Menghilangya multimer lebih besar menyebabkan penurunan yang tidak proporsional pada aktivitas FVW *(ristocetin cofactor activity)* bila dibandingkan dengan Ag:FVW.

Aktivitas faktor VIII jarang menurun pada PVW tipe 2A, B, dan M tetapi menjadi berat pada PVW tipe 2N.

Pasien PVW tipe 2 tidak mempunyai FVW multimer dengan BM tinggi atau sedang *(intermediate)* dalam plasma. Kelompok heterogen ini, ditandai oleh paling tidak 2 defek yang nyata: produksi FVW (yang suseptibel terhadap proteolisis) dan destruksi yang meningkat menjelang sekresi selular. Beberapa pasien masih sanggup mengeluarkan multimer yang lebih besar ke dalam sirkulasi bila dirangsang dengan DDAVP, yang lain menunjukkan sedikit atau tanpa respons. Pasien tipe 2A mempunyai tendensi perdarahan yang sedang.

PVW tipe 2 menunjukkan FVW abnormal dengan afinitas meningkat terhadap reseptor GPIb/IX trombosit. Pemberian *(loading)* multimer besar FVW pada trombosit menyebabkan penurunan yang nyata kadar FVW multimer dengan BM tinggi atau sedang *(intermediate)* dalam plasma, yang menyerupai PVW tipe 2A. Pada saat yang sama, oleh karena melimpahnya FVW pada permukaan trombosit, penelitian aktivitas FVW (yaitu *ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA)* akan menunjukkan tendensi peningkatan agregasi trombosit.

Secara klinis, melimpahnya FVW pada permukaan trombosit, dapat mendorong agregasi trombosit dalam sirkulasi, pembuangan agregat, dan trombositopenia. Kehamilan, inflamasi, atau pemberian DDVAP, melalui peningkatan pengeluaran FVW, dapat memperburuk trombositopenia. Bukannya cenderung mengalami agegrasi trombosit, pasien-pasien ini sebaliknya mempunyai tendensi berdarah, bukan kelainan/penyakit trombotik.

PVW Tipe-Trombosit perlu perhatian khusus sebab tampil dengan banyak sifat serupa PVW tipe 2B. Namun, peningkatan ikatan multimer FVW pada PVW tipe-trombosit disebabkan oleh kerusakan pada reseptor GP1b, bukan FVW pasien. Hal ini merupakan perbedaan penting menyangkut terapi. Pasien PVW tipe-trombosit memerlukan transfusi trombosit sama perlunya dengan pemberian FVW untuk memperbaiki kelainan perdarahannya.

PVW Tipe 2M - ditandai dengan pola normal multimer FVW dalam plasma tetapi penurunan yang tidak seimbang pada aktivitas FVW bila dibandingkan dengan vWF:Ag. Hal ini menghasilkan produksi molekul FVW abnormal dengan penurunan afinitas terhadap reseptor GP1b/IX trombosit. Banyak pasien dengan kelainan tersebut akan memperoleh respons dari DDAVP, sedangkan yang lain memerlukan penambahan FVW.

PVW Tipe 2N-menunjukkan kerusakan ikatan faktor VIII terhadap FVW. Pengukuran aktivitas dan antigen FVW keduanya normal, seperti juga analisis pola multimer FVW. Derajat aktivitas faktor VIII menurun, sama seperti pada pasien dengan hemofilia yang ringan. Penyakit tipe 2N harus dipikirkan dalam diagnosis banding bila seorang pasien perempuan datang dengan derajat FVIII atau bila anggota keluarga pasien yang perempuan terjangkit.

Penyakit Tipe 3-PVW tipe 3 ditandai dengan tidak ditemukannya Ag:FVW dalam sirkulasi dan derajat VIII:C sangat rendah (3-10% normal). Pasien seperti ini menunjukkan perdarahan berat dengan hemartrosis dan hematoma muskulus serupa pasien hemofili A atau B. Namun, tidak seperti hemofilia klasik, *BT* sangat memanjang. Penurunan *(inheritance)* penyakit tipe 3 masih tidak jelas. Pasien demikian mungkin merupakan heterozigot ganda atau homozigot untuk satu gen abnormal. Pasien biasanya normal, yang menunjukkan suatu pola resesif autosomal.

PVW yang Didapat

Autoantibodi terhadap inhibitor protein FVW

PVW yang didapat, berbeda dari PVW kongenital, jarang terjadi, tampil awalnya lambat, dan tanpa riwayat perdarahan dalam keluarga. PVW yang didapat berkaitan dengan sejumlah penyakit kronis termasuk kelainan berikut:

- autoimun
- gamopati monoklonal
- limfoproliferatif
- keganasan epidemik
- hipotiroidisme
- tumor Wilm
- mieloproliferatif
- sebab pemakaian obat, termasuk siprofloksasin.

Autoantibodi tipe IgG, IgM dan IgA telah ditemukan dan tampaknya ditujukan terhadap berbagai *epitope* molekul protein PVW yang menyebabkan beberapa mekanisme perdarahan berkaitan dengan PVW yang didapat.

Pasien dengan auto-antibodi terhadap FVW biasanya menunjukkan perdarahan membran mukosa dan mudah memar. Gambaran laboratorium dapat menyerupai PVW dengan pemanjangan BT, penurunan aktivitas FVIII:C, Ag:FVW dan FVW, meskipun kadarnya dapat berbeda.

TERAPI DAN PERJALANAN KLINIS

Secara umum terapi meliputi pemberian obat, transfusi darah, dan menghindari keadaan yang dapat menyebabkan rudapaksa atau perdarahan.

Pengelolaan Segera

Fungsi trombosit yang abnormal sering yang pertama tampak sebagai komplikasi penyakit akut atau pembedahan. Beberapa faktor pemberat dapat menentukan beratnya tendensi perdarahan. Pada keadaan demikian, diagnosis yang tepat dapat ditunda, namun tindakan harus disesuaikan dengan sebanyak mungkin faktor pendorong yang potensial.

Daftar ini termasuk:

- menghentikan obat yang menghambat fungsi trombosit
- secara empiris memberikan FVW, dan
- transfusi trombosit yang normal, tergantung beratnya perdarahan.

Meskipun pendekatan ini kurang tepat, namun efektif. Kelainan fungsi trombosit, baik yang didapat maupun kongenital, dapat segera diatasi dengan mengontrol perdarahan klinis yang berat.

Pengelolaan Jangka Panjang

Kelainan fungsi trombosit harus didasari diagnosis yang tepat. Pasien dengan kelainan kongenital harus dinasihati untuk menghindari obat yang memperberat kelainan fungsi dan menyebabkan perdarahan.

- Aspirin dan analgesik nonsteroid adalah *offender* primer, pasien-pasien PVW dan trombasteni menunjukkan pemanjangan bermakna BT dengan pemberian aspirin dan merupakan risiko lebih besar terhadap perdarahan klinis.
- Pasien demikian juga harus benar-benar diajari tentang sifat kelainan mereka
- Harus membawa serta identifikasi atau memakai gelang peringatan *(warning)*.

Protokol ini dapat bermanfaat sebagai petunjuk untuk terapi transfusi yang memadai pada keadaan darurat.

Sebagai prinsip umum, sifat kelainan fungsi akan menuntun pilihan pengobatan. Misalnya, pasien PVW dengan jumlah FVW yang tidak normal akan berespon terhadap obat yang meningkatkan kadar FVW plasma. Pada situasi demikian, trombosit perlu normal begitu kelainan FVW diperbaiki. Sebaliknya, pasien dengan defek kongenital metabolisme trombosit akan memerlukan transfusi trombosit yang normal. Seperti untuk kelainan fungsi trombosit yang didapat, kebenaran terletak *somewhere in between*. Terdapat bukti klinis bahwa pasien dengan defek yang didapat sekunder terhadap pemberian obat, uremia, dan penyakit hati akan merespons terhadap DDVAP, pemberian FVW, atau keduanya. Data ini mendukung bahwa peningkatan kadar FVW dapat sebagian mengkompensasi kelainan bersumber trombosit.

DDAVP (Desmopresin)

DDAVP adalah analog sintetik hormon antidiuretik, vasopresin. Pemberian secara intravena, merangsang pengeluaran FVW dari sel endotel agar FVW dan faktor VIII:C cepat meningkat dalam plasma. Hal ini merangsang fungsi trombosit, dan pada beberapa tipe PVW memendekkan BT. Akibatnya terhadap kadar faktor VIII dipakai untuk menangani pasien dengan hemofili A ringan yang mengalami pembedahan minor. Kelainan fungsi trombosit akibat pemberian obat, uremia, dan penyakit hati juga dapat membaik, mungkin akibat pengeluaran dalam jumlah sangat besar multimer FVW. Pada pasien uremia, terapi eritropoietin belum dilaporkan menurunkan secara bermakna tendensi perdarahan, sehingga menyebabkan DDVAP kurang populer.

Keberhasilan menangani pasien PVW bergantung pada tipe penyakitnya. Pasien dengan tipe 1 PVW yang lebih ringan menunjukkan respons yang sangat baik, dengan pemendekan BT dan peningkatan kadar FVW dan faktor VIII:C. Banyak pasien dengan dengan PVW tipe 2A atau tipe 2M juga mempunyai respons baik terhadap DDVAP, meskipun BT tidak menjadi normal dan efeknya bertahan relatif singkat.

Pasien dengan PVW tipe 2N biasanya tidak respons, meskipun uji terapi menunjukkan pasien tertentu dapat ditangani melalui pembedahan minor atau suatu episode perdarahan dengan DDAVP saja.

Pasien PVW tipe 3 tidak akan respons terhadap pemberian obat, sebab pasien ini tidak ada persediaan FVW di endotel. Baik FVW maupun faktor VIII harus disiapkan untuk memperbaiki kelainan pada kedua pasien tipe 2N dan tipe 3.

Pemberian DDAVP Dikontraindikasikan pada pasien PVW tipe 2B dan tipe-trombosit. Pada kedua kelainan, stimulasi pengeluaran FVW dapat menyebabkan peningkatan agregasi trombosit dan memperburuk keadaan trombositopenia pasien. Pada pasien tipe 2B, kelainan fungsi trombosit dan trombositopenia berhubungan dengan produksi multimer FVW yang abnormal. Oleh karena itu, penanganan yang efektif untuk pasien demikian dengan penambahan FVW dan transfusi trombosit.

Formulasi DDAVP berbentuk sediaan baik intravena maupun intranasal. DDAVP diberikan intravena dengan dosis 0,3 mg/kg; harus diencerkan dalam 30-50 mL salin dan diberikan dalam 10-20 menit untuk meminimalkan efek samping, terutama takikardia dan hipotensi. Seperti preparat pendahulunya, DDAVP akan menyebabkan nyeri kepala, *pusing (lightheadedness),* nausea, dan muka kemerahan *(facial flushing)* pada pasien, terutama bila diberikan secara cepat. Obat tersebut juga mempunyai efek antidiuretik ringan yang dapat mengarah intoksikasi bila pasien mendapat terapi multipel dan cairan parenteral jumlah besar. *Nasal spray* yang sangat pekat dapat diberikan sendiri pada perempuan PVW tipe 1 untuk terapi menoragi. Obat tersebut dapat efektif untuk mengontrol perdarahan yang berkaitan dengan ekstraksi gigi atau pembedahan minor pada pasien PVW dan hemofili A ringan. Dosis 300-µg intranasal DDAVP *(stimate nasal spray),* diberikan dengan aplikasi 100 µL dari larutan 1,5 mg/mL ke lubang hidung, akan meningkatkan kadar FVW, pada umumnya, 2 sampai 3 kali lipat.

Terapi DDAVP paling efektif untuk perdarahan ringan selama pembedahan minor. Kerugiannya, efeknya berlangsung singkat. Perbaikan BT dan kadar FVW terbatas sampai 12-24 jam. Di samping itu, respons terhadap dosis ulangan dapat berbeda akibat timbulnya takifilaksis. Kebanyakan pasien memberikan respons terhadap 2 atau 3 dosis dalam interval 24-jam, tetapi beberapa kasus membutuhkan 48-72 jam di antara 2 dosis untuk perbaikan. Pada situasi demikian, kontrol terhadap tendensi perdarahan pasien sangatlah penting, misalnya setelah pembedahan, DDAVP bila diberikan sendiri tidak adekuat, sehingga dianjurkan pemberian tambahan FVW.

Faktor von Willebrand (FVW)

Penggantian FVW-dapat diperoleh dengan: transfusi plasma segar atau konsentrat plasma mengandung kompleks FVW-VIII.

Kriopresipitat adalah konsentrat yang mudah didapat dan efektif. Seperti terapi dengan DDVAP, kriopresipitat dapat segera memperpendek BT, yang berkaitan dengan infus multimer FVW besar. Namun, perbaikan BT dapat berlangsung relatif singkat. Kadar kriopresipitat dan multimer Ag:FVW cepat rusak dalam 6-12 jam setelah diberikan melalui infus. Pada waktu yang sama, kadar faktor VIII:C meningkat selama 24 jam berikutnya, di luar proporsi jumlah yang diberikan. Kenaikan kadar faktor VIII tampaknya untuk memberikan efek protektif. Perbaikan tendensi perdarahan pasien berlangsung lebih lama daripada yang diketahui baik dengan BT atau kadar FVW saja.

Dosis Kriopresipitat-sangat empiris. Pasien dengan penyakit tipe 1 atau tipe 3 yang berat harus ditangani seperti pasien hemofilia A berat. Pada kedua keadaan tersebut kadar FVW dan faktor VIII kurang dari 10%.

Untuk mengawasi tendensi perdarahan, faktor VIII:C harus dinaikkan menjadi 50-70% untuk pembedahan mayor dan 30-50% untuk pembedahan minor atau perdarahan yang kurang berat. Untuk pasien dengan PVW tipe 1 yang kurang berat, direkomendasikan kombinasi DDVAP dan sejumlah kecil kriopresipitat. Berapa banyak FVW harus diberikan dan berapa lama terapi tergantung pada perjalanan klinis pasien.

Apabila kriopresipitat tidak didapatkan, salah satu bentuk **konsentrat faktor VIII/FVW** dapat diberikan. Namun, konsentrat tersebut harus mengandung multimer FVW besar agar efektif. Sediaan yang kaya FVW termasuk *Humate P* dan *Alphanate*. Dosis faktor VIII 50 U/kg tiap 12 jam biasanya akan cukup. Keuntungan sediaan-sediaan ini adalah kurang memberikan risiko transmisi virus.

Oleh karena sangat rendahnya kadar Ag:FVW dan faktor VIII, pasien PVW tipe 3 mempunyai risiko timbulnya antibodi tehadap FVW setelah transfusi sediaan plasma tersebut. Sekali ini terjadi, pasien mempunyai risiko reaksi anafilaktoid dan infus FVW berikutnya menjadi kurang efektif.

Antihistamin dan Steroid dapat mengaburkan reaksi anafilaktoid. **Imunoglobulin Intravena** dengan dosis 1 gram/kg sehari selama 2-3 hari dapat mengurangi kadar antibodi anti-FVW sementara. Transfusi trombosit dapat dipakai untuk menangani pasien yang telah menunjukkan adanya alloantibodi.

Obat lain-yang bermanfaat untuk menangani pasien PVW termasuk:

Premarine-Efek positif pada fungsi trombosit juga tampak pada pasien uremi yang diberi *Premarine*.

Epsilon Aminocaproic Acid (**EACA**), inhibitor fibrinolitik. EACA telah digunakan pada hemofilia dan pasien PVW untuk mencegah perdarahan pada pembedahan minor, terutama ekstraksi gigi. EACA diberikan pada pasien dewasa dengan dosis 3-4 gram tiap 4-6 jam iv atau po dimulai saat sebelum prosedur dan dilanjutkan sampai 5-7 hari

Estrogen tampaknya meningkatkan produksi FVW oleh sel endotel. Selama kehamilan normal, pasien PVW dapat menormalkan kembali kadar Ag:FVW dan fakfor VIII:C, meskipun BT-nya biasanya tetap memanjang

IgG Intravena mungkin membantu mempertahankan efek terapi terhadap tendensi perdarahan pada pasien dengan MGUS dan PVW yang didapat *(acquired)*

REFERENSI

Andrews MM, Mooney KH. Von Willebrand's disease. In: Mc Cance KL, Huethe SE, editors. Pathophysyology. International edition. 2nd edition. St. Louis Missouri: Mosby Year Book; 1994. p. 926.

Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. Auto-antibody against inhibitors of von Willebrand factor protein. In: Bailliere's clinical hematology, hemophilia, Lee CA (Guest ed), editors. Tokyo: Bailliere Tindall. 1996;69(2):348.

Friedman KD, Rodgers GM. Von Willebrand's disease. Wintrobe's clinical hematology. 11th edition. In: Greer JP, Foerster J, et al, editors. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1628.

Gastineau DA. Disorder of platelet adhesion molecule. In: Mazza JJ, editor. Manual of clinical hematology. 2002. p. 362

Handin RI. von Willebrand's disease. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. In: Kasper DL, et al, editors. Toronto: McGraw-Hill; 2005. p. 676.

Hillman RS, Ault KA. von Willebrand's disease. Hematology in clinical practice. 3rd edition. Toronto: McGraw-hill; 2002. p. 342.

Linker CA. von Willebrand's disease. Current medical diagnosis and treatment. 41st edition. In: Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. London: Lange Med Books/McGraw-Hill; 2002. p. 557.

Mazurier C, Meyer D. Molecular basis of von Willebrand's disease. Bailliere's clinical hematology. In: Haemophilia, Lee CA (Guest ed), editors. Tokyo: Bailliere Tindall. 1996;9(2):229.

Sadler JE. A revised classiication of von Willebrand disease. Thromb Hemost. 1994;71:520.

Sadler JE, et al. Molecular mechanism and classiication of von Willebrand disease. Thromb Hemost. 1995;74:161.

Von Willebrand's disease. Available online on http://www.mamashealth.com/default.asp: 3/31/2005.

Von Willebrand's Disease. Available online on http://www.marvistavet.com/html/body_von_willebrand_s_disease.html: 3/31/2005.

Von Willebrand's disease. Available online on http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000544.htm: 3/31/2005.

362

PURPURA TROMBOSITOPENIA IMUN

Ibnu Purwanto

PENDAHULUAN

Purpura Trombositopenia Imun (PTI) merupakan suatu kelainan didapat yang berupa gangguan autoimun yang mengakibatkan trombositopenia oleh karena adanya penghancuran trombosit dan megakariosit secara dini akibat adanya autoantibodi yang mengenali antigen pada trombosit dan megakariosit menghasilkan peningkatan destruksi trombosit dan menurunkan angka produksi trombosit yang biasanya berasal dari Immunoglubolin G[1].

Adanya trombositopenia pada PTI ini akan mengakibatkan gangguan pada sistem hemostasis karena trombosit bersama dengan sistem vaskular faktor koagulasi darah terlibat secara bersamaan dalam mempertahankan hemostasis normal. Manifestasi klinis PTI sangat bervariasi mulai dari manifestasi perdarahan ringan, sedang sampai dapat mengakibatkan kejadian-kejadian yang fatal. Kadang juga asimptomatik. Oleh karena merupakan suatu penyakit autoimun maka kortikosteroid merupakan pilihan konvensional dalam pengobatan PTI. Pengobatan akan sangat ditentukan oleh keberhasilan mengatasi penyakit yang mendasari PTI sehingga tidak mengakibatkan keterlambatan penanganan akibat perdarahan fatal, atau pun penanganan-penanganan pasien yang gagal atau relaps. Di dalam makalah ini akan disajikan pegangan mengenai diagnosis klinis dan laboratorium, epidemiologi, patofisiologi, menilai dan menentukan respon terhadap pengobatan dan penangan kasus-kasus refrakter.

Berdasarkan etiologi, PTI dibagi menjadi 2 yaitu primer (idiopatik) dan sekunder. Berdasarkan onset penyakit dibedakan tipe akut bila kejadiannya kurang atau sama dengan 6 bulan (umumnya terjadi pada anak-anak) dan kronik bila lebih dari 6 bulan (umumnya terjadi pada orang dewasa).

Diperkirakan insidensi PTI terjadi pada 100 kasus per 1 juta penduduk per tahun, dan kira-kira setengahnya terjadi pada anak-anak. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* terjadi bila trombosit mengalami destruksi secara prematur sebagai hasil dari deposisi autoantibodi atau kompleks imun dalam membran sistem retikuloendotel limpa dan umumnya di hati.

DEFINISI DAN EPIDEMIOLOGI

Purpura Trombositopenia Imun (PTI) adalah suatu gangguan autoimun yang ditandai dengan trombositopenia yang menetap (angka trombosit darah perifer kurang dari 150.000/μL) akibat autoantibodi yang mengikat antigen trombosit menyebabkan destruksi prematur trombosit dalam sistem retikuloendotel terutama di limpa.

Insidensi PTI pada anak antara 4,0-5,3 per 100.000, PTI akut umumnya terjadi pada anak-anak usia antara 2 – 6 tahun. 7 – 28% anak–anak dengan PTI akut berkembang menjadi kronik 15–20%. Purpura Trombositopenia Imun (PTI) pada anak berkembang menjadi bentuk PTI kronik pada beberapa kasus menyerupai PTI dewasa yang khas. Insidensi PTI kronis pada anak diperkirakan 0,46 per 100.000 anak per tahun.

Insidensi PTI kronis dewasa adalah 58 – 66 kasus baru per satu juta populasi pertahun (5,8-6,6 per 100.000) di Amerika dan serupa yang ditemukan di Inggris. Purpura Trombositopenia Imun (PTI) kronik pada umumnya terdapat pada orang dewasa dengan median rata-rata usia 40 – 45 tahun. Ratio antara perempuan dan laki-laki adalah 1 : 1 pada penderita PTI akut sedangkan pada PTI kronik adalah 2 – 3 : 1.

Penderita PTI refrakter didefinisikan sebagai suatu PTI yang gagal diterapi dengan kortikosteroid dosis standar dan splenektomi yang selanjutnya mendapat terapi karena angka trombosit dibawah normal atau ada perdarahan. Penderita PTI refrakter ditemukan kira-kira

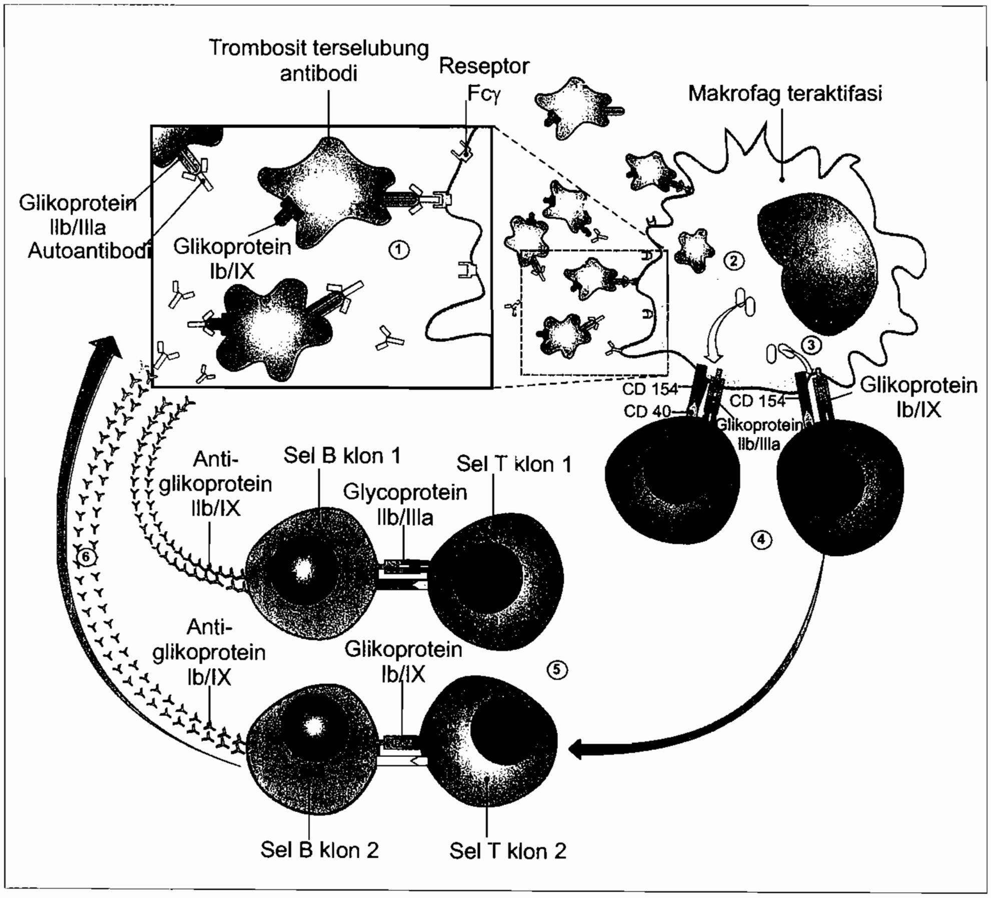
25 – 30 persen dari jumlah penderita PTI. Kelompok ini mempunyai respons jelek terhadap pemberian terapi dengan morbiditas yang cukup bermakna dan mortalitas kira-kira 16%.

PATOFISIOLOGI

Sindroma PTI disebabkan oleh autoantibodi trombosit spesifik yang berikatan dengan trombosit autolog kemudian dengan cepat dibersihkan dari sirkulasi oleh sistem fagosit mononuklear melalui reseptor Fc makrofag. Pada tahun 1982 Van Leeuwen pertama mengidentifikasi membran trombosit glikoprotein IIb/IIIa (CD41) sebagai antigen yang dominan dengan mendemostrasikan bahwa autoantibodi *eluate* dari trombosit pasien PTI berikatan dengan trombosit normal.

Diperkirakan bahwa PTI diperantarai oleh suatu autoantibodi, mengingat kejadian *transient* trombositopeni pada neonatus yang lahir dari ibu yang menderita PTI, dan perkiraan ini didukung oleh kejadian *transient* trombositopeni pada orang sehat yang menerima transfusi plasma kaya IgG, dari seorang penderita PTI. Trombosit yang diselimuti oleh autoantibodi IgG akan mengalami percepatan pembersihan di lien dan di hati setelah berikatan dengan reseptor Fcγ yang diekspresikan oleh makrofag jaringan. Pada sebagian besar penderita, akan terjadi mekanisme kompensasi dengan peningkatan produksi trombosit. Pada sebagaian kecil yang lain, produksi trombosit tetap terganggu, sebagian akibat destruksi trombosit yang diselimuti autoantibodi oleh makrofag didalam sumsum tulang *(intramedullary)*, atau karena hambatan pembentukan megakariosit (*megakaryocytopoiesis*), kadar trombopoetin tidak meningkat, menunjukkan adanya masa megakariosit normal.

Antigen pertama yang berhasil diidentifikasi berasal dari kegagalan antibodi PTI untuk berikatan dengan trombosit yang secara genetik kekurangan kompleks glikoprotein IIb/IIIa. Kemudian berhasil diidentifikasi antibodi yang bereaksi dengan glikoprotein Ib/IX, Ia/IIa, IV dan V dan determinan trombosit yang lain. Juga dijumpai antibodi yang bereaksi terhadap berbagai antigen yang berbeda. Destruksi trombosit dalam sel penyaji antigen


Trombosit terselubung antibodi
Reseptor Fcγ
Makrofag teraktifasi
Glikoprotein IIb/IIIa
Autoantibodi
Glikoprotein Ib/IX
①
②
③
CD 154
CD 40
CD 154
Glikoprotein IIb/IIIa
Glikoprotein Ib/IX
Anti-glikoprotein IIb/IX
Sel B klon 1
Sel T klon 1
Glycoprotein IIb/IIIa
④
⑥
Anti-glikoprotein Ib/IX
Glikoprotein Ib/IX
⑤
Sel B klon 2
Sel T klon 2

Gambar 1. Patogenesis penyebaran Epitop pada Purpura Trombositopenia Idiopatik (PTI) (Sumber; Cines, 2002).

yang diperkirakan dipicu oleh antibodi, akan menimbulkan pacuan pembentukan neoantigen, yang berakibat produksi antibodi yang cukup untuk menimbulkan trombositopeni (**Gambar 1**).

Secara alamiah, antibodi terhadap kompleks glikoprotein IIb/IIIa memperlihatkan restriksi penggunaan rantai ringan, sedangkan antibodi yang berasal dari *displai phage* menunjukkan penggunaan gen V_H. Pelacakan pada daerah yang berikatan dengan antigen dari antibodi-antibodi ini menunjukkan bahwa antibodi tersebut berasal dari klon sel B yang mengalami seleksi afinitas yang diperantarai antigen dan melalui mutasi somatik. Penderita PTI dewasa sering menunjukkan peningkatan jumlah HLA-DR + T cells, peningkatan jumlah reseptor interleukin 2 dan peningkatan profil sitokin yang menunjukkan aktivasi prekursor sel T helper dan sel T helper tipe 1. Pada pasien-pasien ini, sel T akan merangsang sintesis antibodi setelah terpapar fragmen glikoprotein IIb/IIIa tetapi bukan karena terpapar oleh protein alami. Penurunan epitop kriptik ini secara *in vivo* dan alasan aktivasi sel T yang bertahan lama tidak diketahui dengan pasti.

Dari gambar 1 dapat menperjelas bahwa, faktor yang memicu produksi autoantibodi tidak diketahui. Kebanyakan penderita mempunyai antibodi terhadap glikoprotein pada permukaan trombosit pada saat penyakit terdiagnosis secara klinis. Pada awalnya glikoprotein IIb/IIIa dikenali oleh autoantibodi, sedangkan antibodi yang mengenali glikoprotein Ib/IX belum terbentuk pada tahap ini (1). Trombosit yang diselimuti autoantibodi akan berikatan dengan sel penyaji antigen (makrofag atau sel dendritik) melalui reseptor Fcγ kemudian mengalami proses internalisasi dan degradasi (2). Sel penyaji antigen tidak hanya merusak glikoprotein IIb/IIIa, tetapi juga memproduksi epitop kriptik dari glikoprotein trombosit yang lain (3). Sel penyaji antigen yang teraktivasi (4) mengekspresikan peptida baru pada permukaan sel dengan bantuan kostimulasi (yang ditunjukkan oleh interaksi antara CD 154 dan CD 40) dan sitokin yang berfungsi memfasilitasi proliferasi inisiasi CD4-positif T cell clone (T-cell clone-1) dan spesifitas tambahan (T-cell clone-2) (5). Reseptor sel imunoglobulin sel B yang mengenali antigen trombosit (B-cell clone-2) dengan demikian akan menginduksi proli-ferasi dan sintesis antiglikoprotein 1b/IX antibodi dan juga meningkatkan produksi anti-glikoprotein IIb/IIIa antibodi oleh *B-cell clone 1*.

Metode yang saat ini digunakan untuk penatalaksanaan PTI diarahkan secara langsung pada berbagai aspek berbeda dari lingkaran produksi antibodi dan sensitisasi, klirens dan produksi trombosit (Gambar 2).

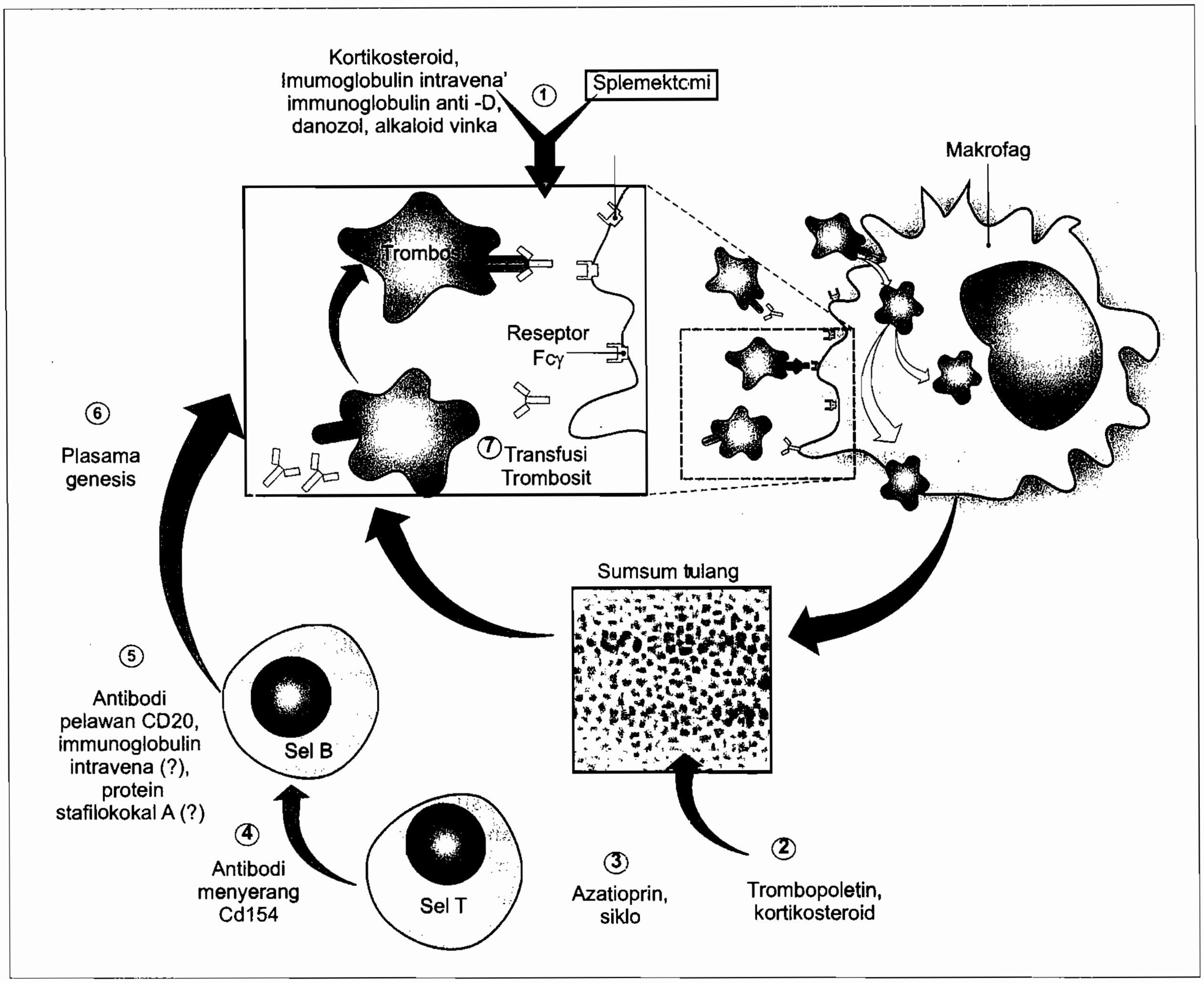
Dari gambar 2, dapat untuk menggambarkan bagaimana pendekatan pengobatan dapat dilakukan sebagai terapi awal PTI dalam menghambat terjadinya klirens antibodi yang menyelimuti trombosit oleh ekspresi reseptor Fcγ pada makrofag jaringan (1). Splenektomi sedikitnya bekerja pada sebagian mekanisme ini namun mungkin pula mengganggu interaksi sel-T dan sel-B yang terlibat dalam sintesis antibodi pada beberapa penderita. Kortikosteroid dapat pula meningkatkan produksi trombosit dengan cara menghalangi kemampuan makrofag dalam sumsum tulang untuk menghancurkan trombosit, sedangkan trombopoetin berperan merangsang progenitor megakariosit (2). Beberapa imunosupresan non spesifik seperti azathioprin dan siklosforin, bekerja pada tingkat sel-T. (3). Antibodi monoklonal terhadap CD 154 yang saat ini menjadi target uji klinik, merupakan kostimulasi molekul yang diperlukan untuk mengoptimalkan sel-T makrofag dan interaksi sel-T dan sel-B yang terlibat dalam produksi antibodi dan pertukaran klas (4). Imunoglobulin iv mengandung *antiidiotypic antibody* yang dapat menghambat produksi antibodi. Antibodi monoklonal yang mengenali ekspresi CD20 pada sel-sel B juga masih dalam penelitian (5). Plasmaferesis dapat mengeluarkan antibodi sementara dari plasma (6). Transfusi trombosit diperlukan pada kondisi darurat untuk terapi perdarahan. Efek dari stafilokokkus protein A pada susunan antibodi masih dalam penelitian (7).

FAKTOR GENETIK

Immune thrombocytopenic purpura telah didiagnosis pada kembar monozigot dan pada beberapa keluarga, dan telah dikatahui adanya kecenderuangan menghasilkan autoantibodi pada anggota keluarga yang sama. Adanya peningkatan prevalensi HLA-DRW2 dan DRB*0410 pada beberapa populasi etnik telah diketahui. Alel HLA-DR4 dan DRB*0410 telah dihubungkan dengan respon yang menguntungkan dan merugikan terhadap kortikosteroid, dan HLA-DRB1*1501 telah dihubungkan dengan respon yang tidak menguntungkan terhadap splenektomi. Meskipun demikian, banyak penelitian telah gagal menunjukkan hubungan yang konsisten antara PTI dan kompleks HLA yang spesifik .

ANTIBODI-ANTI TROMBOSIT

Autoantibodi yang berhubungan dengan trombositopenia ditemukan pada 75% pasien PTI. Autoantibodi IgG antitrombosit ditemukan pada ±50 – 85% penderita. Antibodi antitrombosit IgA serum ditemukan sesering IgG, dan hampir 50% kasus, kedua serotipe imunoglobulin tersebut ditemukaan pada pasien yang sama. Antibodi IgM juga ditemukan pada sejumlah kecil pasien tetapi tidak pernah sebagai autoantibodi tunggal.


Kortikosteroid,
Imumoglobulin intravena'
immunoglobulin anti -D,
danozol, alkaloid vinka
①
Splemektomi
Makrofag
Trombosit
Reseptor
Fcγ
⑦Transfusi
Trombosit
⑥
Plasama
genesis
Sumsum tulang
⑤
Antibodi
pelawan CD20,
immunoglobulin
intravena (?),
protein
stafilokokal A (?)
Sel B
④
Antibodi
menyerang
Cd154
Sel T
③
Azatioprin,
siklo
②
Trombopoletin,
kortikosteroid

Gambar 2. Pendekatan terapi purpura trombositopenia Purpura berdasarkan mekanisme kerja dari splenektomi beberapa obat dan plasmaforesis.

Peningkatan jumlah IgG telah tampak di permukaan trombosit, dan kecepatan destruksi trombosit pada PTI adalah proporsional terhadap kadar yang menyerupai trombosit yang berhubungan dengan imunoglobulin. Autoantibodi dengan mudah ditemukan dalam plasma atau dalam eluate trombosit pada pasien dengan penyakit yang aktif, tetapi jarang ditemukan pada pasien yang mengalami remisi. Hilangnya antibodi-antibodi berkaitan dengan kembalinya jumlah trombosit yang normal.

MASA HIDUP TROMBOSIT

Masa hidup trombosit memendek pada PTI berkisar dari 2 – 3 hari sampai beberapa menit. Pasien yang trombositopenia ringan sampai sedang mempunyai masa hidup terukur yang lebih lama dibandingkan dengan pasien dengan trombositopenia berat.

GAMBARAN KLINIS

PTI Akut

PTI akut lebih sering dijumpai pada anak, jarang pada umur dewasa, onset penyakit biasanya mendadak, riwayat infeksi mengawali terjadinya perdarahan berulang, sering dijumpai eksantem pada anak-anak (rubeola dan rubella) dan penyakit saluran napas yang disebabkan oleh virus merupakan 90% dari kasus pediatrik trombositopenia imunologik. Virus yang paling banyak diidentifikasi adalah varisella zooster dan ebstein barr. Manifestasi perdarahan PTI akut pada anak biasanya ringan, perdarahan intrakranial terjadi kurang dari 1% pasien. Pada PTI dewasa, bentuk akut jarang terjadi, namun dapat mengalami perdarahan dan perjalanan penyakit lebih fulminan. PTI akut pada anak biasanya *self limiting*, remisi spontan terjadi pada 90% penderita , 60% sembuh dalam 4-6 minggu dan lebih dari 90% sembuh dalam 3-6 bulan.

PTI Kronik

PTI kronik biasanya terdapat pada umur dewasa, onset PTI kronik biasanya tidak menentu, banyak terjadi pada wanita di umur pertengahan riwayat perdarahan sering dari ringan sampai sedang, infeksi dan pembesaran lien jarang terjadi, dan memiliki perjalanan klinis yang fluktuatif. Episode perdarahan dapat berlangsung beberapa hari sampai beberapa minggu, mungkin *intermitten* atau bahkan terus menerus. Remisi spontan jarang terjadi dan tampaknya remisi tidak lengkap.

Manifestasi perdarahan PTI berupa ekimosis, peteki, purpura. Pada umumnya berat dan frekwensi perdarahan berkorelasi dengan jumlah trombosit (gambar.3) (George, 2004). Secara umum hubungan antara jumlah trombosit dan gejala antara lain bila pasien dengan AT > 50.000 / µL maka biasanya asimptomatik, AT 30.000 – 50.000 / µL terdapat luka memar/hematom, AT 10.000 – 30.000 /µL terdapat perdarahan spontan, menoragi dan perdarahan memanjang bila ada luka, AT < 10.000 / µL terjadi perdarahan mukosa (epistaksis, perdarahan gastrointestinal dan genitourinaria) dan risiko perdarahan sistem saraf pusat.

Perdarahan gusi dan epistaksis sering terjadi, ini dapat berasal dari lesi peteki pada mukosa nasal, juga dapat ditemukan pada tenggorokan dan mulut. Traktus genitourinaria merupakan tempat perdarahan yang paling sering, menoragi dapat merupakan gejala satu-satunya dari PTI dan mungkin tampak pertama kali pada pubertas. Hematuria juga merupakan gejala yang sering. Perdarahan gastrointestinal bisanya bermanifestasi melena dan lebih jarang lagi dengan hematemesis.

Perdarahan intrakranial merupakan komplikasi yang paling serius pada PTI. Hal ini mengenai hampir 1% penderita dengan trombositopenia berat. Perdarahan biasanya di subarachnoid, sering multipel dan ukuran bervariasi dari peteki sampai ekstravasasi darah yang luas

DIAGNOSIS

Lamanya perdarahan dapat membantu untuk membedakan PTI akut dan kronik, serta tidak terdapatnya gejala sistemik dapat membantu dokter untuk menyingkirkan bentuk sekunder dan diagnosis lain. Penting untuk anamnesis pemakaian obat-obatan yang dapat menyebabkan trombositopenia dan pemeriksaan fisik hanya didapatkan perdarahan karena trombosit yang rendah (peteki, purpura, perdarahan konjungtiva dan perdarahan selaput lendir yang lain). *Purpura Thrombocytopenic Immune* dewasa terjadi umumnya pada usia 18 – 40 tahun dan 2-3 kali lebih sering mengenai wanita dari pada pria.

Splenomegali ringan (hanya ruang *traube* yang terisi), tidak ada limfadenopati. Trombositopenia bersifat isolated, hitung darah yang lain normal, adanya anemia dan atau neutropenia menunjukkan kearah penyakit yang lain. Pemeriksaan morfologi darah tepi menunjukkan eritrosit dan lekosit normal, dan diperlukan untuk menyingkirkan pseudotrombositopenia dan kelainan hematologi yang lain. Megatrombosit sering terlihat pada pemeriksaan darah tepi, trombosit muda ini bisa dideteksi oleh *flow sitometri* berdasarkan *messenger* RNA yang menerangkan bahwa perdarahan pada PTI tidak sejelas gambaran pada kegagalan sumsum tulang pada hitung trombosit yang serupa. Salah satu diagnosis penting adalah fungsi sumsum tulang. Pada sumsum tulang dijumpai banyak megakariosit dan agranuler atau tidak mengandung trombosit.

Secara praktis pemeriksaan sumsum tulang dilakukan pada pasien lebih dari 40 tahun, pasien dengan gambaran tidak khas (misalnya dengan gambaran sitopenia) atau pasien yang tidak berespon baik dengan terapi. Meskipun tidak dianjurkan, banyak ahli pediatri hematologi merekomendasikan dilakukan pemeriksaan sumsum tulang sebelum mulai terapi kortikosteroid untuk menyingkirkan kasus leukemia akut.

Pengukuran trombosit dihubungkan dengan antibodi, secara langsung uji untuk mengukur trombosit yang berikatan dengan antibodi yakni dengan *Monoclonal-Antigen-Capture Assay* sensitivitas 45 – 66%, spesifisitasnya 78 – 92% dan diperkirakan bernilai positif 80 – 83%. Uji negatif tidak menyingkirkan diagnosis deteksi yang tanpa ikatan antibodi plasma tidak digunakan. Uji ini tidak membedakan bentuk primer maupun sekunder PTI.

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding PTI antara lain: anemia aplastik, leukemia akut, *Dissaminated intravascular coagulation* (DIC), *Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic* syndrome (TTP-HUS), *Antiphospholipid antibody syndrome* (APS), *Myelodysplastic syndrome*, hipersplenisme, *alcoholic liver disease*, bentuk sekunder PTI (SLE, HIV, leukemia limfositik kronik), pseudotrombositopenia karena *ethylenediamine tetraacetate* (EDTA), obat-obatan. Untuk menentukan diagnosis banding PTI tersebut perlu meninjau kembali patofisiologi klasifikasi trombositopenia pada tabel 1.

Beberapa pemeriksaan laboratorium ditambahkan antara lain pemeriksaan biopsi dan BMP. Pemeriksaan BMP sebelum menjalani pengobatan dapat untuk menyingkirkan penyakit hematologi lain seperti MDS atau leukemia

Tabel 1. Patofisiologi Klasifikasi Trombositopenia (Sumber: Rodgers, 2009)

a. Trombositopenia artifaktual
  - Trombosit bergerombol disebabkan oleh *anticoagulant-dependent immunoglobulin* (Pseudotrombositopenia).
  - Trombosit satelit
  - Giant trombosit

b. Penurunan produksi trombosit
  - Hipoplasia megakariosit
  - Trombopoesis yang tidak efektif
  - Gangguan kontrol trombopoetik
  - Trombositopenia herediter

c. Peningkatan destruksi trombosit
  - Proses imunologik
    - Autoimun
      Idiopatik
      Sekunder: Infeksi, kehamilan, gangguan vaskular kollagen, gangguan Limfoproliferatif
    - Alloimun
      Trombositopenia neonatus
      Purpura post-transfusi
  - Proses Non Imunologik
    - Trombosis mikroangiopati
      Disseminated intravascular coagulation (DIC)
      Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
      Hemolytic-uremic syndrome (HUS)
    - Kerusakan trombosit oleh karena abnormalitas permukaan vaskular
      Infeksi
      Transfusi darah masif
      Miscellaneous
  - Abnormalitas distribusi trombosit atau pooling
    - Gangguan pada limpa (neoplastik, kongestif, infil
    - tratif, infeksi yang tidak diketahui sebabnya)
    - Hipotermia
    - Dilusi trombosit

TERAPI

Terapi PTI lebih ditujukan untuk menjaga jumlah trombosit dalam kisaran aman sehingga mencegah terjadinya perdarahan mayor. Manifestasi perdarahan berat di kulit, epistaksis yang lama, perdarahan gusi, gross hematuria, atau menorrhagia mungkin akan berlangsung jika AT kurang dari 10.0000/ µL. Perdarahan spontan intra kranial atau post trumatic atau perdarahan di organ internal lainnya adalah jarang terjadi pada AT di kisaran antara 10.000 dan 20.000/ µL tanpa didahului penanda perdarahan sebelumnya. Terapi umum meliputi hindari aktivitas fisik berlebihan untuk mencegah trauma terutama trauma kepala, hindari pemakaian obat-obatan yang mempengaruhi fungsi trombosit. Terapi khusus yakni terapi farmakologis. Indikasi perawatan di rumah sakit jika dijumpai perdarahan mukokutaneus yang luas atau perdarahan internal disertai adanya AT kurang dari 20.000 / µL dan mempunyai riwayat perdarahan sebelumnya. Jika manifestasi berat bisa langsung diberikan kortikosteroid dosis tinggi dengan kombinasi IVIG.

Terapi Awal PTI (Standar)

Prednison

Terapi awal PTI dengan prednisolon atau prednison dapat diberikan pada kasus-kasus yang bukan bersifat emergensi sebagai per oral dengan dosis dosis 1,0 – 1,5 mg/kgBB/hari selama 2 minggu. Respon terapi prednison terjadi dalam 2 minggu dan pada umumnya terjadi dalam minggu pertama, bila respon baik kortikosteroid dilanjutkan sampai 1 bulan, kemudian tapering. **Kriteria respon awal** adalah peningkatan AT ≥ 30.000 /µL, AT > 50.000/ µL setelah 10 hari terapi awal, terhentinya perdarahan. **Tidak berespon** bila peningkatan AT < 30.000/ µL, AT ≤ 50.000/ µL setelah terapi 10 hari. **Respon menetap** bila AT menetap > 50.000/ µL setelah 6 bulan *follow up*. Pasien yang simptomatik persisten dan trombositopenia berat (AT < 10.000/ µL) setelah mendapat terapi prednison perlu dipertimbangkan untuk splenektomi.

Imunoglobulin intravena

Imunoglobulin intravena (IgIV) dosis 1 g/kg/hari selama 2 – 3 hari berturut-turut digunakan bila terjadi perdarahan internal, saat AT < 5.000 /µL meskipun telah mendapat terapi kortikosteroid dalam beberapa hari atau adanya purpura yang progresif. Hampir 80% penderita berespon baik dengan cepat meningkatkan AT namun perlu pertimbangan biaya. Gagal ginjal dan insufisiensi paru dapat terjadi serta syok anafilaktik pada penderita yang mempunyai defisiensi IgA kongenital.

Mekanisme kerja IgIV pada PTI masih belum banyak diketahui, namun meliputi *blokade fc reseptor, anti-idiotype antibodies* pada IgIV yang menghambat ikatan autoantibodi dengan trombosit yang bersirkulasi dan imunosupresi.

Splenektomi

Splenektomi pada pasien-pasien PTI akut biasanya mempunyai respon komplit yang cepat dan remisi klinisnya panjang. Sedangkan pasien-pasien dengan PTI kronik responsnya lebih sering diprediksi berbeda dengan PTI akut. Angka trombosit mungkin tidak sepenuhnya kembali normal. Splenectomi laparaskopik lebih aman jika dibandingkan dengan splenektomi intervensi tradisional). Splenektomi pada PTI dewasa dipertimbangkan sebagai terapi lini kedua yang gagal berespon dengan terapi kortikosteroid atau yang perlu terapi trombosit terus menerus. Efek splenektomi pada kasus yang berhasil adalah menghilangkan tempat-tempat antibodi yang tertempel trombosit yang bersifat merusak dan menghilangkan produksi antibodi anti trombin. Indikasi splenektomi sebagai berikut.

a. Bila AT < 50.000 /µL setelah 4 minggu (satu studi menyatakan bahwa semua pasien yang mengalami remisi komplit mempunyai AT > 50.000 /µL dalam 4 minggu).
b. Angka Trombosit tidak menjadi normal setelah 6 – 8 minggu (karena problem efek samping).
c. Angka Trombosit normal tetapi menurun bila dosis diturunkan (*tapering off*).

Respons *post* splenektomi didefinisikan sebagai: **Tak ada respon** bila gagal mempertahankan AT ≥ 50.000 / µL beberapa waktu setelah splenektomi, **Relaps** bila AT turun < 50.000 /µL. Angka 50.000 dipilih karena diatas batas ini, penderita tidak diberi terapi. Respon splenektomi pada pasien-pasien PTI dewasa mempunyai respon yang menetap sekitar dua pertiganya dan sekitar 10-15% mempunyai respon partial.

Penanganan Relaps Pertama

Splenektomi perlu bagi orang dewasa pada umumnya yang *relaps* atau yang tidak berespon dengan kortikostroid, immunoglobulin iv dan immunoglobulin anti-D.

Dari **gambar 3** dijelaskan bahwa lebih banyak spesialis menggunakan AT < 30.000 /µL sebagai ambang batas untuk memulai terapi pada PTI daripada AT > 30.000 / µL. Tidak ada konsensus yang menetapkan lama terapi kortikosteroid. Penggunaan immunoglobulin anti-D sebagai terapi awal masih dalam penelitian dan hanya cocok untuk penderita Rh-positif. Apakah penggunaan IgIV atau imunoglobulin anti-D sebagai terap awal tergantung pada beratnya trombositopenia dan luasnya perdarahan mukokutaneus. Untuk memutuskan apakah terapi penderita yang mempunyai AT 30.000 /µL sampai 50.000/µL bergantung pada ada tidaknya faktor risiko perdarahan yang menyertai dan ada tidaknya risiko tinggi untuk trauma. Pada AT > 50.000/µL perlu diberi IgIV sebelum pembedahan atau setelah trauma pada beberapa pasien. Pada penderita PTI kronik dan AT < 30.000/µL IgIV atau metilprednisolon dapat membantu meningkatkan AT dengan segera sebelum splenektomi. Daftar medikasi untuk terapi PTI kronik pada pasien yang mempunyai AT < 30.000/µL dapat dipergunakan secara individual, namun danazol atau dapson sering dikombinasi dengan prednison dosis rendah dibutuhkan untuk mencapai suatu AT hemostasis. IgIV dan anti-D imunoglobulin umumnya sebagai cadangan untuk PTI berat yang tidak respon dengan terapi oral. Untuk memutuskan apakah perlu dilakukan splenektomi, kemudian terapi medis diteruskan atau dosis diturunkan dan akhirnya terapi dihentikan pada penderita PTI kronik dengan AT 30.000/µL atau lebih, bergantung pada intensitas terapi yang diperlukan, toleransi efek samping, risiko yang berhubungan dengan pembedahan dan pilihan penderita.

Terapi PTI Kronik Refrakter

Pasien refrakter (± 25% - 30% pada PTI) didefinisikan sebagai kegagalan terapi kortikosteroid dosis standar dan splenektomi serta membutuhkan terapi lebih lanjut karena AT yang rendah atau terjadi perdarahan klinis. Kelompok ini memiliki respon terapi yang rendah, mempunyai morbiditas yang signifikan terhadap penyakit ini dan terapinya serta memiliki mortalitas sekitar 16%. PTI refrakter kronik ditegakkan bila ditemukan 3 kriteria sebagai berikut.

a. PTI menetap lebih dari 3 bulan
b. Penderita gagal berespon dengan splenektomi.
c. AT < 30.000 /µL.

Pendekatan Terapi Konvensional Lini Kedua

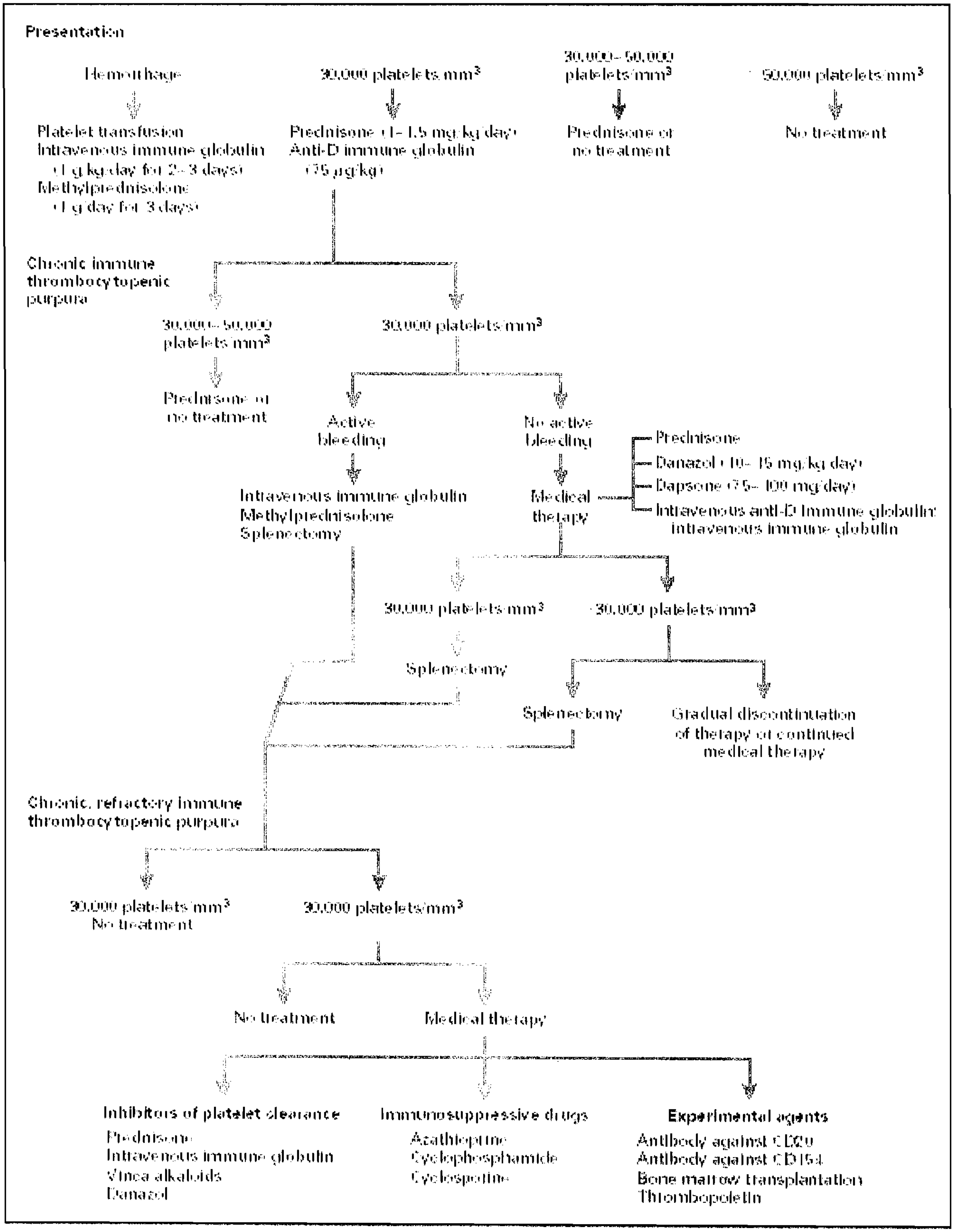
Untuk penderita yang dengan terapi standar kortikosteroid tidak membaik, ada beberapa pilihan terapi yang dapat digunakan sebagai berikut: (i) Steroid dosis tinggi; (ii) IVIg dosis tinggi; (iii) Anti-D Intravena; (iv) Alkaloid vinka; (v) Danazol; (vi) Obat imunosupresif; azathioprin, siklofosfamid, (vii) kemoterapi kombinasi; dan (viii) Dapsone. Luasnya variasi terapi untuk terapi lini kedua menggambarkan relatif kurangnya efikasi dan terapi bersifat individual.

- **Steroid Dosis tinggi**.

  Terapi penderita PTI refrakter selain prednisolone dapat digunakan deksametason oral dosis tinggi. Deksametason 40 mg/hari selama 4 hari, diulang setiap 28 hari untuk 6 siklus. Dari 10 penderita dalam penelitian kecil ini semua memberi respons yang baik (dengan AT > 100.000/µL) bertahan sekurang-kurangnya dalam 6 bulan. Pasien yang tidak berespons dengan deksametason dosis tinggi segera diganti obat lainnya.
- **Metilprednisolon**

  Steroid parenteral seperti metilprednisolon digunakan sebagai terapi lini kedua dan ketiga pada PTI refrakter. Metilprednisolon dosis tinggi dapat diberikan pada PTI anak dan dewasa yang resisten terhadap terapi prednison dosis konvensional.

  Dari penelitian Weil pada penderita PTI berat menggunakan dosis tinggi metilprednisolon 30 mg/kg iv kemudian dosis diturunkan tiap 3 hari sampai 1 mg/kg sekali sehari dibandingkan dengan penderita PTI klinis ringan yang telah mendapat terapi prednison dosis konvesional. Penderita yang mendapat terapi metilprednisolon dosis tinggi mempunyai respon lebih cepat (4,7 vs 8,4 hari) dan mempunyai angka respon (80% vs 53%). Respon steroid intravena bersifat


Presentation
Hemorrhage
30,000 platelets/mm^3
30,000–50,000 platelets/mm^3
50,000 platelets/mm^3
Platelet transfusion
Intravenous immune globulin
(1 g/kg/day for 2–3 days)
Methylprednisolone
(1 g/day for 3 days)
Prednisone (1–1.5 mg/kg/day)
Anti-D immune globulin
(75 µg/kg)
Prednisone or no treatment
No treatment
Chronic immune thrombocytopenic purpura
30,000–50,000 platelets/mm^3
30,000 platelets/mm^3
Prednisone or no treatment
Active bleeding
No active bleeding
Intravenous immune globulin
Methylprednisolone
Splenectomy
Medical therapy
Prednisone
Danazol (10–15 mg/kg/day)
Dapsone (75–100 mg/day)
Intravenous anti-D immune globulin; intravenous immune globulin
30,000 platelets/mm^3
30,000 platelets/mm^3
Splenectomy
Splenectomy
Gradual discontinuation of therapy or continued medical therapy
Chronic, refractory immune thrombocytopenic purpura
30,000 platelets/mm^3
No treatment
30,000 platelets/mm^3
No treatment
Medical therapy
Inhibitors of platelet clearance
Prednisone
Intravenous immune globulin
Vinca alkaloids
Danazol
Immunosuppressive drugs
Azathioprine
Cyclophosphamide
Cyclosporine
Experimental agents
Antibody against CD20
Antibody against CD154
Bone marrow transplantation
Thrombopoietin

Gambar 3: Pengelolaan PTI onset dewasa (Sumber; Cines, 2002).

sementara pada semua pasien dan memerlukan steroid oral untuk menjaga agar AT tetap adekwat .

- **IgIV dosis tinggi**
  Imunoglobulin intravena dosis tinggi 1 gram/kg/ hari selama 2 hari berturut-turut, sering dikombinasi dengan kortikosteroid, akan meningkatkan AT dengan cepat. Efek samping, terutama sakit kepala, namun jika berhasil maka dapat diberikan secara intermiten atau disubtitusi dengan anti-D intravena. Metode regimen kedua adalah menggunakan dosis 400 mg/ kg/hari selama 5 hari.
- **Anti-D intravena**
  Anti-D intravena telah menunjukkan peningkatan AT 79-90% pada pasien-pasien dewasa dengan Rh positif. Dosis anti-D 50 – 75 µg/kg perhari IV. Mekanisme kerja anti-D yakni destruksi sel darah merah rhesus D-positif yang secara khusus dibersihkan oleh RES terutama di lien, jadi bersaing dengan autoantibodi yang menyelimuti trombosit melalui *Fc reseptor blockade*.
- **Alkaloid vinka**
  Semua terapi golongan alkaloid vinka jarang digunakan, meskipun mungkin bernilai ketika terapi lainnya gagal dan ini diperlukan untuk meningkatkan AT dengan cepat, misalnya Vinkristin 1 mg untuk anak-anak dan 2 mg untuk dewasa diberikan iv setiap minggu atau 7 hari. Vinblastin 5-10 mg, setiap minggu selama 4-6 minggu
- **Danazol**
  Danazol adalah suatu steroid anabolik yang mempunyai efek androgenik ringan, dipakai pada pengobatan PTI dengan dosis yang lazim antara 10-15 mg/kg/ hari atau dapat diberikan 200 mg p.o 4x sehari selama sedikitnya 6 bulan karena respon sering lambat. Fungsi liver harus diperiksa setiap bulan. Bila respon terjadi, dosis diteruskan sampai dosis maksimal sekurang-kurangnya 1 tahun dan kemudian diturunkan 200 mg/ hari setiap 4 bulan. Danazol dapat dikombinasikan dengan azathioprin.
- **Immunosupresif dan kemoterapi kombinasi**
  Immunosupresif diperlukan pada penderita yang gagal berespon dengan terapi lainnya. Terapi dengan azathioprin (2 mg/kg maksimal 150 mg/ hari) atau siklofosfamid sebagai obat tunggal dapat dipertimbangkan dan responnya bertahan sampai 25%. Pada penderita yang berat, simptomatik, PTI kronik refrakter terhadap berbagai terapi sebelumnya. Pemakaian siklofosfamid, vinkristin dan prednisolon sebagai kombinasi telah efektif dugunakan seperti pada limfoma . Siklofosfamid 50-100 mg p.o selama 3 bulan atau siklofosfamid secara injeksi intra vena 2 atau 3 siklus memakai dosis berkisar antara 500- 1000 mg/m2 dengan interval 3 atau 4 minggu. Azathioprin dengan dosis 2 mgr/kg/ hari atau dengan pemakain 50-100 mg p.o, bila 3 bulan tidak ada respon obat dihentikan, bila ada respon sampai 3 bulan dapat diturunkan sampai dosis terkecil.
- **Dapson**
  Dapson dosis 75-100 mg p.o. per hari, respon terjadi dalam 2 bulan. Pasien-pasien harus diperiksa G6PD, karena pasien dengan kadar G6PD yang rendah mempunyai risiko hemolisis yang serius.

PENDEKATAN PENDERITA YANG GAGAL TERAPI STANDAR DAN TERAPI LINI KEDUA.

Sekitar 25% PTI refrakter dewasa gagal berespon dengan terapi lini pertama atau kedua dan memberi masalah besar. Beberapa diantaranya mengalami perdarahan aktif namun lebih banyak yang berpotensi untuk perdarahan serta masalah penanganannya.

Pada umumnya PTI refrakter kronis bisa mentoleransi trombositopenia dengan baik dan bisa mempunyai kualitas hidup normal atau mendekati normal. Bagi mereka yang gagal dengan terapi lini pertama dan kedua hanya memilih terapi yang terbatas meliputi: (i) interferon-α, ii) anti-CD20, (iii) Campath-1H, (iv) mycophenolate mofetil, (v) protein A columns, dan (vi) terapi lainnya.

REKOMENDASI TERAPI PTI YANG GAGAL TERAPI LINI PERTAMA DAN KEDUA

Dijumpai sekitar 5% pasien-pasien ITP masuk dalam kriteria kronik refrakter yang ditandai dengan kegagalan mencapai AT diatas 20,000/ µL dengan berbagai pendekatan modalitas obat-obatan standart yang sudah diberikan pada lini pertama dan kedua terapi ITP. Kelompok ini akan mempunyai resiko kematian yang sangat tinggi jika AT nya dibawah 10.000 /µL *Campath-1H* dan *rituximab* adalah obat yang mungkin bermanfaat pada pasien tidak berespon dengan terapi lain dan dibutuhkan untuk meningkatkan AT (misalnya. perdarahan aktif). Mycophenolate mofetil tampak efektif pada beberapa pasien PTI refrakter tetapi studi lebih besar diperlukan untuk mengkonfirmasikan efikasi dan keamanannya.

Rituximab memperlihatkan sebagai agent imunoterapi yang menjanjikan pada kasus-kasus PTI yang refrakter melalui berbagai jalur mekanisme yang merangsang proses sitotoksik termasuk dari jalur *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC), *complement dependent cytotoxicity* (CDC). Dosis yang dipakai adalah 375 mg/m2 setiap minggu untuk 4 kali pemberian. Rituximab adalah suatu antibodi monoklonal anti-CD20 yang mendeplesi CD20+ sel B sementara yang selama ini dipergunakan sebagai pengobatan limfoma Non Hodgkin, telah dipergunakan untuk pengobatan PTI pada beberapa penelitian pendahuluan dengan respon berlangsung 12 bulan sejak dihitung dari onzet pengobatan awal yang diberikan. Relaps jarang terjadi setelah 2.5 tahun dan sekitar 50% pasien diperkirakan akan terus berespon tanpa tambahan terapi untuk 5 tahun selanjutnya. Penelitian di Italia menggunakan dosis pemberian rituximab 375 mgr/ m2 tiap minggu selama 4 minggu didapatkan angka respon secara keseluruhan adalah 52%. Penelitian di Inggris menggunakan rituximab dosis rendah 100 mgr perminggu selama 4 minggu menunjukkan rituximab dosis rendah dapat menghasilkan respon yang signifikan dan bertahan lama sehubungan dengan kondisi deplesi sel B.

Pasien-pasien yang mengalami refrakter setelah menjalani splenectomi dan pemakaian imunosupresan dosis besar terutama steroid dosis tinggi akan meningkatkan resiko resiko terjadinya komplikasi infeksi. Sehingga perlu dicarikan jalan keluar dengan pemakaian kombinasi beberapa agent untuk kondisis akut seperti Methilprednisolon maximal 1 gram, IVIG, Anti-D, Vinkristin 0.003 mg/kg diikuti pemakaian dosis pemeliharaan dengan azathioprine 2-2.5 mg/kg dan Danazol 10 mg/kg.

PELUANG PEMAKAIAN AGEN TERKINI

Trombopoiesis

Beberapa agen terapi baru menjadi peluang untuk pengobatan PTI. Beberapa penelitian terkini memberi perhatian akan peluang terhadap studi mengenai efikasi dari agen stimuli thrombopoiesis. Yang pertama melalui agen trombopoietin (TPO) dan yang kedua melalui inhibitor spesifik terhadap *Phagocyte-mediated comsumption of platelet*

Romiplostim

Romiplostim (AMG 531 Amgen) merupakan suatu fusi protein fc peptide stimulating thrombopoiesis rekombinan yang diharapkan menjadi suatu pendekatan PTI dengan paradigma terbaru. Saat ini telah disetujui untuk dipakai pada pengobatan PTI kronik pada pasien-pasien dewasa baik di Amerika Serikat maupun di Australia. Molekulnya terdiri dari 2 domain dimana ikatan peptidanya mengikat reseptor TPO dan melalui jalur intraseluler merangsang megakariopoiesis. Dosis yang dipakai adalah 1 µg/kg setiap minggu dengan maximal dose 10 µg/kg diberikan secara sub kutan. Level trombosit mencapai ≥ 50.000 per µl rata-rata dicapai pada minggu ke 12 pada kelompok non splenektomi dibandingkan 15 bulan pada kelompok yang sudah menjalani splenektomi. Romiplostim menunjukan profile yang aman untuk dipakai sebagai terapi PTI, juga pasien-pasien yang mendapatkan romiplostim lebih sedikit yang mengalami kejadian perdarahan dibandingkan pasien-pasien placebo.

Eltrombopag

Pada penelitian secara *randomized double-blind* pemberian suatu reseptor trombopoetin agonist/ eltrombopag peroral dengan dosis 30, 50, atau 75 mgr perhari mampu meningkatkan AT pada pasien–pasien ITP yang mengalami kambuhan ataupun yang mengalami refrakter. Peningkatan terjadi pada hari ke 15 sejak dimulai terapi pada kelompok dengan dosis 50 mgr dan 75mgr dengan keberhasilan mencapai 80%.

PROGNOSIS

Respon terapi dapat mencapai 50%-70% dengan kortikosteroid. Pasien PTI dewasa hanya sebagian kecil dapat mengalami remisi spontan, penyebab kematian pada PTI biasanya disebabkan oleh perdarahan intra kranial yang berakibat fatal berkisar 2,2% untuk usia lebih dari 40 tahun dan sampai 47,8% untuk usia lebih dari 60 tahun.

REFERENSI

Kessler CM, Besa EC. Immune Thrombocytopenic Purpura. http:// emedicine, medscape, com/ Updated : Jan 3, 2012.

Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome : pathogenic and clinical diversity. Blood 2009; 113; 6511- 21

McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppresion of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. Blood 2004; 103: 1364- 69

Cheng Y, S.M. Raymond, MB. Wong. Initial Treatment Idiopathic Thromocytopenic Purpura with High Dose Dexamethason. N Engl J Med. 2003; 349: 831-6.

Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2002; 346 (13): 995-1006.

Emilia G, Morcelli M, Luppi M, Longo G, Marasca R, Gandini G, Ferrara L. Long-term Salvage Therapy with Cyclosporin A in Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Blood. 2002;99(4):1482-5.

George JN, Rizvi MA. Clinical Manifestations and Diagnosis of Idiopathic Thrombocitopenic Purpura I-II in: Up ToDate, Rose B.D. editor. Up ToDate, Wellesley, MA, 2004.

Schwartz KA. Immune Thrombocytopenia Biomedical Progress 2002; 15: 37-43

Australian Health Minister's Conference. Criteria forthe Clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. www.nba.gov.au. December 2007

Provan D, JCNokes T, Agrawal S, et al. Clinical Guideslines for Immunoglobulin use. Department of Health UK. May 2008.

George, JN. Treatment and prognosis of Idiopathic Thrombocitopenic Purpura in: Up ToDate, Rose B.D. (Ed). Up ToDate, Wellesley, MA, editors. 2004.

Handin RI. Platelet Disorder and Vascular Wall in: KJ. Isselbacher, E. Braunwald, JD Wilson, JB. Martin, AS. Fauci, DL. Kasper

editors. Harrison`s Principles of Internal Medicine, 16th ed. 2005. p. 573-680

Rodgers GM. Thrombocytopenia Pathophysiology and Classification. JP Greer, J Foerster, GM Rodgers, F Paraskevas, B Glader, RT Means edtors. Wintrobe`s Clinical Hematology. 12th edition. Philadelphia, Lippincorts.: William & Wilkins; 2009. p. 1289-1291

George JN, Vesely, SK. How can we provide the best care for our patients with immune thrombocytopenic purpura ? Mayo Clinic Proc. 2004; 79:456-457.

McMillan R. Therapy for Adults with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Ann Int Med.1997; 126; 307-314.

Provan D, Newland A. Fifty Years of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (PTI): Management of Refractory in Adults. British J Hematol. 2002; 118: 933-944.

Provan D, Norfolk D, Bolton-Maggs P, Newland PA, Lilleyman JP, Greer PI, May A, Murphy M, Ouwehand W, Watson S. Guidelines for the Investigation and Management of PTI in Adults, Children and in Pregnancy. British J Hematol. 2003; 120:574-596.

Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long Term Follow-Up after Splenectomy Performed for Immune Thrombocytopenic Purpura . Am J Hematol. 2003; 72: 94-98.

Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, et al., Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients : A systemic review. Am J Hematol 2009

Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody Treatment for Adult with Chronic Idiopathic Thrombocytopenia Purpura. Blood. 2001;98:952-957.

Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al., Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2005 ;78(4): 275-80.

Hasan A, Michel M, Patel V, et al., Repeated courses of Rituximab in chronic ITP : Three different regimens. Am J Hematol 2009; 84: 661-65

Zhou Z, Yang R. Rituximab treatment for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Crit Rev Oncol Hematol 2008 ; 65(1)21-31

Vesely S, Buchanan GR, Cohen A, Raskop G, George J. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: Result of a survey of practicing, pediatric hematology/oncology specislists. J Pediatric Hematol Oncol. 2000; 22: 55-61.

Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll C, and Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2007; 110: 3526-31.

Newland A. Romiplostim - A Thrombopoiesis stimulating Peptibody for the Management of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults . European Hematology 2008; 48-51.

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et.al., Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopeenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. http:// www. lancet.com/ journal

Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al., Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostin in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009;113:2161-71

Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. NEJM 2007 ; 357: 2237- 2247.

Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et.al., Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : a randomised, double blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 373: 641-8

363

KOAGULASI INTRAVASKULAR DISEMINATA

Catharina Suharti

PENDAHULUAN

Koagulasi intravaskular diseminata (KID) merupakan sindroma klinikopatologi yang didapat, ditandai dengan aktivasi sistem koagulasi yang mengakibatkan deposit fibrin di mikrovaskular, sehingga mengakibatkan gangguan pasokan darah ke organ maupun perdarahan, sebagai akibat konsumsi trombosit dan faktor koagulasi. KID bukanlah suatu penyakit, tetapi suatu manifestasi sekunder dari proses patologi yang mendasari seperti infeksi, trauma, kanker, dan kegawatan di bidang obstetri.[1]

Tergantung penyebab yang mendasari dan kecepatan proses, spektrum klinik KID bisa subklinik (hanya berupa kelainan laboratorium saja) hingga gagal organ multipel, gangguan metabolik, gangguan hemodinamik dan perdarahan luas yang akhirnya mengakibatkan kematian.

Penatalaksanaan KID terutama diarahkan pada pengobatan terhadap penyakit yang mendasari, meskipun terapi suportif juga penting. Dalam hal ini termasuk suplementasi faktor koagulasi dan inhibitor koagulasi, dan hambatan koagulasi dengan berbagai strategi antikoagulan.

DEFINISI

Definisi KID menurut subkomite SSC dari ISTH (*Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis*): KID adalah suatu sindroma yang didapat, ditandai oleh aktivasi koagulasi intravaskular secara luas (tidak bersifat lokal) yang muncul dari berbagai sebab yang berbeda[2]. KID bisa dimulai dari dan akan menyebabkan kerusakan mikrovaskular, dan apabila cukup berat dapat mengakibatkan disfungsi organ.

Istilah lain KID adalah koagulopati konsumtif, sindrom defibrinasi, dan gangguan trombohemoragik konsumtif. Terminologi ini secara deskriptif cukup akurat, namun istilah KID merupakan istilah yang diterima secara universal.

ETIOLOGI

KID dapat disebabkan oleh berbagai kondisi patologik yang amat luas. Beberapa penyebab penting (tabel 1.) dapat memicu terjadinya KID.[3,4] Sindroma sepsis merupakan penyebab paling sering ditemukan. Bakteri gram-negatif mempunyai risiko paling tinggi, meskipun infeksi dengan kuman gram-positif dan infeksi non-bakteri juga dapat sebagai penyebab. Trauma, komplikasi kehamilan, dan penyakit keganasan merupakan penyebab lain KID yang sering ditemui dalam praktek.

Infeksi

Penyakit infeksi, khususnya sepsis, sering merupakan penyebab KID yang berat. Komponen mikroorganisme mengaktifkan sitokin, terutama *tumor necrosis factor* (TNF)-alfa dan interleukin (IL)-6, menginduksi respons inflamasi dan memicu koagulasi. Walaupun semua mikroorganisme dapat sebagai peyebab KID, infeksi bakteri merupakan penyebab yang terbanyak. KID akut bisa terjadi pada 30-50% penderita sepsis dengan kuman gram-negatif[1]. Namun, penderita sepsis dengan kuman gram-positif juga mempunyai frekuensi yang sama untuk terjadi KID. Segala sesuatu yang dapat meningkatkan penyebaran infeksi (imunosupresi, insufisiensi hati, asplenia anatomik maupun fungsional, dapat mengakibatkan makin progresifnya KID. Sepsis disertai KID merupakan penyebab utama terjadinya nekrosis akibat infark mikrosirkulasi kulit, seperti purpura fulminan.

Trauma Berat

Trauma berat, terutama yang melibatkan jaringan otak dapat mengakibatkan KID. Trauma kepala tertutup merupakan salah satu model KID akut yang berat. Pelepasan faktor jaringan akibat kerusakan jaringan dapat mencetuskan aktivasi koagulasi. Beratnya trauma kepala dan defek sistem hemostatik yang ditimbulkan sesudahnya merupakan prediktor klinik yang buruk.

Tabel 1. Penyebab Koagulasi Intravaskular Diseminata [3,4]

Infeksi (sepsis)
- Bakteri
- Virus
- Jamur
- Parasit
- Riketsia

Keganasan
- Tumor padat, terutama adenokarsinoma yang menyebar
- Keganasan hematologi
- Kemoterapi
- Sindroma lisis tumor

Malformasi pembuluh darah
- Aneurisma aorta abdominal
- Giant hemangioma (sindroma Kasabach-Merrit)
- Gangguan sistem imun
- Reaksi alergi berat
- Rejeksi transplan akut
- Reaksi transfusi hemolitik

- Trauma berat
- Trauma sistem saraf pusat
- Trauma mengakibatkan kerusakan jaringan berat
- Luka bakar
- Kerusakan jaringan akibat suhu dingin/beku (frostbite)
- Emboli lemak
- Komplikasi obstetri
- Emboli cairan ketuban
- Terlepasnya jaringan plasenta
- Plasenta previa
- Sindroma retensi janin mati dalam kandungan
- Preeklampsi, eklampsi, sindroma HELLP*
- Toksin
- Gigitan ular
- Overdosis amfetamin

- Lain-lain
- Syok
- Henti jantung (*cardiac arrest*)
- Tenggelam (*near-drowning*)
- Sengatan panas matahari (*heat stroke*)

*HELLP, *hemolysis elevated liver function test low platelets*

KID akibat trauma akan diperburuk dengan adanya syok. Adanya gangguan perfusi sistem retikuloendotelial akan meningkatkan akumulasi faktor koagulasi yang telah diaktifkan dalam darah, yang selanjutnya memperberat KID.

Keganasan

Kanker, terutama adenokarsinoma yang telah menyebar dan keganasan hematologi, dapat mengakibatkan timbulnya KID. Faktor jaringan yang diekspresikan oleh permukaan sel tumor dapat mengawali timbulnya KID. KID yang ditimbulkan oleh tumor berlangsung secara perlahan, dengan manifestasi klinik lebih bersifat trombotik (sindroma Trousseau). Namun sebaliknya, KID akibat kanker dapat mempunyai manifestasi perdarahan berat. Hal ini terutama terjadi pada kondisi dimana terjadi kematian sel secara cepat akibat terapi kanker yang efektif, yang mengakibatkan timbulnya sindroma lisis tumor.

Penderita dengan leukemia promielositik akut, pada saat datang pertama atau pada awal pemberian kemoterapi, selain terjadi pengaktifan faktor koagulasi masif juga dapat mengalami hiperfibrinolisis berat.

Komplikasi Obstetri

Beberapa komplikasi di bidang obstetri dapat mengakibatkan KID. Emboli air ketuban, plasenta previa, dan terlepasnya jaringan plasenta dapat mengakibatkan pengaktifan kaskade koagulasi secara akut; KID berat dapat terjadi pada 50% penderita dengan kondisi seperti ini[4]. Faktor jaringan yang berasal dari retensi janin mati atau jaringan plasenta yang terlepas, secara perlahan-lahan masuk kedalam sirkulasi sistemik maternal dan mengawali terjadinya KID.

Walaupun KID pada komplikasi obstetri dapat timbul sangat cepat, namun bisa berlangsung pendek saja bila kegawatan obstetri ini diatasi. Pasien obstetri pada umumnya sehat sehingga sistem retikuloendotelial yang normal segera dapat membersihkan produk koagulasi yang diaktifkan.

PATOGENESIS

Patogenesis KID meliputi disregulasi dari berbagai mekanisme homeostatik secara serentak yakni:

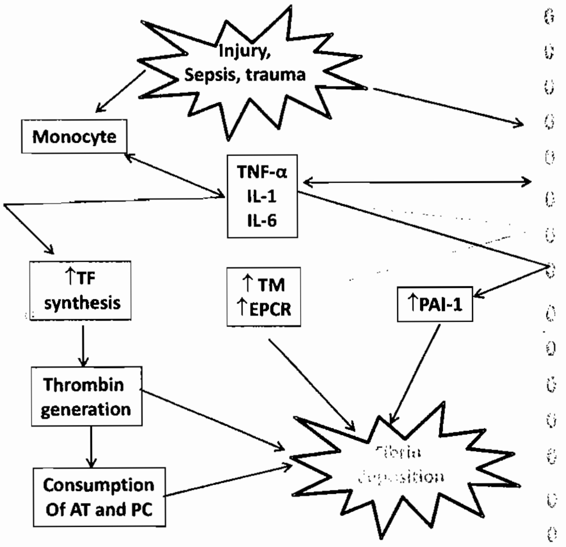
1. pengaktifan sistem koagulasi secara berlebihan
2. hambatan sistem inhibitor koagulasi (antikoagulan alamiah)
3. hambatan fibrinolisis

Pengaktifan Sistem Koagulasi

Walaupun pengaktifan sistem koagulasi bisa diawali dari jalur intrinsik (kontak) maupun ekstrinsik (faktor jaringan), namun hanya jalur ekstrinsik yang dioperasikan secara *in vivo*. Ekspresi berlebihan dari faktor jaringan merupakan etiologi paling sering sebagai predisposisi yang meng-induksi KID. Faktor jaringan merupakan protein transmembran, berbeda dengan faktor koagulasi lain yang berada dalam plasma. Meskipun faktor jaringan secara normal berada didalam sel yang relatif tidak bisa diakses oleh faktor koagulasi tanpa adanya kerusakan pembuluh darah, namun respon sistemik dari infeksi maupun kerusakan jaringan dapat mengakibatkan sintesis dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1 dan IL-6, yang selanjutnya memicu sintesis faktor jaringan oleh monosit dan sel endotel (Gambar 1).

Pada beberapa kondisi KID lain terdapat stimuli yang berbeda yang mampu mengaktifkan atau meningkatkan faktor jaringan, misalnya jaringan lemak, lipid jaringan otak, protein prokoagulan kanker, dan cairan amnion yang dilepas kedalam sirkulasi[2,3].

Pada penderita dengan sepsis, faktor jaringan diekspresikan oleh permukaan monosit dan makrofag. Pada trauma jaringan yang luas khususnya cedera kepala, faktor jaringan dilepas ke sirkulasi. Selain itu, faktor jaringan juga dilepas pada kondisi hemolisis intravaskular akibat


Injury,
Sepsis, trauma
Monocyte
TNF-α
IL-1
IL-6
↑TF
synthesis
↑TM
↑EPCR
↑PAI-1
Thrombin
generation
Consumption
Of AT and PC
Fibrin
deposition

Gambar 1. Patogenesis KID [2]

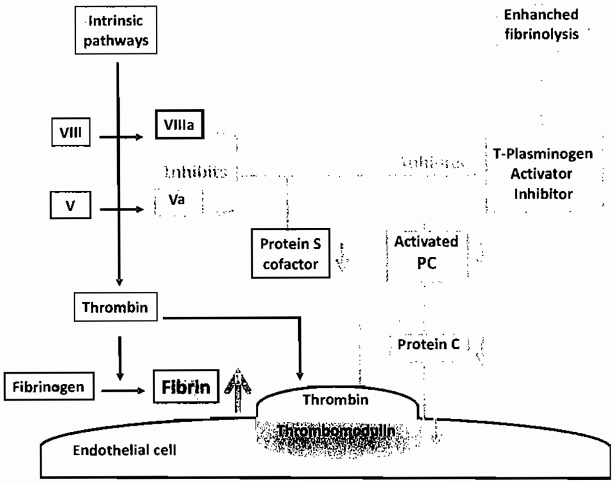
reaksi transfusi dan serangan malaria yang disebabkan *Plasmodium Falciparum*. Pada kondisi terlepasnya jaringan plasenta, tekanan intra uteri yang tinggi mendorong fragmen desidua yang kaya faktor jaringan ke dalam sirkulasi maternal. Pada kondisi emboli air ketuban, cairan serta jaringan yang mengandung faktor jaringan masuk kedalam sirkulasi maternal[2,3].

Paparan faktor jaringan yang luas akan mengakibatkan pengaktifan sistem koagulasi secara luas, sehingga terbentuklah trombin dalam jumlah besar. Trombin meningkatkan aktivasi trombosit yang selanjutnya mengakibatkan terbentuknya agregat yang menyumbat mikrovaskular dan mengakibatkan trombositopenia. Selanjutnya trombin terikat pada antitrombin dan trombomodulin, dan protein ini segera dikonsumsi[2,3].

Hambatan Sistem Inhibitor Koagulasi (Antikoagulan Alamiah)

Pada KID didadapatkan penurunan kadar antikoagulan alamiah dalam plasma khususnya antitrombin dan protein C. Penurunan ini akibat dikonsumsi dan akibat peningkatan degradasi enzimatik oleh neutrofil yang diaktifkan[2]. Selain itu, disfungsi endotel mempunyai pengaruh buruk terhadap jalur protein C/protein S/trombomodulin. Sitokin proinflamasi yang menyebabkan peningkatan regulasi sintesis faktor jaringan, secara simultan mengakibatkan penurunan regulasi endotel dalam hal sintesis kofaktor trombomodulin dan dan reseptor protein C. Hasil akhir mengakibatkan penurunan konversi protein C menjadi protein C aktif pada permukaan sel endotel[2,4,5].

Sebagai bagian reaksi inflamasi akut, kenaikan C4B yang terikat protein mengakibatkan makin meningkatnya pengikatan protein S bebas, akibatnya terjadi penurunan protein S sebagai ko-faktor protein C. KID terjadi sebagai akibat dari defisiensi inhibitor koagulasi antitrombin, protein C dan protein S[2,4,5,6] (**Gambar 2**).


Intrinsic
pathways
Enhanched
fibrinolysis
VIII
VIIIa
V
Va
Inhibits
Inhibits
T-Plasminogen
Activator
Inhibitor
Protein S
cofactor
Activated
PC
Thrombin
Protein C
Fibrinogen
Fibrin
Thrombin
Thrombomodulin
Endothelial cell

Gambar 2. Hambatan sistem inhibitor koagulasi pada koagulasi intravaskular diseminata. [6]

Hambatan Jalur Fibrinolisis

Peranan sistem fibrinolisis menghasilkan plasmin pada permukaan fibrin, dalam usaha untuk mengembalikan patensi pembuluh darah dengan cara penghancuran benang-benang fibrin secara enzimatik. Pada beberapa bentuk KID, proses fibrinolisis ditekan akibat peningkatan kadar inhibitor aktivator plasminogen-1 (PAI-1). PAI-1 menghambat aktivator plasminogen jaringan dan urokinase, yang menghambat pembentukan plasmin dari plasminogen[2].

Jadi, kegagalan untuk membersihkan trombus fibrin intravaskular dan hambatan fibrinolisis oleh PAI-1 juga mempunyai kontribusi terjadinya suatu status prokoagulan dan hipoperfusi organ pada KID[2,3,4,5,6].

GAMBARAN KLINIK

KID dapat dibagi menjadi:

1. Berdasarkan waktu: akut (sepsis bakteri, trauma luas), kronik (sindroma retensi janin mati)
2. Berdasarkan luasnya kejadian: terlokalisir (aneurisma aorta abdominalis, retensi janin mati), sistemik (leukemia promielositik akut)
3. Berdasarkan manifestasi klinik: perdarahan (terlepasnya plasenta), trombotik (sindroma Trousseau)

KID Akut

KID akut terjadi pada endotoksemia, trauma jaringan luas, wanita hamil dengan komplikasi pre-eklampsi, terlepasnya jaringan plasenta, atau emboli cairan ketuban. KID akut juga terjadi pada penderita dengan hipotensi atau syok oleh berbagai sebab (misalnya sewaktu tindakan operasi, stroke luas, atau serangan jantung).[3]

KID Kronik

KID kronik biasanya terjadi pada penyakit kanker (sindroma Trousseau), aneurisma aorta, hemangioma yang besar, dan sindroma retensi janin mati dalam kandungan. Pada penderita dengan penyakit kanker, faktor risiko penting adalah usia lanjut, laki-laki, kanker lanjut dan nekrosis pada tumor. Kebanyakan penderita mempunyai kanker jenis adenokarsinoma paru, payudara, prostat atau kolorektal. Ketahanan hidup penderita kanker dengan KID lebih buruk dibanding penderita kanker tanpa KID.[3]

Sebagaimana dapat diprediksi dari kompleknya perubahan patofisiologi yang mendasari, pasien dengan KID mempunyai gambaran klinik perdarahan dan sekaligus manifestasi trombotik. Gambaran klinik KID ditentukan seberapa besar etiologi yang mendasari. Manifestasi oklusi pembuluh darah secara keseluruhan lebih sering terjadi, sedangkan pada KID tertentu, lebih disertai gambaran perdarahan, biasanya berupa *oozing* (merembes) pada permukaan mukokutan.[1] Pada komplikasi obstetri yang berat dan terjadi secara mendadak, dapat mengakibatkan konsumsi faktor koagulasi dan trombosit secara cepat. Pada leukemia promielositik akut (AML-M3), produksi aktivator plasminogen oleh sel leukemia dapat menimbulkan komplikasi perdarahan akibat proses fibrinolisis yang berlebihan.[2,6,7]

Komplikasi yang sering terjadi akibat oklusi mikrovaskular adalah disfungsi *end-organ* seperti yang terjadi pada sindroma sepsis. Proses ini dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal, jantung, dan paru. Oklusi mikrovaskular juga dapat mengakibatkan manifestasi trombotik yang nyata seperti purpura fulminan pada sepsis akibat kuman *meningococcus* dan *pneumococcus*. Gambaran klinik purpura fulminan berupa sindroma klinik yang terdiri atas nekrosis kulit dan gangren jari (**Gambar 3**). Kondisi protrombotik sistemik juga dapat mengakibatkan terjadinya tromboemboli pembuluh darah besar baik vena maupun arteri.[2]

Gambar 3. Kiri: gangren perifer disertai pembengkakan dan perubahan warna kulit kaki pada penderita KID fulminan; kanan: indurasi dan purpura yang menggerombol pada lengan. [6]

Tabel 2. Manifestasi Klinik KID [4,5]

Perdarahan
- Perdarahan kulit dan mukosa yang luas
- Perdarahan dari insisi operasi, luka, kateter atau bekas tusukan jarum

Trombosis
- Purpura fulminan
- Akrosianosis perifer
- Perubahan pregangrenous pada jari, genital, dan jantung

Manifestasi disfungsi organ
- Perubahan penanda serum dari liver, ginjal, dan fungsi jantung
- Ikterus
- Gangguan irama jantung
- Perdarahan alveolar difus
- *Adult respiratory distress syndrome*
- Abnormalitas sistem saraf pusat
- Ulserasi mukosa gastrointestinal
- Insufisiensi adrenal
- Petekiae dan purpura fulminan

Perlu diketahui bahwa selain gambaran tersebut diatas, banyak pula penderita KID dengan gambaran klinik yang tidak jelas, terjadi secara perlahan-lahan atau bahkan tidak ditemukan tanda klinik sama sekali.[2,7]

DIAGNOSIS

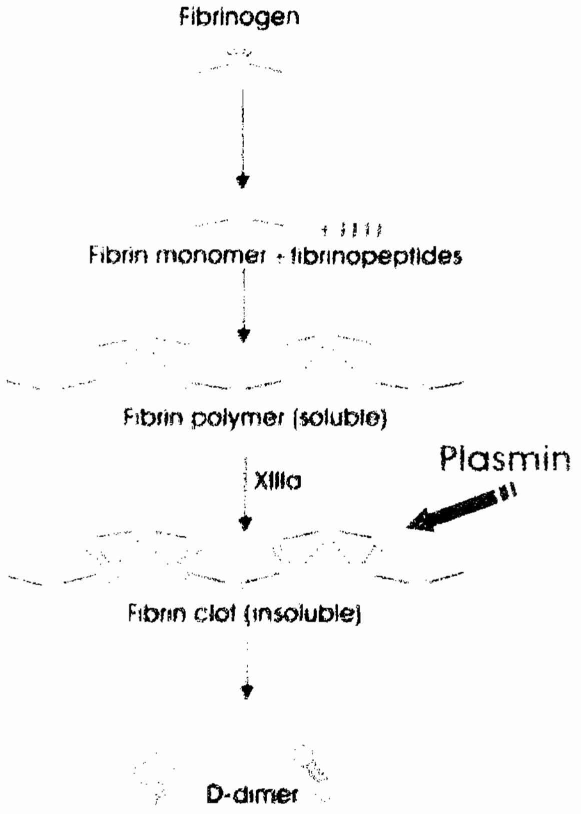
KID selalu bersifat sekunder terhadap kondisi patologik lain yang mendasari. Diagnosis KID didasarkan atas gambaran klinik dan temuan laboratorium. Tidak ada pemeriksaan laboratorium tunggal untuk konfirmasi diagnosis KID. Salah satu cara dengan menggunaan skor diagnostik dari tes koagulasi yang bisa dilakukan secara luas. Jumlah skor 5 atau lebih sesuai diagnosis KID *overt*[1,2,8,9]

Hitung Trombosit

Hitung trombosit yang rendah atau kecenderungan penurunan yang jelas pada pengukuran berikutnya merupakan tanda KID yang sensitif (walau tidak spesifik). Hitung trombosit yang rendah mempunyai korelasi kuat dengan penanda pembentukan trombin, karena trombin menginduksi agregasi trombosit, akibatnya trombosit dikonsumsi. Pemeriksaan trombosit yang dilakukan hanya sekali kurang menggambarkan bahwa sesungguhnya hitung trombosit masih dalam kisaran normal (150.000-400.000/mm^3). Adanya penurunan yang berlangsung kontinyu meskipun trombosit masih dalam kisaran normal, menunjukan adanya pembentukan trombin yang aktif. Hitung trombosit yang stabil mengindikasikan bahwa pembentukan trombin telah berhenti.[8]

Produk Pemecahan Fibrin (D-dimer)

Trombin memotong fibrinopeptid dari fibrinogen, selanjutnya terbentuk fibrin monomer yang dengan cepat membentuk fibrin dengan cara polimerisasi. Plasmin memecah fibrin ikat silang, selanjutnya menghasilkan D-dimer. Peningkatan D-dimer merupakan tanda yang sensitif untuk KID. Kadar yang normal mempunyai nilai ramalan negatif yang tinggi. Pengukuran D-dimer secara serial bermanfaat untuk menilai respon terapi, dengan nilai sensitifitas antara 90-100%. D-dimer kurang spesifik karena peningkatan D-dimer juga didapatkan pada gangguan fungsi hati dan ginjal.[1]



Gambar 4. D-dimer merupakan marker dari pembentukan maupun pemecahan bekuan fibrin.

PT dan aPTT

PT dan aPTT memanjang pada 50%-60% penderita KID selama perjalanan penyakit. Hal ini disebabkan akibat konsumsi faktor koagulasi, namun juga bisa karena gangguan sintesis akibat fungsi hati yang abnormal, defisiensi vitamin K, atau kehilangan faktor koagulasi akibat per-darahan[8]. Hampir separoh penderita KID mempunyai PT dan aPTT normal atau kadang bahkan memendek. Hal ini sebagai akibat adanya faktor koagulasi aktif dalam sirkulasi seperti thrombin dan faktor Xa, yang dapat meningkatkan pembentukan trombin. Jadi waktu pembekuan (PT dan aPTT) yang normal tidak menyingkirkan adanya aktifitas sistem hemostasis, dan pemeriksaan secara berulang perlu dilakukan. Perlu ditekankan disini bahwa yang diperiksa PT, bukan INR (INR diperlukan untuk monitoring antikoagulan).

Fibrinogen

Pengukuran kadar fibrinogen dianjurkan secara luas karena dianggap merupakan cara yang bermanfaat untuk menegakkan diagnosis KID. Fibrinogen bersifat sebagai reaktan fase akut, sehingga meskipun konsumsi tetap berjalan, kadar dalam plasma tetap dalam kisaran normal untuk periode waktu yang panjang. Kadar fibrinogen yang rendah hanya dideteksi pada penderita KID yang sangat berat. Pemeriksaan secara berulang lebih bermanfaat dan membantu menegakkan diagnosis.[8]

Pemeriksaan Film Darah

Fragmentasi eritrosit, walaupun sering dilaporkan pada KID jarang melebihi 10%. Namun pada beberapa penderita KID kronik dengan peningkatan D-dimer, dimana hasil pemeriksaan penyaring koagulasi normal, fragmentasi eritrosit bisa untuk konfirmasi diagnosis. Fragmentasi eritrosit tidak sensitif dan juga tidak spesifik untuk KID; namun bila fragmentasi eritrosit ditemukan dalam jumlah banyak, perlu dipertimbangkan adanya diagnosis banding seperti purpura trombositopenia trombotik atau mikro-angiopati trombotik.[8]

Sub-komite SCC dari ISTH merekomendasikan penggunaan sistem skor untuk KID *overt*. (Tabel 3). Skor ini telah terbukti sensitif untuk KID infektif maupun non-infektif. Menurut ISTH, sensitivitas skor KID 91% dan spesifitas sebesar 97%[10]. Terdapat korelasi kuat antara kenaikan skor dan mortalitas.

Tabel 3. Sistem Skor untuk Diagnosis KID.[2,8,9]

Hasil Pemeriksaan Tes Koagulasi		**Skor (0,1 atau 2 poin)**
Hitung trombosit	>100.000/μL	0
	50.000-100.000/μL	1
	<50.000/μL	2
D-dimer*	Tidak ada kenaikan	0
	Kenaikan sedang	1
	Kenaikan berat	2
Perpanjangan waktu protrombin (dalam detik diatas batas atas normal)	<3 det	0
	3-6 det	1
	>6 det	2
Kadar fibrinogen	>1.0 g/L	0
	<1.0 g/L	1
Total skor =		

KID *overt*, adalah suatu kondisi dimana sel endotel (pembuluh darah) dan darah beserta komponennya kehilangan kemampuan untuk kompensasi dan mengembalikan homeostasis dalam hal respon terhadap *injury*. Akibatnya terjadi suatu kondisi dekompensasi dengan manifestasi disfungsi multiorgan akibat trombotik dan/atau perdarahan.[2,5]

KID *non-overt* didefinisikan sebagai kondisi klinik dari kerusakan pembuluh darah yang mengakibatkan stres berat dari sistem hemostasis, namun pada saat itu respon tubuh masih dapat menjaga agar tidak terjadi pengaktifan lebih lanjut dari sistem hemostasis dan inflamasi.[1]

Sistem skor sebagai cara diagnosis untuk KID non-overt memerlukan pemeriksaan koagulasi spesifik yakni kompleks trombin-antitrombin (TATc) sebagai penanda penting dari pembentukan trombin intravaskular, yang merupakan suatu indikasi konsumsi inhibitor koagulasi (antitrombin, protein C). Kadar fibrinogen yang rendah bukanlah suatu penanda KID yang sensitif, pada kenyataannya sering ditemukan kadar fibrinogen yang tinggi.[2]

Tabel 4. Temuan Karakteristik pada KID akut dan Kronik.[3]

	KID Akut	KID Kronik
Hitung trombosit	Rendah	Rendah
APTT dan PT	Memanjang	Bervariasi
Fibrinogen	Rendah	Bervariasi
Produk degradasi fibrin	Tinggi	Tinggi
Inhibitor koagulasi (AT, PC, PS)	Rendah	Rendah
Plasminogen	Rendah	Rendah
Aktivator plasminogen jaringan	Tinggi	Tinggi
Inhibitor aktivator plasminogen -1 (PAI-1)	Tinggi	Tinggi
Anemia	Ada	Ada
Hemostasis	Oozing (merembes) persisten	Trombosis

APTT, *activated partial thromboplastin time*, PT, *prothrombin time*, AT, *antithrombin* (III), PC, protein C, PS, protein S.

TERAPI

Penatalaksanaan Penyakit yang Mendasari

Terapi utama penderita dengan KID ditujukan pada penyakit yang mendasari. Perbaikan KID tergantung tingkat berat penyakit yang mendasari, misalnya pengeluaran segera janin dan plasenta akan mengembalikan homeostasis pada penderita dengan KID obstetrik. Eradikasi infeksi dengan antibiotik dan/atau tindakan pembedahan pada sindroma sepsis mungkin tidak akan memberi efek yang sama karena masih ada kerusakan endotel yang luas.[2,3,4]

Terapi Suportif dan Komponen Darah

Terapi suportif pada penderita dengan KID meliputi:

1. suport hemodinamik yang cukup untuk mempertahankan perfusi
2. transfusi suportif dengan produk darah yang sesuai

Pada penderita dengan KID yang disertai perdarahan aktif atau mempunyai risiko tinggi untuk terjadi perdarahan, perlu pemberian transfusi trombosit, plasma segar beku (FFP), kriopresipitat dan eritrosit. Penderita yang memerlukan tindakan invasif perlu dilindungi dengan transfusi trombosit yang sesuai. Target transfusi yang dianggap rasional adalah: trombosit diatas 50.000/µL, fibrinogen diatas 1.0 g/L, dan mempertahankan PT dan APTT sedekat mungkin dengan kisaran normal.[1-4]

LAIN-LAIN

Heparin

Pemberian heparin pada penderita dengan KID terbatas pada kondisi adanya bukti kejadian tromboemboli vena atau arteri, deposit fibrin luas yang mengakibatkan purpura fulminan, dan iskemik akral atau infark pembuluh darah kulit. Dalam hal ini heparin (*unfractionated*) dapat diberikan dengan dosis penuh secara infus kontinyu, karena alasan waktu paroh yang pendek dan reversible. Dosis yang disesuaikan dengan berat badan (misalnya 10U/kg/jam) dapat digunakan tanpa memandang target rasio aPTT dengan kisaran 1.5-2.5 kali kontrol. Monitoring aPTT pada penderita seperti ini sulit, oleh karena itu observasi adanya tanda perdarahan dianggap lebih penting.[2,8]

Inhibitor koagulasi spesifik

Adanya penurunan kadar inhibitor koagulasi selama proses KID agaknya cukup rasional untuk memberikan terapi substitusi dari inhibitor koagulasi yang hilang. Pemberian antitrombin awalnya menunjukkan perbaikan dalam hal lamanya KID serta perbaikan abnormalitas laboratorium. Namun perbaikan signifikan dalam hal mortalitas tidak dapat ditunjukkan pada studi acak terkontrol dalam skala besar.[2,3,4]

Pemberian protein C aktif rekombinan (raPC) pada penderita dengan sepsis dan KID menunjukkan perbaikan *survival* dibanding plasebo, meskipun perdarahan lebih banyak ditemui pada kelompok penderita yang mendapat terapi dengan obat ini (mengakibatkan inaktif faktor Va

Tabel 5. Terapi Komponen Darah[9]

Komponen	Kandungan	Indikasi	Dosis	Keterangan
Plasma segar beku (FFP)	Semua faktur/ml dalam plasma normal. 0.7-1.0 U/ml faktor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII dan 2.5 mg/ ml fibrinogen	Terapi defisiensi semua faktor koagulasi (perpanjangan PT, PTTK)	15-20 ml/kg atau 1 kantong per 10 kg	Segera berikan setelah dicairkan, kondisi *over-load* cairan perlu furosemid, diperlukan kompatibilitas ABO
Kriopresipitat	Fibrinogen 150mg/ kantong, faktor VIII (80-120 U/ kantong), faktor XIII, vWF	Perdarahan dengan fibrinogen <100 mg/dl.	1 kantong per 5-10 kg akan menaikkan kadar fibrinogen 70 mg/dl	
Darah segar	Semua komponen darah	Mengganti kehilangan darah akut	Sesuai indikasi	Bukan merupakan sumber yang baik untuk penggantian trombosit dan faktor koagulasi
Trombosit (donor acak)	Mengandung trombosit sekurang-kurangnya 5.5 x 10^{10}trombosit	Trombositopenia	Dosis 1-2 unit per 10 kg	Infus cepat, JANGAN dimasukkan dalam lemari pendingin sebelum transfusi.
Trombosit (donor tunggal)	Mengandung trombosit sekurang-kurangnya $3x10^{11}$	Trombositopenia	1 kali koleksi setara dengan 6 unit trombosit dari donor acak	Sama dengan trombosit donor acak.

dan VIIIa). Oleh karena itu, pemberian obat ini harus hati-hati pada penderita dengan trombositopenia berat (<30.000/μL)[2,3].

Terapi dengan Antifibrinolitik

Pada penderita dengan KID, proses fibrinolisis biasanya dihambat bersamaan dengan pembentukan fibrin yang berlebihan. Terapi dengan obat antifibrinolitik seperti ε-aminocaproic acid atau tranexamic acid merupakan indikasi kontra, kecuali pada penderita dengan leukemia promielositik akut yang disertai komplikasi KID (akibat kondisi fibrinolisis yang berlebihan), yang dapat mengakibatkan perdarahan intrakranial.[2,3,4]

Terapi KID Kronik

Pendekatan terapi KID kronik diawali dengan usaha untuk mengatasi kelainan yang mendasari; sebagai contoh evakuasi janin mati dalam uterus. Namun kebanyakan KID kronik ditemukan pada penderita kanker, dimana kanker kebanyakan resisten terhadap pengobatan. Dalam hal ini dapat dicoba dengan pemberian heparin (*unfractionated*) 500 U/jam secara infus kontinyu, atau dengan dosis 10.000 U setiap 8 jam secara subkutan. Heparin berat molekul rendah (LMWH) terbukti aman dan efektif.[2,3]

REFERENSI

1. Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2008;12:19-31.
2. Kasthuri RS, Key NS. Disseminated intravascular coagulation and other microangiopathies. In: O' Shaughnessy, Makris M, Lilicrap D (eds). Practical hemostasis and thrombosis. Massachusetts: Blackwell publishing. 2005.91-100.
3. Green D, Ludlam CA. Bleeding disorders. Oxford: Health Press. 2004.102-108.
4. Labelle CA, Kitchens. Disseminated intravascular coagulation: treat the cause, not the lab value. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2005; 5: 377-397.
5. LaBelle C, Kitchens C. Disseminated intravascular coagulation. In: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM. Consultative Hemostasis and Thrombosis. 2ndEd. Philadelphia: Saunders Elsiver. 2007. 183-198.
6. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Essential Haematology. 5thEd. Massachusetts: Wiley-Blackwell.2008.299-300.
7. Marder VJ, Einstein DJ, Colman RW, et al. Consumptive Thrombohemorrhagic Disorders. In: Colman RW, Marder VJ, Clowers AJ, George JN, Goldhaber SZ. (eds). Hemostasis and Thrombosis. 5th Ed. Philadelhia: Walters Kluwer Lippincott William & Wilkins. 2006. 1571-1600.
8. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. B J Haematol 2009;145:24-33.
9. Kumar R, Gupta V. Disseminated intravascular coagulation: current concepts.Indian Journal of Pediatrics. 2008;5:733-738.
10. Bakhtiari K, Meijers JC, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and scoring system for disseminated intravascular coagulation. Critical Care Medicine 2004;32:2416-2421.

364

FIBRINOLISIS PRIMER

Boediwarsono

PENDAHULUAN

Fibrinolisis primer merupakan sindrom fibrinolisis yang berlebihan oleh karena adanya enzim fibrinolitik di dalam sirkulasi seperti plasmin dan *tissue plasminogen activator* (t-PA). Pengobatan dengan trombolitik mewakili contoh yang umum dan ekstrim dari fibrinolisis primer. Penyebab lainnya dari fibrinolisis primer sangat jarang. Sedangkan fibrinolisis sekunder merupakan respons kompensasi dari koagulasi intravaskular diseminata (KID), yang mungkin disebabkan oleh adanya berbagai penyakit lain yang mendasari.

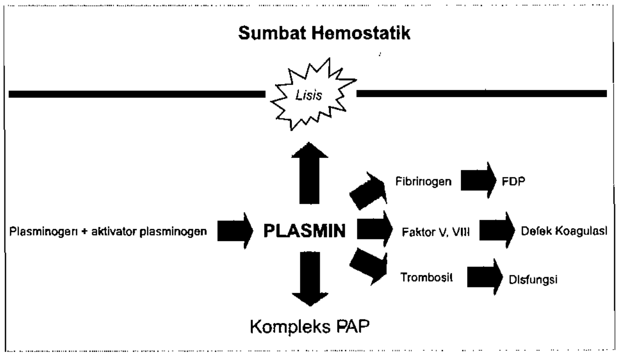
PATOFISIOLOGI

Sistem fibrinolitik berfungsi untuk membersihkan fibrin yang tidak diperlukan dari lokasi vaskular atau ekstravaskular dan ini merupakan pengaturan yang alami. Setelah jejas vaskular, deposisi fibrin akan merangsang pelepasan t-PA dari sel endotel yang terkena dan mungkin juga dari jaringan lainnya yang berdekatan dengan bekuan yang terbentuk. Aktivator plasminogen akan mengikat rantai fibrin dan mengkonversi plasminogen menjadi plasmin, dengan memecah fibrin dan membentuk *soluble fibrin degradation products* (sFDP). Di bawah proses fibrinolisis yang terkendali akan membatasi lokasi bekuan fibrin yang dipecah. Ini disebabkan adanya netralisasi plasmin bebas oleh *α2-antiplasmin* (α2-AP) dan penghambatan t-PA oleh *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Jika enzim fibrinolitik terlepas ke dalam sirkulasi dalam bentuk aktif, maka mereka akan segera dihambat oleh α2-AP dan dibersihkan oleh hati sebelum proses fibrinolitik ini berkembang. Kadang-kadang, sebagai akibat penyakit ini atau pemberian obat trombolitik, prose fibrinolisis akan muncul yang cenderung dapat menyebabkan perdarahan berat dari lokasi jejas vaskular.

Umumnya, proses fibrinolisis sistemik terjadi jika terdapat sejumlah besar aktivator plasminogen dalam darah atau pada permukaan fibrin, ketika terdapat kekurangan penghambat *fibrinolytic*, atau ketika hati tidak mampu membersihkan aktivator plasminogen atau plasmin (tabel 1). Enzim fibrinolitik yang beredar akan memecah trombus yang terdapat dalam pembuluh darah, menghancurkan fibrinogen dan faktor pembekuan darah lainnya, dan menghambat fungsi trombosit (Gambar 1).

Tabel 1. Mekanisme Fibrinolisis

Mekanisme	Contoh
Circulating plasminogen activator	Obat trombolitik Keganasan (contoh leukemia promielositik akut) *Cardiopulmonary bypass*
Penurunan kadar *inhibitor (α2-antiplasmin, plasminogen activator inhibitor-)*	Penyakit hati Amiloidosis Penyakit herediter
Penurunan bersihan hati dari *plasmin, plasminogen activators*	Transplantasi hati orthotopic *End-stage liver disease* dengan hipertensi portal



Gambar 1. Defek hemostatik pada fibrinolisis. Plasmin menhancurkan *circulating clot factors*, mengganggu fungsi trombosit, dan melisis *hemostatic plugs*

Pengobatan dengan obat *fibrin-specific thrombolytic* seperti t-PA, efek fibrinolitik akan terlokasir pada permukaan fibrin, dengan mengurangi sejumlah plasmin bebas dalam sirkulasi. Hal yang penting, obat *fibrin-specific thrombolytic* ini tidak dapat membedakan trombus patologis dengan trombus normal dari sumbat hemostatik, sehingga dapat timbul perdarahan akibat obat ini seperti yang kita dapat-kan akibat dari plasmin bebas di sirkulasi.

GEJALA KLINIS

Perdarahan berat akibat fibrinolisis primer mungkin dapat terjadi, khususnya jika pada pasien dengan operasi atau tindakan invasif lainnya. Gambar 1 mengambarkan sedikitnya ada 3 alasan timbulnya perdarahan:

- Enzim fibrinolitik sirkulasi dengan cepat melisis bagian *hemostatic plugs* yang berhadapan dengan darah, sehingga semua defek vaskular, besar atau kecil, akan mulai berdarah.
- Plasmin akan menghancurkan fibrinogen, faktor V, dan faktor VIII, sehingga mengganggu pembentukkan fibrin.
- Gangguan fungsi trombosit terjadi oleh karena adanya defek agregasi yang diinduksi oleh FDP, dan defek adesi akibat gangguan interaksi antara faktor von Willebrand-glikoprotein Ib yang diinduksi oleh plasmin.

Secara klinis, fibrinolisis mungkin dicurigai pada pasien dengan luka (contohnya pada lokasi penyuntikan) yang sebelumnya perdarahan berhenti menjadi merembes kembali (*ooze*). Perdarahan hampir dapat terjadi di semua tempat, namun khususnya prominen pada tempat trauma atau operasi. Perdarahan SSP yang bersifat merusak lebih sering pada pasien dengan fibrinolisis sistemik berat (contoh pemberian 150 mg t-PA pada TIMI II trial) daripada pasien dengan defek pembentukkan fibrin (contoh hemophilia A) atau disfungsi trombosit (contoh trombositopenia < 5000/μL).

Pengobatan Trombolitik

Pemberian infus aktivator plasminogen seperti streptokinase, urokinase, atau t-PA akan melisiskan bekuan pada arteri koronaria atau pembuluh darah lainnya yang buntu. Sebagai konsekuensi, resiko perdarahan akan meningkat pada pasien yang menerima pengobatan trombolitik. Pada TIMI trial (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), pemberian t-PA intravena untuk pengobatan sumbatan arteri koroner akut, 11 persen pasien dengan perdarahan, 3 sampai 4 persen dengan perdarahan serius, dan 0,5 persen dengan perdarahan SSP. Resiko perdarahan meningkat dengan adanya tindakan invasif yang dilakukan selama pemberian obat fibrinolitik atau jika pasien sudah memiliki gangguan hemostatik sebelumnya. Perdarahan juga timbul setelah pengobatan trombosis vena dalam, emboli paru, atau penyakit oklusi arteri perifer dengan obat trombolitik.

Penyakit Hati

Pasien dengan penyakit hati lanjut akan mengalami fibrinolisis sistemik. Hal ini disebabkan penurunan sintesa *α2-antiplasmin* di samping juga bersihan hati dari enzim fibrinolitik yang menurun pada kondisi ini. Banyak pasien dengan penyakit hati stadium lanjut mempunyai nilai laboratorium yang menyokong adanya fibrinolisis (sampai dengan 40 persen mempunyai pemendekkan masa lisis euglobulin (MLE)), perdarahan karena fibrinolisis mungkin terjadi pada saat trauma atau operasi.

Amiloidosis

Fibrinolisis sistemik kronik mungkin sangat jarang terjadi pada pasien dengan penyakit amiloidosis. Adsorpsi penghambat fibrinolitik seperti *α2-antiplasmin* pada fibril amiloidosis, serta peningkatan kadar aktivator plasminogen, mungkin bertanggung jawab pada defek hemostatik.

Keganasan

Pasien leukemia promielositik akut cenderung menimbulkan fibrinolisis sistemik dibandingkan koagulasi intravaskular diseminata. Sel leukemia dapat membuat aktivator plasminogen (urokinase dan *tissue type*), dan bila masuk ke sirkulasi akan menginduksi keadaan fibrinolitik. Kultur dari sel leukemia promielositik akut yang diinduksi oleh asam retinoat menunjukkan diferensiasi sel ini menjadi bentuk sel mieloid dewasa, menurunkan aktivitas faktor jaringan sel leukemia, namun perluasan dari enzim fibrinolitik selular masih tetap ada. Karsinoma prostat dan keganasan lainnya dapat juga menimbulkan fibrinolisis sistemik.

Cardiopulmonary Bypass

Pembedahan kardiovaskular dengan sirkulasi ekstrakorporeal akan meningkatkan aktivitas fibrinolitik, khususnya dari pergeseran darah mediastinum. Meskipun secara *in vivo*, autotransfusi darah ini tidak merangsang timbulnya fibrinolisis sistemik berat. Pengobatan pasien dengan penghambat fibrinolitik pada saat pembedahan akan mengurangi kehilangan darah yang terjadi.

Tindakan Pembedahan Lainnya

Adanya fibrinolisis lokal pada area prostat merupakan faktor predisposisi terjadinya perdarahan segera dan tertunda pada pasien yang dilakukan pembedahan urologi. Di dalam urin dan jaringan traktus genitourinarium terdapat banyak aktivator plasminogen.

Kondisi Herediter

Pasien dengan defek herediter α2-AP maupun PAI-1 jarang dilaporkan dengan perdarahan serius.

LABORATORIUM

Pada tabel 2 terdapat beberapa uji laboratorium yang mengalami gangguan pada fibrinolisis sistemik. Masa lisis euglobulin menggambarkan adanya *plasmin* yang bersirkulasi atau aktivator plasminogen, suatu uji standar untuk penyaringan kelainan hemostatik yang merefleksikan adanya defisiensi faktor pembekuan dan disfungsi trombosit, dan uji FDP yang berguna untuk menilai adanya proses proteolisis fibrinogen atau fibrin. Masa lisis euglobulin dikerjakan dengan membuat bekuan dari plasma yang bebas penghambat fibrinogen dalam tabung uji. Kemudian diamati setelah 60 menit untuk menilai kecapatan lisis bekuan. Karena uji ini cukup sensitif, maka uji positif (lisis terjadi <60 menit) tidak menggambarkan bahwa perdarahan klinis yang terjadi oleh karena fibrinolisis sistemik. *Immunoassays* berguna untuk menilai kompleks plasmin-antiplasmin (PAP). Selama pengobatan trombolitik, kadar PAP menggambarkan pembuatan plasmin, meskipun asay ini belum dilakukan di laboratorium klinis secara rutin.

Tabel 2. Uji Laboratorium pada Fibrinolisis

Proses	Uji Abnormal
Circulating plasminogen activators or plasmin	Euglobulin lysis time Aktivitas t-PA Kompleks plasmin anti-plasmin
Proteolisis faktor pembekuan oleh plasmin	PT APTT Fibrinogen Faktor V dan VIII
Defek fungsi trombosit	Waktu perdarahan
Lisis fibrin	D-Dimer TCT
Konsumsi reaktan fibrinolitik	Plasminogen *α2-antiplasmin* *Plasmin activator inhibitor-1*

Kadar α2-AP yang rendah merupakan indikator adanya fibrinolisis ekstensif. α2-AP memiliki afinitas yang tinggi dengan plasmin, sehingga adanya plasmin bebas hanya terjadi setelah α2-AP habis dikonsumsi. Adanya 2 μM plasminogen dalam plasma akan diikat oleh 1 μM α2-AP. Jadi, jika lebih dari separuh plasminogen akan di konversi menjadi plasmin, seluruh α2-AP akan dikonsumsi dan plasmin bebas akan timbul dalam darah.

Konsentrasi fibrinogen yang masih bertahan, berguna sebagai petunjuk beratnya proses fibrinolisis yang terjadi, dengan catatan kita telah menyingkirkan penyebab hipofibrinogenemia yang lainnya. Fibrinolisis sistemik berat biasanya dikaitkan dengan kadar fibrinogen yang turun, sebagai contoh kadar fibrinogen yang turun dari 350 menjadi 100 mg/dL atau bahkan lebih rendah lagi setelah pengobatan trombolitik jangka pendek dengan streptokinase pada trombosis arteri koroner akut. Satu pertimbangan yang dilakukan pada pengukuran kadar fibrinogen pada setting pengobatan dengan trombolitik aktif adalah tabung koleksi darah seharusnya berisi penghambat spesifik untuk aktivitas fibrinolitik guna mencegah fibrinolisis *in vitro* dan kadang-kadang dikelirukan dengan kadar fibrinogen yang rendah.

PENGELOLAAN

Meskipun tidak selalu memungkinkan, pengobatan penyakit dasar yang bertanggung jawab atas timbulnya koagulopati merupakan pendekatan yang terbaik saat ini. Sebagai contoh, pengobatan leukemia promielositik akut dengan menghilangkan sel-sel yang membuat aktivator plasminogen. Jika timbul perdarahan selama pengobatan trombolitik, penghentian infus seharusnya dilakukan karena waktu paruh obat trombolitik ini sangat singkat (5 sampai 30 menit) dan mereka cepat hilang dari sirkulasi.

Jika fibrinolisis sistemik yang timbul ringan dan kronis, maka pengobatan dengan anti-fibrinolitik khusus tidak diperlukan. Sebagai contoh, pasien dengan penyakit hati lanjut dan masa lisis euglobulin yang pendek tanpa perdarahan. Meskipun fibrinolisis yang terjadi lebih berat dan terdapat perdarahan, penggantian dengan produk darah guna mengkoreksi defek koagulasi dan trombosit sering diperlukan. Transfusi plasma beku segar yang berisi faktor pembekuan dan α2-AP, kriopresipitat yang berisi fibrinogen dan faktor VIII, dan transfusi trombosit akan membantu mengkoreksi defek fungsi trombosit. Pada akhirnya, pengobatan anti-fibrinolitik dengan *epsilon-aminocaproic acid* atau asam traneksamat mungkin dapat menolong pada beberapa pasien, namun hati-hati oleh karena kemungkinan timbulnya risiko komplikasi trombosis. Sering sulit untuk membedakan fibrinolisis primer dan sekunder. Pada fibrinolisis sekunder, sebenarnya proses fibrinolisis ini bersifat protektif. Pengobatan trombolitik pada kasus dengan komplikasi perdarahan harus hati-hati, pertimbangkan beratnya risiko re-trombosis koroner atau miokard dibandingkan beratnya perdarahan.

REFERENSI

Bevan DH et al . Cardiac bypass haemostasis : puffing blood through the mill. *Br J Haematol.* 1999;104:208

Bovill EG et al . Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type rlasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II trial. *Ann Intern Med.*1991; 115:256

Collen D . The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemost.* 1999;82:259

Del Zoppo GJ . Thrombolytic therapy in the treatment of stroke. *Drugs.* 1997;54:90

Handin RI . Disorders of coagulation and thrombosis. In : Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. Vol 1. McGraw-Hill, New York. 2005.p. 680-7

Nielsen JD et al . Postoperative blood loss after transurethral prostatectomy is dependent on in situ fibrinolysis. *BrJ Urol.*1997; 80:889

Stump DC et al. Pathologic fibrinolysis as a cause of clinical bleeding. *Semin Thromb Hemost.*1990;16:260

Tallman MS . The thrombophilic state in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost.*1999;25:209

Tracy RP, Bovill EG . Fibrinolytic parameters and hemostatic monitoring: Identifying and predicting patients at risk for major hemorrhagic events. *Am J Cardiol.*1992;69:52A

Williams EC . Plasma á2-antiplasmin activity. Role in the evaluation and management of fibrinolytic states and other bleeding disorders. *Arch Intern Med.* 1989;149:1769.

365

GANGGUAN HEMOSTASIS PADA SIROSIS HATI

Karmel L. Tambunan

PENDAHULUAN

Salah satu komplikasi yang sering dijumpai pada sirosis hati adalah perdarahan. Komplikasi perdarahan bisa bervariasi dari yang paling ringan seperti ekimosis sampai yang paling berat dan mengancam nyawa misalnya perdarahan saluran cerna bagian atas. Beratnya perdarahan, erat hubungannya dengan gangguan hemostasis, sedang gangguan hemostasis biasanya ada hubungannya dengan gangguan fungsi hati (De Groote, 1984).

Angka kejadian gangguan hemostasis pada sirosis hati berbeda dari satu pusat klinik ke pusat yang lain tetapi angka kejadian perdarahan yang memerlukan transfusi pada pasien sirosis hati adalah 32% (Spector dan Corn, 1967).

Di Indonesia, Reksodiputro menemukan kelainan hemostasis sebanyak 78,57% pada sirosis hati dan 65,55% di antaranya disertai dengan gejala klinis perdarahan. Sulaiman menemukan manifestasi perdarahan pada sirosis hati, melena 56,2, hematemesis 50,6%, perdarahan gusi 27% dan epistaksis 13,2% (Sulaiman, 1990). Tambunan melaporkan dari 121 sirosis hati 75 kasus (61,9%) mengalami perdarahan. Perdarahan saluran cerna bagian atas dijumpai pada 46 kasus (38.01%), 3 kasus (16,67%) pada *child* A, 16 kasus (32,65%) pada *child* B, sisanya 27 kasus (50%) pada *child* C. Perdarahan karena ruptur esofagus dijumpai pada *child* A 1 kasus (5,5%) *child* B 5 kasus (10,20%) dan *child* C 19 kasus (35,18%).

Perdarahan gusi dan atau epistaksis dijumpai pada 40 kasus sirosis hati (32,23%), pada *child* A 1 kasus (5,5%), pada *child* B 15 kasus (30,61%), pada *child* C 24 kasus (44,44%).

Ekimosis dan atau hematoma ditemukan pada *child* A 1 kasus (5,5%), *child* B 8 kasus (16,33%), *child* C 6 kasus (11,11%).

Perdarahan berulang ditemukan pada *child* A 1 kasus (5,56%), pada *child* B 4kasus (8,16%), pada *child* C 17 kasus (37,04%).

Dari sini terlihat bahwa insiden perdarahan beratnya perdarahan dan perdarahan berulang sangat erat hubungannya dengan beratnya penyakit menurut klasifikasi *Child*.

Gangguan hemostasis pada sirosis hati sangat kompleks. Patogenesis gangguan hemostasis ini dapat digolongkan dalam beberapa kelompok berikut:

- Gangguan sintesis faktor pembekuan dan antikoagulan
- Defisiensi bersihan hati (*hepatic clearance deficiency*)
- Trombositopenia
- Pembentukan faktor pembekuan yang abnormal
- Gabungan antara kelainan tersebut di atas

Berbeda dengan negara Barat sirosis hati terbanyak disebabkan alkohol.

GANGGUAN SINTESIS FAKTOR PEMBEKUAN

Semua faktor pembekuan diproduksi di dalam hati, kecuali F VIII yang diduga diproduksi dalam endotel pembuluh darah. Berdasarkan sifat, kebutuhan akan vitamin K, faktor pembekuan dibagi dalam tiga kelompok yaitu:

Bergantung pada Vitamin K

Vitamin K berfungsi sebagai koenzim dalam proses pembentukan F II, F VII, F IX dan F X. Sebagaimana sudah dijelaskan sebelumnya vitamin K berperan pada tahap akhir pembentukan faktor pembekuan tersebut yaitu pada tahap karboksilasi asam gamma glutamat. Tanpa vitamin K, akan terbentuk faktor pembekuan yang tidak sempurna dan tidak berfungsi baik. Faktor pembekuan yang tidak sempurna ini bahkan dapat bersifat seperti antikoagulan. Bila terjadi defisiensi vitamin K maka faktor pembekuan yang pertama kurang ialah faktor VII karena paruh umurnya 4-7 jam, kemudian F IX, lalu F X dan terakhir F II.

Tambunan melaporkan kadar faktor pembekuan yang tergantung vitamin K pada sirosis hati berbeda bermakna bila dibandingkan pasien sirosis hati *child* A *child* B *child* Cdan kelompok normal. Prevalensi defisiensi faktor II ditemukan 72% dari 120 pasien sirosis hati. Yaitu terdiri dari defisiensi faktor II pada *child* A 3 kasus (16,67%), *child* B 32 kasus (65,31%), *child* C 52 kasus (99,11%). Defisiensi faktor VII ditemukan 42 kasus (35%) dari 120 kasus dan tidak ditemukan pada *child* A, sedangkan pada *child* B 13 kasus (26,53%) sedangkan *child* C 29 kasus (54,72%). Defisiensi faktor IX ditemukan pada 78,3% (94 dari 120 kasus) yaitu pada masing-masing kelompok, pada *child* A 8 kasus (44,44%),pada *child* B 39 kasus (79,59%) dan *child* C 47 kasus (88,69%). Defisiensi faktor X, ditemukan 73,3% (88 dari 120kasus) yaitu pada masing-masing kelompok, yaitu *child* A 6 kasus (33,33%), *child* B 36 kasus (73,47%), dan pada *child* C 46 kasus (86,79%).

Vitamin K yang terdapat dalam tubuh berasal dari makanan, terutama sayuran hijau dan dari hasil sintesis bakteri usus. Defisiensi vitamin K dapat terjadi oleh karena kurang tersedia dalam makanan, gangguan absorbsi dan pada penyakit hati. Pada penyakit hati obstruksi, defisiensi vitamin K terjadi akibat berkurangnya garam empedu yang diperlukan untuk absorbsi vitamin K. Pemakaian obat kolesteramin untuk menghilangkan gatal pada penyakit hati obstruksi, akan memperberat defisiensi vitamin K karena kolesteramin mengikat garam empedu. Pasien sirosis hati yang mendapat antibiotika dalam waktu yang lama (lebih dari 14 hari) dapat menyebabkan gangguan sintesis vitamin K oleh usus yang terlihat dari masa protrombin yang memanjang. Defisiensi faktor pembekuan yang bergantung vitamin K pada sirosis hati, umumnya terganggu karena kemampuan sintesis hati yang berkurang, tetapi gangguan sintesis faktor II, VII, IX dan X, kadang-kadang diperberat oleh adanya defisiensi vitamin K. Tambunan melaporkan pemberian vitamin K oral pada sirosis hati pada *child C* tidak ada manfaat, pada *child A* dan *child B* tidak konklusif dan memerlukan penelitian lebih lanjut.

Walaupun pemberian vitamin K pada sirosis hati hasilnya mengecewakan, beberapa peneliti masih menganjurkan pemberian vitamin K pada sirosis hati. Robert menganjurkan pemberian vitamin K pada pasien yang akan menjalani biopsy hati yang disertai dengan masa protrombin memanjang. Pada penderita sirosis hati yang disertai ikterus berat dan perdarahan dianjurkan untuk mencoba memberikan vitamin K 10 mg intravena atau intramuskular selama 3 hari.

Kadar faktor pembekuan dapat menentukan beratnya sirosis hati. Perdarahan spontan dan kematian, erat hubungannya dengan kadar F II yang kurang dari 20%. Dilaporkan kadar F VII menurun baik pada sirosis hati alkoholik maupun pada sirosis hati yang bukan alkoholik. Faktor VII merupakan faktor pembekuan yang paling peka terhadap defisiensi vitamin K. Respons yang gagal menaikkan F VII atau memendekan masa protrombin terhadap pemberian vitamin K pada penyakit insufisiensi hati berat merupakan tanda prognosis buruk. Pada sirosis hati dekompensasi, umumnya tidak ada respon kenaikan F VII terhadap pemberian vitamin K. Untuk menentukan sirosis hati dekompensasi atau tidak, yang didasarkan atas respons kenaikan faktor pembekuan terhadap pemberian vitamin K, pemeriksaan kadar F VII lebih peka daripada masa protrombin. Pada penyakit hati menahun, F VII juga merupakan peramal yang baik untuk menentukan pasien mana yang akan mengalami perdarahan berat (Manucci, 1970).

Faktor IX juga berkurang pada sirosis hati. Bila masa tromboplastin parsial memanjang disertai kadar F IX kurang dari 35% merupakan petanda prognosis buruk (Spector dan Corn, 1967) dan terlebih lagi bila disertai dengan respons gagal terhadap vitamin K (Donaldson et al, 1969). Faktor X, sama seperti F II, F VII dan F IX juga berkurang pada sirosis hati tetapi kurang sering dievaluasi seperti faktor yang lain (Spector dan Corn, 1967). Juga dilaporkan pada sirosis hati kadar faktor pembekuan dapat berkurang karena keluar dari plasma darah dan masuk ke dalam kompartemen ekstravaskular (Straub, 1977).

Kelompok Fibrinogen

Faktor pembekuan fibrinogen, F V, F VIII dan F XIII dikelompokkan dalam fibrinogen atas dasar BM>300.000 dalton dan untuk pembuatannya tidak memerlukan vitamin K. Pada sirosis hati yang stabil sering ditemukan fibrinogen menurun atau masih normal. Penurunan kadar fibrinogen pada sirosis hati dapat terjadi karena konsumsi koagulopati, fibrinogenolisis yang berlebihan dan sintesis yang berkurang. Selain karena kadar fibrinogen berkurang pada sirosis hati sering juga dibentuk fibrinogen yang abnormal yang disebut disfibrinogen. Tambunan pada tahun 1993 melaporkan kadar fibrinogen juga menurun sesuai dengan tingkat beratnya penyakit menurut *child* hanya kadar fibrinogen pada *child A* dan B berbeda tidak bermakna, sedangkan antara *child A* dan *child C*, dan *child B* dan *child C* berbeda bermakna. Defisiensi fibrinogen ditemukan 54,17% (65 dari 120 kasus) dan pada masing-masing kelompok pada *child* A 2 kasus (11,11%) *child B* 24 kasus (48,98%), dan *child C* 39 kasus (73,58%).

Faktor V sering menurun pada penyakit hati kronis. Bila kadar F V 20-50% sering terjadi perdarahan spontan atau perdarahan dengan prognosis yang buruk. Faktor V juga penting dalam menilai fungsi hati berat pada stadium akhir. Bila F V persisten kurang dari 50% merupakan petanda prognosis yang buruk. Defisiensi fibrinogen dan F V, biasanya ditemukan pada penyakit hati berat atau pada stadium akhir. Tetapi kedua faktor pembekuan ini juga bisa berkurang apabila terjadi fibrinolisis primer atau koagulasi intravaskular diseminata (KID).

Faktor VIIIC dan VIII.vW tidak disintesis dalam hati. Asalnya tidak diketahui dengan pasti tetapi diduga di endotel pembuluh darah. Faktor VIIIR.Ag disintesis dalam endotel hati dan jaringan lain. Pada sirosis hati yang stabil F VIIIC sering meningkat walaupun tidak setinggi seperti pada nekrosis hati akut. Bila pada sirosis hati kadar F VIIIC kurang dari 100% maka perlu dicurigai ada konsumsi koagulopati akut.

Faktor XIII merupakan petunjuk yang baik untuk meramalkan kematian pada sirosis hati dan hepatitis. Pasien biasanya meninggal bila kadar F XIII kurang dari 35% dan disertai kadar plasminogen kurang dari 19%.

Faktor Pembekuan Kontak

Faktor XI, F XII, prekallikrein dan KBMT bisa berkurang pada sirosis hati karena gangguan produksi. Prekallikrein adalah yang pertama terlihat menurun pada sirosis hati. Faktor kontak tidak memperlihatkan sesuatu nilai ramalan pada sirosis hati yang stabil. Penurunan kadar F XII biasanya terjadi bersamaan dengan penurunan kadar albumin darah.

ANTIKOAGULAN

Sebagaimana sudah dikemukakan, selain protein C masih ada antikoagulan yang lebih kuat yaitu AT III. Berbeda dengan protein C, sintesis AT III tidak memerlukan vitamin K. Peranan AT III dalam penyakit hati penting. Protein C dan AT III erat hubungannya dengan fungsi sintesis hati pada sirosis hati dan penyakit hepatitis menahun. Pemberian AT III pada sirosis hati dapat meningkatkan kadar fibrinogen karena mengurangi aktivitas intravaskular koagulasi serta memperbaiki parameter pembekuan. Pada sirosis hati AT III dapat berkurang disebabkan gangguan sintesis. Tambunan melaporkan kadar AT III kelompok A, B dan C dan kelompok normal berbeda bermakna bila dibandingkan baik kelompok *child A* dengan kelompok normal, *child A* dengan *child B*, *child B child C.*

DEFISIENSI BERSIHAN HATI (*HEPATIC CLEARANCE DEFICIENCY*)

Selain memproduksi faktor pembekuan, hati juga berfungsi untuk membersihkan zat aktivator maupun prokoagulan yang beredar di dalam darah. Bila zat aktivator yang beredar di dalam tubuh melebihi daya bersihan hati, aktivator akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin dan menyebabkan terjadinya fibrinolisis. Apabila prokoagulan yang beredar di dalam darah melebih daya bersihan hati maka prokoagulan ini akan mengaktifkan sistim pembekuan dan menyebabkan pembekuan intravaskular diseminata. Walaupun masih ada faktor lain yang berperanan dan turut menentukan terjadinya fibrinolisis dan KID, tetapi bersihan hati merupakan salah satu faktor yang terpenting.

FIBRINOLISIS

Hiperfibrinolisis atau fibrinolisis yang berlebihan sudah lama dikenal pada sirosis hati. Fibrinolisis yang berlebihan ini ditandai dengan masa lisis euglobulin yang memendek dan hasil degradasi fibrinogen yang meningkat. Untuk membedakan fibrinolisis yang berlebihan dengan fibrinolisis sekunder yang terjadi pada KID, beberapa penulis menyebut hiperfibrinolisis dengan istilah fibrinolisis primer atau hanya disebut fibrinolisis saja.

Patogenesis fibrinolisis pada sirosis hati masih kontroversial. Dikemukakan ada 2 teori penyebab fibrinolisis (1) kemampuan hati melakukan bersihan terhadap aktivator plasminogen berkurang, sehingga plasmin meningkat di dalam plasma, dan (2) sintesis alamiah yaitu antiplasmin $\alpha 2$ berkurang.

Pada pasien sirosis hati, fibrinolisis primer bisa meningkat dalam sirkulasi plasma dengan manifestasi perdarahan dari mukosa lambung dan robekan esofagus. Fibrinolisis lokal mungkin berperanan penting dalam memperberat perdarahan pada mukosa lambung yang terus berlangsung. Tetapi pada sirosis hati stabil juga bisa ditemukan fibrinolisis tanpa disertai gejala perdarahan. Hal ini mengundang keinginan untuk mengetahui bagaimana hubungan antara fibrinolisis dengan pasien yang mengalami perdarahan.

Analisis masa euglobulin sebagai prediktor pada pasien SH 68 kasus dengan perdarahan dan 40 kasus tanpa perdarahan tidak terbukti masa lisis euglobulin dapat digunakan untuk memprediksi perdarahan sedangkan kadar D-Dimer dapat dipakai sebagai prediktor perdarahan.

KOAGULASI INTRAVASKULAR DISEMINATA

Walaupun pada mulanya KID diragukan pada sirosis hati, namun bukti hasil penelitian selanjutnya menghilangkan keraguan tersebut.

Masalah ini timbul karena gambaran hemostasis pada sirosis hati sangat mirip dengan KID. Tetapi dengan ditemukannya bukti aktivitas trombin dan plasmin yang merupakan ciri khusus dari KID masalah tersebut dapat teratasi. Aktivitas trombin terlihat dari meningkatnya fibrinopeptida A, sedang aktivitas plasmin terlihat dari kenaikan D-Dimer. Ada beberapa faktor yang berperanan dalam proses terjadinya KID pada sirosis hati. Tambunan melaporkan D-Dimer meningkat pada 59,48% kasus secara bermakna dan dalam analisis selanjutnya ditemukan bahwa D-Dimer > 2000, dapat merupakan prediktor perdarahan.

Penurunan Kemampuan Bersihan Hati

Zat toksis yang ada dalam usus melalui vena porta akan masuk dalam sirkulasi darah. Dalam keadaan normal zat toksis ini akan dibersihkan oleh hati. Pada sirosis hati kemampuan untuk membersihkan zat toksis ini kurang, sehingga zat toksis tersebut akan mengaktifasi proses pembekuan darah dan terjadi KID.

Peningkatan Tromboplastin

Pada sirosis hati sel hati yang mengalami nekrosis dapat berperan sebagai tromboplastin dan mengaktivasi sistem pembekuan. Pembekuan intravaskular yang terjadi oleh karena diaktifkan oleh tromboplastin paling jelas terlihat pada hepatitis fulminan.

Stasis Sistem Porta

Pada pasien sirosis hati sering ditemukan hipertensi porta. Pada hipertensi porta terdapat bendungan yang mengakibatkan hipoksia sel endotel pembuluh darah. Hipoksia sel endotel pembuluh darah menyebabkan dilepaskannya aktivator yang merangsang sistem pembukuan darah.

Uji klinis yang dikemukakan sebagai bukti bahwa KID ada pada sirosis hati antara lain pemberian heparin memperlihatkan perbaikan uji laboratorium KID yang terlihat dari kenaikan fibrinogen dan trombosit. Fibrinopeptida A yang meningkat pada sirosis hati berkurang setelah pemberian heparin menunjukkan bahwa pada sirosis hati terjadi pembentukan trombin intravaskular. Pemberian heparin dosis rendah pada sirosis hati selama operasi elektif yang menunjukkan perbaikan fagositosis dan fungsi katabolik sistem retikulo endotelial, dapat menerangkan perbaikan hasil laboratorium karena bersihan substansi toksis dan fragmen faktor pembekuan. Meskipun heparin berguna pada penatalaksanaan KID, tetapi pada nekrosis hati akut masih dipertanyakan, karena walaupun hasil laboratorium menunjukkan perbaikan tetapi tidak jelas menurunkan mortalitas.

Minna pada tahun 1974 mengemukakan kriteria laboratorium definitif pada sirosis hati untuk membedakan antara gangguan hemostasis disertai KID dan tanpa disertai KID, yaitu pada SH yang disertai KID ditemukan fibrinogen rendah kurang dari 125mg%, masa protrombin sangat memanjang lebih dari 25 detik, trombosit kurang dari 50.000/mm^3 dan respon positif terhadap pemberian heparin.

Tetapi banyak peneliti lain kurang menyetujui kriteria tersebut, dengan alasan hemostasis pada sirosis hati sangat kompleks mengemukakan pentingnya pemeriksaan D-Dimer untuk menegakkan diagnosis KID pada sirosis hati. Karena D-Dimer adalah hasil degradasi dari ikat silang fibrin maka D-Dimer hanya positif pada trombosis atau KID (Carr 1989a).

TROMBOSITOPENIA

Frekuensi trombositopenia pada sirosis hati cukup tinggi yaitu 37-77%. Penyebab trombositopenia pada sirosis hati bermacam-macam, dapat karena hipersplenisma, KID, alkohol. Selain karena trombositopenia perdarahan pada sirosis hati dapat terjadi akibat gangguan fungsi trombosit yang disebabkan HDF yang meningkat.

Berbeda dengan laporan sirosis hati di negara Barat, Tambunan melaporkan dari 120 kasus sirosis hati, hanya 13 kasus (10,83%). Perbedaan ini kemungkinan disebabkan penyebab sirosis hati yang berbeda yaitu di negara barat adalah karena alkohol sedangkan di Indonesia sirosis hati disebabkan karena infeksi virus hepatitis.

PEMBENTUKAN FAKTOR PEMBEKUAN YANG ABNORMAL

Pada sirosis hati dapat terjadi pembentukan fibrinogen yang tidak normal yang disebut disfibrinogenemia. Fibrinogen yang abnormal ini mengandung asam sialat yang tinggi. Kadar fibrinogen pada disfibrinogenemia bila diukur dengan cara pemeriksaan immunologis atau cara presipitasi hasilnya normal. Tapi pemeriksaan masa trombin akan memanjang. Ini akibat gangguan polimerasi fibrinogen. Masa trombin yang memanjang karena disfibrinogenomia ini dapat dikoreksi dengan memberikan neuromidase karena mengikat asam sialat.

GABUNGAN ANTARA BEBERAPA KELAINAN HEMOSTASIS

Pada sirosis hati sering dijumpai gabungan beberapa kelainan hemostasis seperti defisiensi faktor pembekuan yang disertai dengan fibrinolisis primer atau pembekuan intravaskular diseminata. Yang sering menjadi masalah ialah membedakan antara fibrinolisis primer yang disertai dengan trombositopenia di satu pihak dengan defisiensi faktor pembekuan yang disertai dengan trombositopenia di satu pihak dengan defisiensi faktor pembekuan yang terjadi karena KID. Masalah ini sekarang dapat diatasi dengan tersedianya pemeriksaan D-Dimer yang dapat membedakan antara fibrinogenolisis dan fibrinolisis. Hal ini sangat penting dari segi klinis karena pengobatannya sangat berbeda.

PENATALAKSANAAN PERDARAHAN PADA SIROSIS HATI

Tindakan yang harus dilakukan pada pasien sirosis hati dengan perdarahan ditujukan untuk menghentikan perdarahan dan mengembalikan volume darah. Untuk mencapai tujuan tersebut dapat dilakukan melalui pendekatan medikamentosa dan bedah.

Medikamentosa

Transfusi Darah atau Komponen Darah. Transfusi darah dan plasma beku segar merupakan pilihan pertama untuk mengatasi perdarahan pada sirosis hati yang bukan masalah bedah. Walaupun demikian transfusi darah atau komponen darah pada sirosis hati tidak selalu memberi hasil yang diinginkan. Finkber pada tahun 1959, melaporkan transfusi darah segar dapat menghentikan perdarahan. Sebaliknya Spector melaporkan transfusi darah segar malah dapat memperberat perdarahan.

Konsentrat kompleks protrombin dan plasma beku segar dilaporkan mempunyai efektifitas yang tinggi dalam mengatasi perdarahan pada sirosis hati. Konsentrat AT III juga dilaporkan bermanfaat mengatasi perdarahan pada sirosis hati. Tambunan melaporkan transfusi plasma beku segar dengan dosis rata-rata 15 ml/kgBB dapat menaikkan secara bermakna faktor II, VII,IX, X.

Heparin. Pemberian heparin pada sirosis hati dengan perdarahan masih kontroversial. Pertentangan ini timbul disebabkan oleh hal yang dijelaskan sebelumnya yaitu adanya keraguan KID pada sirosis hati. Minna pada tahun 1974, melaporkan bahwa ia berhasil mengatasi perdarahan pada sirosis hati yang disertai dengan KID dengan memberikan heparin 5000-7500 U tiap 4-6 jam. Pengobatan dengan heparin pada sirosis hati yang disertai koagulasi intravaskular derajat rendah menaikkan kadar fibrinogen, plasminogen dan memperbaiki masa protrombin. Fischer pada tahun 1973 menganjurkan pemberian heparin pada sirosis hati dengan perdarahan karena terbukti memperbaiki faktor pembekuan.

Walaupun pemberian heparin pada sirosis hati dengan perdarahan terbukti memperbaiki faktor pembekuan, tetapi banyak yang kurang setuju karena alasan tidak terbukti menurunkan mortalitas.

Tambunan melaporkan pemberian heparin 10 menit sebelum transfusi plasma beku segar dibandingkan dengan tanpa memberikan heparin pada pasien dengan sirosis hati disertai asites dan D-Dimer positif, kadar fibrinogen meningkat secara bermakna pada pasien yang mendapat heparin.

Antifibrinolisis. *Epsilon amino caproic acid* (EACA), memperlihatkan beberapa keuntungan, tetapi sekarang tidak dianjurkan karena risiko terjadinya trombosis tinggi. Antifibrinolisis lainnya seperti asam traneksamat dapat diberikan bila ada fibrinolisis.

Beta *Blocker*. Propanolol mengurangi perdarahan gastrointestinal karena menurunkan tekanan vena porta. Keuntungan lainnya akibat sirkulasi pada vena porta yang berkurang, menyebabkan aktivitas fibrinolisis mukosa lambung juga berkurang.

Terapi Sklerosing (skleroterapi). Tujuan terapi sklerosing adalah menghentikan perdarahan dengan cara menyuntikan sklerosan pada varises osofagus (Terblance et al, 1981; Paquet dan Feussner, 1985). Selain menghentikan perdarahan darurat terapi ini juga dapat dipakai mencegah perdarahan jangka panjang (Mac Dougal et al, 1982).

Balon Tamponade (*SB Tube*). Balon tamponade dipergunakan pada perdarahan varises yang masif. Balon tamponade bekerja dengan cara mekanik yaitu menekan langsung pembuluh darah varises yang robek (Terblance et al, 1981; Fleig et al 1983).

Operasi

Tujuan operasi adalah untuk menghentikan atau mencegah perdarahan (Tabak et al 1982). Tindakan bedah dapat berupa pintas porta sistemik (*Spleno renal shunt*) atau transeksi esofagus.

REFERENSI

Aster RH. 1966. Pooling of platelets in the spleen : role in the pathogenesis of "hypersplenic thrombocytopenia". J Clin Invest 45:645-57.

Biland L, Duckert F, Prisender S et al. 1978. Quantitative Estimation of Coagulation Factors in Liver Disease, The Diagnostik and Prognostic Value of Factor XIII, Factor V and Plasminogen. New Eng J Med 305, 242-8.

Bloom AL. 1975. Intravascular coagulation and the liver. Br J Haematol. 30:1-7.

Bloom AL.1975. Intravascular coagulation and the liver. Br J Haematol. 30:1-7.

Corrigan JJ. 1981. Diagnosis and Therapy of Coagulopathies in Patients with Liver Disease, Contemp Anesth Pract, 4:1-11.

Clark R, Rake MO, Flute PT, et al. 1973. Coagulation Abnormalities in Acute Liver Failure: Pathogenetic and Therapeutic Implications. Scand J Gastro enterol 8: (Suppl.19):63-70.

Carr JM. 1989b. Disseminated Intravascular Coagulation in Cirrhosis. Hepatology 10,103-10.

Cowan DH, Hine JD. 1971. Thrombocytopenia in severe alcoholism. Ann Intern Med 74. 34-43.

Cowan DH. 1980. Effect of alcoholism on hemostasis. Semin Hematol 17:137-47

Consensus Conference. 1985. Fresh Frozen Plasma. JAMA. 253:551-3.

Corrigan JJ. 1981. Diagnosis and Therapy of coagulopatjies in patients with liver disease. Contemp Anesth Pract, 4:1-11.
Cordova C, Musca A, Violi F, et al. 1982. Improvement of some blood coagulation factors in cirrhotic patients treated with low doses of heparin. Scan J Haematol;29:235-40.
Coccheri S, Manucci PM, Palareti G, et al. 1982. Significance of plasma fibrinopeptida A and high molecular weight fibrinogen in patients with liver cirrhosis. Br J Haematol, 52:503-9.
Capel P. 1984. Platelet involvement in the hemostatic failure of liver disease. In hemostatic failure in liver disease, Thijs O dan Fondu P, Editor. Martinus Nijhoff Publisher, Boston;69-80.
Cooney D, Smith A. 1978. The pathophysiology of hipersplenic thrombocytopenia. Arch Intern Med 121:332-7.
Coleman M, Finlayson N, Bettygole RE, et al. 1975. Fibrinogen survival in cirrhosis: Improvement by "Low Dose" heparin. Ann Intern Med.;83:79-81.
De Groote J. 1984. Introduction. In Haemostasis Failure in Liver disease. Fondu P dan Thijs O. Martinus Nijhoff Publisher. 1-4.
Deutsch E. 1965. Blood Coagulation Changes in Liver Disease. Prog Liver Dis. 2:69-93.
Donaldson GWK, DavieSH, Darg A, et al. 1969. Coagulation Factors in Chronic Liver Diseases. J Clin Pathol, 22:199-204.
Fletcher AP, Biederman O, Moore D, et al. 1964. Abnormal Plasminogen-plasmin System Activity (fibrinolisis) in Patients with Hepatic Cirrhosis : Its cause and consequences. J Clin Inevst, 43:681-95.
Francis CW dan Marder VJ. Mechanism of fibrinolysis in Hematology. Williams et al. MCGraw Hill Publishing company.1313-21.
Feinstein DI. 1982. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation : the Role of heparin therapy. Blood ;60:284-7.
Fischer M, Gauss P, Korp W, et al. 1973. Heparin therapy in the case od acute liver cirrhosis. Scand j Gastroenterol 8 (Suppl 19): 135-8.
Finkbiner RB, McGovern JJ, Goldstein R, et al. 1959. Coagulation defects in liver disease and response to transfusion during surgery. Am J Med, 26:199-213.
Fleig WE, Stange EF, Reuttenaueur K, et al. 1983. Emergency endoscopy slerotherapy for bleeding esophageal varices: a prospective study in patients not responding to ballon tamponade. Gastrointest endosc 29,8-14.
Green G, Dymock IW, Poller L, Thompson JM, et al. 1976. Factor VII as a marker of Hepatocellular Synthetic Function in Liver Disease. J Clin Pathol , 29:971-5.
Green G, Poller L, Thompson JM, et al. 1977. Association of abnormal fibrin polymerization with liver disease. Gut;18:909-12.
Green G, Poller L, Thompson JM, et al. 1977. Association of abnormal fibrin polymerization with severe liver disease. Gut;18:909-12.
Grossi C, Rousselot L, Panke W. 1962. Coagulation defects in patients with cirrhosis of the liver undergoing porta systemic shunts. Am J Surg, 104:512-26.
Hallen A, Nilsson IM.1964. Coagulation Studies in Liver Disease. Thromb Diath Haemorrh. 11:41.
Herold R, Straub PW.1973. Acute Hepatic Necrosis of Hepatitis and Mushroom Poisoning. Helv Med Acta. 37:5-24
Jacobson RJ, Wagner S, Weinberg R, et al. 1971. Bleeding complications in the fulminant hepatitis. Lancet, 2:1426.
Koller F. 1973. Theory and Experience Behind the Use of Coagulation Tests in Diagnosis and Prognosis of Liver Disease. Scand J Gastreoenterol, 8 (Suppl), 19:51-61.
Kupfer HG, Gee W, Ewald AT et al. 1964. Statistical Correlation of Liver Function Tests with Coagulation Factor Deficiencies in Laennec's cirrhosis. Thromb Diathes Haematol, 11:317-31.
Karpatkin S, Freedman ML. 1978. Hipersplenic thrombocytopenia differentiated from increased peripheral destruction by platelet. Ann Intern Med 89:200-3.
Lord JW, Andrus W de W. 1941. Differentiation of Intra Hepatic and Extra Hepatic Jaundice. Response of the Plasma Prothrombin to Intramuscular Injection of Menadione (2-methyl-1.4 Napthoquinon) as a Diagnostic Aid. Arch Intern Med 68. 199-210.
Laursen B, Mortensen JZ, Frost L et al. 1981. Disseminated Intravascular Coagulation in Hepatic Failure Treated with Antithrombin III. Thromb Res,22:701-704.
Lahnborg G, Berghem L, Lagergen H, et al. 1976. Effect of low-dose heparin on the phagocytic and catabolic function of the reticuloendothelial system in man during surgery. Ann Chir Gyn, 65:376-81.
Lechner K, Niesser H, Thaler E. 1977. Coagulation abnormalities in liver disease. Sem Thromb Hemostas,4:1:40-56.
Langley P, Hughes R, Williams R. 1982. Platelet adhesiveness to glass beads in liver disease. Acta Haemat. 67:124-7.
Lindenbaum J, Hargrove R. 1968. Thrombocytopenia in alcoholic. Ann Intern Med 68:526-32.
Lane DA., Scully MF, Thomas DP, et al. 1977. Acquired dysfibrinogenemia in acute and chronic liver disease. Br J Haematol 35,301-8.
Lebrec D, Poynard T, Hillon P, et al. 1981. Propanolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleedings in patients with cirrhosis. N Eng J Med, 305;1371-74.
Manucci PM. 1970 Estimation of Prothrombin in Liver Disease. J Clin Pathol 23:291-5.
Mindrum G, Glueck HI. 1959. Plasma Prothrombin Time in Liver Disease: Its Clinical and Prognosis Significance. Ann Intern Med 50:1370-84.
Mason JW and Colman RW. 1971. The Role of Hageman Factor in Disseminated Intravascular Coagulation Induced by Septicemia, Neoplasia or Liver Disease. Thrombos Diathes Haemorrh, 26:325-31.
Manucci L, Diguardi N, DelNinno E, et al. 1973. Value of Normotest and antithrombin III in the Assessment of Liver Function. Scand J Gastroenterol , 8 (Suppl. 19):103-7.
Mosser KM, Hajjar GC. 1966. Age and Disease-related alterations in Fibrinogen-euglobulin (fibrinolytic) Behaviour. Am J Med Sci, 251:536-44.
Minna JD, Robboy SJ, Colman RW. 1974. Liver disease in DIC. In Disseminated intravascular coagulation in man. Springfield, Illinois, Charles C Thomas. 160-6.
Maisonneuve P, Sultan Y. 1977. Modification of Factor VIII Complex Properties in Patients with Liver Disease. J Clin Pathol, 30:221-7.
Martinez J, MacDonald KA, Palasoak JE. 1983. The role of sialic acid in the dysfibrinogenemia associated with liver disease: Distribution of sialic acid on the constitutive chains. Blood 61:1196-201.
Masure R. 1984. Strategies for rational haemotherapy. In Haemostatic Failure in Liver Disease., Thijs O dan Fondu P. Martinus Nijhoff Publisher, Boston;162-168.
MacDougal BRD, Westaby D, Theodossi A, et al. 1982. Increased long-term survival in variceal hemorrhage using injection sclerotherapy. Lancet 1,124-7.
Manucci PM, Franchi F, Dioguardi N. 1976. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combine use of fresh frozen plasma and ptothrombin complex concentrates. Lancet,2 :542-5.
Nanji AA, Blank DW. 1983.Clinical Status as Reflected in Biochemical Tests on Patients with Chronic Alcoholic Liver Disease. Clin Chem, 29:992-3.
Oka K dan Tanaka K.1979. Local fibrinoysis of esophagus and stomach as a cause of hemorrhage in liver cirrhosis. Thromb Res, 14:837-44.

Palasoak JE, Martinez J. 1977. Dysfibrinogenemia associated with liver disease. J Clin Invest, 60:89-95.

Poller L. 1977. Coagulation Abnormalities in Liver Disease. In Poller, L (ed): Recent Advances in Blood Coagulation. 2nd ed London , Churcill Livingstone.

Penny R, Rozenberg MC, and Firkin BG. 1966. The Splenic platelet pool. Br J Haematol 27, 1-16.

Pallasoak JE, Martinez J. 1977. Dysfibrinogenemia associated with liver disease. J Clin Invest, 60:89-95.

Paquet KJ, Feusner H.1985. Endoscopic sclerosis and esophageal ballon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices. Prospective controlled randomized trial. Hepatology 5, 580-3.

Reksodiputro AH, Djoerban Z, Muthalib A. dkk. 1978. Kelainan Hemostasis pada Sirosis Hati. Kumpulan Naskah Ilmiah Simposium Nasional Penyakit Hati Menahun. Pang RTL dkk. Editor: 276-82.

Ratnoff OD. 1984. Hemostatic Defect in Liver and Billiary Tract Disease. In Disorders of Hemostasis.Ratnoff OD and Forbes CD. Grune & Stratton,Inc :451-72.

Roberts HR and Cederbaum AI. 1972. The Liver and Blood Coagulation. : Physiology and Pathology. Gastro Enterol. 63:297-320.

Rock W. 1984. Laboratory assessment of coagulation in liver disease. Clin Lab Med;4:419-42.

Roberts HR, dan Cederbaum AI. 1972. The Liver and blood coagulation: Physiology and pathology. Gastro enterol, 63:297-320.

Sulaiman A. 1990. Virus Hepatitis B, Sirosis Hati dan Karsinoma Hepatoselular (Kumpulan Naskah Ilmiah dalam rangka tesis) 139-58.

Sherlock S, Alpert L.1965. Bleeding in Surgery in Relation to Liver Disease. Proc R Soc Med, 58, 257-9.

Straub, PW.1977. Diffuse Intravascular Coagulation in Liver Disease. Thromb Hemost 4,29-39.

Shearer MJ, McBurney A, Breckenridge AM, et al. 1977. Effect of Warfarin on the Metabolism Phyloquinone (vitamin K): Dose relationship in Man. Clin Sci and Mol Med 52.621-30.

Shearer MJ, Allan V, Haroon Y, et al. 1980. Nutritional Aspect of Vitamin K in the Human.In Suttie (ed). Vitamin K Metabolism and Vitamin K Dependent Protein. Univ Park Press. Baltimore. 317.

Samama m.1984. The Significance of Several Coagulation Tests in Evaluation of the Risk of Bleeding, in Hemostatic Failure in Liver Disease, Thijs O dan Fondu P. Martinus Nijhoff Publisher. Boston:81-93.

Soria J, Soria C. 1984. Abnormalities of Fibrin Formation in Severe Hepatic Diseases, in Hemostatic Failure in Liver Disease, Thijs O, Fondu P. Martinus Nijhoff Publisher. Boston : 52-58.

Prydz H. 1977. Vitamin-dependent clotting factors. Semin Thromb Hemostas.4:11-4.

Straub PW. 1977.Diffuse Intravascular Coagulation in Liver Disease.Thromb Hemos 4, 29-39.

Scharer I, Best C. 1989. Protein-C and antithrombin III are the Best Coagulation Markers for Decreased Liver Synthesis in Liver Cirrhosis and CAH. Abstract. Thrombosis and Hemostasis. XIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Tokyo, Japan. 275 (882).

Schipper HG, ten Cate JW. 1982. Antithrombin III transfusion in patients with hepatic cirrhosis. Br J Haematol;52:25-33.

Spector I dan Corn M.1967. Laboratory Tests of Hemostasis. The Relationship to Hemorrhage in Liver Disease. Arch Intern Med. 119:577-82.

Spector I, Corn M , Ticktin HE. 1966. Effect of plasma transfusion on the prothrombon time and clotting factors in liver disease. N Eng J Med, 275:1032-7.

Sirinek KR, Levine BA. 1988. High-dose vasopressin for acute variceal; hemorrhage. Arch Surg 123:876-80.

Tambunan.1993. Gangguan Hemostasis pada Sirosis Hati dan Saran Penatalaksanaanya di Indonesia. Disertasi. Balai Penerbit FKUI.

Tucker JS, Woolf IL, Boyes BE, et al. 1973. Coagulation Studies in Acute Hepatic Failure. Gut, 14:418.

Tytgat G, Collen D, de Vreker RR, Verstraete M. 1968. Investigation on the fibrinolytic system in liver cirrhosis. Acta Haematol 40:265-74.

Sherman IA. 1982. DIC in Massive Transfussion. Prog Clin Biol Res, 108, 171-89.

Thomas DP. 1972. Abnormalities of platelet aggregation in patients with alcoholic cirrhosis. Ann NY Acad Sci, 201:243-50.

Tabak C, Eugene J, Juler GL, et al. 1982. Upper gastrointestinal hemorrhage in cirrhosis: timing and indications for active intervention. Am J gastroenterol, 77:947-8.

Terblanche J, Yakoob HI, Bordas JM, et al. 1981. Acute bleeding varices. A five -years a prospective evaluation of tamponade and schlerotherapy. Ann Surg.521-30.

Thomas DP. 1972. Abnormalities of Platelet Aggregation in Patients with Alcoholic Cirrhosis. Ann NY Acad Sci, 201:243-50.

Tytgat GN, Collen D, Verstraete M. 1971. Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver. J Clin Invest;50:1690-701.

Verstraete M, Vermylen, J, dan Collen D. 1974. Intravascular coagulation in liver disease. Ann Rev Med, 25:447-55

van Outryve M, Baele G, DeWeerdt GA et al. 1973. Anti Haemophilic Factor A (F VIII) and Serum Fibrin-fibrinogen Degradation Products in Hepatic Cirrhosis. Scan J Haematol, 11:48-152.

van Vliet ACM, van Vliet HHDM, Dzoljic-Danilovic G, et al. Plasma Prekallikrein and Endotoxemia in Liver Cirrhosis. Thrombosis Haemostas, 45:65-7.

Verhaeghe R, Van Damme B, Molla A, et al. 1972. Dysfibrinogenemia associated with primary hepatoma. Scand J Haematol, 9:451-8.

Veltkamp JJ, and Kreuning J. 1973. The Diagnostic Value of Coagulation Studies in Chronic Liver Disease. Scan J Gastroenterol,8 (Suppl. 19):93-5.

Walsh WD, Losowosky MD.1971. The Hemostatic Defect of Liver Disease. Gastro enterol, 60. 108-19.

366

GANGGUAN HEMOSTASIS PADA DIABETES MELITUS

Andi Fachruddin Benyamin

PENDAHULUAN

Penyandang Diabetes Melitus (DM) tipe 2 telah terbukti memiliki risiko untuk mengalami kelainan kardiovaskular yang jauh lebih tinggi dibanding populasi normal. Komplikasi vaskular dapat berupa mikrovaskular (pembuluh darah mata, ginjal dan saraf) dan/atau makrovaskular (pembuluh darah jantung, otak dan arteri perifer). Kelainan mikro dan makrovakular ini dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas penyandang DM. Aterosklerosis dapat terjadi lebih cepat pada penyandang DM. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa jauh sebelum terdiagnosis DM tipe 2, baik pada fase glukosa darah puasa terganggu (GDPT) maupun pada toleransi glukosa terganggu (TGT), sebenarnya telah berlangsung berbagai bentuk perubahan yang pada gilirannya akan menyebabkan peningkatan risiko tersebut. Sekitar 80% dari penyandang DM meninggal akibat komplikasi trombotik. Faktor risiko tradisional, seperti hipertensi, kadar *high density lipoprotein* (HDL) yang rendah, meningkat pada penyandang DM tipe 2 dan toleransi glukosa terganggu (TGT).

Patogenesis terjadinya kelainan kardiovaskular pada penderita DM tipe 2 bersifat multifaktorial sebagai akibat dari berbagai faktor antara lain faktor-faktor metabolik, oksidasi/gliko-oksidasi, disfungsi sel endotel, inflamasi, dan gangguan trombosis atau fibrinolisis. Disini hanya akan dibahas pada gangguan hemostasis yang terjadi pada penyandang DM tipe 2.

SISTEM HEMOSTASIS

Hemostasis adalah proses fisiologis yang bertujuan untuk menghentikan perdarahan pada lesi vaskular. Monolayer sel endotel yang ruptur membuka struktur sub endotel, menyebabkan adhesi dan aktivasi trombosit pada lokasi ruptur, dan secara simultan faktor jaringan yang terpapar dan menyebabkan aktivasi faktor koagulasi yang dimulai dengan pembentukan fibrin. Trombus merupakan agregasi trombosit dan fibrin, menghentikan perdarahan dan membentuk sikatrik. Proses fibrinolisis, yang terjadi secepat pembentukan fibrin, menyebabkan destruksi trombus dan kembali diserap pembuluh darah.Hemostasis adalah suatu fenomena kekuatan lokal, dengan pengerasan lokal send ri, tetapi diatur oleh beberapa jalur penghambat yang membatasi perluasan trombus. Beberapa perubahan dalam keseimbangan antara aktivasi dan inhibisi menyebabkan kelainan pada perdarahan atau trombosis.

GANGGUAN PENGATURAN HEMOSTASIS PADA DIABETES

Telah lama diketahui bahwa pada penderita diabetes melitus, terutama DM tipe 2, terdapat keadaan yang disebut kondisi protrombotik, dimana lebih mudah timbul trombosis dibanding keadaan fisiologis normal. Koncisi protrombotik menunjukkan adanya abnormalitas baik pada aktivasi trombosis maupun fibrinolisis. Salah satu penyebab dari kedua abnormalitas tersebut adalah resistensi insulin, hiperglikemia dan inflamasi. Selain itu, pada DM tipe 2 ditemukan bukti adanya perubahan dari berbagai faktor yang berperan pada faal hemostasis.

- Peningkatan Kadar Fibrinogen, Kadar fibrinogen yang meningkat akan menyebabkan agregasi trombosit dan perubahan reologik serta bekuan yang kaya akan fibrin. Banyak penelitian pada DM tipe 2 melaporkan peningkatan kadar fibrinogen. Pada pasien DM tipe 2 didapatkan penekanan fibrinolisis yang disebabkan oleh peningkatan kadar *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1). Penurunan aktivitas fibrinolitik trombosit mengakibatkan penurunan deposit fibrin dan perubahan pada komponen-komponen dari pembuluh darah. Kadar PAI-1 meningkat pada pasien-pasien resistensi insulin yang obes, seperti pada pasien DM tipe 2 dan pada kisaran normal pada pasien DM tipe 1. Kadar plasma PAI-1 berhubungan dengan indeks massa tubuh, lemak viseral, tekanan darah dan kadar plasma insulin, trigliserida, *small dense LDL*, dan kolesterol HDL.

- Peningkatan Aktivitas Faktor VII, Terjadi sebagai akibat adanya hiperlipidemia post-prandial.
- Ekspresi Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 yang berlebihan, Adanya perubahan ini telah dibuktikan terjadi baik pada penderita DM tipe 2, resistensi insulin, maupun hiperinsulinemia. Hal ini diduga sebagai akibat efek langsung dari insulin dan pro-insulin. Sebagaimana telah diketahui, insulin akan merangsang sintesis PAI-1. Selanjutnya peningkatan PAI-1 dalam darah akan menyebabkan penghambatan aktivitas fibrinolisis. Menurunnya kadar PAI-1 pada penderita t2DM setelah pemberian terapi dengan obat golongan tiazolidindion memperkuat bukti peranan resistensi insulin sebagai penyebab.
- Peningkatan Agregasi Trombosit, Telah terbukti bahwa pada penyandang DM tipe 2 diperlukan dosis asam asetil salisilat yang lebih tinggi untuk mencegah terjadinya agregasi trombosit dibanding pada non-diabetes. Masih belum dapat dipastikan apakah faktor glukosa sendiri atau gangguan metabolik penyerta yang merupakan penyebabnya.
- Penurunan Kadar Urokinase pada Plak Aterosklerotik.

EFEK ADANYA KEADAAN PROTROMBOTIK PADA PENYANDANG DIABETES MELITUS

Keadaan protrombotik yang terjadi pada penyandang DM tipe 2 berperan dalam dua hal penting yaitu pada patogenesis terjadinya aterosklerosis yang progresif, serta timbulnya kejadian koroner akut (*acute coronary events*).

Peningkatan PAI-1 baik dalam plasma maupun pada plak tak hanya berakibat rendahnya migrasi sel otot polos (*smooth muscle cell*) vaskular, tetapi juga akan menyebabkan penurunan ekspresi urokinase pada dinding pembuluh darah serta plak.

Pada *fibrous cap* yang tipis, berlangsungnya proteolisis dibagian bahu dari plak (oleh karena aktivasi sel limposit T dan makrofag) dapat mempermudah terjadinya ruptur plak serta sindrom koroner akut seperti angina pektoris tidak stabil maupun infark miokard akut.

REFERENSI

Eckel RH, Wassef CM, Chait A et al, AHA Conference Proceedings. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease,Pathogenesis of Atherosclerosis in Diabetes, Circulation, 2002, 105-109.

Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma Plasminogen ActivatorInhibitor-1 levels : a probable link between insulin resistance and athero- thrombosis, Diabetologia, 1991:34:457 - 462.

Minamikawa J, Yamanouchi M, Inoue D et al. Another potential use of troglitazone in non-insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 1998 : 83 : 1041-1042.

Schneider DJ, Sobel BE.Diabetes and Thrombosis *in* Johnstone MT,Veves A Eds, Diabetes and Cardiovascular Disease, Totowa NJ, Humana Press, 2001.

Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ et al : Increased Plasminogen Activator Inhibitor type 1 in Coronary Artery Atherectomy Specimens From Type 2 Diabetic Compared With Nondiabetic Patients, A Potential Factor Predisposing to Thrombosis and Its Persistence, Circulation, 1998 : 97: 2213-2221.

Sobel BE : Increased Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Vasculopathy,

A Reconcilable Paradox, Circulation, 1999 : 99 : 2496-2498.

Sobol AB, Watala C. The role of platelets in diabetes-related vascularComplication. Diabetes Res Clin Pract. 2000 :50 : 1-16.

367

KONDISI HIPERKOAGULABILITAS

Hilman Tadjoedin

PENDAHULUAN

Pada tahun 1860, Virchow mengusulkan teori tentang patogenesis terjadinya trombus yang melibatkan: sel endotel, aliran darah, dan kondisi hiperkoagulabilitas.

Saat ini risiko terjadinya trombosis diduga dapat diakibatkan oleh beberapa faktor, yaitu: genetik, lingkungan, dan faktor didapat. Keadaan di atas memicu berkembangnya teori *two hit* atau *multihit* sebagai risiko independen terjadinya trombosis. Pada perkembangan berikutnya, faktor genetik dan atau didapat diperberat dengan beberapa faktor risiko, yaitu: imobilisasi, inflamasi, rokok, terapi hormon dan lain sebagainya.

DEFINISI

Hypercoagulable states merupakan keadaan kongenital/ didapat yang telah diketahui atau dicurigai berhubungan dengan hipereaktivitas sistem koagulasi dan atau perkembangan ke arah tromboemboli.

Manifestasi klinis kelainan ini adalah: meningkatnya kejadian trombosis, yang muncul pada usia muda, trombosis familial, dan trombosis di lokasi yang tidak lazim (di vena otak).

Menurut penyebab *hypercoagulable states*, dibagi menjadi 3 kelompok: kondisi kongenital, hiperkoagulabel didapat, gabungan

HYPERCOAGULABLE STATES KONGENITAL

Bentuk kelainan ini terutama (60% penyebab tersering) adalah resistensi protein C teraktivasi (*APC resistance*)/ kelainan genetik pada *point of mutation* (faktor V Leiden) dan berkurangnya *natural anticoagulan*, yang diperankan oleh Anti Trombin III (AT III), Protein C (PC) dan Protein S (PS). Pada tabel 2 diperlihatkan beberapa penyebab *hypercoagulable states* kongenital.

Hal yang menarik pada keadaan ini adalah pada saat ditegakkan diagnosis, 50% kelompok ini tidak menunjukkan gejala adanya trombosis. Terdapat kecenderungan meningkatnya perbedaan antara populasi yang menunjukkan gejala dengan yang tidak menunjukkan gejala, pada kelompok umur, tetapi 20-30% kelompok ini tetap tidak menunjukkan gejala.

Tabel 1. Penyebab Kondisi Hiperkoagulabilitas

Resistensi protein C teraktivasi
Defisiensi alfa-makroglobulin
Antibodi antikardiolipin
Defisiensi antitrombin
Disfibrinogenemia
Faktor V leiden
Defisiensi/ekses faktor V
Ekses faktor VII
Ekses faktor VIII
Ekses faktor XI
Defisiensi kofaktor II heparin
Hiperhomosisteinuemia
Hiperfibrinogenemia
Antikoagulan lupus
Ekses PAI-1
Defisiensi plasminogen
Defisiensi protein C
Defisiensi protein S
Protrombin G20210A
Defisiensi tPA
Defisiensi TFPI
Defisiensi Trombomodnuli

PAI-1=*plasminogen activator inhibitor-1*; TFPI=*tissue factor pathway inhibitor*; tPA=*tissue plasminogen activator*

Tabel 2. Penyebab Utama *Hypercoagulable States Kongenital*

1. Resistensi *Activated Protein C* (APC *resistance*)
2. Defisiensi Anti Trombin III (AT III)
3. Defisiensi Protein C (PC)
4. Defisiensi Protein S (PS)
5. Gangguan pada ko-faktor II heparin
6. Disfibrinogenemia
7. Kombinasi gangguan (PC + APC *resistance* + PS)
8. Gangguan pada sistem fibrinolisis
9. Hiperhomosisteinemia

Protein C Teraktivasi

Dengan ditemukannya faktor V Leiden, maka identifikasi terhadap pasien dengan riwayat keluarga yang memiliki kecenderungan trombosis menjadi lebih besar. Dahlbäck dkk melakukan pengamatan terhadap resistensi protein C pada sekelompok populasi dan menyimpulkan bahwa pasien dengan trombofilia familial yang berhubungan dengan gangguan pada titik mutasi tingkat genetik (*genetic point of mutation*), yaitu pada perubahan posisi tunggal asam amino glutamin menjadi arginin pada posisi 506, akan menyebabkan aktifnya resistensi faktor V Leiden terhadap antikoagulan alamiah, yaitu APC (autoantibodi APC). Selain hal di atas, secara hipotesis, resistensi APC diakibatkan oleh defisiensi PS dan gangguan faktor VIII atau V pada tempat pembelahan APC. Ciri khas kelainan ini adalah respons yang buruk terhadap antikoagulan. Bentuk gangguan ini adalah abnormalitas faktor V (faktor V Leiden), yang didapat pada 15-30% kasus trombosis.

Defisiensi Antitrombin III (AT III)

AT merupakan glikoprotein plasma (berat molekul: 58.000 D), yang disintesis di hati dan sel endotel. Fungsi AT adalah menghambat trombin, faktor Xa, IXa, XIa, XIIa serta plasmin dan kalikrein. Fungsi AT menjadi lebih aktif dengan bantuan heparin atau mukopolisakarida yang mirip heparin, yang terdapat pada permukaan sel endotel.

Defisiensi AT merupakan kelainan autosom dominan, bentuk heterozigot dapat menjadi risiko terjadinya trombosis vena. Pada populasi umum, prevalensi defisiensi AT adalah 1: 2000 sampai dengan 1: 5000.

Untuk penggunaan praktis, gangguan pada AT dikelompokkan menjadi:

- Tipe I defisiensi murni.
- Tipe II abnormalitas AT.
- Tipe III, gabungan tipe I dan II.

Manifestasi tersering kejadian trombosis pada bentuk gangguan koagulasi ini adalah trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis splanknik, di samping tercatat pula beberapa angka kejadian trombosis arteri.

Defisiensi Protein C (PC)

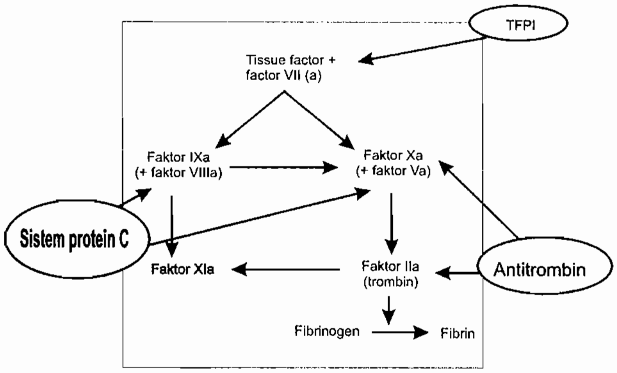
PC merupakan glikoprotein dependen (berat molekul 63.000 D), yang disintesis di hati. Setelah diaktivasi oleh kompleks trombin-trombomodulin di permukaan sel endotel, PC akan menghambat kerja faktor VIIIa dan Va serta menstimulasi proses fibrinolisis. Seperti halnya AT, defisiensi PC diturunkan secara autosom dominan, sedangkan sifat heterozigot merupakan risiko timbulnya trombosis. Pada pasien homozigot, kadar PC yang tidak terdeteksi didapatkan dari kedua orangtua dengan kondisi heterozigot.

Berdasarkan temuan laboratorium, gangguan PC dikelompokkan menjadi:

- Tipe I: kadar antigen dan aktivitas PC rendah.
- Tipe II: kadar antigen PC normal, tetapi berkurang aktivitasnya.
- Tipe III: kadar antigen PC berkurang dan aktivitasnya rendah.

Defisiensi Protein S (PS)

Protein S merupakan glikoprotein plasma (berat molekul 84000 D) yang juga disintesis di hati dan sel endotel. PS merupakan kofaktor PC aktif dan membentuk kompleks dengan ikatan protein C4b. Di dalam plasma PS dapat bersifat bebas atau berikatan dengan protein C4b, tetapi hanya bentuk PS bebas saja yang aktif. Hingga saat ini, klasifikasi gangguan PS belum dapat dipastikan.



Gambar 1. Jalur antikoagulan fisiologis: AT III menghambat Trombin (F IIa) dan F Xa, APC mendegradasi ko-faktor Va dan Xa, *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) menghambat kompleks F VIIa.

Gangguan pada Heparin Ko-faktor II

Heparin kofaktor II (HC II) merupakan glikoprotein plasma dengan berat molekul 65.000 D, yang berfungsi menghambat aktivitas trombin. Reaksi di atas diperkuat dengan adanya heparin dan dermatan sulfat.

Disfibrinogenemia

Merupakan kelainan kongenital yang jarang didapat, ditandai dengan gangguan fungsi fibrinogen tingkat molekular. Kelainan ini diturunkan secara autosom dominan.

Sekitar 15% dari 243 kelainan molekul fibrinogen dikaitkan dengan manifestasi trombosis, baik arteri maupun vena. Melemahnya ikatan dengan t-PA atau plasminogen terhadap fibrin yang abnormal, berkurangnya aktivitas plasminogen pada fibrin yang abnormal, dan resistensi terhadap fibrin, diperkirakan merupakan mekanisme yang bertanggung jawab terhadap gangguan fibrin.

Kombinasi Gangguan

Telah dilaporkan beberapa kasus kombinasi gangguan atau kaitannya dengan gangguan pada sistem fibrinolisis.

Walaupun kemungkinan akan ditemukan kejadian trombosis di tempat-tempat yang tidak lazim, ternyata 50% pasien dengan kelainan ini tidak menunjukkan gejala. Dengan kata lain, kejadian trombosis tidaklah bertambah berat pada kombinasi gangguan dibandingkan dengan gangguan tunggal.

Gangguan pada Sistem Fibrinolisis

Efektivitas sistem fibrinolisis amat tergantung pada kemampuannya untuk membentuk plasmin. Meningkatnya aktivitas fibrinolisis akan memicu terjadinya lisis bekuan, hingga hasil akhirnya adalah perdarahan. Sebaliknya, kejadian hipofibrinolisis akan memudahkan terbentuknya fibrin, yang berakhir dengan trombosis.

Hingga saat ini, hubungan antara gangguan sistem fibrinolisis dengan risiko terbentuknya trombosis masih dalam perdebatan.

Hiperhomosisteinemia

Merupakan kelainan metabolik yang diakibatkan oleh beberapa kelainan genetik. Homosistein darah akan menyebabkan kerusakan jaringan penyambung dan memicu gangguan sistem koagulasi. Mekanisme di atas diduga akibat pengaruh aktivitas trombomodulin atau meningkatnya aktivitas F V.

HYPERCOAGULABLE STATES DIDAPAT

Kondisi di atas merupakan penyebab *hypercoagulable state* didapat:

Pada kesempatan ini penulis membatasi diri untuk membahas tentang kehamilan, keganasan, dan sindrom antifosfolipid.

Kehamilan

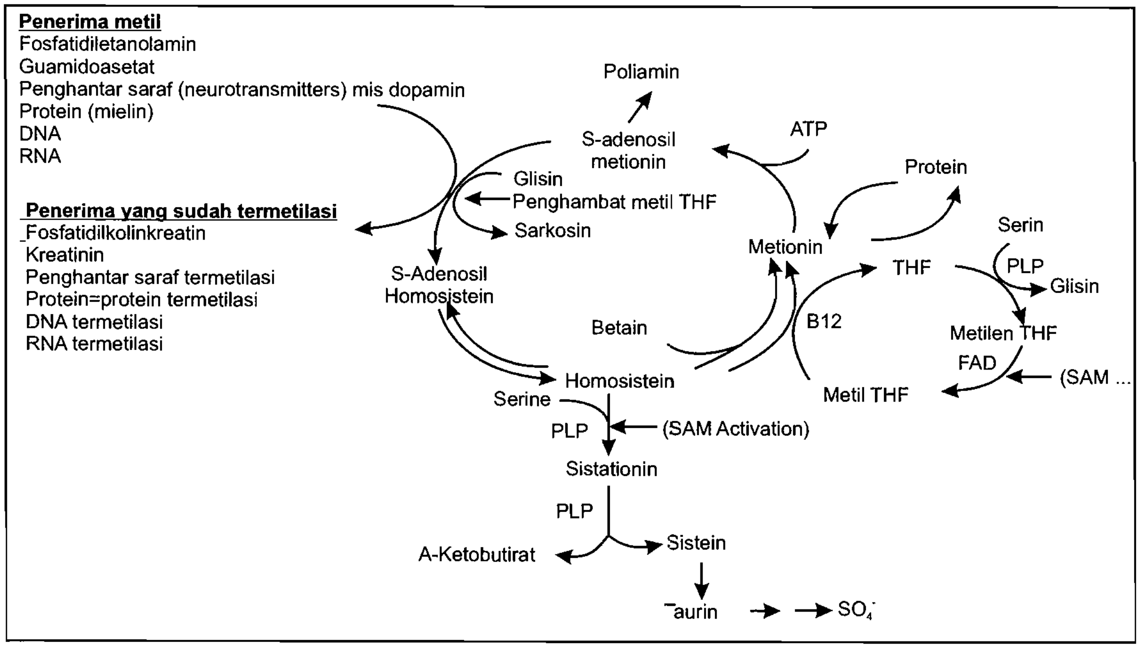
Perubahan fisiologis dan anatomis selama kehamilan dapat memperberat keadaan tromboemboli. Sebagaimana halnya perempuan yang tidak hamil, diagnosis tromboemboli seringkali sukar ditegakkan, sehingga dibutuhkan pemeriksaan yang akurat.

Beberapa pendekatan diagnostik dapat dilakukan pada perempuan hamil, namun dibandingkan dengan perempuan yang tidak hamil beberapa jenis pemeriksaan menjadi amat sangat terbatas pemakaiannya, terutama yang berkaitan dengan radiasi.

Perempuan tanpa riwayat trombosis, pada saat kehamilan akan memiliki risiko kejadian trombosis; walaupun besar risiko masih belum dapat dipastikan. Studi terakhir menyatakan perempuan hamil dengan defisiensi AT III, PC atau PS akan memiliki risiko trombosis 8 kali lebih besar dibandingkan dengan kontrol. Walaupun demikian, kejadian risiko trombosis absolut di atas masih rendah (7 dari 169 kehamilan), 2 episode selama trimester ketiga, 5 episode setelah kelahiran.

Pada studi lainnya, sejumlah 2480 perempuan hamil dengan mutasi faktor V Leiden, memiliki risiko trombosis 8 kali lebih besar.

Penatalaksanaan antepartum perempuan hamil dengan trombofilia tanpa riwayat trombosis sebelumnya, hingga saat ini masih kontroversial sehubungan dengan rendahnya kejadian trombosis serta kurangnya data penelitian tentang profilaksis trombosis.


Penerima metil
Fosfatidiletanolamin
Guamidoasetat
Penghantar saraf (neurotransmitters) mis dopamin
Protein (mielin)
DNA
RNA
Penerima yang sudah termetilasi
Fosfatidilkolinkreatin
Kreatinin
Penghantar saraf termetilasi
Protein=protein termetilasi
DNA termetilasi
RNA termetilasi
Poliamin
S-adenosil metionin
ATP
Protein
Glisin
Penghambat metil THF
Sarkosin
Metionin
Serin
THF
PLP
Glisin
S-Adenosil Homosistein
Betain
B12
Metilen THF
FAD
(SAM ...
Homosistein
Metil THF
Serine
PLP
(SAM Activation)
Sistationin
PLP
A-Ketobutirat
Sistein
Taurin
SO4

Gambar 1.

Tabel 3. Penyebab Utama *Hypercoagulable State* Didapat

1. Kehamilan
2. Keganasan
3. Sindrom antifosfolipid
4. Kelainan mieloproliferatif
5. Pasca pembedahan
6. Sindrom nefrotik
7. Inflamasi
8. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* (PNH)

Keganasan

Keganasan atau penggunaan kemoterapi yang digunakan sebagai pengobatan keganasan, dapat menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah. Keganasan dapat mempengaruhi aliran melalui efek mekanik pada pembuluh darah sekitar tumor.

Di samping itu, angiogenesis yang diinduksi oleh tumor menghasilkan pembuluh darah yang kompleks dengan aliran darah yang abnormal. Mikrovaskular di sekitar tumor mengalami peningkatan permeabilitas terhadap protein, antara lain fibrinogen. Kemungkinan hal tersebut diakibatkan sel tumor menghasilkan *vascular permeability factor* atau *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Selain meningkatkan permeabilitas, VEGF juga mengatur angiogenesis dan menginduksi ekspresi faktor jaringan, sehingga terjadi deposisi fibrin ekstravaskular. Pada keganasan, kondisi hiper-koagulabilitas disebabkan oleh adanya aktivitas prokoagulan sel tumor, yaitu faktor jaringan dan *cancer procoagulant* (CP). Faktor jaringan berfungsi sebagai reseptor dan ko-faktor F VII, sedangkan CP adalah protease sistein yang memecahkan F X secara langsung tanpa adanya F VIIa.

Sel tumor juga menyediakan permukaan untuk pembentukan kompleks protrombinase karena F Va dan F Xa dapat menempel pada permukaan sel tumor. Di samping itu kemoterapi menyebabkan penurunan peran antikoagulan alamiah (PC dan PS).

Sindrom Antifosfolipid

Beberapa hipotesis telah diusulkan untuk menjelaskan mekanisme selular dan molekular yang mengaitkan antibodi antifosfolipid dengan kejadian trombosis.

Teori pertama adalah adanya aktivasi sel endotel. Ikatan antibodi antifosfolipid mengakibatkan teraktivasinya sel endotel, yang dimanisfestasikan dengan ekspresi molekul adhesi, sekresi sitokin dan metabolisme prostasiklin. Antibodi antifosfolipid yang dikenal sebagai β_2-glikoprotein I berikatan dengan sisa sel endotel.

Teori berikutnya menitikberatkan pada oksidan yang diakibatkan jejas pada endotel vaskular. Oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL), yang merupakan penyumbang utama kejadian aterosklerosis, diserap oleh makrofag, yang menyebabkan makrofag teraktivasi dan selanjutnya terjadi kerusakan pada sel endotel. Autoantibodi untuk mengoksidasi LDL

HYPERCOAGULABLE STATES GABUNGAN (KONGENITAL DAN DIDAPAT)

Didapatkannya gabungan *hypercoagulable states* pada pasien yang sama menunjukkan cukup tingginya insidens kejadian ini. Contoh kasus yang cukup baik adalah penggunaan kontrasepsi oral pada pasien dengan defisiensi AT.

PENCEGAHAN DAN PENGOBATAN

Pencegahan terhadap kejadian trombosis merupakan hal yang paling penting. Berbagai faktor dapat menimbulkan trombosis, padahal medikamentosa yang digunakan untuk penatalaksanaan kejadian ini hanya terbatas pada beberapa langkah pencegahan koagulasi dan tidak dapat mempengaruhi keseluruhan.

Beberapa jenis obat yang ditujukan terhadap beberapa keadaan koagulasi:

- Warfarin: menghambat sintesis faktor koagulasi yang tergantung vitamin K (anti vitamin K), yaitu : F II, VII, IX, X, Protein C dan S.
- Aspirin: menghambat agregasi trombosit dengan cara intervensi sintesis tromboksan.
- Tiklopidin: menghambat agregasi trombosit dengan cara melekatkan fibrinogen pada membran trombosit. Obat ini ditujukan untuk pasien dengan risiko strok serta intoleransi terhadap aspirin.
- Heparin: menghambat aktivasi F X dengan cara mencegah konversi protrombin menjadi trombin. Dengan menghambat *fibrin-stabilizing factor* oleh trombin, heparin mencegah pembentukan *stable fibrin clot*.
- *Tissue plasminogen factor* (t-PA): mengaktifkan plasmin yang memecahkan fibrin.

PENGOBATAN

Seperti halnya kelainan/gangguan umumnya, maka penatalaksanaan pada kondisi hiperkoagulabilitas adalah pengobatan terhadap penyakit dasar, walaupun demikian prinsip pengobatan adalah:

Antikoagulan

Heparin. Meningkatkan aktivitas anti trombin III.

Menghambat aktivitas F X dengan cara mencegah konversi protrombin menjadi trombin. Dengan menghambat *fibrin-stabilizing factor*, heparin mencegah pembentukan *stable fibrin clot*.

Low molecular weight heparin **(LMWH)**, misalnya: enoxaparin atau dalteparin, umumnya diberikan subkutan, tidak memerlukan monitor aPTT, lebih sedikit menimbulkan antibodi maupun trombositopenia.

Biasanya ***unfractionated heparin*** **(UFH)** diberikan apabila LMWH tidak tersedia. Umumnya, dosis UFH untuk pasien dewasa adalah 25.000-40.000 unit, diberikan secara infus kontinyu selama 24 jam, dengan diawali bolus 5.000 unit intravena, dengan monitoring terhadap aPTT (target 1,5-2 kali kontrol).

Warfarin, Merupakan antagonis vitamin K, menurunkan faktor II, VII, IX, X, serta antikoagulan alamiah protein

ALGORITME PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA KEADAAN HIPERKOAGULASI

Indikasi Pemeriksaan Laboratorium

- Idiopatik/tidak dapat dijelaskan
- Rekuren
- Riwayat keluarga kecenderungan terjadi trombosis
- Jarang pada usia muda
- Terjadi di tempat yang jarang, seperti pembuluh darah subklavikula atau pembuluh darah mesenterium
- Resisten terhadap penggunaan terapi antikoagulan konvensional
- Sedang hamil atau menggunakan kontrasepsi oral

Primary Panel of Test:

- Resistensi protein C yang teraktivasi (skrining untuk faktor V Leiden)
- Protein C*
- Protein S*
- Antitrombin* (sebelumnya disebut antitrombin III)
- Antikoagulan lupus (--*APPT, Mixing Studies, Dilute Russel Viper Venom Time, Hexagonal Phase phosplipid test)*
- Antibodi antikardiolipin (IgG dan IgM)
- Serum homosistein (sampel puasa)

*Pemeriksaan fungsional digunakan untuk protein C, protein S dan antitrombin. Jika nilai protein C atau protein S menurun, dilakukan pemeriksaan imunologis (untuk antigen protein C atau antigen protein S total dan bebas)

Jika semua tes di atas negatif, dan terdapat kecurigaan kuat adanya kelainan hiperkoagulabilitas primer, pertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan di bawah ini :

- Fibrinogen (singkirkan disfibrinogemia)
- Plasminogen (singkirkan hipo atau displasminogemia)
- Kadar tPa (sebelum dan sesudah oklusi vena); kadar PAI-dianggap investigatif-

Waktu yang tepat untuk melakukan pemeriksaan

Idealnya, saat pemeriksaan, pasien seharusnya

- Stabil secara klinis – jika terjadi keadaan akut, disarankan menunda pemeriksaan untuk beberapa minggu
- Hentikan terapi warfarin dan heparin- jika tidak mungkin, pikirkan hal berikut:
  - Heparin dapat menyebabkan penurunan ringan Antitrombin
  - Warfarin akan menyebabkan penurunan kadar protein C dan protein S
  - Kadar protein C dan protein S tidak dapat diinterpretasikan dengan tepat pada pasien dengan warfarin

Pada umumnya, jika terdapat defisiensi antitrombin, protein C atau protein S, disarankan untuk mengulang pemeriksaan setelah rentang waktu tertentu untuk memastikan adanya defisiensi. Pemeriksaan pada anggota keluarga dapat membantu.

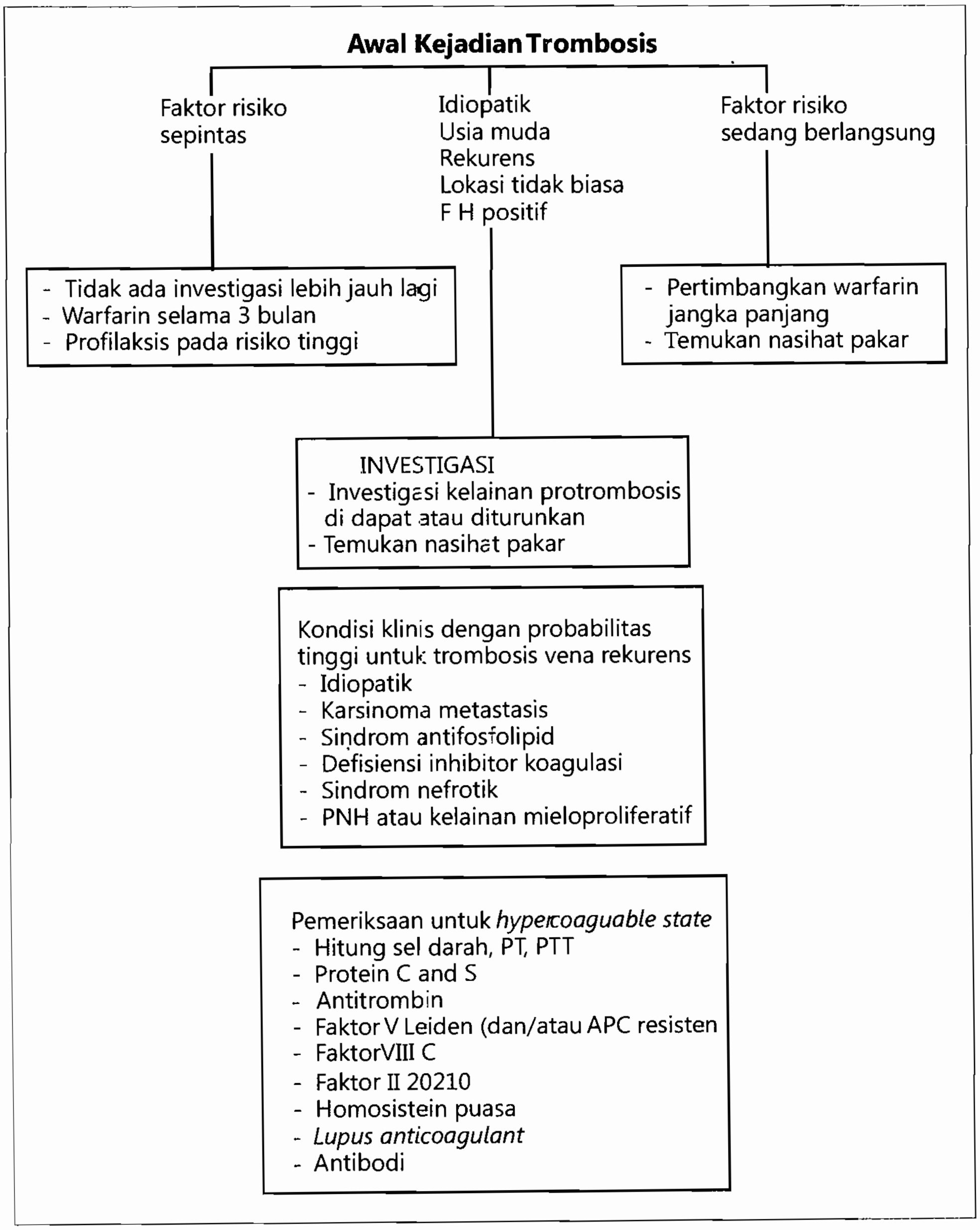
C dan S. Preparat ini diberikan dengan dosis awal 5-10 mg oral, yang diikuti secara titrasi, hingga dicapai nilai (*International Normalized Ratio*) INR: 2-3.

Preparat terbaru, Fondaparinux merupakan pentapeptida yang menghambat faktor Xa. Argatroban dan Lepirudin menghambat langsung fungsi trombin. Preparat-preparat di atas ditujukan kepada pasien dengan masalah *heparin-induced thrombocytopenia.*

Pada umumnya, antikoagulan yang digunakan untuk pasien rawat inap, dimulai dengan heparin dan selanjutnya menggunakan warfarin untuk pemeliharaan (tumpang tindih 3 hari dengan heparin). Lama penggunaan tergantung pada penyakit yang mendasarinya, misalnya trombosis vena dalam daerah tungkai, diberikan selama 6 minggu sampai 3 bulan; dan seterusnya.

Antifibrinolisis

Tissue plasminogen activator (tPA, alteplase), streptokinase dan urokinase menyebabkan lisisnya bekuan dengan cara mengaktifkan plasmin, yang kemudian mendegradasi fibrin. Indikasi tPA adalah trombosis vena dalam, emboli paru masif, emboli arteri pada ekstremitas, infark miokard akut, dan *unstable angina pectoris.*
Dosis yang biasa digunakan:


Awal Kejadian Trombosis
Faktor risiko sepintas
Idiopatik
Usia muda
Rekurens
Lokasi tidak biasa
F H positif
Faktor risiko sedang berlangsung
- Tidak ada investigasi lebih jauh lagi
- Warfarin selama 3 bulan
- Profilaksis pada risiko tinggi
- Pertimbangkan warfarin jangka panjang
- Temukan nasihat pakar
INVESTIGASI
- Investigasi kelainan protrombosis di dapat atau diturunkan
- Temukan nasihat pakar
Kondisi klinis dengan probabilitas tinggi untuk trombosis vena rekurens
- Idiopatik
- Karsinoma metastasis
- Sindrom antifosfolipid
- Defisiensi inhibitor koagulasi
- Sindrom nefrotik
- PNH atau kelainan mieloproliferatif
Pemeriksaan untuk hypercoaguable state
- Hitung sel darah, PT, PTT
- Protein C and S
- Antitrombin
- Faktor V Leiden (dan/atau APC resisten
- FaktorVIII C
- Faktor II 20210
- Homosistein puasa
- Lupus anticoagulant
- Antibodi

Gambar 3. Awal kejadian trombosis

Tabel 4. Rekomendasi Durasi Terapi Antikoagulan pada Pasien dengan Trombosis Vena Dalam.[*]

Karakteristik pasien[†]	Risiko rekurensi dalam 1 tahun setelah penghentian pengobatan (%)	Lama Terapi
Faktor risiko transien mayor	3	3 bulan
Faktor risiko minor; tidak ada trombofilia	<10 jika faktor risiko dihindari	6 bulan
	>10 jika faktor risiko persisten	Hingga faktor menghilang
Idiopatik; tidak ada trombofilia atau risiko-rendah trombofilia	<10	6 bulan[‡]
Idiopatik; risiko-tinggi trombofilia	>10	Tidak dapat ditentukan
Lebih dari satu kejadian idiopatik	>10	Tidak dapat ditentukan
Kanker; faktor risiko lainnya	>10	Tidak dapat ditentukan

[*] Data dari Hirsh dan Hoak, Hyers dkk., dan Kearon.

[†] Contoh faktor risiko mayor transien adalah pembedahan mayor, penyakit mayor, dan leg casting. Contoh faktor risiko minor adalah penggunaan kontrasepsi oral dan terapi pengganti hormon. Contoh risiko rendah trombofilia adalah heterozigot pada faktor V leiden dan mutasi gen protrombin G20210. Contoh risiko tinggi trombofilia adalah defisiensi antitrombin protein C dan pritein S; homozigot daktor V Leiden atau mutasi gen protrombin atau heterozigot dari keduanya; dan terdapatnya antibody fosfolipid.

[‡] Terapi dapat memanjang jika pasien memutuskan untuk memperpanjang terapi atau jika risiko perdarahan rendah.

Tabel 5. Prevalensi Abnormalitas Trombofilik dan Risiko Rekurensi Tromboemboli Vena Setelah Terapi Antikoagulan.[*]

Faktor Risiko[†]	Estimasi Prevalensi (%)[‡]	Estimasi Risiko Relatif Rekurensi
Defisiensi antitrombin	1	1,5-3
Defisiensi Protein C	3	1,5-3
Defisiensi Protein S	3	1,5-3
Mutasi Faktor V Leiden		
Heterozigot	20	1-4
Homozigot	2	Sekitar 4
Disfibrogenemia	<1	NA
Faktor V Leiden dan mutasi gen protrombin	2	2-5
Antibodi Antifosfolipid	5	2-4
Peningkatan kadar faktor VIII	10-50	1-7
Peningkatan kadar faktor IX	10-50	1-5
Hiperhomosisteinemia	10-25	1-3

[*] Data dari Kearon, Christiansen dkk., Baglin dkk., Margaglinone dkk., and Kyrle dkk. Risiko relative pada pasien dengan faktor risiko yang dipertanyakan, dibandingkan dengan yang tanpa faktor risiko.

[†] Definisi defisiensi antitrombin, protein C atau protein S bervariasi; biasanya didefinisakan sebagai nilai fungsional atau imunologis yang kurang dari persentil 5 pada populasi kontrol.

[‡] Prevalensi dan risiko relatif bergantung pada definisi hiperhomosisteinemia dan peningkatan kadar faktor VIII dan faktor IX pada kelompok kontrol.

Table 6. Faktor-faktor Risiko Trombosis

Faktor Risiko Didapat		Faktor Risiko Kongenital
Trombosis Arteri	Trombosis Vena	
merokok	imobilisasi	defisiensi protein C
hipertensi	operasi	defisiensi protein S
diabetes melitus	keganasan	defisiensi protein AT III
hiperlipidemia	sindrom nefritik	resistensi protein C teraktivasi (Faktor V Leiden)
kontrasepsi oral	kontrasepsi oral	Alel protrombin 20210
polisitemia	gagal jantung kongestif	aktivator plasminogen polimorfisme inhibitor-1
hiperviskositas	sindrom obesitas	Peningkatan faktor VIII
		defek faktor XII
		disfibrinogenemia
		homosisteinemia

- t-PA-untuk emboli paru masif (kasus dewasa dengan berat badan ≥ 65 kg) 10 mg, i.v bolus, selama 1-2 menit, dilanjutkan dengan 50 mg, i.v selama 1 jam dan 40 mg, i.v dua jam berikut (dosis total: 100 mg).
- Streptokinase-untuk emboli paru, trombosis arteri atau vena dalam: 250.000 IU, iv selama 30 menit, selanjutnya 100.000 IU/jam selama 24 jam (untuk kasus emboli paru); atau selama 72 jam (untuk kasus trombosis arteri/vena dalam).
- Urokinase-untuk emboli paru 4400 IU/kg BB, i.v selama 10 menit, dilanjutkan dengan 4400 IU/kg BB/jam, intravena selama 12 jam.
- Umumnya, terapi antifibrinolisis diikuti dengan antikoagulan heparin.
- Kontraindikasi terapi ini adalah perdarahan aktif, *cerebrovascular accident* baru (kurang dari 3 bulan), neoplasma intrakranial, aneurisma serta cedera kepala baru.

Table 7. Prevalensi Manifestasi Klinis 82 Pasien (M.Tektonidou, dkk. QJM 2000;9:523-30)

Clinical Manifestations	Percentage (%)
Livedo retikularis	49
Trombosis	
vena	43
arterial	5
Keterlibatan SSP	44
Trombositopenia	41
Aborsi berulang (>2)	26
Anemia hemolitik	23
Ulkus tungkai	8

Antiagregasi Trombosit

Preparat yang biasa digunakan aspirin (160-325 mg/hari) disertai dengan klopidogrel (dosis awal 400 mg, selanjutnya 75 mg/hari); akan menurunkan angka kejadian trombosis arteri (strok, infark miokard) pada pasien risiko tinggi.

Tabel 8. Prevalensi *Hypercoagulable States Mayor* pada Populasi Pasien yang Berbeda

HypercoagulableStates	Populasi Umum(%)	Pasien dengan Tromboemboli Vena Tunggal (%)	Keluarga Trombofilik (%)
Factor V Leiden	3-7	20	50
Protrombin G20210A	1-3	6	18
Antithrombin deficiency	0,02	1	4-8
Protein C deficiency	0,2-0,4	3	6-8
Protein S deficiency	tidak diketahui	1-2	3-13
Hiperhomosisteinemia	5-10	10-25	tidak diketahui
Antibodi antifosfolipid	0-7	5-15	tidak diketahui

N/A=*not readily available or unknown.*

Tabel 9. Presentasi Trombosis Vena yang Tidak Biasa pada Hypercoagulable States yang Jelas

Presentasi tromboemboli vena (VTE)	Kondisi *Hypercoagulable*
Trombosis vena serebral	Protrombin G20210A, antibodi antifosfolipid, defisiensi antitrombin, trombositemia esential, PNH
Trombosis vena serebral Pada perempuan pengguna pil kontrasepsi oral	Protrombin G20210A
Trombosis vena kava, vena renal, vena mesenterika, dan vena hepatik	Antibodi antifosfolipid, kanker, defisiensi antitrombin, sindrom mieloproliferatif, PNH
Tromboflebitis superfisial migratori (Trousseau's *syndrome*)	Kanker (terutama adenokarsinoma saluran gastrointestinal)
Tromboflebitis superfisial rekuren	Faktor V leiden, polisitemia vera, defisien antikoagulan alamiah
Nekrosis kulit warfarin	Defisiensi protein C dan S
Purpura neonatal fulminal	Defisiensi protein C dan S homozigot
Kehilangan fetal yang tidak dapat dijelaskan (tiga atau lebih abortus trimester pertama atau kematian pada trimester kedua atau ketiga yang tidak dapat dijelaskan pada fetus normal secara morfologi)	Antibodi antifosfolipid

Tabel 10. Risiko Relatif Risks VTE Pertama pada *Hypercoagulable States* Terpilih

Hypercoagulable State	Risiko relatif dari VTE tunggal sepanjang hidup
Faktor V Leiden	2-10
Protrombin G20210A	2-6
Faktor V Leiden danprotrombin G20210A (heterozigot-ganda)	20.0
Defisiensi protein C	6.5-31*
Defisiensi protein S	2-36*
Defisiensi antitrombin	5-40*
Hiperhomosisteinemia	2-4
Lupus antikoagulan	11
Antibodi antikardiolipin	3,2

* Risiko relatif variabilitasnya tinggi, tergantung, tergantung pada apakah mereka diturunkan dari studi-studi berbasis keluarga atau populasi. Perbedaan risiko dapat dijelaskan pada kesulitan lebih besar dalam mendapatkan reliabilitas perkiraan berbasis populasi karena secara keseluruhan prevalensi kelainan ini rendah. Mungkin angka kejadian ini *overestimated* pada studi-studi familial awal..

Table 11. Interaksi Faktor V Leiden dan Pengguna Pil Kontrasepsi Oral dalam Risiko Relatif Penyakit VTE

	Risiko Relatif	Risiko Absolut*
Perempuan nonkarrier	1	0,8/10000
Perempuan nonkarrier pengguna pil kontrasepsi oral	4	3,2/10000
Faktor V Leiden heterozigositas	7	5.7/10000
Heterozigositas faktor V Leiden perempuan pengguna pil kontrasepsi oral	35	28.5/10000

*Perkiraan jumlah kasus VTE per 10.000 orang per tahun.

Table 12. Evaluasi Laboratorium yang Dianjurkan untuk Pasien yang diduga Mempunyai Dasar *Hypercoagulable State*

Pemeriksaan Skrining	Pemeriksaan Konfirmasi
• Resistensi protein C teraktivasi • Pemeriksaan mutasi protrombin G20210A dengan PCR • Tingkat aktivitas antitrombin, protein C, dan protein S • Tingkat aktivitas faktor VIII • Lupus antikoagulans (aPTT sensitif, aPTT *mixing, dilute Russell viper venom time*) • Antibodi antikardiolipin dengan ELISA • Kadar homosistein plasma total	• PCR Faktor V Leiden • Pemeriksaan antigenik untuk antitrombin, protein C, dan/atau protein S • Pemeriksaan konfirmasi untuk *lupus anticoagulants**

* Include at least one of the following: platelent neutralization procedure, hexagonal phase phospholipids, Textarin/Ecarin test, platelet vesicles, DVV Confirm. PCR=polymerase chain reaction; aPTT=activated partial thromboplastin time; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay.

REFERENSI

Bertina RM. Hypercoagulable States. In : Semin in Hematol 1997;34(3):16770-.

Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. Blood 2002;100(10):34708-.

Cobb ME, Hollensead SC. Molecular Testing for Inherited Thrombotic Disease. Available from : http://www.uoflhealthcare.org.

Cattaneo M, Martinelli I, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for Deep Vein Thrombosis. NEJM 1996;335:9746-.

Chadha P. Thrombotic Disorders : Hypercoagulable State. In : Kasper DL, Braunwald D, Fauci AS, et al. Harrison's Manual of Medicine 16th eds. McGraw-Hill 2005, 277280-.

DeLoughery T. Hypercoagulable States – 2004.

Girolami A, Sartori MT, Patrassi GM et al. Hypercoagulability : An Updated Review. Available from : http://haem.nus.edu.sg/ishapd/1996087/1996/.pdf.

Kyrle P, Minar E,Bialonczyk C et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Woman. NEJM 2004;350:2558-63.

Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. NEJM 2002;346(10):75263-.

Nema SK. Thrombosis-The Newer Dimensions. MJAFI 2004;60:2189-.

Solymoss S. Factor V Leiden : Who should be tested ?. CMAJ 1996;155:2968-.

Setiabudy RD, Trombosis pada keganasan. Dalam : Kongres Nasional dan Temu Ilmiah - Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah (PHTDI); 2005.hlm. 40.

368

TROMBOSIS VENA DALAM DAN EMBOLI PARU

Lugyanti Sukrisman

PENDAHULUAN

Trombosis adalah terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah. Trombus atau bekuan darah ini dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung atau mikrosirkulasi dan menyebabkan komplikasi akibat obstruksi atau emboli. Di Amerika Serikat, trombosis merupakan penyebab utama kematian dengan angka kematian sekitar 2 juta penduduk setiap tahun akibat trombosis arteri, vena atau komplikasinya. Angka kejadian trombosis vena dalam (*deep venous thrombosis*/DVT) yang baru berkisar 50 per 100.000 penduduk, sedangkan pada usia lebih dari 70 tahun diperkirakan 200 per 100.000 penduduk.

Trombosis vena dan emboli paru berkaitan dengan berbagai kondisi medis atau prosedur bedah tertentu. Risiko tromboemboli pada pasien dengan defisiensi antitrombin III dapat mencapai 80%, 70% pada gagal jantung kongestif dan 40% pada infark miokard akut. Pada pasien yang menjalani operasi, kejadian DVT berkisar 30% di Eropa dan 16% di Amerika Serikat. Pada pasien yang menjalani operasi panggul atau lutut, kejadian DVT berkisar 45-70% sedangkan kejadian emboli paru dapat mencapai 20%; 1-3% di antaranya fatal. Pada operasi ginekologi dan obstetri, risiko DVT berkisar 7-45% sedangkan pada operasi saraf antara 9-50%. Tabel berikut menggambarkan berbagai faktor yang dapat menyebabkan trombosis.

PATOGENESIS

Dalam keadaan normal, darah yang bersirkulasi berada dalam keadaan cair, tetapi akan membentuk bekuan

Tabel 1. Penyebab Trombosis

Gangguan pada Arteri	Gangguan pada Vena	Gangguan pada Darah/ Trombosit
Aterosklerosis	Operasi (umum)	Sindrom anti fosfolipid
Merokok	Operasi ortopedi	Resistensi protein C (Faktor V Leiden)
Hipertensi	Artroskopi	*Sticky platelet syndrome*
Diabetes melitus	Trauma	Gangguan protein C
Kolesterol LDL	Keganasan	Gangguan protein S
Hipertrigliserida	Imobilisasi	Gangguan antitrombin
Riwayat trombosis pada keluarga	Sepsis	Gangguan heparin kofaktor II
Gagal jantung kiri	Gagal jantung kongestif	Gangguan *plasminogen*
Kontrasepsi oral	Sindrom nefrotik	Gangguan *plasminogen activator inhibitor*
Estrogen	Obesitas	Gangguan faktor XII
Lipoprotein (a)	*Varicose vein*	Disfibrinogenemia
Polisitemia	Sindrom pascaflebitis	Homosisteinemia
Sindrom hiperviskositas	Kontrasepsi oral	
Sindrom leukostasis	Estrogen	

jika teraktivasi atau terpapar dengan suatu permukaan. Virchow mengungkapkan suatu *triad* yang merupakan dasar terbentuknya trombus, yang dikenal sebagai Triad Virchow. Triad ini terdiri dari: 1). gangguan pada aliran darah yang mengakibatkan stasis, 2). gangguan pada keseimbangan antara prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan aktivasi faktor pembekuan, dan 3). gangguan pada dinding pembuluh darah (endotel) yang menyebabkan prokoagulan.

Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif terganggu. Faktor trombogenik meliputi:

- gangguan sel endotel
- terpaparnya subendotel akibat hilangnya sel endotel
- aktivasi trombosit atau interaksinya dengan kolagen subendotel atau faktor von Willebrand.
- aktivasi koagulasi
- terganggunya fibrinolisis
- stasis

Mekanisme protektif terdiri dari:

- faktor antitrombotik yang dilepaskan oleh sel endotel yang utuh
- netralisasi faktor pembekuan yang aktif oleh komponen sel endotel
- hambatan faktor pembekuan yang aktif oleh inhibitor
- pemecahan faktor pembekuan oleh protease
- pengenceran faktor pembekuan yang aktif dan trombosit yang beragregasi oleh aliran darah
- lisisnya trombus oleh sistem fibrinolisis

Trombus terdiri dari fibrin dan sel-sel darah. Trombus arteri, karena aliran yang cepat, terdiri dari trombosit yang diikat oleh fibrin yang tipis, sedangkan trombus vena terutama terbentuk di daerah stasis dan terdiri dari eritrosit dengan fibrin dalam jumlah yang besar dan sedikit trombosit.

DIAGNOSIS

Trombosis Vena Dalam

Anamnesis dan pemeriksaan fisis merupakan hal yang sangat penting dalam pendekatan pasien dengan dugaan trombosis. Keluhan utama pasien dengan DVT adalah kaki yang bengkak dan nyeri. Riwayat penyakit sebelumnya merupakan hal penting karena dapat diketahui faktor risiko dan riwayat trombosis sebelumnya. Adanya riwayat trombosis dalam keluarga juga merupakan hal penting.

Pada pemeriksaan fisis, tanda-tanda klinis yang klasik tidak selalu ditemukan. Gambaran klasik DVT adalah edema tungkai unilateral, eritema, hangat, nyeri, dapat diraba pembuluh darah superfisial, dan tanda Homan yang positif.

Pada pemeriksaan laboratorium hemostasis didapatkan peningkatan D-dimer dan penurunan antitrombin. Peningkatan D-dimer merupakan indikator adanya trombosis yang aktif. Pemeriksaan ini sensitif tetapi tidak spesifik dan sebenarnya lebih berperan untuk menyingkirkan adanya trombosis jika hasilnya negatif. Pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas 93%, spesivisitas 77% dan nilai prediksi negatif 98% pada DVT proksimal, sedangkan pada DVT daerah betis sensitivitasnya 70%. Pemeriksaan laboratorium lain umumnya tidak terlalu bermakna untuk mendiagnosis adanya trombosis, tetapi dapat membantu menentukan faktor risiko.

Pemeriksaan radiologis merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosis trombosis. Pada DVT, pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah venografi/flebografi, ultrasonografi (USG) doppler (*duplex scanning)*, USG kompresi, *Venous Impedance Plethysmo-graphy* (IPG) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Ketepatan pemeriksaan ultrasonografi doppler pada pasien dengan DVT proksimal yang simtomatik adalah 94% dibandingkan dengan venografi, sedangkan pada pasien dengan DVT pada betis dan asimtomatik, ketepatannya rendah. Ultrasonografi kompresi (*Real-Time B- mode compression ultrasound*) mempunyai sensitivitas 89% dan spesivisitas 97% pada DVT proksimal yang simtomatik, sedangkan pada DVT di daerah betis, hasil negatif palsu dapat mencapai 50%. Pemeriksaan *duplex scanning* mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendiagnosis DVT proksimal. Venografi atau flebografi merupakan pemeriksaan standar untuk mendiagnosis DVT, baik pada betis, paha, maupun sistem ileofemoral. Kerugiannya adalah pemasangan kateter vena dan risiko alerg terhadap bahan radiokontras atau yodium. MRI umumnya digunakan untuk mendiagnosis DVT pada perempuan hamil atau pada DVT di daerah pelvis, iliaka dan vena kava di mana *duplex scanning* pada ekstremitas bawah menunjukkan hasil negatif.

Emboli Paru

Pada emboli paru pasien umumnya mengeluh nyeri dada mendadak (seperti nyeri pleuritik), sesak napas, hemoptisis, banyak berkeringat dan gelisah. Keluhan ini dapat menyerupai nyeri dada pada sindrom koroner akut, sehingga diperlukan anamnesis dan evaluasi yang lebih cermat. Gejala klasik emboli paru berupa sesak (dengan atau tanpa disertai nyeri dada pleuritik atau hemoptisis), takipnea, takikardia dan banyak berkeringat. Tanda ini sering tidak spesifik, sehingga harus dipikirkan diagnosis banding atau kemungkinan lain.

Pemeriksaan foto dada (toraks) tidak spesifik tetapi dapat membantu mendiagnosis emboli paru, meskipun dapat dijumpai gambaran normal hingga 40% kasus. Elektrokardiogram dapat menunjukkan gambaran normal atau sinus takikardia. Gambaran yang klasik seperti gelombang S_1-T_3, gelombang T yang terbalik di sandapan prekordial kanan, deviasi aksis ke kanan dan *right bundle branch block* (RBBB) lengkap atau tidak lengkap dapat dijumpai tetapi tidak memastikan diagnosis. Pemeriksaan analisis gas darah dapat menunjukkan penurunan tekanan pO_2 dan pCO_2 yang disertai alkalosis, meskipun nilai analisis gas darah yang normal tidak menyingkirkan adanya emboli paru.

Pemeriksaan *Ventilation-Perfusion (V/Q) Lung Scanning* merupakan prosedur baku untuk mendiagnosis emboli paru. Interpretasi hasil pemeriksaan ini berdasarkan daerah V/Q yang '*mismatch*', yaitu tidak terdapatnya gambaran perfusi sedangkan gambaran ventilasi tampak normal atau tersebar merata. Hasil yang diperoleh dibagi menjadi: sangat mungkin (*high probability*), kemungkinan sedang (*intermediate probability*), rendah (*low probability*), sangat rendah (*very low probability*) atau normal. Angiografi pulmonal juga merupakan prosedur standar untuk mendiagnosis emboli paru. Mengingat prosedur ini invasif dengan risiko morbiditas 0,2% dan mortalitas 1,9% karena reaksi alergi terhadap bahan kontras, perforasi jantung dan aritmia, prosedur ini digunakan jika hasil V/Q *scanning* menunjukkan kemungkinan sedang atau rendah dan ultrasonografi ekstremitas normal sedangkan kemungkinan klinis sedang atau tinggi. *Spiral CT angiography* merupakan prosedur yang tidak invasif dengan sensitivitas 95,5% dan spesifisitas 97,6%, kecuali pada emboli paru subsegmental yang menunjukkan hasil yang lebih rendah.

PENATALAKSANAAN

Trombosis Vena Dalam

Tujuan penatalaksanaan DVT pada fase akut adalah:

- Menghentikan bertambahnya trombus
- Membatasi bengkak yang progresif pada tungkai
- Melisiskan atau membuang bekuan darah (trombektomi) dan mencegah disfungsi vena atau sindrom pasca trombosis (*post thrombotic syndrome*) di kemudian hari
- Mencegah emboli

Antikoagulan, *Unfractionated heparin* (UFH) merupakan antikoagulan yang sudah lama digunakan untuk penatalaksanaan DVT pada saat awal. Mekanisme kerja utama heparin adalah: 1). meningkatkan kerja antitrombin III sebagai inhibitor faktor pembekuan, dan 2). melepaskan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dari dinding pembuluh darah. Terapi ini diberikan dengan bolus 80 IU/kg berat badan (BB) intravena dilanjutkan dengan infus 18 IU/kgBB/jam dengan pemantauan nilai *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) sekitar 6 jam setelah bolus untuk mencapai target APTT 1,5-2,5 kali nilai kontrol dan kemudian dipantau sedikitnya setiap hari. Sebelum memulai terapi heparin, APTT, masa protrombin (*prothrombin time*/PT) dan jumlah trombosit harus diperiksa, terutama pada pasien dengan risiko perdarahan yang tinggi atau dengan gangguan hati atau ginjal.

Heparin berat molekul rendah (*low molecular weight heparin*/LMWH) dapat diberikan satu atau dua kali sehari secara subkutan dan mempunyai efikasi yang baik. Keuntungan LMWH adalah risiko perdarahan mayor yang lebih kecil dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium yang sering dibandingkan dengan UFH, kecuali pada pasien-pasien tertentu seperti gagal ginjal atau sangat gemuk.

Pemberian antikoagulan UFH atau LMWH ini dilanjutkan dengan antikoagulan oral yang bekerja dengan menghambat faktor pembekuan yang memerlukan vitamin K. Antikoagulan oral yang sering digunakan adalah warfarin atau coumarin/derivatnya. Obat ini diberikan bersama-sama saat awal terapi heparin dengan pemantauan (*International Normalized Ratio*) INR. Heparin diberikan selama minimal 5 hari dan dapat dihentikan bila antikoagulan oral ini mencapai target INR yaitu 2,0-3,0 selama dua hari berturut-turut.

Lama pemberian antikoagulan masih bervariasi, tetapi pada umumnya bergantung pada faktor risiko DVT tersebut. Pasien yang mengalami DVT harus mendapat antikoagulan selama 6 minggu hingga 3 bulan jika mempunyai faktor risiko yang reversibel, atau sedikitnya 6 bulan jika faktor risikonya tidak diketahui (idiopatik). Sedangkan pada pasien yang mempunyai faktor risiko molekular yang diturunkan seperti defisiensi antitrombin III, protein C atau S, *activated protein C resistance* atau dengan *lupus anticoagulant*/antibodi antikardiolipin, antikoagulan oral diberikan lebih lama, bahkan dapat seumur hidup. Pemberian antikoagulan seumur hidup ini juga diindikasikan pada pasien yang mengalami lebih dari dua kali episode trombosis vena atau satu kali trombosis pada kanker yang aktif.

Terapi trombolitik. Terapi ini bertujuan untuk melisiskan trombus secara cepat dengan cara mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin. Terapi ini umumnya hanya efektif pada fase awal dan penggunaannya harus benar-benar dipertimbangkan secara baik karena mempunyai risiko perdarahan tiga kali lipat dibandingkan dengan terapi antikoagulan saja. Pada umumnya terapi ini hanya dilakukan pada DVT dengan oklusi total, terutama pada iliofemoral.

Trombektomi. Trombektomi, terutama dengan fistula arteriovena sementara, harus dipertimbangkan pada trombosis vena iliofemoral akut yang kurang dari 7 hari dengan harapan hidup lebih dari 10 tahun.

Filter vena kava inferior. Filter ini digunakan pada trombosis di atas lutut pada kasus di mana antikoagulan merupakan kontraindikasi atau gagal mencegah emboli berulang.

Emboli Paru

Pasien yang kesakitan harus diberikan analgetik tetapi harus hati-hati jika akan memberikan opiat pada pasien yang hipotensi. Jika terjadi hipoksemia refrakter meskipun sudah diberikan oksigen, tindakan intubasi dan ventilasi mekanik mungkin diperlukan, meskipun dapat memperburuk hemodinamik karena gangguan aliran darah balik ke jantung (*venous return*). Pada pasien yang mengalami renjatan, pemasangan kateter vena sentral perlu dipertimbangkan.

Antikoagulan, Seperti halnya DVT, UFH merupakan terapi standar dan dapat diberikan secara intravena atau subkutan. Karena efikasi heparin sangat bergantung pada konsentrasi yang harus dicapai dalam beberapa jam pasca terapi, pemberian secara subkutan tidak dapat mencapai respon yang adekuat kecuali jika dosis awal UFH sedikitnya 17.500 IU (atau 250 IU/kgBB) setiap 12 jam. Selain UFH, LMWH dapat diberikan dengan efikasi yang sama, meskipun masih belum direkomendasikan pada emboli paru masif yang disertai gangguan hemodinamik. Antikoagulan oral dimulai bersamaan dengan terapi heparin. Kedua obat ini diberikan selama minimal 5 hari dan heparin dihentikan jika sudah mencapai target INR di atas 2,0 selama dua hari berturut-turut.

Penghambat langsung trombin (*direct thrombin inhibitor*) seperti hirudin atau lepirudin merupakan antikoagulan yang digunakan pada pasien yang mengalami trombositopenia akibat pemakaian heparin (*Heparin-Induced Thrombocytopenia*/HIT). Obat ini bekerja dengan menghambat trombin secara langsung tanpa melalui antitrombin III. Hasil penelitian ximelagatran, obat penghambat langsung trombin yang terbaru, menunjukkan bahwa efikasi obat ini tidak lebih rendah dibandingkan dengan enoksaparin/warfarin dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada efek samping perdarahan mayor ataupun mortalitas dibandingkan dengan terapi standar.

Terapi trombolitik, Terapi ini dicadangkan untuk pasien dengan gangguan sirkulasi berat seperti hipotensi, oliguria dan hipoksemia berat. Risiko perdarahan mayor berkisar 10%. Risiko perdarahan serebral berkisar 0,5-1,5%, terutama pada pasien usia lanjut dengan hipertensi yang tidak terkontrol, pasien yang baru menjalani operasi kraniotomi atau stroke.

PENCEGAHAN

Mengingat sebagian besar tromboemboli vena ber-sifat asimtomatik atau tidak disertai gejala klinis yang khas, biaya yang tinggi jika terjadi komplikasi dan risiko kematian akibat emboli paru yang fatal, pencegahan trombosis atau tromboprofilaksis harus dipertimbangkan pada kasus-kasus yang mempunyai risiko terjadinya tromboemboli vena. Tabel berikut menggambarkan risiko tromboemboli pada pasien yang menjalani operasi tanpa tomboprofilaksis.

Untuk mencegah tromboemboli vena, seperti tercantum pada tabel 2, dapat diberikan *Low Dose*

Tabel 2. Risiko Tromboemboli pada Pasien yang Menjalani Operasi Tanpa Profilaksis

Derajat Risiko	DVT Betis (%)	DVT Proksimal (%)	EP (klinis) (%)	EP fatal (%)	Pencegahan
Risiko rendah Operasi minor pada pasien usia <40 tahun tanpa faktor risiko tambahan	2	0,4	0,2	0,002	Tidak ada terapi khusus, mobilisasi agresif
Risiko sedang Operasi minor pada pasien dengan faktor risiko tambahan Operasi bukan mayor pada pasien 40-60 tahun tanpa faktor risiko tambahan Operasi mayor pada pasien <40 tahun tanpa faktor risiko tambahan	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4	LDUH / 12 jam, LMWH, ES atau IPC
Risiko tinggi Operasi bukan mayor pada pasien >60 tahun atau dengan faktor risiko tambahan Operasi mayor pada pasien >40 tahun atau dengan faktor risiko tambahan	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0	LDUH / 8 jam, LMWH atau IPC
Risiko sangat tinggi Operasi mayor pada pasien >40 tahun + riwayat tromboemboli vena, kanker atau *hypercoagulable state* molekular, artroplasti panggul atau lutut, operasi frraktur panggul, trauma mayor, cedera tulang belakang (*spinal cord injury*)	40-80	10-20	4-10	0,2-5	LMWH, antikoagulan oral, IPC/ES+ LDUH/ LMWH, atau ADH

Unfractionated Heparin (LDUH), yaitu UFH 5.000 IU subkutan setiap 8-12 jam yang dimulai 1-2 jam sebelum operasi; ADH yaitu UFH subkutan setiap 8 jam, mulai sekitar 3.500 IU sk dan disesuaikan ± 500 IU dengan target nilai aPTT normal tinggi, atau LMWH/heparinoid yang dapat diberi sesuai dengan jenis operasi dan risiko tromboemboli prosedur tersebut.

REFERENSI

Bick RL, Kaplan H. Syndromes of trombosis and hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. In: Bick RL. Guest editor. The medical clinics of north America. Current concepts of thrombosis. Prevalent trends for diagnosis and management 1998;82:3:40958-.

Bandolier. Evidence based thinking about health care. DVTs and all that, April 2003; 1102-. Disitasi dari http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band110/b1102-.html tanggal 29 Mei 2005.

Baker WF. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. In: Bick RL. Guest editor. The medical clinics of north America. Current concepts of thrombosis. Prevalent trends for diagnosis and management 1998;82:3:45976-.

Goodnight SH, Hathaway WE. Mechanisms of hemostasis and thrombosis. In: Disorders of hemostasis and thrombosis. A clinical guide, 2nd ed. New York: The McGraw-Hill companies 2001:319-.

Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2001;119:132S-175S.

Hirsh J, Colman RW, Marder VJ, George JN, Clowes AW. Overview of thrombosis and its treatment. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. Hemostasis and thrombosis. Basic principle and clinical practice 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001;65:1071-84.

Health services/technology assessement text. What is the level of risk of venous thrombosis and embolism in various patient groups? Disitasi dari file://E:DVTincidence.htm tanggal 26 Mei 2005.

Haas SK. Treatment of deepvenous thrombosis and pulmonaryembolism. In: Bick RL. Guest editor. The medical clinics ofnorth America. Current conceptsof thrombosis. Prevalent trendsfor diagnosis and management1998;82:3:495-510.

Hyers TM, Agnelli G, Hull RD,Morris TA, Samama M, Tapson Vet al. Antithrombotic therapy forvenous thromboembolic disease.Chest. 2001;119:176S-193S.

New drugs, old drugs. The directthrombin inhibitor melagatran ximelagatran. MJA. ٧-١٨١:٨:٤٣٢;٢٠٠٤.

Rickles FR, Levine MN, Dvorak HF. Abnormalities of hemostasis in malignancy. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. Hemostasis and thrombosis. Basic principle and clinical practice ٤th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins ٥٢-٦٩:١١٣١;٢٠٠١.

Riedel M. Venous thromboembolic disease. Acutepulmonary embolism ١: pathophysiology, clinical presentation and diagnosis. Heart.٤٠-٨٥:٢٢٩;٢٠٠١.

Riedel M. Venous thromboembolic disease. Acutepulmonary embolism ٢. Treatment. Heart. ٨٥:٣٥١٦٠;٢٠٠١.

Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. Semin Thromb Hemost. ٥٦-٢٦:٦:٦٤٣;٢٠٠٠.

369

TROMBOSIS PADA KANKER

Cosphiadi Irawan

PENDAHULUAN

Penyakit keganasan dalam perkembangannya dapat menyebabkan terjadinya perdarahan atau trombosis. Kecenderungan perdarahan terjadi melalui: 1). trombositopenia, baik melalui penekanan produksi akibat kemoterapi, radiasi atau infiltrasi sel ganas maupun koagulasi intravaskular diseminata (KID), 2). fibrinolisis sistemik, 3). adanya produksi zat mirip antikoagulan (misal: glikosaminoglikan) atau terjadinya disfribrino genemia. Dalam kenyataannya dibandingkan perdarahan justru kejadian trombosis (arteri dan yang lebih sering adalah trombosis vena) lebih tinggi kejadiannya. Dilaporkan dalam perkembangan penyakitnya 15% pasien kanker akan mengalami trombo-emboli vena (VTE); bahkan pada otopsi postmortem dilaporkan angka ini mencapai 30-50%. Sebaliknya ditemui 20% pasien yang datang dengan sumbatan vena dalam (DVT) atau emboli paru, ternyata kemudian juga menjadi pasien kanker. Kanker dan hiperkoagulasi merupakan topik yang telah beberapa dekade dibicarakan dan tiap kali tetap merupakan bahasan yang menarik karena kekerapannya yang tinggi dan patogenesisnya yang kompleks. Diawali laporan Armand Trousseau pada tahun 1865, yang menegakkan hubungan kanker dengan kejadian VTE dan dikenal sebagai sindrom " Trousseau ", sekarang telah diketahui bahwa kanker sendiri dapat meningkatkan risiko kejadian trombosis sampai empat kali dan kemoterapi meningkatkan sampai enam kali. Di Amerika Serikat total kejadian sumbatan vena dalam (DVT)/emboli paru (PE): 117 per 100.000 populasi/pertahunnya, sehingga dapat diperkirakan secara kasar akan didapatkan angka kejadian DVT dan PE pada pasien kanker adalah: 1/200 orang pertahunnya. Anderson melakukan survey di rumah sakit pada tahun 1992 melaporkan pada pasien yang dirawat dirumah sakit minimal ada 19% yang memiliki minimal tiga faktor risiko terjadinya trombo emboli (TE), dan pada beberapa ruangan tertentu (misal: ruang perawatan operasi jantung) dapat mencapai 70%; sedangkan dengan empat faktor risiko mencapai 9%. Faktor faktor yang meningkatkan risiko trombosis secara garis besar dapat dibagi dua kelompok besar yaitu faktor bawaan/konstitusional dan faktor didapat/lingkungan (misal: imobilisasi, prosedur akses pembuluh darah/operasi, kehamilan, pil kontrasepsi, terapi sulih hormon dan keganasan) (tabel 1). Interaksi penyakit kanker dan berbagai faktor kondisi di atas/

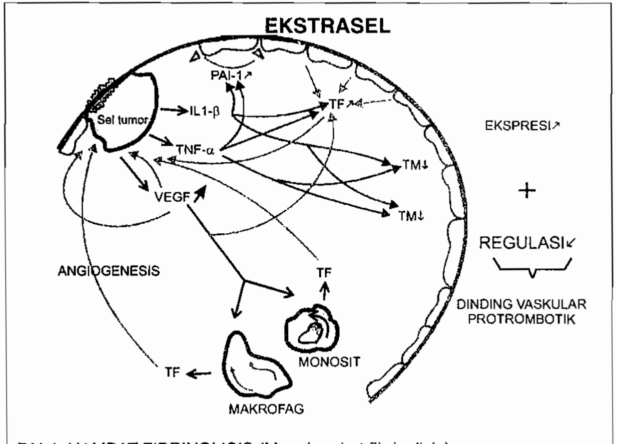
Tabel 1. Faktor Risiko Kejadian Trombo-emboli Vena

Faktor Khusus		Faktor Predisposisi
Defisiensi protein C	Operasi atau trauma	Strok
Defisiensi protein S	Penyakit Keganasan	Hipertensi
Defisiensi AT III	Infark miokard akut	Penyakit mieloproliferatif
Resistensi protein C teraktivasi	Infeksi akut / berat	Sindrom nefrotik
Protombin G20210A	Gagal jantung akut	Obesitas
Peningkatan faktor VIII	Gagal napas akut	Varises
Hiperhomosisteinemia	Sindrom antifospolipid	Kehamilan / puerpurium
Umur	Penyakit jantung kongestif	Imobilisasi
	Penerbangan jarak jauh	Riwayat VTE

komorbid, tindakan operasi atau radiasi, maupun jenis kemoterapi yang diberikan serta cara perawatan pasien akan menempatkan pasien secara "unik" pada tingkat risikonya masing masing untuk terjadinya VTE. Pendekatan diagnostik dan pengobatan antitrombosis yang menyama ratakan pasien (*generalized*) akan menempatkan pasien pada risiko yang mungkin tidak perlu dan beban biaya yang tidak ringan. Namun perlu pula diketahui bahwa menetapkan kriteria pasien mana yang memerlukan atau tak memerlukan terapi terutama pencegahan primer bukanlah hal yang mudah, dan belum ada kesepakatan yang dapat diterima secara universal mengenai hal tersebut.

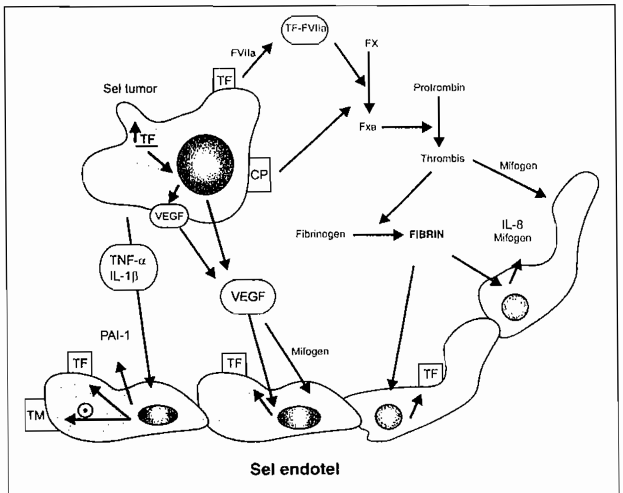
Di Indonesia sendiri kejadian VTE dan pelaporannya secara nasional belum ada, yang mungkin salah satunya penyebabnya adalah karena penatalaksanaan pasien kanker di Indonesia masih dilaksanakan secara terkotak-kotak dan belum terpadu dalam satu tim yang terdiri dari disiplin bedah onkologi, radioterapi dan hematologi-onkologi medik, maupun disiplin penunjang lainnya;atau karena hal ini dianggap belum merupakan hal yang mendesak untuk segera ditangani karena tak mempengaruhi morbiditas dan harapan hidup pasien. Dari berbagai penelitian yang ada jelas membuktikan bahwa itu adalah anggapan yang salah, karena kejadian trombosis pada pasien kanker jelas akan meningkatkan angka kesakitan, menurunkan kualitas hidup, naiknya biaya perawatan dan dapat menurunkan harapan hidup pasien

Hiperkoagulasi sendiri dapat didefinisiskan sebagai: kumpulan kondisi konstitusional/didapat yang diketahui/ dicurigai meningkatkan reaksi sistem koagulasi dan memulai terjadinya trombosis termasuk perubahan permanen/sesaat dari sistem koagulasi akibat adanya defek genetik atau interaksi dengan lingkungan/klinis tertentu yang mempredisposisi terjadinya tromboemboli.



PAI-1: HAMBAT FIBRINOLISIS (Menghambat fibrinolisis)
PAI-1: *Plasminogen aktivation Inhibitor-1*, TM: *Thrombomodulin*,
TF: *Tissue factor*

Gambar 1. Tumor sel, *Host Cell* dan sitokin



Dikutip dari : Thrombosis Resarch 102 (2001): 217

Gambar 2.

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Terjadinya trombosis pada keganasan mencakup proses kompleks yang terutama disebabkan aktivitas prokoagulan sel kanker (*procoagulant activity*/PCA) yang kemudian akan merupakan interaksi antara: (Gambar 1 dan 2)

- Aktivitas prokoagulan dengan diproduksinya faktor jaringan ("*tissue factor*/TF") dan "*cancer prokoagulan* "(CP)/"*tumor associated mucin*" oleh sel tumor.
- Sitokin yang dikeluarkan oleh sel kanker (TNF-α,TNFβ dan VEGF)
- Dampaknya pada proses fibrinolisis
- Perubahan pembuluh darah/disfungsi endotel
- Interaksi antara sel pasien/"*host*" (teraktivasinya: monosit, makrofag, trombosit dan sel endotel) dengan sel tumor .Monosit dan makrofag akan mengeluarkan interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6) yang menyebabkan kerusakan endotel dan "*sloughing*" sel endotel pembuluh darah (PD), sehingga menjadi bersifat trombogenik. Khususnya interaksi dengan makrofag akan mengaktifkan trombosit, faktor XIII dan faktor X, yang akan meningkatkan pembentukkan trombin dan selanjutnya menimbulkan trombosis
- Sel kanker yang utuh mampu melepaskan vesikel plasma membran kedalam sirkulasi darah dan meningkatkan pembentukkan bekuan darah

Patofisiologi terjadinya trombosis pada kanker masih tetap relevan diterangkan dengan "Triad Virchow " yang sejak 1826 menyatakan kejadian trombosis dikarenakan adanya:

Gangguan Aliran Darah, yang dalam hal ini karena imobilisasi *bed rest* atau adanya kompresi pembuluh darah oleh massa tumor: kondisi ini akan memperlambat atau bahkan menghambat aliran darah, yang selanjutnya akan: a). Menurunkan "*clearance*" faktor faktor pembekuan yang teraktifasi, b). Menimbulkan hipoksia sel endotel, c). Trauma pembuluh darah. Berbagai hal tadi akan mempredisposisi terjadinya TE.

Trauma dan gangguan fungsi pembuluh darah, akibatnya adanya invasi sel tumor (misal: karsinoma sel ginjal) atau kemoterapi. Dalam penelitian selanjutnya dapat dijelaskan bahwa hal tersebut berkaitan dengan menurunnya trombomodulin, prostasiklin dan aneksin II; yang ketiganya bersifat sebagai "antikoagulan"dan "anti agregasi "baik langsung maupun tak langsung .

Terjadinya perubahan pada komponen pembekuan darah yang menyebabkan kondisi hiperkoagulasi (terjadi pada 50-70% pasien kanker), terjadi melalui aktivasi langsung faktor Xa oleh CP yang hanya diekskresikan oleh sel tumor dan foetal (suatu sistein protease dengan BM 68 kDa) atau melalui TF (suatu glikoprotein trans membran dengan BM 47 kDa) selain diekskresikan sel kanker juga oleh sebagian besar sel normal seperti sel monosit, endotel, sel jaringan ikat dan lainnya .Ekskresi TF di "*up regulated*" oleh sitokin yang kemudian mengaktivasi faktor VII dan membentuk kompleks TF+VIIa .Salah satu produksi sel tumor berupa musin asam sialat, dapat mengaktifkan faktor X secara non enzymatik. Selain mekanisme di atas juga diketahui terjadi penurunan anti koagualan alamiah, seperti: AT III, protein C dan S atau melalui aktivasi trombosit.

Beberapa faktor yang meningkatkankan risiko kejadian trombo emboli (TE) pada kanker yaitu antara lain: a. Jenis dan stadium kanker b. Berbagai prosedur perawatan umum maupun khusus yang meliputi: imobilisasi, operasi, kateter vena sentral, kemoterapi, terapi hormonal dan lain lain.

FAKTOR RISIKO

Jenis keganasan. Beberapa laporan menyebutkan beberapa jenis kanker memberikan kecenderungan yang lebih tinggi terjadinya TE, dimana kanker pankreas memberikan angka 24-28%, paru berkisar 20-27%, kolon 3-18%, gaster 12-13%, prostat 13-17% dan payudara 2-8%. (tergantung pre-postmenopause). Jenis histologi tertentu seperti adenokarsinoma tipe produksi musin positip juga merupakan faktor predisposisi terjadinya TE. Namun tingginya prevalensi VTE pada kanker lebih mengikuti jenis kanker yang tersering pada populasi umum, seperti pada laki laki jenis yang sering dijumpai adalah kanker kolon, paru dan prostat; sedangkan pada wanita adalah: kanker payudara, paru dan ovarium.

Kemoterapi. Meningkatkan risiko TE melalui tiga mekanisme, yaitu: a.) Kerusakan akut dinding pembuluh darah (misal: bleomisin, carmustin, vinka alkaloid) b). Non akut pada endotel (misal: doksorubisin) c). Menurunkan kadar antikoagulan alamiah (misal:CMF menurunkan protein C dan S ;L-asparaginase menurunkan AT III). Beberapa laporan juga menyebutkan kemoterapi neo-ajuvan dan ajuvan seperti regimen FAC, ataupun status postmenopause pada waktu terapi memberikan risiko yang tinggi dan bermakna terjadinya TE.

Terapi hormonal. Meningkatnya risiko TE terjadi melalui sifat intrinsik tamoksifen (TAM) yang mirip estrogen (agonis), dapat meningkatkan berbagai faktor prokoagulan, di samping juga menurunkan AT III dan protein C.Saphner dan juga Pritchard melaporkan kejadian TE lebih tinggi pada kombinasi TAM dengan kemoterapi , dibanding hanya kemoterapi atau TAM saja.

Kateter sentral vena. Denovo memberikan kemungkinan 30% terjadinya TE, hal ini meningkat mencapai 70% bila terjadi disfungsi kateter sebelumnya (Gould et al). Berkaitan dengan meningkatnya risiko kejadian TE sehubungan dengan pemasangan kateter vena, dilaporkan lebih lanjut: a) Risiko kateter lubang tiga >lubang dua >lubang satu, b). Lebih berhubungan dengan ukuran daripada tipe/merek tertentu, c).Risiko lebih tinggi pada pemasangan di vena subclavia kiri daripada kanan, d). Ujung kateter terletak pada distal dari setengah vena kava superior berseberangan dengan dinding dada, e). Adanya tumor intratorakal. Horne melaporkan risiko tertinggi terjadinya oklusi parsial vena terjadi pada enam minggu pertama pemasangan kateter

Operasi. Kakkar dan Williamson melaporkan pada post operasi pasien kanker, risiko kejadian DVT meningkat dua kali dan PE fatal meningkat lebih dari tiga kali dibanding operasi pada tumor jinak. Penilaian risiko trombosis selama operasi tergantung pada jenis operasi/trauma (*exposing risk*) dan faktor predisposisi pasien (misal: umur lebih dari 40 tahun, adanya penyakit lain/komorbid, obesitas, varises vena, peradangan, infeksi, terapi hormonal dan adanya trombofilia).

PENCEGAHAN DAN TERAPI

Untuk dapat memahami topik ini ada baiknya dapat dipahami dahulu berbagai terminologi di dalamnya, yaitu:

- Risiko predisposisi ("*predisposing risk*"): adalah risiko yang telah ada sebelumnya, terlepas dari kondisi penyakitnya saat ini atau operasi yang akan dijalaninya.
  Terbagi lagi dalam: a. Risiko umum/karakter umum seperti jenis kelamin, umur, golongan darah dan

lainnya; atau penyakit yang diderita dalam tiga bulan terakhir (misal: AMI, strok), maupun kondisi kronis yang lain (misal: insufisiensi vena, varises, keganasan) b. Risiko inheren mayor: termasuk di dalamnya riwayat pribadi atau keluarga dengan VTE, kelainan pembekuan darah ataupun penanda mutasi genetik tertentu

- Risiko terpajan (*"exposing risk"*): adalah risiko didapat karena kondisi penyakit medik atau bedah, termasuk di dalamnya adalah prosedur terapi yang harus dilaluinya
- Risiko keseluruhan (*"overall risk*/OR"): adalah total risiko VTE seseorang dengan mengkombinas kan risiko predisposisi dan terpajan.

"Decision Matrix" adalah salah satu usaha para ahli diberbagai negara berdasarkan penilaian faktor risiko poin 1 dan 2 di atas guna menilai dan membagi OR pasien atas kelompok risiko: rendah, moderat, tinggi dan sangat tinggi. Pada risiko tinggi dan sangat tinggi para panelis sepakat untuk memberikan pencegahan antikoagulan baik UFH ataupun LMWH,sedangkan anti agregasi belum disepakati manfaat dan perannya. Dengan menjawab berbagai pertanyaan yang telah disusun, kita dapat menetapkan jumlah nilai akhir risiko pasien

"The Sixth ACCP Consensus" menetapkan tiga hal yang menjadikan seorang pasien memiliki risiko tertinggi kejadian trombosis yaitu: 1). Pasien dengan riwayat TE vena 2). Penyakit kanker 3). Operasi besar/mayor ortopedik; sehingga terapi pencegahannya dengan antikoagualan harus dijalankan. Hal hal ini selanjutnya akan dipengaruhi oleh: tata cara perawatan umum, lama dan jenis anestesi, mobilisasi *pre-post* operasi, tingkat hidrasi pasien dan ada tidaknya sepsis.

Bick dan teman pada tahun 2003 mencantumkan pembagian katagori risiko berdasarkan "the International Consensus Group dan European Consensus Group" (terdiri dari risiko rendah, moderat dan tinggi) dan tingkat klasifikasi risiko berdasarkan "The Sixth ACCP Consensus" (terdiri dari: rendah, moderat, tinggi dan sangat tinggi) pada pasien operasi dan medik; berdasarkan *"exposing factor"* dan faktor predisposisi. Keduanya menetapkan bahwa operasi besar, operasi daerah pelvis atau abdomen untuk keganasan merupakan risiko tinggi dan sangat tinggi yang memerlukan terapi pencegahan baik dengan heparin berat molekul rendah (*low molecular weight heparin*/LMWH) atau UFH (*unfractionated heparin*) (Rekomendasi 1A). Sedang kan untuk pasien non operasi harus dikaji risiko VTE mengunakan sistem nilai *"exposing dan predisposing factor"*. Pasien dalam kelompok moderat dan tinggi harus dipertimbangkan terapi pencegahan UFH atau LMWH (6th ACCP Consensus: 1A). Sedangkan asidum salisilikum sebagai anti agregasi belum dipastikan perannya

TERAPI DAN DOSIS

Pencegahan pada Pasien Kanker Pro Operasi

Tanpa pencegahan , pasien kanker yang menjalani operasi, akan mengalami risiko DVT yang dibuktikan dengan venografi mencapai 20-40%, dengan fatal PE 1%. Pemberian antikoagulan sebagai pencegahan VTE/ PE pasien keganasan yang menjalani operasi sangat direkomendasikan. Mismetti et al melaporkan tak ada perbedaan bermakna antara UFH atau LMWH pada timbulnya simtomatik VTE, perdarahan mayor, transfusi darah atau kematian. Hal ini juga berlaku untuk pasien non kanker. Penelitian enoxacan yang membandingkan enoksaparin 40 mg sekali sehari dengan UFH 5000 U tiga kali sehari pada 1115 pasien kanker yang menjalani operasi bagian abdomen atau pelvis menunjukkan pada hari ke 8 dan ke- 15 tak ditemui perbedaan bermakna kejadian VTE (15% vs 18%) , maupun efek sampingnya. Pada enoxacan II pasien kanker dengan operasi abdomen mendapat enoksaparin 40 mg sekali sehari selama seminggu, yang dilanjutkan dengan randomisasi dengan dosis yang sama atau plasebo selama 21 hari; memperlihatkan penurunan insiden DVT dari 12% menjadi 4,8% (p=0,02)

Pencegahan pada Pasien Medik/non Operasi

Kondisi disini agak lebih sulit, dan tak banyak penelitian pencegahan primer antikoagulan pada pasien kanker yang menjalani prosedur medik/kemoterapi. Levine et al memberikan warfarin dosis rendah 1 mg selama 6 minggu (INR 1,3–1,9) atau plasebo secara random pada 311 pasien kanker payudara stadium IV yang menjalani kemoterapi, mendapatkan 85% penurunan risiko relatif trombosis pada kelompok warfarin (p= 0,03) tanpa meningkatkan risiko perdarahan. Samama et al menunjukkan pemberian enoxaparin dibanding plasebo pada pasien kanker yang dirawat dengan penyakit akut mempunyai risiko relatif 0,37 untuk trombosis (p <0,001). Disisi lain pada suatu observasi pasien kanker stadium lanjut atau metastasis rawat dengan jalan hanya ditemui 3% kejadian VTE bergejala. Disimpulkan pada pasien kanker stadium lanjut rawat jalan tak dianjurkan pemberian rutin LMWH atau UFH , namun direkomendasikan bila dirawat karena penyakit akut lainnya

Terapi VTE

Prinsipnya pengobatan baku dengan antikoagulan kejadian VTE pada pasien kanker tak berbeda dengan pasien non kanker. Pemberian LMWH subkutan atau intravenous UFH memberikan hasil yang sama efektifnya. Pemberiaan LMWH (enoksaparin, reviparin) berdasarkan berat badan, dua kali sehari lebih efektif dibandingkan sekali sehari, dan mungkin dilakukan secara rawat jalan.

Pencegahan Sekunder

Dengan regimen oral vitamin K antagonis yang dimulai sejak hari pertama UFH/LMWH ,untuk mencapai INR 2,0-3,0 akan mencapai kekambuhan sampai 8% pertahunnya pada pasien non kanker; namun angka ini akan 2-3 kali lebih tinggi pada pasien kanker. Hal ini menunjukkan sulitnya memelihara tingkat terapetik INR pada pasien kanker karena berbagai kondisi inheren yang kompleks. Untuk menjawab keadaan ini dua penelitian pemberian jangka panjang LMWH (CANTHANOX: enoksaparin pada 147 pasien dan CLOT: dalteparin pada 336 pasien) vs warfarin, menunjukkan pada CANTHANOX tak ditemui perbedaan bermakna kejadian VTE, namun dengan kecenderungan perdarahan lebih tinggi pada warfarin. Hasil CLOT menunjukkan pemberian dalteparin 200 U/kg/ SC sekali sehari selama satu bulan diikuti 75-80% dosis awal selama 5 bulan dibanding kelompok kontrol dalteparin 5-7 hari diikuti warfarin atau asenokoumarol selama 6 bulan (INR: 2-3). Menunjukkan LMWH menurunkan risiko kekambuhan (9% vs 17%; HR 0,48 , p=0,002) dan penurunan absolut mencapai 8%.

Lama Terapi

Belum ada kesepakatan berapa lama pengobatan antikoagulan harus diberikan pada pasien kanker. Namun beranjak dari konsep selama risiko VTE meningkat pada pasien kanker yang terpajan faktor "*predisposing*" dan "*exposing*" atau pasien kanker dengan metastase atau pasien non metastase dengan penyakit yang "aktif" atau dalam terapi anti tumor, maka selama itu pulalah terapi antikoagulan tetap direkomendasikan untuk diberikan

KESIMPULAN

Beberapa kesimpulan dari pembahasan ini adalah: 1) Kanker menyebabkan hiperkoagulasi pada 40-70% pasien 2) Berdasarkan jenis keganasan, kejadian TE berkisar 3-28% 3) Dasar patogenesis terjadinya trombosis pada pasien kanker, adalah adanya saling keterkaitan antara PCA ("*procoagulant activity*"), sitokin, fibrinolisis dan interaksi sel tumor dan sel "*host* "4) " *Exposing risk*" yaitu berbagai prosedur seperti kemoterapi, terapi hormonal, operasi dan jenis serta lama anestesianya, pemasangan vena sentral, tingkat imobilisasi.dan jenis/stadium; maupun "*predisposing factor*" (faktor risiko yang ada pada pasien, seperti obesitas, varises, kondisi trombofilia dan lainnya) merupakan dua sisi yang harus dikaji dan dinilai baik secara umum/sistimatis, maupun secara individual ("*taylor made*") untuk mengantisipasi tinggi rendahnya risiko trombosis pada pasien kanker, dalam kaitannya perlu tidaknya terapi antikoagulan sebagai pencegahan primer atau sekunder.

REFERENSI

Abramson N, Abramson S. Hypercoagulability : clinical assessment and treatment. South Med J 2001; 94 (10) :1013 - 20

Bick RL, Haas S. Thromboprophylaxis and thrombosis in medical , surgical, trauma and obstetric / gynecologic patients. Hematol Oncol Clin N Am 2003; 17 : 217 - 58

Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendal FR. Malignancies, pthrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293 : 715 -22

Bick RL. Cancer associated thrombosis. N Engl J Med 2003 ; 349 : 109 - 11

Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy,Editorial. J Clin Oncol 2000; 18 3065 - 7

Baron JA, Gridley G, Weiderpss E, et al . Venous thromboembolism and cancer Lancet. 1998; 351 :1077 - 80

Falanga A. Tumor cell prothrombotic properties. Haemostasis 2001;31 (suppl) : 1-4

Falanga A. Thrombosis and malignancy : an underestimated problem. J Hematology 2003; 88 : 607 - 10

Frenkel EP, Bick RL. Thrombohemorrargic defects associated with malignancy. In Disorders of thrombosis and hemostasis clinical and laboratory practice .3rd Ed Editor Bick RL 2002 : 264 -78.

Green KB, Silverstein RL.Hypercoagulability in cancer .Hematol Oncol Clin N Am 1996 ; 10: 499 - 524

Haqim N, Lanir N, Hoffman R, et aql. Acquired activated protein C resistance is common in cancer patients and is associated with venpous thromboembolism. Am J Med 2001; 110 : 91 - 6

Harter C, Salwender HJ, Bach A, et al. Catheter-related infection and thrombosis of the internal jugular vein in hematologic - oncologic patiens undergoing chemotherapy.Cancer 2000; 94 : 245 - 50

Kakkar AK, Levine M,Pinedo HM,et al. Venous thrombosis in cancer patients: insight from the FRONTLINE survey. Oncologist 2003; 8 : 381 - 8

Lee AYY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer.Thromb Res 2003;110: 167-72

Levine MN. Managing thromboembolic disease in the cancer patient: efficacy and safety of antithrombotic treatment options in patients with cancer. Cancer Treat Rev 2002;28: 145-9

London SM. Patients with cancer are at high risk of venous thrombosis. BMJ 2005; 330 :26

Mandala M, Ferretti G, Cremonesi et al. Venous thromboembolism and cancer: new issues for and old topic. Crit Rev in Oncol / Hem 2003; 48: 65-80

Mousa SA. Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link. Expert Rev 2002; 2 : 227 - 33

Mielicki WP. Biochemistry of cancer. Haemostasis 2001; 31 (suppl) : 8-10

Petitou M,Herbert JM. Synthetic anticoagulants. Pour la Science 2000; 274:1-8

Rogers LR. Cerebrovascular complication in cancer patients. Neurol Clin N Am 2003; 21 : 167 - 92

Ronsdorf A, Perruchoud AP,Schonenberg RA. Search for occult malignancy in patients with DVT. Peer Rev Article.

Samama MM et al. Decision Matrix for the prophylaxis of venous throboembolism (VTE). Forum 2003 ; 1: 1-14

Sorensen HT, Mellemkajaer L, Olsen J, Baron JA. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343 : 1846 - 50

The Matisse Investigator. Subcutaneeous fondaparinux versus intravenous UFH in the initial treaqtment of PE. N Engl J Med 2003 ; 349 :1695 - 702

von Tempelhoff GF, Niemann F, Schneider DM, et al. Blood rheology during chemotherapy in patients with ovarian cancer. Throm Res 1998 ; 90 : 73 - 82.

370

PENGGUNAAN OBAT-OBATAN ANTIKOAGULAN ANTITROMBOLITIK, TROMBOLITIK DAN FIBRINOLITIK

Soenarto

PENDAHULUAN

Penghentian perdarahan spontan yang disebabkan robeknya pembuluh darah disebut hemostasis. Peristiwa ini sangat kompleks, dan melibatkan banyak faktor dimulai dari pembuluh darah, trombosit dan faktor-faktor pembekuan yang ada dalam plasma darah. Hasil akhir peristiwa ini ialah terbentuknya fibrin. Tahap pembekuan darah dalam garis besarnya melalui: (1) pembentukan tromboplastin, (2) pembentukan trombin dari protrombin, (3) pembentukan fibrin dari fibrinogen.

Peristiwa terjadinya bekuan guna menutup bagian pembuluh darah yang rusak adalah suatu peristiwa fisiologik normal, namun bila bekuan yang timbul mengakibatkan aliran darah ke jaringan terganggu atau tersumbat, akan terjadi suatu penyakit (trombosis). Dalam hal ini diperlukan obat yang dapat mencegah atau melarutkan trombus.

Obat yang dimaksud, tergolong: antikoagulan, antitrombotik, trombolitik dan fibrinolitik.

OBAT ANTIKOAGULAN

Obat antikoagulan ialah obat atau golongan obat yang kerjanya menghalangi pembekuan darah. Menurut cara kerjanya dikenal dua macam antikoagulan yaitu: a). langsung (direk) pada pembekuan darah dan antitrombin III baik *in vivo* maupun *in Vitro* dan contoh untuk ini adalah heparin dan, b). yang tak langsung (indirek) mempunyai khasiat menghambat pembekuan darah dengan memutuskan hubungan antara faktor pembekuan yang dibentuk di hati yang memerlukan adanya vitamin K. Faktor pembekuan tersebut ialah faktor II, VII, IX dan X. Obat yang tergolong kelompok ini hanya bekerja *in vivo*, termasuk di sini ialah golongan antikoagulan oral.

HEPARIN

Heparin untuk pertama kali diisolasi dari hati anjing. Zat tersebut terdiri dari banyak asam glukuronat (26%) dan glukosamin (23%). Sekarang heparin dapat diisolasi dari sel maupun jaringan yaitu: *mast cell* dan mukosa usus, paru dan dinding pembuluh darah. Tentang banyaknya zat tersebut dalam jaringan berbeda dari spesies satu dengan yang lain. Pada manusia jumlahnya sedikit. Beberapa pabrik farmasi telah memproduksi zat tersebut dari paru lembu/sapi atau dari mukosa usus babi.

Seperti diterangkan di atas heparin merupakan mukopolisakarid (glukosaminoglikan) yang terdiri dari glukosamin sulfat dan asam glukuronat atau iduronat. Ia membentuk suatu ikatan asam organik dengan muatan listrik negatif.

Fungsi fisiologi heparin belum jelas, diperkirakan berkaitan dengan fungsi *mast cell*, metabolisme lemak, dan pemeliharaan sifat nontrombogenik sel endotel permukaan pembuluh darah. Heparin bersifat antikoagulan langsung. Aksi untuk mengadakan gangguan terhadap perkembangan aktivitas tromboplastin ini tampak terjadi baik *invivo* maupun *in vitro*. Secara tak langsung heparin bekerja sebagai kofaktor plasma. Kofaktor heparin atau antitrombin III adalah suatu alfa 2 globulin dan suatu inhibitor protease yang dapat menetralisir beberapa faktor pembekuan yang telah diaktifkan yaitu XIIa, kalikrein, IXa, Xa, IIa dan XIIIa. Pengaruh ini lebih dipercepat dengan adanya heparin. Meskipun antitrombin III diperkirakan menginaktifkan trombin, namun plasma protein lain juga ikut terpengaruh.

Ada petunjuk bahwa antitrombin III berperan dalam menghambat pengaktifan faktor XI dan heparin mempercepat reaksi ini. Jadi heparin dapat menurunkan aktivitas antitrombin III, hal demikian akan tampak pada pasien yang mendapatkan pengobatan baik secara terus menerus maupun terputus-putus. Karenanya pengobatan standar untuk penyakit-penyakit tromboemboli memerlukan suatu modifikasi guna mencegah seminimal mungkin akan kekurangan antitrombin III selama pengobatan berlangsung.

Perlu diingat bahwa selain heparin, terdapat pula obat lain yang mempunyai pengaruh terhadap penurunan kadar antitrombin III. Obat kontrasepsi yang mengandung estrogen dapat juga menurunkan kadar antitrombin III.

Selama terjadi penjendalan, trombosit akan menghasilkan faktor trombosit 4. Zat ini dapat menetralisir pengaruh heparin. Fungsi fisiologisnya belum diketahui. Ikatan antara faktor trombosit 4 dengan heparin memudahkan penumpukan trombin dan pembentukan jendalan. Pengaruh lain suntikan heparin ialah dapat membersihkan plasma lipid pada pasien dengan plasma keruh (lipemia). Hasil reaksi ini adalah, pengeluaran darah dari ikatan jaringan enzim-enzim lipid hidrolisis. Salah satu enzim yaitu lipoprotein lipase, menghidrolisasi trigliserid dari kilomikron-kilomikron dan *very low density lipoprotein* yang terikat pada sel sel endotel kapiler menjadi asam lemak dan bagian bagian gliserid.

Nasib, Penyerapan dan Pengeluaran

Heparin kurang mempunyai kemampuan menembus membran karena molekulnya besar. Juga tidak diserap oleh usus dan tidak dapat menembus plasenta. Demikian pula bila heparin diberikan pada ibu yang menyusui bayi, heparin tak ditemukan dalam air susu. Bila heparin disuntikkan intravena, pengaruh antikoagulannya mudah lenyap dari darah, karena waktu paruh tergantung dari dosis yang diberikan. Dari percobaan pemberian heparin dengan dosis 100, 400, dan 800 unit/kg berat badan yang diberikan intravena, tampak bahwa waktu paruh aktivitas antikoagulasi kurang lebih berturut-turut sekitar 1, 2, dan 3 jam.

Heparin di dalam tubuh akan dimetabolisasi dalam hati oleh enzim heparinase, dan hasil metabolit yang inaktif dikeluarkan bersama urin. Heparin sendiri dapat pula ditemukan dalam urin setelah pemberian dosis besar intravena.

Waktu paruh aktivitas antikoagulan heparin dapat memanjang lebih dari normal pada pasien dengan gangguan faal ginjal dan sirosis hati. Untuk pasien dengan emboli paru diperlukan dosis heparin besar karena obat ini cepat dibersihkan dari darah.

Cara Pemberian dan Dosis

Heparin dapat disuntikkan intravena maupun subkutan, dan jangan diberikan intramuskular.

Obat yang tersedia biasanya berbentuk sebagai *heparin sodium injection* USP. Penggumpalan darah *in vitro* dapat dicegah dengan kadar 1 unit/ml darah dalam badan. Pemberian 10.000 unit bolus heparin intravena pada pasien seberat 70 kg akan menghasilkan kadar awal heparin kurang lebih 3 unit/ml darah, dan aktivitas antikoagulan lenyap dengan waktu paruh 1,5 jam. Pengobatan intravena secara berulang adalah baik. Dosis awal 10.000 unit diikuti dosis ulang 5.000 unit sampai 10.000 unit tiap 4 atau 6 jam. Indikasi penggunaan heparin akan dibahas kemudian.

Efek Samping, Toksisitas

Efek samping biasanya jarang terjadi. Bila hendak memberi heparin pada pasien, perlu diketahui obat apa yang diminum. Demikian pula mengenai riwayat alergi terhadap jaringan hewan. Sebaiknya dicoba dulu dengan 1.000 unit. Reaksi hipersensitif dapat berupa: menggigil, demam, urtikaria, dan renjatan anafilaktik. Efek samping yang mungkin timbul ialah:

- Terjadinya rambut rontok sampai botak yang sifatnya reversibel.
- Osteoporosis sampai patah tulang pernah dilaporkan pada pasien yang mendapatkan heparin 15.000 unit tiap hari selama 6 bulan.
- Perdarahan merupakan komplikasi utama pemberian heparin. Perdarahan dapat dikurangi dengan kontrol yang cermat pada dosis yang diberikan. Efek antikoagulan perlu dimonitor dengan tes waktu pembekuan.
- Trombositopenia dapat terjadi setelah pemberian heparin, karena itu penghitungan trombosit harus sering dilakukan.

Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap heparin, pasien dengan perdarahan aktif, hemofilia, purpura trombositopenik, perdarahan intrakranial, endokarditis bakterial, tuberkulosis aktif, meningkatkan permeabilitas kapiler, ulkus traktus gastrointestinalis, hipertensi berati kemungkinan abortus dan karsinoma alat dalam.

Heparin harus ditunda pada dan sesudah operasi mata, otak atau medula spinalis.

Antidotum

Kerja heparin dapat dinetralisir oleh protamin sulfat. Pemberiannya intravena secara pelan pelan. Diberikan sebagai larutan satu persen dan diperhitungkan 1 sampai 1,25 mg protamin per mg heparin, dan jangan melebihi 100 mg dalam waktu 24 jam. Kelebihan dosis protamin memberikan efek antikoagulan.

ANTIKOAGULAN ORAL

Yang termasuk dalam kelompok obat ini ialah kelas kumarin (bishidroksikumarin) dan Indandion (Fenindion). Sejumlah obat golongan kumarin ini telah dapat disintesis. Strukturnya mirip vitamin K yang sintetik. Diperkirakan kerja golongan antikoagulan ini kompetitif terhadap vitamin K, sehingga faktor-faktor pembekuan yang membutuhkan vitamin K dalam pembentukannya akan terganggu. Faktor-faktor tersebut ialah: faktor II, faktor VII, faktor IX dan faktor X. Jadi obat antikoagulan oral tidak bakerja secara langsung. Mereka tidak mempengaruhi pembekuan *in vitro*, tapi *in vivo*. Gangguan pembekuan ini tidak berlangsung segera setelah meminum obat, melainkan tergantung dari penyusutan atau hilangnya faktor-faktor pembekuan yang bersangkutan, dimana masing masing mempunyai waktu paruh yang berbeda. Yang hilang pertama adalah faktor VII karena waktu paruhnya terpendek kemudian diikuti berturut turut oleh IX, X dan akhirnya II. Dengan demikian efek antikoagulan baru nyata setelah masa laten antara 12-24 jam. Sebaliknya demikian pula bila terjadi perdarahan akibat dosis antikoagulan berlebihan, make pemberian vitamin K tidak dapat segera mengatasinya dan perlu diberikan transfusi plasma atau darah segar.

Faktor-faktor yang Mempengaruhl Aktivitas

Terdapat beberapa faktor baik fisiologis maupun patologis yang mempengaruhi peningkatan atau penurunan respons terhadap obat antikoagulan oral. Faktor-faktor tersebut berpengaruh terhadap efek biologis obat.

Beberapa faktor yang mempengaruhi obat antikoagulan oral adalah:

- Faktor yang meningkatkan respons hipoprotrombinemia.
  - Faktor yang mengakibatkan defisiensi vitamin K (diet yang kurang, penyakit usus halus).
  - Penyakit hati dengan berbagai etiologi.
- Keadaan hipermetabolik seperti: demam, hipertiroidisme
- Faktor yang menurunkan respons hipoprotrombinemia: kehamilan sindrom nefrotik, uremia.

Interaksi Obat

Terdapat beberapa macam obat yang dapat mengadakan interaksi dengan obat antikoagulan. Pengaruhnya dapat meningkatkan atau menurunkan respons antikoagulan oral.

- Yang meningkatkan respons: aspirin, fenilbutason, oksifenbutason, metronidazol, moral hidrat, d-tiroksin, steroid anabolik, kinidin dan glukagon.
- Yang mengurangi respons : barbiturat, griseofulvin, vitamin K, vitamin C dosis tinggi dan adrenokortikosteroid.

Penyerapan, Nasib dan Pengeluaran

Obat antikoagulan oral diserap di usus. Kecepatan penyerapan tergantung jenis obat. Warfarin lebih cepat diserap dibandingkan dengan dikumarol. Di antara jenis warfarin sendiri terdapat juga perbedaan. *Bioavailability* kalium warfarin pada manusia lebih rendah dari pada natrium warfarin.

Obat golongan ini akan mengalami konjugasi di dalam hati dan dikeluarkan dengan urin serta tinja.

Penanganan Pengaruh Toksik

Perdarahan merupakan hal yang tidak diinginkan pada pemberian obat antikoagulan oral.

Pengobatan perdarahan karena pengaruh obat ini ialah segera menghentikan obat dan memberikan vitamin K, (fitonadion). Cara ini akan menghentikan perdarahan ringan/kecil, dan waktu protrombin akan menjadi normal dalam waktu 24 jam. Vitamin K3 dalam hal ini tidak efektif. Bila perdarahan berat, diberi vitamin K intravena paling sedikit 50 mg. Bila dengan cara ini tidak menolong setelah beberapa jam, perlu segera transfusi darah segar atau, *fresh frozen plasma* dan penambahan vitamin K_1

Bila pasien dengan antikoagulan oral akan menjalani operasi, obat dapat dilanjutkan dengan penambahan vitamin K_1 2,5 mg tiap hari, dua hari menjelang operasi atau 5 mg pada hari menjelang operasi.

Alternatif lain bila pasien dengan warfarin akan menjalani operasi, warfarin dapat dihentikan. Selanjutnya diberi substitusi heparin dosis rendah menjelang operasi sampai 5-7 hari setelah operasi. Kemudian kembali ke obat semula.

Kontraindikasi sama dengan heparin, termasuk penyakit hati, ginjal, dan defisiensi vitamin K.

Preparat dan Cara Pemberian

Warfarin sodium U.S.P. (Koumadin, Panwarfarin) dapat diperoleh dalam bentuk tablet 2, 2,5, 5, 7,5, 10 dan 25 mg. Meskipun dianjurkan dosis awal antara 40-60 mg sebaiknya hati-hati dengan dosis yang besar. Terapi dapat dimulai dengan 10-15 mg; sedang dosis pemeliharaan antara 2-15 mg tiap hari.

Dicumarol U.S.P. (Bishidroksikumarin). Pada manusia obat ini lambat dan tak sempurna diserap. Waktu paruh tergantung dari dosis yang diberikan. Sering memberikan gangguan gastrointestinal (mual, kembung, nyeri dan diare). Dosis yang dianjurkan pada had pertame 300 mg, hari kedua 200 mg den dosis pemeliharaan antara 25-150 mg disesuaikan dengan respons pengobatan yang diukur dengan one stage *prothrombin time.* Kemasan berupa tablet 25,50 dan 100 mg serta kapsul 25 dan 60 Mg.

Ansenokoumarol. Waktu paruh pada manusia sekitar 8 jam. Dosis yang dianjurkan pada hari pertama 28 mg, hari kedua 16 mg, selanjutnya dosis pemeliharaan tergantung pada *one stage prothrombin activity.* Efek samping yang pernah dilaporkan ialah iritasi gastrointestinal, dermatitis, urtikaria dan alopesia.

Fenindion, U.S.P. (Hedulin). Obat ini banyak efek sampingnya, dan toksis. Karenanya pemakaiannya tak dianjurkan. Difenadion, U.S.P. (Dipaksin). Efek samping berupa gangguan gastrointestinal yang ringan. Dosis awal pada hari pertama 20-30 mg, hari kedua 10-15 mg, dan dosis pemeliharaan 2,5-5 mg setiap hari. Sediaan berupa tablet 5 mg.

Fenprokoumon, U.S.P. (Likuamar). Waktu paruh dalam plasma adalah panjang yaitu 6 hari. Efek samping yang dilaporkan ialah : nausea, diare dan dermatitis. Dosis hari pertama 21 mg, hari kedua 9 mg dan dosis pemeliharaan antara 0,5 6 mg tergantung one stage *prothrombin time.* Tersedia dalam bentuk tablet 3 mg.

Anisindion. Penggunaan sangat terbatas. Hari pertama diberikan 300 mg, hari kedua 200 mg, hari ketiga 100 mg, dan dosis pemeliharaan 2 10 mg setiap hari.

OBAT ANTITROMBOTIK

Cara kerja obat antitrombotik berbeda dengan obat antikoagulan. Golongan yang pertama bekerjanya menekan fungsi trombosit, sedangkan golongan kedua menekan pembentukan atau fungsi faktor-faktor pembekuan. Yang pertama digunakan terutama pada penyakit trombotik arterial, sedang yang kedua guna mengontrol gangguan tromboembolik vena.

Kemanjuran obat antitrombotik dari pada obat yang mencegah penggumpalan trombosit dapat diperlihatkan dalam:

- Tes fungsi trombosit *in vitro* eks *vivo* (yaitu trombosit yang berasal dari orang yang telah mendapat obat).
- Percobaan binatang. Yang tergolong obat antitrombotik yaitu aspirin, sulfinpirazon, dipiridamol, dekstran 70 dan 75, dan klofibrat.

ASPIRIN

Obat ini mampu menghambat pengeluaran ADP dari trombosit dan menghambat pembentukan prostasiklin dan tromboksan AT Akibatnya trombosit tidak cepat menggerombol dan waktu perdarahan memanjang. Dosis antara 325-1300 mg memberikan pengaruh antitrombotik dan waktu protrombin pun akan memanjang dengan pemberian dosis tinggi ini. Sebaliknya dosis 100-300 mg tidak mempunyai pengaruh.

Faktor faktor koagulasi (II, VII, IX dan X) menunjukkan penurunan aktivitas pembekuan dengan dosis aspirin antara 1.300-2.000 mg yang dapat dikoreksi dengan pemberian vitamin K.

DIPIRIDAMOL

Obat ini berkhasiat vasodilator, yang dalam kombinasi dengan warfarin menghambat terjadinya emboli pada pasien dengan katup prostetik.

Dipiridamol sendiri secara klinis tidak mempunyai efek menghambat ADP. Cara kerja obat ini menekan fungsi trombosit dengan merangsang aktivitas prostasiklin atau menghambat aktivitas siklik nukleotid fosfodiesterase, dengan hasil meningkatkan kadar AMP siklik.

Dosis dipiridamol pada pasien dengan katup jantung buatan ialah 400 mg setiap hari.

SUFINPIRAZON

Obat ini digunakan untuk tujuan urikosuria, dan di sampingnya dapat menghambat fungsi trombosit dalam hal kemampuannya melekat pada sel subendotel dan sintesis prostaglandin.

Pengaruh menghambat agregasi trombosit baru tampak 18 jam setelah pemberian obat tersebut.

KLOFIBRAT

Merupakan obat hipolipidernik yang juga dapat mengurangi perlekatan trombosit *in vitro.*

DEKSTRAN 70 DAN DEKSTRAN 75

Dekstran *in vitro* tidak mempunyai pengaruh terhadap fungsi trombosit dalam darah, namun waktu pembekuan, polimerasi fibrin dan fungsi trombosit dapat terganggu *in vivo.* Infus dekstran harus hati-hati pada pasien dengan edema paru, payah jantung dan fungsi ginjal yang menurun. Hal ini disebabkan karena.dekstran dapat meningkatkan tekanan osmotik koloidal. Ada kontra-indikasi untuk pasien anemia berat, trombositopenia berat dan kadar fibrinogen yang menurun. Efek samping yang mungkin timbul ialah urtikaria, sesak napas dan hipotensi.

OBAT TROMBOLITIK DAN FIBRINOLITIK

Streptokinase dan urokinase adalah protein yang telah menunjukkan kemanjurannya guna pengobatan penyakit tromboemboli akut. Mereka meningkatkan pemecahan trombi dengan memacu perubahan plasminogen endogen menjadi plasmin (fibrinolisin), suatu enzim proteolitik yang menghidrolisasi fibrin. Penggunaan obat ini harus oleh tangan dokter yang berpengalaman banyak dalam mengelola penyakit tromboemboli.

Obat tersebut diindikasikan pada emboli paru yang luas dan tromboflebitis iliofemoralis yang berat.

Streptokinase (Streptase)

Dihasilkan dari *Streptococcus betahemolyticus*. Ia bekerja dengan cara interaksi dengan proaktivator plasminogen hingga terbentuk kompleks yang mempunyai aktivitas protease dan mempercepat perubahan plasminogen menjadi plasmin. Plasmin ini mampu menghancurkan fibrin yang terjadi pada bekuan darah dan menurunkan fibrinogen dan faktor V dan VII. Streptokinase dapat melarutkan bekuan darah yang telah timbul. Bila zat tersebut diberikan pada luka yang sudah menutup, akan terjadi perdarahan lagi. Karena itu harus dicegah pemberian obat antikoagulan dan obat yang mencegah aglutinasi trombosit bersamaan dengan streptokinase atau urokinase.

Efek yang tidak diinginkan dengan pemberian streptokinase ialah reaksi panas, reaksi alergi sampai anafilaksis. Hal ini disebabkan karena terbentuknya antibodi terhadap obat tersebut.

Obat ini telah digunakan dengan hasil baik untuk pengobatan emboli paru akut dan trombosis vena yang letaknya dalam. Biasanya dosis awal streptokinase adalah 250.000 U. Diberikan intravena pelan pelan selama 30 menit, kemudian dilanjutkan dengan 100. 000 I.U. setiap jam, disesuaikan dengan waktu trombin. Pengobatan diteruskan untuk 24 sampai 72 jam dan selalu dimonitor dengan waktu trombin. Waktu trombin ini sebaiknya berkisar antara 2 sampai 5 kali harga normal. Penggunaan lain yaitu pada infark miokard akut.

Urokinase (Abbokinass)

Obat ini pertama kali diisolasi dari kencing manusia. Dibuat dari kultur sel ginjal manusia. Zat ini adalah enzim proteolitik dan merupakan substrat alamiah yang mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin.

Penggunaannya serupa dengan streptokinase. Kontraindikasi pemakaian urokinase ialah : pada anak, pasien yang baru sembuh dari luka trauma yang baru, keganasan di viseral dan intrakranial, *cerebrovasculer accident* yang baru, serta kehamilan. Dosis awal urokinase sebanyak 4.400 I.U./kg, diberikan intravena selama 10 menit, kemudian diteruskan dengan infus 4.400 I.U/Kg. setiap jam selama 12 jam dan selanjutnya diberi heparin atau antikoagulan oral. Selama pengobatan dengan urokinase, tidak perlu memonitor dengan waktu trombin.

ANTIDOTUM UNTUK OBAT FIBRINOLITIK

Antidotum yang spesifik untuk menanggulangi kelebihan dosis obat fibrinolitik (streptokinase, urokinase) ialah asam aminokaproat.

Asam aminokaproat (Amicar) dapat diperoleh dalam bentuk suntikan, sirup atau tablet. Dosis awal adalah 5 g (oral atau iv) dilanjutkan dengan 1,25 g tiap jam sampai perdarahan dapat dikendalikan. Dosis tidak boleh melebihi 30 g dalam waktu 24 jam. Penyuntikan intravena harus dilakukan pelan-pelan guna menghindari kemungkinan timbulnya hipotensi, bradikardia dan disritmia.

PEMAKAIAN OBAT ANTIKOAGULAN, ANTI-TROMBOTIK DAN TROMBOLITIK

Obat obat tersebut digunakan untuk mencegah penyakit tromboemboli. Telah digunakan untuk pengobatan maupun pencegahan pada infark miokard, katup jantung buatan, emboli jantung, emboli paru, tromboemboli serebral, trombosis vena dalam pada waktu dan setelah pembedahan. Untuk penggunaan obat obat tersebut harus tersedia sarana laboratorium yang baik serta tenaga yang berpengalaman. *Monitoring* harus dilakukan guna menghindari timbulnya bahaya perdarahan.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM GUNA PENGAWASAN PEMAKAIAN OBAT ANTIKOAGULAN

Tujuan pemeriksaan laboratorium sebelum dan selama pemakaian obat antikoagulan ialah menilai serta mencegah dan sebaik mungkin mengurangi efek yang tidak diinginkan atau guna mengetahui efektivitas pemberian.

Pemeriksaan sebelum menggunakan obat dimaksudkan untuk menemukan kemungkinan kelainan hemostasis. Pemeriksaan yang diperlukan:

- penentuan hemoglobin, trombosit
- pemeriksaan hapusan darah perifer
- pemeriksaan urin
- waktu pembekuan darah (*Lee White*)
- waktu tromboplastin parsial (PTT)
- *one stage prothrombin time*
- tes protrombin dan prokonvertin
- tes trombo *(thrombo Test)*

Guna memonitor pemakaian heparin disarankan pemeriksaan PTT, karena ini lebih peka dibandingkan waktu pembekuan darah.

Untuk pasien dengan antikoagulan oral dimonitor dengan: tes *one stage prothrombin time,* tes protrombin dan prokonvertin (Tes P dan P) dan tes trombo.

PENGENDALIAN EFEK PENGOBATAN (*THERAPEUTIC RANGE*)

Pengendalian dosis pemeliharaan perlu memperhatikan hasil laboratorium.

- Waktu pembekuan hasilnya antara 2-2,5 normal.
- Kompleks protrombin hasilnya antara 20-25
- Tes trombo hasilnya antara 5-15%.
- Tes protrombin dan prokonvertin = 20

REFERENSI

Buckler P, Douglas AS. Antithrombotic treat-ment. Brit Med J. 1983; 287:196.

Leavel BS, Thorup OA. Anticoagulants in fundamental. Hematology. Fourth edition. 1976. p. 600.

O'Reilly RA. Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs, in Goodman & Gilman's. The pharmacological basic of therapeutics. 6th edition. New York: Mac Milian Pubi Go; 1980. p. 1347.

Schoder R, Biamino G, Enz Rudiger VIL, et al. Intravenous short term infusion of Streptokinase in acute myocardial infarction. Circulation. 1983:67:536.

Sharma CVRK, Gella G, Parisi AF, et al. Thrombolytic therapy. New Eng J Med. 1982;306:1268.

371

PEMAKAIAN DAN PEMANTAUAN OBAT-OBATAN ANTITROMBOSIS

Nusirwan Acang

PENDAHULUAN

Dalam keadaan normal, darah mengalir di dalam lumen pembuluh darah dan berbentuk cair. Pada keadaan patologis, dapat terjadi keadaan dimana darah keluar dari pembuluh darah, yang disebut perdarahan, atau darah membeku di dalam lumen pembuluh darah, yang disebut trombosis.

Sejak dikemukakannya teori trombogenesis oleh Rudolf Virchow pada pertengahan abad ke-19, pengetahuan mengenai trombosis telah berkembang dengan pesat. Pada saat sekarang, trombosis merupakan suatu keadaan yang menimbulkan masalah kesehatan terutama di negara negara barat, baik dalam hal morbiditas maupun mortalitasnya, yang terjadi di dalam atau di luar rumah sakit.

Di Amerika Serikat, trombosis merupakan penyebab kematian yang utama, di mana setiap tahunnya sekitar 2 juta orang menderita trombosis arteri maupun vena, dan 60.000 kasus di antaranya meninggal karena emboli paru. Di Swedia dilaporkan, 160 kasus baru trombosis vena dalam (TVD) diantara 100.000 penduduk.

Di Indonesia, sampai saat ini belum ada data epidemiologi yang lengkap mengenai trombosis, baik yang didasarkan atas data komunitas maupun data rumah sakit. Data rumah sakit yang ada adalah, laporan dari R.S Jantung Harapan Kita yang telah merawat 533 kasus trombosis di ICCU selama tahun 1997, dan laporan dari ICCU RSUPN Cipto Mangunkusumo yang telah merawat sebanyak 137 kasus trombosis pada tahun yang sama.

Adanya trombosis pada arteri atau vena, akan mengakibatkan terganggu atau tersumbatnya aliran darah dari atau ke jaringan organ-organ yang dikenai, dan akan menimbulkan kelainan yang serius apabila mengenai organ vital seperti paru, jantung dan otak.Untuk mengatasi/mengobati keadaan ini diperlukan pemberian obat-obat yang dapat mencegah terbentuknya dan melarutkan trombus. Obat-obat antitrombosis yang banyak dipakai saat ini adalah golongan antikoagulan, antiplatelet, dan trombolitik. Pada dekade terakhir ini, telah banyak diteliti dan di pasarkan obat-obat antikoagulan, antiplatelet dan trombolitik yang baru.

OBAT-OBATAN ANTITROMBOSIS

Proses pembekuan darah terjadi melalui jalur yang sangat kompleks. Menurut teori klasik (*four factor theory*), proses pembekuan ini, dimulai dengan aktifnya tromboplastin, dilanjutkan dengan terbentuknya trombin dari protrombin, dan hasil akhir dari proses ini adalah terbentuknya fibrin (bekuan darah) dari fibrinogen.

Tujuan pengobatan trombosis adalah: a).mencegah perluasan ekstensi trombus, b). mengurangi terjadinya rekurensi trombus, c). mencegah pembentukan emboli, d). mencegah terjadinya sindrom post-trombotik

Obat-obat antitrombosis dapat dibagi atas 3 golongan, yaitu: a). antikoagulan, b). antiplatelet agregasi, c). trombolitik/fibrinolitik

Antikoagulan

Antikoagulan adalah golongan obat-obat yang kerjanya menghambat pembekuan darah.

Menurut cara kerjanya dikenal dua golongan antikoagulan, yaitu:

- Bekerja langsung (direk) pada pembekuan darah yaitu, berfungsi langsung sebagai antitrombin III.
  Obat yang termasuk golongan ini adalah heparin.

- Bekerja secara tidak langsung (indirek) yaitu, yang mempunyai khasiat menghambat pembekuan darah dengan memutuskan hubungan antara faktor-faktor pembekuan yang dibentuk di hati, yaitu faktor pembekuan II, VII, IX dan X.

Obat yang tergolong kelompok ini adalah antikoagulan oral.

Indikasi pemberian obat-obat antikoagulan adalah sebagai berikut: a). trombosis vena dalam, b).infark miokard, c).angina pektoris tidak stabil, d).trombosis yang berulang (rekurens), e).terapi profilaksis trombosis pada tindakan operasi besar/mayor seperti *neurosurgery* dan *total hip replacement*

Kontraindikasi pemberian obat-obat antikoagulan adalah:

Absolut: a). perdarahan aktif, b). perdarahan serebrospinal, c).riwayat hipersensitivitas terhadap heparin, d).riwayat adanya trombositopenia terinduksi heparin, e). diatesis haemoragik.

Relatif: a). ulkus peptikum, b). pasca operasi mayor yang kurang dari 5 hari, c).trauma mayor yang baru terjadi

Efek samping pemberian obat-obat antikoagulan adalah: a). perdarahan, b). trombositopenia, c). rambut rontok, biasanya reversibel, c). osteoporosis, dalam keadaan berat bisa sampai fraktur

Untuk mengurangi timbulnya efek samping ini. diperlukan monitor waktu pembekuan darah dan jumlah trombosit secara teratur

HEPARIN

Heparin merupakan mukopolisakarida (glukosa-minoglikan) yang terdiri dari glukosamin sulfat dan asam glukuronat. Penelitian mengenai efektifitas heparin dan anti koagulan oral, telah dimulai sejak tahun 1960. Kemudian, telah banyak dilakukan penelitian-penelitian untuk menentukan dosis dan lama pemberian antikoagulan pada pengobatan dan pencegahan timbulnya trombosis. Trombosis berulang dapat terjadi 20% pada kelompok yang tidak mendapat heparin, dan hanya 6,7% pada kelompok yang mendapat heparin pada masa *follow up* selama 6 bulan.

Secara farmakologis, heparin berfungsi sebagai antikoagulan yang mempunyai efek langsung sebagai antitrombin III, akan tetapi juga dapat melepaskan plasminogen aktifator jaringan dan *tissue factor pathway inhibitor* (TPFI) dari endotel. TPFI ini dapat menekan/ menetralisir pembentukan faktor pembekuan Xa, sehingga tidak terjadi pembekuan.

Heparin mempunyai berat molekul yang cukup besar sehingga tidak bisa melewati membran, tidak bisa diserap usus, dan tidak dapat melewati plasenta. Dengan demikian heparin hanya dapat diberikan secara intra vena atau subkutan.

Dosis dan lama pemberian heparin. Berbagai penelitian telah banyak dilakukan untuk mendapatkan cara pemberian, dosis optimal dan lamanya pemberian heparin yang efektif untuk pengobatan dan pencegahan trombosis.

Studi terakhir mendapatkan bahwa lama pemberian heparin dapat dikurangi dari 10 hari menjadi 5 hari, apabila pemberiannya dikombinasikan dengan anti koagulan oral.

Heparin dibagi atas 2 golongan, yaitu: *(Unfractionated heparin*-UH), dan *(Low moleculer weight heparin/*heparin biasa dan heparin berat molekul rendah/LMWH)

Heparin Biasa/Tidak Terfraksionasi (UF)

Cara pemberian.Heparin dapat diberikan secara intra vena .atau subkutan, tidak boleh diberikan intramuskuler

Dosis pemberian. *Unfractionated heparin* diberikan dengan dosis inisial 5000 U bolus IV, kemudian dilanjutkan dengan drip 1000 U/jam, dosis ini harus selalu di evaluasi dan disesuaikan untuk mendapatkan nilai aPTT 1,5-2,5 kontrol (46-70 detik), aPTT ini diperiksa setiap 4-6 jam.

Salah satu pedoman untuk pemberian UH dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Penyesuaian Dosis Heparin Terhadap Nilai APTT

Nilai aPTT	Dosis Heparin
aPTT < 35" (< 1, 2 x kontrol)	Tingkatkan infus 4 U/ kgBB/jam
aPTT 35-45"(1,2 - 1,5 x kontrol)	Tingkatkan infus 2 U/ kgBB/jam
aPTT 46-70" (1,5 - 2,5 x kontrol)	Tidak ada perubahan
aPTT 71-90" (2,5 - 3 x kontrol)	Kurangi kecepatan infus
aPTT > 90" (> 3 x kontrol)	Stop infus, ditunda pemberian selama 4 jam

Alternatif lain pemberian UH adalah, diberikan 5.000 unit secara subkutan setiap 4-6 jam, dengan catatan besarnya dosis yang diberikan harus disesuaikan dengan hasi pemeriksaan aPTT, nilai aPTT tetap dipertahankan 1,5-2,5 kontrol. Cara ini terutama diberikan pada pencegahan terjadinya trombosis vena dalam pada penyakit paru berat dan payah jantung yang lanjut.

Pemberian UH secara kontinu, mempunyai keterbatasan/ kekurangan sebagai berikut:

- Tidak bisa diprediksi respon antikoagulannya, oleh karena UH bisa di inaktifkan oleh protein plasma dan faktor trombosit 4.
- Membutuhkan monitor yang ketat fungsi pembekuan darah

- Adanya "*rebound*" gejala klinis pada penghentian pemberian UH secara tiba-tiba.
- Bisa mengaktifasi fungsi trombosit
- Mempunyai risiko *Heparin induced thrombocytopeni*

Lama pemberian. Lama pemberian heparin adalah selama 5 hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian antikoagulan oral.

Heparin Berat Molekul Rendah (*Low molecular weight heparin*/LMWH)

LMWH berasal dari degradasi *unfractionated* heparin, Dibandingkan dengan UH, LMWH mempunyai beberapa keunggulan. yaitu:

- LMWH merupakan polisakarida dengan berat molekul (BM) yang lebih rendah yaitu 4.000 6.000 dalton, dibandingkan dengan UH yang mempunyai BM 12.000 14.000 dalton. Ukuran yang kecil ini memiliki aktivitas anti-IIa dan Xa yang lebih tinggi.
- LMWH diabsorpsi secara konsisten melalui pemberian subkutan dengan bioavailabilitas 85%, dibandingkan 15% pada UH, dan terutama dieksresi melalui ginjal dengan waktu paruh berkisar 3,5 4,5 jam dibandingkan 1,5 jam pada UH. Tingginya bioavailabilitas dan lamanya masa paruh, maka LMWH, memungkinkan diberikan 1 2 kali per hari.
- Pada pemberian LMWH, *Partial thromboplastin time (PTT)* tidak akan memanjang, sehingga tidak perlu dievaluasi secara berkala.

Dari berbagai penelitian dilaporkan bahwa LMWH lebih aman, efektif, dan cukup murah untuk tatalaksana trombosis vena dalam dan emboli paru non masif.

Efektivitas.LMWH lebih baik terhadap regresi trombus dibandingkan dengan UH. Pemberian UH menghasilkan regresi trombus pada 40,2% kasus, sedangkan pada pemberian LMWH dua kali sehari adalah 53,4% kasus dan pada terapi LMWH sekali sehari adalah 53,5%.

Akan tetapi dengan pengontrolan yang ketat, pemberian UH tidak akan memberikan efek samping yang banyak berbeda dengan pemberian LMWH.

Oleh karena LMWH merupakan anti koagulan yang efektif, aman dan tidak perlu monitoring yang ketat untuk tatalaksana trombosis vena dalam, maka dikembangkan pemakaian LMWH secara mandiri bagi pasien rawat jalan, tanpa perlu dirawat inap di rumah sakit.

Dosis dan cara pemberian LMWH. LMWH diberikan secara subkutan, 1 atau 2 kali sehari selama 5 hari, dengan dosis sebagai berikut:

- Enoksaparin (Lovenox): 100 U/KgBB, sekali sehari subkutan atau 40 mg subkutan tiap 12 jam, dosis pertama dapat didahului 30 mg IV bolus.
- Nadroparine (Fraxiparin): 4.000 IU subkutan, diberikan tiap 12 jam
- Dalteparin (Fragmin): 120 IU/KgBB subkutan diberikan setiap 12 jam. Maksimum 10.000 IU, 2 kali/hari.
- Reviparin (Clivarin): 4.000 IU subkutan, diberikan tiap 12 jam
- Adreparin (Nurmilo): 120 IU/KgBB subkutan, diberikan tiap 12 jam.

ANTIKOAGULAN ORAL

Golongan obat-obat antikoagulan oral ini berfungsi secara tidak langsung (indirek) yaitu, bekerja secara kompetitif dengan vitamin K, sehingga akan mengganggu pembentukan faktor-faktor pembekuan II, VII, IX, dan X.

Obat-obat yang termasuk kepada golongan antikoagulan oral yang banyak dipakai adalah warfarin dan coumarin (Sintrom). Antikoagulan oral biasanya diberikan mengikuti pemberian heparin.

WARFARIN

Pemberian warfarin secara tunggal untuk pengobatan proses tromboemboli kurang bermanfaat, akan tetapi memberikan hasil yang memuaskan apabila diberikan mengikuti terapi heparin.

Beberapa peneliti telah mendapatkan bahwa, terapi warfarin pada proses tromboemboli vena yang pertama kali terjadi, memiliki angka kekambuhan 22% dalam masa "*follow up*" 3 bulan, dibandingkan 7% bila diterapi hanya dengan heparin atau LMWH.

Pemberian warfarin selama 3 bulan pada pasien trombosis vena dalam yang telah diberi heparin selama 5-7 hari, akan mendapatkan insiden-trombosis berulang lebih rendah pada kelompok yang mendapat terapi lanjutan dengan warfarin dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian warfarin.

Dosis dan Cara Pemberian

Pemberian warfarin dimulai 24 jam setelah pemberian heparin, dengan dosis 5-10 mg peroral, kemudian dosis disesuaikan dengan nilai INR. Setelah tercapai target INR: 2-3 selama 2 hari berturut turut (biasanya memerlukan waktu 4-5 hari), heparin dapat dihentikan, pemberian warfarin diteruskan sesuai dengan protokol yang dipakai.

Salah satu protokol/pedoman pemberian warfarin adalah seperti tabel 2.

Lama Pemberian Warfarin:

- Pada trombosis vena asimtomatik, untuk vena distal: 4 minggu, dan vena proksimal: 3 bulan.
- Pada trombosis vena disertai faktor risiko yang

berlanjut, diberikan minimal selama 6 bulan. Apabila faktor risiko tersebut tidak dapat dihilangkan, terapi diteruskan untuk jangka waktu yang tidak terbatas.

- Pada trombosis vena dengan faktor risiko yang bersifat sementara (operasi, immobilisasi), terapi antikoagulan diberikan selama 4 minggu.

ANTIAGREGASI TROMBOSIT

Trombosit merupakan faktor penting yang memulai dan yang mempropagasi terjadinya suatu pembentukan trombus. Oleh karena itu antiaggregasi trombosit merupakan suatu golongan obat pilihan untuk pengobatan dan pencegahan serangan iskemia yang disebabkan oleh adanya proses trombosis arterial. Peran antiaggregasi trombosit, berbeda dengan obat-obat golongan antikoagulan yang lebih bermanfaat pada trombosis vena. Golongan obat anti aggregasi trombosit pertama yang masih banyak dipakai sampai saat ini adalah asam salisilat (aspirin). Asam salisilat berfungsi menghambat/inhibisi pembentukan prostasiklin dan tromboksan A2 yang berperan pada jalur pengaktifan aggregasi trombosit. Akan tetapi, karena efek samping aspirin yang diberikan dalam jangka waktu yang cukup lama berupa iritasi lambung yang cukup mengganggu pasien, maka dikembangkan obat-obat baru golongan antiaggregasi trombosit. Salah satu obat antiaggregasi trombosit baru adalah "ADP *Receptor Antagonist,* yang juga berperan menghambat aktifasi trombosit, contohnya klopidogrel. Obat-obat lain yang juga diteliti bermanfaat untuk mencegah aggregasi trombosit adalah ticlopidin, dipiridamol dan sulfin pirazon. Telah diteliti perbandingan efek tiklopidin dan klopidogrel pada pengobatan penyakit arteri koroner, dan didapatkan hasil yang hampir sama.

Indikasi pemberian obat-obat antiaggregasi trombosit adalah untuk pencegahan terjadinya serangan iskemia akut seperti iskemia strok, "*transient ischaemic attack*", angina pektoris, penyakit vaskular perifer.

Tabel 2. Penyesuaian Dosis Warfarin dengan Nilai INR

INR	Penyesuaian Dosis
1,1-1,4	Naikkan dosis 10 - 20%. Kontrol 1 minggu
1,5- 1,9	Naikkan dosis 5 -10%. Kontrol 2 minggu
2,0-3,0	Dosis tetap. Kontrol 1 minggu
3,0-4,9	Turunkan dosis 5 -10%. Kontrol 2 minggu
4,0-5,0	Turunkan dosis 10 - 20%. Kontrol 1 minggu
> 5,0	Stop pemberian. Dipantau s/d INR turun menjadi 3

Dosis dan Cara Pemberian Anti-aggregasi Trombosit:

- Aspirin: 150-325 mg, diberikan peroral. Untuk maintenen dilanjutkan dengan dosis 75-150 mg/ hari.
- Klopidrogel: 75 mg/hari, diberikan per oral. Bisa diberikan dosis awal 300-600 mg apabila dibutuhkan mula kerja *(onset of action)* yang cepat.
- Tiklopidin: 2 x 250 mg/hari, diberikan peroral. Bisa diberikan dosis awal 500 mg apabila dibutuhkan mula kerja *(onset of action)* yang cepat.
- Dipiridamol 2-3 x 25 mg/hari, diberikan per oral.

OBAT TROMBOLITIK

Pengobatan dengan obat trombolitik seperti streptokinase, urokinase, *recombinant tissue plasminogen activator* (tPA) diberikan pada keadaan terjadinya emboli di arteri dan untuk mengurangi besarnya bekuan darah pada trombosis vena dalam.

Beberapa penelitian melaporkan, pada pasien trombosis vena dalam (DVT) yang mendapat obat trombolitik, angka kejadian sindroma pasca trombotik *(Post Thrombosis Syndrome)* berkurang.

Indikasi pemberian obat-obat golongan trombolitik adalah:

- infark miokard akut
- emboli paru
- trombosis vena dalam
- penyakit arteri oklusif kronis

Kontraindikasi pemberian obat-obat golongan trombolitik adalah: Hipertensi berat, endokarditis bakterialis subakut, hamil trimester pertama, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, dan usia lanjut dengan kecenderungan degenerasi arteriosklerotik

Preparat

Streptokinase, Obat ini berfungsi dan bertujuan untuk mengaktifkan pembentukan plasmin dari plasminogen. Dosis awal 250.000 IU, diberikan perinfus selama 30 menit, dan dilanjutkan dengan dosis 100.000 I.U./jam, dengan pengontrolan waktu protrombin yang ketat. Lama pemberian adalah 24-72 jam, dan dilanjutkan dengan pemberian heparin dan antikoagulan oral sesuai protokol yang sudah dibahas sebelum ini.

Urokinase, Dosis awal diberikan 4.000 unit/KgBB, dan dilanjutkan dengan infus 4.000 unit/KgBB/jam. Pemberian obat ini tidak memerlukan kontrol waktu protrombin.

Tissue Plasminogen Activator (rTPA)

- Pada pasien dengan BB >65, dosis awal 15 mg, diberikan bollus I.V pelan-pelan, kemudian 50 mg perinfus selama 30 menit pertama, diikuti 35 mg selama 60 menit, sampai dengan dosis maksimal 100 mg dalam waktu 3 jam pemberian.

- Pada pasien dengan BB <65 mg, dosis awal 10 mg, diberikan bollus I.V pelan-pelan, kemudian 50mg perinfus selama 60 menit, diikuti 20 mg selama 60 menit, dalam waktu 3 jam.

REFERENSI

Alving B.M : How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Blood.2003;101(1):31-7.

Antman E.M : Enoxaparine : A New Standard of Care. Euro pean Heart Journal (Suppplement) F7 - F11, 2000.

Breddin H.K, Wunderle V.H et al : Effect of Low Molecular Weight Heparin on Thrombus Regression and Recurrent Thromboembolism in Patient with Venous Thrombosis. The New Engl J of Med. 433:626-631, 2001.

De Gluca. G et al : Comparison between ticlopidine and clopidogrel in patient with ST segment-elevation myocardial infarction. Thromb Haemaost. 91:1084-1089, 2004.

Fitzgerald : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial ifarction and stroke in high risk patient. British Medical Journal. 324:71-86, 2002.

Hirst J, Agnes Y, and Lee Y : How do we diagnose and Treat Deep Vein Thrombosis. Blood 99(9) :1352-1364, 2002.

Letai A and Kutter D.J. Cancer : Coagulation and Anti Coagulation. The Oncologist. 4(6):443-446, 1999.

Merli G, Spiro T.E et al : Subcutaneous Enoxaparine Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractioned Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease. Annals Of Internal Medicine 134(3):1912001 ,201-.

Merli G.I : Low-Molecular-Weight Heparin in The Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Advanced Studies in Pharmacy. 2(12):4452002 ,451-.

Mukherjee D, Muhaffey K.W et al : Promise of combination low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. American Heart Journal 144(6):9952002 ,1002-.

Ringleb P.A, Bhatt D.L et al : Benefit of Clopidogrel over Aspirin. Is Amplified in Patient with A History of Ischaemic Event. Stroke 35:5282004 ,532-.

Singh L.D : Combination anticoagulation therapy doubles risk of bleeding in patients at high risk of stroke. British Medical Journal. 329:250, 2004.

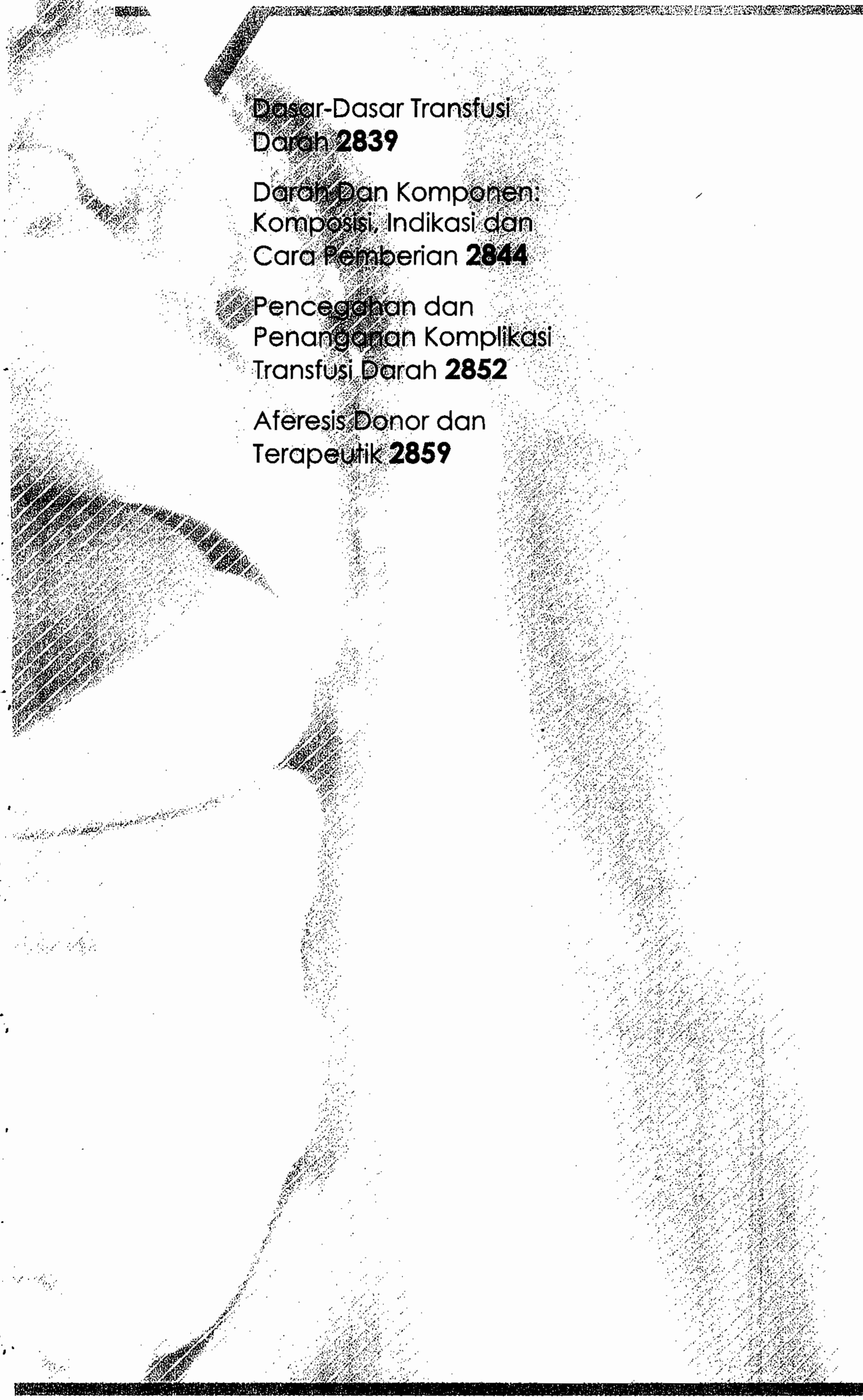
Scwarzt K, Schmt B et al : Eligibility for Home Treatment of Deep Vein Thrombosis : A Prospective study. British Medical Journal. 322:12122001 ,1213-

Tambunan K.L : The Problem of Thrombosis in Indonesia. Symposium of Thrombosis and Hemostasis : A Multidisciplinary Approach. Jakarta, November 25th 2000.

Tait R.C. Anti Coagulation in Patient With Thromboembolic Disease. Thorax. 56(2) :302001 ,37-.

BAB 32

IMUNOHEMATOLOGI DAN TRANSFUSI DARAH



Dasar-Dasar Transfusi Darah **2839**

Darah Dan Komponen: Komposisi, Indikasi dan Cara Pemberian **2844**

Pencegahan dan Penanganan Komplikasi Transfusi Darah **2852**

Aferesis Donor dan Terapeutik **2859**

ILMU PENYAKIT DALAM **Edisi VI 2014**

372

DASAR-DASAR TRANSFUSI DARAH

Zubairi Djoerban

PENDAHULUAN

Imunohematologi adalah bidang ilmu yang merupakan interseksi antara hematologi dan imunologi. Imunohematologi dapat dibagi menjadi dua, yang terkait dan tidak terkait dengan genetik. Imunohematologi yang terkait dengan genetik antara lain serologi transfusi, penyakit hemolitik pada bayi baru lahir, *graft versus host disease*, imunomodulasi dan petanda genetik darah. Imunohematologi yang tidak terkait dengan genetik antara lain adalah autoimunitas, anemia hemolitik akibat obat, dan anemia hemolitik yang diinduksi neuraminidase.

Istilah imunohematologi dapat diartikan sebagai penerapan prinsip-prinsip imunologi untuk mempelajari kelainan-kelainan hematologi. Namun, saat ini imunohematologi lebih difokuskan pada ilmu mengenai antigen dan antibodi pada sel darah merah yang berhubungan dengan transfusi darah dan beberapa komplikasi kehamilan.

Aplikasi ilmu ini biasanya dikenal sebagai *Transfusion Medicine* (Ilmu Kedokteran Transfusi) atau *Blood Banking* (penyimpanan darah). Transfusi darah/produk darah yang aman dan konservasi darah adalah fokus utama dari Ilmu Kedokteran Transfusi. Konservasi darah adalah teknik atau usaha untuk mengurangi kebutuhan transfusi darah. Secara luas, imunohematologi juga mencakup imunologi transplantasi jaringan atau organ. Untuk memahami kedokteran transfusi secara komprehensif maka diperlukan pengetahuan mengenai imunologi, serologi, dan genetik. Inovasi-inovasi terbaru mengenai enzim, DNA rekombinan, dan teknik biomedis lainnya menyebabkan meluasnya batasan pengertian imunogenetik.

RISIKO TRANSFUSI

Sebuah penelitian melaporkan bahwa reaksi transfusi yang tidak diharapkan ditemukan pada 6,6% resipien, di mana sebagian besar (55%) berupa demam. Gejala lain adalah menggigil tanpa demam sebanyak 14%, reaksi alergi (terutama urtikaria) 20%, hepatitis serum positif 6%, reaksi hemolitik 4%, dan *overload* sirkulasi 1%.

Demam

Peningkatan suhu dapat disebabkan oleh antibodi leukosit, antibodi trombosit, atau senyawa pirogen. Untuk menghindarinya dapat dilakukan uji cocok silang antara leukosit donor dengan serum resipien pada pasien yang mendapat transfusi leukosit. Cara lain adalah dengan memberikan produk darah yang mengandung sedikit leukosit, leukosit yang harus dibuang pada produk ini minimal 90% dari jumlah leukosit. Transfusi juga dapat dilakukan dengan memasang mikrofiltrasi yang mempunyai ukuran pori 40 mm. Dengan filter berukuran tersebut jumlah leukosit dapat berkurang sampai 60%. Pemberian prednison 50 mg atau lebih sehari atau 50 mg kortison oral setiap 6 jam selama 48 jam sebelum transfusi atau aspirin 1 g saat mulai menggigil atau 1 jam sebelum transfusi, dilaporkan dapat mencegah demam akibat transfusi.

Reaksi Alergi

Renjatan anafilaktik terjadi 1 pada 20.000 transfusi. Reaksi alergi ringan yang menyerupai urtikaria timbul pada 3% transfusi. Reaksi anafilaktik yang berat terjadi akibat interaksi antara IgA pada darah donor dengan anti-IgA spesifik pada plasma resipien.

Reaksi Hemolitik

Reaksi ini terjadi karena destruksi sel darah merah setelah transfusi akibat darah yang inkompatibel. Reaksi hemolitik juga dapat terjadi akibat transfusi eritrosit yang rusak akibat paparan dekstrose 5%, injeksi air ke dalam sirkulasi, transfusi darah yang lisis, transfusi darah dengan pemanasan berlebihan, transfusi darah beku, transfusi dengan darah yang terinfeksi, transfusi darah dengan tekanan tinggi.

Jika seseorang ditransfusi dengan darah atau janin memiliki struktur antigen eritrosit yang berbeda dengan donor atau ibunya, maka dapat terbentuk antibodi pada tubuh resipien darah atau janin tersebut. Reaksi antara antigen eritrosit dan antibodi plasma, baik yang spesifik maupun nospesifik, menyebabkan antibodi merusak eritrosit. Destruksi eritrosit yang cepat akan melepaskan hemoglobin bebas ke dalam plasma sehingga menyebabkan kerusakan ginjal, toksemia, dan kematian.

Meskipun saat ini pemahaman mengenai antigen sel darah merah dan implikasi klinisnya telah sangat maju, namun reaksi hemolitik akibat transfusi masih dijumpai pada setiap 250 ribu – 1 juta transfusi. Sekitar separuh kematian akibat reaksi hemolitik tersebut disebabkan oleh inkompatibilitas ABO akibat kelalaian administratif. Sekitar 1 dari 1000 pasien secara klinis menunjukkan manifestasi reaksi transfusi lambat dan 1 dari 260.000 pasien menunjukkan reaksi hemolitik yang nyata karena mempunyai antibodi terhadap antigen eritrosit minor yang tidak dideteksi oleh tes antibodi rutin sebelum transfusi. Reaksi ini akan lebih mudah terjadi pada populasi yang mempunyai risiko seperti penyakit anemia sel bulan sabit (*sickle cell disease*).

Penularan Penyakit

Selain masalah reaksi antigen-antibodi, maka transfusi yang aman juga harus memperhatikan kemungkinan penularan penyakit yang dapat menular melalui darah, seperti HIV, hepatitis B, hepatitis C, dan virus lainnya. Bakteri juga dapat mengkontaminasi eritrosit dan trombosit sehingga dapat menyebabkan infeks dan terjadinya sepsis setelah transfusi.

Penularan HIV melalui transfusi darah pertama kali dilaporkan pada tahun 1982. Kebijaksanaan untuk menyaring orang dengan perilaku risiko tingg HIV untuk tidak mendonorkan darahnya serta kemudian dilakukannya tes penyaring untuk semua sampel darah donor, diharapkan dapat menurunkan risiko terjadinya penularan HIV melalui transfusi darah.

Kontaminasi

Kontaminasi bakteri pada eritrosit paling sering disebabkan oleh *Yersinia enterocolitica*. Angka kontaminasi oleh *Y.enterocolitica* di Amerika Serikat dan Selandia Baru masing-masing adalah 1 per 1 juta unit sel darah merah dan 1 per 65.000 unit sel darah merah. Risiko terjadinya kontaminasi tersebut berhubungan langsung dengan lamanya penyimpanan.

Risiko sepsis yang berhubungan dengan transfusi trombosit adalah 1 per 12.000, angka ini lebih besar pada transfusi menggunakan konsentrat trombosit yang berasal dari beberapa donor dibandingkan dengan trombosit yang didapatkan dengan aferesis dari donor tunggal. Bakteri yang mengkontaminasi trombosit yang dapat menyebabkan kematian adalah *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens,* dan *Staphylococcus epidermidis*.

Cedera Paru Akut

Risiko transfusi yang lain adalah cedera paru akut yang berhubungan dengan transfusi (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI). Kondisi ini adalah suatu diagnosis klinik berupa manifestasi hipoksemia akut dan edema pulmoner bilateral yang terjadi dalam 6 jam setelah transfusi. Manifestasi klinis yang ditemui adalah dispnea, takipnea, demam, takikardi, hipo-/hipertensi, dan leukopenia akut sementara. Angka kejadiannya dilaporkan sekitar 1 dari 1.200 sampai 25.000 transfusi; Finlay dkk memperkirakan bahwa angka sebenarnya lebih tinggi, namun tidak dilaporkan sebagai TRALI. Beberapa mekanisme diperkirakan menjadi penyebab terjadinya kondisi ini. Salah satunya adalah reaksi antara neutrofil resipien dengan antibodi donor yang mempunyai HLA atau antigen neutrofil spesifik; akibatnya terjadi peningkatan permeabilitas kapiler pada sirkulasi mikro di paru.

INDIKASI TRANSFUSI

Oleh karena transfusi mempunyai risiko yang cukup besar, maka pertimbangan risiko dan manfaat benar-benar harus dilakukan dengan cermat sebelum memutuskan pemberian transfusi. Secara umum, dari beberapa panduan yang telah dipublikasikan, tidak direkomendasikan untuk melakukan transfusi profilaksis dan ambang batas untuk melakukan transfusi adalah kadar hemoglobin di bawah 7,0 atau 8,0g/dl, kecuali untuk pasien dengan penyakit kritis. Walaupun sebuah studi pada 838 pasien dengan penyakit kritis melaporkan bahwa tidak ada perbedaan laju mortalitas-30 hari pada kelompok yang ditransfusi dengan batasan kadar hemoglobin di bawah 10,0 g/dl dan 7 ,0 g/dl, namun penelitian lebih lanjut dengan jumlah pasien lebih besar masih diperlukan.

Kadar hemoglobin 8,0 g/dl adalah ambang batas transfusi untuk pasien yang dioperasi yang tidak memiliki faktor risiko iskemia, sementara untuk pasien dengan risiko iskemia, ambang batasnya dapat dinaikkan sampai 10,0 g/dl. Namun, transfusi profilaksis tetap tidak dianjurkan.

Pemberian transfusi untuk menambah kapasitas pengiriman oksigen, seperti yang kerap dilakukan di unit perawatan intensif, tidak dianjurkan. Sebuah studi pada pasien sepsis melaporkan bahwa transfusi tidak menyebabkan perubahan kapasitas pengiriman oksigen 6 jam setelah transfusi.

ANTIGEN DAN ANTIBODI ERITROSIT

Antigen eritrosit adalah protein atau lipoprotein yang terinkorporasi pada lapisan lipid pada membran eritrosit. Pembentukan antigen tersebut dikode oleh gen-gen tertentu yang terdapat pada lokus spesifik pada DNA. Oleh karena itu, maka seseorang yang lahir dengan antigen eritrosit tertentu akan memilikinya seumur hidup.

Antibodi terbentuk sebagai respons adanya antigen. Antibodi dapat terbentuk sebagai reaksi imunitas tubuh terhadap adanya antigen asing atau secara natural memang ada karena stimulasi dari antigen endogen yang normal, seperti anti-A dan anti-B.

GOLONGAN DARAH

Sejak ditemukannya sistem ABO oleh Landsteiner pada 1900, sampai dengan tahun 1999, menurut *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) terdapat 25 sistem golongan darah dan lebih dari 250 antigen golongan darah yang telah diidentifikasi. Sistem golongan darah terdiri dari satu atau lebih antigen yang ditentukan baik oleh gen tunggal atau sebuah *cluster* dari dua atau lebih gen homolog yang berkaitan erat dimana benar-benar tidak terjadi rekombinasi di antara gen-gen tersebut. Simbol untuk keduapuluh lima sistem golongan darah tersebut adalah ABO, MNS, P, RH, LU (Lutheran), KEL (Kell), LE (Lewis), FY (Duffy), JK (Kidd), DI (Diego), YT (Cartwright), XG, SC (Scianna), DO (Dombrock), CO (Colton), LW, CH/RG, H, XK, GE, CROM, KN, IN, OK, dan RAPH.

Antigen yang tidak/belum termasuk ke dalam sistem golongan darah dimasukkan menjadi koleksi atau seri golongan darah. *Koleksi Golongan Darah* adalah suatu set dari antigen yang secara genetis, biokimia, atau serologis berhubungan tetapi tidak memenuhi syarat untuk status sistem, biasanya karena antigen tersebut tidak menunjukkan ciri-ciri genetis yang benar-benar berbeda dari semua sistem golongan darah yang ada. Antigen yang tidak termasuk ke dalam sistem atau koleksi golongan darah, digolongkan menjadi *Seri Golongan Darah.*

Sistem golongan darah yang diperiksa dalam pelaksanaan transfusi darah secara rutin adalah sistem ABO dan Rhesus yang cara penggolonggannya secara praktis dapat dilihat pada tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Penggolongan Darah Berdasarkan Sistem ABO

Golongan Darah	Antigen	Antibodi
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A dan B	Tidak ada
O	Tidak ada	Anti-A, anti-B, anti-A,B

Tabel 2. Penggolongan Darah Berdasarkan Sistem Rhesus

Anti $Rh_0(D)$	Kontrol Rh	Tipe Rh
Positif	Negatif	D+
Negatif	Negatif	D- (d)
Positif	Positif	Harus diulang atau diperiksa dengan *$Rh_0(D)$ typing (Saline tube test)*

DONASI DARAH

Seleksi Donor Darah

Donor darah harus memenuhi beberapa kriteria untuk dapat mendonorkan darahnya, yaitu keadaan umum baik, usia 17-65 tahun, berat badan 50 kg atau lebih, tidak demam (temperature oral < 37,5°C), frekuensi dan irama denyut nadi normal, tekanan darah 50-100/90-180 mmHg, dan tidak ada lesi kulit yang berat.

Persyaratan lain adalah menjadi donor terakhir minimal 8 minggu yang lalu, tidak hamil, tidak menderita tuberkulosis aktif, tidak menderita asma bronkial simptomatik, pasca pembedahan (6 bulan setelah operasi besar, luka operasi telah sembuh pada operasi kecil, minimal 3 hari setelah ekstraksi gigi atau pembedahan mulut), tidak ada riwayat kejang, tidak ada riwayat perdarahan abnormal, tidak menderita penyakit infeksi yang menular melalui darah.

Imunisasi dan vaksinasi. Calon donor yang baru saja mendapat imunisasi atau vaksinasi dapat diterima sebagai donor jika tidak ada gejala setelah tindakan tersebut. Jika yang didapat adalah vaksin dengan virus hidup yang dilemahkan, maka calon donor yang tidak menunjukkan gejala apapun dapat diterima dengan batasan waktu sebagai berikut:1). cacar air: dua minggu setelah timbul reaksi imun atau setelah lesi bekas suntikan mereda, 2). campak, gondong, demam kuning, polio (oral): dua minggu setelah imunisasi terakhir, 3). campak Jerman: dua bulan setelah imunisasi terakhir.

Malaria. Calon donor yang baru bepergian ke daerah endemis dapat diterima menjadi donor 6 bulan setelah kembali dan terbukti tidak menunjukkan gejala dan tidak minum obat antimalaria. Calon donor yang pernah menderita malaria dapat diterima setelah 3 tahun penyakitnya asimptomatik atau obat dihentikan.

Pengambilan dan Pengumpulan Darah

Informasi untuk Donor. Semua calon donor harus mendapat *informed consent* beserta penjelasan mengenai risiko transfusi. Donor harus dijelaskan bahwa darah akan diuji terhadap penyakit infeksi seperti hepatitis, sifilis, dan HIV.

Reaksi selama dan sesudah donasi. Reaksi pada donor jarang terjadi. Reaksi yang dapat terjadi adalah sinkop, rasa lemas, frekuensi nafas meningkat, pusing, pucat, dan mual. Reaksi yang jarang terjadi adalah kejang, kehilangan kesadaran, atau berkemih/defekasi involunter. Masalah pada jantung, bahkan serangan jantung, dapat terjadi, walaupun sangat jarang (1 dari 10 juta donor).

Uji terhadap Darah Donor. Pengujian yang dilakukan pada darah donor meliputi a) penetapan golongan darah berdasarkan ABO, b) penetapan golongan darah berdasarkan Rhesus, c) uji terhadap antibodi yang tidak diharapkan, dilakukan pada darah dari donor yang pernah mendapat transfusi atau hamil, dan d)uji terhadap penyakit infeksi, yaitu HBsAg, anti HCV, tes serologi untuk sifilis, dan tes antibodi HIV.

Teknik Pengambilan Darah

Hemaferesis. Hemaferesis adalah istilah umum yang merujuk kepada pengambilan *whole blood* dari seorang donor atau pasien, pemisahan menjadi komponen-komponen darah, penyimpanan komponen yang diinginkan dan pengembalian elemen yang tersisa ke donor atau pasien.

Plasmaferesis. Plasmaferesis adalah prosedur di mana sejumlah unit darah dari donor diambil untuk mendapatkan plasmanya, diikuti dengan penginfusan kembali sel-sel darah merah donor. Teknik ini dilakukan untuk mendapatkan plasma atau *fresh frozen plasma*. Plasma yang didapatkan juga dapat difraksinasi menjadi produk seperti albumin serum dan gama globulin. Plasmaferesis biasanya dilakukan menggunakan *multibag system*, namun dapat juga menggunakan separasi darah sentrifugal.

Sitaferesis. Sejumlah besar trombosit atau leukosit dapat dikoleksi dari donor tunggal menggunakan sentrifugasi aliran intermiten atau kontinyu.

Plateleferesis/Trombaferesis. Plateleferesis adalah prosedur dimana trombosit dipisahkan secara sentrifugal dari *whole blood*.

Leukaferesis/Granulositaferesis. Prosedur ini mengambil granulosit dan kemudian mengembalikan darah sisanya ke donor.

Transfusi Autologus. Transfusi autologus adalah transfusi darah atau produk darah yang berasal dari darah resipien sendiri. Prosedur ini mulai sering dilakukan setelah diketahui adanya risiko penularan penyakit, terutama infeksi HIV, melalui transfusi darah. Dengan teknik ini, risiko bahaya transfusi darah homolog serta penularan hepatitis dan HIV dapat dihilangkan. Walaupun memiliki keuntungan, transfusi autologus tetap memiliki beberapa kelemahan, yaitu 1). tidak menghilangkan risiko kontaminasi bakteri atau *overload* volume, 2). tidak mengurangi risiko kesalahan administratif yang menyebabkan inkompatibilitas ABO, 3). biayanya lebih tinggi dibandingkan transfusi alogenik, 4). umumnya ada sisa darah yang tidak digunakan dan kemudian dibuang, 5). menyebabkan anemia perioperatif dan meningkatkan kemungkinan diperlukannya transfusi.

Indikasi transfusi autologus adalah: 1). pasien yang menunjukkan reaksi transfusi dengan pemberian semua darah yang homolog, 2). pasien dengan golongan darah yang sangat jarang atau memiliki antibodi yang tidak diharapkan, 3). pasien yang menolak transfusi dari donor lain karena alasan kepercayaan.

Darah dapat dikumpulkan dengan prosedur konvensional atau melalui pengumpulan darah yang keluar saat operasi atau trauma. Secara umum, darah yang dapat diambil tidak lebih dari 450 ml atau 12 persen dari estimasi volume darah dan kadar Hb 11g/dl atau lebih. Donasi dilakukan dengan frekuensi minimal 4 hari sekali. Flebotomi predeposit sebaiknya tidak dilakukan dalam 72 jam sebelum operasi besar tanpa penggantian parsial protein plasma menggunakan fraksi protein plasma dan albumin.

Berdasarkan penelitian, sebanyak 8 unit *whole blood* dapat diambil dari seseorang dalam 20 hari tanpa manifestasi klinis apapun jika diberikan suplementasi besi oral kepada donor.

Darah yang 'diselamatkan' selama operasi atau setelah trauma dikumpulkan dari dalam tubuh dengan alat dan dimasukkan kembali ke pasien segera setelah filtrasi. Jika tidak ditranfusikan segera, unit darah dikumpulkan dan diproses secara steril menggunakan alat untuk koleksi darah intraoperatif yang dicuci dengan 0,9%NaCl, selanjutnya dapat disimpan sampai dengan 6 jam pada suhu kamar, atau sampai dengan 24 jam pada 1-6°C.

Uji Cocok-Silang

Uji cocok-silang (*crossmatch*) atau uji kompatibilitas adalah prosedur yang paling penting dan paling sering dilakukan di laboratorium transfusi darah. Uji cocok silang secara umum terdiri dari serangkaian prosedur yang dilakukan sebelum transfusi untuk memastikan seleksi darah yang tepat untuk seorang pasien dan untuk mendeteksi antibodi ireguler dalam serum resipien yang akan mengurangi atau mempengaruhi ketahanan hidup dari sel darah merah donor setelah transfusi.

Terdapat 2 jenis uji cocok-silang, mayor yaitu menguji reaksi antara sel darah merah donor dengan serum resipien, dan minor yaitu menguji reaksi antara serum donor dengan sel darah merah resipien.

Uji cocok-silang mayor dilakukan pada tes pratransfusi, menggunakan metode yang akan menunjukkan antibodi aglutinasi, sensitisasi, dan hemolisis, juga tes antiglobulin. Uji cocok-silang minor tidak dilakukan pratransfusi karena uji ini dilakukan sebagai tes rutin pada darah donor setelah pengumpulan darah. Kombinasi beberapa prosedur dapat dilakukan untuk melakukan uji cocok-silang. Teknik salin, albumin, enzim, antiglobulin direk dan indirek.

Secara umum, uji cocok silang harus mendeteksi sebagian besar antibodi resipien yang dapat mereaksi dengan sel darah merah donor. Namun, uji cocok-silang tidak menjamin sel darah donor tetap hidup atau mencegah imunisasi resipien, tidak mendeteksi kesalahan penggolongan ABO, *Rh-typing*, atau semua antibodi ireguler pada resipien serum.

REFERENSI

Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. Lancet. 1983;1:956-8.

Bryant NJ. An introduction to immunohematology. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1994.

Fatal Bacterial Infections Associated with Platelet Transfusions. MMWR. 2005;54(7):168-70.

Finlay HE, Cassorla L, Feiner J, Troy P. Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. Am J Clin Pathol. 2005;124(4):601-9.

Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine, first of two parts - Blood transfusion. N Engl J Med. 1999;340(6):438-47.

Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine, second of two parts - Blood transfusion. N Engl J Med. 1999;340(7):525-33.

Heather EF, Cassorla L, Feiner J, Toy P.

Körmöczi GF, Mayr WR. Milestones in immunohematology. Transp Immunol. 2005;14:155-7.

Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS)— California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31:652-4.

373

DARAH DAN KOMPONEN: KOMPOSISI, INDIKASI DAN CARA PEMBERIAN

Harlinda Haroen

PENDAHULUAN

Penggunaan darah untuk tranfusi hendaklah selalu dilakukan secara rasional dan efisien yaitu dengan memberikan hanya komponen darah/derivat plasma yang dibutuhkan saja. Pemikiran ini didasarkan bahwa darah terdiri dari bermacam-macam elemen selular dan juga bermacam macam protein plasma dengan fungsi yang berbeda-beda yang tentunya dapat dipisahkan, juga biasanya pasien hanya memerlukan komponen tertentu saja sehingga komponen komponen darah lainnya dapat diberikan pada pasien lain yang membutuhkan.

Tranfusi darah pada hakekatnya adalah pemberian darah atau komponen darah dari satu individu (donor) ke individu lainnya (resipien), dimana dapat menjadi penyelamat nyawa, tapi dapat pula berbahaya dengan berbagai komplikasi yang dapat terjadi sehingga tranfusi darah hendaklah dilakukan dengan indikasi yang jelas dan tepat sehingga diperoleh manfaat yang jauh lebih besar daripada risiko yang mungkin terjadi.

Dari satu unit darah lengkap donor dengan proses sentrifugasi dengan kecepatan tinggi dapat dipisahkan menjadi sel darah merah pekat (SDMP),trombosit, plasma segar beku = *fresh frozen plasma* (FFP), kriopresipitat dan lain lain, sedangkan dari plasma dengan proses fraksinasi akan didapat beberapa derivatnya antara lain albumin, imunoglobulin dan faktor-faktor koagulasi pekat misalnya faktor VIII pekat dan faktor IX pekat.

Dengan makin majunya teknologi aferesis saat ini, maka pelayanan tranfusi darah dapat lebih tepat memenuhi kebutuhan komponen darah melalui penggunaan mesin multikomponen dengan menggunakan donor tunggal. Hal ini dilakukan untuk meminimalisasi risiko transmisi penyakit yang disebabkan oleh tranfusi darah.

DEFINISI

Komponen Darah ialah bagian darah yang dipisahkan dengan cara fisik/mekanik misalnya dengan cara sentrifugasi.

Fraksi Plasma adalah derivat plasma yang diperoleh dengan cara kimia/fraksinasi dengan menggunakan sejumlah besar plasma yang diproduksi di pabrik.

Produk Darah ialah istilah umum yang mencakup kedua istilah komponen darah dan derivat plasma.

MACAM MACAM KOMPONEN DARAH

Selular

- Darah Utuh (*whole blood*)
- Sel darah merah pekat (*packed red blood cell*):
  - Sel darah merah pekat dengan sedikit lekosit (*packed red blood cell leukocytes reduced*)
  - Sel darah merah pekat cuci (*packed red blood cell washed*)
  - Sel darah merah pekat beku (*packed red blood cell frozen,packed red blood cell deglycerolized*).
- Trombosit konsentrat (*concentrate platelets*):
  - Trombosit dengan sedikit lekosit (*platelets concentrate leukocytes reduced*).
- Granulosit feresis (*granulocytes pheresis*)

Non Selular

- Plasma segar beku (*fresh frozen plasma*)
- Plasma donor tunggal (*single donor plasma*)
- Kriopresipitat faktor anti hemofilia (*cryoprecipitate* AHF)

MACAM MACAM DERIFAT PLASMA

- Albumin
- Imunoglobulin
- Faktor VIII dan Faktor IX pekat
- Rh Imunoglobulin
- Plasma ekspander sintetik

DARAH LENGKAP (*WHOLE BLOOD*)

Darah lengkap ini berisi sel darah merah, lekosit, trombosit dan plasma. Satu unit kantong darah lengkap berisi 450 mL darah dan 63 mL antikoagulan. Di Indonesia satu kantong darah lengkap berisi 250 mL darah dengan 37 mL antikoagulan, ada juga yang satu unit kantong berisi 350 mL darah dengan 49 mL antikoagulan. Suhu simpan antara 1°-6° Celcius. Lama simpan dari darah lengkap ini tergantung dari antikoagulan yang dipakai pada kantong darah; pada pemakaian sitrat fosfat dekstrose (CPD) lama simpan adalah 21 hari, sedangkan dengan CPD adenin (CPDA): 35 hari. Menurut masa simpan *invitro* ada 2 macam darah lengkap yaitu **darah segar** dan **darah baru**. Darah segar yaitu darah yang disimpan sampai 48 jam, sedang darah baru yaitu darah yang disimpan sampai dengan 5 hari. Pada darah segar trombosit, faktor pembekuan labil (V, VIII) masih cukup untuk terjadinya pembekuan sedangkan darah baru kadar 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) suatu molekul yang mempermudah pelepasan oksigen dari hemoglobin mulai menurun.

Indikasi

Darah lengkap berguna untuk meningkatkan jumlah sel darah merah dan volum plasma dalam waktu yang bersamaan, misalnya pada perdarahan aktif dengan kehilangan darah lebih dari 25-30% volum darah total. Namun demikian, pemberian darah lengkap pada keadaan tersebut hendaklah tidak menjadi pilihan utama, karena pemulihan segera volum darah pasien jauh lebih penting dari pada penggantian sel darah merah, sedangkan menyiapkan darah untuk tranfusi memerlukan waktu.

Kontraindikasi

Darah lengkap sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan anemia kronik yang normovolemik atau yang bertujuan meningkatkan sel darah merah.

Dosis dan Cara Pemberian

Dosis tergantung keadaan klinis pasien. Pada orang dewasa, 1 unit darah lengkap akan meningkatkan Hb sekitar 1 g/dl atau hematokrit 3-4%. Pada anak-anak darah lengkap 8 mL/kg akan meningkatkan Hb sekitar 1 g/dl. Pemberian darah lengkap sebaiknya melalui filter darah dengan kecepatan tetesan tergantung keadaan klinis pasien, namun setiap unitnya sebaiknya diberikan dalam 4 jam

SEL DARAH MERAH PEKAT (*PACKED RED BLOOD CELL*)

Sel darah merah pekat berisi eritrosit, trombosit, lekosit dan sedikit plasma. Sel darah merah ini didapat dengan memisahkan sebagian besar plasma dari darah lengkap, sehingga diperoleh sel darah merah dengan nilai hematokrit 60-70%. Volume diperkirakan 150-300 mL tergantung besarnya kantung darah yang dipakai, dengan massa sel darah merah 100-200 mL. Sel darah merah ini disimpan pada suhu 1°-6° Celcius. Bila menggunakan antikoagulan CPDA maka masa simpan dari sel darah merah ini 35 hari dengan nilai hematokrit 70-80%, sedangkan bila menggunakan antikoagulan CPD masa simpan dari sel darah merah ini 21 hari. Komponen sel darah merah yang disimpan dalam larutan tambahan (buffer, dekstrosa, adenin, manitol) memiliki nilai hematokrit 52-60% dan masa simpan 42 hari. Sediaan ini bukan merupakan sumber trombosit dan granulosit, namun memiliki kemampuan oksigenasi seperti darah lengkap.

Indikasi

Sel darah merah pekat ini digunakan untuk meningkatkan jumlah sel darah merah pada pasien yang menunjukkan gejala anemia, yang hanya memerlukan massa sel darah merah pembawa oksigen saja misalnya pada pasien dengan gagal ginjal atau anemia karena keganasan. Pemberian unit ini disesuaikan dengan kondisi klinis pasien bukan pada nilai Hb atau hematrokit. Keuntungannya adalah perbaikan oksigenasi dan jumlah eritrosit tanpa menambah beban volume seperti pasien anemia dengan gagal jantung.

Kontraindikasi

Dapat menyebabkan hipervolemia jika diberikan dalam jumlah banyak dalam waktu singkat.

Dosis dan Cara Pemberian

Pada orang dewasa, 1 unit sel darah merah pekat akan meningkatkan Hb sekitar 1 g/dl atau hematokrit 3-4%. Pemberian sel darah ini harus melalui filter darah standar (170 µ). Hematokrit yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya hiperviskositas dan menyebabkan kecepatan tranfusi menurun sehingga untuk mengatasinya maka diberikan salin normal 50-100 ml sebagai pencampur sediaan sel darah merah dalam CPD atau CPDA-1 tetapi harus hati hati karena dapat terjadi kelebihan beban.

SEL DARAH MERAH PEKAT DENGAN SEDIKIT LEUKOSIT (*PACKED RED BLOOD CELL LEUCOCYTES REDUCED*)

Setiap unit sel darah merah pekat mengandung 1-3 x 10^9 lekosit. ***American Association of Blood Bank Standard for Tranfusion Services*** menetapkan bahwa sel darah merah yang disebut dengan sedikit lekosit jika kandungan leukositnya kurang dari 5 x 10^6 leukosit/unit. Sel darah ini dapat diperoleh dengan cara pemutaran, pencucian sel darah merah dengan garam fisiologis, dengan filtrasi atau degliserolisasi sel darah merah yang disimpan beku. Karena pada pembuatannya ada sel darah merah yang hilang, maka kandungan sel darah merah kurang dibandingkan dengan sel darah merah pekat biasa.

Suhu simpan 1^0-6^0 Celcius, sedang masa simpan tergantung pada cara pembuatannya Bila pemisahan leukosit dilakukan dengan memakai kantong ganda (sistem tertutup) masa simpannya sama dengan darah lengkap asalnya, tapi bila dengan pencucian/filtrasi (sistem terbuka) produk ini harus dipakai secepatnya (dalam 24 jam).

Indikasi

Produk ini dipakai untuk meningkatkan jumlah sel darah merah pada pasien yang sering mendapat/tergantung pada tranfusi darah dan pada mereka yang sering mendapat reaksi tranfusi panas yang berulang dan reaksi alergi yang disebabkan oleh protein plasma atau antibodi lekosit.

Perhatian

Komponen sel darah ini tidak dapat mencegah terjadinya *graft versus host disease* (GVHD), sehingga komponen darah yang dapat diandalkan untuk mencegah hal itu ialah bila komponen darah tersebut diradiasi.

Dosis dan Cara Pemberian

Pemberian komponen sel darah ini paling baik diberikan dengan menggunakan filter darah generasi ketiga.

SEL DARAH MERAH PEKAT CUCI (*PACKED RED BLOOD CELL WASHED*)

Sel darah merah yang dicuci dengan normal salin memiliki hematokrit 70-80% dengan volum 180 mL. Pencucian dengan salin membuang hampir seluruh plasma (98%), menurunkan konsentrasi leukosit, dan trombosit serta debris. Karena pembuatannya biasanya dilakukan dengan sistem terbuka maka komponen ini hanya dapat disimpan dalam 24 jam dalam suhu 1-6^0 Celcius.

Indikasi

Pada orang dewasa komponen ini dipakai untuk mencegah reaksi alergi yang berat atau alergi yang berulang, dapat pula digunakan pada tranfusi neonatal atau tranfusi intrauteri.

Perhatian

Hati hati terhadap kontaminasi bakteri akibat cara pembuatannya secara terbuka, masih dapat menularkan hepatitis dan infeksi bakteri lainnya. Karena masih mengandung sejumlah kecil leukosit yang *viable*, komponen ini tidak menjamin pencegahan terjadinya GVHD atau infeksi CMV pasca tranfusi.

Dosis dan Cara Pemberian

Sebaiknya semua proses tranfusi melalui filter darah tanpa kecuali.

SEL DARAH MERAH PEKAT BEKU YANG DICUCI (*PACKED RED BLOOD CELL FROZEN,PACKED RED BLOOD CELL DEGLYCEROLIZED*)

Sel darah merah beku ini dibuat dengan penambahan gliserol suatu sediaan krioprotektif terhadap darah yang usianya kurang dari 6 hari. Darah ini kemudian dibekukan pada suhu minus 65^0 atau minus 200^0 Celcius (tergantung sediaan gliserol) dan dapat disimpan selama 10 tahun. Karena pada proses penyimpanan beku, pencairan dan pencuciannya ada sel darah merah yang hilang maka kandungan sel darah merah minimal 80% dari jumlah sel darah merah pekat asal, demikian pula hematokrit kurang lebih 70-80%. Proses pencucian dapat menggunakan larutan glukosa dan salin. Suhu simpan 1^0-6^0 Celcius dan tidak boleh digunakan lebih dari 24 jam karena proses pencucian biasanya memakai sistem terbuka.

Indikasi

Dapat dipakai untuk menyimpan darah langka.

Perhatian

Risiko terjadinya kontaminasi bakteri dapat terjadi karena sistem terbuka yang dipakai di mana dapat menularkan hepatitis namun tidak untuk Citomegalo virus (CMV)

Dosis dan Cara Pemberian

Pemberian komponen darah ini melalui filter darah dan sediaan ini memiliki massa eritrosit yang rendah karena banyak sel darah yang hilang selama proses pembuatan.

TROMBOSIT PEKAT (*CONCENTRATE PLATELETS*)

Berisi trombosit, beberapa lekosit dan sel darah merah serta plasma. Trombosit pekat ini dapat diperoleh dengan cara pemutaran (sentrifugasi) darah lengkap segar atau dengan cara tromboferesis. Satu kantong trombosit pekat yang berasal dari 450 mL darah lengkap dari seorang donor berisi kira kira $5,5 \times 10^{10}$ trombosit dengan volum sekitar 50 mL. Satu kantong trombosit pekat yang diperoleh dengan cara tromboferesis seorang donor darah berisi sekitar 3×10^{11} trombosit, setara dengan 6 kantong trombosit yang berasal dari donor darah biasa. Tergantung dari jenis mesin yang dipakai, volum berkisar antara 150-400 mL. Produk ini memungkinkan tranfusi trombosit yang cocok pada pasien dengan antibodi terhadap trombosit.

Trombosit pekat ini dapat disimpan pada suhu 20^0-24^0 Celcius dengan kantong darah biasa yang diletakkan pada rotator/agitator yang selalu berputar/bergoyang, trombosit dapat disimpan selama 3 hari, sedangkan dengan kantong darah khusus dengan cara penyimpanan yang sama trombosit dapat disimpan selama 5 hari. Produk ini daya hemostatiknya kurang, sedangkan *viability* pasca tranfusinya lebih baik. Pada suhu 1^0-6^0 Celcius trombosit ini dapat disimpan selama 3 hari. Produk ini fungsi hemostatiknya lebih baik namun *viability* pasca tranfusinya kurang.

Indikasi

Trombosit pekat ini diindikasikan pada kasus perdarahan karena trombositopenia (trombosit <50.000/µL) atau trombositopati kongenital/didapat. Juga diindikasikan pada mereka selama operasi atau prosedur invasif dengan trombosit <50.000/µL. Profilaksis diberikan pada semua kasus dengan trombosit 5-10.000 µL yang berhubungan dengan hipoplasi sumsum tulang akibat kemoterapi, invasi tumor atau aplasia primer sumsum tulang. Produk ini ditranfusikan intravena dengan memakai saringan/filter darah standar. Sebaiknya diberikan trombosit pekat yang sama golongan ABO nya dengan pasien.

Kontraindikasi dan Perhatian

Tranfusi trombosit biasanya tidak efektif pada pasien dengan destruksi trombosit yang cepat seperti: ITP, TTP dan KID dan tranfusi biasanya dilakukan hanya pada adanya perdarahan yang aktif. Pasien dengan trombositopenia yang disebabkan oleh sepsis atau hipersplenisme biasanya refrakter terhadap tranfusi trombosit.

Menggigil, panas dan reaksi alergi dapat terjadi pada tranfusi trombosit. Antipiretik yang dipilih sebaiknya bukan golongan aspirin karena dapat menghambat agregasi dan fungsi trombosit. Tranfusi berulang dari trombosit dapat menyebabkan aloimunisasi terhadap HLA dan antigen lainnya serta dapat terjadi refrakter yang ditandai dengan tidak adanya peningkatan trombosit.

Pemberian terlalu cepat dapat menyebabkan kelebihan beban, serta penularan penyakit dapat terjadi seperti halnya tranfusi komponen lain.

Dosis dan Cara Pemberian

Dosis yang biasanya digunakan pada perdarahan yang disebabkan karena trombositopenia adalah 1 unit/10 kg BB, biasanya diperlukan 5-7 unit pada orang dewasa. Satu kantong trombosit pekat yang berasal dari 450 ml darah lengkap diperkirakan dapat menaikkan jumlah trombosit sebanyak 9000-11.000/ul / m^2 luas permukaan tubuh; pada dewasa dengan berat badan 70 kg diperkirakan dapat menaikkan 5000-10.000/ul. Penghitungan peningkatan jumlah trombosit yang dikoreksi (*Corrected Count Increment* = CCI) dapat dapat dihitung lebih akurat dengan memakai rumus:

$$\mathbf{CCI} = \frac{\mathbf{(\ Post\ tx\ plt\ ct\ )\ -\ (\ Pre\ tx\ plt\ ct\ )\ x\ BSA}}{\mathbf{(\ Plt\ transfused\ x\ 10^{11}\ )}}$$

- Post tx: pascatransfusi
- Pre tx: pratransfusi
- BSA: *body surface area* (luas permukaan tubuh).

Keberhasilan tranfusi trombosit dapat dipantau dengan menghitung jumlah trombosit (CCI) 1 jam pasca tranfusi dimana CCI >7,5-10 x 10^9/L atau CCI >4,5 x 10^9/L yang diperiksa 18-24 jam pasca transfusi.

TROMBOSIT DENGAN SEDIKIT LEUKOSIT (*PLATELETS LEUKOCYTES REDUCED*)

Trombosit berisi leukosit sekitar 0.5-1 x 10^8/unit trombosit, sedangkan trombosit dengan sedikit leukosit mengandung leukosit hanya 8.3 x 10^5/unit.

Indikasi

Trombosit jenis ini dipergunakan untuk pencegahan terjadinya alloimunisasi HLA terutama pada pasien yang harus menerima kemoterapi jangka panjang.

Kontraindikasi dan Perhatian

Meskipun sediaan ini dapat meniadakan reaksi febris pada pasien yang mengalami aloimunisasi terhadap HLA antigen, penggunaannya tidak dapat mempercepat terjadinya pemulihan jumlah trombosit. Untuk mendapatkan hasil yang baik sebaiknya dilakukan uji cocok serasi. Terjadinya reaksi tranfusi pada sediaan ini dihubungkan dengan lamanya penyimpanan akibat dilepaskannya sitokin sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF alfa yang dilepaskan leukosit selama penyimpanan.

Dosis dan Cara Pemberian

Penggunaannya dengan menggunakan filter/saringan khusus trombosit dengan sedikit lekosit.

GRANULOSIT FERESIS (*GRANULOCYTES PHERESIS*)

Diperoleh dengan cara sitaferesis dari donor tunggal, berisi granulosit, limfosit, trombosit beberapa sel darah merah dan sedikit plasma. Setiap unit mengandung sekitar 1.0 x 10^{10} granulosit, sejumlah limfosit, trombosit, 25-50 ml sel darah merah, dan mungkin sedikit hidroksietil starch (HES), dengan volum 200-300 ml. Suhu simpan dari sediaan ini 20-24°C dan harus segera ditransfusikan.

Indikasi

Komponen ini dipakai untuk meningkatkan jumlah granulosit pada pasien sepsis dengan leukopenia yang tidak menunjukkan perbaikan dengan pemberian antibiotik,dan pada pemeriksaan sumsum tulang menunjukkan hipoplasi.

Kontraindikasi dan Perhatian

Terapi antibiotik yang tepat atau penggunaan faktor pertumbuhan hematopoietik mungkin lebih efektif dibandingkan dengan tranfusi granulosit. Efek samping yang mungkin terjadi seperti urtikaria, menggigil, demam, tidak merupakan indikasi untuk menghentikan transfusi, namun kecepatan tranfusi harus diperlambat. Untuk memperkecil kemungkinan terjadinya efek samping dapat diberikan antihistamin dan steroid sebelum transfusi. Risiko penularan terhadap CMV dapat terjadi demikian pula untuk dapat terjadinya GVHD.

Dosis dan Cara Pemberian

Transfusi diberikan menggunakan saringan darah standar, dan harus cocok serasi sistem golongan ABO-nya dengan darah pasien. Belum ada kesepakatan mengenai dosis dan lamanya transfusi leukosit ini, namun paling sedikit 4 hari pemberian transfusi ini baru memperlihatkan hasil.

PLASMA SEGAR BEKU (*FRESH FROZEN PLASMA* = FFP)

Plasma digunakan untuk mengganti kekurangan faktor koagulasi. Plasma segar beku ini berisi plasma, semua faktor pembekuan stabil dan labil, komplemen dan protein plasma. Plasma ini dipisahkan dari darah lengkap yang kemudian dibekukan dalam waktu 8 jam setelah pengambilan darah dari donor, disimpan pada suhu simpan minus 18° C atau lebih rendah dengan masa simpan 1 tahun. Volume sekitar 200-250 ml.

Indikasi

Plasma segar beku dipakai untuk pasien dengan gangguan proses pembekuan bila tidak tersedia faktor pembekuan pekat atau kriopresipitat, misalnya pada defisiensi faktor pembekuan multipel antara lain: penyakit hati, KID, TTP, dan dilusi koagulopati akibat transfusi masif.

Kontraindikasi dan Perhatian

Plasma sebaiknya tidak digunakan untuk mempertahankan ekspansi volum karena risiko penularan penyakit yang tinggi. Albumin, fraksi protein plasma, koloid, atau kristaloid yang tidak menularkan penyakit merupakan produk yang lebih aman untuk mempertahankan volum darah.

Dosis dan Cara Pemberian

Produk ini diberikan dalam 6 jam setelah pencairan, dengan memakai saringan/filter standar. Plasma harus cocok golongan ABO-nya dengan sel darah merah pasien dan tidak perlu uji silang. Jika plasma diberikan sebagai pengganti faktor koagulasi dosisnya adalah 10-20 ml/kg (4–6 unit untuk orang dewasa) dapat meningkatkan faktor koagulasi 20-30%, dapat pula meningkatkan faktor VIII 2% (1 unit/kg).

Efek samping yang terjadi dapat berupa menggigil, demam dan hipervolemia.

KRIOPRESIPITAT FAKTOR ANTI HEMOFILIK (*CRYOPRECIPITATED* AHF)

Kriopresipitat AHF adalah konsentrat plasma protein tertentu, dibuat dengan mencairkan plasma segar beku pada suhu 4° C selama 12-14 jam atau pada *circulating waterbath* 4° C selama 75 menit dan kemudian memisahkan komponen yang masih berpresipitasi pada suhu tersebut dengan cara pemutaran. Komponen yang masih berpresipitasi tersebut adalah kriopresipitat. Suhu simpan adalah minus 18° C atau lebih rendah dengan lama simpan 1 tahun dengan volum sekitar 10-15 ml.

Kriopresipitat ini berisi faktor VIII 80-120 unit, 150-250 mg fibrinogen, sekitar 40-70% faktor Von Willebrand, 20-30% faktor XIII.

Indikasi

Kriopresipitat digunakan pada pasien dengan kekurangan F VIII (Hemofilia A) bila F VIII pekat tidak tersedia, kekurangan F XIII, kekurangan fibrinogen dan untuk pasien penyakit Von Willebrand.

Kontraindikasi dan Perhatian

Kriopresipitat tidak diberikan pada pasien yang tidak defisiensi faktor-faktor tersebut di atas.

Dosis dan Cara Pemberian

Sebelum dipakai, kriopresipitat harus dicairkan terlebih dahulu dengan menempatkannya dalam waterbath bersuhu 30-37o C. Komponen ini harus diberikan pada pasien dalam waktu 6 jam setelah pencairan atau 4 jam setelah pooling. Plasma yang diberikan hendaknya sama golongan ABO nya dengan sel darah merah pasien, uji silang tidak perlu dilakukan, dan diberikan dengan saringan/filter standar. Dosis untuk hipofibrinogenemia adalah 10 kantong pada orang dewasa dengan berat badan 70 kg, sedang dosis pada anak anak adalah 1 kantong/10 kg dapat meningkatkan fibrinogen 60-100 mg/dl. Pada pasien Hemofilia A 1 kantong kriopresipitat yang mengandung 100 unit F VIII, 1 kantong/6 kg dapat meningkatkan F VIII 35%. Efek samping yang mungkin terjadi adalah reaksi alergi dan demam.

KONSENTRAT FAKTOR VIII (*FACTOR VIII CONCENTRATE*)

Konsentrat faktor VIII dapat dibuat dari plasma manusia atau diproduksi melalui teknologi rekombinan. Konsentrat faktor VIII ini dibuat dengan proses fraksinasi dari plasma yang dikumpulkan dan dibekukan segera setelah pengambilan darah. Semua produk dibuat steril, stabil, murni dan beku kering.

Berbagai proses dipakai untuk mendapatkan F VIII yang bebas dari virus dan menurunkan risiko penularan infeksi misalnya dengan proses pasteurisasi atau memakai cairan pelarut tri(n-butil) fosfat.

Sediaan ini memiliki volume yang sedikit. Produk yang tersedia dapat diklasifikasikan atas sediaan konsentrat F VIII dengan kemurnian menengah, kemurnian tinggi atau bebas imunoafinitas. Konsentrat F VIII dengan kemurnian menengah memiliki 1-10% dari total protein terdiri dari fibrinogen dan beberapa protein lainnya. Produk yang paling murni dibuat melalui kromatografi imunoafinitas dengan menggunakan antibodi monoklonal. Kemurniannya mencapai lebih dari 90% sebelum ditambah albumin yang dipakai sebagai stabilisator. Faktor VIII yang dibuat dari kultur sel mamalia melalui rekombinan DNA juga sudah tersedia secara luas.

Indikasi

Konsentrat F VIII diindikasikan untuk pengobatan atau pencegahan perdarahan pada Hemofilia A dengan defisiensi F VIII sedang sampai berat atau pasien dengan inhibitor F VIII titer rendah yang kadarnya tidak lebih dari 5-10 Bethesda units/ml.

Kontraindikasi dan Perhatian

Dosis tinggi pemberian konsentrat F VIII dengan kemurnian menengah dapat meningkatkan fibrinogen secara bermakna. *Direct* antiglobulin tes (DAT) atau hemolisis dapat terjadi karena adanya anti A atau anti B. Reaksi yang tidak diharapkan meliputi malaise, panas, mual, dan menggigil. Pada kemurnian yang tinggi, konsentrat F VIII lebih jarang menimbulkan efek samping.

Dosis dan Cara Pemberian

Banyaknya aktivitas F VIII koagulan digunakan dengan mempergunakan *International Units* (IU). Satu IU adalah jumlah aktivitas F VIII koagulan dalam 1 mL plasma normal. Dosis permulaan untuk mencapai kadar 30-100% dihitung dengan rumus:

(**Plasma Volume (PV mL)** = 40 mL/kg x BB (kg

= **(F VIII yang diinginkan (unit**

$$\frac{[(\%)\text{PV x [kadar yang diinginkan (\%) – kadar sekarang}}{100}$$

Cara lain adalah: tiap unit F VIII/kgBB akan meningkatkan 2% (0.02 IU/ml)

Pemberiannya dapat melalui infus dengan menggunakan saringan/filter darah standar atau dengan jarum suntik dengan filter yang telah tersedia bersama sediaannya.

KONSENTRAT FAKTOR IX (*FACTOR IX CONCENTRATES*)

Dua konsentrat F IX sekarang tersedia sebagai hasil rekombinan. Sediaan ini steril, stabil dan kering beku sebagai hasil dari fraksinasi plasma yang dikumpulkan. Kompleks F IX merupakan sediaan yang mengandung selain F IX juga sejumlah F II, VII, X dan beberapa protein. Selama pembuatan konsentrat ini beberapa aktivasi dari faktor koagulasi dapat terjadi. Isi dari F VII dalam beberapa produk agak bervariasi. Jumlah masing masing faktor yang terkandung dalam sediaan ini biasanya tertera pada label botol tapi paling banyak mengandung 1-5 IU F IX/ mg protein. Hal sebaliknya dengan kompleks F IX, F IX koagulasi merupakan sediaan murni yang mengandung sedikit F II, F VII dan F X. Sediaan ini dibuat dengan metode kromatografi atau antibodi monoklonal sehingga mengurangi terjadinya trombogenik. Kira kira 20-30% dari produk ini adalah F IX dimana sediaan ini mengandung 50 dan 200 IU F IX/mg protein. Konsentrat F IX dibuat dengan *heat treated solvent/detergent treated* dengan teknik rekombinan untuk menurunkan risiko hepatitis, HIV dan infeksi virus lainnya.

Indikasi

Konsentrat F IX ini digunakan untuk mengobati pasien dengan defisiensi F IX yang dikenal sebagai hemofilia B.

Pasien dengan inhibitor dapat diobati dengan kompleks konsentrat F IX, yang mengandung *bypass* aktivitas inhibitor F VIII.

Kontraindikasi dan Perhatian

Kompleks F IX sebaiknya diberikan dengan hati hati pada pasien yang mempunyai penyakit hati. Terdapat laporan terjadinya trombosis dan DIC pada adanya defisiensi anti trombin khususnya pada pasien dengan penyakit hati. Etiologi komplikasi ini mungkin berhubungan dengan penurunan bersihan hati, mengakibatkan akumulasi faktor koagulasi tersebut. Konsentrat F IX koagulasi tampaknya lebih kurang trombogenik dibandingkan dengan kompleks F IX. Efek samping dari kompleks F IX bila diberikan secara cepat adalah menggigil, demam, nyeri kepala,nausea dan *flushing*.Pemberian cepat dari F IX koagulasi adalah reaksi vasomotor.

Dosis dan Cara Pemberian

1 unit F IX setara dengan 1 ml plasma manusia. Dosis yang diberikan tergantung gejala klinis dan kebutuhan pasien. Sejumlah konsentrat F IX diinfuskan dengan rumus seperti menghitung penggunaan dosis F VIII, namun secara in vivo hanya sekitar 50% yang dipakai karena distribusi ke ekstravaskular. Jadi setiap unit F IX yang diinfuskan per kg BB akan meningkatkan 1% F IX.

ALBUMIN DAN FRAKSI PROTEIN PLASMA (ALBUMIN AND *PLASMA PROTEIN FRACTION*)

Albumin merupakan derivat plasma yang diperoleh dari darah lengkap atau plasmaferesis, terdiri dari 96% albumin dan 4% globulin dan beberapa protein lain yang dibuat dengan proses fraksinasi alkohol dingin. Derivat ini kemudian dipanaskan 60° C selama 10 jam sehingga bebas virus.

Fraksi protein plasma adalah produk yang sama dengan albumin hanya dalam pemurniannya lebih kurang dibandingkan dengan albumin dalam proses fraksinasi. Fraksi protein plasma ini mengandung 83% albumin dan 17% globulin.

Albumin yang tersedia adalah larutan 25% dan 5%, sementara fraksi protein plasma yang tersedia adalah larutan 5%. Tiap sediaan mengandung natrium 145 mmol/L (145 mEq/L). Larutan albumin 5%, osmotik dan onkotiknya sama dengan plasma sedangkan larutan albumin 25% osmotik dan onkotiknya lima kali lebih besar dari plasma. Albumin memiliki waktu paruh 16 jam dan dapat disimpan lebih dari 5 tahun pada suhu 2-10° C.

Indikasi

Albumin digunakan untuk meningkatkan volume sirkulasi/resusitasi misalnya pada pasien luka bakar, pasien pada keadaan hipovolemia dan hipoproteinemia misalnya pasien dengan syok, pada sindrom nefrotik atau untuk meningkatkan protein plasma.

Kontraindikasi dan Perhatian

Larutan albumin 25% tidak boleh diberikan pada pasien dengan dehidrasi dan hanya dapat diencerkan dengan salin normal dan dekstrosa 5%.

Dosis dan Cara Pemberian

Albumin dan fraksi protein plasma tidak memerlukan filter dalam pemberiannya. Pengobatan hipotensi dengan albumin hendaklah disesuaikan dengan hemodinamik pasien. Dosis 500 mL (10-20 mL/kg pada anak anak) diberikan secara cepat untuk mengatasi syok. Pada pasien luka bakar dosis albumin atau fraksi plasma protein diberikan dalam dosis tertentu untuk mempertahankan kadar protein plasma 5.2 g/dL atau lebih tinggi. Albumin tidak dapat memperbaiki hipoalbuminemia kronik dan tidak digunakan untuk jangka panjang.

IMUNOGLOBULIN (*IMMUNE GLOBULIN*)

Imunoglobulin biasanya dibuat melalui proses fraksinasi dengan etanol dingin dari plasma yang dikumpulkan. Berisi imunoglobulin G (IgG) dengan sedikit IgA dan IgM. Terdapat dua sediaan yakni intramuskular (IMIG) dan intravena (IVIG). Pada sediaan intramuskular (IM), produk ini mempunyai beberapa kelemahan yaitu pada pemberiannya diperlukan waktu 4-7 hari untuk mencapai kadar puncak dalam plasma, dosis maksimum yang dapat diberikan dibatasi oleh massa otot dan pada pemberiannya menyebabkan nyeri. Sediaan IM saat ini diberikan hanya untuk profilaksis. Sediaan ini merupakan larutan steril dengan konsentrasi protein kurang lebih 16.5 g/dL.

Sediaan intravena gammaglobulin (IVIG) meminimalisasi kelemahan dari pemberian intramuskular. Produk IVIG cepat mencapai puncak plasma begitu diinfuskan. Waktu paruh dari IMIG dan IVIG bervariasi antara 18-32 hari.

Indikasi

Preparat Imunoglobulin dapat digunakan untuk profilaksis antibodi secara pasif pada orang yang rentan terhadap penyakit-penyakit tertentu dan sebagai terapi pengganti pada orang dengan imunodefisiensi primer (misalnya Sindrom Wiskott Aldrich). IVIG dapat digunakan sebagai imunomodulator pada pasien-pasien dengan kelainan autoimun misalnya ITP akut dan ITP kronik pada anak anak dan dewasa. Dapat pula digunakan untuk trombositopenia pada HIV, purpura pasca transfusi dan sindrom Guillan

Barre .Juga untuk pengobatan infeksi serta profilaksis GVHD pada pasien penerima cangkok sumsum tulang.

Kontraindikasi dan Perhatian

Orang dengan riwayat defisiensi Ig A (dengan anti Ig A) atau terjadinya reaksi anafilaksis berat terhadap plasma sebaiknya jangan diberikan sediaan ini. Sediaan IM jangan diberikan secara IV karena mengandung agregat immuglobulin yang dapat mengaktifkan komplemen serta sistim kinin yang dapat menyebabkan reaksi anafilaktik. Reaksi yang tidak diinginkan lainnya dari pemberian imunoglobulin adalah nyeri kepala, menggigil, kepala terasa ringan, demam, nyeri punggung, terasa panas dan mual.

Dosis dan Cara Pemberian

Tergantung indikasi, karakter pasien serta sediaan yang digunakan (IM, IV).

- ITP dan penyakit autoimun lainnya: IV 400mg/kg/hr selama 2-5 hari atau 0.8-1.0 g/kg/hr selama 1-2 hari.
- Defisiensi imunoglobulin kongenital:
  - IM: 0.7 mL/kg /bulan
  - IV: 200-800 mg/kg/bulan.
- Profilaksis hepatitis A: IM 0.02-0.04 mL/kg.
- Hepatitis B: 0.06 mL/kg IM diulang satu bulan
- Varicella zooster: 1 vial (2.5 mL)/10 kg (maks 5 vial) IM diberikan dalam 72 jam pasca paparan.
- Virus citomegalo:
  - Profilaksis: 100-150 mg/kg
  - Pengobatan infeksi: 200 mg/kg (IV)

RH *IMMUNE GLOBULIN*

RhIG dibuat dari plasma yang dikumpulkan dan mengandung IgG anti D. Terdapat 2 sediaan yaitu intra muskular (IM) dan intravena (IV). Sediaan IV dosis 120 ug dan 300 ug telah disetujui oleh FDA untuk supresi imun terhadap antigen D dan untuk pengobatan ITP.

Sediaan IM yang tersedia adalah dosis 300 ug dan 50 ug. Dosis 300 ug RhIG baik IV maupun IM akan melindungi efek imun lebih dari 15 ml darah dengan D positif. Semua sediaan ini aman dari transmisi penyakit infeksi dan virus dan dipakai untuk mencegah terjadinya penyakit hemolitik pada bayi baru lahir yang disebabkan oleh antigen Rh (D).

Indikasi dan Dosis

Sebelum persalinan, untuk perempuan dengan (Rh) D negatif, 50 ug IM RhIG dapat melindungi terjadinya aborsi atau terminasi kehamilan ektopik yang terjadi dalam 12 minggu kehamilan. Setelah 12 minggu kehamilan, dosis penuh IM RhIG dapat diberikan. Dosis penuh juga dianjurkan setelah dilakukan amniosentesis.

Pasca persalinan, semua perempuan dengan (Rh) D negatif yang melahirkan bayi dengan D positif diberi 300 ug RhIG secara IM atau 120 ug secara IV. Pemberian hendaknya dilakukan dalam 72 jam setelah melahirkan.

REFERENSI

American Association of Blood Banks. Blood component therapy: a physician's handbook. 6th edition. Bethesda; 1999.

Boshkov LK. Platelet tranfusion. In: Goodnight SH, Hathaway WE, editors. Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide. 2nd edition. New York: The Mc Graw Hill Co; 2001. p. 489-94.

Friedman ,KD, Menitove, JE. Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, editors. Williams hematology. 6th edition. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 1917.

Goodnight SH, Hathaway WE. Plasma. Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide. 2nd edition. New York: The Mc Graw Hill Co; 2001. p. 495-500.

Goodnight SH, Hathaway WE. Cryoprecipitate. Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide. 2nd edition. New York: The Mc Graw Hill Co; 2001. p. 501-4.

Goodnight SH, Hathaway WE. Coagulation factor concentrates. Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide. 2nd edition. New York: The Mc Graw Hill Co; 2001. p. 505-16.

Goodnight SH, Hathaway WE. Intravenous immunoglobulin. Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide. 2nd edition. New York: The Mc Graw Hill Co; 2001. p. 523-7.

Kruskall MS, Mandell BF. General principles of the use of intravenous immune globulin. In: Up To Date, Rose BD, Wellesley MA, editors. 2004.

Kruskall. Use of intravenous immune globulin in hematologic disorders. In: UpToDate, Rose BD, Wellesley MA, editors. 2004.

Ljungman P. Risk of CMV transmission by blood product to immunocompromised patiens and means for reduction. Br J Haematol. 2004;125:107.

Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. The tranfusion of platelets, leukocytes, haemopoietic cells and plasma component. In: Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, editors. Blood tranfusion in clinical medicine. 10th edition. USA: Blackwell Science; 1997. p. 459-86.

Murphy S. What so bad about old platelets? Transfusion. 2002;433.

Pamphilon D. Viral inactivation of fresh frozen plasma. Br J Haematol. 2000;109:680.

Secord A, Goldfinger D MD. Clinical and laboratory aspects of platelet tranfusion therapy. In: UpToDate, Rose BD, Wellesley MA, editors. 2004.

Seftel, Growe GH, Petraszko T, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. Blood. 2004;103:333.

Silvergleid AJ. Tranfusion of plasma components. In: UpToDate, Rose BD, Wellesley MA, editors. 2004.

Silvergleid AJ. Preparation of blood component. In: UpToDate, Rose BD, Wellesley MA, editors. 2004.

Wallas CH. Use of red blood cells. In: UpToDate, Rose BD, Wellesley MA, editors. 2004.

374

PENCEGAHAN DAN PENANGANAN KOMPLIKASI TRANSFUSI DARAH

M. Tamtoro Harmono

PENDAHULUAN

Sejak diterimanya transfusi sebagai cara pengobatan, pengertian bahwa darah mengalir di dalam sistem sirkulasi dan ruang intravaskular dapat diisi cairan dari luar tubuh,perkembanganya lambat. Trasfusi itu sendiri dikerjakan pertama kali pada tahun 1667. Kemudian selama perang dunia pertama dan sesudahnya, barulah transfusi sebagai alat pengobatan berkembang pesat.

Pengertian adanya perbedaan genetik antar individu, yang diungkapkan oleh Landsteiner merupakan ha yang penting. Pengembangan antikoagulan, pengawetan dan teknik pengerjaan yang steril, memungkinkan pengumpulan dan penyimpanan darah untuk diberikan dikemudian hari. Perkembangan teknik terus berkembang kususnya dibidang penggunaan komponen dan fraksi darah donor,perbaikan cara skrining donor,pengembangan inaktivasi kuman patogen, perkembangan mecing (*matching*) imunologi produk darah donor dengan resipien (penerima darah), pengembangan produk rekombinan, jadilah transfusi medis (*transfusion medicine*) menjadi suatu spesialisasi di bidang hematologi.Adanya epidemi *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) dan penularan infeksi oleh bahan infeksius lain menyebabkan terjadinya revolusi kemajuan di bidang transfusi medis.

KOMPLIKASI TRANSFUSI

Potensi komplikasi transfusi darah itu banyak,tapi pada saat ini masalah komplikasi hanya terdapat pada pasien yang perlu berulang-ulang mendapat transfusi atau memerlukan sejumlah darah yang banyak. Reaksi imunologi ini disebabkan oleh rangsangan aloantigen asing yang terdapat pada eritrosit, leukosit, trombosit dan protein plasma. Bila resipien mendapat transfusi yang mengandung antigen tersebut maka akan terjadi pembentukan antibodi sehingga kelak bila mendapat tranfusi dapat terjadi reaksi mediasi imunologi,misalnya reaksi hemolitik karena ketidakcocokan eritrosit, panas atau reaksi pulmonal yang disebabkan oleh antigen leukosit atau trombosit, alergi atau reaksi anafilaksis yang disebabkan antibodi yang bereaksi dengan antigen terlarut di dalam bahan transfusi, biasanya protein plasma.

Komplikasi dapat di golongkan menurut:

Komplikasi Imunologi

- Aloimunisasi: antigen eritrosit, antigen HLA
    - Antigen trombosit
    - Antigen netrofil
    - Protein plasma
- Reaksi transfusi hemolitik: segera, tertunda (*delayed*)
- Reaksi febris transfusi
- Kerusakan paru akut karena transfusi
- Reaksi transfusi alergi
- Purpura pasca transfusi
- Pengaruh imunosupresi
- Penyakit *graft versus host*

Komplikasi Non Imunologi

- Kelebihan (*overload*) volum
- Transfusi masif: metabolik, hipotermi, pengenceran, mikroembolisasi paru
- Lainnya: *plasticizer*, hemosiderosis transfusi
- Infeksi: Hepatitis A,B,C ,delta dan lainya; *Human immunodeficiency virus*-1/-2; *Human T lymphotropic virus*-I/-II; Virus sitomegalo; Virus *Epstein Barr;* Kontaminasi bakteri; Sifilis; Parasit malaria, babesiosis, tripanosoma; organisme lain

KOMPLIKASI IMUNOLOGI

Aloimunisasi kepada Antigen Transfusi

Aloantibodi bereaksi terhadap antigen eritrosit, sedikit saja resipien dengan multitranfusi berkembang menjadi aloantibodi eritrosit. Umumnya terdapat pada mereka yang telah menerima sekitar 10 kali transfusi, biasanya antibodi terhadap sistem Rh, Kell (K), lalu Duffy (Fy),dan Kid (Jk).

Aloantibodi bereaksi terhadap antigen leukosit, terdapat pada resipien yang ditrasnfusi 2 leukosit dan trombosit, umumnya mereka ini wanita multipara dengan multi transfusi.

Aloantibodi terhadap protein plasma, misalnya reaksi anafilaksis disebabkan karena adanya anti-IgA antibodi.

Reaksi Transfusi Hemolitik

Berkembangnya antibodi yang dapat bereaksi dengan antigen eritrosit menyebabkan perusakan eritrosit, biasanya eritrosit donor. Klinis dapat berat,mengancam kehidupan atau ringan saja. Hemolisis segera terjadi di dalam sirkulasi, yang lambat terjadi di sistem retikulo endotelial. Umumnya terjadi karena kesalahan pencatatan dan *'ABO mismatching'*.

Dapat juga hemolisis terjadi pada darah resipien, bila plasma yang ditransfusikan mengandung antibodi.

Reaksi Transfusi Hemolitik Segera. Gejala dan keluhan transfusi hemolitik segera, terjadi segera sesudah darah yang tidak cocok dilakukan. Klinis kebanyakan berupa timbulnya panas, dapat dengan menggigil. Dapat juga dengan cemas, nyeri dada atau punggung, sesak napas, takikardia dan hipotensi. Keadaan mengancam kehidupan pada adanya gagal ginjal akut, syok, dan koagulasi intravaskular. Reaksi hemolisis segera ini terjadi pada: 600.000 transfusi eritrosit, kematian meningkat hingga 44% bila darah transfusi meningkat mencapai 1 L.

Patogenesis kelainan ini dimulai dengan interaksi antara antibodi dan membran sel eritrosit yang mengembang menjadi terbentuknya kompleks imun, aktivasi kaskade komplemen, mekanisme koagulasi lewat sitokin dan faktor XII. Mediator vasomotor disini yaitu histamin, serotonin dan sitokin. Renjatan terjadi karena pelepasan bahan vasoaktif. Gagal ginjal dipikirkan karena iskemia disebabkan oleh kombinasi hipotensi, vasokonstriksi dan koagulasi intravaskular.

Penanganan, transfusi harus segera dihentikan begitu dicurigai adanya reaksi hemolisis. Contoh darah pasca transfusi dan sisa darah dalam kantung dikirim ke bank darah (PMI) untuk diteliti penyebab terjadinya reaksi hemolisis. Beratnya reaksi berhubungan dengan volume eritrosit yang dimasukkan, walau hanya 30 cc darah yang tidak cocok mungkin mematikan. Semua reaksi yang berat memerlukan lebih dari 200cc darah donor. Hidrasi harus dimulai segera untuk mencegah gagal ginjal. Diberikan infus garam fisiologis untuk memelihara tekanan darah dan meningkatkan air kencing agar mencapai 100cc/jam. Manitol atau furosemid dapat digunakan untuk memelihara terbentuknya kencing.

Bila terjadi oliguri karena gagal ginjal cairan harus dibatasi. Obat vasoaktif seperti dopamin mungkin efektif mengatasi hipotensi dan gangguan perfusi ginjal. Sekali terbentuk gagal ginjal pengobatan suportif termasuk pembatasan cairan, memelihara kesetimbangan elektrolit dan dialisis diperlukan. Koagulopati mungkin memerlukan penanganan khusus. Pemberian heparin awal disarankan dengan dosis moderat, bila tidak ada kontraindikasi khusus, tapi penggunaannya masih kontroversial. Pada reaksi transfusi hemolitik intravaskular yang berat mungkin diperlukan *'exchange transfusion'*.

Pemeriksaan pada Reaksi Transfusi Segera. Langkah-langkah berikut harus dilakukan: Identitas pasien harus ditegaskan, semua catatan tentang pasien dan label darah donor harus diperiksa untuk menentukan adanya kesalahan pencatatan. Darah pasien harus diambil lagi, dikirim ke bank darah. Darah pasca transfusi harus dilihat adanya hemolisis. Harus diperinci kemungkinan adanya aloantibodi. Tes direk antiglobulin harus dilakukan pada saat reaksi hemolisis terjadi. Bila tes positif darah pretransfusi juga harus diperiksa untuk melihat pasien mungkin mempunyai direk antiglobulin. Pemeriksaan *'typing'* eritrosit harus dilanjutkan. Bila sistem ABO dan Rh pasca transfusi tidak cocok dengan pratransfusi maka ada kesalahan identifikasi pasien atau *typing*. Pasien dengan reaksi transfusi hemolitik mayor harus dinilai untuk kemungkinan adanya koagulasi intravaskular dan fungsi ginjal harus dimonitor. Urin hemosiderin atau hemoglobin bebas di dalam urin harus juga diperiksa, adanya urin berwarna anggur khas pada hemolisis intravaskular.

Pencegahan. Semua reaksi transfusi hemolitik segera dapat dicegah. Hampir semua sebabnya karena kesalahan manusia, misalnya kesalahan memberi label pada contoh darah pasien. Prosedur memastikan identifikasi pasien, contoh darah atau komponen transfusi harus benar penempatannya.

Reaksi Transfusi Hemolitik Tertunda. Biasanya lebih ringan dari yang segera dan terjadinya perusakan eritrosit terutama ekstravaskular. Terjadi pada 2-10 hari sesudah transfusi,antibodi eritrosit pratransfusi tidak ditemukan. Tes direk antiglobulin sering positif tapi reaksinya hanya sementara, tes dapat kembali negatif bila eritrosit yang tak cocok disingkirkan dari sirkulasi.

Reaksi ini umumnya bersifat sekunder, terjadi sesudah kemasukan antigen eritrosit, respons terbentuknya antibodi lambat, puncak reaksi tercapainya juga lambat. Pada reaksi transfusi hemolitik lambat ini, perusakan eritrosit donor terjadi ekstravaskular, di mana eritrosit yang terbungkus IgG dihilangkan di sistem retikulo endotelial.

Pemeriksaan yang harus dilakukan disini,bila pasien dicurigai kemungkinan terjadinya hemolitik lambat, darah segar diambil untuk pemeriksaan antibodi direk. Bila positif, dokter harus memberi tahu dan memberi kartu identitas yang menunjukkan adanya antibodi.

Penanganan. Umumnya tidak ada terapi khusus, tapi pasien yang dengan reaksi berat diusahakan dilakukan hidrasi.

Febris Non Reaksi Transfusi Hemolitik

Terjadi pada 0,5-3% pasien yang diberikan transfusi, umumnya pada yang sudah dengan multipel transfusi. Gambaran khas berupa menggigil lalu diikuti panas, terjadi umumnya dalam waktu beberapa jam sesudah transfusi. Pening,mual muntah dapat terjadi. Kadang reaksinya dapat berat, termasuk dengan keluhan pulmonal, tapi umumnya reaksi ini ringan Reaksi ini disebabkan oleh aloimunisasi terhadap antigen leukosit dan trombosit. Sebab lain yaitu transfusi sitokin, yang berkembang di dalam trombosit asal darah segar (*whole blood*) yang disimpan pada suhu kamar. Kemungkinan adanya kontaminasi bakteri pada reaksi ini harus dipertimbangkan.

Pendekatan menangani febris ini harus berdasar atas pengertian pada hal yang mendasarinya.Bila terjadi reaksi panas ini maka transfusi harus dihentikan. Kemungkinan adanya reaksi hemolitik harus dipertimbangkan. Darah donor dan contoh serum pasien harus dikirim ke bank darah. Dapat diberikan antipiretik dan hidrokortison. Pencegahan, sebaiknya diberikan darah dengan pengurangan jumlah leukosit.

Kerusakan Paru Akut karena Transfusi

Umumnya berupa '*respiratory distress*' berat yang tiba-tiba, disebabkan oleh sindrom edema pulmonal non kardiogenik, mirip '*adult respiratory distress syndrome*'. Menggigil, panas, nyeri dada, hipotensi dan sianosis, sebagaimana umumnya edema paru, mungkin ada. Radiologis nampak edema paru. Reaksi dapat terjadi dalam beberapa jam selama transfusi. Pada awalnya mungkin berat, umumnya akan mereda dalam 48-96 jam dengan bantuan pernapasan, tanpa gejala sisa. Reaksi ini lebih jarang daripada febris, dengan angka kejadian 1 dalam 5000 tanfusi. Ini disebabkan transfusi antibodi di dalam plasma donor, yang bereaksi dengan granulosit resipien. Diduga aglutinasi granulosit dan aktivasi komplemen terjadi dalam jaringan vaskular paru, menyebabkan endotel kapiler rusak sehingga terjadi kebocoran cairan kedalam alveoli.

Penanganan dengan tindakan mengatasi edema paru dan hipoksia, termasuk bantuan pernapasan bila diperlukan. Dosis tinggi kortikosteroid mungkin menguntungkan, karena menghambat agregasi granulosit. Umumnya donor berasal dari perempuan multipara.

Reaksi Transfusi Alergi

Reaksi alergi pada donor sering terjadi dengan angka kejadian sekitar 1-3%, mungkin lebih tinggi lagi karena tak dilaporkan. Gambaran berupa urtikaria, '*skin rashes*', spasme bronkus, angio edema sampai renjatan anafilaksis. Untunglah kejadian renjatan anafilaksis transfusi yang berat sangat rendah, karena reaksi ini dapat mengancam kehidupan. Semua reaksi alergi ini dipikirkan diperantarai oleh IgE resipien terhadap protein atau bahan terlarut di dalam plasma donor, interaksi antara antigen dengan IgE merangsang dikeluarkanya antihistamin dari sel *mast* dan basofil.

Untuk pasien yang dengan riwayat alergi berulang, dapat diberi antihistamin sebagai pencegahan. Bila dengan antihistamin alergi tak terkontrol sebaiknya plasma dikurangi atau diberi eritrosit yang sudah dicuci. Pada reaksi anafilaksis berat,adanya antibodi terhadap IgA donor hendaknya diperhitungkan. Reaksi ini dicegah dengan eritrosit yang dicuci.

Purpura Pasca Transfusi

Ini merupakan pengembangan trombositopeni yang mengancam kehidupan, terjadi pada hari ke 5-10 sesudah transfusi. Ini disebabkan oleh berkembangnya aloantibodi yang ditujukan kepada antigen khusus trombosit. Kebanyakan pasien didahului oleh kehamilan atau transfusi. Terapi kortikosteroid mungkin bermanfaat.

Imunomodulasi yang Berhubungan dengan Transfusi

Transfusi darah alogenik tidak hanya berarti memberikan eritrosit,tapi juga sejumlah efektor sel imun, produk sitokin, dan berbagai bahan, yang dapat dikenali sistem kekebalan resipien sebagai antigen asing. Substansi yang memodulasi sistem kekebalan *host* oleh bahan yang ditransfusikan, meningkatkan kemungkinan sindrom klinis yang umumnya dikenali dengan *transfusion-related immunomodulation*.

Keuntungan dari imunomodulasi transfusi ada juga misal pada cangkok ginjal,hasilnya lebih baik bila sebelum operasi dilakukan transfusi lebih dulu, tapi bagaimana prosesnya tidak diketahui. Tapi umumnya dikatakan imunomodulasi transfusi ini banyak merugikan, misalnya kambuh kankernya atau infeksinya sesudah transfusi.

Penyakit Donor Cangkok Versus Host

Semua sel darah mengandung '*immunocompetent T lymphocyte*', bila ditransfusikan ke resipien yang non imunokompeten,maka sel limfosit T ini akan memperbanyak diri, dan menyebabkan reaksi penolakan donor transplan (reaksi penolakan). Reaksi penolakan biasanya berupa panas, diikuti '*rash*' kulit berupa eritema, makulopapula mulai dari sentral ke tepi (tubuh ke anggauta). Gangguan faal hati, nausea, diare berdarah. Leukopeni diikuti pansitopeni karena kegagalan sumsum tulang. Umumnya terjadi reaksi penolakan pada 2-3 minggu semenjak adanya keluhan yang pertama. Diagnosis berdasar gambaran klinis, ditegakkan dengan biopsi kulit. Pengobatan dilakukan dengan pemberian kortrikosteroid, globulin anti timosit, siklosporin dan '*growth factor*', tapi hasilnya tidak memuaskan.

KOMPLIKASI NON IMUNOLOGI

Kelebihan Cairan

Transfusi eritrosit atau plasma dapat menyebabkan kelebihan cairan di dalam sirkulasi.

Pada anemia berat terjadi ekspansi volume sehingga volum cairan normal,maka pada anemia dengan gagal jantung, transfusi harus hati-hati karena dapat menyebabkan edema paru yang berakibat fatal. Pada orang tua transfusi diberikan dengan ritme 2 ml darah/ kg berat badan/jam.

Transfusi Masif

Pengaruh metabolik, komposisi darah yang disimpan lain dengan darah di dalam sirkulasi, bila sejumlah besar darah simpanan diberikan dengan cepat maka ion K menyebabkan risiko pada pasien dengan gagal ginjal, syok dengan asidosis, atau pada hemolisis. Adanya sitrat sebagai antikoagulan dapat menyebabkan hipokalsemia.

Hipotermia. Hipotermia terjadi bila sejumlah besar darah yang dingin diinfuskan. Anak dan orang tua sensitif akan hal ini. Pada pasien berat, denga transfusi masif ini dapat mengalami asidosis, hipoksemia, hipotermia, hipokalsemi, dan hipo atau hiperkalemia dapat terjadi, dengan risiko aritmia jantung.

Pengaruh Pengenceran. Transfusi dengan sejumlah besar produk darah menyebabkan pengenceran trombosit dan faktor koagulasi yang labil. Sejumlah pasien dengan sepsis, renjatan dan koagulasi intravaskular dapat memberat dengan pengaruh transfusi ini.

Mikroagregat dan Mikroembolisasi Paru. Selama penyimpanan eritrosit, terbentuk agregat yang terdiri dari trombosit, leukosit dan fibrin. Semua produk darah disaring dengan saringan berlubang 170 um, tapi alat ini tidak dapat menghilangkan mikroagregat, lalu disaring dengan saringan yang lubangnya 40 um. Seorang dengan transfusi sejumlah besar darah simpanan lalu mengalami sindrom disfungsi pulmonal dengan hipoksia, dipikirkan karena tersebarnya obstruksi mikrovaskular karena mikroagregat.

Lain-lain. Dapat saja komplikasi berupa emboli udara, terutama jika wadah yang dipakai sebagai tempat darah berupa gelas (botol), tapi setelah yang dipakai plastik maka ini terhindarkan.

Plasticizer. Bila kantong plastik dibuat dari PVC yang mengandung '*phthalate*', bahan ini lipofilik maka dapat larut kedalam cairan darah tergantung kepada suhu dan waktu penyimpanan. Bahan ini memungkinkan keracunan, maka kantong plastik diganti dengan bahan lain.

Hemosiderosis transfusi, terjadi karena transfusi yang berulang ulang, misalnya anemia kronik karena kegagalan sumsum tulang. Tiap kantong darah mengandung besi sekitar 0,25g.

KOMPLIKASI INFEKSI PADA TRANSFUSI DARAH

Sekilas Tentang Skrining Darah Donor untuk Penyakit Infeksi

Di tahun 1960, hepatitis karena transfusi mencapai 30% pada pasien dengan multipel transfusi. Setelah dilakukan tes HbsAg bagi donor maka kejadian hepatitis B sangat menurun, tapi hepatitis C tidak. Kemudian diawal tahun 1980 terdapat tantangan baru sehubungan dengan munculnya penyakit AIDS, untuk ini dilakukan pemeriksaan antibodi HBc dan sel T donor untuk menurunkan risiko tertular AIDS lewat transfusi.

Selanjutnya kemajuan pemeriksaan donor untuk mencegah penularan AIDS dan hepatitis C dicapai pada tahun 1992 di AS, seterusnya komplikasi infeksi ini sangat menurun, Penyakit infeksi yang diperiksa untuk donor (di AS) ialah:

• Hepatitis B	HbsAg,IgM dan IgG untuk HBc antigen
• Hepatitis C	IgG untuk hepatitis C peptid Asam nukleat virus hepatitis C
• HIV –1/-2	IgM dan IgG anti HIV-1/-2 Asam nukleat HIV-1/-2
• HTLV-I/-II	IgG anti HTLV-I/-II
• Sipilis	IgM dan IgG pada treponema antigen, atau reaktivitas serologi non treponemal (rapid plasma reagin).

Hepatitis karena Transfusi

Sebelum pemeriksaan serologi dapat menentukan sebab hepatitis pada transfusi, semua hepatitis ini disebut serum hepatitis. Setelah tes HbsAg ditemukan,diketahui 30% dari hepatitis tadi merupakan Hepatitis B. Selanjutnya dapat disingkirkan hepatitis virus A, CMV (cyto megalo virus), dan EBV (Epstein Barr virus) sebagai penyebab hepatitis pada transfusi. Pada tahun 1988, ditemukan penyebab hepatitis NANB (non A non B) ialah virus hepatitis C. Sesudah tahun 1992, tes virus hepatitis C yang diperbaiki tersedia, sehingga kemudian hepatitis karena transfusi yang semua marker tes serologi-nya negatif, disebut hepatitis non ABC.

Virus Hepatits B

Virus ini merupakan DNA virus,dengan bungkus lipoprotein, padanya terdapat HbsAg, dan *'inner cor'*/ inti. Inti ini berisi DNA, DNA polimerase, protein kinase, dan di ekspresikan dengan antigenik determinan sebagai 'hepatitis B core' (HBc) antigen. Virus utuh dapat diperlihatkan dengan mikroskop elektron sebagai benda dengan bungkus dobel berukuran 42 nm. Bungkus virus, HbsAg, di dalam serum dapat diidentifikasi dengan metode serologi. Di dalam sirkulasi, HbsAg ini dapat utuh sebagai virion atau tidak lengkap sebagai partikel *'sphere'* dan tubulus. Hepatitis B ini ditularkan oleh orang yang sakit hepatitis B akut atau yang mengidap HbsAg, lewat parenteral, hubungan seksual, atau pada perinatal dari ibu yang infeksius kepada bayinya. Masa inkubasi antara 1-6 bulan. Hanya sekitar 25-40% pasien hepatitis B dengan jindis, infeksi fulminan (berat) dengan resiko kematian menimpa sekitar 0,2-0,5%Semua pasien mengalami hepatitis sub klinis sementara,yang hanya diketahui dengan pemeriksaan laboratorium. Sering dinyatakan infeksi pada dewasa sekitar 5-10% menjadi karier kronik,kini diduga yang menjadi kronik lebih rendah lagi, yaitu 1%.Dari 1% ini,sekitar 25% dapat berkembang menjadi hepatitis kronik, setelah bertahun-tahun dapat sembuh atau menjadi sirosis hepatis yang fatal ataupun menjadi karsinoma hepatoselular. Setelah 12 minggu dari awal serangan, umumnya HbsAg menghilang, anti HBs muncul. Pasien yang menjadi kronik biasanya dengan HbsAg yang tinggi dan anti HBc positip, tapi anti HBs tidak.Hepatitis Be antigen (HbeAg) berhubungan dengan *'core subcomponen'*, merupakan protein yang larut tapi tak berhubungan dengan struktur yang dapat dilihat, keberadaanya berhubungan dengan kadar virus yang tinggi, mempunyai arti adanya infeksi sekarang atau masih berlangsung infeksinya dan bersifat infeksius. HbeAg ini menghilang dari serum mendalui HbsAg, lalu diikuti munculnya anti Hbe. Semua orang dengan HbsAg harus dianggap infeksius, walau dengan bervariasi tingkatannya, tapi adanya HbeAg positiF berarti dengan tingkat infeksius yang tinggi.

Skrining Donor untuk Hepatitis B.

Dengan ditemukannya HbsAg dan tes sera yang dikembangkan, maka penurunan angka kejadian penularan lewat transfusi sangat dramatis. Sisa infeksius disebabkan oleh menghilangya HbsAg, tapi membentuk antiHBc, bukanya anti HNs, kini dengan ditemukanya reaksi rantai polimerase (*polymerase chain reaction*) yang sangat peka, pasien demikian ditemukan HBV DNA di dalam serumnya. Kasus demikian di AS diduga terdapat pada 1per 50000 kasus.

Virus Hepatitis C

Virus ini diduga menyebabkan 90% kasus hepatitis NANB. Sebelum ditemukan sebabnya hepatitis NANB didasarkan pada kenaikan serum transaminase tanpa reaksi yang positip untuk petanda virus (VHA<VHB<VCM dan EBV). Pada tahun 1988 genom dari VHC dikloning, penelitian menggunakan peptida rekombinan dari kloning genom tadi diketahui sebagian besar hepatitis NANB memang disebabkan virus ini, VHC. Sekarang diketahui virus ini merupakan bungkus lipid RNA virus, termasuk famili *Flaviviridae*. Setengah kasus hepatitis C di AS karena jarum suntik (pecandu), setengahnya lagi tidak diketahui.

Transmisi secara seksual diduga berperan, tapi dalam jangka panjang sedikit saja penularan lewat hubungan seksual. Begitu juga penularan perinatal sangat rendah. Separuh dari pasien tertular karena suntikan, setengahnya lagi tidak diketahui cara penularanya. Enam puluh-70% pasien asimptomatik, sepuluh-duapuluh persen keluhannya nonspesifik, yang hanya terdapat pada 20-30% kasus. Pasien imunokompromiais dapat berkembang menjadi berat, hepatitis fulminan jarang. Hanya 16%-25% pasien virus hilang, sisanya menjadi infeksi kronik, dalam 20-30 tahun sekitar 10-20% menjadi sirosis hepatis, 5% menjadi karsinoma hepatoselular. Pengobatan dengan interferon dan ribavirin menekan virus pada beberapa pasien, tapi hanya minoritas saja yang dengan terus tanpa virus (*sustained response*).

Skrining donor. Anti HBc dan SGOT (AST) harus dilakukan untuk menurunkan transmisi hepatitis NANB. Ditahun 1990 tes anti HCV mulai tersedia, namun kurang sensitif, pada tahun 1992 dibuat generasi kedua dengan peptide yang mewakili *'core'* dan regioNS3 sehingga sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi, seterusnya dikembangkan antibodi tes versi 3, namun dipandang kurang bermanfaat. Setelah ditemukanya anti HCV maka tes AST untuk donor tak diperlukan lagi.

Virus Hepatitis D

Virus ini mempunyai struktur hibrid,terdiri dari antigen HBs tertutup sedikit genom RNA yang tidak komplit sehingga tak dapat bertahan hidup tanpa bantuan fungsi virus B. Hanya terdapat bila bersama hepatitis B.

Darah transfusi yang mengandung VHD menyebabkan seorang karier HbsAg yang benigna menjadi hepatitis fulminan atau penyakit hati berat yang progresif. Karena VHD hanya dapat ditularkan bila ada VHB, maka adanya seromarker VHB harus disingkirkan.

Virus Hepatitis A

Dalam praktek transfusi,transmisi hepatitis A ini tidak meyakinkan. Darah dapat mengandung VHA bila diambil pada saat viremia fase asimtomatik.

Virus Hepatitis E

Menular secara *'water borne'*, menyebar seperti VHA,tidak bersifat kronik, maka tidak berisiko ditularkan lewat transfusi.

Hepatitis Non-A-B

Sepuluh persen Hepatitis NANB tidak termasuk hepatitis C, dengan penelitian virus tersebut,virus G, SEN dan TT. Transmisi lewat transfusi relatif sering, tapi bagaimanapun kini tak terbukti virus ini menyebabkan hepatitis.

Virus Human Immunodeficiency Tipe 1 dan 2

HIV merupakan retrovirus, dengan RNA dibungkus lipid, dan *'reverse transkipstase'*, bagian imunitas ada dibungkus dan *protein core*. Penularan lewat parenteral (transfusi), seksual dan perinatal, dari ibu ke anak. Sesudah 2-3 minggu terpajan virus, pasien menderita seperti influenza akut atau penyakit mirip mononukleosis. Penyakit memasuki masa laten tapi virus terus berkembang biak. Fase asimtomatik ini mencapai 10 tahun, lalu CD4 T *cell* menjadi tertekan, pasien berkembang menjadi imunodefisien berat sehingga mendapat infeksi oportunis yang berat, neoplasma atau keduanya dan meninggal. Pengobatan dengan *'highly active anti retroviral therapy'*, secara dramatis menurunkan morbiditas dan mortalitas di AS.

Virus Human T Lymphotropic I dan Ii

V HTL L merupakan retrovirus manusia yang pertama ditemukan di tahun 1978 pada lifoma sel T orang dewasa, V HTL I! merupakan retrovirus, ditemukan pada tahun 1982 pada pasien dengan lekemi *'hairy sel'*. Kedua virus ini menginfeksi limfosit, berlangsung selama hidup. Virus HTL I dihubungkan dengan lekemia sel T dewasa atau limfoma dan kelainan nerologi HTLV I *associated myelopathy* (HAM) atau *tropical spastic paraparesis* (TSP).

Infeksi V HTL I endemik di Jepang, Karia, Brazil, Melanesia dan Afrika. Menular lewat hubungan seks, menyusui, dan pemakaian jarum bersama. Pada transfusi penularan lewat koponen sel dara, tapi tidak dari kompnen plasma yang didinginkan, Limfoma sel T dewasa muncul pada usia 40-60, menggambarkan adanya masa infeksi laten yang lama sebelum serangan klinisnya muncul. Pada keadaan transfusi, HAM atau TSP dapat muncul dalam waktu beberapa bulan atau tahun pasca transfusi.

Skrining donor. Tes donor,dengan memeriksa antibodi pada V HTL I,tersedia ditahun 1988, ditahun 1997 FDA menginginkan tes untuk antibodi pada V HTL II. Kemudian yang dites hanya IgG, dengan periode jendela agak lama, 51 hari, perkiraan infeksi lewat transfusi sebesar 1 per 428 000 unit.

Virus Sitomegalo

Virus ini merupakan virus DNA dari keluarga virus herpes. dipikirkan menyebar lewat sekret mulut,dan kontak seksual. Dapat juga menular transplasenta, lewat darah transfusi dan organ donor. Sesudah dengan gejala infeksi dapat bersifat laten, kemudian dapat mengalami reaktivasi. Pada orang dewasa normal gambaran klinis dapat mulai dari tanpa keluhan sampai sindrom seperti mononuleosis. Pada pasien dengan imunodefisiensi reaksi primer atau reaktivasi berupa trombositopeni, anemia hemolitik, penmonitis, kolitis, hepatitis, meningoensefalitis dan meninggal. Obat antivirus yang efektif telah tersedia.

Kasus pertama infeksi virus Sitomegalo dilaporkan yahun 1960, pada pasien operasi jantung terbuka yang, memerlukan banyak darah segar. Gambaran berupa adanya sindrom panas dengan *rash*, limadenopati dan splenomegali, yang dihubungkan dengan limfositosis atipik 8-12 minggu sesudah pembedahan. Keadaan ini kemudian secara serologis definitif disebabkan oleh virus Sitomegalo. Sekarang ini insidens tertular virus Sitomegalo sangat rendah dengan mengunakan komponen darah yang disimpan pada pasien dengan status imunologi normal. Sitomegalo ini hanya ditularkan lewat komponen selular darah, penularan dapat sangat ditekan dengan cara mengurangi sejumlah besar leukosit.

Virus Esptein-barr

Sembilan puluh persen darah donor mempunyai antibodi terhadap virus *Epstein-Barr*, karena infeksi berhubungan dengan leukosit maka nampaknya akan aman dengan menggunakan darah yang leukositnya dikurangi.

Parvovirus B 19

Virus ini merupakan virus DNA kecil tanpa bungkus,sangat kebal terhadap pengolahan fisik untuk menonaktifkan. Infeksi sering pada anak umur 15 tahun. Sekitar 50% anak telah punya antibodi.Virus menyebar terutama lewat traktus respiratorius. Penyakit dengan gambaran berupa eritema infeksiosum dan poliartropati. Pada orang normal virus B19 ini menyebabkan penghentian akut produksi eritrosit yang sembuh dengan sendirinya dalam 4-8 hari. Pada pasien yang dengan destruksi eritrosit, hal ini dapat menyebabkan krisis aplastik akut. Pada pasien dengan imunodefisien, dapat menimbulkan anemia kronik yang mungkin reversibel dengan pemberian imunoglobulin dari luar. DNA B19 kebanyakan terdeteksi di dalam, *pooled plasma product'*, dimana B 19 ini resisten terhadap proses inaktivasi virus, misalnya dengan pemberian larutan deterjen dan pemanasan; untuk menghindari ini dipakai cara menghilangkan plasma yang mengandung banyak titer DNA B 19.

Infeksi yang Disebarkan Artropoda

Malaria merupakan penyakit infeksi global namun di AS penularan secara transfusi jarang. Donor yang melewati daerah endemi, setahun tahun tidak boleh menjadi donor, 3 tahun bila pernah tingal di daerah endemik.

Babesiosis, infeksi disebabkan protozoa, menginfeksi eritrosit, disebarkan oleh kutu, keluhan mulai dari tak ada keluhan sampai yang ringan seperti influenza atau malaria, dengan anemia hemolitik, diobati dengan kinin atau klindamisin. Infeksi ini jarang yang fatal.

Penyakit Lyme, disebabkan oleh Borrelia burgcorferi, tak ada catatan tentang penyakit ini pada penularan karena transfusi.

Tripanosoma cruzi, protozoa yang menyebabkan penyakit Chaga,ditularkan oleh kutu busuk. Infeksi akut umumnya hilang sendiri tapi dapat juga menyebabkan miokarditis, meningoensefalitis dan dapat fatal pada pasien dengan imunokompromais.

Virus *West Nile*, merupakan flavivirus, disebarkan oleh gigitan nyamuk, umumnya menyebabkan panas,yang berat dapat dengan meningitis, ensefalitis atau paralisis flusid, yang berat mungkin fatal. Virus ini dapat ditularkan lewat transfusi.

Penularan Ensefalopati Spongioform

Penyakit Creutzfeld t-Jakob dan variannya. Penyakit infeksi ini progresif dan fatal,menyerang saraf pusat,disebabkan oleh agen yang disebut prion. Di Inggris,diketahui spongiform atau prion ini menyerang sapi sehingga disebut '*mad cow disease*', dipikirkan orang yang terpapar oleh bahan dari sapi ini dapat tertular.

Kontaminasi Bakteri

Kontaminasi merupakan penyebab mayor fatalitas pada transfusi. Sumber kontaminasi ini, kantong, donor bakteremia asimtomatik, pembersihan kulit tidak adekuat, Transfusi trombosit yang disimpan pada suhu kamar lebih sering menimbulkan febris dibanding eritrosit yang didinginkan.

Organisme yang sering menimbulkan kontaminasi pada transfusi eritrosit antara lain yersinia, pseudomonas, enterobakter, dan seratia. Pada trombosit lebih bervariasi termasuk stafilokokus, streptokokus, klebsila, dan salmonela. Keluhan dapat berupa seperti febris non hemolitik sampai sepsis akut dengan panas, hipotensi dan kematian. Keluhan yang berat dihubungkan dengan mikro organisme dengan endotoksin. Pengobatan sama seperti pada sepsis karena organisme lain yang sesuai

REFERENSI

Galel SA, et al. Transfusion medicine. In: Greer JP, et al, editor. Wintrobe's clincal hematology. 11th edition. Vol I. Lippincot Wiliams & Wilkins; 2004. p. 831-82.

WHO. Adverse effects of transfusion, in the clinicals use of blood in medicine, obstetric, paediatrics, surgery and anaesthesia, trauma and burn. Malta Geneva; 2001. p. 126-52.

375

AFERESIS DONOR DAN TERAPEUTIK

Ronald A. Hukom

PENDAHULUAN

Aferesis dalam bidang Hematologi-Onkologi merupakan suatu tindakan pengambilan/pengumpulan komponen darah tertentu melalui penyandapan darah, dengan mengembalikan komponen darah lainnya ke tubuh seseorang menggunakan alat separasi sel. Tujuan tindakan aferesis ini adalah untuk mengambil sebagian komponen darah untuk diberikan pada orang lain (aferesis donor), atau mengurangi jumlah komponen darah yang berlebihan di dalam tubuh (aferesis terapeutik).

Tindakan mengambil, mencuci, dan mengembalikan darah telah dilakukan sejak tahun 1902 di Perancis pada pasien uremia. Kata aferesis sendiri berasal dari bahasa Yunani, apo dan hareisis, dengan arti keseluruhan adalah 'suatu proses mengambil dari sesuatu'. Hemaferesis – terminologi yang sekarang lebih sering digunakan – berarti pengambilan komponen tertentu dari darah dengan menggunakan alat cell separator. Plasmaferesis untuk keperluan terapeutik digunakan pertama kali pada tahun 1952, sebagai usaha mengatasi hiperviskositas pada penderita mieloma multipel.

Walaupun mula – mula digunakan untuk tujuan terapi, dalam perkembangannya sekarang aferesis lebih penting lagi untuk memperoleh komponen darah bagi transfusi (Aferesis Donor). *Cell separator* digunakan mula – mula untuk memperoleh granulosit dan trombosit dari donor tunggal bagi pengobatan suportif pada pasien kanker yang dalam keadaan imunosupresi. Dengan perkembangan terakhir teknologi aferesis, pelayanan transfusi darah dapat lebih tepat memenuhi kebutuhan komponen darah (sel darah merah, trombosit, dan plasma) melalui penggunaan mesin aferesis donor multikomponen yang ada. Pada lekoferesis, sel yang dapat diambil saat ini termasuk *lymphocyte killer cells, macrophage-monocyte cells,* dan mieloid *stem cells*. Hal ini berlangsung sejalan dengan mulai dipakainya interleukin dan lymphocyte activated killer dalam pengobatan kanker.

Jenis tindakan pada aferesis dapat berupa *cytaferesis* (eritrositaferesis, lekaferesis, trombaferesis), plasmaferesis, dan prosedur transplantasi sel asal darah perifer (PBSCT).

Tujuan utama tindakan aferesis adalah mengeluarkan hanya sebagian komponen darah, bisa berupa sel atau plasma saja. Alat yang digunakan memiliki plastik *disposable* sebagai saluran yang dilalui darah dan memakai antikoagulan yang mengandung sitrat atau kombinasi sitrat dan heparin, tanpa menimbulkan efek sistemik. Sebagian besar alat yang digunakan dapat dioperasikan pada aliran darah 30 – 80 ml/menit dengan melalui akses vena perifer atau kateter vena sentral multi-lumen.

Di RS Kanker Dharmais, dalam periode 1997 – 2004 tercatat lebih dari 2100 tindakan aferesis (sekitar 300 kali setiap tahun), di mana lebih dari 90% prosedur aferesis ini merupakan aferesis donor (trombaferesis).

AFERESIS PADA PROSEDUR TRANSPLANTASI SEL ASAL DARAH TEPI

Transplantasi sumsum tulang (*bone marrow transplantation*, BMT) dan transplantasi sel asal darah tepi (*peripheral blood stem cell transplantation*, PBSCT) merupakan prosedur pemulihan sel asal (*stem cells*) dalam tubuh pasien yang hancur sesudah kemoterapi dan/ atau radioterapi dosis tinggi. Sebagian besar sel asal hemopoietik ditemukan di sumsum tulang, tapi ada pula yang bisa ditemukan di darah tepi (PBSC), maupun dari tali pusat *(umbilical cord)* bayi yang baru lahir. Transplantasi (BMT atau PBSCT) sekarang sudah banyak digunakan dalam terapi kanker, di mana tindakan ini memungkinkan pasien menerima radioterapi dan/atau kemoterapi dengan dosis sangat tinggi, sehingga bisa didapatkan angka keberhasilan terapi yang lebih tinggi. Beberapa contoh indikasi transplantasi adalah pada berbagai jenis kanker darah (leukemia, sindroma mielodisplastik, limfoma non Hodgkin, penyakit Hodgkin, mieloma multipel), beberapa kanker solid (misalnya neuroblastoma dan kanker payudara), maupun kelainan hematologi lain (misalnya anemia aplastik, anemia Fanconi, imunodefisiensi kongenital).

Transplantasi dapat dilakukan secara autologus (pasien menerima sel asal mereka sendiri yang diambil dan disimpan sebelum terapi dosis tingginya), *syngeneic* (pasien menerima sel asal dari saudara kembar identik), atau allogenik (pasien menerima sel asal dari saudara kandung, orang tua, maupun dari orang lain). Pada beberapa tipe leukemia, penggunaan transplantasi allogenik dapat menimbulkan efek *graft-versus-tumor* (GVT) yang menguntungkan, di mana sel darah putih donor mengidentifikasi sel kanker yang mungkin tersisa di tubuh pasien sebagai benda asing dan menghancurkannya.

Mesin aferesis digunakan pada PBCST untuk mengambil sel asal dari darah tepi (prosedur lekaferesis). Pada donor misalnya, dapat diberikan *growth factors* (5 mcg/kg rhG-CSF per hari subkutan) selama 4-5 hari sebelum lekaferesis dilakukan, dengan tujuan memperoleh jumlah sel asal yang lebih banyak di darah tepi (mobilisasi PBSC). Pada pasien yang menjalani transplantasi autologus, mobilisasi PBSC dapat dilakukan dengan pemberian kemoterapi bersama *growth factors*, di mana rhG-CSF diberikan mulai hari 5 pasca kemoterapi sampai mulai pengambilan PBSC (*harvesting*). Lekaferesis dilakukan pada hari 10 – 15 pasca kemoterapi, saat jumlah lekosit sudah minimal 2 juta/ml. Prosedur lekaferesis diulang hari berikutnya sampai maksimal 5-6 kali, untuk memperoleh jumlah CD34 total minimal 2 juta/kg. Semua sampel darah yang diperoleh dari prosedur lekaferesis, diproses dalam waktu 1 jam setelah diambil untuk penghitungan jumlah lekosit total dan analisis CD34 (dengan *flow cytometry*).

Berbeda dari pengambilan sumsum tulang dalam prosedur BMT yang harus dilakukan di kamar operasi steril, pengambilan sel asal darah tepi (PBSCT) dengan mesin aferesis tidak memerlukan anestesi umum dan dapat dilakukan di ruang rawat biasa, dengan efek samping yang terjadi biasanya minimal, misalnya pusing, menggigil, dan kesemutan.

TERAPI SEL ASAL (*STEM CELLS THERAPY*)

Kemungkinan pengobatan berbagai penyakit degeneratif menggunakan sel asal (stem cells) merupakan salah satu perkembangan dalam ilmu kedokteran yang saat ini mendapat perhatian besar. Kemajuan cara pengobatan ini juga diikuti berbagai masalah moral, etik, dan politis, terutama menyangkut sumber dari sel asal yang digunakan. Berbagai masalah ini terutama menyangkut sel asal yang diperoleh dari embrio (*embryonic stem cells,* ESC). Sel asal yang didapat dari sumber lain, misalnya dari sumsum tulang, darah tepi, darah tali pusat, plasenta, dan cairan amnion, ternyata juga dapat digunakan untuk penyembuhan organ tubuh secara alami. Penggunaan sel asal sistem hemopoietik (*hematopoietic stem cells,* HSC) sudah banyak dipelajari pada berbagai kasus yang bukan keganasan atau kelainan darah, misalnya pada kelainan kardiovaskuler (kasus infark jantung akut, penyakit arteri koroner, penyakit pembuluh darah tepi) dan berbagai penyakit autoimun. Studi terapi sel asal ini juga telah dilakukan pada kasus strok, trauma otak dan tulang belakang, diabetes, maupun penyakit Parkinson.

Penggunaan sel asal darah tepi (*peripheral blood stem cells,* PBSC) untuk berbagai penyakit di atas, dan cara yang dipakai untuk mobilisasi PBSC (misalnya pemakaian G-CSF untuk 3 hari) menjadi tanggung jawab dokter ahli yang bersangkutan. Setelah mendapat pemberitahuan, Unit Aferesis akan menjadwalkan prosedur tindakan, memastikan bahwa pasien sudah mengerti semua hal yang berkaitan dengan tindakan pengambilan sel asal (aferesis) dan bersedia menjalani pemeriksaan mikrobiologi / virologi (HBsAg, anti HCV, anti HIV, syphilis, HTLV) yang diperlukan. Biasanya ada pertemuan rutin (seminggu sekali) antara dokter koordinator transplantasi, petugas Unit Aferesis, dokter ahli pemilik pasien yang akan menjalani terapi sel asal, dan dokter laboratorium yang terkait. Pemeriksaan darah lengkap dan tingkat sel CD34 perlu dilakukan dengan ketat menjelang waktu pengambilan sel asal yang ditentukan. Biasanya juga telah dilakukan pemeriksaan vena yang akan dipakai, yang harus cukup besar untuk jarum 16G.

AFERESIS TERAPEUTIK

Aferesis terapeutik adalah pengambilan bahan patologik atau abnormal dari sirkulasi darah pasien dengan memakai mesin aferesis. Tindakan dapat berupa plasmaferesis, leukaferesis, eritroferesis, trombaferesis, dan *immunoadsorption* (pengambilan IgG dan *plasma-circulating immune complexes*).

Indikasi aferesis terapeutik selain kelainan hematologi dan onkologi adalah berbagai kelainan neurologi, misalnya *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy* dan *myasthenia gravis*, kelainan metabolik, beberapa penyakit autoimun dan rematologi. Satu contoh terakhir penggunaan mesin aferesis adalah *LDL (low-density lipoprotein) apheresis* yang digunakan pada pasien dengan kolesterol LDL tinggi yang persisten, atau kelainan LDL genetik yang refrakter terhadap obat. Aferesis LDL dilakukan dua kali sebulan dan mulai dikembangkan di Jepang sekitar 30 tahun lalu, dan diakui FDA di Amerika Serikat pada tahun 1996.

Tabel 1. Indikasi Sitoferesis Terapeutik

Eritrosit	*Sickle cell disease*
	Komplikasi akut
	Pencegahan *rekurensi* strok
	Nyeri berat + sering
	Malaria dengan hiperparasitemia
Leukosit	Leukemia + hiperlekositosis
	Transplantasi sel asal (PBSC)
	Reumatoid artritis (dalam keadaan tertentu)
Trombosit	Trombositemia simtomatik

Tabel 2. Indikasi Plasmaferesis Terapeutik

Paraprotein	Sindrom hiperviskositas
	Krioglobulinemia
	Penyakit *cold agglutinin*
Metabolit toksis	Hiperkolesterolemia familial
Imunologis	Sindrom *Goodpasture*
	Miastenia Gravis
	Sindrom Guillain – Barre
	Pemfigus
	Inhibitor faktor koagulasi
	Purpura trombositopenia imun
Vaskulitas	S.L.E
	Glomerulonefritis mesangiokapiler
Defisiensi faktor koagulasi	Purpura trombositopenia trombotik

Saat ini sebagian besar sitaferesis terapeutik ditujukan untuk keadaan trombositosis *atau* lekositosis berat *pada* lekemia akut/ kronik dengan resiko pendarahan, trombosis, *atau* lekostasis paru dan otak. *Beberapa belas* tahun terakhir ini lekoferesis dikaitkan pula dengan pengambilan *stem cells* bagi imunoterapi eksperimental atau transplantasi sel asal (PBSCT).

KOMPLIKASI AFERESIS

Dalam pengawasan yang baik, prosedur aferesis adalah tindakan yang aman. Komplikasi yang dapat terjadi berhubungan dengan *vascular access*, perubahan homodinamik, problem mekanik berkaitan dengan instrumentasi, deplesi komponen sel dan plasma, reaksi terhadap cairan pengganti (termasuk antikoagulan), reaksi alergi, dan infeksi.

Efek samping yang paling sering terjadi pada prosedur aferesis adalah hipokalsemia, dengan gejala yang timbul berupa kesemutan bibir dan jari tangan, dada rasa tertekan, dan pandangan gelap. Bila timbul gejala hipokalsemia, maka perlu diberikan suntikan kalsium sampai gejala hilang.

Kontraindikasi seseorang untuk menjadi donor aferesis antara lain adalah bila calon donor memiliki nilai Hb/Ht, lekosit, trombosit, albumin di bawah normal; golongan ABO/Rhesus tidak cocok, atau reaksi silang cocok serasi (*cross matching*) memberi hasil positif; darah donor terbukti mengandung HbsAg/anti HCV/HIV/VDRL/ malaria, berat badan kurang, usia anak-anak atau usia tua, menderita penyakit serius (jantung/paru/ginjal dan lainnya).

Kontraindikasi prosedur aferesis terapeutik untuk seorang pasien adalah bila ada gangguan hemodinamik yang nyata, atau bila keadaan umum sudah tidak baik lagi.

Pada pasien dengan gangguan kardiovaskuler yang harus menjalani prosedur aferesis, perhitungan cairan pengganti yang cermat dan volume cairan *extracorporeal* yang tepat terbukti dapat mencegah gangguan hemodinamik.

Bila plasma dipakai sebagai cairan pengganti, reaksi alergi sering terjadi walaupun hanya ringan dan sementara, tetapi karena resiko penularan hepatitis dan HIV, umumnya lebih baik digunakan albumin 5 % in saline sebagai cairan pengganti dari pada plasma.

MESIN AFERESIS

Pengambilan komponen darah dengan mesin aferesis saat ini makin luas dilakukan, dengan mesin aferesis yang jenisnya makin banyak tersedia. Di Amerika Serikat, trombaferesis biasa dikerjakan dengan Fenwal CS3000, Fenwal Amicus, COBE (Gambro) Spectra, Gambro Trima Version 4, dan Haemonetics LN9000. Granulosit dapat diambil misalnya dengan Fenwal CS3000, COBE (Gambro) Spectra, Haemonetics LN9000, dan Fresenius AS104.

Sistem aferesis Spectra merupakan salah satu alat mutakhir untuk separasi dan pengambilan komponen darah dari donor atau pasien. Dari donor, produk darah diambil untuk ditransfusikan pada pasien, sementara untuk prosedur terapeutik pada pasien digunakan untuk penukaran atau deplesi komponen darah. Selain itu sistem Spectra ini dapat juga digunakan dalam pengambilan granulosit dan sel mononukleus, termasuk untuk prosedur pengambilan sel asal darah perifer (PBSC).

Sistem aferesis Spectra ini terdiri dari alat disposable (preconnected separation channel and blood tubing) dan mesin aferesis, termasuk suatu alat *Return Flow Controller*. Di RS Kanker Dharmais, alat ini banyak digunakan pada prosedur tromboferesis dari donor tunggal untuk ditransfusikan pada pasien kanker dengan trombositopenia yang memerlukan transfusi multipel.

REFERENSI

Burgstaler EA: Blood Component Collection by Apheresis. World Apheresis Association 10th Congress, 2004, U.S.A.

Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al: Clinical Applications of Blood-Derived and Marrow-Derived Stem Cells for Nonmalignant Diseases. JAMA 2008, 299(8): 925-936.

COBE Spectra Apheresis System. Operator's Manual, 1995.

Huaetis DW, Bove JR, and Case J : Practical Blood Transfusion. Little, Brown and Company - Boston/Toronto. 4 Th ed.,1988.

Kang HJ, Lee HY, Na SH, et al: Differential Effect of Intracoronary Infusion of Mobilized Peripheral Blood Stem Cells by Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Left Ventricular Function and Remodeling in Patients With Acute Myocardial Infarction Versus Old Myocardial Infarction. Circulation 2006, 114: I145-I151.

Padley D, Strauss RG, Wieland M, et al: Concurrent Comparison of the Cobe Spectra and Fenwal CS3000 for the collection of Peripheral Blood Mononuclear Cells for Autologous Peripheral Stem Cell Transplantation. J Clin Apheresis 1991, 6: 77-80.

Reksodiputro AH, Djoerban Z, Hukom RA: Beberapa Permasalahan Utama pada Transplantasi Sumsum Tulang. Buku Naskah Lengkap Kongres Ahli Penyakit Dalam (KOPAPDI), 1990, Jogjakarta.

376

DASAR-DASAR BIOLOGIS LIMFOPROLIFERATIF

Amaylia Oehadian, Trinugroho Heri Fadjari

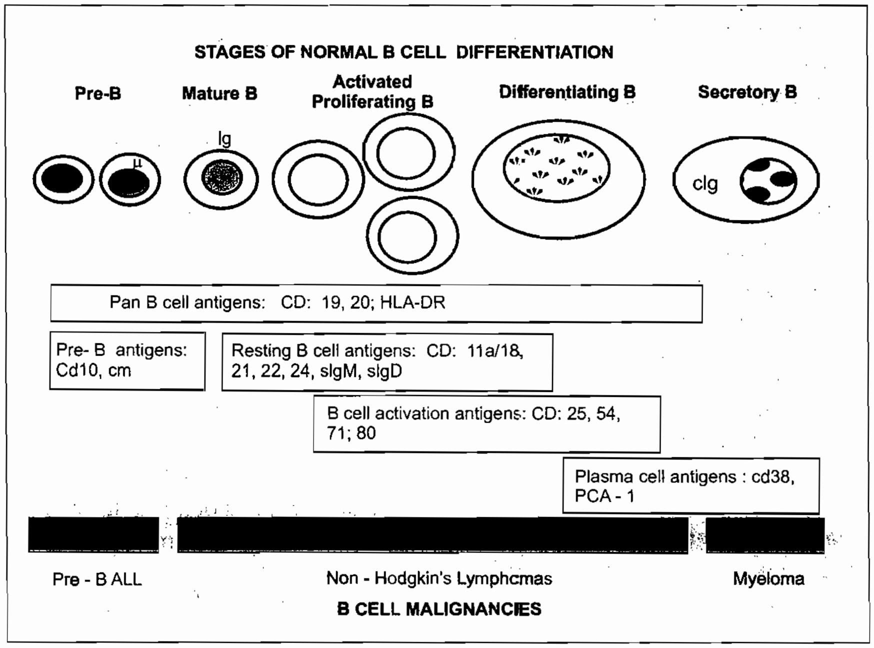
PENDAHULUAN

Kelainan limfoproliferatif yaitu leukemia limfoid dan limfoma maligna merupakan keganasan sel limfoid yang terjadi pada tahap diferensiasi yang berbeda. Pada tahap perkembangan sel pre-B dan pre-T pada sumsum tulang, keganasan yang terjadi adalah limfoblastik lekemi sel prekursor B dan T yang bermanifestasi di sumsum tulang. Sebaliknya, pada limfoma maligna terjadi perubahan keganasan dari sel limfoid yang terdapat terutama pada jaringan limfoid. Meskipun leukemia dan limfoma keduanya melibatkan organ retikuloendotelial, mereka berbeda secara klinis dan biologis. Pengetahuan biologik tentang kelainan limfoproliferatif menjadi dasar pemahaman patogenesis, diagnosis dan terapi.

PERKEMBANGAN LEUKEMIA DAN LIMFOMA BERDASARKAN DIFERENSIASI SEL

Leukemia dan Limfoma Sel B

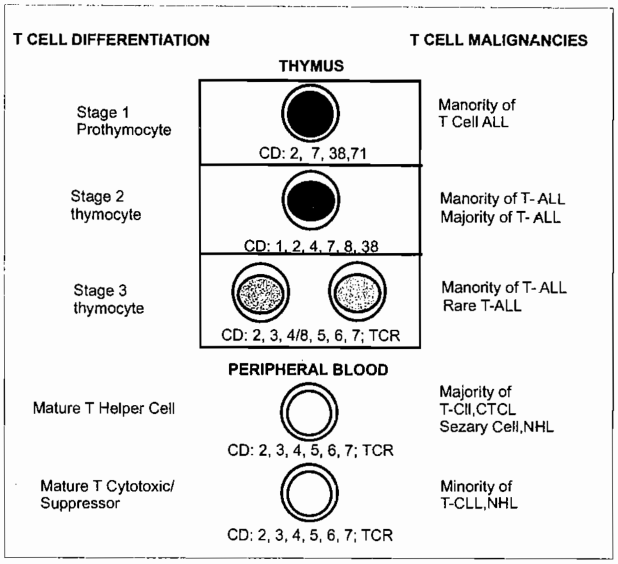
Delapan puluh persen leukemia limfoblastik dan 90% limfoma non-Hodgkin's berasal dari sel B. Hal ini didasarkan pada didapatkannya ekspresi antigen *B-lineage-restricted* dan *clonal rearrangements* gen imunoglobulin rantai berat dan ringan. Keganasan-keganasan ini berhubungan dengan subpopulasi sel pre-B dan sel B matur dan secara klinis dibedakan menjadi indolen dan agresif. Pada gambar 1 dapat dilihat keganasan sel limfosit B dan hubungannya dengan tahap perkembangan sel.


STAGES OF NORMAL B CELL DIFFERENTIATION
Pre-B
Mature B
Activated Proliferating B
Differentiating B
Secretory B
μ
Ig
cIg
Pan B cell antigens: CD: 19, 20; HLA-DR
Pre- B antigens: Cd10, cm
Resting B cell antigens: CD: 11a/18, 21, 22, 24, sIgM, sIgD
B cell activation antigens: CD: 25, 54, 71; 80
Plasma cell antigens : cd38, PCA - 1
Pre - B ALL
Non - Hodgkin's Lymphomas
Myeloma
B CELL MALIGNANCIES

Gambar 1. Keganasan sel limfosit B dan tahap perkembangan sel

Leukemia dan Limfoma Sel T

Antigen sel T yang terbanyak diekspresi sebagai petanda sel T adalah CD2 dan CD7. Pada gambar 2 dapat dilihat hubungan antara keganasan sel T dan tahapan perkembangan sel T.



Gambar 2. Diferensiasi dan keganasan sel T

Leukemia dan Limfoma Sel *Natural Killer* (NK)

Neoplasma sel NK merupakan neoplasma yang jarang ditemukan. Sel NK berasal dari sel induk pluripoten dan berhubungan dengan sel limfosit T yang berkembang secara terpisah pada tahap tertentu. Sel NK dibedakan dengan sel T secara imunologis. Sel NK tidak mempunyai TCR *(T cell receptor) gene rearrangement*, protein TCR, CD3 dan biasanya tidak mempunyai CD5. Sel NK biasanya mempunyai ekspresi *NK-associated antigen* (CD16 CD56, CD57).[2] Klasifikasi neoplasma sel NK dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Neoplasma Sel NK

Imatur	**Matur**
Myeloid/NK cell precursor acute leukemia	Leukemia : • Indolent : *Large granular lymphocyte* (LGL) leukemia • Agresif : NK-cell leukemia
Blastic NK-cell lymphoma	Nasal/nasal type NK/T *cell lymphoma*

Nasal dan *Nasal Type NK-cell Neoplasma*, Merupakan neoplasma sel NK yang paling sering ditemukan dengan karakteristik adanya pola pertumbuhan angiosentrik/angiodestruktif dengan nekrosis zonal. Tumor ini mempunyai predileksi pada kavitas nasal dan sinus paranasal. Sering disebut juga *lethal midline granuloma* atau polimorfik retikulosis. *Nasal type limfoma* mempunyai gambaran histologis yang sama, tetapi berasal dari ekstranodal seperti kulit, traktus gastrointestinal, testis, ginjal, traktus respiratori bagian atas dan mata/orbita.

Hodgkin's Disease

Reed-Sternberg (RS) sel merupakan karakteristik penyakit Hodgkin's. Sel RS dibedakan dengan sel limfoma non-Hodgkin secara imunologis dengan tidak ditemukannya T atau *B-cell associated antigens*. Sel RS mempunyai ekspresi:

- CD 15
  Merupakan antigen golongan darah Lewis X yang berfungsi sebagai reseptor adhesi.
- CD 30 (Ki-1)

Sel RS dapat mempunyai monoklonal atau poliklonal *immunoglobulin gene rearrangements*. Pada beberapa kasus ditemukan juga *T cell receptor b-chain rearrangements*.

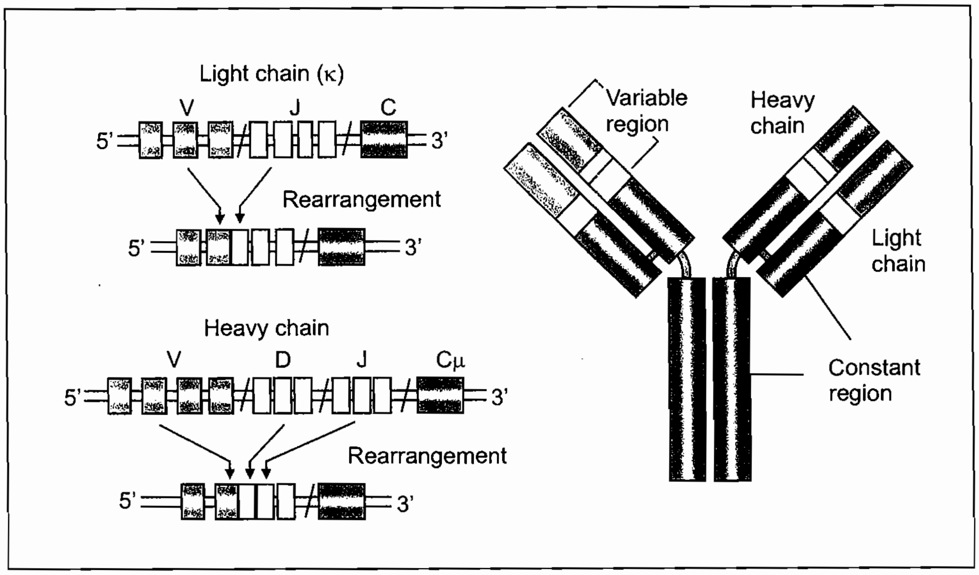
IMUNOGLOBULIN (IG) DAN *T CELL RECEPTOR* (TCR) *REARRANGEMENT*

Sebagian besar keganasan limfoid berasal dari sel B atau T yang telah mengalami *clonal immunoglobulin* atau TCR *rearrangement* yang fisiologis. Karena itu, identifikasi *clonal* Ig/TCR *rearrangement* (*lymphoid clonality*) digunakan untuk membantu diagnosis dan pemantauan terapi.

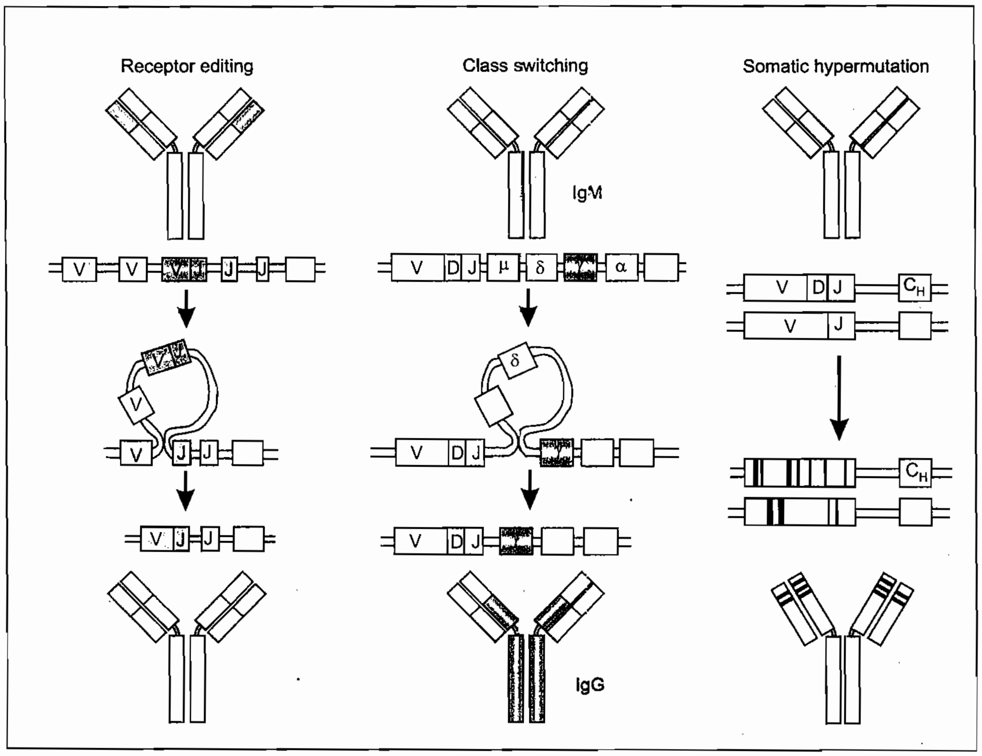
Perkembangan Sel B dan *Immunoglobulin Gene Rearrangement*

Perkembangan sel B di sumsum tulang dimulai dengan pembentukan gen-gen untuk *variable region* antibodi rantai ringan dan berat pada progenitor sel B melalui proses yang disebut V(D)J (*Variable-Diversity-Joining*) *recombination*. Pada proses ini, DNA yang terletak di antara bagian gen mengalami delesi. Gen-gen pada *variable region* immunoglobulin rantai ringan (k atau l) terbentuk dari elemen V dan J, sedangkan pada imunoglobulin rantai berat, *variable region* terbentuk dari elemen V, D dan J. Proses rekombinasi ini dapat dilihat pada gambar 3. Terdapat bermacam-macam segmen V, D dan J pada *germ line* sehingga setiap sel B memiliki gen tertentu untuk *variable region* yang berbeda satu sama lain dan mengkode antibodi yang berbeda. *Gene rearrangement* ini juga membuat setiap sel B mempunyai petanda klonal tersendiri yang penting dalam analisis limfoma sel B.

Sel B *naïve* yang mengenali antigen melalui *membrane-bound* antibodi, terdapat pada senter germinal organ limfoid sekunder: kelenjar limfe, limpa dan MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Genomik DNA sel B kemudian mengalami 3 tipe modifikasi yaitu (Gambar 4):


Light chain (κ)
V
J
C
5'
3'
Rearrangement
5'
3'
Heavy chain
V
D
J
Cμ
5'
3'
Rearrangement
5'
3'
Variable region
Heavy chain
Light chain
Constant region

Gambar 3. V(D)J *Recombination* pada perkembangan sel B


Receptor editing
Class switching
Somatic hypermutation
V
V
V
J
J
J
V
V
J
J
V
J
J
IgM
V
D
J
μ
δ
γ
α
δ
V
D
J
γ
V
D
J
γ
IgG
V
D
J
C_H
V
J
C_H

Gambar 4. Proses modifikasi molekular gen yang mengkode antibodi

***Receptor editing*.** Proses pergantian rantai polypeptide antibodi dengan rantai yang lain, biasanya terjadi pada imunoglobulin rantai ringan.

***Class switching*.** Beberapa sel B pada senter germinal mengalami pergantian dari ekspresi IgM dan IgD menjadi IgG, IgA atau IgE. Proses ini menimbulkan perubahan fungsi efektor antibodi tanpa perubahan V(D)J *region*.

Hipermutasi Somatik. Proses mutasi (terutama perubahan *single-nucleotide*, juga delesi dan duplikasi) terjadi dengan frekuensi tinggi pada gen *variable-region*. Proses mutasi ini menyebabkan berkembangnya sel B mutan pada senter germinal yang menghasilkan antibodi dengan peningkatan afinitas terhadap antigen tertentu. Sel B mutan yang tidak mempunyai kemampuan berikatan dengan antigen atau tidak menghasilkan antibodi tertentu akan mengalami apoptosis.

***Rearrangement* pada Sel B Normal**. Setiap sel B normal mempunyai 2 gen IgG *rearrangement*: V_H-N-D_H-N-J_H dan V_L-N-J_L yang berbeda untuk setiap sel. Masing-masing sel B berbeda satu sama lain berdasarkan *rearrangement* gen IgH yang berbeda. Keadaan diversitas ini disebut poliklonalitas

***Rearrangement* pada Sel B Limfoma.** Sel B limfoma mempunyai sekuens V_H-N-D_H-N-J_H dan V_L-N-J_L yang identik. Hal ini menunjukkan bahwa sel limfoma berasal dari sel B yang sama sehingga disebut monoklonalitas

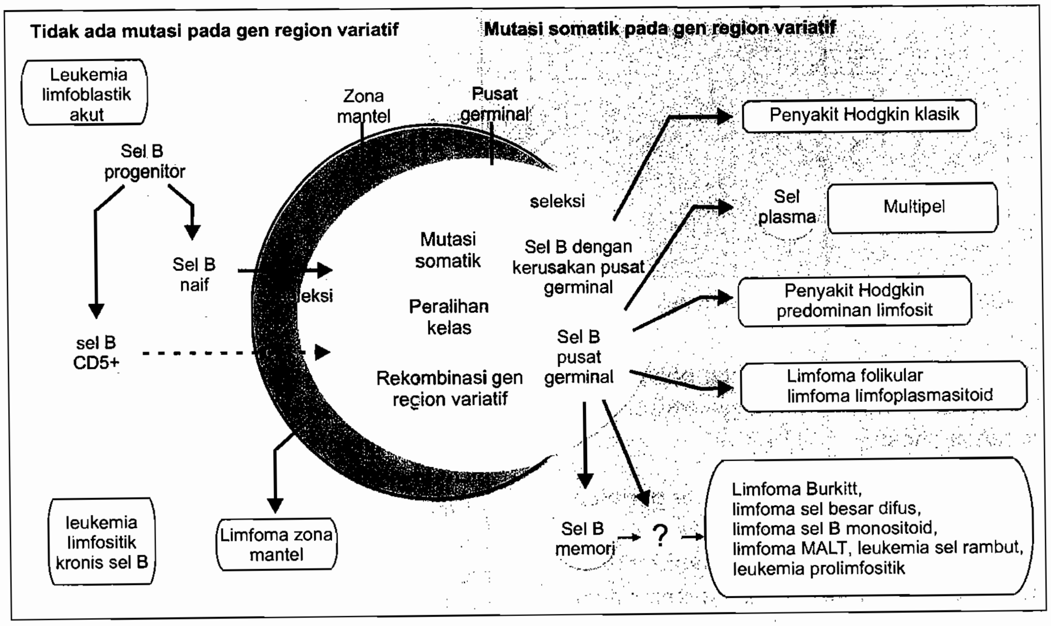
Perkembangan sel B, *immunoglobulin gene rearrangement* dan hubungannya dengan limfoma dapat dilihat pada tabel 2 dan gambar 5.

Tabel 2. Perkembangan Sel B, Immunoglobulin Gene Rearrangement dan Limfoma

Sel B	Genimunoglobulin	Mutasi somatik	Protein Ig	Marker	Limfoma
Sel induk	Germ line	-	-	CD34	-
Sel pro-B	Germ line	-	-	CD19, CD79a, BSAP,CD34,CD10, TdT	-
Sel pre-B	*IgH rearrangement*, μ-*chain* (sitoplasma)	-	IgG	CD19, CD45R, CD79a, BSAP, CD34, CD10, TdT	B-LBL/ALL
Sel B imatur	IgL/IgH *rearrangement*, IgM (membran)	-	IgM (membrane)	CD19, CD20, CD45R, CD79a, CD10, BSAP	-
Mature-naïve B-cell	IgH/L *rearrangement*, IgM, IgD (membran)	-	IgM/IgD	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD5	B-CLL, MCL
Germinal center (CB, CC)	IgH/L *rearrangements*, *class switch*	mulai mutasi somatik	Ig (minimal atau tidak ada)	CD19,CD20,CD45R,CD79a, BSAP, CD10, BCL6	BF, FL, LPHL, DLBCL, cHL
Sel B memori	IgH/L *rearrangement*	mutasi somatik	IgM	CD19, CD20, CD45R, CD79A, BSAP	MZL, B-CLL
Sel plasma	IgH/L *rearrangement*	mutasi somatik	IgG>IgA>IgD	CD38, Vs38c, MUM-1, CD138	Plasmasitoma/ mieloma

Keterangan

CB	: *centroblast;*
CC	: *centrocytesc*
Ig	: imunoglobulin
B-LBL	: *B-cell lymphoblastic lymphoma*
B-CLL	: *chronic lymphocytic leukemia*
MCL	: mantle cell lymphoma
BL	: *Burkitt lymphoma*
FL	: *follicle center lymphoma*
LPHL	: *lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma*
DLBCL	: *Diffuse large cell B –cell lymphoma*
cHL	: *classic Hodgkin lymphoma*
MZL	: *marginal zone B-cell lymphoma*
BSAP	: *B cell specific activator protein*
MUM-1	: *Multiple myeloma oncogene*
TdT	: Terminal deoxynucleotidyl


Tidak ada mutasi pada gen region variatif
Mutasi somatik pada gen region variatif
Leukemia limfoblastik akut
Sel B progenitor
Sel B naif
sel B CD5+
leukemia limfositik kronis sel B
Limfoma zona mantel
Zona mantel
Pusat germinal
seleksi
Mutasi somatik
Peralihan kelas
Rekombinasi gen region variatif
seleksi
Sel B dengan kerusakan pusat germinal
Sel B pusat germinal
Sel B memori
?
Penyakit Hodgkin klasik
Sel plasma
Multipel
Penyakit Hodgkin predominan limfosit
Limfoma folikular limfoma limfoplasmasitoid
Limfoma Burkitt, limfoma sel besar difus, limfoma sel B monositoid, limfoma MALT, leukemia sel rambut, leukemia prolimfositik

Gambar 5. Limfoma sel B dan perkembangan sel B

Perkembangan Sel T dan *T-cell Receptor (TCR)*

T-cell receptor merupakan molekul transmembran, terdiri dari a/b atau g/d heterodimer. Setiap a,b,g dan d chain terdiri dari *variable domain* dan *constant domain*. Proses rearangement segmen V, D , J dan C juga terjadi pada TCR seperti pada IgH rearrangement. *Pre-T cell* mempunyai imatur TCR yang terdiri dari b *chain* dan *pre*-Ta *chain* yang akan berkembang menjadi a *chain* dan membentuk matur TCR pada sel T.

PATOGENESIS LIMFOMA DAN LEUKEMIA

Beberapa gen berperan dalam patogenesis limfoma dan leukemia. Abnormalitas sitogenetik telah ditemukan pada beberapa tipe limfoma dan leukemia. Translokasi kromosom merupakan *genetic hallmark* keganasan limfoid. Proses ini diduga berhubungan dengan *antigen receptor gene rearrangement* (gen Ig pada sel B dan gen TCR pada sel T). Gambaran umum translokasi gen ini adalah berubahnya letak protoonkogen pada daerah proksimal rekombinasi kromosom. Hal ini menyebabkan berubahnya pola ekspresi gen sebagai akibat *juxtaposition regulatory sequens* dari kromosom (deregulasi protoonkogen). Sekuens DNA dari beberapa translokasi kromosom menunjukkan bahwa gen-gen yang dalam keadaan normal mengatur sintesis imunoglobulin rantai ringan dan berat berpindah posisi pada gen-gen yang mengatur aktivasi dan proliferasi sel. Diduga, gen-gen yang mengalami transformasi ini (onkogen) diatur oleh elemen regulatori yang dalam keadaan normal mengatur proliferasi dan diferensiasi sel. Beberapa translokasi kromosom pada limfoma non Hodgkin dapat dilihat pada tabel 3 dan gambar 6.

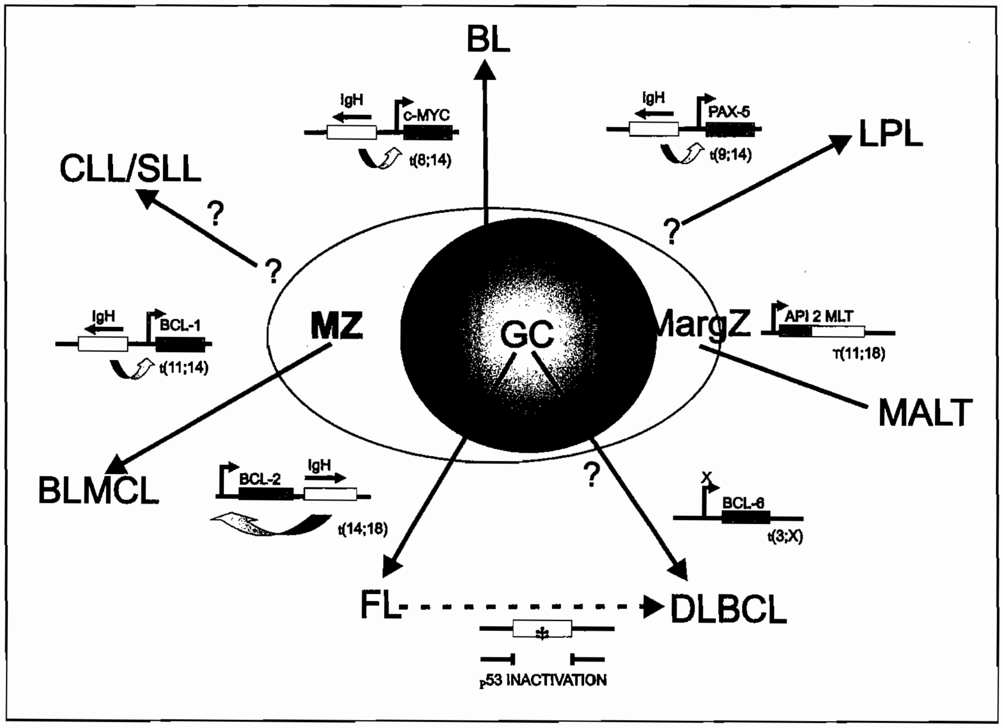
Translokasi kromosom pada leukemia akut pre-B.

- t(9;22) BCR-ABL (*Break chain region-Abelson*) *rearrangement* yang menghasilkan tirosin kinase abnormal (p190 atau p210 BCR-ABL) didapatkan pada 30% kasus.
- Translokasi kromosom 11q23 (gen MLL, HRX, ALL-1) didapatkan pada 5% kasus. Translokasi ini menghasilkan abnormal DNA binding protein yang selanjutnya menimbulkan transkripsi gen abnormal.

Pada sekitar 50% kasus leukemia akut sel T, ditemukan translokasi yang melibatkan gen reseptor antigen sel T (14q11,7q34) yang menimbulkan ekpresi abnormal faktor-faktor transkripsi tertentu.

IMPLIKASI KLINIS PENGETAHUAN DASAR BIOLOGIS

Dasar biologis keganasan limfoproliferatif meliputi pengetahuan tentang diferensiasi limfosit dan molekular genetik. Pengetahuan tentang hal tersebut mempunyai implikasi yang berhubungan dengan beberapa aspek klinis antara lain:



Gambar 6. Translokasi gen pada limfoma

Tabel 3. Translokasi Kromosom pada Limfoma non Hodgkin

Tipe histologis	Translokasi	% kasus	Proto-onkogen	Mekanisme aktivasi proto-onkogen	Fungsi proto-onkogen
Limfoplasmasitik	t(9;14)(p13;q32)	50	PAX-5	Deregulasi transkripsional	Faktor transkripsi regulasi proliferasi dan diferensiasi sel B
Folikular	t(14;18)(q32;q21) t(1;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	90	BCL-2	Deregulasi transkripsional	Regulasi negatif apoptosis
Mantle cell	t(11;14)(q13;q32)	70	BCL-1 /cyclin D1	Deregulasi transkripsional	Regulator siklus sel
MALT	t(11;18)(q21;q21) t(1;14)(p22;q32)	50 jarang	API2/MLT BCL-10	Protein fusi deregulasi transkripsional	Anti apoptosis
Diffuse large B-cell	der(3)(q27)	35	BCL-6	Deregulasi transkripsional	Represor transkripsional pada pembentukan senter germinal
Burkitt	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	80 15 5	c-MYC	Deregulasi transkripsional	Faktor transkripsi regulasi proliferasi sel
Anaplastic large T-cell	t(2;5)(p23;q35)	60	NPM/ALK	Protein fusi	ALK merupakan tirosin kinase

Keterangan:

PAX-5 : *Paired homeobox family-5*
BCL-2 : *B-cell leukemia/lymphoma-2*
BCL-1 : B-cell leukemia/lymphoma-1
API2/MLT : *Apoptosis inhibitor kinase*
BCL-6 : *B-cell leukemia/lymphoma-6*
BCL-10 : *B-cell leukemia/lymphoma-10*
NPM/ALK : Nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase

Gambaran Klinis

- Siapa yang terkena penyakit: pasien dengan populasi sel normal yang banyak mempunyai kemungkinan mengalami transformasi neoplasma. Limfoblastik limfoma sering ditemukan pada masa anak-anak karena pada usia ini didapatkan banyak sel prekursor B. Mieloma sel plasma sering ditemukan pada usia dewasa tua karena pada usia ini didapatkan banyak sel plasma yang telah mengalami paparan antigen setelah melewati senter germinal.
- Perjalanan penyakit: tumor yang berhubungan dengan sel normal yang aktif berproliferasi seperti limfoblas dan sentroblas cenderung berkembang dengan cepat dan agresif. Tumor yang berasal dari sel-sel pada keadaan istirahat seperti CLL/SLL cenderung bersifat indolen
- Letak tumor: tumor yang berasal dari sel prekursor akan berkembang menjadi leukemia akut; sel pada senter germinal akan berkembang menjadi tumor pada folikel limfoid di seluruh tubuh; sel pada MALT akan berkembang pada daerah ekstranodal.

Patogenesis

Proses genetik yang terjadi selama diferensiasi sel melibatkan *rearrangement* dan mutasi gen imunoglobulin. Selama proses ini, dapat terjadi kelainan-kelainan genetik translokasi atau mutasi gen imunoglobulin yang mengakibatkan perkembangan neoplasma. Sebagian besar translokasi kromosom pada neoplasma limfoid memindahkan protoonkogen ke daerah promoter gen reseptor antigen (gen imunogloblulin atau gen reseptor sel T).

Klasifikasi dan Diagnosis

Kombinasi morfologi, imunofenotipe, *rearrangement* dan mutasi gen serta gambaran klinis digunakan untuk klasifikasi dan diagnosis keganasan limfoproliferatif.

Pengobatan

Pengetahuan dasar biologis neoplasma limfoid digunakan untuk penelitian terapi. Tumor dengan proliferasi yang cepat pada umumnya berespon dengan obat-obat yang mengganggu sintesis DNA. Abnormalitas genetik dapat menjadi target terapi seperti *antisense oligonucleotida* terhadap gen anti-apoptosis seperti BCL2, obat dengan target protein fusi seperti NPM/ALK atau API2/MLT1 atau obat penghambat protein pengatur siklus sel seperti siklin D1.

Deteksi *Minimal Residual Disease* (MRD)

Dengan teknik PCR untuk mendeteksi Ig ,TCR gene rearrangement atau translokasi kromosom lainnya, dapat dideteksi 1 sel tumor di antara 10^5-10^6 sel normal.

PCR dapat digunakan untuk mendeteksi sel limfoma pada darah atau sumsum tulang. Pemeriksaan ini dapat menilai remisi komplit secara lebih akurat dan sebagai pertimbangan apakah terapi harus diteruskan, dihentikan atau diganti dengan yang lebih intensif.

REFERENSI

Delves PJ, Roitt IM. Advanced in immunology: the immune system. N Engl J Med 2000; 343: 37-49.

Freedman AS, Nadler LM. Malignancies of lymphoid cells. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. editors. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 695-8.

Gaidano G, Dalla-Fevera R. Lymphomas. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 2001. p. 2215-35.

Greer JP, Kinney MC, Loughran Jr TP. T cell and NK cell lymphoproliferative disorders. Hematology 2001: 259-81.

Harris NL, Stein H, Coupland SE, Hummel M, Favera RD, Pasqualucci L, et al. New approach to lymphoma diagnosis. Hematology 2001: 194-220.

Macintyre E, Willerford D, Morris SW. Non-Hodgkin's lymphoma: molecular features of B cell lymphoma. Hematology 2000: 180-94.

Kuppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. N Engl J Med 1999;341:1520-9.

377

PENDEKATAN DIAGNOSTIK TUMOR PADAT

Budi D Machsoos, Djoko H Hermanto, Shinta O Wardhani

PENDAHULUAN

Diagnosis tumor padat adalah usaha untuk mengidentifikasi jenis tumor solid yang diderita dengan cara pemeriksaan tertentu secara *lege artis*. Menegakkan diagnosis suatu tumor padat adalah sangat penting walaupun tidak selalu mudah dan harus dilakukan sebelum memberikan terapi/ penatalaksanaan tumor padat itu sendiri. Berbagai upaya klinik yang meliputi pendekatan multidisipliner diperlukan secara rutin untuk menegakkan diagnosis tumor padat. Atas dasar azas manfaat dan memudahkan cara kerja di klinik serta efisiensi tenaga dan biaya, maka pembahasan pendekatan diagnostik tumor padat selanjutnya difokuskan pada: pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan Patologi Anatomi, pemeriksaan penunjang lain, staging tumor padat, Tata cara penulisan diagnosis tumor padat dan status penampilan *(performance status)* dari penderita.

DEFINISI

Tumor padat adalah suatu penyakit yang berbentuk benjolan yang abnormal dalam tubuh, yang disebabkan oleh berbagai macam penyakit, seperti penyakit keganasan (neoplasma), infeksi, dll. Dalam arti khusus tumor padat disini didefinisikan sebagai benjolan yang disebabkan oleh penyakit keganasan (neoplasma); dan neoplasma ganas secara umum disebut kanker. Pembahasan selanjutnya pada bab ini yang dimaksud tumor padat adalah tumor padat ganas.[1]

PEMERIKSAAN KLINIK. [1,4,6,7,8]

Pemeriksaan Klinik disini adalah pemeriksaan rutin yang biasa dilakukan dengan cara anamnese dan pemeriksaan fisik, yaitu: inspeksi, palpasi, perkusi, auskultasi, *rectal toucher*, dll. Pemeriksaan ini sangat penting, karena dari hasil pemeriksaan klinik yang dilakukan secara teliti, menyeluruh, dan sebaik-baiknya dapat ditegakkan diagnosa klinik yang baik pula. Pemeriksaan klinik yang dilakukan harus secara holistik, meliputi bio-psiko-sosio-kulturo-spiritual.[1,8]

Anamnesa tentang keluhan kanker pada seorang penderita, dapat bermacam-macam mulai dari tidak ada keluhan sampai banyak sekali keluhan, bisa ringan sampai dengan berat. Pada kanker stadium dini pada umumnya tidak menimbulkan keluhan/gejala apapun. Keluhan/ gejala yang timbul biasanya tergantung lokasi tumor pada organ, stadium lanjut dari tumor, dan penyulit yang ditimbulkannya. Lokasi tumor pada organ vital seperti: otak, mediastinum, paru, hepar, pankreas, ginjal, dll akan lebih cepat menimbulkan keluhan/gejala yang khas. Begitu juga stadium dari tumor; semakin lanjut stadium tumor, maka akan semakin banyak timbul keluhan/ gejala akibat tumor padat itu sendiri atau akibat penyulit yang ditimbulkannya. Apabila ditemukan tumor padat didalam atau dipermukaan tubuh yang jumlahnya banyak (*multiple*), maka perlu ditanyakan tumor mana yang timbul lebih dahulu. Tujuannya adalah untuk memperkirakan *origin* dari tumor padat.

Pemeriksaan fisis sebagaimana dilakukan secara rutin di klinik juga perlu dilakukan pada penderita tumor padat. Pemeriksaan fisis ini sangat penting sebagai data dasar keadaan umum penderita dan keadaan awal tumor padat tersebut saat didiagnosa. Selain pemeriksaan umum, pemeriksaaaan khusus terhadap tumor padat tersebut perlu dideskripsikan secara teliti dan rinci. Untuk tumor padat yang letaknya berada di atau dekat dengan permukaan tubuh, jika perlu dapat digambar topografinya pada organ tubuh supaya mudah mendeskripsikannya. Selain itu juga perlu dicatat: (1). Ukuran tumor padat, dalam 2 atau 3 dimensi, (2). Konsistensinya, (3). Ada perlekatan atau tidak dengan organ dibawahnya atau kulit diatasnya. Jika ada komplikasi lokal juga perlu dicatat, misalnya terdapat ulkus diatasnya, tanda-tanda infeksi, abses, retraksi, dll.

Pemeriksaan klinis juga mempunyai peranan penting dalam memperkirakan apakah tumor padat tersebut jinak atau ganas (Tabel 1).

Tabel 1. Beberapa Karakteristik Tumor Jinak dan Ganas.[1]

No.	Karakteristik	Tumor Jinak	Tumor Ganas
1.	Batas tumor	Jelas	Tidak jelas
2.	Kapsul	Jelas	Tidak jelas/ pseudo kapsul
3.	Kecepatan tumbuh	Umumnya lambat	Umumnya cepat
4.	Infiltrasi	Tidak ada	Ada, bahkan merupakan ciri khas
5.	Nekrose/ ulserasi	Sangat jarang	Sering
6.	Struktur jaringan	Khas menunjukkan asal jaringan	Atypi, sering sulit menentukan asal jaringan
7.	Bentuk sel	Uniform	Polikromasi
8.	Warna inti sel	Normal	Hiperkromasi/ polikromasi
9.	Warna sitoplasma	Normal	Hiperkromasi/ polikromasi
10.	Rasio nukleus/ plasma	Normal	Naik
11.	Metastase	Tidak ada	Sering
12.	Residif	Jarang	Sering
13.	Efek sistemik	Jarang, kecuali tumor endokrin	Sering

PEMERIKSAAN LABORATORIUM. [1,4,6,8]

Pemeriksaan laboratorium rutin untuk menunjang diagnosa tumor padat tidak banyak artinya, tetapi penting dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui keadaan penderita apakah ada penyulit kanker atau penyakit sekunder, dan juga untuk persiapan terapi yang akan dilakukan baik itu tindakan bedah maupun tindakan medik. Beberapa pemeriksaan yang perlu dilakukan, antara lain: darah lengkap, urin lengkap, tes fungsi hati, tes fungsi ginjal, gula darah, faal hemostatik, protein serum, alkali fosfatase, elektrolit serum, LDH, asam urat, serum immunoglobulin, dll

Pada kasus limfoma maligna, pemeriksaan LDH yang meningkat dapat menggambarkan massa tumor dan *turn over rate,* terutama pada limfoma yang bersifat agresif. Sedangkan hiperurikemia pada kasus yang sama selain merupakan manifestasi *turn over rate* limfoma agresif, juga ditemukan pada *low grade* limfoma yang ekstensif.

PEMERIKSAAN PATOLOGI ANATOMI[1,13]

Pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) ialah pemeriksaan morfologi tumor, meliputi pemeriksaan makroskopi dan mikroskopi. Bahan untuk pemeriksaan PA dapat diperoleh dari biopsi tumor padat atau dari spesimen operasi. Ada beberapa cara biopsi yang sering dilakukan, yaitu:

Biopsi Tertutup:

1. Biopsi aspirasi dengan jarum *(Needle Aspiration Biopsy),* yaitu mengambil sebagian kecil jaringan tumor padat dengan cara disedot menggunakan jarum yang dituskkan kedalam jaringan tumor. Ada 2 macam biopsi aspirasi yaitu:
   - *Fine Needle Aspiration Biopsy,* tindakan memeriksa suatu bagian tubuh dengan cara menyuntikkan sebuah jarum yang halus (lebih kecil dari jarum suntik biasa) ke bagian tumor, lalu melakukan aspirasi (penyedotan) untuk mengambil isi tumor tersebut. Selanjutnya bahan hasil sedotan itu dikirim ke dokter Ahli Patologi untuk diperiksa.
   - *Core biopsy,* dilakukan dengan jarum besar (jarum no 18 atau jarum Jamshidi), atau jarum halus (jarum nomer 23), atau menggunakan jarum khusus (jarum Vin Silverman)

   Bila lesi atau masa tumor yang direncanakan untuk dilakukan biopsi tidak dapat di raba biasanya biopsi aspirasi membutuhkan tuntunan (*guiding*) pemeriksaan *imaging* seperti ultrasonografi, mamografi atau CT *scan*.
2. Biopsi endoskopi, yaitu mengambil sebagian kecil jaringan tumor dengan menggunakan alat endoskopi.

Keuntungan biopsi tertutup ini adalah sedikit invasif, tidak meninggalkan skar, bisa di lakukan di tempat praktek dokter jika tidak membutuhkan *guiding imaging*. Kerugian biopsi ini adalah sampel jaringan yang diambil biasanya sedikit sehingga bisa terjadi false negatif.

Biopsi Terbuka, Terdiri dari

1. Biopsi insisi, yaitu mengambil sebagian kecil jaringan tumor padat dengan menggunakan pisau bedah. Keuntungan biopsi ini adalah jaringan tumor yang diambil untuk pemeriksaan lebih banyak, sehingga kemungkinan false negatif lebih kecil. Kerugiannya, lebih *infasive*, menyisakan jaringan parut (*skar*), butuh waktu untuk *recovery*.
2. Biopsi eksisi (biopsi in toto), yaitu mengambil seluruh

tumor secara eksisi. Untuk tumor jinak, tindakan ini sekaligus sebagai terapi. Keuntungannya disamping mengambil contoh jaringan biopsi ini juga sekaligus sebagai terapi.Kerugiannya seperti biopsi incisi ditambah lagi ada jaringan sehat yang terangkat yang di kenal sebagai margin.

Setelah bahan sediaan PA diperoleh, selanjutnya diproses melalui beberapa cara agar dapat dipotong sangat halus. Proses tersebut antara lain: sediaan beku *(Vries coupe)*, *paraffine block*, *plastic coupe*, dll dan dilakukan pengecatan sesuai tujuan pemeriksaan.

Pemeriksaan PA ini sangat penting dalam menetukan jenis tumor padat, dan selanjutnya akan sangat berguna untuk menentukan tindakan terapi apa yang akan diberikan kepada pasien. Pemeriksaan PA ini antara lain dipergunakan untuk menentukan:

1. Diagnosis patologi atau morfologi yang didasarkan pada hasil pemeriksaan mikroskopis, dan sekaligus bisa untuk menentukan jaringan asal tumor padat apakah berasal dari jaringan: Epithel, embrional, mesenkim, atau campuran.
2. Sifat tumor: Jinak, Ganas, karsinoma in situ.
3. Derajad diferensiasi sel. Ada 4 derajad, yaitu:
   (a) G1 = diferensiasi baik *(well differentiated)*
   (b) G2 = diferensiasi sedang *(moderately differentiated)*
   (c) G3 = diferensiasi jelek *(poorly differentiated)*
   (d) G4 = Tanpa diferensiasi *(undifferentiated* atau *anaplastic)*

Pada umumnya derajad keganasan tumor padat sesuai dengan derajad diferensiasi sel. Makin jelek derajad diferensiasi sel, makin ganas tumor padat tersebut.

1. Stadium Penyakit. Penentuan stadium penyakit juga penting artinya, karena stadium ini sangat menentukan prognosis pasien. Beberapa stadium dari kanker dapat ditentukan dari pemeriksaan PA. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada staging tumor padat di bawah.
2. Prognosis Penyakit Dengan pemeriksaan imunohistokimia tertentu kita dapat menentukan prognosis penyakit dengan menilai respons kanker terhadap obat-obat targeted terapi. Misalnya pasien kanker kolon dengan mutasi K-Ras tidak akan memberikan respon terapi yang baik dengan obat Cetuximab, Non hodgkin lymphoma dengan CD 20 positif memberikan respons terapi yang baik dengan pemberian Rituximab.

PEMERIKSAAN PENUNJANG LAIN

Imaging [8,9,10,11,12]

Pemeriksaan imaging yang diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis tumor padat (radiodiagnosis) banyak jenisnya mulai dari yang konvensional sampai dengan yang canggih, dan untuk efisiensi harus dipilih sesuai dengan kasus yang dihadapi (Lihat tabel). Pada tumor padat yang letaknya profunda dari bagian tubuh atau organ, pemeriksaan imaging diperlukan untuk tuntunan (*guiding*) pengambilan sampel patologi anatomi, baik itu dengan cara *fine needle aspiration biopsi* (FNAB) atau biopsi lainnya. Selain untuk membantu menegakkan diagnosis, pemeriksaan imaging juga berperan dalam menentukan staging dari tumor padat. Beberapa pemeriksaan imaging tersebut antara lain:

a. Radiografi polos atau radiografi tanpa kontras. Contoh: X-foto tengkorak, leher, thoraks, abdomen, tulang, mammografi, dll.
b. Radiografi dengan kontras. Contoh: Foto Upper GI, bronchografi, *Colon in loop*, kistografi, MRCP dll.
c. USG (Ultrasonografi), yaitu pemeriksaan dengan menggunakan gelombang suara. Contoh: USG abdomen, USG urologi, mammosografi, dll.
d. *CT-scan (Computerized Tomography Scanning)*. Contoh: Scan kepala, thoraks, abdomen, *whole body scan*, dll.
e. MRI *(Magnetic Resonance Imaging)*. Adalah sebuah teknik pencitraan pemeriksaan medis yang menggunakan lapangan magnet dan frekuensi radio (RF) untuk menggambarkan dan menganalisa berbagai macam karakteristik jaringan. Dikatakan sebagai salah satu pencitraan diagnosis yang paling komprehensif dan efektif dan dianggap sebagai teknik yang aman karena tidak menggunakan radiasi pengion.
f. MRS *(Magnetic Resonance Spectroscopy)* adalah bagian dari pemeriksaan MRI untuk menilai profil metabolik dari lesi bagian tubuh, umumnya jaringan lunak. Misalnya, dengan menilai rasio choline-cytrate pada nodul di prostat dapat membedakan nodul prostat yang ganas sehingga biopsi dapat terarah dan menilai respon pengobatan.
g. Scintigrafi atau Radioisotop scanning. Alat ini merupakan salah satu alat scannning dengan menggunakan isotop radioaktif, seperti: Iodium ^{131}, Technetium ^{99}, dll. Contoh: Scinfigrafi tiroid, tulang, otak, dll.
h. RIA (*Radio Immuno Assay*), untuk mengetahui petanda tumor *(tumor marker)*.
i. PET *(Possitron Emmision Tomography)* dapat digunakan untuk mendiagnosa nodul, apakah jinak atau ganas.
j. SPECT *(Single Photon Emmision Computed Tomography)* adalah deteksi secara radioimunologi dengan menggunakan preparat antibodi dengan label pada tumor.

Tabel 2. Pemeriksaan Radiodiagnosis.[1,4,6,8]

No	Organ yang diperiksa	Jenis radiodiagnosis	No	Organ yang diperiksa	Jenis radiodiagnosis
1.	Otak	Ro tengkorak, CT, Ventrikulografi, Angiografi	11.	Esofagus	UGI, CT
2.	Mielum	Ro tulang vertebrae, Mielografi	12.	Lambung, Duodenum	UGI, CT
3.	*Sinus* Maksilaris	Ro Tengkorak, water, CT	13.	Kolon, Rektosigmoid	*Colon in loop*, CT, Ro toraks
4.	Mulut	Ro Tengkorak, water, CT-	14.	Hepar	USG, CT
5.	Nasofaring	Ro Tengkorak (lateral, basis), water, CT, MRI, *Bone scan*, Ro toraks-	15	Pankreas	USG, CT, MRI
			16.	Ginjal	IVP, CT, Angiografi
			17..	Vesika Urinaria	USG, Kistografi
6.	Laring	Laringografi, CT	18	Prostat	USG, Kistografi, CT USG, CT
			19.	Uterus, ovarium, serviks	abdomen, Ro thorax
			20.	Jaringan lunak	Ro polos, CT, MRI
			21.	Pembuluh darah	Angiografi, MRI
			22..	Pembuluh limfe	Limfografi
7.	Tiroid	USG, Scan I131 uptake	23.	Kelenjar limfe	Limfografi, USG, CT
8.	Paru	Ro thorax (PA, lateral), CT, bronkografi, PET Scan	24.	Tulang	Ro tulang, Scintigrafi, CT
9.	Mediastinum	Ro toraks, CT	25.	Otot	CT, MRI
10.	Payudara	Mammografi, USG, Ro toraks, *bone scan*, CT			

Keterangan:
CT = *Computerized tomography*
MRI = *Magnetic Resonance Imaging*
USG = *Ultrasonography*
UGI = *Upper Gastro Intestinal*
IVP = *Intra Venous Pyelography*
PET = *Positron Emission Tomography*

Penanda Tumor *(Tumor Marker)*

Penanda tumor (PT) atau *tumor marker* ialah molekul protein berupa enzim, hormon, dll yang dalam keadaan normal tidak atau sedikit sekali diproduksi oleh sel tubuh. PT merupakan salah satu penunjang pemeriksaan kanker tertentu, baik untuk skrining, menegakkan diagnosis, prognosis, pemantauan hasil pengobatan dan juga deteksi kekambuhan. Untuk tujuan skrining, diagnosis, maupun untuk menilai hasil pengobatan, maka harus dipilih penanda tumor yang memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi. Tetapi perlu diingat bahwa hingga saat ini belum ditemukan PT tunggal yang memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi. Pemeriksaan kombinasi PT berupa panel pemeriksaan tertentu, untuk jenis tumor tertentu, dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnostik (lihat tabel di bawah).

Pada umumnya pemeriksaan PT pertama/awal dilakukan sebelum terapi untuk menunjang diagnosis dan atau untuk memperoleh data awal kadar PT yang diperlukan untuk pemantauan berikutnya. Secara umum jadwal pemeriksaan PT berikutnya dalam rangka pemantauan atau deteksi kekambuhan adalah: (1). Antara 2-10 hari setelah tindakan, (2). Setiap 3 bulan selama 1-2 tahun pertama, (3). Setiap 6 bulan pada tahun ke 3-5, (4). Bila secara klinis ada dugaan residif atau metastasis, (5). Bila ada peningkatan kadar PT, pemeriksaan diulang ± 4 minggu kemudian. Dalam hal pemantauan, interpretasi hasil pemeriksaan tidak didasarkan pada hasil satu kali pengukuran tetapi pada trend peningkatan atau penurunan kadar PT tersebut.[3]

PENTAHAPAN TUMOR PADAT [1,4,5,6,8]

Pentahapan tumor padat ialah penentuan stadium dari tumor padat, meliputi penentuan letak topografi tumor primer, ekstensinya ke organ sekitar, dan ada tidaknya metastasenya ke organ lain. Mengetahui stadium tumor padat sangat penting artinya untuk menentukan tindakan terapi apa yang akan diberikan dan juga prognosis penyakit. Beberapa cara menentukan stadium dari tumor padat, antara lain berdasarkan: (1). Letak topografi tumor beserta ekstensi dan metastasenya dalam organ, (2). Sistem TNM, (3). *Staging* menurut AJCC *(American Joint Committee on Cancer)*, dan (4). Berdasarkan kesepakatan para ahli (konvensi).

1. Stadium tumor padat berdasarkan letak topografi, ekstensi, dan metastasenya dalam organ.

Tabel 3. Aplikasi Klinis Beberapa Penanda Tumor[2,3]

Kanker	Skrining	Diagnosis	Prognosis	Pemantauan Tx, Deteksi kekambuhan
Payudara	-	-	ER, PR, HER-2	CA 15-3, CEA, MCA
Ovarium	-	CA 125, CA 72-4	-	CEA, Ca 125
Testis	-	AFP, β-HCG, LDH	AFP, β-HCG , LDH	AFP, β-HCG , LDH
Kolorektal		-	CEA	CEA, CA 19-9
Prostat	PSA	PSA	PSA	PSA
Paru	-	NSE, SCC, Cyfra 21-1	-	NSE, SCC, Cyfra 21-1,CEA
Tiroid	-	Kalsitonin, Thyroglobulin	-	Kalsitonin, Thyroglobulin
Koriokarsinoma	-	β-HCG	-	-
Neuroblastoma	-	NSE, VMA, katekolamin	-	NSE
Hati	AFP	AFP, PIVKA II	-	AFP
Pankreas	-	CA 19-9, CEA	CA 19-9	CA 19-9
Lambung	-	CA 72-4, CA 19-9	-	CA 72-4, CEA
Nasofaring	IgA anti EBV-VCA & EA	IgA anti EBV-VCA	-	IgA anti EBV-VCA
Esofagus	-	CEA, SCC	-	-
Serviks	HPV Typing	-	-	SCC

a. **Stadium lokal**: pertumbuhannya masih terbatas pada organ semula tempatnya tumbuh.

   Karsinoma in situ: pertumbuhannya masih terbatas intra epitelial, intraduktal,intra lobuler. Istilah ini hanya dikenal pada tumor ganas epitelial.

   Infiltrasi lokal atau invasif: Tumor padat telah tumbuh melewati jaringan epitel, duktus, atau lobulus, tetapi masih dalam organ yang bersangkutan (pengertian patologi: telah melewati stratum papilare atau membrana basalis) atau telah menginfiltrasi jaringan sekitarnya (pengertian klinis: sudah ada perlekatan dengan organ sekitarnya).

b. **Stadium metastase regional**: Tumor padat telah metastase ke kelenjar limfe yang berdekatan (kelenjar limfe regional)

c. **Stadium metastase jauh**: Tumor padat telah metastase pada organ yang letaknya jauh dari tumor primer.

Secara klinis kadang-kadang dipakai dua istilah di atas sekaligus untuk menyebutkan stadium tumor padat yaitu **Stadium lokoregional**, oleh karena pada kenyataannya sering ditemukan stadium lokal dan regional secara bersamaan pada waktu dilakukan pemeriksaan klinis.

2. Sistem TNM (Stadium TNM).[1,5]

   Sistem ini pertamakali diperkenalkan oleh seorang sarjana Perancis Piere de Noix, kemudian dipergunakan dan disempurnakan oleh UICC (*Union Internationale Contre le Cancere*), dan sejak 1958 sistem ini dipergunakan secara luas di berbagai belahan dunia.

Sistem TNM ini berdasarkan 3 kategori, Yaitu: T (Tumor primer), N (Nodul regional, metastase ke kelenjar limfe regional), dan M (Metastase jauh). Masing-masing kategori tersebut dibagi lagi menjadi subkategori untuk melukiskan keadaan masing-masing kategori dengan cara memberi indeks angka dan huruf dibelakang T, N, dan M, yaitu:

1. T = Tumor Primer
   (1). Indeks angka: Tx, Tis, T0, T1, T2, T3, dan T4.
   (2). Indeks huruf: T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T3b, dst
2. N = Nodul, metastase ke kelenjar regional.
   (1). Indeks angka: N0, N1, N2, dan N3.
   (2). Indeks huruf: N1a, N1b, N2a, N2b, dst
3. M = Metastase organ jauh
   (1) Indeks angka: M0, M1
   (2) Indeks huruf: Mx

Tiap-tiap indeks angka dan huruf mempunyai arti klinis sendiri-sendiri untuk tiap jenis atau tipe tumor padat. Jadi arti indeks untuk karsinoma payudara tidak sama dengan karsinoma nasofaring, dsb. Pada umumnya arti sistem TNM tersebut adalah sebagai berikut:

1. Kategori T = Tumor Primer.
   - a. Tx = Syarat minimal menentukan indeks T tidak terpenuhi.
   - b. Tis = Tumor in situ
   - c. T0 = Tidak ditemukan adanya tumor primer
   - d. T1 = Tumor dengan ϕ maksimal ≤ 2 cm
   - e. T2 = Tumor dengan ϕ maksimal 2-5 cm
   - f. T3 = Tumor dengan ϕ maksimal >5 cm
   - g. T4 = Tumor invasi keluar organ.
2. Kategori N = Nodul, metastase ke kelenjar regional.
   - a. N0 = Nodul regional negatif
   - b. N1 = Nodul regional positif, mobil (belum ada perlekatan)
   - c. N2 = Nodul regional positif, sudah ada perlekatan
   - d. N3 = Nodus juxtaregional atau bilateral.
3. Kategori M = Metastase organ jauh
   - a. M0 = Tidak ada metastase organ jauh
   - b. M1 = Ada metastase organ jauh
   - c. Mx = Syarat minimal menentukan indeks M tidak terpenuhi.

3. *Staging* menurut AJCC *(American Joint Committee on Cancer)*.[5,8]

Setelah sistem TNM diperkenalkan dan dipakai secara luas pada tahun 1958, kelompok para ahli yang menangani kanker di USA, pada tahun 1959 juga mengemukakan suatu skema staging kanker yang merupakan penjabaran lebih lanjut dari sistem TNM. Kelompok para ahli tersebut semula bernama: *The American Joint Committe for Cancer Staging and End Results Reporting* (disingkat: AJC). AJC tersebut kemudian berubah nama pada tahun 1980 menjadi *American Joint Committee on Cancer* (disingkat AJCC). Tujuan pembuatan skema staging kanker tersebut adalah agar lebih praktis dan lebih mudah pemakaiannya di klinik. Buku manual stadium kanker (*Manual for Staging of Cancer*) edisi satu hasil kerja AJCC dipublikasikan pertamakali pada tahun 1977 dan diperbarui setiap beberapa tahun, sehingga pada tahun 2002 sudah dikeluarkan edisi 6 yang sampai saat ini dipakai secara luas.

Staging menurut AJCC ini pertama harus menentukan T,N,M dari tumor padat tersebut sesuai ketentuan yang ada, dan selanjutnya dikelompokkan dalam stadium tertentu yang dinyatakan dalam angka Romawi (I-IV) dan angka Arab (khusus untuk stadium 0). Lebih mudahnya, sebagai contoh dapat dilihat staging kanker payudara menurut AJCC pada tabel dibawah.

Tabel 4. Staging Karsinoma Payudara Menurut AJCC Edisi 6 Tahun 2002.[4]

Stadium	**Deskripsi TNM**		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium III C	Sembarang T	N3	M0
Stadium IV	Sembarang T	Sembarang N	M1

4. *Staging* berdasarkan kesepakatan para ahli (konvensi).[1,5]

Beberapa jenis tumor padat stagingnya didasarkan pada kesepakatan para ahli dibidangnya masing-masing. Beberapa contohnya antara lain:

- a. Stadium Dukes, untuk karsinoma kolorektal
- b. Stadium Ann Arbor, untuk limfoma maligna
- c. Stadium FIGO, untuk karsinoma serviks dan tumor ginekologi
- d. Stadium Jewett, untuk karsinoma *bladder* (kantungkencing)
- *e.* *American staging for prostate cancer*, untuk kanker prostat
- *f.* *Staging* melanoma maligna menurut Clark, dan Breslow, dll

TATA CARA PENULISAN DIAGNOSIS TUMOR PADAT.[4,5,6,7,8]

Setelah semua pemeriksaan yang diperlukan untuk diagnosis telah lengkap, maka selanjutnya penegakkan diagnosis tumor padat hendaknya ditulis selengkap-lengkapnya, meliputi: (1). Organ asal tumor padat (origin-nya), (2). Histopatologi, dan (3). Stadiumnya. Tumor primer pada umumnya diberi nama berdasarkan nama organ atau jaringan tempat tumor padat tersebut pertama kali tumbuh. Namun ada beberapa tumor padat diberi nama berdasarkan nama sarjana yang pertamakali menemukan atau melaporkan jenis tumor tersebut (eponim), antara lain: Limfoma Burkitt, Limfoma Hodgkin (keduanya merupakan keganasan kelenjar limfe), Tumor Wilm (nefroblastoma, keganasan pada ginjal), Tumor Brenner (tumor ovarium, dapat ganas atau jinak), *Ewing Sarcoma* (tumor ganas tulang), dll.

Selain itu sebaiknya juga disebutkan status penampilan penderita (*performance status*) saat diagnosis ditegakkan, untuk tujuan persyaratan sebelum dilakukan tindakan terapi dan sekaligus untuk evaluasi perkembangan keadaan umum penderita selama dan sesudah terapi diberikan.

STATUS PENAMPILAN PASIEN

Status penampilan pasien juga perlu ditetapkan sejak diagnosis tumor padat ditegakkan. Hal ini sangat berguna untuk menilai base line status penampilan pasien sejak diagnosis ditegakkan dan perubahannya selama pengobatan, maupun selesai pengobatannya. Pada umumnya status penampilan pasien ditampilkan dalam bentuk skala tertentu. Beberapa diantaranya yang sering dipakai adalah Skala Karnofsky, Skala Zubrod (ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*) seperti terlihat dalam tabel di bawah.

Tabel 5. *Karnofsky Performance Scales.*[8]

Scale	*Description*
100%	*No evidence of diseases*
90%	*Normal activity with minor signs of disease*
80%	*Normal activity with effort; signs of disease*
70%	*Can not do normal activity but cares for self*
60%	*Required occasional assistance*
50%	*Required considerable assistance; frequent medical care*
40%	*Disabled; required special care*
30%	*Severely disabled; hospitalization may be indicated*
20%	*Very sick; hospitalization in necessary for supportive treatment*
10%	*Moribund*

Tabel 6. Zubrod (ECOG) *Performance Scales.*[8]

Scale	*Description*
0	*Asymptomatic; normal activity*
1	*Symptomatic but fully ambulatory*
2	*Symptomatic; in bed less then 50% of time*
3	*Symptomatic; in bed more then 50% of time; not bed ridden*
4	*100% bed ridden*

Tabel 7. *Approximate Relationship of Karnofsky to Zubrod Performance Scales.*[8]

Zubrod Scales	*Karnofsky Scales*
0	100%
1	85%
2	65%
3	40%
4	15%

REFERENSI

Sukardja IDG. Onkologi Klinik. Ed.2. Airlangga University Press. Surabaya, 2000. Hlm.133-208.

Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Markers in the Clinic. Clinical Chemistry 2000; 48:1151-1159.

Ampi R. Penanda tumor: Prinsip Umum dan Aplikasi Klinis. Informasi Laboratorium 2005; 2:3-5.

Bakornas HOMPEDIN. Kanker Payudara. Panduan Tata Laksana Kanker Tumor Solid dalam hal Kemoterapi. Jakarta, 2005. Hlm.4-22.

AJCC staging systems [on line]. Available at: http://www.training.seer.cancer. gov/module_staging_cancer/unit03_sec03_part00_ajcc.html. Akses: tanggal 21 Nopember 2005.

Jardine L, Haffty BG, Doroshow JH, et al. Breast Cancer Overview Risk factors, screening, genetic testing, and prevention. In: Pazdur RP, Coia LR, et al editors: Cancer Management: A Multidisiplinary Approach medical, surgical, and radiation Oncology. 8th ed. New York: United Business Media; 2004. pp.165-188.

Bresalier RS. Malignant & premalignant lesions of the colon. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. editors: Current diagnosis & treatment in gastro-enterology. 2nd ed. Boston: McGrawHill; 1996.pp. 422-428.

Skeel RT. Systemic Assessment of the Patient with Cancer and Long-term Medical Complications of Treatment. In: Skeel RT editor: Handbook of Cancer Chemotherapy. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.pp.26-29.

Husband E Janet, Reznec H Rodney. Imaging in oncology, Informa healtcare 2nd edition, volume 1, 2004

Czernin Johannes, Dahlbom Magnus, Ratib Osman, Schiepers Christian, Atlas of PET/CT imaging in oncology, Spinger, 2004

Pomper G Martin, Gelovani G Juri, Molecular imaging in oncology, Informa health care, 2008

Anwary F, Peranan Imeging Radiologi pada onkology, Basic Science of oncology modul putaran ke 5, 2009

Hardjolukito Endang SR, Pemeriksaan khusus di bidang pathologi, Basic Science of oncology modul putaran ke 5, 2009

378

SITOGENETIKA

Aru W. Sudoyo

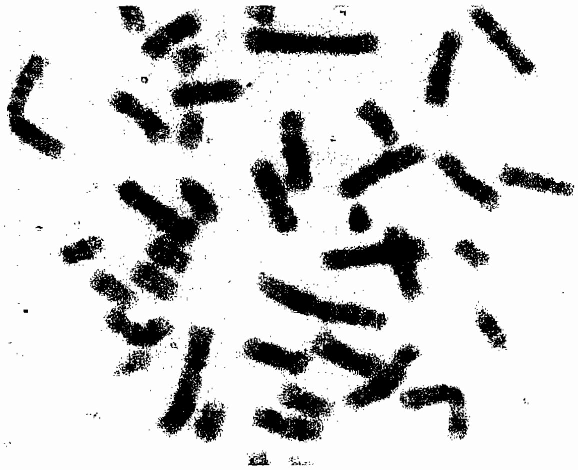
PENDAHULUAN

Sitogenetika, atau pemeriksaan terhadap kromosom, telah mengalami perkembangan yang pesat dalam dua dasawarsa ini sehingga sudah menjadi bagian dari ilmu kedokteran klinis. Selain untuk mendeteksi kelainan bawaan seperti sindrom *Down* (trisomi 21), teknik ini telah membuktikan bahwa pada berbagai jenis keganasan darah dan padat didapatkan kelainan kromosom yang khas.

Pada tahun 1960, sitogenetik telah berkembang dari laboratorium genetika yang mempelajari tanaman serta lalat Drosophila ke dunia klinik. Penemuan kromosom *Philadelphia* pada spesimen sumsum tulang seorang pasien leukemia granulositik kronik (LGK) oleh Nowell dan Hungerford, membuka era baru di mana didapatkan kelainan kromosom yang secara konsisten dihubungkan dengan jenis keganasan tertentu. Sepuluh tahun berlalu sebelum kemajuan teknologi berikutnya, yaitu pada tahun 1970, dengan ditemukannya teknik pemitaan (*chromosome banding*) oleh Caspersson. Diketahui bahwa pada kromosom Philadelphia tersebut terjadi translokasi antara kromosom 9 dan 22. Teknik pemitaan tersebut merupakan awal perkembangan sitogenetik kanker yang sesungguhnya di mana hingga saat pencetakan buku ini telah dilaporkan lebih dari 8000 kelainan kromosom pada kanker. Kemajuan teknologi biologi molekular selanjutnya mendapatkan bahwa pada *breakpoint* atau lokasi translokasi tersebut (translokasi kromosom 9 dan 22 pada LGK) terbentuk gen baru atau gen fusi BCR-ABL yang dianggap memicu terjadinya penyakit ganas tersebut.

Dikaitkan dengan konsep di atas, beberapa istilah sitogenetik perlu diketahui terlebih dahulu, yaitu:

Lengan Pendek Kromosom, dinyatakan sebagai "p", lengan panjang kromosom, dinyatakan sebagai "q", dan sentromer yaitu bagian yang menyempit di antara "p" dan "q" (Gambar 1).



Gambar 1. Kromosom dalam tahap metafase setelah mengalami perlakuan dengan enzim tripsin. Tampak pita-pita yang terbentuk dan memberikan gambar khas bagi setiap kromosom.

Translokasi, disingkat t, yaitu bila sebagian dari sebuah kromosom berpindah ke kromosom lain. Perpindahan ini dapat bersifat resiprokal (bertukar) atau tidak. Contoh: t(9;22) yang berarti telah terjadi perpindahan, dalah hal ini pertukaran tempat, sebagian sepotong/segmen kromosom 9 ke kromosom 22. Dikenal sebagai kromosom Philadelphia pada leukemia granulositik kronik.

Insersi (*insertion*) atau "ins". Sepotong/sebagian kromosom berpindah ke lokasi baru, menyelipkan diri di antara pita-pita kromosom yang sama atau kromosom lainnya. Misalnya: ins(5;2)(p14;q22q32) berarti pematahan dan penyambungan kembali terjadi pada pita 5p14 pada lengan pendek kromosom 5 dan pita-pita 2q22 dan 2q32.

Inversi, disingkat inv. Sebagian dari sebuah kromosom mengalami rotasi 180 pada kariotip 46, XY, inv(3)(q26q29), terjadi pematahan (*breakage*) dan penyambungan kembali (*reunion*) di kromosom 3 pada lokasi pita q26 dan q29.

Delesi atau del berarti hilangnya sebagian dari sebuah kromosom. Suatu sebutan del (1)(q23) berarti pada kromosom 1 telah terjadi kehilangan sebagian daripadanya pada lokasi pita q23.

Marker disingkat "mar" digunakan bila pada kelainan tidak dikenal. Tanda + atau: Tanda ini dipasang di depan sebuah angka kromosom untuk menunjukkan adanya penambahan atau kehilangan sebuah kromosom.

Klon (*clone*) : dua sel dengan kromosom yang mengalami tambahan kromosom (atau bagiannya) atau perubahan struktur yang sama. Suatu kelainan dikatakan sebagai *klonal* bila berasal dari satu sel dan mempunyai ciri genetik sama.

Diploid : jumlah dan susunan kromosom yang normal.

Haploid : setengah dari susunan normal (misalnya 23 kromosom)

Hipodiploid : hilangnya kromosom dengan jumlah 45 atau kurang.

Kariotip : susunan kromosom dari sebuah sel tertentu yang dibuat berdasarkan suatu sistem yang telah disepakati, dimulai dari kromosom berukuran paling besar dan berakhir dengan yang terkecil. Kariotip manusia normal ditulis sebagai 46, XY untuk laki-laki dan 46, XX untuk perempuan.

Hingga saat ini tidak diketahui seberapa konsisten *rearrangements* atau perubahan kromosom itu terjadi-dapat secara kebetulan, yaitu seleksi alam akan menyingkirkan sel-sel yang tidak memiliki kelebihan proliferatif. Sebaliknya, banyaknya ragam kelainan kromosom yang ditemukan pada kanker mencerminkan suatu kelemahan (instabilitas genetik) dalam sel itu sendiri, dan beberapa peneliti mengusulkan bahwa adanya titik-titik lemah atau *fragile sites* sebagai mediator untuk perubahan kromosom tersebut.

KELAINAN KROMOSOM: SIFAT RANDOM ATAU NON-RANDOM

Dalam kaitannya dengan keganasan, dikenal apa yang disebut sebagai perubahan *random* atau kebetulan, dan *non-random* atau tidak kebetulan. Pengertian ini penting untuk dipakai sebagai landasan pembahasan selanjutnya karena kelainan *random* adalah perubahan pada kromosom yang terjadi dan ditemukan secara kebetulan pada sebuah preparat metafase dan dianggap sebagai penemuan yang tidak bermakna.

Hal yang perlu dipastikan pada waktu mendapatkan kelainan kromosom adalah apakah perubahan tersebut (translokasi insersi, dan sebagainya) merupakan kelainan *random* (kebetulan) atau *non-random* (didapatkan pada lebih dari satu metafase atau set kromosom). Kelainan baru dapat dilaporkan sebagai kejadian bermakna bila bersifat *non-random*. Pada proses pemitaan kromosom (*chromosome banding*), kromosom mengalami pemrosesan dengan enzim sehingga tampak sebagai memiliki pita-pita atau *band*. Setiap kromosom memiliki ciri susunan pita tertentu, yang menjadi dasar pengenalan dan interpretasi adanya kelainan dalam suatu kariotip (susunan kromosom menurut ukuran). Pemeriksaan tersebut ditujukan pada tahap mitosis di mana kromosom sudah mulai memisahkan diri dengan pasangannya tetapi tetap pada satu sumbu atau *spindel*, yaitu tahap metafase.

PERUBAHAN PRIMER DAN SEKUNDER

Sungguhpun kelainan *non-random* di atas menetapkan keabsahan interpretasi, suatu pengamatan pada sebuah metafase kadang-kadang akan membingungkan karena banyaknya kelainan yang ditemukan. Apakah kelainan kromosom tersebut penting secara patogenesis, perlu sebelumnya dipilah menjadi dua kategori yaitu kelainan primer dan sekunder.

Kelainan primer biasanya merupakan kelainan satu-satunya pada sebuah kariotip dan seringkali merupakan kelainan yang khas untuk keganasan tertentu, seperti translokasi kromosom 9 dan 22 pada LGK (*kromosom Philadelphia*). Kelainan tersebut dianggap sudah muncul pada tahap dini suatu keganasan dan mempunyai kemungkinan peran kausal. Sedangkan kelainan sekunder merupakan kejadian yang ditemukan pada tahapan lebih lanjut perjalanan suatu tumor atau kanker sehingga sudah menjadi banyak dan seringkali sudah tidak ada makna klinis dan tidak dapat membantu untuk mencari penyebab.

MAKNA KLINIK PEMERIKSAAN SITOGENETIKA

Dalam bidang hematologi, penggunaan sitogenetik sebagai pemeriksaan penunjang dalam pendekatan diagnostik terhadap leukemia telah menyebabkan diusulkannya penyempurnaan klasifikasi FAB dengan klasifikasi MIC (*morphology-immunophemotype-cytogenetics*).

Sistem klasifikasi FAB (*French-American-British*) yang lazim digunakan dianggap mempunyai beberapa kelemahan, antara lain karena butuh persentase sel blas, ketidak-jelasan akan sel blas tipe II, kesulitan membedakan antara leukemia mieloblastik akut dan sindrom mielodisplastik, dan definisi dari M6. Sitogenetik, bersama dengan pemeriksaan imunofenotip, kemudian masuk sebagai alat bantu tambahan. Salah satu contoh adalah pada *acute mixed lineage leukemia*, suatu keadaan yang tidak tercakup dalam klasifikasi FAB. Pada leukemia jenis ini didapatkan positivitas untuk CALLA seperti pada LLA dengan (t(1)(q23) dan t(l1)(q23) dan t(9;22) yang biasanya didapatkan pada LMA. The *MIC* (*morphology-immunophemotype-cytogenetics*) *Cooperative of Study Group* bertujuan menjajaki kemungkinan meningkatkan ketetapan klasifikasi cara FAB (*French-American-British*) mengajukan bahwa kasus-kasus LMA perlu dipelajari secara morfologi, imunologi, dan sitogenetik (sistem MIC). Dengan sistem MIC ini, maka leukemia mieloblastik akut akan dibagi menjadi sepuluh kategori dan bukan tujuh seperti sekarang ini.

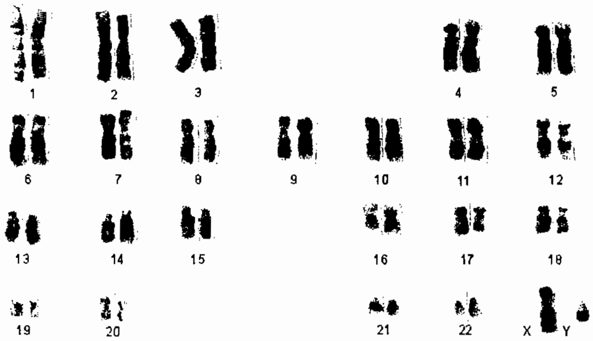
SITOGENETIK DAN PROGNOSIS

Kelainan kromosom pada leukemia dianggap sebagai salah satu variabel prognostik leukemia akut yang independen. Kejadian sitogenetik yang paling penting dalam menentukan sifat dan perjalanan leukemia akut adalah perubahan kariotipik primer. Kelainan primer sering ditemukan sebagai kelainan kromosom tunggal pada keganasan, dan seringkali dihubungkan dengan jenis keganasan tertentu, suatu hal yang berlaku pada LMA. Sebaliknya, kelainan sekunder jarang atau tidak pernah ditemukan sebagai kelainan tunggal, terjadi sebagai kejadian tambahan dan seringkali menjadi penemuan utama pada tahap lanjut penyakit.

Kelainan kromosom pada LMA diketahui mempunyai nilai prognostik yang tidak bergantung pada faktor lain kecuali protokol pengobatan yang digunakan. Secara umum, prognosis paling baik didapatkan pada kelainan kromosom inv(16) dan paling buruk pada delesi atau monosomi kromosom 5,7, atau keduanya, t(1;7(,t(6;9), inv(3), t(3;3), dan kariotip yang rumit. Contoh lain, misalnya, adanya translokasi t(8;21)(q22;q23) pada LMA menunjukkan prognosis yang lebih baik apabila pada penyakit tersebut ditemukan t(6;9)(p23;q34), LMA biasanya didahului oleh MDS. Dengan adanya korelasi antara gambaran kariotip atau kelainan kromosom tertentu dengan beberapa subtipe LMA, dapat dikatakan bahwa diperkirakan hasil akhir pengobatannya, hal yang penting karena terapi terhadap LMA direncanakan dengan tujuan kesembuhan. Dengan kata lain, perubahan kromosom primer cenderung untuk menentukan sifat penyakit, dalam hal ini LMA, seperti yang tercermin pada sitologi, respons terhadap pengobatan, dan sifat biologis penyakit. Selama perubahan keriotipik ini tidak mengalami perubahan, LMA tidak akan menunjukkan banyak variasi perjalanan penyakitnya sampai terjadinya penambahan pada perubahan tersebut (perubahan sekunder), seperti hilangnya kromosom seks atau trisomi 8. Perubahan tersebut dapat sedikit ataupun sangat banyak. Dalam hal LMA dengan kelainan sekunder, penyakit cenderung untuk memiliki perjalanan yang lebih agresif dengan masa sakit pendek serta respons terhadap sitostatik yang sangat jelek.

Setiap subtipe LMA mempunyai kejadian biologis (termasuk juga aspek klinis dan prognosis) berhubungan dengan atau bahkan ditentukan oleh perubahan secara spesifik pada kromosom. Bila muncul kelainan kromosom tambahan, biasanya leukemia menjadi lebih agresif dalam perjalanan penyakit. Kelainan-kelainan kromosom dihubungkan dengan prognosis yang buruk. *The Sixth International Workshop on Chromosomes in Leukemia*, yang bertemu di London tahun 1987, mencapai kesimpulan yang hampir sama, bahwa kariotip merupakan faktor prognostik yang independen pada LMA *de novo* (baru). Penelitian-penelitian di masa yang akan datang masih dibutuhkan, karena hasil akhir pasien LMA amat ditentukan oleh protokol pengobatan yang digunakan.

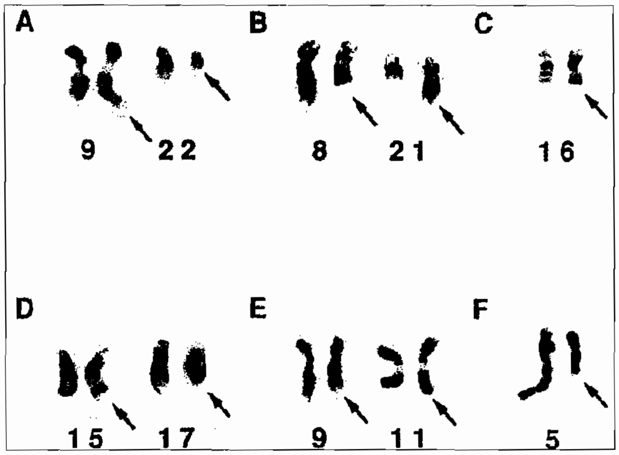
Kesimpulan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan secara terpisah oleh Schifferl yang mengatakan bahwa hasil pemeriksaan sitogenetik yang siap kurang lebih 3 atau 4 minggu setelah diagnosis dapat membantu penentuan langkah berikutnya setelah remisi tercapai. Munculnya resistensi terhadap sitostatik, yang ditemukan juga pada mereka dengan prognosis baik, menunjukkan bahwa pemeriksaan sitogenetik secara serial diharapkan dapat membantu mendeteksi munculnya klon-klon yang resisten terhadap obat.



Gambar 2. Contoh foto kromosom-kromosom yang telah digunting dan disusun berurutan sesuai kesepakatan internasional. Dikenal sebagai sebuah kariotip, membantu dalam menentukan kelainan kromosom.

SITOGENETIKA TUMOR PADAT

Walaupun teknik sitogenetik telah mengalami banyak kemajuan, tumor padat masih mencakup 27% dari kelainan kromosom yang dilaporkan. Perubahan kromosom pada tumor padat biasanya sangat kompleks dan sudah melibatkan kelainan sekunder akibat lanjutnya progresifitas keganasan pada waktu diperiksa. Membedakan kelainan primer dan sekunder jauh lebih sulit daripada leukemia. Sungguhpun demikian, kemajuan mulai dicapai dengan diidentifikasinya berbagai kelainan primer yang khas untuk beberapa tumor padat tertentu walaupun hanya sedikit yang telah ditelaah pada tingkat molekular.



Gambar 3. Potongan-potongan kariotip dari metafase yang diproses dengan trypsin-Giemsa memperlihatkan perubahan tatanan kromosom pada leukemia mieloblastik akut:(A)t(9;22)(q34;q11), CML;(B)t(8;21)(q22;q22),AML-M2; (C)inv(16)(p13q22), AMMol-M5;(D)t(15;17)(q22;q11-12),APL; (E) t(9;11)(p22;q23), Amol-M5; dan (F) del(5)(q13q33) pada t-AM. Lokasi kelainan ditunjukkan dengan anak panah (Van den Berghe, 1995)

Pemeriksaan kromosom pada tumor padat lebih sulit karena beberapa hal:

Pada waktu tumor padat dapat dilihat oleh mata telanjang, yaitu pada saat pasien datang ke dokter, biasanya kelainan kromosom sudah lanjut sedemikian rupa sehingga sudah banyak kelainan sekunder.

Jaringan tumor padat, berbeda dengan sumsum tulang pada keganasan hematologi, mengandung jaringan ikat dan penunjang yang masih harus "disingkirkan" dahulu sebelum dapat diteliti.

Dengan tingkat proliferasi jaringan yang lebih lambat dari sumsum tulang diperlukan biakan yang lebih lama dengan konsekuensi pemeliharaan biakan yang lebih memerlukan kecermatan.

Sebagai akibat berbagai hal di atas, pada kariotip akan didapatkan jumlah dan kelainan yang sangat banyak.

KEGUNAAN SITOGENETIK TUMOR PADAT DALAM KLINIK

Untuk keganasan hematologi, analisis sitogenetik sudah menjadi bagian dari pendekatan diagnostik. Gambaran kariotip sel darah tepi, sumsum tulang, maupun kelenjar getah bening sudah dapat memastikan ada tidaknya penyakit keganasan, menentukan jenisnya, dan memberikan prognosis. Analisis sitogenetik dan modalitas

Tabel 1.

Macam Tumor	**Macam Perubahan**
Tumor Epitelial	
Pleomorfik adenoma	Translokasi dari 12q13 (5,t(3;8)(p21q12)
Karsinoma paru	del(3) (p14-23)
Karsinoma ginjal	del(3) (p14-23)'t(3;5)(p13;q22)
Karsinoma kandung kemih	i(5p),trisomi7, monosomi 9
Tumor Wilms	del(11)(p13)
Karsinoma ovarium	add(19)(p13)
Karsinoma prostat	del(7)(q22), del(10)(q24)
Tumor Mesenkim	
Lipoma	Translokasi dari 12q13-15, ring kromosom
Leiongioma	Perubahan struktur dari 12q13-15, del(7)(q21q31),trisomi 12
Liposarkoma (miksoid)	t(12;16)(q13,3;p11.2)
Sarkoma sinovia	t(X;18)(p11;q11)
Rabdomiosarkoma	t(2;13)(q35-37;q14)
Malignant fibris histiocytoma	add(19)(p13)
Tumor Sel Germinal, Neurogenik, Neuroekstradermal	
Meningioma	Monosomi22, del(22)(q12-13)
Astrositoma	del(9)(p13-24),dmin
Neuroblastoma	del(1)(32-36),her/dmin
Retinoblastoma	del(15)(q14).I(6)(p10)
Melanoma malignum	Delesion of 6q,t(6)(p10)
Sarkoma Ewing, tumor askin,	t(11;22)(q24;q12)
Neuroepitelioma perifer	
Tumor sel geminal	t(12)p10

diagnostik lainnya sudah dianggap saling melengkapi.

Analisis sitogenetik pada tumor padat, di lain pihak, harus dilakukan secara lebih hati-hati karena kesulitan teknik dan masih kurangnya pemahaman mengenai perangai tumor padat itu sendiri. Beberapa kelainan seperti –X atau –Y, misalnya, dapat ditemukan pada keadaan non-neoplastik. Beberapa translokasi terdapat pada sel normal dalam biakan. Tetapi bila ditemukan kelainan yang bersifat multipel dan kompleks, dapat dipastikan bahwa sel tersebut ganas.

Sitogenetik tumor padat sebagai alat diagnostik bermanfaat pada keadaan tertentu misalnya efusi pleura, suatu keadaan di mana cara-cara sitologi maupun lainnya tidak membawakan hasil.

Dalam beberapa keadaan, analisis sitogenetik berguna dalam membedakan tipe tumor, seperti y(11;22) pada sarkoma Ewing dan tumor serupa, t(2;13) pada rabdomiosarkoma, t(X;18) pada sarkoma sinovial, dan t(12;16) pada liposarkoma miksoid. Karena sarkoma Ewing, neuroblastoma metastatik neuroblastoma, rabdomio sarkoma, dan limfoma non Hodgkin jelas berbeda dalam ciri-ciri sitogenetik, maka analisis kromosom dapat menjadi alat bantu diagnostik dengan konsekuensi terapeutik jelas. Diagnosis sitogenetik bahkan dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan cucuk jarum halus (*fine needle aspiration biopsy*).

Peran sitogenetik pada tumor padat belum baku seperti pada keganasan hematologi, tetapi beberapa hubungan antara sitogenetik dan prognosis telah dilaporkan. Sebuah contoh, pada tumor sel germinativa testikular, kemungkinan gagalnya kemoterapi meningkat dengan jumlah I(12)(p10). Pada kanker prostat, kelainan kromosom berhubungan dengan pendeknya masa harapan hidup. Pada neuroblastoma pemeriksaan sitogenetik juga mempunyai nilai prognostik. Karena teknologi untuk mengatasi kesulitan tersebut belum lama digunakan sampai saat ini banyaknya penemuan masih jauh lebih sedikit daripada sitogenetik keganasan hematologi. Sungguhpun demikian, pemeriksaan sitogenetik pada tumor padat sudah mulai membuka tabir genetik masing-masing tumor, menyusul ditemukannya kelainan pada kromosom 13 pada retinoblastoma yang menjadi dasar penelitian terhadap kausa tumor tersebut. Seperti pada keganasan hematologi, pada tumor padat kelainan kromosom akan menjadi pembuka ke arah penelusuran kelainan genetik yang terjadi, dengan jalan yang masih panjang dan kesempatan yang sangat terbuka lebar untuk pelaporan dan penelitian.

REFERENSI

Arthur DC, Berger R, Golomb HM, Swansbury GJ, Reeves BR,Alimena G, Van Den Berghe H. General report of the Sixth. International Workshop on Chromosomes in Leukemia: theclinical significance of karyotype in acute myelogenous leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 1989;40:203-16.

Bain BJ. Leukemia diagnosis-a guide to the FAB classification. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1990.

Greenberg P, O'Brien S, Goldman J, Sawyer C. Myelodysplatic syndromes and myeloproliferative disorders: clinical, therapeutic, and molecular advances. Education program book,American Society of Hematology Meeting. Seattle; 1995. p.10.

Heim S, Mitelman F. Cancer cytogenetics. In: Alan R Liss, editor. New York; 1995. p. 83.

Hirsch-Ginsberg C, Yang OH, Kagan J, Liang JC, Stass SA. Avances ir. the diagnosis of acute leukemia.

Mitelman F, Heim S. Quantitative acute leukemia cytogenetics. Gene, Chromosomes & Cancer. 1992;5:57-66.

Schiffer CA, Lee EJ, Tomiyasu T, Wiernick PH, TestaJR. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patientswith de novo acute nonlymphocytic leukemia. Blood.1989;73(1):263-70.

Schumacher HR, Shirt MA, Kowal-Vern A, Dizikes D, Radvany RM, Le Beau MM. Acute leukemia and related entities: Impact of new technology. Arch Pathol Lab Med. 1991;115:331-7.

Sullivan AK. Classification, pathogenesis, and etiology of neoplastic disease of the hemopoetic system. In: Kee GR, Eithell TC, Foerster J, editors. Wintrobe's clinical hematology. 9th edition. Philadelphia: Lea & Febiger.

Van den Berghe H, Dal Cin P. Chromosomes and cancer. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, editors. Oxford textbook of oncology. Oxford-New York: Oxford University Press; 1995. p. 32.

379

PRINSIP DASAR TERAPI SISTEMIK PADA KANKER

Abdulmuthalib

PENDAHULUAN

Modalitas pengobatan pada kanker secara umum terbagi dua, yaitu terapi lokal, berupa pembedahan dan radiasi, dan terapi sistemik. Jenis terapi sistemik pada kanker adalah kemoterapi dengan obat sitotoksik, terapi hormonal, dan terapi biologi, atau target molekular.

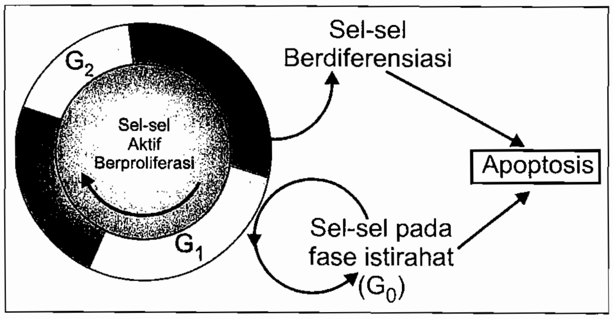
Pengetahuan dan penerapan kemoterapi saat ini telah berkembang dengan pesat, semenjak pertama kali digunakannya mustar nitrogen untuk pasien dengan keganasan hematologi pada tahun 1943. Perkembangan pengetahuan dan aplikasi teknik-teknik baru di bidang biologi molekular, sangat mendukung penemuan obat-obat baru yang lebih efektif membunuh sel kanker dengan efek samping yang makin minimal serta dapat membunuh sel kanker yang resisten dengan obat kemoterapi konvensional.

KINETIKA SEL DAN TRANSFORMASI KEGANASAN

Semua sel, baik yang normal maupun sel kanker, membelah dalam diri dalam suatu siklus sel. Namun, sel-sel yang normal di dalam tubuh berada pada keseimbangan antara kecepatan sel-sel tersebut untuk membelah dan membentuk sel-sel baru dengan kecepatan kematian sel.

Secara umum, sel-sel di dalam tubuh terbagi menjadi 3 kelompok (Gambar 1):

- kelompok sel yang aktif berproliferasi
- kelompok sel yang berdiferensiasi
- kelompok sel yang tidak aktif berproliferasi (G_0) yang dapat masuk ke dalam siklus sel dengan stimulasi tertentu.


G_2
Sel-sel Aktif Berproliferasi
G_1
Sel-sel Berdiferensiasi
Apoptosis
Sel-sel pada fase istirahat (G_0)

Gambar 1. Kelompok sel di dalam tubuh

Setiap sel memulai pertumbuhannya selama fase pasca-mitotik (G_1) dimana enzim-enzim yang penting untuk produksi DNA, RNA, dan protein lain diproduksi. Fase ini diikuti oleh fase sintesis DNA (S). Setelah sintesis DNA lengkap, sel memasuki fase pra-mitotik (G_2) dimana terjadi sintesis protein dan RNA lebih lanjut. Fase ini diikuti oleh fase mitosis (M) dimana pembelahan sel terjadi, satu sel akan membelah menjadi dua sel. Sel kemudian memasuki fase G_1 kembali. Sel yang berada pada fase G_1 dapat memasuki fase istirahat (G_0).

Kanker muncul dari lesi genetik yang menyebabkan pertumbuhan atau pembelahan sel yang berlebihan yang tidak diiringi dengan kematian sel yang adekuat. Kegagalan diferensiasi selular menyebabkan perubahan posisi selular dan kapasitas untuk berproliferasi. Secara normal, sel-sel akan dirangsang untuk memasuki siklus sel dari G_0 atau tetap berada dalam siklus sel di bawah pengaruh sinyal-sinyal tertentu seperti oleh faktor pertumbuhan, sitokin dan hormon. Sel kemudian memasuki G_1 dan fase S setelah melalui 'titik pemeriksaan' untuk memastikan bahwa gen-nya siap melakukan replikasi. Enzim-enzim kinase tergantung siklin (*cyclin-dependent kinases,* CDKs) adalah enzim yang berperan mengatur perjalanan sel memasuki setiap fase dalam siklus sel. Salah satu titik pemeriksaan yang penting agar sel dapat memasuki fase S adalah yang diatur oleh produk dari gen pensupresi tumor p53. Produk gen ini merupakan inhibitor dari CDK 4 dan 6. Enzim CDK 4 dan 6 yang teraktivasi akan memfosforilasi produk gen retinoblastoma (pRb). pRb yang terfosforilasi akan melepaskan E2FS yang berperan dalam menyelesaikan replikasi DNA selama fase S. Selama fase G_2, CDK2 bersama-sama dengan siklin A dan E memastikan bahwa sintesis DNA yang benar telah lengkap. Sel selanjutnya memasuki fase M di bawah pengaruh CDK1 dan siklin B.

Proliferasi sel kanker juga diatur oleh proto-onkogen yang dalam keadaan aktif akan menyebabkan pertumbuhan sel. Proto-onkogen merupakan produk dari onkogen. Onkogen dapat dibagi menjadi 2 kelompok, 1) onkogen yang bekerja di sitoplasma untuk mengganggu sinyal faktor pertumbuhan normal, seperti *ras*, *raf*, dan enzim tirosin kinase dari *src*, *erbB* atau *sis*; 2) onkogen inti, yang mengubah kontrol transkripsi gen, seperti *jum*, *fos*, *myc*, dan *myb*. Gen pensupresi tumor, seperti p53 dan pRb, bekerja menghambat atau mencegah terjadinya pertumbuhan sel yang tidak teratur akibat aktivitas proto-onkogen tersebut.

Selanjutnya, kapasitas sel untuk membelah diatur oleh aktivitas telomerase yang mengatur replikasi kromosom. Kapasitas invasi dan metastasis dipengaruhi oleh kerjasama antara metaloprotease matriks dan aktivator plasminogen serta kapasitas untuk menarik sel stroma pejamu pada tempat invasi melalui tumor-*induced* angiogenesis.

DASAR BIOLOGI TERAPI SISTEMIK PADA KANKER

Obat sitotoksik mempunyai efek primer pada sintesis atau fungsi makromolekul, yaitu mempengaruhi DNA, RNA, atau protein yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker, sehingga sel kanker menjadi mati. Oleh karena itu sebagian besar obat sitotoksik tidak efektif terhadap sel-sel pada G_0, oleh karena sel-sel tersebut relatif inaktif, artinya tidak ada sintesis makromolekul.

Kematian sel tidak terjadi pada saat sel terpapar dengan obat. Seringkali, suatu sel harus melalui beberapa tahap pembelahan sebelum kemudian mati. Oleh karena hanya sebagian sel yang mati akibat obat yang diberikan, dosis kemoterapi yang berulang harus terus diberikan untuk mengurangi jumlah sel kanker. Terdapat hubungan terbalik antara jumlah sel dan kurabilitas obat kemoterapi. Berdasarkan model pada tikus, efek sitotoksik dari obat antikanker bersifat logaritmik. Secara umum, suatu obat diperkirakan membunuh sel tumor dalam fraksi yang konstan bukan dalam jumlah yang konstan. Artinya, jika suatu obat membunuh sel kanker sebanyak log 3, berarti akan mengurangi tumor dari 10^{10} menjadi 10^7 sel. Dosis yang sama juga akan mengurangi 10^5 sel tumor menjadi 10^2 sel.

Jika terapi gagal membunuh galur sel yang sensitif, hal ini disebabkan karena pada awalnya jumlah sel tumor asal terlalu tinggi untuk dosis kuratif potensial dari obat tersebut. Sel-sel kanker dapat terdeteksi secara klinis setelah berjumlah 10^9 sel dan tidak akan menunjukkan respons terhadap terapi setelah berjumlah 10^{12} sel.

Kemoterapi membunuh sel-sel yang aktif membelah. Model Gompertzian menunjukkan bahwa pertumbuhan tumor tidak konstan, mula-mula akan tumbuh secara eksponensial kemudian pertumbuhannya melambat secara eksponensial. Fraksi pertumbuhan puncak terjadi kira-kira saat ukuran tumor 37% dari ukuran maksimum. Berdasarkan model ini, maka jika kemoterapi diberikan pada stadium lanjut dimana fraksi pertumbuhannya rendah maka fraksi sel yang terbunuh menjadi kecil Jadi, kemoterapi akan lebih efektif bila dimulai sedini mungkin.

Model ini juga penting dalam pemberian terapi ajuvan. Angka ketahanan hidup dan masa bebas penyakit tidak dipengaruhi oleh jumlah residu sel kanker, apakah populasinya 1 sel atau 1 juta sel, karena pertumbuhan kembali populasi residu sel akan lebih cepat pada volum yang kecil dibandingkan yang lebih besar.

OBAT SITOTOKSIK DAN SIKLUS SEL

Sebagian besar obat menunjukkan variasi toksisitas letal pada sepanjang siklus sel. Sebagian besar antimetabolit menimbulkan toksisitas letal hanya pada sel-sel yang mensintesis DNA, di mana metotreksat dan doksorubisin mempunyai toksisitas maksimum untuk fase S. Banyak obat dari golongan ini juga menghambat onset atau kelanjutan sintesis DNA dari sel yang lolos dari terapi.

Toksisitas letal pada suatu fase siklus sel tidak selalu sinkron dengan mekanisme kerja suatu obat. Vinkristin dan vinblastin diketahui menganggu pembentukan *mitotic spindle*, menyebabkan terhentinya sel pada fase mitosis. Namun, penelitian menunjukkan bahwa efek letal dari obat ini terjadi ketika sel berada pada fase S, yaitu ketika pembentukan *mitotic spindle* dimulai. *Docetaxel* dan *paclitaxel* yang bekerja dengan distabilisasi tubulin mempunyai efek letal pada siklus sel yang berbeda. *Docetaxel* memberikan efek toksik maksimal pada fase S, sedangkan *paclitaxel* menunjukkan peningkatan toksisitas pada sel-sel yang meninggalkan fase S melalui G2, masuk ke fase M.

Obat sitotoksik dapat dikategorikan menjadi 1). obat yang efektif pada fase tertentu dari siklus sel (*phase-specific drugs*), 2). obat yang efektif pada sel yang berada pada siklus sel, namun tidak tergantung pada fase-nya (*cell *cycle-specific drugs*), dan 3). obat yang efektif baik saat sel berada pada siklus sel ataupun istirahat (*cell cycle-non specific drugs*).

Obat kategori pertama yang bekerja pada fase S contohnya adalah antimetabolit (sitarabin, fluorourasil, gemsitabin, metotreksat, tioguanin, fludarabin) yang mengganggu sintesis DNA atau inhibitor topoisomerase I (topotecan) yang mengganggu struktur DNA. Obat yang bekerja pada fase G2 adalah antibiotik (bleomisin), inhibitor topoisomerase II (etoposid), serta stabil sator/polimerisator mikrotubulus (paclitaxel). Obat yang bekerja pada fase M dengan mengganggu segregasi kromosom adalah golongan alkaloid vinka (vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin).

Obat yang efektifitasnya tidak bergantung pada sel berada di fase manapun adalah sebagian besar obat alkilator (klorambusil, siklofosfamid, melfalan, busulfan, dakarbazin, sisplatin, karboplatin) dan antibiotika (daktinomisin, daunorubisin, doksorubisin, idarubisin). Sebenarnya obat-obatan ini tidak benar-benar nonspesifik karena mereka tetap menunjukkan efektivitas yang lebih besar pada suatu fase dibanding fase yang lain, namun derajatnya tidak sama dengan obat yang fase-spesifik.

Pemberian obat kategori ketiga serupa dengan pemberian iradiasi foton, sehingga tidak tergantung apakah sel berada pada siklus sel atau tidak. Contohnya mustard nitrogen (mekloretamin) dan nitrosourea (karmustin, lomustin).

KEMOTERAPI KOMBINASI

Pemberian obat sitotoksik tunggal dengan dosis yang masih dapat ditoleransi secara klinis tidak dapat digunakan untuk mengobati kanker, dengan beberapa kekecualian seperti pada koriokarsinoma dan limfoma Burkit.

Kemoterapi kombinasi memberi beberapa keuntungan sebagai berikut, 1)pemusnahan sel-sel kanker dapat terjadi secara maksimal dengan kisaran toksisitas yang masih dapat ditoleransi oleh tubuh pasien, 2) lebih luasnya kisaran interaksi antara obat dan sel tumor dengan abnormalitas genetik yang berbeda pada populasi tumor yang heterogen, dan 3)kemoterapi kombinasi dapat mencegah atau memperlambat tumbulnya resistensi obat selular.

Pemeriksaan obat-obat sitotoksik sebagai kombinasi mengikuti panduan sebagai berikut:

Pertama, pilihan hanya pada obat yang terbukti memberikan respons parsial sebagai obat tunggal. Obat yang dapat menimbulkan respons komplit lebih disukai dibandingkan yang hanya menimbulkan respons parsial. Kedua, toksisitasnya tidak tumpang tindih dengan toksisitas obat lain dalam kombinasi, sehingga dapat minimalisasi efek letal serta dapat memaksimumkan intensitas dosis.

TOLAK UKUR PENGOBATAN

Terapi sistemik yang diberikan kepada pasien dapat diberikan dengan tujuan kuratif maupun paliatif. Pemberiannya saat ini dapat digolongkan menjadi empat kelompok, yaitu: 1). terapi induksi primer untuk kanker di mana kemoterapi merupakan satu-satunya cara pengobatan yang efektif (misalnya limfoma, tumor Wilm, rabdomiosarkoma embrional, kanker paru sel kecil) atau kanker stadium lanjut; 2). terapi neoajuvan, untuk pasien dengan kanker terlokalisir namun ukurannya terlalu besar untuk dilakukan pembedahan atau radiasi dengan optimal; 3). terapi ajuvan, sebagai tambahan terapi lokal, baik pembedahan atau radiasi, yang bertujuan menghilangkan mikrometastasis; dan 4). pemberian langsung pada lokasi tumor.

Terapi induksi primer untuk kanker stadium lanjut dan metastatik diberikan sebagai terapi paliatif, untuk memperbaiki kualitas hidup, menghilangkan gejala/sindrom akibat tumor, serta memperpanjang masa progresifitas tumor dan masa harapan hidup.

Terapi neoajuvan saat ini umumnya diberikan pada pengobatan kanker anal, kandung kemih, payudara, esofagus, larings, kanker paru non-sel kecil lokal lanjut, dan sarkoma osteogenik. Untuk beberapa penyakit, seperti kanker anal, gastroesofageal, larings dan kanker paru non-sel kecil, manfaat klinis yang optimal akan terjadi bila kemoterapi diberikan bersama dengan radioterapi, baik bersama-sama atau berurutan.

Respons pengobatan dapat diukur dengan perubahan obyektif dari ukuran tumor atau produk tumor, masa ketahanan hidup dan respons subyektif. Tidak semua tolok ukur ini dapat diukur untuk menilai respons pengobatan. Pada pengobatan ajuvan, misalnya, tumor primer telah diangkat, sehingga indikator utama keberhasilan pengobatan, yaitu pengurangan ukuran tumor, tidak dapat menjadi tolok ukur. Jadi pada kemoterapi ajuvan, masa bebas kekambuhan (*relaps-free survival*) dan masa ketahanan hidup keseluruhan (*overall survival*) menjadi tolok ukur akhir yang utama. Yang dimaksud dengan *relaps-free survival* pada kemoterapi ajuvan adalah waktu yang dibutuhkan untuk tumbuhnya kembali sel-sel kanker yang dapat terdeteksi secara klinis.

Regresi tumor secara obyektif dapat diukur dengan pengurangan ukuran tumor atau produk tumor seperti imunoglobulin pada limfoma. Lesi tumor awal dikategorikan sebagai 'dapat diukur' (diameter terpanjang lebih dari 20 mm dengan teknik konvensional atau lebih dari 10 mm dengan spiral CT *scan*) atau 'tidak dapat diukur' (lesi lebih kecil atau benar-benar tidak terukur). *Respons Komplit* didefinisikan sebagai tidak ditemukannya kembali tanda-tanda tumor baik secara radiologis maupun biologis. *Respons Parsial* adalah penurunan ukuran diameter tumor sekurang-kurangnya 50%. *Penyakit Progresif* adalah peningkatan diameter tumor sekurang-kurangnya 25%. Kriteria lain adalah *Penyakit Stabil* di mana pengurangan ukuran tumor tidak memenuhi syarat untuk respons parsial atau peningkatan ukuran tumor tidak memenuhi syarat untuk kriteria penyakit progresif. Indikator yang paling penting dari kualitas remisi komplit adalah masa bebas kekambuhan (*relaps-free survival*).

Tabel 1. Penilaian Status Penampilan

ECOG		Karnofsky	
Derajat	**Kriteria (disederhanakan)**	**%**	**Status Fungsional**
0	Aktivitas normal	100	Dapat melakukan aktivitas normal, tidak memerlukan perawatan khusus (tidak ada gejala)
		90	Aktifitas normal dengan gejala minimal
1	Ada gejala, cukup rawat jalan	80	Aktivitas normal dengan usaha ekstra, ada gejala penyakit
		70	Tidak dapat bekerja, dapat dirawat di rumah, perlu bantuan untuk beberapa aktivitas
2	<50% waktu harus berbaring	60	Kadang-kadang perlu bantuan
		50	Perlu bantuan dan seringkali perawatan medis
3	>50% waktu harus berbaring	40	Tidak dapat merawat diri sendiri, memerlukan perawatan di rumah sakit, perjalanan penyakit dapat sangat cepat
		30	Tidak dapat beraktifitas sama sekali, indikasi dirawat di rumah sakit
4	Harus berbaring terus-menerus	20	Sangat sakit, perlu dirawat di RS untuk pengobatan suportif
		10	Sekarat
5	Meninggal	0	Meninggal

POLA SENSITIVITAS KANKER TERHADAP KEMOTERAPI

Kelompok I

Kanker dengan sitostatika mutakhir menghasilkan efek sitoreduktif yang cepat dan kesembuhan umumnya terjadi pada kanker yang secara intrinsik sensitif terhadap kemoterapi sitostatika (contohnya: leukemia limfoblastik akut pada anak-anak, penyakit Hodgkin, beberapa jenis limfoma non-Hodgkin, kanker testis).

Kelompok II

Kanker yang biasanya berespons baik pada saat permulaan diberikan sitostatika namun kemudian sering berubah menjadi refrakter terhadap sitostika berikutnya (contohnya: kanker payudara, kanker paru sel kecil, kanker ovarium yang kambuh).

Kelompok III

Tumor yang secara intrinsik resisten terhadap hampir semua kemoterapi sitostatika (contohnya: melanoma maligna)

FAKTOR-FAKTOR YANG HARUS DIPERHATIKAN DALAM MELAKUKAN KEMOTERAPI

Faktor yang harus diperhatikan dalam merencanakan kemoterapi adalah pilihan regimen pengobatan, dosis, cara pemberian dan jadwal pemberian. Faktor yang harus diperhatikan pada pasien adalah usia, jenis kelamin, status sosioekonomi, status gizi, status penampilan (Tabel 1), cadangan sumsum tulang, serta fungsi paru, ginjal, hati, jantung dan adanya penyakit penyerta. Faktor yang berhubungan dengan tumor adalah jenis dan derajat histologi, tumor primer atau metastasis, lokasi metastasis, ukuran tumor, serta adanya efusi.

KONTRAINDIKASI

Kontraindikasi absolut adalah penyakit terminal (harapan hidup sangat pendek), kehamilan trimester pertama, septikemia, dan koma.

Kontraindikasi relatif adalah bayi di bawah 3 bulan, usia tua, terutama pada pasien dengan tumor yang tumbuh lambat dan kurang sensitif terhadap kemoterapi; status penampilan buruk (kurang dari 40), terdapat gagal organ yang parah, metastasis otak (jika tidak dapat diobati dengan radioterapi), demensia, pasien tidak dapat datang secara reguler, pasien tidak kooperatif, serta jenis tumornya resisten terhadap obat antikanker.

OBAT YANG DIGUNAKAN SEBAGAI TERAPI SISTEMIK PADA KANKER

Obat yang digunakan untuk terapi sistemik kanker terdiri dari beberapa macam golongan. penggolongan ini dapat didasarkan pada cara kerjanya atau sumber obat tersebut berasal. Beberapa contoh obat dan golongannya dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Obat-obat Antikanker

Golongan	**Sub-Golongan**	**Obat**	**Contoh Dosis Obat**
Alkilator	Mustar Nitrogen	Siklofosfamid	400-200 mg/m^2 IV; 100 mg/m^2 PO qd
		Ifosfamid	
		Melfalan	8 mg/m^2 qd x 5, PO
		Klorambusil	1-3 mg/m^2 qd PO
	Aziridin dan Epoksida	Tiotepa	
		Mitomisin C	6-10 mg/m^2 q6 minggu
		Dianhidrogalaktitol	
	Alkil sulfonat	Busulfan	
	Nitrosurea	Karmustin (BCNU)	200 mg/m^2 IV; 150 mg/m^2 PO
		Lomustin (CCNU)	100-300 mg/m^2 PO
		Semustin (metil CCNU)	
	Hidrazin dan Turunan	Prokarbazin	100 mg/m^2 per hari X 14
	Triazin	Dakarbazin	375 mg/m^2 IV hari 1 & 15
		Temozolomid	150-200 mg/m^2 qd X 5 q28; atau 75 mg/m^2 qd X 6-7 mgg
Antimetabolit	Antifolat	Metotreksat	15-30 mg/m^2 PO atau IM qd X3-5
		Raltitreksed	
		Pemetreksed	
	Analog pirimidin	5-fluorourasil (5-FU)	375 mg/m^2 IV qd X5; 600 mg/m^2 IV hr 1&8
		Capecitabin	1250 mg/m^2 PO bid 2 mgg, 1 minggu stop
	Analog *cytidine*	Sitarabin (*cytosine arabinoside*, ara-C)	100 mg/m^2 per hr qd X 7 dengan infus kontinyu; 103 g//m^2 IV bolus
		Gemcitabine	1000 mg/m^2 IV per minggu X 7
	Analog purin	6-merkaptopurin (6-MP)	75 mg/m^2 PO atau s.d 500 mg/m^2 PO (dosis tinggi) 1-5 mg/kg per hari
		Azatioprin	2-3 mg/kg per hr sampai 3-4 mgg
		6-tioguanin (6-TG)	
Inhibitor Topoisomerase	Analog Camptothecin	Irinotecan	100-150 mg/m^2 IV > 90 mnt q3-4 mgg atau 30 mg/m^2 per hari > 120 jam
		Topotecan	20 mg/m^2 IV q3-4 mgg >30 mnt atau 1,5-3 mg/m^2 q 3-4 mgg > 24 jam atau 0,5 mg/m^2 per hari > 21 hari
	Epipodofilotoksin	Etoposide	100-150 mg/m^2 IV qd X3-5 hr
		Teniposide	150-200 mg/m^2 IV 2X seminggu, 4 mgg
	Antrasiklin	Doksorubisin, Daunorubisin	45-60 mg/m^2 q3-4 mgg;10-30 mg/m^2 per mgg; atau regimen infus kontinyu
		Epirubisin	150 mg/m^2 IV q3 mgg
		Idarubisin	10-15 mg/m^2 q3mgg; 10 mg/m^2 IV qd X3
	Lain-lain	Mitoksantron	12 mg/m^2 qd X3
		Aktinomisin D	10-15 μg/kg per hr qd X 5 IV bolus
Antimikrotubul	Alkaloid vinka	Vinblastin	6-8 mg/m^2 per mgg
		Vinkristin	1-1,4 mg/m^2 per mgg (maks 2 mg)
		Vindesin	
		Vinorelbin	15-30 mg/m^2 per mgg
	Taksan	Paklitaksel	175 mg/m^2 per infus 3 jam;135-175 mg/m^2 per infus 24 jam; 140 mg/m^2 per infus 96 jam; 250 mg/m^2 per infus 24 jam + G-CSF
		Dosetaksel	60-75 mg/m^2 per infus 1 jam, q3 mgg
Platinum		Sisplatin	75-100 mg/m^2 per dosis IV q3-4 mgg
		Karboplatin (Paraplatin)	365 mg/m^2 IV q3-4 mgg 130 mg/m^2 q3 mgg > 2 jam atau 85 mg/m^2 q2 mgg
		Oksaliplatin (Eloksatin)	
Lain-lain		L-Asparaginase	25.000 IU/m^2 q 3-4 mgg
		Bleomisin	
Terapi target		Imatinib mesilat	400 mg/hr
		Gefitinib	250 mg/hr
		Trastuzumab	Inisial: 4 mg/kg, infuse 90'. Dosis pemeliharaan: 2 mg/kg, infus 30'

BCNU: bischloroethylnitrosourea; CCNU: cyclohexylchloroethylnitrosourea; qd : setiap hari; PO: per oral; IV: intravena; q: setiap; bid: dua kali sehari; mg: miligram; mgg:minggu

Obat Alkilator

Obat alkilator adalah obat yang membentuk ikatan dengan asam nukleat, protein, dan banyak molekul dengan berat molekul rendah. Obat ini merupakan senyawa elektrofil atau menjadi elektrofil di dalam tubuh untuk menghasilkan molekul terpolarisasi dengan daerah bermuatan positif. Molekul yang terpolarisasi ini kemudian dapat berinteraksi dengan daerah yang kaya dengan elektron pada banyak molekul selular. Mekanisme utama golongan obat ini adalah interaksi antara molekul elektrofil dengan DNA. Interaksi ini menyebabkan terjadinya reaksi substitusi, ikatan silang (*cross-linking*), atau pemutusan untai DNA.

Obat alkilator berinteraksi dengan DNA, RNA, atau protein yang telah terbentuk, sehingga obat golongan ini merupakan obat yang tergolong tidak spesifik pada fase tertentu, bahkan beberapa juga dapat aktif pada sel yang tidak berada di siklus sel (*cell cycle-nonspecific*).

Obat Antimetabolit

Obat golongan ini adalah kelompok senyawa dengan berat molekul rendah yang mempunyai efek antineoplasma karena struktur atau fungsinya mirip dengan metabolit yang secara alami terlibat dalam sintesis asam nukleat. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim-enzim penting yang terlibat dalam sintesis asam nukleat atau terinkorporasi ke dalam asam nukleat dan menghasilkan kode genetik yang salah. Kedua mekanisme ini menyebabkan penghambatan sintesis DNA dan akhirnya kematian sel. Oleh karena efeknya terutama pada sintesis DNA, maka obat ini paling aktif pada sel yang aktif tumbuh dan sebagian besar termasuk kategori fase-spesifik.

Produk Natural

Obat-obat ini dimasukkan ke dalam satu golongan bukan berdasarkan cara kerjanya namun karena sumbernya yang berasal dari produk natural. Golongan obat ini terdiri dari beberapa jenis, yaitu a). *Inhibitor mitotik* (vinkristin, vinblastin, vindesin,vinorelbin), aktivitasnya terutama disebabkan karena efeknya terhadap protein mikrotubular sehingga terjadi penghentian metafase dan inhibisi mitosis. Jadi, berdasarkan cara kerjanya obat ini digolongkan sebagai antimikrotubul; b). *Derivat Podophyllum* (etoposide, teniposide), podofilotoksin semisintetik ini dapat membentuk kompleks dengan enzim DNA topoisomerase II, yaitu enzim yang penting untuk menyelesaikan replikasi DNA. Interaksi ini menyebabkan untai DNA terputus dan siklus sel terhenti pada fase S akhir dan G_2 awal; c). *Camptothecin* (irinotecan, topotecan), target primernya adalah DNA topoisomerase I; d). *Antibiotik*, merupakan senyawa antimikroba yang diproduksi oleh *Streptomyces sp*., bekerja dengan mempengaruhi fungsi dan sintesis asam nukleat; e). Enzim, contohnya adalah asparaginase yang mengkatalisis hidrolisis asparaginase menjadi asam aspartat dan amonia sehingga sel ganas menjadi kekurangan asam amino esensial yang penting bagi kehidupannya.

Produk natural yang merupakan antibiotik terbukti sangat bermanfaat dalam pengobatan kanker dan efektif pada berbagai jenis kanker. Obat golongan antibiotika berdasarkan mekanisme kerjanya terbagi menjadi beberapa jenis, 1). obat yang menyebabkan pembelahan DNA yang tergantung topoisomerase II dan berinterkalasi dengan untai ganda DNA, contohnya: daktinomisin, antrasiklin (doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, dan idarubisin), mitoksantron; 2). obat yang menyebabkan fragmentasi untai DNA, contohnya; bleomisin; 3). obat yang menyebabkan reaksi ikatan silang antara untai komplementer DNA yang mengganggu proses replikasi, contohnya mitomisin.

Produk natural, selain alkaloid vinka yang telah disebutkan, yang termasuk golongan obat antimikrotubul adalah taksan. Paklitaksel merupakan senyawa yang mula-mula ditemukan, disusul oleh analognya yaitu dosetaksel. Obat ini memiliki spektrum aktivitas antikanker yang luas dan mempunyai mekanisme sitotoksisitas yang unik. Paklitaksel berinteraksi dengan mikrotubul, tetapi tidak seperti alkaloid vinka yang menghambat pembentukannya, paklitaksel menstabilkan mikrotubul dan menghambat pengrusakannya. Paklitaksel menciptakan keseimbangan dinamis antara pembentukan dan pengrusakan mikrotubul. Proses yang paling dipengaruhi oleh obat ini adalah mitosis.

TERAPI HORMONAL

Sejak dilaporkan pada tahun 1895 bahwa ooforektomi dapat memperlambat progresifitas kanker payudara, telah diketahui peranan hormon dalam perkembangan kanker. Estrogen, progestin, dan androgen diketahui berperan dalam perkembanan kanker payudara dan endometrium.

Molekul yang terkait dengan famili reseptor steroid saat ini merupakan target yang tepat untuk molekul kecil dalam pengobatan kanker. Jika terikat dengan ligannya, reseptor ini dapat mengubah transkripsi gen dan, pada beberapa jaringan, dapat menginduksi apoptosis.

Glukokortikoid diberikan dengan dosis tinggi pada leukemia dan limfoma, sehingga diharapkan terjadi apoptosis pada sel tumor. Contoh lain adalah pengobatan kanker prostat dengan dietilstilbesterol (DES). DES bekerja seperti estrogen pada tingkat hipotalamus untuk menurunkan produksi *luteinizing hormone* (LH), sehingga akan terjadi penurunan produksi testosteron oleh testis. Untuk mendapatkan efek supresi androgen testikuler tersebut dapat pula diberikan obat agonis *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) seperti leuprolide dan goserelin. Obat lain adalah antagonis androgen yang bekerja pada reseptor androgen, seperti *flutamide* atau *bicalutamide*.

Terapi hormonal telah memberikan hasil yang memuaskan pada pasien kanker payudara dengan reseptor estrogen/progesteron positif. Sejak awal 1960-an, sewaktu reseptor estrogen pertama kali ditemukan, diketahui bahwa kanker payudara yang mempunyai reseptor estrogen atau reseptor progesteron memberikan hasil pengobatan yang lebih baik. Tanpa reseptor, hasil pengobatan hormonal kurang dari 5%, sedangkan yang reseptornya positif, 30-40%, bahkan hasil pengobatan 60-70% bila tumornya mempunyai kombinasi reseptor estrogen dan progesteron.

Obat antiestrogen, seperti tamoksifen, telah terbukti dapat memperbaiki *outcome* pada setiap stadium kanker payudara dengan reseptor hormonal positif. Obat inhibitor aromatase seperti anastrozol, letrozol, atau eksemestan juga telah dilaporkan memberikan hasil yang baik dan merupakan obat pilihan pada pasien pascamenopause, baik yang alamiah maupun menopause buatan (pasca ablasi ovarium).

TERAPI DENGAN TARGET MOLEKULAR

Terapi dengan target molekular pada pengobatan kanker adalah strategi pengobatan yang dirancang untuk menghambat molekul spesifik yang terlibat dalam proses transformasi keganasan atau mempengaruhi metastasis sel-sel kanker. Terapi ini dapat ditujukan pada produk onkogen yang terlibat secara langsung pada insiasi transformasi keganasan, contohnya adalah imatinib untuk pengobatan leukemia mielositik kronik. Selain itu dapat ditujukan pada produk onkogen yang terlibat pada stadium selanjutnya dari proses transformasi keganasan (berperan dalam progresifitas tumor, tidak pada awal pembentukan tumor), contohnya adalah trastuzumab untuk pengobatan kanker payudara.

Obat yang digunakan untuk terapi ini terbagi atas beberapa jenis. Molekul berukuran kecil dapat menghambat enzim atau reseptor pertumbuhan yang terlibat dalam pertumbuhan sel. Contohnya adalah imatinib dan gefitinib. Obat penginduksi apoptosis bekerja melalui interaksinya dengan protein yang terlibat proses apoptosis. Contoh obat jenis ini adalah bortezomib yang digunakan pada pengobatan mieloma multipel. Jenis lain adalah antibodi monoklonal, vaksin kanker, inhibitor angiogenesis, dan terapi gen.

EFEK SAMPING KEMOTERAPI

Obat sitotoksik menyerang sel-sel kanker yang sifatnya cepat membelah. Namun, terkadang obat ini juga memiliki efek pada sel-sel tubuh normal yang juga mempunyai sifat cepat membelah seperti rambut, mukosa (selaput lendir), sumsum tulang, kulit, dan sperma. Obat ini juga dapat bersifat toksik pada beberapa organ seperti jantung, hati, ginjal, dan sistem saraf. Berikut akan dibahas beberapa efek samping yang sering ditemui pada pasien.

SUPRESI SUMSUM TULANG

Trombositopenia, anemia, dan leukopenia adalah efek samping yang terjadi akibat kemoterapi. Sebagian besar program pengobatan standar dirancang sesuai dengan kinetika pemulihan sumsum tulang setelah paparan kemoterapi. Beberapa tahun terakhir mulai diberikan faktor perangsang koloni seperti faktor perangsang koloni-makrofag (*macrophage-colony stimulating factor*, M-CSF), faktor perangsang koloni-granulosit (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF). Faktor pertumbuhan ini mempunyai peran penting dalam pemberian dosis intensif kemoterapi dengan mencegah leukopenia sehingga mengurangi insidens infeksi dan lamanya rawat inap.

Mukositis

Mukositis dapat terjadi pada rongga mulut (stomatitis), lidah (glossitis), tenggorok (esofagitis), usus (enteritis), dan rektum (proktitis). Umumnya mukositis terjadi pada hari ke-5-7 setelah kemoterapi. Satu kali mukositis muncul, siklus berikutnya akan terjadi mukositis kembali, kecuali jika obat diganti atau dosis diturunkan. Mukositis dapat menyebabkan infeksi sekunder, asupan nutrisi yang buruk, dehidrasi, penambahan lama waktu perawatan, dan peningkatan biaya perawatan.

Untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder akibat mukositis, maka kebersihan mulut harus dijaga. Pasien juga harus diingatkan untuk berhati-hati dengan gigi palsunya dan memilih sikat gigi yang bulunya halus. Setiap kali habis makan, mulut harus dibersihkan dan berkumur dengan obat antiseptik. Jika telah terjadi infeksi sekunder, apakah disebabkan oleh jamur, herpes, atau bakteri, maka infeksi harus diobati dengan obat yang sesuai.

Mual dan Muntah

Mual dan muntah terjadi karena peradangan dari sel-sel mukosa (mukositis) yang melapisi saluran cerna. Muntah dapat terjadi secara akut, dalam 0-24 jam setelah kemoterapi, atau tertunda, 24-96 jam setelah kemoterapi.

Setiap obat tidak sama derajatnya dalam menimbulkan mual/muntah. Obat yang dapat sangat sering (>90%) menyebabkan muntah contohnya sisplatin, dakarbazin, mekloretamin, dan melfalan/arabinosa-C dosis tinggi. Obat yang sering (60-90%) menimbulkan muntah contohnya siklofosfamid, prokarbazin, etoposid, metotreksat, sisplatin. Obat yang insidensnya sedang (30-60%) dalam menimbulkan muntah misalnya doksorubisin, 5-fluorourasil, karboplatin, ifosfamid, sitarabin, mitoksantron. Obat yang sedikit menimbulkan muntah adalah alkaloid vinka, 5-fluorourasil, bleomisin, etoposid. Obat yang sangat jarang (<10%) menimbulkan muntah adalah vinkristin, klorambusil, paklitaksel.

Prinsip dasar terapi antimual adalah, *pertama*, singkirkan sebab lain mual dan muntah, *kedua*, evaluasi obat kanker yang potensial membuat muntah dan kemudian pilih antimual yang sesuai, *ketiga*, obati beberapa hari untuk mencegah muntah berkepanjangan, *keempat*, kombinasi antimual akan memberikan pencegahan lebih kuat, dan *kelima*, cegah muntah sebelum pemberian obat kemoterapi (premedikasi).

Obat yang dapat diberikan untuk mencegah mual/muntah adalah deksametason 8 mg, 2 kali sehari (hari ke-1 dan 2) dilanjutkan 4 mg, 2 kali sehari (hari ke-3 dan 4) dan metoklopramid 0,5 mg/kg, 4 kali sehari, hari ke-1 sampai 4. Alternatif lain adalah ondansentron, hari ke-1 dan 2, dan proklorperazin, 15 mg, tiga kali sehari, hari ke-1 sampai 4. Untuk mengantisipasi mual/muntah maka sebelum kemoterapi dapat diberikan obat penenang seperti lorazepam.

Selain pemberian obat, lingkungan di sekitar pasien dan makanan harus diperhatikan. Pasien sebaiknya ditempatkan di ruangan yang sejuk, makan makanan dingin, hindari makanan yang pedas dan berbau menyengat, makan dan minum dalam porsi yang sedikit tetapi sering, hindari makan 1-2 jam sebelum dan sesudah kemoterapi, relaksasi dengan menonton televisi, bermain game, atau membaca, tidur selama periode mual yang hebat, menjaga kebersihan mulut serta berolahraga.

Diare

Diare disebabkan karena kerusakan sel epitel saluran cerna sehingga absorpsi tidak adekuat. Obat golongan antimetabolit adalah yang sering menimbulkan diare.

Pasien dianjurkan makan rendah serat, tinggi protein (enteramin) dan minum cairan yang banyak. Obat antidiare juga dapat diberikan. Seperti juga diare karena sebab lain, maka penggantian cairan dan elektrolit yang telah keluar harus dilakukan. Pada pemeriksaan harus dilihat apakah ada lecet perianal, jika ada harus segera diatasi agar tidak memicu infeksi.

Alopesia

Kerontokan rambut sering terjadi pada kemoterapi akibat efek letal obat terhadap sel-sel folikel rambut. Pemulihan total akan terjadi setelah terapi dihentikan. Pada beberapa pasien, rambut dapat tumbuh kembali pada saat terapi masih berlangsung. Tumbuhnya kembali merefleksikan proses proliferatif kompensatif yang meningkatkan jumlah sel-sel induk atau mencerminkan perkembangan resistensi obat pada jaringan normal.

Infertilitas

Spermatogenesis dan pembentukan folikel ovarium merupakan hal yang rentan terhadap efek toksik obat antikanker. Pria yang mendapat kemoterapi seringkali produksi spermanya menurun. Biopsi testis menunjukkan hilangnya sel-sel germinal pada tubulus seminiferus, hal ini disebabkan karena efek obat terhadap sel-sel yang berploriferasi cepat. Efek antispermatogenik ini dapat pulih kembali setelah kemoterapi dosis rendah tetapi beberapa pria mengalami infertilitas yang menetap.

Kemoterapi seringkali menyebabkan perempuan pramenopause mengalami penghentian menstruasi sementara atau menetap dan timbulnya gejala-gejala menopause. Hilangnya efek ini sangat tergantung dari umur, jenis obat yang digunakan, serta lama dan intensitas kemoterapi. Biopsi ovarium menunjukkan kegagalan pembentukan folikel ovarium.

REFERENSI

Blay JY, Cesne AL, Alberti L, Ray-Coquart I. Targeted cancer therapies. Bull Cancer. 2005;92 (2):E13-8.

Chu E, DeVita Jr VT. Principles of cancer management: chemotherapy. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p. 289-302.

Doroshow JH. Principles of medical oncology. In: Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B, editors. UICC manual of clinical oncology. 8th edition. New Jersey: John Wiley & Sons; 2004. p. 245-62.

Kastan MB, Skapek SX. Molecular biology of cancer: the cell cycle. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 91-102.

Liu G, Robins HI. The natural history and biology of cancer. In: Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B, editors. UICC manual of clinical oncology. 8th edition. New Jersey: John Wiley & Sons; 2004. p. 1-18.

Moore MJ, Erlichman C. Pharmacology of anticancer drugs. In: Tannock IF, Hill RP, editors. The basic science of oncology. 3rd edition. New York: Mc Graw-Hill; 1998. p. 350-69.

Sausville EA, Longo DL. Principles of cancer treatment: surgery, chemotherapy, and biologic therapy. In: Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York: McGraw Hill; 2005. p. 464-81.

Skeel RT, Khleif SN. Biologic and pharmacologic basis of cancer chemotherapy. In: Skeel RT, editor. Handbook of cancer chemotherapy. 6th edition. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2003. p. 3-25.

Skeel RT. Antineoplastic drugs and biologic response modifiers: classification, use, and toxicity of clinically useful agents. In: Skeel RT, editor. Handbook of cancer chemotherapy. 6th edition. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2003. p. 53-156.

380

TEKNIK-TEKNIK PEMBERIAN KEMOTERAPI

Adiwijono

PENDAHULUAN

Ada beberapa teknik pemberian kemoterapi.
Masing-masing teknik ditentukan oleh:

- Jenis keganasan yang diobati
- Lokasi dari pada keganasan tersebut di dalam tubuh manusia.
- Jenis obat sitostatika yang diperlukan

Di bawah ini diuraikan masing-masing teknik pemberian kemoterapi dan disertakan contoh-contoh seperlunya.

KEMOTERAPI ORAL

Beberapa Kasus yang Dapat Diobati Secara Oral

- Untuk pengobatan kanker ovarii yang relaps setelah pengobatan dengan platinum atau taksan.
- Untuk pengobatan kanker kolorektal yang telah lanjut, kanker payudara metastatik setelah gagal dengan antrasiklin dan taksan.
- Untuk pengobatan leukemia limfositik kronik sel B dan LNH derajat keganasan rendah dan lain-lain.

Obat yang Digunakan

- Etoposid
- Kapesitabin
- Fludarabin

Cara Pemberian

- Per oral

Keuntungannya

- Pemberian mudah
- Dapat secara berobat jalan
- Tidak perlu mengeluarkan biaya untuk obat-obat dan alat infus, alat suntik dan biaya perawatan maupun biaya pemondokan, dan lain-lain.

ETOPOSID ORAL

Indikasi

- Kanker ovarii yang kambuh setelah penggunaan kemoterapi dengan platinum dan taksan.

Hal-hal yang Perlu Diperhatikan

- Periksa darah rutin lengkap sebelum mulai kemoterapi. Bila jumlah sel neutrofil $<1{,}5 \times 10^9/l$ atau jumlah trombosit $<100 \times 10^9/l$, kemoterapi ditunda 1 minggu. Kalau sesudah seminggu tidak membaik, hentikan kemoterapi.
- Etoposid per oral potensial menimbulkan toksisitas yang sulit diramal, karena absorbsi di usus diantara individu sangat bervariasi. Risiko tinggi untuk terjadinya toksisitas yang berat terjadi pada orang tua, *status performance* yang jelek dan gangguan fungsi hepar dan ginjal. Alopesia biasanya berat.
- Nilai bersihan kreatinin dapat dihitung dengan rumus:
- Cockroft – Gault

$$\text{Bersihan kreatinin} = \frac{1{,}04\ (\&)\ \text{atau}\ 1{,}73\ (\%)\ \text{x}\ (140\text{-umur})\ \text{x BB}}{\text{Kadar kreatinin (ì mol/l)}}$$

Kreatinin diekskresi lewat ginjal, etoposid tak perlu dikurangi dosisnya pada insufisiensi renal yang ringan. Kalau insufisiensi renal sedang atau berat, jangan digunakan etoposid.

- Periksa fungsi hati, bila ada insufisiensi hati sedang sampai berat jangan digunakan etoposid.

Dosis

Seri 1

- Etoposid 50 mg (dosis total) PO dua kali sehari, hari 1-7. (Peningkatan dosis hanya dilakukan bila tidak ada toksisitas derajat 3 atau 4 setelah seri 1.

Seri 2

- Etoposid 50 mg (dosis total) PO dua kali sehari, hari 1-10. (Peningkatan dosis hanya dilakukan bila tak ada toksisitas derajat 3 atau 4 setelah seri 1).

Seri 3-6

- Etoposid 50 mg (dosis fatal) PO dua kali sehari, hari 1-14.
- Peningkatan dosis hanya dilakukan apabila tidak ada toksisitas derajat 3 atau 4 setelah seri 1 atau 2.

Cara Pemberian

- Per oral 2 x 1 tablet 50 mg sehari
  Lama waktu yang diperlukan tiap seri 21 hari dan jumlah seri biasanya 6 seri.

Efek Samping

- Supresi sumsum tulang, alopesia, nausea-vomitus, mukositis, *hand* and *foot syndrome*.

Anti Emetik

- Potensi emetogenik rendah. Dapat diatasi dengan antiemetik apa saja sesuai kebutuhan.

KAPESITABIN ORAL

Mekanisme Kerja

- Kapesitabin adalah derivat fluoropirimidin karbamat disajikan dalam bentuk preparat oral.
- Kapesitabin bersifat nonsitotoksik, selanjutnya diubah menjadi 5-FU yang bersifat sitotoksik, setelah itu baru mengalami metabolisme.
- Perubahan menjadi 5-FU di dalam jaringan tumor, dikatalisasi oleh enzim timidin fosforilase, karena itu paparan jaringan normal terhadap 5-FU menjadi minimal.
- Aktivasi yang selektif terhadap tumor, menyebabkan kadar 5-FU dalam jaringan tumor jauh lebih besar daripada dalam jaringan normal.

Indikasi

- Obat baris pertama (*first line treatment*) untuk kanker kolorektal yang telah lanjut; kanker payudara metastatik yang telah gagal dengan antrasiklin dan taksan.

Beberapa Hal Penting Diperhatikan

- Periksa darah rutin lengkap sebelum mulai kemoterapi. Bila jumlah sel neutrofil $<1500/mm^3$ atau trombosit $<100.000/mm^3$ tunda dulu kemoterapi.
- Periksa tes fungsi hati. Bila kadar bilirubin >3x nilai normal tertinggi atau transaminase (GOT, GPT) >2,5 x nilai normal tertinggi tunda dulu kemoterapi.

Dosis dan Cara Pemberian

- 1250 kg/m^2/oral diberikan dua kali sehari bersama makan pada hari 1-14 disusul 1 minggu tanpa obat, sehingga satu siklus lamanya 21 hari.
- Jumlah siklus: sampai terbukti bahwa penyakitnya jadi progresif atau terjadi toksisitas yang berat.
- Berikan antiemetik sesuai kebutuhan.

Efek Samping

- Sistem pencernaan: diare, mual, muntah, mukositis nyeri di abdomen.
- Gangguan fungsi hati: peningkatan kadar bilirubin dan enzim transaminase.
- Kulit: *hand-foot syndrome* (telapak tangan dan kaki terasa gatal, sakit, bengkak, kemerahan), adanya bintik-bintik di kulit, kulit kering dan gatal, dermatitis (radang kulit).
- Alopesia (biasanya tidak terlalu berat).
- Supresi sumsum tulang (biasanya tidak berat).
- Bila terjadi efek samping diatasi dengan menurunkan dosis atau terapi simptomatik.

Kontraindikasi

- Hipersensitif terhadap Kapesitabin atau 5-FU.
- Insufisiensi ginjal yang berat (bersihan kreatinin <30 ml/menit). Bila bersihan kreatinin 30-50 ml/menit, dosis diturunkan menjadi 75% dari dosis semula.
- Tidak boleh diberikan kepada perempuan hamil, perempuan menyusui dan anak.

Untuk *Hand Foot Syndrome* Menggunakan Skala Berikut:

Derajat 1. Mati rasa disastesia/paraetesia, gatal, pembengkakan yang tak nyeri, atau eritema yang menyebabkan rasa tak nyaman, tetapi masih bisa melakukan aktivitas normal.

Derajat 2. Eritema yang nyeri dan pembengkakan tangan atau kaki atau rasa tidak nyaman yang mengganggu aktivitas.

Derajat 3. Deskuamasi yang basah, ulserasi, rasa panas, nyeri yang hebat pada tangan dan kaki atau rasa tak nyaman yang menyebabkan tidak dapat melakukan aktivitas.

Tabel 1. Derajat Toksisitas Menurut National Cancer Institute of Canada (NCIC) Kecuali *Hand-Foot Syndrome*

Derajat Toksisitas (NCIC)	Selama Masa Pengobatan	Penyusunan Dosis untuk Siklus y.a.d.
Derajat 1	Pertahankan Dosis Semula	Pertahankan Dosis Semula
Derajat 2		
Muncul ke-1	Tunggu sampai derajat 0-1	100%
Muncul ke-2	Tunggu sampai derajat 0-1	75%
Muncul ke-3	Tunggu sampai derajat 0-1	50%
Muncul ke-4	Hentikan pengobatan	
Derajat 3		
Muncul ke-1	Tunggu sampai derajat 0-1	75%
Muncul ke-2	Tunggu sampai derajat 0-1	50%
Muncul ke-3	Hentikan pengobatan	
Derajat 4		
Muncul ke-1	Tunggu sampai derajat 0-1 atau hentikan pengobatan	50%

FLUDARABIN ORAL

Penggunaan

- Untuk terapi CLL sel B yang resisten terhadap *alkylating agent*, juga untuk NHL derajat keganasan rendah yang kambuh.

Mekanisme Kerja

- Derivat purin nukkleosida
- Masuk sel melalui mekanisme transpor oleh nukleosida.
- Mengalami refosforilasi pada F-are-ATP melalui deoksitidin kinase.
- Trifosfat diubah jadi DNA
- Menghambat ribonukleotida reduktase, DNA polimerase, DNA primase, DNA ligase.
- Menyebabkan apoptosis.

Hal-hal yang Perlu Diperhatikan

- Beritahu bahwa pasien dapat berobat jalan.
- Sebelum pengobatan periksa kadar ureum, kreatinin dan tes fungsi hati. Hati-hati pada pengobatan pasien dengan disfungsi hati dan insufisiensi renal.
- Beritahu pasien untuk:
  - Menghindari obat yang mengandung aspirin.
  - Mengenali tanda-tanda dan gejala dari anemia dan trombositopenia.
  - Mengenali tanda-tanda sindrom lisis tumor dan penting mempertahankan hidrasi.
  - Mengenali tanda-tanda efek samping lainnya dan usaha-usaha yang bisa dilakukan.

Dosis dan Cara Pemberian

- Fludarabin 40 mg/m^2 per oral selama 5 hari.
- Lama siklus 28 hari
- Jumlah siklus 6
- Obat ini menimbulkan rasa mual ringan, jadi dapat diatasi dengan obat anti emetik biasa.

Toksisitas

- Netropenia trombositopenia, sering diikuti terjadinya febril neutropenia.
- Anemia hemolitik, jarang terjadi, tetapi bila terjadi berat.
- Limfopenia yang mungkin bertahan sampai 1 tahun atau lebih. Dapat terjadi infeksi: herpes zoster, herpes simpleks, pneumosistis carinii, kandida, aspergilus dan lain-lain.
- Neurotoksis, terjadi pada 15% pasien dengan dosis standar. Bila dosis lebih dari dosis standar, dapat terjadi neurotosisitas yang berat dan fatal.
- Sindrom lisis tumor dapat terjadi <0,5%, tetapi bila terjadi fatal dan tak dapat dicegah dengan allopurinol dan hidrasi.
- Toksisitas yang lain: nausea, vomitus dan alopesia.
- Toksisitas dapat lebih berat pada orang tua atau pada pasien yang tak ada respons terhadap terapi.

KEMOTERAPI INTRAVENA

Obat-obat Sitostatika yang Digunakan Secara Intravena

Banyak obat kemoterapi yang penggunaannya secara IV, misalnya Siklofosfamid, Epirubisin, Vinkristin, 5-FU, Metotreksat, Sitarabin dan lain-lain.

Cara pemberian kemoterapi secara IV diantaranya untuk pengobatan kanker payudara, kanker kolorektal, limfoma maligna, leukemia akut dan lain-lain. Cara pemberian kemoterapi secara IV bervariasi, tergantung pada jenis obat maupun jenis keganasannya. Misalnya:

- Epirubisin, pemberian secara IV pelan-pelan.
- Siklofosfamid, dilarutkan dulu dalam larutan NaCl 0,9%, lalu disuntikkan secara IV pelan-pelan, atau dengan infus drip selama 10-20 menit.
- Sitarabin dilarutkan dulu dalam 500 cc salin diberikan secara infus drip selama 24 jam.

Karena obat-obat kemoterapi yang penggunaannya secara IV banyak, dan indikasinya juga berbeda-beda, maka di sini disajikan satu contoh: pemberian kemoterapi pada kanker payudara.

FEC (5-FLUOROURASIL, EPIRUBISIN, SIKLOFOSFAMID)

Indikasi

Kemoterapi kanker payudara baik sebagai terapi ajuvan, neoajuvan maupun kanker payudara yang sudah metastatis.

Hal-hal yang Perlu Diperhatikan

- Pasien usia di atas 60 tahun atau ada riwayat penyakit jantung, sebelum kemoterapi harus dilakukan pemeriksaan ekokardiogram atau MUGA (*multiple gated acquisition test of cardiac output*), untuk menjamin bahwa ventrikel kiri berfungsi baik.
- Periksa fungsi hati. Jika ada insufisiensi hati, dosis epirubisin dan 5-FU dikurangi.
- Periksa fungsi ginjal. Jika ada insufisiensi ginjal, kurangi dosis siklofosfamid.
- Periksa darah rutin lengkap. Jika netrofil $<1500/mm^3$ atau trombosit $<100.000/mm^3$ tunda dulu kemoterapi.
- Berikan antiemetik yang kuat sebelum kemoterapi.
- Kontrol dosis kumulatif epirubisin, untuk menghindari kardiotoksisitas bila dosis kumulatif epirubisin >900 mg/m^2.
- Beritahu pasien tentang kemungkinan rambut dapat rontok, akibat kemoterapi.

Dosis

- 5 FU 500 mg/m^2/IV pada hari 1
- Epirubisin 60 mg/m^2/IV pada hari 1
- Siklofosfamid 500 mg/m^2/IV pada hari 1.

Cara Pemberian

- 5 FU dan siklofosfamid disuntikkan secara I.V pelan-pelan atau dilarutkan dalam NaCl 0,9% 100 ml dan diinfuskan dalam 10-20 menit.
- Epirubisin disuntikkan lewat selang infus salin.

Siklus dan Jumlah Siklus

- Lama siklus 21 hari
- Jumlah siklus 6

Efek Samping

- Mielosupresi
- Alopesia
- Nausea, vomitus
- Mukositis
- Kardiomiopati (bila dosis kumulatif dari epirubisin >900 mg/m^2.
- Sistitis hemoragik pada pemakaian siklofosfamid dosis tinggi. Tetapi pada regimen ini dosisnya tidak tinggi, sehingga tak perlu penggunaan mesna dan hidrasi.

KEMOTRAPI INTRATEKAL INTRAVENTRIKULAR

Indikasi

- Terapi untuk meningitis neoplastik, akibat tumor solid, limfoma atau leukemia.
- Terapi profilaksis untuk pasien dengan risiko tinggi pada limfoma atau leukemia.

Obat yang Digunakan

- Metotreksat
- Tiotepa
- Sitarabin

Cara Pemberian

- Intraventrikular

  Dengan pemasangan reservoar sub Q secara operatif dan dengan kateter ventrikular (SRVC).

  Keuntungannya
  - Pemberian obat mudah
  - Dijamin bahwa obat yang dimasukkan dapat mencapai cairan serebrol spinal (CSS).
  - Obat dapat diberikan pada pasien dengan trombositopenia
  - Kemungkinan respons dan survival lebih baik dari pada melalui lumbal.

  Kekurangannya
  - Biaya dan komplikasi yang berkaitan dengan pemasangan SRVC (infeksi, perdarahan, malfungsi, pemasangan pada tempat yang kurang tepat.
  - Komplikasi yang diakibatkan oleh pemasangan SRVC yang berulang.
  - CSS dikeluarkan dulu sedikit, baru obat dimasukkan pelan-pelan (<1 ml/menit) untuk menghindari pergeseran CSS yang terlalu cepat di dalam otak.
- Lumbal

  Melalui pungsi lumbal berulang.
- Sistemik

  Penelitian yang baru, menunjukkan bahwa metotreksat dosis tinggi mungkin bermanfaat.

Pendekatan Terapeutik pada Pasien Neoplastik Meningitis

- Diagnosis pengobatan dini perlu cepat untuk mempertahankan fungsi neurologik.
- Evaluasi secara keseluruhan untuk menilai faktor prognostik dan menentukan pengobatan.

  Faktor prognostik yang baik meliputi:
  - Riwayat perjalanan tumor sistemik yang lambat. Kanker sistemik responsif terhadap terapi neoplastik.
  - Tak ada bukti kanker sistemik.
  - Tak ada gangguan neurologik yang menetap.
  - Status performance yang baik.
- Terapi radiasi pada bagian yang besar dan menunjukkan gejala.
- Kemoterapi intratekal bertujuan mengobati penyakit yang masih minimal dan sel-sel tumor yang terdapat di dalam lcs.
  - Umumnya dimulai dengan fungsi lumbal.
  - Jika ini memperbaiki keadaan pasien dengan terapi intratekal jangka panjang, dipasang SCRC

  (*Sub Q Reservoir and Ventricular Catheter*).
  - Penggunaan *scan* Indium DTPA untuk mengamati kelainan aliran CSS, yang akan mempengaruhi distribusi kemoterapi intratekal.
  - Kemoterapi intratekal dimulai dua kali dalam satu minggu.
  - Bila pemeriksaan sitologi lcs menjadi negatif, terapi intratekal diberikan dua kali/minggu untuk 1 minggu setiap bulannya.
  - Respons terhadap kemoterapi intratekal harus dinilai dengan pemeriksaan CSS yang diambil dari tempat yang sama pada saat pemeriksaan sitologi positif.
  - Dosis sebaiknya dalam mg (lebih baik dari pada mg/m^2) karena orang dewasa mempunyai volume CSS yang hampir sama tanpa memandang tinggi dan berat badannya.

Toksisitas

- Mielosupresi
  - Tiotepa >metotreksat >sitarabin
- Potensial menimbulkan ensefalopati yang fatal.
  - Kombinasi kemoterapi intratekal >metotreksat >sitarabin >tiotepa.
  - Insidensi meningkat setelah lebih dari 6 bulan dari permulaan terapi.
  - Mula-mula sering diketahui pada MRI, diikuti gangguan neurologik yang tak dapat disembuhkan.
  - Meningitis stafilokokus epidermidis muncul subakut pada pasien SRVC.

METOTREKSAT (MTX) INTRAVENTRIKULAR

Mekanisme Kerja

- Antimetabolit
- Target dihidrofolat reduktase
- Mengurangi donor karbon yang diperlukan untuk sintesis purin dan pirimidin.
- Meningkatkan dihidrofolat poliglutamat, yang selanjutnya menghambat sintesis purin.
- Farmakologi klinik:
  - Umumnya aktif terhadap pembelahan sel jaringan yang cepat.
  - Umumnya efektif bila kadar obat tetap tinggi untuk jangka waktu yang lama.

Penentuan Dosis

- 10 mg dalam 5-10 ml larutan elliot B dua kali dalam satu minggu melalui ruang intratekal di daerah lumbal atau di ventrikel.
- Teruskan sampai sitologi CSS menjadi bersih (negatif).
- Lalu teruskan dengan terapi pemeliharaan, dua pengobatan setiap minggu (satu minggu tiap bulan).

Farmakokinetik

- 10 MTX IT dapat menghasilkan kadar lebih dari 10 ìM dalam CSS sampai 48 jam.
- MTX intratekal dibersihkan dari CSS sebagian besar melalui aliran lewat granulosis araknoid dan sirkulasi vena.
- Kelainan aliran CSS dapat mengakibatkan kadar tinggi dari MTX yang masuk jaringan otak menjadi lama yang dapat mengakibatkan leuko ensefalopati.
- Kira-kira 90% MTX dalam sirkulasi sistemik dibersihkan oleh ginjal.
- MTX dapat tertahan dalam cairan efusi atau asites yang mengakibatkan pembersihan yang tertunda dan toksisitas.

Toksisitas

- Toksisitas primer yang dini adalah pada mukosa GI dan sumsum tulang.
- Jika toksisitas ini menjadi problema klinis, hal ini dapat dicegah dengan menggunakan kalsium leukovorin oral, yang melindungi jaringan sistemik, tetapi tak menembus keadaan CSS.
- Toksisitas utama yang timbulnya terlambat, adalah nekrosis tersebar yang menyebabkan leukoensefalopati.
- Faktor risiko utama meliputi:
  - MTX intratekal
  - Radiasi kranial (t.u. bila didahului MTX intratekal)
  - MTX sistemik

Terapi Suportif

- Obat antiemetik biasanya tidak diperlukan

Perawatan yang Penting

- CSS dikeluarkan sebanyak volume obat yang akan dimasukkan (5-15 cc), obat dimasukkan pelan-pelan (< 1 ml/menit) untuk menghindari aliran (pergeseran) yang cepat dari CSS di dalam otak.
- Hindari kontaminasi, gunakan teknik aseptik yang ketat.
- Obat dapat dimasukkan bila ada aliran yang mudah dari CSS yang tak mengandung darah.
- Intoksikasi berat dapat terjadi pada orang tua atau pasien dengan lesi meningeal yang berat.
- Penilaian
  - Status dasar neurologik
  - Untuk araknoiditis akut (kebanyakan reaksi toksik): sakit kepala, nyeri punggung, kaku kuduk, dan demam.
  - Mielopati subakut: paraplegi/paraparesis pada

  satu atau lebih radiks saraf.
  - Leukoensefalopati kronik: iritabel, ataksia dan meningkatnya tekanan CSS.
  - Neurotoksisitas yang ditandai oleh: rasa panas, mati rasa di kaki, stupor, agitasi, kejang-kejang dan sesak napas.
  - Menentukan tempat-tempat yang mudah terkena infeksi.
- Edukasi pasien
  - Jelaskan caranya: pasien diminta tidur telentang selama prosedur berlangsung.
  - Komplikasi akut yang dapat meliputi: nausea, vomitus, demam, sakit kepala, kaku kuduk, biasanya akan mereda dalam 72 jam.
  - Catat gejala-gejala yang tak biasa.

TIOTEPA INTRATEKAL/INTRAVENTRIKULAR

Mekanisme Kerja

- *Alkylating agent* fungsional
- Secara farmakologis sama dengan nitrogen mustard.
- Dapat dimasukkan ke dalam ruang-ruang dalam badan (*body cavities*)

Farmakologi Klinik

- Tak spesifik untuk siklus sel.
- Metabolit primer trietilen-fosforamid (TEPA) bertanggungjawab untuk semua aktivitas obat terhadap tumor solid.

Dosis

- 10 mg dalam 5-10 ml larutan Eliot B atau salin normal dua kali dalam seminggu, masukkan dalam ruang intratekal dari daerah lumbal atau ventrikel.
- Teruskan sampai sitologi CSS bersih.
- Lalu teruskan dengan terapi pemeliharaan dua kali dalam seminggu (satu minggu setiap bulan).

Farmakokinetik

- *Half life terminal* dari tiotepa intraventrikular 8 jam.
- Bersihan ventrikular kira-kira 4% dari bersihan total
- Kadar tiotepa lumbal hanya 5% dari kadar ventrikular, tetapi masih cukup tinggi untuk aktif.

Toksisitas

- Efek samping dari tiotepa adalah mielosupresi.
- Dosis yang dimasukkan lewat CSS (10 mg dua kali seminggu) mendekati dosis yang diberikan secara sistemik.
- Mielosupresi dapat terjadi pada pasien-pasien yang:
  - Sebelumnya sudah sering mendapat kemoterapi atau radiasi.
  - Pasien yang menderita kanker yang sudah lanjut dan menginfiltrasi sumsum tulang.
  - Sering mendapat terapi radiasi pada kolumna ventebralis atau pelvis sebagai bagian dari pengobatan metastasis leptomeningeal.
- Toksisitas utama adalah terjadinya leukemia non limfositik akut seperti obat-obat *alkylating* yang lain.
- Neurotoksisitas nampaknya lebih rendah daripada metotreksat intratekal.

Perawatan Suportif

- Biasanya tak perlu obat antiemetik.

Segi Farmasi

- Larutan Elliott B (CSS buatan) atau salin normal merupakan pelarut yang cocok.

Segi Perawatan

- Pemeriksaan darah rutin dilakukan setiap seminggu.
- CSS dikeluarkan dan obat dimasukkan pelan-pelan (<1 ml/menit) untuk menghindari pergeseran CSS yang cepat di dalam otak.
- Pakai sarung tangan bila memegang larutan tiotepa karena dapat terjadi *skin rash* setelah kontak dengan bahan tersebut.
- Larutan tiotepa yang baru dibuat, sering keruh/ berkabut dan harus disaring dengan saringan yang pori-porinya ukuran 0,22 mcg. Jika tetap keruh setelah disaring, jangan dipakai.
- Hindari kontaminasi, gunakan teknik aseptik yang ketat.
- Awasi
  - Status dasar neurologik
  - Lokasi yang memungkinkan terjadinya infeksi
- Jelaskan kepada pasien
  - Untuk tetap telentang selama 30 menit selama pengobatan.
  - Komplikasi akut bisa terjadi diantaranya : nausea vomitus, demam, sakit kepala, kaku kuduk dan semuanya itu akan hilang dalam 72 jam.
  - Laporkan gejala-gejala yang tak biasa terjadi.

SITARABIN INTRAVENTRIKULAR

Sinonim

- Ara-C
- Sitosin Arabinosid
- Sitosar

Penggunaan

Penggunaan sitarabin intratekal, telah diakui sebagai tindakan preventif dan pengobatan leukemia meningeal.

Mekanisme Kerja

- Antimetabolit
- Metabolit dari sitarabin yang intraselular, Ara-CTP bergabung dengan DNA

Dosis

- Untuk meningitis leukemik 30 mg/m^2 Ara-C diberikan secara intratekal langsung.
- Jumlah dosis yang diberikan tergantung pada beratnya leukemik meningitis.
- Jika diberikan secara intratekal, Ara-C sebaiknya dilarutkan dalam salin yang bebas larutan pengawet. Pelarut yang mengandung benzil alkohol sebaiknya tak digunakan.

Farmakokinetik

- Mekanisme utama untuk bersihan sistemik melalui metabolisme di hati oleh sitidin deaminase yang membentuk nukleosid inaktif, ara-U.

Perawatan

- Bahan pengencer yang terdapat dalam *container*, sebaiknya tidak digunakan (ini adalah pengawet: benzil alkohol); gunakan salin USP (yang tak diawetkan) atau larutan ringer USP (yang tidak diawetkan).
- Hindari kontaminasi; gunakan teknik aseptik yang ketat.
- Risiko terjadinya toksisitas neurologik yang berat lebih kecil pada sitarabin dari pada metotreksat.
- Amati:
  - Status dasar neurologik.
  - Bila terjadi araknoiditis akut (umumnya reaksi toksik), sakit kepala, nyeri punggung, kaku kuduk dan demam.
  - Port d'entre untuk infeksi.
- Jelaskan kepada pasien:
  - Untuk tetap tidur telentang selama 30 menit selama pengobatan.
  - Komplikasi akut dapat terjadi, meliputi: nausea, vomitus, demam, sakit kepala, kaku kuduk; biasanya akan hilang dalam 72 jam.
  - Beritahukan bila ada keluhan yang tidak biasa.

KEMOTERAPI INTRAPLEURAL

Pasien yang Dapat Diobati dengan Cara Ini

- Simptom masih minimal, jangan tunggu sampai terjadi gangguan pernapasan.
- Prognosis baik, pasien mempunyai harapan hidup yang cukup baik sehingga mondok di rumah sakit 3-4 hari tidak jadi masalah.
- Penyakitnya tak mungkin disembuhkan dengan terapi sistemik
  - Limfoma, *small cell lung cancer*, dapat diberi terapi sistemik setelah torasentesis.
  - Tumor yang menunjukkan respons sedang seperti kanker payudara, kanker ovarii dapat menunjukkan respons terhadap terapi setelah torasentesis tetapi harus diawasi baik-baik.
  - Kebanyakan tumor solid akan memerlukan terapi intrapleural.

Drainase

- Torakoskopi merupakan prosedur terbaik agar arah jarum tepat dan paru mengembang kembali.
- *Tube standard* yang besar:
  - Dapat mengembangkan paru semaksimal mungkin.
- Kateter yang lentur (*soft catheter*)
  - Baik untuk cairan efusi yang dapat mengalir dengan bebas.
  - Dapat digunakan untuk pasien rawat jalan.
  - Pompa pleura-peritoneal kadang-kadang digunakan, tetapi sering macet dan sulit dipakai untuk penggunaan jangka panjang.

Pleurodesis

- Paru harus dikembangkan kembali.
- Volume dari drainase <150 cc/24jam.
- Jika lokulasi minimal, injeksi urokinase dapat membantu ekspansi maksimal dari paru.
- Pemberian narkotik sistemik atau intrapleural dapat mengurangi rasa sakit pada kebanyakan pasien.
- Anestesi lokal intrapleural juga sering dipakai.
- Drainase ulang <250 cc/24 jam pada waktu *tube* ditarik.

Obat Apa yang Digunakan ?

- Dimasukkan *talc paudrage* ke dalam kavum pleura.
- Bleomisin
  - Cukup efektif tetapi mahal.
- Doksisiklin
  - Efektivitas sedang, tetapi murah.
  - Perlu terapi ulang, dan menaikkan biaya.

BLEOMISIN INTRAPLEURA

Penggunaan

- Telah disetujui FDA untuk pengobatan keganasan yang menyebabkan efusi pleura dengan cara intrapleural.
- Juga digunakan untuk efusi peritoneal dan perikardial.

Mekanisme Kerja

- Digunakan untuk menimbulkan inflamasi pleurodesis.

Dosis

- Dosis umumnya 60 mg dalam 100 ml salin dengan menggunakan kateter.
- Pasien di tempat tidur dengan berbagai posisi untuk melengkapi kontak dengan semua bagian pleura.
- Terapi diulang cukup satu kali.

Farmakokinetik

- 45% dari dosis intrapleural dapat masuk sirkulasi.
- Waktu paruh dalam kavum pleura 3 jam.
- Bleomisin yang diabsorbsi, dikeluarkan lewat ginjal (60-70%) dan mempunyai waktu paruh 2-4 jam. Waktu paruh akan bertambah panjang pada pasien dengan insufisiensi renal.

Toksisitas

- Intrapleural yang sering:
  - Demam, nyeri ringan sampai sedang, mual, luka infeksi lokal.
- Intrapleural yang jarang:
  - Reaksi anafilaktik, retensi cairan, kemerahan dan diare.
- Sistemik (45% dosis diabsorbsi)
  - Reaksi kulit (pruritus, hiperpigmentasi, edema, eritema, penebalan kuku, mukositis, alopesia).
  - Anoreksia.
  - Pneumonitis interstisial.
  - Hipotensi, nyeri pada tempat suntikan, demam dan menggigil selama infus.
  - Mielosupresi.
  - Trombosis mikroangiopati.
- Alergi, anafilaksis.

Perawatan Suportif

- Paru perlu dikembangkan penuh agar pleurodesis efektif.
- Asetaminofen diberikan bila demam.
- Suntikkan morfin 10 mg diberikan 30 menit sebelum pengobatan.
- Lidokain 25 cc 2% disuntikkan ke dalam kavum pleura sebelum bleomisin.
- Kadang-kadang perlu antiemetik.
- Obat dan alat untuk mengatasi kemungkinan reaksi anafilaksis harus siap.

Segi Farmasi

- Vial yang intak disimpan di kulkas, buat larutan yang stabil dan dapat disimpan 1 bulan di kulkas, 2 minggu bila disimpan pada suhu kamar.
- Salin normal merupakan pelarut yang cocok.
- Jangan dicampur dengan larutan yang mengandung kation divalen atau trivalen (terutama tembaga) karena problem kelasi.
- Inaktivasi dengan menggunakan hidrogen peroksida, senyawa-senyawa yang mengandung sulfidril dan vitamin C.

Segi Perawatan

- Obat-obat dan peralatan untuk keadaan darurat harus siap.
- Pasien yang sebelumnya mempunyai riwayat radiasi pada paru atau penyakit paru obstruksi kronik mempunyai risiko komplikasi dan toksisitas yang lebih tinggi.
- Pemberian obat mungkin sangat sakit, berikan premedikasi sebelum pengobatan sampai 24-48 jam sesudahnya.
- Setelah obat masuk, pasien diberi posisi yang tepat (telentang, tengkurap, miring ke kanan atau ke kiri) untuk menjamin distribusi yang merata dari obat sklerosing.
- *Chest tube* yang terpasang di dada dapat diklem sesuai kebutuhan.
- Jumlah obat sklerosing dapat dikeluarkan kembali melalui *chest tube* yang tidak diklem harus dicatat.
- Awasi:
  - Bila terjadi reaksi hipersensitivitas
  - Bila ada tanda toksisitas pulmonal: napas yang pendek, *wheezing*, *rash*, menggigil, timbul demam.
- Pasien diajari:
  - Cara mengatur peralatan intrapleural.
  - Untuk memberi laporan bila terjadi serangan nyeri dada atau demam yang akut.

KEMOTERAPI INTRAPERITONEAL

Kegunaan

- Dikenal sebagai cara pengobatan yang rasional untuk kanker ovarium residual (kemoterapi inisial, pengobatan dengan obat-obat baris kedua, konsolidasi).
- Untuk *trial* terapi ajuvan, kanker gaster dan kolon.
- Pengobatan yang telah teruji untuk sel-sel residual dari mesotelioma setelah reseksi maksimal.

Dasar Pemikiran

- Meningkatkan paparan dari tumor yang ada dalam kavum peritoneal dengan obat sitotoksik yang aktif dan obat antineoplastik.
- Cara yang paling tepat untuk obat-obat yang aktivitas antineoplastiknya terhadap beberapa jenis tumor masih diragukan (kanker ovarium, kolon, gaster, mesotelioma dan lain-lain) dapat dibuktikan bahwa aktivitas neoplastiknya dapat ditingkatkan dengan cara meningkatkan kadar dan lama paparan.

Trial Fase I

- Banyak obat telah diuji dari segi keamanan dan farmakokinetik melalui pemberian intra peritoneal.
- Misal perbaikan Farmakokinetik pada pemberian secara intraperitoneal dibanding secara sistemik.
  - Sisplatin/karboplatin (10-20 kali lipat)
  - 5 FU (200 x lipat)
  - Metotreksat (90 x lipat)
  - Doksorubisin (300 x lipat)
  - Paklitaksel (1000 x lipat)
  - Interferon alfa (100 x lipat)

Toksisitas

- Batas dosis toksis ditentukan oleh obat yang dimasukkan ke dalam kavum peritoneal.
  - Sisplatin/karboplatin (batas dosis toksis: ada efek sistemik, abdominal *discomfort* minimal dan risiko terbentuknya adhesi).
  - Doksorubisin (batas dosis toksis: nyeri abdominal yang berat/terjadi adhesi).
  - Paklitaksel (batas dosis toksis: nyeri abdominal).
- Risiko terjadinya komplikasi akibat pemberian obat:
  - Infeksi
  - Perforasi usus akibat pemasangan kateter.
- Risiko toksisitas yang unik akibat pemberian obat ke dalam kavum peritoneal tak nampak pada pemberian secara sistemik.

Cara Pemberian

- Pemasangan kateter semi permanen dengan pembedahan atau pemasangan kateter perkutan pada setiap pengobatan.
- Biasanya dimasukkan 1-2 l volume obat, dan tak perlu mengeluarkan cairan setelah pengobatan.

Keberatan Teoritis untuk Merencanakan Terapi Antineoplastik Intra Peritoneal

- Kesulitan untuk memasukkan obat antineoplastik yang adekuat melalui kavum peritoneal.
- Obat yang mencapai tumor melalui aliran darah kapiler sedikit.

SISPLATIN INTRAPERITONEAL

Kegunaan

- Terapi inisial untuk kanker ovarium residual/ mikroskopik atau tumor residual dengan diameter maksimal 0,5 cm) pada pasien pasca operasi.
- Terapi tahap kedua untuk tumor residual setelah ada respons terhadap terapi sistemik dengan obat-obat platinum.
- Terapi konsolidasi pada pasien dengan tumor derajat keganasan tinggi stadium III dan IV pasca operasi dan menunjukkan respons komplit.
- Dasar pemikiran:
  - Meningkatkan paparan terhadap sisplatin pada kanker yang ada dalam kavum peritoneal.
  - Mempertahankan secara maksimal dan aman, kontak antara tumor dan sisplatin yang masuk lewat kapiler.

Penentuan Dosis

- Sisplatin diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 100 mg/m2 dalam salin normal 1 – 2 l.
- Sisplatin dapat diberikan secara intraperitoneal pada dosis 200 mg/m2 bersamaan dengan sodium tiosulfat untuk *nephroprotection* (cara dengan dosis tinggi ini masih eksperimental).
- Pilihan cara pemberian terapi:
  - Dipasang kateter parasentesis pada setiap pengobatan.
  - Dipasang kateter *Tenckhoff* terus menerus.
  - Kateter *Tenckhoff* dihubungkan dengan alat Sub Q untuk mengalirkan obat lewat v. porta.
  - Terapi dapat diulang maksimal 6 seri dengan interval 3-4 minggu.

Farmakokinetik

- Puncak kadar peritoneal dari sisplatin reaktif 20x lebih tinggi daripada terapi sistemik.
- AUC untuk paparan sisplatin pada kavum peritoneal 10 kali lebih tinggi daripada sirkulasi sistemik.
- Kira-kira 70% sisplatin yang diberikan secara intraperitoneal menyebar secara sistemik sebagai obat yang reaktif.

Toksisitas

- Efek samping utama obat yang menyebar secara sistemik, diakibatkan oleh toksisitas sisplatin (nefrotoksisitas, neurotoksisitas dan muntah-muntah).
- Pemberian sisplatin secara intraperitoneal, jangan dianggap merupakan cara untuk mengurangi toksisitas dari obat tersebut.
- Toksisitas lokal umumnya terbatas pada *abdominal discomfort* yang ringan.
- Dapat terjadi adhesi intraperitoneal yang dapat menyebabkan obstruksi usus.
- Risiko infeksi intraperitoneal dan perforasi usus berkaitan dengan pemasangan kateter dan manipulasi yang dilakukan.

Perawatan Suportif

- Sebelum memasukkan sisplatin intraperitoneal, berikan hidrasi seperti pemberian sistemik dosis 100 mg/m^2.

- Gunakan regimen antiemetik standar untuk sisplatin (serotonin reseptor antagonis plus deksametason).

Segi Farmasi

- Larutkan sisplatin dalam 1-2 l salin normal.

Segi Perawatan

- Hidrasi pra dan pasca terapi; monitor asupan dan keluaran.
- Berikan diuretik: manitol dan furosemid.
- Posisi pasien: semi Fowler.
- Gunakan teknik aseptik untuk mencegah infeksi karena penggunaan kateter dan peritonitis.
- Bila infus telah selesai, slang diklem dan catat waktunya. Bila cairan telah dikeluarkan, bilas kateter dengan salin steril.
- Karena dapat terjadi mielosupresi, perlu dimonitor AE, AL, AT.
- Awasi:
  - Perubahan nutrisi karena mual dan muntah.
  - Tanda-tanda infeksi melalui kateter.
  - Tanda-tanda gangguan pendengaran.
  - Tanda-tanda neuropati perifer.
  - Tanda-tanda gangguan fungsi ginjal.
- Edukasi pasien
  - Perlu mengamati dan menjaga posisi kateter.
  - Perlu melaporkan bila ada tanda-tanda infeksi: demam, radang, nyeri abdominal, diare, sesak napas.
  - Laporkan bila terjadi: mati rasa, gatal-gatal di jari tangan dan kaki, sulit memegang pensil atau mengancingkan baju. Beri jaminan bahwa gejala ini hanya sementara.

KEMOTERAPI ARTERIAL HEPATIK (*HEPATIC ARTERIAL CHEMOTHERAPY/HAC*)

Indikasi

- Pengobatan metastasis hepatik dari kanker kolorektal.
- Mungkin bermanfaat sebagai terapi ajuvan setelah reseksi hepar.

Obat yang Digunakan

- FUDR
- FU
- Mitomisin C

Cara Pemberian

- Dengan pompa sub Q yang dipasang saat operasi.
- Keuntungan dibanding pemberian secara sistemik:
  - Pemberian obat mudah.
  - Toksisitas sistemik lebih ringan.
  - respons lebih tinggi: 50-70%.
  - Kemungkinan menghasilkan survival yang lebih baik.
  - Penelitian oleh CALGB untuk mengetahui apakah HAC menghasilkan survival lebih baik dari pada terapi sistemik.
- Kerugian dibanding terapi sistemik:
  - Lebih mahal dan perlu tindakan bedah.
  - Kemungkinan terjadi komplikasi akibat penggunaan kateter dan sklerosis bilier.

Pendekatan terapeutik pada pasien dengan metastasis di hepar

- Diagnosis dini dan reseksi dengan pembedahan jika mungkin.
- Evaluasi menyeluruh untuk menentukan faktor prognostik dan menentukan sejauh mana terapi yang harus diberikan.
- Jika inoperabel, dapat diterapi dengan HAC atau terapi sistemik atau kombinasi kedua cara tersebut.
- Faktor prognostik yang baik meliputi:Kurang dari dua metastase
  - Tidak ada bukti adanya penyakit ekstra hepatik.
  - LDH dan CEA dalam batas normal.

Toksisitas

- Tidak ada mielosupresi, nausea, vomitus dan diare.
- Jika diare, harus dicurigai adanya *shunting* ke usus.
- Toksisitas hepatobilier:
  - Efek iskemia dan inflamasi pada saluran empedu, karena saluran empedu mendapatkan darah dari a. hepatika.
  - Toksisitas bilier nampak sebagai kenaikan SGOT alkali fosfatase dan bilirubin.
  - Pada stadium awal dari toksisitas, kenaikan enzim hepar akan kembali normal jika obat dikeluarkan dan pasien disuruh istirahat; pada kasus yang lanjut sulit diatasi.
  - Jika ikterus tidak teratasi, dilakukan retrograd kolangio pankreatografi (ERCP) yang dapat menunjukkan lesi seperti kolangitis sklerosis idiopatik.
  - Striktura mungkin nampak di bifurkasio duktus hepatikus.
  - Prosedur drainase dengan ERCP atau kolangiogram transhepatik mungkin berguna.
  - Monitor yang ketat dari tes fungsi hati perlu, untuk menghindari komplikasi bilier.
  - Jika kadar bilirubin serum meninggi sampai ≥ 3 mg% tidak ada lagi pengobatan yang bisa diberikan.

Penyakit Ulserasi

- Gastritis atau ulkus peptikum dapat terjadi karena perfusi obat dari gaster dan duodenum melalui cabang-cabang dari arteria hepatika.

Komplikasi dari Pemasangan dan Penggunaan *Infuse Pump* Melalui Arteria Hepatika

- Perfusi inkomplit atau ekstrahepatik.
- Mungkin terjadi emboli pada arteri yang berakibat terjadinya perfusi ekstra hepatik.
- Dapat terjadi kesalahan teknik selama pemasangan kateter dimana kateter terpasang terlalu jauh dari percabangan a. gastroduodenal dan a. hepatika yang dapat meningkatkan paparan terhadap obat.

Usaha Untuk Mengurangi Toksisitas Terhadap Hepar

- Deksametason.
- Modifikasi sirkadian.
- Selang-seling HAI FUDR dengan 5-FU pada a. hepatika.

Rekomendasi

- Dilakukan monitor yang ketat dari tes fungsi hati.
- Bila ada peningkatan dari Alkali fosfatase, SGOT atau bilirubin, dosis harus disesuaikan.
- Tes fungsi hati harus diperiksa dua kali setiap minggu untuk mengevaluasi masalah-masalah ini.

FLOKSURIDIN INTRA ARTERI HEPATIK (FUDR, 5-FLUORO-2-DEOKSIURIDIN)

Kegunaan

- Kanker kolorektal metastatik.Kadang-kadang dipakai sebagai terapi ajuvan setelah operasi reseksi.
- Kanker hepatobilier primer.
- Terapi intraperitoneal.

Mekanisme Kerja

- Analog pirimidin.
- Indikator timidilat sintase.
- Inhibitor dari timidilat sintase, menyebabkan penurunan dari DTTP, dengan demikian mempengaruhi sintesis DNA.
- Over ekspresi dari timidilat sintase menyebabkan resistensi terhadap obat.

Farmako Kinetik

- Sitotoksisitor tergantung pada dosis dan waktu.
- Ekstraksi dari FUDR oleh hepar yang normal ± 95%, sedang FU 20-50%.
- Sering lebih efektif bila diberikan melalui infus yang lama dan bila dipakai FUDR dosisnya harus dikurangi.
- Toksisitas biasanya terbatas pada jaringan yang pembelahan selnya cepat misalnya mukosa GI, sumsum tulang.

Dosis

- Pemberian terbaik dicapai dengan memakai pompa, untuk mengatasi tekanan dalam arteri-arteri yang besar dan menjamin tetesan infus yang tetap.
  - Dosis terapeutik melalui infus arterial kontinu 0,1-06 mg/kgBB/hari.
  - 0,16 mg/kgBB x 14 hari jika diberikan dengan pompa eksternal.
  - Dosis sebaiknya dikombinasikan dengan 20 mg deksametason untuk setiap botol FUDR.
- Penyediaan
  - 500 mg bubuk FUDR steril dalam vial 5 ml. Ini harus diencerkan dengan 5 ml akualides steril (SWFI).
- Dosis dan pemberian
  - Setiap vial harus dilarutkan dengan 5 ml SWFI untuk menghasilkan larutan yang mengandung kira-kira 100 mg FUDR/ml. Dosis harian yang telah ditentukan diencerkan dengan dekstrosa 5% atau NaCl 0,9% sampai volum yang tepat untuk alat infus yang dipakai.

Segi Perawatan

- Cara pemberian
  - Periksa kateter
    - Setelah pemasangan pompa dengan cara operasi, awasi injeksi intraarterial dari kateter fluorosein.
  - Pemberian intra hepatik
    - Tak dianjurkan mengambil sampel darah arterial, karena tekanan dalam arteri tinggi dan kemungkinan terjadi pembekuan.
    - Pastikan aliran infus yang lancar untuk menilai aliran kembali dari darah.
    - Masukkan obat kemoterapi melalui pompa infus intraarterial ke hepar.
  - Untuk mencegah nyeri epigastrik, berikan simetidin 4 x 300 mg per oral atau ranitidin 2x 150 mg per oral.
  - Untuk mencegah sklerosing kolangitis, tambahkan deksametason 0,3-0,5 mg/hari bersamaan dengan FUDR.
- Manajemen
  - Monitor fungsi hati untuk menetapkan jika modifikasi dosis FUDR diperlukan. Bandingkan nilai yang diperoleh dengan nilai referensi. Lihat

  modifikasi dosis yang dianjurkan dalam tabel di bawah.
  - Untuk tanda-tanda sklerosis bilier: ikterus, pruritus, dan nyeri perut kanan atas.
  - Atasi diare: berikan infus RL, bismut subsalisilat, kaolin dengan pektin atau loperamid-HCl
- Edukasi pasien
  - Jelaskan kemungkinan komplikasi karena pemasangan kateter arterial.
  - Efek samping FUDR: mual/muntah, nyeri epigastrik, nyeri abdominal kram, diare, menurunnya nafsu makan, mengantuk, rasa capai.
  - Manajemen di rumah: catat wujud feses, sering kencing, kram, asupan cairan, obat antidiare.
  - Penjelasan tentang pompa:
    - Informasi tentang pompa.
    - Batasi aktivitas yang dapat menyebabkan trauma pada balon pompa.
    - Hindari aktivitas yang dapat menyebabkan perubahan yang lama dari suhu badan, tensi, perubahan ke arah tempat yang tinggi, yang dapat mengubah kecepatan aliran infus.

MITOMISIN C (INTRAHEPATIK)

Mekanisme Kerja

- Antiobiotik yang diisolasi dari *Streptomisin caespitosus*.

Dosis

- 10 mg/m2 IA atau IV setiap 4 minggu 2x, lalu setiap 6 minggu.
- Dosis yang lebih tinggi pada pemakaian IA mengakibatkan kejadian sklerosis bilier yang lebih tinggi.

Farmakokinetik

- Menghambat sintesis DNA.
- Klirens terjadi terutama karena metabolisme di hepar, tetapi metabolisme terjadi juga di jaringan lain.

Toksisitas

- Trombositopenia dan atau leukopenia.
- Dapat tertunda sampai 8 minggu setelah terapi.
- Nekrosis dan berakibat mengelupasnya jaringan jika terjadi ekstravasasi pada waktu menyuntikkan.
- Dapat terjadi peningkatan alkali fosfatase, transaminase dan sklerosis bilier.

Perawatan Suportif

- Premedikasi dengan deksametason.

Segi Farmasi

- Heparin 10.000 unit masukkan dalam pompa reservoar pada setiap pengisian kembali.

Segi Perawatan

- Modifikasi dosis didasarkan pada leukosit dan trombosit, dengan demikian perlu dimonitor pemeriksaan darah rutin.
- Monitor fungsi ginjal sebelum pemberian setiap dosis. Kurangi dosis bila kadar kreatinin serum >1,7 mg/dl.
- Premedikasi dengan serotonin antagonis merupakan indikasi seperti pemberian anti emetik untuk menunda mual.
- Jika terjadi ekstravasasi, hentikan infus segera.
- Evaluasi:
  - Fungsi ginjal, amati bila ada tanda-tanda dan gejala dari gagal ginjal atau sindrom hemolitik uremik.
  - Fungsi paru, amati bila ada tanda-tanda dan simptom pneumonitis interstisial dan ARDS.

Tabel 2.

Nilai Referensi SGOT	**≤ 50 µ/l**	**≥ 50 µ/l**	**Dosis FUDK**
SGOT pada saat pengosongan pompa atau pada hari mulai pengobatan	0 - < 3 x referensi	0 - < 2 x referensi	100%
	3 - < 4 x referensi	2 - < 3 x referensi	80%
	4 - < 5 x referensi	3 - < 4 x referensi	50%
	≥ 5x referensi	≥ 4x referensi	stop terapi
Nilai Referensi Alk. Fosfatase	**≤ 90 µ/l**	**> 90 µ/l**	**Dosis FUDR**
Alk. Fosfatase. pada saat pengosongan pompa atau pada hari mulai pengobatan	0 – 1,5 x referensi	0 – 1,2 x referensi	100%
	1,5 - < 2 x referensi	1,2 - <1,5 x referensi	50%
	≥ 2 referensi	≥ 1,5 referensi	stop terapi
Nilai Referensi Bilirubin	**≤ 1,2 mg/dl**	**> 1,2 mg/dl**	**Dosis FUDR**
Bilirubin pada saat pengosongan pompa atau pada hari mulai pengobatan	0 – 1,5 x referensi	0 – 1,5 x referensi	100%
	1,5 - < 2 x referensi	1,5 - < 2 x referensi	50%
	≥ 2 referensi	≥ 2 referensi	stop terapi

  - Amati untuk kemungkinan terjadinya kelainan akibat *veno occlusive disease* dari hepar pada pasien ABMT.
- Edukasi pasien:
  - Kemungkinan terjadinya efek samping dan usaha untuk dapat mengatasi sendiri.
  - Pentingnya pelaksanaan KB.

KEMOTERAPI INTRAARTERIAL

Dasar Pemikiran

- Infus intraarterial mencapai kapiler (jaringan tumor), kadarnya dapat sampai 2.500 kali lipat dibanding dengan infus intravena.
- *Supra doze* dari obat yang masuk dapat mengatasi resistensi terhadap obat.
- Selektivitas dapat ditingkatkan lebih lanjut.
  - Dapat dikombinasikan dengan obat penetral sistemik atau obat kemo proteksi.
  - Dapat diberikan dengan angiografi selektif, untuk meminimalkan dosis untuk jaringan normal.
  - Presentasi suplai darah pada jaringan tumor dari setiap pembuluh darah ditentukan secara radiologis dan dipakai untuk menghitung jumlah obat yang harus dimasukkan melalui kateter yang selektif atau superselektif.

SISPLATIN INTRAARTERIAL

Kegunaan

- Karsinoma sel skuamosa dari kepala dan leher (sangat selektif bila diberikan bersama radiasi).
- Telah digunakan di Jepang untuk tumor hepar, dan strategi yang sama telah digunakan untuk kanker ovarium (intraperitoneal lebih banyak dipakai daripada intra arterial).

Mekanisme Kerja

- Infus intraarterial mencapai kadar kapiler (dalam tumor) sampai 2500 kali daripada kadar yang dicapai dengan infus intravena.
- Supradosis dari obat yang dilepaskan dapat mengatasi resistensi obat.
- Dosis mingguan yang tinggi menghasilkan intensitas pengobatan yang tinggi (150 mg/m2/minggu).
- Karena dosis sisplatin yang tinggi, harus diberikan dengan obat penetral natrium tiosulfat (diberikan secara IV pada saat mulai infus sisplatin).
- Natrium tiosulfat berikatan dengan sisplatin hanya di dalam serum (tidak intra selular), yang membentuk senyawa inaktif yang diekskresi lewat urin.

Dosis

- Prahidrasi dan antiemetik profilaksis diberikan 24 jam sebelum pengobatan dimulai.
- Sisplatin 150 mg/m^2 setiap satu minggu untuk 4 minggu.
- Sebelum pengobatan dimulai dilakukan pemeriksaan angiografi transfemoral dan menunjukkan aliran darah ke tumor yang dominan.
- Natrium tiosulfat 9 g yang dilarutkan dalam 200 ml akuades diberikan secara IV 15-20 menit bersamaan dengan pemberian infus sisplatin intra arterial (diberikan dengan pompa kecepatan tinggi, 1-2 ml/detik-waktu infus total 2-3 menit).
- Pemberian natrium tiosulfat diteruskan pada dosis 12 g/m^2 dilarutkan dalam 1 l akuades, diinfuskan 167 ml/jam selama 6 jam.
- Pemberian sisplatin diamati sampai 2 minggu untuk kemungkinan terjadinya toksisitas derajat III atau IV.
- Radiasi dimulai 24 jam setelah pemberian dosis sisplatin pertama, diteruskan 5 hari/minggu, 200 c Gy setiap hari selama 6-7 minggu.

Farmakokinetik

- Setelah melewati tumor, sisplatin menyebar seperti pemberian IV (dikurangi jumlah yang dinetralisir oleh natrium tiosulfat).
- Kadar puncak intraselular terjadi 48-72 jam.

Toksisitas

- Sama dengan sisplatin intravena.
- Mukositis biasanya terjadi bersamaan dengan radiasi (45% memerlukan nutrisi dengan NGT jangka panjang).
- Nefrotoksisitas, neurotoksisitas dan ototoksisitas jarang, biasanya derajat I.
- Mielosupresi jarang, neutropenia dapat diatasi dengan pemberian GCSF.
- Mual, muntah dan diare dapat diatasi dengan hidrasi dan obat anti emetik dan antidiare.

Perawatan Suportif

- Antiemetik.
- Prahidrasi (sampai batas nefrotoksisitas).
- Pengobatan profilaksis dengan deksametason 4 mg I.V. atau per oral dimulai pada malam hari sebelum pengobatan dan dilanjutkan setiap 6 jam sampai pagi harinya setelah pengobatan, berguna untuk membatasi pembengkakan tumor, terutama bila tumor mengenai saluran napas bagian atas.
- Edema muka akibat terapi ini juga dapat dikurangi.
- PEG *tube* dianjurkan sebelum pengobatan.
- *Mucositis mix* (Benadryl, Maalox, salep hidocame) atau anestesi topikal lainnya berguna untuk mengantisipasi mukositis.

Segi Farmasi

- Dosis sisplatin dilarutkan dalam salin normal sampai kadar 1 mg/ml.

Perawatan

- Kontrol: darah rutin, AT, BUN, kreatinin, bersihan kreatinin elektrolit dan audiogram.
- Hidrasi yang cukup sebelum sampai sesudah terapi; awasi *intake* yang cukup dan *output*. Monitor urin *output* agar mencapai 100 cc/jam. Bila kurang dari 100 cc berikan furosemid.
- Pertimbangkan pemberian *cytiprotectant* misal amifostin untuk mencegah nefrotoksisitas, neurotoksisitas, toksisitas hematologik dan toksisitas akibat radiasi.
- Premedikasi dengan kortikosteroid dan antihistamin untuk mencegah anafilaksis.
- Hati-hati agar menghindari kesalahan dalam pemberian sisplatin. Overdosis dari sisplatin dapat menyebabkan gagal ginjal, gagal hati, toksisitas okuler, mielosupresi, nausea dan vomitus yang berat, neuritis dan kematian.
- Tidak dianjurkan mengambil sampel darah dari arteri, karena tekanan dalam sistem arteri tinggi dan kemungkinan dapat mengental.
- Jika terjadi ekstravasasi, cabut infusnya dan pindahkan ke tempat lain.
- Interaksi obat
    - Ototoksisitas meningkat bila obat diberikan bersama diuretik.
    - Toksisitas renal meningkat bila obat diberikan bersama aminoglikosida.
    - Sisplatin mengurangi efek fenitoin; karena itu dosis fenitoin perlu ditingkatkan.
- Awasi:
    - Mual/muntah, berikan antiemetik sebelum terapi diteruskan sampai 24 jam.
    - Tanda-tanda anafilaksis: edema muka, mengi, takikardia, hipotensi; berikan obat-obat emergensi.
    - Monitor elektrolit serum, mungkin perlu suplemen.
    - Status dasar neurologik dan selama terapi, mungkin perlu terapi fisik untuk neuropati perifer.
- Edukasi pasien:
    - Tunjukkan dan tulis informasi yang berkaitan dengan manajemen dan perawatan.
    - Hubungan efek sementara terhadap fertilitas; pertimbangkan bank sperma, minimum sampai 2 tahun setelah pengobatan selesai.
    - Minum obat antiemetik, minum sampai 3 l/hari, makan makanan yang tak berwarna dan berbau.
    - Bila ada efek samping, minum obat sendiri.
    - Laporkan bila terjadi: mati rasa, gatal-gatal dan perubahan pendengaran.

KEMOTERAPI INTRAVESIKA

Tinjauan

- Kira-kira 70% dari pasien yang terdiagnosis sebagai karsinoma sel transisional pada vesika urinaria, penetrasinya superfisial. Misalnya Ta (papiler), Tcis (*carcinoma in situ*) Ti (invasi ke lamina propria).
- 50-70% dari pasien kanker vesika urinaria mengalami kekambuhan dan 30-50% pasien kanker vesika urinaria progresi ke arah stadium yang lebih tinggi.

Tujuan

- Terapi ajuvan profilaksis dan etiologik adalah untuk mengeliminasi karsinoma in situ, karsinoma superfisial yang tidak dapat direseksi dan mencegah kekambuhan.
- Keputusan untuk menggunakan terapi intravesikal, didasarkan pada kecenderungan dan risiko terjadinya progresi dan kekambuhan.

Pemilihan Obat

- Tak ada obat tunggal yang terbaik; faktor-faktor seperti toksisitas, absorbsi dan efektivitas adalah penting.
- Kemoterapi intravesikal yang terbaik untuk tumor transisional *grade* I.
- Jadwal pengobatan yang optimal dari terapi intravesikal tak diketahui. Pengobatan jangka pendek sama efektifnya dengan dosis multipel yang diberikan dalam waktu yang lama.

Mekanisme Kerja

- Kontrol antara sel kanker epitel dengan obat sangat perlu. Selanjutnya sangat penting agar obat sitostatika itu dapat diabsorbsi oleh sel kanker untuk menghentikan pembelahan dan pertumbuhan sel.
- Kadar dan lamanya keberadaan obat di dalam vesika urinaria sangat penting.
- Absorbsi sistemik sebaiknya minimal untuk menghindari toksisitas sistemik.

BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) INTRAVESIKAL

Kegunaan

- Telah diakui FDA berguna dapat pengobatan TCC (*Transitional Cel Carcinoma*) in situ (CIS) dari vesika urinaria.

- Obat pilihan pertama untuk profilaksis dari kekambuhan dari TCC papiler superfisial vesika urinaria.
- Juga digunakan untuk pengobatan TCC superfisial yang tidak direseksi pada vesika urinaria.
- Merupakan obat intravesikal yang paling efektif dengan *disease free survival* (DFS) 5 tahun sampai 70% pada CIS.
- DFS turun sampai 30% dalam 10 tahun.

Mekanisme Kerja

- Strain mikobakterium bovis yang telah dilemahkan mempunyai efek stimulator pada respons imun.
- Menginduksi respons inflamasi yang memproduksi berbagai sitokin, meliputi tumor nekrosis faktor, interferon gamma dan interleukin-2.
- Mungkin menghasilkan imunitas anti kanker vesika urinaria melalui sistem imunitas humoral dan selular.
- BCG harus adhesi pada tumor vesika urinaria dan lamina basalis melalui reseptor fibronektin.

Penentuan Dosis

- Berikan secara intravesikal seminggu sekali selama 6 minggu.
- Pertahankan dalam vesika urinaria selama 2 jam.
- Minimal diperlukan 10 juta organisme dalam 50-75 ml salin nonbakteriostatik.
- Diberikan pengobatan ulang 6 minggu; tetapi rekurensi dua kali pengobatan 6 minggu, berarti efektivitas BCG kurang.

Toksisitas

- Iritabilitas vesika urinaria, frekuensi, urgensi, disuria.
- Hematuria, demam, malaise, mual, kedinginan, artralgia dan pruritus.
- BCG dapat menyebabkan sakit karena penyebaran sistemik dari mikrobakterium yang membahayakan. Pengobatannya dengan OAT + sikloserin.

Segi Perawatan

- Setelah pengobatan posisi pasien di rubah setiap 15 menit untuk menjamin distribusi yang sempurna dari obat.
- Pemeliharaan obat yang baik dan cuci tangan.
- Amati:
  - Tanda-tanda toksisitas sistemik dari BCG: demam, malaise, batuk.
  - Tanda dan gejala dari sistitis; amati volume urin, frekuensi dan hematuria.
  - Tambahkan antispasmodik, antiseptik untuk traktus urinarius dan obat anti inflamasi nonsteroid. (OAINS) bila perlu.
- Edukasi pasien:
  - Cuci tangan dan higiene yang ketat.
  - Obat perlu dipertahankan dalam vesika urinaria 2 jam.
  - Dianjurkan banyak minum selama 48 jam pasca pengobatan.
  - Berikan desinfektan pada urin 6 jam setelah pemberian obat, dengan menambahkan volume desinfektan yang sama dengan volume urin.
  - Catat suhu badan, laporkan bila ada kenaikan suhu sampai 103°F beberapa saat, atau demam >101°F terus menerus selama dua hari.
  - Laporkan bila ada simptom malaise, batuk atau adanya darah dalam urin.

TIOTEPA INTRAVESIKAL

Kegunaan

- Profilaksis terhadap kekambuhan TCC superfisial dari vesika urinaria terutama pada *grade* I.
- Pengobatan tumor yang superfisial.
- Kurang efektif daripada BCG pada CIS dan profilaksis.
- Pemberian segera setelah reseksi transuretral dari TCC yang superfisial.
- Penelitian jangka panjang menunjukkan aktivitas yang minimal untuk mencegah kekambuhan atau progresi dari TCC superfisial dari vesika urinaria.

Penentuan Dosis

- Instilasi intravesikal 30 mg dalam 30 ml salin atau 60 mg dalam 60 ml salin.
- Sebaiknya dipertahankan di dalam vesika urinaria selama 1-2 jam seminggu sekali dalam 6-8 minggu.

Farmakokinetik

- Bila diberikan intravesikal, absorbsi sistemik minimal; tetapi pada pasien dengan kerusakan epitel yang ekstensif, tiotepa dapat diabsorbsi karena ukuran molekulnya kecil.

Toksisitas

- Mielosupresi pada 15-20% pasien, terutama granulositopenia dan trombositopenia.
- Kadang-kadang terjadi sistitis.

Segi Perawatan

- Lihat pada bab sebelumnya mengenai hal-hal khusus berkenaan dengan pemberian obat intravesikal, penyimpanan obat yang baik, dan cuci tangan.

- Obat mempunyai berat molekul yang kecil dan ada kecenderungan terjadinya absorbsi vaskular; dapat terjadi mielosupresi; pemeriksaan darah rutin harus dilakukan sebelum pengobatan.
- Perbesar area kontak dengan reposisi pasien setiap interval 15 menit.
- Awasi ;
  - Tanda-tanda dan simptom sistitis akibat obat.
  - Kelainan kulit berupa: kemerahan, eksfoliasi, deskuamasi (meskipun jarang dengan dosis intravesikal).
- Edukasi pasien:
  - Jaga kebersihan tangan dan higiene badan secara ketat.
  - Obat perlu dipertahankan 2 jam dalam kandung kemih agar efeknya maksimal.
  - Pasien diminta banyak minum setelah pengobatan.
  - Laporkan bila sering kencing, disuria atau hematuria.

MITOMISIN C INTRAVESIKA

Kegunaan

- Profilaksis untuk kekambuhan dari TCC yang superfisial dari vesika urinaria.
- Mengobati tumor superfisial dari vesika urinaria.
- Penggunaan segera setelah reseksi transuretral dari TCC yang superfisial.
- Pengobatan dari CIS, sebagai terapi intravesikal primer atau untuk CIS yang refrakter terhadap BCG.
- Lebih efektif daripada tiotepa untuk tumor superfisial derajat keganasan tinggi.
- Kurang efektif untuk CIS dan kanker superfisial dari vesika urinaria dan lebih mahal daripada BCG.

Penentuan Dosis

- Selama 8 minggu diberi pengobatan 40 mg Mitomisin-C dalam 40 cc salin setiap seminggu sekali, diikuti terapi pemeliharaan tiap bulan selama satu tahun.
- Obat dibiarkan 1-2 jam dalam vesika urinaria.

Farmakokinetik

- Absorbsi sistemik minimal dari permukaan vesika urinaria.

Toksisitas

- Sistitis akibat obat, klasifikasi mural dan kemerahan pada kulit.

Segi Perawatan

- Periksa urin sebelum pengobatan, catat bila ada bakteri dan eritrosit.
- Dosis berkisar 20-40 mg; encerkan sampai 1 mg/ml dengan akuades steril; larutan pengencer dapat diganti lidokain hidroklorida 1% jika sistitis diakibatkan oleh pengobatan sebelumnya.
- Lihat pada bab sebelumnya tentang hal-hal yang khusus berkaitan dengan terapi intravesikal.
- Dapat diresepkan oksbutinin untuk pasien yang kesulitan menahan air seni selama 2 jam; gunakan secara hati-hati pada pasien tua.
- Batasi asupan cairan mulai 8 jam sebelum pengobatan untuk mengurangi pengenceran dari obat; tingkatkan asupan cairan setelah pengobatan untuk membersihkan vesika urinaria dari sisa-sisa obat (3-4 l dalam 24 jam).
- Cuci tangan yang bersih dan gunakan obat dengan benar.
- Awasi:
  - Tanda-tanda dan simptom dari ISK, demam dan kedinginan.
  - Hasil pemeriksaan urin untuk kemungkinan adanya bakteria, jika dicurigai periksa biakan dari urin dan lapor dokter untuk kemungkinan penggunaan antibiotik.
  - Tanda-tanda reaksi alergi berupa kemerahan pada kulit yang difus, dermatitis kontak dengan adanya kemerahan pada kulit di bagian palmar dan genital.
- Edukasi pasien:
  - Obat perlu dipertahankan di dalam vesika urinaria selama 2 jam.
  - Penting untuk meningkatkan asupan cairan setelah pengobatan sampai 24 jam dan sesudahnya mengosongkan vesika urinaria tiap 2-3 jam.
- Tanda-tanda dan gejala dari ISK.
- Cuci tangan dan higiene laksanakan dengan ketat.
- Pantang dari hubungan seksual atau gunakan alat protektif segera setelah pengobatan.

DOKSORUBISIN INTRAVESIKA

Kegunaan

- Profilaksis terhadap kekambuhan TCC superfisial pada vesika urinaria.
- Pengobatan untuk karsinoma superfisial.
- Dilaksanakan segera setelah reseksi transuretral dari TCC superfisial.
- Pengobatan untuk CIS sebagai terapi intravesikal primer.
- Kurang efektif daripada BCG
- Lebih efektif daripada tiotepa untuk tumor superfisial derajat keganasan tinggi.
- Di Amerika jarang digunakan karena kurang efektif

dibanding BCG dan mitomisin c dan terjadinya toksisitas lokal.

Penentuan Dosis

- Telah digunakan jadwal instilasi intravesika multipel.
- Paling banyak 30-90 mg/minggu selama 3 minggu dan obat dipertahankan intravesikal 1-2 jam.
- Regimen lain 60-90 mg dalam 50 ml salin setiap 3 minggu diulangi sampai 8 kali.

Farmakokinetik

- Absorbsi sistemik minimal digunakan secara intravesikal.

Toksisitas

- Sistitis kemikal, yang dapat lanjut dan terjadi kontraktur vesika urinaria yang permanen.
- Belum pernah dilaporkan terjadinya leukopenia dan toksisitas kardial.

Segi Perawatan

- Periksa urin sebelum pengobatan, catat adanya bakteri dan eritrosit.
- Dosis 40-60 mg. Diencerkan sampai 1 mg/kg dengan salin normal, obat ini mahal.
- *Chemical cystitis//bladder irritability* merupakan efek samping utama dan dapat diobati dengan fenazopiridin hidroklorid, meskipun sering dapat sembuh tanpa intervensi.
- Lihat bab sebelumnya tentang hal-hal spesifik berkaitan dengan terapi intravesikal.
- Oksibutinin diberikan kepada pasien yang sulit menahan kencing selama 2 jam; hati-hati untuk penggunaan pada orang tua.
- Batasi asupan cairan mulai 8jam sebelum pengobatan dimulai agar obat tidak menjadi lebih encer; tingkatkan asupan cairan setelah pengobatan dan bersihkan vesika urinaria dari sisa-sisa obat (3-4 l dalam 24 jam).
- Cuci tangan dan gunakan obat secara benar.
- Awasi:
  - Tanda dan gejala dari ISK; demam dan kedinginan.
  - Hasil pemeriksaan urin untuk adanya bakteri dan bila dicurigai periksa biakan urin dan konsultasi pada dokter untuk penggunaan antibiotik.
  - Toksisitas lokal dapat berat dengan pembentukan jaringan fibrotik dan kontraktur dari vesika urinaria; jika kapasitas vesika urinaria menurun sebaiknya obat dihentikan.
- Edukasi pasien:
  - Obat perlu dipertahankan dalam vesika urinaria selama 2 jam.
  - Tingkatkan asupan cairan setelah pengobatan selesai sampai 24 jam dan bilas vesika urinaria tiap 2-3 jam.
  - Tanda dan simptom dari ISK.
  - Cuci tangan dan pertahankan higiene personal dengan ketat.
  - Pantang hubungan seksual atau gunakan alat protektif segera setelah pengobatan.

REFERENSI

Cassi J., Twelves C., Van Cutsem E., et al., 2002: First-line oral Capecilabine therapy in metastatic Colorectal Cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluvouracil/leucovarin. Am. Oncol 13: 566-75

Ratain M. J., Tempero M., Skosey C. 2001: Outline of Oncology Therapeutic. W.B. Sounders Company, Toronto.

Summerhayes M and Daniel S., 2003: Practical Chemotherapy. Radchiffe Medical Press, Bristol.

381

TERAPI HORMONAL PADA KANKER

Noorwati Sutandyo

Hormon adalah protein yang normal diproduksi oleh tubuh, diperlukan untuk perkembangan organ dan mempertahankan fungsi dari organ tersebut. Namun pada beberapa keadaan tertentu hormon dapat menyebabkan terjadinya kanker,disebut *hormonal carcinogenesis.* Oleh karena itu selain kemoterapi,radiasi dan operasi, ada modalitas lain untuk mengobati kanker yaitu dengan menghambat kerja hormon, disebut juga terapi hormonal. Tentu saja obat ini digunakan untuk kanker yang proses karsinogenesisnya dipengaruhi hormon tadi,seperti kanker payudara,prostat atau endometrium.

Sudah sejak lama diteliti bahwa hormon mempunyai peranan penting dalam perkembangan kanker payudara . Konsep bahwa hormon dapat meningkatkan insiden keganasan pertama kali dicetuskan oleh Bittner, berdasarkan pada studi eksperimental mengenai estrogen pada kanker payudara mencit. Estrogen dianggap sebagai hormon terpenting yang berpengaruh dalam kanker payudara sejak 100 tahun yang lalu. Telah banyak dikembangkan manipulasi hormon estrogen sebagai salah satu terapi tambahan untuk kanker payudara. Kebanyakan kerja terapi hormon ini adalah memblok produksi estrogen atau memblok kerja estrogen di tingkat sel.

Menurut *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2011, pasien kanker payudara dengan status reseptor hormonal positif (reseptor estrogen atau progesteron) direkomendasikan untuk pemberian terapi hormonal adjuvan tanpa memandang usia pasien, status kelenjar getah bening (KGB), atau mendapat/tidak mendapat kemoterapi adjuvan.

Secara umum pembagian terapi hormon untuk kanker payudara berdasarkan cara kerjanya dapat dibagi menjadi 2 yaitu bekerja dengan memblok produksi estrogen (aromatase inhibitor) dan memblok kerja estrogen pada tingkat sel (antiestrogen). Pilihan agen terapi hormon tergantung dari status menopause karena status menopause menentukan sumber produksi estrogen. Pada perempuan premenopause, pilihan terapi hormon terutama adalah antiestrogen (tamoksifen). Pada perempuan post menopause, pilihan utamanya adalah aromatase inhibitor (AI).

ANTIESTROGEN

Antiestrogen bekerja langsung memblok kerja estrogen pada tingkat sel. Obat yang bekerja sebagai antiestrogen adalah tamoksifen dan fulvestran. Tamoksifen dan Fulvestran mempunyai aktivitas antiestrogenik dengan menduduki ER dan kemudian akan menginhibisi faktor pertumbuhan dan faktor angiogenik. Tamoksifen selain mempunyai efek antiestrogenik (antagonis), juga mempunyai efek estrogenic (agonis) tergantung dari spesies, jaringan dan gen. Efek estrogenik ini terlihat dari efeknya pada tulang, konsentrasi serum lipid dan kemampuannya dalam menstimulasi endometrium. Sedangkan fulvestran hanya mempunyai efek antiestrogenik (antagonis).

Tamoksifen

Tamoksifen merupakan terapi hormonal yang paling sering dipakai sebagai terapi hormonal ajuvan (tambahan pengobatan setelah operasi/kemoterapi) dengan banyak bukti pendukung mengenai efikasinya sebagai terapi kanker payudara. Tamoksifen terbukti dapat menurunkan risiko kekambuhan sebanyak 39% dan risiko kematian sebanyak 31%n tanpa memandang penggunaan kemoterapi, usia, status menopause, dan status KGB. Studi prospektif menganjurkan penggunaan tamoksifen harus diteruskan selama lima tahun. Tamoksifen juga telah melalui berbagai studi prospektif sebagai obat kemopreventif kanker payudara. Studi-studi tersebut memperlihatkan bahwa tamoksifen menurunkan insidens kanker payudara sebesar 38% dibandingkan plasebo, dengan catatan tidak ada efek pada kanker yang ER-negatif tetapi penurunan insidens sebesar 48% pada kanker payudara yang ER-positif. Namun tidak ada manfaat tambahan pada kelangsungan hidup yang ditunjukkan dalam kelompok tamoksifen.

Tamoksifen direkomendasikan untuk diberikan pada pasien dengan kanker payudara stadium 0 (non-invasif) dan kanker payudara invasif pada perempuan premenopause. Pada kanker payudara non invasif (stadium 0), pemberian tamoksifen terbukti dapat memperkecil kemungkinan terjadinya kanker payudara invasif dibanding plasebo (8.2% versus 13.4%) dan memperkecil kejadian kekambuhan setelah operasi. Pada kanker payudara pre-menopause, penundaan pemberian tamoksifen setalah pemberian kemoterapi selesai terbukti dapat meningkatkan *disease free survival* dibandingkan jika diberikan secara bersamaan. Sedangkan penggunaan tamoksifen pada kanker payudara postmenopause hanya dianjurkan sebagai lini kedua,kecuali ER/PR pos kuat dan stadium dini.

Dosis standar tamoksifen adalah 20 mg per oral. Waktu paruh obat yang panjang menunjukkan bahwa dosis ini dapat diberikan sekali sehari. Tamoksifen merupakan obat neoplastik yang paling sedikit toksisitasnya. Uji klinik acak terkontrol plasebo memperlihatkan bahwa tamoksifen tidak mengakibatkan keluhan gastrointestinal yang lebih banyak dibandingkan plasebo. Toksisitas yang paling menonjol adalah gejolak panas (*hot flushes*) pada sekitar 50% perempuan yang menggunakannya dengan intensitas dan lama yang bervariasi. Gejolak panas karena tamoksifen meningkat selama 3 bulan pertama terapi dan kemudian mendatar. Gejala ini tampak lebih menonjol pada perempuan dengan riwayat gejolak panas atau terapi sulih estrogen. Gejolak panas dapat dikurangi dengan pemberian megestrol dosis rendah atau antidepresan seperti venlafaksin, paroksetin atau fluoksetin.

Di satu sisi efek estrogenik tamoksifen bermanfaat, namun di sisi lain dapat menyebabkan efek samping berbahaya, yaitu kanker endometrium. Meskipun insidens kanker endometrium pada pasien yang mendapat tamoksifen meningkat, namun risiko absolutnya kecil. Insidens tahunan kanker endometrium di Amerika Serikat adalah 1 per 1000. Pada perempuan yang mendapat tamoksifen, insidens kanker endometrium meningkat dengan rasio 2,8. Efek estrogenik tamoksifen yang bermanfaat adalah penurunan kolesterol total, pemeliharaan densitas tulang pada perempuan pascamenopause, dan mungkin penurunan penyakit kardiovaskular. Pada perempuan pramenopause, tamoksifen mempunyai efek negatif pada densitas tulang. Sebagian besar pasien tidak mengeluhkan gejala-gejala vaginal, namun ada beberapa keluhan kekeringan vagina, sedangkan yang lain mengalami peningkatan sekresi vaginal. Efek tamoksifen yang kurang lazim adalah toksisitas retina, tetapi tidak sampai mengancam kehilangan penglihatan. Tamoksifen dapat menjadi predisposisi fenomena tromboembolik, khususnya jika digunakan bersamaan dengan kemoterapi.

Potensi karsinogenik tamoksifen telah diketahui pada tikus dan manusia. Tamoksifen dapat meningkatkan kejadian kanker endometrium sekitar 2,4-3,4 kali atau 2 kasuk/100 pasien/tahun. Meskipun mekanisme efek karsinogenik ini tidak dipahami, telah diusulkan bahwa perubahan senyawa antara reaktif (*reactive intermediates*) yang berikatan kovalen dengan makromolekul mendasari proses ini dan telah diperlihatkan secara *in vitro*. Oleh karenanya pasien yang mendapat tamoksifen dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan ginekologi secara rutin setiap 12 bulan selama masih mempunyai uterus.

Resistensi terhadap tamoksifen bersifat instrinsik atau didapat dan dapat terjadi dengan beberapa cara. Pada setiap langkah alur transduksi sinyal yang dipengaruhi tamoksifen, terdapat potensi terjadinya perubahan respons. Setelah tamoksifen berikatan dengan ER, terjadi translokasi kompleks ER-tamoksifen ke inti sel dan berikatan dengan *estrogen response element*. Ikatan ini mencegah aktivasi transkripsi gen-gen yang responsif estrogen. Data laboratorium dan klinis memberi kesan bahwa kanker payudara ER-positif yang mengekspresikan HER-2 secara berlebihan mungkin berkaitan dengan resistensi tamoksifen. Pada tumor-tumor ini, aktivasi yang tidak tergantung ER oleh alur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) membantu terjadinya resistensi. Selain itu, ekspresi AIB1, suatu koaktivator reseptor estrogen, dapat terkait dengan resistensi tamoksifen pada pasien yang mengoverekspresikan HER-2. Resistensi tamoksifen dapat pula diterangkan oleh kenyataan bahwa kanker payudara dengan kadar ekspresi HER-2 yang lebih tinggi atau amplifikasi HER-2 secara bermakna menurunkan kadar ER/progesteron reseptor (PgR) dibandingkan tumor dengan kadar overekspresi HER-2 atau amplifikasi yang lebih rendah.

Pada beberapa keadaan, resistensi terjadi setelah sel-sel ER-positif hilang. Mutasi ER diduga merupakan mekanisme yang mendasarinya, tetapi sedikit bukti yang menunjukkan hal tersebut. Fosforilasi ER dapat memerantarai pengikatan hormon, pengikatan DNA, dan akhirnya aktivasi transkripsi. Perubahan pada fosforilasi yang diperantarai perubahan-perubahan pada protein kinase A dan C juga dapat menyebabkan resistensi. Terakhir, modifikasi pada *estrogen response element*, seperti perubahan urutan dan duplikasi, dapat menyebabkan pengikatan kompleks tamoksifen-ER dengan peningkatan transkripsi gen-gen yang responsif estrogen.

Raloksifen

Raloksifen adalah agonis dan antagonis estrogen yang mulanya dibuat sebagai obat antikanker payudara. Raloksifen bersifat estrogenik pada tulang namun antiestrogenik pada jaringan payudara dan uterus. Sebenarnya penelitian-penelitian awal tidak memperlihatkan hasil yang menjanjikan, namun lima studi skala besar melaporkan bahwa obat ini menekan laju osteoporosis pada perempuan-perempuan dengan risiko osteoporosis. Dari tiga penelitian terdahulu menunjukkan bahwa raloksifen tidak hanya menurunkan insiden fraktur yang berhubungan dengan osteoporosis tapi juga mempunyai efikasi mencegah kanker payudara. Penelitian-penelitian tersebut memperlihatkan penurunan kanker payudara pada perempuan yang menerimanya sehingga dikembangkan uji kemopreventif kanker payudara generasi kedua yang membandingkan raloksifen dengan tamoksifen pada perempuan pascamenopause risiko tinggi. Penelitian tersebut yaitu perbandingan dengan agen anti-fraktur alendronate (EVA trial) dan kemopreventif tamoksifen (STAR trial) menunjukkan bukti lebih lanjut bahwa raloksifen merupakan pilihan yang lebih baik. Dapat disimpulkan bahwa indikasi pemberian raloksifen adalah sebagai manajemen osteoporosis, mencegah fraktur, dan menurunkan insiden kanker payudara invasif. Sehingga sangat beralasan jika raloksifen merupakan obat yang tepat sebagai obat untuk mengatasi gejala klimakterum pada perempuan post menopause.

Meskipun obat ini relatif dapat ditoleransi baik, namun dapat pula timbul gejolak panas (*hot flashes*). Namun, dibanding dengan tamoksifen, raloksifen berhubungan dengan berkurangnya *vaginal discharge* dan *hot flashes*. Keuntungan lain raloksifen dibadingkan dengan tamoksifen adalah raloksifen tampaknya tidak memicu kanker endometrium. Penelitian yang dilakukan oleh Freedman dkk, menemukan bahwa setelah lima tahun, perempuan post menopause dengan uterus yang masih intak mempunyai keuntungan jika diberikan raloksifen dibanding dengan tamoksifen. Sedangkan perempuan post menopausal tanpa uterus, rasio keuntungan/risiko raloksifen dan tamoksifen sama.

Fulvestrant

Alternatif lain untuk tamoksifen adalah *fulvestrant* (sebelumnya dikenal dengan ICI 182,780). *Fluvestrant* adalah antagonis ER yang diketahui tidak memiliki aktivitas agonis dan menyebabkan penurunan ER. Seperti tamoksifen, *fulvestrant* berikatan secara kompetitif dengan ER tetapi dengan afinitas yang jauh lebih kuat, yaitu sekitar 100 kali lebih besar daripada tamoksifen, sehingga mencegah efek estrogen endogen pada sel-sel target.

Fulvestrant direkomendasikan diberikan pada perempuan post menopause dengan kanker payudara stadium lanjut yang ER-positif dan pernah mendapat terapi antiestrogen (terutama tamoksifen) atau aromatase inhibitor. Hasil dari uji klinik fase II pada perempuan post-menopause dengan kanker payudara stadium lanjut dan mengalami progresi setalah pemberian aromatase inhibitor, pemberian *fulvestrant* menghasilkan respon 14,3% *partial response*, dan 20,8% pasien mengalami *stable disease* minimal selama 6 bulan. Sedangkan uji klinik fase III pada perempuan post-menopause dengan ER-positif, stadium lanjut dan mengalami progresi setelah pemberian aromatase inhibitor non-steroidal, menunjukkan bahwa efek *fulvestrant* dan *exemestane* sama baiknya (32.2% versus 31.5%)

Dosis *fulvestrant* yand disetujui oleh FDA adalah 250 mg, satu kali perbulan, injeksi intramuscular. *Fulvestrant* dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling sering (insidensnya lebih dari 10%) pada studi acak fase III adalah reaksi di tempat injeksi dan gejolak panas. Peristiwa yang juga sering (dengan insidens 1% sampai 10%) adalah astenia, sakit kepala dan gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare, dengan gangguan gastrointestinal minor sebagai efek samping yang paling sering dijumpai.

INHIBITOR AROMATASE/*AROMATASE INHIBITOR* (AI)

Ketika menopause, sintesis hormon-hormon ovarium berhenti. Namun, estrogen terus diproduksi dari hasil konversi androgen (yang dihasilkan kelenjar adrenal) oleh aromatase, suatu enzim dari keluarga besar CYP. Aromatase adalah kompleks enzim yang bertanggung jawab dalam langkah terakhir sintesis estrogen melalui konversi androsetenedion dan testosteron menjadi estron (E1) can estradiol (E2).

Inhibitor Aromatase (AI) telah dikelompokkan dalam sejumlah cara, seperti pembagian generasi pertama, kedua dan ketiga; steroid (tipe 1) dan non-steroid (tipe 2); serta reversibel (ikatan ionik) dan ireversibel (ikatan kovalen). Inhibitor aromatase steroid meliputi formestan (generasi kedua) dan *exemestane* (generasi ketiga). Inhibitor aromatase non-steroid misalnya *aminoglutetimida* (generasi pertama), rogletimida dan *fadrozole* (generasi kedua), dan anastozol, letrozol, vorozol (generasi ketiga).

Inhibitor aromatase steroid dan non-steroid berbeda dalam hal cara interaktivasi dan inaktivasi enzim aromatase. Inhibitor aromatase steroid (tipe 1) merupakan tipe inhibitor bunuh diri (*suicide inhibitors*) yang berkompetisi dengan substrat endogen androstenedion dan testosteron untuk situs aktif enzim dan diproses menjadi senyawa antara yang berikatan secara ireversibel dengan situs aktif sehingga efek yang dihasilkan akan tahan lama. Struktur unik dari tipe ini adalah obat yang terikat secara kovalen pada dan diaktivasi oleh aromatase kemudian menginaktivasi aromatase sehingga tidak terbentuk estrogen.

Inhibitor non-steroid merupakan inhibitor kompetitif yang berkompetisi dengan substrat endogen, dengan membentuk ikatan yang reversibel dengan atom besi pada heme sehingga aktivitas enzim tersebut dapat dipulihkan bila inhibitor dibuang. Tidak jelas apakah jenis inhibisi (reversibel atau ireversibel) mempunyai implikasi klinik. Kemampuan aromatase inhibitor generasi pertama dan kedua dalam mensupresi aromatse adalah 92-96%, dan lebih dari 96% pada generasi ketiga.

Aminoglutetimida

Aminoglutetimida (AG) merupakan inhibitor aromatase yang pertama kali digunakan di klinik. Ketika itu obat ini digunakan sebagai adrenalektomi medik. Pada kanker payudara metastatik dilaporkan terdapat angka respons sebesar 32%. Namun, karena agen ini merupakan aromatase inhibitor non selektif yang dalam kerjanya juga menghambat semua enzim sitokrom P450, sehingga menghambat pembentukan hormon steroid lainnya, pemberian *aminoglutetimida* perlu dibarengi pemberian kortikosteroid, seperti hidrokortison. Selain itu generasi pertama non selektif ini membutuhkan konsentrasi obat yang tinggi dan sering menimbulkan efek samping berupa ruam kulit, letargi dan hipotensi ortostatik. Generasi kedua dan ketiga mempunyai karakteristik yang superior daam hal lebih selektif, efek samping lebih rendah dan tidak membutuhkan suplementasi kortikosteroid. Oleh karenanya *aminoglutetimida* sekarang jarang dipakai untuk pengobatan kanker payudara metastastik.

Letrozol dan Anastrozol

Baik letrozol dan anastrozol diindikasikan sebagai terapi lini pertama pada perempuan post menopause dengan kanker payudara yang reseptor hormonal-positif. Rekomendasi ini didasarkan pada dua studi fase III terpisah, salah satunya membadingkan anastrozol dengan tamoksifen dan satu lagi membandingkan letrozol dengan tamoksifen. Pada kedua uji klinik, median lama perburukan bagi pasien yang menerima baik anastrozol atau letrozol secara bermakna lebih panjang dibandingkan tamoksifen. Lebih lanjut, pada pasien yang menerima letrozol, terdapat kecenderungan perbaikan pada kelangsungan hidup keseluruhan dibandingkan dengan tamoksifen.

Pada terapi lini kedua kanker payudara metastatik untuk perempuan yang tidak berhasil diterapi dengan tamoksifen, uji klinik kedua obat memperlihatkan perbaikan efektivitas klinis letrozol dan anastrozol dibandingkan megestrol asetat.

Pada terapi ajuvan, hasil dari uji klinik *Arimidex,* tamoksifen, *Alone or in Combination* (ATAC) menghasilkan persetujuan penggunaan anastrozol untuk terapi ajuvan kanker payudara pasca menopause. Dalam studi ini, yang membandingkan anastrozol, tamoksifen, dan kombinasi tamoksifen-anastrozol, pasien yang mendapat anastrozol mengalami perbaikan bermakna dalam hal kelangsungan hidup bebas penyakit, lama waktu sampai terjadi kegagalan terapi, dan tolerabilitas. Namun, tidak ada perbedaan dalam kelangsungan hidup keseluruhan. Sebaliknya, kelompok kombinasi tidak memperlihatkan manfaat lebih dibandingkan tamoksifen saja.

Selain itu data yang membandingkan kemampuan masing-masing AI masih sangat terbatas. Pada penelitian ditemukan bahwa Letrozole lebih efektif dibandingkan dengan sesama generasi tiga yaitu anstrozole. Terdapat perbedaan bermakna pada rata-rata inhibisi aromatisasi letrozole dibandingkan anastrozole (99,1% vs 97,3%, p= 0.002). Keuntungan penggunaan aromatase inhibitor adalah dapat secara selektif mengurangi estrogen endogen dan mendukung *targeted therapy* untuk kanker payudara tergantung hormon. AI direkomendasikan untuk perempuan yang mempunyai kontraindikasi absolut atau relatif terhadap tamoxifen atau perempuan dengan riwayat trombosis atau stroke. AI juga bermanfaat sebagai terapi lanjutan setelah penggunaan tamoxifen.

Dosis anastrozole adalah 1 mg/hari dan Letrozole 2,5 mg/hari. *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice* merekomendasikan pemberian AI sebagai terapi adjuvan untuk menurunkan risiko kekambuhan baik sebagai terapi primer atau setelah 2-3 tahun pemberian tamoksifen. Durasi terapi yang optimal belum diketahui namun sebaiknya tidak melebihi lima tahun.

Efek samping anastrozole adalah gangguan muskuloskeletal dan fraktur, serta gangguan gastrointestinal. Efek samping yang ditemukan pada Letrozole adalah *hot flushes*, artritis, atralgia, mialgia, dan meningkatkan risiko fraktur.

Exemestane.

Exemestane juga memperlihatkan efikasi yang baik melebihi tamoksifen sebagai terapi lini pertama pada perempuan post-menopause dengan kanker payudara stadium lanjut. Pada penelitian fase II menunjukkan bahwa *exemestane* meningkatkan efikasi klinik dalam hal respon terapi (*complete response, partial response, or disease stabilization*), waktu progresi, dan waktu kegagalan terapi. Selain itu, exemestane juga digunakan sebagai terapi pada kanker payudara stadium dini.

Dosis *exmestone* adalah 25mg. Efek samping *exemestone* adalah artralgia, diare, gangguan penglihatan

MEDROKSIPROGESTERON DAN MEGESTROL

Medroksiprogesteron dan megestrol adalah derivat 17-hidroksi progesteron yang berbeda pada ikatan rangkap antara posisi C6 dan C7. Megestrol merupakan obat hormonal yang paling lazim dipakai untuk pasien dengan kanker payudara lanjut, biasanya dengan dosis total harian 160 mg. Obat ini juga sering dipakai untuk terapi kanker endometrium metastatik yang responsif hormonal pada dosis 320 mg/hari. Selain itu, dosis 160 mg/hari kadang-kadang dipakai sebagai terapi hormonal untuk kanker prostat. Megestrol telah dievaluasi luas untuk terapi anoreksia-kakeksia yang disebabkan kanker atau sindrom imunodefisiensi didapat. Berbagai rentang dosis dari 160 sampai 1600 mg/hari telah digunakan. Studi prospektif memperlihatkan hubungan dosis-respons pada dosis sampai 800 mg/hari. Dosis rendah megestrol (40 mg/hari) telah terbukti efektif menurunkan gejolak panas pada perempuan dengan kanker payudara dan pada pria yang menjalani terapi ablasi androgen.

Megestrol relatif dapat ditoleransi baik, dengan efek samping yang menonjol adalah stimulasi selera makan dengan peningkatan berat badan. meskipun hal ini merupakan efek yang bermanfaat pada pasien dengan anoreksia-kakeksia, namun dapat menjadi problem pada pasien dengan kanker payudara atau endometrium. Efek samping megestrol asetat lainnya adalah penekanan produksi steroid adrenal dengan menekan sumbu hipofisis-adrenal. Walaupun hal ini tampaknya asimptomatik pada sebagian besar pasien, namun ada laporan bahwa supresi adrenal dapat menyebabkan problem klinis pada beberapa pasien.

Selama beberapa dekade, pemberian obat ini dapat dihentikan begitu saja tanpa diketahui adanya sekuele pada pasien, dan tampaknya praktik seperti ini dapat diteruskan. Namun, jika terjadi tanda-tanda dan gejala-gejala Addisonian setelah penghentian obat, harus diberikan kortikosteroid. Lebih lanjut, jika pasien yang mendapat megestrol mengalami infeksi bermakna, mengalami cedera atau menjalani pembedahan, harus diberikan perlindungan kortikosteroid. Mungkin ada sedikit peningkatan insidens fenomena tromboembolik pada pasien yang mendapat megestrol saja. Risiko ini tampaknya lebih tinggi jika megestrol diberikan bersama dengan terapi sitotoksik. Masih kontroversi apakah megestrol menyebabkan edema. Jika ada, edema biasanya minimal dan mudah diatasi dengan diuretik ringan. Megestrol dapat menyebabkan impotensi pada beberapa pria. Insidensnya masih kontroversial, meskipun pada umumnya disetujui bahwa hal tersebut bersifat ireversibel. Megestrol dapat menyebabkan ketidakteraturan menstruasi, yang paling menonjol adalah perdarahan lucut menstrual dalam dua minggu setelah penghentian obat. Meskipun mual dan muntah dianggap sebagai efek samping, terdapat data yang memperlihatkan bahwa obat ini mempunyai efek antiemetik. Megestrol tampaknya dapat menurunkan baik mual maupun muntah pada sekitar dua pertiga pasien kanker stadium lanjut.

Medroksiprogesteron mempunyai banyak sifat, penggunaan klinik, dan toksisitas yang mirip megestrol asetat. Medroksiprogesteron tersedia dalam kemasan tablet 2,5 mg dan 10 mg serta injeksi 100 dan 400 mg/L. Dosis untuk terapi kanker payudara metastatik atau prostat adalah 400 mg/minggu atau lebih dan 1000 mg/minggu untuk kanker endometrial metastatik. Sediaan injeksi atau dosis oral harian telah digunakan untuk pengendalian gejolak panas.

DIETILSTILBESTROL DAN ESTRADIOL

Dietilstilbestrol (DES) dahulu adalah terapi hormonal primer untuk kanker payudara metastatik. Uji klinik komparatif acak memperlihatkan bahwa DES mempunyai angka respons yang sama dengan tamoksifen. Namun, berdasarkan uji tersebut, penggunaan DES dilampaui oleh tamoksifen terutama karena DES memiliki lebih banyak toksisitas. DES kadang-kadang digunakan pada pasien kanker payudara metastatik yang memiliki kanker sensitif hormon yang gagal berespons terhadap terapi hormon multipel lainnya. Dosis untuk keadaan ini adalah 15 mg/hari (baik sebagai dosis tunggal atau terbagi). DES juga digunakan sebagai terapi ablasi androgen pada pria dengan kanker prostat metastatik yang tidak menunjukkan respon adekuat dengan operasi kastrasi. Dosis sekitar 3 mg/hari menghasilkan kadar testosteron seperti pada keadaan anorkhid.

Pada perempuan, DES dapat menyebabkan sejumlah toksisitas dibanding dengan tamoksife seperti mual, muntah, edema, perdarahan vagina dan permasalahan jantung. DES juga menyebabkan nyeri pada payudara dan warna puting dan areola yang lebih gelap. DES meningkatkan risiko fenomena tromboembolik, dan hal ini dapat menyebabkan komplikasi yang mengancam nyawa. Pada laki-laki, DES menghasilkan peningkatan peristiwa tromboembolik dan mortalitas, sehingga penggunaannya terbatas. DES juga menyebabkan ginekomastia yang nyeri. Meskipun radiasi payudara sebelum pemberian DES tampaknya dapat mencegah toksistas tersebut, hal ini tidak membantu jika diberikan setelah toksisitas timbul.

ANTIANDROGEN

Efek androgen pada sel epitelial prostat dan stroma disekelilingnya bervariasi. Testosteron yang masuk ke dalam sel epitelial diubah oleh 5α reduktase menjadi metabolit aktif dihidrotestosteron. Dihidrotestosteron menstimulasi reseptor androgen di sitoplasma dan menghasilkan potensiasi sejumlah proses di dalam sel dengan meningkatkan transkripsi beberapa gen. Misalnya, peningkatan angiogenesis akibat upregulasi faktor pertumbuhan epitel dan vaskular bersama dengan peningkatan proliferasi epitelial dan penurunan apoptosis. Oleh karenanya terapi hormonal masih merupakan salah satu terapi utama dalam penanganan kanker prostat. Supresi produksi testosteron merupakan tujuan utama dari terapi hormonal yang dapat dicapai dengan menggunakan estrogen, agonis dan antagonis luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), dan anti-androgen

Terapi hormonal antiandrogen berguna pada pasien kanker prostat yang mengalami metastasis dan berisiko mengalami gejala yang berhubungan dengan *testosterone flare* setelah pemberian agonis LHRH. Monoterapi antiandrogen juga bermanfaat sebagai terapi adjuvan pada kanker prostat stadium dini yang bertujuan untuk mengurangi progresi dan rekurensi.

Flutamid

Antiandrogen flutamid digunakan pada pria dengan kanker prostat metastatik baik sebagai terapi inisial, berkombinasi dengan analog GnRH, atau ketika kanker tidak responsif walaupun sudah mendapat ablasi androgen. Dosis yang dianjurkan adalah 250 mg per oral tiga kali sehari. Pada pasien dengan kanker prostat yang masih berkembang meskipun digunakan flutamid, penghentian flutamid dapat menyebabkan respons putus obat.

Efek samping tersering akibat flutamid adalah diare, dengan atau tanpa gangguan perut. Ginekomastia, yang mungkin agak nyeri, sering terjadi pada laki-laki yang tidak mendapat terapi ablasi androgen konkomitan. Flutamid jarang menyebabkan hepatotoksisitas, suatu kondisi yang reversibel bila terdeteksi secara dini namun dapat juga fatal. Tidak ada cara pemeriksaan untuk menskrining hepatotoksisitas akibat flutamid kecuali memperhatikan fenomena ini dan melakukan uji fungsi hati jika gejala-gejala timbul.

Bikalutamid (*Casodex*)

Casodex merupakan antiandrogen non-steroid lain yang telah disetujui oleh US FDA untuk penggunaan di Amerika Serikat. Dosis yang dianjurkan adalah tablet 50 mg per hari. Sebuah uji klinik melaporkan bahwa *Casodex* tampak sebanding dengan flutamid pada pasien dengan kanker prostat lanjut. *Casodex* relatif dapat ditoleransi dan berkaitan dengan insidens diare yang lebih rendah dibandingkan flutamid.

Nilutamid

Nilutamid mewakili variasi antiandrogen ketiga yang tersedia untuk pasien dengan kanker prostat. Meskipun mungkin tidak semahal antiandrogen lain, obat ini mempunyai dua toksisitas unik, yaitu rabun malam hari dan toksisitas paru sehingga penggunaannya terbatas.

Fluoksimesteron

Fluoksimesteron adalah suatu androgen yang telah dipakai baik pada perempuan dengan kanker payudara metastatik yang responsif hormon dan telah mendapat terapi hormonal seperti tamoksifen, inhibitor aromatase atau megestrol asetat. Dosis biasanya 10 mg dua kali sehari. Meskipun angka respons keseluruhan rendah, terdapat beberapa orang pasien yang mengalami respons antitumor tinggi dan bertahan berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun.

Toksisitas yang terkait dengan fluoksimesteron adalah yang dapat diduga dengan suatu androgen: hirsutisme, kebotakan, penurunan suara (*hoarseness*), akne, peningkatan libido dan eritrositosis. Fluoksimesteron dapat juga meningkatkan hasil uji fungsi hati pada beberapa pasien, dan yang jarang, dikaitkan dengan neoplasma hepatik.

OCTREOTIDE

Octreotide adalah analog somatostatin yang telah merevolusi terapi sindrom karsinoid dan sindrom kelebihan hormon yang berkaitan dengan kanker sel pulau-pulau pankreas dan akromegali. Angka respons tinggi dan rata-rata bertahan untuk beberapa bulan, kadang-kadang bertahun-tahun. Kadang-kadang respons antitumor yang secara temporer berkaitan dengan *octreotide* tampak pada tumor-tumor tersebut dan telah diteliti sebagai terapi potensial pada kanker payudara. Hasil studi acak pada perempuan dengan kanker payudara metastatik tidak memperlihatkan adanya manfaat atas penambahan *octereotide* pada tamoksifen. *Octreotide* juga dapat meredakan diare berat yang disebabkan oleh kemoterapi berbasis 5-FU dan raadiasi pelvis.

Octreotide dapat diberikan secara intravena atau subkutan. Dosis awal adalah 50g diberikan dua sampai tiga kali pada hari pertama. Dosis dititrasi menaik, dengan dosis harian yang lazim berkisar antara 400 sampai 450 g/hari bagi sebagian besar pasien. Pada saat tertentu, dosis sampai 1500 g/hari dapat diberikan. Tersedia pula sediaan depot, yang memungkinkan dosis diberikan dengan interval satu bulan. *Octreotide* umumnya dapat ditoleransi baik. Tampaknya, *octreotide* menyebabkan toksisitas lebih banyak pada pasien akromegalik, dengan problem seperti bradikardia, diare, hipoglikemia, hiperglikemia, hipotiroidisme, dan kolelitiasis.

ANALOG*GONADOTROPIN-RELEASINGHORMONE* (GNRH)

Hasil terapi analog GnRH pada orkhidektomi medik digunakan sebagai suatu cara memberikan ablasi androgen pada kanker prostat metastatik. Oleh karena aktivitas agonis inisial analog GnRH dapat menyebabkan *tumor flare* mulai dari kenaikan kadar androgen transien, penggunaan antiandrogen *flutamide* konkomitan telah dilakukan untuk mencegah efek ini.

Analog GnRH juga dapat menyebabkan regresi tumor pada kanker payudara yang responsif hormon dan telah menerima persetujuan dari US *Food and Drug Administration* sebagai terapi kanker payudara metastatik pada perempuan premenopause. Data memberi kesan bahwa obat-obatan ini mungkin bermanfaat sebagai terapi ajuvan pada perempuan pramenopause dengan kanker payudara yang telah direseksi. Penggunaan obat ini dalam kombinasi dengan kemoterapi ajuvan pada perempuan pramenopause dengan kanker payudara primer merupakan subyek uji klinik besar berskala internasional yang masih berlangsung. Toksisitas primer analog GnRH bersifat sekunder terhadap ablasi konsentrasi steroid seks dan meliputi gejolak panas, berkeringat, dan mual. Gejala-gejala ini dapat dipulihkan dengan analog progestational dosis rendah.

Analog GnRH yang tersedia untuk pemakaian klinis adalah *gosereline* dan *leuprolide*. Keduanya terdapat dalam sediaan intramuskular depo dan diberikan dengan interval satu bulan. Dosis yang dianjurkan setiap bulan untuk *leuprolide* adalah 7,5 mg dan *gosereline* 3,6 mg. Terdapat pula sediaan depo dengan masa kerja yang lebih panjang yang hanya diberikan setiap 3 bulan.

REFERENSI

Ahmann FR, Citrin DL, deHaan HA, et al. Zoladex: a sustained-release, monthly lutienizing hormone-releasing hormone analogue for the treatment of advanced prostate cancer. J Clin Oncol 1987;5:912.

Anzano MA, Peer CW, Smith JM, et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. J Natl Cancer Inst 1996;88:123.

Bajetta E, Procopio G, Ferrari L, et al. A randomized, multicenter prospective trial assessing long-acting release octreotide pamoate plus tamoxifen as a first line therapy for advanced breast carcinoma. Cancer 2002;94:299.

Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002;359:2131.

Benz CC, Scott GK, Sarup JC, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant growth of MCG-7 cells transfected with HER2/neu. Breast Cancer Res Treat 1993;24:85.

Black LJ, Jones CD, Falcone JF. Antagonism of estrogen action with a new benzothiophene derived antiestrogen. Life Sci 1983;32:1031.

Bonomi P, Pessis D, Bunting N, et al. Megestrol acetate used as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. Semin Oncol 1985;12:36.

Bonone G, Briand PA, Miksicek RJ, et al. Activation of the unliganded estrogen receptor by EGF involves the MAP kinase pathway and direct phosphorylation. EMBO J 1996;15:2174.

Brawer MK. Hormonal therapy for prostate cancer. Rev Urol 2006;8(Suppl 2):S35-S47

Brogden RN, Clissold SP. Flutamide. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in advanced prostatic cancer. Drugs 1989;38:135.

Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. Endocrine Rev 2005;26(3):331-45.

Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, dkk. american society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. Clin Cancer Res 2001;7:2620.

Buzdar AU, Hortobagyi G. Update on endocrine therapy for brast cancer. Clin Cancer Res 1998;4:527-34.

Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer 1973;32:1126.

Casinu S, Fedeli A, Fedeli SL, et al. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced dicarrhea: a randomized trial. J Clin Oncol 1993;11:148.

Coopman P, Garcia M, Brunner N, et al. Anti-proliferative and anti-estrogenic effects of ICI 164,384 and ICI 182,780 in 4-OH-tamoxifen-resistant human breast cancer cells. Int J Cancer 1994;56:295.

Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. Lancet 2002;360:817

Cuzick J, Powless T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 2003;361:296

Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997;337:1641.

Dewar JA, Horobin JM, Preece PE, et al. Long-term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer. BMJ 1992;305:225.

Dole E, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. Ann Pharmacother 1997;31:65-75.

Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group. Tamixifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;351:1451.

Encarnacion CA, Ciocca DR, McGuire WL, et al. Measurement of steroid hormone receptors in breast cancer patients on tamoxifen. BreastCancer Res Treat 1993;26:237.

Fendl KC, Zimniski SJ. Role of tamoxifen in the induction of hormone-independent rat mammary tumors. Cancer Res 1992;52:235.

Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast andBowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371.

Freedman AN, Yu B, Gail MH, Costantino JP, Graubard BI, Vogel VG, Anderson GL, McCaskill-Stevens W. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. J Clin Oncol. 2011;29(17):2327-33.

Gorin MB, Day R, Constantino JP, et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. Am J Ophthalmol 1998;125:493.

Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitor in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:881.

Harvey HA, Lipton A, Max DT, et al. Medical castration produced by the GnRH analogue leuprolide to treat metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1985;3:1068.

Hayes DF, Robertson JFR. Overview of concepts of endocrine therapy. Dalam: Hayes DF, Nicholson RI, Robertson JFR. Endocrine therapy of breast cancer. USA 2002. 3-10

Henderson BE, Berstein L, Ross R. Etiology of cancer:hormonal faktors. Dalam: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg RA ed. Cancer: principles and practice oncology 5th edition. Philadephia: Lippincott-Raven Publisher. 1997. h. 219-28.

Howell A, Osborne CK, Morris C, et al. ICI 182,780 (Faslodex): development of a novel, "pure" antiestrogen. Cancer 2000;89:817.

Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182.780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20:3396.

Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. N Engl J Med 1981:304:16.

Jones KL, Buzdar AU. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. Endocrine-Related Cancer 2004;11:391-406

Jordan VC, Morrow M. Tamoxifen, Raloxifene, and the Prevention of Breast Cancer. Endocrine Reviews 1999;20(3):253–78.

Karnik PS, Kulkarni S, Liu XP, et al. Estrogen receptor mutations in tamoxifen-resistant breast cancer. Cancer Res 1994;54:349.

Kato S. Endoh H, Masuhiro Y, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. Science 1995;270:1491.

Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifene failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. J Clin Oncol 2000;18:1399.

Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. Goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Eur J Cancer 2003;39:1711.

Kennedy BJ. Hormonal therapies in breast cancer. Semin Oncol 1974;1:119.

Kiang DT, Kennedy BJ. Tamoxifen (antiestrogen) therapy in advanced breast cancer. Ann Intern Med 1977;87:687

Ko SS, Jordan VC. Treatment of osteoporosis and reduction in risk of invasive breast cancer in postmenopausal women with raloxifene. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(4):657-74.

Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:142.

Lee WL, Chao HT, Cheng MH, Wang PH. Rationale for using raloxifene to prevent both osteoporosis and breast cancer in postmenopausal women. Maturitas 2008;60(2):92-107.

Leinung MC, Liporace R, Miller CH. Induction of adrenal suppression by megestrol acetate in patients with AIDS. Ann Intern Med 1995;122:843.

Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. J Clin Oncol 2003;21:1967.

Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. J Natl Cancer Inst 1990;82:1127.

Loprinzi CL, Jensen MD, Jiang NS, et al. Effect of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis. Mayo Clin Proc 1992;67:1160.

Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in the management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000;356:2059.

Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. N Engl J Med 1994;331:47

Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. J Clin Oncol 1993;11:762.

Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. J Clin Oncol 2002;20:1578

Love RR, Cameron L, Connell BL, et al. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. Arch Intern Med 1991;151:1842.

Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1992;326:852.

McDonald CC, Stewart HJ. Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial. The Scottish Breast Cancer Committee. BMJ 1991;303:435.

Mcleod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. Urology 2003;61(2 Suppl 1):S3-S7.

Miller WR. Clinical pharmacology of Aromatase inhibitors. Dalam: Ellis MJ. Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer. 2005. New York: Oncology News International Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. h. 15-30.

Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2003;21:2101.

Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 2000;18:3758.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2. 2011. www.nccn.com

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. Version 4. 2011. www.nccn.com

Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, et al. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:353.

Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20:3386.

Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. Drug Ther 1998;339:1609-18

Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, Biganzoli L, Cufer T, Duchateau L, Hamilton A, Lobelle JP, Piccart M Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2003;14:1391-8.

Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2003;14:1391.

Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparibility and quality of data. IARC Sci Publ 1992;45.

Peethambaram PP, Ingle JN, Suman VJ, Hartmann LC, Loprinzi CL. Randomized trial of diethylstilbestrol vs. tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. Breast Cancer Res Treat 1999;54(2):117-22.

Piccart M, Parker LM, Pritchard KI. Oestrogen receptor downregulation: an opportunity for extending the window of endocrine therapy in advanced breast cancer. Ann Oncol 2003;14:1017.

Polsker GL, Brogden RN. Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. Drugs 1994;48:930.

Rohatgi N, Blau R, Lower EE. Raloxifene is associated with less side effects than tamoxifen in women with early breast cancer: a questionnaire study from one physician>s practice.J Womens Health Gend Based Med 2002;11(3):291-301.

Rowland KM Jr, Loprinzi CL, Shaw EG, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. J Clin Oncol 1996;14:135.

Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst 1995;87:645.

Ryan PD, Goss PE. Adjuvant hormonal therapy in peri- and postmenopausal breast cancer. The Oncologist 2006;11:718–31.

Santen RJ. Suppression of estrogens with amonoglutethimide and hydrocortisone (medical adrenalectomy) as treatment of advanced breast carcinoma: a review. Breast Cancer Res Treat 1981;1:183.

Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. CASODEX Combination Study Gorup. Cancer 1996;78:2164.

Schteingart DE, Cash R, Conn JW. Amino-glutethimide and metastatic adrenal cancer. Maintained reversal (six months) of Cushing's syndrome. JAMA 1966;198:1007.

Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289:2827.

Styles JA, Davies A, Lim CK, et al. Genotoxicity of tamoxifen, tamoxifen epoxide and toremifene in human lymphoblastoid cells containing human cytochrome P450s. Carcinogenesis 1994;15:5.

Tchekmedyian NS, Hickman M, Siau J, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. Cancer 1992;69:1268.

Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. Urology 1995;46:220.

Wadler S, Benson AB III, Engelking C, et al. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. J Clin Oncol 1998;16:3169.

Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. Cancer Res 1991;51:3867.

Weippl KS, Goss P. Strategies for adjuvant therapy in women with hormone receptor-positive breast cancer. Dalam: Hudis C. Translating advances in hormonal therapies for breast cancer into clinical practice. 2006.USA:Meniscus Educational Institute. 4-14

Williams GM, Iatropoulos MJ, Djordjevic MV, et al. The triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat. Carcinogenesis 1993;315.

Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, et al. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. Ann Intern Med 1993;118:860.

382

TERAPI BIOLOGI PADA KANKER

Johan Kurnianda

Terapi biologi pada kanker adalah terapi yang menggunakan sistem respon imun tubuh untuk melawan sel-sel tumor. Pada awal tahun 1800 para klinisi mengamati bahwa pada pasien kanker kadang-kadang terjadi regresi tumor setelah pasien mengalami infeksi bakteri. Hal ini menjadi awal dari ide mengenai reaksi inang penjamu yang dapat digunakan sebagai terapi kanker.

Penelitian klinis mengenai terapi biologi telah dilakukan sejak hampir 1 abad yang lalu. William B. Coley, seorang ahli bedah di Memoriam Hospital New York menghabiskan karirnya selama tahun 1892-1936 untuk mendapatkan terapi yang dapat melawan penyakit dengan menggunakan mekanisme pertahanan tubuh. Hasil temuannya menunjukkan kadang-kadang terjadi regresi tumor pada pasien yang diterapi. Namun demikian hasil temuan ini belum dapat diterima secara luas karena hasilnya tidak dapat diprediksi.

Dalam perkembangannya, banyak penelitian modern tentang terapi biologi yang sudah dilakukan. Suatu studi meta-analisis menunjukkan dari tahun 1990 sampai dengan 2002 sedikitnya telah dilaporkan dalam publikasi tertulis internasional sebanyak 334 penelitian tentang terapi biologi pada kanker, lebih dari 80% diantaranya adalah penelitian fase I dan fase II. Penyakit kanker yang paling sering dijadikan topik penelitian adalah melanoma, karsinoma sel ginjal, keganasan gastrointestinal dan limfoma, sedangkan imunoterapi adalah jenis terapi biologi yang paling sering diteliti. Sejauh ini terapi biologi telah menunjukkan hasil yang baik pada beberapa jenis kanker. Diantaranya adalah interferon-α (IFN-α), yang digunakan untuk melanoma dengan status nodal yang positif, *hairy cell leukemia*, karsinoma sel ginjal, dan leukemia mieloid kronik. Interleukin-2 (IL-2) digunakan untuk karsinoma sel ginjal dan melanoma. Bacille Calmette-Gurin (BCG) digunakan sebagai terapi intravesikal ajuvan pada karsinoma buli-buli non-invasif.

Terapi biologi dapat dibagi menjadi 2 tipe. Tipe pertama adalah penggunaan substansi seperti sitokin, bakteri tertentu, obat-obatan, atau introduksi gen untuk menstimulasi respons imun selular terhadap kanker. Tipe kedua adalah penggunaan antibodi monoklonal spesifik yang beraksi langsung terhadap antigen tumor.

Tabel 1. Tipe Terapi Biologi pada Kanker

Tipe	Contoh
Sitokin	Interleukin-2, interferon-α, *tumor necrosis factor*-α
Imunoterapi adoptif	Lymphokine-activated killer cells, tumor-infiltrating Lymphocytes
Vaksin	Vaksin gangliosida GM2 untuk melanoma, vaksin sel melanoma untuk melanoma, vaksin berbasis sel dendritik
Antibodi monoklonal	Anti-CD20 untuk limfoma, anti HER-2 untuk kanker payudara

SITOKIN

Sitokin adalah protein kecil atau peptida yang terjadi secara alamiah pada spesies mamalia. Secara fisiologis sitokin memiliki banyak fungsi termasuk memodulasi fungsi imun. Limfokin memodulasi respons imun limfosit sedang monokin memodulasi respon monosit atau makrofag. Jumlah sitokin yang teridentifikasi semakin meningkat, namun baru sedikit yang dapat diproduksi dalam jumlah cukup dengan menggunakan metode DNA rekombinan. Selain itu belum banyak sitokin yang teruji secara klinis untuk terapi tumor. Sitokin yang telah banyak diteliti diantaranya adalah interferon, interleukin, dan *tumor necrosis*-α.

Interferon dapat dibagi menjadi 2 jenis, yaitu tipe A dan tipe B. Tipe A meliputi IFN-α dan IFN-γ. Tipe B meliputi IFN-β. Namun demikian baru IFN tipe A saja yang telah digunakan dalam onkologi klinis. Meski sudah banyak ditemukan subtipe-subtipe dari berbagai tipe IFN, baik yang alami maupun melalui rekayasa genetik, masih sedikit IFN yang teruji secara ekstensif. Semua IFN memiliki kemampuan menghambat replikasi virus di dalam sel.

IFN bekerja dengan cara mengikat reseptor permukaan sel yang spesifik, mengaktifkan kaskade kinase, dan akhirnya mengaktifkan faktor transkripsi yang mengikat elemen DNA yang responsif terhadap IFN. Proses ini menghasilkan ekspresi gen yang dapat diinduksi oleh IFN. IFN tipe A merupakan imunostimulan yang poten dan juga memiliki aksi antiproliferatif dan antiangiogenik. Mekanismenya dalam melawan kanker secara *in vivo* masih belum diketahui dan efektifitasnya tergantung dari cara, dosis, jadwal maupun lama pemberiannya.

IFN-α telah dinyatakan *Food and Drug Administration* (FDA) untuk terapi *hairy cell leukemia*, leukemia mieloid kronik, sarkoma Kaposi non viseral yang berhubungan dengan AIDS, dan melanoma stadium III. IFN-α juga telah digunakan sebagai terapi limfoma derajat keganasan rendah, mieloma multipel, dan dikombinasi dengan 5-fluourasil untuk karsinoma kolon yang rekuren. IFN-α telah diuji dengan obat imunologi maupun kemoterapi lain untuk biokemoterapi melanoma. FDA juga telah menyetujui penggunaan IFN-α sebagai terapi sklerosis multipel yang remisi dan relaps untuk memperlambat hambatan fisik dan menurunkan frekuensi eksaserbasi. IFN-α disetujui oleh FDA untuk terapi penyakit granulomatosa kronik, namun di dalam klinis juga sering digunakan untuk karsinoma sel ginjal.

Interleukin adalah limfokin yang secara spesifik mengatur respon imun limfosit, baik komponen sel-T maupun sel-B. Interleukin dapat memulai, mempertahankan dan menurunkan respons imun serta dapat menyebabkan pergantian dari respon imun selular (*T-helper* 1) menjadi humoral (*T-helper* 2) atau sebaliknya, tergantung kadar relatifnya.

Sebagai produk sel T aktif, IL-2 memacu proliferasi dan meningkatkan fungsi sel T lainnya, sel *natural killer* (NK), dan sel B. Sel-sel NK yang diaktivasi IL-2 menyebabkan aktivitas *lymphokine-activated killer* (LAK). Sel B yang dipacu oleh LI-2 melepaskan IgM yang berkaitan dengan sekresi *(secretory-associated IgM)* lebih banyak dibanding IgM yang berkaitan dengan membran *(membrane-associated IgM)*. Setelah dipacu IL-2 makrofag mencapai maturasi sitolitik dan menguraikan *transforming growth factor beta* (TGF-β).

Satu-satunya IL yang digunakan secara klinis adalah IL-2. IL-1 dan IL-4 juga telah dicoba namun pemakaian klinisnya masih terbatas. IL-3 diduga juga merupakan molekul yang berguna untuk menstimulasi sumsum tulang namun aktivitas anti tumornya secara *in vivo* atau *in vitro* tidak terbukti. IL-5 melalui IL-15 telah ditentukan karakteristiknya, diklon, dan diproduksi. IL-12 dan IL-15 memiliki potensi meningkatkan imunitas anti tumor. IL-11 telah diterima FDA untuk meningkatkan perbaikan trombosit setelah kemoterapi. IL-2 telah diterima FDA sebagai terapi karsinoma sel ginjal yang mengalami metastase dan melanoma stadium lanjut. Terdapat respon-respon terhadap IL-2 yang dramatik pada pasien melanoma stadium lanjut dan suatu kombinasi antara IL-2, IFN dan beberapa obat kemoterapi (biokemoterapi) kini sedang diuji-cobakan pada pasien melanoma stadium lanjut. IL-2 telah menunjukkan aktivitas pada beberapa keganasan hematologi, termasuk leukemia mielogenik akut dan limfoma refrakter, sementara penggunaannya pada kasus-kasus pasca transplantasi dan terapi adjuvan untuk vaksin kanker masih dalam tahap awal penelitian.

Tumor necrosis factor alpha (TNF-α), dikenal juga dengan istilah kakexin, merupakan peptida yang terlibat untuk memproduksi dan mempertahankan respon inflamasi. TNF-α terutama diproduksi oleh sel T aktif dan memiliki berbagai macam efek terhadap monosit/makrofag, sel endotel, dan sel-sel lain di seluruh tubuh. TNF-α bekerja melalui reseptor di permukaan membran sel dan menyebabkan kematian sel melalui apoptosis atau aktivasi sel target. Secara *in vitro* TNF-α dapat membunuh banyak tumor target yang mengekspresikan reseptor. Secara *in vivo* TNF-α memiliki aktivitas proinflamasi yang poten yang menyebabkan toksisitas pada dosis terapi dan hal ini yang membatasi penggunaannya dalam klinis. Beberapa jenis efek samping TNF-α adalah demam, malaise, syok, dan gagal multi organ. TNF-α (dalam kombinasi dengan melphalan) saat ini masih diteliti manfaatnya sebagai terapi *isolated limb perfusion* untuk melanoma dan sarkoma.

IMUNOTERAPI ADOPTIF

Imunoterapi adoptif adalah suatu pendekatan terapi dimana sel T atau sel efektor lain, yang distimulasi dengan memaparkannya pada sel tumor atau antigen *ex vivo*, diinjeksikan kembali pada pasien kanker agar memunculkan respons imun yang dimediasi sel untuk mengeradikasi sel-sel tumor.

Dalam imunoterapi adoptif pasien menjadi donor sel T dan sekaligus menjadi resipien. Tampaknya toleransi terhadap antigen tumor dikendalikan melalui stimulasi *ex vivo*. Selain itu, bila digunakan donor sel T dari orang lain, sel T tersebut akan ditolak oleh tubuh.

Meski manipulasi *ex vivo* dapat meningkatkan keuntungan dalam terapi kanker, sejauh ini hasil-hasil penelitian klinis belum dapat menentukan biaya dan sumber-sumber yang diperlukan untuk pendekatan terapi ini. Akhir-akhir ini telah digunakan klon sel T yang dimodifikasi untuk terapi virus dan keganasan. Contoh terapi tersebut adalah transfer adoptif sel T positif CD8 spesifik CMV yang telah terbukti efektif dalam menyusun kembali imunitas selular dalam melawan CMV pada pasien pasca transplantasi sumsum tulang alogenik. Selain itu transfer adoptif limfosit sitotoksik yang spesifik virus Epstein-Barr (VEB) juga telah terbukti efektif sebagai profilaksi dan terapi pada limfoma imunoblastik yang positif VEB pada pasien dengan kemampuan imunitas menurun (*immunocompromised*).

VAKSIN KANKER

Vaksin kanker adalah suatu imunisasi aktif yang bertujuan menginduksi sel T atau komponen lain sistem imun untuk mengenali dan secara aktif menyerang jaringan kanker. Jenis-jenis vaksin yang telah diuji secara klinis meliputi vaksin seluruh sel dengan komposisi berupa sel-sel autolog atau alogenik, *cell lysate,* atau preparasi membran, protein purifikasi, karbohidrat, peptida, atau antibodi anti-idiopatik yang menyerupai epitop tumor.

Antigen pada jaringan malignan yang dapat digunakan sebagai vaksinasi adalah protein dan peptida (misal fragmen protein tumor), gangliosida (misal GM2), dan asam nukleat (DNA dan RNA yang mengkode antigen tumor). Pasien melanoma yang memunculkan antibodi anti-GM2 setelah vaksinasi ternyata memiliki prognosis yang lebih baik.

Vaksin kanker baru digunakan di dalam penelitian klinis. Di luar penelitian klinis, vaksin kanker masih belum banyak dimanfaatkan. Meski banyak vaksin yang sudah diteliti dalam semua fase uji klinis, standard pemakaiannya secara klinis masih belum dapat ditetapkan. Pada penelitian binatang vaksin kanker menunjukkan potensi yang paling baik dalam mencegah kekambuhan kanker setelah tumor primernya dieliminasi, baik secara pembedahan, radiasi, maupun kemoterapi.

Salah satu jenis vaksin kanker yang saat ini dikembangkan adalah vaksinasi kanker berbasis sel dendritik (SD). SD merupakan suatu kelompok sel yang mempresentasikan antigen (*antigen-presenting cells*) bersifat heterogen dan kompleks. SD adalah leukosit yang terdistribusi secara luas di peredaran darah tepi dan pembuluh limfe aferen. Pada pemeriksaan dengan teknik *immunophenotyping*, SD biasanya memberikan respons positif untuk CD40, CD80, CD83 dan CD86, sedangkan progenitor SD yang ada di sumsum tulang memberi respons positif untuk CD14 dan CD11C. SD biasanya akan memberikan respon negatif untuk penanda sel limfosit T seperti CD3, CD16 dan CD28, penanda sel limfosit B (CD19 dan CD20) maupun sel NK (CD56 dan CD57).

Di dalam sistem imun, SD mempunyai peran yang sangat luas dan kompleks. Dalam sistem imunitas yang tidak spesifik (*innate*), SD mempunyai peran penting dengan mensekresi sitokin seperti IL-12 dan IFN A dan B, sebagai salah satu mekanisme pertahanan tubuh. Di samping itu, SD juga memacu sel-sel NK yang secara cepat akan mengeradikasi sel-sel target. Pada sistem imunitas yang spesifik, SD berperan untuk mengekspresikan kompleks peptida-MHC pada sel T yang naif (belum mempunyai memori). Lebih lanjut, SD juga berperan untuk mengaktifkan sel T melalui sinyal pacuan yang spesifik. Respons imun yang spesifik dari SD ini berperan penting untuk mengeradikasi sel-sel tumor, menghambat metastasis dan proses infeksi. Disebabkan oleh perannya yang sangat vital dalam sistem imun, banyak peneliti yang saat ini mengembangkan vaksin kanker dengan memanfaatkan potensi SD.

Salah satu teknik pengembangan vaksin berbasis SD adalah dengan melakukan rekayasa genetik untuk membuat suatu fusi protein antara antigen imunogenik (misalnya antigen dari salah satu jenis sel kanker) dengan satu peptid spesifik dari SD. Fusi protein ini, juga melalui rekayasa genetik, ditanamkan pada bakteri gram positif seperti *lactobacillus*. *Lactobacillus* yang sudah mengandung fusi protein imunogenik ini akan diberikan kepada pasien secara oral. Di dalam usus, bakteri ini akan berkoloni dan kemudian di dalam usus halus akan mengekspresikan fusi protein imunogenik yang selanjutnya akan dikenal secara cepat oleh SD. Fusi protein imunogenik akan diikat oleh SD dan segera dipresentasikan ke sel T untuk di eradikasi. Teknik serupa juga bisa dilakukan secara transdermal, memanfaatkan aktivitas SD yang ada di dalam kulit. Berbagai uji klinis fase I dan II tentang vaksin berbasis SD saat ini sedang dilakukan dan hasil dari pelitian-penelitian tersebut akan segera dipublikasikan.

ANTIBODI MONOKLONAL

Antibodi monoklonal (AbMo) adalah antibodi purifikasi yang dilepaskan untuk melawan suatu antigen spesifik atau epitop. AbMo dibuat dengan cara mengimunisasi tikus dengan preparat antigen purifikasi, ekstrak tumor, atau seluruh sel. Limfosit B yang memproduksi imunoglobulin dari lien tikus kemudian difusikan dengan *cell line* yang imortal untuk membentuk hibridoma. Hibridoma dapat ditumbuhkan dalam kultur dalam jangka waktu yang tidak terbatas dan disaring untuk memproduksi antibodi yang diinginkan. Klon hibridoma yang memproduksi antibodi yang diinginkan dapat dipurifikasi dan dikultur dalam jumlah besar. Antibodi monoklonal dapat diproduksi dalam jumlah cukup untuk kepentingan klinis.

Beberapa teknik laboratorium menggunakan AbMo untuk mendiagnosis keganasan. Teknik yang paling aplikatif dan paling banyak dipakai adalah *flow cytometry*. Pada teknik ini sel-sel diinkubasi dengan AbMo spesifik yang telah ditandai dengan molekul fluoresens yang berbeda-beda dan tertuju pada penanda permukaan sel tertentu. Sel-sel tersebut kemudian dilewatkan pada suatu aliran tipis melalui sinar laser. Komputer kemudian membaca defraksi sinar laser dan menginterpretasi data untuk mengakses ada atau tidaknya penanda permukaan sel yang berbeda-beda. Teknik ini sangat membantu dalam menentukan monoklonalitas yang terdapat pada keganasan, selain juga membantu menentukan fenotipe seluler pada keganasan hematologi dan tumor solid. AbMo yang dibubuhi radionuklida kini menjadi sarana diagnostik dan terapi yang semakin penting.

Sebagai antigen, AbMo dapat menyebabkan reaksi antigen-antibodi yang serupa dengan makromolekul ekstrinsik lainnya. Pada beberapa kasus dapat terjadi demam, menggigil, dan reaksi hipersensitivitas. Meski jarang, dapat juga terjadi reaksi anafilaksi yang fatal. Kerusakan organ dapat terjadi akibat ikatan non spesifik AbMo dengan jaringan non tumor. Bila AbMo terikat dengan toksin atau radionuklida dapat terjadi toksisitas spesifik terhadap agen tersebut. Namun demikian secara klinis umumnya toksisitas yang terjadi hanya ringan dan dapat ditoleransi pasien.

AbMo yang kini digunakan dalam klinis diperoleh dari tikus yang telah diimunisasi. Para ahli telah membuat antibodi terapi bagi manusia yang dapat menghindar dari pengenalan sistem imun. Kini para ahli sedang berupaya untuk menyembunyikan imunogenisitas antibodi murin dan menyusunnya kembali menjadi sesuatu yang sangat menyerupai antibodi manusia. Hal itu dilakukan dengan cara mensubstitusi seluruh struktur non esensial dari antibodi tikus dengan *counterpart*nya yang analog pada manusia *(analogous human counterparts)* melalui metode rekombinan DNA. Proses ini disebut humanisasi dan dapat menghasilkan antibodi yang dalam uji klinis terbukti mampu menghina dari sistem imun manusia.

Namun demikian penelitian-penelitian pendahuluan terhadap AbMo ini tidak memberikan hasil memuaskan. Hal ini disebabkan faktor-faktor seperti adanya reaktivitas silang AbMo dengan antigen normal, adanya ekspresi antigen tumor pada sel normal, ikatan kinetik antibodi terhadap permukaan sel, dan lemahnya mekanisme efektor seperti sitotoksisitas yang dimediasi sel serta tergantung antibodi atau sitotoksisitas yang dimediasi komplemen. Selain itu juga ada faktor besarnya tumor, adanya antigen tumor dalam sirkulasi yang mencegah AbMo berikatan dengan permukaan sel tumor, serta modifikasi antigen tumor oleh sel tumor itu sendiri sehingga sel tidak lagi mengikat AbMo. Masalah lain dalam terapi AbMo yang efektif adalah adanya produksi antibodi anti murin pada manusia (*human anti murine antibodies/*HAMA) yang menginaktivasi AbMo sebelum AbMo mencapai sel tumor dan *uptake* AbMo yang buruk di luar lapisan-lapisan awal sel tumor yang berada di sekitar kapiler.

Telah diupayakan beberapa cara untuk mengatasi hambatan-hambatan di atas di antaranya dengan mengembangkan fragmen Fab (sisi aktif regio variabel) yang lebih jarang melepaskan HAMA, memiliki waktu paruh yang lebih panjang, dan lebih baik dalam penetrasi tumor. Selain itu diupayakan juga suatu konjugasi terhadap toksin, obat-obatan, dan radionuklida yang dapat secara dramatis meningkatkan sitotoksisitas AbMo.

Beberapa AbMo saat ini mulai digunakan di dalam klinis, termasuk di Indonesia, untuk penanganan pasien kanker. Dua AbMo yang saat ini banyak digunakan adalah rituximab dan trastuzumab. Rituximab, suatu *humanized mouse chimeric antibody* yang memiliki target antigen CD-20 pada permukaan membran sel limfosit B, telah diterima FDA untuk digunakan sebagai terapi limfoma non-Hodgkin sel B, baik tipe *diffuse* atau folikular. Beberapa penelitian klinis fase III yang berskala besar, menunjukkan kombinasi rituximab dengan kemoterapi standar CHOP, menghasilkan respon terapi dan survival yang lebih tinggi secara bermakana dibandingkan kemoterapi standar CHOP, tanpa peningkatan efek samping. Rekombinan *humanized monoclonal antibody* lain, trastuzumab, yang mempunyai target *human epithelial growth factor 2* (HER-2), juga telah mendapat persetujuan FDA pada tahun 1998 untuk digunakan sebagai terapi pada subgrup pasien kanker payudara metastatik yang menunjukkan ekspresi berlebihan dari protein HER-2. Imunotoksin gemtuzumab ozogamicin (antibodi anti-CD-33) dilaporkan menunjukkan respon yang signifikan pada pasien AML relaps yang mengekspresikan CD33. Beberapa AbMo lain sedang dalam penelitian dan mungkin dapat segera digunakan di dalam klinis.

REFERENSI

Anderson CM, Haider S. Biologic therapy of cancer. In Wood ME, Philips GK , editors. Hematology/Oncology Secrets, 3rd edition, Philadelphia, Hanley & Belfus; 2003. p. 211-6.

Espinoza-Delgado I. Cancer vaccines. The Oncologist 2002;7:20-33.

Jonasch E. Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. The Oncologist 2001;6:34-55.

Lim J-B, Kwon OH, Kim H-S et al. Adoptive immunotherapy for CMV disease in immunocompromised patients. Yonsei Medical Journals 2004, 45 (suppl) : 18-22

Michalek J, Buchler T and Hajek R. T lymphocyte therapy for cancer. Physiological Research 2004, 53 : 463 - 69

Mohamadzadeh M, Luftig R. Dendritic cells: In the forefront of immunopathogenesis and vaccine development - A review.

Journal of Immune Based Therapies and Vaccine 2004,2:1, http://www.jibtherapies.com/content/2/1/1.

Ottaino A, Mollo E, Di Lorenzo G et al. Prospective clinical trials of biotherapies in solid tumor: a 5-years survey. Cancer Immunology Immunotherapy 2005, 54 (1): 44 - 50

Pettengell R, Linch D. Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD-20 positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. British Journal of Haematology 2003;121:44-48.

Ross JS, Gray K, Gray GS et al. Anticancer antibodies. American Journal of Clinical Pathology 2003, 119 (4): 472 - 85.

Wang L-X, Huang W-X, Graor H et al. Adoptive immunotherapy of cancer with polyclonal, 10^8-fold hyperexpanded, $CD4^+$ and $CD8^+$ cells. Journal of Translation Medicine 2004; 2: 41, http://www.translational-medicine.com.content/2/1/41

383

PENGOBATAN SUPORTIF PADA PASIEN KANKER

A. Harryanto Reksodiputro

PENDAHULUAN

Penatalaksanaan kanker bersifat multidisiplin, mulai dari pendekatan diagnostik yang melibatkan banyak keahlian, kemudian pengobatan kanker yang multimodalitas dengan operasi, radiasi, dan kemoterapi, ataupun kombinasi dari ketiga hal tersebut. Pengobatan pasien itu sendiri secara holistik juga meliputi banyak hal.

Di samping pengobatan kuratif dengan cara pembedahan, radiasi maupun kemoterapi, pengobatan yang bertujuan mengatasi berbagai gangguan organ baik yang disebabkan langsung oleh sel/jaringan kanker itu sendiri maupun akibat tidak langsung, memegang peranan yang amat penting dalam pengobatan pasien kanker. Program pengobatan ini digolongkan dalam kelompok pengobatan suportif.

Pengobatan suportif adalah pengobatan yang diberikan kepada pasien kanker, yang menunjang pengobatan kanker. Pengobatan suportif ini tidak hanya diperlukan pada pasien yang menjalani pengobatan kuratif, tetapi juga pada pasien yang menjalani pengobatan paliatif. Jika di dalam pengobatan kanker targetnya adalah sembuh, terutama pada kanker stadium awal, maka pengobatan suportif bersifat membantu, sehingga perannya tidak terlalu besar. Namun, pada stadium lanjut dimana sudah ada metastasis atau kondisi pasien kurang baik dan targetnya bukan sembuh, hanya paliatif dengan kualitas hidup yang lebih baik, maka pengobatan suportif sangat besar perannya.

Pengobatan suportif meliputi semua aspek kesehatan, baik fisik maupun psikis. Beberapa di antaranya adalah nyeri, nutrisi, infeksi, neutropenia (dengan menggunakan faktor pertumbuhan hemopoietik), transfusi darah dan komponen darah, nutrisi, gangguan metabolisme (hiperkalsemia, hiperurisemia, sindrom lisis tumor, asidosis laktat, hiper/hipoglikemia, dsb), fungsi berbagai organ (jantung, hati, ginjal, endokrin, dsb), kelainan saluran cerna atas dan bawah (stomatitis, mual, muntah, diare, konstipasi, dsb), serta masalah spiritual dan keagamaan.

Pengobatan suportif ini begitu pentingnya sehingga tidak jarang lebih penting dari pengobatan pembedahan, radiasi, maupun kemoterapi, karena pengobatan suportif ini acapkali justru mengatasi masalah-masalah yang dapat menyebabkan kematian pasien. Misalnya, anemia atau neutropenia pada pasien kanker, menyebabkan pengobatan dengan radiasi atau kemoterapi harus ditunda, karena pengobatan kuratif yang diberikan sebelum pengobatan suportif berhasil menaikkan leukosit, justru dapat berakibat fatal.

Pengobatan suportif pada pasien kanker sudah dimulai sejak awal, karena sepertiga dari pasien baru kanker datang dengan keluhan nyeri, sementara jika sudah stadium lanjut maka sekitar 70% pasien mengeluh nyeri. Begitu juga dengan keluhan lain yang adakalanya tidak berhubungan langsung dengan kanker, seperti penurunan berat badan, sering membawa pasien datang ke dokter dan dalam evaluasi selanjutnya ternyata menderita kanker, begitu juga dengan keluhan lain.

Pengobatan suportif sulit untuk didefinisikan secara tepat, karena secara keseluruhan meliputi pengobatan, perawatan, menunjang masalah psikososial, rehabilitasi yang diperlukan sejak awal menderita sakit melalui bermacam fase pengobatan aktif untuk pengobatan jangka panjang atau sampai pasien meninggal. Ruang lingkup kerja pengobatan suportif sangat luas.

Masalah suportif antara lain:

- infeksi, febris netropenia, pencegahan infeksi
- masalah saluran cerna: mual, muntah, diare, obstruksi, ostomi
- nyeri
- perdarahan dan masalah koagulasi/koreksi gangguan hemostasis
- kebersihan mulut, mukositis
- anoreksia, kaheksia
- gangguan psikiatri: ansietas dan depresi
- komplikasi neurologi
- *fatigue*
- diagnosis dan upaya pencegahan anemia
- upaya mempertahankan integritas tulang
- upaya mencegah terjadinya serta menghambat enzim siklooksigenase (COX-2)
- upaya mencegah gen-onko Ras
- mencegah, deteksi dini, dan mengatasi gangguan faal ginjal, hati, dan jantung.

Pengobatan suportif meliputi berbagai prosedur pengobatan yang bertujuan untuk meningkatkan atau sekurangnya mempertahankan kondisi kesehatan pasien sehingga ia dapat menerima pengobatan kuratif (bedah, radiasi, kemoterapi, atau kombinasi) tanpa efek samping berarti.

Pengobatan suportif ini diberikan pada pasien kanker sebelum, selama, sesudah, bahkan kadang-kadang sampai berbulan-bulan setelah pengobatan kausal selesai. Karena itu pada keadaan-keadaan tertentu pengobatan suportif lebih penting dari pengobatan kausal. Apabila seorang pasien kanker menderita bronkopneumonia pada saat jadwal pemberian kemoterapi maka pengobatan suportif terhadap bronkopneumonia jauh lebih penting daripada kemoterapi dan jadwal kemoterapi harus ditunda.

Dalam penanganan pasien usia tua dengan kanker, pengobatan suportif memegang peranan penting. Beberapa hal yang harus dipikirkan sebelumnya adalah:

- Apakah pasien akan meninggal karena kanker atau karena kemoterapi.
- Apakah pasien mampu mentoleransi efek samping sitostatika.
- Apakah pengobatan pasien akan lebih banyak mendatangkan manfaat dari mudarat.

Pengobatan suportif bertujuan untuk memperbaiki keadaan umum pasien. Mundurnya keadaan umum pasien kanker dapat disebabkan oleh berbagai hal dan dibagi ke dalam empat kelompok besar yaitu akibat pertumbuhan tumor yang invasif, akibat tidak langsung dari kanker, akibat pengobatan kanker, baik yang bertujuan kuratif maupun paliatif, serta akibat hal yang tidak ada kaitannya dengan kanker.

KEMUNDURAN KEADAAN PASIEN AKIBAT PERTUMBUHAN TUMOR YANG INVASIF

Cara tumbuh sel-sel kanker tidak mengikuti kaidah-kaidah yang berlaku dalam tubuh, sehingga tidak mengherankan apabila pertumbuhan sel kanker acapkali merusak berbagai organ. Komplikasi gawat akan terjadi apabila yang terganggu fungsinya adalah organ vital seperti vena kava superior, medula spinalis, otak, bronkus, vena kava inferior, usus, saluran empedu, dan saluran kemih.

Dalam keadaan dimana terjadi komplikasi pada organ-organ tersebut di atas, perlu diadakan tindakan dekompresi segera; biasanya dengan penyinaran, kadang-kadang dengan tindakan pengobatan yang bertujuan memperbaiki tindakan umum pasien yang acapkali telah mengalami gangguan sistemis. Barulah kemudian diteruskan prosedur diagnostik yang diperlukan untuk menentukan tingkat penyakit dan mengidentifikasi faktor yang berperan terhadap prognosis.

Di samping kompresi, invasi tumor pada jaringan sekitarnya dapat pula menyebabkan erosi, bahkan perforasi. Akibatnya terjadi perdarahan, perforasi usus atau berbagai fistula misalnya fistula trakeo-bronkial dan rekto-vesika urinaria. Perdarahan dan perforasi harus segera dapat diatasi karena dapat berakibat fatal. Fistula yang terjadi akibat invasi tumor sedapat mungkin diatasi sebelum pengobatan sitostatika karena kelak dapat menjadi sumber infeksi yang sulit diatasi dan dapat berakibat fatal.

Hal yang dapat terjadi akibat invasi tumor adalah rasa nyeri gangguan fungsi kelenjar yaitu diabetes insipidus (hipofisis) dan penyakit Addison (adrenal). Rasa nyeri akibat kanker acapkali amat hebat. Obat yang diberikan dapat berkisar antara obat analgesik sampai narkotik, bahkan tidak jarang memerlukan intervensi ahli bedah saraf (blok neurolitik, *subarachnoid, rhizothomy, cordotomy, thalamktomy, hipofisektomi*).

KEMUNDURAN KEADAAN PASIEN SEBAGAI AKIBAT TIDAK LANGSUNG DARI KANKER

Seperti terlihat pada tabel 1, komplikasi sebagai akibat tidak langsung dari kanker amat banyak dan bervariasi mulai dari yang ringan sampai pada cukup berat bahkan kadang-kadang berakibat fatal bila tidak segera diatasi (hiperkalsemia). Di antara berbagai komplikasi tersebut, yang perlu mendapat perhatian utama adalah kakeksia, anemia, gangguan imunologis, hiperkalsemia, dan nyeri. Gangguan gizi yang tidak diperbaiki bersama-sama pengobatan antikanker sering lebih memperburuk keadaan umum pasien. Akibatnya kemampuan imunologis memperburuk dan terjadilah infeksi yang acapkali sukar diatasi.

Tabel 1. Kemunduran Keadaan Umum Sebagai Akibat tidak Langsung dari Kanker

Umum	demam, berat badan menurun, anoreksia
Hematologis	anemia, reaksi leukemoid poliglobulin DIC
Imunologis	non-spesifik fungsi granulosit gama globulin amiloidosis para protein
Metabolik	kalsium asam urat
Endokrin, paraneoplastik	sindrom Cushing ADH : karsinoma sel 'oat' Insulin : ovarium, sarkoma Eritropoietin; ginjal Gonadotropin: ovarium, testis, teratoma, koriokarsinoma
Neuromuskuler	miopati miastenia-gravis neuropati ensefalopati
Kulit	psoriasis akantosis
Tulang	osteoartiopati poliartritis mielofibrosis mielosklerosis

Hiperkalsemia terutama terjadi pada kanker tulang (mieloma multipel) dan yang bermetastasis luas kedalam tulang. Bila tidak cepat diatasi, hiperkalsemia dapat menyebabkan kematian. Pengobatan terdiri dari hidrasi parenteral dan kortikosteroid, bila tidak berhasil dengan garam fosfat, obat-obat yang menyebabkan kelasi kalsium (EDTA) atau indometasin.

EFEK SAMPING SITOSTATIKA

Selain membasmi sel kanker, sitostatika juga merusak sel-sel berbagai jaringan tubuh. Jaringan yang paling banyak mengalami kerusakan tentu saja adalah organ-organ yang mempunyai daya proliferasi tinggi, seperti sumsum tulang, mukosa saluran cerna, dan folikel rambut.

Efek samping yang hampir selalu dijumpai adalah gejala gastrointestinal, supresi sumsum tulang, dan kerontokan rambut. Efek samping yang jarang terjadi, tetapi tidak kalah pentingnya adalah kerusakan otot jantung, sterilitas, fibrosis paru, kerusakan ginjal, kerusakan hati, sklerosis kulit, reaksi anafilaksis, gangguan saraf, gangguan hormonal, dan perubahan genetik yang dapat mengakibatkan terjadinya kanker baru.

Tabel 2. Efek Samping Sitostatika

Sumsum tulang	**leukosit ↓, trombosit ↓, Hb ↓**
Gastro-intestinal	stomatitis, gastritis, diare, ulkus lambung, ileus
Jantung	kardiomiopati-payah jantung, hipertensi
Paru	fibrosis
Hati	fibrosis
Ginjal	nekrosis tubuli
Kulit	alopesia, hiperpigmentasi
Saraf	parentesi, neuropati, tuli, letargi
Pankreas	pankreatitis
Uterus	perdarahan
Kandung kencing	sistitis hemoragis

Gejala gastrointestinal yang paling utama adalah mual, muntah, diare, dan mukositis. Mual dan muntah biasanya timbul selang beberapa waktu setelah pemberian sitostatika dan berlangsung tidak melebihi 24 jam. Efek muntah yang terjadi acapkali sulit diatasi dengan obat antimuntah konvensional.

Gejala klinis supresi sumsum tulang terutama disebabkan oleh terjadinya penurunan jumlah sel darah putih, sel trombosit, dan sel darah merah. Supresi sumsum tulang akibat pemberian sitostatika dapat terjadi segera atau kemudian. Pada supresi sumsum tulang yang terjadi segera, penurunan kadar leukosit mencapai nilai terendah pada hari ke-8 sampai dengan hari ke-14. Setelah itu, diperlukan waktu kurang lebih tujuh hari untuk menaikkan kadar leukositnya kembali. Pada supresi sumsum tulang yang terjadi kemudian, penurunan kadar leukosit terjadi dua kali yaitu pertama-tama pada minggu kedua, dan pada sekitar minggu keempat dan kelima. Kadar leukosit kemudian akan naik lagi dan akan mencapai nilai mendekati normal pada minggu keenam. Leukopenia dapat menurunkan daya tahan tubuh, sementara trombopenia dapat mengakibatkan perdarahan, lebih-lebih bila terjadi erosi pada traktus gastrointestinal.

Kerontokan rambut dapat bervariasi, dari kerontokan ringan sampai dengan kebotakan.

Kardiomiopati akibat doksorubisin dan daunorubisin umumnya sulit diatasi. Sebagian besar pasien meninggal karena *pumpfailure*. Fibrosis paru umumnya ireversibel. Tabel 3 memperlihatkan kejadian payah jantung pada 242 pasien kanker yang mendapat kemoterapi di RS Kanker Dharmais (RSKD) yang diperiksa dengan ekokardiografi selama periode Januari-Desember 1995.

Kelainan hati yang terjadi biasanya amat menyulitkan pemberian sitostatika selanjutnya karena banyak diantaranya yang dimetabolisir dalam hati. Dari berbagai mekanisme, diketahui bahwa pembentukan radikal bebas

Tabel 3. Kejadian Payah Jantung pada Pasien Kanker yang Mendapat Kemoterapi di RSKD, Januari-Desember 1995

Usia (tahun)	Jumlah	Persentase (%)
$\leq$ 20	1	28,6
21-30	1	2,86
31-40	4	11,43
41-50	5	14,29
51-60	9	25,72
>60	2	5,72
Tidak diketahui	2	5,72
Jumlah	35	100,0

oksigen (RBO) memegang peranan penting dalam efek hepatotoksik obat. Stres oksidatif pada membran sel akan menyebabkan gangguan integritas membran. Polaritas membran sel akan terganggu dan berbagai saluran ion mengalami perubahan sehingga fungsinya lepas kontrol. Akibatnya terjadi gangguan gradien konsentrasi ion di kedua sisi membran sel diikuti berbagai reaksi biokimia dalam sel.

Ada beberapa obat antikanker yang memerlukan pemeriksaan tes fungsi hati sebelum dan selama pemakaiannya seperti golongan alkilator (siklofosfamid, busulfan), golongan antrasiklin (doksorubisin, daunorubisin, farmorubisin, epirubisin); antimetabolit (metotreksat, fluorourasil, merkaptopurin), alkaloid vinka (vinkristin, vinblastin), dan enzim (L-aspariginase). Obat golongan alkilator bekerja dengan pembentukan ion karbonium atau kompleks lain yang sangat reaktif. Obat ini membentuk ikatan kovalen (alkilasi) dengan DNA sehingga terjadi *cross linking* pada rantai DNA sehingga fungsinya terganggu.

Efek sitotoksik maupun efek sampingnya berhubungan langsung dengan proses alkilasi ini. Khusus untuk efek hepatotoksik tidak diketahui secara spesifik gugus mana yang mengalami alkilasi. Namun, karena hati merupakan organ yang sangat kaya akan berbagai enzim, sangat mungkin bahwa alkilasi ini terjadi pada gugus amino atau karboksil dari berbagai enzim dalam hati.

Antrasiklin bekerja dengan berinteraksi di antara basa-basa DNA sehingga menggangu fungsi DNA sebagai *template*. Antrasiklin juga bereaksi dengan sitokrom P_{450} reduktase yang dengan NADPH membentuk zat antara yang bersifat reaktif dan selanjutnya bereaksi dengan oksigen menghasilkan radikal bebas. Efek ini dikaitkan dengan efek samping antrasiklin seperti efek kardiotoksik dan mungkin juga efek hepatotoksik.

Seperti diterangkan di atas, molekul radikal bebas ini akan menimbulkan reaksi berantai dengan komponen membran sel sehingga integritas membran akan terganggu. Kekacauan gradien ion di kedua sisi membran menyebabkan gangguan fungsi sel berupa gangguan kontraktilitas sel otot jantung yang dalam bentuk ekstrim bermanifestasi sebagai gagal jantung. Pada hati terjadi gangguan fungsi metabolisme dan kebocoran enzim-enzim sitosol dan mikrosom yang dapat dideteksi sebagai peningkatan enzim transaminase.

Kerusakan ginjal akibat kemoterapi dapat langsung (direk) maupun tidak langsung (indirek).

Efek langsung dapat terjadi akibat blokade mekanik nefron (misalnya metrotreksat dan metabolitnya yang cenderung berpresiptasi pada tubulus dan duktus kolektikus pada pemberian dosis tinggi dan pH urin rendah). Kemungkinan lain adalah karena kerusakan jaringan ginjal langsung akibat obat atau metabolitnya, paling sering pada pemberian sisplatin dan nitrosurea. Sisplatin menyebabkan kerusakan dan nekrosis sel tubulus distal dan proksimal dengan cara menurunkan aktivitas metabolik mitokondria, menghambat peroksidase glutation, dan merangsang lipoperoksidase. Sisplatin juga menyebabkan gangguan elektrolit, terutama hipomagnesemia dan hipokalsemia. Streptozotosin, lomustin, dan karmustin mengganggu fungsi tubulus ginjal sehinga menyebabkan proteinuria, aminoasiduria dan hipokalemia. Mitomisin C sering dilaporkan dengan kejadian gagal ginjal dan anemia hemolitik mikroangiopatik. Ifosfamid dan siklofosfamid dosis tinggi dapat merusak tubulus distal menyebabkan hiponatremia dan SIADH.

Efek tidak langsung dapat terjadi karena pemberian kemoterapi pada tumor yang sangat sensitif menyebabkan katabolisme asam nukleat interseluler hebat yang berakhir dengan nefropati asam urat. Asam nukleat purin

Tabel 4. Daftar Obat yang Digunakan Dalam Terapi Kanker yang Dapat Mengakibatkan Efek Samping

Organ yang Terpengaruh	Obat Penyebab
Sumsum tulang	Kecuali steroid, Bleomisin, L-Asparaginase
Gastro-intestinal	Adriamisin, Bleomisin, Metotreksat, 5-FU, Aktinomisin D, Kortikosteroid, *Alkilating agent*, Vinkristin
Jantung	Adriamisin, Daunorubisin, Kortikosteroid
Paru	Bleomisin, Metotreksat, Siklofosfamid, Busulfan
Hati	Metotreksat, Sisplatin, Arabinosa-C, L-Asparaginase, *Mithramycin*
Ginjal	Metroteksat, Sisplatin, *Mithramycin*
Kulit	Bleomisin, Busulfan, Adriamisin, Siklofosfamid, Aktinomisin D, Vinblastin, Vinerelbin
Saraf	Vinkristin, Vinblastin, Vindesin, Sisplatin
Pankreas	L-Asparaginase
Uterus	Estrogen
Kandung kemih	Siklofosfamid, Isofin

dikatabolisme menjadi hipoksantin, kemudian xantin, dan terakhir dioksidasi oleh xantin oksidase menjadi asam urat. Asam urat meningkatkan keasaman urin dan terpresipitasi di tubulus distal dan duktus kolektikus hingga terjadi anuria. Hiperurisemia ini dapat merupakan bagian dari sindrom tumor lisis.

Untuk pencegahan efek nefrotoksik diperlukan hidrasi yang adekuat (2500-3000 ml/m^2/24 jam) yang dimulai 24 jam sebelum pemberian kemoterapi. Alkalinisasi urin dengan natrium bikarbonat penting untuk ekskresi asam urat.

Profilaksis dengan alupurinol 300-400 mg/m^2/hari. Jika terjadi nefropati asam urat pengobatannya dengan memperbaiki hidrasi, dan jika fungsi ginjal memburuk dapat dilakukan hemodialisis.

Khusus untuk sisplatin, hanya diberikan pada pasien dengan jumlah urin minimal 100 mL/jam, sebelum, selama, dan sesudah kemoterapi. Obat proteksi yang dapat digunakan adalah amifostin diberikan 30 menit sebelum pemberian sisplatin. Toksisitas sisplatin juga dapat dikurangi dengan pemberian natrium tiosulfat pada pemberian sisplatin intraperitoneal, dietiltiokarbamat, kaptopril, dan verapamil.

MASALAH INFEKSI PADA PASIEN KANKER

Pasien kanker acapkali memiliki penurunan daya tahan tubuh. Hal ini disebabkan oleh penyakit kanker itu sendiri atau akibat berbagai pengobatan baik bedah, radiasi maupun kemoterapi. Di samping itu berbagai prosedur tindakan yang dilakukan pada pasien kanker baik dalam rangka diagnosis (bronkoskopi, gastroskopi), maupun untuk terapi (infus makanan, cairan) juga berperan dalam terjadinya infeksi.

Beberapa jenis kanker disertai oleh penurunan respons imun spesifik. Pasien penyakit limfoma malignum baik Hodgkin atau non-Hodgkin disertai defisiensi imunitas seluler yang mengakibatkan pasien menjadi rentan terhadap infeksi virus (herpes simpleks, varisela zoster dll) dan infeksi jamur (kriptokokus, dll).

Berbeda dengan pasien limfoma malignum, pasien leukemia akut amat rentan terhadap infeksi bakteri gram negatif sebagai akibat adanya leukopenia dan/atau gangguan fungsi (fagositas) granulosit. Pasien leukemia limfositik menahun dan pasien mieloma multipel amat sensitif terhadap infeksi bakteri yang invasif dari golongan stafilokokus, streptokokus dan pneumokokus.

Granulosit neutrofilik adalah sel yang paling berperan dalam respons imun terhadap bakteri maupun jamur. Perlu diketahui bahwa waktu paruh umur sel granulosit dalam darah adalah 6-7 jam, setelah itu sel-sel ini akan bermigrasi ke daerah sepanjang endotel atau masuk ke dalam jaringan ekstravaskular. Pada keadaan di mana terjadi depresi sumsum tulang, maka neutropenia akan terjadi dalam 5-7 jam.

Infeksi merupakan penyebab kematian paling utama pada pasien kanker di samping perdarahan. Sekitar 90% pasien kanker meninggal akibat infeksi, perdarahan, atau infeksi bersama-sama dengan perdarahan. Dengan makin mantapnya kemampuan untuk mengatasi trombositopenia, infeksi merupakan masalah yang makin penting.

Radiasi maupun penggunaan sitostatika dapat menyebabkan terjadinya granulositopenia akibat penekanan fungsi sumsum tulang. Banyak laporan yang dapat membuktikan hubungan antara beratnya granulositopenia dan infeksi. Penelitian Body dapat menunjukkan bahwa pada pasien kanker, penurunan kadar granulosit di bawah 1000/mm^3, di bawah 500/mm^3 dan di bawah 100/mm^3 meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi berat, masing-masing sebesar 10%, 19% dan 28%. Angka kematian pasien meningkat sampai dengan 80% pada pasien yang kadar granulositnya menetap di bawah 100/mm^3 selama tujuh hari pertama infeksi. Oleh karena itu tindakan pencegahan, diagnosis dini, dan pengobatan yang cepat dan tepat mutlak mendapat perhatian dari mereka yang mengelola pasien kanker. Kelambatan diagnosis dan/atau pemilihan antibiotika yang tidak tepat dapat cepat menyebabkan terjadinya sepsis dan kematian pasien.

Faktor-faktor yang menyebabkan tingginya frekuensi infeksi pada pasien kanker antara lain adalah: (1) erosi pada tumor yang menyebabkan terbukanya kulit atau lapisan mukosa yang merupakan *barrier* yang melindungi tubuh dari dunia luar. Hal ini terutama terjadi pada kanker kulit, kepala dan leher, saluran cerna, mulut rahim dan vagina, (2) terjadi sumbatan akibat tekanan atau pertumbuhan kanker, misalnya kanker paru, saluran cerna, dan prostat; (3) penurunan daya tahan tubuh, baik penurunan imunitas humoral (mieloma multipel, leukemia limfositik menahun), maupun imunitas selular (limfoma Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, kanker paru, payudara, lambung); (4) berbagai prosedur diagnostik yang menyebabkan erosi pada mukosa maupun pada kulit (endoskopi, arteriografi); (5) tindakan pembedahan dalam hal ini tingginya kemungkinan infeksi tergantung kepada tempat dan besarnya tumor; jenis operasi dan daya tahan tubuh si sakit; (6) pengobatan suportif, misalnya pemberian makanan parenteral dan transfusi komponen darah (virus hepatitis, virus sitomegalo, toksoplasmosis); (7) radioterapi dan sitostatika.

MEKANISME PENURUNAN IMUNITAS PADA KANKER

Infeksi sistemis selalu merupakan masalah yang besar bagi seorang pasien kanker. Hal ini hanya dapat terjadi setelah mikroorganisme dapat melampaui berbagai lapisan pertahanan sistem imunitas tubuh manusia. Kejadian serius ini sering terjadi pada pasien kanker, terutama berkaitan dengan kemajuan dunia kedokteran. Hal-hal yang dapat berperan terhadap terjadinya infeksi sistemis, antara lain penggunaan antibiotika spektrum luas, infus, berbagai kateter, dialisis, radioterapi, kemoterapi, kortikosteroid, dll.

Barrier paling luar manusia terhadap infeksi adalah suhu badan, pergantian kulit dan mukosa yang cepat, peristaltik usus, lapisan lemak, asam lambung, saliva, keringat, dll. Semuanya berperan penting dalam upaya melindungi tubuh terhadap infeksi. Flora yang normal pada kulit, nasal, oral, kolon, juga berperan dalam upaya menghalangi pertumbuhan mikroorganisme patogen.

Dalam keadaan neutropenia, terutama neutropenia sekunder pada pasien kanker maka hampir seluruh respons imun nonspesifik ini akan lumpuh, sehingga mikroorganisme dapat masuk ke sirkulasi darah ke jaringan atau ke dalam kelenjar getah bening.

Respons imun nonspesifik, seperti granulosit, memegang peran amat penting dalam upaya tubuh mencegah infeksi. Interleukin merupakan salah satu sitokin yang merangsang sel granulosit untuk berfungsi. Karena itu ganguan respons imun spesifik akan menurunkan pula fungsi granulosit. Di samping itu berbagai obat, terutama sitostatika dan radiasi juga dapat mengakibatkan granulopenia.

Perlu ditekankan bahwa netropenia pada kanker tidak sama dengan netropenia pada keadaan lain seperti demam tifoid, malnutrisi dan anemia aplastik. Pada kanker terjadi produksi sitokin berlebihan yang menekan respons imun tubuh.

Infeksi yang acapkali terdapat pada granulopenia amat luas mulai dari ginggivitis, faringitis, esofagitis, pneumonia, furunkulosis, karbunkel, infeksi perianal dll. Mikroorganisme yang menyebabkan infeksi dapat berupa bakteri, virus, jamur, atau protozoa.

Gangguan respons imun telah terjadi sejak amat dini pada pasien kanker. Gangguan respons imun pada pasien-pasien ini dapat terjadi pada berbagai lapisan respons imun mulai dari sistem imun yang non spesifik (kulit, muka) sampai dengan yang paling spesifik (limfosit T dan limfosit B).

Respons imun spesifik yang berperan dalam upaya mencegah infeksi adalah respons imun selular dan humoral. Di samping berperan dalam eradikasi mikroorganisme, limfosit T juga turut berperan dalam fagositosis oleh makrofag.

Penekanan respons imun tubuh yang terjadi akibat sitokin yang dikeluarkan sel kanker sejak awal pertumbuhannya antara lain sebagai berikut, (1) merusak reseptor CD3 limfosit T, (2) menutup reseptor sel T (menghambat interaksi sel T dengan *antigen presenting cells*), (3) mengikat FAP (produk sel T sitotoksik) dan menyebabkan kematian sel T.

Gangguan respons imun telah terjadi sejak amat dini pada pasien kanker. Gangguan respons imun pada pasien-pasien ini dapat terjadi pada berbagai lapisan respons imun mulai dari sistem imun yang nonspesifik (kulit, muka) sampai dengan yang paling spesifik (limfosit T dan limfosit B).

Infeksi yang terjadi akibat gangguan respons imun selular (spesifik) tidak sama dengan granulopenia. Gangguan limfosit T dapat diakibatkan infeksi bakteri (misalnya: salmonela, mikobakterium), virus (herpes, sitomegalo, varisella), jamur (histoplasma, *coccidoides*), atau protozoa (toksoplasma, pneumosistis).

Infeksi oleh Bakteri Gram Negatif

Walaupun hanya 30% sepsis pada pasien neutropenia disebabkan oleh bakteri gram negatif namun karena infeksi bakteri gram negatif ini berisiko tinggi menjadi fulminan (terutama bila disebabkan oleh P.aeroginosa) maka pengobatan febris netropenia secara empiris memerlukan antibiotika yang dapat mencakup bakteri gram negatif. Bila netropenia berat dan/atau diperkirakan akan berlangsung lama maka lebih disarankan memakai kombinasi obat beta-laktam dengan aminoglikosid daripada monoterapi. Walaupun demikian beberapa penulis melaporkan pengobatan dengan antibiotika tunggal yaitu dengan seftasidim, sefepim, sefrom, imipenem, meropenem dapat memberi hasil yang setara dengan pemberian antibiotika secara kombinasi.

Infeksi oleh Bakteri Gram Positif

Akhir-akhir ini banyak tulisan melaporkan makin menurunnya frekuensi infeksi gram negatif dan sebaliknya makin meningkatnya frekuensi oleh bakteri gram positif pada pasien netropenia terutama *Staphylococcus epidermidis* dan berbagai jenis Streptokokus.

Karena *Staphylococcus epidermidis* acapkali resisten pada bermacam antibiotika, umumnya diperlukan vankomisin dan teikoplanin. Walaupun demikian karena infeksi oleh *S.epidermidis* biasanya indolen dan mortalitasnya rendah, pemberian antibiotika dapat ditunda sampai ada hasil pemeriksaan mikrobiologis. Lain halnya dengan infeksi oleh streptokokus, dimana mortalitasnya tinggi sehingga kebanyakan penulis menganjurkan penggunaan antibiotika empiris secara profilaksis apabila risiko infeksi streptokokus tinggi.

Infeksi Jamur

Penyebab infeksi pada 5% febris neutropenia adalah jamur. Infeksi jamur ini bisa dijumpai bersama-sama dengan infeksi bakteri. Dalam keadaan demam terjadi infeksi

Tabel 5 . Efek Samping Sitostatika yang Digunakan pada 10 Jenis Kanker yang Tersering di Indonesia

Nama Sitostatika	Efek Segera	Efek Lambat
Siklofosfamid	mual,muntah,reaksi hipersensitivitas tipe I, rasa terbakar pada muka,penglihatan kabur	depresi sumsum tulang, kebotakan, sistitis hemoragik, sterilitas (sementara), fibrosis paru, hiponatremia, leukemia,kanker kandung kemih, sekresi ADH terganggu, teratogenesis
Doksorubisin	mual,muntah,urin kemerahan, nekrosis, kerusakan jaringan setempat yang berat pada ekstravasasi, diare, demam, perubahan EKG,sementara, aritmia,ventrikel, reaksi anafilaksis	depresi sumsum tulang, kardiotoksisitas, kebotakan, stomatitis, anoreksia, konjungtivitis, pigmentasi akral
Daunorubisin	mual,muntah,diare,urin kemerahan, nekrosis, dan kerusakan jaringan yang berat	depresi sumsum tulang, kardiotoksisitas, kebotakan, stomatitis, anoreksia, diare, demam, menggigil, dermatitis pada daerah yang sebelumnya diradiasi
Metotreksat	mual, muntah, diare, demam, anafilaksis	ulserasi oral dan gastrointestinal, depresi sumsum tulang, toksisitas hati, infiltrat, fibrosis paru, osteoporosis, konjungtivitis, kebotakan, depigmentasi, disfungsi haid, ensefalopati
Vinkristin	reaksi lokal pada ekstravasasi	neuropati perifer, kebotakan, depresi sumsum tulang ringan, konstipasi ,ileus paralitik,nyeri rahang,gangguan sekresi ADH
Fluorourasil	mual,muntah,diare,reaksi hipersensitivitas	ulkus oral dan gastrointestinal, depresi sumsum tulang, diare,kerusakan saraf (otak kecil),aritmia jantung, angina pektoris, kebotakan, hiperpigmentasi, eritrodisplasia konjungtivitis, gagal jantung
Sisplatin	muntah, mual, reaksi anafilaksis	kerusakan ginjal,ototoksisitas,depresi sumsum tulang, hemolisis, hipomagnesemia, neuropati perifer, hipokalsemia, hipokalemia, penyakit Raynaud, sterilitas, teratogenesis
Mitomisin	mual, muntah, nekrosis jaringan, demam	depresi sumsum tulang (kumulatif), stomatitis, kebotakan,toksisitas paru akut, fibrosisparu, toksisitas hati, toksisitas ginjal, amenorea, sterilitas sindrom hemolitik-uremia, kalsifikasi kandung kemih
Sitarabin	mual, muntah, diare, reaksi anafilaktik	depresi sumsum tulang, konjungtivitis, megaloblastosis, ulserasi oral,kerusakan hati,demam, edema paru, neurotoksisitas sentral, perifer pada dosis tinggi,rabdomiolisis, pankreatitis (bila digunakan bersama asparaginase)
Etoposid	mual, muntah, diare, demam, hipotensi, reaksi alergi	depresi sumsum tulang, kebotakan, neuropati perifer, mukositis, kerusakan hati pada dosis tinggi

ganda, jamur dan bakteri, sehingga gejala-gejala akibat infeksi jamur acapkali menjadi sulit dideteksi.

Infeksi jamur akan menunjukkan demam berkepanjangan setelah infeksi bakteri tereradikasi. Atas dasar itu banyak pusat menyarankan pemberian amfoterisin-B (amp-B) pada pasien neutropenia yang demamnya tidak hilang setelah pemberian antibiotika spektrum luas untuk beberapa hari tanpa adanya bakterimia. Perlu diingat makin lama demam bertahan pada pasien neutropenia makin tinggi kemungkinan terjadinya infeksi jamur.

Infeksi Virus

Infeksi virus banyak terjadi pada keadaan di mana terdapat imunosupresi di samping netropenia, misalnya pada transplantasi sumsum tulang di mana pasca kemoterapi amat agresif diberikan lagi obat imunosupresi. Walaupun demikian, hal ini berbeda dengan infeksi virus herpes simpleks, dimana infeksi sering timbul pada keadaan neutropenia tanpa imunosupresi. Oleh karena itu beberapa pusat memberikan asiklovir sejak awal pada pasien yang diperkirakan akan mengalami neutropenia berat untuk waktu yang lama.

Infeksi dengan virus sitomegalo dan pneumonitis pada pasien kanker paling sering bermanifestasi sebagai pneumonitis interstisial difus. Infeksi dengan virus sitomegalo ini biasanya timbul setelah pasien tidak lagi berada pada keadaan netropenia namun masih berada pada keadaan imunosupresi berat.

Demam yang disertai gejala panas setelah pasien tidak lagi berada dalam keadaan neutropenia merupakan indikasi untuk melakukan lavase bronkus (*bronchoalveolar lavage*) dan pemeriksaan terhadap *Pneumocystis carinii* dan virus sitomegalo.

Bila ditemukan infeksi paru difus pada pasien defisiensi imun maka virus sitomegalo dan *P.carinii* harus dieradikasi dengan menggunakan gansiklovir bersama-sama dengan kotrimoksasol.

Tabel 6. Infeksi Jamur Pada Pasien Kanker yang Mendapat Kemoterapi dan Mengalami Netropenia Berat

	RS Cipto Mangunkusumo (1989–1991)	RS Kanker Dharmais (1993–1994)	RS Kanker Dharmais (1996–1997)
Dikemoterapi	34	45	35
Terinfeksi jamur* (%)	11 (32.35%)	11 (25%)	8 (23%)

*Terutama kandida albikans netropenia berat (tingkat 4): leukosit < 1000/mm³

Tabel 7. Infeksi Jamur pada Pasien Netropenia

Jenis Infeksi Jamur	Persentase
Kandidiasis	44 – 80 %
Aspergillosis	20 – 30 %
Lain-lain	Jarang

DEMAM PADA KANKER

Pada beberapa jenis kanker, demam dapat disebabkan oleh kanker itu sendiri. Kanker yang acapkali disertai demam yang disebabkan oleh metabolisme kanker itu sendiri (non-infeksi) antara lain limfoma (69%), leukemia (17%), dan kanker payudara (±50%). Pada kanker lain keadaan semacam ini relatif jarang terjadi. Kanker yang jarang disertai demam akibat metabolisme sel kankernya sendiri antara lain kanker paru dan melanoma maligna. Demam kanker biasanya dijumpai pada stadium lanjut dan pada kanker yang agresif.

Beberapa penelitian memperkirakan sitokin, antara lain interleukin 1 (IL-1), sebagai penyebab demam.

Kadang-kadang sukar untuk membedakan apakah demam disebabkan oleh sel kanker itu sendiri atau oleh infeksi. Beberapa gejala dapat digunakan untuk membedakan kedua jenis demam ini. Demam akibat infeksi pada pasien kanker umumnya toksis, menggigil, takikardi, kadang-kadang hipotensi sampai dengan syok. Pasien dengan demam kanker biasanya tidak disertai menggigil maupun takikardi, bahkan acapkali pasien tidak merasa sakit bahkan tidak sadar akan adanya demam. Demam kanker biasanya bersifat intermiten sebaliknya sementara infeksi biasanya tidak.

Karena acapkali sulit untuk membedakan demam infeksi dengan demam kanker maka disarankan untuk memberikan obat anti inflamasi untuk membedakan kedua keadaan ini. Dalam keadaan ini dapat diberikan indometasin atau naproksen yang biasanya dapat menurunkan suhu pada demam kanker dalam 12 jam, sedang demam infeksi tidak akan turun dengan obat ini.

Demam Berkepanjangan pada Kanker

Di samping demam kanker dan demam infeksi, kadang-kadang dijumpai demam berkepanjangan setelah neutropenia diatasi dan tidak hilang dengan antibiotika. Keadaan semacam ini biasanya disebabkan oleh infeksi jamur. Infeksi jamur dapat terjadi pada hati, ginjal, organ intraabdomen, maupun dalam paru. Pemeriksaan CT *scan* akan amat bermanfaat. Biasanya akan terlihat abses kecil pada hati hingga infiltrat pada paru-paru.

Hal lain yang dapat menyebabkan demam dalam keadaaan lekosit telah normal adalah infeksi oleh virus (CMV) atau protozoa. Dalam hal seperti ini, terutama bila dijumpai gambar infiltrat pada paru dapat diberikan gansiklovir bersama dengan kotrimoksazol.

MASALAH NUTRISI PADA PASIEN KANKER

Malnutrisi adalah hal yang hampir selalu ditemukan pada pasien kanker, bahkan acapkali dipandang sebagai salah satu tanda penting kanker. Setiap ada penurunan berat yang mencolok penyakit yang perlu diingat antara lain kanker. Defisiensi gizi yang paling sering ditemukan pada pasien kanker adalah defisiensi protein dan kalori dengan manifestasi mengecilnya massa otot. Literatur menunjukkan bahwa malnutrisi mempunyai dampak buruk terhadap fungsi imunitas tubuh serta menurunkan toleransi pasien terhadap sitostatika, radiasi dan bedah.

Adanya bukti yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara gizi yang buruk dengan respons terhadap pengobatan dan harapan hidup menyebabkan dilakukannya berbagai upaya agresif untuk memperbaiki gizi pasien. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kebutuhan energi dan nitrogen dari tumor pasien jauh lebih kecil dan hal tersebut tidak sesuai dengan penurunan berat badan pasien. Kakeksia yang terjadi tidak dapat diterangkan oleh penggunaan energi untuk metabolisme tumor. Banyak penelitian yang menunjukkan adanya berbagai zat dalam darah pasien yang berperan dalam penurunan berat si sakit.

Sindrom kakeksia kanker adalah suatu keadaan yang ditandai gejala penurunan berat badan, anoreksia, dan mengecilnya massa otot.

Berbagai laporan menunjukkan bahwa tak ada hubungan yang konsisten antara berat ringannya sindrom kakeksia kanker dengan stadium penyakit, lamanya sakit maupun jenis histologi.

Penyebab kakeksia pada kanker masih belum jelas benar namun pasti multifaktorial. Penyebab kakeksia pada kanker dibagi dalam tiga kelompok, yaitu (a) anoreksia karena keganasan, (b) anoreksia karena pengobatan, dan (c) gangguan metabolisme tubuh.

Selain mempengaruhi hasil pengobatan, malnutrisi dan kaheksia tidak jarang menyebabkan kematian pasien kanker. Penurunan berat badan sebelum pengobatan dimulai terjadi pada 31-40% pasien kanker payudara, leukemia akut nonlimfoblastik, sarkoma, dan penyakit Hodgkin; 48-61% pada pasien kanker kolon, prostat, dan paru; dan 83-89% pada pasien kanker pankreas dan lambung. Karena pengobatan dengan sitostatika dan radioterapi akan mengurangi nafsu makan, bila tidak ditanggulangi dengan baik, gizi pasien akan menjadi lebih buruk lagi selama pengobatan.

Penyebab kurang gizi pada pasien kanker dapat dibagi atas tiga kelompok, yaitu: (1)rendahnya nutrisi yang dikonsumsi pasien, (2) konsumsi bahan nutrisi oleh sel kanker, dan (3) gangguan metabolisme akibat kanker. Gangguan metabolisme yang diakibatkan oleh kanker tidak sama dengan akibat kelaparan seperti terlihat pada tabel 8.

Gizi yang kurang antara lain disebabkan oleh anoreksia, gangguan fungsi traktus gastrointestinal dan kebutuhan yang meningkat. Anoreksia dapat disebabkan oleh gangguan fungsi mengecap dan mencium maupun gangguan fungsi susunan saraf pusat.

Tumor dapat mempengaruhi metabolisme tubuh. Beberapa jenis tumor memproduksi hormon yang menyebabkan hipoglikemia. Pasien kanker kurang mampu untuk menggunakan lemak sebagai sumber energi. Tabel 9 menunjukkan bahwa tumor yang beratnya lebih dari 1 kg mengkonsumsi kira-kira 34% dari seluruh asupan makanan.

Tabel 8. Perbedaan Antara Gangguan Metabolisme Akibat Kelaparan dan Kanker

	Kelaparan	Kanker Lanjut
Metabolisme basal	normal atau ↓	normal atau ↑
Mediator	-	+ + +
Ureagenesis hati	+	+ + +
Balans nitrogen negatif	+	+ + +
Glukoneogenesis	+	+ + +
Proteolisis otot	+	+ + +
Sintesis protein hati	+	+ + +

Tabel 9. Konsumsi Nutrisi oleh Sel Kanker

Ukuran Tumor	% Berat Badan*	% Asupan Makanan/ Hari	
		A	B
100 g	0.1 %	3,4	1,45
500 g	0.8 %	17,0	7,3
1 kg	1.6 %	34,0	14,5
1,5 kg	2,5 %	51,0	21,9

* BB = 60 kg
A. 1200 kalori/hari
B. 2800 kalori/hari

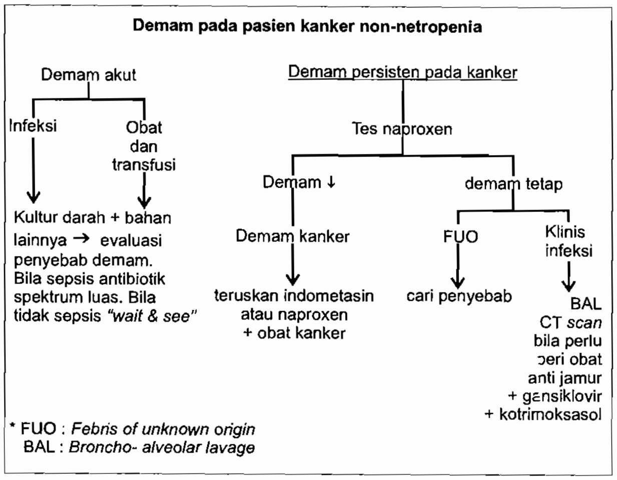
Walaupun etiologi kaheksia kanker belum diketahui benar namun banyak data menunjukkan peranan berbagai sitokin terhadap terjadinya kakeksia kanker. Penemuan-penemuan ini mambantu upaya mencari jawaban mengapa begitu sulit menaikkan berat badan pasien dengan kaheksia kanker walaupun dengan pemberian nutrisi yang agresif sekalipun.

Penelitian membuktikan bahwa pasien tanpa penurunan berat badan memiliki harapan hidup lebih baik daripada pasien dengan penurunan berat badan yang diobati dengan pengobatan yang sama.

Seperti telah dikemukakan, berbagai laporan menunjukkan bahwa pemberian nutrisi agresif paling banyak hanya meningkatkan kadar air dan lemak pada tubuh pasien kanker. Hebatnya penurunan berat badan yang dapat disebabkan oleh sel kanker yang *nota bene* beratnya amat jarang melebihi 1-2% dari berat badan pasien menunjukkan adanya peran berbagai senyawa dalam plasma yang berperan terhadap terjadinya kaheksia tersebut.

ANOREKSIA KANKER

Walaupun anoreksia hampir selalu dijumpai pada kanker stadium lanjut, namun keadaan anoreksia juga acapkali ditemukan pada stadium dini. Anoreksia kanker tidak hanya ditemukan pada kanker saluran cerna namun juga pada kanker dari organ yang jauh letaknya dari saluran cerna. Mekanisme terjadinya belum jelas benar. Beberapa kemungkinan yang dipikirkan sebagai penyebabnya,


Demam pada pasien kanker non-netropenia
Demam akut
Infeksi
Obat dan transfusi
Kultur darah + bahan lainnya → evaluasi penyebab demam. Bila sepsis antibiotik spektrum luas. Bila tidak sepsis "wait & see"
Demam persisten pada kanker
Tes naproxen
Demam ↓
demam tetap
Demam kanker
teruskan indometasin atau naproxen + obat kanker
FUO
cari penyebab
Klinis infeksi
BAL
CT scan bila perlu beri obat anti jamur + gansiklovir + kotrimoksasol
* FUO : Febris of unknown origin
BAL : Broncho- alveolar lavage

Gambar 1. Algoritme penatalaksanaan demam pada pasien kanker

antara lain (1) efek lokal dari tumor, (2) gangguan pada cita rasa, (3) gangguan fungsi hipotalamus, dan (4) efek dari pengobatan

ANOREKSIA AKIBAT PENGOBATAN

Anoreksia akibat sitostatika telah lama dikenal. Selain anoreksia, sitostatika juga menyebabkan muntah, stomatitis dan gangguan fungsi saluran cerna, yang antara lain disebabkan atrofi mukosa saluran cerna. Radiasi menyebabkan atrofi mukosa mulut yang kemudian menyebabkan hilangnya fungsi pengecap mulut.

KAKEKSIA AKIBAT GANGGUAN METABOLISME TUBUH

Kaheksia kanker memiliki tanda-tanda khusus (tabel 8). Penelitian pada 200 pasien kanker dengan malnutrisi melaporkan bahwa metabolisme tubuh yang normal, menurun, dan meningkat didapat pada masing-masing 41%, 33%, dan 25% pasien. Peneliti tersebut menemukan bahwa penurunan berat badan tetap terjadi walaupun metabolisme basalnya normal. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa metabolisme protein meningkat 50% pada pasien kanker walaupun tak ada perubahan pada pemakaian energi basal.

Metabolisme glukosa pada pasien kanker abnormal. Beberapa peneliti dapat menunjukkan bahwa glukoneogenesis meningkat pada pasien dengan kanker. Pasien dengan tumor yang besar bahkan tidak mampu menekan glukoneogenesis pada pasien kanker yang mendapat infus glukosa; keadaan seperti yang biasa terlihat pada pasien dengan resistensi insulin. Mungkin reseptor β-pankreas menjadi kurang sensitif terhadap rangsangan ringan untuk memproduksi insulin. Karena insulin berperan penting dalam anabolisme jaringan maka keadaan yang dikemukakan tersebut memegang peranan paling penting dalam proses terjadinya pengecilan massa otot pasien.

Berbagai laporan menunjukkan berbagai sitokin dan polipeptida yang terbentuk dalam tubuh pasien kanker berperan penting terhadap berbagai gangguan metabolisme yang terjadi, yaitu (1) anoreksia, (2) stimulasi metabolisme basal, (3) stimulasi konsumsi glukosa, (4) mobilisasi cadangan lemak dan cadangan protein, (5) penurunan aktivitas enzim *adipocyte lipoprotein*, (6) meningkatkan pelepasan asam amino otot, dan (7) meningkatkan aktivitas transportasi asam amino hati.

Sitokin yang berperan dalam terjadinya gangguan metabolisme pasien kanker adalah antara lain *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan interleukin (IL). Penelitian menunjukkan bahwa berbagai sitokin tersebut tidak hanya diproduksi oleh sel-sel yang berperan dalam respons imunitas tubuh namun juga oleh sel-sel kanker tersebut (autokrin).

Percobaan binatang yang disuntik dengan TNF menunjukkan bahwa TNF dapat menimbulkan hiperglikemia dalam waktu satu jam setelah penyuntikan. Kenaikan glukosa darah ini ternyata disertai dengan kenaikan kadar glukagon, ACTH, kortikosteron dan epinefrin. Percobaan lain yaitu dengan cara inkubasi sel adenokortikol dengan TNF ternyata dapat merangsang sekresi kortisol seperti ACTH.

Berbagai percobaan telah membuktikan bahwa IL-1 dapat menyebabkan hiperglikemia seperti TNF. Peneliti lain dapat menunjukkan bahwa bersama dengan keadaan hiperglikemia tersebut terjadi konsumsi glukosa berlebihan oleh otot. Penyuntikan IL-1b merangsang sekresi insulin oleh sel-sel Langerhans.

Penyuntikan TNF pada binatang percobaan yang terpapar dengan 2-deoksiglukosa mengakibatkan *uptake* glukosa meningkat 80-100% pada hati, limpa dan ginjal. *Uptake* di kulit meningkat 60%, paru-paru 30-40 %, ileus 30-40%, dan diafragma 150% (tertinggi). Sedangkan pada otot dan kulit tak ada kenaikan *uptake* glukosa.

GANGGUAN METABOLISME PROTEIN

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mempelajari efek sitokin terhadap metabolisme protein otot pada pasien kanker dan menunjukkan bahwa penyuntikan TNF dan IL-1 pada binatang percobaan akan menyebabkan degradasi protein otot. Sungguhpun demikian penelitian lain menunjukkan bahwa penggunaan antibodi untuk menghambat kerja IL-1 tidak menghambat degradasi protein otot.

Hal tersebut menimbulkan pemikiran adanya mediator

Tabel 10. Gangguan Metabolisme Tubuh pada Pasien Kanker

Substrat	Parameter Klinis	
Air	Cairan tubuh	meningkat
	Balans energi	negatif
	Energi cadangan	berkurang
Lemak	Massa lemak tubuh	berkurang
	Aktivitas LPL	meningkat
	Penghancuran lemak	meningkat
	Kadar lipid serum	meningkat
Karbohidrat	Glokuneogenesis	meningkat
	Resistensi terhadap insulin	ada
	Konsumsi glukosa	meningkat
Protein	Massa otot	mengecil
	Proteolisis otot	meningkat
	Pelepasan asam amino otot	meningkat
	Sintesis protein hati	meningkat
	Transportasi asam amino hepat	meningkat
	Balans nitrogen	negatif

lain yang berperan dalam cara kerja sitokin. TNF tidak/kurang mempengaruhi metabolisme, TNF hanya meningkatkan degradasi oleh kortikosteroid, yang dirangsang produksinya oleh TNF. Para peneliti telah menunjukkan bahwa TNF meningkatkan transportasi asam amino hati. Para peneliti telah dapat pula menunjukkan bahwa antibodi anti TNF dapat mengurangi transportasi asam amino hati. Interleukin-b bersama-sama glukokortikoid juga dapat menghambat transportasi asam amino hati.

Glutamin adalah asam amino yang paling banyak diselidiki pada pasien kanker. Hal ini disebabkan oleh karena (a) glutamin adalah sumber energi utama pada berbagai kanker, (b) glutamin adalah asam amino manusia yang paling banyak jumlahnya dan bentuk cadangannya amat labil, (c) glutamin adalah asam amino yang paling banyak digunakan pada mitokondria sel kanker.

Konsumsi glutamin oleh jaringan kanker dapat mencapai 50% atau lebih. Jumlah ini lebih besar dari konsumsi organ tubuh yang manapun. Kadar glutamin yang rendah dapat merupakan mediator poliolisis dalam tubuh.

Kadar glutamin terus menurun walaupun sebaliknya pelepasan glutamin oleh otot makin meningkat. Penelitian pada binatang percobaan yang menderita sarkoma *methylcholantherene* menunjukkan (a) penggunaan glutamin oleh jaringan yang melebihi pelepasan glutamin oleh otot (b) adanya peningkatan penggunaan glutamin oleh hati (c) di samping penggunaan oleh sel tumor

GANGGUAN METABOLISME LEMAK

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa berkurangnya cadangan lemak pada pasien kanker diakibatkan oleh kemampuan TNF dan IL-1 memobilisasi cadangan lemak. Penyuntikan TNF pada binatang percobaan mengakibatkan kenaikan lemak trigliserid dalam waktu 2 jam. Penyuntikan IL-b dan TNF menurunkan aktivitas enzim lipoprotein lipase jaringan adiposa.

Berbagai percobaan juga menunjukkan kenaikan kadar trigliserid setelah injeksi TNF disebabkan oleh stimulasi sekresi lipid oleh jaringan lemak.

PEMBERIAN NUTRISI SUPORTIF PADA PASIEN KANKER

Ada beberapa kriteria yang dipakai sebagai landasan pengobatan nutrisi suportif pada pasien kanker, antara lain:

- bila pasien tidak mampu untuk mengkonsumsi 1000 kalori sehari,
- bila terjadi penurunan berat badan lebih dari 10% berat badan pasien sebelum sakit,
- kadar albumin serum kurang dari 3,5 g%,
- kadar transferin serum menurun,
- ada tanda-tanda penurunan daya tahan tubuh.

Kebutuhan kalori pada seorang pasien dapat dihitung sebagaimana akan diterangkan kemudian. Nutrisi suportif ini dapat diberikan secara enteral atau parenteral bergantung pada keadaan pasien. Kebutuhan kalori seorang pasien kanker adalah kebutuhan kalori basal ditambah 30-60% kalori basal.

Kalori basal :

- Laki-laki 27-30 kal/kg BB ideal/hari
- Perempuan 23-26 kal/kg BB ideal/hari

Kalori tambahan :

- Aktivitas sehari-hari: 10%-30% kalori basal
- Keadaan hiperkatabolik:
    - ukuran tumor; 0-7% kalori basal
    - infeksi, sepsis; 10-15% kalori basal

Kebutuhan protein adalah 0,6-0,8 gr/kg berat badan ideal per hari. Untuk mengganti kehilangan nitrogen tubuh diperlukan tambahan 0,5 per kg berat badan ideal per hari.

Pengobatan nutrisi suportif dapat diberikan dengan dua cara, yaitu:

- enteral melalui saluran cerna
- parenteral melalui pembuluh darah balik

Apabila tidak terdapat gangguan faal absorpsi makanan dalam saluran cerna, maka disarankan untuk memberikan bahan nutrisi melalui saluran cerna. Bila tidak mungkin memberikan bahan makanan langsung melalui mulut, maka dapat digunakan pipa gastrostomi atau jejunostomi.

Pada pasien kanker acapkali terdapat gangguan absorpsi bahan nutrisi sehingga harus diberikan nutrisi parenteral. Bahan makanan langsung dimasukkan ke aliran pembuluh darah balik melalui kateter. Karena bahan nutrisi dapat menyebabkan iritasi pada dinding pembuluh darah vena, maka apabila diperlukan pemberian nutrisi parenteral untuk jangka panjang atau berulang-ulang, cairan nutrisi harus dimasukkan ke dalam pembuluh vena yang cukup besar. Pada umumnya dipilih vena subklavia sebagai tempat masuknya kateter.

Berbagai penelitian menganjurkan untuk tetap berusaha memberikan makanan melalui saluran cerna. Dengan kata lain pemberian makan melalui saluran cerna tetap merupakan prioritas utama pada pasien kanker. Hal ini disebabkan alasan sebagai berikut: (1). memelihara saluran cerna, (2). memelihara aktivitas fisik dan enzim saluran cerna, (3). mempertahankan peranan sistim imunitas saluran cerna, (4). mempertahankan fungsi mukosa sebagai barier, (5). memelihara keutuhan keseimbangan flora usus, (6). meningkatkan hasil pengobatan kemoterapi dan radioterapi

NYERI

Nyeri Kanker umumnya merupakan nyeri kronik. Penatalaksanaan nyeri kanker agak berbeda dengan nyeri lain, memerlukan pengetahuan yang perlu dipelajari dengan baik, yang meliputi penilaian patofisiologi nyeri, pemakaian obat yang sesuai dengan tingkatan nyeri serta antisipasi efek samping obat nyeri.

Patofisiologi Nyeri

Secara garis besar dan berhubungan dengan pengobatan nyeri, nyeri dibagi atas 3 kelompok:

- nyeri somatik, termasuk disini nyeri tulang
- nyeri viseral, nyeri pada organ dalam seperti hepatoma, kanker pankreas
- nyeri neurogenik, yang berhubungan dengan kerusakan saraf

Pada kenyataan sehari-hari, sering ditemukan nyeri tersebut merupakan gabungan dari ketiga hal di atas.

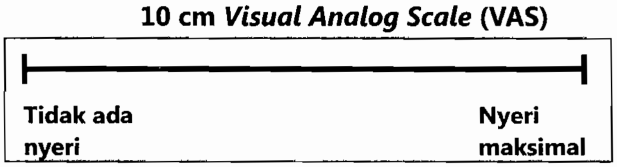
Tingkatan Nyeri

Untuk memudahkan dalam penilaian nyeri, maka dibuat alat bantu untuk menilai nyeri yang sering dipakai adalah *Visual Analog Scale* (VAS).

VAS merupakan derajat tingkatan angka dari 1 sampai 10, dibagi 3 kelompok besar yaitu:

- Nyeri ringan, VAS 1-3
- Nyeri sedang, VAS 4-6
- Nyeri berat, VAS 7-10

Pembagian ini dibuat, agar memudahkan dalam menentukan pengobatan nyeri.

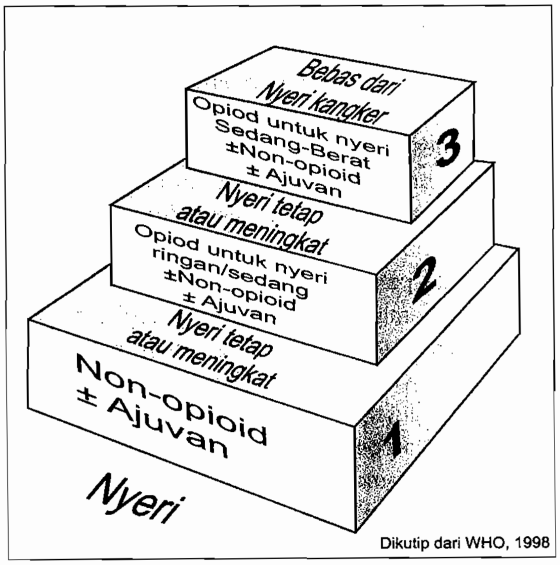


Gambar 2. Skala penilaian derajat nyeri

Pedoman Pengobatan Nyeri

Pedoman pengobatan nyeri kanker yang sering digunakan dan mudah pemakaiannya adalah *Step Ladder for Pain*. Pedoman ini sangat praktis dan mudah dimengerti, sehingga Badan Kesehatan Dunia, WHO, menganjurkan agar pedoman ini dipakai dalam penatalaksanaan nyeri kanker.

WHO membuat suatu pedoman umum yang bisa dipakai untuk mengobati pasien kanker dengan nyeri. Pedoman ini antara lain, sebagai berikut.


Bebas dari Nyeri kangker
Opiod untuk nyeri Sedang-Berat ±Non-opioid ± Ajuvan
3
Nyeri tetap atau meningkat
Opiod untuk nyeri ringan/sedang ±Non-opioid ± Ajuvan
2
Nyeri tetap atau meningkat
Non-opioid ± Ajuvan
1
Nyeri

Dikutip dari WHO, 1998

Gambar 3. Tiga langkah pengobatan nyeri kanker

Oral. Sebaiknya obat yang diberikan secara oral, karena sangat memudahkan dan tidak tergantung kepada orang lain.

Step Ladder guidance. Pemberian obat nyeri berdasarkan pedoman tinggi rendahnya rasa nyeri

Around the Clock. Pemberian obat nyeri harus tepat waktu, misalnya setiap 12 jam, maka jika pasien tidur pada jam makan obat, pasien harus dibangunkan, sehingga pengaturan jam makan obat harus diperhitungkan dengan jam tidur pasien.

Individualistik. Pengobatan nyeri disesuaikan dengan keadaan pasien. Walaupun ada pedoman umum, namun setiap pasien diberlakukan secara individual artinya satu pasien dengan pasien yang lainnya belum tentu mendapat cara pengobatan yang sama, setiap pasien mempunyai kekhasan masing-masing.

Attention to detail. Harus selalu mempertahankan hal-hal kecil yang akan mempengaruhi nyeri dan hasil pengobatan.

Penilaian nyeri merupakan dasar utama pengobatan nyeri kanker. Penilaian ini dilakukan berulang kali sesuai kondisi saat itu. Sesuai dengan pedoman WHO, jika derajat nyeri yang ringan dengan nilai VAS 1-3 maka dapat diberikan obat golongan asetominofen, dengan dosis maksimal 3 gram per hari.

OAINS. Hal yang sangat menarik akhir-akhir ini adalah OAINS golongan COX-2 seperti *celecoxib* di samping dipakai untuk anti nyeri terutama nyeri tulang. Obat ini juga bermanfaat sebagai pencegahan/anti kanker yang bekerja sebagai anti angiogenesis yang sudah dilaporkan pada kanker payudara.

Jika masih dirasakan nyeri dengan obat di atas atau dari awal sudah diketahui derajat nyeri sedang (VAS 4-6), maka selain obat di atas dapat ditambahkan opioid ringan seperti kodein. Dosis maksimal yang diberikan 6 kali 30 mg. Akhir-akhir ini sering juga dipakai tramadol namun laporan untuk pemakaian jangka lama belum ada, khusus untuk kanker dosis maksimal 600 mg/hari.

Jika masih nyeri atau dari awal sudah termasuk nyeri berat (VAS 7-10), maka diberikan opiod, golongan morfin, dan seharusnya dalam 24 jam nyeri sudah harus terkendali dengan baik. Pemberian morfin dapat diberikan dengan inisial bolus dilanjutkan dengan infus drip dengan dosis yang disesuaikan dengan kebutuhan.

Dosis maksimal morfin tidak ada, artinya selama tidak ada efek samping yang mengganggu, dosis morfin bisa dinaikkan. Walaupun tidak ada dosis maksimal morfin, namun beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah, setiap pemberian morfin harus diikuti oleh pemberian laksan, jangan menunggu sampai timbul konstipasi, karena akan menyulitkan dalam penatalaksanaan konstipasi tersebut. Efek ketergantungan boleh dikatakan tidak ada jika diberikan sesuai pedoman. Efek mengantuk sangat individual.

Morfin yang tersedia di pasaran di Indonesia adalah:

- Morfin ampul. Obat ini dberikan untuk nyeri hebat dan bekerja cepat, dapat diberikan bolus pelan (biasanya 2,5 mg)
- Morfin *immediate*. Obat ini diberikan 4-6 kali per hari, dosis disesuaikan keperluan, biasanya dipakai pada awal pengobatan morfin atau setelah infus morfin. Agar mudah untuk pengaturan titrasi dosis, obat ini bisa digerus atau dibelah.
- MST (*Morphine Sustained Released Tablet*). Obat ini bekerja selama 12 jam, sehingga biasanya diberikan 2 kali per hari, obat ini tidak boleh dibelah atau digerus karena efek lepas lambatnya akan hilang sementara harganya relatif mahal.
- Fentanil (*Transdermal Patch*). Obat ini agak berbeda dengan golongan opioid lain dalam bentuk kemasan, ia dipakai ditempel pada kulit (*patch*) dan lama kerja efektif 72 jam. Obat ini dilepaskan secara lambat dan mulai bekerja setelah 12-17 jam, sehingga dipakai sebagai terapi pemeliharaan setelah nyeri terkontrol dengan morfin yang lain. Obat ini biasanya ditempel pada dinding dada.

MASALAH PERDARAHAN DAN KOAGULASI

Masalah perdarahan merupakan masalah yang cukup merepotkan pada kanker, selain karena pertumbuhan sel kanker yang berupa ulseratif atau eksfoliatif yang mudah berdarah pada permukaan, juga sering didapatkan perdarahan di saluran cerna dan keganasan lain yang memerlukan transfusi darah.

Kanker yang banyak disertai trombosis adalah antara lain pankreas, lambung, usus, ovarium, payudara, dan paru.

Masalah koagulasi akhir-akhir ini berkembang pesat sekali, hubungan kanker stadium lanjut dengan kanker terutama yang berhubungan dengan hormon seperti kanker payudara mempunyai hubungan yang erat, dan tidak jarang ditemukan gambaran hiperkoagulasi pada pemeriksaan hemostasis dan sebagian kecil juga dilaporkan trombosis vena dalam pada beberapa pasien. Koagulasi intravaskular diseminata (KID) tidak jarang ditemukan pada penyakit keganasan dan memerlukan suatu pemeriksaan yang lebih baik.

Samuel dkk, melaporkan bahwa hiperkoagulasi yang disertai trombosis banyak ditemukan pada pasien kanker. Hiperkoagulasi pada pasien kanker merupakan akibat polah sel kanker maupun sebagai akibat pemberian kemoterapi.

Para peneliti beranggapan bahwa fibrin yang terbentuk pada keadaan hiperkoagulasi dapat meliputi sel kanker agar tidak dikenal oleh sistem imun tubuh kita. Di samping itu penelitian menunjukkan bahwa fibrin dapat merangsang sel kanker untuk angiogenesis yang diperlukan pada metastasis. Karena itu pemeriksaan hemostasis harus dilakukan pada pasien kanker dan pasien yang menderita hiperkoagulasi perlu mendapat antikoagulan baik oral (warfarin) atau injeksi (heparin atau heparin berberat molekul rendah).

Mousa, melaporkan bahwa heparin menghambat angiogenesis dengan mengikat promotor angiogenesis yaitu *Fibroblast Growth Factors* dan *Vascular Endothelial Growth Factors*.

GANGGUAN PSIKIATRIK

Pada umumnya penyakit kronik yang tidak sembuh akan mempengaruhi kondisi psikis seseorang, yang dapat berupa ansietas dan depresi. Gangguan ini sering terabaikan dan perhatian terhadap hal ini sering baru dibicarakan jika sudah ada gejala psikis yang sangat berat untuk menerima kondisi ini. Sesuai dengan prinsip umum bahwa pengobatan kanker adalahn multidisiplin, sebaiknya penatalaksanaan masalah ini bekerja sama dengan psikiater atau ahli psikosomatik.

MASALAH NEUROLOGIK

Ada beberapa gangguan neurologik yang cukup mengganggu seperti plegia, *tic facialis*, dll. yang memerlukan penanganan oleh neurolog.

MASALAH ANEMIA DAN DEPRESI SUMSUM TULANG

Fatigue yang dihubungkan dengan anemia, merupakan masalah yang mengganggu kualitas hidup pasien. Pemberian eritropoietin akhir-akhir ini menjadi pilihan untuk mengatasi hal ini. Obat ini tergolong mahal sehingga pemakaian obat ini harus dipertimbangkan sesuai asas manfaat.

Anemia amat berpengaruh terhadap hasil pengobatan pasien kanker. Caro dkk, melaporkan bahwa anemia meningkatkan risiko kematian pada pasien kanker dengan peningkatan sebesar 65%. Dampak langsung sel kanker terhadap terjadinya anemia adalah melalui produksi TNF-α dan IL-1 oleh sel kanker. Kedua sitokin tersebut menyebabkan sumsum tulang menjadi kurang sensitif terhadap eritropoeitin, sedangkan eritrosit yang terbentuk mempunyai umur (*lifespan*) lebih pendek daripada eritrosit orang normal, hal mana menambah risiko anemia pada pasien kanker. Di samping itu gangguan metabolisme (metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak) menambah risiko terjadinya anemia pada pasien kanker.

Dunst dkk, telah melaporkan hubungan anemia pada pasien kanker dengan kadar VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Diperkirakan bahwa hipoksia akibat anemia dapat merangsang produksi VEGF oleh sel endotel. Sebaliknya VEGF amat diperlukan oleh sel kanker untuk angiogenesis saat metastasis Oleh karena itu kadar VEGF acapkali digunakan sebagai tanda agresifitas sel kanker pasien.

Di samping hal-hal di atas, leukopenia dan trombopenia akibat kanker itu sendiri atau akibat pengobatan dapat mengakibatkan infeksi fatal dan perdarahan yang dapat berpengaruh buruk terhadap prognosis dan hasil pengobatan pasien.

Dampak lain dari anemia yaitu *fatigue*, nafas pendek, gangguan keseimbangan, depresi, semuanya amat berpengaruh terhadap hasil pengobatan. Perlu diingat bahwa anemia gravis dapat menyebabkan gagal jantung yang dapat fatal.

MEMPERTAHANKAN INTEGRITAS TULANG

Beberapa jenis kanker misalnya prostat dan payudara mudah bermetastasis ke tulang. Metastasis ke tulang akan menyebabkan rasa sakit dan risiko patah tulang. Sel kanker mengeluarkan berbagai sitokin antara lain IL-6 yang dapat menyebabkan osteoporosis. Sebaliknya osteoporosis akan menyebabkan tulang memproduksi TGF-α yang dapat merangsang pertumbuhan sel tumor, suatu lingkaran setan. Obat-obat golongan bifosfonat seperti Bonefos, Aredia, Zometa, Actonel dapat menghambat lingkaran setan ini. Obat-obat ini perlu disertai bahan-bahan yang diperlukan untuk pembentukan tulang seperti Ca, Mg, vitamin D. Integritas tulang perlu dievaluasi secara periodik dengan *quantitative computerized tomography bone mineral bone density stud*" (QCT). Disarankan pemeriksaan ini dilakukan sekali setahun.

MENCEGAH DAN MENGHAMBAT ENZIM SIKLO-OKSIGENASE (COX-2)

Makanan yang kita makan memegang peranan penting dalam terjadinya maupun progesivitas penyakit kanker. Hal ini dipengaruhi oleh jumlah lemak jenuh dan tidak jenuh jamak yang dikonsumsi dan lemak "berbahaya" yang diproduksi dalam tubuh. Yang berperan penting adalah jalur metabolisme asam lemak omega-6 menuju salah satu jalur, *di homo gamma linoleic* acid (DGLA) atau asam arakidonik. Jalur asam arakidonik adalah jalur yang merugikan tubuh. Enzim yang berperan penting dalam jalur ini adalah enzim siklooksigenase (COX-2) yang menghasilkan pembentukan prostaglandin E2 (PGE-2). Dalam keadaan normal COX-2 dibutuhkan untuk berbagai metabolisme di otak, ginjal dan respons iman. Bila terdapat dalam jumlah berlebihan maka COX-2 akan berperan penting dalam berbagai jalur metabolisme yang menguntungkan sel kanker yaitu jalur angiogenesis, jalur proliferasi sel kanker dan pembentukan prostaglandin berlebihan.

Sheeban dkk., melaporkan bahwa hasil penelitian epidemiologi selama 9,4 tahun menunjukkan pasien kanker kolon yang disertai kadar enzim COX-2 tinggi berada dalam stadium yang lebih lanjut, ukuran tumor yang lebih besar dan harapan hidup yang lebih pendek. Knorr, menunjukkan bahwa konsumsi aspirin (inhibitor COX-2) dapat menurunkan risiko terjadinya kanker kolon.

Karena itu penggunaan obat anti enzim COX-2 perlu diupayakan, tentu saja secara tepat guna dan aman.

UPAYA MENEKAN AKTIVITAS GEN RAS

Protein gen ras memegang peranan penting dalam regulasi proliferasi sel. Protein gen ras memegang peranan kunci dalam hal integritas penerusan sinyal-sinyal intra sel yang mengatur siklus sel dan proliferasi sel.

Mutasi dari salah satu dari tiga kelompok gen Ras (H-Ras, N-Ras, K-Ras) akan mengakibatkan peningkatan tingkat proliferasi sel. Hal semacam ini ditemukan pada 30-40% kanker pada manusia antara lain pankreas, kolon, tiroid, paru, hati, melanoma, dan leukemia mielositik akut. Protein Ras berperan sebagai protein yang meneruskan sinyal-sinyal intra sel dalam alur sinyal yang memerintahkan sel untuk membelah diri. Apabila ada rangsangan dari luar pada dinding sel, untuk membelah diri, maka alur penerusan sinyal ini akan menjadi aktif. Sebaliknya apabila tidak ada rangsangan maka protein Ras akan berada pada keadaan non-aktif. Apabila ada mutasi gen Ras maka protein ekspresi gen abnormal ini akan tetap berada dalam keadaan aktif. Akibatnya terjadi aktivasi alur yang abnormal yang memberikan instruksi bermitosis terus menerus. Agar dapat mengkode protein Ras yang gen Ras harus mengalami proses maturasi. Proses maturasi ini terjadi melalui beberapa tahap, yang terpenting adalah tahap farnesilasi. Enzim yang berperan dalam proses dalam proses farnesilasi adalah *farnesyl transferase*. Penelitian menunjukkan bahwa minyak ikan dan obat penurun kolesterol (lovastatin, simvastatin, pravastatin) menurunkan kadar *"farnesylated Ras protein"*.

MASALAH GANGGUAN FAAL GINJAL, HATI DAN JANTUNG

Pencegahan, deteksi dini, dan, jika ada, penatalaksanaan terhadap masalah ini dilakukan sebelum setiap kali pemberian, selama pemberian dan pasca pemberian tiap siklus kemoterapi dengan cara pemeriksaan laboratorium, menghindari obat yang toksik terhadap organ tersebut, serta mengatasi kelainan secepat mungkin bila terjadi.

REFERENSI

Abramowicz M. 1991. Drugs of choice for cancer chemotherapy. *The* Medical Letter on Drugs and theurapeutics 33: 21-8.

Adachi O, Kawsai T, Takeda, et al. 1998. Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1 and IL-18-medicated function. Immnunity; 9:143-50.

Bakemeir RF, Qazi R. 1993. Basic concepts of cancer chemotherapy and principles of medical oncology. In: P, McDonald S, Qazi R, eds. Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 105-16.

Balducci L. Estabilshment of guidelines for managing older cancer patients [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/416482_15 [21.5.02].

Body JJ, Lossignol D, Ronson A. 1997. The concept of rehabilitation of cancer patients. Curr Opin Oncol; 9: 332-40.

Body JJ. 1999. The syndrome of anorexia-cachexia. Curr Opin Oncol; 11: 255-60.

Broaddus VC, Boylan AM, Hoeffel JM, et al. 1994. Neutralization of Il-8 inhibits neutrophill influx in a rabbit model of endotoxin-induced pleurisy. J Immunol; 152: 2960-7.

Brody JE. 1991. Aspirin linked to aid in colon cancer fight. New York Times Dec 12, 141(48,812), A12.

Bruera E, Fainsinger RL. 1993. Clinical management of cachexia and anorexia. In: Doyle D, Hanke G, McDonald N, eds. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press; 330-6.

Cafagna D, Ponte E. 1997. Pulmonary embolism of paraneoplastic origin. Minerva Med; 88(12): 523-30.

Caro JJ, et al. 2001. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. Cancer; 91(12):2214-21.

Caroline NL. 1996. Nutrition and hydration. In: Waller A, Caroline NL. Handbook of palliative care in cancer. Boston: Butterworth-Heinemann; 45-57.

Cazzola M. 2000. Mechanisms of anaemia in patients with malignancy: implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin. Med Oncol; 17(Suppl.1): S11-S16.

Cleton FJ. 1995. Chemotherapy : general aspects. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, eds. Oxford Texbook of Oncology. Oxford: Oxford University Press; 445-53.

DeVita VT Jr. 1993. Principles of chemotherapy. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer : Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincot; 276-92.

Dunst J, et al. 1999. Low hemoglobin is associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cancer patients. Does anemia stimulate angiogenesis? Strahlenther Onkol; 175(3): 93-6.

Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Malorana C, Bozetti F. 1998. Effects if cachexias due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. Cancer; 82: 42-7.

Eisenberg E, Borsook D, Le Bel AA. 1996. Pain in the terminally ill. In: Borsook D, Le Bel AA, Mc Peek B, eds. The Massachussetts General Hospital Handbook of pain management. Boston: Little Brown and Co; 310-25.

Ewer MS, Benjamin RS. 1993. Cardial toxicity of antineoplatic therapy. In: Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Jersey: Scientific Communication International; 447-52.

Foley KM. 1993. Management of cancer pain, supportive care and the quality of life of the cancer patient. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer principle and practice of oncology. 4th ed, vol 2. Philadelphia: Lippincott; 2417-37.

Freireich EJ. 1993. Principle of combination therapy. In: Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Jersey: Scientific Communication International; 69-72.

Gibbs JB, Kohl NE, Koblan KS, et al. 1996. Farnesyltransferase inhibitors and anti-ras therapy. Breast Cancer Res Treat; 38(1):75-83.

Greco M. 1995. Achievements and obstacles to progress in cancer surgery. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, eds. Oxford Texbook of Oncology. Oxford: Oxford University Press; 865-7.

Heber D. 1999. Cancer cachexia and anorexia, In: Heber D, ed. Nutritional Oncology. 1st ed, San Diego : Academic Press; 537-46.

Henshaw EC, Schloerb P. 1993. Nutrition and the cancer patient, In: Rubin P, McDonald S, Qazi R, eds. Clinical oncolcgy: A multidisciplinary approach for physicians and students. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders;; 691-9.

Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, Nguyen PL. 2000. On appetite and its loss. J Clin Oncol;18: 2930-2.

Kramer ZB, Keller JW, Rubin P. 1993. Oncologic emergencies. In: Rubin P, McDonald S, Qazi R, eds. Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students.7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 147-58.

Klastersky J. 1993. Prevention and treatment of infections related to chemotherapy. In: Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Jersey: Scientific Communication International; 477-81.

Leonard WJ, Depper JM, Grabutree GR, et al, 1984. Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin-2 receptor. Nature;311: 626-31.

Lichtman SM. Age-related renal changes [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/416482_2 [21.5.02].

Lichtman SM. Age-related toxicity of chemotherapy [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/416482_3 [21.5.02].

Lichtman SM. Age-related toxicity of chemotherapy in women with breast cancer [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/416482_7 [21.5.02].

Lichtman SM. Managing cardiotoxicity related to chemotherapy [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/416482_6 [21.5.02].

Lichtman SM. Managing mucositis related to chemotherapy [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/416482_5 [21.5.02].

Lichtman SM. Managing neutropenia related to chemotherapy [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/416482_4 [21.5.02].

Lichtman SM. Prevention of age-related toxicity [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/416482_5 [21.5.02].

Marks DL, Ling N, Cone RD. 2001. Role of the central melanocortin system in cachexia. Cancer Res; 61: 1432-8.

Mosmann TR, Sad S. 1996. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today;17:138-46.

Mousa SA, 2002. Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link. Semin Thromb Hemost; 28(1):45-52.

Muegge K, Williams TM, Kant J, et al. 1989. Interleukin-1 costimulatory activity on the interleukin-2 promoter via AP-1. Science; 246:249-51.

Murphy PM, Tiffany HL. 1991. Cloning of complementary DNA encoding a functional human interleukin-8 receptor. Science; 253:1280-3.

Noorwati S, Reskodiputro AH. 2003. Peran nutrisi pada keganasan. Simposium HUT RS Kanker Dharmais. Jakarta

Prema P, Peethambaran, Charles L. 1997. Management of cancer anorexia and cachexia in supportive care. In: Klastersky J. Cancer-A handbook for oncologist, 2nd ed, New York: Marcel Dekker Inc; 297-304.

Puccio M, Nathanson L. 1997. The cancer cachexia syndrome. Semin Oncol; 24(3): 277-87.

Reksodiputro AH, Atmakusuma D, Prayogo N, Susilowati I, Dunda G. 1999. Pengobatan suportif pada pasien kanker. Seminar Upaya Penanggulangan Penyakit Tidak Menular dalam Menyongsong Milenium Ketiga, Jakarta. 4 November.

Reksodiputro AH, Prayogo N, Susilowati I, Dunda G, Atmakusuma D. 1999. Pengobatan suportif pada pasien kanker. Seminar Tim Penanggulangan Kanker RS Pelni. Jakarta. 20 November.

Reksodiputro AH, Sutandio N, Nafrialdi, Yunihastuti E. 2001. Beberapa aspek pengobatan suportif pada pasien kanker. Prosiding Pertemuan Ilmiah Tahunan 2001 IPD FKUI. Jakarta.

Richard A, Jeffrey N. Pathophysiology of cancer cachexia. In: Doyle D, Hanke G, McDonald N, eds. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press; 316-27.

Rosenbaum EH, Rosenbaum I, Andrews A, Spiegel D. 2005. Fifth dimension cancer supportive care [online]. Available: http://www.cancersupportivecare.com/5index.html [accessed 16.3.05].

Rosenberg SA. 1993. Principles of surgical oncology. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer : Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincot: 238-47.

Rougier. 1993. Regional and intracavitary chemotherapy. In: Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Jersey: Scientific Communication International; 140-82.

Ruffie P. 1993. Pulmonary toxicity of antineoplatic agents. Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Jersey: Scientific Communication International; 453-9.

Schmid J, Weismann C. 1987. Induction of mRNA for a serine protease and a beta-thromboglobulin-like protein in mitogen-stimulated human leukocytes. J Immunol; 139:250-6.

Schroder JM, Mrowietz U, Morita E, Christophers E. 1987. Purification and partial biochemical characterization of human monocyte-derived, neutrophil-activating peptide that lacks interleukin-1 activity. J Immunol; 139: 3474-83.

Sears B. 1995. The zone: a dietary road map. New York: Harper Collins.

Sekido N, Mukaida N, Harada A, et al. 1993. Prevention of luna reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. Nature; 365: 654-7.

Sheehan K, Sheahan K, O'Donoghue DP, et al. 1999. The relationship between cyclooxygenase-2-expression and colorectal cancer. JAMA;282(13):1254-7.

Shornick LP, De Togni P, Mariathasan S, et al. 1993. Mice deficient in IL-1 beta manifest impaired contact hypersensitivity to trinitrochlorobenzene. J Exp Med; 183: 1427-36.

Smith JW, Longo DL, Alvord WG, et al. 1993. The effects of treatment with interleukin-1 alpha on platelet recovery after high-dose carboplatin. N Engl J Med; 328: 756-61.

Souba WW. 1997. Nutritional Support. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles & practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2841-57.

Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, et al. 1983. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. Nature;302-5

Tayek JA, 1999. Nutritional and biochemical aspects of the cancer patient. In: Heber D, Blackburn GL, Go VLW, eds. Nutritional Oncology. 1st ed, San Diego: Academic Press; 519-36.

Tisdale MJ.1997. Biology of cachexia. J Natl Cancer Inst; 89: 1763-1773.

Vincent P, Schonwetter RS. 2001. Assessment and management of pain in palliative care patients. Cancer Control, JMCC8 (1):15-24. Moffit Cancer Center & Research Institute).

Von Hoff DD, Hanauskel AR. 1993. Medical Oncology. In: Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Jersey: Scientific Communication International; 89-90.

Walz A, Paveri P, Aschauer H, Baggiolini M. 1987. Purification and amino acid sequencing of NAF, a novel neutrophil-activating factor produced by monocytes. Biochem Biophys Res Commun; 149: 755-61

Wang JM, Su S, Gong W, Oppenheim JJ. 1998. Chemokines,

receptors, and their role in cardiovascular pathology. Int J Clin Lab Res; 28:83-90.

World Health Organization (WHO). 1998. Cancer pain relief and palliative care. In:. Manual on the prevention and control of common cancers. Manila: WHO Regional Pub; 125-75.

384

PENANGGULANGAN NYERI PADA KANKER

Asrul Harsal

PENDAHULUAN

Nyeri kanker sering ditemukan dalam praktek sehari-hari. Pada pasien yang pertama kali datang berobat, sekitar 30% pasien kanker disertai dengan keluhan nyeri dan hampir 70% pasien kanker stadium lanjut yang menjalani pengobatan disertai dengan keluhan nyeri dalam berbagai tingkatan.

Nyeri kanker merupakan nyeri kronik yang membutuhkan penatalaksanaan yang berbeda dengan nyeri kronik lainnya, membutuhkan penilaian *(assessment)* dengan tingkatan akurasi yang tepat, evaluasi secara komprehensif dan waktu yang ketat terutama untuk nyeri berat, serta pengobatannya berlangsung lama. Pada kasus lanjut dan perawatan paliatif, tidak jarang pasien mendapat pengobatan nyeri sampai akhir hidupnya.

Untuk mempermudah dan untuk keseragaman dalam penilaian nyeri, sering dipakai alat bantu penilaian nyeri. Ada beberapa alat bantu yang dipakai, dan satu di antaranya adalah *VAS (Visual Analog Scale/*skala analog visual*)*, yaitu penilaian nyeri dengan angka dari 0 sampai 10. Nol artinya tidak ada nyeri dan nilai 10 sangat nyeri sekali.

Nyeri kanker dibagi menjadi 3 tingkatan yaitu, nyeri ringan, sedang dan berat, masing-masing tingkatan ada sedikit perbedaan dalam memulai pengobatan.

Berdasarkan patofisiologik yang dihubungkan dengan kepentingan klinis, nyeri dibagi 3 kelompok: nyeri somatik, viseral dan neurogenik. Yang sering ditemukan adalah gabungan dari kelompok tersebut di atas.

Nyeri kanker sebagian besar (90%) dapat diatasi dengan obat-obatan, hanya sebagian kecil yang memerlukan pengobatan lain, seperti: radiasi, pemotongan saraf, operasi, dan sebagainya.

Pasien kanker seharusnya diusahakan bebas dari rasa nyeri, dan hal ini dapat diatasi dengan obat-obatan yang ada saat ini, mulai dari parasetamol sampai pemberian opioid yang kuat seperti morfin. Pemberian morfin yang benar dan tepat akan memberikan hasil yang baik pasien bebas nyeri dengan efek samping minimal, sehingga kwalitas hidup akan lebih baik.

DEFINISI

Nyeri adalah sensasi yang tidak enak dan pengalaman emosi yang terutama berhubungan dengan kerusakan jaringan. Dari definisi ini tersirat laporan nyeri ini adalah kombinasi dari respons sensoris, afektif (kejiwaan) dan kognitif, sehingga hubungan nyeri dengan kerusakan jaringan tidak sama dan tidak konstan. Akibatnya rasa nyeri itu subyektif, sehingga laporan/keluhan dari pasien merupakan penilaian yang paling mempunyai arti *(gold standard/*baku emas*)*, dalam menegakkan diagnosis nyeri kanker.

JENIS NYERI

Secara patofisiologik nyeri dibagi kepada 4 kategori: nosiseptif, neuropatik, psikogenik dan idiopatik, namun untuk mempermudah dalam penatalaksanaan dan pengobatan secara klinis, maka nyeri kanker dibagi menjadi 3 kelompok:

Nyeri Somatik: yaitu nyeri yang timbul akibat kerusakan jaringan misalnya metastasis tulang.

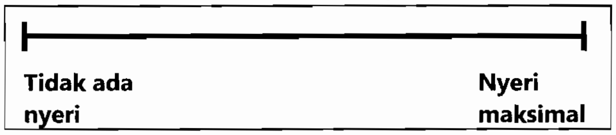
Nyeri Viseral: yaitu nyeri yang timbul akibat kerusakan organ atau alat dalam tubuh seperti nyeri perut karena pembesaran hati karena kanker hati atau kanker lain yang bermetastasis ke hati, atau nyeri dada karena mengenai selaput paru dan sebagainya.

Nyeri Neurogenik: yaitu nyeri yang berhubungan dengan kerusakan/gangguan saraf.

ALAT BANTU

Untuk mempermudah dalam penilaian nyeri karena penilaiannya sangat subyektif, di mana faktor manusia sangat dominan maka penilaian ini memakai alat bantu yang berguna. Untuk membantu penilaian dan alasan keseragaman, ada beberapa alat bantu yang dipaka. Yang sederhana dan sering dipakai adalah VAS (Visual Analog Scale/skala analog visual). Skala ini dimulai dari angka 0 sampai 10, dengan pengertian 0 artinya tidak ada nyeri sama sekali dan 10 artinya sangat nyeri sekali. Pasien diminta menunjuk titik tertentu. Penilaian ini akan diulang setelah mendapat pengobatan.

10 cm *Visual Analog Scale* (VAS)



Gambar 1. Skala analog visual (VAS)

DERAJAT NYERI

Berdasarkan alat bantu yang dipakai, maka nyeri kanker dapat dibagi 3 kelompok; yaitu:

- Nyeri ringan yaitu nyeri dengan nilai VAS 1-4.
- Nyeri sedang yaitu nyeri dengan nilai VAS 5-6.
- Nyeri berat yaitu nyeri dengan nilai VAS 7-10.

Hasil pemeriksaan ini akan menentukan jenis obat yang diberikan.

TATA LAKSANA NYERI KANKER

Tatalaksana nyeri kanker membutuhkan pengkajian (*assessment*) yang tepat, terus-menerus dan berkesinambungan. Pengkajian nyeri itu sendiri memerlukan pengetahuan dasar yang harus dipelajari dengan baik agar lebih berani dalam pemberian obat morfin. Dokter sering takut memberikan morfin karena ketidaktahuan dokter mengenai morfin, efek samping yang mungkin timbul, dan cara mengatasinya.

Tahapan dalam tata laksana nyeri kanker.

- Pengkajian/*assessment*.
- Pengobatan dan Evaluasi/*reassessment*.

Pengkajian (*Assessment*)

Penilaian nyeri yang tepat merupakan kunci keberhasilan pengobatan. Keluhan pasien merupakan arti sangat penting dalam pengobatan nyeri, keluhan ini harus diuraikan dengan jelas. Ada beberapa pedoman untuk menilai nyeri seperti:

- Kapan timbulnya nyeri.
- Di mana lokasi nyeri .
- Bagaimana kemungkinan mekanisme nyeri tersebut muncul.
- Bagaimana intensitas nyeri itu.
- Faktor apakah yang mengurangi atau menambah nyeri tersebut.

Dari anamnesis yang baik, dapat diketahui jenis nyeri yang dikeluhkan oleh pasien. Dengan bantuan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang seperti foto, *ultrasonogarfi*, skintigrafi tulang, CT *scanning*, MRI dan lainnya, akan dapat diketahui dengan jelas jenis nyeri pasien ini, apakah nyeri neuropatik, viseral atau somatik atau gabungan dari dua atau tiga jenis nyeri ini.

Pengobatan dan Evaluasi

Pengobatan nyeri kanker harus bersifat multidisiplin, melibatkan banyak keahlian seperti onkologi medik, psikatrik, saraf, bedah, rehabilitasi medik, radioterapi, perawat onkologi, pengasuh rawat *(caregivers)*, dan lain lain. Selain itu juga melibatkan anggota keluarga selain pasien itu sendiri.

Pengobatan nyeri kanker terdiri dari 2 bagian, non farmakologik yaitu pengobatan bukan dengan obat seperti tindakan operasi, radiasi, tindakan oleh rehabilitasi medik dan sebagainya. Pengobatan cara ini tidak banyak dilakukan. Sedangkan farmakologik adalah pengobatan dengan memakai obat, dan dilaporkan sekitar 90% kasus nyeri kanker dapat diatasi dengan obat-obatan.

Untuk memudahkan pengobatan nyeri, WHO membuat suatu pedoman penilaian nyeri yang sangat dikenal dan dipakai hampir di seluruh dunia, yaitu *Step Ladder/*tangga nyeri WHO. Berdasarkan pedoman ini akan lebih mudah untuk menatalaksana nyeri kanker. Tangga nyeri *(Step Ladder)* yang merupakan pedoman umum untuk pengobatan nyeri kanker, ini sangat membantu pengobatan nyeri ini dan mudah untuk dimengerti. Sehingga sangat dianjurkan untuk digunakan.

Obat nyeri Kanker. Berdasarkan kepada kekuatan obat anti nyeri kanker, maka dikenal 3 tingkatan obat yaitu:

- Nyeri ringan (VAS 1-4), obat yang dianjurkan; Asetaminofen, OAINS (obat anti-inflamasi non-steroid)
- Nyeri sedang (VAS 5-6). Obat kelompok pertama dan ditambah kelompok opioid ringan seperti kodein, tramadol.
- Nyeri berat (VAS 7-10). Obat yang dianjurkan adalah

kelompok opioid kuat seperti morfin, fentanil dan sebagainya.

Obat Ajuvan. Selain obat nyeri di atas ada lagi obat yang bersifat ajuvan, yaitu obat yang membantu mengurangi nyeri. Obat ini dapat diberikan pada semua derajat nyeri sebagai tambahan. Obat yang termasuk kelompok ini antara lain: a). Kortikosteroid; b). Gabapentin; c). Amitriptilin; d). Bisfosfonat. Juga terdapat beberapa obat lain yang bisa bermanfaat.

Opioid Kuat. Pengobatan untuk nyeri kanker terutama nyeri sedang dan berat sering di bawah standar. Ini terjadi bisa karena penilaian nyeri yang kurang baik atau karena ketakutan akan pemakaian morfin. Ketakutan pemakaian morfin ini disebabkan banyak hal, bisa karena faktor pasien dan keluarga yang takut akan ketergantungan obat, atau faktor tenaga dokter karena kurang mengetahui efek samping dan cara mengatasinya atau tidak mau repot karena adanya aturan khusus dalam pemakaian obat opioid.

Opioid kuat yang ada di Indonesia seperti morfin tersedia dalam bentuk: 1). Ampul yang diberikan untuk injeksi (suntikan); 2). Kemasan oral (tablet) dalam 2 bentuk: (2 a).Tablet kerja cepat, efektif selama 4-6 jam sehingga diberikan 4-6 kali sehari. Tablet ini bisa digerus dan dibagi. (2 b). Tablet kerja lambat, efektif selama 8-12 jam sehingga diberikan 2 kali sehari. Tablet ini tidak bermanfaat sebagai lepas lambat bila dibagi/digerus; 3). Opioid kuat bentuk lain adalah *Transdermal Patch*/obat tempel transdermal *fentanyl*, yaitu golongan opioid kuat yang bekerja selama 72 jam dan cara pemberian ditempel di kulit. Obat ini sangat bermanfaat untuk orang yang sulit menelan, kegagalan fungsi saluran cerna, tidak patuh/ sulit minum obat sesuai ketentuan *(non compliance)* dan lain sebagainya.

WHO menganjurkan pemakaian obat nyeri kanker seperti berikut;

- Obat dimakan melalui mulut.
- Tepat waktu. Harus dimakan sesuai jadwal , tiap 6 jam atau 12 jam, bila sedang tidur dibangunkan untuk minum obat nyeri.
- Sesuai dengan pedoman tangga nyeri *WHO.*
- Individual, pengobatan nyeri sama dengan pengobatan lain, setiap pasien punya reaksi dan respons yang mungkin tidak sama, sehingga perlakuannya bersifat individual.
- Penuh perhatian terhadap hal-hal kecil.

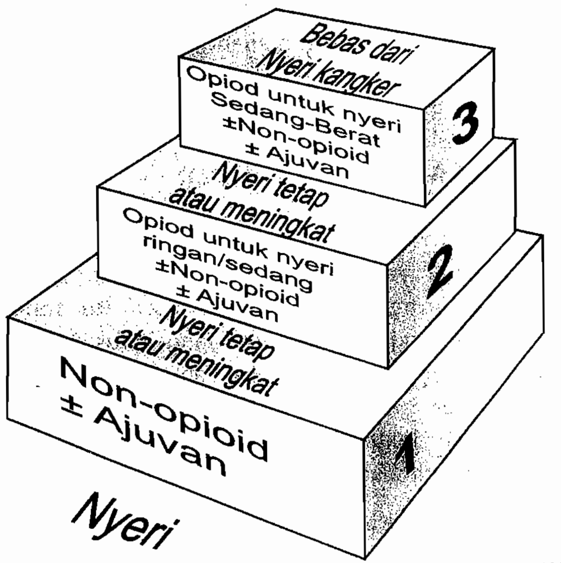
Efek samping yang agak mengganggu adalah susah buang besar/konstipasi, mual, mengantuk, hal ini dapat ditanggulangi dengan baik, sedangkan yang agak berat adalah frekuensi napas menjadi lambat, meskipun kasus seperti ini jarang terjadi.

Konstipasi harus dicegah sejak awal, sehingga setiap membuat resep morfin maka resep laksansia juga harus dibuat. Jika konstipasi sudah timbul maka agak sulit untuk mengatasi hal ini. Nausea kadang kadang timbul dan dapat diberikan anti muntah. Pemberian dosis maksimal morfin lebih ditentukan oleh toleransi terhadap efek samping ini.

Satu hal yang penting diketahui morfin tidak mempunyai dosis maksimal sehingga aman sekali dipakai dan tidak menimbulkan ketergantungan jika dipakai dengan benar.

Pemberian obat ajuvan diberikan sesuai pengkajian. Jika diduga penyebabnya neuropatik maka selain obat di atas dapat ditambahkan GABA/Gabapentin. Jika nyeri somatik disebabkan oleh karena metastasis tulang yang sedikit maka diberikan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) dan dapat ditambahkan bisfosfonat. Jika metastasis relatif luas atau multipel maka pengobatan utamanya adalah radioterapi dan ditambah bisfosfonat.

Tata laksana nyeri merupakan bagian dari pengobatan kanker. Jika pengobatan kausal terhadap kanker responsif, maka kebutuhan anti nyeri bisa berkurang dan adakalanya pemakaian morfin bisa dihentikan secara bertahap tanpa menimbulkan ketergantungan (adiksi). Jika pengobatan kausal tidak diberikan lagi maka pengobatan anti nyeri akan terus diberikan sampai pasien meninggal. Sepanjang cara pemberian morfin sesuai prosedur maka tidak terjadi addiksi dan nyeri dapat dikontrol dengan baik. Pemakaian morfin tidak ada batasan maksimal sepanjang efek samping obat tersebut tidak muncul. Bila muncul efek samping yang serius maka pengobatan dengan morfin harus ditukar dengan obat lain.



Dikutip dari WHO, 1998

Gambar 2. Tangga nyeri *(Step Ladder* WHO)

Pengobatan psikiatrik seharusnya sudah dimulai sejak pasien mulai mendapat pengobatan nyeri, karena nyeri kanker biasanya nyeri kronik dan berdampak kepada psikis. Ada beberapa cara yang dikembangkan dalam bidang psikiatrik.

TAHAPAN SEDERHANA PENATALAKSANAAN NYERI KANKER

- Tentukan jenis nyeri
- Tentukan tingkatan nyeri
- Berikan anti nyeri sesuai tingkatan
- Pengkajian ulang dan dosis morfin dinaikkan ¼ sampai ½ dosis awal.
- Fikirkan obat tambahan,bila kurang responsif.

KESIMPULAN

Penanggulangan nyeri kanker merupakan bagian dari pengobatan kanker dan sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien. Penanggulangan nyeri kanker harus secara interdisiplin. Untuk mencapai bebas nyeri diperlukan pengkajian yang tepat, komprehensif dan berkesinambungan. Pemberian obat morfin cukup aman asal dikerjakan dengan baik dan tidak menimbulkan ketergantungan.

REFERENSI

Dinwoodie WR, La Pierre JA, Rodriquez C, Brune M. Pain management. Decision making in oncology, evidence based management. In: Djulbegovic B, Sullivan DM, editors. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1997. p. 385-97.

Elon Eisenberg, David Borsook, Alyssa A Le Bel. Pain in the terminally ill. Massachussetts General Hospital handbook of pain Management. In: David Borsook, Alyssa A LeBel, Bucknam Mc Peek, editors. Boston: Little, Brown and Company; 1996. p. 310-25.

Foley KM. Management of cancer pain, supportive care and the quality of life of the cancer patient. Cancer principle and practice of oncology. In: De Vita Vincent, Hellman Samuell, A Rosenberg S, editors. 4th edition. Philadelphia: Lippincott; 1993. p. 2417-37.

Kittelberger KP,LeBel AA, Borsook D. Assessment of pain. In: Boorsok D, LeBel AA, Mc Peek B, editors. Massachusetts General hospital handbook of pain management. Boston: Little, Brown and Company; 1996. p. 26-44.

NCCN. Adult cancer pain. Clinical practice guideline in oncology. Volume 1. 2005. p. 1- 27.

Payne R. Opioid pharmacotherapy. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. In: Berger AN, Portenoy RK, Weissman DE, editors. 2nd edition. Philadelphia: Lippincitt Williams and Wilkins; 2002. p. 68-83.

385

NETROPENIA FEBRIL PADA KANKER

Dody Ranuhardy, Resti Mulya Sari

PENDAHULUAN

Neutropeni Febril atau demam neutropeni merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien kanker yang sedang menjalani pengobatan kemoterapi dan dapat mengakibatkan kematian pasien apabila tidak tertatalaksana dengan baik. Infeksi yang terjadi dapat menyebabkan pasien jatuh ke dalam kondisi sepsis, syok septik, dan akhirnya meninggal. Lima puluh persen dari pasien yang mengalami kondisi febril netropenia tidak dapat ditentukan sumber infeksinya sementara pasien harus segera mendapatkan pengobatan antibiotik secara empirik untuk mencegah progresifitas infeksi yang mengancam jiwa.[1]

Pada saat ini berbagai penyakit kanker dapat diobati dengan efektif walaupun demikian komplikasi infeksi tetap merupakan penyebab morbiditas bahkan penyebab utama kematian meskipun sudah terdapat banyak kemajuan dalam hal pengenalan, pencegahan dan pengobatan infeksi. Keberhasilan pengobatan pasien kanker terutama yang menjalani kemoterapi agresif memerlukan dukungan pengobatan suportif termasuk tata laksana optimal terhadap infeksi.[2]

Komplikasi netropenia febril pada pasien kanker masih cukup sering ditemukan bahkan di negara maju sekalipun. Amerika Serikat melaporkan insidens netropenia febril pada 13 jenis tumor yang diobati, sebesar 34,2/1000, dengan angka kejadian tertinggi pada keganasan hematologi dan angka kejadian terendah pada kelompok tumor padat.[3]

DEFINISI

Netropenia ditegakkan apabila nilai *Absolute Netrophile Count (ANC)* < 500 sel/mm^3 atau < 1000 sel/mm^3 dengan kecenderungan menurun menjadi < 500 sel/mm^3 dalam waktu 2 hari.[1,4]

Sementara untuk definisi demam pada kondisi netropenia febril terdapat beberapa nilai acuan. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* menggunakan nilai *cut off* suhu tubuh ≥ 38,5° C satu kali pengukuran atau suhu tubuh ≥ 38° C dua kali pengukuran dalam jangka waktu 2 jam. Indonesia sendiri menggunakan nilai *cut off* suhu aksila ≥ 38° C dua kali pengukuran dalam waktu 1 jam atau lebih (kanker padat) dan suhu aksila ≥ 37,5° C (keganasan hematologi) atau suhu ≥ 38,3° C dalam satu kali pengukuran dan tidak didapatkan tanda-tanda on infeksi.[1]

EPIDEMIOLOGI

Pada penelitian 3080 pasien neutropeni febril yang dilakukan oleh EORTC dan IATCG (*International Antimicrobial Therapy Cooperative Group*) tahun 1997 didapatkan angka mortalitas sebesar 8,7%.[1] Studi yang dilakukan di Amerika Serikat oleh Kuderer, 2006, melaporkan angka mortalitas sebesar 9,5% pada kelompok pasien netropenia febril yang menjalani rawat inap.[5] Sampai dengan saat ini, Indonesia belum memiliki data nasional besarnya angka mortalitas akibat neutropenia febril sementara RS Kanker Dharmais (1999-2002) melaporkan angka yang bervariasi antara 12,5%-38,8%.[6] Perbedaan angka kematian tersebut dimungkinkan karena belum tersosialisasikannya strategi baku diagnosis dan tatalaksana demam neutropeni serta kendala akibat keterbatasan fasilitas laboratorium.[1]

Studi retrospektif yang dilakukan oleh Ranuhardy di Ruang Rawat Isolasi Imunitas Menurun (RIIM) RS Kanker Dharmais pada tahun tahun 2009, melaporkan angka kejadian netropenia febril sebanyak 22 dari 40 episode perawatan (55%) yaitu 16 orang dari total 28 pasien yang keseluruhannya dirawat akibat keganasan hematologi. Angka mortalitas dilaporkan sebesar 27,3% pada kelompok pasien yang mengalami netropenia febril tersebut. Karakteristik kelompok pasien ini dapat dilihat pada tabel 1.[6]

Tabel 1. Karakteristik Pasien Netropenia Febril yang dirawat di RIIM tahun 2009.[6]

Karakteristik	N	Persentase
Usia (N=16)		
• < 50 tahun	12	75
• ≥ 50 tahun	4	25
Jenis kelamin (N=16)		
• Pria	10	62,5
• Wanita	6	37,5
Jenis keganasan hematologi (N=16)		
• Leukemia Mielositik Akut	10	62,5
• Leukemia Limfositik Akut	5	31,25
• Limfoma Non Nodgkin	1	6,25

Pada studi ini juga dilakukan pemeriksaan kultur yang rutin dilakukan pada pasien dengan netropenia febril. Kultur diambil dari darah, daerah sekitar akses vena, urin, feses, swab hidung dan swab tenggorok. Sebanyak 76 mikroorganisme berhasil diisolasi dan dikultur dengan proporsi terbesar adalah bakteri gram positif (50%) diikuti dengan bakteri gram negatif (36,84%) dan jamur (13,16%) dengan pola isolasi dapat dilihat pada tabel 2.[6]

Secara klasik, penyebab infeksi yang paling sering ditemukan adalah bakteri gram negatif batang, kemudian terjadi pergeseran pola kuman ke arah dominasi gram positif sebagai akibat luasnya pemakaian kateter vena sentral, pemakaian profilaksis antibiotik dengan kuinolon dan pemberian kemoterapi dosis tinggi yang mencetuskan terjadinya mukositis. RSCM/RSKD sendiri, sampai dengan tahun 1996, melaporkan bakteri gram negatif sebagai penyebab utama infeksi pada pasien netropenia febril bila dibandingkan dengan bakteri gram positif (55,26% vs 39,47%). Selain infeksi bakteri, Bodey, tahun 1992 melaporkan infeksi jamur pada 25% pasien leukemia akut yang menjalani otopsi.[7]

PATOGENESIS

Beberapa faktor predisposisi terjadinya infeksi pada pasien kanker adalah: kondisi netropenia, adanya kerusakan *barrier* anatomis, adanya fenomena obstruksi, tindakan medis dan faktor lain seperti sistem imun dan status gizi.[2]

Kondisi netropenia berhubungan dengan pemberian kemoterapi, radiasi, infiltrasi sumsum tulang serta obat-obatan tertentu. Tidak seperti pada kanker darah, pada kanker padat biasanya fungsi netrofil masih normal dan pemberian kemoterapi konvensional jarang mengakibatkan neutropeni yang berat dan berlangsung kurang dari 1 minggu.

Tabel 2. Pola Isolasi Mikroorganisme Berdasarkan Spesimen.[6]

Spesimen	Mikroorganisme
Darah	*Staphylococus epidermidis*
	Staphylococus aureus
	Staphylococus chromogenes
	Staphylococus hominis
	Staphylococus xylosus
	Escherichia coli
	Klebsiella pnemonia
	Jamur
Urin	*Pseudomonas aeruginosa*
	Staphylococus xylosus
	Acinetobacter anitratus
	Escherichia coli
	Aeromonas hidrophila
	Klebsiella oxytoca
Feses	*Escherichia coli*
	Serratia liquefaciens
	Jamur
	Klebsiella oxytoca
Swab hidung	*Staphylococus aureus*
	Staphylococus xylosus
	Staphylococus epidermidis
	Staphylococus haemolyticus
	Staphylococus chromogenes
	Staphylococus auricularis
	Staphylococus capitis
Swab tenggorok	Jamur
	Acinetobacter anitratus
	Serratia liquefaciens
	Staphylococus lentus
	Pseudomonas aeruginosa
	Proteus mirabilis
CVC	*Staphylococus epidermidis*
	Samonella orizonae

Barrier anatomis termasuk di antaranya kulit yang utuh, mukosa orofaring, saluran napas, gastrointestinal dan traktus genitourinarius mempunyai mekanisme pertahanan terhadap masuknya mikroorganisme. Pemberian kemoterapi seringkali menyebabkan kerusakan mukosa, diikuti dengan timbulnya kolonisasi kuman dan meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Jenis kemoterapi yang cenderung menyebabkan mukositis diantaranya: klorambusil, cisplatin, citarabin, doksorubisin, 5 fluorourasil dar metotreksat. Kerusakan barier mukosa juga dapat disebabkan oleh radiasi, operasi dan penggunaan alat medis.

Fenomena obstruksi merupakan salah satu faktor predisposisi infeksi. Obstruksi parsial saluran napas pada kanker paru bronkogenik atau lesi metastasis paru sering diikuti dengan terjadinya *pneumonia post obstructive*. Obstruksi traktus bilier pada pasien kanker hepatobilier dan pankreas dapat menyebabkan terjadinya kolangitis. Infeksi traktus urinarius sering terjadi pada kanker serviks dengan obstruksi uretra.

Beberapa tindakan medis seperti operasi, prosedur medis, pengobatan radiasi dan penggunaan kateter termasuk *shunt*, stent dan prostesis seringkali menyebabkan infeksi. Penggunaan multilumen kateter vena dan kateter urin juga dapat meningkatkan kejadian infeksi. Penggunaan *shunt cerebrospinal* pada kasus kanker otak juga dapat mencetuskan terjadinya infeksi. Pemasangan prostesis pada pasien osteosarkoma juga dapat menimbulkan infeksi akibat kolonisasi bakteri pada kulit.

Faktor lain yang berperan dalam netropenia febril berkaitan dengan sistem imun dan status gizi pasien. Banyak kanker padat terjadi pada usia lanjut di mana defisiensi sistem imun terjadi akibat proses penuaan, malnutrisi, dan kakeksia yang akan berpengaruh terhadap kejadian dan beratnya infeksi serta respons terhadap pengobatan.

Sumber infeksi utama pada pasien netropenia febril berasal dari daerah orofaring, paru, derah perianal dan kulit terutama kulit yang mengalami *injury* atau kerusakan. Secara umum, organisme yang menyebabkan infeksi merupakan organisme yang telah mengalami kolonisasi di lokasi atau dekat dengan lokasi infeksi tersebut. Oleh karena adanya kerusakan pada barrier mukosa, disfungsi siliar dan abnormalnya jumlah granulosit memungkinkan organisme yang memiliki patogenitas rendah untuk dapat menimbulkan infeksi. Sebagai contoh infeksi pnemonia yang sering diakibatkan oleh organisme yang telah terkolonisasi di daerah oronasofaring dan infeksi perianal yang disebabkan oleh organisme yang terkolonisasi di traktus intestinal bawah. Kondisi bakteremia yang tidak diketahui penyebabnya seringkali dihubungkan dengan adanya translokasi bakteri di dinding usus.[2]

Penyebab tersering infeksi bakteri pada pasien netropenia febril adalah mikroorganisme *aerobic Gram-positive cocci* (hampir 85%) meliputi: *staphylococcus epidermidis*, α (viridans) *streptococcus spp*. dan *staphylococcus aureus*, sementara untuk mikroorganisme *aerobic Gram-negative cocci* terutama *escherichia coli, klebsiella pnemonia dan pseudomonas aeruginosa*.[2]

Pada beberapa kasus, meskipun pasien mengalami kolonisasi mikroorganisme *aerobic Gram-positive cocci* dan mikroorganisme *aerobic Gram-negative cocci* namun pasien mengalami bakteremia akibat mikroorganisme lain. *Bacteroides fragilis* yang merupakan mikroorganisme *anaerobic Gram-negative cocci* dan mikroorganisme anaerob lain juga dilaporkan sebagai penyebab infeksi selama kondisi netropenia. Beberapa jamur dan *yeast* penyebab infeksi selama kondisi netropenia, dilaporkan juga: *candida spp* (terutama *candida albicans* dan *candida tropicalis*) dan *aspergillus spp*. (terutama *aspergillus flavus* dan *aspergillus fumigatus*).[2]

GEJALA DAN TANDA

Hal yang penting dalam diagnosis neutropeni febril adalah adanya demam dan neutropeni sesuai dengan definisi di atas. Pengamatan pasien neutropeni di Ruang Isolasi Imunitas Menurun (RIIM) RS Kanker Dharmais Januari-Desember 2002 memperlihatkan bahwa hanya 28% (5/18) pasien neutropeni febril yang terbukti secara mikrobiologis.

Pada pasien neutropeni, tanda infeksi dapat dapat ditemukan di: saluran cerna atas/bawah (stomatitis, periodontitis, esofagitis, kolitis dan lesi perianal), infeksi saluran pernapasan atas/bawah (faringitis, sinusitis, pneumonia, bronkopneumonia), serta infeksi kulit oleh karena trauma lokal maupun kateter vena.[2]

Bakteremia merupakan komplikasi tersering pada pasien netropenia febril, selain itu dapat juga terjadi infeksi oleh jamur maupun virus. Kandidiasis dapat bermanifestasi sebagai mukositis, esofagitis, oftalmitis maupun gastritis. Manifestasi aspergillosis sering berupa IPA (*Invasive Pulmonary Aspergillosis*), penyakit *rhinocerebral* atau *tracheobronchitis obstructive* sedangkan kriptokokosis manifestasinya dapat berupa meningitis, pneumonia atau lesi kulit. Beberapa faktor risiko terjadinya infeksi jamur antara lain: neutropeni yang lama dan berat, pemakaian antibiotik spektrum luas, pemakaian kateter vena sentral, penggunaan steroid, gangguan pada sistem imun selular dan penurunan imunoglobulin.

ETIOLOGI

Pembagian faktor risiko dari Bakornas Hompedin (Badan Koordinasi Nasional Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia) tahun 2006 didasarkan pada jenis tumor (tumor padat atau hematologi), tipe kemoterapi (kemoterapi konvensional/intesif/agresif), adanya komorbiditas dan lamanya kondisi neutropenia.[1]

1. Risiko rendah
    - Kemoterapi konvensional
    - Tak ada komorbiditas
    - Neutropeni berlangsung singkat ≤ 3 hari
    - Tidak didapatkan infeksi klinis: SSP, pneumonia dan infeksi kateter
    - Tidak didapatkan tanda-tanda sepsis atau syok

2. Risiko Sedang
   - Tumor solid atau keganasan hematologi
   - Kemoterapi intensif
   - Ada/tidak komorbiditas
   - Neutropeni berlangsung 3-7 hari
   - Didapatkan atau tidak didapatkan infeksi klinis
   - Ada/tidak didapatkan tanda-tanda infeksi atau syok
3. Risiko Tinggi
   - Keganasan hematologi
   - Kemoterapi agresif/PBSCT/BMT
   - Ada/tidak komorbiditas
   - Neutropeni berlangsung >7 hari
   - Didapatkan/tidak didapatkan infeksi klinis
   - Ada/tidak didapatkannya tanda-tanda infeksi atau syok

DIAGNOSIS

Selain adanya gambaran klinis dan pemeriksaan fisik yang menunjang ke arah infeksi, diperlukan juga pemeriksaan penunjang untuk mendukung diagnosis. Pemeriksaan penunjang diantaranya: pemeriksaan laboratorium rutin darah tepi dan kimia darah (rutin/atas indikasi) meliputi: fungsi hati, fungsi ginjal, elektrolit, CRP kuantitatif. Pemeriksaan radiologis rutin (toraks) dan pemeriksaan radiologis atas indikasi (CT *scan*, ultrasonografi, MRI) juga diperlukan. Pemeriksaan laboratorium khusus mikrobiologi meliputi: kultur darah, urin, feses dan swab tenggorok dengan tata cara pengambilan sampel kultur sebagai berikut :

- CNS (*Coagulase Negative Staphilococcus*) dan *corynebacterium* harus 2 kali positif pada sampel darah kultur yang terpisah. Bila hanya sekali positif berarti kontaminasi.
- Infeksi paru, sampel harus dari BAL (*Bronchoalveolar Lavage*) atau darah. Sampel dari swab tenggorok, sputum, saliva atau *mouth rinse* hanya bermakna bila positif pada waktu yang bersamaan dengan terjadinya infiltrat paru.
- Kultur feses bermakna bila terdapat gejala infeksi abdomen dan 2 kali positif.
- Pada infeksi berhubungan dengan kateter infus, perlu positif pada 2 tempat yakni kultur darah dan kultur tempat masuknya infeksi.[1]

Selain infeksi oleh bakteri, infeksi jamur juga merupakan masalah penting pada pasien neutropeni febril, bahkan dapat menimbulkan kematian. Diagnosis infeksi jamur, gejala dan tandanya seringkali tidak spesifik, pemeriksaan kultur darah terhadap infeksi jamur jarang sekali berhasil, deteksi antibodi pun sulit unuk diinterpretasi karena serokonversi sering terjadi lambat. Teknik terbaru yang digunakan saat ini adalah deteksi antigenemia untuk aspergillus dengan *circulating galactomanan* dan *manitol/ arabinitol* untuk kandidosis sementara teknik lain seperti PCR masih dalam pengembangan.

Infeksi virus walaupun jarang dapat terjadi pada pasien leukemia terutama yang menjalani transplantasi. Infeksi dapat disebabkan oleh HSV (*Herpes Simplex Virus*), VZV (*Varicella Zoster Virus*), CMV (*Cytomegalovirus*). Pemeriksaan virus sulit dilakukan walaupun demikian beberapa teknik seperti *shell-vial cultures*, *antigen detection* dan PCR dikerjakan pula di negara-negara maju.

KLASIFIKASI

Dalam penatalaksanaan netropenia febril, penting diperhitungkan risiko terjadinya kondisi netropenia febril, yang terbagi dalam risiko rendah/sedang/tinggi, yang telah dijelaskan sebelumnya

PENATALAKSANAAN

Sebelum pemberian kemoterapi, beberapa pusat pengobatan termasuk Indonesia, terlebih dahulu memberikan tindakan PAD (*Partial Antibiotic Decontamination*) dengan tujuan sterilisasi usus atau saluran cerna. Regimen PAD dapat berupa kolistin, neomisin, *pipemidic acid* ditambah dengan anti jamur seperti flukonazol, itrakonazol atau amfoterisin B. Antibiotik lain yang juga dapat digunakan untuk PAD adalah golongan siprofloksasin dan kotrimoksazol meskipun dilaporkan adanya resistensi terhadap kedua golongan obat ini.[1]

Penatalaksanaan Pengobatan Antimikroba

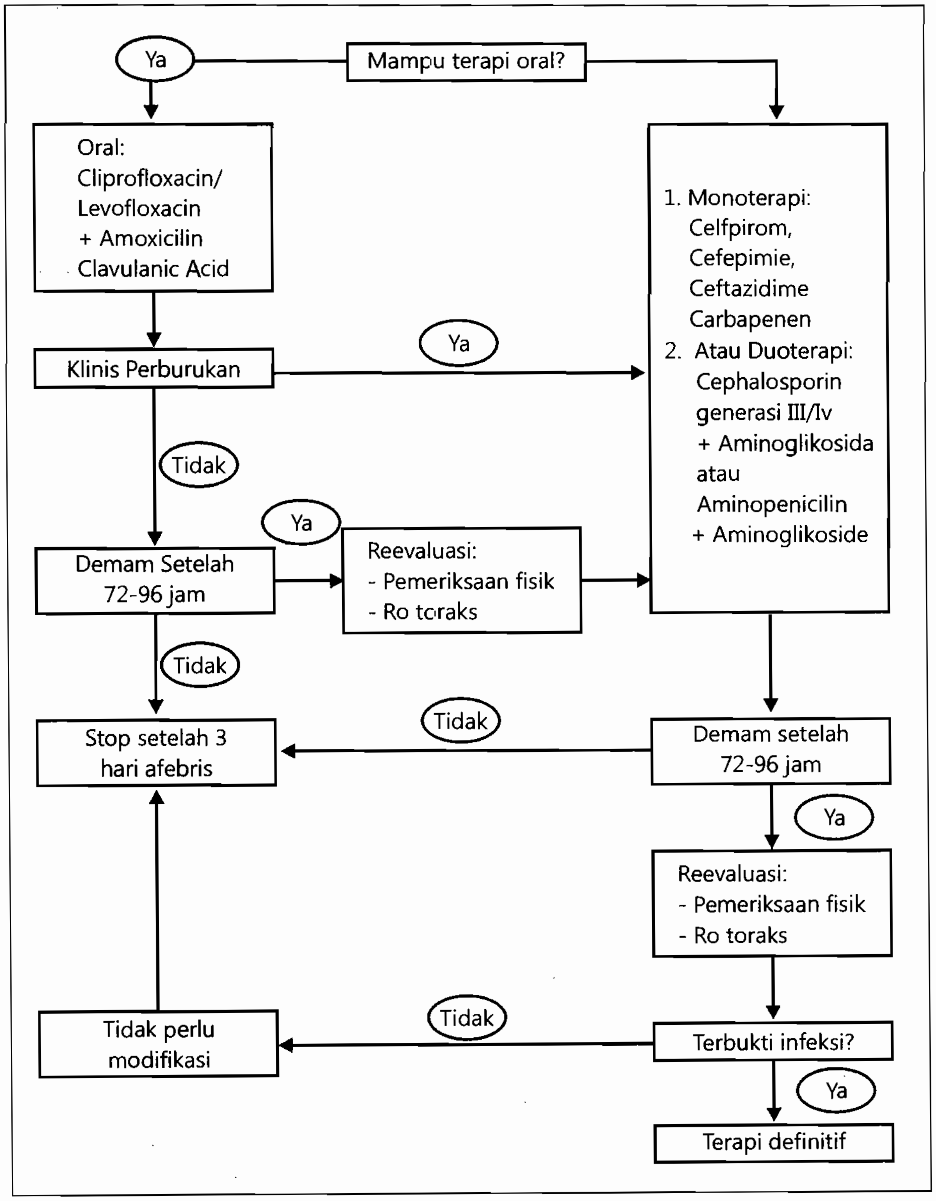
Pada pasien neutropeni febril sangat diperlukan pengobatan empirik sebelum diperoleh hasil kultur mikrobiologi. Prinsip pengobatan empirik pada pasien neutropeni febril adalah :

- *Prompt* atau secepatnya, karena cepat dan tingginya angka kematian
- Empirik, didasarkan pada *surveillance*, kondisi pasien dan kondisi setempat.
- Antibiotik yang bersifat bakterisidal lebih dipilih daripada antibiotik bakteriostatik, pada keadaan netrofil rendah.
- *Broad spectrum*, untuk mencakup semua bakteri potensial patogen.[1]

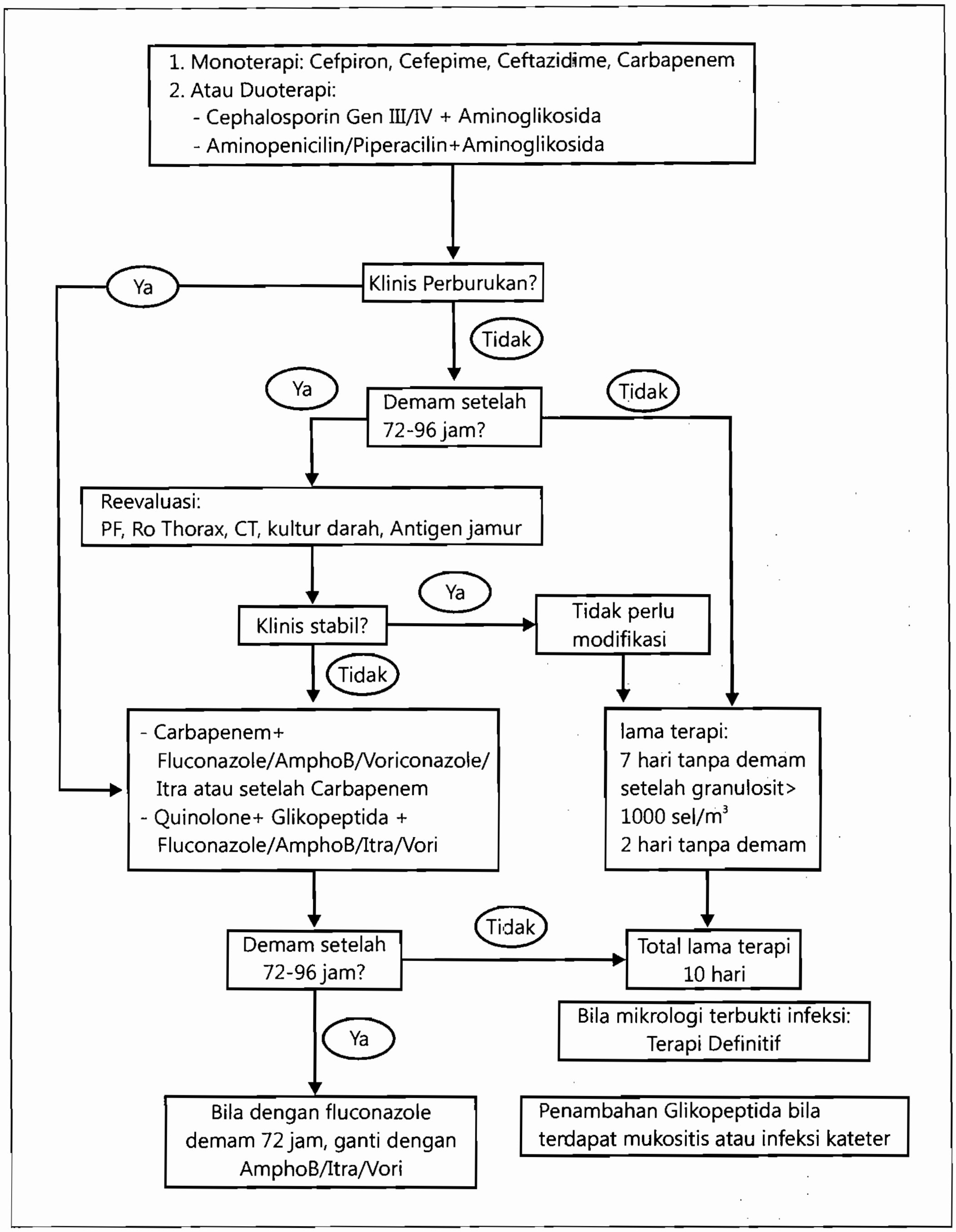
Beberapa konsep penting dalam pemilihan antibiotik, diantaranya adalah :

- Pemberian monoterapi atau antibiotik kombinasi.
- Antibiotik yang dipilih harus sudah diteliti dan terbukti efektif, terutama untuk spektrum kuman patogen.
- Monoterapi hanya boleh diberikan oleh tim yang berpengalaman, pasien diperiksa secara reguler dan monitoring ketat untuk deteksi dini kegagalan pengobatan, infeksi tambahan, efek samping obat dan resistensi patogen.
- Pola kuman dan pola resistensi kuman terhadap antibiotik di setiap rumah sakit atau ruang perawatan harus sudah ada sebelum menentukan pilihan antibiotik.[1]

Untuk tata laksana netropenia febril di Indonesia, digunakan panduan khusus dari Bakornas Hompedin, 2006, yang didasari oleh faktor risiko terjadinya netropenia febril, dijelaskan dalam protokol sebagai berikut :


Mampu terapi oral?
Ya
Oral:
Cliprofloxacin/
Levofloxacin
+ Amoxicilin
Clavulanic Acid
Klinis Perburukan
Ya
Tidak
Ya
Demam Setelah 72-96 jam
Reevaluasi:
- Pemeriksaan fisik
- Ro toraks
1. Monoterapi:
Celfpirom,
Cefepimie,
Ceftazidime
Carbapenen
2. Atau Duoterapi:
Cephalosporin generasi III/Iv
+ Aminoglikosida
atau
Aminopenicilin
+ Aminoglikoside
Tidak
Stop setelah 3 hari afebris
Tidak
Demam setelah 72-96 jam
Ya
Reevaluasi:
- Pemeriksaan fisik
- Ro toraks
Tidak perlu modifikasi
Tidak
Terbukti infeksi?
Ya
Terapi definitif

Gambar 1. Protokol pengobatan inisial pada kelompok risiko rendah [1]


1. Monoterapi: Cefpiron, Cefepime, Ceftazidime, Carbapenem
2. Atau Duoterapi:
- Cephalosporin Gen III/IV + Aminoglikosida
- Aminopenicilin/Piperacilin+Aminoglikosida
Klinis Perburukan?
Ya
Tidak
Demam setelah 72-96 jam?
Ya
Tidak
Reevaluasi:
PF, Ro Thorax, CT, kultur darah, Antigen jamur
Klinis stabil?
Ya
Tidak perlu modifikasi
Tidak
- Carbapenem+ Fluconazole/AmphoB/Voriconazole/ Itra atau setelah Carbapenem
- Quinolone+ Glikopeptida + Fluconazole/AmphoB/Itra/Vori
lama terapi:
7 hari tanpa demam setelah granulosit> 1000 sel/m³
2 hari tanpa demam
Demam setelah 72-96 jam?
Tidak
Total lama terapi 10 hari
Bila mikrologi terbukti infeksi: Terapi Definitif
Ya
Bila dengan fluconazole demam 72 jam, ganti dengan AmphoB/Itra/Vori
Penambahan Glikopeptida bila terdapat mukositis atau infeksi kateter

Gambar 2. Protokol pengobatan inisial pada kelompok risiko sedang [1]

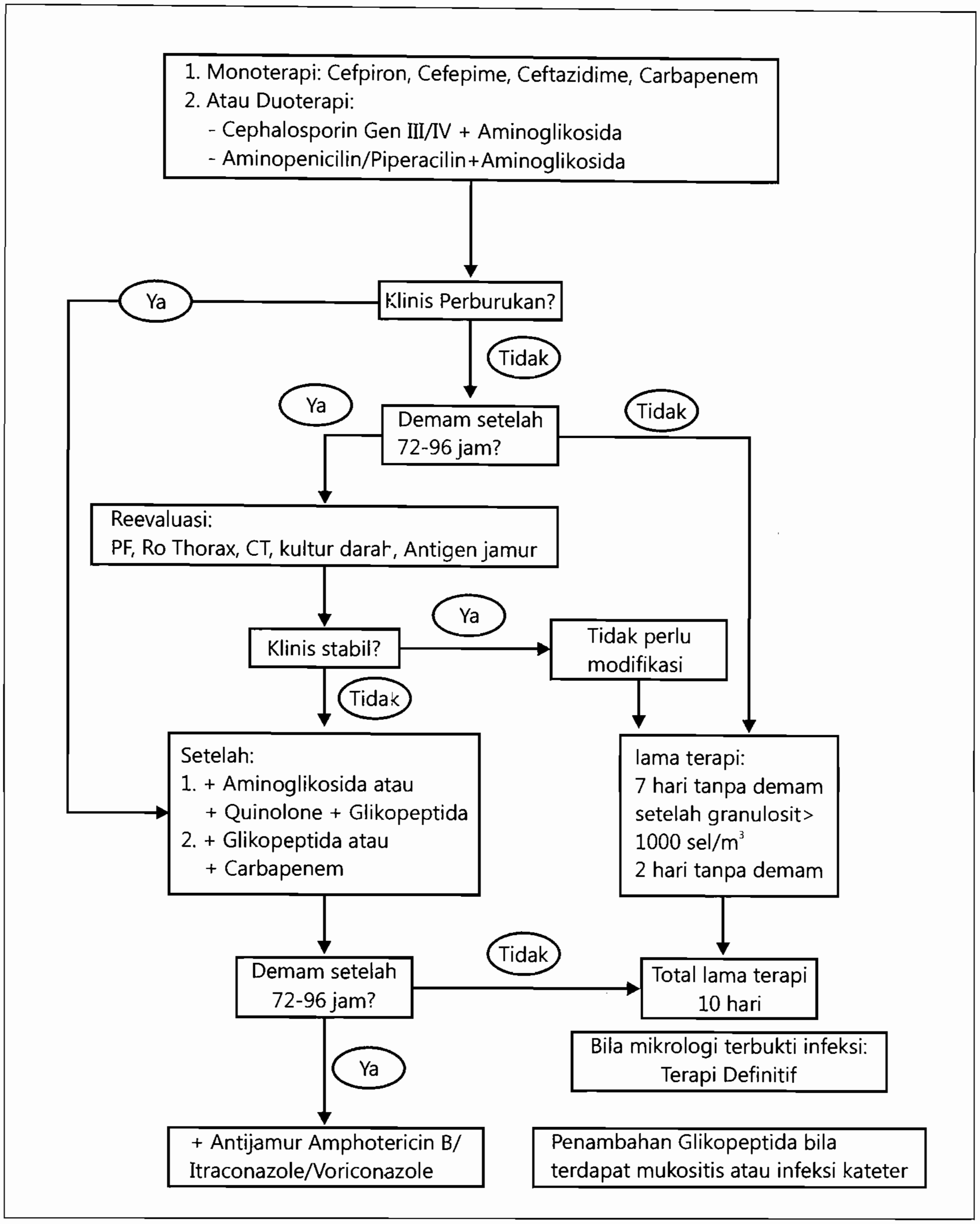
Catatan : Ampho B: Amfoterisin B; Itra: itrakonazol; Vori: vorikonazol

Infectious Disease Society of America (IDSA) Guideline, tahun 2010, merekomendasikan penggunaan antibiotik pada kondisi neutropenia febril, sebagai berikut [4]:

1. Kelompok *high risk* patients :

   Antibiotik monoterapi dengan *anti pseudomonal β lactam agent*, seperti cefepim, carbapenem (meropenem atau imipenem-cilastin) atau piperacillin/tazobactam (kategori IA). Antibiotik jenis lain (aminoglikosid, flurokuinolon dan/atau vancomycin) dapat ditambahkan bila ditemukan adanya komplikasi (hipotensi atau pnemonia) atau terbukti ditemukan adanya resistensi (kategori IIIB).

2. Vancomycin tidak direkomendasikan sebagai terapi antibiotik inisial pada kondisi netropenia febril (kategori IA). Vancomycin dipertimbangkan pada kondisi khusus seperti : infeksi pada kateter vena,


1. Monoterapi: Cefpiron, Cefepime, Ceftazidime, Carbapenem
2. Atau Duoterapi:
- Cephalosporin Gen III/IV + Aminoglikosida
- Aminopenicilin/Piperacilin+Aminoglikosida
Klinis Perburukan?
Ya
Tidak
Demam setelah 72-96 jam?
Ya
Tidak
Reevaluasi: PF, Ro Thorax, CT, kultur darah, Antigen jamur
Klinis stabil?
Ya
Tidak perlu modifikasi
Tidak
Setelah:
1. + Aminoglikosida atau + Quinolone + Glikopeptida
2. + Glikopeptida atau + Carbapenem
lama terapi: 7 hari tanpa demam setelah granulosit> 1000 sel/m3 2 hari tanpa demam
Demam setelah 72-96 jam?
Tidak
Total lama terapi 10 hari
Bila mikrologi terbukti infeksi: Terapi Definitif
Ya
+ Antijamur Amphotericin B/ Itraconazole/Voriconazole
Penambahan Glikopeptida bila terdapat mukositis atau infeksi kateter

Gambar 3. Protokol pengobatan inisial pada kelompok risiko tinggi [1]

infeksi pada kulit dan jaringan lunak, pnemonia atau kondisi hemodinamik tidak stabil.

3. Modifikasi terapi empirik inisial dipertimbangkan pada pasien yang berisiko terinfeksi oleh organisme resisten antibiotik, terutama pada pasien dengan kondisi yang tidak stabil atau memiliki kultur darah yang mencurigakan bakteri resisten antibiotik (kategori IIB). Termasuk diantaranya *Meticillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA), *Vancomisin Resistant Enterococcus* (VRE), *Extended Spectrum β-Lactamase* (ESBL)-produksi bakteri Gram negatif, *Carbapenemase-producing organism* termasuk *Klebsiella Pnemonia Carbapenemase* (KPC).
   - MRSA, antibiotik : Vankomisin, Linezolid atau Daptomisin (kategori IIB)
   - VRE, antibiotik : Linezolid atau Daptomisin (kategori IIB)
   - ESBLs, antibiotik karbapenem (kategori IIB)

  - KPCs, antibiotik : Polimiksin-kolistin atau Tigeciclin (kategori IIIC)
4. Pasien netropenia afebril yang mengalami gejala dengan kecurigaan infeksi, dievaluasi dan ditatalaksana sebagai pasien kelompok *high risk* (kategori IIIB).
5. Kombinasi antibiotik ciprofloksasin dan amoksisilin/ klavulanat direkomendasikan untuk terapi oral empirik (kategori IA).
6. Pasien yang mendapatkan profilaksis flurokuinolon sebaiknya tidak menerima antibiotik ini sebagai terapi empirik (kategori IIIA).

Sementara pemberian antibiotik berdasarkan *NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guideline*, 2011 terbagi menjadi [7]:

1. Kombinasi antibiotik oral (untuk kelompok *low risk*): Digunakan kombinasi: ciprofloksasin-amoksisilin/ klavulanat (kategori 1) atau kombinasi: ciprofloksasin-klindamisin (bila alergi golongan penisilin).
2. Terapi antibiotik monoterapi intravena Digunakan antibiotik : imipenem/cilastin (kategori 1), meropenem (kategori 1), piperacilin/tazobactam (kategori 1), Cefepim (kategori 1), ceftazidim (kategori 2B).
3. Terapi antibiotik kombinasi intravena Digunakan kombinasi: aminoglikosid-*antipseudomonal penicillin*±inhibitor beta laktamase (kategori 1), aminoglikosid-*extended spectrum cephalosporin* (cefepim, ceftazidim) atau siprofloksasin-*antipseudomonal penicillin* (kategori 1).

Pengobatan Anti jamur

Pengobatan standar sampai saat ini masih menggunakan flukonazol, itrakonazol, amfoterisin-B atau liposomal amfoterisin-B. Antimikotik yang baru seperti vorikonazol, caspofungin dikatakan juga efektif terhadap blastomyces. Pemberian anti jamur untuk pasien risiko ringan atau sedang dapat dimulai pada hari ke 6-8 sedangkan untuk risiko tinggi pada 72-96 jam. Apabila dengan flukonazol gagal dalam 72 jam, diganti dengan: amfoterisin-B, liposomal amfoterisin-B, voriconazol, itrakonazol, caspofungin. Dalam hal gangguan fungsi hati, lebih baik gunakan amfoterisin-B atau liposomal amfoterisin-B, sementara bila didapati adanya gangguan fungsi ginjal, disarankan menggunakan golongan azol.[1]

Kelebihan amfoterisin B adalah spektrumnya yang lebih luas terhadap kandida dan juga aspergillus dibandingkan dengan flukonazol yang spektrumnya terbatas terhadap *candida albicans* selain itu juga bermanfaat terhadap histoplasma kapsulatum, *cocsidioides, criptococcus neoformans dan blastomices.* Dosis Amfoterisin-B 0.5-1mg/kgBB/hari dengan dosis kumulatif maksimal tidak melebihi 3,6 gram.

Pengobatan Antivirus

Pengobatan antivirus tidak dipergunakan sebagai pengobatan empirik. Obat antivirus hanya diindikasikan bila terdapat bukti klinis atau laboratoris adanya penyakit virus. Obat anti virus terbaru seperti valacyclovir dan famcyclovir mempunyai absorbsi yang lebih baik dari pada acyclovir. Infeksi sistemik cytomegalovirus jarang dilaporkan pada pasien neutropeni febril kecuali pada kasus transplantasi sumsum tulang atau pasien retinitis AIDS.[1]

Pengobatan Lain

Penggunaan *growth factor* tidak direkomendasikan secara rutin pada pasien netropenia febril. Penggunaan imunomodulator juga tidak direkomendasikan secara rutin karena belum ada bukti nyata demikian juga penggunaan imunoglobin secara empirik hanya terbatas pada pasien yang sudah terbukti terdapat defisiensi imunoglobin.

KOMPLIKASI

Kondisi netropenia febril dapat diikuti oleh terjadinya sepsis yang dapat mengalami perburukan menjadi syok sepsis, dapat diikuti dengan terjadinya gagal fungsi organ dan kematian.

PENCEGAHAN

Sebelum menjalani pengobatan, terutama kemoterapi yang agresif harus dilakukan evaluasi fungsi organ secara keseluruhan (jantung, paru, ginjal, hati), skrining adanya fokus infeksi yang ada atau yang mungkin timbul saat kemoterapi diberikan (terutama daerah rongga mulut dan telinga), mengobati secara optimal infeksi yang sedang dialami oleh pasien.

Pencegahan kejadian netropenia febril terutama didasarkan pada tindakan PAD, pemantauan yang ketat terhadap kondisi umum saat menjalani kemoterapi, menghindari terjadinya luka/*injury* saat kemoterapi, melakukan perawatan steril terhadap akses vena, kateter vena sentral dan alat lain yang digunakan oleh pasien dan tindakan aseptik lain.

PROGNOSIS

Prognosis bervariasi tergantung dari usia pasien, komorbiditas, jenis kanker, jenis kemoterapi, lamanya kondisi netropenia ada tidaknya tanda infeksi berat (sepsis). Angka mortalitas dilaporkan sebesar 27,3% pada kelompok pasien yang mengalami netropenia febril yang dirawat di Ruang RIIM RS Kanker Dharmais, 2009.[6]

REFERENSI

Harryanto A, Ranuhardy D, Kurnianda J. Panduan tata laksana febril netropenia/demam netropenia pada pasien kanker. Bakornas Hompedin, 2006.

Schimpff SC. Fever and Netropenia: An historical perspective. In: Rolston KV, Rubenstein EB,editors. Textbooks of Febrile Netropenia. London: Martin Dunitz Ltd, 2001: p.1-26.

Weiss RV, Rickert RS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of Febrile Netropenia Hospitalization (FNH) associated with chemotherapy. Proc Am Soc clin Oncol. 2003;22: p.3068.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz AK, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA. Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Oxford University Press. 2011.

Kuderer NM, Dale Dc, Crawford J, Caster E, Lyman GH. Mortality, morbidity and cost associated with febrile netropenia in adult cancer patients. Cancer. 2006; 106 (10): p. 2258-2266.

Ranuhardy D, Sandy D. Studi Retrospektif: Angka mortalitas pada kanker dengan febris netropenia di Ruang Isolasi Imunitas Menurun Rumah Sakit Kanker Dharmais.Jakarta 2009 (unpublished repport).

Bodey G, Bueltmann NB, Duguid W. Fungal infections in cancer patients : An international autopsy survey. Eur J Clin. Microbiol.1992;11: p.99-109.

386

SINDROM PARANEOPLASTIK

Sugiyono Somoastro, Abdulmuthalib

DEFINISI DAN INSIDENS

Sindrom paraneoplastik adalah gangguan klinik dengan tanda dan gejala yang mengenai jauh dari tempat tumor primer dan metastasis (*remote effect*). Sindrom paraneoplastik paling sering berhubungan dengan kanker paru, lambung dan payudara atau dengan keganasan darah terutama limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin. Beberapa sindrom paraneoplastik seperti *cancer-related anemia* dan *anorexia-cachexia* sering terjadi pada berbagai jenis keganasan. Insidens terjadi sindrom paraneoplastik adalah sekitar 50%. Sangat penting mengenali manifestasi klinik sindrom paraneoplastik karena sering sekali merupakan petunjuk awal adanya kanker dan pengenalan segera akan mengarah diagnosis yang lebih awal dan pada stadium yang lebih bisa ditangani. Protein yang disekresi oleh sindrom paraneoplastik mungkin bisa digunakan sebagai tumor marker. Keberhasilan penanganan tumor yang mendasari akan menghilangkan sindrom paraneoplastik. Pada beberapa keadaan tumor tidak bisa diobati tapi gejala dan komplikasi sindrom paraneoplastik bisa ditangani.

PATOGENESIS

Penyebab terbanyak sindrom paraneoplastik tidak diketahui. Tapi secara umum ada 4 mekanisme, yaitu: 1). Sekresi hormon yang tidak wajar; 2). Konversi metabolik hormon steroid; 3). Produksi dan sekresi sitokin; 4). Stimulasi produksi antibodi autoimun

Sindrom endokrin seperti hiperkalsemia dan SIADH (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) umumnya disebabkan oleh produksi peptida hormon yang tidak wajar oleh sel tumor. Banyak sel normal dan nonendokrin maligna produksi sejumlah protein hormon yang berfungsi autokrin atau parakrin. Beberapa kanker produksi dalam jumlah banyak hormon atau mempunyai kemampuan mengubah suatu molekul menjadi bentuk aktif yang mengakibatkan timbul manifestasi klinik sistemik. sarkoma dan hepatoma dapat mengekspresikan peningkatan aktivitas aromatase yang mengubah androgen menjadi estradiol, sehingga terjadi ginekomastia. Beberapa keganasan hematologi mengekspresi peningkatan vitamin D hidrolase sehingga terjadi peningkatan kalsitriol dan hiperkalsemia. Produksi dan sekresi sitokin bertanggung jawab terhadap beberapa sindrom paraneoplastik seperti lekositosis, demam, anoreksia-kakeksia. Beberapa sindrom paraneoplastik terutama dengan manifestasi neurologi umumnya akibat terbentuknya autoantibodi.

PENEMUAN KLINIS

Tanda dan gejala sindrom paraneoplastik dapat mendahului diagnosis kanker berbulan-bulan atau bertahun-tahun atau dapat timbul kapan saja dalam perjalanan kanker. Sindrom paraneoplastik umumnya berhubungan dengan gejala yang timbul cepat. Setiap sistem organ dapat terkena sindrom paraneoplastik. SIADH dan hiperkalsemia adalah contoh sindrom paraneoplastik yang berakibat fatal/kematian bila tidak ditangani dengan tepat. Anemia adalah faktor utama yang berperan dalam *cancer-related fatigue* dan morbiditas *cardio-pulmonary.* Fenomena tromboemboli tidak jarang penyebab kematian pada kanker lanjut.

MANIFESTASI KLINIS

Endokrin

Sindom Cushing. Dengan gambaran klinis kelemahan, alkalosis, hipokalemia, hipertensi. Penyebabnya adanya produksi ACTH. Kanker yang berhubungan: kanker paru *small-cell*, karsinoid,timoma, tiroid *medullary*

SIADH. Dengan gambaran klinis hiponatremia, urin hipertonik, konfusi. Penyebabnya adalah arginin vasopresin, ANF (*Atrial Natriuretic Factor*). Kanker yang berhubungan : kanker gastrointestinal, esofagus, kanker paru *small-cell*.

Hiperkalsemia. Dengan gambaran klinis hiperkalsemia, konfusi, poliuri/polidipsi. Penyebabnya adalah PTHrP (*Parathyroid hormone-related peptide*), *Osteoclast activating factors*, peningkatan hidroksilasi vitamin D. Kanker yang berhubungan: kanker paru *nonsmall-cell*, nasofaring, payudara, mieloma, limfoma, lekemia

Hipoglikemia. Dengan gambaran klinis hipoglikemia, konfusi. Penyebabnya IGF-II (*insulin growth factor*). kanker yang berhubungan: sarkoma, hepatoma

Onkogenik Osteomalasia. Dengan gambaran klinis hipofosfatemia, penurunan vitamin D, osteopeni, nyeri tulang. Penyebabnya peningkatan ekskresi fosfat di ginjal. Kanker yang berhubungan: sarkoma, prostat, kanker paru *small-cell*.

Akromegali. Dengan gambaran klinis raut muka kasar, peningkatan ukuran kaki/tangan. Penyebabnya peningkatan hormon pertumbuhan, GHRH (*growth hormone-releasing hormone*). Kanker yang berhubungan: paru, lambung, payudara, karsinoid.

Ginekomastia. Dengan gambaran klinis pembesara payudara pada laki. Penyebabnya peningkatan aktivitas aromatase. Kanker yang berhubungan: hepatoma, sarkoma.

Hematologi

Anemia. Dengan gambaran laboratorium penurunan hemoglobin, hematokrit, skistositosis, penurunan prekursor eritroid. Penyebabnya penurunan relatif eritropoietin, hemolisis autoimun, *pure red cell* aplasia. Kanker yang berhubungan semua kanker.

Eritrositosis. Dengan gambaran laboratorium peningkatan hemoglobin/hematokrit. Penyebabnya peningkatan eritropoietin. Kanker yang berhubungan ginjal, hepatoma.

Reaksi Leukemoid. Dengan gambaran laboratorium lekositosis >20.000/mm3. Penyebabnya sitokin. Kanker yang berhubungan semua jenis kanker.

Trombositopenia. Dengan gambaran laboratorium trombositopenia. Penyebabnya adanya antibodi terhadap trombosit. Kanker yang berhubungan limfoma

Trombositosis. Dengan gambaran laboratorium peningkatan jumlah trombosit. Penyebabnya mungkin produksi trombopoietin berlebihan atau dapat disebabkan oleh kelainan sekunder seperti inflamasi, perdarahan, anemia hemolitik. Kanker yang berhubungan limfoma, tumor padat.

Tromboembolism. Dengan gambaran klinis *migratory thrombosis*, *sterile valvular vegetations*, emboli sistemik, CVA (*Cerebrovascular accident*). Penyebabnya terdapat ketidakseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis, peningkatan katabolisme fibrinogen dan trombosit, penurunan kadar AT III, protein C dan protein S. Kanker yang berhubungan gastrointestinal, adenokarsinoma musinus.

DIC (*Disseminated Intravascular Coagulopathy*). Dengan gambaran klinis Peningkatan PT (protrombin *time*),PTT (parsial tromboplastin *time*), fibrinogen, trombositopenia, D-dimer. Penyebabnya peningkatan ikatan protein aneksin II dengan fosfolipid. Kanker yang berhubungan AML-M3, tumor padat.

Neuromuskular

Sindrom Guillain-Barre. Dengan gambaran *ascending paralysis*. Penyebabnya inflamasi, demielinisasi. kanker yang berhubungan limfoma Hodgkin.

Miastenia gravis. Dengan gambaran klinis kelemahan, pandangan kabur. Penyebabnya antibodi terhadap reseptor asetilkolin. Kanker yang berhubungan timoma.

Eaton-Lambert sindrom. Dengan gambaran klinis kelemahan, disfungsi otonom. Penyebabnya antibodi terhadap *voltage-gated calsium*. Kanker yang berhubungan kanker paru jenis *small-cell*.

Paraneoplastik periferal neuropati. Dengan gambaran klinis penurunan simetris kemampuan sensorik dan motorik, progresif dari distal dan terberat pada tungkai. Penyebabnya adanya antigen CV2. Kanker yang berhubungan paru, payudara.

Dermatologi

Eritroderma. Dengan gambaran klinis eritema makular difus. Penyebabnya tidak diketahui. Kanker yang berhubungan limfoma

Pruritus. Dengan gambaran gatal menyeluruh. Penyebabnya tidak diketahui. Kanker yang berhubungan limfoma.

Lesi Bulosa. Manifestasi tersering adalah paraneoplastik pemphigus dengan gambaran klinis lesi bulosa pada kulit, stomatitis. Penyebabnya autoantibodi terhadap desmosom plakin, lektin, desmoglein 1 dan 3. Kanker yang berhubungan limfoma, lekemia limfositik kronik, timoma.

Reumatologi

Dermatomositis/Polymyositis. Dengan gambaran klinis kelemahan otot, inflamasi, ruam. Penyebabnya adanya antibodi antimiosin, antimioglobin. kanker yang berhubungan paru, ovarium, payudara, lambung.

Vaskulitis. Dengan gambaran klinis vaskulitis. Penyebabnya endapan kompleks imun. Kanker yang berhubungan keganasan hematologi

Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Dengan gambaran klinis *clubbing*, nyeri tulang, sinovitis, periostitis. Penyebabnya tidak diketahui. Kanker yang berhubungan paru, mesotelioma, metastasis paru.

Ginjal

Glomerulonefritis. Dengan gambaran klinis glomerulonefritis membranosa. Penyebabnya endapan kompleks imun. Kanker yang berhubungan paru, gastrointestinal, payudara, limfoma.

Sindrom nefrotik. Dengan gambaran klinis glomerulonefritis minimal (lipoid nefrosis). Penyebabnya tidak diketahui. Kanker yang berhubungan. limfoma Hodgkin.

Hati

Sindrom Stauffer. Dengan gambaran klinis gangguan fungsi hati, demam, penurunan berat badan. Penyebabnya antibodi antihepatosit (?). Kanker yang berhubungan kanker ginjal.

SISTEMIK

Anoreksia-kakeksia. Dengan gambaran klinis penurunan berat badan. Penyebabnya TNF (tumor nekrosis faktor) alfa (kakeksin). Kanker yang berhubungan semua jenis kanker.

Demam. Dengan gambaran demam tanpa adanya infeksi. Penyebabnya interleukin 1 dan TNF alfa, beta.

PENGOBATAN

Penanganan yang tepat sindrom paraneoplastik tergantung pada jenis, tingkat beratnya, dan respons terapi kanker yang mendasari. Tujuan pengobatan mengontrol gejala dan kanker yang mendasari. Pada pasien dengan gejala ringan dan tumor yang kemosensitif, dengan pemberian kemoterapi cukup menghilangkan gejala. Tapi, bila gejala berat dan tumor lanjut atau tumor yang kurang sensitif, perlu terapi spesifik.

Sindrom paraneoplastik akibat dari overproduksi hormon atau sitokin umumnya berhasil ditangani dengan keberhasilan terapi antikanker dan akan timbul lagi bila residif. Terapi tambahan diperlukan seperti pada sindom Cushing dengan obat penghambat produksi kortisol (aminoglutetimid atau ketokonazol), hiperkalsemia dengan hidras dan bifosfonat, SIADH dengan pembatasan cairan dan demeklosiklin, *oncogenic osteomalacia* dengan fosfat dan vitamin D adalah sering bermanfaat untuk mengurangi gejala. Sebaliknya gejala-gejala yang berhubungan dengan sindrom neurologi autoimun selalu berhubungan dengan kerusakan neuron yang umumnya ireversibel saat diagnosis ditegakkan. Perbaikan peningkatan kualitas hidup, dengan perangsang nafsu makan seperti medroksiprogesteron asetat dapat meningkatkan berat badan pada 50% pasien dengan *cancer-associated anorexia-cachexia*. Eritropoietin dapat mengurangi fatigue pada pasien dengan *cancer-related anemia*.

REFERENSI

Arnold SM, Lieberman FS, Foon KA. Paraneoplastic syndromes. In: de Vita VT, et al, editors. Cancer principles & practice in oncology, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005.'

Jameson JL, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes: endocrinologic/hematologic. In: Kasper DL, et al, editors. Harrison's principle of internal medicine. 16th edition. New York: McGraw-Hill; 2005.

Kalemkerian GP. Paraneoplastic syndromes. In: Humes HD, editor. Kelley's textbook of internal medicine. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000.

Macaulay VM, Smith IE. Paraneoplastic syndromes. In: Peckham M, et al, editors.Oxford textbook of oncology. Oxford: Oxford University Press; 1995.

Odell WD. Paraneoplastic syndromes. In: Holland JF, et al, editors. Cancer medicine. 4th edition. Baltimore: Williams&Wilkins; 1997.

387

PENATALAKSANAAN METASTASIS KANKER KE TULANG

Nugroho Prayogo

PENDAHULUAN

Penyakit kanker metastasis ke tulang (*metastatic bone disease*) pada dasarnya merupakan interaksi antara sel kanker dengan sel tulang (osteoklas). Hal ini akan mengganggu keseimbangan remodeling dan metabolisme tulang yang normal serta menyebabkan peningkatan aktivitas osteoklas, sehingga salah satu target terapi adalah mengurangi aktivitas osteoklas.

Lesi di tulang ini dapat menyebabkan kesakitan (morbiditas) yang hebat; seperti nyeri tulang, fraktur patologis, kompresi medula spinalis atau penekanan saraf spinalis serta efek lesi tulang yang luas dimana menyebabkan hiperkalsemia.

Semuanya sedikit banyak akan menyebabkan disabilitas dan menurunkan kualitas hidup. (Coleman RE,oncologist 2000).

KEKERAPAN

Pada prinsipnya semua kanker dapat menyebar ke tulang. (Twycross 82), namun yang lebih sering menurut kepustakaan luar negeri antara lain adalah: 1). mieloma multipel 70-95 %; 2). kanker payudara 65-75%; 3). prostat 65-75%; 4). tiroid; 5). paru 6). ginjal (Mundy, colorectal. Galasko 1981). (tabel 1)

Tabel 1. Kekerapan Metastasis Tulang pada Berbagai Jenis Tumor

Jenis tumor	Insidens metastasis	Median survival
Myeloma	70-95%	20 bulan
Payudara	65-75%	24 bulan
Prostat	65-75%	40 bulan
Paru	30-40%	< 6 bulan
Ginjal	20-25%	
Melanoma	14-45%	
Tiroid	60%	
Rektum	11%	

(Mundy GR, Coleman RE. Galasko 1981)

Dan sebagai contoh di Jakarta, RS Kanker Dharmais tahun 2000-2001, dari 84 kasus kanker payudara stadium IV, 33 % mengalami metastasis ke tulang, (peringkat kedua sesudah metastasis ke paru 37%). (tabel 2)

Tabel 2. Lokasi Lesi Metastasis Kanker Payudara dan Penyebaran Umur di RS Dharmais (n=84)

Lokasi lesi	Umur (tahun)							
	20-	30-	40-	50-	60-	70-	Jumlah	%
Paru	0	10	14	5	4	3	36	37%
Supra klavikula	1	3	4	0	1	0	9	9%
Hati	0	7	5	2	1	0	15	15%
Otak	0	2	2	1	0	0	5	5%
Tulang	0	5 (5%)	12 (13%)	6 (6%)	8 (8%)	1 (1%)	32	33%
Jumlah	1	27	37	14	14	4	97	

Nugroho P. PHTDI 2005

MASALAH METASTASIS TULANG

Dari segi kesehatan masyarakat, problem metastasis adalah problem morbiditas.

Perkiraan besarnya morbiditas tersebut tergantung dua hal. Pertama adalah angka kekerapan kanker yang menyukai tulang sebagai lokasi metastasis dan kedua, angka survival dari kanker tersebut (tabel 1 dan tabel 3).

Sebagai contoh, kekerapan metastasis kanker payudara ke tulang cukup sering, 70%-95 % (tabel 1). Dengan pengobatan yang baik dapat dicapai angka survival rata-rata sekitar 2 tahun.

Pada review suatu pusat kanker, metastasis hanya ke tulang saja mempunyai harapan hidup lebih baik, yaitu median survival 2,1 tahun dibanding dengan kombinasi metastasis tulang ditambah organ lain, hanya 1,6 tahun (tabel 2).

Pada penelitian yang lebih besar, dimana didapati komplikasi ke tulang terjadi paling besar (80%), paling kecil metastasis diluar tulang (21%) dan 60% terjadi komplikasi tulang ditambah metastasis ditempat lain.

Di samping itu di Jakarta, Rumah Sakit Dharmais, kanker yang sering bermetastasis ke tulang menduduki 10 besar kanker tersering (Ronald H, Harryanto R).

Gambaran tersebut menunjukkan metastasis ke tulang merupakan masalah yang cukup penting.

Tabel 3. Review Pusat Kanker (Kanker Payudara)

Metastasis	Osseous	Extra osseous	Oss.& extra oss
Kekerapan	80%	21%	60%
Median surv.	2,1 tahun		1,6 tahun

Dikutip dari Coleman ASCO 2001

PENATALAKSANAAN

Diagnosis

Diagnosis atau deteksi metastasis kanker ke tulang diperlukan, karena: (a). untuk mengetahui apakah pada nyeri tulang yang hebat, terdapat penyebaran kanker yang belum terdeteksi. (b) untuk penentuan stadium kanker. (CBS Galasko 1994).

Namun demikian, sekali metastasis kanker ke tulang terdiagnosis, tidak cukup bila hanya mendeteksi adanya metastasis saja. Diperlukan keterangan yang adekuat mengenai: (a) lokasi metastasis secara tepat (b) derajat tulang yang terkena dan lokasi penyebaran (c) adakah komplikasi akibat metastasis, misalnya hiperkalsemia, fraktur yang mengancam, fraktur patologis, instabilitas spinal atau kompresi saraf spinal. (d) adakah jaringan lunak yang terkena dan (e) bagaimana vaskularisasi lesi. Semua data klinik tersebut berguna untuk pertimbangan terapi.

Gejala Klinik

Nyeri. Nyeri tulang, terutama yang sering terjadi pada usia setengah tua dan usia tua harus diwaspadai sebagai gejala metastasis ke tulang.

Nyeri bisa timbul di area mana saja, namun bila dijumpai pada tulang penyangga (tulang aksial) maka harus lebih waspada karena akibat yang ditimbulkan apabila terkena metastasis bisa fraktur kompresi bahkan bisa menimbulkan kelumpuhan.

Nyeri bersifat tidak spesifik, bisa ringan ataupun nyeri hebat. Sekitar 30-50 persen kasus metastasis tulang tidak merasa nyeri (Mettler, Guiberteau 1983). Namun justru sering terjadi, suatu kanker (khususnya mieloma multipel) ditemukan secara tidak sengaja karena adanya nyeri tulang di daerah tulang belakang, dan pada waktu dilakukan pemeriksaan foto rontgen vertebra ditemukan tanda metastasis ke tulang.

Bengkak. Pembengkakkan jaringan lunak jarang terjadi. Kadangkala sulit dibedakan dengan infeksi. Biasanya terjadi pada tulang di bawah kulit.

Parameter Biokimiawi

Pemeriksaan ini kurang spesifik dan nilai diagnosis rendah, tetapi berguna untuk evaluasi hasil terapi atau kekambuhan.

Pemeriksaan yang sering dilakukan: (a) alkali fosfatase (Bischop 1985), (b) hidroksi prolin urin dan (c) rasio hidroksi prolin urin/kreatinin (Cuschieri 1978).

Pemeriksaan Radiologi

Foto Polos. Gambaran radiologis dari foto polos amat penting, karena tidak semua rumah sakit mepunyai CT *scan* ataupun *scan* tulang.

Lesi metastasis ke tulang umumnya multipel. Terdapat 3 jenis lesi, (a) lesi osteolitik umumnya terjadi pada mieloma multipel atau kanker solid (b) lesi osteoblastik atau sklerotik, umumnya terdapat pada kanker prostat dan (c) lesi *mixed*, campuran lesi litik dan komponen osteoblastik, terdapat pada kanker payudara dan juga solid tumor lainnya.

Khusus pada lesi litik, terdapat tiga tipe (Adams dan Isherwood 1983) yaitu: (a) lesi geografik, besar, tunggal, lesi litik jelas, besar lebih dari 1 cm dengan tepi berbatas tegas.

(b) Lesi moteaten, multipel, lebih kecil (2-5mm), pinggir biasanya tidak tegas. (c) Lesi permeatif, ukuran lesi sangat kecil, 1mm atau kurang, terutama terjadi dalam korteks. Pada metastasis tulang bisa terjadi ratusan lesi permeatif. Geografik lesi menggambarkan perkembangan metastasis yang tumbuh lambat, sedang lesi permeatif biasanya terjadi dimana metastasis sangat agresif.

Kebanyakan metastasis mulai muncul di medula dan setelah fase berikutnya baru melibatkan korteks. Hal ini menyebabkan foto polos kurang sensitif pada fase awal.

Edelstyn, menyatakan, setelah ada kerusakan 50% medula, baru secara radiografik lesi dapat terdeteksi. Sebaliknya lesi di korteks yang kecil lebih gampang terdeteksi. Sebagai contoh, hilangnya pedikel pada foto vertebra merupakan tanda awal dari metastasis. Walupun foto polos kurang sensitif, namun pada nyeri tulang yang hebat foto polos harus dibuat untuk mengetahui seberapa besar kerusakan tulang terjadi. Jika 30% atau lebih tulang korteks rusak, risiko fraktur meningkat dan lesi harus diobati secara adekuat. Lesi yang sangat nyeri merupakan isyarat adanya fraktur patologis atau ketidakstabilan spinal .

Bone scan. *Bone scan* atau sintigrafi tulang, lebih sensitif dibanding foto polos, dan masih merupakan metode optimum untuk mendeteksi lesi abnormal di tulang (Hartobagyi 1984). Sintigrafi tulang terdiri dari dua fase: (1) fase vaskular dimana bila terdapat matastasis akan terlihat vaskularisasi meningkat di tulang pada awal fase vaskular tersebut (2) fase skeletal, dimana radioisotop diserap oleh osteoblas. Sebetulnya setiap metastasis menimbulkan respon osteoblastik seperti yang terlihat yaitu adanya peningkatan ambilan pada daerah tersebut. *Hot-spot* merupakan daerah metastasis (Makoha, Britton 1980).

Tidak semua metastasis dapat dideteksi dengan sintigrafi tulang. Seperti: (1) tumor dimana tidak menimbulkan respon osteoblastik, seperti mieloma multipel dan limfoma (2)lesi yang sangat kecil, kurang dari 2 milimeter.

Pada metastasis yang sangat luas dan lesi simetris, akan terlitat peningkatan ambilan yang sangat merata dan simetris. Hal ini disebut *superscan* dan karena merata seakan tidak ada area peningkatan ambilan. Dalam hal ini kadangkala diperlukan CT *scan* atau MRI untuk melihat arsitektur osteolitik.

***Computed Tomography Scanning* (CT *Scan*).** Pemeriksaan CT *Scan* tidak digunakan untuk deteksi metastasis tulang, namun sangat berguna untuk konfirmasi lesi yang meragukan.

Indikasi utama adalah konfirmasi daerah lesi yang dicurigai pada skintigrafi tulang. Bila terdapat lesi dicurigai, dilakukan pemeriksaan spot foto radiologi atau CT *scan* untuk konfirmasi ataupun melihat arsitektur kerusakan. Hal ini dilakukan karena meskipun sintigrafi tulang sensitif untuk mendeteksi adanya ambilan yang meningkat, namun tidak spesifik untuk metastasis saja, juga bisa terjadi pada kasus jinak seperti radang ataupun reaksi osteoblastik yang lain. Dan CT *scan* dapat membedakan lebih jelas metastasis, degeneratif atau peradangan (Best dkk 1979).

Kegunaan lain CT *scan* adalah untuk melihat keterlibatan jaringan lunak disekitarnya, misalnya infiltrasi tumor ke saraf spinal, bersama-sama dengan pemeriksaan mielografi.

***Magnetic Resonance Imaging* (MRI).** Penggunaan MRI, merupakan metode pilihan paling sesuai untuk memeriksa tulang vertebra, karena dapat memberi gambaran yang lebih detil tentang penyebab lesi tulang pada sintigrafi tulang. Dan lebih sensitif untuk mendeteksi metastasis kecil di medula. Demikian juga halnya CT *scan*, dapat memberi gambaran lebih jelas pada jaringan lunak, sehingga digunakan juga untuk melihat adakah penekanan pada korda spinalis.

Pada rumah sakit dengan fasilitas MRI, sebaiknya digunakan sebagai pilihan pertama untuk mendeteksi adanya penekanan korda spinalis. Meskipun demikian peran skintigrafi tulang mendeteksi metastasis ke tulang secara keseluruhan belum tergantikan karena MRI tidak bisa digunakan menilai tulang panjang (Bonner dan Lichter 1990).

Karena sensitif untuk menilai medula, MRI juga digunakan untuk memeriksa ulang suatu lesi nyeri di tulang, ketika hasil sintigrafi tulang negatif (Mechta 1989).

Biopsi

Biopsi diperlukan bila pada suatu kanker, pemeriksaan sintigrafi tulang memperlihatkan gambaran lesi kecil dan dengan pemeriksaan pencitraan yang lain seperti foto polos, CT *scan* dan MRI tidak dapat mendukung diagnosis metastasis, atau apabila tumor primer tidak diketahui jenisnya.

PENGOBATAN

Pengobatan Metastasis Tulang

Pengobatan metastasis tulang seperti juga pengobatan metastasis lainya adalah terapi sistemik (Hortobagyi 1997). Namun juga diperlukan terapi tambahan suportif paliatif. Hal ini karena lesi tulang yang mempunyai akibat yang memerlukan tindakan khusus. seperti nyeri hebat, fraktur patologis, fraktur kompresi, kompresi korda spinalis, dan hiperkalsemia.

Penilaian Sebelum dan Sesudah Pengobatan

Sebelum pengobatan diperlukan beberapa pemeriksaan sebagai data dasar untuk menentukan jenis pengobatan (modalitas) serta melihat hasil respon terapi. Data dasar tersebut antara lain: 1). Diagnosis klinis (tinjauan patologi, status fisik) dan organ yang terkena; 2). Luas lesi, lokasi lesi: tulang penyangga atau bukan tulang penyangga dan jumlah lesi: tunggal atau multipel; 3). Jenis lesi, osteolitik atau osteoblastik; 4). Deformitas ancaman fraktur, fraktur kompresi; 5). Penilaian nyeri: ringan, sedang atau berat, gunakan skala visual analog; 6). Biomarker tulang: deoksipiridinolin, piridinolin osteokalsin, dan alkali fosfatase spesifik petanda pembentukan dan resorpsi tulang)

Untuk menilai respons pengobatan metastasis ke tulang dipergunakan beberapa parameter, antara lain:

- Kriteria UICC, berdasarkan gambaran radiografik (Hayward dkk.1977) yaitu:
  - Respons komplit: menghilangnya semua lesi pada pemeriksaan radiografik untu paling sedikit beberapa minggu.
  - Respons parsial: ukuran lesi berkurang sebagian (parsial), atau terdapat rekalsifikasi lesi atau berkurangnya densitas lesi pada lesi blastik (prostat) atau tidak terdapat lesi baru.
  - Tidak ada perubahan: tidak terdapat perubahan pada lesi litik paling sedikit 8 minggu (2 bulan).
- Penilaian klinis dan petanda biokimiawi:
  - Kemajuan klinis: rasa nyeri, perbaikan fungsi serta mobilitas.
  - Petanda biokimiawi.
    pembentukan tulang: alkali fosfatase dan osteokalsin resorpsi tulang (destruksi): kalsium serum, fosfatase alkali resisten tartrat, kalsium urin dan urin hidroksiprolin.

Secara garis besar manajemen metastasis ke tulang dapat digolongkan sebagai berikut:

- Pengobatan sitemik (kemoterapi, hormonal dan inhibitor osteoklas inhibitor).
- Terapi radiasi dan radiofarmaka
- Terapi hiperkalsemia .
- Operasi .
- Kompresi korda spinalis.
- Terapi suportif paliatif.

Pengobatan Sistemik

Metastasis tumor ke tulang akan menghasilkan proliferasi sel tumor serta menimbulkan interaksi antara sel tumor dan sel jaringan tulang baik osteoklas atau osteoblas, yang disebabkan oleh mediator berupa faktor pertumbuhan dan sitokin. Oleh karena itu pengobatan sistemik dapat dibagi menjadi pengobatan langsung, ditujukan kepada sel tumor untuk mengurangi proliferasi dan mediatornya serta obat penghambat efek mediator ke tulang.

Termasuk penghambat proliferasi tumor adalah kemoterapi, terapi endokrin dan radiofarmaka isotop. Sedang bisfosfonat, kalsitonin, mitramisin dan galium nitrat, menghambat efek mediator ke sel tulang(osteoklas). Dengan demikian pengobatan sistemik bersifat langsung serta tidak langsung. Terdiri dari (a) sistemik anti tumor (b) inhibitor efek tumor ke osteoklas. ASCO 2001).

Anti Tumor Sistemik, dapat berupa kemoterapi yang sensitif terhadap tumor tersebut, misalnya protokol FAC, taksan, pada kanker payudara. Dilaporkan kemoterapi dapat mengurangi nyeri sampai 11% (Eagen dkk. 1978) sampai 54% (Scott dkk.1087) dan regimen kombinasi lebih baik dari kemoterapi tunggal (Muss dkk.1981). Dapat juga berupa terapi endokrin, bila tumor tersebut sensitif terhadap hormon, seperti tamoksifen atau inhibitor aromatase pada kanker payudara (Lerner 1976, Coleman 2001), atau pada kanker prostat digunakan kastrasi, *leuteinising hormon releasing hormone* (LHRH), dan flutamid. Respons bervariasi namun dapat mencapai angka hingga 84% (Solowat 1984, Belanger dkk.1984)

Inhibitor Osteoklas: (1) mitramisin. Obat ini mempunyai khasiat anti osteoklas, dulu digunakan mengobati hiperkalsemia maligna dan penyakit Paget. Sekarang jarang digunakan karena toksisitasnya tidak dapat diprediksi terhadap sumsum tulang dan liver. (2) kalsitonin, secara signifikan dapat mengurangi nyeri akibat metastasis tulang (Roth dan Kolaric ,1986), namun sering mengalami resistensi (3) bisfosfonat, dapat menghambat resorpsi tulang, namun dapat juga menghambat mineralisasi tulang (khusus pada etidronat dan tidak pada lainnya). Digunakan untuk mengatasi rasa nyeri, hiperkalsemia dan mencegah fraktur. Obat yang sering digunakan klodronat, pamidronat dan terbaru asam zoledronat (Coleman 2001).

Radiasi dan Radiofarmaka

Pada lesi Lokal, radiasi eksternal merupakan terapi paliatif yang memberi hasil yang baik. Terapi bisa diberikan jangka pendek atau jangka panjang tergantung penilaian radioterapis.

Indikasi radiasi eksternal: 1). paliatif: (a) nyeri tulang (b) kompresi saraf spinal (c) fraktur patologik. 2). profilaksis : (a) kompresi saraf spinal (b) fraktur patologik.

Pada lesi luas atau nyeri di tempat tersebar, dapat dilakukan radiasi hemibodi eksternal, tetapi jarang dilakukan. Dewasa ini radiofarmaka atau radiasi internal digunakan untuk terapi radiasi pada lesi yang lebih luas. Terdapat dua jenis: (1) Strontium, terutama digunakan pada kanker prostat karena banyak diserap di daerah tulang yang baru dibentuk, bermanfaat untuk metastasis tipe sklerotik, namun juga bermanfaat untuk kanker payudara. (2) Samarium, cocok untuk pasien rawat jalan, dapat mengurangi nyeri dan konsumsi analgetik. Yang dalam penelitian adalah kombinasi radiasi internal dengan bisfosfonat.

Hiperkalsemia

Hiperkalsemia merupakan kondisi kegawatan onkologi. Pasien mengalami dehidrasi, gangguan fungsi ginjal, penurunan kesadaran sampai koma, bahkan sampai pada kematian. Nilai kalsium normal sekitar 8-10,5 mg/dl. Di lapangan pernah ditemukan kadar kalsium 24 mg/dl bahkan ada yang melaporkan di atas 30 mg/dl.

Tabel 4. Gejala Hiperkalsemia

Pencernaan	Ginjal	Saraf Pusat	Gejala Umum
Anoreksia	Poliuria	Confuse	Fatique
Mual	Polidipsi	Depresi	Malaise
Muntah	Mulut kering	Koma	
Konstipasi		Ambang nyeri turun	

SH. *Ralston: pathogenesis of Cancer Assosiated Hypercalcaemia*, 1991

Apabila pada pasien kanker dijumpai gejala seperti tersebut di atas, segera periksa kadar kalium dan bila di atas normal segera diobati.

Pengobatan adalah: (1) Hidrasi dengan salin normal; (2) diuretik furosemid; (2) pemberian penghambat resorpsi tulang (a.l. glukokortikoid, kalsitonin, mitramisin. bisfosfonat)

- Hidrasi dengan NaCl 0,9% 150-250 ml/jam bahkan dapat mencapai 4-6 liter per hari (Hosking dkk.1981).
- Sesudah itu hidrasi tetap diberikan ditambah diuretik natrium (furosemid). Kalsium dan natrium akan membentuk garam kompleks dan diuretik natrium akan membawa natrium dan kalsium keluar dari tubuh lewat urin. Di samping itu secara kompetitif menghambat resorbsi kalsium, sehingga kalsium dibuang lewat urin. Berikan steroid deksametason , berguna menghambat penyerapan kalsium dari usus, mencegah pelepasan OAF (*osteoclast activating factor*) dan menyebabkan lisis tumor (limfolisis). Suplemen kalium bila diperlukan dan tetap di monitor balans cairan, kadar kalsium dan kalium.
- Apabila dengan cara di atas kadar kalsium belum turun, artinya pelepasan kalsium sangat banyak karena pelepasan tulang, atau gangguan di ginjal disebut hiperkalsemia maligna . Dalam kasus ini kalsitonin merupakan indikasi. Kalsitonin merupakan inhibitor kuat osteoklas dalam pelepasan tulang, efek sudah dapat terlihat sesudah 2 jam, namun sering terjadi sesudah 2 hari khasiat tidak efektif lagi. Dosis kalsitonin 4 UI/kgBB setiap 12 jam, dapat ditingkatkan sesudah 2 hari sampai 8 UI/kgBB. Kalsitonin bisa dikombinasi dengan bisfosfonat. Hal ini untuk antisipasi bila kalsitonin menjadi tidak efektif lagi sesudah 1-2 hari.

Pengobatan suportif lain ditujukan pada ginjal, otak atau yang lain, atas dasar indikasi. Hiperkalsemia juga merupakan kegawatan onkologi dengan angka mortalitas tinggi sehingga penanganan yang cermat diperlukan.

Operasi. Peran bedah ortopedi pada metastasis tulang adalah:
Profilaksis pada ancaman fraktur. Tingginya risiko fraktur berhubungan dengan beratnya derajat kerusakan di korteks. Jika kerusakan kurang dari 25% risiko fraktur rendah, jika kerusakan 25-50% risiko fraktur 3,7%, jika kerusakan 50-75% risiko fraktur meningkat menjadi 61%. Dan jika kerusakan di korteks mencapai lebih dari 75%, maka risiko fraktur akan menjadi 79%.(Fidler 1971). Berikut ini indikasi fiksasi profilaksis, yaitu (a) bila destruksi korteks lebih atau sama dengan 50% (b) lesi lebih dari atau sama dengan 2,5 cm di daerah proksimal femur atau humerus (c) tetap nyeri walaupun sudah dilakukan radiasi.

Fraktur Patologis. Kasus terbanyak adalah **kanker payudara**. Lokasi terbanyak adalah daerah **femur.** Pengobatan adalah tindakan ortopedik, baik operasi maupun tidak (Tabel 5, 6).

Tabel 5. Fraktur Patologis

Jenis Kanker	Jumlah Pasien	Jumlah Lokasi Fraktur
Payudara	102	117
Paru-paru	24	25
Prostat	21	22
Mieloma	24	34

Role of the orthophaedic suregeon in the treatment of skeletal metastases (CSB Galasko 1981)

Tabel 6. Lokasi Fraktur Patologis

Lokasi	Jumlah
Pelvi	2
Femur	
Transervikal	59
Intertrokanter	25
Subtrokanter	29
Proksimal	41
Distal	10
Humerus	
Proksimal	2
Shaft	48
Distal	3
Tibia	3
Radius	2
Ulna	1

Role of the orthophaedic surgeon in the treatment of skeletal metastases (CSB Galasko 1981)

Fraktur patologis merupakan kegawatan medis akut karena melibatkan saraf spinal dan bila mengalami kerusakan permanen bisa mengakibatkan kelumpuhan. Distribusi kejadian: vertebra servikalis 10%, vertebra torakalis 70% dan vertebra lumbosakral 20%

Gejala: Nyeri dapat lokal maupun radikular. Kelemahan, kehilangan fungsi motorik dan sensorik atau disebut paraparesis.dan akhirnya akan mengalami disfungsi autonomik yaitu kehilangan kontrol urinasi, defekasi/ konstipasi. Bila sudah demikian biasanya ireversibel.

Pengobatan: Awalnya diberikan steroid dosis sedang atau dosis tinggi. Bila sudah terjadi paresis dan menjadi paralisis, maka dalam 48 jam sudah harus jelas diagnosis dan penekanan ke saraf (dekompresi) harus sudah dilepas. Bila tidak, kelainan dapat menjadi ireversibel.

Pilihan pengobatan dapat radiasi, kemoterapi dan operasi, atau kombinasi ketiga hal tersebut.

Pengobatan sedini mungkin akan mengurangi defisit neurologi sebanyak mungkin (Joseph F.O Donnell 1992).

SUPORTIF DAN PALIATIF

Di samping pengobatan di atas pengobatan rasa nyeri untuk mengurangi simptom sangat diperlukan. Pengobatan ini dapat diberikan dengan bermacam bahan dan cara. Medikamentosa: analgetik sederhana parasetamol, NSAID, tramadol, sampai pada narkotik dapat diberikan. Di samping itu blokade saraf kadangkala juga diberikan. Radiasi dan operasi dapat juga mengurangi rasa nyeri. Analgetik dapat diberikan oleh semua petugas medis sebagai pertolongan pertama, namun jangan dilupakan mengobati penyebabnya. Di samping itu perlu dilibatkan disiplin rehabilitasi medik atas dasar indikasi.

REFERENSI

ASCO (American Society of Cinical Oncology) Educational Book 2001

ASCO (American Society of Clinical Oncology) Educational Book 1999

Arjono, dkk. Onkologi, terjemahan dari Oncologie/CJH. Van de Velde, FT. Bosman.

Colemann RE. Skeletal complication of Malignancy. Cancer 1997, 80 (supll. 8) p. 1588-94

DeVita VT, Cancer; Principles & Practice of Oncology, 4th. Edition Vol. 2.2, J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1993

Gregory R Mundy. ,Bone Remoddeling and Its Disorder,, Martin Dunitz 1999.

Gregory R Mundy. ,Bone Remodeling and Its Disorders, second edition Martin Dunitz.

I.J.Diel . M.Kaufmann. G.Bastert. Metastatic Bone Disease, Fundamental and Clinical Aspects. Springer Verlag 1994.

Joseph F.O.Donnell :ONCOLOGY for the House Officer, William & wilkins 1992.

Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 5th. Edition. PRR Melville, NY. 2001

R.D. Ruben and I fogelman , Bone Metastases , diagnosis and treatment, Springer-Verlag 1991.

Wood ME, Hematology/Oncology Secrets, 2nd. Edition. Hanley&Belfus, INC./Philadelphia. 1999 p. 56 - 60

Website: Beth Israel Medical Center, Boston MA.

Zometa, speaker slide preview, Novartis, December 2001.

388

PENATALAKSANAAN PASIEN KANKER TERMINAL DAN PERAWATAN DI RUMAH HOSPIS

Asrul Harsal

PENDAHULUAN

Pengobatan kanker lanjut dengan kondisi pasien yang kurang baik, sering ditujukan kepada perawatan paliatif. Dalam perawatan paliatif, klinisi dihadapkan kepada dua hal yaitu: 1). Pengenalan pelayanan perawatan paliatif itu sendiri; 2). Penjelasan mengenai perawatan paliatif yang menuju kepada kematian, yang cenderung menjadi topik yang menakutkan bagi keluarga dan pasien., dan klinisi perawatan paliatif biasanya juga menghindari pembicaraan kematian pada awal wawancara.

Deskripsi dari perawatan paliatif sering dipakai penyakit terminal, penyakit yang mengancam kehidupan, atau penyakit serius.

Pengertian mengenai perawatan paliatif dan ruang lingkupnya bervariasi dalam komunitas perawatan paliatif menggambarkan bukanlah suatu lapangan yang baru, ruang lingkup itu masih diperdebatkan, mulai dari menghilangkan gejala, peningkatan kualitas hidup atau mengobati pasien yang tidak responsif terhadap penyembuhan, pertikaian ini tetap ada dan masing masing negara juga berbeda dan di Amerika ada perbedaan antara perawatan paliatif dan hospis.

PERAWATAN PALIATIF/HOSPIS

Perawatan hospis adalah perawatan oleh tenaga terlatih yang dtujukan terhadap kebutuhan fisik, psikososial, dan spritual yang diperlukan oleh pasien dan keluarga, bentuk ini merupakan dasar program perawatan paliatif di seluruh dunia, program ini pertama kali diperkenalkan oleh Cicely Saunders di St,s *Christopher s hospice* di London

Istilah hospis tidak diterima di Perancis, sehingga dipolulerkan dengan nama perawatan paliatif. Dengan kegiatan yang sama. Perawatan paliatif dikenal juga dengan perawatan terakhir *(Terminal care) ,end of life care.*

FILOSOFI PALIATIF/HOSPIS

Pedoman perawatan paliatif adalah: 1). Kematian adalah sesuatu yang alamiah yang merupakan bagian dari siklus kehidupan, perawatan paliatif tidak memperpanjang atau mempercepat kematian; 2). Mengatasi nyeri dan gejala/ keluhan yang timbul merupakan tujuan dari perawatan; 3). Nyeri psikologis dan spritual merupakan hal yang nyata dari nyeri fisik dan memerlukan 3 keahlian, sehingga pendekatannya harus secara tim interdisiplin; 4). Pasien, keluarga dan seseorang yang disayangi, merupakan suatu unit dari perawatan; 5). Perawatan kesedihan suatu hal yang penting untuk mendukung ketahanan anggota keluarga dan teman; 6). Perawatan ini dikembangkan tanpa melihat kemampuan untuk dibayar.

Tujuan utama perawatan paliatif adalah mempromosikan kesadaran, *dignified* dan bebas nyeri terhadap pasien sehingga dapat menghargai akan kebutuhan seseorang.

ORGANISASI TIM HOSPIS

Anggota inti dari tim perawatan paliatif/hospis adalah;

- Dokter yang mengunjungi pasien.
- Ketua tim hospis.
- Perawat yang sudah terlatih dengan keadaan pasien menjelang meninggal.
- Tenaga terlatih (pekerja sosial) terhadap kondisi menjelang meninggal.
- Rohaniawan yang terdidik dan berpengalaman.
- Koordinator sukarela yang terlatih dalam organisasi dan komunikasi.
- Tenaga sukarela yang terlatih.

Selain yang di atas ditambahkan, tenaga profesional lain, seperti terapis, ahli diet, ahli farmasi dan asisten perawat, yang akan bergabung jika diperlukan.

EVALUASI PERAWATAN

Evaluasi ini agak sulit karena menyangkut saksi dan orang yang mengevaluasi setelah proses perawatan lengkap Pendekatan yang sederhana adalah mengikuti perkembangan pasien ini mingguan pada tingkat rumah sakit atau perawatan rumah hospis sehingga akan memperbaiki kejadian sebelumnya.

Tipe Program Perawatan Paliatif

Ada dua tipe pelayanan:

Hospis yang Juga Dikenal dengan Perawatan Paliatif. Program ini dapat dikembangkan sesuai dengan tempat dimana perawatan diberikan dan apakah staf ditempat tersebut mengetahui program paliatif atau bisa juga dikonsulkan kepada staf dari anggota tim paliatif.

Sekarang program perawatan paliatif umumnya terdiri dari pasien rawat inap yang dikonsultasikan kepada tim, unit yang terdidik dengan berbagai ukuran perawatan akut atau fasilitas lain yang dikembangkan, klinik perawatan ambulatoir, program rawat rumah spesial termasuk disini pelayanan rumah sakit dengan*bridge* yang berafiliasi dengan perawatan paliatif/hospis.

Kebanyakan perawatan rawat paliatif dikembangkan sebagai konsultasi dengan atau di bawah pengaturan dokter primer, walaupun direktur medis paliatif atau dokter hospis dapat langsung merawat dalam beberapa program.

Di dalam perawatan paliatif juga ada pilihan lain dimana penatalaksanaan perawatan dipimpin oleh dokter primer.

Rawat Rawat Rumah yang Dikembangkan. Program ini adalah rawat rumah yang dikembangkan dengan perawatan rumah sakit pada kondisi akut. Rawat rumah dikembangkan sesuai dengan fasilitas kediaman dan, rawat rumah seperti ini termasuk perawatan singkat yang terus menerus untuk memberikan pelayanan yang intensif. Perawatan di rumah sakit hanya karena kondisi akut, diberikan pada tempat tidur yang tersebar, pada unit yang sudah terdidik dan dengan fasilitas yang dikembangkan. atau kurang dari itu. Lama perawatan fase akut ini harusnya 5% dari jumlah hari perawatan rawat rumah.

Selama 20 tahun terakhir ini, ada banyak alasan yang menyebabkan adanya transisi perawatan di rumah sakit yang dipindahkan ke rumah, seperti; biaya perawatan yang mahal, pembatasan yang ketat dalam lama perawatan rumah sakit, keberhasilan perawatan rumah hospis dan perawatan rumah lebih murah dan lebih efektif.

Beberapa perawatan rutin rumah sakit dapat dikerjakan di rumah dan hasilnya juga baik.

Elemen Perawatan Paliatif

Perawatan paliatif ditandai oleh beberapa hal:

Sasarannya pada Kondisi Khusus, perawatan pada kondisi sakit terminal atau menjelang akhir hayat. Tahapan ini tidak membutuhkan prognosis spesifik di dalam penjelasan terhadap perawatan pasien yang menjelang ajal, eufemisme harus dihindari,tetapi definisi tidak tumpul sehingga akan menakutkan pasien dan keluarga, seperti, tidak bisa sembuh, atau terminal dan juga tidak begitu halus seperti memberi harapan seperti pada penyakit lanjut.

Sedangkan untuk petugas, istilah kondisi terminal, aktif progresif dan sebagainya jadi lebih nyata. Istilah penyakit yang mengancam kehidupan lebih tepat untuk keluarga dan pasien.

Menggunakan Metode yang Tertentu. a). Komprehensif yaitu, ditujukan terhadap semua kondisi yang dihadapi. b). Interdisiplin atau bekerja sama dengan yang lain, Kebanyakan bidang klinis tidak mempunyai perawatan spesifik, tidak ada beda nyata, kecuali antara medikal dan bedah, sering dipakai istilah bedah invasif minimal, intervensi radiologik dan sebagainya..

Perawatan yang Diarahkan terhadap pasien dan keluarga dan sampai masa berkabung.

Fokus terhadap Penatalaksanaan Spesifik yaitu mempromosikan kualitas hidup.

Masalah yang dihadapi pada perawatan paliatif: kurang energi, nyeri, mulut kering, napas pendek, susah tidur, merasa mengantuk, kecemasan, merasa gugup, batuk, berat badan turun, kurang nafsu makan, mudah tersinggung, gangguan seksual.

Sebetulnya kita harus tahu apa yang diharapkan oleh pasien yang sudah divonis sebagai perawatan paliatif, berdasarkan kepada laporan penelitian Voogt E et al 2005, menyatakan bahwa dari 122 pasien kasus terminal dengan umur rata rata 64 tahun dan 53% diantaranya adalah perempuan.

Disini dapat dikategorikan ada 3 bentuk keinginan pasien:

Berusaha untuk Peningkatan Kualitas Hidup. Pasien lebih tua, lebih lelah berobat, atau mempunyai perasaan yang kurang positif , lebih sering mempunyai insiatif untuk mempunyai rencana lebih meningkatkan kualitas hidup.

Berusaha untuk Memperpanjang Kehidupan. Pasien dengan riwayat kanker yang kurang dari 6 bulan, cenderung lebih memilih usaha memperpanjang kehidupan dibandingkan terhadap pasien dengan riwayat kanker lebih lama, selama *follow up*, tidak ada perubahan, kecuali pada pasien denga riwayat baru menderita kanker dan semangat untuk memperpanjang kehidupannya menurun.

Tidak Jelas, Mana yang Lebih Diutamakan. Kelompok ini kurang jelas arah yang hendak dicapai.

Perawatan Pasien Terminal

Kematian adalah suatu perjalanan yang akan dilalui oleh semua orang, pada pasien kanker stadium lanjut, mungkin kematian itu sudah lebih dekat. Nilai dan kenyataan pada kondisi terminal yang dihadapi adalah penghargaan terhadap semua perawatan yang diberikan yang dicapai secara keseluruhan yang dikenal dengan istilah integritas, bukan suatu kekecewaan. Sebagian tugas para klinisi adalah memfasilitasi keadaan emergensinya.

Tugas klinisi adalah:

- Penjelasan tentang semakin dekatnya kematian. Sehingga berbicara mengenai hal yang nyata *(realistic)*
- Menilai kondisi pasien. Emosional pasien, dan lain lain.
- Mengobati gejala.
- Menyembuhkan gejala.
    - Nyeri. Pengobatan nyeri harus bisa diberikan dengan baik.Untuk nyeri sesuai dengan pedoman yang ada tahap 1, 2 dan 3 (lihat dalam bab penatalaksanaan nyeri kanker).
    - Gejala saluran cerna. Mual, muntah, hal ini bisa akibat penyakit kanker yang lebih dihubungkan dengan faktor mekanik, atau akibat lainnya seperti hiperkalsemia, atau akibat obat-obatan yang diminum seperti digoksin pada kelainan ginjal atau infeksi. Metastasis hati sering menyebabkan mual.
    - Sesak napas atau gangguan napas lainnya.

Sesak napas (*dyspnea*) dapat disebabkan banyak hal, dengan anamnesis, pemeriksaan fisis,dan jika disebabkan cairan pada pleura yang masif, maka dapat dilakukan penyedotan dan dilanjutkan dengan pleurodesis jika memungkinkan pada minggu-minggu terakhir kehidupan. Sesak napas karena hal lain diobati sesuai dengan penyebabnya, seperti infeksi diberikan antibiotika, sesak karena payah jantung diobati dengan obat untuk penyakit payah jantung. Morfin dosis rendah adakalanya akan memperbaiki sesak napas yang tidak terlalu berat.

Perawatan Pasien pada Hari/Jam-jam Terakhir Kehidupan

Penilaian kondisi pasien, termasuk di sini klarifikasi pencapaian tujuan pengobatan dan keadaan seseorang serta harapan yang ingin dicapai pasien dan keluarga menjadi sangat penting. Jika kondisi pasien sudah mendekati akhir kehidupan, maka prinsip dasar semua pengobatan adalah tertuju terhadap menuju ketenangan dan kenyamanan. Perawatan mulut menjadi hal penting, infus, makanan dan minuman tidak perlu jika pasien menolak,

Jika perawatan mulut baik, sedikit dehidrasi tidak menimbulkan rasa tidak nyaman.

Obat yang dipakai sebelumnya jika masih diperlukan dan tidak bisa diminum maka diberikan melalui suntikan, pemberian obat suntikan subkutan masih dapat diberikan.

Obat yang tidak ada hubungan dengan perbaikan gejala saat itu, segera distop.

Obat tidur dapat diberikan (jangan morfin, karena efek sedasinya disebabkan efek samping). Obat yang bisa diberikan Midazolam 2-15 mg infus subkutan dapat diulang setelah 2-4 jam kemudian, klonazepam 1-2 mg subkutan atau sublingual.

Perawatan Spiritual

Perawatan spiritual mempunyai beberapa penjelasan, antara lain:

- Perawatan spiritual tidak selalu berhubungan dengan keagamaaan, tetapi lebih mengenai topik yang berhubungan dengan harapan, dan perkembangan pribadi,
- Kepercayaan/agama, adalah suatu pengertian manusia yang mendalam,dan dokter harus menghargai hal ini, yang berhubungan dengan sakit berat dan kematian. Menurut pengalaman yang dihadapi di Indonesia masalah agama menjadi sangat dominan pada kondisi terminal.

Kondisi pasien pada akhir hayat diusahakan setenang mungkin dengan kualitas hidup yang relatif baik dan dalam pedoman agama dan mulia *(dignity)*.

REFERENSI

Andrew Billings J. Definitions and models of palliative care. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. In: Berger AN, Portenoy RK, Weissman DE, editors. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia; 2002. p. 635-46.

Leland JY, Schonwetter RS. Hospice. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. In: Berger AN, Portenoy RK, Weissman DE, editors. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 647-52.

Vinciguerra VD, Olimpio JT. Delivery of cancer care at home. Supportive care in cancer. In: Klatersky J, Schimpff SC, Jorg Senn H, editors. 1st edition. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 693–707.

Lickiss JN. Care of the patient close to death. Supportive care in cancer. In: Klatersky J, Schimpff SC, Jorg Senn H, editors. 1st edition. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 677-92.

Voogt E, Heide A v d, Rietjens JAC, Leeuwen Afv, et al. Attitudes of patients with incurable cancer toward medical treatment in the last phase of life. J of Clin Oncology. 2005;23:2012-9.

389

ASPEK SELULAR DAN MOLEKULAR KANKER

Bambang Karsono

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit di mana sel-sel ganas "beranak-pinak" berupa keturunan yang bersifat ganas pula. Pewarisan bakat ganas ini, atau yang biasa cisebut dengan istilah fenotip, memberi petunjuk kuat pada kita bahwa kelainan mendasar sifat ganas ini berada pada gen sel kanker tersebut. Pelbagai kajian petanda genetik, seperti translokasi 9;22 yang menghasilkan kromosom Philadelphia pada leukemia granulositik/mieloid kronik, menunjukan bahwa sel-sel kanker ini berasal dari satu sel yang kemudian membentuk satu kelompok sel yang homogen, yang disebut sebagai klon (*clone*).

Di samping sifat ganas yang berasal dari translokasi kromosom, sifat ganas juga dapat berasal dari gen yang secara normal terdapat di dalam sel. Gen-gen semacam ini disebut sebagai proto-onkogen, yang kemudian oleh karena mutasi somatik berubah menjadi onkogen. Onkogen inilah yang kemudian mengubah perangai sel dari normal menjadi sel kanker. Contoh dari proto-onkogen ini adalah H-ras (*rat sarcoma- associated sequence*, Harvey) yang pertama kali ditemukan pada gen virus penyebab sarkoma pada tikus oleh Harvey.

Proses onkogenesis juga dapat terjadi oleh virus melalui beberapa cara, tergantung jenis virusnya, *transforming retroviruses, nontransforming retroviruses* dan virus DNA. *Transforming retroviruses* menginsersi provirus pada sisi hulu suatu proto-onkogen sel pejamu. Dalam proses replikasi virus berikutnya terjadi penggabungan proto-onkogen sel pejamu ke dalam genom virus. Selanjutnya ekspresi proto-onkogen dikendalikan sepenuhnya oleh virus yang infeksinya bersifat menetap ini. Mekanisme onkogenesis *non-transforming retroviruses* terjadi oleh karena virus-virus dalam kelompok ini menginsersi provirus berdekatan dengan proto-onkogen sel pejamu dan provirus ini berperan sebagai ***promoter*** atau ***enhancer*** yang kuat. Sebagaimana kita ketahui bersama *promoter* dan *enhancer* berperan penting dalam proses transkripsi suatu gen. Onkogen pada virus DNA memang berasal dari virus itu sendiri, onkogen pada virus ini memang dibutuhkan secara hakiki oleh virus ini untuk replikasi dan mentransformasi sel pejamu. Virus DNA menghasilkan protein-protein yang dapat memaksa sel pejamu memasuki fase S siklus sel.

BIOLOGI SELULAR DAN MOLEKULAR KANKER

Menurut Hanahan dan Weinberg terdapat enam perubahan fisiologik mendasar yang secara bersama-sama memungkinkan tumbuh dan berkembangnya sel-sel ganas, perubahan-perubahan sebagai berikut:

- Mandiri dalam hal sinyal-sinyal pertumbuhan
- Tidak sensitif terhadap sinyal-sinyal penghambat pertumbuhan (anti pertumbuhan)
- Mampu menghindar dari apoptosis (*programmed cell death*)
- Berkemampuan replikasi yang tak terbatas
- Kemampuan angiogenesis yang berkesinambungan
- Mampu menyusup ke jaringan lain dan bermetastasis

Setiap perubahan fisiologik di atas tidak terdapat pada sel-sel asal sel-sel ganas dan didapat selama perubahan bertahap dari sel-sel normal menjadi sel-sel ganas.

MANDIRI DALAM HAL SINYAL-SINYAL PERTUMBUHAN

Murphy dan Adrian mengkultur galur sel kanker pankreas dalam media tanpa serum. Mereka mendapatkan bahwa tingkat proliferasi sel lebih tinggi bila media tidak sering diganti dibandingkan bila media sering diganti atau dikultur bersama-sama dengan penghambat tyrosine kinase reseptor EGF (*epidermal growth factor*) atau penghambat MEK (MAPK/ERK *kinase*). Selain itu aktivitas ERK (*extracelular regulated protein kinase*) 1 dan 2 dan kadar mRNA dari c-*jun* dan c-*fos* meningkat bermakna bila dikultur berkesinambungan dalam media bebas serum.

Serum pada media kultur sel binatang, termasuk sel manusia tertentu, berfungsi sebagai penyedia pelbagai senyawa polipeptida faktor pertumbuhan. Faktor-faktor pertumbuhan ini berperan sebagai pengatur, yang tak tergantikan, pertumbuhan dan diferensiasi sel dan sebagai sarana komunikasi antar sel.

Mitogen activated protein kinase (MAPK) adalah sekelompok protein yang diaktifkan oleh berbagai rangsang ekstraselular dan berfungsi menyampaikan sinyal rangsang tersebut ke inti sel. Salah satu keluarga dari MAPK ini adalah *extracelular regulated protein kinase* (ERK) 1 dan 2g, kedua protein ini diaktifkan secara kuat oleh EGF dan PDGF (*platelet derived growth factor*) melalui jalur Ras/Raf/MAPK. Kelompok protein kedua pada MAPK adalah kelompok yang salah satu anggotanya c-Jun-N-terminal Kinase (JNK), protein ini suatu enzim yang mampu mengaktifkan AP-1 (*activator protein*-1) yaitu suatu faktor transkripsi. Sinyal yang diterima reseptor akan diteruskan ke inti sel melalaui kaskade RasgErk1/2gc-Fos atau RacgJNKgc-Jun dan selanjutnya heterodimer c-Jun/c-Fos bertindak sebagai faktor transkripsi. Faktor transkripsi AP-1 sebenarnya suatu kelompok protein yang terdiri atas 2 keluarga yaitu keluarga c-Jun yang terdiri atas c-Jun, JunB dan JunD. Sedangkan keluarga yang lain adalah c-Fos yang terdiri dari c-Fos, FosB, Fra-1 dan Fra-2. Stimulasi EGF akan menyebabkan transkripsi gen c-fos. MAPK juga dapat mengakibatkan transkripsi gen c-jun.

Dengan demikian Murphy dan Adrian membuktikan bahwa galur sel kanker pankreas dapat hidup dan tumbuh dalam media kultur tanpa dukungan faktor pertumbuhan dari serum. Faktor pertumbuhan yang berperan di sini EGF karena dapat dihambat oleh penghambat tyrosine kinase EGF. Kemudian sinyal EGF ini melalui jalur Rasg MAPKgAp-1 sampai ke inti sel, oleh karena terdapat peningkatan kadar ERK1 dan ERK2 di samping peningkatan kadar mRNA c-jun dan c-fos. Kesimpulan galur sel kanker pankreas dapat memsintesis sendiri EGF yang dibutuhkannya.

Secara *in vivo* ketidaktergantungan sel kanker terhadap faktor pertumbuhan dari sel lain dapat dilihat pada mieloma multipel (MM). Interleukin-6 (Il-6) merupakan faktor pertumbuhan utama yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel-sel MM manusia. Namun demikian ternyata dapat dibuat galur sel mieloma manusia (*human myeloma cell line* = HMCL) dari **setiap** pasien MM tahap akhir dan galur sel ini tidak membutuhkan Il-6 untuk kelangsungan hidupnya, dengan perkataan lain sel-sel mieloma pada pasien MM tahap akhir dapat membuat sendiri Il-6 untuk kelangsungan hidupnya[0]. Frassanito dan kawan-kawan meneliti sel mieloma dengan *flow cytometry*, sel mieloma didefinisikan sebagai sel mononuklear sumsum tulang yang positif untuk CD38 dan positif untuk syndecan-1 (CD138). Ternyata pada sel-sel CD38+ dan syndecan-1+ ini ditemukan Il-6 intrasitoplasmik. Gejala ini membuktikan bahwa sel-sel mieloma menghasilkan sendiri Il-6 atau biasa disebut gejala autokrin.

TIDAK SENSITIF TERHADAP SINYAL-SINYAL PENGHAMBAT PERTUMBUHAN

Sinyal-sinyal penghambat pertumbuhan bekerja melalui siklus sel, oleh karena pada siklus sel inilah sel diatur kapan berproliferasi, berdiferensiasi atau masuk ke fase diam (*quiescent* atau G_0).

Siklus sel adalah suatu proses yang tertata amat teratur untuk menggandakan dan menebarkan informasi genetik dari satu generasi sel ke generasi yang berikutnya. Selama proses ini berjalan, DNA harus digandakan secara tepat dan salinan kromosom harus dibagikan tepat sama jumlah pada kedua sel anak yang terbentuk. Siklus sel dapat dibedakan menjadi beberapa tahap yang terpisah jelas yaitu:

- G_1 (*gap* 1) suatu interval atau celah antara mitosis (fase M) dan sintesis DNA (fase S). Selama fase G_1 ini sel dapat mengalami stimulasi dari berbagai mitogen dan faktor pertumbuhan (*growth factor*) ekstraselular
- Selanjutnya sel memasuki fase S, pada fase ini DNA digandakan dengan cara membuat salinan komplemennya (*complementary copy*)
- G_2 (*gap* 2) adalah interval atau celah antara penyempurnaan sintesis DNA (fase S) dan mitosis (fase M)
- Fase M ditandai dengan
    - Pembentukan benang-benang mitotik yang terpisah pada kedua kutub sel
    - Pemisahan khromatid menjadi dua bagian yang sama persis dalam kualitas dan kuantitas (*two sister chromatids*)
    - Pembelahan sel

Dalam pengaturan proliferasi sel tahap G_1/S memegang peranan terpenting. Pada lebih kurang sepertiga akhir fase G_1 terdapat suatu periode yang disebut *restriction point*. *Restriction point* sebenarnya hanya merupakan salah satu dari pos pemeriksaan (*checkpoint*) yang terdapat dalam siklus sel. Peraturan siklus sel menetapkan bahwa harus dapat dipastikan semua langkah dalam setiap fase sudah benar-benar sempurna selesai pada waktu memasuki fase berikutnya. Untuk itu beberapa pos pemeriksaan (*checkpoint*) pemantau keutuhan DNA ditempatkan secara strategis di akhir fase G_1 dan pada ambang peralihan fase G_2/M guna mencegah gerak maju atau perambatan siklus pada sel yang mengalami mutasi atau kerusakan. *Restriction point* ini dikawal oleh protein RB (pRB, retinoblastoma), pRB bertindak memantau keutuhan DNA. Dalam keadaan tidak terfosforilasi pRB mengikat protein lain yaitu E2F. E2F adalah suatu faktor transkripsi. Bila DNA dalam keadaan utuh maka terjadi fosforilasi pRB oleh CDK4/CDK6 (*cyclin dependent kinase*), akibat fosforilasi pRB, maka pRB tidak dapat lagi mengikat E2F. E2F yang terlepas akan menyebabkan transkripsi beberapa gen termasuk di antaranya gen untuk *cyclin* E, *cyclin* E ini dibutuhkan sel untuk menembus *restriction point*. Beberapa protein dapat menghambat fosforilasi pRB, protein-protein itu antara lain p53, $p16^{INK4a}$, $p19^{ARF}$ dan p21. p53 bekerja mengaktifkan p21 dan pada gilirannya p21 menghambat CDK4/6. $p19^{ARF}$ bekerja dengan cara menginaktivasi MDM2, inaktif MDM2 tidak dapat menghambat p53 sehingga p53 dapat mengaktifkan p21. $p16^{INK4a}$ bekerja langsung menginaktivasi CDK4/6 sehingga tidak dapat memfosforilasi pRB. Apabila terjadi kerusakan DNA maka siklus sel akan dihambat terutama di G_1, bila kerusakan DNA tak mungkin diperbaiki maka sel akan melakukan apoptosis.

Kerusakan DNA akan mengaktifkan ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*), suatu phosphoinositide-3-kinase yang dapat memfosforilasi asam amino serine pada p53, sehingga terjadi aktifasi p53. Ke hilir aktifasi p53 ini menghambat fosforilasi pRB sehingga E2F tetap terikat pada pRB yang berarti siklus sel ditahan pada fase G_1. Aktivasi ATM akibat kerusakan DNA juga dapat mengaktifkan protein yang disebut HuCds1. Pada gilirannya aktifasi HuCds1 akan menghambat CDK1, protein yang mendorong siklus sel dari G_2 ke M, sehingga siklus sel ditahan pada fase G_2 dan itu berarti mitosis .dihambat

Sinyal-sinyal yang berasal dari TGF-β (*transforming growth factor* β) mengendalikan berbagai proses selular seperti proliferasi, identifikasi, differensiasi, apoptosis dan pembentukan dalam embriogenesis. Umumnya sinyal-sinyal dari TGF-β ini mempunyai efek negatif terhadap pertumbuhan sel, oleh karena itulah tidak mengherankan bila inaktifasi jalur sinyal TGF-β berperan dalam tumor genesis. Ikatan TGF-β sebagai ligand terhadap reseptornya akan mengakibatkan hetero-dimerisasi reseptor TGF-β. Selanjutnya reseptor ini akan memfosforilasi Smad4, Smad4 terfosfosforilasi akan membentuk dimer dengan Smad4 inaktif dan tertranslokasi ke inti sel. Di dalam inti sel dimer Smad4 akan bekerja menghambat ekspresi c-myc dan meningkatkan ekspresi protein-protein inhibitor siklus sel baik dari keluarga INK maupun dari keluarga KIP.

TGF-β mampu menghambat proliferasi sel-sel epitel, endotel, hematopoietik dan beberapa jeins sel-sel mesenkhim. Hambatan proliferasi ini dapat langsung yaitu terhadap CDK fase G_1, yaitu CDK4/6 dan juga CDK2. Hambatan terhadap CDK4/6 terjadi melalui pengaktifan penghambat CDK baik dari keluarga INK4 (*inhibitor CDK4* yang terdiri dari p15, p16, p18 dan p19) maupun dari keluarga KIP (*kinase inhibitory protein* yang terdiri dari p21, p27 dan p57). Ke hilir hambatan terhadap CDK4/6 berarti menghambat fosforilasi pRB, lanjut ke hilir lagi berarti tidak mampu melepaskan E2F yang diperlukan untuk mentranskripsi gen-gen yang dibutuhkan untuk menembus *restriction point*. Hambatan secara tidak langsung berupa mengurangi fungsi gen *c-myc*, yaitu dengan cara menghambat transkripsinya, padahal protein c-Myc (hasil dari gen *c-myc*) berperan menghambat $p15^{INKb}$. $p15^{INKb}$ ini sendiri berfungsi menghambat aktifasi CDK4/6 yang berarti menghambat laju siklus sel di fase G_1. Jadi stimulasi TGF-β akan mengakibatkan peningkatan kadar $p15^{INKb}$ sehingga aktivitas CDK4/6 berkurang yang berarti pRB tidak terfosforilasi dan ke hilir ini berarti *restriction point* G_1 tidak dapat ditembus. Sinyal-sinyal dari TGF-β juga berperan dalam gerak maju siklus sel dari G_2 ke M.

Peranan TGF-β pada pertumbuhan kanker dapat dilihat pada pengaruh ekspresi reseptor TGF-β pada patogenesis KSS atau SCC (karsinoma sel skuamosa atau *squamous cell carcinoma*) leher dan kepala. Tingkat diferensiasi KSS dan kecenderungan infiltrasi KSS ternyata dipengaruhi oleh tingkat ekspresi reseptor TGF-β Makin buruk tingkat diferensiasi dan makin cenderung untuk berinfiltrasi maka makin sedikit pula ekspresi reseptor TGF-β dipermukaan sel.

Pada kanker buli-buli berkurangnya ekspresi gen TGF-β_1 berkaitan erat dengan derajat keganasan tinggi kanker buli-buli dan tingkat penyakit lanjut. Sedangkan kehilangan ekspresi reseptor TGF-β berdampak pada derajat penyakit (*grade*) yang lebih tinggi, tingkat penyakit (*stage*) yang lebih tinggi, metastasis kelenjar getah bening, progresi penyakit dan tingkat kelanjutan hidup yang lebih rendah.

MAMPU MENGHINDAR DARI APOPTOSIS

Berbagai sinyal kematian fisiologik, sebagaimana juga berbagai cedera sel yang patologik, dapat memicu proses apoptosis yang terprogram secara genetik. Sedangkan wujud pelaksanaan sinyal kematian ini ke hilir terbagi menjadi 2 jalur utama yaitu jalur Caspase dan jalur kerusakan organel selular, dan organel selular yang paling banyak diketahui dalam kaitan dengan apoptosis ini adalah mitokondria. Oleh karena anggota keluarga protein Bcl-2 berada pada posisi hulu dalam peristiwa kerusakan sel yang irreversibel dan oleh karena sebagian besar peranannya dalam peristiwa tersebut terpusat pada mitokondria, maka anggota keluarga protein Bcl-2 ini berperan menentukan dalam membuat keputusan apakah suatu sel akan mati atau tetap terus hidup.

Proto-onkogen bcl-2 semula ditemukan pada limfoma sel B (B *cell lymphoma*) dengan t(14;18). Anggota keluarga protein Bcl-2 ini ternyata ada yang bersifat pro-apoptotik seperti Bax, Bak dan Bcl-X_S, dan sebaliknya ada pula yang bersifat anti-apoptotik atau pro-*survival* seperti Bcl-2 dan Bcl-X_L. Protein keluarga Bcl-2 ini mempunyai 4 buah *domain* pada setiap anggotanya, keempat *domain* itu BH1 (Bcl-2 *homology*),BH2, BH3 dan BH4. Setiap anggota keluarga Bcl-2 anti-apoptotik selalu mempunyai *domain* BH4 sebaliknya anggota keluarga Bcl-2 pro-apoptotik justru tak mempunyai *domain* BH4 ini. *Domain* BH3 diyakini berperan penting sebagai *domain* kematian pada anggota keluarga pro-apoptotik. Anggapan ini dibenarkan oleh ditemukannya anggota keluarga protein Bcl-2 yang hanya memiliki *domain* BH3 saja seperti Bad dan Bid yang keduanya ternyata bersifat pro-apoptotik. Semua anggota keluarga protein ini mampu berdimerisasi baik homo maupun heterodimer sehingga diyakini bahwa proses dimerisasi ini akan dapat mengakibatkan netralisasi efek masing-masing. Terbukti memang rasio antara pro-apoptotik dan anti-apoptotik dapat menentukan apakah akan terjadi apoptosis atau tidak. Anggota keluarga protein Bcl-2 anti-apoptotik terdapat sebagai bagian yang terpisahkan (bagian integral) dari membran mitokondria, sedangkan anggota keluarga pro-apoptotik terdapat di dalam sitosol atau sitoskelet.

Sinyal kematian mengakibatkan Bax atau Bak (pro-apoptotik) berubah bentuk stereometriknya sehingga memaparkan amino terminusnya dan melepaskan sebagian dari asam-asam amino pada sisi amino terminus ini. Perubahan ini mengakibatkan Bax atau Bak dapat bergabung dengan membran mitokondria dan menjadi bagian integralnya serta dapat mengalami dimerisasi. Rasio antara Bax, Bak dan Bcl-X_S (pro-apoptotik), yang telah terintegrasi di membran mitochondria, di satu sisi dengan Bcl-2 dan Bcl-X_L (anti-apoptotik), yang memang bagian integral membran mitokondria, di sisi lain inilah yang akan menentukan nasib suatu sel untuk mengalami apoptosis atau tidak.

REFERENSI

Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanism and etiology of human disease. Carcinogenesis; 2000;21: 405 - 426

Banin S, Moyal L, Shieh S-Y, Taya Y, Anderson CW, Chessa L, Smorodinsky NI, Prives C, Reiss Y, Shiloh Y, Ziv Y. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. Science, 1998; 281: 1674-77

Brown AL, Lee C-H, Schwarz JK, Mitiku N, Piwnica-Worms H, Chung JH. A human Cds-1 related kinase that function downstream of ATM protein in cellular response to DNA damage. Proc Natl Acad Sci, 1999; 96: 3745-50

Bryan RT, Hussain SA, James ND, Jankowski JA, Wallace DMA. Molecular pathway in bladder cancer: part1. Brit J Urol Intern, 2005; 95: 485-90.

Cooper GM, Hausman RE. Growth of animal cells in culture. In: The cell. A molecular approach. 3rd edition. Washington, ASM Press;2004.p.29-33

Canman CE, Lim D-S, Cimprich KA, Taya Y, Tamai K, Sakaguchi K, Appella E, Kastan MB, Siliciano JD. Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. Science, 1998; 281: 1677-1979

De Cesare D, Jacquot S, Hanauer A, Sassoni-Corsi P. Rsk-2 activity is necessary for epidermal growth factor-induced phosphorylation of CREB protein and transcription of c-fos gene. Proc Natl Acad Sci; 1998, 95: 12202-7

Donovan J, Slingerland J. Transforming growth factor-β and breast cancer . Cell cycle arrest by transforming growth factor-β and its disruption in cancer. Breast Cancer Res, 2000; 2: 116-24

Frassanito MA, Cusmai A, Iodice G, Dammacco F. Autocrine interleukin-6 production and highly malignant multiple myeloma: relation with resistance to drug-induced apoptosis. Blood, 2001; 97: 483-89

Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. Gen Develop; 1999, 13: 1899 - 1911

Hill RP, Tannock IF. Introduction to cancer biology. In: Tannock IF, Hill RP. The basic science of oncology. 3rd edition, 1998, McGraw-Hill, New York: 1 - 5

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmark of cancer. Cell; 2000, 100: 57 - 70

Israels ED, Israels LG. The cell cycle.Oncologist 2000; 5: 510-13

Murphy LO, Cluck MW, Lovas S, Ötvös F, Murphy RF, Schally AV, Permert J, Larsson J, Knezetic JA, Adrian TE. Pancreatic cancer cells require an EGF receptor-mediated autocrine pathway for proliferation in serum free condition. Brit J Cancer; 2001, 84: 926 - 935.

Manson MM, Holloway KA, Howells LM, Hudson EA, Plummer SM, Squires MS, Prigent SA. Modulation of signal-transduction pathways by chemopreventive agents. Biochem Soc Transc; 2000, 28: 7 - 12

Murakami M, Ui M, Iba H. Fra-2-positive autoregulatory loop triggered by mitogen-activated protein kinase (MAPK) and Fra-2 phosphorylation sites by MAPK. Cell Growth Differ;1999, 10: 333-42.

Muro-Cacho CA, Anderson M, Cordero J, Muðos-Antonia T. Expression of transforming growth factor â type II receptor in head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res, 1999; 5: 1243-48

Shi Y, Massagué J. Mechanism of TGF-â signalling from cell membrane to the nucleus. Cell, 2003; 685 - 700

Warner BJ, Blain SW, Seoane J, Massagué J. Myc downregulation by transforming growth factor â required for activation of the p14INKb G1 arrest pathway. Mol Cel Biol, 1999; 19: 5913-22.

Weinberger RA. Oncogenes and the molecular biology of cancer. J Cell Biol, 1983; 97: 1661 - 1662

Zhang X-G, Gu J-J, Lu Z-L, Yasukawa K, Yancopoulos GD, Turner K, Shoyab M, Taga T, Kishimoto T, Bataille R, Klein B. Ciliary Neurotropic Factor, Interleukin 11, Leukemia Inhibitory Factor, and Oncostatin M are growth factors for human myeloma cell lines using the Interleukin 6 signal transducer gp130. J Exp Med;1994, 177: 1337-42.

390

TEKNIK-TEKNIK BIOLOGI MOLEKULAR DAN SELULAR PADA KANKER

Bambang Karsono

PENDAHULUAN

Berkembangnya kemampuan teknik pemeriksaan di bidang biologi molekular telah mendorong perubahan yang cepat dalam kemampuan membuat diagnosis kelainan genetik. Di masa yang lampau kelainan genetik didiagnosis secara deduktif dari manifestasi fenotipnya, yaitu dengan kriteria klinis dan pemeriksaan biokimiawi. Kriteria klinis seringkali meragukan, di samping itu kelainan genetik kadang-kadang butuh waktu lama baru bermanifestasi. Pemeriksaan biokimiawi juga sering membingungkan dan kadang perlu tindakan invasif. Kriteria klinis dan uji biokimiawi jelas tak mungkin untuk medeteksi *carrier* kelainan genetik dan membuat diagnosis kelainan genetik secara antenatal.

Keterbatasan yang penting dari metoda diagnostik molekular adalah perubahan genetik yang melatarbelakangi penyakit keturunan seringkali amat heterogen. Kita tahu bahwa mutasi pada gen ini dapat berupa, delesi suatu wilayah (*region*) kromosom, delesi gen, delesi exon, duplikasi rangkaian nukleotida, insersi suatu rangkaian nukleotida dan mutasi titik (*point mutation*). Apapun bentuk mutasi genetiknya yang pasti mutasi ini menyebabkan hilangnya fungsi gen tersebut. Dalam taraf molekular kadang-kadang kelainan gen ini seragam seperti misalnya pada penyakit sel bulan sabit (*sickle cell*), namun dapat juga amat heterogen seperti misalnya pada fibrosis kistik.

BEBERAPA ISTILAH BIOLOGI MOLEKULAR

Untuk dapat memahami metoda pemeriksaan biologi molekular, maka dalam paragraf ini akan dijelaskan beberapa pengertian yang lazim digunakan dalam biologi molekular.

Enzim endonuklease restriksi adalah enzim yang dihasilkan oleh sel prokaryote yang dapat mengenali rangkaian basa tertentu dalam DNA heliks ganda, contoh EcoRI yang berasal dari E. coli serotipe RI dapat mengenali rangkaian basa GAATTC dan memotong DNA heliks ganda di antara G dan A pada rangkaian tersebut.

DNA polymerase adalah enzim yang dapat menggunakan dan merubah deoksinukleotida-5'trifosfat menjadi deoksinukleotida-5'monofosfat dan merangkaikannya ke ujung terminal –OH 3' dari primer DNA.

Nukleotida adalah suatu senyawa yang terdiri dari gula, dapat berupa ribosa pada RNA atau deoksiribosa pada DNA, basa yang dapat berupa basa purin yaitu adenin dan guanin dan basa pirimidin yaitu sitosin dan timin (uridin sebagai ganti timin pada RNA) serta fosfat.

dNTP, merupakan kependekan dari deoksi nukleotida trifosfat. Nukleotida di sini dapat berarti adenin, guanin, sitosin atau timin. Oleh enzim DNA polimerase akan dirubah menjadi deoksimonofosfat dan dirangkaikan menjadi untaian DNA.

Oligonukleotida adalah segmen rantai tunggal DNA yang seringkali berasal dari *DNA synthesizer*.

Primer, suatu oligonukleotida yang merupakan pasangan komplemen dari segmen kecil DNA rantai tunggal atau RNA. Primer digunakan dalam reaksi PCR untuk mensintesis kopi pasangan komplemen dari *template* DNA atau *template* RNA.

Upstream primer adalah primer yang berpasangan dengan segmen DNA pada ujung 5' dari *template strand*

DNA. Sedangkan downstream primer berpasangan dengan ujung 5' dari *coding strand* DNA atau jika dilihat dari *template strand*, pada ujung 3'.

Probe atau Pelacak DNA adalah potongan DNA yang berlabel dan digunakan untuk mengidentifikasi rangkaian urutan basa yang merupakan pasangan komplemennya di dalam genom, kromosom atau sel.

BEBERAPA PENYAKIT AKIBAT KELAINAN GEN

Mutasi titik terjadi pada kodon ke- 6 gen β globin, yaitu adenin digantikan oleh timin, sehingga terjadi penggantian asam amino asam glutamat oleh valin pada protein β globin. Kelainan pada protein β globin ini berakibat pada terbentuknya sel bulan sabit.

Penggantian basa guanin oleh adenin pada basa ke 1691 gen faktor V mengakibatkan penukaran asam amino ke 506 pada protein faktor V dari arginin menjadi glutamin. Protein faktor V dengan kelainan ini menjadi resisten terhadap pemecahan oleh protein C dan protein S. Resistensi faktor V ini secara klinis menimbulkan trombosis vena dan emboli paru-paru.

Pada leukemia granulositik kronik dikenal kelainan yang disebut khoromosom Ph. Pada kromosom Ph' ini sebenarnya terjadi perpindahan yang bersifat resiprokal antara sebagian dari gen abl di kromosom 9 dan sebagian gen bcr di kromosom 22 sehingga terbentuk gen chimera yaitu gen BCR-ABL. Sedikitnya ada dua varian gen BCR-ABL ini yaitu varian yang membentuk protein p210 dan varian yang membentuk protein p190.

Ketiga penyakit di atas menggambarkan 2 jenis mutasi genetik yang berbeda ekstrim namun maknanya secara klinis sama saja. Substitusi basa pada suatu gen tentu saja tidak akan merubah ukuran gen tersebut, namun demikian dapat merubah bentuk stereoskopis dari segmen DNA rantai tunggal gen tersebut. Selain itu perubahan dalam susunan basa menyebabkan perubahan pula pada titik potong enzim restriksi endonuklease terhadap segmen DNA rantai tunggal dari gen tersebut. Kedua perubahan ini dapat dimanfaatkan untuk mendeteksinya. Pada gen BCR-ABL jelas terdapat perbedaan ukuran gen chimera dengan gen yang asli. Perbedaan ukuran inilah yang digunakan untuk menemukan mutasi tersebut.

Sel-sel limfosit B dalam proses maturasinya dari limfoblas menjadi prolimfosit dan limfosit mengalami proses *rearrangment* pada gen yang membentuk imunoglobulin baik pada *heavy chain* maupun pada *light chain*. Proses *rearrangment* ini bersifat **unik** dalam proses maturasi **setiap** sel B, sehingga susunan gen imunoglobulin ini pada setiap sel Bpun **unik**. Gen imunoglobulin untuk *heavy chain* berasal dari 50 gen kelompok variabel (VH gene), 30 gen kelompok *diversity gene* (DH gene) dan 6 gen dari kelompok *joining gene* (JH gene). Oleh karena demikian banyak gen yang mengalami *rearrangment* dalam gen imunglobulin heavy chain (IgH) ini, maka wajar bila variasi hasil *rearrangment* inipun sangat besar, sehingga kemungkinan untuk 2 sel B memiliki hasil *rearrangment* yang sama sangat kecil. Dengan perkataan lain IgH dapat menjadi sidik jari bagi setiap sel limfosit B. Apabila sebuah sel limfosit B kemudian tumbuh menjadi satu klon yang besar, entah oleh karena keganasan atau oleh karena respon terhadap antigen, maka dengan sendirinya setiap sel B dalam klon tersebut mempunyai sidik jari gen IgH yang sama. Dan oleh karena jumlahnya besar maka klon ini tentu lebih mudah terdeteksi dibandingkan dengan sel B yang tidak tumbuh menjadi klon. Keadaan inilah yang digunakan untuk mendeteksi adanya pertumbuhan sel B monoklonal secara molekular.

TEKNIK PEMERIKSAAN DALAM BIOLOGI MOLEKULAR

Elektroforesis adalah suatu cara untuk memisahkan molekul bermuatan listrik berdasarkan perbedaan massa dan muatan listriknya di dalam suatu medan listrik. Makin basar massanya maka makin lambat molekul ini bergerak, sebaliknya makin besar muatan listriknya makin cepat molekul ini bergerak. Agar pemisahan ini dapat terlihat jelas maka molekul yang akan dipisahkan ini harus diletakkan dalam suatu zona tertentu dan mulai bergerak dari satu titik yang sama. Sebagai zona pemisahan dipakai 2 macam media yaitu gel agar atau gel poliakrilamid, sedangkan molekul yang diperiksa dapat berupa protein atau asam nukleat (DNA atau RNA).

Polymerase chain reaction (PCR) adalah suatu metoda in vitro untuk mensintesis suatu rangkaian DNA spesifik secara enzimatis dengan menggunakan sepasang primer oligonukleotida yang berhibridisasi dengan rantai DNA yang berhadapan dan mengapit suatu wilayah tertentu di DNA sasaran. Teknik ini pertama kali ditemukan oleh Mullis pada tahun 1985. PCR pada saat ini umumnya dilakukan di blok pemanas dari *thermal cycler*, alat ini berfungsi untuk merubah-rubah suhu sesuai dengan langkah dan siklus PCR. Langkah-langkah dalam PCR dimulai dengan denaturasi pada suhu 94°C selanjutnya langkah *annealing* pada suhu 55°C dan terakhir ekstensi pada suhu 72°C, ketiga langkah ini disebut satu siklus, selanjutnya siklus ini diulang-ulang sampai 25-40 kali. Pada langkah denaturasi DNA rantai ganda dipisahkan menjadi rantai tunggal, selanjutnya pada langkah *annealing* primer berhibridisasi dengan DNA rantai tunggal dan akhirnya pada saat ekstensi primer mengalami polimerisasi dengan bantuan enzim DNA polimerase. DNA polimerase yang dipakai dalam reaksi ini bersifat tahan terhadap suhu tinggi sehingga tidak kehilangan aktivitasnya walaupun terkena suhu tinggi pada langkah denaturasi. DNA polimerase yang tahan panas ini berasal dari suatu bakteri termoasidofilus yaitu Thermus aquaticus yang diasingkan dari mata air panas di *Yellowstone National Park*.

PCR juga dapat dilaksanakan dengan bahan pemeriksaan RNA, teknik ini disebut RT-PCR (*Reverse transcriptase*-PCR). Mula-mula dilakukan yang disebut *first strand synthesis* yaitu membuat kopi pasangan komplemen DNA dengan RNA sebagai cetakan (*template*). DNA rantai tunggal pertama ini kemudian menjadi cetakan untuk proses PCR biasa. *First strand synthesis* dilaksanakan dengan mengunakan enzim *reverse transcriptase* yang berasal dari *Avian Myeloblastosis virus* (AMV) atau dari Moloney murin leukemia virus (MuLV).

Teknik *Southern blot* mula-mula diperkenalkan oleh E.M. Southern pada tahun 1975, pada saat itu ia memindahkan fragmen DNA yang telah dipisahkan secara elektroforesis ke membran nitroselulosa lalu divisualisasi dengan pelacak DNA radioaktif. Secara prinsip teknik Southern blot meliputi 3 pekerjaan yaitu: pertama, elektroforesis terhadap DNA untuk memisahkan fragmen-fragmen DNA berdasarkan ukurannya. Kedua, fragmen DNA yang telah terpisahkan tadi ditransfer ke suatu penyangga padat dalam hal ini membran baik nitroselulosa maupun nilon, dengan tetap mempertahankan keterpisahannya tersebut. Terakhir, fragmen DNA yang sudah berada dalam fase padat ini kemudian divisualisasi dengan pelacak DNA. Teknik ini kemudian dikembangkan untuk RNA dan disebut Northern blot dan untuk protein disebut sebagai Western blot.

Teknik *single strand conformation polymorphism* (SSCP) pertamakali dikemukan oleh Orita dan kawan-kawan pada tahun 1989 untuk menguji saring polimorfisme DNA. Mutasi titik, insersi dan delesi pada suatu fragmen DNA cukup mampu untuk merubah bentuk stereoskopis (=konformasi) fragmen DNA rantai tunggal sehingga merubah juga kecepatan migrasinya dalam elektroforesis. Kecepatan migrasi DNA yang akan diuji dibandingkan dengan kecepatan migrasi DNA yang telah diketahui tidak mengalami mutasi (*wild type*), bila ternyata ditemukan perbedaan jauh migrasi dalam elektroforesis,maka itu berarti DNA yang diuji telah mengalami mutasi. Untuk mengetahui jenis mutasi memang tidak dapat dengan memakai teknik SSCP, untuk itu diperlukan sekuens ng.

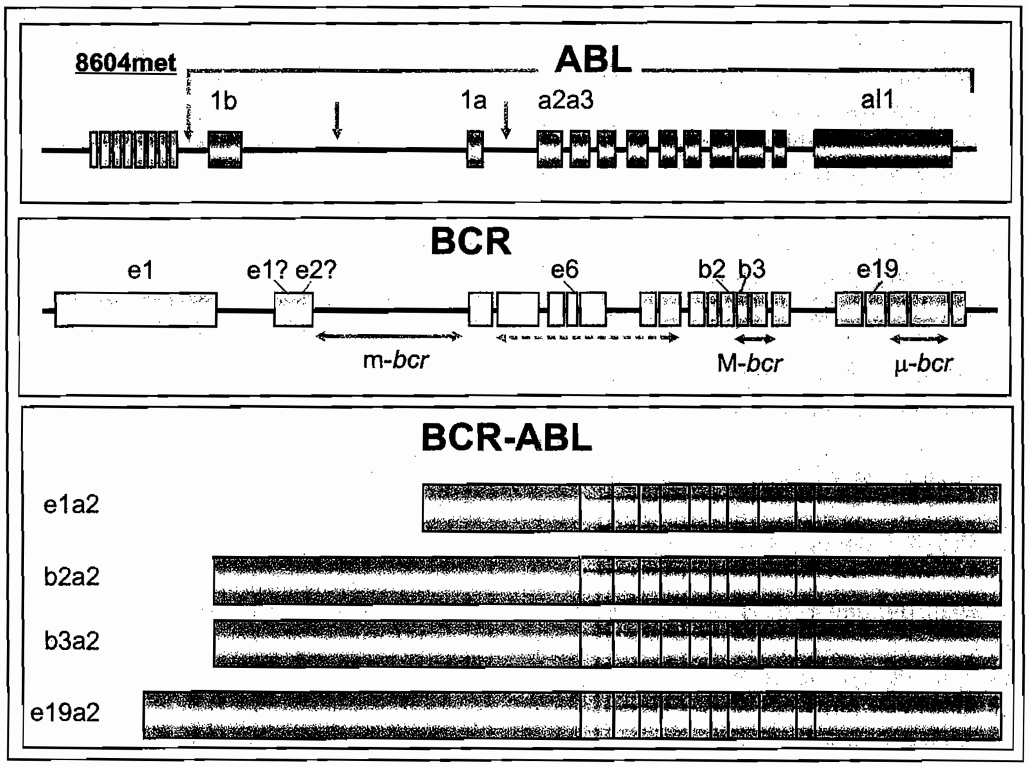
BEBERAPA CONTOH PEMERIKSAAN BIOLOGI MOLEKULAR DALAM KLINIK

Untuk menemukan translokasi t(9q;22q) pada leukemia granulositik kronik atau leukemia limfoblastik akut selain dengan cara *karyotyping* dapat juga dilakukan dengan teknik biologi molekular. Translokasi gen bcr (*breakpoint cluster region*) pada kromosom 22 ke gen abl (Abelson) pada kromosom 9 menyebabkan terbentuknya gen baru yaitu gen BCR-ABL yang tentu saja memiliki karakteristik yang berbeda dengan karakteristik masing-masing gen asalnya. Ada dua cara untuk mendeteksi translokasi ini secara biologi molekular.

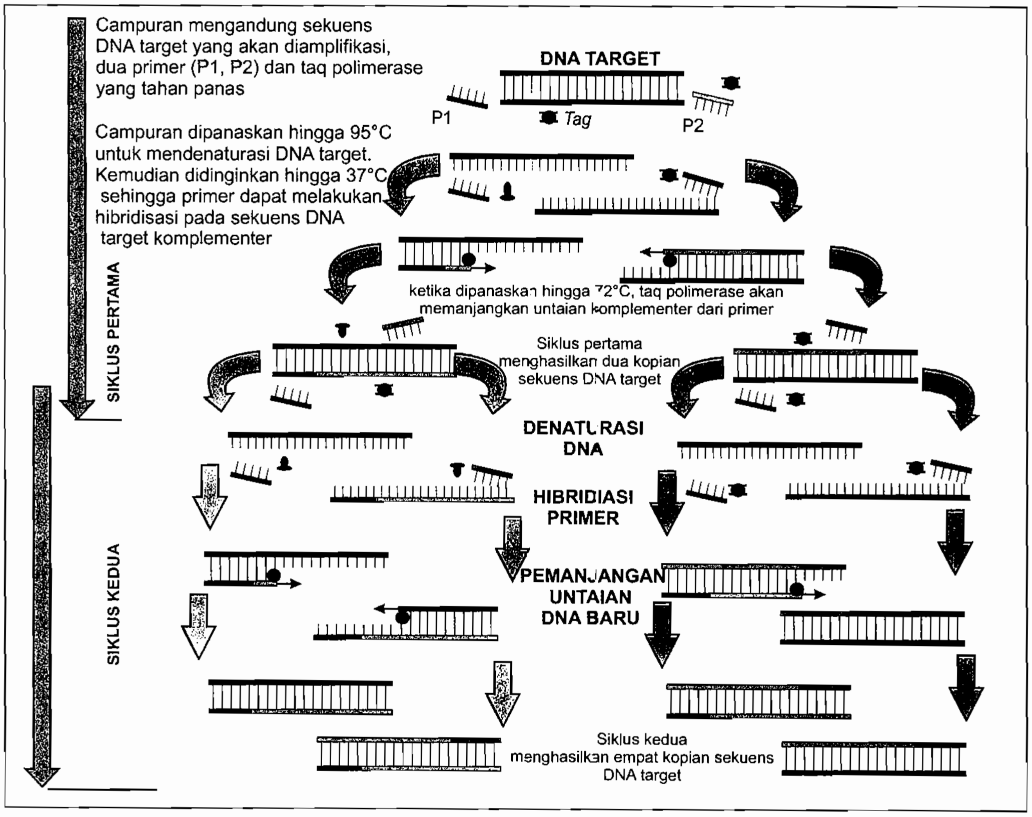
Cara pertama adalah dengan memanfaatkan perbedaan titik potong pada untaian DNA yang terdapat di gen chimera dan yang terdapat pada masing-masing gen asalnya oleh enzim endonuklease restriksi. Setelah DNA dipotong dengan enzim tersebut lalu dilakukan elektroforesis, selanjutnya dilakukan transfer Southern ke membran nilon atau nitroselulosa. Pelacak DNA yang dapat dibeli secara komersial hanya akan berhibridisasi dengan potonganan DNA yang berasal dari gen BCR-ABL dan tidak akan berhibridisasi dengan potongan DNA yang berasal masing-masing gen asal. Jadi bila ditemukan hibridisasi pelacak DNA maka itu berarti terjadi translokasi, demikian pula sebaliknya. Dengan teknik in dapat dibuktikan bahwa titik pisah yang terdapat pada gen bcr sedikitnya ada 2 tempat, yang diduga berhubungan dengan jenis krisis blastik yang terjadi pada pasien LGK.

Cara kedua adalah dengan teknik RT-PCR. Teknik ini memanfaatkan perbedaan yang terjadi pada transkripsi DNA gen menjadi mRNA, mRNA yang barasal dari fusi gen BCR-ABL tentu berbeda urutan basanya dengan urutan basa mRNA yang berasal dari transkripsi masing-masing gen asal. Dengan menggunakan primer yang hanya dapat ber*anneal* dengan gen fusi, maka tentu saja bila fusi tak terjadi tak ada produk RT-PCR. Dengan menggunakan 2 pasang primer yang berbeda ternyata dapat ditemukan 2 jenis fusi gen BCR-ABL yang tergantung dari letak titik pisah pada gen bcr. Kedua jenis gen fusi tersebut menghasilkan produk RT-PCR yang berbeda ukurannya yaitu masing-masing berukuran 456 bp dan 385 bp. Pemeriksaan molekular untuk gen BCR-ABL ini bermanfaat untuk melihat sisa penyakit minimal (*minimal residual disease*=mrd) pada pasien LGK yang mendapat transplantasi sumsum tulang, di samping itu juga untuk memantau terjadinya relaps atau kegagalan tumbuh transplant.

Salah satu penyebab trombosis vena dalam adalah faktor V yang resisten terhadap protein C yang teraktifasi (APC resistant Faktor V, APC = *activated protein C*) atau yang disebut juga faktor V Leiden. Penyakit ini relatif baru ditemukan yaitu pada tahun 1993. Prevalensinya di kalangan donor darah di Canada cukup tinggi yaitu 5.3%, sedangkan di kalangan orang Indonesia diduga tidak ada. Diagnosis pasti penyakit ini hanyalah dengan pemeriksaan molekular. Dengan teknik PCR gen faktor V ini diamplifikasi, produk amplifikasinya kemudian diinkubasi dengan enzim endonuklease restriksi. Hasil digesti dengan enzim tersebut kemudian dielektroforesis. Gen faktor V


8604met
ABL
1b
1a
a2a3
al1
BCR
e1
e1? e2?
e6
b2 b3
e19
m-bcr
M-bcr
μ-bcr
BCR-ABL
e1a2
b2a2
b3a2
e19a2

Gambar 1. Gen baru (BCR-ABL) sebagai akibat fusi 2 gen (ABL dan BCR)


Campuran mengandung sekuens DNA target yang akan diamplifikasi, dua primer (P1, P2) dan taq polimerase yang tahan panas
Campuran dipanaskan hingga 95°C untuk mendenaturasi DNA target. Kemudian didinginkan hingga 37°C sehingga primer dapat melakukan hibridisasi pada sekuens DNA target komplementer
DNA TARGET
P1
Tag
P2
ketika dipanaskan hingga 72°C, taq polimerase akan memanjangkan untaian komplementer dari primer
Siklus pertama menghasilkan dua kopian sekuens DNA target
SIKLUS PERTAMA
DENATURASI DNA
HIBRIDIASI PRIMER
PEMANJANGAN UNTAIAN DNA BARU
SIKLUS KEDUA
Siklus kedua menghasilkan empat kopian sekuens DNA target

Gambar 2. Prinsip amplifikasi DNA dengan prosedur PCR (*polymerase chain reaction)* normal (*wild type*) memberikan hasil 3 buah pita dengan ukuran 163 bp, 49 bp dan 37 bp. Mutasi homozigot pada gen ini akan menampakkan pita elektroforesis berukuran 200bp dan 49 bp, sedangkan mutasi heterozigot akan menampakkan keempat pita kombinasi dari *wild type* dan *mutant* yaitu 200 bp, 163 bp, 49 bp dan 37 bp. Seorang pasien trombosis vena yang ditemukan mengalami mutasi gen faktor V ini mungkin perlu mendapat terapi antikoagulan seumur hidup oleh karena risiko untuk mengalami rekurensi lebih tinggi daripada pasien tanpa mutasi gen.

Rearrangement gen IgH yang bersifat unik untuk **setiap** sel limfosit B ini juga bersifat monoklonal baik pada sel normal maupun pada penyakit-penyakit limfoproliferatif. Pemeriksaan *rearrangement* ini dilakukan terhadap segmen gen IgH yang diapit oleh primer untuk wilayah V dan wilayah J. dengan sepasang primer ini didapatkan produk PCR yang berukuran 100-120 bp. Pemeriksaan diawali dengan proses PCR, kemudian hasil PCR dielektroforesis di gel agarose untuk mencari pita yang berukuran 100-120 bp tersebut di atas. Bila pemeriksaan ini dilakukan terhadap pasien keganasan limfosit B seperti limfoma malignum sel B, LLA dan MM sebelum dilakukan pengobatan, maka pemeriksaan ulang sesudah pengobatan dapat digunakan sebagai cara untuk mendeteksi mrd.

Gen BRCA-1 pertama kali ditemukan pada tahun 1994 oleh Miki dan kawan-kawan. Mereka menemukan gen ini terletak pada kromosom 17q (lengan panjang kromosom 17) dan mempengaruhi kerentanan seseorang terhadap kanker payudara dan indung telur. Sejak penemuannya ini telah banyak dilakukan penelitian tentang dampak mutasi gen ini pada pembawanya. Prevalensinya dikalangan pasien kenker payudara dan kanker indung telur bervariasi, dikalangan pasien kanker payudara tanpa riwayat penyakit kanker payudara namun terdiagnosis kanker ini pada usia kurang dari 35 tahun, prevalensinya sekitar 10%, namun demikian prevalensi mutasi gen ini pada pasien dengan riwayat keluarga kanker payudara dan indung telur mencapai 40%. Seseorang dengan mutasi gen BRCA-1 mempunyai risiko sampai usia 70 tahun untuk terkena kanker payudara sebesar 87% dan untuk terkena kanker indung telur sebesar 44%. Selain itu mutasi ini juga meningkatkan risiko seseorang untuk terkena kanker kolon dan prostat. Pemeriksaan mutasi gen BRCA-1 diawali dengan amplifikasi exon-exon tertentu dari gen BRCA-1 ini dengan teknik PCR. Hasil PCR diteliti mutunya dengan pemeriksaan elektroforesis agarose. Bila hasil PCR baik maka, hasil PCR ini didenaturasi lalu dielektroforsis kembali dalam suasana ternaturasi dan dalam suhu tertentu di gel poliakrilamid, teknik ini disebut SSCP (*single strand conformation polymorphism*). Mutasi akan merubah konformasi bentuk DNA rantai tunggal (dalam keadaan terdenaturasi) sehingga berbeda dengan konformasi *wild type*, dan ini berakibat perbedaan migrasi pada elektroforesis. Pemeriksaan SSCP ini digunakan sebagai uji saring untuk menemukan mutasi gen, untuk penentuan tipe mutasi harus dilakukan sekuensing.

REFERENSI

Anonymous. Southwestern medical genetics and dysmorphology glossary. http://lwaber.swmwd.edu/glossar1.htm

Anonymous. The source for discovery. Protocols and applications guide. 3rd edition,Promega corporation, 1996.

Cross NCP. Detection of BCR-ABL in hematological malignancies by rt-PCR. In Cotter FE.(ed). Methods in molecular medicine, molecular diagnosis of cancer. Humana Press Inc. Totowa NJ. 1966, pp 25 - 36.

Davis L, Kuehl M, Battey J. Basic methods in molecular biology. Second edition. Appleton and Lange 1994.

Erlich HA (ed). PCR technology. Principal and applications for DNA amplification. M Stockton press 1989, pp 1 - 5.

Evans H, Sillibourne J. Detection of the BCR-ABL gene in CML/ ALL patients. Promega Notes Mag 57, 1996: 21 - 23.

Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE, Breast Cancer Linkage. Risks of cancer in BRCA 1 mutation carriers. Lancet 343, 1994: 692 - 5.

Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, Dowd P, Lynch ED, Rowell SE, King M-C. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. Nature Genetics 8: 399 - 404, 1994.

Hames BD. One dimensional polyacrylamidegel electrophoresis. In:Hames BD, Rickwood D. Gel electrophoresis of protein. A practical approach 2nd edition, IRL Press Oxfor d, 1990, pp 1 - 147.

Korf B. Molecular diagnosis (first of two parts). Molecular Medicine. N Engl J Med 332, 1995: 1218 - 20.

Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant responsto activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. Lancet 342, 1993: 1503 - 6.

Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J. Mole-cular Cell Biology. Sientific American Books. W.H. Freeman and Coy, New York, 1995.

Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Daling JR, Ostrander EA. BRCA 1 mutation in population-based sample of young women with breast cancer. N Eng J Med. 334, 1996: 137 - 42.

Lee DH, Henderson PA, Blajchman MA. Prevalence of factor V Leiden in Canadian blood donor population. Can Med Assoc J 155, 1996: 285 - 91.

Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. Molecular cloning. A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory 1982.

Morris SW, Daniel L, Ahmed CMI, Elias A, Lebowitz P. Relationship of bcr breakpoint to chronic phase duration, survival, and blast crisis lineage in chronic myelogenous leukemia patients presenting in early chronic phase. Blood 75, 1990: 2035 - 41.

Maloum K, Pritsch O, Dighiero G. Minimal residual disease detection in B-cell malignancies by assesing IgH rearrangement. Hematol Cell Ther 39, 1997:119 - 24.

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. Science, 266, 1994: 66 -71.

Ridker PM, Hannekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction,

stroke, and venous thrombosis in apperently healthy men. N Engl J Med 332, 1995: 912 - 7.

Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet 346, 1995: 1133 - 4.

Ruteshouser EC, Huff V. Blotting assays. Cancer Bull 47, 1995: 268 - 71.

Schmid M, Schalasta G. A rapid and reliable PCR based method for detecting the blood coagulation factor V Leiden mutation. Biochemica 1997 (3): 12 - 5.

Schwartz RS. Jumping genes and the immunoglobulin V gene system. N Engl J Med 333, 1995:

Saiki RK. The design and optimization of the PCR. In: Erlich HA (ed). PCR technology. Principal and applications for DNA amplification. M Stockton press 1989, pp 7 - 16.

Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, Villalta S, Dazzi F, Girolami A. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg^{506}-to-Gln mutation in gene for factor V (factor V Leiden). N Engl J Med 336, 1997: 399 - 403.

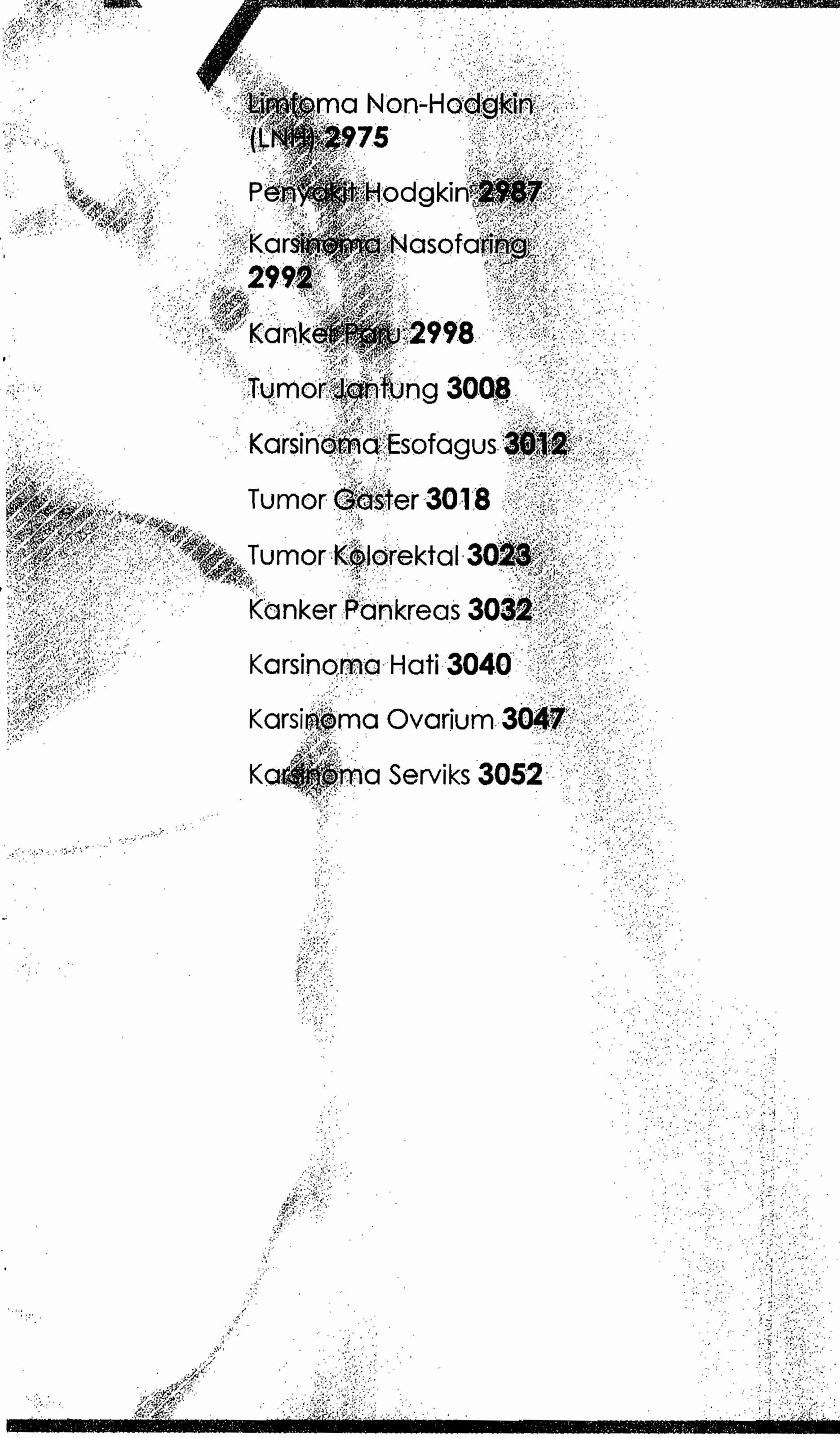
Simard J, Tonin P, Durocher F, Rommens J, et al. Common origins of BRCA 1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. Nature Genetics 8, 1994: 392 - 8.

Taylor GR. Polymerase chain raection: basic principles and automation. In McPherson MJ, Quirke P, Taylor GR (eds), PCR 1 Practical Approach. Oxford University Press 7th reprint 1996, pp 1 - 14.

Trainor KJ, Brisco MJ, Wan JH, Neoh S, Grist S, Morley AA. Gene rearrangement in B- and T- Lymphoproliferative Disease Detected by the Polymerase Chain Reaction. Blood 78, no. 1, 1991: 192 - 6.

BAB 34

ONKOLOGI MEDIK KHUSUS



Limfoma Non-Hodgkin (LNH) **2975**

Penyakit Hodgkin **2987**

Karsinoma Nasofaring **2992**

Kanker Paru **2998**

Tumor Jantung **3008**

Karsinoma Esofagus **3012**

Tumor Gaster **3018**

Tumor Kolorektal **3023**

Kanker Pankreas **3032**

Karsinoma Hati **3040**

Karsinoma Ovarium **3047**

Karsinoma Serviks **3052**

391

LIMFOMA NON-HODGKIN (LNH)

A. Harryanto Reksodiputro, Cosphiadi Irawan

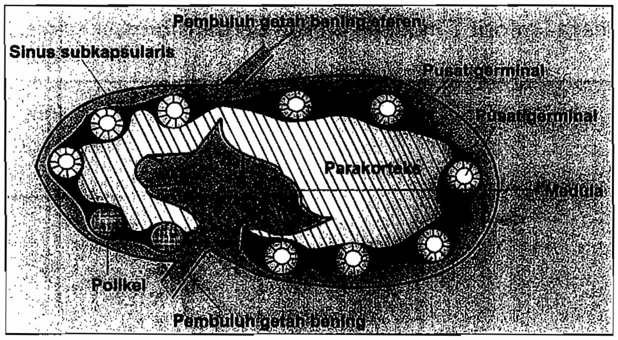
PENDAHULUAN

Limfoma Non-Hodgkin (LNH) adalah kelompok keganasan primer limfosit yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T dan kadang (amat jarang) berasal dari sel NK ("*natural killer*") yang berada dalam sistem limfe; yang sangat heterogen, baik tipe histologis, gejala, perjalanan klinis, respon terhadap pengobatan, maupun prognosis. Pada LNH sebuah sel limfosit berproliferasi secara tak terkendali yang mengakibatkan terbentuknya tumor. Seluruh sel LNH berasal dari satu sel limfosit, sehingga semua sel dalam tumor pasien LNH sel B memiliki imunoglobulin yang sama pada permukaan selnya.

Pada tahun 2000 di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 54.900 kasus baru, dan 26.100 orang meninggal karena LNH. Di Amerika Serikat, 5% kasus LNH baru terjadi pada pria, dan 4% pada wanita per tahunnya. Pada tahun 1997, LNH dilaporkan sebagai penyebab kematian akibat kanker utama pada pria usia 20-39 tahun. Insidensi LNH di Amerika Serikat menurut *National Cancer Institute* tahun 1996 adalah 15.5 per 100.000. LNH secara umum lebih sering terjadi pada pria. Insidensi LNH meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan mencapai puncak pada kelompok usia 80-84 tahun. Saat ini angka pasien LNH di Amerika semakin meningkat dengan pertambahan 5-10% per tahunnya ,menjadikannya urutan ke lima tersering dengan angka kejadian 12-15 per 100.000 penduduk. Di Perancis penyakit ini merupakan keganasan ketujuh tersering. Di Indonesia sendiri LNH bersama sama dengan penyakit Hodgkin dan leukemia menduduki urutan ke enam tersering. Sampai saat ini belum diketahui sepenuhnya mengapa angka kejadian LNH terus meningkat. Adanya hubungan yang erat antara penyakit AIDS dan LNH kiranya memperkuat dugaan adanya hubungan antara LNH dengan infeksi.

KELENJAR LIMFE

Untuk dapat memahami penggolongan histologis LNH, marilah kita bahas secara singkat perihal arsitektur kelenjar limfe, yaitu organisasi struktur, asal dan migrasi limfosit, serta transformasi limfosit. Sistem limfe adalah jaringan tubuli yang amat tipis dan bercabang-cabang seperti pembuluh darah. Pembuluh limfe berisi cairan bening yang berisi sel limfosit dan merupakan sarana yang mengalirkan sel limfosit keseluruh tubuh.



Gambar 1. Struktur kelenjar getah bening. Folikel-folikel dihuni padat oleh sel-sel B yang membentuk pusat germinal. Sel B juga menghuni daerah medula sedangkan daerah parakorteks terutama mengandung sel T. Modifikasi dari Fudenberg HH. Stities DE, Caldwell JL, Wells JV. Basic and Clinical Immunology. Los Altos California : Lange Publications, 1979;82.

Gambar 1 memperlihatkan bagan struktur kelenjar limfe, yang terbagi dalam tiga bagian utama yaitu: korteks, para korteks dan medula. Di dalam korteks didapati folikel-folikel yang berbentuk sferis, yang terisi penuh limfosit B. Di tengah folikel-folikel ini dapat ditemukan daerah yang berwarna agak pucat yang dinamakan pusat germinal (*centrum germinativum*) yang di dalamnya dapat ditemukan sel blast, sel besar dan makrofag; yang memberi gambaran seperti langit berbintang. Daerah parakorteks berisi limfosit T, sedang daerah medula pada dasarnya dihuni oleh sel B.

PATOGENESIS TRANFORMASI DAN MIGRASI LIMFOSIT

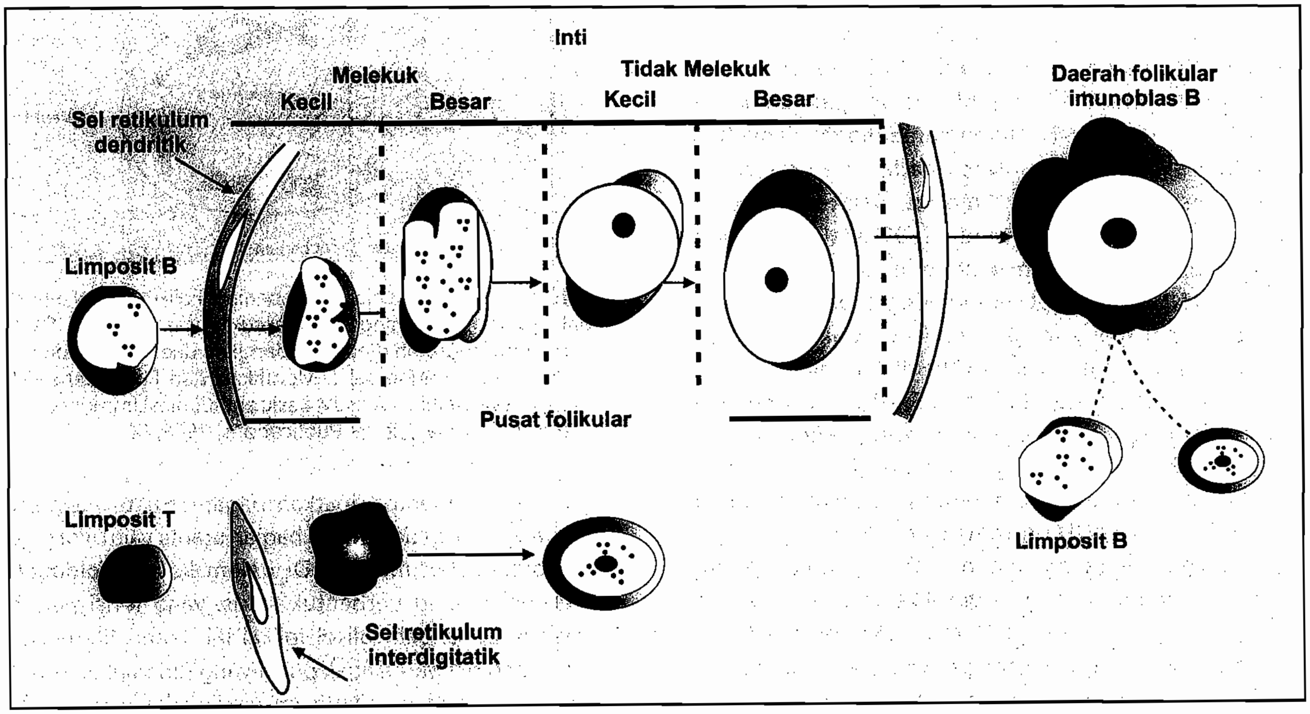
Berbeda dengan sel hematopoietik yang lain, limfosit kecil (matang/tua) bukanlah merupakan sel tahap akhir dari perkembangannya, tetapi dapat merupakan permulaan limfopoiesis baru yang timbul sebagai reaksi terhadap rangsangan antigen yang tepat. Hal ini dibuktikan oleh Nowell pada tahun 1960 dan peneliti lain yang memperlihatkan sel limfosit kecil (matang) mampu mengadakan perubahan morfologi (transformasi) dan berproliferasi sebagai reaksi terhadap rangsangan lektin nabati (*plant lectin*)

Seperti sel darah lainnya, sel limfosit dalam kelenjar limfe juga berasal dari sel-sel induk multipotensial di dalam sumsum tulang. Sel induk multipotensial pada tahap awal bertransformasi menjadi sel progenitor limfosit yang kemudian berdiferensiasi melalui dua jalur. Sebagian mengalami pematangan dalam kelenjar timus untuk menjadi sel limfosit T, dan sebagian lagi menuju kelenjar limfe atau tetap berada dalam sumsum tulang dan berdiferensiasi menjadi sel limfosit B.

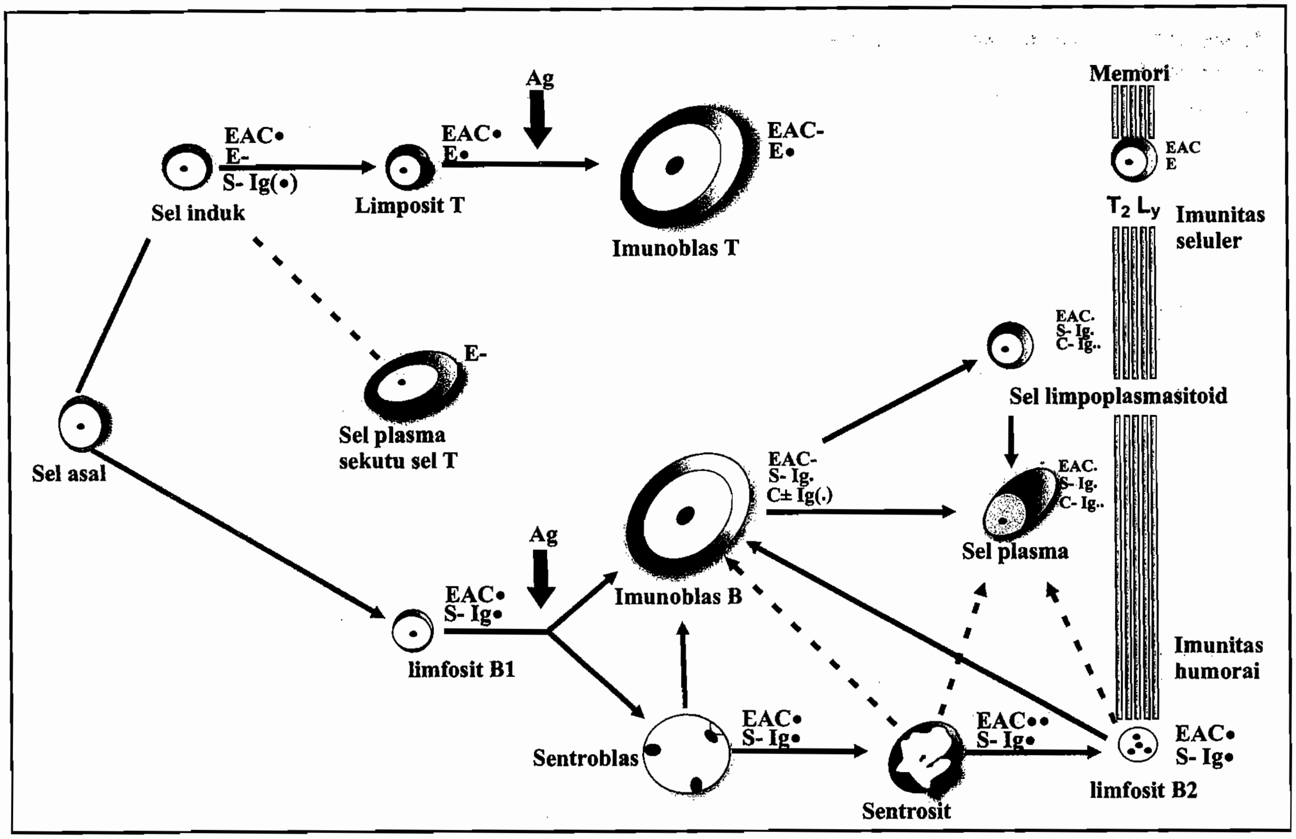
Apabila ada rangsangan oleh antigen yang sesuai maka limfosit T maupun B akan bertransformasi menjadi bentuk aktif dan berproliferasi. Limfosit T aktif menjalankan fungsi respon imunitas selular, sedangkan limfosit B aktif menjadi imunoblas yang kemudian menjadi sel plasma yang membentuk imunoglobulin. Terjadi perubahan morfologi yang mencolok pada perubahan ini, dimana sitoplasma yang sedikit/ kecil pada limfosit B "tua" menjadi bersitoplasma banyak/ luas pada sel plasma, perubahan ini terjadi pada sel limfosit B disekitar atau di dalam *centrum germinativum*; sedangkan limfosit T aktif berukuran lebih besar dibanding limfosit T "tua". (Gambar 2)

Perubahan sel limfosit normal menjadi sel limfoma merupakan akibat terjadinya mutasi gen pada salah satu sel dari sekelompok sel limfosit tua yang tengah berada dalam proses transformasi menjadi imunoblas (terjadi akibat adanya rangsangan imunogen). Hal yang perlu diketahui adalah proses ini terjadi di dalam kelenjar getah bening, dimana sel limfosit tua berada diluar *centrum germinativum* sedangkan imunoblas berada di bagian paling sentral dari *centrum germinativum* Beberapa perubahan yang terjadi pada limfosit tua antara lain: 1). Ukurannya makin besar; 2). Kromatin inti menjadi lebih halus; 3). Nukleolinya terlihat; 4). Protein permukaan sel mengalami perubahan (reseptor ?).

Hal mendasar lain yang perlu diingat adalah bahwa sel yang berubah menjadi sel kanker seringkali tetap mempertahankan sifat dasarnya. Misalnya sel kanker dari limfosit tua tetap mempertahankan sifat mudah masuk aliran darah namun dengan tingkat mitosis yang rendah, sedangkan sel kanker dari imunoblas amat jarang masuk



Gambar 2. Transformasi limfosit B dan T menurut konsep Lukes. Modifikasi dari Lukes RJ. Boerhave Committee for Postgraduate Medical Edcuation. International Course on Malignant Lymphomas, Noorwijkerhout, 1979, V-2.


Ag
EAC•
E-
S- Ig(•)
Sel induk
EAC•
E•
Limposit T
EAC-
E•
Imunoblas T
Memori
EAC
E
T2 Ly
Imunitas seluler
EAC.
S- Ig.
C- Ig..
Sel limpoplasmasitoid
E-
Sel plasma sekutu sel T
Sel asal
EAC-
S- Ig.
C± Ig(.)
EAC.
S- Ig.
C- Ig..
Sel plasma
Ag
EAC•
S- Ig•
Imunoblas B
limfosit B1
Imunitas humorai
Sentroblas
EAC•
S- Ig•
EAC••
S- Ig•
EAC•
S- Ig•
limfosit B2
Sentrosit

Gambar 3. Transformasi limfosit B dan T menurut konsep Lennert. E= *Sheep E receptor*, EAC= *complement receptor*, S-Ig= *Surface Immunoglobulin*, C-Ig= *Intacytoplasmic Immunoglobulin*, Ag=*Antigenic stimulation*. Modifikasi dari Lennert K, Stein H, Mohri N, Katserling E, Muller-Hermelink HK.Malignant Lymphomas other than Hogkin's disease. Berlin. Springer-Verlag, 1978: 99.

ke dalam aliran darah, namun dengan tingkat mitosis yang tinggi.

ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Etiologi sebagian besar LNH tidak diketahui. Namun terdapat beberapa faktor risiko terjadinya LNH, antara lain:

Imunodefisiensi: 25% kelainan herediter langka yang berhubungan dengan terjadinya LNH antara lain adalah: *severe combined immunodeficiency, hypogamma globulinemia, common variable immunodeficiency, Wiskott-Aldrich syndrome*, dan *ataxia-telangiectasia*. Limfoma yang berhubungan dengan kelainan-kelainan tersebut seringkali dihubungkan pula dengan Virus Epstein-Barr (EBV) dan jenisnya beragam, mulai dari hiperplasia poliklonal sel B hingga limfoma monoklonal.

Agen Infeksius: EBV DNA ditemukan pada 95% limfoma Burkit endemik, dan lebih jarang ditemukan pada limfoma Burkit sporadik. Karena tidak pada semua kasus limfoma Burkit ditemukan EBV, hubungan dan mekanisme EBV terhadap terjadinya limfoma Burkit belum diketahui. Sebuah hipotesis menyatakan bahwa infeksi awal EBV dan faktor lingkungan dapat meningkatkan jumlah prekursor yang terinfeksi EBV dan meningkatkan risiko terjadinya kerusakan genetik. Virus Epstein-Barr (EBV) juga dihubungkan dengan *posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLDs)* dan *AIDS-associated lymphomas*.

Paparan Lingkungan dan Pekerjaan: Beberapa pekerjaan yang sering dihubungkan dengan risiko tinggi adalah peternak serta pekerja hutan dan pertanian. Hal ini disebabkan adanya paparan herbisida dan pelarut organik.

Diet dan Paparan Lainnya: risiko LNH meningkat pada orang yang mengonsumsi makanan tinggi lemak hewani, merokok, dan yang terkena paparan ultraviolet.

KLASIFIKASI LIMFOMA NON HODGKIN

Penggolongan histologis LNH merupakan masalah yang rumit dan sukar, yang kerap mengunakan istilah-istilah yang dimaksudkan untuk tujuan yang berbeda beda sehingga tidak memungkinkan diadakannya perbandingan yang bermakna antara hasil hasil berbagai pusat penelitian. Perkembangan tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perkembangan Utama Penggolongan Limfoma Non Hodgkin

Penulis	Tahun	Nama Klasifikasi
1. Rappaport	1966 dan 1976	*Modified* Rappaport
2. Lukes	1974	Lukes-Collins
3. Lennert	1974	Lennert
4. Gerard Marchant	1974	Kiel
5. Bennet	1974	BNLC*
6. Dorfman	1974	Dorfman
7. WHO	1976	WHO**
8. Formulasi Praktis	1982	Formulasi Praktis / *Working Formulation* / WF
9. REAL *revised*	1993	REAL
10.WHO / REAL	1997	WHO / REAL

* *British National Lymphoma Classification*
** *World Health Organization*

Perkembangan terakhir klasifikasi yang banyak dipakai dan diterima dibanyak pusat kesehatan adalah formulasi praktis (*Working Formulation*/WF) dan REAL/ WHO. *Working Formulation* menjabarkan karakteristik klinis dengan deskriptif histopatologis, namun belum menginformasikan jenis sel limfosit B atau T, maupun berbagai patologis klinis yang baru. WF membagi LNH atas derajat keganasan rendah, menengah dan tinggi yang mencerminkan sifat agresifitas mereka. Klasifikasi WHO/REAL beranjak dari karakter imunofenotip (sel B, sel T dan sel NK) dan analisa "*lineage*" sel limfoma. Klasifikasi terakhir ini diharapkan menjadi patokan baku dan cara berkomunikasi di antara ahli hematologi-onkologi medik.

Hal yang perlu dicatat adalah 25% pasien LNH menunjukkan gambaran sel limfoma yang bermacam macam pada satu lokasi yang sama; maka dalam hal ini pengobatannya harus berdasarkan gambaran histologis yang paling dominan. Oleh karena itu diagnosis klasifikasi LNH harus selalu berdasarkan biopsi KGB dan bukan evaluasi sitologi atau biopsi sumsum tulang semata.

PENDEKATAN DIAGNOSTIK

Anamnesis

Umum:

- Pembesaran kelenjar getah bening dan malaise umum
  - Berat badan menurun 10% dalam waktu 6 bulan
  - Demam tinggi 38°C 1 minggu tanpa sebab

  } Gejala sistemik
  - Keringat malam

Tabel 2. Klasifikasi Limfoma Non-Hodgkin Menurut REAL/ WHO

B-cell neoplasms

I. Precursor B-cell neoplasm: precursor B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (B-ALL, LBL)

II. Peripheral B-cell neoplasms
  a. B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
  b. B-cell prolymphocytic leukemia
  c. Lymphoplasmacytic lymphoma/immuno-cytoma
  d. Mantle cell lymphoma
  e. Follicular lymphoma
  f. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma or MALT type
  g. Nodal marginal zone B-cell lymphoma (± mono-cytoid B-cells)
  h. Splenic marginal zone lymphoma (±villous lymphocytes)
  i. Hairy cell leukemia
  j. Plasmacytoma/plasma cell myeloma
  k. Diffuse large B-cell lymphoma
  l. Burkitt's lymphoma

I. T-cell and putative NK-cell neoplasms Precursor T-cell neoplasm: precursor T-acute lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma (T-ALL, LBL)

II. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms
  a. T-cell chronic lymphocytic leukemia/ prolymphocytic leukemia
  b. T-cell granular lymphocytic leukemia
  c. Mycosis fungoides/Sezary syndrome
  d. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise chaacterized
  e. Hepatosplenic gamma/delta lymphoma
  f. Subcutaneus panniculitis-like T-cell lymphoma
  g. Angiommunoblastic T-cell lymphoma
  h. Extranodal T-/NK-cell lymphoma, nasal type
  i. Enteropathy-type intestinal T -cell lymphoma
  j. Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV 1+)
  k. Anaplastic large cell lymphoma, primary systemic type
  l. Anaplastic large cell lymphoma, primary cutaneous type
  m. Aggressive NK-cell leukemia

- Keluhan anemia
- Keluhan organ (misalnya lambung, nasofaring)
- Riwayat Penggunaan obat *Diphantoine*

Khusus:

- Penyakit autoimun (SLE, Sjogren, reuma)
- Kelainan darah
- Penyakit infeksi (toksoplasma, mononukleosis, tuberkulosis, lues, penyakit cakar kucing)

Pemeriksaan Fisis

- Pembesaran KGB
- Kelainan/pembesaran organ
- *Performace status*: ECOG atau WHO/Karnofsky

Tabel 3. Working Formulation

Low grade lymphomas

a. Small lymphocytic, consistent with CLL plasmacytoid
b. Follicular, predominantly small cleaved cell
c. Follicular, mixed small cleaved and large cell

Intermediate-grade lymphomas

d. Follicular, large cell
e. Diffuse, small cleaved cell
f. Diffuse, mixed small and large cell
g. Diffuse large cell

High-grade lymphomas

h. Large cell, immunoblastic
i. Lymphoblastic
j. Small, non-cleaved cell Burkitt's, Non-Burkitt's

Tabel 4. Perbandingan Antara Klasifikasi Working Formulation (WF) dan Revised European-American Lymphoma (REAL)

Neoplasma sel B (REAL)	WF	Neoplasma T-cell (REAL)	WF
CLL/PLL limfositik kecil	A	Sel T CLL/PLL	A,E
Limfoplasmasitoid-imunositoma	A,F	LGL	A,E
Plasmasitoma/mieloma	Lainnya	ATL/L (tipe kronik)	A,E
Leukemia sel rambut	Lainnya	Mikosis fungoides/ sindrom Sezary	
Limfoma zona marginal	A,B,C,E,F		
• Splenik			
• Eksranodal/MALT			
• Nodal			
Pusat folikel, folikular			
• Derajat I	B		
• Derajat II	C		
• Derajat III	D		
Pusat folikel, sel kecil difus	E,F	Limfoma sel T Periper (+/- HTLV-1)	E,F,G,H,J
		• Tidak terspesifikasi	
Limfoma sel manel	A,B,E,F	• Angioimmunoblastik	E,F,G,H
Sel besar difusl, termasuk :		• Angiosentrik	E,F,G,H
• Banyak sel T	F	• Intestinal	E,G,H
• Immunoblastik	G,H		
• Mediastinal	G,H		
Sel B Prekursor (limfoblastik)	I	Limfoma sel besar anaplastikl	
Limfoma Burkitt's	J	Sel T Prekursor (limfoblastik)	H
Burkitt's-like (Limfoma sel B derajat tinggi)	J		I

Referensi : Rosenberg SA, Berard CW, Brown BW et al. National Cancer Institute Sponsored study of Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer 1982;49(10):2112-35. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma study group, Blood 1994 ;84(5).1361-92. Shipp MA, Mauch PM, Harris NL. Non Hodgkin's Lymphoma . In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer : Principles and Practice of Oncology, 5th edition. Philadhelphia : Lippincott-Raven, 1997.pp 2165-220.

Pemeriksaan Diagnostik

a. Laboratorium
  - Rutin

  Hematologi:
    - Darah perifer lengkap (DPL)
    - Gambaran darah tepi (GDT)

  Urinalisis:
    - Urin lengkap

  Kimia klinik:
    - SGOT, SGPT, LDH, protein total, albumin, asam urat
    - Alkali fosfatase
    - Gula darah puasa dan 2 jam pp
    - Elektrolit: Na, K, Cl, Ca, P
  - Khusus
    - Gamma GT
    - Kolinesterase (CHE)
    - LDH/fraksi
    - Serum Protein Elektroforesis (SPE)
    - Imuno Elektroforese (IEP)
    - Tes Coombs
    - B_2 Mikroglobulin

b. Biopsi
  - Biopsi KGB dilakukan hanya 1 kelenjar yang paling representatif, superfisial, dan perifer. Jika terdapat kelenjar perifer/superfisial yang representatif, maka tidak perlu biopsi intra abdominal atau intratorakal. Spesimen kelenjar diperiksa:
    - Rutin
    - Histopatologi: REAL-WHO dan *Working Formulation*
    - Khusus
    - Imunoglobulin permukaan
    - Histo/sitokimia
  - Diagnosis ditegakkan berdasarkan histopatologi dan sitologi. FNAB dilakukan atas indikasi tertentu.
  - Tidak diperlukan penentuan stadium laparatomi.

c. Aspirasi sumsum tulang (BMP)dan biopsi sumsum tulang dari 2 sisi spina iliaka dengan hasil spesimen sepanjang 2 cm.

d. Radiologi
  - Rutin:
    - Foto toraks PA dan lateral
    - CT *scan* seluruh abdomen (atas dan bawah)

- Khusus:
  - CT *scan* toraks
  - USG Abdomen
  - Limfografi, limfosintigrafi

e. Konsultasi THT: Bila cincin Waldeyer terkena, dilakukan gastroskopi atau foto saluran cerna atas dengan kontras.

f. Cairan tubuh lain: cairan pleura, asites, cairan serebrospinal jika dilakukan punksi/aspirasi diperiksa sitologi dengan cara *cytospin*, di samping pemeriksaan rutin lainnya.

g. *Immunophenotyping*: Parafin panel: CD 20, CD 3.

STADIUM PENYAKIT

Penetapan stadium penyakit harus selalu dilakukan sebelum pengobatan dan setiap lokasi jangkitan harus didata dengan cermat, digambar secara skematik dan didata jumlah dan ukurannya. Hal ini sangat penting untuk menilai hasil pengobatan.

Tabel 5. Stadium Berdasarkan Kesepakatan Ann Arbor

Stadium	Keterangan
I	Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) hanya 1 regio I E: jika hanya terkena 1 organ ekstra limfatik tidak difus / batas tegas
II	Pembesaran 2 regio KGB atau lebih, tetapi masih satu sisi diafragma II 2: pembesaran 2 regio KGB dalam 1 sisi diafragma II 3: pembesaran 3 regio KGB dalam 1 sisi diafragma II E: pembesaran 1 regio atau lebih KGB dalam 1 sisi diafragma dan 1 organ ekstra limfatik tidak difus / batas tegas
III	Pembesaran KGB di 2 sisi diafragma
IV	Jika mengenai 1 organ ekstra limfatik atau lebih tetapi secara difus

Catatan: 1. Untuk kesepakatan kode S: *Spleen* (jika terkena limfa) H: Hepar (jika terkena hati) P: Pulmo (jika terkena paru/ pleura) C: *Cerebral* (jika terkena susunan saraf pusat) O: Os (jika terkena tulang) I: Intestinal (jika terkena saluran cerna) 2.Yang dimaksud dengan organ limfatik adalah: KGB, timus, limpa, plak peyer, apendiks 3. *Cervical* dan supraklavikula disisi yang sama adalah 1 lokalisasi 4. Aksila dan infraclavicula disisi yang sama adalah 1 lokalisasi 5. Mediastinum dan hilus adalah 1 lokalisasi 6. Pertumbuhan jaringan paru sekitar hilus atau paket KGB Med astinal adalah ekstra nodal tetapi bukan stadium IV 7. *Bulky Mass* adalah massa tumor dengan diameter terpanjang lebih atau sama dengan 10 cm dan ratio mediastinum: thoraks > 0,35. Setiap pembesaran KGB dicatat ukurannya. Stadium A bila tidak ditemui gejala sistemik dan B bila ditemui 1 atau lebih gejala sistemik.

FAKTOR PROGNOSTIK

LNH dapat dibagi kedalam 2 kelompok prognostik: Limfoma indolen dan Limfoma agresif. LNH Indolen memiliki prognosis yang relatif baik, dengan median kesintasan 10 tahun, tetapi biasanya tidak dapat disembuhkan pada stadium lanjut. Sebagian besar tipe Indolen adalah noduler atau folikuler. Tipe limfoma agresif memiliki perjalanan alamiah yang lebih pendek, namun lebih dapat disembuhkan secara signifikan dengan kemoterapi kombinasi intensif. Risiko kambuh lebih tinggi pada pasien dengan gambaran histologis *divergen* baik pada kelompok indolen maupun agresif.

International Prognostik Index (IPI) digunakan untuk memprediksi luaran pasien dengan LNH agresif difus yang mendapatkan kemoterapi regimen kombinasi yang mengandung Antrasiklin, namun dapat pula digunakan pada hampir semua subtipe LNH. Terdapat 5 prediktor yang mempengaruhi prognosis, yaitu usia, LDH serum, status performa, stadium anatomis, dan jumlah lokasi ekstra nodal. Tiap faktor memiliki efek yang sama terhadap luaran, sehingga abnormalitas dijumlahkan untuk mendapatkan indeks prognostik. Skor yang didapat antara 0-5. Pada pasien usia kurang dari 60 tahun, indeks yang digunakan lebih sederhana yaitu hanya meliputi faktor stadium anatomis, serum LDH, dan status "*performance*", tanpa status ekstra nodal.

TERAPI

LNH Indolen

Indolen, Stadium I dan Stadium II, Kontrol penyakit jangka panjang atau perbaikan masa bebas penyakit (*disease free survival*) secara bermakna dapat dicapai pada sejumlah pasien LNH indolen stadium I atau stadium II dengan menggunakan dosis radiasi 2500-4000 cGy pada lokasi yang terlibat atau pada lapangan yang lebih luas yang mencakup lokasi nodal yang berdekatan. (termasuk sistem KGB terkait dengan ekstra nodal yang terlibat)

Standar pilihan terapi: 1). Radioterapi 2). Kemoterapi dengan radioterapi 3). Radioterapi *Extended* (regional), untuk mencapai nodal yang bersebelahan. 4). Kemoterapi saja atau "*Wait and see*" jika radioterapi tidak dapat dilakukan. 5). Radioterapi limfoid subtotal/ total (jarang). Radioterapi luas tak meningkatkan angka kesembuhan dan dapat menurunkan toleransi terhadap kemoterapi lanjutan nantinya

Indolen, Stadium II/III/IV, Pengelolaan optimal LNH indolen stadium lanjut masih kontroversial dan masih melalui berbagai penelitian klinis. Pilihan terapi standar:

- Tanpa terapi/*Wait and see*: pada pasien asimtomatik

Tabel 6. Indeks Prognostik Pasien LNH untuk Seluruh Umur

Umur	≤ 60 tahun = 0	
	> 60 tahun = 1	
TUMOR STAGE ANN ARBOR	I atau II = 0	
	III atau IV = 1	
Serum LDH	Normal = 0	
	Meningkat = 1	
Status performa menurut ECOG	Tak ada gejala = 0--	= 0
	Ada gejala = 1--	
	Tirah baring < 1/2 aktivitas dalam sehari = 2---	=1
	Tirah baring ≥ 1/2 aktivitas dalam sehari = 3	
	Tirah baring kronik = 4----	
Keterlibatan ekstranodal	≤ 1 tempat = 0	
	> 1 tempat = 1	
Skor Total		

Penilaian skor

risiko rendah = 0-1

risiko sedang = 2

risiko sedang-tinggi = 3

risiko tinggi = 4,5

dilakukan penundaan terapi dengan observasi. Pasien stadium lanjut dapat diobservasi dan dilaporkan tidak memengaruhi harapan hidup. Remisi spontan dapat terjadi. Terapi diberikan bila ada gejala sistemik, perkembangan tumor yang cepat dan komplikasi akibat perkembangan tumor.(misalnya: obstruksi atau efusi)

- *Rituximab* (antibodi monoklonal anti CD20; Rituxan, Mab Thera) sebagai terapi lini pertama, diberikan tunggal atau kombinasi. *Rituximab* merupakan antibodi monoklonal (anti CD20) kimera yang telah disetujui untuk terapi LNH indolen yang relaps atau refrakter. Obat ini bekerja dengan cara aktivasi antibodi-dependent sitotoksik T-sel, mungkin melalui aktivasi komplemen dan memperantarai sinyal intraseluler:
  - Untuk LNH indolen, dihasilkan ORR 50% dengan lama respons bertahan sekitar 1 tahun. Pada *large cell lymphoma*, dihasilkan respons sekitar 30%. Kombinasi kemoterapi dengan rituximab bersifat sinergis.
  - Dosis baku rituximab 375 mg/m^2 IV setiap minggu selama 4 sampai 8 minggu dan dosis maksimum yang bisa ditoleransi belum ditentukan. Terapi ulang memberikan respons 40%.
  - Efek samping berupa demam dan menggigil biasa dijumpai terutama pada infus pertama kali. Efek samping yang fatal (seperti anafilaksis, ARDS dan sindrom lisis tumor) pernah juga dilaporkan terutama pada pasien dengan sel limfoma dalam sirkulasi atau CLL
- *Purine nucleoside analogs* (Fludarabin atau 2-klorodoksiadenosin; kladribin) memberikan respons sampai 50% pada pasien yang telah diobati/kambuh.
- *Alkylating Agent Oral* (dengan atau tanpa steroid)
  - Siklofosfamid
  - Klorambusil
- Kemoterapi Kombinasi. Terutama untuk memberikan hasil yang cepat. Biasanya digunakan kombinasi klorambusil atau siklofosfamid plus kortikosteroid, dan fludarabin plus mitoksantron. Kemoterapi tunggal atau kombinasi menghasilkan respons cukup baik (60-80%). Terapi diteruskan sampai mencapai hasil maksimum. Terapi *maintenance* tidak meningkatkan harapan hidup, bahkan dapat memperlemah respons terapi berikut dan mempertinggi efek leukemogenik

  Beberapa protokol kombinasi antara lain:
  - CVP :Siklofosfamid + Vinkristin + Prednison
  - C(M)OPP :Siklofosfamid + Vinkristin + Prokarbazin + Prednison
  - CHOP :Siklofosfamid + Doksorubisin + Vinkristin + Prednison
  - FND :Fludarabin + Mitoksantron ± Deksametason
- Antibodi Monoklonal Radioaktif. Angka respons berkisar antara 50-80% pada kasus yang pernah diterapi. Sediaan yang tersedia antara lain :^{131}I-anti CD20 (*tositumomab, Bexxar*®) dan ^{90}Y-anti CD20 (*Ibritumomabtiuxetan,Zevalin*®), digunakan pada pasien relaps dengan/tanpa keterlibatan sumsum tulang minimal (< 25%). Suatu penelitian acak yang membandingkan tiuxetan vs rituximab menunjukan tingkat respon pengobatan (80% vs 55%) dan remisi lengkap (30% vs 15%) untuk keuntungan radio imuno-konjugasi.

- Kemoterapi intensif dengan/tanpa *total-body irradiation* diikuti dengan transplantasi sumsum tulang/*stem cell perifer autologous* atau allogenic/ PBSCT (masih dalam evaluasi klinis).
- Kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi diikuti *anti-idiotype vaccine* (penelitian fase III)
- IFN-α. Penggunaan IFN-alpha pada limfoma folikular sampai sekarang belum jelas. Hasil beberapa penelitian menunjukkan efek potensiasi angka respons, perpanjangan waktu remisi dan kemungkinan pengaruhnya pada harapan hidup.
- Radioterapi paliatif. Diberikan pada kasus tumor besar (*bulky*) atau untuk mengurangi obstruksi dan nyeri.

Konversi histologis. LNH indolen yang bertransformasi menjadi agresif memiliki prognosis jelek dan dapat melibatkan sistem saraf pusat (terutama: meningen). Biasanya memberikan respons terapi yang baik dengan protokol pengobatan LNH derajat keganasan menengah atau tinggi. Kemoterapi dosis tinggi dan transplantasi sel induk untuk kasus ini harus dipertimbangkan.

***Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma* (CBCL).** Didefinisikan sebagai limfoma tanpa penyebaran ekstrakutan pada waktu didiagnosis dan selama paling sedikit 6 bulan berikutnya. Penyebaran ke kaki memberikan prognosis yang lebih jelek. CBCL yang terlokalisir diobati dengan radioterapi, juga untuk yang multifokal. Kemoterapi dicadangkan untuk kasus dengan lesi anatomik "*non-contiguous*" atau penyebaran ekstrakutan.

Terapi eksperimental. Beberapa antibodi monoklonal dengan target antigen CD23, CD19, CD20, CD22 atau untuk beberapa antigen yang lebih umum sifatnya seperti CD5, CD25, CD80, CD40.

- Alemtuzumab (Campath -1H), antibodi terhadap CD52 untuk terapi CLL, prolimfositik leukemia dan beberapa jenis limfoma sel T.
- Imunotoksin
- Vaksin idiotipe
- *Antisense oligonukleotida*
- Inhibitor selektif
- Transplantasi sumsum tulang autologus atau dukungan terapi sel induk perifer, setelah kemoterapi dosis tinggi sedang diteliti secara mendalam.
- Transplantasi sumsum tulang alogenik atau transplantasi sel induk. Dianjurkan pada pasien usia muda yang refrakter dengan donor yang masih ada ikatan keluarga dan digunakan sebagai cadangan terakhir.

Tabel 7. Indeks Prognostik Internasional untuk Limfoma Sel Besar Difus

Jumlah faktor risiko	**Persentase pasien**	***Complete Response Rate* (%)**	***5-Y Disease-free survival* (%)**	***5-Y Survival* (%)**
Seluruh pasien (faktor risiko buruk, usia >60y; status performa ≥2 LDH lebih tinggi dari nilai normal; Ann Arbor Stage III atau IV; ≥ 2 lokasi ekstranodal)				
0.1 Rendah	35	87	70	73
2 Menengah bawah	27	67	50	51
3 Menengah atas	22	55	49	43
4.5 Tinggi	16	44	40	26
Pasien ≤60 tahun (faktor risiko buruk: Ann Arbor stage III atau IV, LDH lebih tinggi dari nilai normal, status performa ≥2				
0 Rendah	22	92	86	83
1 Menengah bawah	32	78	66	69
2 Menengah atas	32	57	53	46
3 Tinggi	14	46	58	32

Tindak Lanjut: Kriteria Respons Limfoma

Kategori respons	**Pemeriksaan fisik**	**Kelenjar getah bening**	**Massa pada kelenjar getah bening**	**Sumsum tulang**
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
Cru	Normal	Normal	Normal	Tidak pasti
	Normal	Normal	Penurunan >75%	Normal atau tidak pasti
PR	Normal	Normal	Normal	Positif
	Normal	Penurunan ≥ 50%	Penurunan ≥ 50%	Tidak relevan
	Penurunan pada hati/limpa	Penurunan ≥ 50%	Penurunan ≥ 50%	Tidak relevan
Relapse/ Progression	Pembesaran hati/limpa, lokasi baru	Baru atau bertambah	Baru atau bertambah	Muncul kembali

Tabel 8. Gambaran Umum Pengobatan LNH Sistem Klasifikasi WHO LNH B ILw Grade

WHO	Stadium	Umur	Premier/ Residif	Penelitian	Terapi dalam penelitian
LNH limfoplasmasiter makroglobulinemia					W & S, chloorambucil, fludarabine atau CVP
LNH ektranodal Sel B zone Marginal jenis MALT	Lambung I dan HP +		P/R		Eradikasi HP
	Lambung I dan HP -		P/R		RT, chloorambucil, CVP
	I - IV		P/R		W & S, RT, (chirurgie); chloorambucil, CVP
LNH sel , zona marginal nodal			P/R		Chloorambucil, CVP, fludarabine
LNH sel B zona marginal pada limpa					Splenectomi, chloorambucil
LNH follicular derajat 1-2	I/II	> 15	P	EORTC 20971[S] IF-RT +/- low dose TBI	IF-RT
	I/II		R		W & S, chlorambucil, CVP, RT
	III/IV	> 18	P	HOVON 48** (bila CR/PR setelah 8x CVP oral / bila tidak 90y – ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	W & S, chlorambucil, CVP, fludarabine
	III/IV	> 65	P	HOVON 47 : chloorambucil vs 2 x 2 Gy IF-RT	W & S, chloorambucil, CVP, fludarabine, RT
	III/IV	> 18	R of refractair	EORTC 20981/ HOVON 39*[¶] : R-CHOP vs CHOP, +/- rituximab "maintenance"	CVP, chlooramubucil, fludarabine, RT, CHOP; p.m. non-myeloablative allo SCT**
LNH folikular derajat 3			P/R	Lihat LNH difus	

R-CHOP = CHOP + rituximab
* hanya bila CD 20 +
** bila residif / refrakter pada berbagai pengobatan
S dalam waktu dekat
¶ setelah 1 atau 2 protokol yang tanpa antrasiklin
W & S *Wait and see*

Indolen, rekuren. Standar Pilihan terapi:

- Terapi radiasi paliatif
- Kemoterapi
- Rituximab (*anti CD 20-monoclonal antibodies*)
- Transplantasi sumsum tulang (masih dalam tahap evaluasi klinis)

LNH Agresif

LNH *Intermediate/High Grade* Terlokalisir. *Non bulky* stadium IA dan IIA, dengan keterlibatan ekstranodal (E), dapat diterapi dengan regimen yang mengandung doksorubisin (CHOP/CHVmP/BV) minimal 3 siklus, dilanjutkan dengan *involved field radiotherapy* (IFRT) (ekuivalen dengan 3000 cGy dalam 10 fraksi). Kombinasi kemoterapi dan radioterapi pada stadium awal memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan kemoterapi saja.

Stadium I-II (*Bulky*), III dan IV. diterapi dengan CHOP siklus lengkap atau CHVmP/BV 8 siklus (dalam penelitian). Untuk daerah "*bulky*" IFRT dapat diberikan guna meningkatkan lokal kontrol. Mc Kelvey melaporkan pada kasus yang diterapi dengan regimen CHOP 50% sampai 71% pasien mencapai remisi lengkap dan 75% diantaranya bertahan hidup lebih dari tiga tahun. Harryanto R dan Djumhana melaporkan di Indonesia kejadian remisi dan kesintasan ini lebih rendah, belum diketahui faktor pasti penyebabnya. Penelitian secara acak terhadap protokol CHOP (generasi pertama) dibandingkan dengan beberapa protokol generasi II/III seperti: m-BACOD, MACOP-B, dan ProMACE-CYtaBOM oleh *The Inter Group Study* melaporkan tidak ada perbedaan bermakna dari sudut angka harapan hidup dan masa bebas penyakit. Harapan hidup aktuarial berkisar antara 40% sampai 45%. Dengan demikian protokol CHOP tetap merupakan protokol baku terapi awal LNH agresif.

Selain itu, hasil GELA study (Coiffier et al) menunjukkan bahwa para pasien usia tua dengan LNH agresif, penambahan rituximab pada setiap siklus CHOP meningkatkan *overall survival* dalam 3 tahun dari 49% menjadi 62% bila dibandingkan dengan CHOP saja. Selain itu, regimen yang sama dapat menghasilkan "*disease control*" (*cure*) sekitar 30-40% pada pasien stadium lanjut LNH derajat keganasan menengah dan tinggi

LNH *intermediate/high grade* yang refrakter/ relaps:

- pasien refrakter yang gagal mencapai *complete respons* diberikan terapi *salvage* dengan radioterapi jika area yang terkena tidak ekstensif. Terapi pilihan bila memungkinkan adalah kemoterapi *salvage* diikuti dengan transplantasi *stem cell* autologus/PBSCT
- Kemoterapi *salvage* terdiri dari *high-dose* sitosin arabinose, kortikosteroid dan sisplatin dengan atau tanpa etoposid. Pilihan lain ICE, MINE, dan yang lain seperti CEPP/B, EVA, miniBEAM, VAPEC B dan infus EPOCH.
- Kemoterapi dosis tinggi dengan radioterapi diikuti PBSCT
- Allogenic BMT

MCL (*Mantle Cell lymphoma*) agresif. Terapi yang diberikan adalah Hyper CVAD *alternating* dengan metotreksat dosis tinggi plus sitarabin dosis tinggi. Rituximab ditambahkan untuk regimen ini. Pasien <65 tahun dipertimbangkan dilakukan transplantasi autologus atau alogenik setelah dua atau empat siklus kemoterapi. Siklus regimen ini diulang setiap 21 hari. Protokol Leiden khususnya untuk stadium III dan IV, mengikuti "*European Intergroup Trial*" yang membandingkan mieloablatif radiokemoterapi diikuti dengan transplantasi sumsum tulang atau dosis pemeliharaan dengan INF-α setelah tercapai remisi dan sitoreduksi dengan kemoterapi yang mengandung kombinasi antrasiklin

Terapi induksi 1: (R-Hyper VCAD)
  Rituximab 375 mg/m2 IV hari I dan 8
  Siklofosfamid 300mg/m2 IV setiap 12 jam hari I-3
  Vinkristin 2 mg IV hari ke 4 dan 11
  Doksorubisin 25 mg/m2, infus selama 24 jam hari ke 4 dan 5
  Deksametason 40 mg IV atau PO, hari I-4 dan hari ke 11-14
  Granulosit *Colony-stimulating factor* (G-CSF), 5μg/kg IV atau SC setiap hari, dimulai hari ke 6 sampai neutropil >4500/μL

Tabel 9. LNH "*Intermediate Grade*"

WHO	Stadium	Umur	Premier/ Residif	*Trial*	Terapi dalam *trial*
LNH sel B sel besar difus	I		P/R		3 x CHVmP/BV + RT
	II	< 66	P	HOVON 26 : LDH > 1.5 x ULN) CHOP vs i-CHOP	8 x CHVmP/BV
	III/IV	< 66	P	HOVON 26 : (LDH < 1.5 x ULN)	8 x CHVmP/BV
	II - IV	> 65	P	HOVON 46* : (aa-IPI** ≥ LI) CHOP – 14 +/- rituximab	8 x CHVmP/BV
	II - IV	18 - 65	R	HOVON 44* : DHAP-VIM-DHAP +/- rituximab, diikuti SCT auto	HOVON 44, tanpa rituximab p.m. non-myeloablatieve allo SCT
		> 65	R		DHAP, (CHOP), RT; p.m. non-myeloablatieve allo SCT
Mediastinal	I		P		6 x CHVmP/BV + IF-RT
LNH sel B besar	II - IV		P	Lihat LNH sel B besar difus + IF-RT	
	I - IV		R	Lihat LNH sel B besar difus	
LNH mantel sel	II - IV	< 66	P	HOVON 45*$: 3 x R-CHOP, HD-Ara-C + auto SCT	8 X CHVmP/BV¥ + auto SCT; p.m. nyeloablatieve pada usia muda
		≥ 66	P	HOVON 46*¥ (lihat LNH sel B sel besar)	8 x CHVmP/BV¥
			R		DHAP

* hanya apabila CD 20 +
** aa-IPI = age-adjusted IPI
$ dalam waktu dekat dibuka
¥ ingat criteria inklusi pada penelitian P35
ULN = upper limit of normal
R-CHOP = CHOP + rituximab

Tabel 10. LNH B "*High Grade*"

WHO	Stadium	Trial	Terapi Dalam *Trial*
LNH limfoblastik	I – IV	ALL-4	ALL-4
LNH Burkitt	I – IV	ALL 3-95	ALL 3-95

Terapi Induksi 2: (dimulai setelah pulih dari siklus 1)

Rituximab 375mg/m^2 iv infus hari 1

Metotreksat 200 mg/m^2 iv bolus hari 1, diikuti 800mg/m2 infus IV selam 24 jam; berikan larutan IV alkalin

Leukovorin, 50mg PO diberikan 24 jam setelah infus metotreksat selesai diikuti 15mgPO setiap 6 jam total 8 dosis (dosis disesuaikan berdasarkan kadar serum metotreksat)

Sitarabin 3000mg/m^2 iv selama 1 jam setiap 12 jam total 4 dosis dimulai hari ke 2 (dosis dikurangi men jadi 1000mg/m^2 perdosis untuk pasien >60 tahun dengan serum kreatinin lebih dari 1,5mg/dl)

Limfoblastik limfoma. Terapi sama dengan ALL (misal: protokol ALL-4). Pasien dengan prognosis jelek dipertimbangkan untuk transplantasi sumsum tulang awal atau regimen kemoterapi awal yang lebih intensif. Universitas Stanford mengusulkan regimen:

- Terapi induksi 1 bulan
- Profilaksis susunan saraf pusat (SSP) 1 bulan
- Terapi konsolidasi 3 bulan
- Terapi *maintenance* 7 bulan.

Regimen

- Siklofosfamid 400 mg/m2 PO untuk 3 hari pada minggu 1, 4,9,12,15 dan 18
- Doksorubisin 50 mg/m^2 iv pada minggu 1,4,9,12,15 dan 18
- Vinkristin 2 mg IV minggu 1,2,3,4,5,6,9,12,15, dan 18
- Prednison 40 mg/m2 setiap hari selama 6 minggu (*tappering off*), dilanjutkan selama 5 hari pada minggu 9, 12,15,dan 18
- Profilaksis SSP dengan radioterapi *whole-brain* (2400 cGy dalam 12 fraksi) dan metotreksat intratekal (12 mg setiap kali untuk 6 dosis) diberikan antara minggu 4 dan 9.
- L-asparaginase 6000 U/m2 (maximum 10.000 U) untuk 5 dosis pada awal peberian profilaksis SSP.
- Terapi *maintenance* terdiri dari metotreksat (30 mg/m2 PO setiap minggu) dan 6-merkaptopurin (75 mg/m2 PO setiap hari) dari minggu 23 sampai 52.

***Difuse Small Cleaved Cell*/Burkitt's Limfoma.** Terapi jenis ini sama dengan limfoma agresif (sel besar difus) stadium lanjut; mengunakan regimen kombinasi yang agresif. Pasien dengan limfoma jenis ini mempunyai risiko 20-30 % selama perjalanan hidupnya untuk menyebar ke SSP; pemberian metotreksat intratekal (4- 6 kali) direkomendasikan untuk semua pasien. Beberapa pusat kesehatan mempertimbangkan konsolidasi dengan transplantasi sumsum tulang.

REFERENSI

Adult Non-Hodgkin's Lymphoma (PDQ®) Treatment- Health Professional Version. *National Cancer Institute.U.S. National Institutes of Healt*

Armitage J O, et al, Non Hogkin Lymphomas. Cancer, principal and practice of oncology. Editor: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 2001;2256-303.

Atmakusuma D. Aspek Selular dan Molekular Limfoma NonHodgkin.Divisi Hematologi Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI RSCM.

Childhood NonHodgkin's Lymphoma (PDQ®). *National Cancer Institute*

Coiffier B, Herbrecht R, Tilly H, Sebban C, et al. Gela Study Comparing CHOP and R-CHOP in elderly patients with DLCL:3-year median follow-up with an analysis according to comorbidity factors.*Presentation at the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 31 May-3 June 2003, Chicago, USA*

Complete Summary of GUIDELINE:The use of chemotherapy and growth factors in older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive histology non-Hodgkins' lymphoma. *1998-2004 National Guideline Clearinghouse*

Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-Lopez AJ. Prolonged Clinical and Molecular Remission in Patients With Low-Grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Rituximab Plus CHOP Chemotherapy: 9-year Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology. Volume 22. Number 23. December 1 2004*

Davis TA, Grillo-Lopez A, White CA, et.al. Rituximab Anti-CD20 Monoclonal Antibocy Therapy in Non-Hodgkins's Lymphoma: Safety and Efficacy of Re-Treatment. *Journal of Clinical Oncology, Vol 18 No. 17, 2000:pp 3135-43.*

Emmanouillides C, Casciato DA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma.In Manual of clinical oncology, 5th Ed. Edited by Casciato DA. Lippincot Williams & Wilkins, 2004 : 435-56.

Fisher RI, Mauch PM, Harris LN, Friedberg JW. Non Hodgkins lymphomas.In Cancer priciples & practice of oncology 7th Ed. Edited by DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 2005 : 1957 93/

Fisher RI, Gaynour ER, Dahlberg S et al. Comparison of standart regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimen for advanced NHL. N Engl J Med 1993; 328: 1002-6.

Forspointner R, Dreyling M, Repp R, et all. The summary: the addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - results from a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood 2004;104:3064-71.*

Ghiemilmini Michele, Schmitz Shu-Fang Hsu, Cogliatti Sergio B.et.al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood, 14 June 2004.Volume 103, Number 12*

Gordon LI. Non-Hodgkin lymphoma. Manual of clinical Hematology, 3rd Ed. Edited by Mazza JJ. Lippincot Williams & wilkins, 2002 : 318-33.

Gutierrez Martin, Wilson WH. Non-Hodgkin lymphoma. In Bethesda handbook of clinical oncology. Edited by Abraham J, Allegra CJ. Lippincot williams & wilkins, 2001: 319-31.

Hematologie klapper.Editor Ottolander GJ, Willemze R. Non-Hodgkin lymphoma (NHL). Hematologie leids universitair medisch centrum.Leiden ,1999 :82-98

http://www.nci.nih.gov/ cancer: Adult Non-Hodgkin lymphoma. 2004.

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project A predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma . N Engl J Med 1993; 329 : 987-94.

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ et. Al. Rituximab Chimeric Anti-CD 20 Monoclonal Antibody Therapy for Relapsed Indolent Lymphoma: Half of Patients Respond to a Four-Dose Treatment Program. *Journal of Clinical Oncology, Vol 16, No 8, 1998:pp2825-33*

Mounier N, Brier J, Gisselbrecht C, et.al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBDCL).*Blood, 1 June 2003. Volume 101, number 11.*

National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2004.

Non-Hodgkin's Lymphoma Version1.2004. *National Comprehensive Cancer Network*

Pathology and genetis tumours of haematopoeitic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours. Edited by Jaffe ES, Harris NL, Steir H, Vardiman JW. 2001

Pettengell Ruth, Linch David. Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD20-positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Haematology, 2003.121.44-48*

Pfreundschuh M, et al. Frist Analysis of the completed MabThera® International (MInT) Trial in young patients with low risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable subgroup with IPI=0 and no bulky disease. *Oral presentation at ASH 2004.*

Protokol Limfoma Non Hodgkin.Timja Kanker Darah dar. KGB.

Reksodiputro H, Cosphiadi I. Limfoma non-Hodgkin.Buku ajar Ilmu penyakit dalam .Jilid II.Ed 3.Balai penerbit FKUI,2001: 607-20.

Rituximab plus chemotherapy: expanding first-line treatment options in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Highlight from Ash 2003. Roche Pharmaceuticals*

Rituximab for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal 65. September 2003*

Robinson AS and Goldstone A. Clinical Use of Rituximab in Haematological Malignancies. *Britisth Journal of Cancer (2003) 89, 1389-1394*

Stein RS, John PG. Non Hodgkin lymphoma. In Hand book of cancer chemotherapy, 6th Ed. Editor Skeel RT. Lippincot williams & wilkins, 2003: 503-23

The Use of Chemotherapy and Growth Factors in Older Patients with Newly Diagnosed, Advance-Stage, Aggressive Histology Non-Hodgkin's Lymphoma. *Patience Guideline Report #6-7, June 25, 2003. Program in Evidence-Based Care – A Cancer Care Ontario Program.*

392

PENYAKIT HODGKIN

Rachmat Sumantri

PENDAHULUAN

Penyakit Hodgkin termasuk dalam keganasan limforetikular yaitu limfoma malignum,yang terbagi dalam limfoma malignum Hodgkin dan limfoma lalignum non Hodgkin. Kedua penyakit tersebut dibedakan secara histopatologis, di mana pada limfoma Hodgkin ditemukan sel Reed-Sternberg.

Penyakit ini dilaporkan pertama kali oleh Thomas Hodgkin pada tahun 1832,kemudian gambaran histopatologis dilaporkan oleh Langerhans tahun 1872,disusul oleh laporan terpisah dari Sternberg dan Reed yang menggambarkan suatu sel raksasa yang kemudian diberi nama Sel Reed-Sternberg.

Analisis PCR menunjukkan bahwa sel Reed Sternberg berasal dari folikel sel B yang mengalami gangguan struktur pada imunoglobulin,sel ini juga mengandung suatu faktor transkripsi inti sel (NFκB), kedua hal tersebut menyebabkan gangguan apoptosis.

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Di Amerika Serikat terdapat 7500 kasus baru Penyakit Hodgkin setiap tahunnya,rasio kekerapan antara laki-laki dan perempuan adalah 1,3-1,4 berbanding 1. Terdapat distribusi umur bimodal,yaitu pada usia 15-34 tahun dan usia di atas 55 tahun.

Faktor risiko untuk penyakit ini adalah infeksi virus;infeksi virus onkogenik diduga berperan dalam menimbulkan lesi genetik,virus memperkenalkan gen asing ke dalam sel target. Virus-virus tersebut adalah virus Epstein-Barr, Sitomegalovirus, HIV dan Human Herpes Virus-6 (HHV-6). Faktor risiko lain adalah defisiensi imun, misalnya pada pasien transplantasi organ dengan pemberian obat imunosupresif atau pada pasien cangkok sumsum tulang. Keluarga dari pasien Hodgkin (adik-kakak) juga mempunyai risiko untuk terjadi penyakit Hodgkin.

RIWAYAT PENYAKIT

Terdapat pembesaran kelenjar getah bening yang tidak nyeri.

Gejala sistemik yaitu demam (tipe Pel-Ebstein), berkeringat malam hari,penurunan berat badan, lemah badan dan pruritus terutama pada jenis Nodular Sklerosis. Selain itu terdapat nyeri di daerah abdomen akibat splenomegali atau pembesaran kelenjar yang masif, nyeri tulang akibat destruksi lokal atau infiltrasi sumsum tulang

GEJALA KLINIS

- Limfadenopati dengan konsistensi *rubbery* dan tidak nyeri
- Demam, tipe Pel-Ebstein
- Hepatosplenomegali
- Neuropati

Tanda-tanda obstruksi seperti edema ekstremitas, sindrom vena kava, kompresi medula spinalis, disfungsi *hollow viscera*.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Laboratorium

Pemeriksaan darah: anemi, eosinofilia, peningkatan laju endap darah, pada *flow cytometry* dapat terdeteksi limfosit abnormal atau limfositosis dalam sirkulasi.

Pada pemeriksaan faal hati terdapat gangguan faal hati yang tidak sejalan dengan keterlibatan limfoma pada hati. Peningkatan alkali fosfatase dan adanya ikterus kolestatik dapat merupakan gejala paraneoplastik tanpa keterlibatan hati. Dapat terjadi obstruksi biliaris ekstrahepatik karena pembesaran kelenjar getah bening porta hepatis.

Pemeriksaan faal ginjal: peningkatan kreatinin dan ureum dapat diakibatkan obstruksi ureter. Adanya nefropati urat dan hiperkalsemi dapat memperberat fungsi ginjal. Sindroma nefrotik sebagai fenomena paraneoplastik dapat terjadi pada limfoma Hodgkin. Hiperurisemi merupakan manifestasi peningkatan *turn-over* akibat limfoma. Hiperkalsemi dapat disebabkan sekunder karena produksi limfotoksin (*osteoclast activating factor*) oleh jaringan limfoma.Kadar LDH darah yang meningkat dapat menggambarkan massa tumor dan *turn-over*. Poliklonal hipergamaglobulinemi sering didapatkan pada limfoma Hodgkin dan Non Hodgkin.

Biopsi Sumsum Tulang

Dilakukan pada stadium lanjut untuk keperluan *staging*, keterlibatan sumsum tulang pada limfoma Hodgkin sulit didiagnosis dengan aspirasi sumsum tulang.

Radiologis

Pemeriksaan foto toraks untuk melihat limfodenopati hilar dan mediastinal, efusi pleura atau lesi parenkim paru. Obstruksi aliran limfotik mediastinal dapat menyebabkan efusi chylous (seperti susu).

USG abdomen kurang sensitif dalam mendiagnosis adanya limfodenopati. Pemeriksaan CT *Scan* toraks untuk mendeteksi abnormalitas parenkim paru dan mediastinal sedangkan CT *Scan* abdomen memberi jawaban limfodenopati retro peritoneal, mesenterik, portal, hepatosplenomegali atau lesi di ginjal.

PENTAHAPAN (*STAGING*)

Penentuan *staging* sangat penting untuk terapi dan menilai prognosis. Staging dilakukan menurut Cotswolds (1990) yang merupakan modifikasi dari klasifikasi Ann Arbor (1971).

Stadium I keterlibatan satu regio kelenjar getah bening atau struktur jaringan limfoid (limpa, timus, cincin Waldeyer) atau keterlibatan 1 organ ekstralimfatik.

Stadium II Keterlibatan ≥2 regio kelenjar getah bening pada sisi diafragma yang sama (kelenjar hilus bila terkena pada kedua sisi termasuk stadium II); keterlibatan lokal 1 organ ekstranodal atau 1 tempat dan kelenjar getah bening pada sisi diafragma yang sama (IIE). Jumlah regio anatomik yang terlibat ditulis dengan angka (contoh :II$_3$).

Stadium III Keterlibatan regio kelenjar getah bening pada kedua sisi diafragma (III), dapat disertai lien (IIIs), atau keterlibatan 1 organ ekstranodal (IIIE) atau keduanya (IIISE).

III$_1$ Dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening splenik, hilar,seliak atau portal.

III$_2$ Dengan keterlibatan kelenjar getah bening paraaorta, iliaka dan mesenterika.

Stadium IV Keterlibatan difus/diseminata pada1 atau lebih organ ekstranodal atau jaringan dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening.

Keterangan yang dicantumkan pada setiap stadium:

A	A Tanpa gejala
B	Demam (suhu >38 oC), keringat malam, penurunan berat badan >10 % dalam waktu 6 bulan sebelumnya)
X	*Bulky disease* (pembesaran mediastium >1/3, adanya massa kelenjar dengan diameter maksimal 10 cm)

Tabel 1. Perbandingan klinis Limfoma Hodgkin dan Non Hodgkin

Karakteristik	Limfoma Hodgkin	Limfoma non Hodgkin	
		Low grade	*Intermediate/ high grade*
Tempat asal	Nodal	Ekstranodal (10%)	Ekstranodal (35%)
Distribusi nodal	Sentripetal (aksial)	Sentrifugal	Sentrifugal
Penyebaran nodal	*Contiguous*	*Noncontiguous*	*Noncontiguous*
Keterlibatan susunan saraf pusat	Jarang (<1 %)	Jarang (< 1 %)	Jarang (<10%)
Keterlibatan hepar	Jarang	Sering (> 50 %)	Jarang
Keterlibatan sumsum tulang	Jarang (< 10%)	Sering (>50 %)	Jarang (< 20 %)
Keterlibatan sumsum tulang mempengaruhi buruknya prognosis	Ya	Tidak	Ya
Sembuh dengan kemoterapi	Ya	Tidak	Ya

Tabel 2. Perbandingan Klasifikasi Hodgkin's Disease (HD)

Jackson dan Parker	Lukes dan Butler	Konferensi Rye	Klasifikasi REAL	Klasifikasi WHO
Paragranuloma	Limfositik atau histiositik	Predominan limfosit	HD klasik nodular predominan-limfosit	HD nodular predominan-limfosit
	Limfositik atau histiositik nodular, difus	-	HD klasik padat-limfosit	HD klasik padat-limfosit
Granuloma	Sklerosis nodular	Sklerosis nodular	Sklerosis nodular	Sklerosis nodular
	Selularitas campuran	Selularitas campuran	Selularitas campuran	selularitas campuran
Sarkoma	Fibrosis difus	Deplesi limfosit	Deplesi limfosit	Deplesi limfosit
	Retikular	-	-	HD klasik yang tidak terklasifikasi

E Keterlibatan 1 organ ekstranodal yang contiguous atau proksimal terhadap regio kelenjar getak bening
CS *Clinical stage*
PS *Pathologic stage* (misalnya ditentukan pada laparotomi)

KLASIFIKASI LIMFOMA HODGKIN

Biopsi kelenjar secara eksisi biasanya memberi hasil gambaran histopatologis lebih jelas dari biopsi cucuk jarum (*fine needle biopsy*);

Klasifikasi Rye:

- *Lymphocyte Predominant*
- *Nodular sclerosis*
- *Mixed cellularity*
- *Lymphocyte depletion*

Klasifikasi WHO:

- *Nodular lymphocyte predominance Hodgkin Lymphoma* (Nodular LPHL):Saat ini dikenal sebagai *indolent B-cell Non Hodgkin Lymphoma* dan bukan *true Hodgkin Disease.* Tipe ini mempunyai sel limfosit dan histiosit, CD 20 positif tetapi tidak memberikan gambaran sel Reed-Stenberg.
- *Classic Hodgkin Limphoma: Lymphocyte rich, Nodular sclerosis, Mixed cellurarity, Lymphocyte depleted.*

TERAPI

Pengobatan limfoma Hodgkin adalah radioterapi ditambah kemoterapi, tergantung dari *staging* (*Clinical stage* = CS) dan faktor risiko.

Radioterapi meliputi *extended field radiotherapy* (EFRT), *involved field radiotherapy* (IFRT) dan radioterapi (RT) pada Limfoma Residual atau *Bulky Disease.*

Tabel 3. Rekomendasi Terapi

Kelompok	Stadium	Rekomendasi
Stadium dini (*favorable*)	CS I-IIA /B tanpa faktor risiko	EFRT (30-36 Gy) atau 4-6 siklus kemoterapi + IFRT 20-36 Gy
Stadium dini (*unfavorable*)	CS I-II A/B + RF	4-6 siklus kemoterapi + IFRT 20-36 Gy
Stadium lanjut	CS IIB +RF;CS IIIA/B CS IV A/B	6-8 siklus kemoterapi + RT 20-36 Gy pada limfoma residual dan *bulky disease*

Faktor risiko untuk terapi menurut *German Hodgkin's Lymphoma Study Group* (GHSG) meliputi:

- Massa mediastinal yang besar
- Ekstranodal
- Peningkatan laju endap darah, ≥ 50 untuk tanpa gejala atau ≥ 30 untuk dengan gejala (B)
- Tiga atau lebih regio yang terkena

Menurut EORTC/GELA (*European Organization for Research and Treatment of Carcinoma/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) faktor risiko yaitu:

- Massa mediastinal yang besar
- Usia 50 tahun atau lebih
- Peningkatan laju endap darah
- Keterlibatan 4 regio atau lebih

Dalam *guideline* yang dikeluarkan oleh *National Comprehensive Cancer Network* (2004) regiman kemoterapi yang direkomendasikan adalah ABVD dan Stanford V sebagai kemoterapi terpilih.

Terapi lain Penyakit Hodgkin yang masih diteliti adalah: Imunoterapi dengan antibodi monoklonal anti CD 20, imunotoksin anti CD 25, bispesifik monoklonal antibodi CD 16/CD 30 bispesifik antibodi dan *radio immunoconjugates.*

PENYAKIT HODGKIN DAN KEHAMILAN

Penyakit Hodgkin dapat dijumpai pada kehamilan,

Tabel 4. Regimen Kemoterapi Penyakit Hodgkin

Regimen	Dosis (mg/m2)	Pemberian	Jadwal (hari)	Siklus (hari)
MOPP				21
- *Mechloretamine*	6	IV	1,8	
- *Oncovin*	1,4	IV	1,8	
- *Procarbazine*	100	PO	1-14	
- *Prednisone*	40	PO	1-14	
COPP				28
- *Cyclophosphamide*	650	IV	1,8	
- *Oncovin*	1,4	IV	1,8	
- *Procarbazine*	100	PO	1-14	
- *Prednisone*	40	PO	1-14	
ABVD				28
- *Adriamycin*	25	IV	1,15	
- *Bleomycin*	10	IV	1,15	
- *Vinblastine*	6	IV	1,15	
- *Dacarbazine*	375	IV	1,15	
Stanford V				
- *Mechlorethamine*	6	IV	minggu 1,5,9	12 minggu
- *Adriamycin*	25	IV	minggu 1,3,5,9,11	
- *Vinblastine*	6	IV	minggu 1,3,5,9,11	
- *Vincristine*	1,4	IV	minggu 2,4,6,8,10,12	
- *Bleomycin*	5	IV	minggu 2,4,6,8,10,12	
- *Etoposide*	60 x 2	IV	minggu 3,7,11	
- *Prednisone*	40	PO	minggu 1–9, *tappering* minggu 10 – 12	
- G-CSF	-	SC		

Tabel 5. Rekomendasi Terapi untuk Limfoma Hodgkin Relaps dan Progresif Primer

Relaps	Terapi
• Relaps setelah radioterapi	Kemoterapi
• Nodal relaps CS I – II tanpa gejala B, tanpa radioterapi sebelumnya	Radioterapi salvage
• Progresif primer	*High dose chemotherapy* (HDCT) diikuti oleh transplantasi sel asal "*Autologous Stem Cell Transplantation*" (ASCT)
• Relaps dini	
• Relaps lanjut	

beberapa hal penting yang perlu diketahui:

- Tidak ada transmisi penyakit Hodgkin ke bay
- Bila memerlukan radiasi sebaiknya ditunda sampai melahirkan kecuali pada "*Bulky Disease*" dan diberikan dengan pelindung.
- Bila diperlukan radiasi pada semester pertama dapat dipertimbangkan abortus terapeutik. Malformasi fetus terjadi pada 15% kasus bila kemoterapi diberikan pada semester pertama, tidak terjadi pada semester berikutnya.
- Hindarkan kemoterapi dalam 3 minggu sebelum melahirkan untuk menghindari netropeni pada bayi.

PROGNOSIS

Ada tujuh faktor risiko independen untuk memprediksi masa bebas progresi penyakit FFR (*Freedom From Progression*), yaitu : 1). Jenis Kelamin, 2). Usia >45 tahun; 3). Stadium IV; 4). Hb <10 gr%; 5). Leukosit > 15000/ mm^3; 6). Limfosit <600/mm^3 atau <8 % leukosit; 7). Serum albumin <4 gr%

Pasien tanpa faktor risiko FFP = 84%, dengan satu faktor risiko FFP = 77%, dengan dua faktor risiko FFP = 67%, tiga faktor risiko FFP = 60%, empat faktor risiko FFP = 51%, lima faktor risiko atau lebih FFP = 42%.

REFERENSI

Hodgkin's Disease ; National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1, 2004

Diehl V, Mauch PV, Harris NL : Hodgkin's Disease in Vincent T Devita Jr Eds. Cancer, Principles and Practice of Oncology, Lippincot Williams & Wilkins, 6th Ed., 2001, pp 2339-87.

Stein RS and Morgan DS : Hodgkin's Disease in Wintrobe's Clinical Hematology, Lippincott Williams & Wilkins, 11th Ed., 2004, pp 2521-54.

Iman Supandiman, Rachmat Sumantri, Heri Fadjari, Pandji Irani Fianza, Amaylia Oehadian : Pedoman Diagnosis dan Terapi Hematolog - Onkologi Medik, Bandung, 2003.

393

KARSINOMA NASOFARING

Zakifman Jack

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring(KNF) adalah satu dari lima tumor ganas terbanyak di Indonesia. Sampai saat ini karsinoma nasofaring menduduki ranking teratas diantara kanker Teling Hidung Tenggorokan di Indonesia. Berbagai laporan dari Jakarta dan 10 kota besar lainnya menyatakan bahwa kanker nasofaring merupakan kanker terbanyak pada keganasan daerah kepala leher.Di Rumah Sakit Kanker Dharmais rata rata tercatat 70 kasus baru per tahun.

Sebagian besar dari pada pasien pasien tersebut baru datang berobat pada stadium lanjut, sehingga efektivitas pengobatan pun menjadi rendah. Ini disebabkan faktor ketidaktahuan, ekonomi, lokasi yang jauh dari pusat pengobatan dan lain lain. Sementara dari kemajuan pengobatan dan teknologi diketahui bahwa karsinoma nasofaring merupakan kanker yang sensitif terhadap radiasi dan kemoterapi. Berbagai laporan penelitian memperlihatkan hasil yang menggembirakan. Hal ini merupakan tantangan bagi kita sebagai tenaga medis untuk memberikan pengetahuan kepada masyarakat dan memberikan pengobatan yang tepat guna dan hasil guna yang lebih baik.

DEFINISI

Karsinoma nasofaring adalah tumor ganas yang tumbuh di nasofaring. Fossa *Rosenmuller* adalah tempat tersering untuk tumbuhnya tumor ganas tersebut.

Nasofaring adalah struktur kuboid yang dilapisi oleh epitel kolumnar mukosiliar berlapis. Sebelah anterior merupakan lanjutan dari rongga hidung melalui bagian belakang koana. Atapnya merupakan basis sfenoid, *basiocciput* dan lengkung depan dari *Atlas*. Sementara dinding samping terdiri dari muara tube *Eustachius* yang terletak diantara elevasi*torus tubarii*.Dibelakang torus terletak fossa *Rosenmuller*, tempat tersering tumbuhnya tumor nasofaring.Dasar nasofaring adalah permukaan atas dari *palatum molle*.

EPIDEMIOLOGI

Di Indonesia, survey kanker yang pernah dilakukan oleh Departemen Kesehatan 1977-1979 saja memperkirakan kasus baru KNF melebihi 1300 kasus, dan dewasa ini angka tersebut diperkirakan lebih tinggi lagi. Prevalensi 4,7 per 100.000 per tahun. Sedangkan dari seluruh kanker di Indonesia, KNF menduduki peringkat keempat, sesudah kanker ginekologi, payudara dan paru.

Di beberapa negara perbandingan rasio jenis kelamin pada pria 2-3 kali lebih besar dari wanita. Insidensi KNFberkisar antara umur 10-80 tahun dan mencapai puncak pada usia 40-50 tahun.

KNF banyak ditemukan di Asia Selatan, dan insidensi tertinggi ditemukan di daerah pantai Cina (Kanton, Taiwan), yaitu lebih dari setengah insidens seluruh kanker di sana. Karsinoma nasofaring jarang ditemukan di Eropa dan Amerika (kurang dari 1% dari seluruh kanker). Frekuensi menengah ditemukan di Asia Tenggara (Indonesia dan Filipina) dan imigran Cina yang datang atau lahir di sana. Distribusi geografis seperti ini dapat dipengaruhi beberapa hal seperti perbedaan etiologi atau faktor predisposisi (herediter, lingkungan, virus).Ditemukan hubungan yang erat antara kejadian KNF dengan ditemukannya antibodi terhadap virus *Epstein-Barr* dan konsumsi ikan asin yang merupakan makanan yang sering dimakan di Cina Selatan dan Indonesia.Nitrosamin yang terdapat didalam ikan asin diketahui sebagai media yang baik untuk tumbuhnya virus EB. Demikian juga faktor lain seperti merokok, polusi udara, pekerjaan, defisiensi nutrisi atau vitamin. Selain itu beberapa penelitian melaporkan KNF banyak ditemukan pada lapisan ekonomi berpenghasilan rendah.

PATOGENESIS

Perkembangan KNF dapat melalui infiltrasi maupun ekspansi. Pertumbuhan awal sering berupa mukosa yang abnormal,atau kadang kadang tidak ada perubahan sama sekali. Dalam keadaan terahir ini tumor berada di submukosa, yang selanjutnya akan berkembang keluar area nasofaring. Banyaknya drainase limfatik sekitar leher membantu penyebaran lebih lanjut, yaitu sepanjang vena jugularis, *spinal accessory nerve* dan kelenjar retrofaring medial dari arteri karotis.

Pembesaran kelenjar getah bening (kgb) leher merupakan keluhan tersering (hampir 90% pasien), timbulnya gangguan pendengaran, tinitus, gejala hidung tersumbat, dan nyeri. Gejala-gejala ini timbul sebagai akibat pertumbuhan tumor. Tumor dapat memasuki rongga parafaringeal melalui sinus *Morgagni*. Infiltrasi lateral kerongga para nasofaring dapat mempengaruhi otot *pterygoid* dan menyebabkan trismus. Terlibatnya saraf kranial sering timbul akibat infiltrasi tumor ke tulang dasar otak (*skull base*).Pertumbuhan tumor ke sinus kavernosus dapat menyebabkan gangguan saraf II dan VI.

Penyebaran limfatik sering terjadi sejak awal. Pembesaran KGB leher sering terjadi bilateral. Pembesaran KGB retrofaring dan faring bagian lateral sering terjadi sejak awal. Pembesaran KGB jugularis bagian sepertiga tengah dan bawah termasuk supraklavikula terjadi kemudian. Kelenjar getah bening mediastinum dan retroperitoneal jarang terlibat.

Penyebaran hematogenik lebih sering terjadi pada karsinoma tidak berdiferensiasi, dibanding karsinoma sel skuamosa.Penyebaran dapat terjadi ke tulang, paru dan hati.

GEJALA DAN TANDA

Tanda awal KNF sering berupa pembesaran KGB leher. Gejala dan tanda awal ini sering tidak khas dan diabaikan, kecuali bila sudah timbul gejala neurologis yang merupakan tanda khas KNF.

Gejala dan tanda klinis karsinoma nasofaring:

- Pembesaran KGB leher, sekitar 40%.
- Keluhan hidung: tersumbat, mimisan, *rhinolalia*, sekitar 20-25%.
- Gejala telinga: tuli unilateral, *otitis media*, sekitar 20%.
- Gejala neurologi: penglihatan ganda, sekitar 20%.
- Sakit kepala.

Dari gejala gejala tersebut, mimisan dan sakit kepala merupakan gejala awal yang paling sering timbul, sehingga bila ada gejala tersebut kita harus curiga adanya KNF yang tentunya harus dipastikan melalui biopsi nasofaring.

ETIOLOGI

Etiologi yang sangat mungkin berhubungan dengan Kanker nasofaring.

1. Virus *Epstein-Barr* (EB).
2. Genetik (*HLA-family clustering*) dan ras.
3. Zat kimia:nitrosamin, hidrokarbon karsinogenik, *benzopyrene, benzoanthracene*. Zat-zat ini dapat ditemukan pada ikan asin, sayur kering dan salmon asap.
4. Menghirup asap dari kayu hangus, asap masakan, cairan anti nyamuk yang terbakar.
5. Ekstrak tanaman, contohnya: *croton tigluim, Euphorbia lathyris, croton megalocarpus*, yang dikenal sebagai obat tradisional, yang diketahui sebagai promoter virus EB.
6. Status ekonomi rendah.
7. Pekerjaan yang sering terpapar zat karsinogen, seperti pabrik kayu dan plastik.
8. Pasien penyakit hidung dan tenggorokan, seperti otitis media berulang, sinusitis, trauma nasal dan tonsilitis berulang.
9. Gaya hidup dan pengaruh kultur, termasuk kondisi perumahan.
10. Pengaruh geografi. Insidensi KNF lebih rendah terjadi pada orang Cina yang lahir di USA dibanding dengan yang lahir di daratan Cina.
11. Onkogen.

DIAGNOSIS

Dari anamnesis harus ditanyakan hal hal sebagai berikut: adanya mimisan berulang yang jumlahnya tidak begitu banyak, sakit kepala, gejala hidung tersumbat, penglihatan ganda, gangguan pendengaran, neuralgia, riwayat penyakit hidung dan tenggorokan yang berulang.

Dari pemeriksaan fisis dapat dijumpai pembesaran KGB leher, supraklavikula, epistaksis, strabismus, gangguan pendengaran, diplopia, eksoftalmus, enoftalmus, miosis, amaurosis, gangguan menelan, regurgitasi nasal, disfonia, gangguan gerakan lidah, paralisis okulomotor.

Sering terjadi sindrom sebagai berikut pada kelemahan saraf kranial:

1. *Sphenoid fissure syndrome*: diplopia dan neuralgi.
2. *Orbital apex syndrome:amaurosis (optic nerve)* pada keterlibatan nervus optikus.
3. *Lateral wall of the cavernosus syndrome:amaurosis,*

exopthalmus dan paralisis okulomotor.

Bila terjadi pembesaran KGB leher bagian atas dan melibatkan saraf kranial, maka dapat dijumpai sindrom sebagai berikut:

1. *Vernet's syndrome*: gangguan menelan, regurgitasi nasal, *dysphonia, paralisis trapezius* (IX,X,XI).
2. *Collet-Sicard's syndrome*: Sama dengan sindrom diatas ditambah dengan terganggunya gerakan lidah karena keterlibatan saraf XII.
3. *Villaret's syndrome*: miosis dan enoftalmus.

Beberapa pemeriksaan seromarker untuk melihat kadar antibodi serum spesifik terhadap virus EB yang dapat dilakukan untuk menunjang diagnosis, antara lain: *IgAantiVCA,, IgAantiEA, IgAantiEBNA.*

Biopsi nasofaring adalah tindakan terpenting yang harus dilakukan untuk menegakkan diagnosis pasti, dan dilakukan oleh sejawat ahli THT.Biasanya dilakukan rinoskopi posterior, endoskopi, nasofaringoskopi kaku/ fleksibel.Dengan alat *fiberoptic* dan *coldlight endoscopes* maka tumor yang sangat kecil pun dapat terlihat.

Pemeriksaan radiologi: *Convential tomorgraphy* atau CT *scan* perlu dilakukan untuk melihat adanya tumor, terutama bila sudah menginfiltrasi dasar otak, pembesaran KGB dan dapat melihat metastasis tulang. Disamping itu pemeriksaan dengan CT *scan* penting untuk *staging* klinik, untuk mengetahui adanya metastasis sehingga dapat ditetapkan stadium penyakit.

Disamping itu pemeriksaan *MRI* (*magnetic reconance imaging*) dapat dipertimbangkan khususnya pada kasus-kasus dengan ekstensi intra kranial, kelainan minimal, endofitik.

Bone scan dilakukan untuk mengetahui adanya metastasis tulang.

Pemeriksaan konvensional yang jauh lebih murah seperti foto torak tetap berperanan untuk melihat nodul metastasis paru dan efusi pleura, ultrasonografi abdomen untuk melihat nodul metastasis pada hati dan foto polos tulang untuk melihat metastasis tulang.

Konsultasi kepada sejawat ahli mata dan ahli neurologi perlu dilakukan untuk mengetahui lebih mendalam mengenai status mata dan neurologi.

Diagnosis Banding:

- Adenoid.
- Fibroma nasofaring.
- Limfoma maligna.
- Tuberkulosis nasofaring, walaupun jarang.

HISTOPATOLOGI

World Health Organization (WHO) membagi histopatologi menjadi 3 tipe:

- Karsinoma skuamosa berkeratin (WHO tipe 1).
- Karsinoma skuamosa tidak berkeratin (WHO tipe 2).
- Karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe 3).

WHO tipe 3 adalah yang terbanyak (± 89%), sementara tipe 1 paling banyak di Amerika Utara.

Tumor Primer (T)

Tx	Tumor primer tak dapat dinilai
T0	Tidak terdapat tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas pada nasofaring
T2	Tumor meluas ke jaringan lunak nasofaring dan atau nasal fosa
T2a	Tanpa perluasan ke parafaringeal
T2b	Dengan perpanjangan parafaringeal
T3	Tumor masuk ke struktur tulang dan atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial dan atau keterlibatan saraf kranial, infratemporal fossa, hipofaring atau orbita

KGB regional (N)

NX	Kgb regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke kgb regional
N1	Metastasis bilateral di kgb, 6 cm atau kurang diatas fosa supraklavikula
N2	Metastasis bilateral di kgb, 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar di atas fosa supraklavikula
N3	Metastasis di kgb, ukuran > 6 cm
N3a	Ukuran > 6 cm
N3b	Perluasan ke supraklavikula

Metastasis jauh (M)

MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Stadium

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIB	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
	T2b	N1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	Semua T	N3	M0
	Semua T	Semua N	M1

KLASIFIKASI/*STAGING*

***UICC (Union Internationale Contre Cancer)TNM Classification*.**

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan pengobatan untuk KNF dilakukan melalui kerja sama dalam tim terpadu yang terdiri dari dokter THT, Radioterapi, Penyakit Dalam (khususnya subspesialis Hematologi dan Onkologi Medik), Mata, Neurologi, Rehabilitasi Medik, Kedokteran Jiwa, dan Gizi klinik.

Modalitas pengobatan KNF sebagai berikut:

- Radioterapi (termasuk brakiterapi)
- Kemoterapi.
- Kemoradiasi.
- Terapi target.
- Operasi.

RADIOTERAPI.

KNF diketahui sangat sensitif terhadap radioterapi, dan sejak lama radioterapi disepakati sebagai terapi definitif KNF. Radioterapi dapat diberikan pada lesi primer nasofaring dan KGB leher. Radioterapi pun dapat diberikan pada nodul residu. Di samping itu dapat juga diberikan brakiterapi. Mengenai dosis, jadwal dan strategi pemberian dilakukan oleh dokter Radioterapi melalui kerja sama tim terpadu.

KEMOTERAPI

Karsinoma nasofaring diketahui sebagai kanker yang sensitif terhadap kemoterapi. Berbagai sitostatika telah diketahui sejak lama. Sitostatika dapat diberikan secara tunggal, maupun kombinasi berbagai sitostatika dalam bentuk regimen. Pemberian regimen ini bertujuan untuk mendapatkan efikasi yang lebih tinggi karena kerja sinergistik beberapa jenis sitostatika, efek samping yang lebih kecil karena dosis masing masing sitostatika dapat diberikan lebih kecil, dan terbukti dari berbagai penelitian dan laporan dapat mencapai kesintasan yang lebih panjang. Pemberian kemoterapi dapat mendahului radioterapi (neoajuvan), bersama sama radioterapi (kemoradiasi) atau sesudah radioterapi (ajuvan). Regimen yang terbukti ampuh untuk KNF adalah regimen yang mengandung *cisplatin*.

Obat obat sitostatika yang lazim digunakan dewasa ini adalah *cisplatin, carboplatin*, 5 *fluorouracil,paclitaxel, docetaxel*, dan *gemcitabine*.

Kemoterapi tunggal biasanya diberikan sebagai terapi paliatif, atau pada pasien yang kondisinya lemah, usia tua, dan pada kemoradiasi.

Contoh kemoterapi tunggal:

- *Cisplatin* 40 mg/m2, i.v, sekali seminggu.
- *Paclitaxel* 60 mg/m2, i.v, sekali seminggu.
- *Docetaxel* 25 mg/m2, i.v, sekali seminggu.
- Gemcitabine 1000-1250 mg/m2 hari 1 dan 8 (siklus 21 hari).

Contoh regimen kemoterapi:

- *Cisplatin* 100 mg/m2, drip i.v, hari 1.
  5 Fluoro Uracil 1000 mg/m2/hari, continous drip i.v, hari 1 sampai dengan hari 5.
  Diulang setiap 21 hari.
- *Paclitaxel* 175 mg/m2, i.v, hari 1.
  Carboplatin AUC VI, i.v, hari 1.
  Diulang setiap 21 hari.
- *Docetaxel* 75 mg/m2, i.v, hari 1.
  Cisplatin 75 mg/m2, i.v, hari 1.
  Diulang setiap 21 hari.
- *Gemcitabine* 1250 mg/m2, i.v, hari 1.
  Cisplatin 75 mg/m2, i.v, hari 1.
  Diulang setiap 21 hari.
- *Docetaxel* 75 mg/m2, i.v, hari 1
  Cisplatin 100 mg/m2, I,v, hari 1.
  5 Fluoro uracil 1000mg/m2/hari, i.v, hari 1 sampai hari 5.
  (harus diberi *growth factor* untuk mengatasi depresi sumsum tulang)
  Diulang setiap 21 hari.

KEMORADIASI

Kemoradiasi adalah kemoterapi yang diberikan bersamaan dengan radiasi. Kemoterapi diberikan setiap awal minggu, sementara radiasi dilakukan setiap hari sampai tercapai dosis total yang ditetapkan.

Maksud pemberian kemoterapi mendahului radiasi disini adalah untuk membuat sel sel kanker tersebut menjadi lebih sensitif terhadap radiasi yang diberikan kemudian, karena pemberian kemoterapi dalam dosis tertentu akan mengakumulasi sel-sel kanker tersebut dalam fase G2 dan M yang relatif lebih sensitif terhadap radiasi. Ini yang disebut efek *radiosensitizer*.

Adapun dosis kemoterapi yang diberikan sama dengan dosis kemoterapi tunggal (kecuali *Gemcitabine* hanya diberikan dengan dosis aktual 200 mg/minggu).

TERAPI TARGET

Sampai saat ini dikenal 2 macam terapi target yang dari beberapa penelitian terbukti efektif terhadap KNF, yaitu *Cetuximab* dan *Nimotuzumab*. Keduanya merupakan anti *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor).EGFR* ini terdapat pada sel normal, tetapi pada KNF terdapat hiperekspresi yang mengakibatkan meningkatnya pembelahan sel, meningkatnya angiogenesis, metastasis dan meningkatnya resistensi terhadap radiasi dan kemoterapi. Pemberian anti EGFR dapat mencegah bergabungnya ligan dengan reseptor sehingga menghambat alur pensinyalan intraselular dengan akibat terhambatnya proses di atas tadi. Pemberian terapi target ini dapat diberikan bersamaan dengan radiasi atau kemoterapi.

Contoh pemberian terapi target:

- *Cetuximab* 400 mg i.v hari 1 diikuti dengan 250 mg i.v setiap minggu.
  Radioterapi 70 Gy (2 Gy 5 kali seminggu).
- *Nimotuzumab* 200 mg i.v dosis actual setiap minggu.
  Radioterapi 70 Gy.

OPERASI

Melihat anatomi lokasi tumor tersebut maka terapi operatif kurang mendapat tempat dalam pengobatan KNF.Tindakan operasi diseksi leher hanya dilakukan pada residu regional apabila primer bersih.

PANDUAN PENATALAKSANAAN

- Stadium I: radiasi eksterna (6000cgy,30 kali) + brakiterapi (300cgy,4-6 kali)
  Parsial respon: dilakukan penilaian 2 bulan pasca radioterapi dengan pencitraan maupun klinis. Diberikan ajuvan kemoterapi, bila tidak ada respon: diberikan kemoterapi lini 2.
  Rekuren/residif: bila < 1 tahun dilakukan reseksi dan kemoterapi, bila > 1 tahun dilakukan reseksi dan kemoradiasi.
- Stadium II:
  T2aN0M0: diberikan radiasi eksterna + brakiterapi
  T2bN0M0: kemoradiasi + brakiterapi.
    Parsial respon: kemoterapi ajuvan.
    Tidak respon: kemoterapi lini 2.
    Residif/rekuren: bila < 1 tahun dilakukan kemoterapi saja (*unresectable*), bila > 1 tahun dilakukan kemoradiasi (*unresectable*).
- Stadium III: kemoradiasi.
  Parsial respon: diberikan ajuvan kemoterapi, reseksi (lokal,regional)
- Stadium IV:
  T4N0M0: kemoradiasi.
  T1-4N3M0: neoajuvan. Jika terdapat penekanan saraf kranial oleh massa maka terlebih dahulu tindakan radioterapi cito.
  Residif/rekuren: bila < 1 tahun maka dilakukan kemoterapi, bila > 1 tahun maka dilakukan kemoradiasi.
  T1-4N1-3M1: kemoterapi.
  Kecuali bila pada *bone scan* ada lesi metastasis, maka diberikan radioterapi terlebih dahulu untuk tulang penyangga berat badan (*weight bearing bone*).

TINDAK LANJUT

Pada tahun pertama, tindak lanjut dilakukan setiap 1-2 bulan, pada tahun ke 2 setiap 2-3 bulan, pada tahun ke 3 setiap 4-6 bulan, pada tahun berikutnya setiap 12 bulan.

Pada setiap tindak lanjut dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan nasofaringoskopi. Bila tidak ditemukan kelainan, maka tindak lanjut dapat dilakukan setiap 12 bulan sekali sampai tahun ke 5. Pemeriksaan yang dilakukan setiap 6 bulan adalah foto toraks, CT nasofaring, seromarker, *bone scan*, USG abdomen dan laboratorium. Untuk KNF tipe 1 (WHO) seromarker tidak perlu diperiksa.

Selain itu pasien juga perlu menjalani rehabilitasi di URM (unit rehabilitasi medik) untuk mencegah timbulnya trismus, kekakuan leher dan saliva kering.

KOMPLIKASI

Penyebaran lokal dari tumor primer ke daerah sekitarnya dapat menyebabkan terjadinya *sphenoid fissure syndrome*, *orbital apex syndrome* dan *lateral wall of the cavernous sinus syndrome*.

Penyebaran limfatik dapat menyebabkan terjadinya *Vernet's syndrome, Collet-Sicard'ssyndrome* dan *Villaret's syndrome*.

Penyebaran hematogen terutama terjadi pada KNF tidak berdiferensiasi (WHO tipe 3) dapat menyebabkan metastasis jauh (tulang,paru dan hati).

PENCEGAHAN

Untuk pencegahan onset penyakit banyak hal yang dapat dilakukan seperti jangan terlalu sering mengonsumsi makanan yang mengandung nitrosamin. Untuk para pekerja yang bekerja di pabrik terutama pabrik pengolahan kayu dan plastik diusahakan agar pabrik tersebut mempunyai ventilasi yang cukup sehingga asap yang timbul dapat keluar melalui ventilasi tadi sehingga tidak banyak yang terhirup oleh para pekerja. Demikan juga untuk kondisi perumahan tempat tinggal harus mempunyai ventilasi yang cukup.

Untuk para penderita penyakit THT diharapkan agar mengobati penyakitnya sampai tuntas agar tidak berulang yang merupakan faktor predisposisi terjadinya KNF.

Untuk para penderita KNF harus dimotivasi dan diberi pengertian agar mengikuti program pengobatannya dengan benar untuk mencegah perburukan penyakit, timbulnya komplikasi dan mengurangi terjadinya gejala sisa.

Untuk para penderita yang telah mendapatkan *complete response* seharusnya mengikuti *follow up* dengan jadwal yang benar untuk mengatasi kekambuhan.

PROGNOSIS

Prognosis KNF sangat berhubungan erat dengan stadium penyakit, makin tinggi stadium akanmemperburuk prognosis. Ini terlihat dari tabel di bawah ini.

Tabel 1. Kesintasan Lima Tahun Pasien Tumor Epitelial Ganas Nasofaring.

T	%	N	%
T1	50	No	60
T2	40	N1	45
T3	30	N2	30
T4	10	N3	25

Terdapat hubungan yang erat antara keterlibatan KGB regional dengan metastasis jauh. Makin besar N maka makin berpotensi untuk terjadinya metastasis jauh.

Tipe histologi juga berpengaruh terhadap prognosis, seperti terlihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 2. Prognosis [illegible] Histologi KNF dengan Pengobatan Kon[illegible]

Karsinoma Berskuamosa	Karsinoma tidak Berdiferensiasi
• *5 years survival* berkisar 25%	• *5 years survival rate* berkisar 45%
• Rekurensi:lokal 60%, kgb regional 40%	• Rekurensi: lokal 30%, kgb regional 25%
• Metastasis jauh jarang, 10%	• Metastasis jauh35%

Dari berbagai penelitian dan laporan diketahui bahwa pada pasien KNF lokoregional lanjut yang tidak diobati,pemberian kemoradiasi yang diikuti dengan kemoterapi ajuvan menghasilkan peningkatan kontrol lokal, menurunkan metastasis sistemik, meningkatkan *disease free survival* dan *overall survival*. Sementara kemoterapi neoajuvan meningkatkan *disease free survival*, tapi tidak mempengaruhi *overall survival*.

REFERENSI

Schantz SP, Harrison LB. Cancer of the Head and Neck in De Vita: Cancer: Principles and Practise of Oncology 1993 ; 4: 502 - 603.

Chan AT, Felip E; ESMO Guidelines Working Group: Nasopharyngeal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Ann. Oncol.2009; 20 (Suppl 4) : 123-125.

Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.2006 ;15: 1765 - 1777.

Ablashi DV. Epstein-Barr virus markers in the diagnosis and prognosis of nasopharyngeal carcinoma in Cancer in Asia and Pasific 1988 ; 1: 471 - 486.

Guigay J. Advances in nasopharyngeal carcinoma. Curr.Opin. Oncol.2008;20: 103-110.

Boussen, Cvitkovic E, Wendling JL, et al. Chemotherapy of metastatic and/or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleomycin and fluorouracil. J Clin Oncol 1991 ; 9: 1675 - 1681.

Komari B, Harsal A, Soeis D et al. Panduan penatalaksanaan karsinoma nasofaring. Panduan penatalaksanaan kanker THT. Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta 2010: 1 - 10.

Baujat B et al; MAC-NPC Collaborative Group: Chemotherapyin locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.2006;64: 47 - 56.

Bernier J. A multidisciplinary approach to squamous cell carcinoma of the head and neck: an update: Curr.Opin.Oncol. 2008; 20: 249 - 255.

Bernier J, Scheneider D. Cetuximab combined with radiotherapy: An alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinoma ofthe head and neck. Eur.J.Cancer.2007; 43: 35 - 45.

Vermorken JB et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/ormetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum -based therapies. Cancer.2008; 112: 2710 - 2719.

Chen Y et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngel carcinoma in endemic regions of China. Int.J.Radiat. Oncol.Biol,Phys. 2008 ; 71: 1356 - 1364.

Chua DT et al. Long term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma; a pooled data analysis of two phase III trials, J.Clin.Oncol.2005;23: 1118 - 1124.

Melarkode S, Ramakrishnan, Eswaraiah A et al. Nimotuzumab a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. mAbs.2009; 1:1: 41 - 48.

Cromber T, Osario M, Cruz T etal. Use of the humanized anti-Epidermal Growth Factor Receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. J.Clin.Oncol. 2004; 22: 1646 - 1654.

394

KANKER PARU

Zulkifli Amin

PENDAHULUAN

Prevalensi kanker paru di negara maju sangat tinggi, di USA tahun 2002 dilaporkan terdapat 169.400 kasus baru (merupakan 13% dari semua kanker baru yang terdiagnosis) dengan 154.900 kematian (merupakan 28% dari seluruh kematian akibat kanker). Di Inggris angka kejadiannya mencapai 40.000/tahun. Di Indonesia kanker paru menduduki peringkat 4 kanker terbanyak, di RS Kanker Dharmais Jakarta tahun 1998 menduduki urutan ke-3 sesudah kanker payudara dan leher rahim. Angka kematian akibat kanker paru di seluruh dunia mencapai kurang lebih satu juta penduduk tiap tahunnya. Karena sistem pencatatan kita yang belum baik prevalensi pastinya belum diketahui tapi klinik tumor dan paru di Rumah Sakit merasakan benar peningkatannya. Di negara berkembang lain dilaporkan insidensnya naik dengan cepat antara lain karena konsumsi rokok berlebihan seperti di Cina yang mengonsumsi 30% rokok dunia. Sebagian besar kanker paru mengenai pria (65%) dengan *life time risk* 1:13 sedangkan pada perempuan 1:20.

JENIS TUMOR PARU

Untuk tujuan pengobatan, pembagian praktis meliputi: a). *small cell lung cancer* (SCLC), b). NSCLC (*non small cell lung cancer*/karsinoma skuamosa, adeno karsinoma, karsinoma sel besar).

Klasifikasi histologis WHO 1999 untuk tumor paru dan tumor pleura, mencakup:

Tumor epitelial

- **Jinak**: papiloma, adenoma.
- **Lesi pre-invasif**: displasia skuamosa/karsinoma in situ, hiperplasia adenomatosa *atipik*, hiperplasia sel endokrin pulmona difus idiopatik.
- **Ganas**:
  - Karsinoma sel skuamosa: papiler, *clear cell, basaloid,*
  - *Small cell carcinoma: combined small cell carcinoma,*
  - Adenokarsinoma:
    - asinar,
    - papiler,
    - Bronkoalveolar: nonmucinous, *mucinous, mixed mucinous and nonmucinous or indeterminate cell type),*
    - *Solid carcinoma with mucin formation,*
    - *Adenocarcinoma with mixed subtypes,*
    - Varian-varian lain.
  - ***Large cell carcinoma*** *: Large cell neuroendocrine carcinoma, Basaloid carcinoma, Lymphoe-pithelioma-like carcinoma, Clear cell carcinoma, Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype.*
  - **Karsinoma adenoskuamosa**.
  - ***Carcinoma with pleomorphic sarcomatoid or sarcomatous elements.***
  - ***Carcinoid tumor:*** *typical carcinoid, atypicalcarcinoid,*
  - ***Carcinomas of salicary gland type:*** *mucoepidermoid carcinoma, adenoid cystic carcinoma*
- Lain-lain: Tumor jaringan lunak
- Tumor mesotelial: Mesotelioma jinak/ ganas
- Penyakit limfoproliferatif
- Tumor sekunder
- Tumor yang tidak dapat diklasifikasikan
- *Tumor-like lesions*
- Tumor lain-lain

PATOLOGI

Small Cell Lung Cancer (SCLC)

Gambaran histologinya yang khas adalah dominasi sel-sel kecil yang hampir semuanya diisi oleh mukus dengan sebaran kromatin yang sedikit sekali tanpa nukleoli. Disebut juga *oat cell carcinoma* karena bentuknya mirip dengan bentuk biji gandum, sel kecil ini cenderung berkumpul di sekeliling pembuluh darah halus menyerupai pseudoroset. Sel-sel yang bemitosis banyak sekali ditemukan begitu juga gambaran nekrosis. DNA yang terlepas menyebabkan warna gelap di sekitar pembuluh darah

Non Small Cell Carcinoma **(NSCLC)**

Karsinoma sel skuamosa/karsinoma bronkogenik. Karsinoma sel skuamosa mempunyai ciri khas proses keratinisasi dan pembentukan "*bridge*" intraselular, studi sitologi memperlihatkan perubahan yang nyata dari displasia skuamosa ke karsinoma in situ.

Adenokarsinoma. Khas dengan bentuk formasi glandular dan kecenderungan ke arah pembentukan konfigurasi papiler. Biasanya membentuk musin, sering tumbuh dari bekas kerusakan jaringan paru (*scar*). Dengan penanda tumor CEA (*Carcinoma Embrionic Antigen*) karsinoma ini bisa dibedakan dari mesotelioma

Karsinoma Bronkoalveolar. Merupakan subtipe dari adenokarsinoma, mengikuti/ meliputi permukaan alveolar tanpa menginvasi atau merusak jaringan paru.

Karsinoma Sel Besar. Merupakan suatu subtipe yang gambaran histologisnya dibuat secara ekslusi. Dia termasuk NSCLC tapi tak ada gambaran diferensiasi skuamosa atau glandular, sel bersifat anaplastik, tak berdiferensiasi, biasanya disertai dengan infiltrasi sel netrofil.

ETIOLOGI KANKER PARU

Seperti umumnya kanker yang lain penyebab pasti kanker paru belum diketahui, tapi paparan atau inhalasi berkepanjangan suatu zat yang bersifat karsinogenik merupakan faktor penyebab utama selain adanya faktor lain seperti kekebalan tubuh, genetik dan lain-lain.

Dari beberapa kepustakaan telah dilaporkan bahwa etiologi kanker paru sangat berhubungan dengan kebiasaan merokok. Lombard dan Doering (1928), telah melaporkan tingginya insiden kanker paru pada perokok dibandingkan dengan yang tidak merokok.

Terdapat hubungan antara rata-rata jumlah rokok yang dihisap per hari dengan tingginya insiden kanker paru. Dikatakan bahwa 1 dari 9 perokok berat akan menderita kanker paru. Belakangan, laporan beberapa penelitian mendapatkan bahwa perokok pasif pun akan be risiko terkena kanker paru. Anak-anak yang terpapar asap rokok selama 25 tahun pada usia dewasa akan terkena risiko kanker paru dua kali lipat dibandingkan dengan yang tidak terpapar, dan perempuan yang hidup dengan suami/pasangan perokok juga terkena risiko kanker paru 2-3 kali lipat. Diperkirakan 25% kanker paru dari non-perokok berasal dari perokok pasif. Insidens kanker paru pada perempuan di USA dalam 10 tahun terakhir ini juga naik menjadi 5% per tahun, antara lain karena meningkatnya jumlah perempuan perokok atau sebagai perokok pasif.

Efek rokok bukan saja mengakibatkan kanker paru, tapi dapat juga menimbulkan kanker pada organ lain seperti mulut, laring dan esofagus.

Laporan dari NCI (*National Cancer Institute*) di USA tahun 1992 mendapatkan angka kejadian kanker pada organ lain seperti ginjal, vesika urinaria, ovarium, uterus, kolon, rektum, hati, penis dan lain-lain yang lebih tinggi pada pasien yang merokok daripada yang bukan perokok.

Diperkirakan terdapat metabolit dalam asap rokok yang bersifat karsinogen terhadap organ tubuh tersebut. Zat-zat berbahaya yang telah dibuktikan terdapat dalam rokok dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Kandungan Berbahaya pada Rokok

Substansi	Efek	Model
Particulate Phase		
a. Neutral Fraction		
- Benzo (a) pyrene	C	Rodents
- Dibenz (a) anthracene	C	
b. Basic Fraction	C	
- Nicotene		
- Nitrosamine	C	Rodents
c. Acidic Fraction	CC+TP	
- Cathecol		
- Unidentified	TP	
d. Residue	C	
- Nickel	C	
- Cadmium	C	
- 210PO	C	
- Gaseous Phase	C + M	
- Hydrazine	C	Mice
- Vinyl chloride	M	Ames

Dikutip dari: *Cancer: Principle and Practical Oncology* 4th ed, 1989
C= karsinogenik, CC= ko-karsinogenik,
TP= pro motor tumor, M= mutagen

- Neuromiopati
- Endokrin: sekresi berlebihan hormon paratiroid (hiperkalsemia)

Etiologi lain dari kanker paru yang pernah dilaporkan antara lain:

- **Paparan zat karsinogen,** seperti:
  - Asbestos, sering menimbulkan mesotelioma
  - Radiasi ion pada pekerja tambang uranium
  - Radon, arsen, kromium, nikel, polisiklik hidrokarbon, vinil klorida

Polusi udara. Pasien kanker paru lebih banyak di daerah urban yang banyak polusi udaranya dibandingkan yang tinggal di daerah rural.

Genetik. Terdapat perubahan/mutasi beberapa gen yang berperanan dalam kanker paru, yakni: *Proto oncogen, Tumor supressor gene, Gene encoding enzyme*

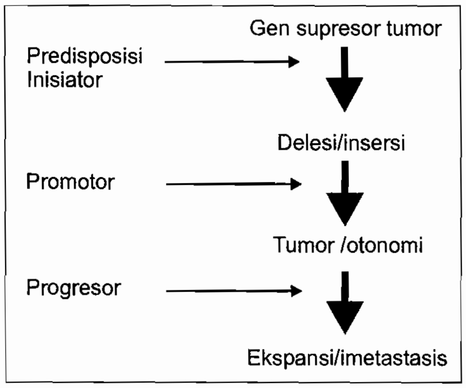
Teori onkogenesis. Terjadinya kanker paru didasari perubahan tampilnya gen supresor tumor dalam genom (onkogen). Adanya inisiator mengubah gen supresor tumor dengan cara menghilangkan (delesi) atau penyisipan (insersi) sebagian susunan pasangan basanya. Tampilnya gen erbB1 dan atau neu/erbB2 berperan dalam anti apoptosis (mekanisme sel untuk mati secara alamiah/ *programmed cell death*). Perubahan tampilan gen kasus ini menyebabkan sel sasaran, dalam hal ini sel paru, berubah menjadi sel kanker dengan sifat pertumbuhan yang otonom. Tampilan kromosom gen pada pasien kanker paru yang sudah tercatat dapat dilihat pada tabel 2.

Rokok selain sebagai inisiator juga merupakan promotor dan progresor yang diketahui sangat berkaitan (terbesar) dengan terjadinya kanker paru. Dengan demikian kanker merupakan penyakit genetik yang pada permulaan terbatas pada sel sasaran kemudian menjadi agresif pada jaringan sekitarnya bahkan mengenai organ lain.

Diet. Beberapa penelitian melaporkan bahwa rendahnya konsumsi terhadap betakarotene, selenium dan vitamin A menyebabkan tingginya risiko terkena kanker paru.

Tabel 2. ***Rearrangement*** **Kromosom yang Diasosiasikan dengan Kanker Paru**

Rearrangement	**Gen terlibat**	***Rearrangement***	**Gen terlibat**
Del1p36	Fgr	del 8p	
Del1p32	L-myc	del9p21	cdkn2
Del1p11-13	N-ras	delp11p13	
Del1q22-qter	Ski	delp11p15	H-ras
Del1q32-qter	Trk	delp13p12-15	
Del1q32	Fhit	delp13p14-23	
Del12-12	Fhit	delp13q	
Del3q14,2	Fhit	delp13q	
Del3p25	Raf	del/ins17p13	p53
Del5q	Fms	17q12-22	neu/erbB2
7p11-13	erbB1	del22q	sis



Gambar 1. Kaskade onkogenesis

GAMBARAN KLINIS KANKER PARU

Pada fase awal kebanyakan kanker paru tidak menunjukkan gejala-gejala klinis. Bila sudah menampakkan gejala berarti pasien sudah dalam stadium lanjut.

Gejala-gejala dapat bersifat:

- Lokal (tumor tumbuh setempat):
  - Batuk baru atau batuk lebih hebat pada batuk kronis.
  - Hemoptisis
  - Mengi (*wheezing, stridor*) karena ada obstruksi saluran napas
  - Kadang terdapat kavitas seperti abses paru
  - Atelektasis
- Invasi lokal:
  - Nyeri dada
  - Dispnea karena efusi pleura
  - Invasi ke perikardium, dapat terjadi tamponade atau aritmia
  - Sindrom vena kava superior
  - Sindrom Horner (*facial anhidrosis, ptosis, miosis*)
  - Suara serak, karena penekanan pada *nervus laryngeal recurrent*
  - Sindrom Pancoast, karena invasi pada pleksus brakialis dan saraf simpatis servikalis.
- Gejala Penyakit Metastasis:
  - Pada otak, tulang, hati, adrenal
  - Limfadenopati servikal dan supraklavikula (sering menyertai metastasis)
- Sindrom Paraneoplastik: Terdapat pada 10% kanker paru, dengan gejala:
  - Sistemik: penurunan berat badan, anoreksia, demam
  - Hematologi: leukositosis, anemia, hiperkoagulasi
  - Hipertrofi osteoartropati
  - Neurologik: dementia, ataksia, tremor, neuropati perifer

  - Dermatologik: eritema multiform, hiperkeratosis, jari tabuh
  - Renal: *syndrome of inappropriate andiuretic hormone* (SIADH)
- Asimtomatik dengan kelainan radiologis
  - Sering terdapat pada perokok dengan PPOK/ COPD yang terdeteksi secara radiologis.
  - Kelainan berupa nodul soliter.

DETEKSI DINI KANKER PARU

Anamnesis yang lengkap dan pemeriksaan fisik yang teliti, merupakan kunci untuk mendapatkan diagnosis yang tepat. Selain gejala klinis yang telah disebutkan di atas, beberapa faktor perlu diperhatikan pada pasien tersangka kanker paru, seperti: faktor umur, kebiasaan merokok, adanya riwayat kanker dalam keluarga, paparan zat karsinogen atau jamur, dan infeksi yang dapat menyebabkan nodul soliter paru. Menemukan kanker paru pada stadium dini sangat sulit karena pada stadium ini tidak ada keluhan atau gejala. Ukuran tumor pada stadium dini relatif kecil (< 1 cm) dan tumor masih berada pada epitel bronkus. Foto rontgen dada juga tidak dapat mendeteksi kanker tersebut. Keadaan ini disebut sebagai *tumor in situ* (T_{is}). Untuk mendapatkan sel tumor tersebut hanya bisa dengan pemeriksaan sitologi sputum dengan bantuan bronkoskopi. Angka keberhasilan diagnosis pemeriksaan sitologi sputum ini pada pasien tanpa kelainan klinis dan radiologis relatif kecil, dan bila ditemukan maka juga sulit menentukan asal sel tumor tersebut dalam traktus respiratorius. Untuk mempermudah penemuan dini ini dianjurkan melakukan pemeriksaan penapisan (*screening*)dengan cara memeriksa sitologi sputum dan foto rontgen dada, secara berkala. *National Cancer institute* (NCI) di USA menganjurkan penapisan dilakukan setiap 4 bulan dan terutama ditujukan pada laki-laki > 40 tahun, merokok >1 bungkus perhari dan atau bekerja di lingkungan berpolusi yang memungkinkan terjadi kanker paru (pabrik cat, plastik, asbes dan lain-lain). Penelitian yang dilakukan oleh NCI pada 3 pusat riset kanker selama > 20 tahun terhadap lebih dari 30.000 sukarelawan laki-laki perokok berat, dimana setengahnya menjalani penapisan intensif dengan pemeriksaan sitologi sputum tiap 4 bulan dan foto rontgen dada (PA dan lateral) tiap tahun dan setengah lainnya sebagai kelompok kontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan angka positif tumor stadium awal pada kelompok pertama sebesar 45% dan kelompok kontrol sebesar 15%. Pasien dengan kanker paru tersebut memiliki angka kesintasan 5 tahun sebesar 35% dibandingkan kelompok kontrol sebesar 13%. Dalam studi ini, pemeriksaan sel ganas dengan pemeriksaan sitologi sputum lebih mudah menemukan karsinoma sel skuamosa, sedangkan foto rontgen dada lebih banyak menemukan adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. *Small cell carcinoma* jarang terdeteksi pada stadium dini ini. Keseluruhan studi menyimpulkan bahwa terdapat nilai positif (manfaat) penapisan dalam deteksi dini kanker paru.

PROSEDUR DIAGNOSTIK

Foto Rontgen Dada Secara Posterior-anterior (PA) dan Lateral.

Pemeriksaan awal sederhana yang dapat mendeteksi adanya kanker paru. Studi dari Mayo Clinic USA, menemukan 61% tumor paru terdeteksi dalam pemeriksaan rutin dengan foto rontgen dada biasa, sedangkan pemeriksaan sitologi sputum hanya bisa mendeteksi 19%. Kelainan pada foto rontgen dada untuk kanker paru dapat dilihat pada tabel 3.

Pada kanker paru, pemeriksaan foto rontgen dada ulang diperlukan juga untuk menilai *doubling time*nya. Dilaporkan bahwa, kebanyakan kanker paru mempunyai *doubling time* antara 37-465 hari. Bila *doubling time* > 18 bulan, berarti tumornya jinak. Tanda-tanda tumor jinak lainnya adalah lesi berbentuk bulat konsentris, solid dan adanya kalsifikasi yang tegas.

Pemeriksaan foto rontgen dada dengan cara tomografi lebih akurat menunjang kemungkinan adanya tumor paru, bila dengan cara foto dada biasa tidak dapat memastikan

Tabel 3. Pola Foto Rontgen Dada Berdasarkan Gambaran Histologi

	Squamous cell carcinoma	***Small cell***	***Adeno carcinoma***	***Large cell***
Masa hilar atau perihilar	40%	78%	17%	32%
Lesi parenkim				
< 4,0 cm	9%	21%	45%	18%
> 4,0 cm	19%	8%	26%	41%
Obstruksi,pneumonitis, kolaps atau konstriksi daerah peripleural	31%	32%	74%	65%
Pembesaran mediastinum	2%	13%	3%	10%

keberadaan tumor. Pemeriksaan penunjang radiologis lain yang kadang-kadang diperlukan juga adalah bronkografi, fluoroskopi, *superior vena cavografi, ventilation/perfusion scanning,ultrasound sonography.*

Pemeriksaan *Computed Tomography* dan *Magnetic Resonance Imaging*.

Pemeriksaan CT *scan* pada toraks, lebih sensitif daripada pemeriksaan foto dada biasa, karena bisa mendeteksi kelainan atau nodul dengan diameter minimal 3 mm, walaupun hasil positif palsu untuk kelainan sebesar itu mencapai 25-60%. Bila fasilitas memungkinkan, pemeriksaan CT *scan* bisa sebagai pemeriksaan penapisan kedua setelah foto rontgen dada biasa. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) tidak rutin dikerjakan, karena ia hanya terbatas untuk menilai kelainan tumor yang menginvasi kedalam vertebra, medula spinal, mediastinum, di samping biayanya juga cukup mahal.

Pemeriksaan MRI toraks tidak lebih superior dibandingkan CT *scan* toraks. Saat ini sedang dikembangkan teknik *imaging* yang lebih akurat yakni *Positron Emission Tomography* (PET) yang dapat membedakan tumor jinak dan ganas berdasarkan perbedaan biokimia dalam metabolisme zat-zat seperti glukosa, oksigen, protein, asam nukleat. Contoh zat yang dipakai: methionine 11C dan F-18 *fluorodeoxyglucose* (FD6).

Tumor yang kurang dari 1 cm, agak sulit dideteksi karena ukuran kecil tersebut kurang diresolusi oleh PET *Scanner.* Sensitivitas dan spesifisitas cara PET ini dilaporkan 83-93% sensitif dan 60-90% spesifik.

Beberapa positif palsu untuk tanda malignan ditemukan juga pada lesi inflamasi dan infeksi seperti aspergilosis dan tuberkulosis. Walaupun begitu, dari beberapa studi diketahui pemeriksaan PET mempunyai nilai akurasi lebih baik daripada pemeriksaan CT *scan.*

Pemeriksaan *Bone Scanning*

Pemeriksaan ini diperlukan bila diduga ada tanda-tanda metastasis ke tulang. Insidens metastasis tumor *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) ke tulang dilaporkan sebesar 15%.

PEMERIKSAAN SITOLOGI

Pemeriksaan sitologi sputum rutin dikerjakan terutama bila pasien ada keluhan seperti batuk. Pemeriksaan sitologi tidak selalu memberikan hasil positif karena ia tergantung dari:

- Letak tumor terhadap bronkus.
- Jenis tumor
- Teknik mengeluarkan sputum
- Jumlah sputum yang diperiksa. Dianjurkan pemeriksaan 3-5 hari berturut-turut
- Waktu pemeriksaan sputum (sputum harus segar)

Pada kanker paru yang letaknya sentral, pemeriksaan sputum yang baik dapat memberikan hasil positif sampai 67-85% pada karsinoma sel skuamosa. Pemeriksaan sitologi sputum dianjurkan sebagai pemeriksaan rutin dan penapisan untuk diagnosis dini kanker paru, dan saat ini sedang dikembangkan diagnosis dini pemeriksaan sputum memakai *immune staining* dengan MAb antibodi 624H_{12} untuk antigen SCLC (*small cell lung cancer*) dan antibodi 703 D_4 untuk antigen NSCLC (*non small cell lung cancer*). Berdasarkan laporan dari *National Cancer Institute* USA teknik ini memberikan hasil sensitivitas 91% dan spesifisitas 88%.

Pemeriksaan sitologi lain untuk diagnostik kanker paru dapat dilakukan pada cairan pleura, aspirasi kelenjar getah bening servikal, supraklavikula, bilasan dan sikatan bronkus pada bronkoskopi.

PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI

Pemeriksaan histopatologi adalah baku emas diagnosis kanker paru. Untuk mendapatkan spesimennya dapat dilakukan biopsi melalui:

Bronkoskopi. Modifikasi dari bronkoskopi serat optik dapat berupa:

- *Trans bronchial lung biopsy* (TBLB) dengan tuntunan fluroskopi, atau ultrasonografi
- Belakangan ini sedang dikembangkan pemeriksaan *fluorescence bronchoscopy* dengan memakai *fluorescence exchancing agent* seperti Hp D (*hemato porphyrin derivative*) memberikan konsentrat fluoresensi pada jaringan kanker. Teknik yang lebih baru lagi adalah dengan *auto fluoresence bronchoscopy.* Hasil pemeriksaan ini menunjukkan hasil 50% lebih sensitif daripada *white light bronchoscopy* untuk deteksi karsinoma in situ dan displasia berat
- *Ultrasound bronchoscopy*, juga dikembangkan pada saat ini untuk mendeteksi tumor perifer, tumor endobronkial, kelenjar getah bening mediastinum dan lesi daerah hilus.
- Hasil positif dengan bronkoskopi ini dapat mencapai 95% untuk tumor yang letaknya sentral dan 70 - 80 % untuk tumor yang letaknya perifer
- *Trans-bronchial Needle-Aspiration* (TBNA). Dikerjakan pada nodul getah bening di hilus atau mediastinum. Hasilnya akan lebih baik bila dituntun dengan CT *scan.*

Trans Torakal Biopsi (TTB).

Biopsi dengan TTB terutama untuk lesi yang letaknya perifer dengan ukuran > 2 cm, sensitivitasnya mencapai

90-95%. Komplikasi pneumotorak dapat mencapai 20-25% dan hemoptisis sampai 20%. Dengan persiapan yang lebih baik, risiko komplikasi ini bisa diperkecil. Hasil pemeriksaan akan lebih baik bila ada tuntunan CT *scan*, USG atau fluoroskopi. Biopsi kelenjar getah bening yang teraba, dapat dilakukan secara Daniel's biopsi yakni pada kelenjar-kelenjar getah *bening scalaneus* supraklavikular.

Torakoskopi

Biopsi tumor di daerah pleura memberikan hasil yang lebih baik dengan cara torakoskopi daripada cara membuta (*blind*). Untuk tumor yang letaknya dipermukaan pleura visceralis biopsi dengan cara *Video Assisted Thorascoscopy* memiliki sensitivitas dan spesifisitas hingga 100%, dengan risiko komplikasi yang amat rendah.

Mediastinoskopi

Lebih dari 20 % kanker paru bermetastasis ke mediastinum, terutama *Small Cell Ca* dan *Large Cell Ca*. Untuk mendapatkan tumor metastasis atau kelenjar getah bening yang terlibat dapat dilakukan dengan cara mediastinoskopi di mana mediastinoskopi dimasukkan melalui insisi supra sternal. Hasil biopsi memberikan nilai positif 40%. Dari studi lain nilai negatif palsu pada mediastinoskopi didapat sebesar 8-12 (diikuti dengan torakotomi).

Torakotomi

Torakotomi untuk diagnostik kanker paru dikerjakan bila berbagai prosedur non invasif dan invasif sebelumnya gagal mendapatkan sel tumor.

PEMERIKSAAN SEROLOGI/*TUMOR MARKER*

Sampai saat ini belum ada pemeriksaan serologi penanda tumor (*tumor-marker*) untuk diagnostik kanker paru yang spesifitasnya tinggi.

Beberapa tes yang dipakai adalah: a). CEA (*Carcinoma Embryonic Antigen*), b). NSE (*Neuron-spesific enolase*). c). Cyfra 21-1 (*Cytokeratin fragments 19*).

NSE diketahui spesifik untuk *Small Cell Carcinoma* dan sensitivitasnya dilaporkan 52%, sedangkan Cyfra 21-1 mencapal 50% untuk kelompok LD (*limited disease*)-SCLC.

Pada kelompok ED (*extensive disease*) SCLC, sensitivitas NSE 42% dan Cyfra 21-1 mencapai 50%.

Bila pemeriksaan ini digabung maka sensitivitas jadi 78% untuk kelompok LD dan 82% kelompok ED. Uji serologis penanda tumor tersebut sampai saat ini lebih banyak dipakai untuk evaluasi hasil pengobatan kanker paru.

DIAGNOSIS KANKER PARU

Langkah pertama adalah pemeriksaan secara radiologis dengan menentukan apakah lesi intra torakal tersebut sebagai tumor jinak atau ganas. Bila fasilitas ada dengan teknik *Positron Emission Tomography* (PET) dapat dibedakan antara tumor jinak dan ganas serta untuk menentukan *staging* penyakit. Kemudian tentukan apakah letak lesi sentral atau perifer, yang bertujuan untuk menentukan bagaimana cara pengambilan jaringan tumor. Untuk lesi yang letaknya perifer, kombinasi bronkoskopi dengan biopsi, sikatan, bilasan, transtorakal biopsi/aspirasi dan tuntunan USG atau CT *scan* akan memberikan hasil yang lebih baik. Sedangkan untuk lesi letak sentral, langkah pertama sebaiknya dengan pemeriksaan sitologi sputum diikuti bronkoskopi fleksibel. Secara radiologis dapat ditentukan ukuran tumor (T), kelenjar getah bening torakal (N) dan mestasis ke organ lain (M).

PENENTUAN STADIUM KANKER PARU

Penentuan stadium yang dibuat oleh *The International System for Staging Lung Cancer*, serta diterima oleh *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dan *The Union Internationale Contrele Cancer* (UICC), membuat klasifikasi kanker paru pada tahun 1973 dan kemudian direvisi 1986 dan terakhir pada tahun 1997.

Stadium kanker paru dapat ditentukan secara: 1). Diagnosis klinis (c TNM), 2). Reseksi surgikal-patologis (p TNM), 3). Evaluasi surgikal (s TNM), 4). *Retreatment* (r TNM), 5). Autopsi (a TNM).

Untuk stadium kanker paru, sedikitnya diperlukan pemeriksaan CT *scan* toraks, USG abdomen (atau CT *scan* abdomen), CT *scan* otak dan *bone scanning.*

KANKER PARU SEKUNDER

Kanker paru sekunder adalah kanker yang bermetastasis ke paru-paru, sedangkan primernya berasal dari luar paru.

Insidens kanker paru sekunder 9.7% dari seluruh kanker paru. Diperkirakan 30% dari semua neoplasma akan bermetastasis ke paru. Insidens kanker yang banyak bermetastasis ke paru-paru berturut-turut adalah, korio karsinoma (80%); osteo sarkoma (75%); kanker ginjal (70%), kanker tiroid (65%), melanoma. (60%); kanker payudara (55%), kanker prostat (45%), kanker nasofaring (20%) dan kanker lambung (20%).

Sedangkan gambaran yang ditimbulkannya bisa sebagai nodul soliter yang sering terdapat pada kanker kolon, kanker ginjal, kanker testis, kanker payudara, sarkoma dan melanoma. Tetapi gambaran terbanyak (75%)

Tabel 4. *Staging* Sistem TNM

TNM	***Occult Ca***	**Tx No**	**Mo**		BARU 1997
Stage 0	Tis	*Carcinoma*	*in situ*		
Stage I	T1-2	N0	Mo	Stadium IA	T1N0M0
Stage II	T1-2	N1	Mo	Stadium IB	T2N0M0
Stage III A	T3	N0-1	Mo	Stadium IIA	T1N1M0
	T1-3	N2	Mo	Stadium IIB	T2N1M0
Stage IIIB	T4	N0-3	Mo	Stadium IIIA	T1-3N2M0
					T3 N1M0
	T1-3	N3	Mo	Stadium IIIB	T4 Any NM0
					Any TN3MO
Stage IV	T1-4	N1-3	M1	Stadium IV	Any T Any NM1

Keterangan :

Tx : 1). Tumor terbukti ganas didapat dari sekret bronkopulmoner, tapi tidak terlihat secara bronkoskopis dan radiologis. 2). Tumor tidak bisa dinilai pada *staging retreatment.*

Tis : *carcinoma in situ* (*pre invasive carcinoma*)

T1 : tumor, diameter < 3 cm

T2 : tumor, diameter > 3 cm atau terdapat atelektasis pada distal hilus

T3 : tumor ukuran apapun meluas ke pleura,dinding dada,diafragma, perikardium, < 2 cm dari carina, terdapat atelektasis total.

T4 : tumor ukuran apapun invasi ke mediastinum atau terdapat efusi pleura malignan

No : tidak ada kelenjar getah bening (KGB) yang terlibat

N1 : metastasis KGB bronkopulmoner atau ipsilateral hilus

N2 : metastasis KGB mediastinal atas sub carina

N3 : metastasis KGB mediastinal kontra lateral atau hilus atau KGB skaleneus atau supraklavikular

Mo : tidak ada metastasis jinak

M1 : metastasis jinak pada organ (otak, hati, dll)

adalah lesi multipel. Metastasis ke paru jarang memberikan keluhan atau gejala, misalnya batuk atau hemoptisis, karena lesi metastasis jarang menginvasi bronkus. Keluhan yang sering terjadi adalah sesak.

Masalah bisa timbul bila didapatkan nodul soliter pada pasien yang diketahui menderita kanker pada tempat lain. Biasanya nodul soliter tersebut dianggap kanker paru primer, apalagi bila pasien berusia lebih dari 35 tahun dan faktor risikonya tinggi.

PENGOBATAN

Tujuan Pengobatan Kanker

- Kuratif: menyembuhkan atau memperpanjang masa bebas penyakit dan meningkatkan angka harapan hidup pasien
- Paliatif: mengurangi dampak kanker, meningkatkan kualitas hidup
- Rawat rumah (*Hospice care*) pada kasus terminal: mengurangi dampak fisik maupun psikologis kanker baik pada pasien maupun keluarga
- Suportif: menunjang pengobatan kuratif paliatif dan terminal seperti pemberian nutrisi, transfusi darah dan komponen darah, *growth factors* obat anti nyeri dan obat anti infeksi

Terdapat perbedaan fundamental perangai biologis *Non Small Cell Lung Cance* (NSCLC) dengan *Small Cell Lung Cance* (SCLC) sehingga pengobatannya harus dibedakan menurut jenis:

NSCLC

Penentuan stadium (*staging*) TNM yang didasarkan ukuran tumor (T) kelenjar getah bening yang terlibat (N) dan ada tidaknya metastase bermanfaat sekali dalam penentuan tatalaksana NSCLC ini. *Staging* dimulai dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang teliti dengan perhatian khusus kepada keadaan sistemik, kardio pulmonal, neurologi dan skeletal. Hitung jenis sel darah tepi dan pemeriksaan kimia darah diperlukan untuk mencari kemungkinan adanya metastase ke sumsum tulang, hati dan tengkorak.

Pengobatan NSCLC. Terapi bedah adalah pilihan pertama pada stadium I atau II pada pasien dengan sisa cadangan parenkim parunya yang adekuat. Reseksi paru biasanya ditoleransi baik bila prediktif FEV pasca reseksi yang didapat dari pemeriksaan spirometri preoperatif dan kuantitatif ventilasi perfusi *scanning* melebihi 1000 ml. Luasnya penyebaran intra toraks yang ditemui saat operasi menjadi pedoman luas prosedur operasi yang dilaksanakan. Lobektomi atau pneumonektomi tetap sebagai standar di mana segmentektomi dan reseksi baji bilobektori atau reseksi *sleeve* jadi pilihan pada situasi tertentu.

Kesintasan pasien yang dioperasi pada stadium I mendekati 60%, pada stadium II 26-37% dari II a 17-36,3%. Pada stadium III A masih ada kontroversi mengenai keberhasilan operasi bila kelenjar mediastinum ipsilateral atau dinding torak terdapat metastasis.

Pasien stadium III b dan IV tidak dioperasi *Combined modality therapy* yaitu gabungan radiasi, khemoterapi dengan operasi (dua atau tiga modalitas) dilaporkan memperpanjang kesintasan dari studi-studi yang masih berlangsung.

Radioterapi

Pada beberapa kasus yang *inoperable*, radioterapi dilakukan sebagai pengobatan kuratif dan bisa juga sebagai terapi adjuvan/ paliatif pada tumor dengan komplikasi seperti mengurangi efek obstruksi/ penekanan terhadap pembuluh darah/ bronkus.

Efek samping yang sering adalah disfagia karena esofagitis pasca radiasi, sedangkan pneumonitis pasca radiasi jarang terjadi (<10%). Radiasi dengan dosis paruh yang bertujuan kuratif secara teoritis bermanfaat pada kasus yang inoperabel tapi belum disokong data percobaan klinis yang sahih. Keberhasilan memperpanjang kesintasan sampai 20% dengan cara radiasi dosis paruh ini didapat dari kasus-kasus stadium I usia lanjut, kasus dengan penyakit penyerta sebagai penyulit operasi atau pasien yang menolak dioperasi.

Pasien dengan metastasis sebatas N1-2 atau saat operasi terlihat tumor sudah merambat sebatas sayatan operasi maka radiasi post operasi dianjurkan untuk diberikan. Radiasi preoperasi untuk mengecilkan ukuran tumor agar pada reseksi lebih komplit pada *pancoast tumor* atau stadium III b dilaporkan bermanfaat dari beberapa sentra kanker. Radiasi paliatif pada kasus sindrom vena kava superior atau kasus dengan komplikasi dalam rongga dada akibat kanker seperti hemoptisis, batuk refrakter, atelektasis, mengurangi nyeri akibat metastasis kranium dan tulang, juga amat berguna.

Kemoterapi

Prinsip kemoterapi. Sel kanker memiliki sifat perputaran daur sel lebih tinggi dibandingkan sel normal. Dengan demikian tingkat mitosis dan proliferasi tinggi. Sitostatika kebanyakan efektif terhadap sel bermitosis. Ada beberapa hal yang dapat memengaruhi kegagalan pencapaian target pengobatan antara lain: a). resistensi terhadap sitostatika; b). penurunan dosis sitostatika di mana penurunan dosis sebesar 20% akan menurunkan angka harapan sembuh sekitar 50%; c). penurunan intensitas obat dimana jumlah obat yang diterima selama kurun waktu tertentu kurang. Untuk mengatasi hal tersebut, dosis obat harus diberikan secara optimal dan sesuai jadwal pemberian. Kecuali terjadi hal-hal yang jika diberikan sitostatika akan lebih membahayakan jiwa.

Penggunaan resimen kemoterapi agresif (dosis tingg) harus didampingi dengan *rescue* sel induk darah yang berasal dari sumsum tulang atau darah tepi yang akan menggantikan sel induk darah akibat mieloablatif. Penilaian respons pengobatan kanker dapat dibagi menjadi lima golongan seperti : a). remisi komplit, tidak tampak seluruh tumor terukur atau lesi terdeteksi selama lebih dari 4 minggu; b). remisi parsial, tumor mengecil > 50% tumor terukur atau > 50% jumlah lesi terdeteksi menghilang; c). *stable disease* pengecilan 50% atau < 25% membesar; d). progresif tampak beberapa lesi baru atau > 25% membesar; e). Lokoprogresif: tumor membesar di dalam radius tumor (lokal).

Penggunaan kemoterapi pada pasien NSCLC dalam dua dekade terakhir ini sudah diteliti. Untuk pengobatan kuratif kemoterapi dikombinasikan secara terintegrasi dengan modalitas pengobatan kanker lainnya pada pasien dengan penyakit lokoregional lanjut.

Kemoterapi digunakan sebagai terapi baku untuk pasien mulai dari stadium III A dan untuk pengobatan paliatif

Kemoterapi neoajuvan diberikan mulai dari stadium II dengan sasaran lokoregional tumor dapat direseksi lengkap. Cara pemberian diberikan setelah terapi lokal. Terapi definitif dengan pembedahan ,radioterapi, atau keduanya diberikan di antara siklus pemberian kemoterapi.

Kemoradioterapi konkomitan, bertujuan untuk men ngkatkan kontrol lokoregional, radioterapi mulai dari *stage* III (*Unresectable locoregional*). Kemoterapi diberikan bersama-sama dengan radioterapi.

Pemilihan obat. Kebanyakan obat sitostatik mempunyai aktivitas cukup baik pada NSCLC dengan tingkat respons antara 15-33%, walaupun demikian penggunaan obat tunggal tidak mencapai remisi komplit. Kombinasi beberapa sitostatik telah banyak diteliti untuk meningkatkan tingkat respons yang akan berdampak pada harapan hidup.

Mula mula regimen CAMP yang terdiri dari siklofosfamid, doksorubisin, metotreksat dan prokarbasin, memberikan tingkat respons 26%. Beberapa protokol regimen lainnya kemudian dikembangkan dan dibandingkan dengan CAMP, seperti CAP yang memberikan tingkat respons 26%.

Obat lain. Obat obat baru saat ini telah banyak dihasilkan dan dicobakan sebagai obat tunggal seperti Paclitaxel, Docetaxsel, Vinorelbine, Gemcitabine, dan Irenotecan dengan hasil yang cukup menjanjikan, begitu juga bila dimasukkan ke regimen lama membentuk regimen baru.

Kemoterapi ajuvan dengan atau tanpa radioterapi. Mula-mula yang dikembangkan adalah protokol CAP (siklofosfamid, doksorubisin, dan cisplatin)

Kemoradioterapi konkomitan. Mula-mula protokol yang digunakan adalah protokol dengan basis cisplatin misalnya FP (5-Fluorouracil dan cisplatin), selanjutnya dikembangkan dengan memasukkan etoposide menjadi protokol EFP. Hasilnya dengan FP 68% menjadi komplit *resectable* sedangkan dengan EFP komplit *resectable* menjadi 76% sementara pada EP 65% menjadi komplit *resectable*.

Terapi biologi. BCG, levamisole, interferon dan interleukin, penggunaannya dengan kombinasi modalitas lainnya hasilnya masih kontroversial.

Terapi gen. Akhir-akhir ini dikembangkan penyelarasan gen (Chimeric) dengan cara transplantasi stem sel dari darah tepi maupun sumsum tulang alogenik

SMALL CELL LUNG CANCER (SCLC)

SCLC dibagi menjadi dua, yaitu: 1. *limited-stage disease* yang diobati dengan tujuan kuratif (kombinasi kemoterapi dan radiasi) dan angka keberhasilan terapi sebesar 20% serta 2. *extensive-stage disease* yang diobati dengan kemoterapi dan angka respon terapi inisial sebesar 60-70 % dan angka respon terapi komplit sebesar 20-30%. Median kesintasan untuk *limited-stage disease* adalah 18 bulan dan untuk *extensive-stage disease* adalah 9 bulan.

PROGNOSIS

- *Small Cell Lung Cancer (SCLC)*
    - Dengan adanya perubahan terapi dalam 15-20 tahun belakangan ini harapan hidup rata-rata (*median survival time*) yang tadinya < 3 bulan meningkat menjadi 1 tahun.
    - Pada kelompok *Limited Disease* harapan hidup rata-rata naik menjadi 1-2 tahun, sedangkan 20% dari jumlah tersebut tetap hidup dalam 2 tahun.
    - 30% meninggal karena komplikasi lokal dari tumor
    - 70% meninggal karena karsinomatosis
    - 50% bermetastasis ke otak (autopsi)
- *Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*
    - Yang terpenting pada prognosis kanker paru ini adalah menentukan stadium dari penyakit.
    - Dibandingkan dengan jenis lain dari NSCLC, karsinoma skuamosa tidaklah seburuk yang lainnya. Pada pasien yang dilakukan tindakan bedah, kemungkinan hidup 5 tahun setelah operasi adalah 30%
    - Kesintasan setelah tindakan bedah, 70% pada *occult carcinoma*; 35-40% pada stadium 1; 10-15% pada stadium II dan kurang dari 10% pada stadium III.
    - 75% karsinoma skuamosa meninggal akibat komplikasi torakal, 25 % karena ekstra torakal, 2% di antaranya meninggal karena gangguan sistem saraf sentral.
    - 40% adenokarsinoma dan karsinoma sel besar meninggal akibat komplikasi torakal, 55% karena ekstra torakal.
    - 15% adenokarsinoma dan karsinoma sel besar bermetastasis ke otak dan 8-9% meninggal karena kelainan sistem saraf sentral.
    - Harapan hidup rata-rata pasien tumor metastasis bervariasi, dari 6 bulan sampai dengan 1 tahun, dimana hal ini sangat tergantung pada: 1. *Performance status* (skala Karnofsky), 2. Luasnya penyakit, 3. Adanya penurunan berat badan dalam 6 bulan terakhir.

PENCEGAHAN

- Pencegahan yang paling penting adalah tidak merokok sejak usia muda. Berhenti merokok dapat mengurangi risiko terkena kanker paru. Penelitian dari kelompok perokok yang berusaha berhenti merokok, hanya 30% yang berhasil.
- Akhir-akhir ini pencegahan dengan *chemoprevention* banyak dilakukan, yakni dengan memakai derivat asam retinoid, karotenoid, vitamin C, selenium, dan lain-lain. Jika seseorang berisiko terkena kanker paru maka penggunaan betakaroten, retinol, isotretinoin ataupun *N-acetyl-cystein* dapat meningkatkan risiko kanker paru pada perokok. Untuk itu, penggunaan kemopreventif ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut sebelum akhirnya direkomendasi untuk digunakan. Hingga saat ini belum ada konsensus yang diterima oleh semua pihak.

REFERENSI

American College of Chest Physician. Lung Cancer Guideline Consensus. 2003.

Asril Bahar dan Zulkifli Amin. Pendekatan diagnosis kanker paru. Siang Klinik Bag.Ilmu Penyakit Dalam FKUI /RSUPNCM. Jakarta Juni 1998.

Bunn PA, Jr. Lung Cancer: Current Understanding of Biology, Diagnosis, Staging and Treatment. Bristol -Myers Co, Evansville-Indiana, 1988.

Bordow W, Moser KM. Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. Little Brown Co, Boston, 6th ed. 2003, 457-481.

Cancer : Principles and Practice of Oncology. Curtailing The Tobacco Pandemic. Devita-Hellman-Rosenberg Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1989, 4M ed, 480-91.

Givanella L, Piantanida R, Ceriani L,et al. Immunoassay of Neuron Specific Enolase (NSE) and Serum Fragments of Cytokeratin 1S (Cyfra 21-1) as Tumor Markers in Small Cell Lung Cancer : Clinical Evaluation and Biological Hypotesis. National Cancer Institute, Cancer.Lit, topic searches, 1997.

Hoffman PC et al : Lung Cancer. Lancet 2000;355:479.

nternational Union Against Cancer. Current Treatment of Cancer, Lung Tumors. Ed. Hoogstraten, Addis, Hanzen, Maltini, Spiro Springer-Verlag, Berlin, 1988.

Kvale, PA. Lung Cancer and Solitary Pulmonary Nodule. In: 11th National American College of Chest Physician (ACCP). Pulmonary Board Review, 2003, 41-56.

Karlinsky JB, Lau J, Goldstein RH. Decisiôn Making in Pulmonary Medicine. Neoplastic and Neoplastic Related Diseases of The Lung BC Decker, Philadelphia, 1991, 25-49.

Lazaar I, Pilewski J. Lung Cancer . Fishman AP, Kottloff RM. Eds. In: Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw-Hill. Int. Editions. Singapore. 1994

Leslie A Litzsky. Neoplasma of the lung. In Fishman AP: Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. McGraw-Hill New York 1998.

Minna JB. Neoplasms of The Lung. Harrison's Principles of internal Medicine MC Graw-Hill Co, New York 14th ed. 1998, 552-62.

Miller YE. Pulmonary Neoplasma. Cecil Textbook of Medicine Ed. Bennet Plum WB Saunders Co, Philadelphia 20th ed, 1996, 436-442.

Pass-HI, Mitchell JB, Jhonson DH, Turrisi AT. Lung Cancer: Principles and Practice. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, 1996, 305-508.

Pieterman RM et al : Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000;343:254.

Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. Consensus Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:320.

Reksodiputro AH, Tambunan K, Atmakusumah D dkk: Penatalaksanaan terpadu kanker paru. Siang Klinik Bag.Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPNCM. Jakarta Juni 1998.

Reif MS et al : Evidence-based medicine in the treatment of non small cell lung cancer. Clin Chest Med 2000;21:107.

Rom WN et al : Molecular and genetic aspects of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1355.

Schiepers, C. Role of Positron Emission Tomography in The Staging of Lung Cancer Lung Cancer, June 1997, Vol 17 supp, S.29-S.35.

Smith RA et al : Epidemiology of lung cancer. Radiol Clin North Am 2000;38:453.

Turner-Warmick M, Hudson ME, Canin B, Kerr IH. Clinical Atlas, Respiratory Diseases. JB Lippincott Co. Philadelphia, 1989, 7.2-7.43.

Zulkifli Amin. Ketepatan Diagnosis Keganasan Paru Secara Fiberoptik Bronkoskopi KOPAPDI X, Padang, Juni 1996.

Zulkifli Amin, Aryanto Suwondo: Tumor Paru. Dalam : Suparman , Waspaji Buku Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 2. Balai Penerbit FKUI, Jakarta 1990.

395

TUMOR JANTUNG

Idrus Alwi

TUMOR PRIMER

Tumor jantung primer jarang dijumpai. Insidensnya antara 0,0017-0,19% pada pasien yang diautopsi. Kurang lebih tiga perempatnya jinak secara histologis, dan sisanya, (yang hampir dalam seluruh kasus merupakan sarkoma), adalah tumor ganas. Hampir separuh tumor jantung jinak adalah miksoma dan mayoritas sisanya adalah lipoma, fibroelastoma papiler dan rabdomioma.

Sebelum tahun 1951, diagnosis tumor intrakardiak dibuat hanya saat pemeriksaan *post mortem*. Pada saat itu diagnosis tumor atrium kiri dikonfirmasi dengan pemeriksaan angiokardiografi. Penemuan ekokardiografi memungkinkan diagnosis tumor jantung *antemortem*. Metode pencitraan diagnostik tambahan mencakup *computed tomography* (CT) dan *nuclear magnetic resonance imaging* (MRI).

Tabel 1. Insidens Relatif Tumor Primer Jantung

Tipe	Jumlah	Persen
Jinak (Benigna)	199	58
• Miksoma	114	33,2
• Rabdomioma	20	5,8
• Fibroma	20	5,8
• Hemangioma	17	5
• Nodal atrioventrikular	10	2,9
• Sel granular	4	1,2
• Lipoma	2	0,6
• Paraganglioma	2	0,6
• Hamartoma miositik	2	0,6
• Kardiomiopati histiositoid	2	0,6
• Pseudotumor inflamasi	2	0,6
• Tumor jinak lain	4	1,2
Ganas (Maligna)	144	42
• Sarkoma	137	39,9
• Limfoma	7	2,1

Karena seluruh tumor jantung memiliki potensi komplikasi yang mengancam jiwa, dan sekarang banyak yang dapat disembuhkan dengan operasi, penting halnya diagnosis ditegakkan secara dini bila ada kecurigaan.

Manifestasi Klinis

Tumor jantung mungkin muncul dengan berbagai jenis manifestasi kardiak dan nonkardiak. Lokasi dan ukuran tumor merupakan penentu utama gejala-gejala dan tanda-tanda khusus. Sebagian besar muncul dalam manifestasi penyakit jantung yang lebih umum, seperti nyeri dada, sinkop, gagal jantung, murmur, aritmia, gangguan konduksi, dan efusi perikard dengan atau tanpa tamponad.

MIKSOMA

Miksoma adalah tipe tumor jantung primer yang paling sering dijumpai pada seluruh kelompok usia, terhitung sepertiga sampai setengah kasus pada pemeriksaan *postmortem* dan sekitar tiga perempat tumor ditangani dengan operasi. Dapat muncul di segala usia, paling sering pada dekade ketiga sampai keenam, dengan predileksi pada perempuan.

Miksoma biasanya muncul sporadis, namun sebagian berhubungan dengan transmisi dominan autosomal atau merupakan bagian dari sindrom yang melibatkan sekelompok kelainan termasuk *lentigines* atau *pigmented nevi*, penyakit korteks adrenal nodular primer dengan atau tanpa sindrom Cushing's, fibroadenoma mammae miksomatosa, tumor testikular, dan/atau adenoma pituitari dengan gigantisme atau akromegali. Pasien-pasien dengan kompleks *Carney* memiliki pigmentasi kulit yang tidak merata, miksomas, overaktivitas endokrin, dan *schwannomas* yang disebabkan oleh mutasi gen *encoding protein kinase A tipe I-α regulatory submit*. Berbagai penemuan tertentu dirujuk sebagai sindrom *NAME* (*nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, and ephelides*) atau sindrom *LAMB* (*lentigines, atrial myxoma, and blue nevi*). Kurang lebih 7% miksoma jantung berhubungan atau merupakan bagian dari sindrom miksoma dengan sekelompok kelainan yang digambarkan di atas.

Secara patologis, miksoma adalah neoplasma yang berasal dari endokardial. Miksoma mempunyai struktur gelatin yang terdiri dari sel-sel miksoma yang terletak pada stroma yang kaya akan glikosaminoglikan. Umumnya polipoid, sering *pedunculated* pada *fibrovascular stalk* dan memiliki diameter berkisar antara 1-15 cm, sebagian besar 5-6 cm. Sebagian besar soliter dan terletak pada atrium, khususnya bagian kiri, di mana mereka muncul dari septum interatrial kurang lebih dari *fossa ovalis*. Kebalikan dari tumor-tumor sporadis, tumor familial atau tumor sindrom miksoma cenderung muncul pada individu yang lebih muda, multipel atau ventrikular, dan memiliki kekambuhan yang lebih sering pasca operatif, mungkin menunjukkan asal yang multisentrik. Miksoma jantung biasanya berkembang di atrium. Sekitar 75% berasal dari atrium kiri dan 15-20% di atrium kanan.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis miksoma ditentukan oleh lokasi, ukuran dan mobilitas. Miksoma umumnya muncul dengan tanda-tanda dan gejala yang obstruktif, embolik, atau konstitusional. Manifestasi klinis yang paling umum menunjukkan penyakit katup mitral seperti stenosis karena prolaps tumor ke dalam orifisium mitral, atau regurgitasi karena trauma valvular yang disebabkan tumor. Miksoma ventrikular mungkin menyebabkan penyumbatan aliran ke luar (*outflow*) yang mirip dengan stenosis subaortik atau subpulmonik. Gejala-gejala dan tanda-tanda miksoma mungkin karena *onset* mendadak atau posisional yang pada dasarnya, merefleksikan perubahan dalam posisi tumor karena gaya gravitasi. Penemuan auskultasi, disebut "*tumor plop*", merupakan suara rendah yang khusus yang mungkin terdengar selama diastol awal atau mid-diastol dan dianggap karena berhentinya tumor secara mendadak begitu tumor menabrak dinding ventrikular. Karena sebagian miksoma berlokasi di atrium kiri, emboli sistemik sering ditemukan. Miksoma juga mungkin muncul sebagai emboli perifer atau emboli paru.

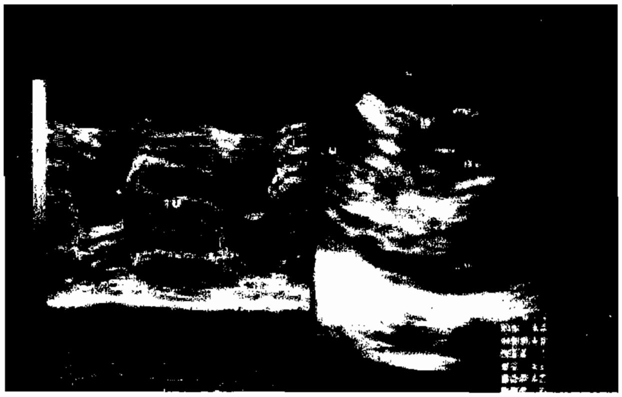
Gejala dan tanda-tanda konstitusional termasuk demam, turunnya berat badan, kakeksia, *malaise*, mialgia, artralgia, *rash*, dan hipergamaglobulinemia, Karena sebagian miksoma berlokasi di atrium kiri, emboli sistemik sering ditemukan. Anemia umumnya normokrom atau hipokrom, namun anemia hemolitik mungkin juga ditemukan karena destruksi mekanik eritrosit oleh tumor. Tanda lain yang lebih jarang seperti leukositosis, trombositopenia, sianosis, *clubbing fingers* dan fenomena Raynaud's. Miksoma seringkali salah didiagnosis sebagai endokarditis, penyakit vaskular kolagen, atau tumor nonkardiak.

Pemeriksaan Penunjang

Ekokardiografi transtorakal atau transesofageal berguna dalam menentukan diagnosis miksoma jantung dan memungkinkan penentuan tempat menempelnya tumor dan ukuran tumor, yang merupakan pertimbangan penting dalam perencanaan eksisi bedah. *Computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) khusus mungkin memberikan informasi penting sehubungan dengan ukuran, bentuk, komposisi, dan karakteristik permukaan tumor. Karena miksoma mungkin familial, penapisan dengan ekokardiografi pada keturunan generasi pertama penting, khususnya jika pasien masih muda dan memiliki tumor berganda atau terdapat sindrom miksoma. Meskipun kateterisasi jantung dan angiografi sebelumnya telah dipraktekkan secara rutin sebelum operasi, kateterisasi ruang di mana tumor tersebut berasal membawa risiko emboli tumor. Kateterisasi tidak lagi dianggap penting jika ada informasi noninvasif yang cukup dan tidak dipikirkan penyakit-penyakit jantung lain (misalnya penyakit jantung koroner).

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan terpilih pada miksoma adalah operasi, dan biasanya kuratif. Jika diagnosis sudah ditegakkan, operasi harus segera dikerjakan, karena kemungkinan komplikasi emboli atau mati mendadak. Pada sebagian besar kasus, miksoma jantung dapat dibuang dengan mudah karena *pedunculated.*



Reynen. N Engl J Med 1995;333:1610-7

Gambar 1. Ekokardiografi mode M dan 2-D menunjukkan miksoma atrium kiri

TUMOR JINAK LAINNYA

Lipoma jantung meskipun relatif sering, biasanya merupakan penemuan insidental pada pemeriksaan *postmortem*. Tumor ini mungkin tumbuh sampai sebesar 15 cm dan mungkin muncul dengan gejala karena interferensi mekanik dengan fungsi jantung, aritmia, atau gangguan konduksi, atau sebagai abnormalitas siluet jantung pada periksaan foto *rontgen* dada.

Fibroelastoma papiler, relatif merupakan penemuan sering pada katup-katup jantung atau *adjacent endothelium* pada *postmortem*, namun jarang menyebabkan gejala-gejala klinis. Terkadang, perkembangannya mungkin menyebabkan interferensi mekanik dengan fungsi katup.

Rabdomioma dan fibroma, merupakan tumor-tumor yang paling sering muncul pada bayi dan anak-anak, paling sering muncul pada ventrikel dan karena itu menunjukkan tanda-tanda dan gejala obstruksi mekanik yang mungkin mirip dengan stenosis valvular, gagal jantung kongestif, kardiomiopati hipertrofik atau restriktif, dan konstriksi perikard. Rabdomioma mungkin merupakan pertumbuhan hamartomatous; multipel pada 90% kasus; dan mungkin berhubungan dengan *tuberous sclerosis*, adenoma sebaseum, dan tumor ginjal jinak pada kurang lebih 30% pasien. Adanya kalsifikasi tumor kardiak sangat menyokong adanya fibroma, meskipun miksoma dan sarkoma juga mungkin mengalami kalsifikasi.

Hemangioma dan mesotelioma umumnya adalah tumor yang kecil, paling sering lokasinya intramiokardial, dan mungkin menyebabkan gangguan konduksi atrioventrikular dan bahkan kematian mendadak karena kecenderungan muncul pada regio nodus AV.

Tumor jinak lain yang muncul dari jantung termasuk teratoma, *chemodectoma*, neurilemoma, mioblastoma sel granular, dan kista bronkogenik.

SARKOMA

Hampir semua keganasan jantung primer adalah sarkoma, yang mungkin terdiri dari beberapa tipe histologis. Umumnya, tumor-tumor ini dicirikan dengan memburuknya keadaan dengan cepat yang mengarah ke kematian pasien dalam beberapa minggu atau bulan mulai dari presentasi awal karena gangguan hemodinamik, invasi lokal, atau metastasis jauh. Sarkoma umumnya melibatkan sisi kanan jantung, dan karena pertumbuhan yang sangat cepat, invasi ke ruang perikardial dan penyumbatan jantung atau vena kava sering dijumpai. Sarkoma juga mungkin muncul pada bagian kiri jantung dan mungkin disalahartikan sebagai miksoma.

TUMOR METASTASIS PADA JANTUNG

Tumor metastatis pada jantung jauh lebih sering dibandingkan dengan tumor primer, dan rata-rata kejadiannya kemungkinan meningkat karena harapan hidup pasien dengan berbagai bentuk neoplasma ganas diperpanjang dengan terapi yang lebih efektif. Meskipun metastasis jantung muncul pada 1 sampai 20% dari seluruh tipe tumor, rata-rata kejadiannya relatif tinggi terutama pada melanoma ganas dan, dalam skala yang lebih kecil, pada leukemia dan limfoma. Dalam jumlah yang absolut, lokasi asal utama yang paling sering pada metastasis jantung adalah karsinoma payudara dan paru-paru, merefleksikan angka kejadian kanker ini yang tinggi. Metastasis jantung hampir selalu muncul pada penyakit primer yang menyebar, dan seringkali penyakit primer atau penyakit metastasis muncul di suatu tempat di rongga dada. Metastasis jantung terkadang merupakan manifestasi awal tumor di suatu tempat dalam tubuh.

Metastasis jantung mencapai jantung dari aliran darah, limfa, atau invasi langsung. Umumnya metastasis ini adalah nodul-nodul kecil dan padat. Infiltrasi difus juga mungkin terjadi, terutama pada sarkoma atau neoplasma hematologis. Perikardium seringkali terlibat, diikuti dengan keterlibatan miokard dari ruang jantung, dan, jarang dengan keterlibatan endokardium atau katup-katup jantung.

Metastasis jantung yang menyebabkan manifestasi klinis hanya sekitar 10% dan jarang merupakan penyebab kematian. Pada sebagian besar keadaan metastasis bukanlah penyebab gambaran klinis yang nampak namun muncul sebagai neoplasma ganas yang dikenal sebelumnya. Meskipun metastasis jantung mungkin muncul dengan sebagian besar tanda-tanda dan gejala non-spesifik, yang paling umum adalah sesak, tanda-tanda perikarditis akut, tamponad jantung, peningkatan siluet jantung mendadak pada pemeriksaan foto *rontgen* dada, takiaritmia ektopik atau blok AV yang baru, dan gagal jantung kongestif. Seperti tumor jantung primer lainnya, presentasi klinisnya terkait dengan lokasi dan ukuran tumor dibandingkan dengan tipe histologis. Banyak tanda-tanda dan gejala-gejala juga muncul bersama miokarditis, perikarditis, atau kardiomiopati yang diakibatkan radioterapi atau kemoterapi.

Penemuan elektrokardiografi tidak spesifik. Pada foto *rontgen* dada siluet jantung paling sering normal namun mungkin menunjukkan efusi perikard atau kontur yang aneh. Ekokardiografi berguna untuk diagnosis efusi perikard dan visualisasi metastasis yang lebih besar. *Computed tomography* (CT), MRI, dan penggambaran *radionuclide* dengan galium atau talium mungkin memberikan informasi anatomis yang berguna. Angiografi dapat menggambarkan lesi-lesi yang jelas, dan perikardiosentesis memungkinkan diagnosis sitologis spesifik.

REFERENSI

Blondeau P. Primary cardiac tumors -French studies of 533 cases. Thorac Cardiovasc Surg 1990;38:Suppl 2:192-5.

Colucci WS, Price DT. Cardiac tumors, cardiac manifestations of systemic diseases, and traumatic cardiac injury. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 th Ed. 2005.p.1420-5.

Di.o T, Cantelmo NL, Haudenschild CC, Watkins MT. Atrial myxoma with remote metastasis: case report and review of the literature. Surgery 1992;111:352-6.

Lane GE, Kapples EJ, Thompson RC, Grinton SF, Finck SJ. Quiescent left atrial myxoma. Am Heart J 1994;127:1629-31.

Lie JT. The identity and histogenesis of cardiac myxomas: a controversy put to rest. Arch Pathol Lab Med 1989;113:724-6.

Pochis WT, Wingo MW, Cinquegrani MP, Sagar KB. Echocardiographic demonstration of rapid growth of a left atrial myxoma. Am Heart J 1991; 122:1781-4.

Reynen K. Cardiac myxomas. N Engl J Med 1995;333:1610-7.

Sharma SC, Kulkarni A, Bhargava V, Modak A, Lashkare DV. Myxoma of tricuspid valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:938-40.

Wada A, Kanda T, Hayashi R, Imai S, Suzuki T, Murata K. Cardiac myxoma metastasized to the brain: potential role of endogenous interleukin-6. Cardiology 1993;83:208-11.

Wrisley D, Rosenberg J, Giambartolomei A, Levy I, Turiello C, Antonini T. Left ventricular myxoma discovered incidentally by echocardiography. Am Heart J 1991;121:1554-5.

396

KARSINOMA ESOFAGUS

Zakifman Jack, Resti Mulya Sari

PENDAHULUAN

Karsinoma esofagus merupakan salah satu kanker yang unik karena memiliki gambaran histopatologi yang bervariasi antar daerah. Insidens karsinoma esofagus bervariasi berdasarkan letak geografis. Dilaporkan juga bahwa di daerah dengan angka kejadian karsinoma esofagus yang tinggi juga didapatkan angka kejadian kanker orofaringeal yang tinggi pula. Penemuan ini dipikirkan lebih berhubungan dengan paparan zat karsinogen spesifik dibandingkan dengan adanya faktor genetik.[1]

DEFINISI

Karsinoma esofagus merupakan salah satu penyakit keganasan saluran cerna, yang terdiri dari 2 jenis histopatologi yaitu: karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma.[1]

EPIDEMIOLOGI

Karsinoma esofagus merupakan salah satu penyakit keganasan saluran cerna yang ditemukan pada manusia. Meskipun kejadian penyakit ini dipengaruhi oleh faktor herediter namun faktor lingkungan dan geografis juga memegang peranan penting.[1,2]

Jenis histopatologi yang ditemukan pada karsinoma esofagus bervariasi berdasarkan letak geografis. Insidens karsinoma esofagus di Inggris adalah 6 per 100.000 dengan sebagian besar penderita laki-laki dan gambaran histopatologi utama karsinoma sel skuamosa (98%). Dilaporkan juga insidens karsinoma esofagus jenis karsinoma sel skuamosa yang tinggi di daerah Iran, Cina dan Afrika Selatan.[1] Di sisi lain, di Amerika Serikat justru ditemukan peningkatan insidens adenokarsinoma esofagus.[2]

Insidens karsinoma esofagus pada kelompok *carrier* (heterozigot) mencapai 95% pada usia 63 tahun dengan rerata usia awal saat diagnosis adalah 45 tahun.[2]

PATOGENESIS

Epidermal Growth Factor (EGFR) yang termasuk dalam reseptor tirosin kinase, menstimulasi terjadinya kaskade transduksi sinyal (Ras/Raf/MEK/ERK/P13AK/AKT) yang mengatur proses selular yang berbeda seperti proliferasi, diferensiasi, *survival*, migrasi dan proses adhesi.[3] Jalur sinyal ini sangat penting pada kondisi homeostasis/normal namun aktivasi abnormal sinyal ini mengawali proses karsinogenesis esofagus. Termasuk dalam kelompok ini adalah EGFR (dikenal sebagai erbB1), erbB2, erbB3 dan erbB4.[2]

Adanya overekspresi EGFR sering ditemukan pada kelompok pasien karsinoma esofagus stadium dini dan berhubungan dengan prognosis yang buruk.[4-7] Overekspresi EGFR dapat juga memprediksi buruknya respons terhadap pengobatan kemoradioterapi dan turunnya kesintasan pasien karsinoma sel skuamosa esofagus, dan tingginya angka kekambuhan.[8-10]

Patogenesis terjadinya karsinoma sel skuamosa esofagus diawali dengan terjadinya displasia: epitel esofagus normal dan diakhiri dengan terjadinya karsinoma sel skuamosa esofagus. Sementara pada adenokarsinoma esofagus terjadi perubahan dari esofagus normal, diikuti dengan terjadinya metaplasia intestinal, berlanjut menjadi diplasia *low grade* dan displasia *high grade* serta diakhiri dengan terjadinya adenokarsinoma esofagus.[2]

GEJALA DAN TANDA

Keluhan yang paling banyak ditemukan pada kanker esofagus adalah disfagia dan penurunan berat badan drastis. Keluhan disfagia ini berhubungan dengan progresivitas penyakit, awalnya pasien mengeluh kesulitan menelan makanan padat, lama kelamaan dapat timbul keluhan sulit menelan makanan cair/minuman bahkan air liur pasien sendiri.[2]

Gambaran klinis pasien dapat dipengaruhi oleh kondisi geografis. Di daerah Afrika Selatan yang memiliki status ekonomi rendah-menengah dan paparan tinggi terhadap rokok dan dan alkohol, dilaporkan banyak kasus karsinoma esofagus jenis karsinoma sel skuamosa, 90% kasus disertai dengan keluhan disfagia dan penurunan berat badan drastis. Sementara karsinoma esofagus jenis adenokarsinoma yang kebanyakan ditemukan di populasi laki-laki kulit putih dengan status ekonomi menengah-atas, *overweight* disertai gejala refluks gastroesofageal simtomatik, kurang lebih 20% pasien mengeluh adanya odinofagi (nyeri menelan).

Keluhan tambahan lain yang bisa ditemukan: nyeri retrosternal akibat invasi ke mediastinum, nyeri tulang akibat metastasis, keluhan batuk dan suara serak akibat adannya keterlibatan saraf di daerah laring. Keluhan yang jarang ditemukan dapat berupa gejala pnemonia akibat adanya fistula gastroesofageal.[2]

ETIOLOGI

Terjadinya kanker esofagus dipengaruhi oleh adanya faktor genetik dan lingkungan. Peningkatan risiko terjadinya karsinoma esofagus berkaitan dengan kebiasaan merokok, konsumsi alokohol, tingkat status ekonomi, obesitas, penyakit seperti: akalasia, Barrett esofagus, refluks gastroesofageal, infeksi *Helicobacter pylory* maupun *Human Papiloma Virus*.[1,2]

Kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol dianggap sebagai sebagai faktor risiko utama kejadian kanker esofagus. Diperkirakan 90% kejadian karsinoma sel skuamosa esofagus di Eropa Barat dan Amerika Utara berhubungan dengan adanya kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol. Studi berbasis populasi melaporkan bahwa kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol ini merupakan faktor risiko independen terjadinya karsinoma sel skuamosa esofagus dan efeknya bersifat multiplikasi.[5] Dilaporkan kurang lebih 65% dan 57% dari kejadian karsinoma sel skuamosa esofagus berhubungan dengan kebiasaan merokok lebih dari 6 bulan pada populasi laki-laki di Afrika dan di Amerika Serikat dan bersifat *dose response*.[6] Selain itu, kebiasaan mengkonsumsi alkohol merupakan faktor risiko utama meningkatnya risiko menderita karsinoma sel skuamosa esofagus di negara barat. Amerika Serikat melaporkan bahwa 80% kejadian karsinoma sel skuamosa esofagus berhubungan dengan konsumsi lebih dari satu jenis minuman beralkohol per hari.[6]

Sebuah studi kasus kontrol melaporkan adanya efek proteksi buah-buahan dan sayuran segar terhadap terjadinya karsinoma esofagus baik yang berjenis karsinoma sel skuamosa maupun adenokarsinoma. Sayuran dan buah-buahan segar selain mengandung mikronutrien juga mengandung komponen diet berupa vitamin A, vitamin C, vitamin E, selenium, karotenoid dan serat yang dapat mencegah proses karsinogenesis. Defisiensi dari komponen diet ini dilaporkan meningkatkan risiko terjadinya karsinoma esofagus.[8,11]

Status ekonomi rendah yang dinilai dari tingkat pendapatan, pekerjaan dan tingkat edukasi juga berhubungan dengan meningkatnya risiko karsinoma esofagus.[9,12]Sejumlah pekerjaan juga merupakan faktor risiko terjadinya karsinoma esofagus, seperti paparan terhadap perkloretilene, hasil pembakaran,silika, debu metal dan asbes. Paparan terhadap zat-zat di atas merupakan faktor risiko kejadian karsinoma sel skuamosa namun bukan merupakan faktor risiko adenokarsinoma.[2]

Kejadian obesitas dilaporkan semakin meningkat sepanjang tahun 1988 sampai dengan tahun 1994.[10] Peningkatan kejadian obesitas ini berjalan paralel dengan peningkatan insidens adenokarsinoma esofagus. Peningkatan indeks massa tubuh (IMT) memiliki risiko tujuh kali lipat untuk terjadinya adenokarsinoma esofagus bila dibandingkan dengan mereka yang memiliki IMT rendah. Meskipun obesitas merupakan faktor risiko terjadinya adenokarsinoma esofagus namun bukanlah merupakan satu-satunya faktor risiko. Bagaimana mekanisme terjadinya belum dipahami secara menyeluruh namun bisa dikaitkan dengan kondisi refluks gastroesofageal yang merupakan salah satu faktor risiko kejadian adenokarsinoma esofagus yang banyak ditemukan pada mereka dengan obesitas.[7,14-16]

Penyakit refluks gastroesofageal merupakan salah satu faktor risiko penting terjadinya adenokarsinoma esofagus, yang berhubungan dengan terjadinya Barrett esofagus yang merupakan kondisi pramalignan sebelum terjadinya adenokarsinoma esofagus. Studi kasus kontrol berbasis populasi yang ingin melihat peranan penyakit refluks esofageal dengan terjadinya adenokarsinoma esofagus melaporkan bahwa peningkatan frekuensi, kronisitas keparahan gejala refluks berhubungan dengan meningkatnya risiko adenokarsinoma esofagus sebesar enam kali lipat.[17,18]

Infeksi oleh *Helicobacter pylori* juga merupakan faktor risiko terjadinya adenokarsinoma esofagus. Infeksi oleh *Helicobacter pylori* bisa mengakibatkan terjadinya gastritis atrofi yang diikuti dengan menurunnya produksi asam lambung. Gastritis atrofi dapat menstimulasi terjadinya pertumbuhan bakteri yang berlebihan pembentukan nitrosamin yang akan meningkatkan risiko terjadinya karsinoma sel skuamosa esofagus.[19,20]

Barrett esofagus didefinisikan sebagai adanya metaplasia intestinal (sel goblet yang menghasilkan musin) pada sel kolumnar epitel, yang menggantikan epitel skuamosa normal di bagian distal esofagus. Diagnosis Barrett esofagus ini berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya karsinoma esofagus sebesar 40-125 kali lipat lebih besar dan merupakan faktor risiko paling penting dibandingkan dengan faktor risiko lain.[21,22] Penyakit gastointestinal lain yang berperan terhadap terjadinya karsinoma esofagus adalah: akalasia dan infeksi olh *Human Papiloma Virus.*

DIAGNOSIS

Pasien dengan kecurigaan atau terdapat gejala patognomonik karsinoma esofagus disarankan untuk menjalani pemeriksaan endoskopi untuk memastikan adanya massa dan melakukan pemeriksaan biopsi jaringan untuk memastikan diagnosis. Analisis yang diperoleh melalui spesimen dan sikatan untuk melihat sitologi memiliki tingkat akurasi mencapai 100%.[23]

Selain pemeriksaan endoskopi, anamnesis terarah mengenai faktor risiko dan pemeriksaan fisik yang lengkap diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis. Penting dicari adanya keluhan suara serak, nyeri tulang, nyeri retrosternal, sesak napas serta adanya pembesaran kelenjar getah bening dan efusi pleura.[2]

Pemeriksaan bronkoskopi diperlukan pada kecurigaan massa tumor esofagus bagian proksimal maupun pertengahan untuk mencari adanya invasi ke trakhea atau fistula esofagotrakea. Pemeriksaan rontgen dada merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan sementara *bone scan* hanya dilakuan atas indikasi adanya keluhan nyeri tulang. Untuk melengkapi *staging*, yang bertujuan untuk mengetahui besarnya massa tumor, invasi dan adanya keterlibatan kelenjar getah bening serta memberikan informasi mengenai prognosis, dilakukan pemeriksaan CT *scan* dada, abdomen dan pelvis. Pemeriksaan CT *scan* juga dimaksudkan untuk mencari adanya metastasis di rongga abdomen, paru, hati, dan sebagainya.[2]

KLASIFIKASI

American Joint Committee on Cancer (AJCC) dan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) mengeluarkan panduan dalam menentukan stadium karsinoma esfagus sesuai tabel di bawah ini.

Tabel 1. Sistem TNM Karsinoma Esofagus Berdasarkan AJCC[24]

Primary tumor (T)	
Tx	Primary tumor can not be assesed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High grade dysplasia (HGD)
T1	Tumor invades lamina propria. muscularis mucosa or submucosa
T1a	Tumor invades lamina propria or muscularis mucosa
T1b	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structure
T4a	*Resectable* tumor, invading pleura, perikardium or diaphragm
T4b	Unresectable tumor invading other adjacent structures such aorta, vertebral body, trachea, etc
Regional lymph nodes (N)	
Nx	Regional lymph nodes can not be assesed
N0	No regional lymph nodes metastasis
N1	Metastasis in 1-2 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 3-6 regional lymph nodes
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Tabel 2. Tahapan Anatomi Berdasarkan AJCC untuk Karsinoma Esofagus[24]

Tahap	T	N	M	Grade	Lokasi Tumor**
Squamous cell carcinoma*					
Tahap 0	Tis (HGD)	N0	M0	1,X	Any
Tahap IA	T1	N0	M0	1,X	Any
Tahap IB	T1	N0	M0	2-3	Any
	T2-3	N0	M0	1,X	Lower, X
Tahap IIA	T2-3	N0	M0	1,X	Upper, middle
	T2-3	N0	M0	2-3	Lower,X
Tahap IIB	T2-3	N0	M0	2-3	Upper, middle
	T1-2	N1	M0	Any	Any
Tahap IIIA	T1-2	N2	M0	Any	Any
	T3	N1	M0	Any	Any
	T4a	N0	M0	Any	Any
Tahap IIIB	T3	N2	M0	Any	Any
Tahap IIIC	T4a	N1-2	M0	Any	Any
	T4b	Any	M0	Any	Any
	Any	N3	M0	Any	Any
Tahap IV	Any	Any	M1	Any	Any
Adenocarcinoma					
Tahap 0	Tis (HGD)	N0	M0	1,X	
Tahap IA	T1	N0	M0	1-2,X	
Tahap IB	T1	N0	M0	3	
	T2	N0	M0	1-2,X	
Tahap IIA	T2	N0	M0	3	
Tahap IIB	T3	N0	M0	Any	
	T1-2	N1	M0	Any	
Tahap IIIA	T1-2	N2	M0	Any	
	T3	N1	M0	Any	
	T4a	N0	M0	Any	
Tahap IIIB	T3	N2	M0	Any	
Tahap IIIC	T4a	N1-2	M0	Any	
	T4b	Any	M0	Any	
	Any	N3	M0	Any	
Tahap IV	Any	Any	M1	Any	

Histologic grade

Gx	Grade can not be assesed-stage group as G1
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated-stage grouping as G3 squamous

*or mixed hitology, including squamous component or NOS

**Location of the primary cancer site is defined by the position of the upper (proximal) edge of the tumor in the esophagus

PENATALAKSANAAN

Tata laksana karsinoma esofagus memerlukan kerjasama berbagai multidisiplin, termasuk diantaranya: onkologi bedah, onkologi medik, gastroenterologi, onkologi radiasi, radiologi dan patologi. Diperlukan pula bantuan dari spesialis gizi, perawat onkologi, spesialis perawatan paliatif bahkan pekerja sosial. Rekomendasi tata laksana pasien ditentukan oleh tim.[24]

Penatalaksanaan optimal karsinoma esofagus sampai dengan saat ini masih mengalami kontroversi, sangat bervariasi berdasarkan stadium, terutama pada kelompok pramalignan atau lesi intramukosa, tumor lokal yang dapat direseksi dan kanker dengan metastasis yang tidak dapat direseksi. Studi yang dilakukan untuk menentukan modalitas pengobatan yang paling sesuai untuk pasien masih berlangsung sampai saat ini, dalam usaha mencapai konsensus penatalaksanaan karsinoma esofagus.[2]

Walaupun belum ada kesepakatan, untuk mencegah progresivitas *high grade dysplasia* mejadi karsinoma in situ, tindakan reseksi esofageal dilakukan pada lesi T1 yang terbatas pada mukosa dengan tujuan kuratif. Alternatif lain dapat dilakukan ablasi mukosa maupun reseksi per-endoskopi.[24]

Tindakan bedah tetap dipertimbangkan sebagai cara yang paling efektif untuk pengontrolan lokal tumor dan memperpanjang kesintasan pasien dengan tumor yang menginvasi lapisan submukosa dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening. Namun ternyata pengobatan modalitas tunggal tidak memberikan hasil pengobatan yang baik terhadap kebanyakan pasien.[24] Kemoradioterapi dikombinasi/tidak dengan tindakan reseksi merupakan modalitas pengobatan yang paling banyak digunakan pada kasus karsinoma esofagus di Amerika Serikat.[25]

Pada kelompok pasien dengan kondisi sehat dan memiliki tumor yang *resectable*, dilakukan pendekatan multidisiplin. Pada *grade* tumor Tis (karsinoma in situ atau kondisi *high grade dysplasia*) dapat dilakuan *endoscopic mucosal resection* (EMR) atau ablasi. Pada *grade* tumor T1a (tumor melibatkan lapisan mukosa namun tidak menginvasi lapisan submukosa) dilakukan tindakan kombinasi EMR dan ablasi atau esofagektomi. Pada kelompok pasien dengan *grade* tumor T1b dengan/tanpa keterlibatal nodal, dapat dilakukan tindakan esofagektomi (untuk kanker *non cervical*) atau tindakan kemoradiasi (untuk kanker *cervical*).[24]

Pada kelompok pasien yang memiliki *grade* tumor ≥ T2 dengan/tanpa keterlibatan nodal atau tidak dapat ditentukan keterlibatan nodalnya, tindakan yang dilakukan dapat berupa : kemoradiasi praoperasi (radioterapi + kemoterapi *concurrent*), kemoradiasi definitif (terutama untuk kanker *cervical*), kemoterapi post operasi pada kasus adenokarsinoma esofagus distal atau *esofagogastric junction*, atau bisa juga dilakukan tindakan esofagektomi. Kombinasi kemoterapi yang bisa digunakan pada kemoradiasi praoperasi diantaranya : Paclitaxel-Carboplatin ataupun Paclitaxel-Cisplatin sementara untuk kondisi kemoradiasi definitif bisa digunakan kombinasi : Paclitaxel/Docetaxel-Cisplatin atau kombinasi Paclitaxel-Carboplatin.[24]

Pendekatan/terapi paliatif dipertimbangkan pada pasien dengan kondisi kanker yang *unresectable* atau metastasis. Pada kanker esofagus metastasis dengan status *Karnofsky performance score* ≥ 60 % atau *ECOG performance score* ≤ 2 diberikan pengobatan sistemik kemoterapi dan atau *Best Supportive Care* sementara pada kelompok pasien dengan *Karnofsky performance score* ≤ 60% atau *ECOG performance score* ≥ 3 dilakukan pendekatan *Best Supportive Care.*[24] Beberapa regimen kemoterapi lini pertama untuk kanker esofagus adalah: DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5FU). Modifikasi DCF bisa berupa regimen (docetaxel, Carboplatin, 5 FU) maupun kombinasi (Docetaxel, Oxaliplatin, 5FU) ataupun regimen ECF (Epirubicin, Oxaliplatin, 5FU).[24]

KOMPLIKASI

Komplikasi yang terjadi pada karsinoma esofagus bisa diakibatkan oleh tumor primer maupun penyebarannya. Obstruksi esofagus dapat terjadi sebagai akibat besarnya massa tumor esofagus yang mengakibatkan pasien tidak dapat mengonsumsi makanan per oral seperti biasanya diikuti dengan keluhan turunnya berat badan drastis. Perdarahan juga dapat terjadi akibat massa tumor yang rapuh.

Nyeri kanker juga dilaporkan sebagai salah satu komplikasi pada karsinoma esofagus. Nyeri bisa ditemukan lokal atau di daerah retrosternal maupun nyeri tulang apabila ditemukan adanya metastasis tulang.

PENCEGAHAN

Pencegahan terutama difokuskan untuk menghindari faktor risiko yang dapat dihindari seperti konsumsi minuman beralkohol, menghentikan kebiasaan merokok, membiasakan makan buah-buahan dan sayuran segar dan mempertahankan berat badan yang ideal.

Bagi mereka yang memiliki riwayat menderita kanker atau penyakit lainnya seperti akalasia, *barrett esofagus*, infeksi *Helcobacter pylory* maupun memiliki penyakit refluks esofageal, sebaiknya melakukan pemeriksaan berkala dan konsultasi dengan dokter.

PROGNOSIS

Prognosis penyakit sangat bergantung pada stadium awal saat diagnosis ditegakkan.

REFERENSI

Hodgson S, Foulkes W, Eng C, Maher E. Reproductive Systems. A practical guide for human cancer genetic 3rd edition. New York. Cambridge University Press. 2007; p.42-44.

Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer:Principle and practice of oncology 8th edition.Philadelpia.Lippincot Williams & Wilkins.2008;p.989-1041.

Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell 2000;103(2):p.211.

Al-Kasspooles M, Moore JH, Orringer MB, Beer DG. Amplification and over-expression of the EGFR and erbB-2 genes in human esophageal adenocarcinomas. Int J Cancer 1993;54:p.213.

Torzewski M, Sarbia M, Verreet P. The prognostic significance of

epidermal growth factor receptor expression in squamous cell carcinomas of the oesophagus. Anticancer Res 1997;17(5B):p.3915.

Inada S, Koto T, Futami K, Arima S, Iwashita A. Evaluation of malignancy and the prognosis of esophageal cancer based on an immunohistochemical study (p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor). Surg Today 1999;29:p.493.

Rusch V, Mendelsohn J, Dmitrovsky E. The epidermal growth factor receptor and its ligands as therapeutic targets in human tumors. Cytokine Growth Factor Rev 1996;7(2):p.133.

Castellsague X, Munoz N, De Stefani E. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. Int J Cancer 2000;88(4):p.658.

Gorey K, Vena, JE. Cancer differentials among US blacks and whites: quantitative estimates of socioeconomic-related risks. J Natl Med Assoc 1994;86(3):p.209.

National Center for Health Statistics. Health, United States 2000, with Adolescent Health Chartbook. Hyattsville MD: National Center for Health Statistics; 2000.

Munoz N DN. Esophageal Cancer. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996.

Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst 1997;89(17):p.1277.

Brown LM Devesa SS, Fraumeni JF. Epidemiology of esophageal cancer. In: Posner M, Vokes EE, Weichselbaum RR, eds. Cancer of the upper gastrointestinal tract. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker, 2002:p.1.

Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4(2):p.85.

Brown LM, Swanson CA, Gridley G. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. J Natl Cancer Inst 1995;87(2):p.104.

Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. J Natl Cancer Inst 1998;90(2):p.150.

Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1999;340:p.825.

Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1995;274(6):p.474.

Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ. An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Res 1998;58(4):p.588.

Ye W, Held M, Lagergren J. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcioma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. J Natl Cancer Inst 2004;96:p.388.

Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett>s) esophagus. N Engl J Med 1985;313(14):p.857.

Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett>s esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. Am J Gastroenterol 1997;92(2):p.212.

Zargar SA, Khuroo MS, Jan GM. Prospective comparison of the value of brushings before and after biopsy in the endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy. Acta Cytol 1991;35(5):549

NCCN Guidelines for esophageal and esophagogastric junction cancers.2011

Pech O, Gossner L, May A.Longterm result of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's esophagus:intrnational, partially blinded, randomized phase III trial.Gastrointest Endosc 2005;62:p.488-498.

397

TUMOR GASTER

Julius

EPIDEMIOLOGI

Tumor gaster terdiri atas tumor jinak dan tumor ganas. Tumor jinak lebih jarang daripada tumor ganas. Tumor jinak yang didapatkan pada autopsi berkisar antara 0,2-0,4% dan jarang ditemukan di bawah umur 55 tahun. Tumor ganas didapatkan 10 kali lebih banyak daripada tumor jinak. Tumor ganas yang terbanyak adalah adenokarsinoma dan tumor ini menempati urutan ketiga tumor saluran cerna di Amerika Serikat setelah tumor kolon dan pankreas.

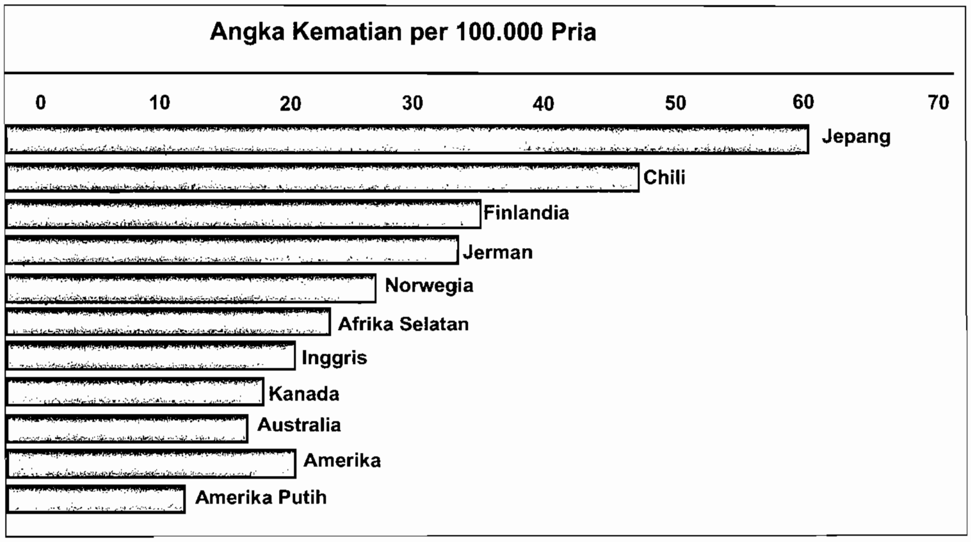
Selama beberapa dasawarsa terakhir angka kematian turun tajam sampai 30%, ini disebabkan kejadian penyakit ini menurun di Amerika Serikat dan Eropa Barat, tetapi tetap menjadi masalah di Jepang, Eropa Timur, dan Amerika Latin. Pada gambar 1 didapatkan kematian penyakit tumor ganas gaster di berbagai negara pada tahun 1970.

Di negara lain selain Jepang, kelangsungan hidup lebih dari 5 tahun setelah pembedahan tumor gaster kurang dari 10%, sedangkan di Jepang dapat mencapai 90% karena adanya peningkatan cara diagnostik (endoskopi dan endoskopi ultrasonografi).

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko kanker gaster antara lain *helicobacter pylori*, diet tinggi nitrat (nitrosamin) sebagai pengawet, makanan yang diasap dan diasinkan, rokok, atrofi lambung

Di samping itu ada juga faktor-faktor risiko yang mempermudah: 1). Jenis kelamin, kanker gaster pada pria 2 kali lebih sering daripada perempuan, 2). umur, kebanyakan kanker lambung pada umur 50-70 tahun dan jarang di bawah umur 40 tahun, 3). alkohol, 4). operasi lambung sebelumnya, 5). polip lambung, 6). sindrom kanker familial



Gambar 1. Angka kematian kanker gaster (*age adjusted*) pada berbagai bangsa

KLASIFIKASI

Tumor gaster dapat dibagi atas 2 kelompok yaitu:

Tumor Jinak

Dapat dibagi atas tumor jinak epitel, tumor jinak non epitel. Tumor jinak epitel biasanya berbentuk polip dan dapat dibagi atas :

a. Adenoma, terdiri dari terisolasi, bagian dari adenoma generalisata gastrointestinal
b. Adenoma hiperplastik, terdiri dari polipoid sirkumskrip, difus
c. Adenoma heterotropik, terdiri dari tumor pankreas aberan, bruninoma

Adenoma. Adenoma sering terdapat terbatas pada lambung, tetapi dapat merupakan bagian polip adenoma generalisata pada saluran cerna. Tumor ini didapatkan pada 1% dari pasien yang dilakukan pemeriksaan radiologi dan endoskopi. Terutama didapatkan pada pria, biasanya usia dewasa. Biasanya berbentuk polip yang bertangkai, dengan permukaan licin, besarnya hanya beberapa sentimeter. Umumnya tanpa keluhan, kadang-kadang timbul perdarahan yang dapat menyebabkan anemia. Lokasi tumor yang tersering daerah pilorus dan antrum (50%), fundus (20%), kurvatura minor (20%) dan kardia (10%).

Pada pemeriksaan radiologi didapatkan *filling defect* dengan tepi teratur dan bertangkai. Pemeriksaan gastroskopi merupakan pemeriksaan yang memastikan lokasinya terutama di daerah antrum dan angulus. Setiap polip walaupun kelihatan jinak perlu dilakukan biopsi untuk melihat patologi anatominya. Bila pasien tanpa keluhan, sebaiknya dilakukan pemantauan secara teratur. Jika terlihat adanya komplikasi sebaiknya dilakukan polipektomi.

Adenoma hiperplastik. Pada gastritis atrofi kronis permukaan mukosa dan alveolar berubah menjadi hiperplasia. Bentuknya dapat berupa *sessile* atau *discrette*.

Adenoma heterotropik. 1). Anomali pankreas paling sering didapatkan, kira-kira 0,5% dari autopsi. Lebih sering ditemukan pada pria antara umur 25-55 tahun. Lokasi terbanyak di daerah antrum dan pilorus. Biasanya pankreas aberan ini kecil (diameter 1 cm). Pemeriksaan radiologis dengan kontras ganda sangat membantu diagnosis. 2). Bruninoma. Biasanya ditemukan di daerah bulbus duodeni dan pada pemeriksaan radiologis didapatkan polip multipel dan kadang-kadang didapatkan di daerah pilorus dan antrum.

Tumor Jinak non epitel. Tumor jinak non epitel ini penting karena sering menimbulkan komplikasi berupa ulserasi dan perdarahan.

Tumor neurogenik. Sering didapatkan Schwannoma yang tumbuh dalam submukosa dan menonjol ke dalam lumen. Biasanya ukuran tumor menjadi beberapa sentimeter, dapat terjadi ulserasi dan pendarahan.

Leiomioma. Sering didapatkan pada pasien dewasa pada otopsi. Biasanya tunggal dengan diameter 2 cm di daerah antrum dan pilorus, dapat menyebabkan hipertrofi pilorus stenosis.

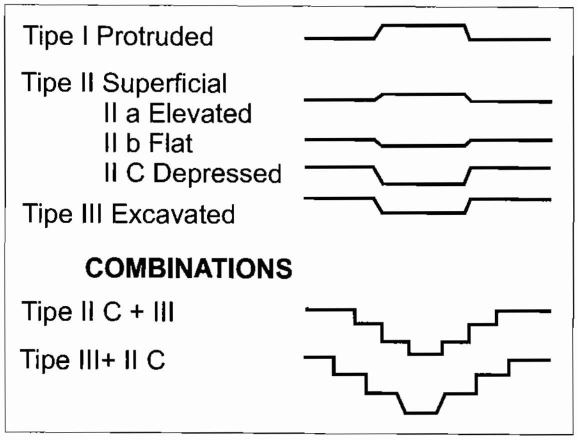
Fibroma. Biasanya kombinasi dengan tumor lain seperti neurofibroma, miofibroma, lipofibroma dan lain-lain. Fibroma ini lebih jarang ditemukan daripada Schwannoma. Gejala yang sering timbul adalah perdarahan dan rasa nyeri

Lipoma. Lipoma ini didapatkan pada autopsi lebih kurang 0,03%. Lipoma tumbuh di dalam submukosa dengan keluhan rasa nyeri dan kadang-kadang ada perdarahan.

Klasifikasi Tumor Ganas

Early gastric cancer. Berdasarkan hasil pemeriksaan radiologi, gastroskopi, dan pemeriksaan histopatologis dapat dibagi atas: 1). Tipe I (*protruded type*). Tumor ganas yang menginvasi hanya terbatas pada mukosa dan submukosa yang berbentuk polipoid. Bentuknya ireguler, permukaan tidak rata, perdarahan dengan atau tanpa ulserasi; 2). Tipe II (*superficial type*), dapat dibagi atas 3 sub-tipe: *a. Elevated type.* Tampak sedikit elevasi mukosa lambung, hampir seperti tipe 1, terdapat sedikit elevasi serta dan lebih meluas dan melebar, b. *Flat type.* Tidak terlihat elevasi atau depresi pada mukosa dan hanya terlihat perubahan pada warna mukosa, *c. Depressed type.* Didapatkan permukaan yang ireguler dan pinggir yang tidak rata (ireguler) hiperemis/ pendarahan; 3). Tipe III (*Excavated type*). Menyerupai Bormann II (tumor ganas lanjut) dan sering disertai kombinasi seperti IIc + III atau III + IIc dan IIa + IIc.

***Advanced gastric cancer* (karsinoma gaster lanjut).** Menurut klasifikasi Bormann dapat dibagi atas: 1). Bormann I. Bentuknya berupa polipoid karsinoma yang sering juga disebut sebagai *fungating* dan mukosa di sekitar tumor atrofi dan ireguler; 2). Bormann II. Merupakan *non infiltrating carcinomatous ulcer* dengan tepi ulkus serta mukosa sekitarnya menonjol dan disertai nodular. Dasar ulkus terlihat nekrosis dengan warna kecoklatan, keabuan, dan merah kehitaman. Mukosa sekitar ulkus tampak sangat hiperemis; 3). Bormann III. Berupa *infiltrating carcinomatous ulcer*. Ulkusnya mempunyai dinding dan terlihat adanya infiltrasi progresif dan difus; 4). Bormann IV. Berupa bentuk *diffus infiltrating type*, tidak terlihat batas tegas pada dinding dan infiltrasi difus pada seluruh mukosa.



Gambar 2. klasifikasi kanker gaster dini menurut *Japan gastroenterological* endoscopy society (Murakami, 1971).

PATOGENESIS

Seperti pada umumnya tumor ganas di tempat lain, penyebab tumor ganas gaster juga belum diketahui secara pasti. Faktor yang mempermudah timbulnya tumor ganas gaster adalah perubahan mukosa yang abnormal, antara lain seperti gastritis atrofi, polip di gaster, dan anemia pernisiosa. Di samping itu, pengaruh keadaan lingkungan mungkin memegang peranan penting terutama pada penyakit gaster seperti di negara Jepang, Chili, Irlandia, Australia, Rusia, dan Skandinavia. Ternyata pada orang Jepang yang telah lama meninggalkan Jepang, frekuensi tumor ganas gaster lebih rendah.

Dapat disimpulkan bahwa kebiasaan hidup mempunyai peran penting, makanan panas dapat merupakan faktor timbulnya tumor ganas seperti juga makanan yang diasap dan ikan asin yang mungkin mempermudah timbulnya tumor ganas gaster.

Selain itu, faktor lain yang mempengaruhi adalah faktor herediter, golongan darah teutama golongan darah A, dan faktor infeksi *H. pylori*.

PATOLOGI

Kebanyakan kanker gaster adalah adenokarsinoma (90-99%), yang lain limfoma, leiomiosarkoma, adenoxanthoma, dan lain-lain. Kebanyakan lokasi tumor pada caerah antropilorik, kurvatura minor lebih sering daripada kurvatura mayor.

Karsinoma gaster berasal dari perubahan epitel pada membran mukosa gaster, yang berkembang pada bagian bawah gaster, sedangkan pada atrofi gaster didapatkan bagian atas gaster dan secara multisenter.

Karsinoma gaster terlihat beberapa bentuk:

1. Seperempatnya berasal dari propia yang berbentuk *fungating* dan tumbuh ke lumen sebagai massa
2. Seperempatnya berbentuk tumor yang berulserasi
3. Massa yang tumbuh melalui dinding menginvasi lapisan otot
4. Penyebarannya melalui dinding yang dicemari penyebaran pada permukaan (8%).
5. Berbentuk linitisplastika (10 – 15%)
6. Sepertiganya karsinoma berbagai bentuk di atas

GEJALA KLINIS

Keluhan utama tumor ganas gaster adalah berat badan menurun (82%), nyeri epigastrium (63%), muntah (41%), keluhan pencernaan (40%), anoreksia (28%), keluhan umum (25%), disfagia (18%), nausea (18%), kelemahan (17%), sendawa (10%), hematemesis (7%), regurgitasi (7%) dan lekas kenyang (5%). (Gambar 3).

Kanker gaster dini jarang mempunyai keluhan dan sulit untuk dideteksi. Gejala yang ditimbulkan oleh metastasis dapat berupa perut membesar (asites), ikterus obstruktif, nyeri tulang, gejala neurologis dan sesak napas, dan dapat pula berupa ileus obstruktif.

Tabel 1. Klasifikasi TNM Karsinoma Gaster

Tumor Primer

Tis	*Carcinoma in situ*
T1	Invasi ke lamina propria atau sub mukosa
T2	Invasi ke muskularis propria
T3	Penetrasi ke serosa
T4	Invasi ke organ sekitar

Metastasis Kelenjar Limfe Regional

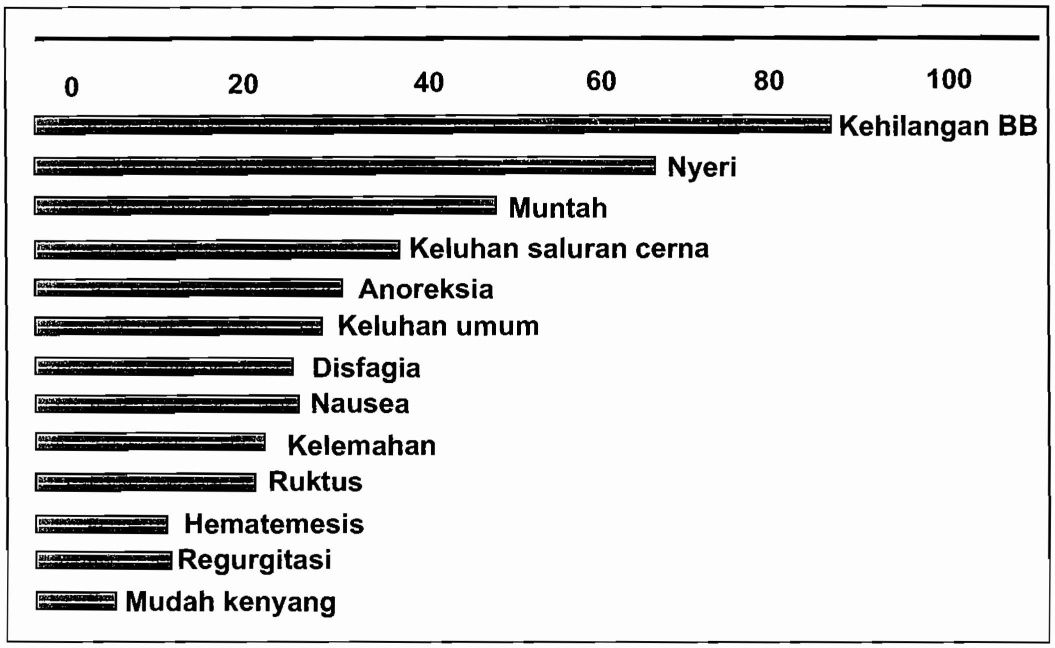
N0	Tidak ada metastasis
N1	Metastasis ke kelenjar perigastrik 3 cm dari tumor primer N2 Metastasis ke kelenjar limfe perigastrik lebih dari 3 cm dari pinggir tumor primer (sepanjang lambung kiri, *common hepatic*, limpa atau arteri celiac)

Metastasis jauh

M0	*None*
M1	Metastasis jauh

Staging

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
	T2	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
	T4	N0-1	M0
IV	T4	N2	M0
	T1-4	N1-2	M1



Gambar 3. Keluhan pada kanker gaster

DIAGNOSIS

Pemeriksaan Fisis. Pemeriksaan fisis dapat membantu diagnosis berupa berat badan menurun dan anemia. Di daerah epigastrium mungkin ditemukan suatu massa dan jika telah terjadi metastasis ke hati, teraba hati yang ireguler, dan kadang-kadang kelenjar limfe klavikula teraba.

Radiologi. Pemeriksaan radiologi yang penting adalah pemeriksaan kontras ganda dengan berbagai posisi seperti terlentang, tengkurap, oblik yang disertai dengan kompresi.

Gastroskopi dan biopsi. Pemeriksaan gastroskopi sangat membantu diagnosis untuk melihat adanya tumor gaster. Pada pemeriksaan Okuda (1969) dengan biopsi ditemukan 94% pasien dengan tumor ganas gaster sedangkan dengan sitologi *lavase* hanya didapatkan 50%.

Endoskopi ultrasound. Dengan alat ini dapat dilihat penjalaran tumor per lapis, seperti sub mukosa, muskularis mukosa, dan sub serosa.

Pemeriksaan darah pada tinja. Pada tumor ganas gaster sering didapatkan perdarahan dalam tinja (*occult blood*), untuk itu perlu dilakukan pemeriksaan tes Benzidin.

Sitologi. Pemeriksaan Papanicolaou dari cairan lambung dapat memastikan tumor ganas lambung dengan hasil 80-90%. Tentu pemeriksaan ini perlu dilengkapi dengan pemeriksaan gastroskopi dan biopsi.

KOMPLIKASI

Perforasi. Dapat terjadi perforasi akut dan perforasi kronis.

Hematemesis. Hematemesis yang masif dan melena dapat terjadi pada tumor ganas gaster sehingga dapat menimbulkan anemia.

Obstruksi. Dapat terjadi pada bagian bawah lambung dekat daerah pilorus yang disertai keluhan muntah-muntah

Adhesi. Jika tumor mengenai dinding lambung dapat terjadi perlengketan dan infiltrasi dengan organ sekitarnya serta menimbulkan keluhan nyeri perut.

Penyebaran pada berbagai organ seperti hati, pankreas, dan kolon.

PENGOBATAN

Tindakan yang paling tepat adalah pembedahan setelah sebelumnya ditetapkan apakah masih operabel atau tidak. Semakin dini dibuat diagnosis semakin baik. Beberapa tindakan yang dapat dilakukan adalah :

Pembedahan. Jika penyakit belum menunjukkan tanda penyebaran, pilihan terbaik adalah pembedahan. Walaupun telah terdapat daerah sebar, pembedahan masih dilakukan sebagai tindakan paliatif. Reseksi kuratif akan berhasil bila tidak ada tanda metastasis di tempat lain, tidak ada sisa kanker pada irisan lambung, reseksi jaringan sekitar yang terkena, dari pengambilan kelenjar limfe secukupnya.

Kemoterapi. Pada tumor ganas gaster dapat dilakukan pemberian obat tunggal atau kombinasi kemoterapi. Di antara obat yang digunakan adalah 5 FU, trimetroxote, mitomisin C, hidrourea, epirubisin, dan karmisetin dengan hasil 18%-30%.

Kombinasi terapi telah memberikan hasil lebih baik sebesar 53%. Regimen FAM (5 FU, doksorubisin, mitomisin C), adalah kombinasi yang sering digunakan. Kombinasi lain yang digunakan adalah EAP (etoposid, doksorubisin, sisplatin)

Radiasi. Pengobatan dengan radiasi kurang berhasil. 1. Pada kasus yang resektabel dapat diberikan 40-50 gy. 2. Pada kasus lanjut terapi radiasi sebagai paliatif, perbaikan obstruksi, nyeri lokal dan perdarahan, dengan dosis kurang dari 40 gy.

PROGNOSIS

Dengan didiagnosisnya kanker gaster dini menggunakan pemeriksaan gastroskopi, prognosisnya lebih baik dari keadaan lanjut. Faktor yang menetukan prognosis adalah derajat invasi dinding gaster, adanya penyebaran ke kelenjar limfe, metastasis di peritoneum dan tempat lain.

Tabel 2. Kesintasan Setelah Reseksi Tumor Gaster pada Pasien di Senter Amerika dan Jepang

Staging dari Penyakit	Amerika Serikat (1982-1987) n Kasus (%)	Amerika Serikat (1982-1987) Kesintasan 5 tahun (%)	Jepang (1971-1985) n Kasus (%)	Jepang (1971-1985) Kesintasan 5 tahun (%)
I	2004 (18,1)	50,0	1435 (45,7)	90,7
II	1796 (16,2)	29,0	377 (11,9)	71,7
III	3945 (35,6)	13,0	693 (21,8)	44,3
IV	3342 (30,1)	3,0	653 (20,56)	9,0

Prognosis yang baik berhubungan dengan bentuk polipoid, diikuti dengan yang berbentuk ulserasi, dan yang paling jelek bentuk *scirrhous*. Penyebaran karsinoma gaster sering ke hati dan kelenjar di sekitar gaster, arteri hepatika dan celiac, pankreas dan hilus sekitar limpa. Dapat juga mengenai tulang, paru, otak, dan bagian lain saluran cerna.

Hanya 10% kanker gaster yang terbatas pada lambung pada saat dibuat diagnosis:

- 80% disertai pembesaran kelenjar limfe
- 40% telah terjadi penyebaran pada peritoneum
- 33% telah terjadi metastasis pada hati pada waktu dibuat diagnosis

Prognosis kasus kanker gaster di Amerika Serikat sangat jelek, angka harapan hidup 5 tahun antara 5-15% dan kebanyakan waktu dibuat diagnosis sudah dalam keadaan yang lanjut. Sedangkan di Jepang prognosis kanker gaster lebih baik karena tindakan diagnostik yang lebih dini (90%).

REFERENSI

Albert SR, Cerometes A, Van de Velde JH. Gastric cancer : epidemiology, patology and treatment. Annals of Oncology. 2003; 14: 1131-6.

Bajetta E, Bazzoni R, Maridini L et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer : 5-years result of a randomized study by the Italic trials in medical oncology (ITMO) Group. Annals of Oncology. 2002; 13: 299-309.

Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer : progress over the last 10 years. Journal of Cancer Riset and Clinical Oncology. 1991; 133-43.

Chang HM, Jung KH, Kim TJ et al. A phase III randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicine, and mitomicyn C versus 5 fluorouracil alone in curatively resected gastric cancer. Annals of Oncology. 2002; 13: 1777-85.

Falcone A. Future strategies and adjuvant treatment of gastric cancer. Annals of Oncology. 2003; 14: 1145-7.

Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Medicine. 1995; I: 33S: 32-41.

Goldstone AR, Quirke P, Dixon MF. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Journal of Pathology. 1996; 129-37.

Kirklod JM, Latsin MT, Yasko JM. Current cancer therapeutic. 2nd Ed. Churchill Livingstone; 1996.

Kosughi T. Prognosis of early gastric cancer.Gastroenterology. 1970; 58: 429-43.

Landish SH, Morrey T, Bolden S et al. Cancer statistic. Ca-A Cancer Journal for Clinician. 1999; 8-31.

Levi E, Luchini F, Gonzalez JR et al. Monitoring falls in gastric cancer mortality in europe. Ann Oncol. 2004; 13: 338-45.

Muretho Pgraziano F, Slaccioli HP, Barbauli I et al. An endogastric capsule for measuring tumor markers in gastric juice: an evaluation of the safety and efficacy of a new diagnostic tool. Ann Oncol. 2003; 14: 105-9.

Park SH, Kim DJ, Heo JS et al. Post operative chemoradiotherapy for gastric cancer. Ann Oncol. 2003; 14: 1373-7

Parsonet J, Hanssen S, Rodriguez L et al. Helicobacter pylori infection and gastric limphoma. N Engl J Med.1994; 1262-71.

Roder JD, Bottcher K, et al. For the German gastric cancer study group: classification of regional lymph node metastatic from gastric carcinoma. Cancer. 1998;82(4):621-31.

Shirakabe H. Double contrast studies of the stomach. Tokyo: Bunkodo Co Ltd; 1971.

Stomach. In : American joint committee on cancer: AJCC cancer staging manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed;1997.p.71-6.

398

TUMOR KOLOREKTAL

Murdani Abdullah

PENDAHULUAN

Tumor Kolorektal dapat dibagi dalam dua kelompok yakni polip kolon dan kanker kolon.

Polip adalah tonjolan di atas permukaan mukosa. Polip kolon dapat dibagi dalam tiga tipe yakni neoplasma epitelium, nonneoplasma dan submukosa (Tabel 1). Makna klinis yang penting dari polip ada dua yakni pertama kemungkinan mengalami transformasi menjadi kanker kolorektal dan kedua dengan tindakan pengangkatan polip, kanker kolorektal dapat dicegah.

Tabel 1. Klasifikasi Polip Kolorektal

Epitelium		
Neoplasia	**Nonneoplasia**	**Submukosa**
Premaligna	Mukosa	Limfoid hiperplasia
Tubular	Hiperplastik	Pneumatosis *cystoides* intestinalis
Tubulo Villousum	Inflamatosa	*Colitis cystica profunda*
Villosum	Pseudo polip	Lifoma
Displasia rendah	Hamartoma	karsinoid
Displasia berat (karsinoma intra mukosa)	*Juvenille*	Lesi metastasis
Maligna/ karsinoma	Peutz-Jeghers	Leiomioma
Karsinomatosus		Hemangioma
Polip maligna	Dan lain-lain	Fibroma
		Endometriosis
		Dan lain-lain

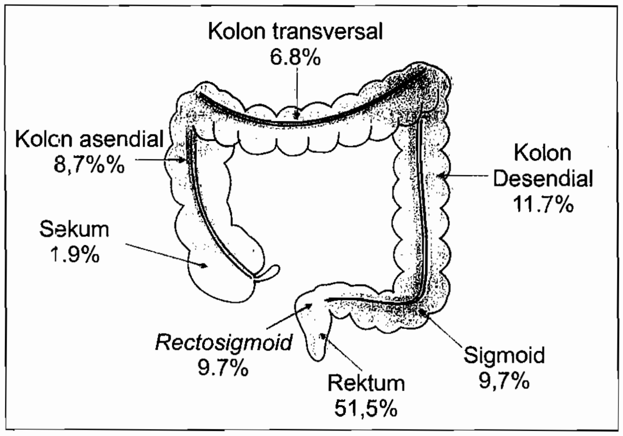
EPIDEMIOLOGI

Secara epidemiologis, kanker kolorektal menduduki urutan ke-4 kanker terbanyak di dunia, dimana jumlah pasien laki-laki sedikit lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan 19,4 dan 15,3 per 100.000 penduduk

Penyakit tersebut paling banyak ditemukan di Amerika Utara, Australia, Selandia Baru dan sebagian Eropa. Kejadiannya beragam di antara berbagai populasi etnik, ras atau populasi multietnik/multi rasial. Secara umum didapatkan kejadian kanker kolorektal meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Suatu fenomena yang dikaitkan dengan pajanan terhadap berbagai karsinogen dan gaya hidup.

Kanker kolorektal adalah penyebab kematian kedua terbanyak dari seluruh pasien kanker di Amerika Serikat (AS). Lebih dari 150.000 kasus baru, terdiagnosis setiap tahunnya di AS dengan angka kematian per tahun mendekati angka 60.000.

Di AS rerata usia pasien kanker kolorektal 67 tahun dan lebih dari 50% kematian terjadi pada mereka yang berumur di atas 55 tahun.



Gambar 1. Distribusi kanker kolorektal menurut lokasi di kolon sebanyak 73% dapat dideteksi dengan pemeriksaan rektosigmoidoskopi (Data Unit Endoskopi, Divisi Gastroenterologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM, Jakarta 2005).

Di Indonesia, seperti yang terdapat pada laporan registrasi kanker nasional yang dikeluarkan oleh Direktorat Pelayanan Medik Departmen Kesehatan bekerja sama dengan Perhimpunan Patologi Anatomik Indonesia, didapatkan angka yang agak berbeda. Hal yang menarik di sini adalah kecenderungan untuk umur yang lebih muda dibandingkan dengan laporan dari negara barat. Untuk Data dari Bagian Patologi Anatomik FKUI mendapatkan angka 35,265% untuk usia di bawah 40 tahun.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Kanker kolorektal timbul melalui interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik mendominasi yang lainnya pada kasus sindrom herediter seperti *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) dan *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPC), Kanker kolorektal yang sporadis muncul setelah melewati rentang masa yang lebih panjang sebagai akibat faktor lingkungan yang menimbulkan perubahan genetik yang berkembang menjadi kanker. Kedua jenis kanker kolorektal (herediter vs sporadis) tidak muncul secara mendadak melainkan melalui proses yang dapat diidentifikasi pada mukosa kolon (seperti: displasia adenoma).

PENGARUH LINGKUNGAN

Sejumlah bukti menunjukkan bahwa lingkungan berperan penting pada kejadian kanker kolorektal. Risiko kanker kolorektal meningkat pada masyarakat yang bermigrasi dari wilayah dengan insidens kanker kolorektal yang rendah ke wilayah yang insidensnya tinggi. Hal ini menambah bukti bahwa faktor lingkungan seperti perbedaan pola makanan berpengaruh pada karsinogenesis.

Beberapa faktor lingkungan yang berperan pada proses karsinogenesis dapat dilihat pada tabel 2.

Kandungan dari makronutrien dan mikronutrien berhubungan dengan kanker kolorektal. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa lemak hewani, terutama dari sumber daging merah, berpengaruh pada kejadian kanker kolorektal. Penelitian pada binatang yang diberikan diet lemak tinggi meningkatkan proliferasi kolonosit dan pembentukan tumor.

Transformasi sel tampaknya melalui peningkatan konsentrasi empedu dalam kolon dan ini telah diketahui sebagai promotor kanker lagipula pada masyarakat dengan konsumsi serat rendah disertai dengan insiden kanker kolon yang tinggi. Kebiasaan minum alkohol meningkatkan 2 sampai 3 kali lipat kejadian kanker kolon. Sebaliknya masyarakat yang mengonsumsi ikan laut memiliki insidens kanker kolorektal yang rendah.

Tabel 2. Faktor Lingkungan yang Berperan pada Karsinogenesis Kanker Kolorektal

1. *Probably related*
   - Konsumsi diet lemak tinggi
   - Konsumsi diet lemak rendah
2. *Possibly related*
   - Karsinogen dan mutagen
   - *Heterocyclic amines*
   - Hasil metabolisme bakteri
   - Bir dan konsumsi alkohol
   - Diet rendah selenium
3. *Probably protective*
   - Konsumsi serat tinggi (*wheat bran, cellulose, lignin*)
   - Diet kalsium
   - Aspirin dan OAINS
   - Aktivitas fisik (BMI rendah)
4. *Possibly protective*
   - Sayuran hijau dan kuning
   - Makanan dengan karoten tinggi
   - Vitamin C dan E
   - Selenium
   - Asam folat
5. *Cyclooxygenase-2* (COX-2) inhibitor,
6. *Hormone Replacement Therapy* (estrogen)

Diet folat tinggi berhubungan dengan penurunan risiko kanker kolorektal. Meskipun antioksidan seperti vitamin A, E dan C dianggap dapat menurunkan risiko kanker, namun sebuah penelitian prospektif gagal membuktikan penurunan insidens polip pada kelompok yang mendapat suplemen vitamin tersebut.

FAKTOR GENETIK

Banyak kelainan genetik yang dikaitkan dengan keganasan kolorektal di antaranya sindroma poliposis. Namun demikian sindroma poliposis hanya terhitung <1% dari semua kanker kolorektal. Selain itu terdapat *Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC atau Sindroma Lynch) sebesar 2-3% dari kanker kolorektal. Kanker kolorektal terjadi sebagai akibat kerusakan genetik pada lokus yang mengontrol pertumbuhan sel. Perubahan kolonosit normal menjadi jaringan adenomatosa dan akhirnya karsinoma kolon melibatkan sejumlah mutasi yang mempercepat pertumbuhan sel. Terdapat dua mekanisme yang menimbulkan instabilitas genom dan berujung pada kanker kolorektal yakni: 1). Instabilitas kromosom (*Cromosamal instability* atau CIN); 2). Instabilitas mikrosatelit (*microsatellite instability* atau MIN).

Umumnya asal kanker kolon melalui mekanisme CIN yang melibatkan penyebaran material genetik yang tak berimbang kepada sel anak sehingga timbulnya aneuploidi. Instabilitas mikrosatelit (MIN) disebabkan oleh hilangnya aktivitas perbaikan ketidakcocokan atau *mismatch repair* (MMR) dan merupakan mekanisme terbentuknya kanker pada HNPCC.

INSTABILITAS KROMOSON

Instabilitas kromosom (*Cromosomal instability* atau CIN) yang merupakan hasil perubahan-perubahan besar pada kromosom seperti translokasi, amplifikasi, delesi dan berbagai bentuk kehilangan alel lainnya disertai dengan hilangnya heterozigositas (LOH) pada DNA yang berdekatan dengan lokasi kelainan-kelainan tersebut.

Awal proses kejadian KKR yang melibatkan mutasi somatik terjadi pada gen *adenomatous polyposis coli* (APC). Kelainan pada APC yang sporadis maupun yang familial seperti *familial adenomatous polyposis* (FAP). Gen APC mengatur kematian sel dan mutasi pada gen ini menyebabkan pengobatan proliferasi yang selanjutnya berkembang menjadi adenoma. Mutasi pada proto onkogen selular K-ras yang biasanya terjadi pada adenoma kolon yang berukuran besar akan menyebabkan gangguan pertumbuhan sel yang tidak normal.

Transisi dari adenoma menjadi karsinoma merupakan akibat dari mutasi gen supresor tumor p53. Dalam keadaan normal protein gen p53 akan menghambat proliferasi sel yang mengalami kerusakan DNA. Mutasi gen p53 menyebabkan sel dengan kerusakan DNA tetap dapat mengalami replikasi yang menghasilkan sel-sel dengan kerusakan DNA yang lebih parah. Replikasi sel-sel dengan kehilangan sejumlah segmen pada kromosom yang berisi beberapa alel (misal *loss of heterozygosity*). Hal ini dapat menyebabkan kehilangan gen supresor tumor yang lain seperti DCC (*deleted in colon cancer*) yang merupakan tahap akhir dari trasformasi ke arah keganasan.

Seringkali sel-sel ini punya kemampuan untuk menginvasi dan bermetastasis yang merupakan titik awal keganasan. Karsinogenesis kolon tidak selalu membutuhkan semua jenis mutasi tersebut di atas dan tampaknya masih ada kerusakan genetik lain yang berperan namun belum ditemukan sampai saat ini. Bagaimanapun juga model mutasi yang dijelaskan di atas dapat menjadi landasan kerangka konsep untuk memahami proses karsinogen KKR.

INSTABILITAS MIKROSATELIT DAN HNPCC

Instabilitas mikrosatelit (*microsatellite instability* atau MIN) dimana terjadi peningkatan risiko terjadinya mutasi-mutasi noktah (*point mutations*) yang memengaruhi satu atau lebih pasangan basa DNA secara acak sepanjang genom.

Berbeda dengan KKR yang sporadis, HNPCC disebabkan oleh instabilitas mikrosatelit dimana terjadi mutasi pada gen MMR (*Mismatch repair*) yang berfungsi memperbaiki gangguan replikasi DNA sehingga mengakibatkan pembentukan kanker. Protein yang dihasilkan oleh gen MMR dapat mendeteksi dan memperbaiki gangguan replikasi DNA pada sel (fase pasca mitosis). Sel-sel yang kehilangan kemampuan untuk memperbaiki ketidakcocokan (MMR) ini tampaknya masih memerlukan mutasi sebelum mengalami karsinogenesis oleh karena semua sel kolon mempunyai satu gen yang lengkap maka mutasi somatik kedua diperlukan sebelum fungsi MMR hilang. Mekanisme *second hit* ini yang menjelaskan tidak munculnya poliposis pada HNPCC. Sekarang ini 5 gen MMR telah diidentifikasi yaitu: h MSH$_2$, h MLH$_1$, h PMS$_1$, h PMS$_2$ dan h MSH$_6$.

HNPCC dapat dibedakan dari KKR sporadis biasanya muncul pada usia lebih muda (± 40 th), risiko mendapat tumor sinkronous lebih tinggi (18% vs 6%), letak tumor sebelah kanan (60% -80% vs 25%) dan lebih sering tumor mucinosa (35% vs 20%), HNPCC dibagi dalam 2 varian yaitu: *Sindroma Lynch* I dan II . Syndroma Lynch I terisolir, KKR muncul awal sedangkan *sindroma Lynch* II, mukosal bersamaan dengan karsinoma ditempat lain (misalnya endometrium, ovarium, traktus urinarius, lambung dan usus halus).

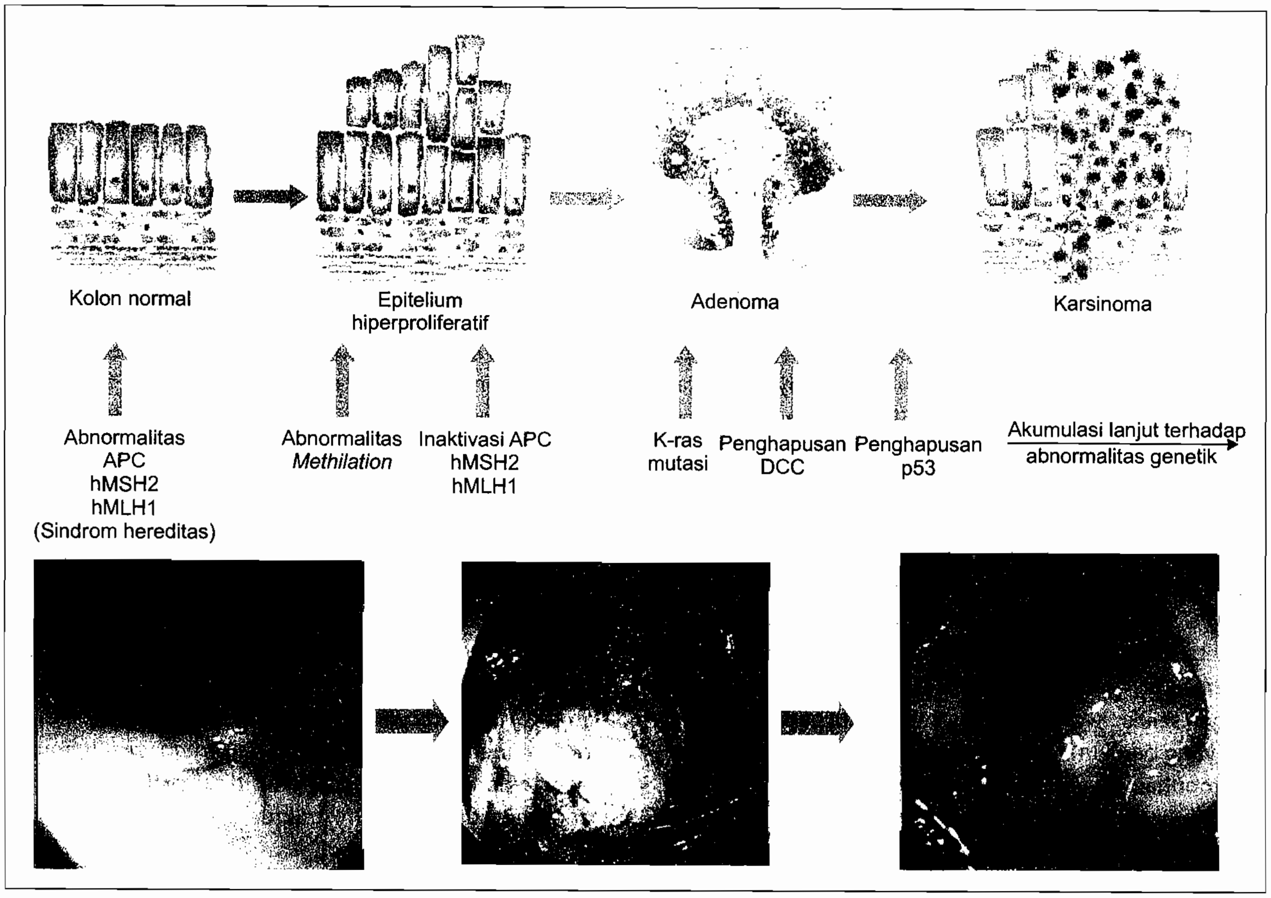
FAKTOR GENETIK LAINNYA

Sejumlah faktor familial lainnya yang tidak diturunkan melalui pola Mendelian dapat meningkatkan kekerapan KKR. Riwayat KKR saudara kandung (*first degree*) meningkatkan risiko KKR (RR= 1,72: 95% IK: 1,34-2,19). Efek ini berganda bilamana pasien KKR di keluarga dekat berusia $\leq$45 tahun (RR 5,37; 95% IK 1,98-14,6).

PENYAKIT PENYAKIT YANG BERHUBUNGAN DENGAN KKR

***Inflammatory Bowel Disease* (IBD).** Khususnya *colitis ulcerative* berhubungan dengan meningkatnya risiko KKR. Risiko KKR tergantung rentang waktu dan luasnya inflamasi. Demikian juga pasien kanker serviks yang menjalani radioterapi atau pasien kanker kandung kemih yang menjalani uretero- sigmoidektomi mempunyai risiko untuk mendapat KKR yang lebih tinggi. Keadaan klinis lainnya yang berhubungan dengan KKR meliputi bakteremia oleh Streptokokus group D, infeksi skistosoma haematobium dan akromegali.

Prevensi primer. Beberapa jenis obat minum telah


Kolon normal
Epitelium hiperproliferatif
Adenoma
Karsinoma
Abnormalitas APC hMSH2 hMLH1 (Sindrom hereditas)
Abnormalitas Methilation
Inaktivasi APC hMSH2 hMLH1
K-ras mutasi
Penghapusan DCC
Penghapusan p53
Akumulasi lanjut terhadap abnormalitas genetik

Gambar 2. Perubahan genetik yang terjadi selama evolusi kanker kolorektal

diteliti memiliki kemampuan menghambat KKR. Di antara obat-obat ini yang paling efektif adalah aspirin dan obat anti inflamasi non-steroid lainnya yang juga bersifat menghambat proliferasi sel melalui supresi sintesis prostaglandin. Suplemen asam folat dan kalsium menurunkan risiko timbulnya polip adenomatosa dan KKR. *Estrogent replacement therapy* mempunyai hubungan dengan penurunan risiko KKR pada perempuan.

Penapisan. Alasan melakukan penapisan KKR adalah untuk deteksi dini, lesi yang masih terbatas superfisial pada individu yang asimptomatik untuk meningkatkan angka kesembuhan dari pembedahan.

Modalitas untuk penapisan KKR di antaranya tes darah samar feses, pemeriksaan enema barium kontras ganda. Sigmoidoskopi fleksibel dan kolonoskopi. Kolonoskopi dianggap yang paling *cost effective* dan dianjurkan dilakukan setiap 10 tahun bagi individu dengan risiko sedang. Sementara untuk kelompok risiko yang lebih tinggi sebaiknya dilakukan setiap 3-5 tahun.

Akhir-akhir ini telah ditemukan cara-cara baru untuk mengetahui adanya perubahan genetik mukosa kolon dengan pemeriksaan feses di antaranya adalah pemeriksaan COX-2 pada feses.

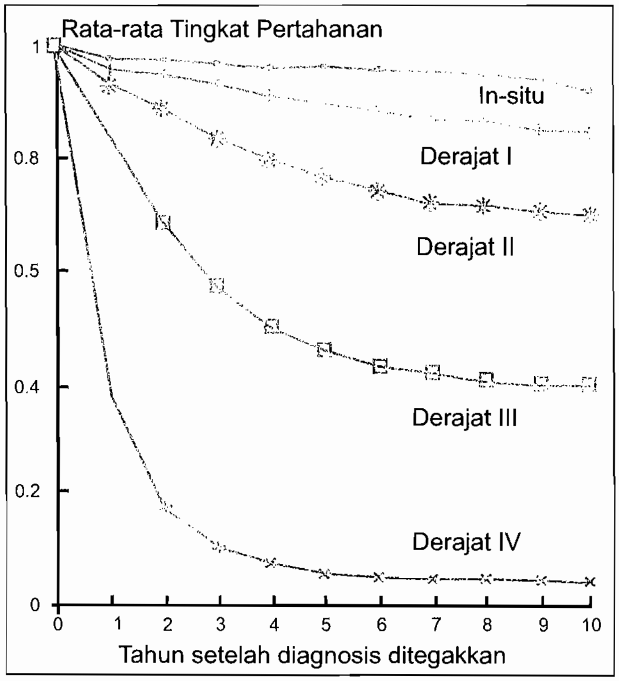
STADIUM, FAKTOR PROGNOSTIK DAN POLA PENAPISAN

Prognosis pasien KKR berhubungan dengan dalamnya penetrasi tumor ke dinding kolon, keterlibatan KGB regional atau metastasis jauh. Semua variabel ini digabung sehingga dapat ditentukan sistem *staging* yang awalnya dikembangkan oleh Dukes. (Tabel 3) dan diaplikasi dalam metode klasifikasi TNH dalam hal ini, T menunjukkan kedalaman penetrasi tumor, N menandakan keterlibatan kelenjar getah bening dan M ada tidaknya metastasis jauh.

Lesi superfisial yang tidak mencapai lapisan muskularis atau KGB dianggap sebagai stadium A ($T_1N_0M_0$), tumor yang merasuk lebih dalam namun tidak menyebar ke KGB dikelompokkan sebagai stadium B1 ($T_2N_0M_0$). Bila tumor terbatas sampai lapisan muskularis disebut stadium B2 ($T_3N_0M_0$). Bila tumor menginfiltasi serosa dan KGB disebut stadium C ($T_xN_1M_0$), dan bila terdapat anak sebar di hati, paru, atau tulang mempertegas stadium D ($T_xN_xM_1$). Bila status metastasis belum dapat dipastikan maka sulit menentukan stadium. Oleh karena itu pemeriksaan mikroskopik terhadap spesimen bedah sangat penting dalam menentukan stadium.

Tabel 3. Stadium dan Prognosis KKR

Stadium			Deskripsi histopatologi	Kesintasan 5 tahun (%)
Dukes	**TNM**	**Derajat**		
A	$T_1N_0M_0$	I	Kanker terbastas pada mukosa/submukosa	>90
B_1	$T_2N_0M_0$	I	Kanker mencapai lapisan muskularis	85
B_2	$T_3M_0N_0$	II	Kanker cenderung masuk atau melewati lapisan serosa	70-80
C	$T_xN_1M_0$	III	Kanker melibatkan KGB regional	35-65
D	$T_xN_xM_1$	IV	Metastasis	5



Gambar 3. Nilai rata-rata relatif survival pasien kanker kolorektal

Umumnya rekurensi kanker kolorektal terjadi dalam 4 tahun setelah pembedahan sehingga harapan hidup rata-rata 5 tahun dapat menjadi indikator kesembuhan. Indikator buruknya prognosis kanker kolorektal setelah menjalani operasi dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Prediktor Prognosis yang Buruk Setelah Operasi Total Kanker Kolorektal

Sebaran tumor ke KGB regional
Jumlah KGB regional yang terlibat
Penetrasi tumor ke dinding usus
Diferensiasi yang buruk (histologi)
Perforasi
Percepatan tumor ke jaringan sekitar
Invasi ke vena
Kadar CEA > 5,0 mg/ml pra operasi
Aneuploidi
Kehilangan kromosom yang spesifik (misal kehilangan alela pada kromosom 18q)

Catatan: CEA = *Carsinoembryonic Antigen*

Kanker kolorektal umumnya menyebar ke KGB regional atau ke hati melalui sirkulasi vena portal. Hati merupakan organ yang paling sering mendapat anak sebar KGB. Sepertiga kasus KKR yang rekuren disertai dengan metastasis ke hati dan duapertiga pasien KKR ditemukan metastasis di hati pada waktu meninggal. KKR jarang bermetastasis ke paru. KGB superklavikula tulang atau otak tanpa ditemukan anak sebar di hati terlebih dahulu. Pengecualian terjadi bilamana tumor dapat terletak di distal rektum, sel tumor dapat menyebar melalui pleksus vena paravertebrae kemudian dapat mencapai paru atau KGB supraklavikula tanpa melewati sistem vena porta. Rata-rata harapan hidup setelah ditemukan metastasis berkisar 6-9 bulan (hepatomegali & gangguan pada hati) atau 20-30 bulan (nodul kecil di hati yang ditandai oleh peningkatan CEA dan gambaran CT-*Scan*).

GAMBARAN KLINIS

Keluhan dan Tanda

Kebanyakan kasus KKR didiagnosis pada usia sekitar 50 tahun dan umumnya sudah memasuki stadium lanjut sehingga prognosisnya juga buruk. Keluhan yang paling sering dirasakan pasien KKR di antaranya: perubahan pola buang air besar, perdarahan per anus (hematokezia) dan konstipasi.

Kanker kolorektal umumnya berkembang lamban, keluhan dan tanda-tanda fisik timbul sebagai bagian dari komplikasi seperti obstruksi, serta perdarahan akibat invasi lokal, dan kakeksia. Obstruksi kolon biasanya terjadi di kolon transversum. Kolon descenden dan kolon sigmoid karena ukuran lumennya lebih kecil daripada bagian kolon yang lebih proksimal.

Obstruksi parsial awalnya ditandai dengan nyeri abdomen. Namun bila obstruksi total terjadi akan menyebabkan nausea, muntah, distensi dan obstipasi.

Kanker kolorektal dapat berdarah sebagai bagian dari tumor yang rapuh dan mengalami ulserasi. Meskipun perdarahan umunnya tersamar namun hematokezia timbul pada sebagian kasus. Tumor yang terletak lebih distal umumnya disertai hematokezia atau darah dalam feses tetapi tumor yang proksimal sering disertai dengan anemia defesiensi besi.

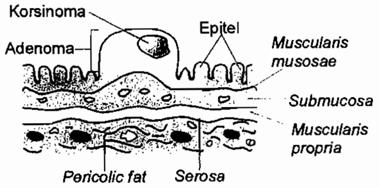
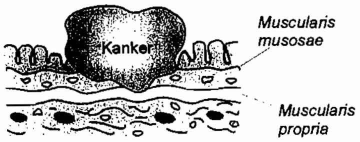
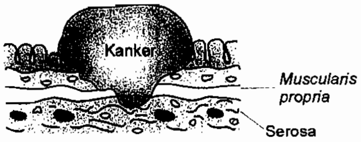
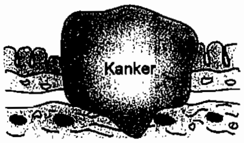
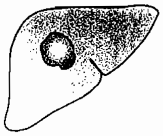
Invasi lokal dari tumor menimbulkan tenesmus, hematuria, infeksi saluran kemih berulang dan obstruksi uretra. Akut abdomen dapat terjadi jika tumor tersebut menimbukan perforasi. Kadang timbul fistula antara kolon dengan lambung atau usus halus. Asites maligna dapat terjadi akibat invasi tumor ke lapisan serosa dan sebaran ke peritoneal. Metastasis jauh ke hati dapat menimbulkan nyeri perut, ikterus dan hipertensi portal.

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Prosedur Diagnosis pada Pasien dengan Gejala

Keberadaan kanker kolorektal dapat dikenali dari beberapa tanda seperti: anemia mikrositik, hematokezia, nyeri perut, berat badan turun atau perubahan defekasi, oleh sebab itu perlu segera dilakukan pemeriksaan endoskopi atau radiologi. Temuan darah samar di feses memperkuat dugaan neoplasia namun bila tidak ada darah samar tidak dapat menyingkirkan lesi neoplasma.

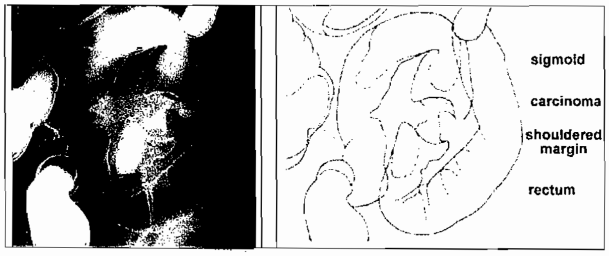
Laboratorium. Umumnya pemeriksaan laboratorium pada pasien adenoma kolon memberikan hasil normal.

Derajat	Kedalaman invansi	Frekuensi	Survival 3 tahun	Beban tumor 5 tahun
Karsinoma insitu  Korsinoma Adenoma Epitel Muscularis musosae Submucosa Muscularis propria Pericolic fat Serosa	Noninvasif			100%
A(I)  Kanker Muscularis musosae Muscularis propria	Noninvasif	15%	83%	95%-100%
B(II)  Kanker Muscularis propria Serosa	Noninvasif	31%	79%	80%-85%
C(III) 	Noninvasif	23%	56%	50%-70%
D(IV) 	Noninvasif	30%	5%	5%-15%

Gambar 4. Klasifikasi kanker kolorektal menurut Dukes-Turnbull

Perdarahan *intermitten* dan polip yang besar dapat dideteksi melalui darah samar feses atau anemia defisiensi besi.

Pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan enema barium kontras ganda hanya mampu mendeteksi 50% polip kolon dengan spesifisitas 85%. Bagian rektosigmoid sering sulit untuk divisualisasi meskipun bila dibaca oleh ahli radiologi senior. Oleh karena itu pemeriksaan rektosigmoidoskopi masih diperlukan. Bilamana ada lesi yang mencurigakan pemeriksaan kolonoskopi diperlukan untuk biopsi. Pemeriksaan lumen barium teknik kontras ganda merupakan alternatif lain untuk kolonoskopi namun pemeriksaan ini sering tak bisa mendeteksi lesi berukuran kecil. Enema barium cukup efektif untuk memeriksa bagian kolon di balik striktur yang tak terjangkau dengan pemeriksaan kolonoskopi.



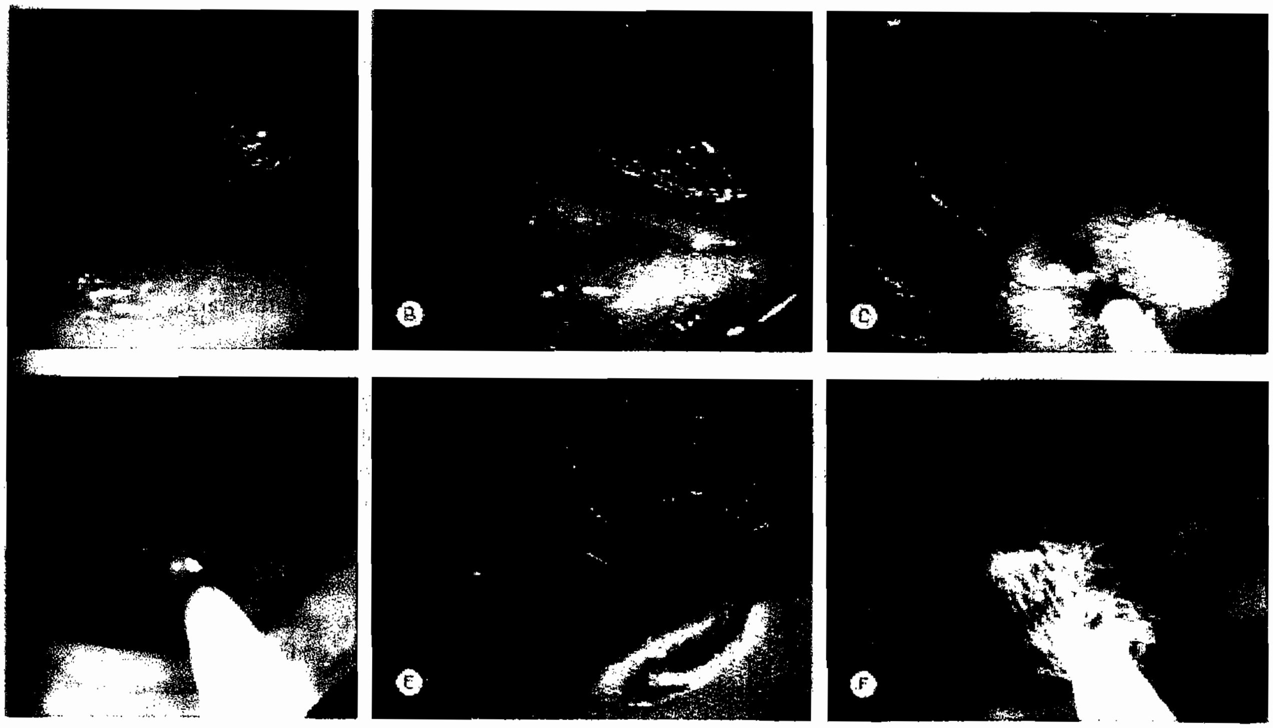
Gambar 5. Gambar kanker kolon dengan menggunakan pemeriksaan barium enema

Kolonoskopi. Kolonoskopi merupakan cara pemeriksaan mukosa kolon yang sangat akurat dan dapat sekaligus melakukan biopsi pada lesi yang mencurigakan. Pemeriksaan kolon yang lengkap dapat mencapai >95% pasien. Rasa tidak nyaman yang timbul sangat tergantung pada operator untuk itu sedikit obat penenang intravena akan sangat membantu meskipun ada risiko perforasi dan perdarahan, tetapi kejadian seperti ini kurang dari 0,5%. Kolonoskopi dengan enema barium, diindikasikan terutama untuk mendeteksi lesi kecil seperti adenoma.

Masalah biaya sering dipersoalkan pada penggunaan kolonoskopi untuk pemeriksaan penapisan. Sejumlah studi telah membuktikan bahwa kolonoskopi merupakan pemeriksaan yang paling akurat dan sangat *cost effective* untuk pemeriksaaan pasien yang simptomatik.

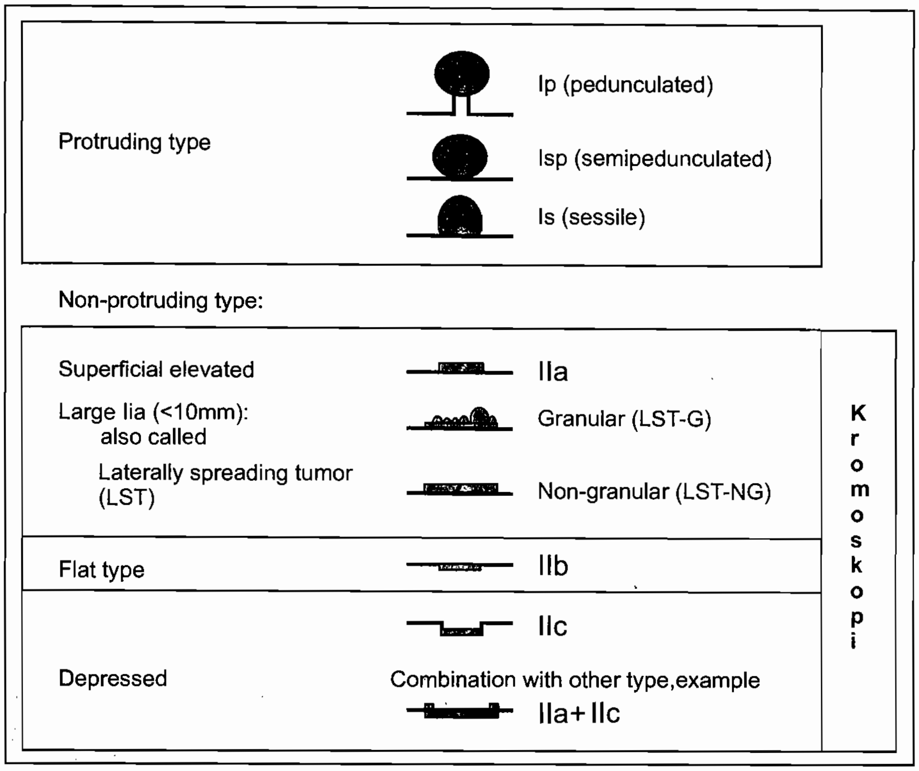
Kolonoskopi merupakan prosedur terbaik pada pasien yang diperkirakan mempunyai polip kolon. Kolonoskopi mempunyai sensitivitas (95%) dan spesifisitas (99%) paling tinggi dibanding modalitas yang lain untuk mendeteksi polip adenomatosus. Di samping itu dapat melakukan biopsi dan tindakan polipektomi untuk mengangkat polip. Secara endoskopi sulit untuk membedakan jenis-jenis polip secara histologi, oleh karena itu biopsi dan polipektomi penting untuk menegakkan diagnosis secara histologi.

Evaluasi histologi. Adenoma diklasifikasikan sesuai dengan gambaran histologi yang dominan. Yang paling



Gambar 6. Polip adenomatousa berbentuk sesil dan tindakan polipektomi dengan teknik *lifting, snaring and cut* serta pengeluaran polip menggunakan jaring.

Gambar 7. A. Polip adenomatous B. Karsinoma dengan diferensiasi baik C.Karsinoma dengan diferensiasi kurang baik.


Protruding type
Ip (pedunculated)
Isp (semipedunculated)
Is (sessile)
Non-protruding type:
Superficial elevated
IIa
Large lia (<10mm):
also called
Laterally spreading tumor (LST)
Granular (LST-G)
Non-granular (LST-NG)
Flat type
IIb
Depressed
IIc
Combination with other type,example
IIa+IIc
Kromoskopi

Gambar 8. Klasifikasi kanker kolorektal dini

sering adalah adenoma tubular (85%), adenoma tubulovilosum (10%) dan adenom serrata (1%). Temuan sel atipik pada adenoma dikelompokkan menjadi ringan, sedang dan berat. Gambaran atipik berat menunjukkan adanya fokus karsinomatosus namun belum menyentuh membran basalis. Bilamana sel ganas menembus membran basalis tapi tidak melewati muskularis mukosa disebut karsinoma intra mukosa. Secara umum, risiko displasi berat atau adenokarsinoma berhubungan dengan ukuran polip dan dominasi jenis vilosum.

Penapisan pada pasien tanpa gejala. Sebenarnya KKR dapat diobati bila terdeteksi pada stadium dini. Saat ini usaha tersebut diarahkan untuk mendeteksi adenoma preneoplastik dan kanker dini. Sejumlah negara sudah memulai penapisan pada masyarakat luas sebelum ada gejala.

Penapisan pada masyarakat luas dilakukan dengan beberapa cara seperti: tes darah samar dari feses dan sigmoidoskopi. Pilihan pemeriksaan penapisan untuk masyakarat luas meliputi:

- FOBT (*Fecal Occult Blood Test*) setahun sekali
- Sigmoidoskopi fleksibel setiap 5 tahun
- Enema barium kontras ganda setiap 5 tahun
- Kolonoskopi setiap 10 tahun

Telah dibuktikan bahwa penapisan KKR dengan modalitas tersebut di atas dapat mendeteksi kanker dini, lebih lanjut beberapa penelitian terkini membuktikan adanya peningkatan masa harapan hidup pasien KKR.

Modalitas lain untuk penapisan KKR di antaranya virtual kolonoskopi atau kolonografi dengan memanfaatkan alat CT *Scan multislice*. Cara ini sangat menjanjikan namun kemampuannya untuk mendeteksi polip berukuran < 1 cm rendah baik spesifisitas maupun sensitivitasnya.

Cara lain adalah upaya mendeteksi mutasi genetik sel-sel kolon yang didapat melalui pemeriksaan feses seperti COX-2 dan adanya proto onkogenes semacam K-ras.

PENATALAKSANAAN

Perjalanan alami

Meskipun adenoma kolon merupakan lesi premaligna, namun perjalanan menjadi adenokarsinoma belum diketahui. Literatur lama dari laporan pengamatan jangka panjang menunjukkan bahwa perkembangan menjadi adenokarsinoma dari polip 1 cm 3% setelah 5 tahun, 8% setelah 10 tahun, dan 24% setelah 20 tahun diagnosis ditegakkan.

Pertumbuhan dan potensi menjadi ganas bervariasi secara substansial. Rata-rata waktu yang dibutuhkan untuk perubahan adenoma menjadi adenokarsinoma adalah 7 tahun. Laporan lain menunjukkan perubahan polip adenomatosus dengan atipia berat menjadi kanker membutuhkan waktu rata-rata 4 tahun sementara bila atipia sedang 11 tahun.

Pengobatan

Kemoprevensi. Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAIN) termasuk aspirin dianggap berhubungan dengan penurunan mortalitas KKR. Beberapa OAIN seperti *sulindac* dan *Celecoxib* telah terbukti secara efektif menurunkan insidens berulangnya adenoma pada pasien dengan FAP (Familial Adenomatous *polyposis*). Data epidemiologi menunjukkan adanya penurunan risiko kanker dikalangan pemakai OAIN namun bukti yang mendukung manfaat pemberian aspirin dan OAIN lainnya untuk mencegah KKR sporadik masih lemah.

Endoskopi dan Operasi. Umumnya polip adenomatosus dapat diangkat dengan tindakan polipektomi. Bila ukuran <5 mm maka pengangkatan cukup dengan biopsi atau dengan elektrokoagulasi bipolar. Di samping polipektomi, KKR dapat diatasi dengan operasi. Indikasi untuk hemikolektomi adalah tumor di *caecum*, kolon asenden, dan kolon transversum. Lesi di fleksura lienalis dan kolon desenden di atasi dengan hemikolektomi kiri.

Tumor di sigmoid dan rektum proksimal dapat diangkat dengan tindakan LAR (*Low Anterior Resection*). Angka mortalitas akibat operasi sekaitar 5% tetapi bila operasi dikerjakan secara emergensi maka angka mortalitas menjadi lebih tinggi. Reseksi metastasis di hati dapat memberikan hasil 25-35% rata-rata masa bebas tumor (*disease free survival rate)*.

Terapi Ajuvan. Sepertiga pasien yang menjalani operasi kuratif akan mengalami rekurensi. Kemoterapi ajuvan diberikan untuk menurunkan tingkat rekurensi KKR setelah operasi. Pasien Dukes A jarang mengalami rekurensi sehingga tidak perlu terapi ajuvan. Pasien KKR Dukes C yang mendapat levamisol dan 5 FU secara signifikan meningkatkan harapan hidup dan masa interval bebas tumor (*disease free interval)*. Kemoterapi ajuvan tidak berpengaruh pada KKR Dukes B.

Irinotecan (CPT 11) inhibitor topoisomer dapat memperpanjang masa harapan hidup. Oxaliplatin analog platinum juga memperbaiki respon setelah diberikan *5FU* dan *leucovorin*. Manajemen KKR yang non-reseksibel

- Nd-YAG foto koagulasi laser
- *Self expanding metal endoluminal stent*

REFERENSI

Bresalies RS. Malignant & Premalignant Lesions of The Colon. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. 2nd Ed. McGraw-Hill Co. New York. 2004.

Calvert PM, Frucht H. The Genetic of Colorectal Cancer. Ann Int Med. 2002;137(7): 603-12

Kanaoka S, Yoshida K, Takai T, et al. Fecal COX-2 Assay is Useful for Colorectal Cancer Screening. Gastroenterology. 2005; 128 (4) Suppl 2: W1583.

Mayer RJ. Gastrointestinal Tract Cancer. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauss SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Ed. McGraw-Hill. New York. 2003.

Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. Ann Intern Med 2000;133:573

Sudoyo AW. Kanker Kolorektal Usia Muda etnik Jawa, Sunda, Makassar, dan Minang di Indonesia: Kajian Klinikopatologi dan Immunohistokimia Instabilitas Mikrosatelit. Disertasi. Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta 2005

Toribara NW, Sleisenger MH. Screening for Colorectal Cancer. N Eng J Med. 1995;332(13):861-7

Vogestein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Eng J Med 1988;319:325-32

Yamada T, Haster WL, Inadomi JM, Anderson MA, Brown RS. Handbook of Gastroenterology. 2nd ed. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005.

399

KANKER PANKREAS

Yenny Dian Andayani

PENDAHULUAN

Kanker pankreas merupakan salah satu kanker yang paling sukar diobati dan menduduki urutan ke 4 penyebab kematian pada penderita kanker.[1] Sebagian besar penderita kanker pankreas pada saat terdiagnosis sudah mengalami metastasis, atau sudah jatuh pada stadium lanjut, sedangkan yang terdiagnosis pada tahap awal sangat sedikit dan hanya 8% yang bisa dilakukan tindakan operasi reseksi tumor, sehingga mengakibatkan angka kematian kanker pankreas sangat tinggi. *The American Cancer Society* memperkirakan pada tahun 2006 ditemukan 33.730 kasus kanker pankreas, dimana 32.300 diantaranya meninggal dunia. Angka kesintasan 5 tahun penderita kanker pankreas rata-rata 4%, sedangkan pada pasien yang dilakukan tindakan reseksi meningkat menjadi 17%.[1,2] Adenokarsinoma pankreas duktal merupakan tipe kanker pankreas yang banyak ditemukan, dimana 80% lokasi lesinya terletak di bagian kepala kelenjar pankreas sehingga dapat menimbulkan gejala kuning yang progresif dan sering datang pada stadium dini, sedangkan bila lesi terletak di bagian badan dan ekor, gejala yang ditimbulkan tidak khas sehingga sering menimbulkan kesulitan dalam menegakkan diagnosis. Walaupun penderita sudah ada gejala kuning akan tetapi karena kekurangan alat diagnostik atau pengetahuan yang terbatas, penegakkan diagnosa sering terlambat. Dari data yang ada sebagian besar penderita kanker pankreas didiagnosis pada stadium IV yaitu 49,5% sedangkan yang terdiagnosis pada stadium IA 0,79% dan stadium IB 2,7%.[2] Terapi kanker pankreas sangat tergantung pada stadium. Ada 3 modalitas utama terapi yang sering di lakukan pada pasien kanker pankreas yaitu operasi reseksi, radioterapi dan kemoterapi. Tindakan reseksi dilakukan pada kasus dimana tumornya masih terlokalisir di sekitar pankreas sedangkan untuk kasus yang sudah metastasis biasanya diberikan kemoterapi sistemik. Untuk penderita yang sudah stadium lanjut (*locally advanced* dan metastasis) walaupun sudah dilakukan tindakan yang optimal sesuai standar, angka kesintasan hanya 10-12 bulan untuk kasus *locally advanced* dan 4-6 bulan pada kasus yang sudah mengalami metastasis.[3]

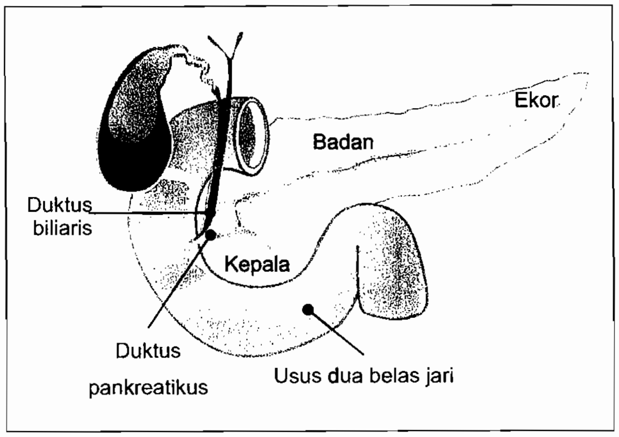
DEFINISI[4, 5, 6,7]

Pankreas adalah organ retroperitoneal terletak di belakang lambung dan dekat duodenum. Dibedakan 2 jenis kelenjar yang berasal dari pankreas yaitu kelenjar eksokrin dan kelenjar endokrin. Kelenjar eksorin mengandung sel-sel asinar yang menghasilkan enzim pencernaan dan sel duktal yang membentuk saluran untuk ekskresi ke dalam usus halus, sedangkan kelenjar endokrin berupa pulau langerhans yang menghasilkan hormon insulin dan glukagon yang mengatur gula darah. Karsinoma pankreas adalah salah satu bentuk keganasan pada pankreas. Kanker pankreas ada 2 tipe yaitu yang berasal dari kelenjar eksokrin yaitu adenokarsinoma dan yang berasal dari kelenjar endokrin yaitu neuroendokrin. Kanker yang berasal dari kelenjar eksokrin lebih sering ditemukan daripada yang berasal dari kelenjar endokrin. Istilah kanker pankreas biasanya identik dengan kanker kelenjar eksokrin.

EPIDEMIOLOGI

Insidens

Kanker pankreas merupakan salah satu tumor ganas yang mematikan dengan angka kesintasan hanya 4%, inilah yang menyebabkan seorang ahli bedah sangat pesimis bila menemukan kasus kanker pankreas.[1,2,3] Di Amerika Serikat pada tahun 2007 diperkirakan terdapat 37.170 kasus kanker pankreas dan 33.370 diantaranya meninggal



Gambar 1. Bagian dari kelenjar pankreas kepala, badan, ekor[5]

dunia.[4] Kanker pankreas merupakan penyebab kematian nomor 4 di dunia, dengan rata-rata pertahun ditemukan 28.000 kasus baru dimana sebagian besar ditemukan pada stadium lanjut, sedangkan di negara berkembang menduduki peringkat ke 5 setelah kanker paru, kanker lambung, kanker kolon, dan kanker payudara. Angka kejadian lebih banyak pada dekade 50 an dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari wanita. Umur antara 60-80 tahun yang paling banyak ditemukan yaitu 80% sedangkan umur < 40 tahun jarang.[2,6] Di Amerika Serikat rata-rata ditemukan pada usia 72 tahun. Kulit berwarna lebih banyak ditemukan dari pada kulit putih.[2] Angka kematian di negara berkembang pada laki-laki 7-9 per 100.000 penduduk sedangkan pada wanita lebih rendah yaitu 4,5-6 per 100.000 penduduk. Di Eropa pada tahun 2006 terdapat 64.000 orang meninggal karena penyakit ini, sementara di Inggris tahun 2000 didapatkan 7152 kasus baru.[8] Angka kematian juga meningkat seiring meningkatnya usia. Di Amerika Serikat pada tahun 1996 -2002 ditemukan 8% kasus pada lesi lokal, 31% lesi regional dan 61% kasus kasus yang mengalami metastasis. Insiden di negara berkembang lebih rendah dari negara maju oleh karena keterbatasan kemampuan diagnostik. Diantara negara berkembang yang paling tinggi ditemukan kanker pankreas yaitu negara Amerika selatan dan Amerika tengah. Angka kesintasan 5 tahun pada seluruh stadium adalah 5%. Lokasi kanker pankreas paling banyak ditemukan 65% pada bagian kepala, bagian badan 15% dan ekor hanya ditemukan 10%.[5,9]

PATOGENESIS [2, 4, 7,8]

Beberapa teori mengenai patogenesis kanker pankreas sudah banyak diteliti. Faktor genetik cukup memegang peranan penting untuk terjadinya kanker pankreas. Ada 4 gen yang paling banyak berperanan dan mengalami mutasi yaitu *KRAS, p161/ CDKN2A, TP53*, dan *SMDA4* sedangkan gen abnormal yang lain sangat sedikit yaitu *BRCA2, FANCC, FANCG, FBXW7, BAX, RB1*. Lebih dari 85% penderita kanker pankreas mengalami mutasi KRAS dan selalu terjadi pada codon 12, kadang-kadang codon 13 atau 61. Protein RAS ini memainkan peranan sentral dalam mengatur pertumbuhan sel, interaksi sinyal sel dan prolifeasi sel sehingga bila terjadi mutasi gen pada KRAS akan menghasilkan sel abnormal. Mutasi tumor supresor gen P53 juga menghasilkan sel kanker sedangkan mutasi gen p 16 terjadi pada kromosom 9 p 21. Beberapa penelitian menggambarkan bahwa terjadinya kanker pankreas akibat kesalahan reaktivasi jalur sinyal yang biasanya diatur setelah selesainya perkembangan embrio. Selain itu terjadinya *missed expression* atau kurangnya faktor transkripsi yang terlibat dalam pengembangan pembentukan kelenjar pankreas dan pemeliharaan homeostasis sel merupakan mekanisme yang masih dikembangkan

ETIOLOGI[1,2,3,4,7]

Penyebab pasti kanker pankreas belum jelas namun dikenal beberapa faktor risiko untuk terjadinya kanker pankreas yaitu :

Faktor kebiasaan :
1. Merokok
2. Konsumsi alkohol
3. Konsumsi kopi dan teh
4. Cara memasak makanan
5. Penggunaan obat-obatan seperti aspirin dan NSAID

Faktor lingkungan :
1. Perokok pasif
2. Infeksi
3. Radiasi
4. Peptisida
5. Cadmium

Kondisi medis penderita :
1. Diabetes melitus
2. Pankreatitis kronis
3. Kholesistitis dan kholesistektomi
4. Alergi
5. Ulkus peptikum dan gastrektomi

Faktor endogen :
1. Obesitas
2. Faktor hormon
3. Stes oksidatif

Pengaruh genetik :
1. Sindrom kanker herediter
2. Karsinoma pankreas familial
3. Polimorfisme

DIAGNOSIS[4,8]

Untuk menegakkan diagnosa kanker pankreas cukup sulit karena selain gejala klinik yang tidak spesifik juga sangat tergantung dengan lokasi lesi.[4] Bila lokasi lesi terletak pada bagian kepala (*caput*) akan terjadi penyumbatan yang mengakibatkan pasien tampak kuning sehingga memudahkan untuk membantu diagnosa selanjutnya. Keluhan nyeri juga tergantung letak lesi. Lesi pada bagian kepala di garis tengah ke arah kanan biasanya menimbulkan keluhan nyeri pada daerah kwadran atas dan epigastrium, lesi pada daerah badan (*corpus*) menimbulkan nyeri pada daerah tengah-tengah epigastrium dan lesi yang berlokasi di ekor (*cauda*) menimbulkan nyeri pada daerah kiri abdomen. Kadang kadang tidak ditemukan gejala yang khas, kebanyakan lesinya terletak pada badan dan ekor.

Diagnosis kanker pankreas ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang baik yang invasif maupun yang non invasif dan pemeriksaan histopatologi jaringan.

Anamnesis

Keluhan nyeri di daerah abdomen merupakan yang paling banyak dikeluhkan oleh penderita kanker pankreas yaitu 80%. Daerah nyeri tergantung dengan lokasi lesi kebanyakan keluhan nyeri yang menjalar kebelakang. Gejala lain yang ditemukan adalah kuning (*jaundice)*, anoreksia, kehilangan berat badan, diare dan feses yang berwarna pucat. Adanya keluhan buang air besar berdarah menunjukkan adanya erosi tumor pada duodenum. Anamnesis riwayat yang berhubungan dengan faktor resiko seperti adanya DM, gejala pankreatitis kronis, obesitas, merokok, konsumsi obat-obatan jangka panjang, alkohol, kebiasaan sehari-hari dalam mengolah makanan dan jenis makanan, riwayat faktor genetik juga sangat penting untuk digali. Adanya DM dengan gejala nyeri, anoreksia, dan penurunan berat badan, 70% sudah menggambarkan suatu kanker pankreas.[1,2,4,8]

Pemeriksaan Fisik

Gejala klinis kanker pankreas tidak spesifik pada tahap awal, akan tetapi bila sudah ada tanda-tanda sumbatan terutama lokasi lesi pada kepala kelenjar pankreas, dari pemeriksaan fisik penderita tampak kuning *(jaundice)* disertai dengan pruritus, Kadang kadang ditemukan pembesaran kantong empedu (*courvosier sign*) pada 20% kasus. Adanya ascites, hepatomegali, *Virchows node (left supraclavicular adenopathy)*, *Sister Mary Joseph's node (periumbilical adenopathy)* menunjukkan sudah terjadi metastasis, sedangkan adanya penyumbatan pada lambung menunjukkan gejala stadium lanjut dan mempunyai prognosis yang buruk.[1,2,3,4]

Tabel 1. Prevalensi Gejala Kanker Pankreas [1]

Head of the pancreas		***Body and tail of the pancreas***	
Gejala	**Pasien (%)**	**Gejala**	**Pasien (%)**
Penurunan berat badan	92	Penurunan berat badan	100
Jaundice	82	Nyeri	87
Nyeri	72	Mual	43
Anoreksia	64	Lemah	42
Urin berwarna gelap	63	Muntah	37
Warna Faces pucat	62	Anoreksia	33
Mual	45	Konstipasi	27
Muntah	37	Intoleransi Makanan	7
Lemah	35	Jaundice	7

Sumber: *Cancer of the pancreas and biliary tract. In: Winawer SJ, ed. Management of gastrointestinal diseases. New York: Go*

PEMERIKSAAN PENUNJANG [4,7]

1. Laboratorium :
   - Hiperglikemia ringan atau sedang,
   - Hiperbilirubinemia,
   - Hiperamilasemia,
   - Hiperlipasemia,
   - Hipoalbuminemia ringan,
   - *Prothrombin time* yang memanjang,
   - Anemi normokrom

2a. Pemeriksaan diagnostik imaging non invasif [3,4,10]
   - Ultrasonografi
     Dilakukan bila jelas ada tanda-tanda kuning, juga untuk mendeteksi tumor yang berukuran > 2 cm, adanya dilatasi dari duktus pankreas, tetapi tidak bisa digunakan untuk deteksi dini. Sensitivitas 92,3% dan spesifisitas 89,1%.
   - CT *Scan* Abdomen
     Dilakukan bila kecurigaan adanya kanker pankreas, Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan paling akurat karena dapat mendeteksi ukuran tumor 2-3 mm, akan tetapi tidak dapat mendeteksi keterlibatan pembuluh darah dan hati.
   - MRI (*Magnetic Resonance Imaging*)
     Dilakukan bila penderita tidak bisa memakai kontras pada pemeriksaan CT *scan* atau alergi terhadap kontras. Akurasi sama dengan CT *scan* namun membutuhkan biaya yang lebih mahal dan waktu yang lebih panjang.
   - PET (*Positron Emission Tomography*)
     Pemeriksaan PET dapat mengklarifikasi metastase yang tidak bisa ditemukan pada CT *scan*, tetapi tidak lebih akurat dari CT *scan*. PET tidak

dapat membedakan kondisi inflamasi dari tumor. Sensitivitas 71-87% dan spesifisitas 87%. Kegunaan PET *scan* juga untuk melihat respon terapi neoajuvan.

2.B. Pemeriksaan invasif imaging [4, 11]

- EUS (*Endoluminar Ultrasonografi*)
  Pemeriksaan ini sama akuratnya dengan CT *scan*, dan dapat mengindentifikasi metastasis jauh dan keterlibatan nodus.
- FNA (*Fine Needle Aspiration*) sitologi pada EUS
  Digunakan untuk mengidentifikasi lesi keganasan secara akurat, dimana lesi tidak bisa dideteksi dengan CT *scan*. Sensitivitas > 90% dan spesifisitas hampir 100%. Resiko yang dapat terjadi pada pemeriksaan ini: pankreatitis, fistula, abses, perforasi.
- Pemeriksaan ERCP (*Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography*)
  Dilakukan bila ada kecurigaan lokasi lesi pada bagian kepala kelenjar pankreas. Dipakai untuk memasukkan *stent* untuk mengurangi gejala kuning akibat obstruksi.
- PTHC (*Percutaneus Transhepatic Cholangiography*)
  Dilakukan untuk memasukkan *stent* untuk mengurangi gejala kuning akibat sumbatan
- *Percutaneus* FNA sitologi
  Dilakukan untuk membuat diagnosis biopsi pada jaringan, akan tetapi dapat menyebabkan perlukaan pada peritoneum sehingga perlu hati-hati. Sensitivitas 69% dan spesifisitas 100%.
- Laparaskopi dan *laparascopyc ultrasound*
  Merupakan modalitas diagnostik pencitraan yang baru, dapat melihat tumor yang berukuran < 1 cm pada permukaan hati.

3. Penanda tumor

Penanda tumor adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang dilakukan untuk melihat atau menapis adanya kanker. CA 19-9 merupakan satu-satunya penanda tumor yang direkomendasi oleh NACB (*National Academy of Chemical Biochemistry*), EGTM (*European Group on Tumor and American Gastroenterological Assosiation*) untuk menapis adanya kanker pankreas. CA 19-9 juga digunakan untuk menilai prognosis dan memonitor respon terapi yang telah diberikan. Sensitivitas CA 19-9 yaitu 70-90% dan spesifisitas 90%. Penanda tumor lain yang telah diteliti untuk kanker pankreas yaitu: CA 5, 50,242, DUPA n1, DUPAN 2, CEA, CA72-4, HCGB, IAPP,POA,YKL as40, TUM2–PK namun tidak ada satupun memberikan kesimpulan dapat dipakai sebagai penanda tumor kanker pankreas. kombinasi antara CA19-9 dan pemeriksaan diagnostik pencitraan meningkatkan nilai duga positif diagnosis kanker pankreas.[4, 7,12]

Pemeriksaan Penapisan (*Screening*) Dimasa Mendatang:[4,12]

Untuk melakukan penapisan awal kanker pankreas yang lebih akurat saat ini telah dikembangkan pemeriksaan yang menggunakan biomarker dan *imaging biomoleculer*.

Beberapa penelitian petanda serum untuk kanker pankreas masih dilakukan seperti: CA 242, CAM17-1, TPS (*Tissue Polypeptide Spesific Antigen*), MIC-1 (*serum Macrophage inhibitory Cytokine 1*), Osteopontin, TIMP 1 (*Tissue Inhibitory of metalloproteinase type 1*), SELDI *Proteomic profiling*.

Penelitian mengenai petanda jaringan juga sedang berlangsung seperti: *Methylated DNA* dan *Mitochondrial DNA mutations*.

Tabel 2. Akurasi Pemeriksaan Diagnosis Imaging pada Kanker Pankreas [1]

			Persentase pasien dengan kanker pankreas pada 10% *pretest probability**		**Persentase pasien dengan kanker pankreas pada 30% *pretest probability****	
Pemeriksaan Imaging	**Sensitivitas† (%)**	**Spesifitas ‡ (%)**	**Abnormal (%)**	**Normal (%)**	**Abnormal (%)**	**Normal (%)**
Dual-phase helical computed tomography	98	54	19	0.4	48	2
Transabdominal ultrasonografi	83	99	90	1.9	97	7
Endoscopiultrasonographyguided fine-needle aspiration	92	100	95	0.9	99	3
ERCP	70	94	56	3.4	83	12
Magnetic resonance cholangiopancreatography	84	97	76	1.8	92	7
PET	96	65	23	0.7	54	3

*—*Estimated likelihood of pancreatic cancer before testing.*
†—*Percentage of patients with pancreatic cancer who have an abnormal test.*
‡—*Percentage of patients without pancreatic cancer who have a normal test.*

KLASIFIKASI HISTOLOGI [6,8]

Lebih dari 97% kanker pankreas berasal dari kelenjar eksokrin, dengan jenis histologi yang terbanyak adalah adenokarsinoma duktal sebanyak 80%. Jenis histologi yang mempunyai prognosis yang buruk adalah *cystadenocarcinoma* dan *acinar sel carcinoma*. Berikut ini tabel klasifikasi histologi.

Tabel 3. Klasifikasi Histologis Tumor Eksokrin Pankreas [8]

Tipe Histologis	Frekuensi (%)	Keterangan
Adenokarsinoma duktal	80	Kelangsungan hidup jangka panjang
Varian adenokarsinoma ductal		Prognosis lebih buruk dibandingkan duktal
Karsinoma tak berdiferensiasi (anaplastik)	5	Prognosis buruk
Mukosa nonkistik	2	Prognosis buruk
Adenoskuamosa	2	Prognosis buruk
Karsinoma mukosa non kistik	< 1	Prognosis buruk
Karsinoma sel signet-ring	< 1	Prognosis buruk
Karsinoma adenoskuamosa	< 1	Lebih agresif dibandingkan duktal
Karsinoma campuran duktal-endokrin	< 1	Prognosis buruk
Tumor sel raksasa mirip osteoklas	< 1	Prognosis buruk
Keganasan lainnya		
Kisadenokarsinoma serosa	< 1	Prognosis mirip duktal
Kisadenokarsinoma mukosa	3	Prognosis mirip duktal
Neoplasma papiler-mukosa intraduktal – karsinoma invasif	1-3	Pada mayoritas pasien ditemukan lesi preinvasif
Karsinoma sel asinar	2	Prognosis bervariasi
Kisadenokarsinoma sel asinar	-	-
Karsinoma campuran asinar-endokrin	-	-
Karsinoma pseudopapiler	< 1	Sering terjadi pada wanita – prognosis lebih baik
Pankreatoblastoma	3	Tumor pada anak dan remaja dengan prognosis relatif baik

Tabel 4. Klasifikasi TNM dan Stadium AJCC dan Kanker Pankreas[3]

Definisi Tumor	Kelenjar Getah Bening Regional	Metastasis Jauh	Stadium AJCC
TX: Tumor primer tidak bisa diperkirakan	NX: Keterlibatan kelenjar getah bening regional tidak bisa diperkirakan	MX: metastasis jauh tidak bisa diperkirakan	IA: T1, N0, M0
	N0: tidak ada metastasis Kelenjar getah bening regional	M0: tidak ada metastasis jauh	IB: T2, N0, M0
T0: tidak ada bukti dari tumor primer	N1: Metastasis Kelenjar getah bening regional		
Tis: karsinoma in situ	pN1a: metastasis pada satu Kelenjar getah bening regional	M1: Metastasis jauh	II: T3, N0, M0
	pN1b: metastasis pada beberapa Kelenjar getah bening regional		III: T1, N1, M0:T2, N1, M0; T3, N1, M0
T1: Tumor terbatas di pankreas, ukuran ≤ 2 cm			IV: T4, setiap N, M0
			IVB: setiap T, setiap N, M1
T2: Tumor terbatas di pankreas, ukuran > 2 cm			
T3: Tumor menyebar langsung ke duodenum, duktus biliaris, atau jaringan peripankreatik			
T4: Tumor menyebar langsung ke lambung, lien, kolon, atau pembuluh darah *celiac*			

STAGING

Staging pada kanker pankreas merupakan suatu problem, dimana *staging* berdasarkan patologi baru dapat dilakukan bila pasien direseksi. Untuk kanker pankreas stadium lanjut dimana tidak dapat dilakukan reseksi, *staging* dilakukan berdasarkan pemeriksaan diagnostik pencitraan. *Staging* dapat digunakan untuk menentukan terapi dan menilai prognosis. *Staging* yang banyak dipakai yaitu berdasarkan klasifikasi AJCC TNM.[2 3,4, 8]

PENGOBATAN:[2,4,8,13]

Tujuan pengobatan kanker pankreas adalah mengeliminasi kanker pankreas semaksimal mungkin dengan menggunakan 3 modalitas utama yaitu operasi reseksi, radioterapi, kemoterapi dan terapi kombinasi dengan harapan meningkatkan kualitas hidup.

Berdasarkan *staging* terapi kanker pankreas dibagi:

1. **Lokal (*Resectable*)**
   Bila kanker masih di daerah pankreas.Tindakan operasi seperti reseksi pada kanker pankreas yang terlokalisir dapat meningkatkan kualitas hidup. Tehnik yang paling banyak digunakan adalah pankreatikoduodenektomi, sedangkan tehnik yang lain pankreatektomi distal dan pankreatektomi total. Pengangkatan yang dilakukan termasuk duodenum, lien dan duktus empedu dan sekurang-kurangnya 15 kelenjar getah bening. Dalam beberapa tahun terakhir tindakan reseksi yang dilakukan lebih agresif lagi yaitu pengangkatan pembuluh darah dan kelenjar disekitar kelenjar pankreas dengan tujuan menurunkan mortalitas. Untuk pasien kanker pankreas dengan lesi masih terlokalisir dan dilakukan reseksi angka kesintasan 5 tahun dapat meningkat sampai 25%.

2. ***Locally advanced***
   Kanker pankreas, dikatakan sudah locally advanced bila kanker sudah menginvasi pembuluh darah daerah sekitar. Terapi yang optimal pada pasien yang sudah pada tahap ini masih kontroversial,[4] karena tidak dapat lagi dilakukan reseksi sehingga memiliki keterbatasan terapi. Pengobatan progresif yang sistemik dan lokal diperlukan pada pasien ini. Pada pasien seperti ini biasanya dilakukan radioterapi, radiosensitizer, terapi sistemik atau terapi kombinasi dengan tujuan untuk meningkatkan kesintasan. Pemberian radiasi disini dimaksudkan untuk mengecilkan masa tumo. Pemberian kemoradiasi pada penderita kanker pankreas dapat meningkatkan *respons rate* terapi dibanding bila hanya diberikan radiasi saja atau kemoterapi saja. Median kesintasan yang diberi kombinasi meningkat 10,4 bulan dibanding 6,3 bulan. Satu penelitian dari klinik mayo yang menggunakan kombinasi gemcitabine sebagai kemoterapi dilanjutkan dengan kemoradiasi dengan cisplatin memberikan hasil yang lebih baik namun perlu diingat bahwa penggunaan 2 macam sitotoksik dapat meningkatkan efek samping.

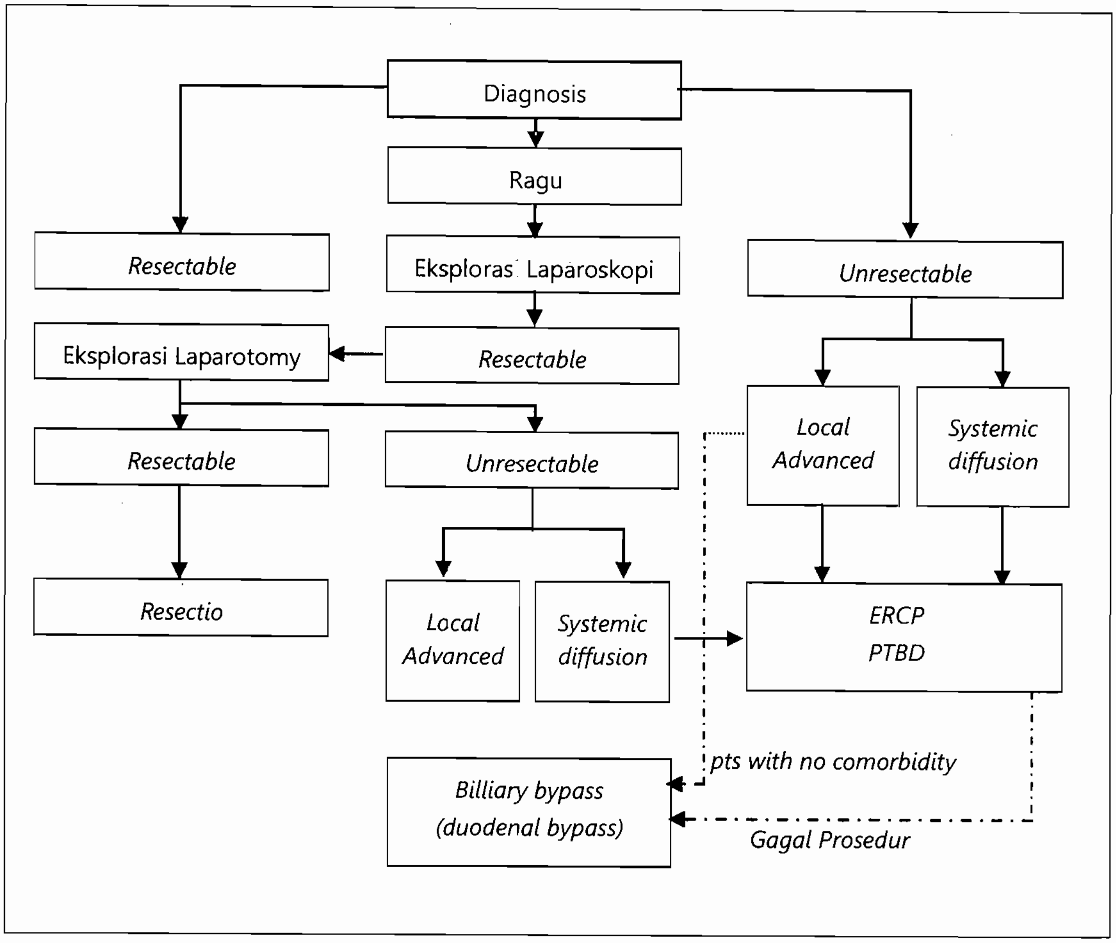
3. **Metastasis pada organ**
   Bila kanker pankreas sudah mengalami penyebaran pada organ–organ lain, penatalaksanaan yang diberikan adalah kemoterapi. Perkembangan regimen yang mengandung 5 FU telah banyak diteliti dan memberikan hasil yang cukup baik. Kombinasi 5 FU dengan doksorubisin, mitomisin, metotreksat dan beberapa sitotoksik yang lain juga memberi harapan pada penderita kanker pankreas dimana *respons rate* lebih tinggi pada yang kombinasi yaitu 17,6% dibanding dengan 5FU saja yaitu 8,4%. Dalam tahun terakhir ini penelitian mengenai pemberian kemoterapi yang mengandung regimen gemcitabine pada penderita kanker pankreas banyak di publikasikan. Terjadi peningkatan *respons rate* untuk kesintasan 1 tahun penderita yang diberi gemcitabine yaitu 18% dibanding hanya diberi 5 FU yaitu 2%. Pada tahun 1997 *Food and Drug Adminission* merekomendasikan pemberian regimen yang mengandung gemcitabine pada penderita kanker pankreas adenokarsinoma stadium lanjut. Gemcitabine dapat juga diberikan kombinasi dengan sitotoksik lain seperti oxaliplatin, capecitabine, docetaxel, cisplatin, irinotecan. Pemberian terapi kombinasi dapat meningkatkan *respons rate*, namun sebelum diberikan kemoterapi kombinasi harus dipertimbangkan status performa pasien. Kombinasi gemcitabine dengan terapi molekular seperti tifarmib yang menghambat RAS, erlotinib sebagai penghambat tyrosine kinase EGFR, cetuximab sebagai antibodi monoklonal EGFR dan bevacizumab sebagai antibodi monoklonal VEGF memberikan hasil yang lebih menguntungkan.

Berikut ini adalah bagan prosedur tatalaksana penderita kanker pankreas (Gambar 2).

Terapi Masa Depan

Untuk meningkatkan angka kesintasan penderita kanker pankreas dikembangkan terapi gen dan imunoterapi beberapa tahun terakhir.

1. **Terapi gen**
   Terapi gen dapat dikombinasikan dengan kemoterapi, terapi gen ini mencakup:
   - *Antisense therapy:*
     - *Dominant negative H ras mutation,*
     - *Dominant negative inhibitor of signaling.*


Diagnosis
Ragu
Resectable
Eksploras Laparoskopi
Unresectable
Eksplorasi Laparotomy
Resectable
Local Advanced
Systemic diffusion
Resectable
Unresectable
Resectio
Local Advanced
Systemic diffusion
ERCP
PTBD
pts with no comorbidity
Billiary bypass
(duodenal bypass)
Gagal Prosedur

Gambar 2. Prosedur tatalaksana kanker pankreas (dikutip [13])

- *Antiangiogenesis gene product*:
- *VEGF,NK4, Soluble tie, Interferon alpha/beta, endostatin, anigostatin*

Gene-directed prodrug Activated Therapy (GDEPT) :
-HSV-tk, Cytosine Deaminase, Cytochrom p450subenzym2B1

2. **Imunoterapi**

Pemberian imunoterapi pada penderita kanker pankreas pada pada awalnya tidak memberikan respon yang memuaskan. Terapi ini biasanya diberikan pada penderita stadium lanjut untuk meningkatan angka kesintasan. Penelitian yang dilakukan oleh Weisenthal et al pada penderita kanker pankreas yang sebelumnya mendapat kemoterapi memperlihatkan hasil yang menggembirakan. Pemberian imunoterapi dapat berupa imunoterapi pasif melalui pemberian imunisasi dengan anti tumor dengan sel imun, sedangkan immunoterapi aktif dengan menggunakan substansi imunomodulator. Contoh immunoterapi: golongan Imunostimulator yaitu :GM GSF, IL2, IL4, IL 12, IL15, interferon alpha, interferon beta.

Terapi masa depan yang masih dikembangkan yaitu *Nuclear Factor kappa (NF-IB), Scr kinase dan Akt/ phosphoinositol=3-kinase (PI3K) pathway.*

REFERENSI

1. Freelove R, Walling AD. Pancreatitic Cancer : Diagnosis and Management : AM Fam Physician ; 2006 ; 73(3) : 485 -492.
2. Key C. Cancer of The Pankreas: SERR Kesintasan Monograph; 2007 : 59-66
3. Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB. Surgery For Pancreatic Cancer Recent Controversie and Cursrent Practice : Gastroenterology ; 2005 ; 128 : 1626 – 1641.
4. Royal RE, Wolff RA, Crane CH. Characteristics of Pancreatic Exocrine Malignancies. Cancer Principle and Practice Oncology. In : Devita Vincent Hellman Samuell, Rosenberg,s, Editor 8 th Edition. Philadelphia : Lippincot ; 2008 : 1088-1125
5. US Departement Of Health and Human Services. Cancer of the Pankreas: National Institute of Health ; NIH Publication No 10-1560. 2010 : p 1-40
6. Kloppel G, Hruban RH, longnecker . S. Ductal Adenocarcinoma of the Pankreas: Tumor of the Exocrine Pankreas: 2011: p 222-229.

Steriti R. pancreatic Cancer : Disease Prevention and Treatment ; Life Extension Foundation : 2004.

Ghaneh p, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and Management of Pancrear Cancer: Gut; 2007: 56 : 1134-1152.

Gress TM. Epidemiology of Pancreatic Cancer : Exocrine Pankreas Cancer The European Pancreatic Cancer -Research Cooperative; 2004: p 14-29

Goggins M, Kooppmann J, yang D, et all. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Guides for the the use of tumor markers in pancreatic Ductal Adeno Ca: Dept of Pathology Medicine and Oncology the Sold Goldman pancreatic cancer Research Center, John Hopkins Medical Institution ; Baltimore USA : 2011

Evans J. Diagnostic Prosedures Imaging Pancreatitic Ductal Adenocarcinomma : Exocrine Pankreas Cancer The European Pancreatic Cancer- Research Cooperative; 2004: 274-294

Connor S and Garden OJ. Diagnostic Procedures : Staging Lapascopy for Peri Pancreatic Cancer; Exocrine Pankreas Cancer The European Pancreatic Cancer -Research Cooperative ; 2004 : 296 - 307

Bassi C, Salvia R, Landoni L, et al. Surgical therapy : Palliative Surgery in Unresectable Pancreatic Cancer; Exocrine Pankreas Cancer The European Pancreatic Cancer -Research Cooperative ; 2004 : 336-349.

Bhattacharyya M, Lemoine NR. Novel Therapeutic Approachs : Gen therapy of pancreatic cancer ; Exocrine Pankreas Cancer The European Pancreatic Cancer -Research Cooperative; 2004 : 472-483

Ingo GH, Wolf S. Novel Therapeutic Approachs : Immunotherapy for pancreatic cancer ; Exocrine Pankreas Cancer The European Pancreatic Cancer -Research Cooperative; 2004 : 484 -

400

KARSINOMA HATI

Unggul Budihusodo

PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoselular (*hepatocellular carcinoma* = HCC) merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari hepatosit, demikian pula dengan karsinoma fibrolamelar dan hepatoblastoma. Tumor ganas hati lainnya, kolangiokarsinoma (*Cholangiocarcinoma* = CC) dan sistoadenokarsinoma berasal dari sel epitel bilier, sedangkan angiosarkoma dan leiomiosarkoma berasal dari sel mesenkim. Dari seluruh tumor ganas hati yang pernah didiagnosis, 85% merupakan HCC; 10% CC; dan 5% adalah jenis lainnya. Dalam dasawarsa terakhir terjadi perkembangan yang cukup berarti menyangkut HCC, antara lain perkembangan pada modalitas terapi yang memberikan harapan untuk sekurang-kurangnya perbaikan pada kualitas hidup pasien.

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO HCC

Karsinoma hepatoselular meliputi 5,6% dari seluruh kasus kanker pada manusia serta menempati peringkat kelima pada laki-laki dan kesembilan pada perempuan sebagai kanker tersering di dunia, dan urutan ketiga dari kanker sistem saluran cerna setelah kanker kolorektal dan kanker lambung. Tingkat kematian (rasio antara mortalitas dan insidens) HCC juga sangat tinggi, di urutan kedua setelah kanker pankreas. Secara geografis, di dunia terdapat tiga kelompok wilayah tingkat kekerapan HCC, yaitu tingkat kekerapan rendah (kurang dari tiga kasus per 100.000 penduduk); menengah (tiga hingga sepuluh kasus per 100.000 penduduk); dan tinggi (lebih dari sepuluh kasus per 100,000 penduduk). Tingkat kekerapan tertinggi tercatat di Asia Timur dan Tenggara serta di Afrika Tengah, sedangkan yang terendah di Eropa Utara; Amerika Tengah; Australia dan Selandia Baru (Tabel 1).

Tabel 1. Angka Insidens Kanker Hati per 100.000 Penduduk Berdasarkan Jenis Kelamin Serta Wilayah Geografis

Wilayah Geografis	Insidens	
	Laki-laki	**Perempuan**
Global	14,97	5,51
Afrika		
Afrika Timur	14,44	6,02
Afrika Tengah	24,21	12,98
Afrika Utara	4,95	2,68
Afrika Selatan	6,16	2,07
Afrika Barat	13,51	6,16
Asia		
Asia Timur	35,46	12,66
Asia Tenggara	18,35	5,70
Asia Tengah Selatan	2,77	1,45
Asia Barat	5,60	2,04
Kepulauan Pasifik	12,98	6,38
Eropa		
Eropa Timur	5,80	2,55
Eropa Utara	2,61	1,39
Eropa Selatan	9,84	3,45
Eropa Barat	5,85	1,61
Amerika		
Karibia	7,58	4,17
Amerika Tengah	2,06	1,64
Amerika Selatan	4,80	3,68
Amerika Serikat dan Kanada	4,11	1,68
Australia dan Selandia Baru	3,60	1,19

Sumber: Bosch FX, Ribes J, Borras J. Epidemiology of primary liver Cancer. Semin Liver Dis 1999;19:271-286

Sekitar 80% dari kasus HCC di dunia berada di negara berkembang seperti Asia Timur dan Asia Tenggara serta Afrika Tengah (Sub-Sahara), yang diketahui sebagai wilayah dengan prevalensi tinggi hepatitis virus. Di negara maju dengan tingkat kekerapan HCC rendah atau menengah, prevalensi infeksi hepatitis C (HCV) berkorelasi baik dengan angka kekerapan HCC. Menarik untuk dipelajari hasil pengamatan berdasarkan data dari registrasi kanker terpilih dari seluruh dunia yang menengarai adanya kecenderungan meningkatnya kekerapan HCC di banyak negara maju, sedangkan di negara-negara berkembang bahkan terjadi penurunan. Diduga hal ini berkaitan dengan meningkatnya seroprevalensi infeksi HCV di negara maju dan hasil upaya eliminasi faktor-faktor infeksi hepatitis B (HBV) di negara berkembang.

HCC jarang ditemukan pada usia muda, kecuali di wilayah yang endemik infeksi HBV serta banyak terjadi transmisi HBV perinatal. Umumnya di wilayah dengan kekerapan HCC tinggi, umur pasien HCC 10-20 tahun lebih muda daripada umur pasien HCC di wilayah dengan angka kekerapan HCC rendah. Hal ini dapat dijelaskan antara lain karena di wilayah dengan angka kekerapan tinggi, infeksi HBV sebagai salah satu penyebab terpenting HCC, banyak ditularkan pada masa perinatal atau masa kanak-kanak, kemudian terjadi HCC sesudah dua-tiga dasawarsa. Pada semua populasi, kasus HCC laki-laki jauh lebih banyak (dua-empat kali lipat) daripada kasus HCC perempuan. Di wilayah dengan angka kekerapan HCC tinggi, rasio kasus laki-laki dan perempuan dapat sampai delapan berbanding satu. Masih belum jelas apakah hal ini disebabkan oleh lebih rentannya laki-laki terhadap timbulnya tumor, atau karena laki-laki lebih banyak terpajan oleh faktor risiko HCC seperti virus hepatitis dan alkohol.

VIRUS HEPATITIS B (HBV)

Hubungan antara infeksi kronik HBV dengan timbulnya HCC terbukti kuat, baik secara epidemiologis, klinis maupun eksperimental. Sebagian besar wilayah yang hiperendemik HBV menunjukkan angka kekerapan HCC yang tinggi. Di Taiwan pengidap kronis infeksi HBV mempunyai risiko untuk terjadinya HCC 102 kali lebih tinggi daripada risiko bagi yang bukan pengidap. Juga ditengarai bahwa kekerapan HCC yang berkaitan dengan HBV pada anak jelas menurun setelah diterapkannya vaksinasi HBV universal bagi anak. Umur saat terjadi infeksi merupakan faktor risiko penting, karena infeksi HBV pada usia dini berakibat akan terjadinya persistensi (kronisitas). Karsinogenisitas HBV terhadap hati mungkin terjadi melalui proses inflamasi kronik, peningkatan proliferasi hepatosit, integrasi HBV DNA ke dalam DNA sel pejamu, dan aktifitas protein spesifik-HBV berinteraksi dengan gen hati. Pada dasarnya, perubahan hepatosit dari kondisi inaktif *(quiescent)* menjadi sel yang aktif bereplikasi menentukan tingkat karsinogenesis hati. Siklus sel dapat diaktifkan secara tidak langsung oleh kompensasi proliferatif merespons nekroinflamasi sel hati, atau akibat dipicu oleh ekspresi berlebihan suatu atau beberapa gen yang berubah akibat HBV. Koinsidens infeksi HBV dengan pajanan agen onkogenik lain seperti aflatoksin dapat menyebabkan terjadinya HCC tanpa melalui sirosis hati (HCC pada hati non sirotik). Transaktivasi beberapa promoter selular atau viral tertentu oleh gen-x HBV (HBx) dapat mengakibatkan terjadinya HCC, mungkin karena akumulasi protein yang disandi HBx mampu menyebabkan akselerasi proliferasi hepatosit. Dalam hal ini proliferasi berlebihan hepatosit oleh HBx melampaui mekanisme protektif dari apoptosis sel. Genotipe HBV ditengarai memiliki kemampuan yang berbeda dalam mempengaruhi proses perjalanan penyakit. Relevansi klinis genotipe HBV semakin jelas diketahui. Sebagai contoh, dibandingkan dengan genotipe C, genotipe B dihubungkan dengan serokonversi HBeAg yang lebih awal, progresi ke sirosis lebih lambat, serta lebih jarang berkembang menjadi HCC.

VIRUS HEPATITIS C (HCV)

Di wilayah dengan tingkat infeksi HBV rendah, infeksi HCV merupakan faktor risiko penting HCC. Prevalensi anti-HCV pada pasien HCC di Cina dan Afrika Selatan sekitar 30%, sedangkan di Eropa Selatan dan Jepang 70-80%. Meta analisis dari 32 penelitian kasus-kelola menyimpulkan bahwa risiko terjadinya HCC pada pengidap infeksi HCV sebesar 17 kali lipat dibandingkan dengan risiko pada bukan pengidap. Koeksistensi infeksi HCV kronik dengan infeksi HBV atau dengan peminum alkohol meliputi 20% dari kasus HCC. Di area hiperendemik HBV seperti Taiwan, prevalensi anti-HCV jauh lebih tinggi pada kasus HCC dengan HBsAg-negatif daripada yang HBsAg-positif. Juga ditemukan bahwa prevalensi HCV-RNA dalam serum dan jaringan hati lebih tinggi pada pasien HCC dengan HBsAg-negatif dibandingkan dengan yang HBsAg-positif. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi HCV berperan penting dalam patogenesis HCC pada pasien yang bukan pengidap HBV. Pada kelompok pasien penyakit hati akibat transfusi darah dengan anti-HCV positif, interval antara saat transfusi hingga terjadinya HCC dapat mencapai 29 tahun. Hepatokarsinogenesis akibat infeksi HCV diduga melalui aktivitas nekroinflamasi kronik dan sirosis hati.

Sirosis Hati

Sirosis hati (SH) merupakan faktor risiko utama HCC di dunia dan melatarbelakangi lebih dari 80% kasus HCC. Setiap tahun 3-5% dari pasien SH akan menderita HCC, dan HCC merupakan penyebab utama kematian pada SH. Autopsi pada pasien SH mendapatkan 20-80% di antaranya telah menderita HCC. Pada 60-80% dari SH makronodular dan 3-10 % dari SH mikronodular dapat ditemukan adanya HCC. Prediktor utama HCC pada SH adalah jenis kelamin laki-laki, peningkatan kadar alfa feto protein (AFP) serum, beratnya penyakit dan tingginya aktivitas proliferasi sel hati.

Aflatoksin

Aflatoksin B1 (AFB1) merupakan mikotoksin yang diproduksi oleh jamur *Aspergillus*. Dari percobaan binatang diketahui bahwa AFB1 bersifat karsinogen. Metabolit AFB1 yaitu AFB 1-2-3-epoksid merupakan karsinogen utama dari kelompok aflatoksin yang mampu membentuk ikatan dengan DNA maupun RNA. Salah satu mekanisme hepatokarsinogenesisnya ialah kemampuan AFB1 menginduksi mutasi pada kodon 249 dari gen supresor tumor p53. Beberapa penelitian dengan menggunakan biomarker di Mozambik, Afrika Selatan, Swaziland, Cina dan Taiwan menunjukkan bahwa ada hubungan kuat antara pajanan aflatoksin dalam diet dengan morbiditas dan mortalitas HCC. Risiko relatif HCC dengan aflatoksin saja adalah 3.4, dengan infeksi HBV kronik risiko relatifnya 7, dan meningkat menjadi 59 bila disertai dengan kebiasaan mengonsumsi aflatoksin.

Obesitas

Suatu penelitian kohort prospektif pada lebih dari 900,000 individu di Amerika Serikat dengan masa pengamatan selama 16 tahun mendapatkan terjadinya peningkatan angka mortalitas sebesar lima kali akibat kanker hati pada kelompok individu dengan berat badan tertinggi (indeks masa tubuh:IMT 35-40Kg/m^2) dibandingkan dengan kelompok individu yang IMT-nya normal. Seperti diketahui, obesitas merupakan faktor risiko utama untuk *non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*, khususnya *non-alcoholic steatohepatitis (NASH)* yang dapat berkembang menjadi sirosis hati dan kemudian dapat berlanjut menjadi HCC.

Diabetes Melitus (DM)

Telah lama ditengarai bahwa DM merupakan faktor risiko baik untuk penyakit hati kronik maupun untuk HCC melalui terjadinya perlemakan hati dan steatohepatitis non-alkoholik (NASH). Di samping itu, DM dihubungkan dengan peningkatan kadar insulin dan *insulin-like growth factors (IGFs)* yang merupakan faktor promotif potensial untuk kanker. Indikasi kuatnya asosiasi antara DM dan HCC terlihat dari banyak penelitian, antara lain penelitian kasus-kelola oleh Hassan dkk. yang melaporkan bahwa dari 115 kasus HCC dan 230 pasien non-HCC, rasio *odd* dari DM sebesar 4,3, meskipun diakui bahwa sebagian dari kasus DM sebelumnya sudah menderita sirosis hati. Penelitian kohort besar oleh El Serag dkk. yang melibatkan 173,643 pasien DM dan 650,620 pasien bukan DM menemukan bahwa insidens HCC pada kelompok DM lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan insidens HCC kelompok bukan DM. Insidens juga semakin tinggi seiring dengan lamanya pengamatan (kurang dari lima tahun hingga lebih dari 10 tahun). DM merupakan faktor risiko HCC tanpa memandang umur, jenis kelamin dan ras, dengan angka risiko 2,16 (95% IK: 1,86 – 2,52, $p < 0.0001$).

Alkohol

Meskipun alkohol tidak memiliki kemampuan mutagenik, peminum berat alkohol (>50-70 g/hari dan berlangsung lama) berisiko untuk menderita HCC melalui sirosis hati alkoholik. Hanya sedikit bukti adanya efek karsinogenik langsung dari alkohol. Alkoholisme juga meningkatkan risiko terjadinya sirosis hati dan HCC pada pengidap infeksi HBV atau HCV. Sebaliknya, pada sirosis alkoholik terjadinya HCC juga meningkat bermakna pada pasien dengan HBsAg-positif atau anti-HCV-positif. Ini menunjukkan adanya peran sinergistik alkohol terhadap infeksi HBV maupun infeksi HCV. Acapkali penyalahgunaan alkohol merupakan prediktor bebas untuk terjadinya HCC pada pasien dengan hepatitis kronik atau sirosis akibat infeksi HBV atau HCV. Efek hepatotoksik alkohol bersifat *dose-dependent*, sehingga asupan sedikit alkohol tidak meningkatkan risiko terjadinya HCC.

FAKTOR RISIKO LAIN

Selain yang telah disebutkan di atas, bahan atau kondisi lain yang merupakan faktor risiko HCC namun lebih jarang dibicarakan/ditemukan, antara lain: 1). Penyakit hati autoimun (hepatitis autoimun; PBC/sirosis bilier primer); 2). Penyakit hati metabolik (hemokromatosis genetik; defisiensi antitripsin-alfa1; penyakit Wilson); 3). Kontrasepsi oral; 4). Senyawa kimia (thorotrast; vinil klorida; nitrosamin; insektisida organoklorin; asam tanik); 5). Tembakau (masih kontroversial).

PATOLOGI

Secara makroskopis biasanya tumor berwarna putih, padat, kadang nekrotik kehijauan atau hemoragik. Acap kali ditemukan trombus tumor di dalam vena hepatika atau porta intrahepatik. Pembagian atas tipe morfologisnya adalah: 1. ekspansif , dengan batas yang jelas, 2. infiltratif, menyebar/menjalar; 3. multifokal.

Tipe ekspansif lebih sering ditemukan pada hati non-sirotik. Menurut WHO secara histologik HCC dapat diklasifikasikan berdasarkan organisasi struktural sel tumor sebagai berikut: 1). Trabekular (sinusoidal), 2). Pseudoglandular (asiner), 3). Kompak (padat), 4. Sirous

Karakteristik terpenting untuk memastikan HCC pada tumor yang diameternya lebih kecil dari 1,5 cm adalah memastikan bahwa sebagian besar tumor terdiri dari karsinoma yang berdiferensiasi baik, dengan sedikit atipia selular atau struktural. Bila tumor ini berproliferasi, berbagai variasi histologik beserta de-diferensiasinya dapat terlihat di dalam nodul yang sama. Nodul kanker yang berdiameter kurang dari 1 cm seluruhnya terdiri dari jaringan kanker yang berdiferensiasi baik. Bila diameter tumor antara 1-3 cm, 40% dari nodulnya terdiri atas lebih dari 2 jaringan kanker dengan derajat diferensiasi yang berbeda-beda.

PENYEBARAN

Metastasis intrahepatik dapat melalui pembuluh darah, saluran limfe atau infiltrasi langsung. Metastasis ekstrahepatik dapat melibatkan vena hepatika, vena porta atau vena kava. Dapat terjadi metastasis pada varises esofagus dan di paru. Metastasis sistemik seperti ke kelenjar getah bening di porta hepatis tidak jarang terjadi, dan dapat juga sampai di mediastinum. Bila sampai di peritoneum, dapat menimbulkan asites hemoragik, yang berarti sudah memasuki stadium terminal.

KARAKTERISTIK KLINIS

Di Indonesia (khususnya di Jakarta) HCC ditemukan tersering pada median umur antara 50 dan 60 tahun, dengan predominasi pada laki-laki. Rasio antara kasus laki-laki dan perempuan berkisar antara 2 – 6: 1. Manifestasi klinisnya sangat bervariasi, dari asimtomatik hingga yang gejala dan tandanya sangat jelas dan disertai gagal hati. Gejala yang paling sering dikeluhkan adalah nyeri atau perasaan tak nyaman di kuadran kanan-atas abdomen. Pasien sirosis hati yang makin memburuk kondisinya, disertai keluhan nyeri di kuadran kanan atas; atau teraba pembengkakan lokal di hepar patut dicurigai menderita HCC. Demikian pula bila tidak terjadi perbaikan pada asites, perdarahan varises atau pre-koma setelah diberi terapi yang adekuat; atau pasien penyakit hati kronik dengan HbsAg atau anti-HCV positif yang mengalami perburukan kondisi secara mendadak. Juga harus diwaspadai bila ada keluhan rasa penuh di abdomen disertai perasaan lesu, penurunan berat badan dengan atau tanpa demam.

Keluhan gastrointestinal lain adalah anoreksia, kembung, konstipasi atau diare. Sesak napas dapat dirasakan akibat besarnya tumor yang menekan diafragma, atau karena sudah ada metastasis di paru. Sebagian besar pasien HCC sudah menderita sirosis hati, baik yang masih dalam stadium kompensasi, maupun yang sudah menunjukkan tanda-tanda gagal hati seperti malaise, anoreksia, penurunan berat badan dan ikterus.

Temuan fisik tersering pada HCC adalah hepatomegali dengan atau tanpa 'bruit' hepatik, splenomegali, asites, ikterus, demam dan atrofi otot. Sebagian dari pasien yang dirujuk ke rumah sakit karena perdarahan varises esofagus atau peritonitis bakterial spontan (SBP) ternyata sudah menderita HCC. Pada suatu laporan serial nekropsi didapatkan bahwa 50% dari pasien HCC telah menderita asites hemoragik, yang jarang ditemukan pada pasien sirosis hati saja. Pada 10% hingga 40% pasien dapat ditemukan hiperkolesterolemia akibat dari berkurangnya produksi enzim beta-hidroksimetilglutaril koenzim-A reduktase, karena tiadanya kontrol umpan balik yang normal pada sel hepatoma.

PATOGENESIS MOLEKULAR HCC

Mekanisme karsinogenesis HCC belum sepenuhnya diketahui. Apapun agen penyebabnya, transformasi maligna hepatosit, dapat terjadi melalui peningkatan perputaran (*turnover*) sel hati yang diinduksi oleh cedera (*injury*) dan regenerasi kronik dalam bentuk inflamasi dan kerusakan oksidatif DNA. Hal ini dapat menimbulkan perubahan genetik seperti perubahan kromosom, aktivasi onkogen selular atau inaktivasi gen supresor tumor, yang mungkin bersama dengan kurang baiknya penanganan DNA *mismatch*, aktivasi telomerase, serta induksi faktor-faktor pertumbuhan dan angiogenik. Hepatitis virus kronik, alkohol dan penyakit hati metabolik seperti hemokromatosis dan defisisiensi antitripsin-alfa1, mungkin menjalankan peranannya terutama melalui jalur ini (cedera kronik, regenerasi, dan sirosis). Dilaporkan bahwa HBV dan mungkin juga HCV dalam keadaan tertentu juga berperan langsung pada patogenesis molekular HCC. Aflatoksin dapat menginduksi mutasi pada gen supresor tumor p53 dan ini menunjukkan bahwa faktor lingkungan juga berperan pada tingkat molekular untuk berlangsungnya proses hepato karsinogenesis.

Hilangnya heterozigositas *(LOH = lost of heterozygosity)* juga dihubungkan dengan inaktivasi gen supresor tumor. LOH atau delesi alelik adalah hilangnya satu salinan (kopi) dari bagian tertentu suatu genom. Pada manusia, LOH dapat terjadi di banyak bagian kromosom. Infeksi HBV dihubungkan dengan kelainan di kromosom 17 atau pada lokasi di dekat gen p53. Pada kasus HCC, lokasi integrasi HBV DNA di dalam kromosom sangat bervariasi (acak). Oleh karena itu, HBV mungkin berperan sebagai agen mutagenik insersional non-selektif. Integrasi acap kali menyebabkan terjadinya beberapa perubahan dan selanjutnya mengakibatkan proses translokasi, duplikasi terbalik, penghapusan (delesi) dan rekombinasi. Semua perubahan ini dapat berakibat hilangnya gen-gen supresi tumor maupun gen-gen selular penting lain. Dengan analisis *Southern blot,* potongan (sekuen) HBV yang telah terintegrasi ditemukan di dalam jaringan tumor/ HCC, tidak ditemukan di luar jaringan tumor. Produk gen X dari HBV, lazim disebut HBx, dapat berfungsi sebagai transaktivator transkripsional dari berbagai gen selular yang berhubungan dengan kontrol pertumbuhan. Ini menimbulkan hipotesis bahwa HBx mungkin terlibat pada hepatokarsinogenesis oleh HBV.

Di wilayah endemik HBV ditemukan hubungan yang bersifat *dose-dependent* antara pajanan AFB1 dalam diet dengan mutasi pada kodon 249 dari p53. Mutasi ini spesifik untuk HCC dan tidak memerlukan integrasi HBV ke dalam DNA tumor. Mutasi gen p53 terjadi pada sekitar 30% kasus HCC di dunia, dengan frekuensi dan tipe mutasi yang berbeda menurut wilayah geografik dan etiologi tumornya.

Infeksi kronik HCV dapat berujung pada HCC setelah berlangsung puluhan tahun dan umumnya didahului oleh terjadinya sirosis. Ini menunjukkan peranan penting dari proses cedera hati kronik diikuti oleh regenerasi dan sirosis pada proses hepatokarsinogenesis oleh HCV.

Selain yang disebutkan di atas, mekanisme karsinogenesis HCC juga dikaitkan dengan peran dari **1). Telomerase, 2). *Insulin-like growth factors* (IGFs), 3). *Insulin receptor substrate 1* (IRS1).**

Untuk proliferasi HCC yang diduga berperan penting adalah ***vascular endothelial growth factor*** **(VEGF)** dan ***basic fibroblast growth factor*** **(bFGF),** berkat peran keduanya pada proses angiogenesis.

PEMERIKSAAN PENYARING

Penanda Tumor

Alfa-fetoprotein (AFP) adalah protein serum normal yang disintesis oleh sel hati fetal, sel *yolk-sac* dan sedikit sekali oleh saluran gastrointestinal fetal. Rentang normal AFP serum adalah 0-20 ng/mL. Kadar AFP meningkat pada 60% sampai 70% dari pasien HCC, dan kadar lebih dari 400 ng/mL adalah diagnostik atau sangat sugestif untuk HCC. Nilai normal dapat ditemukan juga pada HCC stadium lanjut. Hasil positif-palsu dapat juga ditemukan oleh hepatitis akut atau kronik dan pada kehamilan. Penanda tumor lain untuk HCC adalah ***des-gamma carboxy prothrombin*** **(DCP)** atau **PIVKA-2,** yang kadarnya meningkat pada hingga 91% dari pasien HCC, namun juga dapat meningkat pada defisisiensi vitamin K, hepatitis kronik aktif atau metastasis karsinoma. Ada beberapa lagi penanda HCC, seperti **AFP-L3** (suatu subfraksi AFP), *alfa-L-fucosidase* serum, dll., tetapi tidak ada yang memiliki agregat sensitifitas & spesifisitas melebihi AFP, AFP-L3 dan PIVKA-2.

Ultrasonografi Abdomen

Untuk meminimalkan kesalahan hasil pemeriksaan AFP, pasien sirosis hati dianjurkan menjalani pemeriksaan USG setiap tiga bulan. Untuk tumor kecil pada pasien dengan risiko tinggi USG lebih sensitif dari pada AFP serum berulang. Sensitivitas USG untuk neoplasma hati berkisar antara 70% hingga 80%. Tampilan USG yang khas untuk HCC kecil adalah gambaran mosaik, formasi septum, bagian perifer sonolusen (ber-'halo'), bayangan lateral yang dibentuk oleh pseudokapsul fibrotik, serta penyangatan eko posterior. Berbeda dari tumor metastasis, HCC dengan diameter kurang dari dua sentimeter mempunyai gambaran bentuk cincin yang khas. USG *color Doppler* sangat berguna untuk membedakan HCC dari tumor hepatik lain. Tumor yang berada di bagian atas-belakang lobus kanan mungkin tidak dapat terdeteksi oleh USG. Demikian juga yang berukuran terlalu kecil dan isoekoik.

Modalitas *imaging* lain seperti CT-*scan*, MRI dan angiografi kadang diperlukan untuk mendeteksi HCC, namun karena beberapa kelebihannya, USG masih tetap merupakan alat diagnostik yang paling populer dan bermanfaat.

Strategi Penapisan (*Screening*) dan Surveilans

Penapisan dimaksudkan sebagai aplikasi pemeriksaan diagnostik pada populasi umum, sedangkan surveilans adalah aplikasi berulang pemeriksaan diagnostik pada populasi yang berisiko untuk suatu penyakit sebelum ada bukti bahwa penyakit tersebut sudah terjadi.

Karena sebagian dari pasien HCC, dengan atau tanpa sirosis, adalah tanpa gejala; untuk deteksi dini HCC diperlukan strategi khusus terutama bagi pasien sirosis hati dengan HBsAg atau anti-HCV positif. Berdasarkan lamanya waktu penggandaan *(doubling time)* diameter HCC yang berkisar antara 3 sampai 12 bulan (rerata 6 bulan), dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan AFP serum dan USG abdomen setiap 3 hingga 6 bulan bagi pasien sirosis maupun hepatitis kronik B atau C. Cara ini di Jepang terbukti dapat menurunkan jumlah pasien HCC yang terlambat dideteksi dan sebaliknya meningkatkan identifikasi tumor kecil (dini). Namun hingga kini masih belum jelas apakah dengan demikian juga terjadi penurunan mortalitas *(liver-related mortality)*.

DIAGNOSIS

Untuk tumor dengan diameter lebih dari 2 cm, adanya penyakit hati kronik, hipervaskularisasi arterial dari nodul (dengan CT atau MRI) serta kadar AFP serum $\geq$ 400 ng/ mL memenuhi kriteria diagnostik (Tabel 2).

Tabel 2. Kriteria Diagnostik HCC Menurut Barcelona EASL *Conference*

Kriteria sito-histologis

Kriteria non-invasif (khusus untuk pasien sirosis hati):

Kriteria radiologis: koinsidens 2 cara pencitraan (USG/CT-spiral/MRI/angiografi)

- Lesi fokal > 2 cm dengan hipervaskularisasi arterial

Kriteria kombinasi: satu cara pencitraan dengan kadar AFP serum:

- Lesi fokal > 2 cm dengan hipervaskularisasi arterial
- Kadar AFP serum $\geq$ 400 ng/ml

Diagnosis histologis diperlukan bila tidak ada kontraindikasi (untuk lesi berdiameter >2 cm) dan diagnosis pasti diperlukan untuk menetapkan pilihan terapi.

Untuk tumor berdiameter kurang dari 2 cm, sulit menegakkan diagnosis secara non-invasif karena berisiko tinggi terjadinya diagnosis negatif palsu akibat belum matangnya vaskularisasi arterial pada nodul. Bila dengan cara *imaging* dan biopsi tidak diperoleh diagnosis definitif, sebaiknya ditindaklanjuti dengan pemeriksaan *imaging* serial setiap 3 bulan sampai diagnosis dapat ditegakkan.

SISTEM *STAGING*

Dalam *staging* klinis HCC terdapat pemilahan pasien atas kelompok-kelompok yang prognosisnya berbeda, berdasarkan parameter klinis, biokimiawi dan radiologis yang tersedia. Sistem *staging* yang ideal seharusnya juga mencantumkan penilaian ekstensi tumor, derajat gangguan fungsi hati, keadaan umum pasien serta keefektifan terapi. Sebagian besar pasien HCC adalah pasien sirosis yang juga mengurangi harapan hidup. Sistem yang banyak digunakan untuk menilai status fungsional hati dan prediksi prognosis pasien sirosis adalah sistem klasifikasi **Child-Turcotte-Pugh**, tetapi sistem ini tidak ditujukan untuk penilaian *staging* HCC. Beberapa sistem yang dapat dipakai untuk *staging* HCC adalah:

- *Tumor-Node-Metastases* (TNM) *Staging System*
- *Okuda Staging System*
- *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP) *Scoring System*
- *Chinese University Prognostic Index* (CUPI)
- *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) *Staging System*

TERAPI

Karena sirosis hati yang melatarbelakanginya serta tingginya kekerapan multi-nodularitas, resektabilitas HCC sangat rendah. Di samping itu kanker ini juga sering kambuh meskipun sudah menjalani reseksi bedah kuratif. Pilihan terapi ditetapkan berdasarkan atas ada tidaknya sirosis, jumlah dan ukuran tumor, serta derajat pemburukan hepatik. Untuk menilai status klinis, sistem skor *Child-Pugh* menunjukkan estimasi yang akurat mengenai kesintasan pasien. Telaah mengenai terapi HCC menemukan sejumlah kesulitan karena terbatasnya penelitian dengan kontrol yang membandingkan efikasi terapi bedah atau terapi ablatif lokoregional, di samping besarnya heterogenitas kesintasan kelompok kontrol pada berbagai penelitian individual.

Reseksi Hepatik

Untuk pasien dalam kelompok non-sirosis yang biasanya mempunyai fungsi hati normal pilihan utama terapi adalah reseksi hepatik. Namun untuk pasien sirosis diperlukan kriteria seleksi karena operasi dapat memicu timbulnya gagal hati yang dapat menurunkan angka harapan hidup. Parameter yang dapat digunakan untuk seleksi adalah skor *Child-Pugh* dan derajat hipertensi portal atau kadar bilirubin serum dan derajat hipertensi portal saja. Subjek dengan bilirubin normal tanpa hipertensi portal yang bermakna, harapan hidup 5 tahunnya dapat mencapai 70%. Kontraindikasi tindakan ini adalah adanya metastasis ekstrahepatik, HCC difus atau multifokal, sirosis stadium lanjut dan penyakit penyerta yang dapat memengaruhi ketahanan pasien menjalani operasi.

Transplantasi Hati

Bagi pasien HCC dan sirosis hati, transplantasi hati memberikan kemungkinan untuk menyingkirkan tumor dan menggantikan parenkim hati yang mengalami disfungsi. Dilaporkan kesintasan 3 tahun mencapai 80%, bahkan dengan perbaikan seleksi pasien dan terapi perioperatif dengan obat antiviral seperti lamivudin, ribavirin dan interferon dapat dicapai kesintasan 5 tahun sebesar 92%. Kematian pasca transplantasi tersering disebabkan oleh rekurensi tumor di dalam maupun di luar transplan. Rekurensi tumor bahkan mungkin diperkuat oleh obat antirejeksi yang harus diberikan. Tumor yang berdiameter kurang dari 3cm lebih jarang kambuh dibandingkan dengan tumor yang diameternya lebih dari 5 cm.

Ablasi Tumor Perkutan

Destruksi dari sel neoplastik dapat dicapai dengan bahan kimia (alkohol, asam asetat) atau dengan memodifikasi suhunya *(radiofrequency, microwave, laser* dan *cryoablation)*. Injeksi etanol perkutan (PEI) merupakan teknik terpilih untuk tumor kecil karena efikasinya tinggi, efek sampingnya rendah serta relatif murah. Dasar kerjanya adalah menimbulkan dehidrasi, nekrosis, oklusi vaskular dan fibrosis. Untuk tumor kecil (diameter < 5 cm) pada pasien sirosis *Child-Pugh* A, kesintasan 5 tahun dapat mencapai 50%. PEI bermanfaat untuk pasien dengan tumor kecil namun resektabilitasnya terbatas karena adanya sirosis hati non-Child A.

Radiofrequency ablation (RFA) menunjukkan angka keberhasilan yang lebih tinggi daripada PEI dan efikasinya tertinggi untuk tumor yang lebih besar dari 3 cm, namun tetap tidak berpengaruh terhadap harapan hidup pasien. Selain itu, RFA lebih mahal dan efek sampingnya lebih banyak dibandingkan dengan PEI.

Guna mencegah terjadinya rekurensi tumor, pemberian asam poliprenoik *(polyprenoic acid)* selama 12 bulan dilaporkan dapat menurunkan angka rekurensi pada bulan ke-38 secara bermakna dibandingkan dengan kelompok plasebo (kelompok plasebo 49%; kelompok terapi PEI atau reseksi kuratif 22%).

Terapi Paliatif

Sebagian besar pasien HCC didiagnosis pada stadium menengah-lanjut *(intermediate-advanced stage)* yang tidak ada terapi standarnya. Berdasarkan meta analisis. pada stadium ini hanya TAE/TACE *(transarterial embolization/ chemo embolization)* saja yang menunjukkan penurunan pertumbuhan tumor serta dapat meningkatkan harapan hidup pasien dengan HCC yang tidak resektabel TACE dengan frekuensi 3 hingga 4 kali setahun dianjurkan pada pasien yang fungsi hatinya cukup baik (*Child-Pugh* A) serta tumor multinodular asimtomatik tanpa invasi vaskular atau penyebaran ekstrahepatik, yang tidak dapat diterapi secara radikal. Sebaliknya bagi pasien yang dalam keadaan gagal hati (*Child-Pugh* B-C), serangan iskemik akibat terapi ini dapat mengakibatkan efek samping yang berat.

Adapun beberapa jenis terapi lain untuk HCC yang tidak resektabel seperti imunoterapi dengan interferon, terapi antiestrogen, antiandrogen, oktreotid, radiasi internal, kemoterapi arterial atau sistemik masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan penilaian yang meyakinkan.

KESIMPULAN

Sebagian besar HCC terjadi pada sirosis hati yang disebabkan oleh faktor risiko yang sudah dikenal dan dapat dicegah (HBV, HCV, alkohol, dan NASH). nfeksi HBV dan HCV adalah penyebab terpenting HCC. Faktor lingkungan seperti aflatoksin ikut berperan dalam proses transformasi pada patogenesis molekular HCC. Semakin banyak bukti bahwa obesitas dan diabetes melitus adalah faktor risiko untuk HCC.

Sebagian besar kasus HCC berprognosis buruk karena tumor yang besar/ganda dan penyakit hati yang lanjut serta ketiadaan atau ketidakmampuan penerapan terapi yang berpotensi kuratif (reseksi, transplantasi dan PEI). USG abdomen secara periodik merupakan cara terbaik untuk surveilans HCC, namun belum jelas pengaruh *surveillance* terhadap mortalitas spesifik-penyakit. Stadium tumor, kondisi umum kesehatan, fungsi hati dan intervensi spesifik memengaruhi prognosis pasien HCC. Pada kelompok kasus terseleksi, cangkok hati menghasilkan kesintasan lebih baik daripada reseksi hepatik maupun PEI. Satu-satunya terapi paliatif yang terbukti mampu meningkatkan harapan hidup pasien HCC stadium menengah/lanjut adalah TACE.

REFERENSI

Aguayo A, Patt YZ. Liver cancer. Clinics Liver Dis 2001; 5(2) : 479-507.

Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. AASLD postgraduate course 2004. Boston USA; October 29-30, 2004, p 172-6.

Colombo M. Hepatocellular carcinoma. In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, eds. Evidence-based gastroenterology and hepatology. 2nd edn, 2004. Malden: Blackwell Publishing, p 517-25.

Colombo M, Iavarone M. Epidemiology, risk factors and screening strategies for hepatocellular carcinoma. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodes J, eds. Progress in the treatment of liver diseases. Barcelona: Ars Medica; 2003, p 279-89.

Colombo M. Malignant neoplasms of the liver. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, eds. Schiff's diseases of the liver, 9th edn, volume 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p 1377-403.

El-Serag HB. The epidemiology and natural course of hepatocellular carcinoma. AASLD postgraduate course 2004. Boston USA; October 29-30, 2004, p 159-76.

Ip EWK, Fong J. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodes J, eds. Progress in the treatment of liver diseases. Barcelona : Ars Medica; 2003, p 297-325.

Kao JH, Chen DS. Changing disease burden of hepatocellular carcinoma in the Far East and Southeast Asia. Liver Int 2005; 25: 696-703.

Llovet JM, Bruix J. Systematic review of treatment for hepatocellular carcinoma. In : Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodes J, eds. Progress in the treatment of liver diseases. Barcelona : Ars Medica; 2003, p 341-52.

Lo CM, Fan ST. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma . Brit J Surg 2004; 91: 131-3.

Matsunami H, Shimizu J, Lynch SV, et al. Liver transplantation as a therapeutic option for hepatocellular carcinoma. Oncology 2002; 62 (suppl. 1) : 82-6.

Sherlock S, Dooley J. Hepatic tumours. In: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the liver and biliary system,10th edn. London:Blackwell Science; 1997, p 531-59.

401

KARSINOMA OVARIUM

Dody Ranuhardy, Resti Mulya Sari

PENDAHULUAN

Kanker (karsinoma) ovarium merupakan salah satu penyakit kanker yang sering ditemukan. Kanker ovarium dapat berasal dari sel germinal, epitelial atau sel granulosa/ sel teka. Sebagian besar jenis histologi kanker ovarium merupakan jenis adenokarsinoma serosa dan musinosa.[1]

Beberapa studi menggunakan analisis mutasi komprehensif memperlihatkan bahwa 15% wanita dengan kanker (karsinoma) ovarium ternyata memiliki mutasi gen BRCA1 dan mutasi gen BCRA2 sebesar 5%. Sebagian besar mutasi gen BRCA2 ini terdeteksi pada wanita berusia lebih dari 60 tahun sementara 90% dari mutasi gen BRCA1 terdeteksi pada wanita berusia kurang dari 60 tahun. Tanpa memperhatikan faktor riwayat keluarga dengan keganasan ovarium, dilaporkan sebanyak 20-25% populasi wanita penderita kanker ovarium yang berusia 41-50 tahun memiliki mutasi pada gen BRCA1 atau BRCA2.[1]

DEFINISI

Karsinoma ovarium merupakan salah satu penyakit keganasan yang ditemukan pada organ reproduksi wanita. Karsinoma ovarium hampir selalu berasal dari sel epitelial, dapat juga berasal dari sel epitel *coelomic* (contoh karsinoma peritoneal).[1]

EPIDEMIOLOGI

Kanker (karsinoma) ovarium merupakan penyebab kematian tertinggi diantara seluruh kanker ginekologi lainnya dengan perkiraan jumlah kasus baru sebanyak 25.400 kasus dan jumlah kematian sebanyak 14.300 kasus di Amerika Serikat tahun 2003.[2] Selama periode tahun 1999-2001 (3 tahun) dilaporkan sebanyak 3991 kasus baru kanker ovarium di Korea.[3]

Data RS Kanker Dharmais memperlihatkan adanya peningkatan jumlah kejadian kanker ovarium. Selama periode tahun 2002 sampai tahun 2005 didapatkan 114 kasus baru, sementara pada tahun 2006 ditemukan 64 kasus baru dan menempati urutan kedua kasus kanker ginekologi terbanyak di RS Dharmais setelah kanker serviks. Data tahun 2009 memperlihatkan adanya 105 kejadian baru kanker ovarium sebanyak 105 kasus (6,86%) dari keseluruhan 1530 kasus kanker yang ada dan menempati urutan kelima terbanyak. Tahun 2010 dilaporkan sebanyak 113 kasus baru dari total 1722 kasus baru (6,56%) dan menempati urutan keempat kasus kanker terbanyak setelah kanker payudara, kanker serviks dan kanker paru.[4] Jenis histopatologis terbanyak adalah karsinoma epitelial (90%), selebihnya terdiri *dari Germ cell tumor, stromal tumor* dan *Mixed mullerian tumor.*

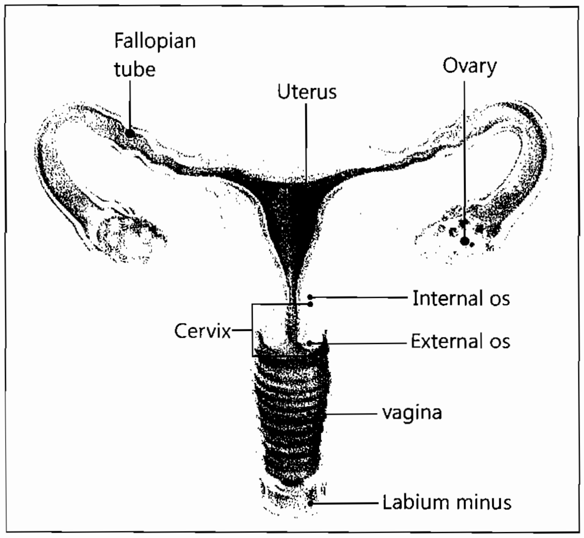
Kesintasan pasien kanker ovarium ini sangat tergantung pada stadium saat diagnosis awal penyakit. Kesintasan pasien kanker ovarium stadium I sebesar 80-90% sementara untuk stadium IV sekitar 25%. Oleh karena lebih dari 70% wanita datang dalam keadaan stadium lanjut, sehingga kesintasan 5 tahun secara keseluruhan hanya berkisar 30%. Keterlambatan diagnosis ini juga dipengaruhi oleh tidak adanya gejala spesifik yang mengawali penyakit ini sehingga sebagian besar kasus datang setelah ada gejala berat maupun gejala komplikasi (kelainan ginjal, obstruksi, dan sebagainya).[5]

PATOGENESIS

Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan yang dapat terjadi pada sistem resproduksi wanita. Patogenesis terjadinya kanker ini bersifat multifaktorial, terdapat peran faktor genetik dan faktor lingkungan. Proses angiogenesis memegang peranan penting pada patogenesis terjadinya kanker ovarium.

Angiogenesis merupakan proses bertahap yang melibatkan beberapa sel pembuluh darah termasuk diantaranya sel endotel, *pericytes* dan sel otot polos pembuluh darah.[7] Pada keadaan fisiologis normal, angiogenesis berperan pada saat proses pengiriman hormon selama siklus reproduksi.[8] Sel tumor dapat memicu proses angiogenesis melalui produksi *extracelluler growth factor*. Pada kanker ovarium juga dilaporkan adanya peningkatan produksi *proangiogenic growth factor*.[7,8]

Beberapa *proangiogenic growth factor*, termasuk diantaranya: *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Vascular Endothel Growth Factor* (VEGF) merupakan mediator yang penting pada proses angiogenesis.[9] *Growth Factor* ini akan berikatan dengan reseptor Tirosin kinase. Reseptor FGF, *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR) akan diekspresikan di sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah sementara reseptor PDGF, *Platelet Derived Growth Factor* (PDGFR) akan diekspresikan di sel *pericytes* dan sel otot polos pembuluh darah. Reseptor VEGF, *Vascular Endothel Growth Factor* (VEGFR) akan diekspresikan di sel endotel.[7,10-12]



Gambar 1. Anatomi sistem reproduksi normal wanita[6]

GEJALA DAN TANDA

Usaha yang dilakukan untuk mencari modalitas skrining yang baik untuk kanker ovarium difokuskan pada penggunaan ultrasonografi dan penanda tumor karena sebagian besar kanker ovarium stadium dini tidak memiliki gejala yang khas.[5]

Kebanyakan pasien datang ke dokter sudah dalam keadaan lanjut, dapat disertai dengan keluhan di saluran pencernaan berupa: rasa tidak nyaman di perut, kembung, perut membesar, konstipasi, mual dan muntah serta berkurangnya nafsu makan. Keluhan lain yang mungkin timbul adalah perubahan pola menstruasi maupun perdarahan pervaginam. Beberapa pasien dapat datang dengan gejala akibat metastasis kanker seperti: keluhan nyeri perut bawah, nyeri tulang belakang serta nyeri saat buang air kecil.[13]

ETIOLOGI

Beberapa faktor predisposisi terjadinya kanker ovarium adalah sebagai berikut[13]:

1. Geografis, kanker ovarium banyak dilaporkan pada wanita yang tinggal di daerah industri.
2. Genetik, Mutasi dari *DNA repair genes* (BRCA-1, BRCA-2, MLH-1, MSH-2, PMS-1 dan PMS-2) dilaporkan sebesar 10-15% pada kasus kanker ovarium.
3. Riwayat menderita kanker endometrium maupun kanker payudara meningkatkan risiko untuk menderita kanker ovarium.
4. Riwayat nulipara dengan *inncessant ovulation* merupakan faktor risiko terjadinya kanker ovarium. Endometriosis merupakan faktor risiko independen terjadinya kanker ovarium.
5. Faktor lingkungan, kebiasaan merokok dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium.

DIAGNOSIS

Terhadap pasien yang memiliki gejala yang mengarah pada kanker ovarium dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang teliti. Anamnesis ditujukan untuk mencari faktor predisposisi dan riwayat penyakit kanker di keluarga. Pemeriksaan fisik bertujuan untuk mencari adanya kelainan klinis berupa massa tumor di abdomen, ada tidaknya asites, tanda obstruksi saluran kencing (hidronefrosis) serta gejala klinis lainnya. Pemeriksaan laboratorium darah yang diperlukan termasuk: darah perifer lengkap dan kimia klinik meliputi fungsi ginjal, asam urat, fungsi hati. Pemeriksaan kadar *β-Human chorionic gonadotropin* (β-hCG), *α-fetoprotein* (α-FP) dan kadar LDH (*Lactate Dehydrogenase*) diperlukan juga pada kecurigaan adanya kanker sel germinal. Pemeriksaan penanda tumor CA-125 diperlukan pada saat awal diagnosis dan digunakan juga sebagai monitoring keberhasilan pengobatan.[13]

Pemeriksaan pencitraan dilakukan untuk menunjang pemeriksaan klinis, antara lain pemeriksaan ultrasonografi dan CT *scan* abdomen-pelvis. Diagnosis ditegakkan melalui pemeriksaan hisopatologi dari biopsi jaringan/massa tumor yang diperoleh melalui tindakan laparotomi atau laparoskopi.[13]

KLASIFIKASI

Berdasarkan jenis histologi kanker ovarium, dilaporkan jenis kanker ovarium jenis epitelial merupakan kasus terbanyak, yaitu jenis *serous cystadenocarcinoma* (75-80%).[13] Berdasarkan analisis data rekam medik RS Kanker Dharmais, dilaporkan sebanyak 85% pasien kanker ovarium yang berobat memiliki jenis histologi epitelial (jenis serosa, musinosa, *clear cell*, endometrioid dan *unclassified*) sementara sisanya sebanyak 15% termasuk dalam jenis *non epitelial* (disgerminoma, endotelial).[14] Penentuan *staging* kanker ovarium epitelial didasarkan pada klasisfikasi FIGO dan AJCC (*American Joint Comittee on Cancer*).[15]

PENATALAKSANAAN

Sebagian besar pasien terdiagnosis pada stadium lanjut dan ditatalaksana melalui tindakan pembedahan yang diikuti dengan kombinasi kemoterapi berbasis platinum. Walaupun sebagian besar pasien pada awal pengobatan memperlihatkan respons yang baik terhadap pengobatan namun kebanyakan pasien juga mengalami kekambuhan penyakit dan meninggal akibat penyakit yang resisten pengobatan.[16]

Pasien yang dicurigai menderita kanker ovarium dilakukan tindakan operasi diagnostik dengan teknik *surgical staging evaluation* yang meliputi :

1. Pengangkatan massa kanker secara utuh bila memungkinkan dan pemeriksaan potong beku.
2. Eksplorasi dan pemeriksaan sitologi cairan di dalam rongga peritoneum, bila ditemukan.
3. Eksplorasi sistemik terhadap seluruh organ viseral dan peritoneum. Dilakukan biopsi terhadap daerah yang mengalami perlengketan dan curiga keganasan.
4. Evaluasi dan biopsi serta pemeriksaan sitologi terhadap diafragma.
5. Eksplorasi daerah omentum.
6. Eksplorasi rongga retroperitoneum untuk menilai pelvis dan kelenjar getah bening paraaorta. Bila ditemukan pembesaran kelenjar getah bening paraaorta dilakukan pemeriksaan potong beku. Bila hasil pemeriksaan potong beku negatif dilakukan limfadenektomi kelenjar paraaorta dan pelvik.[13]

Pada kanker ovarium stadium IA dan IB, grade 1, dilakukan tindakan ooforektomi unilateral pada wanita premenopause dan diikuti dengan evaluasi pelvis dan penilaian kadar CA-125. Tindakan *bilateral salphyngo-ooforectomy* (BSO) yang diikuti dengan pengobatan kemoterapi dilakukan pada kanker ovarium stadium IA, IB (grade 2 dan 3) serta stadium IC. Kemoterapi dengan kombinasi carboplatin dan paclitaxel sebanyak 3-6 siklus direkomendasikan pada kondisi ini, namun dapat juga dipertimbangkan kemoterapi tunggal dengan carboplatin sebanyak 4-6 siklus.[13]

Untuk kanker ovarium stadium II, III dan IV, dilakukan tindakan pembedahan untuk mengangkat massa tumor sebanyak mungkin termasuk daerah yang mengalami metastasis, diikuti dengan tindakan kemoterapi.

Kemoterapi berbasis platinum merupakan dasar pengobatan sistemik pada kanker ovarium stadium lanjut. Kombinasi Platinum (cisplatin atau carboplatin) dengan Paclitaxel merupakan pengobatan standar kanker ovarium jenis epitelial. Kemoterapi dapat diberikan secara intravena maupun intraperitoneal pada pasien terseleksi. Kemoterapi dengan kombinasi Platinum (cisplatin atau carboplatin dengan AUC 5-6) dan Paclitaxel (135-175 mg/m^2) dapat diberikan setiap 3 minggu, sebanyak 6-8 siklus.[13]

Mempertimbangkan bahwa jenis kanker ovarium sangat sensitif terhadap pemberian kemoterapi (80%) dan kenyataan bahwa angka kekambuhan dalam waktu 2 tahun sebesar 50% dan angka kematian dalam 5 tahun sebesar 75%, kiranya menjadi penting bagi klinisi untuk menceteksi status dari *platinum free interval* dari pasien sehingga klinisi dapat menentukan jenis pengobatan lini kedua yang akan diberikan.[17]

Definisi *platinum sensitive* adalah pasien yang mendapatkan kemoterapi lini pertama berbasis platinum yang mengalami kekambuhan dalam waktu lebih dari 6 bulan setelah remisi dari pengobatan kemoterapi lini pertama. Dikatakan *platinum resistant* apabila pasien yang mendapatkan pengobatan kemoterapi lini pertama berbasis platinum mengalami kekambuhan dalam 6 bulan setelah remisi dari pengobatan kemoterapi lini pertama. Sementara dikatakan *platinum refractory* apabila pasien mengalami progresivitas atau tidak berespon terhadap pengobatan kemoterapi lini pertama berbasis platinum.[7,15] Respon terhadap pemberian kemoterapi lini kedua pada masing-masing kelompok berdasarkan kategori *platinum free interval* adalah: 50-60%, 20-30% dan 10%.[18]

Pasien kanker ovarium yang resisten terhadap pengobatan berbasis platinum dapat diberikan kemoterapi tunggal dengan jenis obat: etoposide, taxan, topotecan, gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin dan oxaliplatin. Umumnya respons terhadap pengobatan ini berkisar kurang lebih 20%.[19,20]

Berkembangnya klon sel yang resisten memaksa kita untuk menemukan modalitas pengobatan yang baik dan dapat ditoleransi baik berdasarkan pengetahuan mengenai mekanisme resistensi. Salah satu obat sitostatika baru, oxaliplatin, menunjukkan tidak adanya resistensi silang terhadap cisplatin atau carboplatin pada pasien kanker ovarium, baik *invitro* maupun *invivo*.[21]

Saat ini terdapat berberapa regimen yang lebih kurang efektif untuk mengobati kanker ovarium resisten platinum seperti Folfox 4 (ORR 29%), Gemox/Gemcitabineoxaliplatin (ORR 26%), docetaxel-vinolrebine (ORR 23,9%) dan *single agent capecitabine* (ORR 9%).[22]

Menyadari betapa sulitnya menghadapi kanker ovarium stadium lanjut, diperlukan terobosan berupa pendekatan pengobatan terbaru pada pasien kanker ovarium stadium lanjut, meliputi[23]:

1. Terapi konsolidasi dan *maintenance*
2. Kemoterapi intraperitoneal
3. Regimen kemoterapi kombinasi baru
4. Pengembangan obat sitostatika terbaru
5. Terapi target molekular

Terapi konsolidasi berupa pemberian kemoterapi dosis tinggi dengan dukungan transplantasi sumsum tulang maupun PBSCT (*Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*) ternyata tidak berdampak terhadap kesintasan secara keseluruhan.

Terapi *maintenance* difokuskan pada pemberian kemoterapi tunggal untuk jangka panjang. Diharapkan metode ini dapat meningkatkan PFS (*Progression Free Survival*) dan menurunkan angka kekambuhan penyakit. Terapi *maintenance* menggunakan topotecan, interferon alfa maupun vaksin dengan target CA-125 ternyata tidak meningkatkan kesintasan setelah kemoterapi. Uji klinis yang membandingkan pemberian terapi *maintenance* dengan Paclitaxel 12 bulan dan 3 bulan, terbukti meningkatkan PFS namun tidak memperbaiki *overall survival rate*.[13,24,25] Kemoterapi *maintenance* dengan Paclitaxel dapat diberikan setiap 28 hari selama 12 bulan.[13]

Pemberian kemoterapi intraperitoneal didasarkan pada pemikiran bahwa alur penyebaran utama kanker adalah di dalam rongga peritoneum. Melalui pemberian obat kemoterapi intraperitoneal diharapkan dapat meningkatkan konsentrasi obat pada residu tumor untuk jangka waktu yang lebih lama karena ternyata tindakan *debulking* untuk mengecilkan massa kanker juga memiliki keterbatasan. Beberapa komplikasi seperti peritonitis, nyeri perut, mual dan muntah serta perforasi usus dapat terjadi sebagai komplikasi tindakan kemoterapi intraperitoneal sehingga diperlukan keahlian khusus dan pengalaman yang cukup.[23]

Beberapa regimen kemoterapi terbaru diantaranya kombinasi 2 atau 3 macam obat, sebagai contoh: gemcitabine-carboplatin, docetaxel-carboplatin, encapsulated doxorubicin-carboplatin, topotecan-cisplatin/carboplatin, paclitaxel-carboplatin-epirubicin, palitaxel-carboplatin-gemcitabine, paclitaxel-carboplatin-encapsulated doxorubicin.[23]

Obat sitostatika terbaru yang masih dalam penelitian adalah: epothilones, TLK 286, yondelis (ET 7.3) dan pemetrexed. Berbagai uji klinik fase 2 dan sebagian fase 3 pada terapi target molekular saat ini masih terus berlangsung dengan menggunakan obat-obat anti EGF (Erlotinib/Gefitinib), anti VEGF (bevacizumab) maupun anti HER2 (transtuzumab) namun hasilnya belum menggembirakan, dengan *response rate* berkisar 10-15%.[23]

KOMPLIKASI

Komplikasi yang dapat ditimbulkan dari kanker ovarium bergantung kepada stadium dan besarnya massa kanker tersebut. Komplikasi lokal dapat berupa timbulnya cairan di rongga peritoneum akibat gangguan aliran sistem kelenjar getah bening peritoneal, dapat pula terjadi obstruksi usus akibat penekanan massa kanker ke usus. Gangguan fungsi ginjal yang disertai dengan kondisi anuria dan uremia dapat terjadi bila terjadi penekanan massa kanker ke ginjal yang disertai dengan hidronefrosis. Selain komplikasi lokal, dapat pula terjadi penyebaran ke organ lain yang jauh (paru, tulang, dan sebagainya).

PENCEGAHAN

Wanita dengan riwayat keluarga menderita kanker ovarium jenis epitelial memiliki risiko 2 kali lebih besar untuk menderita kanker ovarium epitelial dibandingkan dengan wanita lain, demikian juga dengan wanita yang memiliki riwayat keluarga menderita kanker payudara maupun kanker ovarium juga memiliki risiko 2 kali lebih besar dibanding dengan wanita normal lainnya. Risiko untuk menderita kanker ovarium pada saat usia mencapai 70 tahun pada wanita yang memiliki mutasi gen BRCA1 meningkat sebesar 20-60%. Risiko ini juga meningkat pada wanita yang memiliki gen BRCA2 yang mencapai usia 70 tahun, sebesar 10-35%.[13]

Terhadap kelompok wanita yang memiliki riwayat keluarga menderita kanker ovarium maupun riwayat menderita kanker lain sebelumnya disarankan untuk menjalani konseling genetik dan tindakan profilaksis. Tindakan profilaksis dengan ooforektomi dapat disarankan pada mereka yang memiliki risiko tinggi menderita kanker ovarium meskipun tidak memberikan proteksi yang absolut. Evaluasi berkala penanda tumor CA-125 maupun evaluasi ultrasonografi transvaginal juga belum ditetapkan sebagai modalitas skrining yang akurat.[13]

PROGNOSIS

Prognosis lebih dipengaruhi oleh luas dan stadium kanker ovarium dibandingkan dengan jenis histologinya. Luasnya massa kanker yang masih dapat dilakukan tindakan bedah juga sangat mempengaruhi prognosis penyakit.[13]

REFERENSI

Hodgson S, Foulkes W, Eng C, Maher E. Reproductive Systems. A practical guide for human cancer genetic 3rd edition. New York. Cambridge University Press. 2007; p.89-104.

Jemal A. Murray T. Samuel A. Cancer Statistics. Ca Cancer J Clin.2003;53:p.5-26.

Hai Rim Shin. Nationwide Cancer Incidence in Korea, 1999-2001. First result using the National Cancer Incidence Data Base. Cancer Res Treat.2005;37:p.325-331.

Data Rekam Medik RS Kanker Dharmais

Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer:Principle and practice of oncology 8th edition.Philadelpia.Lippincot Williams & Wilkins.2008;p.674-675.

Functions of the female reproductive organs. Available online on http://nursingcrib.com/nursing-notes-reviewer/maternal-child-health/functions-of-the-female-reproductive-organs/. Update June 18, 2008.

Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as therapeutic target.Nature. 2005;438(7070):p.967-974.

Martin L, Schilder R. Novel approach in advancing the treatment of epithelial ovarian cancer: the role of angiogenesis inhibition. J Clin Oncol 2007;25(20):p.2894-2901.

Hilberg F, Roth GJ, Krssak M. BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy.Cancer Res. 2008.;68(12):p.4774-4782.

Cao Y, Cao R. Hendlund EM. Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathway. J Mol Med.2008;86(7):p.785-789.

Jain RK, Booth MF. What bring pericytes to tumor vessels. J Clin Invest.2003;112(8): p.1134-1136.

Presta M, Dell Era, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor system in angiogenesis.Cytokine Growth Factor Rev.2005;16(2):p.159-178.

Memarzadeh S, Berek JS. Gynecologic Cancer. In: Casciato DA, editor.Manual of clinical oncology 6th edition.Philadelpia. Lippincot Williams & Wilkins.2004;p.265-297.

Ranuhardy D, Lismawati. Karakteristik dan penatalaksanaan kanker ovarium Rumah Sakit Kanker Dharmais periode Juli-Desember 2009.

Herdrich K, Weinberger H. Selected scheduleds in therapy of malignant tumour 15th edition.Baxter.2010;p.338-341.

Canistra SA. Cancer of the Ovary. N Engl J Med.1993;329:p.1550-1559.

Colombo N, Parma G, Bocciolone L, et al. Role of chemotherapy in relapsed ovarian cancer.Crit.Rv.Oncol. Haematol.1993;32:p.221-228.

Markman M, Bookman MA. Second line treatment of ovarian cancer. The oncologist.2000;5:p.26-35.

Sabbatini P.Spriggs D. Salvage therapy for ovarian cancer. Oncology (Huntingt).1997;11:p.95-105.

Ozols RF.Update of the NCCN ovarian cancer practice guidelines. Oncology (Huntingt).1997;11:95-105.

Pendyala L, Creaven Pj. In vitro yoxicity, protein binding, red blood cell partitioning and biotransformation of oxaliplatin. Cancer res.1993;53:p.5970-5976.

Risdrin D, Philips KA, Friedlander M.A phase II trial of capecitabine in heavily pretreated platinum resitant ovarian cancer.Gynaecologic oncology.2004;93:p.417-921.

Ranuhardy D. Perkembangan mutakhir kemoterapi pada kanker ovarium.Simposium *Medical Management of Cancer and Thrombosis*.25-27 Juni 2010.Surabaya.

Ozols RF.Chalenges for chemotherapy in ovarian cancer.Annals of oncology.2006;17(5):p.181-187.

Aletti Gd, Gallenberg MM, Cliby WA, Jatoi A, Hartmann LC.Current management strategies for ovarian cancer. Mayo Clin Proc.2007;82(6):p.751-770.

402

KARSINOMA SERVIKS

Hilman Tadjoedin, Sri Agustini

PENDAHULUAN

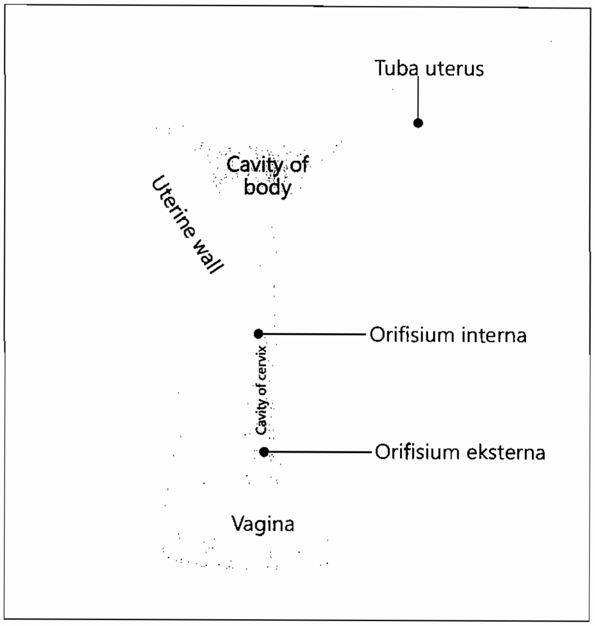
Karsinoma serviks (selanjutnya kami sebut sebagai kanker) adalah keganasan di daerah leher rahim, yang umumnya memberikan gejala perdarahan per vagina yang abnormal, meskipun dalam beberapa kasus mungkin tidak terdapat gejala yang menonjol sampai didapatkan kanker stadium lanjut.[1] Prinsip pengobatan kanker serviks terdiri dari pembedahan pada stadium awal, serta kemoterapi dan radioterapi pada stadium lanjut.

Penapisan *Pap smear* dapat mengidentifikasi perubahan yang berpotensi pra kanker. Pengobatan lesi displasia derajat tinggi dapat mencegah perkembangan kanker. Di negara maju penerapan luas program penapisan kanker serviks telah mengurangi kejadian hingga lebih dari 50%.

Infeksi human papillomavirus (HPV) merupakan faktor penting dalam perkembangan hampir semua kasus kanker serviks.[1,2] Meskipun vaksin HPV berperan efektif terhadap dua galur (*strain*) HPV yang saat ini menyebabkan sekitar 70% kanker serviks, namun karena vaksin hanya mencakup beberapa jenis HPV yang berisiko tinggi menyebabkan kanker, maka para wanita harus tetap melakukan penapisan *Pap Smear* secara teratur meskipun telah mendapatkan vaksinasi.

DEFINISI

Serviks adalah bagian rahim yang menyempit dan bergabung dengan bagian atas vagina. Jenis kanker serviks terbanyak berasal dari sel skuamosa, yaitu sel gepeng yang melapisi leher rahim. Urutan berikutnya adalah kanker jenis adenokarsinoma, berasal dari epitel kelenjar. Jarang ditemukan sel lain penyebab kanker serviks.[1]



Gambar 1. Topografi serviks terhadap bagian atas vagina dan posterior uterus

EPIDEMIOLOGI [3-5]

Di seluruh dunia, kanker serviks adalah kanker paling mematikan kelima pada wanita. Kanker ini mengenai sekitar 16 dari 100.000 wanita per tahun dan membunuh sekitar 9 dari 100.000 per tahun dan sekitar 80% kanker serviks terjadi di negara berkembang. Di seluruh dunia, diperkirakan terdapat 473.000 kasus kanker serviks pada tahun 2008 dan 253.500 kematian per tahun.

Di Amerika Serikat (AS), kanker serviks adalah kanker urutan nomor 8 yang ditemukan pada wanita. Pada tahun 1998, sekitar 12.800 wanita didiagnosis di AS dan 4.800 pasien telah meninggal. Pada tahun 2008 di AS diperkirakan 11.000 kasus baru didiagnosis dan sekitar

3.870 orang meninggal dunia akibat kanker serviks. Angka kejadian dan kematian akibat kanker serviks di Amerika Serikat dapat ditekan menjadi setengah dari angka kejadian dan kematian akibat penyakit ini di belahan dunia lain. Keberhasilan menekan kejadian kanker di atas adalah dicapai dengan melakukan program penapisan *Pap smear.*

Terdapat pengurangan angka kematian sebesar 42% pada tahun 1988-1997 berkat program penapisan *National Health Service* yang diterapkan pada kelompok risiko tertinggi, yaitu umur 25-49 tahun.

Di Indonesia angka kejadian kanker serviks di dapatkan dari rekam medik Rumah Sakit Kanker Dharmais, pada tahun 2009 dan 2010 dengan prevalensi masing-masing: 16,5% dan 17,2% dan menempati urutan kedua dari 10 kanker terbanyak pada rumah sakit tersebut.

PATOGENESIS [13]

Transmisi HPV terjadi secara primer melalui kontak kulit dengan kulit. Sel basal dari epitel gepeng berlapis dapat terinfeksi oleh HPV. Sel lainnya lebih resisten. Terdapat dugaan bahwa siklus replikasi HPV dimulai saat virus memasuki lapisan basal epitel. Infeksi HPV di lapisan basal epitel cenderung membutuhkan abrasi ringan atau mikrotrauma epidermis. Sesaat setelah memasuki sel inang, DNA HPV bereplikasi ke permukaan epitel. Pada lapisan basal, replikasi virus dianggap tidak produktif, dan virus mengembangkan dirinya sendiri sebagai *low-copy-number episome* menggunakan mesin replikasi DNA inang untuk mensintesis DNA HPV rata-rata satu kali per siklus sel. Pada keratinosit yang berdiferensiasi di lapisan suprabasal epitel, virus bertukar menjadi mode siklus-berputar dari replikasi DNA, mengamplifikasikan DNA HPV ke *high-copy number*, mensintesis protein kapsid dan menyebabkan virus berkumpul.

Biologi Molekular pada Karsinoma Serviks

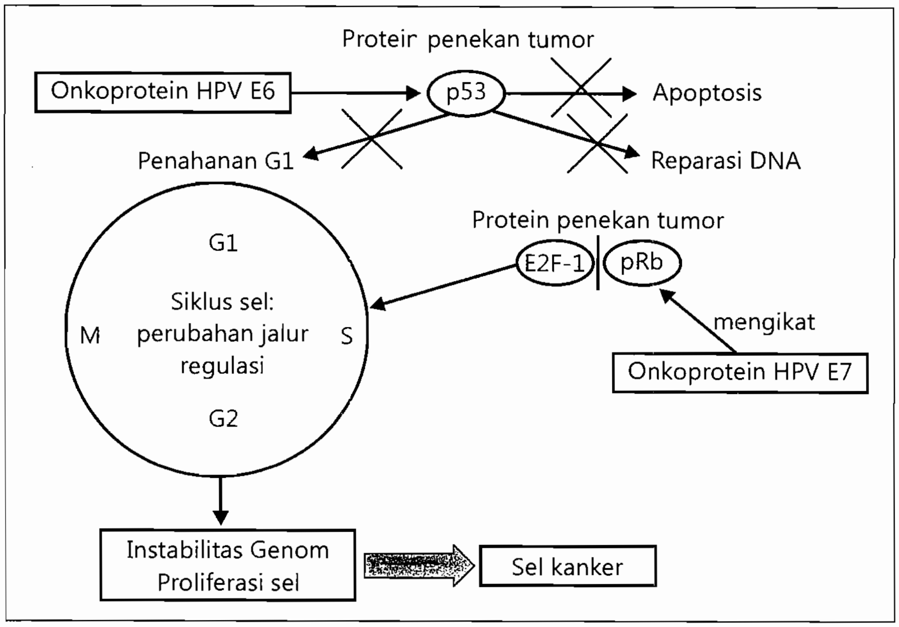
Kanker serviks merupakan contoh yang paling dapat dimengerti tentang bagaimana infeksi virus dapat mengarah kepada keganasan. Mekanisme molekular dari infeksi HPV onkogenik ditunjukkan pada gambar 2. Tipe HPV risiko tinggi dapat dibedakan dengan tipe HPV risiko-rendah melalui struktur dan fungsi dari produk E6 dan E7. Pada lesi jinak yang disebabkan HPV, virus DNA berlokasi pada ekstra kromosom di dalam nukleus.

Pada neoplasma intrapitel tingkat tinggi dan kanker invasif, DNA-HPV umumnya bergabung dengan genom inang. Integrasi DNA-HPV mengganggu atau menghapus regio E2, dan menyebabkan hilangnya fungsi ekspresi. Hal ini mengganggu fungsi E2 yang secara normal menghentikan transkripsi gen E6 dan E7, dan mengarah pada peningkatan ekspresi gen E6 dan E7. Fungsi produk E6 dan E7 selama infeksi HPV yang produktif adalah untuk menekan jalur regulasi pertumbuhan sel dan memodifikasi lingkungan seluler untuk memfasilitasi replikasi virus. Produk E6 dan E7 menderegulasi siklus pertumbuhan sel inang dengan mengikat dan menginaktivasi 2 protein penekan tumor; protein penekan tumor (p53), dan produk gen retinoblastoma (pRb). Produk gen E6 HPV terikat ke p53 dan menargetkannya untuk degradasi cepat. Sebagai konsekuensi, aktivitas normal p53 yang memerintah penahanan G1, apoptosis, dan reparasi DNA dihentikan. HPV risiko rendah protein E6 tidak mengikat p53 pada tingkat yang dapat dideteksi dan tidak memiliki pengaruh pada stabilitas p53 in vitro. HPV produk gen E7 terikat ke p53 dan ikatan ini mengganggu kompleks p53 dan faktor transkripsi seluler E2F-1, menghasilkan pembebasan E2F-1, yang memungkinkan terjadinya transkripsi gen dimana produknya dibutuhkan sel untuk memasuki fase S dari siklus sel. Produk gen E7 juga berkaitan dengan protein seluler interaktif secara mitosis, seperti *cyclin E.* Hasilnya merupakan stimulasi sintesis DNA seluler dan proliferasi sel. Protein E7 dari tipe HPV risiko rendah mengikat p53 dengan menurunkan afinitas. Selanjutnya, produk gen E5 menginduksi peningkatan aktivitas mitogen-teraktivasi protein kinase, oleh karena itu respon seluler terhadap pertumbuhan dan faktor diferensiasi meningkat. Hasil ini mengakibatkan proliferasi berkesinambungan dan keterlambatan diferensiasi dari sel inang.

Inaktivasi protein p53 dan pRb dapat memberikan peningkatan proliferasi dan instabilitas genom. Sebagai konsekuensi, sel inang berakumulasi lebih banyak dan lebih banyak merusak DNA yang tidak dapat diperbaiki, mengarah ke sel kanker yang telah bertransformasi. Sebagai tambahan terhadap efek dari aktivasi onkogen dan instabilitas kromosom, mekanisme potensial berkontribusi terhadap transformasi termasuk metilasi virus dan DNA seluler, aktivasi telomerase, serta faktor hormon dan imunogenetik.

PATOFISIOLOGI

Patogenesis kanker serviks diawali dengan infeksi HPV pada epitel serviks selama hubungan seksual. Walaupun persentase wanita muda yang aktif secara seksual dan terpajan oleh infeksi HPV tinggi, sangat sedikit yang berkembang menjadi kanker serviks. Beberapa studi menunjukkan bahwa beberapa wanita berhasil menyingkirkan infeksi HPV, diduga melalui sistem imun kompeten. Hampir 90% lesi berkurang secara spontan antara 12 hingga 36 bulan. Faktor lain seperti predisposisi genetik, frekuensi infeksi berulang, variasi genetik intratipe antara tipe HPV, ko-infeksi dengan lebih dari satu tipe HPV.



Gambar 2. Mekanisme molekular dari infeksi onkogen HPV

Faktor hormon juga dapat memengaruhi kemampuan pejamu untuk menyingkirkan infeksi HPV. Bukti pentingnya sistem imun pejamu dalam mencegah perkembangan penyakit serviks didapat dari analisis infeksi HPV pada wanita dengan HIV positif. Infeksi HPV dengan virus tipe risiko tinggi, infeksi HPV persisten dan adanya lesi intraepitel gepeng, merupakan hal yang biasa pada kelompok imunokompromais dibanding dengan wanita imunokompeten.

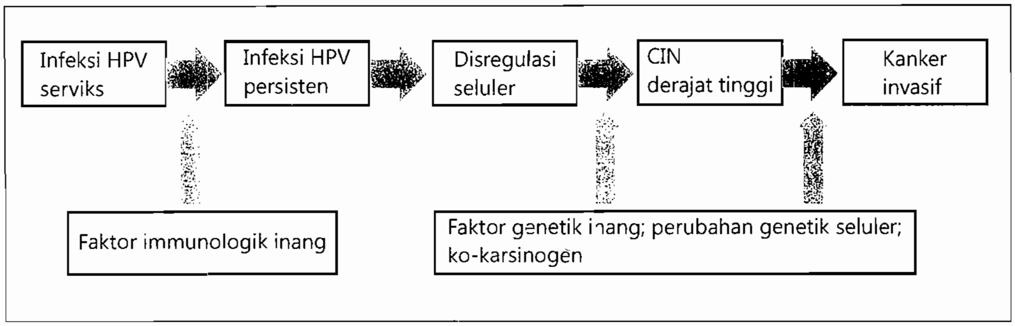
Respon imun seluler pejamu dimediasi dengan sel T sitotoksik dan membutuhkan interaksi epitop virus dengan molekul histokompabilitas kelas I. Respons imun humoral juga berkembang, tetapi kadar lokal dari imunoglobulin G (IgG) spesifik-HPV dan IgA di jaringan tidak berkaitan dengan pembersihan virus. Namun, kadar sistemik IgA spesifik-HPV telah berkaitan dengan pembersihan virus. Kontrasnya, kadar IgG sistemik spesifik HPV telah terdeteksi lebih sering pada pasien dengan infeksi HPV persisten.

Sejarah kanker serviks merupakan proses penyakit berkesinambungan yang secara bertahap berkembang dari neoplasia intrapitel serviks ringan (CIN) hingga ke neoplasia dengan derajat lebih buruk (CIN 2 atau CIN 3) dan akhirnya menjadi kanker invasif.

Masuk akal jika infeksi HPV yang terjadi pada awal kehidupan, dapat bertahan, dan berhubungan dengan transformasi sel promosi lain, serta dapat mengarah kepada perkembangan bertahap untuk menjadi penyakit yang lebih buruk. Model untuk perkembangan kanker serviks ditampilkan pada gambar 2. Displasia ringan dan sedang berkaitan dengan replikasi virus berlanjut dan penyebaran virus, dan sebagian besar dari lesi tersebut berkurang secara spontan. Progresivitas untuk menjadi lesi derajat-tinggi (CIN 2/ 3) dan akhirnya kanker invasif biasanya berhubungan dengan konversi genom virus dari bentuk episom menjadi bentuk yang terintegrasi, bersamaan dengan inaktivasi atau penghapusan regio E2 dan ekspresi produk gen E6/ E7. Beberapa peneliti telah menghubungkan tipe HPV dengan derajat diferensiasi CIN dan menunjukkan bahwa CIN 1 dan CIN 2/3 merupakan proses yang berbeda, dengan CIN 1 mengindikasikan infeksi menular seksual HPV, sedangkan CIN 2 atau CIN 3 menjadi satu-satunya prekursor kanker serviks yang nyata. Progresi menuju kanker biasanya mengambil waktu dalam periode 10 hingga 20 tahun. Beberapa lesi menjadi kanker lebih cepat, bahkan dalam dua tahun sudah terjadi.

GEJALA DAN TANDA[1,2]

Kanker serviks stadium awal dapat tanpa disertai gejala apa pun. Perdarahan per vagina, perdarahan kontak atau massa vagina (lebih jarang) dapat menunjukkan adanya keganasan. keluhan nyeri derajat sedang ketika melakukan hubungan seksual dan keluarnya cairan vagina adalah gejala dari kanker serviks. Pada penyakit stadium lanjut, metastasis dapat ditemukan di abdomen, paru atau di tempat lain. Gejala kanker serviks stadium lanjut dapat meliputi hilangnya nafsu makan, penurunan berat badan, kelelahan, nyeri panggul, nyeri punggung, nyeri kaki, pembengkakan kaki, perdarahan vagina, didapatkannya fistel vagina, dan fraktur.



Gambar 3. Model untuk perkembangan kanker serviks

ETIOLOGI [1-2,8,10]

Infeksi *human papillomavirus* (HPV) dengan tipe risiko tinggi telah terbukti menjadi faktor penting dalam perkembangan kanker serviks. DNA HPV dapat dideteksi pada hampir semua kasus kanker serviks. Tidak semua penyebab kanker serviks dapat diketahui. Beberapa faktor lain juga diduga terlibat. Di bawah ini dijabarkan dugaan penyebab kanker serviks beserta faktor lainnya.

Infeksi *Human Papillomavirus* (HPV)

Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di AS, setiap tahun ada lebih dari 6,2 juta baru infeksi HPV pada laki-laki dan perempuan, di mana 10 persen akan terus berkembang menjadi displasia persisten atau kanker serviks. Pada awalnya, HPV dianggap sebagai penyebab influenza, tetapi ternyata dari sisi infeksi menjadi penyebab penyakit menular seksual. Hal ini menjadi sangat umum dan memengaruhi sekitar 80 persen dari semua orang yang aktif secara seksual, baik yang simptomatik ataupun tidak. Faktor risiko yang paling penting dalam perkembangan kanker serviks adalah infeksi dengan jenis HPV risiko tinggi. Virus kanker bekerja dengan memicu perubahan pada sel-sel leher rahim, yang dapat mengarah pada perkembangan neoplasia intraepitel serviks, dan dapat menyebabkan kanker.Wanita yang memiliki banyak pasangan seksual (atau yang berhubungan seks dengan pria yang memiliki banyak mitra lain) memiliki risiko lebih besar terinfeksi HPV.[10,11]Sebanyak 15 dari 150 subtipe HPV yang diakui ada yang diklasifikasikan sebagai HPV jenis risiko tinggi subtipe (16, 18 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, dan 82), 3 subtipe sebagai kemungkinan berisiko tinggi subtipe (26, 53, dan 66), dan 12 subtipe sebagai berisiko rendah subtipe (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, dan CP6108). HPV subtipe 16 dan 18 diakui menyebabkan sekitar 70% kasus kanker serviks. Bersama dengan subtipe 31, mereka adalah faktor risiko utama untuk kanker serviks.

Kutil kelamin disebabkan oleh berbagai galur (*strain*) HPV yang biasanya tidak berhubungan dengan kanker serviks. Namun, terdapat kemungkinan untuk memiliki beberapa galur pada saat yang sama, termasuk HPV yang dapat menyebabkan kanker serviks bersama dengan HPV yang menyebabkan kutil. Paradigma medis yang diterima secara resmi oleh *American Cancer Society* (ACS) dan organisasi lainnya, adalah bahwa pasien harus telah terinfeksi HPV sebelum menderita kanker serviks dan dianggap sebagai penyakit menular seksual tetapi ternyata kebanyakan wanita terinfeksi HPV risiko tinggi tidak mempunyai riwayat kanker serviks [16]. Penggunaan kondom mengurangi risiko penularan HPV. Pada laki-laki tidak ada uji yang tersedia secara komersial untuk HPV, meskipun HPV diperkirakan tumbuh terutama dalam epitel sekitar glans penis dan membersihkan daerah ini menjadi tindakan preventif.

Ko-faktor

American Cancer Society mengeluarkan daftar faktor risiko untuk terjadinya kanker serviks selain infeksi HPV, yaitu : merokok, infeksi HIV, infeksi klamidia, faktor makanan, kontrasepsi hormonal, kehamilan multipel, paparan terhadap hormon obat dietilstilbestrol, dan riwayat keluarga kanker serviks.

Hubungan seksual pertama usia muda, kehamilan pertama, diperbesar oleh penggunaan dini kontrasepsi oral, dan faktor risiko genetik yang mungkin terkait dengan HLA-B7 yang keseluruhannya dihubungkan dengan risiko menderita kanker serviks.

Belum ada bukti yang mendukung pernyataan bahwa sirkumsisi dari pasangan akan mengurangi risiko kanker serviks, meskipun beberapa peneliti mengatakan terdapat bukti epidemiologi yang meyakinkan bahwa pria yang telah disirkumsisi akan mengurangi paparan terhadap infeksi HPV.[18] Pernyataan di atas tidak berlaku pada pria dengan perilaku seksual berisiko rendah dan pasangan perempuan monogami, yang kemudian dapat dibuktikan dengan adanya hubungan antara sirkumsisi dengan risiko terjadinya kanker serviks.

DIAGNOSIS[4-6]

Diagnosis kanker serviks invasif dikonfirmasikan dengan pemeriksaan histologik spesimen biopsi lesi serviks. Stadium kanker serviks ditentukan secara klinis yaitu pemeriksaan fisik/ ginekologik dan pemeriksaan penunjang lainnya seperti foto toraks, BNO-IVP, sistoskopi dan rektoskopi.

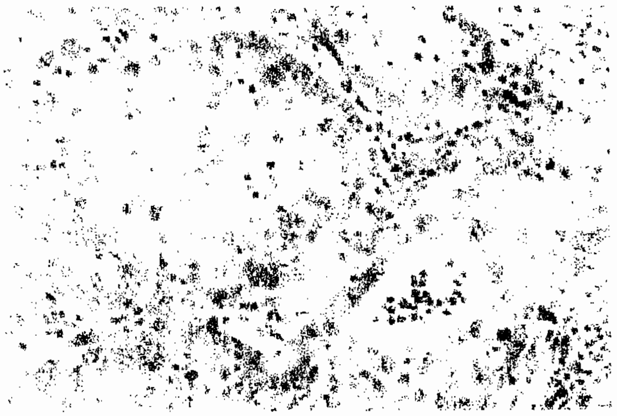
PEMERIKSAAN PENUNJANG

Konfirmasi diagnosis kanker serviks atau pra-kanker selalu memerlukan tindakan biopsi. Hal ini sering dilakukan melalui kolposkopi, inspeksi visual leher rahim diperbesar dibantu dengan menggunakan cairan asam asetat encer (misalnya cuka) untuk melihat sel-sel abnormal pada permukaan serviks.[1] Perangkat medis digunakan untuk biopsi serviks termasuk *punch forceps* atau *SpiraBrush CX*.

Kesan kolposkopi berupa perkiraan keparahan penyakit berdasarkan inspeksi visual, merupakan bagian dari diagnosis. Prosedur diagnostik lebih lanjut dan pengobatan lingkaran eksisi prosedur listrik (LEEF) dan konisasi, di mana lapisan bagian dalam leher rahim akan dihapus untuk diperiksa patologis. Prosedur ini dilakukan jika biopsi menegaskan keganasan intraepitel serviks derajat berat.

Lesi Prakanker

Neoplasia intraepitelial serviks (NIS) pada biopsi serviks mempunyai potensi berkembang menjadi kanker serviks. Untuk perubahan displasia pra maligna, yaitu CIN (neoplasia intraepitel serviks) maka digunakan klasifikasi *grading* (derajat histopatologi). Klasifikasi sistem *World Health Organization* (WHO) berdasarkan deskripsi lesi dengan penamaan displasia ringan, displasia sedang, displasia berat atau karsinoma in situ (CIS). Paraneoplasia, istilah intraepitel serviks (CIN) dikembangkan untuk menempatkan penekanan pada spektrum kelainan pada lesi ini, dan untuk standardisasi pengobatan. Klasifikasi patologi biopsi ini menggolongkan displasia ringan sebagai CIN1, displasia sedang sebagai CIN2, dan displasia berat dan CIS sebagai CIN3. Akhir-akhir ini, CIN2 dan CIN3 telah digabungkan ke dalam CIN2/3. Klasifikasi ini berbeda dengan sistem Bethesda untuk hasil *Pap smear* (sitopatologi) dan hasil *Pap smear* tidak perlu sesuai dengan temuan histologis.



Gambar 4. Mikrograf dari karsinoma adenosquamous (serviks), jenis serviks cancer. pewarnaan H & E .

Subtipe Kanker

Subtipe histologis karsinoma serviks invasif adalah sebagai berikut: meskipun karsinoma sel skuamosa adalah kanker serviks dengan kejadian yang paling sering ditemukan, namun kejadian adenokarsinoma serviks telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir.

- Karsinoma sel skuamosa (sekitar 80-85%)
- Adenokarsinoma (sekitar 15% dari kanker serviks di Inggris)
- Karsinoma adenoskuamosa
- Karsinoma sel kecil
- Tumor neuroendokrin
- *Glassy cell carcinoma*
- *Villoglandular adenocarcinoma*

Keganasan nonkarsinoma yang jarang dapat terjadi di leher rahim termasuk melanoma dan limfoma.

Klasifikasi menurut FIGO tidak memasukkan keterlibatan kelenjar getah bening, berbeda dengan pengklasifikasian TNM untuk sebagian besar kanker lainnya. Untuk kasus pembedahan, informasi yang diperoleh dari ahli patologi dapat digunakan dalam menetapkan tahap patologis terpisah tapi tidak untuk menggantikan stadium klinis asli.

STADIUM

Penentuan stadium kanker serviks oleh sistem Federasi Internasional Ginekologi dan Obstetri (FIGO) didasarkan pada pemeriksaan klinis, bukan temuan bedah. Hal ini memungkinkan hanya tes diagnostik berikut ini yang dapat diandalkan untuk digunakan dalam menentukan stadium: palpasi, inspeksi, kolposkopi, kuretase endoservikal, histeroskopi, pemeriksaan sistoskopi, proktoskopi, urografi intravena, dan foto toraks dan tulang, serta tindakan konisasi.

PENATALAKSANAAN[14-17]

Pilihan pengobatan lokal untuk kanker serviks dipengaruhi

Tabel 1. Stadium Karsinoma Serviks Menurut FIGO tahun 1994 [17]

Karsinoma pra invasi

Karsinoma insitu, karsinoma intraepitelial

Karsinoma invasif

Stadium	I	karsinoma terbatas pada serviks (perluasan ke korpus uteri diabaikan)
	Ia	karsinoma pre-klinik dan didiagnosis secara histopatologik
	Ia1	invasi stroma dini
	Ia2	keadaan invasi tidak melebihi 5 mm dari batas lesi (permukaan atau glandular) dan lebar lesi horizontal tidak melebihi 7 mm
	Ib	lesi dengan diameter lebih luas stadium Ia, baik secara klinik atau mikroskopik
	II	karsinoma meluas keluar serviks, tetapi belum mendapat dinding panggul. Karsinoma sudah mengenai vagina tetapi 1/3 distal masih bebas
	IIa	parametrium masih bebas
	IIb	parametrium sudah kena
	III	karsinoma sudah mencapai dinding panggul. Pada pemeriksaan rektal tidak ada celah antara tumor dan dinding panggul. Tumor mencapai 1/3 distal vagina, semua kasus dengan hidronefrosis dan gangguan fungsi ginjal kecuali penyebabnya diketahui oleh hal lain.
	IIIa	meluas sampai 1/3 distal vagina tetapi belum mencapai dinding panggul
	IIIb	sudah mencapai dinding panggul dan atau hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal
	IV	karsinoma sudah meluas ke pelvis kecil (*true pelvis*)
	IVa	mengenai mukosa vesika urinaria dan rektum
	IVb	menyebar ke organ jauh

oleh beberapa faktor, yaitu: ukuran tumor, stadium, gambaran histologis, tanda metastasis kelenjar getah bening, faktor risiko komplikasi dari pembedahan atau radioterapi, dan keinginan pasien. Terdapat beberapa ketentuan, yaitu: lesi intraepitelial berderajat tinggi intraepitel (HSILs) dikelola dengan prosedur *electroexcision loop* (LEEP); kanker mikroinvasif dengan luas kurang dari 3 mm2 (stadium IA1) dikelola dengan operasi konservatif (*conization excisional*) atau histerektomi ekstrafasial [tipe I]); kanker invasif awal (stadium IA2 dan IB1 dan beberapa tumor stadium IIA) dikelola dengan histerektomi radikal yang dimodifikasi (tipe II) atau radikal (tipe III) atau radioterapi, dan kanker stadium lanjut lokal (stadium IB2 sampai IVA) dikelola dengan radioterapi.

Pasien tertentu dengan penyakit kambuh lokal berulang setelah radioterapi maksimum dapat diobati dengan pembedahan radikal eksenteratif; kekambuhan panggul terisolasi setelah histerektomi diobati dengan radiasi. Hasil uji klinis acak telah menyebabkan penambahan rutin kemoterapi konkuren yang mengandung cisplatin; serta radioterapi pada pasien kanker yang memiliki risiko tinggi kambuh lokoregional.

Stadium IA

Pengobatan standar untuk pasien dengan penyakit stadium IA1 adalah konisasi serviks atau total (tipe I) atau histerektomi vagina. Karena risiko metastasis kelenjar getah bening panggul dari tumor ini kurang dari 1%, maka limfadenektomi panggul biasanya tidak dianjurkan.

Pasien yang memiliki stadium FIGO IA1, penyakit tanpa LVSI dan ingin mempertahankan kesuburan mungkin tidak cukup diobati dengan terapi konisasi serviks jika batas sayatan bebas tumor/ negatif. Pada tahun 1991, Burghardt dkk melaporkan satu kekambuhan (yang fatal) pada 93 wanita diikuti selama lebih dari 5 tahun setelah terapi konisasi untuk mikroinvasi minimal (kurang dari 1 mm). Morris et al melaporkan tidak kambuh invasif pada 14 pasien yang diikuti selama rata-rata 26 bulan setelah konisasi untuk tumor berukuran 0,5-2,8 mm. Namun, pasien yang menjalani pengobatan konservatif harus diikuti dengan evaluasi periodik sitologi, kolposkopi, dan kuretase endoserviks. Pada stadium IA3 dengan invasi 3–5 mm, akan dilakukan tindakan histerektomi radikal tipe II dan limfadenektomi pelvis bilateral.

Stadium IB/IIA

- Bila lesi < 4 cm, dan tidak ada kontraindikasi operasi, maka pilihan pengobatan adalah operasi radikal. Pasien menopause dengan ovarium normal dapat ditinggalkan dan digantungkan keluar lapangan radiasi.
    - Bila ternyata pasca operasi radikalitas operasi; akan diberikan radiasi eksterna dan intrakaviter.
    - Bila KGB positif dan sel berdiferensiasi buruk, emboli sel dalam pembuluh limfe dan vaskuler atau jenis adenoskuamosa/neuroendokrin maka pilihannya adalah kemoradiasi (rejimen sisplatin).

- Pilihan modalitas lain adalah radioterapi (eksternal dan brakiterapi). Dosis radiasi eksternal adalah 45-50 Gy, dengan 180-200 cGy per-fraksi. Penggunaan radiasi *High Dose Rate* (HDR)/ brakiterapi, pada berbagai kasus memerlukan penyesuaian dosis.
- Bila lesi > 4 cm, pilihan modalitas pengobatan adalah:
    - 2.3.1 Kemoradiasi.
    - 2.3.2 Histerektomi radikal-limfadenektomi pelvik yang diikuti oleh radiasi.
    - 2.3.3 Neo-ajuvan kemoterapi (2/3 siklus, berbasis sisplatin, misalnya PVB), diikuti dengan tindakan histerektomi radikal + limfadenektomi pelvik, dengan atau tanpa radiasi/kemoradiasi pasca operasi.
- Sisplatin diberikan dengan dosis 40 mg/m2/minggu bersama dengan radiasi eksternal, jika ditemukan keterlibatan KGB Iliaka Komunis atau para-aorta maka lapangan radiasi dipertimbangkan untuk diperluas.

Stadium IIB – IVA

Pilihan modalitas pengobatan adalah kemoradiasi (eksternal dan brakiterapi). Eksenterasi pelvis dapat dipertimbangkan untuk stadium IV A terutama jika terdapat fistula vesiko-vagina atau rekto-vagina.

Stadium IVB

Bila terdapat keluhan, diberikan radiasi paliatif dan dilanjutkan dengan kemoterapi.

Bila tidak ada keluhan, dapat diberikan kemoterapi jenis PVB (Sisplatin-Vinblastin-Bleomisin) atau BEP (Bleomisin-Etoposid-Sisplatin).

Pengamatan Lanjut

Pemeriksaan berkala setiap 2 bulan selama 2 tahun, setiap 4 bulan pada tahun ke-3 dan 6 bulan sekali sesudahnya.

- Tes Pap setiap kunjungan
- Foto toraks setiap 12 bulan
- PIV 6 bulan dan 2 tahun sesudah pengobatan
- Penanda tumor: SCC

Pemeriksaan fisik melalui perabaan kelenjar getah bening (supra klavikula dan inguinal), dengan perhatian khusus pada vaginal distal dan daerah sub uretra.

PENATALAKSANAAN UNTUK JENIS ADENOKARSINOMA

Adenokarsinoma merupakan 5% dari kanker serviks dan diperkirakan akan meningkat di masa mendatang. Secara mikroskopik cenderung tumbuh endofitik dan sering baru terdeteksi setelah tumor tumbuh besar. Pengobatan sama dengan jenis skuamosa, tetapi operasi lebih diutamakan pada stadium awal.

PENATALAKSANAAN KANKER SERVIKS PADA KEHAMILAN

Perkiraan kejadian kanker serviks invasif selama kehamilan berkisar dari 0,02% hingga 0,9%. Perkiraan kejadian kehamilan pada pasien dengan kanker serviks invasif biasanya berkisar antara 0,5%-5%. Hacker et al. melaporkan kejadian karsinoma serviks in situ sebesar 0,013% pada wanita hamil.

Diagnosis sering tertunda karena pendarahan dikaitkan dengan komplikasi yang berhubungan dengan kehamilan. Semua pasien hamil harus menjalankan pemeriksaan panggul dan *Pap smear* yang seksama pada kunjungan pertama antenatal mereka. Setiap lesi yang mencurigakan harus dibiopsi. Jika *Pap smear* positif untuk sel-sel ganas dan diagnosis kanker invasif tidak dapat dibuat dengan kolposkopi dan biopsi, tindakan konisasi diagnostik mungkin diperlukan. Karena konisasi dapat menyebabkan komplikasi pada ibu dan janin, maka konisasi harus dilakukan hanya pada trimester kedua dan hanya pada pasien dengan kolposkopi tidak memadai dan mempunyai bukti yang kuat sitologi kanker invasif. Konisasi pada trimester pertama kehamilan dikaitkan dengan tingkat aborsi hingga 33% dan konisasi konservatif di bawah bimbingan kolposkopi dapat mengurangi risiko tersebut.

Penundaan pengobatan definitif pasien dengan karsinoma in situ atau stadium penyakit IA tampaknya cukup aman sampai janin telah matang. Histerektomi vagina dapat dilakukan 6 minggu setelah melahirkan jika tidak diinginkan kesuburan. Bayi dapat dilahirkan dengan bedah kaisar, yang segera diikuti dengan modifikasi histerektomi radikal dan diseksi kelenjar getah bening panggul.

Pengobatan pasien dengan kanker tahap lanjut bergantung pada tahap kehamilan dan keinginan pasien. Perawatan neonatal modern mendukung tingkat kelangsungan hidup hingga 75% untuk bayi hingga usia kehamilan 28 minggu, dan 90% untuk mereka yang usia kehamilannya 32 minggu. Kematangan paru janin dapat ditentukan dengan amniosentesis, dan tatalaksana yang tepat diberikan berdasarkan perhitungan waktu kematangan paru. Hal ini lebih baik untuk menghindari keterlambatan terapi lebih dari 4 minggu, meskipun aturan ini kontroversial. Bagi sebagian besar wanita dengan stadium kanker IB1, pengobatan yang dianjurkan adalah bedah kaisar klasik diikuti dengan histerektomi radikal dengan diseksi kelenjar getah bening panggul. Harus ada diskusi yang cermat tentang risiko dan penentuan pilihan dengan kedua orang tua sebelum pengobatan dilakukan. Pasien dengan stadium IIa dan beberapa pasien dengan stadium kanker serviks IB besar harus diobati dengan radioterapi. Jika janin dapat dipertahankan, bayi dilahirkan dengan bedah kaisar klasik dan radioterapi dimulai pasca operasi. Jika kehamilan di trimester pertama, *external-beam radiation* dapat dimulai dengan harapan bahwa aborsi spontan akan terjadi sebelum penyinaran 40 Gy. Pada trimester kedua, penundaan terapi mungkin berguna untuk meningkatkan peluang kelangsungan hidup janin. Jika pasien berkeinginan untuk menunda terapi, penting untuk memastikan kematangan paru janin sebelum kelahiran dilakukan.

Dibandingkan dengan pasien kanker serviks lainnya, mereka dengan kanker serviks selama kehamilan memiliki kelangsungan hidup sedikit lebih baik secara keseluruhan karena proporsi yang meningkat telah stadium I penyakit. Diagnosis kanker pada periode postpartum cenderung dikaitkan dengan stadium klinis lebih lanjut dan kesintasan yang menurun. Meskipun terdapat hasil penelitian yang berbeda-beda mengenai pengaruh kehamilan terhadap prognosis pasien kanker serviks, penelitian kasus baru-baru ini telah menunjukkan kesintasan yang sama untuk pasien hamil dan tidak hamil.

KEMOTERAPI NEO-AJUVAN UNTUK STADIUM AWAL[14,17]

Beberapa peneliti sepakat bahwa ukuran tumor merupakan faktor prognosis negatif yang penting dan berhubungan terbalik dengan kesintasan dan waktu untuk kambuh. Tumor primer dengan massa *bulky* (diameter ≥ 4 cm) pasien dengan stadium FIGO IB atau IIA berhubungan dengan insidens yang lebih tinggi terhadap metastasis nodul, begitu juga dengan kekambuhan sentral, regional dan jauh bila dibanding dengan tumor yang lebih kecil.

Tingginya angka kekambuhan pada pasien di atas menuntut pengembangan modalitas terapi dan telah menjadi masalah kontroversial sejak akhir tahun 1960-an. Sisplastin merupakan satu dari sekian banyak agen paling efisien dengan respons yang tinggi pada pasien dengan kanker serviks lanjut, berulang, atau metastasis.

Sejak 1985, banyak uji klinik dengan terapi ajuvan mengandung sisplatin untuk pasien risiko tinggi. Namun hanya sedikit studi fase II yang mengamati efektivitas kemoterapi yang berbasis sisplatin pada *setting* neo-ajuvan. Sepanjang yang diketahui, belum ada uji klinik fase III terandomisasi yang membandingkan efektivitas kemoterapi neo-ajuvan diikuti dengan histerektomi radikal dengan radioterapi untuk kanker serviks tahap awal dengan massa *bulky.*

Pembedahan awal pada pasien kanker serviks dengan massa *bulky* tidak direkomendasikan karena tingginya insidens metastasis ke kelenjar getah bening. Sardi dan kawan-kawan mengajukan usulan pemberian kemoterapi kombinasi yang terdiri dari regimen sisplatin, vinkristin dan bleomisin (PVB) dalam interval 10 hari. Hasil yang diperoleh dari pengobatan di atas adalah berkurangnya ukuran tumor yang sangat memuaskan, dan memungkinkan reseksi pembedahan pada kasus yang sebelumnya tidak dapat dioperasi, dengan toksisitas yang dapat diterima. Lebih penting lagi, kesintasan pasien lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan terapi konvensional. Efikasi regimen ini dikonfirmasi di Chang Gung Memorial Hospital dan Chang Gung Medical College,Taiwan pada tumor dengan massa yang besar stadium FIGO IB-IIA sebelum histerektomi radikal.

KOMPLIKASI[16]

Komplikasi yang sering ditemukan pada kasus karsinoma serviks lanjut : uropati obstruktif hingga gagal ginjal, nyeri viseral, trombosis, perdarahan serta *malodour.*

Penatalaksanaan uropati obstruksi dikaitkan dengan keseimbangan antara kualitas hidup dengan cadangan fungsi ginjal. Pilihan penatalaksanaan dibagi menjadi: observasi (tidak memerlukan penataksanaan khusus), tindakan/ pemasangan nefrostomi dan *double J stent* (*DJ stent*).

Nyeri viseral akibat karsinoma serviks dapat diberikan analgetik, mulai derajat sedang (regimen tramadol dan gabapentin) hingga derajat tinggi, yaitu dengan pemberian injeksi morfin.

Tirah baring diindikasikan bagi pasien dengan trombosis vena dalam (DVT) akut, dengan tujuan mencegah terjadinya emboli paru, walaupun demikian tirah baring lama akan menyebabkan stasis vaskuler dengan hasil akhir terbentuknya bekuan darah. Konsensus yang dibuat oleh *The American College of Chest Physicians* (ACCP) bagi pasien dengan DVT dianjurkan menggunakan stoking kompresi elastis serta pengobatan dengan antikoagulan, baik *low molecular weight heparin* (LMWH) maupun *unfractionated heparin* (UFH).

Perdarahan karsinoma serviks yang ditandai dengan perdarahan pervaginam, dapat menjadi masalah yang serius. Invasi kanker pada vesika urinaria atau saluran cerna dapat menyebabkan hematuria atau hematoskezia. Perdarahan akibat infiltrasi sumsum tulang jarang didapatkan pada kanker serviks.

Malodour yang diakibatkan oleh kerusakan jaringan, akan menyebabkan kehilangan sejumlah cairan dari jaringan nekrotik atau erosi pada saluran cerna atau saluran kemih, yang kemudian menyebabkan kebocoran sejumlah feses atau urin. Infeksi juga berperan untuk terjadinya *malodour.* Penatalaksanaan bertujuan untuk mengobati infeksi, mengurangi kehilangan sejumlah cairan, meminimalkan iritasi lokal dan optimalisasi kualitas hidup pasien.

PENCEGAHAN[2,3,16,17]

Vaksin HPV Gardasil®, adalah vaksin untuk melawan jenis HPV 6, 11, 16 & 18 dengan efektivitas 98%. Cervarix® telah terbukti 92% efektif dalam mencegah infeksi oleh jenis HPV 16 dan 18 dan efektif selama lebih dari empat tahun. Saat ini diketahui bahwa HPV tipe 16 dan 18 menyebabkan sekitar 70% kasus kanker serviks. HPV tipe 6 dan 11 menyebabkan sekitar 90% kasus kutil kelamin. Vaksin HPV juga telah ditunjukkan untuk mencegah prekursor untuk beberapa jenis kanker lain yang terkait dengan HPV.

Vaksin HPV ditujukan terutama pada gadis dan wanita usia 9 sampai 26 karena vaksin hanya bekerja jika diberikan sebelum infeksi terjadi, karena itu, pekerja kesehatan masyarakat menargetkan perempuan sebelum mereka mulai berhubungan seks. Efektivitas vaksinas telah terbukti untuk setidaknya 4-6 tahun.

Modalitas lain untuk mencegah terjadinya kanker serviks adalah menggunakan kondom untuk mencegah penularan infeksi HPV, berhenti merokok, dan memperbanyak asupan sayur dan buah.

PROGNOSIS[17]

Prognosis tergantung pada stadium kanker. Dengan pengobatan kesintasan 5 tahun kanker serviks tahap awal invasif sebesar 92%. Kesintasan 5-tahun untuk keseluruhan stadium kanker serviks sebesar 72%. Kesintasan ini dapat diperbaiki bila terapi diberikan pada wanita yang baru didiagnosis, mengingat bahwa hasil mungkin sebagian berdasarkan kondisi pengobatan lima tahun lalu ketika para wanita dipelajari pertama kali didiagnosis.

Dengan pengobatan, 80%-90% para wanita dengan kanker stadium I dan 50%-65% dari mereka dengan kanker stadium II masih hidup 5 tahun setelah diagnosis. Hanya 25%-35% dari wanita dengan kanker stadium III dan 15% atau lebih sedikit dari mereka dengan kanker stadium IV yang hidup setelah 5 tahun.

Menurut Federasi Internasional Ginekologi dan Obstetri (FIGO), kesintasan meningkat bila radioterapi dikombinasikan dengan kemoterapi berbasis cisplatin.

Pada kanker yang sudah bermetastasis ke organ lain, prognosis turun drastis karena pengobatan lesi lokal umumnya lebih efektif daripada pengobatan sistemik seperti kemoterapi.

Pasien yang telah menyelesaikan terapi harus tetap menjalani *follow up*. Kanker serviks yang terdeteksi kambuh berulang pada tahap awal mungkin dapat berhasil diobati dengan pembedahan, kemoterapi radiasi, atau kombinasi dari ketiganya. Tiga puluh lima persen pasien dengan kanker serviks invasif memiliki penyakit persisten atau berulang setelah pengobatan. Rata-rata tahun hidup potensi yang hilang dari kanker serviks sebesar 25,3 (SIER Kanker Statistik Tinjauan 1975-2000, *National Cancer Institute* (NCI)). Sekitar 4.600 wanita diproyeksikan meninggal pada tahun 2001 di AS kanker serviks (DSTD), dan kejadian tahunan 13.000 pada tahun 2002 di AS, yang dihitung oleh SIER. Dengan demikian rasio kematian untuk kejadian adalah sekitar 35,4%. Skrining secara rutin berarti bahwa perubahan pra kanker dan kanker serviks stadium awal telah terdeteksi dan diobati dini. Bukti telah menunjukkan bahwa skrining serviks dapat menyelamatkan 5.000 nyawa setiap tahun di Inggris dari kanker serviks, sedangkan sekitar 1.000 wanita tiap tahunnya meninggal karena kanker serviks.

REFERENSI

1. Kumar V,Abbas AK, Fausto N et al. Robbins Basic Pathology 8th ed. Saunders Elsevier 2007:718-21.
2. Walboomers JM, Jacob MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):9-12.
3. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines : Q&A-National cancer Institute. http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/risk/HPV-vaccine. Retrieved 2008-07-18.
4. Canavan TP, Doshi NR. Cervical Cancer. Am Fam Physicians 2007;61(5):1369-76.
5. World Health Organization. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html. Retrieved 2007-12-01.
6. "GLOBOCAN 2002 database:summary table by cancer". Archieved from the original on 2008-06-16. http://web.archieve.org/web/20080616085334/http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/Table1_sel1.htm. Retrieved 2008-10-26.
7. Kent A. HPV Vaccination and Testing. Reviews in obstetrics and gynecology 2010;3(1):33-4.
8. "NCCC National Cervical Cancer Coalition". Archieved from the original on 2008-08-http://web.archve.org/web.archive.org/web20080822004150/http://www.nccc-online.org/. Retrieved 2008-07-01.
9. What Are the Key Statistics About Cervical Cancer ?". American Cancer Society.2006-08-04. Archieved from the original on 2007-10-30.
10. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006;118(12):3030-44.
11. Campbell S, Monga a. Gynaecology by Ten Teachers (18 ed.). Hodden Education. 2006. ISBN 0340816627.
12. Franco EL, Franco ED, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001;164(7):1017-22.
13. Gomez DT, Santos JL. Human Papilloma virus infection and cervical cancer: pathogenesis and epidemiology. Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology 2007:680-70.
14. Laurentius T, Hofmann AA, Camara O et al. Impact of age on morbidity and outcome of concurrent radiochemotherapy in high-risk FIGO stage I to IVA carcinoma of the uterine cervix following laparoscopic surgery. J Cancer Res Clin Oncol 2011;137:481-8.
15. Symonds RP, Davidson SE, Chan S et al. SCOTCERV: A phase II trial of docetaxel and gemcitabine as second line

chemotherapy in cervical cancer. Gyn Oncol 2011;10:1-5.

16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of cervical cancer. A national clinical guideline. January 2008.
17. Daly MB, Rader JS. Gynecologic Cancers. In: DeVita,Hellman, Rosenberg. Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2008, vol 2,8th ed, page 670-5.

BAB 35

REUMATOLOGI

Introduksi Reumatologi **3063**

Penerapan Evidence-Based Medicine Dalam Bidang Reumatologi **3070**

Metrologi dalam Bidang Reumatologi **3075**

Struktur Sendi, Otot, Saraf dan Endotel Vaskular **3080**

Imunogenetika Penyakit Reumatik **3093**

Artrosentesis dan Analisis Cairan Sendi **3099**

Pemeriksaan *C-Reactive Protein,* Faktor Reumatoid, Autoantibodi dan Komplemen **3105**

Nyeri **3115**

Nyeri Tulang **3127**

Artritis Reumatoid **3130**

Artritis Reumatoid Juvenil (Artritis Idio-Patik Juvenil/ Artritis Kronis Juvenil) **3151**

Sindrom Sjogren **3160**

Spondilitis Ankilosa **3167**

Artritis Psoriatik **3173**

Reactive Arthritis **3176**

Hiperurisemia **3179**

Artritis Pirai (*Artritis Gout*) **3185**

Kristal Artropati Non Gout **3190**

Osteoartritis **3197**

Reumatik Ekstraartikular **3210**

Nyeri Spinal **3217**

Fibromialgia dan Nyeri Miofasial **3227**

Artritis Septik **3233**

Osteomielitis **3243**

Sindrom Vaskulitis **3254**

Sklerosis Sistemik **3277**

Neoplasma Tulang dan Sendi **3287**

Opioid, Anti Depresan dan Anti Konvulsan pada Terapi Nyeri **3291**

Gangguan Muskuloskeletal Akibat Kerja **3296**

Sindrom Fibrosis **3300**

Obat Anti Inflamasi Nonsteroid **3308**

Terapi Kortikosteroid di Bidang Reumatologi **3315**

Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD) **3319**

Agen Biologik dalam Terapi Penyakit Reumatik **3325**

403

INTRODUKSI REUMATOLOGI

A.R. Nasution, Sumariyono

PENDAHULUAN

Reumatologi merupakan ilmu yang relatif muda di Indonesia dibandingkan dengan sejawatnya Ilmu Bedah Ortopedi. Istilah reumatologi pertama kali diperkenalkan oleh Joseph I Hollander dalam buku ajar yang terbit tahun 1949. Dalam berbagai buku kuno penyakit reumatik jarang didiagnosis secara jelas seperti sekarang. Sebagai contoh William Heberden tahun 1802 menggunakan istilah *rheumatism* untuk beragam keluhan nyeri pada sendi tanpa membedakan jenisnya.

Salah satu tonggak penting dalam perkembangan reumatologi adalah berdirinya *International League Against Reumatism* (ILAR) pada tahun 1928. Pada tahun 1953 ILAR memutuskan bahwa reumatologi adalah salah satu cabang Ilmu Penyakit Dalam. Reumatologi adalah ilmu yang mempelajari penyakit sendi, termasuk penyakit artritis, fibrositis, bursitis, neuralgia dan kondisi lainya yang menimbulkan nyeri somatik dan kekakuan. Reumatologi mencakup penyakit autoimun, artritis dan kelainan muskuloskeletal. Jenis, berat dan penyebaran penyakit reumatik dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko seperti faktor umur, jenis kelamin, genetik dan faktor lingkungan. Saat ini telah dikenal lebih dari 110 jenis penyakit reumatik yang sering menunjukkan gambaran klinik yang hampir sama. Dari sekian banyak penyakit reumatik ini yang banyak dijumpai adalah osteoartritis, artritis reumatoid, artritis gout, osteoporosis, spondioloartropati seronegatif, lupus eritematosus sistemik, serta penyakit reumatik jaringan lunak.

Pelayanan kesehatan di seluruh dunia akan menghadapi tekanan biaya yang berat pada 10–20 tahun mendatang, karena peningkatan yang luar biasa orang yang terkena penyakit muskuloskeletal. Organisasi kesehatan sedunia (WHO) menyatakan bahwa beberapa juta orang telah menderita karena penyakit sendi dan tulang, dan angka tersebut diperhitungkan akan meningkat tajam karena banyaknya orang yang berumur lebih dari 50 tahun pada tahun 2020. Sekretaris Jenderal PBB Kofi Annan dan WHO pada 30 Nopember 1999 telah mencanangkan suatu ajakan 10 tahun baru yang disebut *Bone and Joint Decade*. Ajakan tersebut menghimbau pemerintah di seluruh dunia untuk segera mengambil langkah-langkah dan bekerjasama dengan organisasi-organisasi untuk penyakit muskuloskeletal, profesi kesehatan di tingkat nasional maupun internasional untuk pencegahan dan penatalaksanaan penyakit muskuloskeletal. Di Indonesia pencanangan *Bone and Joint Decade* dilakukan pada tanggal 7 Oktober tahun 2000 oleh Menteri Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia dr. Achmad Sujudi, bersamaan dengan Temu Ilmiah Reumatologi ke III di Jakarta.

Banyak kemajuan reumatologi di dunia termasuk di Indonesia, di samping itu juga banyak permasalahan yang perlu dipecahkan berkaitan dengan pemahaman penyakit reumatik (baik oleh masyarakat umum maupun kalangan medis), diagnosis, pengobatan, pencegahan penyakit, pencegahan kecacatan dan rehabilitasi akibat penyakit reumatik serta pendidikan di bidang reumatologi.

EPIDEMIOLOGI DAN MASALAH PENYAKIT REUMATIK DI INDONESIA

Osteoartritis

Osteoartritis (OA) adalah sekelompok penyakit yang *overlap* dengan etiologi yang mungkin berbeda-beda, namun mengakibatkan kelainan bilologis, morfologis dan gambaran klinis yang sama. Proses penyakitnya tidak hanya mengenai rawan sendi namun juga mengenai seluruh sendi, termasuk tulang subkondral, ligamentum, kapsul dan jaringan sinovial serta jaringan ikat periartikular. Osteoartritis merupakan penyakit sendi yang paling banyak di jumpai dan prevalensinya semakin meningkat dengan bertambahnya usia. Masalah osteoartritis di Indonesia tampaknya lebih besar dibandingkan negara barat kalau melihat tingginya prevalensi penyakit osteoartritis di Malang. Lebih dari 85% pasien osteoartritis tersebut terganggu aktivitasnya terutama untuk kegiatan jongkok, naik tangga dan berjalan. Arti dari gangguan jongkok dan menekuk lutut sangat penting bagi pasien osteoartritis di Indonesia oleh karena banyak kegiatan sehari-hari yang tergantung kegiatan ini khususnya Sholat dan buang air besar. Kerugian tersebut sulit diukur dengan materi.

Pemahaman yang lebih baik mengenai patogenesis osteoartritis (OA) akhir-akhir ini diperoleh antara lain berkat meningkatnya pengetahuan mengenai biokimia dan biologi molekular rawan sendi. Dengan demikian diharapkan kita dapat mengelola pasien OA dengan lebih tepat dan lebih aman.

Perlu dipahami bahwa penyebab nyeri yang terjadi pada OA bersifat multifaktorial. Nyeri dapat bersumber dari regangan serabut syaraf periosteum, hipertensi intra osseous, regangan kapsul sendi, hipertensi intra-artikular, regangan ligament, mikrofraktur tulang subkondral, entesopati, bursitis dan spasme otot. Dengan demikian penting difahami, bahwa walaupun belum ada obat yang dapat menyembuhkan OA saat ini, namun terdapat berbagai cara untuk mengurangi nyeri dengan memperhatikan kemungkinan sumber nyerinya, memperbaiki mobilitas dan meningkatkan kwalitas hidup.

Artritis Reumatoid (AR)

Artritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun yang ditandai oleh sinovitis erosif yang simetris dan pada beberapa kasus disertai keterlibatan jaringan ekstraartikular. Sebagian besar kasus perjalananya kronik fluktuatif yang mengakibatkan kerusakan sendi yang progresif, kecacatan dan bahkan kematian dini.

Prevalensi dan insidensi penyakit ini bervariasi antara populasi satu dengan lainya, di Amerika Serikat, kanada dan beberapa daerah di Eropa prevalensi AR sekitar 1% pada kaukasia dewasa. Di Indonesia dari hasil penelitian di Malang pada penduduk berusia di atas 40 tahun didapatkan prevalensi AR 0.5% di daerah Kotamadya dan 0.6% di daerah Kabupaten. Di Poliklinik Reumatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta, pada tahun 2000 kasus baru artritis reumatoid merupakan 4.1% dari seluruh kasus baru.

Dampak penting dari AR adalah kerusakan sendi dan kecacatan. Kerusakan sendi pada AR terjadi terutama dalam 2 tahun pertama perjalanan penyakit. Kerusakan ini bisa dicegah atau dikurangi dengan pemberian DMARD, sehingga diagnosis dini dan terapi agresif sangat penting untuk mencegah terjadinya kecacatan pada pasien AR. Pada sisi lain diagnosis dini sering menghadapi kendala yaitu pada masa dini sering belum didapatkan gambaran karakteristik AR karena gambaran karakteristik AR berkembang sejalan dengan waktu dimana sering sudah terlambat untuk memulai pengobatan yang adekuat. Diagnosis AR hingga saat ini masih mengacu pada kriteria diagnosis menurut ACR tahun 1987, tetapi di Indonesia gejala klinis nodul reumatoid sangat jarang dijumpai. Berdasarkan hal ini perlu dipikirkan untuk membuat kriteria diagnosis AR versi Indonesia pada masa yang akan datang berdasarkan data pola klinis AR di Indonesia. Artritis reumatoid sering mengenai penduduk pada usia produktif sehingga memberi dampak sosial dan ekonomi yang besar.

Gout

Gout adalah sekelompok penyakit yang terjadi akibat deposit kristal monosodium urat di jaringan. Deposit ini berasal dari cairan ekstra selular yang sudah mengalami supersarurasi dari hasil akhir metabolisme purin yaitu asam urat.

Prevalensi gout di Eropa dan Amerika Utara hampir sama yaitu 0.30% dan 0.27%, sedang pada populasi Asia Tenggara dan New Zaeland prevalensinya lebih tinggi. Lebih dari 90% serangan gout primer terjadi pada laki-laki, sedang pada wanita jarang terjadi sebelum menopause. Manifestasi klinik gout meliputi artritis gout, tofus, batu asam urat saluran kemih dan nefropati gout. Tiga stadium klasik perjalanan alamiah artritis gout adalah artritis gout akut, gout interkritikal dan gout kronik bertofus.

Artritis gout atau lebih umum di masyarakat disebut dengan istilah sakit asam urat, selama ini banyak terjadi mispersepsi yaitu bahwa hampir semua keluhan reumatik yang berupa nyeri, kaku dan bengkak sendi dianggap sebagai kelainan akibat asam urat atau artritis gout. Bahkan sejumlah kalangan medis ada yang masih memiliki persepsi yang sama dengan sebagian besar masyarakat tersebut. Selain itu, pemberian obat penurun asam urat juga masih perlu mendapat perhatian lebih, agar pemberian obat tersebut dapat lebih tepat sehingga akan memberikan manfaat yang lebih besar bagi pasien.

Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus eritematosus sistemik atau lebih dikenal dengan nama *systemic lupus erythematosus* (SLE) merupakan penyakit kronik inflamatif autoimun yang belum diketahui etiologinya dengan manifestasi klinis beragam serta berbagai perjalanan klinis dan prognosisnya. Penyakit ini ditandai oleh adanya periode remisi dan episode serangan akut dengan gambaran klinis yang beragam berkaitan dengan berbagai organ yang terlibat. SLE merupakan penyakit yang kompleks dan terutama menyerang wanita pada usia reproduksi. Faktor genetik, imunologik dan hormonal serta lingkungan berperan dalam proses patofisiologi penyakit SLE.

Prevalensi SLE di Amerika adalah 1:1.000 dengan rasio jender wanita dan laki-laki antara 9-14:1. Data tahun 2002 di RSUP Cipto Mangunkusumo Jakarta, didapatkan 1,4% kasus SLE dari total kunjungan pasien di poliklinik Reumatologi. Belum terdapat data epidemiologi yang mencakup semua wilayah Indonesia, namun insidensi SLE dilaporkan cukup tinggi di Palembang. Meskipun relatif jarang, penyakit ini menimbulkan masalah tersendiri karena seringkali mengenai wanita pada usia produktif dengan prognosis yang kurang baik. Kesintasannya (*survival*) SLE berkisar antara 85% dalam kurun waktu 10 tahun pertama dan 65% setelah 20 tahun menderita SLE. Mortalitas akibat penyakit SLE ini 3 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Pada tahun-tahun pertama mortalitas SLE berkaitan dengan aktivitas penyakit dan infeksi, sedangkan dalam jangka panjang berkaitan dengan penyakit vaskular ateroslerotik. Kalim H dan Kusworini H (1996) melaporkan bahwa meskipun gambaran klinis dan penyebab kematian pasien LES di Malang tidak berbeda dengan pasien Kaukasia (kulit putih), harapan hidup pasien-pasien tersebut nyata lebih rendah yaitu 67,5% 5 tahun dan 48,65% harapan hidup 10 tahun. Faktor sosial ekonomi seperti tingkat pendidikan dan penghasilan dipandang berperan penting pada timbulnya perbedaan harapan hidup pasien LES. Meskipun demikian latar belakang genetik (ras) perlu diperhatikan. Kusworini H (2000) melaporkan bahwa alel kerentanan untuk timbulnya LES pada populasi Indonesia ialah HLA-DR 2 yang ternyata sama dengan yang dilaporkan pada Cina (ras Mongoloid) dan Afro-Amerika (ras Negroid). Telah diketahui bahwa harapan hidup pasien LES Cina dan Afro-Amerika tersebut lebih buruk dari pada ras Kaukasoid, dengan alel kerentanan HLA-DR3. Dalam kaitan dengan LES, orang-orang dengan alel HLA DR2 diduga mempunyai respons imun yang lebih patogenik dari pada orang-orang dengan alel HLA-DR3. Apakah hal ini bahwa secara genetik pasien lebih rentan terhadap LES, masih perlu penelitian lebih lanjut. Bagaimana interaksi latar belakang genetik tersebut dengan faktor sosial ekonomi dalam menentukan harapan tetap hidup, juga perlu diteliti.

Osteoporosis

Osteoporosis adalah penyakit tulang sistemik yang ditandai oleh penurunan densitas massa tulang dan perburukan mikroarsitektur tulang sehingga tulang menjadi rapuh dan mudah patah. Pada tahun 2001, *National Institute of Health* (NIH) mengajukan definisi baru osteoporosis sebagai penyakit tulang sistemik yang ditandai oleh *compromised bone strength* sehingga tulang mudah patah.

Dengan meningkatnya usia harapan hidup, maka berbagai penyakit degeneratif dan metabolik, termasuk osteoporosis akan menjadi problem muskuloskeletal yang memerlukan perhatian khusus, terutama di negara-negara berkembang, termasuk Indonesia. Pada survey kependudukan tahun 1990, ternyata jumlah penduduk yang berusia 55 tahun atau lebih mencapai 9,2%, meningkat 50% dibandingkan survey tahun 1971. Dengan demikian, kasus osteoporosis dengan berbagai akibatnya, terutama fraktur diperkirakan juga akan meningkat. Pada studi epidemiologi yang dilakukan di Bandungan, Jawa Tengah, ternyata jumlah pasien osteoporosis meningkat secara bermakna setelah usia 45 tahun, terutama pada wanita. Penelitian Roeshadi di Jawa Timur, mendapatkan bahwa puncak massa tulang dicapai pada usia 30-34 tahun dan rata-rata kehilangan massa tulang pasca menopause adalah 1,4%/tahun. Penelitian yang dilakukan di klinik Reumatologi RSCM mendapatkan faktor risiko osteoporosis meliputi umur, lamanya menopause dan kadar estrogen yang rendah, sedangkan faktor proteksinya adalah kadar estrogen yang tinggi, riwayat berat badan lebih/obesitas dan latihan yang teratur.

Berbagai problem yang cukup prinsipiil masih harus dihadapi oleh Indonesia dalam penatalaksanaan osteoporosis yang optimal, seperti tidak meratanya alat pemeriksaan densitas massa tulang (DEXA), mahalnya pemeriksaan biokimia tulang dan belum adanya pengobatan standard untuk osteoporosis di Indonesia.

MASALAH PENYAKIT REUMATIK SEBAGAI PENYEBAB KETIDAKMAMPUAN

Dua jenis ketidakmampuan timbul dari penyakit reumatik. Ketidak mampuan fisik mengakibatkan gangguan pada fungsi muskoloskeletal dasar seperti; membungkuk, mengangkat, berjalan dan menggenggam. Ketidakmampuan sosial menunjuk pada aktivitas sosial yang lebih tinggi seperti makan, memakai baju, pergi ke pasar dan interaksi dengan orang lain. Penyakit reumatik pertama-tama menyebabkan gangguan fungsi fisik yang kemudian menyebabkan gangguan fungsi sosial. Osteoartritis atau reumatisme merupakan penyebab paling sering dari ketidakmampuan di Amerika Serikat.

Ketidak mampuan kerja merupakan bagian terbesar dari beaya tak langsung dari penyakit reumatik. Telah ditunjukkan bahwa ketidakmampuan kerja timbul dengan cepat pada pasien artritis reumatoid (AR). Kerusakan sendi yang memburuk timbul dalam 2 tahun setelah onset penyakit pada 50% pasien. Keadaan ini disusul dengan penurunan fungsional yang nyata dan ditunjukkan oleh ketidakmampuan kerja. Sulit sekali dan hampir tak mungkin untuk menghitung nilai uang dari hambatan-hambatan tersebut (Sharma, Fellson, 1998). Beberapa penelitian telah melihat akibat non-moneter dari penyakit reumatik. Secara keseluruhan, hal itu disebut dengan hambatan aktivitas. Hasil penelitian di Malang menunjukkan bahwa cukup banyak orang yang tak dapat aktif karena penyakit reumatik (Tabel 1).

Dari daftar *National Health Interview Study,* 1984 ditemukan bahwa 2,8% dari 38 juta (15% penduduk Amerika Serikat) dengan artritis terhambat aktivitasnya. Artritis menjadi alasan utama hambatan artritis pada usia di atas 50 tahun. Fibrositis dan SLE juga mengakibatkan hambatan aktivitas yang lebih tinggi.

Tabel 1. Ketidakmampuan Kerja Karena Penyakit Reumatik di Masyarakat Malang

	Kotamadya	Kabupaten
Pria		
Jumlah	374	483
Jumlah dengan penyakit reumatik	198 (52.9%)	193 (43.1%)
Jumlah tak dapat aktif	25 (6.7%)	21 (4.3%)
Wanita		
Jumlah	391	495
Jumlah dengan penyakit reumatik	219 (56.0%)	219 (45.5%)
Jumlah tak dapat aktif	31 (7.9%)	35 (7.1%)

Tabel 2. Cara Pengobatan yang Dilakukan oleh Penderita Reumatik di Masyarakat Malang

Cara pengobatan	Kotamadya	Kabupaten
1. Pengobatan sendiri	59.5%	64.5%
Obat campur-campur	19.6%	13.8%
Jamu	26.3%	42.4%
Obat dan jamu	21.3%	15.6%
2. Pergi ke dokter	26.6%	16.6%
3. Berobat ke bukan dokter	13.9%	18.9%

Besarnya masalah penyakit reumatik di seluruh dunia dapat di dilihat dari data-data di bawah :

1. Di seluruh dunia penyakit sendi merupakan separuh dari semua penyakit menahun pada orang-orang di atas 60 tahun.
2. Osteoartritis dengan nyeri yang nyata dijumpai pada 25% masyarakat dengan usia di atas 60 tahun di Amerika Serikat
3. Nyeri pinggang merupakan penyebab hambatan aktivitas yang paling sering pada usia muda dan pertengahan, menjadi salah satu penyebab yang paling sering untuk pergi ke dokter dari masyarakat kerja (Editorial, 2000).

Hasil di atas sesuai dengan hasil penelitian di berbagai negara yang menunjukkan bahwa penyakit reumatik merupakan penyakit dan penyebab ketidak mampuan yang paling besar (Chaia dkk, 1998).

MASALAH PENATALAKSANAAN PENYAKIT REUMATIK

Penatalaksanaan penyakit reumatik merupakan upaya jangka panjang yang memerlukan pengertian dan kerjasama yang baik antara dokter, pasien dan keluarganya. Banyak pasien (dan juga dokter) kurang memahami hal ini sehingga mengakibatkan rendahnya tingkat kepuasan pasien reumatik yang berobat. Selain itu sering dokter tidak memberikan penjelasan yang cukup kepada pasien. Keadaan tersebut mungkin merupakan faktor penting yang berkaitan dengan banyaknya pasien yang mengobati sendiri penyakit reumatiknya dengan menggunakan obat yang kurang tepat atau campur-campur.

MASALAH EFEK SAMPING OBAT ANTI REUMATIK NON-STEROID (OAINS)

Banyaknya pasien yang mengobati sendiri penyakit reumatiknya dapat menimbulkan efek samping yang serius. Di Indonesia dan Philipina, kebanyakan pasien dengan keluhan ringan tidak berobat ke dokter, didiagnosis dan diobati oleh tenaga kesehatan yang relatif kurang berpengalaman. (WHO 1992).

Penekanan dari pendidikan masyarakat mengenai penyakit reumatik ialah pada pemakaian obat, pengenalan penyakit-penyakit yang sering dijumpai dan faktor-faktor risiko yang berperan. Harus disadari oleh pasien bahwa walaupun reumatik menimbulkan nyeri yang dapat hebat sekali, sebagian besar tidak berkaitan dengan kematian. Dalam hal seperti itu maka penggunaan obat yang dapat menimbulkan risiko tinggi sedapat mungkin dihindari.

Salah satu efek samping yang serius dari obat anti inflamasi non steroid (OAINS) adalah perdarahan saluran cerna. Risiko tersebiut akan semakin besar dengan semakin tingginya dosis, pemakaian campuran dan tingginya usia pasien. Tidak jarang dijumpai pasien reumatik (biasanya orang tua) masuk rumah sakit bukan karena penyakit reumatiknya tetapi karena efek samping obat atau jamu anti reumatik yang diminumnya. Risiko tertinggi kematian akibat perdarahan saluran cerna tersebut adalah pada orang tua, pasien yang memakai banyak obat dan pasien dengan penyakit lain (misalnya ginjal dan hati).

MASALAH BEBAN SOSIAL EKONOMI PENYAKIT REUMATIK

Melihat pada tingginya prevalensi, banyaknya ketidakmampuan dan turunya produktivitas karena penyakit reumatik, maka dapat dimaklumi jika dilaporkan bahwa beban ekonomi (nasional maupun pribadi) penyakit reumatik adalah tinggi. Beban ekonomi dibagi menjadi 2 komponen utama. Beban langsung menunjuk pada jumlah uang yang diperlukan untuk mengobati penyakit, sedang beban tak langsung menunjuk pada hilangnya produktivitas karena morbiditas dan mortalitas. Hasil penelitian di negara-negara maju menunjukkan bahwa beban sosial-ekonomi (baik bagi negara maupun pasien) penyakit reumatik adalah besar sekali. Besarnya beban tersebut timbul dari tingginya prevalensi penyakit reumatik, lamanya pengobatan yang diperlukan dan efek samping obat, ketidakmampuan pasien dan penurunan aktivitas atau jam kerja.

Besarnya beban sosial-ekonomi penyakit khususnya penyakit reumatik sampai sekarang belum diteliti dengan baik di Indonesia, akan tetapi, beban tersebut dapat diperkirakan dengan melihat data di atas dan juga data dari Inggris (Moll, 1987,) maupun negara-negara lain.

UPAYA MENGATASI MASALAH PENYAKIT REUMATIK DI INDONESIA

Masalah penyakit reumatik pada masa mendatang jelas akan semakin meningkat karena :

1. Bertambahnya jumlah orang tua, urbanisasi, peningkatan industri dan pencemaran lingkungan yang akan meningkatkan prevalensi penyakit reumatik.
2. Tuntutan akan pelayanan yang lebih baik dari masyarakat karena tingkat pendidikan dan kesadaran yang makin tinggi.
3. Harga obat-obatan dan prosedur diagnostik yang semakin mahal karena datangnya obat-obat baru dan alat-alat canggih yang lebih baik.
4. Globalisasi di bidang kesehatan yang akan memaksa dokter-dokter di Indonesia mengembangkan kemampuanya sendiri untuk dapat bersaing dengan dokter-dokter dari luar negeri.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas jelas terlihat bahwa upaya mengatasi masalah penyakit reumatik merupakan kebutuhan yang nyata yang harus dipikirkan mulai sekarang. Upaya ini merupakan usaha yang terus menerus dengan tujuan pokok untuk pencegahan dan penatalaksanaan penyakit reumatik yang sebaik-baiknya. Supaya usaha tersebut dapat berhasil, maka perlu adanya program terpadu secara nasional mengenai penyakit reumatik.

PENYUSUNAN PROGRAM KEBIJAKAN DAN SISTEM YANG MEMUNGKINKAN PENINGKATAN KUALITAS HIDUP PASIEN REUMATIK DAN UPAYA-UPAYA PENCEGAHAN

a. Menyusun program penanganan penyakit reumatik yang terpadu.
   Kegiatan di bidang ini meliputi pelatihan untuk tenaga kesehatan yang terpadu secara nasional, merancang jaringan kerja sama, meningkatkan kesadaran masyarakat, membentuk badan-badan penasehat, mengkoordinasikan aktivitas secara nasional dan uji coba usaha-usaha intervensi.
b. Memperbaiki sistem dan kebijakan kesehatan.
   Melalui kerjasama dengan organisasi-organisasi kesehatan yang berkecimpung di bidang reumatologi, dilakukan upaya-upaya perbaikan kebijakan dan sistem kesehatan yang seimbang. Tujuan utama upaya ini ialah meningkatkan pelayanan kesehatan pasien penyakit reumatik, menyebar luaskan upaya menolong sendiri pasien penyakit reumatik dengan merancang pendidikan menolong sendiri *(self-help)* pada penatalaksanaan reumatik sehari-hari, dan menunjang program aktivitas fisik yang bermanfaat untuk pasien reumatik.

PERBAIKAN KURIKULUM PENDIDIKAN DOKTER YANG MENYANGKUT REUMATOLOGI

Peningkatan ketrampilan dan pengetahuan dokter umum maupun ahli penyakit dalam sangat penting untuk segera dilakukan. Kebutuhan ini tak hanya timbul di Indonesia, akan tetapi juga di negara-negara lain, oleh karena ternyata porsi yang diberikan untuk penyakit reumatik di berbagai fakultas kedokteran maupun di pendidikan ahli penyakit dalam sangat tak memadai. Jam kuliah dan lamanya pelatihan hendaknya dikoreksi sehingga dapat sesuai dengan kenyataan bahwa penyakit reumatik merupakan salah satu penyakit yang tersering dan dijumpai di mana-mana (Dequeker & Raskar, 1998). Dengan perubahan termaksud, maka hasil pendidikan dokter di masa depan dapat menjawab tantangan kesehatan, sesuai yang banyak diharapkan oleh ahli kesehatan (Towle, 1998).

Pentingnya pendidikan reumatologi dibicarakan dengan mendalam pada suatu simposium liga anti reumatik Eropa (EULAR) pada 1987. Pada saat itu beberapa fakultas kedokteran di Eropa masih belum memberikan pengajaran reumatologi, tapi pemeriksaan sistem lokomotor telah masuk ke dalam kurikulum pendidikan dokter. Di Australia, hasil-hasil terakhir telah menunjukkan bahwa lebih dari setengah mahasiswa kedokteran tak cukup mendapat pendidikan reumatologi. Secara keseluruhan, pendidikan dokter di fakultas kedokteran kurang menekankan pentingnya penyakit sendi, meskipun pada kenyataannya, lebih dari 20% dari pasien di tempat praktek adalah penyakit reumatik (WHO, 1992).

Sistem pendidikan ahli penyakit dalam di Indonesia pada saat ini juga menunjukkan kurangnya perhatian terhadap penyakit reumatik. Keberadaan sub bagian reumatologi dalam pusat pendidikan ahli penyakit dalam merupakan suatu keharusan. Sebelum ini asisten yang menempuh pendidikan penyakit dalam tak diharuskan bekerja di sub bagian tersebut. Jika kita ingin memperbaiki pelayanan pasien reumatik, maka sub bagian ini harus lebih diperhatikan (Nasution, 1988).

PENELITIAN-PENELITIAN UNTUK PENCATATAN PASIEN, EPIDEMIOLOGI DAN TINDAKAN PENCEGAHAN YANG BERTUJUAN UNTUK MEMPERKUAT DASAR ILMIAH

Penelitian Epidemiologik untuk Menetapkan Besarnya Masalah Penyakit Reumatik

Informasi tentang prevalensi dan kecenderungan penyakit reumatik sangat penting untuk merangsang dan inplementasi program-program pencegahan. Dalam survei kesehatan rumah ke rumah perlu ditambahkan hal-hal yang mencakup penyakit reumatik. Dalam kaitan dengan penelitian epidemiologi, maka perlu diperhatikan peran keadaan sosial, kesesuaian kriteria diagnosis yang digunakan dan pandangan penyakit reumatik sebagai penyakit kerja (Bernard dan Fries, 1997). Di antara golongan sosial yang lebih rendah ternyata lebih sering dijumpai keluhan yang lebih berat. Di samping itu juga terdapat lebih sering penyakit reumatik, kecuali *gout* dan anklosing spondylitis (Adebayo, 1991). Prevalensi beberapa penyakit yang lebih tinggi di pedesaan mungkin dapat dijelaskan karena perbedaan golongan sosial. Misalnya, terdapat bukti-bukti bahwa gout sering dijumpai pada masyarakat desa dari pada masyarakat kota yang sebanding dan di Indonesia lebih sering dijumpai pada suku tertentu (Padang, 1997; Tehupeiory, 1992).

Dengan penelitian epidemiologis diharapkan dapat data yang bermanfaat untuk :

- Menetapkan besarnya penyakit dan ketidakmampuan yang ditimbulkannya di masyarakat
- Dikembangkannya kriteria klasifikasi penyakit reumatik
- Menilai perjalanan penyakit alami dan prognosanya
- Penetapan faktor-faktor etiologi yang meliputi dua unsur yaitu genetik dan lingkungan
- Penilaian mengenai pengaruh dan efektivitas usaha-usaha pengobatan dan pencegahan

Tindakan untuk Menghambat Ketidakmampuan karena Penyakit Reumatik

Upaya pencegahan penyakit reumatik di masyarakat masih terhambat karena banyaknya mitos bahwa penyakit reumatik merupakan akibat yang tak dapat dihindarkan dari ketuaan. Akibatnya banyak pasien dan keluarganya yang menyerah begitu saja pada penyakit reumatik. Akan tetapi, sebenarnya banyak upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah atau mengurangi nyeri dan ketidakmampuan karena penyakit reumatik. Misalnya, osteoartritis lutut dapat dicegah dengan mengurangi kegemukan dan mencegah pekerjaan berat dan cedera olah raga. Nyeri dan ketidakmampuan yang menyertai penyakit reumatik dapat dikurangi dengan diagnosis awal, penatalaksanaan yang baik, termasuk mengontrol berat badan/aktivitas fisik, terapi fisik, dan operasi penggantian sendi kalau diperlukan.

Klarifikasi Pentingnya Peran Nutrisi dan Aktivitas Fisik yang Baik.

Perlu dilakukan penelitian-penelitian untuk mengetahui peran aktivitas fisik dalam mencegah atau mengurangi efek penyakit reumatik. Hal ini penting, khususnya osteoartritis lutut yang lebih sering timbul pada kegemukan. Nutrisi yang baik dan olah raga merupakan faktor yang perlu dalam menjaga berat badan yang ideal. Latihan fisik yang baik juga penting untuk menjaga kesehatan sendi.

Evaluasi Strategi Intervensi

Perlu dilakukan upaya-upaya untuk mengembangkan dan menilai efektivitas program pendidikan pasien dan masyarakat tentang penyakit reumatik dalam kerangka layanan terpadu.

PENDIDIKAN MASYARAKAT UNTUK MENINGKATKAN KESADARAN DAN MEMBERIKAN INFORMASI YANG AKURAT TENTANG PENYAKIT REUMATIK.

Peran masyarakat adalah penting oleh karena penyakit reumatik pada umumnya merupakan penyakit yang menahun dengan beberapa faktor risiko yang dapat dikendalikan. Program pendidikan masyarakat di Indonesia akan memperoleh dukungan jika masyarakat dapat segera menikmati hasilnya. Mengingat hal itu, maka perbaikan pelayanan kesehatan pada pasien penyakit reumatik merupakan upaya pertama yang perlu segera dilaksanakan. Beberapa penyakit reumatik, misalnya bursitis dan *tennis elbow* memang dapat membaik dengan pengobatan yang sederhana. Akan tetapi kebanyakan penyakit reumatik memerlukan penanganan yang lebih baik untuk mencapai hasil yang memuaskan. Hal ini memerlukan pengetahuan yang lebih baik dari dokter-dokter di pusat pelayanan kesehatan masyarakat (PUSKESMAS) maupun di Rumah Sakit. Di rumah sakit daerah, penatalaksanaan pasien reumatik memerlukan kerjasama yang baik dari dokter-dokter yang terlibat (seperti ahli penyakit dalam, penyakit saraf, fisioterapi, ahli bedah tulang dan lain-lain).

Di beberapa negara, iklan di kendaraan umum dan televisi digunakan untuk menyampaikan pesan-

pesan mengenai penyakit reumatik. Departermen Kesehatan telah mengeluarkan iklan-iklan kampanye yang memperingatkan masyarakat mengenai merokok, narkotik, alkohol dan AIDS. Kampanye serupa hendaknya juga diberikan untuk mencegah osteoporosis dan beberapa penyakit reumatik yang lain.

REFERENSI

American College of Rheumatology Ad Hoc Commitie on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39 : 713 -31.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. Arthrits Rheum 2002; 46 : 328-346.

American College of Rheumatology 2004. Frequently asked question.

Becker MA, Jolly M. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In : Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and allied conditions a textbook of rheumatology. 11 edit. 2005 : 2303 - 2339.

Combe B, Eliaou JF, Daures JP, Meyer O, Clot J Sany J. Prognostic factor in rheumatoid arthritis : comparative study of two subset of patients according to severity of articular damage. Br J rheumatol. 1995 ; 34 : 529-34.

Darmawan J. Rheumatic condition in the northern part of Central Java. An epidemiological survey. 1988 : 97-111.

Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recomendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of clinical guide. Ann Rheum Dis 2002 ; 61: 290-7

Handono Kalim, Kusworini Handono. Masalah penyakit reumatik di Indonesia serta upaya-upaya penanggulanganya. Temu Ilmiah Reumatologi 2000 : 1-11.

Ikatan Reumatologi Indonesia. Panduan diagnosis dan pengelolaan systemic lupus erythematosus. 2004

Ikatan Reumatologi Indonesia. Panduan diagnosis dan pengelolaan osteoporosis. 2005

Ikatan Reumatologi Indonesia. Panduan diagnosis dan pengelolaan osteoartritis. 2004

Ikatan Reumatologi Indonesia. Panduan diagnosis dan pengelolaan artritis reumatoid. In pres.

Nasution AR, Isbagio H, Setiyohadi B. Pendekatan diagnostik penyakit reumatik. In : Syaifoelah Noer dkk. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. 1996 : 43 - 61.

Nasution AR. Pidato pengukuhan guru besar : Peranan dan perkembangan reumatologi dalam penanggulangan penyakit muskuloskeletal di Indonesia. 1995.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network : Management of Early Rheumatoid Arthritis. A National Clinical Guide. 2000 : 1-44.

Terkeltaub RA. Gout : epidemiologi, pathology and pathogenesis. In : Klippel JL. Primer on the rheumatic diseases. 12 edit. 2001 ; 307-m312.

404

PENERAPAN *EVIDENCE-BASED MEDICINE* DALAM BIDANG REUMATOLOGI

Joewono Soeroso

PENDAHULUAN

Evidence-based medicine (EBM) adalah pendekatan pada pengelolaan pasien yang mengaplikasikan informasi medis dari hasil penelitian yang paling baik dan sahih (*the best evidence*). Penelitian yang baik adalah yang dilaksanakan melalui metode yang baik. Sesungguhnya lebih baik kita mengambil acuan pengelolaaan (*evidence*) pasien dari artikel asli yang berisi informasi tentang proses bagaimana peneliti dapat menyimpulkan hasilnya. Tugas dokter adalah memilih hasil penelitian yang terbaik untuk diterapkan pada pasien, tetapi kendalanya adalah bagaimana cara memilih artikel penelitian yang baik. Disini EBM memberi solusi bagaimana mencari dan mengkritisi literatur penelitian yang baik, melalui telaah kritis (*critical appraisal*). EBM bahkan menyediakan secara instan data penelitian yang didapat melalui kritisi tersebut·

Di negara sedang berkembang, seperti di Indonesia, tingkat kesehatan masyarakat belum optimal, sedangkan dana sektor kesehatan terbatas, sehingga perlu pemanfaatan sumber dana secara efisien. EBM juga digunakan di negara maju untuk menyusun konsensus diagnosis dan pengelolaan pasien oleh berbagai organisasi profesi, pedoman diagnosis dan terapi (*clinical practice guidelines*) di rumah sakit. Bahkan di Inggris dan Australia EBM merupakan pilar pokok dalam *Clinical Governance* (CG. CG merupakan bagian utama dari *National Health Service* (NHS) dan akreditasi RS di negara tersebut tergantung baik tidaknya CG. CG juga membantu meminimasi masalah mediko-legal·

Tujuan EBM

1. Meningkatkan akurasi, efektivitas dan efisiensi dalam diagnosis, terapi dan penentuan prognosis.
2. Tetap mengikuti perkembangan ilmu kedokteran
3. Meningkatkan kualitas dan kuantitas riset·

MODEL PENGELOLAAN PASIEN MENURUT EBM

Terdapat 3 komponen utama pada pengelolaan pasien yaitu:

Clinical Expertise

Adalah tingkat kompetensi seorang dokter dalam menangani pasien. Dokter harus melakukan anamnesis dan pemeriksaan secara cermat dan sistematik untuk menegakkan diagnosis, memilih terapi dan menentukan prognosis. kompetensi seorang dokter ditentukan oleh faktor

- Ilmu (*science*) yang terdiri dari:
  - pengetahuan (ilmu kedokteran)
  - logika; sintesis dan analisis data klinis mis; melalui *problem oriented medical record* (POMR)
  - pengalaman
- Seni yang merupakan komposit dari:
  - Keyakinan (beliefs),
  - pertimbangan (*clinical judgement*),
  - intuisi

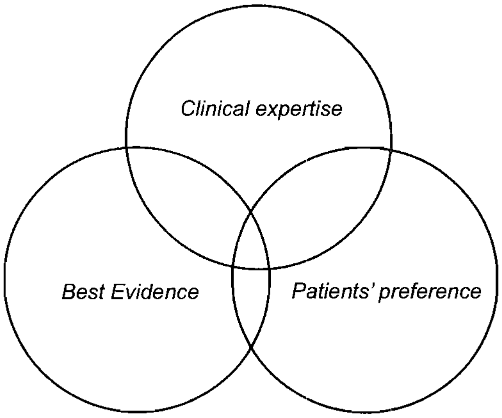
Clinical expertise merupakan bagian yang paling penting dari EBM. Evidence saja tidak bisa bekerja tanpa *clinical expertise.*

Evidence yang Didapatkan dari Literatur

Literatur (luar negeri) tidak selalu sahih. Kita harus mengkritisi metode literatur tersebut, jika sahih dapat terapkan pada pasien.

Pilihan Pasien (*patient's preferences*)

Kita harus memberikan informasi klinis terbaik (tersahih) kepada pasien seperti kausa penyakit, faktor yang mempengaruhi kesembuhan, efektivitas obat, efek samping obat, harga obat dan tindakan lain yang akan kita lakukan pada pasien. Kita perlu mengakomodasi apa yang dikehendaki pasien.



Gambar. 1. Model pengelolaan pasien pada EBM

MENGAPA EBM DIPERLUKAN?

- Banyak artikel penelitian (sebagi *evidence*) tidak sahih
  - Haynes et. al. (1986), melalui kritisi pada metode artikel penelitian (*research article*), melaporkan bahwa pada artikel yang dimuat di 4 majalah penyakit dalam terkemuka didunia, hanya 19%[8] yang metode dasarnya memenuhi syarat. Untuk peneltian akurasi berbagi tes diagnosik mulai dari tes celup urin sampai MRI, Reid, Lachs dan Feinstein (1995) melaporkan hanya 6%[9] yang metodenya baik
  - Kasus Mesin *Gastric Freezing*
    Pada awal tahun 70an di Amerika beredar mesin *gastic freezing*, yaitu mesin yang dapat membekukan miliu gaster sampai -10^0 C, dengan tujuan untuk terapi perdarahan lambung. Mesin tersebut sempat terjual 2500 unit, setelah suatu saat sebuah penelitian independen *randomized clinical trial* (RCT) yang membandingkan mesin tersebut dengan terapi konvesional menemukan bahwa mesin tersebut tidak lebih baik dari terapi konvensional. Banyak kasus yang mirip dengan kasus *gastric freezing* tersebut yang termuat dalam berbagai literatur
- Jumlah artikel penelitian di majalah kedokteran terus meningkat, mencapai 1 juta artikel baru setiap tahun
- Para dokter sering tidak berkesempatan memperoleh *evidence*, padahal ada akses.
- Pengetahuan dan kinerja dokter menurun karena pengaruh umur.
- Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan sering tidak efektif.
- Agar dokter tetap *up to date*, karena banyak literatur terakhir yang lebih bermanfaat bagi kita dan pasien

LANGKAH PELAKSANAAN EBM

a. Pilih Suatu Masalah Klinis (***clinical question***)
   Kita mendapatkan seorang pasien dengan SLE yang harus menggunakan kortikosteroid jangka panjang, kita tentu ingin tahu obat apa yang terbaik untuk mencegahnya osteoporosis. Kita pernah membaca bahwa bisfosfonat misalnya *Drug* A bisa mencegah osteoporosis dan mencegah fraktur akibat osteoporosis akibat penggunaan Kortikosteroid jangka panjang. Jadi masalah klinis kita adalah:
   Apakah benar Drug A bisa mencegah timbulnya fraktur pada pasien dengan osteoporois akibat kortikosteroid?
b. Mencari Literatur yang Sesuai dengan Masalah Klinis

Strategi

- Lupakan buku ajar (*textbook*).
  Buku ajar terbitan terakhirpun sebetulnya sudah ketinggalan, karena isinya diambil dari literatur 1-3 tahun yang lalu atau bahkan lebih. Buku ajar juga sering tidak mencantumkan *metode* yang menginformasikan bagaimana proses pencapaian hasil penelitian, sehingga kita bisa melihat sejauh mana kesahihan penelitian tersebut.
- Mengetahui tingkat kesahihan desain penelitian.
  Desain penelitian mempunyai berbagai tingkat kesahihan. Makin kurang kesahihannya makin kurang baik hasilnya dan mungkin tidak relevan untuk diterapkan pada pasien. Pengetahuan ini diperlukan untuk memahami mengapa dilakukan telaah kritis itu (Tabel 1).

Tabel 1. Langkah Pelaksanaan EBM

a. Pilih masalah (*clinical question*) yang kita hadapi pada pasien
b. Cari *the best evidence* dari literatur yang relevan dengan masalah pasien melalui telaah kritis.
c. Terapkan *the best evidence* pada pasien

Jenis penelitian tidak hanya uji klinis terapi saja tetapi juga penelitian tentang:

- Penyebab atau faktor risiko penyakit (misalnya asam urat sebagai faktor risiko strok)
- Uji saring (mis; tes ANA cek up tahunan, menjaring pasien HIV dan lain-lain)
- Uji akurasi tes diagnostik (misalnya USG untuk mendiagnosis Ca Caput pankreas)
- Faktor prognosis (mis; hipotensi sebagai faktor yang meningkatkan kematian pada infark jantung akut).
- Penelitian ekonomi klinis dll.

- Mencari literatur yang relevan dengan masalah klinis.
    - Ke perpustakaan: akan memakan waktu lama dan tidak lengkap.
    - Ke internet mencari literatur penelitian asli (*original article* atau *research article*). Tanda artikel asli terlihat pada abstrak, di mana terlihat ada kata *objective* (Tujuan Penelitian), *Methods.* Situs yang menyediakan literatur sangat banyak. Beberapa malah menyediakan artikel *fulltext* secara gratis. Misalnya; PubMed (http://www.entrez.gov/), *Free Medical Journals* (http:www.freemedical journal.com/), *Highwire* (http://www.stanford.edu/) dan lain-lain.
    - EBM instan. Kita bisa mendapatkan informasi medis secara instan yang sudah dilakukan kritisi (critical appraissal) oleh tim yang terdiri dari para klinisi senior dan ahli epidemiologi klinis senior. Untuk mendapatkan EBM instan Para dokter mengunjungi situs tempat kelahiran EBM di *Mc Master University* (http://hiru.mcmaster.ca/ebm/default.htm) atau *Cochrane Library* (http://www.kfinder.com/), *Clincal Evidence BMJ* (http://www.clinicalevidence.org/), *National Guidelines Clearing House* (http://www.guideline.gov/) dll.) Anda akan mendapatkan informasi lebih banyak tentang situs-situs EBM di dunia melalui email: mailbase@mailbase.ac.uk

Melaksanakan Telaah Kritis

Untuk menentukan terapi yang rasional dan efisien kita sebaiknya memilih *the best evidence* dari artikel asli. Seharusnya kita mencari beberapa artikel yang relevan dari beberapa literatur kemudian kita pilih yang terbaik metodenya melelui telaah kritis. Untuk melakukan telaah kritis kita perlu membaca buku, misalnya: *Evidence based medicine. How to practice and teach EBM* tulisan Sackett dkk atau buku yang lain. Sebagai contoh penerapan EBM kita pilih satu literatur penelitian (hipotetis) yang kita ambil dari internet yang berjudul:

Drug A therapy prevents corticosteroid induced bone loss. A six months, multicenter, randomized double blind, placebo controlled, parallel group study. Uncles MR, Brothers CJ, Aunties G et al. Acta Keroposa 2002: 34: 20007-13

Telaah kritis dapat kita lakukan dengan menelusuri bagian bahan dan cara (*Materials and methods*) dan hasil penelitian (*results*). Adapun kriteria telaah kritis untuk mengetahui baik tidaknya penelitian tentang terapi adalah:

- Apakah desain penelitiannya minimal suatu RCT?
- Apakah data dasar (*baseline data*) pada kelompok obat dan kelompok pembanding homogen?
- Apakah semua *outcome* penting ditampilkan dan terukur obyektif?
- Apakah *drop-out* dari subyek penelitian kurang dari 20%
- Apakah di samping secara statistik bermakna, *secara klinis* juga bermakna?

Kalau dari salah satu kriteria di atas tidak lolos, berarti metodenya belum dapat dikatakan sahih dan hasil penelitian tersebut belum dapat diterapkan pada pasien. Penekanan pembahasan kali ini ada pada butir 5 dan 6, yaitu apakah yang dimaksud dengan secara statistik bermakna, secara klinis juga bermakna? Sebagai contoh suatu obat anti kolesterol dapat menurunkan kadar kolesterol yang secara statistik bermakna tetapi juga harus dapat menurunkan angka komplikasi (outcome) yang secara klinis bermakna yang berkaitan dengan hiper-kolesterolemia seperti penyakit jantung koroner dan stroke serta dapat menurunkan angka kematian yang berkaitan dengan hiperkolesterolemia secara bermakna. Angka kematian yang meningkat dapat disebabkan karena efek samping obat yang tidak terdeteksi pada penelitian klinis fase III. Pada konteks Drug A sebagai obat anti osteoporosis, apakah *Drug* A selain dapat meningkatkan densitas mineral tulang secara bermakna juga dapat menurunkan insidens fraktur secara bermakna?

Mengukur Kemaknaan Klinis Suatu Terapi

Kemaknaan klinis diukur melalui *Relatif Risk Reduction* (RRR) dalam konteks obat antiosteoporosis adalah dengan

$$\frac{\text{Proporsi fraktur kelompok plasebo - proporsi fraktur drug A}}{\text{Proporsi fraktur kelompok plasebo}}$$

formula:

- Jika nilai RRR, misalnya obat X dibanding plasebo $\geq$ 25%, maka obat X dapat dianggap mempunyai makna klinis.
- Jika RRR $\geq$ 50%, bisa dianggap sangat bermakna.

Contoh penghitungan RRR adalah sebagai berikut:
Dari literatur tersebut kita lakukan telaah kritis seperti tercantum pada tabel 2.

Tabel 2. Tingkat Kesahihan (*Scientific levels*) Desain Penelitian Terapan Desain Minimal yang Memenuhi Syarat dalam Penelitian Tentang Terapi adalah RCT

Tingkat Kesahihan	Desain	Tujuan penelitian
1.	Meta-regression	Terapi
2.	Mega-trial	Terapi
3.	Meta-analisis	Terapi, Uji diagnositik, uji saring, risiko, prognosis
4.	*Randomized Clinical Trial (RCT)*	Terapi, uji saring,
5.	*Cohort*	Faktor prognosis
6.	*Case-Control*	Faktor Risiko
7	*Cross-sectional*	Akurasi Tes Diagnostik
8	*Case-series* (seri-kasus)	Membuat Kriteria Diagnostik
9	*Clinical opinion-experience*	

Subyek Penelitian

- Plasebo: N=77
- *Drug* A 2,5 mg/hari: N = 75
- *Drug* A 5 mg/hari n= 76
- Lama penelitian 12 bulan.

Penghitungan RRR

Penghitungan RRR pada Drug A 2,5 mg/hari terdapat pada tabel 3. Ternyata *Drug* A 2,5 mg/hari yang diberikan selama 12 bulan, secara klinis cukup bermakna dibanding plasebo dalam menurunkan insidens fraktur untuk pasien osteoporosis akibat kortikosteroid, RRR = 35,8% (25-50%) (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Telaah Kritis pada Artikel di Atas

Kriteria	Penjelasan
1. Apakah desain RCT?	Ya (lihat *Materials and Methods* section)
2. Data dasar antara plasebo, *drug* A 2,5 mg dan 5 mg homogen?	Ya (lihat tabel 1. pada literatur di atas)
3. *drop-out* < 20%?	Tidak dan Ya Total *drop out* 78/228 (34,2%) Plasebo: 20/77 (25,9%) Drug A 2,5 mg: 44/75 (58,6%) Drug A 5 mg: 15/76 (19,6%) (lihat *Patient and Methods section*)
4. *Outcome* diukur obyektif?	Ya, BMD dan X-Ray etc
5a. Statistik bermakna?	Ya, BMD dll. pada berbagai tempat berbeda secara signifikan (p<0,001-0,05) (Tabel 3. literatur di atas)
5b. Klinis bermakna?	Lihat tabel penghitungan RRR
5c. Efisiensi Drug A	Lihat tabel penghitungan NNT

Untuk selanjutnya kita lakukan penghitungan RRR pada Drug A 5 mg seperti tercantum pada tabel 4. Ternyata Drug A 5 mg yang diberikan selama 12 bulan, secara klinis sangat bermakna dibanding plasebo dalam menurunkan insidens fraktur untuk pasien osteoporosis akibat kortikosteroid, RRR = 67,5% (>50%) (Tabel 4).

Tabel 4. Penghitungan RRR pada Pemberian *Drug* A 2,5 mg/hari Selama 12 Bulan

Insidens Fraktur vertebra		Relative Risk Reduction (RRR)
Plasebo P	Drug A R 2,5 mg	P - R 2,5/P
0,173	0,111	0,173 – 0,111/0,173 = 0,358 = 35,8%

Mengukur Efisiensi Terapi Secara Sederhana

Kita tetap pada penelitian di atas. Disini diukur efisiensi terapi secara sederhana melalui cara *Number Needed to Treat* (NNT) dengan formula

NNT = 1/ARR

Sedangkan formula ARR (*absolute risk reduction*) dalam konteks obat antiosteoporosis adalah:

Interpretasi hasil NNT terapi Drug A 2,5 mg/hari seperti tercantum dalam tabel 5 adalah:

Pada pasien osteoporosis akibat kortikosteroid diperlukan 16.1 pasien yang diterapi dengan Drug A 2,5 mg/hari selama 12 bulan untuk mencegah terjadinya 1 fraktur vertebra.

Jika terapi Drug A 2,5 mg/hari memerlukan dana sebesar Rp 5000,-/hari atau Rp. 150.000,- setiap bulan, maka dalam terapi selama 12 bulan diperlukan dana Rp 1.800.000,-. Jadi untuk mencegah 1 fraktur pada pasien CIO, dalam waktu 12 bulan diperlukan dana sebesar 16,1 x Rp 1.800.000,- = Rp 28.980.000,- (Tabel 5).

Tabel 5. Penghitungan Efisiensi Melalui NNT pada Trial Drug A 2,5 mg/hari Selama 12 Bulan

Insidens Fraktur Vertebra				NNT
Plasebo P	Drug A (RS)2,5 mg	RRR	ARR (P-RS)	1/ARR
0,173	0,111	0,358	0,062	1/0,062 = 16,1

Interpretasi Hasil NNT pada Terapi *Drug* A 5 mg/hari adalah

Pada pasien osteoporosis akibat kortikosteroid diperlukan 8,6 orang yang diterapi dengan Drug A 5 mg/hr selama 12 bulan untuk mencegah terjadinya 1 fraktur vertebra.

Jika terapi Drug A 5 mg memerlukan dana sebesar Rp 10.000/hari atau Rp. 300.000,-/bulan maka dalam terapi selama 12 bulan diperlukan dana Rp 3.600.000,-, Jad untuk mencegah 1 fraktur dalam waktu 12 bulan diperlukan dana sebesar 8,6 x Rp 3.600.000,- = Rp 30.960.000,-

Tabel 6. Penghitungan Efisiensi Melalui NNT pada Trial Drug A 5 mg/hari selama 12 bulan

Insidens Fraktur Vertebra				NNT
Plasebo P	Drug A (RS)5 mg	RRR	ARR (P-RS)	1/ARR
0,173	0,057	67%	0,116	1/0,116 = 8,6

KESIMPULAN SEMENTARA

Pemberian Drug A 2,5 mg/hari selama 12 bulan (Rp 28.980.000,-) lebih efisien dibanding Drug A 5 mg/hari selama 12 bulan (Rp 30.960.000,-) untuk mencegah 1 fraktur vertebra pada pasien osteoporosis akibat kortikosteroid.

TERAPKAN PADA PASIEN

Jika dari hasil telaah kritis menurut Anda sebagai seorang *clinical expertise*, Drug A 2.5 mg memang efektif dan efisien silahkan dterapkan pada pasien.

EBM tidak hanya mengkritis artikel tentang terapi, tetapi juga artikel tentang kausa penyakit, uji saring, tes diagnostik, faktor prognostik dan sebaginya. Untuk mempelajai lebih lanjut silahkan baca buku/artikel pada daftar pustaka di bawaah.

KESIMPULAN

EBM adalah upaya untuk melakukan pengelolaan pasien dengan menerapkan informasi medis yang sahih agar pasien tidak dirugikan secara moral maupun finansial. Oleh karena itu seorang klinisi sebaiknya kritis terhadap informasi medis yang akan digunakan untuk menentukan diagnosis, terapi dan prognosis pasien, sebab tidak semua informasi medis yang kita dapatkan adalah sahih. Perlu diluangkan sedikit waktu untuk mempelajari memahami metode penelitian dan telaah kritis serta metode kuantitatif agar kita dapat memberikan yang terbaik kepada pasien. Dalam konteks EBM pada terapi Drug A, telah dapat ditunjukkan efikasi *Drug* A dan komparasi efisiensi Drug A 2,5mg/hari dan 5 mg/hari selama 12 bulan pada pasien osteoporosis akibat penggunaan kortikosteroid. Namun sebaiknya dilakukan evaluasi EBM pada trial yang lebih besar sampelya atau melakukan meta-analisis. EBM sebaiknya memang dikembangkan di kalangan dokter dan seterusnya di tingkat yang lebih tinggi yaitu dalam pengambilan kebijakan di Bagian, di Rumah Sakit, misalnya dalam pembuatan Pedoman Diagnosis dan Terapi maupun oleh organisasi profesi dalam penyusunan Konsensus Diagnosis atau Konsensus Terapi. Bahkan EBM bisa diterapkan dalam sistem pelayanan kesehatan secara nasional Dari penjelasan di atas kita lihat bahwa pengelolaan pasien yang baik hampir selalu berasal dari penelitian yang baik, Oleh karena itu pemahaman EBM diharapkan akan merangsang para klinisi untuk meningkatkan kualitas maupun kuantitas penelitian.

REFERENSI

Dixon RA, Munro JF, Silcocks PB. The evidence based medicine work book. Critical appraisal for clinical problem solving. Oxford: Butterworth-Heineman. 1997

Geyman. E. Evidence based medicine in primary care: An overview. In: Evidence Based Clinical Practice: Concepts and approaches. Eds. Geyman JP, Deyo RA, Ramsey SD. Boston: Butterworth-Heineman. 2000. pp 111-

Gray TA. Clinical governance. Ann Clin Biochem 2000; 37: 915-.

Haynes RB et al. How to keep up with medical literature II. Deciding which journal to read regularly. Ann Intern Med 1986; 309:105

Kehoe R. Local initiatives in clinical effectiveness. Advances in Psychiatric Treatment. 2000; 6: 373379-.

Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. JAMA. 1995;274:651

Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P: Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown and Company 1991.

Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence based medicine. How to practice and teach EBM. New York: Churchil-Livingstone, 1999.

405

METROLOGI DALAM BIDANG REUMATOLOGI

Rizasyah Daud

Berlainan halnya dengan cabang kedokteran klinik lain pada umumnya, pengukuran *outcome* dalam bidang reumatologi tidak selalu mudah untuk dilakukan. Hal ini disebabkan karena dalam mengelola pasien penyakit reumatik, kita seringkali berhadapan dengan rasa nyeri, pengaruh penyakit pada aktivitas sehari hari bahkan sampai mencakup masalah kesejahteraan pasien akibat penyakit yang di deritanya. Berbagai ukuran ini agaknya lebih banyak mendekati suatu *construct* dari pada ukuran yang dapat diukur secara secara langsung seperti kadar gula darah pada pasien NIDDM atau SGPT pada pasien hepatitis virus. Akan tetapi, sejak 50 tahun terakhir ini metrologi dalam bidang reumatologi dan muskuloskeletal pada umumnya telah berkembang dari sekedar usaha pengenalan deskriptif menuju kearah metode pengukuran yang lebih canggih yang lebih banyak menekankan pada faktor validitas dan efisiensi[54], walaupun dengan perkembangan yang demikian tersebut sampai saat ini belum berhasil dijumpai adanya suatu ukuran tunggal yang seragam dan dapat memenuhi semua persyaratan serta dapat digunakan secara luas pada setiap aspek yang ingin diteliti. Lebih jauh lagi, ketidak seragaman ini juga terjadi karena perbedaan selera para peneliti yang juga berbeda dalam pola penggunaan outcome dalam penelitiannya[1]. Dengan demikian, pada saat ini masih banyak terdapat heterogenitas yang membingungkan dalam metode pengukuran yang digunakan dalam penelitian bidang reumatologi, di mana *outcome* yang di inginkan tidak selalu mudah untuk di ukur

Pentingnya pemilihan outcome penelitian yang tepat dapat di ilustrasikan dalam contoh di bawah ini. *Co-operating Clinics Articular Index* yang di susun oleh the American Rheumatism Association (ARA) dan banyak digunakan dalam penelitian artritis reumatoid (AR), seperti juga indeks lain yang serupa memiliki variasi interobserver yang lebih besar dari variasi intraobserver. Hal ini tentu saja dapat mengecilkan arti ukuran nyeri sendi yang sebenarnya telah dianggap valid dan cukup responsif. Dengan demikian jika kita ingin menggunakan instrumen ini untuk mengurangi variasi yang mungkin terjadi, pengukuran sebaiknya harus dilakukan oleh seorang peneliti tunggal. Jika pengukuran ini harus dilakukan oleh beberapa orang peneliti, maka akan diperlukan jumlah *sample* yang lebih besar. Hal ini tentu saja akan meningkatkan biaya, mengurangi kelayakan dan efisiensi penelitian.

Dalam 10 tahun terakhir ini terjadi beberapa perkembangan penting dalam bidang pengukuran *outcome* penyakit reumatik. Bombardier[5] dan kawan kawan pada tahun 1982 telah meng-identifikasi bahwa nyeri, *joint count, global assessment, grip strength*, kaku pagi hari dan penelitian fungsional merupakan indeks yang penting dalam penelitian AR. Smythe dan kawan kawan mengajukan pengunaan *Pooled Index* sebagai suatu teknik dalam pengukuran effect pengobatan pada AR[6]. *The American College of Rheumatology*[3] juga telah membentuk suatu *core set* dari ukuran aktivitas penyakit penelitian AR yang terdiri dari *patient global assessments, patient pain, physical disability, tender joint count, swollen joint count, physician global, assessment*, dan pemeriksaan sinar x jika penelitian dijalankan untuk menguji DMARD selama lebih dari 1 tahun (persyaratan dari WHO dan ILAR). *Core set* ini kemudian disempurnakan oleh Boers dan kawan kawan dalam konferensi OMERACT di Maastricht dengan menambahkan ukuran *reactant* fase akut.

Walaupun masih terdapat banyak variasi yang cukup besar dalam preferensi pemilihan *outcome* penelitian, saat ini telah terlihat adanya suatu pola atau garis besar keseragaman tertentu. Saat ini ukuran yang banyak digunakan dalam penelitian penyakit reumatik adalah nyeri, jumlah sendi yang terlibat, penilaian global, indeks fungsional, kekakuan dan *performance test.*

Pada sebagian besar penelitian AR, penggunaan berbagai *outcome* akan cenderung memperlihatkan bahwa suatu pengobatan hanya bermanfaat pada ukuran ukuran tertentu saja dan tidak bermanfaat pada ukuran yang lain. Hal ini akan menyebabkan timbulnya kekacauan yang membingungkan dalam menginterpretasi hasil pengobatan, atau menyebabkan seorang peneliti dapat hanya memilih atau melaporkan *outcome* yang menunjukkan perbaikan akibat pengobatan yang bermakna saja. Akhirnya sebagian besar penelitian yang sudah dijalankan tidak sensitif terhadap perubahan, walaupun efek pengobatan sudah terlihat dengan jelas.

Untuk mengatasi permasalahan di atas *The American College of Rheumatology* telah menyusun *core set* untuk digunakan dalam penelitian effect pengobatan pada pasien AR. Outcome dalam *core set* dari *The American College of Rheumatology* yang akan dibahas ini terdiri dari:

- *patient global assessments*
- *patient pain*
- *physical disability*
- *tender joint count*
- *swollen joint count*
- *physician global assessment*
- *acute phase reactants*
- pemeriksaan sinar X kalau penelitian dilakukan untuk menguji DMARD dan berlangsung lebih dari 1 tahun (sesuai dengan persyaratan WHO dan ILAR)

Keenam ukuran pertama bersama dengan pemeriksaan sinar-x, dianggap telah dapat menggambarkan perbaikan pada AR secara luas, dan setidaknya bersifat cukup sensitif terhadap perubahan. Beberapa *outcome* di antaranya bahkan dapat meramalkan *outcome* jangka panjang pada AR serta disabilitas fisik, kematian dan kerusakan tulang secara radiologis. Kemudian pada *the International Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial* (OMERACT) in Maastricht, *The Netherlands, acute phase reactants* juga dimasukan oleh komite ACR ke dalam *core set* ini. Beberapa ukuran aktivitas penyakit yang sering digunakan seperti grip strength atau waktu berjalan 15 meter tidak dimasukan kedalam *core set* ini karena berbagai alasan seperti:

- Tidak sensitif terhadap perubahan.
- Cukup sensitif terhadap perubahan pada pengobatan suatu regimen terapi akan tetapi tidak sensitif pada pengobatan lainnya.
- Menduplikasi informasi yang diperoleh dari salah satu ukuran yang terdapat dalam *core set* (seperti *tender joint score* dan *tender joint count*).

PATIENT GLOBAL ASSESSMENT

Patient global assessment didasarkan pada kesan yang diperoleh oleh seorang pasien tentang status kesehatannya secara global pada saat ini. Kategori pasien secara global di nilai sendiri oleh pasien pada saat penelitian dimulai dan pada akhir penelitian. Pasien sendiri akan menilai restriksi fungsional yang dideritanya akibat AR sebagai asimtomatik, ringan, moderat, berat atau sangat berat.

Bombardier and Götzsche pada penelitiannya menemukan bahwa *the patient's global categorical self-assessment* merupakan ukuran yang paling sensitif terhadap perubahan untuk penelitian AR. Walaupun perbaikan akibat pemberian obat obatan anti reumatik yang bermakna secara statistik dapat terjadi akibat persepsi gejala pada beberapa individu dapat terpengaruh oleh berbagai faktor, yang mungkin sama sekali tidak berhubungan dengan penyakit yang dideritanya, patient *global assessments* dapat di anggap sebagai suatu ukuran outcome yang penting pada AR.

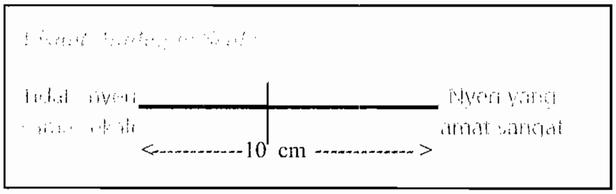
Rasa Nyeri

Nyeri merupakan gejala utama pada penyakit reumatik, walaupun menghilangkan rasa nyeri merupakan tujuan utama dari banyak pengobatan, hampir seluruh literatur tentang rasa nyeri menyebutkan bahwa rasa nyeri memiliki sifat yang kompleks dan sukar untuk di ukur secara akurat. Untuk dapat menunjukkan kemampuan pengobatan dalam mengatasi rasa nyeri, nyeri harus di ukur secara langsung. Pengukuran tidak langsung seperti kadar obat obatan antireumatik dalam plasma, umumnya tidak berkorelasi dengan respons klinik. Juga penurunan laju endap darah dan titer faktor reumatoid tidak selalu berarti sebagai terdapatnya perbaikan dari AR.

Rasa nyeri merupakan pengalaman yang sangat pribadi dan karena itu umumnya bersifat sangat subjektif. Sampai saat ini belum terdapat ukuran objektif yang dapat digunakan untuk dapat mengukur beratnya rasa nyeri. Karena itu rasa nyeri hanya dapat di ukur oleh pasien yang merasakannya sendiri. Selain dari pada itu, nyeri pada artritis dapat mempunyai kualitas yang berbeda dan intensitasnya dapat berlainan pada persendian yang berbeda atau pada waktu tertentu. Akan tetapi telah diketahui bahwa beratnya rasa nyeri pada pengukuran pertama merupakan faktor penentu utama dari respons potensial sehubungan dengan pengurangan rasa nyeri tersebut. Pengukuran rasa nyeri merupakan usaha yang sangat penting dalam menilai hasil pengobatan. Rasa nyeri merupakan umumnya merupakan keluhan utama dari pasien yang memerlukan pengobatan dan hilangnya rasa nyeri merupakan tujuan utama dari hampir semua pengobatan. Walaupun misalnya terdapat suatu ukuran *outcome* yang canggih dari suatu penyakit tertentu, pengukuran rasa nyeri pasien umumnya masih harus dilakukan. Dari ukuran beratnya penyakit saja, tidak pernah akan dapat ditentukan bahwa seorang pasien telah sembuh dengan sempurna. Dengan demikian jika kita ingin mengetahui apakah suatu pengobatan dapat mengurangi rasa nyeri, kita harus mengukur rasa nyeri tersebut atau pengurangan rasa nyeri untuk mengetahuinya.

Saat ini terdapat 6 metoda untuk menilai rasa nyeri atau pengurangan rasa nyeri yang relevan untuk digunakan dalam penelitian obat obatan anti-reumatik yaitu: *visual analogue scale, likert scale, numerical rating scale, graphic rating scale, continuous chromatic analogue scale and pain faces scales.*

Dari skala yang ada, *visual analogue scale* (VAS) merupakan skala yang paling umum digunakan dalam evaluasi obat obatan anti-reumatik. Selain untuk mengukur rasa nyeri, VAS juga pernah digunakan untuk mengukur sejumlah ukuran lain seperti kekakuan, fungsi tubuh dan fungsi *sosio-emotional*. VAS merupakan garis sepanjang 10 cm yang di anggap mengambarkan kontinum dari rasa nyeri. Kedua ujung garis tersebut ditentukan sebagai ekstrim rasa nyeri yang berupa "Tidak Nyeri Sama Sekali" dan "Nyeri Yang Amat Sangat". Pasien menentukan suatu titik pada garis tersebut yang sesuai dengan rasa nyeri yang dirasakannya. Jarak antara "Tidak Nyeri Sama Sekali" dan titik yang dibuat pasien di anggap merupakan beratnya rasa nyeri. Walaupun VAS merupakan skala penentuan yang bersifat subjektif, VAS telah banyak diselidiki dan di anggap sebagai salah satu suatu metoda yang paling akurat untuk mengukur rasa nyeri. *Content validity* dari VAS telah diketahui sebagai memenuhi syarat.



VAS memiliki korelasi yang sangat baik dengan *simple verbal rating scales*, akan tetapi VAS lebih sensitif terhadap perubahan dibandingkan dari *verbal rating scales.* Walaupun daya deteksi VAS pada perubahan kecil masih bersifat kontroversialdan reliabilitas *test-retest* masih dipertanyakan, tidak satupun instrumen pengukur nyeri yang ada saat ini dapat dibuktikan mempunyai kemampuan yang lebih baik dibandingkan dari VAS. Berbagai sifat VAS telah di telaah oleh Bird dan Dixon yang diringkas sebagai berikut:

- Terdapat suatu korelasi yang cukup kuat ($r = 0.75$, $p < 0.01$) antara respons yang dinilai dengan VAS dan skala deskriptif nyeri sederhana *(simple descriptive pain scale)*[20].
- Terdapat suatu korelasi yang sangat kuat ($r = 0.99$, $p < 0.001$) antara respons yang dibuat pada VAS vertical dan horizontal analogues, walaupun nilai VAS horizontal cenderung untuk lebih rendah dibandingkan dengan VAS vertical.
- Diketahuinya nilai pemeriksaan VAS yang pertama dapat mempengaruhi nilai VAS yang di ukur kemudian. Saat ini telah disepakati untuk membiarkan subjek yang di uji untuk mengetahui nilai sebelumnya.
- Reprodusibilitas akan lebih baik pada kedua ujung garis VAS, dibandingkan dari bagian tengahnya yang disebut sebagai *golden section* (kurang lebih 2 cm dari titik tengah.
- Proses fotokopi dapat mengganggu panjang garis yang sebenarnya, sehingga semua hasil reproduksi harus di teliti sebelum digunakan.
- Karena nilai VAS tidak terdistribusi normal, untuk inferensi statistik harus digunakan metode non parametrik.

DISABILITAS FISIK

Ukuran disabilitas fisik dimasukkan kedalam ACR *Core Set of Disease Activity* karena ukuran ini menunjukkan sensitivitas terhadap perubahan dan ukuran ini sendiri merupakan *gold standard outcome* yang penting secara klinis. Juga status disabilitas fisik pada pasien AR dapat meramalkan disabilitas fisik dan kematian yang terjadi lambat, lama setelah waktu permulaan menderita penyakit tersebut.

Jika banyak ukuran aktivitas penyakit pada AR berkorelasi dengan disabilitas fisik, ukuran ini agaknya merupakan prediktor yang terbaik untuk disabilitas lambat. Terdapat beberapa instrumen status disabilitas fisik yang telah banyak digunakan seperti MACTAR dan AIMS.

Pengaruh suatu penyakit kronik atau pengaruh suatu pengobatan pada kualitas hidup pasien tidak dapat di evaluasi dengan cara menggunakan uji laboratorium spesifik tertentu atau dengan pemeriksaan klinis. Karena keputusan klinis seringkali dipengaruhi oleh gangguan fungsional, maka adalah sangat penting untuk dapat menggunakan suatu cara pengukuran disabilitas yang dapat mendeteksi perubahan yang penting secara klinis dan menggambarkan suatu situasi klinis dimana suatu keputusan penatalaksanaan harus diambil. Beberapa peneliti telah membentuk berbagai instrumen yang spesifik untuk artritis baru yang dapat mengukur fungsi dan status kesehatan yang juga memasukkan beberpa perkembangan baru dalam pengukuran klinis. Dari beberapa instrumen yang ada pada saat ini, agaknya hanya MACTAR yang memiliki kemampuan untuk mengkuantifikasi prioritas fungsional spesifik dari setiap pasien. MACTAR merupakan satu satunya kuesioner prioritas fungsional yang ada pada saat ini, yang di disain untuk dapat mengidentifikasi disabilitas akibat RA secara individual dan kepentingannya untuk pasien yang bersangkutan.

MACTAR merupakan kuesioner yang di isi oleh seorang pewawancara yang memungkinkan pasien dapat mengidentifikasi dan memprioritaskan kemampuan fungsionalnya sendiri yang secara spesifik dipengaruhi oleh penyakit yang di deritanya. Dengan pendekatan ini, "bising" statistik yang umumnya di dapatkan dengan menggunakan kwesioner konvensional yang mengandung item yang tidak relevan terhadap pasien tertentu dapat dihindarkan. Index ini merupakan kuesioner multidimensional yang mencakup daerah daerah sosial, emosional and fungsional. Dimensi fungsional juga terdiri dari 4 componen, termasuk mobilitas, *self care*, kerja, aktivitas pada saat bersantai. Dengan menggunakan suatu interview yang bersifat *semistructured*, pasien diminta untuk menggambarkan aktivitas utama yang terganggu menurut pandangannya dan 5 aktivitas fungsional yang paling nyata terganggu akan di evaluasi. Pada penilaian kembali pada pasien ditanyakan apakah kemampuannya untuk melakukan 5 aktivitas tersebut telah membaik, tidak berubah atau menjadi lebih buruk.

Jika dibandingkan dengan kuisioner standard konvensional, teknik "pencapaian tujuan" ini agaknya lebih sensitif terhadap perubahan yang kecil. Juga jika dibandingkan dengan indeks konvesional lainnya, penggunaan strategi ini akan memungkinkan untuk mendapatkan persentasi perbaikan fungsi prioritas pasien yang lebih tinggi. Dengan demikian penggunaan MACTAR akan memungkinkan pengurangan jumlah sample yang dibutuhkan pada suatu penelitian dibandingkan dari penggunaan kwesioner konvensional sebagai ukuran *outcome* yang utama.

Sebagai suatu instrumen yang mengukur disabilitas fisik, MACTAR telah terbukti merupakan instrumen yang valid dan reliable. Sensitivitas MACTAR terhadap perubahan telah di uji oleh Tugwell dan kawan kawan dalam suatu *double blind, randomized trial* pasien AR yang membandingkan methotrexate (63 pasien) dengan plasebo (60 pasien). Hasilnya menunjukkan bahwa methotrexate ternyata lebih baik, dimana kemajuan dari *outcome* yang di ukur ternyata lebih berkisar antara 2% sampai 39% lebih tinggi pada kelompok methotrexate dibandingkan dari kelompok plasebo. Kuesioner *quality of life* konvensional juga menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik akan tetapi perbedaan ini hanya berkisar antara 5% sampai 12%. Sangat mencolok bahwa nilai MACTAR menunjukkan perbaikan 29% pada kelompok methotrexate dibandingkan dari kelompok plasebo. Lebih sensitifnya MACTAR dibandingkan *traditional standardized item function questionnaire* kemungkinan besar disebabkan oleh:

- Pada MACTAR pertanyaan lebih menekankan pada terjadinya perubahan dan bukan hanya pertanyaan sewaktu yang tidak mengukur terjadinya perubahan.
- Item kwestioner disusun sesuai dengan disabilitas yang spesifik bagi pasien, sehingga dapat menghindarkan "bising statistik" seperti yang terdapat pada kuesioner konvensional yang mengandung item yang tidak relevan bagi pasien tertentu.

JOINT COUNTS

Berbagai jenis *joint counts* seringkali digunakan pada penilaian pasien RA dan *joint count* menempati prioritas tertinggi yang disepakati dalam *The 1982 Hamilton Structured Workshop for Endpoint Measures in Clinical Trials.*[5] *Joint count* yang terbanyak digunakan adalah *swollen joint count* dan *tender joint count* menurut *the ARA Co-operating Clinics Committee Articular Index.*

Tender joint count dari 66 sendi diarthrodial ditentukan sebagai nyeri tekan atau nyeri gerak menurut skala sebagai berikut:

0 = Sama sekali tidak nyeri
1 = Nyeri ringan (respons positif jika ditanyakan)
2 = Nyeri moderat (memperlihatkan respons spontan)
3 = Nyeri berat (usaha pasien untuk menghindarkan rasa nyeri yang terlihat dengan jelas seperti menarik bagian yang sakit pada pemeriksaan).

Swollen joint count dari 66 sendi diarthrodial ditentukan sebagai pembengkakan yang bukan *bony proliferation*, menurut skala sebagai berikut:

0 = Tidak terdapat pembengkakan
1 = Pembekakan ringan (penebalan sinovial yang teraba tanpa hilangnya kontur tulang)
2 = Pembengkakan moderat (hilangnya kontur tulang yang jelas)
3 = Pembengkakan berat (*bulging* akibat proliferasi sinovial dengan karakteristik kistik.

Setelah gradasi dibuat, penghitungan akan dilakukan dan dilaporkan sebagai ada atau tidak adanya rasa nyeri atau pembengkakan pada 66 unit sendi. Indeks ini hanya menyatakan jumlah sendi yang secara klinis aktif tanpa memperhatikan ukuran persendian. Indeks ini mengandung 66 sendi atau kelompok persendian seperti pergelangan tangan termasuk articulatio temporomandibular, tetapi tidak menyertakan sendi panggul, karena pembengkakan sendi panggul tidak mungkin dapat ditentukan secara klinis. Metode ini memberikan reprodusibilitas yang lebih baik serta lebih cepat digunakan dibandingkan dari Ritchie index tanpa kehilangan nilai klinis yang jelas.

PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT

Physician global assessment didasarkan pada kesan yang dirasakan oleh dokter pemeriksa tentang status kesehatan pasien secara keseluruhan. Suatu penilaian keadaan pasien secara global, akan dilaksanakan oleh dokter pemeriksa masing masing pada awal dan akhir penelitian. Pemeriksa akan menilai tingkat restriksi fungsional pasien akibat RA sebagai asimptomatik, ringan, moderat, berat dan sangat berat.

ACUTE PHASE REACTANT

Peningkatan kadar protein fase akut umumnya terjadi akibat respons terhadap jejas jaringan atau infeksi. Pada manusia, konsentrasi *C-reactive protein* (CRP), serum amiloid protein (SAA) dan α_1 *antichymotrypsin* akan meningkat 100 - 3000 kali jika terdapat suatu stimulus inflamasi. Laju endap darah (LED) secara tidak langsung menggambarkan peningkatan konsentrasi proteins serum, terutama molekul asimetrik seperti fibrinogen, protein fase akut yang lain atau imunoglobulin. Walaupun LED juga dipengaruhi oleh faktor yang tidak berhubungan dengan inflamasi seperti morfologi eritrosit, LED sering digunakan sebagai ukuran protein fase akut karena sangat sederhana dan mudah untuk dilakukan. Uji LED yang umum dilakukan adalah menurut cara Westergreen (pembacaan 1 jam) yang telah terpilih oleh the *International Committee for Standardization in Hematology* untuk mengukur LED.

PEMERIKSAAN SINAR-X

Pemeriksaan sinar-X hanya perlu dilakukan jika obeservasi dilakukan lebih dari satu tahun.

OUTCOME PADA PENYAKIT REUMATIK YANG LAIN

Untuk osteoartrosis (OA), belum terdapat suatukesepakatan yang pasti mengenai *outcome* apa yang perlu digunakan dalam penelitian. Akan tetapi dianjurkan untuk antara lain menggunakan ukuran rasa nyeri dan status global. Indeks fungsional sebaiknya disertakan dalam pengukuran walaupun indeks yang terbaik yang terbaik untuk OA masih harus ditetapkan. Ukuran seperti grip *strength* pada OA tidak banyak berguna kecuali pada pasien OA dengan keterlibatan persendian tangan.

Suatu hal yang perlu diperhatikan pada OA adalah walaupun *range of motion* merupakan ukuran yang banyak digunakan dalam penelitian OA, kesalahan tipe II pada ukuran ini akan sangan tinggi jika keterlibatan sendi yang ingin diukur sangat rendah. Hal ini dapat diatasi dengan pemilihan subjek penelitian yang teliti.

Saat ini *The Western Ontario McMaster* (WOMAC) *Scales* merupakan instrumen yang paling banyak digunakan untuk mengukur status fungsional pada pasien osteoartritis (OA). WOMAC adalah suatu instrumen yang telah di validasi yang didisain secara spesifik untuk penilaian nyeri ektremitas bawah dan status fungsional pada pasien OA lutut atau panggul. WOMAC Scales pada beberapa penelitian terbukti lebih responsif dibandingkan instrumen lain yang pernah digunakan pada pasien OA sperti index Lequesne[womac2]. Walaupun demikian WOMAC masih dipengaruhi oleh komorbiditas lain seperti fatig, depresi atau nyeri pinggang bawah sehingga dalam interpretasi comorbiditas tersebut harus selalu diperhitungkan[womac]

REFERENSI

Bellamy N. Musculoskeletal Clinical Metrology. 1st ed. Kluwer Academic Publioshers, Boston, 1993.

406

STRUKTUR SENDI, OTOT, SARAF DAN ENDOTEL VASKULAR

Sumariyono, Linda K. Wijaya

Tulang manusia saling berhubungan satu dengan yang lain dalam berbagai bentuk untuk memperoleh fungsi sistem muskuloskeletal yang optimal. Aktivitas gerak tubuh manusia tergantung pada efektifnya interaksi antara sendi yang normal dengan unit-unit neuromuskular yang menggerakkanya. Elemen-elemen tersebut juga berinteraksi untuk mendistribusikan stres mekanik ke jaringan sekitar sendi. Otot, tendon, ligamen, rawan sendi dan tulang saling bekerjasama di bawah kendali sistem saraf agar fungsi tersebut dapat berlangsung dengan sempurna.

Dahulu endotel vaskular hanya dilihat secara sederhana yaitu hanya sebagai barier permeabel pasif, akan tetapi pada saat ini telah banyak diketahui fungsi-fungsi penting lainnya yang harus dipahami oleh semua dokter. Oleh karena itu pada bab ini selain akan membahas struktur sendi, otot dan saraf juga akan dibahas struktur dan fungsi dari endotel vaskular.

STRUKTUR SENDI

Pengertian sendi adalah semua persambungan tulang, baik yang memungkinkan tulang-tulang tersebut dapat bergerak satu sama lain, maupun tidak dapat bergerak satu sama lain. Secara anatomik, sendi dibagi 3 yaitu sinartrosis, diartrosis dan amfiartrosis.

Sinartrosis adalah sendi yang tidak memungkinkan tulang-tulang yang berhubungan dapat bergerak satu sama lain. Di antara tulang yang saling bersambungan tersebut terdapat jaringan yang dapat berupa jaringan ikat.(*sindemosis*), seperti pada tulang tengkorak, antara gigi dan rahang, antara radius dengan ulna dsb; atau jaringan tulang rawan (*sinkondrosis*), misalnya antara kedua os pubika pada orang dewasa; atau jaringan tulang (*sinostosis*) misalnya persambungan antara os olium, osiskium dan os pubikum.

Diartrosis adalah sambungan antara 2 tulang atau lebih yang memungkinkan tulang-tulang tersebut bergerak satu sama lain. Di antara tulang-tulang yang bersendi tersebut terdapat rongga yang disebut kavum artikulare. Diatrosis disebut juga sendi sinovial. Sendi ini tersusun atas bonggol sendi (*kapsul artikulare*), bursa sendi dan ikat sendi (*ligamentum*). Berdasarkan bentuknya diartrosis dibagi dalam beberapa sendi, yaitu sendi engsel (interfalang, humereoulnaris, talokruralis), sendi kisar (radio ulnaris), sendi telur (radiokarpea), sendi pelana (karpometakarpal I), sendi peluru (glenohumeral) dan sendi buah pala (*coxae*).

Amfiartrosis merupakan sendi yang memungkinkan tulang-tulang yang saling berhubungan dapat bergerak secara terbatas, misalnya sendi sakroiliaka dan sendi-sendi antara korpus vertebra.

RAWAN SENDI

Pada sendi sinovial (diartrosis), tulang tulang yang saling berhubungan dilapisi rawan sendi. Rawan sendi merupakan jaringan avaskular dan juga tidak memiliki jaringan saraf, berfungsi sebagai bantalan terhadap beban yang jatuh ke dalam sendi.

Rawan sendi dibentuk oleh sel rawan sendi (kondrosit) dan matriks rawan sendi. Kondrosit berfungsi menyintesis dan memelihara matriks rawan sehingga fungsi bantalan rawan sendi tetap terjaga dengan baik. Matriks rawan sendi terutama terdiri dari air, proteoglikan dan kolagen. Proteoglikan merupakan molekul yang kompleks yang tersusun atas inti protein dan molekul glikosaminoglikan.

Glikosaminoglikan yang menyusun proteoglikan terdiri dari keratan sulfat, kondroitin-6-sulfat dan kondroitin-4-sulfat. Bersama-sama dengan asam hialuronat, proteoglikan membentuk agregat yang dapat menghisap air dari sekitarnya sehingga mengembang sedemikian rupa dan membentuk bantalan yang baik sesuai dengan fungsi rawan sendi. Bagian proteoglikan yang melekat pada asam hialuronat adalah terminal-N dari inti proteinnya. Pada terminal ini juga melekat *protein-link*. Terminal inti karboksi inti protein proteoglikan, merupakan ujung bebas yang mungkin berperan dalam interaksinya dengan matriks ekstraselular lainnya.

Kolagen merupakan molekul protein yang sangat kuat. Terdapat berbagai tipe kolagen, tetapi kolagen yang terdapat di dalam rawan sendi terutama adalah kolagen tipe II. Kolagen tipe II tersusun dari 3 rantai alfa yang membentuk gulungan *triple-heliks*. Kolagen berfungsi sebagai kerangka bagi rawan sendi yang akan membatasi pengembangan berlebihan agregat proteoglikan.

Rawan sendi merupakan jaringan yang avaskular, oleh sebab itu makanan diperoleh dengan jalan difusi. Beban yang intermiten pada rawan sendi sangat baik bagi fungsi difusi nutrien untuk rawan sendi.

Pada rawan sendi yang normal, proses degradasi dan sintesis matriks selalu terjadi. Salah satu enzim proteolitik yang dihasilkan oleh kondrosit dan berperan pada degradasi kolagen dan proteoglikan adalah kelompok enzim metaloprotease, seperti kolagenase dan stromelisin. Berbagai sitokin juga berperan pada proses degradasi dan sintesis matriks. Interleukin-1 (IL-1) yang dihasilkan oleh makrofag berperan pada degradasi kolagen dan proteoglikan dan menghambat sintesis proteoglikan. *Growth factors* seperti *transforming growth factor-beta* (TGF-b) dan insulin-like *growth factor-1* (IGF-1) berperan merangsang sintesis proteoglikan dan menghambat kerja IL-1.

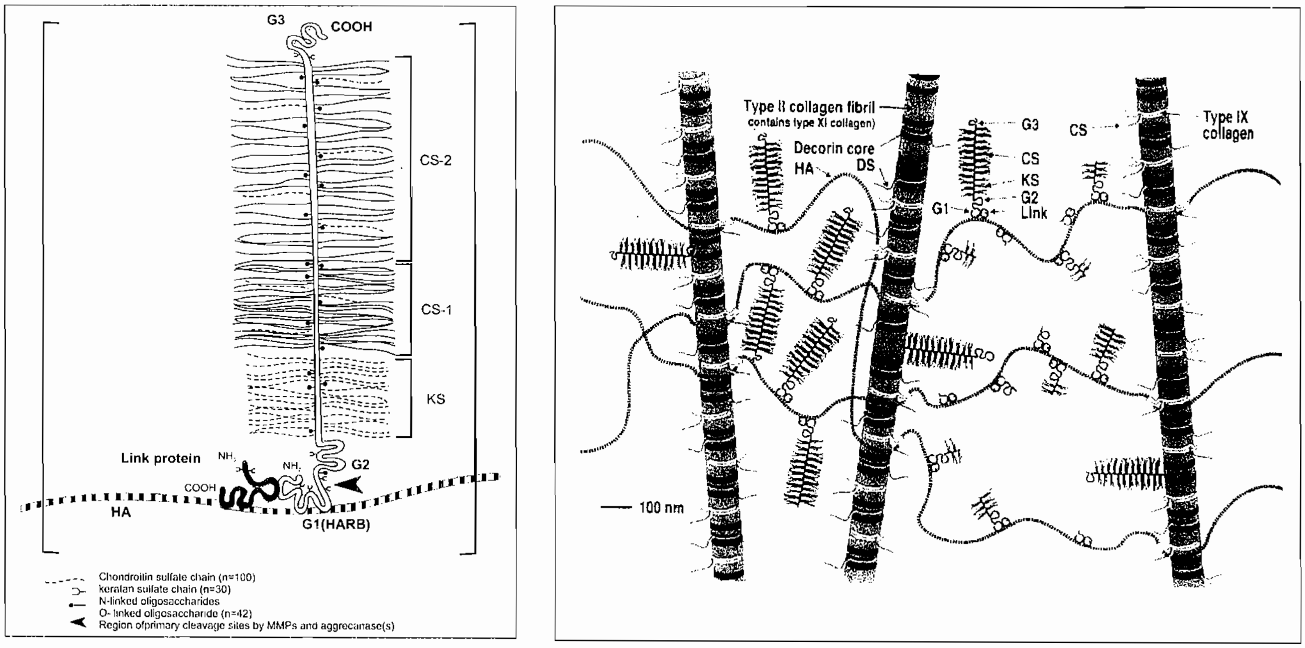
Rawan sendi merupakan salah satu jaringan sumber keratan sulfat, oleh sebab itu keratan sulfat dalam serum dan cairan sendi dapat digunakan sebagai petanda kerusakan rawan sendi.

MEMBRAN SINOVIAL

Membran sinovial merupakan jaringan avaskular yang melapisi permukaan dalam kapsul sendi, tetapi tidak melapisi permukaan rawan sendi. Membran ini licin dan lunak, berlipat-lipat sehingga dapat menyesuaikan diri pada setiap gerakan sendi atau perubahan tekanan intra-artikular.

Membran sinovial tersusun atas 1-3 lapis sel-sel sinovial (sinoviosit) yang menutupi jaringan subsinovial di bawahnya, tanpa dibatasi oleh membran basalis.

Walaupun banyak pembuluh darah dan limfe di dalam jaringan subsinovial, tetapi tidak satupun mencapai lapisan sinoviosit. Jaringan pembuluh darah ini berperan dalam transfer konstituen darah ke dalam rongga sendi dan pembentukan cairan sendi.


G3
COOH
CS-2
CS-1
KS
Link protein
NH₂
NH₂
COOH
G2
HA
G1(HARB)
Chondroitin sulfate chain (n=100)
keratan sulfate chain (n=30)
N-linked oligosaccharides
O- linked oligosaccharide (n=42)
Region ofprimary cleavage sites by MMPs and aggrecanase(s)
Type II collagen fibril
contains type XI collagen)
Decorin core
HA
DS
G3
CS
CS
KS
G2
Link
G1
Type IX collagen
100 nm

(a) (b)

Gambar 1. (a). Agregat proteoglikan; (b). Matriks rawan sendi KS: Keratan Sulfat; CS:Kondroitin Sulfat; HA: Asam Hialuronat; DS: Dermatan Sulfat

Sel sinoviosit terdiri dari 2 tipe, yaitu sinoviosit tipe A yang mempunyai banyak persamaan dengan makrofag dan sinoviosit B yang mempunyai banyak persamaan dengan fibroblas. Sebagian besar (70-80%) sinoviosit merupakan tipe B dan 20-30% merupakan sinoviosit tipe A. Selain itu ada sebagian kecil sinoviosit yang mempunyai ultrastruktur antara sel A dan sel B yang disebut sel C.

Sel sinoviosit A befungsi melepaskan debris-debris sel dan material khusus lainnya ke dalam rongga sendi. Sel sinoviosit B berperan menyintesis dan menyekresikan hialuronat yang merupakan zat aditif dalam cairan sendi yang berperan dalam mekanisme lubrikasi. Cairan sendi yang normal bersifat jernih, kekuningan dan viskous, hanya beberapa ml volumenya dalam sendi yang normal. Viskositas cairan ini diperlihara oleh hialuronat dan material proteinaseus lainnya. Selain itu sinoviosit B juga berperan memperbaiki kerusakan sendi yang meliputi produksi kolagen dan melakukan proses *remodelling.*

Sinovium dan kapsul sendi diinervasi oleh mekanoreseptor, pleksus saraf dan ujung bebas saraf yang tidak dibungkus mielin. Ujung saraf ini merupakan neuron aferen primer yang berfungsi sebagai saraf sensoris dan memiliki neuropeptida yang disebut substansi-P (SP)

CAIRAN SINOVIAL

Pada sendi yang normal, cairan sendi sangat sedikit, sehingga sangat sulit diaspirasi dan dipelajari. Cairan sendi merupakan ultrafiltrat atau dialisat plasma. Pada umumnya kadar molekul dan ion kecil adalah sama dengan plasma, tetapi kadar proteinnya lebih rendah. Molekul-molekul dari plasma, sebelum mencapai rongga sendi harus melewati sawar endotel mikrovaskular, kemudian melalui matriks subsinovial dan lapisan sinovium. Sawar endotelial sangat selektif, makin besar molekulnya makin sulit melalui sawar tersebut, sehingga molekul protein yang besar akan tetap berada dalam jaringan vaskular. Sebaliknya, molekul dari cairan sendi dapat kembali ke plasma tanpa halangan apapun melelaui sistem limfatik walaupun ukurannya besar. Rasio protein cairan sendi dan plasma (JF/P) dapat menggambarkan keseimbangan kedua proses di atas. JF/P untuk albumin pada sendi lutut yang normal berkisar antara 0,2-0,3. Untuk fibrinogen, tentu lebih rendah lagi, itulah sebabnya cairan sendi tidak mudah beku.

Karakteristik cairan sendi pada berbagai keadaan ditunjukkan pada tabel 1.

MENISKUS

Meniskus merupakan struktur yang hanya ditemukan di dalam sendi lutut, temporomandibular, sterno- klavikular, radioulnar distal dan akromioklavikular. Meniskus merupakan diskus fibrokartilago yang pipih atau segitiga atau iregular yang melekat pada kapsul fibrosa dan selalu pada salah satu tulang yang berdekatan. Sebagian besar meniskus bersifat avaskular, tetapi pada bagian yang melekat pada tulang sangat kaya dengan pembuluh darah, tidak ada jaringan saraf atau pembuluh limfe. Nutrisi diperoleh secara difusi dari cairan sendi atau dari pleksus pembuluh darah pada bagian yang melekat pada tulang.

Berbeda dengan rawan sendi, meniskus mengandung kolagen tipe I sampai 60-90%, sedangkan proteoglikan hanya 10%. Konstituen glikosaminoglikan yang terbanyak adalah kondroitin sulfat dan dermatan sulfat, sedangkan keratan sulfat sangat sedikit. Selain itu fibrokartilago meniskus juga lebih mudah membaik bila rusak.

DISKUS INTERVETERBRAL

Diskus invertebral merupakan kompleks fibrokartilago yang membentuk persendian di antara 2 korpus vertebra yang berdekatan dan berfungsi sebagai peredam kejut atas beban yang yang jatuh pada pada tulang belakang.

Tabel 1. Karakteristik Cairan Sendi

Sifat cairan sendi	Normal	Grup I (Non inflamasi	Grup II (Inflamasi)	Grup III (Septik)
Volume (lutut, ml)	< 3,5	>3,5	>3,5	>3,5
Viskositas	Sangat tinggi	tinggi	rendah	bervariasi
Warna	Tidak berwarna	kekuningan	Kuning	Tergantung mikro-organismenya
kejernihan	transparan	transparan	Translusen-opak	opak
Bekuan musin	Tak mudah putus	Tak mudah putus	Mudah putus	Mudah putus
Leukosit/mm^3	200	200 – 2000	2000-100.000	>500.000, umumnya
Sel PMN (%)	< 25	< 25	> 50	>75
Kultur Mo	Negatif	Negatif	Negatif	Positif

Gerak anatara 2 korpus vertebra terbatas oleh karena konfigurasi diskus intervetebral mempunyai lingkup gerak yang cukup luas untuk seluruh tulang belakang.

Bentuk dan ukuran diskus pada masing-masing regio tulang belakang adalah berbeda, tetapi bentuk dasarnya sama. Diskus intervetebral dibentuk oleh 3 komponen, yaitu lapisan luar yangmerupakan lapisan-lapisan cincin fibrosa yang disebut annulus fibrosus; bagian tengah yang merupakan massa semifluid yang disebut nukleus pulposus dan lempeng kartilago yang menutupi permukaan superior dan inferior.

KAPSUL DAN LIGAMEN

Struktur ligamen dan kapsul satu sendi berbeda dengan sendi yang lain baik dalam hal ketebalannya maupun dalam hal posisinya. Pada sendi bahu, struktur ligamennya tipis dan longggar, sedangkan pada sendi lutut tebal dan kuat. Pada beberapa sendi, ligamen menyatu ke dalam kapsul sendi sedangkan pada sendi yang lain dipisahkan oleh lapisan areolar. Kelonggaran kapsul sendi sangat berperan pada lingkup gerak sendi yang bersangkutan.

Ligamen dan kapsul sendi, terutama tersusun oleh serat kolagen dan elastin, dan sedikit proteoglikan. Komponen glikosaminoglikannya terutama adalah kondroitin sulfat dan dermatan sulfat.

OTOT

Otot merupakan jaringan tubuh yang memiliki kemampuan berkontraksi. Terdapat tiga jenis otot dalam tubuh manusia yaitu otot rangka (skelet), otot polos dan otot jantung. Otot rangka secara normal tidak berkontraksi tanpa rangsangan saraf, sedang otot yang lain akan berkontraksi tanpa rangsangan saraf tetapi dapat dipengaruhi oleh sistem saraf. Oleh karena itu maka sistem saraf dan otot merupakan suatu sistem yang saling berkaitan. Kerangka tubuh dibentuk oleh tulang dan sendi, adanya otot akan memungkinkan tubuh untuk menghasilkan suatu gerakan. Hampir 40% tubuh kita terdiri dari otot rangka yang berjumlah lebih kurang 500 otot, sedangkan otot polos dan otot jantung hanya 10% saja. Pada bab ini dibatasi pada otot rangka.

KARAKTERISTIK OTOT

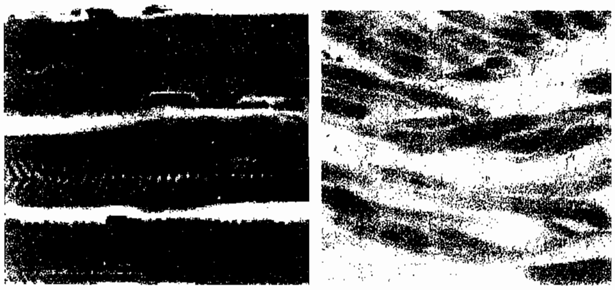
Setiap otot memiliki 4 karakteristik :

- Iritabilitas : otot memiliki kemampuan untuk menerima dan merespons berbagai jenis stimulus. Otot dapat merespons potensial aksi yang dialirkan oleh serabut saraf menjadi stimulus elektrik yang dialirkan secara langsung ke permukaan permukaan otot atau tendonnya.
- Kontraktilitas : apabila otot menerima stimulus maka otot memiliki kemampuan untuk memendek.
- Ekstensibilitas : otot mampu memanjang baik pasif maupun aktif.
- Elastisitas : Setelah otot memendek atau memanjang, maka otot mampu untuk kembali pada kondisi normal atau istirahat baik dalam hal panjang maupun bentuknya.

TIPE OTOT

Terdapat tiga jenis jaringan otot :

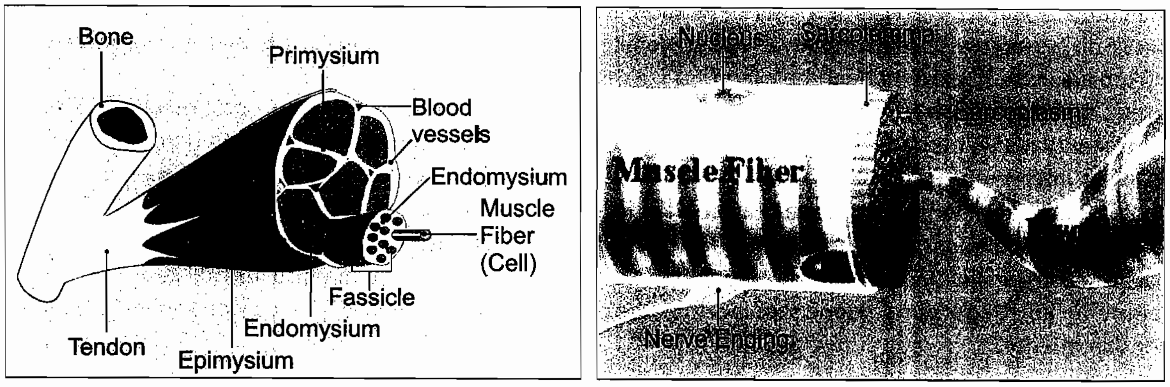
- Otot Polos atau sering disebut otot tak sadar. Otot ini terdapat pada saluran cerna dan pembuluh darah dan diatur oleh sistem saraf otonom.
- Otot jantung, yang didapatkan pada jantung dan dikontrol oleh sistem saraf otonom. Walaupun sel otot jantung sangat banyak tetapi otot ini bereaksi secara sinkron dimana sel otot jantung ini mengalami kontraksi dan relaksasi dalam waktu yang hampir sama.
- Otot rangka/otot skelet, disebut demikian karena otot ini sebagian besar menempel ke tulang walaupun dalam jumlah kecil menempel ke fascia, aponeurosis dan tulang rawan. Otot ini juga disebut otot lurik karena bila dilihat di bawah mikroskop terlihat lurik. Otot ini kadang-kadang juga disebut otot sadar karena umumnya dikendalikan oleh kemauan.



Gambar 2. Otot rangka (kiri) dan otot polos (kanan)

STRUKTUR DAN PERLEKATAN OTOT

Bila kita memperhatikan pergerakan tubuh pada aktivitas sehari-hari maka kita akan mendapatkan kesan kompleksitas dari sistem muskuloskeletal. Kemampuan otot untuk melakukan gerakan sangat tergantung pada bentuk otot dan arsitektur sistem skeletal. Otot bervariasi dalam bentuk, ukuran dan strukturnya menurut fungsi


Bone
Primysium
Blood vessels
Endomysium
Muscle Fiber (Cell)
Fassicle
Endomysium
Tendon
Epimysium
Nucleus
Sarcolemma
Sarcoplasm
Muscle Fiber
Nerve Ending

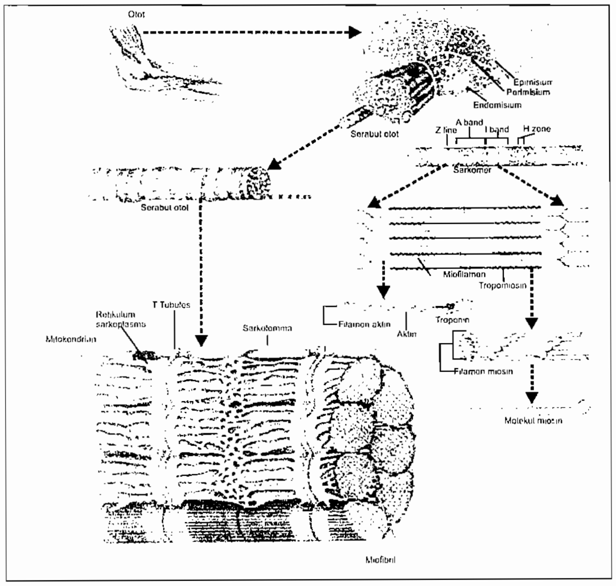
Gambar 3. Struktur otot

Dikutip dari BIO 301 : Human physiology. (cited 2005 Sept). Available from : http//people.eku.edu

yang harus dilakukan. Beberapa otot di desain terutama untuk kekuatan, untuk memungkinkan ruang gerak yang luas, untuk gerakan yang cepat, untuk gerakan yang lama dan beberapa di desain untuk melakukan gerakan yang halus.

STRUKTUR OTOT

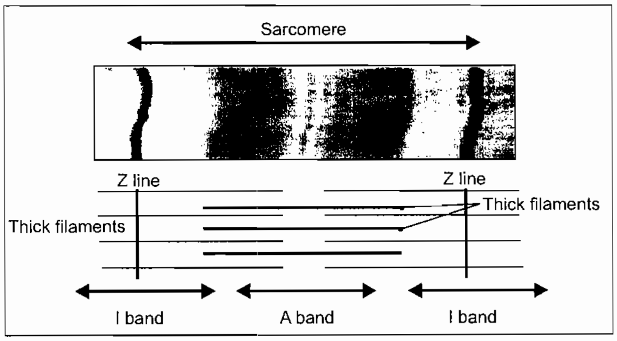
Sel otot atau serabut otot rangka merupakan suatu silinder panjang dan lurus yang mempunyai banyak inti. Serabut ini berdiameter antara 0.01 mm sampai 0.1 mm dan panjang antara beberapa sentimeter sampai lebih dari 30 sentimeter. Inti sel terdapat didalam sarkoplasma. Serabut otot dikelilingi oleh selaput jaringan ikat yang disebut endomisium. Serabut-serabut otot ini akan membentuk fasikulus yang dibungkus oleh perimisium. Pada sebagian besar otot, fasikulus-fasikulus ini terikat bersama-sama oleh epimisium, yang merupakan jaringan yang sama dengan fascia dan kadang-kadang bergabung dengan fascia. Pada ujung dari otot, jaringan ikat fibrosa dari epimisium dan perimisium bercampur dengan serabut putih dari tendon dan menempel pada periosteum atau tulang. Setiap serabut otot rangka terdiri dari ratusan miofibril. Miofibril merupakan kumpulan dari ribuan filamen miosin dan filamen aktin. Dua jenis filamen ini tersusun pararel dimana masing-masing saling tumpang tindih. Miosin berwarna gelap dan tebal sedang aktin tipis dan terang.


Otot
Epimisium
Perimisium
Endomisium
Serabut otot
A band
Z line
I band
H zone
Sarkomer
Serabut otot
Miofilamen
Tropomiosin
T Tubules
Retikulum sarkoplasma
Mitokondrian
Sarkolemma
Filamen aktin
Aktin
Troponin
Filamen miosin
Molekul miosin
Miofibril

Gambar 4. Struktur otot

Sarkomer

Unit dasar dari miofibril adalah sarkomer. Batas antara akhiran filamen aktin dan akhiran filamen aktin berikutnya membentuk daerah gelap yang disebut *Z line*. Sarkomer memanjang antara satu *Z line* dengan *Z line* berikutnya. Filamen aktin yang terletak antara kedua sisi *Z line* ini akan tampak terang sampai terdapat tumpang tindih dengan filamen miosin. Daerah yang terang ini disebut *I band*. Daerah gelap yang merupakan tempat tumpang tindih aktin dan miosin ini disebut *A band*. Di tengah A band, daerah yang normalnya berwarna gelap ini, terdapat satu daerah yang pada kondisi tertentu akan berwarna

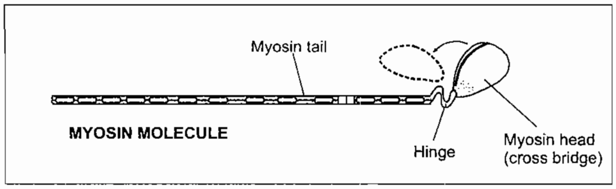

Sarcomere
Z line
Z line
Thick filaments
Thick filaments
I band
A band
I band

Gambar 5. Sarkomer

Dikutip dari BIO 301 : Human physiology. (cited 2005 Sept). Available from: http//people.eku.edu terang, daerah ini disebut H zone yang akan tampak apabila ujung dari filamen aktin tertarik lepas. Pada otot yang normal tidak mungkin filamen aktin ini terpisah sehingga H zone akan terlihat hanya apabila otot diregangkan secara paksa.

FILAMEN MIOSIN

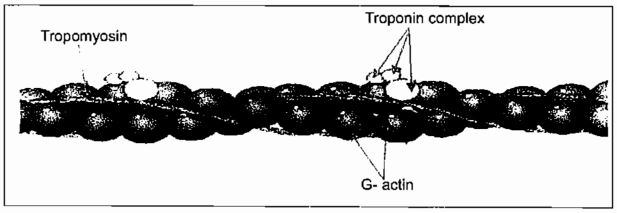
Sebuah filamen miosin terdiri dari kumpulan sekitar 200 molekul miosin. Masing-masing molekul terdiri dari kepala dan ekor. Kepala ini terdiri dari protein sedang ekor terdiri dari dua untai peptida. Kepala ini sangat penting pada mekanisme *cross bridge* pada kontraksi otot.



Gambar 6. Molekul miosin

FILAMEN AKTIN

Filamen aktin terdiri dari dua untai aktin. Selain itu pada filamen aktin ini juga terdapat dua untai protein lagi yang terletak pada lekukan yang dibentuk oleh dua untai aktin. Dua protein tambahan ini adalah molekul tropomiosin. Pada setiap molekul tropomiosin terdapat satu molekul troponin. Troponin ini teriri dari tiga sub unit yaitu T, C dan I. Troponin T mengikatkan troponin ke tropomiosin, troponin C mengikat ion kalsium sedang troponin I berikatan dengan aktin dengan cara menempel/menutupi tempat pada molekul aktin yang biasanya digunakan untuk berikatan dengan molekul miosin.



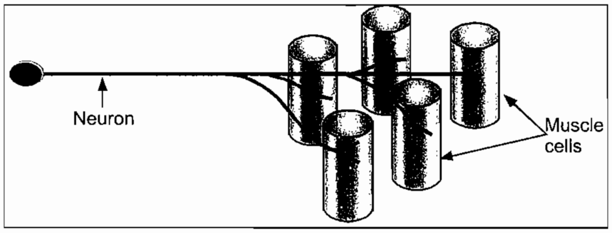
Gambar 7. Struktur molekular aktin dan hubunganya dengan troponin dan tropomiosin

Dikutip dari BIO 301 : Human physiology. (cited 2005 Sept). Available from : http//people.eku.edu

KONTRAKSI OTOT

Motor unit adalah unit fungsional dari otot skelet. Otot terdiri dari ribuan motor unit. Motor unit terdiri dari beberapa serabut otot yang masing-masing diinervasi oleh satu cabang saraf dari satu motor neuron. Jumlah serabut otot pada satu motor unit bervariasi, yang berhubungan dengan tipe gerakan dari otot tersebut. Sebagai contoh otot gastrocnemius yang terdiri dari lebih kurang 2000 serabut otot per motor unit, bila sejumlah besar motor unit diaktivasi maka akan terlaksana gerakan plantar fleksi yang kuat, sebaliknya otot-otot yang menggerakkan bola mata yang memerlukan ketepatan tinggi dengan tenaga ringan memiliki serabut otot yang sedikit per motor unit..

Setiap serabut otot didalam motor unit berkontraksi menurut prinsip *all-or-nothing* apabila mendapat stimulus dari motor neuron.



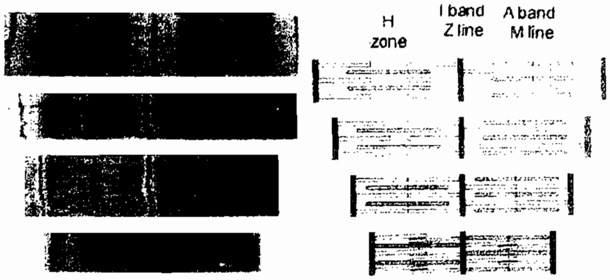
Gambar 8. Motor unit.

Gabungan dari neuron motorik beserta semua otot yang dipersarafi disebut motor unit.

MEKANISME KONTRAKSI OTOT

Mekanisme kontraksi otot sama antara otot rangka, otot polos dan otot jantung. Untuk lebih mudah memahami mekanisme kontraksi otot ini sebaiknya pembaca memperhatikan dengan seksama gambar 3 dan 4 terlebih dahulu.

Pada saat kontraksi filamen aktin dan miosin saling tumpang tindih sehingga *Z line* menjadi semakin dekat antara satu dengan lainya, sedang *H zone* semakin menyempit. Apabila otot diregangkan maka ujung dari molekul aktin akan tertarik sehingga hanya molekul miosin yang tertinggal pada *H zone* dan tampak lebih terang dibandingkan pada saat kedua filamen tersebut saling tumpang tindih. Kontraksi akan menyebabkan kedua filamen tersebut saling tumpang tindih dan tampak

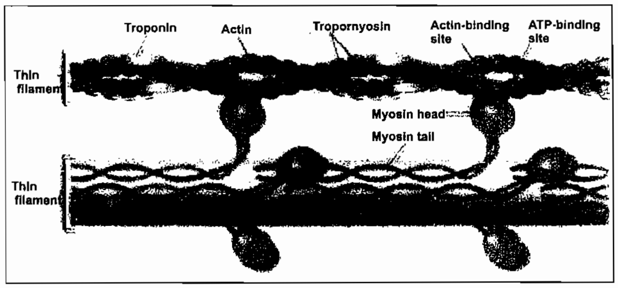


Gambar 9. Kontraksi otot

lebih gelap. *I band* hanya terdiri dari molekul aktin, pada saat kontraksi ujung miosin akan masuk kedaerah ini sehinggga terlihat lebih gelap. Pada saat kontraksi penuh seluruh filamen aktin dan miosin saling tumpang tindih sehingga tidak ada daerah yang terang.

CROSS BRIDGES

Mekanisme *sliding* (tumpang tindih) antara filamen aktin dan miosin adalah sebagai berikut. Kepala molekul miosin akan melekat pada satu tempat di molekul aktin kemudian membuat lekukan dan menarik molekul aktin. Selanjutnya kepala tersebut akan melepaskan diri dari molekul aktin dan lekukan pada kepala tersebut kembali seperti posisi sebelumnya, kemudian membentuk ikatan lagi dan terjadi proses seperti sebelumnya. Setiap gerakan miosin menarik aktin tersebut hanya akan menyebabkan pergerakan yang sedikt jaraknya, tetapi oleh karena adanya sejumlah gerakan menarik yang sangat cepat dari sejumlah besar molekul miosin, maka akan terjadi pemendekan otot. Kepala miosin yang melekat ke filamen aktin disebut sebagai *cross bridge*.



Gambar 10. Struktur molekular dan hubungan dari miosin dan aktin pada mekanisme kontraksi otot (Dikutip dari BIO 301 : Human physiology. (cited 2005 Sept). Availablefrom : http// people.eku.edu)

TROPOMIOSIN, TROPONIN DAN ION KALSIUM

Miosin dan aktin memiliki afinitas yang tinggi antara keduanya, sehingga bila diletakkan bersama-sama pada suatu tempat akan membuat ikatan yang kuat. Tetapi apabila ada untaian tropomiosin di antaranya maka tidak akan terjadi ikatan. Menurut hipotesis ini terdapat tempat katan spesifik (*spesific binding site*) pada molekul aktin dimana kepala miosin secara normal melekat. Untaian tropomiosin diperkirakan terletak di atas tempat ikatan tersebut sehingga tidak terjadi ikatan keduanya. Selanjutnya ion kalsium akan dikeluarkan dan bereaksi dengan troponin, akibatnya akan terjadi perubahan bentuk dan secara fisik akan memindahkan tropomiosin sehingga *binding site* pada aktin tidak tertutup dan kepala miosin sekarang bebas untuk melekat pada *binding site* tersebut.

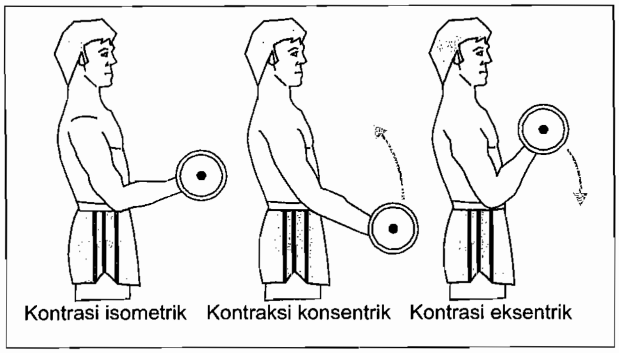
Bila hipotesis ini benar maka ada dua asumsi lagi yang harus dibuat yaitu : 1. Apabila ion kalsium dikeluarkan dari daerah *cross bridge*, maka tropomiosin akan kembali menutupi binding site sehingga tidak terjadi perlekatan aktin-miosin dan otot berhenti berkontraksi. 2. Harus ada mekanisme yang mengantarkan dan mengeluarkan ion kalsium ke daerah *cross bridge*. Sisterna dari retikulum sarkoplasma mengandung ion kalsium konsentrasi tinggi. Potensial aksi yang memulai suatu kontraksi akan menyebabkan pelepasan ion kalsium. Sisterna terletak sangat dekat dengan sarkomere dan terdapat dua sisterna tiap sarkomere. Sehingga ion kalsium yang dilepaskan dari sisterna tersebut akan berdifusi ke filamen-filamen tersebut dan menyebabkan terjadinya kontraksi. Pompa kalsium diasumsikan sebagai kekuatan yang mampu mengerakkan ion kalsium melawan gradien konsentrasi kembali masuk ke sisterna. Pada saat potensial aksi berhenti dan tidak ada lagi ion kalsium yang dilepaskan, maka pompa kalsium akan dengan cepat memompa kalsium dari daerah filamen kembali ke sisterna.

KOPEL EKSITASI-KONTRAKSI OTOT SKELETAL

Di dalam tubuh otot skeletal berkontraksi sebagai hasil dari potensial aksi yang ditimbulkan pada membran serabut otot. Hubungan antara potensial aksi (eksitasi) dan kontraksi disebut sebagai *excitation-contraction coupling*. Potensial aksi menyebar sepanjang sarkolema, masuk dan melalui T tubule ke sisterna. Melalui beberapa cara, mungkin perubahan permeabilitas membran sisterna, ion kalsium akan dilepaskan ke sarkoplasma sekitar miofibril. Selanjutnya kalsium akan bereaksi dengan troponin dan selanjutnya terjadi mekanisme kontraksi seperti yang disebutkan sebelumnya. Apabila potensial aksi berhenti maka pelepasan kalsium juga akan berhenti, selanjutnya pompa kalsium akan segera mengembalikan ion kalsium dari sarkoplasma ke sisterna.

TIPE KONTRAKSI OTOT

Apabila suatu potensial aksi yang dijalarkan oleh motor neuron ke serabut otot cukup kuat untuk menimbulkan respons, maka serabut otot akan berkontraksi. Kontraksi adalah suatu istilah yang digunakan untuk menjelaskan terbentuknya suatu respons tegangan otot terhadap stimulus. Otot hanya bisa menarik yang arahnya ke tengah otot. Tegangan pada tempat perlekatan biasanya sama. Terdapat dua tipe kontraksi yaitu isotonik dan isometrik. (Gambar 11).



Gambar 11. Tipe kontraksi otot.

Kontraksi isometrik terjadi apabila tegangan di dalam serabut otot tidak menyebabkan gerakan sendi. Isometrik berarti panjang otot sama antara sebelum dan saat kontraksi.

Kontraksi isotonik melibatkan kontraksi otot dan gerakan sendi. Pada kontraksi isotonik ini tegangan tetap konstan sedang panjang otot memendek. Apabila suatu otot menjadi aktif dan menghasilkan suatu tegangan yang menyebabkan otot menjadi memendek dan mengakibatkan gerakan disebut sebagai kontraksi konsentrik. Contoh kontraksi konsentrik adalah apabila otot fleksor lengan memendek yang mengakibatkan siku menjadi fleksi. Apabila lengan tersebut secara perlahan-lahan menurunkan beban pada ujung lengan dari kondisi fleksi ke relaksasi secara perlahan-lahan adalah contoh kontraksi eksentrik.

PERLEKATAN OTOT

Fascia. Fascia adalah selaput membran yang menutupi berbagai struktur didalam tubuh. Fascia ini dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori yaitu : fascia superfisial, fascia dalam, dan fascia subserosa. Fascia subserosa menutupi rongga-rongga tubuh sepanjang membrana serosa.

Fascia superficial didapatkan persis di bawah kulit dan menutupi seluruh tubuh. Fascia ini terdiri dari dua lapis. Fascia ini didapatkan juga pada fascia yang membungkus pembuluh darah, limfe, saraf-saraf kulit, deposit lemak dan pada daerah-daerah kusus seperti muka dan leher serta otot-otot yang melekat ke kulit.

Fascia dalam terdiri dari sejumlah selaput membran yang padat dan bervariasi dalam bentuk ukuran dan kekuatanya tergantung dari fungsinya. Fascia ini terletak lebih dalam dari fascia superficial dan mendukung otot dan struktur lainya pada posisi tertentu sehingga dapat berfungsi secara efektif untuk menghasilkan atau membatasi gerakan. Selaput fascia di antara kelompok otot disebut septa intramuskular, yang memungkinkan kelompok otot tersebut bergerak secara independen. Beberapa fascia dalam ini sangat tebal dan kuat, yang selain berfungsi untuk membungkus otot juga berfungsi sebagai perlekatan otot. Contohnya adalah fascia lata yang merupakan tempat perlekatan musculus tensor fascia lata dan gluteus maximus.

Tendon dan aponeurosis. Sebuah tendon terdiri dari sejumlah serabut kolagen putih yang berfungsi untuk menghubungkan otot dan perlekatanya di tulang. Pada tempat perlekatan tersebut serabut-serabut ini akan menyebar ke periosteum. Bentuk tendon bervariasi tergantung dari fungsinya. Beberapa tendon berbentuk seperti ekor misalnya tenton otot hamstring, ada juga yang berbentuk lebar dan ceper yang disebut aponeurosis seperti aponeurosis pada otot-otot daerah abdominal.

Origo dan insersio. Perlekatan dari otot anggota gerak disebut origo dan insersio. Para ahli anatomi menjelaskan origo otot adalah perlekatan ke arah yang lebih proksimal, sedang insersio adalah perlekatan ke arah yang lebih distal. Beberapa ahli lain menjelaskan bahwa perlekatan yang biasanya stasioner pada suatu gerakan otot disebut origo, sedang perlekatan yang lebih bergerak *(more moveable attachment site)* disebut insersio.

SISTEM SARAF

Sistem saraf dan hormon memiliki tugas untuk memelihara sejumlah aktivitas tubuh dan mempersiapkan respons tubuh terhadap lingkungan eksternal. Sistem saraf tersebar luas di dalam tubuh. Impuls saraf dapat ditransmisikan jaringan saraf dari satu akhiran saraf ke akhiran saraf yang lain, sehingga banyak didapatkan interkoneksi yang mengakibatkan aktivitas pada satu daerah di tubuh dapat dipengaruhi oleh kejadian di daerah tubuh yang lain.

Sistem saraf dapat dibagi menjadi sistem saraf pusat dan perifer. Sistem saraf pusat terdiri dari otak dan medulla spinalis, sedang saraf perifer terbentuk dari saraf-saraf yang membawa impuls antara sistem saraf pusat dan otot, kelenjar, kulit serta organ-organ lainnya. Saraf perifer berdasarkan fungsinya dibagi atas serabut saraf motorik, sensorik, dan autonom. Pada bab ini dibatasi pada saraf perifer.

ANATOMI NEURON

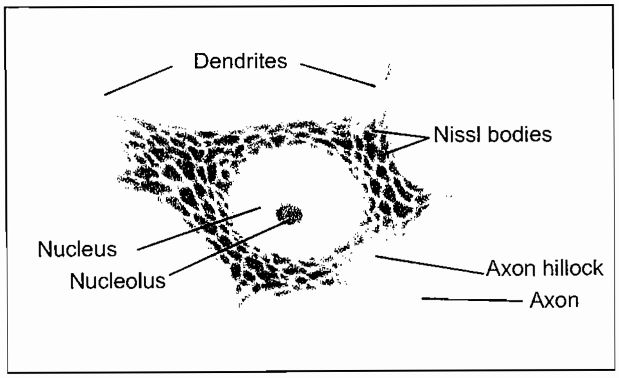
Unit anatomi dan fungsional dasar dari sistem saraf adalah sel saraf atau neuron. Secara struktural sel saraf merupakan sel yang paling kompleks dari sel tubuh. Sel saraf memiliki sebuah inti dan sitoplasma seperti sel yang lain, tetapi sitoplasmanya memanjang diluar badan sel membentuk tonjolan- tonjolan (processus) yang memanjang. Processus yang panjang disebut axon, sedang yang pendek disebut dendrit

BADAN SEL (*CELL BODY)*

Di dalam badan sel terdapat sebuah inti besar, sejumlah granula *(dark-staining granule)* yang disebut *Nissl bodies*, filamen-filamen yang disebut neurofibril, mitokondria, badan golgi, sejumlah lemak dan granula berpigmen. Badan sel hampir selalu tidak memiliki *centrosome* yang mencerminkan bahwa sel saraf tidak mampu mengadakan mitosis dan tidak di reproduksi, sekali badan sel mati maka tidak akan diganti lagi. Hampir seluruh badan sel terdapat didalam sistem saraf pusat, hanya sebagian kecil yang berada diluar, yang biasanya berkelompok disebut ganglion yang dikelilingi oleh jaringan ikat. Di dalam otak dan medulla spinalis badan sel ini berkelompok disebut nukleus.

PROCESSUS

Processus saraf mengandung sitoplasma dan neurofibril. Processus ini menentukan klasifikasi neuron. Neuron disebut unipolar bila satu processus menempel pada badan sel. Neuron bipolar bila didapatkan dua processus yang terpisah sedang neuron multipolar adalah neuron dengan beberapa processus pendek dan satu processus panjang. (Gambar 12)



Gambar 12. Neuron

AXON

Processus panjang dari sebuah neuron disebut *axon*. Axon keluar dari badan sel pada daerah yang bebas dari *Nissl granule* yang disebut *axon Hillock*. Panjang axon bervariasi bisa pendek seperti neuron-neuron yang terdapat pada medulla spinalis, tetapi ada juga yang sampai satu meter seperti neuron yang ke otot skeletal. Axon ini kemudian membentuk cabang-cabang yang lebih kecil sampai ke tempat terakhirnya sebagai sebaran dari serabut-serabut. Axon mengandung neurofibril tetapi tidak mengandung *Nissl granule* dan dibungkus oleh selaput tipis yang disebut *axolemma*. Beberapa serabut juga dibungkus oleh bahan lemak yang disebut myelin. Serabut yang demikian disebut *myelinated atau medulated fiber.* Di luar sistem saraf pusat, axon akan dibungkus lagi oleh selaput dari *Schwann* atau *neurilemma*.

Pada axon yang bermyelin pada interval-interval tertentu terdapat lekukan yang disebut *nodes of Ranvier*, disini bisa keluar cabang axon. Daerah di antara dua lekukan ini di tutupi oleh satu sel Schwann.

DENDRIT

Processus-processus pendek dari neuron multipolar disebur dendrit. Dendrit mengandung *Nissl granule* dan neurofibril. Dendrit ini sering berhubungan dengan banyak akhiran dari neuron yang lain.

NEURON AFEREN DAN EFEREN

Pada keadaan normal suatu impuls saraf akan bergerak sepanjang neuron hanya satu arah. Pada neuron multi-polar, dendrit selalu membawa impuls ke badan sel, sedang axon akan membawa impuls keluar sel. Beberapa neuron hanya membawa impuls ke badan sel saraf yang disebut neuron sensoris atau aferen, beberapa hanya membawa impuls keluar badan sel saraf yang disebut neuron motoris atau eferen. Di dalam otak dan medulla spinalis terdapat neuron-neuron lain yang berfungsi sebagai penghubung antara neuron sensoris dan motoris, atau yang menyampaikan impuls ke pusat. Neuron ini disebut neuron asosiasi atau interneuron.

SARAF

Saraf adalah satu berkas serabut yang dibungkus oleh jaringan ikat. Saraf motoris hanya mengandung serabut-serabut motoris, saraf sensoris hanya mengandung serabut sensoris dan saraf campuran mengandung serabut sensoris dan motoris. Sebagian besar saraf adalah tipe campuran.

AKHIRAN SARAF KHUSUS

Terdapat beberapa akhiran saraf sensoris khusus yang disebut reseptor yang masing masing hanya responsif terhadap satu tipe stimulus. Akhiran saraf khusus ini didapatkan di mata, hidung, telingga dan lidah. Selain itu terdapat reseptor sensoris umum yang terdapat di semua bagian tubuh yang responsif terhadap nyeri, perubahan suhu, sentuhan dan tekanan. Reseptor yang paling sederhana adalah *free nerve ending* yang menghantarkan stimulus nyeri. Reseptor-reseptor yang lain diselimuti oleh jaringan ikat. Contoh dari reseptor ini adalah *Meissner's corpuscle* yang responsif terhadap sentuhan, *Ruffini dan Krause* yang merupakan *thermoreceptor*, *Paccini* yang responsif terhadap sentuhan dalam atau tekanan dan *Stretch receptor* (muscle spindle) yang terdapat pada otot dan tendon untuk proprioseptif.

SAMBUNGAN NEUROMUSKULAR

Sistem saraf berkomunikasi dengan otot melalui sambungan neuromuskular. sambungan neuromuskular ini bekerja seperti sinap antar neuron yaitu :

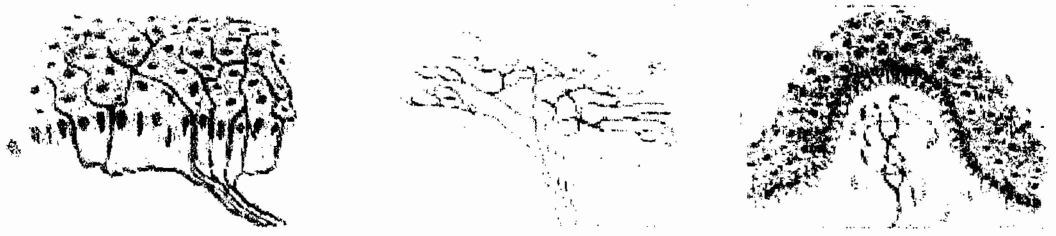
1. Impulse sampai pada akhiran saraf
2. transmiter kimia dilepaskan dan berdifusi melewati/ menyeberangi celah neuromuskular
3. Molekul transmiter mengisi reseptor pada membran otot dan meningkatkan permeabilitas membran terhadap natrium
4. Natrium kemudian berdifusi ke dalam membran dan menyebabkan potensial membran menjadi kurang negatif
5. Apabila nilai ambang potensial terlampaui akan terjadi potensial aksi dan impuls akan berjalan sepanjang membran sel otot dan mengakibatkan otot berkontraksi

Otot skeletal tidak akan berkontraksi tanpa stimulasi dari neuron, sedang otot polos dan otot jantung berkontraksi tanpa stimulasi saraf, tetapi kontraksinya dapat dipengaruhi oleh sistem saraf

ENDOTEL VASKULAR

Seluruh sistem peredaran darah dilapisi oleh endotel vaskular. Pada awalnya endotel hanya dipandang sederhana sebagai barier permiabel pasif, akan tetapi pada saat ini banyak fungsi penting lainnya yang sudah dikenali. Secara anatomi, endotel vaskular memisahkan antara kompartemen intra dan ekstra vaskular, menjadi barier selektif yang *permiable*, dan merupakan suatu lapisan yang nontrombogenik.

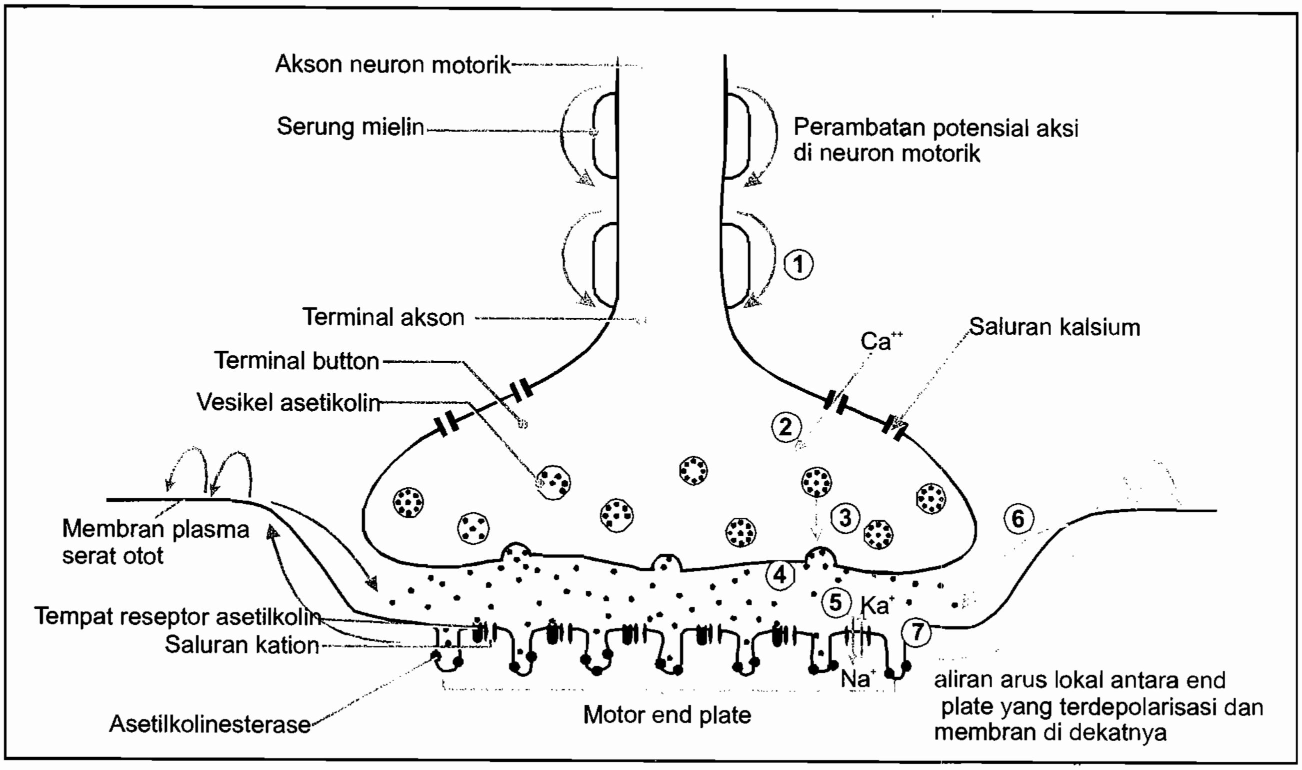
Perubahan struktur dan fungsi endotel mengakibatkan perubahan interaksinya dengan sel-sel serta komponen makromolekul dalam sirkulasi darah dan jaringan di bawahnya. Perubahan ini termasuk meningkatnya permeabilitas endotel terhadap lipoprotein plasma, modifikasi oksidatif dari lipoprotein tersebut, meningkatnya adesi leukosit, ketidakseimbangan antara fungsi pro dan anti



Ujung saraf bebas (nyeri) Badan Ruffini (panas) Badan Meissner (raba)

Badan Pacini (tekanan) Muscle spindle (proprioseptif) Badan Krause (dingin)

Gambar 13. Reseptor sensoris


Akson neuron motorik
Serung mielin
Perambatan potensial aksi di neuron motorik
①
Terminal akson
Terminal button
Vesikel asetikolin
Ca++
Saluran kalsium
②
③
④
⑤
⑥
⑦
Ka+
Na+
Membran plasma serat otot
Tempat reseptor asetilkolin
Saluran kation
Asetilkolinesterase
Motor end plate
aliran arus lokal antara end plate yang terdepolarisasi dan membran di dekatnya

Gambar 14. Sambungan neuromuskular

1) Aksi potensial ke *terminal button* saraf motorik; 2). ion Ca^{++} masuk kedalam *terminal button*; 3). eksositosis vesikel ACh; 4). ACh berdifusi ke ruang antara sel saraf dan sel otot dan berikatan dengan reseptornya (AChR) di *motor end plate* sel otot; 5). Ion Na^{+} masuk ke dalam sel otot sehingga menghasilkan aksi potensial di *motor end plate*; 6). Aksi potensial merambat ke seluruh serat otot; 7). ACh diuraikan oleh asetilkolinesterase di membran otot dan mengakhiri respons sel otot

trombotik dari faktor lokal, *growth stimulator, growth inhibitor*, dan substansi vasoaktif. Manifestasi perubahan struktur dan fungsi endotel ini disebut dengan *disfungsi endotel*, yang berperanan pada inisiasi, progresi dan komplikasi dari berbagai bentuk penyakit inflamasi dan degenerasi. *Growth promoting factors* untuk sel endotel seperti *vascular endothelial growth factor (VEGH)* dibentuk pada tempat inflamasi, mengakibatkan penyimpangan respons angiogenik. Pada artritis reumatoid, pembuluh darah yang baru ini mempunyai perananpenting dalam membentuk dan mempertahankan pannus.

ANATOMI DAN FUNGSI DARI ENDOTEL NORMAL

Lokasi endotel merupakan faktor penting dalam interaksinya dengan sel didalam peredaran darah dan jaringan sekitarmya.

Endotel memegang peranan penting pada sistem koagulasi dan fibrinolitik. Beberapa mekanisme antikoagulan alamiah berkaitan dengan endotel dan ekspresinya bervariasi tergantung dari vaskular bed. Hal ini meliputi mekanisme heparin-antitrombin, mekanisme protein C-trombomodulin, dan *tissue plasminogen aktivator mechanism*. Disfungsi sel endotel dapat mengaktifkan sifat protrombotik dari trombosit yaitu sintesis kofaktor adesif, seperti faktor von Willebrand, fibronectin, dan thrombospondin; komponen prokoagulan seperti faktor V dan inhibitor jalur fibrinolitik dikenal sebagai *plasminogen activator inhibitor-1*, yang mengurangi kecepatan penghancuran fibrin. Sehingga endotel mempunyai peranan "pro" dan "anti" *hemostatic-thrombotic*.

Sebelum ditemukannya *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF), "irama" kardiovaskular dipandang hanya sebagai fungsi dari respons otot polos vaskular terhadap rangsangan saraf atau hormon di sirkulasi. Ditemukanya EDRF sebagai *nitric oxide* endogen dan pengenalan terhadap mekanisme kerjanya pada vasodilatasi, pertahanan sel dan ekspresi gen telah banyak meningkatkan pengertian kita terhadap regulasi "irama" vaskular. Sejumlah substansi dari endotel menyeimbangkan aksi vasorelaksasi dari *nitric oxide* dan prostasiklin. Vasokonstriktor ini termasuk angiotensin II yang dihasilkan permukaan endotel oleh *angiotensin-converting enzim; platelet-derived growth factor* (PDGF), yang disekresi oleh sel endothel dan bekerja sebagai agonis dari kontraksi otot polos; dan endothelin 1 yang merupakan vasokonstriktor yang unik.

Endotel vaskular menghasilkan bermacam-macam sitokin, *growth factor* dan *growth inhibitor* yang bekerja lokal untuk mempengaruhi perilaku sel-sel vaskular yang berdekatan dan beriteraksi dengan elemen darah.

DISFUNGSI ENDOTEL/ENDOTEL TERAKTIVASI

Kerusakan atau aktivasi dari endotel dapat menyebabkan induksi gen yang pada keadaan fisiologis tertekan. Banyak faktor yang mempengaruhi ekspresi gen endotel selama inflamasi. Penyebabnya dapat berupa perubahan hemodinamik, sitokin atau protease lokal, infeksi virus, radikal bebas dan lipid teroksidasi.

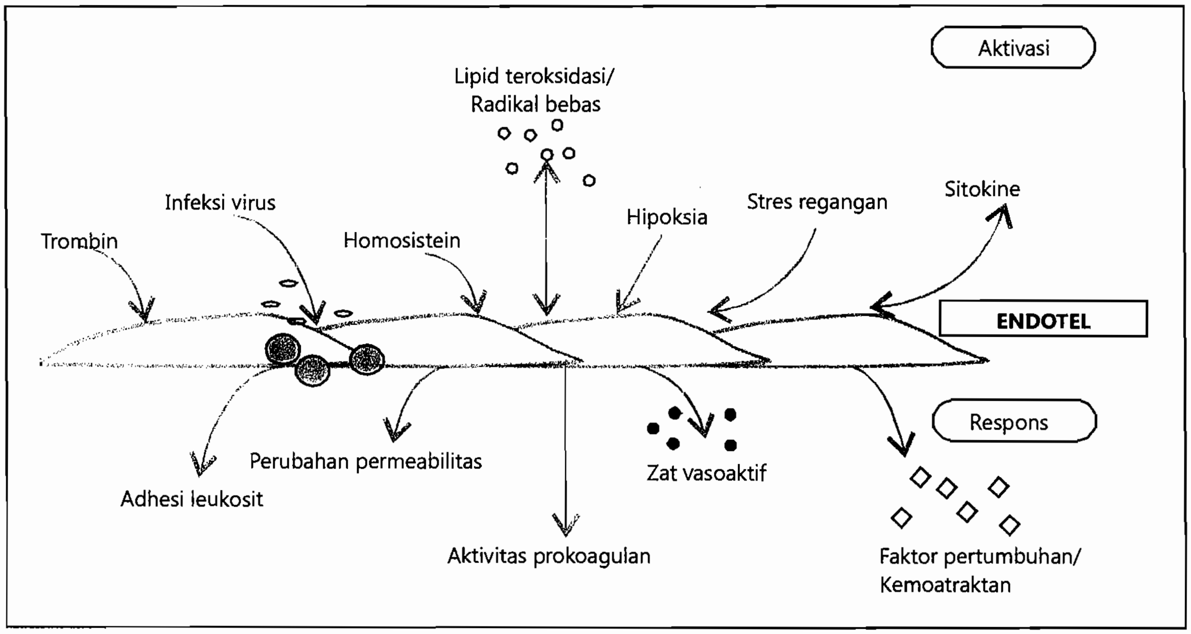
EKSPRESI DARI MOLEKUL ADESI LEUKOSIT

Interaksi molekular antara leukosit dalam sirkulasi dan endotel memegang peranan penting pada inflamasi. Netrofil dan monosit menghasilkan *parakrin growth factor* dan sitokin, faktor sitotoksik terhadap sel tetangga, dan menyebabkan degradasi dari jaringan ikat lokal. Langkah pertama pengambilan leukosit ke subendotelial adalah melalui penempelan (attachment) sel leukosit ke endotel. Endotel yang sehat tidak akan mengikat leukosit. Tetapi neutrofil, monosit, dan limfosit akan terikat dengan molekul adesi leukosit yang baru terekspresi pada permukaan endotel sebagai respons terhadap agen-agen aktivator seperti interleukin 1, tumor nekrosis faktor α lipo-polisakarida dan lipid teroksidasi.

Proses penempelan dan diapedesis leukosit melibatkan sejumlah molekul adesi dan kemokin. Endotel dan leukosit memainkan peranan yang aktif dalam proses ini, termasuk memulai *rolling atau thetering, signaling process, strong attachment step* dan migrasi sel transendotel dari leukosit. Banyak yang sudah dipelajari dari proses ini melalui genetika dari tikus dan bermacam-macam model inflamasi.

PRODUKSI *GROWTH FACTOR* MELALUI AKTIVASI ENDOTEL

Endotel teraktivasi merupakan sumber penting *growth factor* untuk sel otot polos dan fibroblast. *Platelet-derived groth factor* (PDGF), mitogen yang berperanan pada penyembuhan luka dan aterosklerosis, diekspresikan oleh sel endotel. Penginduksi alamiah paling efektif produksi PDGF oleh sel endotel adalah α-trombin, yang merupakan komponen protease dari sistem koagulasi yang meningkatkan ekspresi gen PDGF melalui mekanisme yang unik. Endotel juga memproduksi *growth faktor* lainnya untuk sel-sel jaringan ikat seperti *insuli-like growth faktor 1, basic fibroblast growth factor* dan *transforming growth factor β*. Mitogens ini berperanan pada fibrosis yang terlihat pada banyak penyakit inflamasi.



Gambar 15. Proses terjadinya disfungsi endotel.

Sejumlah stimulator yang berperanan terhadap proses aktivasi sel endotel. Sejumlah respons dari endotel yang dikaitkan dengan progresi dari penyakit vaskular dan inflamasi. Dikutip dari Vaskular endothelium. Klippel J.H.K. Primer on the rheumatic Diseases. 12th ed, Canada : Arthritis Foundation. 2001; 2931-

REFERENSI

Dicorleto P.E. Vaskular endothelium. Klippel J.H.K. Primer on the rheumatic Diseases. 12th ed, Canada : Arthritis Foundation. 2001; 2931-

Isbagio H, Setiyohadi B. Sendi, membran sinovia, rawan sendi dan otot skelet. Dalam Noer Syaifullah. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ketiga. 1996 : 16-.

Human physiology : Muscle (cited 2005 Sept). Available from : http//people.eku.edu.

Langley LL, Telford IR, Christensen JB. Dynamic anatomy and physiology. 5 thed Mc. Graw-Hill. New York. 1980 : 112 - 40.

Langley LL, Telford IR, Christensen JB. Dynamic anatomy and physiology. 5 thed Mc. Graw-Hill. New York. 1980 : 212 - 28.

Landau RB. Essential human anatomy and physiology. 2 nd ed. Scott and Foresman. London. 1980 : 21934-.

Park K.D, Cornblath D.R. Peripheral Nerves. Klippel J.H.K. Primer on the rheumatic Diseases. 12th ed, Canada : Arthritis Foundation. 2001; 3133-.

407

IMUNOGENETIKA PENYAKIT REUMATIK

Joewono Soeroso

PENDAHULUAN

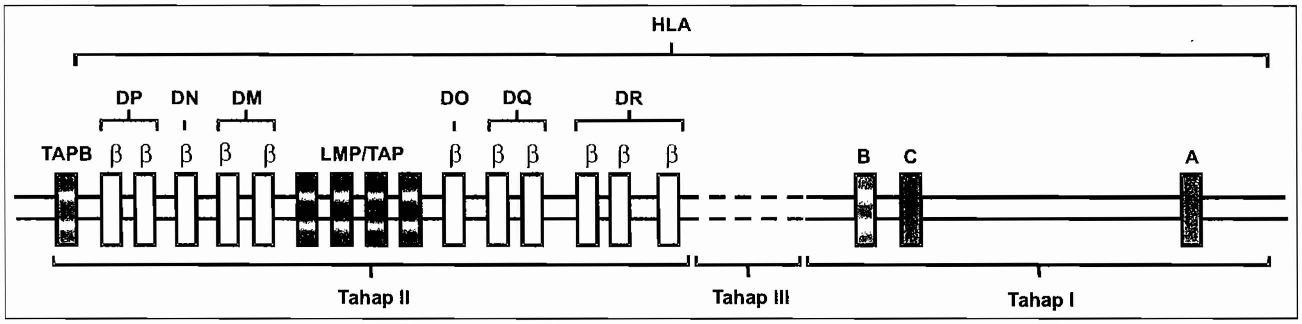
Imunogenetika adalah suatu konsep pendekatan genetik untuk mengetahui hubungan antara gen respons imun dengan suatu kondisi atau penyakit. Tujuan dari imunogenetika adalah untuk membuka wawasan bagi pencegahan primer, terapi, maupun pencegahan sekunder. Dengan mengetahui gen yang berasosiasi dengan suatu penyakit, bisa diperkirakan jenis antigen yang mencetus penyakit, dan bisa dilakukan modulasi, modifikasi, atau koreksi pada gen tersebut. Berbagai gen yang berperan pada penyakit yang terkait respons imun antara lain; 1) gen *human leucocyte antigen* (HLA) 2) gen *cell receptor* (TCR T) 3) gen sitokin 4) gen reseptor sitokin dan 5) gen imunoglobulin, dan 6) gen HSP (*heat shock protein*)

Komponen genetik yang banyak dihubungkan dengan penyakit reumatik adalah gen respons imun yang terletak pada *major histocompatibility complex* (MHC). Pada MHC terletak gen penyandi berbagai molekul respons imun yang paling berperan pada penyakit yang terkait dengan gen respons imun. Makalah ini difokuskan pada HLA, yang mana mekanisme molekularnya sudah difahami.

Faktor risiko genetik dari penyakit reumatik otoimun dapat berupa; 1) variasi/keragaman susunan nukleotida pada gen yang disebut sebagai polimorfisme dan 2) defek genetik akibat mutasi, defek pada proses translasi dan modifikasi pasca translasi. Kedua keadaan tersebut bisa menimbulkan gangguan pada sistem sinyal selular yang akhirnya bisa menimbulkan suatu penyakit.

MHC

Region MHC pada manusia merupakan kelompok gen yang berperan respons imun. Gen-gen pada MHC tersusun atas DNA yang terletak pada kromosom 6p21.31 (pada kromosom no 6, lengan pendek, pita no 21 sampai 3. Lebih dari 200 gen disandi pada MHC, 40 di antaranya adalah gen *human* HLA. Pada MHC terdapat 3 regio penyandi yaitu, MHC kelas II yang menyandi HLA kelas II (HLA-D [P,N,M,O,Q,R]), gen *transporter associated with antigen processing* (TAP), yang berperan pada pemrosesan antigen oleh HLA kelas I, dan gen *latent membrane protein* (LMP). Urutan berikut adalah MHC kelas III yang menyandi berbagai protein yang berperan pada respons imun dan inflamasi, seperti TNF-α dan β, *heat shock protein* (HSP), komplemen (C2 dan C4), dan sebagainya.

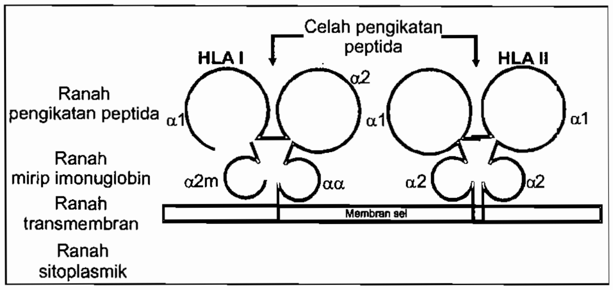


Gambar 1. Organisasi gen MHC manusia pada lengan pendek kromosom 6

Urutan terakhir adalah MHC kelas I yang menyandi HLA kelas I (HLA-B, HLA-C, HLA- A).

HLA

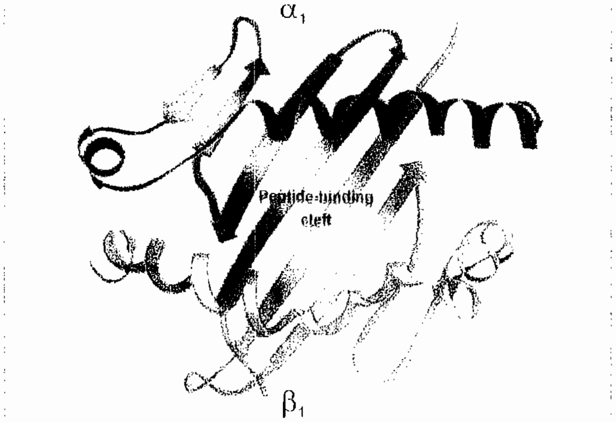
HLA merupakan molekul yang berperan pada presentasi antigen. HLA kelas I berfungsi untuk mempresentasi antigen oleh sel T CD8+. HLA-kelas II pada presentasi antigen oleh APC kepada sel T CD4+, untuk selanjutnya terjadi aktivasi sistem kekebalan adaptif, kearah sistem imun selular atau imun humoral. Pada HLA kelas I terdapat 2 ranah pengikatan peptida (α 1 dan α 2), 2 ranah mirip imunoglobulin (β_2m dan α3), 1 ranah transmembran dan 1 ranah sitoplasmik HLA kelas II terdiri dari 2 rantai polipeptida yaitu rantai a dengan berat molekul 33 kD (kilo Dalton) dan rantai β (28 kD).



Gambar 2 Gambaran skematik molekul HLA kelas I dan HLA Kelas II. Pada HLA kelas I terdapat 2 ranah pengikatan peptida (α 1 dan α 2), 2 ranah mirip imunoglobulin (β_2m dan α3), 1 ranah transmembran dan 1 ranah sitoplasmik. Pada HLA kelas II terdapat 2 ranah pengikatan peptida (α1 dan β1), 2 ranah mirip imunoglobulin (α2 dan β2), 2 ranah transmembran dan 2 ranah sitoplasmik.

POLIMORFISME HLA

Polimorfisme adalah variasi sekuens nukleotida dari orang ke orang pada suatu lokus gen. HLA merupakan molekul paling polimorfik di antara semua molekul di dalam tubuh manusia. Keadaan ini disebabkan merupakan molekul HLA paling sering terpapar dengan dunia luar, dalam hal ini adalah antigen eksogen (alloantigen). Karena paparan-paparan dari antigen yang berbeda-beda, celah pengikatan peptida, strukturnya mengalami adaptasi dan evolusi sehingga susunan asam aminonya sangat bervariasi. Variasi susunan asam amino pada HVR tersebut dapat mempengaruhi respons imun dan berkaitan penyakit otoimun.. Gen yang paling polimorfik adalah gen HLA-DR yang terdiri lebih dari 330 subtipe. Bentuk polimorfisme antara lain; polimorfisme biasa, polimorfisme nukelotida tunggal atau *single nucleotide polymorphism* (SNP), dan polimorfisme mikrosatelit yaitu pengulangan tandem tiga atau empat atau lima nukleotida yang sama pada suatu gen. Struktur nukleotida pada HVR sering mirip dengan antigen eksogen, dan ini sering disebut sebagai *shared epitope* (SE).



Gambar 3. Kristalografi sinar X dari HLA-DRB1*(dari atas). Lokasi asam amino residu 70 – 74 yang polimorfik pada celah pengikatan peptida pada HVR dari rantai β HLA-DRB1*yang sering dihubungkan dengan AR

LINKAGE DISQUILIBRIUM

Linkage disequilibrium (LD) adalah keberadaan bersama suatu alel HLA dengan alel HLA lain seperti, HLA-DR, DP dan DQ atau dengan gen lain (mis; C4). Gen HLA diturunkan kepada filialnya tanpa mengikuti hukum Mendel, sehingga frekuensinya pada filial sulit diperhitungkan. LD antara suatu HLA dengan HLA yang lain atau gen lain dapat menunjukkan peningkatan risiko suatu penyakit·

PENENTUAN TIPE HLA

Tipe HLA dapat ditentukan melalui 2 cara:

Pada Gen Penyandi Molekul HLA:

Di sini ditentukan susunan nukleotida gen HLA tersebut. Metode yang sering dilakukan adalah *polymerase chain reaction* (PCR), baik dengan hibridisasi maupun deteksi sekuens nukleotida (sekuensing). Cara penulisan HLA adalah HLA-lokus gen-asterix (*)-digit, misalnya HLA-DRB1*01. (Tabel 1)

Pada Molekul-Protein HLA

Molekul HLA adalah produk (ekspresi) dari gen HLA. Penentuan tipe HLA ini biasanya dilakukan dengan

Tabel 1. Contoh Nomenklatur Gen HLA kelas II

Nama	Menunjukkan
HLA	Regio HLA dan prefiks untuk gen penyandi HLA
HLA-DRB1	Lokus gen HLA tertentu, misal: DRB1
HLA-DRB1*13	Kelompok alel penyandi molekul DR13
HLA-DRB1*1301	HLA-DRB1*13 yang spesifik
HLA-DRB1*1301N	Alel nol HLA-DRB1*13 (tidak menyandi molekul HLA)
HLA-DRB1*13012	Alel HLA-DRB1*13 yang dibedakan karena mutasi
HLA-DRB1*1301102	Alel d HLA-DRB1*13 dengan mutasi diluar region penyandian
HLA-DRB1*1301102N	Alel nol HLA-DRB1*13dengan mutasi di luar region penyandian

metode serologis (reaksi antigen-antibodi), oleh sebab itu disebut juga dengan spesifisitas serologis (*serological specificities*). Cara penulisan hanya lokusnya (Tabel 1).

NOMENKLATUR GEN HLA

Di bawah ini adalah contoh cara pemberian nama gen HLA kelas II berdasarkan nomenklatur HLA tahun 2000 (Bodmer). Nomenklatur tersebut dibuat atas dasar susunan nukleotida (ATGC) dari suatu gen. Untuk gen HLA kelas I, juga berlaku cara yang sama.

HUBUNGAN POLIMORFISME HLA DENGAN BERBAGAI PENYAKIT REUMATIK

Hubungan Polimorfisme HLA. dengan berbagai penyakit reumatik otoimun dilaporkan pertamakali oleh Stastny (1978) yang menemukan asosiasi antara molekul MHC kelas II, yaitu HLA-DR4 dengan artritis reumatoid (AR).

Tabel 2. Hubungan HLA Kelas I dengan Berbagai Penyakit Reumatik Autoimun

Gen HLA (PCR)	Molekul HLA (tes serologis) = *serological specificities*	Penyakit
B*2701, B*2702, B*2703, B*2704, B*2708, B*2709, B*2710	B27	Ankylosing spondilitis (RR=90*), *reactive arthritis*, Sindrom Reiter, *chronic inflammatory bowel disease or psoriatic arthritis*

*RR = risiko relatif

Tabel 3. Hubungan HLA Kelas II dengan Berbagai Penyakit Reumatik Autoimun

Gen HLA (PCR)	Molekul HLA (tes serologis) = serological specities	Penyakit
DPB1*0201		JIA pausiartikular
DRB1*0301	DR3	SLE (*RR=3), Sindrom Sjogren (RR=6), Juvenil dermatomiositis (RR=4), JIA pausiartikular (RR=5)
DRB1*0312	DR3	SLE (RR=3)
DRB1*1501/*1503,	DR15	SLE (RR=3)
DRB1*08	DR8	SLE, (RR=3) dematomiositis (RR=4)
DRB1*0401, DRB1*0403 DRB1*0404	DR4	RA (RR=7), JIA poliarticular dengan RF+(RR=5)
DRB1*0102	DR1	RA (RR=3)

Setelah temuan ini banyak para peneliti lain yang melaporkan hubungan antara HLA-Kelas II tipe lain dengan dengan penyakit reumatik yang lain seperti SLE, dermatomiositis, *Juvenile Idiopathic Arthritis* (JIA), skleroderma, sindrom Sjog-en dan sebagainya. HLA-Kelas I seperti HLA-B27 juga dihubungkan dengan berbagai penyakit, seperti ankylosing spondilitis, artritis reaktif, sindrom Reiter (Tabel 2 dan 3).

HUBUNGAN HLA KELAS I DENGAN PENYAKIT REUMATIK OTOIMUN

HLA-B27 berhubungan erat dengan *ankylosing spondilitis* (AS), 95% pasien AS membawa HLA-B-27 (RR mencapai > 90), *chronic inflammatory bowel disease* (IBD), artritis reaktif dan dan psoriatik artritis. Hubungan HLA-B*2705 dengan AS terdapat pada ras Kaukasian, HLA-B*2706 pada orang Asia Tenggara, dan HLA-B*2709 pada orang Sardinia.

HUBUNGAN HLA KELAS II DENGAN PENYAKIT REUMATIK AUTOIMUN

HLA-DPB1*0201, HLA-DRB1*08 dan HLA-DRB1*05 mempunyai hubungan yang erat dengan JIA (dahulu disebut *Juvenile chronic Arthritis*) tipe pausiartikular. Sedangkan DRB1*0401 dan HLA- DRB1*0404 behubungan denga JIA dengan *rheumatoid factor* (RF) positif, poliartritis dengan RR >100.

Pada AR gen HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*01 HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*14, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, dan kombinasi haplotipe HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 dilaporkan di berbagai negara mempunyai hubungan erat dengan AR. Di Indonesia HLA kelas II yang berhubungan denga AR adalah HLA-DRB1*04 [OR = 2,41(Signifikan/S)], sedangkan HLA-DRB1*01 HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*14, ditemukan tidak berhubungan dengan keberadaan AR Di Indonesia, HLA-DQB1*04 juga berhubungan dengan keberadaan AR [OR = 2,70(S]. HLA-DRB1*04 juga berhubungan dengan peningkatan kecacatan dan peningkatan kadar RF (*rheumatoid factor*). LD antara alel HLA-DRB-HLA-DQB juga berhubungan dengan peningkatan kepekaan keberadaan dari berbagai penyakit reumatik. LD biasanya ditulis dengan istilah kombinasi haplotipe. Pada AR kombinasi haplotipe HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 [OR = 4,16(S)], dan kombinasi haplotipe HLA-DRB1* 04-HLA-DQB1*03[OR=4,01] mempunyai hubungan dengan AR.

HLA-DRB1*0312, HLA-DRB1*1501, HLA-*1503, HLA-DRB1*08 juga mempunyai berhubungan erat dengan keberadan SLE, mungkin keadaan ini juga berhubungan dengan LD dari HLA-DR3 dan HLA-DR2 denga alel nol gen C4A Alel nol gen C4A menimbulkan defek struktural pada molekul C4 sehingga molekul C4 tidak berfungsi secara normal. Gen lain yang berhubungan dengan SLE antara lain gen FcgRIIa, FcgRIIIa, MBL, dan IL-1Ra.

MEKANISME MOLEKULAR HUBUNGAN HLA DENGAN PENYAKIT REUMATIK OTOIMUN

HLA Kelas I

Hubungan antara HLA kelas I dengan penyakit reumatik dapat jelaskan melalui konsep *shared epitope/*SE antara bakteri intraselular atau produknya dengan HLA-B27, yang mana HLA-B27 sebagai otoantigen dikenali oleh sistem kekebalan sebagai eksoantigen. Keadaan ini dapat menimbulkan reaksi pengikatan oleh sistem kekebalan selular. Pada AS misalnya, dapat terjadi aktivasi sel T CD8+ oleh HLA-B27 pada APC yang berperan sebagi otoantigen, yang mana sel T CD8+ akan mengekspresi perforin dan granzyme untuk menghancurkan berbagai sel yang mengekspresi HLA-B27. Konsep SE ini hampir identik dengan yang terjadi pada HLA kelas II (lihat uraian di bawah ini)

HLA Kelas II

Salah satu teori yang dapat diterima untuk menghubungan polimorfisme HLA kelas II dengan AR adalah teori mimikri molekular. Kesamaan susunan nukleotida pada HVR dengan antigen eksogen sering disebut dgn konsep SE. Sekuens asam amino nomor 70-71-72-73-74 (QKRAA, QRRAA, RRRAA) pada celah pengikatan peptida HLA-DR ternyata mempunyai struktur yang sama dengan protein asing seperti E. Coli dnaJ, *EBV-gp110* dsb. Dimulai sejak kehidupan janin, di mana terjadi seleksi sel T di kelenjar timus. Sel epitel kelenjar timus mengajari sel T yang dipapar dengan ribuan otoantigen termasuk peptida HLA kelas II, agar kelak sel T dapat toleran terhadap autoantigen tersebut. Kelompok sel T CD4+ yang otoreaktif kuat terhadap SE akan mengalami apoptosis (*seleksi negatif*), sedangkan kelompok sel T CD4+ yang otoreaktif rendah terhadap SE tetap hidup dan bersirkulasi (*seleksi positif*).

Tabel 4 Asosiasi Antara SE yang Berupa Sekuens Asam Amino 70 - 74 pada Rantai β, HLA-DRB1* dengan AR

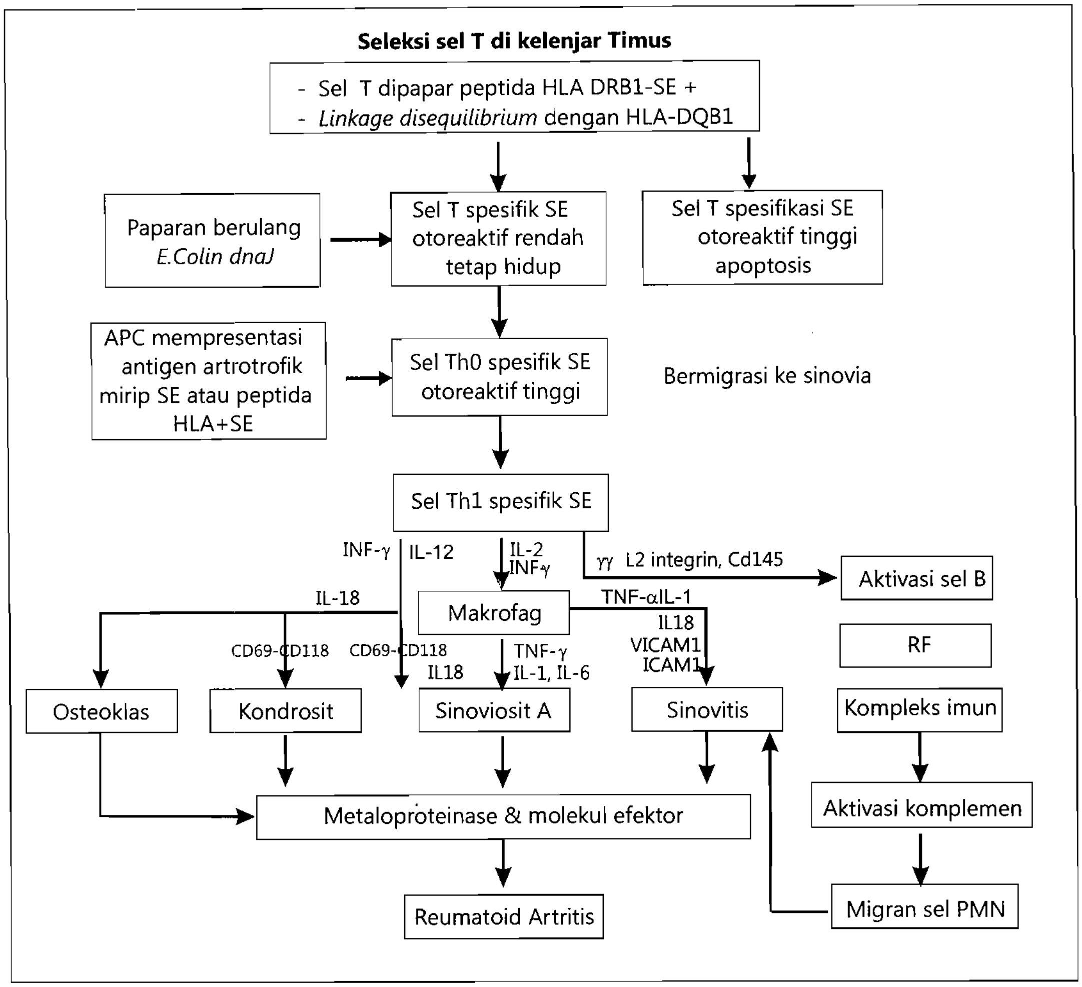
HLA-DRB1*	Sekuens Asam Amino					Asosiasi
	70	71	72	73	74	
0401	Q	K	R	A	A	Risiko
0403	Q	R	R	A	A	Risiko
0404	Q	R	R	A	A	Risiko
0102	Q	R	R	A	A	Risiko
1001	R	R	R	A	A	Risiko
1419	Q	K	R	A	A	Risiko
0402	D	E	R	A	A	Protektif
0439	Q	R	R	A	E	Tidak ada

Catatan: Q = glutamin, K = lisin, R = arginin, A = alanin, D = asam aspartat, E = asam glutamat

Sebelum timbul penyakit secara klinis, sel T CD4+ otoreaktif rendah mengalami paparan berulang oleh antigen eksogen mirip SE misalnya *E. Coli dnaJ* yang diekspresi kontinyu oleh *E. Coli* di dalam usus manusia atau oleh SE yang dipresentasi HLA kelas II atau oleh HLA-DRB1* yang membawa SE (HLA-DRB1*SE+). Paparan berulang tersebut merubah sel T CD4+ menjadi lebih otoreaktif terhadap SE. Sel T CD4+ otoreaktif kemudian bermigrasi dari darah perifer ke jaringan sinovia·

Di dalam jaringan sinovia, antigen artrotrofik, seperti *EBV-gp110* (*Epstein Barr Virus-glycoprotein* 110), antigen eksogen lain atau peptida diri yang membawa SE atau HLA-DRB1*SE+ sendiri juga dapat memicu aktivasi dan proliferasi sel T CD4+ otoreaktif terhadap SE untuk mengawali penyakit AR+·

HLA kelas II seperti HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, juga mempunyai asosiasi yang kuat dengan SLE, demikian juga kombinasi haplotipe HLA-DQA1*0103-DQB1*0201, kombinasi haplotipe DPB1*0301-DPB1*1401, defisiensi C2, dan polimorfisme *T-cell receptor b-chain* [37,38]. Keberadaan LD tidak berarti bahwa lokus HLA-DR secara tersendiri yang meningkatkan kepekaan timbulnya


Seleksi sel T di kelenjar Timus
- Sel T dipapar peptida HLA DRB1-SE +
- Linkage disequilibrium dengan HLA-DQB1
Paparan berulang E.Colin dnaJ
Sel T spesifik SE otoreaktif rendah tetap hidup
Sel T spesifikasi SE otoreaktif tinggi apoptosis
APC mempresentasi antigen artrotrofik mirip SE atau peptida HLA+SE
Sel Th0 spesifik SE otoreaktif tinggi
Bermigrasi ke sinovia
Sel Th1 spesifik SE
INF-γ
IL-12
IL-2 INFγ
γγ L2 integrin, Cd145
Aktivasi sel B
IL-18
Makrofag
TNF-αIL-1
IL18
VICAM1
ICAM1
RF
CD69-CD118
CD69-CD118
IL18
TNF-γ
IL-1, IL-6
Osteoklas
Kondrosit
Sinoviosit A
Sinovitis
Kompleks imun
Aktivasi komplemen
Metaloproteinase & molekul efektor
Reumatoid Artritis
Migran sel PMN

Gambar 4. Model peran HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* pada patogenesis AR, berdasarkan kosep mimikri molekular

SLE, tetapi mungkin akibat LD dengan gen lain seperti polimorfisme gen *tumor necrosis factor* (TNF)β, yang terletak pada MHC kelas III atau mungkin gen C1, C4, C2, FcgRIIa, FcgRIIIa, MBL, dan IL-1Ra·

REFERENSI

Anthony Nolan Bone Marrow Trust. 2001 (http://anthonynolan.com).

Andreas J, Bengtsson AA, Sturfelt G, Truedsson L. Analysis of HLA DR, HLA DQ, C4A, FcãRIIa, FcãRIIIa, MBL, and IL-1Ra allelic variants in Caucasian systemic lupus erythematosus patients suggests an effect of the combined FcãRIIa R/R and IL-1Ra 2/2 genotypes on disease susceptibility Arthritis Res Ther. 2004; 6(6): R557-R562.

Albani S, Carson DA,. A multistep molecular mimicry hypothesis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunology Today 1996; 17(10):466-470.

Auger I, Roudier J,. A Function for the QKRAA amino acid motif : mediating binding of dnaJ to dnaK implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA DR4. J Clin Invest 1997; 99(8):1818-1822.

Bolstad AI, Roland R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome Jonsson Arthritis Res 2002; 4:353-359

Creamer P, Loughlin J. Genetic Factors in Rheumatic Diseases In: Rheumatology. Editors; Klippel JH, Dieppe PA. St. Louis Mosby Company 1999 (CD-ROM).

Dinarello CA, Moldawer LL, 2000. Proinflammatory and anti Inflammatory cytokines in rheumatoid artrhritis. Thousand Oaks : Amgen Inc, pp. 3-21.

Gregersen PK, 1997. Genetic analysis of rheumatic diseases. In (Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB eds.). Textbook of Rheumatology 5th ed. Philadelphia. WB Saunders Coy, pp. 209-227.

Hall FC, Bowness, 1996. HLA and disesase: From molecular function to disease association. In : (Browning M, McMichael A eds.). HLA and MHC: genes, molecule and functions. Oxford : Bios Scientific Publications, pp. 353-376.

Howard MC, Spack EG, Choudury K, Greten TF, Schneck JP, 1999. MHC-based diagnostics and theurapeutics-clinical application for disesease-linked genes. Trends Immunology 20(4): 161-164.

IMGT(IMunoGeneTics)-HLA, 2003. Database sequence data. http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla.

Judajana FM. Kuliah immunologi molekular. Kursus Persiapan Disertasi. Graha Masyarakat Ilmiah. FK Universitas Airlanga, Surabaya 2005

Klein J, Sato A, 2000. The HLA system : First of two parts. N Engl J Med 343(10):702-709.

La Cava A, Lee Nelson J, Ollier WER, McGregor A, Keystone CE, Carter JC, Scaffuli JS, Berry CC, Carson DA, Albani S, 1997. Genetic bias in immune responses to a cassette shared by different microorganisms in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Invest 100(3):658-663.

Marsh SGE, Bodmer JG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Ehrlich HA, Hansen JA, Mach B, Mayr WR, Parham P, Pertersdorf EW, Sasazuki T, Th Schreuder GM, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI, 2001. Nomenclature for factors of the HLA system, 2000. Tissue Antigen 57:236-283.

Reveille JD.Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. J Rheumatol Suppl. 2005 Jan;72:1031-.

Salamon H, Klitz W, Easteal S, Gao X,. Erlich HA, Fernandez-Viña,. Trachtenberg EA, McWeeney SK, Nelson MP, Thomson G, 1999. Evolution of HLA Class II Molecules : Allelic and Amino Acid Site Variability Accross Populations. Genetics 152:393400-.

Soeroso J. Hubungan HLA-DRB dan HLA-DQB1 dengan reumatoid artritis. (Disertasi). Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga 2004.

Sediva A, Hoza J, Nemcova D, Pospisilova D, Bartunkova J, Vencovsky J.Immunological investigation in children with juvenile chronic arthritis. Med Sci Monit. 2001 Jan-Feb;7(1):99-104.

Varnavidou-Nicolaidou A, Karpasitou K, Georgiou D, Stylianou G, Kokkofitou A, Michalis C, Constantina C, Gregoriadou C, Kyriakides G.HLA-B27 in the Greek Cypriot population: distribution of subtypes in patients with ankylosing spondylitis and other HLA-B27-related diseases. The possible protective role of B*2707. Hum Immunol. 2004 Dec;65(12):14511454-.

408

ARTROSENTESIS DAN ANALISIS CAIRAN SENDI

Sumariyono

PENDAHULUAN

Artrosentesis (aspirasi cairan sendi) dan analisis cairan sendi merupakan pemeriksaan yang sangat penting di bidang reumatologi, baik untuk diagnosis maupun tatalaksana penyakit reumatik. Analisis cairan sendi bisa di analogikan seperti pemeriksaan urinalisis untuk menilai kelainan traktus urinarius. Pemeriksaan ini terdiri dari pemeriksaan makros, mikroskopis, dan beberapa pemeriksaan khusus, dimana dari pemeriksaan ini cairan sendi abnormal dapat dikelompokkan menjadi 4 kategori, yaitu non inflamasi, inflamasi, purulen dan hemoragik. Walaupun dari masing-masing kategori tersebut terdapat beberapa penyakit yang menyebabkanya, tetapi paling tidak pemeriksaan ini dapat mempersempit diagnosis banding. Berdasarkan hasil analisis sejumlah penelitian, Shmerling menyimpulkan bahwa ada dua alasan terpenting dari analisis cairan sendi adalah untuk identifikasi infeksi sendi dan diagnosis artropati kristal. Pada umumnya cairan sendi diperoleh dari lutut, walaupun dapat juga dari sendi-sendi lainnya seperti bahu, siku, dan pergelangan kaki.

SINOVIUM

Sinovium adalah jaringan yang menutupi semua permukaan sendi, kecuali *weight bearing surface* sendi diartrodial manusia normal. Jaringan ini terdiri dari 1-3 lapis sel dan menutupi suatu matriks, dimana matriks tersebut bisa berupa jaringan lemak, jaringan fibrosa, areolar atau periosteal, tergantung dari lokasinya di dalam sendi. Sinovium normal memiliki vaskularisasi yang baik dan menghasilkan sinovia atau cairan sendi.

SINOVIA

Sinovia (cairan sendi) adalah lapisan cairan tipis yang mengisi ruang sendi normal, cairan sendi ini memberikan nutrisi esensial dan membersihkan sisa metabolisme dari kondrosit di dalam rawan sendi. Selain itu sinovia juga berfungsi sebagi pelumas dan sebagai perekat. Sebagai pelumas sinovia melumasi permukaan sendi yang mendapat beban mekanik, sedang sebagai perekat, sinovia meningkatkan stabilitas dan menjaga agar permukaan sendi tetap pada posisi normalnya (pada relnya) pada saat sendi digerakkan. Viskositas yang tinggi dari cairan sendi terjadi karena adanya asam hyaluronat yang disekresi oleh *fibroblas-like B cells* di dalam sinovium.

FISIOLOGI SINOVIA (CAIRAN SENDI)

Cairan sendi normal adalah ultra filtrat atau dialisat dari plasma. Dengan demikian kadar ion-ion dan molekul-molekul kecil ekivalen dengan kadarnya didalam plasma, sedang protein kadarnya lebih rendah. Molekul-molekul yang berpindah dari plasma ke cairan sendi pertama harus melewati endotel mikrovaskular, kemudian harus melalui matriks di sekeliling sel sinovia. Barier yang paling kritikal adalah endotel. Protein plasma yang melewati barier ini bergerak melalui difusi dengan tingkat kecepatan yang berbanding terbalik dengan ukuran molekulnya.

Sebaliknya kembalinya cairan dari cairan sendi ke plasma tidak *size selective*. Setelah molekul protein melewati endotel dan masuk ke interstitiel, protein ini akan dibersihkan kembali ke plasma melalui saluran limfe. Konsentrasi protein-protein tertentu di dalam cairan sinovia mencerminkan keseimbangan dari dua proses tersebut. Hal inilah yang menjelaskan kenapa rasio konsentrasi cairan sendi dengan plasma (CS/P) dari protein besar lebih rendah dari protein yang lebih kecil seperti albumin. Rasio albumin adalah 0,2-0,3 pada sendi lutut normal, sedang rasio fibrinogen jauh lebih kecil karena ukuranya jauh lebih besar. Relatif tidak adanya fibrinogen pada cairan sendi ini menjelaskan kenapa cairan sendi normal tidak membeku. Pada efusi patologis, permeabilitas endotel meningkat dan kadar proteinya meningkat mendekati kadarnya di plasma, sehingga kadar fibrinogen juga meningkat yang menyebabkan aspirat cairan sendi menjadi beku.

ARTROSENTESIS

Indikasi

Diagnostik

- Membantu diagnosis artritis
- Memberikan konfirmasi diagnosis klinis
- Selama pengobatan artritis septik, artrosentesis dilakukan secara serial untuk menghitung jumlah leukosit, pengecatan gram dan kultur cairan sendi.

Terapeutik

- Artrosentesis saja
  - Evakuasi kristal untuk mengurangi inflamasi pada pseudogout akut dan *crytal induced* artritis yang lain.
  - Evakuasi serial pada artritis septik untuk mengurangi destruksi sendi.
- Pemberian kortikosteroid intraartikular
  - Mengontrol inflamasi steril pada sendi, bila obat anti inflamasi non steroid telah gagal, kemungkinan akan gagal atau merupakan kontraindikasi.
  - Mempersingkat periode nyeri pada artritis gout.
  - Menghilangkan nyeri inflamasi dengan cepat
  - Membantu terapi fisik pada kontraktur sendi.

Kontraindikasi

Diagnostik

- Infeksi jaringan lunak yang menutupi sendi
- Bakteriemi
- Secara anatomis tidak bisa dilakukan
- Pasien tidak kooperatif

Terapeutik

- Kontraindikasi diagnostik
- Instabilitas sendi
- Nekrosis avaskular
- Artritis septik

Bahan dan Alat

- Spuit sesuai dengan keperluan
- Jarum spuit : no 25 untuk sendi kecil, no 21 untuk sendi lain, no 15 -8 untuk efusi purulen (pus)
- Desinfektan iodin
- Alkohol
- Kasa steril
- Anestesi lokal (bila diperlukan)
- Sarung tangan
- Pulpen
- Plester
- Tabung gelas
- Tabung steril untuk kultur
- Lain-lain sesuai kebutuhan: media kultur, kortikosteroid

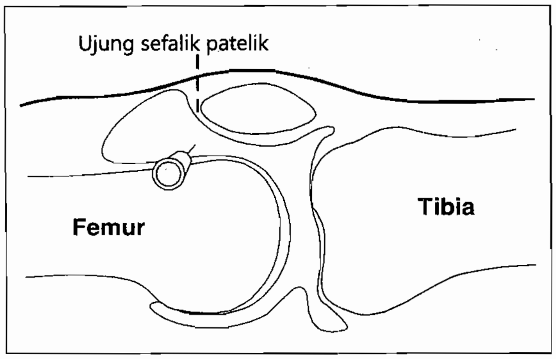
Prosedur Tindakan (Umum)

- Sebelum melakukan aspirasi cairan sendi :
  - Lakukan pemeriksaan fisik sendi dan bila perlu periksa foto sendi yang akan diaspirasi
  - Harus dikuasai anatomi regional sendi yang akan diaspirasi untukmenghindari kerusakan struktur-struktur vital seperti pembuluh darah dan saraf.
- Harus dilakukan teknik yang steril untuk menghindari terjadinya artritis septik. Untuk desinfekti dipakai iodine dan alkohol. Dokter harus memakai sarung tangan untuk menghindari kontak dengan darah dan cairan sendi pasien.
- Untuk mengurangi rasa nyeri dapat digunakan semprotan etilklorida. Bila diperlukan dapat digunakan prokain untuk anastesi lokal.
- Selama dilakukan prosedur aspirasi harus diingatkan kepada pasien untuk selalu rileks dan tidak banyak menggerakkan sendi.

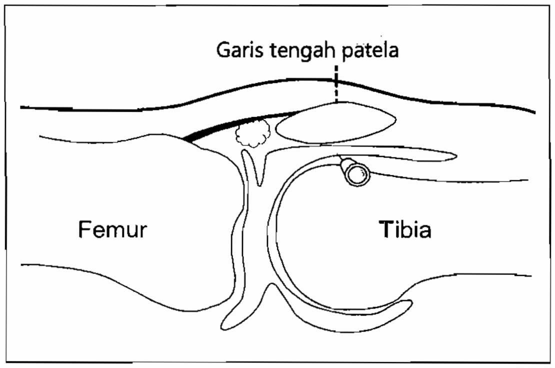
Prosedur Tindakan (Khusus)

SENDI LUTUT

Pada efusi sendi lutut yang besar, tusukan dari lateral secara langsung pada tengah-tengah tonjolan suprapatela lebih mudah dan lebih enak untuk pasien.Tonjolan suprapatela ini dapat diperjelas dengan menekan ke lateral dari bagian medial. Dengan menggunakan ujung pulpen dilakukan pemberian tanda pada daerah target yaitu lebih kurang pada tepi atas patella (*cephalad border of patella*). Tada ini akan masih terlihat dalam waktu yang cukup untuk melakukan desinfeksi, anastesi dan artrosentesi. Pada efusi sendi yang sedikit lebih baik dilakukan tusukan dari medial di bawah titik tengah patella.



Gambar 1. Tusukan sendi lutut dari lateral pada efusi sendi yang banyak.



Gambar 2. Tusukan sendi lutut dari medial

ANALISIS CAIRAN SENDI

Jenis-jenis Pemeriksaan Cairan Sendi

Jenis-jenis pemeriksaan yang dilakukan pada analisis cairan sendi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Analisis Cairan Sendi: Jenis-jenis Pemeriksaan

Rutin

- Pemeriksaan makroskopis: warna, kejernihan, viskositas, potensi terbentuknya bekuan, volume
- Pemeriksaan mikroskopis: jumlah leukosit, hitung jenis leukosit, pemeriksaan sediaan basah dengan mikroskop polarisasi dan fase kontras

Khusus

Mikrobiologi: pengecatan khusus (silver, PAS, Ziehl Nielsen), kultur bakteri, jamur, virus atau M tuberkulosis, analisis antigen atau asam nukleat mikroba (PCR)

Serologi: kadar komplemen hemolitik (CH_{50}), kadar Komponen komplemen (C_3 dan C_4), autoantibodi (RF, ANA, Anti CCP)

Kimiawi: glukosa, protein total, pH, pO2, asam organik (asam laktat dan asam suksinat), LDH (*lactate dehydrogenase*)

Keterangan:

ANA: *antinuclear antibody*; CCP : *cyclic citrullinated peptide*; PAS : *periodic acid Schiff*; RF : *rheumatoid factor*

PEMERIKSAAN MAKROSKOPIS

Pemeriksaan makroskopis cairan sendi merupakan pemeriksaan bedside. Tujuan pemeriksaan ini adalah untuk menentukan cairan sendi tersebut termasuk dalam kelompok : 1) normal, 2) non inflamasi, 3) inflamasi, 4) purulen atau 5) hemoragik. Diagnosis spesifik jarang bisa dibuat hanya berdasar pemeriksaan makroskopis saja.

Gambaran analisis cairan sendi normal dan patologis dapat dilihat pada tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Gambaran Analisis Cairan Sendi Normal

Jenis Pemeriksaan	Nilai Normal	Rata-rata
PH	7.3 – 7.43	7.38
Jumlah leukosit/mm^3	13 – 180	63
PMN	0 – 25	7
Limfosit	0 – 78	24
Monosit	0 – 71	48
Sel sinovia	0 – 12	4
Protein total g/dl	1.2 – 3.0	1.8
Albumin (%)	56 – 63	60
Globulin (%)	37 – 44	40
Hyaluronat g/dl		0.3

Tabel 3. Gambaran Analisis Cairan Sendi Patologis

Kriteria	Noninflamasi (grup I)	Inflamasi (grup II)	Purulen (Grup III)
Volume (ml, lutut)	Biasanya > 4	Biasanya >4	Biasanya > 4
Warna	Xantokrom	Xantokrom atau putih	Putih
Kejernihan	Transparan	Translusen atau opak	Opak
Viskositas	Tinggi	Rendah	Sangat rendah
Bekuan musin	Sedang sampai baik	Sedang sampai buruk	Buruk
Bekuan spontan	Sering	Sering	Sering
Jumlah leukosit/mm^3	< 3000	3.000 -50.000	50.000-300.000
Polimorfonuklear (%)	< 25 %	> 70 %	> 90 %

Bekuan

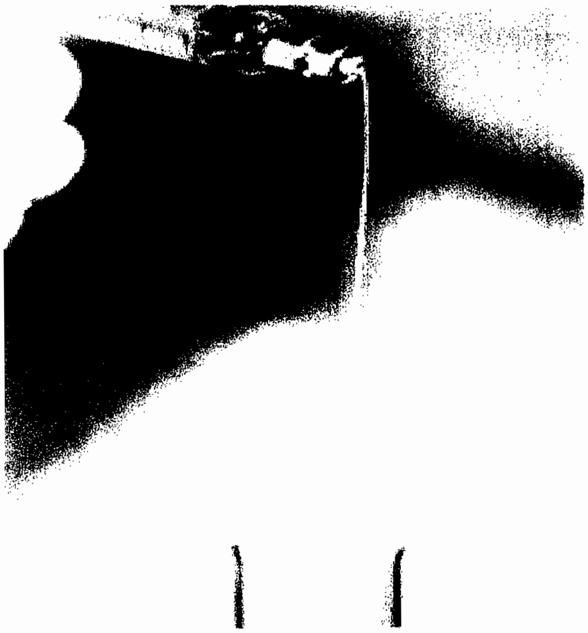
Cairan sinovia sedikit sekali kandungan protein pembekuan seperti fibrinogen, protrombin, faktor V, faktor VII dan tromboplastin jaringan. Sehingga cairan sinovia normal tidak akan membeku. Tetapi pada kondisi inflamasi "membran dialisat " sendi menjadi rusak sehingga protein dengan berat molekul yang lebih besar seperti protein-protein pembekuan akan menerobos masuk ke cairan sinovia, sehingga cairan sinovia pada penyakit sendi inflamasi bisa membeku dan kecepatan terbentuknya bekuan berkorelasi dengan derajat inflamasi sinovia.

Volume

Sendi normal umumnya hanya mengandung sedikit cairan sendi., bahkan pada sendi besar seperti lutut hanya mengandung 3 -4 ml cairan sinovia. Pada kondisi sinovitis, yang mengakibatkan rusaknya "membran dialisat" sendi, sejumlah besar cairan bisa berakumulasi pada ruang sendi. Meskipun volume cairan sendi tidak dapat membedakan kelainan sendi inflamasi dan noninflamasi, tetapi volume aspirat pada aspirasi serial bermanfaat untuk menilai hasil pengobatan karena penurunan volume aspirat biasanya sesuai dengan perbaikan klinis.

Viskositas

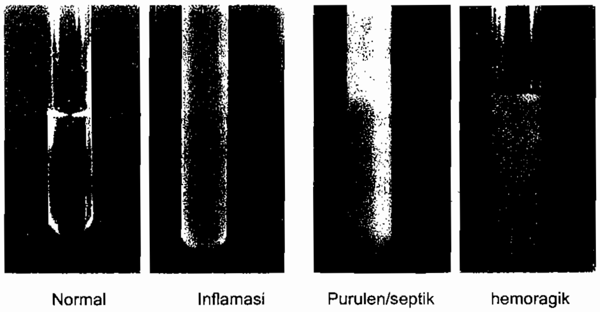
Cairan sendi normal sangat kental, karena tingginya konsentrasi polimer hyaluronat. Asam hyaluronat merupakan komponen non protein utama cairan sinovia dan berperan penting pada lubrikasi jaringan sinovia. Pada penyakit sendi inflamasi asam hyaluronat rusak atau mengalami depolimerisasi, yang menurunkan viskositas cairan sendi. Viskositas merupakan penilaian tidak langsung dari konsentrasi asam hyaluronat pada cairan sinivia. Penilaian viskositas cairan sendi dilakukan denganpemeriksaan "string test", yaitu melihat cairan sendi pada saat dialirkan dari spuit ke tabung gelas. Pada cairan sendi normal akan dapat membentuk juluran *(string out)* 7 cm–10 cm atau lebih. Pemeriksaan lain adalah dengan menggunakan viscometer. Pemeriksaan bekuan musin juga merupakan pemeriksan untuk menilai konsentrasi polimer asam hyaluronat. Pemeriksaan bekuan musin dilakukan dengan cara menambahkan 1 bagian cairan sendi ke dalam 4 bagian asam asetat 2%. Pada cairan sendi normal atau kelompok I akan membentuk bekuan, sedang pada cairan sendi kelompok II dan III (inflamasi dan purulen) akan terbentuk bekuan yang buruk atau kurang baik.



Gambar3. Pemeriksaan viskositas (kekentalan) cairan sendi dengan *string test*

Warna dan kejernihan

Cairan Sendi normal tidak berwarna seperti air atau putih telor. Pada sendi inflamasi jumlah leukosit dan eritrosit pada cairan sinovia meningkat. Eritrosit pada sinovia selanjutnya akan mengalami kerusakan yang akan memberikan warna kekuningan (xantochrome) pada cairan sendi inflamasi. Leukosit akan membuat warna cairan sendi menjadi putih, sehingga semakin tinggi jumlah leukosit cairan sendi akan berwarna putih atau krem seperti pada artritis septik. Selain dipengaruhi oleh jumlah eritrosit dan leukosit, warna cairan sendi juga dipengaruhi oleh jenis kuman dan kristal yang ada dalam cairan sendi. *Staphylococcus aureus* akan memberikan pigmen keemasan, *serratia marcescens* akan memberikan warna kemerahan dan kristal monosodium urat akan memberikan warna putih seperti susu.



Gambar 4. Warna beberapa kelompok cairan sendi

PEMERIKSAAN MIKROSKOPIS

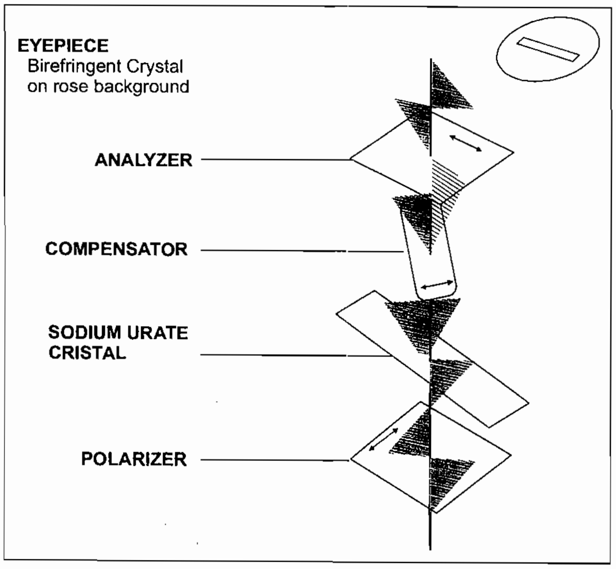
Jumlah dan hitung Jenis Leukosit

Pemeriksaan jumlah dan hitung jenis leukosit sangat membantu dalam mengelompokkan cairan sendi. Paling tidak pemeriksaan ini dapat membedakan kelompok inflamasi dan non inflamasi. Pada cairan sendi kelompok II seperti artritis reumatoid jumlah leukosit umumnya 3000-50.000 sel/ml, sedang pada kelompok III jumlah leukosit biasanya di atas 50.000/ml. Pada cairan sendi normal umumnya PMN kurang dari 25%, sedang pada kelompok inflamasi PMN umumnya lebih dari 70% (inflamasi kelompok II PMN > 70%, kelompok III > 90%).

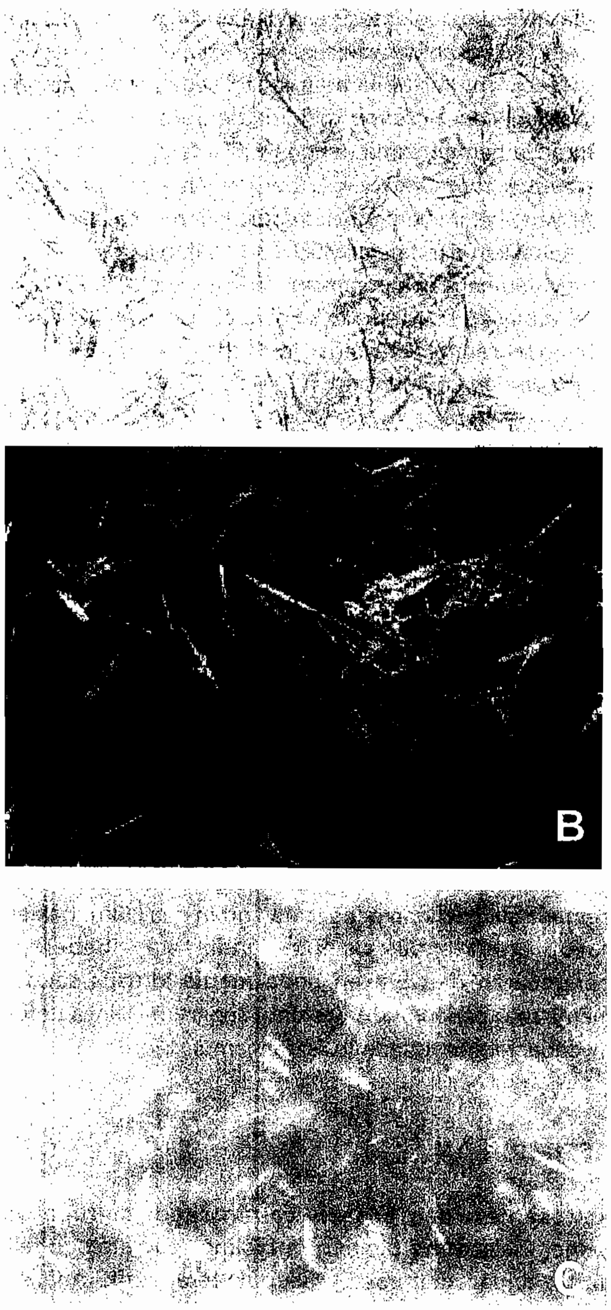
Kristal

Pemeriksaan kristal sebaiknya dilakukan pada sediaan basah segera setelah aspirasi cairan sendi. Kristal monosodium urat dapat diperiksa dengan mikroskop cahaya biasa, tetapi untuk pemeriksaan yang lebih baik memerlukan mikroskop polarisasi. Pada mikroskop polarisasi ini terdapat dua *polarizing plate*. Pertama disebut *polarizer* yang diletakkan antara sumber cahaya dan gelas objek (bahan), kedua disebut *analyzer* yang diletakkan antara gelas objek (bahan) dan observer dan diletakkan pada posisi 90 derajad dari *polarizer*. Dengan posisi demikian tidak ada cahaya yang ke mata observer, yang dilihat observer hanya lapangan gelap. Setiap bahan yang membiaskan cahaya (termasuk MSU atau CPPD) bila diletakkan pada objek gelas di antara kedua *polarizing plate* tersebut akan membiaskan cahaya dan tampak sebagai warna putih pada lapangan gelap. Gambaran pada lapangan gelap dapat diperkuat dengan menambahkan kompensator merah yang diletakkan di antara kedua *polarizing plate*. Aksis dari kompensator ini diletakkan 45 derajat terhadap *analzer* maupun *polarizer*. Kompensator ini akan menghambat komponen merah dari cahaya sebesar seperempat panjang gelombang, yang mengakibatkan lapangan pandang menjadi berwarna merah. Pada kondisi demikian kristal MSU atau CPPD akan berwarna kuning atau biru tergantung posisi aksis dari kristal terhadap aksis dari *slow vibration* dari cahaya pada kompensator. Dengan cara memutar MSU atau CPPD 90 derajad akan merubah kristal biru menjadi kuning dan kuning menjadi biru

Kristal MSU berbentuk batang dengan ukuran sekitar 40 um (4 kali leukosit). Kristal ini sangat berpendar sehingga pada mikroskop polarisasi tampak sangat terang.



Gambar 5. Prinsip-prinsip mikroskop polarisasi



Gambar 6. Kristal Monosodium urat

a. Kristal MSU pada mikroskop cahaya biasa.
b. Kristal MSU pada lapangan pandang gelap dengan menggunakan mikroskop polarisasi tanpa kompensator.
c. Kristal MSU pada mikroskop polarisasi dengan kompensator merah; disini tampak kristal MSU berwarna kuning bila aksis kristal paralel dengan aksis dari *slow vibration* dari kompensator, dan berwarna biru bila aksis kristal MSU tegak lurus dengan aksis *slow vibration* dari kompensaror.

Gambar ini dibuat oleh Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM.

Pada mikroskop polarisasi yang ditambahkan kompensator merah, MSU akan berwarna kuning bila arah kristal paralel, dan berwarna biru bila arah kristal tegak lurus dengan aksis dari *slow vibration* dari kompensator. Kristal CPPD ukuranya hampir sama dengan MSU, tetapi lebih sering berbentuk rhomboid. CPPD berpendar lemah sehingga bagi yang belum berpengalaman sulit untuk melihat kristal ini. Kebalikan dari kristal MSU, pada mikroskop polarisasi yang ditambahkan kompensator merah, kristal CPPD akan berwarna biru bila arah kristal paralel, dan akan berwarna kuning bila arah kristal tegak lurus dengan aksis dari *slow vibration* dari kompensator.

PEMERIKSAAN MIKROBIOLOGI

Artritis septik harus selalu dipikirkan terutama pada artritis inflamasi yang : terjadi bersama dengan infeksi ditempat lain (endokarditis, selulits, pneumonia), sebelumnya terdapat kerusakan sendi serta pada pasien-pasien diabetes dan pasca transplantasi. Pada pengelompokkan cairan sendi, artritis septik termasuk kelompok III, yang biasanya jumlah leukositnya lebih dari 50.000/ml. Tetapi kadang-kadang cairan sendi septik dapat memberi gambaran sebagai kelompok II, sebaliknya cairan sendi kelompok III dapat juga terjadi pada artritiis inflamasi non infeksi seperti gout dan pseudogout. Pada umumnya pemeriksaan dengan pengecatan gram dan kultur bakteri cukup untuk analisis cairan sendi, tetapi beberapa pengecatan dan biakan pada media khusus sangat membantu pada kondisi tertentu seperti misalnya untuk mycobacterium tuberkulosis dan jamur.

KESIMPULAN

Artrosentesi dan analisis cairan sendi merupakan pemeriksaan yang penting di bidang reumatologi baik untuk tujuan diagnostik maupun terapeutik. Analisis cairan sendi terdiri dari pemeriksaan makroskopis, mikroskopis dan beberapa pemeriksaan khusus. Berdasarkan pemeriksaan analisis cairan sendi, cairan sendi abnormal dapat dikelompokkan menjadi cairan sendi non inflamasi, inflamasi, purulen dan hemoragik. Manfaat utama analisis cairan sendi adalah identifikasi infeksi dengan pengecatan gram dan biakan cairan sendi, serta identifikasi kristal terutama monosodium urat dan CPPD dengan menggunakan mikroskop biasa dan lebih baik lagi bila dilakukan dengan menggunakan mikroskop polarisasi. Manfaat lain dari pemeriksaan ini adalah dapat mempersempit diagnosis banding artritis.

REFERENSI

Fye KH. Arthrocentesis, synovial fluid analysis, and synovial biopsy. In: Klippel JH. Primer on the rheumatic diseases. 12th edit. 2001 : 138144-.

Gatter RA, Schumacher HR. A practical handbook of joint fluid analysis. 2nd edit. 1991.

Mikuls TR. Synovial fluid analysis. In : Koopman WJ and Moreland LW. Arthritis and allied conditions. 15th edit. 2005 : 8196-.

Setiyohadi, sumaryono. Aspirasi cairan sendi/artrosentesis. In : Sumaryono, Alwi I, Sudoyo AW. Prosedur tindakan di bidang Ilmu Penyakit Dalam. 1999 : 227233-.m

Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assay in the diagnosis of joint disease : a literature survey. Ann Rheum Dis 2002 ; 61: 493498-.

409

PEMERIKSAAN *C-REACTIVE PROTEIN*, FAKTOR REUMATOID, AUTOANTIBODI DAN KOMPLEMEN

Arnadi, NG Suryadhana, Yoga I Kasjmir

Pada sebagian besar penyakit reumatik,proses inflamasi merupakan gambaran patologik jaringan yang utama. Pada proses inflamasi akan terjadi peningkatan protein fase akut akibat kerusakan jaringan. Di samping itu faktor imunologis juga mendasari sebagian besar penyakit reumatik. Oleh karena itu, dalam menegakkan diagnosis dan penatalaksanaan penyakit reumatik diperlukan pemeriksaan penunjang laboratorium.

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu protein fase akut, terdapat dalam konsentrasi rendah (*trace)* pada manusia. CRP adalah suatu alfa globulin yang timbul dalam serum setelah terjadinya proses inflamasi.Awalnya protein ini disangka mempunyai respons spesifik terhadap C polisakarida dari pneumokokus, tetapi ternyata protein ini adalah suatu reaktan fase akut yang timbul akibat proses inflamasi. CRP terdiri atas berbagai ligan biologik yaitu berupa fosfokolin, fosfolipid lainnya serta protein histon dan merupakan konstituen dari membran sel dan inti sel, yang akan terpapar bila terjadi kerusakan jaringan. CRP mempunyai kemampuan untuk mengaktivasi jalur klasik komplemen setelah berintegrasi dan berikatan dengan berbagai ligan biologik, kemudian memacu perubahan sel fagosit melalui jalur proinflamasi dan anti inflamasi. Pada proses tersebut, CRP diduga mempunyai peranan dalam proses inflamasi.

Adanya stimulus inflamasi akut, konsentrasi CRP akan meningkat secara cepat dan mencapai puncaknya setelah 2-3 hari.Secara umum, konsentrasi CRP merefleksikan luasnya kerusakan jaringan. Bila tidak ada stimulus inflamasi maka konsentrasi CRP serum akan turun dengan relatif cepat dengan waktu paruh sekitar 18 jam. Peningkatan konsentrasi CRP secara persisten menggambarkan adanya proses inflamasi kronik seperti artritis reumatoid, tuberkulosis dan keganasan.

Pengukuran konsentrasi CRP secara akurat menggunakan *immunoassay* atau nefelometri laser. Kadar CRP pada manusia dewasa sehat < 0,2 mg/dl.

Pengukuran CRP berguna untuk menegakkan diagnosis dan penatalaksanaan penyakit reumatik seperti halnya pengukuran laju endap darah. Hanya pengukuran CRP menawarkan suatu kelebihan sebagai pengukuran yang dapat dilakukan secara langsung dalam menentukan

Tabel 1. Kondisi yang Berhubungan dengan Peningkatan Kadar CRP

Normal atau peningkatan tidak signifikan (< 1 mg/dl)	Peningkatan Sedang (1 – 10 mg/dl)	Peningkatan tinggi (> 10 mg/dl)
Kerja berat *Common cold* Kehamilan Gingivitis Stroke Kejang Angina	Infark miokard Keganasan Pankreatitis Infeksi mukosa bronkitis, sistitis Penyakit reumatik	Infeksi bakteri akut Trauma berat Vaskulitis sistemik

Tabel 2. Penyakit Penyakit dengan Peningkatan Kadar CRP

Hampir selalu ada	Sering ada	Kadang kadang ada
Demam reumatik, artritis reumatoid, infeksi bakteri akut, hepatitis akut	Tuberkulosis aktif,tumor ganas stadium lanjut, leprosi, sirosis aktif, luka bakar luas, peritonitis	Sklerosis multipel, sindrom Guillain Barre, cacar air, pasca bedah, penggunaan alat kontrasepsi intrauterin

adanya protein fase akut yang mencerminkan besaran inflamasi dan perubahan-perubahan fase akut oleh peralihan yang relatif cepat dari CRP.[5] Terutama pada penyakit-penyakit yang manifestasi kliniknya tidak begitu mudah di evaluasi secara berkesinambungan misalnya penyakit *crohn*, vaskulitis, infeksi bakteri yang sulit di monitor. Melalui teknik biologi baku berupa seri pemeriksaan CRP akan lebih mudah diikuti perkembangan dari hasil suatu pengobatan. Determinasi CRP terutama di anjurkan dalam situasi sebagai berikut:

1. Penapisan proses radang/nekrotik
2. Diagnosis/monitoring proses radang seperti neonatal, septikemia, meningitis, pneumonia, pyelonefritis, komplikasi pasca bedah, kondisi keganasan.
3. Penilaian gambaran klinik pada kondisi radang seperti kelompok penyakit reumatik atau selama episode akut ataupun infeksi intermiten
4. Diagnosis diferensial kondisi radang seperti SLE, AR ataupun penyakit artritis lainnya, kolitis ulseratif dan kistitis akut/pielomielitis

CARA PEMERIKSAAN

Semula CRP dideteksi melalui reaksi endapan dengan polisakarid C kuman pneumokokus. Setelah tahun 1947 berhasil dilakukan kristalisasi CRP dan dari sini dapat dibuatkan antisera yang spesifik sehingga membuka peluang pemeriksaan protein secara imunokimiawi. Teknik endapan kapiler merupakan cara imunokimiawi yang pertama dan digunakan secara luas sampai lebih dari 25 tahun. Cara pemeriksaan semi kuantitatif tidak dapat mendeteksi konsentrasi yang kurang dari 10 mikrogram/cc. Pengenalan teknik imunodifusi radial memungkinkan penghitungan CRP yang lebih tepat sampai ambang 2 mikrogram/cc, sementara teknik *radioimunoassay* yang amat sensitif telah pula dikembangkan tetapi cara ini sebenarnya tidak diperlukan untuk tujuan klinik karena tidak praktis tetapi lebih di utamakan dalam pengembangan penelitian laboratorium klinik. Bagaimanapun juga, akhir-akhir ini dikembangkan cara nephelometrik yang mengandalkan penggunaan peralatan yang menjamin ketepatan dan kecepatan pemeriksaan kuantitatif. Sementara itu telah banyak dipasarkan pemeriksaan CRP dengan menggunakan sistem aglutinasi lateks dalam bentuk kit yang meskipun tidak kuantitatif tetapi mungkin memiliki nilai terbatas dalam kecepatan sebagai awal penapisan adanya CRP.

CARA AGLUTINASI LATEKS

Prinsip kerja pemeriksaan ini menggunakan partikel lateks *polystyrene* yang permukaannya dibungkus dengan anti CRP sehingga dapat direaksikan dengan serum kontrol positif ataupun negatif pada permukaan kaca benda atau *slide* plastik hitam. Pertama-tama serum pasien di inaktifkan pada suhu 56° Celcius. Lalu diencerkan dan masing-masing diteteskan di atas kaca benda. Kemudian masing-masing satu tetes suspensi lateks anti-CRP ditempatkan di atasnya, dicampur dengan meng-gunakan batang kayu yang telah disediakan atau digerak-gerakkan menggunakan alat penggoyang (*shaker*). Diperhatikan ada tidaknya endapan yang biasanya akan tampak setelah 2 menit. Perlu kehati-hatian atas kemungkinan terjadinya fenomena prozone yaitu terhadap hasil positif yang sebenarnya sangat kuat tetapi tidak tampak pada serum yang tidak di encerkan sehingga perlu dibuktikan dengan cara pengenceran. Dengan teknik *kit* ini dapat dikembangkan lebih lanjut ke arah semi kuantitatif. Di samping itu CRP juga dapat ditentukan dengan teknik endapan kapiler, difusi Ouchterloni, imuno difusi radial dan nephelometri.

Yang perlu diperhatikan dengan teknik ini ialah kemungkinan positif semu oleh adanya faktor reumatoid. Terutama kalau kadar FR nya >1200 I.U/cc. Karena itu dalam pemasaran kit selalu disertakan larutan absorbsi yang terdiri dari larutan antibodi diperoleh dari biri-biri yang digunakan untuk menyisihkan faktor reumatoid tersebut.

Bahan Pemeriksaan

Dapat diperoleh dari sekitar 2cc darah pasien yang dibiarkan membeku dalam keadaan segar penyimpanan maksimum 8 hari pada suhu 2 sampai 8 celcius atau sementara dapat disimpan dalam lemari es suhu di bawah minus 25° Celcius sampai 3 bulan. Serum bekuan ini dihindari pencairan yang berulang-ulang. Bahan serum harus dijaga kejernihannya dengan memusingkan sehingga benar-benar tidak mengandung partikel-partikel ataupun fibrin setelah sentrifugasi.

FAKTOR REUMATOID

Faktor Reumatoid (FR) merupakan antibodi sendiri ter-hadap determinan antigenik pada fragmen Fc dari imunoglobulin. Klas imunoglobulin yang muncul dari antibodi ini ialah IgM, IgA IgG dan IgE. Tetapi yang selama ini diukur ialah faktor reumatoid kelas IgM. Istilah reumatoidnya diberikan karena faktor ini kebanyakan diberikan pada penyakit artritis reumatoid. Berbagai teknik telah dikembangkan, untuk mengukur adanya antibodi ter-sebut. Dapat disebutkan seperti uji aglutinasi, presipitasi, pengikatan komplemen, imunofluoresensi dan radioimun.

Sejarah Faktor Reumatoid

Faktor Reumatoid pertamakali di introduksi oleh patolog Norwegia, Eric Waaler, tahun 1937. Pada waktu itu beliau melihat bahwa eritrosit biri-biri yang tersensitasi dengan zat antinya yang diperoleh dari serum kelinci, dapat digumpalkan oleh serum pasien lues dan artritis reumatoid (AR). Hasilnya, suatu aglutinasi yang agak aneh dibanding hemolisis biasa, kemudian ditelusuri berbagai literatur dan ternyata peneliti lainnya juga menemukan fenomena yang sama, pada pasien sirosis hati dan bronkitis kronis.

Terputus oleh perang dunia kedua, hasil penemuan Waaler ini, seakan-akan telah dilupakan. Akhirnya fenomena yang sama ditemukan oleh Rose dkk (1948) yang pada waktu itu bekerja untuk pasien Rickettsia. Lebih lanjut mereka melakukan pemeriksaan yang sama terhadap pasien AR, Spondilitis Ankilosa, demam reumatik dan penyakit reumatik lainnya. Hasilnya amat menyolok, dibanding pasien AR sendiri yang sekaligus menunjukkan korelasi yang kuat dengan aktivitas penyakit. Meskipun, penerapan klinik yang dilakukan Waaler, masih belum jelas dibandingkan dengan Rose tetapi Waaler dengan jelas menampilkan aspek-aspek imunologiknya sehingga uji pemeriksaan FR, sampai sekarang dikukuhkan sebagai pemeriksaan Waaler-Rose/Rose Waaler.

Istilah Reumatoid Faktor, pertamakali digunakan oleh Pike dkk, tahun 1949, karena faktor ini kebanyakan ditemukan pada penyakit AR. Mulai sejak itu, berbagai upaya modifikasi telah dilakukan, di antaranya Heler dkk (1956) menyatakan kelemahan uji Rose-Waaler oleh adanya faktor imunoglobulin manusia sebagai penghambat aglutinasi. Atas dasar itu, maka diajukan suatu cara yang lebih sensitif yang sifatnya non-imunologik, dengan mengabsorbsikan imunoglobulin manusia pada *tanned* eritrosit biri-biri.

Dasar sistem ini selanjutnya lebih berkembang lagi dengan menggunakan partikel lateks, partikel bentonit, partikel bakteri. Uji Rose-Waaler, memang amat spesifik terhadap AR, terbukti dari sekitar 90% pasien dengan RW pos, menunjukkan AR. Sebaliknya uji RW hanya positip pada sekitar 60% pasien AR. Pengamatan lebih lanjut, menunjukkan bahwa FR itu bukan suatu antibodi tetapi merupakan suatu kelompok zat anti IgG dengan aviditas dan afinitas yang berbeda.

Ciri-ciri Faktor Reumatoid

Faktor Reumatoid mencakup semua klas imunoglobulin, tetapi yang mendapat perhatian khusus hanyalah IgM-FR dan IgG-FR. Sedangkan FR klas imunoglobulin lainnya, sifat patologiknya belum banyak diketahui. Misalnya IgE-FR, kadang-kadang dapat ditemukan pada pasien AR dengan manifestasi ekstra artikular ataupun penyakit paru. IgM-FR mudah ditemukan dalam darah dengan daya aglutinasinya yang kuat. Tidak dapat bergabung mandiri seperti yang terjadi pada IgG-FR. IgM-FR juga menunjukkan kemampuan mengikat komplemen yang lebih besar dibanding IgG-FR.

Faktor Reumatoid merupakan suatu reaksi normal imunitas humoral tubuh terhadap rangsangan antigen tertentu, yang tersebar secara luas dalam irama kehidupan.

Reaksi positif uji FR yang selama ini ditunjukkan baik terhadap gamma globulin manusia ataupun kelinci, terutama termasuk dalam kelas IgM antibodi. Kemungkinan klas lainnya juga ditemukan yaitu IgG dan IgA antibodi dalam bentuk *intermediate complex* dan terdapat terutama di dalam cairan sendi.

Titer yang tinggi bukanlah indikasi beratnya penyakit. Kebanyakan pasien dengan AR hasil pemeriksaan FR nya bisa positif ataupun negatif dengan titer yang berfluktuasi dalam hitungan bulan/tahun[4] Sedangkan pemberian NSAID tidak selamanya dapat mempengaruhi titer FR. Sebaliknya penicillamine dan preparat emas dapat menurunkan secara perlahan sampai menjadi seronegatif. FR yang negatif, dapat digunakan sebagai petunjuk penyakit-penyakit reumatik lainnya seperti ankilo spondilitis, sindrom reiter, enteropati berasosiasi artritis, psoriatik artropati, gout, kondrokalsinosis, piogenik artritis dan penyakit Still.

Terjadinya Faktor Reumatoid

Banyak teori yang mencoba mengungkapkan mekanisme terjadinya FR. Faktor reumatoid itu sendiri sebenarnya tidak patogenik. Dasar imunopatogenik AR, dimulai dengan aktivitas imunologik yang berlangsung terus-menerus. Aktivitas ini berperan sentral dalam patogenesis penyakit AR dan terjadi sebagai respons terhadap *self antigen* (*endogenous*) ataupun *non self-antigen* (*exogenous*). Pada keadaan pertama, tubuh seakan-akan sudah tidak mengenal lagi komponen tubuhnya sendiri, yang kemudian menjadi konsep dasar penyakit oto-imun. Kegagalan pengenalan diri ini dapat terjadi sebagai akibat perubahan komponen tubuh sendiri (*altered antigen*), ataupun perubahan respons imunologik tubuh terhadap komponen tubuh yang normal. Masalahnya kemudian adalah mengapa perubahan-perubahan itu terjadi. Maka mulai dipikirkan adanya faktor luar (*exogenous*) yang bertindak sebagai *Special Stimulating Antigene* yang justru menjamin kelangsungan aktivitas imunologik tersebut. Faktor-faktor luar yang akhir-akhir ini paling banyak di bicarakan, ialah virus yang berperanan sebagai *infective agent.*

Dalam hubungan dengan terjadinya FR, dimulai dengan terjadinya infeksi yang cenderung bersifat kronik dan berkembang dalam persendian merangsang pembentukan antibodi. Zat ini lalu bergabung dengan *infective agent* tersebut dan menimbulkan perubahan antigenik molekul IgG-nya. Adanya ikatan kompleks dan *altered* IgG sebagai antigen baru inilah yang membangkitkan produksi zat antibodi baru yang dikenal sebagai zat anti antibodi. Zat inilah yang pada hakekatnya dikenal sebagai Faktor Reumatoid (FR).

Selanjutnya sarana yang paling adekuat bagi perkembangan lanjut reaksi ini ialah persendian. Karena itu tidak jarang terjadi pada tiap infeksi asalkan melibatkan unsur imunologik, selalu membawa dampak kesakitan pada persendian yang maksudnya agar individu yang bersangkutan menjalani istirahat sehingga proses pemulihan dapat berlangsung secara alami. Ternyata persendian, memiliki kualifikasi yang cocok bagi berkembang/menetapnya respons imun. Tiadanya anyaman pembuluh darah dalam tulang rawan memungkinkan kompleks Ag-Ab menjadi tersembunyi sehingga terhindar dari jangkauan aparat imun. Kombinasi antara FR dan IgG membentuk kompleks imun yang mengaktifkan sistem komplemen dengan manifestasi timbulnya pemanggilan sel-sel neutrofil ke tempat terjadinya radang (kemotaksis). Sel-sel ini kemudian akan memfagosit kompleks imun tadi, dengan melepaskan enzim lisozim. Namun enzim ini sebaliknya akan bertindak sebagai mediator kimiawi atas terjadinya radang sinovitis. Juga *Cell-mediated immunity* ikut berperanan dengan melepaskan limfokin yang juga dapat menimbulkan radang tersebut yang ditujukan untuk melawan oto-antigen yang persisten. Memang telah dibuktikan bahwa FR diproduksi didalam sel-sel plasma pada jaringan subsinovial dan persendian yang meradang. Dengan demikian maka FR terdapat di dalam darah ataupun di dalam cairan sendi.

Beberapa kemungkinan mekanisme kejadian FR ditunjukan dalam beberapa postulat sebagai berikut:

1. Agregat IgG/kompleks imun melahirkan nilai antigen baru pada bagian Fc dari IgG/denaturasi.
2. Daya gabung yang meningkat dari agregat IgG terhadap reseptor dengan afinitas rendah dari sel-sel yang berpotensi membentuk FR.
3. Anomali struktur IgG nya sendiri
4. Kegagalan fungsi kendali dari sel-T penekan, menimbulkan kecenderungan pembentukan auto-antibodi terhadap IgG oleh sel B.
5. Interaksi antara ideotip-antiideotip
6. Reaksi silang antara nilai antigenik Fc. IgG dengan antigen lain terutama antigen dari bahan inti sel.
7. Sensitisasi selama kehamilan
8. Latar belakang genetik yang dikaitkan dengan HLA-DR4.

Penemuan terakhir menunjukkan bahwa artritis reumatoid seropositif, berhubungan erat dengan antigen keselarasan jaringan yaitu HLA-D yang diekspresikan oleh limfosit B dan makrofag. Lebih dari 50% pasien seropositif memiliki HLA-D ini. Sel B poliklonal, memang berpotensi kuat dalam menginduksi produksi FR.

Spesifisitas/Sensitivitas

IgM-FR poliklonal memiliki aneka sfesifisitas. Tidak dapat disebutkan, suatu kekhasan antigenik tertentu, yang benar-benar memegang peranan penting dalam proses terjadinya AR. Dengan demikian, spesifitas FR pada AR, cenderung lebih heterogen daripada penyakit kronik lainnya yang bukan AR. Karena itu FR pada AR cenderung lebih banyak bereaksi dengan IgG hewan daripada FR non reumatik. Demikian juga aviditasnya terhadap agregat IgG lebih tinggi dibanding FR monomerik oleh multivalensi kompleks IgG. Mengenai IgG-FR poliklonal, tidak banyak yang diketahui. Petanda antigenik dari bagian Fc IgG bagi FR klas imunoglobulin lainnya, juga belum jelas. Kenyataan, FR itu merupakan bagian dari imunoglobulin biasa dari orang sehat.

Seperti telah dikemukakan dalam banyak kepustakaan (Suryadhana dkk, 1981), FR ini tidak spesifik terhadap AR. Kenyataan, faktor ini secara umum ditemukan pada pasien-pasien keradangan akut dan kronis, bahkan juga pada individu normal.

Berbagai penyakit kronis lain dengan nama RF yang menunjukkan adanya faktor ini dapat di klasifikasikan sebagai berikut :

- Infeksi viral akut: mononukleosis, hepatitis, influenza dan banyak yang lainnya, sebagai akibat vaksinasi.
- Infeksi parasit: tripanosomiasis, kala azar, malaria, schistosomiasis, filariasis, dsb.
- Penyakit radang kronik: TBC, lepra, lues, brucellosis endokarditis bakterial subakut, salmonellosis, periodontitis. Hepatitis, paru, Cryobulinemia
- Polutan: silikosis, asbestosis
- Neoplasma: setelah iradiasi ataupun kemoterapi.

Adanya faktor ini cenderung ditandai oleh antigemia persisten yang lebih lanjut dapat dibuktikan melalui percobaan hiper imunisasi kelinci dengan antigen bakteri. Banyak kelainan ini dikaitkan dengan keadaan hipergammaglobulinemia ataupun kompleks imun yang beredar dalam darah, maka dapat pula di masukan, penyakit hati kronik, paru kronik, cryobulinemia.

Dengan kenyataan ini, maka FR itu sendiri sering merupakan indikator *in vivo* terhadap penyakit-penyakit dengan latar belakang kompleks imun dengan kecenderungan menjadi kronik. Walaupun tak spesifik AR, tetapi faktor ini dapat menjadi perintis timbulnya penyakit AR. Sementara hasil positif juga ditemukan pada penyakit reumatik lainnya seperti sjogren, SLE, sklerosis sistemik dan penyakit jaringan ikat campuran (MCTD). Pada individu normal sehat, prevalensi lateks positif cenderung meningkat seiring meningkatnya usia.

Arti spesifitas bagi imunolog ialah adanya struktur imunokimiawi tertentu pada IgG-nya sedangkan bagi reumatolog, hanya mempersoalkan efisiensi diagnosisnya. Dalam hubungan ini berbagai upaya modifikasi telah dicoba seperti yang tiada henti-hentinya dilakukan Klein dkk

Tempat Diproduksinya Faktor Reumatoid

Pada pasien AR, seperti juga pada individu yang sehat hanya sedikit imunoglobulin ataupun FR yang diproduksi oleh sel-sel yang berada dalam sirkulasi.

Bagaimana juga, limfosit-limfosit yang terdapat dalam aliran darah, dapat dirangsang oleh mitogen sel-sel-B untuk memproduksi imunoglobulin secara *in vitro*. Tetapi sejumlah besar sel-sel dari kompartemen lainnya, telah dapat ditunjukkan memproduksi FR. Telah diketahui bahwa cairan sinovial reumatoid kaya dengan IgG-FR, IgM-FR dan IgA-FR. Jadi FR pada cairan sendi, kemungkinan besar diproduksi secara lokal oleh limfosit-limfosit yang terletak dalam membran sinovial ataupun cairannya sendiri. Agen yang merintis produksi lokal, sampai saat ini masih belum diketahui. Agaknya memang berbagai faktor itu datangnya secara bertahap ataupun simultan yang tanpa disadari terekam oleh tubuh sedikit demi sedikit dan akhirnya tinggal memerlukan hadirnya suatu penyulut (*trigger*) untuk timbulnya penyakit tersebut.

Mengenai tempat diproduksinya FR pada penyakit kronik lainnya belum dapat diungkapkan, tetapi kemungkinan seperti modus produksi imunoglobulin umumnya.

Imunopatogenesis Faktor Reumatoid

Sebenarnya, FR bersifat non-patogenik. Terbukti pada tranfusi dengan IgM-FR tidak dapat menginduksi artritis bahkan IgM-FR dapat mengurangi serum *sickness*, lisis oleh komplemen dan aktivitas sitotoksik selular, tetapi hadirnya FR dapat menjadi pemacu dan pemantapan proses yang ditunjang oleh hal-hal sebagai berikut:

- Pasien seropositif, menunjukkan penampilan klinik dan komplikasi yang lebih berat dibanding seronegatif. Pasien seronegatif, mempunyai prognosa yang lebih baik.
- Pengamatan *in-vitro* menunjukkan bahwa IgM-FR diproduksi secara spontan oleh limfosit perifer pada seropositif, sedang seronegatif, tidak.
- Pasien dengan titer FR yang tinggi, menunjukkan prognosis yang buruk dan lebih sering tampil dalam manifestasi ekstra artikular seperti nodul-nodul subkutan, fibrosis paru, vaskulitis, perikarditis. Hal ini dikaitkan dengan ditemukan CIC (*Circulating Immune Complex*).
- IgM-FR poliklonal mampu mangaktifkan komplemen, sehingga tidak diragukan keterlibatannya, dalam berbagai kerusakan jaringan.
- Meningkatnya kadar IgG-FR, dikaitkan dengan meningkatnya kekerapan timbulnya nodul subkutan, LED, jumlah persendian yang terlibat dan menurunnya kadar komplemen.

Kemungkinan efek patologiknya ialah kenyataan data klinik yang menunjukkan hubungan FR dengan aktivitas penyakit terutama manifestasi ekstra-artikularnya. Hal ini juga berlaku bagi IgG-FR, yang lebih cenderung berkaitan dengan penyakit sistemik dan vaskulitis dibanding sinositis.

Efek biologiknya, yang utama ialah kemampuannya mengikat komplemen melalui kompleks imun. Dari sinilah dimulai rangkaian reaksi imun berkepanjangan, yang berakhir dengan kerusakan jaringan. Hampir semua klinisi reumatologi, telah mengamati tidak jelasnya hubungan titer IgM-FR yang tinggi dengan jumlah sendi yang meradang. Tetapi pada negara yang sedang berkembang, titer yang tinggi, dengan jelas menampilkan gambaran khas AR.

Pada anak-anak, adanya IgM-FR menunjukkan poli artikular tipe dewasa dari JRA. Beberapa studi, justru IgG-FR yang menunjukkan korelasi lebih baik dibanding IgM-FR dengan aktivitas penyakit dan manifestasi ekstra artikular, termasuk nodul-nodul subkutan dari pasien AR seropositif. Hal ini berarti, bahwa IgG-FR kemungkinan lebih berperan di banding IgM-FR dalam patogenesis AR.

Inflamasi dan respons imun pada hakekatnya merupakan suatu penampilan dari mekanisme pertahanan tubuh yang saling kait mengkait. Berbagai kerusakan persendian yang terjadi pada AR dimulai dengan suatu inflamasi yang melepaskan zat-zat prostaglandin dari tipe-tipe sel makrofag, sel dendrit, sel endothelial dan beberapa sel limfosit. Hadirnya prostaglandin justru mempunyai arti penting dalam ikut mempertahankan keseimbangan imunologik. Hal ini dimungkinkan karena prostaglandin langsung bekerja terhadap sel-T penekan yang memiliki reseptor prostaglandin, lalu menghambat aktivitas sel-T penekan sehingga meningkatkan fungsi sel-T penolong. Akibatnya sel-T penolong, bekerja tanpa kendali dengan tidak lagi mengindahkan norma-norma sel *recognition* sehingga terbentuklah antibodi yang tidak dikehendaki (Auto-antibodi). Kenyataan dengan ditemukannya prostaglandin yang berlebihan pada daerah sendi inflamasi, praktis menutup kerja sel-T penekan. Rangkaian proses ini dimungkinkan karena sel-T penolong melepaskan zat IL-2 dan IL-3. Interleukin-2, menjamin aktivitas sel-T/B, sedangkan IL-3 sebagai mediator aktif dalam proses radang. Dalam situasi seperti ini, maka FR lah yang pertama dibentuk dari tempat terjadinya inflamasi. Dari sinilah kemudian dimulai rangkaian proses imunologi yang berkelanjutan dengan berbagai efek kliniknya.

Artritis reumatoid, merupakan penyakit kompleks imun ekstravaskular, yang terutama menyerang daerah persendian. Karena cairan sendi pasien AR tidak seperti serumnya, sering mangandung agregat IgG dengan kadar komplemen yang rendah. Jadi faktor ini, justru memegang peranan utama dalam patogenesis penyakit kompleks imun ekstravaskular yang nantinya menghasilkan sinovitis reumatoid, tetapi dengan kenyataan ditemukan faktor ini pada penyakit-penyakit lainnya yang bukan AR, telah menurunkan arti dan peranan FR tersebut, tetapi dengan berbagai alasan dan respek terhadap peranan faktor ini, maka hadirnya FR ini, antara penyakit AR dan penyakit non-reumatik, masih dapat dibedakan pada tabel 4.

Jadi spesifitas jaringan dan kronisitas sinovitis reumatoid, sebagian besar dapat diterangkan dengan kemampuan unik dari faktor reumatoid. Masih ada contoh lain dari autoantibodi dengan afinitas rendah dengan ciri-ciri unik yang membawakan sifat patogeniknya dalam situasi khusus. Memang secara teoritis, hadirnya faktor ini, justru menunjukkan salah satu kegagalan sistem imun tubuh dalam menangani infiltrasi benda asing secara tuntas.

Antibodi yang mula pertama dilepaskan ternyata tidak mampu menetralkan benda asing yang masuk. Upaya tubuh menyelesaikan masalah karena kegagalan pengenalan diri, justru melahirkan antigen-antigen baru, akibatnya timbul perkembangan baru, sebagai reaksi terhadap kenyataan tersebut, dengan membentuk zat anti-antibodi yang dikenal dengan sebutan FR.

Tabel 3. Penyakit yang Berhubungan dengan Faktor Reumatoid

Penyakit Reumatik	Artritis reumatoid, lupus eritematosus sistemik, sklero-derma, *mixed connective tissue disease*, sindrom Sjogren's
Infeksi Viral	*Acquired immunodeficiency syndrome*, mononukleosis, hepatitis, influenza dan setelah vaksinasi
Infeksi parasit	Trypanosomiasis, kala azar, malaria, schistomiasis, filariasis
Infeksi bakterialis kronik	Tuberkulosis, leprosi, sifilis, brucelosis, infektif endokarditis, salmonelosis
Neoplasma	Pasca radiasi atau kemoterapi,
Hyperglobulinemic state	purpura hipergammaglobulinemia, kryoglobulinemia, penyakit hati kronik, penyakit paru kronik

Tabel 4. Perbandingan Faktor Reumatoid pada Artritis Reumatoid dan Penyakit Non-reumatik

Faktor Reumatoid	Artritis Reumatoid	Penyakit non-reumatik
Titer	Tinggi	Rendah
Heterogenitas	++	+
Reaksinya terhadap gammaglobulin manusia dan hewan	lengkap	tidak lengkap
Klas imunoglobulin	IgM, IgG, IgA	terutama IgM
Lokasi produksi	Sinovium dan tempat ekstra-vaskular lainnya	tidak jelas, tetapi bukan pada daerah sinovial.

KEMAKNAAN KLINIK

Faktor reumatoid IgM. Klas ini seperti juga antibodi IgM lainnya, bersifat multivalen yang karenanya memiliki daya aglutinator yang kuat terhadap partikel-partikel yang terbungkus oleh antigen yang bersangkutan. Faktor ini kemungkinan meningkatkan efek biologik kompleks imun yang berinteraksi lemah dan menekan efek kompleks imun yang berinteraksi kuat.

Antibodi ini juga akan mengendapkan agregat IgG, baik dalam bentuk larutan ataupun dalam bentuk gel. Lebih sering terjadi, antibodi ini bergabung dengan IgG monomerik membentuk kompleks yang larut, yang dapat diperlihatkan dalam banyak serum AR melalui cara ultrasentrifugal.

Perubahan titer FR selama perjalanan penyakit tidak memberi makna apapun bagi penyakit yang bersangkutan. Walaupun suatu obat berhasil menurunkan titer FR sampai pada keadaan menjadi seronegatif tetapi dapat kembali menjadi seropositif walaupun secara klinik menunjukkan adanya pemulihan.

Titer FR yang tinggi pada AR mengindikasikan prognosis buruk dan kecenderungan manifestasi ekstra artikular.

Faktor reumatoid IgG. Antibodi ini terdapat berlebihan dalam serum, terutama cairan sendi dari banyak pasien dengan AR berat. Konsentrasi IgG yang tinggi dalam serum dan kecenderungan antibodi ini untuk bergabung sendiri, daripada bergabung dengan agregat IgG, justru akan menyulitkan pengenalannya.

Pada prinsipnya FR-IgG ini, dapat dikenal dengan profil sedimentasinya yang tersendiri sebagai kompleks *intermediate* dalam analisis ultrasentrifugal. Teknik pengenalan antibodi ini telah dikembangkan secara khusus oleh Feltkamp dkk dengan imunofluoresensi tidak langsung. Sebelumnya memang banyak cara telah diperkenalkan tetapi praktis tidak dapat dilakukan secara rutin ataupun dengan cara radio-imun yang ternyata laborious, demikian juga teknik Elisa.

Teknik yang diungkapkan oleh Feltkam ini amat sederhana yaitu kaca benda yang telah berisi hapusan suspensi eritrosit 10% golongan darah O, diinkubasi dengan serum kelinci anti eritrosit, kemudian dengan 1/10 serum pasien ataupun serum kelola. Akhirnya dibubuhi dengan konyugat serum kelinci anti IgG. Kalau yang hendak diteksi FR dari klas IgA tentu saja digunakan konyugat serum kelinci anti IgA. Adanya IgG-FR dalam jumlah besar justru membawa implikasi yang lebih serius dibanding IgM-FR. Para ahli menemukan IgG-FR dalam 60% serum pasien reumatoid vaskulitis dan hanya 9% pada pasien AR. Ditemukan hubungan kuat antara menurunya kadar IgG-FR dan respons pengobatan dari vaskulitis.

Evaluasi kompleks imun (IgG-FR) yang dideteksi dengan Clq dan FR berkorelasi lemah dengan gambaran klinik yang didapat, demikian juga IgM dan IgA-FR Titer IgG-FR yang tinggi, dikaitkan dengan kejadian vaskulitis nekrotikan.dan justeru membawa implikasi yang lebih serius dibanding IgM-FR.

Faktor reumatoid IgA. Mengenai antibodi dari klas IgA, di samping dengan cara tersebut di atas, juga dapat ditunjukkan dengan cara imuno-elektroforesis dan imunoabsorbsi kuantitatif. Di samping terdapat dalam serum, juga dapat ditemukan dalam saliva.

Kepentingan pemeriksaan antibodi ini masih dipertanyakan, karena itu belum dapat dilakukan secara rutin, namun faktor ini belum banyak dipelajari karena dipertanyakan nilai kliniknya. Koopman dkk menemukan bahwa polimer IgA-FR dibuat oleh sel-sel plasma sinovial secara in vitro dan produksinya relatif tidak sensitif terhadap efek stimulasi dari zat-zat mitogenik. Kenyataan ini menunjukkan perbedaan yang jelas antara sistesis IgA-FR dan IgM-FR. Dalam hal ini dipertanyakan apakah perbedaan itu mempunyai arti penting secara klinik pada pasien AR.

Faktor reumatoid IgE. Faktor ini hanya ditemukan dalam jumlah kecil (50–600 ng/cc). Zuraw dkk menemukan peningkatan kadar faktor ini pada 18 dari 20 pasien AR seropositif. Karena kompleks imun IgE dapat melepaskan histamin dam mediator-mediator lainnya dari sel-sel mastosit maka kemungkinan bahwa faktor ini mungkin berperanan dalam memicu terjadinya vaskulitis reumatoid dengan meningkatkan deposit kompleks IgG dalam dinding pembuluh darah.

TEKNIK ANALISIS

Cara yang paling mudah dalam mengukur IgM-FR ialah teknik aglutinasi yaitu cara non imunologik menggunakan lateks dan cara imunologik menggunakan sel darah biri-biri. Baik lateks ataupun sel darah biri-biri ini dimaksudkan sebagai perantara/amboseptor yang memungkinkan pemunculan ikatan antigen antibodi.

Untuk mendapatkan konsistensi hasil pemeriksaan maka perlu digunakan gabungan serum positif kuat dan serum positif lemah yang telah diketahui titernya sebagai kontrol kualitas internal. Idealnya ialah merujuk dua kontrol sera dari WHO sehingga pengukurannya dapat diseragamkan dalam hitungan unit internasional.

PEMERIKSAAN AUTOANTIBODI

Proses patogenik setiap penyakit tidak terlepas kaitannya dengan berbagai proses imunologik, baik yang non spesifik atau spesifik. Kaitan tersebut tentunya terlihat lebih nyata pada penyakit-penyakit autoimun termasuk di dalamnya kelompok penyakit reumatik autoimun seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE), *rheumatoid arthritis* (RA), sindrom Sjogren dan sebagainya.

Proses patologik yang terjadi berkatan erat dengan adanya kompleks (oto)antigen (oto)antibodi yang keberadaannya dapat menimbulkan berbagai masalah yang seius. Perkembangan yang pesat terhadap deteksi antibodi membawa pengaruh terhadap fungsi pemeriksaan antibodi.

Adanya antibodi termasuk autoantibodi sering dipakai dalam upaya membantu penegakkan diagnosis maupun evaluasi perkembangan penyakit dan terapi yang diberikan. Menjadi suatu pertanyaan sejauh mana peran pemeriksaan autoantibodi atau antibodi secara umum dalam proses patogenik penyakit reumatik.

Pembentukan autoantibodi cukup kompleks dan belum ada satu kajian yang mampu menjelaskan secara utuh mekanisme patofisiologiknya. Demikian pula halnya dengan masalah otoimunitas. Pada masalah yang terakhir, dikatakan terdapat kekacauan dalam sistem toleransi imun dengan sentralnya pada *T-helper* dan melahirkan banyak hipotesis, antara lain modifikasi otoantigen, kemiripan atau mimikri molekular antigenik terhadap epitop sel-T, *cross reactive peptide* terhadap epitop sel-B, mekanisme *bypass* idiotipik, aktivasi poliklonal dan sebaginya. Mekanisme lain juga dapat dilihat dari sudut adanya gangguan mekanisme regulasi sel baik dari tingkat thymus sampai ke perifer. Kekacauan ini semakin besar kesempatan terjadinya sejalan dengan semakin bertambahnya usia seseorang.

Autoantibodi relatif mudah ditemukan pada seseorang tanpa disertai penyakit otoimun. Tentunya hal tersebut harus ditunjang oleh sensitivitas pemeriksaan labaoratorium yang tinggi. Apabila demikian maka autoantibodi dapat ditemukan secara universal sebagai mekanisme normal di dalam badan terhadap produk sel. Dengan kata lain autoantibodi dapat merupakan hal fisiologik. Dari sudut pemeriksaan laboratorium, adanya anggapan demikian menimbulkan dua hal yang dapat menjadi hambatan dalam terapan imunologik klinik. Dasarnya adalah, pertama, autoantibodi dapat ditemukan dalam serum orang normal tanpa manifestasi penyakit. Umumnya autoantibodi tersebut berada dalam titer rendah dan memiliki afinitas buruk terhadap antigen yang berkesuaian, serta sebagian besar tergolong imunoglobulin M. Kedua, deteksi auto-antibodi pada umumnya memerlukan data empirik dalam hal ambang batas nilai positif. Dengan kata lain apabila nilai terukur berada di atas ambang tersebut baru dikatakan memiliki kemaknaan klinis.

Umumnya autoantibodi itu sendiri tidak segera menyebabkan penyakit. Oleh karenanya, lebih baik autoantibodi dipandang sebagai petanda (*markers*) proses patologik daripada sebagai agen patologik. Kadarnya yang dapat naik atau turun dapat berkaitan dengan aktivitas penyakit atau sebagai hasil intervensi terapi. Kompleks (oto)antigen dan autoantibodilah yang akan memulai rangkaian penyakit otoimun. Hingga saat ini hipotesis yang dianut adalah autoantibodi baru dikatakan memiliki peran dalam perkembangan suatu penyakit reumatik otoimun apabila ia berperan dalam proses patologiknya.

Autoantibodi yang terbentuk terhadap suatu antigen dapat dimiliki oleh sejumlah penyakit yang berbeda dan yang demikian itu dikenal sebagai antibodi yang tidak spesifik. Salah satunya yang dapat dikelompokkan pada autoantibodi ini adalah *anti nuclear antibody* (ANA). Ditemukannya satu jenis antibodi terhadap satu jenis penyakit reumatik otoimun saja merupakan harapan dari banyak ahli. Namun hal ini masih jauh dari kenyataan karena adanya tumpang tindih berbagai penyakit yang mendasarinya, serta besarnya kemaknaan klinis suatu autoantibodi. Sayangnya disinilah letak kebanyakan keterbatasan pemeriksaan autoantibodi.

Antibodi Antinuklear (ANA)

Antinuklear antibodi merupakan suatu kelompok autoanti-bodi yang spesifik terhadap asam nukleat dan nukleoprotein, ditemukan pada *connective tissue disease* seperti SLE, sklerosis sistemik, *mixed connective tissue diasease (MCTD)* dan sindrom sjogren's primer. ANA pertama kali ditemukan oleh Hargraves pada tahun 1948 pada sumsum tulang pasien SLE. Dengan perkembangan pemeriksaan imunodifusi dapat ditemukan spesifisitas ANA yang baru seperti Sm, *nuclear ribocleoprotein* (nRNP), Ro/SS-A dan La/SS-B.ANA dapat diperiksa dengan menggunakan metode imunofluoresensi. ANA digunakan sebagai pemeriksaan penyaring pada *connective tissue disease*.Dengan pemeriksaan yang baik, 99% pasien SLE menunjuk-kan pemeriksaan yang positif, 68% pada pasien sindrom Sjogrens dan 40% pada pasien skleroderma. ANA juga pada 10% populasi normal yang berusia > 70 tahun.

Antibodi terhadap DNA (Anti dsDNA)

Antibodi terhadap DNA dapat digolongkan dalam antibodi yang reaktif terhadap DNA natif (*double stranded* DNA).Anti dsDNA positif dengan kadar yang tinggi dijumpai pada 73% SLE dan mempunyai arti diagnostik dan prognostik. Kadar anti dsDNA yang rendah ditemukan pada sindrom Sjogrens, artritis reumatoid. Peningkatan kadar anti dsDNA menunjukkan peningkatan aktivitas penyakit. Pada SLE, anti dsDNA mempunyai korelasi yang kuat dengan nefritis lupus dan aktivitas penyakit SLE. Pemeriksaan anti dsDNA dilakukan dengan metoderadioimmunoassay, ELISA dan C.luciliae immunofluoresens.

Antihiston (Nukleosom)

Antibodi antihiston merupakan suatu antibodi terhadap komponen protein nukleosom yaitu kompleks DNA-protein (suatu substruktur dari inaktif kromatin transkripsi). Potein histon terdiri dari H1,H2A,H2B,H3 dan H4.Antibodi ini dapat dideteksi dengan pemeriksaan ELISA, *indirect immunofluoresence* atau imunoblot. Pada 50-70% LES terdapat antibodi antihiston terutama terhadap protein H1, H2B diikuti H2A, H3 serta H4, dan biasanya berhubungan anti dsDNA. Antibodi ini juga ditemukan pada lupus induksi obat dan berhubungan dengan anti ssDNA. Antibodi antihiston juga ditemukan dengan kadar yang rendah pada artritis reumatoid, artritis reumatoid juvenile, sirosis bilier primer, hepatitis autoimun, skleroderma, Epstein Barr virus, penyakit Chagas, schizofrenia, neuropati sensorik, gammopati monoklonal dan kanker.

Anti-Ku

Anti-Ku adalah suatu antibodi terhadap antigen Ku yang terdapat pada kromatin 10S. Anti-Ku terdapat pada *scleroderma-polymyositis overlap syndrome*.Anti-Ku juga ditemukan pada 20-40% serum pasien LES, >20% pada pasien hipertensi pulmonal primer dan > 50% serum pasien penyakit Graves.

Anti snRNP

Anti snRNP adalah suatu auto antibodi terhadap partikel *small nuclear ribocleoprotein* dari RNA. Anti-Sm dan anti U1 snRNP termasuk golongan anti snRNP. Anti U1 snRNP memiliki hubungan klinis sebagai petanda untuk MCTD dan dijumpai 30-40% pasien SLE.Anti Sm mempunyai spesifisitas yang tinggi terhadap SLE (spesifisitas 99%),walaupun hanya ditemukan pada 20-30% pasien SLE.

SS-A/anti Ro

Antibodi ini mempuyai spesifisitas yang berbeda terhadap partikel ribonucleoprotein yaitu partikel ribonucleoprotein 60 kD dan 52 kD. Antibodi Ro ditemukan pada 40-95% Sindrom Sjogren dengan manifestasi ekstraglandular (keterlibatan neurologis, vaskulitis, anemia, limfopenia, trombositopenia) dan 40% pasien SLE.

SS-B/anti La

Targen antigen oleh antibodi ini adalah partikel ribonucleoprotein 47 kD yang mempunyai peranan dalam proses terminasi transkripsi RNA polimerase III. Antibodi ini dijumpai pada 80% pasien Sindrom Sjogren, 10% pasien SLE dan 5% pasien skleroderma

Scl 70 atau Anti Topoisomerase 1

Topoisomerase 1 merupakan antigen yang terdapat dalam sitoplasma. Anti topoisomerase 1 terdapat pada 22-40% pasien skleroderma dan 25-75% pasien sklerosis sistemik. Secara umum anti tropoisomerase 1 merupakan faktor pediktor untuk keterlibatan kulit yang difus, lama penyakit atau hubungan dengan kanker, fibrosis paru, timbulnya parut (scar) pada jari jari dan keterlibatan jantung.

Antisentromer

Antibodi antisentromer mempunyai target pada proses mitosis. Antisentromer ditemukan pada 22-36% pasien sklerosis sistemik. Antisentromer mempunyai korelasi yang erat dengan fenomena Raynauds, CREST (*Calcinosis, Raynauds phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactily* dan *telengiectasia*)

PEMERIKSAAN KOMPLEMEN

Komplemen adalah suatu molekul dari sistem imun yang tidak spesifik. Komplemen terdapat dalam sirkulasi dalam keadaan tidak aktif. Bila terjadi aktivasi oleh antigen, kompleks imun dan lain lain, akan menghasilkan berbagai mediator yang aktif untuk menghancurkan antigen tersebut.

Komplemen merupakan salah satu sistem enzim yang terdiri dari ± 20 protein palasma dan bekerja secara berantai (*self amplifying*) seperti model kaskade pembekuan darah dan fibrinolisis. Komplemen sudah ada dalam serum neonatal, sebelum dibentuknya IgM. Dalam mobilitas elektroforesis, termasuk kelompok alfa dan beta globulin. Komplemen dihasilkan terutama oleh sel hati dan beredar dalam darah sebagai bentuk yang tidak aktif (prekursor), bersifat termolabil. Pengaktifan, berlangsung melalui dua jalur, yaitu jalur klasik (imunologik) dan jalur alternatif (non-imunologik). Kedua jalur berakhir dengan lisis membran sel atau komplek Ag-Ab. Jalur klasik diprakarsai oleh : Clq, Clr, Cls, C4 dan C2. Sedangkan jalur alternatifnya dicetuskan oleh properdin, faktor B, faktor D dan C3. Terminal penghancur kedua jalur tersebut ialah C5-9. Aktivasi ini, masih diimbangi oleh beberapa protein pengatur yaitu inhibitor C1, inaktivator C3b, protein pengikat C4, dan faktor H. sebagai konsekuensi biologik dari aktivitas membranolisis ini dilepaskan berbagai subkomponen dari beberapa komponen yaitu:

- Aktivitas kemotaktik oleh C3a, dan Anafilatoksin oleh C3a dan C5a, yang melepaskan histamin dari basofil ataupun mastosit dan seritinin dari platelet.
- Aktivasi seperti kinin oleh C2 dan C4, yang bekerja meningkatkan permebilitas vaskular dalam sistem amplikasi humoral
- Memacu fagositosis oleh C3b
- Fagositosis dapat terjadi terhadap kompleks Ag-Ab-C3b, karena pemilikan reseptor C3b pada sel neutrofil, makrofag, trombosit dan sel B. hal ini memeperbesar bangunan ikatan kompleks tersebut sehingga lebih mempermudah pengenalan benda asing tersebut yang akhirnya mempercepat aksi pembersihan. Dengan demikian C3b mempunyai efek ganda yaitu di samping sebagai *trigger* dalam menggiring proses penghancuran melalui jalur alternatif, juga sebagai opsonin dalam memacu proses fagositosis. Konsentrasi C3 dan C4, ditemukan meningkat dalam cairan saku gusi dari gingiva yang meradang. Jadi komplemen mampu menyingkirkan kuman setelah bergabung dengan antibodi.

Tabel 5. Penyakit yang Berhubungan dengan Defisiensi Komplemen

Komplemen	Penyakit
C1q	SLE, glomerulonefritis, poikiloderma kongenital
C1r	SLE, glomerulonefritis, *lupus like syndrome*
C1s	SLE
C1-INH	SLE,lupus diskoid
C4	SLE, *rheumatoid vasculitis, dermatomyositis, IgA nephropathy, subacute sclerosing panecephalitis, scleroderma, sjogrens syndrome, grave disease*
C2	SLE, *discoid lupus, polymyositis, Henoch-Schonlein purpura,Hodgkins disease,vasculitis,glomerulonefritis,hypogammaglobulinemia*
C3	*Vasculitis, lupus like syndrome, glomerulonefritis*
C5	SLE, infeksi Neisseria
C6	infeksi Neisseria
C7	SLE, *rheumatoid arthritis, Raynauds phenomenon, sclerodactyly, vasculitis,* infeksi Neisseria
C8	SLE ,infeksi Neisseria
C9	infeksi Neisseria

Pada SLE, kadar C1,C4,C2 dan C3 biasanya rendah, tetapi pada lupus kutaneus normal.Penurunan kadar kompemen berhubungan dengan derajat beratnya SLE terutama adanya komplikasi ginjal. Observasi serial pada pasien dengan eksaserbasi, penurunan kadar komplemen terlihat lebih dahulu dibanding gejala klinis.

REFERENSI

Breedveld F. New Insight in the pathogenesis of RA. J. Rheumatol 25; 1998: 3-7.
Cohen A S. Laboratory diagnostic procedures in the rheumatic diseases. Grune & Stratton, Inc. Sidney, Tokyo 1985.
Dunne J. V, Carson DA, Spiegelberg H, dkk. IgA Rheumatoid factor in the sera and saliva of patient, with RA and Sjogren syndrom. Ann. Rheum Dis. 38; 1979:161.

Edmonds J. Immunological Mechanism and Investigations, in Rheumatic Disorders Med Int. 1985:896-900

Feltkamp TEW. Immunopathogenese van Rheumatoide arthritis. Het Medischyaar 1981. Utrech : Scheltme & Holkema. 1980: 452-464.

Klein F, Bronsveld W, Norde W, dkk. A modified Latex Fixation Test of the detection of Rheumatoid factors. J Clin Path 1979; 32: 90.

H H Chng. Laboratory test, in rheumatic diseases Singapore med J. 1991; 32: 272-275.

Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM in Primer on Rheumatic Disease 12th ed,Atlanta,Arthritis Fondation 2001.

Kalim H, Handono K, Arsana PM ed in Basic Immuno Rheumatology, Malang, Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, 200

Maddison, P J. the use of the laboratory in diagnostic rheumatology. Proc 4th Asean congress of rheumatology Singapore 1993: 117-122.

Monestier. M, Bellon B, Manheimer dkk, Rheumatoid factor Ann N Y Acad. Sc 475; 1986: 107.

N.G. Suryadhana. dkk Membandingkan hasil lateks dan tes hemaglutinasi dalam diagnosis penyakit reumatoid arthritis. Kopapdi V, 1981: hal 1675-1691.

Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergent JS in Kelleys Textbook Of Rheumatology 6th ed,Philadelphia,WB saunders Company,2001.

Roitt I. Essential Immunology. Oxford: Blackwell Science. 1997: 399405-

Rose NR. The use of autoantibodies. In. Peter JB, Shoenfeld Y, eds: Autoantibodies. Elsevier Sciences B.V. 1996: xxvii-xxix

Suryadhana N G. Pemeriksaan laboratorium pada penyakit sendi, bull Rheumatol ind. 1994; 1: 7-11.

Suryadhana N G dan Nasution A R. Mekanisme dan pemeriksaan imunologi pada penyakit sendi. MKI 1993; 43: 24 - 29.

Suryadhana. dkk Hubungan titer FR dengan keaktifan penyakit. Kopapdi VI, Jakarta 1984 page 2040-2044

Siegert CE, Daha MR, Tseng CM, Coremans IE, Es LA van, Breedveld FC. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1993; 52: 8516-.

Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA in Current Medical Diagnosis & Treatment 43th ed, Lange Medical Books/ McGraw-Hill,2004.

Tighe H dan Carson DA. Rheumatoid factors. Dalam : Kelley's. Textbook pf rheumatology. WB. Saunders Co. Tokyo. 1997 : p 241249-

Tan E M. Role of autoantibodies: Diagnostic markers, immune system reporters and initiator of pathogenesis. Proceeding 9th APLAR Congress. Beijing: Chinese Rheumatology Association. 2000: 1019-.

Yanossy. G, Duke O. Poultier L.W dkk. RA : A Disease of T Lymfhosyte/Macrophage immunoregulation Lancet 2; 1981:839.

410

NYERI

Bambang Setiyohadi, Sumariyono, Yoga I. Kasjmir, Harry Isbagio, Handono Kalim

Menurut *The International Association for the study of pain* (IASP), nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan atau potensial akan menyebabkan kerusakan jaringan. Persepsi yang disebabkan oleh rangsangan yang potensial dapat menimbulkan kerusakan jaringan disebut *nosisepsion*. Nosisepsion merupakan langklah awal proses nyeri. Reseptor neurologik yang dapat membedakan antara rangsang nyeri dengan rangsang lain disebut *nosiseptor*. Nyeri dapat mengakibatkan *impairment* dan disabilitas. *Impairment* adalah abnormalitas atau hilangnya struktur atau fungsi anatomik, fisiologik maupun psikologik. Sedangkan *disabilitas* adalah hasil dari *impairment*, yaitu keterbatasan atau gangguan kemampuan untuk melakukan aktivitas yang normal.

Persepsi yang diakibatkan oleh rangsangan yang potensial dapat menyebabkan kerusakan jaringan disebut *nosisepsi*, yang merupakan tahap awal proses timbulnya nyeri. Reseptor yang dapat membedakan rangsang noksius dan non-noksius disebut *nosiseptor*. Pada manusia, nosiseptor merupakan terminal yang tidak tediferensiasi serabut a-delta dan serabut c. Serabut a-delta merupakan serabut saraf yang dilapisi oleh mielin yang tipis dan berperan menerima rangsang mekanik dengan intensitas menyakitkan, dan disebut juga *high-threshold mechano-receptors*. Sedangkan serabut c merupakan serabut yang tidak dilapisi mielin.

Intensitas rangsang terendah yang menimbulkan persepsi nyeri, disebut ambang nyeri. Ambang nyeri biasanya bersifat tetap, misalnya rangsang panas lebih dari 50°C akan menyebabkan nyeri. Berbeda dengan ambang nyeri, toleransi nyeri adalah tingkat nyeri tertinggi yang dapat diterima oleh seseorang. Toleransi nyeri berbeda-beda antara satu individu dengan individu lain dan dapat dipengaruhi oleh pengobatan. Dalam praktek sehari-hari, toleransi nyeri lebih penting dibandingkan dengan ambang nyeri.

TERMINOLOGI NYERI

Alodinia adalah nyeri yang dirasakan oleh pasien akibat rangsang non-noksius yang pada orang normal, tidak-menimbulkan nyeri. Nyeri ini biasanya didapatkan pada pasien dengan berbagai nyeri neuropatik, misalnya neuralgia pasca herpetik, sindrom nyeri regional kronik dan neuropati perifer lainnya.

Hiperpatia adalah nyeri yang berlebihan, yang ditimbulkan oleh rangsang berulang. Kulit pada area hiperpatia biasanya tidak sensitif terhadap rangsang yang ringan, tetapi memberikan respons yang berlebihan pada rangsang multipel. Kadang-kadang, hiperpatia disebut juga *disestesi sumasi.*

Disestesi adalah adalah parestesi yang nyeri. Keadaan ini dapat ditemukan pada neuropati perifer alkoholik, atau neuropati diabetik di tungkai. Disestesi akibat kompresi nervus femoralis lateralis akan dirasakan pada sisi lateral tungkai dan disebut *meralgia parestetika.*

Parestesi adalah rasa seperti tertusuk jarum atau titik-titik yang dapat timbul spontan atau dicetuskan, misalnya ketika saraf tungkai tertekan. Parestesi tidak selalu disertai nyeri; bila disertai nyeri maka disebut disestesi.

Hipoestesia adalah turunnya sensitivitas terhadap rangsang nyeri. Area hipoestesia dapat ditimbulkan dengan infiltrasi anestesi lokal.

Analgesia adalah hilangnya sensasi nyeri pada rangsangan nyeri yang normal. Secara konsep, analgesia merupakan kebalikan dari alodinia.

Anestesia dolorosa, yaitu nyeri yang timbul di daerah yang hipoestesi atau daerah yang didesensitisasi.

Neuralgia yaitu nyeri yang timbul di sepanjang distribusi suatu persarafan. Neuralgia yang timbul di saraf skiatika atau radiks S1, disebut *Skiatika*. Neuralgia yang tersering adalah neuralgia trigeminal.

Nyeri tabetik, yaitu salah satu bentuk nyeri neuropatik yang timbul sebagai komplikasi dari sifilis

Nyeri sentral, yaitu nyeri yang diduga berasal dari otak atau medula spinalis, misalnya pada pasien stroke atau pasca trauma spinal. Nyeri terasa seperti terbakar dan lokasinya sulit dideskripsikan.

Nyeri pindah *(referred pain)* adalah nyeri yangdirasakan ditempat lain, bukan ditempat kerusakan jaringan yang menyebabkan nyeri. Misalnya nyeri pada infark miokard yang dirasakan di bahu kiri atau nyeri akibat kolesistitis yang dirasakan di bahu kanan.

Nyeri fantom yaitu nyeri yang dirasakan paada bagian tubuh yang baru diamputasi; pasien merasakan seolah-olah bagian yang diamputasi itu masih ada.

Substansi algogenik adalah substansi yang dilepaskan oleh jaringan yang rusak atau dapat juga diinjeksi subkutaneus dari luar, yang dapat mengaktifkan nosiseptor, misalnya histamin, serotonin, bradikinin, substansi-P, K^+, Prostaglandin. Serotonin, histamin, K^+, H^+, dan prostaglandin terdapat di jaringan; kinin berada di plasma; substansi-P berada di terminal saraf aferen primer; histamin berada didalam granul-granul sel mast, basofil dan trombosit

Nyeri akut, yaitu nyeri yang timbul segera setelah rangsangan dan hilang setelah penyembuhan.

Nyeri kronik, yaitu nyeri yang menetap selama lebih dari 3 bulan walaupun proses penyembuhan sudah selesai.

KLASIFIKASI NYERI

Nyeri nosiseptif, adalah nyeri yang timbul sebagai akibat perangsangan pada nosiseptor (serabut a-delta dan serabut-c) oleh rangsang mekanik, termal atau kemikal.

Nyeri somatik adalah nyeri yang timbul pada organ non viseral, misal nyeri pasca bedah, nyeri metastatik, nyeri tulang, nyeri artritik.

Nyeri viseral adalah nyeri yang berasal dari organ viseral, biasanya akibat distensi organ yang berongga, misalnya usus, kandung empedu, pankreas, jantung. Nyeri viseral seringkali diikuti referred pain dan sensasi otonom, seperti mual dan muntah.

Nyeri neuropatik, timbul akibat iritasi atau trauma pada saraf. Nyeri seringkali persisten, walaupun penyebabnya sudah tidak ada. Biasanya pasien merasakan rasa seperti terbakar, seperti tersengat listrik atau alodinia dan disestesia.

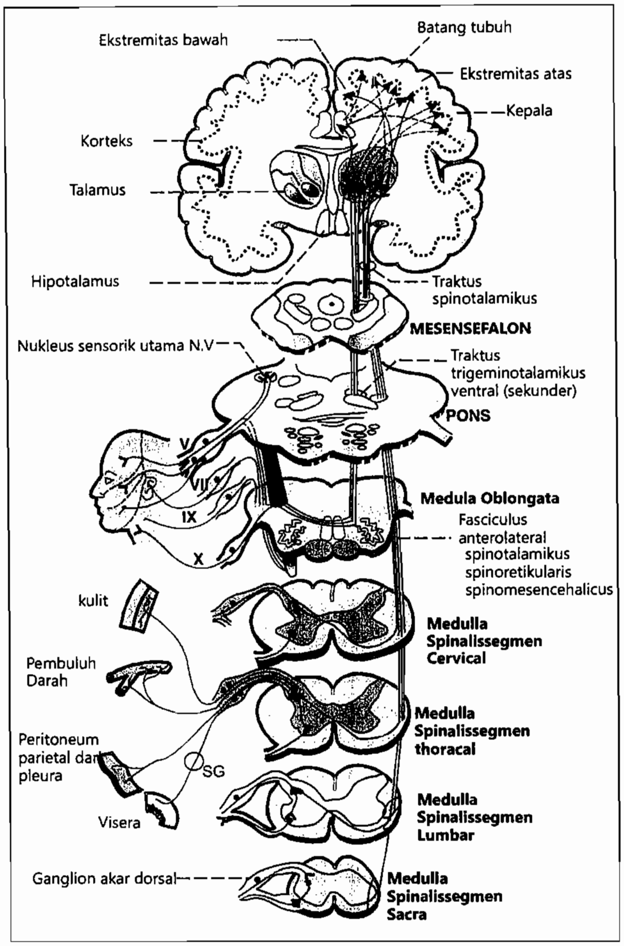
Nyeri psikogenik, yaitu nyeri yang tidak memenuhi kriteria nyeri somatik dan nyeri neuropatik, dan memenuhi kriteria untuk depresi atau kelainan psikosomatik.

- Nyeri
  - Nyeri nosiseptifi
    - Nyeri somatik
    - Nyeri viseral
  - Nyeri non-nosiseptif
    - Nyeri neuropatik
    - Nyeri psikogenik

MEKANISME NYERI

Proses nyeri mulai stimulasi nociceptor oleh stimulus noxiuos sampai terjadinya pengalaman subyektif nyeri adalah suatu seri kejadian elektrik dan kimia yang bisa dikelompokkan menjadi 4 proses, yaitu: transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi.

Secara singkat mekanisme nyeri dimulai dari stimulasi nociceptor oleh stimulus noxiuos pada jaringan, yang kemudian akan mengakibatkan stimulasi nosiseptor dimana disini stimulus noxious tersebut akan dirubah menjadi postensial aksi. Proses ini disebut **transduksi** atau aktivasi reseptor. Selanjutnya potensial aksi tersebut akan ditransmisikan menuju neuron susunan saraf pusat yang berhubungan dengan nyeri. Tahap pertama **transmisi** adalah konduksi impuls dari neuron aferen primer ke kornu dorsalis medula spinalis, pada kornu dorsalis ini neuron aferen primer bersinap dengan neuron susunan sarap pusat. Dari sini jaringan neuron tersebut akan naik ke atas di medula spinalis menuju batang otak dan talamus. Selanjutnya terjadi hubungan timbal balik antara talamus dan pusat-pusat yang lebih tinggi di otak yang mengurusi respons persepsi dan afektif yang berhubungan dengan nyeri. Tetapi rangsangan nosiseptifptif tidak selalu menimbulkan persepsi nyeri dan sebaliknya persepsi nyeri bisa terjadi tanpa stimulasi nosiseptifptif. Terdapat proses **modulasi** sinyal yang mampu mempengaruhi proses nyeri tersebut, tempat modulasi sinyal yang paling diketahui adalah pada kornu dorsalis medula spinalis. Proses terakhir adalah **persepsi**, dimana pesan nyeri di relai menuju ke otak dan menghasilkan pengalaman yang tidak menyenangkan.


Ekstremitas bawah
Batang tubuh
Ekstremitas atas
Kepala
Korteks
Talamus
Hipotalamus
Traktus spinotalamikus
MESENSEFALON
Nukleus sensorik utama N.V
Traktus trigeminotalamikus ventral (sekunder)
PONS
V
VII
IX
X
Medula Oblongata
Fasciculus anterolateral
spinotalamikus
spinoretikularis
spinomesencehalicus
kulit
Medulla Spinalissegmen Cervical
Pembuluh Darah
Medulla Spinalissegmen thoracal
Peritoneum parietal dan pleura
SG
Medulla Spinalissegmen Lumbar
Visera
Ganglion akar dorsal
Medulla Spinalissegmen Sacra

Gambar 1. Mekanisme proses nyeri

Tabel 1. Klasifikasi Neuron

Tipe	Kecepatan Konduksi (m/s)	Diameter Neuron (µm)	Karakteristik
Aα	60-120	12-22	Motorik skeletal (M)
Aβ	50-70	4-12	Sentuhan, getaran, dan tekanan ringan (M)
Aγ	35-70	4-12	Propriosepsi intrafusal (M)
Aδ	5-30	1-5	Nosiseptif aferen primer (M)
B	3-30	1.5-4	Praganglionotonom (M)
C	< 3	< 1.5	Nosiseptifeferen primer (unM) Post ganglion otonom (unM)

Aspek Perifer Nosisepsi

Terdapat 2 tipe serabut saraf aferen primer nosiseptif yaitu serabut A´ dan serabut C. Dua fungsi utama serabut saraf aferen primer adalah transduksi stimulus dan transmisi stimulus menuju susunan saraf pusat. Badan sel dari neuron-neuron ini terdapat pada ganglion radix dorsalis. Axon dari neuron ini memiliki dua cabang yaitu yang menuju perifer, yang bagian terminalnya sensitif terhadap stimulus noxious; dan cabang lainya yang menuju susunan saraf pusat, dimana kemudian akan bersinap dengan neuron susunan saraf pusat di kornu dorsalis medula spinalis.

Medula Spinalis

Kornu dorsalis medula spinalis merupakan *relay point* pertama yang membawa informasi sensoris ke otak dari perifer. *Gray matter* mengandung badan sel saraf dari neuron-neuron spinalis dan *white matter* mengandung axon yang naik atau turun dari otak. Rexed membagi *gray matter* menjadi 10 lamina. Lamina I-VI terdapat pada kornu dorsalis dan mengandung interneuron yang merelay informasi sensoris menuju ke otak.

Pada kornu dorsalis serabut aferen nosisepsi membentuk hubungan dengan neuron-neuron proyeksi atau interneuron inhibisi atau eksitasi lokal untuk mengatur aliran informasi nosisepsi ke pusat yang lebih tinggi.

Terdapat 3 kategori neuron pada kornu dorsalis yaitu neuron proyeksi, interneuron eksitasi dan interneuron inhibisi. Neuron proyeksi bertanggung jawab untuk membawa signal aferen ke pusat yang lebih tinggi, yang terdiri dari 3 tipe neuron yaitu *nocicptive-spesific cells* (NS), *low treshold* (LT) neuron dan *wide dynamic range* (WDR) neuron.

NEUROTRANSMITER PADA KORNU DORSALIS

Terdapat banyak neurotransmiter yang berperanan pada proses nosiseptif di kornu dorsalis. Meskipun neuropeptida dan asam amino tertentu berperan penting, tetapi tidak ada bukti yang meyakinkan adanya neurotransmiter tunggal untuk nyeri. Distribusi dari neuropeptida ini bisa berbeda di antara beberapa jaringan. Misalnya neuron radix dorsalis yang menginervasi viseral umunmnya umumnya kaya akan substansi P dan CGRP dibanding dengan yang menginervasi kulit. Stimulus noxious akan mencetuskan pelepasan glutamat dan dan beberapa asam amino lain yang terdapat bersama-sama peptida pada terminal aferen primer.

Glutamat dan aspartat adalah neurotransmiter utama dalam *exitatory transmission* pada tingkat spinal. Bahan ini disimpan pada terminal aferen primer nosiseptor dan dilepaskan sebagai respons terhadap aktivitas nosiseptif. Terdapat banyak neurotransmiter inhibitor yang memodulasi nosisepsi di segmen kornu dorsalis, seperti somatostatin, GABA, adenosin, alfa 2 adrenergik, taurin dan endocanabinoid.

Dari Medula Spinalis Menuju ke Otak

Sinyal nosiseptif yang menuju ke kornu dorsalis di relay menuju pusat yang lebih tinggi di otak melalui beberapa jalur yaitu traktus spinotalamikus, yang merupakan jalur nyeri utama; traktus spinoretikularis dan traktus spinomesencephalic

Di Tingkat Otak

Terdapat beberapa nukleus pada talamus lateral yaitu nukleus ventral posterior lateral, nukleus ventral posterior medial, nukleus ventral posterior inferior dan bagian posterior dari nucleus ventromedial; serta di daerah medial talamus yaitu talamus centrolateral, bagian ventrocaudal dari nukleus dorsomedial dan nukleus para fasikular yang berperanan pada proses nyeri. Didaerah kortex cerebri yang memiliki fungsi nosisepsi adalah korteks somatosensor primer, somatosensor sekunder serta daerah disekitarnya di parietal operculum, insula, *anterior cingulate cortex* dan korteks prefrontal.

MODULASI NOSISEPTIF

Terdapat beberapa tempat modulasi nyeri, tetapi yang paling banyak diketahui adalah pada kornu dorsalis medula spinalis. Eksitabilitas neuron-neuron di medula spinalis tergantung dari keseimbangan dari input yang berasal dari nosiseptor aferen primer, neuron intrinsik medula spinalis dan *descending system* yang berasal dari supra spinal.

KONTROL SEGMENTAL (SPINAL)

Modulasi pada tingkat spinal aktivitas nosiseptif melibatkan sistem opioid endogen, inhibisi segmental, keseimbangan aktivitas antara input nosiseptif dan input aferen lainya serta *descending control mechanism.*

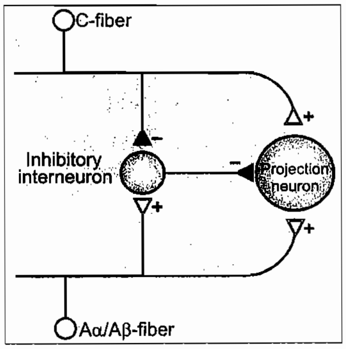
Reseptor opioid merupakan tempat kunci dalam analgesia. Mekanisme analgesi utama dari opioid adalah melalui inhibisi presinap dari *injury-evoked neurotransmitter release* dari neuron nosiseptif aferen primer (lebih dari 70% dari total OP3 (¼) receptor site terdapat pada terminal aferen primer). Opioid endogen tampaknya juga menyebabkan inhibisi postsinap neuron nociresponsive kornu dorsalis. Transmisi input nosiseptif pada medula spinalis bisa dihambat oleh aktivitas segmental dan aktivitas neuron descenden dari pusat supraspinal. GABA dan glisin berperan penting pada inhibisi segmental nyeri di medula spinalis. GABA memodulasi transmisi aferen informasi nosiseptif melalui mekanisme presinap dan postsinap. Konsentrasi terbesar GABA adalah pada kornu dorsalis, dimana disini merupakan neurotransmiter inhibisi utama. Mekanisme modulasi informasi nosiseptif glisin di kornu dorsalis adalah melalui inhibisi postsinap.

Gate Control Theory

Aktivitas neuron di medula spinalis yang menerima input dari serabut nosiseptif dapat dimodifikasi oleh input dari neuron aferen non-nosiseptif. Konsep ini diperkenalkan oleh Melzac dan Wall pada 1965 sebagai *gate control theory*. Menurut teori ini aktivitas pada serabut aferen Aβ menghambat respons neuron kornu dorsalis dari input serabut A dan serabut C. TENS untuk menghilangkan nyeri didasarkan pada teori ini.

Kontrol Supraspinal/*Descending Control*

Kontrol nyeri supraspinal melalui dua jalur yang berasal dari midbrain (*periaqueductal gray matter dan locus ceruleus*) dan medula oblongata(nucleus raphe magnus dan nukleus reticularis giganto cellularis). Sistem modulasi nyeri ini menuju medula spinalis melalui funikulus dorsolateral. Neuron-neuron di rostroventral medula oblongata membuat koneksi inhibisi pada kornu dorsalis lamina I, II dan V. Sehingga stimulasi neuron di rostroventral medula oblongata akan menghambat neuron-neuron kornu dorsalis neuron-neuron traktus spinotalamikus yang memberikan respons stimulasi noxious. Serabut desenden lain yang berasal dari medula oblongata dan pons juga berakhir pada kornu dorsalis superfisial dan menekan aktivitas nosiseptif neuron kornu dorsalis. Neurotransmiter utama yang berperanan pada *descending pain control* ini adalah serotonin (5-hydroxytryptamine, 5 HT) dan norepineprin (noradrenalin). Neuron-neuron serotoninergik dan noradrenergik turun melalui funikulus dorsolateral dari batang otak menuju medula spinalis dan berakhir pada kornu dorsalis, sangat berperanan pada modulasi nyeri. Aktivasi Reseptor ± 2 adrenergik akan mengakibatkan antinosisepsi. Sejumlah subtipe reseptor serotoninergik telah diketahui di medula spinalis dan berberanan dalam transmisi nyeri. Stimulasi elektrik pada daerah periaqueductal dan nukleus raphe magnus akan mengakibatkan analgesia melalui pelepasan serotonin dan norepineprin endogen.



Gambar 2. Teori *gate control*

NYERI INFLAMASI

Pada proses inflamasi, misalnya pada artritis, proses nyeri terjadi karena stimulus nosiseptor akibat pembebasan berbagai mediator bikomiawi selama proses inflamasi terjadi. Inflamasi terjadi akibat rangkaian reaksi imunologik yang dimulai oleh adanya antigen yang kemudian diproses oleh *antigen presenting cells* (APC) yang kemudian akan diekskresikan ke permukaan sel dengan determinan HLA yang sesuai. Antigen yang diekspresikan tersebut akan diikat oleh sel T melalui reseptor sel T pada permukaan sel T membentuk *kompleks trimolekular*. Kompleks trimolekular tersebut akan mencetuskan rangkaian reaksi imunologik dengan pelepasan berbagai sitokin (IL-1, IL-2) sehingga terjadi aktifasi, mitosis dan proliferasi sel T tersebut. Sel T yang teraktifasi juga akan menghasilkan berbagai limfokin dan mediator inflamasi yang bekerja merangsang makrofag untuk meningkatkan aktivitas fagositosisnya dan merangsang proliferasi dan aktivasi sel B untuk memproduksi *antibodi*.

Setelah berikatan dengan antigen, antibodi yang dihasilkan akan membentuk kompleks imun yang akan menendap pada organ target dan mengaktifkan sel radang untuk melakukan fagositosis yang diikuti oleh pembebasan metabolit asam arakidonat, radikal oksigen bebas, enzim protease yang pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan pada organ target tersebut.

Kompleks imun juga dapat mengaktifasi sistem komplemen dan membebaskan komponen aktif seperti C3a dan C5a yang merangsang sel mast dan trombosit untuk membebaskan *amina vasoaktif* sehingga timbul vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. Selain itu komponen komplemen C5a juga mempunyai efek kemotaktik sehingga sel-sel polimorfonuklear dan mononuklear akan berdatangan ke daerah inflamasi.

Sejak tahun 1971, telah diuketahui bahwa produuk *jalur siklooksigenase* (COX) metabolisme asam arakidonat mempunyai peranan yang besar pada proses inflamasi. Terdapat 2 isoform jalur COX yang disebut COX-1 dan COX-2. Jalur COX-1 mempunyai fungsi fisiologis yang aktifasinya akan membebaskan *eikosanoid* yang terlibat dalam proses fisiologis sepeerti *prostasiklin, tromboksan-*A_2 dan *prostaglandin-*E_2 (PGE_2). Sebaliknya, jalur COX-2 akan menghasilkan *prostaglandin proinflamatif* yang akan bekerjasama dengan berbagai enzim protease dan mediator inflamasi lainnya dalam proses inflamasi.

Dalam proses inflamasi, berbagai jenis prostaglandin seperti PGE_1, PGE_2, PGI_2, PGD_2 dan PGA_2, dapat menimbulkan vasodilatasi dan demam. Di antara berbagai jenis prostaglandin tersebut, PGI_2, merupakan vasodilator terkuat.

Peranan prostaglandin dalam menimbulkan nyeri pada proses inflamasi ternyata lebih kompleks. Pemberian PGE pada binatang percobaan tidak terbukti dapat memprovokasi nyeri secara langsung, tetapi harus ada kerjasama sinergistik dengan mediator inflamasi yang lain seperti histamin dan bradikinin.

Selain itu, tidak terdapat bukti yang kuat bahwa prostaglandin dapat menimbulkan kerusakan jaringan secara langsung. Sebagian kerusakan jaringan pada proses inflamasi disebabkan oleh radikal hidroksil bebas yang terbentuk selama konversi enzimatik dari PGG_2 menjadi PGH_2 atau pada proses fagositosis.

Pada proses inflamasi, terjadi interaksi 4 sistem yaitu sistem pembekuan darah, sistem kinin, sistem fibrinolisis dan sistem komplemen, yang akan membebaskan berbagai protein inflamatif baik amin vasoaktif maupun zat kemotaktik yang akan menarik lebih banyak sel radang ke daerah inflamasi.

Pada proses fagositosis oleh sel polimorfonuklear, terjadi peningkatan konsumsi O_2 dan produksi radikal oksigen bebas seperti *anion superoksida* (O_2^-) dan *hidrogen peroksida* (H_2O_2). Kedua radikal oksigen bebas ini akan membentuk radikal hidroksil reaktif yang dapat menyebabkan depolimerisasi hialuronat sehingga dapat merusak rawan sendi dan menurunkan viskositas cairan sendi.

NYERI PSIKOGENIK

Nyeri dapat merupakan keluhan utama berbagai kelainan psikiatrik, psikosomatik dan depresi terselubung. Pasien nyeri kronik akibat trauma yang berat, misalnya kecelakaan, peperangan dan sebagainya, seringkali menunjukkan gambaran *posttraumatic stress disorder*, dimana pasien selalu merasa dirinya *sakit* walaupun secara medik kelainan fisiknya sudah sembuh. Dalam hal ini, pasien harus diyakinkan bahwa keadaan psikologik ini sering terjadi dan dia harus berusaha untuk mengatasinya dengan baik karena keadaan fisiknya sebenarnya sudah sembuh.

Nyeri merupakan salah satu bentuk kelainan psikosomatik, dimana pasien mengekspresikan konflik yang tidak disadarinya sebagai keluhan fisik. Keluhan ini dapat sedemikian beratnya sehingga mempengaruhi aktivitas sehari-harinya, termasuk pekerjaannya, aktivitas sosialnya dan hubungan interpersonalnya. Biasanya pasien akan merasa *selalu sakit* dan membutuhkan perhatian medik mengenai penyakitnya. Pasien dengan *nyeri psikosomatik* akan mengeluh nyeri pada satu bagian tubuhnya atau lebih sedemikian beratnya sehingga membutuhkan perhatian dokter. Keluhan nyeri ini sangat menonjol dan tampak bahwa faktor-faktor psikologik akan sangat mem-pengaruhi timbulnya nyeri, perjalanan penyakit dan eksaserbasi nyerinya, tetapi hal ini tidak disadari oleh pasien dan selalu akan disangkal sehingga sangat menyulitkan pengobatan. Pasien akhirnya akan tergantung pada berbagai obat analgesik, apalagi bila psikoterapi tidak berhasil atau diabaikan.

DEPRESI PADA NYERI KRONIK

Secara tradisional perbedaan nyeri akut dan kronik didasarkan pada interval waktu sejak mulainya nyeri, ada yang menyebutkan 3 bulan dan ada yang menyebutkan 6 bulan sejak mulainya nyeri digunakan sebagai batas nyeri akut dan kronik. Batasan lain nyeri kronik adalah nyeri yang terus berlangsung melebihi periode penyembuhan cedera jaringan. Batasan ini relatif tidak tergantung pada batasan waktu, tetapi sayangnya berapa lama proses penyembuhan itu berlangsung masih belum begitu pasti. Penulis lain mengartikan nyeri kronik sebagai nyeri yang menetap lebih dari 3 bulan atau nyeri yang membutuhkan waktu perbaikan yang lebih lama dari yang seharusnya atau yang norma.

Nyeri akut biasanya dicetuskan oleh cedera jaringan tubuh dan aktivasi nociceptor pada tempat kerusakan jaringan. Secara umum nyeri akut akan berakhir selama waktu yang singkat dan sembuh bila kelainan yang mendasari sudah sembuh.

Nyeri kronik biasanya dicetuskan oleh cedera tetapi mungkin diperberat oleh faktor-faktor yang baik secara patogenesis maupun fisik jauh dari penyebab aslinya. Pada nyeri kronik, karena nyeri terus berlangsung tampaknya faktor lingkungan dan afektif akhirnya berinteraksi dengan kerusakan jaringan, yang berpengaruh pada terjadinya persistensi nyeri dan perilaku nyeri.

Banyak penelitian menunjukkan bahwa angka kejadian depresi pada pasien nyeri kronik dan kejadian nyeri kronik pada pasien depresi lebih tinggi dibanding populasi umum. Pada penelitian epidemiologi di Kanada, yang meneliti prevalensi dan korelasi depresi mayor pada pasien nyeri pinggang kronik didapatkan bahwa depresi mayor 5,9% pada populasi yang tidak nyeri dan 19,8% pada populasi nyeri pinggang kronik.[6] Pada penelitian ini juga didapatkan orang-orang dengan nyeri pinggang kronik 6.2 kali kemungkinan untuk depresi dari pada orang yang tidak nyeri. Demikian juga sebaliknya angka kejadian nyeri pada pasien depresi lebih tinggi (30-60%) dari pada orang yang tidak depresi. Tetapi penelitian penelitian tersebut tidak menjelaskan apakah depresi menyebabkan nyeri kronik atau sebaliknya nyeri kronik yang menyebabkan depresi.[5]

Terdapat beberapa teori yang berusaha menjelaskan hubungan antara depresi dan nyeri kronik yaitu teori biologi, psikologi dan sosiologi. Pada makalah ini akan dibahas mekanisme kaitan nyeri kronik dan depresi dari sudut pandang teori biologi.

Sensitivitas Nyeri

Banyak dibuktikan bahwa pasien-pasien depresi memiliki lebih banyak keluhan nyeri dari pada yang tanpa depresi. Beberapa penelitian menujukkan angka kejadian nyeri lebih tinggi pada pasien depresi dibanding populasi umum. Data prevalensi depresi di antara pasien klinik nyeri bervariasi, tergantung metode penilaian dan populasi yang dinilai yaitu antara 10-100%. Sebaliknya keluhan nyeri didapatkan pada 30-60% pada pasien depresi. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa pasien depresi memiliki sensitivitas yang lebih tinggi terhadap stimulus noxious, dengan kata lain pasien depresi memiliki ambang nyeri yang lebih rendah. Pada penelitian terdahulu beberapa penelitian mendukung teori ini, tetapi pada penelitian akhir-akhir ini tidak terbukti. Nilai ambang nyeri baik terhadap stimulus thermal maupun electric didapatkan meningkat pada pasien depresi. Pada penelitian Lautenbacher dkk didapatkan bahwa nilai ambang nyeri pasien depresi justru lebih tinggi dari pada pasien dengan *panic disorder* maupun orang sehat.

Biogenic Amine : Serotonin dan Norephineprine

Tingginya variasi hubungan antara tingkat beratnya cedera dan beratnya nyeri telah diketahui sejak penelitian Henry Behcer terhadap tentara di Anzio Beach pada perang dunia ke dua. Sejak th 1970 banyak kemajuan yaitu identifikasi adanya *central nervous system mechanism of endogenous pain modulaition.*

Stimulasi pada *rostral ventomedial medulla* atau *dorsolateral pontine tegmentum* akan mengakibatkan analgesia pada binatang percobaan dan inhibisi dari *spinal pain transmission. Rostral ventromedial medulla* adalah tempat utama neuron serotoninergik yang menuju ke kornu dorsalis medula spinalis. Dorsolateral pontine tegmentum merupakan tempat utama neuron noradrenergik yang menuju kornu dorsalis. Kedua neurotransmitter ini menghambat nociceptive neuron-neuron kornu dorsalis.

Terdapat hipotesis bahwa mekanisme analgesia dan antidepresi obat antidepresan yang memberikan efek analgesia melalui peningkatan neurotransmisi serotoninergik dan noradrenergik. Saling ketergantungan antara sistem opioid dan nonopioid sudah dipikirkan pada penelitian-penlitian yang menunjukkan peningkatan analgesi opioid bila diberikan antidepresan, dan penurunan analgesia opioid setelah penurunan serotonin dan norephineprin. Berdasarkan hal ini tampaknya *biogenic amine* berperan sangat penting pada modulasi nyeri endogen. Oleh karena terdapat deplesi atau gangguan fungsi *biogenic amine* seperti serotonin dan norefineprin pada depresi, maka bisa dipahami bahwa hal ini bisa berperanan pada pengalaman dan penyampaian rasa nyeri pada pasien depresi mayor.

KAJIAN AWAL TERHADAP RASA NYERI

Terdapat beberapa hal penting yang menjadi dasar kajian awal terhadap rasa nyeri yang dikeluhkan seorang pasien, yaitu:

Lokasi Nyeri

Mintalah pada pasien untuk menjelaskan daerah mana yang merupakan bagian paling nyeri atau sumber nyeri. Walaupun demikian perlu diperhatikan bahwa lokasi anatomik ini belum tentu sebagai sumber rasa nyeri yang dikeluhkan pasien. Misalnya pada keluhan nyeri sciatic yang dirasakan pasien sepanjang tubngkai bagian belakang, bukanlah lokasi sumber nyeri yang sebenarnya.

Intensitas Nyeri

Pada umunya dipakai *rating scale* dengan analogi visual atau dikenal sebagai *Visual Analogue Scale* (VAS). Mintalah pasien membuat *rating* terhadap rasa nyerinya (0-10) baik yang dirasakan saat ini, kapan nyeri yang paling buruk dirasakan atau yang paling ringan dan pada tingkatan mana rasa nyeri masih dapat diterima.

Kualitas Nyeri

Gunakan terminologi yang dikemukakan oleh pasien itu sendiri seperti nyeri tajam, seperti terbakar, seperti tertarik, nyeri tersayat dan sebagainya.

Awitan Nyeri, Variasi Durasi dan Ritme

Perlu ditanyakan kapan mulai nyeri terjadi, variasi lamanya kejadian nyeri itu sendiri serta adakah irama atau ritme terjadinya maupun intensitas nyeri. Apakah nyeri tetap berada pada lokasi yang diceritakan pasien? Apakah nyeri menetap atau hilang timbul (*breakhtrough pain*)?

Cara Pasien Mengungkapan Rasa Nyeri

Perhatikan kata yang diungkapkan untuk menggambarkan rasa nyeri yang berbeda dari satu pasien ke pasien lainnya dan tergantung dari pengalaman sebelumnya. Beberapa kata di bawah ini yang biasanya diungkapkan pasien berkaitan dengan rasa nyeri, yaitu: *aching, stabbing, tender, tiring, numb, dull, crampy, throbbing, gnawing, burning, penetrating, miserable, radiating, deep, shooting, sharp, exhausting, nagging, unbearable, squeezing* dan *pressure.*

Faktor Pemberat dan yang Meringankan Nyeri

Apa saja yang dapat memperberat rasa nyeri yang diderita pasien dan faktor apa yang meringankan nyeri hendaklah ditanyakan kepada pasien tersebut.

Pengaruh nyeri

Dampak nyeri yang perlu ditanyakan adalah seputar kualitas hidup atau terhadap hal-hal yang lebih spesifik seperti pengaruhnya terhadap pola tidur, selera makan, energi, aktivitas keseharian (*activities of the daily living*), hubungan dengan sesama manusia (lebih mudah tersinggung dan sebagainya) atau bahkan terhadap *mood* (sering menangis, marah atau bahkan berupaya bunuh diri), kesul tan berkonsentrasi pada pekerjaan atau pembicaraan dan sebagainya.

Gejala Lain yang Menyertai

Apakah pasien menderita keluhan lainnya di samping rasa nyeri seperti mual dan muntah, konstipasi, gatal, mengantuk atau terlihat bingung, retensio urinae serta kelemahan?

Kesan dan Perencanaan Pengobatan

Buatlah kesimpulan akan nyeri yang diderita pasien serta lakukan pemeriksaan fisik termasuk terhadap tanda-tanda vital. Evaluasi terhadap pengobatan sebelumnya dan apakah masih memberikan manfaat dalam mengatasi rasa nyeri yang diderita pasien atau tidak. Pada bagian ini perlu dievaluasi pula seberapa jauh pasien memahami akan masalah nyeri yang dialaminya. Selanjutnya pengobatan nyeri itu sendiri sebaiknya dikomunikasikan lehih dalam dengan pasien agar terdapat kesenjangan yang dapat ditekan sekecil mungkin antara harapan seorang pasien terhadap pengobatan yang diberikan oleh dokter dan hasil pengobatan sebagai suatu kenyataan. Pada pengobatan nyeri perlu diingat bahwa pendekatan awal adalah menggunakan tekhnik yang non invasif, sebagai contoh menggunakan alat fisioterapi seperti *ultra sonic* lebih diutamakan dibandingkan blok saraf dan sebagainya.

Mengenai pemeriksaan fisik nyeri reumatik, maka diperlukan teknik tersendiri guna mendapatkan gambaran rasa nyeri yang diderita pasien. Terdapat beberapa metoda untuk mengkaji nyeri tekan, yaitu menggunakan 4-*point compression technique, two-point technique, two-thumb technique, single tuhum pressure technique,* dan *two finger technique.* Terhadap nyeri gerak umumnya dilakukan gerakan pasif fleksi ekstensi sesuai dengan batas lingkup gerak sendi (LGS) dari setiap sendi yang akan diperiksa.

PENGUKURAN NYERI

Kesulitan dalam mengukur rasa nyeri ini disebabkan oleh tingkat subyektivitas yang tinggi dan tentunya memberikan perbedaan secara individual. Di samping itu sebagaimana dikemukakan pada kajian awal terhadap nyeri di atas, belum terdapat metoda yang baku baik klinis maupun menggunakan alat atau pemeriksaan yang dapat diterapkan pada semua jenis nyeri. Sebagai salah satu contoh sulitnya mengukur nyeri adalah ketidaktepatan apa yang dikemukakan oleh pasien, misalnya kesulitan pasien mendapatkan kata yang tepat dalam mendeskripsikan rasa nyeri, kebingungan, kesulitan mengingat pengalaman, dan penyangkalan terhadap intensitas nyeri.

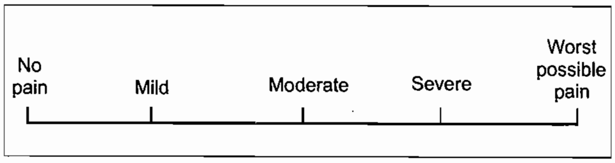
Pengukuran nyeri seyogyanya dilakukan seobyektif mungkin dan dapat menggunakan beberapa metode pengukuran dan terbanyak adalah dengan kuesioner serta observasi pola perilaku terkait dengan rasa nyeri. Kategori pengukuran nyeri beragam sekali namun yang termudah yaitu: pengukuran nyeri dengan skala kategorikal, numerikal dan pendekatan multidimensional. Masing-masing pendekatan pengukuran nyeri ini memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing serta tingkat obyektivitas-subyektifitas berbeda-beda dan area yang menjadi tujuan pengukuran apakah sensorik saja, apakah mencakup afektif serta adakah sifat evaluatif dari instrumen dimaksud.

Pengukuran nyeri dapat merupakan pengukuran satu dimensional saja (*one-dimensional*) atau pengukuran berdimensi ganda (*multi-dimensional*). Pada pengukuran satu dimensional umumnya hanya mengukur pada satu aspek nyeri saja, misalnya seberapa berat rasa nyeri menggunakan *pain rating scale* yang dapat berupa pengukuran kategorikal atau numerikal misalnya *visual analogue scale* (VAS). Sedangkan pengukuran multi-dimensional dimaksudkan tidak hanya terbatas pada aspek sensorik belaka, namun juga termasuk pengukuran dari segi afektif atau bahkan prosesd evaluasi nyeri dimungkinkan oleh metode ini.

Pengukuran Nyeri Secara Kategorikal

Pengukuran nyeri tipe ini disebut sebagai pengukuran satu dimensi (*one dimensional*) dan baik pasien maupun dokter dapat menggunakannya dengan mudah. Umumnya pengukuran kategorikal ini menempatkan pasien pada bebeapa kategori yang umum dipakai yaitu: tidak ada nyeri, nyeri ringan, nyeri sedang dan nyeri hebat. Satu contoh kelompok ini yang banyak dipakai adalah *verbal rating scale*.

Tidak terdapat nyeri tentunya diartikan pasien sebagai tidak merasakan rasa nyeri. Sedangkan nyeri ringan umumnya diartikan sebagai nyeri yang umumnya bersifat siklik dan tidak mengganggu aktivitas keseharian. Analgetikum biasanya efektif mengatasi nyeri ringan ini. Dikatakan nyeri sedang bila nyeri bersifat episodik, terdapat masa eksaserbasi. Umumnya nyeri masih dapat ditolerir walaupun pasien membutuhkan analgetikum. Pengobatan dengan analgetikum ini umumnya tidaklah menghilangkan nyeri secara total. Rasa nyeri yang terjadi akan meningkat apabila terjadi peningkatan aktivitas eseharian atau aktivitas yang tidak biasa dilakukan pasien. Apabila pasien dalam melakukan aktivitas kesehariannya merasa nyeri dan rasa nyeri tersebut mengganggu aktivitasnya maka dikatakan pasien menderita nyeri hebat. Nyeri hebat tidak dapat diatasi dengan analgetikum sederhana atau hanya memberikan respons yang minimal.

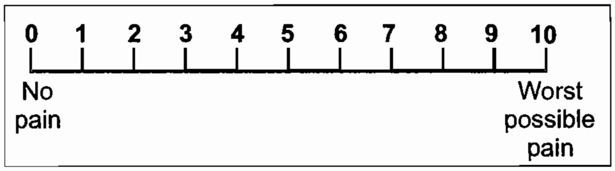


Likert pain scale

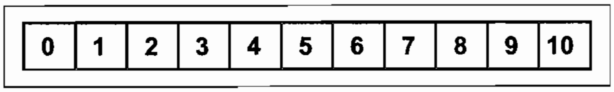
Kelemahan dari pengukuran nyeri secara kategorikal ini adalah kecenderungan pasien untuk lebih condong pada kategori ke arah tengah yaitu nyeri sedang dibandingkan ke arah ringan atau hebat. Juga tidak terdapat panduan deskripsi rasa nyeri yang memadai.

Pengukuran Nyeri Secara Numerikal

Numerical rating scale (NSR) merupakan pengukuran nyeri dimana kepada pasien dimintakan untuk memberikan angka 1 sampai 10. Nol diartikan sebagai tidak ada nyeri sedangkan angka 10 diartikan sebagai rasa nyeri yang hebat dan tidak tertahankan oleh pasien. Pengukuran ini lebih mudah dipahami pasien baik bila kepada pasien tersebut dimintakan secara lisan atau mengisi form kesioner. Salah satu bentuk yang dianggap oleh sebagian peneliti tidak identik adalah penggunaan *visual analogue scale* atau VAS.



Bentuk di atas dapat diubah menjadi bentuk lain yang dikenal dengan *11-points box scale* dimana angka-angka diletakkan dalam kotak berjajar serial. Pasien diminta untuk memberikan tanda silang pada intensitas nyeri yang dirasakan.



Angka 0 menunjukkan tidak terdapat rasa nyeri sedangkan 10 menandakan nyeri yang sangat hebat dan tidak tertahankan.

Visual Analogue Scale

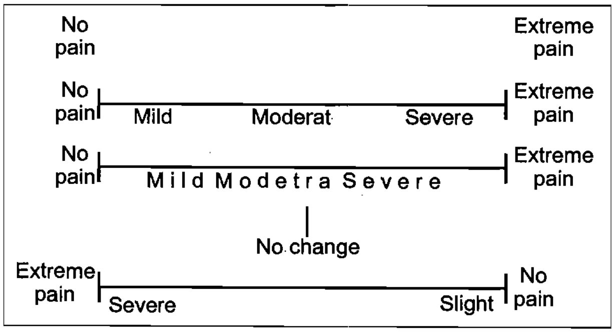
VAS adalah instrumen pengukuran nyeri yang paling banyak dipakai dalam berbagai studi klinis dan diterapkan terhadap berbagai jenis nyeri. Metoda pengukuran ini sebagaimana yang dikembangkan oleh Stevenson KK dan kawan-kawan dari Pusat Penanganan Nyeri Kanker di Wisconsin. Terdiri dari satu garis lurus sepanjang 10 cm. Garis paling kiri menunjukkan tidak ada rasa nyeri sama sekali, sedangkan garis paling kanan menandakan rasa nyeri yang paling buruk. Kepada pasien dimintakan untuk memberikan garis tegak lurus yang menandakan derajat beratnya nyeri yang dirasakannya. Sebagai contoh bila pasien tidak merasakan nyeri apapun, maka ia harus menggariskannya pada ujung sisi kiri dari garis VAS tersebut. Instrumen VAS ini tidak menggambarkan jenis rasa nyeri yang dialamai pasien, mislanya *shooting pain* dan sebagainya. Jadi sebagaimana pengukuran kategorikal, maka VAS juga mengukur nyeri secara satu dimensi saja.

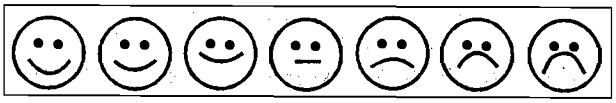
Pengukuran dengan VAS pada nilai di bawah 4 dikatakan sebagai nyeri ringan; nilai antara 4-7 dinyatakan sebagai nyeri sedang dan di atas 7 dianggap sebagai nyeri hebat.

Visual analogue scale ini memiliki beberapa tipe. Namun tetap mencerminkan satu dimensi pengukuran nyeri saja.

Dua bentuk lagi hampir sama dengan tipe a namun dalam posisi vertikal serta satu lainnya dibagi menjadi 20 skala interval.

Masih dalam kategori ini terdapat skala pengukuran nyeri yang lebih banyak dipakai pada anak-anak dan dikenal sebagai *faces scale*. Intensitas nyeri digambarkan oleh karikatur wajah dengan berbagai bentuk mulut.





Pada dasarnya kedua jenis pengukuran di atas merupakan pengukuran terhadap skala nyeri (*pain scale*). Hingga saat ini terdapat 40 instrumen yang potensial dipakai dalam *pain scale* tersebut. Adapun berbagai pengukuran nyeri yang sering dijumpai adalah: *verbal rating scale*, VAS, *numerical rating scale*, *wisconsin brief pain questionaire* (Dout 1983) yang digunakan untuk mengukur nyeri pada saat nyeri hebat, berapa lama bertahan, rerata rasa nyeri dan nyeri saat ini, serta dampak nyeri pada fungsi dan hasil pengobatan; *memorial pain questionaire* (Fishman 1987) berupa kartu dua sisi dimana salah satu sisi menggambarkan intensitas nyeri dan *mood* pasien dan sisi lain merupakan modifikasi Tursky.

Pengukuran Nyeri Secara Multi-dimensional

Pengukuran nyeri dengan cara ini memberikan skala pada berbagai dimensi yang berbeda-beda. Mislanya skala 3 dimensi yaitu: sensorik, afektif dan evaluatif sebagaimana terlihat pada salah satu pengukuran yang paling banyak dipakai untuk pendekatan multi-dimensional ini yaitu *the McGill Pain Questionaire* (MPG, Melzack 1975) dalam bentuk format lengkap atau *Short Form* (SF-MPQ). *McGill Pain Questionaire* di atas membutuhkan waktu sekitar 5-10 menit untuk mengisinya, sedangkan *Short form* nya cukup 2-5 menit saja. Apabila dikaitkan dengan artritis, maka *arthritis impact measurement scales* atau AIMS (Meenan 1980) lah yang umumnya dipakai. AIMS ini mengukur sembilan skala dimensi berbeda yaitu mulai dari nyeri, mobilitas, aktivitas fisik, peran sosial, aktivitas sosial, aktivitas hidup keseharian, depresi, ansietas dan *dexterity*.

Bentuk-bentuk lain pengukuran nyeri multi-dimensional adalah: *Patient outcome questionare* didesain untuk mengukur beratnya nyeri, intervensi, kepuasan terhadap kontrol nyeri dan beberapa aspek lain dalam pengobatan dan pemberian obat; *Descriptor differential scale* (Gracey 1988) yang megukur komponen sensorik dan afektif nyeri meggunakan skala rasio; *Integrated pain score* (Ventafridda 1983) yang mengukur baik intensitas maupun durasi nyeri; *Pain perception profile* (Tursky 1976) yang digunakan untuk pengukuran dimensi sensorik, afektif dan intensitas nyeri; *West Haven-Yale multidimensional pain inventory* (Kerns 1985) berupa 52 itens pengukuran nyeri kronik; *Brief pain inventory* (cleeland 1994) bagi pengukuran nyeri kanker, demikian pula halnya dengan *Unmet analgesic needs questionaire* dan masih banyak lagi yang dibuat untuk tujuan pengukuran ini baik pada pasien dewasa maupun pada pasien anak-anak.

Pengukuran Nyeri Menggunakan Alat Elektromekanikal atau Alat Mekanis

Dolorimeter merupakan alat mekanis yang dipakai untuk kuantifikasi ambang nyeri baik pada sendi maupun jaringan lunak. Alat yang paling banyak dipakai adalah Chatillon dolorimeter yang merupakan bentuk penyempurnaan dari dolorimeter kuno Steinbrocker palpometer dan Hollander palpameter. Dua jenis Chatillon dolorimeter yaitu dengan tekanan 10 *pound* dan 20 *pound*. Angka sepuluh *pound* dikemukakan oleh McCarty sebagai tekanan maksimum ibu jari pada pemeriksaan sendi. Analogi ibu jari digantikan dengan rubber stopper setebal 1.5 cm pada alat tersebut. Selanjutnya alat ini memiliki pula pegas lingkar dan *reading pointer* yang akan memberikan pembacaan pada skala tertentu. Kepada pasien dimintakan untuk memberitahukan manakala ambang rasa nyeri tercapai dengan dilakukannya tekanan sebesar 5 *pounds* per detik atau 2 kg per detik. Alat serupa dengan tekanan 20 *pound* dipakai apabila dengan alat 10 *pound* terlihat skor yang rendah. Jenis lain dolorimeter adalah *pneumatic pressure dolorimeter* dari Langley.

PENATALAKSANAAN NYERI DENGAN OBAT-OBATAN

Terapi obat yang efektif untuk nyeri seharusnya memiliki risiko relatif rendah, tidak mahal, dan onsetnya cepat. WHO menganjurkan tiga langkah bertahap dalam penggunaan analgesik. Langkah 1 digunakan untuk nyeri ringan dan sedang, adalah obat golongan non opioid seperti aspirin, asetaminofen, atau AINS, ini diberikan tanpa obat tambahan lain. Jika nyeri masih menetap atau meningkat, langkah 2 ditambah dengan opioid, untuk non opioid diberikan dengan atau tanpa obat tambahan lain. Jika nyeri terus-menerus atau intensif, langkah 3 meningkatkan dosis potensi opioid atau dosisnya sementara dilanjutkan non opioid dan obat tambahan lain.

Dosis pengobatan harus dijadwal secara teratur untuk memelihara kadar obat dan mencegah kambuhnya nyeri. Dosis tambahan yang onsetnya cepat dan durasinya pendek, digunakan untuk nyeri yang menyerang tiba-tiba.

Obat-Obatan Untuk Nyeri Ringan Sampai Sedang

Banyak orang dapat mengelola sakit dan nyeri dengan analgesik OTC, termasuk aspirin, asetaminofen, dan ibuprofen atau naproksen pada dosis 200 mg dosis formulasi. Untuk nyeri yang sedang, salisilat, AINS, atau asetaminofen dosis yang lebih tinggi sering sudah memadai, jika tidak dokter dapat meresepkan obat-obatan seperti kodein atau oksikodon.

Aspirin. Aktivitas aspirin terutama disebabkan oleh kemampuannya menghambat biosintesis prostaglandin. Kerjanya menghambat enzim siklooksigenase secara *irreversibel* (prostaglandin sintetase), senyawa yang mengkatalisis perubahan asam arakidonat menjadi senyawa endoperoksida, pada dosis tepat, obat ini akan menurunkan pembentukan prostaglandin maupun tromboksan A2 tetapi tidak leukotrien. Sebagian besar dari dosis anti-inflamasi aspirin akan cepat dideasetilasi membentuk metabolit aktif salisilat yang menghambat sintesis prostaglandin secara reversibel. Aspirin umumnya digunakan sebagai obat pilihan pertama untuk mengobati nyeri ringan sampai sedang, aspirin ini merupakan antipiretik efektif dan agen anti inflamasi. Efek analgesik dapat dicapai pada dosis yang lebih rendah dibanding efek anti inflamasinya. Aspirin tersedia dalam berbagai bentuk sediaan oral, yaitu 81; 325; dan 500 mg. Biasanya penggunaan 1 atau 2 tablet (325-650 mg) setiap 4 jam saat diperlukan, diminum dengan air minum. Iritasi gastrointestinal dapat dikurangi dengan makanan dan antasida. Aspirin dalam bentuk *enteric coated* yang mana lebih mahal (Ecotrin dan lain-lain) sangat penting untuk mencegah iritasi lambung tetapi absorbsinya lambat. Efek samping utama aspirin terutama pada dosis tinggi atau pemberian jangka panjang adalah iritasi lambung dan pada pemeriksaan mikroskopik, perdarahan terjadi pada usus. Kadang-kadang ini menjadi perdarahan gastrointestinal masif, biasanya pada peminum berat atau pasien dengan riwayat ulkus peptik. Alergi aspirin jarang terjadi dan mungkin bermanifestasi sebagai rinorrhea, polip nasal, asma, dan sangat jarang terjadi anafilaksis. Aspirin pada dosis tinggi dapat menghasilkan zat yang mempengaruhi vitamin K, sehingga memperpanjang waktu penggumpalan.

Asetaminofen. Asetaminofen pada dosis yang sama dengan aspirin (650 mg oral setiap 4 jam) mempunyai efek analgetik dan antipiretik yang sebanding tetapi efek antiinflamasinya lebih rendah dibanding aspirin. Ini sangat berguna untuk orang yang tidak dapat mentoleransi aspirin atau pada gangguan perdarahan dan pada pasien yang mempunyai risiko *Reye's syndrome*. Pada setiap dosis tinggi (misal >4 mg/hari pada pemberian jangka panjang, >7 mg/hari sekaligus) asetaminofen dapat menyebabkan hepatotoksik, manifestasinya nekrosis hepatis yang ditandai dengan meningkatnya kadar aminotransferase serum. Toksisitas dapat terjadi pada dosis lebih rendah pada pengguna alkohol kronik.

Anti Inflamasi Non Steroid. Semua obat AINS merupakan analgesik, antipiretik dan antiinflamasi yang kerjanya tergantung dosis. Prinsipnya, obat-obat tersebut digunakan untuk mengontrol nyeri tingkat sedang pada beberapa gangguan muskuloskeletal, nyeri menstruasi dan lainnya terutama keadaan yang bisa sembuh sendiri termasuk ketidaknyamanan pasca operasi.Aktivitas AINS menghambat biosintesis prostaglandin. Prostaglandin adalah famili *hormone-like chemicals*, beberapa di antaranya dibentuk karena respons kerusakan jaringan. Mekanisme yang lazim untuk semua AINS adalah menginhibisi enzim siklooksigenase (COX). COX ini diperlukan dalam pembentukan prostaglandin. Enzim ini dikenal dalam dua bentuk, COX-1 yang melindungi sel-sel lambung dan intestinal dan COX-2 yang terlibat pada proses inflamasi jaringan, tidak identik dengan siklooksigenase yang ada pada kebanyakan sel lain di dalam tubuh (COX-1). Banyak dari obat ini pada beberapa tingkat, menginhibisi agregasi platelet dan bisa menyebabkan perdarahan lambung (risiko ini berhubungan dengan perdarahan traktus gastrointestinal atas 1,5 kali normal dan insidensi lebih tinggi pada pasien berusia lanjut), kerusakan ginjal (termasuk gagal ginjal akut, penurunan filtrasi glomerulair, sindroma nefrotik, nekrosis papilaris, nefritis interstitial, dan asidosis renal tubuler tipe IV), supresi sumsum tulang, *rash*, anoreksia, dan nausea. Kerusakan ginjal lebih sering terjadi pada laki-laki tua, pengguna diuretik, dan pasien dengan penyakit jantung. AINS secara umum tidak diberikan pada pasien yang menerima terapi antikoagulan oral. Keuntungan lain AINS dibanding aspirin adalah durasi kerjanya yang lebih lama sehingga frekuensi pemberian lebih rendah dan kepatuhan pasien lebih baik dan frekuensi efek samping pada gastrointestinal lebih rendah.

Obat-obatan untuk Nyeri Sedang sampai Berat

Opioid analgesik diindikasikan untuk nyeri sedang sampai berat yang tidak berkurang dengan obat lain. Contohnya termasuk nyeri akut pada trauma berat, luka bakar, infark miokard, batu ureter, pembedahan dan nyeri kronik pada penyakit progresif seperti AIDS. Opioid efektif, mudah dititrasi dan mempunyai rasio manfaat-risiko yang baik. Dosis besar opioid dibutuhkan untuk mengontrol nyeri jika nyeri berat dan penanganan lebih luas diperlukan jika nyerinya kronik. Opioid analgesik berguna juga untuk menangani pasien yang dengan jalan yang lain tidak berhasil. Terapi opioid yang berkelanjutan seharusnya didasarkan pada evaluasi dokter terhadap kesimpulan penanganan (tingkat pengurangan nyeri, perubahan fungsi fisik dan psikologis, jumlah peresepan, nomor telepon, kunjungan klinik atau unit kegawatan, rawat inap di rumah sakit, dan lain-lain).

Pemberian opioid dalam dosis terapi secara berulang terus-menerus dapat mengakibatkan toleransi (peningkatan dosis opioid yang dibutuhkan untuk mendapatkan efek analgesik yang sama) dan ketergantungan fisik (gejala putus obat terjadi bila tiba-tiba opioid dihentikan/ *withdrawal syndrome* atau *abstinence syndrome*, terjadi variasi tingkat dan periode penggunaan). Toleransi dan ketergantungan fisik merupakan reaksi fisiologik normal dari terapi opioid dan jangan dibingungkan dengan adiksi. Adiksi adalah ketergantungan psikologik karena penyalahgunaan obat (bervariasi dari manipulasi mencari obat sampai penggunaan obat terus-menerus dengan tujuan non medis dengan efek yang merugikan). Pasien dan anggota keluarga dapat diedukasi tentang perbedaan toleransi, ketergantungan fisik, serta adiksi dan risiko kecil adiksi pada penggunaan opioid jangka panjang atau dosis tinggi untuk mengurangi nyeri.

Contoh obat agonis opioid yang sering digunakan antara lain:

Morfin Sulfat. Merupakan opioid yang sering diresepkan dan tersedia dalam beberapa bentuk. Morfin 8-15 mg subkutan atau intramuskular efektif untuk mengontrol nyeri berat pada pasien dewasa. Pada infark miokard akut atau edema pulmo akut terjadi kegagalan vaskular kiri, 2-6 mg disuntikkan pelan-pelan intravena pada 5 ml cairan salin.

Metadon. Metadon 5-10 mg secara oral tiap 6-8 jam sering digunakan untuk menangani adiksi karena durasi kerjanya lama.

Kodein (sufat atau fosfat). Kodein sering digunakan bersama dengan aspirin atau asetaminofen untuk memperkuat efek analgesiknya. Kodein adalah penekan batuk yang kuat pada dosis 15-30 mg oral tiap 4 jam.

Oksikodon dan hidrokodon. Obat-obat ini diberikan secara oral dan diresepkan bersama analgesik lain. Dosisnya 5-7,5 mg setiap 4-6 jam pada tablet yang mengandung aspirin 325 mg atau 500 mg.

Meperidin. Meperidin 50-150 mg secara oral atau intramuskuler setiap 3-4 jam memberikan efek analgesik yang sama seperti morfin pada nyeri akut tetapi sebaiknya dihindari pada nyeri kronik yang berat karena durasi kerjanya pendek dan pada insufisiensi renal karena akumulasi toksik metabolit obat ini mencetuskan kejang.

Tramadol. Tramadol adalah analgesik atipikal dengan gambaran opioid dan non opioid, mempunyai kerja rangkap. Tramadol dan metabolitnya mengikat reseptor opioid: tramadol bekerja seperti trisiklik dan antidepresan untuk memblok pengambilan kembali norepinefrin dan serotonin. Dosis yang dianjurkan adalah 50-100 mg tiap 4-6 jam sampai dosis total 400 mg/hari (maksimum 300 mg/hari pada pasien umur 75 tahun atau lebih).

Obatan-obatan Adjuvant untuk Mengontrol Nyeri

Kort kosteroid sangat membantu manajemen nyeri kanker. Deksametason 16-96 mg/hari secara oral atau intravena atau prednison 40-100 mg/hari secara oral mempunyai aktivitas antiinflamasi dan mengurangi edema serebral dan medula spinalis. Karena obat-obatan ini mempunyai efek anti emetik dan menstimulasi nafsu makan, ini menguntungkan untuk penanganan kakeksia dan anoreksia.

Antikonvulsi (misalnya Fenitoin 300-500 mh/hari per oral, Carbamazepin 200-1600 mg/hari per oral, Gabapentin 900-1800 mg/hari per oral), antidepresan (misalnya Amitriptilin atau Desipramin 25-150 mg/hari per oral), dan anestesi lokal (misalnya Bupivacaine) sangat berguna pada manajemen nyeri neuropati. Antikonvulsan generasi baru, Gabapentin (neurontin) meningkatkan kadar gamaaminobutirat otak, efektif untuk nyeri neuropati secra luas. Neuroleptik (misalnya Metotrimeprazin 40-80 mg/hari intramuskuler) membantu pada sindroma nyeri kronik karena mempunyai efek antiemetik dan anti cemas.

PENATALAKSANAAN NYERI DENGAN METODE YANG LAIN

Macam terapi non obat untuk manajemen nyeri adalah.

Blok Saraf. Blok saraf sederhana dengan anestetik lokal jangka panjang ditambah suntikan steroid dapat meringankan nyeri bahu, nyeri dada dan nyeri paha Blok pada saraf simpatik dapat membantu untuk mengurangi nyeri abdomen kronik, nyeri pelvis kronik dan angina kronik.

Injeksi pada sendi. Injeksi pada sendi menggunakan steroid dan anestesi lokal dapat mengurangi nyeri dan radang pada sendi spinal. Prosedur ini kalau perlu dilakukan dengan bimbingan sinar X. Prosedur ini juga dapat meredakan nyeri kronik pada sendi panggul dan sendi bahu.

Terapi Stimulasi

- ENS *(Trans Cutaneous Electrical Stimulation)* menggunakan bantal khusus yang dihubungkan dengan mesin kecil yang menghantarkan aliran listrik lemah ke permukaan kulit dari area nyeri
- Akupuntur

Program Manajemen Nyeri dan Bantuan Psikologi Merupakan program rehabilitasi berdasarkan psikologi untuk pasien dengan nyeri kronik yang tidak pulih dengan metode terapi. Program ini bertujuan untuk mengurangi disabilitas dan distress yang disebabkan oleh nyeri kronik melalui pengajaran fisik, psikologis dan teknis praktis untuk memperbaiki kualitas nyeri. Program ini meliputi pemulihan fisik, penerapan teknik relaksasi, informasi dan edukasi tentang nyeri dan manajemennya, penatalaksanaan psikologis dan intervensi (terapi kognitif), bersamaan dengan pemulihan aktivitas harian secara bertahap.

Pembedahan. Pada beberapa kasus, terapi bedah diperlukan untuk mengurangi nyeri kronik. Terapi ini merupakan lini terakhir yang dilakukan bila semua usaha untuk mengurangi nyeri gagal.

REFERENSI

Basbaum A. Anatomy and Physiology of Nociception. In: Kanner R (ed). Pain Managemen secrets. 9th ed. Hanley & Belfus Inc. Philadelphia, 1997:8-12

Bellamy N. Musculoskeletal clinical metrology. London: Kluwer Academic Publisher. 1993: 65-76 dan 117-34.

Beaulieu P, Rice ASC. Applied physiology of nociception. In : Rowbotham DJ, Macintyre PE : Clinical pain management, Acute pain. 2003 : 1-16.

Currie SR, Wang JL. Chronic back pain and major depression in general Canadian population. Pain 2004 ; 107 :54-60.

Handono K, Kusworini H. Penatalaksanaan nyeri yang rasional. Kursus penatalaksanaan nyeri. Jakarta 2004 : 3-8.

IASP Task Force on Taxonomy. Merskey H, Bogduk N. Eds. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press. 1994:209-14.

Meliala KRT. L. Terapi rasional nyeri, Tinjauan khusus nyeri neuropatik. 2004.

Sullivan MD, Turk DC. Psychiatric illness, depression, and psychogenic pain. In : Bonicas, Management of pain. 3rd edition. 2001 : 483-500.

Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomi of pain. In : Bonicas, Management of pain. 3rd edition. 2001 :17-25

411

NYERI TULANG

Bambang Setiyohadi

Ada 5 keadaan yang dapat menyebabkan nyeri tulang, yaitu :

1. Osteoporosis,
2. Osteomalasia dan rikets,
3. Osteodistrofi renal
4. Osteonekrosis
5. Metastasis keganasan pada tulang.

Pada bab ini hanya akan dibicarakan osteodistrofi renal dan osteonekrosis, karena masalah yang lain telah dibicarakan pada bab terdahulu.

OSTEODISTROFI RENAL

Osteodistrofi renal merupakan komplikasi gangguan fungsi ginjal. Pada gagal ginjal tahap akhir, umumnya sudah terdapat kelainan histologik tulang. Hampir semua pasien yang menjalani dialisis, mengidap osteodistrofi renal yang secara klinis terlihat sebagai gangguan metabolisme kalsium, fosfor, PTH, dan vitamin D.

Akibat penurunan fungsi ginjal, akan terjadi retensi fosfat sehingga kadar fosfat serum meningkat dan kadar kalsium serum menurun. Peningkatan kadar fosfat serum akan menurunkan kadar 1,25 dihidroksivitamin D, sehingga kadar kalsium akan makin menurun karena absorbsi kalsium menurun. Kadar kalsium dan 1,25 dihidroksivitamin D yang menurun akan merangsang produksi PTH dan proliferasi sel-sel kelenjar paratiroid, sehingga terjadi mobilisasi kalsium dari tulang ke dalam darah. Pada pasien gagal ginjal, terjadi resistensi tulang terhadap PTH, akibatnya hiperparatiroidisme akan semakin berat.

Osteodistrofi renal, merupakan kelainan tulang dan sendi dengan spektrum yang luas yang terjadi pada pasien gagal ginjal. Kelainan ini ditandai oleh nyeri tulang, kelemahan otot, deformitas skeletal, retardasi pertumbuhan dan kalsifikasi ekstraskeletal. Ada 4 tipe osteodistrofi renal, yaitu tipe *high-bone turnover, low bone-turnover,tipe campuran* dan *amiloidosis.*

***Osteodistrofi renal* tipe high bone-turnover.** Kelainan ini berhubungan dengan retensi fosfat, hipokalsemia, gangguan produksi 1,25(OH)2D di ginjal, resistensi skeletal terhadap efek kalsemik PTH dan penurunan ekspresi VDR dan CaSR di kelenjar paratiroid, sehingga terjadi hiperparatiroidisme sekunder dan hiperplasi kelenjar paratiroid yang progresif. Peningkatan produksi PTH pada tipe ini dapat sangat tinggi, yaitu 20-30 kali nilai normal, sehingga lebih tinggi daripada keadaan hiperparatiroidisme primer. Secara histologik akan tampak gambaran khas *osteitis fibrosa*, yaitu jaringan fibrosa yang berdekatan dengan trabekula tulang. Aktivitas osteoklas dan osteoblas meningkat yang ditandai oleh banyaknya osteoklas dan osteroblas, lakuna *Howship*, dan tulang kanselous yang ditutupi oleh osteoid yang baru terbentuk. Secara radiologik, akan tampak erosi subperiosteal pada tulang-tulang panjang, terutama pada tepi falang digital, ujung klavikula, antara iskium dan pubis, send sakroiliakal dan sambungan metafisis dan diafisis pada tulang panjang. Pada ruas tulang vertebra, akan tampak gambaran osteosklerosis, sedangkan pada tulang kepa a akan tampak gambaran *salt and pepper*.

***Osteodistrofi renal* tipe low bone-turnover.** Ada 2 subtipe, yaitu tipe tulang adinamik dan tipe osteomalasia. Tulang adinamik ditandai oleh formasi dan *turnover* tulang yang di bawah normal. Keadaan ini dapat ditemukan pada 40% pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis rutin atau 50% pasien yang menjalani dialisis peritoneal. Kadar PTH hanya meningkat sedikit atau bahkan dalam batas normal. Pada tipe osteomalasia, akan tampak defek pada mineralisasi tulang. Intoksikasi alumunium, merupakan penyebab tersering adinamik tulang dan osteomalasia pada pasien gagal ginjal. Tetapi kelainan ini sekarang sudah jarang didapatkan, karena Alumunium sudah tidak digunakan lagi sebagai pengikat fosfat. Penyebab lain tipe osteodistrofi ini adalah diabetes melitus, glukokortikoid, osteoporosis senilis, suplementasi kalsium dan vitamin D yang berlebihan. Baik kalsium maupun vitamin D akan menekan kadar PTH didalam serum. Selain itu, kalsitriol juga akan menekan aktivitas osteoblas bila digunakan pada pasien yang menjalani hemodialisis secara teratur.

Osteodistrofi renal tipe campuran. Gambaran campuran osteitis fibrosa dan osteomalasia juga dapat ditemukan pada sebagian kecil pasien gagal ginjal kronik. Kelainan ini ditandai oleh hiperparatiroidisme sekunder dengan defek pada mineralisasi tulang. Secara biokimia akan didapatkan hipokalsemia dan/atau hipofosfatemia dan defisiensi vitamin D. Keadaan ini dapat ditemukan pada pasien osteitis fibrosa dengan intoksikasi alumunium yang awal, atau pada pasien intoksikasi alumunium yang mulai menunjukkan respons terhadap terapi deferoksamin dengan peningkatan formasi tulang.

Amiloidosis pada gagal ginjal. Dapat ditemukan pada pasien gagal ginjal kronik yang telah menjalani hemodialisis lebih dari 7-10 tahun. Keadaan ini disebabkan oleh deposisi serat amiloid yang terdiri dari β_2-mikroglobulin (β_2M). Pada pasien akan didapatkan kista tulang multipel, fraktur patologik, artritis sckapulohumeral yang erosif, sindrom terowongan karpal dan spondiloartropati. Secara histologik, serat amiloid β_2M mirip dengan amiloid AA, tetapi serat amiloid β_2M banyak didapatkan di daerah osteoartikular, sehingga menimbulkan gejala muskuloskeletal. Secara radiologis, kista multipel akan ditemukan pada ujung-ujung tulang panjang, terutama pada kaput humeral dan kaput femoris.

Penatalaksanaan. Tujuan pengobatan Osteodistrofi renal adalah (1) mempertahankan kadar kalsium dan fosfat dalam batas normal; (2) mencegah kalsifikasi ekstraskeletal; (3) mencegah bahan-bahan toksik seperti alumunium dan kelebihan besi; (4) mempertimbangkan penggunaan steroid vitamin D dan pengikat fosfat; (5) secara selektif menggunakan *chelating agent* seperti deferoksamin untuk mengatasi intoksikasi alumunium. Sumber utama penyebab osteodistrofi renal adalah retensi fosfat. oleh sebab itu diet rendah fosfat dan penggunaan bahan pengikat fosfat sangat penting sekali pada penatalaksanaan gagal ginjal kronik. Pengikat fosfat yang baik adalah kalsium karbonat dan kalsium asetat yang harus dimakan bersamaan dengan waktu makan agar efek pengikatan fosfatnya maksimal. Kalsium sitrat juga dapat digunakan, tetapi sitrat akan meningkatkan absorpsi alumunium, sehingga penggunaannya tidak dianjurkan. Penggunaan sterol vitamin D, seperti kalsitriol, kalsifediol, 1α-OH-D dan dihidrotakisterol sangat efektif untuk mengatasi hiperparatiroidisme sekunder, bila hipokalsemia tidak dapat diatasi walaupun kadar fosfat sudah dalam batas normal. Pemberian kalsitriol dapat dimulai dengan dosis harian yang rendah dan dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kliniknya, biasanya digunakan dosis 0,25-1,5 mg/hari. Pada pasien hemodialisis, kalsitriol dapat diberikan intravena bersamaan dengan waktu dialisisnya. Pada pasien dengan dialisis peritoneal, kalsitriol juga dapat diberikan intermiten 2-3 kali per-minggu dengan dosis per-kali yang lebih besar daripada dosis harian, misalnya 0,5-4,0 mg/kali, 3 kali per-minggu atau 2,0-5,0 mg/kali, 2 kali per-minggu. Bila timbul hiperkalsemia setelah beberapa bulan penggunaan kalsitriol dengan kadar PTH dan fosfatase alkali kembali normal dari kadar yang tinggi sebelumnya, maka hal ini menunjukkan bahwa osteitis fibrosa sudah teratasi. Tetapi bila hiperkalsemia terjadi pada minggu-minggu awal pemberian kalsitriol, maka hal ini menunjukkan adanya osteodistrofi renal dengan *low bone turnover* (misalnya karena intoksikasi alumunium) atau adanya hiperparatiroidisme sekunder yang berat. Dalam hal ini, bila intoksikasi alumunium dapat disingkirkan, maka diindikasikan untuk melakukan paratiroidektomi. Indikasi spesifik paeratiroidektomi adalah (1) hiperkalsemia persisten, dengan kadar kalsium di atas 11-12 mg/dl; (2) pruritus yang tidak dapat diatasi dengan dialisis yang intensif atau pengobatan medik lainnya; (3) kalsifikasi ekstrasekeletal yang progresif atau hiperfosfatemia yang persisten walaupun telah diberikan diet rendah fosfat yang ketat dan bahan pengikat fosfat; (4) nyeri tulang yang berat atau fraktur patologis; (5) timbulnya kalsifilaksis. Dalam hal ini, penyebab hiperkalsemia yang lain, seperti intoksikasi vitamin D atau sarkoidosis harus disingkirkan.

OSTEONEKROSIS

Disebut juga *ischemic bone necrosis, avascular necrosis* atau *aseptic necrosis*. Kelainan ini dapat terjadi akibat beberapa keadaan klinis, misalnya akibat penyakit tertentu (seperti penyakit Gaucher), akibat pengobatan (misalnya glukokortikoid), keadaan fisiologik atau patologik tertentu (kehamilan, tromboemboli) atau tidak diketahui (idiopatik). Pada umumnya osteonekrosis menyerang ujung-ujung tulang panjang, misalnya kaput femoris atau kaput humer; tetapi dapat juga menyerang tulang lainnya.

Kematian tulang terjadi akibat putusnya vaskularisasi arteri ke tulang, baik karena oklusi, vaskulitis, emboli lemak, perdarahan, kelainan jaringan tulang, maupun akibat penekanan sinusoid, misalnya pada proses infiltratif (seperti pada penyakit Gaucher) atau peningkatan adiposit di dalam sumsum tulang karena efek toksik terhadap liposit (misalnya akibat glukokortikoid atau alkohol). Akibat osteonekrosis akan terjadi peningkatan tekanan intraoseus (IOP) yang akhirnya akan menjadi lingkaran setan, karena iskemia dan kerusakan sel akan bertambah berat.

Gejala utama osteonekrosis adalah nyeri tulang pada area yang terserang. Keadaan ini harus dicurigai pada pasien yang menggunakan steroid dosis tinggi atau jangka panjang yang mengeluh nyeri tulang. Pada stadium awal, osteonekrosis tidak menunjukkan gambaran radiologik yang bermakna dan diperlukan pemeriksaan MRI untuk mendeteksinya. Pada stadium lanjut akan tampak gambaran osteosklerosis, rusaknya kaput femoris sampai kolaps kaput femoris.

Menurut Arlet dan Ficat, osteonekrosis dapat dibagi dalam 5 stadium, yaitu :

- **Stadium 0** : manifestasi klinik dan radiologik tidak ada, tetapi gambaran MRI jelas
- **Stadium I** : manifestasi klinik ada, radiologik tidak ada, MRI jelas
- **Stadium II** : gambaran osteopenia dan osteo sklerosis pada radiologik.
- **Stadium III** : kolaps tulang awal yang ditandai oleh *crescent sign*, yaitu tulang Subkortikal yang translusen dikelilingi oleh area tulang yang mati
- **Stadium IV** : kolaps tulang lanjut, yaitu *flattening* kaput femoris

Pada stadium 0, I, II, penatalaksanaan dapat dilakukan secara konservatif atau dilakukan dekompresi untuk mengurangi tekanan intra-osseus. Penatalaksanaan konservatif meliputi penggunaan analgesik, terapi fisik untuk menguatkan otot dan mencegah kontraktur dan penggunaan alat bantu untuk mobilisasi. Bila nyeri tetap berlanjut atau pada stadium III dan IV, perlu dilakukan tindakan artroplasti. Pada osteonekrosis yang menyerang sendi yang bukan penopang berat badan, tidak diperlukan intervensi bedah, karena nyerinya ringan dan gangguan fungsionalnya tidak berat.

***Legg-Calvé-Perthes Disease* (LCPD).** Merupakan osteonekrosis idiopatik pada epifisis kaput femoris anak-anak umur 2-12 tahun, yang tidak diketahui penyebabnya, tetapi didapatkan terputusnya aliran darah ke epifisis kaput femoris. Akibatnya osteoblas, osteosit dan sel sumsum tulang mati; kalsifikasi endokondral terhenti, tetapi pertumbuhan rawan sendi tetap baik karena mendapat nutrisi dari cairan sinovial. Proses revaskularisasi ke area yang nekrosis kemudian akan terjadi, dimulai dari daerah perifer ke sentral, dan tulang baru akan tumbuh pada permukaan korteks subkondral atau daerah trabekular di sentral area yang nekrosis diikuti dengan pembersihan tulang yang nekrosis. Proses resorpsi tulang akan lebih aktif dibandingkan dengan proses formasi tulang, sehingga tulang subkondral menjadi lemah. Bila tulang trabekular mengalami kolaps, maka episoda nekrosis yang kedua akan timbul kembali. Nyeri tulang biasanya timbul bila ada fraktur. Biasanya anak-anak dengan LCPD akan pincang bila berjalan disertai nyeri pada daerah lutut atau bagian anterior tungkai atas dengan keterbatasan gerak pada koksa yang disertai abduksi dan endorotasi. Prognosis LCPD tergantung pada beratnya penyakit, deformitas kaput femoris dan proses penyembuhannya. Dalam jangka panjang, seringkali LCPD berkembang menjadi osteoartritis sekunder. Pada anak perempuan, prognosis LCPD akan lebih buruk dibandingkan anak laki-laki, karena anak perempuan lebih cepat matang secara seksual dibandingkan laki-laki sehingga lempeng pertumbuhan lebih cepat menutup dan tidak memberikan kesempatan bagi kaput femoris untuk melakukan modeling.

REFERENSI

Alarcon GS. Osteonecrosis. In: Klippel JH, editor. Primer on the rheumatic diseases. 12th edition. Atlanta:Arthritis Foundation; 2001.p.503-6.

Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E, et al. Renal osteodystrophy in adults and children. In : Favus MJ.editor.Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th edition. Washington:ASBMR;2003.p.430-48.

Krane SM, Holick MF. Metabolic bone disease. In: Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, et al,edition. Harrison's principles of internal medicine. 9th edition. New York :Mc Graw-Hill Book; 1980.p.1849-60.

412

ARTRITIS REUMATOID

I Nyoman Suarjana

PENDAHULUAN

Artritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun yang ditandai oleh inflamasi sistemik kronik dan progresif, dimana sendi merupakan target utama.[1,2] Manifestasi klinik klasik AR adalah poliartritis simetrik yang terutama mengenai sendi-sendi kecil pada tangan dan kaki. Selain lapisan sinovial sendi, AR juga bisa mengenai organ-organ diluar persendian seperti kulit, jantung, paru-paru dan mata. Mortalitasnya meningkat akibat adanya komplikasi kardiovaskular, infeksi, penyakit ginjal, keganasar dan adanya komorbiditas.[2,3] Menegakkan diagnosis dan memulai terapi sedini mungkin, dapat menurunkan progresifitas penyakit. Metode terapi yang dianut saat ini adalah pendekatan piramid terbalik (*reverse pyramid*), yaitu pemberian DMARD sedini mungkin untuk menghambat perburukan penyakit. Bila tidak mendapat terapi yang adekuat, akan terjadi destruksi sendi, deformitas dan disabilitas. Morbiditas dan mortilitas AR berdampak terhadap kehidupan sosial dan ekonomi.[1,4] Kemajuan yang cukup pesat dalam pengembangan DMARD biologik, memberi harapan baru dalam penatalaksanaan penderita AR.

EPIDEMIOLOGI

Pada kebanyakan populasi di dunia, prevalensi AR relatif konstan yaitu berkisar antara 0,5 – 1%. Prevalensi yang tinggi didapatkan di Pima Indian dan Chippewa Indian masing-masing sebesar 5,3% dan 6,8%.[5] Prevalensi AR di India dan di negara barat kurang lebih sama yaitu sekitar 0.75%. Sedangkan di China, Indonesia, dan Philipina prevalensinya kurang dari 0,4%, baik didaerah engan kejadian AR telah diketahui dengan baik, walaupun beberapa lokus non-HLA juga berhubungan dengan AR seperti daerah 18q21 dari gen TNFRSR11A yang mengkode aktivator reseptor *nuclear factor kappa* B (NF-κB). Gen ini berperan penting dalam proses resorpsi tulang pada AR. Faktor genetik juga berperan penting dalam terapi AR karena aktivitas enzim seperti *methylenetetrahydrofolate reductase* dan *thiopurine methyltransferase* untuk metabolisme methotrexate dan azathioprine ditentukan oleh faktor genetik.[9,10] Pada kembar monosigot mempunyai angka kesesuaian untuk berkembangnya AR lebih dari 30% dan pada orang kulit putih dengan AR yang mengekspresikan HLA-DR1 atau HLA-DR4 mempunyai angka kesesuaian sebesar 80%.[4]

Hormon Seks. Prevalensi AR lebih besar pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki, sehingga diduga hormon seks berperan dalam perkembangan penyakit ini. Pada observasi didapatkan bahwa terjadi perbaikan gejala AR selama kehamilan.[1,11] Perbaikan ini diduga karena: 1). Adanya alo antibodi dalam sirkulasi maternal yang menyerang HLA-DR sehingga terjadi hambatan fungsi epitop HLA-DR yang mengakibatkan perbaikan penyakit. 2). Adanya perubahan profil hormon. *Placental corticotropin-releasing hormone* secara langsung menstimulasi sekresi dehidroepiandrosteron (DHEA), yang merupakan androgen utama pada perempuan yang dikeluarkan oleh sel-sel adrenal fetus. Androgen bersifat imunosupresi terhadap respons imun selular dan humoral. DHEA merupakan substrat penting dalam sintesis estrogen plasenta. Estrogen dan progesteron menstimulasi respons imun humoral (Th2) dan menghambat respons imun selular (Th1). Oleh karena pada AR respons Th1 lebih dominan sehingga estrogen dan progesteron mempunyai efek yang berlawanan terhadap perkembangan AR. Pemberian kontrasepsi oral dilaporkan mencegah perkembangan AR atau berhubungan dengan penurunan insiden AR yang lebih berat.[1]

Faktor infeksi. Beberapa virus dan bakteri diduga sebagai agen penyebab penyakit seperti tampak pada

Tabel 1. Organisme ini diduga menginfeksi sel induk semang (host) dan merubah reaktivitas atau respons sel T sehingga mencetuskan timbulnya penyakit. Walaupun belum ditemukan agen infeksi yang secara nyata terbukti sebagai penyebab penyakit.[1,12]

Protein *heat shock* (HSP). HSP adalah keluarga protein yang diproduksi oleh sel pada semua spesies sebagai respons terhadap stres. Protein ini mengandung untaian (*sequence*) asam amino homolog. HSP tertentu manusia dan HSP mikobakterium tuberkulosis mempunyai 65% untaian yang homolog. Hipotesisnya adalah antibodi dan sel T mengenali epitop HSP pada agen infeksi dan sel host. Hal ini memfasilitasi reaksi silang limfosit dengan sel host sehingga mencetuskan reaksi imunologis. Mekanisme ini dikenal sebagai kemiripan molekul (*molecular mimicry*)[1]

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan terjadinya AR antara lain jenis kelamin perempuan, ada riwayat keluarga yang menderita AR, umur lebih tua, paparan salisilat dan merokok.[4,13] Konsumsi kopi lebih dari tiga cangkir sehari, khususnya kopi *decaffeinated* mungkin juga berisiko.[14] Makanan tinggi vitamin D,[15] konsumsi teh[14] dan penggunaan kontrasepsi oral berhubungan dengan penurunan risiko. Tiga dari empat perempuan dengan AR mengalami perbaikan gejala yang bermakna selama kehamilan dan biasanya akan kambuh kembali setelah melahirkan.[4,13]

Tabel 1. Agen Infeksi yang Diduga sebagai Penyebab Artritis Reumatoid[12]

Agen infeksi	Mekanisme patogenik
Mycoplasma	Infeksi sinovial langsung, superantigen
Parvovirus B19	Infeksi sinovial langsung
Retrovirus	Infeksi sinovial langsung
Enteric bacteria	Kemiripan molekul
Mycobacteria	Kemiripan molekul
Epstein-Barr Virus	Kemiripan molekul
Bacterial cell walls	Aktivasi makrofag

PATOGENESIS

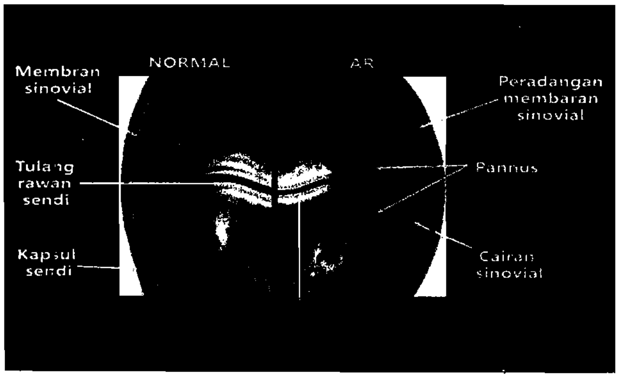
Kerusakan sendi pada AR dimulai dari proliferasi makrofag dan fibroblas sinovial setelah adanya faktor pencetus, berupa autoimun atau infeksi. Limfosit menginfiltrasi daerah perivaskular dan terjadi proliferasi sel-sel endotel, yang selanjutnya terjadi neovaskularisasi. Pembuluh darah pada sendi yang terlibat mengalami oklusi oleh bekuan-bekuan kecil atau sel-sel inflamasi. Terjadi pertumbuhan yang iregular pada jaringan sinovial yang mengalami inflamasi sehingga membentuk jaringan pannus. Pannus menginvasi dan merusak rawan sendi dan tulang.[16] (Gambar 1)

Berbagai macam sitokin, interleukin, proteinase dan faktor pertumbuhan dilepaskan, sehingga meng-akibatkan destruksi sendi dan komplikasi sistemik.[4,17,18] (Gambar 2 dan 3).

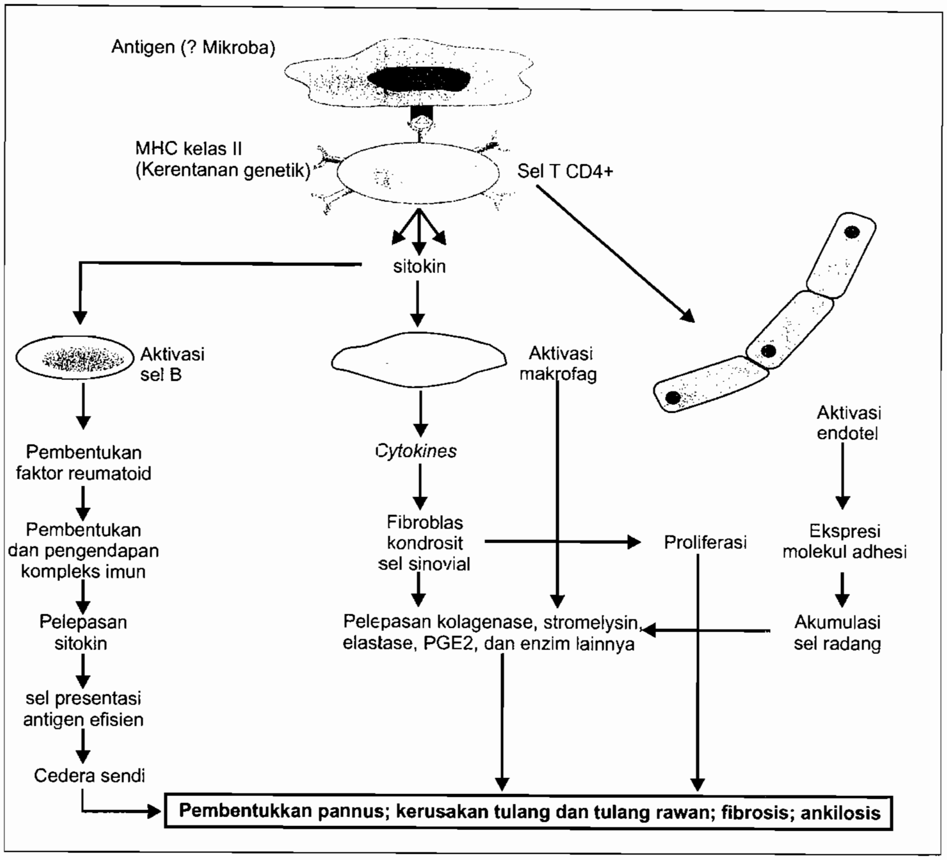
Peran sel T. Induksi respons sel T pada artritis reumatoid di awali oleh interaksi antara reseptor sel T dengan *share epitope* dari *major histocompatibility complex class II* (MHCII-SE) dan peptida pada *antigen-presenting cell* (APC) sinovium atau sistemik. Molekul tambahan (*accessory*) yang diekspresikan oleh APC antara lain ICAM-1 (*intracellular adhesion molucle-1*) (CD54), OX40L (CD252), *inducible costimulator* (ICOS) *ligand* (CD275), B7-1 (CD80) dan B7-2 (CD86), berpartisipasi dalam aktivasi sel T melalui ikatan dengan *lymphocyte function-associated antigen* (LFA)-1 (CD11a/CD18), OX40 (CD134),

ICOS (CD278), and CD28. *Fibroblast-like synoviocytes* (FLS) yang aktif mungkin juga berpartisipasi dalam presentasi antigen dan mempunyai molekul tambahan seperti LFA-3 (CD58) dan ALCAM (*activated leukocyte cell adhesion molecule*) (CD166) yang berinteraksi dengan sel T yang mengekspresikan CD2 dan CD6. Interleukin (IL)-6 dan *transforming growth factor-beta* (TGF-β) kebanyakan berasal dari APC aktif, signal pada sel Th17 menginduksi pengeluaran Il-17.

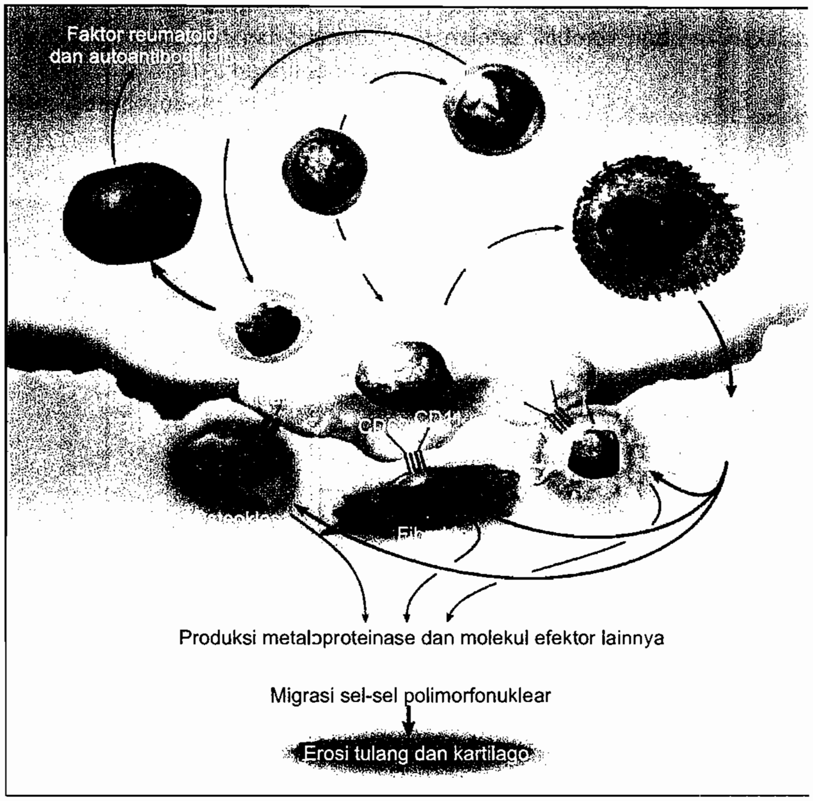
IL-17 mempunyai efek independen dan sinergistik dengan sitokin proinflamasi lainnya (TNF-α dan IL-1β) pada sinovium, yang menginduksi pelepasan sitokin, produksi metaloproteinase, ekspresi ligan RANK/RANK (CD265/CD254), dan osteoklastogenesis. Interaksi CD40L (CD154) dengan CD40 juga mengakibatkan aktivasi



Gambar 1. Destruksi sendi oleh jaringan pannus.[16]


Antigen (? Mikroba)
MHC kelas II
(Kerentanan genetik)
Sel T CD4+
sitokin
Aktivasi
sel B
Aktivasi
makrofag
Aktivasi
endotel
Pembentukan
faktor reumatoid
Cytokines
Pembentukan
dan pengendapan
kompleks imun
Fibroblas
kondrosit
sel sinovial
Proliferasi
Ekspresi
molekul adhesi
Pelepasan
sitokin
Pelepasan kolagenase, stromelysin,
elastase, PGE2, dan enzim lainnya
Akumulasi
sel radang
sel presentasi
antigen efisien
Cedera sendi
Pembentukkan pannus; kerusakan tulang dan tulang rawan; fibrosis; ankilosis

Gambar 2. Patogenesis artritis reumatoid.[17]


Faktor reumatoid
dan autoantibodi
Produksi metaloproteinase dan molekul efektor lainnya
Migrasi sel-sel polimorfonuklear
Erosi tulang dan kartilago

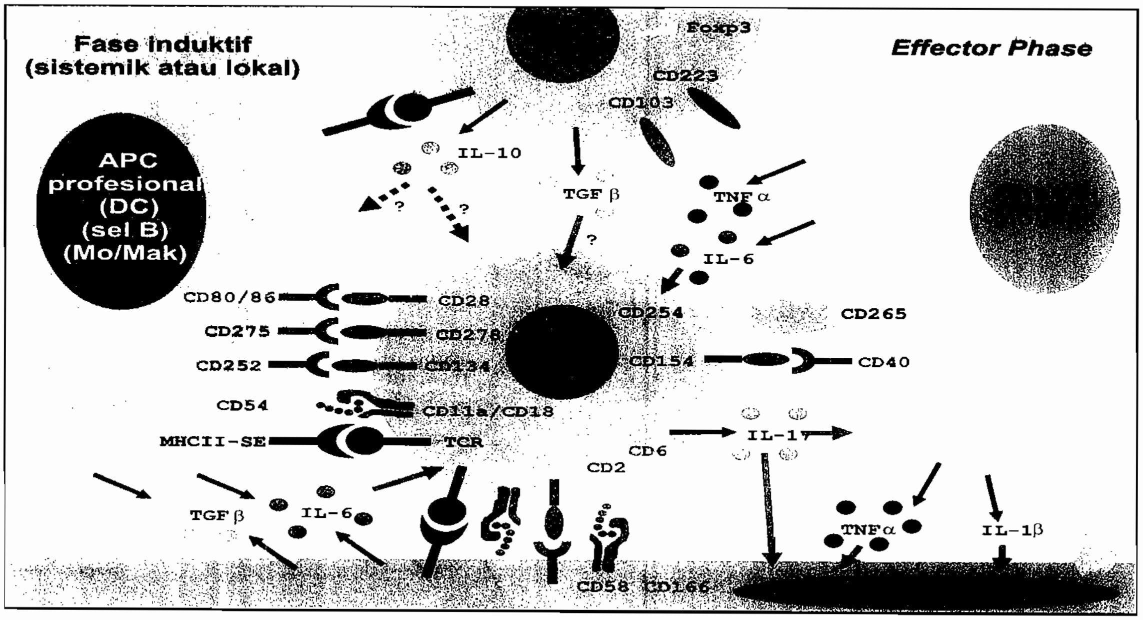
Gambar 3. Peran sitokin dalam patogenesis artritis reumatoid.[18]

monosit/makrofag (Mo/Mac) sinovial, FLS, dan sel B. Walaupun pada kebanyakan penderita AR didapatkan adanya sel T regulator CD4+CD25hi pada sinovium, tetapi tidak efektif dalam mengontrol inflamasi dan mungkin di non-aktifkan oleh TNF-α sinovial. IL-10 banyak didapatkan pada cairan sinovial tetapi efeknya pada regulasi Th17 belum diketahui. Ekspresi molekul tambahan pada sel Th17 yang tampak pada gambar 4 adalah perkiraan berdasarkan ekspresi yang ditemukan pada populasi sel T hewan coba. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menetukan struktur tersebut pada subset sel Th17 pada sinovium manusia.[19]

Peran sel B. Peran sel B dalam imunopatogenesis AR belum diketahui secara pasti, meskipun sejumlah peneliti menduga ada beberapa mekanisme yang mendasari keterlibatan sel B. Keterlibatan sel B dalam patogenesis AR diduga melalui mekanisme sebagai berikut: [20]

1. Sel B berfungsi sebagai APC dan menghasilkan signal kostimulator yang penting untuk *clonal expansion* dan fungsi efektor dari sel T CD4+.
2. Sel B dalam membran sinovial AR juga memproduksi sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan kemokin.
3. Membran sinovial AR mengandung banyak sel B yang memproduksi faktor reumatoid (RF). AR dengan RF positif (seropositif) berhubungan dengan penyakit artikular yang lebih agresif, mempunyai prevalensi manifestasi ekstraartikular yang lebih tinggi dan angka morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. RF juga bisa mencetuskan stimulus diri sendiri untuk sel B yang mengakibatkan aktivasi dan presentasi antigen kepada sel Th, yang pada akhirnya proses ini juga akan memproduksi RF. Selain itu kompleks imun RF juga memperantarai aktivasi komplemen, kemudian secara bersama-sama bergabung dengan reseptor Fcg, sehingga mencetuskan kaskade inflamasi.
4. Aktivasi sel T dianggap sebagai komponen kunci dalam patogenesis AR. Bukti terbaru menunjukkan bahwa aktivasi ini sangat tergantung kepada adanya sel B. Berdasarkan mekanisme diatas, mengindikasikan bahwa sel B berperanan penting dalam penyakit AR, sehingga layak dijadikan target dalam terapi AR.

Gambar 5 memperlihatkan peranan potensial sel B dalam regulasi respons imun pada AR. Sel B mature yang terpapar oleh antigen dan stimulasi TLR (*Toll-like receptor ligand*) akan berdiferensiasi menjadi *short-lived plasma cells* atau masuk kedalam reaksi GC (*germinal centre*) sehingga berubah menjadi sel B memori dan *long-lived plasma cells* yang dapat memproduksi autoantibodi. Autoantibodi membentuk kompleks imun yang selanjutnya akan mengaktivasi sistem imun melalui reseptor Fc dan reseptor komplemen yang terdapat pada sel target. Antigen yang diproses oleh sel B mature selanjutnya disajikan kepada sel T sehingga menginduksi diferensiasi sel T efektor untuk memproduksi sitokin proinflamasi, dimana sitokin ini diketahui secara langsung maupun tidak langsung terlibat dalam destruksi tulang dan tulang rawan. Sel B mature juga dapat berdiferensiasi menjadi sel B yang memproduksi IL-10 yang dapat menginduksi respons autoreaktif sel T.[21]



Gambar 4. Interaksi sel Th17 patogenik dalam *synovial microenvironment* pada artritis reumatoid.[19]

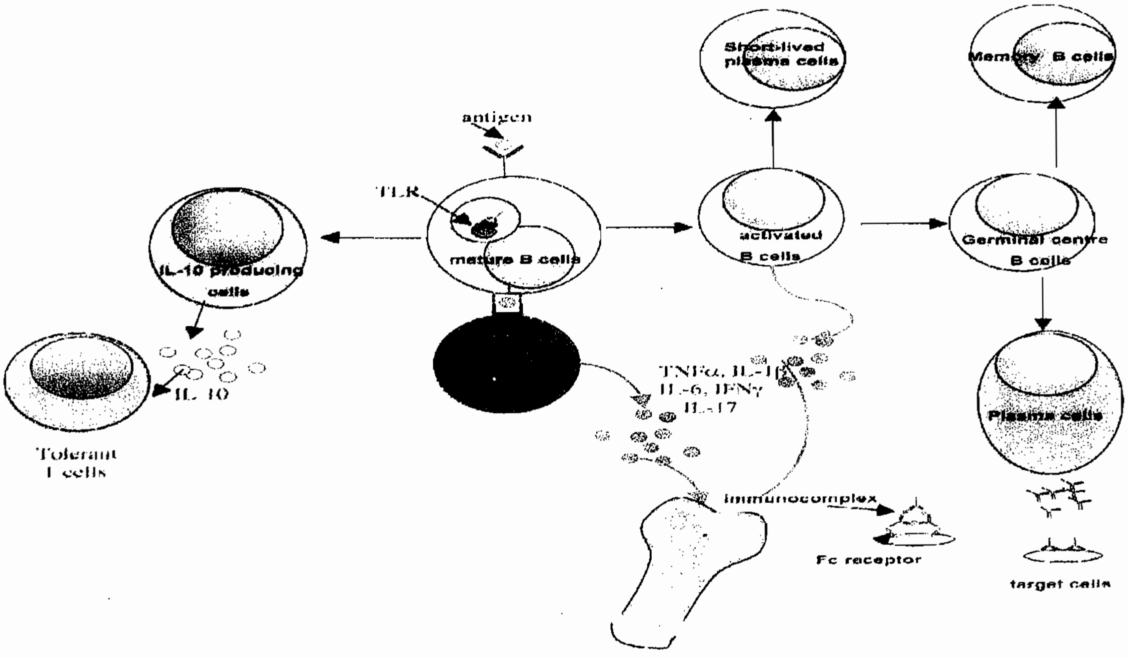
MANIFESTASI KLINIS

Awitan (*onset*). Kurang lebih 2/3 penderita AR, awitan terjadi secara perlahan, artritis simetris terjadi dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan dari perjalanan penyakit. Kurang lebih 15% dari penderita mengalami gejala awal yang lebih cepat yaitu antara beberapa hari sampai beberapa minggu. Sebanyak 10 – 15% penderita mempunyai awitan *fulminant* berupa artritis poliartikular, sehingga diagnosis AR lebih mudah ditegakkan. Pada 8 – 15% penderita, gejala muncul beberapa hari setelah kejadian tertentu (infeksi). Artritis sering kali diikuti oleh kekakuan sendi pada pagi hari yang berlangsung selama satu jam atau lebih. Beberapa penderita juga mempunyai gejala konstitusional berupa kelemahan, kelelahan, anoreksia dan demam ringan.[2,4]

Manifestasi artikular. Penderita AR pada umumnya datang dengan keluhan nyeri dan kaku pada banyak sendi, walaupun ada sepertiga penderita mengalami gejala awal pada satu atau beberapa sendi saja.[4] Walaupun tanda kardinal inflamasi (nyeri,bengkak, kemerahan dan teraba hangat) mungkin ditemukan pada awal penyakit atau selama kekambuhan (*flare*), namun kemerahan dan perabaan hangat mungkin tidak dijumpai pada AR yang kronik.[2]

Penyebab artritis pada AR adalah sinovitis, yaitu adanya inflamasi pada membran sinovial yang membungkus sendi. Pada umumnya sendi yang terkena adalah persendian tangan, kaki dan vertebra servikal, tetapi persendian besar seperti bahu dan lutut juga bisa terkena. Sendi yang terlibat pada umumnya simetris, meskipun pada presentasi awal bisa tidak simetris. Sinovitis akan menyebabkan erosi permukaan sendi sehingga terjadi deformitas dan kehilangan fungsi.[22] Ankilosis tulang (destruksi sendi disertai kolaps dan pertumbuhan tulang yang berlebihan) bisa terjadi pada beberapa sendi khususnya pada pergelangan tangan dan kaki. Sendi pergelangan tangan hampir selalu terlibat, demikian juga sendi interfalang proksimal dan metakarpofalangeal. Sendi interfalang distal dan sakroiliaka tidak pernah terlibat. [2,4] Distribusi sendi yang terlibat pada AR tampak pada tabel 2.

Manifestasi ekstraartikular. Walaupun artritis merupakan manifestasi klinis utama, tetapi AR merupakan penyakit sistemik sehingga banyak penderita juga mempunyai manifestasi ekastraartikular. Manifestasi ekastraartikular pada umumnya didapatkan pada penderita yang mempunyai titer faktor reumatoid (RF) serum tinggi. Nodul reumatoid merupakan manifestasi kulit yang paling sering dijumpai, tetapi biasanya tidak memerlukan intervensi khusus. Nodul reumatoid umumnya ditemukan di daerah ulna, olekranon, jari tangan, tendon achilles atau bursa olekranon. Nodul reumatoid hanya ditemukan pada penderita AR dengan faktor reumatoid positif (sering titernya tinggi) dan mungkin dikelirukan dengan tofus gout, kista ganglion, tendon xanthoma atau nodul yang berhubungan dengan demam reumatik, lepra, MCTD, atau *multicentric reticulohistiocytosis.* Manifestasi paru juga bisa di-dapatkan, tetapi beberapa perubahan patologik hanya ditemukan saat otopsi. Beberapa manifestasi ekstraartikular seperti vaskulitis dan *Felty syndrome* jarang dijumpai, tetapi sering memerlukan terapi spesifik.[2]



Gambar 5. Partisipasi sel B pada artritis reumatoid.[21]

Tabel 2. Sendi yang Terlibat pada Artritis Reumatoid[2]

Sendi yang terlibat	Frekuensi keterlibatan (%)
Metacarpophalangeal (MCP)	85
Pergelangan tangan	80
Proximal interphalangeal (PIP)	75
Lutut	75
Metatarsophalangeal (MTP)	75
Pergelangan kaki (tibiotalar + subtalar)	75
Bahu	60
Midfoot (tarsus)	60
Panggul (Hip)	50
Siku	50
Acromioclavicular	50
Vertebra servikal	40
Temporomandibular	30
Sternoclavicular	30

Manifestasi ekstraartikular AR dirangkum dalam tabel 3.

Deformitas. Kerusakan struktur artikular dan periartikular (tendon dan ligamentum) menyebabkan terjadinya deformitas. Bentuk-bentuk deformitas yang bisa ditemukan pada penderita AR dirangkum dalam tabel 4.

KOMPLIKASI

Dokter harus melakukan pemantauan terhadap adanya komplikasi yang terjadi pada penderita AR. Komplikasi yang bisa terjadi pada penderita AR dirangkum dalam tabe 5 dan tabel 6.

PEMERIKSAAN PENUNJANG DIAGNOSTIK

Tidak ada tes diagnostik tunggal yang definitif untuk konfirmasi diagnosis AR. *The American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis* (ACRSRA) merekomendasikan pemeriksaan laboratorium dasar untuk evaluasi antara lain: darah perifer lengkap (*complete blood cell count*), faktor reumatoid (RF), laju endap darah atau *C-reactive protein* (CRP). Pemeriksaan fungsi hati dan ginjal juga direkomendasikan karena akan membantu dalam

Tabel 3. Manifestasi Ekastraartikular dari Artritis Reumatoid.[2,22,23]

Sistem organ	Manifestasi
Konstitusional	Demam, anoreksia, kelelahan (fatigue), kelemahan, limfadenopati
Kulit	Nodul rematoid, *accelerated rheumatoid nodulosis, rheumatoid vasculitis*, pyoderma gangrenosum, *interstitial granulomatosus dermatitis with arthritis, palisaded neutrophilic* dan granulomatosis dermatitis, *rheumatoid neutrophilic dermatitis*, dan *adult-onset Still disease*.
Mata	*Sjögren syndrome* (keratoconjunctivits sicca), scleritis, episcleritis, scleromalacia.
Kardiovaskular	Pericarditis, efusi perikardial, edokarditis, valvulitis.
Paru-paru	Pleuritis, efusi pleura, interstitial fibrosis, nodul reumatoid pada paru, *Caplan's syndrome* (infiltrat nodular pada paru dengan pneumoconiosis).
Hematologi	Anemia penyakit kronik, trombositosis, eosinofilia, *Felty syndrome* (AR dengan neutropenia dan splenomegali).
Gastrointestinal	*Sjögren syndrome* (xerostomia), amyloidosis, vaskulitis.
Neurologi	Entrapment neuropathy, myelopathy/myositis.
Ginjal	Amyloidosis, renal tubular acidosis, interstitial nephritis.
Metabolik	Osteoporosis.

Tabel 4. Bentuk-Bentuk Deformitas pada Artritis Reumatoid[2,22]

Bentuk deformitas*	Keterangan
Deformitas leher angsa (*swan-neck*)	Hiperekstensi PIP dan fleksi DIP.
Deformitas *boutonnière*	Fleksi PIP dan hiperekstensi DIP.
Deviasi ulna	Deviasi MCP dan jari-jari tangan kearah ulna.
Deformitas kunci piano (*piano-key*)	Dengan penekanan manual akan terjadi pergerakan naik dan turun dari *ulnar styloid*, yang disebabkan oleh rusaknya sendi radioulnar.
Deformitas *Z-thumb*	Fleksi dan subluksasi sendi MCP I dan hiperekstensi dari sendi interfalang.
Arthritis mutilans	Sendi MCP, PIP, tulang carpal dan kapsul sendi mengalami kerusakan sehingga terjadi instabilitas sendi dan tangan tampak mengecil (*operetta glass hand*).
Hallux valgus	MTP I terdesak kearah medial dan jempol kaki mengalami deviasi kearah luar yang terjadi secara bilateral.

*Lihat foto artritis reumatoid

pemilihan terapi.[25] Bila hasil pemeriksaan RF dan anti-CCP negatif bisa dilanjutkan dengan pemeriksaan anti-RA33 untuk membedakan penderita AR yang mempunyai risiko tinggi mengalami prognosis buruk.[26]

Pemeriksaan pencitraan (*imaging*) yang bisa digunakan untuk menilai penderita AR antara lain foto polos (*plain radiograph*) dan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*). Pada awal perjalanan penyakit mungkin hanya ditemukan pembengkakan jaringan lunak atau efusi sendi pada pemeriksaan foto polos, tetapi dengan berlanjutnya penyakit mungkin akan lebih banyak ditemukan kelainan. Osteopenia juxtaarticular adalah karakteristik untuk AR

Tabel 5. Komplikasi Yang Bisa Terjadi pada Penderita Artritis Reumatoid.[4]

Komplikasi	Keterangan
Anemia	Berkorelasi dengan LED dan aktivitas penyakit; 75% penderita AR mengalami anemia karena penyakit kronik dan 25% penderita tersebut memberikan respons terhadap terapi besi.
Kanker	Mungkin akibat sekunder dari terapi yang diberikan; kejadian limfoma dan leukemia 2 – 3 kali lebih sering terjadi pada penderita AR; peningkatan risiko terjadinya berbagai tumor solid; penurunan risiko terjadinya kanker genitourinaria, diperkirakan karena penggunaan OAINS.
Komplikasi kardiak	1/3 penderita AR mungkin mengalami efusi perikardial asimptomatik saat diagnosis ditegakkan; miokarditis bisa terjadi, baik dengan atau tanpa gejala; blok atrioventrikular jarang ditemukan.
Penyakit tulang belakang leher (*cervical spine disease*)	Tenosinovitis pada ligamentum transversum bisa menyebabkan instabilitas sumbu atlas, hati-hati bila melakukan intubasi endotrakeal; mungkin ditemukan hilangnya lordosis servikal dan berkurangnya lingkup gerak leher, subluksasi C4-C5 dan C5-C6, penyempitan celah sendi pada foto sevikal lateral. Myelopati bisa terjadi yang ditandai oleh kelemahan bertahap pada ekstremitas atas dan parestesia.
Gangguan mata	Episkleritis jarang terjadi.
Pembentukan fistula	Terbentuknya sinus kutaneus dekat sendi yang terkena, terhubungnya bursa dengan kulit.
Peningkatan infeksi	Umumnya merupakan efek dari terapi AR.
Deformitas sendi tangan	Deviasi ulnar pada sendi metakarpofalangeal; deformitas *boutonniere* (fleksi PIP dan hiperekstensi DIP); deformitas *swan neck* (kebalikan dari deformitas *boutonniere*); hiperekstensi dari ibu jari; peningkatan risiko ruptur tendon
Deformitas sendi lainnya	Beberapa kelainan yang bisa ditemukan antara lain : *frozen shoulder*, kista popliteal, sindrom terowongan karpal dan tarsal.
Komplikasi pernafasan	Nodul paru bisa bersama-sama dengan kanker dan pembentukan lesi kavitas; Bisa ditemukan inflamasi pada sendi *cricoarytenoid* dengan gejala suara serak dan nyeri pada laring; pleuritis ditemukan pada 20% penderita; fibrosis interstitial bisa ditandai dengan adanya ronki pada pemeriksaan fisik (selengkapnya lihat Tabel 6).
Nodul reumatoid	Ditemukan pada 20 – 35% penderita AR, biasanya ditemukan pada permukaan ekstensor ekstremitas atau daerah penekanan lainnya, tetapi bisa juga ditemukan pada daerah sklera, pita suara, sakrum atau vertebra.
Vaskulitis	Bentuk kelainannya antara lain : arteritis distal, perikarditis, neuropati perifer, lesi kutaneus, arteritis organ visera dan arteritis koroner; terjadi peningkatan risiko pada : penderita perempuan, titer RF yang tinggi, mendapat terapi steroid dan mendapat beberapa macam DMARD; berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya infark miokard.

PIP = *proximal interphalangeal*; DIP = *distal interphalangeal*; RF = *rheumatoid factor*

Tabel 6. Komplikasi Pleuroparenkimal Primer dan Sekunder dari Artritis Reumatoid.[23]

Penyakit pleura
- Efusi pleura, fibrosis pleura

Penyakit jaringan interstisial paru
- Pneumonia interstisial, pneumonia interstisial nonspesifik, *organizing pneumonia*, kerusakan alveolus difus, pneumonia eosinofilik akut, penyakit fibrobulosa apikal, amiloid, nodul rematik

Penyakit Pulmonar Vaskular
- Hipertensi pulmonar, vaskulitis, perdarahan alveolar difus dengan kapilaritis

Komplikasi vaskular pulmonal

Infeksi oportunistik
- tuberkulosis paru, infeksi mikobakterium atipik, nokardiosis, aspergilosis, pneumonia pada pneumositis jeroveci, pneumonitis sitomegalovirus

Toksisitas Obat
- Metotreksat, aurum, D-penisilamin, sulfasalazin

dan *chronic inflammatory arthritides* lainnya. Hilangnya tulang rawan artikular dan erosi tulang mungkin timbul setelah beberapa bulan dari aktivitas penyakit. Kurang lebih 70% penderita AR akan mengalami erosi tulang dalam 2 tahun pertama penyakit, dimana hal ini menandakan penyakit berjalan secara progresif. Erosi tulang bisa tampak pada semua sendi, tetapi paling sering ditemukan pada sendi metacarpophalangeal, metatarsophalangeal dan per-gelangan tangan. Foto polos bermanfaat dalam membantu menentukan prognosis, menilai kerusakan sendi secara longitudinal, dan bila diperlukan terapi pembedahan. Pemeriksaan MRI mampu mendeteksi adanya erosi lebih awal bila dibandingkan dengan pemeriksaan radiografi konvensional dan mampu menampilkan struktur sendi secara rinci, tetapi membutuhkan biaya yang lebih tinggi.[2] Pemeriksaan penunjang diagnostik untuk AR dirangkum pada tabel 7 dan perbandingan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan autoantibodi pada AR tampak pada tabel 8.

DIAGNOSIS

Selama ini diagnosis AR memakai kriteria ACR tahun 1987 dengan sensitivitas 77-95% dan spesifisitas 85-98%. Tapi kriteria ini mulai dipertanyakan kesahihannya dalam mendiagnosis AR dini sehingga dipandang perlu untuk menyusun kriteria baru yang tingkat kesahihannya lebih baik. Saat ini diagnosis AR di Indonesia mengacu pada kriteria diagnosis menurut *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* 2010 (Tabel 9). Diagnosis AR ditegakkan bila pasien memiliki skor 6 atau lebih.[30]

Kriteria ini ditujukan untuk klasifikasi pasien yang baru. Di samping itu, pasien dengan gambaran erosi sendi yang khas AR dengan riwayat penyakit yang cocok

Tabel 7. Pemeriksaan Penunjang Diagnostik Untuk Artritis Reumatoid.[2,13,25-29]

Pemeriksaan penunjang	**Temuan yang berhubungan**
C-reactive protein (CRP)*	Umumnya meningkat sampai > 0,7 picogram/mL, bisa digunakan untuk monitor perjalanan penyakit.
Laju endap darah (LED)*	Sering meningkat > 30 mm/jam, bisa digunakan untuk monitor perjalanan penyakit.
Hemoglobin/hematokrit*	Sedikit menurun, Hb rata-rata sekitar 10 g/dL, anemia normokromik, mungkin juga normositik atau mikrositik
Jumlah lekosit*	Mungkin meningkat.
Jumlah trombosit*	Biasanya meningkat.
Fungsi hati*	Normal atau fosfatase alkali sedikit meningkat.
Faktor reumatoid (RF)*	Hasilnya negatif pada 30% penderita AR stadium dini. Jika pemeriksaan awal negatif dapat diulang setelah 6 – 12 bulan dari onset penyakit. Bisa memberikan hasil positif pada beberapa penyakit seperti SLE, skleroderma, sindrom Sjögren's, penyakit keganasan, sarkoidosis, infeksi (virus. parasit atau bakteri). Tidak akurat untuk penilaian perburukan penyakit.
Foto polos sendi*	Mungkin normal atau tampak adanya osteopenia atau erosi dekat celah sendi pada stadium dini penyakit. Foto pergelangan tangan dan pergelangan kaki penting untuk data dasar, sebagai pembanding dalam penelitian selanjutnya.
MRI	Mampu mendeteksi adanya erosi sendi lebih awal dibandingkan dengan foto polos, tampilan struktur sendi lebih rinci.
Anticyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP)	Berkorelasi dengan perburukan penyakit, sensitivitasnya meningkat bila dikombinasi dengan pemeriksaan RF. Lebih spesifik dibandingkan dengan RF. Tidak semua laboratorium mempunyai fasilitas pemeriksaan anti-CCP.
Anti-RA33	Merupakan pemeriksaan lanjutan bila RF dan anti-CCP negatif.
Antinuclear antibody (ANA)	Tidak terlalu bermakna untuk penilaian AR.
Konsentrasi komplemen	Normal atau meningkat.
Imunoglobulin (Ig)	Ig α-1 dan α-2 mungkin meningkat.
Pemeriksaan cairan sendi	Diperlukan bila diagnosis meragukan. Pada AR tidak ditemukan kristal, kultur negatif dan kadar glukosa rendah.
Fungsi ginjal	Tidak ada hubungan langsung dengan AR, diperlukan untuk memonitor efek samping terapi.
Urinalisis	Hematuria mikroskopik atau proteinuria bisa ditemukan pada kebanyakan penyakit jaringan ikat.

* Direkomendasikan untuk evaluasi awal AR

Tabel 8. Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan Autoantibodi pada Artritis Reumatoid.[26]

Autoantibodi	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	PPV* (%)
RF titer > 20 U/ml	55	89	84
RF titer tinggi (≥ 50 U/ml)	45	96	92
Anti-CCP	41	98	96
Anti-RA33	28	90	74

*PPV = *positive predictive value*

untuk kriteria sebelumnya diklasifikasi sebagai AR. Pasien dengan penyakit yang lama termasuk yang penyakit tidak aktif (dengan atau tanpa pengobatan) yang berdasarkan data-data sebelumnya didiagnosis AR hendaknya tetap diklasifikasikan sebagai AR.

Pada pasien dengan skor kurang dari 6 dan tidak diklasifikasikan sebagai AR, kondisinya dapat dinilai kembali dan mungkin kriterianya dapat terpenuhi seiring berjalannya waktu.

Terkenanya sendi adalah adanya bengkak atau nyeri sendi pada pemeriksaan yang dapat didukung oleh adanya bukti sinovitis secara pencitraan. Sendi DIP, CMC I, dan MTP I tidak termasuk dalam kriteria. Penggolongan distribusi sendi diklasifikasikan berdasarkan lokasi dan jumlah sendi yang terkena, dengan penempatan kedalam kategori yang tertinggi yang dapat dimungkinkan.

Sendi besar adalah bahu,siku, lutut, pangkal paha dan pergelangan kaki. Sendi kecil adalah MCP, PIP, MTP II-V, IP ibu jari dan pergelangan tangan.

Hasil laboratorium negatif adalah nilai yang kurang atau sama dengan batas atas ambang batas normal; positif rendah adalah nilai yang lebih tinggi dari batas atas normal tapi sama atau kurang dari 3 kali nilai tersebut; positif tinggi adalah nilai yang lebih tinggi dari 3 kali batas atas. Jika RF hanya diketahui positif atau negatif, maka positif harus dianggap sebagai positif rendah

Lamanya sakit adalah keluhan pasien tentang lamanya keluhan atau tanda sinovitis (nyeri, bengkak atau nyeri pada perabaan)

DIAGNOSIS BANDING

AR harus dibedakan dengan sejumlah penyakit lainnya seperti artropati reaktif yang berhubungan dengan infeksi, spondiloartropati seronegatif dan penyakit jaringan ikat lainnya seperti lupus eritematosus sistemik (LES), yang mungkin mempunyai gejala menyerupai AR. Adanya kelainan endokrin juga harus disingkirkan. Artritis gout jarang bersama-sama dengan AR, bila dicurigai ada artritis gout maka pemeriksaan cairan sendi perlu dilakukan.[4]

Tabel 9. Kriteria Klasifikasi AR ACR/EULAR 2010

		Skor
A	Keterlibatan Sendi	
	1 sendi besar	0
	2 – 10 sendi besar	1
	1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	2
	4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	3
	Lebih dari 10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
B	Serologi (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
	RF *dan* ACPA negatif	0
	RF *atau* ACPA positif rendah	2
	RF *atau* ACPA positif tinggi	3
C	Reaktan Fase Akut (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
	LED *dan* CRP normal	0
	LED *atau* CRP abnormal	1
D	Lamanya sakit	
	Kurang 6 minggu	0
	6 minggu atau lebih	1

PROGNOSIS

Prediktor prognosis buruk pada stadium dini AR antara lain: skor fungsional yang rendah, status sosial ekonomi rendah, tingkat pendidikan rendah, ada riwayat keluarga dekat menderita AR, melibatkan banyak sendi, nilai CRP atau LED tinggi saat permulaan penyakit, RF atau anti-CCP positif, ada perubahan radiologis pada awal penyakit, ada nodul reumatoid/manifestasi ekstraartikular lainnya.[2,31] Sebanyak 30% penderita AR dengan manifestasi penyakit berat tidak berhasil memenuhi kriteria ACR 20 walaupun sudah mendapat berbagai macam terapi. Sedangkan penderita dengan penyakit lebih ringan memberikan respons yang baik dengan terapi. Penelitian yang dilakukan oleh Lindqvist dkk[32] pada penderita AR yang mulai tahun 1980-an, memperlihatkan tidak adanya peningkatan angka mortalitas pada 8 tahun pertama sampai 13 tahun setelah diagnosis. Rasio keseluruhan penyebab kematian pada penderita AR dibandingkan dengan populasi umum adalah 1,6.[33] Tetapi hasil ini mungkin akan menurun setelah penggunaan jangka panjang DMARD terbaru.

PENILAIAN AKTIVITAS PENYAKIT

Setiap kunjungan penderita AR, dokter harus menilai apakah penyakitnya aktif atau tidak aktif (Tabel 10). Gejala penyakit inflamasi sendi seperti kaku pagi hari, lamanya kelelahan (*fatigue*) dan adanya sinovitis aktif pada pemeriksaan sendi, mengindikasikan bahwa penyakit dalam kondisi aktif sehingga perubahan program terapi perlu dipertimbangkan. Kadang-kadang penemuan pada pemeriksaan sendi saja mungkin tidak adekuat dalam penilaian aktivitas penyakit dan kerusakan struktur, sehingga pemeriksaan LED atau CRP, demikian juga radiologis harus dilakukan secara rutin. Status fungsional bisa dinilai dengan kuesioner, seperti *Arthritis Impact Measurement Scale* atau *Health Assessment Questionnaire*. Perlu ditentukan apakah penurunan status fungsional akibat inflamasi, kerusakan mekanik atau keduanya, karena strategi terapinya berbeda.[25]

Ada beberapa instumen yang digunakan untuk mengukur aktivitas penyakit AR antara lain: *Disease Activity Index including an 28-joint count* (DAS28), *Simplified Disease Activity Index* (SDAI), *European League Against Rheumatism Response Criteria* (EULARC), *Modified Health Assessment Questionnaire* (M-HAQ) dan *Clinical Disease Activity Index* (CDAI).[8,36-38] Parameter-parameter yang diukur dalam instrumen tersebut antara lain:

1. *Tender Joint Count* (TJC): penilaian adanya nyeri tekan pada 28 sendi.
2. *Swollen Joint Count* (SJC): penilaian pembengkakan pada 28 sendi.
3. Penilaian derajat nyeri oleh pasien: diukur dengan *Visual Analogue Scale* (VAS, skala 0 – 10 cm).
4. *Patient global assessment of disease activity* (PGA): penilaian umum oleh pasien terhadap aktifitas penyakit, diukur dengan *Visual Analogue Scale* (VAS, skala 0 – 10 cm).
5. *Physician global assessment of disease activity* (MDGA): penilaian umum oleh dokter terhadap aktifitas penyakit, diukur dengan *Visual Analogue Scale* (VAS, skala 0 – 10 cm).
6. Penilaian fungsi fisik oleh pasien: instrumen yang sering digunakan adalah HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) atau M-HAQ (*Modified Health Assessment Questionnaire*).
7. Nilai *acute-phase reactants*: yaitu kadar *C-reactive protein* (CRP) atau nilai laju endap darah (LED)

Tabel 10. Penilaian Aktivitas Penyakit pada Artritis Reumatoid.[25]

Setiap kunjungan, evaluasi bukti subyektif and obyektif untuk penyakit aktif :

- Derajat nyeri sendi (diukur dengan *visual analog scale* (VAS))
- Durasi kaku pagi hari
- Durasi kelelahan
- Adanya inflamasi sendi aktif pada pemeriksaan fisik (jumlah nyeri tekan dan bengkak pada sendi)
- Keterbatasan fungsi

Evaluasi secara rutin terhadap aktivitas atau progresivitas penyakit

- Bukti progresivitas penyakit pada pemeriksaan fisik (keterbatasan gerak, instabilitas, *malalignment*, dan/atau deformitas)
- Peningkatan LED atau CRP
- Perburukan kerusakan radiologis pada sendi yang terlibat

Parameter lain untuk menilai respons terapi

- *Physician's global assessment of disease activity*
- *Patient's global assessment of disease activity*
- Penilaian status fungsional atau kualitas hidup dengan menggunakan kuesioner standar

DAS28 cukup praktis digunakan dalam praktek sehari-hari. Perhitungan DAS 28 (DAS28-LED) menghasilkan skala 0 – 9,84 yang menunjukkan aktivitas penyakit seorang penderita AR pada saat tertentu. Nilai ambang batas aktivitas penyakit berdasarkan skor DAS28-LED dan DAS28-CRP tampak pada tabel 11.

Kelebihan DAS28 adalah selain dapat digunakan dalam praktek sehari-hari, juga bermanfaat untuk melakukan titrasi pengobatan. Keputusan pengobatan dapat diambil berdasarkan nilai DAS28 saat itu atau perubahan nilai DAS28 dibandingkan dengan nilai sebelum pengobatan dimulai. Terdapat korelasi yang jelas antara nilai rata-rata DAS28 dengan jumlah kerusakan radiologis yang terjadi selama periode waktu tertentu. DAS28 dan penilaian aktivitas penyakit (tinggi atau rendah) telah divalidasi.[36,37] Dalam praktek sehari-hari pengukuran DAS28 dapat dilakukan dengan menggunakan rumus :[38]

Tabel 11. Nilai Ambang Batas Aktivitas Penyakit Artritis Reumatoid Berdasarkan Nilai DAS28-LED dan DAS28-CRP[35]

Aktivitas penyakit	Nilai DAS28-LED	Nilai DAS28-CRP
Remisi	≤ 2,6	≤ 2,3
Rendah	≤ 3,2	≤ 2,7
Sedang	> 3,2 s/d ≤ 5,1	> 2,7 s/d ≤ 4,1
Tinggi	> 5,1	> 4,1

$$\mathbf{DAS28 = 0.56\sqrt{(tender28)} + 0.28 \times \sqrt{(swollen28)} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH.}$$

Keterangan: Tender28 = nyeri tekan pada 28 sendi, Swollen28 = pembengkakan pada 28 sendi, ESR = laju endap darah dalam 1 jam pertama, GH = *Patient's assessment of general health* diukur dengan VAS

Kriteria perbaikan.

American College Of Rheumatology (ACR) membuat kriteria perbaikan untuk AR, tetapi kriteia ini lebih banyak dipakai untuk menilai *outcome* dalam uji klinik dan tidak dipakai dalam praktek klinik sehari-hari. Kriteria perbaikan ACR 20% (ACR20) didefinisikan sebagai perbaikan 20% jumlah nyeri tekan dan bengkak sendi disertai perbaikan 20% terhadap 3 dari 5 parameter yaitu: *patient's global assessment, physician's global assessment*, penilaian nyeri oleh pasien, penilaian disabilitas oleh pasien dan nilai reaktan fase akut. Kriteria ini juga diperluas menjadi kriteria perbaikan 50% dan 70% (ACR50 dan ACR70)[25,39]

Kriteria Remisi

Menurut kriteria ACR, AR dikatakan mengalami remisi bila memenuhi 5 atau lebih dari kriteria dibawah ini dan berlangsung paling sedikit selama 2 bulan berturut-turut: [40]

1. Kaku pagi hari berlangsung tidak lebih dari 15 menit
2. Tidak ada kelelahan
3. Tidak ada nyeri sendi (melalui anamnesis)
4. Tidak ada nyeri tekan atau nyeri gerak pada sendi
5. Tidak ada pembengkakan jaringan lunak atau sarung tendon
6. LED < 30 mm/jam untuk perempuan atau < 20 mm/jam untuk laki-laki (dengan metode Westergren)

TERAPI

Destruksi sendi pada AR dimulai dalam beberapa minggu sejak timbulnya gejala, terapi sedini mungkin akan menurunkan angka perburukan penyakit.[41] Oleh karena itu sangat penting untuk melakukan diagnosis dan memulai terapi sedini mungkin. ACRSRA merekomendasikan bahwa penderita dengan kecurigaan AR harus dirujuk dalam 3 bulan sejak timbulnya gejala untuk konfirmasi diagnosis dan inisiasi terapi DMARDs (*Disease-modifying antirheumatic drugs*).[25] Modalitas terapi untuk AR meliputi terapi non farmakologik dan farmakologik.

Tujuan terapi pada penderita AR adalah :[2,13,25]

1. Mengurangi nyeri
2. Mempertahankan status fungsional
3. Mengurangi inflamasi
4. Mengendalikan keterlibatan sistemik
5. Proteksi sendi dan struktur ekstraartikular
6. Mengendalikan progresivitas penyakit
7. Menghindari komplikasi yang berhubungan dengan terapi

Terapi Non Farmakologik

Beberapa terapi non farmakologik telah dicoba pada penderita AR. Terapi puasa, suplementasi asam lemak esensial, terapi *spa* dan latihan, menunjukkan hasil yang baik.[42-45] Pemberian suplemen minyak ikan (*cod liver oil*) bisa digunakan sebagai *NSAID-sparing agents* pada penderita AR.[46] Memberikan edukasi dan pendekatan multidisiplin dalam perawatan penderita, bisa memberikan manfaat jangka pendek. Penggunaan terapi herbal, *acupuncture* dan *splinting* belum didapatkan bukti yang meyakinkan.[4,47] Pembedahan harus dipertimbangkan bila : 1) terdapat nyeri berat yang berhubungan dengan kerusakan sendi yang ekstensif, 2) keterbatasan gerak yang bermakna atau keterbatasan fungsi yang berat, 3) ada ruptur tendon.[2,25]

Terapi Farmakologik

Farmakoterapi untuk penderita AR pada umumnya meliputi obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) untuk mengendalikan nyeri, glukokortikoid dosis rendah atau intraartikular dan DMARD. Analgetik lain juga mungkin digunakan seperti *acetaminophen*, opiat, *diproqualone* dan lidokain topikal.[22] Pada dekade terdahulu, terapi farmakologik untuk AR menggunakan pendekatan piramid yaitu : pemberian terapi untuk mengurangi gejala dimulai saat diagnosis ditegakkan dan perubahan dosis atau penambahan terapi hanya diberikan bila terjadi perburukan gejala. Tetapi saat ini pendekatan piramid terbalik (*reverse pyramid*) lebih disukai, yaitu pemberian DMARD sedini mungkin untuk menghambat perburukan penyakit.[33] Perubahan pendekatan ini merupakan hasil yang didapat dari beberapa penelitian yaitu : 1) Kerusakan sendi sudah terjadi sejak awal penyakit; 2) DMARD memberikan manfaat yang bermakna bila diberikan sedini mungkin; 3) Manfaat DMARD bertambah bila diberikan secara kombinasi; 4) Sejumlah DMARD yang baru sudah tersedia dan terbukti memberikan efek menguntungkan.[48]

Penderita dengan penyakit ringan dan hasil pemeriksaan radiologis normal, bisa dimulai dengan terapi hidroksiklorokuin/klorokuin fosfat, sulfasalazin atau minosiklin, meskipun methotrexate (MTX) juga menjadi pilihan. Penderita dengan penyakit yang lebih berat atau ada perubahan radiologis harus dimulai dengan terapi MTX. Jika gejala tidak bisa dikendalikan secara adekuat, maka pemberian leflunomide, azathioprine atau terapi kombinasi (MTX ditambah satu DMARD yang terbaru) bisa dipertimbangkan.[4] Katagori obat secara individual akan dibahas di bawah ini.

OAINS. OAINS digunakan sebagai terapi awal untuk mengurangi nyeri dan pembengkakan. Oleh karena obat-obat ini tidak merubah perjalanan penyakit maka tidak boleh digunakan secara tunggal.[25] Penderita AR mempunyai risiko dua kali lebih sering mengalami komplikasi serius akibat penggunaan OAINS di-bandingkan dengan penderita osteoartritis, oleh karena itu perlu pemantauan secara ketat terhadap gejala efek samping gastrointestinal.[25,27]

Glukokortikoid. Steroid dengan dosis ekuivalen dengan prednison kurang dari 10 mg per hari cukup efektif untuk meredakan gejala dan dapat memper-lambat kerusakan sendi.[4] Dosis steroid harus diberikan dalam dosis minimal karena risiko tinggi mengalami efek samping seperti osteoporosis, katarak, gejala *Cushingoid*, dan gangguan kadar gula darah.[49] ACR merekomendasikan bahwa penderita yang mendapat terapi glukokortikoid harus disertai dengan pemberian kalsium 1500 mg dan vitamin D 400 – 800 IU per hari. Bila artritis hanya mengenai satu sendi dan meng-akibatkan disabilitas yang bermakna, maka injeksi steroid cukup aman dan efektif, walaupun efeknya bersifat sementara. Adanya artritis infeksi harus disingkirkan sebelum melakukan injeksi.[25] Gejala mungkin akan kambuh kembali bila steroid dihentikan, terutama bila menggunakan steroid dosis tinggi, sehingga kebanyakan *Rheumatologist* menghentikan steroid secara perlahan dalam satu bulan atau lebih, untuk menghindari *rebound effect*.[50] Steroid sistemik sering digunakan sebagai *bridging therapy* selama periode inisiasi DMARD sampai timbulnya efek terapi dari DMARD tersebut, tetapi DMARD terbaru saat ini mempunyai mula kerja relatif cepat.[4,25]

DMARD. Pemberian DMARD harus dipertimbangkan untuk semua penderita AR. Pemilihan jenis DMARD harus mempertimbangkan kepatuhan, beratnya penyakit, pengalaman dokter dan adanya penyakit penyerta. DMARD yang paling umum digunakan adalah MTX, hidroksiklorokuin atau klorokuin fosfat, sulfasalazin, *leflunomide, infliximab* dan *etanercept*.[25] Sulfasalazin atau hidroksiklorokuin atau klorokuin fosfat sering digunakan sebagai terapi awal, tetapi pada kasus yang lebih berat, MTX atau kombinasi terapi mungkin digunakan sebagai terapi lini pertama. Banyak bukti menunjukkan bahwa kombinasi DMARD lebih efektif dibandingkan dengan terapi tunggal. Perempuan pasangan usia subur (*childbearing*) harus menggunakan alat kontrasepsi yang adekuat bila sedang dalam terapi DMARD, oleh kerena DMARD membahayakan fetus.[4]

Leflunomide bekerja secara kompetitif inhibitor terhadap enzim intraselular yang diperlukan untuk sintesis pirimidin dalam limfosit yang teraktivasi.[51] *Leflunomide* memperlambat perburukan kerusakan sendi yang diukur secara radiologis dan juga mencegah erosi sendi yang baru pada 80% penderita dalam periode 2 tahun.[52] Antagonis TNF menurunkan konsentrasi TNF-α, yang konsentrasinya ditemukan meningkat pada cairan sendi penderita AR. *Etanercept* adalah suatu *soluble TNF-receptor fusion protein*, dimana efek jangka panjangnya sebanding dengan MTX, tetapi lebih cepat dalam memperbaiki gejala, sering dalam 2 minggu terapi.[53] Antagonis TNF yang lain adalah *infliximab*, yang merupakan *chimeric IgG1 anti-TNF-α antibody*. Penderita AR dengan respons buruk terhadap MTX, mempunyai respons yang lebih baik dengan pemberian infliximab dibandingkan plasebo.[54] Adalimumab juga merupakan rekombinan *human IgG1 antibody*, yang mempunyai efek aditif bila dikombinasi dengan MTX.[54] Pemberian antagonis TNF berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya infeksi, khususnya reaktivasi tuberkulosis.[53]

Anakinra adalah rekombinan antagonis reseptor interleukin-1. Beberapa uji klinis tersamar ganda[53,55] mendapatkan bahwa anakinra lebih efektif dibandingkan dengan plasebo, baik diberikan secara tunggal maupun dikombinasi dengan MTX. Efek sampingnya antara lain iritasi kulit pada tempat suntikan, peningkatan risiko infeksi dan leukopenia.[53] *Rituximab* merupakan antibodi terhadap reseptor permukaan sel B (anti-CD20) menunjukkan efek cukup baik.[56] Antibodi terhadap reseptor interleukin-6 juga sedang dalam evaluasi.[4] Jenis-jenis DMARD yang d gunakan dalam terapi AR dirangkum dalam tabel 12.

Terapi Kombinasi. Banyak penelitian memperlihatkan bahwa efikasi terapi kombinasi lebih superior dibandingkan dengan terapi tunggal, tanpa memperbesar toksisitas. Regimen terapi kombinasi yang efektif dan aman digunakan untuk penderita AR aktif yang tidak terkontrol adalah salah satu dari kombinasi berikut:

- MTX + hidroksiklorokuin,
- MTX + hidroksiklorokuin + sulfasalazine,
- MTX + sulfasalazine + prednisolone,
- MTX + leflunomide,

Tabel 12. Jenis-jenis DMARD yang Digunakan Dalam Terapi Artritis Reumatoid.[2,4, 57-84]

DMARD	Mekanisme kerja	Dosis	Waktu timbulnya respons	Efek samping
Non Biologik (Konvensional)				
Hidroksiklorokuin (Plaquenil), Klorokuin fosfat	Menghambat:.sekresi sitokin, enzim lisosomal dan fungsi makrofag	200 – 400 mg p.o. per hari 250 mg p.o. per hari	2 – 6 bulan	Mual, sakit kepala, sakit perut, myopati, toksisitas pada retina
Methotrexate (MTX)	Inhibitor dihidrofolat reduktase, menghambat kemotaksis, efek anti-inflamasi melalui induksi pelepasan adenosin	7,5 – 25 mg p.o, IM atau SC per minggu	1 – 2 bulan	Mual, diare, kelemahan, ulkus mulut, ruam, alopesia, gangguan fungsi hati, penurunan leukosit dan trombosit, pneumonitis, sepsis, penyakit hati, limfoma yang berhubungan dengan EBV, nodulosis
Sulfasalazin	Menghambat : respons sel B, angiogenesis	2 – 3 gr p.o. per hari	1 – 3 bulan	Mual, diare, sakit kepala, ulkus mulut, ruam, alopesia, mewarnai lensa kontak, oligospermia reversibel, gangguan fungsi hati, leukopenia
Azathioprine (Imuran)	Menghambat sintesis DNA	50 – 150 mg p.o.per hari	2 – 3 bulan	Mual, leukopenia, sepsis, limfoma
Leflunomide (Arava)	Menghambat sintesis pirimidin	100 mg p.o. per hari selama 3 hari kemudian 10 – 20 mg p.o. per hari	4 – 12 minggu	Mual, diare, ruam, alopesia, sangat teratogenik meskipun obat telah dihentikan, leuko-penia, hepatitis, trombositopenia
Cyclosporine	Menghambat sintesis IL-2 dan sitokin sel T lainnya	2,5 – 5 mg/kgBB p.o. per hari	2 – 4 bulan	Mual, parestesia, tremor, sakit kepala, hipertrofi gusi, hipertrikosis, hipertensi, gangguan ginjal, sepsis
Minocycline (Minocin)	Menghambat biosintesis dan aktivitas MMPs	100 mg p.o. dua kali per hari	1 – 3 bulan	Pusing, pigmentasi kulit
D-Penicillamine (Cuprimine)	Menghambat fungsi sel T helper dan angiogenesis	250 -750 mg p.o. per hari	3 – 6 bulan	Mual, hilangnya rasa kecap, penurunan trombosit yang reversibel
Garam emas thiomalate (Myochrysine)	Menghambat : makrofag, angiogenesis dan protein kinase C	25 – 50 mg IM settiap 2 – 4 minggu	6 – 8 minggu	Ulkus mulut, ruam, gejala vasomotor setelah injeksi, leukopenia, trombositopenia, proteinuria, kolitis

Auranofin (Ridaura)	Menghambat makrofag dan fungsi PMN	3 mg p.o. 2 kali per hari atau 6 mg p.o. per hari	4 – 6 bulan	Diare, leukopenia
BIOLOGIK				
Adalimumab (Humira)	Antibodi TNF (human)	40 mg SC setiap 2 minggu	Beberapa hari – 4 bulan	Reaksi infus, peningkatan risiko infeksi termasuk reaktiVasi TB, gangguan demyelinisasi
Anakinra (Kineret)	Antagonis reseptor IL-1	100 – 150 mg SC per hari	12 – 24 minggu	Infeksi dan penurunan jumlah netrofil, sakit kepala, pusing, mual, hipersensitivitas
Etanercept (Enbrel)	Reseptor TNF terlarut (*soluble*)	25 mg SC 2 kali per minggu atau 50 mg SC per minggu	Beberapa hari – 12 minggu	Reaksi ringan pada tempat suntikan, kontraindikasi pada infeksi, demyelinisasi
Infliximab (Remicade)	Antibodi TNF (chimeric)	3 mg/kgBB IV (infus pelan) pada minggu ke- 0, 2 dan 6 kemudian setiap 8 minggu	Beberapa hari – 4 bulan	Reaksi infus, peningkatan risiko infeksi termasuk reaktivasi TB, gangguan demyelinisasi
Rituximab (Rituxan, Mabthera)	Antibodi anti-sel B (CD20)	1000 mg setiap 2 minggu x 2 dosis	3 bulan*	Reaksi infus, aritmia jantung, hipertensi, infeksi, reaktivitas hepatitis B, sitopenia, reaksi hipersensitivitas
Abatacept (Orencia)	Menghambat aktivitassel T (*costimulation blockers*)	10 mg/kgBB (500, 750 atau 1000 mg) setiap 4 minggu	6 bulan*	Reaksi infus, infeksi, reaksi hipersensitivitas, eksasebasi COPD
Belimumab	*humanized monoclonal antibody* terhadap *B-lymphocyte stimulator* (BlyS)	1 mg, 4 mg atau 10 mg/kgBB IV pada hari 0, 14, 28 kemudian setiap 28 hari selama 24 minggu	24 minggu*	Uji klinis fase II
Tocilizumab (Actemra TM)	Anti-IL-6 receptor MAb	4 mg atau 8 mg/ kgBB infus setiap 4 minggu	24 minggu*	Uji klinis fase III (OPTION trial)
Ocrelizumab	humanized anti-CD20 antibody	10 mg, 50 mg, 200 mg, 500 mg, dan 1000 mg infus pada hari 1 dan 15	4 minggu*	Uji klinis fase II
Imatinib (Gleevec)	Inhibitor protein tirosin kinase	400 mg per hari	3 bulan*	Uji klinis fase II
Denosumab	human monoclonal IgG2 antibody terhadap RANKL	60 mg atau 180mg SC setiap 6 bulan selama 1 tahun	6 bulan*	Uji Klinis fase II
Certolizumab Pegol (CDP870)	human anti-TNF-α antibody	1 mg; 5 mg atau 20 mg/kgBB infus tunggal	4 minggu*	Uji klinis fase II
Ofatumumab (HuMax-CD20)	*human monoclonal anti-CD20 IgG1 antibody*	300 mg, 700 mg atau 1000 mg infus pada hari 0 dan 14	24 minggu*	Uji Klinis fase II
Atacicept	*Recombinant fusion protein* yang mengikat dan menetralkan *B lymphocyte stimulator* (BlyS dan *a proliferation-inducing ligand* (APRIL)	70 mg, 210 mg, atau 630 mg SC dosis tunggal atau 70 mg, 210 mg atau 420 mg SC dosis berulang setiap 2 minggu	3 bulan*	Uji klinis fase Ib
Golimumab	*Fully human protein (antibody)* yang mengikat TNF-α	50 mg atau 100 mg SC setiap 2 atau 4 minggu	16 minggu*	Uji klinis fase II (Uji klinis fase III mulai Februari 2006-Juli 2012)

Fontolizumab	humanised anti-interferon gamma antibody	Uji klinis fase II

Keterangan :

* Waktu terpendek yang ditetapkan oleh peneliti untuk mengevaluasi respons terapi
IM = intramuscular; IV = *intravenous*; p.o. = per oral; SC = *subcutan*; EBV = *Epstein-Barr* Virus; MMPs = *matrix metalloproteinases*;
TB = tuberkulosis; PMN = *polymorphonuclear*; MAb = *monoclonal antibody*; COPD = *chronic obstructive pulmonary disease*

- MTX + infliximab, MTX + etanercept,
- MTX + adalimumab,
- MTX + anakinra, atau
- MTX + rituximab.[2,85-94]

Penderita AR yang memberikan respons suboptimal dengan terapi MTX saja, akan memberikan respons yang lebih baik bila diberikan regimen terapi kombinasi. Terapi kombinasi juga efektif dalam menghambat progresivitas penyakit dan kerusakan radiografi, terutama untuk regimen terapi kombinasi MTX + inhibitor TNF, tetapi harganya jauh lebih mahal bila dibandingkan dengan regimen kombinasi MTX + hidroksiklorokuin atau sulfasalazine.[2]

PEMANTAUAN KEAMANAN TERAPI DMARD

Sebelum pemberian DMARD perlu dilakukan evaluasi dasar terhadap keamanan pemberian DMARD tersebut. ACR merekomendasikan evaluasi dasar yang harus dilakukan sebelum memberikan terapi DMARD antara lain: darah perifer lengkap (*complete blood counts*), kreatinin serum dan transaminase hati. Untuk pemberian hidroksiklorokuin atau klorokuin fosfat perlu dilakukan pemeriksaan oftalmologik berupa pemeriksaan retina dan lapangan pandang. Sedangkan penderita yang mendapat methotrexate dan leflunomide perlu pemeriksaan tambahan yaitu *screening* terhadap hepatitis B dan C.[2,95] (Tabel 13) Setelah DMARD diberikan perlu dilakukan pemantauan secara berkala untuk mengidentifikasi sedini mungkin adanya toksisitas.

REKOMENDASI KLINIK

Beberapa hal yang perlu diperhatikan oleh dokter dalam penanganan penderita AR dalam praktek klinik sehari-hari tampak dalam tabel 14.

FOTO ARTRITIS REUMATOID

REFERENSI

Tabel 13. Evaluasi Dasar yang Harus Dilakukan Sebelum Pemberian Terapi DMARD.[95]

Jenis DMARD	**Pemeriksaan**				
	CBC*	**Transaminase hati**	**Kreatinin serum**	**Hepatitis B dan C**	**Oftalmologik**
Non biologik					
Hidroksiklorokuin/ Klorokuin fosfat	X	X	X	-	X
Leflunomide	X	X	X	X	
Methotrexate	X	X	X	X	
Minocycline	X	X	X		
Sulfasalazine	X	X	X		
Biologik					
Semua agen biologik	X	X	X		

*CBC = *complete blood counts*

Tabel 14. Rekomendasi untuk Praktek Klinik

Rekomendasi klinik	Tingkat bukti (*evidence rating*)
Penderita AR harus diterapi sedini mungkin dengan DMARD untuk mengontrol gejala dan menghambat perburukan penyakit.	A
Penderita dengan inflamasi sendi persisten (lebih dari 6 – 8 minggu) yang sudah mendapat terapi analgetik atau OAINS harus dirujuk ke insitusi rujukan reumatologi, lebih baik sebelum 12 minggu.	C
Melakukan edukasi satu per satu untuk penderita AR setelah diagnosis ditegakkan.	C
OAINS untuk meredakan gejala harus diberikan dengan dosis rendah dan harus diturunkan setelah DMARD mencapai respons yang baik.	A
Gastroproteksi harus diberikan pada penderita usia > 65 tahun atau ada riwayat ulkus peptikum.	B
Injeksi kortikosteroid intra-artikular bermanfaat, tetapi tidak diberikan lebih dari 3 kali dalam setahun.	C
Kortikosteroid dosis rendah efektif mengurangi gejala tetapi mempunyai risiko tinggi terjadinya toksisitas, oleh kerena itu berikan dosis paling rendah dengan periode pemberian yang pendek.	A
Kombinasi terapi lebih efektif dibandingkan dengan terapi tunggal.	A
Efikasi terapi harus dimonitor, perubahan hemoglobin, LED dan CRP merupakan indikator respons terapi dan penggunaan instrumen kriteria respons dari *European League Against Rheumatism* bermanfaat untuk menilai perburukan penyakit.	C
Pendekatan secara multidisiplin bermanfaat, paling tidak dalam jangka pendek, oleh karena itu penderita harus bisa mendapatkan perawatan profesional secara luas, yang meliputi dokter pelayanan primer, ahli reumatologi, perawat khusus, ahli terapi fisik, ahli occupational, ahli gizi, ahli perawatan kaki (*podiatrists*), ahli farmasi dan pekerja sosial.	C
Latihan bermanfaat untuk meningkatkan kapasitas aerobik dan kekuatan otot tanpa memperburuk aktivitas penyakit atau derajat nyeri.	C

8. Buch M, Emery P. The aetiology and pathogenesis of

Foto 1. Pembengkakan PIP

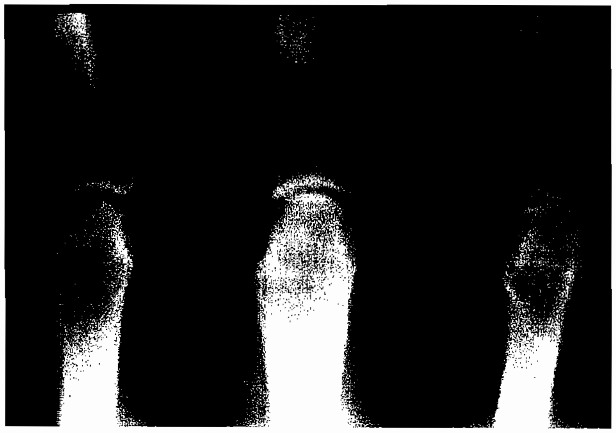


Foto 2. Erosi sendi

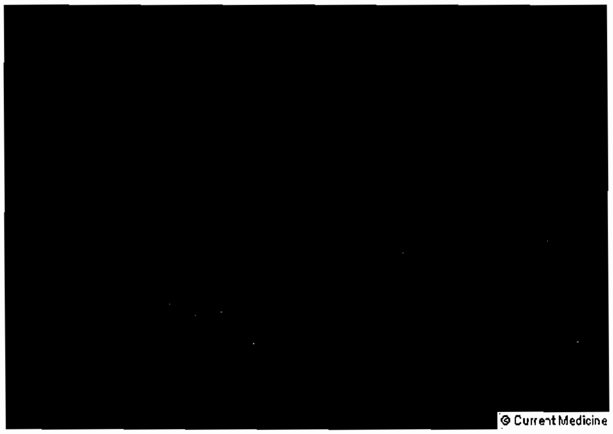

© Current Medicine

Foto 3. Deformitas leher angsa (*swan neck*)

© Current Medicine

Foto 6. Deformitas *Z-thumb*

© Current Medicine

Foto 4. Deformitas *boutonnière* dengan nodul reumatoid multipel

© Current Medicine

Foto 7. Artritis mutilans

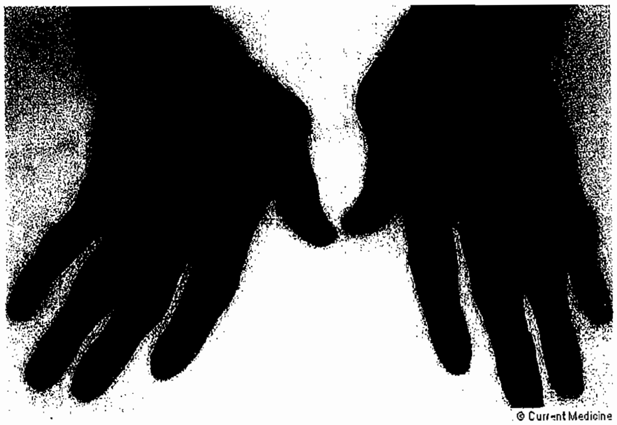

© Current Medicine

Foto 5. Deviasi ulna

© ACR

Foto 8. Nodul reumatoid

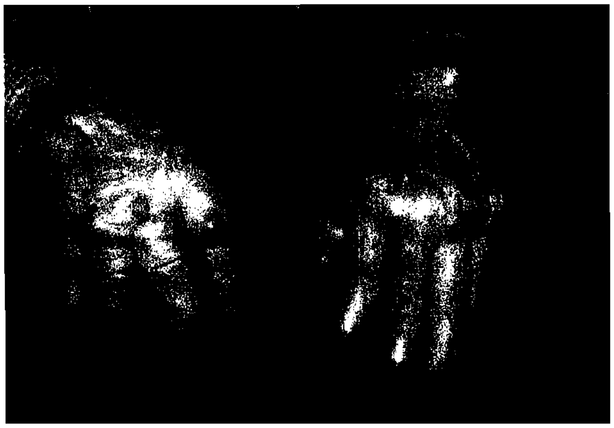
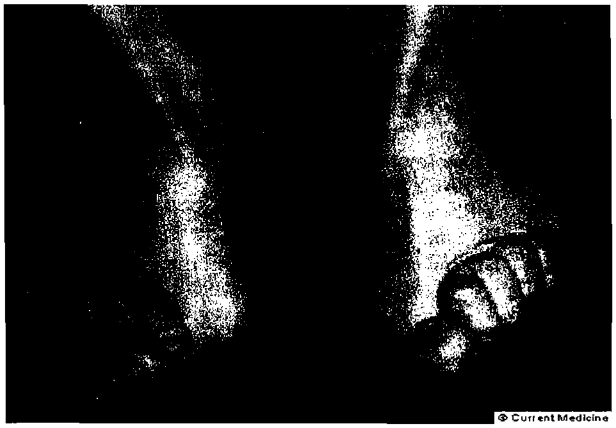


Foto 9. *Accelerated rheumatoid nodulosis*



© Current Medicine

Foto 10. Hallux valgus

© Current Medicine

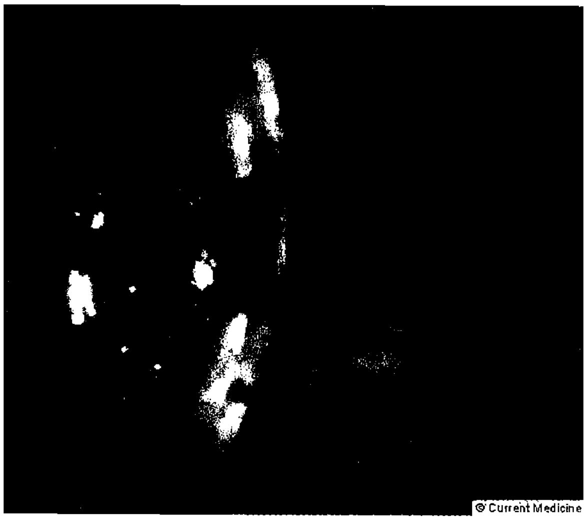
Foto 11. Vaskulitis reumatoid

© Current Medicine

Foto 12. Episcleritis pada AR

© Current Medicine

Foto 13. Scleritis pada AR



© Current Medicine

Foto 14. Scleromalacia perforans pada AR

rhaumatoid arthritis. Hospital Farm 2002;9:5-10.

9. Cush JJ, Kavanaugh A, Stein CM. Rheumatology Diagnosis & Therappeutics. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.323-333.
10. Smith HR. Rheumatoid arthritis. (dikutip tanggal 21 Oktober 2008). Diunduh dari URL: http://www.emedicine.com/med/TOIC2024.HTM.
11. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and Management of Rheumatoid arthritis. Am Fam Physician 2005;72:1037-47.
12. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arhtritis. Arthritis Res 2002; 4 (suppl 3):S265-S272.
13. Mijiyawa M. Epidemiology and semiology of rheumatoid arthritis in Third World countries. Rev Rhum Engl Ed 1995;62(2):121-6.
14. Darmawan J, Muirden KD, Valkenburg HA, Wigley RD. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Indonesia. Br J Rheumatol 1993;32(7):537-40.
15. Albar Z. Perkembangan Pengobatan Penyakit Rematik. Kajian khusus terhadap farmakoterapi artritis reumatoid masa kini dan perkembangannya di masa depan. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007. 54 hal. Pidato Pengukuhan Guru Besar.
16. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. Rheumatology 2008 47(4):399-402.
17. Turesson C, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis. Mayo Clin Proc 2006;81(1):94-101.
18. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-Fetal Disparity in HLA Class II Alloantigens and the Pregnancy-Induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1993;329:466-71.
19. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Kelley's Textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005:996-1042.
20. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Kelley's Textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005:1043-78.
21. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2002;46:83-91.
22. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
23. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:397-440.
24. Goldman JA. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Its Implications for Therapy - The Need for Early/Aggressive Therapy. (dikutip Tanggal 6 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://www.princetoncme.com/pdf/programs/report629.pdf*.
25. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways dan joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
26. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, Fox DA. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Research & Therapy* 2007;9(1):1-11.
27. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003;62:55-59.
28. Mauri C, Ehrenstein MR. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. B cells. *Arthritis Research & Therapy* 2007;9(2):1-6.
29. Wikipedia. Rheumatoid Arthritis. (dikutip tanggal 6 Oktober 2008). Diunduh dari URL: http://*en.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid_arthritis*.
30. Syah A, English JC. Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:191-209.
31. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:443-448.
32. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
33. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinz H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64;1731-36.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. SIGN No. 48. (dikutip tanggal 6 Oktober 2008). Diunduh dari URL: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html.
35. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-CCP (cyclic citrullinated protein) antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; doi:10.1136/ard.2006.051391.
36. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:797-808.
37. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits, Felson T, Bingham III CO et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis Rheum 2010; 62: 2569 - 81
38. Boers M. Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:405-14.
39. Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 1999;58:11-4.
40. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Mattey DL, Jones MA, Jones PW, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* 2001;40:447-52.
41. Leeb BF, Andel I, Leder S, Leeb BA, Rintelen B. The patient's perspective and rheumatoid arthritis disease activity indexes. *Rheumatology* 2005;44:360-365.
42. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-257.
43. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis* 2008;67;1360-64.
44. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59: 762–784.
45. Inoue F, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of DAS28-ESR and DAS28-CRP threshhold values. *Ann Rheum Dis* 2006;doi:10.1136/ard. 2006. 054205.
46. EULAR. Disease activity score in rheumatoid arthritis (dikutip tanggal 12 Oktober 2008). Dapat diperoleh di URL : *http://www.das-score.nl*.
47. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1845-50.
48. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Fassl C, Nothnagi T, Rintelen B. The Disease Activity Score in 28 Joints in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Patients. *Arthritis Rheum* 2007;57: 256–60.

49. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. ACR Preliminary Definition of Improvement In Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
50. Mäkinen H, Hannonen P, Sokka T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for the rate of remission. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (Suppl.43):S22-S28.
51. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
52. Belch JJ, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock RD. Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988;47;96-104.
53. Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in Rheumatoid Arthritis. *Medscape General Med.* 2004;6:3.
54. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HC. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4): CD000518.
55. Van Den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000322.
56. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C, et al. Cod liver oil (*n*-3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:665-9.
57. Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): CD004018.
58. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350: 2167-79.
59. Bijlsma JWJ, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62;1033-37.
60. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. *Ann Intern Med* 2002;136:1-12.
61. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984-92.
62. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
63. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
64. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
65. Nuki G, Breshnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2838-46.
66. Finger E, Scheinberg MA. Rituximab (Mabthera), a new approach for the treatment of rheumatoid arthritis. A systematic review. *Einstein* 2007;5(4):378-86.
67. Siddiqui MAA. The Efficacy And Tolerability Of Newer Biologics In Rheumatoid Arthritis: Best Current Evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(3):308-13.
68. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Taylor L, Emery P. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47(6):865-67.
69. Jois RN, Masding A, Somerville M, Gaffney MK, Scott DGI. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology* 2007;46:980-82.
70. Lee ATY, Pile K. Disease modifying drugs in adult rheumatoid arthritis. *Aust Prescr* 2003;26:36–40.
71. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
72. Shankar S, Handa R. Biological agents in rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med* 2004;50:293-9.
73. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. Arthritis Rheum 2008;58(5):1299-309.
74. Yazici Y. B-Cell-Targeted Therapies: Reports From the ACR 2007 Annual Meeting (dikutip tanggal 17 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://www. medscape. com/viewarticle/567522*.
75. Fox RI. Update on Novel and Emerging Therapies for RA: Report From the ACR 2007 Annual Meeting (dikutip tanggal 17 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://www.medscape.com/viewarticle/567521*.
76. Smolen J. The investigational compound tocilizumab (ActemraTM) significantly reduces disease activity in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) who have an inadequate response to methotrexate, researchers announced at the European League Against Rheumatism (EULAR) 2007 (dikutip tanggal 17 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://www.medicalnewstoday.com/healthnews.php?newsid=74370*.
77. Kelly J. Progress in RA with rituximab, belimumab, and 2 novel approaches (dikutip tanggal 18 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://www.medscape.com/viewarticle/538181*.
78. EULAR 2007. Preliminary Results Show Potential Of Ofatumumab In Rheumatoid Arthritis (dikutip tanggal 18 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://www.medicalnewstoday.com/articles/74437.php*.
79. Novartis Pharma AG. A Study of Imatinib 400 Mg Once Daily in Combination With Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis (dikutip tanggal 18 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00154336? term=imatinib & rank=30*.
80. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, Nestorov I, Dimic A, Mircetic V, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: Results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):61-72.
81. Centocor, Inc. A Study of the Safety and Efficacy of Golimumab (CNTO 148) in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Previously Treated With Biologic Anti-TNFα Agent(s) (dikutip tanggal 18 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00299546*.
82. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*

2008;58:964-75.
83. BioPharma, Inc. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of Fontolizumab in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis (dikutip tanggal 18 Oktober 2008). Diunduh dari URL: *http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00281294*.
84. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Giorgio ED, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907-15.
85. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A Trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
86. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
87. O'Dell JR. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602.
88. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63;149-55.
89. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66;iii2-iii22.
90. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis. A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:406-415.
91. Sebba A. Tocilizumab: The First Interleukin-6-Receptor Inhibitor. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65(15):1413-18.
92. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LBA, Larsen A, Kvien TK, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001;60;913-23.
93. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH, et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II):ii13–ii16.
94. Fan PT, Leong KH. The Use of Biological Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:128-34.
95. Gossec L, Dougados M. Combination therapy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31):S174-S178.
96. Capell A, Madhok R, Porter DR, Munro RAL, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66;235-41.
97. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of Active Rheumatoid Arthritis With Leflunomide Compared With Placebo and Methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-50.
98. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65;328-34.
99. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66;732-39.
100. van Riel PLCM, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65;1478-83.
101. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
102. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.

413

ARTRITIS REUMATOID JUVENIL (ARTRITIS IDIOPATIK JUVENIL/ ARTRITIS KRONIS JUVENIL)

Yuliasih

PENDAHULUAN

Artritis Reumatoid Juvenile (ARJ) merupakan penyakit artritis kronis pada anak-anak di bawah umur 16 tahun. Ditandai dengan peradangan pada sinovium dan pada tipe tertentu disertai gejala sistemik. Sarjana Cortil yang pertama kali melaporkan 4 kasus artritis pada anak-anak umur 12 tahun, selanjutnya George Frederik Still tahun 1897 melakukan penelitian terhadap 19 kasus artritis pada anak yang selanjutnya membagi ARJ ini dalam beberapa subtipe. *Artritis reumatoid juvenile* (ARJ) dikenal juga dengan *Still's disease.*[1]

Istilah ARJ lebih banyak digunakan di Amerika Serikat untuk menyebut artritis pada anak-anak dengan umur <16 tahun yang tidak diketahui penyebabnya. Di Amerika Serikat lebih sering menggunakan istilah *rheumatoid* karena pada umumnya anak-anak tersebut mempunyai orang tua atau keluarga yang menderita artritis Reumatoid dengan *rheumatoid factor* (RF) positif. Istilah artritis kronik juvenil lebih banyak digunakan di Inggris (Eropa). Adanya kerancuan dalam hal pengunaan istilah ini, maka timbul kesepakatan pada pertemuan EULAR untuk mengunakan istilah yang seragam. Istilah yang disepakati oleh EULAR adalah artritis idiopatik juvenil (AIJ) yang dibagi dalam 7 subtipe.[1,4]

ARJ sering memberikan dampak buruk pada anak-anak, berupa kecacatan atau gangguan psikososial. Permasalahan yang sering mereka hadapi antara lain ketergantungan, keterlambatan proses belajar, permasalahan dalam keluarga, depresi, atau kesulitan mencari pekerjaan, untuk itu ARJ memerlukan penanganan yang serius.

EPIDEMIOLOGI

Artritis Reumatoid Juvenile (ARJ) merupakan artritis yang lebih sering dijumpai pada anak-anak, insidennya dilaporkan hanya sekitar 1% pertahunnya dengan perjalanan penyakit ARJ bervariasi, 17% berkembang menjadi kronik artritis, 20% dengan gangguan pada mata. Dari hasil penelitian dilaporkan bahwa penderita ARJ yang berlangsung lebih dari 7 tahun, 60% mengalami kecacatan. Prevalensi ARJ dilaporkan sekitar 1-2/100.000 populasi, di Rochester Minnesota sekitar 11/100.000 per tahun dan 35/100.000 per tahun Berlin Timur.[1,2,3]

ARJ menyerang anak-anak dengan tingkat umur mayoritas 4-5 tahun. Pada jenis kelamin wanita lebih banyak dengan perbandingan 3:1. Faktor ras diduga kuat sangat terkait pada ARJ. Ras Afrika lebih sering terkena dibanding ras Amerika dan Kaukasia di Amerika, Schwartz melaporkan bahwa di Amerika Serikat ARJ lebih sering menyerang anak-anak yang lebih dewasa, khususnya pada kelompok oligo artrikuler, dengan RF positif. [1,5]

ETIOLOGI

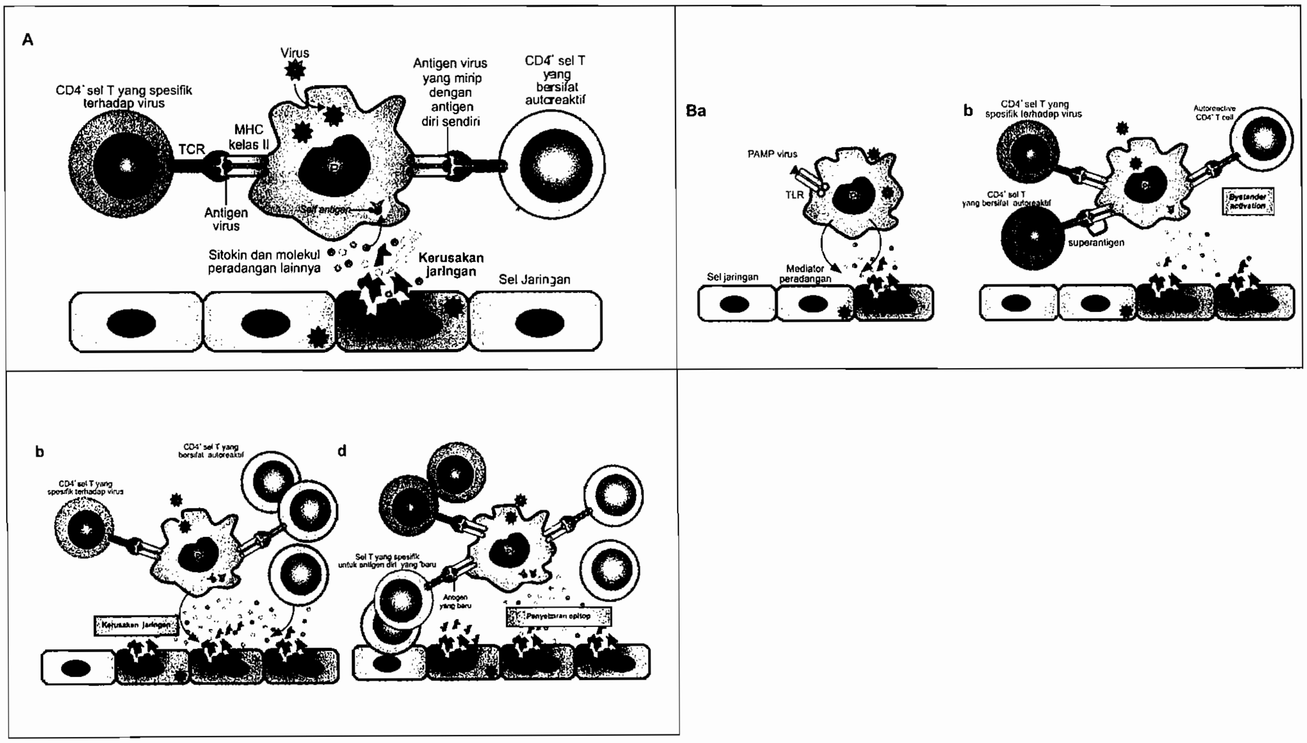
Etiologi penyakit ini belum banyak diketahui, diduga terjadi karena respons yang abnormal terhadap infeksi atau faktor lain yang ada di lingkungan. Peran imunogenetik diduga sangat kuat mempengaruhi ARJ. Kerentanan faktor genetik memainkan peran utama pada ARJ, akan tetapi ada keterkaitan yang signifikan antara asosiasi lokus dengan ARJ dan asosiasi keduanya dengan penyakit autoimun lainnya.[1] ARJ merupakan penyakit genetik yang kompleks dimana beberapa gen berperan penting dalam awitan dan manifestasi penyakit. Gen IL2RA/CD25 diduga terlibat sebagai penyebab pada ARJ.[6]

PATOGENESIS

Artritis Reumatoid Juvenile (ARJ) merupakan penyakit autoimun multi sistem, yang terdiri dari beberapa kelompok penyakit dengan perbedaan klinik dan derajat penyakit. Sampai sekarang patogenesisnya belum banyak diketahui. ARJ merupakan penyakit artritis kronis heterogen yang umumnya menyerang wanita ditandai dengan artritis kronik yaitu ditemukannya tanda peradangan pada sinovium. Tanda adanya respons imun yaitu ditemukan autoantibodi pada penderita ARJ. Adapun autoantibodi tersebut antara lain antibodi ANA, faktor reumatoid dan antibodi *heat shock protein*. Peran HLA juga sangat besar dalam patogenesis ARJ.[7]

Secara histopatologi pada sinovium penderita ARJ didapatkan inflitrasi sel-sel radang kronik yang di dominasi sel mononuklear, hipertrofi villous, peningkatan jumlah fibroblas, dan makrofag. Mediator inflamasi juga ditemukan pada sinovium. Mediator-mediator tersebut antara lain *Interleukin-2* (IL2), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α), *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF).[8] Jelaslah bahwa sangat besar peran sel T dalam menimbulkan peradangan di sinovium. Bagaimana sel T menjadi autoreaktif masih menjadi pertanyaan. Dari berbagai laporan penelitian pencetus sel T autoreaktif tak lepas dari peran HLA, hal ini dibuktikan dengan dilakukan penghambatan TCR gene (TCRVβ14+) yang bertanggung jawab pada proses klonasi sel T. HLA yang dihubungkan bertangung jawab pada manifestasi klinik antara lain HLA-DRB1*0801, DQA1*0401, dan DQB1*0402.[1,9]

Sitokin juga memegang peran dalam patogenesis ARJ. Diketahui bahwa berdasarkan sitokin yang dikeluarkan,


A
Virus
Antigen virus yang mirip dengan antigen diri sendiri
CD4⁺ sel T yang bersifat autoreaktif
CD4⁺ sel T yang spesifik terhadap virus
MHC kelas II
TCR
Antigen virus
Self antigen
Sitokin dan molekul peradangan lainnya
Kerusakan jaringan
Sel Jaringan
Ba
PAMP virus
TLR
Sel jaringan
Mediator peradangan
b
CD4⁺ sel T yang spesifik terhadap virus
Autoreactive CD4⁺ T cell
CD4⁺ sel T yang bersifat autoreaktif
superantigen
Bystander activation
b
CD4⁺ sel T yang bersifat autoreaktif
CD4⁺ sel T yang spesifik terhadap virus
Kerusakan Jaringan
d
Sel T yang spesifik untuk antigen diri yang baru
Antigen yang baru
Penyebaran epitop

Gambar 1. Peran infeksi dalam mencetuskan penyakit autoimun

(A) autoreaktif sel T dapat diaktifkan melalui mekanisme mimikri molekular yang melibatkan *crossreactive recognition* dari virus antigen yang memiliki kesamaan terhadap *self* antigen. **(**Ba) infeksi mikroba merangsang *Toll-like receptors* (TLRs) dan pengenalan pola reseptor pada *antigen-presenting cell* (APC), yang mengarah ke produksi mediator pro-inflamasi, yang pada gilirannya dapat menyebabkan kerusakan jaringan. **(**Bb) *self* antigen yang dilepaskan oleh jaringan yang rusak ditangkap oleh sel APC, diproses dan diberikan pada autoreaktif sel T (bersamaan dengan *virus-specific* sel T) yang prosesnya dikenal dengan *bystander activation*. Atau, infeksi dapat menyebabkan mikroba superantigen menginduksi subset sel T yang teraktiasi, beberapa diantaranya yang spesifik untuk *self* antigen. **(**Bc) perusakan jaringan lebih lanjut oleh sel T yang teraktivasi dan menyebabkan mediator inflamasi melepaskan lebih banyak *self* antigen dari jaringan. **(**Bd) Respons sel T kemudian dapat menyebar ke melibatkan sel T spesifik untuk antigen diri lain dalam proses yang dikenal sebagai epitop menyebar. PAMP, pola patogen terkait molekular; TCR, reseptor sel T.

ada 2 tipe sel T. Sel T tipe I lebih banyak melepaskan sitokin IL-2, *interferon* (IFN) γ dan TNF β, sedangkan tipe 2 sitokin yang dilepaskan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13. Secara klinis sitokin ini mempengaruhi keseimbangan respons seluler dan humoral. Pada artritis reumatoid dewasa diketahui bahwa sel T tipe I yang lebih dominan, demikian juga yang ditemukan pada ARJ, kecuali pada tipe *pauci-articular* dimana sel T tipe 2 yang dominan.[10]

Kemokin diduga ikut berperan dalam patogenesis ARJ. Kemokin merupakan faktor penentu migrasi subtipe sel T. Beberapa reseptor kemokin bertanggung jawab terhadap klonasi sel T, yaitu reseptor CCR3, CCR4, CCR8 yang bertanggung jawab proliferasi sel T tipe 2.[10,11,12,13] CXCR3 dan CCR5 biasanya dominan pada ekspresi sel T tipe 1, sedangkan CXCR4 dan CCR2 bertanggung jawab terhadap kedua tipe sel T. Adanya perbedaan ekspresi inilah yang menentukan perbedaan patogenesis. Dilaporkan bahwa pada ARJ, CCR4 sel T memegang peran patogenesis ARJ dan menentukan subtipenya.[10]

Aktivasi komplemen banyak dilaporkan pada penelitian-penelitian tentang patogenesis ARJ. Dilaporkan bahwa aktivasi komplemen yang membentuk *terminal attack complex* yang terbanyak dijumpai pada sinovium penderita ARJ, kulit dan limpa. Aktivasi komplemen pada ARJ dapat melalui 2 jalur baik klasik maupun alternatif. Dari beberapa laporan, aktivasi komplemen terbanyak pada ARJ melalui jalur alternatif.[14]

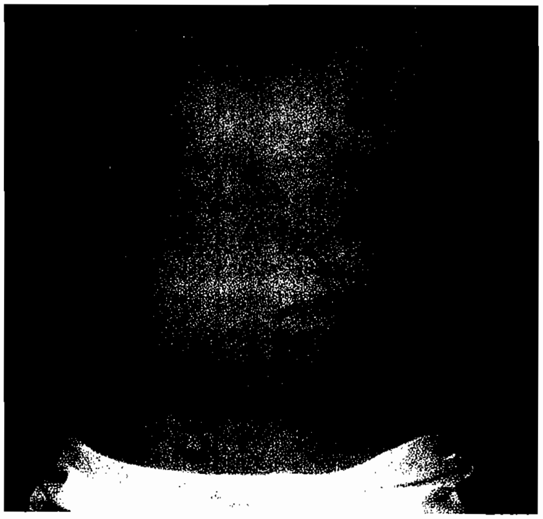
Infeksi virus dan bakteri sebagai faktor lingkungan yang berperanan dalam patogenesis ARJ. Infeksi dikatakan dapat sebagai pencetus terjadinya autoreaksi sel T. Hal ini ditunjukkan pada penelitian tentang peran Hsp60 dalam pengontrolan aktivasi sel T yang menimbulkan artritis.[15]

GAMBARAN KLINIK

Artritis Sistemik

Artritis sistemik merupakan kelompok ARJ yang sangat serius dibanding dengan kelompok lainnya, dan lebih sering dijumpai pada kelompok umur dibawah 4 tahun. Gejalanya sangat spesifik, ditandai dengan anak mendadak sakit berat yang diawali dengan demam tinggi mendadak, dan mencapai puncaknya pada sore hari namun kembali normal keesokan harinya. Saat demam kadang disertai bercak kemerahan seperti warna daging ikan salmon, bercak ini dapat dijumpai pada ekstremitas dan badan. Sifat bercaknya biasanya berkelompok, bentuknya makula atau pruritus, biasanya bercak menghilang bila panas turun. Pada pemeriksaan patologi anatomi bercak hanya didapatkan edema dan inflitrasi periartrikuar.[1]

Gejala lainnya berupa kelelahan, iritatif, nyeri otot dan hepatosplenomegali. Pada beberapa pasien didapatkan serositis atau perikarditis. Pada tiga perempat dari kasus yang terjadi, ditemukan limfadenopati yang secara patologi anatomi hanya didapatkan gambaran hiperplasia. Artritis mungkin dapat terus berlangsung beberapa minggu atau bulan, sehingga diagnosis sangat sulit. Sendi yang sering terkena adalah lutut dan pergelangan kaki. Temporomandibula dan jari-jari tangan dapat terkena tetapi jarang. Gambaran laboratoriumnya menunjukkan leukositosis dengan jumlah leukosit >20.000, dan anemia non hemolitik yang berat. Dapat pula dijumpai LED yang meningkat, tes ANA negatif dan kadar feritin yang tinggi, jumlah trombosit meningkat, dan seringkali tipe ini dengan komplikasi DIC. Gejala-gejala ini biasanya membaik setelah satu tahun, sedangkan 50% pasien jatuh ke dalam penyakit artritis kronik, dan 25% dengan gambaran erosi pada sendinya, komplikasi lainnya yaitu karditis, hepatitis, anemia, infeksi dan sepsis. Diagnosis bandingnya leukemia atau sepsis.[1,17]

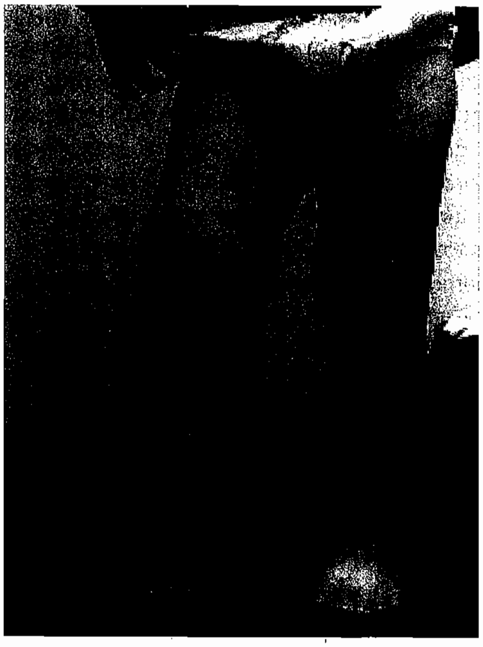


Gambar 2. Artritis sistemik

Oligoartritis/Pauci Artrikular

Insidennya 35% dari ARJ, ditandai dengan artritis pada 1-4 sendi, tanpa gejala sistemik. Tes ANA positif didapatkan pada 40-70% pasien dan lebih sering didapatkan pada anak wanita. Pada artritis ini sering didapatkan komplikasi uveitis kronik. Sendi yang sering terserang adalah lutut, pergelangan kaki, siku, dan jari-jari tangan. Pauci artikular pada anak laki-laki yang HLA B27 positif lebih sering dikaitkan dengan ankilosing spondilitis.[1]

Dibagi menjadi dua kelompok, yaitu persisten dan ekstensif. Kelompok persisten ditandai dengan artritis yang tidak bertambah meskipun telah lebih 6 bulan, sedangkan pada kelompok ekstensif artritisnya semakin meluas setelah 6 bulan. Angka mortalitasnya rendah dengan komplikasi yang paling sering adalah kerusakan artikular maupun periartrikuler dan uvietis kronis.[1,19]



Gambar 3. Artritis pada lutut kanan

Poliartritis

Insidennya sekitar 30-40% dari ARJ, 75% menyerang wanita, gambaran artritisnya mirip pada reumatoid artritis dewasa, lebih banyak menyerang wanita, umur sekitar 12-16 tahun, biasanya disertai gejala sistemik yang ringan, RF bisa positif maupun negatif. Gejala lainnya lemah, demam, penurunan berat badan, dan anemia.[1]

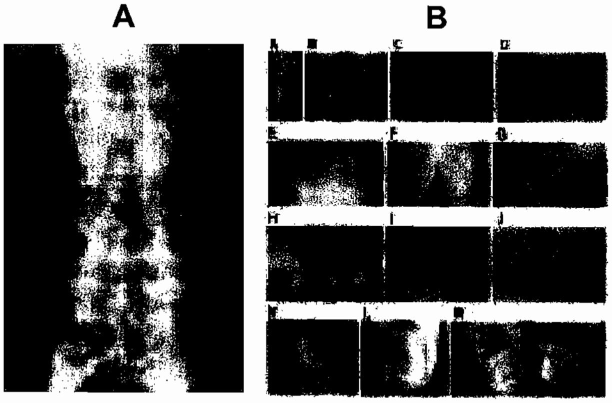
Uveitis sangat jarang pada kelompok ini, artritisnya bersifat simetris, baik pada sendi kecil maupun besar, tetapi dapat pula diawali dengan artritis yang hanya pada beberapa sendi dan baru beberapa bulan kemudian terjadi poliartritis, sendi servikal C1-C2 seringkali terkena dan seringkali menimbulkan subluksasi.[1,21]

Pada kelompok RF positif biasanya pada usia yang lebih muda, ditandai erosi sendi yang hebat, dengan manifestasi ekstra artrikuler jarang, 50% dari poliartritis dengan RF positif didapatkan tes ANA positif, dan RF negatif hanya terdapat 25%.[1]

Gambar 4. Poliartritis pada jari-jari tangan

Entesitis yang Terkait dengan Artritis

Didapatkan hanya 15-20% dari ARJ biasanya menyerang anak umur 8 tahun dengan HLA B27 positif, artritisnya asimetris menyerang sendi besar, keluhan yang sering dijumpai adalah nyeri pinggang khususnya pagi hari, kesulitan duduk maupun berdiri lama, jarang sekali bisa tidur nyenyak, pada pemeriksaan fisik didapatkan entesitis pada patela atau kalkaneus gambaran sendi sakroilika pada awal penyakit normal. Artritis psoriatik hanya terjadi sekitar 40-50% kasus.[1,23,24]

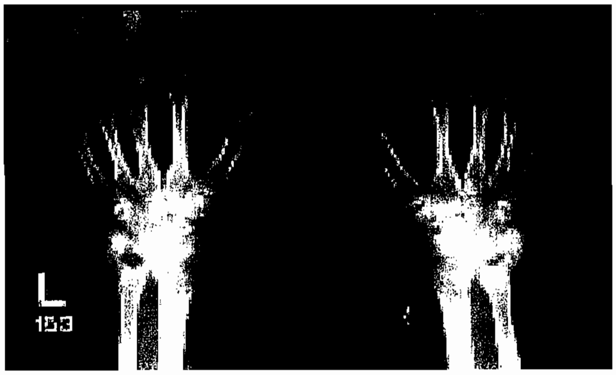


Gambar 5. A) Sendi sakroilika; B) Artritis Psoriatik

DIAGNOSIS

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan adalah pemeriksaan darah lengkap, urinalisa lengkap, faal hati, faal ginjal, tes ANA, dan reumatoid faktor. Pada ARJ didapatkan kadar CRP yang meningkat khususnya pada kelompok sistemik artritis, selain peningkatan CRP terdapat pula peningkatan LED, C3, C4, amyloid serum, feritin, kadar trombosit, dan leukosit. Protein-protein ini selain disintesa hati tetapi juga disintesa makrofag dan sel endotel di daerah inflamasi. CRP yang disintesa di hati pembentukannya dirangsang oleh IL-6, karena CRP



Gambar 6. Foto radiografik

merupakan komponen komplemen. Peningkatan CRP ini merefleksikan aktivasi komplemen yang meningkat, CH^{50}, C3, C4 tidak berkorelasi dengan aktivitas penyakit karena adanya peningkatan komponen.

Pemeriksaan Radiologi

Tidak semua sendi kelompok ARJ menunjukkan gambaran erosi, biasanya hanya didapatkan pembengkakan jaringan lunak, sedangkan erosi sendi hanya didapatkan pada kelompok poliartikular.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding pada ARJ antara lain : [25]

1. Infeksi: bakteri, virus, tuberkulosis
2. Post infeksi *streptococcus*
3. Trauma
4. Kelainan hematologi: leukemia, hemofilia
5. Penyakit kolagen

KLASIFIKASI

Ada 2 kriteria klasifikasi yaitu klasifikasi yang dipakai USA dan klasifikasi menurut EULAR, Klasifikasi yang di pakai di USA ditetapkan tahun 1973 dan telah direvisi tahun 1977, sedangkan kriteria yang baru oleh EULAR ditetapkan pada tahun 1995. Perbedaan kedua kriteria ini adalah sebagai berikut: (tabel 1).

Menurut kriteria ARJ yang di pakai di USA, artritis ini dibagi dalam 3 subtipe berdasarkan gejala penyakit yang berlangsung minimal terjadi selama 6 bulan

1. Sistemik: ditandai dengan demam tinggi yang mendadak disertai bercak kemerahan dan manifestasi ekstraartikular lainnya.
2. Pauciartikular ditandai dengan artritis yang mengenai sendi ≤ 4
3. Poliartikular ditandai dengan nyeri sendi ≥ 5

Tabel 1. [illegible] Kriteria Diagnosis Artritis Rematoid Juvenil

	ARJ (USA)	Artritis Kronik Juvenil (EULAR)
Umur saat onset	<16 tahun	<16 tahun
Lama sakit	> 6 bulan	> 3 bulan
Tanda artritis	Bengkak, efusi, nyeri tekan ROM terbatas, hangat pada perabaan	
Subtipe setelah 6 bulan	Pauciartikular ≤ 4 Poliartikular ≥ 4 Artritis sistemik	Pauciartrikuler ≤ 4 Poliartikular ≥ 5 IgM RF + IgM RF - Artritis sistemik Psoriatik artritis Entesitis Lain-lain

Tabel 2. [illegible] menurut EULAR

Penyakit	Kriteria	Eksklusi	Diskripsi
Artritis sistemik	Demam setiap hari Minimal selama 2 mgg Artritis Disertai satu atau lebih dari berikut ini : • Bercak kemerahan yang tidak menetap • Limfadenopati, • Serositis, • hepatosplenomegali	Menyingkirkan infeksi keganasan	Umur saat artritis. Pola artritis pada 6 bulan pertama: Oligoartritis/poliartritis/tanpa artritis. Pola artritis setelah 6 bulan oligoartritis,/ poliartritis/tanpa artritis. Reumatoid faktor positif kadar CRP meningkat
Oligoartritis	Artritis 1-4 sendi pada 6 bulan awal dibagi dalam 2 kelompok. Persistent: menyerang tidak lebih dari 4 sendi. Ekstensif: menyerang >4 sendi setelah 6 bulan pertama.	Riwayat keluarga + psoriasis, ankilosing spondilitis (HLA B27). Reumatoid faktor + laki-laki HLA B27+, munculnya artritis setelah 8 tahun menderita artritis sistemik	Umur saat arytritis Pola artritis 6 bulan Hanya sendi besar Hanya sendi kecil Terutama ekstremitas bawah Artritis simetris Uveitis anterior Tes ANA positif HLA klas 1/II faktor predeposisi

Poliartritis RF negatif	Artritis > 4 sendi pada 6 bulan Pertama RF negatif	RF positif artritis sistemik	Umur saat artritis Artritis simetris Tes ANA positif Uveitis akut/kronis
Poliartritis RF positif	artritis > 4 sendi pada 6 bulan pertama RF positif	RF negatif artritis sistemik	Umur saat artritis Artritis simetris Tes ANA positif imunogenetik
artritis psosiatis	Artritis dan psoriasis dan minimal 2 gejala daktilitis, *nail pitingonycholysis*, dengan riwayat keluarga + psoriasis	RF positif sistemik artritis	Umur saat artritis/psoriatik Pola artritis 6 bulan pertama hanya sendi besar terutama ekstremitas bawah sendi yg terserang khas, dan simetris. Bentuk artritis : Oligo/poliartrtis Tes ANA positif Uveitis anterior kronis/akut
Entesitis terkait artritis	Artris & entesitis artritis atau entesitis dengan gejala minimal 2 nyeri SI/inflamasi spinal positif HLA B27 riwayat keluarga positif	Riwayat keluarga + psoriasis	Umur saat terjadinya artritis/entesitis Pola artritis 6 bulan pertama hanya sendi besar terutama ekstremitas bawah sendi yang terserang khas, dan simetris Bentuk artritis : Oligo/poliartrtis Tes ANA positif Uveitis anterior kronis/akut

PENATALAKSANAAN

Tujuan pengobatan ARJ ini tidak hanya sekedar mengatasi nyeri. Banyak hal yang harus diperhatikan selain mengatasi nyeri. Mencegah erosi lebih lanjut, untuk mengurangi kerusakan sendi yang permanen dan mencegah kecacatan sendi permanen. Modalitas terapi yang digunakan adalah farmakologi maupun non farmakologi. Selain obat-obatan, nutrisi juga tak kalah penting, karena diketahui bahwa pada penderita ARJ pertumbuhannya sangat terganggu baik karena konsumsi zat gizi yang kurang atau menurunnya nafsu makan akibat sakit ataupun efek samping obat.

Mengontrol Nyeri

Pengelolaan nyeri kronik pada anak tidak mudah dan masalahnya sangat komplek, karena pada umumnya anak-anak belum dapat mengutarakan nyeri. OAINS merupakan anti nyeri pada umumnya yang dapat ditoleransi dengan baik oleh anak-anak. Selain untuk mengurangi nyeri OAINS juga berfungsi untuk mengontrol kaku sendi dan efek analgesiknya cepat. Efek samping yang sering dijumpai antara lain nyeri perut, anoreksia, gangguan fungsi hati, ginjal dan gastrointestinal. *Nephritis Interstitial* merupakan efek samping pada ginjal yang sering dijumpai, sehingga dianjurkan pemeriksaan urinalisis setiap tiga bulan. Terdapat risiko peningkatan SGOT dan SGPT maka dianjurkan evaluasi hati dilakukan secara teratur setiap 3-6 bulan sekali, dan para orang tua harus tahu dan waspada terhadap efek-efek samping ini.[1] Macam OAINS yang sering di-gunakan pada anak-anak :

Aspirin 75-90 mg/kg/hari, dosis yang lebih tinggi dapat ditoleransi pasien yang lebih dewasa, pemberiannya 4 kali sehari setelah makan, peningkatan kadar SGOT/SGPT dapat terjadi pada beberapa anak.

- Tolmetin 25 mg/kg/hari, dengan dosis terbagi 4.
- Naproxen 15 mg/kg/hari dibagi dalam 2 dosis.
- Ibuprofen 35 mg/kg/hari dibagi dalam 4 dosis.
- Diklofenak 2-3 mg/kg/hari terbagi dalam 2 dosis.

DMARD (*Disease Modifiying Antirheumatic Drugs*)

Digunakan untuk menekan inflamasi dan erosi yang lebih lanjut

1. Hidroksiklorokuin: 4-6 mg/kg/hari, maksimal 300 mg/hari. Mempunyai efek imunomodulator dan menghambat enzim kolagenase. Efek samping yang sering dilaporkan adalah toksik pada retina sehingga dianjurkan evaluasi retina tiap enam bulan, efek samping lainnya urtikaria, iritasi saluran cerna dan supresi sumsum tulang, angka kesembuhan berkisar antara 15-75%.
2. Preparat emas oral maupun intra muskular dosis 5 mg/minggu dan dosis dapat ditingkatkan 0,75-1 mg/kg/minggu. Efek samping: supresi sumsum tulang dan ginjal.
3. D penisilamin: 10 mg/kg/hari, tidak banyak laporan tentang efektivitas penggunaan obat ini.
4. Obat-obat sitotoksik:
    - Azatioprin : Tidak banyak laporan tentang pengunaan obat ini.
    - Sulfasalazin juga dilaporkan efektif untuk mengontrol ARJ, dosis yang dianjurkan 50 mg/kg/hari sampai 2,5 gr/kg/hari, tidak dianjurkan untuk

anak-anak yang sensitif terhadap sulfasalazine.

- Metrotreksat: dosis 10 mg permeter luas tubuh/minggu, dilaporkan bahwa metrotrexate aman digunakan jangka panjang, saat ini metrotreksat lebih banyak dipilih oleh para rematologis oleh karena efek sampingnya yang lebih ringan dan memberikan respons yang sangat tinggi. Efek samping metrotreksat yang tersering yaitu *oral ulcer*, gangguan gastrointestinal, supresi sumsum tulang, gangguan fungsi hati. Dilaporkan kejadiannya sangat tinggi, hal ini dapat dikurangi dengan cara mengurangi konsumsi alkohol dan mengurangi obat-obat hepatotoksik.[28]
- Leflunomid: tidak banyak laporan tentang penggunaan leflunomid pada ARJ meskipun banyak laporan tentang efektivitas obat ini pada artritis Reumatoid dewasa.
- Etanercept: belum banyak anjuran meskipun beberapa penelitian menunjukkan hasil yang baik.
- Infliximab laporan penggunaan infliximab pada ARJ juga masih belum banyak.

Glukokortikoid

Baik untuk mengontrol gejala sistemik artritis, perikarditis, dan demam. Dosis yang dipakai 0,5-2 mg/kg/hari, dosis tinggi hanya digunakan pada kasus-kasus yang berat. Injeksi intra artikular bermanfaat untuk artritis yang tidak terlalu banyak menyerang sendi. Pada kasus dengan anterior uveitis biasanya diberikan topical kortikosterois, bila memberat dapat diberikan per oral dengan dosis 30 mg/kg/hari selama 3 hari berturut-turut. Pada kasus uveitis yang berat yang tidak respons dengan kortikosteroid dapat diberikan imunosupresan.

Fisioterapi

Banyak manfaat didapat dengan fisioterapi, kegunaannya antara lain untuk mengontrol nyeri dengan cara pemasangan bidai, terapi panas dingin, hidroterapi dan TENS: *transcutaneous electrical nerve stimulators*. Hidroterapi pemanasan dengan air pada suhu 96° F sangat membantu mengurangi nyeri. Selain dapat membantu mengurangi nyeri, fisioterapi berguna bagi anak-anak untuk melakukan peregangan otot yang dapat berguna memperbaiki fungsi sendi. Peregangan pasif sangatlah diperlukan, tetapi harus dikerjakan dengan pengawasan. Latihan aktif, dengan atau tanpa beban sangat membantu menambah massa otot. Fisioterapi juga berguna untuk mempertahankan fungsi gerak sendi serta mempetahankan pertumbuhan normal.[1]

Pengelolaan Nutrisi

Seringkali didapatkan gangguan pertumbuhan, baik lokal karena kerusakan pusat pertumbuhan tulang atau general karena asupan nutrisi yang kurang dan menurunnya produksi insulin *like growth factor*. Anak-anak dengan inflamasi kronik mempunyai risiko untuk terjadi malnutrisi oleh karena menahan sakit yang menyebabkan nafsu makan menurun, dengan demikian jumlah kalori yang didapat berkurang. Selain faktor tersebut, efek samping obat-obatan juga mempengaruhi penurunan nafsu makan. Obat-obatan yang dapat menurunkan nafsu makan antara lain OAINS, klorokuin. Penyebab lain penurunan nafsu makan adalah adanya peradangan pada sendei temporo mandibula.[1]

Obesitas mungkin dijumpai pada beberapa kasus, hal ini disebabkan oleh karena kurangnya aktivitas, makanan yang berlebihan atau akibat efek samping kortikosteroid. Dalam penanganan diet pada anak sangatlah komplek. Vitamin, zat besi, dan kalsium sangat dibutuhkan untuk pertumbuhan anak, oleh karena itu sebaiknya perlu ditambahkan pada diet. Pada pemakaian steroid jangka panjang maka diperlukan vitamin D. Dosis untuk anak umur 1-10 tahun adalah vitamin D 400IU dan kalsium 400 mg sedangkan kalsium 800 mg digunakan pada anak lebih dari 10 tahun.[1,29]

KOMPLIKASI

Beberapa komplikasi yang mungkin terjadi akibat dari ARJ antara lain [26] :

- **Gangguan pada mata**. Beberapa tipe ARJ dapat menyebabkan peradangan mata. Jika kondisi ini tidak diobati, dapat menyebabkan katarak, glaukoma dan bahkan kebutaan. Radang mata sering terjadi tanpa gejala, sehingga penting untuk anak-anak dengan *rheumatoid arthritis* untuk diperiksa secara teratur oleh dokter mata.
- **Gangguan pertumbuhan**. Artritis Reumatoid Juvenil (ARJ) dapat mengganggu perkembangan tulang dan pertumbuhan anak. Beberapa obat yang digunakan untuk mengobati ARJ, terutama kortikosteroid dapat menghambat pertumbuhan.

PENCEGAHAN

Mencegah Nyeri dan Bengkak pada Sendi

Anak-anak yang menderita ARJ harus hati-hati dalam melakukan aktivitas dan mendapatkan waktu istirahat yang cukup. Disarankan pada anak-anak yang menderita ARJ untuk tidak melakukan aktivitas yang berlebihan saat penderita dalam kondisi baik atau tidak kambuh. Aktivitas yang terlalu banyak dapat menyebabkan rasa sakit yang lebih parah.

Batasi kegiatan anak dari aktivitas yang dapat menyebabkan stres sendi seperti berlari atau olahraga selama masa kekambuhan. Lakukan kompres hangat (tidak terlalu panas/aman pada kulit) pada sendi yang sakit atau kaku.

Mencegah *Morning Stiffness*

Morning stiffness sering terjadi pada penderita ARJ. Kekakuan sendi berkurang jika sendi tetap dalam kondisi hangat selama malam hari dengan cara menggunakan *sleeping bag*, *heated water bag*, atau selimut listrik yang dapat menjaga sendi tetap hangat. Biasakan untuk mandi air hangat setiap pagi untuk meringankan kaku sendi.

PROGNOSIS

Perjalanan penyakit ARJ bervariasi, beratnya penyakit sangat terkait dengan umur saat terdiagnosis dan tipe artritisnya. Tipe yang sistemik mempunyai prognosis lebih buruk dibanding dengan tipe poliartritis. 25% pasien ARJ dengan tipe poliartritis mengalami remisi dalam waktu 5 tahun, dan hanya 60% penderita ARJ tipe poliartritis mengalami erosi sendi.[27]

Beberapa faktor indikator prognosis :

1. Kaku sendi yang persisten
2. Tenosinovitis
3. Nodul Subkutan
4. Tes ANA +
5. Artritis pada jari tangan dan kaki pada awal penyakit
6. Erosi yang progresif
7. Pauciartrikuler tipe ekstensif.

REFERENSI

1. Warren RW,Perez MD, Curry MR, Wilking AP and Myones BL. Juvenile Idiopathic Arthritis (Juvenile Rheumatoid Arthritis). In Arthritis and allied conditions a textbook of rheumatology. 14 ed edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005. 1270-1323.
2. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, et al. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993: is the epidemiology changing? Arthritis Rheum 1996;39:1385-1390.
3. Kiessling U, Doring E, Listing J, et al. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis in East Berlin 1980-1988. J Rheumatol 1998;25:1837-1843.
4. Cassidy JT, levinson JE, Bass JC, Baum J, Brewer EJ. Jr. Fink CW, et al. A Study Of Classification Criteria For A Diagnosis Of Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthrilis and Rheumatism 1986; 29(2):274-281.
5. Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, et al. Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. J Rheumatol 1997;24:1826-1829.
6. Hinks A, Ke X, Barton A, FRCP, Eyre S, Bowes J, et al. Association of the *IL2RA/CD25* Gene With Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60(1): 251-257.
7. Murray K, Thomson SD, Glass DN. Pathogenesis of juvenile chronic arthritis: genetic and environmental factors. Arch Dis Child. 1997. 77:530-534.
8. Jarvis JN, Dozmorov I, Jiang K, Frank MB, Szodoray P, Alex P and Michael C. Novel approaches to gene expression anlysis of active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2004. 6:R15-R32.
9. Thompson SD, Grom AA, Luyrink LK, Passo M, Glass DN and Enmund C. Dominant T-cell-Receptor β chain variable region V β14+ clones in juvenile rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci. USA. 1993. 90:11104-11108.
10. Thompson SD, Luyrink LK, Graham BT, Soras M, Ryan M , Passo MH and Glass DN. Chemokin reseptor CCR4 on CD+4 T cells in juvenile rheumatoid arthritis synovial fluid defines a subset of cells with increased IL-4:IFN-γ mRNA ratios. The Journal Of Immunology. 2001. 166:6899-6906.
11. Sallusto F, Mackay CR, and Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. Science. 1997. 277(5334):2005-7.
12. Gerber BO, Zanni MP, Uguccioni M, Loetscher M, Mackay CR, Pichler WJ, et al. Functional expression of the eotaxin receptor CCR3 in T lymphocytes co-localizing with eosinophils. Curr Biol. 1997. 7:836.
13. Zingoni A, Soto H, Hedrick JA, Stoppacciaro A, Storlazzi CT, Sinigaglia F, et al. The chemokine receptor CCR8 is preferentially expressed in Th2 but not Th1 cells. J. Immunol. 1998. 161:547.
14. Aggarwal A, Bhardwaj A, Alam S and Misra R. Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000; 39:189-192.
15. de Graeff-Meeder ER, van Eden W, Rijkers GT, Prakken BJ, Kuis W, Voorhorst-Ogink MM, et al. Juvenile Chronic artrhtis: T cell reactivity to human HSP60 in patients with a favorable course of arthritis. J Clin Invest. 1995. 95(3):934-40.
16. Münz C, Lünemann JD, Getts MT and Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? Nature Reviews Immunology. 2009. 9:246-258.
17. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H, Breitbart A, Pezzutto A. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still>s disease activity. Annals ofthe Rheumatic Diseases 1992; 51: 683-685.
18. Calabro JJ, Marchesano JM. Rash associated with juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1968;72:611-619.
19. Prieur AM, Ansel BM, Bardfeld R, et al. Is onset type evaluated during the first three months of disease satisfactory for defining the sub-groups of juvenile chronic arthritis? A EULAR cooperative study (1983-1986). Clin Exp Rheumatol. 1990. 8:321-325.
20. Juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric orthopedics. Accessed Jan. 10, 2012; Available from:http://pediatric-orthopedics.org/from-toddler-to-adolescence/41-juvenile-rheumatoid-arthritis.html
21. Kanski JJ. Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis. Br J Ophthalmol 1989;73:225-228.
22. Ostendorf B, Iking-Konert C, Cohnen M, et al. Finger joint swellings in a teenager: juvenile rheumatoid arthritis or a psychiatric disorder? Ann Rheum Dis 2005;64:501-502.
23. Lambert JR, Ansell BM, Stephenson E, et al. Psoriatic arthritis in childhood. Clin Rheum Dis 1976; 2:339.
24. Shore A, Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis—an analysis of 60 cases. J Pediatr 1982;100:529-535.
25. Kim KH and Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. Korean J Pediatr 2010;53(11):931-935.
26. Mayo Clinic staff. Juvenile rheumatoid arthritis. Oct. 20, 2011(Accessed Jan. 10, 2012); Available from: http://www.mayoclinic.com/health/juvenile-rheumatoid-arthritis/

DS00018/DSECTION=complications.
27. Ilowite NT. Current Treatment of Juvenile Rheumatoid arthritis. Pediatric. 2002. 109-115.
28. Gottlieb BS, Keenan GF, Lu Theresa and Ilowite NT. Discontinuation of methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric. 1997. 100:994-997.
29. Lovell DJ, White PH. Growth and nutrition in JRA. In: Woo P, White PH, Ansell BM, eds. Paediatric rheumatology update. Oxford: Oxford University Press, 1990:47.

414

SINDROM SJOGREN

Yuliasih

PENDAHULUAN

Sindrom Sjogren (SS) adalah penyakit sistemik autoimun yang mengenai kelenjar eksokrin dengan perkembangan penyakit yang lambat. Gejala kliniknya tidak terbatas hanya pada gangguan sekresi kelenjar tetapi disertai pula dengan gejala sistemik atau ekstra glanduler. Gejala awal biasanya ditandai dengan mulut dan mata terasa kering, kadang-kadang disertai dengan pembesaran kelenjar parotis. Secara histopatologi kelenjar eksokrin penuh dengan infiltrasi limfosit yang mengganti epitel yang berfungsi untuk sekresi kelenjar (*exocrinopathy*). Patogenesisnya dikaitkan dengan adanya autoantibodi yaitu anti-Ro (SS-A) dan anti-La (SS-B).[1]

Sindrom Sjogren (SS) dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan penyakit yang mendasari. Disebut primer bila tidak terkait dengan penyakit autoimun yang lain, dan sekunder bila ada penyakit autoimun yang mendasari misalnya *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), *Rheumatoid Arthritis* (RA), skleroderma. Sindrom Sjogren (SS) pertama kali dilaporkan oleh sarjana Hadden, Leber dan Mikulicz tahun 1800, kemudian Henrik Sjogren di Swedia tahun 1933 melaporkan bahwa SS terkait dengan poliartritis dan penyakit sistemik lainnya. Pada tahun 1960 baru ditemukan adanya autoantibodi anti-Ro dan anti-La. Sinonim SS ini antara lain *Mickulicz's disease, Gougerot's syndrome, Sicca syndrome* dan *autoimune expcrinopathy.*[1]

EPIDEMIOLOGI

Sindrom Sjogren (SS) bisa ditemukan pada semua kelompok umur, dan lebih banyak ditemukan pada wanita dengan perbandingan antara wanita dan pria 9:1. Prevalensinya sampai saat ini belum diketahui dengan pasti karena seringnya sindrom ini tumpang tindih dengan penyakit reumatik lainnya. Gejala klinik pada awal penyakit sering kali tidak spesifik. Di Amerika Serikat diperkirakan terdapat sekitar 2-4 juta orang yang menderita SS, namun hanya lima puluh persennya saja yang tegak diagnosisnya, dan hampir 60% ditemukan bersamaan dengan penyakit autoimun lainnya antara lain reumatoid artritis, SLE, dan skleroderma.[1,2,3]

PATOGENESIS

Patogenesis SS sampai saat ini belum diketahui dengan jelas, diduga terkait dengan faktor genetik, lingkungan dan infeksi. Infeksi virus diduga paling dominan berperan dalam patogenesis SS. Salah satu virus yang dikelompokkan sebagai pencetus SS adalah *cytomegalovirus.* Faktor genetik yang terkait dengan SS primer adalah haplotipe HLA-DR. Sindrom Sjogren (SS) merupakan penyakit yang sangat komplek dan mengakibatkan aktivasi banyak sistem imunologi. Sindrom Sjogren (SS) juga ditandai disregulasi dan hiperaktivitas dari sel B.[4]

Sindrom Sjogren (SS) merupakan penyakit akibat kerusakan kelenjar acini dari kelenjar eksokrin, karena infiltrasi limfosit. Infiltrasi limfosit ini didominasi oleh sel B dan sel T.[5] Hal ini sesuai dengan gambaran histologi yaitu infiltrasi limfosit pada kelenjar eksokrin yang menyebabkan degenerasi mikroskopis, atropi dan penurunan fungsi dari kelenjar. Infiltrasi ini juga bisa didapatkan pada paru, otak, serat saraf, sendi, ginjal, kelenjar tiroid dan hati. Pada kelenjar saliva dan mata menimbulkan keluhan mulut dan mata kering. Peradangan yang terjadi pada kelenjar eksokrin pada pemeriksaan klinik sering dijumpai sebagai pembesaran kelenjar.[1]

Gambaran serologi yang didapatkan pada SS yaitu didapatkan antibodi Ro dan La pada tes ANA yang menunjukkan gambaran *speckled.* Kedua antibodi ini ditemukan sejak tahun 1984. Antibodi Ro (SS-A) dikenal sebagai ribonukleoprotein partikel yang terdiri dari molekul *human cytoplasmic* (hY)-RNA, sedangkan anti-La (SS-B) juga suatu ribonukleoprotein partikel yang dihubungkan dengan RNA polimerase III.[1,22] Adanya antibodi Ro dan anti-La ini dihubungkan dengan gejala awal penyakit, lama penyakit, pembesaran kelenjar parotid yang berulang, splenomegali, limfadenopati. Anti-La sering dihubungkan dengan infiltrasi limfosit pada kelenjar eksokrin minor. Hiperaktivitas oligoklonal serta monoklonal gammopati merupakan kelainan imunologi humoral yang dijumpai pada SS.[1,23] Produksi globulin dan autoantibodi melalui infiltrasi pada kelenjar eksokrin minor. Selain antibodi Ro dan La juga ditemukan antibodi ANA dan IgM *Rheumatoid Factor*.[1,6]

Sistem imun selular dan humoral mendasari patofisiologi SS. Bukti adanya keterlibatan sistem humoral ini bisa dilihat adanya hipergammaglobulin dan terbentuknya autoantibodi. Autoantibodi yang dapat di deteksi pada SS ini ada dua jenis yaitu:

1. Antibodi terhadap organ spesifik: autoantibodi terhadap kelenjar saliva, tiroid, mukosa gaster, eritrosit, pankreas, prostat dan serat syaraf. Autoantibodi ini di jumpai sekitar 60% penderita SS.
2. Antibodi terhadap organ non spesifik: Reumatoid faktor, ANA, anti-Ro, anti-La.

Gambaran histopatologi pada kelenjar eksokrin yang ditemukan yaitu infiltrasi limfosit T dan B terutama didaerah sekitar saluran kelenjar atau duktus. Gambaran histopatologi ini dapat ditemui di kelenjar saliva, lakrimal serta kelenjar eksokrin yang lainnya misalnya di kulit, saluran nafas, saluran cerna, dan vagina.[1]

Fenotif limfosit T yang mendominasi adalah sel T CD4+, sel-sel ini memproduksi berbagai interleukin antara lain IL-2, IL-4, IL-6, IL-1β dan TNF-α. Sitokin-sitokin ini mengubah fungsi sel epitel dalam mempresentasikan protein, merangsang apoptosis sel epitelial kelenjar melalui regulasi Fas.[1,7]

GAMBARAN KLINIK

Gambaran klinik sindrom Sjogren sangat luas, berupa suatu eksokrinopati yang disertai gejala sistemik atau ekstra glanduler. Xerostomia dan xerothrachea merupakan gambaran eksokrinopati pada mulut. Gambaran eksokrinopati pada mata berupa mata kering atau kerato-konjungtivitis sicca akibat mata kering. Manifestasi ekstra glandular dapat mengenai paru-paru, ginjal, pembuluh darah maupun otot. Gejala sistemik yang dijumpai pada SS, sama seperti penyakit autoimun lainnya dapat berupa kelelahan demam, nyeri otot, artritis.[1,8]

Poliartritis non erosif merupakan bentuk artritis yang khas pada SS dan *Raynaud's phenomena* merupakan gangguan vaskular yang sering ditemukan, biasanya tanpa disertai telangiektasis ataupun ulserasi pada jari-jari. Manifestasi ekstra glandular lainnya tergantung pada penyakit sistemik yang terkait misalnya RA, SLE, dan sistemik sklerosis. Meskipun sindrom Sjogren tergolong penyakit autoimun yang *jinak*, sindrom ini bisa berkembang menjadi suatu malignansi. Hal ini diduga karena adanya transformasi sel B ke arah keganasan.[1,8]

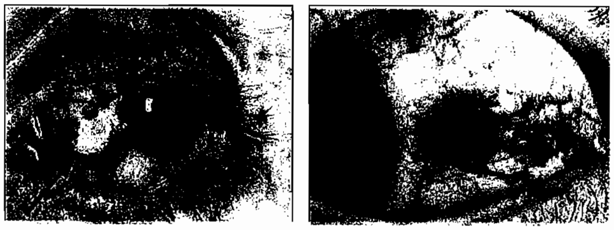
Tabel 1. Penyakit Sistemik yang Terkait dengan Sindrom Sjogren

- Artritis Rematoid
- Lupus Eritematosus Sistemik
- Skleroderma
- *Mixed connective tissue disease*
- Sirosis biliari Primer
- Miositis
- Vaskulitis
- Tiroiditis
- Hepatitis kronik aktif
- *Mixed cryoglobulinemia*

Eksokrinopati

a. Mata

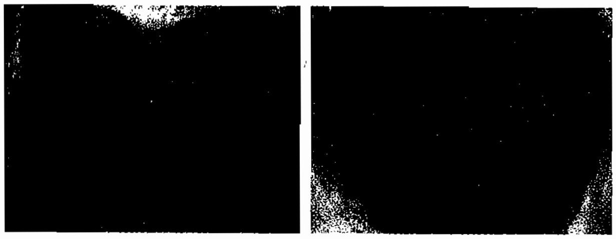
Menurunnya produksi air mata dapat merusak epitel kornea maupun konjungtiva. Bila kondisi ini berlanjut, maka kornea maupun konjungtiva akan mengalami iritasi kronik. Iritasi kronik pada epitel kornea dan konjungtiva memberikan gambaran klinik keratokonjungtivitis Sicca. Gejalanya yaitu pasien mengeluh rasa panas seperti terbakar, seolah-olah di dalam kelopak mata seperti ada pasir atau benda asing, gatal, mata merah dan fotosensitif. Pada pemeriksaan didapatkan pelebaran pembuluh darah di daerah konjungtiva, perikornea dan pembesaran kelenjar lakrimalis.[1,3,9]



Gambar 1. Keratokunjungtivitis sicca

b. Orofaringeal

Keluhan xerostomia merupakan eksokrinopati pada kelenjar ludah yang menimbulkan keluhan mulut kering karena menurunnya produksi kelenjar saliva. Akibat mulut kering ini seringkali pasien mengeluh kesulitan menelan makanan dan berbicara lama. Selain itu kepekaaan lidah berkurang dalam merasakan makanan, gigi banyak yang mengalami karies. Pada pemeriksaan fisik didapatkan mukosa mulut yang kering dan sedikit kemerahan, atropi papila viliformis pada pangkal lidah, serta pembesaran kelenjar parotis.[1,3,9,10]



(a) (b)

Gambar 2. a) Atropi papila filiformis pada pangkal lidah, serta b) pembesaran kelenjar parotis

c. **Organ lain**

Kekeringan bisa terjadi pada saluran nafas serta orofaring yang mana sering kali menimbulkan suara parau, bronkhitis berulang serta pnemonitis. Gejala lain yang mungkin dijumpai adalah menurunnya fungsi kelenjar pankreas.[1]

Manifestasi Ekstraganduler

a. **Manifestasi kulit**

Manifestasi kulit merupakan gejala ekstraglanduler yang paling sering dijumpai, dengan gambaran klinik yang luas. Kulit kering dan gambaran vaskulitis merupakan keluhan yang sering dijumpai. Manifestasi vaskulitis pada kulit bisa mengenai pembuluh darah sedang maupun kecil. Vaskulitis pembuluh darah sedang biasanya terkait dengan krioglobulin, dan vaskulitis pada pembuluh darah kecil berupa purpura. Dikatakan bahwa vaskulitis di kulit merupakan petanda prognosis buruk.[1]

b. **Manifestasi pada paru**

Manifestasi paru yang paling menonjol adalah keterlibatan bronkial, bronkiolar dan saluran nafas kecil. *Intersititial lung disease* lebih sering dijumpai pada SS primer dengan gambaran patologi infiltrasi limfosit pada jaringan intersisiel atau fibrosis berat. Adanya pembesaran kelenjar limfa parahilar yang sering menyerupai suatu limfoma (pseudolimfoma).[1,11]

Manifestasi paru pada SS primer dan sekunder memberikan gambaran yang berbeda. Pada SS sekunder, manifestasi parunya disebabkan oleh penyakit yang mendasari.[1]

Tabel 2. Manifestasi Kulit pada Sindom Sjorgren primer

a. vaskulitis kutaneus
    sindrom sjogren yang terkait dengan vaskulitis pembuluh darah kecil
    vaskulitis kryoglobulinemia
    vaskulitis urtikaria
    vaskulitis leukoklastik
    sindrom sjogren yang terkait dengan vaskulitis pembuluh darah sedang

b. Manifestasi kutaneus yang lain
    fotosensitive cutaneus lesions
    erythema nodosum
    livedoretikularis
    trombositopenic purpura
    lichen planus
    vitiligo
    nodular vaskulitis
    cutaneus amyloidosis
    granuloma anuler
    granulomatus panikulitis

c. **Manifestasi pembuluh darah**

Vaskulitis ditemukan hanya sekitar 5% kasus dapat mengenai pembuluh darah sedang maupun kecil dengan manifestasi klinik berbentuk purpura. Urtikaria yang berulang, ulkus kulit dan mononeuritis multipel, vaskulitis pada organ internal jarang ditemukan berdasarkan infiltrasi sel nya vaskulitis terdapat 2 macam bentuk, dengan infiltrasi sel mononuklear dan neutrofil, bentuk vaskulitis dengan tipe infiltrasi sel neutrofil seringkali dihubungkan dengan hipergammaglobulinemia.[1,12]

Fenomena Raynaud's dijumpai pada 35% kasus dan biasanya muncul setelah sindom Sicca terjadi bertahun-tahun, dan tanpa disertai teleangiektasis dan ulserasi seperti pada sklerodema.[3]

d. **Manifestasi pada ginjal**

Keterlibatan ginjal hanya ditemukan pada sekitar 10% kasus. Manifestasi yang tersering berupa kelainan tubulus dengan gejala subklinis. Gambaran kliniknya dapat berupa hipofosfaturia, hipokalemia, hiperkloremik, *Renal Tubular Asidosis* (RTA) tipe distal. Gambaran RTA tidak jelas sering dijumpai di klinik dan acapkali menimbulkan komplikasi batu kalsium dan gangguan fungsi ginjal. Gejala hipokalemia seringkali dijumpai diklinik dengan manifestasi kelemahan otot. Pada biopsi ginjal didapatkan infiltrasi limfosit pada jaringan intersisial. Manifestasi glomeruler kondisinya lebih serius dan biasanya terkait dengan krioglobulinemia.[1,12,13]

e. **Manifestasi neuromuskular**

Manifestasi neurologi diakibatkan vaskulitis pada sistem saraf dengan manifestasi klinik neuropati perifer. Neuropati kranial juga dapat dijumpai pada SS. Gambaran klinik neuropati kranial biasanya mengenai serat syaraf tunggal, misalnya neuropati trigeminal, atau neuropati optik. Neuropati sensorik merupakan komplikasi neurologi yang tersering pada sindrom Sjogren kemungkinan terjadi kerusakan neuron sensorik pada *dorsal root* dan ganglia *gasserian*. Kelainan muskular hanya berupa mialgia dengan enzim otot dalam batas normal.[1,12,14]

Tabel 3. Manifestasi pada Sistem Saraf Pusat Sjogren Sindrom Primer

Multiple sklerosis like disease
Mieolapati : Akut dan kronik myelitis
Central pontine myelinalisis
Parkinson
Dystonic spasme
Bell's palsy
Neuritis optik
CNS vaskulitis
CNS T lymphoma
Cerebral amyloid angiopathy

f. Gambaran gastrointestinal

Keluhan yang sering dijumpai adalah disfagia, karena kekeringan daerah esofagus, mulut dan esofagus, selain itu faktor gangguan motilitas pada esofagus akan menambah kesulitan proses menelan. Mual dan nyeri perut daerah epigastrik juga sering dijumpai. Biopsi mukosa lambung menunjukan gastritis kronik atropik yang secara histopatologi didapatkan infiltrasi limfosit. Gambaran ini mirip seperti yang didapati pada kelenjar liur. Hepatomegali, *antimitochondrial antibodies* (AMA) positif, peningkatan alkali fosfatase, sirosis bilier primer (*primary biliary cirrhosis*) lebih sering pada tipe primer.[1,3]

g. Artritis

Artritis didapatkan pada 50% kasus sindrom Sjogren. Artritis mungkin muncul lebih awal sebelum gejala sindrom Sicca. Artritis pada sindrom Sjogren tidak bersifat erosif. Gejala lain yang mungkin dijumpai yaitu artralgia, kaku sendi, sinovitis, poliartritis kronik. Pada beberapa kasus ditemukan dengan *Jaccoud's arthropathy*.

h. Manifestasi hematologi

Gambaran kelainan hematologi tidak spesifik seperti pada penyakit autoimun lainnya. Pemeriksaan rutin laboratorik hanya didapatkan anemia ringan. Leukopenia hanya didapatkan pada 10% kasus, peningkatan LED tanpa disertai peningkatan CRP khas pada SS primer, hipergamaglobulinemia ditemukan hampir pada 80% kasus.[12]

[illegible]

Kriteria Sindrom Sjogren

1. Gejala mulut kering
2. Gejala mata kering
3. Tanda mata kering dibuktikan dengan tes shcimer atau tes rose bengal
4. Tes fungsi kelenjar saliva, *abnormal flow rate* dengan scintigrafi atau sialogram
5. Biopsi kelenjar ludah minor
6. Autoantibodi (SS-A, SS-B)

DIAGNOSIS

Banyak gejala SS yang tidak spesifik sehingga seringkali menyulitkan dalam menegakkan diagnosis. Ketepatan membuat diagnosis memerlukan waktu pengamatan yang panjang. Oleh karena manifestasi yang luas dan tidak spesifik akhirnya *American European Consensus Group* (2002) membuat suatu konsensus untuk menegakkan diagnosis SS.[20] Kriteria ini mem-punyai sensitivitas dan spesfisitas sebesar 95%.[12] Kriteria ini membantu untuk menegakkan diagnosis SS.

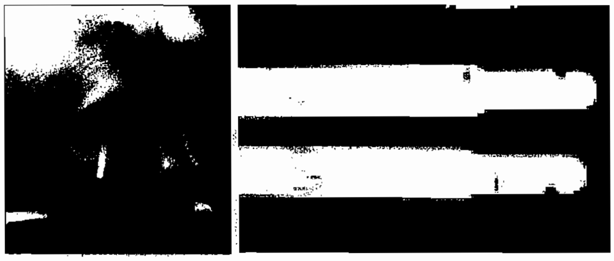
Diagnosis SS ditegakkan bila memenuhi 4 kriteria, 1 diantaranya terbukti pada biopsi kelenjar eksokrin minor atau autoantibodi positif.

PENATALAKSANAAN

- Mata : Tes Schimer: Slit lamp + (puntata ketartitis).
  Tear Film break up time
- Mulut: Pemeriksaan gigi, *salivary flow rate, salivary scintigrafy*
  Biopsi kelenjar ludah minor
- Sistemik; anamnesis dan pemeriksaan fisik
- Laboratorium : Darah lengkap, LED, CRP, fungsi hati, fungsi ginjal, tes ANA , reumatoid faktor, TSH
- Foto dada
- Biopsi kelenjar liur minor, USG kelenjar liur, biopsi sumsum tulang
- ds-DNA, komplemen , marker hepatitis virus
  Beberapa tes untuk mendiagnosis kerato konjungtivitis

Schimer's test:

Tes ini digunakan untuk mengevaluasi produksi kelenjar airmata. Tes dilakukan dengan menggunakan kertas filter dengan panjang 30 mm. Caranya kertas diletakkan pada kelopak mata bagian bawah dan di-biarkan selama 5



Gambar 3: *Schimer's Test*

menit. Setelah 5 menit kemudian dilihat seberapa panjang pembasahan air mata pada kertas filter, bila pembasahan kurang dari 5 mm dalam 5 menit maka tes positif.[1]

Rose Bengal Staining

Keratokonjunstivitis merupakan komplikasi pada kornea dan konjungtiva akibat menurunnya produksi air mata. Pengecatan *rose bengal* menggunakan anilin yang dapat mewarnai epitel kornea maupun konjungtiva. Dengan pengecatan ini keratokonjungtivitis sicca tampak sebagai keratitis pungtata , bila dilihat dengan *slit lamp*. Keratitis pungtata ditandai dengan infiltrate sel radang pada kornea. Tes *tear film break up* untuk melihat kecepatan pengisian flouresin pada kertas film.[16] *Tear film break up* merupakan *dry eye test* untuk pemeriksaan kerato-konjungtivitis.

Sialometri

Sialometri adalah mengukur kecepatan produksi kelenjar liur tanpa adanya rangsangan, untuk mengukur produksi kelenjar parotis, submandibula, sublingual atau pun produksi kelenjar liur total. Pada SS terdapat penurunan kecepatan sekresi.[12]

Sialografi

Pemeriksaan secara radiologis untuk menetapkan kelainan anatomi pada saluran kelenjar eksokrin. Pada pemeriksaan ini tampak gambaran telektasis.[16]

Skintigrafi

Untuk mengevalusi kelenjar dengan menggunakar 99m TCc, dengan pemeriksaan ini dilihat uptake 99m TC di mulut selama 60 menit setelah injeksi intravena.[1]

Biopsi

Biopsi kelenjar eksokrin minor memberikan gambaran yang sangat spesifik yaitu tampak gambaran infiltrasi limfosit yang dominan.[1]

DIAGNOSIS BANDING

1. amiloidosis
2. diabetes melitus
3. sarkoidosis
4. infeksi virus
5. trauma
6. psikogenik

Sindrom mata kering bisa disebabkan oleh amyloidosis, inflamasi kronik blefaritis, konjungtivitis, pemfigoid, *Steven Johnson Syndrom,* hipovitaminosis A. Pembesaran kelenjar parotis juga ditemukan pada akromegali, hipofungsi gonadal, penyakit metabolik, pankreatitis kronik, diabetes melitus, sirosis hepatis, infeksi virus.

KLASIFIKASI

Kriteria klasifikasi sindrom Sjogren yang telah direvisi:[20,21]

I. Gejala pada mata: satu jawaban positif pada paling tidak salah satu pertanyaan di bawah ini:
   1. Apakah Anda mengalami masalah kekeringan mata selama lebih dari 3 bulan?
   2. Apakah Anda mengalami rasa seperti terdapat pasir atau kerikil pada mata berulang?
   3. Apakah Anda menggunakan obat pengganti air mata lebih dari 3 kali sehari?

II. Gejala pada mulut: satu jawaban positif pada paling tidak salah satu pertanyaan di bawah ini:
   1. Apakah Anda mengalami perasaan mulut kering setiap harinya selama dari berapa bulan?
   2. Apakah Anda mengalami pembengkakan kelenjar liur?
   3. Apakah Anda selalu minum untuk membantu menelan makanan kering?

III. Tanda pada mata - bukti keterlibatan mata akan sah bila terdapat hasil positif pada paling tidak salah satu tes di bawah ini:
   1. Tes *Schirmer*, dilakukan tanpa pembiusan (≦5 mm selama 5 menit)
   2. Nilai pada *Rose bengal* atau nilai lainnya (≧4 menurut penialian van Bijsterveld)

IV. Histopatologi: pada kelenjar saliva minor dengan mukosa yang normal bila dibiopsi tampak sel mucous acini normal dan berisi lebih dari 50 limfosit per m^2 per jaringan kelenjar.

V. Kelenjar saliva yang terlibat memenuhi minimal satu dari beberapa tes diagnostik di bawah ini:
   1. jumlah sekresi kelenjar ≦ 1.5 ml dalam waktu 15 menit pada kelenjar ludah yang tidak mendapatkan stimulasi
   2. parotid sialografi menunjukkan adanya difus sialektasis yaitu gambaran pungtata, kavitari atau destruktif tanpa adanya bukti sumbatan pada

saluran kelenjar *mayor ducts*.

3. SalivarissSkintigrafi menunjukkan gambaran perlambatan uptake dan penurunan konsentrasi atau perlambatan ekskresi dari kontras.

VI. Autoantibodi: muncul pada serum dengan jenis:
  1. antibodi untuk antigen anti-SSA (Ro) atau anti-SSB (La) atau keduanya

PENATALAKSANAAN

Prinsip penatalaksanaan hanya simptomatik dengan menggantikan fungsi kelenjar eksokrin, dengan cara memberikan lubrikasi. Lubrikasi pada mata kering dengan tetes mata buatan membantu mengurangi gejala akibat sindrom mata kering, efek samping pemberian air mata buatan adalah pandangan kabur sehingga bermanfaat bila diberikan malam hari. Untuk mengurangi efek samping sumbatan *drainage* air mata pengganti air mata bisa diberi kontak lensa, tetapi sayangnya resiko infeksi sangat besar. Tetes mata yang mengandung steroid sebaiknya dihindari karena merangsang infeksi, bila gagal dengan terapi tersebut dapat diberikan *secretogogue* yaitu stimulat muskarinik reseptor. Ada 2 jenis *secretogogue* yang beredar dipasaran yaitu golongan pilokaepin dan cevimelin. Dosis pilokarpin 5 mg 4 kali sehari selama 12 minggu sedangkan cevimelin 30-15 mg diberikan 3 kali sehari.[1]

Pengobatan xerostomia sangat sulit. Sampai saat ini belum ada obat yang dapat untuk mengatasinya. Pada umumnya terapi hanya ditujukan pada perawatan gigi, kebersihan mulut, merangsang kelenjar liur, memberi sintetik air liur. Air liur sintesis yang ada dipasaran yaitu oral balance. Obat ini tidak bertahan lama sehingga sangat baik kalau diberikan malam hari. Cara lain untuk mengurangi xerostamia adalah merangsang sekresi kelenjar liur dengan memberikan gula. Nasehat lainnya adalah hindari makanan kering, merokok, dan obat-obat kolinergik.[1,17,18]

OAINS digunakan bila ada gejala muskuloskletal, hidroksikloroquin digunakan untuk artralgia, mialgia, hipergammaglobulinemia. Kortikosteroid sistemik 0,5 - 1/kg/hari dan imunosupresan antara lain siklofosfamid digunakan untuk mengontrol gejala ekstra glanduler misalnya *diffuse intertitial lung diseases*, glomerulo-nefritis, dan vaskulitis.

KOMPLIKASI

Komplikasi yang paling umum dari sindrom Sjogren melibatkan mata dan mulut.[19]

- Gigi berlubang. Karena air liur membantu melindungi gigi dari bakteri yang menyebabkan gigi berlubang, gigi lebih rentan berlubang jika mulut dalam keadaan kering.
- Infeksi jamur. Orang dengan sindrom Sjogren lebih gampang terkena sariawan dan infeksi jamur di mulut.
- Masalah penglihatan. Mata kering dapat menyebabkan sensitivitas cahaya, penglihatan kabur dan ulkus kornea.

PROGNOSIS

Prognosis sindrom Sjögren berbeda-beda pada setiap orang. Sindrom Sjögren dapat merusak organ penting tubuh. Rasa lelah dan sakit pada persendian juga dapat mengganggu kenyamanan. Beberapa orang mungkin hanya mengalami gejala ringan dan dapat diatasi secara simtomatik. Kebanyakan orang dengan sindrom Sjögren memiliki jangka hidup yang normal dan kualitas hidup yang baik.[1,16]

REFERENSI

1. Jonsson R, Haga H-J, Gordon T. Sjogren Syndrome. In: Arthritis and allied conditions a textbook of rheumatology. 12th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005. 1736-1773.
2. Davidson KS, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's syndrome in the north east of England: a long-term follow-up study. Rheumatology 1999;38:245-253.
3. Monnoussakis MN. Sjögren's syndrome. Orphanet encyclopedia, Nov. 2001; available at: www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Sjogren.pdf.
4. Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjögren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):398-404.
5. Daniels TE. Salivary histopathology in diagnosis of Sjogren's syndrome. Scand J Rheumatol Suppl 1986;61:36 - 43.
6. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, et al. Cryoglobulinaemia in autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1986;29:1098–1104.
7. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998:32:1-12.
8. Hansen A, Lipsky PE and Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjogren's syndrome: implications for disease management and therapy. Curr Opin Rheumatol 2005;17:558-565.
9. Price EJ and Venables PJW. Dry eyes and mouth syndrome - a subgroup of patients presenting with sicca symptoms. Rheumatology. 2002. 41:416-425.
10. Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, et al. The oral component of Sjögren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975;39:875–885.
11. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopulos HM, and Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjogren Syndrome is mainly related to the small airway disease. Ann Rheum Dis. 1999. 58:61-64.
12. Kassan SS and Moutsopulos HM. Clinical Manifestation and Early diagnosis of Sjogren Syndrome. ARCH Intern Med. 2004. 164:1275-1284.

13. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, et al. Absence of H(+)-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis. JAmSoc Nephrol. 1992;3:264-271.
14. Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy in Sjögren's syndrome: trigeminal nerve involvement. Ann Intern Med 1969;70:751-762.
15. Moore PM and Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. J Neurol Neorosurg Psychiatry.1998. 65:10-22.
16. Kruszka P and O'Brian RJ. Diagnosis and Management of Sjogren Syndrome. Am Fam Physician. 2009. 79(6):465-470.
17. Wright WE. Management of oral sequel. J Dent Res 1987;66:699-702.
18. Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. Rational drug therapy recommendations for the treatment of patients with Sjögren's syndrome. Drugs 1998;56:345-353
19. Mayo Clinic staff. Sjogren's Syndrome. Oct. 20, 2011(Accessed Jan. 10, 2012); Available from: http://www.mayoclinic.com/health/Sjogrens-syndrome/DS00147/DSECTION=complication.
20. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61 (6): 554-8.
21. Wikipedia. Sindrom Sjogren. Accessed at: 2011 Sept 14. Available from: http://id.wikipedia.org/wiki/Sindrom_Sjőgren.
22. Gottlieb E, Steitz JA. Function of mammalian La protein: evidence for its action in transcription termination by RNA polymerase III. EMBO J 1989;8:851-861.
23. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Sawada M, Hirose Y, Takiguchi T, Konda S. Monoclonal gammopathies in patients with Sjögren's syndrome. Jpn J Med. 1988;27(1):2-9.

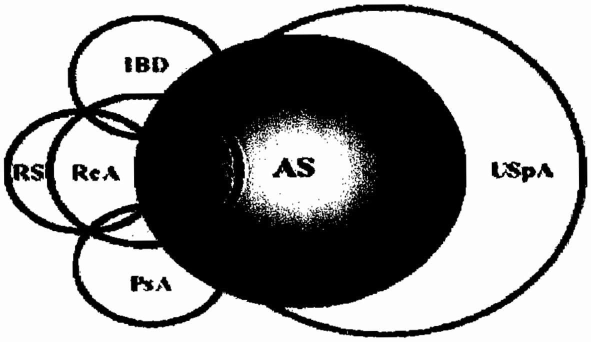
415

SPONDILITIS ANKILOSA

Jeffrey A.Ongkowijaya

PENDAHULUAN

Spondilitis ankilosa merupakan prototipe dari spondiloatropati seronegatif, yang terdiri atas artritis psoriatik, artritis reaktif dan artritis enteropati. Berasal dari bahasa Yunani ankylos yang berarti bengkok dan spondylos yang berarti vertebra. Spondilitis ankilosa merupakan inflamasi kronik yang melibatkan sendi-sendi aksial dan perifer, entesitis dan bisa mempunyai manifestasi ekstra-artikular.



Gambar 1. Famili Spondiloartropati seronegatif

Prevalensi spondiloartropati mencapai 1-2% dari populasi umum dan risiko akan meningkat menjadi 20 kali lipat pada individu dengan HLA-B27 positif. Spondilitis ankilosa terutama mengenai laki-laki, dewasa muda dengan awitan pada umur kurang dari 40 tahun dan puncaknya pada 20-30 tahun. Rasio pada laki-laki di-banding wanita mencapi 3 : 1. Di Amerika Serikat, prevalensi mencapai 1,4% dengan variasi pada berbagai kelompok etnis; hal ini menggambarkan perbedaan ekspresi HLA-B27 pada kelompok etnis tersebut. Ekspresi HLA-B27 lebih banyak ditemukan pada populasi kulit putih dibandingkan kulit hitam. Populasi spondilitis ankilosa pada individu dengan HLA-B27 positif mencapai 10-20% sedangkan jumlah pasien spondilitis ankilosa yang menekspresikan HLA-B27 mencapai 80-95%.

Perjalanan penyakit sangat bervariasi dari ringan tanpa gangguan status fungsional sampai berat dengan berbagai disabilitas. Keterlibatan vertebra merupakan determinan utama yang mempengaruhi status fungsional pasien.

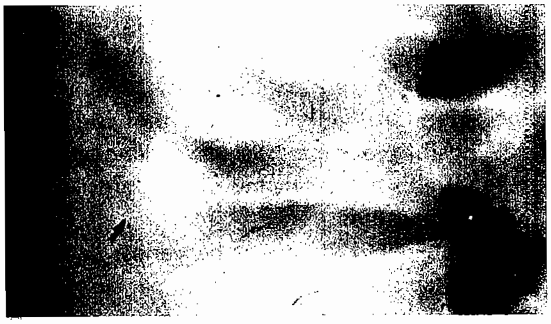
ETIOLOGI

Etiologi dari spondilitis ankilosa belum diketahui. Penelitian menunjukkan hubungan kuat dengan HLA-B27 yang berarti ada faktor imun yang berperan, dan diperlukan peran dari infeksi bakteri gram negatif untuk mencetuskan penyakit. Hasil riset yang ada menggambarkan peran Klebsiela pneumonia dalam patofisiologi spondilitis ankilosa. Klebsiela mempunyai 6 asam amino yang homolog dengan HLA-B27 yang mengesankan adanya *molecular mimicry*. Ekspresi HLA-B27 menyebabkan peningkatan respon imunologik atau setidaknya menyebabkan perubahan toleransi imun terhadap bakteri gram negatif. Banyak bukti yang mendukung peran sitokin proinflamasi seperti TNFa dan IL-1 serta adanya infiltrasi sel-sel inflamasi pada jaringan patologis pasien spondilitis ankilosa.

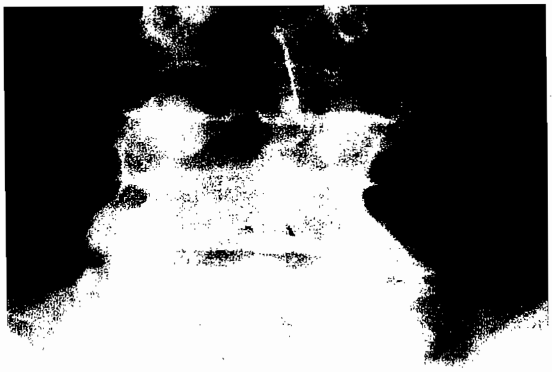
HLA-B27 sendiri mempunyai 45 subtipe dimana sebagian berhubungan dengan spondilis ankilosa seperti HLA-B2705, -B2702 dan -B2704 sedangkan-B2706 dan -B2709 malah tidak berhubungan. Populasi di Indonesia umumnya mempunyai HLA-B2706. HLA-B60 dan HLA-DR1 dilaporkan juga mempunyai keterkaitan dengan penyakit ini.

PATOLOGI

Gambaran patologis spondilitis ankilosa yang unik pertama kali dideskripsikan oleh Ball (1971) dan disempurnakan oleh Bywaters (1984). Lokasi patologis primer adalah entesis yaitu insersi dari ligament, kapsul dan tendon ke tulang. Perubahan entesopati yang terjadi adalah fibrosis dan osifikasi jaringan. Pada vertebra, entesopati pada situs insersi annulus fibrosus menyebabkan *squaring* dari korpus vertebra, destruksi *vertebral end plate*, dan formasi sindesmofit. Osifikasi pada regio diskus, ep fiseal dan sendi sakroiliaka serta ekstraspinal diinisiasi oleh lesi pada insersi ligament.



Gambar 2. *Squaring* korpus vertebra. Tanda panah adalah sklerosis tulang pada situs entesopati



Gambar 3. Sindesmofit

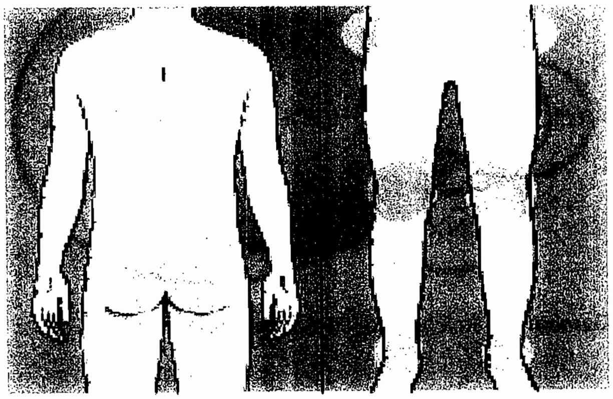
Perjalanan penyakit tipikal dimulai dari sendi sakroiliaka. Sakroilitis ditandai dengan sinovitis dan formasi panus dan jaringan granulasi. Semua proses tersebut akan mengerosi, mendestruksi dan mengganti rawan sendi dan tulang subkondral. Tulang parartikular juga akan menipis akibat peningkatan aktivitas osteoblastik. Inflamasi pada sendi sakroiliaka mempunyai predileksi pada sisi iliaka, hal ini mungkin karena jaringan fibrokartilago yang lebih banyak dan *shear stress* yang lebih besar pada sisi tersebut.

Pada vertebra terjadi inflamasi kronik di annulus fibrosus, khususnya pada insersi ke tepi vertebra, menyebabkan resorpsi tulang yang diikuti perubahan reparasi pada korpus vertebra akan berperan dalam terjadinya *squaring*. Jaringan granulasi akan mengalami metaplasia kartilago yang diikuti dengan kalsifikasi pada tepi vertebra dan sisi luar annulus; dan menyebabkan gambaran sindesmofit pada foto polos. Kertelibatan menyeluruh seluruh vertebra memberikan gambaran *bamboo spine*.

Lesi ekstraspinal terjadi di daerah artikular dan nonartikular. Lesi artikular meliputi sendi sinkondrotik seperti simfisis pubis dan sendi manubriosternal, sendi synovial seperti sendi panggul dan lutut dan entesis. Inflamasi pada situs nonartikular meliputi uvea, katup jantung, fibrosis apeks paru.

GAMBARAN KLINIS

Spondilitis ankilosa dapat bermanifestasi pada skeletal maupun ekstraskeletal. Presentasi klasik terjadi pada dewasa muda yang mengeluh nyeri punggung bawah dan kekakuan yang sering memburuk pada pagi hari atau setelah istirahat lama. Nyeri akan menghilang dengan aktivitas fisik dan biasanya terpusat di vertebra lumbosacral meski bisa juga terasa pada sendi panggul dan pantat dan kadang-kadang menjalar ke paha. Kekakuan biasanya berlangsung lebih dari 30 menit.

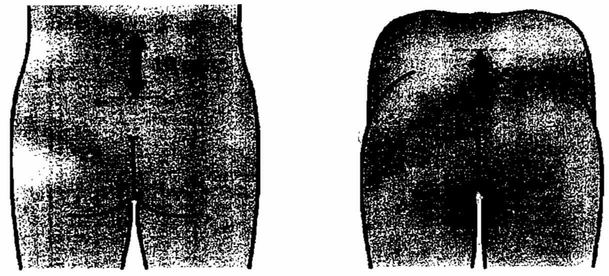


Gambar 4. Distribusi nyeri pada pasien spondilitis ankilosa

Pasien bisa mengeluh nyeri dan kaku pada vertebra torakalis, leher dan bahu. Keterlibatan kostovertebral menyebabkan gangguan ekspansi dada. Sendi perifer dapat mengalami sinovitis, terutama sendi besar dan proksimal seperti bahu dan panggul. Umumnya monoartikular atau oligoartikular asimetris. Nyeri pergelangan kaki bisa terjadi akibat entesopati di calcaneus sedangkan Tendinitis Achiles cukup sering ditemukan.

Tabel 1. Gambaran Klinis Spondilitis Ankilosa

Nyeri punggung bawah inflamasi pada usia muda
Keluhan berlangsung sekurangnya 3 bulan
Gambaran radiologis menunjukkan sakroilitis
Berkurangnya mobilitas vertebra
Berkaitan dengan anterior uveitis
Riwayat keluarga yang menderita spondilits ankilosa, psoriasis, *inflammatory bowel disease*
Risiko meningkat pada individu dengan HLA-B27 positif



Gambar 5. Tes Schober

Manifestasi ekstraskeletal yang bisa timbul adalah gejala konstitusional seperti kelemahan, penurunan berat badan dan subfebril; gangguan mata, kardiovaskuler, paru, neurologis dan ginjal

Keterlibatan mata merupakan manifestasi ekstraskeletal yang cukup sering pada pasien spondilitis ankilosa, berupa uveitis anterior atau iridosiklitis. Umumnya unilateral dan sering berulang dengan terjadi jaringan parut dan glaukoma sekunder.

Manifestasi kardiovaskular berupa aortitis, regurgitasi katup aorta, gangguan konduksi dan perikarditis. Keterlibatan paru cukup jarang dan merupakan manifestasi lanjut dari spondilitis ankilosa, berupa fibrosis lobus superior yang progresif lambat. Nefropati IgA dan amiloidosis sekunder dapat ditemui pada pasien spondilitis ankilosa.

Komplikasi neurologi yang sering timbul adalah akibat fraktur, instabilitas, kompresi atau inflamasi. Fraktur sering pada vertebra C5-C6 or C6-C7, instabilitas mengakibatkan subluksasi sendi atlantoaksial dan atlanto oksipitalis. Osifikasi dari ligament longitudinal posterior akan menyebabkan kompresi mielopati dan stenosis spinalis. Sindrom kauda equina jarang terjadi tapi merupakan komplikasi serius.

PEMERIKSAAN FISIK

Kelainan dini pada spondilitis ankilosa adalah nyeri pada sendi sakroiliaka dan nyeri akibat spasme otot paraspinal vertebra lumbalis. Tes SLR (*straight leg–raising test*) yang sering dipakai untuk mendeteksi iritasi nervus sciatic biasanya negatif. Untuk mendeteksi adanya sakroilitis dapat dilakukan beberapa tes seperti *pelvic rock sign,* kompresi lateral dari pelvis dan tes Gaenslen.

Gangguan pada vertebra biasanya timbul seiring dengan perjalanan penyakit. Manifestasinya berupa berkurangnya kurvatura lordosis dan restriksi pergerakan pada semua bidang dari vertebra terutama lumbal. Tes Schober berguna untuk mendeteksi keterbatasan gerakan fleksi dari vertebra lumbal. Tes ini dilakukan dengan memberi tanda pada prosesus spinosus vertebra lumbal V (setinggi spina iliaka posterosuperior) lalu beri tanda lagi 10 cm diatasnya. Pasien diminta untuk membungkuk semaksimal mungkin tanpa membengkokkan kaki. Pada orang normal jarak antara kedua titik akan mencapai 15 cm. Gerakan fleksi ke lateral juga berkurang dan rotasi spinal bisa merangsang nyeri.

Kelainan yang mengenai vertebra torakalis akan menyebabkan gangguan ekspansi dada. Pengukuran dilakukan pada ruang antar iga V saat inspirasi dan ekspirasi maksimal, normalnya mencapai 5 cm. Keterbatasan ini disebabkan fusi dari sendi kostovertebral. Gangguan pada vertebra servikalis biasanya merupakan manifestasi lambat dari spondilitis ankilosa. Kekakuan menyebabkan pasien kesulitan untuk mengekstensi kepala. Beratnya deformitas ini dapat diukur dengan mengukur jarak oksipital-dinding.

Manifestasi lain yang bisa didapatkan pada pemeriksaan fisik pasien spondilitis ankilosa adalah artritis perifer, biasanya asimetris dan pada sendi proksimal, yang cenderung menyebabkan kontraktur dini dan manifestasi ekstraartikular seperti uveitis, regurgitasi aorta.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan laboratorium tidak mempunyai gambaran yang khas untuk pasien spondilitis ankilosa. HLA-B27 akan didapatkan pada lebih dari 90% pasien dan akan mencapai 100% jika disertai dengan uveitis atau gangguan jantung. Laju endap darah (LED) dan *C-reactive protein* (CRP) akan meningkat tapi tidak berhubungan dengan aktivitas penyakit. Bisa didapatkan anemia normokrom normositer ringan dan trombositosis ringan. Kadar IgA serum juga meningkat tapi belum diketahui hubungan dengan spondilitis ankilosa.

Tes fungsi paru biasanya baru menunjukkan kelainan jika vertebra torakalis sudah terlibat dimana akan terjadi penurunan kapasitas vital paru dan peningkatan volume residual paru.

Pemeriksaan radiologis diperlukan untuk mendeteksi abnormalitas yang terjadi. Kelainan yang paling mendukung adalah ditemukannya inflamasi pada sendi sakroiliaka. Gambaran yang tampak adalah erosi pada sisi iliaka

Tabel 2. Gradasi sakroilitis pada Spondilitis Ankilosa

Grade	Penilaian
0	Normal
1	Mencurigakan
2	Sklerosis, sedikit erosi
3	Erosi berat, pelebaran celah sendi, sebagian
4	ankilosis
	Ankilosis kom

terutama pada sepertiga bawah sendi sakroiliaka. Seiring dengan perjalanan penyakit akan terjadi *pseudowiaening* dari sendi dan selanjutnya akan mengalami fusi. Teknik yang lebih superior adalah MRI dan CT yang bisa mendeteksi kelainan lebih dini. Keunggulan MRI adalah bisa memvisualisasi lesi katilago dan entesis.

Perubahan pada vertebra pada fase awal spondilitis adalah erosi yang dikelilingi sklerosis pada tepi korpus vertebra sebagai akibat inflamasi pada situs insersi annulus fibrosus di korpus vertebra (tanda Romanus). Selanjutnya periostitis di perifer korpus vertebra akan menyebabkan terbentuknya *squaring*. Karakteristik yang penting adalah formasi sindesmofit akibat dari kondritis vertebra dan osteitis subkondral yang diikuti dengan fibrosis dan osifikasi. Orientasi dari sindesmofit adalah vertical yang akan membedakannya dengan osteofit akibat penyakit degeneratif. Pada tahap akhir, gambaran radiologis vertebra dikenal dengan nama *bamboo spine*.

DIAGNOSIS

Seperti penyakit lain dengan etiologi yang belum sepenuhnya jelas, diagnosis spondilitis ankilosa bergantung pada kombinasi gambaran klinis, radiologis dan hasil laboratorium. Kriteria klasifikasi untuk spondilitis ankilosa yang banyak dipakai saat ini adalah kriteria New York modifikasi 1984 (Tabel 3). Meskipun demikian, keberatan utama pada kriteria ini adalah kurang sensitif untuk mendeteksi pasien dengan penyakit yang masih dini.

DIAGNOSIS BANDING

Beberapa penyakit yang harus dipikirkan sebagai diagnosis banding adalah spondylosis lumbalis, strain lumbal, penyakit lain dalam kelompok spondiloartropati seronegatif, *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* (DISH/penyakit Forestier) dan osteitis condensan iliaka.

Pengawasan Status Penyakit Spondilitis Ankilosa

Untuk mengawasi perkembangan spondilitis ankilosa, beberapa parameter yang dapat dipakai adalah *Bath AS Disease Activity Index* (BASDAI), *Bath AS Punctional Index* (BASFI), *Bath AS Patient Global Score* (BAS-G), *Bath AS Metrology Index* (BASMI), *visual analog scale* (VAS) untuk menilai nyeri, pemeriksaan radiologis untuk menilai kerusakan struktural dan manifestasi ekstra artikular.

Tabel 3. Kriteria New York Modifikasi 1984 untuk Spondilitis Ankilosa

Kriteria

1. Nyeri punggung bawah sekurangnya berlangsung 3 bulan, membaik dengan latihan dan tidak berkurang dengan istirahat
2. Limitasi pergerakan vertebra lumbalis pada bidang frontal dan sagital
3. Berkurangnya ekspansi dada
4. a. Sakroilitis unilateral gr 3-4
   b. Sakroilitis bilateral gr 2-4

Diagnosis pasti jika didapatkan kriteria 4a atau 4b disertai salah satu kriteria 1 - 3

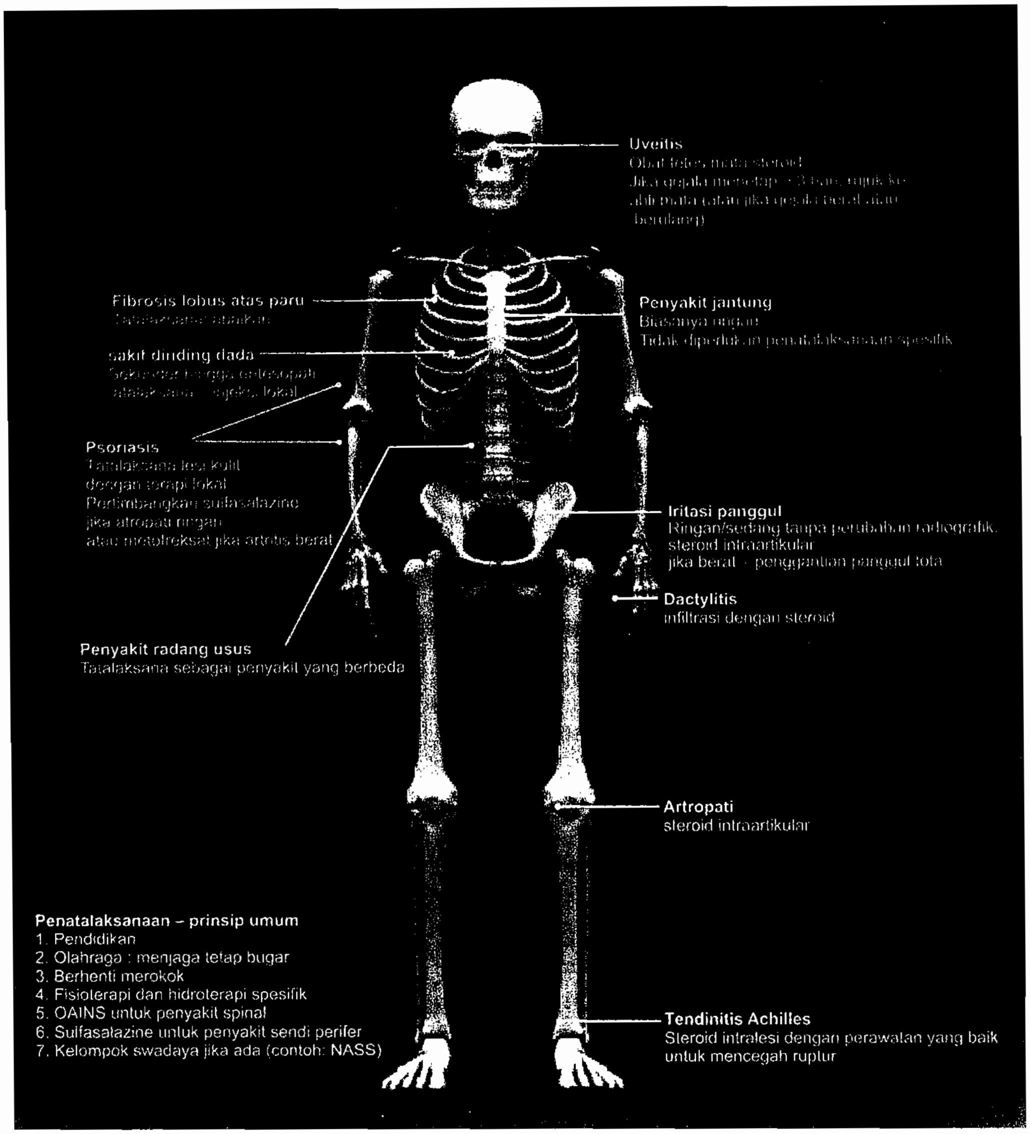
Diagnosis *probable* hanya ada kriteria klinis saja atau hanya kriteria radiologis tanpa gejala klinis

Penatalaksanaan

Modalitas penatalaksanaan adalah program fisioterapi dan modifikasi gaya hidup, terapi farmakologis untuk nyeri dan kekakuan serta deteksi dan penanganan yang tepat untuk komplikasi artikular dan ekstra artikular. Sangat penting bagi pasien untuk mendapatkan edukasi tentang perjalanan penyakit dan berbagai modalitas penatalaksanaan yang dianjurkan. Menghentikan merokok sangat dianjurkan pada pasien spondilitis ankilosa.

Program fisioterapi bertujuan untuk mempertahankan postur tubuh yang tepat untuk berbagai aktivitas. Pasien harus tidur pada kasur yang agak keras dengan bantal tipis. Berjalan dan berenang merupakan cara yang cukup baik untuk mempertahankan mobilitas sendi. Tujuannya adalah untuk mempertahankan mobilitas spinal atau setidaknya mencegah deformitas dan disabilitas spinal.

Terapi farmakologis biasanya membutuhkan OAINS untuk mengatasi nyeri dan kekakuan dengan mempertimbangkan risiko efek samping yang mungkin terjadi. Sulfasalazin dapat mengatasi keluhan spinal terutama pada tahap dini. Metotreksat, siklofosfamid dan azatioprin juga dapat membantu walaupun efikasinya belum didukung penelitian klinis. Pemberian anti malaria tidak bermanfaat. Pemberian steroid sistemik dan lokal dapat diberikan pada keadaan *flare*. Terapi anti reumatik baru yang mempunyai potensi pengobatan pada spondilitis ankilosa adalah anti TNF-α. Dengan penghambatan sitokin tersebut, dilaporkan terjadi penurunan kekakuan dan nyeri nokturnal, perbaikan asesment global pasien, indeks fungsional dan memperbaiki ROM spinal dan dada serta resolusi entesitis.


Uveitis
Obat tetes mata steroid
Jika gejala menetap > 3 hari, rujuk ke
ahli mata (atau jika gejala berat atau
berulang)
Fibrosis lobus atas paru
Tatalaksana: abaikan
sakit dinding dada
Sekunder hingga entesopati
atalaksana : injeksi lokal
Penyakit jantung
Biasanya ringan
Tidak diperlukan penatalaksanaan spesifik
Psoriasis
Tatalaksana lesi kulit
dengan terapi lokal
Pertimbangkan sulfasalazine
jika atropati ringan
atau metotreksat jika artritis berat
Iritasi panggul
Ringan/sedang tanpa perubahan radiografik.
steroid intraartikular
jika berat - penggantian panggul tota
Dactylitis
infiltrasi dengan steroid
Penyakit radang usus
Tatalaksana sebagai penyakit yang berbeda
Artropati
steroid intraartikular
Tendinitis Achilles
Steroid intralesi dengan perawatan yang baik
untuk mencegah ruptur

Penatalaksanaan – prinsip umum
1. Pendidikan
2. Olahraga : menjaga tetap bugar
3. Berhenti merokok
4. Fisioterapi dan hidroterapi spesifik
5. OAINS untuk penyakit spinal
6. Sulfasalazine untuk penyakit sendi perifer
7. Kelompok swadaya jika ada (contoh: NASS)

Gambar 7. Beberapa modalitas penatalaksanaan pada spondilitis ankilosa

Operasi merupakan pilihan jika ada deformitas yang mengganggu fungsi tubuh atau keluhan nyeri yang tidak teratasi dengan terapi farmakologis. Beberapa prosedur yang sering dilakukan pada pasien dengan spondilitis ankilosa adalah *total hip replacement* (THR), *total knee replacement* (TKR), osteotomi servikal dan lumbal untuk mengurangi derajat kifosis dan stabilisasi subluksasi atlanto-axial.

PROGNOSIS

Perjalanan spondilitis ankilosa sangat bervariasi. Beberapa pasien mengalami progresi yang berat meski dengan terapi. Sebagian mengalami ankilosis secara gradual dengan sedikit ketidaknyamanan dan beberapa hanya mengalami sakroilitis tanpa keterllibatan spinal.

Meski spondilitis ankilosa tidak bisa disembuhkan, program rehabilitasi mempunyai pencapaian yang cukup impresif sehingga dianjurkan untuk tetap dilaksanakan.

REFERENSI

Alvares I, Lopez de Castro. HLA-B27 and immunogenetics of spndyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 248 - 253

Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1989;48:628631-

Barkham N, Kong KO, Tennant A, Fraser A, Hensor A et al. The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. Rheumatology 2005;44:1277-1281

Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. Rheumatology 2005;44:342-348

Brown MA. Breakthrough in genetics studies of ankylosing spondylitis. Rheumatology 2008;47;132–137

Ebringer A, Rashid T , Wilson C, Ptaszynska T, Fielder M. Ankylosing Spondylitis, HLA-B27 and *Klebsiella* - An Overview: Proposal for early diagnosis and Treatment. Curr Rheumatol Rev 2006, 2: 5568-

Gadsby K, Deighton C. Characteristics and treatment responses of patients satisfying the BSR guidelines for anti-TNF in ankylosing spondylitis. Rheumatology 2007;46:439–441

Gorman JD, Imboden JB. Ankylosing Spondylitis and the Arthritis of Inflammatory Bowel Disease. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH (eds). Current Rheumatology Diagnosis and Treatment 2nd ed. McGraw Hill, New York. 2007: 175 - 182

Jois RN, Leeder J, Gibb J, Gaffney K et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis: clinically and cost-effective. Rheumatology 2006;45:1566–1569

Sidiropoulos PI, Hatemiz G, Song IH et al. evidence based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Iniatiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practicing rheumatologist. Rheumatology 2008; 47: 355361-

Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing Spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis 2002; 61(supl III): iii8 - iii18

Van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis. A. Clinical Features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). Primer on the Rheumatic Diseases 13th ed. Spinger, New York. 2008; 193199-

Van der Linden S, Valekburg HA. Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A Proposal for modification of New York Criteria. Arthritis Rheum 1984; 27: 361368-

Van der Linden S, van der Heijde D, Maksymowych WP. Ankylosing Spondylitis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris Jr ED et al (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology 8th ed. Saunders, Philadelphia. 2009; 1169 - 1190

Yoong KCJ. Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 2008; 359:4

Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2008;67:955–959

Zochling J. van der Heijde D. Burgos-Vardas R, Collanter E et al. ASAS/EULAR recommencation for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 442452-

416

ARTRITIS PSORIATIK

Zuljasri Albar

Spondiloartropati seronegatif merupakan sekelompok penyakit radang multisistem yang saling berhubungan satu sama lain. Sebagai penyakit reumatik, mereka mengenai tulang belakang, sendi perifer struktur periartikular atau ketiga-tiganya. Mereka juga berkaitan dengan manifestasi ekstra-artikuler yang berbeda-beda. Misalnya inflamasi traktus gastrointestinal atau traktus urinarius baik akut maupun kronik yang kadang-kadang akibat infeksi bakteri, inflamasi mata bagian anterior, lesi kulit dan kuku yang psoriasiform dan jarang lesi pangkal aorta, sistem konduksi jantung dan apeks paru. Kebanyakan kelainan ini menunjukkan peningkatan prevalensi pada individu yang memiliki gen HLA-B27.

Kelainan-kelainan yang telah diketahui sebagai *diagnostic entity* dalam kelompok spondiloartropati seronegatif ini ialah spondilitis ankilosa, artritis reaktif, spondilitis dan artritis perifer yang berkaitan dengan psoriasis atau penyakit radang usus, spondiloartropati juvenile onset dan beragam kelainan yang agak sulit diklasifikasikan yang sering disebut undifferentiated spondiloarthropathy atau - lebih singkat - spondiloartropati saja.

Berbagai kriteria diagnostik untuk bermacam-macam spondiloartropati telah diajukan dalam 3 dekade terakhir. Dalam makalah ini akan dibicarakan diagnosis dan pengobatan salah satu kelainan yang termasuk dalam kelompok spondiloartropati seronegatif, yaitu artritis psoriatika.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi artritis psoriatika di Amerika Serikat + 0.1%. Artritis timbul pada + 5-7% penderita psoriasis. Psoariasis relatif sering pada bangsa kulit putih dan jarang pada penduduk Asia.

GEJALA KLINIS

Variasi gambaran klinis artritis psoariatika sangat luas. Dari segi diagnosis dan pengobatan, penderita dapat dibagi dalam tiga kelompok :

1. Monoartritis atau oligoartritis asimetris : 30 - 50%.
2. Poliartritis, sering simetris sehingga mirip dengan artritis reumatoid : 30% - 50%.
3. Terutama mengenai sendi aksial (spondilitis, sakroiliitis dan atau artritis sendi panggul dan bahu yang menyerupai spondilitis ankilosa) dengan atau tanpa kelainan sendi perifer : 5%.

Terkenanya sendi DIP (prevalensi 25%), artritis mutilans (5%), sakroiliitis (35%)

dan spondilitis (30%) dapat ditemukan pada setiap kelompok ini. Perubahan gambaran klinis dari satu bentuk ke bentuk lain tidak jarang terjadi sehingga menghasilkan gambaran klinis yang heterogen.

Pada sekitar 70% penderita, psoriasis timbul bertahun-tahun sebelum artritis, atau timbul bersamaan dengan artritis (+ 15%). Walaupun onset artritis biasanya samar-samar, pada 1/3 kasus onsetnya akut. Jarang terdapat gejala konstitusional. Pada sebagian kecil penderita dewasa (+15%) - lebih sering pada anak-anak - artritis timbul sebelum terdapat perubahan pada kulit atau kuku (artritis sine psoriasis). Kebanyakan penderita mempunyai riwayat psoriasis atau gambaran klinis tertentu pada anggota keluarga yang lain, sehingga dapat membantu diagnosis.

Kelainan Sendi

Oligoartritis atau monoartritis. Manifestasi awal yang paling sering, ditemukan pada 2/3 kasus ialah oligo- atau monoartritis yang mirip dengan artritis perifer pada spondiloartropati lain. Pada 1/3 - 1/2 penderita ini, artritis akan berkembang menjadi poliartritis simetris yang sulit dibedakan dari artritis reumatoid.

Oligoartritis yang klasik mengenai sendi besar misal-nya sendi lutut- dengan 1 atau 2 sendi interfalang dan daktilitis salah satu jari atau ibu jari. Pada beberapa kasus artritis timbul setelah trauma. Jika pada anamnesis didapatkan riwayat psoriasis pada keluarga, pencarian psoriasis pada daerah yang tersembunyi (kulit kepala, umbilikus dan daerah perianal) disertai kelainan radiologis yang khas akan menghasilkan bukti penting untuk diagnosis yang tepat. Lesi psoriatik mungkin terbatas pada 1 atau 2 tempat dengan atau tanpa terkenanya kuku. Terkenanya sendi DIP merupakan tanda yang khas dan hampir selalu berkaitan dengan perubahan psoriatik pada kuku.

Poliartritis. Poliartritis simetris yang mengenai sendi kecil pada tangan dan kaki, pergelangan tangan, pergelangan kaki, lutut dan siku merupakan pola artritis psoriatik yang paling sering. Artritis mungkin sukar dibedakan dari AR, tetapi sendi DIP lebih sering terkena dan terdapat kecenderungan ankilosis tulang pada sendi PIP dan DIP yang mengakibatkan deformitas *claw* atau *paddle* pada tangan. Penderita dengan poliartritis simetris dan psoriasis tetapi tanpa gambaran klinis (daktilitis, entesitis, terkenanya sendi DIP atau sakroiliaka) atau radiologis yang khas serta faktor reumatoidnya positif mungkin secara bersamaan juga menderita AR.

Artritis mutilans. Artritis mutilans akibat osteolisis jari dan tulang metakarpal (jarang pada kaki) jarang, tetapi jika ada merupakan gambaran yang sangat karakteristik untuk artritis psoriatika. Kelainan ini mengakibatkan timbulnya jari teleskop, ditemukan pada 5% kasus.

Kelainan sendi aksial. Kelainan sendi aksial dapat terjadi pada penderita artritis perifer yang faktor reumatoidnya negatif dan sering asimtomatik. Pria dan wanita sama kemungkinan terkenanya. Biasanya timbul beberapa tahun setelah artritis perifer. Keluhan *low back* pain inflamatif atau nyeri dada mungkin tidak ada atau minimal meskipun kelainan radiologis tampak lanjut.

Manifestasi lain. Peradangan pada tempat melekatnya tendo dan ligamen pada tulang (entesitis) sebuah gambaran yang karakteristik untuk spondiloartropati sering ditemukan terutama pada insersi tendo Achilles dan fasia plantaris pada kalkaneus. Entesopati cenderung lebih sering terjadi pada bentuk oligoartritis. Konyungtifitis tidak jarang, ditemukan pada 1/3 kasus. Sebagaimana halnya dengan spondilitis ankilosa, komplikasi seperti insufisiensi aorta, uveitis, fibrosis paru yang mengenai lobus superior dan amiloidosis dapat terjadi tetapi jarang.

Kelainan Kulit

Lesi psoriatik yang khas berupa plak kemerahan yang berbatas tegas disertai sisik seperti perak yang tampak jelas. Ditemukan pada permukaan ekstensor siku, lutut, kulit kepala, telinga dan daerah presakral.

Dapat juga ditemukan pada bagian tubuh yang lain seperti telapak tangan dan kaki, bagian fleksor, pinggang bawah, batas rambut, perineum dan genitalia. Ukurannya bervariasi, berkisar dari 1 mm atau kurang pada psoriasis akut awal sampai beberapa sentimeter pada penyakit yang *well-established.*

Terkenanya kuku merupakan satu-satunya gambaran klinis untuk mengetahui penderita psoriasis mana yang mungkin akan mengalami artritis. Kelainan kuku dapat berupa *pitting*, onikolisis (terlepasnya kuku dari *nail-bed*), depresi melintang (*ridging*) dan retak, keratosis subungual, warna kuning-kecoklatan (*oil drop sign*) dan leukonychia dengan permukaan yang kasar. Tidak ada kelainan kuku yang spesifik untuk artritis psoriatik. Meskipun pitting tidak jarang pada orang normal, multipel pit (biasanya lebih dari 20) pada satu kuku pada jari yang mengalami daktilitis atau peradangan sendi DIP dianggap khas untuk artritis psoriatik.

PEMERIKSAAN RADIOLOGIS

Ada beberapa kelainan radiologis yang khas untuk penyakit ini. Perubahan tulang pada artritis psoriatik merupakan gabungan antara erosi - yang membedakan dengan spondilitis ankilosa - dan produksi tulang dengan distribusi yang spesifik - yang membedakan dengan AR.

Gambaran yang khas ialah :

1. Pembengkakan jaringan lunak yang fusiform dengan distribusi bilateral asimetris, mineralisasi yang normal;
2. Hilangnya celah sendi dengan atau tanpa ankilosis sendi IP tangan dan kaki
3. Destruksi sendi IP dengan pelebaran celah sendi;
4. Proliferasi tulang pada pangkal falang distal dan resorpsi ujung falang distal yang bersangkutan;
5. Erosi sendi dengan pengecilan falang proksimal disertai proliferasi tulang falang distal (*pencil-in-cup deformity*)
6. *Fluffy* periostitis.

Kelainan radiologis ditemukan pada (dimulai dari yang paling sering) tangan, kaki, sendi sakroiliaka dan tulang belakang. Sakroiliitis mungkin unilateral atau simetris pada fase awal, tetapi dapat berlanjut menjadi fusi bilateral.

DIAGNOSIS BANDING

Artritis psoriatik perlu dibedakan terutama dari spondiloartropati lain dan AR. Kelainan tulang belakang tidak seberat pada spondilitis ankilosa dan timbul pada usia yang lebih tua (> 30 tahun). Perbedaan lain ialah kelainan psoriatik pada kulit atau kuku, riwayat psoriasis pada keluarga dan kelainan radiologis yang kurang simetris.

Adanya daktilitis dan entesitis, kelainan psoriatik pada kulit dan kuku, riwayat psoriasis pada keluarga, terkenanya sendi DIP, faktor reumatoid negatif, adanya kelainan tulang belakang atau sakroiliitis dan adanya pembentukan tulang baru atau ankilosis tulang yang tampak pada pemeriksaan radiologis dapat membantu membedakannya dari AR.

Yang lebih sulit ialah membedakan artritis psoriatik dari spondiloartropati seronegatif lain. Artritis reaktif, artritis yang berkaitan dengan penyakit radang usus dan artritis psoriatik memiliki banyak kemiripan dalam gejala klinis.

PENGOBATAN

Pembicaraan dalam hal ini dititik beratkan pada pengobatan kelainan/keluhan sendi. Prinsip dasar penganganan penderita AR atau spondilitis juga berlaku untuk artritis psoriatik. Pengobatan bergantung kepada jenis penyakit sendi (aksial atau perifer) dan beratnya kelainan sendi dan kulit.

Obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) efektif pada sebagian besar penderita. Pada penderita yang responnya terhadap OAINS tidak adekwat serta penderita dengan penyakit poliartikular, progresif dan erosif,

DMARD hendaknya diberikan sedini mungkin. Metotreksat efektif baik pada kelainan kulit maupun artritis perifer pada penderita oligoartritis dan monoartritis. Diberikan 7.5 mg - 25 mg/minggu, disesuaikan dengan respon dan toleransi penderita.

Sulfasalazin 2-3 g/hari bermanfaat pada artritis aksial dan artritis perifer, tetapi tidak bermanfaat untuk kelainan kulit.

Kortikosteroid boleh digunakan dalam dosis rendah baik dalam bentuk kombinasi dengan DMARD maupun sebagai bridge therapy sambil menunggu DMARD berkerja. Pengobatan kombinasi ini dipertimbangkan pada penderita dengan penyakit yang agresif dan destruktif, yang tidak memberikan respon adekwat terhadap 1 macam obat.

Flare yang hanya mengenai 1 atau 2 sendi dapat diatasi secara baik dengan suntikan kortikosteroid lokal. Harus dihindarkan suntikan steroid lokal melalui lesi psoriatik karena mungkin terdapat koloni kuman disana.

Penggunaan anti-TNF untuk pengobatan artritis psoriatik menunjukkan efek yang baik terhadap keluhan artritis perifer dan tulang belakang. Preparat yang banyak digunakan adalah ialah Infliximab dan Etanercept

Pada penderita dengan nyeri sendi yang tidak dapat diatasi (*intractable*) dan hilangnya fungsi sendi, diperlukan tindakan operatif.

PROGNOSIS

Secara umum, keluhan sendi artritis psoriatika tidak seberat pada AR. Faktor prognostik yang pasti belum ada. Meskipun demikian, riwayat keluarga adanya artritis psoriatik, onset penyakit dibawah 20 tahun, adanya HLA-DR3 atau DR4, kelainan sendi poliartikuler atau erosif dan kelainan kulit yang luas diduga berkaitan dengan prognosis yang buruk. Penderita seperti ini memerlukan pengobatan yang lebih agresif.

REFERENSI

Khan MA : An overview of Clinical Spectrum and Heterogeneity of Spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Amer 18:1, 1-10, Febr 1992.

Boumpas DT, Tassiulas IO : Psoriatic Arthritis. *Dalam* Klippel JH (Ed.) Primer on the Rheumatic Diseases. 11th ed, Arthr Foundation, Atlanta, GA, 1997.

Gladman DD : Psoriatic Arthritis : Recent Advances in Pathogenesis and Treatment. Rheum Dis Clin North Amer 18:1, 247-256, Febr 1992.

Jackson CG, Clegg DO : The Seronegative Spondyloarthropathies (Ankylosing Spondylitis, Reactive Arthritis, Psoriatic Arthritis). *Dalam* Weisman MH et al (Eds.) Treatment of the Rheumatic Diseases. Companion to Kelley's Textbook of Rheumatology. 2nd ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 2001.

Inman RD : Treatment of Seronegative Spondyloarthropathy. *Dalam* Klippel JH (Ed.) Primer on the Rheumatic Diseases. 11th ed, Arthr Foundation, Atlanta, GA, 1997.

417

REACTIVE ARTHRITIS

Rudi Hidayat

PENDAHULUAN

Reactive arthritis (ReA) atau sindrom Reiter merupakan salah satu bentuk atau varian dari spondiloartropati seronegatif. ReA didefinisikan sebagai suatu kondisi inflamasi yang steril, setelah adanya infeksi ekstra-artikular, terutama infeksi urogenital dan enterik. Banyak studi yang telah dilakukan untuk memahami bagaimana patogenesa terjadinya ReA, dan diduga adanya reaksi imun baik serologis maupun seluler terhadap suatu patogen penyebab, meskipun patogen tersebut tidak dapat diidentifikasi lagi di jaringan maupun cairan sinovial. Insidens lebih banyak ditemukan pada usia dewasa muda (20-40 tahun), tidak ada perbedaan pada laki-laki dan perempuan.

Suatu studi prospektif di Swedia mendapatkan insidens ReA adalah 28 kasus 100.000 penduduk, lebih tinggi dibandingkan insiden RA (24/100.000). Pada studi-studi yang lain seperti di Yunani, Finlandia, dan Norwegia, rata-rata didapatkan 3,5-10 kasus per 100.000 penduduk. Angka kejadian ini juga dipengaruhi oleh karakteristik populasi tertentu, seperti ReA yang lebih sering ditemukan pada populasi Eskimo Alaska, atau ReA yang ditemukan lebih banyak pada kelompok dewasa dibandingkan anak-anak setelah adanya wabah *Salmonella*. Faktor genetik terutama yang berkaitan dengan *human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27)* juga dianggap berperan.

Dari suatu studi epidemologi didapatkan lebih dari 50% kasus ReA atau oligoartritis yang tidak terklasifikasi, didapatkan hubungan dengan patogen yang spesifik baik dengan pemeriksaan serologis maupun kultur. Organisme yang terdeteksi terutama *Chlamydia sp* (patogen urogenital), *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* dan *Campylobacter sp* (patogen enterik). Beberapa organisme yang lain juga terdeteksi dari beberapa studi regional.

PATOGENESIS

Dari berbagai organisme yang telah terbukti menjadi pemicu terjadinya ReA, *Chlamydia sp* merupakan penyebab paling sering, dan juga paling sering diamati. Pada jaringan/cairan sinovial, atau darah tepi penderita ReA dapat ditemukan *Chlamydia* DNA, mRNA, rRNA maupun *Chlamydia like-cells*. Menetapnya *Chlamydia sp* atau komponennya, karena kemampuan organisme ini untuk menurunkan ekspresi *major outer membrane protein*, meningkatkan ekspresi *heat shock protein (HSP)* dan *lipopolysaccharide (LPS)*. Selain itu juga menurunkan ekspresi *major histocompatibility complex (MHC) antigen* pada permukaan sel yang terinfeksi, menginduksi apoptosis sel-T dengan cara merangsang produksi lokal *tumor necrosing factor (TNF)*, serta menghambat apoptosis sel host dengan menurunkan pelepasan *cytocrome C* dan menghilangkan *protein kinase C-delta*.

Hingga saat ini masih menjadi pertanyaan bagaimana infeksi sebelumnya dapat menyebabkan inflamasi dan erosi (proses autoimun) pada persendian tanpa adanya organisme yang viable. Selain adanya komponen mikroorganisme yang menetap, juga diduga adanya *molecular mimicry* yang menyebabkan reaktivitas silang sel host dengan antigen microbial. Analisa pada tikus yang terinfeksi *S. typhimurium* ternyata menghasilkan perubahan peptida tertentu yang homolog dengan peptida dari DNA *C. trachomatis*. HLA-B27 juga dianggap berperan pada mekanisme *molecular mimicry*, dimana struktur antigeniknya dapat menyerupai protein dari mikroorganisme pencetus. Proses inflamasinya melibatkan fibroblas sinovial yang menimbulkan diferensiasi dan aktifasi osteoklas.

Sebagaimana kelompok spondiloartropati seronegatif yang lain, kaitan ReA dengan HLA-B27 telah banyak dianalisa, namun masih belum dapat dibuktikan adanya hubungan yang kuat seperti pada kasus ankilosing spondilitis. Kecuali dua hal yang telah diketahui berhubungan dengan HLA-B27, yaitu sel imun dengan HLA-B27 ternyata kurang efektif kemampuannya membunuh *salmonella* dibandingkan dengan sel kontrol, dan adanya perangsangan LPS yang menghasilkan peningkatan sekresi TNF. Selain itu dianalisa juga besarnya peran sel T CD8+ yang berhubungan dengan molekul MHC kelas I termasuk HLA-B27. Observasi pada kelompok individu dengan defisiensi sel T CD4+ termasuk *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS), ternyata masih terdapat manifestasi ReA.

GAMBARAN KLINIS

Karakteristik klinis dari ReA adalah oligoartritis asimetrik terutama pada ekstrimitas bawah, meskipun pada 20% kasus dapat berupa poliartritis. Keterlibatan daerah panggul dan ekstrimitas atas sangat jarang. Sendi yang terlibat mengalami bengkak, hangat dan nyeri sehingga menyerupai gambaran artritis septik. Aspirasi dan analisa cairan sendi akan membedakan kedua keadaan tersebut. Gejala khas yang lain yaitu entesitis (inflamasi pada insersi ligamen/tendon ke tulang), terutama tendinitis *achilles* dan fasiitis plantaris. Keluhan sakit pinggang/tulang belakang dan bokong ditemukan pada lebih dari 50% pasien, tapi tidak progresif seperti pada ankilosing spondilitis.

Beberapa manifestasi ekstraartikular dapat membantu penegakan diagnosis, terutama pada keadaan dimana infeksi pemicunya tidak diketahui. Keratoderma blenoragika adalah ruam papuloskuamosa yang mengenai telapak tangan dan kaki. Gambaran klinis dan histopatologinya menyerupai psoriasi pustular, termasuk adanya distropi kuku. Balanitis sirsinata adalah ulkus yang dangkal di batang atau glans penis, berupa plak dan hiperkeratotik. Dapat ditemukan eritema maupun ulkus yang tidak nyeri di palatum durum atau lidah, lebih jarang di uvula, palatum mole atau tonsil. Sedangkan uveitis anterior akut dapat ditemukan pada 20% kasus, dengan keluhan mata merah, nyeri, berair, kabur dan fotofobia. Gejala sistemik seperti demam dan malaise, atau keterlibatan organ lain seperti ginjal dan jantung lebih jarang ditemukan. Perjalanan penyakitnya diperkirakan akan mereda dalam jangka waktu 3-6 bulan. kecuali pada sekitar 20% kasus yang menetap sampai lebih dari 12 bulan, sebagian besar berhubungan dengan HLA-B27 positif.

DIAGNOSIS

Hingga saat ini belum ada kriteria diagnosis ReA yang tervalidasi dengan baik, tetapi pada tahun 1996 *the 3rd International Workshop on Reactive Arthritis* telah menyepakati kriteria untuk ReA, yaitu didapatkannya dua gambaran :

1. Inflamasi akut arthritis, sakit pinggang inflamasi, atau entesitis
2. Bukti adanya infeksi 4-8 minggu sebelumnya

Bukti adanya infeksi diperoleh dari hasil tes laboratorium seperti kultur dari feses, urin, atau swab urogenital, maupun ditemukannya antibodi terhadap patogen. Pemeriksaan laboratorium yang lain menunjukkan proses inflamasi yaitu peningkatan laju endap darah (LED) dan *C-reactive protein* (CRP). Diagnosis semakin kuat dengan adanya suseptibilitas genetik HLA-B27, dan hal ini ditemukan pada 30-60% kasus. Jika dilakukan pemeriksaan analisa cairan sinovial didapatkan gambaran inflamasi ringan sampai berat, sedangkan pada biopsi sinovial juga menunjukkan adanya reaksi inflamasi. Penunjang radiologis dapat diharapkan gambaran entesitis atau sakroilitis dari pemeriksaan ultrasonografi, foto polos, MRI atau CT *scan*.

Probabilitas penegakan diagnosis ReA dapat diperkirakan berdasarkan gambaran klinis, radiologis maupun laboratoris yang ditemukan:

Gambaran	**Probabilitas**
Inflamasi akut artritis, sakit pinggang inflamasi, atau entesitis	–
PLUS	
Riwayat adanya gejala uretritis, servisitis atau enteritis akut	30 - 50%
PLUS	
Tes bakteri positif (kultur atau serologi)	70 - 80%
PLUS	
HLA-B27 positif	>80%

Diagnosis banding yang harus dipikirkan antara lain arthritis septik dengan konsekuensi tata laksana yang sangat berbeda. Selain itu juga harus dibedakan dengan artritis gout, artritis reumatoid, artritis psoriatik, dan ankilosing spondilitis. Dengan anmnesis yang baik banyak informasi yang dapt digunakan untuk membedakan berbagai diagnosis tersebut.

TATA LAKSANA

Pilihan pertama tata laksana ReA adalah obat anti-inflamasi non-steroidal (OAINS), yang pada banyak keadaan mampu memperbaiki keluhan artritis, entesitis dan sinovitis akut. Selain itu juga perlu disarankan untuk menghindari aktivitas yang berlebihan pada sendi yang terlibat. Pada monoartritis dapat diberikan injeksi kortikosteroid intraartikular (pada tempat-tempat yang aman untuk dilakukan injeksi). Sedangkan untuk keratoderma blenoragika, balanitis sirsinata dan uveitis anterior digunakan kortikosteroid topikal yang ringan, seperti golongan hidrokortison valerat. Pilihan berikutnya pada keadaan sinovitis yang menetap adalah penggunaan sulfasalazin dan metotreksat, seperti pada RA. Kortikosteroid sistemik dianggap tidak banyak memberikan manfaat klinis.

Patogenesa ReA yang berkaitan dengan adanya pemicu infeksi sebelumnya, menimbulkan pertanyaan tentang penggunaan antibiotika. Beberapa studi menggunakan siprofloksasin 2x500 mg atau lymecyclin 3x300 mg selama tiga bulan, mendapatkan manfaat perbaikan yang signifikan hanya pada ReA dengan pencetus *Chlamidya*. Penggunaan antibiotika ini dianggap hanya mampu mencegah penyebaran infeksinya, terutama pada kasus yang dapat diisolasi mikro-organisme penyebabnya, dan dianggap tidak memengaruhi perjalanan penyakit ReA.

PROGNOSIS

Pada umumnya prognosis baik, dan sebagian besar sembuh total setelah beberapa bulan. Hanya beberapa kasus menjadi kronik dan menetap lebih lama, atau terjadi rekurensi dengan pencetus infeksi yang baru atau faktor stress non-spesifik. Pada beberapa studi juga didapatkan sekitar 20-70% kasus, pada *follow-up* selanjutnya diketahui mengalami masalah di persendian termasuk osteoartritis.

REFERENSI

Inman RD. Reactive and enteropathic arthritis. In : Klippel JH, Stone JH, Croford LJ, White PH, editors. Primer on the rheumatic diseases. 13th ed. New York: Arthritis Foundation; 2008. p. 217-23.

Toivanen A. Reactive arthritis: clinical features and treatment. In: Horcberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3rd ed. Edinburg 2003: Elsevier; 2003. p. 1233-40.

David TYY, Peng TF. Reiter's syndrome, undifferentiated spondyloarthropathy, and reactive arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, editors. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1142-54.

El-Gabalawy HS, Lipsky PE. Reactive arthritis: etiology and pathogenesis. In: In: Horcberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3rd ed. Edinburg 2003: Elsevier; 2003. p. 1225-32.

Burmester GR, Dorner T, Sieper J. Spondyloarthritis and chronic idiopathic arthropathies. In: Rose NR, Mackay IR, editors. The autoimmune Diseases. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 437-41.

Sieper J, Fendler C, Laitho S, Sorensen H, Gripenberg LC, Hiepe F, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1999;42(7):138696-.

Laasila K, Laasonen L, Repo ML. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:6558-.

418

HIPERURISEMIA

Tjokorda Raka Putra

Hiperurisemia adalah keadaan di mana terjadi peningkatan kadar asam urat (AU) darah di atas normal. Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme AU (*overproduction),* penurunan pengeluaran AU urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya.

Banyak batasan untuk menyatakan hiperurisemia, secara umum kadar AU di atas 2 standar deviasi hasil laboratorium pada populasi normal dikatakan sebagai hiperurisemia (Schumacher, 1992). Batasan pragmatis yang sering digunakan untuk hiperurisemia adalah suatu keadaan di mana terjadi peningkatan kadar AU yang bisa mencerminkan adanya kelainan patologi. Dari data didapatkan hanya 5-10% pada laki normal mempunyai kadar AU di atas 7 mg%, dan sedikit dari gout mempunyai kadar AU di bawah kadar tersebut. Jadi kadar AU di atas 7 mg% pada laki dan 6 mg% pada perempuan dipergunakan sebagai batasan hiperurisemia (Emmerson, 1983; WHO, 1992 ; Cohen *et al*, 1994; Kelley & Wortmann, 1997: Becker & Meenaskshi, 2005).

Kejadian yang pasti dari hiperurisemia dan gout di masyarakat pada saat ini belum jelas. Prevalensi hiperurisemia di masyarakat diperkirakan antara 2,3 sampai 17,6%. Sedangkan prevalensi gout bervariasi antara 1,6 sampai 13,6 per seribu penduduk (Kelley & Wortmann, 1997). Prevalensi hiperurisemia dan gout pada penduduk Maori di Selandia Baru cukup tinggi dibandingkan dengan bangsa Eropa. Prevalensi hiperurisemia pada laki 24,5% dan perempuan 23,9%, sedangkan prevalensi gout 6,4% (Klemp *et al*, 1996).

Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan gout atau pirai, namun tidak semua hiperurisemia akan menimbulkan kelainan patologi berupa gout. Gout atau pirai adalah penyakit akibat adanya penumpukan kristal monosodium urat pada jaringan akibat peningkatan kadar AU (Terkeltaub, 2001; Becker & Meenaskshi, 2005). Penyakit gout terdiri dari kelainan artritis pirai atau artritis gout, pembentukan tophus, kelainan ginjal berupa nefropati urat dan pembentukan batu urat pada saluran kencing (Terkeltaub, 2001; Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005).

PENYEBAB HIPERURISEMIA

Penyebab hiperurisemia dan gout dapat dibedakan dengan hiperurisemia primer, sekunder dan idiopatik. Hiperurisemia dan gout primer adalah hiperurisemia dan gout tanpa disebabkan penyakit atau penyebab lain. Hiperurisemia dan gout sekunder adalah hiperurisemia atau gout yang disebabkan karena penyakit lain atau penyebab lain. Hiperurisemia dan gout idiopatik adalah hiperurisemia yang tidak jelas penyebab primer, kelainan genetik, tidak ada kelainan fisiologi atau anatomi yang jelas (Schumacher Jr, 1992; Kelley & Wortmann, 1997).

Hiperurisemia dan Gout Primer

Hiperurisemia primer terdiri dari hiperurisemia dangan kelainan molekular yang masih belum jelas dan hiperurisemia karena adanya kelainan enzim spesifik.

Hiperurisemia primer kelainan molekular yang belum jelas terbanyak didapatkan yaitu mencapai 99%, terdiri dari hiperurisemia karena *underexcretion* (80-90%) dan karena *overproduction (*10-20%). Hiperurisemia primer karena kelainan enzim spesifik diperkirakan hanya 1%, yaitu karena peningkatan aktivitas varian dari enzim *phoribosylpyrophosphatase* (*PRPP) synthetase,* dan kekurangan 'sebagian' dari enzim *hypoxanthine phosphoribosyltranferase (HPRT)* (Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005; Wortmann, 2005).

Hiperurisemia primer karena *underexcretion* kemungkinan disebabkan karena faktor genetik dan menyebabkan gangguan pengeluaran AU sehingga

Tabel 1. Klasifikasi Hiperurisemia dan Gout (Kelley & Wortmann, 1997)

Tipe	Kelainan Metabolik	Keturunan
1. Primer		
• Kelainan molekular yang belum jelas: (99% dari gout primer)		
• *Underexcretion* (80-90% dari gout primer)	Belum jelas	Poligenik
• *Overproduction* (10-20% dari gout primer)	Belum jelas	Poligenik
• Kelainan enzim spesifik : (< 1% dari gout primer)		
• Peningkatan aktivitas varian dari enzim *PRPP synthetase*,	*Overproduction* AU, peningkatan *PP-ribosa-P*	X-linked
• Kekurangan 'sebagian' dari enzim HPRT.	*Overproduction* AU, peningkatan aktivitas biosintesis *de novo* karena peningkatan jumlah *PRPP* ,pada sindrom Kelley-Seegmiller	*X-linked*
2. Sekunder		
• Peningkatan biosintesis *de novo*		
• Kekurangan menyeluruh enzim *HPRT*	*Overproduction* AU, peningkatan biosintesis de novo, pada sindrom Lesch-Nyhan	X-linked
• Kekurangan enzim *glucosa-6-phosphatase*	*Overproduction* dan *underexcretion* AU, pada *glycogen storage disease* tipe I (Von Gierke)	Autosomal recessive
• kurangan ensim *Fructose-1-*phosphate aldolase	*Overproduction* dan *underexcretion* AU	Autosomal recessive
• Peningkatan degradasi ATP, peningkatan pemecahan asam nukleat	*Overproduction* AU, pada hemolisis kronis, polisitemia, metaplasia mieloid.	Bukan keturunan
• *Underexcretion* AU pada ginjal	Penurunan filtrasi, hambatan sekresi tubulus dan atau perubahan resorpsi dari AU,	Beberapa *autosomal dominan,* bukan keturunan, banyak belum diketahui
3. Idiopatik		Tidak diketahui.

Keterangan
ATP : *adenosine triphosphate*; HPRT: *enzim hypoxanthine phosphoribosyltranferase* ; PRPP : enzim *phoribosylpyrophosphatase synthetase.*

menyebabkan hiperurisemia.Keadaan ini telah lama dikenal, peneliti Garrod telah lama mengetahui, terjadi gangguan pengeluaran AU ginjal yang menimbulkan hiperurisemia primer (dikutip : Kelley & Wortmann, 1997). Kelainan patologi ginjal yang berhubungan dengan *underexcretion* tidak menunjukkan gambaran spesifik. Peneliti Massari PU mendapatkan gambaran patologi pada ginjal berupa sklerosis glomerulus yang global fokal dan segmental dengan fokus atropi tubulus, peradangan intersisial kronis, perubahan basal membran tanpa adanya *deposit electro-dense*, Leuman EP mendapatkan *focal tubuloinsterstitiil nephropathy*, Puig mendapatkan gambaran lesi interstitiil tubulus ginjal, dan Simmond mendapatkan kelainan nefritis interstitil non spesifik (Massari *et al*, 1980; Leuman,1098; Puig *et al*, 1993; Simmonds, 1994). Bagaimana kelainan molekular dari ginjal sehingga menyebabkan gangguan pengeluaran AU belum jelas diketahui. Kemungkinan disebabkan karena gangguan sekresi AU dari tubulus ginjal (Cohen *et al*, 1994; Reiter *et al* 1995; Kelley & Wortmann, 1997). Kadar *fractional uric acid clearance* pada hiperurisemia primer tipe *underexcretion* didapatkan lebih rendah dari orang normal (Gibson *et al*, 1984; Kelley & Wortmann,1997; Becker & Meenaskshi, 2005).

Terdapat suatu kelainan yang disebut *familial juvenile gout* atau *familial juvenile hyperuricaemic nephropathy* (FJHN) yaitu hiperurisemia akibat adanya penurunan pengeluaran AU pada ginjal dalam suatu keluarga yang diturunkan secara genetik (Moro, 1991; Puig *et al*, 1993; Simmonds, 1994; Saeki, 1995; Reiter *et al*, 1995). Kelainan ini sering diturunkan secara *autosomal dominant*. Secara klinis sering terjadi pada usia muda, mengenai laki dan perempuan, terjadi penurunan *fractional uric acid clearance* (FUAC) dan sering menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara cepat (Simmonds, 1994). Kelainan molekular dari FJHN belum diketahui, kemungkinan karena kelainan pada gen yang menyebabkan penurunan fungsi pengeluaran AU ginjal, kemungkinan melalui kelainan *transporter* AU pada basal membran atau pada *brush border* dari tubulus proksimalis ginjal (Simmonds, 1994).

Hiperurisemia primer karena kelainan enzim spesifik akibat peningkatan aktivitas varian dari enzim *PRPP synthetase* menyebabkan peningkatan pembentukan *purine nucleotide* melalui sintesis *de novo* sehingga terjadi hiperurisemia tipe *overproduction*. Telah diketahui enzim ini disandi oleh DNA pada kromosom X, dan diturunkan secara dominan (Kamatami, 1994; Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005; Wortmann, 2005).

Hiperurisemia primer karena kelainan enzim spesifik yang disebabkan kekurangan 'sebagian' dari enzim *HPRT* disebut sindrom Kelley-Seegmiller. Enzim *HPRT* berperan dalam mengubah *purine bases* menjadi *purine nucleotide* dengan bantuan *PRPP* dalam proses pemakaian ulang dari metabolisme purin. Kekurangan enzim *HPRT* menyebabkan peningkatan produksi (*overproduction*) AU sebagai akibat peningkatan *de novo* biosintesis. Diperkirakan terdapat tiga mekanisme *overproduction* AU. Pertama, kekurangan enzim menyebabkan kekurangan *inosine monophosphate* (*IMP)* atau *purine nucleotide* yang mempunyai efek *feedback inhibition* proses biosintesis *de novo*. Kedua, penurunan pemakaian ulang menyebabkan peningkatan jumlah *PRPP* yang tidak dipergunakan. Peningkatan jumlah *PRPP* menyebabkan biosintesis de novo meningkat. Ketiga, kekurangan enzim *HPRT* menyebabkan *hipoxanthine* tidak bisa di ubah kembali menjadi *IMP*, sehingga terjadi peningkatan oksidasi *hypoxathine* menjadi AU (Kelley & Wortmann, 1997). Kekurangan enzim *HPRT* diturunkan secara *X-linked* dan bersifat resesif, sehingga didapatkan terutama pada laki-laki. Telah diketahui terjadi berbagai jenis mutasi genetik dari kelainan enzim ini (Kamatami, 1994: Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005; Wortmann, 2005).

Hiperurisemia dan Gout Sekunder

Hiperurisemia dan gout sekunder dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu kelainan yang menyebabkan peningkatan biosintesis *de novo,* kelainan yang menyebabkan peningkatan degradasi *ATP* atau pemecahan asam nukleat dan kelainan yang menyebabkan *underexcretion*.

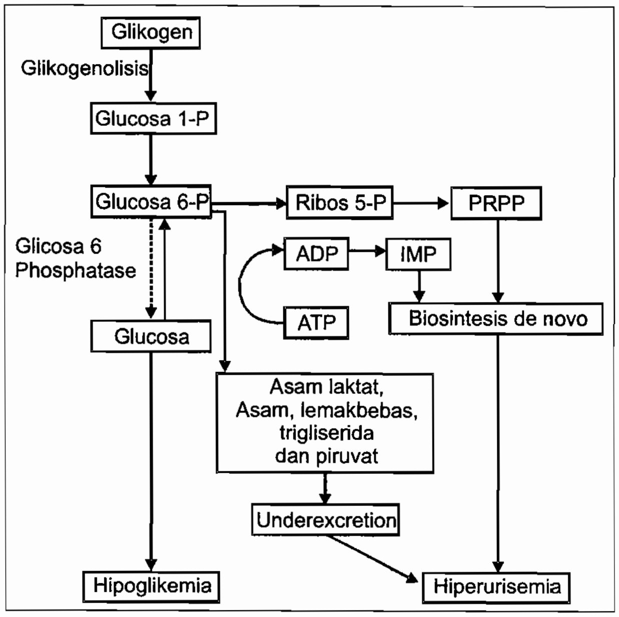
Hiperurisemia sekunder karena peningkatan biosintesis *de novo* terdiri dari kelainan karena kekurangan menyeluruh enzim *HPRT* pada sindrom Lesh-Nyhan, kekurangan enzim *glucosa 6-phosphatase* pada *glycogen storage disease (Von Gierkee),* dan kelainan karena kekurangan enzim *fructose-1-phosphate aldolase*

Sindrome Lesh-Nyhan disebabkan karena kekurangan menyeluruh enzim *HPRT* yang diturunkan secara *X-linked* dan bersifat resesif. Telah diketahui terdapat berbagai jenis mutasi dari kelainan gen penyandi enzim ini. Kekurangan enzim *HPRT* akan menyebabkan peningkatan biosintesis *de novo* sehingga terjadi hiperurisemia tipe *over production*. Sindrom ini terjadi pada usia anak-anak dengan gejala hiperurisemia tipe *over production*, dan gout prematur bersama gejala neurologis berupa retardasi mental berat, *self mutilation, choreoathetosis*, dan spastisitas. Kelainan neurologis ini kemungkinan karena aktivitas enzim *HPRT* berkurang sehingga menyebabkan disfungsi neurokemikal otak (Wilson *et al*, 1984). Diagnosis sindrom ini dibuat berdasarkan klinis dengan pemeriksaan aktivitas enzim *HPRT* pada eritrosit. Kekurangan aktivitas enzim ini dapat mencapai 1-70% (Wilson *et al*, 1984; Katami, 1994; Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005; Wortmann, 2005).

Penyakit *glycogen storage disease* tipe I (Von Gierke), akibat penurunan enzim *glucosa 6-phosphatase (G 6-Pase)* menyebabkan hiperurisemia yang bersifat automal resesif. Hiperurisemia terjadi karena kombinasi *overproduction* dan *underexcretion* karena peningkatan pemecahan dari ATP *(adenosine triphosphate*). Enzim *G 6-Pase* berperan mengubah *glucosa 6-phospate* (G 6-P) menjadi glukosa dalam metabolisme karbohidrat, sehingga kekurangan enzim ini gampang menyebabkan hipoglikemia. Untuk memenuhi kebutuhan glukosa, tubuh mengadakan pemecahan glikogen di hati (glikogenolisis). Karena kekurangan enzim *G 6-Pase*, glukosa tidak terbentuk sehingga menimbulkan penumpukan G 6-P (Becker & Meenaskshi, 2005; Kelley & Wortmann, 1997). Terjadi juga glikolisis anaerob yaitu pemecahan glukosa menjadi G 6-P dengan pemecahan ATP dengan hasil lain berupa peningkatan asam laktat, asam lemak bebas, trigliserida dan piruvat (Rosenthal, 1998). Hiperurisemia disebabkan karena *overproduction* melalui peningkatan melalui biosintesis *de novo* akibat peningkatan *PRPP*. Peningkatan *PRPP* ini diperkirakan melalui dua mekanisme. Pertama, peningkatan *glukosa 5-phospate* menyebabkan peningkatan reaksi *pentosa phosphate pathway* peningkatan *ribose 6-phosphate* dan menghasilkan *PRPP*. Kedua, berkurangnya *feedback inhibition* terhadap biosintesis *de novo* pada hati selama terjadi hipoglikemia sehingga menyebabkan peningkatan enzim *amido PRT* dan *PRPP synthetase* (Becker & Meenaskshi, 2005). *Underexcretion* diperkirakan karena adanya hasil metabolit yaitu hiperlaktemia dan ketonemia (Lihat Gambar 1).

Tanda klinis sindrom ini adalah terjadi pada usia anak-anak dengan tanda yang khas berupa bentuk tubuh pendek, dengan hepatomegali dan gejala hipoglikemia yang berulang (Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005; Wortmann, 2005).

Hiperurisemia juga dapat disebabkan oleh penyakit *glycogen storage disease* tipe III, V dan VI yang disebut hiperurisemia miogenik. Aktivitas fisik yang berat secara normal dapat menyebabkan hiperurisemia karena terjadi pemecahan ATP dan adanya resorpsi abnormal pada ginjal. Pada keadaan normal atau keadaan anaerob, aktivitas yang menyebabkan peningkatan hasil pemecahan *ATP* berupa

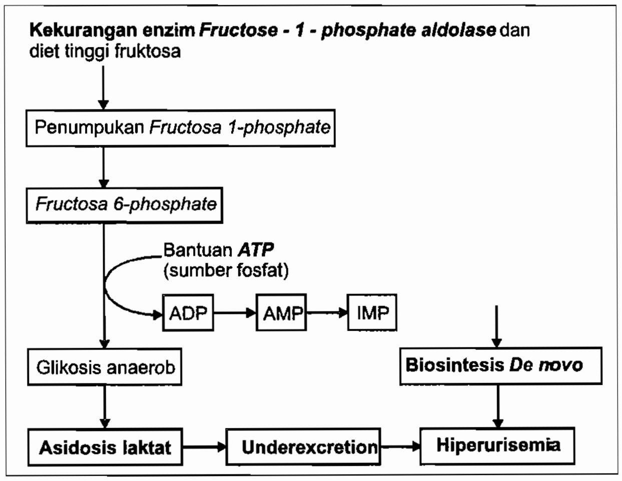

Glikogen
Glikogenolisis
Glucosa 1-P
Glucosa 6-P
Ribos 5-P
PRPP
Glicosa 6 Phosphatase
ADP
IMP
ATP
Biosintesis de novo
Glucosa
Asam laktat, Asam, lemakbebas, trigliserida dan piruvat
Underexcretion
Hipoglikemia
Hiperurisemia

Gambar 1. Skema hiperurisemia sekunder pada penyakit *glycogen storage disease* tipe I (Von Gierke).

inosine, *hypoxanthine*, dan didalam hati dipecah menjadi xantine dan AU.

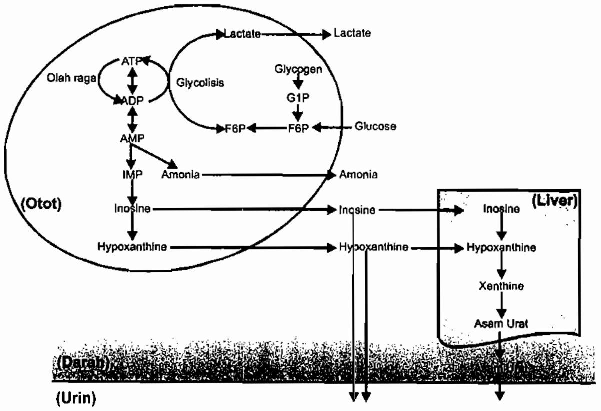
Pada penyakit *glycogen storage disease* tipe III, V dan VI, akan terjadi hiperurisemia walaupun hanya melakukan aktivitas fisik ringan, terjadi pemecahan ATP yang tinggi akibat tidak cukup bahan karbohidrat pembentuk ATP. Pemecahan ATP akan membentuk *adenosine mono phosphate* (AMP) dan berlanjut membentuk *inosine mono phosphate* (IMP) atau *purine nucleotide* dalam metabolisme purin (Gambar 2).

Penyebab *glycogen storage disease* tipe III karena gangguan *debranching enzime*, tipe V karena kekurangan enzim *myophosphorilase* dan tipe VII karena kekurangan enzim *phosphocytokinase* pada otot (Katami, 1994; Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005).


Kekurangan enzim Fructose - 1 - phosphate aldolase dan diet tinggi fruktosa
Penumpukan Fructosa 1-phosphate
Fructosa 6-phosphate
Bantuan ATP (sumber fosfat)
ADP
AMP
IMP
Glikosis anaerob
Biosintesis De novo
Asidosis laktat
Underexcretion
Hiperurisemia

Gambar 2. Skema mekanisme hiperursemia miogenik pada *glycogen storage disease* (Kelley & Wortmann, 1997)

Pada penyakit *hereditary fructose intolerance* karena kekurangan enzim *Fructose-1-phosphate aldolase* dapat menyebabkan hiperurisemia. Enzim *Fructose-1-phosphate aldolase* mengubah *fructose 1-phosphate* menjadi *dihidroksi-asetofosfonat* dan *gliseraldehida*. Kekurangan enzim ini dan dengan diet tinggi fruktosa menyebabkan penumpukan *fructosa 1-ph*osphate, kemudian akan diubah menjadi *fructosa 6-phosphate* dengan bantuan *ATP* sebagai sumber fosfat (gambar 3).


Lactate
Lactate
Olah raga
ATP
ADP
AMP
Glycolisis
Glycogen
G1P
F6P
F6P
Glucose
IMP
Amonia
Amonia
(Otot)
Inosine
Inosine
Inosine
(Liver)
Hypoxanthine
Hypoxanthine
Hypoxanthine
Xenthine
Asam Urat
(Darah)
(Urin)

Keterangan :

ATP : *adenosine triphosphate*, ADP: *adenosinediiphosphate*, AMP : *adenosine monophosphate* , G1-P : *glucose 1- phosphate*, *G6P* : *glucose 6-phosphateF6P* : *fructose 6- phosphate*, *IMPinosine mono phosphate* , I : *glycogen storage disease* tipe I (Von Gierke) karena penurunan ensim*G 6-P*, III : *glycogen storage disease* tipe III karena gangguan *debrenching enzyme*, V : *glycogen storage disease* tipe V karena kekurangan ensim *myophosphorilase*, VII : *glycogen storage disease* tipe VII karena kekurangan ensim *phosphocytokinase*.

Gambar 3. Skema hiperurisemia sekunder pada penyakit *Hereditary fructose intolerance*

Fructose 6-phospate juga merupakan salah satu senyawa antara di jalur glikolisis anaerob (Hardjasasmita, 1999). Peningkatan pemecahan *ATP* menyebabkan pembentukan AU meningkat, dan *laktic acidosis* serta *renal tubular acidosis* menyebabkan hambatan pengeluaran AU melalui ginjal, sehingga terjadi hiperurisemia (Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005).

Hiperurisemia sekunder tipe *overproduction* dapat disebabkan karena keadaan yang menyebabkan peningkatan pemecahan ATP atau peningkatan pemecahan asam nukleat dari intisel. Peningkatan pemecahan ATP akan membentuk AMP dan berlanjut membentuk IMP atau *purine nucleotide* dalam metabolisme purin. Keadaan ini bisa terjadi pada penyakit akut yang berat seperti pada infark miokard, status epileptikus atau pada pengisapan asap rokok yang mendadak (Kelley & Wortmann, 1997).

Pemecahan inti sel akan meningkatkan produksi *purine nucleotide* dan berlanjut menyebabkan peningkatan produksi AU. Keadaan yang sering menyebabkan pemecahan inti sel adalah penyakit hemolisis kronis, polisitemia, psoriasis, keganasan dari mieloproliferatif dan limfoproliferatif atau keganasan lainnya (Katami, 1994, Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005).

Beberapa penyakit atau kelainan dapat menyebabkan hiperurisemia sekunder karena gangguan pengeluaran AU melalui ginjal (*underexcretion*). Gangguan pengeluaran AU melalui ginjal dapat melalui gangguan dalam filtrasi, reabsorpsi, sekresi dan reabsorpsi paska sekresi. Hiperurisemia sekunder yang disebabkan karena *underexcretion* dikelompokkan dalam beberapa kelompok yaitu karena penurunan masa ginjal, penurunan filtrasi glomerulus, penurunan *fractional uric acid clerance* dan pemakaian obat-obatan. (Nuki, 1998). Hiperurisemia karena penurunan masa ginjal disebabkan penyakit ginjal kronik yang menyebabkan gangguan filtrasi AU. Hiperurisemia karena penurunan filtrasi glomerulus dapat terjadi pada dehidrasi, dan diabetes insipidus. Hiperurisemia karena gangguan *fractional uric acid clerance* adalah pada penyakit hipertensi, *myxodema*, hiperparatiroid, sindrom Down, peningkatan asam organik seperti pada latihan berat, kelaparan, peminum alkohol, keadaan ketoasidosis, *lead nephropaty*, sarkoidosis, sindrom Barter dan keracunan berilium. Pemakaian obat seperti obat diuretik dosis terapeutik, salisilat dosis rendah, pirasinamid, etambutol, asam nikotinat dan siklosporin.

Gangguan pengeluaran AU melalui ginjal dapat dihitung dengan pemeriksaan *fractional uric acid clerance*. Pada keadaan normal pengeluaran AU melalui ginjal (kliren urat) berbanding lurus dengan kliren kreatinin, sehingga kadar AU darah berkorelasi dengan kadar kreatinin darah. Pada keadaan gagal ginjal karena penyakit ginjal primer penurunan pengeluaran AU akan diikuti dengan peningkatan kadar AU darah, namun tidak pernah melebihi 10 mg%. Diperkirakan terjadi peningkatan pengeluaran AU melalui ekstra renal, sebagai kompensasi hambatan pengeluaran melalui ginjal walaupun belum diketahui secara pasti jumlahnya (Emmerson BT,1983). Hiperurisemia sekunder karena gangguan fungsi ginjal jarang sampai menyebabkan penyakit gout (Kelley & Wortmann, 1997).

PEMERIKSAAN PENUNJANG UNTUK MENENTUKAN PENYEBAB HIPERURISEMIA

Secara umum penyebab hiperurisemia dapat ditentukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang diperlukan (Emmerson, 1983; Kelley & Wortmann,1997).

Anamnesis terutama ditujukan untuk mendapatkan faktor keturunan, dan kelainan atau penyakit lain sebagai penyebab sekunder hiperurisemia. Apakah ada keluarga yang menderita hiperurisemia atau gout. Untuk mencari penyebab hiperurisemia sekunder perlu ditanyakan apakah pasien peminum alkohol, memakan obat-obatan tertentu secara teratur, adanya kelainan darah, kelainan ginjal atau penyakit lainnya.

Pemeriksaan fisik untuk mencari kelainan atau penyakit sekunder, terutama menyangkut tanda-tanda anemia atau *phletora*, pembesaran organ limfoid, keadaan kardiovaskular dan tekanan darah, keadaan dan tanda kelainan ginjal serta kelainan pada sendi.

Pemeriksaan penunjang ditujukan untuk mengarahkan dan memastikan penyebab hiperurisemia. Pemeriksaan penunjang yang dikerjakan dipilih berdasarkan perkiraan diagnosis setelah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik (Kelley & Wortmann,1997). Pemeriksaan penunjang yang rutin dikerjakan adalah pemeriksaan darah rutin untuk AU darah dan kreatinin darah, pemeriksaan urin rutin untuk AU urin 24 jam dan kreatinin urin 24 jam; dan pemeriksaan penunjang lain yang diperlukan. Pemeriksaan enzim sebagai penyebab hiperurisemia dilaksanakan tergantung pada perkiraan diagnosis.

Pemeriksaan AU dalam urin 24 jam penting dikerjakan untuk mengetahui penyebab dari hiperurisemia apakah *overproduction* atau *underexcretion*. Kadar AU dalam urin 24 jam di bawah 600 mg/hari adalah normal pada orang dewasa yang makan pantang purin selama 3-5 hari sebelum pemeriksaan. Namun anjuran untuk pantang makan purin selama 3-5 hari sering tidak praktis. Maka pada orang yang makan biasa tanpa pantangpurin kadar AU urin 24 jam di atas 1000 mg/hari adalah abnormal (hipereksresi AU), dan kadar 800 sampai 1000 mg/hari adalah borderline (Kelley & Wortmann, 1997; Becker & Meenaskshi, 2005). Kadar AU urin 24 jam di atas 800 mg/hr dengan makan biasa tanpa pantang purin merupakan tanda hipereksresi AU (Schumacher Jr, 1992).

Batasan *overproduction* AU adalah kadar AU urin 24 jam di atas normal, kadar 1000 mg/hari pada orang yang makan biasa tanpa pantang purin dapat dikatakan *overproduction* (Becker & Meenaskshi, 2005). Cohen MG mengatakan apabila kadar AU urin 24 jam lebih dari 670 mg/hari pada diet rendah purin perlu diteliti kemungkinan adanya kelainan *overproduction* karena keturunan. *Overproduction* dapat juga diketahui dengan menghitung perbandingan AU urin 24 jam dan kreatinin urin 24 jam atau perbandingan kliren AU dan kliren kreatinin *fractional uric acid clearance* (FUAC) yaitu perbandingan kliren urat dibagi kliren kreatinin dikali-kan 100. Nilai perbandingan AU kreatinin urin lebih dari 0.75 menyatakan adanya *overproduction*.

Dengan data dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, terutama kadar AU darah dan pemeriksaan AU dan kreatinin urin 24 jam dapat diperkirakan faktor penyebab hiperurisemia sehingga penanganan hiperuri-semia dapat diberikan sacara menyeluruh dan rasional.

RINGKASAN

Hiperurisemia adalah keadaan di mana terjadi peningkatan kadar AU darah di atas normal. Asam urat adalah bahan normal dalam tubuh dan merupakan hasil akhir dari metabolisme *purine*, yaitu hasil degradasi dari *purine nucleotide* yang merupakan bahan penting dalam tubuh sebagai komponen dari asam nukleat dan penghasil energi dalam inti sel

Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme AU (*overproduction)*, penurunan pengeluaran AU urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya. Penyebab hiperurisemia dan gout dapat dibedakan dengan hiperurisemia primer, sekunder dan idiopatik.

Hiperurisemia dan gout primer adalah hiperurisemia dan gout tanpa disebabkan penyakit atau penyebab lain, terdiri dari hiperurisemia primer dengan kelainan molekular yang masih belum jelas dan hiperurisemia primer karena adanya kelainan enzim.

Hiperurisemia dan gout sekunder adalah hiperurisemia atau gout yang disebabkan karena penyakit lain atau penyebab lain. Hiperurisemia dan gout sekunder dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu kelainan yang menyebabkan peningkatan biosintesis *de novo*, kelainan yang menyebabkan peningkatan degradasi ATP atau pemecahan asam nukleat dan kelainan yang menyebabkan *underexcretion*.

Hiperurisemia dan gout idiopatik adalah hiperurisemia yang tidak jelas penyebab primer, kelainan genetik, tidak ada kelainan fisiologi atau anatomi yang jelas.

Penyebab hiperurisemia dapat ditelusuri dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang rutin dikerjakan adalah pemeriksaan darah rutin AU darah, kreatinin darah, pemeriksaan urin rutin, kadar AU urin 24 jam, kadar kreatinin urin 24 jam, dan pemeriksaan penunjang lainnya.

REFERENSI

Becker & Meenaskshi J 2005. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricaemia. In Arthritis and Allied Conditions, A textbook of Rheumatology. 13th Ed, Vol 2, Editor WJ Koopman, Baltimore: Williams & Wilkins a Wavelry comp, 2303-2339.

Calabrese G, Simmond HA, Cameron JS, Davies PM, 1990. Precoious Familial Gout with Reduced Fractional Urate Clearance and Normal Purine Enzymes. Quarterly J of Med.75(277): 441-450.

Cohen MG, Emmerson BT, 1994. Gout. In Rheumatology.Editor JH Klippel, PA Dippe, Part 2, St Louis Baltimore: Mosby.12.1-12.16.

Emmerson,BT, 1983. Hyperuricaemia and Gout in Clinical Practice. Sydney: ADIS Health Science Press.

Gibson T, Waterworth R, Hatfield P, Robinson G, Bremner K, 1984. Hyperuricaemia, Gout and Kidney Function in New Zealand Maori Men. British J of Rheumatology. 23:276-282.

Kamatami N, 1994. Genetic Enzyme Abnormalities and Gout. Asian Med J. 37(2): 651-656.

Kelley WN, Wortmann RL, 1997. Gout and Hyperuricemia. In Textbook of Rheumatology, Fifth Edition, Editor WN Kelley, S Ruddy, ED Harris, CB Sledge, Philadelphia: WB Saunder Comp, 1314-1350.

Klemp P, Stanfield SA, Castel B, Robertson MC, 1996. Prevalence hyperuricaemia and gout in New Zealand. Eight APLAR Congress of Rheumatology, April 2126.Melbourne. (Abstrak).

Leumann EP, Wegmann W, 1983. Familial nephropathy with hyperuricaemia and gout. Nephron. 34(1): 51-57.

Massari PU, Hsu CH, Barnes RV, Fox IH, Gikas PW, Weller JM, 1980. Familial hyperuricemia dan renal disease. Arch Intern Med. 140(5): 680-684.

Moro F, Ogg CS, Simmond HA, Cameron JS, Chantler C, McBride MB, Duley JA, Davis PM, 1991. Familial juvenile gouty nephropathy with renal urate hypoexcretion preceding renal disease. Clin Nephrol. 35(6): 263-269.

Nuki G, 1998. Gout. Medicine International. 12(42) :54-59.

Puig JG. Miranda ME, Mateos FA, Picazo ML, Jimenez ML, Calvin TS, Gil AA, 1993. Hereditary nephropathy associated with hyperuricaemia and gout. Arch Intern Med. 153(3): 357-365. (Abstrak).

Reiter L, Brown MA, Edmonds J, 1995. Familial hyperuricaemic nephropathy. Am J Kidney Dis.25(2):235-241.

Rosenthal AN, 1998. Crystal arthropathies. In: Oxford Textbook of Rheumatology, Second Ed.,Vol1, Ed. PJ Madison, DA Isenberg, P Woo, DN Glass. Oxford New York Tokyo; Oxford University Press, 1555-1581.

Saeki A, Hosoya T, Okabe H, Saji M, Tabe A, Ichida K, Itoh K, Joh K, Sakai O, 1995. New discovered familial juvenile gouty nephropathy in a Japanese family. Nephron. 70(3): 356-366.

Schumacher Jr HR, 1992. Hiperuricaemia and Gout. In Rheumatology APLAR 1992, Proceding of the 7th APLAR Congress of Rheumatology, 13th-18th September 1992, Bali, Indonesia, Edit.: A.R.Nasution, J.Darmawan and Harry Isbagiao, New York, Edinburgh, London, Merbourne and Tokyo: Churchill Livingstone, 293-243.

Simmonds HA, 1994. Purine and pyrimidine disorder. In the Inherited Metabolic Diseases,Second Edition, Edinburg: Churchill Livingstone, 297-349.

Terkeltaub,R., 2001. Gout, Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In Primer on the Rheumatic Diseases, Ed. 12, Edit. J.H.Klippel, Atlanta Georgia : Arthritis Foundation, 307-312.

WHO, 1992. Rheumatic diseases, Report of a WHO Scientific Group,Geneva, 55-58.

Wilson JM, Young AB, Kelley WN, 1984. Hypoxathine-Guanine Phosphoribosyltraferase deficiency. N Engl J Med,309(15): 900-910.

Wortmann RL, 2005. Disoder of purine and pyrimidine metabolisme.In: Harrison's Principle of Internal Medicine 16 th Ed., Vol.2, Editor DL Kasper, AS Fauci, DL Longo, EB Braunwald, AL Hauser, JL Lameson. MacGraw-Hill. New York, 2308-2313.

419

ARTRITIS PIRAI (ARTRITIS GOUT)

Edward Stefanus Tehupeiory

PENDAHULUAN

Artritis pirai (gout) adalah penyakit yang sering ditemukan dan tersebar di seluruh dunia. Artritis pirai merupakan kelompok penyakit heterogen sebagai akibat deposisi kristal monosodium urat pada jaringan atau akibat supersaturasi asam urat di dalam cairan ekstraselular. Manifestasi klinik deposisi urat meliputi artritis gout akut, akumulasi kristal pada jaringan yang merusak tulang (tofi), batu asam urat dan yang jarang adalah kegagalan ginjal (gout nefro-pati). Gangguan metabolisme yang mendasarkan gout adalah hiperurisemia yang didefinisikan sebagai peninggian kadar urat lebih dari 7,0 ml/dl dan 6,0 mg/dl.

EPIDEMIOLOGI

Gout merupakan penyakit dominan pada pria dewasa. Sebagaimana yang disampaikan oleh Hippocrates bahwa gout jarang pada pria sebelum masa remaja (*adolescens*) sedangkan pada perempuan jarang sebelum menopause. Pada tahun 1986 dilaporkan prevalensi gout di Amerika Serikat adalah 13.6/1000 pria dan 6.4/1000 perempuan. Prevalensi gout bertambah dengan meningkatnya taraf hidup. Prevalensi di antara pria *African American* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pria caucasian.

Di Indonesia belum banyak publikasi epidemiologi tentang artritis pirai (AP). Pada tahun 1935 seorang dokter kebangsaan Belanda bernama Van der Horst telah melaporkan 15 pasien artritis pirai dengan kecacatan (lumpuhkan anggota gerak) dari suatu daerah di Jawa Tengah. Penelitian lain[7] mendapatkan bahwa pasien gout yang berobat, rata-rata sudah mengidap penyakit selama lebih dari 5 tahun. Hal ini mungkin disebabkan banyak pasien gout yang mengobati sendiri (*self medication*). Satu *study* yang lama di Massachusetts (*Framingham Study*) mendapatkan lebih dari 1% dari populasi dengan kadar asam urat kurang dari 7 mg/100 ml pernah mendapat serangan artritis gout akut. Hasil penelitian terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Prevalensi Artritis Gout Sesuai dengan Nilai Kadar Asam Urat pada Pria

Kadar Sodium Urat Serum (mg/100 ml)	Total Pasien Diperiksa	Artritis Gout yang Timbul	
		No	Persen
< 6	1281	11	0,9
6 – 6,9	970	27	2,8
7 – 7,9	162	28	17,3
8 – 8,9	40	11	27,5
> 9	10	9	90,0
Total	2463	86	3,5

Dikutip dari *Framingham Study* (11)

PATOLOGI GOUT

Histopatologis dari tofus menunjukkan granuloma dikelilingi oleh butir kristal monosodium urat (MSU). Reaksi inflamasi disekeliling kristal terutama terdiri dari sel mononuklear dan sel *giant*. Erosi kartilago dan korteks tulang terjadi di sekitar tofus. Kapsul fibrosa biasanya prominen di sekeliling tofi. Kristal dalam tofi berbentuk jarum (*needle shape*) dan sering membentuk kelompok kecil secara radier.

Komponen lain yang penting dalam tofi adalah lipid glikosaminoglikan dan plasma protein.[5] Pada artritis gout akut cairan sendi juga mengandung krital monosodium urat monohidrat pada 95% kasus.Pada cairan aspirasi dari sendi yang diambil segera pada saat inflamasi akut akan ditemukan banyak kristal di dalam lekosit. Hal ini disebabkan karena terjadi proses fagositosis.

PATOGENESIS ARTRITIS GOUT

Awitan (onset) serangan gout akut berhubungan dengan perubahan kadar asam urat serum, meninggi ataupun menurun. Pada kadar urat serum yang stabil, jarang mendapat serangan. Pengobatan dini dengan alopurinol yang menurunkan kadar urat serum dapat mempresipitasi serangan gout akut. Pemakaian alkohol berat oleh pasien gout dapat menimbulkan fluktuasi konsentrasi urat serum.

Penurunan urat serum dapat mencetuskan pelepasan kristal monosodium urat dari depositnya dalam tofi (*crystals shedding*). Pada beberapa pasien gout atau yang dengan hiperurisemia asimptomatik kristal urat ditemukan pada sendi metatarsofalangeal dan lutut yang sebelumnya tidak pernah mendapat serangan akut. Dengan demikian gout, seperti juga pseudogout, dapat timbul pada keadaan asimptomatik. Pada penelitian penulis didapat 21% pasien gout dengan asam urat normal. Terdapat peranan temperatur, PH dan kelarutan urat untuk timbul serangan gout akut. Menurunnya kelarutan sodium urat pada temperatur lebih rendah pada sendi perifer seperti kaki dan tangan, dapat menjelaskan mengapa kristal MSU diendapkan pada kedua tempat tersebut. Predileksi untuk pengendapan kristal MSU pada metatarsofalangeal-1 (MTP-1) berhubungan juga dengan trauma ringan yang berulang-ulang pada daerah tersebut.

Penelitian Simkin didapatkan kecepatan difusi molekul urat dari ruang sinovia kedalam plasma hanya setengah kecepatan air. Dengan demikian konsentrasi urat dalam cairan sendi seperti MTP-1 menjadi seimbang dengan urat dalam plasma pada siang hari selanjutnya bila cairan sendi diresorbsi waktu berbaring, akan terjadi peningkatan kadar urat lokal. Fenomena ini dapat menerangkan terjadinya awitan (onset) gout akut pada malam hari pada sendi yang bersangkutan. Keasaman dapat meninggikan nukleasi urat *in vitro* melalui pembentukan dari *protonated solid phases*. Walaupun kelarutan sodium urat bertentangan terhadap asam urat, biasanya kelarutan ini meninggi, pada penurunan pH dari 7,5 menjadi 5,8 dan pengukuran pH serta kapasitas *buffer* pada sendi dengan gout, gagal untuk menentukan adanya asidosis. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan pH secara akut tidak signifikan mempengaruhi pembentukan kristal MSU sendi.

Peradangan atau inflamasi merupakan reaksi penting pada artritis gout terutama gout akut. Reaksi ini merupakan reaksi pertahanan tubuh non spesifik untuk menghindari kerusakan jaringan akibat agen penyebab.
Tujuan dari proses inflamasi adalah:

- Menetralisir dan menghancurkan agen penyebab;
- Mencegah perluasan agen penyebab ke jaringan yang lebih luas.

Peradangan pada artritis gout akut adalah akibat penumpukan agen penyebab yaitu kristal monosodium urat pada sendi. Mekanisme peradangan ini belum diketahui secara pasti. Hal ini diduga oleh peranan mediator kimia dan selular. Pengeluaran berbagai mediator peradangan akibat aktivasi melalui berbagai jalur, antara lain aktivitas komplemen (C) dan selular.

AKTIVASI KOMPLEMEN

Kristal urat dapat mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur klasik dan jalur alternatif. Melalui jalur klasik, terjadi aktivasi komplemen C1 tanpa peran imunoglobulin. Pada kadar MSU meninggi, aktivasi sistem komplemen melalui jalur alternatif terjadi apabila jalur klasik terhambat. Aktivasi C1q melalui jalur klasik menyebabkan aktivasi kolikrein dan berlanjut dengan mengaktifkan *Hageman* faktor (Faktor XII) yang penting dalam reaksi kaskade koagulasi. Ikatan partikel dengan C3 aktif (C3a) merupakan proses opsonisasi. Proses opsonisasi partikel mempunyai peranan penting agar partikel tersebut mudah dikenal, yang kemudian difagositosis dan dihancurkan oleh netrofil, monosit atau makrofog. Aktivasi komplemen C5 (C5a) menyebabkan peningkatan aktivitas proses kemotaksis sel neutrofil, vasodilatasi serta pengeluaran sitokin IL-1 dan TNF. Aktivitas C3a dan C5a menyebabkan pembentukan *membrane attack complex* (MAC). *Membrane attack complex* merupakan komponen akhir proses aktivasi komplemen yang berperan dalam ion *channel* yang bersifat sitotoksik pada sel patogen maupun sel *host*. Hal ini membuktikan bahwa melalui jalur aktivasi "*komplemen cascade* ", kristal urat menyebabkan proses peradangan melalui mediator IL-1 dan TNF serta sel radang neutrofil dan makrofag.

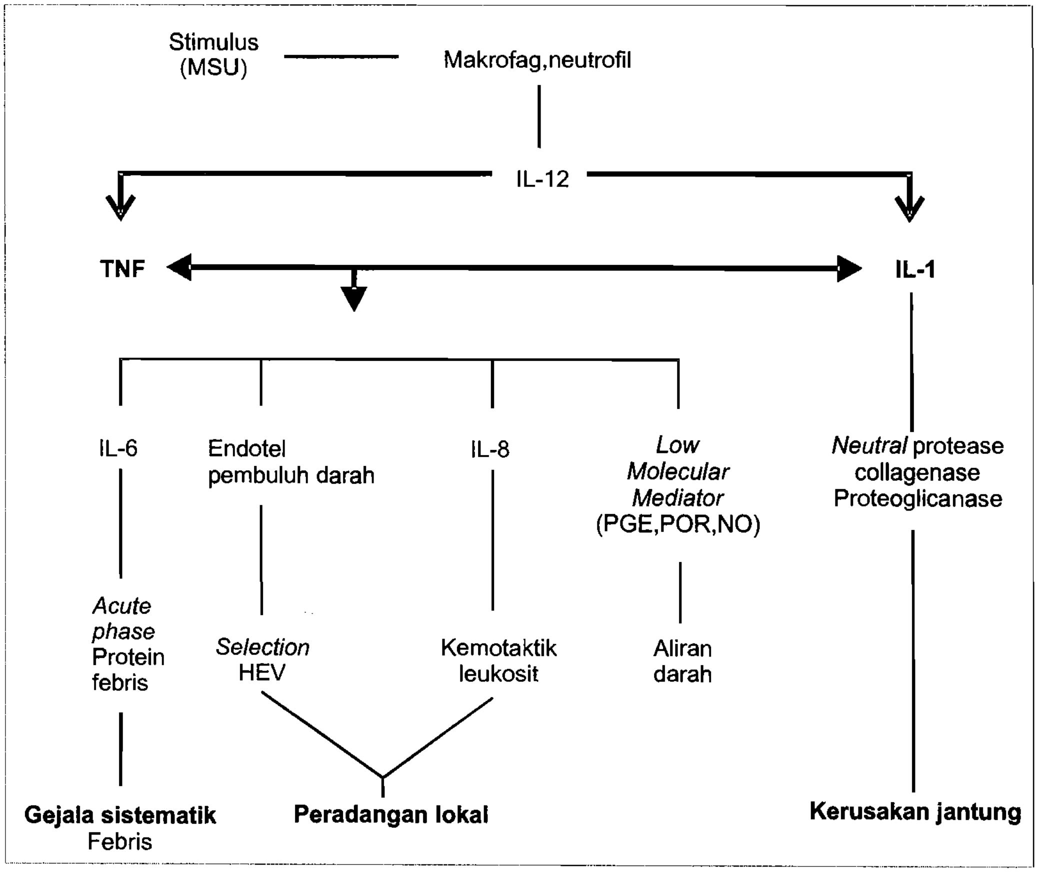
ASPEK SELULAR ARTRITIS GOUT

Pada artritis gout, berbagai sel dapat berperan dalam proses peradangan, antara lain sel makrofag, neutrofil sel sinovial dan sel radang lainnya. Makrofag pada sinovium merupakan sel utama dalam proses peradangan yang dapat menghasilkan berbagai mediator kimiawi antara lain IL-1, TNF, IL-6 dan GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*). Mediator ini menyebabkan kerusakan jaringan dan mengaktivasi berbagai sel radang. Kristal urat mengaktivasi sel radang dengan berbagai cara sehinggga menimbulkan respons fungsional sel dan *gene expression*. Respons fungsional sel radang tersebut antara lain berupa degranulasi, aktivasi NADPH oksidase *gene expression* sel radang melalui jalur *signal transduction pathway* dan berakhir dengan aktivasi *transcription* *factor* yang menyebabkan gen berekspresi dengan mengeluarkan berbagai sitokin dan mediator kimiawi lain. *Signal transduction pathway* melalui 2 cara yaitu, dengan mengadakan ikatan dengan reseptor (*cross-link*) atau dengan langsung menyebabkan gangguan non spesifik pada membran sel.

Ikatan dengan reseptor (*cross-link*) pada sel membran akan bertambah kuat apabila kristal urat berikatan sebelumnya dengan opsonin, misalnya ikatan dengan imunoglobulin (Fc dan IgG) atau dengan komplemen (C1q C3b). Kristal urat mengadakan ikatan *cross-link* dengan berbagai reseptor, seperti reseptor *adhesion molecule* (Integrin), *non tyrosin kinase*, reseptor FC, komplemen dan sitokin. Aktivasi reseptor melalui tirosin kinase dan *second messenge* akan mengaktifkan *transcription factor*. Transkripsi gen sel radang ini akan mengeluarkan berbagai mediator kimiawi antara lain IL-1. Telah dibuktikan neutrofil yang diinduksi oleh kristal urat menyebabkan peningkatan mikrokristal fosfolipase D yang penting dalam jalur transduksi signal. Pengeluaran berbagai mediator akan menimbulkan reaksi radang lokal maupun sistemik dan menimbulkan kerusakan jaringan.

MANIFESTASI KLINIK

Manifestasi klinik gout terdiri dari artritis gout akut, interkritikal gout dan gout menahun dengan tofi. Ketiga stadium ini merupakan stadium yang klasik dan didapat deposisi yang progresif kristal urat.


Stimulus (MSU)
Makrofag,neutrofil
IL-12
TNF
IL-1
IL-6
Endotel pembuluh darah
IL-8
Low Molecular Mediator (PGE,POR,NO)
Neutral protease collagenase Proteoglicanase
Acute phase Protein febris
Selection HEV
Kemotaktik leukosit
Aliran darah
Gejala sistematik Febris
Peradangan lokal
Kerusakan jantung

Gambar 1. Mediator kimiawi pada peradangan akut

Keterangan :

Stimulasi dapat berupa produk bakteri (polisakarida bakteri, eksotoksin), mediator kimiawi yang iritan antara lain kristal urat, radiasi dan molekul endogen seperti kompleks imun dan fragmen komplemen. HEV = *high endothelial vessel*, MSU = *mono sodium urate*, NO = *nitrit oksid*, PGE = prostaglandin E, POR = produk oksigen reaktif, TNF = *tumor necrosis factor*, IL-1 = interleukin -1, IL-6 = interleukin - 6, IL-8 = interleukin - 8.[19,20]

STADIUM ARTRITIS GOUT AKUT

Radang sendi pada stadium ini sangat akut dan yang timbul sangat cepat dalam waktu singkat. Pasien tidur tanpa ada gejala apa-apa. Pada saat bangun pagi terasa sakit yang hebat dan tidak dapat berjalan. Biasanya bersifat monoartikuler dengan keluhan utama berupa nyeri, bengkak, terasa hangat, merah dengan gejala sistemik berupa demam, menggigil dan merasa lelah. Lokasi yang paling sering pada MTP-1 yang biasanya disebut podagra. Apabila proses penyakit berlanjut, dapat terkena sendi lain yaitu pergelangan tangan/kaki, lutut dan siku. Serangan akut ini dilukiskan oleh Sydenham sebagai: sembuh beberapa hari sampai beberapa minggu, bila tidak diobati, rekuren yang multipel, interval antar serangan singkat dan dapat mengenai beberapa sendi.[16] Pada serangan akut yang tidak berat, keluhan-keluhan dapat hilang dalam beberapa jam atau hari. Pada serangan akut berat dapat sembuh dalam beberapa hari sampai beberapa minggu.

Faktor pencetus serangan akut antara lain berupa trauma lokal, diet tinggi purin, kelelahan fisik, stres, tindakan operasi, pemakaian obat diuretik atau penurunan dan peningkatan asam urat. Penurunan asam urat darah secara mendadak dengan alopurinol atau obat urikosurik dapat menimbulkan kekambuhan.

STADIUM INTERKRITIKAL

Stadium ini merupakan kelanjutan stadium akut dimana terjadi periode interkritik asimptomatik. Walaupun secara klinik tidak didapatkan tanda-tanda radang akut, namun pada aspirasi sendi ditemukan kristal urat. Hal ini menunjukkan bahwa proses peradangan tetap berlanjut, walaupun tanpa keluhan. Keadaan ini dapat terjadi satu atau beberapa kali pertahun, atau dapat sampai 10 tahun tanpa serangan akut. Apabila tanpa penanganan yang baik dan pengaturan asam urat yang tidak benar, maka dapat timbul serangan akut lebih sering yang dapat mengenai beberapa sendi dan biasanya lebih berat. Manajemen yang tidak baik, maka keadaan interkritik akan berlanjut menjadi stadium menahun dengan pembentukan tofi.

STADIUM ARTRITIS GOUT MENAHUN

Stadium ini umumnya pada pasien yang mengobati sendiri (*self medication*) sehingga dalam waktu lama tidak berobat secara teratur pada dokter. Artritis gout menahun biasanya disertai tofi yang banyak dan terdapat poliartikular. Tofi ini sering pecah dan sulit sembuh dengan obat, kadang-kadang dapat timbul infeksi sekunder. Pada tofus yang besar dapat dilakukan ekstirpasi, namun hasilnya kurang memuaskan. Lokasi tofi yang paling sering pada cuping telinga, MTP-1, olekranon, tendon Achilles dan jari tangan. Pada stadium ini kadang-kadang disertai batu saluran kemih sampai penyakit ginjal menahun.

DIAGNOSIS

Dengan menemukan kristal urat dalam tofi merupakan diagnosis spesifik untuk gout. Akan tetapi tidak semua pasien mempunyai tofi, sehingga tes diagnostik ini kurang sensitif. Oleh karena itu kombinasi dari penemuan-penemuan di bawah ini dapat dipakai untuk menegakkan diagnosis:

- Riwayat inflamasi klasik artritis monoartikuler khusus pada sendi MTP-1;
- Diikuti oleh stadium interkritik di mana bebas simptom;
- Resolusi sinovitis yang cepat dengan pengobatan kolkisin;
- Hiperurisemia.

Kadar asam urat normal tidak dapat menghindari diagnosis gout. Logan dkk mendapatkan 40% pasien gout mempunyai kadar asam urat normal. Hasil penelitian penulis didapatkan sebanyak 21% artritis gout dengan asam urat normal. Walaupun hiperurisemia dan gout mempunyai hubungan kausal, keduanya mempunyai fenomena yang berbeda. Kriteria untuk penyembuhan akibat pengobatan dengan kolkisin adalah hilangnya gejala objektif inflamasi pada setiap sendi dalam waktu 7 hari. Bila hanya ditemukan artritis pada pasien dengan hiperurisemia tidak bisa didiagnosis gout. Pemeriksaan radiografi pada serangan pertama artritis gout akut adalah non spesifik. Kelainan utama radiografi pada kronik gout adalah inflamasi asimetri, artritis erosif yang kadang-kadang disertai nodul jaringan lunak.

PENATALAKSANAAN ARTRITIS GOUT

Secara umum penanganan artritis gout adalah memberikan edukasi, pengaturan diet, istirahat sendi dan pengobatan. Pengobatan dilakukan secara dini agar tidak terjadi kerusakan sendi ataupun komplikasi lain, misalnya pada ginjal. Pengobatan artritis gout akut bertujuan menghilangkan keluhan nyeri sendi dan peradangan dengan obat-obat, antara lain kolkisin, obat anti inflamasi non steroid (OAINS), kortikosteroid, atau hormon ACTH. Obat penurun asam urat seperti alopurinol atau obat urikosurik tidak boleh diberikan pada stadium akut. Namun pada pasien yang telah rutin mendapat obat penurun asam urat, sebaiknya tetap diberikan. Pemberian kolkisin dosis standar untuk artritis gout akut secara oral

3-4 kali, 0,5-0,6 mg per hari dengan dosis maksimal 6 mg. Pemberian OAINS dapat pula diberikan. Dosis tergantung dari jenis OAINS yang dipakai. Di samping efek anti inflamasi obat ini juga mempunyai efek analgetik. Jenis OAINS yang banyak dipakai pada artritis gout akut adalah indometasin. Dosis obat ini adalah 150-200 mg/hari selama 2-3 hari dan dilanjutkan 75-100 mg/hari sampai minggu berikutnya atau sampai nyeri atau peradangan berkurang. Kortikosteroid dan ACTH diberikan apabila kolkisin dan OAINS tidak efektif atau merupakan kontra indikasi. Pemakaian kortikosteroid pada gout dapat diberikan oral atau parenteral. Indikasi pemberian adalah pada artritis gout akut yang mengenai banyak sendi (poliartikular). Pada stadium interkritik dan menahun, tujuan pengobatan adalah untuk menurunkan kadar asam urat, sampai kadar normal, guna mencegah kekambuhan. Penurunan kadar asam urat dilakukan dengan pemberian diet rendah purin dan pemakaian obat allopurinol bersama obat urikosurik yang lain.

REFERENSI

Becker MA. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In Koopman WJ editor. Arthritis and allied condition. 14th edition. Williams & Ailkins; 2001.p.2281306-.

Becker MA, Jolly M. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia.In: Arthritis and allied condition. A textbook of Rheumatology. Koopman WJ,editor. 15th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins;2005.p.230333-.

Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H. The effect of control and self medication of chronic gout in a developing country : Outcome after 10 years. J Rheumatol 2003 ; 30 ; 243743-.

Emmerson BT. Hyperuricemia and gout in clinical practice. Sydney: Adis Health Sciences; 1983.p.360-.

Eichenfield LF, Jhonston RB. The complement system. Sigal LH, Ron Y,editors. Immunology and Inflammation. Basic and clinical consequences. New York: Mc Graw Hill; 1994.p.359-86

Felson DT. Epidemiology of the rheumatic diseases. gout and hyperuricemia. Koopman WI, Moreland LW,editors,16th edition.Philadelphia:Lippencott WL Wilkins; 205.p.2930-.

Hochberg MC, Thomas J, Thomas DJ, et al. Racial differences in the incidence of gout the role of hypertension. Arthritis Rheum. 1995; 38:62832-.

Healey LA. Epidemiology of Hyperuricemia. Gout and purine metabolism. Proceeding of a conferrence The Arthritis Foundation 1974 : 70912-.

Hall AP. Barry PE. Dawber TR, et al.Epidemiology of gout and hyperuricemia. Am J Med. 1965;39 : 24251-.

Mc. Carty DJ. Gout without hyperuricemia. JAMA.1994 ; 21 : 21756-.

Naccache PH, Bourgoin S, Plante E et al. Crystal induced neutrofil activation II. Evidence for the activation of a phosphatidyl choline specific phospholipase D. Arthritis and Rheumatism. 1993 ; 30 : 11725-.

Klippel JH Gout. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Primer on the rheumatic diseases.12th edition. Atlanta:Arthritis Foundation 2001.p.30724-.

Kelley WN, Wortman RL. Gout and hyperuricemia. Kelley, Ruddy S, editors. Textbook of rheumatology 5th ed Philadelphia: WB Saunders; 1997.p.131450-.

Logan JA. Morrison E. Mc Gill P. Serum uric acid in acute gout. Ann Rheum Dis 1997 ; 56: 6967-.

Peterson F, Symes Y, Springer P. Perspective on pathophysiology. Coopstead editors. Philadelphia:W.B Saunders; 1999.p.173.

Rodnan GP Gout : A Clinical round table conference. When and how to treat New York:Park Row Publ;1980.p.623-.

Tehupeiory ES. Gouty arthritis and uric acid distribution in several ethnic group in Ujung Pandang disertasi 1992.

Terkeltaub RA. Pathogenesis and treatment of crystal induced inflammation. In:Arthritis and allied condition. a textbook of rheumatology. Koopman WJ. Ed 15th edition. Baltimore: Lippencott Williams and Wilkins; 2005.p.235769-.

Tjokorda RP. Hubungan interleukin-1 (IL-1) dan IL-1 reseptor antagonis dengan keradangan pada artritis pirai akut disertasi, Surabaya 2004.

Telketaub RA. Gout. N Engl J Med.2003: 349 : 17.

van der Horst. Het Voorkonien Van Jicht. Ned Ind Tv.G. 1935; 12:14835-.

Walker BAM, Fantone JC. The inflammatory response. Immunology and inflammation basic and clinical consequences. Sigal LH, Ron Y,editors. New York: Mc Graw-Hill; 1994.p.35984-.

Walport MJ, Duff GW. Cells and mediators. Maddison PJ Isenberg DA,editors. Oxford textbook of rheumatology. 2nd edition Oxford University Press; 1988.p.50324-.

Wallace SL, Bernstein D, Diamond H. Diagnosis value of colchicine therapeutic trial.JAMA ; 1967 ; 199 : 5258-.

420

KRISTAL ARTROPATI NON GOUT

Faridin HP

PENDAHULUAN

Sampai dengan tahun 1960, penyebab radang sendi akibat deposisi kristal monosodium urat (MSU *Crystal*) yang dikenal dengan artritis gout. McCarty dan Hollander, dengan menggunakan mikroskop polarisasi cahaya, menemukan peran mikrokristal lain, menginduksi terjadinya artritis, baik akut maupun kronis. Kristal yang tidak sama dengan kristal MSU menyebabkan suatu penyakit yang mempunyai gejala–gejala keradangan sendi mirip dengan artritis gout (pseudogout), kristal tersebut dikenal sebagai *Calcium Phyrophosphate Dehidrogenase Crystal (CPPD)* dengan rumus kimia $Ca_2P_2O_7\ 2H_2O$.[1,2] Kristal lainnya adalah kristal kalsium apatit, dan kalsium oksalat (CaOx). Istilah pseudogout dipakai untuk menggambarkan serangan radang sendi akut yang mirip dengan artritis gout dan sering tampak pada penderita–penderita dengan penimbunan kristal CPPD. Gambaran klinis akibat deposisi kristal MSU, CPPD, apatit dan CaOx, memiliki banyak kesamaan. Namun dengan tehnik kristalografi identifikasi kristal dapat dibedakan dari masing–masing jenis kristal. Sehingga analisis cairan sinovial penting dilakukan untuk membedakan jenis kristal penyebab radang sendi. Meningkatnya umur merupakan faktor risiko kuat terjadinya deposisi kristal. [1,3,4]

Penimbunan kristal CPPD hanya ditemukan disekitar sendi dan ditandai dengan kalsifikasi dari rawan sendi, meniskus, sinovium sendi dan jaringan sekitar sendi. Identifikasi kristal CPPD dalam cairan sinovial atau jaringan sekitar sendi dapat membedakan antara penyakit akibat deposisi kristal CPPD dengan keradangan sendi akibat deposisi kristal dan penyakit degeneratif sendi lainnya. Istilah *chondrocalcinosis* didasarkan atas ditemukannya kristal kalsium pada pemeriksaan radiologi sebagai gambaran radiolusen disekitar sendi. Penimbunan kristal CPPD tidak terbatas hanya pada rawan sendi, namun kristal CPPD dapat tertimbun pada *synovial lining,* ligamertum-ligamnetum, tendon–tendon otot, dan jarang pada jaringan lunak periartikular seperti tofus pada artritis gout kronik. [1,2,4,5]

Konsep sekarang menunjukkan bahwa kristal biologis (monosodium urat, kalsium pirofosfat dihidrat, kalsium fosfat dan lain-lain) dapat terbentuk dalam persendian, bursa dan sinovia. Kristal-kristal ini difagositosis oleh leUkosit yang selanjutnya menginduksi proses inflamasi. [2,4,5]

Berikut manifestasi klinis pada muskuloskeletal akibat deposisi kristal (Tabel 1).

Tabel 1. Manifestasi Klinis pada Muskuloskeletal Akibat Induksi Kristal.[2]

Acute mono - or polyarthritis	**Destructive arthropathies**
Bursitis	Pseudo-rheumatoid arthritis
Tendinitis	Pseudo-ankylosing spondylitis
Enthesitis	Spinal stenosis
Tophaceous deposits	Crown dens syndrome
Peculiar type of osteoarthritis	Tendon ruptur
Synovial osteochondromatosis	Carpal tunnel syndrome

DEFINISI

Kristal artropati selain gout merupakan kristal penyebab keradangan sendi yang disebabkan selain kristal *Monosodium Urate.* Kristal – kristal itu dapat dibedakan dengan menggunakan mikroskop. Kristal MSU berbentuk seperti jarum, sedangkan kristal CPPD berbentuk seperti kubus yang tersusun. Kristal tersebut seperti kristal *pyrofosfat dehidrogenase (CPPD)* penyebab penyakit pseudogout, dan kelompok kristal *Basic Calcium Phosphat (BCP).*[1,3,4,6]

EPIDEMIOLOGI

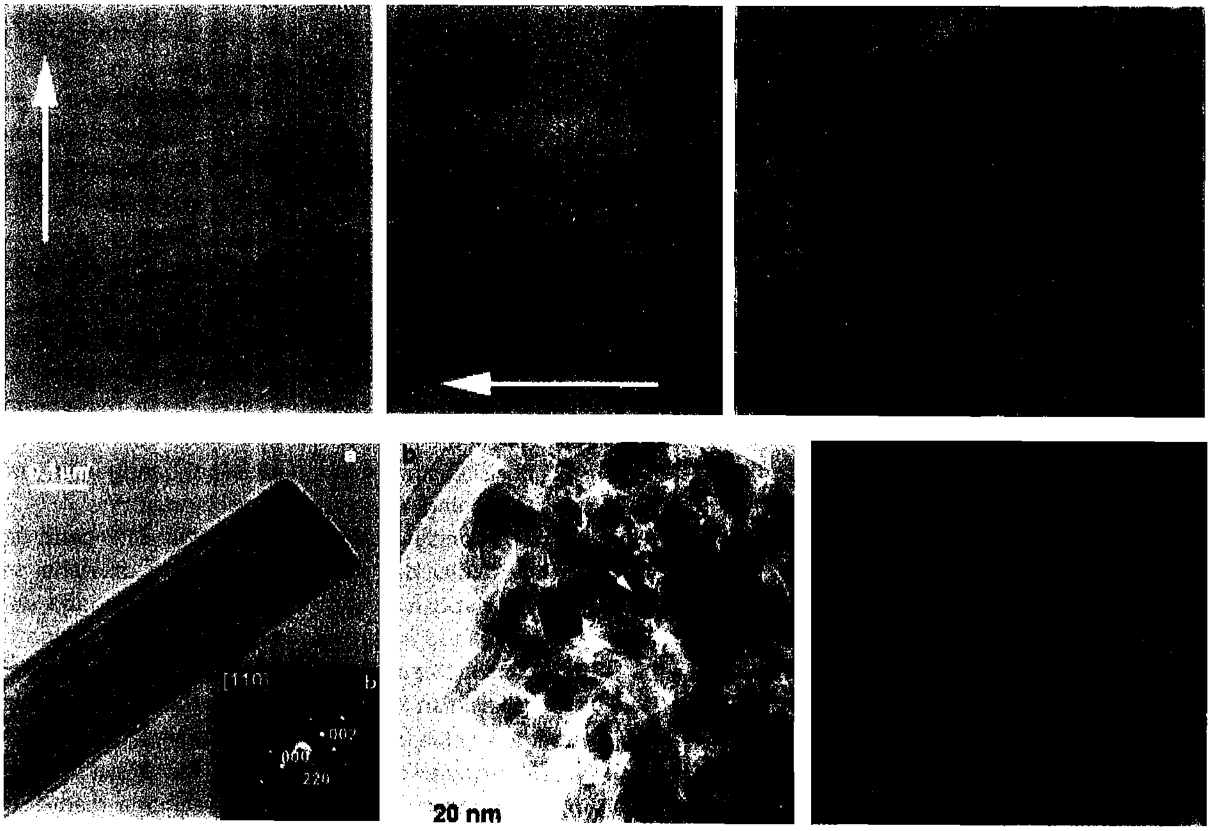
Faktor–faktor yang berpengaruh terhadap peningkatan insiden kondrokalsinosis, seperti trauma pada sendi, usia lanjut dan osteoartritis. Pada suatu penelitian radiologi, prevalensi kondrokalsinosis pada populasi umum sekitar 0,9 per 1000 penduduk. Kondrokalsinosis akan meningkat sesuai dengan peningkatan umur dan umumnya dengan gejala asimptomatik. Pada penelitian tersebut, menunjukkan usia yang berhubungan dengan prevalensi deposisi kristal CPPD, yaitu 15% ditemukan pada usia 65–74 tahun, 36% ditemukan pada usia 75–84 tahun, dan 50% pada usia > 84 tahun. Hubungan antara CPPD dengan osteo-artritis masih kontroversi. Suatu penelitian kohort, pasien 70 tahun, pada awal penelitian insidens kondrokalsinosis 7,8%, *follow up* 7-10 tahun kemudian dengan pemeriksaan radiologi, tidak memperlihatkan peningkatan resiko terjadi osteoartritis. Penelitian – penelitian prevalensi dari CPPD hanya berdasarkan gambaran radiologi dan patologi dari *chondrocalcinosis.*[1,3,6]

Prevalensi penyakit timbunan kristal *calcium hydroxyapatite (HA)* masih belum diketahui, demikian pula dari kelompok lain BCP. Kejadian radang sendi akibat penimbunan kristal HA pernah dilaporkan pada pasien umur 30 tahun yang biasanya jarang terjadi osteoartritis.[2,4,6]

JENIS KRISTAL PENYEBAB ARTROPATI

Dengan menggunakan beberapa cara teknik pemeriksaan cairan sendi baik dengan mikroskop biasa, mikroskop elektron dan pemeriksaan biokimia, saat ini telah ditemukan berbagai macam kristal penyebab artropati di antaranya adalah: [2,3,4,5]

- Monosodium urat (MSU) penyebab gout
- Kalsium pirofosfat dihidrat (CPPD) penyebab pseudo-gout
- Kelompok Kalsium Fosfat/*Basic Calcium Phosphate* (BCP): apatit (hidroksiapatit), oktakalsium fosfat, dikalsium fosfat dihidrat (*brushite*), kalsium magnesium fosfat (*whitelokite*), trikalsium fosfat
- Kalsium oksalat
- Kalsium karbonat
- Kristal lipid: kolesterol, kristal-kristal lipid
- Kristal-kristal protein: fosfolipid (*charcot leyden crystal*), krioglobulin, hematoidin, hemoglobin, mioglobin, sistin, Hiposantin, Tirosin, Porfirin, Bilirubin



Gambar 1. Beberapa Kristal, CPPD, kalsium fosfat, kolesterol (dari kiri ke kanan, gambar atas), oktokalsium fosfat, hidroksiapatit (dari kiri ke kanan, gambar bawah)

- Kristal karena pengobatan (*iatrogenic crystal*) dan benda asing: timbunan kortikosteroid (karena suntikan steroid intra artikular), timbunan karbonat

Beberapa bentuk kristal yang dapat menyebabkan artropati pada gambar 1 di bawah.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Penyebab timbulnya timbunan kristal CPPD dan BCP belum diketahui secara pasti. Pembentukan krisal CPPD disebabkan oleh meningkatnya produksi pirofcsfat inorganik (Ppi) dan menurunnya kadar enzim pirofosfat dalam kartilago. Peningkatan pirofosfat ada kaitannya dengan peninggian aktivitas enzim ATP-pirofosfathidrolase yang menjadi katalisator reaksi ATP menjadi Adenosin dan Difosfat yang dapat bergabung dengan kalsium yang membentuk kristal CPPD dalam matriks. [1,2,7]

Pada tahap permulaan, deposisi kristal CPPD terjadi pada kartilago sendi dimana deposit kristal tampak disekitar kondrosit lakuna pada bagian tengah dari kartilago hialin karena itu disebut kondrokalsinosis, kristal juga terjadi dalam fibrokartilago, ligamentum, tendon, sinovia dan kapsul sendi. [1,2,7]

Respons inflamasi terutama diperankan oleh sel polimorfonuklear (PMN) dan monosit. Reaksi inflamasi terjadi pada saat pembentukan kristal yaitu disaat proses lepasnya kristal (*shedding*) dari pembentukan deposit subsinovia ke dalam rongga sendi. Reaksi inflamasi pada CPPD lebih banyak dikaitkan dengan proses *shedding* kristal.[6,8,9]

Radang sendi pada pseudogout timbul karena terlepasnya kristal CPPD dari deposit kristal yang terdapat dalam fibrokartilago dan kartilago hialin. Bebasnya kristal CPPD pada ruang sendi diikuti oleh fagositosis neutrofil dan akan melepaskan berbagai mediator inflamasi seperti faktor kemotaktik, enzim lisosomal, radikal oksigen, sitokin IL-1 IL-2. Proses inflamasi yang kronik pada persendian akibat deposisi kristal CPPD lebih banyak diperankan oleh *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) dan faktor transkripsi dari *nuclear factor kappa B (NFκB)* dan activator protein 1 pada fibroblast.[8,9]

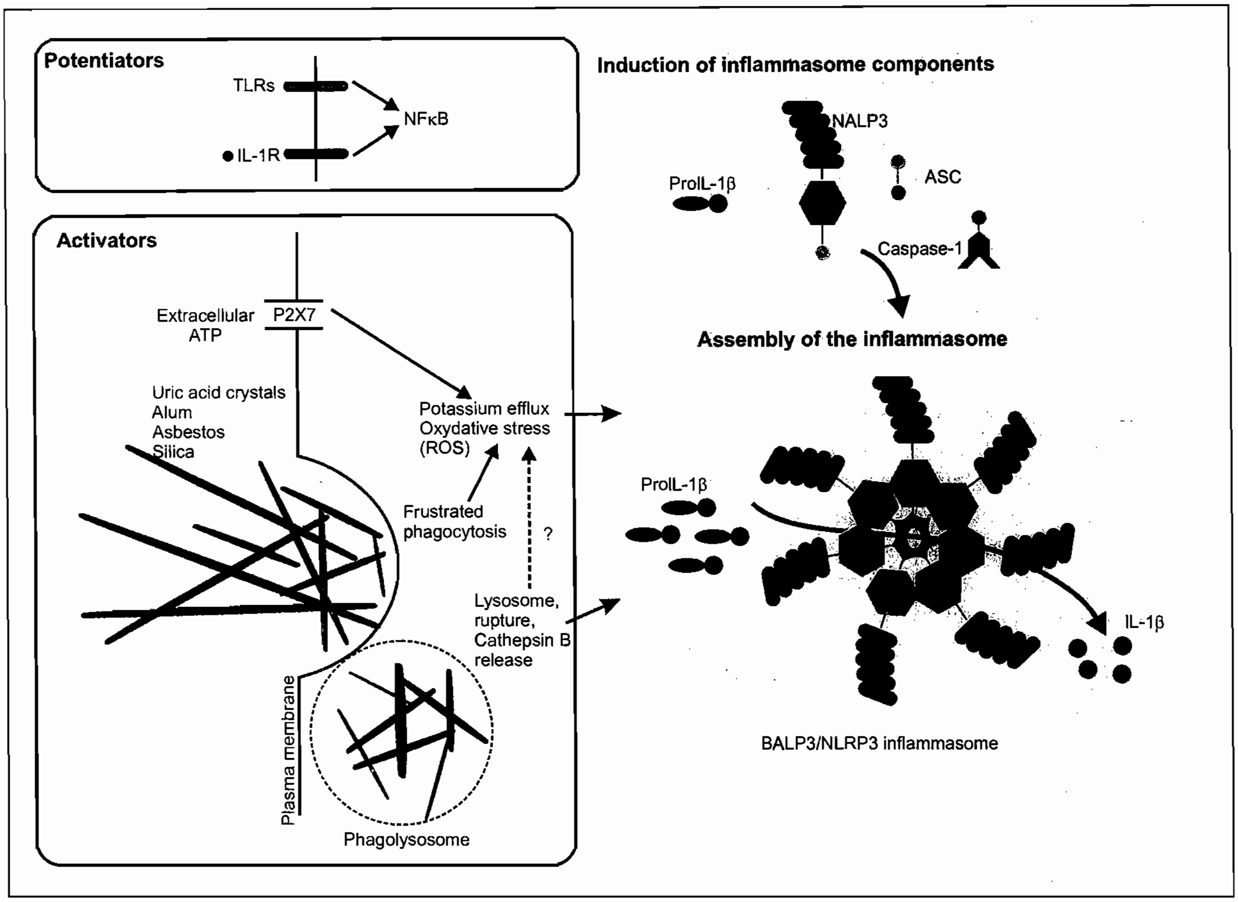
Kristal yang dilepas akan dilapisi oleh protein baik berupa imunoglobulin (lgG) atau apolipoprotein (Apo). Kristal yang dilapisi oleh lgG dapat merangsang sel-sel yang berperan pada proses inflamasi seperti PMN, monosit, fibroblast, sinoviosit. Kristal yang terbungkus lgG tersebut akan bereaksi dengan reseptor Fc pada permukaan sel dan mengaktifasi sistem fagositosis dan terbentuklah fagolisosom. Enzim fagolisosom yang di-keluarkan akan menyebabkan terlepasnya ikatan hidrogen dari lgG dan terjadi proses membranolisis serta ruptur sel. Pada penelitian terbaru menunjukkan peran *inflamasome* sebagai sensor tanda bahaya oleh kristal asam urat dan partikel-partikel lain, meskipun mekanisme tidak diketahui sepenuhnya. Aktivasi *inflamasome* NALP3/NLRP3 dan maturasi ProIL-1β yang secara biologis aktif dalam 2 tahapan proses. Tahapan pertama terpicu oleh TLRs atau IL-1R mengekspresikan proIL-β dan komponen *inflamasome*. Tahapan kedua stimulasi reseptor P2X7 oleh ATP ekstraseluler menginduksi aktivasi efflux kalium dan produksi ROS (*reactive oxygen species*), demikian juga kristal asam urat dan partikulat lain mengaktivasi *inflamasome* yang mengganggu fagositosis dan meng-akibatkan efflux kalium dan produksi ROS. Di samping itu aktivasi *inflamasome* oleh partikulat besar melibatkan ketidakstabilan membran lisosom dan aktivasi cathepsin B. IL-1β matur akan mengaktivasi kompleks IL-1R pada permukaan synoviosit atau sel sekelilingnya, selanjutnya mengekspresikan sejumlah sitokin, kemokin dan mediator inflamasi lain yang berkontribusi terhadap reaksi inflamasi. (Gambar 2),[7,8,9]

Kerusakan sendi akibat deposisi CPPD disebabkan oleh faktor yang mempermudah pembentukan inti kristal yaitu: [8,9]

1. Peningkatan produksi Ppi dan penurunan kadar enzim pirofosfat dalam ekstrak kartilago dari penderita dengan artritis CPPD.
2. Penurunan Glycoprotein pada kartilago yang secara normal menghambat dan mengatur neukleasi kristal, defisiensi inhibitor ini yang akan mengarah pada deposisi kristal yang meningkat.
3. Pada studio in vitro telah terbukti bahwa baik *growth factor beta-1* (TGF β1) maupun faktor pertumbuhan epidermal akan menstimulasi penglepasan pirofosfat oleh kartilago artikular sehingga dianggap faktor yang mempercepat deposisi kristal CPPD.

Pembentukan kristal BCP (hidroksiapatit) membutuhkan konsentrasi larutan yang tinggi (supersaturasi). Cairan tubuh yang normal tidak dapat menyebabkan terjadinya supersaturasi yang akan meningkatkan kristal BCP. Kristal BCP ini jarang terbentuk, disebabkan penghambatan secara alamiah oleh jaringan ikat dan cairan tubuh. Deposisi kristal dapat terjadi akibat gangguan metabolik yang meningkatkan konsentrasi larutan.[1,3,5]

Mekanisme terbentuknya kristal BCP pada daerah periartikular dan subkutaneus belum diketahui secara pasti. Deposisi kristal mungkin berhubungan dengan kerusakan jaringan dan cenderung terjadi pada lokasi avaskular. Deposisi kristal BCP merupakan faktor penting pada kejadian artropati kronik destruktif berat yang terjadi pada usia lanjut dan sering terjadi pada lutut dan sendi bahu (*Milwaukee shoulder*). Kristal BCP dapat terlepas dari tulang/permukaan persendian sehingga menyebabkan sinovitis akut yang sering didapatkan pada penderita osteortritis kronik stabil.[1,2,4]


Potentiators
TLRs
NFκB
IL-1R
Activators
Extracellular ATP
P2X7
Uric acid crystals
Alum
Asbestos
Silica
Potassium efflux
Oxydative stress
(ROS)
Frustrated phagocytosis
?
Lysosome, rupture, Cathepsin B release
Plasma membrane
Phagolysosome
Induction of inflammasome components
NALP3
ProIL-1β
ASC
Caspase-1
Assembly of the inflammasome
ProIL-1β
IL-1β
BALP3/NLRP3 inflammasome

Gambar 2. Aktivasi inflamasom terhadap kristal dan partikel patogen.

Kristal BCP dapat merusak jaringan melalui beberapa cara yaitu interaksi permukaan kristal dengan sel mediator inflamasi sama seperti kristal MSU dan CPPD kemudian partikel kristal BCP dapat difagositosis oleh sel makrofag menyebabkan protease meningkat dan kelebihan mineral pada kartilago atau cairan sendi, akan merusak permukaan sendi. [2,4]

GEJALA KLINIS

Ada dua manifestasi klinis yang umum dari pseudogout yaitu, pirofosfat artropati kronik yang ditandai dengan osteoartritis dengan deposisi kristal dan pseudogout yang merupakan sinovitis akut. Deposisi kristal CPPD pada sendi menyebabkan keradangan sendi yang disebut pseudogout, karena mempunyai spektrum klinis mirip dengan gout. Nama lain pseudogout adalah kondrokalsinosis dan artropati pirofosfat. Kondrokalsinosis ditandai dengan gambaran radiologis berupa kalsifikasi hialin atau fibrokartilago sendi lutut dan sendi–sendi besar lainnya merupakan predileksi untuk terkena radang. Pseudogout salah satu penyebab utama artritis akut monoartikular dan oligoartikular pada pasien yang lebih tua, namun dapat juga memberikan gambaran klinis yang asimptomatis.[2,8]

Pseudogout, serangan biasanya bersifat poliartikular, simetris dan berkaitan dengan degenerasi kartilago. Pada saat serangan akut didapatkan adanya pembengkakan yang sangat nyeri, kekakuan, panas terlokalisir sekitar sendi yang sakit disertai edema. Gambaran ekstra artikular dapat berupa demam yang ringan yang ditemukan 50% kasus, tetapi kadang-kadang pula demam tinggi mencapai 40 °C. [1,6,8]

Beberapa tipe pseudogout di golongkan atas :[1,2,3]

Tipe A Pseudogout

Pada jenis ini terdapat serangan artritis akut atau subakut, dapat berlangsung sehari sampai beberapa minggu. Dapat sembuh sendiri dan umumnya menyerang satu sendi atau beberapa sendi perifer. Serangan tersebut dapat seberat serangan gout. Tindakan pembedahan dapat memicu serangan artritis akut pseudogout. Kurang lebih 50% serangan artritis akut pseudogout mengenai sendi lutut.

Tipe B Pseudoreumatoid Artritis

Pasien dengan timbunan kristal CPPD jenis ini hampir 5% menunjukkan serangan subakut pada beberapa sendi, terjadi resolusi sendirisekitar 4 minggu sampai beberapa bulan. Keluhan yang tidak spesifik seperti kelelahan, kaku pagi hari. Adakalanya terdapat gejala penebalan sinovia, pitting edema lokal, terbatasnya gerak sendi, keadaan demikian sering diduga sebagai artritis reumatoid dan kurang lebih 10% pasien artritis yang berkaitan dengan CPPD menunjukan hasil tes faktor reumatoid positif.

Tipe C dan D Pseudo-osteoartritis

Sendi yang paling sering terkena adalah sendi lutut, pergelangan tangan, metakarpo-falangeal, pangkal paha, tulang belakang, bahu, siku, dan tumit. Wanita lebihsering, sendi yang terkena biasanya simetris. Progresivitas sering pada sendi yang pernah mengalami fraktur atau trauma. Diklasifikasikan sebagai tipe C bila terdapat riwayat serangan akut yang nyata. Sedangkan bila tanpa radang akut yang nyata diklasifikasikan dengan tipe D.

Tipe E Asimtomatik.

Tipe E ini paling sering diantara tipe yang lain. Kebanyakan sendi dengan timbunan kristal CPPD yang di temukan pada pemeriksaan radiologis tidak memberikan keluhan, meskipun ada pasien dengan keluhan akut atau kronik pada sendi lain.

Tipe F *Pseudoneuropatic Joints*

Tipe ini mengacu ditemukannya kelainan artropati yang mirip penyakit *charcot* pada lutut tanpa disertai dengan kelainan neurologis.

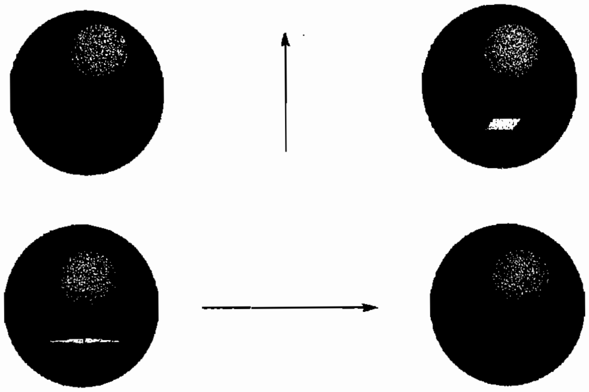
Deposisi kristal BCP (*hydroxyapatit*) adalah periatritis kalsifik yang dapat bersifat unilokal atau multilokal dan bersifat *familier*. Terbanyak adalah Kristal *hidroksiapatit* (HA). Timbunan HA sering terjadi pada sendi lutut dan bahu. Meskipun penyakit ini jarang, namun manifestasi klinis kadang - kadang mirip dengan osteoartritis, perlu dipikirkan kemungkinan kristal HA. Serangan akut sering mengenai sendi bahu sekitar 70%, dikenal sebagai *Sindrom Milwaukee* bahu. Pasien dengan *Sindrom Milwaukee*, nyeri bahu yang ringan sampai berat, disertai bengkak, kemerahan terutama sekitar akromion, menyebabkan keterbatasan lingkup gerak sendi, beberapa kasus terdapat subluksasi sendi bahu. Nyeri dapat menjalar ke lengan bawah pada sisi lateral. Keluhan bisa berlangsung beberapa minggu. *Sindrom Milwaukee* umumnya pada wanita usia lanjut. Gambaran klinis mirip dengan kelainan-kelainan sendi bahu, seperti robekan *rotator cuff*, bursitis.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM DAN RADIOLOGI

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium tidak ada yang spesifik, lekosit PMN sedikit meninggi. Sekitar 20% penderita dengan timbunan deposisi kristal CPPD terdapat hiperurisemia dan 5% disertai kristal MSU. Cairan sinovia pada serangan akut pseudogout ditemukan bekuan musin. Kristal kalsium pirofosfat intraseluler dan ekstraseluler dapat diidentifikasi pada 95 % cairan sinovia [8,10,11,12]

Kristal CPPD dengan mikroskop cahaya biasa terlihat gambaran seperti *Rodlike* dan bentuk *Rhomboid*, sedang dengan pemeriksaan *polarisasi* cahaya kristal CPPD memperlihatkan gambaran *Birefrigence* positif lemah dan dapat ditemukan penumpukan mikroskristal pada cairan sinovia (Gambar 3).[8]



Gambar 3. Diagram karakteristik mikrokristal kristal CPPD dan MSU di bawah kompensasi sinar polarisasi

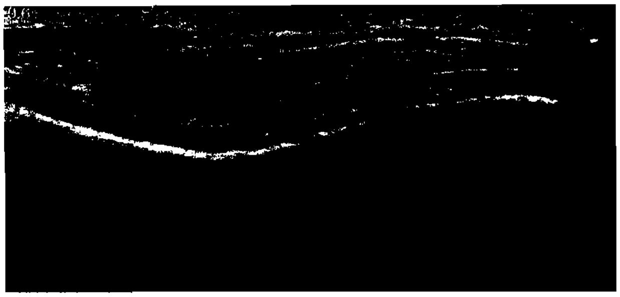
Pemeriksaan Radiologi dan Ultrasonografi Muskuloskletal

Gambaran radiologis dari penyakit deposisi kristal CPPD memperlihatkan gambaran kondrokalsinosis berupa bintik – bintik dan garis-garis radioopak dan paling sering tampak pada meniskus fibrokartilago sendi lutut. Dapat pula terjadi kalsifikasi pada sendi radio ulnar distal, simfisis pubis, glenoid serta annulus fibrosus diskus intervertebralis.[10,11,12]

Gambaran yang dapat terlihat adanya fragmentasi tulang, tulang rawan dan pembentukan osteofit, gambaran garis-garis radiodens yang kabur dari kalsifikasi sering terlihat pada kapsul dari sendi siku, bahu, panggul dan lutut.[10,11,12]

Identifikasi kristal BCP lebih sulit daripada CPPD, namun kristal BCP pada artritis dapat digunakan *X-Ray diffraction* yang memberikan gambaran spesifik *concentric rings*.[10,12]

Ultrasonografi muskuloskletal lebih sensitif mendeteksi kalsifikasi kartilago hialin dibandingkan radiografi konvensional. CPPD cendrung terpusat pada kartilago hialin yang memberikan gambaran lapisan yang sejajar dengan korteks tulang. (Gambar 4) [12]



Gambar 4. Gambaran ultrasonografi musculoscletal pada kondrokalsinosis pada sendi lutut

DIAGNOSIS

Untuk menegakkan diagnosis kristal artropati akibat CPPD dan BCP perlu dilakukan pemeriksaan cairan sinovia, baik dengan cara aspirasi atau biopsi, pemeriksaan mikroskop ditemukan kristal CPPD atau BCP. Pemeriksaan radiologis bila dijumpai adanya gambaran kondrokalsinosis.[7,9,10]

Pseudogout dapat dicurigai bila didapatkan adanya serangan yang bersifat rekuren, episodik, serangan yang hebat pada artritis yang ditandai dengan sinovitis mikrokristalin dan didukung dengan pemerikasaan radiologis yang memperlihatkan adanya kondrokalsinosis [1,4].

Kriteria diagnostik untuk penyakit kristal CPPD :[1,2,5]

I. Ditemukan Kristal CPPD secara definitif dari aspirasi cairan sinovial, biopsi atau nekropsi.

II. A. Identifikasi kristal monoklinik atau trikliniat yang tampak positif lemah, atau kurang jelasnya refraksi ganda dengan mikroskop biasa ber-polarisator
    B. Adanya kalsifikasi yang khas pada gambar radiologis.

III. A. Artritis akut, terutama pada lutut oleh sendi besar lainnya dengan atau tanpa hiperurisemia.
    B. Artritis kronik terutama pada lutut, sendi pangkal paha, pergelangan tangan, siku sendi bahu dan sendi metakarpofalangeal. Terutama bila disertai eksaserbasi akut, artritis kronik yang menunjukan gambaran tersebut membantu membedakan dengan osteoartritis.

Kategori:

Definitif : kriteria I atau II (A) & (B) harus dipenuhi.
Probable : kriteria II A atau II B harus dipenuhi.
Possible : kriteria III A atau B seharusnya meng ingatkan klinisi kemungkinan penyakit dasar timbunan CPPD.

PENATALAKSANAAN

Non Medikamentosa

Edukasi pasien tentang penyakitnya, penyakit radang sendi karena induksi kristal bersifat kronis dan berulang. Menghindari pemicu serangan akut, dianjurkan kepada penderita untuk menhgindari terjadinya trauma pada sendi. Termasuk aktifitas yang berlebihan membebani sendi. Modalitas fisioterapi dapat digunakan pada kondisi serangan akut sendi. Bila terjadi efusi sendi, dapat dilakukan aspirasi cairan sendi yang berlebihan. Tindakan ini akan meringankan keluhan penderita akibat tekanan struktur sendi oleh efusi. Disamping itu bertujuan membuang kristal, sehingga proses keradangan dapat dihentikan. Tindakan ini dapat dirangkaikan dengan pemberian steroid intra artikular. [4,,6,13]

Istirahat/tirah baring penting pada serangan akut dan latihan fisik dilakukan setelah serangan membaik untuk memperbaiki ketegangan otot dan fungsi-fungsi pergerakan untuk menghindari kontraktur.[6,13]

Medikamentosa

Pengobatan pada fase akut maupun kronik dengan pemberian kolkisin, dapat digunakan untuk pencegahan serangan. Pemberian indometasin pada pseudogout dosis 75-150 mg/hari, pengobatan profilaksis dengan dosis rendah dari kolkisin juga dapat bermanfaat. EULAR merekomendasikan profilaksis dengan kolkisin dosis kecil yaitu 0,6 mg dua kali sehari. Obat ini efektif untuk peng-obatan pseudogout, juga dapat digunakan pada BCP (hidroksiapatit). Bila terdapat kontra indikasi pemberian Obat anti Inflamasi Non Steroid ataupun kolkisin, maka steroid intra artikular menjadi pilihan.[2,4,13]

Pemberian oral kortikosteroid menjadi alternatif modalitas terapi bila terdapat monoartikular atau oligoartikular mikrokristal sinovitis.[8,13]

Pemberian kolkisin pada kristal atropati cukup baik untuk mengatasi inflamasi.Pemberian *glycosaminoglycan polysulphate* masih perlu studi konfirmasi lebih lanjut, pemberian *phosphocitrate* yang berfungsi menghambat formasi dari kristal CPPD dan respons seluler terhadap kristal CPPD.[2,7,13]

Apabila deposit kalsium demikian besar dan menyebabkan nyeri kronik dan gangguan gerak, maka disarankan tindakan operatif.[1,3]

Prognosis

Umumnya penyakit deposisi kristal pada sendi adalah baik. Penyakit ini hanya akan menyebabkan gangguan pergerakan sendi jika terjadi deposisi kristal di sekitar sendi, sehingga penderita akan terganggu aktifitas sehari – hari.[2,5,6]

REFERENSI

1. McCarty G. Calcium Pyrophosphate Dyhidrate, Hydroxyapatite, and Miscellaneous Crystals. In : Klippel JH, Stone JH, Crofford JL and White PH, Editors. Frimer on the rheumatics diseases, 13th Ed, Atlanta : Arthritis foundation,2008;p.263-270
2. Matson EB and Reginato AM. Calcium containing crystal-associated arthropathies in the elderly population. In : Nakasato Y, Yung RL, Editors. Geriatric Rheumatology, New York : Springer,2011;p.213-224
3. Reginato AJ. Gout and other crystal Arthropathies. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Fauci AS, et al, Editors. Harrisons Principles of Medicine, 16th ed, New York : Mc GrawHill inc,2001;p.1941-1943
4. Reginato AJ, Reginato AM. Diseases associated with deposition of calcium pyrophospahte or hydroxyapatite. In : Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Editors. Kelley Textbook of Rheumatology, 6th Ed, Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001;p. 1377-1390
5. Faridin. Kristal artropati selain gout. Dalam : Editor ; Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi IV, Jakarta : Pusat penerbitan FKUI, 2006;p. 1221-1223
6. Rosenthal AK and Ryan LM, Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. In : Koopman, Moreland LW, Editors. Arthritis and allied conditions, 15th Ed, Philadelphia : Lippincot William & Wilkins, 2005;p.2373-2397
7. Sanchis AM, Pascual E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninlamed joints of patients with CPPD related arthropathy. Ann Rheum Dis. 2005;64: 1769-1772
8. Lilicrap. Crystal Arthritis. Clin Med. 2007;7:60-64
9. Martinon F. Mechanisms of Uric Acid Crystal deposition. Rev Imun. 2010:218-232
10. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. Rheumatol J. 2007:47;1116-1121
11. Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease : ultrasonographic criteria proposed. Ann Rheum Dis. 2005;64 : 638-640
12. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V,et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. Ann Rheum Dis.2011:70;568-570
13. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V,et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. Ann Rheum Dis. 2011:70;571-575.

421

OSTEOARTRITIS

Joewono Soeroso, Harry Isbagio, Handono Kalim, Rawan Broto, Riardi Pramudiyo

PENDAHULUAN

Osteoartritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang berkaitan dengan kerusakan kartilago sendi. Vertebra, panggul, lutut dan pergelangan kaki paling sering terkena OA. Prevalensi OA lutut radiologis di Indonesia cukup tinggi, yaitu mencapai 15.5% pada pria, dan 12.7% pada wanita. Pasien OA biasanya mengeluh nyeri pada waktu melakukan aktivitas atau jika ada pembebanan pada sendi yang terkena. Pada derajat yang lebih berat nyeri dapat dirasakan terus menerus sehingga sangat mengganggu mobilitas pasien. Karena prevalensi yang cukup tinggi dan sifatnya yang kronik-progresif, OA mempunyai dampak sosio-ekonomik yang besar, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Diperkirakan 1 sampai 2 juta orang lanjut usia di Indonesia menderita cacat karena OA. Pada abad mendatang tantangan terhadap dampak OA akan lebih besar karena semakin banyaknya populasi yang berumur tua.

Terapi OA pada umumnya simptomatik, misalnya dengan pengendalian faktor-faktor risiko, latihan, intervensi fisioterapi, dan terapi farmakologis, pada OA fase lanjut sering diperlukan pembedahan. Untuk membantu mengurangi keluhan nyeri pada OA, biasanya digunakan analgetika atau obat anti-inflamasi non steroid (OAINS). Karena keluhan nyeri pada OA yang kronik dan progresif, penggunaan OAINS biasanya berlangsung lama, sehingga tidak jarang menimbulkan masalah. Di Amerika, penggunaan OAINS menelurkan sekitar 100.000 pasien tukak lambung dengan 10.000-15.000 kematian setiap tahun. Atas dasar masalah-masalah tersebut di atas, para ahli berusaha mencari terapi farmakologis yang dapat memperlambat progresifitas kerusakan kartilago sendi, bahkan kalau mungkin mencegah timbulnya kerusakan kartilago. Beberapa obat telah dan sedang dilakukan uji pada binatang maupun uji klinis pada manusia. Obat-obat baru tersebut sering disebut sebagai *chondroprotective agents* atau *disease modifying osteoarthritis drugs* (DMOADs).

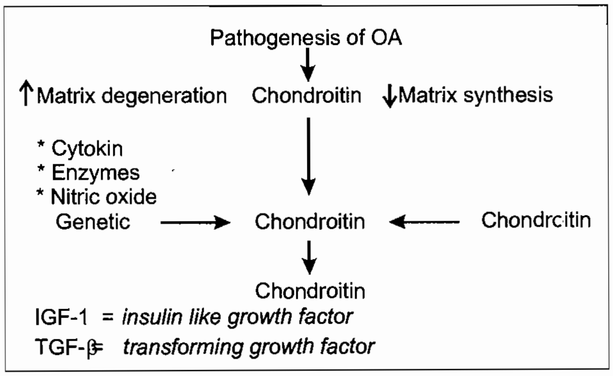
ETIOPATOGENESIS OSTEOARTRITIS

Berdasarkan patogenesisnya OA dibedakan menjadi dua yaitu OA primer dan OA sekunder. Osteoartritis primer disebut juga OA idiopatik yaitu OA yang kausanya tidak diketahui dan tidak ada hubungannya dengan penyakit sistemik maupun proses perubahan lokal pada sendi. OA sekunder adalah OA yang didasari oleh adanya kelainan endokrin, inflamasi, metabolik, pertumbuhan, herediter, jejas mikro dan makro serta imobilisasi yang terlalu lama. Osteoartritis primer lebih sering ditemukan dibanding OA sekunder (Woodhead, 1989; Sunarto, 1990; Rahardjo, 1994).

Selama ini OA sering dipandang sebagai akibat dari suatu proses ketuaan yang tidak dapat dihindari. Para pakar yang meneliti penyakit ini sekarang berpendapat bahwa OA ternyata merupakan penyakit gangguan homeostasis dari metabolisme kartilago dengan kerusakan struktur proteoglikan kartilago yang penyebabnya belum jelas diketahui (Woodhead, 1989). Jejas mekanis dan kimiawi pada sinovia sendi yang terjadi multifaktorial antara lain karena faktor umur, stres mekanis atau penggunaan sendi yang berlebihan, defek anatomik, obesitas, genetik, humoral dan faktor kebudayaan (Moskowitz, 1990). Jejas mekanis dan kimiawi ini diduga merupakan faktor penting yang merangsang terbentuknya molekul abnormal dan produk degradasi kartilago didalam cairan sinovial sendi yang mengakibatkan terjadi inflamasi sendi, kerusakan kondrosit dan nyeri (Ghosh, 1990: Pelletier, 1990). Osteoartritis ditandai dengan fase hipertrofi kartilago yang berhubungan dengan suatu peningkatan terbatas dari sintesis matriks makromolekul oleh kondrosit sebagai kompensasi perbaikan (*repair*) (Brandt, 1993). Osteoartritis terjadi sebagai hasil kombinasi antara degradasi rawan sendi, *remodelling* tulang dan inflamasi cairan sendi (Woodhead, 1989).

Beberapa penelitian membuktikan bahwa rawan sendi ternyata dapat melakukan perbaikan sendiri dimana kondrosit akan mengalami replikasi dan memproduksi matriks baru (Woodhead, 1989; Dingle, 1991). Proses perbaikan ini dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan suatu polipeptida yang mengontrol proliferasi sel dan membantu komunikasi antar sel. Faktor ini menginduksi kondrosit untuk mensistesis asam deoksiribonukleat (DNA) dan protein seperti kolagen serta proteoglikan. Faktor pertumbuhan yang berperan adalah *insulin-like growth factor (IGF-1), growth hormon, transforming growth factor* b *(TGF-*b*)* dan *coloni stimulating factors (CSFs)*. Faktor pertumbuhan seperti IGF-1 memegang peranan penting dalam proses perbaikan rawan sendi. Pada keadaan inflamasi, sel menjadi kurang sensitif terhadap efek IGF-1 (Pelletier, 1990).

Faktor pertumbuhan TGF-b mempunyai efek multipel pada matriks kartilago yaitu merangsang sintesis kolagen dan proteoglikan serta menekan stromelisin, yaitu enzym yang mendegradasi proteoglikan, meningkatkan produksi prostaglandin E_2 (PGE_2) dan melawan efek inhibisi sintesis PGE_2 oleh interleukin-1 (IL-1). Hormon lain yang mempengaruhi sistesis komponen kartilago adalah testosteron, b-estradiol, *platelet derivat growth factor (PDGF), fibroblast growth factor* dan kalsitonin (Moskowitz, 1990; Pelletier, 1991)



Gambar 1. Patogenesis OA. Proses perbaikan rawan sendi dan faktor keseimbangan antara sintesis matriks dan hilangnya matriks (sumber : Doherty & Jones, 1994)

Peningkatan degradasi kolagen akan mengubah keseimbangan metabolisme rawan sendi. Kelebihan produk hasil degradasi matriks rawan sendi ini cenderung berakumulasi di sendi dan menghambat fungsi rawan sendi serta mengawali suatu respons imun yang menyebabkan inflamasi sendi (Woodhead, 1989; Pelletier, 1990). Rerata perbandingan antara sintesis dan pemecahan matriks rawan sendi pada pasien OA kenyataannya lebih rendah dibanding normal yaitu 0,29 dibanding 1 (Dingle, 1991).

Pada rawan sendi pasien OA juga terjadi proses peningkatan aktivitas fibrinogenik dan penurunan aktivitas fibrinolitik. Proses ini menyebabkan terjadinya penumpukan trombus dan kompleks lipid pada pembuluh darah sub-kondral yang menyebabkan terjadinya iskemia dan nekrosis jaringan subkhondral tersebut (Ghosh, 1992). Ini mengakibatkan dilepaskannya mediator kimiawi seperti prostaglandin dan interleukin yang selanjutnya menimbulkan *bone angina* lewat subkhondral yang diketahui mengandung ujung saraf sensibel yang dapat menghantarkan rasa sakit (Moskowitz, 1987). Penyebab rasa sakit itu dapat juga berupa akibat dari dilepasnya mediator kimiawi seperti kinin dan prostaglandin yang menyebabkan radang sendi (Brandt, 1987), peregangan tendo atau ligamentum serta spasmus otot-otot ekstra artikular akibat kerja yang berlebihan (Ruoff, 1986). Sakit pada sendi juga diakibatkan oleh adanya osteofit yang menekan periosteum dan radiks saraf yang berasal dari medulla spinalis serta kenaikan tekanan vena intrameduler akibat stasis vena intramedular karena proses remodelling pada trabekula dan subkondrial (Moskowitz, 1987; Brandt, 1987).

Peran makrofag di dalam cairan sendi juga penting, yaitu apabila dirangsang oleh jejas mekanis, material asing hasil nekrosis jaringan atau CSFs, akan memproduksi sitokin aktivator plasminogen (PA) yang disebut katabolin. Sitokin tersebut adalah IL-1, IL-6, TNF-a dan b, dan interferon (IFN) a dan t (Moskowitz, 1990; Pelletier, 1990; Dingle, 1991). Sitokin-sitokin ini akan merangsang kondrosit melalui reseptor permukaan spesifik untuk memproduksi CSFs yang sebaliknya akan mempengaruhi monosit dan PA untuk mendegradasi rawan sendi secara langsung. Pasien OA mempunyai kadar PA yang tinggi pada cairan sendinya (Moskowitz, 1990). Sitokin ini juga mempercepat resorpsi matriks rawan sendi (Ghosh, 1992).

Interleukin-1 mempunyai efek multipel pada sel cairan sendi, yaitu meningkatkan sistesis enzim yang mendegradasi rawan sendi yaitu stromelisin dan kolagenosa, menghambat proses sintesis dan perbaikan normal kondrosit. Pada percobaan binatang ternyata pemberian human recombinant IL-1a sebesar 0,01 ng dapat menghambat sistesis glukoaminoglikan sebanyak 50% pada hewan normal (Dingle, 1991). Kondrosit pasien OA mempunyai reseptor IL-1 2 kali lipat lebih banyak dibanding individu normal (Pelletier, 1990) dan khondrosit sendiri dapat memproduksi IL-1 secara lokal (Dingle, 1991).

Faktor pertumbuhan dan sitokin tampaknya mempunyai pengaruh yang berlawanan selama perkembangan OA. Sitokin cenderung merangsang degradasi komponen matriks rawan sendi, sebaliknya faktor pertumbuhan merangsang sintesis, padahal IGF-1 pasien OA lebih rendah dibandingkan individu normal pada umur yang sama (Moskowitz, 1990; Pelletier, 1990). Percobaan pada kelinci membuktikan bahwa puncak aktivitas sintesis terjadi setelah 10 hari perangsangan dan kembali normal setelah 3-4 minggu (Dingle, 1991).

KELAINAN DISEKITAR RAWAN SENDI

Kelainan disekitar rawan sendi tergantung pada sendi yang terkena, tetapi prinsipnya adalah adanya tanda-tanda inflamasi sendi, perubahan fungsi dan struktur rawan sendi seperti persambungan sendi yang tidak normal, gangguan fleksibilitas, pembesaran tulang serta gangguan fleksi dan ekstensi, terjadinya instabilitas sendi, timbulnya krepitasi baik pada gerakan aktif maupun pasif.

Peran NO (nitric Oxide) pada Kerusakan Kartilago

NO merupakan gas yang diproduksi oleh berbagai sel tubuh dan mempunyai peran sentral pada pertahanan tubuh dan imunitas.Produksi NO di rangsang oleh *nitric oxide synthase* (NOS), dimana terdapat 3 *isoform* NOS:

- *Constitutively expressed* NOS (cNOS, mis; *neuronal* cNOS = ncNOS = *NOS-I*)
- *Endothelial* cNOS (ecNOS = *NOS-III*)
- *Inducible* NOS (iNOS=*NOS-II*)

*Neuronal*cNOS dan ecNOS adalah konstitutif dan fisiologis, sedangkan iNOS bersifat patologis. iNOS merangsang produksi NO berlebihan yang kemudian bereaksi dengan O_2 membentuk *peroksinitrit* yang toksik. Sakurai dkk. (1995), mendapatkan peningkatan kadar *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada pasien OA maupun reumatoid artritis (RA). Mc Innes (1996), juga melaporkan peningkatan kadar NO pada kultur kartilago pasien kedua penyakit tersebut.

Hayashi dkk (1997), juga mendapatkan adanya peningkatan ekspresi iNOS mRNA pada kartilago pasien OA. Pada eksplan (*kultur dari eksisi jaringan*) kartilago yang di tambah dengan *S-nitroso- acetyl penicillamine* (donor NO), juga terjadi peningkatan produksi *tumor necrosis factor* (TNF) a oleh makrofag dan sinoviosit. NO dapat bersifat *pro- inflamasi*, karena NO mempunyai efek vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler, walaupun secara kostitutif NO mempunyai efek *anti-inflamasi* (Tabel 2).

Efek NO terhadap kondrosit meliputi:

- inhibisi produksi kolagen dan proteoglikan
- aktivasi metaloproteinase
- meningkatkan kepekaan trauma oksidan lain (H_2O_2)
- menurunkan ekspresi IL-1 reseptor antagonis
- inhibisi polimerisasi aktin dan sinyal IL-1 integrin
- apoptosis (*programmed cell death*)

Kartilago normal tidak memproduksi NO kecuali atas rangsangan IL-1, tetapi pada eksplan kartilago pasien OA dan RA produksi NO masih berlangsung setelah 72 jam pada keadaan tanpa rangsangan *lipopolysacharide* (LPS), IL-1 atau TNF yang dapat memperpanjang waktu paruh NOS mRNA atau protein tertentu. Ini menunjukkan adanya *NOS up-regulating factors* lain pada kartilago yang meliputi:

1. sitokin dan *growth factors* produksi kondrosit
2. interaksi dengan komponen matriks yang meningkatkan *NOS*
3. difusi *soluble stimuli* ke matriks dari sumber sinovial lain.

Pada kartilago sendi sapi yang diberi stres oksidan, menunjukkan NO pada cairan sendi merupakan mediator apoptosis kondrosit yang tergantung IL-1 (*IL-1 dependent apoptosis*). Proses ini disertai deplesi *nicotiamide adenine dinucleotide* (NAD) dan aktivasi ensim *stress activated protein kinase* (SAPK). Pada kultur kartilago pasien OA

Tabel 1. Perbedaan dari [illegible]

	***Neuronal* cNOS (NOS-I)**	**Endothelial Cnos (NOS-III)**	***Inducible* NOS (iNOS atau NOS-II)**
Lokasi	Neuron susunan saraf pusat dan perifer, platelet, sel b, pankreas, sel epitel	Endotel, neuron, miosit jantung	Makrofag, endotel, kondrosit, hepatosit, sinoviosit, sel otot polos
Stimuli	NMDA, insulin, trombin	Asetilkolin, ADP, trombin, *shear stress*, VEGF	Endotoksin, Interferon g, IL-1, TNF α
Lokalisasi kromosom	12 (manusia)	7 (manusia)	17 (manusia), 11(tikus)
Lokalisasi enzim	Sitosol	Kaveolae	Sitosol

Tabel 2. Peran NO pada inflamasi

- Pro-inflamasi
- Vasodilatasi dan hiperpermeabilitas
- Hipotensi dan kolaps vaskular pada sepsis
- Efek sitotoksik
- Aktivasi *cyclo-oxygenase*
- Bereaksi dengan O2 membentuk peroksinitrit yang toksik
- Inhibisi sintesis NO pada artritis eksperimental
- Stimulasi produksi TNFα pada sinoviosit

juga ditunjukkan adanya deplesi NAD dan peningkatan aktivitas SAPK. Aktivasi SAPK juga merangsang produksi metaloproteinase pada kartilago dengan OA. Pada IL-1 *dependent apoptosis* IL-1 yang berperan adalah IL-1b.

Regulasi NO dan Mediator Radang pada Kartilago

Eksplan kartilago OA juga mengekspresikan *cyclooxygenase*-2 (COX-2) dan prostaglandin E_2 (PGE_2). Inhibisi NOS dengan *L-monomethyl-L-arginine* (L-NMA) meningkatkan PGE_2 maupun *matrix metalloproteinase*-3 (MMP-3) dua kali lipat pada kartilago OA, sedangkan penambahan nitroprusid natrium yang merupakan donor NO, dapat menghambat PGE2 dan MMP-3. Produksi spontan dari mediator inflamasi (NO dan PGE_2) pada eksplan kartilago OA dan RA menghasilkan stimuli yang berlanjut dengan degradasi kartilago, misalnya ekspresi IL-1b yang menyebabkan pelepasan NO dan PGE_2. IL-6, IL-8 dan TNF juga terlibat dalam degradasi kartilago. NO dan PGE_2 juga meningkatkan IL-17 yang independen dengan peningkatan IL-1b.

FAKTOR-FAKTOR RISIKO OSTEOARTRITIS

Untuk penyakit dengan penyebab yang tak jelas, istilah faktor risiko (faktor yang meningkatkan risiko penyakit) adalah lebih tepat. Secara garis besar faktor risiko untuk timbulnya OA (primer) adalah seperti di bawah ini. Harus diingat bahwa masing-masing sendi mempunyai biomekanik, cedera dan persentase gangguan yang berbeda, sehingga peran faktor-faktor risiko tersebut untuk masing-masing OA tertentu berbeda. Dengan melihat faktor-faktor risiko ini, maka sebenarnya semua OA individu dapat dipandang sebagai

- Faktor yang mempengaruhi predisposisi generalisata.
- Faktor-faktor yang menyebabkan beban biomekanis tak normal pada sendi-sendi tertentu.

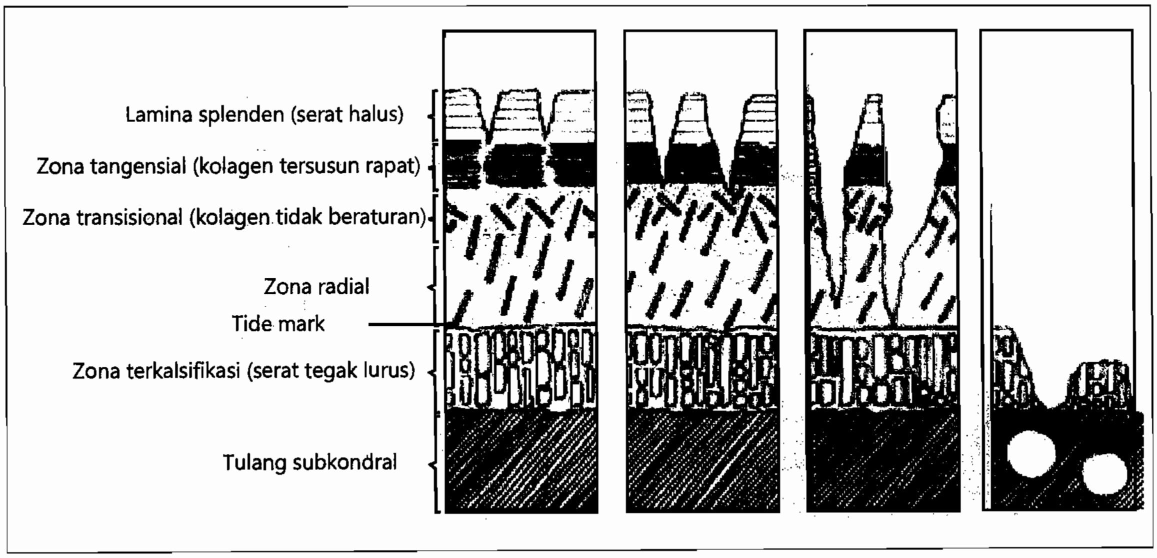
Kegemukan, faktor genetik dan jenis kelamin adalah faktor risiko umum yang penting.

Umur

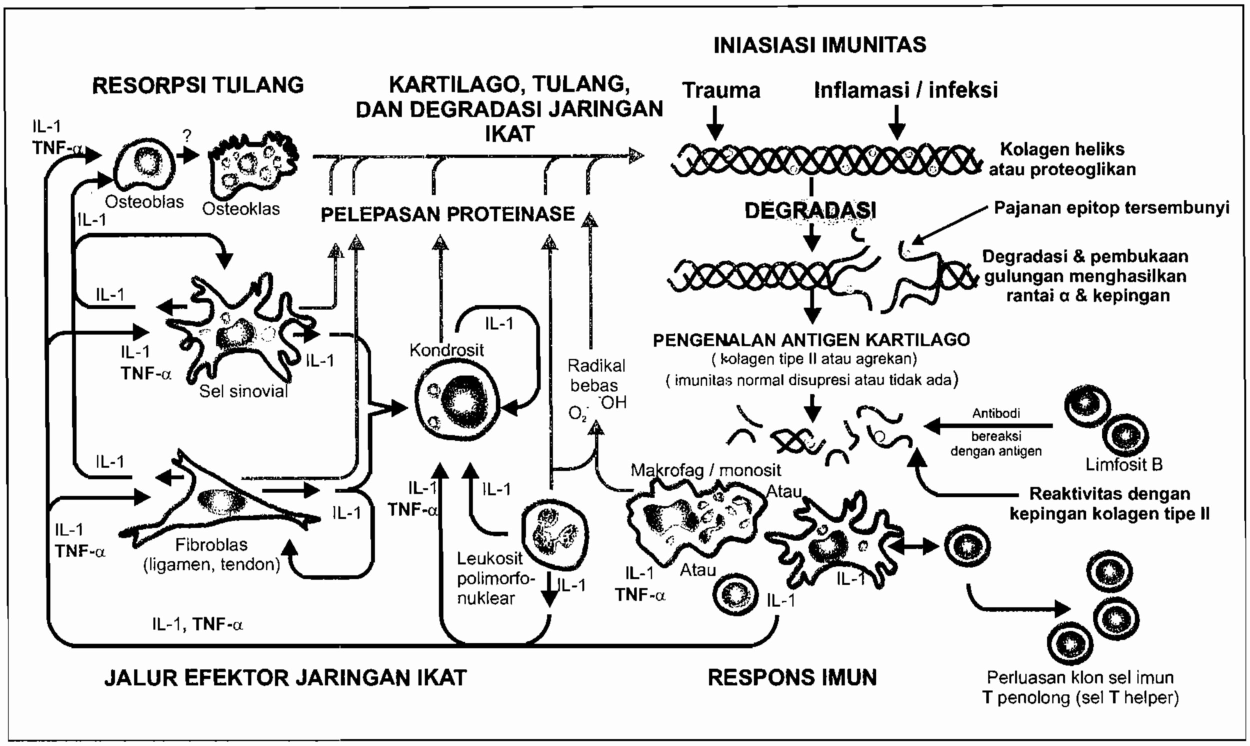
Dari semua faktor risiko untuk timbulnya OA, faktor ketuaan adalah yang terkuat. Prevalensi dan beratnya OA semakin meningkat dengan bertambahnya umur. OA hampir tak pernah pada anak-anak, jarang pada umur di bawah 40 tahun dan sering pada umur di atas 60 tahun. Akan tetapi harus diingat bahwa OA bukan akibat ketuaan saja. Perubahan tulang rawan sendi pada ketuaan berbeda dengan perubahan pada OA.

Jenis Kelamin

Wanita lebih sering terkena OA lutut dan OA banyak sendi, dan lelaki lebih sering terkena OA paha, pergelangan


Lamina splenden (serat halus)
Zona tangensial (kolagen tersusun rapat)
Zona transisional (kolagen tidak beraturan)
Zona radial
Tide mark
Zona terkalsifikasi (serat tegak lurus)
Tulang subkondral

Gambar 2. Peran sitokin IL-1 dan TNF-α pada komponen rawan sendi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan sendi


INIASIASI IMUNITAS
RESORPSI TULANG
KARTILAGO, TULANG, DAN DEGRADASI JARINGAN IKAT
Trauma
Inflamasi / infeksi
IL-1
TNF-α
?
Osteoblas
Osteoklas
IL-1
PELEPASAN PROTEINASE
Kolagen heliks atau proteoglikan
DEGRADASI
Pajanan epitop tersembunyi
Degradasi & pembukaan gulungan menghasilkan rantai α & kepingan
IL-1
IL-1
TNF-α
Sel sinovial
IL-1
IL-1
Kondrosit
Radikal bebas
$O_2^{\cdot}$ ˙OH
PENGENALAN ANTIGEN KARTILAGO
(kolagen tipe II atau agrekan)
(imunitas normal disupresi atau tidak ada)
Antibodi bereaksi dengan antigen
Limfosit B
IL-1
Makrofag / monosit
Atau
Reaktivitas dengan kepingan kolagen tipe II
IL-1
TNF-α
Fibroblas (ligamen, tendon)
IL-1
IL-1
TNF-α
IL-1
Leukosit polimorfonuklear
IL-1
IL-1
TNF-α
Atau
IL-1
IL-1
IL-1, TNF-α
JALUR EFEKTOR JARINGAN IKAT
RESPONS IMUN
Perluasan klon sel imun T penolong (sel T helper)

Gambar 3. Perubahan yang terjadi pada rawan sendi penderita osteoartritis (sumber : Moll, 1987)

tangan dan leher. Secara keseluruhan, di bawah 45 tahun frekuensi OA kurang lebih sama pada laki-laki dan wanita, tetapi di atas 50 tahun (setelah menopause) frekuensi OA lebih banyak pada wanita daripada pria. Hal ini menunjukkan adanya peran hormonal pada patogenesis OA.

Suku Bangsa

Prevalensi dan pola terkenanya sendi pada OA nampaknya terdapat perbedaan di antara masing-masing suku bangsa. Misalnya OA paha lebih jarang di antara orang-orang kulit hitam dan Asia daripada Kaukasia. OA lebih sering dijumpai pada orang-orang Amerika asli (Indian) daripada orang-orang kulit putih. Hal ini mungkin berkaitan dengan perbedaan cara hidup maupun perbedaan pada frekuensi kelainan kongenital dan pertumbuhan

Genetik

Faktor herediter juga berperan pada timbulnya OA misalnya, pada ibu dari seorang wanita dengan OA pada sendi-sendi interfalang distal (nodus Heberden) terdapat 2 kali lebih sering OA pada sendi-sendi tersebut, dan anak-anaknya perempuan cenderung mempunyai 3 kali lebih sering, daripada ibu dan anak perempuan-perempuan dari wanita tanpa OA tersebut. Adanya mutasi dalam gen prokolagen II atau gen-gen struktural lain untuk unsur-unsur tulang rawan sendi seperti kolagen tipe IX dan XII, protein pengikat atau proteoglikan dikatakan berperan dalam timbulnya kecenderungan familial pada OA tertentu (terutama OA banyak sendi).

Kegemukan dan Penyakit Metabolik

Berat badan yang berlebih nyata berkaitan dengan meningkatnya risiko untuk timbulnya OA baik pada wanita maupun pada pria. Kegemukan ternyata tak hanya berkaitan dengan OA pada sendi yang menanggung beban, tapi juga dengan OA sendi lain (tangan atau sternoklavikula). Oleh karena itu di samping faktor mekanis yang berperan (karena meningkatnya beban mekanis), diduga terdapat faktor lain (metabolik) yang berperan pada timbulnya kaitan tersebut. Peran faktor metabolik dan hormonal pada kaitan antara OA dan kegemukan juga disokong oleh adanya kaitan antara OA dengan penyakit jantung koroner, diabetes melitus dan hipertensi. Pasien-pasien osteoartritis ternyata mempunyai risiko penyakit jantung koroner dan hipertensi yang lebih tinggi daripada orang-orang tanpa osteoartritis.

Cedera Sendi, Pekerjaan dan Olah raga

Pekerjaan berat maupun dengan pemakaian satu sendi yang terus menerus (misalnya tukang pahat, pemetik kapas) berkaitan dengan peningkatan risiko OA tertentu. Demikian juga cedera sendi dan olah raga yang sering menimbulkan cedera sendi berkaitan dengan risiko OA yang lebih tinggi. Peran beban benturan yang berulang pada timbulnya OA masih menjadi pertentangan. Aktivitas-aktivitas tertentu dapat menjadi predisposisi OA cedera traumatik (misalnya robeknya meniscus, ketidak stabilan ligamen) yang dapat mengenai sendi. Akan tetapi selain cedera yang nyata, hasil-hasil penelitian tak menyokong pemakaian yang berlebihan sebagai suatu faktor untuk timbulnya OA. Meskipun demikian, beban benturan yang berulang dapat menjadi suatu faktor penentu lokasi pada orang-orang yang mempunyai predisposisi OA dan dapat berkaitan dengan perkembangan dan beratnya OA.

Kelainan Pertumbuhan

Kelainan kongenital dan pertumbuhan paha (misalnya penyakit Perthes dan dislokasi kongenital paha) telah dikaitkan dengan timbulnya OA paha pada usia muda. Mekanisme ini juga diduga berperan pada lebih banyaknya OA paha pada laki-laki dan ras tertentu.

Faktor-faktor Lain

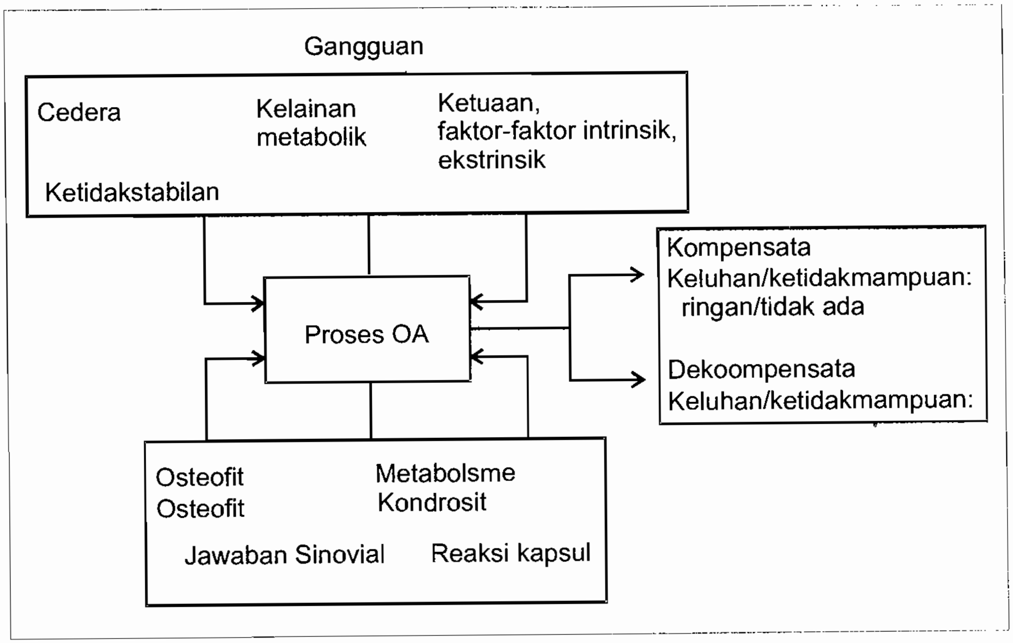
Tingginya kepadatan tulang dikatakan dapat meningkatkan risiko timbulnya OA. Hal ini mungkin timbul karena tulang yang lebih padat (keras) tak membantu mengurangi benturan beban yang diterima oleh tulang rawan sendi. Akibatnya tulang rawan sendi menjadi lebih mudah robek. Faktor ini diduga berperan pada lebih tingginya OA pada orang gemuk dan pelari (yang umumnya mempunyai tulang yang lebih padat) dan kaitan negatif antara osteoporosis dan OA. Merokok dilaporkan menjadi faktor yang melindungiuntuk timbulnya OA, meskipun mekanismenya belum jelas.

Faktor-faktor untuk Timbulnya Keluhan

Bagaimana timbul rasa nyeri pada OA sampai sekarang masih belum jelas. Demikian juga faktor-faktor apa yang membedakan OA radiografik saja (asimtomatik) dan OA simtomatik masih belum diketahui. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa wanita dan orang yang gemuk cenderung lebih sering mempunyai keluhan daripada orang-orang dengan perubahan yang lebih ringan. Faktor-faktor lain yang diduga meningkatkan timbulnya keluhan ialah hipertensi, merokok, kulit putih dan psikologis yang tak baik.

SENDI-SENDI YANG TERKENA

Adanya predileksi OA pada sendi-sendi tertentu (carpometacarpal I, metatarsofalangeal I, sendi apofiseal tulang belakang, lutut dan paha) adalah nyata sekali. Sebagai perbandingan, OA siku, pergelangan tangan, glenohumeral atau pergelangan kaki jarang sekali dan terutama terbatas pada orang tua. Distribusi yang selektif seperti itu sampai sekarang masih sulit dijelaskan. Salah satu teori mengatakan bahwa sendi-sendi yang sering tekena OA adalah sendi-sendi yang paling akhir mengalami perubahan-perubahan evolusi, khususnya dalam kaitan dengan gerakan mencengkeram dan berdiri dua kaki. Sendi-sendi tersebut mungkin mempunyai rancang bangun yang sub optimal untuk gerakan-gerakan yang mereka lakukan, mempunyai cadangan mekanis yang tak mencukupi, dan dengan demikian lebih sering gagal daripada sendi-sendi yang sudah mengalami adaptasi lebih lama.



Gambar 4. Penggambaran OA sebagai suatu proses perbaikan yang dapat kompensata atau gagal dalam jawaban pada berbagai gangguan

RIWAYAT PENYAKIT

Pada umumnya pasien OA mengatakan bahwa keluhan-keluhannya sudah berlangsung lama, tetapi berkembang secara perlahan-lahan.

Nyeri Sendi

Keluhan ini merupakan keluhan utama yang seringkali membawa pasien ke dokter (meskipun mungkin sebelum-nya sendi sudah kaku dan berubah bentuknya). Nyeri biasanya bertambah dengan gerakan dan sedikit berkurang dengan istirahat. Beberapa gerakan tertentu kadang-kadang menimbulkan rasa nyeri yang lebih dibanding gerakan yang lain. Nyeri pada OA juga dapat berupa penjalaran atau akibat radikulopati, misalnya padaOA servikal dan lumbal. OA lumbal yang menimbulkan stenosis spinal mungkin menimbulkan keluhan nyeri di betis, yang biasa disebut dengan *claudicatio intermitten.*

Hambatan Gerakan Sendi

Gangguan ini biasanya semakin bertambah berat dengan pelan-pelan sejalan dengan bertambahnya rasa nyeri.

Kaku Pagi

Pada beberapa pasien, nyeri atau kaku sendi dapat timbul setelah imobilitas, seperti duduk di kursi atau mobil dalam waktu yang cukup lama atau bahkan setelah bangun tidur.

Krepitasi

Rasa gemeretak (kadang-kadang dapat terdengar) pada sendi yang sakit.

Pembesaran Sendi (deformitas)

Pasien mungkin menunjukkan bahwa salah satu sendinya (seringkali terlihat di lutut atau tangan) secara pelan-pelan membesar.

Perubahan Gaya Berjalan

Gejala ini merupakan gejala yang menyusahkan paasien. Hampir semua pasien OA pergelangan kaki, tumit, lutut atau panggul berkembang menjadi pincang. Gangguan berjalan dan gangguan fungsi sendi yang lain merupakan ancaman yang besar untuk kemandirian pasien OA yang umumnya tua.

PEMERIKSAAN FISIS

Hambatan Gerak

Perubahan ini seringkali sudah ada mekipun pada OA yang masih dini (secara radiologis). Biasanya bertambah berat dengan semakin beratnya penyakit, sampai sendi hanya bisa dogoyangkan dan menjadi kontraktur. Hambatan gerak dapat konsentris (seluruh arah gerakan) maupun ekser tris (salah satu arah gerakan saja).

Krepitasi

Gejala ini lebih berarti untuk pemeriksaan klinis OA lutut. Pada awalnya hanya berupa perasaan akan adanya sesuatu yang patah atau remuk oleh pasien atau dokter yang memeriksa. Dengan bertambah beratnya penyakit, krepitasi dapat terdengar sampai jarak tertentu. Gejala ini mungkin timbul karena gesekan kedua permukaan tulang sendi pada saat sendi digerakkan atau secara pasif di manipulasi.

Pembengkakan Sendi yang Seringkali Asimetris

Pembengkakan sendi pada OA dapat timbul karena efusi pada sendi yang biasanya tak banyak (< 100 cc). Sebab lain ialah karena adanya osteofit, yang dapat mengubah permukaan sendi.

Tanda-tanda Peradangan

Tanda-tanda adanya peradangan pada sendi (nyeri tekan, gangguan gerak, rasa hangat yang merata dan warna kemerahan) mungkin dijumpai pada OA karena adanya sinovitis. Biasanya tanda-tanda ini tak menonjol dan timbul belakangan, seringkali dijumpai di lutut, pergelangan kaki dan sendi-sendi kecil tangan dan kaki.

Perubahan Bentuk (deformitas) Sendi yang Permanen

Perubahan ini dapat timbul karena kontraktur sendi yang lama, perubahan permukaan sendi, berbagai kecacatan dan gaya berdiri dan perubahan pada tulang dan permukaan sendi.

Perubahan Gaya Berjalan

Keadaan ini hampir selalu berhubungan dengan nyeri karena menjadi tumpuan berat badan. Terutama dijumpai pada OA lutut, sendi paha dan OA tulang belakang dengan stenosis spinal. Pada sendi-sendi lain, seperti tangan bahu, siku dan pergelangan tangan, osteoartritis juga menimbulkan gangguan fungsi.

PEMERIKSAAN DIAGNOSTIK

Diagnosis OA biasanya didasarkan pada gambaran klinis dan radiografis.

Radiografis Sendi yang Terkena

Pada sebagian besar kasus, radiografi pada sendi yang terkena osteoartritis sudah cukup memberikan gambaran diagnostik yang lebih canggih.

Gambaran radiografi sendi yang menyokong diagnosis OA ialah:

- Penyempitan celah sendi yang seringkali asimetris (lebih berat pada bagian yang menanggung beban).
- Peningkatan densitas (sclerosis) tulang subkondral.
- Kista tulang
- Osteofit pada pinggir sendi
- Perubahan struktur anatomi sendi.

Berdasarkan perubahan-perubahan radiografi di atas, secara radiografi OA dapat digradasi menjadi ringan sampai berat (kriteria Kellgren dan Lawrence). Harus diingat bahwa pada awal penyakit, radiografi sendi seringkali masih normal.

Pemeriksaan penginderaan dan radiografi sendi lain.

- Pemeriksaan radiografi sendi lain atau penginderaan magnetik mungkin diperlukan pada beberapa keadaan tertentu. Bila osteoartritis pada pasien dicurigai berkaitan dengan penyakit metabolik atau genetik seperti alkaptonuria, *oochronosis,* displasia epifisis, hiperparatiroidisme, penyakit Paget atau hemokromatosis (terutama pemeriksaan radiografi pada tengkorak dan tulang belakang).
- Radiografi sendi lain perlu dipertimbangkan juga pada pasien yang mempunyai keluhan banyak sendi (osteoartritis generalisata).
- Pasien-pasien yang dicurigai mempunyai penyakit-penyakit yang meskipun jarang tetapi berat (osteonekrosis, neuropati Charcot, *pigmented sinovitis*) perlu pemeriksaan yang lebih mendalam. Untuk diagnosis pasti penyakit-penyakit tersebut seringkali diperlukan pemeriksaan lain yang lebih canggih seperti sidikan tulang, penginderaan dengan resonansi magnetic (MRI), artroskopi dan artrografi.
- Pemeriksaan lebih lanjut (khususnya MRI) dan mielografi mungkin juga diperlukan pada pasien dengan OA tulang belakang untuk menetapkan sebab-sebab gejala dan keluhan-keluhan kompresi radikular atau medulla spinalis.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Hasil pemeriksaan laboratorium pada OA biasanya tak banyak berguna. Darah tepi (hemoglobin, leukosit, laju endap darah) dalam batas-batas normal, kecuali OA generalisata yang harus dibedakan dengan artritis peradangan. Pemeriksaan imunologi (ANA, faktor reumatoid dan komplemen) juga normal. Pada OA yang disertai peradangan, mungkin didapatkan penurunan viskositas, pleositosis ringan sampai sedang, peningkatan ringan sel peradangan (<8000/m) dan peningkatan protein.

PEMANTAUAN PROGRESIVITAS DAN *OUTCOME* OA

Terdapat 3 cara utama untuk memantau progresivitas dan *outcome* OA :

- Pengukuran nyeri sendi dan disabilitas pada pasien (*patient-related measures of joint pain and diability*), misalnya nilai algofungsional dari WOMAC, indeks beratnya nyeri lutut dan panggul.
- Pengukuran perubahan struktural (anatomi) pada sendi yang terserang (*measurement of the structural/ anatomical changes in the affected joints*) misalnya radiografi polos, MRI, artroskopi dan ultrasound frekuensi tinggi
- Pengukuran proses penyakit yang dinyatakan dengan perubahan metabolisme atau perubahan kemampuan fungsional dari rawan sendi artikular, tulang subkondral atau jaringan sendi lainnya (*measurements of the disease process exemplified by changes in metabolism or functional properties of the articular cartilage, subchondral bone or other joints tissues*) misalnya marker rawan sendi dalam cairan tubuh, skintigrafi tulang, pengukuran resistensi terhadap kompresi pada rawan sendi dengan mengukur kemampuan identasi atau penyebaran.

Nilai algofungsional, radiologik polos dan artroskopi telah banyak digunakan pada berbagai uji klinik OA, tetapi hanya nilai algofungsional saja yang telah divalidasi sebagai instrumen *outcome*

Foto polos sendi selama ini digunakan sebagai standard emas untuk menilai perubahan struktur sendi pada berbagai uji klinik penggunaan obat DMOA (*Disease Modifying Osteoartritis Drugs*). Kelemahan teknik ini terletak pada kenyataan bahwa teknik ini hanya dapat menilai secara tidak langsung, suatu *surrogate marker*, perubahan yang terjadi akibat destruksi rawan sendi dan bukan penilaian secara langsung proses yang terjadi pada rawan sendi. Hal yang sama ditemukan pada MRI, hingga saat ini MRI tidak dapat memantau kualitas dan komposisi rawan sendi, informasi yang diperoleh hanyalah pengukuran tidak langsung dari proses penyakit. Melihat hal tersebut maka diperlukan suatu metode yang secara cepat memberikan informasi dari fungsi, komposisi dan proses metabolik pada rawan sendi yang dapat digunakan untuk memantau hasil pengobatan.

Destruksi rawan sendi pada OA melibatkan proses degradasi matriks molekul yang akan dilepaskan kedalam cairan tubuh seperti dalam cairan sendi, darah dan urin. Beberapa marker molekular dari metabolisme matriks rawan sendi dapat digunakan dalam diagnosis, prognostik dan monitor penyakit sendi seperti pada RA dan OA dan dapat digunakan pula mengidentifikasi mekanisme penyakit pada tingkat molekular. Walaupun banyak publikasi yang telah melaporkan bahwa pada OA terjadi peningkatan pelepasan marker rawan sendi, tulang dan sinovia ke dalam cairan sendi, serum dan urin, namun penggunaan marker ini untuk memantau proses penyakit pada OA masih sukar dilakukan.

Kata *marker* telah digunakan pada berbagai keadaan. Pada OA maka yang dimaksud dengan marker ialah sitokin, enzim protease dan inhibitornya, komponen matriks rawan sendi dan fragmennya, antibodi terhadap kolagen rawan sendi dan membran protein kondrosit serta hormon pertumbuhan.

JENIS MARKER MOLEKULAR PADA OSTEOARTRITIS

Terdapat berbagai jenis marker molekular yang dapat ditemukan dalam cairan sinovia atau dalam serum pasien OA yang berasal dari berbagai komponen ekstraselular matriks (lihat tabel 3).

HUBUNGAN ANTARA KONSENTRASI MARKER DENGAN METABOLISME RAWAN SENDI

Hal yang perlu dipertimbangkan dalam hal marker molekular pada OA ialah :

- Pengetahuan tentang hubungan antara konsentrasi marker molekul dengan tingkat metabolisme dari rawan sendi.
- Pengetahuan tentang hubungan antara konsentrasi marker molekul pada berbagai cairan tubuh seperti pada cairan sendi, serum dan urin
- Pengaruh adanya perubahan tubuh seperti inflamasi

Tabel 3. Marker Molekular dalam Cairan Sendi dan Serum untuk Metabolisme Rawan Sendi pada OA

Marker	Proses	Marker OA pada cairan sendi	Marker OA pada serum
Cartilage			
Aggrecan			
Core Protein epitopes	Degradasi dari agregan	⇑	
Core Protein epitopes (cleavage site specificneoepitopes)	Degradasi dari agregan	⇑	
Keratan Sulfate epitopes	Degradasi dari agregan	⇑	⇑⇔⇓
Chondroitin sulfate ratio (846, 3B3, 7D4, etc.)	Sintesis/degradasi dari agregan	⇑	⇑
Chondroitin sulfate ratio 65/45	Sintesis/degradasi dari agregan	⇓	
Small proteoglicans	Degradasi dari proteoglikan kecil	⇑	
Cartilage matrix proteins			
Cartilage oligometric matrix protein	Degradasi dari COMP	⇑	⇑
Cartilage collagens			
Type II collagen C-propeptide	Sintesis dari kolagen tipe II	⇑	
Type II collagen α chain fragments	Degradasi dari kolagen tipe II	⇑	
Matrix metalloproteinases and inhibitors	Sintesis dan sekresi	⇑	⇑⇔
Meniscus			
Cartilage oligometric matrix protein	Degradasi dari COMP	⇑	
Small proteoglicans	Degradasi dari proteoglikan kecil		
Synovium			
Hyaluronan	Sintesis dari hialuronan	⇑	
Matrix metalloproteinases and inhibitors			
Stromelvsin (MMP-3)	Sintesis dan sekresi dari MMP-3		⇑⇔
Interstitial collagenase (MMP-1)	Sintesis dan sekresi dari MMP-1	⇑	⇔
Tissue inhibitors of metalloproteinases	Sintesis dan sekresi dari TIMPs	⇑	⇔
Type III collagen N-propeptide	Sintesis/degradasi dari kolagen tipe III	⇑	⇑
Bone		⇑	
Bone sialoprotein	Sintesis/degradasi dari BSP		⇑
Osteocalcin	Sintesis dari osteokalsin	⇑⇔	⇔
3-hidroxypyridinium crosslinks	Degradasi dari kolagen tulang	⇑⇔	

sinovial, gangguan fungsi hati dan fungsi ginjal terhadap konsentasi marker.
- Spesifitas dari marker molekul pada tulang rawan terutama pada rawan sendi.

Pengetahuan tentang hubungan antara perubahan konsentrasi marker pada berbagai cairan tubuh dan perubahan metabolisme matriks sangatlah terbatas. Sebagai contoh bahwa konsentrasi dari marker degradasi matriks dalam cairan tubuh tidak hanya tergantung pada tingkat degradasi matriks rawan sendi tetapi juga tergantung banyak faktor seperti kecepatan eliminasi (bersihan) fragmen molekul tersebut dari cairan tubuh dan jumlah matriks rawan sendi yang masih tersisa. Walaupun ada faktor perancu tersebut konsentrasi marker dalam cairan tubuh sangatlah erat hubungannya dengan tingkat metabolisme matriks molekul rawan sendi, Komponen yang seperti itu antara lain: agrekan, COMP (*cartilage ologomeric matrix protein*) dan *collagen II C -propeptide* yang nampak berubah konsentrasinya dalam cairan tubuh setelah cedera atau pada OA. Perubahan ini konsisten baik pada hewan percobaan in vivo atau pada rawan sendi OA *in vitro*

Identifikasi dari sumber asal fragmen molekul merupakan pula masalah dalam hubungan antara proses dengan jaringan. Suatu peningkatan pelepasan fragmen molekul ke dalam cairan tubuh dapat berasal dari suatu proses degradasi saja (dengan akibat kerusakan jaringan) atau sebagai akibat peningkatan degradasi yang bersamaan pula dengan peningkatan pembentukan baru/perbaikan (yang menghasilkan keadaan *steady state*), dengan demikan diperlukan marker untuk kondisi degradasi (misalnya fragmen agrekan) dan sintesis (misalnya *collagen II pro-peptide*)

Masalah lain ialah bila suatu marker katakanlah tidak berhubungan dengan proses degradasi tetapi hanyalah berhubungan dengan proses sintesis maka sumber spesifik fragmen tersebut perlu ditelusuri lebih lanjut. Suatu fragmen molekul yang telah diidentifikasi dapat berasal dari:
- pemecahan matriks baru yang belum masuk ke dalam matriks fungsional
- pemecahan matriks yang sudah matang

Selain itu masih ada masalah lagi ialah berasal dari kompartemen yang mana marker molekular yang ditemukan di cairan tubuh tersebut, apakah dari periselular, matriks teritorial atau matriks interteritorial

POTENSI PENGGUNAAN MARKER

Kebutuhan pemakaian marker berbeda tergantung pada kegunaannya yaitu untuk uji diagnostik, uji prognostik atau uji evaluatif.

Uji diagnostik biasanya lebih diarahkan pada kemampuan untuk nembedakan antara individu yang terserang dengan individu yang tidak terserang yang biasanya diekspresikan sebagai sensitivitas dan spesivitas uji tersebut

Uji evaluatif diarahkan pada kemampuan marker tersebut untuk memantau perubahan sepanjang waktu pada seorang pasien yang diekspresikan pada sensitivitas uji tersebut pada perubahan.

Uji diagnostik yang sering digunakan di bidang reumatologi misalnya pemeriksaan Faktor Reumatoid (RF) dan ANA pada Artritis reumatoid. Marker yang dapat digunakan sebagai uji diagnostik pada OA antara lain Keratan sulfat dalam serum yang dapat digunakan untuk uji diagnostik pada OA generalisata. Problema yang muncul ialah ternyata marker tersebut tidak seperti yang diharapkan walaupun marker serum ini erat hubungannya dengan degradasi proteoglikan rawan sendi, terdapat tumpang tindih di antara individu yang terserang dengan yang tidak terserang, selain itu marker ini dipengaruhi umur dan gender. Marker uji diagnostik lainnya ialah konsentrasi fragmen agrekan, fragmen COMP, metaloproteinase matriks dan inhibitornya dalam cairan sendi. Walaupun hasil penelitian menunjukkan tumpang tindih yang moderat, tetapi peneltian yang ada masih bersifat potong-lintang dan retrospektif, karena itu untuk dapat digunakan lebih luas perlu penelitian prospektif.

Marker sering pula digunakan untuk menentukan beratnya penyakit. Pada penyakit bukan OA misalnya pada penyakit tiroid maka TSH selain dapat digunakan sebagai uji diagnostik dapat pula digunakan untuk menentukan beratnya penyakit. Pada OA beratnya penyakit biasanya ditentukan dengan berbagai cara antara lain: derajat radiologik Kellgren dan Lawrence, jumlah kehilangan rawan sendi pada artroskopi dan derajat kapasitas fungsional pasien. Penggunaan marker molekular dapat digunakan sebagai tambahan dalam menentukan derajat penyakit. Penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan oleh karena marker molekular mempunyai potensi yang cukup besar dalam memberikan informasi tentang kualitas rawan sendi yang tidak dapat diperoleh dengan pemeriksaan lainnya.

Marker molekular dapat digunakan pula sebagai marker prognostik untuk membuat prediksi kemungkinan memburuknya penyakit. Pada OA maka hialuronan serum (bukan keratan sulfat) dapat digunakan untuk membuat prediksi pada pasien OA lutut akan terjadinya progresivitas OA dalam 5 tahun. Peningkatan COMP serum dapat membuat prediksi terhadap progresifitas radiologik pasien OA dalam 5 tahun. Seperti halnya dengan penggunaan untuk petanda lainnya maka marker untuk prognostik ini masih perlu diteliti lagi secara *prospektif* dan longitudinal dengan jumlah pasien yang lebih besar.

Marker dapat digunakan pula untuk membuat prediksi terhadap respons pengobatan, contoh pada penyakit bukan OA ialah pengukuran reseptor estrogen pada kanker payudara. Pada OA maka analisa dari fragmen matriks rawan sendi yang dilepaskan dan yang masih tertinggal dalam rawan sendi mungkin dapat memberikan informasi penting dari perangai proses metabolik atau peranan dari protease. Sebagai contoh maka fragmen agrekan yang dilepaskan dalam caiaran tubuh dan yang masih tertinggal dalam matriks, sangatlah konsisten dengan aktivitas 2 enzim proteolitik yang berbeda fungsinya terhadap matriks rawan sendi pada OA. Enzim tersebut ialah stromielisin dan agrekanase. Penelitian penggunaan marker ini sedang dikembangkan.

Marker dapat digunakan pula untuk monitor respons pengobatan. Marker ini perlu dikembangkan agar dapat digunakan dalam memantau hasil pengobatan dengan DMOA (*Disease modifyang osteoarthritic drugs*) yaitu obat yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakit.

PENGELOLAAN

Pengelolaan OA berdasarkan atas distribusinya (sendi mana yang terkena) dan berat ringannya sendi yang terkena. Pengelolaannya terdiri dari 3 hal

- Terapi non-farmakologis :
  - Edukasi atau penerangan;
  - Terapi fisik dan rehabilitasi;
  - Penurunan berat badan.
- Terapi farmakologis :
  - Analgesik oral non-opiat;
  - Analgesik topikal;
  - OAINS (obat anti inflamasi non steroid);
  - *Chondroprotective*;
  - Steroid intra-artikular
- Terapi Bedah :
  - Malaligment, deformitas lutut Valgus-Varus dsb;
  - *Arthroscopic debridement* dan *joint lavage*;
  - Osteotomi;
  - Artroplasti sendi total.

TERAPI NON-FARMAKOLOGIS

Penerangan

Maksud dari penerangan adalah agar pasien mengetahui sedikit seluk-beluk tentang penyakitnya, bagaimana menjaganya agar penyakitnya tidak bertambah parah serta persendiannya tetap dapat dipakai.

Terapi Fisik dan Rehabilitasi

Terapi ini untuk melatih pasien agar persendiannya tetap dapat dipakai dan melatih pasien untuk melindungi sendi yang sakit.

Penurunan Berat Badan

Berat badan yang berlebihan ternyata merupakan faktor yang akan memperberat penyakit OA. Oleh karenanya berat badan harus selalu dijaga agar tidak berlebihan. Apabila berat badan berlebihan, maka harus diusahakan penurunan berat badan, bila mungkin mendekati berat badan ideal.

TERAPI FARMAKOLOGIS

Analgesik Oral Non Opiat

Pada umumnya pasien telah mencoba untuk mengobati send ri penyakitnya, terutama dalam hal mengurangi atau menghilangkan rasa sakit. Banyak sekali obat-obatan yang dijual bebas yang mampu mengurangi rasa sakit. Pada umumnya pasien mengetahui hal ini dari iklan pada media masa, baik cetak (koran), radio maupun televisi.

Analgesik Topikal

Analgesik topikal dengan mudah dapat kita dapatkan dipasaran dan banyak sekali yang dijual bebas. Pada umumnya pasien telah mencoba terapi dengan cara ini, sebelum memakai obat-obatan peroral lainnya.

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS).

Apabila dengan cara-cara tersebut di atas tidak berhasil, pada umumnya pasien mulai datang kedokter. Dalam hal seperti ini kita pikirkan untuk pemberian OAINS, oleh karena obat gologan ini di samping mempunyai efek analgetik juga mempunyai efek anti inflamasi. Oleh karena pasien OA kebanyakan usia lanjut, maka pemberian obat-obatan jenis ini harus sangat berhati-hati. Jadi pilihlah obat yang efek sampingnya minimal dan dengan cara pemakaian yang sederhana, di samping itu pengawasan terhadap kemungkinan timbulnya efek samping selalu harus dilakukan.

Chondroprotective Agent

Yang dimaksud dengan *chondroprotective agent* adalah obat-obatan yang dapat menjaga atau merangsang perbaikan (*repair*) tulang rawan sendi pada pasien OA. Sebagian peneliti menggolongkan obat-obatan tersebut dalam *Slow Acting Anti Osteoarthritis Drugs* (SAAODs) atau *Disease Modifying Anti Osteoarthritis Drugs* (DMAODs). Sampai saat ini yang termasuk dalam kelompok obat ini adalah: tetrasiklin, asam hialuronat, kondroitin sulfat, glikosaminoglikan, vitamin-C, superoxide desmutase dan sebagaimya

- Tetrasiklin dan derivatnya mempunyai kemampuan untuk menghambat kerja enzim MMP dengan cara menghambatnya. Salah satu contoh adalah doxycycline, sayangnya obat ini baru dipakai pada hewan dan belum dipakai pada manusia.

- Asam hialuronat disebut juga sebagai *viscosupplement* oleh karena salah satu manfaat obat ini adalah dapat memperbaiki viskositas cairan sinovial, obat ini diberikan secara intra-artikular. Asam hialuronat ternyata memegang peranan penting dalam pembentukan matriks tulang rawan melalui agregasi dengan proteoglikan. Di samping itu pada binatang percobaan, asam hialuronat dapat mengurangi inflamasi pada sinovium, menghambat angiogenesis dan khemotaksis sel-sel inflamasi.
- Glikosaminoglikan, dapat menghambat sejumlah enzim yang berperan dalam proses degradasi tulang rawan, antara lain : hialuronidase, protease, elastase dan cathepsin B1 in vitro dan juga merangsang sintesis proteoglikan dan asam hialuronat pada kultur tulang rawan sendi manusia. Dari penelitian Rejholec tahun 1987 (dikutip dari Fife & Brandt, 1992) pemakaian glikosaminoglikan selama 5 tahun dapat memberikan perbaikan dalam rasa sakit pada lutut, naik tangga, kehilangan jam kerja (mangkir), yang secara statistik bermakna. Juga dilaporkan pada pemeriksaan radiologis menunjukkan progresivitas kerusakan tulang rawan yang menurun dibandingkan dengan kontrol.
- Kondroitin sulfat, merupakan komponen penting pada jaringan kelompok vertebrata, dan terutama terdapat pada matriks ekstraselular sekeliling sel. Salah satu jaringan yang mengandung kondroitin sulfat adalah tulang rawan sendi dan zat ini merupakan bagian dari proteoglikan. Menurut Hardingham (1998), tulang rawan sendi, terdiri dari 2% sel dan 98% matriks ekstraselular yang terdiri dari kolager dan proteoglikan. Matriks ini membentuk satu struktur yang utuh sehingga mampu menerima beban tubuh. Pada penyakit sendi degeneratif seperti OA terjadi kerusakan tulang rawan sendi dan salah satu penyebabnya adalah hilangnya atau berkurangnya proteoglikan pada tulang rawan tersebut. Menurut penelitian Uebelhart dkk (1998) pemberian kondroitin sulfat pada kasus OA mempunyai efek protektif terhadap terjadinya kerusakan tulang rawan sendi. Sedang Ronca dkk (1998) telah mengambil kesimpulan dalam penelitiannya tentang kondroitin sulfat sebagai berikut: efektivitas kondroitin sulfat pada pasien OA mungkin melalui 3 mekanisme utama, yaitu: 1) anti inflamasi; 2) efek metabolik terhadap sintesis hialuronat dan proteoglikan; 3) anti-degradatif melalui hambatan enzim proteolitik dan menghambat efek oksigen reaktif.
- Vitamin C, dalam penelitian ternyata dapat menghambat aktivitas enzim lisozim. Pada pengamatan ternyata vitamin C mempunyai manfaat dalam terapi OA. (Fife & Brandt,1992)
- Superoxide Dismutase, dapat dijumpai pada setiap sel mamalia dan mempunyai kemampuan untuk menghilangkan superoxide dan hydroxil *radicals*. Secara in vitro, radikal superoxide mampu merusak asam hialuronat, kolagen dan proteoglikan sedang hydrogen peroxyde dapat merusak kondrosit secara langsung. Dalam percobaan klinis dilaporkan bahwa pemberian superoxide dismutase ini dapat mengurangi keluhan-keluhan pada pasien OA.(Fifi & Brandt,1992)
- Steroid intra-artikular, pada penyakit artritis reumatoid menunjukkan hasil yang baik. Kejadian inflamasi kadang-kadang dijumpai pada pasien OA, oleh karena itu kortikosteroid intra artikular telah dipakai dan mampu mengurangi rasa sakit, walaupun hanya dalam waktu yang singkat. Penelitian selanjutnya tidak menunjukkan keuntungan yang nyata pada pasien OA, sehingga pemakaiannya dalam hal ini masih kontroversial.

TERAPI BEDAH

Terapi ini diberikan apabila terapi farmakologis tidak berhasil untuk mengurangi rasa sakit dan juga untuk melakukan koreksi apabila terjadi deformitas sendi yang mengganggu aktivitas sehari-hari.

REFERENSI

Adnan HM. Diagnosis arthritis rheumatoid dan perbandingannya arthritis-artritis lain. Kongres nasional I, Ikatan Reumatologi Indonesia, Semarang tgl. 28,29,30 Juli 1983, hal. 43-57.

Altman R, Asch E, Bloch D. et al. Development of criteria for the classifications of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis. Rheum. 1986;29 : 1039-44.

Bennet JC. Osteoarthritis. Controlling pain and stiffness; avoiding degenerative changes; pinpointing low back pain. Modern Medicine Nov 1981; 58-74.

Bland JH. Osteoarthritis. Pathology and clinical patern, in : Text Boox of Rheumatology. Vol II, Philadelphia, WB Saunders Coy, 1981 : 1471-90.

Bonomo I. Osteoarthritis. The management. In : Rheumatology, 1982; 7 : 64-9.

Brandt kd. Pathogenesis of Osteoarthritis. Text Boox of Rheumatology. Vol II, Philadelphia, WB Saunders Coy, 1981 : 1457-67.

Brandt KD. Management of osteoarthritis. In : Textboox of rheumatology. Eds : Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB. Philadelphia : WB Saunders Company, 1997 : 1394-1403.

Clancy RM, Amin A, Abramson S. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. Arthritis Rheum. 1998; 41:1141-51.

Clancy RM, Rediske J, Nijher N, Abramson SB. Activation of stress activated protein kinase in osteoarthritic cartilage: Evidence

for nitric oxide dependence at acr@rheumatology.org 1998.

Darmawan J, Wirawan S. Soenarto P, Soeharjo H. Prevalensi penyakit reumatik di pedesaan di Jawa Tengah. Simposium Reumatologi. Eds : Tanwir JM, Pramudiyo R, Tohamuslim A. Bandung : Universitas Padjadjaran 1987 : 20-36.

Fife RS1. A short history of Osteoarthritis. In : Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ. Eds. Osteoarthritis diagnosis and medical/surgical management. 2ed ed. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania 19106, USA, pp:11-14, 1992.

Fife RS2. Osteoarthritis. A Epidemiology, Pathology, and Pathogenesis. In : Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Eds. Primer on the Rheumatic Diseases. 11ed. Arthritis Foundation, Atlanta, Georgia, USA, pp : 216-217, 1997.

Fife RS & Brandt KD. Other approaches to therapy. In : Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ. Eds. Osteoarthritis Diagnosis and Medical/Surgical Management. 2nd ed. W.B. Saunders Coy, Philadelphia, Pennsylvania, USA, pp: 511-526, 1992.

Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. Ann. Inetrn Med 1988; 109: 18-24.

Goldie I. Osteoarthrosis; a review, Simposium Reumatologi di Jakarta 13 Maret 1982, hal 14-21.

Harry Isbagio. Tinjauan tentang praktek sekarang dan masa akan dating diagnosa dan penanganan klinik dari penyakit-penyakit reumatik yang banyak di Indonesia. Simposium Anti Rumatik Baru 19 Juni 1982, hal 11-29.

Huskisson EC. Pain in rheumatic disorders and its medical control. Kumpulan naskah nyeri pada pasien reumatik. Biennial Meeting IRA, Jakarta 9 Mei 1981, hal 23-28.

Hardingham T. Chondroitin sulfat and joint disease. In : Altman RD. Ed. Osteoarthritis and Cartilage. J Osteoarth Research Soci, 6 Supp A, p :3-5, 1998.

Hochberg MC. Osteoarthritis. B. Clinical features and treatment. In : Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Eds. Primer on the Rheumatic Diseases. 11ed. Arthritis Foundation, Atlanta, Georgia, USA, pp : 218-221, 1997.

Inoue H. Arthroscopic diagnosis and treatment of the arthritis (Abstr). 5th SEAPAL Congress of Rheumatology, Bangkok, 26 Jan 1984.

Kraus VB. Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. In : Snyderman R & Haynes BF. Eds. The Medical Clinics of North America. W.B. Saunders Coy. Philadelphia, Pensylvania, USA, 81, p : 85-112, 1997

Kuettner KE. Cartilage integrity and homeostasis In : Rheumatology. Editors : Klippel JH, Dieppe PA. St. Louis Mosby Company 1994: 6.6. 16.

Mathies H. Osteoarthrosis (degenerative joint disease). Characteristic features of the most important rheumatic disease. A practical diagnostic guide. Enlar Publishers Blask Switzerland, 1977 : 64-68.

Muirden KD. Treatment of osteoarthritis. Medical Progress 1980; 7(10):24-8.

Nasution AR. Penatalaksanaan penyakit reumatik pada usia lanjut. Acta Medica Indonesiana April/Sept 1979 : 39-50.

Nienhuis RLF. Gambaran Radiologik penyakit sendi. Kumpulan naskah nyeri pada pasien reumatik. Biennial Meeting IRA, Jakarta 9 Mei 1981, 66-73.

Uebelhart D, Thonar E. J-M.A, Jinwen Zhang, Williams JM. In : Altman RD. Ed. Osteoarthritis and Cartilage. J Osteoarth Research Soci, 6, Supp A, p : 6-13, 1998.

Poople AR. Cartilage in Health and Disease. In : Koopman WJ Ed. Arthritis and Allied Conditions. A Textboox of Rheumatology. 13th ed. William & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, pp : 225-308, 1997.

Pollison R. Non-Steroidal anti inflammatory drugs : Practical and theoritical considerations in their selection. Am J Med 1996; 100(2A): 2A-31S-2A-35S.

Presle N, Cipolletta N, Jouzeau JY, Netter P, Terlain B (1998) In vivo chondroprotection by NO synthase (NOS) inhibitor in IL induced arthritis at acr@rheumatology.org 1998.

Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti Inflamatory activity of chondroitin sulfate. In : Altman RD. Ed. Osteoarthritis and Cartilage. J Osteoarthr Research Soci, 6, Supp A, p: 14-21, 1998.

Robinson WD. Management of Degenerative Joint Disease. Idem No. 3, 1941-9.

Rodwan GP. Primer on the rheumatic diseases 7th Ed. JAMA 1973; 224 : 5 : 740-4.

Rodwan GP, Schumacer HR. Primer on the rheumatic diseases 8th Ed. Published by the Arthritis Foundation, Atlanta GA, 1983 : 104-8.

Schumacher HR. Osteoarthritis. What to do when it isn't just wear and tear. Modern Medicine 1978; 46 (20) : 46-58.

Soemargo Sastrodiwiryo. Aspek neurologik spondiloartrosis servikalis. Kumpulan naskah nyeri pada pasien penyakit reumatik. Biennial Meeting IRA, Jakarta 9 Mei 1981, 16-22.

Sokoloff L. the remodeling articular cartilage. Rheumatology 1982; 7 : 11-8.

Sterba G. The needle. A useful technique for evaluating inflamed joints. Geriatrics 1981; 36 : 5 : 113-26.

Van der Korst JK. Osteoarthrosis. Penataran Berkala Reumatology, Jakarta 9-13 Agustus 1982, 57-63.

Wigley RD. Clinical diagnosis of osteoarthritis. Kongres Nasional I Ikatan Reumatologi Indonesia, Semarang Juli 1983, 35-42.

Zainal Effendi. Pengenalan praktis penyakit reumatik. The journal of the Indonesian Family Physician 1983; 3 (1) : 4-9.

422

REUMATIK EKSTRAARTIKULAR

Blondina Marpaung

PENDAHULUAN

Reumatik ekstraartikular (REA) adalah sekelompok penyakit dengan manifestasi klinik umumnya berupa nyeri dan kekakuan pada jaringan lunak, otot, atau tulang, tanpa hubungan yang jelas dengan sendi bersangkutan ataupun penyakit sistemik, serta tidak semuanya dapat dibuktikan apa penyebabnya.

Walaupun penyebab penyakit ini belum semuanya diketahui dengan pasti, namun terdapat dugaan kuat adanya faktor pencetus yang dapat menimbulkan penyakit ini, seperti beban kerja yang berlebihan, trauma, kelainan postural, usia yang lanjut, degenerasi jaringan ikat. dan juga beban stres psikologis seperti ketegangan jiwa, depresi berat ataupun frustrasi.

Reumatik ekstra artikular dapat diklasifikasikan dalam 5 kategori yaitu:

- Tendonitis dan bursitis seperti epikondilitis lateral (*tennis elbow*) dan bursitis trokanter
- Gangguan struktural seperti sindrom nyeri akibat kaki datar dan sindrom hipermobiliti.
- *Neurovascular entrapment* seperti sindrom *carpal tunnel* dan sindrom *thoracic outlet.*
- Sindrom miofasial regional dengan *trigger point* yang hampir sama dengan fibromialgia tetapi distribusi nyeri bersifat lokal, seperti pada sindrom sendi temporomandibular.
- Sindrom nyeri generalisata seperti fibromialgia dan sindrom multipel bursitis-tendonitis, kejadiannya lebih sering, bersifat kronik dan sulit untuk diterapi.

EPIDEMIOLOGI

Penyakit REA ini dapat dijumpai pada setiap golongan umur dalam derajat yang berbeda-beda, namun hanya sebagian kecil saja yang memberikan keluhan yang berat sehingga memerlukan pengobatan khusus.

Beberapa peneliti membuktikan bahwa penyakit ini lebih banyak dijumpai pada perempuan daripada pria dengan perbandingan 2:1. Penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa penyakit ini juga cukup banyak dijumpai. AR Nasution dkk di Jakarta (1983) mendapatkan 25% dari 4902 kasus penyakit reumatik yang berobat di RS Cipto Mangunkusumo. Di Medan, RS Dr. Pirngadi (1983) OK Moehad Sjah mendapatkan 10% dari kasus penyakit reumatik yang berobat adalah REA. Indrawan Mardik dkk di Semarang (1983) mendapatkan 41% dari 67 pasien reumatik yang diselidiki termasuk reumatik ekstra artikular, sedangkan Soenarto dkk di Semarang (1981) mendapatkan 1 kasus REA dari 65 kasus penyakit reumatik menahun yang diselidikinya.

FAKTOR PENYEBAB

Ada 3 penyebab utama nyeri dan inflamasi pada REA yaitu:

Mekanikal

Nyeri dapat terjadi oleh karena trauma, baik akut maupun kronik. Inflamasi yang selanjutnya terjadi akan menyebabkan pergerakan abnormal sekunder dan penambahan peregangan. Mekanisme ini yang terjadi pada beberapa entesopati dan bentuk-bentuk tenosinovitis atau bursitis tertentu. Di mana strukturnya menjadi teriritasi secara mekanis

Inflamasi

Inflamasi dapat terjadi akibat salah satu penyakit reumatik klasik. Nyeri osteoartritis sering berasal dari struktur periartikular.

Deposisi Kristal

Deposisi kristal kalsium sering dijumpai pada jaringan periartikular dan berperan penting dalam menginduksi reaksi inflamasi intermiten.

DESKRIPSI REUMATIK EKSTRA ARTIKULAR

Beberapa REA yang penting dan sering dijumpai pada umumnya diklasifikasikan dalam 4 bentuk di bawah ini.

Periartritis Kalsifik

Karakteristik periartritis kalsifik adalah dijumpainya deposisi agregat kristal yang mengandung kalsium di sekitar sendi. Biasanya mengandung hidroksiapatit, meskipun kadang dijumpai kristal kalsium pirofosfat dihidrat. Tempat yang biasanya dijumpai adalah pada tendon supraspinatus dekat sendi bahu; sendi interfalang distal dan sendi panggul apakah pada tendon rektus femoris ataupun trokanter mayor femoris

Entesopati

Karakteristik entesopati adalah *tenderness* dan inflamasi terlokalisasi pada insersi ligamen atau tendon. Dapat terjadi oleh karena peregangan traumatik atau akibat inflamasi reumatik yang mendasarinya. Contoh yang paling sering adalah *'tenis elbow'* atau epikondilitis lateral dan tendinitis achilles. Beberapa contoh lain adalah epikondilitis medial (epitrokleitis atau sering juga disebut *golfers elbow*), periartritis panggul, tendinitis pes anserinus.

Tenosinovitis

Tenosinovitis berbeda dengan entesopati. Pada entesopati insersi tendon dan ligamen teriritasi, sementara pada tenosinovitis sarung tendon sinovial mengalami inflamasi. Oleh karena itu tenosinovitis merupakan bagian dari sinovitis umum dan sering dijumpai pada penyakit reumatik. contoh tenosikonitis *de quervein*

Bursitis

Bursa sinovial dapat mengalami inflamasi dan nyeri pada suatu penyakit inflamasi sinovial sistemik seperti pada artritis reumatoid. Dapat menjadi rusak oleh karena trauma pada penonjolan tulang seperti pada lutut atau olekranon siku.

Di bawah ini dideskripsikan beberapa penyakit reumatik ekstra artikular berdasarkan lokasi bagian tubuh yang dikenai.

Bahu

Berbagai kelainan reumatisme ekstra artikular di bahu antara lain:

Rotator cuff tendinitis (impingement syndrome). *Rotator cuff tendinitis* adalah penyebab nyeri bahu yang paling sering dijumpai yang menyebabkan peradangan tendon pada subskapularis, supraspinatus, infraspinatus dan teres mayor yang disebabkan oleh deposit mikrokristal, penggunaan berlebihan, penekanan tendon atau penyakit degeneratif pada usia tua. Dicurigai adanya penyakit ini bila terdapat nyeri waktu abduksi aktif terutama pada sudut 60 ^{0} -120 ^{0}, nyeri hebat pada otot deltoid lateral dan nyeri biasanya dijumpai pada malam hari. Pada kasus yang lebih berat, nyeri dimulai pada awal abduksi dan dilanjutkan sepanjang *range of motion* (ROM). Spesifik dari pergerakan bahu ini adalah nyeri hebat terutama bila gerakan abduksi dikombinasi dengan rotasi. Progresivitas penyakit ini bisa ditemukan dalam keadaan akut maupun kronis. Pengobatan dengan: istirahat, obat oral anti inflamasi nonsteroid (NSAID), fisioterapi (pemanasan, *ultrasound*) maupun injeksi lokal kortikosteroid.

Frouzen shoulder syndrome. Pada penyakit ini terdapat keterbatasan gerak artikulus glenohumeral dan pada akhirnya sendi tersebut sukar digerakkan karena nyeri. Nyeri dirasakan pada bagian atas humerus dan menjalar ke lengan atas bagian ventral, skapula, lengan bawah, serta dirasakan terutama jika lengan atas digerakkan dan biasanya kambuh pada malam hari. Pasien datang dengan keluhan nyeri dan ngilu pada bahu serta gerakan sendi yang terbatas terutama dengan gerak abduksi dan elevasi. Terjadi obliterasi kapsul sendi serta fibrosis jaringan peri-kapsular atau periartritis sendi bahu. Biasanya menyerang individu di usia di atas 40 tahun, perempuan lebih sering terkena dibanding laki-laki dan sering sebagai problem sekunder atau bersamaan dengan penyakit bahu tipe lain, DM, osteoartritis. Penyebabnya bermacam-macam, tetapi yang sering adalah fraktur lengan dan bahu serta kontusio jaringan. Diagnosis ditegakkan dengan gejala klinis, tes rotasi dan pemeriksaan artrografi akan terlihat kapsulitis. Pengobatan tergantung pada berat ringannya penyakit, antara lain dengan: OAINS, injeksi lokal kortikosteroid dan silokain, fisioterapi dengan (pemanasan, *ultrasound*, dan *short wave diatermi*), manipulasi sendi dengan anestesi umum dan blok pada *ganglion stellate*.

Tendinitis Bisipital. Manifestasi klinis yang dijumpai yaitu nyeri yang sifatnya lebih difus terdapat di daerah anterior bahu. Nyeri biasanya kronis dan berkaitan dengan penekanan tendon bisep oleh akromion. Palpasi di daerah bisipital akan didapatkan lokasi *tenderness* dan ditemukan tingkatan derajat *tenderness* pada palpasi banding di sisi kontralateral. Nyeri direproduksi tendon bisipital pada posisi supinasi lengan bawah yang melawan tahanan (*Yergason's sign*), fleksi bahu melawan tahanan (*speed's test*) atau dengan ekstensi bahu. *Tendinitis bisipital* dan *rotator cuff tendonitis* bisa terjadi pada waktu yang bersamaan. Pengobatan antara lain dengan; istirahat, fisioterapi dengan (pemanasan, *ultrasound*), latihan pasif diikuti dengan jarak gerakan aktif, OAINS, injeksi lokal kortikosteroid dosis kecil disekitar sarung tendon.

Thoracic Outlet syndrome. *Thoracic outlet syndrome* adalah sekumpulan gejala yang diakibatkan adanya kompresi di jaringan neurovaskular pada pleksus brakial dan arteri/vena subklavikula. Jaringan neurovaskular tersebut berada di pinggir bawah tulang iga pertama, di depan otot anterior sklaneus dan di belakang otot medius sklaneus. Gambaran klinis tergantung pada bagian mana yang tertekan, apakah pembuluh saraf, pembuluh darah atau kedua-duanya. Gejala neurologis adalah yang paling tersering ditemukan berupa nyeri, parestesia, dan hilang rasa di mana disebarkan dari leher dan bahu ke daerah lengan dan tangan terutama jari ke 4 dan 5. Tanda awal atau sudah terjadinya perburukan gejala didapati sewaktu aktivitas terutama dengan abduksi bahu. Kelemahan dan atropi dari otot intrinsik sering terlambat ditemukan. Gejala vaskular yang muncul adalah gangguan membedakan warna, demam, nyeri aktivitas, dan *Raynaud's phenomenon*. Insidens laki-laki lebih sering terkena dibanding perempuan. Diagnosis sulit ditegakkan, maka itu diperlukan beberapa pemeriksaan antara lain dengan *Adson test* didapati denyut nadi melemah sewaktu menarik napas dalam dan dengan *manuver hiperabduksi* di mana lengan diletakkan di atas kepala, ditemukan penurunan denyut nadi yang diindikasikan adanya kompresi arteri. pemeriksaan seperti ini bisa dijumpai positip pada individu normal. Managemen terapi adalah secara konservatif; difokuskan dengan menjaga postur tubuh dengan baik, relaksasi otot sklaneus dan pektoralis, mobilisasi skapula dan pasang korset di daerah otot bahu, injeksi anestesi lokal bila dijumpai *trigger point* pada otot sklaneus antikus.

Robekan Rotator Cuff. Robekan spontan *rotator cuff* pada orang muda jarang dijumpai bila tidak didapati penyakit yang mendasarinya, dan biasanya dihubungkan dengan trauma (terjatuh). Mengetahui adanya robekan yang kecil atau parsial (menyingkirkan inflamasi) sulit. Pengobatan sama dengan *rotator cuff tendinitis*.

Siku

Epikondilitis Lateral (Tennis Elbow) dan Epikondilitis Medial (Golfer's Elbow). Keadaan ini ditandai dengan ciri khas nyeri lokal subakut atau kronik pada bagian medial atau lateral sendi siku (regio epikondilus). Timbul akibat gerakan fleksi dan ekstensi pergelangan tangan berulang serta rotasi dan supinasi lengan bawah. Karena gerakan tadi terjadi secara simultan dan berulang, maka timbul inflamasi dan degenerasi didaerah otot ekstensor dan fleksor khususnya tendon ekstensor dan fleksor carpi radialis brevis. tendinitis lateral umumnya timbul pada mereka yang menggunakan lengannya secara berlebihan, misalnya mengangkat beban berat, gemar berkebun, pemain tenis atau golf, tukang cat, tukang las,tukang kayu, dokter gigi, terlalu sering berjabatan tangan (para pejabat atau politisi). Terjadi pada usia antara 20-50 tahun dan lebih dominan dijumpai pada laki-laki, serta menyerang lengan yang dominan tetapi kadang-kadang dapat bilateral. Gejala klinis ditandai dengan nyeri lokal di sekitar epikondilus lateral humeri atau epikondilus medialis, tidak dijumpai hambatan pada pergerakan sendi. Kekuatan menggenggam berkurang dan terjadi parestesia karena mekanisme persarafan di nervus radialis terganggu. Nyeri bertambah berat sewaktu dilakukan gerakan menggenggam dan lengan bawah diekstensikan dengan posisi pergelangan tangan dalam keadaan pronasi. Nyeri akan berkurang bila difleksikan lengan dan telapak tangan. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis, tes ekstensi dan menggenggam. Pengobatan dengan menghindari faktor pencetus atau penggunaan berlebihan pada otot lengan bawah, kompres dengan air dingin, imobilisasi dengan bidai mulai pergelangan tangan sampai siku, pemberian analgesik topikal maupun sistemik, OAINS, injeksi lokal kortikosteroid di daerah epikondilus lateralis dengan anastesi lokal, fisioterapi dengan diatermi gelombang pendek, program rehabilitasi dengan latihan khusus meregang dan menguatkan otot ekstensor lengan atas, tindakan tenotomi.

Bursitis olekranon. Pada bursitis olekranon, bursa yang menyelubungi prosesus olekranon membesar dan *tender*. Inflamasi dapat terjadi akibat pukulan langsung atau iritasi berulang yang disebabkan seringnya bersandar pada siku. Juga dapat terjadi sekunder akibat kondisi lain seperti artritis pirai atau artritis reumatoid, atau akibat infeksi bila ada *port d'entrée* bakteri.

Harus dilakukan aspirasi bursa dan setelah infeksi disingkirkan harus dilakukan injeksi kortikosteroid ke dalam sakus. Bursitis septik perlu dilakukan aspirasi berulang dan pemberian antibiotik.

Jari dan Tangan

Stenosing Tenosinovitis/Trigger finger (jari pelatuk). *Stenosing tenosynovitis* atau jari pelatuk adalah merupakan inflamasi sarung pembungkus tendon fleksor jari tangan. Akibatnya beberapa jari-jari tangan tidak dapat diekstensikan karena sudah terkunci oleh proses metaplasia kartilago membentuk nodul yang terperangkap pada daerah fibrotik sarung tendon sendi metakarpofalangeal. Gambaran klinis sangat bervariasi tergantung kepada tendon mana yang terlibat. Dijumpai adanya nyeri lokal pada jari yang terkena, gerakan makin lama makin kaku sampai suatu saat jari tak dapat diluruskan kembali yang terasa terutama pada malam hari serta kadang-kadang dapat muncul bengkak. *Tenosynovitis* bisa salah interpretasi sebagai artritis di daerah pergelangan tangan. Penyakit ini dapat timbul akibat penggunaan tangan berlebihan atau berulang, episode trauma pada telapak tangan, terkait dengan osteoartritis atau reumatoid atritis di tangan dan mungkin disebabkan penyakit-penyakit idiopatik. Jari yang sering terkena adalah jari manis dan ibu jari dan bila terjadi pada ibu jari disebut *trigger thumb* (ibu jari pelatuk). Bila terkena pada ≥3 jari tangan, mungkin dapat dipertimbangkan kaitannya dengan diabetes dan hipotiroid. Pengobatan adalah dengan mencegah penggunaan tangan yang berlebihan, imobilisasi jari tangan dengan pembidaian dalam posisi ekstensi selama 10 hari, fisioterapi dengan *ultrasound*, OAINS, injeksi infiltrasi kortikosteroid di sarung tendon, operasi dengan insisi transversal bila sangat perlu.

Tenosinovitis De Quervain. Adalah peradangan pada sarung tendon pergelangan tangan yang melibatkan abduktor polisis longus dan ekstensor polisis brevis yang menimbulkan nyeri lokal pada bagian radial pergelangan tangan. Keadaan ini sering kali diakibatkan oleh aktivitas berulang atau penggunaan berlebihan dari ibu jari dan pergelangan tangan atau muncul setelah kehamilan. Sering terjadi pada ibu-ibu yang mengangkat bayinya dan pada orang yang menggunakan tangan dengan aktivitas yang berulang seperti menyulam, menjahit, berkebun dan pekerjaan tangan lainnya yang menggunakan jarum atau rajutan, mengupas buah-buahan. Gejala klinis yang muncul adalah nyeri pada punggung pergelangan tangan, menjalar ke ibu jari dan lengan atas sisi radial. Pada pemeriksaan dapat dijumpai pembengkakan tendon di daerah prosesus stiloideus radii, panas dan merah. Sedangkan keluhan yang sering dikemukakan pasien adalah benda yang dipegang terlepas sendiri dari genggaman tangannya. Diagnosis disangkakan dengan menggunakan tes *Finkeilstein* yaitu nyeri bertambah dengan aduksi ibu jari deviasi ulnar. Pengobatan dengan imobilisasi dengan pembidaian, injeksi lokal kortikosteroid pada sarung tendon, OAINS, insisi sarung tendon bila terapi konservatif selama 4 minggu gagal.

Sindrom carpal tunnel. Sindrom *carpal tunnel* adalah penyebab parestesia dan mati rasa yang paling sering mengenai jari tangan pertama (ibu jari), jari kedua, jari ketiga dan jari keempat yang disebabkan oleh kompresi nervus medianus melalui terowongan (*tunnel*) karpal oseosa fibrosa. Pada pergelangan tangan, nervus medianus dan tendon fleksor berjalan melewati suatu terowongan yang berdinding kaku di mana di bagian dorsal dan sekitarnya dibatasi oleh tulang karpal dan di bagian volar dibatasi oleh ligamen karpalia transversal. Pada keadaan dimana terjadi penebalan ligamen karpalia transversal, adanya nodul seperti pada reumatoid artritis adanya retensi cairan pada perempuan hamil dapat menyebabkan kompresi nervus medianus. Penyakit ini sering dihubungkan dengan kehamilan, edema, trauma, osteoartritis, inflamasi artritis, gangguan infiltratif (*amiloidosis*), hipotiroid, DM, akromegali, penggunaan kortikosteroid dan estrogen. Gejala klinis yang ditimbulkan diawali dengan gangguan sensasi rasa seperti parestesia, mati rasa, sensasi rasa geli pada ibu jari, telunjuk dan jari tengah (persarafan n.medianus). Timbul nyeri pada jari-jari tersebut, dapat terjadi pada tangan dan telapak tangan. Mati rasa dan sensasi geli makin menjadi pada saat mengetuk, memeras, menggerakkan pergelangan tangan. Nyeri bertambah hebat pada malam hari sehingga terbangun dari tidur (*nocturnal pain*). Kadang kala pergelangan tangan terasa diikat ketat dan kaku gerak. Selanjutnya kekuatan tangan menurun, kaku dan terjadi atropi tenar. Pekerjaan yang berisiko menyebabkan sindrom *carpal tunnel* yaitu penjahit, pekerja garmen, juru tulis, juru ketik, penyortir surat tukang cuci pakaian, operator komputer. Beberapa pemeriksaan yang dapat membantu menegakkan diagnosis penyakit ini adalah tes provokasi (*phalen test* positif) yaitu nyeri bertambah dengan ekstensi maksimal atau fleksi maksimal pergelangan tangan selama 60 detik. *Tinnel's sign* yaitu perkusi ringan pada n.medianus pergelangan tangan timbul rasa nyeri yang menjalar ke lengan dan jari I, II, III. Tes torniket positif yaitu pemasangan tensimeter pada lengan atas dan dipertahankan selama 60 detik di atas tekanan sistolik kemudian dilepaskan, mengakibatkan rasa seperti ditusuk-tusuk jarum pada pergelangan tangan. Pemeriksaan elektromiografi juga dapat menunjukkan gangguan n.medianus. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis, *tinnel's sign, phalen's test*, tes torniket dan elektromiografi. Pengobatan dengan pemasangan bidai pada pergelangan tangan dalam posisi netral, injeksi lokal kortikosteroid pada area *carpal tunnel*, bila terapi konservatif gagal maka dilakukan pembedahan.

Panggul

Bursitis Trokanterik. Bursitis adalah peradangan bursa yang terjadi pada tempat perlekatan tendon atau otot dengan tulang oleh sebab yang belum diketahui dengan jelas. Gejala utama bursitis yaitu nyeri, pembengkakan lokal, panas dan merah. Meskipun sering, bursitis trokanterik kerap kali tidak terdiagnosis. Penyakit tersebut dominan muncul pada usia pertengahan hingga usia tua dan sedikit lebih sering didapati pada perempuan dibanding laki-laki. Gejala utamanya adalah nyeri di daerah trokanter mayor, nyeri tekan di atas daerah panggul lateral dan dapat menjalar kebawah, ke kaki atau lutut. Rasa nyeri terutama dirasakan pada malam hari dan bertambah nyeri kalau dibengkokkan, rotasi internal atau kalau mendapat penekanan. Nyeri secara intensif dirasakan sewaktu berjalan, gerakan yang bervariasi dan berbaring pada sisi yang terkena. Serangan bisa akut tetapi lebih sering secara bertahap, dengan gejala-gejala yang timbul didapati berbulan-bulan. Pada kasus kronis, pasien bisa mengemukakan perasaan nyeri pada lokasi tersebut dan klinisi sering kali gagal mengetahui penyakit tersebut sehingga terlambat untuk dikoreksi. Adakalanya, nyeri bisa menyerupai radikulopati, menyebar di daerah bagian lateral paha. Cara terbaik mendiagnosis bursitis trokanterik adalah dengan mempalpasi area trokanterik dan dijumpainya *tenderness point*. Nyeri spesifik didapat dengan tekanan yang dalam di area trokanterik. Perburukan nyeri bisa dijumpai dengan gerakan rotasi eksterna dan abduksi melawan tahanan. Patogenesis yang berperan adalah trauma lokal dan degenerasi, pada beberapa kasus bisa dijumpai dengan kalsifikasi. Keadaan yang dapat memberi kontribusi terhadap kejadian bursitis trokanterik yaitu adanya penyakit penyerta pada lokasi tersebut seperti OA panggul atau lumbar spin dan skoliosis. Pengobatan dengan injeksi lokal kortikosteroid, NSAID, menurunkan berat badan, memperkuat dan meregang otot gluteus medius dan iliotibial.

Bursitis illiopsoas (Illiopectinial). Bursa illiopsoas berbatasan; di belakang dengan otot illiopsoas, di anterior dengan sendi panggul, di lateral dengan pembuluh femoral. Prevalensinya dijumpai 15% dari seluruh gangguan regional panggul. Nyeri dijumpai pada sendi paha dan anterior paha apabila bursa sudah terlibat dan dapat menjalar sepanjang tungkai dan lutut. Nyeri bertambah berat dalam keadaan hiperekstensi pasif dari panggul dan kadang-kadang pada keadaan fleksi terutama dengan adanya tahanan. Guna mengurangi nyerinya, pasien memilih posisi fleksi dan rotasi eksternal panggul. Diagnosis dikonfirmasi dengan adanya riwayat trauma atau inflamasi artritis, gejala klinis, foto polos dan injeksi zat kontras ke daerah bursa atau dengan MRI. Secara umum bursitis illiopsoas respons terhadap terapi konservatif termasuk dengan injeksi kortikosteroid, eksisi dari bursa dapat dilakukan bila terjadi rekurensi penyakit.

Bursitis ischial (Ischiogluteal). adalah peradangan bursa yang disebabkan oleh trauma atau duduk yang berlama-lama pada kursi yang keras (*weaver's bottom*). Gejala klinis yang utama yaitu adanya nyeri pada bokong (pantat) dan nyeri sering bertambah berat dalam keadaan duduk atau tidur telentang dan dapat menjalar ke belakang paha. *Tenderness point* dapat dijumpai di daerah tuberositas iskial. Terapi dengan memakai bantal sebagai alas untuk duduk dan injeksi kortikosteroid biasanya dapat membantu.

Lutut

Beberapa struktur jaringan lunak di sekitar sendi lutut berpotensi menimbulkan nyeri. Tendonitis dan bursitis seringkali berkaitan dengan OA lutut atau penyakit artritis lainnya seperti RA. Contoh-contoh kasus misalnya kista popliteal atau Baker, bursitis anserina dan bursitis prepatellar atau *housemaid's knee*. Kadang-kadang, penting untuk menyingkirkan adanya infeksi terutama bila tanda-tanda inflamasi jelas terlihat (misalnya rasa hangat dan kemerahan).

Kista popliteal (Kista Baker). Penyakit ini harus diwaspadai kemungkinan suatu diseksi atau ruptur. Terlihat adanya pembengkakan lutut yang ringan mungkin merupakan tanda awal penyakit, berlanjut dengan distensi kista dan rasa tidak nyaman di lutut terutama dalam keadaan fleksi dan ekstensi penuh. Kista terlihat jelas sewaktu pasien berdiri dan diperiksa dari belakang. Dijumpai adanya penimbunan cairan atau efusi sinovial di antara sendi lutut dan bursa. Kista popliteal kerapkali timbul sekunder dari penyakit RA, OA dan gangguan internal lutut. Klinis yang muncul berupa pembengkakan yang difus dari betis, nyeri, kadang-kadang timbul eritema dan edema dikaki. Konfirmasi dengan arthrogram lutut bisa mengetahui adanya kista dan kemungkinan diseksi atau ruptur. *Ultrasound* dipakai membantu menegakkan diagnosa dan memonitor perkembangan penyakit. Jika diperlukan, venogram bisa menyingkirkan kemungkinan adanya tromboflebitis. Terapi dengan injeksi lokal kortikosteroid di daerah sendi lutut biasanya cepat mendapat perbaikan dan jika kista timbul akibat OA atau gangguan internal lutut dapat dilakukan pembedahan dengan memperbaiki lesi sendi guna men-cegah rekurensi kista.

Bursitis anserina. Bursitis anserina sering disalahtafsirkan sebagai OA lutut pada orang dewasa. Tampak dominan pada perempuan bertubuh gemuk, dijumpai pada usia pertengahan hingga usia tua dan sering didapati bersamaan dengan OA lutut. Klinis yang muncul yaitu rasa nyeri, *tenderness*, kadang-kadang membengkak dan terasa panas di bagian medial inferior dan distal garis sendi lutut. Nyeri bertambah berat bila naik tangga. Cedera (trauma), penggunaan berlebihan dan inflamasi merupakan penyebab dari kasus ini. Cedera bursa anserina terjadi karena tekanan 3-5 cm ke arah distal pada medial artikular *line* dan semakin parah bila lutut difleksikan. Terapi dengan istirahat, peregangan otot adduktor dan kuadrisep, injeksi kortikosteroid di daerah bursa.

Bursitis prepatelar (Housemaid's knee). Manifestasi klinis berupa bengkak superfisial pada tempurung lutut diakibatkan oleh trauma yang berulang-ulang. Keluhan yang khas pada lutut yaitu rasa nyeri sewaktu berlutut, terasa kaku, bengkak dan memerah pada bagian anterior lutut (*patella*). Penyebab yang paling sering karena lutut sering bertumpu pada lantai. Terapi dengan melindungi lutut dari trauma.

Tendinitis patellar. Tendinitis patellar atau *Jumper's knee* dijumpai predominan pada atlit yang harus berlari, melompat dan menendang berulang. Nyeri dan *tenderness* dijumpai di daerah tendon *patella*. Pengobatan mencakup istirahat, OAINS, es, *knee bracing* dan *stretching* dan penguatan kuadriseps dan otot *harmstring*. Injeksi kortikosteroid biasanya dikontraindikasikan oleh karena risiko ruptur. Diperlukan tindakan bedah pada beberapa kasus.

Kaki dan Pergelangan

Tendonitis achilles. Biasanya akibat trauma, aktivitas berlebihan pada atlit, penekanan sepatu yang terlalu sempit, dorsofleksi tiba-tiba dan inflamasi (*ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome*, gout, RA). Pada pemeriksaan tendon achilles, tampak pembengkakan, nyeri tekan dan nyeri pada gerakan dorsofleksi serta teraba krepitasi tepat di atas kalkaneus. Nyeri terasa pada pergerakan aktif dan pasif. Terapi dengan istirahat, OAINS, koreksi keadaan dan ukuran sepatu, meninggikan tungkai bawah waktu tidur, fisioterapi, injeksi kortikosteroid dapat memperburuk keadaan berupa ruptur tendon.

Fasiitis Plantaris. Merupakan salah bentuk entesopati, di mana terjadi inflamasi tempat insersi fasia plantaris pada kalkaneus. Sering terjadi pada usia 40 sampai 60 tahun dengan karakteristik nyeri pada area plantar tumit. Serangan biasanya bertahap atau diikuti beberapa trauma atau penggunaan berlebihan pada aktivitas atletik, berjalan terlalu lama dan memakai sepatu yang tidak sesuai. Nyeri karakteristik terjadi pada pagi hari dan bertambah berat waktu berjalan beberapa langkah. Setelah pemulihan awal, nyeri bisa memburuk di lain hari kemudian, khususnya setelah berdiri atau berjalan lama. Palpasi yang tipikal dirasakan di anteromedial pada tuberkel kalkaneus medial dari fascia plantaris. Secara umum pemeriksaan radiologis tidak menunjukkan kelainan. Terapi dengan mengurangi stres aktivitas, OAINS, memakai pembalut tumit, injeksi lokal kortikosteroid dan tindakan operasi.

Fibrositis

Fibrositis adalah peradangan pada jaringan ikat terutama pada batang tubuh dan anggota gerak, sehingga memberikan gejala kekakuan dan perasaan nyeri pada otot dan insersi tendon, tetapi tanpa ditemukan tanda objektif lokal yang lain. Rasa kekakuan terutama terjadi pada pagi hari, yang berlangsung selama kira-kira 30 menit yang diikuti kelemahan umum, bangun pagi yang kurang terasa segar dan badan terasa capek. Patogenesis fibrositis dihubungkan dengan timbulnya edema pada serat otot dan spasme otot akibat proses hipertonik otot. Penyakit ini lebih banyak dijumpai pada usia tua, di mana perempuan dua kali lebih sering dari pada pria. Fibrositis di negara Barat dijumpai pada 23% pasien kelainan muskuloskletal, sedangkan di Asia 21-31%. Terdapat tempat-tempat predileksi terjadinya gejala klinik fibrositis, di antaranya jaringan ikat subkutan, tempat insersi otot, aponeurosis otot *fascia*, ligamen dan tendon terutama pada daerah *trapezius* bagian tengah, iga kedua pada pertemuan antara bagian rawan dengan tulang, *epicondylus* lateralis 1-2 cm distal, origo *m. supraspinatus* dekat pertengahan skapula, daerah vertebra servikalis bawah, daerah vertebra lumbalis (L4-S1), bagian atas lateral *m. gluteus medius.*

Untuk menegakkan diagnosis fibrositis, selain tempat predileksi tersebut di atas juga dipakai kriteria: nyeri dan kekakuan lebih dari 3 bulan, nyeri tekan lokal, *tender point*, titik nyeri pada tempat yang berbeda, pemeriksaan laboratorium dan radiologis normal, kepribadian perfeksionis.

Pengobatan dapat berupa pemberian OAINS, diazepam, pemanasan, *massage*, rangsangan listrik, latihan fisik, sikap tubuh yang benar sewaktu duduk dan berdiri, psikoterapi dan darmawisata/berlibur.

Gangguan Dinding Dada Anterior

Nyeri dinding dada akibat gangguan muskuloskeletal sering sekali dijumpai. Nyeri juga dapat berupa nyeri menjalar ke dada sebagai akibat penyakit pada tulang servikal atau torakal. Ada 2 keadaan yang termasuk ke dalamnya yaitu *Tietze's Syndrome* dan kostokondritis. Karakteristik keduanya adalah *tenderness* dari tulang rawan kosta. Keduanya dibedakan dengan adanya pembengkakan lokal pada sindrom Tietze tetapi tidak pada kostokondritis. Biasanya penyakit dapat menyembuh sendiri. Pengobatan terdiri dari menenangkan hati, terapi panas, peregangan otot dinding dada atau injeksi lokal lidokain atau kortikosteroid ataupun keduanya.

PENATALAKSANAAN UMUM

Terapi Obat

Obat oral yang diberikan antara lain OAINS dan analgetik. OAINS mengurangi inflamasi dan nyeri. Sebagai tambahan untuk mengatasi nyeri dapat ditambahkan analgesik seperti asetaminofen. Penatalaksanaan komprehensif harus dilakukan tidak hanya dengan pemberian obat oral tetapi juga harus dievaluasi aspek penyebabnya dan dilakukan modifikasi aktivitas.

Injeksi Intra Lesi

Injeksi kortikosteroid, lidokain lokal biasanya bermanfaat untuk REA. Prinsip dasar injeksi intralesi mencakup teknik aseptik, penggunaan jarum ukuran kecil (25 gauge). Penggunaan kortikosteroid yang lebih larut dalam air akan mengurangi kemungkinan kelemahan tendon yang diinduksi oleh kortikosteroid atau kemerahan pasca injeksi.

Terapi Fisik

Tujuan terapi ini adalah meningkatkan fleksibilitas dengan peregangan, meningkatkan kekuatan otot dengan latihan resistif. Modalitas panas dan dingin akan menghilangkan nyeri dan merelaksasi otot. Tetapi manfaat jangka panjang masih dipertanyakan.

REFERENSI

Adnan M. Reumatik non artikular. Simposium RNA. Semarang. Oktober 1987; 8-14

Badsha H. Soft tissue rheumatism and joint injection techniques for family physicians. The Singapore Family Physician. 2002; 28(2): 19-27.

Biundo JJ. Regional rheumatic pain syndromes. In: Klippel JH. Editor. Primer on the rheumatic diseases. 11th Ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997. p.136-48.

Celiker R. Nonarticular rheumatism physiopathology and rehabilitation. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Editors. Kelley's textbook of rheumatology. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 417-27.

Effendi Z, Isbagio H, Setiyohadi B. Sindrom fibromialgia. Dalam: Noer S, Waspadji S, Rahman AM, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 1, Edisi ke 3. Jakarta: Balai penerbit FK UI; 1996. h. 97-107.

Freundlich B, Leventhal L. Diffuse pain syndromes. In: Klippel JH. Editor. Primer on the rheumatic diseases. 11th Ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997. p.123-6.

Jhon J, Peter E. Disorders of the joints. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 14th Ed. New York: Mc Graw Hill; 1998. p.1928-35

Katz JN, Simmons BP. Carpal tunnel syndrome. N Engl J Med. 2002; 23: 1807-12.

Muller D. Non articular rheumatism/regional pain syndrome. In: Wolf RE, Talaver F, Diamond H, Mechaber AJ, Weinstein A eds. eMedicine. Last updated November 17,2004. Available from http://www.emedicine.com/med/topic2934.htm cited on April 2005

Nasution AR, Harry Isbagio. Penyakit reumatik di Indonesia. Buku Naskah Lengkap Kongres Nasional I Ikatan Reumatologi Indonesia. Ikatan Reumatologi Indonesia. Semarang, 1983

Price GE. Rheumatology 6 - Localized rheumatism. In: Esdaile JM (ed). Clinical Basics. Canadian Medical Association Journal.2000; 163 (2): 176-83

Padang C, Nasution AR. Inflamasi ekstra-artikular. Maj. Kedok. Indon. 1992; 4 OK Moehad Sjah. Reumatik ekstra artikular. Dalam: Setiyohado B, Kasjmir YI, Mahfudzoh S, editor. Naskah lengkap Temu Ilmiah Reumatologi 2000. 62-9 (42): 199-203

Vischer TL. Non articular rheumatism. In: Dieppe PA, Bacon PA, Bamji AN, Watt I eds. Atlas of clinical rheumatology. New York: Gower Medical Publishing; 1986. p 20.02-14

423

NYERI SPINAL

Yoga I. Kasjmir

Nyeri merupakan salah satu gejala yang membawa pasien dengan kelainan muskuloskeletal mencari pertolongan. Nyeri ini lebih bersifat subyektif, sehingga menyulitkan untuk membuat suatu batasan. Namun demikian karakteristik nyeri seringkali membantu dalam hal mencari penyebab nyeri.

Nyeri spinal timbul akibat berbagai keadaan yang mengenai tulang belakang serta berbagai jaringan di sekitarnya yang berkaitan langsung atau bahkan nyeri pada daerah spinal yang merupakan nyeri alih dari tempat lain atau organ lain yang jauh dari vertebra.

Di bawah ini dibahas nyeri servikal dan nyeri pinggang bawah yang merupakan bagian dari nyeri spinal yang banyak ditemukan di masyarakat.

NYERI SERVIKAL

Walaupun insidensi nyeri servikal tidak sebanyak keluhan nyeri pinggang bawah, namun penelusuran terhadap nyeri tersebut seringkali menyulitkan para klinisi. Pada umumnya sebelum timbul nyeri servikal pasien mengeluh kaku servikal. Keluhan ini mulai menyerang pasien berusia 25-29 tahun dengan presentasi sebesar 25-30%. Pada mereka yang berusia di atas 45 tahun, prevalensinya meningkat sampai 50%.

Penyebab terbanyak nyeri servikal adalah artritis dan trauma, walaupun lebih tepat dikatakan adalah berbagai faktor mekanik yang mengganggu pergerakan. Gangguan pergerakan ini baik pada diskus, ligamen atau sendi dapat memberikan sensasi nyeri, rasa tidak enak di servikal bahkan disabilitas.

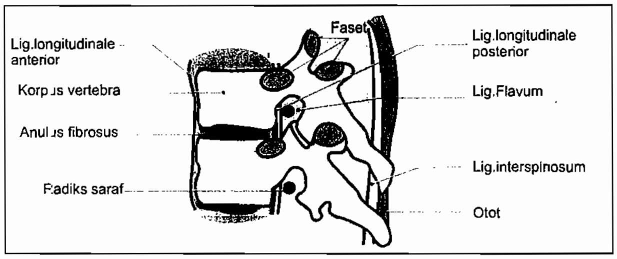
Terdapat beberapa istilah yang digunakan pada nyeri servikal ini dan berkaitan dengan proses penyebab yang mendasarinya. Di antaranya sindrom servikal (*cervical syndrome*) dimana nyeri servikal disebabkan oleh iritasi radiks saraf dalam foramen intervertebral atau spondilosis yang dikaitkan dengan proses degeneratif yang berasal dari penyakit pada diskus.

Anatomi

Banyak jaringan yang merupakan sumber nyeri pada daerah servikal. Umumnya rasa nyeri berasal dari jaringan lunak atau ligamen, radiks saraf, faset artikular, kapsul, otot serta dura. Nyeri dapat diakibatkan oleh iritasi, trauma, inflamasi, atau infeksi. Pada gambar 1, dapat dilihat berbagai jaringan di daerah servikal yang dapat merupakan sumber nyeri.

Di samping itu perlu diperhatikan adanya nyeri alih dari berbagai jaringan atau organ lain yang merupakan gambaran distribusi dermatomal yang dipersarafi oleh saraf servikal.

Pemahaman anatomi berbagai jaringan di servikal ini sangat membantu dalam menetapkan penyebab nyeri servikal.



Gambar 1. Anatomi vertebra servikal dan lokasi jaringan sumber nyeri

Evaluasi Klinis Nyeri Servikal

Pada umumnya tipe nyeri servikal, lokasi, frekuensi dan lamanya nyeri servikal berkaitan erat dengan pergerakan atau posisi. Seringkali tempat yang ditunjukkan pasien adalah merupakan sumber nyeri atau cerminan nyeri alih. Anamnesis yang cermat untuk mengetahui mekanisme timbulnya nyeri servikal dapat diperoleh dengan menanyakan pergerakan mana yang menimbulkan atau menambah rasa nyeri serta yang menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri pada servikal.

Banyak keadaan atau posisi servikal yang berkaitan dengan pekerjaan atau kebiasaan seseorang akan menimbulkan nyeri servikal tanpa disadari oleh yang bersangkutan. Jenis pekerjaan sebaiknya ditanyakan karena banyak posisi servikal tertentu pada jenis pekerjaan tertentu yang dapat memicu nyeri servikal ini.

Di samping itu faktor emosi dapat mendasari adanya perubahan postur tubuh maupun vertebra servikal serta mengakibatkan pula nyeri servikal. Tekanan yang berlebihan atau berkepanjangan akan menimbulkan iskemia dan menyebabkan tension myositis, kontraktur miostatik sebagai akibat proses adaptasi, yang menimbulkan rasa nyeri bila dilakukan tarikan, iritasi regangan miofasial pada periosteum tempat insersi otot, serta kompresi diskusi yang menetap.

Pada sindrom servikal, perlu dibedakan beberapa penyakit atau keadaan yang dapat menyebabkan nyeri pada servikal, yaitu gangguan lokal pada servikal, lesi yang menyebabkan nyeri servikal dan bahu, nyeri servikal yang disertai penjalaran akibat lesi tertentu dan sebagainya. Pada tabel 1, diperlihatkan berbagai penyebab yang dapat menimbulkan nyeri servikal.

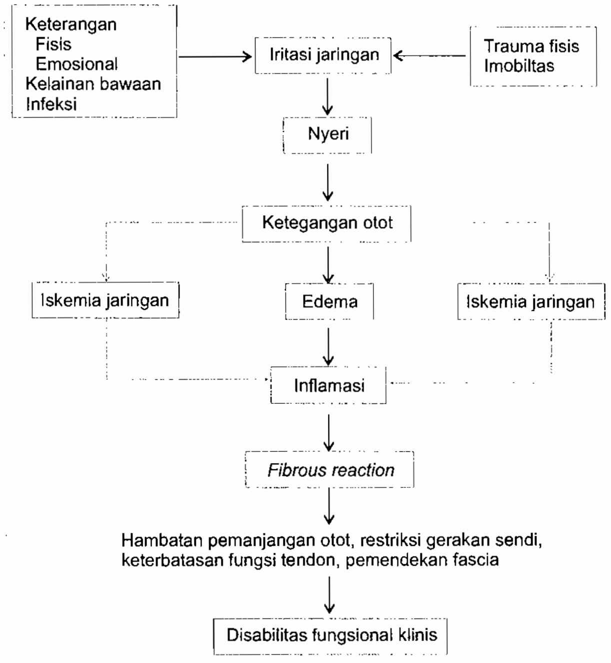
Nyeri pada servikal perlu dispesifikasi secara cermat seperti mula timbul (*onset*) nyeri, distribusi, kekerapan, apakah nyeri menetap atau hilang timbul, lama nyeri, kualitas nyeri, kaitan dengan gejala neurologis, lokasi nyeri dan sebagainya. Pada gambar 2. di bawah ini diperlihatkan algoritma mekanisme penyebab disabilitas dan nyeri servikal.

Tabel 1. Penyebab Sindrom Servikal

Gangguan lokal pada leher
- Osteoartritis
- Artritis reumatoid
- Artritis reumatoid juvenilis
- Tendinitis sternokleidomastoideus
- Strain servikal posterior akut
- Infeksi farings
- Limfadenitis servikal
- Osteomielitis
- Meningitis
- Spondilitis ankilosa
- Penyakit paget
- Tortikolis
- Keganasan (primer/metastasis)
- Neuralgia oksipital
- DISH (*diffuse idiophatic skeletal hyperostosis*)
- Demam reumatik
- Gout

Lesi yang mengakibatkan nyeri leher/bahu
- Gangguan postural
- Artritis reumatoid
- Sindrom fibrositis
- Trauma muskuloligamentum
- Osteoartritis
- Spondilosis servikalis
- Osteoartritis Intervertebral
- *Thoracic outlet syndrome*
- Trauma pada saraf

Lesi yang mengakibatkan nyeri leher disertai penjalaran nyeri
- Spondilosis servikalis
- Artritis reumatoid
- Osteoartritis
- Tumor medula spinalis
- Sindrom neurovaskular servikal



Gambar 2. Mekanisme timbulnya nyeri leher serta disabilitas servikal

Parestesia baik pada daerah muka, servikal atau sampai ujung jari menunjukkan adanya gangguan pada radiks saraf servikal. Keluhan ini dapat timbul unilateral maupun bilateral, seringkali berkaitan dengan pergerakn servikal.

Tekanan pada radiks saraf atau arterei vertebral, disfungsi autonom, spasme otot oksipital serta osteoartritis akan memberikan keluhan sakit kepala. Nyeri bersifat tumpul dan diperberat pula oleh gerakan servikal, batuk atau tarikan otot.

Beberapa gejala lain yang perlu diperhatikan adalaha keluhan pseudoangina pektoris, kekaburan pandangan, tinitus, disfagia, sesak napas, palpitasi serta nausea. Hal ini tergantung dari jenis kelaianan pada tulang servikal tersebut.

Untuk memudahkan penelusuran penyebab nyeri servikal ini dapat diperhatikan pembagian seperti berikut:

Nyeri servikal spesifik. Sifat nyeri biasanya terus menerus dan berlangsung lama yang disebabkan oleh penyakit tertentu seperti berbagai jenis artritis (osteoartritis, gout, artritis reumatoid, spondiloartropati seronegatif), infeksi keganasan, diabetes dan sebagainya.

Nyeri servikal non-spesifik. Durasi nyeri biasanya lebih pendek dan intermiten. Nyeri lebih banyak diakibatkan oleh proses gangguan biomekanik (spondilosis). Kelainan ini berkaitan dengan ruda paksa, postur salah dan penggunaan berlebih. Nyeri servikal golongan ini dibagi lagi menjadi tiga, yaitu: nyeri diskogenik, nyeri mielogenik dan nyeri neurogenik.

Nyeri diskogenik biasanya terasa tumpul atau linu dan dalam. Nyeri alih dirasakan didaerah skapula medial, bahu atas/belakang, dan bagian posterior lengan bawah sampai siku. Nyeri bertambah dengan fleksi servikal ke depan.

Nyeri mielogenik memberikan sensasi seperti bergelombang dan merujuk ke bawah spinal sampai ke ekstremitas.

Nyeri Neurogenik terasa lebih tajam, seperti tersengat atau terbakar. Penjalaran nyeri ke arah lengan dalam daerah dermatom radiks saraf.

Pemeriksaan Fisis

Memperhatikan postur tubuh pasien saat dilakukan anamnesis merupakan pemeriksaan fisis awal yang dapat membantu diagnosis. Biasanya postur tubuh tersebut mencerminkan keadaan sebenarnya keluhan nyeri servikal pasien, mengingat adanya faktor emosi yang tinggi dapat mengubah postur pasien saat pemeriksaan fisis sesungguhnya dilakukan.

Pemeriksaan lingkup sendi (*range of motion*) dilakukan baik secara aktif maupun pasif pada arah fleksi anterior atau ekstensi. Pada tindakan pemeriksaan pasif, perhatikan keterbatasan yang merupakan cerminan gangguan jaringan lunak, ligamen, kapsul atau otot yang berada di sekitar diskus serta sendi posterior. Fleksi lateral dan rotasi terjadi secara bersamaan. Bila terjadi keterbatasan gerak ke arah lateral ini biasanya akan dikompensasi oleh gerak bahu yang mengikuti arah fleksi lateral tersebut.

Adanya keterlibatan neurologis perlu ditetapkan seperti sensasi kesemutan pada tangan yang menunjukkan adanya iritasi radis servikal C6, C7, C8 dan refleks serta kekuatan otot. Biasanya gangguan neurologis yang terjadi bersifat *lower motor neuron*. Gambar 3 menunjukkan distribusi dermatom yang dipersarafi oleh saraf servikal.

Penetapan diagnostik nyeri servikal dapat lebih dipermudah apabila dilakukan serangkaian pemeriksaan khusus terhadap vertebra servikalis, yaitu: 1. tes kompresi kepala; 2. tes distraksi kepala; 3. tindakan valsava; 4. tes disfagia; 5. tes oftalmologik; 6. tes adson; 7. tes kelemahan dan atrofi otot; 8. tes penekanan bahu; 9. pemeriksaan refleks, serta 10. pemeriksaan terhadap daerah sekitar servikal.

Tes distraksi kepala akan menghilangkan nyeri yang diakibatkan oleh kompresi terhadap radiks saraf. Hal ini akan dapat diperlihatkan apabila kecurigaan iritasi radiks saraf lebih memberikan gejala dengan tes kompresi kepala, walaupun penyebab lain belum dapat disingkirkan.

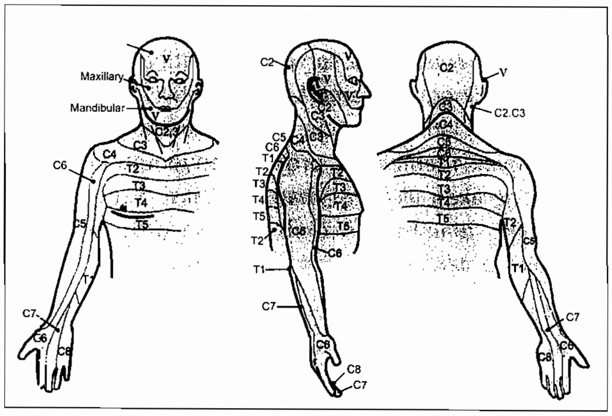
Pemeriksaan Radiologis

Foto polos. Evaluasi klinis lebih menentukan diagnosis penyebab nyeri servikal, sedangkan gambaran radiologis dapat memberikan bantuan data serta harus berhati-hati dalam mengambil kesimpulan. Fraktur atau dislokasi vertebra servikalis harus diketahui secara pasti, karena sangat menentukan penanganan yang akurat. Pemeriksaan dari sisi lateral dapat melihat dislokasi dengan mudah. Hasil ini diperkuat oleh posisi oblik untuk melihat foramen intervertebral yang menyempit. Untuk melihat adanya kemungkinan kecurigaan dislokasi perlu dibuat posisi yang tepat dan sesedikit mungkin melakukan manipulasi pada servikal. Apabila dislokasi terjadi ke arah anterior lebih dari setengah tebal korpus, maka perlu diketahui apakah telah terjadi kerusakan pada ligamen longitudinal, interspinosus dan faset. Subluksasi dapat dilihat dengan menggunakan posisi fleksi dan ekstensi penuh.

Mengingat keterbatasan gambaran diagnostik hanya dengan satu posisi foto polos vertebra servikalis ini, maka dianjurkan pemeriksaan dari sudut antero-posterior, foto antlanto-aksial dengan mulut terbuka, posisi lateral dan oblik. Akibat keadaan ini seringkali didapatkan ketidakcocokan hubungan antara gambaran foto polos servikal dengan manifestasi klinisnya.

Mielografi. Tindakan ini tidak memberikan hasil yang begitu baik, karena sempitnya kanalis spinalis. Dengan mielografi ini dapat dilihat kanal dura, ekstensi ke arah posterior dari diskus, penonjolan tulang ke dalam kanalis spinalis. Sedangkan diskografi yaitu dengan menyuntikan zat kontras ke dalam diskus hanya memberikan gambaran tentang diskus itu sendiri sebagai lokasi sumber nyeri.

Pencitraan resonansi magnetik (*magnetic resonance imaging*). Teknik ini banyak digunakan untuk melihat adanya kelainan kongenital, siringomielia, neoplasma medula spinalis, sklerosis multipel dan degenerasi diskus awal. Di samping itu bermanfaat pula dalam pemeriksaan terhadap kelainan ekstramedular dan trauma.



Gambar 3. Distribusi dermatom persarafan servikal

Elektrodiagnostik. Beberapa pemeriksaan ini membantu gambaran klinis. Di antaranya pemeriksaan elektromiografi (EMG), kecepatan hantar saraf (*nerve conduction velocity*/ NCV) dan *somatosensory evoked response* (SER). Dengan teknik ini dapat diperlihatkan adanya polineuropati difus, neuropati karena jepitan saraf fokal, radikulopati, miopati atau gangguan pada sambungan neuromuskular.

Penatalaksanaan

Dalam menghadapi pasien dengan nyeri servikal, perlu diperhatikan selain penyebabnya adalah berat ringannya gejala, ada tidaknya keterlibatan neurologis, serta beratnya gambaran radiologis.

Pengobatan pada Fase Akut Nyeri

Obat penghilang nyeri atau relaksan otot dapat diberikan pada fase akut. Obat-obatan ini biasanya diberikan selama 7-10 hari. Jenis obat-obatan yang banyak digunakan biasanya golongan salisilat atau anti inflamasi nonsteroid. Bila keadaan nyeri dirasakan begitu berat, kadang-kadang diperlukan analgetik golongan narkotik seperti kodein, meperidin, bahkan morfin. Ansiolitik dapat diberikan pada mereka yang mengalami ketegangan mental. Pada kondisi tertentu seperti nyeri yang diakibatkan oleh tarikan otot, tindakan latihan ringan yang diberikan lebih awal dapat mempercepat proses perbaikan. Kepala sebaiknya diletakkan pada bantal servikal sedemikian rupa yaitu sedikit dalam posisi fleksi sehingga terasa nyaman oleh pasien dan tidak mengakibatkan gerakan ke arah lateral. Istirahat memang diperlukan pada fase akut nyeri, terutama pada spondilisis servikalis/kelompok nyeri servikal non spesifik.

Tindakan Pengobatan Lanjutan

Traksi. Tindakan ini dilakukan apabila istirahat tidak dapat menghilangkan nyeri atau pada pasien dengan gejala yang berat dan mencerminkan adanya kompresi radiks saraf. Traksi dapat dilakukan secara terus menerus atau intermiten.

Latihan. Berbagai modalitas dapat diberikan pada penanganan nyeri pada servikal ini. Latihan ini dimulai pada akhir minggu pertama. Latihan mobilisasi servikal ke arah anterior, latihan mengangkat bahu atau penguatan otot banyak membantu proses penyembuhan nyeri. Hindari gerakan ekstensi maupun fleksi. Pengurangan nyeri yang diakibatkan oleh spasme otot dapat ditanggulangi dengan melakukan pijatan.

Cervical Collar. Pemakaian *cervical collar* lebih ditujukan untuk proses imobilisai serta mengurangi kompresi pada radiks saraf, walaupun belum terdapat satu jenis *collar* yang benar-benar dapat mencegah mobilisasi servikal. Salah satu jenis *collar* yang banyak digunakan adalah *SOMI brace* (*sternal occipital mandibular immobillizer*). *Collar* digunakan selama satu minggu secara terus menerus siang maupun malam dan penggunaannya diubah pada minggu kedua secara intermiten atau bila mengendarai kendaraan. Harus diingat bahwa tujuan imobilisasi ini bersifat sementara dan harus dihindari akibatnya yaitu di antaranya berupa atrofi otot serta kontraktur. Jangka waktu 1-2 minggu ini biasanya cukup untuk mengatasi nyeri pada nyeri servikal non spesifik. Apabila disertai dengan iritasi radiks saraf, adakalanya diperlukan waktu sampai 2-3 bulan.

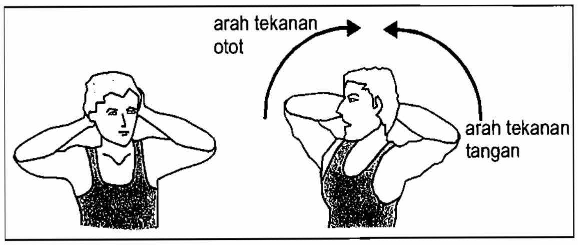
Operasi. Tindakan ini lebih banyak ditujukan pada keadaan yang disebabkan oleh kompresi terhadap radiks saraf atau pada penyakit medula spinalis yang berkembang lambat serta melibatkan tungkai sertai lengan. Pada penanggulangan kompresi tentunya harus dibuktikan dengan adanya keterlibatan neurologis serta tidak memberikan respons dengan terapi medikamentosa biasa.

Pencegahan nyeri servikal. Seluruh pasien nyeri servikal sebaiknya diberitahukan mengenai masalah yang dihadapinya serta memberikan gambaran pengobatan maupun instruksi yang harus dilakukan seperti posisi saat duduk, mengendarai kendaraan dan posisi servikal yang berkaitan dengan berbagai pekerjaan atau aktivitas sehari-hari.

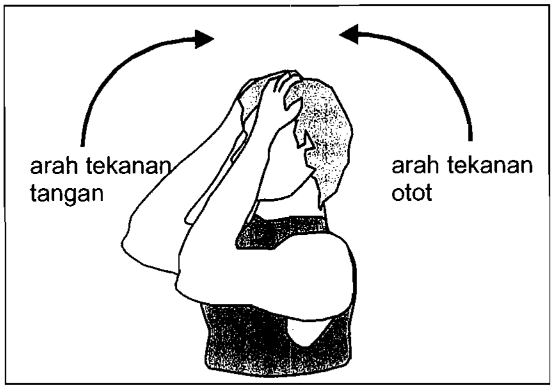
Anjuran pertama yang diberikan apabila timbul kembali nyeri servikal adalah menghindari semua kegiatan yang dapat menimbulkan rasa nyeri. Di samping itu penguatan otot-otot servikal harus dilakukan selama minimal 3 bulan secara intensif tiap hari dan dilanjutkan secara intermiten untuk seumur hidup.

Latihan penguatan otot-otot servikal adalah sebagai berikut;

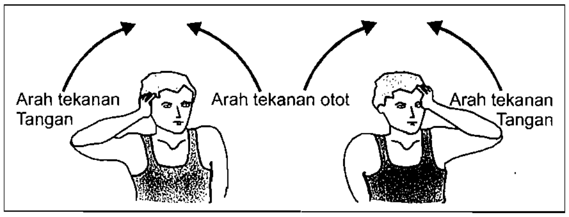
1. Dengan kedua tapak tangan di belakang kepala, lakukan dorongan ke depan dan otot-otot servikal berusaha mempertahankan kedudukan kepala agar tidak terjadi fleksi, selama 1 menit.



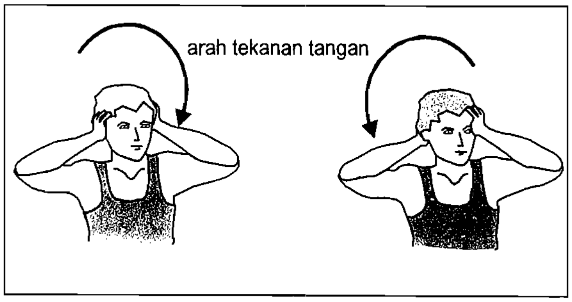
2. Dengan kedua tapak tangan di dahi, lakukan hal yang sama dengan cara 1, yaitu tangan mendorong kepala ke belakang sementara itu otot-otot servikal berusaha mempertahankan kepala agar tidak mengalami ekstensi. Lakukan tindakan ini selama 1 menit.



3. Pada posisi tangan kanan di pelipis kanan, lakukan dorongan ke arah kiri dan otot-otot servikal melawan gaya dorongan tersebut selama 1 menit, agar tidak terjadi fleksi lateral. Hal yang sama dikerjakan pada sisi kiri.



4. Pada posisi satu tangan kanan di dahi dan tangan kiri di belakang kepala, dilakukan putaran kepala ke arah kanan, sedangkan otot-otot servikal mempertahankan posisi kepala tetap menghadap ke depan. Lakukan hal yang sama untuk gerakan ke arah kiri.



DIAGNOSIS BANDING

Banyak penyakit atau kondisi patologis yang terdapat di luar vertebra servikalis memberikan manifestasi nyeri pada servikal. Di bawah ini dijelaskan berbagai penyakit serta proses patologik yang menimbulkan rasa nyeri.

Neck Sprain/Stain

Kelainan ini pada umumnya didasari oleh adanya ruda paksa pada jaringan sekitar servikal. Kadangkala terdapat juga faktor psikofisiologis

Anterior Scalene Syndrome

Biasanya nyeri tumpul dan dalam dirasakan oleh pasien terutama pada daerah tangan atau jari-jari, disertai perasaan mati rasa. Pemeriksaan yang paling baik dilakukan untuk menentukan adanya kelainan ini adalah dengan tes Adson. Pada kelainan ini yang disebabkan oleh adanya iritasi radiks saraf, maka perbaikan fleksibilitas serta postur sangat diperlukan. Tindakan ini ditujukan untuk mengurangi lordosis servikal yang berlebihan dan membuka foramen posterior.

Radikulopati

Kelainan ini banyak dijumpai akibat adanya proses degeneratif seperti osteoartritis atau berbagai keadaan yang mengakibatkan terjadinya kompresi radiks saraf.

Sindrom Skapulokostal

Iritasi radiks saraf diskogenik servikal dapat memberikan sensasi nyeri pada daerah interskapula. Biasanya nyeri ditimbulkan akibat postur tertentu yang berkaitan dengan pekerjaan atau tekanan emosional. Tidak dijumpai adanya manifestasi neurologis. Pengobatan dapat dilakukan dengan pemberian obat anti radang nonsteroid atau steroid, injeksi anestetik lokal dan latihan postur.

Fibromiositis

Penyakit ini ditandai oleh nyeri otot, spasme, kekakuan dan nodul. Banyak istilah yang dipakai untuk penyakit ini seperti fibrositis, *myofasciitis*, *interstitial myofasciitis*, tension miositis, dan *psychogenic rheumatism*. Kelainan ini berkaitan dengan adanya ruda paksa atau sekunder akibat denervasi terhadap otot yang berkaitan.

Kelainan Metabolik

Beberapa kelainan metabolik seperti gangguan metabolisme kalsium pada osteoporosis, deposisi kristal asam urat pada gout, deposit kalsium yang dijumpai pada kalsifikasi ligamen flavum, sindrom arteri vertebral yang diakibat-kan oleh aterosklerosis di samping akibat lain seperti osteoartritis, trauma atau artritis reumatoid, merupakan beberapa keadaan yang perlu diperhatikan sebagai penyebab nyeri servikal pada sindrom servikal.

Keganasan

Fibrous displasia yang didasari kelainan genetik, metastasis atau tumor primer pada vertebra servikal merupakan penyebab lain, walaupun jarang, yang perlu dipertimbangkan sebagai penyebab nyeri servikal di samping adanya gejala lain proses patologik tersebut.

Infeksi atau Inflamasi

Proses infeksi seperti osteomielitis pada vertebra servikal, dislokasi C1-C2 atau C1-Oksipitoe akibat proses inflamasi maupun infeksi merupakan kondisi lain penyebab servikal.

Lain-lain

Thoracic outlet syndrome yang akan diakibatkan oleh kelainan vaskular atau neurogen, *double crush syndrome* pada radikulopati servikal maupun penjepitan radiks perifer, sindrom esofagus yang berkaitan dengan osteoartritis, ruda paksa maupun artritis reumatoid serta gangguan mental dapat memberikan manifestasi nyeri servikal, yang menyulitkan penetapan diagnosis penyebab nyeri servikal tersebut.

NYERI PINGGANG

Nyeri pinggang bawah atau *low back pain* merupakan salah satu keluhan yang paling banyak dijumpai pada pasien reumatik. Keluhan ini yang berkisar antara 65-80 persen dari populasi merupakan sepertiga keluhan reumatik. Di Poliklinik Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSUPN Cipto Mangunkusumo, dalam kurun waktu 1991-1994, nyeri pinggang merupakan keluhan yang menempati urutan ketiga di bawah osteoartritis dan reumatism ekstraartikular. Untuk daerah rural sekalipun keluhan pada pinggang menempati urutan kedua setelah nyeri pada sendi perifer. Masalah ini mengakibatkan disabilitas pada mereka yang berusia muda, serta berdampak lain yang merugikan seperti banyaknya cuti sakit, hilangnya jam kerja serta besarnya biaya pemeliharaan kesehatan yang harus dikeluarkan.

Penyebab keluhan nyeri pinggang ini sangat beragam dan memerlukan suatu pendekatan yang sistematik dalam upaya mencari penyebab utamanya. Faktor risiko potensial untuk terjadinya nyeri pinggang bawah adalah merokok, multiparitas, mengendarai kendaraan bermotor dan mengangkat beban berulang-ulang. Demikian pula dalam penatalaksanaan keluhan nyeri pinggang tersebut memerlukan seni tersendiri.

Anatomi

Tidak semua bagian segmen vertebra lumbalis dapat merupakan jaringan penyebab sumber nyeri pinggang. Di samping itu kinetika pergerakan segmen vertebra lumbalis tersebut perlu diperhatikan dengan seksama agar dapat dicegah gerakan yang menimbulkan atau mengurangi nyeri. Sumber nyeri dapat berasal dari persoalan kulit, otot, tulang belakang, organ visera, ataupun kebiasaan (habit) seseorang dalam posisi tertentu serta aktiviatas rutin dalam pekerjaan. Pada gambar di bawah ini dapat dilihat lokasi jaringan sebagai sumber nyeri pinggang bawah.

Evaluasi Klinis pada Pasien Nyeri Pinggang

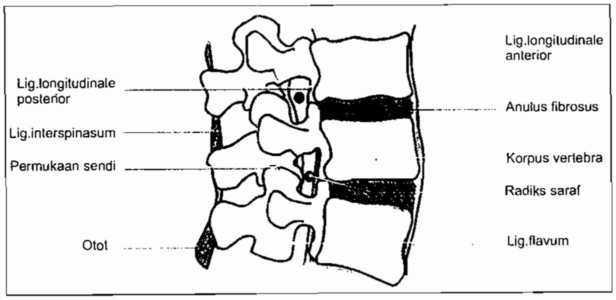
Nyeri pinggang bawah merupakan keluhan yang berkaitan erat dengan usia. Biasanya nyeri ini mulai dirasakan pada mereka pada usia dekade ke dua dan insiden tinggi dijumpai pada dekade ke lima. Keluhan nyeri ini juga berkaitan erat dengan aktivitas mengangkat beban berat, sehingga riwayat pekerjaan sangat diperlukan dalam penelusuran penyebab serta penanggulangan keluhan ini.

Keluhan nyeri dapat beragam dan diklasifikasikan sebagai nyeri yang bersifat lokal, radikular, menjalar (*reffered pan*) atau spasmodik. Nyeri lokal berasal dari proses patologik yang merangsang ujung saraf sensorik, umumnya menetap, namun dapat pula intermiten, nyeri dapat dipengaruhi perubahan posisi, bersifat nyeri tajam atau tumpul. Biasanya dapat dijumpai spasme paravertebral.

Nyeri alih atau menjalar dari pelvis atau visera umumnya mengenai dermatom tertentu, bersifat tumpul dan terasa lebih dalam. Nyeri alih yang berasal dari spinal lebih di-rasakan di daerah sakroiliak, gluteus atau tungkai atas sebelah belakang dan daerah nyeri alih tersebut berasal dari jaringan mesodermal yang sama dalam perkembangan embrioniknya.

Nyeri radikular berkaitan dengan erat dengan distribusi radiks saraf spinal (*spinal nerve root*), dan keluhan ini lebih berat dirasakan pada posisi yang mengakibatkan tarikan seperti membungkuk; serta berkurang dengan istirahat. Salah satu penyebab yang perlu diperhatikan adalah tumor pada korda spinalis yang ditandai oleh tidak berkurangnya nyeri dengan istirahat atau lebih memburuk terutama pada malam hari. Karakteristik lain yang dapat ditemukan adalah perubahan neurologis seperti parestesia dan baal serta dapat disertai oleh kelemahan motorik.

Diperlukan suatu analis hubungan antara faktor mekanik dengan nyeri pinggang bawah. Faktor mekanik ini mencerminkan patofisiologi sumber nyeri. Nyeri pinggang bawah akibat herniasi diskus cenderung memburuk pada posisi postural yang lama. Pola nyeri lain yang diakibatkan oleh stenosis spinal degeneratif adalah nyeri yang bersifat



Gambar 8. Anatomi vertebra lumbalis dan lokasi jaringan sumber nyeri

klaudikasio neurogenik yang dirasakan pada pinggang atau tungkai saat berjalan atau posisi tegak.

Pemahaman terhadap ragam jaringan yang dapat merupakan sumber nyeri pinggang bawah akan mempermudah pendekatan penanggulangan nyeri. Antara lain perlu diketahui bahwa ligamen longitudinal posterior atau anterior, anulus fibrosus, ligamen interspinosum, ligamen flavum, foramen intervertebral dalam dimana berjalan radiks saraf, dapat merupakan sumber nyeri yang memerlukan pendekatan diagnosis maupun penanganan yang seksama.

Pada tabel 2 diperlihatkan karakteristik dari nyeri pinggang bawah dikaitkan dengan berbagai sumber nyeri.

Beberapa penyakit lain perlu diperhatikan dalam menegakkan diagnosis penyebab nyeri pinggang bawah ini, yaitu: stenosis spinal dan jepitan radiks saraf lumbal, penyakit inflamasi sistemik pada pinggang bawah, infeksi, spondilosis, spondilolistesis, serta sumber nyeri pinggang lain yang bukan berasal dari vertebra lumbalis.

Pada stenosis spinalis perlu diperhatikan apakah kelainan tersebut memang idiopatik/kongenital atau sekunder akibat proses degeneratif, spondilosis atau spondilolistesis, iatrogenik pasca laminektomi/kemonukleolisis, atau akibat ruda paksa, penyakit paget dan fluorosis.

Pada tabel 3 diperlihatkan berbagai penyebab nyeri pinggang bawah ditinjau dari segi reumatologi.

Mengingat banyaknya tumpang tindih dengan manifestasi dari berbagai disiplin ilmu lainnya seperti neurologi, bedah ortopedi dan sebaginya, maka diperlukan suatu pendekatan yang seyogyanya dilakukan secara holistik.

Pemeriksaan Fisis pada Nyeri Pinggang Bawah

Pasien diperiksa dalam keadaan tidak berpakaian. Dilakukan pemeriksaan terhadap tulang belakang saat pasien berdiri untuk melihat lordosis lumbal, kiposis torakal, kiposis dan *tilt* dari skoliosis skiatik, fleksi ekstremitas bawah untuk mengurangi nyeri akibat tekanan pada radiks saraf, spasme muskular dan *skin nevi* pada daerah tulang belakang. Cara berjalan dan pergerakkan diperiksa termasuk *toe and heel gait*, untuk menentukan adakah kelemahan muskular.

Kemampuan membungkuk dapat diukur secara kasar dengan perkiraan fleksi atau jarak ujung jari ke lantai. *Lateral banding* yang asimetrik menunjukkan kemungkinan adanya jepitan pada radiks saraf. Hiperekstensi untuk menyingkirkan nyeri akibat inflamasi *facet joints*. Tulang belakang dipalpasi untuk menentukan adanya nyeri tekan, *step off* dari spondilolistesis, detek spina bifida. Perkusi dilakukan untuk menimbulkan nyeri lokal atau nyeri skiatik dan pada daerah kostovertebra untuk menyingkirkan nyeri yang berasal dari ginjal.

Pemeriksaan terhadap kelainan neurologis diperlukan bila didapatkan adanya keluhan yang mencerminkan iritasi radiks saraf lumbal. Pada herniasi diskus biasanya yang banyak terlibat adalah L5-S1 dan L4-L5. Pada tabel 4 di bawah ini tercantum pemeriksaan lokasi nyeri berdasarkan adanya keterlibatan radiks saraf pada herniasi diskus.

Dalam posisi terlentang dilakukan pemeriksaan panjang tungkai, melihat adanya atrofi otot. Ketidaksamaan panjang tungkai dapat merupakan salah satu sebab timbulnya nyeri pinggang dan keadaan ini dapat diatasi dengan meninggikan alas sepatu. Laseque atau *straight leg raising* (SLR) dilakukan dalam keadaan lutut ekstensi sampai pasien merasa nyeri dan otot *hamstring* meregang. Apabila nyeri terjadi pada daerah pinggang dan bersifat radikular, hal ini menunjukkan adanya herniasi diskus. Tes ini bernilai diagnostik apabila radiks yang terkena lebih distal yaitu setinggi L5 dan S1. Untuk mengenali kelainan radiks yang lebih tinggi dari L5 dilakukan tes Ely. Pasien dalam posisi telungkup, lutut difleksikan dan dilakukan hiperekstensi panggul. Iritasi setinggi L3 dan L4 akan membatasi gerak hiperekstensi tersebut. Sendi sakroiliaka diperiksa dengan tes fabere atau Patrick. Dilakukan fleksi, abduksi, rotasi eksternal dan ekstensi panggul.

Evaluasi psikologis diperlukan bilamana dijumpai kelainan pada faktor kepribadian dan menyangkut kesulitan dalam upaya pengobatan. Salah satu cara penilaian emosional pasien dilakukan dengan MMPI

Tabel 2. Karakteristik Nyeri Pinggang Bawah Berdasarkan Berbagai Sumber Nyeri

Sumber Nyeri	Distribusi	Sifat Nyeri	Faktor yang Memperberat	Perubahan Neurologis
Nyeri Spinal	Sklerotomal Lokal	Tajam Tumpul	Pergerakan	Tidak ada
Nyeri Diskus	Sklerotomal	Dalam, *aching*	Peningkatan tekanan intra diskus seperti membungkuk duduk, manuver valsava	Tidak ada
Nyeri Radiks Saraf	Radikular	Parestesia Baal	Regangan akar saraf	Ada
Multiple lumbar spinal stenosis	Radikular Sklerotomal	Pola klaudikasio spinal	Ekstensi lumbal Berjalan	Ada
Nyeri alih visera	Dermatomal	Dalam, *aching*	Berkaitan dengan organ yang terkena	Tidak ada

(*The Minnesota Multiphasic Personality Inventory*). Dengan metoda ini mudah diketahui besarnya skala histeria maupun hipokondria pada pasien. Memang sangat sulit menentukan apakah gangguan psikologis atau emosional terjadi akibat proses nyeri itu sendiri atau sebaliknya.

Pemeriksaan Laboratorium

Tidak dijumpai satu pemeriksaan laboratorium yang dapat digunakan sebagai penyaring penyebab keluhan nyeri pinggang bawah. Tes laboratorium hanya dipakai sebagai data tambahan terhadap berbagai penyakit kausal yang memang memiliki karakteristik nilai laboratorik tertentu.

Tabel 3. Penyebab Nyeri Pinggang Bawah ditinjau dari Segi Reumatologi

Daerah pinggang bawah
- osteoartritis
- osteoporosis
- spondilitis ankilosa
- ketegangan (*starain*) lumbosakral
- spondilolistesis
- hernia nukleus pulposus
- fibrositis
- skoliosis
- sikap tubuh (postur) yang jelek
- bursitis
- tumor (primer/metastasis)
- infeksi vertebra
- nyeri alih (*referred pain*)

Daerah punggung atas
- fibrositis
- polimialgia reumatika
- metastasis
- mieloma multipel
- skoliosis
- fraktur vertebra

Daerah sakroiliaka
- ketegangan sakroiliaka
- osteitis kondensa ileum
- spondilitis ankilosa
- artritis psoriatika
- sindrom reiter
- lipomata sakral
- nyeri alih
- epifistis vertebra

Pemeriksaan Radiologis

Foto polos. Standard pemeriksaan untuk nyeri pinggang bawah adalah foto posisi anteroposterior, lateral dan *coned down lateral view*. Data tambahan dapat diperoleh melalui posisi foto oblik. Dengan diskus awal tampak apabila terdapat pengurangan tinggi celah diskus di sisi anterior dan pergesaran intervertebra anteroposterior pada posisi lateral fleksi dan ekstensi. Keadaan lebih lanjut akan tampak berupa kolaps celah diskus, sklerosis serta pembentukan osteofit. Akan tetapi kelainan lain seperti adanya osteofit yang dijumpai pada osteoartritis lumbal dapat pula dijumpai pada beberapa penyakit tulang belakang seperti sindrom reiter, spondilitis ankilosa atau artritis psoriatik serta adanya kelainan pada diskus tidak mencerminkan sebagai sumber nyeri pinggang bawah. Kelainan seperti skoliosis, lordosis lumbal yang meningkat mempengaruhi keluhan nyeri tersebut di samping diskrepansi panjang tungkai yang lebih dari 4,5 cm.

Mielografi. Tindakan ini ditujukan apabila terdapat kemungkinan tindak lanjut operatif saja karena banyak efek samping akibat pemberian kontras seperti sakit kepala, demam, mual, meningismus, nyeri punggung, gangguan miksi, parestesia, ileus dan araknoiditis akut maupun kronik. Akibat teknik tindakan dapat timbul hematom epidural, retensi kontras, emboli paru, pembentukan kista epidermoid. Keuntungan teknik ini

Tabel 4. Lokasi Nyeri Akibat Iritasi Radiks Saraf Spinal pada Herniasi Diskus

Radiks saraf	Nyeri dan disestesia	Kelemahan otot dan atrofi	Penurunan relaks
L4	Tungkai atas (posterolateral) Tungkai bawah (anteromedial)	Quadriceps	Knee jerk
L5	Tungkai atas (posterior) Tungkai bawah (anterolateral) Kaki sisi medial dan ibu jari	Tibialis anterior *Extensor hallucis longus* Atrofi kompartemen anterior tungkai bawah	Tidak ada *Ankle jerk*
S1	Tungkai atas (posterior) Tungkai bawah (posterior) Kaki (posterolateral) Jari sisi lateral	Gastrosoleus	*Ankle jerk*
S2-S4	Gluteus dan perineum Tungkai atas (posterior) Tungkai bawah (posterior) Kaki (plantar)	Gluteus maksimus *Hamstring* Gastrosoleus *Foot intrinsic* dan fleksor longus, sfinkter anal dan kandung kemih	*Ankle jerk* *Absent plantar responses*

adalah mudah mengetahui lokasi sumbatan serta jepitan pada radiks.

Sidik tulang (*bone scan*). Pemeriksaan dengan cara ini dapat dipakai untuk mendeteksi adanya proses infeksi, keganasan, dan ankilosing spondilitis awal. Di samping itu defek pada bagian intrartikular yang tidak tampak dengan foto polos dapat diperlihatkan oleh teknik pemeriksaan ini.

Computed tomography. Teknik ini banyak digunakan sebagai alternatif tindakan mielografi, namun tidak sebagai tindakan penapisan (*screening*). Hrniasi diskus dapat dideteksi lebih dari 95%. Mengingat mahalnya tindakan tersebut, maka teknik ini dipakai apabila dicurigai adanya kelainan anatomik.

Pencitraan resonansi magnetik (*magnetik resonance imaging*). Dengan teknik ini dapat diperlihatkan kelainan pada jaringan lunak. Korpus verteba, diskus serta kanalis spinalis dengan mudah dapat dilihat tanpa menggunakan kontras. Sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi ditunjukkan dalam mendeteksi osteomielitis.

Penatalaksanaan

Penanggulangan nyeri pinggang bawah bertujuan untuk mengatasi rasa nyeri, mengembalikan fungsi pergerakan dan mobilitas, mengurangi *residual impairment*, pencegahan kekambuhan serta pencegahan timbulnya nyeri kronik. Perlu diperhatikan walaupun yang terbaik adalah memberikan pengobatan sesuai dengan penyebab nyeri, tetapi sangat sulit menentukannya pada fase akut nyeri atau bahkan pada nyeri kronik sekalipun.

Penanggulangan nyeri akut. Nyeri dapat diatasi dengan pemberian obat-obatan, istirahat dan modalitas. Penjelasan singkat penatalaksanaan perlu diberikan dan hindari penggunaan istilah yang tidak banyak dimengerti oleh awam atau dapat menimbulkan rasa takut seperti kata nyeri skiatik, artritis, spasme, penyakit diskogenik dan sebagainya.

Pemberian obat anti radang nonsteroid (OAINS) diperlukan untuk jangka waktu pendek disertai dengan penjelasan kemungkinan efek samping dan interaksi obat. Tidak dianjurkan penggunaan *muscle relaxant* karena memiliki efek depresan. Pada tahap awal, apabila didapati pasien dengan depresi premorbid atau timbul depresi akibat rasa nyeri, pemberian anti depresan dianjurkan.

Istirahat secara umum atau lokal banyak memberikan manfaat. Tirah baring pada alas yang keras dimaksudkan untuk mencegah melengkungnya tulang punggung. Pada episode akut ini diperlukan 3-5 hari tirah baring, kecuali pada keadaan skoliosis disertai nyeri radikular hebat atau herniasi diskus akut yang memerlukan istirahat lebih lama lagi sampai 5 minggu. Posisi tidur disesuaikan terhadap rasa nyaman yang dirasakan pasien. Beberapa pasien merasa lebih enak pada posisi terlentang dengan ekstensi penuh, beberapa dengan posisi semi Fowler atau bahkan dalam *curled up fetal position*. Istirahat pada nyeri pinggang bawah ini tidak hanya diartikan tidur, tetapi perlu dijelaskan lebih rinci pada pasien antara lain posisi istirahat tidak dengan duduk tegak lurus, mengubah posisi tidur miring ke arah berlawanan dikerjakan dengan panggul dan lutut dalam fleksi, pinggang harus dalam posisi sedikit fleksi pada keseluruhan pergerakan tersebut, tidak membuat lordosis berlebihan selama berdiri dan menjaga berat tubuh berada di tengah kedua kaki.

Latihan mulai diberikan pada hari ketiga, keempat, dengan memberikan fleksi ringan. Dilanjutkan dengan pemberian modalitas lainnya. Modalitas yang diberikan sangat beragam. Bila disertai suatu *protective spasm* pemberian kompres es atau semprotan etil klorida, fluorimetan dapat membantu mengatasi nyeri. Latihan dengan memberikan tarikan (*stretching*) dapat dilakukan melalui beberapa cara antara lain dengan latihan posisi knee chest dan fleksi lateral. Traksi dianjurkan bila terdapat herniasi diskus lumbal. Tarikan ini lebih ditujukan untuk mengurangi lordosis dan menjauhkan *facet joint* serta membuka foramen.

Nyeri tidak selalu dapat diatasi dengan cara-cara di atas. Terkadang diperlukan tindakan injeksi anestetik atau anti inflamasi steroid pada tempat-tempat tertentu seperti injeksi pada faset, sekitar radiks saraf, epidural, intradural. Keterampilan sangat menentukan dalam tindakan penyuntikan tersebut, karena sangat bergantung dari lokasi jaringan sebagai sumber nyeri.

Pencegahan Kekambuhan

Setelah fase akut teratasi diperlukan tindak lanjut berupa perbaikan fleksibilitas dan kekuatan otot, perbaikan postur tubuh, kebiasaan kerja dan aktivitas sehari-hari (*activities of daily living*/ADL), perubahan serta modifikasi aspek psikososial.

- Pelatihan peregangan (*low back stretching exercise*). Tarikan dimulai dengan latihan dalam *curled up fetal position*, kemudian dilanjutkan dengan latihan fleksi lateral, *gravitonic stretch exercise*, latihan yoga, *pelvic tilting exercise*, *erect flat back exercise*, *hamstring stretching exercise*, *heel cord stretching* dan *exercise for stretching hip flexor*.
- Korset/bracing. Penggunaan korset diberikan pada mereka yang baru sembuh dari fase akut nyeri atau bilamana kekerapan kambuh yang tinggi. Tujuan penggunaan korset adalah mengurangi spasme yang dilakukan sebagai tindakan bidai pada tulang belakang, memperbaiki postur dan mengurangi gerakan vertebra lumbal.

DIAGNOSIS BANDING

Penyakit inflamasi sistemik pada tulang belakang. Penyakit inflamasi sistemik seperti artritis reumatoid seringkali menyebabkan kelainan pada vertebra lumbalis. Selain itu proses inflamasi lain akibat spondiloartropati seperti spondilitis ankilosa, dan spondilosis hiperostotik memberikan keluhan nyeri pinggang bawah pula.

Infeksi. Osteomielitis piogenik dengan penyebaran hematogen kuman golongan stafilokok atau basil gram negatif, seringkali memiliki predileksi pada kolumna vertebralis. Di samping itu nyeri dapat berasal dari infeksi pada celah diskus. Keadaan ini lebih sering setelah tindakan eksisi pada diskus dan lebih merupakan infeksi iatrogenik. Infeksi lain yang memberikan gambaran nyeri pinggang bawah di antaranya adalah blastomikosis, kriptokokosis, aktinomikosis, koksidioidomikosis, tuberkulosis, spondilitis sifilitik dan kista hidatid.

Spondilolisis/spondilolistesis. Spondilolistesis dapat di-sebabkan oleh proses degeneratif pada diskus dan biasanya disertai dengan stenosis spinalis lokal atau akibat ruda paksa. Kebanyakan akibat ruda paksa ini menyebabkan fraktur pada bagian posterior vertebra seperti pedikel atau faset. Suatu proses patologik lain yang mengakibatkan spondilolistesisi dapat ditemukan pada dengan penyakit tulang atau mengenai tulang belakang seperti osteopetrosi, artrogriposis, penyakit paget, sifilis, artropati neurogenik, spondilitis tuberkulosa, *giant cell tumor* atau metastasis tumor. Spondilolistesis yang diakibatkan proses-proses patologik tersebut biasanya mengenai segmen proksimal dari tulang vertebra lumbalis.

Sebab lain nyeri pinggang bawah. Sebagaimana telah disebutkan dalam pendahuluan maupun pemeriksaan fisis, berbagai penyakit lain yang tidak bersangkutan dengan tulang belakang dapat memberikan sensasi nyeri pada daerah tersebut. Memang sangat jarang keluhan penyakit non tulang belakang ini yang hanya memberikan gambaran rasa nyeri pada pinggang bawah semata, tetapi biasanya disertai gejala lain sesuai dengan penyakit yang mendasarinya. Organ visera intra-abdominal, retroperitoneal maupun pelvis memberikan sensai nyeri alih dermatomal, tidak memburuk dengan aktivitas dan nyeri tidak berkurang dengan istirahat. Beberapa penyakit di antaranya adalah ulkus peptik, gastritis, tumor pada duodenum, gaster atau pankreas, dan pendarahan retroperitoneal. Pada wanita, tumor pada uterus aatau vesika urinaria memberikan rasa nyeri pinggang namun lebih ke arah sakral. Demikian pula nyeri akibat haid dan malposisi uterus.

REFERENSI

Adnan M. Low Back Pain Dipandang dari Segi Reumatologis. Dalam. Lumbantobing SM, Tjokronegoro A. Judana A, eds. Nyeri Pinggang Bawah (Low Back Pain). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1983:51-65.

Cailliet R. Low Back Pain. Philadelphia: EA Davis Company. 1987.

Cailliet R. Neck and Arm Pain. Philadelphia: EA Davis Company. 1978.

Frymoyer JW, Booth RE, Rothmman RH. Osteoarthritis syndromes of the lumbar spine. In: Moskowitz RW, Howell DS, Mankin HJ. Eds. Osteoarthritis, Diagnosis and Medical/Surgical Management. Philadelphia: WB Saunders Co. 1992: 683-736.

Hardin JG, Halla JT. Cervical spine syndrome. In: McCarty DJ. Koopman WJ. Eds. Arthritis and Allied Condition. 12ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1563-71.

Hoppenfeld S. Physical Examination of The Spine and Extremities. Norwalk Connecticut: Appleton Century Croft. 1976; 105-131, 237-63.

Hart FD, Clarke AK. Clinical Problems in Rheumatology. Singapore: Kin Keong Printing Co. 1993:1-5,51-60.

Hicks JE, Gerber LH. Rehabilitation in the management of patients with osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Howell DS, Mankin HJ. Eds. Osteoarthritis, Diagnosis and Medical/Surgical Management. Philadelphia: WB Saunders Co. 1992: 440-41.

Levine DB, Leipzig JM. The painful back. In: McCarty DJ, Koopman WJ. Eds. Arthritis and Allied Condition. 12ed Philadhelphia: Lea & Febiger, 1993: 1583-1600.

Misbach J. Aspek Neurologi pada Nyeri Pinggang Bawah. Dalam: Kumpulan Makalah Simposium Terobosan Baru di Bidang Rheumatology, Jakarta: Indonesian Rheumatic Centre, Ikatan Reumatologi Indonesia, WHO-COPCORD. 1995.

Nasution AR. Peranan dan Perkembangan Reumatologi Dalam Penanggulangan Penyakit Muskuloskeletal di Indonesia. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1995:4-5.

Nakano KK. Neck pain: In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge, eds. Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1993:26-748.

Phull PS. Management of chervical spine. In Delisa JA.ed. Rehabilitation of Medicine, Principles and Practice. Philadelphia: JB Lippincott. 1998: 749-64.

Padang C. Low back pain. Dalam. Kumpulan naskah WHO-COPCORD-IRA, Post Graduate Course, Jakarta 1994:13-20.

Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ. Primer on the Rheumatic Diseases, 9ed. Atlanta GA.: Arthritis Foundation. 1993:269-72.

424

FIBROMIALGIA DAN NYERI MIOFASIAL

O.K. Moehad Sjah

PENDAHULUAN

Sindrom fibromialgia adalah suatu bentuk reumatisme nonartikular yang karakteristik dengan nyeri muskuloskletal kronik yang menyebar luas disertai rasa kelelahan dan ditandai dengan *tender point* pada penekanan pada otot, ligamen dan insersi tendon. Sir Wiliam Gowers 1904, pertama kali menggunakan istilah fibromiositis, kini istilah tersebut ternyata kurang tepat. Berbagai nama lain kemudian berkembang dan dikenal sebagai sinonim dari fibromialgia: *soft tissue rheumatism, tendomiopati, miogelosis, neuroasthenia, muscular rheumatism, myalgic encephalomyelitis, dll*.

Tahun 1977, oleh Smythe dan Moldofsky memperkenalkan untuk pertama kali istilah fibromialgia sebagai suatu sindrom klinis dari gejala penyebaran nyeri dan beberapa tanda tender point, disertai dengan gambaran karakteristik yang lain yaitu gangguan tidur, kekakuan dan stres emosional.

Insiden fibromialgia di seluruh dunia antara 0,5%-12% dari seluruh populasi, mengenai seluruh usia dengan puncak insiden antara umur 20 tahun-60 tahun, terutama pada perempuan (lebih dari 75% dibandingkan pria). Angka prevalensi pada perempuan 3,4% dan pria 0,5%.

Di Amerika dilaporkan insiden sekitar 3-5%, Denmark 0,66%, Finlandia 0,75%, Swedia 1,0%, Jerman 1,9%, Afrika Selatan 3,2%, Kanada 3,3%, Norwegia 10,5% dan New Zealand 1,1%.

Dari seluruh penyakit muskuloskletal, Tai melaporkan bahwa insiden di Asia 21-39%, sedang di negara barat 23%.

Fibromialgia bukan merupakan suatu bentuk artritis karena tidak menyebabkan kelainan sendi, tetapi dapat muncul bersamaan dengan jenis artritis seperti artritis reumatoid, LES ataupun penyakit jaringan ikat lain. Pada pasien penyakit autoimun didapatkan sebanyak 20-25% disertai dengan fibromialgia.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Sampai saat ini etiologi dan patogenesis fibromialgia belum diketahui secara pasti. Kelainan laboratorium dan gambaran histologis belum diketahui.[8,11] Penelitian selama 10 tahun terakhir ini difokuskan pada faktor psikologi, faktor yang menyebabkan gangguan tidur, *nocciception*, dan faktor neuroendokrin.

Benneth (2002) menyatakan bahwa sindrom fibromialgia semata-mata adalah kelainan psikosomatik dan didapatkan sering bersamaan dengan kondisi komorbid yang lain seperti *irritable bowel syndrome,* hipotensi postural, sakit kepala, migren, *dysmenorrhoe* dan gangguan tidur.[13]

Gangguan neuroendokrin yang berhubungan dengan hipotalamus, kelenjar hipopisis anterior, dan kelenjar adrenal dikatakan mempunyai peran sebagai etiologi fibromialgia.

Faktor eksogen yang diduga sebagai penyebab antara lain: trauma, infeksi virus, bakteri atau parasit.

Faktor genetik juga diduga mempunyai peran, di mana pasien fibromialgia sering bersamaan dengan penyakit autoimmun seperti: AR, SLE dan Sindrom Sjogren.

Namun sampai saat ini etiologi dan patogenesis fibromialgia belum diketahui secara pasti. Kebanyakan sasaran penelitian dipusatkan pada tiga keadaan yaitu:

- Gangguan tidur
- Perubahan otot dan
- Parameter psikologi.

Gangguan Tidur

Pasien fibromialgia sembilan puluh persen mengalami gangguan tidur. Diduga *growth hormon* dan prolaktin memegang peranan. Defisiensi *growth hormon* pada orang dewasa dapat dihubungkan dengan fibromialgia ini. Sekitar 80% produksi *growth hormon* dikeluarkan pada saat tidur pada *stage* IV (*non random eye movement sleep* atau *restorative sleep*). *Stage* IV didapatkan pada saat tidur yang paling dalam dan hal ini berhubungan dengan intensitas dan tidur yang cukup. *Growth hormon* juga menyebabkan hati membentuk suatu protein yang disebut somatomedin atau *insulin like growth factor* yang paling banyak dikeluarkan pada saat tidur yang dalam (*stage* IV). Benneth dkk, (1992) mendapatkan kadar somatomedin yang rendah pada pasien fibromialgia dibandingkan group kontrol.

Prolaktin juga dikeluarkan pada saat tidur panjang dalam dan diduga dapat meningkatkan efisiensi tidur. Kadar prolaktin dijumpai rendah pada pasien fibromialgia.

Serotonin dan triptopan juga pegang peranan. Triptopan adalah prekursor dari serotonin, suatu neurotransmiter yang juga berperan dalam regulasi tidur, dan jika kadar serotonin rendah dapat menimbulkan insomnia.

Perubahan Otot

Growth hormon juga suatu peptida anabolik yang menstimulasi peningkatan sintesis DNA, RNA dan protein yang berperan pada pertumbuhan semua jaringan tubuh dan pada orang dewasa memegang peran penting pada homeostasis otot dalam hal memelihara otot yang normal dan perbaikannya akibat dari pemakaian sehari-hari dan kerusakan otot.

Pada fibriomialgia didapatkan kontraksi isokinetik dan isometrik otot berkurang serta penurunan kapasitas aerobik otot dan aliran darah otot juga berkurang. Juga dijumpai penurunan kadar ATP dan ADP dan peningkatan AMP.

Faktor Psikologi

Faktor psikologi juga memegang peranan penting yang dapat menimbulkan spasme otot sehingga muncul simptom fisik seperti nyeri otot, kaku dan pembengkakan jaringan lunak yang tak dapat diterangkan.

Riwayat depresi pada keluarga lebih sering dijumpai pada pasien fibromialgia dibandingkan dengan artritis reumatoid.

Selain hal-hal tersebut di atas maka diketahui pula bahwa kadar serotonin yang rendah pada pasien fibromialgia berkorelasi dengan jumlah tender point dan kadar triptopan yang rendah menyebabkan serotonin juga menurun dan mengakibatkan rasa nyeri persisten yang difus pada pasien fibromialgia.

Substansi P yaitu suatu neurotransmitter yang berperan pada nyeri kronik juga meningkat pada fibromialgia 3 kali dari nilai normal dan hal ini berhubungan dengan nyeri di otot dan nyeri tekan. Peningkatan ini juga mengakibatkan peningkatan transmisi rasa nyeri dan direspons sebagai hiperalgesia.

KLASIFIKASI

Fibromialgia Primer

Gambaran karakterstik fibromialgia tanpa diketahui penyebabnya atau penyakit yang melatarbelakangi.

Fibromialgia Sekunder

Gambaran karakteristik fibromialgia yang diketahui penyebabnya atau penyakit yang melatarbelakanginya dan dapat merupakan manifestasi penyakit lain yang erat hubungannya dengan fibromialgia, dan ditandai dengan hilangnya keluhan fibromialgia setelah penyakit primernya teratasi.

Fibromialgia Regional atau Terlokalisasi

Nyeri miofasial terlokalisir yang disertai dengan *trigger point*, biasanya sekunder terhadap strain otot (pekerjaan berulang) sangat mirip dengan sindrom miofasial lokal, regional atau spesifik dan tidak memenuhi syarat kriteria untuk fibromialgia primer/sekunder.

Fibromialgia Usia Lanjut

Sama dengan fibromialgia primer atau sekunder, perlu perhatian khusus terhadap kemungkinan adanya polimialgia reumatika, penyakit degeneratif atau neurologik, osteoporosis, penyakit Parkinson, sindrom otak organik atau sindrom kelelahan pasca penyakit virus.

Fibromialgia Juvenile

Sama dengan fibromialgia primer pada pasien usia muda.

GAMBARAN KLINIS

Sindrom fibromialgia menampilkan 4 jenis gambaran klinis yang saling berkaitan, yaitu:

- Gambaran utama, berupa keluhan nyeri muskulosekletal generalisata kronis yang meluas dan nyeri tekan yang terlokalisir pada otot dan insersi otot dengan tendon. Keluhan ini ditemukan pada 97% pasien.
- Gambaran karakteristik, berupa keluhan kelelahan (*fatique*), kaku pada pagi hari (*morning stiffness)*, dan tidur tidak nyenyak atau terganggu *(non refresshed or disturbed sleep)*, yang ditemukan pada lebih dari 75% kasus.
- Gambaran umum, bukan merupakan keluhan penting, ditemukan pada 25% pasien. Keluhan tersebut antara lain: *irritable bowel syndrome*, fenomena Raynaud, nyeri kepala, rasa bengkak, parastesia, psikologik abnormal dan disabilitas fungsi.
- Koeksistensi dengan beberapa gangguan reumatik yang gejalanya saling tumpang tindih dengan sindrom

fibromialgia seperti artritis, nyeri pinggang bawah, nyeri tengkuk dan tendonitis.

Ada tiga gejala utama yang dikenal dengan triad fibromialgia, yaitu;

Nyeri Muskuloskletal

Lokasi nyeri yang sering dijumpai adalah pada aksial, yaitu di sekeliling bahu, leher dan belakang bawah (*low back*). Paling menonjol pada servikal dan lumbal. Sebagian pasien mengeluh nyeri otot dan rasa lemah, walaupun secara objektif tidak ditemukan kelemahan otot.

Kekakuan *(stiffness)*

Merupakan gejala umum paling sering dijumpai, seperti pada pasien reumatik lainnya. Rasa kaku terutama pada pagi hari dan membaik setelah bergerak, walaupun pada beberapa pasien dapat berlangsung sampai 3 hari.

Kelelahan *(fatique)*

Keluhan ini erat kaitannya dengan gangguan tidur. Gangguan tidur berupa sering terbangun malam akan menyebabkan pasien merasa tidak segar pada waktu bangun tidur sehingga pasien merasa sangat lelah. Keluhan gangguan tidur ini dialami oleh lebih dari dua per tiga pasien. Gangguan tidur juga ternyata berpengaruh secara signifikan terhadap intensitas nyeri, kelelahan sepanjang hari dan kaku pagi hari.

Dalam riwayat penyakit dapat ditemukan keluhan yang bertambah berat bila kena air dingin, suara keras, kerja berat, stres mental dan kecemasan. Sebaliknya keluhan berkurang dengan udara hangat, mandi air panas, liburan, aktivitas ringan, peregangan dan pemijatan.

Riwayat pengobatan menunjukkan pasien mengalami kegagalan dengan aspirin dan obat anti inflamasi nonsteroid. Biasanya pasien akan memberikan daftar panjang obat yang pernah diminumnya.

Riwayat penyakit yang lebih lengkap biasanya menunjuk-kan adanya berbagai kondisi yang erat hubungannya denganfaktor stres, misalnya *irritable bowel syndrome, irritable bladder, tension headache, migren* dan *dismenorrhoe*.

Suatu keadaan yang khas pada pemeriksaan fisik pasien sindrom fibromialgia adalah tidak ditemukannya kelainan atau gejala objektif yang setara dengan keluhannya. Satu-satunya penemuan abnormal adalah adanya beberapa titik nyeri (*tender point*). Pasien biasanya sadar akan adanya titik nyeri ini dan merasa gembira bila dokter dapat menemukannya. Bila pemeriksa tidak mengenal lokasi titik-titik ini, biasanya hasil pemeriksaannya normal dan pasien merasa kecewa. *Tender point* dapat dirasakan dengan penekanan menggunakan ibu jari tangan yang setara dengan beban 4 kg.

Penelitian dengan menggunakan dolorimeter menunjukkan bahwa pada lokasi *tender point* pasien fibromialgia didapatkan ambang nyeri yang lebih rendah dibandingkan dengan orang normal.

Tender point tidak hanya dijumpai pada pasien sindrom fibromialgia, akan tetapi juga dapat ditemukan pada *regional pain syndrome*, yang mirip dengan fibromialgia tetapi tanpa disertai dengan kekakuan umum dan kelelahan. Sindrom tersebut dikenal dengan ***sindrom miofasial (myofacial pain syndrome).*** Untuk membedakan kedua titik tersebut, maka titik pada sindrom miofasial disebut dengan ***trigger point***. Istilah ini digunakan oleh karena penekanan pada titik tersebut akan menimbulkan nyeri yang disebarkan ke daerah sekitarnya, sedangkan *tender point* hanya menimbulkan nyeri lokal saja.

Pemeriksaan laboratorium biasanya memberikan hasil yang normal. Pemeriksaan psikologik menunjukkan keluhan ini memburuk bila ada stres. Ada yang beranggapan fibromialgia sebenarnya merupakan depresi terselubung atau gangguan ansietas yang somatisasi menonjol dan hipokondria. Pasien fibromialgia yang jelas menunjukkan depresi, ansietas dan hipokondria umumnya sukar untuk disembuhkan. Hipotesis menyatakan adanya lingkaran setan antara kejang otot, gangguan tidur, psikologik abnormal.

DIAGNOSIS

Diagnosis sindrom fibromialgia ditegakkan berdasarkan Kriteria klasifikasi *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 1990.

Palpasi harus dilakukan dengan tekanan yang sedang. *Tender point* dikatakan positif apabila ada nyeri pada palpasi. Nyeri *tender point* tidak sama dengan sakit. Untuk tujuan klasifikasi, pasien disebut fibromialgia apabila memenuhi kedua kriteria tersebut. Penyebaran nyeri yang luas (difus) harus ada paling tidak selama 3 bulan.

Adanya kelainan klinis kedua tidak menyingkirkan diagnosis fibromialgia. Direkomendasikan untuk menggunakan kriteria ini dalam menegakkan diagnosis secara klinis oleh karena bisa dilakukan di mana saja, sederhana dan ekonomis. Kriteria ini mempunyai sensitifitas 88% dan spesifisitas 81%. Di samping itu, beberapa penulis menegaskan pentingnya *control points* dalam menegakan diagnosis. *Control points* ini tidak nyeri apabila dilakukan palpasi pada lokasi tersebut. Ini penting untuk membedakannya dengan reaksi konversi dari reumatism psikogenik yang merasa nyeri pada semua tempat.

Tabel 1. ***The American College of Rheumatology 1990 Criteria for Classification of of Fibromialgia***

Riwayat nyeri yang menyebar luas. Dikatakan nyeri menyebar luas apabila ditemui semua yang tertera berikut ini:

- Nyeri pada sisi kiri tubuh,
- Nyeri pada sisi kanan tubuh
- Nyeri di atas pinggang.
- Nyeri di bawah pinggang.
- Nyeri aksial skeletal
- (vertebra servikalis atau torak depan atau vertebra torakalis atau *low back*)

Nyeri dengan palpasi jari pada sedikitnya 11 dari 18 tender point :

- Oksiput:bilateral pada insersi otot suboccipital.
- Servikalis bawah: bilateral, aspek anterior dari celah intertransverse pada C5-C7
- Trapezius:bilateral,bagian tengah batas atas
- Supraspinatus:bilateral diatas tulang skapula didekat garis medial.
- Iga ke II:bilateral, sedikit ke lateral dari persendian kos-tokondral ke II
- Epikondilus lateralis:bilateral, 2 cm distal epicondilus
- Gluteus: bilateral, kwadran atas lateral pada lipatan otot anterior.
- Trokanter mayor: bilateral, pada posterior tonjolan trokanter mayor.
- Lutut: bilateral, pada bantalan lemak medial proksimal garis sendi lutut.

Ada 4 kontrol *points* pada sindrom fibromialgia, yaitu:

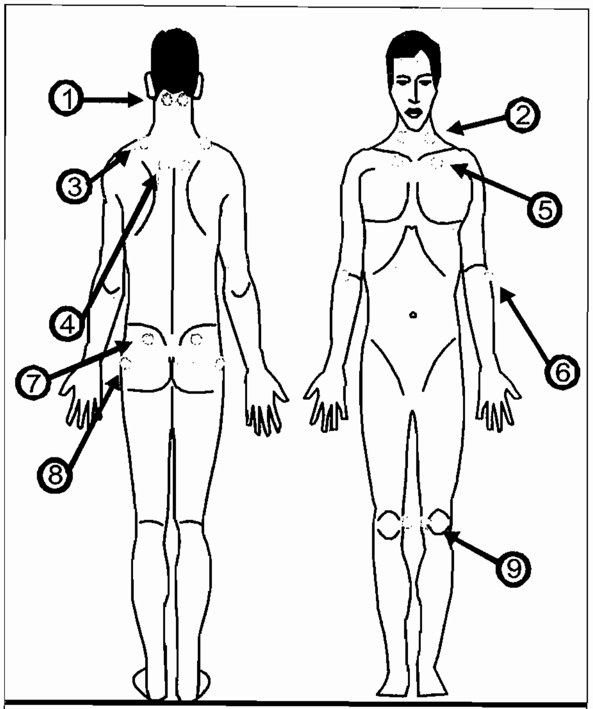
- Titik tengah dari dahi.
- Aspek volar dari pertengahan lengan atas
- Kuku ibu jari.
- Otot-otot dari tungkai atas sisi anterior

Untuk membantu menegakkan diagnosis perlu diketahui faktor-faktor yang bisa memperberat atau memperingan keluhan. Faktor-faktor yang memperberat adalah: cuaca dingin atau lembab, tidur yang tidak nyaman, kelelahan fisik atau mental, aktivitas fisik yang berlebihan, inaktivitas fisik dan stres/ansietas. Sedangkan faktor-faktor yang memperingan adalah: cuaca hangat dan kering, mandi air panas, tidur nyenyak dan aktivitas sedang yaitu latihan peregangan dan pijat.

Pemeriksaan laboratorium dan radiologis biasanya memberikan hasil yang normal. Pemeriksaan ini dilakukan untuk menyingkirkan gangguan atau kelainan lain.

DIAGNOSIS BANDING

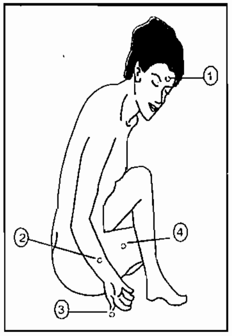
Fibromialgia dapat sebagai penyakit yang berdiri sendiri atau muncul bersama penyakit lain seperti LES, RA, sklerosis multipel atau kelainan autoimun lain.



Pasangan tender points.

1. Oksipital:bilateral,pada insersi otot tengkuk (suboksipitalis)
2. Servikal bawah:birateral,aspek antirior dari celah inter-transversalis pada C5-C7.
3. Trapezius: birateral,bagian tengah batas atas.
4. Supraspinatus: biraterial,diatas tulang skapula didekat garis medial.
5. Iga II:birateral,sedikit kalateral dari persediaan kostokondral ke II.
6. Epikondilus lateralis: birateral,2 cm distal epikondilus.
7. Gluteus: birateral,kwadran atas lateral pada lipatan otot anterior.
8. Trokanter mayor: birateral,pada posterior tonjolan trokanter mayor.
9. Lutut: birateral,pada bantalan lemak medial proksimal garis sendi lutut.

Gambar 1. Lokasi tender points pada sindrom fibromialgia



Empat *Control points*

1. Titik tengah dahi

2. Sisi volar pertengahan lengan atas

3.Kuku ibu jari

4.Otot-otot dari tungkai atas sisi anterior

Gambar 2. Lokasi *control points* pada sindrom fibromialgia

Diagnosis banding fibromialgia antara lain:

- Sindrom nyeri miofasial
- Artritis reumatoid
- Polimialgia reumatika/*giant cell arteritis*
- Polimiositis/dermatomiositis.
- Miopati karena kelainan endokrin hipotiroid, hipertioid, hipoparatiroid, hiperparatiroid,insufisiensi adrenal)
- Miopati metabolik (*glycogen storage disease,lipid myopathies*)
- Neurosis (depresi, ansietas)
- Karsinoma metastase.
- Sindrom *fatique* kronis.
- Parkinsonisme (fase diskinetik)

PENGELOLAAN

Pendekatan awal penatalaksanaan memprioritaskan pendidikan dan keyakinan pasien. Pasien harus diberitahu bahwa fibromialgia bukanlah gangguan psikiatri dan gejala yang dijumpai pada penyakit ini adalah sering juga ditemui pada masyarakat umum dan penting menjelaskan bahwa penyakit ini tidak mengancam kehidupan, bukan penyakit degeneratif atau bentuk penyakit yang buruk.

Tabel 2. Perbedaan Gambaran antara Sindrom Fibromialgia dan Sindrom Nyeri Miofasial

Gambaran	Sindrom Fibromialgia	Sindrom Miofasial
Nyeri	Menyeluruh/difus	Regional/lokal
Kelelahan	Sangat nyata/sering	Biasanya tidak ada/jarang
Kekakuan pagi hari	Generalisata/sering	Regional/Jarang
Palpasi	Tender points: Tersebar luas/Difus	*Trigger point:* Regional/Lokal
Terapi	Latihan umum Obat gangguan tidur	Menghindari faktor pemberat Latihan peregangan
Prognosis	Penyakit cenderung kronik dengan beberapa disabilitas fungsional	Diharapkan resolusi sempurna, walaupun sering kambuh

TUJUAN PENGELOLAAN

Adalah untuk mengurangi rasa nyeri, memperbaiki kualitas tidur, dan meningkatkan aktivitas fisik untuk mendapatkan kesehatan dan fungsi otot yang baik.

PENATALAKSANAAN SECARA UMUM TERBAGI ATAS:

Pengobatan secara farmakologi dan nonfarmakologi. Untuk mendapatkan hasil yang baik pengobatan farmakologi harus dikombinasikan dengan nonfarmakologi.

Pengobatan Secara Farmakologi

Pioro Boiset, Esdaile dan Fitzcharles (1996) mendapatkan 91% pasien Fibromialgia melakukan terapi komplementari (rehabilitasi) atau medis alternatif selama 1 tahun.

Pengobatan nonfarmakologi antara lain:

- Latihan olahraga: peregangan, penguatan, aerobik.
- Latihan olahraga merupakan pengobatan nonfarmakologi yang paling penting. Latihan olahraga yang teratur dimulai dengan peregangan dan diikuti aerobik dapat meningkatkan nilai ambang rasa nyeri, meningkatkan oksigen ke otot, memperbaiki kondisi secara umum.
- Pemanasan: dapat meningkatkan sirkulasi dan mengurangi nyeri.
- Terapi perubahan tingkah laku (kognitif); berfikir dan tingkah laku yang positif.
- Pendidikan: penyuluhan mengenai penyakit dan pengobatannya, perbaikan tidur termasuk tidur teratur, lingkungan bersih dan tidak ribut, menjauhi alkohol, rokok dan kopi menjelang tidur.
- *Transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS): dapat meningkatkan opioid endogen.
- Diet: rendah lemak dan tinggi serat
- Suplement diet: Koenzim 10, Magnesium, Vit B12.
- Relaksasi, meditasi
- Akupuntur, *akupressure*, pemijatan
- *Distraction*, misalnya nonton film yang lucu (*funny movie*)
- Relaksasi, misalnya mendengarkan musik yang lembut.

PENGOBATAN SECARA FARMAKOLOGI

Tidak ada obat khusus untuk pengobatan fibromialgia, pengobatan simtomatis dengan obat-obatan akan menghasilkan perbaikan sebanyak 30-50%.

Obat-obatan yang dapat diberikan:

- Trisiklik *antidepressant*:
  Amitriptilin 5-50 mg/hari, Nortriptilin(Pamelor) 10-50 mg/hari, Sinequan (Doksepin) 2,5-75 mg/hari.
- Selektif serotonin *re uptake inhibitors* (SSRI):
  Trazodon (Desirel) 25-50 mg/hari, Fluoksetin (Prozak) 1-20 mg/hari, Paroksetin (Paksil) 5-20 mg/hari.

- *Muscle* relaksan: Siklobenzaprin(Flekseril) 10-30 mg/hari.
- Benzodiazepin:
  Klonazepam (Klonopin) 0,50-1 mg/hari,
- Alprazolam (Xanax) 0,25-1,25/hari.
- Analgesik sederhana
  OAINS (Ibuprofen, selekoksib), Asetaminofen (tidak boleh lebih 4 gram/hari)
- Analgesik sentral golongan Opioid: Kodein, metadon, Tramadol
- Topikal krim:
  Capsaicin 0,25%

PROGNOSIS

Pasien usia muda dengan gejala ringan cenderung prognosisnya lebih baik, walaupun pasien memberikan respons terhadap pengobatan kadang-kadang masih juga ada keluhan yang ringan tetapi nyeri tersebut dapat ditoleransi Penyembuhan akan sulit pada pasien yang mempunyai stres emosional berupa ansietas dan depresi, oleh karena itu perlu penatalaksanaan secara multi-disipliner.

REFERENSI

Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. Pain.1996; 68: 363-8.

Bennett RM. Fibrositis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB eds. Text book of rheumatology. Philadelphia:WB Saunders;1989.p.541-53.

Bennet, R. Scientific basis for understanding pain in fibromyalgia. April 12, 2003. from http:/www.myalgia.com Scientific%20 basis.htm

Benneth RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthritis and Rheumatism, 1992;35: 1113-6.

Clarke AK. Fibromyalgia. In: Clarke AK. Rehabilitation in rheumatology. Singapore:Toppan Printing;1987.p.81-5.

Chichasova N, Igolkina E, Nasonov E, Folomeev MY, Repas Ch. A long-term treatment of fibromyalgia with tramadol (preeliminary report). IX Symposium Eular, Madrid 1996: 126 (Abstract).

Drewes AM. Pain and sleep disturbances with special reference to Fibromyalgia and rheumatoid arthritis. Rheumatology 1999; 38: 1035-44.

Freundlich B,Leventhal L.The fibromyalgiasyndrome. In:Schumacher HR,Klippel JH, Koopmaan W J,eds. Primer on the rheumatic disease. Atlanta:Arthritis Foundation;1993:247-9.

For EA, Sexton H. Weather and the pain in fibromyalgia:are they related ? J Ann Rheum. Dis. 2002;61: 242-50.

Fibromyalgia. http://www.fmsni.freeserve.co.uk

Fibromyalgia. http://www.muhealth.org/~vocrehab/fibro/index.htm

Griep EN. Fibromyalgia: neuroendocrine perspective and pathophisiology. Proceeding of XIX ILAR Congress of Rheumatology. Singapore:1997.p.136-8.

Griffiths ID. Fibromyalgia. Lectures in rheumatology. Penang International teaching course in Rheumatology. Penang, Practical Printers, 1990: 105-8.

Gerber LH. Pathogenesis of fibromyalgia. In: Toorralba T.T, Amarte CM, Navarra ST (Eds). Proceeding of the 5 th Asean Congress of Rheumatology. 3rd Aplar Symposium on the Theraphy of Rheumatic Disease. Manila.1998: 44-45.

Geel SE. The Fibromyalgia syndrome: Musculoskletal pathofisiology. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1994; 23: 347-53.

Goldenberg DL. Treatment of fibromialgia. In: Benneth RM, Goldengberg DL, Rheum Dis Clin North Am. Philadelphia: WB. Saunders;1989.p.61-72.

Gilliland BG. Miscellaneus arthritis and extraarticular rheumatism. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Kasper DL, et al eds. Harrisons principles of internal medicine. 15 th ed. New York:Mc Graw Hill;2001.p.2520-52

Hench PK. Evaluation and differential diagnosis of fibromyalgia. In : Benneth RM, Goldenbrg DL. Rheum Dis Clin of North Am. 15. Philadelphia: B Saunders 1989.p.19-30.

Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A Randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. Br J Rheumatol. 1998; 37: 1279-86

Klemp P, Williams S.M, Stansfield S.A. Fibromyalgia in Maori and European New Zealanders. APLAR Rheumatol.2002; (No.1): 1-5.

Lash.A A, Jones LE, Mc Coy D. Fibromyalgia: evolving concepts and management in primary care setting. In: Journal Medsurg Nursing Pro Quest Medical Library. 2003; vol 12: 145-90.

Mc Cain GA. Nonmedicinal treatments in primary fibromyalgia. In; Benneth RM, Goldenberg DL.Rheum dis clin North Am. Philadelphia: WB Saunders;1989.p.73-90.

Non Articular Rheumatism, In: Adreoli T.E, Bennet J.C, Carpenter C, Plum F,eds. Cecil essentials of medicine. 4 th ed. Philadelphia: W.B. Sounders;1997.p.634-6.

O.K. Moehad Sjah. Fibromialgia and sindrom miofasial. ASEAN Meeting on Gout and Hyperuricemia, Ikatan Reumatologi Indonesia, Jakarta, 2003.

Schochat T, Croft P, Raspe H. The epidemiology of Fibromyalgia. Workshop of the standing committee on epidemiology European league against rheumatism (EULAR), Bad Sackingen, 19-21 November 1992. Br J Rheumatol 1994; 33: 783-6.

Wolfe F.Fibromyalgia:the clinical syndrome. In : Benneth RM, Goldenberg DL. Rheum Dis Clin North Am.Philadelphia: WB Saunders;1989.p.1-18.

Zainal E, Harry I, Bambang S. Sindrom fibromialgia. In: Syaifullah Noer et al,eds. Jakarta:Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Balai Penerbit FKUI;1996.p.108-12

425

ARTRITIS SEPTIK

Najirman

PENDAHULUAN

Dalam keadaan normal sendi diartrosis sangat resisten terhadap infeksi bateri karena adanya sistem daya tahan tubuh lokal pada sendi yang bersangkutan maupun sistemik. Namun demikian bakteri dapat masuk pada sendi tersebut dan menimbulkan artritis septik. Masuknya bakteri pada sendi dapat terjadi secara hematogen ataupun secara langsung. Artritis septik merupakan salah satu kasus yang bersifat emergensi di bidang reumatologi karena bila tidak ditatalaksana dengan baik akan menimbulkan morbiditas, disabilitas permanen dan dapat menimbulkan kematian.[1,2]

Pada umumnya diagnosis artritis septik dibuat berdasarkan gejala klinis, tanpa didukung oleh hasil kultur bakteri pada cairan sinovial. Kriteria Newman merupakan cara yang paling banyak digunakan untuk mendiagnosis penyakit ini. Kriteria Newman membagi artritis septik menjadi 3 kategori, yaitu: a) artritis septik dengan gejala klinis yang khas dan ditemukan bakteri dari isolasi cairan sinovial, b) gejala klinis yang khas dan ditemukan bakteri dari isolasi tempat lain misalnya dari darah, c) gejala klinis khas, tanpa didukung oleh adanya bakteri dari cairan sinovial ataupun didalam darah, akan tetapi punksi cairan sinovial memperlihatkan warna yang keruh.[3,4]

DEFINISI

Artritis septik dikenal juga dengan nama artritis piogenik atau artritis supurativa adalah infeksi pada sinovium yang disebabkan oleh bakteri. Infeksi pada sinovium mengakibatkan terbentuknya pus pada rongga sinovial.[5]

EPIDEMIOLOGI

Data tentang epidemiologi artritis septik sampai saat ini masih sangat terbatas. Hal ini antara lain disebabkan oleh data yang ada selama ini hanya berasal dari penelitian retrospektif, yang harus dibuktikan dulu adanya bakteri pada kultur dan hal ini akan membatasi pengumpulan data secara praktis. Pada kasus yang secara klinis kuat dugaan adanya artritis septik, diagnosis dapat dibuat dengan atau tanpa adanya bakteri pada pemeriksaan bakteriologis.[2,4]

Insiden artritis septik berkisar antara 2-10/100.000 pertahun pada populasi umum. Insidennya meningkat menjadi 28-38/100.000 pada penderita reumatoid artritis serta meningkat menjadi 40-70 pada pasien dengan protese sendi. Di Eropa Barat insiden adalah 4-10/100.000 pertahun, sedangkan pada Eropa Utara dan Australia meningkat 2 kali. Insiden pada suku Aborigin di Australia adalah sebesar 29 kasus/100.000 penduduk dengan risiko relatif 6,6 dibanding dengan orang kulit putih [1,2,3,4,6].

Artritis septik lebih sering mengenai satu sendi/ monoartritis daripada poliartritis. Sendi besar lebih sering dikenai dari pada sendi kecil. Suatu penelitian prospektif yang dilakukan di Belanda menemukan distribusi sendi yang terlibat sebagai berikut: sendi lutut sebesar 55%, sendi pergelangan kaki 10 %, sendi pergelangan tangan 9%, sendi bahu 7%, sendi koksae 5%, sendi siku 5%, sendi sternoklavikular 5%, sendi sakro iliaka serta sendi pada daerah tarsal sebesar 2%. Insiden artriris septik meningkat pada anak-anak, usia tua, pengobatan dengan imunosupresif serta tindakan dibidang ortopedi [1,2,4].

Penelitian di Amsterdam menemukan bahwa kejadian artritis septik meningkat pada penderita diabetes, reumatoid artritis serta usia > 80 tahun. Kejadian artriris septik pada pasca penggunaan steroid intraartikler adalah 4/10.000 injeksi dan pasca artroskopi adalah 14/10.000 tindakan.[4]

PATOGENESIS

Masuknya kuman kedalam sendi dapat terjadi secara hematogen ataupun secara langsung, misalnya akibat trauma ataupun iatrogenik pada sendi yang bersangkutan. Infeksi secara hematogen terjadi karena adanya kuman yang beredar didalam darah/bakterimia. Sebagian kasus artritis septik terjadi karena masuknya bakteri secara hematogen. Hal ini terjadi karena sinovium kaya akan pembuluh darah kecil tanpa proteksi dari membrana basalis, sehingga kuman akan dengan mudah menyebar dan berkembang biak. Faktor yang mempengaruhi patogenesis artritis septik adalah interaksi antara bakteri penyebab dengan respons imun tubuh.[2,6]

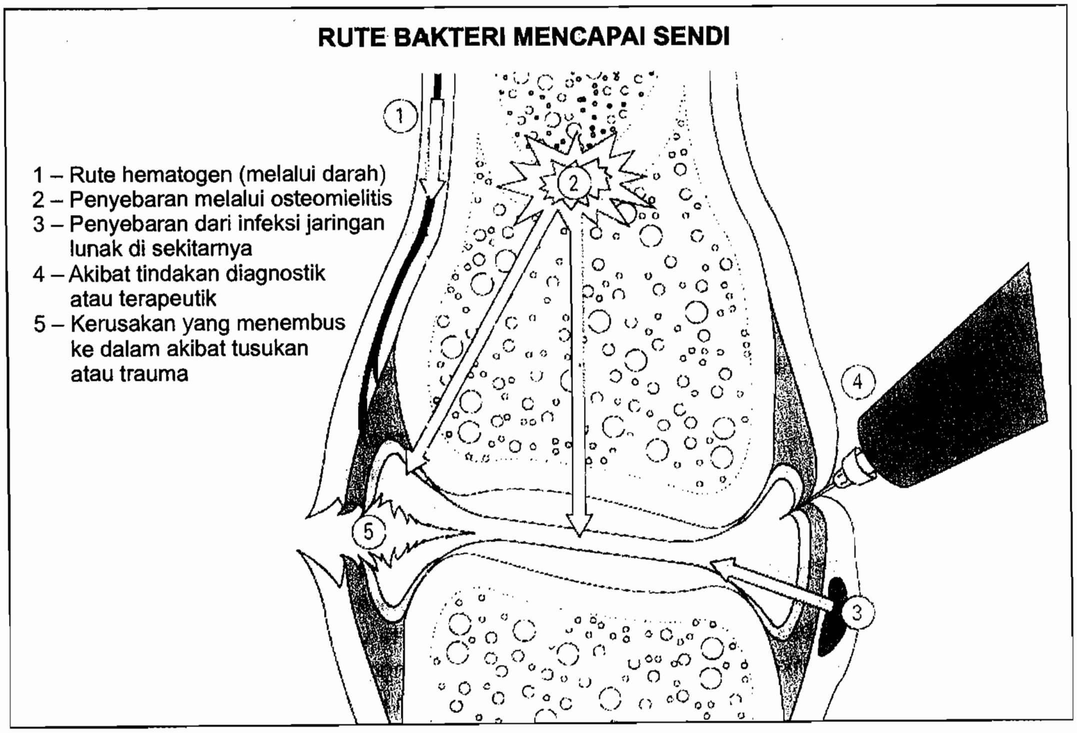
Respons Imun Tubuh

Bakteri yang masuk ke rongga sendi dengan cepat akan berkembang biak dan membentuk koloni dan akan menimbulkan respons imun tubuh secara akut. Diawali oleh pelepasan mediator inflamasi seperti IL-1β dan IL-6 oleh sel sinoviosit. Sitokin ini mengakibatkan masuknya sel PMN terutama neutrofil masuk ke dalam sendi. Sel ini selanjutnya akan melepaskan mediator inflamasi lainnya termasuk TNF-α, IL-1, IL-6, dan IL-8. TNF-α dan mediator lainnya diperlukan untuk mengaktivasi PMN memfagosit dan membunuh bakteri. Akan tetapi mediator inflamasi yang berlebihan juga mengakibatkan terjadinya kerusakan rawan dan tulang pada sendi yang bersangkutan.[3,4,7,8]

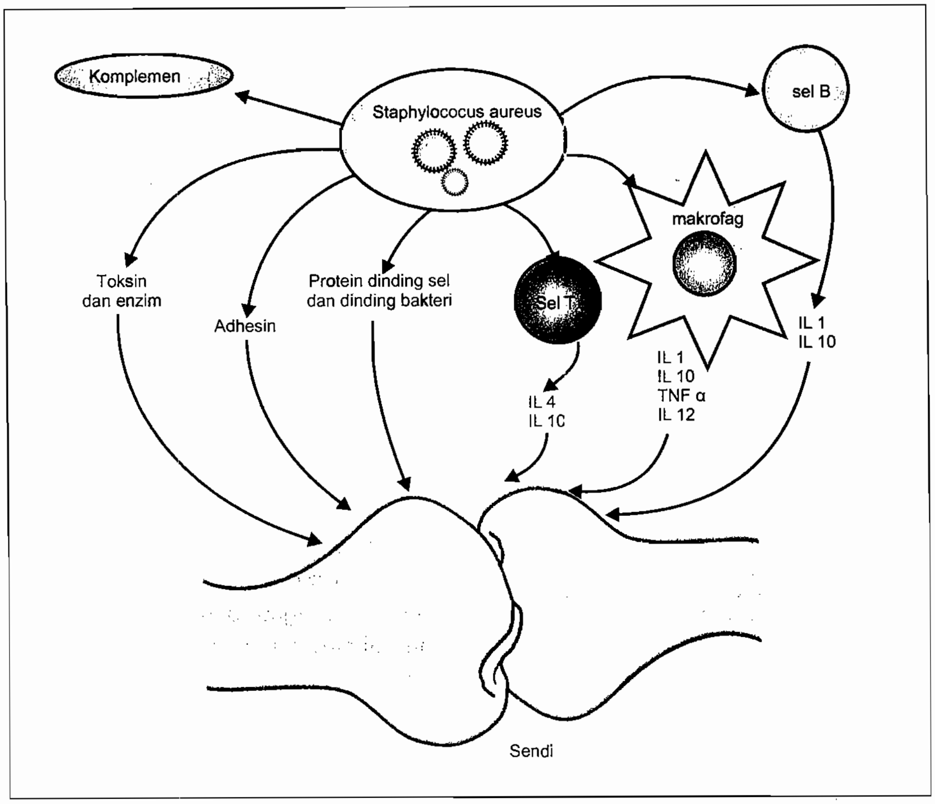
Komponen respons imun non spesifik lainnya adalah sel NK, limfosit T dan limfosit B. Penelitian pada mencit memperlihatkan bahwa pada artritis septik terjadi pengurangan produksi IL-10 dan IL-4, sehingga akan memperberat perjalanan penyakit. Aktivasi sel T menghasilkan interferon-γ, dan hal ini pada beberapa penelitian terbukti mengakibatkan kerusakan sendi.[3]

Virulensi Kuman

1. *Staphylococcus aureus* mempunyai kemampuan untuk melekatkan diri pada sel host, menghindar dari sistem imun tubuh serta menimbulkan kerusakan pada sendi. *Staphylococcus aureus* mempunyai beberapa reseptor (adesin) pada permukaan selnya yang mengenal *"microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules"* (MSCRAMMs) untuk melekat pada sel tubuh. Adesin ini diatur dengan ketat oleh berbagai faktor genetik, termasuk *accessory gene regulator (agr), staphylococcal accessory regulator (sar), dan sortase A.* Perlengketan pada sel tubuh terjadi melalui ikatan protein matrik seperti dengan kolagen, fibrinogen, elastin, vitronektin, laminin dan fibronektin. Pada manusia *fibronectin-binding proteins (FnbA and FnbB)* mempunyai peran yang lebih penting untuk menentukan tingkat virulensi kuman. Berikut ini dapat dilihat beberapa faktor yang terdapat pada permukaan sel *Staphylococcus aureus* dan fungsinya.[1,8]


RUTE BAKTERI MENCAPAI SENDI
1 – Rute hematogen (melalui darah)
2 – Penyebaran melalui osteomielitis
3 – Penyebaran dari infeksi jaringan lunak di sekitarnya
4 – Akibat tindakan diagnostik atau terapeutik
5 – Kerusakan yang menembus ke dalam akibat tusukan atau trauma
①
②
③
④
⑤

Gambar 1. Tempat masuk bakteri pada artritis septik (kutip [1])

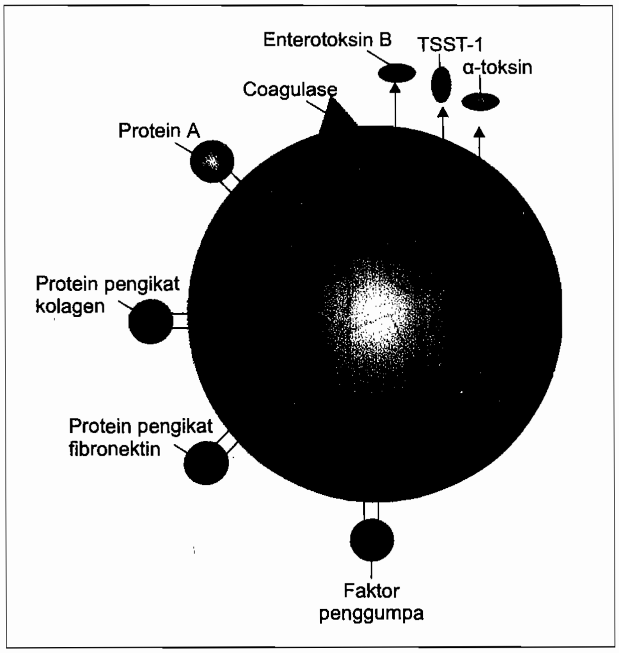


Gambar 2. Patogenesis artritis septik (kutip 4)

Tabel 1. Faktor Virulensi Kuman *Staphylococcus Aureus* dan Mekanisme Kerjanya.[1]

Faktor Virulensi	Mekanisme Kerja
Protein pengikat kolagen	Mengikat kolagen
Faktor penggumpalan A dan B	Mengikat fibrinogen
Protein pengikat fibronektin A da B	Mengikat fibronektin
Polisakarida kapsular	Polisakarida kapsular
Protein A	Mengikat fragmen IgG yang dapat dikristalisasii
Toksin sindrom syok toksis-1	Superantigen
Enterotoksin	Superantigen

2. *Neisseria. gonorrhoeae* mempunyai beberapa faktor pada permukaan selnya yang menyebabkan bakteri tersebut mempunyai virulensi yang kuat. *Neisseria gonorrhoeae* mempunyai kemampuan untuk melekatkan diri pada permukaan sel host/ penjamu melalui filamen atau vili yang terdapat pada permukaan selnya. *Neisseria gonorrhoeae* juga mempunyai protein IA dan IB pada permukaan selnya dan mempunyai kemampuan berikatan dengan protein H pada penjamu. Ikatan ini akan mengaktivasi sistem komplemen melalui jalur klasik dan jalur alternatif. Protein IA juga dapat mencegah lisis bakteri dalam lisosom neutrofil, sehingga mempanjang masa hidup bakteri tersebut. Faktor virulensi lainnya adalah Lipooligosakarida (LOS) pada membran *Neisseria gonorrhoeae* mempunyai aktivitas endotoksin dan berkontribusi terhadap kerusakan sendi yang bersangkutan. Protein lain yang terdapat pada permukaan sel *Neisseria gonorrhoeae* disebut protein II (Opa), mempunyai kemampuan berikatan dengan lipooligosakarida pada *Neisseria gonorrhoeae* lainnya, sehingga memudahkan bakteri tersebut membentuk koloni. Protein II juga mampu menghindar dari klirens oleh sistem imun tubuh. Protein III yang juga terdapat pada permukaan sel bakteri tersebut mempunyai kemampuan menghambat antibodi berikatan dengan protein I dan II, sehingga mampu mencegah antibodi menghancurkan bakteri *Neisseria gonorrhoeae*.[6,8]

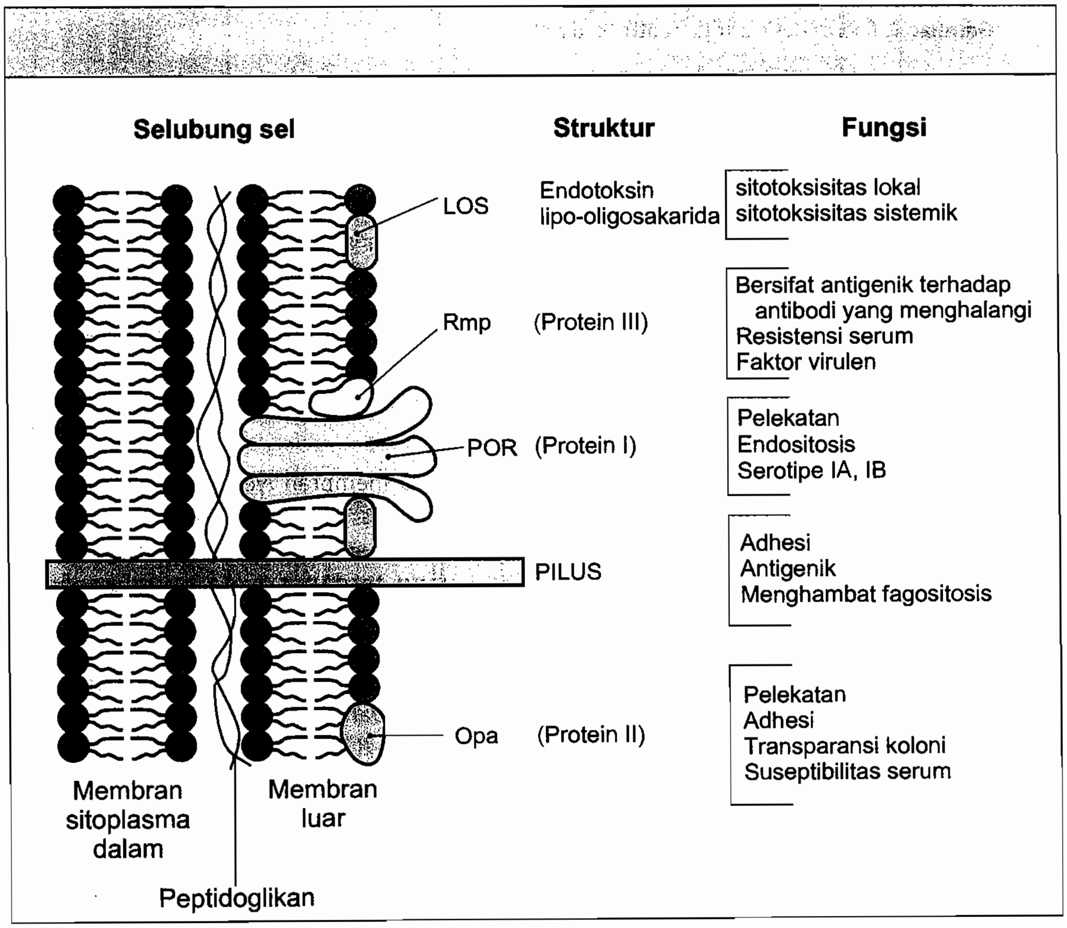

Enterotoksin B
TSST-1
α-toksin
Coagulase
Protein A
Protein pengikat kolagen
Protein pengikat fibronektin
Faktor penggumpa

Gambar 3. Berbagai reseptor (adesin) pada permukaan sel S. aureus (kutip 1)

GEJALA DAN TANDA

Artritis septik sering berupa monoartikular terutama pada sendi besar, sedangkan poliartikular hanya sekitar 5-8 % pada anak dan sekitar 10-19% pada dewasa. Pada orang dewasa sebanyak 50% mengenai sendi lutut, sedangkan sendi koksae, bahu dan pergelangan kaki lebih sedikit. Pada bayi dan anak lebih sering mengenai sendi koksae dari sendi lainnya. Gejala muncul dalam 1-2 minggu ditandai dengan merah, bengkak dan nyeri yang hebat pada sendi bersangkutan, sehingga sulit untuk digerakkan. Disamping itu juga dapat ditemukan adanya tanda-tanda efusi pada sendi tersebut. Gejala sistemik dapat berupa demam, menggigil, malaise dan kaku. Demam ditemukan 60-80%,berupa demam ringan, hanya 30-40% berupa demam tinggi (suhu > 39^{o}C).[1,2,3,6,8]

Pada artritis septik karena Neisseria gonorrhoeae, biasanya didahului oleh infeksi pada daerah genital, kemudian terjadi penyebaran bakteri secara hematogen dan akhirnya mencapai sendi. Dengan demikian perlu juga dicari gejala dan tanda infeksi saluran urogenital serta gejala sistemik lainnya seperti lesi pada kulit berupa


Selubung sel
Struktur
Fungsi
LOS
Endotoksin lipo-oligosakarida
sitotoksisitas lokal
sitotoksisitas sistemik
Rmp
(Protein III)
Bersifat antigenik terhadap antibodi yang menghalangi
Resistensi serum
Faktor virulen
POR
(Protein I)
Pelekatan
Endositosis
Serotipe IA, IB
PILUS
Adhesi
Antigenik
Menghambat fagositosis
Opa
(Protein II)
Pelekatan
Adhesi
Transparansi koloni
Suseptibilitas serum
Membran sitoplasma dalam
Membran luar
Peptidoglikan

Gambar 4. Berbagai struktur dan fungsinya yang terdapat pada permukaan sel *Neisseria gonorrhoeae*.[6]

makula, papula, pustula pada daerah ekstremitas, trunkus dan kepala. Lesi ini tidak menimbulkan rasa nyeri dan rasa gatal. [1,6,7,8]

Pemeriksaan laboratorium memperlihatkan adanya leukositosis, peningkatan laju endapan darah, peningkatankadar CRP. Kultur darah dilaporkan memberikan hasil positif sebanyak 50%-70% pada penderita artiris septik bukan karena gonokokkus.[1,2,36,7]

Faktor risiko terjadinya artritis septik adalah sebagai berikut:[1,2,3,4,6,7]

1. Artritis reumatoid dan osteoartritis
2. Prostese pada sendi
3. Penyalahgunaan obat secara intravena
4. Alkoholisme
5. Diabetes melitus
6. Penggunaan kortikosteroid intra artikular
7. Infeksi kulit diatas sendi yang bersangkutan.
8. HIV atau atau AIDS
9. Umur > 80 tahun
10. Gagal ginjal tahap akhir
11. Hemodialisis
12. Keganasan
13. Penyakit sel *Sickle*
14. Hipogamaglobulinemia
15. Defisiensi komplement
16. Sosio-ekonomi rendah

ETIOLOGI

Staphylococcus merupakan penyebab utama artritis septik. *Staphylococcus aureus* bertanggung jawab sebanyak 37%-565% kasus artritis septik. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan penyebab artiris septik sebesar 25% dan merupakan masalah emergensi karena perjalanan penyakitnya yang bersifat progresif dengan tingkat resistensi yang tinggi terhadap berbagai antibiotik. Penelitian pada daerah rural di Perancis menemukan sebanyak 10% MRSA yang diisolasi dari cairan sinovial penderita artritis septik Sebaliknya penelitian pada daerah urban menemukan MRSA sebesar 50% berhasil diisolasi dari cairan sinovial penderita artritis septik. *Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE) sering menyebabkan artritis septik pasca tidakan bedah pada sendi tersebut atau akibat penyebaran hematogen yang berasal dari tempat lain pada penderita rawat inap sebesar 9-40%.[1,2,3,4,6,7,8]

Penyebab lainnya adalah kelompok *streptococcus*, dimana *Streptococcus* B sering menyebabkan artritis septik pada orang tua, terutama yang menderita penyakit kronik seperti diabetes melitus, sirosis hepatis dan gangguan neurologi. *Streptococcus* C jarang menimbulkan artiris septik. *Streptococcus* piogenik sering menyebabkan artritis septik pada infkesi kulit kronik, trauma dan pada penyakit autotoimun.[1,3,6,7,8]

Bakteri gram negatif penyebab artritis septik adalah *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria. meningitides*. Kelompok bakteri ini merupakan 20% penyebab artritis septik. *Neisseria gonorrhoeae* sering menyebabkan artritis septik pada dewasa muda. Basil gram negatif menyebakan artritis septik sebesar 10-20%, diantaranya adalah *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* dan *Enterobacter*, serta *Pseudomonas aeruginosa*, sering ditemukan pada penderita penyalahgunaan obat secara intravena.[1,3,8]

Sebanyak 1,2-6% artritis septik disebabkan oleh bakteri anaerob, dengan urutan terbanyak adalah *Propionibacterium acnes*, coccus anaerob (*Peptostreptococcus spp.*), *Bacteroides spp* dan *Clostridium spp*. Sebanyak 50% kasus artritis septik karena bakteri anaerob disebabkan oleh lebih dari satu bakteri penyebab (polimikroba). Artritis septik karena bakteri anaerob ini biasanya terdapat pada sendi dengan riwayat trauma, riwayat operasi sebelumnya, sendi prostetik, ataupun ada sumber infeksi didekat sendi yang bersangkutan.[1,3,8]

DIAGNOSIS

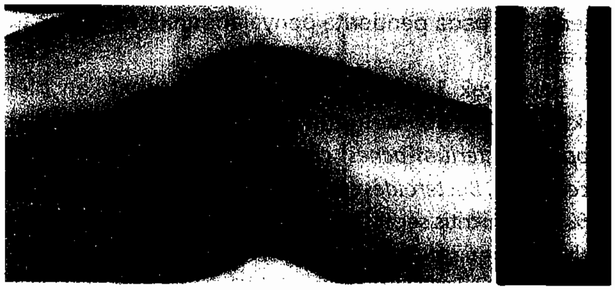
Diagnosis atritis septik dibuat berdasarkan gejala dan tanda klinis. Apabila hal tersebut ditemukan, maka untuk memastikan diagnosis perlu dilakukan analisis cairan sendi. Pada waktu dilakukan punksi cairan, akan tampak cairan bewarna keruh, karena berisi pus. Dari analisis cairan sinovial didapatkan jumlah leukosit >50.000/mm^3, sebagian besar terdiri dari PMN. Bila pada hitung leukosit darah ditemukan jumlahnya >11.00/mm^3, LED >20 mm/1 jam dan leukosit pada cairan sendi >50.000/mm^3, mempunyai sensitivitas secara berturut turut sebesar 75%, 75% dan 50%, serta spesifitas sebesar 55%, 11% dan 88%. Secara keseluruhan bila ketiga pemeriksaan tersebut dikombinasikan, mempunyai sensitivitas 100%, akan tetapi spesifitasnya hanya 24%.[1,3,6]

Kultur darah dan cairan sinovial harus dilakukan untuk menentukan jenis bakteri serta jenis antibiotik yang sensitif terhadap bakteri penyebab. Kultur dilakukan baik terhadap bakteri aerob maupun anaerob. Bila dengan kultur memberikan hasil negatif, pemeriksaan dilanjutkan dengan menggunakan metode *polymerase chain reaction* (PCR) untuk mendeteksi DNA bakteri pada cairan sinovial, dan jaringan sinovium.[1,2,3,4,5,6,7]

Pemeriksaan lain seperti sinar X, pada awal kejadian akan terlihat normal dan bila telah lanjut dapat terlihat adanya pembengkakan jaringan lunak, osteopenia dan penyempitan celah sendi. Pemeriksaan ultrasonografi dapat mengetahui adanya efusi, terutama pada sendi

Tabel 2. Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan Laboratorium pada Artritis Septik[6]

Parameter Laboratorium	Sensitivitas	Spesifitas	Rasio kemungkinan Positif
JUmlah leukosit lebih dari 11.000/mm³	75%	55%	1,7
Laju endap darah lebih besar dari 20 mm/jam	75%	11%	0,84
umlah leukosit di cairan sinovial lebih dari 50.000/mm³	50%	88%	4
Ketiganya ditemukan	100%	24%	1.3



Gambar 4. Artritis septik pada sendi lutut dan hasil punksi cairan sendi (diakses dari http://www.google.co.id/search?q=septic+arthritis&um)

yang sulit di jangkau seperti sendi koksae. Pemeriksaan CT *scan* dan MRI dapat membantu membedakan infeksi pada tulang dan jaringan lunak, juga dapat menunjukkan adanya kerusakan pada rawan dan tulang serta abses pada jaringan lunak.[1,2,3,6]

DIAGNOSIS DIFFERENSIAL

Artritis septik mempunyai gejala yang khas, tetapi beberapa penyakit lain juga mempunyai gejala yang mirip dengan artritis septik, seperti reumatoid artritis, osteoartritis atau penyakit jaringan ikat lainnya yang sedang mengalami serangan (flare).[1,3]

PENATALAKSANAAN

Pengobatan artritis septik harus segera dimulai setelah dilakukan evaluasi secara lengkap, termasuk pengambilan bahan darah ataupun cairan sinovial untuk dilakukan kultur dan pemeriksaan sensivitas terhadap antibiotik. Antibiotik segera diberikan tanpa menunggu hasil kurtur. Keterlambatan dalam pemberian antibiotik dapat menyebabkan kuman dengan cepat berkembang biak dan akan menimbulkan kerusakan permanen pada rawan sendi,

Tabel 3. Diagnosis Diferensial Artritis Septik.[1,3]

Dewasa

- Artritis reumatoid
- Gout
- Pseudogout
- Osteoartritis
- Penyakit sendi yang berhubungan dengan selera makan
- Artritis akibat jamur atau mikobakterium
- Penyakit *Lyme*
- Artritis reaktif
- Artritis psoriatik
- Artritis yang berkaitan dengan penyakit inflamasi saluran cerna
- Artritis akibat virus
- Artritis yang berkaitan dengan HIV
- Lupus eritematosa sistemik
- Endokarditis
- Penyakit sel sabit
- Metastasis kanker
- Sinovitis vilonodular terpigmentasi
- Hemartrosis
- Sarkoidosis
- Artropati Neuropatik
- Trauma
- Amiloidosis terkait dialisis
- Sinovitis akibat duri tanaman
- Osteoporosis regional transien

Anak

- Osteomielitis
- Artritis reumatoid Juvenile
- Artritis Psoriatik
- Artritis terkait virus
- Penyakit *Lyme*
- Keganasan
- Penyakit sel sabit
- Artritis mikobakterium
- Sinovitis panggul transien
- Hemartrosis
- Artritis yang berkaitan dengan penyakit inflamasi saluran cerna
- Trauma
- Sinovitis vilonodular terpigmentasi

menyebabkan penyebaran secara hematogen dan pada akhirnya menimbukan sepsis yang dapat menimbulkan kematian. Hal lain yang harus dilakukan adalah melakukan punksi/aspirasi cairan sinovial untuk mengeluarkan pus sebanyak mungkin. Bila gagal dengan aspirasi, maka perlu dilakukan drainase dengan tindakan bedah.[1,2,3,4,5,6,7]

Dalam pemberian antibiotik, ada beberapa hal yang perlu dipertimbangkan seperti berat ringannya penyakit, umur penderita, pola kuman pada rumah sakit yang bersangkutan, serta faktor risiko yang ada, seperti reumatoid artritis, SLE, penyalahgunaan obat intravena, mendapat obat imunospupresif atau keadaan imunokompromis. Lama pemberian antibiotik tergantung jenis kuman. Bila penyebabnya adalah bakteri streptokokkus atau gram negatif, antibiotik diberikan selama minimal 2 minggu, 3 minggu untuk stafilokokkus serta 4 mingu untuk bakteri pneumokokkus atau basil gram negatif. [1,2,3,6]

Sendi yang mengalami infeksi harus diistirahatkan pada posisi fisiologis untuk mencegah kekakuan/kontraktur dikemudian hari. Bila infeksi telah dapat diatasi, maka harus dilakukan latihan gerakan sendi (*range of motion*) tanpa beban, sebab latihan ini dapat meningkan suplai nutrisi terhadap rawan sendi, sehingga dapat mempercepat pemulihan rawan tersebut.[1,2,3,4,5,6]

Apabila dalam waktu 7 hari tidak ada perbaikan secara klinis, atau jumlah cairan sinovial tetap atau bahkan bertambah, drainase tidak berjalan secara adekuat, maka harus segera dilakukan artroskopi atau drainase secara terbuka, *tidal irrigation* ataupun artrotomi. [1,2,3,8]

KOMPLIKASI

Artritis septik dapat menimbulkan kerusakan sendi secara permanen bila tidak segera diatasi dengan cepat dan tepat. Pada sendi terjadi kerusakan pada membran sinovium, ligamen, rawan dan bahkan pada tulang. Hal ini akan menimbulkan deformitas yang bersifat permanen. Komplikasi lainnya yang mungkin terjadi adalah penyebaran bakteri keseluruh tubuh secara hematogen dan akhirnya menimbulkan sepsis dan dapat mengakibatkan kematian.[1,3,6,7]

KEADAAN KHUSUS: ARTRITIS SEPTIK PADA SENDI PROSTETIK

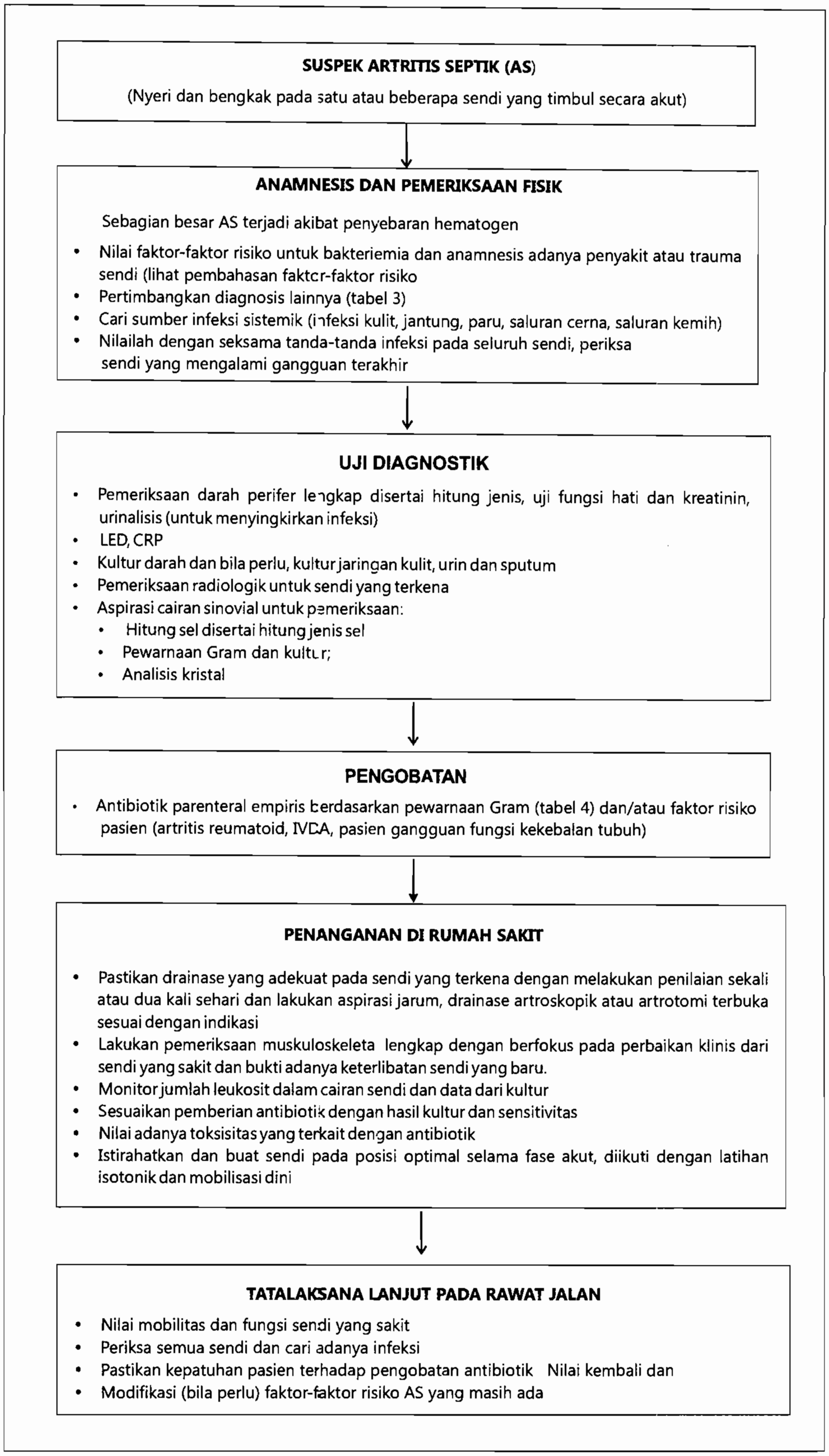
Sekitar 600.000 dilakukan pemasangan sendi prostetik di Amerika Serikat setiap tahunnya. Infeksi yang terjadi akibat pemakaian sendi protestik berkisar 1-3 %. Kejadian infeksi pada sendi lutut lebih banyak (3,2%-5,6%), sedangkan pada sendi koksae hanya 1,5-2,5%. Sendi prostetik secara fisiologis merupakan tempat yang baik untuk bakteri berkembang biak, sehingga mudah terjadi infeksi. Sendi protetik mengakibatkan penurunan daya tahan tubuh, mengganggu opsonisasi dan mengurangi kemampuan neutrofil membunuh bakteri. Leukosit PMN juga melepaskan enzim lisosom nitrit oksida disekitar prostetik sehingga menimbulkan kerusakan jaringan dan devaskularisasi sekitarnya. Disamping itu polymethyl methacrylate yang digunakan sebagai perekat tulang

Tabel 4. Penggunaan Antibiotik Secara Empiris pada Artritis Septik[1,3]

Pewarnaan Gram cairan sinovial	Mikroorganisme	Regimen Terapi
Kokus Gram-positif (berkelompok)	Staphylococcus aureus (sensitif terhadap metisilin)	Nafsilin/oksasilin 2 g IV q4h atau Sefazolin 1-2 g IV q8h
	Staphylococcus. aureus (resisten terhadap metisilin)	Vankomisin 1 g IV q12h atau Klindamisin 900 mg IV q8h atau Linezolid 600 mg IV q12h
Kokus Gram-positif (berbentuk rantai)	Streptococcus	Nafsilin 2 g IV q4h atau Penicillin 2 juta unit IV q4h atau Sefazolin 1-2 g IV q8h
Diplokokus Gram-negatif	Neisseria gonorrhoeae atau meningococcus	Seftriakson 2 g IV q2h atau Sefotaksim 1 g IV q8h atau Siprofloksasin 400 mg IV q12h
Batang Gram-negatif	Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus, Serratia)	Seftriakson atau 2 g IV q24h atau Sefotaksim 2 g IV q8h
	Pseudomonas	Sefepim 2 g IV q12h atau Piperasilin 3 g IV q6h atau Imipenem 500 mg IV q6h ditambah Gentamisin 7 mg/kg IV q24h
Infeksi polimikroba	S. aureus, Streptococcus, batang Gram negatif	Nafsilin/oksasilin[*] 2 g IV q4h ditambah Seftriakson 2 g IV q24h atau Sefotaksim 2 g IV q8h atau Siprofloksasin 400 mg IV q12h

IV, intravena; q4h, tiap 4 jam; q6h, tiap 6 jam; q8h, tiap 8 jam; q12h, tiap 12 jam; q24h, tiap 24 jam.

* Jika alergi penisilin, berikan vankomisin ditambah sefalosporin generasi ketiga atau siprofloksasin



SUSPEK ARTRITIS SEPTIK (AS)

(Nyeri dan bengkak pada satu atau beberapa sendi yang timbul secara akut)

ANAMNESIS DAN PEMERIKSAAN FISIK

Sebagian besar AS terjadi akibat penyebaran hematogen

- Nilai faktor-faktor risiko untuk bakteriemia dan anamnesis adanya penyakit atau trauma sendi (lihat pembahasan faktor-faktor risiko
- Pertimbangkan diagnosis lainnya (tabel 3)
- Cari sumber infeksi sistemik (infeksi kulit, jantung, paru, saluran cerna, saluran kemih)
- Nilailah dengan seksama tanda-tanda infeksi pada seluruh sendi, periksa sendi yang mengalami gangguan terakhir

UJI DIAGNOSTIK

- Pemeriksaan darah perifer lengkap disertai hitung jenis, uji fungsi hati dan kreatinin, urinalisis (untuk menyingkirkan infeksi)
- LED, CRP
- Kultur darah dan bila perlu, kultur jaringan kulit, urin dan sputum
- Pemeriksaan radiologik untuk sendi yang terkena
- Aspirasi cairan sinovial untuk pemeriksaan:
  - Hitung sel disertai hitung jenis sel
  - Pewarnaan Gram dan kultur;
  - Analisis kristal

PENGOBATAN

- Antibiotik parenteral empiris berdasarkan pewarnaan Gram (tabel 4) dan/atau faktor risiko pasien (artritis reumatoid, IVDA, pasien gangguan fungsi kekebalan tubuh)

PENANGANAN DI RUMAH SAKIT

- Pastikan drainase yang adekuat pada sendi yang terkena dengan melakukan penilaian sekali atau dua kali sehari dan lakukan aspirasi jarum, drainase artroskopik atau artrotomi terbuka sesuai dengan indikasi
- Lakukan pemeriksaan muskuloskeletal lengkap dengan berfokus pada perbaikan klinis dari sendi yang sakit dan bukti adanya keterlibatan sendi yang baru.
- Monitor jumlah leukosit dalam cairan sendi dan data dari kultur
- Sesuaikan pemberian antibiotik dengan hasil kultur dan sensitivitas
- Nilai adanya toksisitas yang terkait dengan antibiotik
- Istirahatkan dan buat sendi pada posisi optimal selama fase akut, diikuti dengan latihan isotonik dan mobilisasi dini

TATALAKSANA LANJUT PADA RAWAT JALAN

- Nilai mobilitas dan fungsi sendi yang sakit
- Periksa semua sendi dan cari adanya infeksi
- Pastikan kepatuhan pasien terhadap pengobatan antibiotik Nilai kembali dan
- Modifikasi (bila perlu) faktor-faktor risiko AS yang masih ada

Gambar 5. Algoritma penatalaksanaan artritis septik (kutip [3]) menghambat fungsi neutrofil dan komplemen. Hal lain yang menyebabkan mudah terjadi artritis septik pada sendi prostetik adalah sendi prostetik dikelilingi oleh protein terutama albumin, fibrinogen dan fibronektin. Keadaan ini menyebabkan bakteri mudah berkembang, baik melalui ikatan dengan fibrinogen dan fibronektin "*binding reseptor*". Hal lainnya yang spesifik pada sendi prostetik adalah kemampuan bakteri membentuk apa yang disebut dengan istilah "*biofilm*", yakni bakteri yang telah membentuk koloni juga membentuk lapisan pelindung, sehingga antibiotik tidak bisa mencapai koloni dan terhindar dari fagositosis.[1,3,8]

Berdasarkan waktu terjadinya infeksi, artritis septik pada sendi prostetik dibagi atas " *early onset*", waktunya < 3 bulan setelah pemasangan sendi prostetik, "*delayed onset*", terjadi 3-24 bulan setelah pemasangan sendi prostetik dan "*late onset*", terjadi > 24 bulan setelah pemasangan sendi prostetik. Pada kasus "*early onset*" dan "*delayed onset*" bakteri masuk biasanya intraoperatif, sedangkan pada "*late onset*", bakteri masuk secara hematogen dari tempat lain. Pada kasus "*early onset*", bakteri penyebab yang paling sering adalah *Staphylococcus aureus* dan streptokokkus, sedangkan pada kasus "*delayed* dan "*late onset*", bakteri penyebab yang sering ditemukan adalah *Staphylococcus epidermidis* atau basil gram negatif. Bakteri penyebab lainnya streptokokkus, basil gram negatif seperti pseudomonas dan bakteri anaerob. Pada kasus *early onset*, ditemukan demam, nyeri sendi bersangkutan, bengkak dan merah pada daerah periartikular, aliran pus pada sendi bersangkutan. Pada kasus *delayed* dan *late onset* gejala dan tanda berlangsung secara perlahan.[1,2,3,6,8]

Faktor risiko artritis septik pada sendi prostetik antara lain adalah infeksi pada tempat operasi terdahulu, artrosplasti, keganasan, umur tua, diabetes melitus, reumatoid artritis, penggunaan imunosupresif , gizi buruk, obesitas dan psoriasis.[1,2,3,6]

Pengobatan artritis septik pada sendi prostetik mempunyai tantangan tersendiri, karena bakteri yang membentuk "*biofilm*" pertumbuhannya lambat dan lebih resisten terhadap antibiotik. Lama pemberian antibiotik adalah 3 bulan untuk sendi koksae dan 6 bulan untuk sendi lutut. Selama 2-4 minggu pertama antibiotik diberikan secara intra vena, sisanya diberikan per oral. Antibiotik yang direkomendasikan adalah gabungan antara rifampicin dengan quinolon generasi terbaru. Pada sebagian besar kasus diperlukan 2 tahap penatalaksanaan artritis septik ini. Tahap pertama adalah melakukan debridemen terhadap tulang yang mengalami infeksi dan membuka sendi prostetik tersebut serta pemberian antibiotik selama minimal 6 minggu secara intra vena. Tahap dua adalah mengganti sendi prostetik tersebut dengan yang baru. Penatalaksanaan seperti ini memberi tingkat keberhasilan sekitar 80-90%.[1,2,3,6]

Tabel 5. Keadaan yang Memerlukan Antibiotik Profilak pada Tindakan/Kasus Penyakit Gigi Pasien yang Mendapat Sendi Prostetik.[3]

Karakteristik pasien berisiko tinggi

- Gangguan atau penekanan sistem imunitas tubuh *(immunocompromised/immunosuppressed)*
- Penyakit radang sendi, termasuk imunosupresi yang dicetuskan oleh artritis reumatoid atau penyakit lupus sistemik, obat atau penyinaran.
- Diabetes yang memerlukan insulin, tipe 1
- 2 tahun pertama pasca penggantian sendi
- Infeksi terdahulu pada protese sendi
- Gizi buruk
- Hemofilia

Prosedur gigi yang berisiko tinggi menyebabkan bakteremia

- Ekstraksi gigi
- Prosedur periodontal
- Pemasangan implan gigi
- Instrumentasi endodontik (akar kanal/*root canal*)
- Pemasangan awal piranti ortodontik
- Injeksi anestetik local intraligamen
- Profilaksis untuk pembersihan gigi dengan perdarahan yang diantisipasi

PENCEGAHAN

Terdapat kontroversi penggunaan antibiotik profilak pada pasien yang mendapat sendi prostetik mengingat bahwa kejadian artritis septik pasca pemasangan sendi prostetik tidak tinggi, apalagi juga membutuhkan biaya yang cukup mahal. Penggunaan antibiotik profilak haruslah dipertimbangkan dengan seksama keuntungan dan kerugiannya. Pada tahun 2003 *American Dental Association* (ADA) dan *the American Academy of Orthopedic Surgeons* (AAOS) mengadakan pertemuan membahas penggunaan antibiotik untuk mencegah infeksi pada sendi prostetik. Hasil pertemuan tersebut merekomendasikan bahwa tidak dianjurkan penggunaan antibiotik secara rutin. Penggunaan antibiotik dipertimbangkan pada sebagian kasus yang mempunyai risiko tinggi pada penyakit gigi dan mulut, seperti keadaan berikut.[1,3]

REFERENSI

1. George HO, Siraj DS, Cook PP. Bacterial arthritis.In.Firestein GS, Bud RC, Harris ED, McInnes IBRuddy S, Sergent JS (Eds). Kelley's Texbook os Rheumatology 8th ed. WB Sounders Company, Philadelphia, 2008(e book, diakses dari gigapedia. com)
2. Arias MG, Balsa A, Mola EM. Septic Arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2011;25: 407-21
3. Hughes LB. Bacterial Arthritis. In. Kooman WJ, MorelanD LW

(Eds). Arthtis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology 15th ed.Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005 : 2577-99

4. Mathews CJ. Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet 2010;375: 846-55
5. Brause BD, Aizer J. Infectious Arthritis. In. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF, Sculco TP (Eds). Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders 5th ed. Lippincott Williams &vWilkins, Philadelphia 2006: 349-59
6. Balsa A, Mola EM. Septic arthritis, Osteomyelitis, and gonococcal, and syphilitic arthritis. In. Hochberg MC, Silman AJ, Solen JS, Wienblatt ME, Weisman MH (Eds). Rheumatology 5th ed. Mosby Elsevier, Philadelphia 2011:1055-66
7. Pascual E, Sivera F, Tekstra J, Jacobs JWG. Cristal arthropathies and septic arthritis. In. Bijlsma JWJ Eds). Eular Compendium on Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group, 2009: 132-147.
8. Shirtliff ME, Mader JT. Acute Septic Arthritis. Clinical Microbiology Reviews 2002: 527-44

426

OSTEOMIELITIS

Deddy N.W. Achadiono, Marselino Richardo

PENDAHULUAN

Osteomielitis merupakan satu dari penyakit tertua yang pernah tercatat, dijelaskan pada zaman *Hippocrates* (460-370SM). Kata seperti "*abscessus in medulla*", "*necrosis*" dan "*a boil of the bone marrow*" yang digunakan untuk menjelaskan infeksi sampai Nelaton memperkenalkan kata "*osteomielitis*" pada tahun 1844. Sebelum diperkenalkannya *penicillin* pada 1940, tatalaksana osteomielitis akut adalah pembedahan saja, dengan insisi yang besar untuk mengeluarkan semua tulang yang nekrosis. Luka dibalut dengan pembalut *Vaseline* dan dibiarkan sembuh sekunder dengan imobilisasi. Mortalitasnya masih tinggi sekitar 33% disebabkan oleh sepsis sampai diperkenalkan penisilin yang secara dramatis merubah tatalaksana dan prognosis osteomielitis. Komplikasi osteomielitis berupa sekuestrasi, terbentuknya sinus, dan sepsis menjadi jarang terjadi dan tujuan tatalaksana berubah dari yang membatasi penyakit menjadi sembuh.

Osteomielitis akut dapat menimbulkan sakit yang bersifat sistemik yang berpotensi mengakibatkan kematian, ostemielitis kronik, saluran sinus yang persisten, sakit kronik dan nyeri yang terus-menerus sehingga penderita tidak dapat berkerja, terisolasi secara sosial dan membutuhkan pengobatan yang bersifat rekuren serta berisiko tinggi untuk mengalami depresi dan juga sakit mental lainnya.

Infeksi pada tulang dan sendi merupakan keadaan kegawatan yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas serta kecacatan permanen. Penggunaan antibiotik yang tepat banyak berperan dalam perbaikan prognosis. Namun demikian dua hal yang paling penting adalah deteksi dini dan pemberian pengobatan yang efektif. Masih saja didapatkan peningkatan jumlah kasus, meskipun pengetahuan tentang patogenesis serta kemajuan dalam perkembangan antibiotik berkembang pesat.

DEFINISI

Osteomielitis merupakan proses inflamasi yang menyertai proses destruksi tulang yang disebabkan oleh mikroorganisme yang bersifat infeksius. Biasanya hanya terjadi pada satu buah tulang saja, tetapi kadang-kadang dapat berupa multifokal. Osteitis dijelaskan sebagai infeksi yang hanya mempengaruhi korteks tulang, sedangkan osteomielitis berimplikasi bahwa ada keterlibatan korteks dan medula tulang.

EPIDEMIOLOGI

Kejadian osteomielitis di negara berkembang tidak diketahui dengan pasti, namun angka kejadian osteomielitis yang disebarkan melalui hematogen menurun. Hampir separuh kasus pada anak terjadi dibawah usia 5 tahun dan laki-laki dua kali lebih banyak dibanding perempuan. Faktor risiko terjadinya osteomielitis pada fraktur terbuka adalah : jenis fraktur, derajat kerusakan jaringan, derajat kontaminasi mikroba dan penggunaan antibiotik. Insiden osteomielitis vertebra hematogenous adalah 0,5-2,4/100,000 penduduk dan meningkat dengan bertambahnya usia. Sepertiga kasus spondilitis piogenik merupakan discitis pasca operasi dan kenaikan insidensinya dihubungkan dengan peningkatan tindakan pembedahan spinal.

KLASIFIKASI

Terdapat dua skema klasifikasi osteomielitis: pertama yang djelaskan oleh Lee dan Waldvogel , yang kedua dijelaskan oleh Cierny dan Mader.

Lee dan Waldvogel mengklasifikasikan osteomielitis berdasarkan durasi dari sakit, yaitu akut atau kronik dan mekanisme infeksinya yaitu infeksi hematogen atau infeksi sekunder dari fokus *contiguous*. Infeksi *contiguous* selanjutnya dibagi lagi tergantung pada adanya insufisiensi vaskular atau tidak. Skema ini merupakan sebuah klasifikasi etiologi yang tidak berimplikasi pada strategi tatalaksana. Osteomielitis yang berhubungan dengan insufisiensi vaskular biasanya tampak pada penderita diabetes melitus.

Tabel 1. Sistem Klasifikasi Osteomielitis Waldvogel

- Osteomielitis Hematogenous
- Osteomielitis sekunder
    - Dengan gangguan vaskular
    - Tanpa gangguan vaskular
- Osteomielitis kronik

Pada tahun 1983 Cierny dan Mader yang adalah seorang ahli bedah dan spesialis penyakit dalam merancang sebuah klasifikasi untuk osteomielitis kronik berdaasarkan 4 tipe penyakit secara anatomi tulang (I sampai IV) dan tiga kelompok fisiologis pasien (A,B,C). klasifikasi ini telah digunakan secara luas dan menunjukkan kegunaan secara prognostik dengan tatalaksana modern. Klasifikasi ini menegaskan bahwa pentingnya melihat pasien secara keseluruhan dan bukan hanya berdasarkan kelainan lokal saja.

Cierny dan Mader mengklasifikasikan osteomielitis berdasarkan bagian tulang yang terpapar, status fisiologis dari host dan lingkungan lokal. Klasifikasi ini didasarkan pada terapi dan prognosis dari osteomielitis, stadium 1 (osteomielitis medula) biasanya diterapi dengan antibiotik saja, sementara stadium 2, 3, dan 4 (osteomielitis superfisial, terlokalisir, dan difus) biasanya membutuhkan *debridement* yang agresif, terapi antimikroba, dan diikuti dengan rekonstruki ortopedik.

Osteomieitis medula menunjukkan infeksi yang terdiri dari permukaan intramedular dari tulang. osteomielitis hematogen dan intramedular batang tulang yang ter-infeksi merupakan contoh dari tipe anatomis. Osteomielitis superfisial merupakan fokus infeksi *contiguous* di tulang yang sebenarnya, terjadi saat permukaan jaringan nekrosis tulang yang terinfeksi terletak pada dasar dari luka dijaringan luka. Osteomielitis terlokalisir dicirikan dengan adanya sekuestrasi yang tebal dikorteks yang harus segera dikeluarkan dengan cara pembedahan tanpa harus berkompromi dengan stabilitas tulang. Osteomielitis difus merupakan proses *through-and-through* yang biasanya membutuhkan reseksi *intercalary* dari tulang untuk menghentikan prosis penyakit. Osteomielitis difus meliputi infeksi dengan hilangnya stabilitas tulang sebelum maupun sesudah debridement.

Tabel 2. Sistem Klasifikasi Osteomielitis Cierney-Mader

Tipe Anatomi

Stadium 1: Osteomielitis meduler

Infeksi hanya pada permukaan intrameduler tulang. Contohnya adalah infeksi secara hematogen dan infeksi pada medulla tulang

Stadium 2: Osteomielitis superfisial

Osteomielitis superfisial adalah osteomielitis sejati akibat adanya fokus infeksi langsung pada tulang, muncul pada saat adanya paparan permukaan nekrotik tulang dibawah jaringan lunak yang terluka

Stadium 3: Osteomielitis terlokalisasi

Ditandai dengan adanya sekuestrasi yang tebal di korteks yang dapat dibuang secara bedah tanpa menganggu stabilitas tulang

Stadium 4: Osteomielitis difus

Osteomielitis difus memerlukan reseksi tulang untuk menghentikan proses infeksinya dan dapat kehilangan stabilitas tulang sebelum maupun sesudah debridement.

Kelas Fisiologis Pejamu

Kelas A menunjukkan pejamu yang normal

Kelas B menunjukkan pejamu dengan gangguan sistemik dan atau lokal

Kelas C menunjukkan pejamu yang mengalami morbiditas yang lebih besar apabila dilakukan tatalaksana bila dibandingkan dengan yang disebabkan penyakitnya

Faktor-faktor yang mempengaruhi imunitas, metabolisme, dan vaskular lokal

Faktor sistemik	**Faktor lokal**
Malnutrisi	Limfedema kronik
Gagal hati atau ginjal	Stasis vena
Diabetes melitus	Gangguan pembuluh darah besar
Hipoksia kronik	Arteritis
Penyakit imun	Gangguan pembuluh darah kecil
Keganasan	Jaringan parut luas
Usia sangat tua	Fibrosis akibat radiasi
Defisiensi imun atau dalam supresi imun	Neuropati
	Merokok berat (≥ 2 bungkus sehari)

MIKROBIOLOGI

Penyebab osteomielitis hematogen hampir selalu mikroba tunggal, yang terbanyak adalah *S. aureus*. Kadang didapatkan stafilokokus, bakteri anaerob Gram negatif serta *Peptostreptococcus*. Pada remaja, *S. aureus* masih menjadi penyebab utama dan laporan terakhir menunjukkan adanya peningkatan MRSA sebagai penyebab. Selain itu streptokokus hemolitik grup A, *S. pyogenes,* bakteri enterik Gram negatif dan pada sebagian kecil kasus disebabkan oleh *H. influenza.* Dengan gencarnya imunisasi dominasi *H. influenza* digeser oleh *Streptococcus pneumonia dan K. kingae.* Berbeda dengan osteomielitis hematogen, osteomielitis pasca trauma disebabkan oleh lebih dari satu mikroorganisma.

PATOGENESIS

Sumber osteomielitis dapat berasal dari penyebaran hematogen, kontak langsung dan penyebaran dari infeksi lokal secara langsung. Osteomielitis hematogen merupakan jenis yang paling sering ditemukan dan menyerang metafisis tulang oleh karena bakteri menyebar melalui kanal pembuluh darah dan melekat pada matriks tulang. Hal tersebut dibuktikan dengan penelitian pada binatang, dimana didapatkan bahwa kejadian osteomielitis terjadi setelah adanya trauma

Infeksi vertebra dan intervertebra melalui penyebaran hematogen. Timbulnya infeksi akan melalui sirkulasi arterial vertebra dan menyebar hingga diskus yang akan menyebabkan abses paravertebra. Derajat infeksi akan dipengaruhi oleh virulensi kuman yang menyerang, jumlah bakteri dan daya tahan tubuh. Pada *S. aureus* (kuman penyebab tersering) virulensinya tergantung pada sistem pertahanan tubuh dalam mengeliminasi toksisn dan enzim ekstraselular, komponen dinding sel, DNA bakteri. Sementara itu proses interaksi antara bakteri dan sistem pertahanan tubuh merupakan proses yang dinamis dan dipengaruhi oleh mekanisme regulasi bakteri, faktor lingkungan, mekanisme pertahanan dan penggunaan antibiotik. Sebagai contoh, pada osteomielitis yang disebabkan bakteri stafilokokus pada pemeriksaan isolasi ditemukan adanya kolagen adesin bila dibandingkan dengan hanya ditemukan sepertiganya saja pada infeksi jaringan lunak. Beberapa mikroba mengeluarkan toksin dan enzim yang akan menambah virulensi kuman dengan cara perusakan terhadap membrane sel atau bertindak sebagai super antigen yang akan mengaktifkan limfosit T yang pada akhirnya akan menyebabkan demam, hipotensi dan gejala lain yang terkait dengan pelepasan sitokin pro inflamasi.

Osteomielitis hematogen merupakan penyebaran bakteri melalui darah ke fokus di tulang. Normalnya tulang yang sehat sangat resisten terhadap infeksi pada model eksperimen, sehingga dibutuhkan luka atau kematian jaringan tulang sebelumnya untuk dapat berinokulasinya sejumlah besar bakteri untuk menginduksi osteomielitis.

Telah dipostulasikan bahwa luka tulang yang bersifat minor dapat menyebabkan perdarahan intramedular yang berpredisposisi terjadinya inokulasi bakteri pada ostemielitis hematogenous.

Pembuluh darah yang berliku-liku pada metafisis dari tulang-tulang panjang dapat menyebabkan trombosis, melambatnya aliran darah dan menyebabkan menempelnya bakteri. Luka dan trombosis memperlihatkan banyak protein misalnya kaskade pembekuan, komponen matriks, dan kerusakan protein-protein sel. *Staphylococcusaureus* dan organisme-organisme lain dapat menempel pada protein ini melalui *binding site* yang spesifik, yang menyebabkan kolonisasi pada jaringan.

Osteomielitis hematogenous akut bisanya terjadi pada masa prepubertal anak dan lansia. Osteomielitis hematogenous akut onset gejalanya bersifat cepat dengan nyeri yang bersifat lokal, demam, dan malaise. 30% anak memiliki riwayat luka minor baru pada tempat infeksi. Tanda bakterimia berupa kaku, muntah dan lemah tampak pada sebagian pasien. Infeksi paling sering pada metafisis tulang panjang (umumnya femur distal dan tibia proksimal), berawal dari medula tetapi menyebar secara cepat ke korteks dengan membentuk sinus, abses subperiostal dan meluas kejaringan lunak. Pada anak, infeksi dapat menyebar ke sendi dan tampak sebagai artritis septik. Penyebaran infeksi dengan terkupasnya periosteal menyebabkan iskemik lokal dan selanjutnya menyebabkan trombosis mikrovaskular dan kematian jaringan. Tanda dari kematian tulang merupakan akhir dari kondisi fase akut.*Brodie's abscess* merupakan osteomielitis hemato-genous di medula tulang dengan tampilan subakut. Abses tulang sentral sering dikelilingi oleh tulang baru yang padat (*medullary involucrum*) yang mungkin mencegah terbentuknya sinus.

Osteomielitis vertebra pada berbagai usia paling sering merupakan komplikasi sekunder dari tempat infeksi yang jauh didalam tubuh. Pada kira-kira setengah kasus osteomielitis, sumber infeksi dapat berasal dari infeksi saluran kemih, dan sepertiganya didiagnosa bersamaan dengan endokarditis. Osteomielitis hematogenous akut walaupun namanya akut namun dapat terjadi perjalan klinis dan onset insidennya berjalan lambat.

Osteomielitis *Contiguous* terjadi saat patogen masuk tulang dari sumber infeksi yang menempel. Osteomielitis ini mungkin terjadinya mengikuti fraktur tulang terbuka, operasi tulang, ulkus pada kulit, sebuah lecet karena tekanan.

Osteomielitis ini dapat terjadi pada seluruh tulang dan lebih sering terjadi pada dewasa, terutama dewasa dengan penyakit penyerta ulkus kakipada penderita diabetes melitus, paraplegia dengan lecet akibat tekanan, insufisiensi arteri atau vena perifer dengan ulkus, fraktur dengan fiksasi internal.

Osteomielitis ini terjadinya bersifat akut dalam beberapa hari setelah luka atau operasi. Berbeda dengan osteomielitis hematogenous, osteomielitis *contiguous* selalu berkompromi dengan jaringan lunak sekitarnya dan menyebabkan kematian korteks tulang terlebih dahulu sebelum menginfeksi medula tulang.

Osteomielitis kronik dapat berawal dari osteomielitis hematogenous akut dan osteomielitis *contiguous*. Ciri utama osteomielits kronik adalah tulang yang mati. Terlepasnya periosteal tulang yang luas, iskemik medula tulang dengan trombosis dan pengaktifan sel-sel inflamasi, semuanya berkontribusi pada kematian tulang. Sebagian kecil daerah tulang yang mati dapat diserap atau mengalami revakularisasi tetapi makrofag dapat menyebabkan pemisahan fragmen tulang yang mati atau sekuestrasi yang besar.

Sekuestrasi ini dipindahkan kepermukaan melalui traktus sinus, menjadi pus dan menyebabkan penyembuhan infeksi yang bersifat sementara. Jaringan tulang disekitarnya bereaksi dengan pembentukan tulang baru dalam medula atau dibawah periosteum yang terangkat, menghasilkan *involucrum*. Hal ini dapat mengganti hampir sepanjang tulang.

Reaktivasi dari infeksi dapat terjadi lagi dengan terbukanya *involucrum* atau korteks yang selanjutnya menyebabkan keluarnya pus dari sinus kutaneus. Membuka sinus dapat mengalirkan pus dari dalam tulang secara permanen dapat mengurangi nyeri dan gejala sistemik terapi berisiko menyebabkan berkembang menjadi karsinoma skuamosa yang disebut *Marjolin's Ulcer* pada dinding dari sinus kronik yang aktif.

Osteomielitis kronik sklerosis merupakan bentuk yang jarang dari osteomielitis yang menyebabkan nyeri dan gambaran infeksi tulang kronik tetapi tidak terbentuk sinus dan keluarnya pus serta hasil kultur yang negatif. Osteomielitis ini dapat mengenai satu tulang atau lebih yang disebut juga sebagai osteomielitis multifokal kronik. Osteomielitis ini bersifat jinak dan pada dewasa dapat sembuh sendiri, nyeri dapat bertahan sampai beberapa tahun.

DIAGNOSIS

Gambaran Klinis

Osteomielitis tulang panjang. Pada kondisi akut akan terjadi demam dan nyeri pada daerah yang terkena. Pada remaja kadang terjadi penyebaran ke dalam ruang sendi dan menyebabkan *arthritis septic* yang menimbulkan gejalan kemerahan, hangat dan bengkak pada daerah yang terkena. Osteomielitis kronik memberikan gambaran nyeri persisten, demam derajat rendah serta adanya drainase. Abses Brodie merupakan gambaran osteomielitis kronik yang tidak disertai adanya tanda-tanda inflamasi.

Osteomielitis tulang belakang. Pasien mengeluhkan nyeri lokal yang hilang timbul serta adanya kekakuan. Adanya demam hanya ditemukan pada 50% kasus. Daerah yang paling sering terkenan adalah lumbal dikuti toraks dan servikal. Gangguan neurologis ditemukan bila terjadi abses paravertebral, terutama di daerah servikal dan toraks disebabkan oleh kecilnya diameter rongga medulla.

Infeksi pada sendi prostetik. Faktor predisposisi adalah usia lanjut, status nutrisi yang jelek, adanya penyakit sendi yang lain, obesitas, diabetes, keganasan, infeksi disekitarnya, operasi prostetik berulang dan adanya infeksi di permukaan kulit tempat operasi dilakukan. Infeksi yang terjadi < 3 bulan akan memberikan gambaran demam, lemah dan tanda-tanda inflamasi pada bekas luka operasi. Untuk infeksi yang terjadi > 3 bulan gejala klinisnya tidak begitu menonjol, bahkan sering menimbulkan salah diagnosis karena tidak adanya tanda-tanda inflamasi. Bila infeksi terjadi setelah 2 tahun penyebabnya adalah hematogen berasal dari infeksi yang jauh, seperti infeksi salurah kemih, gigi dan kulit dengan gejala nyeri lokal yang mendadak disertai tanda-tanda adanya inflamasi.

Osteomielitis dapat terjadi sebagai hasil dari penyebaran *contiguous* dari infeksi ke tulang dari infeksi dijaringan lunak dan sendi yang menempel pada tulang tersebut, penyebaran secara hematogen, juga inokulasi langsung dari infeksi kedalam tulang sebagai hasil dari trauma dan pembedahan.

Ostemomielitis akut yang tipikal tampak dengan onset gejala yang bersifat *gradual* dalam beberapa hari. Pasien biasanya tampak dengan nyeri tumpul pada sisi yang terlibat, dengan atau tanpa pergerakan. Temuan lokal berupa nyeri, rasa hangat, eritema, dan bengkak dan gejala-gejala sistemik berupa demam, kaku yang juga tampak. Osteomielitis subakut umumnya tampak sebagai nyeri ringan selama beberapa minggu, demam yang minimal, dan beberapa gejala konstitusional.

Osteiomielitis akut dapat juga tampak sebagai artritis septik. Pada osteomielitis hematogen di tulang panjang, tempat infeksi yang paling sering adalah metafisis. Jika penyebaran infeksi dari metafisis menembus korteks tulang di dalam kapsul sendi, keluarnya pus kedalam sendi tampak sebagai artritis septik yang merupakan kejadian sekunder dari osteomielitis. Sendi dimana metafisis tulang panjang berada dalam kapsuler sendi terdiri atas sendi lutut, pinggul dan bahu.Hal ini sangat penting pada bayi, adanya pembuluh darah transfiseal dan lempeng pertumbuhan belum matang memungkinkan penyebaran bakteri dari metafisis ke epifisis tulang dan masuk kerongga sendi. Dalam kasus ini, infeksi yang dimulai ditulang dapat menyebar ke sendi dengan cepat akan menyebabkan artritis septik.

Osteomielitis kronik dapat tampak dengan nyeri, eritema, atau bengkak, kadang-kadang terkait dengan saluran sinus yang mengering. Keberadaan saluran sinus merupakan tanda patognomonis dari osteomielitis kronik. Diagnosis osteomielitis kronik dapat menjadi sangat menantang ketika bahan prostetik, ulkus pada kulit atau jaringan lunak yang ekstensif, atau iskemik yang disebabkan oleh insufisiensi vascular.

Ulkus yang dalam atau luas yang gagal sembuh setelah beberapa minggu dari perawatan ulkus yang tepat seharusnya menimbulkan kecurigaan osteomielitis, terutama bila lesi terletak diatas prominensia tulang dikatakan oleh Lipsky (2004). Presentasi tambahan untuk osteomielitis meliputi fraktur yang tidak sembuh-sembuh dan *Brodie's abscess*.

Pasien diabetes melitus dengan osteomielitis kronik dapat tampak dengan temuan fisik yang atipikal. Penderita diabetes melitus yang mengalami ulkus kulit sering mengalami osteomielitis sebelum tulang yang terkena tampak pada pemeriksaan. Jika tulang yang terkena tampak maka osteomielitis menjadi sangat mungkin. Jika ulkus kaki diabetes lebih besar dari pada 2 x 2 cm atau jika tulang teraba maka osteomielitis sangat mungkin sehingga pemeriksaan tidak invasif tambahan tidak dibutuhkan lagi.

Diagnosis dari berbagai infeksi tulang terutama secara klinis. Nyeri, bengkak lokal yang unilateral, eritema, dan suhu tungkai meningkat merupakan ciri umum pada penyakit akut. Gejala sistemik adalah bervariasi dan dapat tanpa gejala, bahkan pada kasus osteomielitis akut yang berat, tetapi kebanyakan anak-anak yang menderita infeksi akut akan mengalami pireksia. Infeksi kronik mungkin lebih sulit untuk didiagnosa. Nyeri merupakan gejala yang paling sering tetapi mungkin bersifat lebih difus atau tidak spesifik dan biasanya tidak berhubungan dengan aktivitas. Tanda-tandanya mungkin lebih ringan, dengan bengkak yang minimal, sedikit peningkatan suhu, atau nyeri lokal. Dalam menegakkan osteomielitis kronik yang mungkin tanda-tanda dari sinus-sinus lama yang telah sembuh, sinus yang aktif mengeluarkan cairan, abses jaringan lunak atau jaringan parut dari pembedahan atau luka sebelumnya.

Osteomielitis kronik dapan membuat penderitaan sakit yang lama dengan penurunan berat badan, *malaise*, *fatigue* atau depresi *mood*. Gejala sistemik akut jarang terjadi, tetapi adanya demam, berkeringat, dan anoreksia dihubungkan dengan kekambuhan dari penyakit.

Gambaran Radiologi

Foto *rontgen* biasa masih merupakan pilihan dalam investigasi awal. Pada fase awal osteomielitis akut seperti misalnya 2 sampai 3 hari pertama foto *rontgen* akan menunjukkan hasil normal tetapi setelah hari ke 6 sampai 7 akan terlihat adanya osteopenia, destruksi tulang hingga menembus korteks, reaksi periosteal dan terbentuknya *involucrum*. Sekuestra akan terlihat pada hari ke-10. Setelah beberapa minggu, seluruh tulang menjadi osteopenia akibat tidak digunakan. Beberapa daerah di korteks tulang yang tersisa tanpa osteopenia menjadi avaskular.

Ultrasound scanning dapat digunakan dalam indentifikasi awal adanya abses jaringan lunak dan efusi sendi. *Computed tomography* (CT) merupakan suatu pemeriksaan yang sensitif untuk melihat destruksi tulang. Potongan CT dapat menemukan sekuestra yang kecil dan membantu dalam merancang pendekatan bedah tetapi CT hanya memiliki sedikit kemampuan dalam mendiagnosis infeksi. *Scanning* dengan menggunakan isotop telah dianjurkan dengan isotop tulang tropik (*99mTC*) yang melabel sel darah putih, antibodi, dan antibiotik, namun pemeriksaan ini memiliki hasil yang lebih rendah dibandingkan MRI. MRI merupakan suatu pemeriksaan tunggal yang paling efektif untuk menemukan infeksi ditulang. MRI dapat memperlihatkan perubahan inflamasi, memperlihatkan infeksi yang luas, dan memperlihatkan sekuestra, saluran sinus dan menemukan fokal infeksi yang jauh dari tulang yang terkena. Pada MRI korteks tulang akan tampak hitam atau gelap. Korteks tulang yang mati atau terinfeksi juga berwarna hitam atau gelap. Diangnosa osteomielitis pada korteks tulang dengan menggunakan MRI berdasarkan perubahan pada jaringan sekitarnya namun daerah tulang yang terinfeksi dapat tak terlihat. Kelemahan MRI adalah bila ada implan metal dan membutuhkan keahlian dalam mempertimbangkan interpretasi gambar osteomielitis. MRI dapat memberikan penilaian yang berlebihan pada infeksi medula tulang yang luas pada fase akut akibat edema tulang yang luas sehingga mengaburkan batas dari infeksi aktif. Hasil MRI juga berubah pada pasca operasi dimana perubahan akan menetap selama berbulan-bulan atau bahkan

Tabel 3. Sensitivitas dan Spesifitas Modalitas Pemeriksaan Penunjang Osteomielitis[21]

Modalitas	Sensitivitas	Spesifisitas
Probe to bone/ exposed	0.60 (0.46-0.73)	0.91 (0.86-0.94)
Radiografi konvensional	0.54 (0.44-0.63)	0.68 (0.53-0.80)
MRI	0.90 (0.82-0.95)	0.79 (0.62-0.91)
Bone scan	0.81 (0.73-0.87)	0.28 (0.17-0.42)
Leukosit *scan*	0.74 (0.67-0.80)	0.68 (0.57-0.78)

bertahun-tahun dan dapat sulit dibedakan dari infeksi yang rekuren.

Pemeriksaan Bakteriologi

Standar baku emas dalam mendiagnosis adalah kultur mikrobiologis dari organisme penyebab infeksi yang berasal dari spesimen yang diambil secara aseptik dan hati-hati dari dalam luka pada pasien yang belum mendapatkan pengobatan antimikroba selama sekurang-kurangnya 10 hari.

Kultur yang berasal dari hapusan permukaan kulit atau cairan dari sinus dapat menunjukkan hasil yang menyesatkan dan memiliki korelasi yang rendah dengan flora bakteri yang lebih dalam. Pilihan antibiotik seharusnya tidak didasarkan pada kultur permukaan kulit. Pengumpulan cairan dari dalam tulang melalui aspirasi dengan biopsi tulang perkutaneus dan kultur darah lebih berguna, terutama infeksi akut pada anak dan infeksi kaki diabetes, pada keadaan ini terapi antibiotik saja yang lebih awal dapat diberikan. Pada osteomielitis kronik dan infeksi yang berhubungan dengan pemasangan implan, biopsi perkutaneus sering memberikan hasil yang negatif.

Dibutuhkan waktu paling tidak 7 hari untuk kultur kuman aerob dan anaerob. Beberapa bakteri tertentu dihubungkan dengan infeksi yang berhubungan dengan implan, seperti misalnya *Propionobacteria* yang membutuhkan kultur selama 2 minggu sementara *Mycobacteria* membutuhkan waktu yang lebih lama. Kultur pada temperatur yang rendah mungkin dibutuhkan pada beberapa organisme *Mycobacterium* dan pasien dengan penekanan sistem imun. Peningkatan kualitas spesimen dilakukan dengan *sonication* yaitu penggunaan ultrasound untuk memisahkan organisme dari *biofilm* sehingga akan memperbaiki hasil kultur. Cara ini berguna terutama pada kasus infeksi implan derajat rendah dimana jumlah mikro-orgaisme sedikit. Beberapa laboratorium saat ini meng-gunakan *probe* genetik yang spesifik untuk mengidentifikasi DNA dan RNA bakteri, namun metode pemeriksaan ini masih belum dapat digunakan secara luas.

Histologi

Penilaian secara histologi pada bagian dalam jaringan mendukung diagnosa secara mikrobiologis. Beberapa kasus infeksi, seperti misalnya tuberkulosis dan aktinomikosis dapat secara langsung didiagnosa dengan cara histologis saja. Pada infeksi akut, pemeriksaan pewarnaan gram dari cairan aspirasi dengan mikroskop langsung memberikan petunjuk secara cepat dari jenis organisme yang ada saat itu, contoh kokus gram positif, tetapi terapi selanjutnya seharusnya didasarkan pada hasil kultur dan tes sensitivitas antibiotik. Pada osteomielitis kronik, organisme jarang terlihat pada pewarnaan gram dan hasil tes ini dapat diabaikan. Pemeriksaan histologi dapat menegakkan diagnosa dari osteomielitis pada kasus dengan kultur negatif dan tampak adanya sel-sel inflamasi akut dan kronik, tulang mati, reasorbsi dan *remodelling* tulang serta adanya sedikit sekuestra.

PENATALAKSANAAN

Pemberian antibiotik intravena direkomendasikan untuk penatalaksanaan osteomielitis hematogen. Bila terdapat abses perlu dilakukan drainase untuk menghindari nekrosis tulang. Jika terjadi keterlambatan pemberian antubiotik dan sudah terjadi nekrosis pada tulang disertai sekuestrasi harus dilakukan pembedahan. Untuk kasus osteomielitis kronis yang terjadi pada tulang panjang tindakan debridement *(debridement)* dengan kombinasi pemberian antibiotik yang spesifik perlu dilakukan. Penanganan jaringan tulang yang mati perlu dilakukan seperti penggunaan cangkok tulang *(bone graft)* kaya vaskularisasi, penggunaan cangkok tulang trabekular atau penggunaan antibiotik yang ditanam sementara ke dalam tulang.

Durasi optimal pemberian antibiotik tidak diketahui secara pasti, tetapi berdasarkan pengalaman penelitian pada binatang dibutuhkan pemberian selama 4 – 6 minggu. Pemberian antibiotik secara intra vena pada minggu pertama dilanjutkan dengan pemberian per oral dengan menggunakan antibiotik yang dapat masuk ke dalam tulang seperti antibiotik β laktam, quinolon dan rifampisin.

Dalam tatalaksana pertimbangan umum dengan mengidentifikasi etiologi infeksi, pengklasifikasian penyakit dan memahami patogenesis dari kondisi pasien akan memberikan perencanaan terapi yang bersifat individual pada pasien tersebut. Tidak ada regimen antibiotik tunggal atau prosedur pembedahan yang sesuai untuk seluruh individu pasien.

Keputusan pertama dalam mengelola tatalaksana pasien dengan osteomielitis adalah lokasi yang akan diterapi. Pasien seharusnya diterapi dipusat pelayanan kesehatan yang dapat menangani berbagai macam komorbid yang mungkin ada dan menyediakan pilihan jenis pembedahan yang dibutuhkan dalam menangani infeksi yang kompleks.

Osteomielitis tipe IV, osteomielitis difus dan fraktur dengan infeksi seharusnya hanya bisa diterapi oleh tim yang didedikasikan untuk menangani infeksi tulang. Terdapat banyak bukti bahwa pasien yang mengalami infeksi pada tulang dan sendi sebaiknya diterapi secara multidisiplin ilmu.yang terdiri dari dokter umum untuk menilai pasien baru, dan spesialis bedah infeksi tulang untuk rekonstruksi tungkai, ahli radiologi terutama dibidang muskuloskletal untuk melakukan pemeriksaan penunjang berupa foto dan biopsi tulang, bedah plastik dan bedah vaskular serta spesialis lainya dilibatkan selama dibutuhkan.

Pemantauan setelah operasi dirancang oleh tim tersebut bersama-sama dengan perawat klinis yang akan membantu terapi intravena, rekonstruksi *Ilizarov*, dan perawatan luka dirumah.

Tatalaksana osteomielitis meliputi mempertimbangkan masalah-masalah yang berhubungan dengan debridemen yang setepat pemilihan dan lama pemberian antibiotik. Terapi ajuvan dan komplikasi juga didiskusikan pada bagian ini.

Debridemen, osteomielitis sering membutuhkan terapi pembedahan untuk debridemen material nekrotik bersamaan dengan pemberian terapi antimikroba untuk mengeradikasi infeksi. Pada keadaan seperti ini, terapi pembedahan juga membutuhkan pemasangan ataupun pengangkatan peralatan serta dengan atau tanpa revaskularisasi. Pemilihan antibiotik, seharusnya disesuaikan dengan hasil kultur dan tes sensitivitas. Jika hasil kultur tidak ada, terapi empirik spektrum luas seharusnya diberikan.

Pemberian antibiotik intravena biasanya diberikan selama 3 minggu, selanjutnya dilanjutkan dengan antibiotik oral selama 3 minggu. Dibutuhkan pemberian antibiotik dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi terapeutik dari obat tersebut didalam tulang yang akan sejalan dengan hal tersebut dapat meningkatkan juga efek toksik sistemik dari penggunaan antibiotik jangka panjang dalam terapi.

Dalam mengobati osteomielitis yang disebabkanoleh organisme gram negatif *fluorokuinolon* merupakan obat yang sangat baik (jika tes sensitivitas bakterinya juga sesuai) karena memiliki kemampuan penetrasi ke tulang yang sangat tinggi, bahkan dengan pemberian secara oral.

Osteomielitis yang disebabkan oleh *Methicillin susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) sering diterapi secara parenteral dengan antibiotik yang sesuai, seperti misalnya *nafcillin, oxacillin, cefazolin, vancomycin, penicillin* G dengan alternatif *daptomycin* 6 mg/kg berat bada sekali sehari, *linezolid, quinupristin-daltopristin, trimetrophrim-sulfametoxazole dengan dosis trimetrophrim* 5 mg/kg berat bada setiap 12 jam, *mynociclyn* 100mg sekali sehari, *Levofloxacin* 500 mg sekali sehari, *Clyndamycin* 600 mg setiap 8 jam, *Teicoplanin* 10 mg/kg berat badan sekali sehari secara intravena, kombinasi *nafcillin* dan *gentamicin* yang ternyata lebih baik daripada penggunaan *nafcillin* saja.

Pada sebuah penelitian, pemberian secara oral kombinasi *rifampin* dan *cotrimoxazol* atau *rifampin* dan *linezolid* dalam jangka panjang memiliki tingkat kesembuhan yang hampir sama efektifnya sekitar 78% dan 79%.

Lama terapi antibiotik pada osteomielitis membutuhkan terapi yang lebih lama. Hal ini mungkin disebabkan oleh suatu penelitian eksperimental bahwa *S. aureus* dapat bertahan walaupun sudah ditelan oleh makrofag.

Alasan lainnya adalah penetrasi antibiotik ke dalam tulang mungkin tidak dapat diandalkan akibat vaskulopati atau pada pasien yang memiliki jaringan parut yang luas ditulang karena trauma.

Lama terapi antibiotik oleh beberapa ahli dikatakan diberikan sampai sekurang-kurangnya tulang yang di-debridement telah ditutupi oleh jaringan lunak yang sudah ada vaskularisasinya, biasanya sekurang-kurangnya selama 6 minggu setelah tindakan debridemen. Terapi antimikroba secara intravena diberikan dengan pemasangan kateter intravena. Pemantauan terhadap efek samping terapi tergantung pada jenis antibiotik dengan memantau kadar obat diserum, fungsi ginjal, fungsi hati, dan fungsi hematologi seminggu sekali. Penilaian laju endap darah dan atau *C-reactive protein* dapat berguna bila belum ada perbaikan dalam terapi, kemudian pemeriksaan klinis dan atau radiologis ulang dapat dilakukan.

Bila tulang yang terkena osteomielitis telah diamputasi maka pemberian antibiotik dalam jangka waktu yang lebih pendek adalah cukup dengan syarat luka ooperasi telah sembuh tanpa adanya tanda infeksi.

Terapi *ajduvan* untuk osteomielitis meliputi *hyperbaric oxygen* (HBO) dan terapi luka dengan tekanan negatif (NPWT) yang disebut juga sebagai *vaccum-assisted closure*. Osteomielitis sering dihubungkan dengan berkurangnya aliran darah intraoseus dan konsekuensinya berkurangnya aliran tekanan oksigen di jaringan tulang yang terinfeksi. Hal ini membatasi aktivitas netrofil dan makrofag oleh Mader *et al* (1978), sebagai akibatnya *hiperbaric oxygen therapy* mungkin merupakan sebuah terapi *adjuvan* yang sangat berguna pada sebagian kecil pasien-pasien dengan osteomielitis refrakter. Pada sebuah penelitian serial dari 142 pasien yang menderita osteomielitis refrakter telah sukses diterapi dengan HBO tanpa mengalami *relapse* pada 73% pasien.

Osteomielitis Akut

Terapi infeksi akut pada tulang paling tepat dengan antibiotik yang sesuai dengan keadaan infeksi tulang tersebut. Diagnosis ditegakkan dalam beberapa hari setelah timbulnya gejala. Keadaan infeksi tulang yang disertai dengan tidak adanya tulang mati atau abses tulang yang tampak pada gambaran radiologis, respons sistemik yang cepat terhadap terapi, tidak adanya artritis septik, osteomielitis.

Osteomielitis tuberkulosis vertebra tanpa kompresi spinal. Pada keadaan seperti ini, terapi sebaiknya dimulai segera, dimana kultur darah diambil terlebih dahulu dan diberikan antibiotik yang secara aktif dapat membunuh *S. aureus, Streptococci*, dan batang gram negatif, seperti misalnya *E.coli*. Penggunaan antibiotik golongan sefalosporin, *Clindamycin*, atau kombinasi *Flucloxacillin* dan *Gentamicin* dapat diberikan. Penggunaan antibiotik *Vancomycin* seharusnya diganti jika terdapat kemungkinan infeksinya oleh MRSA.

Tungkai seharusnya dibebat, diberikan analgesia yang baik dan juga diberikan terapi untuk komorbid yang menyertai. Terapi seharusnya diubah setelah hasil kultur diperoleh dan dilanjutkan selama 4 minggu. pemberian antibiotik intravena dapat diubah ke pemberian antibiotik oral setelah 72 jam pasien bebas demam, keadaan tungkai membaik, tidak terdapat tanda abses dan kerusakan kulit, organisme tersebut sensitif terhadap terapi antibiotik oral dan percaya adanya kepatuhan dari pasien untuk minum obat. Jika tidak ada perbaikan klinis yang cepat, tungkai yang sakit, juga terdapat bukti gambaran radiologis dari progresifitas penyakit ini, kemudian pembedahan diindikasikan untuk mencegah destruksi tulang dan timbul-nya osteomielitis kronik.

Osteomielitis akut akibat *mycobacterium* membutuhkan terapi *multidrug* yang sesuai target, dituntun oleh protokol penyakit infeksi lokal dan terapi dilanjutkan untuk beberapa bulan.

Osteomielitis Kronik

Infeksi tulang yang kronik dicirikan dengan terdapatnya kematian tulang yang ditempati koloni bakteri pada keadaan mencegah eradikasi oleh antibiotik saja. Terapi defintif yang bertujuan untuk menyembuhkan infeksi harus disertai pembedahan. Tatalaksananya harus berdasarkan evaluasi efek penyakit, manfaat terapi dan risiko yang berhubungan dengan terapi.

Pengobatan paripurna pada osteomielitis kronik melibatkan pembedahan yang kompleks dengan komplikasi, reaksi obat antimikroba, memperlihatkan rekonstruksi dan waktu terapi dan rehabilitasi yang lama, suatu pendekatan terhadap gejala-gejala terkini yang menetap, tetapi potensial untuk terjadi rekurensi kemudian, mungkin dapat diterima pada beberapa pasien.

Pada beberapa pasien walaupun jarang dipilih untuk mendapatkan terapi pembedahan yang terbatas dan menekan pemberian antibiotik jangka panjang untuk mempertahankan gejala-gejala tetap ringan dibandingkan diberikan terapi pembedahan yang bertujuan eradikasi penyakitnya, contohnya pada pasien yang mengalami infeksi tulang yang berhubungan dengan implan terapi tersebut menjadi efektif selama bertahun-tahun.

Pemilihan antibiotik pada terapi ini dapat menjadi sulit karena dibutuhkan antibiotik dengan bioavailibility yang tinggi di tulang, *Clindamycin* atau *ciprofloxacin* yang dikombinasi dengan rifampicin dianjurkan bila organismenya sensitif. *Rifampicin* memiliki kemampuan penetrasi ke tulang yang sangat tinggi tetapi sebaiknya tidak digunakan secara tunggal.

Tindakan pembedahan yang bersifat kuratif untuk menyelamatkan tungkai sebaiknya hanya dipertimbangkan jika kemungkinan *outcome* nya lebih baik dari pada amputasi. Amputasi dibawah lutut mungkin tepat, tetapi pada sebuah penelitian besar ternyata amputasi gagal untuk menyembuhkan infeksi pada 9% kasus.

Outcome dari tindakan pembedahan bergantung pada status fisiologis pasien dan lama infeksi. Terapi antibiotik yang suboptimal tanpa pembedahan mendorong terjadinya resistensi mikroba dan membatasi pilihan obat yang dapat diberikan setelah operasi.

Terapi definitif seharusnya tidak ditunda terlalu lama,terutama pada infeksi tulang yang mengalami fraktur dan tidak tersambung, dimana ketidakstabilan tulang dapat menyebabkan peningkatan jaringan lunak yang tidak kuat, perluasan infeksi dan selanjutnya kematian tulang.

Terapi disesuaikan dengan kebutuhan setiap pasien tetapi terdapat beberapa prinsip terapi, seperti pada preoperasi penilaian pasien dan penderajatan penyakit secara klinis (IA,IVBs, dan lain-lain), mendiskusikan seluruh pilihan terapi dengan potensial komplikasinya dan memilih rencana yang sesuai dan dapat diterima, tes diagnostik untuk kesehatan yang menyeluruh dam kondisi tungkai (pemeriksaan darah, *scanning, angiografi*, biopsi dengan tuntunan, optimalisasi pasien dan terapi komorbiditas pasien, operasi).

Tindakan operasi berupa membatasi paparan yang bersifat multipel, sample tulang yang tidak terkontaminasi, debridemen dan eksisi seluruh jaringan yang terpapar, antibiotik intravena setelah diambil sample nya, stabilisasi tulang, manajemen *dead space*, menutup jaringan lunak.

Tindakan post operasi berupa, rehabilitasi fungsional, melanjutkan terapi antimikroba yang sesuai dengan hasil kultur, mengawasi rekurensi dan efek samping, rekonstruksi tahap kedua.Optimalisasi keadaan pasien dengan multipel komorbid yang kompleks dapat merupakan tantangan dan sebagai ahli bedah sering membutuhkan sedikit keahlian untuk mentatalaksana berbagai masalh medis yang ditemukan pada paisen dengan osteomielitis kronik yang lebih baik ditangani oleh spesialis penyakit infeksi.

Masalah-masalah nutrisi, merokok dan penyalahgunaan obat seharusnya ditangani dan berbagai macam obat dengan efek samping, penyembuh luka dan tulang seperti misalnya steroid, anti inflamasi non-steroid, *cytotoxic*, dan lain-lainnya seharusnya dihentikan jika mungkin. Seluruh antibiotik seharusnya dihentikan sekurang-kurangnya 10 hari sebelum pembedahan, untuk memberikan kesempatan untuk kultur bakteri dari spesimen saat operasi.

Perlu juga untuk mengatasi penyakit penyerta seperti anemia, koagulopati, *sickle cellanemia*. Fraksi *sickle cell* yang tinggi lebih dari 70% mugnkin membutuhkan *exchange transfusion* agar anestesi menjadi aman dan mencegah infark dan iskemik setelah operasi. Kontrol kadar glukosa darah sebelum operasi karena infeksi dapat menyebabkan kadar gula darah berubah-ubah.

Supply vaskular pada tungkai yang terkena infeksi adalah penting dalam menentukan *outcome* terapi, adanya oklusi arteri atau insufisiensi yang bermakna mungkin membutuhkan rekonstruksi vaskular sebelum diberikan terapi definitif terhadap osteomielitis. Bila dilakukan angioplasti maka operasi pembedahan dalam keadaan infeksi dapat ditunda sampai 3 bulan untuk memberi kesempatan timbulnya vaskularisasi jaringan yang optimal.

Pada pasien HIV terapi antiviral seharusnya diberikan sampai kadar *viral load* nya menurun serendah mungkin. Antibiotik intravena harus diberikan, dengan pilihannya adalah awalnya diberikan *Vancomycin* dan *Meropenem* yang dapat untuk mencakup bakteri gram positif dan gram negatif, termasuk MRSA dan anaerob.

Pada sebuah penelitian oleh *Martin* dkk, dari 166 kasus oteomielitis telah resisten terhadap terapi antibiotik empirik yang berdasarkan regimen *penicillin*. Penyembuhan hasil rekonstruksi yang terbaik adalah degnan penggunaan terapi antibiotik jangka panjang.

Pilihan antibiotik yang akan diberikan sebaiknya ditentukan oleh tim spesialis dibidang infeksi, tetapi diketahui juga bahwa infeksi MRSA paling baik diterapi dengan menggunakan *Vancomycin* dan *Teicoplanin*. Untuk kuman *Staphylococcus* dan *Streptococcus* dapat diterapi dengan *Ceftriaxone* satu kali perhari. Bakteri anaerob diterapi dengan *Clindamycin* dan *Pseudomonas* diterapi dengan *aminogycosida* atau *Ciprofloxacin*. Kombinasi dua buah antibiotik lebih baik dalam mengurangi risiko resistensi bakteri.

Lama terapi antibiotik untuk osteomielitis membutuhkan tatalaksana yang lama waktunya. Hal ini disebabkan oleh karena S. aureus setelah ditelan oleh osteoblas, S. aureus dapat bertahan didalam osteoblas. Selain itu, penetrasi antibiotik ke dalam tulang sangat sulit pada beberapa pasien, terutama pasien yamg menderita vaskulopati atau pasien tersebut sebelumna mengalami jaringan parut yang luas karena trauma.

Tatalaksana antibiotik yang optimal masih tidak jelas, banyak ahli meneruskan terapi antibiotik sekurang-kurangnya sampai 6 bulan setelah tulang yang di debridemen telah diliputi jaringan lunak yang mengalami vaskularisasi, biasanya sekurang-kurangnya 6 minggu sejak debridemen yang terakhir dengan memperhatikan fungsi ginjal, fungsi hepar, dan fungsi hematologis.

Tidak terdapat konsensus yang dapat dipakai secara luas diseluruh dunia tentang metode dan lama pemberian antibiotik tetapi kebanyakan pusat kesehatan menganjurkan sekurang-surangnya sampai 6 minggu terapi, yang dimulai dengan terapi antibiotik intravena dan kemudian dilanjutkan dengan antibiotik secara oral. Antibiotik yang diberikan secara intravena dapat diberikan untuk jangka waktu yang lama dengan menggunakan *intravenous line*, setelah 2 sampai 6 minggu terapi intravena, kemudian biasanya dilanjutkan dengan terapi oral selama 6 minggu.

KOMPLIKASI

Infeksi supuratif mencakup struktur tulang yang berdekatan, seperti misalnya persendian dan jaringan lunak, yang menyebabkan terbentuknya saluran sinus. Osteolisis dan fraktur patologis telah dijelaskan sebagai komplikasi yang jarang dengan adanya temuan penyakit dan terapi ostemielitis sejak dini.

Penyebaran secara hematogen dan sepsis dapat terjadi, meskipun mungkin sulit untuk ditentukan apakah sumber utama infeksinya di darah atau di tulang. Pembentukan saluran sinus mungkin berhubungan dengan neoplasma, terutama pada keadaan infeksi yang lama dengan rentang waktu 4 sampai 50 tahun.

Karsinoma sel skuamosa merupakan tumor yang paling sering dihubungkan dengan osteomielitis, tumor-tumor lainnya yang telah dilaporkan terdiri atas *fibrosarcoma, myeloma, lymphoma, plasmacytoma, angiosarcoma, rhabdomyosarcoma,* dan *malignant fibrous histiocytoma* Pada kebanyakan pasien yang menderita neoplasma memiliki riwayat intervensi pembedahan berulang. Perkembangan tumor malignan ditandai dengan makin membesarnya massa tumor, peningkatan rasa nyeri, saluran luka yang berbau busuk, perdarahan, juga terdapat bukti radiologis yang berupa destruksi tulang. Oleh karena itu, infeksi tulang yang tidak sembuh dengan terapi konvensional seharusnya dilakukan biopsi untuk mengevaluasi adanyat malignansi dari bebagai sisi (termasuk ulkus, saluran sinus dan dasar tulang).

PROGNOSIS

Tatalaksana untuk osteomielitis di unit yang dipersiapkan dengan menyediakan ahli yang dibutuhkan akan memberikan angka keberhasilan dan skor kepuasan pasien yang tinggi. Beberapa laporan kasus menunjukkan bahwa lebih dari 95% periode bebas infeksi terjadi setelah 2 tahun terapi. Penelitian lain menunjukkan bahwa lebih dari 90% dapat mempertahankan keadaan bebas infeksi hingga mencapai 5 tahun. Rekurensi infeksi dapat terjadi.

Tabel 4. Rekomendasi Terapi Empiris Osteomielitis

Onset	Patogen	Terapi intravena pilihan	Terapi alternatif intravena pilihan	Terapi peroral atau switch iv-oral
Akut (inisial terapi sesuai dengan terapi pada MSSA (Methicillin Sensitive Staph. Aureus); disesuaikan dengan hasil kultur	S. aureus (MRSA)	Linezolid 600 mg (iv) tiap 12 jam selama 4-6 minggu **Atau** Quinupristin/dalfopristin 7,5mg/kgBB (iv) tiap 8 jam selama 4-6 minggu **Atau** Minocyclin 100 mg (iv) tiap 12 jam selama 4-6 minggu **Atau** Vancomycin 2 gram 12 jam selama 4-6 minggu		Linezolid 600 mg (po) tiap 12 jam selama 4-6 minggu Atau Minocyclin 100 mg (po) selama 4-6 minggui
	S. aureus (MSSA)	Ceftriaxone 1 gram tiap 24 jam selama 4-6 minggu **Atau** Meropenem 1 gram (iv) tiap 8 jam selama 4-6 minggu	Cefotaxime 2 gram (iv) tiap 6 jam selama 4-6 minggu **Atau** Ceftizoxime 2 gram (iv) tiap 8 jam selama 4-6 minggu	Klindamisin 300 mg (po) tiap 8 jam selama 4-6 minggu Atau Cephalexine 1 gram (po) tiap 6 jam selama 4-6 minggu Atau Quinolon (moxifloxacin 400 mg, levofloxacin 500 mg, atau gatifloxacin 400 mg) tiap 24 jam selama 4-6 minggu
	Enterobacteriaceae	Ceftriaxone 1 gram (iv) tiap 24 jam selama 4-6 minggu **Atau** Quinolon (ciprofloxacin 400 mg, levofloxacin 750 mg, gatifloxacin 400 mg, moxifloxacin 400 mg) tiap 24 jam selama 4-6 minggu	Cefotaxime 2 gram (iv) tiap 6 jam selama 4-6 minggu **Atau** Ceftizoxime 2 gram (iv) tiap 8 jam selama 4-6 minggu	Qionolon (cirpofloxacin 500 mg, levofloxacin 750 mg, moxifloxacin 400 mg dan gatifloxacin 400 mg) tiap 24 jam selama 4-6 minggu
Kronik (Diabetes melitus)	Streptokokus grup A dan B, S. aureus (MSSA), E. coli, P. mirabilis, K. pneumoniae, B. fragilis, S. aureus (MRSA)	Meropenem 1 gram (iv) tiap 8 jam * **Atau** Piperacilin/tazobactam 3.375 mg (iv) tiap 6 jam * **Atau** Ertapenem 1 gram (iv) tiap 8 jam * **Atau terapi kombinasi** Ceftriaxone 1 gram (iv) tiap 24 jam * **Dengan** Metronidazol 1 gram (iv) tiap 24 jam *	Moxifloxacin 400 mg (iv) tiap 24 jam * **Atau** Ceftizoxime 2 gram (iv) tiap 8 jam * **Atau** Ampicillin/Sulbactam 3 gram (iv) tiap 6 jam * **Atau terapi kombinasi** Klindamisin 600 mg (iv) tiap 8 jam dengan quinolon (iv) (ciprofloxacin 400 mg, levofloxacin 750 mg, gatifloxacin 400 mg, moxifloxacin 400 mg)	Klindamisin 300 mg (po) tiap 8 jam * dengan quinolon (Iv) * Atau monoterapi Moxifloxacin 400 mg (po) tiap 24 jam *
Kronik (penyakit vaskular perifer, non diabetik)	S. aureus grup A dan B, Streptokokus, Enterobacteriaceae	Ceftriaxone 1 gram (iv) tiap 24 jam selama 2-4 minggu **Atau** Ceftizoxime 2 gram (iv) tiap 8 jam selama 2-4 minggu	Klindamisin 600 mg (iv) tiap 8 jam selama 2-4 minggu **Dengan** Quinolon (iv) tiap 24 jam selama 2-4 minggu	Klindamisin 300 mg (po) tiap 8 jam selama 2-4 minggu Dengan Quinolon (po) tiap 24 jam selama 2-4 minggu
TB Osteomielitis	M. tuberculosis	Terapi sesuai TB paru selama 6-9 bulan		

Rekurensi yang terjadi diawal biasanya terlihat sesaat setelah dihentikannya pemberian antibiotik dan dapat diterapi dengan pembedahan ulang. Menurut Martin *et al*, kekambuhan terjadi pada 2 tahun pertama setelah pemlbedahan dan hanya sedikit yang kambuh setelah 2 tahun.

Terdapat beberapa komplikasi terapi. Pada pasien stadium IV B dapat terjadi operasi berulang, gagalnya cangkok tulang, *non-union*, gangguan sistemik dan intoleransi obat antibiotik.

Keberhasilan terapi tidak dapat diukur hanya dengan interval bebas-infeksi. Keluaran yang bersifat fungsional telah diteliti pada pasien osteomielitis kronik yang sedang diterapi. Diajukan angka penyembuhan 94%, yang diukur dengan Skor *Musculoskeletal Functional Assessment* (SMFA) dengan standar deviasi satu pada populasi normal.

REFERENSI

Altay M, Arikan M, Yildiz Y, Saglik Y. Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomielitis in foot and ankle. Foot Ankle Int 2004; 25:805.

Euba G, Murillo O, Fernández-Sabé N, et al. Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomielitis. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:2672

Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomielitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005; 9:127

Lew DP, Waldvogel FA. Osteomielitis. *Lancet* 2004; 364:369.

Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39:885.

Martin McNally, Kugan Nagarajah. Osteomielitis. Orthopaedic and Trauma 2010; 24:6: 416-429.

Nguyen S, Pasquet A, Legout L, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. Clin Microbiol Infect 2009; 15:1163

Randall. W. King, 2011. Osteomielitis in Emergency Medicine, *MedScape.com* 2011

Samit Kumar Nandi, Prasenjit Mukherjee, Subhasis Roy, Biswanath Kundu, Dipak Kumar De, Debabrata Basu. Local antibiotic delivery systems for the treatment of osteomielitis – A review. Elsevier 2009

Tahaniyat Lalani., 2011, "Overview of osteomielitis in adult", *Uptodate 19.1*2011

Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture fixation devices. Injury 2006; 37 Suppl 2:S59.

427

SINDROM VASKULITIS

Laniyati Hamijoyo

PENDAHULUAN

Vaskulitis adalah suatu proses inflamasi pada pembuluh darah dan menyebabkan kerusakan struktur dinding pembuluh darah. Kehilangan integritas dinding pembuluh darah dapat menyebabkan perdarahan, dan adanya gangguan pada lumen pembuluh darah menimbulkan iskemik maupun nekrosis. Secara umum, vaskulitis dapat mengenai berbagai ukuran, tipe maupun lokasi pembuluh darah, dan berhubungan dengan suatu kelainan yang spesifik. Vaskulitis dapat terjadi sebagai suatu proses primer ataupun sekunder dari penyakit lain (penyakit reumatik, keganasan atau infeksi dll.). Pembahasan di sini lebih ditujukan kepada vaskulitis primer.

EPIDEMIOLOGI

Epidemiologi vaskulitis masih sulit dilaporkan karena beberapa hal, antara lain: 1) kejadian vaskulitis yang masih relatif jarang; 2) seringkali ditemukan kesulitan dalam menegakkan diagnosis vaskulitis yang tepat (terutama untuk membedakan satu bentuk vaskulitis dari yang lain); 3) kenyataan penyebab sebagian besar vaskulitis masih belum diketahui; dan 4) riwayat ketidak pastian dalam klasifikasi vaskulitis ini. Meskipun demikian epidemiologi beberapa jenis vaskulitis telah dilaporkan.

Gambaran epidemiologi vaskulitis sangat bervariasi sesuai dengan sebaran geografi. Variasi ini dapat merefleksikan keterlibatan faktor genetik, paparan terhadap lingkungan yang berbeda, dan prevalensi faktor risiko yang lain. Sebagai contoh penyakit Behcet, jarang sekali terjadi di utara Amerika namun angka kejadian penyakit ini beberapa ratus kali lebih banyak di negara-negara jalur sutera. Demikian juga arteritis Takayasu dilaporkan hanya ada 3 kasus baru per tahun di AS namun dilaporkan merupakan penyebab paling sering stenosis arteri renal di India, dimana insidensnya mencapai 200-300 kasus per satu juta penduduk.

Usia juga merupakan suatu pertimbangan penting dalam menegakkan diagnosis vaskulitis. Delapan puluh persen penderita penyakit Kawasaki berusia di bawah 5 tahun. Sebaliknya arteritis temporalis tidak pernah terjadi pada penderita berusia kurang dari 50 tahun. Usia juga berpengaruh pada parahnya penyakit dan prognosis penderita. Pada purpura Henoch Schonlein, mayoritas kasus terjadi pada anak-anak dan umumnya sembuh sendiri dalam beberapa minggu. Namun pada orang dewasa sering menjadi kronis dan menyebabkan gangguan ginjal yang buruk.

Distribusi jenis kelamin juga berpengaruh terhadap bentuk vaskulitis. Penyakit Buerger predominan pada pria. Predileksi tersebut mungkin disebabkan karena prevalensi merokok lebih banyak di antara kaum pria. Sebaliknya arteritis Takayasu bertendensi lebih sering terjadi pada wanita (9:1) dibandingkan pria, kenyataan ini masih belum dapat dijelaskan hingga saat ini.

Beberapa bentuk vaskulitis lebih banyak pada suatu etnik tertentu misalnya granulomatosa Wegener dan arteritis temporalis lebih banyak pada orang kulit putih sedangkan Takayasu dan Kawasaki lebih banyak pada keturunan Asia.

Meskipun faktor risiko genetik tidak diragukan merupakan faktor yang penting, namun kejadian vaskulitis dalam keluarga sangat jarang. Hal ini menunjukkan bahwa penyakit ini poligenik dan kompleks. Contoh salah satu vaskulitis yang berhubungan suatu gen tertentu dengan vaskulitis adalah penyakit Behcet dengan gen HLA-B51.

PATOGENESIS

Mekanisme pasti yang mendasari kelainan ini masih belum jelas. Ada beberapa patogenesis berbeda yang diajukan untuk membantu menjelaskan mengapa lesi pada jenis vaskulitis tertentu hanya ditemukan pada pembuluh darah tertentu.

1. Distribusi antigen yang bertanggung jawab terhadap vaskulitis menentukan pola pembuluh darah yang terlibat.
2. Akumulasi infiltrat radang ditentukan oleh sel endotel, termasuk ekspresi dari molekul adhesi, sekresi peptida dan hormon, dan interaksi yang spesifik dengan sel-sel inflamasi.

Beberapa sel inflamasi lebih lanjut menarik sela-sel radang, sementara sel yang lain tidak. Struktur non-endotel dinding pembuluh darah bekerja mengontrol proses keradangan. Selain sel endotel yang berfungsi sebagai ko-stimulator, komponen sel-sel lain berfungsi sebagai *antigent presenting cell* (APC) dan berkontribusi terhadap mediator proinflamasi. Inflamasi umumnya terjadi pada pembuluh darah arteri, namun dapat juga melibatkan pembuluh vena maupun kapiler.

Tanda dan gejala khas keradangan vaskular timbul akibat gangguan fungsi dan perfusi serta terjadi kerusakan pada organ yang terkena, contoh ekstrim adalah terjadinya infark organ akibat adanya proses inflamasi pada lumen pembuluh darah. Secara histologi, infiltrasi mielomonosit yang prominen tampak pada dinding pembuluh darah yang terlibat.

Infiltrasi granuloma seringkali tampak sebagai gambaran khas beberapa tipe vaskulitis. Infiltrasi ini pada pembuluh darah arteri kadang menyebabkan destruksi lamina elastik interna dan menimbulkan kelainan pada lapisan intima, medial dan adventisia, membentuk trombus dan menyebabkan oklusi total lumen pembuluh darah.

KLASIFIKASI

Vaskulitis seringkali merupakan penyakit yang serius dan fatal yang membutuhkan deteksi dan terapi yang cepat. Gejala yang melibatkan organ tubuh dapat muncul secara terisolasi maupun kombinasi dengan keterlibatan organ-organ lain. Keterlibatan suatu organ tertentu dapat menjadi petunjuk untuk jenis vaskulitis tertentu namun dapat juga terjadi overlap. Keterlibatan berbagai organ pada penyakit vaskulitis ini dengan beragam manifestasi menjadi suatu tantangan bagi klinisi untuk menegakkan diagnosa dan memberikan terapi yang tepat. Selain itu, pengenalan proses patologik yang tepat sedini mungkin dapat menolong mencegah sekuele yang berat yang dapat terjadi akibat penyakit ini. Pengobatan dini yang tepat dan efektif dapat memberikan perbaikan klinis maupun fungsional yang berarti bagi penderita.

Selama lebih dari setengah abad, berbagai klasifikasi vaskulitis telah diajukan, namun sampai saat ini belum ada yang memuaskan, karena pengetahuan mengenai kondisi penyakit ini terus berkembang. Semua skema klasifikasi masih terus dalam perbaikan.

Vaskulitis dapat dibedakan berdasarkan pembuluh darah yang dominan terlibat (Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi Vaskulitis Berdasarkan Jenis Pembuluh Darah yang Dominan

Pembuluh darah yang dominan	Tipe vaskulitis
Pembuluh darah besar:	Arteritis temporal (*Giant cell arteritis*) Arteritis Takayasu
Pembuluh darah sedang	Polilarteritis nodosa Penyakit Kawasaki
Pembuluh darah sedang dan kecil	Granulomatosa Wegener Sindrom Churg-Strauss Poliangiitis mikroskopi
Pembuluh darah kecil	Purpura Henoch-Schonlein Krioglobulinemia Vaskulitis lekositoklastik kutaneus

Klasifikasi Vaskulitis Berdasarkan Konsensus Chapel Hill 1994

American college of Rheumatology (ACR) mengeluarkan suatu seri klasifikasi vaskulitis pada tahun 1990 yang mengelompokan tujuh kelainan vaskulitis. Kriteria ini dirancang untuk mengidentifikasi kelainan inflamasi pada pembuluh darah dan juga untuk membedakan satu kelainan vaskulitis dari yang lain (Tabel 2)

Pada tahun 1994 suatu panel internasional yang terdiri dari para dokter dan ahli patologi mengeluarkan suatu konsensus yang dinamakan Konsensus Chapel Hill untuk menjawab beberapa kebingungan dalam kriteria yang dikeluarkan oleh ACR 1990. (Tabel 3).

Mereka mengemukakan penjelasan terhadap definisi penyakit dan menetapkan terminologi diagnostik stadart yang digunakan dalam menggambarkan vaskulitis. Klasifikasi yang dilakukan adalah menggolongkan keradangan pembuluh darah berdasarkan kaliber pembuluh darah yang terlibat. Pembuluh darah besar meliputi aorta dan cabang-cabang paling besar (misalnya arteri subklavia dan karotid); pembuluh darah sedang meliputi arteri utama yang memberikan suplai darah ke organ-organ dalam (misalnya arteri renal, hepatika, koroner dan mesenterika);

Table 2. Kriteria klasifikasi Berdasarkan American College of Rheumatology 1990

Vaskulitis pembuluh darah besar	
Arteritis temporalis (*Giant cell arteritis)*	Usia ≥50 tahun Awitan nyeri kepala baru LED ≥50 mm/jam Bukti histologik arteritis nekrosis, dengan inflamasi granulomatosa disertai sel-sel *giant* yang multinuklear
Arteritis Takayasu	Usia ≤40 tahun Klaudikasio pada ekstremitas Penurunan pulsasi arteri brakialis Perbedaan tekanan darah sistolik >10 mmHg antara kedua lengan *Bruit* pada arteri subklavia atau aorta Bukti adanya penyempitan atau oklusi pada aorta, cabang primernya atau arteri besar ekstremitas proksimal atas maupun ekstremitas bawah pada arteriografi
Vaskulitis pembuluh darah sedang	
Poliarteritis nodosa	Penurunan berat badan ≥4 kg Livedo retikularis Nyeri dan nyeri tekan testikular Mialgia Mononeuropati atau polineuropati Tekanan darah diastolik >90 mmHg Peningkatan kadar BUN atau serum kreatinin Adanya hepatitis B antigen dalam serum Arteriografi abnormal Pada biopsi terdapat infiltrasi granulosit atau leukosit campuran pada dinding pembuluh darah
Vaskulitis pembuluh darah kecil	
Granuloma-tosa Wegener	Hematuria (sediment sel eritrosit atau >5 sel darah merah per lapang pandang kecil) Kelainan pada foto toraks (nodul, kavitas atau infiltrat) Ulkus mulut atau sekret hidung Bukti histologi adanya keradangan granulomatosa
Sindrom Churg–Strauss	Asma Eosinofilia >10% pada hitung jenis lekosit Mononeuropati (termasuk multipleks), polineuropati Infiltrat pada paru yang tidak menetap Kelainan sinus paranasal Bukti histologi adanya eosinofilia ekstravaskular pada dinding pembuluh darah
Purpura Henoch–Schönlein	Usia ≤20 years Purpura yang dapat diraba Nyeri perut akut Bukti histologi adanya granulosit pada dinding pembuluh darah arteriol atau venul
Vaskulitis hipersensitivitas	Usia ≥16 tahun Riwayat obat-obatan pada saat awitan penyakit yang mungkin merupakan faktor presipitasi Purpura yang dapat diraba; ruam makulopapular Bukti histologi adanya granulosit sekitar arteriol or venul

Klasifikasi vaskulitis berdasarkan konsensus Chapel Hill 1994

Table 3 Klasifikasi Vaskulitis Sistemik Berdasarkan Konsensus Chapel Hill 1994

Vaskulitis pembuluh darah besar	
Arteritis temporalis (*Giant cell arteritis*))	Arteritis granulomatosa yang melibatkan aorta dan cabang utamanya dengan predileksi cabang-cabang ekstrakranial arteri karotis. Sering mengenai arteri temporalis. Biasanya terjadi pada usia lebih dari 50 tahun dan sering dihubungkan dengan polimialgia reumatika
Arteritis Takayasu	Keradangan granulomatosa aorta dan cabang-cabang utamanya. Biasanya terjadi pada usia kurang dari 50 tahun.
Vaskulitis pembuluh darah sedang	
Poliarteritis nodosa	Keradangan nekrosis pembuluh darah sedang dan kecil tanpa glomerulonefritis atau vaskulitis pada arteriole, kapiler dan venul.
Penyakit Kawasaki	Arteritis yang melibatkan arteri besar, sedang dan kecil , serta berhubungan dengan sindrom mukokutaneus- kelenjar getah bening. Arteri koronaria sering terkena, juga aorta dan vena. Umumnya terjadi pada anak-anak.
Vaskulitis pembuluh darah kecil	
Granuloma-tosa Wegener *)	Keradangan granulomatosa yang melibatkan traktus respiratorius, vaskulitis pembuluh darah kecil dan sedang (seperti kapiler, venul, arteriol dan arteri). Umumnya terjadi glomerulonefritis nekrosis.
Sindrom Churg–Strauss*)	Hipereosinofilia dan keradangan granulomatosa yang melibatkan traktus respiratorius, dan vaskulitis nekrosis yang mengenai pembuluh darah kecil dan sedang, serta berhubungan dengan asma dan eosinofilia.
Poliangiitis mikroskopi*)	Vaskulitis nekrosis dengan sedikit atau tanpa deposit imun, mengenai pembuluh darah kecil (seperti kapiler, venul dan arteriol). Arteritis nekrosis yang melibatkan arteri kecil dan sedang. Glomerulonefritis nekrosis dan kapilaritis pulmonal sering terjadi.
Purpura Henoch–Schönlein	Vaskulitis dengan deposit imun Ig-A yang dominan, mengenai pembuluh darah kecil (seperti kapiler, venul dan arteriol). Penyakit ini khas melibatkan kulit, saluran cerna dan glomerulus, dan berhubungan dengan artralgia atau artritis.
Vaskulitis hipersensitivitas	Vaskulitis dengan deposit imun krioglobulin, mengenai pembuluh darah kecil (seperti kapiler, venul atau arteriol) dan berhubungan dengan krioglobulin dalam serum. Kulit dan glomerulus sering terlibat.

*) berhubungan dengan ANCA

dan pembuluh darah kecil meliputi arteriol, kapiler dan venul, termasuk di dalamnya arteri kecil yang memperdarahi parenkim organ-organ yang terlibat (misalnya arteri renal terminal yang berhubungan dengan arteriol aferen pada ginjal). Sebagai tambahan dari kriteria ACR, klasifikasi Chapel Hill ini mengikutkan kadar antibodi sitoplasmik anti netrofil (ANCA) dalam penentuan diagnosis. Contohnya granulomatosa Wegener, sindrom Churg-Strauss dan poliangiitis mikroskopi berhubungan erat dengan ANCA yang positif.

Selain itu kriteria ACR tidak memisahkan poliangiitis mikroskopi sebagai suatu kriteria tersendiri melainkan memasukkannya ke dalam PAN. Istilah vaskulitis hipersensitif dihilangkan karena bukti adanya hipersensitivitas sering tidak ditemukan pada banyak kasus, mereka lebih memilih istilah angiitis lekositoklastik kutaneus karena penyakit ini tipikal melibatkan kulit dan predominan sel netrofil. Berbeda dengan poliangiitis mikroskopi, angiitis lekositoklastik kutaneus tidak melibatkan ginjal, paru-paru, saraf perifer dan organ dalam lainnya dan tidak berhubungan dengan ANCA.

Klasifikasi Vaskulitis untuk Pediatrik Berdasarkan EULAR 2006

Dengan berkembangnya jaman, kriteria vaskulitis ini masih dirasakan belum sempurna karena itu *Pediatric Rheumatology European Society* (PRES) dan *European League against Rheumatism* (EULAR) berusaha mencari koreksi terhadap kekurangan dalam kriteria klasifikasi vaskulitis khususnya untuk penderita anak-anak. Alasan dibuat suatu klasifikasi baru ini adalah tidak semua vaskulitis dijumpai pada anak, dan adanya perbedaan etiologi, manifestasi klinis, faktor prognosis penderita anak dengan dewasa terutama untuk penyakit granulomatosa Wegener dan poliarteritis nodosa. Pada tahun 2006 panelis kelompok kerja ini menyusun kriteria klasifikasi untuk lima vaskulitis yang bermanifestasi pada anak-anak yaitu: purpura Henoch-Schonlein, penyakit Kawasaki, poliarteritis nodosa, granulomatosa Wegener dan arteritis Takayasu (Tabel 4)

Klasifikasi kriteria berdasarkan EULAR ini lebih jauh membagi vaskulitis pembuluh darah kecil menjadi keradangan granulomatosus dan bukan granulomatosus.

Table 4. Kriteria Klasifikasi Vaskulitis pada anak berdasarkan EULAR/PRES 2006

Vaskulitis pembuluh darah besar	
Arteritis Takayasu	*Kriteria wajib*: Angiografi yang abnormal pada aorta atau cabang-cabang utamanya (secara konvesional, CT atau MRI) *ditambah ≥1 dari 4 kriteria berikut*: • berkurangnya pulsasi arteri perifer atau klaudikasio ekstremitas; • perbedaan tekanan darah >10 mmHg; • *bruit* pada aorta atau cabang-cabang utamanya; hipertensi (relatif terhadap data normotensi pada anak)
Vaskulitis pembuluh darah sedang	
Poliarteritis nodosa pada anak	*Kriteria wajib*: Suatu penyakit sistemik yang khas dengan adanya vaskulitis nekrosis arteri kecil dan sedang pada biopsi ATAU angiografi yang abnormal (aneurisma atau oklusi) *ditambah ≥2 kriteria berikut*: • keterlibatan kulit (livedo retikularis; nodul subkutaneus yang nyeri pada penekanan dan lesi vaskulitis lain); • mialgia atau nyeri tekan otot; • hipertensi sistemik (relatif terhadap data normotensi pada anak); • mononeuropati atau polineuropati; • analisis urin yang abnormal atau gangguan fungsi ginjal; • nyeri dan nyeri tekan testis; tanda dan gejala mengarah pada vaskulitis sistim organ tubuh (gastrointestinal, jantung, pulmonal atau sistim saraf pusat)
Penyakit Kawasaki	*Kriteria wajib*: Demam menetap sekurang-kurangnya 5 hari *ditambah ≥4 dari 5 kelainan berikut*: • Adanya perubahan pada ekstremitas bagian perifer atau area perineal; • eksantem polimorfi; • injeksi konjungtiva bilateral; • perubahan pada bibir dan rongga mulut (injeksi mukosa mulut dan farings); • limfadenopati servikal; Jika terdapat keterlibatan arteri koronaria (terdeteksi lewat ekokardiografi maka demam ditambah <4 kriteria di atas sudah mencukupi
Vaskulitis pembuluh darah kecil	
Granulomatosus	
Granuloma-tosa Wegener	*Harus terdapat ≥3 di antara 6 kondisi berikut*: • urinalisis yang abnormal (hematuria atau proteinuria); • keradangan granulomatosa pada biopsi; • keradangan sinus nasal; • stenosis subglotis, trachea atau endobronkhial; • Radiografi toraks atau CT *scan* yang abnormal; PR3-ANCA atau C-ANCA positif
Non-granulomatosus	
Purpura Henoch–Schönlein	*Kriteria wajib*: Purpura yang dapat diraba Ditambah adanya ≥1 di antara 4 kondisis berikut: • Nyeri abdomen yang difus; • Bukti histologis adanya predominan deposisi IgA; • artritis atau artralgia; keterlibatan ginjal (baik hematuria maupun proteinuria)

PR3-ANCA: proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies atau C-ANCA: cytoplasmic – ANCA

Panel ini mengusulkan penggunaan kata predominan dalam membagi kelainan tertentu berdasarkan pembuluh darah yang terlibat. Sehingga keterlibatan pembuluh darah sedang bersama pembuluh darah kecil dapat terjadi.

PATOFISIOLOGI

Pembentukan kompleks imun dan deposit produknya pada pembuluh darah dapat menerangkan patofisiologi vaskulitis ini. Sistim organ yang umumnya terkena adalah yang kaya akan pembuluh darah kecil seperti kulit menimbulkan suatu rash lekositoklastik dengan purpura yang dapat diraba, pada sendi menyebabkan poliartritis inflamasi dan pada ginjal menyebabkan glomerulonefritis dengan mediasi imun kompleks. Pada saat kompleks imun ini menetap pada dinding pembuluh darah, maka timbul aktivasi jalur efektor (seperti reseptor FcR, kaskade komplemen klasik). Mediator mediator ini kemudaian menyebabkan kelainan pada jaringan dan organ tubuh melalui aktivasi kaskade komplemen dan pengumpulan sel-sel mielomonosit.

Mekanisme patofisiologi granulomatosa Wegener atau poliangiitis mikroskopi berbeda dengan vaskulitis yang lain. Pada kedua vaskulitis tersebut arteriole dan arteri otot yang berukuran sedang dan kecil merupakan target inflamasi sehingga terjadi kerusakan jaringan dan organ terminal akibat hipoperfusi. Infark dapat melibatkan saraf perifer, saluran cerna dan fungsi ginjal. Kelompok antibodi tertentu diperkirakan berperan dalam patogenesis vaskulitis ini yaitu antibodi anti netrofil sitoplasma (ANCA) yang bekerja melawan granula sitoplasmik dalam netrofil polimorfonuklear sirkulasi. Antibodi tersebut mengikat dan mengaktivasi netrofil yang berada dalam dinding pembuluh darah, menyebabkan sitoplasmik melakukan degranulasi dan merangsang respon keradangan. Hasil akhir adalah kerusakan yang berlanjut pada dinding pembuluh daran dan jaringan parenkim yang diperdarahinya.

MANIFESTASI KLINIS

Meskipun gambaran klinis vaskulitis sangat beragam, gambaran umum dapat dikelompokan menjadi 5 kategori klinis yang merujuk kecurigaan ke arah vaskulitis. (Tabel 5).

Gambaran klinis yang pertama adalah gejala-gejala konstitusional (seperti demam, malaise, berkeringat, lelah, nafsu makan menurun, dan berat badan turun). Gejala-gejala yang tidak spesifik ini, tanpa adanya tanda yang lebih khusus untuk suatu penyakit tertentu, biasanya mengelabui perjalanan panyakit vaskulitis. Petunjuk kedua adalah awitan yang subakut dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan. Bertolak belakang dengan penderita infeksi akut, penderita vaskulitis tidak dapat menentukan dengan pasti jam atau hari di mana sakitnya dimulai. Hal ini seringkali menyebabkan diagnosis vaskulitis menjadi terlambat. Petunjuk ketiga adalah tanda-tanda inflamasi berupa demam, artritis, rash, perikarditis, anemia karena penyakit kronis, atau peningkatan LED yang bermakna. Nyeri merupakan petunjuk berikutnya, bisa berasal dari banyak sumber seperti artritis, mialgia, atau infark pada jari, pembuluh saraf, saluran cerna maupun testis. Petunjuk kelima adalah penyakit vaskulitis umumnya menyebabkan kelainan yang melibatkan banyak sistim tubuh. Kulit, sendi, sistim saraf, ginjal, paru-paru atau saluran cerna merupakan organ target yang sering terkena pada vaskulitis.

Selanjutnya manifestasi yang timbul dapat dibedakan menurut tipe pembuluh darah yang terkena (Tabel 6). Petunjuk manifestasi ini dapat membantu menentukan pembuluh darah yang terlibat.

Tabel 5. Petunjuk Klinis Umum yang Mengarah ke Vaskulitis

1. Gejala-gejala konstitusional
2. Awitan yang subakut
3. Tanda dan gejala inflamasi
4. Nyeri
5. Bukti adanya penyakit multisistim

Table 6 Manifestasi Klinis Vaskulitis pada Pembuluh Darah Besar, Sedang dan Kecil

Pembuluh Darah Besar	Pembuluh Darah Sedang	Pembuluh Darah Kecil
Klaudikasio ekstremitas	Nodul kutaneus	Purpura
Tekanan darah asimetrik	Ulkus pada kulit	Lesi vesikulobulous Urtikaria
Tidak ada pulsasi	Livedo retikularis	Glomerulonefritis
Bruit	Ganggren pada jari	Hemoragik alveolus
Dilatasi aorta	Mononeuritis multipleks	Granuloma kutaneus nekrosis ekstravaskular
	Mikroaneurisms	Splinter hemoragik
		Uveitis/episkleritis/skleritis

DIAGNOSIS

Menegakkan diagnosis vaskulitis merupakan tantangan bagi para klinisi, dengan anamnesis yang teliti dan pemeriksaan fisik yang seksama dan didasarkan pada gejala umum serta gejala dan tanda yang lebih spesifik bagi pembuluh darah tertentu yang terlibat, dapat dibangun suatu alur diagnosis (Gambar 1). Kriteria diagnosis membantu dalam penggolongan penyakit ini dan biopsi merupakan kunci pada sebagian besar diagnosis penyakit vaskulitis.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

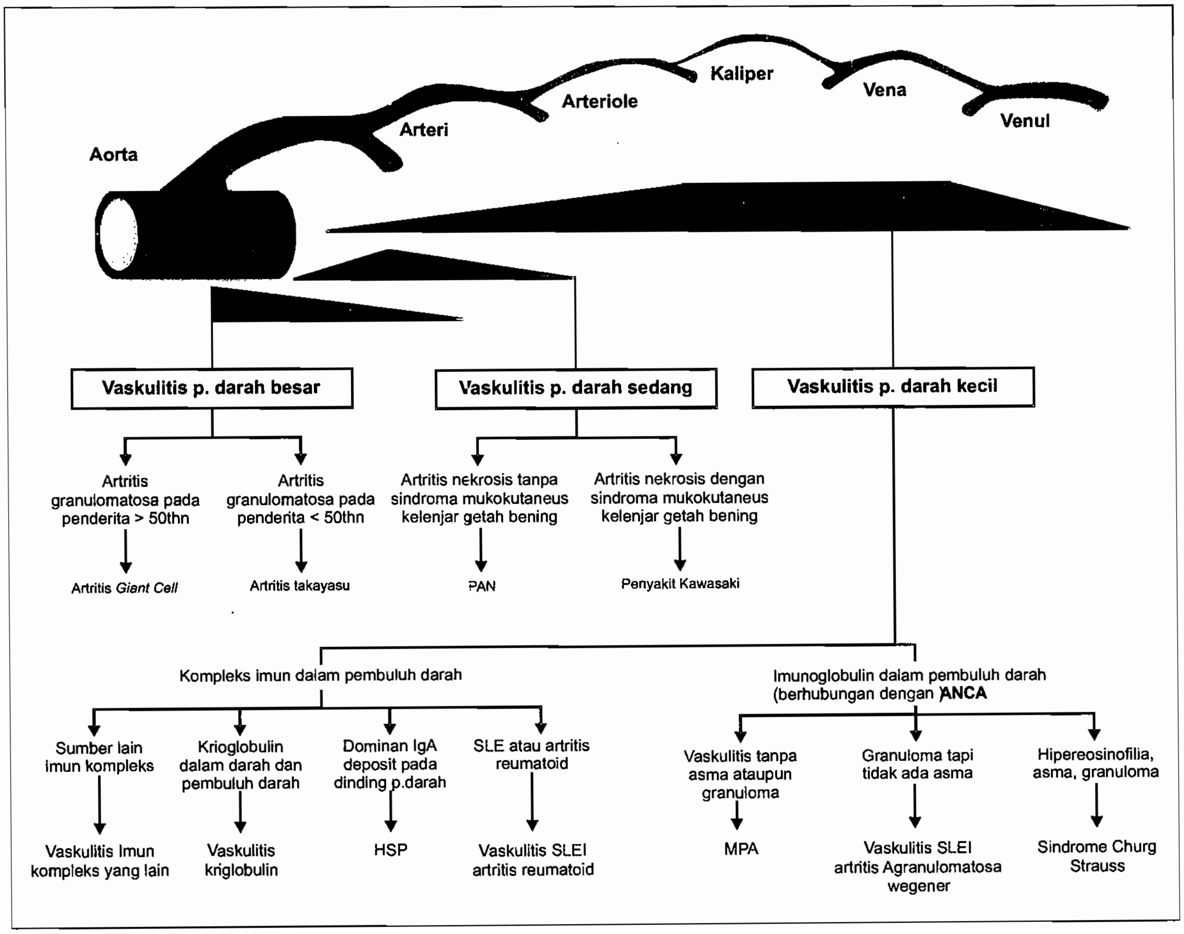
Pemeriksaan laboratorium yang abnormal dapat dijumpai pada penyakit vaskulitis menyertai kelainan klinis yang terjadi. Beberapa kelainan tidaklah spesifik seperti peningkatan laju endap darah (LED) dan anemia dapat ditemukan pada penyakit kronis yang lain. Beberapa hasil laboratorium dapat memberikan hasil yang lebih spesifik untuk kelainan vaskulitis seperti ANCA.

Pemeriksaan radiologi tergantung pada pembuluh darah yang terlibat. Radiografi polos jarang memberikan petunjuk penting kecuali gambaran sinusitis dan rontgen dada pada granulomatosa Wegener (namun seringkali memberikan gambaran yang tidak spesifik), CT *scan* lebih sensitif dalam keadaan ini. Angiogram biasanya lebih membantu dalam menegakkan diagnosis arteritis Takayasu, poliarteritis nodosa dan vaskulitis pada susunan saraf pusat.

Biopsi pada jaringan yang terlibat merupakan metoda yang paling sering dapat membantu menegakan diagnosis vaskulitis. Secara umum biopsi pada area yang simptomatik memberikan hasil positif sampai 66%. Pewarnaan tertentu kadang-kadang diperlukan untuk menunjukkan derajat kerusakan pada lapisan arteri tertentu atau adanya deposisi kompleks imun.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding vaskulitis sangatlah banyak. Salah satu adalah penyakit infeksi yang menyerupai gejala vaskulitis terutama bentuk diseminata. Infeksi ini menyebabkan gangguan pada berbagai organ menyerupai vaskulitis.


Aorta
Arteri
Arteriole
Kaliper
Vena
Venul
Vaskulitis p. darah besar
Vaskulitis p. darah sedang
Vaskulitis p. darah kecil
Artritis granulomatosa pada penderita > 50thn
Artritis granulomatosa pada penderita < 50thn
Artritis nekrosis tanpa sindroma mukokutaneus kelenjar getah bening
Artritis nekrosis dengan sindroma mukokutaneus kelenjar getah bening
Artritis *Giant Cell*
Artritis takayasu
PAN
Penyakit Kawasaki
Kompleks imun dalam pembuluh darah
Imunoglobulin dalam pembuluh darah (berhubungan dengan)ANCA
Sumber lain imun kompleks
Krioglobulin dalam darah dan pembuluh darah
Dominan IgA deposit pada dinding p.darah
SLE atau artritis reumatoid
Vaskulitis tanpa asma ataupun granuloma
Granuloma tapi tidak ada asma
Hipereosinofilia, asma, granuloma
Vaskulitis Imun kompleks yang lain
Vaskulitis kriglobulin
HSP
Vaskulitis SLEI artritis reumatoid
MPA
Vaskulitis SLEI artritis Agranulomatosa wegener
Sindrome Churg Strauss

Gambar 1. Skema untuk membantu diagnosis penyakit vaskulitis

Dapat pula vaskulitis merupakan bagian dari infeksi itu sendiri. Diagnosis banding yang lain adalah keganasan termasuk kelainan limfoproliferatif dan mieloproliferatif, metastasis dari suatu karsinoma.

Terapi dan Prognosis

Pada era sebelum kortikosteroid digunakan, sebelum tahun 1950-an, prognosis vaskulitis sangat buruk, dengan harapan hidup 5 tahun hanya sekitar 15%. Setelah penemuan kortikosteroid dan penggunaannya pada vaskulitis lebih dari 50% penderita tertolong.

Setelah pengenalan terapi imunusupresif dan kemoterapi sebagai lini kedua terapi vaskulitis, terutama siklofosfamid. Obat ini berpotensi mencapai remisi penyakit, menurunkan kebutuhan dosis tinggi kortikosteroid lebih cepat. Obat-obat lain yang digunakan adalah azathioprin, klorambusil, dan metotreksat.

Sampai tahun-tahun terakhir strategi pengobatan terhadap vaskulitis masih terbatas, dan masih kurang penelitian dengan rancangan acak berganda kontrol palsebo dalam terapi vaskulitis ini. Pengobatan dengan agen biologi masih dikembangkan saat ini. Beberapa kasus dilaporkan berespons baik terhadap agen terebut

ARTERITIS TAKAYASU

Arteritis takayasu merupakan suatu inflamasi kronis, progresif dan menyebabkan oklusi pada aorta dan cabang-cabangnya. Autoimun mediasi sel mempunyai peran penting terhadap mekanisme kerusakan pada pembuluh darah.

Epidemiologi

Meskipun arteritis Takayasu memiliki distribusi di seluruh dunia namun dalam observasi didapatkan lebih banyak di Asia dan India daripada di Eropah dan Amerika, dengan insidens diperkirakan 2,6 kasus per1 juta penduduk per tahun. Penderita dari Jepang dilaporkan lebih banyak mengalami vaskulitis pada arkus aorta, dan penderita yang berasal dari India lebih sering mengalami arteritis pada arteri abdominalis dan torakalis, sementara di Amerika Serikat lebih banyak dilaporkan keterlibatan arteri subklavia kiri, mesenterika superior dan aorta abdominalis.

Arteritis ini dilaporkan 80% terjadi pada wanita, berusia rata-rata 30 tahun. Kurang dari 15% kasus yang terjadi pada usia lebih dari 40 tahun.

Patogenesis

Penyebab arteri Takayasu ini belum diketahui hingga saat ini. Faktor genetik mungkin berperan dalam patogenesis arteritis ini, dengan kemungkinan keterkaitan kompleks histokompatibiliti mayor. Pada penelitian di Jepang dan Korea didapatkan adanya hubungan dengan *human leukocyte antigens* (HLA) –A10, B5, Bw52, DR2, dan DR4. Namun hubungan ini belum terbukti pada penelitian di negara barat. Sementara di Amerika serikat didapatkan berhubungan denga HLA-B22.

Infiltrasi mononuklear pada lapisan adventisia terjadi lebih dulu dalam perjalanan penyakit arteritis Takayasu. Perubahan granulomatosa dapat diamati pada tunika media dengan sel-sel Langerhans dan nekrosis sentral serabut elastis. Gambaran panarteritiss dengan infiltasi limfosit, sel plasma, histiosit dan sel giant dapat ditemukan, selanjutnya terjadi fibrosis tunika media dan penebalan tunika intima. Aktivasi endotelium menyebabkan status hiperkoagulobilitas yang merupakan predisposisi terhadap trombosis, selanjutnya diseksi pembuluh darah atau aneurisma bisa terjadi pada area yang mengalami keradangan.

Gejala Klinis

Gejala umum vaskulitis (lihat tabel 6) dapat ditemukan pada arteritis Takayasu ini dan gejala-gejala khusus yang telah disebutkan dalam kriteria klasifikasi di atas.

Gejala neurologis berupa serangan iskemik transien, stroke hemoragik atau iskemik, kebutaan permanen atau sementara, nyeri kepala, kejang dan Sindrom *subclavian steal*.

Kelainan jantung antara lain regurgitasi aorta, angina, infark miokardium, kardiomiopati dan miokarditis, gagal jantung kongestif (penyebab utama kematian), aritmia dan kematian mendadak.

Pada saluran napas dapat terjadi hipertensi pulmonal (sering asimptomatik), hemoptisis, pleuritis, gangguan tes fungsi paru, gambaran abnormal pemeriksaan ventilasi/ perfusi (seringkali salah didiagnosis sebagai penyakit tromboemboli).

Gejala vaskular lain yang bisa ditemukan adalah: klaudikasio pada daerah rahang bawah.

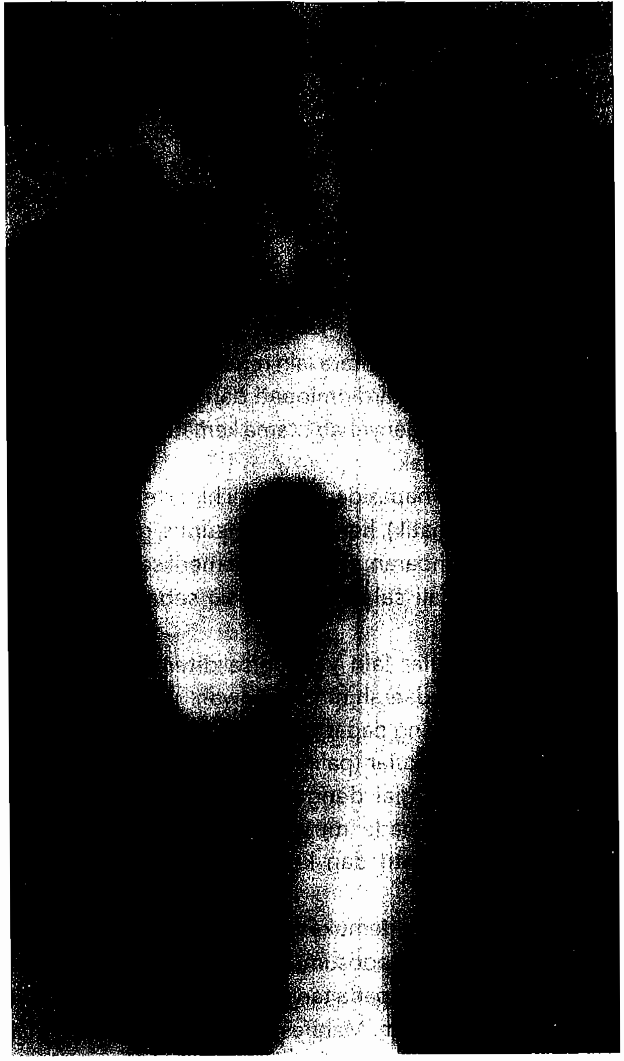
Manifestasi yang dapat terjadi pada ginjal antara lain: hipertensi renovaskular (paling sering), glomerulonefritis proliferatif mesangial dengan deposit imunoglobulin M, G, A dan C3 pada mesangial, glomerulonefritis membranoproliferatif dan kresentik dan amioloidosis ginjal (jarang).

Pada kulit bisa ditemukan lesi nodular subakut yang berulserasi, eritema nodosum, erupsi papulonekrosis, lesi papular eritematosus pada tangan, gangrenosa pioderma dan eritema multiform. Manifestasi pada gastrointestinal berupa mual, muntah, diare dan nyeri abdomen dan kadang terjadi perdarahan akibat iskemik pembuluh darah mesenterium.

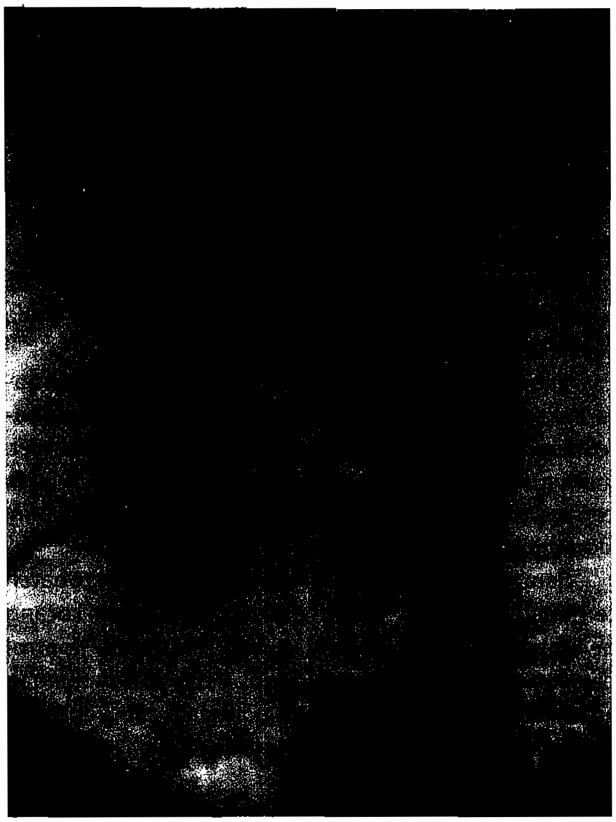
Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Reaktan fase akut dan parameter klinis yang umumnya dipakai untuk menilai penyakit keradangan akut tidak seluruhnya merefleksikan inflamasi aktif pembuluh darah pada penyakit arteritis Takayasu. Laju endap darah (LED) umumnya meningkat pada sebagian besar kasus namun tidak semua pasien dengan inflamasi aktif. Petanda lain termasuk endotelin-1, faktor von Willebrand, antigen faktor VIII dan trobomodulin yang dapat ditemukan namun tidak adekuat untuk menilai aktifnya penyakit.

Radiologi. Meskipun pemeriksaan CT *scan*, atau MRI menunjukkan pola khas stenosis atau aneurisma pada arteri, angiografi tetap merupakan kriteria standard untuk diagnosis dan evaluasi perjalanan penyakit. Namun penelitian belakangan ini menyimpulkan bahwa modalitas pemeriksaan noninvasif seperti MRI, USG dan *positron emission tomogragphy* (PET) scan dapat digunakan untuk mendiagnosis awal penyakit dibandingkan dengan angiografi standart dan dapat digunakan untuk memantau aktivitas penyakit.



Gambar 2. Penderita Arteritis Takayasu dengan penyempitan aorta desending proksimal dan arteri brakhiensefalik <anan (sumber:medscape)



Gambar 3. Aortogram seorang penderita dengan aneurisma aorta desending dan dilatasi arteri inominata (sumber: medscape)

Pemeriksaan lain yang dapat digunakan adalah *magnetic resonance angiography* (MRA) yang sama atau bahkan lebih sensitif daripada angiografi untuk menilai lesi dalam aorta dan cabang-cabang arteri brakhiensefalik namun kurang sensitif dalam mendeteksi cabang-cabang yang lebih kecil yang terlibat. *CT helical scanning angiography* juga telah terbukti lebih sensitif dan spesifik sebagai alat diagnostik. Sementara USG doppler dapat memberikan detail dinding pembuluh darah, lumen dan aliran darah. Alat ini berguna untuk skrining dan memantau arteritis terutama yang melibatkan arteri carotis dan subklavia.

Diagnosis

Menegakkan diagnosis arteritis Takayasu adalah dengan biopsi dan dapat dibantu dengan kriteria diagnostik (lihat tabel 2,3,4).

Biopsi terhadap pembuluh darah sedang dan besar dapat menegakkan diagnosis pada stadium awal penyakit, namun pada fase kronik, diagnosis dengan biopsi saja kurang adekuat. Pada stadium awal terjadi reaksi inflamasi granulomatosa yang menyeluruh atau sebagian pada pembuluh darah yang melibatkan makrofag, limfosit dan sel *giant* multinuklear. Inflamasi awalnya terjadi pada vasa vasorum, di mana pembuluh darah arteri menjadi menebal tidak beraturan dan lumennya menjadi sempit. Arteritis ini berkembang menjadi stadium sklerotik dengan fibrosis pada tunika intima dan adventisia dan terjadi jaringan parut pada tunika media

Penatalaksanaan

Terapi intervensi termasuk kortikosteroid dengan atau tanpa pemberian obat sitotoksik. Pemberian kortikosteroid merupakan terapi utama pada arteritis Takayasu yang aktif, namun beberapa penderita membutuhkan tambahan sitotoksik untuk mencapai remisi.

- Kortikosteroid dimulai dengan dosis 1 mg/kgBB/hari per oral sekaligus atau dosis terbagi dan diturunkan bertahap dalam beberapa minggu atau beberapa bulan setelah gejala berkurang. Dosis rendah steroid jangka panjang mungkin diperlukan. Prevensi terhadap osteoporosis harus dipertimbangkan untuk penderita yang mendapat kortikosteroid jangka panjang.
- Obat sitotoksik diberikan kepada penderita yang resisten terhadap kortikosteroid atau yang relaps. Obat-obat ini biasanya dilanjutkan sampai satu tahun sesudah remisi dan diturunkan secara bertahap sampai akhirnya dihentikan. Dosis dan pemakaian sebagai berikut:
    - Azatioprin 1-2 mg/kg BB/hari per oral (PO)
    - Metotreksat 7,5-25 mg/minggu PO atau IM
    - Siklofosfamid 2 mg/kgBB/hari PO (diberikan kepada penderita dengan kasus yang berat atau resisten)
    - Siklosporin A, juga digunakan untuk penderita yang resisten terhadap steroid dengan dosis awal 5 mg/kgBB/hari dan kemudian 2-3mg/kgBB/hari untuk pemeliharaan
    - Mikofenolat mofetil (MMF) 2 g/hari PO telah digunakan bagi penderita arteritis Takayasu yang resisten terhadap steroid dan obat-obat imunosupresan yang lain.
    - Anti *tumor necrosis factor* (TNF) dilaporkan dalam beberapa seri- kasus arteritis Takayasu efektif pada penderita yang aktif dan relaps meskipun telah diterapi dengan steroid dan beberapa obat imunosupresan. Penelitian randomisasi terkontrol dengan populasi yang lebih besar terhadap penderita arteritis Takayasu menggunakan anti TNF ini masih diperlukan.
    - Penatalaksanaan ketat terhadap risiko tradisional kardiovaskular seperti dislipidemia, hipertensi dan faktor gaya hidup harus diperhatikan untuk mengurangi komplikasi sekunder, yang merupakan kasus utama kematian pada penyakit ini. Sebagai tambahan dosis kecil aspirin mungkin mempunyai efek terapi pada vaskulitis pembuluh darah besar.

Terapi Bedah

Lesi stenosis yang kritis harus diterapi dengan angioplasti atau bedah vaskular pada saat remisi. Indikasi untuk dilakukan terapi bedah atau angioplasti adalah sebagai berikut:

- Stenosis renovaskular yang menyebabkan hipertensi
- Stenosis arteri koronaria yang menyebabkan iskemik miokardium
- Klaudikasio intermiten yang dipicu oleh aktivitas sehari-hari.
- Iskemia serebral dan/atau stenosis pada 3 atau lebih pembuluh darah serebral
- Regurgitasi aorta
- Aneurisma arteri abdominalis atau torakalis dengan diameter lebih dari 5 cm
- Koarktasio aorta yang berat

Prosedur *bypass graft* memiliki angka keberhasilan jangka panjang yang tinggi.

Prognosis

Arteritis Takayasu berhubungan dengan morbiditas yang tinggi dan dapat mengancam jiwa. Perjalanan penyakit dapat berlangsung bertahun-tahun dengan variasi derajat aktivitasnya.

Sekitar 20% penderita mengalami monofasik dan sembuh sendiri. Sementara yang lain menjadi progresif atau relaps dan membutuhkan terapi imunosupresif. Angka harapan hidup 15 tahun dilaporkan mencapai 90-95%

ARTERITIS TEMPORAL

Definisi

Arteritis temporal dikenal juga dengan nama *Giant cell arteritis (GCA)*, merupakan suatu panarteritis yang terjadi terutama pada orang berusia lebih tua dan lebih sering mengenai cabang-cabang ekstrakranial arteri karotid.

Komplikasi yang paling menakutkan adalah kebutaan yang sebetulnya dapat dicegah dengan deteksi dini dan terapi kortikosteroid.

Epidemiologi

Hampir semua kasus terjadi pada usia di atas 50 tahun (rata-rata 72 tahun). Insiden GCA sangatlah bervariasi pada populasi yang berbeda, tertinggi didapatkan di

Skandinavia dan terendah dilaporkan di Jepang dan India utara. Insiden meningkat dengan bertambahnya usia dari 1,54 kasus per 100.000 orang pada dekade enam menjadi 20,7 kasus per 100.000 orang pada dekade delapan. Kejadian GCA pada wanita didapatkan dua kali lebih sering daripada pria.

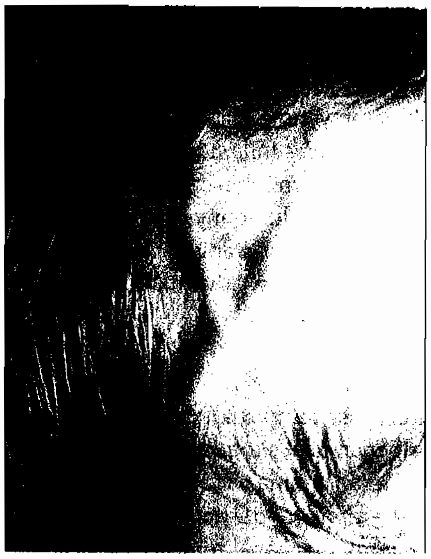
Patogenesis

Etiologi GCA masih belum diketahui hingga saat ini. Faktor genetik diperkirakan memegang peran pada arteritis temporalis, dengan adanya laporan kejadian GCA dalam keluarga, dan penelitian dewasa ini mendapatkan adanya hubungan GCA dengan gen *human leukocyte antigen* (HLA) DR4 varian *0401 dan *0404.

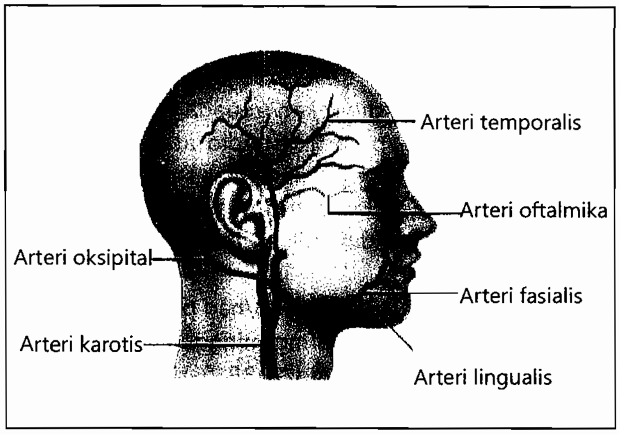
Patogenesis GCA ini diawali oleh sel T pada tunika intima sebagai respon terhadap antigen yang tidak diketahui, kemudian merangsang sel T dan makrofag yang lain untuk menginfiltrasi seluruh lapisan arteri yang terlibat dan sitokin yang menyebabkan kerusakan lokal pembuluh darah dan juga berefek sistemik. Ekspresi sitokin inflamasi yang berbeda dapat menjelaskan manifestasi klinis yang ada pada GCA. Sebagai contoh penderita dengan kadar interleukin 6 (IL-6) yang tinggi umumnya lebih banyak mengalami demam dan sangat kurang mengalami kebutaan.

Gejala Klinis

Awitan gejala GCA umumnya perlahan-lahan dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan, namun sepertiga kasus dapat terjadi secara mendadak. Manifestasi paling sering adalah gejala konstitusional, sakit kepala, gangguan penglihatan, klaudikasio rahang bawah dan polimialgia reumatika (PMR). Hampir semua penderita mengalami satu atau lebih gejala konstitusional seperti demam, lelah, penurunan berat badan, dan malaise. Berdasarkan telaah terhadap 2475 penderita yang dilaporkan menderita GCA didapatkan 76% dengan keluhan sakit kepala. Sakit kepala ini dideskripsikan sebagai nyeri tumpul yang sedang dan paling sering dirasakan di daerah temporal. Kharakteristik paling konsisten adalah penderita mengungkapkan rasa nyeri kepala yang baru atau tidak lazim. Pada penderita yang tidak diobati nyeri mungkin akan menghilang dalam beberapa minggu walaupun aktivitas penyakit masih terus berlangsung. Nyeri kepala GCA ini umumnya tidak berhubungan dengan pemeriksaan fisik yang ditemukan. Arteri temporal yang abnormal, seperti pembesaran, bengkak, nyeri tekan atau hilangnya pulsasi, hanya didapatkan pada seperdua dari semua penderita (**lihat gambar 4**). Beberapa penderita merasakan nyeri tekan pada kulit kepala saat menyisir rambut.



Gambar 4. Arteri temporalis yang melebar pada seorang penderita arteritis temporalis (Gambar dikutip dari Hochberg et al (eds) - www. rheumtext.com)



Gambar 5. Arteri karotid dan cabang-cabangnya

Gejala hilangnya penglihatan dan diplopia sering terjadi pada GCA, bisa unilateral atau bilateral, sementara atau seterusnya, dan sebagian atau seluruh penglihatan. Hilangnya penglihatan yang berlangsung lebih dari satu hari biasanya tidak akan pulih kembali. Hal ini sering menunjukkan adanya neuropati optik iskemia anterior yang disebabkan oleh oklusi arteri siliari posterior, cabang arteri oftalmikus, yang memperdarahi nervus optikus. Arteri oftalmikus adalah cabang dari arteri karotid interna. Kebutaan pada GCA karena oklusi arteri retina lebih jarang terjadi. Hilangnya penglihatan pada GCA ini umumnya berat, lebih dari 80% penderita bahkan tidak dapat melihat gerakan tangan.

Kurang lebih 30-50% penderita GCA mengalami polimialgia reumatika (PMR). PMR didefenisikan sebagai nyeri dan kaku pada area leher, bahu dan panggul, biasanya lebih parah dirasakan pada pagi hari. Kriteria diagnostik untuk PMR terdiri atas: (1) usia >50 tahun, (2) nyeri dan kaku berlangsung sekurang-kurangnya satu bulan, melibatkan sekurang-kurangnya 2 dari 3 area yang disebutkan di atas, (3) kaku pagi hari berlangsung sekurang-kurangnya 1 jam, (4) LED > 40 mm/jam, (5) Penyakit lain dieksklusi kecuali GCA, dan (6) berespon cepat terhadap pemberian prednison (≤20mg/hari). Penderita umumnya melaporkan kesulitan turun dari ranjang, bangkit dari toilet, atau sulit untuk sikat gigi. Pada pemeriksaan fisik umunya tidak didapatkan kelainan yang bermakna selain turunnya ruang lingkup gerak sendi baik secara aktif maupun pasif.

Gejala lain yang tidak khas dapat ditemukan pada GCA antara lain gejala pada traktus respiratori (batuk kering, nyeri tenggorokan dan nyeri pada lidah), gejala neurologi (mononeuritis multipleks, stroke, TIA, demensia, halusinasi), gejala keterlibatan arteri besar (klaudikasio ekstremitas, tekanan darah yang tidak sama antara kedua lengan, aneurisma aorta torakalis), lesi menyerupai tumor (terutama pada payudara dan ovarium) dan *syndrome of inappropiate antidiuretic hormone* (SIADH).

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Peningkatan LED > 50% ditemukan pada kurang lebih 90% penderita GCA, juga peningkatan CRP. Anemia normokrom normositer biasanya ringan, dan trombositosis.

Radiologi. Ultrasonografi dengan *color duplex* pada arteri temporal yang terlibat dapat menunjukkan gambaran "halo" akibat adanya edema atau stenosis, namun teknik ini tidak lebih sensitif dibandingkan dengan pemeriksaan fisik yang teliti terhadap arteri temporalis. MRI dan CT *scan* dapat memberikan penilaian non invasif terhadap penyakit GCA ini.

Diagnosis

Klasifikasi kriteria dapat dilihat pada tabel 2 dan 3. Adanya abnormal arteri temporalis merupakan nilai prediktif positif yang tinggi untuk diagnosis GCA. Meskipun peningkatan LED yang sangat tinggi (LED>100 mm/jam) sangat mendukung diagnosis, peningkatan LED yang sedang tidaklah spesifik dan LED yang normal tidaklah menyingkirkan diagnosis. Pada prinsipnya diagnosis GCA diduga berdasarkan gambaran klinis didukung oleh peningkatan LED dan dibuktikan dengan biopsi yang positif pada arteri temporalis, yang merupakan standart emas untuk diagnosis GCA. Gambaran biopsi menunjukkan adanya sel *giant* yang multinuklear.

Penatalaksanaan

Penderita dengan kecurigaan GCA yang mengalami hilang penglihatan sementara dalam beberapa jam harus segera dirawat dan diberikan methylprednisolone intravena dosis tinggi (1000 mg/hari) selama 3-5 hari. Beberapa penderita dilaporkan membaik penglihatannya dengan terapi ini.

Prednisone (dosis 40-60 mg/hari) harus diberikan kepada penderita yang secara klinis diduga kuat menderita GCA. Kemudian penderita segera dirujuk untuk biopsi arteri temporalis. Respons GCA maupun PMR terhadap steroid umumnya sangat dramatis dan menunjukkan perbaikan yang bermakna dalam 2 hari. Dosis inisial prednisone biasanya diberikan selama 2-4 minggu, kemudian dapat diturunkan bertahap setiap minggu atau tiap 2 minggu, sebanyak maksimum 10% dosis total perhari. Dosis yang terlalu cepat diturunkan atau dihentikan akan menyebabkan gejala relaps atau rekuren.

Penilaian gejala klinis, pemeriksaan LED dan CRP secara regular sangat membantu dalam memantau penyakit penderita. Terapi untuk satu sampai dua tahun umumnya dibutuhkan, dan beberapa penderita bahkan membutuhkan prednisone untuk waktu yang lebih lama.

Metotreksat (10-15 mg/minggu) dapat digunakan sebagai obat sparing untuk kortikosteroid pada GCA, namun pada penelitian masih didapatkan kontroversi.

Pemberian kalsium dan vitamin D maupun bifosfonat harus disertakan bagi mereka dengan yang mendapat steroid jangka panjang.

Dosis kecil aspirin (80-100 mg/hari) dilaporkan dapat mengurangi risiko terjadinya kebutaan atau stroke pada GCA.

Prognosis

Sekitar 30-50% penderita akan mengalami eksaserbasi akut dalam dua tahun pertama. Pada penderita tersebut umumnya berespon dengan peningkatan pednison 5-10 mg dari dosis sebelumnya.

POLIARTERITIS NODOSA

Defenisi

Poliarteritis nodosa (PAN) yang klasik didefenisikan sebagai inflamasi nekrosis pada arteri kecil atau sedang yang tidak melibatkan arteriol atau kapiler dan tidak berhubungan dengan glomerulonefritis. Dua hal yang membedakan PAN dari vaskulitis yang lain adalah lebih melibatkan arteri dari vena dan tidak terdapat keradangan granulomatosa.

Epidemiologi

Insidens tahunan PAN dilaporkan berkisar antara 2-9 kasus per 1 juta penduduk per tahun. Kejadian tertinggi (77 kasus per 1 juta penduduk) dilaporkan di daerah Alaska pada saat terjadi endemik hepatitis virus B. PAN dapat terjadi pada semua usia, termasuk anak-anak, namun awitan tertinggi pada dekade kelima dan keenam, dengan perbandingan sekitar 2:1 antara pria dan wanita. Meskipun

PAN dilaporkan timbul setelah infeksi, vaksinasi, atau penggunaan obat (terutama amfetamin), namun tidak ditemukan etiologi yang pasti.

Patologi

Distribusi PAN bersifat *patchy*, dimana terdapat area pada pembuluh darah yang nekrosis dan inflamasi diselingi oleh area yang sama sekali tidak terlibat sehingga cenderung terjadi aneurisma terutama pada sirkulasi mesenterika. Organ target yang lain adalah ginjal, saraf dan jantung.

Gejala Klinis

Manifestasi klinis PAN biasanya didahului oleh gejala-gejala sistemik seperti demam, nyeri perut, penurunan berat badan, mialgia dan atralgia dalam beberapa minggu atau beberapa bulan. Dalam masa ini dapat terjadi kejadian akut pada berbagai organ (kecuali paru-paru), akibat iskemik atau infark pada jaringan yang terlibat.

Gejala kulit yang ada berupa livedo retikularis, nodul, papular, ulserasi dan iskemik jari sampai ganggren. Pada sendi dapat terjadi atralgia terutama sendi-sendi besar, dan pada otot ditemukan mialgia. Manifestasi pada saraf perifer adalah mononeuritis multipleks, terjadi pada kurang lebih 60% penderita dengan PAN. Saraf yang paling sering terlibat adalah suralis, peronealis, radialis dan ulnaris, dengan gejala *foot drop* atau *wrist drop*. Manifestasi saluran cerna meliputi angina intestinalis dengan keluhan nyeri perut, sementara pada ginjal berupa inflamasi intraparenkim ginjal dengan hipertensi mediasi oleh renin akibat adanya keterlibatan arteriol intra renal. Pada jantung terjadi infark miokard dan gagal jantung kongestif. Pada sistim saraf pusat dapat terjadi ensefalopati atau stroke. Manifestasi lain PAN adalah keterlibatan mata (skleritis), pankreas, testis, payudara, ovarium dan ureter.

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Anemia, lekositosis ringan, trombositosis dan peningkatan CPR atau LED sering ditemukan. Peningkatan kreatinin dan kadang-kadang sampai gagal ginjal terminal dapat dijumpai pada PAN yang melibatkan ginjal, demikian pula peningkatan serum transaminasi pada keterlibatan arteri hepatik.

Radiologi. Arteriografi mesenterika dapat menunjukkan aneurisma pada penderita dengan nyeri abdomen pada PAN.

Diagnosis

Karena distribusi yang iregular menyebabkan biopsi kadang-kadang sulit. Jika terdapat lesi purpura pada kulit dapat dilakukan biopsi kulit. Biopsi pada saraf yang paling sering dilakukan adalah saraf suralis. Gambaran histopatologi berupa nekrosis transmural dan fibrinoid terdapat infiltrasi selular pleomorfik (sel polimorfonuklear dan limfosit). Degranulasi netrofil di dalam dan sekitar dinding arteri membentuk lekositoklastik.

Penatalaksanaan

Sekitar separuh penderita PAN mencapai remisi cukup dengan pemberian kortikosteroid saja. Dosis inisial kortikosteroid adalah 1 mg/kg BB/hari, selama 4-8 minggu kemudian diturunkan secara bertahap pada saat penyakit sudah stabil tanpa ada tanda-tanda aktif. Pemberian siklofosfamid (dosis 2 mg/kgBB/hari PO atau 0.6 mg/m^2/bulan IV) diindikasikan untuk penderita yang refrakter terhadap terapi kortikosteroid atau penderita dengan keterlibatan organ vital. Alternatif pengganti untuk siklofosfamid antara lain klorambusil, azatioprin, metotreksast, dapson, siklosporin, dan plasmafaresis. Pada penderita PAN yang berhubungan dengan hepatitis virus B, pemberian terapi anti virus sangat membantu.

Prognosis

Tanpa pengobatan PAN akan menjadi fatal umumnya penderita akan meninggal dalam 1-2 tahun. Namun jika diobati 80% penderita dapat selamat, dengan sebagaian besar mencapai remisi jangka panjang. Beberapa prognostikfaktor yang memprediksi tingginya probabilitas mortaliti adalah proteinuria >1 gr/hari, azotemia, kardiomiopati, keterlibatan saluran cerna dan penyakit susunan saraf pusat.

Gejala mononeuritis multipleks yang lanjut umumnya dapat menimbulkan kecacatan pada penderita. Gejala residu disfungsi saraf seperti kelemahan otot atau nyeri neuropati umum ditemukan pada PAN

POLIANGIITIS MIKROSKOPI

Definisi

Poliangiitis mikroskopi (MPA) merupakan suatu vaskulitis sistemik yang mengenai banyak organ vital dan umumnya fatal. Vaskulitis nekrosis dengan sedikit atau tanpa deposit imun kompleks ini melibatkan pembuluh darah kecil (kapiler, arteriol dan venul) dan kemungkinan pembuluh darah sedang; dan seringkali berhubungan dengan glomerulonefritis nekrosis dan kapilaritis pulmonal. Tujuh puluh persen penderita MPA ini memiliki positif ANCA. Penyakit ini dikenal juga dengan poliarteritis mikroskopi, namun istilah poliangiitis mikroskopi lebih disukai karena kecenderungan penyakit ini melibatkan baik pembuluh darah arteri maupun vena.

Epidemiologi

Perkiraan insidens MPA berkisar antara 4 kasus per 1 juta penduduk per tahun, menjadikan MPA lebih banyak daripada PAN klasik namun lebih sedikit dari Wegener. MPA, mengenai semua etnik dengan predileksi pada orang kulit putih, dan perbandingan jenis kelamin seimbang 1:1 antara pria dan wanita. Penyakit ini mengenai semua usia dengan awitan puncak pada usia 65-75 tahun

Patogenesis

Berbeda dengan purpura Henoch Schonlein dan vaskulitis krioglobulinemia, MPA umumnya tidak terdapat deposit imun kompleks. MPA, granulomatosa Wegener dan Sindrom Churg Strauss dicirikan dengan keberadaan autoantibodi terhadap sitoplasma yang berisi netrofil dan monosit, yang dikenal sebagai *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA). ANCA pada vaskulitis merupakan antibodi terhadap proteinase 3 (PR3) atau myeloperoxidase (MPO). Peran ANCA dalam patogenesis MPA adalah melepaskan enzim litik, menginduksi aderens netrofil ke sel endotelium dan merangsang netrofil untuk menglisis sel endotelium. Interaksi antara ANCA dan netrofil ini terjadi lewat ikatan fragment $F(ab)_2$ terhadap MPO atau PR3 yang terekspresi pada permukaan netrofil dan juga oleh ikatan fragmen Fc nya kepada reseptor Fcy pada netrofil.

Gejala Klinis

MPA dikenal dengan penyakit Sindrom pulmonari-renal, namun pada kenyataanya kelainan yang melibatkan paru dan sekaligus renal jarang terjadi. Manifestasi klinis yang paling sering pada MPA antara lain glomerulonefritis, penurunan berat badan, mononeuritis multipleks, demam dan berbagai manifestasi kulit.

Pada daerah kepala dan tenggorokan, kelainan yang ditimbulkan adalah rinitis, sinusitis, dan otitis media tanpa keradangan granulomatosa. Lesi pada mata (episkleritis, konjungtivitis dan keratitis) pernah dilaporkan.

Kelainan pada paru meliputi kapilaritis dengan manifestasi alveolar hemoragik dan sering hemoptisis. Di samping itu dapat terjadi fibrosis interstisial dan pleuritis. Kelainan ginjal paling sering dijumpai mencapai 80% penderita MPA. Manifestasi klasik adalah glomerulonefritis progresif cepat (RPGN). Beberapa penderita mengalami penurunan fungsi ginjal lebih lambat dalam beberapa bulan. Manifestasi ginjal juga dapat berupa proteinuria, hematuria mikroskopi dan sedimen eritrosit.

Pada sistim saraf terjadi mononeuritis multipleks dengan pola polineuropati aksonal, distal dan asimetrik. Gejala awal neuropati vaskulitis biasanya meliputi saraf sensorik, berupa rasa kesemutan dan distesia, sementara infark pada saraf motorik menyebabkan kelemahan otot.

Manifestasi kulit meliputi purpura yang dapat diraba, lesi papul atau vesikobulosa dan hemoragik splinter. Ulkus, nodul dan livedo retikularis juga dapat terjadi dan sering melibatkan ekstremitas bawah. Artritis dan atralgia juga sering dijumpai dan bersifat migratori, dapat pauci maupun poliartritis.

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Anemia, lekositosis ringan dan trombositosis umum dijumpai. Pada MPA terjadi peningkatan reaktan fase akut dan 60-85% penderita didapatkan ANCA positif.

Diagnosis

Meskipun diagnosis MPA dapat didasari oleh tampilan klinis dan laboratorium, biopsi tetap lebih pasti dalam menegakkan diagnosis MPA. Gambaran histologi yang dapat dijumpai adalah kapilaritis pulmonal, glomerulonefritis pauci-imun nekrosis dan vaskulitis leukositoklastik.

Penatalaksanaan

Karena MPA umumnya melibatkan organ utama (paru, ginjal dan saraf) maka terapi kombinasi glukokortikoid dan siklofosfamid merupakan pilihan utama. Pemberian dosis tinggi steroid (methylprednisolone 1000 mg/hari) untuk 3 hari ditambah dengan siklofosfamid baik oral/hari maupun IV/bulan. Setiap penderita yang mendapat terapi untuk MPA harus diberikan trimetoprim sulfamethoxazole (TMP) atau dapsone untuk profilaksis terhadap pneumonia oleh *pneumocystis jiroveci* (dulu dikenal sebagai *p.carinii*).

Setelah terapi induksi penderita menjadi remisi maka terapi kortikosteroid boleh diturunkan bertahap dan siklofosfamid boleh diganti dengan azatioprine (dosis 2 mg/kg/hari) atau metotreksat (dosis sampai 25mg/minggu). Optimal durasi dari terapi pemeliharaan ini tidak diketahui untuk jangka berapa lama, namun disarankan dipertahankan sampai minimal 1 tahun setelah remisi. Bila terjadi kelainan pada ginjal maka terapi pencegahan perburukan fungsi ginjal juga harus segera diberikan (kontrol tekanan darah, ACE inhibitor, dan restriksi garam).

Prognosis

Jika diagnosis MPA dini dan terapi cepat maka *likelihood* tinggi (>90%) untuk mencapai remisi penyakit. Sayangnya penyakit ini jarang cepat dikenali sebelum terjadi kerusakan organ. Diperkirakan kurang lebih sepertiga penderita akan mengalami eksaserbasi setelah mencapai remisi. Prognosis lebih buruk bila terjadi alveolar hemoragik.

GRANULOMATOSA WEGENER

Definisi

Granulomatosa Wegener (WG) merupakan vaskulitis dengan keradangan granulomatosa dan nekrosis yang melibatkan pembuluh darah kecil sampai sedang, baik arteri maupun vena. Penyakit ini juga berhubungan dengan ANCA

Epidemiologi

Penyakit ini dilaporkan 10 kasus per satu juta penduduk per tahun. Timbul pada semua etnik dengan predominan orang kulit putih. Rasio pria dan wanita kurang lebih sebanding 1:1. Meskipun usia rata-rata penderita WG adalah 50 tahun, penyakit ini dapat mengenai orang dengan usia lebih tua maupun anak-anak.

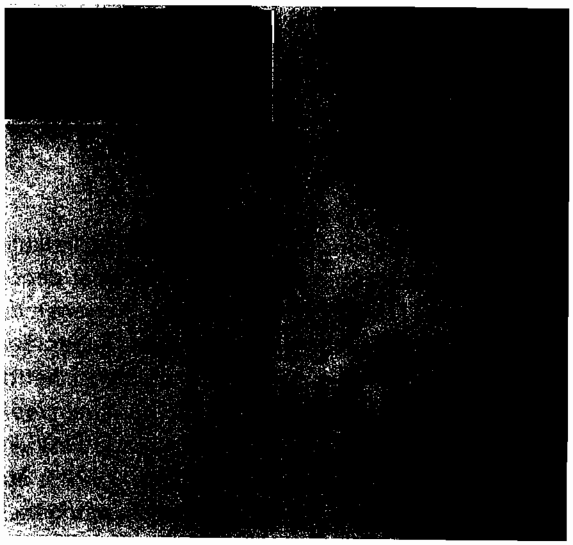
Patogenesis

Penyebab WG belum diketahui hingga saat ini, tetapi keterlibatan saluran pernapasan atas dan bawah yang sangat sering menyebabkan dugaan adanya reaksi terhadap antigen yang terinhalasi. Beberapa penelitian memperkirakan inflamasi saluran pernapasan atas oleh *Staphylococcus aureus* mungkin berperan dalam terjdainya WG. WG berhubungan erat dengan PR3 ANCA, meskipun ada juga dengan MPO-ANCA.

Peran patogenik antibodi ini masih belum jelas pada WG. Lesi keradangan granulomatosa pada WG menunjukkan keterlibatan respons imun, meskipun target dari respon imun ini belum jelas diketahui, studi in vivo dan in vitro menunjukan aktivasi sel polimorfonuklear (PMN) dan monosit menyebabkan translokasi PR3 dari kompartmen intrasel ke permukaan sel, yang memungkinkan untuk membentuk antibodi. ANCA merangsang aktivasi netrofil, degranulasi dan juga menyebabkan kerusakan sel endotelium.

Gejala Klinis

Sembilan puluh persen penderita WG mengalami kelainan pada hidung, seringkali ini merupakan gejala awal. Gejala yang khas meliputi rinorea, hidung tersumbat, epikstasis. Keradangan kartilaginus dapat menyebabkan perforasi septum nasal dan kolaps tulang hidung (deformitas *saddle nose*) (Gambar 6). Erosi tulang kavum sinus adalah khas pada WG namun biasanya terjadi setelah penyakit ini berlangsung lama. Pada telinga dapat terjadi kehilangan pendengaran baik konduksi karena keradangan granulomatosa pada telinga tengah maupun gangguan sensorineural. Gusi merah stoberi, ulkus pada mulut, lidah dan palatum, stenosis subglotis dan gangguan mata (pseudotumor orbita, skleritis, konjungtivitis dan skleritis) juga dapat dijumpai. Pada paru-paru dapat ditemukan lesi kavitas, noduler atau infiltrat non spesifik sampai hemo-ragik alveolar. Gangguan katup jantung dan perikarditis terjadi pada jantung. Glomerulonefritis, vaskulitis mesenterika, manifestasi kulit vaskulitis, artritis, mono-neuritis multipleks dan gangguan susunan saraf pusat juga dapat ditemukan pada WG.



Gambar 6. *Saddle nose* pada granuloma Wegener

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Gambaran laboratorium menyerupai yang ditemukan pada MPA. LED dan CRP dapat digunakan untuk memantau aktivitas penyakit. Positif ANCA dapat membantu dalam menegakkan diagnosis WG. Sesitivitas PR3-ANCA sekitar 90% pada keadaan aktif dan 40% pada saat penyakit remisi, spesifitasnya 95%.

Diagnosis

Biopsi pada lesi inflamasi WG khas terdapat nekrosis, perubahan granulomatosa dan vaskulitis. Jaringan yang diambil dapat berasal dari hidung atau sinus paranasal. Biopsi transbronkial jarang dapat memberikan hasil yang baik. Adanya kapilaritis pada jaringan paru dapat menunjang diagnosis namun tidak spesifik. Pada jaringan ginjal dapat ditemukan glomerulonefritis fokal atau difus dengan lesi kresen dan sklerosis.

Penatalaksanaan

Diagnosis dini sangat penting dan pengobatan yang tepat merupakan kunci keberhasilan terapi WG. Kombinasi kortikosteroid dan agen sitotoksik biasanya digunakan pada WG. Inisial terapi menggunakan dosis tinggi steroid (prednison 1 mg/kg/hari atau lebih) dan dipertahankan sampai keadaan stabil (fungsi ginjal stabil atau infiltrat paru resolusi) lalu diturunkan bertahap, biasanya 1 bulan sejak terapi inisiasi. Pendekatan lain adalah dengan pulse methylprednisolone (1 g/hari) untuk 3 hari pada mereka yang mengalami keadaan gawat yang mengancam jiwa (hemoragik pulmonal yang difus atau RPGN).

Penggunaan siklofosfamid oral (2mg/kg/hari) dikombinasikan dengan kortikosteroid merupakan terapi standart bagi WG. Siklofosfamid dipertahankan sampai sekurang-kurangnya satu tahun penderita mencapai remisi sempurna dan kemudian diturunkan 25 mg setiap 2 sampai 3 bulan sampai berhenti atau sampai terjadi rekuren dan dosis perlu ditingkatkan kembali. Beberapa penelitian randomisasi menguji pemberian siklofosfamid secara pulse IV (0.7 g/m2 tiap 3 minggu) memiliki efektivitas yang sama dengan dosis harian per oral. Namun pemberian pulse ini belum direkomendasikan sebagai standart terapi untuk WG.

Penggunaan metrotreksat masih belum memuaskan, sementara imunoglobulin intravena dapat menjadi terapi alternatif pada penderita dengan aktivitas penyakit yang masih persisten setelah pemberian terapi standar.

Terapi *Tumor necrosis factor (TNF) inhibitor* seperti infliximab dan etanercept telah diberikan dalam beberapa studi dan memberikan hasil remisi sebagian atau sempurna pada beberapa penderita yang resisten terhadap siklofosfamid. Agen ini cukup baik ditoleransi dan minimal toksisitasnya. Pada saat ini masih sedikit data yang mendukun inisiasi terapi anti TNF untuk penderita WG yang belum pernah diterapi, namun obat ini memegang peran penting pada keadaan resisten.

Terapi operasi mungkin diperlukan bagi mereka dengan otitis media kronis, sinusitis kronis, obstruksi duktus lakrimasi atau pseudotumor orbita. Bagi mereka dengan gagal ginjal terminal dapat dilakukan transplantasi ginjal.

Prognosis

Sebelum era penggunaan steroid, rata-rata survival penderita WG adalah 5 bulan, dengan penggunaan glukokortikoid meningkat menjadi 12 bulan. Namun sejak terapi kombinasi agresif dengan menggunakan glukokortikoid dan siklofosfamid angka survival 5 tahun mencapai 80%

SINDROM CHURG STRAUSS

Definisi

Sindrom Churg Strauss (CSS) atau angiitis alergika atau granulomatosa alergika merupakan suatu kelalinan yang ditandai oleh eosinofilia, keradangan granulomatosa pada saluran pernapasan dan vaskulitis nekrosis pembuluh darah sedang dan kecil yang berhubungan dengan asma.

Epidemiologi

Sindrom ini merupakan penyakit yang jarang dibandingkan dengan bentuk vaskulitis yang lain. Insiden tahunan sekitar 2.4 kasus per 1 juta penduduk, dengan perbandingan seimbang antara pria dan wanita.

Patogenesis

Penyebab CSS belum diketahui, namun asosiasi terhadap alergi dan kelainan atopik merupakan faktor yang dominan. Beberapa kasus dewasa ini dilaporkan berhubungan dengan penggunaan obat antagonis leukotrien, namun hubungan yang pasti antara obat ini dengan vaskulitis belum diketahui. Positif ANCA yang dijumpai pada 40-50% penderita CSS, terutama MPO-ANCA, memperkuat dugaan adanya peranan ANCA dalam patogenesis CSS

Gejala Klinis

Tiga fase penyakit yang sering dijumpai pada CSS adalah:

- Fase prodromal: ditandai oleh adanya penyakit alergi (biasanya asma atau rinitis alergika). Fase ini sering berlangsung selama beberapa tahun.
- Fase eosinofilia/infiltrasi jaringan: eosinofilia perifer dapat terjadi, dan infiltrasi jaringan oleh eosinofil ditemukan pada paru-paru, saluran pencernaan dan jaringan lain
- Vaskulitis: vaskulitis nekrosis mengenai organ-organ tubuh dari jantung dan paru sampai pembuluh saraf dan kulit.

Lebih dari 90% penderita CSS mempunyai riwayat asma. Kelainan pada organ tubuh antara lain: hidung (polip nasal dan rinitis alergika), sinus (pansinusitis), telinga (jaringan granulasi pada telinga tengah dengan infiltrasi eosinofil yang menyebabkan tuli konduktif). Pada paru bisa ditemukan infiltrasi ekstensif eosinofil dalam alveolus dan interstitium selanjutnya vaskulitis nekrosis dan granuloma.

Kelainan pada saraf berupa mononeuritis multipleks. Keterlibatan jantung ditandai oleh arteritis koroner, kelainan katup dan gagal jantung kongestif. Glomerulonefritis jarang dijumpai. Kelainan muskulos-keletal berupa atralgia dan artritis, bervariasi mulai dari pauci artritis pada sendi besar ektremitas bawah sampai poliartritis sendi-sendi tangan. Manifestasi kulit tidak ada yang spesifik dan menyerupai gambaran vaskulitis yang lain.

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Eosinofilia dengan jumlah eosinofil dapat mencapai 60% dari total lekosit, atau melebihi 1500 sel/ mm3. Jumlah eosinofil merupakan marker yang sensitif untuk menandai aktifnya penyakit, dan biasanya sangat berespon dengan pemberian kortikosteroid. Peningkatan IgE juga sering dijumpai. Serum komplemen biasanya normal, namun reaktan fase akut meningkat. ANCA yang positif membantu menegakkan diagnosis.

Radiologi. Infiltrat pulmonal terdapat pada sepertiga penderita CSS, biasanya migratori dan timbul bilateral.

Diagnosis

Diagnosis CSS harus berdasarkan adanya bukti vaskulitis nekrosis dengan infiltrasi eosinofilia pada jaringan yang terjadi pada penderita asma atau rinitis alergika. Dokumentasi adanya granuloma ekstravaskular lebih menguatkan diagnosis. Pembuluh saraf dan otot merupakan tempat terbaik untuk dilakukan biopsi.

Penatalaksanaan

Berbeda dengan vaskulitis asosiasi ANCA lainnya, CSS umumnya berespon baik dengan pemberian glukokortikoid saja. Namun siklofosfamid (2 mg/kgBB/hari) kadang diperlukan terutama bagi mereka yang mengalami neuropati vaskulitis atau glomerulonefritis. Pada keadaan yang lebih ringan dapat diterapi dengan azatioprin (2mg/kgBB/hari), metrotreksat (15-25mg/minggu) atau mikofenolat mofetil (2-3 g/hari). Pada penderita dengan penyakit yang tetap aktif meskipun sudah diterapi dengan kombinasi gluko-kortikoic dan obat sitotoksik, dapat diberikan interferon alfa, telah dilaporkan keberhasilannya pada beberapa kasus namun masih sangat terbatas.

Prognosis

Meskipun remisi klinis dapat dicapai oleh lebih dari 90% penderita, namun rekuren masih tinggi terutama setelah terapi dihentikan.

PURPURA HENOCH-SCHONLEIN

Definisi

Purpura Henoch Shonlein (HSP) adalah suatu vaskulitis pembuluh darah kecil dengan deposit imun yang dominan IgA dan seringkali melibatkan kulit, saluran cerna dan glomerulus, dan berhubungan dengan atralgia dan artritis.

Epidemiologi

Penyakit ini merupakan bentuk vaskulitis sistemik yang paling sering pada anak-anak, dengan insidens tahunan mencapai 140 kasus per satu juta penduduk. Puncak tertinggi penderita adalah pada dekade pertama dan kedua dalam hidup (90% penderita berusia kurang dari 10 tahun), dengan rasio pria:wanita sebesar 2:1. Insidens pada orang dewasa sangat jarang, namun biasanya lebih berat. Meskipun HSP dilaporkan seimbang pada semua kelompok etnik, namun ada kecenderungan lebih banyak pada orang Amerika keturunan Afrika.

Patogenesis

Hampir dua per tiga kasus HSP terjadi setelah infeksi saluran pernapasan atas, dengan awitan rata-rata 10 hari setelah infeksi saluran pernapasan. Meskipun demikian tidak ditemukan satu mikroorganisme atau paparan dari lingkungan yang terbukti menjadi penyebab penyakit ini. Asal IgA1 yang terdapat dalam dinding pembuluh darah pada HSP belum jelas diketahui. Total serum IgA juga didapatkan meningkat pada kurang lebih 50% penderita HSP, peningkatan ini dihubungkan dengan peningkatan produksinya akibat stimulasi pada sistem imun mukosa.

Gambar 7. Purpura yang dapat diraba pada lengan kiri seorang penderita HSP

Gejala Klinis

Presentasi klasik penyakit ini adalah awitan demam yang akut, purpura yang dapat diraba pada ekstremitas bawah dan bokong, nyeri perut, artritis dan hematuria.

Manifestasi kulit pada HSP, selain purpura, dapat pula ditemukan papula dan plak urtikaria, lesi bulosa dan nekrosis (lebih sering pada orang dewasa), dan edema lokal pada ekstemitas bawah yang tidak berhubungan dengan proteinuria. Keterlibatan muskuloskeletal mencapai lebih dari 80% penderita HSP, umumnya artralgia atau artritis sendi besar terutama lutut, pergelangan kaki, siku dan pergelangan tangan.

Sekitar 60% penderita HSP mengalami nyeri perut, 33% bahkan mengalami perdarahan saluran cerna. Nyeri perut terjadi akibat edema dinding usus dan juga perdarahan akibat vaskulitis mesenterika, umumnya bersifat kolik dan semakin nyeri setelah makan. Iskemik mesenterika ini dapat menyebabkan perforasi usus. Pada anak-anak dapat timbul intususepsi di ileosaekal. Manifestasi pada ginjal paling sering berupa glomerulonefritis dengan hematuria dan proteinuria.

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Enam puluh persen penderita mengalami peningkatan serum IgA. Peningkatan reaktan fase akut dan LED serta lekositosis ringan sampai sedang dapat ditemukan pada pemeriksaan darah, sementara pada pemeriksaan urinalisis dapat ditemukan hematuria dan proteinuria.

Diagnosis

Meskipun manifestasi klasik ditemukan pada seorang penderita, diagnosis HSP lebih ditentukan oleh biopsi. Biopsi kulit pada HSP menunjukan suatu vaskulitis leukositoklastik pembuluh darah kecil dalam lapisan superfisial dermis. Jaringan nekrosis sering dijumpai namun bukan keradangan granuloma. Pada pewarnaan imunofluoresens tampak granular IgA kasar di dalam dan sekitar pembuluh darah kecil. Sementara pada biopsi ginjal sulit dibedakan dengan nefropati IgA.

Penatalaksanaan

Pemberian obat antiinflamasi non steroid dapat memperbaiki artritis dan atralgia namun dapat menimbulkan gejala gastrointestinal dan harus dihindari pada penderita dengan kelainan ginjal. Dapson (100mg/hari), yang bekerja dengan cara menghambat interaksi IgA dengan netrofil, dapat diberikan pada kasus HSP. Kortikosteroid tampaknya tidak memperbaiki rash, namun obat ini masih kontroversi efektifitasnya pada penderita HSP dengan keterlibatan ginjal. Beberapa penelitian menyarankan penggunaan dosis tinggi methylprednisolone diikuti oleh prednisone oral atau prednison dosis tinggi dikombinasikan dengan azatioprin atau siklofosfamid untuk menolong penderita dengan nefritis berat.

Prognosis

Prognosis umumnya baik, dan tergantung pada sistim organ yang terkena serta usia penderita, semakin muda semakin baik. Pada banyak kasus HSP sembuh sendiri dalam 6-8 minggu. Rekuren ditemukan pada kurang lebih 33% penderita. Hanya sejumlah kecil penderita mengalami insufisiensi ginjal yang progresif.

PENYAKIT KAWASAKI

Definisi

Kawasaki merupakan suatu bentuk vaskulitis pada anak-anak yang dapat sembuh sendiri dan melibatkan arteri sedang.

Epidemiologi

Penyakit Kawasaki terjadi sporadik dengan insidens berkisar antara 6 sampai 7,6 per 100.000 anak di bawah usia 5 tahun yang dilaporkan di Amerika serikat sementara insidens di Jepang mencapai 90 per 100.000 anak. Usia rata-rata penderita adalah 1,5 tahun dengan perbandingan pria:wanita adalah 1,5:1. Penyakit ini jarang dijumpai pada anak-anak di atas usia 11 tahun.

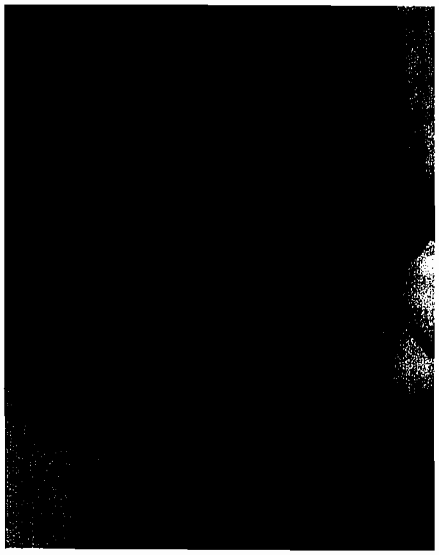
Patogenesis

Presentasi klinis dan epidemiologi menunjukkan bahwa penyakit ini berhubungan dengan infeksi namun sampai saat ini belum diketahui mikroorganisme penyebabnya. Pada beberapa observasi patologi didapatkan adanya aktivasi endotelium dengan infiltrasi sel mononuklear pada subendotelium, terutama sel T sitotoksik dan monosit/makrofag di dalam arteri koroner. Sejauh ini disimpulkan bahwa penyakit ini merupakan respons imun yang abnormal,dengan peningkatan produksi sitokin menyebabkan kerusakan endotelium pada seorang host yang rentan secara genetik. Adanya trombositosis yang sangat ektrim (550.000 sampai 1.000.000/mm3) dapat menyebabkan pembentukan trombus pada endotelium vaskular yang rusak.

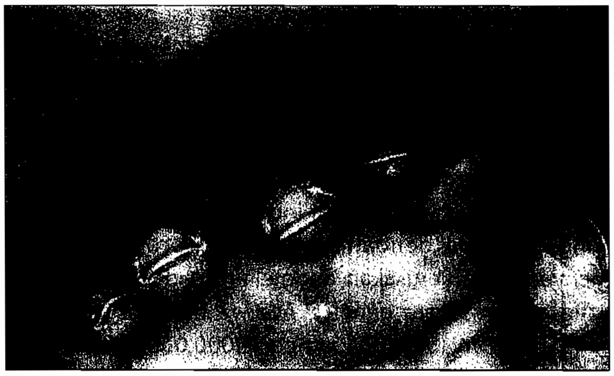
Gejala klinis

Ada tiga fase pada penyakit Kawasaki: fase akut terdiri atas demam, kemudian fase subakut berupa turunnya demam disertai meningkatnya jumlah trombosit, dan fase konvalesen dimana trombosit kembali ke nilai normal.

Gejala dimulai dengan demam, di mana suhu biasanya mencapai 40 C bahkan lebih, yang berlangsung 5 sampai 25 hari, rata-rata 10 hari. Gejala mukokutaneus berupa injeksi konjuntiva, eritema pada bibir, mukosa mulut dan lidah (lidah stroberi), yang mengelupas bahkan sampai berdarah (lihat Gambar). Rash polimorfi menunjukkan perivaskulitis dan vaskulitis pembuluh darah kecil di kulit dan jaringan subkutaneus. Pembesaran kelenjar getah bening leher yang tidak nyeri dan umumnya unilateral sering ditemukan namun cepat menghilang setelah demam turun. Eritema yang nyeri dan edema pada tangan, jari-jari dan kaki muncul dalam hari-hari awal sakit.Pada masa penyembuhan ditemukan deskuamasi dengan pengelupasan kulit pada tangan dan kaki (lihat



Gambar 8. Seorang anak dengan penyakit Kawasaki



Gambar 9. Deskuamasi pada tangan
(dikutip dari www.rheumtext.com- Hochberg et al)

gambar 5). Keterlibatan organ lain dapat terjadi pada Kawasaki namun hampir tidak pernah mengenai ginjal. Manifestasi yang paling serius adalah vaskulitis koroner dan miokarditis. Tanpa terapi vaskulitis koroner dengan pembentukan aneurisma terjadi pada 25% penderita. Pemberian imunoglobulin intravena mengurangi kejadian ini hingga kurang dari 5%.

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. reaktan fase akut dan trombosit meningkat pada penyakit Kawasaki. Peningkatan enzim transaminase dan piuria yang steril juga dapat ditemukan.

Radiologi. Ekokardiografi dua dimensi merupakan teknik yang sangat sensitif untuk mendeteksi vaskulitis dan aneurisma koroner proksimal. Pemeriksaan ini harus dilakukan sesegera mungkin pada anak yang dicurigai penyakit Kawasaki dan kemudian diulang selama perjalanan penyakit untuk mencari adanya aneurisma.

Diagnosis

Diagnosis penyakit Kawasaki lebih didasarkan pada klinis, adanya bukti vaskulitis koroner/aneurisma sangat mendukung diagnosis (lihat tabel 4)

Penatalaksanaan

Pendekatan terapi dewasa ini dibagi dalam 2 bagian: 1) Terapi inisiasi dengan menggunakan aspirin dengan dosis sebagai anti inflamasi (100mg/kgBB/hari) pada fase akut dan dilanjutkan dengan dosis sebagai antiplatelet (5mg/kgBB/hari) setelah panas turun (fase subakut). Dosis ini dilanjutkan berbulan-bulan samapi bertahun-tahun pada anak-anak dengan resiko keterlibatan arteri koroner. 2) Penggunaan imunoglobulin IV dosis tinggi (2g/kgBB). Dalam beberapa penelitian dilaporkan terapi ini cukup efektif. Pemberian Ig IV ini lebih efektif jika dilakukan dalam kurun 10 hari sejak awal sakit. Pemberian kortikosteroid masih kontroversi.

Prognosis

Hampir semua kematian dini dan kebanyakan kasus kecacatan jangka panjang disebabkan oleh keterlibatan jantung. Infark miokardium dilaporkan sekitar 2,5% kasus dan sering terjadi pada fase subakut penyakit. Kematian disebabkan oleh infark jantung, trombosis koroner dan ruptur aneurisma.

VASKULITIS KRIOGLOBULINEMIA ESENSIAL

Definisi

Vaskulitis krioglubulinemia essensial adalah vaskulitis dengan deposit imun krioglobulin yang mengenai pembuluh darah sedang dan kecil, dan berhubungan dengan krioglobulin di dalam serum.

Epidemiologi

Insidens vaskulits krioglobulinemia belum diketahui jelas, diperkirakan 5% pasien- pasien dengan hepatitis C kronik akan mengalami sindoma ini, sementara 90% dari seluruh kasus vaskulitis krioglubulinemia berhubungan dengan infeksi virus hepatitis C (HCV).

Patogenesis

Patogensis kelainan ini adalah adanya krioglobulin, yaitu suatu imunoglobulin yang dipresipitasi oleh suhu dingin. Ada 3 tipe krioglobulin yang dapat dideteksi. Tipe 1, terdapat pada 10-15% penderita, terdiri atas faktor reumatoid IgM monoklonal dan berasal dari suatu penyakit limfoproliferatif atau mieloproliferatif. Pada krioglobulin tipe II, terjadi pada 50-60% penderita, terdapat faktor reumatoid IgM monoklonal. Tipe III, pada 30-40% penderita, terdiri atas faktor reumatoid IgM poliklonal dan IgG poliklonal. Tipe II dan III secara kolektif disebut krioglobulin campuran. Krioglubulin campuran ini ditemukan selama infeksi bakteri kronik atau virus dan bagian dari penyakit autoimun sistemik, terutama Sindrom Sjogren. Sisanya adalah idiopatik yang disebut krioglobulinemia campuran esensial. Tampaknya banyak kasus krioglobulinemia esensial ini berhubungan dengan infeksi HCV.

Etiopatogenesis vaskulits krioglobulinemia esensial tanpa infeksi HCV belum jelas diketahui, tetapi diduga akibat aktivasi sel B poliklonal dan/atau antigen/superantigen yang mengaktifkan sel B. Pada krioglobulinemia yang berhubungan dengan infeksi HCV, diperkirakan protein E2 yang menyelubungi HCV dapat berikatan dengan CD81, yang terdapat pada sel hepatosit maupun limfosit dan memicu respons poliklonal sel B. Selain itu IgG dengan reaktif anti-HCV dapat menginduksi molekul faktor reumatoid IgM dengan suatu idiotipe silang tertentu sehingga terbentuk krioglobulin tipe III dalam titier yang rendah. Deposit dari kompleks imun ini pada dinding pembuluh darah selanjugnya memicu kaskade inflamasi dan menghasilkan Sindrom klinis vaskulitis krioglubulinemia esensial.

Gejala Klinis

Manifesatasi klinis berupa rash makula, papula, vesikobulosa dan urtikaria yang menunjukkan keterlibatan pembuluh darah kecil, serta ulkus umumnya di sekitar maleolus, yang menunjukkan keterlibatan pembuluh darah sedang. Trombus vaskular juga sering ditemukan pada banyak kasus krioglobulinemia. Purpura yang dapat diraba dengan predileksi ekstremitas bawah merupakan tipikal penyakit ini. Fenomena Raynaud dan akrosianosis juga dapat dijumpai.

Atralgia dan artritis merupakan manifestasi yang prominen, melibatkan sendi interfalangs dan metakarpophalangea dan lutut. Pada sarat tepi terdapat neuropati perifer dengan predominan pada saraf sensorik.

Keterlibatan ginjal meliputi 20% penderita, berupa hematuria mikroskopi asimptomatik, proteinuria, dan berbagai derajat insufisiensi ginjal, namun jarang sampai stadium terminal. Sementara pada liver penderita krioglobulinemia yang berhubungan dengan infeksi HCV bisa ditemukan inflamasi periportal, fibrosis, dan sirosis pada biopsi hari. Pembentukan folikel limfoid dalam hati merupakan histologi yang khas pada infeksi HCV. Di dalam folikel ini (dan juga pada sumsum tulang), dibentuk faktor reumatoid IgM. Organ-organ lain yang jarang namun dapat terlibat antara lain susunan saraf pusat, gastrointestinal, dan paru-paru.

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Pemeriksaan krioglobulin sering berhubungan dengan hasil negatif palsu, karena salah penanganan dalam pemeriksaannya. Segera setelah sampel darah diambil dari penderita harus dibawa ke laboratorium pada suhu 37°C. Spesimen tersebut kemudian di sentrifus juga pada suhu 37°C dan disimpan pada suhu 4°C selama 1 minggu. Adanya krioglobulin ditandai dengan terbentuknya presipitat putih pada dasar tabung.

Hipokomplementemia (kadar C3,C4 dan CH50 yang rendah) sering ditemukan karena protein komplemen terpakai dalam pembentukan kompleks imun. Peningkatan fase reaktan akut dan anemia juga ditemukan. Faktor reumatoid dan anti HCV sering didapati positif. Pada krioglobulinemia yang berhubungan dengan infeksi HCV, kuatitatif HCV RNA dapat digunakan untuk memantau terapi antiviral tertentu.

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan kombinasi dari (1) manifestasi klinis vaskulitis krioglobulinemia, disertai vaskulitis pembuluh darah kecil kutaneus; (2) isolasi krioglobulin dari serum; (3) deteksi antibodi terhadap HCV atau HCV RNA; dan (4) biopsi dari organ yang terlibat untuk menyingkirkan diagnosis yang lain. Tidak diwajibkan terdapat keempat kriteria di atas untuk diagnosis karena pemeriksaan untuk krioglobulin tidak 100% sensitif dan tidak semua kasus vaskulitis krioglobulinemia berhubungan dengan HCV.

Gambaran histopatologi pada biopsi kulit menunjukkan infiltrat inflamasi di sekitar dan di dalam diniding pembuluh darah, dengan nekrosis fibrinoid, hiperplasia sel endotelium dan hemoragik. Deposisi imunoglobulin dan komplemen sering ditemukan. Pada biopsi ginjal biasanya ditemukan glomerulonefritis membranoproliferatif.

Penatalaksanaan

Penyakit ini ditandai oleh periode remisi dan eksa-serbasi, serta tingkat beratnya penyakit yang sangat beragam, mulai dari purpura yang ringan sampai vaskulitis nekrosis yang berat, sehingga terapi harus didasarkan kepada masing-masing penderita. Identifikasi penyebab merupakan hal yang penting, jika terdapat infeksi HCV maka interferon alfa dan ribavirin dapat merupakan pilihan. Jika antiviral saja tidak cukup efektif, pilihan terapi seperti obat anti inflamasi non steroid untuk artralgia dan artritis, glukokortikoid dosis rendah untuk vaskulitis kutaneus dan neuropati perifer, dan glukokortikoid dosis tinggi ditambah terapi sitostatik untuk vaskulitis nekrosis yang melibatkan organ vital diperlukan. Plasmafaresis juga dapat dilakukan pada penderita dengan vaskulitis nekrosis yang berat.

Berdasarkan bukti adanya keterlibatan sel B klonal dalam krioglobulinemia maka strategi inovasi terapi dengan menggunakan Rituximab, yaitu suatu antibodi anti CD20 monoklonal telah dilakukan namun pemakaiannya harus dengan hati-hati maengingat tingginya laju replikasi virus pada penderita yang mendapat terapi imunosupresan.

PROGNOSIS

Mortalitas akut akibat krioglobulinemia esensial jarang terjadi namun risiko kematian meningkat 3 kali lipat pada penderita vaskulitis kriglobulinemia dengan keterlibatan ginja dibandingkan tanpa keterlibatan ginjal. Kematian biasanya disebabkan oleh gagal ginjal terminal, penyakit kardiovaskular yang fatal infeksi dan gagal fungsi hepar.

PENYAKIT BEHCET

Definisi

Penyakit Behcet ini merupakan suatu kelainan vaskulitis yang melibatkan multisistim dengan manifestasi ulkus oral dan genital yang rekuren, inflamasi pada mata dan berbagai organ lain seperti susunan saraf pusat, gastrointestinal. Penyakit ini dinamakan Behcet sesuai dengan nama ahli dermatologi Turki yang pertama kali mendiskripsikan tentang kelainan ini pada tahun 1937.

Epidemiologi

Penyakit ini banyak ditemukan sepanjang Jalur Sutera (*Silk Road*), dari Asia timur (Jepang, China, Korea) ke daerah Mediterania, Timur tengah dan Timur jauh, dan sangat jarang ditemukan di daerah lain. Prevalensi tertinggi adalah di Turki, mencapai 400 kasus per 100.000 penduduk. Biasanya mengenai orang berusia muda antara 20-30 tahun. Di daerah Timur tengah lebih banyak mengenai pria dibandingkan dengan wanita, namun di daerah Jepang ditemukan sebaliknya.

Patogenesis

Penyakit Behcet belum diketahui penyebabnya hingga saat ini, penyebaran geografi yang spesifik memungkinkan adanya keterlibatan faktor lingkungan dan genetik. Berdasarkan penelitian genetik didapatkan hubungannya dengan HLA B51 pada penderita yang tinggal sepanjang jalur sutera.

Meskipun penyakit ini umumnya mengenai pembuluh darah kecil dan sedang, namun beberapa kasus dilaporkan juga mengenai pembuluh darah besar termasuk vena. Inflamasi arteri dapat menyebabkan oklusi, aneurisma dan ruptur, sementara pada vena menimbulkan trombosis vena. Tidak seluruh manifestasi pada Behcet disebabkan oleh proses vaskulitis, ulkus pada mukosa mulut dan usus lebih banyak desebabkan oleh reaktivasi abnormal neutrofil dan limfosit.

Gejala Klinis

Ulkus pada mulut yang rekuren merupakan ciri khas penyakit ini, biasanya nyeri, dangkal maupun dalam, dengan tepi merah dan sentral yang berbasis nekrosis kekuningan, timbul tunggal atau berkelompok dan dapat mengenai berbagai lokasi dalam rongga mulut. Ulkus ini menetap selama 1 sampai 2 minggu dan membaik tanpa meninggalkan jaringan parut. Ulkus pada daerah genital lebih jarang. Pada pria biasanya tidak mengenai glans penis atau uretra, dan sembuh dengan menimbulkan jaringan parut terutama pada daerah skrotum. Pada wanita umumnya mengenai vulva atau vagina.

Pada kulit dapat bermanifestasi sebagai folikulitis, eritema nodosum, eksantema seperti jerawat, dan kadang-kadang berbentuk vaskulitis. Suatu bentuk inflamasi kulit yang nonspesifik sebagai reaksi terhadap tusukan jarum atau injeksi garam fisiologis secara intradermal (uji patergi) merupakan manifestasi yang sering dijumpai dan spesifik.

Manifestasi pada mata berupa uveitis posterior atau anterior, atau keduanya dan dapat menyebabkan kebutaan. Kelainan ini yang paling ditakutkan pada penyakit Behcet. Manifestasi lain berupa artritis perifer tanpa deformitas, ulkus pada mukosa usus dan keterlibatan susunan saraf pusat berupa nyeri kepada dan meningoensefalitis pernah dilaporkan.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Laboratorium

Petanda inflamasi yang tidak spesifik seperti anemia, lekositosis ringan dan peningkatan LED dapat ditemukan pada keadaan aktif.

Radiologi

Angiogram atau MRA dapat memperlihatkan adanya kelainan trombosis atau aneurisma yang melibatkan arteri besar.

Diagnosis

Pada biopsi lesi mukokutaneus dan gastrointestinal yang terlibat umumnya menunjukan adanya reaksi neutrofil. Hal ini tidak spesifik, karena itu dibuat suatu kriteria diagnosis untuk penyakit Behcet (lihat tabel 7)

Tabel.7 Kriteria Diagnosis Penyakit Behcet

Gambaran klinis	Penjelasan
Ulkus pada rongga mulut yang rekuren	Sariawan minor atau mayor, ulserasi berbentuk seperti herpes, diamati oleh penderita atau dokter, yang berulang sekurang-kurangnya 3 kali dalam periode satu tahun
Ditambah 2 dari kriteria berikut ini:	
Ulkus genital yang rekuren	Aptosa atau jaringan parut yang diamati oleh penderita atau dokter
Lesi pada mata	Uveitis anterior, uveitis posterior, atau adanya sel debris pada vitreus mata pada pemeriksaan, dan vaskulitis retina yang diamati oleh dokter mata
Lesi kulit	Eritema nodosum yang diamati oleh penderita atau dokter, pseudofolikulitis atau lesi papulopustular, atau nodul seperti jerawat yang diamati oleh dokter pada seorang penderita dewasa yang tidak sedang menggunakan glukokortikoid
Uji patergi positif	Uji ini diinterpretasi oleh dokter pada 24-48 jam setelah dilakukan

Penatalaksanaan

Keterlibatan membran mukosa dapat berespon dengan pemberian glukokortikoid topikal dalam bentuk obat kumur atau pasta dan obat kolkhisin (0.6-1.8 mg/hari) atau Dapson (50-100 mg/hari). Pada kasus yang lebih berat thalidomid (100mg/hari) atau metotreksat (7.5-20 mg/minggu) atau interferon alfa (3-9 juta unit/minggu) memberikan hasil yang efektif. Tromboflebitis dapat diterapi dengan aspirin (325mg/hari). Uveitis dan keterlibatan susunan saraf pusat membutuhkan terapi glukokortikoid sistemik (prednisone 1 mg/kg/hari) dan azatioprin 2 sampai 3 mg/kg/hari atau siklosporin 5 sampai 10 mg/kg/hari. Beberapa kasus panuveitis dilaporkan berespon baik dengan penggunaan terapi anti TNF alfa (infliximab 3 mg/kg tiap 6 to 8 minggu, atau etanercept 25 mg sq/2 x per minggu)

Prognosis

Manifestasi penyakit Behcet yang terjadi berulang ini umumnya akan menghilang setelah 1 atau 2 dekade, kecuali kelainan pada mata dan inflamasi pada pembuluh darah besar. Kecacatan yang ditimbulkan adalah akibat dari uveitis (kebutaan) atau penyakit susunan saraf pusat (demensia atau stroke). Kematian terjadi akibat penyakit susunan saraf pusat, ruptur aneurisma aorta dan komplikasi infeksi akibat terapi imuno-supresan.

VASKULITIS LEKOSITOKLASTIK KUTANEUS

Definisi

Vaskulitis lekositoklastik kutaneus (VLK) ini melibatkan pembuluh darah kecil yang terbatas pada kulit dan tidak berhubungan dengan vaskulitis primer maupun sekunder yang lain. Penyakit ini dikenal juga dengan nama vaskulitis hipersensitivitas atau angiitis lekositoklastik kutaneus. Istilah vaskulitis hipersensitivitas digunakan oleh karena pada banyak kasus terdapat suatu faktor presipitasi yang menyertai, seperti obat atau infeksi, namun sebetulnya tidak ditemukan penyebab yang pasti, sehingga istilah ini mulai ditinggalkan.

Epidemiologi

Insidens VLK tidak diketahui dengan pasti karena kaburnya kriteria diagnostik, kejadian yang jarang dan beragam perjalanan klinisnya.

Patologi

Histopatologi khas VLK adalah adanya vaskulitis pada pembuluh darah kecil. Venul pasca kapiler merupakan pembuluh darah yang paling sering terlibat, sedangkan kapiler dan arteriol lebih jarang. Vaskulitis ini ditandai oleh adanya lekositoklastik, suatu istilah yang mengacu pada debris nukleus sisa neutrofil, yang menginfiltrasi ke dalam dan sekitar pembuluh darah pada stadium akut. Pada stadium subakut atau kronis, lebih dominan sel mono-nukleus. Sel eritrosit sering mengalami ekstravasasi dari pembuluh darah yang terlibat menyebabkan purpura yang dapat diraba.

Gejala Klinis

Adanya vaskulitis pada kulit merupakan ciri khas VLK berupa purpura yang dapat diraba. Di samping itu bisa juga ditemukan lesi makula, papula, vesikel, bula, nodul subkutaneus, ulkus dan urtikaria kronis atau rekuren. Lesi kulit tersebut bisa gatal atau bahkan nyeri dengan sensasi seperti terbakar atau tertusuk, umumnya timbul di ekstremitas bawah pada penderita yang berjalan atau di daerah sakrum pada penderita yang berbaring, hal ini disebabkan oleh efek tekanan hidrostatik pada venul pasca kapiler. Edema dapat menyertai lesi-lesi tertentu dan hiperpigmentasi seringkali timbul pada lesi yang kronis atau rekuren.

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium. Tidak ada laboratorium yang spesifik untuk VLK. Adanya lekositosis ringan dengan atau tanpa eosinofilia dengan peningkatan LED sering dijumpai. Pemeriksaan laboratorium lebih ditujukan untuk menyingkirkan diagnosis penyakit lain.

Diagnosis

Adanya positif biopsi pada lesi kulit yang terlibat saja tidak dapat menegakkan diagnosis VLK karena tidak dapat dibedakan dengan vaskulitis lain yang juga melibatkan kulit, namun biopsi dapat membantu diagnosis setelah penyebab lain terutama vaskulitis sistemik disingkirkan.

Istilah lekositoklastik vaskulitis merupakan suatu istilah patologi yang digunakan pada hasil biopsi, dan bukan diagnosis klinis sehingga setiap kasus dengan hasil biopsi vaskulitis lekositoklastik kutaneus harus dievaluasi secara menyeluruh untuk menyingkirkan kemungkinan lain penyebabnya.

Penatalaksanaan

Jika faktor pemicu VLK diketahui haruslah disingkirkan. Bila faktor tersebut adalah mikroba maka antibiotik yang sesuai harus segera diberikan, umumnya VLK juga akan teratasi. Jika tidak ditemukan faktor pemicu, atau penyakit lain yang berhubungan atau yang menyebabkan VLK, maka keputusan pemberian terapi didasarkan atas beratnya gejala dan risiko akibat terapi. Beberapa VLK dapat sebuh sendiri dan beberapa kasus persisten atau rekuren. Pada penderita yang mengalami VLK persiten atau rekuren dapat diberikan prednison 1 mg/kg/hari lalu ditapering secara cepat jika sudah memungkinkan sampai berhenti.

Pada penderita yang refrakter terhadap glukokortikoid, boleh diberikan terapi sitotoksik. Metotreksat, azatioprin, dapson, kolkhisin dan obat anti inflamasi non steroid sudah digunakan pada beberapa kasus, dengan hasil yang baik. Sementara siklofosfamid yang umumnya efektif bagi vaskulitis sitemik hampir tidak pernah digunakan pada VLK karena efek toksiknya yang berat.

Prognosis

Prognosis VLK baik, hampir semua kasus yang diketahui pemicunya sembuh dalam 1-4 minggu setelah faktor tersebut dihilangkan.

KESIMPULAN

Vaskulitis merupakan kelainan yang sulit untuk ditegakkan, namun dapat dibantu dengan kriteria klasifikasi dan biopsi pada lesi yang terlibat. Pengenalan dini dan terapi yang tepat dapat menghindarkan akibat yang fatal pada vaskulitis seperti kecatatan dan kebutaan.

REFERENSI

Ahmed MM, Wolf RE. Takayasu arteritis, Medscape February 14 2008. http://www.emedicine.com/med/topic2232.htm

Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis—recent advances in imaging offer promise. Rheumatology (Oxford). Jan 2007;46(1):6-15.

Ansell BM, Bacon PA, Lie JT, Yazici H. The Vasculitides, Science and practice. London. Chapman and Hall Medical. 1996

Arend, WP, Michel, BA, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33:1129.

Calabrese, LH, Michel, BA, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis Rheum 1990; 33:1108.

Chung, L, Funke, AA, Chakravarty, EF, et al. Successful use of rituximab for cutaneous vasculitis. Arch Dermatol 2006; 142:1407.

Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglubulinemia: demographic, clinical and serologic features and survival in 231 patients. Semin arthritis Rheum 2004;33:335-341

Harris ED. Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: 1336-1401

Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier 2008: 1489-1609

Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 2004; 50(7):2296-304

Hunder, GG, Bloch, DA, Michel, BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33:1122.

Hunder, GG. The use and misuse of classification and diagnostic criteria for complex diseases (editorial). Ann Intern Med 1998; 129:417.

Imboden JB, Hellman DB, Stone JH. Current diagnosis and treatment rheumatology. 2nd ed. New York. The McGraw-Hill. 2007:259-337

International Study Group for Behcet disease. Criteria for diagnosis Behcet disease. Lancet. 1990; 335:1078-1080

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-192.

Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C; systemic review of randomized trials. BMJ 2001;323:1151-1155

Leavitt, RY, Fauci, AS, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990; 33:1101.

Lightfoot, RW, Michet, BA, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1990; 33:1088.

Masi, AT, Hunder, GG, Lie, JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum 1990; 33:1094.

Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. Arthritis Rheum 1990; 33:1114-1121

Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRES Endorsed Consensus Criteria for the Classification of Childhood Vasculitides. Ann Rheum Dis 2006;65:936-941

Rao, JK, Allen, NB, Pincus, T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med 1998; 129:345.

Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and Giant cell arteritis. N Eng J Med 2002; 347:261-271

Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet disease. N Eng J Med 1999;341:1284-1291

Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti tumor necrosis factor treatment. Ann Rheum Dis 2002;61 (Suppl 2):ii51-ii53

Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis?. *JAMA* 2002; 287:92.

Sneller MC, Langford CA, Fauci AS. The vasculitis syndromes. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York, McGraw Hill, 2005:2002-2014

Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. Intern Med. 2006;45(5):313-6.

Weyand CM, Goronzy JJ, Medium and large vessel vasculitis. N Engl J Med 2003;349:160-9.

428

SKLEROSIS SISTEMIK

Laniyati Hamijoyo

PENDAHULUAN

Skleroderma umumnya dibagi menjadi dua kelompok yaitu skleroderma lokal (morfea, skleroderma tipe linier) dan sklerosis sistemik yang melibatkan kulit dan organ dalam.[1] (Lihat tabel 1). Pembahasan akan difokuskan pada sklerosis sistemik (SSc) yaitu penyakit jaringan ikat multi-sistim yang ditandai dengan adanya fibrosis pada kulit dan organ viseral serta kelainan mikrovaskular.[2,3] Penyakit ini belum diketahui penyebabnya, dan termasuk kasus yang jarang dijumpai dibandingkan dengan penyakit jaringan ikat yang lain. Perjalanan penyakit ini kronis serta manifestasi klinis yang sangat bervariasi.[3] Hingga saat ini terapi SSc masih merupakan tantangan bagi para klinisi maupun para peneliti, karena belum ada terapi yang optimal[4] dan umumnya hanya bersifat simptomatik.

DEFINISI

Sklerosis sistemik (SSc) adalah suatu penyakit sistemik mengenai jaringan ikat di kulit, organ dalam dan dinding pembuluh darah, yang ditandai dengan disfungsi endotel, fibrosis dan produksi autoantibodi[5,6] Ciri khas SSc adalah terjadi kelainan pada struktur mikrovaskular berupa hipoksia, ulkus pada jari-jari, dan hipertensi pulmonal; gangguan pada sistim imun termasuk ketidakseimbangan ekspresi sitokin, autoantibodi dan abnormalitas dari progenitor darah dan/atau sel-sel efektor; dan adanya deposisi masif kolagen pada jaringan ikat di kulit dan berbagai organ dalam.[3,6] Hal ini yang membedakan SSc dari penyakit jaringan ikat lain.

EPIDEMIOLOGI

Sklerosis sistemik termasuk kasus yang jarang dijumpai dibandingkan dengan penyakit jaringan ikat lain.[3] Kasus ini ditemukan sporadik dengan distribusi seluruh dunia, dan mengenai semua ras.[7]

Epidemiologi penyakit ini terbukti sulit untuk ditetapkan hingga saat ini, hal ini mencerminkan perbedaan klinis penyakit yang luas dan ketiadaan suatu kriteria diagnosis atau klasifikasi penyakit yang diterima secara luas.[3,8] Meskipun demikian, dilaporkan insiden pada orang dewasa berkisar antara 2,6 sampai 28 per 1

Tabel 1. Perbandingan Skleroderma Lokal dan Sklerosis Sistemik

Gambaran klinis	Skleroderma lokal	Sklerosis sistemik
Keterlibatan kulit	Distribusi pengerasan kulit linear atau *patch*	Sklerodaktili ± penebalan kulit proksimal
Fenomena Raynaud	Tidak ada	Ada
Iskemik pada ujung jari	Tidak ada	Biasanya ada (ulkus atau skar pitting pada jari, atau kehilangan *fingerpad*)
Keterlibatan organ dalam	Tidak ada	Ada
Antibodi antinuklear	Positif pada ≥50% kasus	Positif pada ≥85% kasus
Antibodi spesifik skleroderma	Negatif	Positif pada 60% kasus
Temuan histologi pada biopsi	Fibrosis kulit	Fibrosis kulit

juta penduduk pertahun.[9,10] Penelitian di Amerika Serikat mendapatkan perkiraan insidens antara 9-19 kasus per 1 juta penduduk/tahun, dengan prevalensi dari 28-253 kasus/1 juta penduduk/tahun,[11,12] sementara di Inggris sekitar 120 kasus per 1 juta penduduk/tahun.[13]

Penyakit ini lebih banyak mengenai wanita dengan ratio 3-5:1. Kelompok usia tertinggi adalah 15-40 tahun, dan menurun setelah menopause.[7] Penelitian di poliklinik reumatologi RSCM/FKUI mendapatkan 43 pasien SSc yang berobat dalam kurun waktu 2 tahun (2007-2008). Perbandingan wanita dan pria adalah 9,8:1, dengan median usia adalah 32 tahun (18-55 tahun),[14] Berbeda dengan skleroderma lokal, Ssc ini sangat jarang ditemukan pada anak-anak.[7]

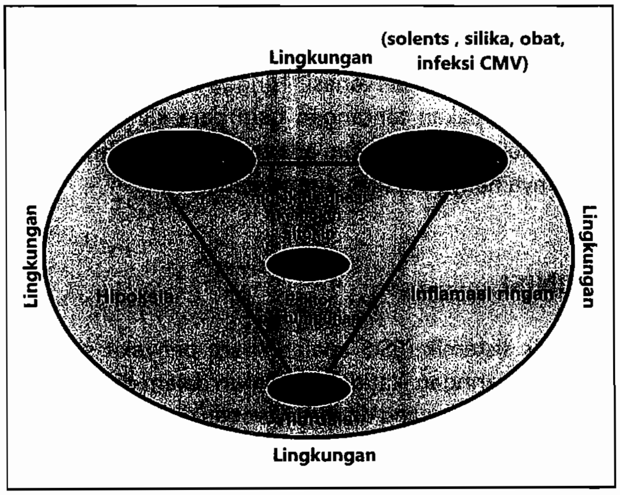
PATOGENESIS

Faktor genetik berperan dalam kerentanan individu ter-hadap penyakit SSc. Suatu penelitian mendapatkan adanya peningkatan 13 sampai 15 kali kemungkinan menderita SSc pada saudara atau anggota keluarga dari pasien SSc.[15]. Faktor lingkungan berupa infeksi telah lama diduga sebagai pencetus terjadinya SSc, namun hingga saat ini belum terbukti dengan pasti bahwa infeksi sebagai penyebab dalam patogenesis SSc. Penelitian menunjukkan beberapa pasien SSc memiliki antibodi terhadap epitop protein UL83 dan UL94 dari virus *human cytomegalovirus* (hCMV) [15]. Antibodi anti topoisomerase I dapat bereaksi silang dengan protein hCMV, sehingga dapat disimpulkan adanya mimikri molekul sebagai mekanisme yang menghubungkan SSc dengan infeksi hCMV. Karena antibodi terhadap UL94 dapat mengaktifkan fibroblas dan menginduksi apoptosis sel endotel secara *in vitro*, maka respons imun anti CMV mungkin memiliki peran dalam kerusakan vaskular dan fibrosis. Infeksi human parvovirus B19 juga telah ditemukan pada beberapa penderita SSc[15]. Faktor lingkungan lain yang diduga berperan antara lain: silika, logam berat, merkuri, kimia organik, vinil klorida, benzena, toluen, trikloroetilen. Sementara obat-obatan yang diduga berperan antara lain: bleomisin, pentazosin, taksol dan kokain, serta suplemen atau penekan nafsu makan (triptofan, mazindil, fenfluramin dan dietilpropion). [15]

Patogenesis meliputi gangguan vaskular, inflamasi dan fibrosis. Suatu *injury* pada individu yang secara genetik mempunyai predisposisi terhadap SSc menyebabkan gangguan sel endotel, kerusakan pembuluh darah dan sekaligus mengaktifkan sistim imun inang maupun adaptif. *Injury* yang berulang-ulang dan terus menerus, respons imun yang menetap, dan vaskulopati obliterasi progresif menimbulkan hipoksia jaringan berbagai organ. Aktivasi fibroblas menghasilkan akumulasi kolagen dan molekul matriks ekstraselular. Diferensiasi sel-sel progenitor mesenkim dan sel vaskular ke dalam miofibroblas selanjutnya berkontribusi dalam fibrogenesis. Lebih lanjut, insufisiensi vascular dan fibrosis jaringan menimbulkan gangguan pada organ yang terlibat. Manifestasi klinis yang heterogen merefleksikan kontribusi yang beragam terhadap proses patogenesis ini. [15]

Terdapat bukti bahwa penyakit SSc dibangkitkan oleh proses imunologi. Limfosit T bersama monosit, sel endotel, trombosit dan sel mast beraksi sebagai mediator dan target dalam jalinan patofisologi penyakit. Sel-sel ini berekspresi dan melepas molekul adesi, interleukin dan faktor pertumbuhan yang bereaksi pada fibroblast. Di samping itu, hipoksia menyebabkan stress oksidatif pada berbagai organ. Fibrosis jaringan yang berlebihan akibat ekspansi klon fibrinogenik jaringan fibroblas dan transformasi menjadi miofibroblas yang bekerja secara autonom serta ekspresi berlebihan gen yang mengkode komponen matriks ekstraselular.[6]

Tirosin kinase telah terbukti meregulasi pelepasan dan aktivasi berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan seperti *transforming growth factor β (TGFβ)* dan *platelet-derived growth factor (PDGF)*. Hal ini menyebabkan deposisi kolagen dan protein matriks jaringan ikat lain yang berlebihan pada kulit, organ dalam dan juga dinding pembuluh darah. (Gambar 1)



Gambar 1. Patogenesis SSc. Pengaruh genetik dan lingkungan menyebabkan jalinan kerjasama antara perubahan vaskular, gangguan autoimun (sel B, sel T, autoantibodi) dan aktivasi fibroblas oleh molekul adesi, sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan, dengan konsekuensi terjadi deposisi kolagen dan substansi ekstraselular matriks (ECM) lain yang berlebihan di jaringan ikat (fibrosis).[6]

AUTOANTIBODI

Dalam serum sebagian besar penderita SSc dapat dideteksi autoantibodi terhadap antigen intraselular (table 2). Namun

Tabel 2. Autoantibodi pada Sklerosis Sistemik

Autoantibodi	Target, Fungsi	Patogenesis
ATA	Topoisomerase, molekul 100 kD permukaan FB, *mediates relaxation of supercoiled DNA*	Tidak diketahui
ACA	Centromere A,B,C,D, kinetochore, berinteraksi dengan sel	Tidak diketahui
A-RNA-P-A	RNA-polymerase I, II, III protein biosintesi oleh ribosome	Tidak diketahui
A-U3RNP (fibrillarin)-A	Fibrillarin, protein dasar 34kD, Proses dari peri-ribosomal RNA	Tidak diketahui
AECA	NAG-2, topoisomerase I centromeric protein B	Apoptosis, ekspresi ECM, sitotoksik sel endotel oleh aktivasi komplemen langsung
A-FiB-A	Fibrillin-1, NAG-2	Ekspresi ECM melalui jalur TGF-b, aktivasi FB/ ekspresi ECM
A-MMP-A	MMP -1 dan -3	Inhibisi degradasi ECM
A-PDGF-A	PDGF-R	Ekspresi kolagen, produksi ROS, fosforilasi tirosin, dan stimulasi jalur ERK

ECM Extra *cellular matrix*, PDGF-R, *platelet-derived growth factor*, EC, *endothelial cells*; FB Fibroblast, ERK *extracellular-signal-regulated kinase*, s RNA *polymerase*; MMP, *matrix metalloproteinase*

tiap pasien memiliki autoantibodi yang terbatas jumlahnya. Masing-masing autoantibodi sering menampilkan ekspresi klinis, perjalanan penyakit dan tingkat keparahan tersendiri. Pada penyakit SSc dengan manifestasi klinis yang sangat beragam, informasi mengenai autoantibodi ini sangat berharga untuk membantu menegakkan diagnosis dan memprediksi prognosis pasien.[6]

Tiga autoantibodi yang penting dalam diagnostik SSc yaitu: Antibodi anti topoisomerase (ATA), Antibodi anti centromere (ACA) dan antibodi anti RNAP III (lihat pemeriksaan penunjang)

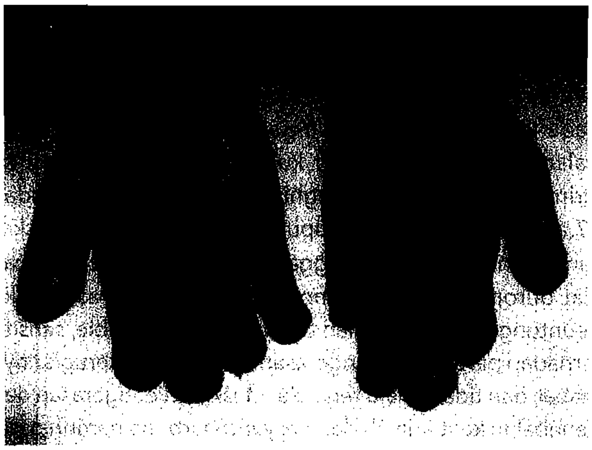
Gambar 2. Fenomena Raynaud

GEJALA DAN TANDA

Manifestasi Vaskular

Fenomena Raynaud, dapat muncul jauh sebelum gejala lain pada SSc, yaitu suatu vasospasme pembuluh darah bila terkena dingin atau dalam keadaan stress.

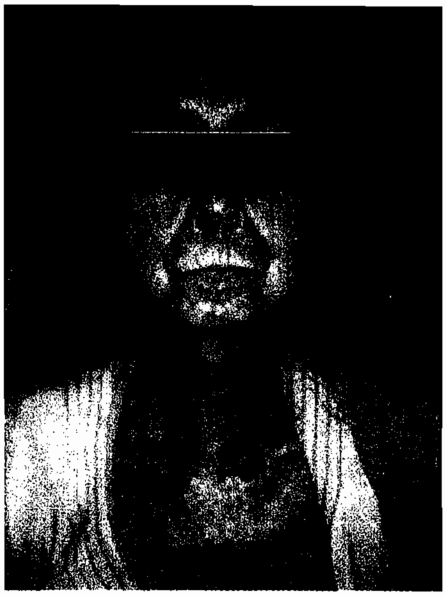
Perubahan warna kulit mulai dari pucat, kebiruan kemudian kemerahan. Kadang-kadang pasien merasakan kesemutan, rasa tidak nyaman atau hilang rasa pada area yang berubah warna tersebut. Gejala ini paling sering ditemui di jari-jari tangan lebih daripada jari-jari kaki, juga pada hidung, telinga bahkan lidah. (Gambar 2). Komplikasi fenomena Raynaud adalah terjadi *digital pits pitting scar*, iskemik, ulkus dan ganggren di ujung jadi serta pemendekan jari akibat auto amputasi.[16] (Gambar 3)



Gambar 3. Gangren pada ujung jari dan auto amputasi

Manifestasi Kulit

Pengerasan kulit merupakan ciri khas skleroderma sistemik. Seringkali gejala awal mengikuti fenomena Raynaud adalah edema pada kedua tangan. Penderita awalnya mengeluh nyeri di kulit berupa nyeri tajam dan nyeri tekan superfisial pada kulitnya dan perlahan menghilang setelah mulai terjadi fibrosis. Keterlibatan kulit juga meliputi: tangan yang bengkak (dan kadang-kadang kaki), pruritus, hiper dan hipopigmentasi (*salt-pepper appearence*), telangiektasia, kalsinosis. Akibat pengerasan kulit terjadi keterbatasan gerak sehingga lebih jauh terjadi kontraktur pada jari-jari, juga keterbatasan dalam membuka mulut (*pursed lip appearence*).[3,17] (Gambar 4)



Gambar 4. *Pursed lips* dan telengiektasia

Clements dkk membuat suatu modifikasi dari skor Rodnan untuk menghitung keterlibatan kulit pada sklerosis sistemik sehingga pemantauan terhadap progresivitas penyakit dapat dilakukan dengan lebih teliti. Penghitungan skor ini berdasarkan derajat pengerasan yang terjadi pada kulit dibagi menjadi 4 yaitu 0-3 : 0 jika normal, 1 jika pengerasan kulit minimal/ekuivokal, 2 jika pengerasan pada kulit sedang tanpa fiksasi ke jaringan yang lebih dalam, 3 jika pengerasan kulit berat dan terfiksasi ke jaringan di bawahnya. Penghitungan dilakukan terhadap 17 area pada kulit.[18] Meskipun demikian penetapan skor sangatlah subyektif sehingga pada penelitian digunakan alat durometer untuk mengukur tingkat kekerasan kulit. Keuntungan alat ini adalah terstandarisasi, reliable, sensitif terhadap perubahan pengerasan kulit, namun kerugiannya mahal, dan tidak selalu tersedia. Meskipun pengerasan dan penebalan kulit adalah dua hal yang berbeda namun pada penelitian didapatkan korelasi yang kuat antara modifikasi skor Rodnan dengan durometer.[19]

Manifestasi Saluran Cerna

Keterlibatan saluran cerna cukup sering terjadi pada sklerosis sistemik berupa: mual, muntah, kekeringan pada mulut, rasa kembung, disfagia, *heartburn*, dismotiliti esofagus, striktur esofagus, displasia mukosa esofagus, esofagitis erosif, gastritis, diverikulitis colon, konstipasi, diare, malabsorbsi dan kehilangan berat-badan.[3,17] Diare dapat terjadi akibat pertumbuhan bakteri usus yang berlebihan.[16]

Manifestasi Pulmonum

Berupa batuk kering, fibrosis paru, sesak napas, pleural efusion, penyakit paru interstitial dan restriktif paru yang diukur dengan test fungsi paru. Pemeriksaan CT *scan* terutama dengan menggunakan resolusi tinggi *dapat* mendeteksi lebih sensitif dan dini adanya fibrosis paru dibandingkan dengan foto polos biasa.

Hipertensi pulmonal dapat terjadi melalui 2 proses yaitu: 1) akibat destruksi atau obliterasi vaskular paru seperti fibrosis paru, tromboemboli paru berulang, atau vaskulopati skleroderma, dan 2) akibat turunnya *output* kardiak, sebagai contoh: disfungsi diastolik, gagal jantung kongestif, penyakit katup jantung atau vaskulopati skleroderma.[2,14]

Manifestasi Jantung

Keterlibatan jantung dapat ditandai dengan adanya keluhan nyeri dada, palpitasi, aritmia, gangguan konduksi jantung yang ditandai oleh perubahan pada EKG, perikarditis konstriktif dan gagal jantung kongestif. Perikardial efusion bisa dijumpai pada ekokardiografi walaupun seringkali asimptomatis.[3,17]

Manifestasi Ginjal

Hipertensi merupakan manifestasi yang perlu diawasi ketat pada SSc, karena kemungkinan terjadi krisis renal skleroderma dengan adanya hipertensi maligna. Hal ini merupakan penyebab kematian tersering pada penderita SSC, sebelum era penghambat ACE diperkenalkan sebagai terapi pada SSc. Peningkatan kreatinin, proteinuria serta hematuria merupakan tanda keterlibatan ginjal pada SSc.[3,16,17]

Manifestasi Muskuloskleletal

Artralgia, artritis, kontraktur sendi dengan keterbatasan gerak sendi, miopati dan miositis merupakan gangguan muskuloskeletal yang dapat dijumpai pada skleroderma. Adanya kelemahan otot proksimal yang diikuti oleh peningkatan enzim kreatin kinase, dan/atau laktat dehidrogenase (LDH) merupakan bukti adanya miositis. Kompresi pada saraf dapat ditemukan terutama pada nervus medianus dengan gejala carpal tunnel syndrome (CTS).[3,17]

Manifestasi Hematologi

Tidak ada manifestasi hematologik yang spesifik pada SSc, anemia yang terjadi umumnya akibat penyakit kronis ataupun terjadi perdarahan kronis, salah satunya akibat adanya teleangiektasi pada saluran pencernaan. Trombositopenia kadang dapat dijumpai akibat adanya angiopati mikroskopik.[3,17]

Sklerosis Sistemik Sine Skleroderma

Merupakan salah satu variasi dari SSc, di mana pasien mengalami banyak gejala SSc baik keterlibatan organ dalam maupun autoantibodi, namun tidak ditemukan pengerasan kulit.[16]

ETIOLOGI

Penyebab penyakit ini belum diketahui hingga sekarang ini, adanya faktor genetik, lingkungan (infeksi, zat kimia, dan obat-obatan), imun tubuh dan kerusakan vaskular serta jaringan merupakan hal penting dalam proses penyakit ini.[15]

DIAGNOSIS

Penderita memenuhi kriteria preliminari untuk sklerosis sitemik berdasarkan *American College of Rheumatology* (ACR).[20]

Kriteria tersebut adalah:

A. Kriteria Mayor:
   Skleroderma proksimal: Pengerasan (skleroderma) kulit dan indurasi pada kulit jari-jari dan kulit proksimal terhadap sendi metacarpophalangeal atau metatarsofalangeal secara simetris. Perubahan ini dapat juga mengenai seluruh ekstremitas, wajah, leher, badan (dada dan perut).

B. Kriteria minor:
   - Sklerodaktili (pengerasan kulit pada jari-jari)
   - *Digital pitting* scars atau hilangnya jaringan pada ujung jari akibat iskemia
   - Fibrosis pulmonal bibasilar: Pola retikular bilateral dengan densitas linier atau lineonodular terutama di daerah basal paru pada rontgen toraks, gambaran bercak difus atau honeycomb; perubahan ini bukan disebabkan penyakit paru primer lain.

Penderita didiagnosis sklerosis sistemik jika memenuhi kriteria mayor atau sekurang-kurangnya 2 kriteria minor.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan darah

Pemeriksaan darah rutin diperlukan untuk pemantauan penyakit, laju endap darah (LED) dapat digunakan untuk pemantauan terapi, sementara fungsi ginjal harus dipantau regular untuk mendeteksi dini adanya krisis renal pada SSc. Demikian juga fungsi hati sehubungan dengan obat-obat yang diberikan.

Pemeriksaan Autoantibodi

Pemeriksaan ANA yang positif bisa didapatkan pada berbagai penyakit autoimun sehingga test ini tidaklah spesifik untuk SSc. Beberapa tes autoantibodi lain lebih spesifik untuk SSc antara lain anti centromere, bisa ditemukan 40-50% pasien dengan SSc tipe terbatas dan 5-10% tipe difus. Penyakit paru interstitial hanya ditemukan dalam presentase sedikit pada mereka dengan test anti centromer yang positif.[21,22] Sebaliknya antibodi terhadap topoisomerase (Scl-70) dapat ditemukan pada 30-35% pasien dengan tipe difus dan 10-20% pada mereka dengan tipe terbatas, namun risiko penyakit paru interstitial lebih signifikan.

Anti RNA polymerase III (RNA Pol III), suatu antibodi nukleolar umumnya ditemukan pada mereka dengan SSc tipe difus dan berhubungan dengan 25-30% risiko terjadi krisis renal. Banyak pasien SSc tidak ditemukan hasil yang positif pada pemeriksaan anti centromer, Scl-70, ataupun RNA Pol III, meskipun 95% didapatkan ANA yang positif. Karena itu diagnosis SSc dibuat berdasarkan pemeriksaan fisik dan temuan klinis.

Penelitian terbaru mendapatkan adanya autoantibodi terhadap reseptor angiotensin II tipe 1 dan reseptor endotelin 1 tipe A pada penderita SSc lebih tinggi daripada kontrol, dengan sensitifitas 85% dan spesifisitas 77%. Pasien yang memiliki autoantibodi ini dengan kadar yang lebih tinggi memiliki risiko lebih tinggi untuk menjadi SSc tipe difus dan mengalami hipertensi pulmonum dan ulkus digit, serta risiko kematian yang lebih tinggi.[23] Secara *in vitro*, autoantibodi ini merangsang fosforilasi kinase ekstraselular dan meningkatkan ekspresi sitokin profibrotik *transforming growth factor-beta* (TGFβ), sehingga autoantibodi ini diduga berperan dalam patogenesis penyakit dan dapat memprediksi terjadi risiko komplikasi vaskular pada SSc.[23]

PEMERIKSAAN PENUNJANG LAIN

Pemeriksaan esofagografi barium untuk melihat dismotilitas esofagus; manometri esofagial dengan pengukuran pH 24 jam mendeteksi refluks asam lambung ke esofagus. Endoskopi saluran cerna bagian atas juga diperlukan untuk mengetahui adanya kehilangan darah yang mungkin terjadi pada *gastric antral vascular ectasia* (GAVE), dan gastritis. Gambaran endoskopi GAVE disebut sebagai *watermelon stomach*.[16]

Pemeriksaan rontgen toraks menunjukkan adanya fibrosis pulmonum basilar dan CT *scan* resolusi tinggi (*high resolution* CT *scan*) paru untuk menilai keterlibatan paru-paru (penyakit paru interstitial) pada Ssc. Adanya gambaran *ground glass* menunjukkan proses inflamasi atau alveolitis. Ekokardiografi dapat digunakan untuk mengetahui adanya efusi pericardium dan mengukur tekanan arteri pulmonum pada pasien dengan kecurigaan hipertensi pulmonum.

Pemeriksaan kapiloroskopi pangkal kuku (*nailfold capillaroscopy*) menggunakan alat kapiloroskopi atau funduskopi dapat menilai kelainan pembuluh darah kapiler pasien.

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding SSc dapat dilihat pada tabel 3.[24]

KLASIFIKASI

Pembagian kelompok penyakit ini dibedakan menurut luasnya keterlibatan kulit.[3,25]

1. Lebih dari 50% pasien SSc menderita tipe terbatas. Mereka mengalami keluhan yang muncul perlahan-

Tabel 3. Diagnosis Banding Sklerosis Sistemik

Kondisi	Perubahan kulit dan distribusi	Keterlibatan ekstradermis	Dermatopatologi	Lain-lain
Skleroderma lokal	Plak amorf (morfea) atau distribusi linear yang melibatkan wajah, ekstremitas namun tidak melibatkan jari-jari	Tidak	Sklerosis dermis, inflamasi mononuklear	Umumnya pada anak-anak (terutama linear), autoantibody umumnya positif
Sklerederma	Melibatkan trunkal, punggung dan leher	Jarang	Bengkak pada jaringan kolagen dan akumulasi musin	
Skleromiksedema	Indurasi, sklerodaktili, jarang keterbatasan dalam membuka mulut	Jarang	Deposisi musin kulit yang berlebihan	Paraprotein serum (terutama IgG-ı)
Fibrosis sistemik nefrogenik	Ekstremitas, jari-jari, simetris	Sering, ringan (otot, fasia, paru-paru)	Proliferasi fibroblast, deposisi musin, proliferasi sel spindel dermis	Membutuhkan paparan gadolinium pada penyakit gagal ginjal terminal
Fasiitis eosinofilik	Ekstremitas, trunkal, tapi tidak melibatkan jari-jari	Jarang, miositis derajat ringan	Sklerosis dermis dan hypodermis, normal epidermis, kadang-kadang inflamasi otot	Sering ditemukan eosinofilia pada darah tepi

Tabel 4. Subset Sklerosis Sistemik Menurut LeRoy dkk.[25]

SSc kutaneus tipe terbatas *(limited)*

- Perkembangan penyakit lambat, fenomena Raynaud muncul bertahun-tahun sebelumnya
- Sklerosis kulit terbatas pada tangan (distal siku), kaki (distal lutut), wajah dan leher, atau tidak ada sklerosis sama sekali
- Hipertensi pulmonum yang muncul lambat, neuralgia trigeminal, kalsinosis, dan telangiektasia
- Pelebaran pembuluh darah (*loop*) kapiler tanpa *dropout* kapiler pada pemeriksaan kapiloroskopi pangkal kuku (*nailfold*)

SSc kutaneus tipe difus (*diffuse*)

- Awitan penyakit cepat perubahan kulit sudah terjadi dalam 1 tahun sejak adanya fenomena Raynaud.
- Pengerasan kulit proksimal yang melibatkan badan, lengan atas dan paha, di samping jari-jari, tangan, lengan bawah dan wajah/leher secara simetris
- Terdapat *tendon friction rubs*
- Terdapat penyakit paru interstisial, gagal ginjal oliguria, penyakit gastrointestinal disfus dan keterlibatan miokardium yang muncul dini dan signifikan
- Adanya antibodi anti-DNA topoisomerase I (anti-Sel-70)
- Tidak terdapat antibodi anti-centromere
- Dilatasi dan destruksi pembuluh darah kapiler pada pemeriksaan kapiloroskopi pangkal kuku (*nailfold*)

lahan, riwayat fenomena Raynaud yang lama serta bengkak di jari-jari. Perjalanan penyakitnya lebih ringan dan kejadian gagal ginjal atau penyakit paru lebih rendah serta prognosis lebih baik. Terdapat 45%-60% kasus SSc berhubungan dengan ACA. Sindrom CREST (kalsinosis, Fenomena Raynaud, dismotiliti esophagus, sklerodaktili, teleangiektasia) termasuk dalam kelompok ini.[26]

2. Pasien dengan tipe difus mempunyai riwayat sakit yang lebih pendek. Mereka sering mengalami sklerosis akral, artritis, fenomena Raynaud dan perubahan kulit yang cepat dan melibatkan kulit di ekstremitas dan trunkal. Kemungkinan terjadi gagal ginjal, gangguan jantung, *tendon friction rub* serta penyakit paru lebih tinggi pada kelompok ini. Antibodi anti topoisomerase (ATA) (sekitar 55%) atau antibodi anti fibrillarin (terhadap protein yang berhubungan dengan U3 RNA) dapat ditemukan. Jika berhubungan dengan antibodi polimerase anti RNA, maka pasien dengan tipe ini memiliki kesintasan hidup yang pendek serta prognosis yang buruk.[26]

PENATALAKSANAAN

Terapi optimal untuk SSc masih merupakan tantangan hingga saat ini karena pathogenesis SSc yang masih belum jelas, di samping beragam gejala yang mengenai berbagai organ, oleh karena itu *European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)* membuat suatu konsensus yang menjadi suatu rekomendasi untuk terapi SSc berdasarkan *evidence based medicine* (EBM).[4] Di samping kurangnya pengetahuan akan terapi yang tepat, juga terdapat kesulitan dalam pengukuran tingkat keberhasilan terapi.[6] Sehingga penatalaksanaan SSc lebih didasarkan pada keterlibatan masing-masing organ.[4]

Prinsip terapi ditujukan kepada perbaikan kondisi umum dengan memperhatikan faktor nutrisi, higiene dan dukungan psikologik. Terapi terhadap gejala-gejala yang dialami penderita sangat individual. Selanjutnya terapi ditujukan pada 3 kompartmen patogenik: yaitu gangguan vaskulopati, fibrosis serta imunologik (inflamasi, imunomodulasi dan autoimuniti). Penyakit SSc ini tidak dapat disembuhkan namun dapat diterapi, meskipun respons terhadap terapi umumnya lambat.[6]

Penelitian klinis SSc menggunakan pengukuran aktivitas penyakit semi kuantitatif yang dikembangkan oleh Medsger dkk (lihat tabel 5).[27] Mereka menerapkan tingkat keparahan penyakit berdasarkan skala 0 (tidak ada bukti keterlibatan organ) sampai 4 (stadium terminal penyakit).

Terapi Umum

Terapi simptomatik terdiri atas penghambat pompa proton (PPI) untuk refluks lambung, obat-obat prokinetik, penghambat kanal kalsium (nifedipin) untuk vasodilator, dan penghambat ACE (kaptopril, enalapril) atau antagonis angiotensin (AT) II (losartan) untuk mencegah krisis renal. Aspirin dan statin dapat menurunkan faktor risiko kardiovaskular. Jika malabsorbsi disebabkan oleh pertumbuhan berlebihan dari bakteri usus, maka penggunaan antibiotik dapat bermanfaat.[6]

Terapi Vasoaktif

Infus intravena secara kontinu dengan prostasiklin (PG-12) (iloprost, epoprostenol) menurunkan frekuensi dan keparahan serangan Raynaud dan menginduksi penyembuhan ulkus di jari-jari. Antagonis reseptor endotelin-1 seperti bosentan atau sitaxsentan menolong dalam mencegah sekaligus menyembuhkan ulkus digit dan juga mengontrol hipertensi pulmonum (grade 2 sampai 4). Obat ini dapat memperbaiki kapasitas latihan, klas fungsional dan beberapa parameter pada hipertensi pulmonum. Sildenafil, suatu penghambat fosfodiesterase juga efektif dalam terapi hipertensi pulmonum dan ulkus digit.[4]

Terapi Imunosupresan

Siklofosfamid dan metrotreksat menghasilkan efek yang signifikan pada penebalan kulit dan fungsi paru.[28] Penelitian dewasa ini telah membuktikan efikasi siklofosfamid pada penderita SSc yang mengalami penyakit paru fibrosis. Sehingga obat ini direkomendasikan terutama untuk masalah ini, namun belum ada kepastian tentang lama terapi serta hubungannya dengan toksisitasnya sehingga perannya dalam terapi SSc menjadi terbatas. Terapi transplantasi sel punca hemopoetik (HSCT) dewasa ini lebih jauh menjelaskan peran siklofosfamid sebagai agen mayor imunosupresif pada SSc.[29]

Metotreksat lebih ditujukan untuk pasien yang mengalami miositis atau artritis. Akhir-akhir ini mikofenolat mofetil (MMF) telah menunjukkan efek yang positif dalam terapi SSc.

Tidak ada bukti yang jelas akan kegunaan glukokortikoid pada penyakit ini. Malah dosis lebih dari 7.5 mg per hari dapat meningkatkan risiko terjadi krisis renal.[30] Pasien yang mendapat glukokortikoid harus mendapat pengawasan yang ketat akan fungsi ginjal dan tekanan darah.

Rituximab, suatu monoklonal antibodi terhadap protein transmembran CD20 pada sel B, tidak menunjukkan perbaikan pada pengerasan kulit atau menurunkan titer antibodi meskipun terjadi deplesi sel B.[31]

Tabel 5. Skala Keparahan Penyakit Sklerosis Sistemik

Sistem	0 (normal)	1 (ringan)	2 (sedang)	3 (berat)	4 (stadium akhir)
Keadaan umum	Normal	BB turun 5,0-9,9 kg atau Ht 33,0-36,9	BB turun 10,0-14,9 kg atau Ht 29,0-32,9	BB turun 15,0-19,9 kg atau Ht 25,0-28,9	BB turun > 20 kg atau Ht < 25
Fenomena Raynaud	Normal	Memerlukan vasodilator	Skar pada ujung jari	Ulserasi aktif pada ujung jari	Ganggren pada jari
Skor kulit	0	1-14	15-29	30-39	>40
Jarak jari ke telapak tangan (cm)	<1	1,0-1,9	2,0-3,9	4,0-4,9	>5,0
Kelemahan proksimal ekstremiti	Tidak ada	ringan	sedang	berat	Tidak dapat berjalan
Status gastrointestinal	Normal	Memerlukan terapi antirefluks atau foto seri usus halus abnormal	Dosis tinggi antirefluks atau antibiotik untuk bakteri yang tumbuh berlebih	Sindrom malabsorbsi atau adanya pseudoobstruksi periodik	Memerlukan total parenteral nutrisi
Pulmo	Normal	FVC atau DLCO 70-80% dari nilai prediksi atau ronki basah atau fibrosis pada rontgen toraks	FVC atau DLCO 50-69% dari nilai prediksi atau hipertensi pulmonal ringan	FVC atau DLCO <50% dari nilai prediksi atau hipertensi pulmonal sedang berat	Memerlukan oksigen
Jantung	Normal	Gangguan konduksi pada EKG atau EFVK 45-49%	Aritmia atau pembesaran ventrikel kanan + ventrikel kiri atau EFVK 40-44%	EFVK <40%	Gagal jantung kongestif atau aritmia yang membutuhkan terapi
Ginjal	Normal	Kreatinin 1,3-1,6 mg/dl atau proteinuria 2+	Kreatinin 1,7-2,9 mg/dl atau proteinuria 3-4+	Kreatinin >3,0 mg/dl	Memerlukan dialisis

EFVK= Ejeksi fraksi ventrikel kiri, Ht=Hematokrit, FVC, DLCO *carbon monoxide diffusing capacity,* FVC *forced vital capacity*

Terapi Antifibrotik

Beberapa penelitian klinis menunjukkan fungsi imatinib mesylate, suatu penghambat tirosin kinase, juga target *platelet derived growth factor receptor* (PDGFR) kinase, menghambat jalur *extracellular-signal-regulated kinases* 1 dan 2 (ERK1/2) dalam aktivasi fibroblast, dapat mengurangi proses fibrosis berbagai organ.[32]

Kolagen bovin tipe I 500 mg per oral mengurangi penebalan kulit. Terapi ini menginduksi toleransi oral terhadap kolagen autoantigen yang diukur melalui reaktivitas sel T.[33]

Meskipun demikian, target terapi ini hanya merupakan mekanisme sekunder. Usaha terapi dengan menetralkan antibodi anti *transforming growth factor beta* (TGFβ) (CAT-192) dan dengan penghambat peptida TGFβ dan *connective tissue growth factor* (CTGF) cukup menjanjikan.[6] Penicillamin tidak dapat direkomendasikan lagi, karena tidak terbukti efektivitasnya di samping efek samping yang berat.[34]

Terapi Ultraviolet A

Iradiasi sinar ultraviolet A (UVA) (320-400 nm) ke lapisan kulit yang lebih dalam. Iradiasi UVA berulang-ulang atau yang berhubungan dengan proses fotosensitasi (*Photochemotherapy with UVA* (PUVA)) meningkatkan ekspresi, sintesis kolagen dalam fibroblas kulit; dan merusak jaringan kolagen. Di lain pihak, UVA menimbulkan efek imuno-supresif kulit dan sistemik, seperti apoptosis sel T dan induksi IL-10. Efek ini dapat memperbaiki skor kulit pada SSc.[35]

Terapi Selular

Terapi selular pada jaringan fibrosis dan sistim imun target. Alasan menggunakan transplantatasi sel punca (stem cell) hematopoesis adalah mengatur kembali disregulasi sitim imun dengan terapi imunoablasi (agen sitotoksik, globulin anti limfosit, iradiasi seluruh tubuh) diikuti dengan menginfus kembali sel punca hematopoesis yang telah di-isolasi sebelumnya. Mekanisme utamanya tercapai melalui eradikasi autoagresif T efektor dan sel B, dan induksi sel T regulator. Tujuannya adalah mengembalikan toleransi walaupun menggunakan sel autolog. Melalui transplantasi sel punca hematopoesis alogenik, graf versus efek autoimuniti, mungkin berkontribusi untuk memberikan hasil yang lebih baik namun juga memiliki efek samping yang cukup berat. Pasien yang diterapi dengan tranplantasi sel punca menunjukkan perbaikan dalam pengerasan kulit secara bermakna dan disfungsi organ yang stabil. [36] Bukti awal bahwa fibrosis dapat mengalami perbaikan lagi memberikan harapan yang lebih baik dengan terapi ini.

KOMPLIKASI

Hipertensi esensial ditemukan pada 10-15% pasien dengan SSc.[37] Kondisi ini membutuhkan terapi namun bukan suatu keadaan emergensi. Suatu kondisi katastropik "krisis renal" terjadi pada 15-20% pasien SSc dengan tipe difus. Hipertensi cenderung asimptomatik dengan sedikit gangguan pada fungsi ginjal, namun krisis renal biasanya terjadi mendadak, tensi darah bisa normal atau rendah pada 1 minggu sebelumnya kemudian mendadak tinggi (sering mencapai 160 sampai 200 per 100 sampai 110 mmHg atau lebih). Gejala lain adalah cenderung untuk mengalami sakit kepala, *stroke* atau gangguan neurologis, sesak napas dan peningkatan kejadian bengkak atau pengerasan pada kulit. Laboratorium menunjukkan peningkatan kreatinin, anemia (biasanya hemolitik, atau *schistocytes*), trombositopenia atau proteinuria. Volume urin menurun drastis sampai anuria atau oliguria. Keadaan ini perlu mendapat penanganan serius karena pasien bisa tiba-tiba jatuh ke dalam keadaan berbahaya yang mengancam nyawa seperti aritmia, gagal jantung kongestif, sindrom distress respiratori akut, dan gagal ginjal yang membutuhkan dialisis.

Pasien perlu dirawat, dan sesegera mungkin mendapat terapi dengan penghambat *angiotensin-converting enzyme* (ACE). Penghambat ACE merupakan satu-satunya anti hipertensi yang terbukti dapat menyelamatkan kondisi krisi renal. Dalam sebuah penelitian pada kelompok tanpa terapi ACE kemungkinan bertahan hidup dalam 6-12 bulan kurang dari 20%, sementara mereka dengan terapi penghambat ACE, laju kesintasan kurang lebih 75% dalam 1 tahun, dan mereka yang bertahan hidup dalam 1 tahun umumnya dapat bertahan hidup lebih dari 5 tahun.[38] Dosis penghambat ACE harus dinaikkan secara agresif sampai dosis maksimal dalam 1-3 hari sesudah memulai obat. Anti hipertensi lain dapat ditambahkan seperti penghambat kanal kalsium, penghambat reseptor angiotensin dan klonidin. Tujuannya adalah menurunkan tekanan darah pasien ke 120/80 mmHg atau lebih rendah lagi secapat mungkin. Meskipun demikian kreatinin serum pasien akan bertahan tinggi sampai beberapa minggu sebelum turun. Jadi penghambat ACE harus diberikan terus tanpa melihat peningkatan kadar kreatinin. Sekitar 40-50% pasien yang mengalami krisis renal selanjutnya menjalani dialisis dalam 18-24 bulan, hanya sekitar 1/3 sampai ½ yang kemudian dapat lepas dari dialysis.[38,39]

PENCEGAHAN

Tidak ada cara untuk mencegah terjadi krisis renal, sehingga kontrol yang baik dan teratur merupakan hal yang penting

PROGNOSIS

Suatu metaanalisis mendapatkan rasio mortalitas diperkirakan sebesar 1,5 sampai 7,2 kali dibandingkan dengan populasi normal.[40] Sekitar 50% pasien meninggal atau mengalami komplikasi pada organ mayor dalam 3 tahun setelah diagnosis. Laju kesintasan tergantung pada organ mayor yang terlibat. Prognosis menjadi lebih buruk bila terdapat hipertensi pulmonal dan krisis renal, dan kematian umumnya akibat kedua organ ini.[3,6] Kematian akibat kanker terutama di paru juga dilaporkan meningkat pada SSc.[41] Penelitian mendapatkan terapi terhadap penyakit ginjal, hipertensi pulmonum, dan keterlibatan esofagus akibat penyakit ini, dapat meningkatkan harapan hidup 10 tahun penderita hingga 80%.[42]

Prognosis penderita SSc sangat beragam, dalam 25 tahun terakhir terdapat perbaikan prognosis penderita. Angka harapan hidup 5 tahun mencapai 80% [43] dan 10 tahun mencapai 55,1% sampai 76,8%.[1]

REFERENSI

1. Mayes MD, Assassi S. Epidemiology and classification of scleroderma. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Eds. Rheumatology. 5th ed. Mosby Elsevier. Philadelphia. 2011:1361-6
2. Setiyohadi B. Sklerosis sistemik. In: Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Editors. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V. Jakarta. Interna publishing. Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam. 2010:2620-2628
3. Varga J, Denton CP. Systemic sclerosis and the scleroderma spectrum disorders. In Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS. Editors. Kelley's textbook of Rheumatology, 8th ed. Philadelphia.Saunders Elsevier. 2009:1311-1352
4. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR

Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) Ann Rheum Dis 2009;68:620-628

5. Walker JG, Fritzler MJ, Systemic sclerosis. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME. Eds. Diagnosis criteria in autoimmune diseases. Totowa, Humana Press 2008:31-36
6. Haustein UF, systemic sclerosis an update. Laboratory Medicine. 2011;42(9):562-572
7. Varga J. Systemic scleoris: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, Ehite PH. Editors. Primer on the Rheumatic disease. 13th ed. New York. Springer Science. 2008:351-358
8. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al: European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis, Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. Ann Rhuem Dis 2001;60:585-591
9. Silman AJ. Scleroderma—Demographics and survival. *J Rheumatol Suppl.* 1997;48:58–61.
10. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:239–254.
11. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: A twenty year study of hospital diagnosed cases, 1963-1982. Arthritis Rheum 1997;40:441-445
12. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, Incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US polulation. Arthritis Rheum. 2003;48:2246-2255
13. Allock RJ, Forrest I, Corris PA, et al: A study of the prevalence of systemic sclerosis in the northeast England. Rheumatology 2004;43:596-602
14. Hamijoyo L. Profil penderita sklerosis sistemik di poli reumatologi RSCM/FKUI dari Januari 2007-Desember 2008. Tugas akhir Program PPSK IPD FKUI/RSCM 2009
15. Varga J, Lafyatis R. Pathogenesis of systemic slerosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Eds. Rheumatology. 5th ed. Mosby Elsevier. Philadelphia. 2011:1387-1402
16. Bolster MB, Silver RM. Clinical feature of systemic sclerosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Eds. Rheumatology. 5th ed. Mosby Elsevier. Philadelphia. 2011:1373-85
17. Mayes MD. Systemic sclerosis: Clinical feature: In In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, Ehite PH. Editors. Primer on the Rheumatic disease. 13th ed. New York. Springer Science. 2008:343-350
18. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Wigley FM. Inter- and intra-observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis (SSc). J.Rheumatol 1995;22:1281-1285
19. Merkel PA, Silliman NP, Denton CP, et al. Validity, reliability, and feasibility of durometer measurements of scleroderma skin disease in a multicenter treatment trial. Arthritis Rheum 2008;59:699-705
20. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association (ARA) diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980;23:581-590
21. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:196-203.
22. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:1-15
23. Riemekasten G, Philippe A, Näther M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:530-536
24. Simms RW. Localized scleroderma and scleroderma like syndromes. In:Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Eds. Rheumatology. 5th ed. Mosby Elsevier. Philadelphia. 2011:1433-37
25. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202-205
26. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:75–83
27. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J. Rheumatol 1999;26:2159-2167
28. Akesson A, Scheja A, Lundin A, et al. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1994;37:729–735
29. Chighizola C, Ong VH, Denton CP. Cyclophosphamide as disease-modifying therapy for scleroderma. Int. J. Clin. Rheumatol.2011;6(2):219-230.
30. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1613–1619.
31. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:578–583.
32. Distler JH, Distler O. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of fibrotic diseases such as systemic sclerosis: Towards molecular targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(suppl1):i48–i51.
33. McKown KM, Carbone LD, Bustillo J, et al. Induction of immune tolerance to human type I collagen in patients with systemic sclerosis by oral administration of bovine type I collagen. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1054–1061.
34. Furst DE, Clements PJ. D-Penicillamine is not an effective treatment for systemic sclerosis. Scand J Rheumatol. 2001;30(4):189-91
35. Sunderkötter C, Kuhn A, Hunzelmann N, et al. Phototherapy: A promising treatment option for skin sclerosis in scleroderma? *Rheumatology* (Oxford). 2006;45(suppl 3):iii52–iii54.
36. Vonk MC, Marianovic Z, van den Hoogen FH, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoetic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:98–104
37. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. J Rheumatol. 2005;32:649-655.
38. Steen VD. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am. 2003;29:315-333.
39. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol.*2008;20:692-696.
40. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118:2–10.
41. Silman AJ. Scleroderma—Demographics and survival. *J Rheumatol Suppl.* 1997;48:58–61.
42. Al-Dhaher FF, Pope J, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:269–277.
43. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewe R, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systematic literature research. Ann Rheum Dis 2009; 68:629–634

429

NEOPLASMA TULANG DAN SENDI

Edward Stefanus Tehupeiory

PENDAHULUAN

Tumor primer atau kelainan-kelainan yang menyerupai tumor (*tumor-like disorders*) dari sendi atau lebih khusus pada sinovium adalah sangat jarang, namun harus dipertimbangkan kemungkinan adanya tumor (diagnosis deferensial) bila ditemukan penyakit sendi yang monoartikuler. Beberapa neoplasma berasal dari sendi itu sendiri, atau sebagai hasil penetrasi dan metastasis dari tempat lain. Keganasan dapat bermetastasis ke tulang ataupun sendi. Neoplasma sendi dibagi atas neoplasma sendi primer dan neoplasma sendi sekunder.

Klarifikasi tumor tulang berdasarkan perkembangan tulang dan formasinya terbagi atas tipe yang spesifik yaitu yang oseous dan nonoseous.

Neoplasma primer pada sendi jarang dan yang bersifat ganas lebih jarang lagi. Neoplasma pada sendi dapat berasal dari sendi itu sendiri atau berupa metastasis dari tempat lain. Terdapat dua jenis kelainan yaitu *pigmented villonoduler synovitis* dan *synovial chondromatosis* yang merupakan kelainan proliferatif yang paling sering timbul dari dalam sendi. Lesi-lesi primer yang lain seperti *lipoma arborescens*, hemangioma sinovia, kondroma intrakapsuler dan kondrosarkoma sinovia. Sarkoma sinovia dan sel tumor *giant* adalah neoplasma yang biasa meluas kedalam sendi. Keganasan yang bermetastasis ke sendi. Berdasarkan hal tersebut di atas bahasan berikutnya hanya dibahas neoplasma sendi. Klasifikasi neoplasma sendi berdasarkan kausa adalah primer dan sekunder.

NEOPLASMA SENDI PRIMER

Suatu kelainan proliferatif yang tidak diketahui kausanya dan mempengaruhi sinovia adalah *pigmentid villonoduler synovitis* (PVNS). Kelainan ini terjadi dalam 3 bentuk: (1) *Giant cell* tumor dari selaput tendon (*localized giant cell tumor*). (2) Nodul intra artikuler yang soliter (lokal PVNS) dan (3) Lesi villous difus pigmen mengenai jaringan sinovia (*diffuse tenosynovial giant cell tumor*). Hanya bentuk (2) dan (3) yang dibahas pada tulisan ini.

Bentuk *giant cell* tumor lokal merupakan bentuk terbanyak pada sendi tangan dan kaki, tetapi juga pada intra dan ekstraartikuler sekeliling sendi-sendi besar. Tumor ini tumbuhnya pelan dalam masa multi noduler yang berlokasi pada sendi-sendi tangan dan terbanyak pada perempuan dengan umur 30 dan 50 tahun. Bentuknya khas dengan ukuran kurang dari 5 Cm. Pada potongan tumor terlihat berwarna kuning (mengandung kolesterol) dan cokelat (hemosiderin). Pada pemeriksaan mikroskopis menunjukkan suatubentuk selular dan multinoduler dengan lapisan kapsul yang tipis.

Bentuk yang kedua *Diffuse tenosynovial giant cell tumor* secara morfologis hampir menyerupai *Giant cell tumor* dan selaput tendon (*tendon sheath*), namun dari presentasi klinik dan pertumbuhannya sangat berbeda dengan kedua bentuk local dan yang difus. Bentuk ini terdapat sekeliling sendi-sendi besar yang berturut-turut adalah sendi lutut, pinggul, *ankle*, siku dan sendi bahu. Gejala berupa nyeri sendi, bengkak dan disfungsi sendi. Efusi sendi yang berisi darah sering ditemukan. Didapatkan pada umur dewasa muda, dengan umur kurang dari 40 tahun. Tumor ini ditemukan intra artikular yang meluas sepanjang permukaan sinovia, yang dapat meluas ke lapisan bursa periartikuler dan jaringan sekitarnya. Sama dengan bentuk loka , warna dapat bervariasi tergantung pada kandungan lipid dan hemosiderin. Kandungan hemosiderin lebih sering dibandingkan dengan bentuk tumor lokal.

Mikroskopis sama dengan bentuk lokal, tetapi lebih banyak memberi gambaran mitosis. Gambaran klinik dari bentuk tumor difus ini lebih agresif dan menunjukkan lebih banyak bersifat lokal.

NEOPLASMA SENDI SEKUNDER

Sarkoma Sinovia

Bentuk ini jarang terdapat sel-sel sinovia yang ganas. Sendi yang paling sering terkena adalah sendi ekstremitas bawah dengan insiden tertinggi adalah pada umur 15 dan 40 tahun.

Giant Cell Tumor

Bentuk tumor ini merupakan tumor jinak (lihat bahasan di depan). Klasifikasi lain tumor sendi adalah tumor benigna dan tumor ganas.

TUMOR BENIGNA

Hemangioma Sendi

Tumor ini jarang, secara eksklusif khusus pada anak dan dewasa muda. Penampilan tumor ini berupa sakit sendi atau hemartrosis yang rekuren. Identifikasi tumor ini biasa gagal dengan pemeriksaan radiografis. Dengan pemeriksaan MRI memberi hasil yang cukup baik. Tumor ini ada 3 jenis: hemangioma kapiler, hemangioma kavernosa atau varises, dan hemangioma arteri venosus. Ketiga bentuk ini dibedakan berdasarkan ukuran dan tebal pembuluh darah. Kelainan-kelainan ini adalah benigna dan diobati dengan cara eksisi.

Patogenesis dari lesi-lesi ini tidak diketahui secara pasti, namun diduga adalah hamartoma, neoplasma asli atau lesi reaktif karena trauma sekunder.

Lipoma Arborescens

Lipoma arborescens adalah lesi yang jarang. Kelainan ini mempunyai sifat oleh *replacement* jaringan adipose pada orang dewasa pada stroma sel sinovia. Pemeriksaan mikroskopis terdapat pergantian difus dari jaringan lunak subsinovia dengan jaringan adipose yang dewasa. Hubungannya dengan lesi sendi degeneratif, menunjukkan bahwa kelainan ini merupakan kelainan yang reaktif.

Fibroma of Tendon Sheath

Fibroma dari selaput tendon adalah suatu tumor multinoduler myofibroblastik yang primer pada tangan yang sama dengan bentuk lokal dari tenosinovitis noduler. Kelainan ini lebih banyak pada lelaki. Hasil sitogenetik menunjukkan suatu kesamaan yang bukan suatu kariotipe seperti pada *giant cell tumor* yang lokal.

Kondroma

Kondroma yang terdiri dari 2 jenis neoplasma kartilago yang benigna dan terdapat disekitar sendi, yaitu: kondroma jaringan lunak dan kondroma intrakapsuler ekstra sinovia (dikutip dari 4). Jenis kondroma jaringan lunak terdapat utama pada tangan dan kaki, pada sendi temporomandibuler. Berbatas tegas, nodullobuler dan berbeda tegas dengan kartilago dan beberapa bentuk mengalami osifikasi. Jenis yang kedua, intra kapsuler ekstra sinovial kondroma berbeda dalam hal lokasi yaitu di dalam kapsul sendi. Beberapa laporan kasus didapat bahwa jenis kondroma ini terdapat utamanya pada lutut, kemudian pada sendi *elbow*, dan panggul.

Miksoma

Insiden miksoma sukar ditentukan. Suatu penelitian dari 65 kasus ternyata miksoma tidak jarang ditemukan. Beberapa kasus dilaporkan sebagai kista meniskus atau parameniskus. Tumor sering ditemukan pada pria dekade ke-3 dan ke-5 dan biasanya pada lutut dan juga dapat pada sendi-sendi besar yang lainnya. Gejala klinik adalah sekat pada sendi dan masa yang cepat tumbuhnya. Mikroskopis

Klasifikasi Tumor Tulang*

	Tumor Berasal dari Tulang	
Kartilago Osteokondroma soliter dan multipel Kondroma Chondroma Kondromiksoid fibroma Kondroblastoma jinak dan ganas Kondrosarkoma, primer atau sekunder	Tulang Osteoma dan pengerasan fibroma tengkorak dan rahang Osteoidosteoma Sarkoma osteogenik, sklerosa dan osteolitik Osteoma parosteal dan pengerasan miositis	Resorptif Kista tulang Fibrosa osteitis difus (paratiroidisme) Displasia fibrosa, poliostotik atau monostotik Sel raksasa tumor
Sumsum dan Sistem Haversian Sarkoma Ewing Sarkoma retikulum primer Multipel myeloma Kloroma dan leukimia tulang Retikuloendoteliosis Xantoma dan granuloma tulang	**Tumor Bukan Berasal dari Tulang** Karsinoma prostat, payudara, ginjal, dll Limfoma metastasis dan sarkoma	**Dengan Inklusi atau Invasi Langsung** Kordoma Angioma, angiosarkoma Fibroma dan fibrosarkoma, fasialis atau serabut saraf Miosarkoma Liposarkoma

tumor ini sama dengan miksoma pada jaringan lunak lainnya. Patogenesis dan miksoma belum diketahui secara pasti. Penelitian Sciot R. dkk. dengan analisis sitogenetik dilaporkan 2 bentuk klonal.

Sinovial Kondromatosis

Pada jenis tumor ini sinovium ditabur dengan nodul kartilago dan biasanya rongga sendi mengandung beberapa *chondroid loose bodies*. Jenis tumor ini lebih sering pada pria dan paling sering pada sendi lutut. Didapat pada dekade ke-7. Gejala klinik berupa sakit sendi; bengkak dan disfungsi.

TUMOR GANAS (MALIGNA)

Kondrosarkoma

Jenis tumor ini mengenai sendi melalui 2 cara: (1) Kondrosarkoma dari tulang dapat mengenai beberapa kasus yang invasi pada sendi. (2) Kondrosarkoma timbul dalam sendi itu sendiri. Banyak laporan mengenai jenis tumor ini. Salah satu seri dari 53 kasus sinovia kondromatosis diketahui sebanyak 3 jenis transformasi maligna. Penelitian lain didapat kasus dimana mioid kondrosarkoma terjadi secara primer dalam sinovium.

Clear Cell Sarkoma

Dari nama jenis tumor ini merupakan neoplasma yang sangat yang sangat ganas yang terdiri dari sel epiteloid denga sitoplasma yang jelas dengan pewarnaan. Karena secara ultrastruktural, iminofenotipe dan hestogenetik menyerupai melanoma maligna konvensional, maka dikenal sebagai melanoma maligna jaringan lunak. Jenis tumor ini biasanya ditemukan pada kelompok umur muda dan terbanyak pada dekade ke-4. Pada penelitian Lucas dkk. Didapat lebih banyak pada perempuan dan paling sering pada sendi kaki dan tangan. Prognosis tergantung pada ukuran, tingkat sekrosis dan nilai mitosis. Pengobatan berdasarkan pada pendekatan multimodalitas dengan pembedahan yang merupakan tindakan pertama. Pada beberapa kasus yang jarang dapat timbul remisi sempurna dengan pengobatan 3 jenis kemoterapi.

Limfoma

Limfoma biasanya meliputi tulang dan sumsum tulang dan dapat bermetastasis kerongga sendi. Pada satu penelitian pada kaput femoris didapat 3% dengan *small B- cell lymphoma*. Kelainan primer pada sinovia sangat jarang. Secara umum kelainan berupa proses proliferatif dan bukan inflamasi.

Agiosarkoma

Agiosarkoma adalah tumor maligna dan endotelium. Dengan demikian tumor ini dapat terjadi pada organ-organ dengan jaringan lunak. Agiosarkoma pada sendi sangat jarang, tetapi tumor ini dapat timbul dalam tulang yang meliputi sendi.

Tumor Metastatik

Metastatis kedalam sinovium sangat jarang. Pada penelitian akhir didapat 28 kasus; namun distribusi tipe tumor sangat luas. Kanker paru adalah jenis kanker yang paling sering metastasis ke sendi.

REFERENSI

Copeland M.M., Geshickter CF. Tumors of the bone, joint and soft parts of the extremitas christopher's textbook of surgery 7th Ed. W.B. Saunders and Co. Philadelphia - London 1968 : 1148-76

Convery FR. Lyon R., Loverna C. Synovial tumor. Rheumatology Eds. Klippel JH. Dieppe P t al Mosby London 1991 : 39.3 -39.7.

Chung EB, Enzinger FM. Chondroma of soft parts. Cancer 1978:41: 1414-24.

Devancy K, Vinh TN. Sweet DE. Synovial hemangioma: a report of 20cases with differential diagnostic consideration. Hum pathol 1993 : 24 : 737-45.

Dal Cin P et al. Translocation 2 : 11 in a fibroma of tendon sheath. Histopathology. 1998 : 32 : 433-5.

Davis RI et al. Primary synovial chondromatosis a clinicopathologic review and assesment of malignant potential. Hum pathol 1998:29:683-8.

Fujimoto M et al. Complete remission of metastatic clear cellsarcoma with DAV chemotheraphy. Clin Exp Dermatol 2003 : 28 : 22-4.

Gupta De et al. Angiosarcoma of pelvis presenting clinically as tubercolosis of hip. J Indian Med. Assoc. 1976 : 67 : 42-3.

Hallel T, Lew S, Bansal M. Villous lipomatous proleferation of the synovial membrane (lipoma arborescens). J Bone joint surg Am 1988: 70 (2) : 264-70.

Klippel JH. Neoplasma of the joint primer on the rheumatic diseases 12th Ed. Arthritis foundation. Atlanta Georgia 2001 : 473-6.

Kendblom LG, Angervall L. Myxoid chondrosarcoma of the synovial tissue : a clinicophatologic histochemical and ultrastruktural analysis cancer 1983 : 52 : 1886-95.

Lucan DR Nascimento AG et al. Clear cell sarcoma of 20th tissue mayo clinic experience with 35 cases. Am J Surg Pathol 1992: 16 : 1197-204.

Meis JM, Enzinger FM. Juxta- artikuler myxoma " a clinical and pathologih study of 65 cases. Hum pathol 1992 : 23 : 639-46.

Murphy F, Dahlin D. et al. Articular synovial chondromatosis. J Bone joint surg Am 1962 : 44 : 77-86.

Rao AS, Vigorita VJ. Pigmented Villo noduler synovitas (Giant cell tumor of the tendon sheath and synovial membrane) a review of eighty one cases. J Bone Joint Surg Am 1934 ; 66 : 76-94.

Sreyaskumar R. et al. Soft tissue and bone sarcoma and bone metastases. Harrison's principle of Int Med vol -1 Eds Braunwald et al. 15th Ed Mc. Graw Hill and Co 625-32, 2001.

Satti MB. Tendon sheath tumors : a pathological study of the relation ship between giant cell tumor and fibroma of tendon sheath. Histopathology 1992 ; 20 : 213-20.

Sciot R., et al. Clonal chromosomal changes in juxta - articular myxoma. Virchow arch 199 : 434 : 177-80.
Sugihara S. et al. Histopathology of retrieved allografis of the fumoral head. J Bone Joint Surg 1999 : 8 : 336-45.
Winokur TS. Siegal GP. Tumor like lesions and neoplasma of joint and related structure. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology 15th Edition Eds. Koopman WJ, Moreland LW. Vol - 2. Lippencott Williams and Wilkins Philadelphia 2005 : 2117-28.
Yoanes M. et al. Monoarthritis secondary to joint metastasis. Two cases report and litterature review. Joint Bone Spine 2002 : 495-8.
Zvaifler NJ. Cancer and miscellaneous arthropathy rheumatology. Klipped JH. Dieppe PA. Mosby London 1994 : 38.1 -38.5.

430

OPIOID, ANTI DEPRESAN DAN ANTI KONVULSAN PADA TERAPI NYERI

Riardi Pramudiyo

OPIOID

Sudah puluhan tahun opioid dipakai dalam penanganan nyeri baik sebagai obat tunggal maupun sebagai bagian dari terapi multimodal dan memberikan hasil yang cukup baik. Bonica (2001) pada buku teksnya *Bonica's management of Pain* edisi sebelumnya menyatakan bahwa opioid telah banyak dipakai dalam penanganan nyeri akan tetapi tidak memberikan hasil yang memuaskan, hal ini disebabkan oleh karena para dokter kurang terlatih dan kurang memahami pemakaian obat tersebut sehingga akibatnya banyak dokter kurang memahami baik tentang dosis maupun lama kerja obat tersebut serta rasa takut akan terjadinya adiksi, ketergantungan dan depresi pernapasan.

Mekanisme kerja dan pengaruh opiat. Opioid mempunyai efek farmakologi pada hampir setiap organ dalam tubuh. Beberapa efeknya menguntungkan dan yang lain merugikan tubuh. Obat ini dapat mempengaruhi berbagai macam organ tubuh penting antara lain: susunan saraf pusat, saluran cerna, sistem kardiovaskular, paru-paru, genitourinaria.

Tempat dan mekanisme kerja. Bekerjanya opioid tergantung dari besarnya dosis (*dose dependent*) dan pada umumnya dapat mengendalikan setiap intensitas nyeri dengan cara meningkatkan dosis sampai pada dosis induksi anestesi. Kekurangan opioid terletak pada efek samping obat yang ikut bertambah dengan bertambahnya dosis. Opioid sistemik akan menyebabkan analgesik pada beberapa tingkatan (*level*) dari susunan saraf pusat (SSP). Pada tingkat korda spinalis, opioid akan menghambat transmisi input nosisepsi dari perifer ke SSP. Pada ganglia basalis, opioid akan mengaktifkan sistem inhibisi desending yang memodulasi input nosisepsi perifer pada tingkatan korda spinalis. Pada sistem limbik, opioid akan merubah respons emosional terhadap nyeri sehingga hal ini akan membuat lebih tahan terhadap nyeri. Berdasarkan atas hal-hal tersebut di atas opioid dipakai untuk mengatasi nyeri (Miyoshi & Leckband,2001).

Pengaruh Lain Opioid (Miyoshi & Leckband, 2001).

Supresi batuk. Opioid juga akan mengakibatkan depresi refleks batuk dengan cara langsung menekan pusat batuk pada medulla. Tidak ada hubungan antara aktivitas supresi batuk dengan efek depresi pernapasan. Jadi supresi batuk oleh opioid tidak mengganggu ventilasi. Opioid dari jenis ini yang banyak dipakai adalah kodein. Pada beberapa pasien supresi refleks batuk akan memperburuk keadaan, hal ini disebabkan oleh karena berkurangnya proses pembersihan dan sekresi sputum. Semua jenis opioid sebaiknya tidak dipakai pada kasus yang sedang mengalami serangan asma, oleh karena penglepasan histamin, depresi pernapasan dan sekresi sputum yang pekat dapat menyebabkan katastrofik (Miyoshi & Leckband,2001).

Mual dan muntah. Mual dan muntah merupakan efek samping yang sangat tidak disukai pada pengobatan dengan opioid. Opioid akan merangsang langsung zona kemoreseptor yang menyebabkan muntah-muntah. Efek ini akan bertambah berat dengan adanya rangsangan vestibuler, oleh karena itu pada pasien-pasien yang berobat jalan akan mendapatkan efek samping ini lebih berat dari pada pasien-pasien yang tiduran. Sebagai antagonis mual dan muntah dapat dipakai obat-obatan yang mempunyai efek memblok dopamin secara kuat, misalnya klorpromasin dan domperidon (Miyoshi & Leckband,2001).

Sedasi. Sedasi yang berlebihan, rasa kantuk, rasa bingung, pusing dan sempoyongan dapat terjadi selama beberapa hari dan pada umumnya akan berakhir dalam waktu 3-5 hari. Bila sedasi dan rasa kantuk menetap, dapat diatasi dengan cara menurunkan dosis opioid, tetapi frekuensi pemberiannya ditingkatkan untuk tetap mendapatkan efek analgesik, atau dengan cara menambahkan amfetamin untuk waktu yang singkat. Pemberian obat-obatan psikotropik dapat mengakibatkan terjadinya gangguan kognitif dan psikomotor. Pasien yang memakai opioid dengan dosis tetap dalam jangka waktu lama, misalnya pada nyeri kanker atau terapi pada heroin-abuse tidak menunjukkan gangguan tersebut; hal ini menunjukkan telah terjadinya toleransi atau menjadi kebiasaan(*habituation*).

Kekakuan atau rigiditas. Opioid dosis tinggi yang diberikan secara intravena dengan cepat dapat mengakibatkan terjadinya rigiditas otot termasuk otot-otot pernapasan sehingga tidak dapat bernapas. Opioid dapat memberikan efek tersebut adalah opioid yang sangat mudah larut dalam lemak (misalnya: alfentamil, remifentamil) di mana terjadi keseimbangan dengan cepat kadar dalam darah dan otak sesudah pemberian bolus intravena dengan cepat.

Konvulsi. Beberapa opioid dapat menyebabkan konvulsi. Untungnya dosis opioid yang dapat mengakibatkan konvulsi jauh lebih tinggi dari pada dosis untuk analgetik.

Pruritus. Pruritus akibat pemberian opioid paling sering terjadi pada pemberian intraspinal dan terjadi hanya pada muka dan badan.

Pengaruh Opioid pada Organ Tubuh (Miyoshi & Leckband,2001)

Opioid yang berbeda-beda dapat mempengaruhi berbagai sistem organ tubuh dengan cara yang sama akan tetapi intensitasnya berbeda. Berbagai opioid yang poten dan diberikan dengan dosis ekuianalgesik (dosis yang dapat memberikan efek analgesik yang sama) akan menghasilkan efek yang sama, walaupun demikian ada sebagian pasien menunjukkan kepekaan terhadap opioid yang berbeda. Jadi setiap pasien yang mendapat terapi dengan opioid harus dimonitor secara ketat akan efek samping yang mungkin terjadi dan bila terjadi efek samping yang berat, dapat dicoba dengan mengganti opioid jenis lain dengan dosis ekuianalgesik.

Sistem kardiovaskular. Opioid dosis terapi pada umumnya tidak akan berpengaruh terhadap miokard pasien sehat. Pada pasien penyakit jantung koroner, pemberian morfin dosis terapi akan mengakibatkan terjadinya penurunan: kunsumsi oksigen, kerja jantung, tekanan ventrikel kiri dan tekanan diastolik.

Hipotensi yang timbul oleh karena penglepasan histamin dapat menjadi masalah pada pemberian morfin dosis tinggi. Pemberian *histamin-blocking agent* hanya mampu mempengaruhi secara parsial, sedang pemberian nalokson dapat mengatasi hipotensi ini secara sempurna. Di samping itu histamin juga dapat menyebabkan dilatasi pembuluh darah perifer (kulit) yang mengakibatkan timbulnya gejala *flushing* dan berkeringat terutama pada muka dan tubuh. Morfin mempunyai efek vasodilatasi baik pada arteriol maupun vena perifer, jadi pemberian morfin pada pasien dengan hipovolemi dapat mengakibatkan terjadinya syok hipovolemi. Pemberian morfin pada pasien korpulmonal kronis harus sangat hati-hati, karena pernah dilaporkan terjadinya kematian mendadak sesudah pemberian morfin. Hipotensi oleh karena opioid dapat diatasi dengan pemberian cairan intravena dan bila diperlukan dapat diberikan β-adrenergik agonis.

Sistem pernapasan. Pemakaian morfin atau meperidin dosis tinggi akan mengakibatkan terjadinya konstriksi bronkus, walaupun demikian pada dosis analgetik hal ini jarang terjadi. Pemberian opioid pada saat serangan asma tidak dibenarkan sebab opioid akan menyebabkan hal-hal sebagai berikut: depresi pada pusat pernapasan, pengeluaran histamin, sekresi sputum lebih kental dan penurunan refleks batuk. Hal-hal tersebut akan memperburuk keadaan klinik pasien. Edema pulmonal pada umumnya terjadi pada pemberian opioid dosis tinggi pada penambahan dosis dengan cepat dan hal ini sering terjadi pada penanganan nyeri kanker.

Traktus gastrointestinal. Opioid mempunyai efek depresi pada motilitas gastrointestinal. Peristaltik longitudinal dihambat dan tonus sphincter meningkat, akibatnya adalah kontipasi. Hal ini merupakan efek samping yang menyulitkan di samping rasa mual.

Lambung. Opioid sedikit menurunkan sekresi asam lambung, meningkatkan tonus antral dan menurunkan gerak lambung sehingga waktu pengosongan lambung lebih lama (sampai 12 jam) dengan konsekuensi absorpsi obat-obatan peroral akan menurun.

Usus Halus. Peristaltik dan pencernaan makanan di usus halus menurun juga sekresi empedu dan pankreas tetapi tonus otot polos meningkat. Absorpsi air dalam usus halus meningkat sehingga viskositas makanan yang telah berbentuk cair akan meningkat sehingga makanan tersebut akan tinggal lebih lama dalam usus halus.

Usus Besar. Peristaltik pada kolon sangat menurun dan makanan akan tinggal lebih lama pada kolon, feses menjadi keras dan terjadi konstipasi. Kebanyakan pasien yang mendapatkan opioid kronis akan mengalami konstipasi oleh karena itu dianjurkan sejak diberikannya terapi opioid sudah disertai dengan perawatan usus, misalnya dianjurkan cukup minum dan diberi pelunak feses.

Traktus Biliaris. Terjadi kontraksi atau spasme sfinkter Oddi yang akan berakhir antara 2-12 jam sesudah pemberian opioid dosis terapi sehingga tekanan pada traktus biliaris meningkat dan mengakibatkan epigastrik-distres yang dapat diatasi dengan pemberian nalokson dosis rendah, nitrogliserin atau amilnitrat (relaksan otot polos).

Saluran kemih. Terjadi kenaikan tonus pada otot detrusitor dari vesika urinaria yang mengakibatkan terjadinya keluhan *urgency*. Peningkatan tonus pada sfinkter *visicae* akan mengakibatkan sulit buang air kecil bahkan kadang-kadang perlu tindakan kateterisasi dan hal ini sering terjadi pada pria.

Uterus. Opioid dosis terapi akan menurunkan kontraksi uterus dan dapat memperlambat persalinan. Dosis tinggi sebaiknya tidak diberikan pada ibu hamil atau pada persalinan oleh karena di samping berpengaruh pada ibunya opioid dapat menembus plasenta dan masuk dalam SSP janin dimana janin sensitif terhadap efek depresi pernapasan.

Sistem Imun. Pemberian opioid dapat mengakibatkan depresi imunitas. Morfin dapat merubah maturitas sejumlah sel imunokompeten yang terlibat dalam respons imun selular dan humoral. Telah terbukti bahwa adiksi opioid meningkatkan kejadian limadenopati, komplikasi infeksi dan kanker.

Toleransi dan Dependensi (Ketergantungan)

Toleransi. Toleransi adalah respons farmakologi normal terhadap terapi opioid jangka lama. Definisinya adalah penurunan respons terhadap obat sesudah pemberian berulang kali, atau kebutuhan dosis yang lebih tinggi untuk mempertahankan efek tetap sama. Toleransi dapat terjadi oleh karena faktor farmakokinetik, seperti: perubahan dalam distribusi obat atau perubahan dalam kecepatan metabolisme obat; atau oleh karena faktor farmakodinamik, seperti: berubahnya densitas reseptor opioid atau berubahnya jumlah relatif reseptor opioid atau terjadinya desensitasi reseptor opioid. Dari hasil-hasil penelitian diduga bahwa reseptor delta dan kappa mempunyai peran spesifik dalam terjadinya toleransi dan reseptor NMDA dan reseptor NO diperlukan untuk induksi dan pemeliharaan toleransi. Tanda-tanda adanya toleransi dini adalah: pasien mengeluh menurunnya efek analgesik dan efeknya cepat hilang. Bila hal ini terjadi dapat diatasi dengan cara menambah dosis atau frekuensi pemberiannya atau keduanya, atau mengganti dengan opioid jenis lain.

Dependensi atau ketergantungan. Dependensi adalah kemampuan untuk terjadinya sindrom *abstinence* sesudah penghentian obat yang mendadak, pengurangan dosis atau pemberian obat antagonisnya. Tanda-tanda sindrom *abstinence* adalah menguap, lakrimasi, sering bersin, agitasi, tremor, insomnia, panas badan dan takikardia. Hal ini dapat dicegah dengan cara: bila menurunkan dosis harus secara pelan-pelan 15-20% setiap hari atau 25-40%.

Adiksi atau ketagihan. Adiksi adalah pola perilaku pemakai obat yang ditandai dengan dorongan yang sangat besar untuk memakai obat, dan pemakaian obat untuk tujuan lain dan bukan untuk menghilangkan rasa nyeri walaupun akibatnya merugikan atau keasyikan yang diperoleh dari pemakaian obat. Pasien yang mengalami adiks mempunyai kecenderungan besar untuk kambuh kembali sesudah pemberian obat dihentikan. Ketakutan untuk terjadinya adiksi, merupakan faktor utama dalam mengatasi nyeri oleh karena pemberian dosis yang terlalu rendah, meskipun demikian adiksi opioid jarang terjadi pada pasien-pasien yang mendapatkan opioid untuk keperluan medis (Miyoshi & Leckband,2001).

ANTI DEPRESAN

Anti depresan pasa saat ini dipakai juga untuk mengobatan nyeri. Anti depresan yang paling banyak dipakai adalah kelompok anti depresan trisiklik (TCA) dan dari banyak obat yang termasuk dalam kelompok ini hanya amitriptilin sajalah yang banyak dipakai dan mempunyai hasil, bahkan sampai saat ini masih merupakan terapi lini pertama *(first line therapy*) untuk pengobatan nyeri khususnya nyeri pada neuropati diabetik. (Dallocchio dkk,2000; Baron R,2004) Mekanisme kerja utama anti depresan trisiklik terutama pada kemampuannya untuk menghambat ambilan kembali serotonin (serotonin *reuptake*) dan norepinefrin ke *pre sinaps*. Telah dibuktikan pula bahwa antidepresan trisiklik mempunyai efek blokade pada α-adrenergik, kanal natrium, dan antagonis NMDA. (Meliala dan Pinzon,2004) Menurut Baron R (2004), mekanisme kerja kelompok antidepresan trisiklik adalah menghambat ambilan kembali transmiter monoaminergik. Hal ini akan mempunyai pengaruh potensiasi dengan aminergik pada jalur *pain-modulating* susunan saraf pusat dan memblok kanal sodium *voltage-dependent* (efek anestesi lokal) dan respons adrenergik. Dari golongan TCA, amitriptilin-lah yang pada saat ini banyak dipakai secara luas untuk pengobatan nyeri kronik. Dosis rata-rata yang dipakai untuk mengurangi rasa nyeri antara 75-150 mg/hari dan dosis ini biasanya lebih rendah dari pada dosis yang diperlukan untuk mencapai efek antidepresan. Amitriptilin dan golongan TCA lainnya mempunyai efek samping yang signifikan. Efek samping sebagai akibat dari blokade reseptor α-adrenergik adalah: hipotensi ortostatik; dan sebagai akibat bloking reseptor histamin adalah sedasi. Efek samping lain yang dapat timbul adalah : retensi urin, hilangnya daya ingat dan abnormalitas konduksi jantung (oleh karena efek antikolinergik). Khususnya bagi pasien lansia, pemakaian obat ini sebaiknya dimulai dengan dosis rendah (10 mg) dan secara pelan-pelan dosis dinaikkan. (Baron R,2004)

Desipramin dan nortriptilin, keduanya bekerja dengan cara memblok ambilan kembali norepinefrin dan efektif untuk pengobatan nyeri pasca herpes dan neuropati diabetik. Obat ini mempunyai efek antikolinergik dan sedasi yang lebih ringan.(Baron R,2004)

SSRI (*selective serotonin receptor inhibitor*) mempunyai efek samping yang lebih ringan dari pada kelompok TCA dan pada umumnya dapat ditoleransi lebih baik. Pada pasien dengan neuropati diabetik perifer, paroksetin dan citalopram memberikan efek sebagai penghilang rasa nyeri lebih baik dari pada plasebo, sedang fluoksetin memberikan efek sama dengan plasebo. Penelitian tentang bupropion lepas lambat pada pasien sindrom neuropati perifer dan sentral menunjukkan pengurangan rasa nyeri yang bermakna dibandingkan dengan plasebo, sedang penelitian dengan venlafaksin (memblok ambilan serotonin dan juga norepinefrin) dan imipramin hidroklorid pada pasien neuropati disertai nyeri, kedua obat tersebut menunjukkan pengurangan rasa nyeri yang bermakna dibanding dengan plasebo.(Baron R,2004)

ANTI KONVULSAN

Anti konvulsan adalah satu kelompok obat yang mempunyai kemampuan untuk menekan kepekaan abnormal dari neuron-neuron di sistem saraf pusat yang menjadi dasar bangkitan epilepsi. Epilepsi dan nyeri neuropatik sama-sama timbul karena adanya aktivitas abnormal sistem saraf. Epilepsi dipicu oleh hipereksitabilitas sistem saraf pusat yang mengakibatkan bangkitan spontan yang paroksismal, dan hal ini sama dengan kejadian nyeri spontan pada yang paroksismal pada nyeri neuropatik. (Chong dan Smith,2000) Mekanisme kerja anti konvulsan dalam nyeri neuropati meliputi: menghambat kanal natrium, menghambat kanal kalsium dan bekerja pada sistem GABA. (Meliala dan Pinzon,2004)

Karbamasepin dan Okskarbasepin

Karbamasepin merupakan pilihan pertama untuk nyeri neuralgia trigeminal. Mekanisme kerja utamanya adalah dengan cara memblok *voltage-sensitive sodium chanel* (VSCC). Efek ini mampu mengurangi cetusan dengan frekuensi tinggi pada neuron. Efek lain dari karbamasepin adalah memblok kanal kalsium (tipe L), memblok reseptor NMDA, meningkatkan serotonin dan memblok reseptor asetilkolin. (Chong dan Smith,2000) Dosis karbamasepin dimulai dengan 200 mg dan dosis efektifnya berkisar antara 200-1000 mg per hari. Walaupun karbamasepin memberikan hasil yang cukup baik, penggunaannya dibatasi oleh efek samping yang kadang-kadang mengharuskan penghentian pemberian obat tersebut.

Okskarbasepin merupakan obat antiepilepsi baru dengan mekanisme kerja: 1) memblok kanal natrium yang mengakibatkan stabilisasi, menghambat cetusan listrik berulang, dan menghambat penjalaran impuls; 2) memodulasi kanal kalsium (tipe L); dan 3) menghambat aksi glutamat pasca *sinaps* (Beydoun A dan Kutluay, 2002) Obat ini ternyata efektif untuk terapi neuralgia trigeminal dan juga untuk berbagai nyeri neuropatik lain. Dosis dimulai dengan 300 mg pada saat mau tidur malam hari, dapat dinaikkan 300-600 mg per hari sampai mencapai dosis antara 1200-2400 mg per hari. Metabolisme obat ini melalui proses reduksi dan terjadi secara cepat, tidak mempengaruhi sistem sitokrom P450 dan tidak mempunyai metabolit epoksid, sehingga efek samping obat lebih sedikit.

Penelitian Tomic dkk (2004) dapat membuktikan bahwa karbamasepin dan okskarbasepin mempunyai potensi untuk pengobatan nyeri inflamasi, berdasarkan atas kemampuan kedua obat tersebut sebagai agonis reseptor adenosin A_1 Adenosin ini diproduksi pada saat terjadi inflamasi dan akan mengaktivasi ujung saraf aferen. Rangsangan pada reseptor adenosin A_1 akan menimbulkan efek anti nosiseptif, sedang rangsangan pada reseptor adenosin $A_{2A,}$ A_{2B} dan A_3 akan mengaktifkan sistem nosiseptif. Efek antinosiseptif baik dari karbamasepin maupun okskarbasepin akan berkurang apabila pemberiannya bersamaan dengan kopi, karena kopi merupakan antagonis reseptor A_1 (Tomic dkk,2004) Penelitian lain menunjukkan bahwa okskarbasepin mempunyai efek menghambat penglepasan substasi-P, meningkatkan ambang nosisepsi, dan mencegah hiperalgesia. (Kiguchi dkk, 2004)

Gabapentin

Gabapentin [1-(aminometil)sikloheksan asam asetat] adalah obat antikonvulsan baru. Obat ini pertama kali dikembangkan sebagai senyawa yang menyerupai asam gama aminobutirat (GABA) dan diindikasikan untuk serangan parsial. Dalam tubuh obat ini tidak mengalami metabolisme dan dikeluarkan melalui urin secara utuh, sehingga pada kerusakan ginjal akan mempengaruhi ekskresinya. Gabapentin dapat terdialisis, oleh karenanya pasien gagal ginjal yang mengalami hemodialisis dan memerlukan gabapentin hendaknya mendapatkan dosis pemeliharaan setiap kali selesai hemodialisis. Mekanisme gabapentin pada nyeri neuropatik belum sepenuhnya difahami, penelitian terdahulu menunjukkan bahwa gabapentin hanya mempunyai efek anti alodini sentral, akan tetapi baru-baru ini telah dibuktikan bahwa gabapentin dapat menghambat penglepasan ektopik dari saraf perifer yang mengalami kerusakan. Gabapentin mempunyai efek alodini melalui mekanisme sebagai berikut: a) Pengaruh pada SSP (pada tingkat medula spinalis dan otak) karena peningkatan hambatan pada jalur-jalur yang diperantarai GABA, sehingga mengurangi input eksitatoris; b) bersifat antagonis terhadap reseptor-reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA); c) antagonis terhadap kanal kalsium di SSP dan inhibisi saraf perifer. Sifat antagonis terhadap reseptor NMDA dan blokade kanal kalsium adalah teori yang paling dianut. (Fong dkk, 2003) Menurut penelitian dari Dallacchio C dkk (2000) dengan subyek 25 orang, membandingkan gabapentin dengan TCA (amitriptilin) pada pasien nyeri neuropati diabetik dan ternyata gabapentin memberikan hasil yang baik dan mungkin dikemudian hari dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama, dan hal ini didukung oleh kenyataan dimana obat ini dapat ditoleransi dengan baik, profil yang aman dan tidak ada interaksi dengan obat lain. Di samping itu gabapentin mempunyai kemampuan untuk masuk kedalam sel dan berinteraksi dengan reseptor $\alpha_2\delta$ yang merupakan subunit dari kanal kalsium. Gabapentin dapat merubah aktivitas glutamik acid dekarboksilase, sehingga mampu meningkatkan GABA (inhibisi). Berdasarkan mekanisme kerja seperti di atas, gabapentin dapat digunakan pada nyeri neuropatik maupun inflamasi. Oleh karena mampu mengantagonis induksi nyeri di pusat.(Dallocchio dkk,2000) Gabapentin telah diuji coba untuk mengatasi berbagai macam nyeri, antara lain : nyeri pasca herpes, nyeri neuropati perifer pada diabetes, sindrom nyeri neuropati campuran, nyeri phantom, sindrom Guillian-Barre, nyeri akut dan kronik pada gangguan sumsum tulang belakang menunjukkan pengurangan nyeri yang signifikan dibandingkan dengan plasebo. Beberapa pasien menunjukkan perbaikan dalam tidur, *mood* dan kualitas hidupnya. Efek samping gabapentin: somnolen, pusing, edema perifer ringan. Pada manula dapat mengakibatkan kehilangan keseimbangan sehingga jalannya sempoyongan dan gangguan daya ingat. Penyesuaian dosis perlu dilakukan pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Efek samping terjadi terutama pada waktu peningkatan dosis untuk mencapai dosis terapeutik.(Baron R,2004) Interaksi obat. Gabapentin tidak menghambat enzim mikrosomal hati dan ikatannya dengan protein rendah, sehingga dapat dikatakan tidak mempunyai interaksi dengan obat lain. Pemberian gabapentin dengan simetidin akan menurunkan laju filtrasiglomeruler dari gabapentin dan mampu mengurangi *clearence* gabapentin sebesar 12%. Bila pemberian gabapentin bersamaan dengan antasida akan mengurangi bioaviabilitasnya sebesar 20%.(Fong dkk, 2003)

REFERENSI

Baron R. Neuropathic Pain - From Mecamisms to Symptoms to Treatment : An Update. Int J Pain Med Pall Care 2004;3(3):78-90.

Beydoun A, Kutluay E. Oxcarbacepine. Expert Opinion in Pharmacology, 2002,3(1):59-71.

Chong MS dan Smith TE. Anticonvulsants for the Management of Pain. Pain Review 2000;7:129-49.

Dallocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs. Amitriptyline in Painful Diabetic Neuropathy : An Open-Label Pilot Study. J Pain Syndrome Manage 2000;20:280-5.

Fong GCY, Cheung BMY, Rukmana CR. Gabapentin. Medical Progress, 2003, p:41-48,2003.

Kiguchi S, Imamura T, Ichikawa K, Kojima M. Oxcarbazepin Antinociception in Animals with Inflamatory Pain or Pianful Diabetic Neuropathy. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2004,31(2):57-64.

Meliala L dan Pinzon R. Patofisiologi dan Penatalaksanaan Nyeri Pasca Herpes. Dalam : Meliala L, Rusdi I, Gofir A, Pinzon R. Eds. Kumpulan Makalah Welcoming Symposium : Towards Mecanism-Based Pain Treatment. Jogjakarta, 2004:83-9.

Miyoshi HR, Lecband SG. Systemic Opioid Analgesics. In : Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. Eds. Bonica's Management of Pain. 3th Ed. Part III. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, 2001:1682-709.

431

GANGGUAN MUSKULOSKELETAL AKIBAT KERJA

Zuljasri Albar

PENDAHULUAN

Dalam melaksanakan pekerjaannya, seseorang dapat saja terkena gangguan atau cedera. Kebanyakan cedera akibat kerja biasanya mengenai sistem muskuloskeletal. Gangguan muskuloskeletal (*Musculoskeletal disorders* = MSD) dianggap berkaitan dengan kerja (*work-related*) jika lingkungan dan pelaksanaan kerja berperan secara bermakna dalam timbulnya gangguan tersebut. Dengan demikian, jelas bahwa gangguan muskuloskeletal yang berkaitan dengan kerja dapat dibedakan dari penyakit akibat kerja (*Occupational disease*), dimana penyakit akibat kerja mempunyai hubungan sebab-akibat langsung antara suatu bahan/bahaya dengan suatu penyakit yang spesifik (misalnya asbestos dengan asbestosis, silika dengan silikosis), sedangkan gangguan muskuloskeletal yang berkaitan dengan kerja tidak. Sebelum mengatakan bahwa kelainan yang ditemukan benar-benar disebabkan oleh pekerjaan, sangat penting untuk menentukan apakah pada saat yang sama pasien juga mempunyai kegiatan lain yang mungkin merupakan predisposisi terhadap keluhan yang diderita sekarang. Di samping itu, penilaian bentuk pekerjaan yang dilengkapi dengan kunjungan ketempat kerja memungkinkan pemeriksa menentukan hubungan kausal antara pekerjaan dengan cedera muskuloskeletal dengan lebih tepat.

EPIDEMIOLOGI

Di Amerika Serikat, trauma kumulatif (*Cumulative trauma disorders*) merupakan penyebab lebih dari 50% penyakit akibat kerja dengan insidens 21 kasus per 100.000 pekerja per tahun. Insidens ini sangat meningkat dibandingkan dengan insiden pada dekade yang lalu. Beberapa hal yang mungkin menyebabkannya ialah perkembangan teknologi ditempat kerja, perbaikan ketepatan diagnosis dan pelaporan kasus, bertambahnya kesadaran pekerja akan hak-haknya dan tuntutan terhadap pekerja untuk melakukan lebih banyak tugas dengan lebih cepat dalam waktu yang lebih singkat.

Faktor-faktor yang berperan dalam timbulnya MSD dapat dibagi dalam 2 golongan besar :

- Faktor fisik/biomekanika
- Faktor kimia/biokimiawi

Dari ke dua faktor ini, yang lebih sering berperan ialah faktor fisik. Untuk selanjutnya pembicaraan dititikberatkan pada gangguan muskuloskeletal akibat faktor fisik.

Sebelum membicarakan MSD lebih lanjut, ada beberapa istilah yang perlu kita pahami lebih dahulu, yaitu faktor risiko/*Odds ratio* (OR), *ergonomi* dan *cumulative trauma disorders* (CTD).

Faktor Risiko dan *Odds Ratio*

Epidemiologi adalah pengetahuan tentang distribusi dan faktor-faktor yang mempengaruhi masalah kesehatan pada populasi tertentu serta penerapan pengetahuan tersebut untuk mengontrol masalah. Dari epidemiologi kita mengenal antara lain istilah *Odds ratio* (OR), yaitu rasio antara *kasus* dengan *bukan-kasus* yang terpajan terhadap suatu faktor risiko. Sebagai contoh, suatu OR sebesar 3.0 pada suatu penyakit terhadap faktor pajanan tertentu mempunyai arti bahwa faktor tersebut menyebabkan peningkatan risiko terkena penyakit tersebut sebesar tiga kali.

Faktor risiko yang berperan pada MSD :

- Jenis Industri

  Angka MSD paling tinggi ditemukan pada industri pengepakan daging, selanjutnya perusahaan perajutan pakaian dalam, kendaraan bermotor dan pengolah makanan ternak.
- Jenis Pekerjaan

  Tukang batu, tukang kayu, tukang sulam dsb.

Faktor risiko yang lebih spesifik, dilihat dari segi perorangan, fisik dan psikososial.

Perorangan

- Kelainan pada ekstremitas atas :
  - Umur.
  - Jenis kelamin: banyak penelitian yang menunjukkan bahwa prevalensi MSD pada wanita lebih tinggi daripada pria.
  - Berat badan: berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh dan obesitas telah dilaporkan merupakan faktor risiko potensial terhadap timbulnya sindrom terowongan karpal.
- Nyeri pinggang :
  - Umur : Nyeri pinggang bukan merupakan masalah kesehatan yang terbatas pada pekerja usia lanjut saja. Statistik menunjukkan angka tertinggi pada pria ialah pada usia 20-24 tahun, pada wanita usia 30-34 tahun. Dilain pihak, osteoporosis yang merupakan penyebab spesifik nyeri pinggang jelas berkaitan dengan bertambahnya usia.
  - Jenis kelamin: Ternyata prevalensi nyeri pinggang pada pria sama dengan wanita.
  - Tingkat sosial-ekonomi: Nyeri pinggang lebih sering pada pasien dengan tingkat sosial-ekonomi yang rendah, mungkin karena pekerjaan yang memerlukan kegiatan fisik yang berat lebih sering dilakukan oleh pekerja yang tingkat sosial ekonominya lebih rendah.
  - Tinggi dan berat badan: Berat badan, indeks massa tubuh dan obesitas merupakan faktor risiko terhadap timbulnya nyeri pinggang.
  - Riwayat kesehatan: riwayat sakit pinggang atau ischialgia merupakan salah satu faktor prediktif yang dapat diandalkan untuk terjadinya nyeri pinggang yang berkaitan dengan kerja.
  - Merokok: postulasi yang diajukan ialah bahwa nikotin mengurangi aliran darah kejaringan yang *vulnerable*. Di samping itu batuk akibat merokok mengakibatkan strain mekanik.
  - Kebugaran tubuh dan latihan : masih terdapat pro dan kontra dalam hal ini.
  - Kekuatan: Sebagian peneliti berpendapat bahwa berkurangnya kekuatan otot fleksor dan ekstensor tubuh merupakan akibat nyeri pinggang, bukan merupakan penyebab.

Fisik

Beberapa keadaan seperti repetisi, beban dinamis/statis, sikap/posisi tubuh, kurang istirahat dan sebagainya berperan sebagai faktor risiko timbulnya MSD pada leher, bahu, siku, pergelangan tangan, sindrom terowongan karpal, Sindrom fibrasi lengan-tangan, nyeri pinggang sebagaimana telah diteliti dalam banyak penelitian.

Psikososial

Bagi kebanyakan dokter, istilah faktor psikososial sebenarnya tidak mempunyai batasan yang jelas. Akibatnya banyak kebingungan dan kesalah-pahaman kalau membicarakan faktor ini. Ada 3 mekanisme yang diduga berperan dalam hubungan antara faktor psikososial dengan MSD. Salah satu di antaranya ialah bahwa tuntutan psikososial mungkin melebihi mekanisme penyesuaian diri pasien, sehingga menimbulkan respons stres. Respons stres ini akan meningkatkan tegangan otot atau beban otot dalam keadaan statis.

Ergonomi

Ergonomi ialah studi tentang tingkah laku dan aktivitas manusia yang bekerja dengan menggunakan mesin atau peralatan mekanik dan listrik. Dengan perkataan lain, ergo-nomi ialah studi mengenai hubungan antara manusia dengan mesin, berdasarkan data yang diperoleh dari bidang engineering, biomekanika, fisiologi, antropologi dan psikologi. Tugas ahli ergonomi ialah merencanakan atau memperbaiki tempat kerja, perlengkapan dan prosedur kerja para pekerja guna menjamin keamanan, kesehatan dan keberhasilan perorangan maupun organisasi secara efisien.

Cumulative Trauma Disorders (CTD) :

Gangguan muskuloskeletal akibat kerja lebih sering mengenai ekstremitas atas, punggung dan leher. Biasanya timbul akibat aktivitas yang berulang-ulang dalam jangka waktu lama. Istilah repetitive stress injury dan cumulative trauma disorders digunakan untuk melukiskan suatu spektrum kelainan yang luas, banyak di antaranya mirip dengan *chronic overuse syndrome* pada atlet. Otot yang aktif melakukan kegiatan berulang-ulang dan otot lain yang harus tetap berkontraksi dalam jangka waktu lama untuk mempertahankan ekstremitas yang tidak ditopang oleh peralatan kerja sangat rentan terhadap kelelahan otot dan robekan mikroskopis, yang selanjutnya diikuti oleh inflamasi, edema dan gangguan fungsi.

KELUHAN DAN GEJALA

Contoh bentuk kegiatan atau situasi tempat kerja yang dapat menyebabkan gangguan muskuloskeletal dapat dilihat di bawah ini :

Stres Fisik Akibat Tempat Kerja atau Peralatan yang Buruk

Untuk mengatasinya diperlukan data antropometri. Tindakan yang dapat dilakukan misalnya :

- Perbaikan disain dan tempat kerja untuk menghindarkan gerakan pinggang yang berlebihan, menghindarkan posisi yang statis baik posisi tubuh maupun posisi ekstremitas dalam memegang. Kontraksi otot yang berlangsung lama serta pemakaian yang berulang-ulang sering mencetuskan kelelahan otot yang berkaitan dengan menurunnya kekuatan, kordinasi dan kemampuan mempertahan-kan aktivitas. Ini telah terbukti pada situasi kerja dimana lengan dipertahankan pada posisi yang jauh dari tubuh tanpa penopang. Keadaan ini misalnya ditemukan pada pekerja pabrik perakitan mobil, montir dan tukang listrik yang sering mengerjakan sesuatu lebih tinggi daripada kepala mereka sambil memegang peralatan yang berat.

  Contoh lain, pekerja yang selalu dalam sikap tubuh yang statis dan harus mempertahankan lengan dalam posisi abduksi atau ekstensi dalam jangka waktu lama atau harus mempertahankan posisi leher yang diulur kedepan akan menderita sindrom neck torsion. Sindrom ini ditandai oleh nyeri sepanjang segmen paravertebra tulang serfikal yang memanjang ke otot trapezius. Pada pemeriksaan didapatkan spasme otot trapezius bilateral, nyeri raba daerah yang terkena, berkurangnya gerakan leher dan nyeri pada gerakan maksimum.
- Perbaikan disain perlengkapan, misalnya mesin.

Kelelahan dan Nyeri Akibat Tempat Duduk yang Kurang Baik.

Dapat timbul keluhan berupa nyeri gluteus, nyeri pinggang dan nyeri punggung.

Trauma Kumulatif *(Cumulative trauma disorders):*

Merupakan penyebab terpenting. Pada *cumulative trauma disorders* (CTD) terdapat faktor risiko berupa :

- Aktivitas yang berulang-ulang, misalnya mengetik.
- Beban yang berat.
- Posisi sendi yang tidak wajar.
- Tekanan langsung.
- Getaran.
- Aktivitas statis atau posisi terpaksa yang lama,misalnya mengelas.

Insiden keluhan dan cedera muskuloskeletal meningkat secara bermakna jika terdapat 2 atau lebih faktor risiko.

Cumulative trauma disorders mencakup spektrum kelainan yang luas. Terdapat perbedaan faktor predisposisi, gejala klinis serta pengobatan dan hasil pengobatan pada masing-masing gangguan. Cedera saraf perifer akibat sikap tubuh yang abnormal pada berbagai situasi dan lingkungan kerja sering ditemukan. Mungkin terjadi hipertrofi atau hipotrofi otot bergantung kepada ada tidaknya beban. Dapat terjadi penekanan saraf ditempat-tempat tertentu. Pada ekstremitas atas misalnya penekanan n.medianus pada pergelangan tangan (sindrom terowongan karpal) dan n.ulnaris pada siku (sindrom terowongan siku). Cedera langsung terhadap saraf ini dapat juga terjadi akibat tekanan dari luar yang berulang-ulang.

Beberapa contoh CTD :

- Sindrom Terowongan Karpal

  Salah satu cedera muskuloskeletal akibat kerja yang sering ditemukan ialah Sindrom terowongan karpal. Pasien mengeluh adanya rasa tingling pada jari 1, 2 dan 3 yang dapat membangunkan mereka malam hari. Mereka juga merasakan gangguan memegang dan spasme pada ke tiga jari tersebut. Pada pemeriksaan didapatkan uji Tinel dan uji Phalen positip, atrofi otot thenar, parestesi sepanjang daerah yang dipersarafi n.medianus. Jika pemasangan bidai malam hari, pemberikan obat antiinflamasi nonsteroid dan suntikan steroid lokal tidak dapat menghilangkan nyeri dan terdapat pula kelainan elektromiografi, perlu dipertimbangkan release terowongan karpal dengan operasi atau melalui endoskopi. Harus diingat bahwa 25% pasien sindrom terowongan karpal juga mempunyai keluhan cedera jaringan lunak lain seperti tendinitis pada berbagai tempat atau malah penekanan saraf perifer lain.
- Epikondilitis.
- Ganglioma.
- Neuritis jari-jari.
- Tenosinovitis ekstensor/fleksor jari tangan (*Trigger finger*).
- Tenosinovitis De Quervain.

  Yang khas, tendinitis berkaitan dengan rasa tidak enak setempat yang bertambah bila dilakukan peregangan pasif unit tendo-otot yang bersangkutan. Sering terdapat kelemahan yang *pain-induced*, krepitasi sepanjang tendo dan pembengkakan didaerah subkutan.
- Di samping itu terdapat kelainan yang batasannya kurang jelas seperti keluhan punggung atau paraspinal yang difus, rasa tebal dan letih atau lemah. Sebagian besar pasien mempunyai beberapa faktor risiko. Sikap abnormal tubuh yang berlangsung lama mengakibatkan ketidak seimbangan otot dan meningginya tekanan pada saraf perifer yang dapat mencetuskan kompresi saraf multilevel dengan keluhannya.

Diperlukan pemeriksaan yang lebih luas terhadap pasien dan tempat kerjanya karena sangat mungkin banyak faktor yang berperan. Evaluasi sikap dan posisi tubuh pasien dalam bekerja sering memperlihatkan kekurangan dalam hal tempat duduk dan penempatan peralatan kerja. Di samping itu, dengan mengamati pasien ditempat kerja dapat diketahui otot mana yang memegang peranan utama dalam melaksanakan pekerjaan dan otot mana yang merupakan penunjang kegiatan.

Cumulative trauma disorders menimbulkan kerugian besar akibat hilangnya produktifitas dan biaya kompensasi yang harus dibayarkan perusahaan. Meskipun demikian, CTD umumnya dapat dicegah melalui penilaian lingkungan kerja yang tepat oleh ahli ergonomi.

Akibat Kegiatan Fisik yang Dasarnya adalah Mengangkat, Mendorong dan Menarik

Beberapa petunjuk untuk mencegah cedera akibat mengangkat :

- Beban yang diangkat tidak melebihi 50% batas kekuatan perorangan (*Personal strength limit*).
- Menghindarkan gerakan berputar sambil membawa beban; jika memang perlu berputar, putarlah panggul.
- Dekatkan beban kearah tubuh jika mengangkat dsb.

Beberapa petunjuk untuk mencegah cedera akibat mendorong atau menarik:

- Pastikan daerah dihadapan beban rata dan tidak ada yang menghalangi.
- Beban sebaiknya didorong, bukan ditarik. Keuntungan lain ialah pandangan kearah gerakan dengan sendirinya lebih baik.
- Gunakan sepatu yang kuat mencekam.

Gangguan Akibat Proses atau Bahan Kimia atau Lain-lain

Bahan kimia dapat mempengaruhi metabolisme tulang secara langsung, misalnya Cadmium menyebabkan osteoporosis, pseudofraktur. Fluor mengakibatkan timbulnya daerah hipo- dan hipermineralisasi, eksostosis pada tulang. Vinil klorida dapat menyebabkan akroosteolisis. Pembentukan gelembung nitrogen dalam jaringan pada penyakit Caisson dapat menyebabkan gangguan aliran darah sehingga terjadi kelainan tulang dan sendi. Di samping itu dapat juga mengganggu koagulasi darah sehingga terjadi infark hipoksik pada sendi.

PENATALAKSANAAN

Secara umum, pengobatan CTD dilakukan dengan mengistirahatkan bagian yang terkena dengan alat bantu seperti pemasangan bidai-malam, neck braces dan korset lumbal. Penanganan fase akut dapat berupa kompres es, obat antiinflamasi nonsteroid, suntikan steroid lokal dan perujukan ke ahli fisioterapi yang dapat memberi petunjuk latihan peregangan dan penguatan yang tepat serta membimbing pasien melaksanakan program aerobik progresif untuk meningkatkan kebugaran tubuh secara menyeluruh.

Tindakan pembedahan hanya dipertimbangkan jika semua tindakan konservatif gagal setelah dilaksanakan dengan sebaik-baiknya selama paling sedikit 3 bulan.

Pengobatan CTD tidak terbatas pada tindakan medik terhadap keluhan saja, melainkan juga mencakup saran perbaikan/perubahan pada tempat kerja untuk menghindarkan atau mengurangi cedera lebih lanjut, baik terhadap pasien maupun teman sekerjanya. Ergonomi, suatu cabang ilmu yang merencanakan kenyamanan serta produktifitas maksimal dengan cedera minimal ditempat kerja telah berkembang menjadi bagian sangat penting dalam penanganan cedera ditempat kerja.

Untuk mencegah berulangnya cedera, penilaian faktor risiko ditempat kerja memungkinkan diajukannya saran perubahan seperti menggunakan alat yang berbeda, mengurangi waktu bekerja ditempat dengan risiko tinggi dengan melakukan rotasi kerja atau menggunakan alat pelindung seperti bantalan dan bidai.

REFERENSI

Rock MD : Sports and occupational injuries. *Dalam* Klippel JH (Ed.) Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, , Atlanta, GA, 11th ed., 1997, p 14954-.

Hales TR, Bernard BP : Epidemiology of work-related musculoskeletal disorders. *Dalam* Orthopedic Clinics of North America. 27:4; 679703-, Oct 1996.

Gassett RS, Hearne PT, Keelan B : Ergonomics and body mechanics in the work place. *Dalam* Orthopedic Clinics of North America. 27:4;861877-, Oct 1996.

Ratti N, Pilling K : Occupational Medicine & Rheumatic diseases - Back pain in the workplace. Brit J Rheumatol 36:260;264-1997.

432

SINDROM FIBROSIS

Sumartini Dewi

SINDROM FIBROSIS

Fibrosis adalah tahap akhir dari proses reaktif yang disebabkan adanya inflamasi, terjadi invasi dan penggantian jaringan normal dengan jaringan ikat. Penyakit fibrosis atau sklerosis adalah suatu keadaan yang ditandai dengan proses fibrosis yang berlebihan hingga mengganggu fungsi.[1,2]

PATOGENESIS

Seluruh awal fibrosis dimediasi oleh proses yang sama, bertanggung jawab dalam perbaikan jaringan normal, pada penyakit fibrosis proses ini terjadi berlebihan dan

Tabel 1. Jenis-jenis Penyakit Sindrom Fibrosis, Berdasarkan Sistem Organ Yang Terkena.[1]

1. **Kulit dan Sistem otot**
   - Sklerosis sistemik progresif
   - Morphea
   - Reaksi transplantasi host-graft
   - Sindrom mobilitas sendi terbatas pada diabetes
   - Kontraktur Dupuytren
   - Fibrosis Aponeurotik plantaris
   - Knuckle bantalan (Garrod nodul)
   - Fasciitis plantaris
   - Keloid
   - Fibrosis servisitis idiopatik
   - Miositis Fokal
2. **Sistem Pernafasan**
   - Fibrosis paru
   - Pleuritis kronis
   - Fibrosis peribronkial
3. **Sistem Kardiovaskular**
   - Perikarditis konstriktif
   - Plak aterosklerotik
   - Proliferasi intimal
   - Inflamasi aneurisma abdominalis
   - Fibrosis periaortitis kronis
4. **Sistem Gastrointestinal**
   - Hepatitis kronis aktif
   - Sirosis bilier primer
   - Sklerosing kolangitis
   - Pembentukan Striktur
   - Kolitis kolagenosa
   - Fibrosis mesenterika
   - Fibrosis submukosa oral
   - Fibrosis pankreas difus
   - Inflamasi fibroid polip pada saluran pencernaan
   - Sklerosis peritonitis
5. **Sistem Genitourinaria**
   - Nefritis
   - Nefrosklerosis
   - Sistitis interstisial
   - Penyakit Peyronie
   - Inflamasi ginjal pseudotumor
6. **Lainnya**
   - Pseudotumor
   - Pengapuran pada pseudotumor berserat
   - Fibrosis retroperitoneal
   - Struma Riedel
   - Kanker, terutama sklerosing sel limfoma besar
   - Sindrom Sjogren
   - Sistemik fibrosklerosis idiopatik
   - Polifibromatosis
   - Inflamasi miofibroblastik tumor

merugikan.[1,2,3] Fibrosis diawali oleh suatu cedera jaringan, diikuti respon inflamasi. Selama fase ini, sitokin, molekul adhesi, dan mediator lainnya dikeluarkan pada lokasi yang mengalami cedera, diikuti oleh infiltrasi sel-sel inflamasi.[1,2,3] Inflamasi kronis yang terjadi terus menerus karena suatu cedera jaringan, menghasilkan ablasi vaskular, hipoksia, pelepasan TNF-α, dan zat radikal bebas, bersama TGF-β, merangsang sel fibroblas memproduksi kolagen.[3,4,5,6] Terjadinya kontraktur dan perubahan anatomi akibat proses fibrosis ini sebagian besar dimediasi oleh kontraksi yang kuat dari miofibroblas dalam jaringan granulasi. Intervensi terapi terutama ditujukan pada manipulasi kaskade inflamasi, memblokir atau memodulasi efek TNF-α, TGF-β dan sitokin lainnya, menjanjikan keberhasilan dalam peng-obatan penyakit fibrosis ini.[4,5,6]

Jenis-jenis Penyakit Sindrom Fibrosis yang dibahas pada bab ini adalah :

1. Morphea
2. Sindrom mobilitas sendi terbatas pada Diabetes
3. Kontraktur Dupuytren
4. Fasciitis plantaris
5. Fibrosis retroperitoneal

Berikut ini uraian dari ke-5 jenis penyakit di atas :

MORPHEA

Morphea, dikenal pula dengan nama skleroderma terlokalisir,[7,8,9] berupa plak berbatas tegas dengan penebalan kulit diatasnya, umumnya tidak mengenai organ internal.[9,10]

Morphea ditandai dengan penebalan, pengerasan kulit dan jaringan subkutan akibat deposisi kolagen yang berlebihan. Gejala klinis spesifik morphea cukup luas, mulai dari plak kulit dengan ukuran sangat kecil, atau sangat meluas, menyebabkan keterbatasan fungsi gerak sendi dan gangguan kosmetik. Morphea dibedakan dengan sistemik sklerosis tanpa keterlibatan organ internal. Terdapat 5 tipe Morphea: *plaque* morphea, morphea generalisata, skleroderma linier, morphea tipe bulosa, dan morphea tipe profundus (*deep morphea*).[7,8,9] Lebih dari 15% pasien morphea termasuk tipe campuran dan tidak dapat dimasukan dalam salah satu tipe tersebut.[8,9,10]

Epidemiologi

Morphea cukup jarang ditemukan, sekitar 2 – 4% dari 100.000 penduduk. Morphea banyak tidak terlaporkan, karena kurangnya perhatian dari para dokter terhadap jenis penyakit ini. Plak morphea yang sangat kecil, jarang di laporkan atau dirujuk pada spesialis kulit atau konsultan reumatologi. Banyak mengenai wanita dengan perbandingan 3:1 dengan pria.[7,8]

Etiologi

Hingga saat ini belum diketahui, frekuensi tinggi pada pasien dengan riwayat autoimun dalam keluarga.[9,10] Pemeriksaan autoantibodi sering positif, yaitu antibodi anti-histone dan antibodi anti-topoisomerase IIa.[10] Kasus morphea, ditemukan bersama penyakit autoimun sistemik lain seperti *primary biliary cirrhosis,* vitiligo, dan *systemic lupuserythematosus.*[11]

Penatalaksanaan

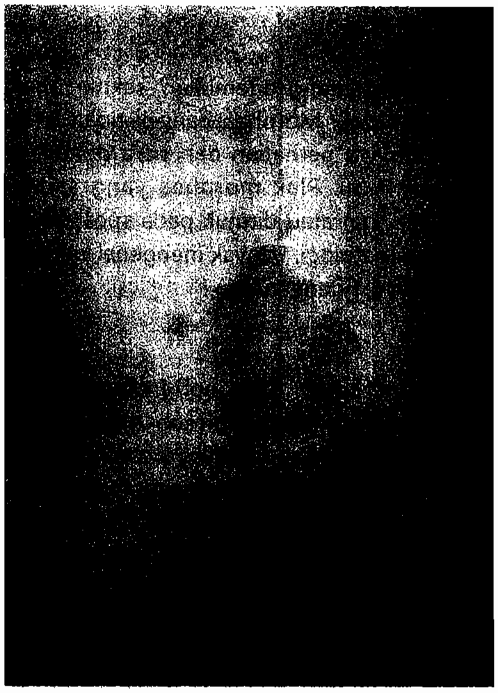
Jenis terapi untuk morphea terus berkembang, berupa : Farmakologi : obat topikal, kortikosteroid intralesi, kortikosteroid sistemik, Antimalaria (hydroxychloroquine/chloroquine), methotrexate, tacrolimus topikal, dan penicillamine.

Tabel 2. Perubahan pada Proses Penyembuhan Normal.[2]

	Proses yang terjadi	Waktu kejadian (Hari)
Tahap 1		
Cedera jaringan	Paparan protein tersembunyi	0
Aktivasi platelet	Pelepasan mediator	0
Koagulasi	Pelepasan kemoattraktan	0-2
Tahap 2		
Proses peradangan sekunder	Neutrofil dan eosinofil	1-4
	Monosit dan makrofag	2-6
Tahap 3		
Jaringan proliferasi	Migrasi fibroblas	1-7
	Perubahan vaskular	2-10
	Sekresi kolagen	2-21
	Diferensiasi miofibroblas	7-72
Tahap 4		
Jaringan baru	Modifikasi jaringan oleh protease	3-21
	Kolagen *cross-linking*	7-72
	Pembentukan kontraktur	21-72

Penyinaran sinar Ultraviolet A (UVA), dengan atau tanpa psoralen : UVA-1, dengan panjang gelombang tertentu, memiliki kemampuan penetrasi yang lebih dalam dari permukaan kulit, dapat melembutkan plak morphea, melalui mekanisme berikut :

1. memiliki efek imunosupresan sistemik
2. menginduksi enzim yang secara natural dapat mendegradasi matriks kolagen,



ICD-10	L94.0
ICD-9	701.0

Gambar 1. Plaque morphea, dikutip dari Laxer,dkk.[9]

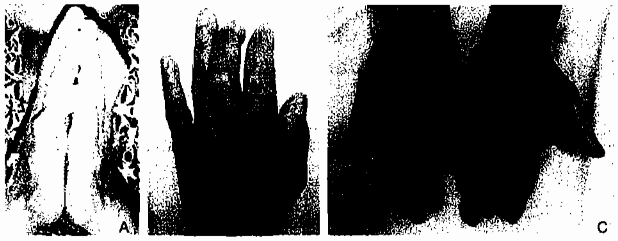
SINDROM MOBILITAS SENDI TERBATAS PADA DIABETES.

Definisi

Sindrom tangan kaku/mobilitas sendi terbatas pada diabetes (*the syndrome of limited joint mobility*/SLJM) ditandai penurunan rentang gerak dari sendi tangan dan pergelangan tangan pada pasien diabetes melitus tanpa penyakit lain yang mendasarinya.[12,13] Sinonim penyakit ini adalah ***cheiroarthropathy***, sindrom tangan kaku diabetes, dan kontraktur lilin diabetes. [12,13] SLJM dikaitkan dengan pertambahan usia, lamanya diabetes, kontraktur Dupuytren, tenosinovitis fleksor palmaris, retinopati, neuropati, dan riwayat merokok.[13,14,15,16] SLJM paling umum ditemukan pada diabetes tipe I, juga pada diabetes tipe II. Dari semua diabetes tergantung insulin, ditemukan 32% sampai 40% mengalami kejadian ini. Menurut definisi, SLJM adalah komplikasi diabetes melitus dan harus dibedakan dari kontraktur diabetes dan nondiabetes lainnya.[12,13] SLJM harus dipertimbangkan pada penderita diabetes dengan lesi pada tangan dan ekstremitas atas.[13] Gangguan muskuloskeletal ini merupakan gambaran patologi yang serupa dengan proses fibrosis aktif (kontraktur Dupuytren, tenosinovitis) fibrosis pasif (glikosilasi nonenzimatik), neuropati motorik (kontraktur neuropati), gangguan otonom (distrofi refleks simpatis).[12,13,14,15]

Temuan Klinis

SLJM ditandai dengan kejadian kontraktur yang mengenai sendi-sendi jari tangan, termasuk interphalangeal, proksimal dan distal, serta sendi metakarpofalangeal. Namun dapat terjadi penurunan rentang gerak pada bahu dan sendi besar lainnya. Gambaran "tangan berdoa" yang terbentuk, menunjukkan kontraktur sendi interphalangeal dan metakarpofalangealis. SLJM sering disertai dengan sklerodaktili pada diabetes, penebalan dan kekakuan kulit jari-jari yang menyerupai skleroderma.[12,13] Diagnosis banding terhadap SLJM dan sklerodaktili pada diabetes termasuk penyakit skleroderma sesungguhnya, distrofi refleks simpatis, neuropati diabetik, kontraktur Dupuytren, dan tenosinovitis fleksor. SLJM terkait erat dengan komplikasi diabetes lainnya, termasuk retinopati, nefropati, dan neuropati. Antibodi antinuklear dan faktor reumatoid biasanya negatif.[13,14]



Gambar 2a,b,c : Sindrom mobilitas sendi terbatas pada diabetes (koleksi pribadi)

Patologi

Etiologi SLJM dan sklerodaktili pada diabetes terkait dengan mekanisme yang mendasari, sama dengan penyebab komplikasi diabetes lainnya yang mengakibatkan fibrosis lokal atau sistemik. Mekanisme ini disebabkan antara lain adanya akumulasi poliol, kolagen, protein glikosilasi nonenzimatik, akumulasi matriks ekstraselular, degenerasi sel endotel, obliteratif mikrovaskulopati dan pelepasan sitokin TGF-β dan lainnya, yang mengakibatkan fibrosis, tenosinovitis, dan kontraktur.[12,13]

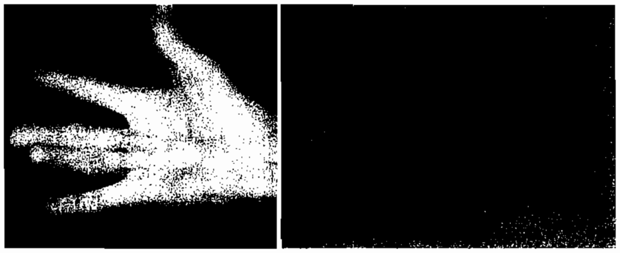
Penatalaksanaan SLJM

Penatalaksanaan SLJM masih kontroversial dan tidak memuaskan hingga saat ini. Penatalaksanaan meliputi kontrol ketat glukosa darah, latihan rentang gerak, ekstensi progresif, pemberian inhibitor reduktase aldosa, dan aminoguanidine.[12,13,14] Pilihan terapi lain berupa injeksi intra lesi pada selubung tendon fleksor dengan *long-acting* kortikosteroid mungkin paling aman dan efektif pada saat ini.[17]

KONTRAKTUR DUPUYTREN

Patologi dan Biokimia

Kontraktur Dupuytren ditandai oleh adanya fibrosis, deformasi nodular pada fascia palmaris dan kontraktur fleksi dari sendi-sendi kecil.[18,19,20] Fibromatosis plantaris kurang dikenal, namum memiliki gambaran histologi yang identik, dan mungkin memiliki proses patologi yang sama.[20]



Gambar 3. Kontraktur Dupuytren, dikutip dari Benson dkk.[18]

Kontraktur Dupuytren, ditandai dengan proses proliferasi, membentuk nodul yang teraba pada daerah palmaris. Akumulasi sel-sel dendritik, kontraktilitas miofibroblas, dan infiltrasi sel T-limfosit terdapat pada seluruh lesi, dan terjadi akumulasi jaringan ikat padat pada nodul. Tahap lanjut kontraktur Dupuytren ditandai dengan kekakuan, kontraktur dengan imobilitas sendi, dan pembentukan nodul serta atrofi otot-otot tangan dan lengan.[20]

EtiologiFaktor risiko genetik memegang peran pada kejadian kontraktur Dupuytren ini, diantaranya keturunan Eropa utara, riwayat penyakit dalam keluarga, dan jenis kelamin laki-laki. Penyakit Dupuytren juga terkait dengan penambahan usia, penyakit diabetes melitus, kecelakaan kerja atau trauma berulang pada daerah palmar, epilepsi, terapi antikonvulsan, osteoartritis, penyakit pembuluh darah perifer, penyakit hati, sindrom carpal tunnel, trigger fingger, alkoholisme, merokok, tuberkulosis paru kronis, penyakit *human immunodeficiency* virus, eosinofilik nekrotikan, artritis reumatoid, dan hiperlipidemia.[14,15,20]

Temuan Klinis

Ditemukan gejala penurunan mobilitas pada jari-jari yang terkena dan nyeri pada telapak atau jari-jari tangan. Kedua tangan sering terkena, dan lesi yang identik dapat terjadi pada permukaan palmar kaki. Jari manis paling sering terkena dibandingkan jari-jari lainnya. Umumnya saat penyakit berlangsung, proses fibrosis aktif menyebabkan penekanan pada aponeurosis palmaris, tendon fleksor, bundel neurovaskular, kulit, dan struktur periartikular, yang mengakibatkan rasa sakit, kecacatan/deformitas, dan hilangnya fungsi sendi secara progresif.[18,19,20]

Diagnosis banding dari kontraktur Dupuytren ini adalah deformitas fleksi bawaan, bekas luka pasca trauma, kontraktur akibat imobilisasi, kontraktur iskemik Volkmann (pergelangan tangan dan sendi proksimal interphalangeal mengalami antefleksi), tenosinovitis plantaris, fibrosarkoma, dan plantar fasciitis. Secara klinis, penebalan nodul ditemukan pada fasia palmaris, tapi tidak seperti fleksor tenosinovitis, nodul pada Dupuytren kurang menyebar, tidak terjadi penebalan pada jalur sepanjang tendon, dan penarikan kulit diatasnya.[15,18,19,20]

Terapi

Penatalaksanaan kontraktur Dupuytren terdiri dari non farmakologi dan farmakologi. Modalitas terapi termal, dengan pemanasan lokal, fisioterapi untuk memperbaiki rentang gerak sendi, dan injeksi intralesi dengan long-acting kortikosteroid dapat mengurangi gejala dan memperbaiki fungsi. Perkembangan baru dalam terapi kontraktur Dupuytren ini adalah dengan melakukan traksi skeletal bertahap terhadap lesi fleksi kontraktur digital dan membuat ekstensi terus menerus, atau teknik peregangan, menghasilkan perbaikan klinis yang cukup besar.[21] Terapi medis eksperimental termasuk injeksi fasia palmaris dengan interferon, penggunaan kolagenase dan enzim proteolitik lainnya, dan pemberian colchicine oral cukup menjanjikan.[22] Pada pasien dengan kontraktur yang berat, pembedahan mungkin diperlukan. Prosedur bedah termasuk eksisi nodul, fasciotomi terbatas, dermatofasciektomi (radikal rascectomi) dan pencangkokan kulit, bahkan amputasi, menjadi pertimbangan terakhir. Namun angka kekambuhan dan kemungkinan komplikasi masih cukup tinggi.[21]

FASCIITIS PLANTARIS

Nyeri pada bagian tumit yang dirasakan terutama saat bangun tidur merupakan salah satu keluhan muskuloskeletal yang paling umum ditemukan. Fasciitis plantaris merupakan penyakit dengan sindrom klinis nyeri pada tumit, disertai peradangan dan fibrosis fascia plantaris dan sklerosis kalkaneal. Fasciitis plantaris disebabkan oleh tekanan berulang yang berlebihan pada telapak kaki, terjadi torsi dan ketegangan plantar fascia. Stres sepanjang plantar fascia meningkat pada obesitas, berat badan berlebih, alas kaki yang tidak tepat, dan ketidakstabilan struktur kaki (pes planus), hingga cenderung mengalami pronasi sendi talonavikulare dan navikulokuneiforme. Faktor-faktor ini meningkatkan ketegangan plantar fascia setelah hentakan pada tumit sebelum jari melangkah, sehingga terjadi mikroavulsi, robekan kecil, dan peradangan plantar fascia dan periosteum kalkaneal.[23,24]

Nyeri dirasakan berhubungan dengan aktivitas fisik sehari-hari, diduga terkait adanya spur pada kalkaneal, namun dapat terjadi tanpa adanya spur. Nyeri bersifat tajam,berdenyut-denyut, pada lokasi anterior kalkaneal.[24,25]

Histopatologi fasciitis plantaris ditandai dengan degenerasi kolagen, hiperplasia angiofibroblastik, metaplasia kondroid, dan kalsifikasi matrik. Peradangan periosteal disekitarnya memacu terjadinya sklerosis kalkanealis anterior (ostosis) pada sela fascia. Ostosis kalkanealis anterior terjadi setelah gejala nyeri menghilang, menunjukkan bahwa peradangan dan cedera sebagai penyebab dasarnya, bukan sebaliknya.[25,26]

Proses degeneratif terjadi dengan atau tanpa proses inflamasi dan proses penyembuhan fascia sering disertai proliferasi fibroblas, menyebabkan nyeri, terutama saat-saat pertama melangkahkan kaki setelah bangun tidur, atau setelah istirahat beberapa saat (inaktif).[25,26]

Beberapa penelitian mengenalkan konsep etiologi adanya proses fasciosis. Fasciosis seperti tendinosis, merupakan proses degeneratif kronis yang secara histologi ditemukan hipertrofi fibroblastik, tanpa adanya sel-sel inflamasi, disorganisasi kolagen dan hiperplasia vaskular yang tidak beraturan dengan adanya zona avaskular.[24,25,26]

Penyebab fasciitis plantaris sering tidak jelas, dan bersifat multifaktorial. Disfungsi biomekanik pada kaki merupakan penyebab tersering selain infeksi, keganasan, artritis, kelainan neurologi, trauma berulang seperti pada atlit pelari dan kelainan sistemik lainnya. Proses patologi yang umum diterima berupa mikrotrauma (mikro tear), menyebabkan kerusakan permukaan fascia kalkaneal, sekunder akibat stres pembebanan berulang pada lengkung kaki.[25,26]

Faktor risiko lain adalah berat badan berlebih atau obesitas, berdiri lama menahan berat badan, atau adanya spur kalkaneal. Faktor risiko lain umumnya dibagi dalam faktor risiko ekstrinsik (latihan yang salah atau beban pekerjaan) dan intrinsik (perubahan fungsi, kelainan struktur seperti pes planus, over pronasi, pes cavus, leg length diskrepansi, torsi dan ante versi berlebih bagian femoral atau proses degeneratif). Keseluruhan kelainan tersebut menyebabkan peningkatan tekanan pada fascia plantaris. Kelemahan otot gastroknemius, soleus, dan otot intrinsik kaki juga menjadi faktor risiko terjadinya fasciitis plantaris ini. Proses menua dan atrofi bagian lemak tumit merupakan 2 faktor risiko terjadinya fasciitis plantaris ini.[24,26,27,28]

Diagnosis Fasciitis Plantar

Diagnosis fasciitis plantaris di tegakkan berdasarkan temuan berikut: (a) rasa sakit dan kekakuan pada pagi hari saat bangun tidur, di daerah tumit dan permukaan plantar kaki (b) nyeri maksimum dengan palpasi ditemukan nyeri lokal pada plantar fasia dari tuberositas kalkanealis. Penyebab lain nyeri tumit harus disingkirkan terlebih dahulu. Kaki dan tumit harus benar-benar dipalpasi untuk menentukan lokasi nyeri. Struktur dan gerakan kaki, ankle, lutut dan pinggul harus diperiksa dengan seksama termasuk pola berjalan untuk melihat kecenderungan terjadinya pronasi pedis.[26,28]

Diagnosis banding pada kasus ini adalah osteomielitis, penyakit inflamasi sendi dan stres fraktur harus di singkirkan dengan pemeriksaa laju endap darah, pemeriksaan radiografi, dan scan tulang dengan MRI atau radionuklida bila diperlukan.[26,28,31]

Komplikasi

Ruptur fascia spontan, risiko meningkat karena tindakan injeksi kortikosteroid.[29] Injeksi kortikosteroid pada lemak superfisial menyebabkan nekrosis, terjadi kehilangan fungsi normal penahan beban, menghasilkan nyeri saat menjejakkan kaki.[29,30]

Pemeriksaan Penunjang

Tidak ada pemeriksaan laboratorium spesifik untuk kasus ini. Pada kasus fasciitis plantaris bilateral, yang dicurigai bagian dari spondiloartropati, dapat diperiksa *rheumatoid factor*.[25,26] Dapat ditemukan spur kalkaneal pada radiografi.[31] Sekitar 50% pasien dengan gejala klinis dan 20% pasien tanpa gejala klinis memiliki spur kalkaneal, umumnya tidak perlu terapi spesifik atau tindakan bedah.[26,30]

Fasciitis plantaris umumnya sembuh spontan(self-limited), penelitian melaporkan penyembuhan lebih dari 90% dengan terapi non bedah.[26,27]

Terapi konvensional meliputi icing, pemberian *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), istirahat dan modifikasi aktivitas fisik, injeksi steroid intralesi, injeksi botulinum toxin type A, splinting, modifikasi sepatu dan orthosis. Keberhasilan hingga > 70%, terbukti memperbaiki gejala klinis selama 1 – 6 bulan. Dianjurkan untuk tidak memberikan injeksi > 3 kali dalam setahun.[30,32,33]

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan fasciitis plantaris meliputi istirahat, modifikasi dan menstabilkan kaki. Pemberian obat antiinflamasi nonsteroid dapat mengurangi rasa sakit dan kekakuan tetapi tidak bersifat kuratif. Penurunan berat badan, modifikasi alas kaki yang lembut, dan stabil, atau pemasangan pada tumit dapat dipertimbangkan. Jika diperlukan stabilitas yang lebih besar dapat diberikan orthotik yang sesuai.[25,26,34,35,36]

Jika setelah 3 sampai 6 bulan terapi konservatif belum efektif, injeksi kortikosteroid ke dalam fascia plantar dapat dipertimbangkan.[30,32,33] Suntikan kortikosteroid pada fascia plantar, walaupun cukup efektif, tidak boleh dilakukan tanpa indikasi, karena potensi komplikasi seperti infeksi, robekan plantar fascia, sakit kronis pada *midfoot*, dan kelemahan kaki.[29,30,32,33] Untuk kasus yang resisten terhadap minimal 12 bulan terapi konservatif, intervensi bedah, termasuk fascectomi, faskiotomi (pembebasan fascia), dan eksostektomi, dapat dipertimbangkan.[37,38,39] Terjadinya kekambuhan pada kasus ini cukup tinggi.

Prognosis

Sekitar 80% kasus fasciitis plantar, mengalami penyembuhan spontan dalam waktu 12 bulan; 5% pasien memerlukan operasi pembebasan fascia plantaris.[26,34,36,37]

Edukasi pasien

Fisioterapi, latihan dan stretching (*Weight-bearing windlass test*), modifikasi sepatu, menghindari berdiri lama, penurunan berat badan, dan menghindari aktivitas yang membebani kaki secara berulang.[26,36,40]

Gambar 2 : *Weight-bearing windlass test.*[40]

FIBROSIS RETROPERITONEAL

Fibrosis retroperitoneal merupakan penyakit fibrosis pada rongga retroperitoneal yang dapat mengganggu struktur retroperitoneal, termasuk pembuluh darah besar, ureter, saraf, ginjal, dan kandung empedu.[41,42,43] Fibrosis retroperitoneal sekunder dapat disebabkan oleh obat dan racun (metilsergide, metildopa, levodopa, ergotamin, bromokriptin, pergolide, asbes)[44,45] aneurisma aorta, tumor ganas (metastasis karsinoma, karsinoid, limfoma),[46] cedera retroperitoneal (perdarahan, infeksi, radiasi, operasi, stenting, angioplasti), penyakit autoimun, tuberkulosis, sarkoidosis, penyakit saluran empedu, infeksi gonorrea, dan *limfangitis ascending*.[42,46,47,48]

Tanda dan Gejala Klinis

Fibrosis retroperitoneal umumnya ditandai dengan rasa sakit di daerah perut bagian bawah, lumbosakral, dan atau disertai tanda-tanda obstruksi viseral, termasuk muntah, diare dan dehidrasi. Dapat terjadi komplikasi hidronefrosis, gagal ginjal, edema perifer, varises, atau klaudikasio. Jeratan saraf dan kompresi pada epidural dapat menyebabkan sakit, disestesis, kelemahan tungkai, atau kejang. Dapat ditemukan pula emboli paru, trombosis vena dalam, obstruksi usus, kandung kemih, atau bronkospasme. Fibrosis mediastinum dapat menyerupai limfoma, seperti massa dan muncul gejala Sindrom vena kava superior dengan edema, dilatasi vena leher, lengan dan kepala. Komplikasi lainnya adalah obstruksi ekstrahepatik, vena portal, hipertensi portal, varises esofagus dan uveitis.[41,43,46]

Patologi

Biopsi umumnya hanya menunjukkan massa yang tidak teratur ditandai oleh jaringan fibrosis, granulasi, akumulasi sel-sel inflamasi, makrofag, dan aktivasi fibroblas.[41,43] Penyakit aorta seperti aortitis aneurisma, aterosklerosis, penyakit turunan kelainan kolagen, trauma, atau infeksi mungkin merupakan penyebab dan harus dicurigai pada semua pasien dengan fibrosis retroperitoneal idiopatik.[41,43] Diagnosis banding, yaitu penyakit limfoma, histiositosis, infeksi, reaksi host-graft transplan, metastasis karsinoma retroperitoneal (karsinoma pankreas, lambung, prostat, ovarium, ginjal, leher rahim rahim, karsinoid), penyakit Wegener granulomatosis, pielonefritis xantogranulomatosa, TBC pyelonefritis kronis, sarkoidosis, atau penyakit aorta disingkirkan dengan pencitraan yang tepat, dengan biopsi atau aspirasi dari jaringan retroperitoneal, atau dengan pemeriksaan yang teliti terhadap jaringan nonretroperitoneal yang terkait.[46,47,49]

Diagnosis Fibrosis Retroperitoneal

Pemeriksaan CT-*scan* atau MRI memperlihatkan gambaran fibrosis yang tersebar, massa retroperitoneal unifokal, atau multifokal dengan atau tanpa obstruksi ureter, pembuluh darah besar, kandung empedu atau saluran pankreas.[49] Indium – 111, leukosit berlabel galium scan radionuklida sangat berguna untuk menyingkirkan abses retroperitoneal dan proses inflamasi dan umum digunakan untuk mengikuti aktivitas penyakit. Setelah massa mencurigakan teridentifikasi, CT atau USG-dipandu biopsi jarum perkutan, laparoskopi, atau eksplorasi retroperitoneal dapat dilakukan untuk menentukan diagnosis dan menyingkirkan diagnosis banding, khususnya keganasan dan infeksi.[41,42,49]

Penatalaksanaan Fibrosis retroperitoneal

Penatalaksanaa konvensional untuk fibrosis retroperitoneal obstruktif terdiri dari pembedahan untuk meringankan obstruksi saluran kemih dan pembuluh darah dan dilanjutkan dengan pemberian kortikosteroid jangka panjang.[43] Pendekatan alternatif lainnya dengan penggunaan stent ureter untuk menghilangkan obstruksi diikuti oleh terapi metilprednisolon dosis penuh dan pemberian penicillamine, azathioprine, atau cyclosphosphamide jangka panjang. Pemberian antikoagulan seumur hidup diperlukan untuk pasien dengan keterlibatan pembuluh darah besar. Terapi pembedahan untuk perbaikan aneurisma aorta abdominal yang terkait fibrosis retroperitoneal, dapat memperburuk atau memperbaiki fibrosis retroperitoneal, sehingga terapi untuk pasien ini harus dengan pendekatan secara individual.[41,42,43]

REFERENSI

1. Sibbitt WL, Jr. Fibrosing syndromes: Dupuytren's contracture diabetic stiff hand syndrome, plantar fasciitis and retroperitoneal fibrosis. In: Koopman W, ed. Arthritis and allied condition: a textbook of rheumatology, 13th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 1847-1866.
2. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, et al, Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. Int J Biochem Cell Biol, 1997;29:5-17
3. Trojanoswka M, LeRoy EC, Eckes B, et al. Pathogenesis of fibrosis: type I collagen and the skin. J Mol Med, 1998;76:266-274
4. Trojanoswka M, LeRoy EC, Eckes B, et al. Pathogenesis of fibrosis: type I collagen and the skin. J Mol Med, 1998;76:266-274
5. Clark DA, Coker R. Transforming growth factor beta (TGF-beta). Int J Biochem Cell Biol, 1998;30:293-298
6. Masih GO, Shumare ML, and Ehrlich HP. Tumor necrosis factor binding protein improves incisional wound healing in sepsis. J Surg Res, 1998;78:108-117
7. Zulian F, Athreya BH, and Laxer R. «Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study». *Rheumatology (Oxford)*, 2006;45 (5): 614–20.
8. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O>Fallon WM, Gabriel SE. «The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993». *J. Rheumatol.* 1997;**24** (1): 73–80.
9. Laxer RM, Zulian F. «Localized scleroderma». *Curr Opin Rheumatol*, 2006;**18** (6): 606–13.
10. Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. «Anti-DNA topoisomerase IIalpha autoantibodies in localized scleroderma». *Arthritis Rheum.* 2004;**50** (1): 227–32.
11. González-López MA, Drake M, González-Vela MC, Armesto S, Llaca HF, Val-Bernal JF. «Generalized morphea and primary biliary cirrhosis coexisting in a male patient». *J. Dermatol.* 2006;**33** (10): 709–13.
12. Tuzun B, Tuzun Y, Dinccag N, et al. Diabetic sclerodactyly. Diabetes Res Clin Pract,1995;27:153-157
13. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective Tissue and joint disease in diabetes mellitus. Endocrinol MEtab Clin North Am, 1996;25:473-483
14. Chammas M, Bousquet P, Renard E, et al. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus. J Hand Surg (Am), 1995;20:109-114
15. Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS. Dupuytren's disease: association with chronic diabetic complications. J Rheumatol, 1997;24:153-189
16. Burge P, Hoy G, Regan P, et al. Smoking alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. J Bone Joint Surg Br, 1997;79:206-210
17. Sibbitt WL Jr, Eaton RP, Corticosteroid responsive tenosynovitis is a common pathway for limited joint mobility in the diabetic hand. J. Rheumatol, 1997;24:931-936
18. Benson I.S, Williams CS, Kahle M. Dupuytren's contracture. J Am Acad Orthop Surg, 1998;6:24-35
19. Ross DC. Epidemiology of Dupuytren's disease. Hand Clin, 1999;15:53-62
20. Yi IS, Johnson G, Moneim MS. Etiology of Dupuytren's disease Hand Clin 1999;15:43-51
21. Citron N, Messina JC. The use of skeletal traction in the treatment of severe primary Dupuytren's disease. J Bone Joint Surg Br, 1998;80:126-129
22. Dominguez, Malagon HR, Alfeiran-Ruiz A, Chavarria-Xicoten-catl P, et al. Clinical and cellular effects of colchicines in fibromatosis. Cancer, 1992;69:2478-2483
23. Tong KB, Furia J. Economic burden of plantar fasciitis treatment in the United States. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2010;39(5):227-31.
24. Riddle DL, Pulisic M, Pidcoe P, Johnson RE. Risk factors for Plantar fasciitis: a matched case-control study. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(5):872-7.
25. McPoil TG, Martin RL, Cornwall MW, Wukich DK, Irrgang JJ, Godges JJ. Heel pain--plantar fasciitis: clinical practice guildelines linked to the international classification of function, disability, and health from the orthopaedic section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2008;38(4):A1-A18.
26. Lynch DM, Goforth WP, Martin JE, et al. Conservative treatment of plantar fasciitis. A prospective study. J AM Podatr Med Assoc. 1998;88:375-380
27. Mahowald S, Legge BS, Grady JF. The correlation between plantar fascia thickness and symptoms of plantar fasciitis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2011;101(5):385-9.
28. Pohl MB, Hamill J, Davis IS. Biomechanical and anatomic factors associated with a history of plantar fasciitis in female runners. *Clin J Sport Med.*2009;19(5):372-6.
29. Avecedo JI, Beskin JL. Complications of plantar fascia rupture associated with corticosteroid injection. Foot Ankle Int. 1998;19:91-97
30. Kiter E, Celikbas E, Akkaya S, Demirkan F, Kiliç BA. Comparison of injection modalities in the treatment of plantar heel pain: a randomized controlled trial. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2006;96(4):293-6.
31. McMillan AM, Landorf KB, Barrett JT, Menz HB, Bird AR. Diagnostic imaging for chronic plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res.* 2009;2:32.
32. Yucel I, Yazici B, Degirmenci E, Erdogmus B, Dogan S. Comparison of ultrasound-, palpation-, and scintigraphy-guided steroid injections in the treatment of plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2009;129(5):695-701.
33. Porter MD, Shadbolt B. Intralesional corticosteroid injection versus extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciopathy. *Clin J Sport Med*, 2005;15(3):119-24.
34. Landorf KB, Keenan AM, Herbert RD. Effectiveness of foot

orthoses to treat plantar fasciitis: a randomized trial. *Arch Intern Med,* 2006;166(12):1305-10.

35. Lee SY, McKeon P, Hertel J. Does the use of orthoses improve self-reported pain and function measures in patients with plantar fasciitis? A meta-analysis. *Phys Ther Sport,* 2009;10(1):12-8.
36. Chia KK, Suresh S, Kuah A, Ong JL, Phua JM, Seah AL. Comparative trial of the foot pressure patterns between corrective orthotics,formthotics, bone spur pads and flat insoles in patients with chronic plantar fasciitis. *Ann Acad Med Singapore,* 2009;38(10):869-95.
37. Miyamoto W, Takao M, Uchio Y. Calcaneal osteotomy for the treatment of plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg,* 2010;130(2):151-4.
38. Bazaz R, Ferkel RD. Results of endoscopic plantar fascia release. *Foot Ankle Int.* 2007;28(5):549-56..
39. Debrule MB. Ultrasound-guided weil percutaneous plantar fasciotomy. *J Am Podiatr Med Assoc,* 2010;100(2):146-8.
40. De Garceau D, Dean D, Requejo SM, Thordarson DB. The association between diagnosis of plantar fasciitis and Windlass test results. *Foot Ankle Int.* 2003;24(3):251-5.
41. Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. Radiol Clin North Am, 1996;34:12591275-
42. Cuny C, Chauffert B, Lorcerie B, et al. Retroperitoneal fibrosis and infection of an aortic graft prosthesis: diagnosis and therapeutic problems. Clin Cardiol, 1997;20:810812-
43. Moroni G, Farricciotti A, Cappelletti M, et al. Retroperitoneal fibrosis and membranous nephropathy: improvement of both diseases after treatment with steroids and immunosuppressive agents. Nephrol Dial Transplant, 1999;14:13031305-
44. Shaunak S, Wilkins A, Pilling JB, et al. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1999;66:7981-
45. Sauni R, Oksa P, Jarvenpaa R, et al. Asbestos exposure: a potential cause of retroperitoneal fibrosis. Am J Ind Med, 1998;33:418421-
46. Levey JM, Mathai J. Diffuse pancreatic fibrosis: an uncommon feature of multifocal idiopathic fibrosclerosis. Am J Gastroenterol 1998;93:640642-
47. Kaipiainen-Seppanen O, Jantunen E, Kuusisto J, et al. Retroperitoneal fibrosis with antineutrophil cytoplasmic antibodies. J Rheumatol, 1996;23:779781-
48. Sakr G, Cynk M, Cowie AG. Retroperitoneal fibrosis: an unusual complication of intra-arterial stents and angioplasty. Br J Urol, 1998;81:768769-.
49. Engelken JD, Ros PR. Retroperitoneal MR imaging. Magn Reson Imaging Clin North Am, 1997;5:165178-.

433

OBAT ANTI INFLAMASI NONSTEROID

Najirman

PENDAHULUAN

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan sekelompok obat yang heterogen, akan tetapi mempunyai banyak persamaan, baik efek terapeutik maupun efek samping. Kelompok obat ini pertama kali dilaporkan oleh Edmund Stone pada pertengahan abad ke 18 yang berkasiat untuk mengobatan demam. Pada tahun 1829 Zat aktif tersebut berhasil diisolasi oleh Leroux dan kemudian dikenal dengan nama salisin. Hidrolisis salisin akan menghasilkan glukosa dan salisilat alkohol yang selanjutnya dikonversi menjadi asam salisilat. Sodium salisilat pertama kali digunakan untuk pengobatan demam reumatik dan gout tahun 1875. Setelah terbukti mempunyai khasiat sebagai anti inflamasi, maka tahun 1899 obat tersebut pertama kali diperkenalkan pada dunia kesehatan dan dikenal dengan nama aspirin, berasal dari kata *Spraea*, nama tumbuhan asal asam salisilat diekstraksi.

Obat anti inflamasi nonsteroid merupakan kelompok obat yang paling sering diresepkan di seluruh dunia dan merupakan salah satu kelompok obat yang paling sering digunakan di bidang reumatologi. Di Amerika serikat saja diperkirakan sekitar 60-70 juta OAINS diresepkan setiap tahun dan lebih dari 30 miliar tablet terjual setiap tahunnya.

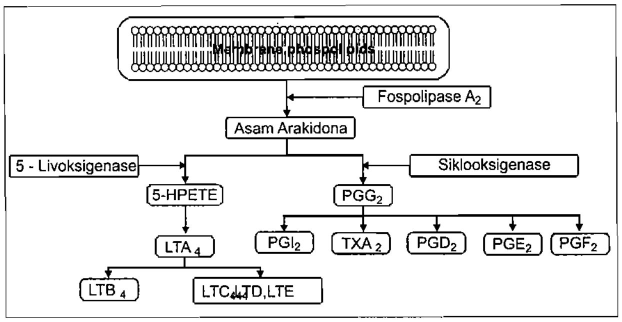
MEKANISME KERJA

Sebagian besar penyakit di bidang reumatologi ditandai dengan adanya inflamasi sebagai respons tubuh terhadap adanya kerusakan jaringan dan inflamasi tersebut akan menimbulkan rasa nyeri. Nyeri juga merupakan keluhan yang paling sering dijumpai dan yang mendorong seorang pasien untuk berobat pada dokter. Pada proses inflamasi dilepaskan sejumlah mediator inflamasi seperti prostaglandin, bradikinin, leukotrien, interleukin, histamin, serotonin, tumor nekrosis faktor alfa dan lain-lain. Obat anti inflamasi non steroid bekerja terutama dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin dan leukotrien, sehingga dapat mencegah/mengurangi terjadinya inflamasi. Di samping itu ada juga OAINS yang bekerja menghambat bradikinin.

Prostaglandin mempunyai fungsi utama mengatur proses fisiologis serta sebagai mediator nyeri dan inflamasi. Prostaglandin G2 (PGG2) merupakan yang pertama dibentuk dari asam arakidonat dan sangat tidak stabil. Selanjutnya PGG2 ini akan direduksi oleh enzim siklooksigenase (COX) menjadi prostaglandin H2 (PGH2), dan pada akhirnya akan dikonversi lagi menjadi prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin I2 (PGI2), prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin F2 (PGF2) dan tromboksan A2 (TxA2) oleh enzim isomerase. Jenis prostaglandin yang akan terbentuk tergantung pada jenis jaringan, karena setiap jaringan mempunyai enzim isomerase yang berbeda. Misalnya pada platelet akan membentuk tromboksan A2, sedangkan PGI2 dibentuk oleh sel endotel pembuluh darah.

Efek terapeutik dan efek samping yang timbul akibat penggunaan OAINS berkaitan dengan aktivitas obat tersebut yang menghambat aktivitas enzim (COX), dalam sintesis prostaglandin. Seperti tampak pada gambar 1. Enzim siklooksigenase bekerja merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin (PG), di samping itu juga ada enzim lipoksigenase yang juga merubah asam arakidonat menjadi leukotrien (LT). Asam arakidonat sendiri berasal dari membran fosfolipid yang dihidrolisis oleh enzim fosfolipase A2.

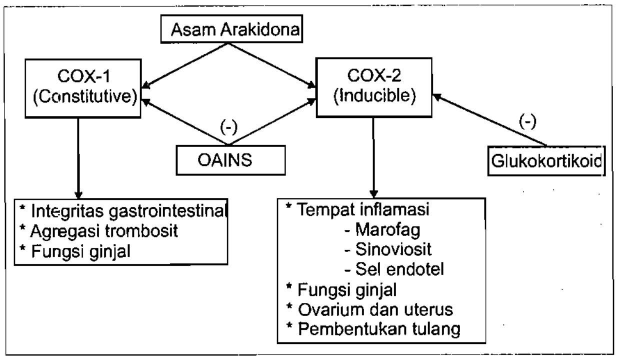
Penelitian berikutnya menemukan bahwa ternyata siklooksigenase mempunyai 2 bentuk isoenzim yang dikenal dengan istilah COX-1 dan COX-2 dengan struktur



Gambar 1. Jalur pembentukan prostaglandin dan tromboksan oleh enzim siklooksigenase dan pembentukan leukotrien oleh enzim 5-lipoksigenase.

dan fungsi yang berbeda. Penemuan ini sangat penting untuk menjelaskan cara kerja OAINS serta pengembangan obat baru dengan toksisitas lebih rendah. Enzim COX-1 merupakan bentuk konstitutif dan terutama banyak diekspresikan pada sebagian besar jaringan, platelet, ginjal dan mukosa lambung, bertanggung jawab untuk proteksi mukosa lambung, regulasi aliran darah di ginjal serta agregasi trombosit. Sementara enzim COX-2 terutama diekspresikan pada jaringan yang mengalami inflamasi dan berperan terhadap rangsangan yang terjadi akibat proses inflamasi seperti oleh sitokin proinflamasi, faktor pertumbuhan dan lipopolisakarida bakteri. Di samping itu COX-2 juga diekspresikan pada sel endotel dan otot polos pembuluh darah, sel podosit intraglomerular, pada ovarium dan uterus serta pada tulang, yang mengatur peran fisiologis organ tersebut. Enzim COX-1 dan COX-2 juga dijumpai pada jaringan sinovium pasien reumatoid artritis dan osteoartritis. Dengan demikian COX-1 dan COX-2 mempunyai fungsi yang saling tumpang tindih dan berperan penting dalam menjaga homeostasis tubuh [6,7] Enzim COX-1 dikode oleh gen yang terletak pada kromosom 9, sebaliknya gen yang mengkode enzim COX-2 teletak pada kromosom 1. Enzim COX-1 aktivitasnya relatif konstan dalam menjaga fungsi homeostasis tubuh, sebaliknya enzim COX-2 aktivitasnya dapat meningkat menjadi 10-80 kali lipat selama proses inflamasi dan proses patologis lainnya. Perbedaan lainnya adalah, enzim COX-1 banyak terdapat pada retikulum endoplasma, sedangkan enzim COX-2 sebanyak 80-90% terdapat pada membran nukleus.

Dengan ditemukannya isozim COX dan perannya dalam mengkatalisis pembentukan berbagai prostaglandin, maka dikembangkanlah penelitian untuk menemukan obat yang selektif bekerja menghambat COX-2, dan hanya sedikit mempengaruhi kerja enzim COX-1. Diharapkan obat baru tersebut mempunyai efek samping yang lebih ringan, tanpa mempengaruhi fungsi konstitutifnya. Dengan demikian ada obat yang bekerja menghambat kedua enzim tersebut (nonselektif) terhadap COX dan ada yang hanya selektif terhadap COX-2.



Gambar 2. Isoenzim siklooksigenase dan perannya

Untuk menentukan apakah suatu OAINS bersifat non selektif ataukah selektif terhadap COX-2, parameter yang dinilai adalah kemampuan obat tersebut menghambat kerja kedua isoenzim siklooksigenase tersebut. Dari penelitian didapatkan bahwa selektivitas suatu OAINS terhadap COX didefinisikan sebagai konsentrasi obat tersebut yang diperlukan untuk menghambat 50% aktivitas COX (IC50). Rasio IC50 COX-2/IC50 COX-1 bila lebih kecil dari 1, maka dikatakan obat tersebut bersifat selektif terhadap COX-2. Bila rasio COX-2/COX-1 nilainya lebih besar dari 1, maka obat tersebut lebih banyak kerjanya menghambat COX-1, dan bila rasionya sama dengan 1, maka obat tersebut bersifat non selektif. Sebagai contoh, bila rasio COX02/COX-1 adalah 0,01 artinya konsentrasi obat tersebut untuk menghambat aktivitas COX-1 adalah 100 kali dibanding dengan konsentrasinya untuk menghambat aktivitas COX-2. Atau dengan kata lain obat tersebut sangat selektif terhadap COX-2. Idealnya suatu OAINS pada dosis

Tabel 1. Klasifikasi OAINS Menurut Selektivitasnya Menghambat COX-1 dan COX-2

Nama Obat	RasioIC_{50} COX-2/IC_{50} COX-1
Asetosal	5,25/163
Diklofenak	0,06/7,59
Flurbiprofen	1,24/12,7
Ibuprofen	0,8/53
Indometasin	5,2/60
Ketoprofen	4,6
Meklofenamat	6,5/6,6
Mefenamic acid	20
Naproksen	0,59/59
Niflumic acid	60
Piroksikam	7,7/300
Sulindak	36,6/100
Tenoksikam	1,34
Tolfenamic acid	16,6
Nabumeton	0,28/1,46
Etodolak	0,8
Meloksikam	0,01/0,8
Nimesulid	0,01/0,9
Celecoxib	0,0027
Rofecoxib	0,001

terapeutik mampu menghambat aktivitas COX-2 secara komplit tanpa mempengaruhi aktivitas COX-1. Dengan demikian OAINS tersebut mempunyai efek samping yangminimal, sedangkan efek anti inflamasi, analgetik dan antipiretiknya dapat diperoleh secara optimal.

Di samping bekerja menghambat proses pembentukan prostaglandin, OAINS juga mempunyai mekanisme kerja lain sebagai obat anti inflamasi yakni:

- Menghambat pelepasan lisosom
- Menghambat aktivasi komplemen
- Sebagai antagonis pembentukan/aktivasi kinin
- Menghambat kerja enzim lipooksogenase
- Menghambat pembentukan radikal bebas
- Memicu agregasi dan adesi neutrofil
- Meningkatkan fungsi limfosit
- Berperan pada aktivitas membran sel
- Menghambat pembentukan nitrik oksida dengan cara menghambat NF-κB, sehingga *nitric oxide synthetase* tidak terbentuk.

KLASIFIKASI

Obat anti inflamasi nonsteroid dapat diklasifikasikan berdasarkan berbagai cara, seperti berdasarkan rumus kimia, waktu paruh dalam plasma dan aktivitasnya dalam menghambat kerja enzim COX. Berdasarkan waktu paruhnya, OAINS dapat dibedakan atas OAINS dengan masa kerja pendek dan OAINS masa kerja panjang

Di samping itu berdasarkan kemampuannya menghambat enzim COX, Kelompok studi internasional tentang COX-2 mengklasifikasikan OAINS kedalam 4 kategori yakni: Spesifik terhadap COX-1, nonspesifik, preferensial terhadap COX-2 dan spesifik terhadap COX-2. Berdasarkan rumus kimianya klasifikasi OAINS dapat dilihat pada gambar 3.

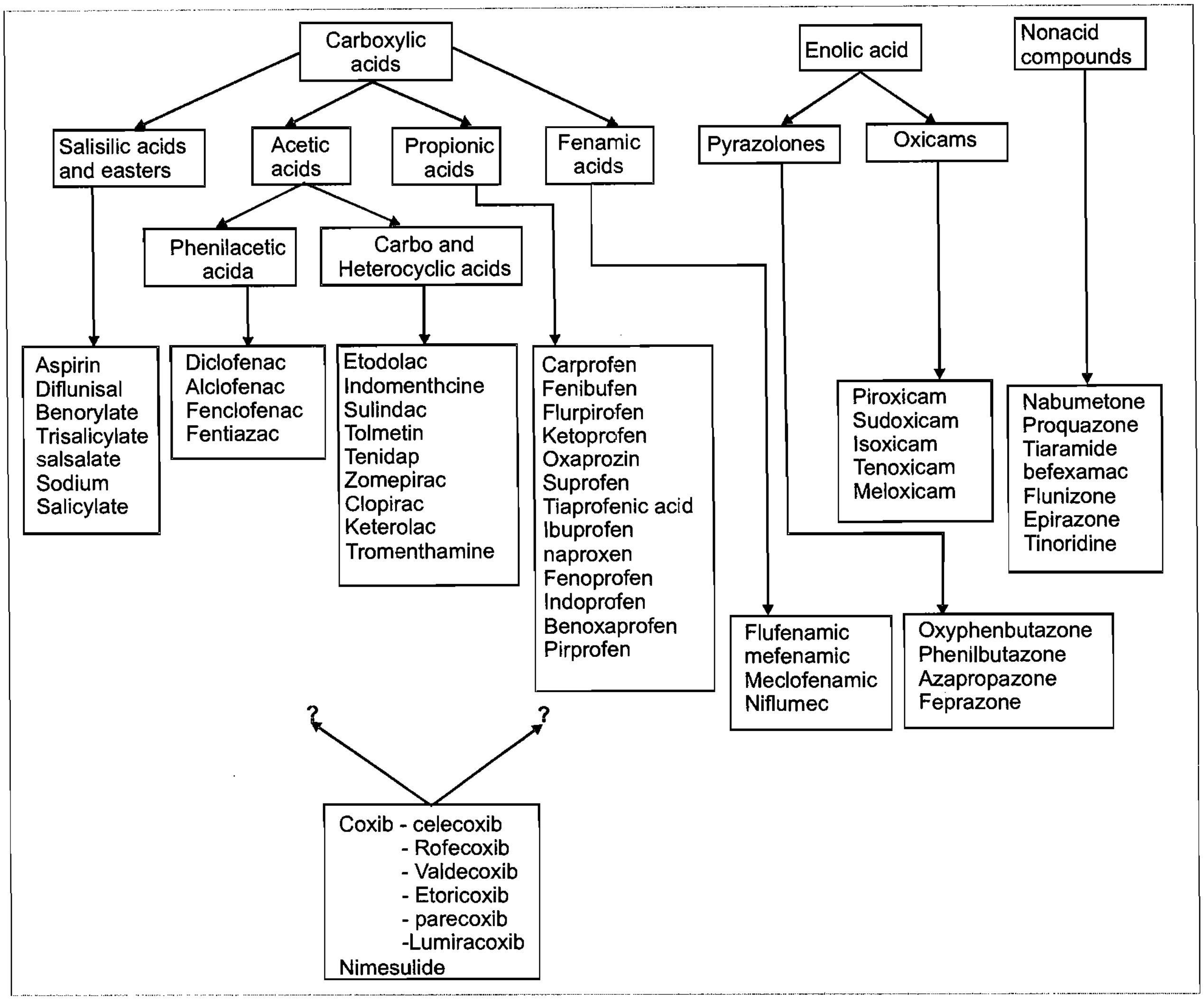
FARMAKOKINETIK

Semua OAINS akan diserap secara komplit setelah pemberian secara oral. Kecepatan absorpsi berbeda antara satu orang dengan yang lain, tergantung pada ada/tidaknya kelainan pada saluran cerna serta pengaruh makanan. Bentuk sediaan juga turut mempengaruhi absorpsi, seperti bentuk "*enteric coated*" akan memperlambat absorpsi, akan tetapi juga mempengaruhi obat tersebut secara langsung ter-hadap mukosa lambung

Sebagian besar OAINS adalah bersifat asam lemah dan lebih dari 95% akan terikat dengan protein serum terutama albumin. Pada keadaan di mana terdapat hipoalbuminemia, seperti pada pasien penyakit kronis, penyakit

Tabel 2. Klasifikasi OAINS Berdasarkan Waktu Paruhnya dan Dosis yang Lazim Digunakan

Masa kerja obat	Nama OAINS	Waktu paruh = T ½ (jam)	Dosis
Masa kerja pendek	Diklofenac	1,2-2	50-100 mg, 2x/hari
	Etodolac	7,3	200-300 mg, 2 x/hari
	Fenoprofen	2,3	300-600 mg, 3-4 x/hari
	Flurbiprofen	3-4	50-100 mg, 2-3 x/hari
	Ibuprofen	2-2,5	300-800 mg, 3-4 x/hari
	Indomethacin	2-13	25-50 mg, 3-4 x/hari
	Ketoprofen	1-4	50-75 mg, 3-4 x/hari
	Ketorolac	4-6	10 mg, 3-4 x/hari
	Meclofenamate	2-3	50-100 mg, 3 x/hari
	Tolmetin	1-1,5	400-600 mg, 3 x/hari
	Celecoxib	11	100-200 mg, 2 x/hari
	Valdecoxib	8-11	10-20 mg, 1-2 x/hari
	Salisilat	2-3	2,4-6 g/hari, dosis terbagi 4-5x
Masa kerja panjang	Diflunisal	7-15	0,5-1,5 g/hari, dosis terbagi 2 x
	Nabumetone	24	500-1000 mg, 2 x/hari
	Naproxen	12-15	250-500 mg, 2 x/hari
	Oxaprozin	49-60	600-1200 mg, 1 x/hari
	Phenylbutazone	29-140	100-400 mg, 1 x/hari
	Piroxicam	30-86	10-20 mg, 1 x/hari
	Sulindac	16-18	150-200 mg, 2 x/hari
	Tenidap	12-48	120 mg, 1 x/hari
	Meloxicam	15-30	7,5-15 mg, 1x/hari
	Rofecoxib	17	12,5-25 mg, 1 x/hari


Carboxylic acids
Enolic acid
Nonacid compounds
Salisilic acids and easters
Acetic acids
Propionic acids
Fenamic acids
Pyrazolones
Oxicams
Phenilacetic acida
Carbo and Heterocyclic acids
Aspirin
Diflunisal
Benorylate
Trisalicylate
salsalate
Sodium
Salicylate
Diclofenac
Alclofenac
Fenclofenac
Fentiazac
Etodolac
Indomenthcine
Sulindac
Tolmetin
Tenidap
Zomepirac
Clopirac
Keterolac
Tromenthamine
Carprofen
Fenibufen
Flurpirofen
Ketoprofen
Oxaprozin
Suprofen
Tiaprofenic acid
Ibuprofen
naproxen
Fenoprofen
Indoprofen
Benoxaprofen
Pirprofen
Piroxicam
Sudoxicam
Isoxicam
Tenoxicam
Meloxicam
Nabumetone
Proquazone
Tiaramide
befexamac
Flunizone
Epirazone
Tinoridine
Flufenamic
mefenamic
Meclofenamic
Niflumec
Oxyphenbutazone
Phenilbutazone
Azapropazone
Feprazone
?
?
Coxib - celecoxib
- Rofecoxib
- Valdecoxib
- Etoricoxib
- parecoxib
-Lumiracoxib
Nimesulide

Gambar 3. Klasifikasi OAINS menurut rumus kimianya

hati kronis dan usia lanjut, maka perlu ada penyesuaian dosis untuk mencegah efek samping yang terjadi. Sebab pada hipoalbuminemia akan meningkatkan kadar obat bebas dalam plasma, sehingga toksisitasnya juga akan meningkat.

Hati merupakan tempat utama OAINS mengalami metabolisme dan diekskresikan melalui urin. Di samping itu ada beberapa OAINS yang mengalami siklus entero-hepatik, seperti indometasin, piroksikam dan sulindak, mengakibatkan waktu paruh yang lebih panjang. Diklofenak, flurbiprofen, selekoksib dan rofekoksib di metabolisme di hati, sehingga harus berhati-hati penggunaannya pada pasien penyakit hati. Sebagian besar OAINS dan selekoksib mengalami metabolisme dengan melibatkan isoenzim P450 CYP2C9, tetapi tidak dengan rofekosib.

FARMAKODINAMIK

Efek Antiinflamasi

Efek antiinflamasi OAINS terkait dengan kemampuan obat ini dalam menghambat sintesa prostaglandin, karena prostaglandin baik langsung ataupun tidak langsung bertindak sebagai mediator inflamasi. Dengan demikian OAINS sering digunakan sebagai obat lini pertama untuk mergatasi proses inflamasi.

Efek Analagesik

Obat anti inflamasi nonsteroid menghambat nyeri baik di perifer ataupun di sentral. Obat ini efektif mencegah ketiga jenis nyeri yakni nyeri fisiologis, nyeri inflamasi dan nyeri neuropatik.

Efek Antipiretik

Prostaglandin E2 merupakan mediator terjadinya peningkatan suhu tubuh. Selama demam terjadi peningkatan kadar PGE2 di hipotalamus dan ventrikel ke III. Peningkatan PGE2 dihipotalamus mengakibatkan dilepaskannya siklik adenosin monofosfat yang bertindak sebagai neurotransmiter pada pusat pengaturan suhu tubuh tersebut, sehingga suhu tubuh meningkat dan pasien mengalami demam

Efek Antiplatelet

Obat anti inflamasi nonsteroid akan menurunkan agregasi trombosit yang diinduksi oleh adenosin difosfat, kolagen atau epinefrin. Selain dari aspirin, semua OAINS menghambat agregasi trombosit secara *reversible* dan tergantung pada konsentrasi obat tersebut pada trombosit. Aspirin menghambat agregasi trombosit bersifat *irreversible* dan dengan dosis 80 mg, lama hambatan ini dapat mencapai 4-6 hari sampai sumsum tulang membentuk trombosit yang baru. Golongan OAINS yang baru, terutama yang COX-2 spesifik inhibitor hanya sedikit menghambat agregasi trombosit.

Efek Lain

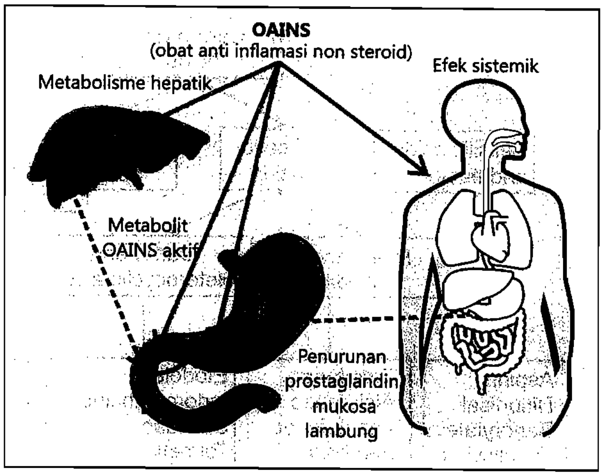
Pada akhir-akhir ini juga diteliti manfaat OAINS pada penyakit Alzhaimer dan pada tumor kolorektal, terutama OAINS yang menghambat COX-2 secara spesifik, karena ternyata pada kedua penyakit tersebut terjadi peningkatan ekspresi COX-2. Sehingga dengan demikian diharapkan OAINS tersebut data memperbaikan kedua penyakit ter-sebut. Penelitian lain juga membuktikan peran prostaglandin waktu terjadinya ovulasi dan kontraksi uterus pada saat melahirkan, sehingga pemberian OAINS pada perempuan yang akan melahirkan mungkin akan mengganggu proses persalinannya.

Efek Samping

Efek samping OAINS selalu dikaitkan dengan kerja obat tersebut menghambat COX-1. Efek samping yang sering terjadi melibatkan saluran cerna, ginjal, hati, paru, sistem reproduksi, susunan saraf pusat dan hematologi.

SALURAN CERNA

Sekitar 10-20% pasien yang mendapat OAINS akan mengalami dispepsia. Dalam 6 bulan pertama pengobatan, sebanyak 5-15% pasien artritis reumatoid akan menghentikan pengobatan akibat timbulnya dispesia. Faktor risiko terjadinya kelainan saluran cerna pada penggunaan OAINS adalah usia lanjut, riwayat ulkus sebelumnya, dosis CAINS yang tinggi, penggunaan steroid atau anti koagulan yang bersamaan dengan OAINS, adanya Helikobakter pilori, penyakit sistemik yang berat, merokok dan alkoholisme.


OAINS
(obat anti inflamasi non steroid)
Metabolisme hepatik
Efek sistemik
Metabolit OAINS aktif
Penurunan prostaglandin mukosa lambung

Gambar 4. Mekanisme terjadinya kelainan mukosa saluran cerna akibat OAINS

Terjadinya efek samping OAINS terhadap saluran cerna dapat disebabkan oleh efek toksik langsung OAINS terhadap mukosa lambung sehingga mukosa menjadi rusak. Sedangkan efek sistemik disebabkan kemampuan OAINS menghambat kerja COX-1 yang mengkatalis pembentukan prostaglandin. Prostaglandin pada mukosa saluran cerna berfungsi menjaga integritas mukosa, mengatur aliran darah, sekresi mukus, bikarbonat, proliferasi epitel, serta resistensi mukosa terhadap kerusakan.

Untuk mengurangi efek samping OAINS pada saluran cerna dapat dilakukan beberapa hal seperti meminum OAINS bersamaan dengan *proton pump inhibitor* (PPI), misoprostol (analaog prostaglandin), histamin-2 reseptor antagonis (H2 reseptor antagonis), dan memilih OAINS spesifik inhibitor COX-2.

Ginjal

Sebanyak 5% pasien yang mendapat OAINS akan mengalami komplikasi pada ginjal. Manifestasi klinis yang sering adalah edema perifer, penurunan fungsi ginjal secara akut hiperkalemia, nefritis interstisialis dan nekrosis papila renalis.Sebagian besar dari efek samping pada ginjal tersebut bersifat reversibel. Edema perifer terjadi disebabkan oleh peningkatan reabsorpsi natrium dan air pada tubulus koligen akibat penurunan PGE2 yang berfungsi mengatur aliran darah pada bagian medula dan tubulus koligen.

Pada individu yang sehat OAINS tidak akan mempengaruhi fungsi ginjal. Gangguan fungsi ginjal terjadi bila pada pasien dehidrasi, sudah ada gangguan fungsi sebelumnya, pasien diabetes dan sirosis hepatis atau pasien usia lanjut. Gagal ginjal akut biasanya terjadi bila OAINS diberikan dengan dosis besar.

Pemberian OAINS juga dapat menyebabkan terjadi hiperkalemia. Hal ini terjadi karena terhambatnya prostaglandin yang berfungsi merangsang pelepasan renin dari ginjal. Konsentrasi renin yang rendah mengakibatkan produksi aldosteron juga berkurang dan pada gilirannya terjadilah pengurangan ekskresi kalium. Hiperkalemia pada pemberian OAINS ini dapat juga terjadi bila pada waktu yang bersamaan juga diberikan obat anti hipertensi hemat kalium dan ACE *inhibitor*.

Komplikasi lain yang dapat terjadi tetapi jarang ditemukan adalah nefritis interstitial, sindrom nefrotik dan nekrosis papila renalis. Nefritis interstitial dan sindrom nefrotik dapat terjadi setelah 8-18 bulan penggunaan OAINS dan belum jelas patofisiologi yang mendasarinya. Nekrosis papila renalis terjadi akibat defisiensi PG yang bersifat vasodilator, sehingga mengakibatkan timbulnya iskemik dan nekrosis pada papila ginjal.

Tabel 3. Metabolisme Obat (kutip 9)

Nama obat	Metabolisme	Nama obat	Metabolisme
Diklofenac	Hati	Diflunisal	Hati
Etodolac	Hati	Nabumetone	Hati
Fenoprofen	Hati, siklus enterohepatik	Naproxen	Hati dan ginjal
Flurbiprofen	Hati	Oxaprozin	Hati
Ibuprofen	Hati	Phenylbutazone	Hati
Indomethacin	Hati, siklus enterohepatik	Piroxicam	Hati, siklus enterohepatik
Ketoprofen	Hati	Sulincac	Hati
Ketorolac	Hati	Tenidap	Hati
Meclofenamate	Hati	Meloxicam	Hati
Tolmetin	Hati	Rofecoxib	Hati
Celecoxib	Hati		
Valdecoxib	Hati		
Salisilat	Hati dan ginjal		

Tabel 4. Interaksi OAINS dengan Obat Lain

		Efek
Warfarin	Phenylbutazone	Inhibisi metabolisme warfarin, peningkatan efek antikoagulan
	COX-1 spesifik	Peningkatan risiko perdarahan karena inhibisi fungsi platelet, kerusakan mukosa lambung
Sulfonylurea	Phenylbutazone	Inhibisi metabilisme sulfonil urea, meningkatkan risiko hipoglikemia
	Salisilat dosis tinggi	Berpotensi menimbulkan hipoglikemia
Beta blocker	Non selektif OAINS	Mengakibatkan hipotensi, tetapi tidak bersifat kronotropik/ inotropik negatif
Hydralazine	Non selektif OAINS	Kehilangan efek hipotensi
Prazosin		
ACEinhibitor	Non selektif OAINS	
Diuretics	Phenylbutazone	Kehilangan sifat natriuretik, diuretik, efek hipotensi dari furosemide
Phenytoin	OAINS lainnya	Inhibisi metabolisme, meningkatkan toksisitas
		Menggeser phenytoin dari protein plasma, menurunkan konsentrasi bentuk aktif
Lithium	Sebagian besar OAINS	Meningkatkan konsentrasi lithium dalam plasma
Digoxin	Sebagian besar OAINS	Dapat meningkatkan konsentrasi digoxin dalam plasma
Aminoglycosides	Sebagian besar OAINS	Dapat meningkatkan konsentrasi aminoglycosides dalam plasma
Methotrexate	Sebagian besar OAINS	Dapat meningkatkan konsentrasi methotrexate dalam plasma
Sodium valproate	Aspirin	Inhibisi metabolisme valproate, meningkatkan konsentrasi valproate dalam plasma
Antacids	Indomethacin	Aluminium dalam antacid mengurangi absorpsi indomethacin
	Sallicylates	
	OAINS lainnya	Sodium bikarbonat meningkatkan absorpsi indomethacin
Cimetidine	Piroxicam	Meningkatkan waktu paruh dan konsentrasi piroxicam dalam plasma
Probenecid	Sebagian besar OAINS	Mengurangi metabolisme dan klikrens OAINS diginjal
Chlestyramine	Naproxen	Mengurangi absorpsi naproxen
Caffein	Aspirin	Meningkatkan absorpsi aspirin
Metoclopramide	Aspirin dan lainnya	Meningkatkan absorpsi aspirin pada penderita migrrains

Hati

Kelainan hati akibat pemberian OAINS mulai dari yang ringan sampai berat seperti hepatitis fulminant, walaupun ini jarang terjadi. adanya gangguan fungsi hati dapat diketahui dengan peningkatan enzim transaminase. Insiden gangguan fungsi hati yang berat akibat OAINS ditemukan sebanyak 2,2 dari 100.000 pasien yang dirawat. Sulindak merupakan OAINS yang paling sering mengakibat gangguan fungsi hati.

Paru

Pasien asma dapat mengalami serangan bila mengkonsumsi OAINS, sebab OAINS menghambat jalur siklooksigenase dari asam arakidonat. Akibat terhambat pembentukan PG, maka jalur lipooksigenase lebih aktif, sehingga akan terbentuk leukotrien yang juga lebih banyak. Salah satu leukotrien, yakni LTC4 dan LTD4 bersifat bronkokonstriktor sehingga dapat mencetuskan serangan asma.

Jantung

Obat anti inflamasi nonsteroid dapat mengakibatkan timbulnya hipertensi infark miokard dan gagal jantung. Hal ini disebabkan berkurangnya pembentuk prostasiklin oleh sel endotel, peningkatan trombositosis dan risiko untuk kejadian gagal jantung, terutama pada usia lanjut.

Kulit

Walaupun jarang ditemukan, OAINS dapat menimbulkan kelainan pada kulit seperti eritema multi forme, sindrom Stevens Johnson dan toksik epidermal nekrolisis. Obat yang sering menimbulkan efek samping ini adalah piroksikam, zomepirak, sulindak, sodium meklofenamat dan benoksaprofen

Efek Samping Lain

Penggunaan OAINS pada kehamilan trimester III dapat mengakibatkan penutupan duktus arteriosus secara prematur dan menimbulkan hipertensi pulmoner pada bayi, sedangkan pada ibu dapat terjadi kesulitan waktu persalinan dan perdarahan, karena hipotonia uteri. Pada sistem hematopoeitik OAINS dikaitkan dengan kejadian anemia aplastik, agranulositosis dan trombositopenia. Sedangkan pada sistem saraf pusat dapat timbul keadaan seperti *dizzines*, depresi, bingung, halusinasi dan meningitis aseptik akut, walaupun jarang dilaporkan.

Interaksi Obat

Obat antiinflamasi nonsteroid dimetabolisme dihati dan ginjal serta mengalami siklus entero-hepatik. Interaksi OAINS dengan obat lain akan mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat tersebut.

REFERENSI

Collier DH. Nonsteridal Antiinflammatory Drugs. In : West S (editors). Rheumatology Secrets 2th edition. Hanley & Belfus Inc, Philadelphia 2002561-57

De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic Nephropathy. NEJM 1998 ;338 :452

Furst DE, Hillson j. Aspirin and Other Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. In : Koopman WJ (Ed). Arthritis and Allied Conditions 14th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 665-703

Lelo A. Pertimbangan baru dalam pemilihan selektivitas penghambatan COX-2 sebagai anti nyeri dan anti inflamasi. Dalam : Setiyohadi B, Kasjmir YI (Editor).Temu Ilmiah Reumatologi 2002:78-81.

Osiri M, Moreland LW. Specific Cyclooxygenase 2 Inhibitors: A New Choice of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy. Arthritis Care and Research 1999;12(5):351-9

Pelletier MJ, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis 2003;62:501-9

Robert JL II, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In : Wonsiewicz MJ, Morriss JM (Eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics, 10th. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2001: 687-727.

Sabagun ES, Weisman MH. Nonsteroidal Anti-inflammatoey Drugs. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge (Eds).Kelley's Textbook of Rheumatology 6th edition. WB Sounders Company, Philadelphia 2001:799-822

Sundy JS. Non Steroidal Antiinflammatory Drugs. In :Koopman, Moreland LW (Eds). Arthritis and Allied Conditions 15th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 679-98

Simon LS. NSAIDs: Overview of adverse effects. http://www. UpTo Date 2005

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Sing G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. NEMJ 1999;17:1888-99.

Wilder RL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In : Klippel JH (Eds). Primer on The Rheumatic Diseases, 12th edition. Arthritis Foundation, Atlanta 2001: 583-91

434

TERAPI KORTIKOSTEROID DI BIDANG REUMATOLOGI

Jeffrey A.Ongkowijaya, AMC Karema-K

Kortikosteroid telah dipergunakan secara luas diberbagai bidang penyakit dan merupakan salah satu obat yang penting untuk mengelola permasalahan penyakit di bidang reumatologi. Banyak harapan akan peran obat ini, namun cara kerja, dosis, dan cara pemberian masih memerlukan penelitian dan perhatian khusus.

Pada 1948, Philip S.Hench pertama kali menggunakan kortison untuk pasien Artritis Reumatoid dengan hasil yang memuaskan. Sejak itu penggunaan kortikosteroid menjadi salah satu komponen penting untuk pengelolaan penyakit reumatik. Meskipun demikian, saat itu, perannya masih diperdebatkan karena adanya ambivalensi antara efek klinis yang menakjubkan dan potensi efek samping yang mungkin timbul.

Dalam bidang reumatologi, kortikosteroid dapat dipakai secara lokal (topikal, intra artikular, intralesi) atau sistemik (oral, parenteral). Pemakaian kortikosteroid secara sistemik sering menjadi permasalahan dan menimbulkan kontroversi karena risiko efek samping yang mungkin terjadi; sehingga pemakaian lokal lebih diprioritaskan meskipun tetap memerlukan pertimbangan khusus untuk pemberiannya.

FARMAKOLOGI

Kortikosteroid sebenarnya terdiri atas glukokortikoid dan mineralokortikoid, tapi dalam pemakaian sehari-hari sering disinonimkan sebagai glukokortikoid. Kortikosteroid akan disekresi oleh korteks adrenal akibat rangsangan pada aksis hipotalamus-hipofisa-adrenal (HHA) dan mempunyai peranan penting dalam pemeliharaan homeostasis tubuh. Pada keadaan normal, sekresi kortikosteroid mengikuti irama sikardian; namun pada kondisi stres akan terjadi peningkatan rangsangan pada aksis HHA sehingga produksi kortikosteroid akan meningkat secara nyata.

Tabel 1. Farmakodinamik Pemakaian Kortikosteroid pada Penyakit Reumatik

	Dosis ekivalen glukokortikoid (mg)	Aktivitas relatif glukokortikoid	Aktivitas relatif mineralokortikoid	Ikatan protein	Waktu paruh plasma (jam)	Waktu paruh biologi (jam)
Kerja pendek						
Kortison	25	0,8	0,8	-	0,5	8-12
Kortisol	20	1	1	++++	1,5-2	8-12
Kerja menengah						
Metilprednisolon	4	5	0,5	-	>3,5	18-36
Prednisolon	5	4	0,6	++	2,1-3,5	18-36
Prednison	5	4	0,6	+++	3,4-3,8	18-36
Traimsinolon	4	5	0	++	2->5	18-36
Kerja panjang						
Deksametason	0,75	20-30	0	++	3-4,5	36-54
Betametason	0,6	20-30	0	++	3-5	36-54

Kortikosteroid akan dimetabolisme di hati oleh enzim CYP3A4. Metabolisme prednison lebih cepat dibanding prednisolon dengan kecepatan eliminasi 13 kali lebih cepat. Peningkatan metabolisme kortikosteroid akan terjadi bila digunakan bersama dengan fenobarbital, fenitoin dan rifampicin; sedangkan metabolisme asam salisilat akan meningkat pada penggunaan bersama kortikosteroid.

MEKANISME KERJA KORTIKOSTEROID

Peran kortikosteroid sebagai anti inflamasi bekerja melalui beberapa jalur. Sebagai zat yang bersifat lipofilik, kortiko-steroid akan mudah melewati membran sel dan lalu terikat pada reseptor glukokortikoid (GR) yang terdiri atas 2 isoform yaitu GRα dan GRβ. Perbedaan kadar kedua reseptor tersebut akan mempengaruhi sensitivitas glukokortikoid. Kasus steroid resisten telah dilaporkan pada pasien artritis reumatoid dengan kadar GRβ yang tinggi dan antibodi terhadap lipocortin-1.

Saat ini sudah diketahui efek terapeutik kortikosteroid bekerja pada aksi genomik; kortikosteroid akan terikat pada reseptor sitosolik yang berada di inti sel. Efek hormonal akan terjadi melalui aktivasi dari reseptor GRα. Steroid akan menstimulasi transkripsi gen-gen tertentu, seperti lipocortin1-, endonuclease; dan juga menghambat transkripsi gen-gen yang lain; misalnya inhibisi sintesis *nuclear factor-κβ* (NF-κβ), *activator protein* (AP)1- dan sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF)-α, interleukin (IL)-2 dan IL-6. Steroid juga akan menghambat induksi *nitrogen monoxide synthetase* dan *inducible cyclooxygenase* (iCox)-2. Efek anti inflamasi dari kortikosteroid juga disebabkan oleh destabilisasi dari mRNA proinflamasi.

Selain itu, kortikosteroid juga mempunyai efek nongenomik dimana akan terjadi umpan balik negatif pada hipotalamus terhadap produksi ACTH, menginduksi apoptosis limfosit, menghambat aktivitas *membrane-associated receptors*, misalnya inositol trifosfat dan protein kinase (misalnya *mitogen activated protein kinases* ~ MAPK), dan mempengaruhi kondisi psikokemikal membran sehingga terjadi inhibisi transpor kation (Ca^{2+} dan Na^{+}) sehingga terjadi stabilisasi membran dan berkurangnya kepekaan dan aktivitas sel.

Aksi genomik kortikosteroid akan terjadi pada pemberian dosis rendah dengan awitan sekitar 30 menit sedangkan aksi nongenomik baru akan timbul pada dosis yang lebih tinggi tapi dengan awitan yang lebih dini (hitungan detik sampai 1-2 menit).

PEMAKAIAN KORTIKOSTEROID

Kortikosteroid telah dipakai secara luas dalam penatalaksanaan penyakit reumatik. Dengan banyaknya jenis kortikosteroid, harus disadari bahwa perbedaan preparat juga mempunyai perbedaan potensi dan farmakodinamik. Kebanyakan efek klinis kortikosteroid pada pasien reumatik dimediasi oleh transrepresi yang menyebabkan berkurangnya proses inflamasi dan retardasi progresi radiologis pada pasien artritis reumatoid.

SISTEMIK

Penyakit reumatik, khususnya yang termasuk penyakit autoimun, memerlukan obat yang dapat mensupresi sistem imun. Kortikosteroid merupakan salah satu obat yang sering dipakai untuk mengontrol keluhan dan gejala yang terjadi pada penyakit reumatik. Banyak penyakit reumatik yang sudah terbukti mengalami perbaikan klinis seperti artritis reumatoid, lupus eritematosa sistemik, vaskulitis, polimiositis dan sebagainya. Umumnya memerlukan pemakaian jangka panjang baik sebagai terapi utama maupun *bridging therapy.* Konsekuensinya, dapat menyebabkan supresi aksis HHA; efek ini sudah

Tabel 2. Pengaruh Kortikosteroid pada Berbagai Sel Imun

	Efek steroid
Monosit/makrofag	Reduksi jumlah sel di sirkulasi
	Berkurangnya paparan reseptor Fc dan molekul MHC kelas II
	Berkurangnya sintesis sitokin proinflamasi dan prostaglandin
Sel T	Reduksi jumlah sel di sirkulasi
	Berkurangnya produksi IL-2
Granulosit	Reduksi jumlah eosinofil dan basofil
	Meningkatnya jumlah netrofil
Fibroblas	Berkurangnya permeabilitas vaskular
	Berkurangnya paparan molekul adesif
	Berkurangnya produksi IL-1 dan prostaglandin
Sel endotel	Berkurangnya proliferasi
	Berkurangnya produksi fibronektin dan prostglandin

dapat diamati setelah pemberian kortikosteroid selama 5-7 hari. Semakin lama dan semakin besar dosis yang digunakan menyebabkan efek tersebut semakin nyata. Salah satu upaya untuk mengurangi efek ini adalah dengan pemberian dosis tunggal sewaktu subuh dengan mengikuti siklus sirkadian steroid.

Pemakaian kortikosteroid setara dengan prednison sampai dengan dosis 7,5 mg/hari digolongkan sebagai dosis rendah, lebih dari 7,5 mg/hari sampai dengan 30 mg/hari sebagai dosis sedang, lebih dari 30 mg/hari sampai dengan 100 mg/hari sebagai dosis tinggi, lebih dari 100 mg/hari sebagai dosis sangat tinggi dan dosis 250 mg/hari atau lebih merupakan *pulse therapy*. Besarnya dosis yang digunakan tergantung dari kondisi klinis pasien, dimana dosis rendah digunakan untuk terapi rumatan pada sebagian besar kasus rematik, dosis yang lebih tinggi untuk terapi inisial pada kondisi akut/subakut penyakit rematik sedangkan *pulse dose* untuk penyakit rematik yang berat atau berpotensi mengancam jiwa.

Untuk menghindari kemungkinan terjadinya efek samping, dosis kortikosteroid harus segera dikurangi setelah aktivitas penyakit mulai terkontrol. Pengurangan dosis harus dilakukan secara hati-hati untuk menghindarinya terjadinya fenomena *rebound* dan defisiensi kortisol akibat penekanan aksis HHA. Proses ini akan memulihkan fungsi adrenal dan tergantung dari aktivitas penyakit dan lama terapi serta respon klinis.

Sebagai panduan, untuk pengurangan dosis prednison lebih dari 40 mg/hari maka dapat dilakukan penurunan 5 - 10 mg setiap 1-2 minggu, diikuti penurunan 5 mg setiap 1-2 minggu pada dosis kisaran 20 – 40 mg/hari. Selanjutnya diturunkan 1-2,5 mg setiap 2 minggu bila dosis prednison kurang dari 20 mg/hari. Dosis yang dipertahankan adalah dosis terkecil yang bisa mengontrol penyakit.

Selain itu, dapat dipertimbangkan pemakaian obat lain untuk mengurangi dosis kortikosteroid sekaligus juga berfungsi mengontrol penyakit dasarnya. Obat-obat ini dikenal sebagai *sparing agent* dan beberapa jenis obat yang bisa digunakan antara lain azatioprin, mikofenolat, metotreksat.

Meskipun banyak efek menguntungkan dari penggunaan kortikosteroid, kemungkinan terjadinya efek samping harus tetap diperhatikan. Kemampuan untuk membedakan kondisi jelek yang ada sebagai akibat efek samping kortikosteroid atau akibat perjalanan natural penyakit/penyakit penyerta sangat dibutuhkan. Efek samping yang mungking timbul pada pemberian sistemik adalah osteoporosis, miopati, retensi cairan, mempengaruhi kadar lipid dan glukosa serum, tukak peptik, *buffalo hump* dan *moon face*, rentan terhadap infeksi, glaukoma dan katarak, serta gangguan neuropsikiatrik (misalnya depresi, insomnia, gangguan memori, psikosis).

Pasien reumatik yang hamil sering memerlukan kortikosteroid dalam pengelolaannya. Efek terhadap janin yang mungkin terjadi adalah retardasi pertumbuhan dan berat badan lahir rendah. Efek inipun bisa diakibatkan oleh penyakit reumatik yang mendasarinya sehingga sering sulit untuk menentukan penyebab pastinya. Preparat yang cukup aman untuk pasien hamil adalah prednison dan prednisolon. *American Academy of Pediatrics* juga menyatakan kedua preparat tersebut cukup aman untuk digunakan pada ibu menyusui.

LOKAL

Penggunaan kortikosteroid secara lokal ditujukan untuk menghilangkan gejala inflamasi dan rasa nyeri pada tempat tersebut. Injeksi intra artikular atau intra lesi sering digunakan untuk mendapatkan efek anti inflamasi lokal dengan efek samping sistemik yang minimal. Menghilangnya inflamasi lokal akan berperan dalam perbaikan keluhan sistemik dan meningkatnya kualitas hidup pasien.

Indikasi yang dapat dipertimbangkan untuk penerapan injeksi intra artikular atau intra lesi adalah adanya inflamasi persiten pada satu atau beberapa bagian tubuh. Agen yang sering dipakai adalah triamsinolon acetonide/hexacetonide atau metilprednisolon asetat. Obat ini dapat bertahan cukup lama di area yang disuntik.

Dosis yang dipergunakan tergantung dari bagian yang akan disuntik. Untuk lutut dapat diberikan metilprednisolon asetat 40 – 80 mg sedangkan dengan triamsinolon acetonide/hexacetonide cukup separuh dosis metilprednisolon asetat. Untuk mendapatkan respon anti inflamasi yang baik, mengurangi risiko efek samping dan mengurangi kebocoran sistemik, bagian yang disuntik harus diistirahatkan setidaknya 48 jam paska injeksi. Rekomendasi untuk injeksi kortikosteroid hanya diberikan maksimal tiga sampai empat kali dalam setahun.

Efek samping yang mungkin terjadi adalah *facial flushing*, atrofi kulit/lemak, hipopigmentasi, kerusakan saraf, ruptur tendon, artopati dan sinovitis imbas obat serta perdarahan lokal akibat tusukan jarum.

KESIMPULAN

Pemakaian kortikosteroid di bidang reumatologi masih sangat dibutuhkan, tetapi pertimbangan antara efikasi dan efek samping harus selalu diperhitungkan sebelum pemberian kortikosteroid.

European League Against Rheumatism mengeluarkan rekomendasi dalam pemakaian kortikosteroid dalam bidang reumatologi yaitu pertimbangkan efek samping kortikosteroid dan diskusikan dengan pasien sebelum mulai penggunaannya; dosis inisial, pengurangan dosis dan dosis jangka panjang tergantung pada penyakit dasar, aktivitas penyakit, faktor risiko dan respons individual; evaluasi faktor risiko dan kondisi yang menyertai (misalnya hipertensi, ulkus peptik, diabetes, katarak, glaukoma, pemakaian AINS) sebelum diputuskan pemakaian kortikosteroid; untuk pemakaian jangka panjang harus dengan dosis minimal dan dianjurkan suplementasi vitamin D dan Kalsium pada pemakaian prednison ≥ 7,5 mg/hari dan atau diberikan lebih dari 3 bulan.

REFRENSI

1. Buttgereit F, Burmester GR. Glucocorticoids. Dalam: Klippel JH, StoneJH, Crofford LJ, White PH (eds). Primer on the Rheumatic Diseases 13thed. Springer, New York. 2008; 644-50
2. Buttgereit F, Da Silva JAP, Boers M, Burmeste GR, Cutolo M, Jacobs J et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: curre3nt questions and tentative answers in rheumatology. Ann Rheum Dise 2002; 61: 718-22
3. Buttgereit F, Saag K, Cutolo M. The molecular basis for the effectiveness, toxicity and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2005; 34: 14-21
4. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester G. Glucocorticoid in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanism of action. Arthritis Rheum 2004; 50: 3408-17
5. Canoso JJ, Naredo E. Aspiration and injection of joints and periarticular tissues and intralesional therapy. Dalam: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology 5th ed. Mosby. Philadelphia. 2011; 617-28
6. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V et al. Population based assessment of adverse events associated with long term glucocortiocid use. Arthritis Rheum 2006; 55(3): 420-6
7. Da Silva JA, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LBS et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 2006; 65: 285-93
8. Hardy R, Rabbitt EH, Filer A, Emery P, Hewison M, Stewart PM et al. Local and systemic glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(9): 1204-10
9. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N et al. EULAR evidence based recommendation on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. An Rheum Dis. 2007; 66: 1560-7
10. Huscher D, Thiele K, Gromica IE, Hein G, Demary W, Dreher R et al. Dose related patterns of glucocorticoid induced side effects. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1119-24
11. Jacobs JWG, Bijslma JWJ. Glucocorticoid therapy. Dalam: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy Shaun, Sergent JA (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology 8th ed. Saunders. Philadelphia. 2009; 863-81
12. Kasjmir YI, Handono K. Wijaya LK, Hamijoyo L, Albar Z, Kalim H et al. Rekomendasi Pehimpunan Reumatologi Indonesia untuk Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. Jakarta. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2011
13. Kavanaugh A. Risks of glucocorticoid treatment - are they related to treatment duration and dosage? Nat Rev Rheum 2006; 2: 588-89
14. Mahajan A, Tandon VR. Corticosteroids in Rheumatology: Friends or Foes. JIACM 2005; 6(4): 275-80
15. Nieman LK. Pharmacologic use of glucorticoids. Dalam: Lacroix A, Martin KA (eds) UpToDate 2011, 19.1
16. Saag KG. Systemic glucocorticoids in rheumatology. Dalam: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology 5th ed. Mosby. Philadelphia. 2011; 495-507
17. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. In: Matteson EL, Romain PL (eds) UpToDate 2011, 19.1
18. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effect of glucocorticoids. Pharmacol Ther 2002; 96: 23-43

435

DISEASE MODIFYING ANTI RHEUMATIC DRUGS (DMARD)

Hermansyah

PENDAHULUAN

Obat-obat yang mempengaruhi proses perjalanan artritis reumatoid (AR) disebut sebagai *"Slow Acting Anti Rheumatic Drugs"* (SAARD) atau yang dikenal juga *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) yang menghambat progresivitas penyakit. Obat golongan ini akan memperlihatkan efeknya setelah 4-6 bulan pengobatan, dan tidak mempunyai efek langsung menghilangkan sakit dan inflamasi, oleh karena itu sambil menunggu kerja obat ini biasanya diberikan obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS).

Dahulu pengobatan AR menggunakan sistem piramid, di mana pengobatan dimulai dengan analgesik dan OAINS disertai penyuluhan dan fisioterapi. Bila hasil yang diperoleh tidak memuaskan, baru ditambahkan DMARD satu-persatu sesuai dengan kebutuhan. Bila timbul deformitas yang berat, dapat dipertimbangkan tindakan operatif. Ternyata cara lama itu tidak memberikan hasil yang memuaskan, bahkan sering didapatkan destruksi sendi yang berat, sementara pasien terus tersiksa oleh rasa nyeri dan inflamasi yang berkepanjangan.

Penggunaan DMARD yang menggunakan pola piramid telah banyak ditinggalkan. Saat ini lebih banyak digunakan metode *step down bridge* dengan menggunakan kombinasi beberapa jenis DMARD yang dimulai pada saat yang dini untuk kemudian dihentikan secara bertahap pada saat aktivitas AR telah dapat terkontrol. Hal ini didasarkan pada pendapat bahwa penatalaksanaan yang efektif hanya dapat dicapai bila pengobatan dapat diberikan pada masa dini penyakit.

Umumnya pada pasien yang diagnosisnya telah dapat ditegakkan dengan pasti, DMARD dapat dimulai diberikan untuk dapat mengontrol progresivitas penyakitnya. Pertimbangan DMARD mana yang akan dipilih diserahkan pada dokter yang menangani pasien, sebab mekanisme kerja obat itu dipengaruhi oleh individual itu sendiri, yang penting evaluasi tentang efektivitas obat dan toksisitasnya.

CARA PENGGUNAAN DMARD PADA PASIEN AR

Pada dasarnya tedapat dua cara pendekatan pemberian DMARD pada pengobatan pasien AR. Cara pertama adalah pemberian DMARD tunggal yang dimulai dari saat yang sangat dini. Pendekatan ini didasarkan pada pemikiran bahwa detruksi sendi pada AR terjadi pada masa dini penyakit. Cara pendekatan lain adalah dengan menggunakan dua atau lebih DMARD secara simultan atau secara siklik seperti penggunaan obat-obatan imunosupresif pada pengobatan penyakit keganasan. Kecenderungan untuk menggunakan kombinasi DMARD dalam pengobatan AR timbul karena terapi DMARD secara sekuensial pada jangka panjang tidak berhasil mencegah terjadinya kerusakan sendi yang progresif.

Beberapa prinsip yang harus diperhatikan dalam penggunaan DMARD pada AR, yaitu:

- DMARD harus dimulai sedini mungkin sebelum terjadi destruksi sendi.
- Gunakan DMARD secara tunggal atau kombinasi secara terus-menerus selama penyakit masih aktif.
- Monitor disabilitas dan berbagai parameter hasil pengobatan secara berkala dan teratur untuk mengetahui progresifitas penyakit secara baik.
- Tentukan respons pengobatan yang akan dicapai, sehingga bila diperlukan perubahan terapi dapat

direncanakan dengan baik.

- Gunakan analgesik dan OAINS sebagai terapi tambahan untuk mengatasi nyeri dan inflamasi.
- Pilihan obat dan dosis untuk pengobatan AR hendaknya didasarkan pada faktor-faktor prognostik yang dinilai pada kunjungan awal. Pasien dengan prognostik yang baik biasanya dapat diobati dengan satu DMARD saja, seperti metotreksat, sulfasalazin, atau leflunamid. Pada pasien dengan prognosis yang kurang baik atau kalau hasil satu macam DMARD belum menghasilkan perubahan yang memuaskan setelah digunakan dalam dosis yang adekuat selama 3 sampai 6 bulan, DMARD tersebut harus segera diganti atau tetap digunakan dalam bentuk kombinasi dengan DMARD yang lain.

Pada umumnya angka kejadian efek samping monoterapi maupun terapi kombinasi hampir sama, karena itu kontrol darah tepi lengkap yang teratur perlu dilakukan untuk semua DMARD. Kontrol tambahan untuk fungsi hati, kreatinin serum dan protein urin diperlukan untuk beberapa DMARD. Lihat tabel 1 dan 2.

DMARD YANG LAZIM DIGUNAKAN UNTUK PENGOBATAN AR

DMARD yang relatif baru seperti metotreksat (MTX), hidroksikloroquin (HCE) dan sulfasalazin (SAS) mempunyai rasio efikasi/toksisitas yang lebih baik daripada DMARD yang terdahulu seperti garam emas (MUC), D-penisilamin (DP), dan azatioprin (AZA). Dalam sepuluh tahun terakhir, telah dikembangkan DMARD baru yang lebih efektif termasuk siklosporin A, leflunomid, etanersep dan infliksimab. Obat tersebut telah diteliti sebagai obat tunggal maupun sebagai kombinasi dengan metotreksat.

Saat ini, DMARD yang banyak digunakan di Indonesia adalah, klorokuin/sulfasalazin dan metotreksat, baik sebagai DMARD tunggal, maupun dalam kombinasi. Dahulu banyak digunakan D-penisilamin, tetapi saat ini jarang digunakan karena efek terapeutiknya baru timbul setelah pemakaian beberapa bulan. Walaupun demikian, pemakaian D-penisilamin sebagai salah satu kombinasi DMARD masih digunakan pada beberapa kasus. Garam emas hampir tidak pernah digunakan, karena obat ini tidak tersedia di Indonesia.

Tabel 1. Monitoring DMARD

Agen antimalaria	Pemeriksaan penglihatan secara teratur (pemeriksaan funduskopi, evaluasi lapangan penglihatan, atau penggunaan AMSLER)
Sulfasalazin	CBC dan LFT setiap 2 minggu untuk 3 bulan pertama, kemudian setiap 1 bulan
D-Penicillamin	CBC dan urinalisa setiap 2 minggu pada dosis awal atau perubahan dosis, selanjutnya 1-3 bulan
Senyawa emas Injeksi	CBC dan urinalisis sebelum setiap suntikan awal,kemudian sebelum setiap injeksi kedua atau ketiga. Urinalisis dipantau oleh pasien
Oral	CBC dan urinalisis setiap 2-4 minggu
Metotreksat	CNC dan LFTs setiap 2 minggu, kemudian 1-3 minggu
Siklofosfamid	CBC dan urinalisis setiap bulan setelah uji minggu awal
Azatioprin	CBC setiap 1-2 minggu, lalu - 3 bulan: LFTs setiap 1-3 bulan
Klorambucil	CBC setiap bulan awalnya, kemudian setiap 3 minggu
Cyclosporin	CBC, kreatinin serum, tekanan darah setiap bulan, kemudian setiap 2-4 minggu pada dosis *maintenance*.

*CBC = *complete blood count* ; LFT = *liver function test*

Tabel 2. Toksisitas DMARD yang Perlu Dimonitor

	Mukokutaneus	Hematologi	Gastrointestinal	Hepatik	Ginjal
Hidroksiklorokuin	+	+	+ +	-	-
Sulfasalazine	++	++	++	++	-
D-penicillamin	+++	++	++	+	++
Emas oral	+	+	+++	+	+
Emas parenteral	+++	++	+	+	++
Azatioprin	+	++	++	++	-
Metotreksat	-	+	+++	++	-
Siklofosfamid	-	+++	++	-	-
Klorambucil	-	+++	+	-	-
Siklosporin	-	+	+++	+	++

KLOROKUIN

Hidroksiklorokuin dan klorokuin telah dipergunakan untuk pengobatan AR sejak tahun 1950. obat ini terikat kuat pada DNA, menghambat fungsi limfosit, menstabilkan membran lisosom, menurunkan kemotaksis, fagositosis, dan produksi superoksid oleh leukosit polimorfonuklir, menekan produksi dan pelepasan interleukin I (IL 1), klorokuin mempunyai waktu paruh yang panjang, *steady state* dalam darah tercapai dalam waktu 3 sampai 4 bulan, inilah yang menyebabkan efeknya lambat. Pada penelitian konsentrasi klorokuin dalam plasma harus dicapai 700-2100 ug/ml agar obat ini mempunyai efek, sebagian besar pasien AR dengan pengobatan hidroksiklorokuin tidak mencapai konsentrasi ini. Atas dasar pemikiran inilah kita beranggapan bahwa obat klorokuin relatif kurang efektif. Di pihak lain peningkatan dosis akan meningkatan efek samping.

Sebagian pasien akan menghentikan penggunaan klorokuin pada suatu saat karena merasa bahwa obat ini kurang bermanfaat bagi penyakitnya. Toksisitas klorokuin sebenarnya tidak perlu terlalu dikhawatirkan. Klorokuin dapat digunakan dengan aman jika dilakukan pemantauan yang baik selama penggunaannya dalam jangka waktu yang panjang. Efek samping pada mata, sebenarnya hanya terjadi pada sebagian kecil pasien saja. Toksisitas klorokuin pada retina hanya bergantung pada dosis harian saja dan bukan dosis kumulatifnya. Dosis anti malaria yang dianjurkan untuk pengobatan AR adalah klorokuin fosfat 250 mg/hari atau hidroksiklorokuin 400 mg/hari. Pada dosis ini jarang sekali terjadi komplikasi penurunan ketajaman penglihatan. Efek samping lain yang mungkin dijumpai pada penggunaan anti malaria adalah dermatitis makulopapular, nausea, diare dan anemia hemolitik. Walaupun sangat jarang dapat pula terjadi diskrasia darah atau neuromiopati pada beberapa pasien.

SULFASALAZIN

Sulfasalazin (SAS) pertama kali ditemukan tahun 1930, yang diindikasikan sebagai antibiotik terhadap bakteri, kemudian dipergunakan untuk penyakit radang saluran cerna (IBD = *Inflamatory Bowel Disease*). Dalam dekade terakhir obat ini diketahui dapat dipergunakan untuk anti inflamasi baik seropositif maupun sero negatif. Sulfasalazin sedikit diabsorbsi dalam usus, dirobah oleh bakteri usus menjadi 5 aminofetil salisilik acid (5-ASA) dan sulfapiridin. 5-ASA diekskresikan dalam feses, sedangkan sulfapiridin diserap dan dimetabolisme dalam hati, komponen aktif dari Sulfasalazin pada AR adalah sulfapiridin. Sulfasalazin menghambat angiogenesis sinovium, menekan limfosit dan fungsi polimorfonuklir. Dari penelitian klinik sulfasalazin dapat menekan erosi sendi dibandingkan dengan plasebo. Sulfasalazin mempunyai efektifitas hampir sama dengan preparat emas dan d-penisilamin.

Untuk pengobatan AR sulfasalazin dalam bentuk enterik coated tablet digunakan mulai dari dosis 1 x 500 mg/hari, untuk kemudian ditingkatkan 500 mg setiap minggu sampai mencapai dosis 4 x 500 mg atau 2 x 1000 mg. Setelah remisi tercapai dengan dosis 2 g/hari, dosis diturunkan kembali sehingga mencapai 1 g/hari untuk digunakan dalam jangka panjang sampai remisi sempurna terjadi. Jika sulfasalazin tidak menunjukkan khasiat yang dikehendaki dalam 3 bulan, obat ini dapat dihentikan dan digantikan dengan DMARD lain atau tetap digunakan dalam bentuk kombinasi dengan DMARD lainnya.

Kurang lebih 20% pasien AR menghentikan pengobatan obat ini karena mengalami nausea, muntah atau dispepsia. Gangguan susunan saraf pusat seperti pusing atau iritabilitas dapat pula dijumpai. Neutropenia, agranulositosis dan pansitomia yang reversibel telah pernah dilaporkan terjadi pada pasien yang mendapatkan SAS. Ruam kulit terjadi kurang lebih pada 1% sampai 5% dari pasien yang menggunakan SAS. Penurunan jumlah sel spermatozoa yang reversibel juga pernah dilaporkan, tes fungsi hati harus dilakukan setiap minggu pada tiga bulan pertama, kemudian setiap bulan setelah itu.

D-PENISILAMIN

D-penisilamin (DP) mulai meluas penggunaannya sejak tahun tujuh puluhan. Walaupun demikian, karena obat ini bekerja sangat lambat, saat ini DP kurang disukai lagi untuk digunakan dalam pengobatan AR. Umumnya diperlukan pengobatan kurang lebih satu tahun untuk dapat mencapai keadaan remisi yang adekuat, dan rentang waktu ini dianggap terlalu lama bagi sebagian besar pasien AR.

Dalam pengobatan AR, DP (Kuprimin 250 mg atau Trolovol 300 mg) digunakan dalam dosis 1 x 250 sampai 300 mg/hari kemudian dosis ditingkatkan setiap dua sampai 4 minggu sebesar 250 sampai 300 mg/hari untuk mencapai dosis total 4 x 250 sampai 300 mg/hari. Efek samping DP antar lain adalah ruam kulit urtikaria atau morbiliformis akibat reaksi alergi, stomatitis dan pemfigus. DP juga dapat menyebabkan trombositopenia, leukopenia dan agranulositosis. Pada ginjal DP dapat menyebabkan timbulnya proteinuria ringan yang *reversible* sampai pada suatu sindrom nefrotik. Efek samping lain yang juga dapat timbul adalah "*lupus like syndrome*", polimiositis, neuritis, miastenia gravis, gangguan mengecap, *nausea*, muntah, kolestasis intra hepatik dan alopesia.

GARAM EMAS

Auro sodium Tiomalat (AST) intramuskular telah dianggap sebagai suatu "*gold standard*" bagi DMARD sejak 20 tahun terakhir ini. Khasiat obat ini tidak diragukan lagi, walaupun penggunaan obat ini seringkali menyertakan efek samping dari yang ringan sampai yang cukup berat. AST (Tauredon ampul 10, 20 dan 50 mg) diberikan secara intra muskular yang dimulai dengan dosis percobaan pertama sebesar 10 mg, disusul dengan dosis percobaan kedua sebesar 20 mg, kemudian, setelah 1 minggu, dosis penuh diberikan sebesar 50 mg setiap 20 minggu. Jika respons pasien belum memuaskan setelah 20 minggu, pengobatan dapat diberikan dalam dosis sebesar 50 mg setiap 3 minggu sampai keadaan remisi yang memuaskan dapat tercapai.

Efek samping AST antara lain adalah pruritus, stomatis, proteinuria, trombositopenia dan aplasia sumsum tulang. Efek samping AST agaknya terjadi lebih sering pada pengemban HLA-DR3A. Jika timbul efek samping yang ringan, dosis AST dapat dikurangi atau dihentikan sementara. Jika gejala efek samping tersebut menghilang, AST kemudian dapat diberikan lagi dalam dosis yang lebih rendah. Auranofin tablet 3 mg adalah preparat garam emas oral telah dikenal sejak awal decade yang lalu dan dianggap sebagai DMARD yang berlainan sifatnya dari AST. Walaupun obat ini terbukti berkhasiat dalam pengobatan AR, lebih mudah digunakan serta tidak memerlukan pemantauan yang ketat seperti AST, banyak para ahli yang berpendapat bahwa khasiat auranofin tidaklah lebih baik dibandingkan dengan AST.

Auranofin sangat berguna bagi pasien AR yang menunjukkan efek samping terhadap AST. Auranofin diberikan dalam dosis 2 x 3 mg sehari. Efek samping proteinuria dan trombositopenia lebih jarang dijumpai dibandingkan dari penggunaan AST. Pada awal penggunaan auranofin, banyak pendeirta yang mengalami diare, yang dapat diatasi dengan menurunkan dosis pemeliharaan yang digunakan.

AZATIOPRIN

Azatioprin merupakan analog purin, yang mempengaruhi sintesis DNA, obat ini dikonversikan dalam bentuk metabolik aktif dalam sel eritrosit dan hati. Waktu paruh plasma adalah 60 menit setelah pemberian peroral dan diekskresikan melalui ginjal. Azatioprin menghambat proliferasi limfosit dengan cara non spesifik. juga berpengaruhi terhadap sel T dan sel B, sel monosit, makrofag, dan aktivitas sel natural killer (NK). Dosis harian azotioprin 1-2,5 mg/kgBB. Dosis awal 25 mg dinaikkan sampai 50 mg 2 x sehari dosis maksimum 2,5 mg/kgBB. Efek samping mual, neutropenia, trombositopeni. Pemeriksaan rutin darah dan tes fungsi hati sekali sebulan.

METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) adalah suatu sitostatika golongan antagonis asam folat yang banyak digunakan sejak 15 tahun yang lalu. Obat ini sangat mudah digunakan dan rentang waktu yang dibutuhkan untuk dapat mulai bekerja relatif lebih pendek (3-4 bulan) jika dibandingkan dengan DMARD yang lain. Dalam pengobatan penyakit keganasan, MTX bekerja dengan menghambat sintesis timidin sehingga menyebabkan hambatan pada sintesis DNA dan poliferasi selular. Apakah mekanisme ini juga bekerja dalam penggunaannya sebagai DMARD belum diketahui dengan pasti.

Penggunaan pada AR dengan dosis 5-25 mg/minggu, waktu absorbsi rata-rata hampir 1,2 jam. Komponen utama hasil metabolismenya dalam sirkulasi darah terikat dengan albumin, dan terakumulasi dalam hati sebagai poliglutamat. Metotreksat dieliminasi dari tubuh melalui ginjal dan sistem bilier. Kerjanya menekan proliferasi limfosit dan produksi faktor rematoid (RF), meningkatkan kemotaksis PMN, dan mempengaruhi produksi sitokin. Pemberian MTX umumnya dimulai dalam dosis 7,5 mg (5 mg untuk orang tua) setiap minggu. Walaupun dosis efektif MTX sangat bervariasi, sebagian besar pasien sudah akan merasakan manfaatnya dalam 2 sampai 4 bulan setelah pengobatan. Jika tidak terjadi kemajuan dalam 3-4 bulan maka dosis MTX harus segera ditingkatkan.

Efek samping MTX dalam dosis rendah seperti yang digunakan dalam pengobatan AR umumnya jarang dijumpai akan tetapi juga dapat timbul berupa kerentanan terhadap infeksi, nausea, vomitus, diare, stomatitis, intoleransi gastrointestinal, gangguan fungsi hati, alopesia, aspermia atau leukopenia. Efek samping ini biasanya dapat diatasi dengan mengurangi dosis atau menghentikan pemberian MTX. Kelainan hati dapat dicegah dengan tidak menggunakan MTX pada pasien AR yang obese, diabetik, peminum alkohol atau pasien yang sebelumnya telah memiliki kelainan hati.

Pada pasien AR yang menunjukkan respons yang baik terhadap MTX, pemberian asam folinat dapat mengurangi beratnya efek samping yang terjadi. Peningkatan enzim hati dapat terjadi secara transien, tetapi tidak berhubungan dengan timbulnya fibrosis hati, reaksi hipersensitivitas, berupa ruam kulit telah dilaporkan, insiden pneumonitis tidak diketahui, tetapi tidak lebih dari 5% kasus, yang paling sering mungkin terjadi dengan pemberian MTX adalah fibrosis dan sirosis hepatis.

SIKLOSPORIN-A

Siklosporin-A (CS-A), adalah suatu undekapeptida siklik yang di isolasi dari jamur tolipokladium inflatum Gams pada tahun 1972. dalam dosis rendah, CS-A telah terbukti khasiatnya sebagai DMARD dalam mengobati pasien AR. Pengobatan dengan CS-A terbukti dapat menghambat progresivitas erosi dan kerusakan sendi. Kendala utama penggunaan obat ini adalah sifat nefrotoksik yang sangat bergantung pada dosis yang digunakan. Gangguan fungsi ginjal ini dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar kreatinin serum atau hipertensi. Efek samping lain CS-A adalah gangguan fungsi hati, hipertrofi gingival, hipertrikosis, rasa terbakar pada ekstermitas dan perasaan lelah.

Dosis awal CS-A umumnya diberikan dalam dosis 2,5-3,5 mg/KgBB/hari yang dibagi dalam 2 dosis. Setelah 4 sampai 8 hari dosis dapat ditingkatkan 0,5-1,0 mg/ KgBB/hari setiap 1 sampai 2 bulan sehingga mencapai 5 mg/KgBB/hari. Jika dosis maksimal yang dapat ditolerir tercapai dan pasien telah berada dalam keadaan stabil sekurang-kurangnya 3 bulan, dosis CS-A harus dikurangi setiap 1 atau 2 bulan sebesar 0,5 mg/KgBB/hari. Jika tidak dijumpai respons klinis setelah penggunaan CS-A dalam dosis maksimal yang dapat ditolerir selama 3 bulan, CS-A harus dihentikan. Penggunaan CS-A merupakan kontra indikasi pada keadaan:

- Terdapatnya atau adanya riwayat penyakit keganasan
- Hipertensi yang tidak terkontrol
- Penggunaan CS-A harus dilakukan secara berhati-hati pada:
  - Usia di atas 65 tahun
  - Hipertensi terkontrol
  - Infeksi aktif
- Kondisi premalignan: leukoplakia, mielodisplasia
- Kehamilan dan menyusui
- Penggunaan obat-obatan lain seperti: anti epilepsi, ketokonazol, flukonazol, trimetoprim, eritromisin, verapamil, diltiazem, OAINS, dan agen alkilasi seperti siklofosfamid.

Dalam usaha untuk mengurangi efek yang tidak diinginkan penggunaan CS-A sebaiknya dilakukan dengan pemantauan yang ketat. Sebelum pengobatan dimulai sebaiknya dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan sebagai berikut:

- Pemeriksaan tekanan darah sekurang-kurangnya 3 kali.
- Pemeriksaan bilirubin dan enzim hati
- Pemeriksaan kadar kalium, magnesium dan asam urat darah
- Pemeriksaan protein urin

Gangguan fungsi ginjal akibat CS-A dapat dihindari dengan melakukan:

- Eksklusi pasien dengan faktor risiko potensial
- Membatasi dosis maksimal sampai 5 mg/KgBB/hari
- Pemantauan fungsi ginjal yang sering dan teliti

LEFLUNOMID

Leflunomid, suatu derivat isoksazol, merupakan salah satu obat paling baru yang dipergunakan untuk AR. Leflunomid (LFM) telah disetujui untuk digunakan sebagai DMARD oleh FDA sejak bulan Oktober 1998. uji klinis yang dilakukan membuktikan bahwa LFM memiliki khasiat yang setara dengan MTX dan merupakan suatu alternatif yang baik bagi pasien AR yang gagal diobati dengan MTX atau intoleran terhadap MTX. Sebagaimana dengan DMARD lainnya, mekanisme kerja LFM belum sepenuhnya diketahui. Diduga efek terapeutik LFM pada AR berhubungan dengan kemampuan LFM menghambat aktivitas enzim dehidrorotat dehidrogenase. Progresivitas erosi sendi nyata lebih lambat pada pasien yang menerima 20 mg/hari leflunomid daripada metotreksat atau sulfazalazin.

Leflunomid efektif dan aman untuk mengurangi kerusakan/erosi sendi dan tanda klinis AR. Efeknya sebanding dengan metotreksat dan sulfasalazin dalam 4 parameter klinis, akan tetapi berlangsung lebih cepat. Di samping itu dalam jangka yang lebih pendek, leflunomid menghambat progresivitas penyakit berdasarkan pemeriksaan radiografi dan lebih baik memperbaiki kemampuan fungsional. Leflunomid juga relatif ditoleransi dengan baik. Gangguan faal hati yang berlangsung sebentar. Berbeda dengan DMARD yang lain, tak ada toksisitas hematologik, pulmonal dan ginjal.

Kombinasi DMARD

Sejak tahun 1990 telah dianjurkan perubahan terapi AR dengan menggunakan terapi kombinasi, di mana penggunaan kombinasi DMARD dianjurkan diberikan sejak awal penyakit dan tidak menunggu respons terhadap OAINS. Akan tetapi karena mekanisme kerja DMARD yang jelas belum banyak diketahui pada waktu itu, kombinasi yang dianjurkan hanya berdasarkan pengalaman saja. Tujuan utamanya ialah meningkatkan efikasi, diharapkan obat bekerja secara sinergis tanpa meningkatkan toksisitas. Hal ini dapat dilaksanakan dengan sebaik-baiknya dengan menggabungkan obat-obat yang mekanisme kerja dan efek sampingnya berbeda.

Dengan ditemukannya manfaat metotreksat dan lebih dipahaminya mekanisme kerja DMARD yang lain, terapi kombinasi semakin menarik dan memberikan tingkat keberhasilan terapi yang lebih baik. Terapi kombinasi sering dipergunakan apabila penggunaan DMARD secara tunggal gagal. Gabungan MTX, SAS dan klorokuin memperlihatkan hasil yang baik. Akhir-akhir ini gabungan siklosporin dan MTX atau MTX dan SAS, lebih baik hasilnya dibandingkan daripada MTX tunggal.

REFERENSI

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 1996 : 9 : 713-22.

Avina, Zubieta JA, et al. long term effectiveness of anti malarial drugs. In rheumatic disease. Ann Rheum Dis. 1998; 57 : 582-87.

Borigini MJ, Pualus HE. Rheumatoid arthritis. In: Weisman MH, Weinblatt ME, Louise JS eds. Treatment of rheumatic diseases. 2nd ed. Philadelphia:W. B. Saunders; 2001.p.217-35.

Brooks P. Management of rheumatoid arthritis. Medicine International. 2002.p.50-3.

Brooks P. disease modifying anti Rheumatic drugs. In: Klippel JH ed. Primer on the rheumatic diseases. 11th ed. Atlanta:Arthritis Foundation; 1997.p.432-6.

Chatham WW. Gold and d-Penicillamine. In Koopman JW (ed). Arthritis and allied conditionts. 14th ed. Lippincott WW. Philadelphia, 2001; 717-33.

Cush JJ., Tugwell P., Weinblatt M, et al. US consensus guidelines for use of cyclosporine A. in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol, 1999; 26: 1176-86.

Daud R. Combination of sulfasalazine and chloroquine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. A Randomized controlled trial. M. Sc. Thesis, Mc Master University, Hamilton, Ontario, Canada, 1992.

Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1449-61.

Fox RI., kang HI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an anti rheumatic drugs. Semin. Arthritis Rheum, 1993; 23 : 82-91.

Fermocioli GF., Baibak LW., Ferraris M. Effects of cyclospirine on joint damage in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1997; 15 : 583-9.

Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine guidelines for screening. Br J. Dermatol, 1999; 140 : 3-7.

Jackson CG, Elegg DO. Sulfasalazine and minocycline. In Koopman JW (ed). Arthritis and allied conditionts. 14th. ed.Philadelphia:Lippnicott WW; 2001; 1 : 769-82.

Gornisiewicz M, Moreland L. Rheumatoid arthritis. In: Robin L ed.Clinical care in rheumatic diseases. 2nd ed.Atlanta: American College of Rheumatology; 2001.p.89-96.

Kremer JM. Methotraxate and leflunomide. Biochemical basis for combination therapy in the rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1993, 29 : 14-25.

L.S. Simon and D. Yocum. New and drug therapies for rheumatoid arthritis. B J Rheumatol. 2000 ; 39 (supp) : 36-42.

Leipold G, et al. Azathioprine induced severe pancytopenia due to a homozygous two-point mutation of thiopurine methyltransperase gene in patient with juvenile. HLA B27. Associated spondylarthritis. Arthritis Rheum, 1997; 40 : 1896-98.

Mc Casly DJ. Personal Experience in the treatment of seropositive rheumatoid arthtritis with drugs use in combination. Semin Arthritis Rheum. 1993, 23 : 42-9.

Motonen T, et al. comparison of combination therapy with single drug therapy in early rheumatoid arthtiris a ramdomized trial. Lancet. 1999, 353 ; 568-1573.

O'Dell J., Left R., et al. Methotrexate (M) Hydroxychloroquine (H), Sulfasalazine (S) versus M-H or M-S for rheumatoid arthritis; results a double blind study. Arthritis Rheum. 1999; 42: S 117.

O'Dell J. Combination DMARD therapy for rheumatoid arthritis, apparent universal acceptance. Arthritis Rheum. 1997; 40-S50.

O'Dell JR., Haire CE., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with metotreksate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or combination at all three medications. N. Engl J Med. 1996; 334 : 1287-91.

Pincus T, O'Dell J.R., Kremer J.M. Combination therapy with multiple disease modifying anti rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 1999; 131; 768-74.

Paseo G., Priolo F., Marubini F. Slow progression joint damage in early rheumatoid arthritis treatment with cyclosporine A. Arthritis Rheum. 1996; 39 : 1006-105.

Rau R, et al. Longterm treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. J Rheumatol, 1997; 24 : 1881-9.

Rich E., Moreland LW., Alarcon GS. Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease-modifying anti rheumatic drug. J Rheumatol. 1999; 26 : 256-61.

Smolen JS and Emery P. Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. B j Rheumatol. 2000; 39, 48-56.

Weinblatt ME. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Koopman JW ed. Arthritis and allied conditions. 14th ed. Philadelphia: Lippincott WW;2001.p.1245-60.

Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome at recent-onset Rheumatoid arthritis. A 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum, 1998; 41 : 1571-82.

Weinblatt ME., Kremer JM., Coblin JS, et al. Pharmacokineties safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1999; 42 : 1322-8.

436

AGEN BIOLOGIK DALAM TERAPI PENYAKIT REUMATIK

B.P. Putra Suryana

Penemuan agen biologik telah memberikan kemajuan yang luar biasa dalam terapi penyakit reumatik, seperti pada artritis reumatoid (AR) dan spondilitis ankilosa (SA). Terapi inhibitor TNF-a dan interleukin-1 (IL-1) menjadi terapi pertama pada AR yang berdasarkan penemuan konseptual sampai pada aplikasi klinis. Terapi tersebut tidak hanya telah terbukti memperbaiki gejala klinis penyakit, tapi juga memperlambat kerusakan sendi pada AR. Pengetahuan tersebut juga telah membuka peluang terapi pada penyakit reumatik lainnya yaitu lupus eritematosus sistemik (LES) dan vaskulitis.

Agen biologik dibuat dengan tujuan untuk memblok komponen autoimun yang berperan dalam patogenesis suatu penyakit. Agen biologik diberi nama berdasarkan komponen autoimun atau proses inflamasi yang menjadi targetnya. Sitokin merupakan target agen biologik yang paling banyak diteliti dan telah diaplikasikan secara klinis, seperti anti-TNF dan anti-IL. Teknologi canggih seperti teknik rekombinan DNA dan penciptaan molekul kecil nonimunogenik seperti antibodi monoklonal (*monoclonal antibodies* : MoAbs), reseptor terlarut (*soluble receptor*), dan pengikat sitokin, memungkinkan para peneliti membuat 'alat' untuk memblok target tertentu (Shanahan,2005).

TARGET TERAPI AGEN BIOLOGIK

Target terapi agen biologik tidak hanya sitokin, tetapi juga berbagai komponen lainnya yang berperan dalam patogenesis penyakit reumatik. Saat ini anti sitokin masih menjadi agen biologik yang paling banyak diteliti dan dikembangkan, serta telah diaplikasikan secara klinis. Agen biologik lainnya masih dalam penelitian, seperti agen biologik yang bekerja pada sel-sel imun (limfosit T dan B), interaksi sel-sel atau sel-matriks ekstraselular, menghambat ON dan oksigen reaktif, atau komplemen (Tabel 1). Agen biologik yang juga sedang dikembangkan mempunyai target terhadap *matrix metalloproteinase* (MMP) atau molekul signal intraselular.

ANTAGONIS TUMOR NEKROSIS FAKTOR

TNF-a pada awalnya disintesis dan diekspresikan sebagai molekul transmembran, kemudian bagian ekstraselularnya mengalami pemecahan oleh *TNF-a converting enzyme* (TACE) melepaskan molekul terlarut sebagai TNF-a terlarut (*soluble* TNF-a) dalam sirkulasi. TNF-a terlarut yang berikatan dengan reseptor yang dikenalnya akan memicu perubahan konformasional dan dimerisasi pada reseptor tersebut. Reseptor TNF ada 2 yaitu reseptor TNF tipe I (TNF-RI) dan tipe II (TNF-RII). Aktivitas biologis TNF-a terlarut terutama melalui TNF-RI, sedangkan TNF-a pada sel melalui TNF-RII. *Soluble TNF receptors* (sTNFRs) hanya sebagian kecil dari total reseptor TNF, dan mungkin berperan sebagai antagonis endogen terhadap TNF-a dalam sirkulasi. Ligan alami untuk reseptor TNF adalah TNF-a dan *lymphotoxin*-a (Bazzoni,1996)

Upaya untuk memblok TNF paling banyak dilakukan melalui berbagai penelitian yang meliputi penemuan obat biologik berbasis protein yaitu antibodi monoklonal yang menyerang TNF maupun reseptor terlarut TNF (sTNFR) rekombinan. Molekul tersebut akan berikatan dengan TNF-a terlarut sehingga mencegah sitokin berikatan dengan reseptor TNF pada sel, yang dapat mengaktifkan jalur inflamasi. sTNFR rekombinan dibuat dari gabungan protein *ligan-binding portion* dari reseptor TNF manusia dengan *immunoglobulin-like molecule* manusia. Semua

Tabel 1. Mekanisme Kerja dan Target Terapi Agen Biologik (diringkas dari Shanahan dan Moreland,2005)

Mekanisme kerja	Target terapi	Uji klinis
Anti-sitokin	TNF-α (*etanercept, infliximab, adalimumab*)	AR, spondilitis ankilosa, artritis psoriatik, vaskulitis
	IL-1 (*anakinra*) dan IL-18	AR (binatang coba)
	IL-6	AR (binatang coba) Lupus (binatang coba)
	IL-17	AR (*ex vivo model*)
	IL-12, IL-15 dan IL-7	AR (binatang coba)
	MMIF	AR (binatang coba)
	VIP	Sinovitis (binatang coba)
	PIF	Sinovitis (binatang coba)
	Signaling intraseluler	Artritis (binatang coba)
Anti limfosit T	CD4, CD5bdan CD7	AR
	Reseptor IL-2	AR (binatang coba)
	CD28, B7-1, B7-2 dan CTLA4	AR, LES (binatang coba), Psoriasis
	CD40 dan ligan CD40	LES
	CD11a/CD18	AR, LES (binatang coba), Psoriasis
Anti limfosit B	CD20 (*rituximab*)	AR, LES, ITP, vaskultis, limfoma
Anti kemokin yang berperan pada interaksi sel dengan sel atau sel dengan matriks ekstraseluler	IL-8	AR, artritis psoriatik
	CCR1	Sel-sel sinovium
	RANTES	Sinovitis (binatang coba)
	Integrin	AR (binatang coba)
	CD44	AR
Mengaktifkan apoptosis	Reseptor Fas	AR (binatang coba)
	Reseptor TRAIL	LES (binatang coba)
Menghambat kerusakan jaringan akibat inflamasi	*Metalloproteinase*	AR dan OA (binatang coba) Artritis (binatang coba)
	Oksida nitrit	AR (binatang coba)
	Spesies oksigen reaktif	
Menghambat komplemen	C5	*Lupus like disease* (binatang coba)
	C3 convertase	Artritis dan Sindrom antifosfolipid (binatang coba)
Menghambat reseptor Fc	FcγRIII	LES (binatang coba)
	FcγRI	AR (binatang coba)
Menghambat osteoklas	RANKL	AR (binatang coba)

MMIF,*macrophage migration inhibitory factor* ; VIP,*vasoactive intestinal peptide* ; RANTES,*regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* ; TRAIL,*TNF-related apoptosis-inducing ligand* ; RANKL,*receptor activator of nuclear factor κβ ligand* ; AR,artritis reumatoid ; LES,lupus eritematosus sistemik; ITP,*idiopathic trombhocytopenic purpura*

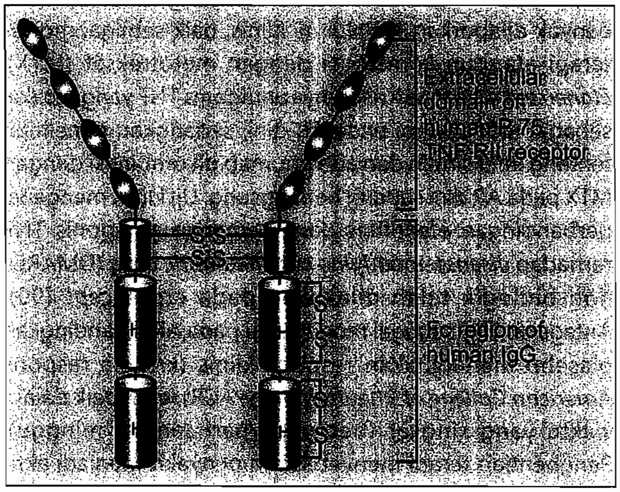
komponennya berasal dari protein manusia, tapi hubungan antara kedua region tersebut menunjukkan urutan asam-amino yang tidak alami sehingga berpotensi memicu respons antibodi (Haque and Bathon,2005). *Etanercept* (nama dagang : Enbrel) adalah sTNFR rekombinan yang telah mendapat ijin *Food and Drug Administration* (FDA) untuk dipakai dalam klinis. *Etanercept* adalah konstruksi dimer dari dua sTNF-RII berikatan dengan bagian Fc IgG1 manusia (Gambar 1), mempunyai afinitas yang lebih kuat terhadap TNF-a (50-1000 kali) dan masa paruh lebih lama. Pada AR, waktu paruh dalam serum sekitar 102 jam, diberikan secara subkutan (Mohler,1993).

Antibodi monoklonal terhadap TNF (Anti-TNF MoAbs) yang telah dipakai secara klinis adalah infliksimab (nama dagang : Remicade), merupakan anti-TNF MoAbs gabungan (*chimeric*) manusia/tikus. Infliksimab tersusun oleh region konstan dari IgGκ dengan region Fv *murine anti-human TNF-a antibody* (Gambar 2). Antibodi tersebut mempunyai afinitas tinggi terhadap TNF-a manusia alami maupun rekombinan, dan dapat menetralisir sitotoksisitas TNF *in vitro*. Waktu paruhnya 8,0-9,5 hari, diberikan secara intravena dengan interval 8 minggu setelah pemberian 3 dosis awal (*loading dose*) (Elliott,1993).

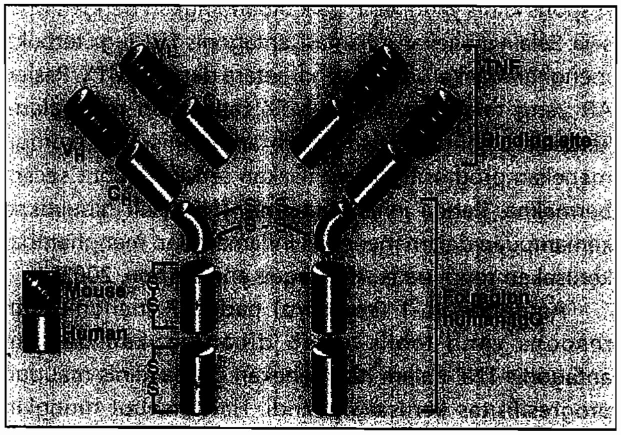
Adalimumab (nama dagang: Humira) juga merupakan antibodi terhadap TNF-a, berbeda dengan *infliksimab* karena seluruh komponennya berasal dari manusia. Adalimumab juga mempunyai afinitas yang tinggi terhadap TNF-a dengan masa paruh yang sama dengan IgG1 manusia yaitu sekitar 2 minggu, diberikan dengan injeksi subkutan (van de Putte,1998).

Inhibisi TACE dapat menghambat pembentukan TNF-a terlarut dan reseptor TNF-a terlarut, juga menjadi strategi untuk melawan TNF yang masih dalam penelitian (Haque and Bathon,2005).

Efek samping yang paling sering dilaporkan pada terap antagonis TNF adalah reaksi pada tempat injeksi dan tempat infus seperti eritema dan indurasi, yang biasanya bersifat ringan. Efek samping yang paling mendapat perhatian adalah peningkatan risiko infeksi dan keganasan. Infeksi oportunistik seperti tuberkulosis, histoplasmosis, aspergilosis, koksidioidomikosis, listerosis, pneumonia *Pneumocystis carinii*, infeksi kriptokokkus, kandidiasis, infeksi *cytomegalovirus* dan atipikal mikobakteria telah dilaporkan. Pengaruh anti sitokin terhadap timbulnya keganasan masih belum diketahui dengan jelas. Efeknya pada perburukan fungsi jantung pada pasien penyakit jantung kongestif dan timbulnya penyakit demielinisasi otoimun pada sistem saraf pusat juga menjadi perhatian para ahli. Masalah lainnya adalah, terbentuknya antibodi terhadap ketiga jenis antagonis TNF telah dilaporkan, yang mungkin dapat mempengaruhi efektifitasnya (Haque and Bathon,2005).



Gambar 1. Struktur molekular *etanercept*. (Dikutip dari Shanahan and St.Clair,2002)



Gambar 2. Struktur molekular *infliximab*. (Dikutip dari Shanahan and St.Clair,2002)

ANTAGONIS INTERLEUKIN-1

Superfamili IL-1 meliputi 10 produk gen yang berkaitan erat, terutama IL-1a, IL-1b, IL-1Ra dan IL-18. IL-1a dan IL-1b adalah agonis terhadap reseptor IL-1 (IL-1R), yang disintesis sebagai molekul prekursor (pro-IL-1a dan pro-IL-1b). IL-1b matur yang disekresikan menimbulkan efek proinflamasi dari IL-1. IL-1Ra adalah antagonis reseptor IL-1 yang mempunyai afinitas sama dengan IL-1b. Reseptor IL-1 ada 2 yaitu reseptor IL-1 tipe I (IL-1RI) dan tipe II (IL-1RII). Respons biologis oleh IL-1 hanya memerlukan 1%-2% okupansi IL-1RI (Arend,1993), sedangkan IL-1RII tidak dapat menimbulkan signal dan tampaknya berperan sebagai *decoy receptor* untuk IL-1 (Collota,1993). Bentuk reseptor terlarut dari IL-1RI dan IL-1RII juga diproduksi secara alami, mungkin berperan sebagai antagonis endogen terhadap IL-1b (Symons,1991).

Upaya memblok IL-1 dilakukan dengan cara rekayasa genetika untuk menciptakan bentuk rekombinan dari IL-1Ra dan reseptor IL-1 terlarut. *Anakinra* (nama dagang: Kineret) adalah rekombinan IL-Ra manusia (rIL-1Ra) yang

Tabel 2. Indikasi dan Dosis Antagonis TNF dan Antagonis IL-1 (diringkas dari Haque and Bathon,2005)

Agen biologik	**Indikasi**	**Dosis dan cara pemberian**
Etanercept (monoterapi atau kombinasi dengan MTX)	AR aktif sedang-berat (dewasa dan anak-anak), artritis psoriatik, spondilitis ankilosa	Dewasa : 25 mg injeksi subkutan, dua kali seminggu. Anak-anak : 0,4 mg/kg (maksimal 25 mg) injeksi subkutan, dua kali seminggu
Infliximab (kombinasi dengan MTX)	AR aktif sedang-berat (dewasa), spondilitis ankilosa	3 mg/kg intravena pada minggu 0, 2 dan 6 selanjutnya tiap 8 minggu (dosis dapat dinaikkan sampai 10 mg/kg)
Adalimumab (monoterapi atau kombinasi dengan MTX)	AR aktif sedang-berat (dewasa)	40 mg injeksi subkutan, tiap 2 minggu
Anakinra (monoterapi atau kombinasi dengan MTX)	AR aktif sedang-berat (dewasa)	100 mg/hari injeksi subkutan

AR, artritis reumatoid ; MTX, metotreksat telah dipakai pada terapi pasien AR dewasa. *Anakinra* berikatan dengan IL-1RI dengan afinitas yang ekuivalen dengan IL-1b, sehingga mampu mencegah IL-1b berikatan dengan IL-1RI pada sel. Waktu paruhnya singkat sekitar 4-6 jam, sehingga harus diberikan tiap hari melalui injeksi subkutan. Data *in vitro* menunjukkan bahwa IL-1Ra diperlukan 10 sampai 100 kali lebih banyak terhadap IL-1 untuk dapat menghambat 50% akitivitas biologis IL-1 (Arend,1990). Sehingga diperlukan sangat banyak IL-1Ra terhadap IL-1 untuk dapat memblok inflamasi akibat IL-1, karena aktivasi sel hanya memerlukan 1-2% okupasi dari IL-1RI. Hal tersebut mungkin menjelaskan efektifitas *anakinra* yang relatif lebih lemah (Haque and Bathon,2005). Strategi lain untuk memblok IL-1 masih dalam tahap penelitian, seperti menciptakan rekombinan sIL-1RI (Drevlow,1996) dan antibodi monoklonal terhadap IL-1a dan IL-1b (van den Berg,1994). IL-1 *trap* juga masih dalam penelitian klinis, terbentuk oleh 2 molekul identik berikatan kovalen melalui ikatan disulfida. Tiap molekul mempunyai 2 sekuen reseptor ekstraselular dengan afinitas kuat terhadap IL-1 digabungkan dengan porsi Fc IgG1 manusia. *In vitro*, afinitas IL-1 *trap* lebih kuat dibandingkan dengan sIL-1RII dan sIL-1RI, dan mempunyai masa paruh sampai 67 jam (Economides,2003).

Antogonis IL-1 tidak meningkatkan risiko infeksi maupun keganasan. Belum pernah dilaporkan adanya infeksi tuberkulosis maupun infeksi oportunistik lainnya pada berbagai uji klinis antagonis IL-1 (Haque and Bathon,2005).

ANTI-CD20

CD20 adalah petanda permukaan sel (*cell surface marker*) yang terdapat pada sel limfosit B muda sampai yang matur. Petanda tersebut tidak ditemukan pada sel *stem*, sel pre-B muda, sel dendritik dan sel plasma. Peran sel limfosit B pada patofisiologi AR belum diketahui dengan pasti, beberapa mekanisme yang diperkirakan adalah berperan dalam pembentukan autoantibodi faktor reumatoid, presentasi antigen melalui interaksi langsung sel-sel, dan produksi sitokin (TNFa, IL-6 dan IL-10) (Panayi,2005).

Rituksimab adalah monoklonal antibodi IgG1k anti-CD20 yang berasal dari manusia. Agen biologik ini menyerang limfosit B meliputi limfosit B imatur, matur dan sel B memori yang mengekspresikan antigen permukaan CD20, sehingga jumlah limfosit B berkurang. Rituksimab tidak menyerang sel plasma sehingga kadar imunoglobulin pada pasien yang mendapat terapi rituksimab tidak berubah. Ablasi limfosit B terjadi melalui kombinasi sitotoksisitas yang diperantarai antibodi dan sitotoksisitas yang diperantarai komplemen, juga melalui aktivasi apoptosis akibat terjadinya *cross-linking* FcR (Reff et al,1994) (Shan et al,2000).

TERAPI AGEN BIOLOGIK PADA PENYAKIT REUMATIK

Artritis Reumatoid

Efektivitas antagonis TNF pada AR yang refrakter telah banyak dilaporkan melalui uji klinis, baik sebagai monoterapi ataupun kombinasi dengan metotreksat (MTX). *Etanercept* adalah satu-satunya antagonis TNF yang dipakai sebagai monoterapi pada AR dini, sedangkan penelitian tentang infliksimab dan adalimumab dikombinasi dengan MTX pada AR dini sedang berlangsung. Uji klinis mengenai perbandingan efektifitas dan keamanan antagonis TNF terhadap *disease-modifying antirheumatic drug* (DMARD) non-biologik telah dilakukan pada *etanercept* (90). Antagonis TNF sebagai monoterapi pada AR dibandingkan plasebo menunjukkan respons klinis (kriteria respons *American College of Rheumatology/*ACR) lebih baik dalam waktu yang singkat (beberapa hari sampai minggu). Penghentian terapi menyebabkan penyakit menjadi aktif kembali, menunjukkan inhibisi TNF sangat efektif menekan proses inflamasi tapi tidak bersifat kuratif. Antagonis TNF dikombinasi dengan metotreksat (MTX) juga menunjukkan respons klinis yang lebih baik dibandingkan dengan MTX saja. Selain menekan inflamasi, antagonis TNF juga terbukti menghambat kerusakan sendi setara dengan MTX. Pasien AR yang telah mendapat MTX tapi tetap mengalami kerusakan sendi, penambahan antagonis TNF mampu menekan progresifisitas kerusakan sendi tersebut secara bermakna. Ketiga jenis antagonis TNF telah dibuktikan kemampuan dalam menekan inflamasi dan menghambat kerusakan sendi pada AR (Haque and Bathon, 2005).

Antagonis IL-1 (*anakinra*) pada AR menunjukkan respons yang lebih lemah dibandingkan dengan antagonis TNF dalam hal menekan gejala klinis maupun progresifisitas kerusakan sendi. Hal tersebut mungkin dipengaruhi oleh waktu paruhnya yang singkat (Haque and Bathon,2005). *Etanercept* pada AR juvenil aktif yang tidak memberikan respons terhadap MTX dan obat anti inflamasi menunjukkan perbaikan klinis dibandingkan dengan plasebo (Criscione et al,2002).

Rituksimab dengan berbagai kombinasi dengan siklofosfamid dan glukokortikoid menunjukkan induksi perbaikan aktivitas penyakit dan bertahan lama pada pasien AR yang refrakter. Beberapa pasien yang rekuren menunjukkan peningkatan jumlah sel limfosit B kembali disertai peningkatan titer faktor reumatoid (242 Shanahan). Terapi rituksimab pada pasien AR aktif yang telah mendapat MTX tapi memberikan respons tidak adekuat menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna dan berlangsung lama. Kombinasi dengan MTX memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan siklofosfamid (Panayi,2005).

Spondilitis Ankilosa

Antagonis TNF juga digunakan untuk terapi spondilitis ankilosa (SA), berdasarkan fakta bahwa TNF-α banyak diekspresikan pada sendi sakro-iliaka pasien SA. Infliksimab dan *etanercept* dilaporkan memberikan perbaikan klinis dan gambaran radiologis yang bermakna pada pasien SA. Pasien SA yang mendapat *etanercept* selama 3 bulan menunjukkan respons klinis dan perbaikan mobilitas spinal yang lebih baik dibandingkan dengan plasebo. Terapi infliksimab selama 12 minggu pada pasien SA juga menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna dibandingkan dengan plasebo (Gorman,2002), di samping juga memperbaiki status fungsional dan kualitas hidupnya (Braun,2003). Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) pada tulang belakang juga menunjukkan perbaikan pada pasien SA yang mendapat terapi infliksimab (Braun,2002).

Lupus Eritematosus Sistemik

Anti CD20 (rituksimab) digunakan untuk terapi lupus eritematosus sistemik (LES), tapi belum ada laporan resmi tentang hasil dan efeknya pada pasien dengan jumlah yang cukup banyak. Pada beberapa kasus LES aktif dan refrakter, terapi rituksimab 500 mg dua kali dalam 2 minggu dikombinasi dengan siklofosfamid dan steroid dosis tinggi menunjukkan perbaikan pada kadar C3, laju endap darah, hemoglobin dan skor *British Isles Assessment Group* (BILAG). Kondisi tersebut bertahan beberapa bulan (Leandro,2002). Monoterapi rituksimab dicoba pada 16 orang pasien LES aktif *non-organ-threatening*, tapi tidak memberikan efek pada dosis rendah dan dosis sedang. Hanya 10 orang pasien mencapai pengurangan jumlah sel B yang diharapkan menunjukkan perbaikan nilai skor *Systemic Loupes Activity Measure* (SLAM), hanya 1 pasien menunjukkan penurunan kadar anti-dsDNA (Anolik,2002).

Penyakit Reumatik Lainnya

Agen biologik juga dicoba pada beberapa penyakit reumatik lainnya seperti artritis psoriatik dan vaskulitis. Sebuah penelitian pada 60 pasien artritis psoriatik diberikan terapi *etanercept* 25 mg subkutan dua kali seminggu selama 3 bulan atau mendapat plasebo, menunjukkan respons klinis dan kesembuhan lesi psoriasis yang lebih baik pada kelompok yang mendapat *etanercept* (Mease,2000). *Etanercept* menunjukkan *disease-modifying effect* yang dapat menghambat kerusakan sendi (Ory,2002). *Etanercept* juga dilaporkan memberikan respons klinis yang baik pada beberapa kasus granulomatosis Wagener (Stone,2001) dan penyakit Behcet (Sfikakis,2002).

KESIMPULAN

Agen biologik adalah molekul yang dibuat dengan teknologi rekombinan DNA, yang dapat berupa antibodi monoklonal, reseptor terlarut atau pengikat sitokin. Agen biologik mempunyai target kerja pada komponen tertentu dalam patogenesis inflamasi dan penyakit. Target kerja agen biologik dapat pada sitokin, sel limfosit T dan B, komplemen, serta proses inflamasi atau apoptosis. Agen biologik yang telah banyak diteliti dan dikembangkan adalah anti-TNFα (*etanercept*, infliksimab dan adalimumab), anti-IL-1 (anakinra) dan anti-CD20 (rituksimab). Indikasi terapi agen biologik pada penyakit reumatik adalah apabila terapi anti-inflamasi dan *disease modifying anti-rheumatic drug* konvensional tidak memberikan respons klinis yang memuaskan. Anti-TNFα dan anti-IL-1 telah digunakan untuk terapi AR aktif yang refrakter terhadap *disease modifying anti-rheumatic drug* konvensional. Agen biologik sebagai monoterapi maupun kombinasi pada terapi AR menunjukkan respons klinis yang baik dan mampu menghambat kerusakan sendi. *Etanercept* juga diindikasikan untuk terapi AR juvenil, spondilitis ankilosa dan artritis psoriatik, sedangkan rituksimab masih dalam tahap penelitian untuk pasien LES. Efek samping terapi agen biologik adalah peningkatan risiko infeksi oportunistik termasuk tuberkulosis.

REFERENSI

Anolik J, Campbell D, Felgar R, et al. B lymphocyte depletion in the treatment of systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial of rituximab in SLE. *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl 9):289.

Arend WP. Interleukins and arthritis-IL-1 antagonism in inflammatory arthritis. *Lancet* 1993;341:155-6.

Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, et al. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. *J Clin Invest* 1990;85:1694-7.

Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.

Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examination of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab-evaluation of a new scoring system. *Arhritis Rheum* 2003;48:1126-36.

Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717-25.

Criscione LG, St.Clair EW. Tumor necrosis factor-α antagonist for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:204-11.

Colotta F, Re F, Muzio M, et al. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 1993;261:472-5.

Drevlow BE, Lovis R, Haag MA, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor type I in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:257-65.

Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-90.

Economides AN, Carpenter LR, Rudge JS, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blocker of cytokine action.

Nat Med 2003;9:47-52.

Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.

Haque U and Bathon JM. Cytokine inhibitors: tumor necrosis factor and interleukin-1. In : Koopman WJ, Moreland LW (eds). Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology,15th ed, vol.1. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005 : 839-53.

Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-77.

Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.

Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxinemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993;151:1548-61.

Ory P, Sharp JT, Salonen D, et al. Etanercept (Enbrel) inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl 9):196.

Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.

Shanahan J, Moreland LW. Investigational biologic therapies for the treatment of rheumatic diseases. In : Koopman WJ, Moreland LW (eds). Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology,15th ed, vol.1. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005 :859-76.

Shanahan JC and St.Clair EW. Short analytical review. Tumor necrosis factor-a blockade: a novel therapy for rheumatic disease. *Clinical Immunology* 2002;103:231-42.

Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant B cells. *Cancer Immunol Immunother* 2000;48:673-83.

Sfikakis PP. Behcet disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl 2):52-3.

Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-54.

Symons JA, Eastgate JA, Duff GW. Purification and characterization of a novel soluble receptor for interleukin 1. *J Exp Med* 1991;174:1251-4.

Panayi GS. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis-clinical experience. *J Rheum* 2005;32 (suppl 73):19-24.

van de Putte LBA, van Riel PLCM, den Broeder A, et al. A single dose placebo controlled phase I study of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(suppl):57.

vandenBerg WB, Joosten LAB, Helsen M, et al. Amelioration of established murine collagen-induced arthritis with anti-IL-1 treatment. *Clin Exp Immunol* 1994;95:237-43.

BAB 36

LUPUS ERITEMATOSUS DAN SINDROM ANTIBODI ANTIFOSFOLIPID

Imunopatogenesis Lupus Eritematosus Sistemik **3331**

Autoantibodi Pada Lupus Eritematosus **3346**

Gambaran Klinik dan Diagnosis Lupus Eritematosis Sistemik **3351**

Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik **3360**

Diagnosis dan Penatalaksanaan Nefritis Lupus **3378**

Diagnosis dan Penatalaksanaan Neuro-Psikiatri Sistemik Lupus Eritematosus **3384**

Kelainan Hematologi Pada Lupus Eritematosus Sistemik **3392**

Sindrom Antifosfolipid Antibodi **3398**

Sindrom Antibodi Antifosfolipid: Aspek Hematologik dan Penatalaksanaan **3410**

Diagnosis dan Penatalaksanaan Sindrom Antifosfolipid Katastrofi **3419**

437

IMUNOPATOGENESIS LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

I Nyoman Suarjana

PENDAHULUAN

Lupus Eritematosus Sistemik (SLE) adalah penyakit autimun yang kompleks ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap inti sel dan melibatkan banyak sistem organ dalam tubuh. Peristiwa imunologi yang tepat yang memicu timbulnya manifestasi klinis SLE belum diketahui secara pasti. Berbagai sitokin pro- dan anti-inflamasi seperti TGF-β, IL-10, BAFF, IL-6, IFN-α, IFN-γ, IL-17, dan IL-23 memainkan peran patogenik yang penting.

Etiopatologi SLE diduga melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara variasi genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik diduga berperan penting dalam predisposisi penyakit ini. Pada kasus SLE yang terjadi secara sporadik tanpa identifikasi faktor genetik, berbagai faktor lingkungan diduga terlibat.

Interaksi antara seks, status hormonal dan aksis hipotalamus-hipofise-adrenal (HPA) mempengaruhi kepekaan dan ekspresi klinis SLE. Adanya gangguan dalam mekanisme pengaturan imun seperti gangguan pembersihan sel-sel apoptosis dan kompleks imun merupakan konstributor yang penting dalam perkembangan penyakit ini. Hilangnya toleransi imun, meningkatnya beban antigenik (*antigenic load*), bantuan sel T yang berlebihan, gangguan supresi sel B dan peralihan respons imun dari *T helper* 1(Th1) ke Th2 menyebabkan hiperaktivitas sel B dan memproduksi autoantibodi patogenik. Respons imun yang terpapar faktor eksternal/lingkungan seperti radiasi ultraviolet (UV) atau infeksi virus dalam periode yang cukup lama bisa juga menyebabkan disregulasi sistem imun.

Pemahaman terhadap imunopatogenesis SLE merupakan hal yang sangat penting agar bisa memberikan terapi yang sesuai. Dalam makalah ini akan dibahas berbagai faktor yang terlibat dalam imunopatogenesis SLE.

FAKTOR GENETIK

Kejadian SLE yang lebih tinggi pada kembar monozigotik (25%) dibandingkan dengan kembar dizigotik (3%), peningkatan frekuensi SLE pada keluarga penderita SLE dibandingkan dengan kontrol sehat dan peningkatan prevalensi SLE pada kelompok etnik tertentu, menguatkan dugaan bahwa faktor genetik berperan dalam patogenesis SLE.

Banyak gen yang berkontribusi terhadap kepekaan penyakit. Pada sebagian kecil pasien (< 5%), hanya gen tunggal yang bertanggungjawab. Sebagai contoh pasien dengan defisiensi homozigot dari komponen awal komplemen mempunyai risiko terkena SLE atau penyakit yang menyerupai lupus (*lupus-like disease*). Tetapi pada sebagian besar pasien memerlukan keterlibatan banyak gen. Diperkirakan paling sedikit ada empat *susceptibility genes* yang terlibat dalam perkembangan penyakit.

Elemen genetik yang paling banyak diteliti kontribusinya terhadap SLE pada manusia adalah gen dari Kompleks Histokompatibilitas Mayor (MHC). Penelitian populasi menunjukkan bahwa kepekaan terhadap SLE melibatkan polimorfisme dari gen HLA (*human leucocyte antigen*) kelas II. Hubungan HLA DR2 dan DR3 dengan SLE pada umumnya ditemukan pada etnik yang berbeda, dengan risiko relatif terjadinya penyakit berkisar antara 2 sampai 5. Gen HLA kelas II juga berhubungan dengan adanya antibodi tertentu seperti anti-Sm (*small nuclear ribonuclearmprotein*), anti-Ro, anti-La, anti-nRNP (*nuclear ribonuclear protein*) dan anti-DNA. Gen HLA kelas III, khususnya yang mengkode komponen komplemen C2 dan C4, memberikan risiko SLE pada kelompok etnik tertertu. Penderita dengan *homozygous* C4A *null alleles* tanpa memandang latar belakang etnik, mempunyai risiko tinggi berkembang menjadi SLE. Selain itu SLE berhubungan dengan pewarisan defisiensi C1q, C1r/s dan C2. Penurunan aktivitas komplemen meningkatkan kepekaan terhadap penyakit oleh karena berkurangnya kemampuan netralisasi dan pembersihan, baik terhadap antigen diri sendiri (*self antigen*) maupun antigen asing. Jika beban antigen melebihi kapasitas pembersihan dari sistem imun, maka autoimunitas mungkin terjadi.

Selain itu banyak gen non-MHC polimorfik yang dilaporkan berhubungan dengan SLE, termasuk gen yang mengkode *mannose binding protein* (MBP), TNF-α, reseptor sel T, interleukin 6 (IL-6),CR1, imunoglobulin Gm dam Km allotypes, FcγRIIIA dan *heat shock protein* 70 (HSP 70). Penemuan daerah kromosom yang multipel (*multiple chromosome regions*) sebagai risiko berkembangnya SLE, mendukung pendapat bahwa SLE merupakan penyakit poligenik. Gen-gen yang terlibat dalam perkembangan SLE manusia dirangkum pada tabel 1.

Tabel 1. Gen-gen yang terlibat Dalam Perkembangan SLE Manusia

Gen-gen HLA
- DR2, DR3 (risiko relatif 2–5)
- DR2, DR3, DR7, DQw1, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro)
- DR3, DR8, DRw12 (anti-La)
- DR3, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro dan anti-La)
- DR2, DR3, DR7, DQB1 (anti-DNA)
- DR2, DR4, DQw5, DQw8, DQA1, DQB1 (anti-U1 ribonuclear protein)
- DR2, DR4, DR7, DQw6, B61 (anti-Sm)
- DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQw7, DQw8, DQw9 (antikardiolipin atau lupus antikoagulan)
- Complement genes (C2, C4, C1q)

Gen-gen non-HLA
- Mannose binding lectin polymorphisms
- *Tumour necrosis factor* α
- *T cell receptor*
- Interleukin 6
- CR1
- Immunoglobulin Gm dan Km
- FcgRIIA (IgG Fc *receptor*)
- FcgRIIIA (IgG Fc *receptor*)
- PARP (poly-ADP *ribose polymerase*)
- Heat shock protein 70 (HSP 70)
- Humhr 3005

HLA = *human leucocyte antigen*; Sm = *Smith antigen*; CR1 = *complement receptor 1*

FAKTOR HORMONAL

Hormon Seks

SLE adalah penyakit yang lebih banyak menyerang perempuan. Serangan pertama kali SLE jarang terjadi pada usia prepubertas dan setelah menopause. Predileksi perempuan menjadi kurang nyata diluar rentang usia produktif. Selain itu penderita sindrom Klinefelter's dengan karakteristik *hypergonadotrophic hypogonadism*, cenderung akan berkembang menjadi SLE. Hal ini menunjukkan adanya peran hormon sex endogen dalam predisposisi penyakit.

Metabolisme estrogen yang abnormal telah ditunjukkan pada kedua jenis kelamin, dimana peningkatan hidroksilasi 16α dari estrone mengakibatkan peningkatan yang bermakna konsentrasi 16α hidroksiestron. Metabolit 16α lebih kuat dan merupakan *feminising* estrogen. Perempuan dengan SLE juga mempunyai konsentrasi androgen plasma yang rendah, termasuk testosteron, dehidrotestosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA) dan dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS). Abnormalitas ini mungkin disebabkan oleh peningkatan oksidasi testosteron pada C-17 atau peningkatan aktivitas aromatase jaringan. Konsentrasi androgen berkorelasi negatif dengan aktivitas penyakit. Konsentrasi testosteron plasma yang rendah dan meningkatnya konsentrasi *luteinising hormone* (LH) ditemukan pada beberapa penderita SLE laki-laki. Jadi estrogen yang berlebihan dengan aktivitas hormon androgen yang tidak adekuat pada laki-laki maupun perempuan, mungkin bertanggungjawab terhadap perubahan respon imun. Konsentrasi progesteron didapatkan lebih rendah pada penderita SLE perempuan dibandingkan dengan kontrol sehat.

Pada konsentrasi fisiologis maupun suprafisiologis, estrogen memfasilitasi respon imun humoral dengan meningkatkan proliferasi sel B dan produksi antibodi. Sebaliknya estrogen dosis tinggi menghambat respons sel T, seperti proliferasi dan produksi IL-2. Estrogen juga meningkatkan kadar calcineurin mRNA dan menambah ekspresi CD40 ligand (CD40L) permukaan sel pada kultur sel T dari penderita SLE. Efek ini mengindikasikan bahwa sel T lupus lebih sensitif terhadap estrogen. Selain itu estrogen diduga memperburuk SLE dengan memperpanjang hidup sel-sel autoimun, meningkatkan produksi sitokin sel T helper tipe 2 (Th2) dan menstimulasi produksi autoantibodi oleh sel B. Penghambatan respons Th1 dan penambahan ekspresi CD40L pada sel T lupus, secara tidak langsung meningkatkan respon Th2 dan selanjutnya akan mengakibatkan hiperaktivitas sel B.

Efek androgen terhadap fungsi limfosit tidak begitu banyak diteliti. Testosteron menurunkan produksi imunoglobulin sel-sel darah mononuklear perifer, baik pada subyek sehat maupun penderita SLE. DHEA meningkatan respon imun Th1 dan menghambat respons Th2 baik pada manusia maupun tikus. Efek yang bertentangan dari estrogen dan androgen pada sistem imun dan juga ketidakseimbangan aktivitas estrogenik dan androgenik pada penderita SLE, bisa membantu menerangkan kelainan imun yang tampak pada penyakit ini.

Prolactin (PRL) adalah hormon yang terutama berasal dari kelenjar hipofise anterior, diketahui menstimulasi respons imun homural dan selular, yang diduga berperanan dalam patogenesis SLE. Selain kelenjar hipofise, sel-sel sistem imun juga mampu mensintesis PRL. Fungsi PRL menyerupai sitokin, yang mempunyai aktivitas endokrin, parakrin dan autokrin. PRL diketahui menstimulasi sel T, sel natural killer (NK), makrofag, neutrofil, sel hemo-poietik CD34+ dan sel dendritik presentasi antigen. Beberapa studi melaporkan adanya peningkatan konsentrasi PRL serum pada penderita SLE, dan hiperprolactinemia (konsentrasi PRL > 20 ng/ml) pada penderita SLE didapatkan sekitar 15-31%. Hiperprolaktinemia berhubungan dengan aktivitas penyakit pada penderita SLE dengan kehamilan, sedangkan hubungan aktivitas penyakit pada penderita tanpa kehamilan hasilnya masih kontroversial, hasil penelitian klinis dan eksperimental yang terbaru mendukung peran potensial PRL sebagai promotor aktivitas klinis dan keparahan SLE. Satu penelitian *double-blind randomized placebo-controlled* mendapatkan bahwa supresi PRL dengan bromocriptin mampu menurunkan aktivitas penyakit. Secara keseluruhan perubahan hormon seks pada penderita SLE tampak pada tabel 2.

Tabel 2. Perubahan Hormon Seks pada Penderita SLE*

Hormon	Perempuan	Laki-laki
DHEA/DHEAS	↓	Mungkin ↓
Progesteron	↓	Tidak diketahui
Testosteron	↓	Normal
Estradiol	↑	Normal
Prolactin	↑	↑

* Dibandingkan dengan kontrol sehat

Aksis *Hypothalamo-Pituitary-Adrenal* (HPA)

Aksis HPA adalah komponen utama dari sistem ketegangan (*stress*). Ketegangan memicu peningkatan konsentrasi glukokortikoid serum yang merupakan komponen sangat penting dalam pencegahan autoreaktif atau respons imun yang tidak terkendali, dimana kedua hal ini akan mengakibatkan *self injury* dan autoimunitas. Aksis HPA yang tidak normal berpengaruh terhadap kepekaan gangguan autoimun. Gangguan aksis HPA ditemukan baik pada lupus *murine* maupun manusia. Penelitian fungsi aksis HPA pada penderita SLE masih terbatas dan sering dirancukan oleh pengaruh terapi steroid. Disregulasi aksis HPA mungkin berpengaruh terhadap kepekaan dan progresi penyakit.

Hormon sel lemak (*adipocyte-derived hormone*)

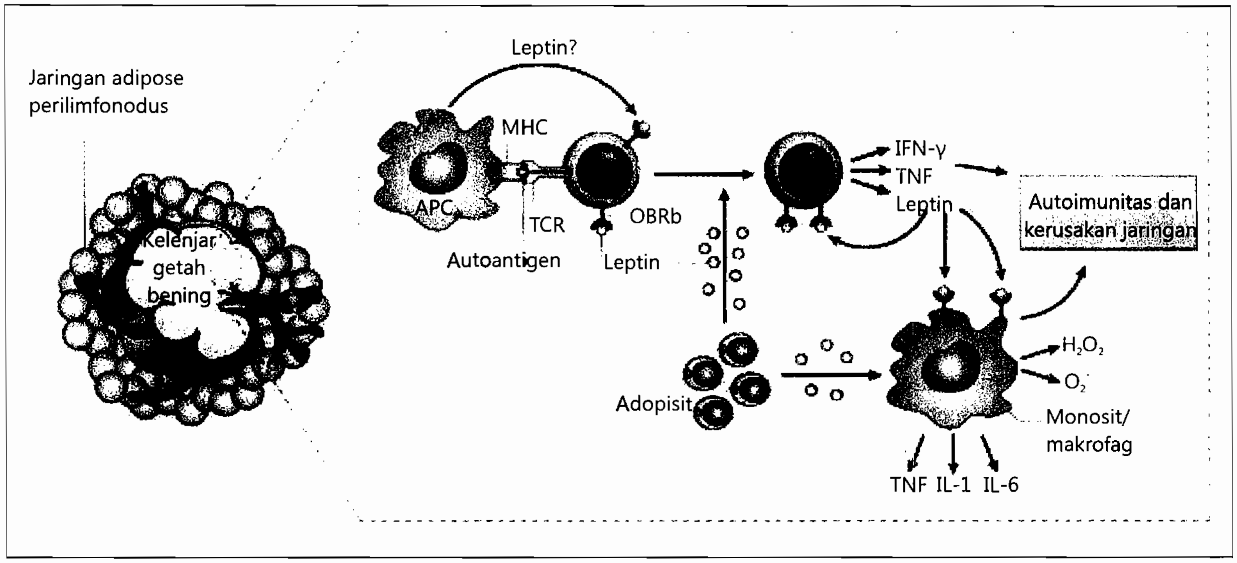
Hormon dari sel lemak yang diduga terlibat dalam patogenesis SLE adalah leptin. Penelitian konsentrasi leptin serum pada penderita SLE perempuan yang dilakukan oleh Garcia-Gonzales dkk, mendapatkan kadar leptin pada penderita SLE lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol sehat.

Leptin merupakan hormon yang disintesis oleh jaringan lemak dan berikatan dengan reseptor yang merupakan anggota keluarga reseptor sitokin kelas I, Leptin saat ini mulai dikenal sebagai hormon yang menyerupai sitokin (*cytokine-like hormone*) dengan aksi pleiotropik dalam memodulasi respon imun. Leptin dapat mengaktivasi monosit, sel dendritik dan makrofag serta menstimulasi mereka untuk memproduksi sitokin tipe Th1. Leptin juga mampu mengaktivasi neutrofil dan sel *natural killer* (NK) dan menstimulasi ekspresi gen sel tersebut. Hal yang penting adalah leptin memodulasi imunitas adaptive dengan memperpanjang kelangsungan hidup sel T dan menstimulasinya untuk memproduksi sitokin proinflamasi.

Leptin diproduksi oleh sel lemak (adiposit) yang terdapat pada jaringan lemak perilimfonodal dan dalam limfonodi itu sendiri. Dalam limfonodi, autoantigen di-presentasikan kepada sel Th0, kemudian sel ini meng-ekspresikan reseptor leptin bentuk panjang (OBRb). Ikatan leptin pada reseptor OBRb pada Th0 akan mendorong perubahan kearah sel Th1 proinflamasi. Leptin meningkatkan diferensiasi dari sel Th1, mengaktivasi sel monosit/makrofag, meningkatkan sekresi sitokin-sitokin fase akut (seperti TNF-α, IFN-γ dan IL-1) dan radikal oksigen (H_2O_2, O_2^-). Selanjutnya TNF-α, IFN-γ dan IL-1 akan merangsang sel-sel adiposit dan sel Th1 untuk memproduksi leptin maupun sitokin-sitokin pro-inflamasi. Leptin yang diproduksi oleh sel Th1 mempunyai aktivitas parakrin maupun autokrin, untuk mempertahankan proliferasi dan survival dari sel T tersebut. (Gambar 1)

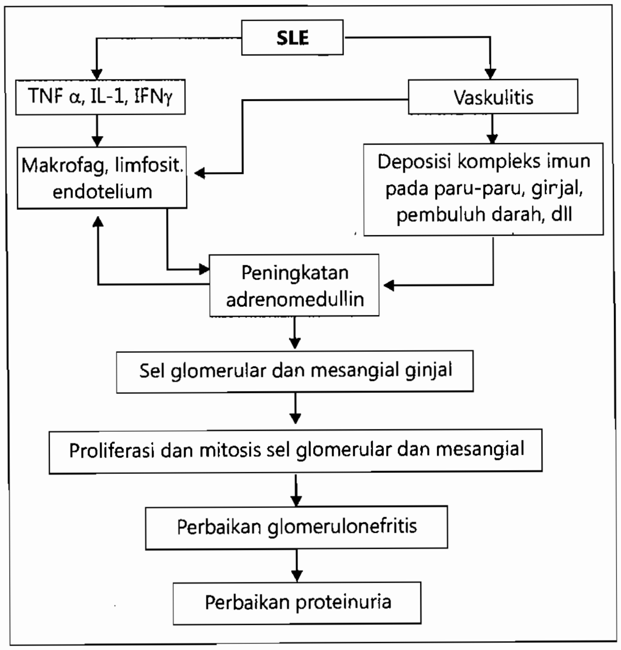
ADRENOMEDULLIN

Adrenomedullin (AM) adalah suatu peptida yang mengandung 52 asam amino, yang ditemukan pertama kali tahun 1993 pada phaeochromocytoma manusia. Selain banyak ditemukan pada phaeochromocytoma, AM juga banyak ditemukan pada jaringan normal seperti medula adrenal, paru-paru, ginjal dan jantung. AM diketahui berhubungan erat dengan sistem imun. Penelitian pada kultur sel otot polos pembuluh darah tikus mendapatkan bahwa sitokin proinflamasi seperti IL-1α, IL-1β, TNF-α dan TNF-β menstimulasi produksi AM. Ekspresi mRNA AM pada penderita nefritis lupus berkorelasi negatif dengan ekskresi protein urin. Pada nefritis lupus yang aktif berdasarkan pemeriksaan histopatologi didapatkan ekspresi mRNA AM lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan penderita dengan nefritis lupus tidak aktif. Penderita SLE aktif yang mendapat terapi imunosupresan didapatkan konsentrasi AM plasma lebih


Jaringan adipose perilimfonodus
Kelenjar getah bening
Leptin?
MHC
APC
TCR
Autoantigen
OBRb
Leptin
Adopisit
IFN-γ
TNF
Leptin
Autoimunitas dan kerusakan jaringan
H_2O_2
O_2^-
Monosit/ makrofag
TNF IL-1 IL-6

Gambar 1. Peran leptin pada autoimunitas (dimodifkasi dari La Cava & Matarese, 2004)

rendah bila dibandingkan dengan penderita SLE yang tidak mendapat imuno-supresan. Pada penelitian eksperimental didapatkan bahwa AM meningkatkan konsentrasi cAMP (*cyclic adenosine monophsphate*) pada kultur sel mesangial tikus yang mampu menekan proliferasi sel mesangial glomerular melalui *negative cross-talk* sehingga menghambat mitogenesis sel mesangial glomerular. AM diduga berperanan dalam menekan aktivitas dari nefritis lupus.[51] Peranan AM dalam imunopatogenesis SLE tampak pada gambar 2.


SLE
TNF α, IL-1, IFNγ
Vaskulitis
Makrofag, limfosit. endotelium
Deposisi kompleks imun pada paru-paru, girjal, pembuluh darah, dll
Peningkatan adrenomedullin
Sel glomerular dan mesangial ginjal
Proliferasi dan mitosis sel glomerular dan mesangial
Perbaikan glomerulonefritis
Perbaikan proteinuria

Gambar 2. Hipotesis tentang peran adrenomedullin pada patogenesis SLE.

Keterangan: tanda + = stimulasi; tanda - = inhibisi

DISFUNGSI IMUN

Autoantibodi

Gangguan imunologis utama pada penderita SLE adalah produksi autoantibodi. Antibodi ini ditujukan kepada *self molecules* yang terdapat pada nukleus, sitoplasma, permukaan sel, dan juga terhadap molekul terlarut seperti IgG dan faktor koagulasi. Antibodi antinuklear (ANA) adalah antibodi yang paling banyak ditemukan pada penderita SLE (lebih dari 95%). *Anti-double stranded DNA* (anti ds-DNA) dan anti-Sm antibodi merupakan antibodi yang spesifik untuk SLE, sehingga dimasukkan dalam kriteria klasifikasi dari SLE.[52] Antigen Sm merupakan suatu *small nuclear ribonucleoprotein* (snRNP), terdiri dari rangkaian uridine yang kaya molekul RNA, berikatan dengan kelompok protein inti dan protein lain yang berhubungan dengan RNA. Anti-Sm antibodi berikatan dengan protein inti snRNP, sedangkan antibodi anti-DNA berikatan dengan *conserved nucleic acid determinant* yang tersebar luar dalm DNA. Titer antibodi anti-DNA sering kali berubah sesuai dengan waktu dan aktivitas penyakit, sedangakan titer antibodi anti-Sm biasanya konstan. Antibodi anti-DNA pada umumnya berhubungan dengan adanya glomerulonefritis, walaupun korelasi antara antibodi anti-DNA dengan nefritis lupus tidaklah sempurna karena beberapa penderita dengan nefritis lupus yang aktif tidak ditemukan antibodi anti-DNA, sedangkan beberapa penderita dengan titer antibodi anti-DNA yang menetap tinggi, tidak menunjukkan adanya keterlibatan ginjal.

Keterlibatan antibodi anti-DNA pada nefritis lupus didukung oleh adanya bukti-bukti: 1. Observasi klinis pada sebagian besar pasien menunjukkan bahwa nefritis aktif berhubungan dengan peningkatan titer anti-

DNA dan penurunan nilai total komplemen hemolitik. 2. Antibodi anti-DNA lebih suka mengendap di ginjal, sehingga diduga bahwa kompleks imun DNA-antibodi anti-DNA merupakan mediator inflamasi yang utama. Meskipun gangguan ginjal mungkin akibat terbentuknya kompleks imun yang mengandung antibodi anti-DNA, tetapi keberadaan kompleks imun dalam sirkulasi sulit dideteksi oleh karenadalam serum konsentrasinya rendah. Antibodi anti-DNA berikatan dengan bagian DNA yang melekat pada membran basal dari glomerulus melalui histon atau berinterkasi dengan antigen glomerular yang lain seperti C1q, nukleosom, heparan sulfat dan laminin.[55] Ikatan antibodi anti-DNA dengan antigen ini akan menginisiasi inflamasi lokal dan aktivasi komplemen sehingga terbentuk kompleks imun di ginjal.

Meskipun telah ditemukan hubungan yang jelas antara gambaran klinis tertentu dari SLE dengan autoantibodi seperti antibodi anti-ribosomal P dengan psikosis, antibodi anti-Ro dengan blok jantung bawaan dan lupus kutaneus subakut, tetapi patogenisitas dari antibodi ini belum diteliti secara adekuat. Sehingga mekanisme imuno-logis yang pasti dari kelainan ini masih belum jelas. Patogenesis dari manifestasi selain glomerulonefritis belum diketahui secara baik, meskipun kemungkinan mekanisme yang mendasari adalah deposisi kompleks imun dengan aktivasi komplemen pada tempat-tempat tertentu. Hal ini ditunjukkan dengan seringnya didapat hubungan antara hipokomplemenemia dengan tanda-tanda vaskulitis pada SLE yang aktif. Kerusakan langsung yang diperantarai oleh antibodi dan sitotoksisitas yang diperantarai oleh sel pada jaringan target, merupakan mekanisme yang mungkin mendasari. Walaupun antibodi anti-dsDNA adalah antibodi yang paling banyak diteliti pada penderita SLE, namun ada antibodi lain yang juga berperan dalam manifestasi klinis khususnya pada anemia hemolitik autoimun, trombositopenia, kelainan kulit dan lupus neonatus. Autoantibodi yang umum didapatkan pada penderita SLE dan hubungannya dengan manifestasi SLE tampak pada tabel 3.

Tabel 3. Autoantibodi Patogenik pada SLE

Antigen spesifik	**Prevalensi (%)**	**Efek klinik utama**
Anti-dsDNA	70-80	Gangguan ginjal, kulit
Nukleosom	60-90	Gangguan ginjal, kulit
Ro	30-40	Gangguan kulit, ginjal, gangguan jantung fetus
La	15-20	Gangguan jantung fetus
Sm	10-30	Gangguan ginjal
Reseptor NMDA	33-50	Gangguan otak
Fosfolipid	20-30	Trombosis, abortus
α-Actinin	20	Gangguan ginjal
C1q	40-50	Gangguan ginjal

NMDA = *N-methyl-D-aspartate*

Adanya antibodi anti-Ro, anti-La atau kedua-duanya pada kehamilan memberikan risiko terkena blok jantung fetus sebesar 1-2%. Antigen Ro terpapar pada permukaan otot jantung fetus (tetapi tidak pada ibu) sehingga jantung mengalami remodeling melalui apoptosis, dan antibodi anti-Ro dari ibu melewati plasenta kemudian berinteraksi dengan antigen Ro. Autoantibodi dari ibu akan merusak jaringan konduksi jantung fetus. Tidak adanya efek pada jantung ibu memperlihatkan pentingnya keberadaan autoantibodi dan paparan antigen secara bersama-sama pada jaringan jantung.

Antibodi terhadap reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) mungkin berperanan penting dalam sistem susunan saraf pusat dari SLE. NMDA adalah asam amino *excitatory* yang dikeluarkan oleh sel saraf. Penelitian yang dilakukan oleh Kawal dkk mendapatkan serum penderita SLE yang mengandung antibodi DNA dan reseptor NMDA menyebabkan gangguan kognitif dan kerusakan hipokampus jika disuntikkan secara intravena kepada tikus. Mereka juga menemukan antibodi anti-reseptor-NMDA pada jaringan otak penderita lupus serebral.

Baik antibodi anti-Ro dan anti-nukleosom memegang peranan dalam lupus kutaneus. Antibodi anti-Ro berhubungan dengan peningkatan risiko berkembangnya ruam fotosensitif. Antibodi anti-nukleosum bisa ditemukan dari jaringan biopsi kulit, pada sebagian kecil penderita dengan nefritis lupus aktif tanpa ruam pada kulit. Autoantibodi yang merusak sel darah merah dan trombosit berperanan penting dalam kejadian anemia hemolitik dan trombositopenia pada penderita lupus. Pujo dkk, mendapatkan korelasi yang kuat antara trombositopenia dengan adanya antibodi anti-trombosit.

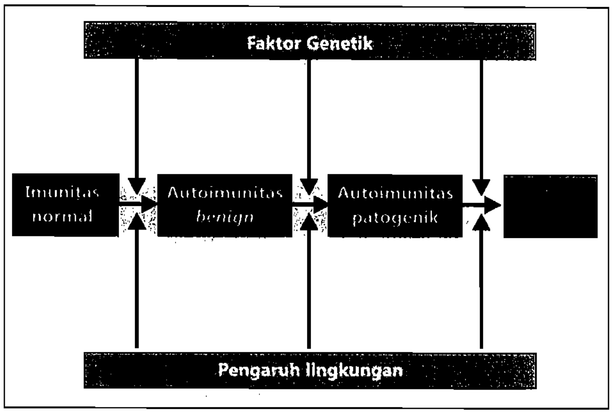
Beberapa autoantibodi seperti antinuklear, anti-Ro, anti-La dan antifosfolipid pada umumnya sudah terbentuk beberapa tahun sebelum timbulnya gejala SLE. Autoantibodi yang lain seperti anti-Sm dan anti-nuklear ribonukleoprotein muncul hanya dalam beberapa bulan sebelum diagnosis SLE. Sedangkan autoantibodi anti-dsDNA berada dipertengahan antara kedua kelompok autoantibodi tersebut. Interval antara hasil positif pemeriksaan autoantibodi spesifik dengan awitan gejala dan saat diagnosis ditegakkan tampak pada tabel 4.

Ada 3 fase perkembangan autoantibodi pada SLE yaitu: 1. Fase normal yaitu orang tanpa gejala (asimptomatik) dan tidak mempunyai anutoantibodi untuk SLE, 2. Fase autoimunitas *benign* yaitu sudah ditemukan autoantibodi seperti antinuklear, anti-Ro, anti-La dan antifosfolipid antibodi, tanpa adanya manifestasi klinik, 3. Fase autoimunitas patogenik yaitu sudah terbentuk autoantibodi yang lebih buruk seperti anti-dsDNA, anti-Sm dan anti-nuklear ribonukleoprotein antibodi dan sudah ada manifestasi klinik.(Gambar 3).

Tabel 4. Interval Antara Deteksi Autoantibodi dengan Awitan Gejala dan Diagnosis SLE.

Autoantibodi	Interval antara hasil tes positif dan diagnosis (tahun)	Interval antara tes positif dan timbulnya gejala (tahun)
Antinuklear antibodi	3,01 ± 0,25	2,25 ± 0,27
Anti-Ro antibodi	3,68 ± 0,34	2,97 ± 0,39
Anti-La antibodi	3,61 ± 0,38	2,83 ± 0,43
Antifosfolipid antibodi	2,94 ± 0,50	2,29 ± 0,56
Anti-dsDNA antibodi	2,24 ± 0,31	1,24 ± 0,31
Anti-Sm antibodi	1,47 ± 0,34	0,47 ± 0,44
Anti-nuklear ribonukleoprotein antibodi	0,88 ± 0,32	0,20 ± 0,47

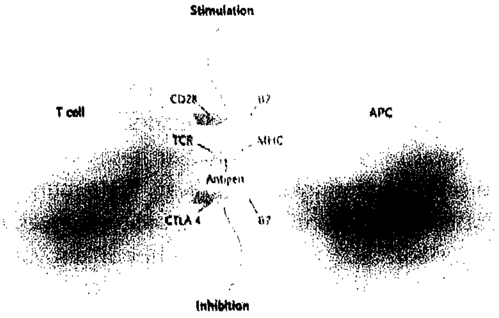
* Nilai plus-minus adalah rerata ± simpang baku



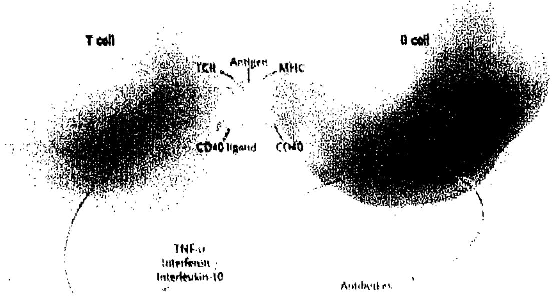
Gambar 3. Fase perkembangan autoimunitas patogenik pada SLE.

Ganguan Respons Imun

SLE ditandai oleh banyaknya gangguan dalam sistem imun yang meliputi sel B, sel T, dan turunan dari sel-sel monositik, yang mengakibatkan aktivasi sel B poliklonal, peningkatan jumlah sel yang memproduksi antibodi, hipergamaglobulinemia, produksi autoantibodi dan pembentukan kompleks imun. Bantuan sel T yang berlebihan dan tidak terkontrol terhadap diferensiasi dan aktivasi sel B pembentuk autoantibodi adalah hasil akhir dari jalur ini.Aktivasi sel T dan sel B memerlukan stimulasi gen yang spesifik. Bahan kimia yang iritatif seperti pristine, DNA bakteri, dan fosfolipid dinding sel, serta antigen virus dapat menginduksi antibodi anti-DNA pada tikus. Selain itu *self antigen* seperti kompleks protein-DNA dan protein-RNA dapat menginduksi produksi autoantibodi. Antigen dari luar (*environmental antigen*) dan *self antigen* ditangkap oleh *antigen presenting cell* (APC) profesional atau terikat pada permukaan sel B sehinggga menginduksi produksi antibodi. APC profesional dan sel B akan memproses antigen menjadi peptida untuk dipresentasikan kepermukaan sel melalui molekul HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Peptida yang dipresentasikan oleh molekul HLA akan diikat oleh reseptor sel T (TCR). Untuk menstimulasi sel T, dibutuhkan molekul tambahan (*costimulatory molecule*) seperti CD40-CD40L dan B7-CD28 untuk mengaktivasi signal kedua. Molekul *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) dapat menghalangi interaksi antara CD28 dengan B7 sehingga dapat menghambat respons imun (Gambar 4). Sel T yang teraktivasi mengeluarkan sitokin seperti TNF-α, IL-10 dan interferon-γ, yang akan menstimulasi sel B memproduksi autoantibodi patogenik. (Gambar 5).



Gambar 4. Interaksi antara sel T dengan *Antigen-Presenting Cell* (APC).



Gambar 5. Interaksi sel T dengan sel B.

Aktivasi sel B terjadi secara abnormal pada penderita SLE. Pada darah perifer penderita SLE yang aktif, terjadi peningkantan jumlah sel B pada semua tingkat aktivasi. Abnormalitas sel B ini dapat mendahului perkembangan SLE. Sel B lupus yang teraktivasi mempunyai respon kalsium intrasitoplasmik yang lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat. Ditemukan juga bukti bahwa sel B pada penderita SLE lebih sensitif terhadap efek stimulasi dari sitokin seperti IL-6 dibandingkan dengan sel B bukan SLE. Selain itu penomena penyebaran epitop (*epitope spreading*) juga ditemukan baik pada SLE manusia maupun murine. Jadi, sel B pada penderita SLE lebih peka terhadap aktivasi poliklonal seperti antigen, sitokin dan rangsang lainnya.

Sel T regulator pada manusia dan tikus menekan aktivasi dari sel T *helper* (Th) dan sel B. Ada tiga subset dari sel T regulator (sel supresor CD4$^+$) yaitu sel T regulator 1(Tr1), sel Th3 dan sel T CD4$^+$CD25$^+$. Beberapa peneliti melaporkan adanya penurunan jumlah dan/atau fungsi dari sel T regulator pada penderita SLE. Terjadi penurunan kemampuan supresi sel T regulator terhadap sel Th pada penderita SLE yang aktif dibandingkan dengan penderita SLE yang tidak aktif atau kontrol sehat. Abnormalitas fungsi sel T juga ditemukan pada penderita SLE. Bantuan sel T yang berlebihan terhadap sel B mengakibatkan peningkatan produksi antibodi.

Sitokin pada SLE

Sitokin berperanan dalam regulasi aktivitas penyakit dan terlibat dalam organ yang berbeda pada SLE. Produksi sitokin pada penderita SLE dengan kontrol sehat maupun penderita penyakit lain seperti artritis reumatoid (RA). Produksi sitokin juga berubah pada fenotif penyakit yang berbeda. Misalnya IL-6 didapatkan meningkat pada cairan serebrospinal (CSF) penderita SLE dengan keterlibatan sistem saraf pusat, tetapi tidak pada penderita SLE tanpa keterlibatan sistem saraf pusat. Sel T helper CD4$^+$ (Th) pada manusia dibagi menjadi empat subset berdasarkan profil sitokinnya. Sel Th1 meningkatkan aktivasi makrofag dan memproduksi IL-2, IFN-γ dan TNF-α. Sel Th2 menstimulasi produksi antibodi, meningkatkan respons imun humoral dan alergi serta memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. Sel Th3 adalah sel regulator yang berperanan dalam toleransi imun dan memproduksi TGF-β, IL-4 dan IL-10. Sedangkan Sel Th0 dapat memproduksi ketiga tipe sitokin tersebut. Pola produksi sitokin pada kondisi penyakit tertentu mungkin bisa menggambarkan respon dari Th1, Th2 atau Th3. Observasi eksperimental menunjukkan adanya peran kunci dari IL-10 dalam patogenesis SLE, terutama kemempuannyadalam menstimulasi sel B memproduksi antibodi. IL-10 merupakan stimulator yang kuat terhadap proliferasi dan diferensiasi sel B, juga mediator yang potensial terhadap aktivasi sel B poliklonal. Konsentrasi IL-10 serum didapatkan lebih tinggi pada penderita SLE dibandingkan dengan kontrol dan berkorelasi dengan aktivitas penyakit (klinis dan serologis) dan titer antibodi anti-DNA. Peningkatan produksi IL-10 mungkin disebabkan oleh tidak sempurnanya respon sel T lupus secara invitro.

Peran TNF-α pada SLE masih kontroversial. Sitokin ini mungkin bersifat protektif oleh karena pemberian TNF-α pada *lupus-prone NZB/W F1 mice* memperlambat perkembangan lupus. Mekanisme efek protektif ini belum diketahui secara pasti. Beberapa penderita RA yang diterapi dengan antibodi anti-TNF ditemukan adanya antibodi anti-dsDNA, dan beberapa penderita berkembang menjadi lupus. Pada kelompok yang memperlihatkan adanya keseimbangan antara TNF-α dengan inhibitor terlarut (*TNF-soluble receptor 75kDa* dan *TNF-soluble receptor 55kDa*), terjadi perubahan kemampuan inhibisi dari lupus yang aktif. Hal ini mendukung pendapat bahwa aktivitas TNF-α yang rendah berhubungan dengan peningkatan aktivitas penyakit lupus. Sebaliknya ditemukan konsentrasi TNF-α mRNA yang tinggi pada spesimen biopsi ginjal penderita dengan nefritis lupus. Aringer dkk melaporkan bahwa pemberian antibodi anti-TNF-α infliximab terhadap enam penderita lupus menyebabkan perbaikan pembengkakan sendi pada tiga penderita dengan artritis dan penurunan proteinuria sebanyak 60% pada empat penderita dengan lupus nefritis. Rasio konsentrasi TNF-α terhadap reseptor TNF-α terlarut (TNF-α-sR) lebih rendah secara bermakna pada penderita lupus dibandingkan dengan penderita RA. Observasi ini mengisyaratkan bahwa terjadi defisiensi relatif TNF-α aktif pada penderita SLE. Peran beberapa sitokin pada SLE dirangkum dalam tabel 5.

Komplemen pada SLE

Ada dua kumpulan observasi yang menempatkan sistem komplemen sebagai pusat investigasi patogenesis SLE. Pertama, defisiensi atau tidak adanya komponen komplemen tertentu berhubungan dengan SLE karena terjadi perubahan toleransi pemeliharaan terhadap *self antigen* atau menggangu sistem imun *innate*. Kedua, aktivasi berlebihan protein sistem komplemen dapat mengakibatkan kerusakan organ, baik melalui kerusakan sel secara langsung maupun terjadi perubahan fungsi melalui ikatan *split product* faktor komplemen dengan reseptornya.

Komplemen terlibat dalam pembersihan kompleks imun dan hal ini berhubungan dengan perkembangan SLE. Konsumsi berlebihan dari faktor komplemen ditandai dengan penurunan konsentrasi protein individual seperti C3 dan C4, atau penekanan aktivitas total komplemen hemolitik (CH50) atau produksi dari aktivasi komplemen *split product* dapat dideteksi dalam serum atau urin. Aktivasi komplemen merupakan salah satu petanda aktivitas penyakit SLE.

Tabel 5. Peran Sitokin pada SLE

Sitokin	Obsevasi klinis dan eksperimental
IL-1	Peningkatan konsentrasi pada serum berhubungan dengan SLE yang aktif dan konsentrasi CRP. Konsentrasi IL-1Ra serum yang rendah berhubungan dengan kekambuhan (*flare*) dari nefritis lupus. Berperanan juga dalam patologi lupus kutaneus.
IL-2	Pada sel darah mononuklear perifer (PBMC) penderita SLE yang di stimulasi dengan LPS memperlhatkan korelasi yang bermakna antara konsentrasi IL-2 basal dan induksi dengan aktivitas penyakit (SLAM index). Konsentrasi IL-2 yang tinggi ditemukan pada 50% penderita SLE aktif. Penurunan produksi berkorelasi dengan peningkatan produksi IgG secara spontan dari PBMCs penderita SLE. Berperan sebagai mediator proliferasi sel T dan menginduksi kematian sel.
IL-4	Peningkatan produksi tidak konsisten pada penderita SLE. Beberapa peneliti mendapatkan produksinya meningkat dibandingkan kontrol sehat.
IL-6	Konsentrasi meningkat pada SLE yang aktif.
IL-10	Konsentrasi lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat. Titer dalam serum berkorelasi positif dengan antibodi anti-dsDNA dan aktivitas penyakit (skor SLEDAI) dan berkorelasi negatif dengan konsentrasi komplemen C3. Meningkatkan produksi IgG dari PBMC penderita SLE. Menghambat sel Th1 dan imunitas selular.
IL-12	Produksi IL-12 oleh PBMCs penderita SLE lebih rendah dibandingkan dengan kontrol sehat. Produksi IL-12 juga lebih rendah pada penderita SLE aktif dibandingkan dengan tidak aktif. Produksi yang rendah disebabkan oleh produksi IL-10 yang berlebihan. Menghambat aksi IL-10 pada PBMCs penderita SLE.
IL-15	Menginduksi proliferasi sel T dan produksi sitokin proinflamasi dan menurunkan apoptosis.
IL-16	Konsentrasi IL-16 pada penderita SLE lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol sehat dan berkorelasi positif dengan skor SLEDAI
IL-18	Konsentrasi IL-18 dalam serum berkorelasi lebih kuat dengan skor SLEDAI pada penderita SLE dengan keterlibatan ginjal dibandingkan tanpa keterlibatan ginjal.
IL-23/IL-17	Konsentrasi IL-23 dan IL-17 serum penderita SLE lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat. IL-23 dan IL-17 mungkin merupakan target terapi SLE dimasa yang akan datang.
TNF-α	Data yang didapat pada penderita SLE masih bervariasi, pada beberapa penderita didapatkan konsentrasi yang rendah. Penurunan konsentrasi TNF-α pada haplotif DR2 dan DqW1 berhubungan dengan nefritis lupus. Sebagian besar penelitian mendapatkan peningkatan konsentrasi TNF-α serum dan berkorelasi dengan aktivitas penyakit.
TGF-β	Diproduksi oleh sel NK dan secara invitro merupakan inhibitor yang kuat terhadap produksi IL-1, IL-6 dan TNF-α oleh makrofag. Terdapat korelasi negatif antara produksi TGF-β dengan aktivitas penyakit (skor SLEDAI).
IFN-α	Konsentrasi IFN-α serum berkorelasi positif dengan aktivitas penyakit SLE dan timbulnya autoantibodi.
IFN-γ	Produksi IFN-γ oleh PBMC pada penderita SLE berkorelasi secara bermakna dengan aktivitas penyakit. Penurunan produksi pada penderita SLE menyebabkan gangguan sitotoksisitas dari sel NK dan makrofag.
BAFF/APRIL	Konsentrasi BAFF pada serum penderita SLE berkorelasi dengan peningkatan konsentrasi antibodi autoreaktif. Terdapat peningkatan konsentrasi BAFF dan APRIL pada cairan serebrospinal penderita SLE dengan keterlibatan susunan saraf pusat dan konsentrasi APRIL pada cairan serebrospinal meningkat secara bermakna pada penderita NPSLE (*Neuropsychiatric Lupus*).

BAFF = *B-cell-activating factor*, APRIL = *a proliferation-inducing ligand*
PBMCs = *peripheral blood mononuclear cell*

Secara tradisional pengukuran CH50, C3 dan C4 digunakan sebagai monitor aktivitas penyakit SLE, tetapi parameter ini mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang rendah karena konsentrasi plasma mencerminkan hasil dari kondisi dinamik sintesis dan konsumsi komplemen, yang akan meningkat selama proses inflamasi. Produk aktivasi komplemen seperti C1r, C1s, C1 inhibitor dan C4a-d (spesifik untuk aktivasi kaskade komplemen jalur klasik), Bb (spesifik untuk jalur alternatif), C3a-d, C5a dan C5b-9 (*terminal complement complex* = TCC) (spesifik untuk jalur terminal bersama), mungkin lebih spesifik untuk aktivasi komplemen dibandingkan dengan C3 atau C4. Pengukuran komplemen untuk penilaian klinik penderita SLE tampak pada tabel 6.

Tabel 6. Pengukuran Komplemen untuk Penilaian Klinik Penderita SLE

CH50
Serum
- C3, C4
- C3d, C4d
- C3a, C4a
- C5b-9
- Ba, Bb

Urin
- C3d

Gangguan Regulasi Imun

Pada penderita SLE terjadi ketidaksempurnaan (*defective*) pembersihan kompleks imun oleh sel fagositik karena adanya penurunan jumlah reseptor komplemen CR1 dan *defect* pada fungsi reseptor permukaan sel. Pembersihan yang tidak sempurna ini mungkin juga akibat dari tidak adekuatnya fagositosis kompleks imun yang mengandung IgG2 dan IgG3. Polimorfisme dari alel reseptor IgG (FcγR) juga berperanan. Beberapa alel polimorfik (FcγRIIA dan FcγRIIIA) berhubungan dengan rendahnya kemampuan mengikat bagian Fc dari IgG2 dan IgG3 sehingga tidak mampu membersihkan kompleks imun. Genotif FcγRIIA dan FcγRIIIA berhubungan dengan kepekaan terhadap SLE dan nefritis lupus pada kelompok etnik tertentu. Ketidakmampuan pembersihan kompleks imun oleh sel fagosit merupakan mekanisme patogenesis yang penting pada SLE.

Fagositosis sel-sel apoptosis juga mengalami gangguan pada SLE. Menetapnya sisa-sisa apoptosis dalam sirkulasi merupakan imunogen yang akan menginduksi autoreaktif sel limfosit dan sebagai antigen untuk membentuk kompleks imun. Aktivitas supresi dari sel T supresor CD8+ dan sel NK terhadap aktivitas sel B mengalami gangguan, dimana mereka tidak mampu melakukan *downregulating* sintesis imunoglobulin poliklonal dan produksi antibodi. Gangguan terhadap supresi sel B merupakan salah satu faktor yang menyebabkan menetapnya penyakit ini. Pada subyek sehat produksi antibodi yang berlebihan dicegah oleh jaringan idiotip (*idiotype network*), sedangkan pada penderita SLE jaringan ini mengalami gangguan sehingga terjadi disregulasi produksi antibodi. Rangkuman gangguan respon imun dan regulasi imun pada penderita SLE tampak pada tabel 7.

Tabel 7. Gangguan Respons Imun dan Regulasi Imun pada Penderita SLE

Hiperaktivasi sel B
- Jumlah sel B yang aktif yang memproduksi Ig meningkat pada darah perifer
- Adanya abnormalitas sel B mungkin mendahului perkembangan SLE
- Sel B lupus lebih cenderung teraktivasi polikonal oleh antigen yang spesifik
- Sel B berespon abnormal terhadap aktivasi signal
- Peningkatan konsentrasi IL-6 dan IL-10 merangsang hiperaktivitas sel B

Hiperaktivitas sel T
- Jumlah sel T aktif pada darah perifer meningkat
- Abnormalitas aktivasi sel T terjadi lebih awal
- Bantuan sel T yang berlebihan terhadap sel B mengakibatkan peningkatan produksi
- antibodi (Ig)

Abnormalitas fungsi fagositik
- Sel fagositik tidak dapat mengikat atau memproses kompleks imun secara efisien
- Ketidakmampuan fagositosis terhadap sel-sel apoptosis

Abnormalitas regulasi imun
- Ketidaksempurnaan pembersihan kompleks imun dan materi apoptosis karena adanya*defect* kuantitatif atu kualitatif dari protein komplemen (C2, C4, C1q) dan reseptor CR1dan C1q pada permukaan sel
- Aktivitas supresi yang tidak adekuat dari sel T supresor dan sel NK terhadap sel T dan sel B yang aktif
- Disregulasi kontrol idiotipik terhadap produksi antibodi

APOPTOSIS

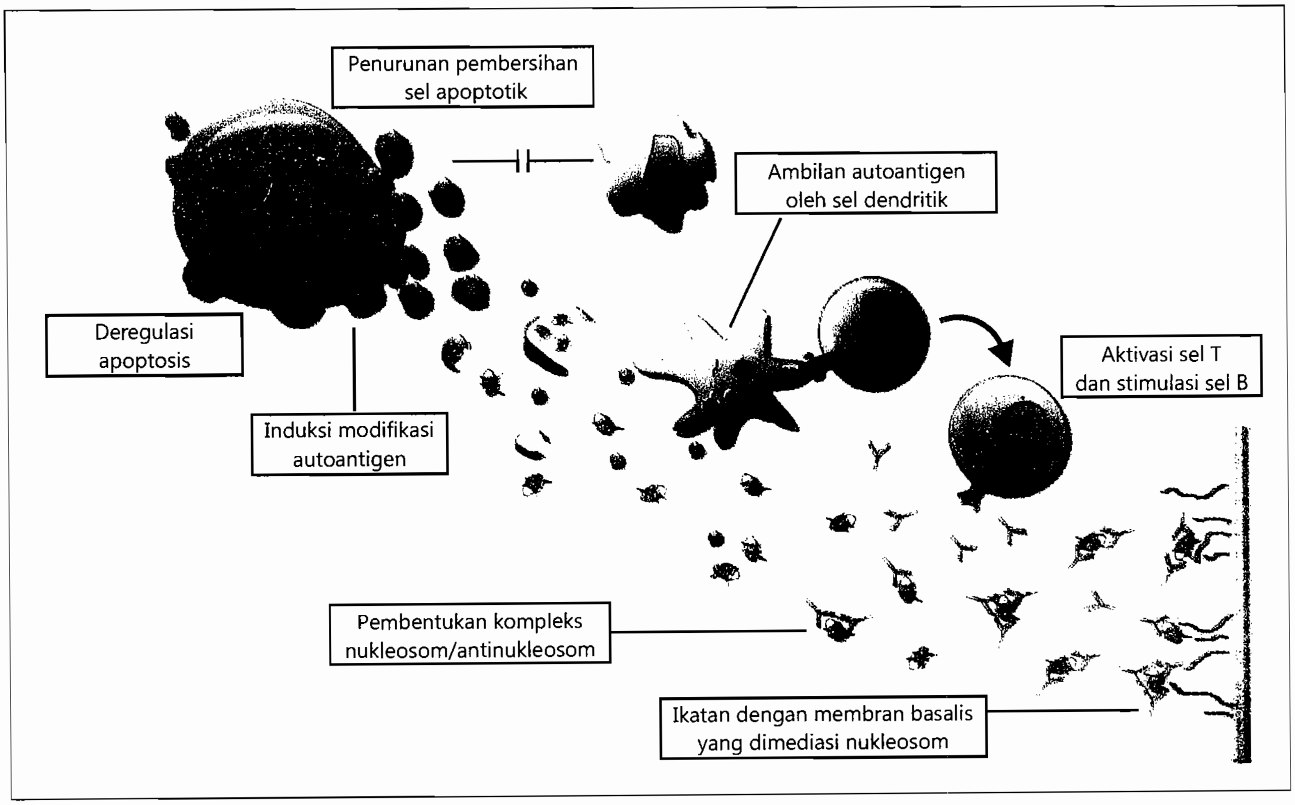
Apoptosis adalah program kematian sel yang mempunyai karakteristik biokimia dan morfologi yang istimewa. Apaptosis dapat dicetuskan oleh faktor ekstrinsik (seperti Fas ligand) atau intrinsik (seperti kerusakan DNA). Rangsang ini menyebabkan aktivasi caspase dan perubahan dalam membran plasma yang diikuti oleh perubahan struktur dan komposisi kromatin, akhirnya sel akan hancur menjadi gelembung-gelembung apoptosis (*apoptotic blebs*)

Peran apoptosis dalam perkembangan SLE didukung oleh beberapa model tikus dengan fungsi abnormal dari faktor yang terlibat dalam apoptosis. Interferensi ekspresi Fas (*lpr*), FasL (*gld*), Bcl2/Bim, *programmed cell death 1*, fosfatase dan tensin homolog, stimulator limfosit B dan TACI menimbulkan akumulasi sel/gelembung/kromatin apoptosis sehingga mengakibatkan gangguan toleransi, yang akhirnya terbentuk antibodi anti-nuklear dan *lupus-like glomerulonephritis*.

Selama proses apoptosis, protein, DNA dan RNA akan dipecah oleh protease, caspase dan endonuklease. Autoantigen nuklear (kromatin) yang merupakan target untuk SLE, membentuk cluster dalam *blebs* pada permukaan sel apoptosis. Dalam keadaan normal, sel-sel apoptosis dan *blebs* akan segera dibersihkan oleh fagosit, sebelum sempat mengeluarkan *modified content*. Pada SLE, proses apoptosis dan/atau pembersihan material apoptosis terganggu. Apoptosis menginduksi *modified* nuklear autoantigen yang akan merangsang sistem imun dan dikenali sebagai antigen *non-self* yang mampu mencetuskan signal yang berbahaya. Sel dendritik khususnya plasmasitoid dendritik sel (pDC) memberikan respon terhadap asam nukleat yang mengandung imun kompleks dengan memproduksi IFN-α, yang merupakan mediator kunci dalam patogenesis SLE. Myeloid dendritik sel memainkan peran penting dalam memelihara keseimbangan antara imunitas dan toleransi, serta dapat diaktivasi oleh *modified* autoantigen. Proses ini Akhirnya menghasilkan respon imunogenik dan pembentukan autoantibodi terhadap *modified* (nuklear) autoantigen (Gambar 6).

Hal yang penting adalah apoptosis yang memicu antigen modifikasi (*apoptosis-induced modification of autoantigen*) telah dilaporkan pada beberapa penyakit autoimun seperti SLE dan RA. Penelitian terbaru memperlihatkan bahwa opoptosis yang memicu asetilasi histon (*apoptosis-induced histone acetylation*) merupakan target dari autoantibodi pada penderita SLE dan *lupus mice*. Asetilasi histon bersifat patogenik pada *lupus-prone mice*, dan hiperasetilasi nukleosom dapat mematurasi sel dendritik yang mengakibatkan aktivasi sel T, selain itu *blebs* apoptotik juga dapat mematurasi sel dendritik.

Selain adanya apoptosis yang menyimpang, gangguan pembersihan sel-sel apoptosis dan debris juga mengakibatkan akumulasi sel-sel apoptosis. Gangguan pembersihan sel-sel apoptosis oleh sel fagosit ditemukan baik pada penderita SLE maupun pada *lupus mice*. Akumulasi debris apoptosis ditemukan pada *germinal centre* (GC) penderita SLE. Pada limfonodi yang normal nukleus apoptosis hanya ditemukan pada bagian dalam


Penurunan pembersihan sel apoptotik
Ambilan autoantigen oleh sel dendritik
Deregulasi apoptosis
Aktivasi sel T dan stimulasi sel B
Induksi modifikasi autoantigen
Pembentukan kompleks nukleosom/antinukleosom
Ikatan dengan membran basalis yang dimediasi nukleosom

Gambar 6. Peran apoptosis dan pembersihan materi apoptotik dalam inisiasi dan pemeliharaan SLE.

dari *tingible body macrophage* (TBM), yang morfologinya sering berubah pada penderita SLE. Pada subyek sehat, sel B autoreaktif yang dibangkitkan oleh mutasi somatik tidak menerima signal kehidupan dan akhirnya terjadi apoptosis. Pada SLE kurangnya kemampuan pembersihan menyebabkan akumulasi materi opoptotik pada *follicular dendritik cell* (FDC), hal ini memberikan signal kehidupan jangka pendek kepada sel B autoreaktif. Pada *mantle zone*, akumulasi dari materi apoptotik ini akan memberikan signal kehidupan lebih lanjut sehingga menyebabkan diferensiasi dari sel-sel penghasil autoantibodi seperti sel plasma dan sel B memori.

Hepburn dkk melaporkan bahwa pada sumsum tulang penderita SLE mengandung debris apoptotik dengan proporsi yang tinggi. Materi apoptotik yang tidak bisa dibersihkan pada tempat seleksi sel B, mungkin bisa menjelaskan hilangnya toleransi sel B dan menginduksi bantuan sel T untuk menyerang autoantigen. Defisiensi pembersihan pada GC akan mengawali autoimunitas dengan membuat *modified* nuklear autoantigen untuk disajikan kepada sel presentasi antigen (APC) dalam proses inflamasi. Hal ini menyebabkan hilangnya toleransi sel B dan sintesis anti-nuklear antibodi. Selain itu, defisiensi pembersihan didaerah perifer akan memberikan sumbangan sisa-sisa apoptotik secara terus menerus sehingga terbentuk kompleks imun dengan antibodi anti-nuklear. Endapan kompleks imun ini menyebabkan kerusakan jaringan dan inflamasi.

FAKTOR LINGKUNGAN

Meskipun faktor genetik dan hormonal mungkin merupakan predisposisi untuk SLE, tetapi inisiasi penyakit ini diduga merupakan hasil dari beberapa faktor eksogen dan lingkungan.(tabel 8) Agen infeksi seperti virus Epstein-Barr (EBV) mungkin menginduksi respon spesifik melalui kemiripan molekular (*molecular mimicry*) dan gangguan terhadap regulasi imun; diet mempengaruhi produksi mediator inflamasi; toksin/obat-obatan memodifikasi respons selular dan imunogenisitas dari *self antigen*; dan agen fisik/kimia seperti sinar ultraviolet (UV) dapat menyebabkan inflamasi, memicu apoptosis sel dan menyebabkan kerusakan jaringan. Pengaruh faktor lingkungan terhadap predisposisi individual sangat bervariasi. Hal ini mungkin bisa menjelaskan heterogenitas dan adanya periode bergantian antara remisi dan kekambuhan dari penyakit ini.

Radiasi UV bisa mencetuskan dan mengeksaserbasi ruam fotosensitivitas pada SLE, juga ditemukan bukti bahwa sinar UV dapat merubah struktur DNA yang menyebabkan terbentuknya autoantibodi. Sinar UV juga bisa menginduksi apoptosis keratinosit manusia yang meghasilkan *blebs* nuklear dan autoantigen sitoplasmik pada permukaan sel.

Tabel 8. Faktor Lingkungan yang Mungkin Berhubungan dengan Patogenesis SLE

Faktor fisik/kimia
- Amin aromatik
- *Hydrazine*
- Obat-obatan (prokainamid, hidralazin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin)
- Merokok
- Pewarna rambut
- Sinar ultraviolet (UV)

Faktor makanan
- Konsumsi lemak jenuh yang berlebihan
- L-canavanine (kuncup dari *alfalfa*)

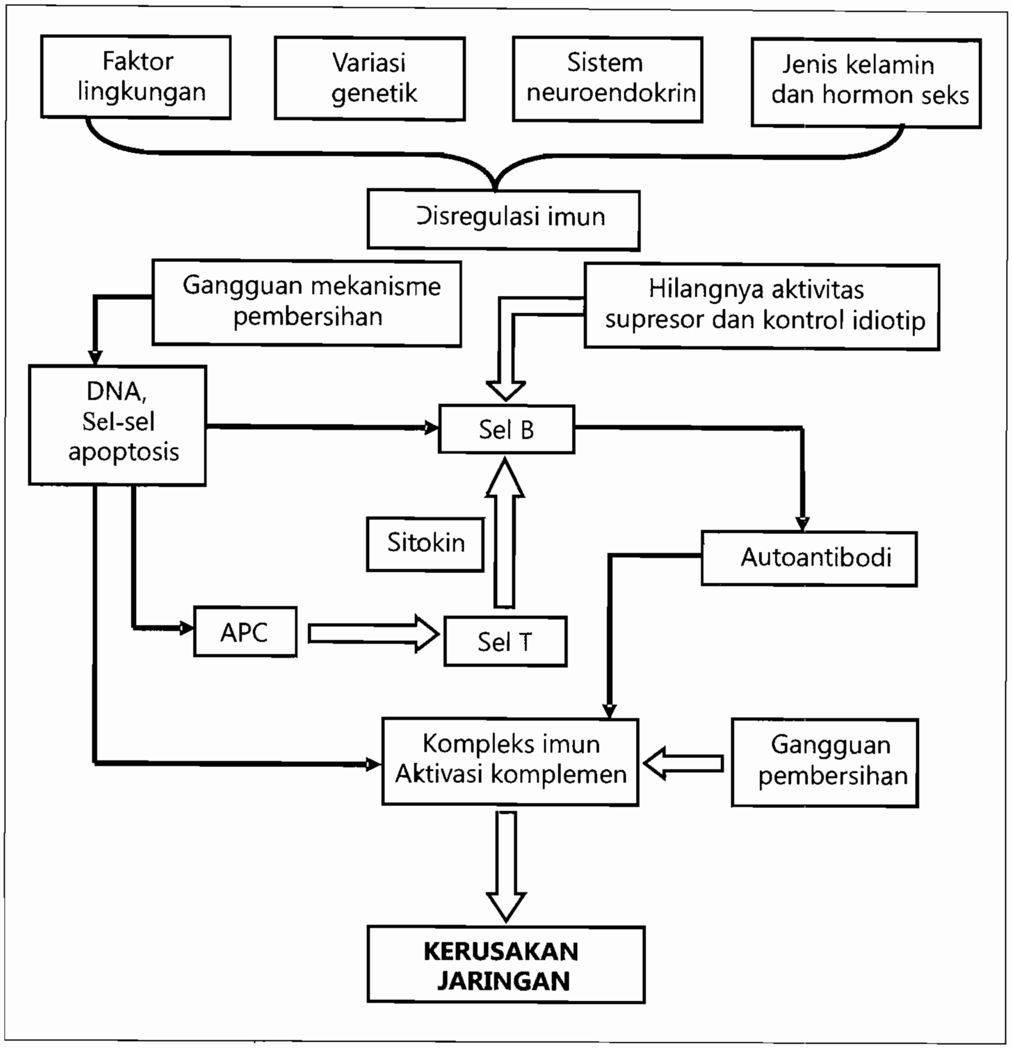
Agen infeksi
- Retrovirus
- DNA bakteri/endotoksin

Hormon dan estrogen lingkungan (*environmental oestrogen*)
- Terapi sulih hormon (HRT), pil kontrasepsi oral
- Paparan estrogen prenatal

Penggunaan estrogen meningkat pada perempuan postmenopause dan untuk kepentingan kontrasepsi. Paparan estrogen secara kronik pada tikus prepubertas non-imun mempengaruhi perkembangan timus dan toleransi imun. Paparan senyawa estrogenik selama kehidupan fetus bisa menimbulkan risiko imunologik yang potensial. Paparan dietilstilbesterol prenatal berhubungan dengan gangguan autoimun, meskipun masih memerlukan investigasi lebih lanjut. HRT dan penggunaan pil kontrasepsi oral juga berhubungan dengan sedikit peningkatan risiko berkembangnya SLE. Estrogen lingkungan dan gangguan endokrin mungkin merupakan pencetus yang penting untuk autoimunitas pada individu yang peka. Ber-kembangnya SLE tergantung dari beberapa faktor seperti latar belakang genetik, jenis kelamin, dosis dan lamanya paparan serta status imun saat terjadinya kontak dengan agen. Secara umum imunopatogenesis SLE tampak pada gambar 7.

KESIMPULAN

Imunopatogenesis SLE melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara variasi genetik dan faktor lingkungan. Banyak gen yang memberi kontribusi terhadap kepekaan penyakit. Interaksi antara seks status hormonal, aksis HPA dan faktor lainnya mempengaruhi kepekaan dan ekspresi klinis SLE. Gangguan mekanisme regulasi imun seperti gangguan pembersihan sel-sel apoptosis dan


Faktor lingkungan
Variasi genetik
Sistem neuroendokrin
Jenis kelamin dan hormon seks
Disregulasi imun
Gangguan mekanisme pembersihan
Hilangnya aktivitas supresor dan kontrol idiotip
DNA, Sel-sel apoptosis
Sel B
Sitokin
Autoantibodi
APC
Sel T
Kompleks imun Aktivasi komplemen
Gangguan pembersihan
KERUSAKAN JARINGAN

Gambar 7. Imunopatogenesis SLE

kompleks imun, merupakan konstributor yang penting dalam perkembangan penyakit. Hilangnya toleransi imun, meningkatnya beban antigenik, bantuan sel T yang berlebihan, gangguan supresi sel B dan peralihan respons imun dari Th1 ke Th2 menyebabkan ketidakseimbangan sitokin pro- dan anti-inflamasi, hiperaktivitas sel B dan produksi autoantibodi patogenik. Faktor lingkungan tertentu mungkin diperlukan sebagai pencetus timbulnya penyakit. Pengetahuan terhadap imunopatogenesis SLE sangat diperlukan agar bisa memberikan penatalaksanaan secara maksimal.

REFERENSI

1. Pathak S, Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models. Arthritis Res & Ther 2011,13:241.
2. Su DL, Lu ZM, Shen MN, Li X, Sun LY. Roles of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of SLE. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:347141.
3. Silva C, Isenberg DA. Aetiology and pathology of systemic lupus erythematosus. Hospt Pharm 2001;7:1-7.
4. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol 2003;56:481-490.
5. Manson JJ, Isenberg DA. The Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Netherl Med 2003;61(11):343-346.
6. Zvezdanovic L, Dordevic V, Cosic V, Cvetkovic T, Kundalic S, Stankovic A. The significance of cytokines in diagnosis of autoimmune diseases. Jugoslov Med Biohem 2006;25:363-372.
7. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore) 1993;72:113–24.
8. Formiga F, Moga I, Pac M, et al. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. Lupus 1999;8:462–5.
9. French MA, Hughes P. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. Ann Rheum Dis 1983;42:471-3.
10. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, et al. Alterations of

estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1979;22:1195-8.
11. Jungers P, Nahoul K, Pélissier C, Dougados M, Athea N, Tron F, Bach JF. Plasma androgens in women with disseminated lupus erythematosus. Presse Med 1983;12:685-8.
12. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1987;30:241-8.
13. Lahita RG, Kunkel HG, Bradlow HL. Increased oxidation of testosterone in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1983;26:1517-21.
14. Folomeev M, Dougados M, Beaune J, et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1992;1:191-5.
15. Sequeira JF, Keser G, Greenstein B, et al. Systemic lupus erythematosus: sex hormones in male patients. Lupus 1993;2:315-17.
16. Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2000;9:252-7.
17. McMurry RW, May W (2003) Sex hormones and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2003;48:2100-10.
18. Sthoeger ZM, Chiorazzi N, Lahita RG. Regulation of the immune response by sex hormones. I. In vitro effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B cell differentiation. J Immunol 1988;141:91-8.
19. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. J Allergy Clin Immunol 1999;103:282-8.
20. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:328-37.
21. Evans MJ, MacLaughlin S, Marvin RD, et al. Estrogen decreases in vitro apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from women with normal menstrual cycles and decreases TNF-alpha production in SLE but not in normal cultures. Clin Immunol Immunopathol 1997;82:258-62.
22. Wyle FA, Kent JR. Immunosuppression by sex steroid hormones. The effect upon PHA- and PPD-stimulated lymphocytes. Clin Exp Immunol 1977;27:407-15.
23. McMurray RW, Ndebele K, Hardy KJ, et al. 17-beta-estradiol suppresses IL-2 and IL-2 receptor. Cytokine 2001;14:324-33.
24. Rider V, Foster RT, Evans M, et al. Gender differences in autoimmune diseases: estrogen increases calcineurin expression in systemic lupus erythematosus. Clin Immunol Immunopathol 1998;89:171-80.
25. Rider V, Jones S, Evans M, et al. Estrogen increases CD40 ligand expression in T cells from women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001;28:2644-9.
26. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone inhibits immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. Clin Exp Immunol 1996;106:410-15.
27. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1703-11.
28. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, et al. Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function of human T cells. Clin Immunol Immunopathol 1991;61:202-10.
29. Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 1995;99:251-5.
30. Jimena P, Aguirre MA, Lopez-Curbelo A, de Andres M, Garcia-Courtay C, Cuadrado MJ. Prolactin levels in patient with systemic lupus erythematosus: a case controlled study. Lupus 1998;7:383-386.
31. Yu-Lee LY. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. [cited2007November7]. Available from http://rphr.endojournals.org/cgi/reprint/57/ 1/435
32. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. Lupus 2001;10:554-61.
33. Blanco-Favela F, Quintal-Alvarez G, Lean˜os-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. J Rheumatol 1999;26:55 - 59.
34. Leaños-Miranda A, Chávez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Biologic activity and plasma clearance of prolactin-IgG complex in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001;44:866-75.
35. Jara-Quezada L, Graef A, Lavalle C. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1991;18:349-53.
36. Ferreira C, Paes M, Gouveia A, Ferreira E, Padua F, Fiuza T. Plasma homovanillic acid and prolactin in systemic lupus erythematosus. Lupus 1998;7:392-7.
37. Rovensky J, Jurankova E, Rauova L, Blazickova S, Lukac J, Veselkova Z, et al. Relationship between endocrine, immune, and clinical variables in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1997;24:2330-4.
38. Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveira LH, Martinez-Osuna P, Vasey FB, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. Am J Med Sci 1992;303:222-6.
39. Buskila D, Lorber M, Neumann L, Flusser D, Shoenfeld Y. No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1996;23:629-32.
40. Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, Di Carlo R. Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. J Rheumatol 2001;28:2216-21.
41. Miranda JM, Prieto RE, Paniagua R, Garcia G, Amato D, Barile L, Jara LJ. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. Lupus 1998;7:378-391.
42. Alvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F, Sosa-Muñoz J, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Lupus 1998;7:414-419.
43. Garcia-Gonzales A, Gonzales-Lopez L, Valera-Gonzales IC, Cardona-Munoz EG, Salazar-Paramo M, Gonzales-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2002;22:138-141.
44. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. FASEB J 2001;15:2565-2571.
45. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. The emerging role of adipocytokines as inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:847-855.
46. Lavens D, Montoye T, Piessevaux J, Zabeau L, Vandekerckhove J, Gevaert K, et al. A complex interaction pattern of CIS and SOCS2 with the leptin receptor. J Cell Sci 2006;119:2214-2224.
47. Huising MO, Kruiswijk CP, Flik G. Phylogeny and evolution of class-I helical cytokines. J Endocrinol 2006;189:1-25.
48. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. J Leukoc Biol 2000;68:437-446.
49. Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. Cell Mol Immunol 2007;4(1):1-13.
50. Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI,

Fontana S, Zappacosta S. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? Trends Immunol 2002;23(4):182-187.

51. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature 1998;394:897-901.
52. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. Nature Rev 2004;4:371-379.
53. Mak A, Cheung BMY, Mok CC, Leung R, Lau CS. Adrenomedullin - a potential disease activity marker and suppressor of nephritis activity in systemic lupus erythematosus. Rheumatol 2006;45:1266-72.
54. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7.
55. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. Lancet 1995;24;345:1595-9.
56. Kalaaji M, Mortensen E, Jorgensen L,Olsen R, Rekvig OP. Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells. Am J Pathol 2006, 168:1779-1792.
57. van Bruggen MC, Kramers C, Walgreen B, et al. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 1997;12:57-66.
58. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Eng J Med 2008;358:929-39.
59. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. Postgrad Med J 2001;77:157-65.
60. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, Askanase AD, Buyon JP. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. Arthritis Rheum 2004;50:173-82.
61. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:19854-9.
62. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. Ann Intern Med 1982;97:664-71.
63. Grootscholten C, van Bruggen MC, van der Pijl JW, et al. Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. Arthritis Rheum 2003;48:1355-62.
64. Quismorio FP. Other serologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:527-49.
65. Pujol M, Ribera A, Vilardell M, Ordi J, Feliu E. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Br J Haematol 1995;89:137-41.
66. Arbuckle M, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349:1526-33.
67. Hahn BH. Antibodies to DNA. N Engl J Med 1998;338:1359-68.
68. Klinman DM, Shirai A, Ishigatsubo Y, et al. Quantitation of IgM- and IgG-secreting B cells in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1991;34:1404-10.
69. Liossis SN, Kovacs B, Dennis G, et al. B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. J Clin Invest 1996;98:2549-57.
70. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. J Immunol 1991;147:117-23.
71. Monneaux F, Muller S. Epitope spreading in systemic lupus erythematosus: identification of triggering peptide sequences. Arthritis Rheum 2002;46:1430-8.
72. La Cava A. T-regualtory cells in systemic lupus erythematosus. Lupus 2008;17:421-25
73. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25(high) T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. J Immunol 2007;178:2579-88.
74. Dean GS, Tyrrell-Price J, Crawley E, Isenberg DA. Cytokines and systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2000;59:243-251.
75. Houssiau FA, Lefebvre C, Vanden Berghe M, et al. Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. Lupus 1995;4:393-5.
76. Park YB, Lee SK, Kim DS, et al. Elevated interleukin-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1998;16:283-8.
77. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2000;18:565-70.
78. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. Arthritis Rheum 2000;43:2383-90.
79. Mohan AK, Edwards ET, Coté TR, Siegel JN, Braun MM. Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers. Lancet 2002;360:646.
80. Gabay C, Cakir N, Moral F, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. J Rheumatol 1997;24:303-8.
81. Herrera-Esparza R, Barbosa-Cisneros O, Villalobos-Hurtado R, Avalos-Díaz E. Renal expression of IL-6 and TNF-α genes in lupus nephritis. Lupus 1998;7:154-8.
82. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. Arthritis Rheum 2004;50:3161-9.
83. Crow MK, Kirou KA. Cytokines and Interferons in Lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:161-75.
84. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. II. Marker of disease activity. Arthritis Rheum 2004;50:2048-65.
85. Tsokos, GC. Exploring complement activation to develop biomarkers for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2004;50:3404-3407.
86. Manson JJ, Isenberg DA. The Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Netherl Med 2003;61:343-346.
87. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, et al. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998;41:1241-50.
88. Linker-Israeli M, Quismorio FP Jr, Horwitz DA. CD8+ lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus sustain, rather than suppress, spontaneous polyclonal IgG production and synergize with CD4+ cells to support autoantibody synthesis. Arthritis Rheum 1990;33:1216-25.
89. Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Lupus 2008;17:371-375.

90. Dieker, JW, van der Vlag, J, Berden, JH. Deranged removal of apoptotic cells: its role in the genesis of lupus. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 282-285.
91. Savill, J, Dransfield, I, Gregory, C, Haslett, C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. Nat Rev Immunol 2002; 2: 965-975.
92. Ronnblom, L, Eloranta, ML, Alm, GV. The type I interferon system in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2006; 54: 408-420.
93. Dieker, JW, Fransen, JH, van Bavel, CC, et al. Apoptosis-induced acetylation of histones is pathogenic in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2007; 56: 1921-1933.
94. Hepburn, AL, Lampert, IA, Boyle, JJ, et al. In vivo evidence for apoptosis in the bone marrow in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1106-1109.

438

AUTOANTIBODI PADA LUPUS ERITEMATOSUS

Laniyati Hamijoyo

PENDAHULUAN

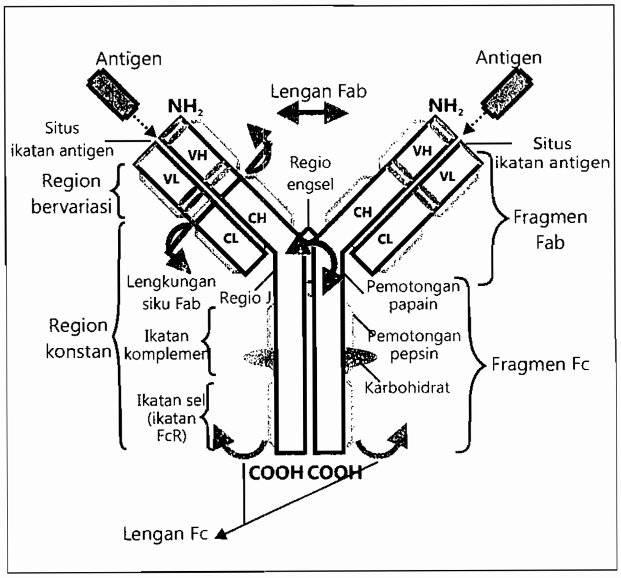
Lupus eritematosus sistemik (SLE) merupakan suatu penyakit autoimun multisistem yang ditandai dengan beragam manifestasi klinis dan produksi berbagai autoantibodi dengan kadar yang tinggi.[1,2]Lebih dari 100 macam autoantibodi telah dilaporkan ditemukan pada serum pasien-pasien SLE.[3]Bahkan autoantibodi tersebut sudah didapatkan jauh sebelum timbul manifestasi klinis.[4]Beberapa autoantibodi yang memiliki spesifisitas diagnostik yang tinggi untuk SLE antara lain adalah anti dsDNA, anti Smith (sm) dan anti ribosomal P. Autoantibodi tertentu memiliki peningkatan titer sesuai dengan aktivitas penyakit, dan beberapa autoantibodimemiliki manifestasi klinis yang spesifik.[5]

DEFINISI

Antibodi Antinuklear (ANA) adalah autoantibodi terhadap nukleus (inti sel). Hampir semua autoantibodi yang diproduksi oleh pasien lupus mengenal antigen-antigen nukleus, termasukantigen yang terletak dalam sitoplasma, pada permukaan sel, atau yang disekresi oleh sel dapat dikenal pula.[2]

STRUKTUR IMONOGLOBULIN DASAR

Sebelum membahas lebih jauh tentang antibodi pada penyakit SLE, perlu diketahui tentang struktur imunoglobulin. Antibodi, atau imunoglobulin (Ig), memegang peran penting dalam respon imun yang didapat dan diproduksi oleh sel-sel plasma sebagai respon terhadap antigen.Imunoglobulin terdiri atas dua rantai berat dan dua rantai ringan yang berhubungan melalui ikatan disulfida. Rantai ringan bisa terdiri atas polipeptida lamda atau kappa dan setiap 2 rantai berat mengandung 4 domain. Area yang bervariasi pada rantai ringan dan berat adalah pada akhir N-terminal, yang berbeda dalam sekuensi asam amino dari molekul antibodi, di sini terjadi pengikatan dengan antigen (Fab). Akhir terminal C (Fc) mengandung sisi untuk fiksasi komplemen.[5,6] (gambar 1)


Antigen
Antigen
NH₂
Lengan Fab
NH₂
Situs ikatan antigen
Situs ikatan antigen
VH
VL
Regio engsel
VH
VL
Region bervariasi
CH
CH
Fragmen Fab
CL
CL
Lengkungan siku Fab
Regio J
Pemotongan papain
Region konstan
Ikatan komplemen
Pemotongan pepsin
Fragmen Fc
Karbohidrat
Ikatan sel (ikatan FcR)
COOH COOH
Lengan Fc

Gambar 1. Skematik molekul Imunoglobulin (Ig)

CH menunjukan area konstan rantai berat, CL area konstan rantai ringan, VH area variabel rantai berat dan VL area variabe lrantai ringan.(Gambar dikutip dari emedicine)

ASAL AUTOANTIBODI

Asal autoantibodi pada SLE belum diketahui dengan pasti, namun ada beberapa teori yang dikemukakan oleh para ahli:Pertama, autoantigen dari lingkungan menginduksi autoantibodi. Kedua, beberapa penelitian mendapatkan autoantibodi bisadiproduksi oleh *antigen-driven*. Ketiga, aktivasi sel B poliklonal diduga sebagai salah satu cara produksi berbagai autoantibodi. Keempat, apoptosis atau program kematian sel, diperkirakan terlibat dalam produksi autoantibodi pada penyakit SLE ini. Debris sel yang dihasilkan pada proses apoptosis mungkin berperan sebagai pemicu produksi autoantibodi. Banyak peneliti yakin kegagalan makrofag untuk membersihkan sel-sel apoptosis berperan penting dalam proses ini. Fragmen sel-sel apoptosis yang mengandung debris nuklear, termasuk DNA, Ro, La,Sm dan lain-lain, dipresentasikan kepada sel T oleh *antigen presenting cell(APC)* atau oleh sel B yang berperan sebagai presenter antigen. Kemudian sel T, pada gilirannya, mimicu sel B yang lain untuk memproduksi anti DNA, Ro, La,Sm dan seterusnya.[6]

IMUNOPATOGENESIS ANA

Produksi autoantibodi ini merupakan gangguan utama imunologik pada penyakit SLE. Antibodi-antibodi ini melawan molekul inangnya sendiri yang ditemukan dalamnukleus, sitoplasma, atau permukaan sel. Antibodi tersebut mengikat DNA, RNA, protein nukleus dan kompleks asam nukleus/protein.Molekul-moleku lini mempengaruhi aktivitas intrinsik imuno patologik.Aktivitas tersebut dihasilkan dari sistem imun inang melalui reseptor yang dikenal sebagai *Toll like reseptors*(TLR). TLR dapat mengenal berbagai kelompok molekul asing maupun diri sendiri.[7]

Anti-dsDNA, selain berperan langsung pada nefritis, juga dapat mengganggu sistem imun yang mengaktivasi proses inflamasi secara sistemik. Jadi imun kompleks yang mengandung DNA dapatmeningkatkan ekspresi interferon alfa (IFN α) oleh sekelompok khusus sel dendritik yang dikenal sebagai sel dendritik plasmasitoid. Respons ini membutuhkan antibodi dan DNA dalam kompleks imun dantergantung pada reaksi reseptor Fc. Dasar dari respon ini masih belum dipahami hingga saat ini, namun stimulasi ini mungkin melibatkan TLR dan juga sistem signal non-TLR yang berespon terhadap asam nukleus.[2]

DETEKSIAUTOANTIBODIPADAPASIEN SLE

Penelitian mengenai autoantibodi pada pasien SLE menyimpulkan bahwa setidak-tidaknya salah satu auto-antibodi sudah terdeteksi di dalam darah pasien, jauh sebelum manifestasi klinis muncul (sampai 9,4tahun sebelumnya, dengan rata-rata 3,3 tahun). Antibodi Anti nuklear (ANA) didapatkan pada 78% (dengan pengenceran 1:120 ataulebih), antibodi anti ds-DNA pada 55%, antibodi anti Ro pada 47%, antibodi anti La pada 34%, antibodi anti sm32%, antibodi antinuklear ribonukleo protein (anti RNP) 26%, dan antibodi antifosfolipid 18% pasien. Antibodi anti nuklear, antifosfolipid, anti La dananti Ro muncul lebih awal(rata-rata 3.4 tahun) dibandingkan antibodi anti smdan anti RNP (rata-rata 1,2tahun) sebelum diagnosis SLE.[4]

Melalui pemeriksaan *Hep-2 cell line*, lebih dari 95% pasien lupus terdeteksi memiliki pemeriksaan ANA yang positif. Test ANA yang negatif pada lupus pernah dilaporkan, tetapi biasanya berhubungan dengan autoantigen terhadap autoantigen sitoplasma, seperti anti Ro (SSA).[2] Meskipun sensitivitas dari pemeriksaan fluoresens ANA tinggi, namun spesifitasnya hanya sekitar 20%, dengan nilai prediktif positif 11% sampai 13%.[8] Jadi pemeriksaan ANA negatif membantu menyingkirkan diagnosis SLE namun test ANA positifkurang membantu dalam menegakkan diagnosis SLE, karena selain SLE, tes ANA positif bisa didapatkan pada penyakit autoimun yang lain, penyakit tiroid autoimun, lupus yang diinduksi oleh obat, infeksi kronis dan keganasan, bahkan pada orang normal, terutama pada usia lanjut.[9]

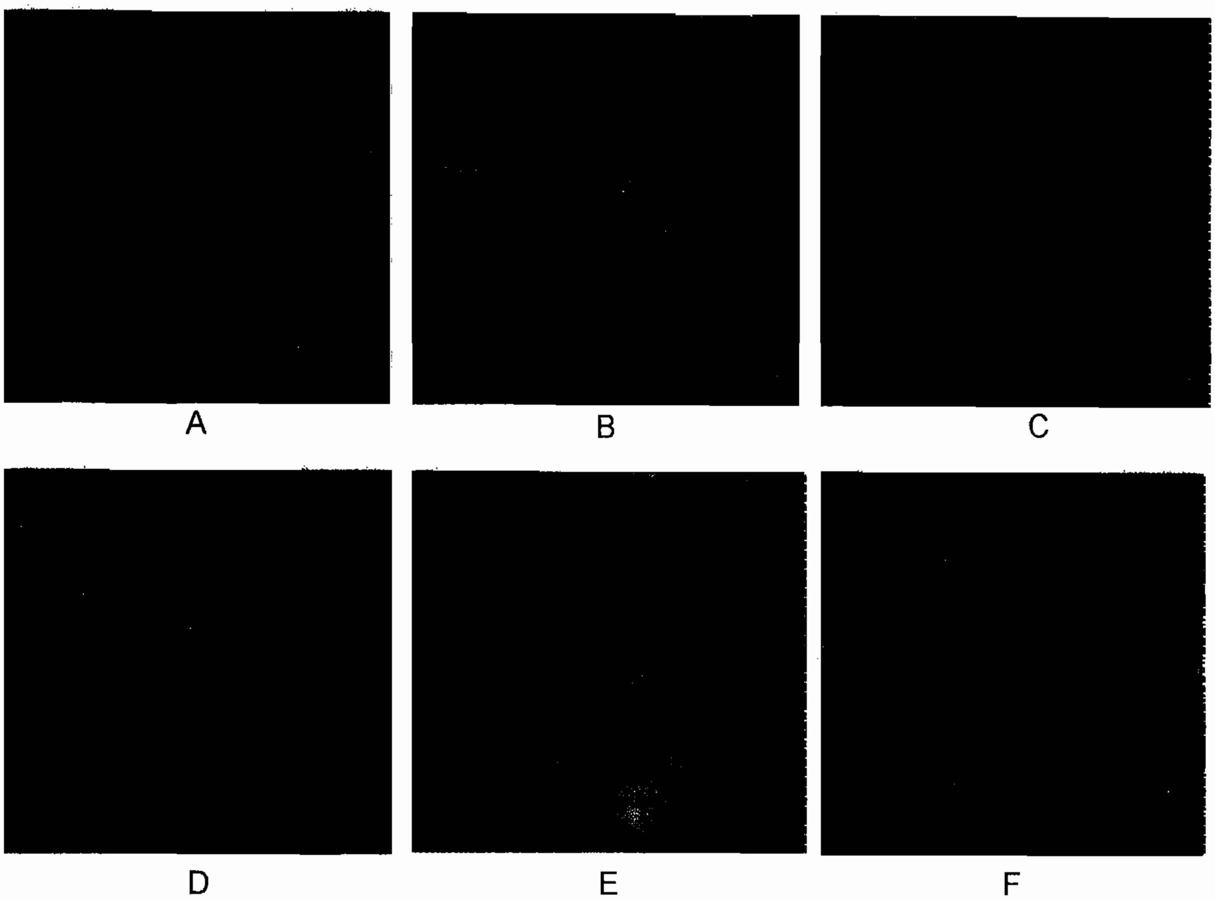
Pemeriksaan standar untuk ANA adalah dengan mikroskop imunofluoresent (IF) menggunakan *Hep-2 cells* hasil dilaporkan dengan titer pengenceran yang paling tinggi yang masih terdeteksi, serta pola ANA yang dibaca menggunakan mikroskop khusus epifluoresens. Meskipun interpretasi pemeriksaan ANA dengan imunofluoresensangat tergantung pada keahlian orang yang membacanya, namun pengenceran 1:160 bisa menjadidasar yang optimal antara sensitivitas dan spesifisitas test ini untuk membedakanSLE dari kontrol sehat. Pola-pola ANA ini merupakan hasil dari antibodi yang mengenal sruktur subselular yang berbeda. (tabel 1).[1]

Berbagai metoda telah dikembangkan untuk mendeteksi ANA dengan lebih akurat dari pada teknik imunofluoresent antara lain imunodifusion ganda, prinsip pemeriksaannya adalah mencampur antigen sel, dan antibo di dalam serum pasien dalam *jelly* pemeriksaan, membentuk kompleks antigen antibodi yang tidak larut. Pemeriksaan dengan cara ini memiliki spesifisitas yang tinggi namun kurang praktis sehingga saat ini sudah jarangdipakaidandigantidengancara*enzyme linked immunosorbent assays (ELISAs)* dan *multiplexbead assays*.[2]Teknik ELISA, dengan automatis mendeteksi antibodi, sehinggapenggunaannya sangat praktis dan dapat diterima. Namun kekurangannya adalah baik positif palsu maupun negatif palsu akan muncul, sehingga hasil tes iniharus di interpretasi sesuai klinis pasien. Sementara *multiplex bead assays* dapatmendeteksi beberapa autoantibodi sekaligus dalam satu kali tes, namun antibodi yang dapat tedeteksi hanya yang memiliki komponen antigen yang digunakan dalam tes ini. Test ANA

Tabel 1. Hubungan Pola ANA dengan Antibodi yang Umumnya Terdeteksi

Pola ANA dengan pemeriksaan IF	Autoantibodi	Penyakit yang berhubungan
Homogen	DNA	SLE
Difus	Histon	Lupus terinduksiolehobat, SLE
Periferal (rim)	dsDNA	SLE
*Speckled*kasar	Sm, U1-RNP	SLE, SS overlap
*Speckled*halus	Ro, La	SS,SCLE,CHB, lupus neonatal
Sentromer	CENP	CREST
Nukleolar-speckled	Scl-70, RNA, polymerase 1	Scl
Nukleolar- homogen	Pm-Scl, Ku	Scl, PM-Scl-SLE
Sitoplasmik	Protein P ribosomal	SLE

Keterangan: CHB *Congenital heart block* CREST (Calcinosis, Raynaud, esophageal dismotility, sclerodactylidantelangiectasia) sklerodermatipeterbatas, PM polimiositis, Sclskleroderma, SCLE *subacute cutaneous lupus erythematosus,* SS sindromSjogren



Gambar 2. Pola ANA

Pemeriksaan menggunakan metoda imunofluoresensi terhadap antibodi anti DNA (pola homogen) (a), anti-RNP (pola *speckled*) (b), anti polimerase RNA I/III (pola nukleolar) (c), anti Jo-1 (pola sitoplasmik) (d), anti sentromer (pola sentromer) (e), dan *proliferating cell nuclear antigen*(PCNA) (intensitas yang bervariasi)(f).(dikutip dari Reeves WH[2]) menggunakan imunofluresensmerupakan tes yang paling sensitif untuk menskrining ANA, namun tes ini memberikan infomasi yang terbatasmengenai tipe antibodi yang spesifik. Sedangkan *multiplex bead assays* kurang sensitif dibandingkan dengan tes ANA imunofluoresens namun dapatmemberikaninformasi mengenai tipe antibodi yang terdeteksi. Pemeriksaan ANA lain yang lebih canggih adalah menggunakan teknik molekul aryaitu dengan *western blot* dan *immunoprecipitation assays*. Kedua test ini dapat mendeteksi lebih spesifik antibodi yang terdapat pada serum pasien SLE.[2]

MANIFESTASI KLINIS YANG BERHUBUNGAN DENGAN AUTOANTIBODI

Antibodi anti Sm

Masing-masing antibodi menunjukkan gejala klinis yang berbeda (tabel 2). Anti Sm ditemukan pada 10% sampai 25% serum penderita lupus, namun lebih tinggi frekuensinya pada orang kulit hitam. Anti Sm ditemukan hanya pada lupus, sementara antibodi anti RNP dapat ditemukan pada lupus maupun penyakit autoimun sistemik yang lain, yaitu *mixed connective tissue disease (*MCTD).[2]

Antibodi anti Ro/La

Antibodi anti Ro/La berhubungan dengan sindrom sika dan terdapat pada sindrom Sjogren (SS), juga SLE, PM/DM, dan sistemik sklerosis. Prevalensi antibodi anti Ro pada SSsebesar 60% sampai 80%, sementara pada SLE 10% sampai 50%. Prevalensi antibodi anti La ditemukan antara 10% sampai 20% pasien SLE maupun SS. Antibodi anti La selalu berhubungan dengan antibodi anti Ro, keduanya berhubungan dengan gangguan konduksi jantung neonatus, termasuk penyakit jantung blok kongenital. Antibodi-antibodi inimeningkatkan risiko ke janin selamakehamilan.Meskipun risiko gangguan konduksi rendah, skrining harus tetap dilakukan pada wanita hamil dengan penyakit autoimun dan juga pada wanita yang asimptomatik dengan riwayat bayinya meng-alami penyakit jantung blok kongenital. Imunoglobulin G (IgG) antibodi antiRo/La melewati sawar plasenta dan merusak sistem konduksi dengan cara berikatan ke autoantigen yang berasal dari sel-sel apoptosis, yang diikuti dengan

Tabel 2. Autoantibodi yang Penting Dihubungkan dengan Penyakit yang Umumnya Ditemui

Penyakit	Autoantibodi	Hubungandenganklinis
SLE	ds-DNA sm	Sangat spesifik untuk SLE dengan penyakit ginjaldan meningkatkan interferon (IFN)
	ribosomal P	Sangat spesifikuntuk SLE,meningkatkan risiko penyakit neuropsikiatri
	RNA helicase A	Sangat spesifik untuk SLE, Penanda penyakit lupus yang masih dini
	PCNA	
	Protein, contohnyaβ2 glikoprotein-1, berikatandenganfosfolipinanionik	Tidak spesifik untuk SLE, meningkatkan risiko trombosis, keguguran janin, dan penyakit neuropsikiatri
Mixed connective tissue disease (MCTD)	RNP	Sangat sensitif untuk MCTD namun tidak spesifik
Sklerosissistemik	Scl-70 (topoisomerase 1)	Sangat spensifik untuk sklerosis sistemik namun menandakan prognosis buruk
	Fibrilarin	Sangat spesifik untuk skelrosis sistemik
	Polimerase RNA I/III	Sangat spensifik untuk sklerosis sistemik namun menandakan prognosis buruk
	To/Th	Sangat spensifik untuk sklerosissistemik
Sindrom CREST	Sentromere	
Polimiositis	tRNAsynthetases; histidyl (Jo-1)	Sangat spesifik untuk miositis dengan sindrom anti sintetases.
	Signal recognition particle (SRP)	Sangat spesifik untuk miositis namun menandakan prognosis buruk
SindromSjogren	Ro 60 (SS-A)	Sindromsika pada SS primer atausekunder,
(SS)	Ro-52	lupus neonatal dan blokjantung
	La (SS-B)	
Artritisreumatoid	Cyclic citrullinated peptide	Spesifikuntuk RA

respon inflamasi yang dimediasi oleh reseptor Fc dengan TNF. Risiko terbesar pada akhir trimester kedua, antara minggu ke 22 sampai 30 kehamilan. Pemantauan jantung janin direkomendasikan pada periode ini. Jika terdapat blok jantung derajat ringan dapat diberikan plasma faresis atau injeksi deksametason. Antibodi anti Ro/La yang melewati sawar plasenta ini dapat juga menyebabkan ruam pada neonatus namun sifatnya sementara (sindrom lupus neonatal).[2]

Antibodi anti Ro/La juga berhubungan dengan lupus kutaneus subakut, suatu lesi kulit fotosensitif.[2]

Antibodi anti DNA, nukleosom dan kromatin

Antibodi anti-DNA, anti nukleosom dan anti kromatin tampak dalam pemeriksaan imunofluoresent ANA sebagai pola homogen. Autoantibodi terhadap kromatin, nukleosom dan ssDNA juga ditemukan pada SLE, sklerosis sistemik, dan lupus yang diinduksi oleh obat prokainamid, hidralasin, kuinidin, atau isoniasid.[2]

Antibodi anti dsDNAspesifik 95% terhadap SLE. Deposit imun glomerular pada beberapa pasien lupus nefritis ditemukan antibodi anti dsDNA, hal ini membuktikan kompleks imun anti-DNA bersifat patogenik, meskipun demikian tidak semua pasien dengan antibodi anti dsDNA yang positif akan mengalami nefritis. Kompleks imun terjebak dalam membran basalis glomerolus selama filtrasi dan selanjutnya berikatan dengan autoantibodi.[2]

Pengukuran titer antibodi anti dsDNA (bukan anti ssDNA) dapat bermanfaat dalam pemantauan akitivitas penyakit, dan dapat ditemukan meningkat 10 minggu atau lebih sebelum penyakit kambuh (*flare*).[10]

Antibodi Antiribosomal P

Antibodi anti ribosomal P sangatspesifikuntuk SLE danmemiliki hubungan dengan manifestasi neuropsikiatri pada lupus, walaupun masihk ontroversial.Prevalensi anti ribosomal P kurangdari 5% pada suatu penelitian kohortpasien SLE. Meskipun demikian pemeriksaan anti ribosomal P inimerupakan penanda yang bagusuntuk SLE namun prediktor lemah untuk neuropsikiatri lupus.

REFERENSI

1. Bertolaccini ML, Hughes GRV, Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa. Humana press 2008:3-8
2. Reeves WH, Li Y, Zhuang HY. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Eds. Rheumatology. 5th ed. Mosby Elsevier. Philadelphia. 2011:1279-1288
3. Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, et al. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. Semin Arthritis Rheum 2004; 34:501-537
4. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al.Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349:1526-1533.
5. Franchin G, Putterman C, Diamond B. The stucture and deviation of antibodies and autoantibodies. In:Wallace Dj, Hahn BV. Eds. Dubois' lupus erythematosus 7th Ed. Philadelphia, Lippincott Willians and Wilkins.2007:408-431
6. Isenberg D, Adler M. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In:Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS. Eds. A companion to rheumatology: systemic lupus erythematosus. 1st ed. Philadelphia. Mosby Elsevier. 2007: 157-162
7. Pisetsky DS, Systemic lupus erythematosus: Epidemiology. Pathology and pathogenesis. In:Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Eds. Primer on the rheumatic diseases. 3rd Ed. New York, Springer. 2008:319-326
8. Shiel WC, Jason M. The diagnostic associations of patients with antinuclear antibodies referred to a community rheumatologist. J Rheumatol 1989;16:782-785
9. Alba P, Bertolaccini ML, Khamashta MA. The use of laboratory methods in differential diagnosis and treatment of SLE and antiphospholipid syndrome. Exp Re ClinImmunol2007;3:613-22
10. Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, et al. Measurement ofincreases in anti-double-stranded DNA antibody levelsas a predictor of disease exacerbation in systemic lupuserythematosus. Arthritis Rheum 1990;33:634-643.

439

GAMBARAN KLINIK DAN DIAGNOSIS LUPUS ERITEMATOSIS SISTEMIK

Bantar Suntoko

PENDAHULUAN

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan kelainan reumatik otoimun dengan etiologinya yang belum jelas benar dengan gambaran klinik yang sangat bervariasi dari kelainan berupa *rash* (kemerahan) pada kulit, anemia, trombositopenia, glomerulonefritis dan dapat mengenai organ yang lainnya ditubuh, akan tetapi ada satu hal yang sama, yaitu dicirikannya berupa produksi oto antibodi tertentu misalnya, oto antibodi yang langsung pada target intra seluler: *Anti Nuclear Antibody (ANA)* terdapat pada 95 % dari kasus, *anti Double stranded DNA (anti ds DNA),* yang sering dikaitkan dengan LES yang berat dan lupus nefritis (1,2,3). sedangkan yang jarang antara lain: *anti smith (anti sm), anti-Ro,* yang terakhir ini dikaitkan juga dengan dengn sindrom Sjogren, sindrom tumpang tindih dan *Sub Acute Cutaneus Lupus Erythematosus (SCLE),* sedangkan vaskulitis kulit dihubungkan dengan *anti La antibodies.*[1] Antibodi ini dapat dideteksi pada pasien lupus sembilan tahun atau lebih sebelum manifes penyakit lupusnya tampak [4]

Umumnya LES lebih banyak menyerang wanita dibandingkan laki-laki dengan rasio wanita banding pria adalah 12:1. Pasien dengan LES dapat mengenai segala umur dengan insiden puncak umur 15-45 tahun, di Amerika serikat ras non kakusia lebih banyak dibandingkankan ras kulit putih juga pada wanita keturunan kulit hitam bila dibandingkan ras kulit putih wanita kulit hitam 3-4 kali lebih banyak.[1]

KRITERIA KLASIFIKASI LES

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) yang merupakan penyakit oto imun dengan keterlibatan berbagai sistem organ ditubuh maka manifestasi kliniknya sangat luas dan bervariasi. Kriteria untuk klasifikasi penyakit telah dibuat oleh *ACR (The American College of Rheumatology)* dan sudah beberapa kali dilakukan revisi (dari ACR tahun 1971.1982,1997),

Di bawah ini kriteria klasifikasi LES menurut ACR 1997:[1,5]

1. Ruam malar
   Eritema yang menetap tipis atau tebal di atas eminensia malar atau dapat melebar sampai lipatan naso-libial
2. Ruam diskoid
   Warna kemerahan pada kulit dengan penebalan keratin kulit, penyumbatan kelenjar folikel rambut dan atropi kulit.
3. Foto sensitivitas:
   Perubahan warna kulit ataupun bentuk *rash* dikulit bila terkena cahaya matahari baik dirasakan oleh penderita atau dilihat oleh dokter.
4. Ulkus di mulut (stomatitis):
   Ulkus pada daerah mulut atau naso faring tanpa nyeri
5. Artritis non erosif:
   terlibatnya 2 atau lebih sendi perifer dengan ciri khusus nyeri tekan, bengkak atau adanya efusi (tanda-tanda artritis)
6. Pleuritis atau perikarditis:
   a. pleuritis secara klinik ditemukan adanya nyeri pleura dan dengan stetotoskop terdengar *"pleural Friction rub"* atau ditemukan adanya efusi baik pada pemeriksaan fisik atau pemeriksaan rongent
   atau
   b. perikarditis ditemukan secara klinik dengan

mendengar suara *pericardial friction rub* dengan stetoskop atau dengan pemeriksaan rongent ada efusi perikardial atau dengan pemeriksaan EKG

7. Gangguan ginjal:
   a. proteinuria yang menetap > 0,5 gram/hari atau > (+++) pada pemeriksan urin secara kualitatif
   atau
   b. ditemukan silinder eritrosit, granular, tubular atau campuran.
8. Gangguan neurologik:
   a. adanya kejang tanpa ditemukan sebab lain seperti karena obat atau gangguan metabolik (misal uremia,ketoasidosis, gangguan keseimbangan elektrolit)
   atau
   b. psikosis tanpa ditemukan sebab lain seperti karena obat atau gangguan metabolik (misal uremia, ketoa-sidosis, gangguan keseimbangan elektrolit).
9. Gangguan hematologik:
   paling sedikit didapat 1 kelainan dibawah ini:;
   a. anemia hemolitik dengan retikulositosis
   b. leukopenia (leukosit <4000/mm^3) pada minimal 2x pemeriksaan
   c. limfofenia (limfosit < 1500/mm^3)pada minimal 2x pemeriksaan
   d. trombositopenia (trombosit <100.000/mm^3) dengan tidak ada obat-obatan lain yang menjadi penyebabnya
10. Gangguan imunologik:
    paling sedikit didapat 1 kelainan di bawah ini:
    a. titer anti ds DNA yang meningkat
    b. anti Sm (+)
    c. antibodi anti posfolipid (+) berupa:
       - Kadar IgG atau IgM anti kardiolipin yang meningkat:
       - lupus antikoagulan (+) atau hasil positif palsu paling sedikit 6 bulan dengan menggunakan tes immobilisasi atau tes antibodi absorbsi dengan fluorosensi terhadap Treponema pallidum
11. Test Ana (+):
    Dengan mengesampingkan obat-obatan yang dapat mempengaruhi tes

Kriteria LES positif bila memenuhi minimal 4 dari 11 kriteria tersebut diatas.

Beberapa faktor risiko Lupus Eritematosus Sistemik

a. Hormonal /reproduksi

Pada penderita Lupus Eritematosus Sistemik (LES) wanita lebih dominan bila dibanding pria hal ini mendapat perhatian yang serius para peneliti yang mana dikatakan bahwa pada penderita LES wanita secara signifikan didapatkan kadar hormon androgen yang rendah (testosteron dan dehidro epiandrosteron sulfat) (DHEAS), sedangkan kadar hormon prolaktin dan estrodial sedikit lebih tinggi pada wanita dengan LES dibandingkan kontrol pada studi meta analisis,[1] perlu ditambahkan peningkatan ringan sampai sedang hormon prolaktin didapatkan pada 20-30 kasus wanita dengan LES yang aktif.[6,7] Akan tetapi data menunjuk-kan hubungan antara LES dan faktor hormon reproduktif tidak selalu konsisten, beberapa data penelitian di Amerika serikat mengatakan wanita yang mendapat mentruasi lebih awal mempunyai kecenderungan kejadian insidensi LES yang lebih tinggi dibandingkan orang normal dikemudian hari, begitu pula wanita yang menyusui bayinya lebih jarang mendapat LES dibandingkan wanita yang tak menyusui.[1]

b. Merokok sigaret

Beberapa penelitian epidemiologik, walaupun tidak semuanya melaporkan adanya kenaikan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan risiko terjadi LES. Studi tujuh kasus kontrol dan dua studi kohort antara perokokaktif *(current smoker)* dan non perokok didapatkan risiko relatif (1.5;95% *confidence interval: CI,1,1 to 2.1).* [8] Hal ini dihubungkan dengan pada penderita perokok aktif didapatkan antibodi ds DNA karena merokok sigaret menyebabkan masuknya sel inflamasi ke paru dan menyebabkan sel makrofag yang ada di paru melakukan pembersihan atau *clearance* apoptosis yang kurang efektif.[1]

c. Ultraviolet

Paparan sinar ultra violet akan mencetuskan *flare up* penyakitnya termasuk didalamnya foto sensitivitas, demam dan gejala sistemik lainnya. Studi kasus kontrol di Swedia mengatakan riwayat paparan sinar matahari terus menerus di usia yang lebih dini di bawah 20 tahun akan meningkatkan risiko terkena LES akan tetapi studi yang lain meragukan pendapat ini, studi lebih lanjut sedang dilakukan observasi lebih jauh.[1]

GAMBARAN KLINIK LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES)

Manifestasi Umum

Manifestasi klinik LES sangat bervariasi tergantung sistem organ mana yang terlibat misalnya dari kulit, membrana mukosa, sendi, ginjal, otak, paru, jantung, gastro intestinal, hematologik dan lain-lainnya. Pada kelainan otoimun yang bersifat sistemik biasanya dijumpai kelainan konstitusional seperti: cepat lelah, nafsu makan menurun, demam dan, menurunnya berat badan hal ini merupakan gejala awal atau bahkan merupakan komplikasi dari penyakitnya.[3] Keluhan demam pada pasien dengan LES menurut Dubois berkisar antara 41-83 %, kasus-kasus LES yang dikumpulkan selama periode tahun 1950an sampai tahun 1980an terlihat kecendrungan demam makin menurun pada tiap dekade dikarenakan kemampuan dokter memahami penyakit ini dan kesempatan menggunakan obat anti inflamasi non steroid (OAINS).[3] Kenyataan yang tidak mudah untuk membedakan demam karena infeksi atau karena LES, sebuah *review* dari 617 kasus *fever of unknown origin (FUO)* LES yang menjadi penyebabnya berkisar 5 %. Terjadinya demam pada LES dikarenakan dilepaskan pirogen endogen yang diproduksi oleh leukosit PMN dan monosit yang melepaskan berbagai sitokin inflamasi seperti:TNF alpha, IL-1, IL-2, IL-6 dan interferon serta produksi asam arakidonat, khususnya IL-1 akan memacu dilepaskannya asam arakidonat, akhirnya Prostaglandin E2 yang mempunyai efek pirogen langsung pada pada pusat termoregulasi di hipotalamus.[3] Penelitian Stahl dkk dari 106 pasien yang masuk rumah sakit, 63 pasien (60 %) mengalami episode demam karena LESnya, 24 pasien (23%) karena infeksi dan 18 pasien (17%) karena sebab lain.[3] Keluhan *fatique* dan *malaise* (tidak enak badan) sering timbul bila keadaan penyakitnya yang masih aktif, penderita merasa cepat lelah dan tidak enak badan dan dihubungkan karena proses inflamasinya, stres psiko sosial dan efek dari penyakitnya.[3]

Manifestasi pada Kulit

Manifestasi pada kulit merupakan yang paling umum pada kelainan LES, kejadianya berkisar antara 80-90 dari kasus, bila kita perhatikan dengan seksama 4 dari 11 kriteria diagnosis LES 4 diantaranya merupakan kelainan pada kulit seperti: foto sensitivitas, ruam malar, lesi diskoid serta lesi mukokutan (lesi pada mulut). Kelainan pada kulit dapat di bagi menjadi kelainan yang bersifat spesifik dan non spesifik, sedangkan spesifik lesi dibagi menjadi tiga bagian yang pertama kelainan yang besifat akut, kedua kelainan yang ber-sifat subakut dan terakhir kelainan yang bersifat kronik (lebih dikenal sebagai lesi diskoid).

Pada kelainan yang bersifat akut timbul *rash* atau ruam setelah terpapar sinar matahari dan *rash* akan berkurang sampai menghilang setelah paparan sinar matahari dihindari. Kelainan kulit yang yang paling ringan berupa foto sensitivitas dimana dapat dirasakan pada kulit yang terpapar sinar matahari secara langsung dirasakan oleh penderita sendiri seperti rasa "terbakar".[2,5]

Pada lesi yang yang bersifat sub akut atau sering dikenal juga dengan istilah *SCLE (Sub acute cutaneous lupus erythematosus)* biasanya lesi bersifat simetrik, superfisial dan tidak mengalami jaringan parut dan umumnya yang terkena pada daerah bahu, bagian ekstensor ektremitas atas (lengan bawah), leher, dada sebelah atas dan punggung belakang. Lesi ini umumnya bentuknya kecil, kemerahan dan berbentuk papula atau plak yang sedikit menebal kadang-kadang berbentuk papula squamosa atau bentuk cincin polisiklik dan menjadi besar berkelompok dengan hipo pigmentasi. Yang

Tabel 1 Lesi Spesifik pada LES[5]

1. Lesi kulit akut *(acute cutaneus LE)*
    - lokal
    - general
2. Lesi kulit sub akut *(subacute cutaneus LE)*
    - anuler
    - papulo-skuamosa *(psoriasiform)*
3. Lesi kulit kronik *(chronic cutaneus LE)*
   Lesi diskoid klasik *(classic discoid LE)*
    - lokal
    - general

Lesi diskoid hipertropik
Lupus panikulitis
Lupus mukosa
Lupus tumid
Lupus Chiblain

Tabel 2. Lesi Non Spesifik pada LES[5]

1. Penyakit kulit vaskular
   Vaskulitis
   Leukositoklastik
    - Purpura yang dapat diraba
    - Vaskulitis urtikarial

   Mirip poliarteritis nodosa
   Papulo-nodular musinosis
   Mirip penyakit Degos
   Mirip penyakit Atropi Blanche
   Livedo retikularis
2. Tromboplebitis
   Fenomena Raynaud's
   Eritromelalgia
3. Lesi lupus non spesifik bentuk bulosa
   Epidermolisis bullosa didapat
   Dermatitis herpetiformis-mirip lupus bulosa
   Eritematosus Pemfigus
   Porfiria kutanea tarda
4. Urtikaria
5. Vaskulopati
6. Anetoderma/kutis laxa
7. Akantosis nigrikan (resistensi insulin tipe B)
8. Periungal telangiektasia
9. Eritema multiformis
10. Ulkus kaki
11. Liken planus
12. Alopesia *(non scarring)*
    "Rambut Lupus"
    Telogen efluvium
    Alopesia areata
13. Sklerodaktili
14. Nodul reumatoid
15. Kalsinosis kutis

membedakan antara lesi sub akut dan kronik pada lesi sub akut tidak terjadi jaringan parut *(scarring)*.[2,5]

Pada lesi yang bersifat kronik seperti lupus diskoid lesinya mempunyai ciri-ciri khusus yaitu, plak yang sering kali berwarna kemerahan, seolah-olah kulit menebal dan disertai dilatasi folikel rambut. Kelainan pada kulit yang kronik ini umumnya terjadi di daerah yang mudah terpapar dengan sinar matahari secara langsung seperti pada muka, leher,kulit kepala dan belakang telinga, sedangkan punggung atas agak jarang.

Kelainan lesi LES yang bersifat spesifik yang lain antara lain: alopesia (kebotakan) dan profundus lupus yakni lesinya berbentuk noduler dengan atau tanpa disertai dengan lesi kulit diatasnya.Nodul ini sering dijumpai didaerah kulit kepala, muka, tangan, dada, punggung, paha serta daerah pantat.[5]

Di bawah ini berbagai lesi pada LES:

Manifestasi Muskuloskeletal

Artritis. Terlibatnya sendi baik atralgia atau artritis, kedua-kedua sering timbul pada awal penyakit dan merupakan gejala klinik yang tersering pada penderita dengan LES aktif. Artritis sendi pada penderita LES umumnya poli artritis mirip dengan artritis reumatoid yang mana daerah yang sering terkena pada sendi-sendi kecil pada tangan, pergelangan tangan dan lutut. Sendi yang terkena dapat mengalami pembengkakan atau sinovitis. Artritis pada LES walaupun sudah berlangsung cukup lama tidak meng-alami erosi dan destruksi sendi, meskipun dokter terlambat memberikan terapi. Seringkali pada penderita lupus yang berat yang mengenai sendi tangan dikenal sebagai *(Jaccoud artropati)* dengan gambaran kliniknya mirip dengan artritis reumatoid seperti adanya *swan neck-deformity* hal ini terjadi bukan karena kerusakan sendi tetapi karena peradangan pada kapsul sendi dan tendon serta ligamen sendi yang mengalami kekencuran jaringan ikat sendi *(laxity)* akibatnya kedudukan sendi menjadi tidak stabil, bila prosesnya masih awal dapat pulih kembali bila penyakit LESnya mendapat pengobatan yang adekuat, sedangkan bila terlambat pengobatannya seringkali sudah terjadi fibrosis maka akan menimbulkan kecacatan yang menetap. Pada pemeriksaan radiologik didapatkan subluksasi minimal dan deformitas akan tetapi tidak dijumpai kelainan erosi dan destruksi pada sendi tangan walaupun kelainan artritis sudah berlangsung lama (bertahun-tahun).[1,3,5.]

Miositis dan mialgia. Rasa sakit pada otot pada penderita LES dikenal sebagai mialgia bila pada pemeriksaan enzim *creatine phosphokinase (CPK)* dalam batas normal, sedangkan miositis bila terjadi kenaikkan enzim *creatine phosphokinase (CPK)*, hal ini seringkali kita sulit membedakan dengan kelainan otot karena fibromialgia yang disebabkan karena depresi, yang mana perlu kita ketahui seringkali pasien LES juga menderita kelainan itu pada 22 % kasus.Pada fibromialgia kelainan nyeri pada daerah-daerah tertentu yang bersifat simetrik(2,3)

Manifestasi Ginjal

Nefritis lupus. Komplikasi pada ginjal merupakan salah satu komplikasi yang serius pada penderita LES sebab akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderita LES. Pada saat ini harapan hidup selama 15 tahun penderita LES dengan nefritis berkisar 80%, sedangkan ditahun 60an harapan hidupnya selama 5 tahun hanya 50 %, walaupun kita sudah mengalami kemajuan yang berarti dalam memberikan terapi akan tetapi insidensi terjadinya progresifitas gagal ginjal masih cukup tinggi hal ini karena seringkali kita mengalami kesulitan mengidentifikasi penderita LES yang mengenai ginjal secara klinik, karena seringkali komplikasi nefritis lupus terjadi secara diam-diam dan gejala dini sering tidak terdeteksi. Yang paling mencolok keterlibatan ginjal pada penderita LES yakni berupa adanya protein uria atau silinder eritrosit atau granular pada pemeriksaan sedimen urin, bahkan pada keadaan yang lebih ringan dijumpai hematuri-piuria tanpa gejala, sedangkan pada keadaan yang lanjut dapat terjadi kenaikan serum ureum–kreatinin dan hipertensi.[1,2,3]

PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA NEFRITIS LUPUS

Hal yang penting pada nefritis lupus didapatkan proteinuria dan silinder urin dengan berbagai derajatnya adalah gambaran yang paling dominan pada nefritis lupus. Secara umum apabila pasien yang belum mendapat terapi jumlah proteinuria < 1 gram/hari dengan hematuria dan tidak adanya silinder urin dikenal sebagai nefritis mesangial. Dikatakan glomerulopati membraneus bila proteinuria disertai silinder urin dengan berbagai variasi-nya. Nefritis proliferatif bila yang disebut belakangan disertai dengan hipertensi. Untuk lebih jelasnya biopsi ginjal diperlukan mengetahui seberapa jauh ginjal terlibat, derajat kerusakan ginjalnya dan prognosisnya serta untuk mendapatkan penanganan yang lebih tepat.[2,3,5] Di bawah ini beberapa keadaan yang memerlukan biopsi ginjal pada kasus LES antara lain bila: 1). bila sedimen urin didapatkan nefritis (hematuria glomeruler dan silinder *cast* (+), 2). hematuria glomerular dan proteinuria > 500 mg /hari, 3.hematuria glomerular dan proteinuria 300 - 500 mg /hari dengan C3 yang rendah dan Anti ds DNA yang tinggi.[5.]

Diagnosis nefritis lupus umumnya didasarkan atas kriteria *World Health Organization (WHO)* yang mana penilaian berdasarkan gambaran histologi dan lokasi atau tempat komplek imun, akan tetapi saat ini digunakan kriteria yang lebih baru oleh Perhimpunan Ginjal International *(Internatioanal Society of Nephrology* (ISN) dan *Renal Pathology Society* (RPS) ada perbedaan penting pada klasifikasi yang baru berusaha melakukan stratifikasi lesi proliferatif fokal dan difus (klas III dan IV).[1]

Internatioanal Society of Nephrology (ISN) dan *Renal Pathology Society* (RPS)

Klasifikasi nefritis lupus tahun 2003.

Klas I:

- lesi minimal mesangial nefritis lupus
- glomeruli normal dengan mikroskop cahaya tetapi bila dilihat dengan imunofluorosensi adanya deposit kompleks imun di mesangial.

Klas II

- lesi proliferatif mesangial nefritis lupus
- murni hiperselularitas mesangial dengan berbagai derajat atau adanya ekspansi matrik mesangial, dengan mikroskop cahaya didapat deposit
- kompleks imun pada mesangial, mungkin adanya sedikit terisolasi deposit kompleks imun di sub epitel atau sub endotel yang dapat terlihat dengan imunofluorosensi atau elektron mikroskop dan tak terlihat dengan mikroskop cahaya

Klas III

- lesi fokal nefritis lupus
- aktif atau inaktif fokal, segmental atau global endo kapiler atau ekstra kapiler glomerulonefritis yang melibatkan kurang dari 50% dari seluruh glomeruli, khususnya didapat deposit komplek imun di sub endotelial yang bersifat fokal dengan atau tidak perubahan mesangial.

Klas III (A)

lesi aktif bersifat proliferatif fokal nefritis lupus

Klas III (A/C)

lesi aktif dan kronik proliferatif fokal dan sklerosis nefritis lupus

Klas III (C)

lesi kronik tidak aktif dengan glomerulus yang meng-alami sikatrik (jaringan parut), sklerosis fokal nefritis lupus

Klas IV

- lesi difus nefritis lupus
- lesi difus aktif atau tidak aktif, segmental, atau endokapiler global atau ekstra kapiler glomerulo-nefritis yang melibatkan >50% dari seluruh glomeruli dengan ciri khasnya endapan komplek imun yang difus di sub endotelial dengan atau tanpa perubahan mesangial. Klas ini dibagi menjadi difus segmengtal (IV-S) nefritis lupus bila melibatkan >50 % lesi glomeruli yang bersifat lesi segmental dan lesi difus global (IV-G) nefritis lupus bila melibatkan >50 % lesi glomeruli yang bersifat global.

Klas IV-S (A)

lesi aktif difus –segmental proliferatif nefritis lupus

Klas IV-G (A)

lesi aktif difus –global proliferatif nefritis lupus

Klas IV-S (A/C):

- aktif dan lesi kronik difus –segmental proliferatif dan sklerosing
- nefritis lupus
- aktif dan lesi kronik difus –global proliferatif dan sklerosing
- nefritis lupus

Klas IV-S (C)

lesi kronik tidak aktif dengan glomerulus yang mengalami sikratrik (parut) dengan difus segmental sklerosing nefritis lupus

Klas IV-G (C)

lesi kronik tidak aktif dengan glomerulus yang mengalami sikratrik (parut)dengan difus global sklerosing nefritis lupus

Klas V

- lesi membraneus nefritis lupus
- global atau segmental deposit kompleks imun pada lapisan sub epitelialdengan kerusakan yang sesuai dengan mikroskop cahaya dan dengan imunofluorosensi atau dengan mikroskop elektron dengan atau tanpa perubahan mesangial deposit imun komplek secara global atau segmentalpada lapisan sub epitelial atau kerusakannya dengan mikroskop cahaya, mikroskop elektron dan imunofluorosensi tanpa perubahan mesangial klas V nefritis lupus mungkin terjadi dengan kombinasi dengan klas III atau klas IV, yang mana kasusnya didiagnosis secara bersamaan.

Klas VI

Sklerosis yang lanjut nefritis lupus > 90 % glomeruli yang terlibat mengalami secara sklerosing secara global tanpa aktivitas residual (sisa)

Manisfestasi Neuro Psikiatrik

Diagnosis neuro-psikiatrik pada lupus tidaklah mudah komite *adhoc The American College of Rheumatology* (ACR) membuat standarisasi untuk neuro-psikiatrik lupus (*neuropsychiatric syndrome systemic lupus erythematosis systemic*) sindrom ini meliputi beberapa item. Limapuluh persen langsung berhubungan dengan penyakit LESnya sedangkan sisanya berhubungan atau memiliki asosiasi denganya. Manifestasi yang tersering ialah: sakit kepala, gangguan psikiatrik dan gangguan kognitif. Sindrom ini bisa berdiri sendiri atau bersamaan dengan manifestasi neuro psikiatrik yang lain.[1]

Tabel 3. Manifestasi Neuro-Psikiatrik dari LES [1,5]

Gangguan Sistem Saraf Pusat	Gangguan Sistem Saraf Perifer
Bingung *(acute confusional state)*	Neuropati kranial
Psikosis	Poli-neuropati
Gangguan mood *(mood disorder)*	Plexopati
Cemas	Mono-neuropati
Sakit kepala	Sindrom Guillen Barre
Cerebro-vascular accident	Miastenia gravis
Mielopati	Gangguan saraf otonom
Gangguan gerak	
Sindrom demielinisasi	
Kejang meningitis aseptik	

Kelaianan Neurologik

Kelainan neurologik pada Les dibagi menjadi 2 bagian, pertama kelainan pada susunan saraf pusat, kedua kelainan pada susunan syaraf perifer.[1,5]

Sistem Saraf Pusat

Nyeri kepala yang tidak mau hilang-hilang dan tidak responsif dengan analgesia narkotik, kejang-kejang fokal atau general, biasanya berhubungan dengan penyakit lupusnya yang dalam keadaan aktif, gejala yang lain yang jarang misalnya: korea, *cerebrovaskular accident,* meningitis, aseptik .

Sistem Saraf Perifer

Terutama terlibatnya syaraf kranial baik motorik atau sensorik pada mata dan nervus trigeminal misalnya pasien dengan keluhan gangguan penglihatan, buta, oedema papil, nisgtagmus, hilang pendengaran, vertigo atau *facial palsy* serta paralisis mirip dengan sindrom Guillain-Barre atau miastenia gravis

Manifestasi Psikiatrik

Gangguan psikiatrik pada LES dapat berupa: Perubahan perilaku, psikosis, insomnia, delirum dan depresi

Tes Diagnostik Gangguan Neuro-Psikiatrik

Untuk mendiagnosis gangguan neuropsikiatrik yang paling utama adalah manifestasi klinik dengan cara mengeksklusi kelainan metabolik seperti sepsis, uremia, hipertensi berat. Adanya bukti aktivitas penyakit yang meningkat dengan terlibat pada organ lain akan sangat membantu menegakkan diagnosis. Pada pemeriksaan cairan serebrospinalis tidak ada yang spesifik. Adanya antibodi P ribosom dihubungkan dengan keadan psikosis karena lupus, juga pemeriksaan EEG tidak begitu spesifik pada penderita lupus dengan komplikasi neuro-psikiatrik, namun pada saat ini ada pemeriksaan yang cukup canggih *Positron Emision tomography (PET), Single Photon Emision Computed Tomography (SPECT)* digunakan untuk mencari abnormalitas pasien dengan gangguan neuropsikistrik, begitu pula dengan pemeriksaan *MRI* tidak juga memberikan kelainan yang spesifik untuk lupus serebral.[1]

Manifestasi Gastrointestinal

Komplikasi gastrointestinal bisa berupa kelainan pada esofagus, vaskulitis mesenterika, radang pada usus, pankreatitis, hepatitis dan peritonitis. Kelainan disfagia termasuk komplikasi lupus yang jarang biasanya dihubungkan dengan gangguan irama esofagus pada pasien yang manifes dengan kelainan fenomena Raynoud dihubungkan dengan antibodi *hn RNP-1protein A1.* Kelainan yang sering didapat berupa nyeri abdomen, karena vaskulitis dari pembuluh daerah usus, begitu pula lupus enteritis, yang melibatkan pembuluh darah mesenterika yang berupa vaskulitis atau trombosis. Diagnosis ditegakkan pada pemeriksaan arteriografi akan didapatkan kelainan berupa vaskulitis, sehinggga selain keluhan nyeri abdomen juga dapat berupa perdarahan per-rektum baik pada usus besar maupun usus halus dan bila ini terjadi diperlukan investigasi yang lebih seksama untuk mencegah terjadinya perforasi.[1]

Manifestasi Hepar

Manifestasi pada hati relatif lebih sering terjadi dibandingkan pada gastro-intestinal, manifestasi pada hati berupa: hepatitis kronik aktif, hepatitis granulomatosa, hepatitis kronik persisten dan steatosis. Biasanya diperlihatkan dengan meningkatnya enzim hati seperti SGOT, SGPT dan alkali-fosfatase.Keterlibatan hati ini dihubungkan dengan anti fosfolipid antibodi yang menyebabkan trombosis arteri atau vena hepatika yang akhirnya menyebabkan *infark,* untuk membedakan kelainan hati karena lupus atau kelainan autoimun yang lain tidaklah mudah ataupun kedua-keduanya sangatlah sulit, biopsi hati dan adanya antbodi anti P ribosom mungkin akan terlihat pada hepatitis karena otoimun dibandingkan dengan hepatitis karena lupus.[1]

Manifestasi pada Sistem Hematologik

Sitopenia termasuk didalamnya anemia, trombositopenia, limfofenia, leukopenia sering terjadi pada penderita LES. Anemia pada pasien dengan LES bervariasi antara anemia penyakit kronik, anemia hemolitik, kehilangan darah, insufiensi ginjal, infeksi dan mielo displasia dan anemia aplastik.[5] Yang sering terjadinya anemia pada LES disebabkan supresi eritropoesis karena inflamasi yang kronik. Sangat mungkin terdapat anemia karena proses autoimun atau bukan, anemia yang didapat berupa anemia penyakit kronik, defisiensi besi dan diikuti anemia hemolitik autoimun. Tes Comb positif pada 10 % pasien LES yang signifikan adanya hemolisis. Anti bodi eritrosit pada penderita biasanya tipe "hangat" IgG. antibodi

Leukopenia yang mana leukosit <4500 /µL dilaporkan terjadi kurang lebih 50% kasus penderita lupus dengan aktivitas penyakitnya yang meningkat, sedang limfositofenia (limfosit <1500/uL) terjadi kurang lebih 20% dari kasus.[5] Pada pasien LES dengan leukopeni umumnya produksi sumsum tulang umumnya normal, jadi terjadi neutropeni pada penderita dengan LES yang aktif karena pemakaian imunosupresif atau adanya oto antibodi yang menghambat *Granulosit Growth Coloning Forming Unit* di sumsum tulang.[1]

Trombositopenia (trombosit < 100.000/uL) karena sistem imun merusak trombosit yang beredar di darah di samping itu dapat juga karena supresi produksi trombosit di sumsum tulang.

Manifestasi pada Paru

Manifestasi pleuritis. Pleuritis merupakan manifestasi LES yang tersering pada paru dari beberapa studi dikatakan berkisar antara 41-56%. Keluhannya berupa nyeri dada baik unilateral atau bilateral biasanya pada pinggir kostoprenikus baik anterior atau posterior, seringkali diikuti dengan batuk, sesak napas dan demam serta umumnya akan berkembang menjadi suatu efusi pleura.

Manifestasi LES pada paru sangat bervariasi dari pleuritis lupus, pneumonitis, perdarahan paru, emboli paru dan hipertensi pulmonal. Kasus manifetasi lupus pada pleura berkisar antara 30-60 % dari kasus, keluhan awal berupa nyeri pleuritik atau nyeri dada tanpa kelainan radiologik yang nyata, pada keadaan berat dapat ditemukan suatu efusi pleura yang jelas baik dari pemeriksaan fisik atau rongen foto dada. Bila adanya efusi pleura sebaiknya dilakukan torako-sentesis untuk menyingkir-kan sebab lain seperti infeksi. Pada pemeriksaan efusi pleura akan ditemukan eksudat dengan kadar glukosa yang tinggi, laktat dehidrogenasi yang rendah dan antibodi terhadap ANA dan anti bodi ds DNA sering positif. Pada pneumonitis lupus keadaannya umumnya lebih berat yang mana keluhan sistemik pada organ lain juga nyata misalnya pasien mengeluh demam tingggi, sesak, batuk, nyeri dada dan hemoptisis. Pada pemeriksaan fisik didapatkankan krepitasi pada basal paru dan keadan yang berat bisa terjadi sianosis sentral. Untuk diagnosis tidak mudah apabila dilakukan pemeriksaan CT scan paru dapat ditemukan infilltrat unilateral atau bilateral pada jaringan paru dengan kekeruhannya mirip *ground glass opacification* atau ditemukan nodul miliar pada paru mirip dengan tuberkulosis paru. Hal penting juga yang harus diketahui oleh dokter yakni untuk membedakan apakah penyebabnya karena jamur atau infeksi banal yang lain, maka diperkenankan untuk memberikan antibiotika spektrum luas secara empiris pada kasus yang sulit. Perdarahan paru merupakan keadaan yang serius dengan mortalitas yang tinggi antara 50-90% kasus. Keluhan yang ada pada perdarahan paru ialah: sesak secara mendadak, batuk, demam, ronki paru menyeluruh dan hemoglobin yang turun dengan cepat, sedangkan batu darah dijumpai sekitar 50% dari kasus. Perdarahan pada paru sebenarnya karena terjadi vaskulitis yang masif pada kapiler paru dan mikro angitis arteriole atau arteri kecil pada paru.[1]

Manifestasi Kardiovaskular atau Jantung

Gangguan Perikardium. Manifestasi LES pada jantung atau kardio vaskular dapat mengenai perikardium, miokardium, sistem kelistrikan jantung, katup jantung dan pembuluh darahnya. Yang paling sering tentu saja berupa perikarditis baik penebalan atau efusi dengan prevalensinya 16-61% kasus LES[2] dengan pemeriksaan ekokardiografi dapat telihat dengan mudah biasanya jumlah cairan yng minimal ataupun dalam jumlah yang cukup banyak, bila cairan banyak ditakutkan akan terjadi kardiak *tamponade* sehingga diperlukan pemberian steroid dosis tinggi diikuti dengan perikardial sentesis, walaupun begitu bila kita mendapatkan cairan hasil perikadial sentesis dan harus dipikirkan juga apakah karena sebab lain seperti tuberkulosa, kuman banal atau infeksi jamur.

Gambaran klinik perikarditis. Gejala klinik akut atau simptom perikarditis dapat berupa nyeri dada pada perubahan posisi, nyeri bertambah bila tidur terlentang atau dengan inspirasi dalam dengan lokasi pada pre kordium atau substernal, seringkali disertai dengan demam, sesak nafas dan takikardi.Tanda klinik yang lain:suara jantung melemah, gesekan perikardium (*pericardial rub*), hipotensi dan pulsus paradoksus Pada pemeriksaan tambahan yang diperlukan ialah: EKG, rongent thorak dan ekokardiografi. Pada EKG akan ditemukan depresi dan melebarnya PR segmen, ST segment konkaf keatas dan kadang-kadang gelombang T inversi, elektrik alternan serta berkurangnya voltase gelombang QRS bila ditemukan efusi cairan yang cukup banyak. Pada foto rongent akan terlihat bayangan jantung yang membesar *(enlarged cardiac silhoutte)* bila terdapat efusi. Pada ekokardiografi akan terlihat dengan jelas jumlah cairan dan tanda-tanda bahaya adanya *cardiac tamponade.*[1]

Gangguan miokardium. Gambaran miokarditis didapatkan pada 10 % kasus biasanya manifestasi yang ada berupa disfungsi ventrikel, penyakit jantung iskemik, aritmia, gangguan konduksi atau blok jantung serta adanya kardiomegali yang tak dapat diterangkan karena sebab lain dengan atau tanpa gagal jantung kongestif. Endokarditis pada LES walaupun jarang dapat mengenai katup jantung berupa stenosis atau insufisiensi katup jantung serta vegetasi pada katup jantung (*verrucous non infectious growth*) baik pada katup jantung mitral, aorta ataupun katup yang lain, hal ini dapat dilihat dengan ekokardiografi dikenal sebagai *Libman-Sack-endocarditis,* pada pembuluh darah koroner dapat berupa aterosklerosis karena vaskulitis yang terjadi pada pembuluh koroner tersebut.[1]

Gambaran klinik disfungsi miokardium. Diagnosis miokardial disfungsi pada pasien LES tidaklah mudah, diagnosis didasari atas gejala dan tanda klinik yang ada kemungkinan gejala yang harus dicari: ada tidaknya keluhan cepat lelah, sesak, takikardi, *dyspneu d'effort, paroxismal noctunal dyspneu.* Pada pemeriksaan jantung dicari ada tidaknya gagal jantung kongestif seperti: *jugular venous pressure (JVP)* yang meningkat, edema, bising jantung. Pada pemeriksaan EKG tidak dijumpai tanda yang khas mungkin didapat: perubahan gelombang ST-T, atrial atau ventrikular prematur, aritmia dan gangguan konduksi jantung, sedangkan dengan ekokardiografi didapatkan dilatasi bilik jantung, disfungsi sistolik, diastolik dan sumbatan pembuluh darah jantung.[1]

Manifestasi yang Lain

Manifestasi vaskulitis. Vaskulitis adalah peradangan pada pembuluh darah, vaskulitis pada LES dihubungkan dengan gambaran klinik, histopatologik dan kriteria arteriografi. Kejadian vaskulitis pada penderita LES bisa secara kutaneus ataupun viseral. Ujud kelainan kulit pada vaskulitis kutaneus di kulit dapat berupa lesi pungtuata (bintik-bintik), purpura, papula, urtikaria, ulkus, plakat, dan panikulitis, sedang vaskulitis viseral dapat berupa mono-neuritis multiplek, nekrosis jari-jari dan pembuluh darah besar seperi arteritis mesenterika dan arteritis arteri koronaria. Menurut Calamia dan Barbaria kasus vaskulitis pada lupus berkisar 4 % saja.[9] Pembuluh darah yang terlibat bisa pembuluh darah kecil, sedang ataupun besar ataupun kombinasinya. Pada kutaneus vaskulitis termasuk didalamnya kapilaritis.[3] Pada kedaan dimana dijumpai adanya vaskulitis pada kulit disertai faktor reumatoic positif, komplemen yang rendah, anti posfolipid antibod sindrom dan infeksi hepatits C pada penderita LES disebut sebagai krioglobulinemia

Fenomena Raynaud

Gambaran ini sering terkadi pada penderita LES karena pengaturan kontrol neuro endotelial yang abnormal paada tonus vaskular, fenomena Raynaud ada antara 10-57% kasus.[1] Selain penderita LES fenomena Raynaud sering dijumpai pada kasus sklerosis sistemik ataupun pada artritis reumatoid. Fenomena Raynaud atau vasospasme paroksimal pada jari-jari tangan seringkali dijumpai pada penderita dengan LES menunjukkan regulasi neuroendotel yang abnormal dalam mengontrol tonus vaskular dikenal sebagai disotonomia. Kelainan ini seringkali dijumpai pada kelainan otoimun yang lain seperti skleroderma dan artritis reumatoid, dan dermatomiositis.Vasospasme pada Fenomena Raynaud jarang bersifat permanen dan biasanya keluhan akan berkurang bila penyakitnya membaik.[3] Komplikasi vaskulitis kutaneus: ulserasi dan gangren. Persentasi kecil penderita dengan aktif vaskulitis bermanifestasi ulserasi nekrotik, gangren jari-jari, dan atau *infark* pada kulit

DIAGNOSIS

Pemeriksaan tes imunologi seperti tes ANA merupakan pemeriksaan yang penting dalam membantu diagnosis LES, walaupun tidak spesifik untuk LES tetapi sangat sensitif (95%) sehingga dapat dipakai sebagai skrining. Tes ANA yang positif bisa juga didapatkan pada beberapa penyakit otoiumun yang lain seperti sklerosis sistemik, poliomiositis, dermatomiositis, artritis reumatoid, tiroiditis otoimun, keganasan serta obat-obatan.[5] Yang penting harus diperhatikan tes ANA positif didapatkan pula 10-35 % kasus orang normal yang berusia lebih dari 65 tahun.[10] Rendahnya prediktif nilai positif pasien dengan hasil tes yang negatif kurang dari 3% kemungkinan menderita LES, akan tetapi pada keadaan dimana gambaran klinik yang khas untuk lupus, Tes ANA yang negatif tidak dapat mengeksklusi bahwa penderita bukan lupus.

Antibodi anti ds DNA merupakan pemeriksaan yang penting pada penderita LES, karena 70% didapatkan pada penderita dengan lupus dan sangat spesifik untuk LES pasien (95% kasus), seringkali anti bodi ini dihubungkan dengan ada-tidaknya nefritis lupus. Anti Sm (Smith) dapat diteksi pada 10-30 kasus lupus dan adanya anti bodi pada pasien lupus merupakan tanda yang patognomonik.[5] Anti – Ro (SS-A) dan anti – LA (SS-B) dapat dideteksi pada penderita LES masing-masing 10-50% dan 10-20% tetapi tidak spesifik, kehadirannya dihubungkan dengan timbulnya secara sekunder sindrom Sjogren, fotosentivitas, lupus pada neonatus dan blok jantung kongenital pada anak yang dilahirkan dari ibu yang membawa antibodi ini. Anti bodi anti ribosomal sangat spesifik untuk membantu diagnosis LES, tetapi kurang sensitif dibandingkan anti ds DNA atau anti Sm antibodi dan antibodi ini dihubungkan dengan manifestasi neuropsikiatrik lupus.[5]

Sama seperti dengan penyakit reumatik yang bersifat sistemik yang lain diagnosis LES dibutuhkan secara integrasi antara gejala klinik, pemeriksaan fisis dan hasil pemeriksaan labotorium ataupun pemeriksaan penunjang, karena LES merupakan kelainan otoimun yang bersifat non organ spesifik gambaran klinik sangat bervariasi tergantung sistem organ mana yang terlibat bisa tunggal beberapa sistem organ ataupun semua sistem organ di tubuh secara bersamaan terlibat semuanya dan sangat mirip dengan kelainan sistemik pada penyakit reumatik yang lain atau kelainan penyakit metabolik, infeksi bahkan keganasan. Bahkan dikalangan reumatologis sendiri sering mengalami kesulitan bila gejalanya tidak begitu lengkap ataupun masih samar-samar sehingga diagnosis LES umumnya ditegakkan berdasarkan kriteria yang dibuat ACR 1997.[1,5] Bila ditemukan minimal 4 dari 11 kriteria. Di bawah ini mengenai berbagai variasi manifestasi LES.

DIAGNOSIS BANDING

Karena begitu beragamnya manifestasi klinik penderita LES diagnosis banding tergantung pada keluhan spesifik yang ada pada masing-masing pasien. Diagnosis banding diantaranya:artritis reumatoid, penyakit Still's, penyakit jaringan ikat, sindrom Sjogren, sindrom antifosfofolipid antibodi, fibromialgia, trombositopeni purpura idiopatik, Lupus oleh karena obat-obatan *(drug induced lupus)* dan penyakit tiroid otoimun. Pada pasien dengan manifestasi demam atau splenomegali dan limpadenopati maka harus dipikirkan karena infeksi atau limfoma.[5] Pada pasien dengan keluhan neurologik, infeksi dan *cerebrovascular accident* maka penyakit syaraf otoimun seperti multipel sklerosis, penyakit Guillain-Barre harus dipertimbangkan. Akhirnya pada pasien dengan keterlibatan sindrom paru – ginjal harus dibedakan dengan sindrom Goodpasture dan vaskulitis dengan *ANCA (anti neutrophilic cytoplasmic antibody syndrome)* positif. Pada pasien lupus dengan manifestasi glomerulo nefritis diagnosis banding yang harus dipikirkan glomerulonefritis paska infeksi (streptokokus, stapilokokus, subakut endokarditis bakterialis, atau hepatitis virus C), membranoproliferatif glomerulonefritis, atau vaskulitis pada ginjal (*ANCA* atau *anti glomerular basement membrane associated*).[5]

Table 4. Frekuensi Berbagai Variasi Manifestasi dari LES pada Awal dan Selama Sakit[5]

Manifestasi	***Onset* (awitan) %**	***During* (selama sakit) %**
Artralgia	77	85
Gejala konstitusional	53	77
Skin	53	78
Artritis	44	63
Ginjal	38	74
Fenomena Raynaud's	33	60
System saraf pusat	24	54
Vaskulitis	23	56
Membran Mukosa	21	52
Gastro intestinal	18	45
Limpa adenopati	16	32
Pleuritis	16	30
Perikarditis	13	23
Paru	7	14
Sindrom Nefrotik	5	11
Azotemia	3	8
Miositis	3	3
Tromboflebitis	2	6
Miokarditis	1	3
Pankreatitis	1	2

REFERENSI

1. Simard JF, Costenbader H. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In:Rheumatology. Editor:Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JSD et al. 5th edition. Mosby Elsevier,Philadelphia 2011:1223-1246
2. Buyon JP. Systemic lupus erythematosus:a clinical and laboratory features.In:Primer on the rheumatic diseases. Editor Klippel JH . 13th edition.Springer Science and business media,2008:303-318.
3. Wallace DJ. The clinical presentation systemic lupus erythematosus.In:Dubois's lupus erythematosus. 7th edition. Editor: Wallace DJ, Hahn BH.Lippincott: Williams and Wilkins , Philadelphia 2007:638-705.
4. Arbunckle MR, James JA, Dennis GI et al.Rapid clinical progression on diagnosis African-America men with systemic lupus erythematosus. Lupus 2003:1299-12106.
5. Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus In: Kelley's Textbook of Rheumatology 8th edition. Editor: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, Innes IB et al, Elsivier, 2009: 1263-1300.
6. Mc Murray RW, May W.Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and Meta analysis. Arthritis Reum 2003; 48:2100-2110.
7. Vera-lastra O, Jara LI, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. Autoimmune review 2002; 1:360-364.
8. Costenbader KH, Kim D, Persada J. Cigarettes smoking and he risk of systemic lupus erythematosus a Meta analysis. Arthritis Rheum 2004; 50:849-857.
9. Calamia KT, Balbanova M. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. Clin Dermatol 2004; 22:148-156.
10. Tan EM, Feltkamp TE, and Smolen JS et al. Range of antinuclear antibodies in healthy individual. Arthritis Rheum 1997; 40:1601-1611.

440

DIAGNOSIS DAN PENGELOLAAN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Yoga I Kasjmir, Kusworini Handono, Linda Kurniaty Wijaya, Laniyati Hamijoyo, Zuljasri Albar, Handono Kalim, Hermansyah, Nyoman Kertia, Deddy Nur Wachid Achadiono, Ida Ayu Ratih Wulansari Manuaba, Sumartini Dewi, Jeffrey Arthur Ongkowijaya, Harry Isbagio, Bambang Setyohadi, Nyoman Suarjana

KEWASPADAAN AKAN PENYAKIT SLE

Kecurigaan akan penyakit SLE perlu dipikirkan bila dijumpai 2 (dua) atau lebih kriteria sebagaimana tercantum di bawah ini, yaitu [10]

- Wanita muda dengan keterlibatan dua organ atau lebih.
- Gejala konstitusional: kelelahan, demam (tanpa bukti infeksi) dan penurunan berat badan.
- Muskuloskeletal: artritis, artralgia, miositis
- Kulit: ruam kupu-kupu (*butterfly* atau *malar rash*), fotosensitivitas, lesi membrana mukosa, alopesia, fenomena Raynaud, purpura, urtikaria, vaskulitis.
- Ginjal: hematuria, proteinuria, silinder, sindrom nefrotik
- Gastrointestinal: mual, muntah, nyeri abdomen
- Paru-paru: *pleurisy*, hipertensi pulmonal,lesi parenkim paru.
- Jantung: perikarditis, endokarditis, miokarditis
- Retikulo-endotel: organomegali (limfadenopati, splenomegali, hepatomegali)
- Hematologi: anemia, leukopenia, dan trombositopenia
- Neuropsikiatri: psikosis, kejang, sindrom otak organik, mielitis transversa, gangguan kognitif neuropati kranial dan perifer.

Kecurigaan tersebut dilanjutkan dengan melakukan eksklusi terhadap penyakit lainnya.

Bagi dokter umum yang menemukan gejala-gejala di atas dimintakan untuk mewaspadai kemungkinan penyakit SLE dan dilanjutkan dengan melakukan rujukan (lihat sistem rujukan)

DIAGNOSIS SLE

Batasan operasional diagnosis SLE yang dipakai dalam rekomendasi ini diartikan sebagai terpenuhinya minimum kriteria (definitif) atau banyak kriteria terpenuhi (klasik) yang mengacu pada kriteria dari *the American College of Rheumbatology* (ACR) revisi tahun 1997.[7,9] Namun, mengingat dinamisnya keluhan dan tanda SLE dan pada kondisi tertentu seperti lupus nefritis, neuropskiatrik lupus (NPSLE), maka dapat saja kriteria tersebut belum terpenuhi.

Terkait dengan dinamisnya perjalanan penyakit SLE, maka diagnosis dini tidaklah mudah ditegakkan. SLE pada tahap awal, seringkali bermanifestasi sebagai penyakit lain misalnya artritis reumatoid, gelomerulonefritis, anemia, dermatitis dan sebagainya. Ketepatan diagnosis dan pengenalan dini penyakit SLE menjadi penting.

Bila dijumpai 4 atau lebih kriteria diatas, diagnosis SLE memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas 95%. Sedangkan bila hanya 3 kriteria dan salah satunya ANA positif, maka sangat mungkin SLE dan diagnosis bergantung pada pengamatan klinis. Bila hasil tes ANA negatif, maka kemungkinan bukan SLE. Apabila hanya tes ANA positif dan manifestasi klinis lain tidak ada, maka belum tentu SLE, dan observasi jangka panjang diperlukan.

Pemeriksaan penunjang minimal lain yang diperlukan untuk diagnosis dan monitoring

1. Hemoglobin, lekosit, hitung jenis sel, Laju endap darah (LED)*
2. Urin rutin dan mikroskopik, protein kwantitatif 24 jam, dan bila diperlukan kreatinin urin.

Tabel 1.Kriteria Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik[7,9]

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipat nasolabial.
Ruam diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratotik dan sumbatan folikular. Pada SLE lanjut dapat ditemukan parut atrofik
Fotosensitivitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa.
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusi
Serositis	
Pleuritis	a. Riwayat nyeri pleuritik atau pleuritc friction rub yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. atau
Perikarditis	b. Terbukti dengan rekaman EKG atau pericardial friction rub atau terdapat bukti efusi perikardium.
Gangguan renal	a. Proteinuria menetap >0.5 gram per hari atau >3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif atau b. Silinder seluler: - dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran.
Gangguan neurologi	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit). atau b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit).
Gangguan hematologik	a. Anemia hemolitik dengan retikulosis atau b. Leukopenia <4.000/mm^3 pada dua kali pemeriksaan atau lebih atau c. Limfopenia <1.500/mm^3 pada dua kali pemeriksaan atau lebih atau d. Trombositopenia <100.000/mm^3 tanpa disebabkan oleh obat-obatan
Gangguan imunologik[b]	a. Anti-DNA: antibodi terhadap native DNA dengan titer yang abnormal atau b. Anti-Sm: terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm atau c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas: 1) kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM, 2) Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, atau 3) hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis paling tidak selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi Treponema pallidum atau tes fluoresensi absorpsi antibodi treponema.
Antibodi antinuklear positif (ANA)	Titer abnormal dari antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindrom lupus yang diinduksi obat.

a. Klasifikasi ini terdiri dari 11 kriteria dimana diagnosis harus memenuhi 4 dari 11 kriteria tersebut yang terjadi secara bersamaan atau dengan tenggang waktu.

b. Modifikasi kriteria ini dilakukan pada tahun 1997.

3. Kimia darah (ureum, kreatinin, fungsi hati, profil lipid)*
4. PT, aPTT pada sindrom antifosfolipid
5. Serologi ANA[§], anti-dsDNA[†], komplemen [†](C3,C4))
6. Foto polos toraks

[§] pemeriksaan hanya untuk awal diagnosis, tidak diperlukan untuk monitoring.

* Setiap 3-6 bulan bila stabil

[†] Setiap 3-6 bulan pada pasien dengan penyakit ginjal aktif.

ANA, antinuklear antibodi; PT/PTT, *protrombin time/ partial tromboplastin time*

Pemeriksaan tambahan lainnya tergantung dari manifestasi SLE. Waktu pemeriksaan untuk monitoring dilakukan tergantung kondisi klinis pasien.

PEMERIKSAAN SEROLOGI PADA SLE

Tes imunologik awal yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis SLE adalah tes ANA generik.(ANA IF dengan Hep 2 Cell). Tes ANA dikerjakan/diperiksa hanya pada pasien dengan tanda dan gejala mengarah pada SLE. Pada penderita SLE ditemukan tes ANA yang positif sebesar 95-100%, akan tetapi hasil tes ANA dapat positif pada beberapa penyakit lain yang mempunyai gambaran klinis menyerupai SLE misalnya infeksi kronis (tuberkulosis), penyakit autoimun (misalnya *Mixed connective tissue disease* (MCTD), artritis rematoid, tiroiditis autoimun), keganasan atau pada orang normal.[25]

Jika hasil tes ANA negatif, pengulangan segera tes ANA tidak diperlukan, tetapi perjalanan penyakit reumatik sistemik termasuk SLE seringkali dinamis dan berubah, mungkin diperlukan pengulangan tes ANA pada waktu yang akan datang terutama jika didapatkan gambaran klinis yang mencurigakan. Bila tes ANA dengan menggunakan sel Hep-2 sebagai substrat, negatif dengan gambaran klinis tidak sesuai SLE umumnya diagnosis SLE dapat disingkirkan.

Beberapa tes lain yang perlu dikerjakan setelah tes ANA positif adalah tes antibodi terhadap antigen nuklear spesifik, termasuk anti-dsDNA, Sm, nRNP, Ro(SSA), La (SSB), Scl-70 dan anti-Jo. Pemeriksaan ini dikenal sebagai profil ANA/ENA. Antibodi anti-dsDNA merupakan tes spesifik untuk SLE, jarang didapatkan pada penyakit lain dan spesifitasnya hampir 100%. Titer anti-dsDNA yang tinggi hampir pasti menunjukkan diagnosis SLE dibandingkan dengan titer yang rendah. Jika titernya sangat rendah mungkin dapat terjadi pada pasien yang bukan SLE.[25]

Kesimpulannya, pada kondisi klinik adanya anti-dsDNA positif menunjang diagnosis SLE sementara bila anti ds-DNA negatif tidak menyingkirkan adanya SLE. Meskipun anti-Sm didapatkan pada 15%-30% pasien SLE, tes ini jarang dijumpai pada penyakit lain atau orang normal. Tes anti-Sm relatif spesifik untuk SLE, dan dapat digunakan untuk diagnosis SLE. Titer anti-Sm yang tinggi lebih spesifik untuk SLE. Seperti anti-dsDNA, anti-Sm yang negatif tidak menyingkirkan diagnosis.

DIAGNOSIS BANDING

Beberapa penyakit atau kondisi di bawah ini seringkali mengacaukan diagnosis akibat gambaran klinis yang mirip atau beberapa tes laboratorium yang serupa, yaitu:[10, 26]

- *Undifferentiated connective tissue disease*
- Sindrom Sjögren
- Sindrom antibodi antifosfolipid (APS)
- Fibromialgia (ANA positif)
- Purpura trombositopenik idiopatik
- Lupus imbas obat
- Artritis reumatoid dini
- Vaskulitis

DERAJAT BERAT RINGANNYA PENYAKIT SLE

Seringkali terjadi kebingungan dalam proses pengelolaan SLE, terutama menyangkut obat yang akan diberikan, berapa dosis, lama pemberian dan pemantauan efek samping obat yang diberikan pada pasien. Salah satu upaya yang dilakukan untuk memperkecil berbagai kemungkinan kesalahan adalah dengan ditetapkannya gambaran tingkat keparahan SLE.

Penyakit SLE dapat dikategorikan ringan atau berat sampai mengancam nyawa.

Kriteria untuk dikatakan SLE ringan adalah:[10]

1. Secara klinis tenang
2. Tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa
3. Fungsi organ normal atau stabil, yaitu: ginjal, paru, jantung, gastrointestinal, susunan saraf pusat, sendi, hematologi dan kulit.

Contoh SLE dengan manifestasi arthritis dan kulit.

Penyakit SLE dengan tingkat keparahan sedang manakala ditemukan:

1. Nefritis ringan sampai sedang (Lupus nefritis kelas I dan II)
2. Trombositopenia (trombosit 20-50x10^3/mm3)
3. Serositis mayor

Penyakit SLE berat atau mengancam nyawa apabila ditemukan keadaan sebagaimana tercantum di bawah ini, yaitu:[10]

- Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi maligna.
- Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis interstisial, *shrinking lung.*
- Gastrointestinal: pankreatitis, vaskulitis mesenterika.
- Ginjal: nefritis proliferatif dan atau membranous.
- Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus atau melepuh (*blister*).
- Neurologi: kejang, *acute confusional state*, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polineuritis, neuritis optik, psikosis, sindrom demielinasi.
- Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit $<1.000/mm^3$), trombositopenia $< 20.000/mm^3$, purpura trombotik trombositopenia, trombosis vena atau arteri.

PENILAIAN AKTIVITAS PENYAKIT SLE

Perjalanan penyakit SLE yang ditandai dengan eksaserbasi dan remisi, memerlukan pemantauan yang ketat akan aktivitas penyakitnya. Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi. Indeks untuk menilai aktivitas penyakit seperti SLEDAI, MEX-SLEDAI, SLAM, BILAG Score, dsb. Dianjurkan untuk menggunakan MEX-SLEDAI atau SLEDAI. MEX-SLEDAI lebih mudah diterapkan pada pusat kesehatan primer yang jauh dari tersedianya fasilitas laboratorium canggih. Lihat lampiran 1.[27]

PENGELOLAAN

Batasan operasional pengelolaan SLE dapat diartikan sebagai digunakannya/diterapkannya prinsip-prinsip umum pengelolaan SLE yang bukan hanya terbatas pada pemakaian obat saja, namun perlu pendekatan yang lebih holistik yaitu berlandaskan pendekatan bio-psiko-sosial.

Tujuan

Meningkatkan kesintasan dan kualitas hidup pasien SLE melalui pengenalan dini dan pengobatan yang paripurna. Tujuan khusus pengobatan SLE adalah a). mendapatkan masa remisi yang panjang, b) menurunkan aktivitas penyakit seringan mungkin, c).mengurangi rasa nyeri dan memelihara fungsi organ agar aktivitas hidup keseharian tetap baik guna mencapai kualitas hidup yang optimal.

1. **Edukasi/Konseling**

   Pada dasarnya pasien SLE memerlukan informasi yang benar dan dukungan dari sekitarnya dengan maksud agar dapat hidup mandiri. Perlu dijelaskan akan perjalanan penyakit dan kompleksitasnya. Pasien memerlukan pengetahuan akan masalah aktivitas fisik, mengurangi atau mencegah kekambuhan antara lain melindungi kulit dari paparan sinar matahari (ultra violet) dengan memakai tabir surya, payung atau topi; melakukan latihan secara teratur. Pasien harus memperhatikan bila mengalami infeksi. Perlu pengaturan diet agar tidak kelebihan berat badan, osteoporosis atau terjadi dislipidemia. Diperlukan informasi akan pengawasan berbagai fungsi organ, baik berkaitan dengan aktivitas penyakit ataupun akibat pemakaian obat-obatan. Butir-butir edukasi pada pasien SLE terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Butir-butir Edukasi Terhadap Pasien SLE

1. Penjelasan tentang apa itu lupus dan penyebabnya.
2. Tipe dari penyakit SLE dan perangai dari masing-masing tipe tersebut.
3. Masalah yang terkait dengan fisik: kegunaan latihan terutama yang terkait dengan pemakaian steroid seperti osteoporosis, istirahat, pemakaian alat bantu maupun diet, mengatasi infeksi secepatnya maupun pemakaian kontrasepsi.
4. Pengenalan masalah aspek psikologis: bagaimana pemahaman diri pasien SLE, mengatasi rasa lelah, stres emosional, trauma psikis, masalah terkait dengan keluarga atau tempat kerja dan pekerjaan itu sendiri, mengatasi rasa nyeri.
5. Pemakaian obat mencakup jenis, dosis, lama pemberian dan sebagainya. Perlu tidaknya suplementasi mineral dan vitamin. Obat-obatan yang dipakai jangka panjang contohnya obat anti tuberkulosis dan beberapa jenis lainnya termasuk antibiotikum.
6. Dimana pasien dapat memperoleh informasi tentang SLE ini, adakah kelompok pendukung, yayasan yang bergerak dalam pemasyarakatan SLE dan sebagainya.

Terkait dengan pendekatan biopsikososial dalam penatalaksanaan SLE, maka setiap pasien SLE perlu dianalisis adanya masalah neuro-psikologik maupun sosial. Berdasarkan data penelitian di RSCM (2010) ditemukan adanya gangguan fungsi kognitif sebesar 86,49%. Pembuktian dilakukan menggunakan alat pemeriksaan yang lebih teliti seperti TRAIL A, TRAIL B maupun Pegboard. Hal ini memperlihatkan besarnya gangguan neuropsikiatrik yang tersembunyi pada SLE, karena secara nyata gangguan tersebut tidak melebihi 20%. Adanya stigmata psikologik pada keluarga pasien masih memerlukan pembuktian lebih lanjut. Namun adanya gangguan fisik dan kognitif pada pasien SLE dapat memberikan dampak buruk bagai pasien didalam lingkungan sosialnya baik tempat kerja atau rumah.(...)

Edukasi keluarga diarahkan untuk memangkas dampak stigmata psikologik akibat adanya keluarga dengan SLE, memberikan informasi perlunya dukungan keluarga yang tidak berlebihan. Hal ini dimaksudkan agar pasien dengan SLE dapat dimengerti oleh pihak keluarganya dan mampu mandiri dalam kehidupan kesehariannya.

2. **Program rehabilitasi**

Terdapat berbagai modalitas yang dapat diberikan pada pasien dengan SLE tergantung maksud dan tujuan dari program ini. Salah satu hal penting adalah pemahaman akan turunnya masa otot hingga 30% apabila pasien dengan SLE dibiarkan dalam kondisi immobilitas selama lebih dari 2 minggu. Disamping itu penurunan kekuatan otot akan terjadi sekitar 1-5% per hari dalam kondisi imobilitas. Berbagai latihan diperlukan untuk mempertahankan kestabilan sendi. Modalitas fisik seperti pemberian panas atau dingin diperlukan untuk mengurangi rasa nyeri, menghilangkan kekakuan atau spasme otot. Demikian pula modalitas lainnya seperti TENS memberikan manfaat yang cukup besar pada pasien dengan nyeri atau kekakuan otot.

Secara garis besar, maka tujuan, indikasi dan teknis pelaksanaan program rehabilitasi yang melibatkan beberapa maksud di bawah ini, yaitu:

- Istirahat
- Terapi fisik
- Terapi dengan modalitas
- Ortotik
- Lain-lain.

3. **Terapi medikamentosa**

Berikut ini adalah jenis, dosis obat yang dipakai pada SLE serta pemantauannya , selanjutnya dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Jenis dan Dosis Obat yang Dapat Dipakai pada SLE

Jenis Obat	Dosis	Jenis toksisitas	Evaluasi Awal	Pemantauan	
				Klinis	Laboratorik
OAINS	Tergantung OAINS	Perdarahan saluan cerna, hepatotoksik, sakit kepala, hipertensi, aseptik meningitis, nefrotoksik,	Darah rutin, kreatinin, urin rutin, AST/ ALT	Gejala gastrointestinal	Darah rutin, kreatini, AST/ALT setiap 6 bulan
Kortikosteroid	Tergantung derajat SLE	Cushingoid, hipertensi, dislipidemi, osteonekrosis, hiperglisemia, katarak, oesteoporosis	Gula darah, profil lipid, DXA, Tekanan darah	Tekanan darah	Glukosa
Klorokuin	250 mg/hari (3,5-4 mg/kg BB/hari)	Retinopati, keluhan GIT, rash, mialgia, sakit kepala, anemi hemolitik pada pasien dengan defisiensi G6PD	Evaluasi mata, G6PD pada pasien berisiko	Funduskopi dan lapangan pandang mata setiap 3-6 bulan	
Hidroksiklorokuin*	200-400 mg/hari				
Azatioprin	50-150 mg per hari, dosis terbagi 1-3, tergantung berat badan.	Mielosupresif, hepatotoksik, gangguan limfoproliferatif	Darah tepi lengkap, kreatinin, AST/ALT	Gejala mielosupresif	Darah tepi lengkap tiap 1-2 minggu dan selanjutnya 1-3 bulan interval. AST tiap tahun dan pap smear secara teratur.
Siklofosfamid	Per oral: 50-150 mg per hari. IV: 500-750 mg/m^2 dalam Dextrose 250 ml, infus selama 1 jam.	Mielosupresif, gangguan limfoproliferatif, keganasan, imuno-supresi, sistitis hemoragik, infertilitas sekunder	Darah tepi lengkap, hitung jenis leukosit, urin lengkap.	Gejala mielosupresif, hematuria dan infertilitas.	Darah tepi lengkap dan urin lengkap tiap bulan, sitologi urin dan pap smear tiap tahun seumur hidup.

Metotreksat	7.5-20 mg/minggu, dosis tunggal atau terbagi 3. Dapat diberikan pula melalui injeksi.	Mielosupresif, fibrosis hepatik, sirosis, infiltrat pulmonal dan fibrosis.	Darah tepi lengkap, foto toraks, serologi hepatitis B dan C pada pasien risiko tinggi, AST, fungsi hati, kreatinin.	Gejala mielosupresif, sesak nafas, mual dan muntah, ulkus mulut.	Darah tepi lengkap terutama hitung trombosit tiap 4-8 minggu, AST/ALT dan albumin tiap 4-8 minggu, urin lengkap dan kreatinin.
Siklosporin A	2.5–5 mg/kg BB, atau sekitar 100 – 400 mg per hari dalam 2 dosis, tergantung berat badan.	Pembengkakan, nyeri gusi, peningkatan tekanan darah, peningkatan pertumbuhan rambut, gangguan fungsi ginjal, nafsu makan menurun, tremor.	Darah tepi lengkap, kreatinin, urin lengkap, LFT.	Gejala hipersensitivitas terhadap castor oil (bila obat diberikan injeksi), tekanan darah, fungsi hati dan ginjal.	Kreatinin, LFT, Darah tepi lengkap.
Mikofenolate mofetil	1000 – 2.000 mg dalam 2 dosis.	Mual, diare, leukopenia.	Darah tepi lengkap, fese lengkap.	Gejala gastrointestinal seperti mual, muntah.	Darah tepi lengkap terutama leukosit dan hitung jenisnya.

*hidroksiklorokuin saat ini belum tersedia di Indonesia.

KORTIKOSTEROID

Kortikosteroid (KS) digunakan sebagai pengobatan utama pada pasien dengan SLE. Meski dihubungkan dengan munculnya banyak laporan efek samping, KS tetap merupakan obat yang banyak dipakai sebagai antiinflamasi dan imunosupresi.

Dosis KS yang digunakan juga bervariasi. Untuk meminimalkan masalah interpretasi dari pembagian ini maka dilakukanlah standarisasi berdasarkan patofisiologi dan farmakokinetiknya.

Indikasi Pemberian Kortikosteroid

Pembagian dosis KS membantu kita dalam menatalaksana kasus rematik. Dosis rendah sampai sedang digunakan pada SLE yang relatif tenang. Dosis sedang sampai tinggi berguna untuk SLE yang aktif. Dosis sangat tinggi dan terapi *pulse* diberikan untuk krisis akut yang berat seperti pada vaskulitis luas, nefritis lupus, lupus serebral.

Efek Samping

Efek samping kortikosteroid tergantung kepada dosis dan waktu, dengan meminimalkan jumlah KS, akan

Tabel 4. Terminologi Pembagian Kortikosteroid

Terminologi pembagian dosis kortikosteroid tersebut adalah:

Dosis rendah : ≤ 7.5 mg prednison atau setara perhari
Dosis sedang : >7.5 mg, tetapi ≤ 30 mg prednison atau setara perhari
Dosis tinggi : >30 mg, tetapi ≤ 100 mg prednison atau setara perhari
Dosis sangat tinggi : >100 mg prednison atau setara per hari
Terapi *pulse* : ≥250 mg prednison atau setara per hari untuk 1 hari atau beberapa hari

Tabel 5. Farmakodinamik Pemakaian Kortikosteroid pada Reumatologi

	Ekivalen dosis glukokortikoid (mg)	Aktivitas relatif glukokortikoid	Aktivitas relatif mineralokortikoid	Ikatan protein	Waktu paruh di plasma(jam)	Waktu paruh biologi (jam)
Kerja pendek						
Kortison	25	0.8	0.8	-	0.5	8-12
Kortisol	20	1	1	++++	1.5-2	8-12
Kerja menengah						
Metilprednisolon	4	5	0.5	-	>3.5	18-36
Prednisolon	5	4	0.6	++	2.1-3.5	18-36
Prednison	5	4	0.6	+++	3.4-3.8	18-36
Triamcinolon	4	5	0	++	2- >5	18-36
Kerja panjang						
Deksametason	0.75	20-30	0	++	3-4.5	36-54
Betametason	0.6	20-30	0	++	3-5	36-54

*Klinis; retensi natrium dan air, kalium berkurang
Simbol: - =tidak; ++ tinggi, +++ tinggi ke sangat tinggi; ++++=sangat tinggi

meminimalkan juga risiko efek samping.

Efek samping yang sering ditemui pada pemakaian kortikosteroid dapat dilihat pada tabel 6.

Cara Pemberian Kortikosteroid[28-32]

Pulse Terapi Kortikosteroid
Pulse terapi KS digunakan untuk penyakit rematik yang mengancam nyawa, induksi atau pada kekambuhan. Dosis tinggi ini biasanya diberikan intravena dengan dosis 0,5-1 gram metilprednisolon. Diberikan selama 3 hari berturut-turut.

Cara Pengurangan Dosis Kortikosteroid

Karena berpotensial mempunyai efek samping, maka dosis KS mulai dikurangi segera setelah penyakitnya terkontrol. Tapering harus dilakukan secara hati-hati untuk menghindari kembalinya aktivitas penyakit, dan defisiensi kortisol yang muncul akibat penekanan aksis *hipotalamus-pituitari-adrenal* (HPA) kronis. Tapering secara bertahap memberikan pemulihan terhadap fungsi adrenal. Tapering tergantung dari penyakit dan aktivitas penyakit, dosis dan lama terapi, serta respon klinis.

Sebagai panduan, untuk tapering dosis prednison lebih dari 40 mg sehari maka dapat dilakukan penurunan 5-10 mg setiap 1-2 minggu. Diikuti dengan penurunan 5 mg setiap 1-2 minggu pada dosis antara 40-20 mg/hari. Selanjutnya diturunkan 1-2,5 mg/hari setiap 2-3 minggu bila dosis prednison < 20 mg/hari.

Sparing Agen Kortikosteroid

Istilah ini digunakan untuk obat yang diberikan untuk memudahkan menurunkan dosis KS dan berfungsi juga mengontrol penyakit dasarnya. Obat yang sering digunakan sebagai *sparing agent* ini adalah azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid dan metotrexate. Pemberian terapi kombinasi ini adalah untuk mengurangi efek samping KS.

PENGOBATAN SLE BERDASARKAN AKTIVITAS PENYAKITNYA

Pengobatan SLE Ringan

Pilar pengobatan pada SLE ringan dijalankan secara bersamaan dan berkesinambungan serta ditekankan pada beberapa hal yang penting agar tujuan di atas tercapai, yaitu:[10]

Obat-obatan

- Penghilang nyeri seperti paracetamol 3 x 500 mg, bila diperlukan.
- Obat anti inflamasi non steroidal (OAINS), sesuai panduan diagnosis dan pengelolaan nyeri dan inflamasi.
- Glukokortikoid topikal untuk mengatasi ruam (gunakan preparat dengan potensi ringan)
- Klorokuin basa 4 mg/kg BB/hari (250-500 mg/hari) dengan catatan periksa mata pada saat awal akan pemberian dan dilanjutkan 3 bulan, sementara hidroksiklorokuin dosis 5- 6,5 mg/kg BB/ hari (200-400 mg/hari) dan periksa mata setiap 6-12 bulan.
- Kortikosteroid dosis rendah seperti prednison < 10 mg/hari atau yang setara.

  Tabir surya: Gunakan tabir surya topikal dengan minimun *sun protection factor* 15 (SPF 15)

Pengobatan SLE Sedang

Pilar pengobatan pada SLE sedang sama seperti pada SLE ringan kecuali pada pengobatan. Pada SLE sedang diperlukan beberapa rejimen obat-obatan tertentu serta mengikuti protokol pengobatan yang telah ada. Misal pada serosistis yang refrakter: 20 mg/hari prednison atau setara.

Lihat algoritme terapi SLE.

Pengobatan SLE Berat atau Mengancam Nyawa

Pilar pengobatan sama seperti pada SLE ringan kecuali

Tabel 6 Efek Samping yang Sering Ditemui pada Pemakaian Kortikosteroid

Sistem	Efek Samping
Skeletal	Osteoporosis, osteonekrosis, miopati
Gastrointestinal	Penyakit ulkus peptikum (Kombination dengan OAINS), Pankreatitis, Perlemakan hati
Immunologi	Predisposisi infeksi, menekan hipersensitivitas tipe lambat
Kardiovaskular	Retensi cairan, hipertensi, meningkatkan aterosklerosis, aritmia
Ocular	Glaucoma, katarak
Kutaneous	Atrofi kulit, striae, ekimosis, penyembuhan luka terganggu, jerawat, *buffalo hump*, hirsutism
Endokrin	Penampilan cushingoid, diabetes melitus, perubahan metabolisme lipid, perubahan nafsu makan dan meningkatnya berat badan, gangguan elektrolit, Supresi HPA aksis, supresi hormon gonad
Tingkah laku	Insomnia, psikosis, instabilitas emosional, efek kognitif

HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*; OAINS, obat anti inflamasi non steroid.

pada pengobatannya. Pada SLE berat atau yang mengancam nyawa diperlukan obat-obatan sebagaimana tercantum di bawah ini.

a. Glukokortikoid dosis tinggi [1-6,33,34]
Lupus nefritis, serebritis atau trombositopenia: 40-60 mg/hari (1 mg/kgBB) prednison selama 4-6 minggu yang kemudian dirutunkan secara bertahap, dengan didahului pemberian metilprednisolon intravena 500 mg sampai 1 g/hari selama 3 hari bertutut-turut.[34,35]

b. Obat imunosupresan atau sitotoksik
Terdapat beberapa obat kelompok imunosupresan/sitotoksik yang biasa digunakan pada SLE, yaitu azatioprin, siklofosfamid, metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil.

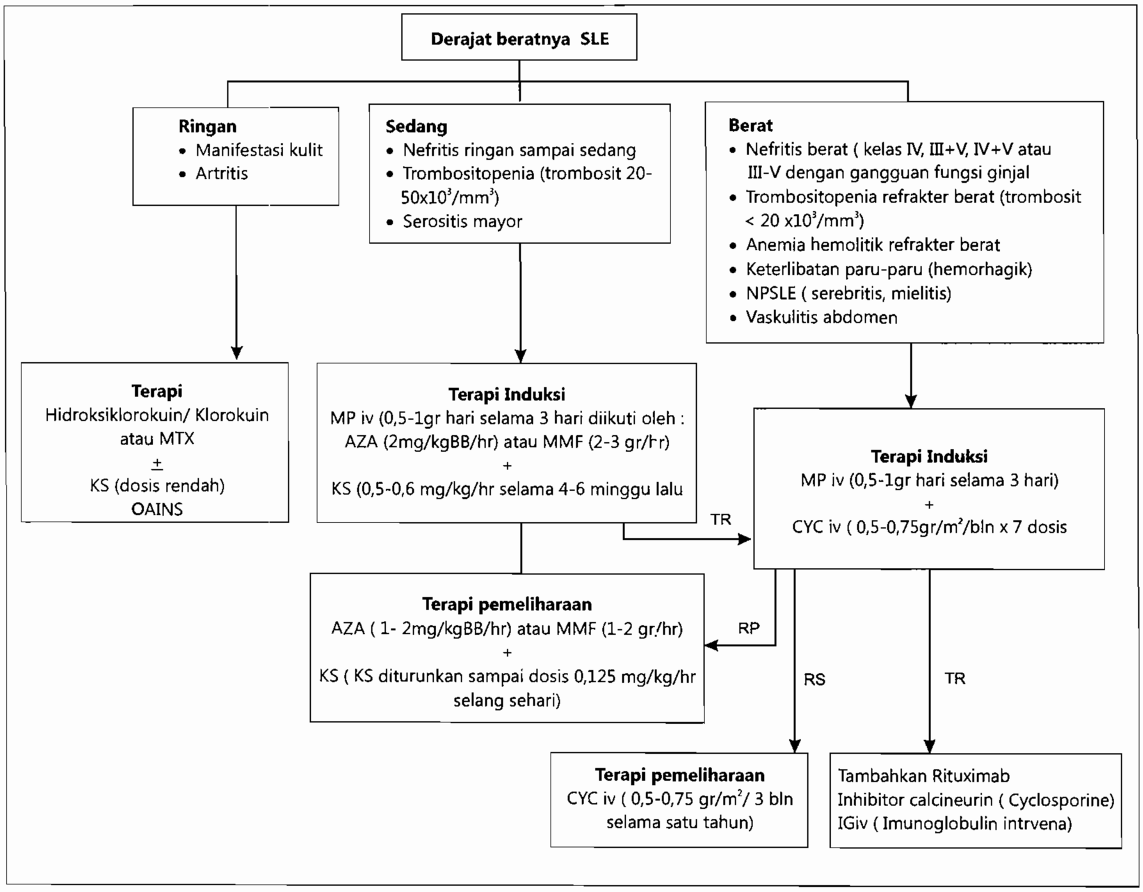
Pada keadaan tertentu seperti lupus nefritis, lupus serebritis, perdarahan paru atau sitopenia, seringkali diberikan gabungan antara kortikosteroid dan imunosupresan/sitotoksik karena memberikan hasil pengobatan yang lebih baik.[27,36,37]

Algoritma penatalaksanaan SLE dapat dilihat di bawah ini[38]

Terapi Lain

Beberapa obat lain yang dapat digunakan pada keadaan khusus SLE mencakup:

- Intra vena imunoglobulin terutama IgG, dosis 400 mg/kgBB/hari selama 5 hari, terutama pada pasien SLE dengan trombositopenia, anemia hemilitik, nefritis, manifestasi mukokutaneus, dan demam yang refrakter dengan terapi konvensional.
- Plasmaferesis pada pasien SLE dengan sitopeni, krioglobulinemia dan lupus serberitis.
- Thalidomide 25-50 mg/hari pada lupus diskoid.
- Danazol pada trombositopenia refrakter.
- Dehydroepiandrosterone (DHEA) dikatakan memiliki *steroid-sparring effect* pada SLE ringan.[39]
- Dapson dan derivat retinoid pada SLE dengan manifestasi kulit yang refrakter dengan obat lainnya.
- Rituximab suatu monoklonal antibodi kimerik dapat diberikan pada SLE yang berat.
- Terapi eksperimental diantaranya antibodi monoklonal terhadap ligan CD40 (CD40LmAb).
- Dialisis, transplantasi *autologus stem-cell.*


Derajat beratnya SLE
Ringan
• Manifestasi kulit
• Artritis
Sedang
• Nefritis ringan sampai sedang
• Trombositopenia (trombosit 20-50x10³/mm³)
• Serositis mayor
Berat
• Nefritis berat (kelas IV, III+V, IV+V atau III-V dengan gangguan fungsi ginjal
• Trombositopenia refrakter berat (trombosit < 20 x10³/mm³)
• Anemia hemolitik refrakter berat
• Keterlibatan paru-paru (hemorhagik)
• NPSLE (serebritis, mielitis)
• Vaskulitis abdomen
Terapi
Hidroksiklorokuin/ Klorokuin atau MTX
±
KS (dosis rendah)
OAINS
Terapi Induksi
MP iv (0,5-1gr hari selama 3 hari diikuti oleh :
AZA (2mg/kgBB/hr) atau MMF (2-3 gr/hr)
+
KS (0,5-0,6 mg/kg/hr selama 4-6 minggu lalu
TR
Terapi Induksi
MP iv (0,5-1gr hari selama 3 hari)
+
CYC iv (0,5-0,75gr/m²/bln x 7 dosis
Terapi pemeliharaan
AZA (1- 2mg/kgBB/hr) atau MMF (1-2 gr/hr)
+
KS (KS diturunkan sampai dosis 0,125 mg/kg/hr selang sehari)
RP
RS
TR
Terapi pemeliharaan
CYC iv (0,5-0,75 gr/m²/ 3 bln selama satu tahun)
Tambahkan Rituximab
Inhibitor calcineurin (Cyclosporine)
IGiv (Imunoglobulin intrvena)

Gambar 1. Algoritme penatalaksanaan lupus eritematosus sistemik. Terapi SLE sesuai dengan keparahan manifestasinya. [38]

TR tidak respon, RS respons sebagian, RP respon penuh
KS adalah kortikosteroid setara prednison, MP metilprednisolon, AZA azatioprin, OAINS obat anti inflamasi steroid, CYC siklofosfamid, NPSLE neuropsikiatri SLE.

PEMANTAUAN

Batasan operasional pemantauan adalah dilakukannya observasi secara aktif menyangkut gejala dan tanda baru terkait dengan perjalanan penyakit dan efek pengobatan/efek sampingnya, baik yang dapat diperkirakan memerlukan pemantauan yang tepat. Proses ini dilakukan seumur hidup pasien dengan SLE. Beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah:

a. Anamnesis:
   Demam, penurunan berat badan, kelelahan, rambut rontok meningkat, nyeri dada pleuritik, nyeri dan bengkak sendi. Pemantauan ini dilakukan setiap kali pasien LES datang berobat.
b. Fisik:
   Pembengkakan sendi, ruam, lesi diskoid, alopesia, ulkus membran mukosa, lesi vaskulitis, fundus, dan edema. Lakukanlah pemeriksaan fisik yang baik. Bantuan pemeriksaan dari ahli lain seperti spesialis mata perlu dilakukan bila dicurigai adanya perburukan fungsi mata atau jika klorokuin/ hidroksiklorokuin diberikan.
c. Penunjang:
   Hematologi, analisis urin, serologi, kimia darah dan radiologi tergantung kondisi klinis

SISTEM RUJUKAN DAN FUNGSI KONSULTATIF

Batasan operasional rujukan kasus SLE ditujukan bagi dokter umum, internis atau ahli lain yang memerlukan kepastian diagnosis, pengelolaan pada kasus yang tidak responsif terhadap pengobatan yang diberikan, adanya kekambuhan pada pasien yang telah tenang (remisi) ataupun kasus SLE sedang berat dan keterlibatan organ vital, guna pengelolaan spesialistik.

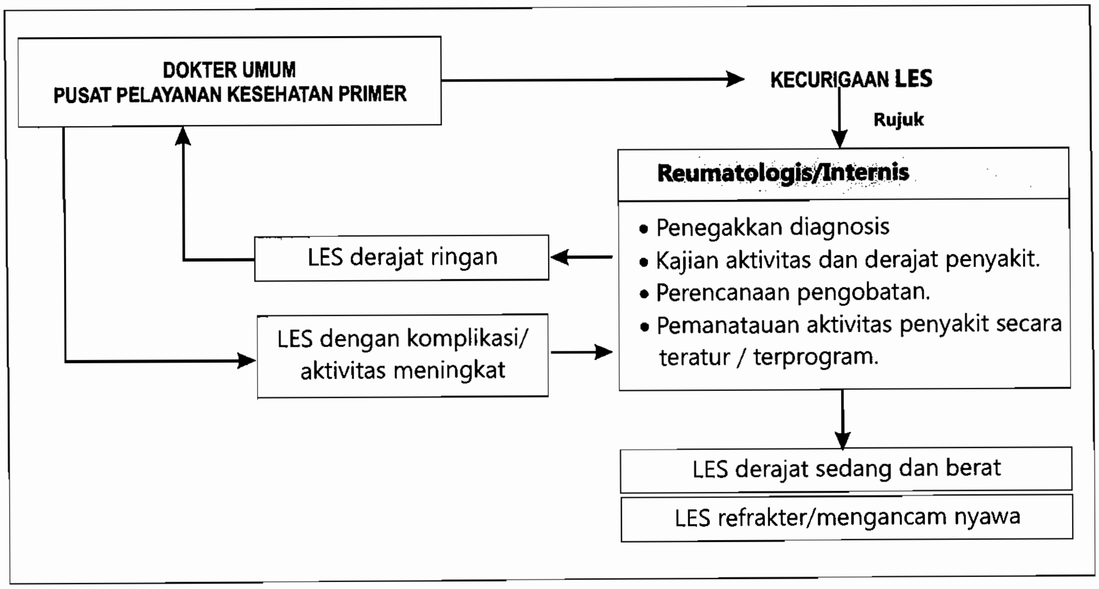
Terdapat 4 (empat) tugas utama sebagai dokter umum di perifer atau pusat pelayanan kesehatan primer, yaitu:[10]

1. Waspada terhadap kemungkinan penyakit SLE ini di antara pasien yang dirawatnya dan melakukan rujukan diagnosis
2. Melakukan tatalaksana serta pemantauan penyakit SLE ringan dan kondisinya stabil (pasien SLE tanpa keterlibatan organ vital dan atau terdapat komorbiditas)
3. Mengetahui saat tepat untuk melakukan rujukan ke ahli reumatik pada kasus SLE
4. Melakukan kerjasama dalam pengobatan dan pemantauan aktivitas penyakit pasien SLE derajat berat .

Gambar 2 ini memperlihatkan alur fungsi rujukan dari dokter umum di pusat pelayanan kesehatan primer sampai ke reumatologis

Maksud rujukan dikelompokkan dalam:

a. Konfirmasi diagnosis
b. Kajian akan berat ringannya penyakit dan aktivitasnya.
c. Panduan pengelolaan secara umum.
d. Bila aktivitas penyakit tidak dapat dikendalikan.
e. Semua kasus SLE dengan keterlibatan organ atau membahayakan nyawa.
f. Pencegahan/pengobatan efek samping obat.
g. Pada SLE dengan kedaan tertentu seperti kehamilan.


DOKTER UMUM
PUSAT PELAYANAN KESEHATAN PRIMER
KECURIGAAN LES
Rujuk
Reumatologis/Internis
• Penegakkan diagnosis
• Kajian aktivitas dan derajat penyakit.
• Perencanaan pengobatan.
• Pemanatauan aktivitas penyakit secara teratur / terprogram.
LES derajat ringan
LES dengan komplikasi/ aktivitas meningkat
LES derajat sedang dan berat
LES refrakter/mengancam nyawa

Gambar 2. Sistem rujukan dan fungsi konsultatif SLE

SLE PADA KEADAAN KHUSUS

SLE dan Kehamilan

Kesuburan penderita SLE sama dengan populasi wanita bukan SLE. Beberapa penelitian mendapatkan kekambuhan lupus selama kehamilan namun umumya ringan, tetapi jika kehamilan terjadi pada saat nefritis masih aktif maka 50-60% eksaserbasi, sementara jika nefritis lupus dalam keadaan remisi 3-6 bulan sebelum konsepsi hanya 7-10% yang mengalami kekambuhan.[40,41]

Kemungkinan untuk mengalami preeklampsia dan eklampsia juga meningkat pada penderita dengan nefritis lupus dengan faktor predisposisi yaitu hipertensi dan sindrom anti fosfolipid (APS).[40]

Penanganan penyakit SLE sebelum, selama kehamilan dan pasca persalinan sangat penting. Hal-hal yang harus diperhatikan adalah:

1. Jika penderita SLE ingin hamil dianjurkan sekurang-kurangnya setelah 6 bulan aktivitas penyakitnya terkendali atau dalam keadaan remisi total. Pada lupus nefritis jangka waktu lebih lama sampai 12 bulan remisi total. [40,42,43] Hal ini dapat mengurangi kekambuhan lupus selama hamil.
2. Medikamentosa:
   a. Dosis kortikosteroid diusahakan sekecil mungkin yaitu tidak melebihi 20 mg/hari prednison atau setara.
   b. DMARDs atau obat-obatan lain seyogyanya diberikan dengan penuh kehati-hatian. Perhatikan rekomendasi sebelum memberikan obat-obat tersebut seperti tertera pada tabel 7.

Kontraindikasi untuk hamil pada wanita dengan SLE[42]

Sebaiknya penderita lupus tidak hamil dalam kondisi berikut ini:

- Hipertensi pulmonal yang berat (Perkiraan PAP sistolik >50 mm Hg atau simptomatik)
- Penyakit paru restriktif (FVC <1 l)
- Gagal jantung
- Gagal ginjal kronis (Kr >2.8 mg/dl)
- Adanya riwayat preeklamsia berat sebelumnya atau sindrom HELLP walaupun sudah
- diterapi dengan aspirin dan heparin
- Stroke dalam 6 bulan terakhir
- Kekambuhan lupus berat dalam 6 bulan terakhir

Pengaruh kehamilan pada SLE terhadap fetus adalah adanya kemungkinan peningkatan risiko terjadi *fetal heart block* (kongenital) sebesar 2%.[46] Kejadian ini berhubungan dengan adanya antibodi anti Ro/SSA atau anti La/SSB.

Metoda kontrasepsi untuk SLE

Kontrasepsi yang dapat dianjurkan kepada para penderita lupus sangatlah terbatas, dan masing-masing harus diberikan secara individual, tergantung kondisi penderita. Kontrasepsi oral merupakan pilihan bagi penderita dengan keadaan yang stabil, tanpa sindrom antifospolipid (APS). Kekhawatiran penggunaan kontrasepsi oral ini sebelumnya adalah kekambuhan penyakit akibat hormon estrogen yang ada dalam pil kontrasepsi, namun penelitian mendapatkan bukti ini sangat lemah.[47] Kontrasepsi oral merupakan kontraindikasi pada penderita SLE dengan APS karena dapat mengakibatkan trombosis.[48]

Sementara penggunaan IUD pada penderita yang mendapat kortikosteroid atau obat imunosupresan tidak

Tabel 7. Obat-obatan pada Kehamilan dan Menyusui[42,44,45]

Nama Obat	Kehamilan	Menyusui
anti inflamasi non steroid	boleh (hindari stlh 32 mgg)	boleh
anti malaria	Boleh	boleh
kortikosteroid	boleh sebaiknya dosis tidak lebih dari 7.5 mg/hari	boleh sampai 20 mg/hari
siklosporin	Boleh	boleh?
azathioprine	Boleh, dosis sebaiknya tidak lebih dari 1,5-2 mg/kgBB/hari	boleh?
mycofenolate mofetil	Tidak	tidak
methotrexate	Tidak, dan harus dihentikan minimal 3 bulan sebelum konsepsi	tidak
siklofosfamid	Tidak	tidak
Agen biologik	tidak	Tidak
warfarin	tidak (masih dipertimbangkan pemberian setelah trimester pertama tapi dengan hati-hati)	Boleh
heparin	boleh	Boleh
aspirin dosis rendah	boleh	Boleh

direkomendasikan, karena risiko terhadap infeksi, sehingga pilihan hanya terbatas pada kondom. *Depomedroxy progesteron acetate* (DMPA) dapat merupakan suatu pilihan, namun akhir-akhir ini dikhawatirkan adanya kemungkinan efek negatifnya pada masa tulang (menimbulkan osteoporosis), sehingga hanya diberikan berdasarkan indikasi tiap-tiap individu, contohnya mereka dengan kelainan perdarahan dan keterbelakangan mental, DPMA merupakan pilihan yang terbaik.[48]

Konsultasi dengan para ahli sangat penting untuk menentukan pilihan kontrasepsi bagi penderita lupus, masing-masing harus didasarkan atas aktivitas penyakit, faktor risiko terhadap trombosis dan osteoporosis, gaya hidup dan kepercayaan masing-masing individu.[48]

SLE dengan APS

Sindrom anti fosfolipid (APS) atau yang dikenal sebagai sindrom Hughes merupakan suatu kondisi autoimun yang patologik di mana terjadi akumulasi dari bekuan darah oleh antibodi antifosfolipid. Penyakit ini merupakan suatu kelainan trombosis, abortus berulang atau keduanya disertai peningkatan kadar antibodi antifosfolipid yang menetap yaitu antibodi antikardiolipin (ACA) atau lupus antikoagulan (LA).[49-54]

Diagnosis APS ditegakkan berdasarkan konsensus internasional kriteria klasifikasi sindrom anti fosfolipid (Sapporo) yang disepakati tahun 2006, apabila terdapat 1 gejala klinis dan 1 kelainan laboratorium sebagaimana tertera di bawah ini:[55]

Kriteria klinis:

- Trombosis vaskular:
  - Penyakit tromboembolik vena (Trombosis vena dalam, emboli pulmonal)
  - Penyakit tromboemboli arteri.
  - Trombosis pembuluh darah kecil
- Gangguan pada kehamilan:
  - ≥1 kematian fetus normal yang tak dapat dijelaskan pada usia ≥ 10 minggu kehamilan atau
  - ≥1 kelahiran prematur neonatus normal pada usia kehamilan ≤ 34 minggu atau
  - ≥ 3 abortus spontan berturut-turut yang tak dapat dijelaskan pada usia kehamilan < 10 minggu

Kriteria laboratorium:

- Positif lupus antikoagulan
- Meningkatnya titer IgG atau IgM antibodi antikardiolipin (sedang atau tinggi).
- Meningkatnya titer IgG atau IgM antibodi anti-beta2 glikoprotein I (sedang atau tinggi).

Perbedaan waktu antara pemeriksaan yang satu dengan yang berikutnya adalah 12 minggu

Penatalaksanaan APS pada dasarnya ditujukan terhadap kejadian trombosis yaitu[43]:

1. Aspirin dosis kecil (80 mg/hari) dapat dipertimbangkan untuk diberikan kepada pasien SLE dengan APS sebagai pencegahan primer terhadap trombosis dan keguguran
2. Faktor-faktor risiko lain terhadap trombosis perlu diperiksa misalnya protein C, protein S, homosistein
3. Obat-obat yang mengandung estrogen meningkatkan risiko trombosis, harus dihindari.
4. Pada pasien SLE yang tidak hamil dan menderita trombosis yang berhubungan dengan APS, pemberian antikoagulan jangka panjang dengan antikoagulan oral efektif untuk pencegahan sekunder terhadap trombosis. Pemberian heparinisasi *unfractionated* dengan target aPTT pada hari 1 – 10 sebesar 1,5 – 2,5 kali normal. Selanjutnya dilakukan pemberian tumpang tindih warfarin mulai hari ke-tujuh sampai ke-sepuluh, kemudian heparin dihentikan. Target INR adalah 2 – 3 kali nilai normal.
5. Pada pasien hamil yang menderita SLE dan APS, kombinasi heparin berat molekul rendah (LMW) atau *unfractionated* dan aspirin akan mengurangi risiko keguguran dan trombosis.

Neuropsikiatri Lupus (NPSLE)

Prevalensi NPSLE bervariasi antara 15%-91% tergantung pada kriteria diagnosis dan seleksi penderita.[56-58] Manifestasi klinis NPSLE sangat beragam mulai dari disfungsi saraf pusat sampai saraf tepi dan dari gejala kognitif ringan sampai kepada manifestasi neurologik dan psikiatrik yang berat seperti stroke dan psikosis.[57,59] Sulitnya mempelajari kasus NPSLE akibat tidak adanya kesepakatan dalam definisi penyakit, karena itu *American College of Rheumatology* (ACR) mengeluarkan suatu

Tabel 8. Sindrom Neuropsikiatrik pada SLE Menurut ACR[60]

Sistem saraf pusat	Sistem saraf perifer
Acute confusional state	Polineuropati
Disfungsi kognitif	Pleksopati
Psikosis	Mononeuropati (tunggal/ multipleks)
Gangguan mood	Sindrom Guillain-Barre
Gangguan cemas	Gangguan otonom
Nyeri kepala (termasuk migrain dan hipertensi intrakranial ringan)	Miastenia gravis
Penyakit serebrovaskular	
Mielopati	
Gangguan gerak	
Sindrom demielinisasi	
Kejang	
Meningitis aseptik	
Neuropati kranial	

klasifikasi untuk membuat keseragaman tersebut.[60]

Berdasarkan kriteria ACR ini, beberapa penelitian mendapatkan manifestasi terbanyak NPSLE adalah disfungsi kognitif dan sakit kepala.[58]

Patogenesis NPSLE sampai sekarang masih belum diketahui dengan pasti, namun tampaknya NPSLE bukan disebabkan oleh satu mekanisme saja, namun berbagai mekanisme.[56]

Sekitar 60% kasus NPSLE tidak ditemukan penyebabnya sehingga disimpulkan SLE sendiri sebagai penyebab manifestasi tersebut (NPSLE primer) sedangkan sisanya 40% disebabkan oleh faktor sekunder yang berhubungan dengan SLE seperti infeksi, efek samping obat atau gangguan metabolik akibat kerusakan pada organ lain dalam tubuh.[57]

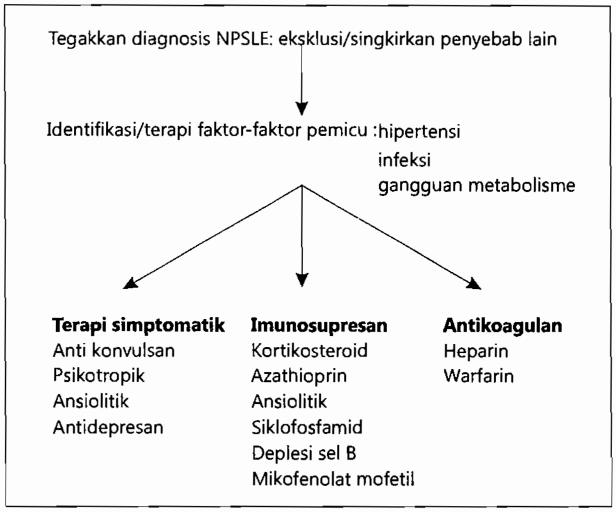
Pemeriksaan Penunjang untuk Diagnosis NPSLE

Tidak ada suatu pemeriksaan ataupun gejala khusus yang dapat membedakan NPSLE primer atau sekunder. Pada penelitian didapatkan 47% penderita dengan NPSLE primer tidak menunjukan abnormalitas pada MRI konvensional. Namun demikian MRI ini diperlukan untuk menyingkirkan penyebab lain NPSLE.[57]

Suatu teknik baru yang disebut *Magnetization Transfer Imaging* (MTI) yaitu teknik MRI yang dapat memberikan informasi secara kuantitatif. Alat ini lebih sensitif dari MRI konvensional dalam mendeteksi NPSLE primer, termasuk mendeteksi kelainan otak pada mereka dengan riwayat NPSLE tanpa gejala aktif NP saat pemeriksaan dilakukan.[57]

Single photon emission computed tomography (SPECT) sangat sensitif dan dapat memberikan analisis semi-kuantitatif aliran darah regional dan metabolisme otak.[58]

Berikut ini adalah algoritme penegakkan dan penatalaksanaan NPSLE



Gambar 3. Algoritme tatalaksana NPSLE

LUPUS NEFRITIS

Ginjal merupakan organ yang sering terlibat pada pasien dengan SLE. Lebih dari 70% pasien SLE mengalami keterlibatan ginjal sepanjang perjalanan penyakitnya. Lupus nefritis memerlukan perhatian khusus agar tidak terjadi perburukan dari fungsi ginjal yang akan berakhir dengan transplantasi atau cuci darah.

Bila tersedia fasilitas biopsi dan tidak terdapat kontra indikasi, maka seyogyanya biopsi ginjal perlu dilakukan untuk konfirmasi diagnosis, evaluasi aktivitas penyakit, klasifikasi kelainan histopatologik ginjal, dan menentukan prognosis dan terapi yang tepat.[43] Klasifikasi kriteria *World Health Organization (WHO)* untuk lupus nefritis sudah diperbaharui oleh *International Society of Nephrolog* dan *Renal Pathology Society (ISN/RPS)* tahun 2003[61] Klasifikasi WHO dinilai berdasarkan pola histologi dan lokasi dari imun kompleks, sementara klasifikasi ISN/RPS juga membagi menjadi lesi fokal, difus, aktif, tidak aktif, dan kronis.[62]

Bila biopsi tidak dapat dilakukan oleh karena berbagai hal, maka klasifikasi lupus nefritis dapat dilakukan penilain berdasarkan panduan WHO (tabel 9)

Pemeriksaan patologi memperlihatkan hubungan antara respon klinis dan hasil akhir. Difus proliferatif glomerulonefritis (klas IV) mempunyai prognosis terburuk, 11-48% pasien akan mengalami gagal ginjal dalam 5 tahun.[63]

Pemeriksaan penepis lupus nefritis penting dilakukan karena gejala sering tidak diketahui oleh pasien, misalnya terdapat hematuria, proteinuria atau hipertensi. Pemeriksaan penepis dan pemantauan lupus nephritis tersebut adalah pemeriksaan urin analisis, proteinuria, serum kreatinin, serologi anti dsDNA dan C3.

Terdapat beberapa variabel klinis yang dapat mempengaruhi prognosis. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil akhir buruk tersebut adalah ras hitam, azotemia, anemia, sindrom antifosfolipid, gagal terhadap terapi imunosupresi awal, kambuh dengan fungsi ginjal yang memburuk.

Pengelolaan[64,65]

1. Semua pasien lupus nefritis harus menjalani biopsi ginjal bila tidak terdapat kontra indikasi (trombositopeni berat, reaksi penolakan terhadap komponen darah, koagulopati yang tidak dapat dikoreksi) dan tersedianya dokter ahli dibidang biopsi ginjal, oleh karena terapi akan sangat berbeda pada kelas histopatologi yang berbeda. Pengulangan biopsi ginjal diperlukan pada pasien dengan perubahan gambar klinis dimana terapi tambahan agresif diperlukan.
2. Pemantauan aktivitas ginjal melalui pemeriksaan urin

Tabel 9. Klasifikasi Lupus Nefritis Menurut *World Health Organization*

			Gambaran klinis					
Kelas	**Pola**	**Tempat deposit komplek imun**	**Sedimen**	**Proteinuria (24 jam)**	**Kreatinin serum**	**Tekanan Darah**	**Anti-dsdna**	**C3/C4**
I	Normal	Tidak ada	Tidak ada	< 200 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
II	Mesangial	Mesangial saja	Eritrosit/ tidak ada	200-500 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
III	Fokal dan Segmental proliferatif	Mesangial, sub-endotelial, ± subepitalial	Eritrosit, lekosit	500-3500 mg	Normal sampai meningkat ringan	Normal sampai meningkat sedikit	Positif	Menurun
IV	Difus pro-liferative	Mesangial, sub-endotelial, ± subepitalial	eritrosit, lekosit, silinder eritrosit	1000à3500 mg	Normal sampai ter-gantung saat dialisis	Tinggi	Positif sampai titer tinggi	Menurun
V	Membra-nous	Mesangial, sub-epitalial	Tidak ada	>3000 mg	Normal sampai meningkat sedikit	Normal	Negatif sampai Titer sedang	Normal

Sumber: Appel GB, Silva FG, Pirani CL. [110]
Ini hanyalah panduan, parameter bervariasi, biopsi diperlukan untuk ketepatan diagnosis.

Tabel 10. Klasifikasi Lupus Nefritis oleh *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003* (ISN/RPS)

Kelas I	Minimal mesangial lupus nefritis	
Kelas II	Mesangial proliferative lupus nefritis	
Kelas III	Fokal lupus nefritis	
	III(A):	Lesi aktif: fokal proliferatif lupus nefritis
	III (A/C):	Lesi aktif dan kronis: fokal proliferatif dan sklerosing lupus nefritis
	III (C):	Lesi kronis tidak aktif dengan skar
Kelas IV	**Difuse lupus nefritis**	
	IV-S(A):	Lesi aktif: difus segmental proliferatif lupus nefritis
	IV-G(A):	Lesi aktif: difus global proliferatif lupus nefritis
	IV-S (A/C):	Lesi aktif dan kronis
	IV-G (A/C):	Lesi aktif dan kronis
	IV-S (C):	Lesi kronis tidak aktif dengan skar
	IV-G (C):	Lesi kronis tidak aktif dengan skar
Kelas V	Membranous lupus nefritis[x]	
Kelas VI	Advanced sklerotik lupus nefritis	

[x] Kelas V dapat muncul bersama dengan kelas II atau IV, dimana keduanya akan didiagnosa

rutin terutama sedimen, kadar kreatinin, tekanan darah, albumin serum, C3 komplemen, anti-ds DNA, proteinuria dan bersihan kreatinin. Monitor tergantung situasi klinis. Pada penyakit *rapidly progressive glomerulonephritis* diperlukan pemeriksaan kreatinin serum harian, untuk parameter lain diperlukan waktu 1 sampai 2 minggu untuk berubah.

3. Obati hipertensi seagresif mungkin. Target tekanan darah pada pasien dengan riwayat glomerulonefritis adalah $\leq$ 120/80 mmHg. Beberapa obat antihipertensi banyak digunakan untuk pasien lupus, tetapi pemilihan *angiotensin-converting enzim* (ACE) inhibitor lebih diutamakan terutama untuk pasien dengan proteinuria menetap. Pemakaian ACE blockers saja atau dengan kombinasi ACE inhibitor juga banyak dipakai. Diet rendah garam direkomendasikan pada seluruh pasien hipertensi dengan lupus nefritis aktif. Bila diperlukan *loop* diuretik dipakai untuk mengurangi edema dan mengontrol hipertensi bila dengan monitor elektrolit.
4. Hiperkolesterolemia harus dikontrol untuk mengurangi risiko prematur aterosklerosis dan mencegah penurunan fungsi ginjal. Asupan lemak juga harus dikurangi bila terdapat hiperlipidemia atau pasien

nefrotik. Target terapi menurut *Guidelines American Heart Association* (AHA) adalah kolesterol serum < 180 mg/dL, risiko kardiovaskular pada pasien dengan SLE masih meningkat pada kolesterol serum 200 mg/dL. Pasien lupus dengan hiperlipidemia yang menetap diobati dengan obat penurun lemak seperti *HMG Co-A reductase inhibitors*

5. Deteksi dini dan terapi agresif terhadap infeksi pada pasien lupus, karena infeksi merupakan penyebab 20% kematian pada pasien SLE
6. Pasien lupus yang mendapat kortikosteroid, diperlukan penilaian risiko osteoporosis. Pemberian kalsium bila memakai kortikosteroid dalam dosis lebih dari 7,5 mg/hari dan diberikan dalam jangka panjang. Suplemen vitamin D, latihan pembebanan yang ditoleransi, obat-obatan seperti kasitonin bila terdapat gangguan ginjal, bifosfonat (kecuali terdapat kontraindikasi) atau rekombinan PTH perlu diberikan.
7. Memonitor toksisitas kortikosteroid, dan agen sitotoksik dengan parameter berikut: tekanan darah, pemeriksaan darah lengkap, trombosit, kalium, gula darah, kolesterol, fungsi hati, berat badan, kekuatan otot, fungsi gonad, dan densitas massa tulang. Hal ini dimonitor sesuai dengan situasi klinis.
8. Pasien dianjurkan untuk menghindari salisilat dan obat antiinflamasi non steroid, karena dapat mengganggu fungsi ginjal, mencetuskan edema dan hipertensi serta meningkatkan risiko toksisitas gastrointestinal (apalagi bila dikombinasi dengan kortikosteroid dan obat imunosupresan lainnya). Bila sangat diperlukan, maka diberikan dengan dosis rendah dan dalam waktu singkat, dengan pemantauan yang ketat.
9. Kehamilan pada pasien lupus nefritis aktif harus ditunda mengingat risiko morbiditas dan mortalitas bagi ibu dan janin, termasuk kejadian gagal ginjal juga meningkat.

Tabel 11. Rekomendasi Terapi Alternatif Lupus Nefritis[66]

Derajat	Histologi/Gambaran Klinis	Induksi	Pemeliharaan
Proliferatif			
Ringan	• Mesangial LN • Fokal proliferative LN tanpa faktor buruk prognostik	• Dosis tinggi kortikosteroid (0,5-1 mg/kg/hr prednison selama 4-6 minggu kemudian secara bertahap diturunkan dalam 3 bulan sampai 0,125 mg/kg selang sehari) bila tidak remisi dalam 3 bulan atau aktivitas penyakit meningkat dalam tapering kortikosteroid, tambahkan obat imunosupresi lain • Dosis rendah CYC (500 mg) setiap 2 minggu selama 3 bulan • MMF (2-3 gr/hari) minimal 6 bulan • AZA (1-2 mg/kg/hari) minimal 6 bulan • Bila tidak ada remisi setelah terapi 6-12 bulan, ganti terapi lain	• Dosis rendah kortikosteroid (mis Prednison ≤ 0,125 mg/kg selang sehari atau ditambah AZA (1-2 mg/kg/hr) Pertimbangkan penurunan bertahap lebih lanjut.
Sedang	• Fokal proliferatif LN tanpa faktor buruk prognostik • Difus proliferatif LN, tidak memenuhi kriteria penyakit berat	• Pulse CYC saja atau kombinasi dengan pulse MP untuk 6 bulan pertama (Total & pulse). Kortikosteroid 0,5 mg/kg/hari selama 4 mingu, kemudian di kurangi • Dosis rendah CYC (500 mg) setiap 2 minggu selama 3 bulan dengan kortikosteroid seperti diatas. • MMF (3 g/hari)(Atau AZA) dengan kortikosteroid seperti diatas. Bila tidak ada remisi setelah 6-12 bulan pertama, ganti terapi lain.	• Pulse CYCper tiga bulan selama 1 tahun setelah remisi • AZA (1-2 mg/kg/hari) • Bila remisi setelah 6-12 bulan, MMF diturunkan 1, 0 gr/hari 2x perhari selama 6-1 2bulan. Pertimbangkan untuk menurunkan dosis setiap akhir tahun bila remisi atau ganti ke AZA
Berat	• Histologi apapun dengan fungsi renal abnormal (Kreatinin meningkat minimal 30%) • Difus proliferative LN dengan multipel faktor prognostik yang buruk • Mixed membranous dan proliferatif (fokal atau difus) histologi • Fibrinoid nekrosis/cresen >25%glomerulus • Aktivitas dan kronisitas index yang tinggi • Penyakit yang moderat tidak respon sterhadap terapi.	• - Pulse CYC bulanan kombinasi dengan pulse MP selama 6-12 bulan. • Bila tidak ada respon, pertimbangkan MMF atau rituximab	Pulse CYC setiap 3 bulan selama 1 tahun setelah remisi, atau Azathioprine (1-2 mg/kg/hari), MMF (2-3 gr/hari). Optimal terapi MMF atau AZA tidak diketahui. Direkomendasikan menggunakan minimal 1 tahun setelah remisi komplit. Setelah diambil keputusan untuk menghentikan obat, maka obat ditappering secara bertahap dengan monitoring yang ketat terhadap pasien.

		Membranous	
Ringan	• Non nefrotik proteinuria dan fungsi ginjal normal	- Dosis tinggi kortikosteroid saja atau kombinasi dengan AZA	Dosis rendah kortikosteroid saja atau dengan AZA
Sedang/ berat	Nefrotik proteinuria atau fungsi ginjal abnormal (peningkatan kreatinin serum lebih 30%)	• Pulse CYC per 2 bulan selama 1 tahun (7 pulse) • Cyclosporine A (3-5 mg/kg/hari) selama 1 tahun dan selanjutnya diturunkan bertahap • MMF (2-3 gr/hari) selama 6-12 bulan	• Dosis rendah kortikosteroid • AZA • MMF (1-2 gr/hari)

AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; LN, lupus nefritis; MMF, mycophenolate mofetil

Karakteristik pasien dengan faktor prognostik buruk adalah:
Ras hitam, azotemia, anemia, sindrom anti fosfolipid, gagal terhadap terapi imunosupresi awal, dan kekambuhan dengan perburukan fungsi ginjal.

Protokol pulse siklofosfamid dapat mengacu pada ketentuan dari NIH atau *Euro-lupus nephritis protocol*.[67,68] Lihat lampiran 3 di bawah ini.

VAKSINASI PENYAKIT LAIN PADA SLE

1. Pasien SLE memiliki risiko tinggi untuk terjadi infeksi
2. Vaksinasi pada pasien SLE aman, kecuali vaksin hidup
3. Efikasi vaksin lebih rendah pada pasien SLE dibandingkan dengan orang sehat, tetapi proteksinya cukup baik.

Tidak ada panduan khusus pemberian vaksinasi pada penderita Lupus, namun pada tahun 2002 *British Society for Rheumatology* menerbitkan panduan praktis penggunaan vaksin hidup bagi penderita dengan imunodepresi[69]:

1. Vaksin hidup yang dilemahkan merupakan kontra-indikasi untuk pasien dalam terapi imunosupresi
2. Setelah mendapat vaksinasi hidup yang dilemahkan, tunggu 4 minggu sebelum memulai terapi imunosupresi
3. Terapi steroid pada dosis minimal 20 mg/hari mempunyai efek imunosupresif sampai sesudah 2 minggu.

Yang termasuk vaksin hidup yang dilemahkan adalah: vaksin polio oral, varicella, vaksin influenza hidup yang dilemahkan, vaksin tifoid oral, *bacillus Calmette-Guerin (BCG)*, dan *measles-mumps-rubella* (MMR).

Vaksin influenza rekombinan, pneumokokus dan hepatitis B dilaporkan aman bagi penderita SLE.[70]

Pengelolaan Perioperatif pada Pasien dengan SLE

Banyak pertanyaan yang muncul apabila pasien dengan SLE akan dilakukan tindakan operatif. Fokus perhatian dilontarkan seputar penyembuhan luka, dan kekambuhan serta menyangkut penggunaan berbagai obat yang secara rutin atau jangka panjang digunakan pasien. *Evidence based medicine* pada masalah ini hanya berlaku pada penggunaan anti inflamasi non-steroidal (OAINS) dan methotrexate.[71]

Pada pemakaian OAINS dimana akan terjadi pengikatan terhadap COX1 secara permanen, dan dampak pada trombosit, maka obat-obatan ini harus dihentikan sebelum tindakan operatif dengan lama 5 (lima) kali waktu paruh. Sebagai contoh ibuprofen dengan masa waktu paruh 2,5 jam, maka 1 hari sebelum tindakan operatif tersebut harus dihentikan. Sedangkan naproxen perlu dihentikan 4 (empat) hari sebelum operasi karena masa waktu paruh selama 15 jam. Kehati-hatian perlu dilakukan pada OAINS dengan waktu paruh lebih panjang.[72]

Penggunaan steroid masih mengundang banyak kontroversi. Pada pasien dengan dosis steroid yang telah lama digunakan, dosis setara 5mg prednison per harimaka obat tersebut dapat tetap diberikan dan ditambahkan dosisnya pra operatif.[73]

Rekomendasi akan dosis steroid perioperatif ditentukan berdasarkan jenis operasi dan tingkat keparahan penyakit. Tabel dibawah ini dapat dipakai sebagai acuan pemberian steroid perioperatif.

Pemakaian *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) belum banyak kesepakatan kecuali methotrexate. Pemberian Methotrexate dapat dilanjutkan kecuali pada usia lanjut, insufisiensi ginjal, DM dengan gula darah tidak terkontrol, penyakit hati atau paru kronik berat, pengguna alkohol, pemakaian steroid di atas 10mg/hari. Pada kondisi demikian maka obat ini dihentikan 1 minggu sebelum dan sesudah tindakan operatif. Leflunomide harus dihentikan 2 minggu sebelum operasi dan dilanjutkan kembali 3 hari sesudahnya. Sulfasalazine dan azathioprine dihentikan 1 hari sebelum tindakan dan dilanjutkan kembali 3 hari setelahnya. Klorokuin/ hidroksiklorokuine dapat dilanjutkan tanpa harus dihentikan. Agen biologi seperti etanercept, infliximab, anakinra, adalimumab dan rituximab pada umumnya masih kurang dukungan data. Dianjurkan untuk menghentikannya 1 minggu sebelum tindakan dan dilanjutkan lagi 1-2 minggu setelah tindakan.[76]

Tabel 12. Rekomendasi Suplementasi Kortikosteroid

Stres Medis atau operasi	Dosis Kortikosteroid
Minor Operasi hernia inguinalis Kolonoskopi Demam ringan Mual muntah ringan sedang Gastroenteritis	25 mg hidrokortisone atau 5 mg metilprednisolone intravena pada hari prosedur
Sedang Kolesistektomi Hemikolektomi Demam yang tinggi Pneumonia Gastroenteritis berat	50–75 mg hidrokortisone atau 10–15 mg metilprednisolone intravena pada hari prosedur, diturunkan secara cepat dalam 1 - 2 hari ke dosis awal atau Dosis steroid yang biasa digunakan ditambah + 25mg Hidrokortisone saat induksi +100mg hidrokortisone/hari
Berat Operasi kardio toraks mayor Prosedur *Whipple* Reseksi hepar Pancreatitis	100–150 mg hidrokortison atau 20–30 mg metilprednisolon intravena pada hari prosedur diturunkan dengan cepat dalam 1 - 2 hari ke dosis awal.
Kondisi kritis Syok septik Hipotensi yang disebabkan oleh sepsis	50 mg hidrokortison intravena setiap 6 jam dengan 50 µg fludrokortisone /hari selama 7 hari

**Table is a replication of that published by Coursin and Wood[74] with a minor adaptation for the critically ill based on the subsequent publication by Annane et al. [75]*

Tabel 13. Rekomendasi Penilaian Awal dan Monitoring Sistemik Lupus Eritematosus[65]

Riwayat penyakit dan evaluasi sistem organ
- Sakit sendi dan bengkak, fenomena raynoud
- Fotosensitif, ruam dan rambut rontok
- Sesak nafas, nyeri dada pleuritik
- Gejala umum (kelelahan, depresi, demam, berubahan berat badan)

Pemeriksaan fisik
- Ruam (akut, subakut, kronis, nonspesifik, lainnya), alopesia, ulkus pada mulut atau nasal
- Lymphadenopathy, splenomegali, efusi pericardial atau pleural
- Pemeriksaan funduskopi, edema
- Gambaran klinis lain seperti yang ditemukan pada riwayat penyakit dan gejala.

Pencitraan dan test laboraorium
- Hematologi*
- Kimia darah*
- PT/PTT, sindrom antifosfolipid
- Analisa urin
- Serologi (ANA, ENA termasuk anti-dsDNA,† komplemen †)
- Rontgen thorax
- EKG
- Pemeriksaan lain yang didapat dari riwayat sakit dan gejala.

Indeks aktivitas penyakit (dari setiap kunjungan atau dari setiap perubahan terapi)
Efek samping terapi
*Setiap 36- bulan bila stabil
† Setiap 36- bulan pada pasien dengan penyakit ginjal aktif.
ANA, antinuklear antibodi; EKG, elektrokardiogram; ENA, extractable nuklear antigen; PT/PTT, *protrombin time/partial tromboplastin time*; SLICC, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics.*

REFERENSI

1. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Duboi's lupus erythematosus. 5th ed. Baltimore: William & Wilkins. 1997:
2. Lahita RG, ed. Systemic Lupus erythematosus, 3rd ed. San Diego: Academic Press. 1998:
3. Schur P, ed. The clinical management of systemic lupus erythematosus, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott. 1996:
4. Koopman WJ,. Arthritis and Allied conditions. 13th ed. Baltimore: William & Wilkins. 1997:
5. Klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. London: Mosby. 1998:
6. Klippel JH, ed. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 2001:329-334
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7
8. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1997
9. Hochberg Mc. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. Arthrituis Rheum 1997;40:1725
10. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Arthritis Rheum 1999;42(9):1785-96
11. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 1999;28(2):75-80.
12. Paton NI, Cheong I, Kong NC, Segasothy M. Mortality in Malaysians with systemic lupus erythematosus. Med J Malaysia. 1996;51(4):437-441.
13. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. Rheumatology (Oxford). 2000;39(4):399-406.
14. Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. Asian Pac J Allergy Immunol. 2002;20(2):85-91.
15. Blanco FJ, Gómez-Reino JJ, de la Mata J, Corrales A, Rodríguez-Valverde V, Rosas JC, et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 1998;7(3):159-163.
16. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. J Rheumatol. 1995;22(7):1259-1264.
17. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. J Rheumatol. 1995;22(7):1265-64.
18. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med 1976;60:221-5
19. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1982;41(1): 11-4
20. Shyam C, Malaviya AN. Infection-related morbidity in systemic lupus erythematosus: a clinico epidemiological study from northern India. Rheumatol Int 1996;16(1):1-3
21. Kumar A. Indian guidelines on the management of SLE. J Indian Rheumatol Assoc 2002;10:80-96
22. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guideline for clinical use of the antinuclear antibody test and test for specific autoantibody to nuclear antigen. Arch pathol lab med. 2000;124:71-81
23. Calvo-Alen J, Bastian HM, Straaton KV, Burgard SL, Mikhail IS, Alarcon GS. Identification of patients subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care centre. Arthritis Rheum 1995;38:1475-84
24. Guzman J, Cardiel MH, Arce-salinas, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol 1992;19:1551-1558
25. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, et all. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis, 2007; 66: 1560-1567*
26. Buttgereit F, Da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J et all. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. Ann Rheum Dis 2002;61:718–22
27. Jacobs J.W.G, Bijlsma J.W.J. Glucocorticoid therapy. Kelly's Textbook of Rheumatology.Saunders Philadelphia; 2009: 863-81
28. Kirwan JR. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In Practical Rheumatology. Third Edition. Mosby Elsevier Ltd. 2004; 121-5
29. Nieman LK, Kovacs W, Pharmacologic use of glucocorticoid. UpToDate 2010
30. Steinberg AD, Steinberg SC. Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. Arthritis Rheum 1991;34:945-50
31. Gourley MF, Austin HA III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:549-57.
32. Wallace DJ, Hahn BH, Klippel JH. Lupus nephritis In.:Wallace DJ, hahn BH. Editors. Duboi's lupus erythematosus, 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1997:1053-1065.
33. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA III, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2. Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and *hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis.* Ann Intern Med 1995;123:42-53.
34. Hahn BH, Kantor OS, Osterland CK. Azathiprine plus prednisone versus prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus: a report of a prospective, controlled trial in 24 patients. Ann Intern Med 1975;85:597-605.
35. Ntali S, Tzabakakis M, Bertsias G, Boumpas DT. What's new in clinical trials in lupus. Int J Clin Rheum. 2009;4(4):473-485.
36. Van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: results of a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Arthritis Rheum 1995;38:1826-31.
37. Karpouzas GA, Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus, In: Wallace DJ, Hahn BH. Editors. Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2007:992-1038.
38. Huong D Le T, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. Ann Rheum Dis 2001;60:599-604
39. Ruiz-Irastorza G. Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. Lupus 2008; 17; 416-420
40. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management

of systemic lupus erythematosus (SLE). Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2008;67:195-205

41. Ostensen, M, Khamashta, M, Lockshin, M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Arthritis Res Ther 2006; 8: 209-227.
42. Dhar JP. Sokol RJ. Lupus and pregnancy: Complex yet manageable. Clinical Medicine and Research 2006:4(4):310-321
43. Brucato, A, Frassi, M, Franceschini, F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immuno electrophoresis: a prospective study of 100 women. Arthritis Rheum 2001; 44: 1832-1835.
44. Petri M, Kim M, Kalunian K *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550-2558
45. Tincani A. Nuzzo M. Lojacono A, Cattalini M, Meini A. et al. Review: Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. Lupus 2007; 16:600-605
46. Graves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Lancet 1999;353:1348-43.
47. Harris N. Antiphospholipid antibodies. In Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London:Mosby 1994:6, 321-6
48. Klippel JH, Weyard CM, Wartman RL. Antiphospholipid syndrome. In: Klippel JH, ed. Primer Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 2001:423-6
49. Sammaritano LR. Uptodate: Antiphospholipid antibodies. J Clin Rheum 1997;3:270-78.
50. Devine, Bridgen LM. The antiphospholipid syndrome: When does the presence of antiphospholipid antibody required therapy. Postgrad Med 1996;99:105-122
51. Asherson RA, Cervera R. Anticardiolipin antibodies, , chronic biologic false positive for test for syphilis and other Antiphospholipid antibody. In: Wallace DJ, Hahn BH, Quismorio FP, Klinenberg JB, editors.: Duboi's Lupus Erythematosus Systemic, 2nd ed. Philadelphia: Lea % Febiger 1993:233-53.
52. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4: 295-306.
53. Carvera R. Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a-10 year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. Medicine 2003;82:299-308
54. Huizinga TWJ, Diamond B. Lupus and the central nervous system. Lupus 2008;17:376-379
55. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. Rheum Dis Clin N Am 2005;31:273-297
56. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. Curr Rheumatol Rep 2001;3:205-212
57. ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The american college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis & Rheumatism 1999;42:599-608
58. Weening JJ, D>Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004;15:241-50.
59. Buyon JP. Systemic lupus erythematosus a clinical and laboratory features In: Klippel JH. Primer Primer on the rheumatic diseases. 13th ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 2008:303-18
60. Cervera R, Espinosa G, D'Cruz D. Systemic Lupus Erythematosus: pathogenesis, clinical manifestation and diagnosis. In Eular Compendium on Rheumatic Diseases. BMJPublishing Group and European League Against Rheumatism 1st ed: 2009; 257-68
61. Dooley M A. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Duboi's lupus erythematosus. 7th ed. Lippincott William & Wilkins. 2007; 1112-30.
62. Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. In Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed: 2009; 1263-1300
63. Gabor G. Illei, James E. Balow. Kidney involvement in systemic Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus. A companion to Rheumatology. First Ed. 2007; 336-350
64. Houssiau.F.A. Cyclophosphamide in lupus nephritis. Lupus 2005;15: 43
65. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. Kidney International.2006; 70:1403-1412
66. British Society of Rheumatology (BSR). Vaccination in the immunocompromised person: guidelines for the patient taking immunosuppressants, steroids and the new biologic therapies. BSR; 2002, http://www. rheumatology.org.uk/guidelines/ clinical guidelines
67. Millet A, Decaux O, Perlat A, Grosbois B, Jego P. Systemic Lupus erythematosus and vaccination. European Journal of Internal medicine 2009;20:236-241
68. Rosandich PA., Kelley JT, Conna DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. Curr Opin Rheumatol 16:192-198
69. Kuwajerwala NK, Reddy RC. Kanthimathinathan VS, Siddiqui RA. Perioperative Medication Management. http://emedicine.medscape.com/article/284801-overview access at November, 25th, 2010
70. Kelly Zarnke. Canadian Journal of General Internal Medicine.2007;2(4):36-8
71. Coursin DB, Wood KE: Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. JAMA 2002, 287:236-240
72. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002, 288:862-871
73. Kelley JT, Conn DL. Perioperative management of the rheumatic disease patient. Arthritis Foundation. Bull Rheum Dis 2002, 51.

441

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN NEFRITIS LUPUS

Dharmeizar, Lucky Aziza Bawazier

PENDAHULUAN

Nefritis Lupus (NL) adalah komplikasi ginjal pada Lupus Eritematosus Sistemik (LES). Keterlibatan ginjal cukup sering ditemukan, yang dibuktikan pada biopsi dan otopsi ginjal. Sebanyak 60% pasien dewasa akan mengalami komplikasi ginjal yang nyata, walaupun pada awal LES kelainan ginjal hanya didapatkan pada 25%-50% kasus. Meskipun insidens dan prevalensi LES lebih tinggi pada wanita, namun pria dengan LES mempunyai insidens yang sama dengan wanita untuk terjadinya NL. Peningkatan risiko NL dihubungkan dengan HLA-B8, HLA-DR_2, HLA-DR8, HLA-DQW_1, defisiensi komplemen seperti C1q, C2, dan C4, serta produksi *Tumour Necrosis Factor* (TNF) yang rendah.[1,2,3,4] Perjalanan klinis NL sangat bervariasi dan hasil pengobatan dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain kecepatan menegakkan diagnosis, kelainan histopatologi yang didapat dari hasil biopsi ginjal, saat mulai pengobatan, dan jenis regimen yang dipakai.[5,6]

PATOGENESIS

Patogenesis timbulnya LES diawali oleh adanya interaksi antara faktor predisposisi genetik dengan faktor lingkungan, faktor hormon seks, dan faktor sistem neuroendokrin. Interaksi faktor-faktor ini akan mempengaruhi dan mengakibatkan terjadinya respons imun yang menimbulkan peningkatan aktivitas sel-T dan sel-B, sehingga terjadi peningkatan auto-antibodi (DNA-anti-DNA). Sebagian dari auto-antibodi ini akan membentuk komplek imun bersama nukleosom (DNA-histon), kromatin, C1q, laminin, Ro (SS-A), ubiquitin, dan ribosom; yang kemudian akan membentuk deposit (endapan) sehingga terjadi kerusakan jaringan.[2,7] Pada sebagian kecil NL tidak ditemukan deposit komplek imun dengan sediaan imunofluoresen atau mikroskop elektron. Kelompok ini disebut sebagai *Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis*.

Gambaran klinis kerusakan glomerulus dihubungkan dengan lokasi terbentuknya deposit kompleks imun. Deposit pada mesangium dan subendotel letaknya proksimal terhadap membran basalis glomerulus sehingga mempunyai akses dengan pembuluh darah. Deposit pada daerah ini akan mengaktifkan komplemen yang selanjutnya akan membentuk kemoatraktan C3a dan C5a, yang menyebabkan terjadinya influks sel netrofil dan mononuklear.

Deposit pada mesangium dan subendotel secara histopatologis memberikan gambaran mesangial, proliferatif fokal, dan proliferatif difus yang secara klinis memberikan gambaran sedimen urin yang aktif (ditemukan eritrosit, lekosit, silinder sel dan granular), proteinuri, dan sering disertai penurunan fungsi ginjal.

Sedangkan deposit pada subepitelial juga akan meng-aktifkan komplemen, tapi tidak terjadi influks sel-sel inflamasi, karena kemoatraktan dipisahkan oleh membran basalis glomerulus dari sirkulasi. Sehingga jejas hanya terbatas pada sel-sel epitel glomerulus. Secara histopatologi memberikan gambaran nefropati membranosa, dan secara klinis hanya didapatkan proteinuri.

Tempat terbentuknya kompleks imun dihubungkan dengan karakteristik dari antigen dan antibodi:[7]

- Kompleks imun yang besar atau antigen yang anionik, yang tidak dapat melewati sawar dinding kapiler glomerulusyang juga bersifat anionik, akan diendapkan dalam mesangium dan subendotel. Banyaknya deposit imun ini akan menentukan apakah pada pasien akan berkembang gejala penyakit yang ringan (deposit imun pada mesangium), atau terdapat gejala yang lebih berat (proliferatif fokal atau difus).

- Hal lain yang menentukan tempat terbentuknya kompleks imun dihubungkan dengan muatan antibodi dan daerah tempat berikatan dengan antigen. Antibodi dapat berikatan dengan antigen pada berbagai tempat di dinding kapiler sehingga menimbulkan manifestasi histologis dan klinis yang berbeda.

GEJALA KLINIS

Seperti telah disebutkan sebelumnya, NL adalah komplikasi ginjal pada LES. Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan kriteria *American Rheumatism Association* yang telah dimodifikasi pada tahun 1997. Ditemukannya 4 dari 11 kriteria mempunyai sensitivitas dan spesifisitas sebesar 96% untuk LES. Kriteria tersebut meliputi:

1. *Malar rash*
2. *Discoid rash*
3. Fotosensitivitas
4. Ulserasi mulut
5. Artritis nonerosif
6. Pleuroperikarditis
7. Gangguan ginjal
8. Kelainan susunan saraf pusat seperti psikosis dan kejang
9. Gangguan hematologik seperti anemi hemolitik, lekopeni, limfopeni, dan trombositopeni
10. Petanda imunologik seperti antibodi anti-DNA, anti-Sm, dan antifosfolipid
11. Antibodi anti-nuklear

Kriteria tersebut adalah berdasarkan ditemukannya 4 dari 11 gejala/tanda di atas. Tidak boleh dimasukkan dalam kriteria tersebut dua gejala dari satu sistem, misalnya proteinuri dan peningkatan ureum kreatinin atau anemia hemolitik dan trombositopeni.

Manifestasi kelainan ginjal berupa proteinuri yang didapatkan pada semua pasien, sindrom nefrotik pada 45-65% pasien, hematuria mikroskopik pada 80% pasien, gangguan tubular pada 60-80% pasien, hipertensi pada 15-50% pasien, penurunan fungsi ginjal pada 40-80% pasien dan penurunan fungsi ginjal yang cepat pada 30% pasien.

Gambaran klinis yang ringan dapat berubah menjadi bentuk yang berat dalam perjalanan penyakitnya. Beberapa prediktor yang ditemukan pada saat pasien diketahui menderita NL dihubungkan dengan perburukan fungsi ginjal antara lain ras kulit hitam dan Hispanik,[8] hematokrit < 26%, kreatinin serum > 2.4 mg/dl, kadar C3 < 76 mg/dl,[9] adanya serebritis dan NL klas IV.[6]

DIAGNOSIS

Adanya hematuri, proteinuri, atau sedimen urin yang patologik pada pemeriksaan urinalisa, menunjukkan terdapatnya NL.

Diagnosis klinis NL ditegakkan bila pada pasien LES didapatkan proteinuri ≥ 500 mg/24 jam dengan/atau hematuri (>8 eritrosit/LPB) dengan/atau penurunan fungsi ginjal sampai 30%.[1,3] Proteinuri umumnya diperiksa dengan cara mengukur jumlah protein secara kuantitatif dengan mengumpulkan urin selama 24 jam. Cara lain yang lebih praktis dan sekarang mulai banyak dilakukan ialah dengan mengukur rasio protein dengan kreatinin pada sampel urin sewaktu. Pemeriksaan ini lebih mudah dikerjakan, dan terutama diperiksa untuk menilai perubahan jumlah protein urin setelah dilakukan pengobatan.

Beberapa tes serologik yang biasa diperiksa pada pasien NL adalah:

a. Tes ANA. Tes ini sangat sensitif untuk LES, tapi tidak spesifik. ANA juga ditemukan pada pasien dengan artritis rematoid, skleroderma, sindrom Syogren, polimiositis, dan infeksi HIV. Titer ANA tidak mempunyai korelasi yang baik dengan berat kelainan ginjal pada LES.

b. Tes anti ds DNA (*anti double-stranded* DNA), lebih spesifik tapi kurang sensitif untuk LES. Tes ini positif pada kira-kira 75% pasien LES aktif yang belum diobati. Dapat diperiksa dengan tehnik *Radioimmunoassay Farr* atau tehnik ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*). Anti ds DNA mempunyai korelasi yang baik dengan adanya kelainan ginjal.[10,11]

c. Pemeriksaan lain adalah antibodi anti-ribonuklear seperti anti-Sm dan anti-nRNP. Antibodi anti-Sm sangat spesifik untuk LES. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa antibodi-anti-Sm mempunyai hubungan dengan peningkatan insidens penyakit ginjal dan susunan saraf pusat serta menunjukkan prognosis yang buruk.[4,11] Antibodi anti-nRNP ditemukan pada 35% pasien LES, juga pada penyakit-penyakit reumatologik terutama jaringan ikat

d. Kadar komplemen serum menurun pada saat fase aktif LES, terutama pada NL tipe proliferatif. Kadar C_3 dan C_4 serum sering sudah dibawah normal sebelum gejala lupus bermanifestasi. Normalisasi kadar komplemen dihubungkan dengan perbaikan NL. Defisiensi komplemen lain seperti C1r, C1s, C2, C3a, C5a dan C8 juga didapatkan pada LES. Kadar komplemen total kemungkinan tetap dibawah normal meskipun penyakit dalam keadaan inaktif.[12]

GAMBARAN HISTOPATOLOGI

Kelainan ginjal yang ditemukan pada pemeriksaan histopatologi mempunyai nilai yang sangat penting. Gambaran ini mempunyai hubungan dengan gejala klinis yang ditemukan dan juga menentukan pilihan pengobatan yang akan diberikan. Karena itu biopsi ginjal harus dilakukan bila tidak ditemukan kontraindikasi.

Pada tahun 2004, *The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* membuat klasifikasi sebagai berikut[13] (tabel 1).

Pada beberapa keadaan diperlukan biopsi ulang pada pasien NL. Biopsi ulang tersebut direkomendasikan bila terdapat:[5]

a. Sindrom nefrotik yang menetap, meskipun telah diberikan pengobatan yang adekuat.
b. Sedimen urin aktif yang menetap (eritrosit, kristal eritrosit) meskipun telah diberikan pengobatan yang adekuat, atau muncul kembali sedimen urin aktif setelah terjadi remisi.
c. Hasil pemeriksaan serologi tetap aktif meskipun telah diberikan terapi induksi yang adekuat.
d. Kreatinin serum yang meningkat

PENGOBATAN

Sebaiknya pengobatan diberikan setelah didapatkan hasil pemeriksaan histopatologi dari biopsi ginjal. Pilihan regimen pengobatan berdasarkan gambaran histopatologi. Prinsip dasar pengobatan ialah menekan reaksi inflamasi lupus, memperbaiki fungsi ginjal, atau setidaknya mempertahankan fungsi ginjal agar tidak bertambah buruk. Perlu pula diperhatikan efek samping obat yang timbul karena pengobatan NL memerlukan waktu yang relatif lama.

Tabel 1. Klasifikasi Nefritis Lupus dari *International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society*, tahun 2003

Klas I	**Nefritis lupus mesangial minimal** Glomeruli Normal pada MC, tapi didapatkan deposit imun dengan pemeriksaan IF
Klas II	• Nefritis lupus mesangial proliferatif • Hiperselularitas mesangial dari berbagai tingkat atau didapatkan ekspansi matriks mesangial pada MC, disertai deposit imun mesangial • Sedikit deposit subepitel atau subendotel yang terisolasi yang dapat dilihat dengan IF atau ME, tapi tidak terlihat dengan MC
Klas III	**Nefritis lupus fokal** Fokal aktif atau inaktif, GN endo atau ekstra kapiler segmental atau global, meliputi <50% dari seluruh glomeruli, tipikal dengan deposit imun subendotel fokal, dengan atau tanpa perubahan mesangial
III (A)	Lesi aktif: nefritis lupus proliferatif fokal
III (A)/C	Lesi aktif dan kronis: nefritis lupus proliferatif fokal dan sklerosis
III (C)	Lesi inaktif kronis dengan jaringan parut (*scars*)glomerular: nefritis lupus fokal sklerosis
Klas IV	**Nefritis lupus difus** Difus aktif atau inaktif, GN endo atau ekstrakapiler segmental atau global, meliputi ≥50% dari seluruh glomeruli, tipikal dengan deposit imun subendotel difus, dengan atau tanpa perubahan mesangial. Klas ini dibagi dalam nefritis lupus segmental difus (IV-S) dimana ≥ 50% glomeruli mempunyai lesi segmental, dan nefritis lupus global difus (IV-G) dimana ≥ 50% glomeruli mempunyai lesi global. Segmental: bila lesi glomerulus meliputi <50% glomerula tuft.
IV-S(A)	Lesi aktif: nefritis lupus proliferatif segmental difus
IV-G(A)	Lesi aktif: nefritsi lupus proliferative global difus
IV-S(A/C)	Lesi aktif dan kronis: nefritis lupus proliferatif dan sklerosis segmental difus
IV-G(A/C)	Lesi aktif dan kronis: nefritis lupus proliferatif dan sklerosis global difus
IV-S (C)	Lesi inaktif kronis dengan jaringan parut (*scars*): nefritis lupus sklerosis segmental difus
IV-G (C)	Lesi inaktif kronis dengan jaringan parut (*scars*): nefritis lupus sklerosis global difus
Klas V	Nefritis lupus membranosa Deposit imun subepitel global atau segmental atau sequelae morfologi pada pemeriksaan MC, IF, dan ME, dengan atau tanpa perubahan mesangial NL klas V dapat terjadi dengan kombinasi dengan klas III atau IV NL klas V dapat menunjukkan sklerosis lanjut
Klas VI	Nefritis lupus sklerotik lanjut ≥90% glomeruli menunjukkan sklerosis global tanpa aktivitas sisa

Keterangan:
MC=Mikroskop Cahaya, IF= *immunofluoresence*, ME=Mikroskop Elektron, NL=Nefritis Lupus

Bila pasien tidak bersedia di biopsi atau belum memungkinkan untuk di biopsi oleh karena keadaan umumnya, atau tidak ada fasilitas untuk biopsi maka diperlukan suatu penilaian dari gejala klinis, untuk menentukan kemungkinan kelainan histopatologinya. Beberapa gejala klinis yang dinilai adalah sebagai berikut:

- Jumlah proteinuri
- Adanya hematuria
- Adanya hipertensi
- Adanya sindrom nefrotik
- Gangguan fungsi ginjal

Hubungan tersebut dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini:

Nefritis Lupus Klas I

Tidak memerlukan pengobatan spesifik. Pengobatan lebih ditujukan pada gejala-gejala ekstra renal.

Nefritis Lupus Klas II

- Jika tidak disertai oleh proteinuria yang bermakna (>1 gram/24 jam) dan sedimen tidak aktif, maka tidak diperlukan pengobatan yang spesifik.
- Jika disertai dengan proteinuri yang >1 gram/24 jam, titer anti-ds-DNA yang tinggi dan hematuri, diberikan prednison 0.5-1.0 mg/kg/hari selama 6-12 minggu. Kemudian dosis diturunkan perlahan-lahan (5-10 mg) tiap 1-3 minggu dan dilakukan penyesuaian dosis untuk menekan aktivitas lupus

Nefritis Lupus Klas III dan IV

- **Terapi Induksi**

  Tujuan terapi induksi adalah untuk mencapai keadaan remisi aktivitas lupus yang ditandai oleh resolusi gejala-gejala ekstra renal, manifestasi serologik menjadi lebih baik, serta resolusi dari hematuri, kristal seluler, dan konsentrasi kreatinin serum berkurang atau paling tidak menetap [5,14] Obat-obat yang dipakai untuk terapi induksi adalah:

a. Pulse glukortikoid

Pada pasien dengan lupus yang sangat aktif (*Acute Kidney Injury, rapidly progresive glomerulonephritis*, dan kelainan ekstra renal yang berat), diberikan pulse metilprednisolon sebanyak 500-1000 mg iv/hari untuk menginduksi efek anti-inflamasi yang cepat. Setelah 3 hari pemberian, dilanjutkan dengan prednison dengan dosis 0.5-1.0 mg/hari. Prednison diberikan bersama obat-obat imunosupresan yang lain.

b. Siklofosfamid

Siklofosfamid diberikan dengan dosis 750 mg/m^2 tiap bulan selama 6 bulan. Diberikan bersama prednison dengan dosis 0.5 mg/kg/hari, yang kemudian diturunkan perlahan-lahan sampai dosis 0.25 mg/kg/hari terutama untuk mengontrol gejala ekstra renal.[15,16]

c. Mikofenolat mofetil

Sejak kurang lebih 10 tahun terakhir, mikofenolat mofetil dipakai untuk terapi induksi NL kelas III dan IV,[17,18,19] terutama untuk menghindari efek samping siklofosfamid (hipoplasia gonad, dan sistitis hemoragik). Untuk terapi induksi dosis mikofenolat mofetil yang dianjurkan 1 gram 2x sehari diberikan sampai 6 bulan

d Azatioprin

Diberikan dengan dosis 2 mg/kg/hari dikombinasikan dengan prednison 0.5 mg/kg/hari.[20] Dosis prednison kemudian diturunkan perlahan-lahan sampai 0,25 mg/kg/hari. Untuk terapi induksi, azatioprin diberikan selama 6 bulan.

e Rituximab

Rituximab adalah suatu anti CD-20 yang bekerja pada limfosit B. Digunakan untuk menginduksi remisi pada pasien nefritis lupus yang berat, yang tidak memberikan respons dengan pemberian siklofosfamid atau MMF. Meskipun hasil beberapa

Tabel 2. Manifestasi Klinis [illegible]

Nefritis Lupus	Proteinuria	Hematuria	Hipertensi	Sindrom Nefrotik	Gangguan Fungsi Ginjal
Klas I	1 gr/24-jam	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	N
Klas II	1-3 gr/24-jam	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	N
Klas III	>3 gr/24-jam pada 25-35% pasien	Ada	Ada	Ada	↑ kreatinin pada 25% pasien
Klas IV	>3 gr/24-jam pada 50% pasien	Sering	Sering	Sering	↑ kreatinin
Klas V	>3 gr/24-jam	Ya/Tidak	Ya/Tidak	Sering	N atau ↓
Klas VI	1 gr/24-jam	Ya/Tidak	Ya/Tidak	Ya/Tidak	↓ lambat

penelitian tidak menunjukkan perbedaaan bermakna, tetapi masih dimungkinkan pemberian rituximab pada pasien yang resisten, mencegah *flare*, dan mengurangi jumlah atau dosis immunosupresan lain.[21]

Tacrolimus + MMF atau Azatioprin + steroid
Dipakai pada pasien nefritis lupus proliferatif (klas IV) yang superimposed dengan nefritis lupus membranosa (klas V). Remisi yang terjadi pada pemakaian obat ini lebih tinggi dari pada hanya memakai siklofosfamid+steroid. Selain itu, efek samping yang terjadi juga lebih sedikit pada pasien yang mendapat tacrolimus + MMF atau azatioprin + steroid.

Regimen yang terdiri dari tacrolimus + MMF atau azatioprin + steroid disebut imunosupresan multitarget.[21]

f. Obat lain
Beberapa obat lain yang juga dipakai untuk induksi adalah:
  - Imunoglobulin iv
  - Siklosporin
  - Leflunomid
  - Antibodi monoklonal
  - Inhibitor komplemen
  - Pemakaian obat-obatan ini masih terbatas dan hasil pengobatan belum jelas.[8,14]

- **Terapi Pemeliharaan (*maintenance therapy*)**

Tujuan terapi pemeliharaan adalah untuk mencegah relaps dan menekan aktivitas penyakit, mencegah progresifitas ke arah penyakit ginjal kronis dan mencegah efek samping pengobatan yang lama.

a. Kortikosteroid, tetap merupakan komponen utama dalam terapi pemeliharaan nefritis lupus, dan tidak ada studi klinis yang tidak memakai/menggunakan steroid dalam terapi pemeliharaan. Dosis kortikosteroid dipertahankan sem nimal mungkin, yang dengan dosis tersebut aktivitas lupus tetap terkontrol

b. Siklofosfamid, diberikan dengan dosis 0.75 gram iv setiap 3 bulan sampai 2 tahun

Saat ini pemakaian siklofosfamid >3-6 bulang sebaiknya dihindari karena efek siklofosfamid seperti alopesia, sistitis hemoragika, kanker kandung kencing, kerusakan gonad dan menopause yang lebih awal.[21]

c. Mikofenolat mofetil, dosis diberikan sebanyak 1-2 gram sehari sekurang-kurangnya 2 tahun

d. Azatioprin, diberikan dengan dosis 2 mg/kg/hari sekurang-kurangnya 2 tahun

Penggunaan azatioprin selama kehamilan, lebih aman dibandingkan dengan penggunaan imunosupresan lainnya

e. Siklosporin, diberikan dengan dosis 2-2.5 mg/kg/hari, selama 2 tahun

f. Rituximab, sebagai terapi aditif pada penggunaan dengan MMF atau siklofosfamid intravena

g. Abatacept, suatu modulator selektif sel T

h. Belimumab, suatu antibodi monoklonal yang mengikat stimulator limfosit B soluble

i. ACTH, merupakan pilihan terapi yang potensial terutama pada nefritis lupus klas V.[21]

Untuk mengurangi efek samping siklofosfamid yang mungkin terjadi pada pemberian untuk waktu yang lama, beberapa penelitian menganjurkan pemberian Azatioprin atau mikofenolat mofetil setelah induksi dengan siklofosfamid.[21,22]

Nefritis Lupus Klas V

- Bila pada hasil biopsi ginjal didapatkan tipe campuran NL Klas V dengan Klas III atau Klas IV, maka terapi diberikan sesuai untuk terapi NL Klas III dan IV
- Pada NL Klas V diberikan prednison dengan dosis 1 mg/kg/hari selama 6-12 minggu. Prednison kemudian diturunkan menjadi 10-15 mg/hari selama 1-2 tahun. Beberapa penelitian mengkombinasikan prednison dengan siklosporin, klorambusil, azatioprin, atau mikofenolat mofetil.

Pengobatan optimal untuk NL Klas V belum jelas, perjalanan klinis dan prognosis sangat bervariasi, meskipun dari beberapa penelitian pengunaan MMF untuk terapi induksi dan pemeliharaan banyak dilaporkan.

Nefritis Lupus Klas VI

Pengobatan lebih ditujukan pada manifestasi ekstra renal. Untuk memperlambat penurunan fungsi ginjal dilakukan terapi suportif seperti restriksi protein, pengobatan hipertensi, pengikat fosfor, dan vitamin D.

PENGOBATAN UMUM PADA NL

- Restriksi protein 0.6-0.8 gram/kgBB/hari bila sudah terdapat gangguan fungsi ginjal
- Pemberian ACE-i dan ARB untuk mengurangi proteinuri
- Mengontrol faktor-faktor risiko dan efek samping obat
  - Dislipidemia, dianjurkan pemberian statin
  - Hipertensi, dengan ACE-I atau ARB sebagai pilihan utama dengan target TD <130/80 mmHg
  - Sindrom antifosfolipid, diberikan golongan aspirin

- Pemberian vitamin D
- Kontol gula darah, dengan mempertahankan HbAIC <7%

MONITORING RESPONS PENGOBATAN

Terapi yang efektif dihubungkan dengan menurunnya manifestasi inflamasi, berkurangnya gejala ekstra renal, membaiknya kadar C3, C4 dan titer anti-ds-DNA. Untuk kelainan ginjalnya sendiri akan didapatkan berkurangnya aktivitas sedimen urin, membaiknya kadar kreatinin plasma, dan berkurangnya proteinuri.

PROGNOSIS

Pada nefritis lupus klas I dan II hampir tidak terjadi penurunan fungsi ginjal yang bermakna sehingga secara nefrologis kelompok ini memiliki prognosis yang baik. Nefritis lupus klas III dan IV hampir seluruhnya akan menimbulkan penurunan fungsi ginjal. Pada nefritis lupus klas III yang keterlibatan glomerulus <50% akan memberikan prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang keterlibatan glomerulusnya >50%, dimana prognosis kelompok ini menyerupai prognosis nefritis lupus klas IV yaitu buruk. Nefritis lupus klas V memiliki prognosis yang cukup baik sama dengan nefropati membranosa primer, sebagian kecil akan menimbulkan sindrom nefrotik yang berat.

KESIMPULAN

1. Nefritis lupus merupakan salah satu komplikasi yang cukup sering dijumpai pada LES.
2. Kelainan histopatologi yang didapatkan dari biopsi ginjal menentukan pilihan pengobatan.
3. Dalam pengobatan NL perlu dilakukan pemeriksaan klinis dan laboratorik secara berkala untuk melihat keberhasilan pengobatan.
4. Perlu pemantauan efek samping obat-obat yang dipakai dalam pengobatan nefritis lupus karena jangka waktu pengobatan relatif lama

REFERENSI

1. Wallace DJ, Hann BH, Klipel JH. Lupus Nephritis. In: Daniel JW, Bevra HH (ed), Dubois Lupus Erythematosus, 5th edition. Baltimore; William-Wilkins, 1996: 1053-1065
2. Kashgarian M. Lupus Nephritis. Pathology, Pathogenesis, Clinical Correlations, and Prognosis. In: Daniel JW, Bevra HH (ed), Dubois Lupus Erythematosus, 5th edition. Baltimore; William-Wilkins, 1996:1037-1051
3. Cameron JS. Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol 1999;10:413-424
4. Mok CC, Lan CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol 2003; 56: 481-490.
5. Schur PH, Falk RJ, Appel GB. Overview of therapy and prognosis of Lupus Nephritis. Up to Date 2008, version 16.3
6. Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. Kidney Int 2000; 57: 258-264
7. Rose BD, Appel GB, Schur PH. Types of renal disease in systemic lupus erythematosus. Up to Date 2009, version 17.1
8. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. Kidney Int 2006; 70: 1403-1412
9. Austin III HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: countribution of clinical and histologic data. Kidney Int 1994; 45: 544-550
10. Cortes-Hernandes J, Ordi-Ros J, Iabrador M et al. Antihisto and anti-double stranded deoxyribonuclecic acid antibodies are associated with renal disease in SLE. Am J Med 2004; 116: 165-170
11. Schur PH. Antibodies to DNA, Sm and RNP. Up to Date 2009, version 17.1
12. Tsoko GC. Exploring complement activation to develop biomarkers for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2004; 50: 3404-3407
13. Weening JJ, D'Agati VG, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus systemic revisited. Kidney Int 2004; 65: 521-530
14. Schur PH, Falk RJ, Appel GB. Therapy of diffuse or severe focal proliferative or severe membranous lupus nephritis. Up to Date 2009, version 17.1
15. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughn EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet, 1992; 340: 741-745
16. Gourley MF, Austin III HA, Scott D et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 549-557
17. Chan TM, Li FK, Tang CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong - Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1156-1162
18. Chan TM, Tse KC, Tang CS et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1076-1084
19. Walsh M, James M, Jayne D et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 968-975
20. Grootscholtan C, Ligtenberg G, Hogen EC et al. Azathioprine/ methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nehpritis. A randomized controlled trial. Kidney Int 2006; 70: 732-742
21. Bomback AS, Appel G. Updates on the treatment of lupus nephritis. JASN 2010;21;2025-2035
22. Houssian FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 2002: 46: 2121-2131
23. Contreras G, Pardo V, Leclerg B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004; 350: 971-980

442

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN NEURO-PSIKIATRI SISTEMIK LUPUS ERITEMATOSUS

Linda Kurniaty Wijaya

PENDAHULUAN

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis yang belum diketahui etiologinya dengan manifestasi klinis beragam, termasuk manifestasinya neuropsikiatri.

Neuropsikiatri Sistemik Lupus Eritematosus (NPSLE) adalah sindrom neurologi sentral, perifer, sistem saraf autonom dan psikiatri yang terdapat pada pasien SLE dimana penyebab lainnya sudah disingkirkan. Sejak laporan pertama berupa stupor dan koma pada pasien SLE oleh Hebra dan Kaposi pada tahun 1875, banyak laporan sindrom neuropsikitari yang dilaporkan pada pasien SLE. Manifstasi ini dapat mendahului munculnya lupus atau dapat muncul pada waktu kapan saja; mereka dapat muncul pada saat SLE aktif atau pada saat tenang, juga dapat muncul sebagai kejadian neurologi yang *single* atau *multiple* pada satu individu.

Dalam literatur bahasa Inggris, manifestasi neurologi dan psikiatri SLE disebut sebagai *cental nervous system* (CNS) vasculitis, CNS lupus, neurolupus, neuropsikiatri lupus, atau lupus serebritis. Sebutan "CNS lupus" kurang tepat karena sistem saraf perifer juga dapat terlibat; sebutan "neuro-" tidak termasuk manifestasi psikiatri; dan sebutan *cerebritis* dan *vasculitis* menyatakan proses inflamasi yang tidak harus selalu ada. Sehingga sebutan "neuropsikiatri lupus" mencakup manifestasi yang luas, oleh karena itulah istilah ini digunakan.

Manifestasi neurologi dan psikiatri muncul pada 10-80% pasien SLE baik pada saat diagnosis baru ditegakkan atau muncul dalam perjalanan penyakitnya. Bervariasinya prevalensi ini dikarenakan berbedanya kriteria yang digunakan untuk menegakkan masalah neuropsikiatri ini. *The American College of Rheumatology* (ACR) telah membuat formula definisi, standard pelaporan dan rekomendasi pemeriksaaan untuk sindrom neuropsikiatri SLE ini. Definisi selengkapnya dapat dilihat pada alamat internet: www. Rheumatology.org/publications/ar/1999/aprilappendix.asp?aud=mem.

Berdasarkan definisi dari *American College of Rheumato-logy,* manifestasi neurologi dan psikiatri pada pasien SLE, mulai dari prevalensi yang paling sering sampai sedikit adalah disfungsi kognitif, sakit kepala, gangguan suasana hati, penyakit cerebrovaskular, kejang, polineuropati, ansietas dan psikosis. Meningkatnya simptom neuropsikiatri ini dikarenakan karena lebih baiknya pemeriksaan dan meningkatnya kewaspadaan dokter.

Oleh karena banyaknya manifestasi neuro-psikiatri yang dilaporkan pada pasien SLE, tentu tidaklah hanya satu mekanisme patogenesis yang terjadi. Kejadian NPSLE dapat disebabkan karena manifestasi primer dari lupus, komplikasi sekunder dari penyakit atau pengobatan seperti hipertensi, infeksi, atau kejadian yang bersamaan tetapi tidak ada hubungannya dengan lupus. Manifestasi primer NPSLE merupakan campuran dari mekanisme patogenesis abnormalitas vaskular, autoantibodi dan produksi lokal mediator inflamasi.

Penelitian menunjukkan 50-78 persen epidose neurologi disebabkan oleh faktor sekunder, yaitu:

- infeksi, berhubungan dengan terapi imunosupresi.
- komplikasi metabolik karena gagal organ, seperti uremia
- hipertensi
- Efek toksik terapi (misal: kortikosteroid)

Tabel 1. Sindrom Neuropsikiatri pada *Sistemic Lupus Erithematosus* (NPSLE) Seperti yang Dijabarkan oleh *American College Of Rheumatology* Nomenklatur

Sindrom NPSLE yang berhubungan dengan keterlibatan sistem saraf pusat

Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease (stroke, transient ischemic attack, cerebral sinus trombosis)
Demyelinating syndrome
Headache (tension, migrain)
Movement disorder (chorea)
Myelopathy
Seizure disorders
Acute confusional state (delirium)
Anxiety disorder
Cognitive dysfunction (mild to severe cognitive disorder, dementia)
Mood disorders
Psychosis

Sindrom NPSLE yang berhubungan dengan keterlibatan sistem saraf perifer

Guillain-Barre syndrome
Autonomic disorder
Mononeuropathy (single/multiplex)
Myasthenia gravis
Neuropathy (cranial)
Plexopathy
Polyneuropathy

Dikutip dari *American College of Rheumatology Case Definitions (1999, Arthritis & Rheumatism 42:599-608)*

PATOFISIOLOGI KETERLIBATAN SISTEM SARAF

SLE dapat mempengaruhi sistem saraf pada bermacam-macam tingkatan, dengan neuropatologi yang berbeda. Identifikasi patofisiologi ini, dapat membantu membuka kemungkinan mekanisme dari *immune-mediated* gangguan neuropsikiatri dan membantu pengobatan yang lebih akurat dan efektif.

VASKULOPATI

Keterlibatan sistem saraf pada SLE, awalnya dipikirkan karena vaskulitis. Tetapi ternyata, kejadian vaskulits yang murni jarang pada pasien SLE dengan simtom neurologi. Banyak pasien memiliki vaskulopati sehingga menyebabkan terjadi kerusakan langsung dan dapat berefek ter-hadap sawar darah otak, sehingga menyebabkan antibodi masuk ke dalam sistem saraf. Vaskulopati ini ditandai dengan sedikit sampai banyaknya akumulasi sel mononuklir pada perivascular, tanpa terjadinya kerusakan (nekrosis fibrinoid) dari pembuluh darah. Dapat terjadi infark kecil karena oklusi luminal. Patogenesis vaskulopati dan vaskulitis tidak diketahui secara pasti. Autoantibodi tertentu telah dihubungkan dengan beberapa aspek dari lupus CNS, tetapi tidak dengan pembuluh darahnya sendiri.

Antibodi antifosfolipid mempunyai peranan pada vaskulopati pada beberapa pasien, dimana dihubungkan dengan kejadian sindrom stroke. Kejadian aterosklerosis juga berkonstribusi juga terhadap kejadian stroke pada pasien SLE. Perubahan arteri ini ditandai dengan perubahan patologi pada arteri sedang dan besar, yang ditandai dengan terdapatnya *plaque*, stenosis, dan meningkatnya ketebalan intima – media yang dapat dilihat arteri karotid atau aorta.

AUTOANTIBODI

Penelitian menunjukkan bahwa sejumlah autoantibodi pada pasien SLE berhubungan dengan keterlibatan sistem saraf.

- Anti neuronal antibodi dilaporkan pada 45 persen pasien dengan CNS lupus, kebalikan dengan pasien SLE yang tidak mempunyai keterlibatan sistem saraf ditemukan hanya sebesar 5%.
- Disfungsi kognitif dihubungkan dengan antibodi limphositotoksik
- Antifosfolipid antibodi memperlihatkan meningkatkan risiko terjadinya sindrom stroke, kejang berulang, dan berhubungan dengan meningkatnya prevalensi risiko ditemukannya *magnetic resonance imanging* (MRI) yang abnormal.
- Antibodi Antiribosomal P protein banyak dilaporkan berhubungan dengan kejadian lupus psikosis dan depresi, tetapi tidak dengan disfungsi kognitif atau distress psikologis.
- Satu penelitian menemukan tingginya kadar auto-

antibodi 50 kDa antigen yang terdapat pada plasma membrane dari sinaptic terminal otak pada 19 dari 20 pasien SLE yang memiliki keterlibatan CNS. Kadar yang rendah terdapat pada 35 persen pasien SLE tanpa keterlibatan CNS, antibodi ini tidak terceteksi pada kontrol normal.

- Reaksi silang antibodi ditemukan pada serum dan cairan serebrospinal pasien, dimana terdapat kemampuan mengikat double stranded DNA dan reseptor *excitatory N-methyl-D-aspartate.* Antibodi ini neurotoksik baik secara *in vitro* dan secara *in vivo* model tikus.

Masih belum bisa dipastikan apakah antibod yang disebutkan diatas berhubungan dengan CNS lupus karena mereka merusak sistem saraf atau merupakan suatu respons jejas pada sistem saraf.

LAINNYA

Sitokine, neuropeptide, stres oksidatif, nitrit oxide, dan keterlibatan neurotransmitter juga mempunyai konstribusi terhadap kerusakan saraf dan CNS lupus

Tabel 2. Patogenesis Neuropsikiatrik Sistemik Lupus Eritematosus

Kelainan pembuluh darah
Vaskulopati non inflamasi
Vaskulitis
Trombosis
Autoantibodi
Antibodi antineural
Antibodi antiribosom P
Antibodi antifosfolipid
Mediator Inflamasi
IL-2, -6, -8, and -10
Interferon –α
Tumor necrosis factor-α
Matrix metalloproteinase (MMP)-9

MANIFESTASI NEUROLOGI PADA SISTEMIK LUPUS ERITEMATOSUS

Manifestasi neurologi pada SLE yang sering adalah disfungsi kognitif, stroke, kejang dan neuropati perifer.

Pengobatan bervariasi, tergantung dari manifestasi. Misalnya stroke karena antibodi antifosfolipid diobati dengan antikoagulan, gangguan kognitif akan berespons dengan steroid, anti depresan, dengan/atau ansiolitik. Siklofosfamid dan plasmaferesis juga mempunyai peranan pada keadaan tertentu.

DISFUNGSI KOGNITIF

Manifestasi dari disfungsi kognitif adalah gangguan aktivitas mental (misalnya daya ingat, berpikir abstrak dan mengambil keputusan). Hal ini cukup sering didapati pada pasien SLE. Ketika tes batere neuropsikologi dilakukan untuk menilai funsi kognitif ternyata defisit ditemuka pada 20 sampai 80 persen pasien.

SINDROM STROKE

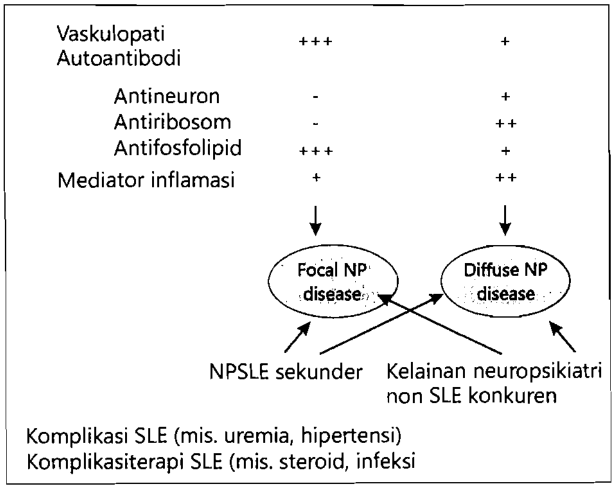
Stroke dilaporkan pada 15 persen pasien SLE.

Dari pengalaman Schur pada 120 pasien yang dilihat dari tahun 1978 dan 1985, didapati:

- Stroke sindrom pada 7 persen, baik berupa transient ischemic attack (TIA) atau infark otak ischemik.
- Kebanyakan stroke ini muncul dalam lima tahun pertama penyakit.
- Didapati stroke berulang
- Terdapat hubungan yang kuat antara kejadian sindrom stroke dengan kejadian episodik trombotik lainnya dan antibodi antifosfolipid.

Pada studi autopsi ditemukan kelainan pada pembuluh darah kecil dan besar.

PRIMARY NPSLE



Gambar 2. Faktor-faktor yang terlibat pada patogenesis neuropiskiatri (NP) sistemik lupus eriematosus (SLE)

Antibodi Antifosfolipid

Suatu laporan di literatur juga melaporkan terdapatnya hubungan yang sangat bermakna antara antibodiantifosfolipid dengan dengan stroke pada pasien SLE. West melakukan evaluasi terhadap 96 pasien SLE dengan manifestasi CNS (stroke primer, *transient ischemic attack*, dan kejang) dimana tidak ada penyebab lain selain SLE. Antibodi antifosfolipid ditemukan pada 55 persen dan 20 persen pada kontrol group SLE tanpa keterlibatan CNS atau tromboembolik. Hanya kira-kira setengah dari pasien ini yang terbukti lupusnya aktif pada saat muncul keterlibatan CNS. Antibodi antifosfolipid ini berhubungan dengan terdapatnya intensitas yang tinggi yang kecil pada lapisan putih pada MRI hal ini menunjukkan vaskulopati. Kehadiran kombinasi antibodi aPL; anti-kardiolipin/beta2-gliko-protein I dan *antiphosphatidyl-serine*/antibodi protrombin mempunyai hubungan yang sangat kuat dengan infark serebral dibandingkan dengan hanya lupus antikoagulan saja yang positif. Selanjutnya kombinasi dari antibodi ini secara *in vitro* menghasilkan aktifasi trombosit, dimana dapat berkonstribusi pada keadaan hipercoagulasi.

SUBTIPE STROKE LAINNYA

Selain antibodi antifosfolipid, sindrom stroke pada pasien SLE juga mempunyai penyebab lainnya. Misalnya hipertensi dan aterosklerosis yang terjadi lebih cepat, keduanya berhubungan dengan pemakaian terapi steroid jangka panjang merupakan suatu faktor risiko stroke yang sering. Meningkatnya kadar plasma homosistein juga diidentifikasikan sebagai salah satu faktor risiko stroke dan kejadian tromboemboli lainnya pada pasien SLE. Infeksi, vaskulitis, penyakit jantung katup, emboli, dan/atau trombosis dapat berefek terhadap pembuluh darah besar atau kecil, dimana mengakibatkan penyumbatan pembuluh darah besar dan infark atau TIA. Stroke hemmorhagic karena perdarahan intraserebral atau sub-arachnoid juga dapat muncul. SLE merupakan faktor risiko untuk terjadinya semua subtipe stroke, kecuali perdarahan subarachnoid.

Pengobatan

Terapi antikoagulan jangka panjang dengan warfarin atau aspirin diindikasikan pada sebagian pesar pasien dengan sindrom stroke karena antibodi antifosfolipid atau trombosis begitu mereka stabil dan tidak ada bukti hemorrhagik.

Pemberian antikoagulan warfarin atau aspirin harus dipertimbangkan dalam pencegahan stroke setelah serangannya.

Meskipun belum ada pendekatan yang optimal terhadap pengobatan stroke nonhemoragik pada pasien SLE, dan menyadari akan pentingnya melakukan penilaian akan risiko dan benefit pasien maka Schur merekomendasikan:

- Pada pasien SLE dengan ischemik stroke dimana tidak terdapatnya faktor risiko lainnya (misalnya tidak ada atrial fibrilasi, tidak ada vegetasi dengan pemeriksaan ekokardiogarfi, tidak ada arterial stenosis ekstrakranial yang signifikan, tidak ada antibodi antifosfolipid) dan MRI memperlihatkan trombosis pada pembuluh darah kecil, direkomenasikan untuk memberikan dosis kecil aspirin (81 mg/hari)
- Untuk pasien SLE dengan kadar antibodi antifosfolipid moderate atau tinggi, direkomendasikan memberikan antikoagulan warfarin dengan target INR 2 sampai 3

Pemberian glukokortikoid dan pertimbangan siklofofamid bisa diberikan bila terdapat aktivitas lupus yang meningkat kembali (termasuk vaskulitis aktif). Sebaliknya steroid tidak diberikan pada pasien dengan stroke dan antibodi antifosfolipid tanpa adanya bukti lupus aktif. Pemberian steroid biasanya tidak efektif dalam hal in .

KEJANG

Kejang terdapat pada 10-20 persen pasien SLE. Kejang yang terjadi dapat berupa kejang umum dan parsial. Selanjutnya dapat kompleks (epilepsi lobus temporal) atau simpel (fokal epilepsi). Kejang dapat merupakan manifestasi awal lupus atau dapat muncul dalam perjalanan penyakitnya.

Penyebab dari kejang bervariasi, dapat diakibatkan oleh episode akut inflamasi atau kerusakan CNS yang lama terjadi parut. Faktor lainnya yang dapat berkonstribusi termasuk antibodi antifosfolipid, gangguan metabolik (seperti uremia), hipertensi, infeksi, tumor, trauma kepala, stroke, penghentian pengobatan yang tiba-tiba, vaskulopati atau efek toksik obat (misalnya dosis tinggi antimalaria, nitrogen mustard)

Risiko terjadinya kejang berhubungan dengan anti-50kDA, anti-Sm, dan antibodi antifosfolipid. Faktor risiko lainnya termasuk bersamaan dengan simptom neuro-psikiatri dan bukti aktivitas penyakit yang tinggi. Kejang berulang lebih sering terdapat pada mereka dengan antibodi antifosfolipid, riwayat stroke, komplikasi neurologi SLE lainnya dan aktivitas penyakit yang tinggi.

Terdapatnya kejang focal dengan etiologi yang tidak jelas, negatif angiogram, CT dan MRI dapat disebabkan oleh vaskulopati. Vasculitis saja jarang menimbulkan kejang. Schur dkk telah melihat baik kejang umum ataupun kejang partial pada 25 persen pasien SLE. Kejang kompleks parsial lebih sering ditemukan daripada kejang umum primer, kemudian menjadi lebih lebih sering pada pasien dengan lupus nefritis dan hipertensi. Kejang kompleks parsial lebih sering ditemukan sebagai manifestasi awal dari SLE dan berkorelasi kuat dengan munculnya psikosis (ditandai dengan ide paranoid) dan fokal elektroensefalografi abnormal, terutama pada lobus temporalis.

Pengobatan

Belum ada penelitian *randomized clinical trials* yang secara khusus melakukan penelitian pengobatan terhadap kejang pada pasien SLE. Bermacam-macam pengobatan antikonvulsan bisa diberikan tergantung dari tipe kejang. Evaluasi dan penatalaksanaan kejang pada SLE tidak berbeda dengan keadaan kejang lainnya.

Kejang umum biasanya ditatalaksana dengan phenitoin dan barbiturat.

Kejang parsial komplek dan psikosis berhubungan dengan kejang lebih baik diobati dengan karbamazepin, clonazepam, asam valproat dan gabapentin.

Adanya laporan tentang obat yang mencetuskan SLE, yang mana salah satu obatnya adalah obat antikonvulsan (seperti phenitoin, carbamazepin), tetapi apabila kejang merupakan pertanda awal dari SLE, maka pemberian obat ini tidak perlu kita hindari. Bila kejang muncul sebagai kejadian akut secara bersamaan muncul tanda-tanda aktif, pengobatan steroid (prednison 1 mg/kg per hari dalam dosis terbagi) dapat diberikan untuk pencegahan menjadi fokus permanen epileptik.

SAKIT KEPALA

Sakit kepala cukup sering terdapat pada pasien SLE, tetapi tidak terdapat hubungan sebab akibat. Analisa yang dilakukan dari data penelitian kontrol dan tidak terkontrol, yang menggunakan kriteria diagnosis *International Headche Society* (IHS), menemukan 57,1 persen sakit kepala pada pasien SLE (37,1 persen migren, 23,5 persen tension) tetapi prevalensi dari semua tipe sakit kepala tidak berbeda dengan kontrol. Meskipun migren dan sakit kepala *tension* sering ditemukan, penyebab jarang lainnya juga perlu dipertimbangkan sebagai diagnosis banding. Gangguan organik harus dipertimbangkan bila datangnya tiba-tiba dimana sebelumnya pasien tidak ada keluhan sakit kepala, berhubungan dengan perubahan neurologi, atau perubahan personaliti. Pengobatan sakit kepala pada pasien SLE tidak berbeda dengan pasien yang tidak menderita lupus kecuali bila didapati manifestasi CNS lupus lainnya.

NEUROPATI

Kira-kira 10 sampai 15 persen pasien SLE memiliki neuropati periferal yang diakibatkan vaskulopati pada arteri kecil yang menyuplai saraf terkena. Neuropati autonomi juga terjadi pada beberapa pasien, seperti pada gastrointestinal, saluran kemih, kardiak, pupillary atau berkeringat yang abnormal.

Neuropati periferal karena SLE biasanya asimmetri, ringan, bisa melibatkan lebih dari satu saraf (polineuropati atau mononeuritis multipleks) dan dampak terhadap saraf sensori lebih banyak dari saraf motorik. Presentasi dapat berupa bilateral (tetapi tidak murni simetris) parestesia dan kebas pada jari-jari yang sering memberat pada malam hari. Serabut halus neuropati dapat muncul pada SLE, mengakibatkan perasaan sakit dimana tidak terdapat abnormalitas dari studi konduksi saraf atau perubahan refleks. Hal ini dapat terjadi bersama atau tanpa polineuropati serabut saraf besar.

Kebalikan dengan kejang biasanya neuropati periferal tidak muncul pada awal penyakit SLE.

Pengobatan

Neuropati bisanya berespon baik dengan kortikosteroid dalam dosis yang agak tinggi (prednison 30 sampai 60 mg/hari), walaupuan tidak semua pasien menunjukkan perbaikan. Respons komplit memerlukan waktu berminggu hingga berbulan, oleh karena lambatnya regenerasi saraf. Bila nyeri dan parestesia yang tidak tertahankan lagi, dan konduksi saraf abnormal, glucocorticoid (contohnya prednison 1 mg/kg perhari) dengan gabapentin (dosis awal 100 mg tiga kali sehari) atau dosis rendah antidepresan trisiklik misalnya amitriptilin (dosis awal 25 mg/hari) dapat diberi.

MANIFESTASI PSIKIATRI PADA SISTEMIK LUPUS ERITEMATOSUS

Manifestasi psikiatri karena CNS lupus juga ditegakkan berdasarkan diagnosis eksklusi; semua penyebab seperti infeksi, gangguan elektrolit, gagal ginjal, efek obat, massa, emboli arteri, dan gangguan psikiatri primer (gangguan bipolar, stress disorder berat karena penyakit yang kronik dan mengancam nyawa) harus dipertimbangkan. Biasanya episode akut psikiatri muncul dalam dua tahun pertama SLE.

Beberapa peneliti mendapatkan hubungan yang kuat antara munculnya sindrom otak organik dengan antibodi antineuronal. Juga hubungan antara antibodi antiribosomal P dengan kejadian lupus psikosis dan depresi. Defek kognitif dapat berhubungan dengan antibodi antineuronal atau antibodi antifosfolipid.

Proses fungsional (psikologis) dipikirkan bila pasien terdapat defek kognitif dengan antibodi negatif, MRI dan EEG normal, pada pemeriksaan psikometri tidak terdapat gangguan organik.

GANGGUAN PSIKIATRI PRIMER

Psikosis, defek kognitif dan dimensia merupakan gangguan psikiatri primer yang terdapat pada pasien dengan CNA lupus.

PSIKOSIS

Psikosis organik muncul kira-kira dalam 5% pasien SLE, dan biasanya terdapat dalam tahun pertama diagnosis. Ward menemukan 61% kejadian psikosis primer pada 36 pasien SLE dengan kejadian psikosis primer dalam tahun pertama sejak diagnosis SLE ditegakkan. Episode ulangan muncul pada 10 pasien dengan median delapan bulan setelah serangan pertama.

Psikosis ditandai dengan terdapatnya gangguan berpikir yang aneh sering muncul dilusi dan halusinasi. Pada beberapa pasien juga dapat muncul delirium yang berfluktuasi, atau kesadaran yang berkabut, yang biasanya muncul pada malam hari. Gejala lain yang biasanya menyertai adalah susah untuk memusatkan perhatian, gampang terganggu perhatian, misinterpretasi terhadap sekitarnya, agitasi atau bertingkah laku seperti mau perang.

Simtom ini dapat diakibatkan karena terapi kortikosteroid atau yang lebih sering oleh CNS lupus.

Pengobatan

Psikosis karena organik pada SLE yang aktif, biasanya akan berespon terhadap steroid. Pengobatan harus diberikan segera untuk mencegah kerusakan yang permanen. Prednison (1 sampai 2 mg/kg perhari) diberi dalam beberapa minggu dalam dosis terbagi memberikan hasil yang cukup baik. Bila tidak ada kemajuan yang dapat diberikan pemberian terapi sitotoksik (misalnya pulse siklofosfamid). Neuwelt pada suatu studi melakukan evaluasi terhadap 31 pasien neuropsikiatri lupus berat yang gagal dengan terapi kortikosteroid sebelumnya, pada beberapa kasus juga sudah ada yang mendapat sitotoksik oral. Pasien-pasien ini kemudian diobati dengan pulse siklofosfamide intravena dan, pada delapan pasien dilakukan plasmaferesis. Kemajuan yang besar dilihat pada 61 persen dan kemajuan parsial terdapat pada 29 persen. Pada pengobatan kelanjutan azathioprine dapat dipertimbangkan. sebagai suatu terapi yang efektif dan aman.

Pengobatan dengan obat antipsikotik (misalnya haloperidol), dukungan aktif dari keluargan dan paramedis juga diperlukan dalam penatalaksanaannya.

DEFEK KOGNITIF

Defek kognitif adalah sindrom mental organik yang ditandai oleh kombinasi simptom berikut ini: gangguan daya ingat jangka pendek ataupun jangka panjang; gangguan dalam mengambil keputusan, berpikir abstrak, aphasia, apraxia, agnosia, dan perubahan personaliti. Defek kognitif ditemukan cukup sering pada pasien SLE, dengan insidensi bervariasi dari 21 persen samapai 80 persen pada studi dengan menggunakan test seperti *Stanford-Binet Intelligence test, the Wechler Adult Intelligence Scale, The Complex Attention Task* dan *Pattern Comparison Task.*

Pengobatan

Pengobatan dilakukan berdasarkan etiologi dan abnormalitas kognitifnya. Bila hal dipikirkan karena steroid pertimbangkan untuk mengurangi dosis sterid atau menghentikan pengobatan dengan steroid. Bila hal ini berhubungan dengan antibodi antifosfolipid, pemberian antikoagulan diberikan. Bila berhubungan dengan antibodi antineuronal, makan pemberian steroid (0,5 mg/kg untuk beberapa minggu) bermanfaat. Latihan kognitif dengan menggunakan kombinasi fungsi strategi training dan dukungan psikososial dapat efektif untuk pasien yang yang memiliki simptom yang menetap.

Pemakaian aspirin dapat membantu mencegah penurunan kognitif, terutama untuk pasien yang lebih tua. Pemberian aspirin juga dipertimbangkan untuk diberikan sebagai pencegahan kejadian kardiovaskular.

DIMENSIA

Dimensia ditandai oleh disfungsi kognitif yang berat, terdapat gangguan daya ingat, berpikir abstrak dan penurunan kemampuan melakukan pekerjaan yang simpel;. Pasien juga terdapat gangguan mengambil keputusan atau mengontrol keinginan.Sindrom ini pada pasien lupus dapat merefleksikan multipel stroke iskemik kecil yang disebabkan oleh antibodi antifosfolipid.

MANIFESTASI PSIKIATRI LAIN

Mesk pun depresi, ansietas dan kelakukan manik biasanya merefleksikan keterlibatan organik, simptom ini lebih menunjukkan keadaan fungsional. Perbedaan antara kelainan berupa organik atau fungsional adalah berdasarkan testing fungsional, yang diikuti dengan pemeriksaan CT *scan, magnetic resonance imaging,* SPECT *scans*, evoked potensial, elektroensefalogram, analisa cairan serebrospinal, dan interview psikiatri bila pemeriksaan awal tidak jelas/ meragukan.

Gejala psikologis spesifik yang dapat muncul adalah fobia, depresi, ansietas, mania, parestesi, sakit kepala, *mood swings*, agorafobi (dengan atau tanpa panik), fobia sosial, penyalahgunaan alkohol, problem kognitif seperti susah berkonsentrasi, gangguan memori, dan kesulitan mencari kata atau orientasi tempat. Pola individual yang muncul ini biasanya merupakan refleksi mekanisme koping yang digunakan untuk menghadapi stress karena penyakit kronis.

DEPRESI

Gejala psikologi yang juga banyak ditemukan pada pasien SLE adalah depresi. Gejala depresi ini biasanya mulai secara akut. Depresi ini merefleksikan reaksi pasien terhadap penyakit kronis dan keterbatasan gaya hidup yang harus dijalani, termasuk kesulitan dengan kehamilan, kelelahan, keterbatasan dengan paparan sinar matahari, dan pemakaian obat-obatan jangka panjang. Pada beberapa kasus juga didasari dengan kelainan organik. Pada beberapa pasien depresi, didapati peningkatan beberapa antibodi atau juga mempunyai penyakit penyerta.

Terdapat hubungan yang dilaporkan antara depresi yang berat dengan antibodi antiribosomal P, tetapi tidak dengan antibodi lainnya. Peningkayan kadar antibodi antiribosomal P protein ditemukan pada 70 sampai 80 persen pasien ini.

Kebanyakan pasien membaik dalam waktu satu tahun dengan bantuan keluarga, teman, dakter dan profesi lainnya. Banyak pasien yang memasukkan depresi ke dalam personalitinya, akhirnya menimbulkan banyak keluhan psikosomatis, seperti insomnia, anoreksia, konstipasi, mialgia, artralgia, dan fatiq. Selanjutnya pasien juga dapat berkembang menjadi psikotik, seperti menjadi putus asa, hilang harapan, bahkan tindakan untuk bunuh diri, intervensi psikiatri perlu segera diberikan pada keadaan seperti ini.

ANSIETAS

Setelah diagnosis SLE ditegakkan atau setelah eksaserbasi akut, bebrapa pasien menunjukkan gejala ansietas, atau dapat juga disertai dengan depresi. Pasien dapat menjadi cemas akan konsekuensi yang akan dia hadapi dalam hidupnya, seperti ketidakmampuan , ketergantungan, kehilangan pekerjaan, isolasi sosial atau bahkan kematian.

Ansietas dapat bermanifestasi sebagai palpitasi, diare, berkeringat, hiperventilasi, merasa pusing, susah dalam berbicara, mengingat atau berkata, ketakutan menjadi gila, atau sakit kepala. Keadaan ini dapat memburuk menjadi berkelakuan obsessif kompulsif, phobia, hipokondriasis, gangguan tidur, berkurangnya interaksi dan kontak sosial.

MANIFESTASI PSIKIATRI LAINNYA

Beberapa pasien berkembang menjadi berkelakukan manik organik *personality disorder*. Ditandai dengan meningkatnya energi dan aktivitas, iritabilitas dan tidur berkurang. Kelakukan ini juga bisa diakibatkan oleh dosis tinggi steroid atau oleh macam-macam sebab lain seperti yang dibahas diatas.

DIGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN NEUROPSIKIATRI SISTEMIK LUPUS ERITEMATOSUS

Langkah pertama penatalaksanaan pasien SLE yang datang dengan kejadian neuropsikiatri (NP) adalah menentukan apakah kejadian ini berhubungan dengan SLE, komplikasi dari penyakit atau terapi, atau ia merupakan suatu kejadian yang terjadi secara kebetulan bersama dengan penyakitnya. Hal ini tercapai melalui proses ekslusi, tidak terdapat diagnostik baku emas untuk pemeriksaan manifestasi neuropsikiatri yang terdapat pada SLE. Oleh karenanya diagnosis yang betul adalah melalui analisis yang cermat dari klinis, laboratorium, dan pencitraan berdasarkan kasus perkasus.

Penilaian cairan serebrospinal sebaiknya dilakukan terutama untuk menyingkirkan penyebab infeksi. Analisa autoantibodi, sitokin dan biomarker kerusakan neurologi cairan serebrospinal masih dalam area penelitian. Dalam hal pemeriksaan autoantibodi, antibodi antifosfolipid menunjukkan nilai diagnostik yang paling tinggi. Pemeriksaan neuroimanging sebaiknya termasuk modalitas penilaian struktur otak dan penilaian fungsi otak.

Penatalaksanaan pasien memerlukan penyesuaian tergantung dari keadaan pasien. Bila diagnosis NPSLE

Tabel 3. Penatalaksanaan Kejadian Neuropsikiatri pada Pasien Sistemik Lupus Eritematosus

Diagnosis NPSLE sudah tegak
Tentukan faktor pemberatnya
Hipertensi
Infeksi
Gangguan metabolik
Terapi simptomatik
Antikonvulsan
Psikotropik
Ansiolitik
Immunosuppresan
Kortikosteroid
Azathioprine
Cyclophosphamide
Deplesi B-Lymphosit
Antikoagulan
Heparin
Warfarin

sudah ditegakkan, langkah pertama adalah menentukan dan mengobati faktor-faktor yang memperberatnya seperti hipertensi, infeksi dan gangguan metabolik. Pengobatan simptomatik, misalnya dengan antikonvulsan, antidepresan, dan pengobatan antipsikotik perlu dipertimbangkan bila diperlukan. Terapi imunosupresan dengan kortikosteroid dosis tinggi, siklofosfamid dan azathioprine telah dipakai banyak untuk pengobatan manifestasi NPSLE. Pengobatan imunosupresi terhadap target seperti deplesi B limfosit menggunakan anti-CD 20 yang digunakan sendiri atau kombinasi dengan siklofosfamid menjanjikan, akan tetapi masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Antikoagulan sangat diperlukan untuk penyakit fokal bila terdapat antifosfolipid antibodi dan pengobatan ini bisa seumur hidup.

KESIMPULAN

Keterlibatan sistem saraf pada pasien SLE memiliki spektrum yang luas baik dari neurologi maupun gambaran psikiatri yang beratribusi pada manifestasi primer SLE, komplikasi penyakit atau terapi atau keadaan yang bersamaan. ACR nomenklatur dan definisi kasus membuat dasar klasifikasi dan katergori penyakit neuropsikiatri lupus yang standar untuk dapat digunakan sebagai studi klinis NP-SLE. Etiologi NP primer adalah multifaktor termasuk injuri vaskular pembuluh darah intracranial, autoantibodi terhadap antigen neuronal, ribosom dan fosfolipid, sitokin intrakranial dan keterlibatan mediator inflamasi lainnya. Oleh karena tidak terdapat pemeriksaan diagnosis baku emas untuk diagnosis NPSLE, maka diperlukan beberapa pemeriksaan untuk menentukan diagnosis klinis dan beratnya penyakit. Kemajuan teknologi telah menempatkan MRI ke tempat yang menjanjikan. Penatalaksanaan adalah menggunaan terapi immunosupresi, pengobatan simptomatik dan pengobatan terhadap faktor non SLE.

REFERENSI

1. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). Best Practise&Research Clinical Rheumatology. 2002;16:2; 229-44
2. Hanly J G. Neuropsychiatric Lupus. Rheum Dis Clin N Am 2005; 31: 273-98
3. ACR AD HOC Committee On Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions For Neuropsychiatric Lupus Syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42:599-608
4. Brey RL, Holliday SL, Saklad Ar, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardizes definitions. Neurology 2002; 58: 1214-20
5. Ainila H, Loukkola MA, Peltola J. Et al. The Prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology 2001;57:496-500
6. Schur PH, Khoshbin S. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. Available at URL: http://www.uptodate.com
7. Schur PH, Khoshbin S. Psychiatri manifestations of systemic lupus erythematosus. Available at URL: http://www.uptodate.com
8. Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, et al. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsikiatric SLE. Am J Med. 1995; 98:32
9. Liang MH, Karlson EW. Neurologic Manifestations of Lupus. In Schur PH. The Clinical Management of Systemic Lupus Erythematosus, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher;1996:141-54
10. Rogers MP, Kelly MJ. Psychiatric Aspects of Lupus. In Schur PH. The Clinical Management of Systemic Lupus Erythematosus, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher;1996:155-73
11. Brey RL, Petri MA. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Miles to go before sleep.Neurology.2003;61:9-10
12. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, Keyser FD, Doria A. et al. Accuracy of Anti-Ribosomal P Protein Antibody Tsting For the Diagnosis of neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. An International Meta-Analysis. Ann Rheum Dis2006;54:312-24
13. Fragoso-loyo HE, Gerrero JS. Effect of Severe Neuropsychiatric Manifestation on Short-term Damage in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol 2007;34;1:76-80
14. West SG. Neuropsychiatric lupus. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:312.

443

KELAINAN HEMATOLOGI PADA LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Zubairi Djoerban

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (*systemic lupus erythematosus*, SLE) dapat mempengaruhi banyak organ di tubuh dan menunjukkan manifestasi klinis dan imunologis dengan spektrum yang luas. Kelainan hematologi seringkali ditemukan pada SLE. Anemia dan trombositopenia, kelainan hematologi yang sering terjadi pada perjalanan penyakit pasien SLE, biasanya bukan merupakan kondisi yang fatal, namun pada beberapa pasien dapat terjadi gangguan yang berat sehingga membutuhkan manajemen yang agresif. Leukopenia juga sering terjadi, hampir selalu merupakan limfopenia, bukan granulositopenia, kondisi ini jarang menjadi predisposisi terjadinya infeksi dan biasanya tidak membutuhkan terapi. Trombosis merupakan salah satu penyebab kematian pada pasien SLE.

Kriteria Diagnosis SLE dari ACR pada 1971 menyatakan bahwa leukopenia, trombositopenia, dan anemia hemolitik merupakan kriteria individual untuk SLE. Sementara pada revisi tahun 1982 dinyatakan bahwa kelainan hematologi dikelompokkan menjadi satu kelompok yang terdiri dari: 1) anemia hemolitik autoimun, 2) leukopenia (<4000/µl pada dua kali atau lebih pemeriksaan), 3) limfopenia (<1500/µl pada dua kali atau lebih pemeriksaan) dan 4) trombositopenia (<100.000/µl tanpa pemberian obat). Pada *Carolina Lupus Study*, dari 265 pasien SLE yang didiagnosis antara 1995 sampai 1999, frekuensi kelainan hematologi pada diagnosis awal adalah 11% anemia hemolitik, 18% leukopenia, 21% limfopenia, dan 11% trombositopenia.

Sumsum tulang menjadi target pada pasien SLE dengan sitopenia. Sebuah penelitian pada pasien-pasien SLE dengan sitopenia, yang tidak menggunakan obat imunosupresif, melaporkan gambaran sumsum tulang hiposelularitas menyeluruh (47,6%), peningkatan proliferasi retikulin (76,2%) dengan mielofibrosis pada satu pasien, dan nekrosis (19%). Plasmasitosis tampak pada 26,7% pasien dan cadangan besi menurun atau tidak ada pada 73,3% pasien.

ANEMIA

Prevalensi

Sebagian besar pasien menderita anemia pada suatu waktu di sepanjang perjalanan penyakitnya. Prevalensinya cukup tinggi, sekitar 51-98% pasien pernah menunjukkan kadar hemoglobin kurang dari 12 g/dl. Pada umumnya, yang terjadi adalah anemia derajat sedang, tetapi beberapa pasien menunjukkan anemia berat.

Etiologi

Anemia pada pasien SLE dapat merupakan penyakit imun atau non-imun. Anemia yang merupakan penyakit non-imun adalah anemia pada penyakit kronik, anemia defisiensi besi, anemia sideroblastik, anemia pada penyakit ginjal, anemia diinduksi obat, dan anemia sekunder terhadap penyakit lain (misalnya anemia sel sabit). Anemia yang diperantarai imun pada pasien SLE adalah anemia hemolitik autoimun, anemia hemolitik diinduksi obat, anemia aplastik, *pure red cell aplasia*, dan anemia pernisiosa. Voulgarelis dkk. melaporkan pada dari 132 pasien SLE, 37,1% menderita anemia pada penyakit kronik, 35,6% anemia defisiensi besi, 14,4% anemia hemolitik autoimun dan 12,9% karena penyebab lain.

Salah satu penyebab anemia pada penyakit kronik dan anemia karena sebab lainnya adalah berkurangnya produksi eritropoietin dan resistensi eritropoietin pada sel eritroid. Resistensi terhadap eritropoietin dapat terjadi karena adanya autoantibodi terhadap eritropoietin (anti-Epo). Voulgarelis melaporkan bahwa anti-Epo ditemukan pada 21% pasien SLE dengan anemia dan berhubungan bermakna dengan aktivitas penyakit. Respons peningkatan eritropoietin juga akibat penurunan hemoglobin juga tidak adekuat pada 41,2% pasien anemia hemolitik autoimun dan 42,4% pasien anemia penyakit kronik.

Anemia yang Tidak Diperantarai Imun

Anemia pada penyakit kronik merupakan jenis anemia yang paling sering ditemukan pada pasien SLE. Gambaran apus darah tepi menunjukkan sel-sel yang normositik atau normokrom. Konsentrasi besi serum menurun dan kapasitas pengikatan besi total tidak berubah atau sedikit rendah. Dijumpai pula penurunan saturasi besi pada transferin. Pemeriksaan sumsum tulang memberikan hasil yang normal dengan cadangan besi yang adekuat. Anemia berkembang dengan lambat jika tidak ada komplikasi dengan faktor lain, seperti perdarahan. Hitung retikulosit rendah bila dibandingkan dengan derajat anemianya.

Mekanisme anemia pada penyakit kronik masih sulit dimengerti. Hasil pada beberapa penelitian patogenesis artritis rematoid mengindikasikan bahwa banyak faktor yang terlibat seperti gangguan pelepasan besi oleh sistem fagositik mononuklear, besi terikat dengan protein pengikat, penurunan respons eritropoietin, dan efek supresif interleukin terhadap eritropoiesis.

Pengobatan anemia ini pada pasien SLE ditujukan pada proses penyakitnya, tidak dianjurkan pemberian terapi besi atau intervensi spesifik lainnya.

Anemia Defisiensi Besi biasanya ditemukan pada pasien SLE yang mendapat obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) atau mengalami menorrhagia. Ditemukan penurunan penggunaan besi. Radioaktivitas pada banyak organ berbeda dari normal, dengan peningkatan kadar radioaktivitas pada limpa dan hati. Peningkatan jumlah besi yang diabsorpsi tidak digunakan untuk sintesis hemoglobin melainkan untuk disimpan. Di lain pihak, *turnover* besi plasma meningkat pada sebagian besar pasien. Usia eritrosit lebih pendek tanpa adanya hemolisis. Jadi, anemia pada penyakit kronik pada pasien SLE dapat menyebabkan terjadinya aktivitas sumsum tulang yang rendah, pemendekan umur eritrosit, dan mungkin *uptake* besi yang buruk.

Anemia Sel Sabit dan SLE menunjukkan manifestasi klnik yang serupa seperti artralgia, nyeri dada, efusi pleura, kardiomegali, nefropati, strok, dan kejang. Pasien dengan hemoglobinopati sel sabit juga menunjukkan peningkatan prevalensi autoantibodi, termasuk ANA. Ko-eksistensi SLE dan anemia sel sabit telah dilaporkan, dan pada beberapa pasien SLE terlambat dikenali akibat manifestasi klinisnya yang serupa tersebut. Diduga bahwa abnormalitas pada jalur alternatif dari komplemen pada hemoglobinopati sel sabit dapat menjadi predisposisi untuk menjadi kelainan kompleks imun, termasuk SLE. Namun tidak ada bukti bahwa SLE lebih sering ditemukan pada pasien dengan hemoglobinopati sel sabit.

Anemia yang Diperantarai Imun

Anemia hemolitik autoimun, Anemia hemolitik autoimun (AHA) merupakan penyebab anemia pada 5-19% pasien SLE. Beberapa sindrom klinik terjadi, masing-masing diperantarai oleh autoantibodi (IgG atau IgM) yang berbeda yang menyerang sel darah merah. Akibatnya, sel darah merah lebih cepat dirusak sehingga jumlah berkurang di sirkulasi. Anemia hemolitik autoimun biasanya ber-kembang secara bertahap pada sebagian besar pasien, namun terkadang dapat juga berkembang cepat sehingga terjadi krisis hemolitik yang progresif.

Anemia hemolitik autoimun dapat dihubungkan dengan adanya antibodi antikardiolipin, atau dapat menjadi bagian dari sindrom antifosfolipid, yang mana dihubungkan dengan adanya antibodi antifosfolipid, trombosis, trombositopenia, dan keguguran berulang. Voulgarelis juga melaporkan adanya antibodi anti-dsDNA pada hampir semua pasien dengan AHA. Adanya AHA juga diperkirakan dapat mengidentifikasi subkelompok khusus dari pasien SLE karena adanya hubungan beberapa karakteristik serologik tersebut dengan manifestasi klinik. Kelly dkk. melaporkan bahwa terdapat bukti yang kuat keterlibatan gen rentan SLE, SLEH1, pada kelompok keluarga Afro-Amerika yang mempunyai paling tidak satu anggota keluarga dengan SLE dengan anemia hemolitik.

Kriteria ACR tidak mendefinisikan derajat keparahan anemia hemolitik. Anemia hemolitik yang berat (didefinisikan sebagai hemoglobin <8g/dl, tes Coomb positif, retikulositosis, dan penurunan hemoglobin 3 g/dl sejak pemeriksaan terakhir) mempunyai hubungan yang bermakna dengan keterlibatan organ sistemik lainnya yaitu ginjal dan susunan saraf pusat.

Klasifikasi

AHA dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe utama menurut antibodi yang terlibat dalam destruksi eritrosit dan suhu optimal dari reaktivitas antibodi pada permukaan eritrosit. AHA tipe hangat diperantarai oleh antiboi IgG di mana reaksi dapat berlangsung optimal pada suhu 37°C. AHA aglutinin dingin diperantarai oleh antibodi-komplemen IgM yang terikat optimal pada antigen eritrosit pada suhu 4°C.

AHA tipe hangat, Tipe ini merupakan jenis yang paling banyak terjadi pada pasien SLE. Sel darah merah yang dilapisi oleh antibody IgG hangat pindah ke sirkulasi, terutama oleh sekuestrasi pada limpa. Sel darah merah yang dilapisi antibodi kemudian mengalami perubahan membran, sehingga terbentuk sferosit. Penelitian yang memeriksa struktur limpa pada pasien SLE dengan AHA menemukan bahwa eritrosit dilapisi dengan IgG dan komplemen yang kemudian difagositosis secara lengkap oleh makrofag limpa, dan sebagian kecil oleh sel-sel endotelial sinus. Kebalikannya, di hati, fagositosis eritrosit tersensitisasi oleh sel Kupfer hanya terjadi sesekali. Sehingga dapat disimpulkan bahwa limpa adalah lokasi .utama destruksi eritrosit

Gejala klinis pada AHA sangat bervariasi. Gejala disebabkan karena anemianya seperti kelelahan, pusing, dan demam.Bukti adanya hemolisis, termasuk kuning dan urin seperti teh dapat ditemukan. AHA pada pasien SLE berkembang secara bertahap pada sebagian besar pasien, tetapi terkadang dapat muncul sebagai krisis hemolitik progresif yang cepat.

Kombinasi AHA hangat dan dingin, Suatu penelitian melaporkan bahwa 7% pasien AHA yang mendapat transfusi mempunyai antibodi anti eritrosit IgG hangat dan IgM dingin, kedua antibodi tersebut berkontribusi terhadap terjadinya hemolisis. Sekitar 20% pasien dari kelompok tersebut menderita SLE.

Pengobatan

Terapi medikamentosa. Kortikosteroid sistemik, 1-1,5 mg/kg prednison setiap hari, cukup efektif. Steroid diberikan secara parenteral pada pasien dengan penyakit akut dan kemudian diganti menjadi obat oral setelah keadaannya stabil dan membaik. Dosis tersebut diberikan selama 4-6 minggu dan secara bertahap diturunkan.

Pada pasien yang responsif dengan steroid, respons klinis akan terjadi dalam waktu satu minggu. Stabilisasi hematokrit terjadi dalam 30-90 hari setelah terapi dimulai.

Pasien dengan anemia hemolitik berat dan progresif cepat dapat diberikan metilprenisolon 1 g IV selama 3 hari berturut-turut, diikuti dengan dosis steroid konvensional. Hitung retikulosit dapat digunakan sebagai indikator respons terapi dan untuk mendeteksi relaps saat dosis steroid diturunkan. Hitung retikulosit yang menurun drastis dihubungkan dengan relaps proses hemolitik.

Pengobatan lainnya yang telah dilakukan adalah pemberian azatioprin 2-2,5 mg/kg dikombinasikan dengan prednison 10-20 mg/hari pada pasien-pasien yang gagal dengan pemberian prednison.

Splenektomi. Splenektomi dilakukan pada pasien dengan AHA tipe hangat idiopatik yang membutuhkan dosis pemeliharaan prednison yang tinggi (20 mg/hari atau lebih), pasien dengan relaps yang sering, atau mereka yang menunjukkan efek samping yang serius dengan terapi steroid.

Secara umum, splenektomi kurang efektif untuk AHA tipe hangat dibandingkan trombositopenia autoimun.

Transfusi. Sebaiknya transfusi darah dihindari, tidak hanya karena risiko penularan penyakit infeksi, tetapi juga karena pengamatan menunjukkan adanya isoantibodi melawan sel darah merah pada pasein SLE. Pasien yang mendapat transfusi berulang dapat membentuk isoaglutinin terhadap beberapa antigen eritrosit yang berbeda.

Sangat sedikit indikasi untuk melakukan transfusi pada pasien SLE, di antaranya aalah perdarahan masif akut, dengan kadar hemoglobin turun sampai kurang dari 6 g/dl, atau disertai dengan penyakit jantung atau iskemia serebrovaskular yang berat. Respons pasien SLE dengan anemia hemolitik autoimun terhadap kortikosteroid secara umum sangat baik, sehingga transfusi darah biasanya tidak diperlukan. Antibodi antieritrosit di sirkulasi dapat membuat uji cocok silang darah menjadi sulit.

TROMBOSITOPENIA DAN KELAINAN TROMBOSIT LAINNYA

Frekuensi dan Masalah

Trombositopenia, didefinisikan sebagai kadar trombosit di bawah 150.000/mm^3, cukup sering ditemui pada pasien SLE. Sebuah studi multisenter di Eropa melaporkan trombositopenia terjadi pada 13% pasien SLE, sementara angka di Asia menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi yaitu sekitar 30%.

Adanya trombositopenia dapat dijadikan indikator untuk memperkirakan prognosis pasien SLE. Sebuah studi kohort pada 408 pasien dengan waktu pemantauan median selama 11 tahun menyatakan bahwa adanya trombositopenia berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas yang terkait SLE sebanyak 2,36 kali.

Penelitian pada 38 keluarga yang memiliki sekurang-kurangnya 2 orang anggota keluarga dengan SLE melaporkan bahwa trombositopenia berhubungan dengan bentuk SLE familial yang berat dengan gangguan pada gen 1q22-23 dan 11p13 yang berkontribusi terhadap gambaran fenotip yang berat dan mortalitas yang tinggi.

Etiologi

Penyebab trombositopenia pada SLE dapat dibagi menjadi tiga, yaitu 1) kegagalan produksi yang disebabkan oleh pengobatan atau penyakitnya sendiri, 2) distribusi abnormal, seperti *pooling* di limpa, atau 3) destruksi besar-besaran seperti pada sindrom antifosfolipid, anemia hemolitik mikroangiopatik atau trombositopenia yang diperantarai antibodi.

Purpura Trombositopenik Imun

Purpura Trombositopenik Imun (*Immune Thrombocytopenic Purpura*, ITP) mempunyai hubungan yang khusus dengan SLE. Kedua penyakit ini umumnya mengenai perempuan muda, selain itu sebagian pasien ITP yang awalnya diduga merupakan penyakit idiopatik ternyata di kemudian hari menampakkan gambaran klasik SLE. Lebih jauh lagi, purpura trombositopenik, secara klinik dibedakan dari ITP, dapat terjadi sepanjang perjalanan penyakit SLE.

Manifestasi klinis, manifestasi klinis trombositopenia pada pasien SLE secara umum serupa dengan yang terlihat pada pasien ITP atau trombositopenia akibat penyebab lain, dan tergantung pada jumlah hitung trombosit. Saat hitung trombosit di bawah 50.000/mm^3, perdarahan spontan atau purpura dapat terjadi. Faktor lain yang mempengaruhi perdarahan spontan tersebut selain hitung trombosit adalah defek trombosit secara kualitatif dan usia trombosit. Perdarahan biasanya muncul sebagai petekie dan/atau ekimosis, terutama pada tungkai bawah, dengan adanya peningkatan tekanan kapiler. Perdarahan hidung, menorrhagia, epistaksis, dan perdarahan gusi dapat pula terjadi. Perdarahan spontan pada otak merupakan komplikasi yang ditakuti dan dapat berakibat fatal.

Pengobatan, umumnya dianjurkan terapi dengan kortikosteroid sistemik, yaitu prednison 1-1,5 mg/kg/hari. Terapi kortikosteroid ini ekuivalen dengan "splenektomi medikal" karena mencegah sekuestrasi trombosit berlapis antibodi pada limpa. Sebagian besar pasien menunjukkan perbaikan dalam 1-8 minggu.

Metilprednisolon IV dosis tinggi juga digunakan untuk trombositopenia yang berat, namun kelebihannya dibanding terapi steroid konvensional belum terbukti. Pemberian yang berulang akan mengurangi respons trombosit.

Berbeda dengan ITP idiopatik, splenektomi pada pasien SLE dengan trombositopenia yang resisten steroid tidak dianjurkan karena peningkatan risiko infeksi yang berat setelah splenektomi dan terlihat adanya manfaat efikasi pada pemberian obat-obat yang lain. Danazol dilaporkan efektif pada beberapa pasien dengan trombositopenia yang refrakter terhadap steroid, obat sitotoksik, dan/atau splenektomi. Danazol diberikan dengan dosis rata-rata 200 mg, tiga atau empat kali sehari.

Siklofosfamid IV intermiten juga efektif pada pasien SLE yang refrakter terhadap steroid atau splenektomi atau membutuhkan peningkatan dosis steroid yang tinggi.

Obat lain yang dilaporkan efektif adalah azatioprin, siklosporin, dapson, dan vinkristin. Gamma globulin IV juga efektif, namun efeknya tidak dapat bertahan lama. Seperti pada ITP idiopatik, gamma globulin paling berguna untuk pengobatan perdarahan yang mengancam jiwa atau untuk mempersiapkan pasien menjalani operasi gawat-darurat.

Purpura Trombositopenik Trombotik

Kelainan ini merupakan kelainan yang jarang terjadi pada pasien SLE, namun merupakan komplikasi yang mengancam jiwa. Kelainan ini ditandai dengan demam, disfungsi ginjal, anemia hemolitik mikroangiopatik, trombositopenia, dan kelainan neurologis.

Pengobatannya dalah dengan kortikosteroid dan infus plasma, dengan atau tanpa plasmaferesis.

Kelainan Sel Darah Putih

Leukopenia terjadi pada sekitar 18-50% pasien SLE selama perjalanan penyakit. Neutrofil dan/atau limfosit di sirkulasi dapat menurun akibat beberapa sebab. Pengobatan dengan kortikosteroid maupun imunosupresif dapat menekan jumlah limfosit absolut akibat sekuestrasi limfosit di limpa dan sumsum tulang.

Limfopenia sering terjadi pada pasien SLE dengan penyakit yang aktif dan mempunyai arti patologis yang bermakna. Limfopenia dapat terjadi tanpa leukopenia. Penyebabnya mungkin karena adanya antibodi limfositotoksik dan apoptosis limfosit.

Seperti leukopenia, limfopenia dapat disebabkan oleh faktor selain SLE sendiri. Pengobatan dengan kortikosteroid dan obat sitotoksik, infeksi, dan perawatan di rumah sakit dapat berkontribusi terhadap penurunan hitung limfosit, yang mana mungkin bukan merupakan cerminan aktivitas penyakit.

Limfopenia dapat berkembang pada stadium akut pada 84% pasien dan dihubungkan dengan peningkatan *sedimentation rate*. Saat diagnosis, limfopenia ditemukan pada 75% pasien, namun pada pemantauan selanjutnya, beberapa pasien kemudian juga mengalami limfopenia sehingga secara kumulatif 93% pasien mengalami limfopenia.

Limfopenia absolut berkorelasi dengan aktivitas penyakit. Pasien dengan hitung limfosit absolut kurang dari 1500 sel/mm^3 pada saat diagnosis menunjukkan frekuensi demam, poliartritis, dan keterlibatan susunan saraf pusat yang lebih tinggi, sementara prevalensi trombositopenia dan/atau anemia hemolitik lebih rendah.

Trombosis

Trombosis merupakan salah satu penyebab kematian pada SLE selain akibat penyakit SLE aktif, infeksi, dan keganasan. Sebuah studi kohort di Eropa pada 1000 pasien SLE melaporkan bahwa 12 dari 45 pasien pada 5 tahun pertama dan 6 dari 23 pasien pada 5 tahun berikutnya meninggal akibat trombosis. Yang dapat menjadi catatan adalah bahwa trombosis merupakan penyebab kematian utama pada pasien SLE setelah 5 tahun.

Lupus Eritematosus Sistemik dan Sindrom Antifosfolipid

Sindrom antibodi antifosfolipid didefinisikan sebagai penyakit trombofilia autoimun yang ditandai adanya antibodi antifosfolipid yang menetap serta kejadian berulang dari trombosis vena/arteri, keguguran, atau trombositopenia. Trombosis pada pasien SLE hampir selalu dihubungkan dengan sindrom antibodi antifosfolipid. Kejadian trombotik yang sering terjadi adalah strok, oklusi arteri koronaria, dan emboli pulmoner.

Kemungkinan adanya sindrom antifosfolipid pada pasien SLE harus ditelusuri pada pasien perempuan muda (kurang dari 40 tahun) yang mengalami strok, perempuan hamil dengan keguguran berulang atau adanya riwayat trombosis vena dalam. Pemeriksaan laboratorium ditemukan antibodi antikardiolipin IgG dan/atau IgM positif, atau antikoagulan lupus positif, biasanya disertai dengan pemanjangan masa protrombin atau masa protrombin teraktivasi.

Antibodi antifosfolipid, seperti antibodi antikardiolipin (*anticardiolipin antibody*, ACA) dan antikoagulan lupus (*lupus anticoagulant*, LA), seringkali ditemukan pada SLE. Falcão dkk. melaporkan antibodi antifosfolipid ditemukan pada 50% dari 70 pasien SLE di mana LA dan ACA masing-masing ditemukan pada 10% dan 44,3% pasien. Fraksi IgG dari plasma yang mengandung ACA dan LA pada pasien SLE dapat meningkatkan aktivasi trombosit yang dipicu oleh ADP, sementara IgG yang tidak mengandung ACA dan LA tidak menunjukkan efek tersebut. Oleh karena itu ACA dan LA diduga dapat bekerjasama untuk aktivasi platelet dan berperan dalam trombosis arterial pada pasien SLE.

Antibodi antikardiolipin dan antikoagulan lupus berikatan dengan fosfolipid membran dengan perantaraan protein plasma seperti α2 glikoprotein I (β2GPI), protrombin, protein C, protein S, atau annexin V. Nojima melaporkan antibodi antifosfolipid dependen β2GPI, protrombin, aprotein C, protein S, annexin V ditemukan pada masing 30%, 56%, 21%, 28%, dan 30% pasien SLE dan berhubungan dengan trombosis arteri dan/atau vena, trombositopenia, dan keguguran. Antibodi anti-β2GPI dan antiprotrombin merupakan faktor risiko bermakna untuk trombosis arterial, antibodi anti-protein S untuk trombosis vena, dan anti-annexin V untuk keguguran.

Mikroangiopati Trombotik

Mikroangiopatik trombotik adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan kondisi-kondisi dimana terjadi trombosis mikrovaskular terlokalisasi atau difus. Sindrom ini paling sering ditemukan pada pasien dengan lupus aktif, dimana perusakan jaringan dan aktivasi komplemen sedang terjadi.

Etiologi mikroangiopati trombotik sangat sedikit diketahui tetapi sepertinya trombosit, faktor humoral (antibodi dan komplemen) dan endotelium mikrovaskular memegang peranan penting pada patogenesisnya. Cedera pada pembuluh darah kecil merangsang adhesi trombosit pada endotelium dan agregasi, menurunnya PGI1 dan peningkatan sintesis tromboksan. Terikatnya antibodi atau kompleks imun dari sirkulasi juga dapat menjadi awal terbentuknya mikrotrombus, aktivasi komplemen lokal, dan kemudian kerusakan endotel.

REFERENSI

Al-Shahi R, Mason JC, Rao R, et al. Systemic lupus erythematosus, thrombocytopenia, microangiopathic haemolytic anaemia and anti CD25 antibodies. Br J Rheumatol. 1997;36:794-8.

Castelino DJ, McNair P, Kay TW. Lymphocytopenia in a hospital population-what does it signify? Aust NZ J Med. 1997;27:170-4.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period a comparison of early and late manifestations in a Cohort of 1,000 patients. Medicine. 2003;82(5):299-308.

Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, et al. Differences by race, sec, and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. Lupus. 2002;11:161-7.

Falcão CA, Alves IC, Chahade WH, Duarte ALBP, Lucena-Silva N. Echocardiographic abnormalities and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Arq Bras Cardiol. 2002;79:285-91.

Georgescu L, Vakkalanka RK, Elkon KB, Crow MK. Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by Fas ligand. J Clin Invest. 1997;100:2622-33.

Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Kasper DL, Fauci AS, Lango DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York: McGraw Hill; 2005. p. 1960-7.

Kao AH, Manzi S, Ramsey-Goldman R. Review of ACR hematologic criteria in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2004;13:865-8.

Kelly JA, Thompson K, Kilpatrick J, et al. Evidence for a susceptibility gene (SLEH1) on chromosome 11q14 for systemic lupus erythematosus (SLE) families with hemolytic anemia. Proc Natl A Sci. 2002;99(18):11766-71.

Kokori SJ, Ioannidis J, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med. 2000;108:198-204.

Nojima J, Suehisa E, Kuratsune H, Machii T, Koike T, Kitani T, et al. Platelet activation induced by combined effects of anticardiolipin and lupus anticoagulant IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus–possible association with thrombotic and thrombocytopenic complications. Thromb Haemost. 1999;81:436–41.

Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, et al. Association between the prevalence of antibodies to â2-Glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complication. Clin Chem. 2001; 47(6):1008-15.

Pereira RM, Velloso ER, Menezes Y, Gualandro S, Vassalo J, Yoshinari NH. Bone marrow findings in systemic lupus erythematosus patients with peripheral cytopenias. Clin Rheumatol. 1998;17(3):219-22. Abstrak.

Quismorio Jr. FP. Hemic and lymphatic abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' lupus erythematosus. 4th ed. Pensylvania: Lea & Febiger; 1993. p. 41830-.

Scofield RH, Bruner GR, Kelly JA, et al. Thrombocytopenia identifies a severe familial phenotype of systemic lupus ertythematosus and reveals genetic linkages at 1q22 and 11p13. Blood. 2003;101:9927-.

Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. Rheumatology. 2003;42:230-4.

Voulgarelis M, Kokori SIG, Ioannidis JPA, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. Ann Rheum Dis. 2000;59:21722-.

Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risk associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med. 1996;156:133744-.

Winfield JB. Anti-lymphocyte antibodies is systemic lupus eryhematosus. Clin Rheum Dis. 1985;11:523. Abstrak.

444

SINDROM ANTIFOSFOLIPID ANTIBODI

Sumartini Dewi

PENDAHULUAN

Sindrom antifosfolipid antibodi, pertama kali dilaporkan oleh Hughes, Harris dan Gharavi pada tahun 1986, dikenal juga sebagai sindrom Hughes. Sindrom antifosfolipid antibodi ini merupakan penyakit autoimun trombofilia yang didapat, ditandai dengan adanya autoantibodi yang membentuk fosfolipid dan protein pengikat fosfolipid.

Manifestasi klinisnya bervariasi dari tanpa keluhan sampai bentuk yang sangat berat dan mengancam jiwa seseorang (*catastrophic* APS/CAPS).

Secara umum telah dilaporkan bahwa presentasi klinis terbanyak dari sindrom antifosfolipid antibodi itu adalah trombosis vena dalam, terjadi pada 29-55% pasien dalam 6 tahun. Pada pasien-pasien tersebut, sedikitnya 50% mengalami emboli paru.

Sindrom antifosfolipid antibodi primer umumnya ditemukan pada penderita dengan aPL positif dengan trombosis idiopatik tanpa disertai penyakit autoimun atau faktor pencetus seperti infeksi, keganasan, hemodialisis atau aPL yang terinduksi obat.

Istilah sindrom antifosfolipid antibodi sekunder digunakan untuk pasien dengan gambaran klinis yang terkait dengan penyakit autoimun (lupus eritematosus sistemik primer dan artritis reumatoid) yang disertai trombosis dengan aPL.

DEFINISI

Sindrom antifosfolipid antibodi termasuk ke dalam golongan penyakit autoimun yang bersifat sistemik (organ nonspesifik), dengan karakteristik adanya trombosis vaskular (arterial atau vena) dan/atau morbiditas kehamilan yang berhubungan dengan tingginya titer antibodi terhadap suatu plasma protein yang berikatan dengan fosfolipid anion (antibodi antifosfolipid-aPL). Sindrom antifosfolipid antibodi diklasifikasikan pada tahun 1999 oleh *The Sapporo International Consensus Statement on Preliminary Criteria for the Classification of the Antiphospholipid Syndrome*, dan diperbaharui pada tahun 2006.

DIAGNOSIS

Kriteria diagnosis sindrom antifosfolipid *(2006 The International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome)*

Diagnosis pasti dari sindrom antifosfolipid antibodi ditegakkan bila didapatkan minimal 1 kriteria klinis dan 1 kriteria laboratorium.

Kriteria Klinis

Mengalami 1 atau lebih episode trombosis vena, arterial atau pembuluh darah kecil pada jaringan atau organ tubuh, dan/atau morbiditas kehamilan.

- Trombosis: dibuktikan dengan pemeriksaan imaging atau histopatologi
- (Terbukti secara klinis adanya trombosis pada organ tubuh akibat trombosis pada pembuluh darah besar atau kecil. Trombosis vena lebih banyak ditemukan daripada kejadian trombosis pada arterial. Pemeriksaan serial radiologi didapat trombosis pada 59% pembuluh vena, 28% pada arterial, dan 13% pada keduanya)
- Morbiditas kehamilan: satu atau lebih kematian janin dengan morfologi normal pada usia kehamilan $\leq$ 10 minggu , atau
- Satu atau lebih kelahiran prematur sebelum usia kehamilan 34 minggu karena eklampsi, preeklampsi

berat atau insufisiensi plasenta, atau

- Tiga atau lebih kematian janin (< 10 minggu)/abortus habitualis, tanpa adanya kelainan kromosom ayah dan ibu atau kelainan anatomi uterus ibu atau kelainan hormonal.

Kriteria Laboratorium

Memiliki titer *antiphospholipid antibodies* (aPL) yang tinggi secara menetap, pada pada 2 atau lebih pemeriksaan yang berbeda dalam jangka waktu minimal 12 minggu dan tidak lebih dari 5 tahun sebelum terjadi manifestasi klinis, terdeteksi menurut *guideline the International Society on Trombosis and Hemostasis.*

1. Antibodi antikardiolipin baik dalam bentuk isotipe IgG maupun IgM antibodi pada serum atau plasma, berada dalam titer medium atau tinggi (> 40GPL/MPL, atau > 99 persentil, dengan ELISA)
2. Adanya aktivitas Lupus antikoagulan pada plasma
3. Antibodi β2-glikoprotein I (β2-GPI) dalam bentuk isotipe IgG atau IgM pada serum atau plasma (dengan titer > 99 persentile).

Tabel 1. Beberapa Perubahan Penting pada Kriteria Revisi

- Penambahan kategori diagnosis sindrom pre-antifosfolipid
- Penambahan kategori diagnosis sindrom fosfolipid mikroangiopatik
- Kriteria untuk diagnosis pasti sindrom antifosfolipid: mengganti pemeriksaan aCL dengan anti- β2-GPI
- Penambahan pemeriksaan IgA untuk aPL
- Penambahan pemeriksaan antibodi anti-protrombin
- Penambahan pemeriksaan antibodi anti–annexin V pada pasien dengan riwayat abortus berulang
- Penambahan pemeriksaan untuk jenis lain dari aPL
- Anjuran pendekatan terbaik untuk mendeteksi lupus antikoagulan

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Antibodi Antifosfolipid

Antibodi antifosfolipid (aPLA) didefinisikan sebagai imunoglobulin yang bereaksi dengan dinding sel bagian luar yang komponen utamanya adalah fosfolipid. Antibodi antifosfolipid ini mempunyai aktivitas prokoagulan terhadap protein C, annexin V, trombosit, dan menghambat fibrinolisis. Fosfolipid antikoagulan disebut juga sebagai antifosfolipid (aPL), yang secara struktural hampir menyerupai komplemen. Secara alamiah/fisiologis, aPL yang dibentuk oleh tubuh adalah β2-glikoprotein I (β2GPI). β2GPI akan berikatan dengan fosfolipid yang bermuatan negatif dan menghambat aktivitas kontak kaskade koagulasi dan konversi protrombin-trombin. β2GPI berfungsi sebagai antikoagulan plasma natural, sehingga adanya antibodi terhadap protein ini dapat merangsang terjadinya trombosis, karena fungsinya sebagai pengontrol aktivitas fosfolipid prokoagulan (PL) yang mengandung enzim fosfolipase A2 (PLA2). β2GPI merupakan enzim yang terikat oleh apolipoprotein-H (apo-H) sebagai penghambat enzim PLA2. Selain dari β2GPI, secara alamiah tubuh juga membentuk annexin V atau *placental anticoagulant protein I* yang disebut juga sebagai *placental aPL,* yang sangat kuat menghambat enzim PLA2, terutama pada kehamilan dan kematian sel (apoptosis). Penghambat PLA2 yang secara patologis terbentuk dikenal sebagai inhibitor Lupus yang Antikoagulan Lupus (LA) yang terdiri dari 2 subgrup, yaitu:

Tabel 2. Mekanisme yang Diduga Berperan Dalam Terjadinya Trombosis (*hypercoagulable state*) pada Sindrom

Interaksi antara sel endotelial-aPL:

- Antibodi antikardiolipin dan antibodi β2GPI akan meningkatkan aktivasi dan adhesi trombosit pada endotel.
- Adanya kerusakan atau aktivasi endotel vaskular yang akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi.
    - Ditemukan adanya antibodi antiendotelial
    - aPL menginduksi adhesi monosit pada sel-sel endotelial
    - peningkatan ekspresi dari tissue factor pada permukaan monosit

Interaksi dari aPL-trombosit:

- aktivasi trombosit
- merangsang produksi tromboksan

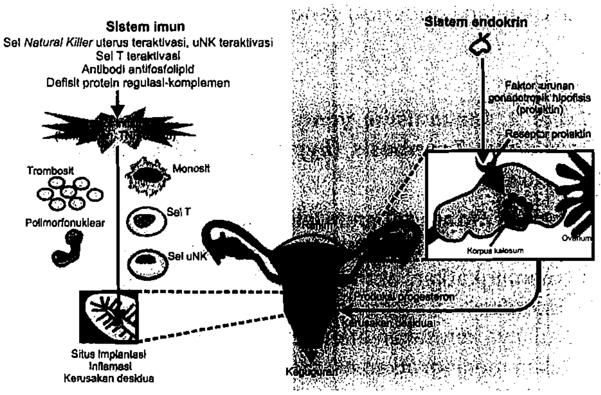
Interaksi antara aPL dengan sistem koagulasi:

- Penghambatan aktivasi dari Protein C melalui kompleks trombomodulin-trombin
- Penghambatan aktivasi dari Protein C melalui jalur kofaktor protein S
- Interaksi antara aPL dengan substrat dari protein C aktif, seperti faktor Va dan VIIIa
- Interaksi antara aPL dengan annexin V, *anticoagulant shield*
- Inhibisi aktivitas protein C, protein S dan faktor-faktor koagulasi lain. Pada penderita dengan antibodi antifosfolipid dapat ditemukan juga antibodi terhadap heparin/heparan sulfat, protrombin, *platelet-activating factor, tissue-type plasminogen activator,* protein S, annexin (2, IV dan V), tromboplastin, *oxidized low density lipoprotein*, trombomodulin, kininogen, factor VII, VIIa dan XII. Antibodi terhadap *oxidized low density lipoprotein* merupakan factor yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis.
- Antibodi terhadap heparin/heparan sulfat pada tempat ikatan dengan antitrombin III dapat mengaktivasi koagulasi dengan cara menghambat pembentukan kompleks heparin-antitrombin-trombin.

LA tromboplastin sensitif yang menghambat kompleks VIIa, III, PL, dan Ca^{2+}, mengakibatkan pemanjangan masa protrombin (PT), dan LA tromboplastin non-sensitif yang menghambat kompleks VIIIa, IXa, PL, Ca^{2+}.

Aktivasi komplemen melalui perlekatan aPL ke permukaan endotel dapat menimbulkan kerusakan endotel dan merangsang trombosis yang berperan dalam terjadinya kematian janin.

Kehilangan Janin/Kehamilan (*Pregnancy loss*)



Gambar 1. Mekanisme abortus/kematian janin pada sindrom antifosfolipid antibodi

[illegible]

Lupus anticoagulant (IgG & IgM)
Anticardiolipin antibodies (IgG, IgA, IgM)
Beta-2-Glycoprotein 1
Hexagonal phospholipid
Subgrup-subgrup antibodi:

- Anti-phosphatidylserine (IgG, IgA, IgM)
- Anti-phosphatidylethanolamine (IgG, IgA, IgM)
- Anti-phosphatidylinositol (IgG, IgA, IgM)
- Anti-phosphatidylcholine (IgG, IgA, IgM)
- Anti-phosphatidylglycerol (IgG, IgA, IgM)
- Anti-phosphatidic acid (IgG, IgA, IgM)
- Anti-Annexin-V antibodies (IgG & IgM)

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi

Lupus antikoagulan dan antibodi antikardiolipin antibodi (aCL) pada dewasa muda yang sehat hanya ditemukan 1-5%.

Prevalensi meningkat seiring peningkatan usia, terutama pada usia lanjut dengan penyakit kronis. Meskipun trombosis dapat terjadi pada 50 - 70% pasien dengan aPL dan lupus eritematosus sistemik dalam 20-tahun *follow-up*, setidaknya 30% pasien tersebut tidak mengalami sindrom antifosfolipid antibodi.

The Montpellier Antiphospholipid study, dengan 1014 jumlah subjek yang datang berobat ke poli penyakit dalam dengan berbagai diagnosis penyakit, ditemukan 7.1% dengan aCL tapi hanya 28% dari jumlah tersebut yang memiliki manifestasi klinis dari sindrom antifosfolipid antibodi.

Risiko trombosis pada pasien dengan sindrom antifosfolipid antibodi diperkirakan sekitar 0,5% - 30%. Pada penelitian terhadap 1000 pasien yang dilaporkan dalam *the multicenter Euro-Phospholipid Project*, sindrom antifosfolipid antibodi lebih banyak ditemukan pada wanita dibandingkan pria dengan rasio 5:1.

Pada pasien lupus eritematosus sistemik, rasio pria/wanita lebih tinggi. Pasien wanita juga memperlihatkan gambaran klinis arthritis livedo retikularis, dan migrain yang lebih sering dibandingkan pria, yang terutama memberikan gejala klinis yang lain seperti infark miokard, epilepsi, dan trombosis arteri pada tungkai bawah.

Manifestasi klinis dari sindrom antifosfolipid antibodi, terutama terjadi pada usia rata-rata 31 tahun. Penyakit ini dapat ditemukan pada anak-anak ataupun usia lanjut, meskipun 85% pasien yang dilaporkan pada *the Euro-Phospholipid Project* hanya ditemukan pada usia 15 -85 tahun, jarang ditemukan pada usia >60 tahun. Pada pasien yang manifestasi klinisnya baru terjadi pada usia > 50 tahun, pria lebih banyak terkena dengan gejala klinis stroke dan angina pektoris dan jarang disertai livedo retikularis.

Manifestasi Klinis

Secara umum, dikenal 5 kelompok Sindrom antifosfolipid antibodi:

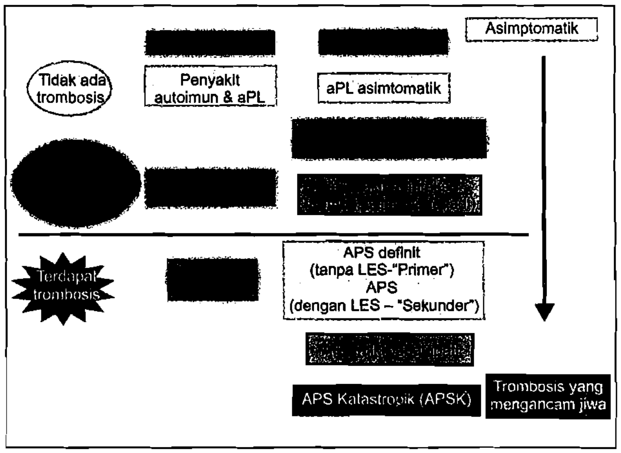
1. Sindrom antifosfolipid antibodi yang tidak berkaitan dengan penyakit reumatik
2. Sindrom antifosfolipid antibodi yang berkaitan dengan penyakit reumatik/autoimun
3. *Catastrophic APS* (CAPS)
4. aPL antibodi (tanpa gejala)/*pre-probable APS*
5. Sindrom antifosfolipid antibodi seronegatif.

Sindrom Antifosfolipid Antibodi yang tidak Berkaitan dengan Penyakit Reumatik

Manifestasi klinis yang khas dengan atau tanpa adanya hasil test positif untuk serologi aPL, namun tidak disebut sebagai *definite* APS, melainkan dinamakan sebagai probable APS/pre-APS. Pasien-pasien ini diklasifikasikan sebagai *probable APS* atau *pre-APS*.

Manifestasinya klinisnya meliputi: livedo retikularis, chorea, trombositopenia, abortus, dan lesi pada katup jantung.

Kelainan kulit yang paling sering ditemukan pada sindrom antifosfolipid antibodi adalah livedo retikularis.



Gambar 2. Spektrum klinis dari sindrom antifosfolipid antibodi.

Beberapa penelitian mendapatkan bahwa manifestasi kelainan kulit merupakan menifestasi awal Sindrom antifosfolipid antibodi yang terjadi pada > 41% pasien. Livedo reticularis sendiri dapat memprediksi adanya sindrom antifosfolipid antibodi dan komplikasi stroke serta bentuk trombosis yang lainnya. Pasien-pasien ini dapat disertai hipertensi, kelainan katup jantung, epilepsi dan kelainan pada arteria renalis. Pemeriksaan lanjutan diperlukan untuk menilai apakah seorang pasien yang memenuhi kriteria pre-APS tersebut mendapatkan keuntungan untuk terapi antikoagulan untuk mencegah kejadian trombosis vascular di kemudian hari.

Diperkenalkan juga satu jenis sindrom antifosfolipid antibodi baru, yang merupakan jenis sindrom antifosfolipid antibodi mikroangiopati.

Kriteria tahun 2006 juga memperkenalkan pasien dengan manifestasi klinis yang khas untuk sindrom antifosfolipid antibodi hasil serologis aPL-nya negatif (*seronegative* APS/SNAP), seperti yang ditemukan pada pasien *Sneddon's syndrome* (dengan tiga gejala klinis: stroke, livedo retikularis, dan hipertensi). Sebagian pasien ini mengalami kejadian trombosis arteri atau vena idiopatik, pada pemeriksaan sPL pertama hasilnya negatif. Pemeriksaan pada beberapa bulan berikutnya baru memberikan hasil positif .

[illegible] Antifosfolipid [illegible]

Trombosis vena dalam (DVT) : 31.7%
Trombositopenia : 21.9%
Livedo retikularis : 20%
Stroke : 13.1%
Tromboflebitis superfisialis : 9.1%
Emboli fulmonal : 9.0%
Kematian Fetus : 8.3%
Transient ischemic attack : 7.0%
Anemia hemolitik : 6.6%
Catastrophic APS : sebagian kecil (0,8%)

Sindrom Antifosfolipid Antibodi yang Berkaitan dengan Penyakit Reumatik/Autoimun

Penyakit jaringan ikat yang banyak disertai sindrom antifosfolipid antibodi adalah lupus eritematosus sistemik (LES/lupus) dan artritis reumatoid. Penyakit autoimun lain yang dilaporkan bersamaan dengan aPL adalah polimialgia reumatika, sindrom Behcet's, skleroderma, sindrom Sjogren's, poliarteritis nodosa, polikondritis berulang, *giant cell* arteritis, arteritis Takayasu, anemia hemolitik autoimun, sindrom Evan's, dan imun trombositopenia purpura.

Hubungan antara sindrom antifosfolipid antibodi dengan lupus eritematosus sistemik dan artritis reumatoid banyak ditemukan, namun hubungan dengan penyakit lain baru didapatkan pada laporan kasus.

Kurang lebih 12 - 34% pasien lupus diketahui disertai aPL. Sekitar 12 - 30% memiliki antikardiolipin antibodi/aCL dan lupus antikoagulan berkisar antara 15-34%, dan 20% didapatkan β2-GPI. Pada pasien lupus dengan aPL, 50 - 70% menjadi sindrom antifosfolipid antibodi yang didapat pada pengamatan selama 20 tahun. Namun demikian sekitar 30% pasien dengan aPL tidak memper-lihatkan gejala klinis kejadian komplikasi trombosis. Kelangsungan hidup secara kumulatif pada pasien lupus dengan sindrom antifosfolipid antibodi (65%) secara signifikan 15 tahun lebih rendah daripada pasien yang tanpa disertai sindrom antifosfolipid antibodi (90%).

Tabel 5. Lupus Antikoagulan dan Antikardiolipin Antibodi Dapat Ditemukan pada Penyakit-Penyakit Autoimun dan Penyakit Reumatik Lainnya yaitu:

Jenis kelamin	**Persentase**
Anemia hemolitik	?
Trombosipenia purpura imun	(30%)
Artritis juvenil	?
Artritis reumatoid	(7-50%)
Artritis psoriatik	(28%)
Skleroderma	(25%)
Sindrom Behcet's	(7-20%)
Sindrom Sjogren	(25-42%)
Mixed connective tissue disease	(22%)
Polimiositis dan dermatomiositis	?
Polimialgia reumatika	(20%)
Osteoartritis	(<14%)
Gout	?
Multipel sklerosis	?
Vaskulitis	?
Penyakit tiroid autoimun	?

Pasien dengan sindrom antifosfolipid antibodi dan lupus lebih sering memberikan gejala klinis artritis, livedo retikularis, trombositopenia, leukopenia, atau anemia hemolitik. Dapat terjadi sumbatan pembuluh darah berbagai ukuran pada pasien lupus dan sindrom antifosfolipid antibodi akibat trombosis.

Pada pemeriksaan histopatologi ditemukan sebukan sel radang pada dinding pembuluh darah pasien lupus dengan vaskulitis bukan akibat sindrom antifosfolipid antibodi. Tromboemboli kardiak dapat terjadi pada pasien lupus akibat vegetasi dari Libman-Sacks verukosa, yang juga diduga bertanggungjawab sebagai penyebab stenosis valvular, insufisiensi, dan dekompensasi jantung. Lesi pada katup mitral dan aorta, berkaitan dengan aCL dan manifestasi klinis sindrom antifosfolipid antibodi dan juga berkaitan dengan pasien lupus, lama penyakit dan aktivitas penyakit. Pasien dengan aPL dapat memiliki kelainan jantung lain, bukan akibat dari penyakit lupusnya.

Catastrophic APS (CAPS)

Penderita sindrom antifosfolipid dapat mengalami trombosis yang luas dengan gagal organ multipel. CAPS, adalah suatu sindrom yang mengenai sistem multiorgan sebagai manifestasi klinis dari sindrom antifosfolipid antibodi, pertama kali dilaporkan oleh Asherson. Sindrom ini dikenal dengan nama sindrom Asherson's pada tahun 2003. Terjadi pada kurang dari 1% pasien sindrom antifosfolipid antibodi, sindrom ini dikenali dengan adanya penyumbatan multipel pada pembuluh darah kecil, yang kemudian menyebabkan kegagalan multi organ dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas penyakit ini. Sindrom ini memiliki onset yang akut dan ditemukan keterlibatan sedikitnya 3 sistem organ tubuh yang berbeda dalam hitungan hari atau minggu. Secara histopatologi, ditemukan bukti adanya penyumbatan pada pembuluh darah kecil dan besar. Gambaran yang khas pada sindrom ini adalah adanya suatu mikroangiopati akut, dibanding-kan penyumbatan pada pembuluh darah besar, yang lebih sering ditemukan pada pasien baik sindrom antifosfolipid antibodi primer maupun sekunder. Gambaran klinis berkaitan dengan adanya iskemik organ dan jaringan, termasuk gagal ginjal akibat *renal thrombotic micro-angiopathy, acute respiratory failure* akibat dari *adult respiratory distress syndrome,* injuri serebral akibat dari mikrotrombi dan mikroinfark, dan gagal jantung akibat dari mikrotrombi.

Analisis yang dilakukan oleh Asherson dan kawan-kawan pada tahun 1998 terhadap 50 pasien (5 dari klinik merika dan 45 yang didapat dari studi literatur), ditemukan sekitar 28% pasien dengan gambaran klinis yang khas dari suatu *disseminated intravascular coagulation.* Kematian yang ditemukan pada dua studi besar, terhadap total 130 pasien, lebih besar dari 48%. Keterlibatan ginjal terjadi pada 78%, dan 66% dengan keterlibatan paru, 56% dengan keterlibatan sistem vena sentral, 50% dengan keterlibatan jantung, dan 50% dengan kelainan kulit. CAPS lebih sering ditemukan pada wanita (66%) dibandingkan pria (34%). Sebanyak 28 pasien (56%) memiliki sindrom antifosfolipid antibodi primer, 15 pasien (30%) ditemukan dengan lupus, 6 pasien (12%) memiliki sindrom "menyerupai lupus", dan 1 pasien (2%) dengan artritis reumatoid. Trombositopenia didapatkan pada 34 (68%) pasien, dan anemia hemolitik pada 13 (26%) pasien.

Antibodi yang ditemukan, terutama: lupus antikoagulan (94%), aCL (94%), *anti–double-stranded* DNA (87% pasien dengan Lupus), antibodi antinuklear (58%), anti-Ro/SS-A (8%), protein anti–ribonukleat (8%), dan anti-La/SS-B (2%). Faktor-faktor presipitasi berperan dalam terjadinya CAPS pada 11 kasus (22%), 3 kasus dengan infeksi, 3 kasus menggunakan kontrasepsi oral, 4 kasus mengalami prosedur operasi (3 operasi minor dan 1 operasi major), withdrawal pemakaian antikoagulan pada 2 kasus, dan histerektomi pada 1 kasus.

Analisis yang dilakukan oleh Asherson dan Cervena pada tahun 2003 mencatat bahwa infeksi dapat mencetuskan kejadian CAPS hingga 40%. Trombosis awal dapat berupa trombosis akut yang khas pada pasien dengan sindrom antifosfolipid antibodi, kemudian dapat secara cepat berkembang menjadi mikroangiopati sistemik yang dilaporkan oleh Kirchens sebagai suatu *thrombotic storm.*

Catastrophic APS sering berakibat fatal dengan angka mortalitas 44-48%, meskipun telah diberikan terapi antikoagulan dan imunosupresif.

Tabel 6. Kriteria untuk Klasifikasi Pasien CAPSa

1. Terbukti melibatkan 3 organ, sistem, dan/atau jaringan tubuh
2. Manifestasi klinis yang terjadi berlangsung < 1 minggu
3. Terbukti pada gambaran histopatologi dari penyumbatan pembuluh darah kecil sedikitnya pada satu organ/ jaringan tubuh.
4. Konfirmasi Laboratorium: aPL (+) (lupus antikoagulan dan/atau aCL dan/atau β2-GPI antibodi)
   Disebut Diagnosis Pasti CAPS bila memenuhi ke-4 kriteria di atas
   Disebut Probable CAPS bila memenuhi kriteria 2, 3, dan 4, disertai bukti keterlibatan 2 organ, sistem, dan/ atau jaringan tubuh:
   - Ke-4 kriteria tersebut, tanpa konfirmasi laboratorium terhadap pemeriksaan aPL dalam 6 minggu setelah hasil (+) yang pertama (karena kematian yang terjadi sebelum pasien sempat mengulangnya sebelum terjadi CAPS)
   - Kriteria 1,2, dan 4
   - Kriteria 1,3, dan 4, ditambah episode kejadian ke-3 dalam >1 minggu <1 bulan, tanpa mendapat terapi antikoagulan

aPL Antibodi Tanpa Gejala Klinis/Asimptomatik

Pasien dapat ditemukan dengan aPL positif meski tanpa gejala klinis trombosis yang jelas atau manifestasi klinis yang lain. Pasien dengan infeksi, keganasan, hemodialisis, dan aPL terinduksi obat, kejadian trombosis lebih jarang ditemukan.

Adanya aPL dalam tubuh seseorang masih belum dimengerti patogenesisnya. Penjelasan tentang seseorang dengan aPL tanpa disertai penyakit yang mendasarinya juga masih belum diketahui. Mengapa kemudian sebagian penderita tersebut mengalami trombosis dan sebagian lainnya tidak terjadi juga masih menjadi pertanyaan besar. Bila keberadaan aPL dianggap sebagai faktor predisposisi, maka adanya faktor pencetus atau '*double hit*, dapat menimbulkan kejadian trombosis pada seseorang.

Penting sekali untuk dapat mengenali berbagai faktor risiko pada aPL atau sindrom antifosfolipid antibodi asimptomatik (tanpa trombosis) yaitu dengan ditemukannya lupus antikoagulan, dan peningkatan kadar IgG aCL. Berbagai laporan telah menyebutkan bahwa masing-masing faktor risiko tersebut meningkatkan risiko terjadinya trombosis hingga lima kali lipat. Ditemukannya aPL yang menetap dalam waktu lama juga secara progressif meningkatkan risiko kejadian trombosis.

Sindrom Antifosfolipid Antibodi Seronegatif

Merupakan kelompok pasien yang sudah teridentifikasi memberikan gambaran klinis sidnroma antifosfolipid antibodi, tanpa adanya aPL, lupus antikoagulan,b2-GPI, antifosfolipid subtipe antibodi, atau sebagian pasien ditemukan aPL pada pemeriksaan laboratorium. Kelompok pasien ini disebut memiliki sindrom SNAP. Sebagian pasien ini mengalami kejadian trombosis arteri atau vena idiopatik dan pada pemeriksaan pertama untuk aPL hasilnya negatif. Pemeriksaan pada beberapa bulan berikutnya baru memberikan hasil positif.

Sindrom trombosis yang berhubungan dengan antibodi antifosfolipid:

1. Sindrom tipe I:
   - Trombosis vena dalam dengan atau tanpa emboli paru
2. Sindrom tipe II:
   - Trombosis arteri koroner
   - Trombosis arteri perifer
   - Trombosis aorta
   - Trombosis arteri karotis
3. Sindrom tipe III:
   - Trombosis arteri retina
   - Trombosis vena retina
   - Trombosis serebrovaskular
   - *Transient cerebral ischemic attacks*
4. Sindrom tipe IV:
   - Sindrom tipe campuran dari tipe I, II dan III
5. Sindrom tipe V:
   - Trombosis vaskular plasenta
   - Fetal wastage (sering pada trimester I, dapat terjadi pada trimester 2 dan 3)
   - Trombositopeni maternal
6. Sindrom tipe VI:
   - Antibodi antifosfolipid tanpa manifestasi klinis

Tabel 7. Distribusi dari Isotipe Antifosfolipid Antibodi pada Sindrom Antifosfolipid

36% IgG antibodi antifosfolipid
17% IgM antibodi antifosfolipid
14% IgA antibodi antifosfolipid
33% memiliki campuran dari ke-3 isotipe

MANIFESTASI KLINIS SINDROM ANTIFOSFOLIPID ANTIBODI

Berdasarkan jenis pembuluh darah yang terkena:

1. **Trombosis pada vena-vena besar**
   a. Kelainan neurologi: *transient ischemic attack*, stroke iskemik, chorea, kejang, demensia, mielitis transversa, ensefalopati, migrain, pseudotumor cerebri, trombosis vena cerebri, mononeuritis multipleks.
   b. Kelainan mata: trombosis vena dan/atau arteri retina, *amaurosis fugax*
   c. Kelainan kulit: flebitis superfisial, ulkus pada tungkai, iskemik distal, *blue toe syndrome*
   d. Kelainan jantung: infark miokard, vegetasi pada katup, trombus pada intrakardiak, aterosklerosis
   e. Kelainan paru: emboli paru, hipertensi pulmonal, trombosis arteri pulmonari, perdarahan alveolar.
   f. Kelainan pada arterial: trombosis aorta, trombosis pada arteri besar dan kecil.
   g. Kelainan ginjal: trombosis arteri dan vena renalis, infark ginjal, gagal ginjal akut, proteinuria, hematuria, sindrom nefrotik
   h. Kelainan gastrointestinal: sindrom Budd-Chiari, infark hepar, infark kandung empedu, infark usus, infark limpa, pankreatitis, asites, perforasi esofagus, kolitis iskemik.
   i. Kelainan endokrin: infark atau krisis adrenal, infark testis, prostat, dan infark serta kegagalan hipofise.
   j. Trombosis vena: Trombosis pada ekstremitas, trombosis adrenal, trombosis hepatik, trombosis mesenterika, trombosis pada vena-vena limpa, trombosis vena cava.
   k. Komplikasi obstetri: abortus, *intrauterine growth retardation*, anemia hemolitik, peningkatan enzim hepar, dan trombositopenia (sindrom HELLP),

oligo-hidramnion, preeklampsia.

l. Kelainan hematologi: Trombositopenia, anemia hemolitik, sindrom hemolilik-uremik, purpura trombotik trombositopeni.
m. Lain-lain: perforasi septum nasalis, nekrosis avaskular pada tulang,

2. **Trombosis arteri**

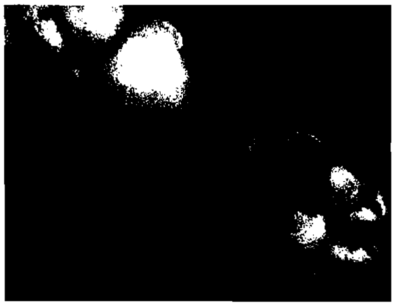
Trombosis arterial lebih jarang dijumpai dibandingkan dengan trombosis vena dan terjadi sebagai bagian dari gejala klinis sindrom antifosfolipid antibodi primer.

Pasien-pasien dengan trombosis arteri, umumnya mengalami *transient ischemic attack* atau stroke (50%) atau infark miokard (23%). Kejadian serangan sumbatan arteri tersebut umumnya diduga suatu sindrom antifosfolipid antibodi , bila terjadi pada individu tanpa faktor risiko aterosklerosis. Umumnya terjadi pada usia < 60 tahun, tanpa faktor risiko klasik untuk aterosklerosis (riwayat keluarga, merokok, hiperlipidemia, hipertensi, diabetes mellitus). Ditemukannya aCL merupakan faktor risiko untuk kejadian stroke. Trombosis arterial pada pasien sindrom antifosfolipid antibodi dapat juga terjadi pada pembuluh darah besar dan kecil, yang tidak khas untuk penyakit *thrombophilic disorders* lain atau penyakit sumbatan aterosklerotik lainnya. Lokasi trombosis arteri ini umumnya terjadi pada arteri brakialis dan subklavia, arteri axillaris (sindrom arkus aorta), aorta, iliaka, femoralis, renalis, mesenterika, retinal, dan arteri perifer lainnya. Manifestasi klinis tentunya berkaitan dengan ukuran diameter pembuluh darah dan lokasi arteri yang terkena.

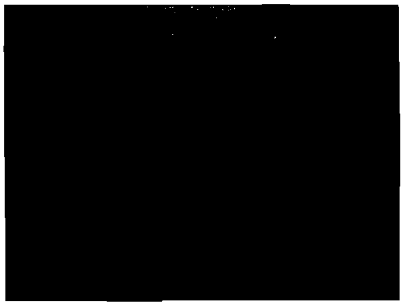
3. **Trombosis Mikrovaskular**
   a. Kelainan pada mata: retinitis
   b. Kelainan kulit: livedo retikularis, gangren superfisial, purpura, ekimosis, nodul subkutan
   c. Kelainan jantung: infark miokard, mikrotrombi miokard, miokarditis, kelainan katup
   d. Kelainan paru: *acute respiratory distress syndrome*, perdarahan alveolar
   e. Kelainan ginjal: gagal ginjal akut, trombosis mikroangiopati, hipertensi
   f. Kelainan gastrointestinal: infark atau gangren usus, hepar, dan limpa
   g. Kelainan hematologi: *disseminated intravascular coagulation*/DIC (hanya terjadi pada CAPS)
   h. Lain-lain: mikrotrombi, mikroinfark

Beberapa gambaran klinis yang dapat ditemukan pada pemeriksaan fisis pasien sindrom antifosfolipid antibodi:

Subungual splinter haemorrhage



Vaskulitis perifer



Livedo retikularis

Berdasarkan jenis organ atau jaringan tubuh yang terlibat:

1. **Kelainan kulit**

Manifestasi kelainan kulit dapat merupakan gejala klinis pertama dari APS. Secara histopatologi, gambaran yang umum ditemukan adalah trombosis vaskular yang bersifat non inflamasi. Secara klinis, pasien-pasien tersebut memiliki kelainan kulit seperti livedo retikularis, *necrotizing* vaskulitis, livedoid vaskulitis, ulserasi dan nekrosis kulit, makula eritematosus, purpura, ekimosis, nodul kulit yang terasa nyeri, dan *subungual splinter hemorrhages*. *Anetoderma, discoid lupus erythematosus, cutaneous T-cell lymphoma*, dan penyakit-penyakit yang serupa dengan sindrom Degos dan Sneddon's juga pernah dilaporkan meskipun jarang ditemukan. Pasien dengan livedo retikularis dan APS sering disertai kejadian trombosis pada jantung dan serebral, epilepsi, dan *migraine headaches*.

2. **Kelainan paru**
   Gambaran utama dari kelainan paru yang terkait dengan APS adalah PE. Trombosis in situ juga pernah dilaporkan pada suatu kejadian tromboembolisme. aPL berhubungan dengan hipertensi pulmonal, dan pada suatu penelitian terhadap 38 pasien dengan hipertensi pulmonal prekapiler, ditemukan 30% memiliki aPL. Vaskulopati pulmonal refrakter noninflamasi ditandai dengan adanya trombosis mikrovaskular dapat berdiri sendiri atau terkait dengan CAPS.
3. **Kelainan gastrointestinal**
   Trombosis pada vena hepatica sebagai manifestasi klinis sindrom antifosfolipid antibodi akibat dari sindrom Budd-Chiari. Trombosis mesenterika dan vena porta pada sindrom antifosfolipid antibodi telah banyak dilaporkan. Manifestasi klinis lain dari trombosis pada pembuluh darah besar dan kecil pada hati meliputi infark hati, pankreatitis, nekrosis esofagus, iskemia dan infark usus dan ulserasi kolon, kolesistitis akalkulus dengan nekrosis kandung empedu, dan ulserasi pada *giant gastric.*
4. **Manifestasi pada ginjal**
   Manifestasi utama sindrom antifosfolipid antibodi pada ginjal terkait dengan adanya trombosis mikroangiopati, dikenal dengan nama aPL-*associated nephropathy.* Komplikasi lain dapat berupa trombosis vena renalis, infark ginjal, stenosis arteri renalis, dan trombosis vaskular pada allograft.
5. **Kelainan retina**
   Trombosis vena dan arteri pada pembuluh dara retina sudah banyak dikenal sebagai manifestasi dari sindrom antifosfolipid antibodi. Gambaran yang paling sering diduga karena suatu aPL adalah sumbatan difus pada arteri retina, vena atau keduanya, dan neovaskularisasi pada saat yang bersamaan. Manifestasi kelainan pada mata lainnya adalah berupa neuropati optik dan sumbatan arteri silioretina.
6. **Manifestasi klinis yang lain**
   Beragam gejala klinis lain yang telah dilaporkan terkait dengan sindrom antifosfolipid antibodi telah banyak dilaporkan. Jarang ditemukan namun cukup penting adalah perdarahan adrenal, nekrosis sumsum tulang (terutama pada CAPS), dan kehilangan pendengaran tiba-tiba.
7. **Kelainan hematologi**
   Trombositopenia (trombosit <100,000) didapatkan pada 20% - 40% pasien sindrom antifosfolipid antibodi dan umumnya bersifat ringan. Trombositopenia berat sering ditemukan pada kasus CAPS dan disertai adanya *disseminated intravascular anticoagulation* atau TTP. Hubungan antara aPL dengan purpura trombositopeni autoimun telah dikenal sejak tahun 1985 yang dilaporkan oleh Harris dan kawan-kawan dan baru-baru ini dilaporkan pada 38% pasien sindrom antifosfolipid antibodi. Pada *follow-up* ditemukan trombosis pada 60% pasien aPL dan hanya 2.3% pada pasien tanpa aPL. Untuk membuktikan bahwa trombositopenia yang terjadi pada pasien benar-benar terkait dengan aPL, pasien-pasien yang diduga memiliki aPL-*associated thrombocytopenia* apabila mereka memiliki aPL yang memenuhi criteria laboratorium dengan trombositopenia (trombosit <100,000) yang ditemukan sedikitnya dalam 2 kali pemeriksaan, dalam jangka waktu 12 minggu dan dibuktikan tidak memiliki TTP, *disseminated intravascular coagulation*, pseudotrombositopenia, atau *heparin-induced thrombocytopenia.*
8. **Perdarahan**
   Pada pasien dengan sindrom antifosfolipid antibodi jarang terjadi perdarahan yang hebat. Perdarahan dapat diakibatkan oleh komplikasi koagulopati *disseminated intravascular coagulation*, yang mungkin terjadi pada pasien dengan CAPS. Kasus-kasus yang disertai perdarahan yang hebat pada sindrom antifosfolipid antibodi merupakan tanda dari beratnya penyakit, akibat hipo-protrombinemia didapat. Pemanjangan masa protrombin dan aktivasi dari masa parsial thromboplastin dapat berkaitan dengan keberadaan lupus antikoagulan dan tidak selalu terkait dengan beratnya defisiensi protrombin.

Keadaan-Keadaan Lain yang Berhubungan dengan Antibodi Antifosfolipid

Nekrosis avaskular. Kejadian nekrosis avaskular meningkat pada pasien dengan aPLpositif, biasanya terjadi pada pasien yang ketergantungan terhadap kortikosteroid: 73% pasien SLE dengan nekrosis avaskular ditemukan memiliki aPL. Pada penelitian terbaru, didapatkan kejadian asimtomatik nekrosis avaskular melalui MRI pada 20% pasien sindrom antifosfolipid primer.

Sindrom antifosfolipid antibodi akibat induksi obat. Sejumlah obat-obatan telah terbukti dapat mencetuskan penyakit aPL. Diantaranya adalah *chlorpromazine, phenytoin, hydralazine, procainamide, fansidar, quinidine,* interferon, dan *cocaine.* Terutama aPL dengan tipe IgM, ditemukan pada kadar rendah, dan tidak berkaitan dengan peningkatan insidensi kejadian trombosis.

Infeksi dengan sindrom antifosfolipid antibodi. Beberapa agen infeksius dapat mencetuskan terjadinya aPL. Antibodi-antibodi yang terinduksi oleh infeksi ini dikenali sebagai *anionic phospholipid* epitopes yang secara langsung bereaksi melalui kofaktor β2-GP I. Autoantibodi yang lebih sering ditemui adalah IgM dibandingkan IgG aCL.

Gambaran klinis khas sindrom antifosfolipid antibodi jarang ditemukan pada aPL yang disebabkan infeksi. Beberapa infeksi, telah dibuktikan terkait dengan pembentukan aPL dan β2-GPI dan berhubungan dengan kejadian trombosis:

- Bakteri: septikemi, leptospirosis, sifilis, *Lyme aisease* (Borreliosis), tuberkulosis, lepra,endokarditis infektif, demam reumatik post infeksi streptokokus, infeksi klebsiela.
- Virus: parvovirus B19, HIV, HTLV-1, hepatitis virus A,B dan C, mumps, *cytomegalovirus, varicella-zoster, Epstein-Barr, adenovirus, Rubella* [56].
- Parasit: malaria, *pneumocystic carinii, leishmaniasis.*

Infeksi berperan sebagai faktor pencetus pada lebih kurang 40% kasus-kasus CAPS.

Keganasan dengan sindrom antifosfolipid antibodi. Telah diketahui bahwa keganasan merupakan faktor risiko besar untuk terjadinya trombosis vena. Variasi jenis keganasan baik berbentuk solid atau keganasan hematologi telah dilaporkan berkaitan dengan aPL. Hubungan antara keganasan dengan kejadian aPL dan trombosis masih sulit dimengerti. Antibodi antifosfolipid ditemukan pada kanker paru, kolon, serviks,prostat, ginjal, ovarium, payudara, tulang, limfoma Hodgkin dan non Hodgkin, mielofibrosis, polisitemia vera, leukemia mieloid dan limfositik.

Keadaan-keadaan Lain

Antibodi antifosfolipid juga ditemukan pada *sickle cell anemia*, anemia pernisiosa, diabetes mellitus, *inflammatory bowel disease*, terapi pengganti ginjal dialysis dan sindrom Klinefelter.

Pemeriksaan Penunjang

- IgG, IgM dan IgA antibodi antikardiolipin
- IgG, IgM dan IgA anti β2-Glikoprotein I
- Test lupus antikoagulan

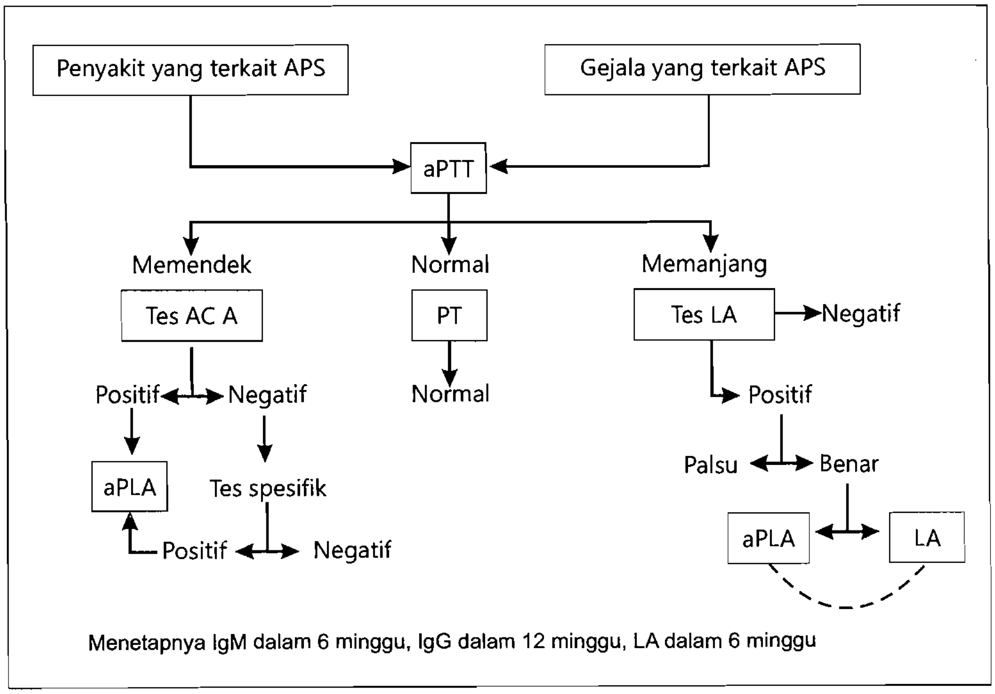
Diagnosis Banding

- Keguguran, kelahiran premature karena sebab lain (kelainan hormonal, kelainan kromosom atau kelainan anatomi uterus dan jalan lahir)
- Sumbatan vena karena sebab lain (kelainan koagulasi, kanker, penyakit mieloproliferatif, sindrom nefrotik)
- Sumbatan arterial karena sebab lain (aterosklerosis, emboli karena fibrilasi atrial, miksoma, endokarditis)
- Trombotik trombositopeni purpura
- Sindrom hemolitik uremik

Penatalaksanaan

Ditemukannya faktor risiko kejadian trombosis, tanpa adanya riwayat trombosis sebelumnya, pemberian anti-koagulan sebagai terapi pada individu dengan aPL asimptomatik tidak mempunyai landasan ilmiah.

Berbeda dengan pasien aPL asimptomatik dan pasien sindrom antifosfolipid antibodi dengan bukti adanya



Gambar 4. Diagnosis laboratorium untuk sindroma antifosfolipid antibodi. Bila hasil test negatif, namun secara klinis terdapat kecurigaan, dapat dilakukan test terhadap subgroup antibodi antifosfolipid.

kejadian trombosis pada vena besar ataupun kecil, atau pada abortus, penting sekali dikenali secara individual yang tanpa gejala klinis, karena memiliki risiko yang besar dan memerlukan monitoring yang ketat terhadap kejadian trombosis. Trombosis arteri merupakan risiko yang bermakna untuk pasien dengan aPL, penting juga mengenali pasien dengan faktor risiko lain untuk kejadian trombosis arteri dan untuk melakukan intervensi dalam mengurangi faktor-faktor risiko tersebut sebaik-baiknya. Pada setiap faktor risiko untuk trombosis vena atau arteri, risiko meningkat dalam merubah seorang pasien dari keadaan aPL asimptomatik menjadi sindrom antifosfolipid antibodi primer dengan kejadian trombosis.

Terapi untuk Trombosis pada Sindrom Antifosfolipid Antibodi adalah:

- heparin dan warfarin. Pada umumnya warfarin saja sudah memadai untuk terapi trombosis vena. Namun, penambahan aspirin atau dipiridamol pada terapi warfarin dapat mencegah trombosis arteri berulang.
- Antiplatelet: aspirin, dipiridamol, klopidogrel. Klopidogrel diduga mempunyai peranan dalam terapi dan profilaksis primer dan sekunder APS, terutama pada penderita dengan riwayat alergi terhadap aspirin.
- Hidroksiklorokuin
  Data penelitian mengenai pemberian hidroksiklorokuin dalam pencegahan tromboemboli pada sindrom antifosfolipid antibodi ini masih tebatas. Hidroksiklorokuin lebih sering digunakan pada penderita tanpa tromboemboli arterial.

Rekomendasi Regimen Antitrombotik pada Trombosis yang Disertai Antibodi Antifosfolipid

1. Sindrom tipe I
   - *Heparin unfractionated/low molecular weight heparin* jangka pendek diikuti pemberian jangka panjang heparin subkutan
   - Klopidogrel jangka panjang
2. Sindrom tipe II
   - *Heparian unfractionated/low molecular weight* heparin jangka pendek diikuti pemberian jangka panjang heparin subkutan
   - Klopidogrel jangka panjang.
3. Sindrom tipe III
   - Serebrovaskular: klopidogrel dengan heparin sub kutan jangka panjang
   - Retinal: klopidogrel, bila gagal, ditambahkan heparin sub kutan jangka panjang.
4. Sindrom tipe IV
   - Terapi tergantung jenis trombosis
5. Sindrom tipe V
   - Aspirin 81 mg/hari sebelum konsepsi, diikuti heparin 5000 unit setiap 12 jam segera setelah konsepsi
6. Sindrom tipe VI
   - Tidak ada indikasi yang jelas untuk pemberian terapi antitrombotik

Catatan: terapi antitrombotik tidak boleh dihentikan sebelum hasil pemeriksaan ulang antibodi antikardiolipin menjadi negatif dalam waktu 4-6 bulan.

Kejadian Trombosis Pertama

Direkomendasikan pemberian antikoagulan warfarin dengan target INR antara 2-3 pada penderita dengan trombosis vena dalam atau emboli paru yang pertama kali terjadi. Warfarin diberikan selama minimal 6 bulan.

Kejadian Trombosis Berulang

Direkomendasikan pemberian warfarin seumur hidup dengan target INR 2-3. Bila terjadi trombosis berulang selama terapi warfarin dengan target INR 2-3, direkomendasikan untuk menaikkan target INR menjadi 3,1- 4 dan /atau dengan penambahan aspirin dosis rendah.

Terapi Profilaksis:

Terapi profilaksis diberikan pada penderita asimptomatik dengan aPL tanpa riwayat trombosis. Insidensi terjadinya trombosis pada keadaan ini berkisar antara 10-75% pada titer antibody yang sangat tinggi. Terpai profilaksis yang direkomendasikan adalah:

- Aspirin 81 mg/hari pada penderita asimptomatik yang tidak hamil
- Kombinasi aspirin dan hidroksiklorokuin ($\leq$ 6,5 mg/kg/hari)

Catastrophic APS

Pada pasien dengan CAPS, terapi agresif diberikan berupa pemberikan anticoagulation, immune globulin intravena, dan *plasma exchange*.

Rekomendasi terapi pada CAPS:

- Terapi factor pencetus (misalnya infeksi)
- Heparin, diikuti warfarin (target INR 2-3)
- Metilprednisolon 1 gram IV/hari selama 3 hari, diikuti steroid parenteral atau oral ekivalen dengan prednisone 1-2 mg/kgBB
- *Plasma exchange* dan/atau IVIG (400mg/kg/hari selama 5 hari) bila didapatkan adanya mikroangiopati (trombositopenia, anemi hemolitik mikroangiopati)
- Siklofosfamid (diberikan pada sindrom antifosfolipid yang berhubungan dengan lupus eritematosus sistemik dengan komplikasi yang mengancam jiwa.
- Terapi eksperimental (masih dalam penelitian): fibrinolitik, prostasiklin, ancrod, defibrotide, anti-

sitokin, immunoadsorptioin, anti sel B antibodi (rituximab)

KESIMPULAN

Sindrom antifosfolipid antibodi adalah suatu penyakit dengan karakteristik manifestasi klinis yang beragam. Gejala klinisnya meliputi banyak sistem organ atau jaringan tubuh yang terkena akibat dari trombosis pada pembuluh darah besar dan kecil. Spektrum klinisnya sangat luas pada seorang penderita dengan aPL, dari yang tanpa gejala klinis hingga sangat berat dan mengancam jiwa seseorang pada CAPS. Pasien-pasien dapat memberikan gambaran klinis sindrom antifosfolipid antibodi namun tidak memenuhi kriteria Internasional untuk suatu diagnosis pasti untuk sindrom antifosfolipid antibodi. Pasien dengan SNAPS memperlihatkan trombosis idiopatik yang khas, namun tidak selalu ditemukan aPL pada awal pemeriksaan. Seorang pasien didiagnosis pasti sindrom antifosfolipid antibodi memperlihatkan adanya trombosis baik pada vena maupun arteri, baik dengan atau tanpa penyakit lupus eritematosus sistemik. Sindrom antifosfolipid antibodi mikroangiopati dapat terjadi dengan kerusakan jaringan atau organ yang terlokalisir dan dapat berkembang menjadi suatu *thrombotic storm* pada CAPS.

Penatalaksanaan atau terapi sindrom antifosfolipid yang umumnya dilakukan adalah pemberian antikoagulan untuk trombosis atau untuk pencegahan pada kehamilan.

Tidak ditemukan data-data yang menganjurkan pemberian antikoagulan untuk profilaksis terapi pada penderita dengan aPL-positif tanpa gejala klinis, namun penelitian besar terhadap kasus ini masih terus berlangsung. Rekomendasi terkini untuk kasus tersebut adalah pemberian aspirin dosis kecil (81 mg/hari) hingga ditemukan data-data penunjang lain. Hindari faktor risiko trombosis yang bersifat reversibel (misalnya merokok atau pemakaian oral kontrasepsi), dan pencegahan pada periode dengan risiko tinggi seperti menghadapi operasi atau pada kondisi imobilisasi merupakan hal yang penting.

Kelompok penderita aPL yang ditandai dengan adanya aPL dan komplikasi kehamilan saja; tidak secara rutin mendapatkan terapi profilaksis setelah persalinan. pasien yang mendapatkan terapi aspirin dosis rendah terus menerus ditemukan angka kejadian trombosis yang lebih rendah 10%. Berdasarkan data tersebut, rekomendasi terbaru terhadap penderita dengan komplikasi kehamilan akibat sindrom antifosfolipid antibodi, pemberian aspirin dosis rendah sangat dianjurkan.

REFERENSI

Hughes G, Harris EN,GharaviA. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol 1986;13:486-9.

Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med, 2002;346(10):752-63.

WilsonW, Gharavi A, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification kriteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309-11.

Miyakis S. International consensus statement on an update of the classification kriteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost, 2006;4:295-306.

Asherson R, Khamashta M, Ordi-Rios J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical dan serological features. Medicine (Baltimore) 1989;68:366-74.

Vianna JL, Khamashta M, Ordi J, et al. Comparison of the primary dan secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study. Am J Med 1994;96:3-9.

Alarcon-Segovia D, Deleze M, O CV, et al. Antiphospholipid antibodies dan the antiphospholipid syndrome in systemiclupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 1989;68:353-65.

Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, et al. The prevalence dan clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. Am J Med 1996;101(6):576-83.

Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical dan immunologic manifestations dan patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum, 2002;46:1019-27.

Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE-APS" (probable APS) dan microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS"). Autoimmun Rev, 2006;6(2):76-80.

Schofield Y. Systemic antiphospholipid syndrome. Lupus 2003;12:497-8.

Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis, 2003;62(12):1127.

Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun, 2000;15(2):145-51.

Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, et al. IgG anticardiolipin antibody titer >40 GPL, dan the risk of subsequent thrombo-occlusive events dan death. A prospective cohort study. Stroke 1997;28(9):1660-5.

Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F, et al. The management of trombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995;332:993-7.

Miret C, Cervera R, Reverter JC, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient "seronegative" antiphospholipid syndrome? Clin Exp Rheumatol 1997;15:541-4.

Parkpian V, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, et al. Specificity dan sensitivity of antibeta(2)-glycoprotein I as compared with anticardiolipin antibody dan lupus anticoagulant in Thai systemic lupus erythematosus patients with clinical features of antiphospholipid syndrome. Clin Rheumatol Mar 2, 2007.

Koenig M, Roy M, Baccot S, et al. Thrombotic microangiopathy with liver, gut dan bone infarction (catastrophic antiphospholipid syndrome) associated with HELLP syndrome. Clin Rheumatol 2005;2:166-8.

Asherson R, Cervera R. Antiphospholipid antibodies dan infections. Ann Rheum Dis 2003;62:388-93.

Zuckerman E, Toubi E, Golan T, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. Br J Cancer 1995;72:447-51.

Piette JC, Cervera R, Levy RA, et al. The catastrophic antiphospholipid syndrome-Asherson's syndrome. Ann Med Interne (Paris) 2003;154:195-6.

Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification kriteria dan treatment guidelines. Lupus 2003;12:530-4.

Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 2003;48(12):3320-7.

Kirchens C. Thrombotic storm: when trombosis begets trombosis. Am J Med 1998;104: 381-5.

Sanna G, Bertolaccini ML, Hughes GR. Hughes syndrome, the antiphospholipid syndrome: a new chapter in neurology. Ann N Y Acad Sci 2005;1051:465-86.

Carp HJA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16:129-35.

Gibson G, SuW, Pittelkow M. Antiphospholipid syndrome dan the skin. J Am Acad Dermatol 1997;36:970-82.

Toubi E, Krause I, Fraser A, et al. Livedo reticularis as a marker for predicting multisystem trombosis in antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 2005;23:499-504.

Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome: pathophysiology, clinical relevance dan treatment. Ann Med Interne (Paris) 1996;147(Suppl 1): 24-7.

Atsumi T, Furukawa S, Amengual O, et al. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia. Lupus 2005;14:499-504.

William F. Baker, WF, Bick RL. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome, Hematol oncol clin N Am 22 (2008): 3352-.

William F. Baker, WF, Bick RL. Controversies and Unresolved Issuesin Antiphospholipid Syndrome. Pathogenesis and Management. Hematol oncol clin N Am 22 (2008): 155174-.

Hoppensteadt DA,Fabbrini N, Messmore HL. Laboratory Evaluation of the Antiphospholipid Syndrome. Hematol oncol clin N Am 22 (2008): 1932-

445

SINDROM ANTIBODI ANTIFOSFOLIPID: ASPEK HEMATOLOGIK DAN PENATALAKSANAAN

Shufrie Effendy

DEFINISI

Sindrom antibodi antifosfolipid (*antibody antiphospholipid syndrome*, APS) didefinisikan sebagai penyakit trombofilia autoimun yang ditandai dengan adanya 1) antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin dan/atau antikoagulan lupus) yang menetap (persisten) serta 2) kejadian berulang trombosis vena/arteri, keguguran atau trombositopenia.

Sindrom ini pertama kali diusulkan oleh Hughes dan Harris antara tahun 1983-1986, oleh karena itu sindrom ini dikenal juga sebagai sindrom Hughes.

ANTIBODI ANTIFOSFOLIPID

Antibodi antifosfolipid (*antiphospholipid antibody, aPLA*) didefinisikan sebagai immunoglobulin yang bereaksi dengan dinding biologis sel bagian luar yang komponen utamanya adalah fosfolipid.

Fosfolipid antikoagulan disebut juga sebagai antifosfo-lipid (*antiphospholipid, aPL*), yang secara struktural hampir menyerupai komplemen. Secara alamiah (fisiologis), aPL yang dibentuk oleh tubuh adalah β2 glikoprotein I (β2GPI), berfungsi sebagai pengontrol aktivitas fosfolipid prokoagulan (PL) yang mengandung enzim fosfolipase A_2 (*phospholipase A_2*, PLA_2). β2GPI merupakan enzim yang terikat oleh apolipoprotein-H (Apo-H) sebagai penghambat enzim PLA2. Selain dari β2GPI, secara alamiah tubuh juga membentuk *annexin V* atau "*placental anticoagulant protein 1*" yang disebut juga sebagai "*placental aPL*", yang sangat kuat menghambat enzim PLA2, terutama pada kehamilan dan kematian sel (apoptosis).

Penghambat PLA2 yang secara patologis terbentuk diketahui sebagai inhibitor Lupus yang lebih dikenal sebagai Antikoagulan Lupus (*Lupus Anticoagulant*, LA) yang terdiri dari 2 subgrup, yaitu: a). LA sensitif tromboplastin yang menghambat kompleks VIIa, III, PL, dan Ca^{++}, mengakibatkan pemanjangan masa protrombin (PT), khususnya pada pemeriksaan dengan "*diluted PT*"; b). LA non-sensitif tromboplastin yang menghambat kompleks VIIIa, IXa, PL, Ca^{++} mengakibatkan pemanjangan masa tromboplastin teraktifasi parsial (aPTT) dan/atau yang menghambat kompleks Xa, Va, PL, dan Ca^{++} mengakibatkan pemanjangan dRVVT-1 pada dRVVT-2 normal.

Berbagai jenis aPLA dapat dibangun oleh berbagai antigen yang terikat pada *epitope* fosfolipid pada bagian luar dinding biologis sel yang terpapar. Sebagai contoh, aPLA dependen protrombin dibangun oleh *epitope* fosfolipid pengikat apolipoprotein, pengikat LA atau protrombin; aPLA dependen β2-GPI dibangun oleh *epitope* fosfolipid pengikat Apo-H pengikat β2-GPI; dan aPLA dependen anneksin V dibangun oleh *epitope* fosfolipid pengikat apolipoprotein-pengikat annexin V; sedangkan aPLA dependen LDL teroksidasi dibangun oleh *epitope* fosfolipid pengikat apolipoprotein-pengikat LDL teroksidasi.

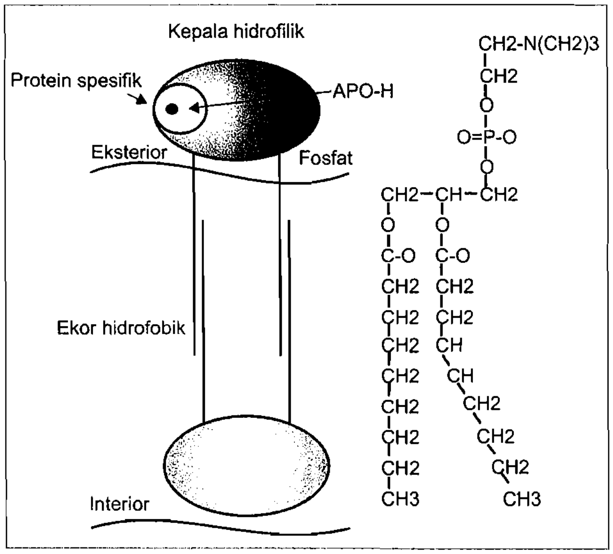
Kebanyakan jenis aPLA yang ditemukan dapat bereaksi langsung terhadap kofaktor plasma protein (apolipoprotein) yang terikat kardiolipin (difosfatidil-gliserol) yang dapat dideteksi secara ELISA atau *radioimmunoassay* (RIA), disebut sebagai antibodi antikardiolipin (*anticardioplipin antibody, ACA*).

EPIDEMIOLOGI

Antibodi antifosfolipid dijumpai sejak usia muda, prevalensi

ACA dan LA pada subyek kontrol sehat adalah 1-5%. Sebagaimana autoantibodi lainnya, prevalensi antibodi antifosfolipid meningkat seiring dengan bertambahnya umur, khususnya di antara pasien usia lanjut dengan penyakit kronis penyerta.

Di antara pasien dengan SLE, prevalensi ACA positif sekitar 12-30%,dan sekitar 15-34% dengan antibodi LA positif. Banyak pasien yang menunjukkan bukti laboratorium adanya antibodi antifosfolipid, tidak menunjukkan gejala klinis. Data yang ada untuk subyek kontrol sehat, tidak cukup untuk memperhitungkan persentase mereka yang memiliki antibodi antifosfolipid dan akan menunjukkan gejala trombosis atau komplikasi kehamilan yang sesuai dengan APS. Sebaliknya, APS dapat berkembang dalam 20 tahun pada 50-70% pasien baik dengan lupus eritematosus sistemik maupun antibodi antifosfolipid. Meskipun demikian, hampir 30% pasien lupus eritematosus sistemik dan dengan antibodi antikardiolipin, sedikit sekali menunjukkan bukti klinis APS pada pemantauan sekitar 7 tahun.

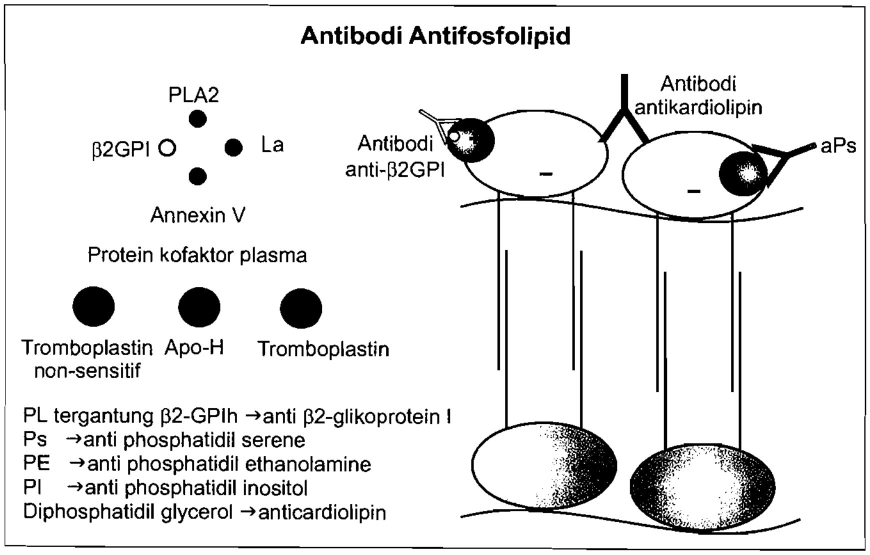

Kepala hidrofilik
Protein spesifik
APO-H
Eksterior
Fosfat
Ekor hidrofobik
Interior
CH2-N(CH2)3
CH2
O
O=P-O
O
CH2-CH-CH2
O O
C-O C-O
CH2 CH2
CH2 CH2
CH2 CH
CH2 CH
CH2 CH2
CH2 CH2
CH2 CH2
CH3 CH3

Gambar 1. Antigen fosfolipid pada permukaan dinding sel, protein spesifik antigenik, protein kofaktor plasma (apolipoprotein), dan fosfolipid

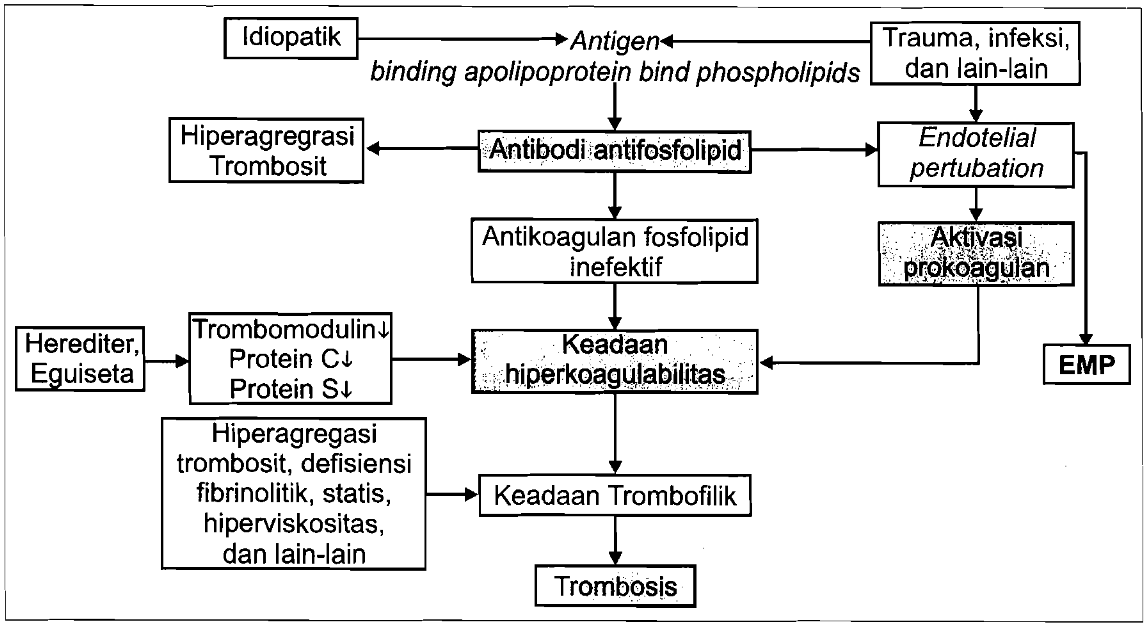
Studi prospektif telah menunjukkan hubungan antara antibodi antifosfolipid dan episode pertama dari trombosis vena dan infark miokard, serta strok berulang. Oleh karena itu, hal yang menjadi penting adalah identifikasi pasien dengan antibodi antifosfolipid yang risikonya ter-hadap kejadian trombotik meningkat. Faktor risiko penting adalah riwayat trombosis, adanya antibodi antikoagulan lupus, dan peningkatan kadar antibodi antikardiolipin IgG. Masing-masing meningkatkan risiko trombosis sampai lima kali lipat, meskipun tidak semua studi melaporkan hasil yang sama. Namun, kecuali riwayat kejadian trombotik, faktor risiko yang lain tidak cukup untuk digunakan sebagai faktor prediktif dilakukannya terapi.

KRITERIA DIAGNOSTIK

Diagnosis APS ditegakkan dengan 1 kriteria klinis dan 1 kriteria laboratorium, sesuai dengan konsensus pada simposium internasional mengenai antibodi antifosfolipid di Sapporo pada 1998.


Antibodi Antifosfolipid
PLA2
β2GPI ○
● La
Annexin V
Protein kofaktor plasma
Tromboplastin non-sensitif
Apo-H
Tromboplastin
Antibodi anti-β2GPI
Antibodi antikardiolipin
aPs
PL tergantung β2-GPIh →anti β2-glikoprotein I
Ps →anti phosphatidil serene
PE →anti phosphatidil ethanolamine
PI →anti phosphatidil inositol
Diphosphatidil glycerol →anticardiolipin

Gambar 2. Antibodi Antifosfolipid (PLA2=fosfolipase A2, β2GPI= β2 glikoprotein I, LA (= antikoagulan lupus, Apo-H=apolipoprotein H, aPs=antifosfatidil serin


Idiopatik
Antigen
binding apolipoprotein bind phospholipids
Trauma, infeksi, dan lain-lain
Hiperagregrasi Trombosit
Antibodi antifosfolipid
Endotelial pertubation
Antikoagulan fosfolipid inefektif
Aktivasi prokoagulan
Herediter, Eguiseta
Trombomodulin↓ Protein C↓ Protein S↓
Keadaan hiperkoagulabilitas
EMP
Hiperagregasi trombosit, defisiensi fibrinolitik, statis, hiperviskositas, dan lain-lain
Keadaan Trombofilik
Trombosis

Gambar 3. Patogenesis trombosis akibat adanya antibodi antifosfolipid

KRITERIA KLINIS

Trombosis Pembuluh Darah

Satu atau lebih episode klinis dari trombosis arteri, vena atau pembuluh darah kecil pada jaringan atau organ yang dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan pencitraan/ Doppler atau histopatologis (tanpa inflamasi dinding pembuluh darah)

Morbiditas Kehamilan

- Satu atau lebih kematian janin berusia 10 minggu atau kurang, yang tidak dapat dijelaskan-diketahui dengan ultrasonografi atau pemeriksaan langsung, atau
- Satu atau lebih kelahiran prematur dari neonatus normal berusia 34 minggu atau kurang, akibat eklampsia atau insufisiensi plasenta berat, atau
- Tiga atau lebih aborsi spontan konsekutif sebelum usia kehamilan 10 minggu yang tidak dapat dijelaskan dimana kelainan anatomi, genetika, atau hormonal telah disingkirkan.

Kriteria Laboratorium

- IgG Antibodi Antikardiolipin, dan/atau isotipe IgM pada titer sedang atau tinggi pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan interval sekurang-kurangnya 6 minggu, diukur dengan ELISA terstandarisasi untuk antibodi dependen β2GPI.
- Adanya Antikoagulan Lupus dalam plasma pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan interval sekurang-kurangnya 6 minggu, dideteksi menurut panduan dari *The International Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommitte on Lupus Anticoagulants/ Phospholipids-Dependent Antibodies).*

PATOFISIOLOGI

Asosiasi klinik trombosis dari anti-β2GPI dan anti-anneksin V berupa trombosis vena dan/atau arteri; antioksidan LDL berupa trombosis arteri; sedangkan LA (aPL dependen protrombin) dapat berupa perdarahan atau trombosis, tetapi trombosis vena dan/atau arteri lebih sering dijumpai daripada perdarahan.

TROMBOGENESIS

Trombosis dapat terjadi melalui beberapa mekanisme berikut ini:

- Antibodi antifosfolipid merupakan antagonis β2GPI mengakibatkan ekspresi berlebihan PL-A2
- Antibodi antifosfolipid merupakan antagonis Anneksin V mengakibatkan ekspresi berlebihan PL-A2
- Antibodi antifosfolipid merupakan antagonis trombomodulin, sehingga secara tidak langsung antibodi antifosfolipid menghambat aktivasi protein C.
- Antibodi antifosfolipid secara langsung menginaktivasi protein S sebagai kofaktor protein C.
- Antibodi antifosfolipid secara langsung menginaktivasi protein C mengakibatkan aktivitas FV dan FVIII berlebihan mengakibatkan hiperkoagulasi.

- Antibodi antifosfolipid secara langsung berinterferensi dengan autoantibodi kompleks heparan-antitrombin, mengaktifkan reseptor Fc sel imunoefektor mengekspresikan tromboplastin jaringan yang akan mengaktivasi koagulasi.

KLASIFIKASI APS

Pada *"The 11th International Congress on Antiphospholipid Antibodies"* di Sydney, 2004, telah diusulkan klasifikasi sebagai berikut:

- APS sebagai penyakit tunggal
- APS yang berhubungan dengan penyakit lain termasuk SLE
- APS katastrofa

Klasifikasi ini memenuhi untuk stratifikasi risiko dan pilihan terapi.

Sebelumnya, pada *"The 8th International Congress on Antiphospholipid Antibodies"* di Sapporo, 1998, APS diklasifikasikan menjadi: 1). APS Primer, jika tidak ada SLE atau kelainan autoimun lain. 2). APS Sekunder, jika dijumpai SLE.

[illegible] sebagai [illegible]

Protein	Sel
Fosfolipid anionik Glikoprotein I-β2	Trofoblas → Apoptosis → penurunan ekspresi HCG
Anneksin V	Endotel → Apoptosis → pelepasan EMP → *CAM-1, ECAM-1, E-selectin,* Faktor Jaringan
Trombomodulin Protein C Protein S	Trombosit → pelepasan PAF & ekspresi berlebihan GPIIb/IIIa → Apoptosis → pelepasan cPLA2, PMP → Trombositopenia
Protrombin Faktor XIc	Eritrosit → Anemia hemolitik
IL-3 & GM-CSF	Ekspresi IL-3 & GM-CSF ↓ → Leukopenia

EMP = *endothelial microparticle*, PMP = *platelet microparticle*, PAF = *platelet activating factors*, cPLA2 = *cytosol phospholipase A2*

SPEKTRUM GAMBARAN KLINIS APS

- Asimptomatik pada LA dan/atau ACA positif
- Simptomatik pada LA dan/atau ACA positif:
  - Perempuan dengan:
    - Riwayat infertilitas primer tanpa kelainan ginekologis dan kesuburan.
    - Riwayat keguguran.
    - Riwayat toksemia kehamilan
  - Adanya trombosis
    - Arteri, vena atau pembuluh darah kecil pada jaringan atau organ.
    - Sindrom antibodi antifosfolipid katastrofa.

Sindrom antibodi antifosfolipid katastrofa adalah kegagalan organ multisistem, sekunder terhadap trombosis/infark dan menunjukkan gambaran mikroangiopati pada pemeriksaan histologi.

MANIFESTASI KLINIS

Aspek klinis pada sindrom antifosfolipid dapat berupa aspek klinis seluler dan sistem. Aspek klinis selular adalah sebagai berikut:

- Anemia hemolitik
- Apoptosis trofoblastik, sehingga terjadi penurunan hormon hCG.
- Leukopenia

Aspek klinis sistem dapat berupa perdarahan dan trombosis. Perdarahan disebabkan oleh 1). trombositopenia, 2). PT memanjang (tromboplastin sensitif-fosfolipid inefisien), 3). aPTT memanjang (Defisiensi FXIc dan/atau tromboplastin sensitif-fosfolipid inefisien), dan 4). hipoprotrombinemia didapat.

Sementara trombosis disebabkan oleh: 1)apoptosis endotelial, sehingga terjadi pelepasan mikropartikel endotelial dan material adhesi, 2)trombosit teraktivasi, sehingga terjadi *sticky platelet syndrome*, 3)keadaan hiperkoagulabilitas, dan 4)keadaan trombofilik.

Gejala dan Tanda

Kejadian vasospastik atau vaso-oklusif dapat terjadi pada setiap sistem organ, maka pada anamnesis sangat penting untuk mendapatkan riwayat penyakit pasien dan kemungkinan manifestasi pada organ yang spesifik. Penyakit ini memiliki spektrum klinis yang luas, mulai dari yang asimptomatik secara klinis dan indolen sampai yang perjalanan penyakitnya progresif secara cepat.

- Mata. Penglihatan kabur atau ganda, gangguan penglihatan (melihat kilatan cahaya), kehilangan penglihatan (sebagian lapang pandang, total)
- Kardiorespirasi. Nyeri dada, menjalar ke lengan; napas pendek
- Gastrointestinal. Nyeri perut, kembung, muntah.
- Pembuluh darah perifer. Nyeri atau pembengkakan tungkai, klaudikasio, ulserasi jari/tungkai, nyeri jari tangan/kaki yang dicetuskan oleh dingin.
- Muskuloskeletal. Nyeri tulang, nyeri sendi
- Kulit. Purpura dan/atau petekie, ruam livedo retikularis temporer atau menetap, jari-jari tangan/kaki kehitam-hitaman atau terlihat pucat.

- Neurologi dan psikiatri. Pingsan, kejang, nyeri kepala (migrain), parestesi, paralisis, *ascending weakness*, tremor, gerakan abnormal, hilangnya memori, masalah dalam pendidikan (sulit berkonsentrasi, mengerti yang dibaca dan berhitung).
- Endokrin. Rasa lemah, fatigue, artralgia, nyeri abdomen (gambaran Penyakit Addison)
- Urogenital. Hematuri, edema perifer
- Riwayat kehamilan. Keguguran berulang, ke ahiran prematur, pertumbuhan janin terhambat
- Riwayat keluarga. Risiko APS meningkat pada pasien yang memiliki anggota keluarga dengan:
  - Keguguran berulang, kelahiran prematur. pertumbuhan janin terhambat, oligohidramnion. khorea gravidarum, infark plasenta, preeklampsi. toksemia kehamilan, tromboembolisme neonatorum.
  - Infark miokard atau strok pada anggota keluarga yang berusia kurang dari 50 tahun
  - Trombosis vena dalam, flebitis atau emboli pulmoner
  - Migrain, penyakit Raynaud, atau TIA
- Riwayat pengobatan. Menggunakan kontrasepsi oral

Pemeriksaan Fisis

Pada pemeriksaan fisis akan ditemukan tanda yang sesuai dengan organ yang terkena dan dapat melibatkan sistem organ apapun.

- Pembuluh darah perifer
  - Palpasi tulang atau sendi: nyeri tekan (infark tulang)
  - Nyeri saat sendi digerakkan, tanpa artritis (nekrosis avaskular)
  - Pembengkakan tungkai (trombosis vena dalam)
  - Penurunan pengisian kapiler, denyut nadi, dan perfusi (trombosis arterial/vasospasm)
  - Gangren (trombosis arteri atau infark)
- Paru: *Respiratory distress*, takipnea (emboli pu mone', hipertensi pulmoner)
- Ginjal
  - Hipertensi (trombosis arteri renalis, lesi pembuluh darah intrarenal)
  - Hematuria (trombosis vena renalis)
- Jantung:
  - Murmur pada katup aorta atau mitral (endokarditis)
  - Nyeri dada, diaforesis (infark miokard)
- Gastrointestinal:
  - Nyeri tekan pada abdomen kuadran kanan atas, hepatomegali (sindrom Budd-Chiari, trombosis pembuluh darah kecil hati, infark hati)
  - Nyeri tekan abdomen (trombosis arteri mesenterika)
  - Endokrin: kelemahan otot, kekakuan progresif pada otot-otot pelvis dan paha dengan kontraktur fleksi yang berhubungan dengan insufisiensi adrenal (infark/perdarahan adrenal).
- Mata
  - Oklusi arteri retina
  - Trombosis vena retina
- Manifestasi kulit:
  - Livedo retikularis
  - Lesi purpura
  - Tromboflebitis superfisial
  - Vasospasme (fenomena Raynaud)
  - *Splinter hemorrhages* (perdarahan di bawah kuku) periungual atau subungual
  - Infark perifer (*digital pitting*)
  - Ulserasi
  - Memar (berhubungan dengan trombositopenia)
- Kelainan sistem saraf pusat atau perifer
  - Strok
  - TIA
  - Parestesia, polineuritis atau mononeuritis multipleks (iskemia/infark vasovorum)
  - Paralisis, hiperrefleksi, rasa lemah (*transverse myelitis*, sindrom Guillain-Barre)
  - Kelainan pergerakan-tremor khoreiform (infark serebral, serebelum, basal ganglia)
  - Kelainan yang menyerupai sklerosis multipel
  - Kehilangan memori jangka pendek

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan Laboratorium

- Pemeriksaan antibodi antifosfolipid
- Identifikasi trombosis intrarenal, arteri renalis atau vena renalis:
  - Analisis urin dipstik untuk hemoglobin atau protein
  - Pemeriksaan urin: adanya sel darah merah
  - Urin 24 jam untuk pemeriksaan protein dan klirens kreatinin
- Identifikasi trombositopenia persisten atau anemia hemolitik:
  - Pemeriksaan darah perifer lengkap
  - LDH, bilirubin, haptoglobin
  - Tes Coombs direk/indirek
  - Analisis urin dipstik untuk hemoglobin
  - Antibodi antiplatelet (untuk mengevaluasi adanya hubungan dengan purpura trombositopenik autoimun)
- Defisiensi sistem koagulasi:
  - Protein C
  - Protein S

  - Antitrombin III
  - Antibodi protein koagulasi, seperti antibodi anti-faktor II (protrombin)
- Polimorfisme genetik:
  - Mutasi Faktor V Leiden
  - Mutasi gen protrombin 20210A
  - Mutasi *Methylene tetrahydrofolate reductase* (MTHFR) (mengarah ke hiperhomosisteinemia)

Pemeriksaan Radiologis

- Untuk kejadian trombotik (mis. Trombosis Vena Dalam)
  - Ultrasonografi (USG) Doppler
  - Venografi
  - Ventilation/*perfusion scan* (untuk emboli pulmoner)
- Untuk kejadian trombotik arterial (mis. oklusi/iskemia pembuluh darah serebral, jantung, perifer):
  - *Computerized tomography* (CT)
  - *Magnetic resonance imagint* (MRI)
  - Arteriografi
  - USG Doppler
- Untuk kelainan jantung:
  - Ekokardiografi dua dimensi
  - Ekokardiografi transesofageal
  - Angiografi dengan kateterisasi

Patologi

Biopsi dari organ yang terkena, seperti kulit atau ginjal, mungkin diperlukan untuk menegakkan diagnosis vaskulopati/mikroangiopati pada APS.

Pemeriksaan histologi pada mikroangiopati trombotik menunjukkan adanya vaskulopati non-inflamasi tanpa vaskulitis. *Fibrin thrombi* dihubungkan dengan obstruksi dan hiperplasia intima fibrosa dengan rekanalisasi jaringan penyambung intima. Lesi ginjal, terutama, ditandai dengan oklusi vaskular yang fibrotik dengan trombosis akut dan lesi vasooklusif pada pembuluh-pembuluh darah intrarenal. Juga dapat ditemukan fibrosis interstisial dan atrofi tubuler.

DIAGNOSIS BANDING

Sindrom antifosfolipid adalah satu dari beberapa keadaan protrombotik dimana trombosis terjadi baik pada vena atau arteri. Meskipun kondisi lain yang dapat menjadi predisposisi terjadinya trombosis arteri dan vena (misal. trombositopenia diinduksi heparin, homosisteinemia, kelainan mieloproliferatif, dan hiperviskositas) dapat dideteksi melalui pemeriksaan laboratorium rutin, adanya antibodi antifosfolipid mungkin menjadi satu-satunya kelainan pada pasien dengan sindrom antifosfolipid primer.

Penting untuk dicatat bahwa karena waktu tromboplastin parsial teraktivasi yang normal tidak menyingkirkan adanya antibodi antikoagulan lupus, seorang pasien yang menunjukkan kejadian trombotik pertama kali harus diskrining terhadap antibodi antikardiolipin dan pemeriksaan lain yang sensitif dengan antibodi antikoagulan lupus. Diagnosis dapat tidak diperkirakan pada pasien yang sindrom antifosfolipid-nya menunjukkan proses yang kronik dan lebih indolen, mengakibatkan terjadinya iskemia dan hilangnya fungsi organ yang lambat dan progresif.

Faktor risiko sekunder yang meningkatkan kecenderungan trombosis harus dicari. Beberapa faktor dapat mempengaruhi dinding vena dan arteri, termasuk stasis, cedera vaskular, obat-obatan seperti kontrasepsi oral, dan faktor risiko tradisional untuk aterosklerosis. Sangat penting untuk menghilangkan atau mengurangi faktor-faktor ini, karena kehadiran antibodi antifosfolipid saja tidak cukup untuk menyebabkan terjadinya trombosis; "serangan kedua" dikombinasikan dengan dengan antibodi antifosfolipid diperlukan untuk terjadinya trombosis. Akhirnya, bahkan pada pasien yang terbukti menderita sindrom antifosfolipid, menguraikan penyebab dan efeknya dapat sangat sulit. Sebagai contoh, sindrom antifosfolipid dikaitkan dengan sindrom nefritis, yang juga merupakan faktor risiko tromboemboli.

Penyakit lain yang berhubungan dengan APS adalah seperti berikut:

- ITP (*Immune Thrombocytopenic Purpura*), Anemia hemolitik autoimun
- Kelainan autoimun sekunder:
  - SLE, dan penyakit kolagen lainnya (artritis reumatoid dan Behçet's)
  - Induksi obat-obatan (*drug induced*), oleh prokainamid, hidralazin, kuinidin, fenotiazin, penisilin.
- Penyakit kanker:
  - Kanker hematologi (mis.leukemia, penyakit limfoproliferatif dan sel plasma, dll)
  - Kanker padat
- Penyakit infeksi:
  - Viral (misalnya CMV, Hepatitis C, HIV, HTLV-1, dll)
  - Bakterial (misalnya S. hemolyticus, H. pylori, Rickettsia spp, dll.)
  - Parasit (misalnya malaria)
- Penyakit hati kronis/sirosis hati:
  - Alkoholik, Hepatitis C
- Sindrom hemolitik
  - Inkompatibilitas ibu dan bayi (ABO, Rh, HLA)
  - Talasemia

PENGOBATAN

Pengobatan digolongkan dalam 4 kelompok: 1). Profilaksis, trombosis pembuluh darah kecil; 2). Pencegahan trombosis lanjutan pada pembuluh darah sedang dan besar; 3). Pengobatan mikroangiopati trombotik akut, dan 4). Penanganan kehamilan yang berhubungan dengan antibodi antifosfolipid.

Uraian berikut akan membahas mengenai pengobatan dua kelompok pertama. Jenis-jenis obat yang digunakan dalam terapi medikamentosa APS dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Beberapa Obat yang Digunakan Dalam Pengobatan APS

Nama	Dosis
Aspirin	1-2 mg/kg/hari
Tiklopidin	250 mg, 2 kali sehari
Dipiridamol	75-400 mg/hari, 3 atau 4 kali sehari
Heparin	Dosis inisial: 40-170 U/kg IV Infus pemeliharaan: 18 U/kg/jam IV atau: Dosis inisial: 50 U/kg/jam IV, diikuti dengan infus 15-25 U/kg/jam, dosis ditingkatkan 5 U/kg/jam q4h prn berdasarkan hasil PTT
Enoksaparin	Profilaksis (dosis rata-rata): 30 mg subkutan, setiap 12 jam Terapi: 1 mg/kg, subkutan setiap 12 jam
Warfarin	5-15 mg/hari, dosis dinaikkan berdasarkan INR yang ingin dicapai (2.5-3.5)

ad 1

Pasien asimptomatik tanpa faktor risiko dan riwayat keluarga dengan trombosis arteri/vena atau keguguran tidak diberikan terapi yang spesifik.

Pasien asimptomatik dan terdapat anggota keluarga yang menderita trombosis vena/arteri atau keguguran dapat diberikan profilaksis dengan aspirin, Namun sebagian klinisi tidak menganjurkan pengobatan ini jika tidak terdapat faktor risiko yang lain.

Sebuah studi potong lintang pada *the Physicians' Health Study* meneliti peranan aspirin 325 mg per hari sebagai obat profilaksis. Aspirin tidak menimbulkan proteksi terhadap trombosis vena dalam dan emboli paru pada pria dengan antibodi antikardiolipin. Sebaliknya, aspririn dapat menimbulkan proteksi terhadap trombosis pada perempuan dengan sindrom antifosfolipid dan riwayat keguguran. Hidroksiklorokuin dapat memproteksi pasien lupus eritematosus sistemik dan sindrom antifosfolipid sekunder terhadap terjadinya trombosis. Tentunya, faktor-faktor lain yang menjadi predisposisi trombosis harus disingkirkan.

Modifikasi faktor risiko sekunder untuk aterosklerosis sebaiknya dilakukan, sehubungan dengan peranan cedera vaskular dalam pembentukan trombosis yang berhubungan dengan antibodi antifosfolipid, dan hubungannya dengan antibodi antifosfolipid dan LDL teroksidasi.

ad 2

Peranan antikoagulan dalam menurunkan angka kejadian trombosis berulang telah ditunjukkan melalui tiga penelitian retrospektif. Studi pada 19 pasien dengan sindrom antifosfolipid menunjukkan angka rekurensi pada 8 tahun sebesar 0% pada pasien yang mendapat antikoagulan oral. Pada pasien yang pengobatan antikoagulannya dihentikan, angka rekurensinya adalah 50% setelah 2 tahun dan 78% setelah 8 tahun. Dua seri studi lain yang lebih besar menunjukkan tingkat proteksi terhadap trombosis vena dan arteri berhubungan langsung dengan tingkat antikoagulasinya. Pada 70 pasien sindrom antifosfolipid, pengobatan dengan warfarin intensitas menengah (untuk mencapai *International Normalized Ratio* (INR) 2,0-2,9) dan intensitas tinggi (INR 3,0 atau lebih) mengurangi angka trombosis rekurens secara bermakna, dimana pengobatan intensitas rendah (INR 1,9 atau kurang) tidak memberikan proteksi yang bermakna. Hasil yang serupa dilaporkan oleh studi pada 147 pasien dengan sindrom antifosfolipid. Pada kedua studi tersebut, aspirin saja tidak efektif dalam menurunkan angka trombosis rekurens.

Pasien APS primer dengan trombosis vena dapat diobati dengan terapi inisial yang terdiri dari heparin diikuti dengan warfarin atau heparin berat molekul rendah (*low molecular weight heparin*, LMWH). Risiko kekambuhan tertinggi terjadi dalam 6-12 minggu pertama setelah trombosis, namun biasanya pengobatan diteruskan setidaknya sampai 6 bulan pada pasien tanpa faktor risiko lain.

Pasien APS primer dengan trombosis arteri/infark tanpa faktor risiko lain dapat diobati dengan aspirin, sementara pemberian antikoagulan masih kontroversial. Sebagian menganjurkan pemberian antikoagulan jangka panjang, namun *Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study* (APASS) melaporkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam rekurensi stroke antara kelompok yang diobati dengan aspirin saja dibandingkan dengan kelompok yang diobati dengan aspirin dan warfarin.

Pasien APS sekunder dengan trombosis arteri atau vena diindikasikan untuk pemberian terapi antiplatelet (seringkali merupakan kombinasi antar asipirin, hidroksiklorokuin dan pentoksifilin) ditambah antikoagulan (warfarin atau LMWH). Pasa pasien dengan LA positif dan memiliki faktor risiko lain (seperti mutasi faktor V Leiden, gen protrombin, atau MTHFR) pemberian antikoagulan seumur hidup mungkin diperlukan.

Beberapa hal penting harus diperhatikan. Pertama, penghentian warfarin tampaknya berhubungan dengan peningkatan risiko trombosis dan bahkan kematian, khususnya pada enam bulan pertama setelah terapi antikoagulan dihentikan. Karena angka rekurensi pada pasien yang telah mendapat antikoagulan optimal dapat mencapai 70%, pengobatan dengan warfarin seharusnya dilakukan jangka panjang, jika tidak seumur hidup. Kedua, masih belum jelas apakah pasien dengan sindrom antifosfolipid dapat diobati dengan aman menggunakan warfarin intensitas menengah atau apakah dibutuhkan pengobatan intensitas tinggi. Hal ini merupakan hal penting yang belum terpecahkan, karena warfarin intensitas tinggi menyebabkan risiko lebih tinggi untuk terjadinya komplikasi perdarahan. Pada beberapa studi, warfarin intensitas menengah telah menunjukkan efek penekanan koagulasi yang sepenuhnya efektif, sebagaimana dinilai menurut kadar fragmen protrombin dan pencegahan trombosis rekurens. Akhirnya, pemantauan tingkat antikoagulasi pada pasien sindrom antifosfolipid dipersulit oleh kurangnya reagen terstandarisasi untuk penentuan INR dan kemungkinan potensial adanya interferensi oleh antibodi antifosfolipid pada pengukurannya.

PENGOBATAN PADA IBU HAMIL

Perempuan hamil dengan antibodi antifosfolipid positif dan riwayat dua atau lebih kehilangan kehamilan dini atau satu atau lebih kehilangan kehamilan akhir, preeklampsi, pertumbuhan janin terhambat, atau abrupsio, disarankan pemberian aspirin antepartum ditambah profilaksis heparin (*unfractioned heparin*,UFH, atau LMWH) dosis kecil atau sedang (Grade 2B).

Perempuan hamil dengan antibodi antifosfolipid positif tanpa riwayat tromboemboli vena atau kehilangan kehamilan harus dipertimbangkan mempunyai peningkatan risiko timbulnya trombosis vena dan, barangkali, kehilangan kehamilan. Pendekatan yang dapat dilakukan adalah observasi, pemberian heparin dosis kecil, profilaksis LMWH, dan/atau aspirin dosis rendah, 75-162 mg sehari (semua Grade 2C).

Pasien dengan APLA dan riwayat trombosis vena, pada umumnya mendapat antikoagulan oral jangka panjang oleh karena risiko kambuh yang tinggi. Selama dalam masa kehamilan, di samping pemberian aspirin dosis mini direkomendasikan dosis terapi LMWH atau UFH. Saat pascapartum, terapi antikoagulan oral jangka panjang dilanjutkan (Grade 1C).

Perempuan *homozygous MTHFR* varian termolabil (C677T), disarankan pemberian suplemen asam folat sebelum konsepsi atau, jika telah hamil, secepat mungkin, dan selama kehamilan (Grade 2C).

Perempuan dengan suatu trombofilia kongenital dan keguguran berulang pada trimester kedua atau setelahnya, preeklampsi berulang atau berat, atau abrupsio, disarankan pemberian aspirin dosis mini di samping profilaksis UFH atau LMWH dosis kecil (Grade 2C). Saat pascapartum, juga disarankan pemberian antikoagulan pada perempuan ini (Grade 2C).

REFERENSI

Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine (Baltimore). 1989;68:353-65.

Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 1992; 21:275-86.

Alarcón-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1989;16:482-8.

Ames PRJ. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying 'membrane stress syndrome' hypothesis. Lupus. 1994;3:371-7.

Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost. 1996;75:536-41.

Arvieux J, Roussel B, Jacob MC, Colomb MG. Measurement of antiphospholipid antibodies by ELISA using beta 2-glycoprotein I as an antigen. J Immunol Methods. 1991;143:223-9.

Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine. 1989;68:366-74.

Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and syndromes. In: Lahita RG, editor. Systemic lupus erythematosus. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 587-635.

Bajaj SP, Rapaport SI, Barclay S, Herbst KD. Acquired hypoprothrombinemia due to non-neutralizing antibodies to prothrombin: mechanism and management. Blood. 1985;65:1538-43.

Bernini JC, Buchanan GR, Ashcraft J. Hypoprothrombinemia and severe hemorrhage associated with a lupus anticoagulant. J Pediatr. 1993;123:937-9.

Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RFA. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. Thromb Haemost. 1991;66:629-32.

Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemost. 1995;74:1185-90.

Cabral AR, Amigo MC, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D. The antiphospholipid /cofactor syndromes: a primary variant with antibodies to b2-glycoprotein-I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. Am J Med. 1996;101:472-81.

Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological biological markers of the antiphospholipid syndrome? J Autoimmun. 2000;15:163-72.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Medicine. 1993;72:113-24.

de Groot PG, Derksen RHWM. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. Vessels. 1995;1:22-6.

Erkan D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome? Curr Rhem Reports. 2004;6:451-7.

Esmon NL, Safa O, Smirnov MD, Esmon CT. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. J Autoimmun. 2000;15:221-5.

Galli M, Comfurius P, Barbui T, Zwaal RFA, Bevers EM. Anticoagulant activity of b2-glycoprotein I is potentiated by a distinct subgroup of anticardiolipin antibodies. Thromb Haemost. 1992;68:297-300.

Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. Lancet. 1990;335:1544-7.

Galli M. Should we include anti-prothrombin antibodies in the screening for the antiphospholipid syndrome? J Autoimmun. 2000;15:101-5.

Gruel Y. Antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia: update on similarities and differences. J Autoimmun. 2000;15:265-8.

Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet. 1983;2:1211-4.

Hift RJ, Bird AR, Sarembock BD. Acquired hypoprothrombinaemia and lupus anti-coagulant: response to steroid therapy. Br J Rheumatol. 1991;30:308-10.

Hörkkö S, Miller E, Dudl E, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest. 1996;98:815-25.

Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol. 1986;13:486-9.

Hughson MD, McCarty GA, Brumback RA. Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome. Hum Pathol. 1995;26:716-24.

Kandiah DA, Krilis SA. Beta2-glycoprotein I. Lupus. 1994;3:207-12.

Levine JS, Subang R, Koh JS, Rauch J. Induction of anti-phospholipid autoantibodies by b2-glycoprotein I bound to apoptotic thymocytes. J Autoimmun. 1998;11:413-24.

Lie JT. Pathology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y, editors. The antiphospholipid syndrome. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1996. p. 89-104.

Lotz BP, Schutte C-M, Colin PF, Biermann LD. Sneddon's syndrome with anticardiolipin antibodies — complications and treatment. S Afr Med J. 1993;83:663-4.

McIntyre JA, Wagenknecht DR. Anti-phosphatidylethanolamine (aPE) antibodies: a survey. J Autoimmun. 2000;15:185-93.

McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv Immunol. 1991;49:193-280.

McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: b2-glycoprotein I (apolipoprotein H). Proc Natl Acad Sci, 87:4120-4.Hunt JE, McNeil HP, Morgan GJ, Crameri RM, Krilis SA. 1992. A phospholipids beta 2-glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. Lupus. 1990;1:75-81.

Merkel PA, Chang YC, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. Am J Med. 1996;101:576-83.

Meroni PL, Del Papa N, Raschi E, et al. b2-Glycoprotein I as a 'cofactor' for anti-phospholipid reactivity with endothelial cells. Lupus. 1998;7(Suppl 2):S44-S7.

Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. J Autoimmun. 2000;15:237-40.

Muñoz-Rodriguez FJ, Reverter JC, Font J, et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. Haematologica. 2000;85:632-7.

Ohlson S, Zetterstrand K. Detection of circulating immune complexes by PEG precipitation combined with ELISA. J Immunol Methods. 1985;77:87-93.

Oosting JD, Derksen RHWM, Bobbink IWG, Hackeng TM, Bouma BN, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? Blood. 1993;81:2618-25.

Permpikul P, Rao LV, Rapaport SI. Functional and binding studies of the roles of prothrombin and β2-glycoprotein I in the expression of lupus anticoagulant activity. Blood. 1994;83:2878-92.

Pernod G, Arvieux J, Carpentier PH, Mossuz P, Bosson JL, Polack B. Successful treatment of lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome using intravenous immunoglobulins. Thromb Haemost. 1997;78:969-70.

Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun. 2000;15:145-51.

Piette J-C, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1993;20:1802-4.

Price BE, Rauch J, Shia MA, et al. Anti-phospholipid autoantibodies bind to apoptotic, but not viable, thymocytes in a b2-glycoprotein Idependent manner. J Immunol. 1996;157:2201-8.

Rand JH, Wu X-X, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid- antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. N Engl J Med. 1997;337:154-60.

Roubey RAS. Tissue factor pathway and the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2000;15:217-20.

Roubey RAS. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. Arthritis Rheum. 1996;39:1444-54.

Shi W, Chong BH, Chesterman CN. b2-Glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulants. Blood. 1993;81:1255-62.

Tincani A, Balestrieri G, Allegri F, et al. Overview on anticardiolipin ELISA standardization. J Autoimmun. 2000;15:195-7.

Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. Lancet. 1993;341:923-5.

Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. Am J Med. 1994;96:3-9.

Viard J-P, Amoura Z, Bach J-F. Association of anti-β2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1992;93:181-6.

Williams S, Linardic C, Wilson O, Comp P, Gralnick HR. Acquired hypoprothrombinemia: effects of danazol treatment. Am J Hematol. 1996;53:2726-.

Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999;42:130911-.

Wurm H. β2-Glycoprotein-I (apolipoprotein H) interactions with phospholipid vesicles. Int J Biochem. 1984;16:5115-.

446

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN SINDROM ANTIFOSFOLIPID KATASTROFI

Laniyati Hamijoyo

PENDAHULUAN

Sindrom antifosfolipid (SAF) adalah suatu kelainan autoimun yang ditandai oleh trombosis vaskular dan/atau gangguan kehamilan (keguguran/kematian janin dalam kandungan) serta ditemukan adanya antibodi antifosfolipid. Sindrom ini dikenal juga sebagai sindrom Hughes.[1] Keadaan ini dapat terjadi primer maupun merupakan bagian dari penyakit lain, contohnya lupus eritematosus sistemik.

Pada tahun 1992, dr Asherson memperkenalkan sindrom antifosfolipid katastrofi (SAFK) yaitu suatu keadaan sindoma antifosfolipid yang menyebabkan kegagalan multiorgan akibat trombosis vaskular.[2,3] Sampai saat ini belum didapatkan regimen terapi yang optimal dan angka kematian kasus ini mencapai kurang lebih 50% walaupun sudah diterapi dengan maksimal.[4,5] Karena itu SAFK perlu mendapat perhatian serius.

EPIDEMIOLOGI

Kasus SAFK termasuk sangat jarang terjadi, persentasi kejadiannya hanya 1% dari seluruh sindrom antifosfolipid, namun berakibat fatal dan mengancam jiwa.[6] Berdasarkan suatu registrasi internasional kasus SAFK, didapatkan rata-rata usia penderita adalah 38 tahun dengan rentang antara 7 sampai 74 tahun, dan perbandingan wanita lebih banyak dari pada pria (2,3:1).[5]

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi penderita dengan SAFK memiliki kesamaan yaitu[3]:

1. Adanya bukti klinis keterlibatan organ multipel yang terjadi dalam waktu singkat
2. Bukti histopatologis oklusi pembuluh darah kecil yang terjadi di berbagai lokasi (sebagian kecil penderita bahkan terjadi trombosis pada pembuluh darah besar)
3. Konfirmasi laboratorium terdapat antibodi antifosfolipid, umumnya dengan titer yang tinggi.

Seringkali SAFK ini didahului oleh suatu pencetus, paling sering adalah infeksi. Pencetus lain yang ditemukan adalah tindakan operasi, trauma, keganasan, putus antikoagulan, komplikasi obstetrik, flare lupus dan penggunaan kontrasepsi oral.[5]

DIAGNOSIS

Kriteria preliminari yang digunakan saat ini adalah berdasarkan konsensus internasional sindrom antifosfolipid katastrofi yang disusun oleh dr Asherson dkk. (Tabel 1):

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan optimal sindrom antifosfilipid katastrofi sampai saat ini belum diketahui dengan pasti, namun yang jelas membutuhkan penanganan yang serius dan harus meliputi tiga hal yaitu[2]:

1. Terapi faktor pencetus (antara lain: segera berikan antibiotik jika ada dugaan infeksi, amputasi segera jaringan nekrosis yang ada, pengawasan ketat pada penderita SAF yang akan menjalani operasi ataupun prosedur invasif)

Tabel 1. Kriteria Preliminari Klasifikasi Sindrom Antifosfolipid Katastrofi[2]

1. Adanya bukti keterlibatan tiga atau lebih: organ, sistem, dan/atau jaringan tubuh[a]
2. Munculnya manifestasi klinis secara serentak atau kurang dari satu minggu
3. Konfirmasi histopatologi terdapat oklusi pembuluh darah kecil pada sekurang-kurangnya satu organ atau jaringan[b]
4. Konfirmasi laboratorium terdapat antibodi antifosfolipid (lupus antikoagulan (LAC) dan/atau antibodi antikardiolipin (aCL)[c]

Sindrom antifosfolipid katastrofi **pasti**:
Terdapat 4 kriteria di atas

Mungkin sindrom antifosfolipid katastrofi:

- Terdapat 4 kriteria di atas, namun hanya 2 organ, sistem dan/ atau jaringan yang terlibat
- Terdapat 4 kriteria di atas, namun tidak ada konfirmasi laboratorium antibodi antifosfolipid (aPL) yang dilakukan sekurang-kurangnya dalam jangka waktu 6 minggu dari tes laboratorium sebelumnya, akibat kematian dini penderita yang belum pernah dilakukan pemeriksaan antibodi antifosfolipid sebelum terjadi SAFK.
- Terdapat kriteria 1,2 dan 4
- Terdapat kriteria 1,3 dan 4 dan munculnya manifestasi klinis yang ketiga terjadi lebih dari 1 minggu namun kurang dari 1 bulan, walapun sudah diberikan antikoagulan.

[a] Biasanya bukti klinis terjadi oklusi pembuluh darah, dikonfirmasikan dengan radiologi jika memungkinkan. Keterlibatan ginjal didefinisikan sebagai kenaikan kreatinin serum sebesar 50%, hipertesi berat (>180100/ mmHg) dan/ atau proteinuria (>500mg/24 jam).

[b] Untuk konfirmasi histopatologi, harus terdapat bukti signifikan trombosis, meskipun kadang-kadang dapat terjadi bersamaan dengan vaskulitis.

[c] Jika penderita belum pernah didiagnosis SAF sebelumnya, konfirmasi laboratorium memerlukan antibodi antifosfolipid yang terdeteksi pada dua kali pemeriksaan atau lebih dengan jangka waktu sekurang-kurangnya 6 minggu antara satu test dengan test berikutnya (tidak harus test pada saat terjadi SAFK), sesuai dengan kriteria untuk sindrom antifosfolipid.

2. Mencegah and mengatasi kejadian trombosis yang sedang berlangsung
3. Menekan jumlah sitokin yang berlebihan.

Meskipun belum ada standarisasi penatalaksanaan SAFK ini, terapi yang biasa digunakan antara lain[2]:

- Antikoagulan (biasanya heparin intravena diikuti oleh antikoagulan per oral)
- Kortikosteroid
- *Plasma exchange*
- Gamaglobulin intravena
- Jika berhubungan dengan kekambuhan dari lupus (flare) maka siklofosfamid merupakan terapi yang umumnya diberikan kepada penderita SAFK
- Beberapa laporan menggunakan terapi fibrinolitik, prostasiklin, defibrotid, danazol, siklosporin, azathioprine, hemodialisis dan splenektomi.

Jika secara klinis terdapat dugaan adanya sindrom antifosfolipid katastrofi (misalnya ditemukan 2 dari kriteria klasifikasi), terapi berdasarkan konsensus ini, lihat algoritme (Gambar 1), dapat diadopsi sebagai terapi empirikal dan harus segera diberikan mengingat sindrom ini sangat fatal.

Pemeriksaan petanda laboratorium antibodi antifosfolipid membutuhkan waktu untuk bisa menentukan adanya antibodi antifosfolipid yang positif, kadang-kadang bahkan dapat memberikan hasil negatif pada saat kejadian trombosis, sehingga terapi perlu segera diberikan secepatnya bila secara klinis dicurigai adanya SAFK.

Sebagai tambahan terhadap terapi ini, pengawasan yang ketat dan perawatan yang intensif memegang peranan penting akan keberhasilan terapi terhadap penderita dengan SAFK.

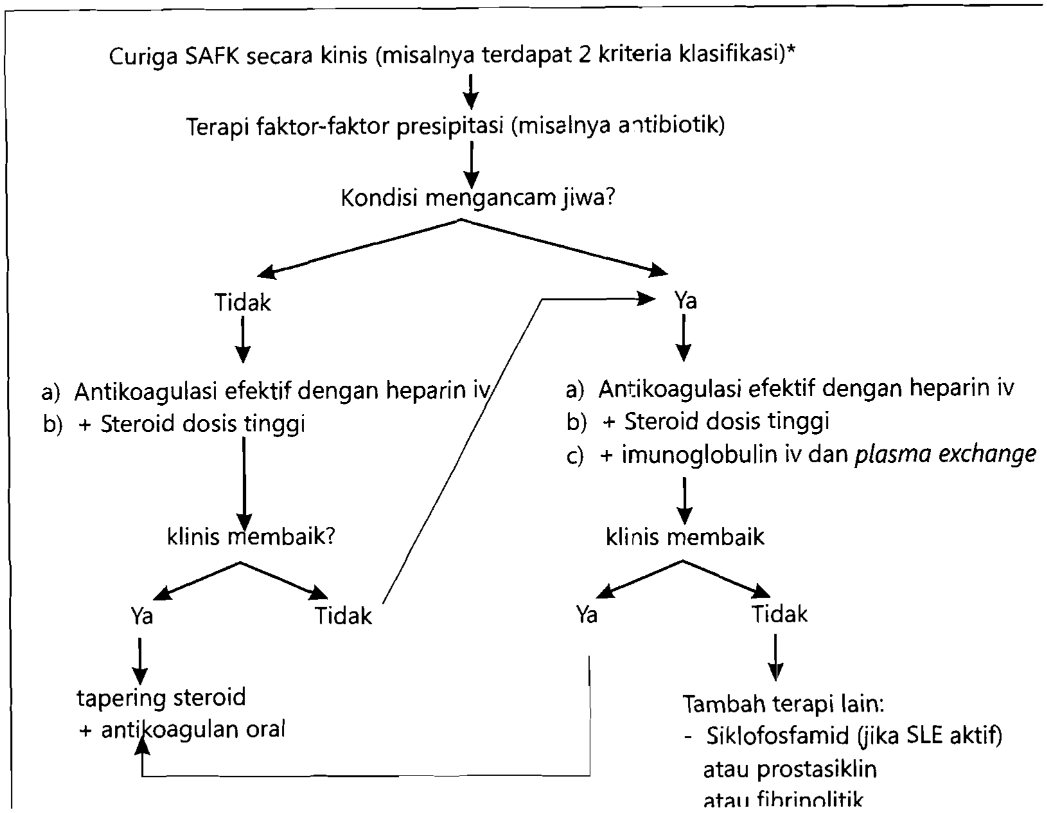
PROGNOSIS

Keadaan mengancam jiwa pada SAFK apabila terdapat keterlibatan organ-organ vital (otak, jantung, paru-paru, ginjal dan kelenjar adrenal) dan terjadi suatu kegagalan organ.

Dalam suatu laporan penelitian terhadap 130 kasus, usia yang lebih tua dan semakin banyak organ yang terlibat berhubungan dengan kematian. Dalam laporan ini tidak didapatkan hubungan antara terapi yang diberikan pada penderita SAFK yang selamat dan mereka yang meninggal.[4,7]

KESIMPULAN

Sindrom antifosfilipid katastrofi merupakan suatu keadaan yang fatal dan mengancam jiwa sehingga penatalaksanaan yang segera dan tepat sangat menentukan kelangsungan hidup para penderitanya. Belum adanya terapi yang optimal terhadap sindrom ini meskipun demikian terapi secara empirikal disertai perawatan yang intensif dapat digunakan untuk menyelamatkan nyawa penderita sindrom antifosfolipid katastrofi.


Curiga SAFK secara kinis (misalnya terdapat 2 kriteria klasifikasi)*
Terapi faktor-faktor presipitasi (misalnya antibiotik)
Kondisi mengancam jiwa?
Tidak
Ya
a) Antikoagulasi efektif dengan heparin iv
b) + Steroid dosis tinggi
a) Antikoagulasi efektif dengan heparin iv
b) + Steroid dosis tinggi
c) + imunoglobulin iv dan *plasma exchange*
klinis membaik?
klinis membaik
Ya
Tidak
Ya
Tidak
tapering steroid
+ antikoagulan oral
Tambah terapi lain:
- Siklofosfamid (jika SLE aktif)
atau prostasiklin
atau fibrinolitik

Gambar 1. Algoritme penatalaksanaan sindrom antifosfolipid katastrofi.

* Pertimbangkan untuk eksklusi sindrom mikroangiopati yang lain (umumnya trombotik trombositopenia purpura dan trombositopenia/ trombosis akibat induksi heparin)

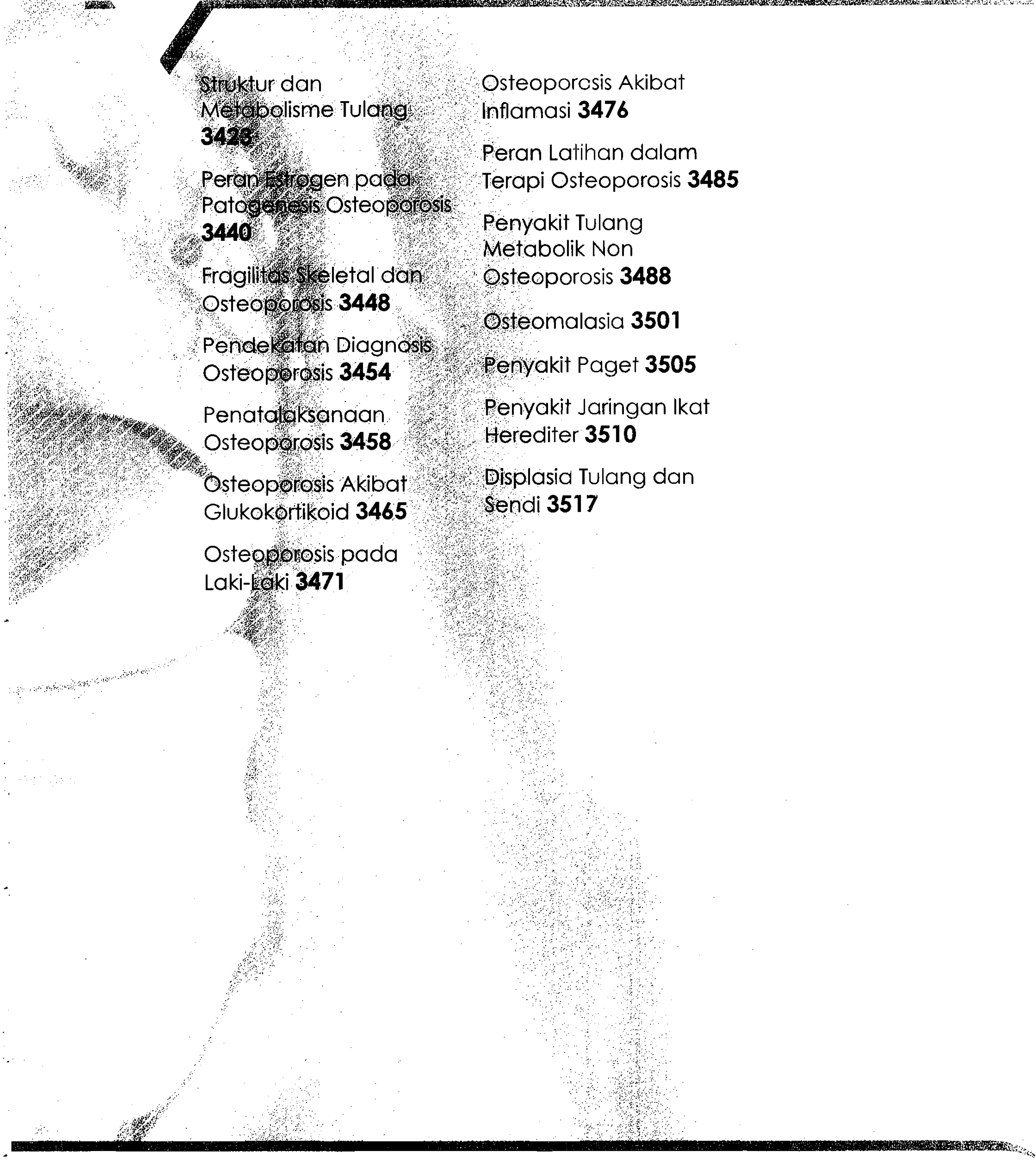
** *Plasma exchange* dilakukan dengan *fresh frozen plasma* (FFP) dan diindikasikan terutama jika terdapat anemia hemolitik mikroangiopati (misalnya terdapat *schistocytes*, dalam gambaran darah tepi).

REFERENSI

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4:295-306
2. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003;12:530-4.
3. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. [Editorial.] J Rheumatol 1992; 19: 508-512.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. Medicine (Baltimore) 2001;80:355-77.
5. Carvera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome, Ann Rheum Dis 2005;64:1205-1209
6. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002; 46: 1019-1027.
7. Asherson RA, Cervera R, Piette JC et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine (Baltimore) 1998; 77: 195-207.

BAB 37

PENYAKIT SKELETAL



Struktur dan Metabolisme Tulang **3428**

Peran Estrogen pada Patogenesis Osteoporosis **3440**

Fragilitas Skeletal dan Osteoporosis **3448**

Pendekatan Diagnosis Osteoporosis **3454**

Penatalaksanaan Osteoporosis **3458**

Osteoporosis Akibat Glukokortikoid **3465**

Osteoporosis pada Laki-Laki **3471**

Osteoporosis Akibat Inflamasi **3476**

Peran Latihan dalam Terapi Osteoporosis **3485**

Penyakit Tulang Metabolik Non Osteoporosis **3488**

Osteomalasia **3501**

Penyakit Paget **3505**

Penyakit Jaringan Ikat Herediter **3510**

Displasia Tulang dan Sendi **3517**

447

STRUKTUR DAN METABOLISME TULANG

Bambang Setiyohadi

PENDAHULUAN

Tulang adalah organ vital yang berfungsi untuk alat gerak pasif, proteksi alat-alat di dalam tubuh, pembentuk tubuh, metabolisme kalsium dan mineral, dan organ hemopoetik. Tulang juga merupakan jaringan ikat yang dinamis yang selalu diperbarui melalui proses remodeling yang terdiri dari proses resorpsi dan formasi. Dengan proses resorpsi, bagian tulang yang tua dan rusak akan dibersihkan dan diganti oleh tulang yang baru melalui proses formasi. Proses resorpsi dan formasi selalu berpasangan. Dalam keadaan normal, massa tulang yang diresorpsi akan sama dengan massa tulang yang diformasi, sehingga terjadi keseimbangan. Pada pasien osteoporosis, proses resorpsi lebih aktif dibandingkan formasi, sehingga terjadi defisit massa tulang dan tulang menjadi semakin tipis dan perforasi.

Sebagaimana jaringan ikat lainnya, tulang terdiri dari komponen matriks dan sel. Matriks tulang terdiri dari serat-serat kolagen dan protein non-kolagen. Sedangkan sel tulang terdiri dari osteoblas, osteoklas dan osteosit.

Osteoblas adalah sel tulang yang bertangung jawab terhadap proses formasi tulang, yaitu berfungsi dalam sintesis matriks tulang yang disebut osteoid, yaitu komponen protein dari jaringan tulang. Selain itu osteoblas juga berperan memulai proses resorpsi tulang dengan cara membersihkan permukaan osteoid yang akan diresorpsi melalui berbagai proteinase netral yang dihasilkannya. Pada permukaan osteoblas, terdapat berbagai reseptor permukaan untuk berbagai mediator metabolisme tulang, termasuk resorpsi tulang, sehingga osteoblas merupakan sel yang sangat penting pada *bone turnover.*

Osteosit merupakan sel tulang yang terbenam di dalam matriks tulang. Sel ini berasal dari osteoblas, memiliki juluran sitoplasma yang menghubungkan antara satu osteosit dengan osteosit lainnya dan juga dengan *bone lining cells* di permukaan tulang. Fungsi osteosit belum sepenuhnya diketahui, tetapi diduga berperan pada transmisi signal dan stimuli dari satu sel dengan sel lainnya. Baik osteoblas maupun osteosit berasal dari sel mesenkimal yang terdapat di dalam sumsum tulang, periosteum, dan mungkin endotel pembuluh darah. Sekali osteoblas selesai mensintesis osteoid, maka osteoblas akan langsung berubah menjadi osteosit dan terbenam di dalam osteoid yang disintesisnya.

Osteoklas adalah sel tulang yang bertanggung jawab terhadap proses resorpsi tulang. Pada tulang trabekular, osteoklas akan membentuk cekungan pada permukaan tulang yang aktif yang disebut lakuna Howship. Sedangkan pada tulang kortikal, osteoklas akan membentuk kerucut sebagai hasil resorpsinya yang disebut *cutting cone*, dan osteoklas berada di apex kerucut tersebut. Osteoklas merupakan sel raksasa yang berinti banyak, tetapi berasal dari sel hemopoetik mononuklear.

DIFERENSIASI OSTEOBLAS

Seperti dijelaskan di muka, osteoblas berasal dari dari *stromal stem cell* atau *connective tissue mesenchymal stem cell* yang dapat berkembang menjadi osteoblas, kondrosit, sel otot, adiposit dan sel ligamen. Sel mesenkimal ini memerlukan tahap-tahap transisi sebelum menjadi sel yang matang. Setiap tahap transisi tersebut membutuhkan faktor aktifasi dan supresi tertentu. Untuk diferensiasi dan maturasi osteoblas dibutuhkan faktor pertumbuhan lokal, seperti *fibroblast growth factor* FGF), *bone morphogenetic proteins* (BMPs) dan *Wnt proteins.* Selain itu juga diubutuhkan faktor transkripsi, yaitu *Core binding factor 1* (Cbfa 1) atau Runx2 dan *Osterix* (Osx). Prekursor osteoblas ini akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi pre-osteoblas dan kemudian menjadi osteoblas yang matur. Osteoblas selalu ditemukan berkelompok pada per-mukaan tulang yang dapat mencapai 100-400 sel kuboidal per *bone-forming site*. Di bawah mikroskop cahaya, osteoblas tampak memiliki inti yang bulat pada basal sel yang berdekatan dengan permukaan tulang dengan sitoplasdma yang basofilik kuat dan kompleks Golgi yang prominen di antara inti dan apeks sel yang menunjukkan aktivitas biosintesis dan sekresi yang tinggi. Selain itu osteoblas juga memiliki retikulum endoplasmik kasar yang berkembang baik dengan cisterna yang berdilatasi dan berisi granul-granul padat.

Osteoblas selalu tampak melapisi matriks tulang (osteoid) yang diproduksinya sebelum dikalsifikasi. Osteoid yang diproduksi oleh osteoblas tidak langsung dimineralisasi, tetapi membutuhkan waktu sekitar 10 hari, sehingga secara mikroskopik, osteoid yang belum dimineralisasi ini akan selalu tampak. Di belakang osteoblas, selalu tampak sel mesenkimal yang sudah teraktifasi dan preosteoblas yang menunggu maturasi untuk menjadi osteoblas.

Membran plasma osteoblas kaya akan fosfatase alkali dan memiliki resentor untuk hormon paratiroid dan prostaglandin, tetapi tidak memiliki reseptor untuk kalsitonin. Selain itu, osteoblas juga mengekspresikan reseptor estrogen dan reseptor vitamin D_3, berbagai sitokin, seperti *colony stimulating factor 1*(CSF-1) dan *reseptor anti nuklear factor kB ligand* (RANKL) dan *osteoprotegrin* (OPG). RANKL berperan pada maturasi prekursor osteoklas karena prekursor osteoklas memiliki reseptor RANK pada permukaannya. Sedangkan efek RANKL akan dihambat oleh OPG.

Cbfa 1 atau Runx2 merupakan faktor transkripsi yang sangat penting bagi maturasi osteoblas, baik pada osifikasi intramembranosa maupun endokondral. Cbfa 1 akan berikatan dengan *osteoblast-specific cis-acting element* (OSE2) dan mengaktifkan ekspresi *osteoblast-specific gene*, Osteokalsin (OG2). Terdapat 2 isoform Cbfa1, yaitu Tipe I dan II. Cbfa tipe I diekspresikan oleh jaringan mesenkimal non-oseus dan sel progenitor osteoblas yang tidak akan berubah selama diferensiasi osteoblas. Sedangkan Cbfa 1 tipe II meningkat ekspresinya selama diferensiasi osteoblas dan promieloblas sebagai respons terhadap BMP-2. Cbfa 1 juga berperan pada maturasi kondrosit.

Faktor transkripsi lain yang berperan pada diferensiasi osteoblas adalah osterix (Osx) yang diekspresikan pada semua tulang yang sedeang tumbuh dan dibutuhkan pada diferensiasi osteoblas dan formasi tulang.

FAKTOR PERTUMBUHAN OSTEOGENIK

Hormon pertumbuhan (*Growth Hormone*, GH). Hormon ini mempunyai efek langsung dan tidak langsung terhadap osteoblas untuk meningkatkan remodeling tulang dan pertumbuhan tulang endokondral. Defisiensi GH pada manusia akan menyebabkan gangguan pertumbuhan tulang. Efek GH langsung pada tulang adalah melalui interaksi dengan reseptor GH pada permukaan osteoblas, sedangkan efek tidak langsungnya melalui produksi *insulin-like growth factor-1* (IGF-1).

***Insulin-like Growth Factor-1 dan 2* (IGF-1 dan IGF-2).** IGF merupakan *growth hormone-dependent polypeptides* yang memiliki berat molekul 7.600. Ada 2 macam IGF, yaitu IGF I dan IGF II, yang disintesis oleh berbagai macam jaringan, termasuk tulang, dan mempunyai efek biologik yang sama, walaupun IGF I lebih poten 4-7 kali dibanding-kan IGF II. IGF I mempunyai efek merangsang sintesis matriks dan kolagen tulang dan juga merangsang replikasi sel-sel turunan osteoblas. Selain itu, IGF I juga menurunkan degradasi kolagen tulang. Dengan demikian IGF I memegang peranan yang penting pada formasi tulang dan juga berperan mempertahankan massa tulang. Berbagai faktor sistemik dan lokal turut berperan mengatur sintesis IGF-1 oleh osteoblas, antara lain, estrogen, PTH, PGE_2 dan BMP-2, sedangkan PDGF dan glukokortikoid menghambat ekspresi IGF-1 dan $1,25(OH)_2D_3$, TGFb dan FGF-2 memiliki efek stimulator dan inhibitor ekspresi IGF-1. Di dalam sirkulasi, IGF akan terikat pada *IGF binding proteins* (IGFBPs). Sampai saat ini telah ditemukan 6 IGFBP yang diproduksi oleh sel tulang, dan jumlah yang terbanyak adalah IGFBP-3. IGFBP memiliki afinitas yang tinggi terhadap IGF, menghambat interaksi IGF dengan reseptornya dan mempengaruhi aksi IGF.

***Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs).** Merupakan anggota superfamili TGFβ, terdiri dari BMP-2 sampai -7. BMP disintesis oleh jaringan skeletal dan ekstraskeletal, sedangkan BMP-2, -4 dan -6 disintesis oleh sel-sel seri osteoblas dan berperan pada diferensiasi osteoblas. Selain itu BMPs juga berperan pada osifikasi endokondral dan kondrogenesis.

Protein Wnt. Protein Wnt memiliki aktivitas yang sama dengan BMP dan menginduksi diferensiasi sel. Signat Wnt yang optimal pada osteoblas membutuhkan *lipoprotein receptor-related protein 5* (LRP 5). LRP 5 diekspresikan oleh osteoblas dan sel stromal dan distimulasi oleh BMP. Mutasi yang menyebabkan inaktifasi LRP 5 menyebabkan penurunan densitas tulang sedangkan mutasi yang menyebabkan LRP 5 resisten terhadap inaktifasi menyebabkan peningkatan massa tulang.

TGF β. Merupakan polipeptida dengan BM 25.000. Pada mamalia didapatkan 3 isoform yang memiliki aktivitas biologik yang sama dan diekspresikan oleh sel tulang dan sel osteosarkoma, yaitu TGF β1, TGF β2 dan TGF β3. TGF β berfungsi menstimulasi replikasi preosteoblas, sintesis kolagen dan menghambat resorpsi tulang dengan cara menginduksi apoptosis osteoklas.

***Fibriblast Growth Factors* (FGFs).** FGF 1 dan 2 adalah polipeptida dengan BM 17.000, bersifat angiogenik dan berperan pada neovaskularisasi, penyembuhan luka dan reparasi tulang. FGF 1 dan 2 akan merangsang replikasi sel tulang sehingga populasi sel tersebut meningkat dan memungkinkan terjadinya sintesis kolagen tulang. Walaupun demikian, FGF tidak akan meningkatkan diferensiasi osteoblas secara langsung. Selain itu, FGF juga memiliki peran yang kecil pada resorpsi tulang, yaitu dengan meningkatkan ekspresi MMP 13 yang berperan pada degradasi kolagen dan remodeling tulang.

***Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF).** Merupakan polipeptida dengan BM 30.00 dan pertama kali diisolasi dari trombosit dan diduga berperan penting pada awal penyembuhan luka. PDGF merupakan dimer yang dihasilkan oleh 2 gen, yaitu PDGF-A dan -B. PDGF-AB dan -BB merupakan isoform yang terbanyak didapatkan dalam sirkulasi. Sama dengan FGF, PDGF berfungsi merangsang replikasi sel dan sintesis kolagen tulang. Selain itu PDGF-BB juga berperan meningkatkan jumlah osteoklas dan menginduksi ekspresi MMP 13 oleh osteoblas.

***Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGF).** Merupakan polipeptida yang berperan pada angiogenesis yang sangat penting pada perkembangan skeletal. Osteoblas mengekspresikan 2 tipe reseptor VEGF, yaitu VEGFR-1 dan –2. VGEF berperan sangat penting pada osifikasi endokondral. Selama osifikasi endokondral, terjadi invasi pembuluh darah kedalam rawan sendi selama mineralisasi matriks, apoptosis kondrosit yang hipertrofik, degradasi matriks dan formasi tulang. Inaktifasi VEGF pada tikus yang berumur 24 hari menyebabkan penekanan invasi pembuluh darah, peningkatan zona hipertrofik kondrosit dan gangguan formasi tulang trabekular.

REGULASI HORMONAL FORMASI TULANG

Steroid dan hormon polipeptida berperan pada pertumbuhan osteoprogenitor dan pertumbuhannya menjadi osteoblas yang matur. PTH berperan pada pertumbuhan populasi osteoprogenitor sedangkan PTHrP berperan pada diferensiasi osteoblas. Glukokortikoid berperan pada diferensiasi sel mesenkimal menjadi osteoblas in vitro, tetapi penggunaan glukokortikoid untuk pengobatan justru menghambat formasi tulang dan menyebabkan osteoporosis. Vitamin D [$1,25(OH)_2D_3$] merupakan regulator transkripsi gen yang poten yang berperan meningkatkan atau menurunkan ekspresi berbagai gen fenotip osteoblas, misalnya meningkatkan sintesis osteokalsin. Hormon steroid seks memiliki efek anabolik terhadap tulang dan osteoblas. Asam retinoat berperan pada pertumbuhan tulang selama masa embrional. Andrenomedulin berperan pada pertumbuhan osteoblas. Leptin yang disekresikan oleh jaringan adiposa dan osteoblas memiliki efek anabolik terhadap osteoblas. Selain itu leptin juga dapat menginduksi apoptosis sel stromal sumsum tulang. Nampaknya leptin merupakan regulator yang penting pada sel tulang dan mengkontrol pertumbuhan tulang dan aktivitas osteoblas melalui berbagai mekanisme.

OSTEOKLAS DAN *REMODELING* TULANG

Setelah pertumbuhan berhenti dan puncak massa tulang tercapai, maka proses remodeling tulang akan dilanjutkan pada permukaan endosteal. Osteoklas akan melakukan resorpsi tulang sehingga meninggalkan rongga yang disebut lakuna Howship pada tulang trabekular atau rongga kerucut (*cutting cone*) pada tulang kortikal. Setelah resorpsi selesai, maka osteoblas akan melakukan formasi tulang pada rongga yang ditinggalkan osteoklas membentuk matriks tulang yang disebut *osteoid*, dilanjutkan dengan *mineralisasi primer* yang berlangsung dalam waktu yang singkat dilanjutkan dengan *mineralisasi sekunder* dalam waaktu yang lebih panjang dan tempo yang lebih lambat sehingga tulang menjadi keras.

Proses remodeling tulang merupakan proses yang kompleks dan terkoordinasi yang terdiri dari proses resorpsi dan formasi tulang baru yang menghasilkan pertumbuhan dan pergantian tulang. Hasil akhir dari *remodeling* tulang adalah terpeliharanya matriks tulang yang termineralisasi dan kolagen. Aktivitas sel-sel tulang terjadi disepanjang permukaan tulang, terutama pada permukaan *endosteal*. Proses resorpsi dan formasi tulang, tidak terjadi disembarang tempat disepanjang tulang, tetapi merupakan proses pergantian tulang lama dengan tulang baru. Pada tulang dewasa, formasi tulang hanya terjadi bila didahului oleh proses resorpsi tulang. Jadi urutan proses yang terjadi pada tempat remodeling adalah *aktifasi-resorpsi-formasi* (urutan ARF). Pada fase antara resorpsi dan formasi (*fase reversal*), tampak beberapa sel mononuklear seperti makrofag pada tempat remodeling membentuk *cement line* yang membatasi proses resorpsi dan merekatkan tulang lama dan tulang baru.

Osteoklas yang bertanggung jawab terhadap proses resorpsi tulang, berasal dari sel hemopoetik/fagosit mononuklear. Diferensiasinya pada fase awal membutuhkan faktor transkripsi PU-1 dan MiTf yang akan merubah sel progenitor menjadi sel-sel seri mieloid. Selanjutnya dengan rangsangan M-CSF, sel-sel ini berubah menjadi sel-sel monositik, berproliferasi dan mengekspresikan reseptor RANK. Selainjutnya, dengan adanya RANK ligand (RANKL), sel ini berdiferensiasi menjadi osteoklas. Berbeda dengan sel makrofag, osteoklas mengekspresikan beribu-ribu reseptor RANK, kalsitonin dan vitronektin (integrin a_vb3). Setelah selesai proses resorpsi, osteoklas akan mengalami apoptosis dengan pengaeuh estrogen. Pada defisiensi estrogen, menopause atau ovariektomi, apoptosis osteoklas akan terhambat sehingga terjadi resorpsi tulang yang berlebihan.

Proses remodeling tulang diatur oleh sejumlah hormon dan faktor-faktor lokal lainnya. Hormon yang berperan pada proses remodeling tulang adalah hormon paratiroid (PTH), insulin, hormon pertumbuhan, vitamin D, kalsitonin, glukokortikoid, hormon seks dan hormon tiroid.

Osteoprotegrin (OPG)/RANKL/RANK. OPG adalah anggota superfamili reseptor TNF yang tidak memiliki domain transmembran sehingga akan disekresikan kedalam sirkulasi. Ekspresi OPG akan menghambat resorpsi tulang yang fisiologik maupun patologik. Ligand OPG hanya 2, yaitu RANKL dan TRAIL. Perlekatanan OPG pada RANKL akan menghambat perlekatan RANKL terhadap RANK di permukaan progenitor osteoklas, sehingga akan menghambat maturasi osteoklas dan resorpsi tulang. OPG juga menghambat formasi osteoklas yang diinduksi oleh hormon osteotropik dan sitokin,seperti 1,25$(OH)_2D_3$, PTH, PGE_2, IL-1 dam IL-11. Ekspresi OPG di sel stromal dan osteoblas akan ditingkatkan oleh TGFβ, hal ini mungkin yang menerangkan mekanisme penghambatan resorpsi tulang oleh TGFβ. RANKL merupakan protein membran tipe II yang diekspresikan oleh sel-sel seri osteogenik termasuk osteoblas yang matur. Dengan pengaruh M-CSF. RANKL akan merangsang maturasi osteoklas dan akibatnya, proses resorpsi tulang meningkat. 1,25$(OH)_2D_3$, PTH, PGE_2, IL-1b, TNF-α, IL-11, IL-6 dan FGF ternyata dapat meningkatkan kadar mRNA RANKL. RANK adalah protein transmembran tipe I, yang merupakan anggota superfamili TNFR dan satu-satunya reseptor untuk RANKL. RANK diekspresikan pada permukaan osteoklas dan berperan pada diferensiasi osteoklas dari sel progenitor hematopoetik dan aktifasi osteoklas yang matur. Over-ekspresi RANK pada fibroblas embrio manusia menginduksi aktifasi ligand independen NF-kB dan berhubungan dengan peningkatan diferensiasi dan maturasi osteoklas yang independen terhadap RANKL.

Hormon paratiroid berperan merangsang formasi dan resorpsi tulang in vitro maupun in vivo, tergantung pada cara pemberiannya apakah intermiten atau terus menerus. Mekanisme kerja yang berbeda ini tidak jelas, tetapi diduga melalui jalur Cbfa, karena Cbfa merupakan faktor transkripsi untuk diferensiasi osteoblas, selain itu Cbfa juga mengatur ekspresi RANKL. Jadi efek PTH terhadap osteoklas tidak bersifat langsung karena osteoklas tidak memiliki reseptor PTH. Selain PTH, PTHrP juga memiliki efek bifasik terhadap tulang.

Insulin mempunyai peranan dalam merangsang sintesis matriks tulang dan pembentukan tulang rawan. Selain itu, insulin juga sangat penting pada mineralisasi tulang yang normal, dan merangsang produksi IGF I oleh hati. Peranan insulin pada sintesis matriks terutama pada fungsi diferensiasi osteoblas, sedangkan IGF I meningkatkan jumlah sel yang dapat mensintesis matriks tulang.

Hormon pertumbuhan (*growth hormon*, GH) tidak mempunyai efek langsung terhadap remodeling tulang, tetapi melalui perangsangan terhadap IGF I, GH dapat mengatur formasi tulang. Efek langsung GH pada formasi tulang sangat kecil, karena sel-sel tulang hanya mengekspresikan reseptor GH dalam jumlah yang kecil.

1,25-Dihydroxyvitamin-D_3 [1,25$(OH)_2D_3$], merupakan hormon yang disintesis secara primer oleh ginjal dan mempunyai fungsi yang sama dengan PTH, yaitu merangsang resorpsi tulang dan efek ini berlangsung melalui peningkatan ekspresi RANKL oleh osteoblas. Selain itu 1,25$(OH)_2D_3$ juga dapat meningkatkan sintesis osteokalsin oleh osteoblas, menghambat sintesis kolagen tulang, meningkatkan ikatan IGF I pada pada reseptornya yang terdapat di sel-sel turunan osteoblas dan merangsang *selected IGF binding proteins* yang dapat memodifikasi aksi dan konsentrasi IGF. 1,25$(OH)_2D_3$ juga merupakan imunomodulator yang poten yang dapat menghambat proliferasi sel T dan produksi IL-2.

Kalsitonin merupakan inhibitor yang poten terhadap efek resorpsi tulang dari osteoklas, tetapi efek ini hanya sementara, terutama pada pemberian kalsitonin yang berkepanjangan. Kalsitonin menyebabkan kontraksi sitoplasma osteoklas dan pemecahan osteoklas menjadi sel mononuklear dan menghambat pembentukan osteoklas.

Glukokortikoid mempunyai efek merangsang resorpsi tulang, mungkin melalui penurunan absorbsi kalsium yang kemudian akan diikuti oleh peningkatan PTH. Pemberian glukokortikoid jangka pendek pada konsentrasi fisiologik, dapat merangsang sintesis kolagen tulang. Tetapi pemberian jangka panjang dapat menurunkan replikasi sel preosteoblastik, sehingga jumlah osteoblas menurun dan pembentukan matriks tulang terhambat. Selain itu, glukokortikoid juga menghambat sintesis IGF I oleh sel tulang dan hal ini mungkin berperan pada penghambatan formasi tulang.

Estrogen dan **Androgen** memegang peranan yang sangat penting pada maturasi tulang yang sedang tumbuh dan mencegah kehilangan massa tulang. Reseptor estrogen pada sel-sel tulang sangat sedikit diekspresikan, sehingga sulit diperlihatkan efek estrogen terhadap resorpsi dan formasi tulang. Estrogen dapat menurunkan resorpsi tulang secara tidak langsung melalui penurunan sintesis berbagai sitokin, seperti IL-1, TNF-α dan IL-6. IL-6 diketahui banyak terdapat pada lingkungan-mikro tulang dan berperan merangsang resorpsi tulang.

Hormon tiroid berperan merangsang resorpsi tulang. Hal ini akan menyebabkan pasien hipertiroidisme akan disertai hiperkalsemia dan pasien pasca-menopause yang mendapat supresi tiroid jangka panjang akan mengalami osteopenia. Hormon tiroid (T_3 dan T_4) merupakan regulator pertumbuhan tulang yang penting. Terdapat 4 isoform reseptor hormon tiroid, yaitu TRa1, TRa2, TRb1 dan TRb2 yang kesemuanya diekspresikan pada kondrosit pada tempat osifikasi endokondral.

Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang merupakan metabolit asam arakidonat dan memiliki efek yang kompleks terhadap tulang. Prostaglandin berhubungan dengan hiperkalsemia dan resorpsi tulang pada keganasan dan keradangan kronik. Walaupun demikian, efek prostag-landin terhadap tulang pada manusia masih belum jelas. PGE_2 pada dosis rendah ternyata berperan merangsang formasi tulang, sedangkan pada dosis tinggi berperan meningkatkan resorpsi tulang tanpa menghambat formasi tulang. Pada fase resorps tulang, produksi PGE_2 akan meningkat, sedangkan pada formasi tulang atau fase penyembuhan, produksi PGE_2 akan menurun.

Leukotrien. Sama halnya dengan prostaglandin, leukotrien juga merupakan mediator inflamasi dan metabolit asam arakidonat yang diproduksi melalui jalur enzim 5-lipoksigenase (5-LO). Leukotrien berperan mengaktifkan osteoklas dan berhubungan dengan resorpsi tulang pada *giant cell tumors* pada tulang. Leukotrien juga diketahui berperan pada inflamasi kronik,seperti artritis reumatoid, asma bronkiale, psoriasis, penyakit periodontal dan kolitis inflamatif. Metabolit 5-LO juga diketahui menurunkan fungsi osteoblas dan formasi tulang pada inflamasi akut, misalnya pada artritis reumatoid. Inhibitor sintesis leukotrien atau antagonis reseptor leukotrien telah digunakan secara baik untuk terapi asma bronkiale dan diduga memiliki efek formasi tulang.

Sitokin juga berperan pada remodeling tulang. IL-1 merupakan sitokin yang berperan pada remodeling tulang. Ada 2 macam IL-1, yaitu IL-1α dan IL-1β, yang mempunyai efek biologik yang sama dan bekerja pada reseptor yang sama pula. IL-1 dilepaskan oleh sel monosit yang aktif dan juga oleh sel yang lain seperti osteoblas dan sel tumor. Peranan IL-1 pada proses remodeling tulang cukup banyak, antara lain adalah merangsang resorpsi tulang, replikasi sel tulang dan meningkatkan sintesis IL-6. IL-1, nampaknya juga berperan pada mekanisme hiperkalsemia pada keganasan hematologik. Pada beberapa kasus osteoporosis, ternyata kadar IL-1 juga meningkat. Efek IL-1 pada tulang diketahui melalui jalur RANKL. *Limfotoksin dan* TNFα merupakan sitokin yang berhubungan dengan IL-1 dan fungsinya juga banyak tumpang tindih dengan IL-1. Bahkan reseptornya juga sama dengan reseptor IL-1.

IL-6 juga berperan pada resorpsi tulang dengan jalan mengerahkan sel-sel osteoklas. IL-6 diekspresikan dan disekresikan oleh sel tulang sebagi respons terhadap PTH, $1,25(OH)_2D_3$ dan IL-1. Sintesis IL-6 akan dihambat oleh estrogen dan hal ini nampak pada penurunan resorpsi tulang pada terapi estrogen.

CSF-1 diproduksi oleh sel stromal dalam lingkungan mikro osteoklas. Ekspresinya berrhubungan dengan RANKL dan TGF-β akan menyebabkan resorpsi tulang oleh osteoklas.

TGF-β merupakan polipeptida yang multifungsional yang diproduksi oleh sel sistem imun dan juga sel stromal dan osteoblas. TGF-β akan merangsang prostaglandin dan menyebabkan resorpsi tulang. Selain itu, TGF-β juga akan menghambat formasi osteoklas dengan cara menghambat proliferasi dan diferensiasi osteoklas. TGF-β juga meningkatkan proliferasi osteoblas, meningkatkan protein matriks tulang dan meningkatkan mineralisasi tulang.

INFLAMASI DAN REMODELING TULANG

Secara molekular, ternyata remodeling tulang memiliki kesamaan dengan proses inflamasi. Inflamasi dimulai oleh rangsangan, baik akibat trauma maupun benda asing, sedangkan remodeling dicetuskan oleh faktor mekanik yang mengenai permukaan tulang yang termineralisasi. Pada inflamasi, trauma atau benda asing akan merangsang makrofag menghasilkan berbagai sitokin yang akan merangsang produksi dan migrasi sel darah putih lainnya ke tempat inflamasi. Berbagai sitokin yang dihasilkan pada inflamasi merupakan stimulator yang kuat terhadap diferensiasi osteoklas dan resorpsi tulang oleh osteoklas. IL-1 dan TNF-α yang dihasilkan pada inflamasi akan merangsang osteoblas untuk mengekspresikan RANKL dan M-CSF dan menghambat produksi OPG. Selain itu, dengan pengaruh IL-1, TNF-α akan meningkatkan diferensiasi makrofag menjadi osteoklas. IL-1 dan TNF-α, terutama dihasilkan oleh monosit, sedangkan beberapa sitokin yang dihasilkan oleh sel T, bersifat menghambat osteoklastogenesis, misalnya Interferon (IFN)-γ, GM-CSF, IL-4 dan IL-13.m, sedangkan sitokin dari sel T yang merangsang osteoklastogenesis adalah IL-17.

Seperti diketahui, estrogen berperan menghambat proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoklas melalui mekanisme yang belum jelas. Reseptor estrogen, ditemukan pada permukaan monosit, osteoblas, prekursor osteoklas maupun osteoklas. Defisiensi estrogen akan mengakibatkan peningkatan produksi IL-1, TNF, IL-6 dan kompleks reseptor IL-6, M-CSF dan GM-CSF.

Pada fase lanjut dari inflamasi, akan terjadi pengerahan fibroblast yang akan menghasilkan matriks untuk mengisolasi benda asing penyebab inflamasi dari jaringan lain. Berbagai faktor pertumbuhan, seperti *fibroblast growth factor* (FGF) turut berperan pada proses ini. Persamaan proses ini dengan remodeling tulang adalah pengerahan osteoblas yang akan menutupi area resorps . FGF 1 dan 2 adalah polipeptida dengan BM 17.000, bersifat angiogenik dan berperan pada neovaskularisasi, penyembuhan luka dan reparasi tulang. FGF 1 dan 2 akan merangsang replikasi sel tulang sehingga populasi sel tersebut meningkat dan memungkinkan terjadinya sintesis kolagen tulang. Walaupun demikian, FGF tidak akan meningkatkan diferensiasi osteoblas secara langsung. Selain itu, FGF juga memiliki peran yang kecil pada resorpsi tulang, yaitu dengan meningkatkan ekspresi MMP 13 yang berperan pada degradasi kolagen dan remodeling tulang.

Pada proses inflamasi, terjadi neovaskularisasi yang dirangsang oleh FGF, VEGF dan sitokin lainnya. Pada osteogenesis, VEGF berperan pada angiogenesis dan formasiu osteoklas. Faktor lain yang juga penting pada remodeling tulang adalah *osteopontin* yang dihasilkan oleh makrofag pada proses inflamasi, maupun makrofag yang banyak terdapat pada jaringan tumor.

OSTEOSIT

Osteosit merupakan sel yang berbentuk *stelat* yang mempunyai juluran sitoplasma (prosesus) yang sangat panjang yang akan berhubungan dengan prosesus osteosit yang lain dan juga dengan *bone linning cells.* Di dalam matriks, osteosit terletak di dalam rongga yang disebut *lakuna,* sedangkan prosesusnya terletak di-dalam terowongan yang disebut *kanalikuli.* Lakuna dan kanalikuli berhubungan satu sama lain, termasuk dengan lakuna dan kanalikuli dari osteosit lain dan *bone linning cells* dipermukaan tulang membentuk jaringan yang disebut *sistem lakunokanalikular* (LCS). Sistem LCS berisi cairan yang merendam osteosit dan prosesusnya dan turut berperan pada mekanisme penyebaran rangsang mekanik dan kimia yang diterima tulang melalui *transduksi mekano-bio-elektro-kemikal.*

Jaringan LCS sangat penting untuk kehidupan jaringan tulang yang sehat. Osteosit merupakan *mekanosensor* bagi jaringan tulang. Adanya rangsang mekanik dan kimia pada jaringan tulang akan diteeruskan ke semua osteosit dan jaringan tulang melalui struktur padat jaringan tulang, atau tekanan pada cairan di dalam sistem LCS, sehingga semua osteosit terangsang dan proses remodeling tulang berjalan dengan normal. Bila osteosit mati, maka lakuna yang ditempatinya dan matriks tulang disekitarnya akan diresorpsi dan diformasi atau LCSnya dibiarkan kosong dan mengalami mineralisasi.

Pada tulang yang osteoporotik, terjadi diskoneksi antara prosesus-prosesus tersebut dan osteosit dapat terpencil sendiri dan berubah bentuk. Akibatnya transduksi mekano-bio-elektro-kemikal tidak berjalan dengan sempurna dan proses remodeling tulang juga tidak sempurna, sehingga tulang akan kehilangan kemampuan melakukan proses formasi setelah resorpsi berlangsung, akibatnya pada tulang yang osteoporotik, akan didapatkan banyak lakuna *Howship* yang pada akhirnya akan menyerbabkan turunnya kekuatan tulang. Hal yang sama juga terjadi pada pasien yang mengalami imobilisasi lama, karena rangsangan beban pada tulang berkurang, sehingga transduksi mekano-bio-elektro-kemikal juga menjadi hilang, sehingga tulang menjadi osteoporotik.

KOLAGEN DALAM TULANG

Kolagen merupakan protein ekstraselular yang terpentiong di dalam tubuh dan di dalam tulang, kolagen merupakan 65% bagian dari total komponen organik di dalam tulang.

Kolagen terdiri dari struktur tripel heliks rantai polipeptida yang panjang, yaitu rantai α (alfa). Ada 13 tipe kolagen atau lebih di dalam tubuh manusia, yang di-kelompokkan menjadi kolagen fibrilar (tipe I, II, III dan V) dan kolagen non-fibrilar. Kolagen fibrilar merupakan kolagen yang terbanyak dan ditemukan pada seluruh jaringan ikat di dalam tubuh. Kolagen tipe I merupakan kolagen yang terbanyak ditemukan di dalam tulang, kulit dan tendon. Setiap kolagen tersusun atas rantai α yang berbeda yang dikode oleh gen yang spesifik juga. Kolagen tipe I terdiri dari 2 rantai α1(I) yang dikode oleh gen COL1A1 pada kromosom 17, dan 1 rantai α2(I) yang dikode oleh gen COL1A2 di kromosom 7.

Tabel 1. Tipe-tipe Kolagen Fibrilar

Tipe	Gen	Rumus Mulekul	Jaringan
I	COL1A COL1A2	α1(I) α2(I)	Tulang, dentin, kulit, tendon, dinding pembuluh darah, saluran cerna
II	COL2A1	$[\alpha1(II)]_3$	Rawan sendi, cairan vitreus, diskus intervertebral
III	COL3A1	$[\alpha1(III)]_3$	Jaringan fetal dengan kolagen tipe I pada semua jaringan
V	COL5A1 COL5A2 COL5A3	$[\alpha1(V)_2\alpha(V)]_2$ dan bentuk lain	Jaringan vaskular, otot polos

Biosintesis kolagen terdiri dari beberapa tahap. Pertama kali akan disintesis protokolagen. Kemudian akan terjadi beberapa modifikasi antara lain di osteoblas akan terjadi hidroksilasi prolin dan lisin membentuk hidroksiprolin dan hidroksilisin. Selanjutnya rantai α akan membentuk tripel heliks sebelum disekresikan. Kemudian terminal-C dan –N propeptida terpisah bersamaan dengan sekresinya. Selanjutnya tropokolagen membentuk serabut-serabut kolagen. Sementara itu struktur dasar tripel heliks akan dipertahankan sebbagai tulang punggung molekul diperkuat dengan ikatan (*cross-link*) kovalen selama maturasi kolagen. Ikatan tersebut terdiri dari piridinolin dan deoksipiridinolin yang teryutama terletak pada terminal-C dan -N, dimana struktur tripel heliks digantikan dengan domain non-tripelyang disebut telopeptida. Pada *turnover* kolagen, maka ikatan piridinolin dan deoksipiridinolin atau peptida yang mengandung keduanya akan dilepas dan diekskresikan lewat urin. Pengukuran keduanya di dalam urin dapat menjadi petanda rwesorpsi tulang karena ikatan ini hanya didapatkan pada kolagen yang matur. Di dalam jaringan tulang, kolagen berinteraksi dengan komponen jaringan lainnya, termasuk proteoglikan, glikoprotein dan mineral. Selain di tulang, kolagen tipe I juga didapatkan pada jaringan lain, tetrapi yang mnengalami mineralisasi, hanya kolagen tripe I di tulang. Proses degradasi kolagen membutuhkan kolagenase dan pelepasan mineral karena mineral melindungi kolagen dari proses denaturasi. Hasil degradasi matriks tulang yang meliputi berbagai perptida dan asam amino termasuk hidroksiprolin dan hidroksilisin akan dilepas ke aliran darah, kemudian diekskresikan melalui urin.

MINERALISASI TULANG

Mineral tulang yang matur adalah hidroksiapatit dengan rumus molekul $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ yang bentuk kristalnya hanya dapat dilihat di bawah mikroskop elektron, sedangkan di bawah mikroskop cahaya tampak amorf. Hidrosiapatit akan mengisi lubang-lubang di dalam serat kolagen dan menyebar sehingga membentuk tulang yang terkalsifikasi secara sempurna. Pada tulang yang matur, kristal-kristal mineral akan bertambah besar akibat penambahan ion-ion pada kristal dan dan agregasi kristal-kristal itu sendiri. Setelah osteoid dibentuk oleh osteoblas, terdapat jeda 10-15 hari sebelum mineralisasi berlangsung. Dua-pertiga mineralisasi akan berlangsung dengan cepat, sedang sepertiga sisanya akan berlangsung selama beberapa bulan.

Kalsium berperan sangat penting sejak awal mineralisasi. Kalsium memiliki afinitas yang kuat terhadap tetrasiklin sehingga labelisasi tetrasiklin dapat digunakan untuk menilai derajat mineralisasi dengan menggunakan mikroskop fluoresensi. Total kalsium tubuh adalah 1300gr dan 99,9% berada di dalam tulang. Di dalam sirkulasi, kalsium dapat dibagi dalam 3 komponen, yaitu kalsium ion, kalsium yang terkat albumin dan kalsium dalam bentuk garam kompleks. Dari ketiga bentuk ini, hanya kalsium ion yang berfungsi untuk sel hidup, yaitu untuk formasi tulang, metabolisme, konduksi saraf, kontraksi otot, kontrol hemostatik dan integritas kulit.

Selain kalsium, kation yang penting juga untuk mineralisasi tulang adalah magnesium sedangkan elemen lain yang juga penting adalah fosfor dan fluorida.

Pada umumnya, sel-sel jaringan ikat akan berinteraksi dengan lingkungan ekstraselularnya termasuk perlekatan dengan makromolekul ekstraselular. Sel tulang minimal mensintesis 9 protein yang akan menjadi mediator perlekatan sel dengan struktur ekstraselularnya, termasuk anggota keluarga SIBLING (*small integrin-binding ligand, N glycosylated proteins*), yaitu osteopontin, *bone sialoprotein* (BSP), *matrix extracellular phosphoglycoprotein* (MEPE), *dentin matrix protein-1* (DMP-1), *osteonectin* dan *bone acidic glycoprotein-75* (BAG-75). Selain itu juga disintesis kolagen tipe I, fibronektin, trombospondin, vitroneektin, fibrilin dan osteoadherin. Tabel 2 menunjukkan fungsi protein-protein tersebut pada mineralisasi tulang.

PETANDA *BONE TURNOVER*

Bone turnover merupakan mekanisme fisiologik yang sangat penting untuk memperbaiki tulang yang risak atau mengganti "tulang tua" dengan "tulang baru". Petanda *bone turnover*, yang meliputi petanda resorpsi dan petanda formasi tulang, merupakan komponen matriks tulang atau

Tabel 2. Efek Protein Matriks Tulang pada Mineralisasi

Merangsang Formasi Apatit	Menghambat Mineralisasi	Berfungsi Ganda	Tidak Jelas Efeknya
Kolagen tipe I	Agrekan	Biglikan	Dekorin
Proteolipid	α2-HS glikoprotein	Osteonektin	BAG-75
	Matrix gla protein (MGP)	Fibronektin	Lumikan
	Osteopontin	*Bone Sialoprotein* (BSP)	Tetranektin
	Osteokalsin		Osteoaderin
			Trombospondin

enzim yang dilepaskan dari sel tulang atau matriks tulang pada waktu proses remodeling tulang. Petanda ini dapat menggambarkan dinamika *remodeling* tulang, tetapi tidak mengatur remodeling tulang. Yang termasuk petanda resorpsi tulang adalah hidroksiprolin (HYP), piridinolin (PYD), Deoksipiridinolin (DPD), *N-terminal cross-linking telopeptaide of type I collagen* (NTX) dan *C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen* (CTX); sedangkan petanda formasi tulang adalah *Bone alkaline phosphatase* (BSAP), Osteokalsin (OC), *Procollagen type I C-propeptide* (PICP) dan *Procollagen type I C-propeptide* (PINP).

Pengobatan dengan anti resorptif akan menurunkan kadar petanda *bone turnover* lebih cepat dibandingkan dengan perubahan densitas massa tulang yang diukur dengan alat DEXA. Penurunan ini terjadi lebih cepat daripada perubahan BMD, sehingga dapat digunakan untuk mengukur efektivitas pengobatan. Pada penelitian dengan risedronat (VERT study) didapatkan bahwa penurunan NTX urin > 60% dan CTX urin > 40% setelah pengobatan 3-6 bulan berhubungan dengan penurunan risiko fraktur vertebra dalam waktu 3 tahun.

Walaupun demikian, terdapat hubungan yang kompleks antara turnover tulang dengan kualitas tulang. Tidak selamanya penekanan *turnover* tulang jangka panjang menghasilkan kualitas tulang yang baik, karena tulang menjadi sangat keras akibat mineralisasi sekunder yang berkepanjangan dan tulang menjadi getas dan mudah fraktur.

KALSIUM (Ca)

Tubuh orang dewasa diperkirakan mengandung 1000 gram kalsium. Sekitar 99% kalsium ini berada di dalam tulang dalam bentuk hidroksiapatit dan 1% lagi berada di dalam cairan ekstraselular dan jaringan lunak. Di dalam cairan ekstraselular, konsentrasi ion kalsium (Ca^{2+}) adalah 10^{-3} M, sedangkan di dalam sitosol 10^{-6} M.

Kalsium memegang 2 peranan fisiologik yang penting di dalam tubuh. Di dalam tulang, garam-garam kalsium berperan menjaga integritas struktur kerangka, sedangkan di dalam cairan ekstraselular dan sitosol, Ca^{2+} sangat berperan pada berbagai proses biokimia tubuh. Kedua kompartemen tersebut selalu berada dalam keadaan yang seimbang.

Di dalam serum, kalsium berada dalam 3 fraksi, yaitu Ca^{2+} sekitar 50%, kalsium yang terikat albumin sekitar 40% dan kalsium dalam bentuk kompleks, terutama sitrat dan fosfat adalah 10%. Kalsium ion dan kalsium kompleks mempunyai sifat dapat melewati membran semipermeabel, sehingga akan difiltrasi di glomerulus secara bebas. Reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal terutama terjadi di tubulus proksimal, yaitu sekitar 70%, kemudian 20% di ansa Henle dan sekitar 8% di tubulus distal. Pengaturan ekskresi kalsium di urin, terutama terjadi di tubulus distal. Sekitar 90% kalsium yang terikat protein, terikat pada albumin dan sisanya terikat pada globulin. Pada pH 7,4, setiap gr/dl albumin akan mengikat 0,8 mg/dl kalsium. Kalsium ini akan terikat pada gugus karboksil albumin dan ikatannya sangat tergantung pada pH serum. Pada keadaan asidosis yang akut, ikatan ini akan berkurang, sehingga kadar Ca + akan meningkat, dan sebaliknya pada alkalosis akut.

Secara fisiologis, Ca^{2+} ekstraselular memegang peranan yang sangat penting, yaitu :

- Berperan sebagai kofaktor pada proses pembekuan darah, misalnya untuk faktor VH, IX, X dan protrombin.
- Memelihara mineralisasi tulang.
- Berperan pada stabilisasi membran plasma dengan berikatan pada lapisan fosfolipid dan menjaga permeabilitas membran plasma terhadap ion Na+. Penurunan kadar Ca^{2+} serum akan meningkatkan permeabilitas membran plasma terhadap Na+ dan menyebabkan peningkatan respons jaringan yang mudah terangsang.

Kadar Ca^{2+} di dalam serum diatur oleh 2 hormon penting, yaitu PTH dan $1,25(OH)_2$ Vitamin D. Di dalam sel, pengaturan homeostasis kalsium sangat kompleks. Sekitar 90-99% kalsium intraselular, berada di dalam mitokondria dan mikrosom. Rendahnya kadar Ca^{2} di dalam sitosol, diatur oleh 3 pompa yang terletak pada membran plasma, membran mikrosomal dan membran mitokondria yang sebelah dalam. Pada otot rangka dan otot jantung, kalsium berperan pada proses eksitasi dan kontraksi jaringan tersebut. Pada otot rangka, mikrosom berkembang sangat baik menjadi retikulum sarkoplasmik dan merupakan gudang kalsium yang penting di dalam sel yang bersangkutan. Depolarisasi membran plasma akan diikuti dengan masuknya sedikit Ca^{2+} ekstraselular kedalam sitosol dan hal ini akan mengakibatkan terlepasnya Ca^{2+} secara berlebihan dari retikulum sarkoplasmik kedalam sitosol. Kemudian Ca^{2+} akan berinteraksi dengan troponin yang akan mengakibatkan interaksi aktin-miosin dan terjadilah kontraksi otot. Proses relaksasi otot, akan didahului oleh reakumulasi Ca^{2+} oleh vesikel retikulum secara cepat dari dalam sitosol, sehingga kadar Ca^{2+} di dalam sitosol akan kembali normal.

Sel utama kelenjar paratiroid sangat sensitif terhadap kadar Ca^{2+} di dalam serum. Peran PTH pada reabsorpsi Ca di tubulus distal, resorpsi tulang dan peningkatan absorpsi kalsium di usus melalui peningkatan kadar $1,25(OH)_2$Vitamin D, sangat penting untuk menjaga stabilitas kadar Ca^{2+} di dalam serum. Selain itu, peningkatan PTH akan menurunkan *renal tubular phosphate threshold*

(TmP/GFR) sehingga fosfat yang diserap dari usus dan dimobilisasi dari tulang akan diekskresi oleh ginjal.

FOSFOR (P)

Tubuh orang dewasa mengandung sekitar 600 mg fosfor. Sekitar 85% berada dalam bentuk kristal di dalam tulang, dan 15% berada di dalam cairan ekstraselular. Sebagian besar fosfor ekstraselular berada dalam bentuk ion fosfat anorganik dan di dalam jaringan lunak, hampir semuanya dalam bentuk ester fosfat. Fosfat intraselular, memegang, peran yang sangat penting dalam proses biokimia intrasel, termasuk pada pembentukan dan transfer energi selular.

Di dalam serum, fosfat anorganik juga terbagi dalam 3 fraksi, yaitu ion fosfat, fosfat yang terikat protein dan fosfat dalam bentuk kompleks dengan Na, Ca dan Mg. Fosfat yang terikat protein hanya sekitar 10% sehingga tidak bermakna dibandingkan keseluruhan fosfat anorganik di dalam serum. Dengan demikian, sekitar 90% fosfat (ion dan kompleks) akan dengan mudah di filtrasi di glomerulus.

Ginjal memegang peranan yang sangat penting pada homeostasis fosfor di dalam serum. Beberapa faktor, baik intrinsik maupun ekstrinsik, yang mempengaruhi renal *tubular phosphorus threshold* (TmP/GFR), akan dapat mempengaruhi kadar fosfat di dalam serum, misalnya pada hiperparatiroidisme primer, TmP/GFR akan menurun, sehingga terjadi ekskresi fosfat yang berlebihan, akibatnya timbul hipofosfatemia. Sebaliknya, pada gangguan fungsi ginjal dan hipoparatiroidisme, TmP/GFR akan meningkat, sehingga ekskresi fosfat menurun dan terjadilah hiperfosfatemia.

Secara biologik, hasil kali Ca X P selalu konstan, sehingga peningkatan kadar fosfat di dalam serum akan diikuti dengan penurunan kadar Ca serum, dan yang terakhir ini akan merangsang peningkatan produksi PTH yang akan menurunkan TmP/GFR sehingga terjadi ekskresi fosfat melalui urin dan kadar fosfat di dalam serum kembali menjadi normal, demikian pula kadar Ca di dalam serum. Pada gagal ginjal kronik, terjadi hiperfosfatemia yang menahun, sehingga timbul hipertiroidisme sekunder akibat kadar Ca serum yang rendah.

VITAMIN D

Vitamin D diproduksi oleh kulit melalui paparan sinar matahari, kemudian mengalami 2 kali hidroksilasi oleh hepar dan ginjal. menjadi vitamin D yang aktif, yaitu 1,25-dihidroksivitamin D [1,25 $(OH)_2D$].

Akibat paparan sinar matahari, provitamin D_3 (7-dehidrokolesterol, 7-DHC), akan menyerap radiasi ultraviolet B (UVB) sinar matahari pada tingkat energi 290-315 nm, dan berubah menjadi previtamin D_3. Sekali terbentuk, previtamin D_3 akan mengalami isomerisasi oleh panas dan berubah menjadi vitamin D_3. Kemudian vitamin D_3, akan masuk kedalam sirkulasi dan berikatan dengan protein pengikat vitamin D. Pada orang kulit berwarna dan orang tua, produksi vitamin D oleh kulit akan berkurang, karena melanin merupakan penahan sinar matahari yang sangat baik, sehingga fotosintesis vitamin D akan berkurang, sedangkan pada orang tua, konsentrasi 7-DHC yang tidak teresterifikasi juga berkurang.

Sumber vitamin D dari makanan sangat jarang, hanya didapatkan dari lemak ikan dan minyak ikan. Institute of Medicine, pada 1997, merekomendasikan kebutuhan vitamin D pada bayi, anak-anak dan orang dewasa <50 tahun adalah 200 IU (5 µg)/hari. Pada orang tua 51-70 tahun dan > 70 tahun, kebutuhan vitamin D masing-masing adalah 400 IU (10 µg)/hari dan 600 IU (15 µg)/hari. Pada wanita hamil dan laktasi, pada semua umur, kebutuhan vitamin D adalah 200 IU/hari. Pada keadaan tanpa sinar matahari, kebutuhan vitamin D pada semua umur harus ditambah 200 IU/hari. Batas atas asupan vitamin D yang direkomendasikan pada bayi adalah 1000 IU/hari dan pada usia di atas 1 tahun adalah 2000 IU/hari.

Vitamin D yang bersumber dari minyak ikan dan lemak ikan adalah dalam bentuk vitamin D_3, sedangkan yang berasal dari ragi dan tanaman adalah vitamin D_2. Kedua bentuk tersebut, di dalam sirkulasi akan berikatan dengan protein pengikat vitamin D dan dibawa ke hepar dan dihidroksilasi oleh *cytochrome* P_{450}-*vitamin D-25-hydroxylase* menjadi 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D]. 25(OH)D akan masuk kedalam sirkulasi dan merupakan bentuk vitamin D yang terbesar di dalam sirkulasi. Hidroksilasi vitamin D di hepar tidak diatur secara ketat, sehingga produksi yang berlebihan di kulit atau asupan yang berlebihan dari makanan akan meningkatkan kadar 25(OH)D di dalam serum, sehingga kadar 25(OH) D di dalam serum dapat digunakan untuk mendeteksi kecukupan, defisiensi atau intoksikasi vitamin D. 25(OH) D merupakan bentuk vitamin D yang inaktif, yang akan dibawa ke ginjal, dimana hidroksilasi yang kedua oleh *cytochrome* P_{450}-*monooxygenase,* 25 (OH)D-lα-hidroksilase, akan merubah 25(OH)D menjadi 1,25 dihidroksivitamin D[1,25$(OH)_2$D]. Secara biokimiawi, vitamin D yang telah mengalami 2 kali hidroksilasi akan lebih hidrofilik, walaupun masih sangat larut di dalam lemak. Ginjal merupakan produsen utama 25 (OH)D-lα-hidroksilase; produsen lainnya adalah monosit dan sel kulit. Selain itu, plasenta pada wanita hamil juga dapat memproduksi 1,25$(OH)_2$D. Walaupun demikian, pada keadaan anefrik, ternyata produsen 25 (OH)D1α-hidroksilase ekstrarenal tidak efektif mengatur homeostasis kalsium. Pada keadaan hipokalsemia, kadar PTH akan meningkat dan ini akan meningkatkan perubahan 25(OH)D menjadi $1,25(OH)_2D$. $1,25(OH)_2D$ juga dapat mengatur produksinya sendiri baik secara langsung melalui umpan balik negatif produksi 25(OH)D-1α-hidroksilase, maupun secara tak langsung dengan menghambat ekspresi gen PTH. Selain itu, beberapa hormon, seperti hormon pertumbuhan dan prolaktin, secara tak langsung akan meningkatkan produksi 1,25(OH)2D oleh ginjal. Pada orang tua, seringkali terjadi kegagalan peningkatan produksi 1,25(OH)2D yang dirangsang oleh PTH, sehingga pada orang tua sering terjadi gangguan absorpsi Ca di USUS.

1,25(OH)2D akan dimetabolisme di organ target-nya (tulang dan usus) dan hati serta ginjal melalui beberapa proses hidroksilasi menjadi asam kalsitroat yang secara biologik tidak aktif Baik 25(OH)D maupun 1,25(OH)2D juga akan mengalami 24-hidroksilasi menjadi 24,25(OH)2D dan l,24,25(OH)3D yang secara biologik juga tidak aktif.

Semua organ target vitamin D, memiliki reseptor vitamin D pada inti selnya (VDR). VDR memiliki afinitas terhadap 1,25(OH)2D 1000 kali lebih besar daripada terhadap25(OH)D dan metabolit vitamin D lainnya. Setelah mencapai organ target, 1,25(OH)2D akan terlepas dari protein pengikatnya, kemudian masuk kedalam sel dan berinteraksi dengan VDR. Kemudian kompleks 1,25(OH)2D-VDR akan berinteraksi lagi dengan *retinoic acid X receptor* (RXR) membentuk heterodimer yang kemudian akan berinteraksi dengan *vitamin D-responsive element* (VDRE) di dalam DNA. Interaksi ini akan menghasilkan transkripsi dan sintesis MRNA baru untuk biosintesis berbagai protein, baik dari osteoblas (osteokalsin, osteopontin, fosfatase alkali) maupun dari usus (protein pengikat kalsium, *calcium-binding protein*, CABP). Bagian VDR yang berikatan dengan 1,25(OH)2D adalah pada daerah terminal-C, yang disebut *hormone-bipiding domain*, sedangkan bagian yang berikatan dengan DNA adalah pada daerah terrninal-N, yang disebut *DNA -binding domain* yang memiliki jari-jari Zn.

Gen VDR memiliki 9 ekson. Mutasi khusus pada ekson tersebut akan menyebabkan resistensi terhadap 1,25(OH)2D yang disebut *vitamin D-dependent rickets type II*.

FUNGSI BIOLOGIK VITAMIN D

Fungsi utama vitamin D adalah menjaga homeostasis kalsium dengan cara meningkatkan absorpsi kalsium di usus dan mobilisasi kalsium dan tulang pada keadaan asupan kalsium yang inadekuat.

VDR di usus terdapat pada seluruh dinding usus halus, dengan konsentrasi tertinggi di dalam duodenum. 1,25(OH)2D berperan secara langsung pada masuknya kalsium kedalam sel usus melalui membran plasma, meningkatkan gerakan kalsium melalui sitoplasma dan keluamya kalsium dari dalam sel melalui membran basilateral ke sirkulasi. Mekanisme yang pasti dari proses ini belum diketahui secara pasti, walaupun telah diketahui bahwa 1,25(OH)2D akan meningkatkan produksi dan aktivitas CABP, fosfatase alkali, ATPase, *brush-border actin*, kalmodulin dan *brush-border protein*. CABP merupakan protein utama yang berperan pada fluks Ca melalui mukosa gastrointestinal.

Di tulang, 1,25(OH)2D akan menginduksi *monocytic stem cells* di sumsum tulang untuk berdiferensiasi menjadi osteoklas. Setelah berdifirensiasi menjadi osteoklas, sel ini akan kehilangan kemampuannya untuk bereaksi terhadap 1,25(OH),D. Aktivitas osteoklas akan diatur oleh 1,25(OH)2D secara tidak langsung, melalui osteoblas yang menghasilkan berbagai sitokin dan hormon yang dapat mempengaruhi aktivitas osteoklas. 1,25(OH)2D juga akan meningkatkan ekspresi fosfatase alkali, osteopontin dan osteokalsin oleh osteoblas. Pada proses mineralisasi tulang, 1,25(OH)2D berperan menjaga konsentrasi Ca dan P di dalam cairan ekstraselular, sehingga deposisi kalsium hidroksiapatit pada matriks tulang akan berlangsung dengan baik.

Di ginjal, 1,25(OH)2D, melalui VDR-nya berperan mengatur sendiri produksinya melalui umpan-balik negatif produksinya dan menginduksi metabolisme hormon ini menjadi asam kalsitroat yang inaktif dan larut di dalam air.

Beberapa jaringan dan sel lain yang bersifat nonkalsemik, juga diketahui memiliki VDR, misalnya sel tumor. Paparan 1,25(OH)2D pada sel tumor yang memiliki VDR, akan menurunkan aktivitas proliferasinya dan juga diferensiasinya. Walaupun demikian, penggunaannya sebagai obat kanker tidak menunjukkan hasil yang memuaskan. Sel epidermal kulit juga memiliki VDR, sehingga efek antiproliferatif 1,25(OH)2D dapat digunakan pada penyakit kulit hiperproliferatif nonmalignan, seperti psoriasis.

HORMON PARATIROID (PTH)

Hormon paratiroid (PTH) dihasilkan oleh kelenjar paratiroid. Pada tulang, PTH merangsang pelepasan kalsium dan fosfat, sedangkan di ginjal, PTH merangsang reabsorpsi kalsium dan menghambat reabsorpsi fosfat. Selain itu, PTH juga merangsang produksi 1α-hidroksilase oleh ginjal, yang berperan mengubah 25(OH)D menjadi 1,25(OH)2D, sehingga terjadi peningkatan absorpsi kalsium di usus. Hasil dari semua aksi PTH ini adalah peningkatan kadar kalsium di dalam darah dan penurunan kadar fosfat di dalam darah.

Hormon paratiroid (PTH) berperan merangsang resorpsi tulang, tetapi tidak bersifat langsung karena osteoklas tidak memiliki reseptor PTH. PTH memiliki efek yang kompleks terhadap formasi tulang karena dapat merangsang dan menghambat formasi tulang. Efek anabolik PTH diperantarai oleh peningkatan sintesis *Insulin-like Growth Factor I* (IGF I) yang diduga mempunyai peran yang besar pada fungsi PTH yang dapat merangsang resorpsi dan formasi tulang.

PTH pada mamalia merupakan rantai tunggal polipeptida yang memiliki 84 asam amino. Daerah terminal amino dari PTH merupakan daerah yang berperan pada aktivitas biologik hormon itu.

Regulator terpenting dari sintesis dan sekresi PTH adalah kadar kalsium plasma, dimana kalsium yang meningkat akan menurunkan produksi dan sekresi PTH dan sebaliknya penurunan kalsium plasma akan meningkatkan produksi dan sekresi PTH. Selain itu, 1,25(OH)2D juga berperan menghambat sintesis PTH dan proliferasi sel paratiroid, sedangkan kadar fosfat plasma akan merangsang ekspresi gen PTH, dan secara tak langsung melalui kalsium serum merangsang sekresi PTH dan proliferasi sel Paratiroid. Hipomagnesemia dan hipermagnesemia yang berat, ternyata juga dapat menghambat sekresi PTH, sedangkan litium dapat merangsang sekresi PTH, sehingga terapi dengan litium sering menyebabkan hiperkalsemia akibat peningkatan produksi PTH.

Pada keadaan hipokalsemia akut, PTH akan disekresikan dalam waktu beberapa detik sampai menit secara eksositosis. Pada hipokalsemia kronik, degradasi PTH intraselular di dalam sel paratiroid akan dikurangi, sedangkan ekspresi gen PTH ditingkatkan, demikian juga aktivitas proliferasi sel paratiroid. Proses ini semua dikontrol oleh *calcium sensing receptor* (CaR) yang terdapat baik pada permukaan sel paratiroid, sel tubular ginjal, sel tulang dan sel epitel usus. Pada keadaan hiperkalsemia, produksi PTH akan ditekan, walaupun demikian, penekanan ini tidak berlebihan, walaupun kadar kalsium serum sangaat tinggi.

Hiperparatiroidisme primer dan keganasan merupakan penyebab hiperkalsemia yang terbanyak. Hiperparatiroidisme primer merupakan kelainan endokrin terbanyak setelah diabetes melitus dan hipertiroidisme. Biasanya penyebabnya adalah adenoma soliter kelenjar paratiroid. Pada tulang, hiperparatiroidisme akan menyebabkan *osteitis fibrosa sistika*. Kelainan ini ditandai oleh resorpsi subperiosteal tulang-tulang falang distal, kista tulang dan *brown tumor* pada tulang-tulang panjang. Diagnosis hiperparatiroidisme primer ditegakkan berdasarkan pemeriksaan biokimia, yaitu adanya hiperkalsemia dan tanpa penekanan produksi PTH, sehingga kadar PTH dapat meningkat atau normal tinggi.

Hiperparatiroidisme juga dapat terjadi secara sekunder, akibat hipokalsemia yang lama. Biasanya terjadi pada penyakit ginjal terminal, defisiensi vitamin D atau keadaan yang resisten terhadap vitamin D. Seringkali, hipokalsemia yang lama dapat menyebabkan sekresi PTH yang otonom sehingga timbul hiperkalsemia seperti gambaran hiperparatiroidisme primer; keadaan ini disebut hiperpara-tiroidisme tertier. Selain itu, dapat juga hiperparatiroidisme sekunder yang berat, tidak menunjukkan perbaikan yang bermakna, walaupun kelainan metaboliknya telah dikoreksi; keadaan ini disebut hiperparatiroidisme sekunder yang refrakter.

PARATHYROID HORMONE RELATED PROTEIN (PTHRP)

Parathyroid-hormone-related protein (PTHrP) pertama kali diketahui sebagai penyebab hiperkalsemia pada keganasan. Protein ini memiliki 8 dari 13 asam amino pertama yang sama dengan PTH, sehingga dapat mengaktifkan reseptor PTH. Dibandingkan dengan PTH yang hanya memiliki 84 asam amino, PTHrP yang terdiri dari 3 isoform, memiliki jumlah asam amino yang lebih banyak, masing-masing 139, 141 dan 174 asam amino. Karena PTHrP juga dapat berikatan dengan reseptor PTH, maka aksi biologiknya juga sama dengan PTH, yaitu akan menyebabkan hiperkalsemia, hipofosfatemia dan peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas. Walaupun demikian, ada reseptor PTH yang tidak dapat diikat oleh PTHrP, yaitu reseptor PTH-2. Demikian juga, ada pula reseptor PTHrP yang tidak dapat berikatan dengan PTH yaitu reseptor PTHrP yang terdapat di otak dan kulit. Selain itu, ada beberapa perbedaan aksi biologik PTHrP dibandingkan dengan PTH, yaitu PTH akan meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal, sedangkan PTHrP tidak, sehingga akan terjadi hiperkalsiuria. Selain itu, PTHrP juga tidak meningkatkan produksi $1{,}25(OH)_2D$ dan absorpsi kalsium di ginjal. Di tulang, PTH akan meningkatkan aktivitas osteoblas dan osteoklas, sedangkan PTHrP hanya meningkatkan aktivitas osteoklas, sehingga resorpsi tulang tidak diimbangi oleh formasi yang adekuat.

Beberapa tumor yang secara spesifik menghasilkan PTHrP adalah karsinoma sel skuamosa, ginjal dan payudara. Pada hiperkalsemia akibat keganasan, akan didapatkan peningkatan kadar PTHrP dan hiperkalsemia, sedangkan kadar PTH akan ditekan. Pada hiper-paratiroidisme, kadar PTH akan meningkat, sedangkan PTHrP tetap normal. Oleh sebab itu, kadar PTHrP dapat digunakan sebagai parameter keberhasilan terapi dan pembedahan keganasan yang bersangkutan.

Pada kehamialn dan laktasi, produksi PTHrP juga akan meningkat. Pada kehamilan, peningkatan kadar

PTHrP disebabkan oleh produksi dari jaringan janin dan ibu, seperti plasenta, amnion, desidua, tali pusat dan payudara. Peningkatan produksi ini berperan untuk mempertahankan kadar kalsium untuk mencukupi kebutuhan kalsium pada proses mineralisasi tulang janin. Pada masa laktasi, peningkatan kadar PTHrP terutama disebabkan oleh produksinya di payudara. Kadar PTHrP di dalam ASI diketahui lebih tinggi 10.000 kali dibandingkan dengan kadarnya di dalam darah orang normal maupun pasien hiperkalsemia pada keganasan.

Dalam keadaan normal, PTHrP yang beredar di dalam tubuh sangat rendah, dan nampaknya tidak berperan pada metabolisme kalsium. Walaupun demikian, PTHrP diduga berperan pada proses fisiologik lokal dari sel-sel dan jaringan penghasilnya, misalnya jaringan fetal, rawan sendi, jantung, ginjal, folikel rambut, plasenta dan epitel permukaan. Pada payudara normal, PTHrP berperan pada morfogenesis payudara.

KALSITONIN (CT)

Kalsitonin (CT) adalah suatu peptida yang terdiri dari 32 asam amino, yang dihasilkan oleh sel C kelenjar tiroid dan berfungsi menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas. Aksi biologik ini digunakan di dalam klinik untuk mengatasi peningkatan resorpsi tulang, misalnya pada pasien osteoporosis, penyakit Paget dan hiperkalsemia akibat keganasan.

Sekresi CT, secara akut diatur oleh kadar kalsium di dalam darah dan secara kronik dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin. Kadar CT pada bayi, akan tinggi, sedangkan pada orang tua, rendah kadamya. Pada wanita, kadar CT ternyata juga lebih rendah daripada laki-laki.

Saat ini, telah diketahui struktur kalsitonin dari 10 spesies yang berbeda, yang secara umum terdiri dari glisin pada rersidu 28, amida prolin pada termninal karboksi dan kesamaan pada 5 dari 9 asam amino pada terminal amino.

Sel C kelenjar tiroid merupakan sumber primer kalsitonin pada mamalia, sedangkan pada hewan submamalia, dihasilkan oleh kelenjar ultimobrankial. Selain itu gen kalsitonin juga menghasilkan *calcitonin gene related product* (CGRP) yang merupakan peptida yang terdiri dari 37 asam amino yang memiliki aktivitas biologik berbeda dengan kalsitonin, yaitu sebagai vasodilator dan neurotransmiter dan tidak bereaksi dengan reseptor kalsitonin. Jaringan lain yang juga menghasilkan kalsitonin adalah sel-sel hipofisis dan sel-sel neuroendokrin yang tersebar diberbagai jaringan, tetapi kalsitonin nontiroidal ini tidak mempunyai peran yang penting pada kadar kalsitonin di perifer. Kalsitonin merupakan petanda tumor yang penting pada karsinoma tiroid meduler.

Efek biologik utama kalsitonin adalah sebagai penghambat osteoklas. Dalam beberapa menit setelah pemberian, efek tersebut sudah mulai bekerja sehingga aktivitas resorpsi tulang terhenti. Selain itu, kalsitonin juga mempunyai efek menghambat osteosit dan merangsang osteoblas, tetapi efek ini masih kontroversial. Efek lain yang penting adalah analgesik yang kuat. Banyak hipotesis yang menerangkan mekanisme efek analgesik kalsitonin, misalnya peningkatan kadar b-endorfin, penghambatan sintesis PGE_2, perubahan fluks kalsium pada membran neuronal, terutama di otak, mempengaruhi sistem katekolaminergik, efek anti depresan maupun efek lokal sendiri. Kalsitonin juga akan meningkatakan ekskresi kalsium dan fosfat di ginjal, sehingga akan menimbulkan hipokalsemia dan hipofosfatemia. Efek lain adalah efek anti inflamasi, merangsang penyembuhan luka dan fraktur, dan mengganggu toleransi glukosa.

Konsentrasi kalsium plasma merupakan regulator sekresi kalsitonin yang penting. Bila kadar kalsium plasma meningkat, maka sekresi kalsitonin juga akan meningkat, sebaliknya bila kadar kalsium plasma menurun, sekresi kalsitonin juga akan menurun. Walaupun demikian, bila hiperkalsemia dan hipokalsemia berlangsung lama maka efeknya terhadap sekresi kalsitonin nampaknya tidak adekuat, mungkin terjadi kelelahan pada sel C tiroid untuk mrerespons rangsangan tersebut.

Beberapa peptida gastrointestinal, terutama dari kelompok gastrin-kolesistokinin merupakan sekretagogs kalsitonin yang poten bila diberikan secara parenteral pada dosis suprafisiologik.

Kalsitonin, merupakan obat yang telah direkomendasikan oleh FDA untuk pengobatan penyakit-penyakit yang miningkatakan resorpsi tulang dan hiperkalsemia yang diakibatkannya, seperti Penyakit Paget, Osteoporosis dan hiperkalsemia pada keganasan. Pemberiannya secara intranasal, nampaknya akan mempermudah penggunaan daripada preparat injeksi yang pertama kali diproduksi.

HORMON STEROID GONADAL

Yang termasuk hormon steroid gonadal adalah estrogen, androgen dan progesteron. Hormon-hormon ini disintesis setelah ada perintah dari otak yang akan mengirimkan stimulus dari hipotalamus ke hipofisis untuk menghasilkan *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Pada wanita, hormon-hormon ini akan merangsang sintesis estrogen dan progestereon oleh ovarium, sedangkan pada laki-laki akan merangsang sintesis testosteron oleh testes.

Progesteron, selain memiliki aktivitas biologik sendiri, juga berperan sebagai prekursor hormon steroid lainnya, yaitu estron, estradiol dan testosteron. Enzim aromatase merupakan enzim yang sangat penting untuk sintesis estron dan estradiol, baik dari androstenedion, maupun testosteron. Enzim ini, merupakan enzim sitokrom P-450, yang terdapat di dalam ovarium, testes, adiposit dan sel tulang. Baik estron maupun estradiol, berada dalam keseimbangan yang reversibel, dan keseimbangan ini diatur oleh enzim 17b-hidroksisteroid dehidrogenase yang dihasilkan oleh hati dan usus. Pada wanita pasca menopause, estrogen yang banyak beredar di dalam tubuhnya adalah estron, yang kemudian akan mengikuti 2 jalur metabolisme menjadi 16a-hidroksiestron dan 2-hidroksiestron. Keseimbangan kedua estron yang terhidroksilasi ini memegang peranan yang penting pada timbulnya kanker payudara, osteoporosis, SLE dan sirosis hati. Pada laki-laki, testosteron merupakan steroid gonad utama yang diproduksi testes, walaupun, estradiol juga diproduksi dalam jumlah yang kecil. Di gonad, tulang dan otak, testosteron akan diubah menjadi metabolit yang aktif, yaitu dihidroksitestosteron oleh 5a-reduktase, dan estrogen oleh aromatase.

KEHILANGAN MASSA TULANG PADA MENOPAUSE

Pada awalnya, proses remodeling ini berlangsung seimbang, sehingga tidak ada kekurangan maupun kelebihan massa tulang. Tetapi dengan bertambahnya umur, proses formasi menjadi tidak adekuat sehingga mulai terjadi defisit massa tulang. Proses ini diperkirakan mulai pada dekade ketiga kehidupan atau beberapa tahun sebelum menopause. Sampai saat ini, belum diketahui secara pasti, apa penyebab penurunan formasi tulang pada usia dewasa, mungkin berhubungan dengan penurunan aktivitas individu yang bersangkutan, atau umur osteoblas yang memendek, atau umur osteoklas yang memanjang atau sinyal mekanik dari osteosit yang abnormal.

Defisiensi estrogen pada wanita menopause telah lama diketahui memegang peran yang penting pada pertumbuhan tulang dan proses penuaan. Penurunan kadar estrogen akan memacu aktivitas remodeling tulang yang makin tidak seimbang karena osteoblas tidak dapat mengimbangi kerja osteoklas, sehingga massa tulang akan menutrun dan tulang menjadi osteoporotik. Aktivitas osteoklas yang meningkat akan mennyebabkan terbentuknya lakuna Howship yang dalam dan putusnya trabekula, sehingga kekuatan tulang akan mwnjadi turun dan tulang mudah fraktur.

Selain itu, defisiensi estrogen juga akan meningkatkan osteoklastogenesis dengan mekanisme yang belum sepenuhnya dimengeri. Lingkungan mikro di dalam sumsum tulang memegang peranan yang sangat penting pada osteoklastogenesis, karena disini dihasilkan berbagai sitokin seperti *tumour necrosis factors* (TNF) dan berbagai macam interleukin. Faktor-faktor sistemik yang turut menunjang suasana ini adalah berbagai hormon seperti hormon paratiroid (PTH), estrogen dan 1,25$(OH)_2$vitamin D_3 yang turut berperan merangsang osteoklastogenesis melalui perangsangan reseptor pada permukaan sel turunan osteoblas. Osteoblas diketahui menghasilkan berbagai faktor yang dapat menghambat maupun merangsang osteoklastogenesis. *Osteoprotegerin* adalah anggota superfamili TNF yang larut yang dihasilkan oleh osteblas yang dapat menghambat osteoklastogenesin. Sedangkan faktor yang merangsang osteoklastogenesis yang dihasilkan osteoblas adalah*reseptor nuklear factor k-B* (RANK) *ligand* (RANKL), yang akan melekat pda reseptor RANK pada permukaan osteoklas. Selain itu, osteoblas dan sel stromal sumsum tulang juga menghasilkan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang akan meningkatkan proliferasi sel prekursor osteoklas.

Ekspresi yang berlebih dari osteoprotegerin akan menghasilkan tulang yang sangat keras yang disebut *osteopetrosis*, sedangkan ablasi genetik osteoprotegerin akan menghasilkan osteoporosis, karena tidak ada penghambat osteoklastogenesis. Sebaliknya ablasi genetik RANKL dan RANK juga akan akan menghasilkan osteopetrosis, karena tidak ada osteoklastogenesis.

Defisiensi estrogen pada laki-laki juga berperan pada kehilangan massa tulang. Penurunan kadar estradiol di bawah 40 pMol/L pada laki-laki akan menyebabkan osteoporosis. Falahati-Nini dkk menyatakan bahwa estrogen pada laki-laki berfungsi mengatur resorpsi tulang, sedangkan estrogen dan progesteron mengatur formasi tulang. Kehilangan massa tulang trabekular pada laki-laki berlangsung linier, sehingga terjadi penipisan trabekula, tanpa disertai putusnya trabekula seperti pada wanita. Penipisan trabekula pada laki-laki terjadi karena penurunan formasi tulang, sedangkan putusnya trabekula pada wanita disebabkan karena peningkatan resorpsi yang berlebihan akibat penurunan kadar estrogen yang drastis pada waktu menopause.

Peningkatan remodeling tulang akan menyebabkan kehilangan massa tulang yang telah termineralisasi secara sempurna (mineralisasi primer dan sekunder) dan akan digantikan tulang baru yang mineralisasinya belum sempurna (hanya mineralisasi primer). Pemeriksan densitometri tulang tidak dapat membedakan penurunan densitas akibat penurunan massa tulang yang termineralisasi atau remodeling yang berlebih sehingga tulang terdiri dari campuran tulang tua yang sudah mengalami mineralisasi sekunder dan tulang muda yang baru mengalami mineralisasi primer.

Secara biomekanika, derajat mineralisasi memegang peran yang sangat penting terhadap fragilitas dan kekuatan tulang karena tulang yang terlalu keras akibat mineralisasi yang lanjut akan menjadi getas, sebaliknya tulang yang belum sempurna mineralisasinya akan menjadi kurang keras.

PERUBAHAN TULANG SELAMA KEHAMILAN

Kebutuhan kalsium selama kehamilan akan meningkat karena janin dan plasenta akan memobilisasi kalsium dari tubuh ibu untuk menieralisasi tulang pada tubnuh janin. Lebih dari 33 gram kalsium terakumulasi pada tubuh janin selama perkembangan tulang, dan sekitar 80% terjadi pada trimester ketiga dimana mineralisasi tulang terjadi dengan sangat cepat. Kebutuhan kalsium ini akan menjadi lebih besar lagi, karena terjadi peningkatan absorpsi kalsium di usus sampai 2 kali lipat atas pengaruh $1,25(OH)_2D$ dan faktor-faktor lain. Kadar $1,25(OH)_2D$ meningkat selama kehamilan sampai aterm. Peningkatan ini tidak berhubungan dengan peningkatan PTH, karena PTH tetap normal atau rendah selama kehamilan. Kadar PTHrP meningkat selama kehamilan, karena dihasilkan oleh beberapa jaringan janin dan ibu, termasuk plasenta, amnion, desidua, tali pusat, paratiroid janin dan payudara. Walaupun demikian, tidak dapat dipastikan jaringan mana yang berperan pada peningkatan kadar PTHrP. Diduga PTHrP yang berperan pada peningkatar kadar $1,25(OH)_2D$ di dalam tubuh ibu. Selain itu PTHrP juga berperan pada pengaturan tranport kalsium ke tubuh janin lewat plasenta, dan melindungi tulang ibu karena bagian terminal karboksil PTHrP mempunyai efek menghambat kerja osteoklas.

Penelitian biokimiawi menunjukkan bahwa *bone turnover* menurun pada pertengahan pertama kehamilan, tetapi meningkat pada akhir trimester ketiga yang sesuai dengan peningkatan mineralisasi tuylang pada tubuh janin. Walaupun demikian, penelitian epidemiologik tidak mendapatkan pengaruh yang bermakna antara kehamilan dengan densitas massa tulang dan risiko fraktur. Peningkatan fragilitas dan risiko fraktur pada kehamilan, biasanya berhubungan dengan penyebab lain, seperti obat-obatan.

PERUBAHAN TULANG SELAMA LAKTASI

Rata-rata kehilangan kalsium melalui air susu ibu (ASI) sehari dapat mencapai 200-400 mg, walaupun ada beberapa laporan yang menyatakan kehilangan kalsium ini dapat mencapai 1000 mg/hari. Untuk mengatasi peningkatan kebutuhan kalsium selama laktasi, maka terjadi demineralisasi tulang selama laktasi. Proses demineralisasi ini tidak disebabkan oleh PTH atau $1,25(OH)_2$-D, tetapi oleh peningkatan PTHrP dan penurunan kadar estrogen di dalam darah. Selama laktasi kadar PTH dan $1,25(OH)_2D$ akan turun, sedanmgkan PTHrP akan meningkat. Produksi utama PTHrP selama kehamilan adalah payudara dan di dalam ASI, kadar PTHrP meningkat lebih dari 10.000 kali kadarnya di dalam darah orang normal maupun pasien hiperkalsemia akibat keganasan. Peran peningkatan PTHrP selama laktasi tidak diketahui secara pasti, tetapi pada binatang percobaan diketahui hubungan peningkatan PTHrP dengan morfogenesis dan aliran darah ke payudara. Selain itu PTHrP juga akan mempertahankan kadar kalsium palsma dengan cara meningkatkan resorpsi kalsium dari tulang, mengurangi ekskresi kalsium di ginjal dan secara tak langsung menghambat sekresiPTH.

Absorpsi kalsium di usus selama laktasi tidak meningkat, walaupun kebutuhan kalsium meningkat; hal ini mungkin disebabkan tidak meningkatnya kadar $1,25(OH)_2D$.

Secara biokimiawi, petanda resorpsi tulang dan formasi tulang meningkat selama laktasi. Densitas massa tulangpun menurun selama laktasi. Peningkatan *bone turnover* ini diduga lebih disebabkan oleh peningkatan PTHrP dan bukan karena penurunan estrogen setelah persalinan. Walaupun demikian, kehilangan densitas massa tulang akan pulih kembali setelah masa laktasi selesai. Sama halnya denga selama kehamilan, osteoporosis pada laktasi bukan merupakan problem yang serius, kecuali bila didapatkan faktor risiko osteoporosis lainnya.

TULANG PADA USIA LANJUT

Dengan bertambahnya umur, *remodeling* endokortikal dan intrakortikal akan meningkat, sehingga kehilangan tulang terutama terjadi pada tulang kortikal dan meningkatkan risiko fraktor tulang kortikal, misalnya pada femur proksimal. Total permukaan tulang untuk *remodeling* tidak berubah dengan bertambahnya umur, hanya berpindah dari tulang trabekular ke tulang kortikal.

Risiko fraktur pada orang tua juga meningkat akibat peningkatan risiko terjatuh, kebiasaan hidup yang tidak menguntungkan bagi tulang dan tingginya *remodeling* tulang; oleh sebab itu tindakan pencegahan sangat penting untuk diperhatikan.

Densitas massa tulang pada orang tua akan menurun dan setiap penurunan *T-Score* 1 SD pada leher femur akan meningkatkan risiko fraktur 2,5 kali lipat. Selain itu faktor umur juga sangat berperan. Wanita 80 tahun dengan BMD 0,700 g/cm^2 akan lebih besar risiko frakturnya dibandingkan dengan wanita 50 tahun dengan BMD yang sama.

Selama kehidupannya, seorang wanita akan kehilangan massa tulang pada daerah spinal mencapai 42% dan pada daerah femoral mencapai 58%. Pada dekade ke-8 dan 9, kehilangan massa tulang akan meningkat sama dengan pada massa perimenopausal, karena proses resorpsi akan lebih aktif dibandingkan dengan proses formasi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan kehilangan massa tulang pada usia lanjut antara lain :

Faktor Nutrisi

Yang paling sering adalah defisien kalsium dan vitamion D. Defisiensi vitamin D biasanya berhubungan dengan asupan yang kurang, penurunan respons kulit terhadap ultraviolet, gangguan konversi 25(OH)D menjadi $1,25(OH)_2D$ di ginjal, penurunan VDR di usus dan gangguan pengikatan vitamin D pada VDR. Kesemuanya ini akan menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder dan meningkatkan resorpsi tulang. Selain itu, defisiensi vitamin K juga akan meningkatkan risiko fraktur, tetapi pato-genesisnya masih belum jelas.

Faktor Hormonal

Defisiensi estrogen tidak hanya menjadi masalah penyebab osteoporosis pada wanita pasca menopausal, tetapi juga pada wanita-wanita tua. Pada laki-laki tua juga diketahui bahwa penurunan kadar testosteron berperan pada proses peniurunan densitas massa tulang. Faktor hormonal lain yang berperanan pada proses osteoporosis pada orang tua adalah penurunan produksi IGF-1, *dehidr-oepindrosterone* (DHEA) dan *dehidroepiandrosteron sulphate* (DHEA-S).

Faktor Keturunan dan Lingkungan

Faktor genetik diduga berperan pada proses osteoporosis pada usia lanjut. Demikian juga faktor lingkungan, seperti merokok, alkohol, konsumsi obat-obatan tertentu, seperti glukokortikoid dan anti konvulsan.

EFEK GLUKOKORTIKOID PADA TULANG

Hormon steroid lain yang juga mempunyai efek terhadap tulang adalah glukokortikoid. Glukokortikoid sangat banyak digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit, terutama penyakit otoimun. Pada penggunaan jangka panjang, glukokortikoid sering menyebabkan kehilangan massa tulang yang ireversibel. Efek glukokortikoid pada tulang trabekular jauh lebih besar daripada efeknya pada tulang kortikal, dan kehilangan massa tulang yang tercepat sampai terjadi fraktur pada umumnya terjadi pada vertebra, iga dan ujung tulang panjang. Kehilangan massa tulang tercepat terjadi pada tahun pertama penggunaan steroid yang dapat mencapai 20% dalam 1 tahun.

Insidens fraktur akibat osteoporosis pada pengguna steroid tidak diketahui secara pasti. Selain itu, penggunaan steroid dosis rendah termasuk inhalasi juga dapat menyebabkan osteoporosis. Dari berbagai penelitian, diketahui bahwa penggunaan prednison lebih dari 7,5 mg/hari akan menyebabkan osteoporosis pada banyak pasien.

Glukokortikoid, sering menimbulkan berbagai efek pada metabolisme tulang, yaitu:

Histomorfometri

Secara histomorfometri, glukokortikoid akan mengakibatkan penurunan tebal dinding tulang trabekular, penurunan mineralisasi, peningkatan berbagai parameter resorpsi tulang, supresi pengerahan osteoblas dan penekanan fungsi osteoblas.

Efek pada Osteoblas dan Formasi Tulang

Penggunaan glukokortikoid dosis tinggi dan terus menerus akan mengganggu sintesis osteoblas dan kolagen. Replekasi sel akan mulai dihambat setelah 48 jam paparan dengan glukokortikoid. Selain itu juga terjadi penghambatan sintesis osteokalsin oleh osteoblas.

Efek pada Resorpsi Tulang

In vitro, glukokortikoid menghambat diferensiasi osteoklas dan resorpsi tulang pada kultur organ. Efek peningkatan resorpsi tulang pada pemberian glukokortikoid in vivo, berhubungan dengan hiperparatiroidisme sekunder akibat penghambatan absorpsi kalsium di usus oleh glukokortikoid.

Efek pada Hormon Seks

Glukokortikoid menghambat sekresi gonadotropin oleh hipofisis, estrogen oleh ovarium dan testosteron oleh testes. Hal ini akan memperberat kehilangan massa tulang pada pemberian steroid.

Absorpsi Kalsium di Usus dan Ekskresi Kalsium di Ginjal

Penggunaan glukokortikoid dosis farmakologik akan mengganggu transport aktif transelular kalsium. Mekanisme yang pasti tidak diketahui dan tidak berhubungan dengan vitamin D. Gangguan absorpsi kalsium di usus dan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal menurun secara bermakna pada pengguna glukokortikoid. Ekskresi kalsium urin dan kadar hormon paratiroid (PTH) akan meningkat dalam 5 hari setelah seseorang menggunakan glukokortikoid. Gangguan transport ini akan makin memburuk pada asupan Natrium yang tinggi dan akan menurun dengan pembatasan asupan Natrium dan pemberian diuretik tiazid.

Efek pada Metabolisme Hormon Paratiroid dan Vitamin D

Kadar PTH dan 1,25 dihidroksivitamin D (1,25$(OH)_2D$) di dalam serum meningkat pada pengguna glukokortikoid, walaupun kadar kalsium serum tinggi. Hal ini diduga berhubungan dengan perubahan reseptor kalsium sel yang mengubah transport kalsium. Glukokortikoid meningkatkan sensitivitas osteoblas terhadap PTH, meningkatkan penghambatan aktivitas fosfatase alkali oleh PTH dan menghambat sintesis kolagen.

Efek 1,25(OH)2D juga dihambat oleh glukokortikoid, walaupun kadar 1,25$(OH)_2D$ meningkat di dalam darah. Hal ini diduga akibat perubahan respons membran sel dan perubahan reseptor. Ekspresi osteokalsin oleh osteoklas yang dirangsang oleh 1,25$(OH)_2D$, juga dihambat oleh glukokortikoid.

Efek pada Sitokin

Interleukin-1 (IL-1) dan IL-6 mempunyai efek peningkatan resprsi tulang dan menghambat formasi tulang. Glukokortikoid akan menghambat produksi IL-1 dan IL-6 oleh limfosit-T. Pada pasien Artritis Reumatoid, pemberian glukokortikoid akan menurunkan aktivitas peradangan sehingga penurunan massa tulang juga dihambat. Walaupun demikian, para ahli masih berbeda pendapat, apakah hal ini merupakan efek glukokortikoid pada tulang atau ada faktor-faktor lainnya.

Osteonekrosis

Osteonekrosis (nekrosis aseptik, nekrosis avaskular), merupakan efek lain glukokortikoid pada tulang. Bagian tulang yang sering terserang adalah kaput femoris, kaput humeri dan distal femur. Mekanismenya belum jelas, diduga akibat emboli lemak dan peningkatan tekanan intraoseus.

MIKROPATOANATOMI OSTEOPOROSIS DAN KEKUATAN TULANG

Sifat mekanikal tulang sangat tergantung pada sifat material tulang tersebut. Pada tulang kortikal, kekuatan tulang sangat tergantung pada densitas tulang dan porositasnya. Semakin bertambahnya umur, tulang semakin keras karena meneralisasi sekunder semakin baik, tetapi tulang semakin getas, tidak mudah menerima beban.

Pada tulang trabekular, kekuatan tulang juga tergantung pada densitas tulang dan prositasnya. Penurunan densitas tulang trabekular sekitar 25%, sesuai dengan peningkatan umur 15-20 tahun dan penurunan kekuatan tulang sekitar 44%.

Selain densitas tulang, sifat mekanikal tulang trabekularjuga ditentukan oleh mikroarsitekturnya, yaitu susunan trabekulasi pada tulang tersebut, termasuk jumlah, ketebalan, jarak dan interkoneksi antara satu trabekula dengan trabekula lainnya. Dengan bertambahnya umur, jumlah dan ketebalan trabekula akan menurun, jarak antara satu trabekula dengan trabekula lainnya bertambah jauh dan interkoneksi juga makin buruk karena banyak trabekula yang putus.

Trabekulasi tulang pada tulang trabekular terdiri dari trabekula yang vertikal dan horizontal. Trabekula yang vertikal sangat penting, terutama pada tulang-tulang spinal untuk menahan gaya kompresif. Pada umumnya trabekula yang vertikal lebih tebal dan lebih kuat dibandingkan dengan trabekula yang horiontal. Trabekula horizontal berfungsi untuk pengikat trabekula vertikal, sehingga membentuk arsitektur yang kuat yang menentukan kekuatan tulang. Kehilangan trabekula pada osteoporosis dapat terjadi akibat penipisan trabekula atau putusnya trabekula sehingga trabekula tersebut tidak menyatu lagi dan kekukatan tulangpun akan menurun. Trabekula yang menipis masih dapat pulih kembali dengan mengurangi resorpsi tulang, tetapi trabekula yang putus biasanya tidak akan pulih kembali. Dengan bertambahnya usia, maka jumlah trabekula yang putus akan makin banyak sementara formasi dan resorpsi terganggu sehingga penyembuhan trabekula yang rusak akan terganggu. Selain itu dengan bertambahnya usia, terjadi perubahan pada matriks tulang termasuk penurunan kualitas kolagen yang ditandai oleh penipisan kulit dan fragilitas pembuluh darah.

Jumlah trabekula ternyata sangat penting dalam menentukan kekuatan tulang dibandingkan dengan ketebalan trabekula. Penelitian Silva dan Gibson mendapatkan bahwa penurunan jumlah trabekula sampai batas penurunan densitas massa tulang 10% akan menurunkan kekuatan tulang sampai 70%, sedangkan penurunan ketebalan trabekula sampai batas penurunan densitas massa tulang 10%, hanya akan menurunkan kekuatan tulang 25%. Oleh sebab itu, mempertahankan jumlah trabekula sangat penting pada pasien usia lanjut. Termasuk dalam hal ini adalah terapi terhadap osteoporosis, ditujukan untuk mempertahankan atau memperbaiki jumlah trabekula daripada mempertahankan ketebalan trabekula.

Pada penelitian terhadap penggunaan risedronat pada pasien osteoporosis, dilakukan biopsi pada krista iliaka pasien yang mendapat risedronat dan kontrol yang tidak mendapat terapi, kemudian dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan *high resolution 3-D micro-computed tomography* dan dianalisis mikrosarsitektur jaringan tulang tersebut. Ternyata setelah 1 tahun, kelompok yang mendapat risedronat menunjukkan tidak ada perubahan dalam mikroarsitekturnya diabndingkan dengan data dasar, sebalinya dengan kelompok plasebo menunjukkan perburukan mikroarsitektur yang signifikan. Selain itu, pada kelompok plasebo juga didapatkan putusnya trabekula yang tidak didapatkan pada kelompok risedronat. Putusnya trabekula bersifat ireversibel dan sangat sulit dibentuk kembali, sehingga mengakibatkan kekuatan tulang menurun. Penelitian yang dilakukan selama 3 tahun juga menunjukkan hasil yang serupa dengan penilitian yang sdilakukan selama 1 tahun. Oleh sebab itu pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa risedronat dapat mempertahankan kekuatan tulang dibandingkan dengan plasebo.

Faktor lain yang juga turut berperan pada penurunan kekuatan tulang adalah retakan mikro (*mocrodamage, microcracks*) yang jumlahnya makin banyak dengan bertambahnya usia. Diduga, retakan mikro ini berhubungan dengan pembebanan yang repetitif yang dapat dimulai pada tingkat kolagen termasuk putusnya agregat kolagen-mineral maupun rusaknya serabut-serabut kolagen tersebut. Bertumpuknya retakan mikro ini dapat dilihat dengan mikroskop cahaya. Walaupun belum diketahui secara pasti hubungan retakan mikro dengan sifat biomekanik tulang secara invivo, banyak peneliti mendapatkan bahwa bertumbuknya tulang yang rusak dan tulang yang mati pada jaringan tulang akan menurunkan kekuatan tulang tersebut. Sehingga retakan mikro secara in vivo mungkin mempunyai peran yang tidak sedikit dalam peningkatan fragilitas tulang pasien usia lanjut.

REFERENSI

Bukka P, McKee MD, Karaplis AC. Molecular Regulation of Osteoblas Differentiation. In: Bronner F, Farach-Carson MC (eds). Bone Formation, 1st ed. Springer-Verlag. London 2004: 1-17.

Baron R. General Principles of Bone Biology. In: Favus MJ, Christakos S (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington 2003:1-8

Broadus AE. Mineral balance and homeostasis. In: : Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th edition. Lippincott-Raven Publ 1999:74-80.

Banse X, Devogelaer J, Delloye C et al. Irreversible Perforation in Vertebral Trabeculae? J Bone Miner Res 2003;18(7):1247-53.

Banse X, Sims TJ, Bailey AJ. Mechanical Properties of Adult Vertebral Cancellous Bone: Correlation With Collagen Intermolecular Cross-Links, J Bone Miner Res 2002;17(9):1621-8.

Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA. Risedronate Preserves Trabecular Architecture and Increase Bone Strength in Vertebra of Ovariectomized Minipigs as Measured by Three-Dimensional Microcomputed Tomography. J Bone Miner Res 2002;17(7):1139-47.

Everts V, Delaisse JM, Korper W et al. The Bone Lining Cell: Its Role in Cleaning Howship's Lacunae and Initiating Bone Formation. J Bone Miner Res 2002;17(1):77-90.

Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of Early Changes in Bone Resorption to the Reduction in Feacture Risk With Risedronate. J Bone Miner Res 2003;18(6):1051-6.

Frost HM. On the Estrogen-Bone Relationship and Postmenopausal Bone Loss: A New Model. J Bone Miner Res 1999;14(9):1473-7.

Hurley MM, Lorenzo JA. Systemic and Local Regulation of Bone Remodeling. In: Bronner F, Farach-Carson MC (eds). Bone Formation, 1st ed. Springer-Verlag. London 2004: 44-70.

Hollick MF. Vitamin D: Photobiology, Metabolism, Mechanism of action, and clinical aplication. In : Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th edition. Lippincott-Raven Publ 1999:92-8.

Harlap S. The benefits and risks of hormone replacement therapy: An Epidemiologic overview. Am J Obstet Gynecol 1988;166(6,pt2):1986-92.

Lee CA, Einhorn TA. The Bone Organ System: Form and Function. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis. Vol 1, 2nd ed, Academic Press, San Diego, California 2001:3-20.

Lian JB, Stein GS. Osteoblast biology. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis. Vol 1, 2nd ed, Academic Press, San Diego, California 2001:21-72.

Lems WJ, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology in Europe 1995;24(suppl 2):76-9.

Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone Remodeling. In: Favus MJ, Christakos S (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington 2003:46-57

Marcus R, Majumber S. The Nature of Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis. Vol 2, 2nd ed, Academic Press, San Diego, California 2001:3-18.

Orwoll ES. Towards on Expanded Understanding of the Role of The Periosteum in Skeletal Health. J Bone Miner Res 2003;18(6):949-54

Paschalis EP, Boskey AL, Kassem M, Eriksen EF. Effect of Hormone Replacement Therapy on Bone Quality in Early Postmenopausel Women. J Bone Miner Res 2003:18(6):955-9.

Robey PG, Boskey AL. Extracellular matric and Biomineralization of Bone. In: Favus MJ, Christakos S (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington 2003:38-45

Riggs B, Khosla S, Melton J. A Unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998; 13:763-73.

Recker RR, Barger-Lux MJ. Bone Remodeling Findings in Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis. Vol 1, 2nd ed, Academic Press, San Diego, California 2001:59-70.

Rubin C, Turner AS, Muller R et al. Quantity and Quality of Trabecular Bone in the Femur Are Enhanced by Strongly Anabolic, Noninvasive Mechanical Intervention. J Bone Miner Res 2002;17(2):349-57.

Seeman E. Bone Quality. Advances in Osteoporotic Fracture Management 2002;2(1):2-8

Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002;359:1841-50

Tate MLK, Tami AEG, Bauer TW, Knothe U. Micropathoanatomy of Osteoporosis: Indications for a Cellular Basis of Bone Disease. Advances in Osteoporotic Fracture Management 2002;2(1):9-14

The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. The Relationship Between Bone Density and Incident Vertebral Fracture in Men and Women. J Bone Miner Res 2002;17(12):2214-21.

Van Der Linden JC, Homminga J, Verhaar JAN, Weinans H. Mechanical Consequence of Bone Loss in Cancellous Bone. J Bone Miner Res 2001;16(3):457-65.

Wolf AD, Dixon ASJ. Osteoporosis: A Clinical guide. 1st ed. Martin Dunitz, London 1998:1-56

Watts NB. Bone Quality: Getting Closer to a Definition. J Bone Miner Res 2002;17(7):114850-.

448

PERAN ESTROGEN PADA PATOGENESIS OSTEOPOROSIS

Bambang Setiyohadi

PENDAHULUAN

Osteoporosis adalah kelainan skeletal sistemik yang ditandai oleh *compromised bone strength* sehingga tulang mudah fraktur. Osteoporosis dibagi 2 kelompok, yaitu osteoporosis primer (involusional) dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer adalah osteoporosis yang tidak diketahui penyebabnya, sedangkan osteoporosis sekunder adalah osteoporosis yang diketahui penyebabnya. Pada tahun 1940-an, Albright mengemukanan pentingnya estrogen pada patogenesis osteoporosis. Kemudian pada tahun 1983, Riggs dan Melton, membagi osteoporosis primer atas osteoporosis tipe I dan tipe II. Osteoporosis tipe I, disebut juga osteoporosis pasca menopause, disebabkan oleh defisiensi estrogen akibat menopause. Osteoporosis tipe II, disebut juga osteoporosis senilis, disebabkan oleh gangguan absorpsi kalsium di usus sehingga menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder yang mengakibatkan timbulnya osteoporosis. Belakangan konsep itu berubah, karena ternyata peran estrogen juga menonjol pada osteoporosis tipe II. Selain itu pemberian kalsium dan vitamin D pada osteoporosis tipe II juga tidak memberikan hasil yang adekuat. Akhirnya pada tahun 1990-an, Riggs dan Melton memperbaiki hipotesisnya dan mengemukakan bahwa estrogen menjadi faktor yang sangat berperan pada timbulnya osteoporosis primer, baik pasca menopause maupun senilis.

PERAN ESTROGEN PADA TULANG

Struktur estrogen vetebrata terdiri dari 18 karbon dengan 4 cincin. Estrogen manusia dapat dibagi 3 kelompok, yaitu *estron* (E1), *17β-estradiol* (E2), *estriol* (E3). Selain itu juga terdapat jenis-jenis estrogen lain, seperti estrogen dari tumbuh-tumbuhan (*fitoestrogen*), estrogen sintetik (misalnya *etinilestradiol, dietilstilbestrol, klomifen sitrat*), *xenobiotik* (DDT, bifenol dll). Saat ini terdapat struktur lain yang dikenal sebagai *anti-estrogen*, tetapi pada organ non-reproduktif bersifat estrogenik; struktur ini disebut *selective estrogen receptor modulators* (SERMs).

Estrogen yang terutama dihasilkan oleh ovarium adalah *estradiol*. Estron juga diohasilkan oleh tubuh manusia, tetapi terutama berasal dari luar ovarium, yaitu dari konversi androstenedion pada jaringan perifer. Estriol merupakan estrogen yang terutama didaopatkan

Tabel 1. Karakteristik Osteoporosis Tipe I dan II

	Tipe I	Tipe II
Umur (tahun)	50-75	>70
Perempuan : laki-laki	6:1	2:1
Tipe kerusakan tulang	Terutama trabekular	Trabekular dan kortikal
Bone turnover	Tinggi	Rendah
Lokasi fraktur terbanyak	Vertebra, radius distal	Vertebra, kolum femoris
Fungsi paratiroid	Menurun	Meningkat
Efek estrogen	Terutama skeletal	Terutama ekstraskeletal
Etiologi utama	Defisiensi estrogen	Penuaan, defisien estrogen

di dalam urin, berasal dari hidroksilasi-16 estron dan estradiol. Estrogen berperan pada pertumbuhan tanda seks sekunder wanita dan menyebabkan pertumbuhan uterus, penebalan mukosa vagina, penipisan mukus serviks dan pertumbuhan saluran-saluran pada payudara. Selain itu estrogen juga mempengaruhi profil lipid dan endotel pembuluh darah, hati, tulang, susunan saraf pusat, sistem imun, sistem kardiovaskular dan sistem gastrointestinal.

Saat ini terlah ditemukan 2 macam reseptor estrogen (ER), yaitu *reseptor estrogen-α* (ERα) dan *reseptor estrogen-β* (ERβ). ERα dikode oleh gen yang terletak di kromosom 6 dan terdiri dari 595 asam amino, sedangkan ERβ, dikode oleh gen yang terletak di kromosom 14 dan terdiri dari 530 asam amino. Sampai saat ini, fungsi ERβ belum diketahui secara pasti. Selain itu, distribusi kedua reseptor ini bervariasi pada berbagai jaringan, misalnya di otak, ovarium, uterus dan prostat. Reseptor estrogen juga diekspresikan oleh berbagai sel tulang, termasuk osteoblas, osteosit, osteoklas dan kondrosit (lihat tabel 2). Ekspresi ERα dan ERβ meningkat bersamaan dengan diferensiasi dan maturasi osteoblas. Laki-laki dengan osteo-porosis idiopatik mengekspresikan mRNA ERα yang rendah pada osteoblas maupun osteosit. Delesi ERα pada tikus jantan dan betina menyebabkan penurunan densitas tulang, sedangkan perusakan gen ERβ pada wanita ternyata meningkatan *bone mineral content* (BMC) tulang kortikal walaupun pada tikus tidak memberikan perubahan pada tulang kortikal maupun trabekular. Delesai gen ERα dan ERβ juga menurunkan kadar IGF-1 serum.

Tabel 2. Distribusi Reseptor Estrogen pada Sel-Sel Tulang

Sel Tulang	Reseptor Estrogen
Osteoblas	ERα dan ERβ
Osteosit	ERα dan ERβ
Bone marrow stromal cells	ERα dan ERβ
Osteoklas	ERα dan ERβ (?)
Kondrosit	ERα dan ERβ

Estrogen merupakan regulator pertumbuhan dan homeostasis tulang yang penting. Estrogen memiliki efek langsung dan tak langsung pada tulang. Efek tak langsung meliputi estrogen terhadap tulang berhubungan dengan homeostasis kalsium yang meliputi regulasi absorpsi kalsium di usus, modulasi 1,25$(OH)_2D$, ekskresi Ca di ginjal dan sekresi hormon paratiroid (PTH).

Terhadap sel-sel tulang, estrogen memiliki beberapa efek, seperti tertera pada tabel 3. Efek-efek ini akan meningkatkan formasi tulang dan menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas.

HORMON STEROID GONADAL

Yang termasuk hormon steroid gonadal adalah estrogen, androgen dan progesteron. Hormon-hormon ini disintesis setelah ada perintah dari otak yang akan mengirimkan stimulus dari hipotalamus ke hipofisis untuk menghasilkan *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Pada wanita, hormon-hormon ini akan merangsang sintesis estrogen dan progestereon oleh ovarium, sedangkan pada laki-laki akan merangsang sintesis testosteron oleh testes.

Progesteron, selain memiliki aktivitas biologik sendiri, juga berperan sebagai prekursor hormon steroid lainnya, yaitu estron, estradiol dan testosteron. Enzim aromatase merupakan enzim yang sangat penting untuk sintesis estron dan estradiol, baik dari androstenedion, maupun

Tabel 3. Efek Estrogen Terhadap Berbagai Sel Tulang

Osteoblas	Osteosit	Osteoklas	Kondrosit
↑ proliferasi osteoblas, ↑ sintesis DNA, ↑ alkali fosfatase, ↓ kolagen tipe I, ↑ mineralisasi tulang, ↑ sintesis IGF-1, ↑ sintesis TGF-β, ↑ sintesis BMP-6, ↓ sintesis TNF-α, ↑ sintesis OPG ↓ aksi PTH, ↑ ekspresi ERα, ↓ apoptosis osteoblas	↓ apoptosis osteosit, ↑ ekspresi ERα,	↑ c-fos, c-jun, TGF-β, ↓ TRAP, cathepsin B, D ↑ apoptosis osteoklas, ↓ formasi osteoklas	↑ pertumbuhan endokondral selama pubertas, mempercepat penutupan lempeng epifisis

testosteron. Enzim ini, merupakan enzim sitokrom P-450, yang terdapat di dalam ovarium, testes, adiposit dan sel tulang. Baik estron maupun estradiol, berada dalam keseimbangan yang reversibel, dan keseimbangan ini diatur oleh enzim 17β-hidroksisteroid dehidrogenase yang dihasilkan oleh hati dan usus. Pada wanita pasca menopause, estrogen yang banyak beredar di dalam tubuhnya adalah estron, yang kemudian akan mengikuti 2 jalur metabolisme menjadi 16α-hidroksiestron dan 2-hidroksiestron. Keseimbangan kedua estron yang terhidroksilasi ini memegang peranan yang penting pada timbulnya kanker payudara, osteoporosis, SLE dan sirosis hati.

Pada laki-laki, testosteron merupakan steroid gonad utama yang diproduksi testes, walaupun, estradiol juga diproduksi dalam jumlah yang kecil. Di gonad, tulang dan otak, testosteron akan diubah menjadi metabolit yang aktif, yaitu dihidroksitestosteron oleh 5α-reduktase, dan estrogen oleh aromatase.

KEHILANGAN MASSA TULANG PADA MENOPAUSE

Pada awalnya, proses remodeling ini berlangsung seimbang, sehingga tidak ada kekurangan maupun kelebihan massa tulang. Tetapi dengan bertambahnya umur, proses formasi menjadi tidak adekuat sehingga mulai terjadi defisit massa tulang. Proses ini diperkirakan mulai pada dekade ketiga kehidupan atau beberapa tahun sebelum menopause. Sampai saat ini, belum diketahui secara pasti, apa penyebab penurunan formasi tulang pada usia dewasa, mungkin berhubungan dengan penurunan aktivitas individu yang bersangkutan, atau umur osteoblas yang memendek, atau umur osteoklas yang memanjang atau sinyal mekanik dari osteosit yang abnormal.

Defisiensi estrogen pada wanita menopause telah lama diketahui memegang peran yang penting pada pertumbuhan tulang dan proses penuaan. Penurunan kadar estrogen akan memacu aktivitas remodeling tulang yang makin tidak seimbang karena osteoblas tidak dapat mengimbangi kerja osteoklas, sehingga massa tulang akan menutrun dan tulang menjadi osteoporotik. Aktivitas osteoklas yang meningkat akan mennyebabkan terbentuknya lakuna Howship yang dalam dan putusnya trabekula, sehingga kekuatan tulang akan mwnjadi turun dan tulang mudah fraktur.

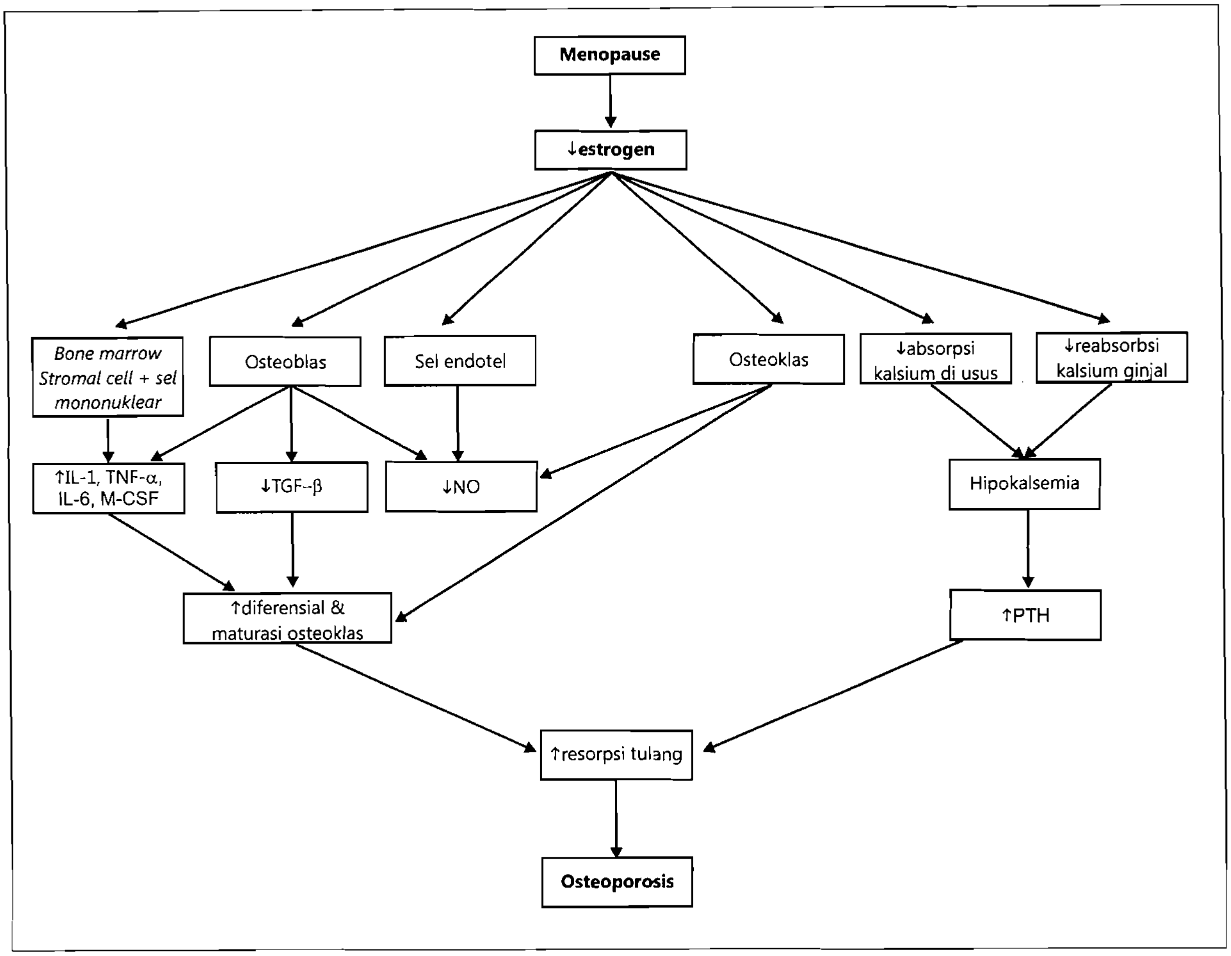
Selain itu, defisiensi estrogen juga akan meningkatkan osteoklastogenesis dengan mekanisme yang belum sepenuhnya dimengeri. Lingkungan mikro di dalam sumsum tulang memegang peranan yang sangat penting pada osteoklastogenesis, karena disini dihasilkan berbagai sitokin seperti *tumour necrosis factors* (TNF) dan berbagai macam interleukin. Faktor-faktor sistemik yang turut menunjang suasana ini adalah berbagai hormon seperti hormon paratiroid (PTH), estrogen dan 1,25$(OH)_2$vitamin D_3 yang turut berperan merangsang osteoklastogenesis melalui perangsangan reseptor pada permukaan sel turunan osteoblas. Osteoblas diketahui menghasilkan berbagai faktor yang dapat menghambat maupun merangsang osteoklastogenesis. *Osteoprotegerin* adalah anggota superfamili TNF yang larut yang dihasilkan oleh osteblas yang dapat menghambat osteoklastogenesin. Sedangkan faktor yang merangsang osteoklastogenesis yang dihasilkan osteoblas adalah *reseptor nuklear factor κ-B* (RANK) *ligand* (RANKL), yang akan melekat pda reseptor RANK pada permukaan osteoklas. Selain itu, osteoblas dan sel stromal sumsum tulang juga menghasilkan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang akan meningkatkan proliferasi sel prekursor osteoklas.

Ekspresi yang berlebih dari osteoprotegerin akan menghasilkan tulang yang sangat keras yang disebut *osteopetrosis*, sedangkan ablasi genetik osteoprotegerin akan menghasilkan osteoporosis, karena tidak ada penghambat osteoklastogenesis. Sebaliknya ablasi genetik RANKL dan RANK juga akan akan menghasilkan osteopetrosis, karena tidak ada osteoklastogenesis.

Defisiensi estrogen pada laki-laki juga berperan pada kehilangan massa tulang. Penurunan kadar estradiol dibawah 40 pMol/L pada laki-laki akan menyebabkan osteoporosis. Falahati-Nini dkk menyatakan bahwa estrogen pada laki-laki berfungsi mengatur resorpsi tulang, sedangkan estrogen dan progesteron mengatur formasi tulang. Kehilangan massa tulang trabekular pada laki-laki berlangsung linier, sehingga terjadi penipisan trabekula, tanpa disertai putusnya trabekula seperti pada wanita. Penipisan trabekula pada laki-laki terjadi karena penurunan formasi tulang, sedangkan putusnya trabekula pada wanita disebabkan karena peningkatan resorpsi yang berlebihan akibat penurunan kadar estrogen yang drastis pada waktu menopause.

Peningkatan remodeling tulang akan menyebabkan kehilangan massa tulang yang telah termineralisasi secara sempurna (mineralisasi primer dan sekunder) dan akan digantikan tulang baru yang mineralisasinya belum sempurna (hanya mineralisasi primer). Pemeriksan densitometri tulang tidak dapat nmembedakan penurunan densitas akibat penurunan massa tulang yang termineralisasi atau remodeling yang berlebih sehingga tulang terdiri dari campuran tulang tua yang sudah mengalami mineralisasi sekunder dan tulang muda yang baru meng-alami mineralisasi primer.

Secara biomekanika, derajat mineralisasi memegang peran yang sangat penting terhadap fragilitas dan kekuatan tulang karena tulang yang terlalu keras akibat mineralisasi yang lanjut akan menjadi getas, sebaliknya tulang yang belum sempurna mineralisasinya akan menjadi kurang keras.


Menopause
↓estrogen
Bone marrow Stromal cell + sel mononuklear
Osteoblas
Sel endotel
Osteoklas
↓absorpsi kalsium di usus
↓reabsorbsi kalsium ginjal
↑IL-1, TNF-α, IL-6, M-CSF
↓TGF-β
↓NO
Hipokalsemia
↑diferensial & maturasi osteoklas
↑PTH
↑resorpsi tulang
Osteoporosis

Gambar 1. Patogenesis osteoporosis pasca menopause

PATOGENESIS OSTEOPOROSIS TIPE I

Setelah menopause, maka resorpsi tulang akan meningkat, terutama pada dekade awal setelah menopause, sehingga insidens fraktur, terutama fraktur vertebra dan radius distal meningkat. Penurunan densitas tulang terutama pada tulang trabekular, karena memiliki permukaan yang luas dan hal ini dapat dicegah dengan terapi sulih estrogen. Petanda resorpsi tulang dan formasi tulang, keduanya meningkat menunjukkan adanya peningkatan *bone turnover*. Estrogen juga berperan menurunkan produksi berbagai sitokin oleh *bone marrow stromal cellsl* dan sel-sel mononuklear, seperti IL-1, IL-6 dan TNF-α yang berperan meningkatkan kerja osteoklas. Dengan demikian penurunan kadar estrogen akibat menopause akan meningkatkan produksi berbagai sitokin tersebut sehingga aktivitas osteoklas meningkat.

Selain peningkatan aktivitas osteoklas, menopause juga menurunkan absorpsi kalsium di usus dan meningkatkan ekskresi kalsium di ginjal. Selain itu, menopause juga menurunkan sintesis berbagai protein yang membawa $1{,}25(OH)_2D$, sehingga pemberian estrogen akan meningkatkan konsentrasi $1{,}25(OH)_2D$ di dalam plasma. Tetapi pemberian estrogen transdermal tidak akan meningkatkan sintesis protein tersebut, karena estrogen transdermal tidak diangkut melewati hati. Walaupun demikian, estrogen transdermal tetap dapat meningkatkan absorpsi kalsium di usus secara langsung tanpa dipengaruhi vitamin D. Untuk mengatasi keseimbangan negatif kalsium akibat menopause, maka kadar PTH akan meningkat pada wanita menopause, sehingga osteoporosis akan semakin berat. Pada menopause, kadangkala didapatkan peningkatan kadar kalsium serum, dan hal ini disebabkan oleh menurun-nya volume plasma, meningkatnya kadar albumin dan bikarbonat, sehingga meningkatkan kadar kalsium yang terikat albumin dan juga kadar kalsium dalam bentuk garam kompleks. Peningkatan bikarbonat pada menopause terjadi akibat penurunan rangsang respirasi, sehingga terjadi relatif asidosis respiratorik. Walaupun terjadi peningkatan kadar kalsium yang terikat albumin dan kalsium dalam garam kompleks, kadar ion kalsium tetap sama dengan keadaan premenopausal.

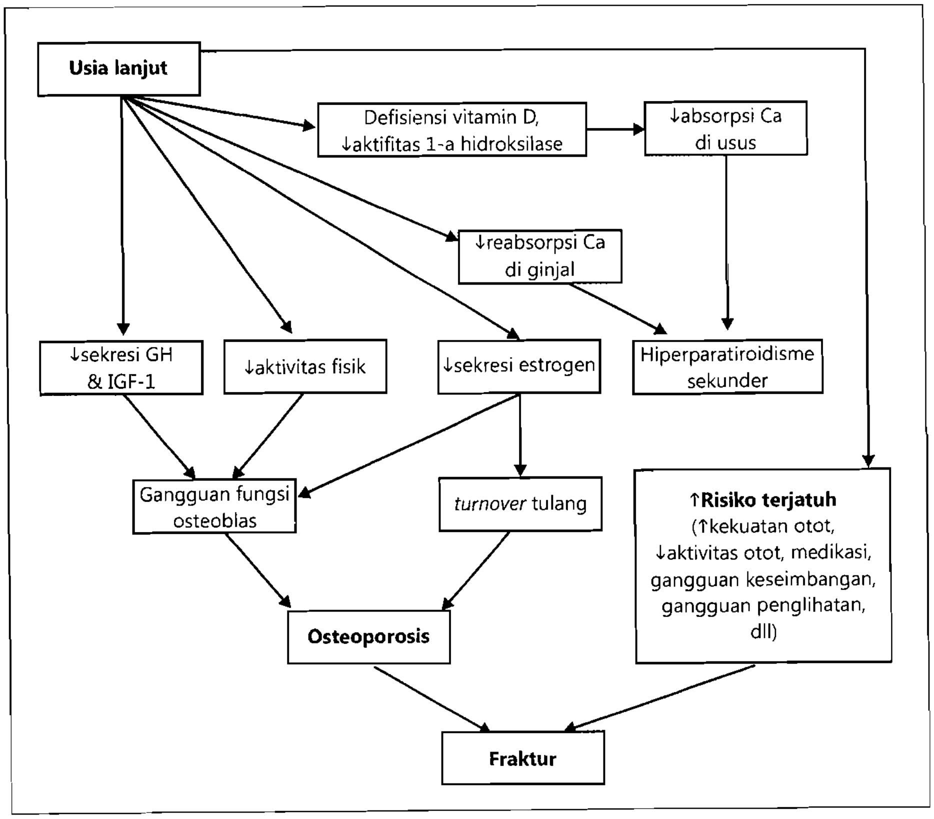
PATOGENESIS OSTEOPOROSIS TIPE II

Selama hidupnya seorang wanita akan kehilangan tulang spinalnya sebesar 42% dan kehilangan tulang femurnya sebesar 58%. Pada dekade ke delapan dan sembilan kehidupannya, terjadi ketidakseimbangan remodeling tulang, dimana resorpsi tulang meningkat, sedangkan formasi tulang tidak berubah atau menurun. Hal ini akan menyebabkan kehilangan massa tulang, perubahan mikroarsitektur tulang dan peningkatan risiko fraktur. Peningkatan resorpsi tulang merupakan risiko fraktur yang independen terhadap BMD. Peningkatan osteokalsin seringkali didapatkan pada orang tua, tetapi hal ini lebih menunjukkan peningkatan *turnover* tulang dan bukan peningkatan formasi tulang. Sampai saat ini belum diketahui secara pasti pebnyebab penurunan fungsi osteoblas pada orang tua, diduga karena penurunan kadar estrogen dan IGF-1.

Defisiensi kalsium dan vitamin D juga sering didapatkan pada orang tua. Hal ini disebabkan oleh asupan kalsium dan vitamin D yang kurang, anoreksia, malabsorpsi dan paparan sinar matahari yang rendah. Akibat defisiensi kalsium, akan timbul hiperparatiroidisme sekunder yang persisten sehingga akan semakin meningkatkan resorpsi tulang dan kehilangan massa tulang, terutama pada orang-orang yang tinggal di daerah 4 musim.

Aspek nutrisi yang lain adalah defisiensi protein yang akan menyebabkan penurunan sintesis IGF-1. Defisiensi vitamin K juga akan menyebabkan osteoporosis karena akan meningkatkan karboksilasi protein tulang, misalnya osteokalsin.

Defisiensi estrogen, ternyata juga merupakan masalah yang penting sebagai salah satu penyebab osteoporosis pada orang tua, baik pada laki-laki maupun perempuan. Demikian juga kadar terstosteron pada laki-laki. Defisiensi estrogen pada laki-laki juga berperan pada kehilangan massa tulang. Penurunan kadar estradiol dibawah 40 pMol/L pada laki-laki akan menyebabkan osteoporosis. Karena laki-laki tidak pernah mengalami menopause (penurunan kadar estrogen yang mendadak), maka kehilangan massa tulang yang besar seperti pada wanita tidak pernah terjadi. Falahati-Nini dkk menyatakan bahwa estrogen pada laki-laki berfungsi mengatur resorpsi tulang, sedangkan estrogen dan progesteron mengatur formasi tulang. Kehilangan massa tulang trabekular pada laki-laki berlangsung linier, sehingga terjadi penipisan trabekula, tanpa disertai putusnya trabekula seperti pada wanita. Penipisan trabekula pada laki-laki terjadi karena penurunan formasi tulang, sedangkan putusnya trabekula pada wanita disebabkan karena peningkatan resorpsi yang berlebihan akibat penurunan kadar estrogen yang drastis pada waktu menopause.


Usia lanjut
Defisiensi vitamin D, ↓aktifitas 1-a hidroksilase
↓absorpsi Ca di usus
↓reabsorpsi Ca di ginjal
↓sekresi GH & IGF-1
↓aktivitas fisik
↓sekresi estrogen
Hiperparatiroidisme sekunder
Gangguan fungsi osteoblas
turnover tulang
↑Risiko terjatuh (↑kekuatan otot, ↓aktivitas otot, medikasi, gangguan keseimbangan, gangguan penglihatan, dll)
Osteoporosis
Fraktur

Gambar 2. Patogenesis Osteoporosis tipe II dan fraktur

Dengan bertambahnya usia, kadar testosteron pada laki-laki akan menurun sedangkan kadar *sex hormone binding globulin* (SHBG) akan meningkat. Peningkatan SHBG akan meningkatkan pengikatan estrogen dan testosteron membentuk kompleks yang inaktif. Laki-laki yang menderita kanker prostat dan diterapi dengan antagonis androgen atau agonis gonadotropin juga akan mengalami kehilangan massa tulang dan peningkatan risiko fraktur.

Penurunan hormon pertumbuhan (GH) dan IGF-1, juga berperan terhadap peningkatan resorpsi tulang. Tetapi penurunan kadar androgen adrenal (DHEA dan DHEA-S) ternyata menunjukkan hasiol yang kontroversial terhadap penurunan massa tulang pada orang tua.

Faktor lain yang juga ikut berperan terhadap kehilangan massa tulang pada orang tua adalah faktor genetik dan lingkungan (merokok, alkohol, obat-obatan, imobilisasi lama).

Dengan bertambahnya umur, remodeling endokortikal dan intrakortikal akan meningkat, sehingga kehilangan tulang terutama terjadi pada tulang kortikal dan meningkatkan risiko fraktor tulang kortikal, misalnya pada femur proksimal. Total permukaan tulang untuk remodeling tidak berubah dengan bertambahnya umur, hanya berpindah dari tulang trabekular ke tulang kortikal. Pada laki-laki tua, peningkatan resorpsi endokortikal tulang panjang akan diikuti peningkatan formasi periosteal, sehingga diameter tulang panjang akan meningkat dan menurunkan risiko fraktur pada laki-laki tua.

Risiko fraktur yang juga harus diperhatikan adalah risiko terjatuh yang lebih tinggi pada orang tua dibandingkan orang yang lebih muda. Hal ini berhubungan dengan penurunan kekuatan otot, gangguan keseimbangan dan stabilitas postural, gangguan penglihatan, lantai yang licin atau tidak rata dan lain sebagainya. Pada umumnya, risiko terjatuh pada orang tua tidak disebabkan oleh penyebab tunggal.

PERUBAHAN TULANG SELAMA KEHAMILAN

Kebutuhan kalsium selama kehamilan akan meningkat karena janin dan plasenta akan memobilisasi kalsium dari tubuh ibu untuk menieralisasi tulang pada tubnuh janin. Lebih dari 33 gram kalsium terakumulasi pada tubuh janin selama perkembangan tulang, dan sekitar 80% terjadi pada trimester ketiga dimana mineralisasi tulang terjadi dengan sangat cepat. Kebutuhan kalsium ini akan menjadi lebih besar lagi, karena terjadi peningkatan absorpsi kalsium di usus sampai 2 kali lipat atas pengaruh 1,25$(OH)_2D$ dan faktor-faktor lain. Kadar 1,25$(OH)_2D$ meningkat selama kehamilan sampai aterm. Peningkatan ini tidak berhubungan dengan peningkatan PTH, karena PTH tetap normal atau rendah selama kehamilan. Kadar PTHrP meningkat selama kehamilan, karena dihasilkan oleh beberapa jaringan janin dan ibu, termasuk plasenta, amnion, desidua, tali pusat, paratiroid janin dan payudara. Walaupun demikian, tidak dapat dipastikan jaringan mana yang berperan pada peningkatan kadar PTHrP. Diduga PTHrP yang berperan pada peningkatan kadar 1,25$(OH)_2D$ di dalam tubuh ibu. Selain ituy PTHrP juga berperan pada pengaturan tranport kalsium ke tubuh janin ewat plasenta, dan melindungi tulang ibu karena bagian terminal karboksil PTHrP mempunyai efek menghambat kerja csteoklas.

Penelitian biokimiawi menunjukkan bahwa *bone turnover* menurun pada pertengahan pertama kehamilan, tetapi meningkat pada akhir trimester ketiga yang sesuai dengan peningkatan mineralisasi tuylang pada tubuh janin. Walaupun demikian, penelitian epidemiologik tidak mendapatkan pengaruh yang bermakna antara kehamilan dengan densitas massa tulang dan risiko fraktur. Peningkatan fragilitas dan risiko fraktur pada kehamilan, biasanya berhubungan dengan penyebab lain, seperti obat-obatan.

PERUBAHAN TULANG SELAMA LAKTASI

Rata-rata kehilangan kalsium melalui air susu ibu (ASI) sehari dapat mencapai 200-400 mg, walaupun ada beberapa laporan yang menyatakan kehilangan kalsium ini dapat mencapai 1000 mg/hari. Untuk mengatsi peningkatan kebutuhan kalsium selama laktasi, maka terjadi demineralisasi tulang selama laktasi. Proses demineralisasi ini tidak disebabkan oleh PTH atau 1,25$(OH)_2D$, tetapi oleh peningkatan PTHrP dan penurunan kadar estrogen di dalam darah. Selama laktasi kadar PTH dan 1,25$(OH)_2D$ akan turun, sedanmgkan PTHrP akan meningkat. Produksi utama PTHrP selama kehamilan adalah payudara dan di dalam ASI, kadar PTHrP meningkat lebih dari 10.000 kali kadamya di dalam darah orang normal maupun penderita hiperkalsemia akibat keganasan. Peran peningkatan PTHrP selama laktasi tidak diketahui secara pasti, tetapi pada binatang percobaan diketahui hubungan peningkatan PTHrP dengan morfogenesis dan aliran darah ke payudara. Selain itu PTHrP juga akan mempertahankan kadar kalsium palsma dengan cara meningkatkan resorpsi kalsium dari tulang, mengurangi ekskresi kalsium di ginjal dan secara tak langsung menghambat sekresi PTH.

Absorpsi kalsium di usus selama laktasi tidak meningkat, walaupun kebutuhan kalsium meningkat; hal ini mungkin disebabkan tidak meningkatnya kadar 1,25$(OH)_2D$.

Secara biokimiawi, petanda resorpsi tulang dan formasi tulang meningkat selama laktasi. Densitas massa tulangpun menurun selama laktasi. Peningkatan *bone turnover* ini diduga lebih disebabkan oleh peningkatan PTHrP dan bukan karena penurunan estrogen setelah persalinan. Walaupun demikian, kehilangan densitas massa tulang akan pulih kembali setelah masa laktasi selesai. Sama halnya denga selama kehamilan, osteoporosis pada laktasi bukan merupakan problem yang serius, kecuali bila didapatkan faktor risiko osteoporosis lainnya.

TERAPI SULIH ESTROGEN

Secara pasti, tidak diketahui bagaimana mekanisme anti resorptif estrogen terhadap tulang, walaupun demikian diduga ada 2 mekanisme yaitu mekanisme langsung dan tidak langsung.

Reseptor estrogen ditemukan baik pada osteoblas normal maupun pada populasi *osteoblast-like osteosarcoma cell.* Reseptor pada sel-sel tersebut relatif dalam konsentrasi yang rendah bila dibandingkan dengan resptor pada sel target estrogen yang lain. Pada penelitian in vitro, ternyata 17β-estradiol akan meningkatkan mRNA pada sel osteoblas yang bertanggung jawab pada sintesis rantai α1 prokolagen tipe I. Selain itu 17β-estradiol juga akan meningkatkan *mRNA insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan PTH yang dirangsang oleh aktivitas adenilat siklase.

IL-1 dan TNF merupakan sitokin yang akan meningkatkan stimulasi osteoblas untuk pertumbuhan dan pematangan osteoklas dari prekursornya di sumsum tulang. Selain itu, kedua sitokin tersebut juga akan meningkatkan pelepasan mediator-mediator lain yang juga berperan untuk pematangan osteoklas, seperti IL-6, M-CSF dan GM-CSF. Pada penelitian, dapat dibuktikan bahwa estradiol dapat menghambat pelepasan TNF oleh monosit dan wanita yang telah mengalami ooforektomi menunjukkan peningkatan konsentrasi IL-1 sampai IL-6. Selain itu estrogen juga akan menghambat produksi IL-6 baik oleh osteoklas maupun sumsum tulang. Pada penelitian biopsi tulang, didapatkan bahwa kadar mRNA yang mengkoding IL-1α, IL-1β, TNFα dan IL-6 pada wanita yang menggunakan HRT ternyata lebih rendah dibandingkan pada spesimen tanpa HRT. Penelitian lain menunjukkan bahwa konsentrasi estrogen yang normal akan menekan pelepasan IL-1 oleh monosit darah perifer.

Faktor lokal lain adalah prostaglandin, terutama PGE_2 yang pada kadar rendah akan merangsang formasi tulang sedangkan pada kadar tinggi akan merangsang resorpsi tulang melalui osteoblas. Efek estrogen terhadap prostaglandin tidak diketahui secara jelas, tetapi pada kultur jaringan tulang yang diambil dari tikus yang diooforektomi, ternyata estrogen dapat menghambat pelepasan prostaglandin.

Efek HRT terhadap produksi kalsitonin in vivo masih kontroversial, sementara pada penelitian in vitro didapatkan bahwa 17β-estradiol ternyata dapat merangsang sel C-tiroid untuk meningkatkan produksi kalsitonin.

Absorpsi estrogen sangat baik melalui kulit, mukosa (misalnya vagina) dan saluran cerna. Pemberian estradiol transdermal akan mencapai kadar yang adekuat di dalam darah pada dosis 1/20 dosis oral. Estrogen oral akan mengalami metabolisme terutama di hati. Estrogen yang beredar di dalam tubuh sebagian besar akan terikat *dengan sex hormone-binding globulin* (SHBG) dan albumin, hanya sebagian kecil yang tidak terikat, tapi justru fraksi inilah yang aktif. Estrogen akan diekskresi lewat saluran empedu, kemudian direabsorpsi kembali di usus halus (sirkulasi enterohepatik). Pada fase ini, estrogen akan dimetabolisme menjadi bentuk yang tidak aktif dan diekskresikan lewat ginjal. Merokok ternyata dapat menurunkan aktivitas estrogen secara bermakna. Efek samping estrogen meliputi nyeri payudara (mastalgia), retensi cairan, peningkatan berat badan, tromboembolisme dan pada pemakaian jangka panjang dapat meningkatkan risiko kanker payudara.

Beberapa preparat estrogen yang dapat dipakai dengan dosis untuk anti resorptifnya adalah estrogen terkonyugasi 0,625 mg/hari, 17β-estradiol oral 1-2 mg/hari, 17β-estradiol transdermal 50 µg/hari, 17β-estradiol perkutan 1,5 mg/hari dan 17β-estradiol subkutan 25-50 mg setiap 6 bulan.

Kontraindikasi absolut penggunaan estrogen adalah kanker payudaran kanker endometrium, hiperplasi endometrium, kehamilan, perdaran uterus disfungsional, hipertensi yang sulit dikontrol, penyakit tromboembolik, karsinoma ovarium dan penyakit hati yang berat. Sedangkan kontraindikasi relatif termasuk infark miokard, strokee, hiperlipidemia familial, riwayat kanker payudara dalam keluarga, obesitas, perokok, endometriosis, melanoma malignum, migrain berat, diabetes melitus yang tidak terkontrol dan penyakit ginjal.

Kombinasi estrogen dan progesteron akan menurunkan risiko kanker endometrium dan harus diberikan pada setiap wanita yang mendapatkan HRT, kecuali yang telah menjalani histerektomi. Kombinasi ini dapat diberikan secara kontinyus maupun siklik. Pemberian konyinyus akan menghindari perdarahan bulanan.

Tibolon merupakan steroid sintetik yang dapat mengkontrol gejala sindrom defisiensi estrogen, termasuk osteoporosis, tetapi tidak menyebabkan perdarahan uterus.

RALOKSIFEN

Raloksifen merupakan anti estrogen yang mempunyai efek seperti estrogen di tulang dan lipid, tetapi tidak menyebabkan perangsangan endometrium dan payudara. Golongan preparat ini disebut juga *selective estrogen receptor modulators* (SERM). Obat ini dibuat untuk pengobatan osteoporosis dan FDA juga telah menyetujui penggunaannya untuk pencegahan osteoporosis.

Dibandingkan dengan 17β-estradiol, raloksifen memiliki efek konservasi tulang yang sama pada tikus yang diovariektomi yang diperiksa dengan alat DXA.

Mekanisme kerja raloksifen terhadap tulang, sama dengan estrogen, tidak sepenuhnya diketahui dengan pasti, tetapi diduga melibatkan $TGF\beta_3$ yang dihasilkan oleh osteoblas dan osteoklas dan berfungsi menghambat diferensiasi osteoklas dan kehilangan massa tulang. Pada penelitian terhadap 251 wanita pasca menopause, ternyata raloksifen dapat menurunkan kadar kolesterol 5-10% tanpa merangsang endometrium dan menurunkan petanda resorpsi dan formasi tulang sama dengan estrogen. Gejala klasik anti estrogen, seperti *hot flushes*, didapatkan pada 12-20% wanita yang mendapatkan raloksifen, sementara mastalgia lebih banyak didapatkan pada wanita yang mendapat estrogen.

Aksi raloksifen diperantarai oleh ikatan raloksifen pada reseptor estrogen, tetapi mengakibatkan ekspresi gen yang diatur estrogen yang berbeda pada jaringan yang berbeda. Dosis yang direkomendasikan untuk pengobatan osteoporosis adalah 60 mg/hari.

Pemberian raloksifen peroral akan diabsorpsi dengan baik dan mengalami metabolisme di hati. Raloksifen akan menyebabkan kecacatan janin, sehingga tidak boleh diberikan apada wanita yang hamil atau berencana untuk hamil.

REFERENSI

1. Favus J Murray et al (eds). Primer on The Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. American Societry for Bone and Mineral Research, Washington DC, 2003.
2. Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis, vol 2, 2nd ed. Academic Press, San Diego, 2001.
3. Meunier PJ. Osteoporosis: Diagnosis and Management. 1st ed. Mosby, London, 1998.
4. Wolf AD, Dixon AJ. Osteoporosis: A Clinical Guide. 2nd ed. Martin Dunitz, London 1998.
5. Seeman E. Bone Quality. Advances in Osteoporotic Fracture Management 2002;2(1):2-8
6. Watts NB. Bone Quality: Getting Closer to a Definition. J Bone Miner Res 2002;17(7):1148-50.
7. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002;359:1841-50
8. Kanis JA. Assessment of Fracture Risk. Who Should be Screened ? In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC, 2003:316-23.
9. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis Int 2005(16):581-9.

449

FRAGILITAS SKELETAL DAN OSTEOPOROSIS

Bambang Setiyohadi

PENDAHULUAN

Tulang merupakan jaringan penyokong yang berrfungsi sebagai penyokong tubuh, penguat, alat gerak pasif dan melindungi organ-organ di dalam tubuh kita. Sebagai organ penyokong dan penguat, tulang harus bersifat keras sehingga dapat menerima beban yang besar. dilain pihak, tulang juga harus lentur sehingga dapat menyerap energi saat pembebanan, dan tidak mudah patah. Bila tulang terlalu lunak, maka tulang tersebut tidak akan dapat mengangkat atau menahan beban yang berat. Sebaliknya bila tulang terlalu keras, maka akan menjadi getas dan mudah patah bila menerima beban yang berat. Kelenturan adalah kemampuan dari suatu benda untuk berubah bentuk bila mendapat gaya atau beban dan kembali ke bentuk semula setelah gaya atau beban tersebut hilang. Di dalam tubuh kita, tulang yang keras dimiliki oleh tulang-tulang panjang, sedangkan tulang yang lentur didapatkan pada korpus vertebra. Tulang panjang memiliki bagian tulang termineralisas yang jauh dari aksis longitudinal, sehingga meningkatkan area potong lintangnya dan meningkatkan resistensi terhadap beban dan tidak mudah berubah bentuk maupun ditekuk. Tulang trabekular memiliki struktur seperti jaring sehingga mampu menyerap energi saat mendapat beban, mampu berubah bentuk dan kembali ke ebntuk semula, tetapi ketahanan terhadap beban lebih kecil dibandingkan tulang panjang.

Akhir-akhir ini, ada perubahan paradigma dalam pengobatan osteoporosis. Tujuan pengobatan osteoporosis tidak hanya sekedar untuk menurunkan resorpsi tulang atau meningkatan densitas tulang, tetapi yang lebih penting adalah mencegah fraktur. Dahulu diangap bahwa peningkatan densitas tulang sudah cukup untuk mencegah terjadinya fraktur akibat osteoporosis, tetapi ternyata tidak sesederhana itu. Penurunan densitas massa tulang sebesar 1 standard deviasi, identik dengan peningkatan risiko fraktur 2 kali lipat, tetapi peningkatan densitas massa tulang sebesar 1 standard deviasi sebagai hasil pengobatan osteoporosis, tidak identik dengan penurunan risiko fraktur menjadi setengahnya. Hal ini berhubungan dengan proses mineralisasi tulang sebagai hasil pengobatan. Peningkatan densitas tulang setelah pengobatan ternyata merupakan hasil mineralisasi yang berlebihan, sehingga tulang menjadi keras, tetapi kurang lentur, sehingga mudah fraktur.

Dari masalah tersebut diatas, maka disimpulkan bahwa *kekuatan tulang* memegang peran yang sangat penting sebagai faktor risiko fraktur akibat osteoporosis.Ada 2 variabel yang harus diperhitungkan yang menentukan kekuatan tulang, yaitu *kuantitas tulang* dan *kualitas* tulang. Kuantitas tulang meliputi *ukuran tulang* dan *densitas tulang*, sedangkan kualitas tulang meliputi *boneturnover, arsitektur tulang, akumulasi kerusakan tulang, derajat mineralisasi* dan *kualitas kolagen* pada jaringan tulang tersebut.

DENSITAS TULANG DAN OSTEOPOROSIS

Tulang yang termineralisasi dibatasi oleh periosteum disebelah luar dan endosteum disebelah dalam. Aktivitas selular pada tulang yang meliputi proses formasi dan resorpsi selama pertumbuhan dan penuaan akan menghasilkan perubahan pada ukuran, bentuk, arsitektur, massa dan kekuatan tulang tersebut. Formasi tulang periosteal akan memperbesar tulang pada penampang melintang, sedangkan formasi dan resorpsi endosteal akan menyebabkan pertambahan atau pengurangan jarak antara periosteum dan endosteum, sehingga menentukan ketebalan tulang tersebut. Pada tingkat trabekula, formasi tulang akan mempertebal trabekula, sedangkan resorpsi tulang akan mempertipis trabekula, menyebabkan perforasi trabekula bahkan putusnya trabekula.

Selama pertumbuhan, bila dilakukan pengukuran densitas massa tulang (BMD), tampak peningkatan yang bermakna, tetapi hal ini tidak menggambarkan bahwa densitas tulang juga meningkat meningkat, karena yang bertambah adalah ukuran tulangnya, tidak densitasnya.

Pada proses penuaan, terjadi resorpsi pada daerah endokortikal, intrakortikal dan permukaan trabekula, sehingga trabekula menipis atau menghilang dan korteks tulang menipis dan menjadi porous. Secara bersamaan, terjadi formasi periosteal yang akan mengkompensasi penipisan tulang dari arah endosteum. Pada laki-laki, proses aposisi periosteal lebih besar dibandingkan yang terjadi pada wanita, sehingga pada usia tua, tulang wanita akan lebih tipis dibandingkan dengan tulang pada laki-laki, sehingga wanita lebih mudah fraktur.

Fraktur akibat osteoporosis pada laki-laki dan wanita pada umumnya disebabkan densitas tulang yang rendah. Pada penderita osteoporosis, terjadi penurunan densitas tulang yang merata pada seluruh tulang, tetapi penurunan densitas yang terberat adalah pada lokasi dimana fraktur terjadi.

Vertebra merupakan bagian tulang yang paling sering mengalami fraktur pada penderita osteoporosis, karena korpus vertebra merupakan tulang yang relatif lebih kecil ukurannya dengan korteks yang tipis dan trabekulasi yang juga menipis atau malah menghilang, terutama trabekula yang horizontal. Kehilangan trabekula pada laki-laki berbeda daripada wanita. Pada wanita proses osteoporosis terjadi karena penurunan kadar estyrogen yang drastis, sehingga resorpsi osteoklas terjadi berlebihan dan tidak dapat diimbangi oleh formasi osteoblas. Akibatnya, terjadi perforasi trabekula dan putusnya trabekula. Pada laki-laki, walaupun resorpsi lebih aktif dibandingkan pada usia muda, tetapi formasi jauh menurun dibandingkan dengan peningkatan resorpsi, sehingga hasilnya adalah penipisan trabekula tanpa perforasi atau putusnya trabekula. Oleh sebab itu, tulang laki-laki juga relatif lebih kuat dibandingkan dengan wanita.

KEHILANGAN MASSA TULANG PADA PROSES PENUAAN

Setelah pertumbuhan berhenti dan puncak massa tulang tercapai, maka proses remodeling tulang akan dilanjutkan pada permukaan endosteal. Osteoklas akan melakukan resorpsi tulang sehingga meninggalkan rongga yang disebut lakuna Howship pada tulang trabekular atau rongga kerucut (*cutting cone*) pada tulang kortikal. Setelah resorpsi selesai, maka osteoblas akan melakukan formasi tulang pada rongga yang ditinggalkan osteoklas membentuk matriks tulang yang disebut *osteoid*, dilanjutkan dengan *mineralisasi primer* yang berlangsung dalam waktu yang singkat dilanjutkan dengan *mineralisasi sekunder* dalam waaktu yang lebih panjang dan tempo yang lebih lambat sehingga tulang menjadi keras.

Pada awalnya, proses remodeling ini berlangsung seimbang, sehingga tidak ada kekurangan maupun kelebihan massa tulang. Tetapi dengan bertambahnya umur, proses formasi menjadi tidak adekuat sehingga mulai terjadi defisit massa tulang. Proses ini diperkirakan mulai pada dekade ketiga kehidupan atau beberapa tahun sebelum menopause. Sampai saat ini, belum diketahui secara pasti, apa penyebab penurunan formasi tulang pada usia dewasa, mungkin berhubungan dengan penurunan aktivitas individu yang bersangkutan, atau umur osteoblas yang memendek, atau umur osteoklas yang memanjang atau sinyal mekanik dari osteosit yang abnormal.

Defisiensi estrogen pada wanita menopause telah lama diketahui memegang peran yang penting pada pertumbuhan tulang dan proses penuaan. Penurunan kadar estrogen akan memacu aktivitas remodeling tulang yang makin tidak seimbang karena osteoblas tidak dapat mengimbangi kerja osteoklas, sehingga massa tulang akan menutrun dan tulang menjadi osteoporotik. Aktivitas osteoklas yang meningkat akan mennyebabkan terbentuknya lakuna Howship yang dalam dan putusnya trabekula, sehingga kekuatan tulang akan mwnjadi turun dan tulang mudah fraktur.

Selain itu, defisioensi estrogen juga akan meningkatkan osteoklastogenesis dengan mekanisme yang belum sepenuhnya dimengeri. Lingkungan mikro di dalam sumsum tulang memegang peranan yang sangat penting pada osteoklastogenesis, karena disini dihasilkan berbagai sitokin seperti *tumour necrosis factors* (TNF) dan berbagai macam interleukin. Faktor-faktor sistemik yang turut menunjang suasana ini adalah berbagai hormon seperti hormon paratiroid (PTH), estrogen dan 1,25$(OH)_2$vitamin D_3 yang turut berperan merangsang osteoklastogenesis melalui perangsangan reseptor pada permukaan sel turunan osteoblas. Osteoblas diketahui menghasilkan berbagai faktor yang dapat menghambat maupun merangsang osteoklastogenesis. *Osteoprotegerin* adalah anggota superfamili TNF yang larut yang dihasilkan oleh osteblas yang dapat menghambat osteoklastogenesin. Sedangkan faktor yang merangsang osteoklastogenesis yang dihasilkan osteoblas adalah *nuklear factor kappa B (RANK) ligand* (RANKL), yang akan melekat pda reseptor RANK pada permukaan osteoklas. Selain itu, osteoblas dan sel stromal sumsum tulang juga menghasilkan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang akan meningkatkan proliferasi sel prekursor osteoklas.

Ekspresi yang berlebih dari osteoprotegerin akan menghasilkan tulang yang sangat keras yang disebut *osteopetrosis*, sedangkan ablasi genetik osteoprotegerin akan menghasilkan osteoporosis, karena tidak ada penghambat osteoklastogenesis. Sebaliknya ablasi genetik RANKL dan RANK juga akan akan menghasilkan osteopetrosis, karena tidak ada osteoklastogenesis.

Defisiensi estrogen pada laki-laki juga berperan pada kehilangan massa tulang. Penurunan kadar estradiol dibawah 40 pMol/L pada laki-laki akan menyebabkan osteoporosis. Falahati-Nini dkk menyatakan bahwa estrogen pada laki-laki berfungsi mengatur resorpsi tulang, sedangkan estrogen dan progesteron mengatur formasi tulang. Kehilangan massa tulang trabekular pada laki-laki berlangsung linier, sehingga terjadi penipisan trabekula, tanpa disertai putusnya trabekula seperti pada wanita. Penipisan trabekula pada laki-laki terjadi karena penurunan formasi tulang, sedangkan putusnya trabekula pada wanita disebabkan karena peningkatan resorpsi yang berlebihan akibat penurunan kadar estrogen yang drastis pada waktu menopause.

Dengan bertambahnya umur, remodeling endokortikal dan intrakortikal akan menuingkat, sehingga kehilangan tulang terutama terjadi pada tulang kortikal dan meningkatkan risiko fraktor tulang kortikal, misalnya pada femur proksimal. Total permukaan tulang untuk *remodeling* tidak berubah dengan bertambahnya umur, hanya berpindah dari tulang trabekular ke tulang kortikal.

Faktor lain yang turut berperan pada kehilangan massatulang, baik pada laki-laki maupun wanita tua adalah malabsorpsi kalsium di usus sehingga kadar kalsium di dalam serum menurun dan timbul *hiperparatiroidisme sekunder* yang akan meningkatkan remodeling tulang.

Peningkatan remodeling tulang akan menyebabkan kehilangan massa tulang yang telah termineralisasi secara sempurna (mineralisasi primer dan sekunder) dan akan digantikan tulang baru yang mineralisasinya belum sempurna (hanya mineralisasi primer). Pemeriksan densitometri tulang tidak dapat nmembedakan penurunan densitas akibat penurunan massa tulang yang termineralisasi atau remodeling yang berlebih sehingga tulang terdiri dari campuran tulang tua yang sudah mengalami mineralisasi sekunder dan tulang muda yang baru mengalami mineralisasi primer.

Secara biomekanika, derajat mineralisasi memegang peran yang sangat penting terhadap fragilitas dan kekuatan tulang karena tulang yang terlalu keras akibat mineralisasi yang lanjut akan menjadi getas, sebaliknya tulang yang belum sempurna mineralisasinya akan menjadi kurang keras.

MIKROPATOANATOMI OSTEOPOROSIS

Tulang merupakan jaringan di dalam tubuh yang dapat sembuh dari luka tanpa membentuk jaringan parut. Seperti diketahui, ada 4 macam sel pada jaringan tulang, yaitu sel osteoprogenitor, osteoblas, osteoklas dan osteosit. Osteoklas berfungsi melakukan resorpsi tulang, membuang bagian-bagian tulang yang rusak yang kemudian akan diisi kembali oleh osteoblas melalui proses formasi sehingga terbentuk jaringan tulang yang baru. Osteoblas berasal dari sel osteoprogenitor. Setelah osteoblas menyelesaikan tugasnya, maka osteoblas akan berubah menjadi osteosit dan terbenam di dalam matriks tulang yang baru. Sebagian osteoblas akan berjajar pada permukaan tulang dan berubah bentuk menjadi *bone linning cells* yang sampai sekarang belum diketahui fungsinya. Diduga, *bone linning cells* berfungsi sebelum resorpsi dan formasi terjadi. Osteoklas tidak dapat melakukan resorpsi pada tulang yang tidak termineralisasi. Permukaan tulang dilapisi oleh kolagen yang tidak termineralisasi. Sebelum resorpsi terjadi, *bone linning cells* akan membersihkan lapisan ini, sehingga tulang yang termineralisasi akan terbuka. Setelah resorpsi selesai dan lakuna Howship terbentuk, kembali *bone linning cells* bekerja membersihkan lakuna Howship dari sisa-sisa pekerjaan osteoklas, baru osteoblas bekerja melakukan proses formasi tulang. Osteoblas juga berperan membersihkan kolagen yang tidak termineralisasi di permukaan tulang sebelum osteoklas bekerja, yaitu dengan cara mengeluarkan *proteinase neutral*.

Osteosit merupakan sel yang berbentuk *stelat* yang mempunyai juluran sitoplasma (prosesus) yang sangat panjang yang akan berhubungan dengan prosesus osteosit yang lain dan juga dengan *bone linning cells*. Di dalam matriks, osteosit terletak di dalam rongga yang disebut *lakuna*, sedangkan prosesusnya terletak di dalam terowongan yang disebut *kanalikuli*. Lakuna dan kanalikuli berhubungan satu sama lain, termasuk dengan lakuna dan kanalikuli dari osteosit lain dan *bone linning cells* dipermukaan tulang membentuk jaringan yang disebut *sistem lakunokanalikular* (LCS). Sistem LCS berisi cairan yang merendam osteosit dan prosesusnya dan turut berperan pada mekanisme penyebaran rangsang mekanik dan kimia yang diterima tulang melalui *transduksi mekano-bio-elektro-kemikal*.

Jaringan LCS sangat penting untuk kehidupan jaringan tulang yang sehat. Osteosit merupakan *mekanosensor* bagi jaringan tulang. Adanya rangsang mekanik dan kimia pada jaringan tulang akan diteeruskan ke semua osteosit dan jaringan tulang melalui struktur padat jaringan tulang, atau tekanan pada cairan di dalam sistem LCS, sehingga semua osteosit terangsang dan proses remodeling tulang berjalan dengan normal. Bila osteosit mati, maka lakuna yang ditempatinya dan matriks tulang disekitarnya akan diresorpsi dan diformasi atau LCSnya dibiarkan kosong dan mengalami mineralisasi.

Pada tulang yang osteoporotik, terjadi diskoneksi antara prosesus-prosesus tersebut dan osteosit dapat terpencil sendiri dan berubah bentuk. Akibatnya transduksi mekano-bio-elektro-kemikal tidak berjalan dengan sempurna dan proses remodeling tulang juga tidak sempurna, sehingga tulang akan kehilangan kemampuan melakukan proses formasi setelah resorpsi berlangsung, akibatnya pada tulang yang osteoporotik, akan didapatkan banyak lakuna Howship yang pada akhirnya akan menyerbabkan turunnya kekuatan tulang.

Hal yang sama juga terjadi pada penderita yang mengalami imobilisasi lama, karena rangsangan beban pada tulang berkurang, sehingga transduksi mekano-bio-elektro-kemikal juga menjadi hilang, sehingga tulang menjadi osteoporotik.

MIKROARSITEKTUR TULANG DAN OSTEOPOROSIS

Sifat mekanikal tulang sangat tergantung pada sifat material tulang tersebut. Pada tulang kortikal, kekuatan tulang sangat tergantung pada densitas tulang dan porositasnya. Semakin bertambahnya umur, tulang semakin keras karena meneralisasi sekunder semakin baik, tetapi tulang semakin getas, tidak mudah menerima beban.

Pada tulang trabekular, kekuatan tulang juga tergantung pada densitas tulang dan prositasnya. Penurunan densitas tulang trabekular sekitar 25%, sesuai dengan peningkatan umur 15-20 tahun dan penurunan kekuatan tulang sekitar 44%.

Selain densitas tulang, sifat mekanikal tulang trabekular juga ditentukan oleh mikroarsitekturnya, yaitu susunan trabekulasi pada tulang tersebut, termasuk jumlah, ketebalan, jarak dan interkoneksi antara satu trabekula dengan trabekula lainnya. Dengan bertambahnya umur, jumlah dan ketebalan trabekula akan menurun, jarak antara satu trabekula dengan trabekula lainnya bertambah jauh dan interkoneksi juga makin buruk karena banyak trabekula yang putus.

Jumlah trabekular ternyata sangat penting dalam menentukan kekuatan tulang dibandingkan dengan ketebalan trabekula. Penelitian Silva dan Gibson mendapatkan bahwa penurunan jumlah trabekula sampai batas penurunan densitas massa tulang 10% akan menurunkan kekuatan tulang sampai 70%, sedangkan penurunan ketebalan trabekula sampai batas penurunan densitas massa tulang 10%, hanya akan menurunkan kekuatan tulang 25%. Oleh sebab itu, mempertahankan jumlah trabekula sangat penting pada penderita usia lanjut. Termasuk dalam hal ini adalah terapi terhadap osteoporosis, ditujukan untuk mempertahankan atau memperbaiki jumlah trabekula daripada mempertahankan ketebalan trabekula.

Pada penelitian terhadap penggunaan risedronat pada pendrita osteoporosis, dilakukan biopsi pada krista iliaka penderita yang mendapat risedronat dan kontrol yang tidak mendapat terapi, kemudian dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan *high resolution 3-D micro-computed tomography* dan dianalisis mikrosarsitektur jaringan tulang tersebut. Ternyata setelah 1 tahun, kelompok yang mendapat risedronat menunjukkan tidak ada perubahan dalam mikroarsitekturnya diabndingkan dengan data dasar, sebalinya dengan kelompok plasebo menunjjuikkan perrburukan mikroarsitektur yang signifikan. Selain itu, pada kelompok plasebo juga didapatkan putusnya trabekula yang tidak didapatkan pada kelompok risedronat. Putusnya trabekula bersifat ireversibel dan sangat sulit dibentuk kembali, sehingga mengakibatkan kekuatan tulang menurun. Penelitian yang dilakukan selama 3 tahun juga menunjukkan hasil yang serupa dengan penilitian yang sdilakukan selama 1 tahun. Oleh sebab itu pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa risedronat dapat mempertahankan kekuatan tulang dibandingkan dengan plasebo.

Faktor lain yang juga turut berperan pada penurunan kekuatan tulang adalah retakan mikro (*mocrodamage, microcracks*) yang jumlahnya makin banyak dengan bertambahnya usia. Diduga, retakan mikro ini berhubungan dengan pembebanan yang repetitif yang dapat dimulai pada tingkat kolagen termasuk putusnya agregat kolagen-mineral maupun rusaknya serabut-serabut kolagen tersebut. Bertumpuknya retakan mikro ini dapat dilihat dengan mikroskop cahaya. Walaupun belum diketahui secara pasti hubungan retakan mikro dengan sifat bio-mekanik tulang secara invivo, banyak peneliti mendapatkan bahawa bertumbuknya tulang yang rusak dan tulang yang mati pada jaringan tulang akan menurunkan kekuatan tulang tersebut. Sehingga retakan mikro secara *in vivo* mungkin mempunyai peran yang tidak sedikit dalam peningkatan fragilitas tulang penderita usia lanjut.

GEOMETRI TULANG DAN OSTEOPOROSIS

Seperti diketahui bahwa pada tulang panjang, resorpsi terutama terjadi pada permukaan endosteal yang kemudian akan dikompensasi dengan aposisi pada permukaan periosteal. Akibatnya, diameter tulang akan bertambah, tetapi ketebalan korteks mungkin berkurang. Dengan bertambahnya diamerter tulang, maka tulang panjang akan semakin tahan terhadap gaya yang akan menekuk tulang termasuk gaya torsi terhadap tulang. Proses *remodeling* tulang panjang pada laki-laki ternyata juga berbeda dengan wanita. Proses resorpsi endosteal terjadi baik pada laki-laki maupun wanita, tetapi aposisi periosteal terutama terjadi pada laki-laki, sehingga pada usia lanjut korteks tulang laki-laki lebih tebal dibandingkan wanita, akibatnya tulang laki-laki juga lebih kuat dibandingkan wanita.

Pada korpus vertebra, perubahan ukuran seiring dengan peningkatan umur tidak terlalu nyata. Ericksen mendapatkan bahwa ukuran melintang korpus vertebra L3 dan L4 memanjang sedikit, baik pada laki-laki maupun wanita, sedangkan Mosekilde mendapatkan ukuran melintang korpus vertebea lumbal pada laki-laki meningkat 25-30% dari umur 20-90 tahun, sedangkan pada wanita tidak ada perubahan ukuran.

Penelitian perubahan ukuran geometri kolum femoris sesuai dengan perubahan umur dilakukan oleh Beck dkk yang melibatkan 1044 wanita berumur 18-89 tahun. Pada wanita dibawah 50 tahun, terjadi penurunan densitas tulang 4% per-dekade, tetapi tidak ada perubahan pada geometri kolum femoris. Sebaliknya pada wanita diatas 50 tahun, terjadi penurunan dnsitas tulang 7% per-dekade diikuti dengan penurun are melintang kolum femoris 7% per-dekade dan momen inertia 5% per-dekade. Pada laki-laki, tidak ada perubahan geometri pada kolum femoris dengan bertambahnya usia. Dengan demikian, pada wanita, terjadi peningkatan tekanan pada kolum femoris dari 25-40% seiring dengan bertambahnya usia dari 50-80 tahun. Dengan demikian, kekuatan tulang wanita akan makin menurun seiring dengan bertambahnya usia.

BIOMEKANIKA KEKUATAN KORPUS VERTEBRA DAN KOLUM FEMORIS

Korpus vertebra tersusun atas tulang trabekular ditengahnya dengan kulit tipis yang terdiri dari tulang kortikal disebelah luarnya. Pada vertebra, beban tekanan akan dipindahkan dari diskus intervertebral ke korpus vertebral didekatnya. Dengan bertambahnya umur, terjadi perubahan pada diskus intervertebral, kulit korpus vertebral dan bagian tengah korpus vertebral. Ketebalan kulit korpus vertebral menurun dari 400-500 µm pada umur 20-40 tahun menjadi 200-300 µm pada usia 70-80 tahun dan 120-150 µm pada penderita osteoporotik. Kulit korpus vertebra menentukan 10-30% kekuatan korpus vertebra. Pada penelitian di laboratorium, ternyata kekuatan vertebra torakolumbal menurun dar 8000-10.000 N pada usia 20-30 tahun menjadi 1000-2000 N pada usia 70-80 tahun. Pada penderita osteoporosis, kekuatan tulang vertebra mungkin lebih rendah lagi. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kekuatan tulang vertebra tergantung pada densitas massa tulang dan geometri tulang vertebra tersebut. Fraktur pada tulang vertebra terutama berhubungan dengan risiko terjatuh (sekitar 40%), sedangkan faktor lainnya adalah gaya yang menyebabkan vertebra melekuk dan juga beban pada vertebra akibat mengangkat beban (sekitar 10%).

Pada kolum femoris, kekuatan ditentukan oleh ukuran, bentuk dan densitas massa tulang pada daerah itu. Gaya yang dibutuhkan untuk terjadinya fraktur femur pada *stance phase* selama berjalan, adalah sekitar 1000-13.000 N. Courtney dkk mendapatkan bahwa kekuatan tulang akan menurun seiring bertambahnya usia. Selain usia, besar beban, arah beban dan geometri kolum femoris jua menentukan kapasitas femur proksimal dalam menahan beban. Makan besar femur, makin tinggi kapasitas penahanan bebannya. Pada kolum femoris, kapasitas ini juga ditentukan oleh luas area kolum femoris, lebar kolum femoris dan panjang aksis kolum femoris; makin besar semua faktor tersebut, makin besar kapasitasnya untuk menahan beban.

BONE TURNOVER DAN OSTEOPOROSIS

Bone turnover merupakan mekanisme fisiologik yang sangat penting untuk memperbaiki tulang yang risak atau mengganti "tulang tua" dengan "tulang baru". Petanda bone turnover, yang meliputi petanda resorpsi dan petanda formasi tulang, merupakan komponen matriks tulang atau enzim yang dilepaskan dari sel tulang atau matriks tulang pada waktu proses remodeling tulang. Petanda ini dapat menggambarkan dinamika remodeling tulang, tetapi tidak mengatur remodeling tulang. Yang termasuk petanda resorpsi tulang adalah hidroksiprolin (HYP), piridinolin (PYD), Deoksipiridinolin (DPD), *N-terminal cross-linking telopeptaide of type I collagen* (NTX) dan *C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen* (CTX); sedangkan petanda formasi tulang adalah *Bone alkaline phosphatase* (BSAP), Osteokalsin (OC), *Procollagen type I C-propeptide* (PICP) dan *Procollagen type I C-propeptide* (PINP).

Pengobatan dengan anti resorptif akan menurunkan kadar petanda bone turnover lebih cepat dibandingkan dengan perubahan densitas massa tulang yang diukur dengan alat DEXA. Penurunan ini terjadi lebih cepat daripada perubahan BMD, sehingga dapat digunakan untuk mengukur efektifitas pengobatan. Pada penelitian dengan risedronat (VERT study) didapatkan bahwa penurunan NTX urin > 60% dan CTX urin > 40% setelah pengobatan 3-6 bulan berhubungan dengan penurunan risiko fraktur vertebra dalam waktu 3 tahun.

Walaupun demikian, terdapat hubungan yang kompleks antara turnover tulang dengan kualitas tulang. Tidak selamanya penekanan turnover tulang jangka panjang menghasilkan kualitas tulang yang baik, karena tulang menjadi sangat keras akibat mineralisasi sekunder yang berkepanjangan dan tulang menjadi getas dan mudah fraktur.

KOLAGEN DAN MATRIKS YANG TERMINERALISASI DAN OSTEOPOROSIS

Kualitas tulang juga ditentukan oleh sifat kolagen dan matriks tulang yang termineralisasi, termasuk jumlah dan sifat mineral dan matriks tulang, ukuran kristalit mineral tulang, tipe dan jumlah *collagen cross-link*. Paschalis dkk, melakukan penelitian pada spesimen hasil biopsi krista iliaka dengan menggunakan *Fourier Transform Infrared Microscopic Imaging* (FITRI). Pada penelitian ini dibandingkan spesimen sebelum dan sesudah diberikan terapi pengganti hormonal (HRT) selama 2 tahun. Pencitraan dipresentasikan secara skala *pseudo-color*, yaitu minimum ditunjukkan dengan warna biru dan maksimum ditunjukkan dengan warna merah. Ternyata setelah HRT selama 2 tahun, didapatkan peningkatan kematangan kristal yang ditunjukkan dengan peningkatan ukuran kristal, rasio mineral: matriks bergeser kearah makin banyaknya matriks yang termineralisasi dan juga didapatkan peningkatan rasio *collagen cross-link*, yang juga menunjukkan kematangan tulang.

Dari penelitian inui dapat disimpulkan bahwa pengobatan dengan antiresorptif, dalam hal ini HRT dapat meningkatkan maturitas tulang, sehingga memperbaiki kualitas tulang.

KESIMPULAN

Kualitas tulang dan kuantitas tulang merupakan komponen integral dari kekuatan tulang. Mempertahankan dan memperbaiki mikroarsitektur tulang sangat penting untuk mempertahankan kualitas tulang. *Turnover* tulang yang tidak seimbang akan berpengaruh terhadap mineralisasi tulang dan akhirnya juga berpengaruh terhadap kualitas tulang dan kekuatan tulang. Salah satu faktor yang juga berperan pada kualitas tulang adalah sifat kolagen dan matriks tulang yang termineralisasi. Kekuatan tulang merupakan faktor yang penting yang akan menentukan apakah tulang mudah fraktur atau tidak. Dengan demikian tujuan pengobatan osteoporosis yang terpenting adalah menurunkan risiko fraktur, yaitu dengan cara mempertahankan kualitas dan kekuatan tulang.

REFERENSI

1. Seeman E. Bone Quality. Advances in Osteoporotic Fracture Management 2002;2(1):2-8
2. Watts NB. Bone Quality: Getting Closer to a Definition. J Bone Miner Res 2002;17(7):1148-50.
3. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002;359:1841-50
4. Tate MLK, Tami AEG, Bauer TW, Knothe U. Micropathoanatomy of Osteoporosis: Indications for a Cellular Basis of Bone Disease. Advances in Osteoporotic Fracture Management 2002;2(1):9-14
5. Bouxsein ML. Biomechanics of Age-Related Fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis. Vol 1, 2nd ed. Academic Press, London, 2001:509-34.
6. Rubin CT, Rubin J. Biomechanics of Bone. In: Favus MJ (ed). Prmer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia 1999:39-44.
7. Van Der Linden JC, Homminga J, Verhaar JAN, Weinans H. Mechanical Consequence of Bone Loss in Cancellous Bone. J Bone Miner Res 2001;16(3):457-65.
8. The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. The Relationship Between Bone Density and Incident Vertebral Fracture in Men and Women. J Bone Miner Res 2002;17(12):2214-21.
9. Banse X, Devogelaer J, Delloye C et al. Irreversible Perforation in Vertebral Trabeculae? J Bone Miner Res 2003;18(7):1247-53.
10. Everts V, Delaisse JM, Korper W et al. The Bone Lining Cell: Its Role in Cleaning Howship's Lacunae and Initiating Bone Formation. J Bone Miner Res 2002;17(1):77-90.
11. Banse X, Sims TJ, Bailey AJ. Mechanical Properties of Adult Vertebral Cancellous Bone: Correlation With Collagen Intermolecular Cross-Links, J Bone Miner Res 2002;17(9):1621-8.
12. Orwoll ES. Towards on Expanded Understanding of the Role of The Periosteum in Skeletal Health. J Bone Miner Res 2003;18(6):949-54
13. Rubin C, Turner AS, Muller R et al. Quantity and Quality of Trabecular Bone in the Femur Are Enhanced by Strongly Anabolic, Noninvasive Mechanical Intervention. J Bone Miner Res 2002;17(2):349-57.
14. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA. Risedronate Preserves Trabecular Architecture and Increase Bone Strength in Vertebra of Ovariectomized Minipigs as Measured by Three-Dimensional Microcomputed Tomography. J Bone Miner Res 2002;17(7):1139-47.
15. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of Early Changes in Bone Resorption to the Reduction in Feacture Risk With Risedronate. J Bone Miner Res 2003;18(6):1051-6.
16. Paschalis EP, Boskey AL, Kassem M, Eriksen EF. Effect of Hormone Replacement Therapy on Bone Quality in Early Postmenopausel Women. J Bone Miner Res 2003:18(6):955-9.

450

PENDEKATAN DIAGNOSIS OSTEOPOROSIS

Bambang Setyohadi

PENDAHULUAAN

Osteoporosis adalah kelainan skeletal sistemik yang ditandai oleh *compromised bone strength* sehingga tulang mudah fraktur. Osteoporosis merupakan penyakit metabolik tulang yang tersering didapatkan, ditandai oleh densitas massa tulang yang menurun sampai melewati ambang fraktur. Berbagai fraktur yang berhubungan dengan osteoporosis adalah kompresi vertebral, fraktur Colles dan fraktur kolum femoris. Prevalensi fraktur kompresi vertebral adalah 20% pada wanita Kaukasus pasca menopause, sedangkan fraktur kolum femoris meningkat secara bermakna pada wanita diatas 50 tahun atau laki-laki diatas 60 tahun.

Osteoporosis dibagi 2 kelompok, yaitu osteoporosis primer (involusional) dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer adalah osteoporosis yang tidak diketahui penyebabnya, sedangkan osteoporosis sekunder adalah osteoporosis yang diketahui penyebabnya. Osteoporosis primer dibagi 2, yaitu osteoporosis tipe I (dahulu disebut osteoporosis pasca menopause) dan osteoporosis tipe II (dahulu disebut osteoporosis senilis)

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Seorang dokter harus waspada terhadap kemungkinan osteoporosis bila didapatkan :

- Patah tulang akibat trauma yang ringan
- Tubuh makin pendek, kifosis dorsal bertambah, nyeri tulang
- Secara kebetulan ditemukan gambaran radiologik yang khas

Untuk mengetahui penyebab osteopenia, diperlukan evaluasi yang lengkap, seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan biokimia tulang, pengukuran densitas massa tulang, pemeriksaan radiologik dan fungsi beberapa organ terkait, seperti ginjal, hati, saluran cerna, tiroid dan sebagainya.

ANAMNESIS

Anamnesis memegang peranan yang penting pada evaluasi penderita osteoporosis. Kadang-kadang, keluhan utama dapat langsung mengarah kepada bdiagnosis, misalnya fraktur kolum femoris pada osteoporosis, *bowing leg* pada riket, atau kesemutan dan rasa kebal di sekitar mulut dan

Tabel 1. Faktor Risiko Osteoporosis

Umur
- Setiap peningkatan umur 1 dekade berhubungan dengan peningkatan risiko 1,4-1,8

Genetik
- Etnis (Kaukasus/Oriental > orang hitam/Polinesia
- Gender (Perempuan > Laki-laki
- Riwayat keluarga

Lingkungan
- Makanan, defisiensi kalsium
- Aktivitas fisik dan pembebanan mekanik
- Obat-obatan, misalnya kortikosteroid, anti konvulsan, heparin,
- Merokok
- Alkohol
- Jatuh (trauma)

Hormon endogen dan penyakit kronik
- Defisiensi estrogen
- Defisiensi androgen
- Gastrektomi, sirosis, tirotoksikosis, hiperkortisolisme

Sifat fisik tulang
- Densitas massa tulang
- Ukuran dan geometri tulang
- Mikroarsitektur tulang
- Komposisi tulang

Tabel 2. Rasio Risiko Fraktur Panggul pada Berbgai Faktor Risiko Osteoporosis Disesuaikan dengan Umur dan BMD

Indikator risiko fraktur	Tanpa	BMD	Dengan	BMD
	RR	95% CI	RR	95% CI
Indeks massa tubuh (20 vs 25 kg/m^2)	1,95	1,71-2,22	1,42	1,23-1,65
(30 vs 25 kg/m^2)	0,83	0,69-0,99	1,00	0,82-1,21
Riwayat fraktur setelah 50 tahun	1,85	1,58-2,17	1,62	1,30-2,01
Riwayat parental dg fraktur panggul	2,27	1,47-3,49	2,28	1,48-3,51
Merokok	1,84	1,52-2,22	1,60	1,27-2,02
Pengguna kortikosteroid	2,31	1,67-3,20	2,25	1,60-3,15
Pengguna alkohol > 2 unit/hari	1,68	1,19-2,36	1,70	1,20-2,42
Artritis reumatoid	1,95	1,11-3,42	1,73	0,94-3,20

ujung jari pada hipokalsemia. Pada anak-anak, gangguan pertumbuhan atau tubuh pendek, nyeri tulang, kelemahan otot, *waddling gait*, kalsifikasi ekstraskeletal, kesemuanya mengarah kepada penyakit tulang metabolik.

Faktor lain yang harus ditanyakan juga adalah fraktur pada trauma minimal, imobolisasi lama, penurunan tinggi badan pada orang tua, kurangnya paparan sinar matahari, asupan kalsium, fosfor dan vitamin D, latihan yang teratur yang bersifat *weight-bearing*.

Obat-obatan yang diminum dalam jangka panjang juga harus diperhatikan, seperti kortikosteroid, hormon tiroid, anti konvulsan, heparin, antasid yang mengandung alumunium, sodium-fluorida dan bifosfonat etidronat.

Alkohol dan merokok juga merupakan faktor risiko osteoporosis.

Penyakit-penyakit lain yang harus ditanyakan yang juga berhubungan dengan osteoporosis adalah penyakit ginjal, saluran cerna, hati, endokrin dan insufisiensi pankreas.

Riwayat haid, umur menarke dan menopause, penggunaan obat-obat kontraseptif juga harus diperhatikan. Riwayat keluarga dengan osteoporosis juga harus diperhatikan, karena ada beberapa penyakit tulang metabolik yang bersifat herediter.

PEMERIKSAAN FISIS

Tinggi badan dan berat badan harus diukur pada setiap penderita osteoporosis. Demikian juga gaya berjalan penderita, deformitas tulang, *leg-length inequality*, nyeri spinal dan jaringan parut pada leher (bekas operasi tiroid ?).

Sklera yang biru biasanya terdapat pada penderita osteogenesis imperfekta. Penderita ini biasanya juga akan mengalami ketulian, hiperlaksitas ligamen dan hipermobilitas sendi dan kelainan gigi. *Café-au-lait spots* biasanya didapatkan pada sindrom McCune-Albright. Pada anak-anak dengan *vitamin D-dependent rickets tipe II*, sering didapatkan alopesia, baik total atau hanya berambut jarang.

Pada rikets, beberapa penemuan fisik sering dapat mengarahkan ke diagnosis, seperti perawakan pendek, nyeri tulang, kraniotabes, parietal pipih, penonjolan sendi kostokondral (*rashitic rosary*), *bowing deformity* tulang-tulang panjang dan kelainan gigi.

Hipokalsemia ditandai oleh iritasi muskuloskeletal, yang berupa tetani. Biasanya akan didapatkan aduksi jempol tangan, fleksi sendi MCP dan ekstensi sendi-sendi IP. Pada keadaan yang laten, akan didapatkan tanda Chovstek dan Trosseau.

Pada penderita hipoparatiroidisme idiopatik, pemeriksa harus mencari tanda-tanda sindrom kegagalan poliglandular, seperti kandidiasis mukokutaneus kronik, penyakit Adison, alopesia, kegagalan ovarium prematur, diabetes melitus, tiroiditis otoimun dan anemia pernisiosa. Pada penderita hiperparatiroidisme primer, dapat ditemukan *band keratoplasty* akibat deposisi kalsium fosfat pada tepi limbik kornea.

Penderita dengan osteopoprosis sering menunjukkan kifosis dorsal atau gibbus (*Dowager's hump*) dan penurunan tinggi badan. Selain itu juga didapatkan protuberansia abdomen, spasme otot paravertebral dan kulit yang tipis (**tanda McConkey**).

PEMERIKSAAN BIOKIMIA TULANG

Pemeriksaan biokimia tulang terdiri dari kalsium total dalam serum, ion kalsium, kadar fosfor di dalam serum, kalsium urin, fosfat urin, osteokalsin serum, piridinolin urin dan bila perlu hormon paratiroid dan vitamin D.

Kalsium serum terdiri dari 3 fraksi, yaitu kalsium yang terikat pada albumin (40%), kalsium ion (48%) dan kalsium kompleks (12%). Kalsium yang terikat pada albumin tidak dapat difiltrasi di glomerulus. Keadaan-keadaan yang mempengaruhi kadar albumin serum, seperti sirosis hepatik dan sindrom nefrotik akan mempengaruhi kadar kalsium total serum. Ikatan kalsium pada albumin sangat baik terjadi pada pH 7-8. Peningkatan dan penurtunan pH 0,1 secara akut akan menaikkan atau menurunkan ikatan kalsium pada albumin sekitar 0,12 mg/dl. Pada penderita hipokalsemia dengan asidosis metabolik yang berat, misalnya pada penderita gagal ginjal, koreksi asidemia yang cepat dengan natrium bikarbonat akan dapat menyebabkan tetani karena kadar ion kalsium akan turun secara drastis.

Ion kalsium merupakan fraksi kalsium plasma yang penting pada proses-proses fisiologik, seperti kontraksi otot, pembekuan darah, konduksi saraf, sekresi hormon PTH dan mineralisasi tulang. Pengukuran kadar ion kalsium jauh lebih bermakna daripada pengukuran kadar kalsium total.

Ekskresi kalsium urin 24 jam juga harus diperhatikan walaupun tidak secara langsung menunjukkan kelainan metabolisme tulang. Pada orang dewasa dengan asupan kalsium 600-800 mg/hari, akan mengekskresikan kalsium 100-250 mg/24 jam. Bila ekskresi kalsium kurang dari 100 mg/24 jam, harus dipikirkan kemungkinan adanya malabsorbsi atau hiperparatiroidisme akibat retensi kalsium oleh ginjal. Peningkatan ekskresi kalsium urin yang disertai asidosis hiperkloremik menunjukkan adanya asidosis tubular renal (RTA).

Untuk menentukan *turnover* tulang, dapat diperiksa ***Bone alkaline phosphatase*** **(BSAP), Osteokalsin (OC), *Procollagen type I C-propeptide* (PICP) dan *Procollagen type I N-propeptide* (PINP).**

Alkali fosfatase merupakan enzim yang dieksresikan oleh membran sel hepar, tulang, ginjal dan plasenta. Sumber utama alkali fosfatase adalah tulang dan hati. Alkali fosfatase diproduksi oleh osteoblas dan prekursor osteoblas dan sangat berperan pada mineralisasi tulang. Dengan perkembangan pemeriksaan secara antibodi monoklonal, saat ini sudah dapat diperiksa alkali fosfatase yang spesifik berasal dari tulang yang disebut ***bone spesific alkaline phosphatase*** **(BAP).**

Osteokalsin (*bone gla-protein*, BGA) merupakan polipeptida yang hanya diproduksi oleh osteoblas atas pengaruh 1,25 dihidroksivitamin D_3. Walaupun osteokalsin dan alkali fosfatase merupakan indikator *turnover* tulang yang sangat baik, tetapi peningkatannya tidak selalu paralel. Pada penyakit Paget, peningkatan alkali fosfatase jauh melebihi peningkatan osteokalsin, sehingga pada penyakit ini, alkali fosfatase merupakan indikator aktivitas penyakit yang sangat sensitif.

Untuk menilai resorpsi tulang, dapat diukur ekskresi **hidroksiprolin (HYP), *Pyridinoline (PYD) and deoxypyridinoline* (DPD) *cross-links*,** di dalam urin atau ***N-terminal cross-linking telopeptaide of type I collagen*** **(NTX) dan *C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen*** **(CTX)** di dalam serum atau urin.

Pyridinoline cross-links berfungsi mengikat beberapa molekul monomer kolagen menjadi serat kolagen. Ikatan piridinium ini hanya dapat dilepas pada degradasi serat kolagen selama proses resorpsi tulang dan ekskresi piridinolin di dalam urin dapat dipakai sebagai ukuran resorpsi tulang. Ekskresi piridinolin urin berkorelasi bermakna dengan gambaran histomorfometrik tulang. Secara kimiawi, ada 2 bentuk piridinolin, yaitu **hidroksilisilpiridinolin (piridinolin sederhana, PYD)** dan **lisilpiridinolin (deoksipiridinolin, DPD)**. Secara teoritis, penggunaan ekskresi DPD dalam urin sebagai petanda resorpsi tulang, lebih sensitif daripada ekskresi PYD urin.

PEMERIKSAAN RADIOLOGIK

Pemeriksaan radiologik untuk menilai densitas massa tulang sangat tidak sensitif. Seringkali penurunan densitas massa tulang spinal lebih dari 50% belum memberikan gambaran radiologik yang spesifik.

Gambaran radiologik yang khas pada osteoporosis adalah penipisan korteks dan daerah trabekuler yang lebih lusen. Hal ini akan tampak pada tulang-tulang vertebra yang memberikan gambaran *picture-frame vertebra*.

Bowing deformity pada tulang-tulang panjang, sering didapatkan pada anak-anak dengan osteogenesis imperfekta, rikets dan displasia fibrosa.

Tabel 3. Petanda Biokimia Tulang

Petanda Formasi	**Petanda Resorpsi**
Serum	
Fosfatase alkali spesifik tulang (BSAP)	*Aminoterminal telopeptide of type I collagen*
Osteokalsin (OC)	*Carboxyterminal telopeptide of type I collagen*
Procollagen I carboxyterminal propeptide	
Procollagen I aminoterminal propeptide	
Urin	
	Aminoterminal telopeptide of type I collagen (NTX)
	Carboxyterminal telopeptide of type I collagen (CTX)
	Pyridinoline and deoxypyridinoline cross-links

Tabel 4. Evaluasi untuk Mencari Penyebab Osteoporosis

Pada semua penderita osteoporosis
25-OH vitamin D
Ca, P, fosfatase alkali, kreatinin, albumin, protein total
LED, Darah Perifer Lengkap, Hitung Jenis
SGOT, SGPT
Ca, kreatinin urin 24 jam

Atas indikasi
Petanda biokimia tulang (lihat tabel 5)
iPTH serum
Free T4, TSH serum
Evaluasi terhadap insufisiensi gonadal
Evalusi terhadap hiperkortisolisme
Evaluasi terhadap keseimbanan asam-basa
Elektroforesa protein/Imunoelektroforesa protein
Biopsi tulang dengan labelisasi tetrasiklin berganda

PEMERIKSAAN DENSITAS MASSA TULANG (*BONE MASS DENSITOMETRY*, BMD)

Densitas massa tulang berhubungan dengan kekuatan tulang dan risiko fraktur. Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan risiko fraktur pada densitas massa tulang yang menurun secara progresif dan terus menerus.

Densitometri tulang merupakan pemeriksaan yang akurat dan tepat untuk menilai densitas massa tulang, sehingga dapat digunakan untuk menilai faktor prognosis, prediksi fraktur dan bahkan diagnosis osteoporosis. Berbagai metode yang dapat digunakan untuk menilai densitas massa tulang adalah *single-photon absorptiometry* (SPA) dan *single-energy X-ray absorptiometry* (SPX) lengan bawah dan tumit; *dual-photon absorptiometri* (DPA) dan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DPX) lumbal dan proksimal femur; dan *quantitative computed tomography* (QCT).

Untuk menilai hasil pemeriksaan densitometri tulang, digunakan kriteria Kelompok Kerja WHO, yaitu :

- **Normal**, bila densitas massa tulang di atas -1 SD rata-rata nilai densitas massa tulang orang dewasa muda (*T-score*).
- **Osteopenia**, bila densitas massa tulang diantara -1 SD dan -2,5 SD dari *T-score*.
- **Osteoporosis**, bila densitas massa tulang -2,5 SD T-score atau kurang.
- **Osteoporosis berat,** yaitu osteoporosis yang disertai adanya fraktur.

Indikasi densitometri tulang :

1. Wanita dengan defisiensi estrogen, untuk menilai penurunan densitas massa tulang dan keputusan pemberian terapi pengganti hormonal.
2. Penderita dengan abnormalitas tulang belakang atau secara radiologik didapatkan osteopenia, untuk mendiagnosis osteoporosis spinal dan menentukan langkah diagnosis dan terapi selanjutnya.
3. Penderita yang memperoleh glukokortikoid jangka panjang, untuk mendiagnosis penurunan densitas massa tulang dan penentuan langkah terapi selanjutnya.
4. Pada penderita dengan hiperparatiroidisme primer asimtomatik, untuk menilai penurunan densitas massa tulang dan menentukan tindakan pembedahan pada paratiroid.
5. Evaluasi penderita-penderita :
6. Tidak responsif terhadap terapi yang diberikan
   - Penurunan densitas massa tulang yang cepat.
   - Evaluasi penderita-penderita dengan risiko tinggi osteoporosis :
   - Amenore
   - Hiperparatiroidisme sekunder
   - Anoreksi nervosa
   - Alkoholisme
   - Terapi antikonvulsan
   - Fraktur multipel atraumatik.

REFERENSI

1. Rosen CJ (ed). Primer in the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7th ed. ASBMR, Washington DC 2009
2. Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis, vol 2, 2nd ed. Academic Press, San Diego, 2008
3. Saag KG. Osteoporosis: A. Epidemiology and Clinical Assessment. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). Primer on The Rheumatic Diseases. 13th ed. Springer Science+Business Media, New York 2008: 576-83
4. Sambrook P. Osteoporosis: B. Pathology and Pathophysiologi. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). Primer on The Rheumatic Diseases. 13th ed. Springer Science+Business Media, New York 2008: 584-91
5. Watts NB. Osteoporosis : C. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). Primer on The Rheumatic Diseases. 13th ed. Springer Science+Business Media, New York 2008: 592-8
6. Meunier PJ. Osteoporosis: Diagnosis and Management. 1st ed. Mosby, London, 1998.
7. Wolf AD, Dixon AJ. Osteoporosis: A Clinical Guide. 2nd ed. Martin Dunitz, London 1998.
8. American College of Rheumatology Ad Hoc Committe on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendatiom for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: 2001 Update. Arthritis Rheum2001;44(7):1496-1503.
9. Seeman E. Bone Quality. Advances in Osteoporotic Fracture Management 2002;2(1):2-8
10. Watts NB. Bone Quality: Getting Closer to a Definition. J Bone Miner Res 2002;17(7):1148-50.
11. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002;359:1841-50
12. Kanis JA. Assessment of Fracture Risk. Who Should be Screened ? In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC, 2003:316-23.
13. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis Int 2005(16):581-9.

451

PENATALAKSANAAN OSTEOPOROSIS

Bambang Setyohadi

EDUKASI DAN PENCEGAHAN

1. Anjurkan penderita untuk melakukan aktivitas fisik yang teratur untuk memelihara kekuatan, kelenturan dan koordinasi sistem neuromuskular serta kebugaran, sehingga dapat mencegah risiko terjatuh. Berbagai latihan yang dapat dilakukan meliputi berjalan 30-60 menit/hari, bersepeda maupun berenang.
2. Jaga asupan kalsium 1000-1500 mg/hari, baik melalui makanan sehari-hari maupun suplementasi,
3. Hindari merokok dan minum alkohol,
4. Diagnosis dini dan terapi yang tepat terhadap defisiensi testosteron pada laki-laki dan menopause awal pada wanita.
5. Kenali berbagai penyakit dan obat-obatan yang dapat menimbulkan osteoporosis,
6. Hindari mengangkat barang-barang yang berat pada penderita yang sudah pasti osteoporosis
7. Hindari berbagai hal yang dapat menyebabkan penderita terjatuh, misalnya lantai yang licin, obat-obat sedatif dan obat anti hipertensi yang dapat menyebabkan hipotensi ortistatik,
8. Hindari defisiensi vitamin D, terutama pada orang-orang yang kurang terpajan sinar matahari atau pada penderita dengan fotosensitifitas, misalnya SLE. Bila diduga ada defisiensi vitamin D, maka kadar 25(OH)D serum harus diperiksa. Bila 25(OH)D serum menurun, maka suplementasi vitamin D 400 IU/hari atau 800 IU/hari pada orang tua harus diberikan. Pada penderita dengan gagal ginjal, suplementasi 1,25(OH)$_2$D harus dipertimbangkan.
9. Hindari peningkatan ekskresi kalsium lewat ginjal dengan membatasi asupan Natrium sampai 3 gram/hari untuk meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal. Bila ekskresi kalsium urin > 300 mg/hari, berikan diuretik tiazid dosis rendah (HCT 25 mg/har).
10. Pada penderita yang memerlukan glukokortikoid dosis tinggi dan jangka panjang, usahakan pemberian glukokortikoid pada dosis serendah mungkin dan sesingkat mungkin,
11. Pada penderita artritis reumatoid dan artritis inflamasi lainnya, sangat penting mengatasi aktivitas penyakitnya, karena hal ini akan mengurangi nyeri dan penurunan densitas massa tulang akibat artrituis inflamatif yang aktif.

Tabel 1. Daftar Kandungan Kalsium Per 100 gr Bahan Makanan

Kelompok Bahan Makanan	Bahan Makanan	Mg Ca/100 gr bahan
Susu dan produknya	Susu sapi	116
	Susu kambing	129
	Susu manusia	33
	Keju	90-1180
	Yoghurt	150
Ikan	Teri kering	1200
	Rebon	769
	Teri segar	500
	Sarden kalengan (dg tulang)	354
Sayuran	Daun pepaya	353
	Bayam	267
	Sawi	220
	Brokoli	110
Kacang-kacangan dan hasil olahannya	Kacang panjang	347
	Susu kedelai (250 ml)	250
	Tempe	129
	Tahu	124
Serealia	Jali	213
	Havermut	53

Sumber : Wolf AD, Dixon AJ. Osteoporosis: A Clinical Guide, 2nd ed, Martin Dunitz, London 1998; Daftar Komposisi Bahan Makanan, Direktorat Gizi Departemen Kesehatan RI, Penerbit Bhratara, Jakarta 1996.

LATIHAN DAN PROGRAM REHABILITASI

Latihan dan program rehabilitasi sangat penting bagi penderita osteoporosis karena dengan latihan yang teratur, penderita akan menjadi lebih lincah, tangkas dan kuat otot-ototnya sehingga tidak mudah terjatuh. Selain itu latihan juga akan mencegah perburukan osteoporosis karena terdapat rangsangan biofisikoelektrokemikal yang akan meningkatkan remodeling tulang.

Pada penderita yang belum mengalami osteoporosis, maka sifat latihan adalah pembebanan terhadap tulang, sedangkan pada penderiota yang sudah osteoporosis, maka latihan dimulai dengan latihan tanpa beban, kemudian ditingkatkan secara bertahap sehingga mencapai latihan beban yang adekuat.

Selain latihan, bila dibutuhkan maka dapat diberikan alat bantu (ortosis), misalnya korset lumbal untuk penderita yang mengalami fraktur korpus vertebra, tongkat atau alat bantu berjalan lainnya, terutama pada orang tua yang terganggu keseimbangannya.

Hal lain yang juga harus diperhatikan adalah mencegah risiko terjatuh, misalnya menghindari lantai atau alas kaki yang licin; pemakaian tongkat atau rel pegangan tangan, terutama di kamar mandi atau kakus, perbaikan penglihatan, misalnya memperbaiki penerangan, menggunakan kaca mata dan lain sebagainya. Pada umumnya fraktur pada penderita osteoporosis disebabkan oleh terjatuh dan risiko terjatuh yang paling sering justru terjadi di dalam rumah, oleh sebab itu tindakan pencegahan harus diperhatikan dengan baik, dan keluarga juga harus dilibatkan dengan tindakan-tindakan pencegahan ini.

PENGOBATAN MEDIKAMENTOSA

Bisfosfonat

Bila terdapat kontra-indikasi terapi hormonal, atau pada osteoporosis pada laki-laki, maka bisfosfonat merupaikan pilihan pengobatan berikutnya.

Bisfosfonat merupakan analog pirofosfat yang terdiri dari 2 asam fosfonat yang diikat satu sama lain oleh atom karbon dan mempunyai efek menghambat kerja osteoklas. Secara farmakodinamik, absorpsi bisfosfonat sangat buruk, sehingga harus diberikan dalam keadaan perut kosong dengan dibarengi 2 gelas air putih dan setelah itu penderita harus dalam posisi tegak selama 30 menit. Seklain itu, bisfosfonat generasi I juga memiliki efek samping lain, yaitu mengganggu mineralisasi tulang, sehingga tidak boleh diberikan secara kontinyus, harus siklik, misalnya etidronat dan klodronat. Efek samping bisfosfonat adalah refluks esofagitis dan hipokalsemia. Oleh sebab itu, penderita yang memperoleh bisfosfonat harus dioperhatikan asupan kalsiumnya.

1. **Alendronat,** merupakan aminobisfosfonat yang sangat poten. Untuk terapi osteoporosis, dapat diberikan dengan dosis 10 mg/hari setiap hari secara kontinyu, karena tidak mengganggu mineralisasi tulang. Untuk penyakit Paget, diberikan dosis 40 mg/hari selama 6 bulan. Saat ini telah dikembangkan pemberian alendronat 70 mg seminggu sekali. Dosis ini dikembangkan untuk meningkatkan kepatuhan pasien. Efek samping gastrointestinal pada dosis ini ternyata tidak berbeda bermakna dengan efek samping pemberian setiap hari.
2. **Risedronat,** juga merupakan bisfosfonat generasi ketiga yang poten. Untuk mengatasi penyakit Paget, diperlukan dosis 30 mg/hari selama 2 bulan, sedangkan untuk terapi osteoporosis diperlukan dosis 5 mg/hari secara kontinyu. Berbagai penelitian membuktikan bahwa risedronat merupakan obat yang efektif untuk mengatasi osteoporosis dan mengurangi risiko fraktur pada wanita dengan osteoporosis pasca menopause dan wanita dengan menopause artifisial akibat pengobatan karsinoma payudara. Sama halnya dengan alendronat, untuk pengobatan osteoporosis, saat ini tengah diteliti pemberian risedronat 35 mg seminggu sekali.

Tabel 2. Generasi Bisfosfonat

Modifikasi kimia	Contoh	R_1	R_2	Potensi anti- resorptif relatif
Generasi I	Etidronat	OH	CH_3	1
Alkil pendek atau rantai samping halida	Klodronat	Cl	Cl	10
Generasi II	Tiludronat	H	CH_2-S-fenil-Cl	10
Grup amino-terminal	Pamidronat	OH	CH_2-CH_2NH_2	100
	Alendronat	OH	$(CH_2)_3NH_2$	100-1000
Generasi III	Risedronat	OH	CH_2-S-piridin	1000-10.000
Rantai samping siklik	Ibandronat	OH	$CH_2CH_2N(CH_3)$(pentil)	1000-10.000
	Zoledronat	OH	CH_2-imidazol	> 10.000

3. **Ibandronat,** juga meerupakan bisfosfonat generasi ketiga. Pemberian per-oral untuk gterapi osteoporosis dapat diberikan 2,5 mg/hari atau 150 mg, sebulan sekali.
4. **Zoledronat,** merupakan bisfosfonat terkuat yang saat ini ada. Sediaan yang ada adalah sediaan intravena yang harus diberikan perdrip selama 15 menit untuk dosis 5 mg. Untuk pengobatan osteoporosis, cukup diberikan dosis 5 mg setahun sekali, sedangkan untuk pengobatan hiperkalsemia akibat keganasan dapat diberikan 4 mg per-drip setiap 3-4 minggu sekali tergantung responsnya.

Raloksifen

Raloksifen merupakan anti estrogen yang mempunyai efek seperti estrogen di tulang dan lipid, tetapi tidak menyebabkan perangsangan endometrium dan payudara. Golongan preparat ini disebut juga selective estrogen receptor modulators (SERM). Obat ini dibuat untuk pengobatan osteoporosis dan FDA juga telah menyetujui penggunaannya untuk pencegahan osteoporosis.

Dibandingkan dengan 17β-estradiol, raloksifen memiliki efek konservasi tulang yang sama pada tikus yang di-ovariektomi yang diperiksa dengan alat DXA.

Mekanisme kerja raloksifen terhadap tulang, sama dengan estrogen, tidak sepenuhnya diketahui dengan pasti, tetapi diduga melibatkan TGFβ_3 yang dihasilkan oleh osteoblas dan osteoklas dan berfungsi menghambat diferensiasi osteoklas dan kehilangan massa tulang. Pada penelitian terhadap 251 wanita pasca menopause, ternyata raloksifen dapat menurunkan kadar kolesterol 5-10% tanpa merangsang endometrium dan menurunkan petanda resorpsi dan formasi tulang sama dengan estrogen. Gejala klasik anti estrogen, seperti hot flushes, didapatkan pada 12-20% wanita yang mendapatkan raloksifen, sementara mastalgia lebih banyak didapatkan pada wanita yang mendapat estrogen.

Aksi raloksifen diperantarai oleh ikatan raloksifen pada reseptor estrogen, tetapi mengakibatkan ekspresi gen yang diatur estrogen yang berbeda pada jaringan yang berbeda. Dosis yang direkomendasikan untuk pengobatan osteoporosis adalah 60 mg/hari.

Pemberian raloksifen peroral akan diabsorpsi dengan baik dan mengalami metabolisme di hati. Raloksifen akan menyebabkan kecacatan janin, sehingga tidak boleh diberikan apada wanita yang hamil atau berencana untuk hamil.

Terapi Pengganti Hormonal

a. Pada wanita pasca menopause

Estrogen terkonyugasi 0,3125 – 1,25 mg/hari, dikombinasi dengan medroksiprogesteron asetat 2,5 -10 mg/hari, setiap hari secara kontinyu.

Untuk mendeteksi kemungkinan kanker payudara, harus dilakukan mamografi sebelum pemberian terapi hormonal, kemudian diulang setiap tahun. Estrogen diketahui dapat menghambat kehilangan massa tulang dan penningkatan BMD rata-rata 3% selama 3 tahun. The Women's Health Initiative juga mendapatkan bahwa estrogen dapat menurunkan risiko fraktur verterbra dan panggul secara klinik sebesar 34% dalam 5 tahun terapi. Walaupun demikian, pada tahun 2002, WHI jugha mendapatkan bahwa terapi pengganti hormonal berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokard, strokee, kanker payudara, emboli paru dan trombosis vena dalam.

b. Pada wanita pra-menopause

Estrogen terkonyugasi diberikan pada hari 1 sampai dengan 25 siklus haid, sedangkan medroksiprogesteron diberikan pada hari 15 s/d 25 siklus haid. Kemudian kedua obat tersebut dihentikan pemberiannya pada hari 26 s/d 28 siklus haid, sehingga penderita mengalami haid. Hari 29, dianggap sebagai hari 1 siklus berikutnya dan pemberian obat dapat diulang kembali seperti semula.

c. Pada laki-laki

Pada laki-laki yang jelas menderita defisiensi testosteron, dapat dipertimbangkan pemberian testosteron

Kalsitonin

Kalsitonin, merupakan obat yang telah direkomendasikan oleh FDA untuk pengobatan penyakit-penyakit yang meningkatkan resorpsi tulang dan hiperkalsemia yang diakibatkannya, seperti Penyakit Paget, Osteoporosis dan hiperkalsemia pada keganasan. Hanya ada 1 trial besar yang menunjukkan bahwa pemberian kalsitonin 200 IU intranasal selama 5 tahun dapat menurunkan risiko fraktur vertebral sebesar 21%. Tidak ada bukti bahwa kalsitonin dapat menurunkan risiko fraktur non-vertebral, Pemberian kalsitonin secara intranasal, sehingga mempermudah penggunaan daripada preparat injeksi yang pertama kali diproduksi. Dosis yang dianjurkan untuk pemberian intra nasal adalah 200 U perhari. Kadar puncak di dalam plasma akan tercapai dalam waktu 20-30 menit, dan akan dimetabolisme dengan cepat di ginjal. Pada sekitar separuh pasien yang mendapatkan kalsitonin lebih dari 6 bulan, ternyata terbentuk antibodi yang akan mengurangi efektivitas kalsitonin. Pemberian kalsitonin subkutan ternyata efektif menurunkan nyeri pada fraktur spinal.

Strontium Ranelat

Strontium ranelat merupakan obat osteoporosis yang memiliki efek ganda, yaitu meningkatkan kerja osteoblas dan menghambat kerja osteoklas. Akibatnya tulang endosteal terbentuk dan volume trabelar meningkat. Mekanisme kerja strontium ranelat belum jelas benar, diduga efeknya berhubungan dengan perangsangan *Calsium sensing receptor* (CaSR) pada permukaan sel-sel tulang. Dosis strontium ranelat adalah 2 gram/hari yang dilarutkan di dalam air dan diberikan pada malam hari sebelum tidur atau 2 jam sebelum makanan atau 2 jam setelah makan. Sama dengan obat osteoporosis yang lain, pemberian strontium ranelat harus dikombinasi dengan Ca dan vitamin D, tetapi pemberiannya tidak boleh bersamaan dengan pemberian strontium ranelat. Efek samping strontium ranelat adalah dispepsia. Pada beberapa kasus juga dilaporkan tromboemboli vena dan reaksi obat yang disertai eosinofilia dan gejala sistemik lainnya.

Vitamin D

Vitamin D berperan untuk meningkatkan absorpsi kalsium di usus. Lebih dari 90% vitamin D disintesis di dalam tubuh dari prekursornya dibawah kulit oleh paparan sinar ultraviolet. Pada orang tua, kemampuan untuk aktifasi vitamin D dibawah kulit berkurang, sehingga pada orang tua sering terjadi defisiensi vitamin D. Kadar vitamin D di dalam darah diukur dengan cara mengukur kadar 25-OH vitamin D.

Pada penelitian didapatkan suplementasi 500 IU kalsiferol dan 500 mg kalsium peroral selama 18 bulan ternyata mempu menurunkan fraktur non-spinal sampai 50% (Dawson-Hughjes, 1997). Vitamin D diindikasikan pada orang-orang tua yang tinggal di Panti Werda yang kurang terpapar sinar matahari, tetapi tidak diindikasikan pada populasi Asia yang banyak terpapar sinar matahari.

Kalsitriol

Saat ini kalsitriol tidak diindikasikan sebagai pilihan pertama pengobatan osteoporosis pasca menopause. Kalsitriol diindikasikan bila terdapat hipokalsemia yang tidak menunjukkan perbaikan dengan pemberian kalsium peroral. Kalsitriol juga diindikasikan untuk mencegah hiperparatiroidisme sekunder, baik akibat hipokalsemia maupun akibat gagal ginjal terminal. Dosis kalsitriol untuk pengobatan osteoporosis adalah 0,25 μg, 1-2 kali per-hari.

Kalsium

Asupan kalsium pada pendyuduk Asia pada umumnya lebih rendah dari kebutuhan kalsium yang direkomendasikan oleh *Institute of Medicine, National Academy of Science* (1997), yaitu sebesar 1200 mg. Kalsium sebagai monoterapi, ternyata tidak mencukup untuk mencegah fraktur pada penderita osteoporosis. Preparat kalsium yang terbaik adalah kalsium karbonat, karena mengandung kalsium elem 400 mg/gram, disusul Kalsium fosfat yang mengabndung kalsium elemen 230 mg/gram, kalsium sitrat yang mengandung kalsium elemen 211 mg/gram, kalsium laktat yang mengandung kalsium elemen 130 mg/gram dan kalsium glukonat yang mengandung kalsium elemen 90 mg/gram.

Fitoestrogen

Fitoestrogen adalah fitokimia yang memiliki aktivitas estrogenik. Ada banyak senyawa fitoestrogen, tetapi yang telah diteliti adalah isoflavon dan lignans. Isoflavon yang berefek estrogenik antara lain genistein, daidzein dan gliklosidanya yang banyak ditemukan pada golongan kacang-kacangan (Leguminosae) seperti *soy bean* dan *red clover*. Sampai saat ini belum ada bukti dari cilincal trial bahwa fitoestrogen dapat mencegah maupun mengobati osteoporosis (Alekel, 2000; Potter 1998).

PENATALAKSANAAN OSTEOPOROSIS PADA LAKI-LAKI

- Asupan kalsium yang adekuat
    - Pada laki-laki muda dan anak laki-laki preadolesen : 1000 mg/hari
    - Pada laki-laki > 60 tahun dan anak laki-laki adolesen : 1500 mg/hari
- Asupan vitamin D yang adekuat, terutama pada penderita yang tinggal di negara 4 musim
- Latihan fisik yang teratur, terutama yang bersifat pembebanan dan isometrik
- Hindari merokok dan minum alkohol
- Kenali defisiensi testosteron sedini mungkin dan berikan terapi yang adekuat
- Kenali faktor risiko osteoporosis dan lakukan tindakan pencegahan
- Kenali faktor risiko terjatuh dan lakukan tindakan pencegahan
- Berikan terapi yang adekuat
- Risedronat dan Alendronat merupakan terapi pilihan
- Bila ada hipogonadisme, dapat dipertimbangkan pemberian testosteron

PENGOBATAN OSTEOPOROSIS AKIBAT STEROID

- Penatalaksanaan umum
    - Gunakan steroid dengan dosis efektif serendah mungkin dan sesingkat mungkin
    - Latihan yang bersifat pembebanan dan isometrik
    - Memelihara status gizi sebaik mungkin
- Menghindari hiperparatiroidisme sekunder
    - Restriksi Na sampai 3 gr/hari untuk mencegah hiperkalsiuria dan meningkatkanabsorpsi kalsium; bila perlu tambahkan tiazid

Tabel 3. Daftar Obat Osteoporosis yang Ada di Indonesia

Kelompok	Nama generik	Kemasan	Dosis
Bisfosfonat	Risedronat	Tablet, 35 mg, 5 mg	Osteoporosis : 35 mg, seminggu sekali atau 5 mg/hari
	Alendronat	Tablet 70 mg, 10 mg	Osteoporosis : 70 mg, seminggu sekali atau 10 mg/hari
	Ibandronat	Tablet, 150 mg	Osteoporosis : 150 mg sebulan sekali
	Zoledronat	Vial, 4 mg, 5 mg	Osteoporosis : 5 mg per-drip selama 15 menit, diberikan setahun sekali Hiperkalsemia akibat keganasan : 4 mg per-drip dalam 15 menit, dapat diulang dalam waktu 7 hari. Metastasis tulang : 4 mg per-drip dalam 15 menit, tiap 3-4 minggu sekali
	Pamidronat	Vial 15 mg/10 ml, 30 mg/10 ml, 60 mg/5ml	Hiperkalsemia akibat keganasan, osteolisis akibat keganasan: 60-90 mg, per-drip selama 4 jam.
	Klodronat	Vial 300 mg/5 ml	Hiperkalsemia akibat keganasan, osteolisis akibat keganasan: 300 mg/hari per-drip selama 2 jam, 5 hari berturut-turut
Selective-estro-gen receptor modulators (SERMs)	Raloksifen	Tab, 60 mg	Osteoporosis : 60 mg/hari, setiap hari
Kalsitonin	Kalsitonin	Amp 50 mg/ml, 100 mg/ml Nasal spray 200 IU/dosis	Osteoporosis : 200 IU/hari Nasal spray
Hormon seks	Estrogen terkonyugasi alamiah	Tab, 0,3 mg, 0,625 mg, 1,25 mg	Sindrom defisiensi estrogen : 0,3 – 1,25 mg/hari Osteoporosis : 0,625-1,25 mg/hari dikombinasi dengan MPA 2,5 – 5 mg/hari.
	Medroksiprogesteron asetat (MPA)	Tab, 2,5 mg, 10 mg	2,5 – 5 mg/hari sebagai kombinasi dengan estrogen
	Testosteron undecanoate	Tablet 40 mg	Hipogonadisme, osteoporosis akibat defisiensi androgen : 120-160 mg/hari selama 2-3 minggu, dilanjutkan dosis pemeliharaan 40-120 mg/hari
	Kombinasi testos-teron propionat, tes-tosteron fenilpro-pionat, testosteron dekanoat	Vial, 250 mg/ml	Hipogonadisme, osteoporosis akibat defisiensi androgen : 1 ml IM, 3-4 minggu sekali
Strontium ranelat		Bubuk, 2 grm/ bungkus	Osteoporosis : 2 gram/hari, dilarutkan dalam air, diminum pada malam hari, atau 2 jam sebelum makan atau 2 jam setelah makan
Vitamin D	Kalsitriol	Softcap, 0,25 µg	Osteoporosis, osteodistrofi renal, hiperparatitoidisme, refractory rickets : 0,25 µg, 1 – 2 kali perhari
	Alfakalsidol	Kapsul, 0,25 µg, 1,0 µg	Hipokalsemia, osteodistrofi renal : 1,0 µg/hari
Kalsium	Kalsium karbonat	Bubuk	Suplementasi kalsium : 500 mg, 2-3 kali per-hari
	Kalsium hidrogen-fosfat	Tablet, 500 mg	Suplementasi kalsium, 1 tablet, 2-3 kali/hari

Tabel 4. Algoritme Penatalaksanaan Osteoporosis

Presentasi klinik	Pendekatan dioagnostik		Penatalaksanaan
Fraktur karena trauma minimal	Diagnosis osteoporosis tegak		Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi Terapi farmakologik Pembedahan atas indikasi
Dugaan fraktur vertrbra (nyeri punggung/ping-gang, hiperkifosis, tinggi badan turun,)	Radiografi spinal untuk memastikan adanya fraktur vertebra		Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi Terapi farmakologik Pembedahan atas indikasi
Pasien usia ≥ 60 tahun	Densitometri tulang	*T-score* <-2,5	Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi Terapi farmakologik Pembedahan atas indikasi
		T-score >-1, <-2,5	Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi
		T-score >-1	Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi
Faktor risiko osteoporo-sis atau fraktur lainnya : • Wanita pasca menopause • Berat badan kurang • Asupan kalsium rendah • Aktivitas fisik kurang • Riwayat osteoporosis atau fraktur osteoporotik dalam keluarga • Risiko terjatuh	Densitometri tulang	*T-score* <-2,5	Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi Terapi farmakologik Pembedahan atas indikasi
		T-score >-1, <-2,5	Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi
		T-score >-1	Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi
Pengguna glukokorti-koid jangka panjang	Densitometri	*T-score* <-1	Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi Terapi farmakologik Pembedahan atas indikasi
		T-score >-1	Edukasi dan pencegahan Latihan dan rehabilitasi

  - Menjaga asupan kalsium 1200-1500 mg/hari
  - Menjaga asupan vitamin D, terutama di negara 4 musim
- Evaluasi densitas massa tulang dengan alat DEXA 6 bulan sekali, Mulai pengobatan bila *T-score* < -1
- Pengobatan osteoporosis, bisfosfonat, yaitu risedronat atau alendronat merupakan obat pilihan

PEMBEDAHAN

Pembedahan pada penderita osteoporosis dilakukan bila terjadi fraktur, terutama fraktur panggul. Beberapa prinsip yang harus diperhatikan pada terapi bedah penderita osteoporosis adalah :

1. Penderita osteoporosis usia lanjut dengan fraktur, bila diperlukan tindakan bedah, sebaiknya segera dilakukan, sehingga dapat dihindari imobilisasi lama dan komplikasi fraktur yang lebih lanjut
2. Tujuan terapi bedah adalah untuk mendapatkan fiksasi yang stabil, sehingga mobilisasi penderita dapat dilakukan sedini mungkin
3. Asupan kalsium tetap harus diperhatikan pada penderita yang menjalani tindakan bedah, sehingga mineralisasi kalus menjadi sempurna
4. Walaupun telah dilakukan tindakan bedah, pengobatan

medikamentosa osteoporosis dengan bisfosfonat, atau raloksifen, atau terapi pengganti hormonal, maupun kalsitonin, tetap harus diberikan.

Pada fraktur korpus vertebra, dapat dilakukan vertebroplasti atau kifoplasti. Vertebroplasti adalah tindakan penyuntikan semen tulang ke dalam korpus vertebra yang mengalami fraktur, sedangkan kifoplasti adalah penyuntikan semen tulang kedalam balon yang sebelumnya sudah dikembangkan di dalam korpus verterbra yang kolaps akibat fraktur.

EVALUASI HASIL PENGOBATAN

Evaluasi hasil pengobatan dapat dilakukan dengan mengulang pemeriksaan densitometri setelah 1-2 tahun pengobatan dan dinilai peningkatan densitasnya. Bila dalam waktu 1 tahun tidak terjadi peningkatan maupun penurunan densitas massa tulang, maka pengobatan sudah dianggap berhasil, karena resorpsi tulang sudah dapat ditekan.

Selain mengulang pemeriksaan densitas massa tulang, maka pemeriksaan petanda biokimia tulang juga dapat digunakan untuk evaluasi pengobatan. Penggunaan petanda biokimia tulang, dapat menilai hasil terapi lebih cepat yaitu dalam waktu 3-4 bulan setelah pengobatan. Yang dinilai adalah penurunan kadar berbagai petanda resorpsi dan formasi tulang.

REFERENSI

1. Favus J Murray et al (eds). Primer on The Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 6th ed. American Societry for Bone and Mineral Research, Washington DC, 2008
2. Seeman E. Bone Quality. Advances in Osteoporotic Fracture Management 2002;2(1):2-8
3. Watts NB. Bone Quality: Getting Closer to a Definition. J Bone Miner Res 2002;17(7):1148-50.
4. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002;359:1841-50
5. Kanis JA. Assessment of Fracture Risk. Who Should be Screened ? In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC, 2003:316-23.
6. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis Int 2005(16):581-9.
7. Marcus R. Feldman D, Nelson DA (eds). Osteoporosis. 3rd ed. Vol 2. Elsevier Academic Press, London, 2008
8. Bonnick SL. Bone Densitometry in Clinical Practice: Application and Interpretation, 1st ed. Humana Press, Totowa, New Jersey, 1998.
9. Meunier PJ. Osteoporosis: Diagnosis and Management. 1st ed. Mosby, London, 1998.
10. Wolf AD, Dixon AJ. Osteoporosis: A Clinical Guide. 2nd ed. Martin Dunitz, London 1998.
11. Wolf AD, Dixon AJ. Osteoporosis: A Clinical Guide, 2nd ed, Martin Dunitz, London 1998
12. Daftar Komposisi Bahan Makanan, Direktorat Gizi Departemen Kesehatan RI, Penerbit Bhratara, Jakarta 1996.
13. Hauselmann HJ. Osteoporosis in men. Rheumatology in Europe 1995;24(suppl 2):73-6.
14. Sambrook PN. Glucocorticoid Induced-Osteoporosis. Dalam : Favus MJ (ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington DC 2006:296-301
15. American College of Rheumatology Ad Hoc Committe on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendatiom for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: 2001 Update. Arthritis Rheum2001;44(7):1496-1503.

452

OSTEOPOROSIS AKIBAT GLUKOKORTIKOID

B.P. Putra Suryana

PENDAHULUAN

Glukokortikoid dipakai secara luas sebagai anti-radang maupun imunosupresan untuk berbagai penyakit autoimun dan alergi seperti artritis reumatoid, lupus, asma bronkial dan lain-lain. Pada kondisi radang kronis, pemakaian glukokortikoid sering diberikan dalam jangka waktu yang lama dengan dosis yang bervariasi. Pemakaian glukokortikoid bermanfaat menekan proses radang dan proses autoimun, dan telah menyelamatkan hidup banyak pasien dengan kegawatdaruratan. Akan tetapi, berbagai efek samping glukokortikoid juga dapat timbul, terutama pada penggunaan dosis yang tinggi dan pemberikan dalam waktu yang lama. Salah satu efek samping akibat glukokortikoid adalah osteoporosis dan peningkatan risiko patah tulang.

Osteoporosis akibat glukokortikoid mempunyai beberapa karakteristik khusus yang membedakannya dengan osteoporosis post-menopause yaitu kehilangan massa tulang yang cepat pada tahap awal terapi glukokortikoid, disertai dengan peningkatan risiko patah tulang pada periode awal tersebut. Selain itu, glukokortikoid juga menekan pembentukan tulang. Semua hal tersebut menyebabkan terjadi penurunan massa tulang dan peningkatan risiko patah tulang yang cepat setelah terapi glukokortikoid dimulai, sehingga perlu perhatian khusus pada pasien yang mendapat terapi glukokortikoid.

DEFINISI

Osteoporosis akibat glukokortikoid disebut dengan *glucocorticoid-induced osteoporosis* (GIOP). Terminologi GIOP saat ini lebih sering dipakai dalam berbagai publikasi resmi dibandingkan dengan nama *steroid-induced osteoporosis* atau *corticosteroid-induced osteoporosis*.

GIOP termasuk dalam klasifikasi osteoporosis sekunder yaitu osteoporosis yang terjadi akibat kehilangan massa tulang yang disebabkan oleh gangguan klinis yang jelas dan spesifik. Sedangkan pada osteoporosis primer terjadi kehilangan massa tulang yang disebabkan oleh proses penuaan. Penyebab osteoporosis sekunder sangat banyak seperti gangguan endokrin, gangguan gastrointestinal, penyakit ginjal, kanker dan pengaruh obat-obatan termasuk glukokortikoid.[1]

EPIDEMIOLOGI

Pemakaian glukokortikoid sekitar 1% pada populasi dewasa, dan jumlahnya meningkat pada usia yang lebih tua menjadi sekitar 3% pada usia antara 70 dan 79 tahun.[2] Sepertiganya menggunakan glukokortikoid dengan dosis lebih dari 7,5 mg metil-prednisolon perhari. Lama terapi biasanya jangka pendek, sedangkan 22,1% menggunakan glukokortikoid oral lebih dari 6 bulan, dan 4,3% lebih dari 5 tahun.[3]

Kehilangan massa tulang akibat glukokortikoid paling besar terjadi pada 6 sampai 12 bulan pertama terapi. Kehilangan massa tulang trabekular 20% sampai 30% terjadi pada tahun pertama pemakaian glukokortikoid.[4]

Pemakaian glukokortikoid juga terbukti meningkatkan risiko fraktur, walaupun dengan dosis yang rendah 2,5-7,5 mg perhari, risiko tersebut semakin meningkat dengan meningkatnya dosis perhari dan dosis kumulatif. Peningkatan risiko fraktur tersebut mulai tampak 3-6 bulan pertama setelah terapi dan berkorelasi dengan kehilangan massa tulang yang cepat pada panggul dan tulang belakang.[5]

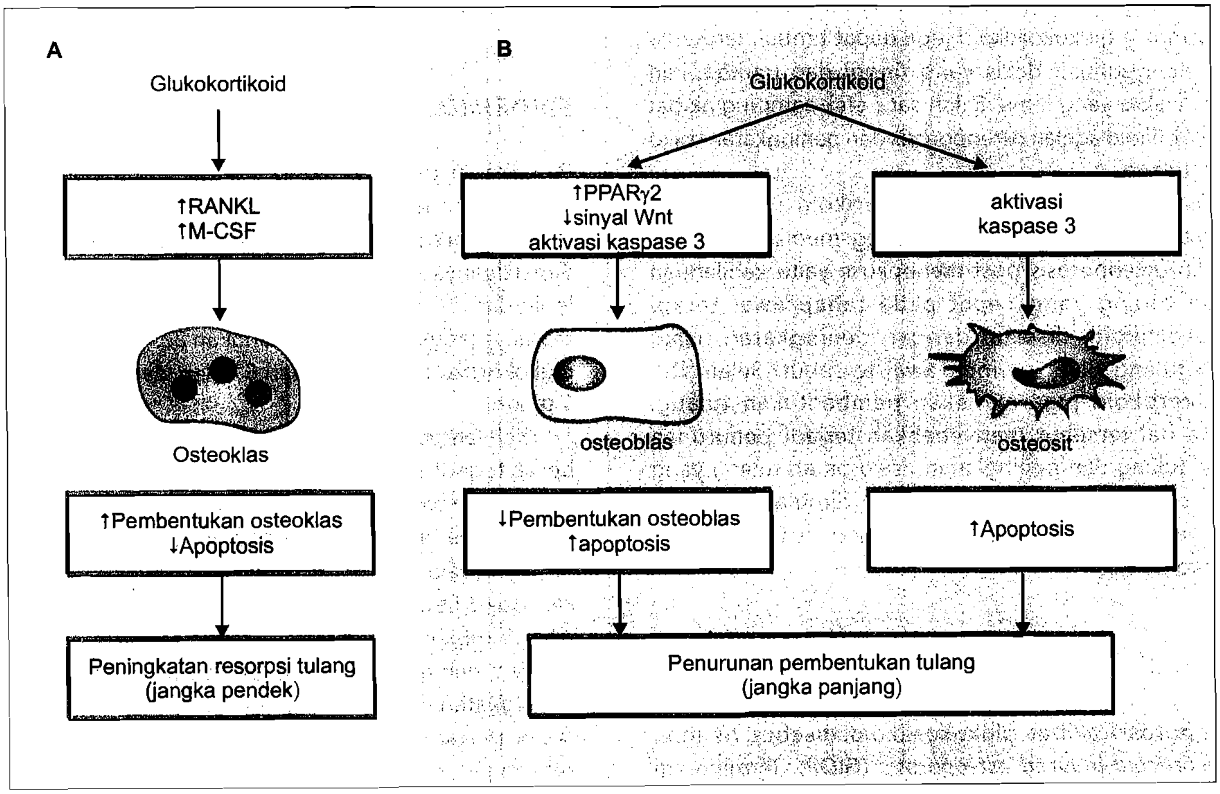
PATOGENESIS

Glukokortikoid mempengaruhi sel-sel tulang secara langsung melalui berbagai mekanisme yaitu stimulasi osteoklastogenesis, menurunkan fungsi dan umur osteoblast, meningkatkan apoptosis osteoblast dan mengganggu pembentukan preosteoblast.[6] Glukokortikoid juga meningkatkan apoptosis osteosit. Osteosit merupakan sel tulang yang paling banyak jumlahnya dan terhubung satu dengan yang lainnya membentuk suatu jaringan komunikasi yang memberikan informasi kepada unit remodeling tulang mengenai lokasi pada tulang yang memerlukan proses remodeling. Apoptosis pada osteosit menyebabkan terputusnya proses signaling tersebut.[7]

Efek glukokortikoid pada tingkat molekular adalah menghambat efek stimulasi dari *insulin-like growth factor 1* pada pembentukan tulang,[8] menghambat *Wnt/beta-catenin signaling* menyebabkan penurunan pembentukan tulang,[9] meningkatkan kadar *receptor activator of nuclear kappa ligand* (RANKL) dari *macro-phage colony-stimulating factor*, menurunkan kadar osteoprotegerin menyebabkan peningkatan osteo-klastogenesis serta peningkatan resorpsi tulang.[10]

GIOP terjadi akibat peningkatan resorpsi tulang yang menyebabkan peningkatan kecepatan remodeling tulang, disertai dengan penurunan pembentukan tulang yang terjadi selama terapi glukokortikoid. Proses tersebut meliputi peningkatan produksi *macrophage stimulating factor* dan *receptor activator of nuclear factor κβ ligand* (RANKL) oleh sel-sel osteoblast, dan *downregulation* osteoprotegerin (OPG) sehingga terjadi peningkatan osteoklastogenesis dan bertambah-panjangnya umur osteoklast. Selain itu juga terbukti bahwa pemakaian glukokortikoid jangka panjang berkaitan dengan menurunnya osteoblastogenesis dan meningkatnya apoptosis osteoblast seperti tercantum pada gambar 1.[5]

Mekanisme lainnya yang juga berperan pada GIOP adalah gangguan pada hormon yang mengatur kalsium dan hormon steroid seks. Absorpsi kalsium menurun akibat pengaruh steroid, disertai dengan penurunan reabsorpsi kalsium pada tubulus ginjal. Selain itu juga terjadi gangguan pada sekresi *hypothalamic gonadotropin-releasing hormone* yang menyebabkan penurunan kadar testosteron dan estradiol serum. Terapi glukokortikoid diduga juga mempengaruhi respon selular dalam *micro-environment* tulang melalui modulasi sitokin yang bekerja lokal untuk mengatur remodeling, faktor tersebut meliputi *interleukin-1*, *tumour necrosis factor* dan *insulin-like growth factor*.[11]


A
Glukokortikoid
↑RANKL
↑M-CSF
Osteoklas
↑Pembentukan osteoklas
↓Apoptosis
Peningkatan resorpsi tulang
(jangka pendek)
B
Glukokortikoid
↑PPARγ2
↓sinyal Wnt
aktivasi kaspase 3
aktivasi
kaspase 3
osteoblas
osteosit
↓Pembentukan osteoblas
↑apoptosis
↑Apoptosis
Penurunan pembentukan tulang
(jangka panjang)

Gambar 1. Efek langsung glukokortikoid terhadap osteoklast dan osteoblast pada osteoporosis akibat glukokortikoid (Dikutip dari Compston, 2010).

Mekanisme glukokortikoid meningkatkan risiko patah tulang belum diketahui dengan jelas. Efek glukokortikoid terhadap risiko patah tulang sebagian tidak tergantung densitas massa tulang (BMD), yang menunjukkan bahwa perubahan komposisi mineral tulang dan matriks berperan pada peningkatan fragilitas tulang. Selain itu, peningkatan risiko jatuh pada pasien dengan glukokortikoid akibat dari kelemahan otot atau kondisi penyakitnya mungkin juga berperan pada peningkatan risiko fraktur tersebut.[5]

DIAGNOSIS

Pasien yang mendapat terapi glukokortikoid jangka lama harus dilakukan wawancara riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik untuk menilai adanya faktor risiko yang relevan. Riwayat menstruasi dan status menopause pada wanita harus ditanyakan secara rinci.

Pengaruh glukokortikoid terhadap *bone mineral density* (BMD) dapat diukur dengan akurat menggunakan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) pada tulang belakang lumbal, tulang femur proksimal dan lengan bawah distal. Perubahan dini penurunan massa tulang akibat glukokortikoid terjadi pada tulang belakang karena lebih banyak tersusun oleh tulang trabekular. Pemeriksaan BMD dengan DXA dianjurkan segera dilakukan pada subjek yang mendapat terapi glukokortikoid.[12]

Pengaruh glukokortikoid pada metabolisme tulang tampak pada perubahan yang nyata pada petanda biokimiawi *turnover* tulang. Petanda pembentukan tulang osteocalcin serum menurun dalam beberapa jam setelah mulai terapi glukokortikoid sampai mencapai 30% dari kadar sebelum terapi. Derajat supresi sangat berkaitan dengan dosis glukokortikoid. Petanda resorpsi tulang meningkat setelah pemberian glukokortikoid dan menurun ke normal dengan penurunan dosis glukokortikoid.[12] Pemeriksaan biokimiawi darah, kadar kalsium, dan kadar 25-hydroxy vitamin D perlu dilakukan pada awal evaluasi.

Parameter biokimiawi pada serum dan urin biasanya normal, petanda resorpsi tulang pada urin mungkin meningkat. Kadar PTH serum mungkin normal atau sedikit meningkat yang menunjukkan adanya hiperparatiroidism sekunder. Alkali fosfatase fraksi tulang dan osteocalcin menurun setelah terapi glukokortikoid dimulai yang menunjukkan supresi aktivitas osteoblast. Ekskresi kalsium dalam urin meningkat karena efek langsung glukokortikoid pada ginjal.[1]

PENATALAKSANAAN

Prinsip penatalaksanaan GIOP adalah menggunakan dosis efektif glukokortikoid yang paling rendah, mengurangi faktor risiko lainnya seperti merokok, menjaga asupan kalsium yang adekuat, mengikuti program latihan fisik untuk mencegah penurunan massa otot dan mengurangi risiko jatuh. Untuk terapi farmakologi, obat-obat yang menjadi pilihan adalah kalsium, vitamin D, kalsitonin, bisfosfonat dan hormon paratiroid (PTH).[12]

Penilaian Risiko Patah Tulang

Faktor risiko patah tulang telah banyak diteliti pada wanita post-menopause tanpa glukokortikoid yaitu umur, jenis kelamin wanita, nilai BMD rendah, riwayat patah tulang sebelumnya, riwayat keluarga dengan patah tulang panggul, merokok, mengkonsumsi alkohol,jatuh dan artritis reumatoid. Terapi glukokortikoid juga merupakan faktor risiko patah tulang, dan telah dimasukkan dalam *FRAX fracture prediction algorithm* yang diterbitkan oleh *WHO Collaborating Centre for Bone Metabolic Disease, Sheffield, UK.* [5]

Terapi Farmakologi

Beberapa obat telah diteliti untuk pencegahan dan terapi GIOP, efikasi obat-obat tersebut ternyata lebih rendah dibandingkan pada osteoporosis *post*-menopause. Reduksi risiko patah tulang pada GIOP dengan terapi tersebut belum diteliti. Saat ini obat yang direkomendasi secara resmi untuk terapi GIOP adalah alendronate, etidronate, risedronate, zoledronate dan teriparatide.[5]

Bisfosfonat. Bisfosfonat adalah obat yang paling banyak dievaluasi untuk terapi GIOP, dan dianggap sebagai pilihan lini pertama. Alendronate, risedronate, etidronate dan zoledronate telah menjadi pilihan utama untuk pasien yang mendapat terapi glukokortikoid. Mekanisme kerja bisfosfonat mengurangi pengaruh glukokortikoid terhadap tulang belum diketahui dengan pasti. Penghambatan resorpsi tulang yang menyebabkan penurunan kecepatan remodeling tulang (pada tahap awal terapi glukokortikoid) diduga berperan pada efek terapeutiknya, akan tetapi pengaruhnya pada pembentukan tulang belum jelas. Semua bisfosfonat pada pasien GIOP mampu menekan proseskehilangan massa tulang pada tulang belakang dan femur proksimal, dan pada analisis subgroup, etidronate, alendronate dan risedronate juga mampu menurunkan risiko patah tulang belakang. Dosis dan cara pemberian bisfosfonat pada GIOP tercantum pada tabel 1.[5]

Pemberian injeksi bolus ibandronate setiap 3 bulan selama 2 tahun pada pasien dengan GIOP menunjukkan peningkatan nilai BMD 11,9% pada tulang belakang, 4,7% pada tulang femur proksimal, dan 15,5% pada kalkaneus. Peningkatan nilai BMD tersebut berbeda secara bermakna dibandingkan dengan pasien yang mendapat alfacalcidol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ibandronate potensial untuk terapi GIOP.[13]

Tabel 1. Pilihan Terapi Farmakologis untuk Osteoporosis Akibat Glukokortikoid (Dikutip dari Compston, 2010)

Intervensi	Regimen dosis	Cara pemberian
Alendronate	5 atau 10 mg setiap hari 70 mg seminggu sekali*	Oral
Etidronate	400 mg setiap hari selama 2 minggu setiap 3 bulan	Oral
Risedronate	5 mg setiap hari 35 mg seminggu sekali*	Oral
Zoledronate	5 mg setahun sekali	Infus intravena
Teriparatide	20 µg setiap hari	Injeksi subkutan

* Hanya dosis harian yang direkomendasikan untuk osteoporosis akibat glukokortikoid

Hormon Paratiroid. Pemberian hormon paratiroid secara intermiten menghasilkan efek anabolik pada tulang melalui stimulasi pembentukan tulang pada tingkat jaringan dan selular, menjadi dasar rasional pemakaiannya pada GIOP. Pengaruh teriparatide (*human recombinant PTH amino acid 1-34*) dosis 40 µg perhari pada wanita post-menopause yang mendapat prednison oral dan terapi sulih hormon menunjukkan peningkatan bermakna pada BMD tulang belakang setelah terapi selama 1 tahun, dan tetap bertahan selama 1 tahun setelah terapi dihentikan. Sedikit peningkatan juga terjadi pada BMD panggul setelah terapi 1 tahun, tetap berlanjut setelah terapi dihentikan kemudian menjadi bermakna setelah 2 tahun.[14,15] Teriparatide menjadi pilihan terapi untuk GIOP pada pasien yang tidak dapat mengkonsumsi bisfosfonat, tetapi karena biaya terapi yang lebih mahal menjadikannya sebagai pilihan terapi lini kedua.[5]

Calcitriol. Pemberian calcitriol bersama dengan alfacalcidol memberikan efek yang bermanfaat pada nilai BMD tulang belakang, tetapi efek pada nilai BMD panggul tidak bermakna dan penurunan risiko patah tulang belakang belum diketahui. Sampai saat ini masih lemah alasan untuk pemberian alfacalcidol dan calcitriol pada GIOP.[5]

Kalsium dan Vitamin D. Beberapa penelitian menunjukkan efek yang menguntungkan dari suplementasi kalsium dan atau vitamin D pada pasien dengan GIOP. Kalsium dan vitamin D diberikan secara rutin pada sebagian besar uji klinis pada GIOP, dan merupakan terapi tambahan untuk GIOP.[5] Sebuah meta-analisis menyimpulkan bahwa pemberian kalsium dan vitamin D lebih efektif dibandingkan dengan pemberian kalsium saja atau tanpa terapi pada GIOP, dengan perbedaan nilai BMD tulang belakang lumbal 3,2% dibandingkan dengan kontrol.[16] Pemberian kalsium 1000 mg perhari dan vitamin D_3 500 IU perhari mampu meningkatkan nilai BMD tulang belakang 0,72% pertahun dibandingkan dengan penurunan nilai BMD 2% pertahun pada kelompok plasebo.[17]

Terapi Farmakologi Lainnya. Beberapa terapi farmakologi lainnya telah dievaluasi pada GIOP seperti calcitonin, estrogen dan sodium fluoride, tetapi belum terdapat bukti yang kuat dan meyakinkan untuk merekomendasikan obat tersebut untuk terapi GIOP.[5] Calcitonin dapat meningkatkan BMD pada tulang belakang sekitar 3% pada tahun pertama terapi, tetapi tidak ada efek pada tulang pada panggul atau pada risiko patah tulang.[18]

Obat terbaru yang telah dipakai pada terapi osteoporosis adalah denozumab, suatu *fully human monoclonal antibody* terhadap RANKL. Denosumab diberikan dengan dosis 60 mg setiap 6 bulan subkutan, telah mendapat persetujuan untuk terapi osteoporosis post-menopause. Obat tersebut saat ini sedang dalam uji klinis untuk pasien laki-laki dan perempuan dengan artritis reumatoid. Data menunjukkan nilai BMD pada tulang belakang mengalami peningkatan yang sebelumnya tidak dipengaruhi oleh terapi bisfosfonat dan glukokortikoid.[19]

Panduan Klinis

Berbagai panduan untuk tatalaksana GIOP telah diterbitkan. Sebagian besar panduan tersebut menyatakan untuk individu yang mengkonsumsi glukokortikoid secara terus menerus selama 3-6 bulan dengan dosis 5-7,5 mg perhari harus mendapatkan perhatian terhadap kemungkinan GIOP. Batas untuk terapi pencegahan sekunder untuk GIOP didasarkan pada *T-score* dari pemeriksaan BMD, dimana nilai batas tersebut lebih tinggi dibandingkan untuk osteoporosis post-menopause seperti yang tercantum pada tabel 2.[5]

KOMPLIKASI

Patah tulang lebih sering terjadi pada pasien dengan terapi glukokortikoid, sekitar 20% pasien laki-laki usia lanjut dan wanita post-menopause mengalami patah tulang belakang dalam tahun pertama terapi glukokortikoid. Penelitian lain menunjukkan prevalensi patah tulang belakang asimtomatik 37% pada wanita post-menopause yang mendapat glukokortikoid jangka panjang, prevalensi tersebut semakin meningkat dengan bertambahnya usia.[20]

Terdapat peningkatan risiko patah tulang pada pemakai glukokortikoid dengan risiko relatif (RR) 1,91 untuk semua jenis patah tulang, 2,01 untuk patah tulang panggul, 2,86 untuk patah tulang belakang, dan 1,13 untuk patah tulang lengan bawah.[21]

Tabel 2. Panduan Klinis Tatalaksana Osteoporosis Akibat Glukokortikoid (Dikutip dari Compston 2010)

	American College of Rheumatology	*UK Royal College of Physician*
Dosis glukokortikoid	$\geq$ 5 mg per hari selama $\geq$ 3 bulan	Semua dosis selama $\geq$ 3 bulan
Kriteria untuk pencegahan primer	Semua pasien	Usia $\geq$ 65 tahun atau riwayat patah tulang akibat trauma minimal (*fragility fracture*)
Indikasi untuk pencegahan sekunder	BMD *T-score* < -1	BMD *T-score* < -1,5
Suplementasi kalsium dan vitamin D	Semua pasien	Pasien dengan asupan kalsium rendah dan/atau insufisiensi vitamin D

BMD : *bone mineral density*

Risiko patah tulang berkaitan dengan dosis dan durasi terapi glukokortikoid, umur, indeks massa tubuh, dan jenis kelamin wanita. Risiko patah tulang tersebut meningkat sejalan dengan meningkatnya dosis kumulatif glukokortikoid, pasien yang mendapat dosis minimal 30 mg/hari dan dosis kumulatif lebih dari 5 g akan memiliki RR patah tulang osteoporotik sampai dengan 3,63.[22]

PENCEGAHAN

Pencegahan primer terhadap GIOP dilakukan saat terapi glukokortikoid dimulai sampai dengan waktu 3 bulan. Segera setelah terapi glukokortikoid dimulai dianjurkan untuk melakukan tindakan pencegahan meliputi berhenti merokok, latihan fisik, asupan kalsium antara 1000 sampai 1500 mg perhari, dan asupan vitamin D 800 sampai 1000 IU per hari.[23]

Hasil meta-analisis dari *The Cochrane Database* menunjukkan bahwa pemberian kalsium dan vitamin D selama 2 tahun pada pasien yang mendapat terapi glukokortikoid mempunyai perbedaan bermakna pada BMD tulang belakang lumbal lebih tinggi 2,6% dibandingkan dengan kelompok kontrol.[24] Pemberian kalsium dan vitamin D juga aman dan murah sehingga dianjurkan mengkonsumsi kalsium dan vitamin D untuk setiap pasien yang mendapat terapi glukokortikoid.[23]

Rekomendasi oleh *American College of Rheumatology* (ACR) dan *United Kingdom* (UK) *guidelines* menyatakan bahwa bisfosfonat efektif untuk pencegahan dan terapi kehilangan massa tulang pada pasien yang mendapat terapi glukokortikoid. Untuk wanita pre-menopause, wanita post-menopause dengan terapi sulih estrogen, dan laki-laki, ACR merekomendasi risedronate 5 mg perhari atau alendronate 5 mg perhari, sedangkan untuk wanita post-menopause yang tidak mendapat estrogen dianjurkan risedronate 5 mg perhari atau alendronate 10 mg per hari (Tabel 2).[23]

REFERENSI

1. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2002;77:453-468.
2. Ettinger B, Chidambaran P, Pressman A. Prevalence and determinants of osteoporosis drug prescription among patients with high exposure to glucocorticoid drugs. Am J Manag Care 2001;7:597-605.
3. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, *et al.* Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM 2000;93:105-111.
4. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5681-5685.
5. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. J Nat Rev Rheumatol 2010;6:82-88.
6. Yao W, Cheng Z, Busse C, Pham A, Nakamura MC, Lane NE. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. Arthritis Rheum 2008;58:1674-1686.
7. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 1999;14:1061-1066.
8. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspective on glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone 2004;34:593-598.
9. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteeoblast. Biochem Biophys Res Commun 2005;329:177-181.
10. Deal C. Potential new drug targets for osteoporosis. Nat Clin Pract Rheumatol 2009;5:20-27.
11. Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology 2002;41:1088-1094.
12. Sambrook PN. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). Rheumatology,4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier,2008:1969-1975.
13. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology 2003;42:743-749.
14. Lane NE, *et al.* Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest 1998;102:1627-1633.
15. Lane NE, *et al.* Bone mass continue to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized

controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2000;15:944-951.
16. Amin S, La Valley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced: a meta-analytic approach. Arthritis Rheum 1999;42:1740-1751.
17. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1996;125:961-968.
18. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, *et al.* Meta-analyses on therapies for postmenopausal osteoporosis. VI:Meta-analyses of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002;23:540-551.
19. Dore RK. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2010;77:529-536.
20. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2007;19:370-375.
21. van Staa TP, Leufkene HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporosis Int 2002;13:777-787.
22. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, *et al.* Fracture risk with intermittent high dose oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2007;56:208-214.
23. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, *et al* : Denosumab RA Study Group. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonate. Ann Rheum Dis 2010;69:872-875.
24. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000952.

453

OSTEOPOROSIS PADA LAKI-LAKI

B.P. Putra Suryana

PENDAHULUAN

Osteoporosis pada laki-laki (OL) menjadi masalah kesehatan yang semakin penting dengan meningkatnya jumlah populasi usia lanjut. Sebelumnya, OL kurang mendapat perhatian karena laki-laki lebih jarang mengalami osteoporosis dibandingkan dengan perempuan, sehingga banyak kasus OL yang tidak terdiagnosis. Bertambahnya usia pada laki-laki akan diikuti dengan menurunnya *bone mineral density* (BMD) terus menerus setiap tahun, disertai dengan meningkatnya risiko patah tulang. Patah tulang osteoporosis akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Walaupun risiko patah tulang panggul pada laki-laki lebih rendah dibandingkan perempuan yaitu 6% berbanding dengan 17,5%, akan tetapi kematian akibat patah tulang panggul pada laki-laki lebih tinggi yaitu 31% berbanding 17,0% pada perempuan.[1]

Osteoporosis pada laki-laki mempunyai gambaran dan patofisiologi yang agak berbeda dengan osteoporosis pada perempuan *post*-menopause. Masih banyak hal yang belum diketahui mengenai patofisiologinya, sehingga masih terdapat kesenjangan dalam pemahaman patogenesis dengan terapi osteoporosis pada laki-laki.

EPIDEMIOLOGI

Osteoporosis pada umumnya dianggap sebagai penyakit pada perempuan, terutama setelah menopause, tetapi osteoporosis juga sering didapatkan pada laki-laki. Sebanyak 3% sampai 6% laki-laki yang berusia lebih dari 50 tahun menderita osteoporosis, dibandingkan dengan 22% pada perempuan.[2] Satu dari 5 orang laki-laki akan mengalami patah tulang osteoporotik.[3]

PATOGENESIS

Penelitian longitudinal pada laki-laki menggunakan *volumetric bone mineral density* (vBMD) menunjukkan bahwa terjadi kehilangan massa tulang trabekular yang bermakna pada tulang belakang, radius distal dan tibia distal sebelum usia pertengahan pada laki-laki. Kecepatan penurunan vBMD pada tulang radius dan tibia distal mengalami perlambatan pada usia lebih tua, tetapi tidak pada tulang belakang. Sebaliknya, vBMD kortikal relatif tetap stabil sampai usia 65-70 tahun, kemudian terjadi kehilangan tulang kortikal pada usia selanjutnya. Hal yang serupa juga terjadi pada perempuan, yang menunjukkan bahwa pada kedua jenis kelamin, kehilangan massa tulang trabekular mulai terjadi pada usia dewasa muda, kemudian kehilangan massa tulang kortikal mulai terjadi setelah usia pertengahan.[4]

Pola perubahan struktur tulang akibat usia pada perempuan dan laki-laki berbeda. Pada laki-laki, kehilangan massa tulang trabekular terjadi akibat penurunan pembentukan tulang yang menyebabkan penipisan trabekula, tetapi jumlah dan konektivitas trabekula masih tetap. Sedangkan pada perempuan post-menopause, mekanisme utama yang terjadi adalah peningkatan resorpsi tulang yang menyebabkan pengurangan jumlah trabekula yang lebih banyak disertai terputusnya konektivitas trabekula dan terjadi perforasi trabekula.[5]

Hormon seks steroid mempunyai peran yang penting pada OL walaupun tidak terjadi tanda-tanda hipogonadism yang nyata pada laki-laki. Hormon testosteron dan estradiol, keduanya terdapat dalam darah pada laki-laki, dan sebagian besar estradiol (85%) tersebut berasal dari testosteron yang mengalami aromatisasi di jaringan perifer. Kadar *sex hormone binding globulin* (SHBG) meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, yang akan mempengaruhi bioavailabilitas hormon testosteron dan estradiol, sehingga perlu dilakukan pengukuran kadar kedua hormon tersebut pada laki-laki usia lanjut. Nilai BMD, kecepatan kehilangan massa tulang dan insiden patah tulang lebih dipengaruhi oleh kadar estradiol dibandingkan dengan kadar testosteron.[3] Peningkatan *turnover* tulang pada laki-laki usia lanjut dapat ditekan dengan pemberian hormon estradiol, tetapi tidak dengan hormon testosteron.[6] Nilai batas kadar bioavailabilitas estradiol yang menyebabkan terjadinya peningkatan *turnover* tulang dan kehilangan massa tulang pada laki-laki dan perempuan adalah sama, yaitu sekitar 40 pmol/L.[7]

Defisiensi vitamin D (kadar *25-hydroxyvitamin D* kurang dari 20 ng/mL) terjadi pada 26% laki-laki dengan osteoporosis, dan insufisiensi vitamin D (kadar *25-hydroxyvitamin D* antara 20-29 ng/mL) sebanyak 72%.[8] Laki-laki dengan osteoporosis mempunyai kadar *vitamin D-binding protein* (DBP) lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, sedangkan kadar *25-hydroxyvitamin D3* dan *1,25-dihydroxyvitamin D3* bebas dalam plasma lebih rendah dibandingkan dengan kontrol.[9] Pengaruh vitamin D terhadap tulang diduga melalui beberapa mekanisme yaitu menginduksi osteoblastogenesis dan aktivitas osteoblast, mengaktifkan gen onkogenik, mencegah apoptosis osteoblast, dan menghambat adipogensis pada sumsum tulang.[10]

ETIOLOGI DAN KLASIFIKASI

Osteoporosis pada laki-laki merupakan suatu penyakit klasifikasi yang heterogen, karena mekanisme dan penyebab yang multi pel. Beberapa faktor yang berbeda dapat berperan pada terjadinya kehilangan massa tulang pada setiap individu. Oleh karena itu penyebab OL dibedakan menjadi penyebab primer (osteoporosis terkait umur atau idiopatik) dan penyebab sekunder (karena penyakit lain atau obat) (Tabel 1).[3] Sebanyak 85% penyebab osteoporosis sekunder pada laki-laki disebabkan oleh pemakaian glukokortikoid, hipogonadism, dan minum alkohol berlebihan.[11]

DIAGNOSIS

Anamnesis riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik yang lengkap dapat memberikan informasi tentang faktor genetik, nutrisi, lingkungan, sosial, riwayat medis dan obat-obatan yang berperan terhadap penyebab osteoporosi pada laki-laki.

Diagnosis klinis osteoporosis dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu adanya patah tulang osteoporotik dan memakai kriteria densitas tulang menurut *World Health Organization* (WHO). Patah tulang akibat trauma minimal (*fragility fracture*) merupakan karakteristik yang penting pada osteoporosis akibat dari penurunan BMD dan kualitas tulang. Pengukuran standar BMD untuk diagnosis osteoporosis menggunakan metode *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA). WHO mendefinisikan osteoporosis sebagai *T-score* kurang atau sama dengan -2,5 (Tabel 2).[12]

Penilaian risiko patah tulang dapat dilakukan dengan memakai *World Health Organization Fracture Assessment Tool* (FRAX) berdasarkan BMD leher femur dan tidak tergantung jenis kelamin. FRAX dipakai untuk prediksi risiko patah tulang absolut dalam 10 tahun dengan atau tanpa nilai BMD, dan memasukkan faktor risiko klinis utama yaitu riwayat patah tulang sebelumnya, riwayat patah

Tabel 1. Penyebab Osteoporosis Primer dan Sekunder pada Laki-Laki (Dikutip dari Khosla,2008)

Osteoporosis Primer	
Osteoporosis usia lanjut	Alkoholism
Osteoporosis idiopatik	Glukokortikoid (endogen dan eksogen)
	Hipogonadism
	Hiperparatiroidism
	Penyakit gastrointestinal (sindrom malabsorpsi, *inflammatory bowel disease, primary biliary cirrhosis, gastrectomy*)
	Hiperkalsiuria
	Penyakit paru obstruktif kronik
	Osteoporosis post-transplantasi
	Penyakit neuro-muskuler
	Penyakit sistemik (artritis reumatoid, multipel myeloma, mastositosis, penyakit keganasan)
	Obat (glukokortikoid, antikonvulsan, hormon tiroid, kemoterapi)
	Merokok
	Aktivitas fisik minimal atau imobilisasi lama

Tabel 2. Kategori Diagnosis untuk BMD Menurut WHO

Kategori diagnosis	Kriteria
BMD normal	*T score* ≥ -1,0
Massa tulang rendah (osteopenia)	*T score* antara -1,0 dan -2,5
Osteoporosis	*T score* ≤ -2,5
Osteoporosis berat	*T score* ≤ -2,5 dengan satu atau lebih patah tulang akibat trauma minimal (*fragility fracture*)

Menurut WHO kriteria diagnosis ini pada awalnya dibuat untuk wanita post-menopause, juga berlaku untuk laki-laki.

tulang panggul pada orang tua, merokok, pemakaian glukokortikoid, artritis reumatoid, penyebab osteoporosis sekunder lainnya, dan konsumsi alkohol. *National Osteeoporosis Foundation* (NOF) merekomendasikan terapi untuk laki-laki dan perempuan bila probabilitas patah tulang panggul dalam 10 tahun 3% atau lebih, atau probabilitas patah tulang osteoporotik pada semua tulang 20% atau lebih.[3]

Pemeriksaan lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui adanya penyebab sekunder bila *z-score* kurang dari -2 pada pemeriksaan BMD. Pemeriksaan laboratorium rutin meliputi adalah pemeriksaan kalsium serum, kreatinin serum, tes fungsi hati, kadar tirotropin, dan darah lengkap. Bila terdapat indikasi klinis, dilakukan juga pemeriksaaan elektroforesis protein dan protein Bence Jones dalam urin (untuk gamopati monoklonal), antibodi *anti-tissue tranglutaminase* (untuk *celiac sprue*), kortisol atau kalsium urin 24 jam, dan antibodi *human immunodeficiency virus*. Pemeriksaan kadar testosteron total direkomendasikan pada semua laki-laki dengan osteoporosis.[13] Pemeriksaan kadar *25-hydroxyvitamin D* dipertimbangkan pada kelompok pasien yang mempunyai predisposisi terhadap defisiensi vitamin D seperti adanya malabsorpsi, pigmen kulit gelap, atau obesitas.[7]

PENATALAKSANAAN

Terapi Nonfarmakologi

Latihan fisik teratur (*weight-bearing exercise*), menghentikan merokok dan alkohol perlu dianjurkan kepada pasien sebagai bagian dari terapi OL. Latihan fisik yang teratur mampu menurunkan risiko jatuh sampai 25%, tetapi belum ada bukti terhadap pencegahan terjadinya patah tulang.[1]

Terapi Farmakologi

Informasi farmakologi tentang obat-obat pada OL lebih terbatas dibandingkan dengan pada osteoporosis post-menopause. Secara umum sebagian besar obat tersebut menunjukkan efikasi yang sama dalam hal meningkatkan BMD dan menurunkan risiko patah tulang pada OL maupun pada osteoporosis post-menopause. Sampai saat ini bisfosfonat masih menjadi pilihan terapi utama untuk osteoporosis pada laki-laki disamping obat-obat antiosteoporosis lainnya.

- Kalsium dan Vitamin D

  Kalsium dan vitamin D direkomendasikan pada penderita osteoporosis untuk mempertahankan BMD, walaupun beberapa data tentang manfaatnya masih ada yang tidak konsisten. Sebuah penelitian *sytematic review* yang melibatkan 64.000 orang partisipan yang mendapat kalsium minimal 1200 mg perhari atau kalsium dengan vitamin D minimal 800 IU perhari dapat menurunkan patah tulang osteoporotik 12% pada laki-laki dan perempuan berusia 50 tahun atau lebih.[14] Pemberian kolekalsiferol direkomendasikan dengan dosis 800-2000 IU perhari untuk menjaga kadar *25-hydroxyvitamin D* minimal 30 ng/mL, dan asupan kalsium pada laki-laki dengan osteoporosis 1200-1500 mg perhari.[13]

- Bisfosfonat

  Obat golongan bisfosfonat seperti *alendronate*, *risedronate*, dan *zoledronate* mepunyai efek yang baik pada BMD dan risiko patah tulang belakang. Bisfosfonat menunjukkan efikasi yang sama dalam meningkatkan BMD pada perempuan dan laki-laki dengan kadar testosteron normal atau rendah, sehingga terapi hormon androgen pada laki-laki tidak tergantung terapi bisfosfonat.[7] *Alendronate* dan *risedronate* pada OL efektif dalam meningkatkan BMD dan menurunkan terjadinya patah tulang belakang.[15] Terapi *alendronate* 10 mg perhari selama 2 tahun dapat meningkatkan BMD pada tulang belakang dan tulang panggul, dan menekan insiden patah tulang belakang radiografik dalam 2 tahun pada laki-laki dengan osteoporosis.[16] Terapi *risedronate* dengan dosis 5 mg perhari selama 1 tahun dapat meningkatkan BMD pada tulang belakang dan tulang panggul, dan menurunkan risiko patah tulang belakang radiografik.[17] Terapi *risedronate* pada laki-laki *post-strokee* dengan osteoporosis dapat menurunkan risiko patah tulang panggul. Selain itu, bisfosfonat juga efektif pada OL dengan penyebab sekunder seperti akibat glukokortikoid, imobilisasi dan penyakit inflamasi artritis reumatoid.[15]

  Laki-laki dengan karsinoma prostat yang mendapat terapi anti-androgen akan mengalami kehilangan massa tulang dan peningkatan risiko patah tulang. Terapi dengan bisfosfonat pada pasien tersebut dapat memberikan perlindungan terhadap terjadinya osteoporosis.[15]

- Hormon Paratiroid

  Hormon paratiroid (*teriparatide*) efektif meningkatkan BMD pada laki-laki dengan osteoporosis primer, juga menurunkan terjadinya patah tulang belakang. Namun belum ada bukti terhadap risiko patah tulang non-vertebra. Terapi hormon paratiroid bersamaan dengan bisfosfonat akan mengurangi efek hormon paratiroid, baik pada perempuan maupun laki-laki.[15] *Teriparatide* saat ini adalah satu-satunya obat anabolik yang disetujui untuk terapi osteoporosis pada laki-laki.[11]

  Penelitian pada 23 orang laki-laki dengan osteoporosis idiopatik berusia 30-69 tahun mendapatkan terapi *teriparatide* dengan dosis 400 IU (25 ug) injeksi subkutan perhari 18 bulan dibandingkan dengan plasebo menunjukkan bahwa telah terjadi peningkatan BMD yang bermakna pada tulang belakang pada bulan ke-6, sedangkan pada tulang panggul baru terjadi peningkatan BMD yang bermakna pada bulan ke-18.[18]

- Hormon Seks

  Hipogonadism menyebabkan peningkatan kehilangan massa tulang dan patah tulang. Terapi testosterone pada laki-laki dengan hipogonadism memberi efek positif pada massa tulang. Peningkatan massa tulang dengan terapi testosterone paling nyata terjadi dalam masa yang singkat (sampai dengan 24 bulan). Efek positif lain dari terapi testosterone adalah peningkatan kekuatan dan massa otot yang dapat mengurangi risiko terjatuh, meningkatkan kualitas tulang, dan mengurangi risiko patah tulang.[15]

  Estrogen juga mempunyai peran yang penting dalam metabolisme tulang pada laki-laki, hal tersebut menjadi dasar rasional untuk penggunaan estrogen atau *selective estrogen receptor modulator* (SERM) untuk terapi OL. *Raloxifene* saat ini belum disetujui untuk terapi OL, namun hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian *raloxifene* mampu menurunkan turnover tulang dan meningkatkan nilai BMD pada laki-laki yang mendapat terapi supresi gonad pada karsinoma prostat.[19]

- Terapi Lainnya

  Obat antiosteoporosis lainnya seperti strontium ranelate, kalsitonin, diuretik tiazid juga dipakai pada terapi OL, namun belum banyak data yang ada tentang pengaruhnya terhadap massa tulang dan risiko patah tulang. Saat ini sedang dievaluasi tentang pemberian *denosumab* (*a fully monoclonal antibody*) yang merupakan antibodi terhadap *receptor activator of nuclear factor κβ ligand* (RANKL) pada OL. Sebuah penelitian multisenter pada laki-laki dengan karsinoma prostat yang mendapat terapi anti-androgen diberikan *denosumab* 60 mg subkutan setiap 6 bulan. Setelah terapi selama 24 bulan terjadi peningkatan BMD yang bermakna pada tulang belakang, tulang panggul total, leher femur, dan radius distal dibandingkan dengan kelompok plasebo. Setelah terapi 36 bulan terjadi penurunan insiden patah tulang belakang yang baru sebesar 62% dibandingkan dengan kelompok plasebo.[20]

KOMPLIKASI

Sebesar 39% dari seluruh insiden patah tulang di seluruh dunia setiap tahun adalah laki-laki, dimana 30% merupakan patah tulang panggul, 20% pada lengan bawah, 42% pada tulang belakang, dan 2,5% pada humerus.[21] Sedang-kan untuk seluruh patah tulang panggul saja, sebesar 30% penderitanya adalah laki-laki, dan mortalitas setelah terjadinya patah tulang panggul pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan pada perempuan.[3]

Sebagian besar patah tulang belakang (70 sampai 85%) tidak menyebabkan rasa nyeri, tetapi berkaitan dengan terjadinya pemendekan tinggi badan, penurunan kualitas hidup, gangguan pernafasan, meningkatkan angka kematian, dan meningkatkan risiko terjadinya patah tulang panggul atau patah tulang lainnya.[22]

PENCEGAHAN

Modifikasi gaya hidup dan latihan fisik penting dilakukan sebagai tindakan pencegahan terhadap osteoporosis dan patah tulang. Modifikasi gaya hidup seperti berhenti merokok, mengurangi konsumsi alkohol dan konsumsi kalsium dan vitamin D yang adekuat sebaiknya dianjurkan kepada semua pasien. Untuk laki-laki usia lanjut yang sehat dianjurkan untuk melakukan latihan fisik meliputi latihan intensif dengan tahanan progresif dan latihan *weight-bearing*. Kedua latihan fisik tersebut dapat meningkatkan nilai BMD, namun belum ada data tentang pengaruhnya terhadap patah tulang. Latihan fisik dapat menurunkan risiko terjatuh, yang mungkin juga berperan terhadap menurunkan risiko patah tulang.[13]

Untuk skrining dini osteoporosis dan penilaian risiko patah tulang, menurut *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), pemeriksaan BMD direkomendasikan pada laki-laki berusia 70 tahun atau lebih.[23]

REFERENSI

1. Campion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. Amrican Family Physician 2003;67:1521-1524.

2. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam study. Bone 2004;34:195-202.
3. Khosla S. Update in male osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(1):3-10.
4. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. J Bone Miner Res 2008;23:205-214.
5. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. Clin Orthop Relat Res 1987;215:260-271.
6. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone formation and resorption in normal elderly men. J Clin Invest 2000;106:1553-1560.
7. Sutton RAL, Dian L, Guy P. Osteoporosis in men: an underrecognized and undertreated problem. BC Medical Journal 2011;53(10):535-540.
8. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, et al. Vitamin D deficiency in older men. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1214-1222.
9. Al-Oanzi ZH, Tuck SP, Raj N, Harrop JS, et al. Assessment of vitamin D status in male osteporosis. Clinical Chemistry 2006;52(2):248-254.
10. Duque G, El Abdaimi K, Henderson JE, et al. Vitamin D inhibits Fas ligand-induced apoptosis in human osteoblast by regulating components of both the mitochondrial and Fas-related pathways. Bone 2004;35:57-64.
11. Gagnon C, Li V, Ebeling PR. Osteoporosis in men: its pathophysiology and the role of teriparatide in its treatment. Clinical Intervention in Aging 2008;3(4):635-645.
12. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008;148:680-684.
13. Ebeling PR. Osteoporosis in men. N Eng J Med 2008;358:1474-1482.
14. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fracture and bone loss in people age 50 years and older: a meta analyisis. Lancet 2007;370:657-666.
15. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. Endocrine Reviews 2008;29(4):441-464.
16. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Eng J Med 2000;343:604-610.
17. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. Rheumatol Int 2006;26:427-432.
18. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3069-3076.
19. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3841-3846.
20. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Eng J Med 2009;361:745-755.
21. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2006;17:1726-1733.
22. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton IJ III. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. Bone 1994;15:551-555.
23. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RS. International Society for Clinical Densitometry. Official position of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom 2004;7:1-6.

454

OSTEOPOROSIS AKIBAT INFLAMASI

Bambang Setiyohadi

PENDAHULUAN

Tulang adalah organ yang dinamis yang selalu diperbarui walaupun umurnya sudah tua. Mekanisme pembaruan tulang disebut proses remodeling tulang yang terdiri dari proses resorpsi, formasi dan diakhiri dengan mineralisasi tulang. Proses resorpsi tulang merupakan proses penyerapan jaringan tulang yang dianggap sudah rusak yang dilakukan oleh osteoklas yang akan dilanjutkan oleh proses formasi tulang oleh osteoblas yang menghasilkan matriks tulang yang belum termineralisasi, sehingga masih diperlukan proses selanjutnya yaitu mineralisasi tulang agar jaringan tulang yang baru menjadi kuat dan keras.

Inflamasi merupakan salah satu faktor risiko osteoporosis, karena berbagai sitokin pro-inflamasi dapat meningkatkan osteoklastogenesis. Salah satu penyakit inflamasi yang merupakan faktor risiko osteoporosis dan juga faktor risiko fraktur osteoporotik adalah Artritis Reumatoid. Penyakit inflamasi lain juga dapat meningkatkan risiko osteoporosis walaupun tidak sekuat Artritis Reumatoid. Peningkatan risiko osteoporosis pada penyakit inflamasinya tidak hanya akibat inflamasinya, tetapi dapat juga akibat terapi steroid yang digunakan untuk mengatasi inflamasi tersebut.

MEMBRAN SINOVIAL (SINOVIUM)

Hubungan antara satu tulang dengan tulang lainnya disebut sendi. Sendi yang memiliki lingkup gerak yang luas karena diantara tulang yang berhubungan terdapat ruang yang disebut kavum sinovial yang berisi cairan sendi (cairan sinovial) disebut sendi sinovial (diartrosis). Ujung-ujung tulang yang membentuk sendi sinovial dilapisi oleh rawan sendi (kartilago) dan seluruh sendi dibungkus oleh kapsul sendi yang bagian dalamnya dilapisi oleh membran sinovial.

Membran sinovial tersusun atas 1-3 lapis sel-sel sinoviosit dan tidak memiliki membran basal yang memisahkan sinovium dengan jaringan subintima. Sinovium melapisi semua struktur intrakapsular kecuali bagian yang tertutup rawan sendi. Ada 2 tipe sinoviosit, yaitu sinoviosit tipe A, yang merupakan derivat makrofag; dan sinoviosit tipe B yang merupakan *fibroblast-like mesenchymal* (sel-sel jaringan ikat). Sel lain yang juga terdapat di dalam sinovium adalah sel dendritik yang berperan sebagai *antigen presenting cells* (APC) pada berbagai respons imun di dalam sendi. Sel sinoviosit terletak pada jaringan stroma sinovium yang tersusun atas serat-serat kolagen dan proteoglikan yang menyambung ke jaringan subintima tanpa dibatasi oleh membran basal. Subintima merupakan jaringan ikat longgar yang mengandung banyak kapiler pembuluh darah dan pembuluh limfa. Di dalamnya juga terdapat persarafan, sehingga dapat merasakan nyeri bila terdapat inflamasi sendi.ien bagi rawan sendi.

Membran sinovial berfungsi untuk memproduksi cairan sendi dan nutrisi bagi rawan sendi. Cairan sinovial ditemukan dalam jumlah yang sedikit yang melapisi permukaan sinovium dan rawan sendi normal. Cairan tersebut jernih, kental dan mengandung sedikit lekosit (<100/ml). Cairan sinovial meruipakan ultrafiltrat darah yang mengandung asam hialuronat. Asam hialuronat disintesis oleh sinoviosit B dan berfungsi menjaga viskositas cairan sinovial dan berperan sebagai lubrikan sendi. Cairan sinovial berperan pada pertukaran molekul dan nutrisi antara jaringan sendi dengan plasma darah.

INTERAKSI OSTEOPROTEGRIN (OPG), RANKL DAN RANK.

Osteoblas sangat berperan pada maturasi osteoklas karena mengekspresikan reseptor estrogen dan reseptor vitamin D_3, berbagai sitokin, seperti *colony stimulating factor 1*(CSF-1) atau *macrophage-colony stimulating* factor (M-CSF), *reseptor activator nuklear factor κB ligand* (RANKL) dan *osteoprotegrin* (OPG). RANKL berperan pada maturasi prekursor osteoklas karena prekursor osteoklas memiliki reseptor RANK pada permukaannya. Sedangkan efek RANKL akan dihambat oleh OPG. Rangsangan CSF-1, akan merubah sel-sel prekursor osteoklas menjadi sel-sel monositik yang mengekspresikan reseptor RANK. Selanjutnya, dengan adanya RANK ligand (RANKL), sel ini akan berdiferensiasi menjadi osteoklas yang berbeda dari makrofag karena mengekspresikan beribu-ribu reseptor RANK.

Pada prekursor osteoklas, RANK akan mengaktifkan *nuklear factor κB* (NF-κB) melalui *TNF receptor associated family* (TRAF). Ada 3 TRAF yang beerperan pada aktivasi NF-κB oleh RANK, yaitu, TRAF2, TRAF5 dan TRAF6, tetapi yang paling berperan adalah TRAF6. Selain itu, RANK juga mengaktifasi *c-jun N-terminal kinase* (JNK). Ekspresi berlebih RANK yang berlebihan pada kultur jaringan, diketahui akan mengaktifkan NF-κB dan JNK dan mengakibatkan peningkatan maturasi osteoklas.

OPG adalah anggota superfamili reseptor TNF yang tidak memiliki domain transmembran sehingga akan disekresikan kedalam sirkulasi. Ekspresi OPG akan menghambat resorpsi tulang yang fisiologik maupun patologik. Ligand OPG hanya 2, yaitu RANKL dan TRAIL. Perlekatanan OPG pada RANKL akan menghambat perlekatan RANKL terhadap RANK di permukaan progenitor osteoklas, sehingga akan menghambat maturasi osteoklas dan resorpsi tulang. OPG juga menghambat formasi osteoklas yang diinduksi oleh hormon osteotropik dan sitokin,seperti $1,25(OH)_2D_3$, PTH, PGE_2, IL-1 dam IL-11. Ekspresi OPG di sel stromal dan osteoblas akan ditingkatkan oleh TGFβ, hal ini mungkin yang menerangkan mekanisme penghambatan resorpsi tulang oleh TGFβ. RANKL merupakan protein membran tipe II yang diekspresikan oleh sel-sel seri osteogenik termasuk osteoblas yang matur. Dengan pengaruh M-CSF, RANKL akan merangsang maturasi osteoklas dan akibatnya, proses resorpsi tulang meningkat. $1,25(OH)_2D_3$, PTH, PGE_2, IL-1β, TNF-α, IL-11, IL-6 dan FGF ternyata dapat meningkatkan kadar mRNA RANKL. RANK adalah protein transmembran tipe I, yang merupakan anggota superfamili TNFR dan satu-satunya reseptor untuk RANKL. RANK diekspresikan pada permukaan osteoklas dan berperan pada diferensiasi osteoklas dari sel progenitor hematopoetik dan aktifasi osteoklas yang matur. Overekspresi RANK pada fibroblas embrio manusia menginduksi aktifasi ligand independen NF-κB dan berhubungan dengan peningkatan diferensiasi dan maturasi osteoklas yang independen terhadap RANKL.

SITOKIN

Sebagai respons terhadap mikroba, makrofag dan sel sistem imun lainnya dapat menghasilkan protein yang disebut **sitokin** yang akan menjadi perantara berbagai reaksi selular pada sistem imun. Sitokin merupakan protein yang larut yang menjadi perantara dan komunikasi diantara leukosit atau antara leukosit dengan sel lain.

Beberapa sitokin disebut **interleukin** yang awalnya diduga dihasilkan oleh leukosit dan beraksi terhadap leukosit juga, tetapi belakangan ternyata dapat juga dihasilkan oleh sel lain dan beraksi terhadap sel lain selain leukosit.

Pada umumnya sitokin dihasilkan dalam jumlah yang sedikit sebagai respons terhadap rangsang dari luar, misalnya mikroba, dan memiliki afinitas yang kuat terhadap reseptornya di sel target. Beberapa sitokin bekerja terhadap sel-sel produsennya (**autokrin**) dan beberapa bekerja terhadap sel disekitarnya (**parakrin**).

Tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1) dan kemokin merupakan sitokin utama yang berperan pada pengerahan neutrofil dan monosit ke tempat terjadinya infeksi. Dalam konsentrasi yang tinggi, TNF akan menyebabkan trombosis dan penurunan tekanan darah akibat penurunan kontraktilitas miokard dan dilatasi vaskuler. Pada keadaan **syok septik** akibat infeksi bakteri gram negatif, endotoksin bakteri akan merangsang makrofag untuk memproduksi TNF dalam konsentrasi yang tinggi sehingga timbul penurunan tekanan darah (syok), koagulasi intravaskuklar diseminata (DIC) dan gangguan metabolik.

Pada infeksi virus, makrofag dan sel yang terinfeksi memproduksi **interferon** tipe I (IFN-α, IFN-β) untuk menghambat replikasi virus an penyebaran infeksi ke sel-sel lain disekitarnya. Seperti diketahui, IFN-α juga digunakan untuk pengobatan hepatitis virus kronik.

Sitokin yang berperan pada pembelahan dan diferensiasi stem cells sumsum tulang dan prekursor leukosit disebut ***Colony Stimulating Factor* (CSF)** yang trdiri dari *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF), *Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), dan *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF).

Sekelompok sitokin yang berperan menggerakkan leukosit, baik limfosit, monosit maupun neutrofil (kemotaksis) dari pembuluh darah ke jaringan tertentu disebut kemokin. Kemokin dibagi 4 kelompok tergantung urutan asam amino dan sistein, yaitu CXC(kemokin α) (IL-8, NAP-2, MIP-1β), CC (kemokin β) (MCP-1, -2, -3, -4, -5, RANTES, HCC-1, -2, I-309), C (kemokin γ) (limfotaktin, SCM-1β) dan CXXXC/CX3C (fraktalin).

SITOKIN YANG MEMPENGARUHI REMODELING TULANG

Banyak faktor-faktor yang mempengaruhi remodeling tulang, baik faktor sistemik maupun faktor lokal yang mempengaruhi kerja osteoblas maupun osteoklas, misalnya hormon, prostaglandin, faktor pertumbuhan tulang dan berbagai sitokin. Sitokin-sitokin yang mempengaruhi remodeling tulang, terutama resorpsi tulang antara lain *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *transforming growth factor β* (TGFβ), *bone morphogenetic protyein* (BMP), *fibroblast growth factor* (FGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), berbagai interleukin (IL), misalnya IL-1, IL-6, IL-11, IL-4 dan IL-3.

IGF-1 dan IGF-2 merupakan faktor lokal yang penting pada remodeling tulang yang diproduksi oleh banyak jaringan termasuk sel tulang. Tikus yang mengalami delesi pada gen *Igf1* akan menjadi kerdil sedangkan delesi gen *Igf1* pada manusia mengakibatkan gangguan pertumbuhan intrauterin dan pasca lahir. IGF-1 yang disekrwesikan oleh osteoblas maupun dilepaskan dari matriks tulang akan meningkatkan kerja sel tulang. Kerja IGF-1 sangat dipengarughi oleh adanya *insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBP). Saat ini diketahui terdapat 6 IGFBP , yaitu IGFBP-1 sampai IGFBP-6. IGFBP memilki afinitas yang tinggi terhadap IGF. Adanya IGFBP-4, akan menghalangi interaksi anatar IGF-1 dengan reseptornya, sehingga akan menurunkan kerja osteoblas. Sebaliknya IGFBP-5 justru akan meningkatkan efek IGF-1 terhadap osteoblas. Berbagai faktor seperti hormon paratiroid (PTH), estrogen, PGE_2, BMP-2 dan ion Ca^{2+} akan meningkatkan ekspresi IGF-1 pada osteoblas, sebaliknya glukokortikoid dan PDGF akan menghambat ekspresi IGF-1 pada osteoblas dan $1{,}25(OH)_2D_3$, TGFβ dan FGF-2 memiliki kedua efek tersebut.

***Macrophage-Colony Stimulating Factor* (M-CSF)** atau sering juga disebut Colony Stimulating Factor-1 (CSF-1) merupakan sitokin yang penting pada resorpsi tulang karena dapat menginduksi fusi preosteoklas menjadi osteoklas dan memperpanjang umur osteoklas. Pada awalnya, M-CSF dianggap hanya berperan pada formasi makrofag, tetapi belakangan diketahui bahwa tikus yang tidak memiliki osteoklas ternyata mengalami mutasi titik pada gen M-CSF. Efek M-CSF pada osteoklas berlangsung melalui reseptor *tyrosine kinase*, yaitu suatu protoonkogen yang disebut *c-fms*. Diduga adanya reseptor ini pada permukaan preosteoklas akan menyebabkan formasi osteoklas oleh M-CSF.

IL-1 merupakan interleukin yang dikode oleh 2 gen yaitu α dan β yang keduanya memiliki aktivitas yang identik. IL-1 merupakan mediator sistem imun yang pertama diketahui turut berperan pada resorpsi tulang. IL-1 merupakan stimulator resorpsi tulang yang poten, baik secara in vitro maupun in vivo. Selain itu, IL-1 juga meningkatkan sintesis prostaglandin yang juga berperan pada aktivitas resorpsi tulang. IL-1 ternyata juga dapat memperpanjang umur osteoklas sehingga akan meningkatkan fungsi resorpsi tulang. Saat ini dikenal 2 macam reseptor IL-1, yaitu reseptor tipe I dan tipe II. Semua aktivitas biologik IL-1, terutama diperantarai oleh reseptor tipe I. Inhibitor natural IL-1, yaitu *IL-1 receptor antagonist* (IL-1ra) merupakan analog IL-1 yang dapat berikatan dengan reseptor tipe I tetapi tidak mengaktifkan reseptor tersebut. Mekanisme peningkatan resorpsi tulang oleh IL-1 dapat terjadi melalui 2 jalur, yaitu dengan meningkatkan ekspresi RANKL pada permukaan osteoblas maupun secara langsung tanpa melalui osteoblas. Aktifasi reseptor IL-1 tipe I akan mengaktifkan NF-κB dan TRAF6. Seperti diketahui, OPG dapat menghambat aktifasi NF-κB yang dirangsang melalui RANKL, tetapi tidak dapat menghambat aktifasi NF-κB yang dirangsang oleh IL-1. Selain efeknya terhadap osteoklas, IL-1 juga memiliki efek yang kompleks terhadap osteoblas. Pemberian IL-1 secara terus menerus akan menghambat formasi tulang, sedangkan pemberian IL-1 intermiten akan meerangsang proliferasi osteoblas.

***Tumor Necrosis Factor* (TNF),** sama halnya dengan IL-1 merupakan polipeptida yang dikode oleh gen α dan β. Keduanya memiliki aktivitas biologik yang sama yaitu stimulator resorpsi tulang yang poten. TNF-α disintesis oleh *human osteoblas-like cell* dan sintesisnya dirangsang oleh IL-1, GM-CSF dan lipopolisakarida, tetapi tidak dirangsang oleh PTH., $1{,}25(OH)_2D_3$ maupun kalsitonin. Berbeda dengan IL-1, efek TNF terhadap osteoklas diduga tidak melalui jalur RANK. Seperti IL-1, TNF memiliki 2 reseptor, yaitu reseptor TNF 1 (p55) dan reseptor TNF 2 (p75), tetapi tidak seperti reseptor IL-1, kedua reseptor TNF memiliki aktivitas yang sama. Pemberian TNF akan meningkatkan kadar kalsium serum dan pemberian antibodi TNF akan menurunkan kadar ion Ca^{2+} serum, baik pada binatang percobaan maupun pada penderita sindrom paraneoplastik akibat keganasan. TNF tidak diproduksi oleh sel tumor, tetapi TNF-β (limfotoksin) juga diproduksi oleh sel-sel mieloma dan bertanggung jawab terhadap timbulnya osteolisis pada penderita mieloma multipel.

IL-6, merupakan sitokin multifungsional yang memiliki beberapa efek terhadap tulang. IL-6 yang diproduksi di jaringan tulang, baik oleh osteoblas maupun osteoklas dan merupakan respons terhadap faktor osteotrofik, seperti PTH, IL-1 dan TNF-α. Efek IL-1 terhadap produksi IL-6, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan efek PTH. Efek IL-6 terhadap resorpsi tulang, tampaknya merupakan peningkatan efek berbagai sitokin dan hormon sistemik seperti IL-1 dan PTH. Selain itu, efek IL-6 juga dipengaruhi oleh adanya *soluble IL-6 receptor* (sIL-6R) yang pada penderita mieloma multipel meningkat jumlahnya di dalam sirkulasi dan diduga turut berperan pada resorpsi tulang penderita mieloma multipel. Diferensiasi osteoklas yang diinduksi oleh IL-6 dipengaruhi oleh ekspresi reseptor IL-6 pada permukaan sel-sel osteogenik dan bukan pada permukaan prekursor osteoklas. Efek ini mungkin dipengaruhi oleh kemampuan meningkatkan ekspresi RANKL oleh sel-sel stromal.

Keluarga IL-6 lainnya. Selain IL-6, ada beberapa sitokin lain yang dikelompokkan kedalam keluarga IL-6, yaitu IL-11, *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF), *oncostatin M* (OSM), *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) dan *cardiotrophin-1* (CT-1). IL-11 dihasilkan oleh sel tulang sebagai respons terhadap berbagai rangsang resorptif. Efek resorpsi tulang IL-11 tergantung pada adanya prostaglandin, sintesis lipoksigenase dan metaloproteinase matriks. LIF juga dihasilkan oleh sel tulang sebagai respons terhadap berbagai respons stimuli resorsi. Injeksi lokal LIF in vivo meningkatkan baik resorpsi maupun formasi tulang. OSM berperan merangsang formasi sel-sel multinuklear, tetapi bukan osteoklas. OSM menghambat formasi osteoklas dan menurunkan resorpsi tulang. Data terakhir menunjukkan bahwa LIF dan OSM merupakan inhibitor resorpsi tulang.

***Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)**, memiliki peran yang penting pada remodeling rawan sendi hipertrofik, osifikasi endokondral dan angiogenesis. Invasi kapiler yang dirangsang oleh VEGF sangat penting pada morfogenesis lempeng pertumbuhan dan *remodeling* rawan sendi. Injeksi rekombuinan VEGF ternyata dapat meningkatkan pengerahan osteoklas. Walaupun peran VEGF ppada remodeling tulang masih belum jelas, nampaknya terdapat fungsi yang tumpang tindih antara M-CSF dan VEGF.

IL-15, sama halnya dengan **IL-2**, dihasilkan oleh sel T dan keduanya memiliki reseptor yang sama. IL-15 berperan pada formasi sel-sel seperti osteoklas yang memiliki reseptor kalsitonin dan TRAP, sedangkan IL-2 tidak berperan pada formasi sel-sel seperti osteoklas. Di dalam cairan sinovial penderita artritis reumatoid, ditemukan kadar IL-15 yang tinggi dan diduga turut berperan pada destruksi tulang lokal akibat inflamasi kronik.

IL-17, juga diproduksi oleh sel T yang aktif dan berperan pada produksi prostaglandin E_2 dan IL-6 oleh sel stromal sumsum tulang. IL-17 juga berperan pada resorpsi tulang yang diperantarai oleh TNF-α dan destruksi tulang lokal pada penderita artritis reumatoid.

IL-18, merupakan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh makrofag yang aktif dan berperan menghambat formasi osteoklas.

TGF-β. Merupakan polipeptida dengan BM 25.000. Pada mamalia didapatkan 3 isoform yang memiliki aktivitas biologik yang sama dan diekspresikan oleh sel tulang dan sel osteosarkoma, yaitu TGF β1, TGF β2 dan TGF β3 atas pengaruh estrogen dan FGF. TGF β berfungsi menstimulasi replikasi preosteoblas, sintesis kolagen dan menghambat resorpsi tulang dengan cara menginduksi apoptosis osteoklas. Anggota superfamili TGFβ yang juga berperan pada diferensiasi osteoblas adalah ***Bone morphogenetic proteins* (BMPs).** BMP disintesis oleh jaringan skeletal dan ekstraskeletal, sedangkan BMP-2, -4 dan –6 disintesis oleh sel-sel seri osteoblas. BMPs juga berperan pada osifikasi endokondral dan kondrogenesis.

INFLAMASI DAN REMODELING TULANG

Secara molekular, ternyata *remodeling* tulang memiliki kesamaan dengan proses inflamasi. Inflamasi dimulai oleh rangsangan, baik akibat trauma maupun benda asing, sedangkan remodeling dicetuskan oleh faktor mekanik yang mengenai permukaan tulang yang termineralisasi. Pada inflamasi, trauma atau benda asing akan merangsang makrofag menghasilkan berbagai sitokin yang akan merangsang produksi dan migrasi sel darah putih lainnya ke tempat inflamasi. Berbagai sitokin yang dihasilkan pada inflamasi merupakan stimulator yang kuat terhadap diferensiasi osteoklas dan resorpsi tulang oleh osteoklas. IL-1 dan TNF-α yang dihasilkan pada inflamasi akan merangsang osteoblas untyuk mengekspresikan RANKL dan M-CSF dan menghambat produksi OPG. Selain itu, dengan pengaruh IL-1, TNF-α akan meningkatkan diferensiasi makrofag menjadi osteoklas. IL-1 dan TNF-α, terutama dihasilkan oleh monosit, sedangkan beberapa sitokin yang dihasilkan oleh sel T, bersifat menghambat osteoklastogenesis, misalnya Interferon (IFN)-γ, GM-CSF, IL-4 dan IL-13.m, sedangkan sitokin dari sel T yang merangsang osteoklastogenesis adalah IL-17.

Seperti diketahui, estrogen berperan menghambat proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoklas melalui mekanisme yang belum jelas. Reseptor estrogen, ditemukan pada permukaan monosit, osteoblas, prekursor osteoklas maupun osteoklas. Defisiensi estrogen akan mengakibatkan peningkatan produksi IL-1, TNF, IL-6 dan kompleks reseptor IL-6, M-CSF dan GM-CSF.

Pada fase lanjut dari inflamasi, akan terjadi pengerahan fibroblast yang akan menghasilkan matriks untuk mengisolasi benda asing penyebab inflamasi dari jaringan lain. Berbagai faktor pertumbuhan, seperti *fibroblast growth factor* (FGF) turut berperan pada proses ini. Persamaan proses ini dengan remodeling tulang adalah pengerahan osteoblas yang akan menutupi area resorpsi. FGF 1 dan 2 adalah polipeptida dengan BM 17.000, bersifat angiogenik dan berperan pada neovaskularisasi, penyembuhan luka dan reparasi tulang. FGF 1 dan 2 akan merangsang replikasi sel tulang sehingga populasi sel tersebut meningkat dan memungkinkan terjadinya sintesis kolagen tulang. Walaupun demikian, FGF tidak akan meningkatkan diferensiasi osteoblas secara langsung. Selain itu, FGF juga memiliki peran yang kecil pada resorpsi tulang, yaitu dengan meningkatkan ekspresi MMP 13 yang berperan pada degradasi kolagen dan remodeling tulang.

Pada proses inflamasi, terjadi neovaskularisasi yang dirangsang oleh FGF, VEGF dan sitokin lainnya Pada osteogenesis, VEGF berperan pada angiogenesis dan formasiu osteoklas. Faktor lain yang juga penting pada remodeling tulang adalah *osteopontin* yang dihasilkan oleh makrofag pada proses inflamasi, maupun makrofag yang banyak terdapat pada jaringan tumor.

PROSTAGLANDIN, LEUKOTRIEN DAN GLUKOKORTIKOID

Prostaglandin adalah mediator inflamasi yang merupakan metabolit asam arakidonat dan memiliki efek yang kompleks teerhadap tulang. Prostaglandin berhubungan dengan hiperkalsemia dan resorpsi tulang pada keganasan dan keradangan kronik. Walaupun demikian, efek prostaglandin terhadap tulang pada manusia masih belum jelas. PGE_2 pada dosis rendah ternyata berperan merangsang formasi tulang, sedangkan pada dosis tinggi berperan meningkatkan resorpsi tulang tanpa menghambat formasi tulang. Pada fase resorps tulang, produksi PGE_2 akan meningkat, sedangkan pada formasi tulang atau fase penyembuhan, produksi PGE_2 akan menurun.

Leukotrien. Sama halnya dengan prostaglandin, leukotrien juga merupakan mediator inflamasi dan metabolit asam arakidonat yang diproduksi melalui jalur enzim 5-lipoksigenase (5-LO). Leukotrien berperan mengaktifkan osteoklas dan berhubungan dengan resorpsi tulang pada *giant cell tumors* pada tulang. Leukotrien juga diketahui berperan pada inflamasi kronik,seperti artritis reumatoid, asma bronkiale, psoriasis, penyakit periodontal dan kolitis inflamatif. Metabolit 5-LO juga diketahui menurunkan fungsi osteoblas dan formasi tulang pada inflamasi akut, misalnya pada artritis reumatoid. Inhibitor sintesis leukotrien atau antagonis reseptor leukotrien telah digunakan secara baik untuk terapi asma bronkiale dan diduga memiliki efek formasi tulang.

Glukokortikoid, merupakan agen yang banyak digunakan untuk mengatasi inflamasi, termasuk artritis dan asma bronkial. Glukokortikoid adalah inhibitor endogen yang kuat terhadap proses imun dan inflamasi. Efek glukokortikoid terhadap tulang meliputi penghambatan diferensiasi dan fungsi osteoblas, mengaktifkan osteoklas, menghambat absorpsi kalsium di usus dan menekan aksis gonadal. Selain itu, glukokortikoid juga menghambat sintesis IGF I oleh sel tulang dan hal ini mungkin berperan pada penghambatan formasi tulang. Konsentrasi supra-fisiologik glukokortikoid di dalam serum akan meningkatkan *turnover* tulang dan menghambat formasi tulang sehingga mengakibatkan osteoporosis. Pada inflamasi, berbagai sitokin, seperti IL-1, IL-6 dan TNF-α, akan merangsang produksi *corticotrophin-releasing hormon* oleh hipotalamus, sehingga produksi ACTH oleh hipofisis juga meningkat yang akan diikuti oleh peningkatan produksi glukokortikoid oleh korteks adrenal. Walaupun demikian, produksi glukokortikoid ini tidak akan mencukupi untuk menghambat inflamasi yang kronik.

OSTEOPOROSIS PADA PENYAKIT REUMATIK

Artritis reumatoid (AR) merupakan prototipe inflamasi sendi yang sangat baik untuk mempelajari osteoporosis pada penyakit reumatik. Ada 3 kelainan tulang yang dapat terjadi pada penderita artritis reumatoid. Pertama adalah pembentukan *panus*, yaitu jaringan granulasi pada sinovium yang meradang yang akan merusak rawan sendi dan tulang secara ekstensif. Analisis pada tempat persambungan tulang dan pannus menunjukkan banyak terdapat osteoklas yang diduga berperan pada proses osteolitik pada penderita AR. Kelainan tulang yang kedua adalah *osteopenia jukstaartikular* pada daerah sendi yang meradang. Pada tempat ini juga banyak didapatkan osteoklas, osteoid dan daerah resorpsi tulang yang menunjukkan tingginya *turnover* tulang pada daerah itu. Selain itu, di dalam sumsum tulangnya, didapatkan banyak sel-sel radang yang meliputi makrofag dan limfosuit yang diduga berasal dari sinovium. Sel-sel ini akan merangsang produksi berbagai faktor lokal yang akan meningkatkan remodeling tulang. Penurunan gerak sendi dan imobilisasi turut berperan pada perburukan kehilangan massa tulang lokal pada penderita AR. Kelainan tulang yang ketiga pada penderita AR adalah osteoporosis sistemik. Pada AR awal, akan terjadi peningkatan resorpsi tulang, tetapi pada fase kronik akan terjadi penurunan formasi tulang yang lebvih dominan. Faktor lain yang turut berperan pada timbulnya osteoporosis pada penderita AR adalah usia, menopause, penurunan mibilitas, aktivitas pebnyakit, lama sakit dan penggunaan obat-obat anti-reumatik, misalnya glukokortikoid.

Pada **Lupus Eritematosus Sistemik (SLE),** walaupun tidak ada kelainan tulang lokal seperti pada AR, juga didapatkan gambaran osteoporosis sistemik yang umumnya berhubungan dengan inflamasi sistemik, penurunan aktivitas fisik, nutrisi yang kurang, gangguan sintesis hormon seks, dan obat-obatan terutama glukokortikoid.

Spondilitis ankilosa, merupakan radang sendi yang mengenai entesis dan tulang belakang. Walaupun dilaporkan adanya peningkatan risiko fraktur kompresi pada tulang belakang, tetapi tidak mudah dideteksi akibat timbulnya sindesmofit, kalsifikasi paraspinal dan nyeri pinggang kronik pada penderita ini.

MEKANISME KERUSAKAN SENDI PADA ARTRITIS REUMATOID

Kerusakan sendi AR akan meliputi berbagai struktur sendi, seperti rawan sendi, ligamen, tendon dan tulang. Akibat proses inflamasi, sinovium mengalami hiperplasi dan neoangiogenesis yang ekstensif. Sel endotel akan mengalami aktifasi untuk mengekspresikan molekul adesi dan kemokin yang akan meningkatkan influks berbagai sel inflamasi. Proliferasi sinovial dan neoangiogeneis akan dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh berbagai sel inflamasi. Mediator inflamasi dan enzim di dalam cairan sinovial akan memiliki efek langsung terhadap rawan sendi. Erosi tulang akan dimulai pada tepi pertemuan rawan sendi dengan tulang yang juga berhubungan dengan sinovium. Selain itu erosi rawan sendi dan tulang juga dapat terjadi akibat pembentukan panus yang sangat invasif. Selain akibat inflamasi sinovium, osteolisis subkondral juga dapat terjadi akibat inflamasi yang berasal dari sumsum tulang didekatnya. Rawan sendi dan tulang bukan hanya sebagai target destruksi sendi AR, tetapi kondrosit dan osteoklas juga berperan pada kerusakan matriks ekstraselular.

Sel-sel neutrofil yang juga berperan pada inflamasi sendi AR akan lebih banyak ditemukan di dalam cairan sinovial dibandingkan di dalam jaringan sinovial. Neutrofil akan banyak ditemukan melekat pada endotelium venula pasca-kapiler yang terutama dipengaruhi oleh TGF-β, dan IL-8. Kemoatraktan lain yang juga banyak ditemukan di dalam sensi AR adalah komplemen C5a yang teraktifasi dan leukotrien B_4. Adanya berbagai sitokin dan fagositosis komopleks imun yang larut oleh neutrofil akan mengakibatkan peningkatan produksi prostaglandin dan leukotrien dan degranulasi neutrofil. Deposisi kompleks imun pada permukaan rawan sendi akan mengakibatkan akumulasi proteinase aktif dan metabolit oksigen.

Panus juga akan menyebabkan kerusakan sendi melalui produksi metaloproteinase dan dan proteuinase lain yang akan merusak kolagen dan proteoglikan. Sebagaian besar metaloproteinase dihasilkan oleh fibroblas sinovial dan sel fagosit mononuklear di dalam *synovial-lining layer.* Produksi berbagai proteinase tersebut diatur oleh berbagai sitokin, termasuk IL-1, TNF-α dan TGF-β. Sebagian besar sitokin ini diproduksi oleh makrofag. Kondrosit akan berespons terhadap sitokin-sitokin ini dengan menurunkan sintesis kolagen dan proteoglikan, dan dalam waktu yang bersamaan meningkatkan sintesis kolagenaswe dan stromelisin yang akan merusak kolagen tipe-II dan proteoglikan di dalam rawan sendi. Matriks ekstraselular tulang terlindung dari kerusakan enzimatik oleh matriks ekstraselular yang termineraklisasi. Kerusakan tulang AR dimulai oleh pengerahan dan pematangan sel-sel yang menyerupai osteoklas yang akan meresorpsi lakuna sel raksasa berinti banyak. Asal sel-sel ini tidak diketahui secara pasti, tetapi di dalam panus banyak ditemukan sel-sel makrofag yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoklas atas pengaruh berbagai sitokin, seperti IL-1m, TNF-α, IL-17 yang berasal dari sel T. Selain itu sel-T dan fibroblas di dalam sinovium reumatoid juga menghasilkan *osteoclast differentiation factor* yang turut aktif berperan pada maturasi osteoklas.

PERAN SITOKIN PADA ARTRITIS REUMATOID

Sitokin memegang peran yang penting pada inflamasi

Tabel 1. Mekanisme Destruksi Sendi Reumatoid

Mekanisme	**Molekul Efektor**	**Asal Sel**
Diferensiasi makrofag sinovial menjadi osteoklas	*Osteoclast differentiating factor*	Sel T, fibroblas sinovial
Deferensiasi dan aktifasi osteoklas	IL-1, TNF-α, IL-6, IL-17	Sel T, makrofag sinovial
Penurunan produksi proteo-glikan oleh kondrosit	IL-1, TNF-α	Makrofag sinovial
Degradasi proteoglikan, kolagen, laminin, elstin dan fibronektin	Metaloproteinase matriks (MMPs)	Makrofag sinofial, fibroblas sinovial, kondrosit
Degradasi proteoglikan, kolagen, fibronektin dan elastin	Katepsin L dan B	Makrofag sinovial, fibroblas sinovial
Degradasi kolagen tupe II, osteokalsein	Katepsin K, *tartrate-resis-tant acid phosphatase*	Osteoklas

sinovial. Di dalam sinovium reumatoid ditemukan banyak sitokin. Sitokin proinflamasi yang banyak ditemukan antara lain TNF-α, IL-1β, GM-CSF, M-CSF dan IL-8, sedang sitokin anti-inflamasi meliputi IL-10, IL-11 dan TGF-β. Selain itu juga ditemukan antagonis reseptor, seperti antagonis reseptor IL-1 dan reseptor TNF terlarut. Diantara sekian banyak sitokin, TNF-α dan Il-1β yang diproduksi oleh makrofag sinovial, merupakan sitokin proinflamasi yang sangat penting pada patogenesis AR yang meliputi aktifasi berbagai sel sistem imun, percepatan kerusakan sendi dan tulang, dan manifestasi sistemik inflamasi kronik. IL-1β, terutama lebih berperan pada aktifasi metaloproteinase matriks dan pelepasan prostaglandin oleh fibroblas sinovial; sedang-kan TNF-α berperan pada ekspresi molekul adesi pada endotel sinovial dan sel-sel di dalam jaringan sinovium lainnya. TNF-α juga berfungsi meningkatkan produksi IL-1β, sedangkan TNF-α dan IL-1β berperan meningkatkan produksi IL-6 dan berbagai sitokin yang lain termasuk IL-8 dan *monocyte chemotactic protein-1,* yang memiliki efek proinflamasi yang kuat dan juga efek angiogenetik.

Selain sitokin proinflamasi, sinovium reumatoid juga menghasilkan sitokin inhibitor atau antagonis. Antagonis reseptor IL-1 juga diproduksi cukup banyak oleh sinovium reumatoid, tetapi tidak mencukupi untuk menetralisir efek IL-1 pada penderita AR. Reseptor TNF terlarut juga diproduksi banyak oleh sinovium reumatoid, tetapi sama halnya dengan antagonis resptor IL-1, jumlahnya tidak mencukupi untuk menetralisir TNF-α. Walaupun demikian, usaha menetralisisr TNF-α maupun IL-1β, merupakan suatu usaha yang menjanjikan dalam terapi AR saat ini dan dimasa mendatang. IL-6 pada AR memiliki efek proinflamasi maupun anti-inflamasi, tetapi efek proinflamasi-nya lebih dominan, sehingga dimasa yang akan datang, IL-6 juga dapat digunakan sebaga target terapi AR.

Berbagai sitokin yang dapat mengatur fungsi sel T atau diproduksi oleh sel T meliputi sitokin T_H1 (tipe 1), T_H2 (tipe 2) dan T_H3 (tipe 3). IFN-γ merupakan prototipe sitokin T_H1, sedangkan IL-4 adalah prototipe sitokin T_H2 dan TGF-β merupakan prototipe T_H3. Sitokin T_H1 berhubungan dengan hipersensitifitas tipe lambat dan respons sel T sitotoksik, sedangkan fungsi T_H2 berhubungan dengan reaksi alergi dan investasi parasit. AR merupakan penyakit yang terutama berhubungan dengan T_H1 dan di dalam cairan sinovial reumatoid ditemukan banyak sel dendritik mieloid yang berperan pada diferensiasi T_H1. Walaupun kadar IFN-γ di dalam cairan sinovial reumatoid rendah, tetapi fungsinya sangat bermakna. IFN-γ di dalam cairan sinovial reumatoid, terutama diproduksi oleh subset sel T yang juga mengemban petanda *natural killer cel.* Sitokin lain yang berhubungan dengan aktifasi T_H1 juga ditemukan di dalam caieran sinovium reumatoid, seperti IL-12. IL-15 dan IL-18. IL-18 merupakan sitokin proinflamasi yang kuat yang juga memiliki efek angiogenik. Nodul reumatoid prominen mengekspresikan TNF-α dan IL-1β bersamaan dengan IFN-γ, IL-12, IL-18, IL-15 dan IL-10.

IL-2 hampir tidak terdeteksi di dalam jaringan dan cairan sinovium reumnatoid, tetapi diketahui bahwa IL-15 dan beberapa sitokin lainnya dapat menggantikan fungsi IL-2.

Sel T juga menghasilkan sitokin proinflamasi, misalnya IL-17 yang memiliki efek terhadap fibroblas sinovial untuk menginduksi sintesis mediator proinflamasi lainnya, seperti metaloproteinase matriks, prostaglandin, kemokin, oksida nitrit dan IL-6. Sintesis IL-17 dapat diinduksi oleh IL-15.

Penderita AR juga mengekspresikan sitokin *Receptor activator of nuclear factor κB ligand* (RANKL) atau *osteoclas differentiating factor* (ODF) yang dihasilkan oleh sel T yang teraktifasi dan osteoblas dan berperan pada osteoklastogenesis dan erosi tulang. Proses ini akan mengalami potensiasi atas pengaruh TNF-α. Berbagai sitokin yang dihasilkan oleh sel T, makrofag sinovial dan fibroblas sinovial ini memegang peran yang sangat penting pada destruksi rawan sendi dan tulang pada penderita AR.

TNF-α DAN ANTI TNF-α

TNF-α terutama diproduksi oleh makrofag dan dalam jumlah kecil juga diproduksi oleh sel T. TNF-α mula-mula disintesis dan diekspresikan sebagai molekul transmembran. Bagian ekstraselular kadang-kadang dilepaskan oleh enzim TNF-α-*converting enzym* (TACE) sehingga terbentuk molekul 17-kd yang larut.

Reseptor TNF (TNF-R) terbagi atas 2 tipe, yaitu TNF-R tipe I (TNF-RI; p55 atau p60; CD 120a) dan TNF-R tipe II (TNF-RII; p75 atau p80; CD120b). Terdapat 2 ligan dari TNF-R, yaitu TNF-α dan limfotoksin-α. Walaupun TNF hanya diekspresikan oleh sel yang terbatas, TNF-R diekspresikan oleh hampir semua sel mamalia. Aktivitas biologik TNF-α yang larut diperantarai oleh TNF-RI, sedangkan aktivitas biologik TNF-α yang berhubungan dengan sel diperantarai oleh TNF-RII.TNF-R p55 maupun p75 juga dapat dipecah oleh TACE sehingga menjadi TNF-R yang larut (sTNFRs). Walaupun jumlahnya kecil, sTNFRs juga memiliki kemampuan untuk mengikat TNF-α, sehingga dapat berfungsi sebagai antagonis TNF-α endogen.

TNF-α memiliki efek osteoklastogenesis yang kuat, antara lain :

1. TNF-α dapat merangsang diferensiasi osteoklas dari monosit dan makrofag,
2. TNF-α dapat merangsang produksi RANKL dari osteoblas stromal melalui mekanisme yang melibatkan

IL-1 dan IL-17,
3. TNF-α dapat merangsang produksi RANKL oleh sel Tdan sel B,
4. TNF-α dapat merangsang produksi M-CSF dari osteoblas stromal,
5. TNF-α dapat meningkatkan ekspresi RANKL dari sel stromal.

Saat ini telah dikembangkan berbagai protein dan agen biologik yang dapat menghambat aktivitas TNF-α, baik antibodi monoklonal (MoAb) yang dapat langsung mengikat TNF-α maupun rekombinan sTNFRs. Keduanya memiliki kemampuan untuk mengikat TNF-α yang beredar di dalam darah sehingga dapat mencegah pengikatan TNF-α dengan TNF-R dipermukaan sel dan jalur inflamasi juga dapat diputus. Selain itu sTNFR juga dapat mengikat lomfotoksin-α sedangkan anti-TNF MoAb tidak dapat.

Rekombinan sTNFRs telah diproduksi dengan teknik fusi protein, dimana fraksi ekstraselular TNF-RI maupun TNF-RII manusia diikat dengan *immunoglobulin-like molecul* manusia. Etanercept merupakan satu-satunya sTNFR yang disetujui pemakaiannya oleh FDA untuk pengobatan AR. Etanercept merupakan 2 molekul sTNF-RIIs (p75) yang diikat oleh fraksi Fc IgG1 manusia. Dimerisasi sTNF-RII meningkatkan afinitasnya terhadap TNF-α sampai 1000 kali dibandingkan bentuk monomernya dan ikatan dengan fraksi Fc IgG1 akan memperpanjang waktu paruhnya. Pada penderita AR, waktu paruh etanercept mencapai 102 jam untuk pemakaian subkutan.

Bentuk anti-TNF yang lain adalah anti-TNF MoAb, yaitu infliximab, adalimumab dan golimumab. Infliximab merupakan anti-TNF MoAb kimerik manusia/tikus yang memiliki afinitas yang tinggi, baik terhadap TNF-α natural maupun rekombinan. Waktu paruh infliximab adalah 8-9,5 hari dan untukpengobatan AR harus diberikan per-drip intravena setiap 8 minggu mengikuti 3 *loading dose*. Adalimumab berbeda dari infliximab, karena adalimumab murni manusia dan memiliki afinitas yang tinggi juga terhadap TNF-α. Waktu paruhnya sekitar 2 minggu dan untuk pengobatan AR diberikan secara subkutan.

DMARD PADA TERAPI ARTRITIS REUMATOID

Disease Modifying Antirherumatic drugs (DMARDS) adalah sekelompok obat yang secara farmakologik bukan merupakan 1 golobgan obat yang digunakan untuk pengobatan artritis reumatoid dan artritis inflamasi lainnya yang memiliki kemampuan untuk mencegah kerusakan sendi.

Ada bermacam-macam DMARDs, yaitu klorokuin, sulfazalasin, metotreksat, garam emas, minosiklin, azatioprin, siklosporin, leflunomid, D-penisilamin.

Dari sekian banyak DMARD, yang paling banyak digunakan adalah metotreksat, kemudian sulfazalin, hidroksiklorokuin dan leflunomid.

Selain digunakan tunggal, DMARDs juga dapat digunakan dalam kombinasi. Pemberian DMARDs harus dilakukan sedini mungkin setelah diagnosis AR tegak, sehingga kerusakan sendi yang permanen dapat dihindari. Beberapa pasien AR, seringkali membuuhkan kombinasi DMARDs untuk mencapai remisi penyakit. Kombinasi yang tersering adalah *triple therapy* yang terdiri dari metotreksat + sulfazalasin + hidroksiklorokuin. Kombinasi lain yang juga dapat diberikan adalah metotreksat plus siklosporin A. Pada umumnya penderita yang mendapatkan kombinasi DMARDs akan menunjukkan perlambatan kerusakan sendi dibandingkan dengan pemberian DMARDs tunggal. Untuk menilai keberhasilan terapi, terutama dalam penelitian efektifitas pengobatan AR, digunakan kriteria ACR-20, ACR-50 dan ACR-70 yang mengindikasikan adanya respons pengobatan terhadap beberapa parameter > 20%, >50% dan > 70%.

AGEN BIOLOGIK

Agen biologik merupakan DMARD yang memiliki berbagai aktivitas biologik yang ditujukan untuk intervensi imunomodulasi. Penyakit reumatik inflamatif pada umumnya dicetuskan oleh gangguan pada sistem imun, sehingga terapi dengan agen biologik bertujuan menginduksi toleransi imunologik untuk mencapai remisi penyakit. Obat-obat ini berbeda dari anti reumatik tradisional dalam hal :

a. Pada umumnya merupakan molekul besar,
b. Merupakan derivat molekul efektor seperti antibodi atau reseptor permukaan sel terlarut,
c. Memiliki target spesifik komponen respons imun.

Respons imun yang mendasari inflamasi dimulai oleh presentasi antigen oleh *antigen presenting cells* (APC) yang melibatkan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kepada subset sel T yang memiliki *antigen spexcific T-cell receptors* (TCR). Bila tidak ada hambatan, maka respons imun akan berlanjut dan melibatjkan berbagai sel sistem imun, sitokin, molekukl adesi dan sebagainya, sehingga terjadi proses inflamasi.

Agen biologik bekerja pada rangkaian proses imun tersebut, sehingga akan didapatkan agen biologik yang langsung bekerja pada kompleks Ag/MHC/TCR, bekerja pada sel T atau sel B, menghambat molekul adesi, menghambat molekul kostimulasi, menghambat sitokin, memodifikasi keseimbangan Th1/Th2 atau menghambat mediator inflamasi lainnya.

Saat ini, agen biologik yang menghambat sitokin, seperti anti TNF-α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab), inhibitor IL-1 (IL-1Ra) (anakinra), anti sel B (rituximab), anti sel T (abatacept) anti IL-6 (tocilizumab) telah digunakan untuk terapi AR dan beberapa penyakit inflamasi lainnya. Walaupun banyak kasus AR dapat ditekan dengan anti TNF-α, tetapi tidak sedikit kasus yang tidak memberikan respons yang adekuat. Hal ini mungkin berhubungan dengan hetrogeneitas ekspresi TNF sinovial atau polimorfisme genetik yang mengkode TNF.

Masa depan penggunaan agen biologik untuk mengobati penyakit reumatik nampaknya cukup menjanjikan, sehingga sampai saat ini berbagai penelitian terus dilakukan. Kombinasi anti TNF dengan metotreksat juga memberikan efikasi yang lebih baik dalam pengobatan AR yang berat maupun AR dini, dibandingkan pemberian metotreksat atau anti TNF secara tersendiri.

DESTRUKSI TULANG PADA MIELOMA MULTIPEL

Destruksi tulang pada mieloma multipel disebabkan oleh peningkatan jumlah dan aktivitas osteoklas. Sel-sel mieloma di dalam sumsum tulang akan menghasilkan berbagai sitokin yang akan mengaktifkan osteoklas endosteal didekatnya untuk meresorpsi tulang. Selain itu, produksi IL-6 dan IGF-1 akan meningkatkan mitosis sel mieloma dan menghambat apoptosis sel mieloma. Sel stromal juga menghasilkan *vascular cell adhesian molecul-1* (VCAM-1) yang reseptornya, VLA-4, diekspresikan oleh sel mieloma. Interaksi VCAM-1/VLA-4, akan berperan mengatur ekspresi RANKL dan OPG yang berperan pada maturasi osteoklas. Sel mieloma juga menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-1, LTX, PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*). MIF-1α (*macrophage inflammatory protein-1α*) yang akan mempengaruhi osteoblas untuk menghasilkan RANKL dan menurunkan OPG, sehingga maturasi osteoklas ditingkatkan. Selain itu, osteoblas dan osteoklas yang matur akan menghasilkan IL-6 yang akan meningkatkan jumlah sel mieloma, sehingga terjadi lingkaran setan yang tidak putus-putusnya. Sel mieloma juga menghasilkan *hepatocyte growth factor* (HGF) yang akan merangsang osteoblas menghasilkan IL-11 yang juga berperan pada proses osteolisis.

OSTEOLISIS PADA METASTASIS KANKER PAYUDARA

Sel-sel kanker yang bermetastasis ke tulang akan memproduksi PTHrP dalam jumlah yang banyak yang akan mempengaruhi osteoblas sehingga terjadi ekspresi RANKL yang lebihan disertai penurunan ekspresi OPG, akibatnya terjadi peningkatan osteoklastogenesis dan resorpsi tulang. Akibat peningkatan resorpsi tulang, maka akan terjadi peningkatan produksi TGF-β akan meningkatkan produksi PTHrP lagi oleh sel-sel kanker, sehingga terjadi lingkaran setan yang akan memperburuk keadaan. Sinyal TGF-β terhadap sel kanker akan diperantarai oleh p38-MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) dan jalur SMAD. Berbagai sitokin yang akan meningkatkan kerja osteoklas juga dihasilkan oleh sel kanker atas pengaruh TGF-β, yaitu IL-6, IL-8, IL-11 dan VEGF. Akibat proses ini semua, maka akan terjadi pelepasan kalsium dari tulang sehingga timbul hiperkalsemia.

REFERENSI

1. Mundy GR, Oyajobi B, Traianedes K, Dallas S, Chen D. Cytokines and Bone Remodeling. In : Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis, vol 1, 2nd ed. Academic Press, San Diego 2001:373404-.
2. Hurley MM, Lorenzo JA. Systemic and Local Regulators of Bone Remodeling. In:Bronner F, Farach-Carson MC (eds). Bone Formation. Springer-Verlag London Ltd, London 2004:4470-.
3. Martin TJ, Rodan GA. Coupling of Bone Resorption and Formation During Bone Remodeling. In : Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis, vol 1, 2nd ed. Academic Press, San Diego 2001:36172-.
4. Goldring SR. Inflammatiuon induced Bone Loss in Rheumatic Diseases. In: Rosen CJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 7th ed. American Society of Bone and Mineral research, Washington DC 2008:2725-.
5. Lane NE, Sambrook PN (eds). Osteoporosis and Osteoporosis of Rheumatic Diseases: A Companion to Rheumatology. 1st ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2006.
6. Horwitz MJ, Stewart AF. Humoral Hypercalcemia of Malignancy. In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. American Society of Bone and Mineral research, Washington DC 2003:24650-.

455

PERAN LATIHAN DALAM TERAPI OSTEOPOROSIS

Siti Annisa Nuhonn

PENDAHULUAN

Telah dikenal teori Wolf, yaitu: Tulang akan menyesuaikan pertumbuhannya, terhadap kekuatan fungsional yang terjadi padanya. Teori inilah yang mendasari peran latihan terhadap pemeliharaan dan peningkatan kekuatan tulang. Latihan yang dipilih adalah latihan pembebanan terhadap tulang, terutama untuk tulang yang sering mengalami osteoporosis, yaitu tulang vertebra, proksimal femur dan distal radius. Latihan pembebanan hanya mungkin terjadi, bila pasien aktif bergerak dalam posisi tegak, berdiri dan berjalan. Disisi lain, seseorang yang tidak melakukan aktivitas fisik, seperti : tirah baring lama, parese/plegia anggota gerak, imobilisasi atau berada di ruang hampa, akan mengalami pengurangan massa tulang.

Hubungan inaktivitas dan kehilangan massa tulang, dipengaruhi oleh interaksi antara faktor otot dan faktor tulang. Kontraksi otot secara penuh menjadi syarat mutlak untuk stimulan tarikan terhadap tulang. Sementara itu, origo dan insertio otot melekat pada tulang. Kontraksi otot menimbulkan arus *piezoelektrik* pada tulang. Bagian tulang yang menerima tarikan, beraksi sebagai anoda, bagian yang menerima tekanan, beraksi sebagai katoda. Biomekanik yang memberikan stimulasi terhadap tulang adalah stimulan yang berbentuk *tension* (tarikan), *compression* (tekanan) dan *shear*. Dari aspek geometrik dan perangkat mekanik, tulang mampu menahan *stress* dan *strain* untuk menghindari deformasi tulang. Tarikan minimum yang efektif untuk menimbulkan pembentukan tulang adalah tarikan yang dapat di deteksi oleh sel-sel tulang, osteosit. *Mechanical strain* mempengaruhi aktivitas proliferasi osteoblas melalui reseptor estrogen, baik pada wanita ataupun pria. Aktivitas seseorang yang dilakukan sehari-hari, merupakan ambang terendah yang dapat mempertahankan bentuk dan kepadatan tulang. Target penatalaksanaan osteoporosis adalah jangan terjadi fraktur.

Akibat langsung terhadap masalah sosial dan ekonomi dalam kasus osteoporosis adalah bila terjadi patah tulang femur. Walaupun sebagian dari pasien hanya mengalami disabilitas sementara, tetapi banyak pasien yang menghadapi kecacatan, kehilangan fungsi, ketergantungan, atau dirawat dalam pusat rehabilitasi. Patah tulang femur merupakan faktor risiko kuat yang menyebabkan komplikasi akut. Kurang dari 50% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan kasus patah tulang femur dapat mengembalikan kemampuan mereka dalam melakukan aktivitas sehari-hari, 80% pasien tidak dapat melakukan aktivitas, setidaknya satu dari intrumen aktivitas sehari-hari, seperti berbelanja atau menyetir dan hanya 25% yang dapat mencapai fungsi aktivitas seperti sebelumnya. Kepustakaan menuliskan bahwa sembilan dari 100 wanita kulit putih usia lanjut, akan mengalami kematian karena patah tulang femur dalam jangka waktu 5 tahun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, 20% dari mereka yang membutuhkan perawatan sebelum patah tulang panggul akan membutuhkan perawatan dalam jangka panjang. Saat ini patah tulang femur dapat menyebabkan peningkatan angka kematian, sekitar 20% dari pasien yang mengalami patah tulang femur akan meninggal dalam waktu 1 tahun setelahnya.

Frekuensi kasus pada patah tulang vertebra, pergelangan tangan, dan lokasi lain lebih banyak dibandingkan patah tulang femur dan lebih banyak memberikan angka morbiditas. Patah tulang vertebra adalah penyebab paling besar atas deformitas *'dowager hump'(atau kifosis)*. Patah tulang tipe ini, pada kasus berat, akan menyebabkan nyeri punggung kronik, penurunan tinggi badan, disabilitas. Patah tulang toraks multipel akan menyebabkan gangguan pengembangan paru dan keterbatasan fungsi pernafasan. Patah tulang pergelangan tangan akan menyebabkan disabilitas jangka pendek, seperti nyeri, kehilangan fungsi, penekanan syaraf (terutama *Carpal Tunnel Syndrome*), deformitas tulang, dan artritis.

LATIHAN FISIK PADA OSTEOPOROSIS

Aktivitas fisik yang dilakukan seumur hidup sangat disarankan sesuai dengan kebutuhan, yaitu 60 menit sehari pada anak umur 8 tahun atau lebih, dan 30 menit untuk dewasa. Terapi latihan adalah elemen yang sangat penting dari program rehabilitasi bagi pasien dengan osteoporosis, dan harus disesuaikan dengan setiap kemampuan pasien serta antisipasi kemungkinan patah tulang. Latihan akan memberikan manfaat meningkatkan kekuatan otot dan tulang, fleksibilitas sendi, keseimbangan, dan mencegah jatuh. Latihan pembebanan dan kekuatan, serta strategi pencegahan jatuh di rumah dan komunitas, juga sangat berguna. Walaupun faktor genetika mempengaruhi masa tulang dan struktur sampai dengan 50-90%, pola gaya hidup yang baik juga mempengaruhi. Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang seksama, serta jika memungkinkan pemeriksaan densitas tulang, dapat menunjukan penurunan massa tulang dan menentukan latihan pencegahan guna menghindari cidera. Program latihan harus mencakup tujuan jangka pendek dan jangka panjang, yang harus di evaluasi secara spesifik untuk setiap pasien. Edukasi kepada pasien mencakup posisi postur tubuh yang baik, mekanika tubuh, cara meningkatkan kekuatan otot dan tulang serta kapasitas aerobik yang diperlukan.

PRINSIP UMUM LATIHAN TERAPI OSTEOPOROSIS

Berikut ini adalah prinsip umum yang harus diperhatikan pada saat menentukan latihan terapi fisik pada tiap pasien.

Antisipasi Terhadap tulang

Kesehatan tulang ditentukan oleh berbagai faktor. Peningkatan aktivitas fisik, terutama dalam latihan dengan beban, dapat merangsang pembentukan tulang melalui kontraksi otot pada tulang dan pembebanan pada tulang yang bersangkutan

Latihan dengan gerakan yang lambat termasuk latihan tai chi sangat popular di kalangan usia lanjut. Banyak kegunaan yang didapat dari latihan tai chi termasuk keseimbangan, kekuatan, kesehatan jantung, dan fungsi pernapasan, serta menurunkan risiko jatuh. Wolf et al. melaporkan bahwa terdapat penurunan pada kasus jatuh berulang sebesar 47.5% pada usia lanjut usia 70 sampai 97 tahun yang mengikuti program selama 1 tahun. Li et al. menunjukan bahwa penurunan sebesar 55% paa kasus jatuh berulang, dan penurunan pada kecelakaan yang disebabkan karena jatuh dengan mengikuti program tai chi 3 kali dalam seminggu selama 6 bulan.

Prinsip latihan

a. Prinsip Spesifikasi
   Latihan yang disarankan adalah latihan yang spesifik menurut sistem faal tubuh. Pada orang dengan massa tulang yang normal, latihan di utamakan pada lokasi yang mengalami patah tulang terbanyak (panggul, tulang punggung, pergelangan tangan). Sedangkan pada pasien osteoporosis, latihan yang dilakukan berfokus pada pen-cegahan jatuh dan stimulasi pembentukan tulang

b. Prinsip *Reversibility*
   Efek positif latihan akan hilang perlahan-lahan jika program tersebut tidak dilanjutkan, maka dari itu diperlukan komitmen selama masa kehidupan untuk melakukan latihan dan melakukan aktivitas fisik guna mempertahankan kesehatan tulang sepanjang hayat.

c. Prinsip *Progression*
   Guna meningkatkan massa tulang, rangsangan yang diberikan harus berdasarkan pada aktivitas tulang sebelumnya. Tujuannya adalah meningkatkan intensitas latihan secara progresif untuk mencapai kepadatan tulang optimal.

d. Prinsip Nilai Awal
   Latihan untuk setiap individu, dimulai dari kapasitas kemajuan fungsional awal yang ada, secara bertahap ditingkatkan sampai dicapai kemajuan fungsional yang ditargetkan.

e. Prinsip *Diminishing Returns*
   Terdapat batasan biologis pada kemajuan optimal yang dapat dicapai oleh setiap individu setelah latihan. Jika terdapat batasan ini, diperlukan usaha yang lebih keras untuk mencapai target tersebut.

Strategi Mengurangi Risiko Jatuh

Strategi jatuh diperlukan untuk pasien usia lanjut karena seperempat dari komunitas usia 65 tahun ke atas akan mengalami jatuh. Dan proses ini harus diajarkan kepada pasien

Mekanisme Jatuh

Mekanisme jatuh terdiri dari banyak faktor yaitu, arah jatuh dan lokasi anatomi spesifik yang dapat mengalami cidera. Perlu dipahami tentang *mechanism of injury*, sehingga latihan "jatuh" dapat diajarkan kepada pasien

LATIHAN KHUSUS TERAPI OSTEOPOROSIS

Guna mengoptimalkan kesehatan tulang, program latihan harus termasuk aktivitas latihan beban selama 45 menit

3 atau 4 kali tiap minggu, atau latihan angkat beban selama 20-30 menit 2 atau 3 kali seminggu. Latihan beban, aktivitas rendah termasuk jalan atau pemakaian *treadmill*; sedangkan *jogging*, tenis, dan sepakbola termasuk latihan aktivitas tinggi.Latihan kekuatan otot seperti lompat,angkat beban, dan pemakaian alat beban termasuk dalam aktivitas sedang. Aktivitas berenang sangat penting bagi pasien dengan nyeri pinggang bawah, tetapi latihan ini bukan jenis latihan dengan beban, jadi tidak mempengaruhi pada massa tulang. Aktivitas berenang mempertahankan massa otot, yang dapat mencegah risiko jatuh.Latihan keseimbangan harus termasuk dalam program latihan pencegahan jatuh dengan pasien yang memiliki faktor risiko jatuh. Olahraga secara teratur menunjukan peningkatan massa tulang (0.5% sampai 3.0%), dengan 20% sampai 45% penurunan pada patah tulang panggul di usia lanjut dengan aktivitas fisik sedang. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat hubungan antara aktivitas fisik, massa tulang, dan patah tulang osteoporosis.

KOMPONEN LATIHAN FISIK

1. Pembebanan *(Weight bearing)*
   - Beban: berat tubuh, posisi berdiri
   - Jenis latihan: berjalan, berlari, naik tangga, lompat tali
2. Resistensi
   - Beban: beban tambahan (dumbel, alat, dll)
   - Jenis latihan: dapat digabung dengan latihan *weight bearing*
3. Gerak Ekstensi
   - Manfaat lebih baik dan risiko mikro fraktur lebih kecil dibandingkan gerak fleksi
4. Gerakan dinamis
   - Gerak isotonis lebih memberi manfaat
5. Latihan endurance
   - Aerobik l*ow impact*
   - Memberikan nilai tambah untuk kebugaran
6. Latihan koordinasi dan keseimbangan
   - Untuk keamanan mobilitas, menghindari jatuh

DOSIS LATIHAN FISIK

- Frekuensi : 3 – 5 kali perminggu
- Durasi : 30 – 60 menit
- Waktu : sebaiknya terpapar matahari, pukul 7.00 – 09.00 atau 15.00 – 16.30

KESIMPULAN

- Terapi fisik dan rehabilitasi merupakan pilihan terapi bagi pasien osteoporosis apapun sebabnya, berapapun usianya, apapun jenis kelamin pasien
- Kombinasi terapi medikamentosa dengan terapi fisik dan rehabilitasi, memberikan hasil optimal
- Aktivitas fisik dengan postur tubuh yang baik, seyogyanya menjadi pola hidup pasien

REFERENSI

1. Graham Patricia, Alder RA et al. The Prevention and Treatment of Osteoporosis dalam Delisa's Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice. Lippin Cott Williams & Wilkins 5th ed. 2010; pg 979-97
2. Levy CL, Graham Patricia et al. Metabolic Bone Disease; Assessment and Management dalam O'Young Bryan, Young MA 3rd ed, Mosby Elsevier, 2008 ; pg. 506-16

456

PENYAKIT TULANG METABOLIK NON OSTEOPOROSIS

Bambang Setiyohadi

PENDAHULUAN

Konsentrasi kalsium serum, dalam keadaan normal berkisar antara 8,5-10,5 mg/dl (2,1-2,5 mMol). Sekitar 50% kalsium sertum berada dalam keadaan terikat dengan protein, terutama albumin, dan sebagian kecil berada dalam bentuk garam kompleks. Sisanya, merupakan ion kalsium yang bebas yang merupakan bentuk kalsium yang aktif untuk metabolisme.

Kadar kalsium total serum, sangat dipengaruhi oleh kadar albumin serum. Pada keadaan hipoalbuminemia, kadar kalsium serum total juga akan turun, sehingga diperlukan perhitungan koreksi pada keadaan hipoalbuminemia untuk memperkirakan kadar kalsium total yang sesungguhnya. Cara yang sedarhana adalah dengan menambahkan 0,8 mg/dl kadar kalsium untuk setiap 1 g/dl albumin bila konsentrasi albumin serum < 4 mg/dl. Misalnya didapatkan kadar kalsium total 10,5 mg/dl pada albumin serum 2 g/dl, maka kadar kalsium serum setelah koreksi adalah 10,5 + (2x0,8) = 12,1 mg/dl.

Perubahan pH darah juga akan mempengaruhi kadar kalsium serum, tetapi bukan kalsium total, melainkan kadar ion kalsium. Dalam keadaan asidosis kadar ion kalsium akan meningkat, karena banyak kalsium yang dilepas oleh albumin pengikatnya, sebaliknya pada keadaan alkalosis kadar ion kalsium akan menurun.

Kadar kalsium didalam serum dipengaruhi oleh keseimbangan antara fluks kalsium ke cairan ekstraselular dari saluran cerna, tulang dan ginjal; serta fluks kalsium keluar dari cairan ekstraselular ke dalam tulang dan keluar melalui urin.

HIPERKALSEMIA

Hiperkalsemia terjadi bila pemasukan kalsium ke dalam darah lebih besar daripada pengeluarannya. Penyebab hiperkalsemia yang tersering adalah resorpsi tulang osteoklastik dan penyerapan kalsium di saluran cerna yang berlebihan. Resorpsi tulang oleh osteoklas dipengaruhi oleh berbagai faktor, misalnya Hormon Paratiroid (PTH), PTH-related protein (PTHrP) dan 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH$_2$D]. Beberapa sitokin juga dapat meningkatkan resorpsi tulang oleh osteoklas, seperti IL-1α, IL-1β, TNF, limfotoksin dam TGF-α. Peningkatan absorpsi kalsium di saluran cerna sebagai penyebab hiperkalsemia biasanya lebih jarang; penyebabnya adalah peningkatan kadar vitamin D serum, baik akibat intoksikasi maupun pada limfoma.

Pada umumnya, hiperkalsemia akan selalu diikuti dengan hiperkalsiuria. Walaupun demikian, beberapa keadaan yang menyebabkan gangguan ekskresi kalsium lewat urin juga adapat menyebabkan hiperkalsemia, atau memperberat hiperkalsewmia yang sudah ada. Beberapa faktor yang mengganggu reabsorpsi kalsium di tubulus distal ginjal antara lain adalah PTH, PTHrP, ADH dan dehidrasi.

Gambaran Klinik

Gambaran klinik hiperkalsemia biasanya tergantung pada penyakit primernya. Bisanya gambaran klinik yang nyata timbul bila kadar kalsium serum mencapai 14 mg/dl.

Gangguan gastrointestinal, seperti mual dan muntah merupakan gejala yang sering didapoatkan. Pada hiperkalsemia akibat hiperparatiroidisme primer, kadang-kadang didapatkan ulkus peptikum dan pankreatitis. Kadang-kadang juga didapatkan poliuria akibat gangguan mengkonsentrasikan urin di tubulus distal. Sehingga rehidrasi yang adekuat sangat perlu untuk mencegah dehidrasi yang berat.

Hiperkalsemia akan meningkatkan repolarisasi jantung sehingga akan memperpendek interval QT. Pada penderita yang mendapat terapi digitalis, keadaan hiperkalsemia harus dicegah karena akan meningkatkan sensitivitas terhadp obat tersebut.

Penatalaksanaan Umum

Penatalaksanaan hiperkalsemia tergantung pada kadar kalsium darah dan ada tidaknya gejalan klinik akibat hiperkalsemia. Pada kadar kalsium < 12 mg/dl, biasanya tidak diperlukan tindakan terapetik, kecuali bila ada gejala klinik hiperkalsemia. Pada kadar kalsium 12-14 mg/dl, terapi agresif harus diberikan bila terdapat gejala klinik hiperkalsemia. Pada kadar > 14 mg/dl, terapi harus diberikan walaupun tidak ada gejalan klinik. Selain itu mengatasi penyakit primernya juga harus diperhatikan

Hidrasi dengan NaCl 0,9% per-infus 3-4 liter dalam 24 jam merupakan tindakan pertama yang harus dilakukan pada keadaan hiperkalsemia. Tindakan ini kadang-kadang dapat menurunkan kadar kalsium serum sampai 1-3 mg/dl. Hidrasi dengan NaCl 0,9% akan meningkatkan ekskresi kalsium dengan jalan meningkatkan filtrasi glomerulus dan mernurunkan reabsorbsi kalsium di tubuluh proksimal dan distal.

Setelah hidrasi tercapai, tetapi kadar kalsium serum masih tinggi, dapat diberikan dosis kecil *loop diuretics*, misalnya furosemid 20-40 mg atau asam etakrinat. Diuretik tidak boleh diberikan sebelum keadaan hidrasi tercapai, karena akan memperberat dehidrasi dan hiperkalsemia. *Loop diuretics* akan bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi kalsium dan natrium di ansa Henle. Diuretik tiazid merupakan kontra-indikasi dalam penatalaksanaan hiperkalsemia karena akan menurunkan ekskresi kalsium lewat ginjal.

Pada keadaan hiperkalsemia yang berat, kadang-kadang diperlukan tindakan dialisis dengan menggunakan cairan dializat yanbg rendak kalsium atau bebas kalsium.

Setelah keadaan klinik memungkinkan, penderita harus dimotivasi untuk mobilisasi segera untuk mencegah keseimbangan kalsium yang negatif.

Beberapa obat juga dapat diberikan pada penatalaksanaan hiperkalsemia, tetapi hidrasi harus diberikan terlebih dahulu sebelum memikirkan penggunaan obat-obatan.

Pamidronat merupakan salah satu bisfosfonat yang dapat diberikan untuk mengatasi hiperkalsemia karena obat ini akan menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas. Obat ini dapat diberikan secara per-infus dengan dosis 60-90 mg dalam waktu 4-6 jam. Efek samping obat ini adalah demam, mialgia dan kadang-kadang hipertensi. Selain itu obat ini juga dapat mengakibatkan hipokalsemia, sehingga selama pemberian harus diawasi dengan ketat.

Plikamisin (dahulu disebut mitramisin), merupakan sitotoksik yang dapat menghambat sintesis RNA didalam osteoklas sehingga akan menghambat resorpsi tulang. Dosis obat ini adalah 15-25 µg/kgBB, diberikan per infus dalam waktu 4-6 jam. Efek hipokalsemia akan mulai terlihat setelah 12 jam pemberian dan mencapai puncaknya dalam waktu 48-72 jam. Pada umunmya dosis tunggal plikamisin sudah mencukupi untuk mencapai keadaan normokalsemia, tetapi bila diperlukan, pemberian dapat diulang setelah 48-72 jam kemudian. Plikamisin sangat toksik terhadap sumsum tulang, hepar dan ginjal sehingga saat ini penggunannya telah digantikan oleh bisfosfonat yang lebih kurang toksik.

Kalsitonin merupakan hormon polipeptida yang dihasilkan oleh sel parafolikular C kelenjar tiroid dan mempunyai efek menghambat kerja osteoklas dan meningkatkan ekskresi kalsium oleh ginjal. Obat ini bekerja sangat cepat dan dapat menurunkan kadar kalsiu dalam waktu 2-6 jam setelah pemberian. Dosisnya adalah 4-8 IU/kgBB yang diberikan secara intra-muskular atau subkutan setiap 6-8 jam. Sayangnya efek hipokalsemiknya tidak dapat dijaga terus walaupun pemberiannya dilanjutkan, Biasanya kadar kalsium akan turun 2 mg/dl dan akan naik lagi setelah 24 jam walaupun pemberian kalsitonin dilanjutkan. Kombinasi kalsitonin dengan bisfosfonat akan memberikan efek yang lebih cepat dan lebih besar dibandingkan dengan pemakaiannya secara tunggal.

Pada hiperkalsemia akibat intoksikasi vitamin D atau akibat penyakit-penyakit granulomatosa dan keganasan hematologik (limfoma dan mieloma multipel), glukokortikoid dapat dipertimbangkan pemberiannya. Biasanya diberikan hidrokortison intravena 200-300 mg/hari selama 3-5 hari.

HIPERPARATIROIDISME PRIMER

Hiperparatiroidisme primer merupakan salah satu dari 2 penyebab tersering hiperkalsemia; penyebab yang lain adalah keganasan. Kelainan ini dapat terjadi pada semua usia tetapi yang tersering adalah pada dekade ke-6 dan wanita lebih sering 3 kali dibandingkan laki-laki. Insidensnya mencapai 1:500-1000. Bila timbul pada anak-anak harus dipikirkan kemungkinan endokrinopati genetik seperti neoplasia endokrin multipel tipe I dan II.

Hiperparatiroidisme primer, terjadi akibat peningkatan sekresi hormon paratiroid (PTH) yang tersering disebabkan oleh adenoma kelenjar paratiroid yang biasanya bersifat jinak dan soliter, oleh sebab itu, dari 4 kelenjar paratiroid, biasanya hanya 1 kelenjar yang terserang. Penyebab lain yang jarang adalah hiperplasi pada keempat kelenjar paratiroid dan yang sangat jarang adalah karsinoma pada kelenjar paratiroid.

Gambaran Klinik dan Laboratorik

Pada umumnya, hipereparatiroidisme primer bersifat asimtomatik. Gambaran klinik yang tersering akan tampak pada tulang dan ginjal. Peningkatan produksi PTH akan menimbulkan keadaan di tulang yang disebut *osteitis fibrosa cystica* yang ditandai oleh resorpsi subperiosteal pada falang distal, *a salt and pepper appearance* pada tulang kepala, kista tulang dan tumor coklat pada tulang-tulang ppanjang. Kelainan-kelainan pada tulang ini dapat dilihat dengan membuat foto radiografi konvensional.

Pada ginjal, hiperparatiroidisme primer akan ditandai oleh nefrolitiasis, nefrokalsinosis, hiperkalsiuria dan penurunan klirens kreatinin.

Kelainan lain yang dapat timbul pada hiperparatiroidisme primer adalah miopati, ulkus peptikum dan pankreatitis keratopati pita, gout dan pseudogout dan kalsifikasi koroner dan ventrikel serta katup jantung.

Secara laboratorik akan didapat gambaran hiperkalsemia dengan kadar PTH yang tidak tertekan, dapat normal tinggi atau meningkat. Ekskresi kalsium urin akan menurun sedangkan ekskresi fosfat urin akan meningkat. Kadar 25(OH)D biasanya rendah sedangkan kadar 1,25$(OH)_2D$ biasanya meningkat, tetapi peningkatan ini tidak mempunyai nilai diagnostik yang penting.

Penatalaksanaan

Hiperparatiroidisme primer akan sembuh bila kelenjar paratiroid yang abnormal dibuang. Walaupun demikian, keputusan tindakan bedah tidak mudah karena sebagian besar bersifat asimtomatik.

Indikasi pembedahan pada hiperparatiroidisme primer adalah :

- Kadar kalsium serum >1 mg/dl diatas batas normal tertinggi,
- Didapatkan komplikasi hiperparatiroidisme primer, seperti nefrolitiasis, osteotis fibrosa cystica,
- Episode akut hiperparatiroidisme primer dengan hiperkalsemia yang mengancam jiwa,
- Hiperkalsiuria yang nyata (> 400 mg/hari)
- Densitometri tulang pada radius distal yang menurun dengan nilai skore T < -2,
- Umur di bawah 50 tahun.

Bila penderita tidak dapat dilakukan tindakan pembedahan, maka beberapa tindakan medik dapat dilakukan, seperti hidrasi yang adekuat, asupan kalsium yang cukup, pemberian preparat fosfat, terapi estrogen pada wanita pasca menopause, bisfosfonat dan mungkin dimasa yang akan datang dapat diberikan obat-obat kalsimimetik.

Pemberian kalsium pada penderita hiperparatiroidisme primer harus mencukupi, tidak boleh terlalu tinggi maupoun terlalu rendah. Asupan kalsium yang terlalu rendah akan merangsang sekresi PTH lebih lanjut.

SINDROM HIPERPARATIROID FAMILIAL

Sekitar 10% kasus hiperparatiroid primer, disebabkan oleh kelainan genetik, seperi Neoplasia Endokrin Multipel (MEN) tipe I (Sindrom Wermer), MEN tipe IIA (Sindrom Sipple) dan Sindrom Rahang-Hiperp[aratiroidisme.

MEN I pertama kali ditemukan oleh Wermer pada tahun 1954, diturunkan secara otosomal dominan dan ditandai oleh tumor paratiroid, hipofisis anterior dan pankreas. Tumor hipofisis yang tersering adalah prolaktinoma dan kadang-kadang menyebabkan akromegali dan Sindrom Cushing akibat sekresi hormon pertumbuhan dan ACTH yang berlebihan. Tumnor pankreas pada MEN I umumnya dalam bentuk *islet cell tumours* yang sering meningkatkan sekresi gastrin sehingga menimbulkan Sindrom Zollinger-Ellison dan kadang-kadang juga menyebabkan hipersekresi insulin sehingga menimbulkan hipoglikemia puasa.

MEN IIA, pertama kali ditemukan oleh Sipple pada tahun 1961, bersifat otosomal dominan dan ditandai oleh karsinoma tiroid meduler (MTC), faeokromositoma bilateral dan hiperplasia paratiroid. MTC merupakan kelainan yang dominan pada MEN IIA dan sering mengakibatkan kematian akibat metastasisnya. Sedangkan hiperparatiroidisme merupakan kelainan yang jarang terdapat pada MEN IIA.

Sindrom tumor rahang-hiperparatiroidisme merupakan kelainan yang pertama kali ditemukan oleh Jackson pada tahun 1958, diturunkan secara otosomal dominan dan saat ini sudah diketahui bahwa kelainannya terletak pada kromosom 1q21-q3. Penyakit ini ditandai dengan hiperkalsemia yang berat sejak anak-anak dengan adenoma soliter paratiroid yang besar. Kelainan tulang pada sindrom ini sangat eksklusif hanya menyerang maksila dan mandibula.

FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA (FHH)

FHH merupakan kelainan otosomal dominan yang ditandai oleh hiperkalsemia dan hipokalsiuria relatif. Kelainan ini bersifat asimtomatik. Secara biokimia, kelainan ini ditandai oleh peningkatan kadar kalsium serum, ekskresi kalsium urin yang normal dan kadar PTH dan 1,25$(OH)_2D$ yang juga normal.

Paratiroidektomi, biasanya hanya memberikan efek normokalsemik yang sementara, walaupun demikian, tetap diindikasikan pada keadaan :

1. Hiperparatiroidisme primer pada neonatus akibat dosis ganda gen FHH,
2. Orang dewasa dengan pankreatitis berulang
3. Anak-anak atau orang dewasa dengan hiperkalsemia menetap > 14 mg/dl.

HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER DAN TERSIER

Secara fisiologik, hormon PTH berfungsi memobilisasi kalsium dan fosfat dari tulang, meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus distal ginjal, menurunkan reabsorpsi fosfat dan meningkatkan produksi $1{,}25(OH)_2D$ di tubulus proksimal ginjal. Sebaliknya kadar kalsium, fosfat dan $1{,}25(OH)_2D$ akan mengatur sekresi PTH baik secara langsung maupun tidak langsung. Kalsium mengatur sekresi PTH melalui aktifasi reseptor kalsium (CaR) pada permukaan paratiroid yang menghasilkan peningkatan sekresi PTH pada keadaan hipokalsemia dan penurunan produksi dan sekresi PTH pada peningkatan kalsium intraselular. Perubahan kadar kalsium serum juga dapat mengatur sintesis PTH pada tingkat selular yaitu pada transkripsi pre-pro-PTH dan secara langsung mengatur proliferasi sel kelenjar paratiroid.

Berbeda dengan kalsium, walaupun $1{,}25(OH)_2D$ dapat meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat di usus, tetapi tidak dapat secara langsung mengatur produksi PTH. Secara tidak langsung, $1{,}25(OH)_2D$ dapat menekan transkripsi gen PTH dan pertumbuhan sel melalui reseptor vitamin D (VDR).

Hiperparatiroidisme sekunder, merupakan kelainan yang didapat yang timbul akibat hipokalsemia yang lama yang dapat terjadi pada gagal ginjal terminal, defisiensi vitamin D maupun keadaan resisten terhadap vitamin D. Keadaan ini ditandai oleh peningkatan kadar PTH yang tinggi sekali dengan kadar kalsium serum yang normal atau rendah.

Keadaan hipokalsemia yang lama akan menyebabkan perubahan pada kelenjar paratiroid menjadi otonom dan berkembang menjadi keadaan sepertri hiperparatiroid-isme primer; keadaan ini disebut hiperparatiroidisme tersier.

Hiperparatiroidisme tersier harus dibedakan dengan hiperparatiroidfisme sekunder yang refrakter. Pada hiperparatiroidisme sekunder yang refrakter, sekresi PTH tetap tak dapat ditekan walaupun kelainan metaboliknya sudah diperbaiki. Baik pada hiperparatiroidisme tersier maupun hiperparatiroidisme sekunder yang refrakter, kelenjar paratiroid berada dalam keadaan hiperfungsi yang tidak memberikan respons yang baik oleh regulator fisiologik. Perubahan-perubahan pada tinbgkat jaringan, selular dan molekuler diduga berperan pada keadaan ini, seperti peningkatan jumlah sel paratiroid, perubahan mekanisme pada reseptor kalsium di kelenjar paratiroid dan perubahan fungsi VDR. Selain itu, hiperfosfatemi dan resistensi organ target terhadap PTH juga dapat menyebabkan hiperpara-tiroidisme persisten walaupun telah diberikan terapi kalsium dan vitamin D.

HIPERKALSEMIA PADA KEGANASAN

Hiperkalsemia Humoral pada Keganasan (*Humoral Hypercalcemia of Malignancy,* HHM)

Istilah HHM digunakan untuk mendeskripsikan sindrom klinik yang ditandai oleh hiperkalsemia yangdisebabkan oleh sekresi faktor kalsemik oleh sel kanker. Saat ini istilah HHM dibatasi untuk hiperkalsemia akibat peningkatan produksi *Parathyroid Hormon related Protein* (PTHrP).

Parathyroid-hormone-related protein (PTHrP) pertama kali diketahui sebagai penyebab hiperkalsemia pada keganasan. Protein ini memiliki 8 dari 13 asam amino pertama yang sama dengan PTH, sehingga dapat mengaktifkan reseptor PTH. Dibandingkan dengan PTH yang hanya memiliki 84 asam amino, PTHrP yang terdiri dari 3 isoform, memiliki jumlah asam amino yang lebih banyak, masing-masing 139, 141 dan 174 asam amino. Karena PTHrP juga dapat berikatan dengan reseptor PTH, maka aksi biologiknya juga sama dengan PTH, yaitu akan menyebabkan hiperkalsemia, hipofosfatemia dan peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas. Walaupun demikian, ada reseptor PTH yang tidak dapat diikat oleh PTHrP, yaitu reseptor PTH-2. Demikian juga, ada pula reseptor PTHrP yang tidak dapat berikatan dengan PTH yaitu reseptor PTHrP yang terdapat di otak dan kulit. Selain itu, ada beberapa perbedaan aksi biologik PTHrP dibandingkan dengan PTH, yaitu PTH akan meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal, sedangkan PTHrP tidak, sehingga akan terjadi hiperkalsiuria. Selain itu, PTHrP juga tidak meningkatkan produksi $1{,}25(OH)_2D$ dan absorpsi kalsium di ginjal. Di tulang, PTH akan meningkatkan aktivitas osteoblas dan osteoklas, sedangkan PTHrP hanya meningkatkan aktivitas osteoklas, sehingga resorpsi tulang tidak diimbangi oleh formasi yang adekuat.

Beberapa tumor yang secara spesifik menghasilkan PTHrP adalah karsinoma sel skuamosa, ginjal dan payudara. Pada hiperkalsemia akibat keganasan, akan didapatkan peningkatan kadar PTHrP dan hiperkalsemia, sedangkan kadar PTH akan ditekan. Pada hiperparatiroidisme, kadar PTH akan meningkat, sedangkan PTHrP tetap normal. Oleh sebab itu, kadar PTHrP dapat digunakan sebagai parameter keberhasilan terapi dan pembedahan keganasan yang bersangkutan.

Dalam keadaan normal, PTHrP yang beredar didalam tubuh sangat rendah, dan nampaknya tidak berperan pada metabolisme kalsium. Walaupun demikian, PTHrP diduga berperan pada proses fisiologik lokal dari sel-sel dan jaringan penghasilnya, misalnya jaringan fetal, rawan sendi, jantung, ginjal, folikel rambut, plasenta dan epitel permukaan. Pada payudara normal, PTHrP berperan pada morfogenesis payudara.

Penatalaksanaan terhadap HHM secara umum meliputi :

1. Mengurangi massa tumor,
2. Mengurangi resorpsi tulang oleh osteoklas
3. Meningkatkan klirens kalsium di ginjal

Hiperkalsemia dan Destruksi Tulang pada Keganasan

Pada HHM, hiperkalsemia tidak diikuti dengan destruksi tulang. Bila selain hiperkalsemia juga didapatkan destruksi tulang, maka harus dipikirkan 3 kemungkinan, yaitu :

1. Produksi berbagai sitokin yang meningkatkan kerja osteoklas, misalnya pada mieloma multipel,
2. Peningkatan produksi 1,25$(OH)_2D$, misalnya pada beberapa tipe limfoma,
3. Metastasis sel tumor ke tulang, biasanya pada tumor-tumor padat.

Tulang merupakan tempat ketiga tersering dari metastasis keganasan setelah hepar dan paru. Tulang yang paling sering dihingapi metastasis adalah vertebra, femur proksimal, pelvis, iga, sternum dan humerus proksimal. Keganasan yang sering metastasis ke tulang adalah keganasan pada paru, payudara dan prostat. Ada 2 tipe metastasis pada tulang, yaitu tipe osteoklastik (menghasilkan osteolisis) dan tipe osteoblastik.

Metastasis tulang osteolitik merupakan metastasis tulang yang paling sering ditemukan. Kelainan ini akan mengakibatkan nyeri tulang, fraktur patologis, kompresi saraf bila menimbulkan obstruksi pada lebang tempat keluarnya saraf, destruksi tulang, hiperkalsemia dan hiperkalsiuria. Bila suatu keganasan sudah bermetastasis ke tulang, maka terapi kuratif hampir tak ada gunanya, kecuali terapi paliatif. Sel tumor bermetastasis ke tulang setelah terlepas dari tumor primernya. Pelepasan ini dipengaruhi oleh produksi enzimproteolitik oleh sel kanker yang bersangkutan sehingga sel-sel tersebut terlepas satu sama lain. Sel kanker yang terlepas akan masuk ke sirkulasi dan menyebar ke organ vaskular termasuk sumsum tulang. Di dalam sumsum tulang, sel kanker akan bermigrasi ke permukaan endosteal. Migrasi sel kanker dari sistem sirkulasi ke endosteal melalui beberapa tahap, yaitu (1) perlekatan sel kanker pada membran basalis; (2) produksi enzim proteolitik oleh sel kanker yang akan merobek membran basalis sehingga sel kanker dapat masuk ke stroma tulang; (3) produksi mediator yang akan meng-aktifkan osteoklas pada permukaan tulang. Kanker payudara yang beermetastasis ke tulang akan menghasilkan PTHrP yang akan merangsang produksi RANKL dan menghambat produksi OPG oleh osteoblas sehingga terjadi maturasi osteoklas dan mengaktifkan resorpsi tulang. Tulang yang diresorpsi akan menghasilkan TGF-β yang kemudian akan merangsang sel kanker untuk menghasilkan PTHrP kembali, sehingga terjadi lingkaran setan yang terus menerus.

Metastasis tulang osteoblastik akan menghasilkan pertumbuhan tulang baru di tempat metastasis sehingga area tersebut tampak lebih padat dibandingkan dengan sekitarnya. Secara laboratorium, metastasis tipe osteoblastik akan menimbulkan peningkatan kadar alkali fosfatase (hiperfosfatasia) dan kadng-kadang diikuti hipokalsemia.

Karsinoma prostat akan bermetastasis ke tulang dengan tipe osteoblastik, sedangkan karsinoma payudara akan menghasilkan metastasis tulang tipe osteolitik dan osteoblastik. Tumor karsinoid ganas yang berasal dari jaringan embrionik *foregut* dan *hindgut* akan menghasilkan metastasis tulang tipe osteoblastik, demikian pula penyakit Hodgkin, sedangkan sebagian besar limfoma malignum akan menghasilkan metastasis osteolitik.

Destruksi tulang pada mieloma multipel. Terjadi akibat peningkatan aktivitas osteoklas. Sel mieloma didalam sumsum tulang akan menghasilkan berbagai sitokin, seperti limfotoksin, IL-1, PTHrP, *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) dan *Macrophage Inflammatory Protein-1α* (MIP-1α), yang akan mengaktifkan osteoklas pada permukaan endosteal yang berdekatan. Selain itu lingkungan mikro di tulang juga akan meningkatkan pertumbuhan sel mieloma, sehingga terjadui lingkaran setan yang terus menerus. IL-6 yang dihasilkan oleh osteoklas dan osteoblas bersifat mitogenik dan menurunkan apoptosis sel mieloma. Selain itu, IGF-1 yang dihasilkan oleh sel stromal sumsum tulang juga akan mencegah kematian sel mieloma. Walaupun terjadi destruksi tulang, lebih dari separuh penderita mieloma multipel tidak mengalami hiperkalsemia. Pada umunya hiperkalsemia pada multipel mieloma disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal sehingga ekskresi kalsium lewat urin menurun. Selain itu, kadar alkali fosfatse pada mieloma multipel juga seringkali tidak meningkat, karena aktivitas osteoblas juga tidak meningkat. Oleh sebab itu, pada keadaan ini, seringkali *bone scanning* juga memberikan hasil negatif.

Hiperkalsemia dan Hiperkalsiuria pada Imobilisasi

Hiperkalsiuria adalah adanya peningkatan ekskresi kalsium urin 24 jam > 300 mg pada laki-laki dan > 250 mg pada wanita.

Hiperkalsemia pada imobiulisasi (*Hypercalcemia of Immobilization=HCI)* pertama kali diperkenalkan oleh Albright pada tahun 1941. sindrom ini meliputi peningkatan kadar kalsium serum, hiperkalsiuria, peningkatan ekskresi hidroksi prolin urin, osteopeni, nefrolitiasis dan gagal ginjal. Paling sering terjadi pada trauma tulang punggung, polimielitis, stroke atau pada pasien yang mengalami imobilisasi karena dipasang traksi dan lain-lain.

Dari suatu studi yang dilakukan Sato, diketahui bahwa terdapat hubungan yang erat antara insidensi fraktur pangkal paha (*hip fractur)* dengan pasca stroke. Terutama pada wanita usia lanjut yang mengalami jatuh. Insidensi fraktur pangkal paha ini sekitar 4-15% dan 79% terjadi pada sisi yang mengalami kelumpuhan (*hemiplegia*). Penurunan massa tulang rata-rata terjadi 11,3 minggu pasca strokee. Pada 484 minggu pasca stroke, sisi hemiplegi akan kehilangan massa tulang 21% sedangkan sisi normal 4,5%. Hasil pemeriksaan densitometri massa tulang memperlihatkan bahwa densitas massa tulang sisi yang tidak mengalami kelumpuhan pada pasien paca strokee menaglami penurunan dibanding orang normal. Pada leher femur terdapat perbedaan densitas massa tulang sisi hemiplegi dengan non hemiplegi yaitu 6,3% pada wanita pasca strokee mempunyai korelasi dengan luasnya lesi pada otak (hemisfer korteks serebri). Kadar 25(OH)D pada pasien pasca strokee juga mengalami penurunan. Hal ini disebabkan masukan yang kurang dan pasien tidak terpapar dengan sinar ultraviolet (pada perawatan di rumah, 75% pasien tidak terpapar dengan matahari sedangkan yang dirawat di rumah sakit 100%).

Kadar 25(OH)D merupakan pemeriksaan yang sensitif untuk menentukan indeks kandungan vitamin D aktif. Kadar normal 25(OH)D didalam serum > 20ng. Defisiensi 25(OH)D bila kadarnya < 10ng dan insufisiensi bila 10-20ng. Pada pasien pasca strokee dengan hemiplegi dalam studi ini ditemukan :

1. 64% pasien rawat jalan dan 82% pasien rawat inap mengalami defisiensi 25(OH)D [17% pasien rawat jalan dan 47% pasien rawat inap, kadar 25(OH)D]
2. 31% pasien rawat jalan dan 16% rawat inap mengalami insufisiensi 25(OH)D

Di Amerika, Inggris dan Jepang, pasien usia lanjut dengan penyakit kronik yang jarang keluar rumah ternyata mengalami defisiensi vitamin D.

Pada beberapa kasus ditemukan peningkatan kadar hormon paratiroid karena kompensasi terjadinya defisiensi 25(OH)D.

Sorva dan kawan-kawan melakukan penelitian pada pasien usia lanjut yang mengalami imobilisasi. Studi tersebut mendapatkan bahwa peningkatan resorpsi tulang tidak disebabkan oleh hiperparatiroidisme sekunder tetapi terjadi peningkatan resorpsi primer. Pemberian vitamin D tidak memperlihatkan efek yang diharapkan. Mobilisasi segera ternyata dapat mengurangi efek dari imobilisasi ini.

Patogenesis Hiperkalsiuria pada Imobilisasi

Mekanisme pasti hiperkalsemia dan hiperkalsiuria pada imobilisasi masih belum jelas. Tetapi peningkatan proses resorpsi massa tulang melalui aktivasi osteoklas atau penurunan proses formasi massa tulang. Secara histologi pada biopsi tulang panggul ditemukan peningkatan jumlah osteoklas dan mencapai puncaknya 16 minggu setelah imobilisasi. Hal ini juga bersamaan dengan peningkatan sekresi hidroksiprolin urin. Formasi tulang menurun dengan bukti pengurangan osteosit dan mineralisasi tulang.

Imobilisasi menginduksi hiperkalsemia seperti *high bone turn over* pada anak dan orang tua. Hal ini dapat diketahui dengan mnegukur ion kalsium dan kalsium nonionik. Peningkatan kalsium serum ini mempunyai korelasi yang erat dengan indeks Barthel. Secara meyakinkan ditemukan peningkatan konsentrasi *pyrinoline crosslinked carboxyterminal telopeptide* (ICTP). ICTP adalah suatu kolagen tipe I dan merupakan petanda aktivasi resorpsi tulang oleh osteoklas. Adanya hiperkalsemia ini akan menghambat sekresi hormon paratiroid. Jadi akan ditemukan kadar hormon paratiroid rendah atau normal. Kadar 1.25D dan 25D akan mengalami defisiensi atau insifisiensi karena intake yang buruk, kurang mendapat inar matahari atau karena keduanya.

Aktivitas dan imobilisasi mempunyai pengaruh pada tulang. Menurut hukum Wolfe's formasi dan resorpsi tulang dipengaruhi secara langsung oleh stres lokal pada tulang. Stres (tekanan) terutama pada tulang penyangga tubuh dan regangan kontraksi otot. Terdapat 4 model yang sering dipakai untuk melihat pengaruh imobilisasi pada tulang yaitu istirahat total, lingkungan bebas gaya gravitasi (ruang angkasa), paralisis, imobilisasi sebagian seperti pada traksi. Semua keadaan initerbukti meningkatkan kehilangan massa tulang. Pada percobaan binatang, kehilangan massa tulang mulai terjadi sekitar 30 jam setelah imobilisasi. Penurunan massa tulang ini bervariasi yaitu mulai hari ketiga sampai hari ke 10 setelah imobilisasi. Tulang penyangga tubuh paling sering mengalami kehilangan massa tulang. Dalam beberapa minggu akan terjadi kehilangan kalsium total tubuh 4%. Pada minggu 30 – 36 imobilisasi, vertebra akan kehilangan massa tulang sekitar 1% dan kalkaneus sekitar 25 – 45%. Kecepatan kehilangan massa tulang paling tinggi terjadi pada minggu ke 16 imobilisasi. Massa tulang akan kembali normal melalui mobilisasi secara cepat dan adekuat tetapi struktur tulang yang ada tidak sebaik sebelum masa imobilisasi.

Respons tulang terhadap adanya tekanan/stres secara *in vivo* dibedakan atas tipe mekanik, yaitu :

- Tekanan kompresi akan meningkatkan massa tulang dan regangan akan meningkatkan resorpsi tulang. Jadi osteosit dan osteoblas mempunyai kemampuan untuk memberikan sinyal dalam formasi dan resorbsi tulang.
- Di samping itu terdapat perubahan *growth factor* (IGF,TGFβ, BMPs, FGF, PDGF) yang tersimpan dalam tulang.

Potensial elektrik endogen akan menurun karena beban mekanik yang berkurang selama mobilisasi. Hal ini akan mengurangi *growth factor*. Kekurangan *growth factor* ini akan mempengaruhi aktivitas osteoblas. Osteoblas akan melepaskan IL-1 dan TNF-α sehingga memacu aktivasi osteoklas. Damien dan kawan-kawan melakukan studi terhadap tikus yang dilakukan imobilisasi pada kedua tungkai depan. Dari hasil pemeriksaan histomorfometri didapatkan korelasi peningkatan IL-1 dan TNF-α oleh osteoblas dengan reseptor estrogen. Diduga imobilisasi memberikan efek yang sama dengan defisiensi estrogen. Diduga sinyal elektrik endogen ini memiliki cara kerja seperti estrogen dan memacu aktivitas-aktivitas formasi tulang. Kehilangan beban mekanik ini menyebabkan elektrik endogen akan menurun. Osteoblas melepaskan mediator inflamasi memberikan sinyal ke osteoklas untuk memacu resorpsi tulang.

Peningkatan resorpsi menyebabkan hiperkalsemia. Hiperkalsemia akan menimbulkan efek umpan balik ter-hadap hormon paratiroid sehingga kadar hormon paratiroid berkurang. Kadar hormon paratiroid yang rendah mengakibatkan reabsorbsi kalsium di tubulus ginjal menurun sehingga terjadi hiperkalsiuria. Disamping itu hormon kalsitonin akan meningkat untuk menghambat resorpsi tulang yang berlebihan oleh osteoklas. Kalsitonin sendiri diperkirakan mempunyai efek menghambat timbulnya reabsorbsi kalsium di tubulus ginjal. Hal ini semuanya akan menimbulkan suatu keseimbangan negatif dari nitrogen dengan manifestasi peningkatan ekskresi kalsium urin dan feses.

Osteoporosis dapat terjadi setelah imobilisasi yang lama seperti stroke atau koma. Pada stroke lebih banyak mengenai bagian tubuh yang lumpuh. Pada eksperimen binatang, tungkai yang di imobilisasi dengan cara menggunakan *gips* akan menimbulkan osteoporosis lokal. Sebaliknya, aktivitas lokal akan menambah massa tulang seperti hipertrofi metatarsal pada penari balet atau peningkatan massa tulang tangan yang dominan pada petenis. Dengan latihan yang teratur ternyata meningkatkan massa tulang.

Dari kedua hal ini terlihat bahwa stres (tekanan) yang diteima oleh tulang-tulang penyangga tubuh mempunyai peranan dalam resorpsi maupun formasi tulang. Lebih lanjut, hilangnya massa tulang karena imobilisasi dapat dikembalikan melalui remobilisasi dengan latihan yang progresif.

Hiperkalsemia jarang terjadi dan biasanya normal kecuali pada imobilisasi berat seperti paraplegi. Hal akan menurunkan reabsorbsi kalsium di tubulus ginjal sehingga menimbulkan hiperkalsiuria. Hiperkaliuria pada imobilisasi merupakan faktor predisposisi pembentukan batu ginjal.

Gallacher SJ dkk yang mendapatkan hiperkalsemia pada pasien yang mengalami imobilisasi dengan sepsis mengajukan postulat bahwa sitokin seperti IL-1 dan TNFα memberikan kontribusi pada hiperkalsemia pada imobilisasi ini. Interleukin 1 dan TNF-α merupakan sitokin yang menstimulasi resorpsi tulang.

David dan kawan-kawan mendapatkan 92% pasien usia lanjut dengan ventilator di ruang perawatan intensif mengalami peningkatan kada N telopeptida urin. Sebanyak 42% kasus tersebut disertai oleh peningkatan hormon paratiroid dengan defisiensi vitamin D, 9% mengalami penurunan kadar hormon paratiroid yang berhubungan dengan imobilisasi serta 49% didapatkan hormon paratiroid normal dan berhubungan defisiensi vitamin D dan imobilisasi.

Kecepatan resorpsi akan menurun secara bertahap sampai tercapainya suatu keseimbangan setelah 1-2 tahun. Pada saat ini biasanya terdapat kehilangan trabekular tulang > 40%. Kehilangan massa tulang sangat cepat pada tulang penyangga tubuh serta trabekular tulang. Secara radiologi akan terlihat pada bulan ke 2 atau 3. lebih cepat pada usia muda atau imobilisasi yang menyeluruh. Bila dilakukan mobilisasi akan memperbaiki massa tulang walaupun proses ini berjalan lambat dan inkomplit.

Pertumbuhan dan remodeling tulang bergantung pada faktor pertumbuhan lokal dan sistemik, tersedianya material serta beban mekanis pada tulang. Densitas dan kekuatan pada tulang berhubungan dengan tekanan/stres lokal yang dikontrol melalui faktor pertumbuhan lokal.

HIPOKALSEMIA

Hipokalsemia adalah penurunan kadar kalsium serum yang dapat terjadi pada beberapa keadaan, seperti hipopara-tiroidisme, defisiensi vitamin D, gangguan metabolisme vitamin D, hipomagnesemia dan gagal ginjal akut atau kronik. Dengan melihat kadar hormon PTH, hipokalsemia dapat dikelompokkan kedalam 2 bagian, yaitu hipokalsemia dengan kadar PTH yang rendah (hipoparatiroidisme) dan hipokalsemia dengan kadar PTH yang miningkat (hiperparatiroidisme sekunder).

Secara klinik, gejala utama hipokalsemia adalah peningkatan iritabilitas neuromuskuler yang dapat kesemutan pada ujung-ujung jari dan sekitar mulut. Dalam keadaan lanjut akan didapatkan tanda Chvostek dan Trousseau. Tanda Chvostek adalah *twitching* pada daerah sekitar mulut bila dilakukan ketokan pada nervus fasialis di anterior telinga. Tanda Trousseau adalah spasme karpal yang terjadi bila dilakukan bendungan lengan dengan menggunakan manset tensimeter pada tekanan 20 mmHg diatas tekanan sistolik selama 3 menit. Spasme karpal yang klasik akan berupa fleksi pergelangan tangan, ekstensi interfalang dan aduksi jari-jari.

Gejala hipokalsemia yang lain adalah kejang otot yang mengenai pinggang, tungkai dan kaki. Pada keadaan yang berat dapat timbul spasme karpopedal spontan (tetani), laringospasme atau bronkospasme, sampai kejang-kejang umum.

Hipokalsemia berat dapat memperpanjang interval QT pada EKG yang reversibel setelah hipokalsemia dikoreksi.

Penatalaksanaan Hipokalsemia Akut

Penatalaksaan hipokalsemia akut ditenmtukan oleh derajat dan kecepatan timbulnya hipokalsemia. Hipokalsemia ringan (Ca serum 7,5-8,5 mg/dl) yang asimtomatik, cukup diterapi dengan kalsium oral 500-1000 mg tiap 6 jam disertai pengawasan yang ketat. Bila terdapat tetani atau kadar kalsium serum < 7,5 mg/dl, diperlukan pemberian kalsium intravena. Pemberian kalsium glukonat (90 mg kalsium elemental/10ml ampul) lebih disukai daripada kalsium sitrat (272 mg kalsium elemental/10 ml ampul) karena tidak iritatif. Mula-mula, dapat diberikan 1-2 ampul kalsium glukonat dalam 50-100 ml dekstrosa 5% dan diberikan per-infus 5-10 menit. Dosis ini dapat diulang bila masih didapatkan gejala hipokalsemia. Hipokalsemia yang berat dan persisten dapat diberikan kalsium per-drip dalam jangka waktu yang lebih lama, misalnya 15 mg/kgBB kalsium elemental diinfus selama 4-6 jam. Secara praktis dapat dilakukan dengan melarutkan 10 ampul kalsium glukonat dalam 1 liter dekstrosa 5% dan diinfus dengan kecepatan 50 ml/jam (45 mg kalsium elemental/jam). Larutan yang lebih pekat dari 200 mg kalsium elemental/100 ml dekstrosa 5% harus dihindari karena akan bersifat iritatif terhadap vena maupun jaringan disekitarnya bila terjadi ekstravasasi.Pada hipokalsemia berat dan persisten, juga harus dipikirkan kemungkinan pemberian kombinasi kalsium oral 1-2 gram/hari dan 1,25$(OH)_2D$ 0,5-1,0 µgr/hari. Pada keadaan hipomagnesemia, maka terapi ter-hadap hipomagnesemia juga harus dilakukan selain terapi terhadap hipokalsemianya.

HIPOPARATIROIDISME

Hipoparatiroidisme adalah produkjsi hormon PTH yang tidak mencukupi untuk mempertahankan kadar kalsium ekstraselular dalam batas normal. Secara umum, penyebab hipoparatiroidisme dapat dibagi dalam 4 kelompok, yaitu :

1. Kelenjar paratiroid yang tidak berkembang,
2. Destruksi kelenjar paratiroid,
3. Penurunan fungsi kelenjar parartiroid,
4. Aksi PTH yang terganggu.

Secara klinis, hipoparatiroidisme akan menunjukkan gejala-gejala hipokalsemia pada berbagai tingkatan tergantung pada derajat hipoparatiroidismenya dan hipokalsemianya.

Secara biokimia, akan tampak gambaran hipokalsemia, hiperfosfatemia, PTH yang rendah atau tidak terdeteksi, dan kadar 1,25$(OH)_2D$ yang rendah. Untuk membedakan dengan PTH yang resisten, dapat dilakukan tes Ellsworth-Howard, yaitu dengan pemberian PTH bioaktif dan akan tampak peningkatan ekskresi cAMP urin dan fosfat urin.

Pada gambaran radiologik dan CT-scan kepala, akan tampak kalsifikasi basal ganglia.

Penatalaksanaan hipoparatiroidisme bertujuan untuk memperbaiki kadar kalsium dan fosfat serum senormal mungkin. Dalam hal ini dapat diberikan preparat kalsium dan vitamin D. Pada umumnya kebutuhan kalsium elemental adalah 1 g/hari. Dengan membaiknya kadar kalsium plasma, maka hiperkalsiuria akan bertambah karena efek PTH di ginjal tidak ada. Bila hiperkalsiuria tetap terjadi dan kadar kalsium plasma tidak dapat mencapai kadar 8 mg/dl, maka dapat ditambahkan diuretik tiazid. Bila kadar kalsium serum sudah normal, sedangkan kadar fosfat serum tetap diatas 6 mg/dl, maka perlu diberikan antasid yang tidak diabsorpsi untuk mengurangi hiperfosfatemia dan mencegah kalsifikasi metastatik.

PSEUDOHIPOPARATIROIDISME

Pseudohipoparatiroidisme (PHP) adalah keadaan klinik yang secara biokimia ditandai oleh gambaran hipoparatiroidisme, yaiutu hipokalsemia dan hiperfosfatemia, tetapi sekresi PTH meningkat dan jaringan target tidak berespons terhadap aktivitas biologik PTH. Seringkali PHP disertai dengan kelainan perkembangan yang disebut *Albright's hereditary osteodystrophy* (AHO) yang terdiri dari tubuh pendek, muka bundar, obesitas, brakidaktili dan osifikasi subkutan. Untuk membedakan dengan hipoparatiroidisme, dapat dilakukan tes Ellsworth-Howard (lihat diatas).

HIPOMAGNESEMIA

Hipomagnesemia ternyata ditemukan lebih banyak dari dugaan sebelumnya. Umumnya hipomagnesemia terjadi akibat pembuangan yang berlebihan baik lewat saluran cerna maupun ginjal. Pembuangan Mg lewat saluran cerna, biasanya disebabkan oleh vomitus, diare, sindrom malabsorpsi dan reseksi usus. Sedangkan ekskresi Mg lewat urin tergantung dari reabsorpsi di tubuluh yang bersifat proporsional dengan Natrium dan Kalsium. Pembuangan Mg yang berlebihan lewat urin akan dipengaruhi oleh terapi cairan terutama NaCl 0,9%, kelebihan cairan dalam tubuh dan hiperaldosteronisme primer. Hiperkalsemia dan hiperkalsiuria juga akan menghambat reabsorpsi Mg di ginjal sehingga akan meningkatkan ekskrresi Mg dan hipomagnesemia. Penyebab lain ekskresi Mg yang berlebihan adalah diuresis osmotik, misalnya akibat steroid dan juga diabetes melitus.

Secara klinis, hipomagnesemia ditandai oleh hipereksitabilitas neuromuskuler, termasuk tetani dan dapat ditandai oleh tanda Chvostek dan Trousseau. Pada EKG akan didapatkan perpanjangan interval PR dan QT dan Aritmia.

Secara laboratoris, akan didapatkan hipokalemia karena hipomagnesemia akan menyebabkan kehilangan K intrasel dan gangguan konservasi K oleh ginjal. Hipokalsemia juga merupakan gejala utama hipomagnesemia. Dalam keadaan normal perubahan kadar Mg yang akut akan mempengaruhi sekresi PTH sama dengan perubahan kadar kalsium. Penurunan kadar Mg yang akut akan merangsang sekresi PTH, sebaliknya hipermagnesemia akan menghambat sekres PTH. Walaupun demikian, hipomagnesemia kronik akan mengganggu sekresi PTH dan hal inilah nampaknya yang menjadi penyebab hipokalsemia pada hipomagnesemia. Selain itu, hipokalsemia akibat hipomagnesemia juga menunjukkan resistensi pada ginjal dan tulang terhadap pemberian PTH eksogen, kalsium dan vitamin D. Resistensi terhadap vitamin D, kemungkinan disebabkan oleh gangguan metabolisme vitamin D karena kadar 1,25(OH)2D rendah. Resistensi ini akan menghilang setelah diberikan derapi Mg beberapa hari.

Pengobatan hipomagnesemia yang simtomatik dapat diberikan injeksi 2 g $MgSO_4.7H_2O$ (16,7 mEq) 50% intra-muskuler tiap 8 jam atau drip intravena 48 mEq/24 jam, karena injeksi intramuskuler sangat nyeri. Terapi harus dilanjutkan sampai gejala klinik, hipokalemia dan hipokalsemia teratasi. Kadar Mg serum yang normal tidak menunjukkan defisit Mg total dalam tubuh sudah teratasi, karena Mg ekstraselular hanya 1% dari total Mg tubuh, dan sebagian besar berada intraselular. Pada penderita hipomagnesemia yang disertai kejang, harus diberikan injeksi 8-16 mEq Mg intravena dalam 5-10 menit, dilanjutkan drip Mg 48 mEq/24 jam. Pemberian Mg harus berhati-hati pada penderita gangguan fungsi ginjal, bila perlu dosisnya diturunkan. Pada penderita dengan kehilangan Mg yang kronik, dapat diberikan Mg elemental 300-600 mg dalam dosis terbagi untuk mencegah efek katartik Mg.

RIKETS DAN OSTEOMALASIA

Osteomalasia adalah kelainan pada mineralisasi dan pertumbuhan tulang akibat aktivitas vitamin D yang inadekuat, baik akibat defisiensi, maupun resistensi. Bila timbul pada anak-anak sebelum *epiphyseal plate menutup* disebut *rikets*.

Gejala klinik yang paling sering terlihat adalah nyeri tulang yang difus terutama di daerah panggul sehingga menyebabkan penderita pincang (*antalgic gait*). Selain itu juga akan timbul kelemahan otot proksimal. Kedua keadaan ini (nyeri tulang dan kelemahan otot), pada keadaan yang berat akan menimbulkan disabilitas, sehingga penderita hanya dapat berbaring atau duduk di kursi roda. Terapi yang adekuat, seperti pemberian vitamin D atau fosfat atau koreksi asidosis akan memperbaiki kedua keadaan itu. Tulang yang terserang osteomalasia, akan mudah fraktur akibat trauma yang minimal.

Pada anak-anak yang menderita rikets, akan didapatkan kelemahan otot, tetani, kaki yang bengkok (*bowing legs*), sendi kostokondral yang prominen yang disebut *rachitic rosary.* Pada kepala akan didapatkan kalvarium yang melunak yang disebut kraniotabes, dan keterlambatan pertumbuhan gigi yang permanen.

Gambaran radiologik osteomalasia seringkali tidak spesifik dan sulit dibedakan dengan gambaran radiologik osteoporosis. Gambaran yang agak spesifik adalah ditemukannya *pseudofraktur* atau *Looser's zones*, yaitu gambaran garis radiolusen dari beberapa mm sampai beberapa cm pada tempat masuknya arteri nutrisia ke dalam tulang yang merupakan *stress fracture* akibat pulsasi arteri.

Gambaran laboratorium bervariasi tergantung pada penyebabnya. Pada umumnya didapatkan kadar kalsium yang rendah atau normal rendah, kadar fosfat inorganik yang rendah dan 25(OH)D yang juga rendah.

Defisiensi vitamin D. Merupakan penyebab osteomalasia yang tersering. Ada 3 penyebab tersering defisiensi vitamin D, yaitu paparan sinar matahari yang rendah, asupan vitamin D yang rendah (nutrisional) dan malabsorpsi. Malabsorpsi dapat terjadi akibat sindrom malabsorpsi di usus atau kelainan yang mengakibatkan steatorea, seperti obstruksi bilier dan insufisiensi pankreas.

Vitamin D-dependent rickets (VDDR) type I. Disebut juga *pseudo-vitamin D deficiency,* merupakan penyakit herediter yang bersifat resesif autosomal, yang ditandai oleh kadar $1,25(OH)_2D$ yang rendah akibat gangguan aktivitas 25(OH)D-1α-hidroksilase di ginjal, sehingga kadar 25(OH)D didalam serum dapat normal atau tinggi sedangkan kadar $1,25(OH)_2D$ didalam serum sangat rendah. Penyakit ini sangat jarang, biasanya menyerang anak dibawah 2 tahun, terutama pada 6 bulan pertama kehidupan dan dapat diatasi dengan memberikan vitamin D dosis tinggi atau kalsitriol dosis fisiologik.

Vitamin D-dependent rickets (VDDR) type II. Disebut juga *hereditary $1,25(OH)_2D$ resistent rickets*, merupakan kelainan yang jarang yang juga menyerang anak-anak yang diakibatkan oleh abnormalitas jumlah, afinitas dan fungsi reseptor $1,25(OH)_2D$ intraselular, sehingga kadar $i,25(OH)_2D$ didalam serum tinggi, tetapi tidak berfungsi.

Defisiensi kalsium. Dapat terjadi akibat asupan yang kurang atau ekskresi yang berlebihan lewat urin atau faeces. Ekskresi lewat urin yang berlebih dapat diakibatkan oleh kebocoran di ginjal atau akibat penggunaan glukokortikoid atau hiperkalsiuria idiopatik. Terapi pilihan adalah dengan pemberian kalsium karbonat, karena selain harganya murah, juga kandungan kalsium elementalnya cukup tinggi.

Defisiensi fosfat. Dapat disebakan oleh asupan fosfat yang rendah, gangguan absorpsi fosfat di usus atau peningkatan klirens fosfat di ginjal. Hipofosfatemia akan mengakibatkan peningkatan aktivitas 25(OH)D-1α-hidroksilase di ginjal, sehingga kadar 1,25$(OH)_2$D meningkat. Akibatnya akan terjadi hiperkalsemia, hiperkalsiuria dan peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas.

X-linked hypophosphatemia (vitamin D-resistent rickets, VDRR). Disebabkan oleh defek pada transport fosfat di tubulus ginjal sehingga terjadi pembuangan fosfat yang berlebihan dan hipofosfatemia. Kelainan ini juga akan mengakibatkan gangguan metabolisme vitamin D, sehingga produksi 1,25$(OH)_2$D menurun. Kelainan ini umumnya ditemukan pada anak-anak, tetapi kadang-kadang ditemukan secara sporadik pada orang dewasa.

Hipofosfatasia. Merupakan kelainan yang diturunkan secara resesif autosomal dan ditandai oleh rendahnya kadar alkali fosfatase di serum dan jaringan. Mekanisme osteomalasia pada kelainan ini tidak jelas; diduga akibat kegagalan hidrolisa pirofosfat yang merupakan inhibitor mineralisasi, sehingga terjadi defek mineralisasi tulang.

De Toni-Debré-Fanconi Syndrome. Ditandai oleh fosfaturia, aminoasciduria, glikosuria, bikarbonaturia dan kadang-kadang asidosis dan hiperkalsiuria. Kelainan tulang biasanya berhubungan dengan asidosis, hipofosfatemia dan metabolisme vitamin D yang abnormal.

Sindrom Nefrotik. Diakibatkan oleh pembuangan vitamin D yang berlebihan lewat urin. Didalam darah, vitamin D terikat pada α-globulin yang disebut *vitamin D-binding protein* (DBP). Pada sindrom nefrotik, DBP ikut terbuang lewat urin sehingga vitamin D yang terikat DBP ikut terbuang. Walaupun demikian, kadar vitamin D bebas didalam serum tetap dalam batas normal, sehingga pengukuran kadar vitamin D total dapat menyesatkan.

Penyakit Hati Kronik. Hati berperan pada hidroksilasi vitamin D pada posisi 25, walaupun demikian, penurunan kadar 25(OH)D terutama disebabkan oleh penurunan sintesis DBP oleh hati, nutrisi yang buruk dan malabsorpsi.

Hipoparatiroidisme. PTH berperan sebagai stimulator produksi 1,25$(OH)_2$D, sehingga hipoparatiroidisme akan mengakibatkan penurunan produksi 1,25$(OH)_2$D.

Anti konvulsan. Penggunaan fenitoin atau fenobarbital jangka panjang akan merangsang enzim sitokrom P450 di hepar sehingga mengganggu metabolisme vitamin D. Akibatnya kadar 25(OH)D didalam serum turun, tetapi kadar 1,25$(OH)_2$D tetap dalam batas normal. Selain itu, fenito n juga dapat menurunkan absorpsi kalsium di usus dan meningkatkan resorpsi tulang oleh osteoklas. Walaupun demikian, penggunaan anti konvulsan jarang menimbulkan gejala klinik osteomalasia, kecuali bila disertai faktor predisposisi lain, seperti nutrisi yang buruk atau paparan sinar matahari yang kurang.

Intoksikasi alumunium. Terjadi akibat asupan kalsium yang berlebih, misalnya penggunaan pengikat fosfat yang mengandung Alumunium, atau anatasida yang mengandung alumunium atau penggunaan cairan dialisat yang mengandung alumunium pada penderita gagal ginjal yang menjalani hemodialisis. Alumunium akan menghambat aktivitas PTH dan 1α-hidroksilase, menghambat aktivitas osteoblas dan mengganggu mineralisasi tulang.

Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia. Diakibatkan oleh produksi faktor humoral oleh tumor (biasanya mesenkimal) yang akan menekan produksi 1,25$(OH)_2$D dan reabsorpsi fosfat di ginjal sehingga timbul fosfaturia dan hipofosfatemia.

Etidronat. Merupakan bisfosfonat generasi I yang dapat menghambat kristalisasi kalsium fosfat, terutama pada dosis 5-10 mg/kgBB. Efek ini tidak didapatkan pada bisfosfonat lain.

Flourida. Garam ini dapat merangsang formasi tulang, tetapi dapat mengganggu mineralisasi tulang dengan mekanisme yang tidak diketahui.

TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA (TIO)

TIO merupakan merupakan osteomalasia akibat tumor yang berasal dari jaringan mesenkimal, mkisalnya sclerosing angioma, benign angifibroma, hemangioperisitoma, kondrosarkoma, giant cells tumor of the bone dsb. Tumor ini akan menghasilkan Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) yang akan menghambat ekspresi protein NPT2a dan NPT 2c yang dibutuhkan untuk reabsrorpsi fosfat di ginja.o, sehingga mengakibatkan gangguan reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal, dan terjadi hipofosfatemia serta osteomalasia. Selain itu FGF23 juga akan menghambat ekspresi 1α-hidroksilase dan meningkatkan ekspresi 24-hidroksilase di ginjal, akibatnya terjadi penurunan kadar 1,25-dihidroksi vitamin D. Selain itu sintesis PTH juga akan menurun.

Penatalaksanaan TIO adalah dengan melakukan pengangkatan tumor yang menjadi penyebab. Sebelum dilakukan tindakan operasii, dapat diberikan preparat fosfat dan kalsitriol.

OSTEODISTROFI RENAL (*Mineral and Bone Disorders in Chronic kidney Disease,* MBD CKD)

Osteodistrofi renal, merupakan kelainan tulang dan sendi dengan spektrum yang luas yang terjadi pada penderita gagal ginjal. Kelainan ini ditandai oleh nyeri tulang, kelemahan otot, deformitas skeletal, retardasi pertumbuhan dan kalsifikasi ekstraskeletal. Ada 4 tipe osteodistrofi renal, yaitu tipe *high-bone turnover, lwe bone-turnover,tipe campuran* dan *amiloidosis.*

Osteodistrofi renal tipe high bone-turnover. Kelainan ini berhubungan dengan retensi fosfat, hipokalsemia, gangguan produksi 1,25(OH)2D di ginjal, resistensi skeletal terhadap efek kalsemik PTH dan penurunan ekspresi VDR dan CaSR di kelenjar paratiroid, sehingga terjadi hiperparatiroidisme sekunder dan hiperplasi kelenjar paratiroid yang progresif. Peningkatan produksi PTH pada tipe ini dapat sangat tinggi, yaitu 20-30 kali nilai normal, sehingga lebih tinggi daripada keadaan hiperparatiroidisme primer. Secara histologik akan tampak gambaran khas *osteitis fibrosa*, yaitu jaringan fibrosa yang berdekatan dengan trabekula tulang. Aktivitas osteoklas dan osteoblas meningkat yang ditandai oleh banyaknya osteoklas dan osteroblas, lakuna Howship, dan tulang kanselous yang ditutupi oleh osteoid yang baru terbentuk. Secara radiologik, akan tampak erosi subperiosteal pada tulang-tulang panjang, terutama pada tepi falang digital, ujung klavikula, antara iskium dan pubis, sendi sakroiliakal dan sambungan metafisis dan diafisis pada tulang panjang. Pada ruas tulang vertebra, akan tampak gambaran osteosklerosis, sedangkan pada tulang kepala akan tampak gambaran *salt and pepper.*

Osteodistrofi renal tipe low bone-turnover. Ada 2 subtipe, yaitu tipe tulang adinamik dan tipe osteomalasia. Tulang adinamik ditandai oleh formasi dan turnover tulang yang dibawah normal. Keadaan ini dapat ditemukan pada 40% penderita gagal ginjal yang menjalani hemodialisis rutin atau 50% penderita yang menjalani dialisis peritoneal. Kadar PTH hanya meningkat sedikit atau bahkan dalam batas normal. Pada tipe osteomalasia, akan tampak defek pada mineralisasi tulang. Intoksikasi alumunium, merupakan penyebab tersering adinamik tulang dan osteomalasia pada penderita gagal ginjal. Tetapi kelainan ini sekarang sudah jarang didapatkan, karena Alumunium sudah tidak digunakan lagi sebagai pengikat fosfat. Penyebab lain tipe osteodistrofi ini adalah diabetes melitus, glukokortikoid, osteoporosis senilis, suplementasi kalsium dan vitamin D yang berlebihan. Baik kalsium maupun vitamin D akan menekan kadar PTH didalam serum. Selain itu, kalsitriol juga akan menekan aktivitas osteoblas bila digunakan pada penderita yang menjalani hemodialisis secara teratur.

Osteodistrofi renal tipe campuran. Gambaran campuran osteitis fibrosa dan osteomalasia juga dapat ditemukan pada sebagian kecil penderita gagal ginjal kronik. Kelainan ini ditandai oleh hiperparatiroidisme sekunder dengan defek pada mineralisasi tulang. Secara biokimia akan didapatkan hipokalsemia dan/atau hipofosfatemia dan defisiensi vitamin D. Keadaan ini dapat ditemukan pada penderita osteitis fibrosa dengan intoksikasi alumunium yang awal, atau pada penderita intoksikasi alumunium yang mulai menunjukkan respons dengan terapi deferoksamin dengan peningkatan formasi tulang.

Amiloidosis pada gagal ginjal. Dapat ditemukan pada penderita gagal ginjal kronik yang telah menjalani hemodialisis lebih dari 7-10 tahun. Keadaan ini disebabkan oleh deposisi serat amiloid yang terdiri dari β_2-mikroglobulin (β_2M). Pada penderita akan didapatkan kista tulang multipel, fraktur patologik, artritis sckapulohumeral yang erosif, sindrom terowongan karpal dan spondiloartropati. Secara histologik, serat amiloid β_2M mirip dengan amiloid AA, tetapi serat amiloid β_2M banyak didapatkan di daerah osteoartikular, sehingga menimbulkan gejala muskulo-skeletal. Secara radiologik, kista multipel akan ditemukan pada ujung-ujung tulang panjang, terutama pada kaput humeral dan kaput femoris.

Penatalaksanaan. Tujuan pengobatan Osteodistrofi renal adalah (1) mempertahankan kadar kalsium dan fosfat dalam batas normal; (2) mencegah kalsifikasi ekstraskeletal; (3) mencegah bahan-bahan toksik seperti alumunium dan kelebihan besi; (4) mempertimbangkan penggunaan steroid vitamin D dan pengikat fosfat; (5) secara selektif menggunakan *chelating agent* seperti deferoksamin untuk mengatasi intoksikasi alumunium. Sumber utama penyebab osteodistrofi renal adalah retensi fosfat, oleh sebab itu diet rendah fosfat dan penggunaan bahan pengikat fosfat sangat penting sekali pada penatalaksanaan gagal ginjal kronik. Pengikat fosfat yang baik adalah kalsium karbonat dan kalsium asetat yang harus dimakan bersamaan dengan waktu makan agar efek pengikatan fosfatnya maksimal. Kalsium sitrat juga dapat digunakan, tetapi sitrat akan meningkatkan absorpsi alumunium, sehingga penggunaannya tidak dianjurkan. Penggunaan sterol vitamin D, seperti kalsitriol, kalsifediol, 1α-OH-D dan dihidrotakisterol sangat efektif untuk mengatasi hiperparatiroidisme sekunder, bila hipokalsemia tidak dapat diatasi walaupun kadar fosfat sudah dalam batas normal. Pemberian kalsitriol dapat dimulai dengan dosis harian yang rendah dan dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kliniknya, biasanya digunakan dosis 0,25-1,5 µg/hari. Pada penderita hemodialisis, kalsitriol dapat diberikan intravena bersmaan dengan waktu dialisisnya. Pada penderita dengan dialisis peritoneal, kalsitriol juga dapat diberikan intermiten 2-3 kali per-minggu dengan dosis per kali yang lebih besar daripada dosis harian, misalnya 0,5-4,0 µg/kali, 3 kali per-minggu atau 2,0-5,0 µg/kali, 2 kali per-minggu. Bila timbul hiperkalsemia setelah beberapa bulan penggunaan kalsitriol dengan kadar PTH dan fosfatase alkali kembali normal dari kadar yang tinggi sebelumnya, maka hal ini menunjukkan bahwa osteitis fibrosa sudah teratasi. Tetapi bila hiperkalsemia terjadi pada minggu-minggu awal pemberian kalsitriol, maka hal ini menunjukkan adanya osteodistri renal dengan *low bone turnover* (misalnya karena intoksikasi alumunium) atau adanya hiperparatiroidisme sekunder yang berat. Dalam hal ini, bila intoksikasi alumunium dapat disingkirkan, maka diindikasikan untuk melakukan paratiroidektomi. Indikasi spesifik paeratiroidektomi adalah (1) hiperkalsemia persisten, dengan kadar kalsium d iatas 11-12 mg/dl; (2) pruritus yang tidak dapat diatasi dengan dialisis yang intensif atau pengobatan medik lainnya; (3) kalsifikasi ekstrasekeletal yang progresif atau hiperfosfatemia yang persisten walaupun telah diberikan diet rendah fosfat yang ketat dan bahan pengikat fosfat; (4) nyeri tulang yang berat atau fraktur patologis; (5) timbulnya kalsifilaksis. Dalam hal ini, penyebab hiperkalsemia yang lain, seperti intoksikasi vitamin D atau sarkoidosis harus disingkirkan.

OSTEONEKROSIS

beberapa keadaan klinis, misalnya akibat penyakit tertentu (seperti penyakit Gaucher), akibat pengobatan (misalnya glukokortikoid), keadaan fisiologik atau patologik tertentu (kehamilan, tromboemboli) atau tidak diketahui (idiopatik). Pada umumnya osteonekrosis menyerang ujung-ujung tulang panjang, misalnya kaput femoris atau kaput humer; tetapi dapat juga menyerang tulanglainnya.

Kematian tulang terjadi akibat putusnya vaskularisasi arteri ke tulang, baik karena oklusi, vaskulitis, emboli lemak, perdarahan, kelainan jaringan tulang, maupun akibat penekanan sinusoid, misalnya pada proses infiltratif (seperti pada penyakit Gaucher) atau peningkatan adiposit didalam sumsum tulang karena efek toksik terhadap liposit (misalnya akibat glukokortikoid atau alkohol). Akibat osteonekrosis akan terjadi peningkatan tekanan intraoseus (IOP) yang akhirnya akan menjadi lingkaran setan, karena iskemia dan kerusakan sel akan bertambah berat.

Gejala utama osteonekrosis adalah nyeri tulang pada area yang terserang. Keadaan ini harus dicurigai pada penderita yang menggunakan steroid dosis tinggi atau jangka panjang yang mengeluh nyeri tulang. Pada stadium awal, osteonekrosis tidak menunjukkan gambaran radiologik yang bermakna dan diperlukan pemeriksaan MRI untuk mendeteksinya. Pada stadium lanjut akan tampak gambaran osteosklerosis, rusaknya kaput femoris sampai kolaps kaput femoris.

Menurut Arlet dan Ficat, osteonekrosis dapat dibagi dalam 5 stadium, yaitu :

Stadium 0 : manifestasi klinik dan radiologik tidak ada, tetapi gambaran MRI jelas
Stadium I : manifestasi klinik ada, radiologik tidak ada, MRI jelas
Stadium II : gambaran osteopenia dan osteosklerosis pada radiologik.
Stadium III : kolaps tulang awal yang ditandai oleh *crescent sign*, yaitu tulang subkortikal yang translusen dikelilingi oleh area tulang yang mati
Stadium IV : kolaps tulang lanjut, yaitu *flattening* kaput femoris

Pada stadium 0, I, II, penatalaksanaan dapat dilakukan secara konservatif atau dilakukan dekompresi untuk mengurangi tekanan intra-osseus. Penatalaksanaan konservatif meliputi penggunaan analgesik, terapi fisik untuk menguatkan otot dan mencegah kontraktur dan penggunaan alat bantu untuk mobilisasi. Bila nyeri tetap berlanjut atau pada stadium III dan IV, perlu dilakukan tindakan artroplasti. Pada osteonekrosis yang menyerang sendi yang bukan penopang berat badan, tidak diperlukan intervensi bedah, karena nyerinya ringan dan gangguan fungsionalnya tidak berat.

Legg-Calvé-Perthes disease (LCPD). Merupakan osteonekrosis idiopatik pada epifisis kaput femoris anak-anak umur 2-12 tahun, yang tidak diketahui penyebabnya, tetapi didapatkan terputusnya aliran darah ke epifisis kaput femoris. Akibatnya osteoblas, osteosit dan sel sumsum tulang mati; kalsifikasi endokondral terhenti, tetapi pertumbuhan rawan sendi tetap baik karena mendapat nutrisi dari cairan sinovial. Proses revaskularisasi ke area yang nekrosis kemudian akan terjadi, dimulai dari daerah perifer ke sentral, dan tulang baru akan tumbuh pada permukaan korteks subkondral atau daerah trabekular di sentral area yang nekrosis diikuti dengan pembersihan tulang yang nekrosis. Proses resorpsi tulang akan lebih aktif dibandingkan dengan proses formasi tulang, sehingga tulang subkondral menjadi lemah. Bila tulang trabekular mengalami kolaps, maka episoda nekrosis yang kedua akan timbul kembali. Nyeri tulang biasanya timbul bila ada fraktur. Biasanya anak-anak dengan LCPD akan pincang bila berjalan disertai nyeri pada daerah lutut atau bagian anterior tungkai atas dengan keterbatasan gerak pada koksa yang disertai abduksi dan endorotasi. Prognosis LCPD tergantung pada beratnya penyakit, deformitas kaput femoris dan proses penyembuhannya. Dalam jangka panjang, seringkali LCPD berkembang menjadi osteoartritis sekunder. Pada ank perempuan, prognosis LCPD akan lebih buruk dibandingkan anak laki-laki, karena anak perempuan lebih cepat matang secara seksual dibandingkan aki-laki sehingga lempeng pertumbuhan lebih cepat menutup dan tidak memberikan kesempatan bagi kaput femoris untuk melakukan modeling.

REFERENSI

1. Shane E. Hypercalcemia: Pathogenesis, Clinical Manifestation, Differensial Diagnosis and Management. In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999:183-7.
2. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. . In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999:187-92.
3. Indridason OS, Quarles LD. Tertiary Hyperparathyroidism and Refractory Secondary Hyperparathyroidism. . In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999:198-202.
4. Roberts MM, Stewart AF. Humoral Hypercalcemia of Malignancy. . In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999:2083-7.
5. Abdulmutalib. Osteolisis pada keganasan. . Dalam: Markum HMS, Hardjodisastro D (eds). Perkembangan Mutakhir Ilmu Penyaskit Dalam. Bagian Ilmu Penyakit Dalam 1996:109-20.
6. Shane E. Hypocalcemia: Pathogenesis, Differensial Diagnosis and Management. . In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999:223-6.
7. Goltzman D, Cole DEC. Hypoparathyroidism. . In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999:226-30.
8. Klein GL. Nutritional Rickets and Osteomalasia. In: Favus MJ et al (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1999:315-9.
9. Bikle DD. Osteomalacia and Rickets. In: Andreoli TE, Mandell GL, Muray JF et al (eds). Cecil Textbook of Medicine. Vol 2. 19th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1988:1406-12
10. Pettifor JM. Nutritional and Drug-induced Rickets and Osteomalacia. In : Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5th ed. ASBMR, Washington 2003:399-406
11. Krane SM. Hyperostosis, Neoplasms and other disorders of bone and cartilage. In: Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 9th ed. Mc Graw-Hill Book Co, New York 1980:1863-9.

457

OSTEOMALASIA

Nyoman Kertia

PENDAHULUAN

Prevalensi defisiensi vitamin D meningkat di banyak Negara. Defisiensi vitamin D yang berat (kadar 25-hidroksi vitamin D kurang dari 10 ng/ mL atau kurang dari 25 nmol/L) dan berkepanjangan bisa mengakibatkan hipokalsemia, hiperparatiroidisme sekunder, hipoposfatemia sekunder, dan osteomalasia.[1,2] Kekurangan vitamin D merupakan penyebab umum osteomalasia pada orang dewasa.[3]

Di Inggris defisiensi vitamin D pada ras Kaukasia sebanyak 12% dan ras Asia 33% untuk pasien rawat jalan, dengan kadar kurang dari 25 nmol/L pada akhir musim panas. Delapan puluh tujuh persen usia pertengahan ras Kaukasia memiliki kadar < 75 nmol/L pada musim dingin dan musim semi. Ras Asia tua yang tinggal di Inggris diduga memiliki peningkatan prevalensi osteomalasia karena diet yang tidak cocok, kulit yang gelap dan penyebab lainnya. Osteomalasia memicu patah tulang, perubahan otot dan nyeri tulang.[4]

DEFINISI

Osteomalasia adalah kelainan akibat tidak sempurnanya mineralisasi tulang baru yang masih dalam bentuk osteoid pada tempat *turnover* tulang. Sebagian besar osteomalasia terjadi melalui mekanisme akibat hipokalsemia, hipofosfatemia atau hambatan langsung proses mineralisasi[5].

Osteomalasia ditandai oleh gangguan mineralisasi pada matriks tulang. Kalsium, fosfat dan vitamin D dibutuhkan dalam mineralisasi tulang. Normalnya kadar kalsium dan hormon paratiroid (*parathyroid hormone*=PTH) berbanding terbalik. Sedikit penurunan kadar kalsium serum akan meningkatkan pelepasan PTH yang akan meningkatkan reabsorpsi kalsium di ginjal, ekskresi fosfat di tubulus ginjal dan resorpsi kalsium dari tulang. Vitamin D diproduksi di kulit dengan bantuan cahaya ultraviolet atau diabsorbsi dari diet di usus halus. Aktivasi vitamin D menjadi *25-hydroxy vitamin D* (25-OHD) terjadi pada hati dan menjadi *1,25-dihydroxy vitamin D* (1,25 $(OH)_2D$) di tubulus proksimal ginjal. Kadar PTH yang tinggi dan hipokalsemia menstimulasi enzim 1-hidroksilase ginjal untuk mengubah 25-OHD menjadi 1,25 $(OH)_2D$ yang meningkatkan absorbsi kalsium di usus halus.[6]

EPIDEMIOLOGI

Populasi berisiko adalah orang tua yang hanya tinggal dalam rumah dan sedikit mendapatkan paparan sinar matahari, diit yang kurang kalsium dan vitamin D, pasien dengan malabsorpsi yang berhubungan dengan operasi *bypass* gastrointestinal atau penyakit *celiac*, imigran untuk iklim dingin dari iklim hangat, wanita atau pria dengan gaun tradisional yang mencegah paparan sinar matahari. Bentuk defisiensi vitamin D yang ditemukan di masa kecil berhubungan dengan osteomalasia pada orang dewasa, tetapi gangguan ini kurang lazim.[7]

Osteomalasia dapat pula terjadi pada pasien dengan hipofosfatemia primer karena kelainan herediter yang disebut *hypophosphatemic rickets syndromes*. *Hypophosphatemic rickets syndromes* herediter terjadi pada masa kanak-kanak dan bertahan hingga dewasa. Gangguan ini jarang terjadi[8] Ada juga osteomalasia yang didapat akibat diinduksi tumor dalam rangkaian sindrom paraneoplasma.

PATOGENESIS

Proses mineralisasi tulang dan tulang rawan sangat kompleks, dimana kalsium dan fosfat inorganik disimpan dalam matriks organik. Proses ini tergantung pada[9]:

- Ketersediaan kalsium dan fosfat di dalam cairan ekstra selular
- Fungsi metabolik dan transport yang adekuat di dalam kondrosit dan osteoblas dalam meregulasi kadar kalsium, fosfat dan ion lainnya pada tempat mineralisasi.
- Tersedianya kolagen dalam jenis, jumlah dan distribusi tertentu.
- pH yang optimal untuk deposit kalsium-fosfat kompleks
- Rendahnya kadar inhibitor kalsifikasi pada matrik tulang

Regulasi mineralisasi tulang yang memadai diperlukan dalam *turnover* tulang. Osteomalasia bisa terjadi jika regulasi mineralisasi tulang tidak memadai meskipun kadar kalsium dan fosfat normal. Pada beberapa penyakit, pengaruh perubahan pH, matrik kolagen yang abnormal atau kosentrasi inhibitor kalsifikasi yang tinggi melatarbelakangi mineralisasi tulang yang abnormal[9]. Osteomalasia juga bisa terjadi pada keadaan hipofosfatemia yang lama yang mungkin merupakan akibat dari ekskresi fosfat lewat ginjal yang berlebihan, penggunaan etidronat atau antasida pengikat fosfat dalam jangka lama.[10,11]

GEJALA DAN TANDA

Osteomalasia kadang asimtomatik dan tampak secara radiologis sebagai osteopenia, namun juga dapat muncul dengan gejala khas, termasuk nyeri tulang difus, poliartralgia, kelemahan otot dan kesulitan berjalan. Dalam sebuah laporan dari 17 pasien dengan osteomalasia pada biopsi tulang, temuan berikut dapat diamati:[2]

- Nyeri tulang dan kelemahan otot pada 84% pasien
- Tulang yang rapuh pada 84% pasien
- Patah tulang pada 76% pasien
- Kesulitan berjalan dan tertatih-tatih pada 24% pasien
- Kaku otot, kram, tanda Chvostek's positif, kesemutan/mati rasa pada 6-12% pasien

Aktivitas mineralisasi matrik pada osteomalasia secara biokimia lebih rendah dibanding tulang normal, sehingga pasien dengan defisiensi vitamin D cenderung mengalami tulang bengkok dan patah akibat menahan beban[9].

ETIOLOGI

Penyebab dari osteomalasia adalah sebagai berikut[6]:

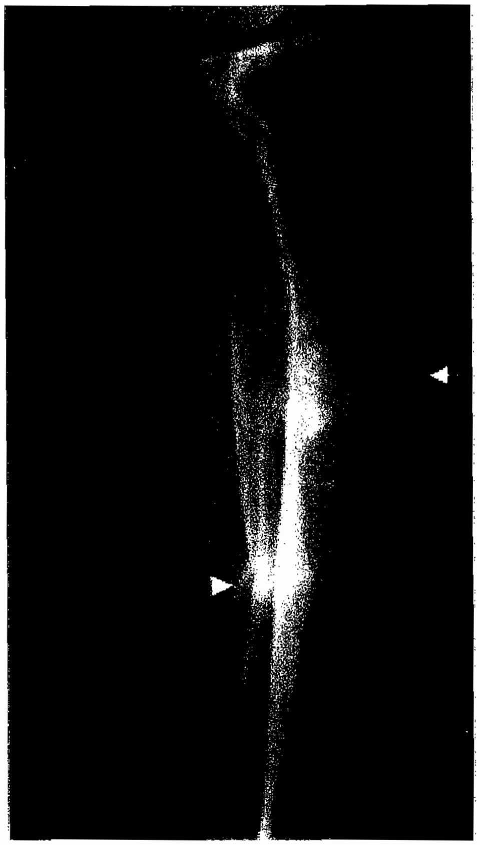
1. Defisiensi atau disfungsi vitamin D
   - Kurangnya persediaan
     - Defisit nutrisi
     - Kurangnya terpapar sinar ultraviolet
     - Malabsorpsi (gastrointestinal atau penyakit empedu, operasi reseksi usus)
   - Perubahan metabolisme
     - Menurunnya *25-hydroxy vitamin D* dari liver atau akibat penyakit di saluran cerna, sindrom nefrotik dan obat anti kejang.
     - Menurunnya *1,25-dihydroxyvitamin D* karena penyakit ginjal.
     - Gangguan metabolism Vitamin D terkait *rickets* tipe I
   - Perubahan aksi pada jaringan target
     - Gangguan metabolism Vitamin D-terkait *rickets* tipe II
2. Defisiensi fosfat
   - Menurunnya ketersediaan terkait penurunan diit fosfat atau diikat antasid
   - Penurunan reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal.
   - Osteomalasia onset dewasa akibat resistensi vitamin D
   - Osteomalasia didapat akibat hipofosfatemia, misalnya fosfat diabetes dan onkogenik osteomalasia
   - Kelainan tubulus ginjal secara umum.
3. Asidosis
   - Asidosis akibat kelainan tubulus ginjal
   - Ureterosigmoidostomi
   - Asidosis akibat acetazolamide
4. Kelainan mineralisasi lainnya
   - Hambatan mineralisasi fluoride, penggunaan bifosfonat, gagal ginjal kronik
   - Hipofosfatasia

DIAGNOSIS

Manifestasi klinis osteomalasia pada orang dewasa relatif tidak spesifik. Meskipun perubahan radiografik khas seperti zona *Looser* dapat dilihat, namun osteomalasia paling sering didiagnosis secara biokimia berdasarkan konsentrasi fosfat menurun dan alkali fosfat meningkat. Pengukuran 25-OH-D memberikan konfirmasi bermanfaat tentang kekurangan vitamin D, tetapi hal ini kadang normal (misalnya pada gagal ginjal kronik). Biopsi tulang di krista iliaka harus dilakukan jika ada kesulitan diagnosis.

Gambaran Laboratorium yang biasa didapat:[8]

- Alkali fosfatase serum meningkat pada 95 hingga 100 persen kasus
- Kalsium dan fosfor serum menurun pada 27 hingga 38 persen kasus
- Kalsium urin rendah pada 87 persen kasus
- *25-hydroxy vitamin D* kurang dari 15 ng/mL pada 100



Gambaran 1. looser's *zone* pada tulang tibia (sumber: Marshall, 2003)[12]

persen kasus

- Peningkatan kadar PTH pada 100 persen kasus

Pada gambaran radiologi bisa didapatkan:[12]

- Fraktur inkomplit (looser zone) adalah tanda klasik osteomalasia. Looser zone pada radiografi tampak sebagai garis lusen yang menggambarkan unmineralisasi osteoid, pada posisi tegak lurus dengan kortek tulang.
- Gambaran densitas yang rendah karena gangguan mineralisasi dan bisa mirip dengan osteoporosis.[8]
- Deformitas tulang dan epifise yang melebar.

PENATALAKSANAAN

Osteomalasia dapat diobati dengan cara sebagai berikut:[6]

1. Kalsitriol atau alfacalcidol memberikan efek yang signifikan. Diit dan pemberian vitamin D yang adekuat (1000 hingga 2000 IU/hari) diharapkan bisa mempercepat penyembuhan tulang.
2. Pada kondisi malabsorpsi vitamin D
   Pada penderita malabsorbsi vitamin D, sambil memperbaiki penyebab malabsorpsi, dosis yang vitamin D sangat besar (50.000 IU sekali hingga tiga kali atau lebih tiap minggu) mungkin dibutuhkan.
3. Pada kondisi hipofosfatemia dan kelainan absorpsi fosfat renotubular
   Mineralisasi tulang terjadi dengan terapi fosfat dan 1,25 $(OH)_2D$ dosis tinggi. Hal ini dibutuhkan untuk mencegah hiperparatiroidisme terkait terapi fosfat. Pada penderita insuffisiensi ataupun gagal ginjal, pengikat fosfat harus diminum sesudah makan untuk menurunkan absorpsi fosfat di usus halus.

PENCEGAHAN

Untuk mendapatkan sinar ultraviolet yang cukup maka muka, lengan, tangan dan punggung harus terpapar sinar matahari tanpa tabir surya selama 15 menit setidaknya 2 kali seminggu. Makanan alami sumber vitamin D seperti ikan, khususnya salmon, makerel, minyak ikan dan sarden atau tuna kaleng sebaiknya dicukupi. Banyak susu sapi di pasaran mengandung 400 IU vitamin D tiap liter, namun susu skim dan produk susu olahan lainnya mengandung vitamin D lebih rendah. Pada orang-orang yang kurang terkena paparan sinar matahari, direkomendasikan

Tabel 1. Temuan Laboratorium pada Osteomalasia

Kelainan	Fosfat Serum	Kalsium Serum	Alkali Fosfatase Serum	Hormone Paratiroid	25-Ohd	1,25 (Oh)2 D
Defisiensi vitamin D	↓ N	↓ Atau N	↑	↑	↓↓	↑ Atau ↓
Kondisi akibat eksresi fosfat urin	↓↓	N	↑	N	N	N
Proksimal renal tubular asidosis	↓	N	N	N	N	N
Hipofosfatasia	N	N	↓	N	N	N
Osteogenis inferfecta dan axial osteomalasia	N	N	N Atau ↑	N	N	N
Osteoporosis	N	N	N	N	N Atau ↓	N

Sumber: Fauci, 2010

mengkonsumsi vitamin D 1000 IU perhari. Pasien yang menerima terapi penitoin jangka lama harus diberikan vitamin D 50.000 IU tiap 2 hingga 4 minggu untuk profilaktif.[13]

PROGNOSIS

Kekurangan vitamin D akibat kurangnya asupan atau malabsorpsi biasanya berespon dengan baik dengan terapi pengganti vitamin D. Osteomalasia yang terkait dengan gagal ginjal kronik sulit untuk dikelola dan memerlukan terapi jangka panjang. Sebagian kasus hipokalsemia terkait gagal ginjal kronik, kadang sulit untuk diperbaiki.

REFERENSI

1. Lips, P., van Schoor, N.M., Bravenboer, N., Vitamin D-related disorders. In: Rosen, C.J., (Ed), Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 7th ed., American Society of Bone and Mineral Research, 2008. p. 329-5
2. Basha, B., Rao, D.S., Han, Z.H., Parfitt, A.M. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. Am J Med 2000; 108:296-300.
3. Kennel, K.A., Drake, M.T., Hurley, D.L., Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc. 2010; 85:752-7.
4. Cardinal, R.N. & Gregory, C.A., Osteomalacia and vitamin D deficiency in a psychiatric rehabilitation unit: case report and survey, BMC Research Notes, 2:82, 1-7, 2009.
5. Allen, S.C., Raut, S., Biochemical recovery time scales in elderly patients with osteomalacia. J R Soc Med, 2004; 97:527-30.
6. Lane, N.E., Metabolic Bone Disease. in: Firestein, G.S., Budd, R.C., Harris, T., McInnes, I.B., Ruddy, S., Sergent, G.S., eds. Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. Philadelphia: W.B. Sounders Company ; 2008.p. 1590-2.
7. Al-Shoha, A., Qiu, S., Palnitkar, S., Rao, D.S., Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. Endocr Pract. 2009; 15:528-533.
8. Bhambri, R., Naik, V., Malhotra, N., Taneja, S., Rastogi, S., Ravishanker, U., Mithal, A., Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. J Clin Densitom. 2006; 9:120-7.
9. Drenzer, M.K., Osteomalacia and Rikets, in: Goldman, L., Ausiello, D., eds. Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. Chapter 265. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 1391-3
10. Bringhurst, F.R., Demay, W.B., Krano, S.M., Kronenberg, H.M., Bone Structure and Metabolism. in: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. New York : McGraw-Hill Companies; 2008. p. 2375-77
11. Lang, F., Kidney, Salt and Water Balance: Pathophysiology of Bone. in: Silbernagl, S., Lang, F. eds. Color Atlas of Pathophysiology, Chapter 5. New York: Thieme; 2000. p. 132-33.
12. Marshall, T., Marshall, A.T., Bearcroft, P.W.B., Crisp, A.J., Imaging in metabolic bone disease. in: Isenberg, D.A., Peter, R., eds. Imaging in Rheumatology, 1st Edition, section 3: chapter 21. London: Oxford University Press; 2003. p. 384-400
13. Cho, K.C., Endocrine Disorders: Introduction in McPhee, S.J., Papadakis, M.A., eds. Current Medical Diagnosis & Treatment, Chapter 26. Washington: McGraw-Hills; 2010. p. 855-57.

458

PENYAKIT PAGET

Nyoman Kertia

PENDAHULUAN

Penyakit Paget merupakan kelainan tulang yang sering terjadi.[1] Tulang yang terserang penyakit Paget umumnya sangat luas, terjadi peningkatan vaskularisasi dan rapuh, sehingga lebih rentan terhadap terjadinya deformitas dan fraktur. Sebagian besar penyakit Paget asimtomatis. Simtom yang terjadi berasal dari keterlibatan tulang secara langsung (nyeri tulang, artritis sekunder, fraktur) atau sekunder dari penyebaran penyakit yang mengakibatkan kompresi sistem saraf sekitarnya (hal ini jarang terjadi).[2]

DEFINISI

Penyakit Paget tulang *(osteitis deformans)* adalah kerusakan fokal metabolism tulang dimana terjadi peningkatan remodeling semua elemen metabolisme tulang (resorpsi, formasi dan mineralisasi). Peningkatan formasi tulang ini mengakibatkan ketidak teraturan susunan kolagen yang akan mengakibatkan terjadinya pembesaran dan deformitas tulang.[1]

PATOGENESIS

Proses patologisnya dimulai dengan terjadinya hiper aktif resorbsi osteoklastik tulang yang diikuti oleh kompensasi peningkatan formasi osteoblastik tulang baru, menghasilkan struktur tulang yang tidak teratur berupa mozaik seperti tenunan dan pipih.[2]

Karakteristik penyakit Paget tulang adalah terjadinya resorpsi tulang oleh osteoklas raksasa dan osteoklas multinuklear, diikuti terbentuknya tenunan osteoblas yang tidak teratur. Hasilnya tulang meng-alami hiper vaskularisasi, deformitas, membesar dan menjadi rapuh, sedangkan kulit yang ada diatasnya menjadi hangat pada perabaan.[3]

Penyakit Paget dapat mengenai satu tulang *(monostotic)* atau banyak tulang *(polyostotic)*. Penyakit ini mengakibatkan hipertrofi tulang, pelebaran kortek, dan struktur tulang yang abnormal yang bertanggungjawab terhadap terjadinya nyeri tulang, deformitas dan rapuhnya tulang. Komplikasi penyakit ini dapat melibatkan tulang (deformitas, fraktur, dan degenerasi neoplastik), sendi (osteoartritis), sistem syaraf, dan sistem vaskuler.[4]

Penyakit Paget terjadi dalam 3 fase. Fase inisial terdiri dari aktivitas osteoklas yang meningkat dan resorpsi tulang, dengan pergantian *(turnover)* tulang meningkat bahkan mencapai 20 kali normal. Fase inisial ini kemudian diikuti oleh fase osteolitik-osteoblastik. Selama fase ini osteoblas memulai formasi tulang berbentuk tenunan yang berlebihan, tetapi mineralisasi tidak efektif. Fase terakhir didominasi oleh penebalan kortek dan deposit trabekula tulang, tetapi lebih sklerotik, tidak beraturan dan lebih rapuh dibandingkan tulang normal. Penyakit Paget lebih sering mengenai tulang axial, tetapi dapat mengenai seluruh area tulang (tabel 1). Mayoritas pasien dengan penyakit Paget mempunyai masalah paling tidak pada dua tulang, tetapi sepertiga pasien hanya terkena pada satu tulang[5].

Tabel 1. Tulang yang Sering Terkena Penyakit Paget

Pelvis	72
Vertebra lumbal	58
Femur	55
Vertebra torakal	45
Tengkorak	42
Tibia	35
Humerus	31
Vertebra servikal	14

(Scheneider et al, 2002

EPIDEMIOLOGI

Terdapat variasi geografis dalam frekuensi terjadinya penyakit Paget. Prevalensi tinggi terjadi di Eropa timur (Britania Raya, Perancis dan Jerman, tetapi bukan di Swiss atau Skandinavia) dan diantara mereka yang berimigrasi ke Australia, Selandia Baru, Afrika Selatan, serta Amerika utara dan selatan. Penyakit ini jarang terjadi pada populasi asli Amerika, Afrika, Asia, dan Timur Tengah; jika hal ini terjadi maka subyek yang terserang biasanya mempunyai dasar keturunan Eropa, hal ini mendukung teori imigrasi.[2]

Prevalensinya lebih tinggi pada laki-laki dan meningkat dengan bertambahnya usia. Pada autopsi terungkap bahwa penyakit Paget terjadi 3% pada pasien usia lebih dari 40 tahun. Pada pemeriksaan radiografi tulang terungkap bahwa prevalensi pada pasien usia lebih dari 55 tahun adalah 2,5% pada laki-laki dan 1,6% pada wanita.[2]

British population-based study on Paget's Disease of bone mengemukakan bahwa insidensi kasus ini meningkat bertahap seiring dengan meningkatnya usia pada laki-laki atau wanita dan lebih banyak terjadi pada laki-laki tua. Estimasi prevalensi radiografi menyatakan bahwa sekitar 7% diagnosis secara radiologis menjadi diagnosis klinis.[6]

GEJALA DAN TANDA

Lebih dari 95% pasien penyakit Paget adalah asimtomatis.[1] Gejala dan tanda penyakit Paget bervariasi tergantung luas, lokasi tulang yang terkena dan kaitan tulang pagetik dengan struktur yang berdekatan (Tabel 2). Penyakit ini sering ditemukan secara tidak sengaja dengan adanya peninggian kadar enzim alkalin phosphatase (ALP) atau karakteristik radiografi yang abnormal. Beberapa pasien datang dengan keluhan antara lain nyeri tulang, deformitas tulang (bengkoknya tulang panjang, pembesaran tulang, dan perubahan pelvis), fraktur patologis, dan kompresi pada sistem syaraf. Penyakit Paget biasanya meliputi fase litik, kombinasi fase litik dan blastik, dan sklerotik atau *"burned out" phase* yang muncul pada akhir dari proses penyakit.[3]

ETIOLOGI

Etiologi penyakit Paget tulang belum diketahui secara pasti, tetapi fakta yang ada mendukung bahwa etiologi penyakit Paget adalah genetik dan infeksi virus. Riwayat keluarga yang positif ditemukan pada 15-25% pasien. Ketika penyakit ini muncul peningkatan prevalensi penyakit ini menjadi tujuh sampai sepuluh kali lipat pada keturunan pertama[2]. Pada riwayat keluarga yang positif sekitar 10% pasien mempunyai prototip dominan yang kemungkinan terjadi, adanya hubungan yang lemah dengan antigen HLA Dqwl di Amerika Serikat dan dengan A9 dan B15 di Britania Raya. Delesi homozigot gen TNFRSF11B muncul pada bentuk juvenile penyakit ini.[1]

DIAGNOSIS

Evaluasi pasien dengan kecurigaan penyakit Paget seharusnya meliputi riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan pengukuran konsentrasi serum alkalin phostatase (ALP) dan kalsium. Pengukuran ekskresi hydroxyproline juga bermanfaat. Seperti telah disebutkan diatas bahwa pasien penyakit Paget biasanya asimtomatis dan diagnosis sering pertama kali dicurigai sesudah ditemukan peningkatan kadar ALP serum yang menetap. Penyakit Paget dapat dicurigai kuat terjadi pada pasien usia tua yang memiliki kadar konsentrasi ALP serum tinggi, konsentrasi kalsium normal dan tidak adanya penyakit hepatobiliar. Kadar 25-hydroxy vitamin D serum yang normal, dapat menyingkirkan diagnosis osteolmalasia sebagai akibat peninggian ALP serum.[7,8]

Gambaran radiologi. Pada fase awal aktivitas osteolitik kadang-kadang nampak secara jelas di tulang tengkorak sebagai osteoporosis sirkumskripta atau sebagai perkembangan *V-shaped* bagian depan tulang panjang. Fase campuran kedua menggambarkan adanya setengah osteolisis dan setengah sklerosis, hal ini merupakan gambaran radiografi yang biasa ditemukan. Pada fase ketiga dominan ditemukan sklerosis. Penebalan korteks merupakan karakteristik yang terjadi selama

Tabel 2. Gejala Penyakit Paget

Nyeri tulang dari mikrofraktur atau osteoartritis; jika rahang terlibat maka gigi dapat terlepas.
Nyeri kepala dan kehilangan pendengaran atau penglihatan karena tekanan pada syaraf, otak, atau syaraf tulang belakang dan penurunan aliran darah.
Nyeri atau neuropati karena tekanan pada syaraf.
Pertambahan besarnya tulang, membengkoknya tungkai atau curvature tulang belakang.
Nyeri panggul.
Kerusakan rawan sendi, yang dapat mengakibatkan terjadinya osteoartritis.
Gagal jantung (hanya pada kasus yang berat, terutama pada pasien dengan penyakit jantung)
Batu ginjal
Sarcoma, pada kurang dari 1% pasien dengan penyakit Paget.

(**Sumber**: Scheneider *et al*, 2002).

terjadi pembesaran tulang panjang. Resorpsi intrakortikal menghasilkan *corticomedullary junction* dan penekanan dalam pembentukan trabekula kombinasi gambaran tersebut merupakan diagnosis yang sebenarnya, sehingga tidak diperlukan biopsi tulang.[1]

Selain tampilan klinis, abnormalitas radiografi (Tabel 3) dan biokimia sangat membantu dalam menegakkan diagnosis penyakit Paget. Gambaran radiografi yang khas pada penyakit Paget meliputi pembesaran atau perluasan seluruh tulang atau daerah tulang panjang, penebalan korteks, trabekula yang kasar dan khas adanya litik dan perubahan sklerosis. Radiografi tulang tengkorak menunjukkan daerah *"cotton wool"*, atau osteoporosis sirkumskripta, penebalan area diploik serta pembesaran dan sklerosis sebagian atau seluruh tulang tengkorak. Penebalan korteks vertebra pada bagian lempengan superior atau inferior membentuk *"picture frame"* vertebra. Radiodense diffuse pada vertebra yang membesar disebut *"ivory vertebra"*. Radiografi pelvis menggambarkan kerusakan atau fusi sendi sakroiliaka; porotik dan lesi radiodense ilium dengan uliran trabekula yang kasar, penebalan atau sklerotik garis iliopektineal *(brim sign);* perlunakan protusio asetabuli, dengan migrasi aksial tulang panggul dan kontraktur fleksi fungsional. Radiografi tulang panjang menunjukkan adanya deformitas yang berbentuk melengkung dan perubahan Paget yang khas adalah penebalan korteks dan perluasan daerah lusen dan sklerosis.[2] Karakteristik radiologi yang menunjukkan kecurigaan adanya transformasi kearah keganasan meliputi penghancuran korteks dan massa jaringan lunak.[5]

Scan tulang dengan radionuklir ^{99m}Tc kurang spesifik tetapi lebih sensitif dibandingkan radiografi standar untuk mengidentifikasi lesi skeletal aktif. Meskipun studi CT dan MRI tidak penting pada beberapa kasus, CT berguna untuk menilai kemungkinan sarkoma, *giant cell tumor*, atau penyakit metastase pada tulang Paget. Diagnosis definit untuk keganasan dibutuhkan biopsi tulang.[2]

Manifestasi Biokimia. Kadar Alkalin phosphatase (ALP) yang berasal dari tulang biasanya meningkat secara bermakna pada pasien dengan penyakit Paget karena terjadi peningkatan aktivitas osteoblastik yang dikombinasi dengan adanya kerusakan tulang. Dalam kondisi tidak terdapat penyakit hepar, kadar ALP secara khas berhubungan dengan luasnya tulang yang terlibat pada penyakit Paget, meskipun kadarnya lebih tinggi pada penyakit Paget yang mengenai tulang tengkorak. Penanda resorbsi tulang, seperti *collagen cross-links* dalam urin (*N telopeptides dan C telopeptides*) meningkat pada penyakit Paget yang aktif. Abnormalitas laboratorium yang terjadi meliputi hiperkalsiuria, hiperurikuria, dan hiperurisemia, sangat mungkin berkaitan dengan meningkatnya aktivitas osteoklas. Kadar asam urat serum sebaiknya diukur secara periodik karena adanya kaitan penyakit Paget dengan artritis gout.[1,3]

Tabel 3. Gambaran Radiologi Pasien dengan Penyakit Paget

Radiografi

Osteoporosis sirkumskripta pada tulang tengkorak
Lesi *Flame-shape* pada tulang panjang
Lesi osteolitik mendekati lesi penebalan
Tulang sklerotik
Pembengkokan tulang tungkai
Fraktur, termasuk *banana* atau *chalk* fraktur transversal

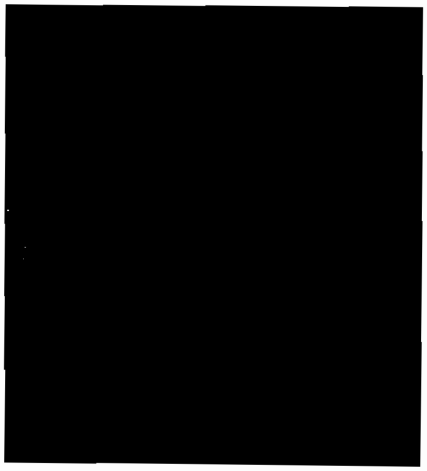
Scintigrafi tulang

Daerah dengan peningkatan ambilan technetium-99m
Gambaran *Mouse face* pada *scan* vertebra yang terlibat

(Scheneider et al, 2002).

Kadar kalsium dan fosfat serum umumnya normal pada penyakit ini. Imobilisasi pasien dengan penyakit Paget yang aktif kadang dapat mengakibatkan hiperkalsemia dan hiperkalsiuria dan meningkatkan risiko nefrolitiasis. Evaluasi biokimia digunakan untuk diagnosis dan management penyakit Paget. Penanda meningkatnya *turnover* tulang dapat dimonitor menggunakan penanda biokimia tulang[2].

Penyakit Paget dapat dicurigai berdasarkan simtom, tapi radiografi merupakan alat diagnostik yang paling spesifik. Pasien asimptomatik dengan *first-degree relative* (keturunan pertama) pada pasien dengan penyakit Paget seharusnya dilakukan penapisan dengan pemeriksaan ALP serum tiap 2 atau 3 tahun. Jika ALP serum meningkat, maka dilakukan *scan* tulang untuk mengetahui ada atau tidaknya, luasnya dan aktivitas penyakit Paget. Radiografi seharusnya dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis pasien dengan scan tulang yang mengarah ke penyakit Paget.[5]



Gambar 1. Gambaran radiologi penyakit Paget (Sumber: dr. Dawes, Wikipedia)

PENATALAKSANAAN

Indikasi terapi penyakit Paget (Tabel 4) meliputi: nyeri, hiperkalsemia, fraktur, *high-output cardiac failure* (jarang) dan keluhan neurologi. Terapi dapat juga digunakan untuk mencegah progresi, deformitas atau risiko kompresi syaraf dimana terdapat keterlibatan Pagetik dalam tulang tengkorak, vertebra atau tulang penyangga berat badan (khususnya femur) atau jika penyakit muncul pada sendi arikular mayor yang berdekatan.[3]

Obat yang disetujui untuk terapi penyakit Paget bekerja menekan tingginya tingkat resorpsi tulang dan kedua menurunkan tingginya pembentukan tulang (Tabel 5). Penurunan *turnover* tulang dapat di dokumentasikan oleh penurunan kadar ALP serum dan penanda resorpsi pada urin atau serum (N-telopeptide, C-telopeptide).[2]

Tabel 4. Indikasi Terapi Penyakit Paget

Nyeri
Hyperkalsemia
Fraktur
Gagal jantung *High-output* (jarang)
Keterlibatan tulang tengkorak
Kelemahan neurologi
Penyakit Periartikular
Pencegahan progresivitas penyakit Paget

(Firestein *et al*, 2008).

Agen pertama yang berguna secara klinis, etidronate, sekarang jarang digunakan karena dosis yang dibutuhkan menekan resorpsi tulang dapat merusak mineralisasi, obat ini digunakan maksimum selama 6 bulan kemudian diikuti 6 bulan periode bebas obat. Generasi kedua bifosfonat oral (tiludronat, alendronat, dan risedronat) lebih poten dibandingkan etidronat dalam mengkontrol *turnover* tulang, dan akhirnya memicu terjadinya remisi yang lama pada dosis kecil. Dosis kecil menurunkan risiko rusaknya mineralisasi dan osteomalasia. Bifosfonat oral seharus-nya diminum saat perut kosong di pagi hari, diikuti dengan minum air putih dan pemeliharaan dimana tidak ada makanan, minuman atau pengobatan lain yang masuk dalam 30-60 menit. Efektivitas obat berdasarkan kemampuannya untuk menormalisasi kadar ALP (**Tabel 5**).[2]

Bifosfonat intravena disetujui untuk terapi penyakit Paget termasuk pamidronate dan asam zoledronic. Meskipun dosis pamidronat yang direkomendasikan adalah 30 mg yang dilarutkan dalam 500 ml normal saline atau dekstrose IV selama 4 jam atau lebih dalam 3 hari beturut-turut, namun lebih biasa digunakan regimen yang sederhana yaitu infus tunggal 60-90 mg pada pasien dengan peningkatan ALP serum dan infuse multiple 90 mg pada pasien dengan kadar ALP yang tinggi. Sekitar 10-20% pasien mengalami *flulike syndrome* sesudah infus pertama, namun dapat dikurangi dengan menggunakan asetaminofen atau *non-steroidal anti inflammatory drugs* (NSAIDs). Pasien dengan *turnover* tulang yang tinggi seharusnya diberikan vitamin D (400-800 IU tiap hari) dan kalsium (500 mg tiga kali sehari) untuk mencegah hipokalsemia dan hiperparatiroidisme sekunder. Remisi yang meng-ikuti terapi bifosfonat IV dapat menetap lebih dari 1 tahun. Bifosfonat seharusnya tidak diberikan pada pasien dengan insufisiensi renal (*glomerular filtration rate* < 35 ml/mnt)[2].

Injeksi subkutan kalsitonin salmon disetujui untuk terapi penyakit Paget. Dosis awal yang digunakan 100 U/hari menurunkan ALP 50% dan dapat menghilangkan simtom skeletal. Dosis dapat diturunkan menjadi 50 U tiga kali dalam seminggu sesudah respons awal yang menguntungkan diperoleh dengan 100 U/ hari, meskipun demikian dosis rendah diperlukan dalam jangka panjang untuk mempertahankan efektivitasnya. Efek samping yang biasa terjadi pada pemberian kalsitonin adalah mual dan *flushing* wajah. Resistensi sekunder sesudah penggunaan jangka lama kemungkinan dikarenakan adanya bentuk lain antibodi antikalsitonin atau pengaturan yang rendah dari reseptor sel osteoklastik kalsitonin.[2]

Pembedahan elektif sering dilakukan meskipun telah diterapi medis untuk menurunkan vaskularisasi tulang dan

Tabel 5. Agen Farmakologi yang Diberikan untuk Terapi Penyakit Paget

Nama	Dosis dan cara pemberian	Normalisasi ALP
Zoledronat	5 mg IV selama 15 menit	90% pasien dalam 6 bln
Pamidronate	30 mg IV/hari 4 jam lebih dalam 3 h	~50% pasien
Risedronat	30 mg PO/hari untuk 2 bulan	73% pasien
Alendrona	40 mg PO/hari untuk 6 bulan	63% pasien
Tiludronat	800 mg PO/hari untuk 3 bulan	35% pasien
Etidronat	200-400 mg PO/ hari x 6 bulan	15% pasien
Kalsitonin	100 U sc/ hari untuk 6-18 bulan (dapat dikurangi sampai 50 U 3kali dalam seminggu)	(penurunan ALP sampai dengan 59%)

(Sumber: Favus & Vokes, 2012)

memberikan lingkungan yang normal untuk dilakukan implantasi prostetik. Selain fraktur, indikasi pembedahan yang paling sering adalah penyakit sendi panggul.[1]

Intervensi ortopedi diindikasikan untuk beberapa kondisi. Fraktur komplet yang mengikuti tulang paget sering membutuhkan fiksasi internal terutama jika fraktur tersebut tidak stabil. Imobilisasi komplet pada tempat fraktur tulang paget seharusnya dihindari jika mungkin, dan fiksasi internal pada beberapa fraktur dapat dilakukan pada pasien sehingga pasien dapat memulai program mobilisasi dengan cepat. Osteotomi tibial kadang digunakan untuk memperbaiki *aligement* lutut dan mengurangi nyeri, terutama jika terapi medis tidak berhasil dalam mengatasi nyeri yang hebat. Artroplasti sendi, khususnya pada pelvis dan kadang pada lutut, diindikasikan untuk pasien dengan nyeri sendi berat yang tidak respon terhadap terapi anti-osteoklastik dan terapi untuk osteoartritis. Mengontrol aktivitas penyakit Paget pada pasien direkomendasikan untuk meminimalisir perubahan yang dapat melongggarkan prostesis.[6]

KOMPLIKASI

Komplikasi neurologi biasa terjadi dan menjadi masalah klinis yang serius. Penyakit yang terjadi di kranium dapat mengakibatkan ketulian, vertigo, dan tinitus. Sindrom spinal sering muncul ketika penyakit Paget mengenai tulang belakang. Hal tersebut biasanya berkaitan dengan pembesaran vertebra dan berkurangnya diameter kanalis spinalis dengan kompresi sumsum tulang. Tingginya vaskularisasi tulang pagetik dapat mengalihkan pasokan darah dari jaringan saraf[1]. Simtom neurologi pada umumnya sebagai hasil dari kompresi syaraf oleh tulang Paget. Hilangnya pendengaran biasa terjadi dan hal ini diakibatkan oleh hilangnya sensori dan abnormalitas konduksi akibat keterlibatan tulang pagetik di dalam telinga. Penyakit Paget pada tengkorak dapat mengakibatkan kelumpuhan saraf okuler dan saraf kranial yang lain. Kompresi basis kranii dapat mengakibatkan invaginasi basilar, disfungsi serebelar, hidrosefalus obstruktif dengan simtom mual, ataksia, inkontinensia, gangguan berjalan dan demensia. Kompresi tulang pagetik dapat menyebabkan penekanan aktivitas sumsum tulang. Kompresi neurologi torakal dan lumbo sakral dapat menyebabkan gangguan fungsi saraf, contohnya adalah *cauda equine syndrome.*[3]

Komplikasi kardiovaskular dapat muncul pada pasien dengan keterlibatan tulang rangka yang luas (15-35%) dan aktivitas penyakit yang tinggi (ALP empat kali atau lebih diatas normal). Adanya *arteriovenous shunting* yang ditandai dengan meningkatnya aliran darah melalui tulang paget mengakibatkan terjadinya kondisi *high output* dan pembesaran jantung. Meskipun demikian, gagal jantung *high output* relatif jarang terjadi dan biasanya berkembang pada pasien seiring dengan perubahan patologi yang terjadi pada jantung. Sebagai tambahan, stenosis aorta kalsifikasi dan kalsifikasi vaskuler yang diffuse berkaitan dengan penyakit Paget.[2]

PROGNOSIS

Nyeri tulang Paget hampir memiliki respon yang tetap terahadap terapi medis. Dalam praktek sangat sulit untuk membedakan nyeri pada penyakit Paget dengan nyeri yang diakibatkan keterlibatan nyeri osteoartropati atau nyeri sendi yang timbul karena adanya deformitas. Pasien dengan nyeri panggul yang tidak terkontrol dengan obat analgetik atau terapi spesifik, artroplasti merupakan pilihan terapi. Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa terapi medis dapat mengubah secara signifikan perjalanan alamiah fraktur yang berbentuk celah. Fraktur ini mungkin indolent, kadang-kadang memberikan perasaan nyeri dan fraktur komplet. Belum banyak bukti yang mengungkapkan bahwa nyeri pasien menurun setelah dilakukan osteotomi. Fraktur patologi yang terjadi di tulang panjang secara umum dapat sembuh dengan baik, tetapi insidensi keterlambatan menyatu atau bahkan tidak menyatunya tulang lebih tinggi dari normal.

REFERENSI

1. Kanis J. A., Paget's Disease of Bone (Osteitis Deformans). In: Goldman L., Ausiello D., eds. Cecil Textbook of Medicine, 22th edition. Philadelphia :Saunders: 2004. p. 1579-82.
2. Favus M. J., Vokes T. J. 2012, Paget's Disease and Other Dysplasias of Bone. In: Longo D. L., Kasper D. L., Jameson J. L, eds. HARRISON'S Principles of Internal Medicine, 18th edition. New York : Mc Graw Hill Medical; 2012.p. 3136-45,
3. Lane N. T. Paget's Disease of Bone. In: Firestein G. S., Budd R. C., Harris E. D Kelley's, eds. Texbook of Rheumatology, eigth edition. Canada : Elsevier inc; 2008.volume 2, Chapter 92,
4. Lyles K. W., Sirirs E. S., Singer F. R., Meunir P. J. , A Clinical Approach to Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone, Bone and Mineral Researh Journal. 2001;16:(8): 1379-87.
5. Schneider D., Hofmann M. T., Peterson J. A., , Diagnosis and Treatment of Paget's Desease of Bone, American Family Phisician Journal. 2002; 65(10); 2069-72
6. Van Staa T. P., Selby P., Leufkens H. G. M., Lyles K., Sprafka J. M., Cooper C. Incidence and Natural History of Paget's Disease of Bone in England and Wales. Bone and Mineral Researh Journal. 2002 ;17(3): 465-71.
7. Rosen C.J., Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. New England Journal Medicine. 2003; 348:1503.
8. Whyte M. P. Clinical practice. Paget's disease of bone. New England Journal Med. 2006; 355:593.

459

PENYAKIT JARINGAN IKAT HEREDITER

Faridin HP

PENDAHULUAN

Komposisi molekul dan susunan jaringan ikat, dikenal sebagai matriks ekstraselular yang sangat kompleks. Masih banyak yang tidak diketahui mengenai jumlah, struktur, lokasi, dan regulasi gen yang mengatur sintesis, penyusunan, dan metabolisme jaringan ikat tubuh. Namun, gen – gen yang mengatur protein yang terlibat dalam metabolisme jaringan ikat dan perkembangan tulang telah diketahui. [1,2,3]

Mutasi pada gen yang menyandi protein – protein ini akan menyebabkan berbagai gangguan. Penyakit jaringan ikat herediter *(Heritable disorder of connective tissue)* akan mengikuti hukum Mendel, namun pada umumnya menunjukkan variabilitas cukup baik antara keluarga dan heterogenitas genetik. Akibat gangguan genetik, terjadi gangguan struktur ataupun kuantitas dari matriks ekstraselular non kolagen serta proteoglikan. Penyakit ini merupakan suatu kelainan genetik sering ditemukan pada manusia. Mutasi dari gen ini merupakan penyebab dari berbagai variasi fenotip kelainan penyakit jaringan ikat herediter. Variasi fenotipik tersebut, dimana beberapa anggota keluarga memperlihatkan gambaran klinis yang lebih berat, sedangkan anggota keluarga lain dengan mutasi yang sama memiliki gangguan lebih ringan.[4,5]

Penyakit jaringan ikat herediter pertama kali ditemukan oleh McKusick pada tahun 1955, seperti osteogenesis imperfecta (IO), sindrom Ehlers-Danlos (SED), chondrodysplasias (CD), sindrom Marfan (SMF), epidermolysis bullosa (EB), dan sindrom Alport.[6,7]

DEFINISI/PENGERTIAN

Jaringan ikat merupakan material penghubung antara sel-sel tubuh yang memberikan bentuk dan kekuatan jaringan. Berperan juga dalam pengaturan nutrisi ke jaringan, sebagai fungsi khusus dari jaringan tertentu. Jaringan ikat terdiri dari banyak protein, termasuk kolagen, proteoglikan, dan glikoprotein. Kombinasi protein ini dapat bervariasi antara jaringan satu dengan lainnya. Pada Gen-gen yang menyandi protein ini dapat terjadi mutasi, sehingga mempengaruhi fungsi atau sifat tertentu dari jaringan ikat yang dibentuknya. Gen – gen tersebut merupakan turunan dari orang tua penderita. Hal ini dapat menyebabkan suatu penyakit jaringan ikat herediter atau *Heritable Disorders of Connective Tissue* (HDCT).[1,3,8]

Penyakit jaringan ikat herediter, merupakan penyakit herediter autosomal dominan ataupun resesif dengan manifestasi berupa kelainan mata, tulang, dan sistem kardiovaskular.[3,7,8]

EPIDEMIOLOGI

Menurut data epidemiologi lebih dari setengah juta orang di Amerika Serikat, menderita penyakit ini dengan prevalensi 1 dari 3000 sampai 50.000 bayi baru lahir. Prevalensi ini hampir sama di seluruh dunia. Terjadi pada semua kelompok etnis, serta pada kedua jenis kelamin. Penyakit jaringan ikat herediter ini jarang terjadi. Dilaporkan lebih dari 200 penyakit yang termasuk penyakit jaringan ikat herediter. Beberapa mungkin tidak terlihat saat lahir, akan tetapi muncul setelah usia dewasa setelah terpapar pengaruh lingkungan. Sementara data di Indonesia tidak ada laporan mengenai penyakit ini.[1,4,6,7]

PATOGENESIS

Bentuk strutur dan fungsi dari beberapa organ – organ tubuh dibentuk oleh kollagen matriks ekstrasellular. Seperti mata, otot jantung, katup jantung, otot rangka, ligamen dan tendo otot, tulang rawan sendi. Jaringan ikat memberikan kekuatan pada kulit, tendo, dan ligamentum, diperankan oleh famili kollagen tipe – 1. Disamping itu juga kollagen tipe – XII, tipe – VI yang terdapat pada permukaan jaringan ikat. Jaringan ikat juga berperan memberikan tekanan permukaan sendi, yang berperan untuk fungsi ini adalah kollagen tipe – II, tipe XI dan tipe – IX. Fungsi lain dari jaringan ikat sebagai filter *barrier* antar sel – sel yang memungkinkan molekul-molekul dapat melewati. Fungsi ini diperankan oleh kollagen tipe – IV. Terjadinya kelainan pada organ – organ dan fungsi – fungsi tersebut disebabkan karena defek pada sintesis matriks ekstrasellular tersebut, akibat terjadinya mutasi pada gen yang mengatur sintesis kollagen yang bersangkutan. [1,2,3,9]

Telah diketahui sekitar 30 jenis gen yang mengatur sintesis dari kurang lebih 19 tipe kollagen tersebut. Gen ini tersebar pada sekitar 12 kromosom.[1,3,5]

ETIOLOGI

Penyakit jaringan ikat herediter disebabkan karena adanya mutasi pada gen – gen yang mengatur metabolisme protein pembentuk jaringan ikat tubuh. Telah diketahui sejumlah gen yang bertanggung jawab terhadap pembentukan jaringan ikat tubuh. Gen fibrillin-1 (FBN1) pada kromosom 15, yang mengkode glikoprotein fibrillin. Jika terjadi mutasi pada gen FBN1, menyebabkan penyakit yang dikenal dengan sindrom Marfan. Mutasi gen ini mengakibatkan defisiensi Fibrillin yang merupakan komponen utama mikrofibril, sebagai komponen struktural ligamentum, lensa dan berfungsi sebagai substrat elastin pada aorta dan jaringan ikat lainnya.

Sedangkan sindrom Ehlers-Danlos (EDS) adalah kelompok gangguan dengan variabilitas fenotipik karena heterogenitas genetik yang luas. Sindrom ini ditemukan oleh *Edward Ehlers* dan *Alexander Danlos*. Terminologi Sindrom Ehler Danlos didasarkan pada temuan – temuan klinis secara bersama – sama pada pasien untuk membuat diagnosis. Enam tipe EDS , berdasarkan fenotipik dan karakteristik pewarisan genetik (Tabel 1), variabilitas fenotip berdasarkan gen yang mengalami mutasi.[1,2,4]

Osteogenesis imperfekta (OI) penyakit jaringan ikat herediter disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode prokollagen tipe I (gen COL1A1 dan COL1A2). Mutasi gen ini mengakibatkan defisinesi prokollagen tipe 1. Kollagen ini ditemukan pada organ – organ seperti kornea, sklera, tendo, ligamentum, mening dan kulit.[1,10,11]

Tabel 1. Sindrom Ehler Danlos

Tipe	Nama sebelumnya	Gambaran klinis	Jenis pewarisan	Defek molekul
Klasik	SED I & II	Hipermobilitas sendi; hiperekstensibilitas kulit; jaringan parut atropik; kulit mulus; sferoid subkutan	Autosomal dominan	Struktur kollagen tipe V
Hipermobile	EDS III	Hipermobilitas sendi, sebagian kulit hiperekstensibilitas; kulit mulus	Autosomal dominan	COL5A1, COL5A2, TNXB
Vaskular	EDS IV	Kulit tipis; mudah memar; *pinched nose*; akrogeria; ruptur arteri besar dan sedang, uterus, dan usus besar	Autosomal dominan	Defisiensi kolagen tipe III
Kifoskoliotik	EDS VI	Hipermobilitas sendi, skoliosis kongenital progresif; kerapuhan sclera dengan rupture globe; kerapuhan jaringan; dilatasi aora; prolapse katup mitral	Autosomal dominan	PLOD
Artrokalasia	SED VIIA dan VIIB	Hipermobilitas sendi berat dengan subluksasi; dislokasi panggul kongenital; hiperekstensibilitas kulit; kerapuhan jaringan	Autosomal dominan	Mutasi pada COL1A1 atau COL1A2
Dermatosparaksis	SED VIIC	Kerapuhan kulit berat; penurunan elastisitas kulit; mudah memar; hernia; ruptur membran fetal prematur	Autosomal resesif	Defisinesi ADAMTS2
Tipe tidak terklasifikasi	SED V, SED VIII, SEDX, SEDXI, SEDIX	Tampilan klasik Tampilan klasik dan kelainan periodontal Gejala klasik ringan, MVP Instabilitas sendi Tampilan klasik; tanduk oksipital	Terpaut X Autosomal dominan ? Autosomal dominan Terpaut X	

Mutasi pada gen *cystathionine β-synthase* (CBS) menyebabkan bentuk paling umum dari homosisteinuria, diturunkan secara autosomal dominan. Gen CBS menginstruksikan untuk memproduksi sebuah enzim yang disebut beta-cystathionine sintase. Enzim ini bertanggung jawab untuk mengubah asam amino homosistein menjadi molekul yang disebut cystathionine. Sebagai hasil dari jalur ini, asam amino lainnya, termasuk metionin, diproduksi. Mutasi pada gen CBS mengganggu fungsi beta-sintase cystathionine. Akibatnya, asam amino dan zat beracun produk sampingan terbentuk dalam darah. Beberapa kelebihan homosistein diekskresikan dalam urin.[1,2,3,9]

GAMBARAN KLINIS

Sindrom Marfan

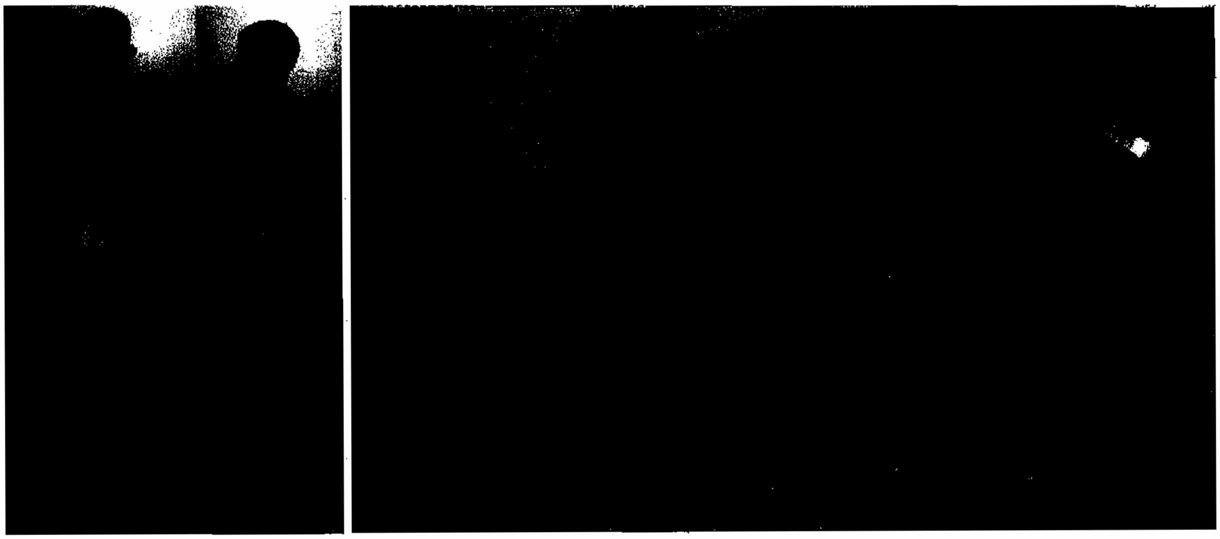
Sindrom Marfan (SMF) terdapat kelainan pada beberapa organ, khususnya tulang, okular, kardiovaskular, paru, dan sistem saraf pusat. Diagnosa didasarkan terutama pada gejala klinis dan bentuk dari fenotip yang diturunkan.[1,4,12]

Manifestasi skeletal SMF, berupa postur tubuh yang sangat jangkung, yaitu proporsi segmen bagian atas tubuh lebih pendek dibandingkan dengan segmen bagian bawah tubuh (lihat gambar 1). Pertumbuhan postur yang berlebihan, proporsi lengan lebih panjang dengan rasio abnormal segmen lengan atas lebih pendek dibandingkan segmen lengan bawah yang lebih panjang disebut *dolichostenomelia*; jari-jari yang memanjang disebut *arachnodactyly*; deformitas dinding dada anterior *(pectus excavatum, carinatum, atau kombinasi asimetris)*; kelengkungan yang abnormal dari kolumna vertebralis (skoliosis, kifosis yang berlebihan, atau hilangnya kiposis torakalis sehingga terjadi *«straight back»*); kontraktur kongenital dari sendi apendikular; protrusio acetabulum sendi koksae, hiperekstensi sendi genu *(genu recurvatum)* dan pes planus dengan kaki yang panjang dan lebih kecil. Kebanyakan pasien mengalami gangguan penglihatan miopia, karena subluksasi lensa *(ectopia lentis)*. Dilatasi Aorta asendens secara gradual, berkaitan dengan fragmentasi dari serat elastis; aorta regurgitasi dan diseksi aorta yang merupakan penyebab utama dari kematian.[1,3,6,12]

Prolapsus katup mitralis dapat menyebabkan regurgitasi mitral berat, ditemukan pada masa kanak-kanak. Ektasia dural dapat menyebabkan erosi ringan pada vertebra lumbal dan sakral, ditemukan secara insidental pada pemeriksaan *computed tomography* (CT) atau *magnetic resonance imaging* (MRI), dapat menyebabkan meningokel pada daerah panggul.[1,4,6]

Homosistinuria

Homosistinuria disebabkan oleh defisiensi cystathionine β-sintase (CBS) ditandai dengan retardasi mental, secara umum mirip dengan SMF, seperti *ectopia lentis*, postur tinggi, *dolichostenomelia, arachnodactyly*, dan deformitas anterior diniding dada dan tulang belakang. Gambaran klinis berbeda dengan SMF pada homosisteinuria pola pewarisan keturunan secara autosomal resesif. Terdapat tiga tanda kardinal pada penderita homosisteinuria, yaitu retardasi mental, kelainan jaringan ikat, dan trombosis. Patogenesis dari tanda marginal ini tidak diketahui sepenuhnya. Diduga ada hubungan dengan gangguan sisntesis metionin.[1,4,9]



Gambar 1 . Penderita sindrom Marfan, proporsi tungaki lebih panjang dengan lengan lebih panjang (***dolichostenomelia)***, jari – jari tangan lebih panjang (***arachnodactyly)***

Sindrom Ehler Danlos

Tanda kardinal SED berhubungan dengan sendi dan kulit. Hiperextensibilitas kulit, mobilitas sendi berlebihan, kulit mudah memar, dan jaringan abnormal rapuh. Terdapat enam tipe dari SED , didasarkan gambaran fenotipik dan karakteristik pola pewarisan (Tabel 1). [1,2,13]

Ehler Danlos tipe klasik. Orang dengan SED tipe klasik, mempunyai gambaran klinis hiperekstensibilitas kulit dan sendi, kulit mudah memar dan sangat rapuh, luka yang sulit menyembuh walaupun dengan trauma ringan, dan penutupan luka jahitan yang buruk. Dislokasi kongenital sendi panggul pada bayi baru lahir, sering ditemukan di kemudian hari, efusi sendi, clubfoot, dan spondilolistesis. Hemarthrosis, analog dengan kulit yang mudah memar *(bruisabilitas)*. Skoliosis biasanya berat dengan lengkungan berat. Kehamilan dengan SED cenderung terjadi ketuban pecah dini. [1,2,4,13]

Ehler Danlos tipe hipermobilitas. SED tipe hipermobilitas mempunyai manifestasi kulit yang lebih kurang dibanding tipe klasik; hiperekstensibilitas sendi dari moderat sampai berat. Orang dengan kelemahan sendi ringan dan tanpa disertai ketidakstabilan sendi, dapat digolongkan dalam tipe ini.[2,3,13]

Ehlers-Danlos tipe vaskular. SED tipe Vaskular adalah jenis yang paling berat karena mudah terjadi ruptur arteri dan usus yang terjadi secara tiba-tiba. Keterlibatan kulit meliputi: kulit menjadi lebih tipis, translusen, dan hiperekstensibilitas. Juga dapat ditemukan kelemahan terbatas pada sendi jari-jari tangan. Diturunkan secara autosomal dominan, dan banyak kasus terjadi secara sporadis dalam satu silsilah keluarga. Sebagian besar pasien dengan SED tipe vaskular memiliki defisiensi relatif kolagen tipe III, dibandingkan dengan kolagen tipe I.[1,3,2,4]

Ehlers-Danlos tipe Kifoskoliosis. SED tipe Kifoskoliosis, disebut sebagai tipe kifoskloliosis karena melibatkan sendi – sendi vertebra, berupa kifosis dan skoliosis yang berlebihan. Kelainan lainnya berupa kelemahan bola mata, hiperekstensibilitas sendi dan kulit., diturunkan secara autosomal resesif. Kolagen kulit mengandung sedikit hidroksilin karena defisiensi enzim hydroxylat.[1,7,13]

Ehlers-Danlos tipe Artrokalasia. SED tipe Artrokalasia, ditandai dengan tidak adanya persendian, karena proses pembentukan sendi semasa janin tidak terjadi secara sempurna. Gambaran klinis lain yang bisa ditemukan, dislokasi sendi kongenital, postur tubuh yang pendek, dan keterlibatan kulit. Kelainan yang mendasari adalah ketidakmampuan untuk memecah N-propeptide dari prokolagen menjadi kolagen tipe I.[1,3,13]

Ehlers-Danlos tipe Dermatosparaksis. SED tipe Dermatosparaksis adalah suatu kondisi yang diturunkan secara autosomal resesif, mengakibatkan defisiensi dari N-propeptidase yang memecah prokolagen tipe I. Gangguan tersebut akan mempengaruhi kulit dan fasia otot, dan persendian.[2,7,13]

Sindrom Osteogenesis Imperfekta

Kelainan pada sindrom Osteogenesis imperfecta (OI) dapat ditemukan pada tulang, mata, gigi, gangguan pendengaran dan gangguan sistem karidovaskular. Klasifikasi pembagian OI didasarkan pada pola pewarisan gen dan kriteria klinis (Tabel 2).[2,8,12]

Tabel 2. Sindrom Osteogenesis Imperfekta

Tipe	Gambaran Klinis	Pola Pewarisan	Defek Dasar
I	Fraktur bervariasi; deformitas minim; perawakan normal atau hampir normal; sklera biru; ketulian umum namun tidak selalu terjadi; DI jarang	Autosomal dominan	Umumnya satu alel COL1A1 nonfungsional
II	Letal dalam kandungan atau setelah persalinan; banyak fraktur saat persalinan pada tulang iga (tampak mirip manik manik) dan tulang panjang lain; sedikit mineralisasi pada calvarium; hipertensi pulmonal	Autosomal dominan Automal resesif	COL1A1 atau COL1A2: biasanya substitusi residu glisil; kadang kadang delesi pada sebagian domain triplehelical. Delesi pada COL1A2 ditambah alel nonfungsional
III	Fraktur umum ditemukan namun tulang panjang mengalami deformitas progresif sejak dalam kandungan; perawakan pendek; sclera biru tapi akan memudar dengan pertambahan usia; ketulian dan DI sering	Autosomal dominan	Tunggal (substitusi asam amino tunggal) atau terkadang dua mutasi pada COL1A1 dan/atau COL1A2
IV	Fraktur umum ditemukan; perawakan umumnya pendek; deformitas tulang umum namun biasanya tidak berat; warna sclera normal hingga keabu-abuan; gangguan pendengaran bervariasi; DI sering	Autosomal dominan	Mutasi titik pada COL1A1 atau COL1A2; mutasi lompat ekson pada COL1A2
V	Mirip tipe IV, namun dengan pembentukan callus hiperplastik, penurunan pronasi dan supinasi lengan bawah; tidak ada DI	Autosomal dominan	? Tidak terjadi mutasi pada COL1A1 atau COL1A2
VI	Mirip dengan tipe IV, namun fraktur muncul lebih awal dan sering. Tidak ada DI; mineralisasi menurun, tapi tidak ditemukan defek metabolisme mineral	?	Peningkatan alkalin fosfatase serum; tidak ada mutasi

*DI = Dentinogenesis Imperfecta

Osteogenesis Imperfekta tipe I. OI tipe I merupakan bentuk paling sering ditemukan dari OI. Diturunkan secara dominan autosomal. Pada tipe ini penderita mempunyai postur tubuh pendek, tulang yang sangat rapuh sehingga mudah terjadi patah tulang. Sklera berwarna kebiruan, kornea mata menipis seperti halnya dengan pada OI tipe lain, kecuali tipe IV.[1,3,10,12]

Osteogenesis Imperfecta tipe II OI tipe II, pada tipe ini bersifat fatal, umumnya janin akan meninggal dalam kandungan ibunya, kalaupun dapat lahir ke dunia, maka biasanya akan meninggal pada masa bayi. Terjadi fraktur intra uterine, fraktur tulang iga multipel. Sama halnya dengan OI tipe I, dan II, sklera berwarna biru dapat pula terjadi pada tipe ini. [2,3,10]

Osteogenesis Imperfecta Tipe III. Tipe III terciri dari deformitas tulang yang berat, kifoskoliosis, perawakan pendek, dan patah tulang. Gangguan pendengaran dapat terjadi pada usia yang lebih tua dari penderita (dekade 2-3). Gangguan ini akibat otoskelerosis terjadi sebelum usia dewasa. Penyebab lain gangguan pendengaran ini, akibat penipisan membran timpani, dan tulang – tulang pendengaran tidak saling berhubungan *(disconnected)*.[1,4,10]

Osteogenesis Imperfecta Tipe IV. OI tipe IV mirip secara fenotip dan genetik dengan tipe I, hanya lebih jarang ditemukan, tidak terkait dengan sklera mata yang berwarna biru, dan lebih sedikit terjadi patah tulang.[3,10]

Sindrom Stickler

Sindrome stickler diturunkan secara dominan autosomal. Gambaran klinis berupa miopia progresif; degenerasi vitreal, ablasi retina, gangguan pendengaran sensorineural progresif, celah pada palatum; hipoplasia mandibula, hiper-dan hipomobilitas sendi, displasia tulang panjang, dislokasi dan degenerasi sendi. Kondisi ini juga disebut *arthro-ophthalmopathy progresif.* [1,2,5]

PSEUDOXANTOMA ELASTIKUM

Gambaran klinis pseudoxanthoma elasticum (PXE) dapat bermanifestasi pada mata, pembuluh darah, dan kulit. PXE diturunkan secara resesif dan dominan autosomal. Secara histopatologis ditemukan serabut elastik jaringan ikat mengalami kalsifikasi. Skelerosis arteriolar, secara histopatologis mirip dengan arterioskelerosis *Mockenberg,* yaitu hilangnya pulsasi arteri – arteri perifer secara perlahan – lahan, infark miokard, klaudikasio intermitten, strokee dan perdarahan gastrointestinal. Kelainan – kelainan yang melibatkan pembuluh darah merupakan penyebab kematian pada PXE. Pada mata ditemukan pecahnya membran *Bruch's* merupakan daerah vaskular pada fundus, perdarahan retina dan menyebabkan kebutaan yang progresif.[1,2,6]

Diagnosis

Diagnosis penyakit – penyakit jaringan ikat herediter dibuat berdasarkan riwayat penyakit (anamnesis), pemeriksaan fisik, dan tes tertentu seperti biokimia (biopsi kolagen) atau tes DNA jika fasilitas memungkinkan. Namun sering, untuk mendiagnosa penyakit – penyakit ini hanya berdasarkan gambaran klinis.[1,2,12]

Pemeriksaan lain yang mungkin diperlukan, seperti *Bone densitometry* diperlukan untuk konfirmasi pada Osteogenesis Imperfekta, jika pada seorang bayi baru lahir ditemukan multiple fraktur patologis pada pemeriksaan foto rontgen.[1,8,10]

Pada homosistinuria, pemeriksaan kadar homosistine plasma diperlukan, dan peningkatan konsentrasi homosistine urin, aktivitas enzim cystathionine β-sintase (CBS) berkurang. [2,3,9]

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan penyakit jaringan ikat herediter memerlukan pendekatan secara keahlian multidisipliner, oleh karena masalah variabilitas fenotipik yang ditimbulkan dari mutasi gen yang mendasari. Oleh karena penyakit ini didasari kelainan herediter, maka tidak ada pengobatan khusus untuk mencegah penyakit bermanifes. Penatalaksanaan hanya ditujukan untuk mengatasi masalah yang ditimbulkan akibat kelainan organ karena kelainan genetik. Sehingga pembahasan penatalaksanaan berdasarkan penyakit masing–masing.[1,2,3,4]

Gambar 2 : Penderita OI dengan sklera berwarna biru dengan kelenturan jari-tangan

SINDROM MARFAN

Aneurisma aorta dapat dilakukan tindakan profilaksis dan tindakan bedah. Profilaksis dengan pemberian *betha Blocker*, sedangkan intervensi bedah diperlukan jika diameter aorta sudah melebihi dua kali diameter normal (sekitar 55 mm pada orang dewasa). Tindakan ini bertujuan untuk mengurangi komplikasi ruptur aneurisma aorta. Wanita dengan SMF mempunyai risiko kardiovaskular terjadinya ruptur aorta saat hamil. Diameter pangkal aorta lebih 40 mm, merupakan kontra indikasi untuk terjadinya kehamilan.[6,12,14]

Kelainan kolumna vertebralis dapat dikoreksi dengan menggunakan *bracing*, khususnya pada anak – anak dan orang dewasa muda. Intervensi bedah diperlukan jika kelengkungan kolumna vertebralis melebihi 40-45 derajat. Jika terjadi gangguan refraksi atau ektopia lensa, peranan dari *ophtalmologist* sangat diperlukan.[1,12,14]

SINDROM EHLER DANLOS

Penatalaksanaan SED didasarkan terhadap sistem organ yang terlibat, tidak ada penatalaksanaan khusus dari SED. Penatalaksanaan difokuskan pada gejala dan pencegahan terhadap trauma atau kerusakan sendi, kulit dan organ–organ viseral lainnya. Pemberian analgesik dan terapi fisik dapat dipertimbangkan untuk mengatasi masalah sendi. [1,4,6]

HOMOSISTINURIA

Komplikasi homocystinuria harus dikelola dengan tepat, misalnya, dengan pembedahan untuk ectopia lentis. Pengobatan bertujuan untuk memperbaiki kelainan biokimia, terutama untuk mengontrol konsentrasi homokistin plasma dan mencegah trombosis.

Neonatus yang diidentifikasi dirawat untuk menjaga konsentrasi homosistein plasma normal atau mendekati normal dengan menggunakan: diet protein dan metionin, pemberian betain, asam folat dan suplemen vitamin B12. Pasien homosistinuria sangat responsif terhadap B6 (piridoksin). Pada masa anak-anak, pengobatan ditujukan untuk mempertahankan konsentrasi homocystine plasma dibawah 11 umol/L.[7,10]

OSTEOGENESIS IMPERFEKTA

Pengobatan ditujukan untuk mencegah terjadi fraktur tulang, koreksi deformitas tulang, seperti skoliosis tulang vertebra dan meningkatkan kualitas hidup penderita. [10,11]

Bifosfonat merupakan senyawa antiresorptif diberikan kepada anak-anak dengan osteogenesis imperfekta. Bisfosfonat terbukti meningkatkan densitas massa tulang, dan dapat mengurangi nyeri penderita OI. Bisfosfonat yang digunakan adalah Pamidronat yang diberikan secara intra vena. Pamidronat menunjukkan penekanan nyeri, peningkatan densitas massa tulang dan ukuran vertebra, serta mengurangi angka kejadian fraktur. Suplementasi dengan vitamin D 400 – 800 IU dan calsium 500 – 1000 mg setiap hari, dapat membantu penderita OI terhadap risiko fraktur karena trauma ringan. Intervensi bedah diperlukan untuk koreksi skoliosis vertebra yang terjadi, memperbaiki fungsi paru, bila terjadi penekanan paru akibat skoliosis torakal.[8,10,11]

PSEUDOXANTOMA ELASTIKUM

Konsumsi kalsium dosis tinggi harus dihindari pada penderita PXE, terdapat korelasi keparahan pseudoxanthoma elasticum dengan asupan kalsium tinggi. Tujuan pengobatan farmakoterapi adalah untuk mengurangi morbiditas dan mencegah komplikasi, meskipun modifikasi gaya hidup tetap menjadi perhatian. Obat – obat yang memperbaiki aliran darah ke perifer lebih dianjurkan. Pemeriksaan optalmologi harus dilakukan pada penderita PXE setidaknya sekali setahun untuk mendeteksi dini retinopati, perdarahan retina. Pemantauan secara teratur, dengan perhatian khusus pada sistem kardiovaskular, harus dilakukan untuk mendeteksi insufisiensi katup mitral, penyakit arteri koroner, atau penyakit vaskular perifer. [1,2,3,5]

Menghindari obat–obat yang menyebabkan perdarahan saluran cerna seperti OAINS, aspirin, dan antikoagulan, dan penghentian merokok juga harus ditekankan. Penderita harus menghindari angkat berat, mengedan, dan kegiatan yang mungkin mempengaruhi mereka untuk trauma kepala, yang meningkatkan risiko perdarahan retina. [3,5]

Mengelola kondisi komorbiditas termasuk diabetes, hiperlipidemia dan hipertensi karena aterosklerosis dini dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular adalah penting.[1,2,3]

PENCEGAHAN

Konseling genetik pada pasangan suami – istri diperlukan jika ada riwayat penyakit – penyakit herediter dalam keluarga, saat mereka merencanakan kehamilan. Pencegahan untuk progresifitas penyakit dapat juga diupayakan. Seperti memberikan *brace* pada penderita SMF untuk mencegah skoliosis yang berlebihan, serta mengelola penyakit – penyakit komorbid.[1,7,13]

PROGNOSIS

Penderita SED tipe IV Ehlers-Danlos mempunyai prognosis yang jelek. Penderita umumnya mempunyai umur lebih pendek, karena ruptur spontan dari arteri besar (misalnya aorta, limpa) atau perforasi organ – organ dalam. [7,13]

Kelainan kardiovaskular seperti dilatasi aorta dan diseksi aorta merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada penderita Sindrom Marfan. Perkembangan prolapsus katup mitral menjadi regurgitasi mitral, sering bersamaan dengan regurgitasi trikuspid, kondisi ini penyebab tersering morbiditas bayi. Jika tidak diobati, sindrom Marfan sangat mematikan, rata-rata kematian terjadi pada usia 30-40 tahun. Kematian setelah bayi biasanya melibatkan diseksi aorta dan regurgitasi aorta berlangsung kronis. Diseksi umumnya terjadi pada radiks aorta dan jarang terjadi di masa kecil dan remaja.[1,7,13]

REFERENSI

1. Pyeritz RD. Heritbale disorders of connective tissue. In : Klippel JH, Stone JH, Crofford JL and White PH, Editors. Primer on the rheumatics diseases. 13th Ed. Atlanta : Arthritis foundation,2008;p. 549-558.
2. Prockop DJ, Kokko LA. Inherited disorders of Connective tissue. In : Kasper DL, Fauci AS, Longo DL et al, Editors. Harrison's Principles of Internal medicine. 16th ed. New York : McGraw Hill, 2005;p. 2324-2330
3. Shapiro JR. Heritable disorders of structural proteins. In : Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Editors. Kelley Textbook of Rheumatology. 6th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001;p.1433-1461
4. Faridin. Penyakit jaringan ikat herediter. Dalam : Editor, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk. Buku ajar Ilmu penyakit dalam, Edisi IV. Jakarta : Pusat penerbitan FKUI, 2006;p.1318-1319
5. Stewart DR, Pyeritz RE. Heritable and development disorders of connective tissue and bone. In : Koopman, Moreland LW, Editors. Arthritis and allied conditions. 15th Ed. Philadelphia : Lippincot William & Wilkins, 2005;p. 1991-2035
6. Reed E. Pyeritz and Harry C. Dietz. The Marfan Syndrome and Other Microfibrillar Disorders. In : Peter M. Royce and Beat Steinmann, Editors. Connective Tissue and Its Heritable Disorders Molecular, Genetic, and Medical Aspects. 2nd Ed. Switzerland : Willey, 2001;p. 585-626
7. Steinmann B, Royce PM, and Furga AS. The Ehlers - Danlos Syndrome. In : Peter M. Royce and Beat Steinmann, Editors. Connective Tissue and Its Heritable Disorders Molecular, Genetic, and Medical Aspects. 2nd Ed. Switzerland : Willey, 2001;p.431-524
8. Byers PH and William G. Cole. Osteogenesis Imperfecta. In : Peter M. Royce and Beat Steinmann, Editors. Connective Tissue and Its Heritable Disorders Molecular, Genetic, and Medical Aspects. 2nd ed. Switzerland: Willey, 2001;p. 385-430
9. Majors A, Pyeritz RE. Deficiency of cysteine impairs deposition of fibrillin-1 : implications for the pathogenesis of cystathionine betha synthase deficiency. Mol Genet Metab. 2000;70:252-260
10. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. J Clin Invest. 2002;110:1239-1231
11. Rauch F, Plotkin H, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. J Clin Endocr Metab. 2003;88:986-992.
12. Child AH, Neumann L and Robinson PN. Diagnosis and Treatment of Marfan Syndrome – A Summary. In : Robinson PN, Godfrey M. Landes, Editors. Marfan Syndrome: A Primer for Clinicians and Scientists. New York, 2004;p.13-23
13. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV. The vascular type. N Engl J Med. 2000;342:673-680.
14. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. Am J Med Genet. 2002;109:100-115.

460

DISPLASIA TULANG DAN SENDI

Nyoman Kertia

PENDAHULUAN

Kerangka tubuh manusia merupakan suatu organ yang kompleks terdiri dari 206 tulang (126 tulang apendikular, 74 tulang aksial, dan 6 tulang osikel). Kerangka terdiri dari 2 jaringan yaitu tulang dan kartilago, dan 3 tipe sel yaitu osteoblas, osteoklas dan kondrosit. Abnormalitas pada pertumbuhan, perkembangan dan pemeliharaan dari komponen-komponen tersebutakan menimbulkan displasia tulang yang bermacam-macam.[1]

DEFINISI

Displasia tulang dan sendi, disebut juga osteokondrodisplasia, merupakan gangguan yang berhubungan dengan abnormalitas pertumbuhan kartilago dan tulang, menyebabkan bentuk dan ukuran tulang yang abnormal dan sering menyebabkan disproporsi dan postur tubuh yang pendek.[2]

EPIDEMIOLOGI

Insidensi keseluruhan dari gangguan ini diperkirakan 1 kasus tiap 4000-5000 kelahiran dengan insiden sebenarnya mungkin dua kali lebih tinggi dikarenakan banyak yang tidak bermanifestasi sampai adanya keluhan pada sendi, postur tubuh yang pendek atau komplikasi lain yang muncul setelah masa kanak-kanak. Displasia tulang dan sendi yang letal diperkirakan terjadi pada 0,95 tiap 10. 000 kelahiran.[3]

PATOGENESIS

Sebelum terjadi maturitas tulang, kartilago terdapat pada lempeng pertumbuhandan bertanggung jawab dalam pertumbuhan tulang. Kartilago ini akhirnya akan digantikan oleh tulang. Banyak gen-gen mengkode protein yang penting dalam pertumbuhan tulang mengalami mutasi pada displasia tulang. Memahami peran lempeng pertumbuhan akan memberikan petunjuk untuk mengetahui kelainan patologi molekular displasia tulang dan mempermudah memahami bagaimana mutasi pada titik tertentu akan menghasilkan fenotip tertentu. Misalnya, gangguan zona proliferasi dari lempeng pertumbuhan akibat mutasi gen FGFR3 menyebabkan akondroplasia, hipokondroplasia, dan displasia tanatoforik, dengan keparahan yang berbeda-beda. Mutasi pada kolagen tipe II menyebabkan sejumlah kelainan yang dikelompokkan dalam displasia spondiloepifiseal (displasia spondiloepifiseal kongenital, displasia Kniest, sindrom Stickler, dan akondrogenesis).[4]

GEJALA DAN TANDA

Displasia tulang dan sendi merupakan kelainan pada keseluruhan tulang dan sendi dan biasanya akanmenyebabkan postur yang pendek dan tidak proporsional. Sebagian besar individu dengan postur pendek dan tidak proporsional mengalami displasia tulang, sedangkan individu dengan postur pendek namun proporsional mengalami gangguan non-skeletal. Bentuk tubuh yang tidak proporsional mungkin tidak bisa langsung diidentifikasi pada awal pemeriksaan fisis.[5]

ETIOLOGI

Sebagian besar displasia tulang berhubungan dengan mutasi pada salah satu atau beberapa gen. Mutasi bisa ditemukan pada individu tunggal atau keluarga.[6]

KLASIFIKASI

Beberapa klasifikasi berbeda dari displasia tulang telah dipublikasikan. Rubin mengelompokkan displasia tulang berdasarkan distribusi anatomi dari perubahan tulang. Ini merupakan metode klasifikasi yang paling sering dipergunakan. [7]

Pada tahun 1970 disepakati nomenklatur dan klasifikasi internasional untuk displasia tulang. Kesepakatan ini didorong oleh adanya kenyataan bahwa gangguan tulang secara klinis dan genetis sangat heterogen. Klasifikasi ini kemudian terus mengalami revisi dari tahun 1977, 1983, 1992, dan 1997. Setelah pembentukan *International Skeletal Dysplasia Society* (ISDS) tahun 1999, revisi Nosologi telah didelegasikan ke sebuah kelompok ad hoc yang merepresentasikan para ahli dalam hal klinis, radiologis dan molekular. Tahun 2001, 2006 dan terakhir tahun 2010 para ahli kembali melakukan revisi. Berdasarkan klasifikasi terbaru yang disepakati pada tahun 2010, terdapat 456 kelainan dan dikelompokkan menjadi 40 kelompok besar berdasarkan kriteria molekular, biokimia dan atau radiografik. Dari 456 kelainan ini, sebanyak 316 kelainan berhubungan dengan mutasi pada satu atau lebih dari 226 gen yang berbeda.[6]

Tabel 1. Klasifikasi Dinamik Displasia Tulang Menurut Rubin Philip

I.	Displasia Epifiseal	Hipoplasia Epifiseal	Kegagalan kartilago artikular; displasia spondilo-epifiseal
			Kegagalan pusat ossifikasi; displasia epifiseal multipel
		Hiperplasia Epifisea	Kartilago artikular berlebihan; displasia epifiseal hemimelika
II.	Dysplasia Fiseal	Hipoplasia Kartilago	Kegagalan proliferasi kartilago; akondroplasia
			Kegagalan kartilago hipertrofik; disostosis metafiseal
		Hiperplasia Kartilago	Proliferasi kartilago berlebihan; hiperkondroplasia
			Kartilago hipertrofik berlebihan; enkondromatosis
III.	DisplasiaMetafiseal	HipoplasiaMetafiseal	Kegagalan pembentukan spongiosa primer; hipofosfatasi
			Kegagalan absorbsi spongiosa primer; osteopetrosis
			Kegagalan absorbsi spongiosa sekunder; displasia kraniometafiseal
		HiperplasiaMetafiseal	Spongiosa berlebihan; eksostosis multipel herediter
IV.	DisplasiaDiafiseal	HipoplasiaDiafiseal	Kegagalan pembentukan tulang periosteal; osteogenesis imperfeks
			Kegagalan pembentukan tulang endosteal; osteoporosis idiopatik
		HiperplasiaDiafiseal	Pembentukan tulang periosteal berlebihan; displasia diafiseal progresif
			Pembentukan tulang endosteal berlebihan; hiperfosfatemia

Sumber: Rubin, 1964

Tabel 2. Klasifikasi Displasia Berdasarkan Kelainan Molekular

Defek Komponen Molekular	Gen/Protein yang terlibat	Fenotip kondrodisplasia
Regulasi pertumbuhan kartilago	Fibroblast *growth factor receptor 3*	Akondroplasia, hipokondroplasia, displasia tanatoforik
Protein struktural kartilago	Kolagen tipe II	Displasia Kniest, sindrom Strickler, akondro-genesis tipe 2.
Jalur metabolik kartilago	Transporter displasia diastrofik	Displasia diastrofik, akondrogenesis 1B, atelosteogenesis tipe 2, displasia epifiseal multipel resesif
Faktor transkripsi	Postur pendek	Diskondrosteosis, displasia mesomelik tipe Langer
Gen supresi tumor	Eksostosin 1, 2	Eksostosis herediter multipel

Sumber: *Savarirayan & Rimoin, 2004*

Akondroplasia

Merupakan kelompok gangguan autosom dominan dimana terjadi mutasi gen *fibroblast growth factor receptor*3 (FGFR-3) yang berperan dalam osifikasi endokondral dan transformasi normal kartilago menjadi tulang. Yang termasuk dalam kelompok ini adalah displasia thanatoforik yang letal, akondroplasia,dan hipokondroplasi dengan tingkat keparahan yang paling ringan dibanding yang lain.[8]

Displasia thanatoforik. Displasia ini merupakan jenis yang letal pada perinatal, meskipun jarang, tapi merupakan *dwarfisme* (kerdil) letal yangpaling banyak dengan insidensi 3 tiap 100. 000 kelahiran. Menunjukkan spektrum penyakit yang berat yang disebabkan mutasi FGFR. Mempunyai gambaran deformitas pada ekstremitas yang pendek dan dada yang sempit, terdapat bentuk H pada vertebra, bentuk femur melengkung seperti bagian penerima dari telepon (*telephonereceiver*) yang pendek, iga dan ekstremitas yang pendek, tengkorak seperti daun semanggi dengan fontanella dan sutura yang lebar.[8]

Akondroplasia merupakan kondrodisplasia non-letal paling banyak (sekitar 1 tiap 20. 000 kasus). Sebagian besar individu yang terkena mempunyai kecerdasan normal, hidup mandiri dan produktif. Rerata tinggi kaum pria 130cm dan 125cm untuk wanita.[5]

Pada awal masa bayi, terdapat kompresi saraf tulang belakang yang disebabkan foramen magnum dan atau kanal servikal yang menyempit, yang dapat menyebabkan apneu, hipotonia, keterlambatan motorik sehingga diperlukan operasi dekompresi. Komplikasi lainnya adalah obstruksi nasal, kifosis torakolumbal, dan hidrosepalus.[5]

Pada awal masa kanak-kanak, sewaktu mulai berjalan, muncul beberapa manifestasi ortopedi, yaitu tungkai yang bengkok disebabkan karena pertumbuhan fibula yang berlebihan, lordosis lumbal, dan kontraktur fleksi dari panggul. Sering terjadi infeksi telinga berulang yang disebabkan karena pendeknya tuba eustachia yang dapat menyebabkan otitis media dan tuli konduksi. Terjadi abnormalitas kraniofasial yang menyebabkan maloklusi gigi.[9]

Pada dewasa, komplikasi utama adalah penyempitan kanal saraf yang dapat menyebabkan parestesi tungkai bawah, klaudikasio, klonus, atau disfungsi miksi dan defekasi.[5]

Hipokondroplasia. Hipokondroplasia mempunyai gambaran mirip dengan akondroplasia tapi dengan bentuk kepala yang relatif normal dan ektremitas yang tidak terlalu pendek. Tulang iga anterior sedikit mendatar dan pedikel lumbal yang pendek. Berat badan lahir mungkin sedikit rendah tapi sebagian besar kasus tidak bergejala sampai usia 2-4 tahun. Tinggi badan maksimal sekitar 125 – 160 cm.[9]

Kolagenopati Tipe II

Penyakit ini merupakan kelompok kelainan autosomal dominan dengan spektrum yang luas, yang menunjukkan mutasi dari gen COL2A1. Gen inimengkode pembentukan kolagen tipe II. Gambaran klinis yang menunjukkan disfungsi kolagen tipe II, juga ditemukan di tempat lain seperti vitreus humour dan diskus intervertrebralis. Kolagenopati tipe II mempunyai variasi fenotip yang luas, dari kondisi letal seperti akondrogenesis tipe IIa sampai kondisi yang mendekati normal yang muncul di usia pertengahan dengan kelainan sendi degeneratif.[9]

Sindrom Stricklar. Sindrom ini diturunkan secara autosomal dominan yang cukup sering dengan insidensi 1:7500 kelahiran. Perubahan epifiseal bisa hanya terbatas di lutut, tapi sering terjadi keterlibatan epifiseal yang lebih luas. Sindrom Strickler klasik tipe I disebabkan mutasi gen COL2A1. Selain terjadi pertumbuhan abnormal dari epifiseal yang bervariasi dan artritis degeneratifprematur, terdapat miopia progresif sejak masa bayi yang disebabkan degenerasi dari vitreus humour, *retinal detachment*, dan katarak. Sering terjadi hipoplasia dari *midface*, celah palatum, dan tuli. Postur pendek dan hipermobilitas sendi dapat terjadi.[9]

Beberapa bentuk yang ringan dari kondrodisplasia yang berhubungan dengan osteoartritis prematur dalam keluarga juga menunjukkan hubungan dengan gen COL2A1. Perubahan osteoartritis pada sendi jari, yang menyerupai nodus *idiophatic generallized osteoarthritis*, dapat terjadi pada sindrom Strickler. Osteoartritis onset awalyang mengenai sendi metakarpofalangeal dapat juga terjadi).[9]

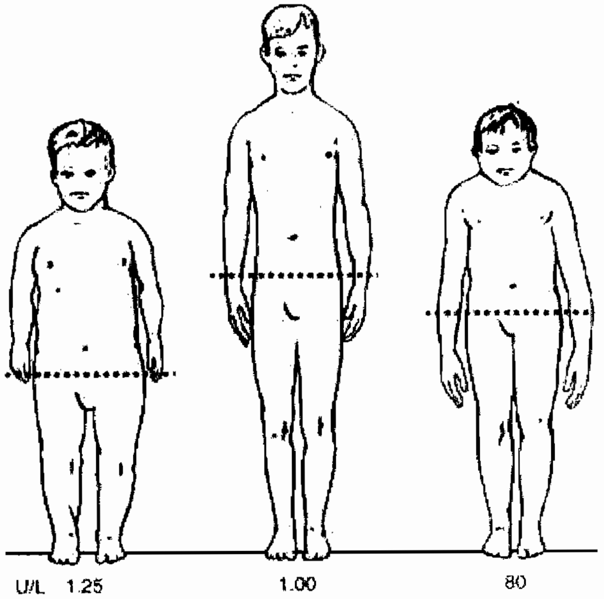
Displasia Spondiloepifiseal kongenital. Kelainan ini termasuk bentuk yang jarang, mempunyai tubuh dan ektremitas yang pendek (kerdil), yang disebut coxa vara, sering terjadi celah palatum dan tuli sensorineural. Coxa vara (merupakan deformitas pinggul, dimana sudut antara kepala dan batang femur berkurang menjadi kurang dari 120 derajat). Hal ini menyebabkan kaki yang pendek. Penyebab paling umum dari coxa vara adalah bawaan, dimana terdapat risomelia (disproporsi panjang ekstremitas proksimal seperti pemendekan ekstremitas akibat akondroplasia atau beberapa gangguan lainnya dari tulang panggul dan bahu) dengan tangan yang normal. Osifikasi epifiseal terganggu dan terjadi deformitas. Seperti pada kelainan kolagen tipe II, terdapat abnormalitas pada mata (miopia berat dan *retinal detachment*) yang menunjukkan pentingnya protein ini pada vitreus humour.[8]

Postur pendek menjadi semakin kelihatan dengan bertambahnya usia (tinggi saat dewasa 90–105 cm). Kifosis toraks dan lordosis lumbal yang berlebihan meningkat dengan bertambahnya usia serta dapat terjadi ketidakstabilan pada servikal. Kelainan panggul berat merupakan penyebab utama disabilitas sejak usiarelatif muda. Kelainan lain yang berkaitan dengan keterlibatan spinal yang disebabkan mutasi gen COL2A1 adalah displasia spondiloepimetafiseal tipe Strudwick, yang dibedakan dari displasia spondiloepifiseal kongenital secara radiologis dengan terjadinya perubahan sklerotik metafiseal pada awal masa kanak-kanak.[8]

DIAGNOSIS

Dalam tiap kelainan genetik, penting mengumpulkan riwayat keluarga yang akurat. Displasia tulang bersifat heterogen genetik, dapat diturunkan secara autosomal dominan, autosomal resesif, terkait kromosom X resesif, maupun terkait kromosom X dominan. Juga perlu dicari onset dari postur pendek tersebut, apakah muncul segera setelah lahir atau diketahui pada usia 2-3 tahun. Dari sekitar 400 kelainan, sekitar 100 diantaranya mempunyai onset prenatal, tetapi banyak penderita yang tidak menunjukkan postur pendek, disproporsional dan ketidaknyamanan sendi sampai masa anak-anak.[5]

Pemeriksaan fisik yang lengkap dapat mengungkap diagnosis atau membantu menentukan diagnosis diferensial dari kelompok yang paling seusuai. Postur tubuh yang tidak proporsional mungkin tidak langsung dikenali dalam pemeriksaan fisik. Diperlukan pengukuran antropometrik seperti rasio segmen tubuh atas-bawah (*upper/lower ratio – U/L ratio*), tinggi badan waktu duduk, dan rentang tangan ketika dicurigai adanya displasia tulang dan sendi. Rasio U/L menunjukkan apakah postur pendek dan tidak proporsional disebabkan karena tubuh yang pendek (*short trunk*) dengan rasio U/L yang rendah, atau ekstremitas yang pendek (*short limb*) dengan rasio U/L yang tinggi. Jika terdapat ekstremitas pendek, perlu ditentukan segmen tubuh yang terlibat, segmen atas (risomelik – humerus dan femur), segmen tengah(radius, ulna, tibia, fibula), atau segmen distal (akromelik – manus dan pedis), atau kombinasi dari beberapa segmen.[5]



Gambar 1. Rasio segmen U/L pada anak 8 tahun dengan short limb dan short trunk.

Anak di sebelah kiri mempunyai short limb dengan peningkatan rasio U/L, anak disebelah kanan mempunyai short trunk dan penurunan rasio U/L Sumber: *Kronenberg, 2003*

Anak di sebelah kiri mempunyai *short limb* dengan peningkatan rasio U/L, anak disebelah kanan mempunyai *short trunk* dan penurunan rasio U/LSumber: *Kronenberg, 2003*

Beberapa dismorfisme kepala dan wajah tampak pada kelainan tulang. Individu dengan kelainan ini sering mempunyai kepala yang lebar dan tidak proporsional. Tulang frontal yang menonjol dan septum nasi yang datar merupakan karakter dari akondroplasiaatau kondisi yang serupa, misal hipokondroplasia. Celah palatum dan mikrognatia sering ditemukan pada kelainan kolagen tipe II, sedangkan wajah yang mendatar dengan hidung yang menonjol sering ditemukan pada kondrodisplasia punktata. Individu dengan displasia tulang sebaiknya diperiksa mata dan pendengaran, karena beberapa displasia tersebut berhubungan dengan kelainan mata dan penurunan pendengaran.[8]

Pemeriksaan fisis terhadap orang tua dan saudara kandung juga penting, hal ini dapat memberikan informasi pola keturunan. Banyak kelainan yang tampaknya muncul spontan pada pasien ternyata diturunkan dari orang tuanya yang hanya menunjukkan manifestasi minimal dari suatu kelainan karena ekspresi gen atau somatik dari penyakit yang bervariasi.[1]

Pemeriksaan radiologi masih merupakan alat diagnosis utama dari displasiatulang. Pemeriksaan lengkap terdiri dari sisi anterior, lateral dan Towne dari tengkorak, sisi anterior dan lateral dari seluruh tulang belakang, dan sisi anteroposterior dari pelvis dan ekstremitas serta telapak tangan dan kaki yang dilakukan terutama setelah periode baru lahir (*newborn*). Rontgen tulang yang dilakukan sebelum pubertas merupakan hal yang penting dalam menegakkan diagnosis, sebelum epifisis menyatu dengan metafisis.[5]

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan berbagai gangguan ini membutuhkan konsekuensi medis, skeletal dan psikososial, sehingga dibutuhkan pendekatan multidisiplin, meliputi penyakit dalam, pediatrik, ortopedik, reumatologis, otolaringologis, neurologis, bedah saraf, oftalmologis.[5]

Sebagian besar komplikasi dari gangguan ini disebabkan dari komplikasi ortopedik yang bervariasi tergantung jenis kelainannya.Genu varum, suatu lengkung lateral dari ekstremitas bawah, sering terjadi pada banyak kelainan tulang yang disebabkan pertumbuhan fibula yang berlebihan; hal ini menyebabkan nyeri pada lutut atau pergelangan kaki, terutama pada anak-anak, sehingga perlu dipertimbangkan tindakan osteotomi.Seseorang dengan displasia tulang harus diperiksa mata dan telinga karena mempunyai peningkatan risiko untuk myopia, degenerasi retina, glaukoma, dan penurunan pendengaran.[5]

Seiring dengan displasia tulang yang terjadi, pasien kadang mengalami nyeri sendi dan keterbatasan gerak sendi.Hal ini disebabkan, sebagian displasia ini berasal dari mutasi yang berperan dalam kartilago sehingga kartilago pada permukaan sendi tidak berfungsi dengan baik dalam memberikan dukungan dan bantalan sendi.[5]

Kegemukan pada orang dewasa dengan postur pendek merupakan suatu masalah dan berperan dalam inaktivitas, munculnya diabetes, hipertensi dan penyakit jantung koroner, sehingga perlu dilakukan edukasi.[5]

KOMPLIKASI

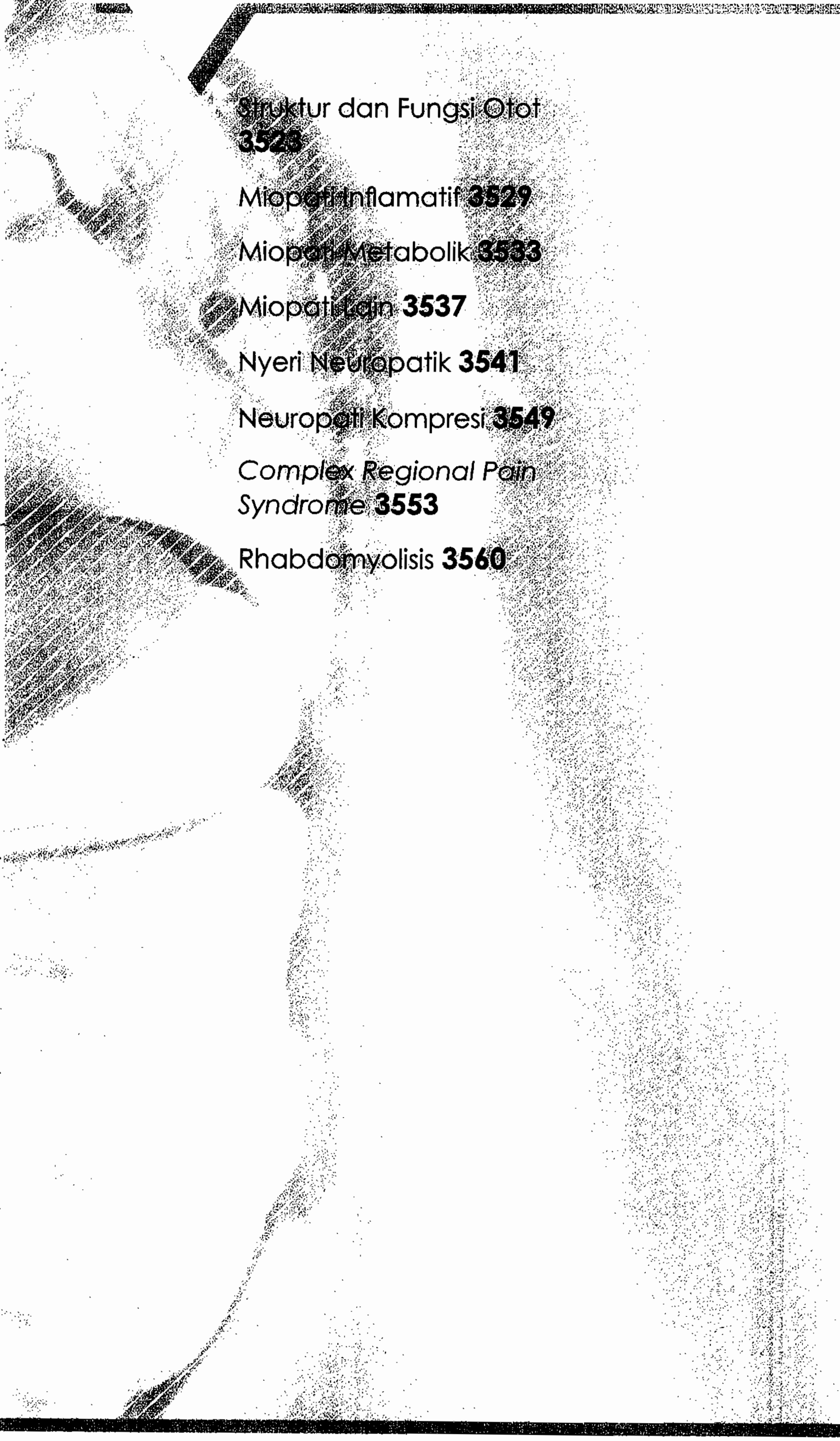
Komplikasi dari displasia tulang dan sendisebagian besar merupakan komplikasi ortopedik yang bervariasi tergantung jenis kelainannya. Sebagian besar komplikasi berupa nyeri sendi dan keterbatasan gerak sendi.[5,9]

REFERENSI

1. Savarirayan, R. , Rimoin, D. L. 2004. Skeletal dysplasias. in. *Advances in Pediatric.* , vol 51. Mosby, Inc. pp1-21.
2. Superti-Furga, A. , Unger, S. , and the Nosology Group of theInternational Skeletal Dysplasia Society. 2007. Nosologyand classification of geneticskeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet Part A.* 143A:1-18.
3. Rasmussen, S. A. , Bieber, F. R. , Benacerraf, B. R. , *et al.* 1996. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet.* 61(1):49.
4. Kronenberg, H. M. 2003. Developmental regulation of the growth lempenge. *Nature.* 423(6937):332-6.
5. Krakow, D. 2008. Heritable disease of connective tissue. in Firestein*et al.* , (eds)*Kelley's Textbook of Rheumatology.* 8thed. Ch 96. W. B. Saunders Company. Philadelphia.
6. Warman, M. L. , Cormier-Daire, V. , Hall, C. , *et al.* 2011. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A.* 155:943-968.
7. Rubin, P. 1964. Dynamic Classification of Bone Dysplasias. *Journal of Medical Education,* 39 (11): 1059
8. Piga, A. M. , La-Paz, M. P. 2011. Classification of constitutional disorders of bone: a new perspective. *Reumatol Clin.* 7(2):83–84.
9. Wordsworth, P. , Smith, R. , Halliday, D. 2003. Heritable disorders of the skeleton and associated tissues*in* Isenberg, D. A. , Renton, P. (eds)*Imaging in Rheumatology,* 1st Ed. Ch 22. Oxford University Press. pp 401-425. Oxford.

BAB 38

PENYAKIT OTOT DAN SARAF



Struktur dan Fungsi Otot **3523**

Miopati Inflamatif **3529**

Miopati Metabolik **3533**

Miopati Lain **3537**

Nyeri Neuropatik **3541**

Neuropati Kompresi **3549**

Complex Regional Pain Syndrome **3553**

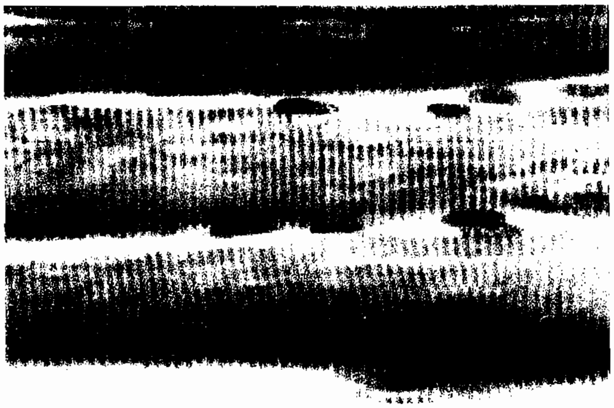
Rhabdomyolisis **3560**

461

STRUKTUR DAN FUNGSI OTOT

Sandra Sinthya Langow

Otot skeletal merupakan organ yang berhubungan dengan tulang melalui tendon dan berfungsi sebagai organ kontraktil untuk pergerakan.Manusia memiliki 660 otot skeletal dan otot merupakan 40% berat badan manusia dewasa. Otot skeletal disebut juga sebagai otot lurik oleh karena adanya susunan berkas gelap dan terang secara bergantian sepanjang serabutnya. Selain itu juga otot skeletal disebut otot volunter karena gerakannya dikontrol secara sadar ,meskipun kadang -kadang gerakan refleks atau gerakan spontan dapat terjadi.[1]



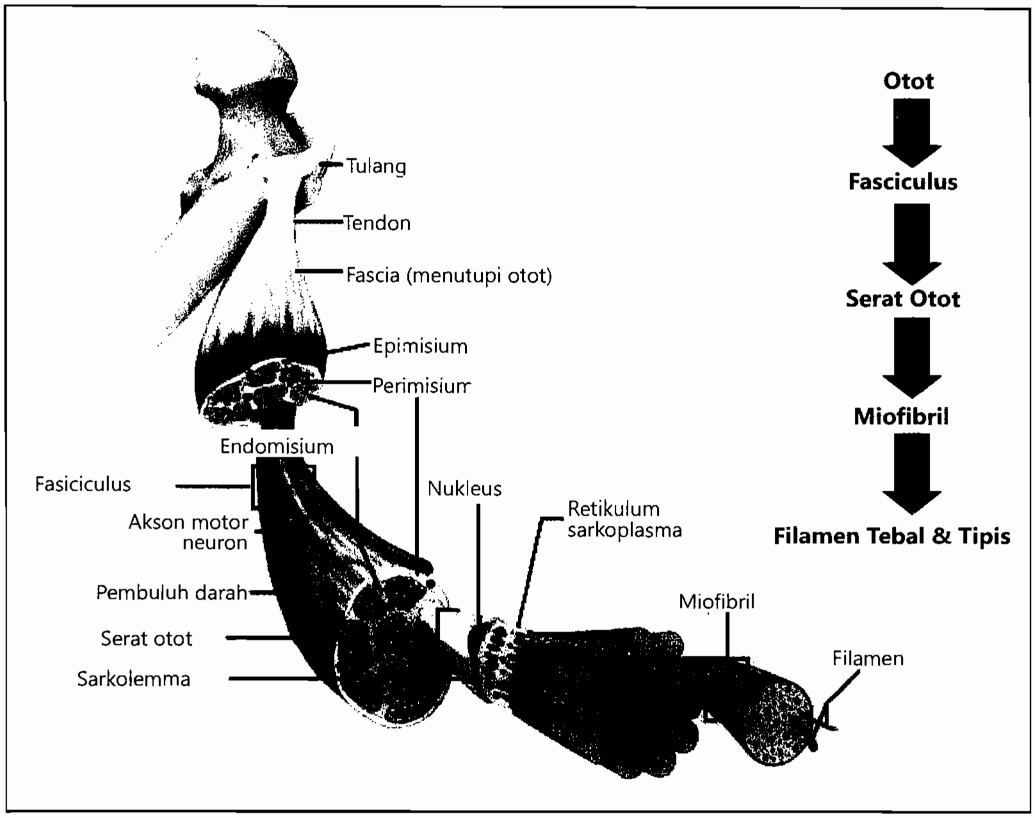
Gambar 1. Struktur otot skeletal dengan mikroskop. Stria otot dibentuk oleh struktur gelap dan terang yang tersusun bergantian. Inti sel berlokasi di perifer.

Sel otot dewasa berbentuk panjang dan tipis, berdiameter antara 10-60 micrometer, dengan panjang yang sangat bervariasi antara satu otot dengan otot yang lain. Ukuran panjang sel otot lebih besar jika dibandingkan dengan ukuran lebarnya,sehingga sel otot disebut sebagai serabut (*fiber*). Setiap fiber otot memiliki inti sel yang banyak dan dilapisi oleh membran elektrikal yang disebut sarkolema.[1,2]

Jaringan otot terdiri dari kumpulan serabut otot yang disebut fasikula (*fascicle*). Setiap fasikula diikat secara kuat oleh jaringan penyokong yang disebut perimesium yang berlanjut menjadi jaringan ikat yang keras yaitu epimisium yang meliputi seluruh jaringan otot.Setiap fasikula terdiri dari kelompok serabut otot, dimana disekitar masing-masing serabut otot ditutupi oleh endomisium. Endomisium ini menempati rongga antara serabut otot dengan fasikula. Pada bagian luar dari serabut otot terdapat serabut saraf untuk hantaran stimulus elektrikal dalam proses kontraksi otot, dan vasa darah yang berfungsi untuk memberikan nutrisi pada otot.[1]

Serabut otot manusia dapat diklasifikasikan menjadi tipe 1 dan tipe 2. Tipe 1 adalah *slow motor unit*dan menggunakan metabolisme oksidatif. Tipe ini memiliki banyak mitokondria dan mengandung banyak mioglobin.Tipe ini cocok untuk kontraksi aerobik, memiliki respons terhadap rangsang listerik lebih lambat dan tahan terhadap rangsangan berulang.Tipe 2 adalah *large fast unit*. Tipe 2 dapat dibagi menjadi tipe 2A, 2B dan 2C; tipe 2A memiliki kapasitas oksidatif yang tinggi (banyak mitokondria),sedangkan tipe 2B memiliki isoform miosin yang sedikit berbeda.Tipe 2C mengandung miosin embriogenik yang secara normal tidak akan ditemukan pada otot orang dewasa normal, kecuali dalam proses regenerasi sesudah terjadi kerusakan atau trauma.Tipe 2 berespons terhadap rangsangan listrik lebih cepat dengan intensitas kontraksi yang kuat,tetapi cepat lelah.[2,3]

Pemeriksaanmikroskop menunjukkan fiber otot skeletal tersusun berbentuk stria yang beraturan. Stria ini merupakan pita gelap dan terang dari miofibril yang tersusun paralel. Myofibril adalah elemen terkecil dari fiber otot dan yang merupakan unit kontraktil dari otot. Myofibril memiliki dua sub unit yang disebut filamen tipis dan filamen tebal. Filamen tebal tersusun oleh miosin sedangkan filamen tipis tersusun oleh aktin, tropomiosin dan troponin.[2,3]

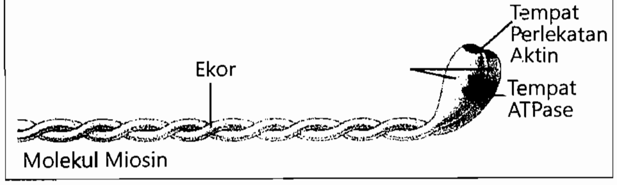

Tulang
Tendon
Fascia (menutupi otot)
Epimisium
Perimisium
Endomisium
Fasiciculus
Akson motor neuron
Pembuluh darah
Serat otot
Sarkolemma
Nukleus
Retikulum sarkoplasma
Miofibril
Filamen
Otot
Fasciculus
Serat Otot
Miofibril
Filamen Tebal & Tipis

Gambar 2. Struktur otot dan jaringan penyokongnya.

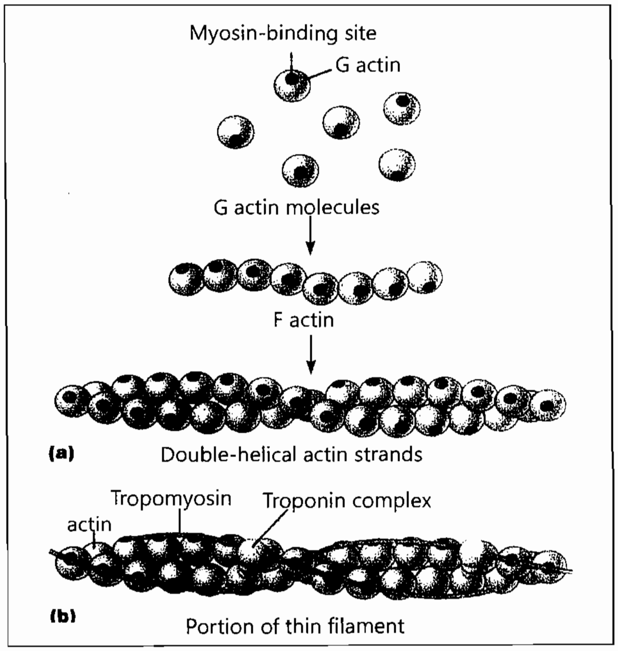
Miosin merupakan struktur ekor panjang yang pada bagian ujungnya menebal yang disebut kepala miosin. Kepala miosin ini merupakan tempat melekatnya aktin dan ATP pada saat kontraksi.[1,3]

Aktin dibentuk oleh tiga macam protein yaitu aktin globular yang melekat pada kepala miosin, tropomiosin dan troponin. Tropomiosin merupakan struktur panjang molekul fibrosa yang melekat pada aktin, sedangkan troponin merupakan kumpulan tiga globular subunit yang terdiri atas troponin inhibitory (Tn-I), troponin C dan troponin T.[1,3]

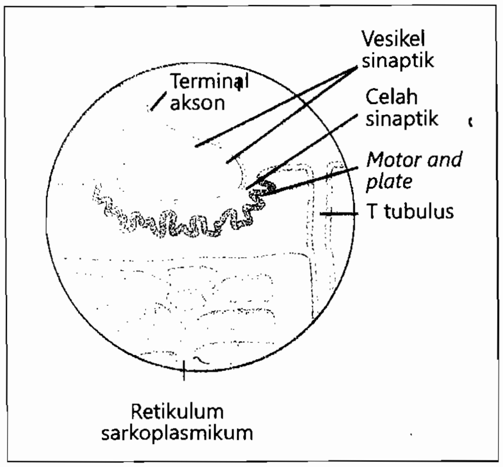
Daerah dimana ujung serabut saraf melekat pada otot disebut neuromuscular junction.Bagian serabut saraf pada neuromuscular junction ini disebut synaptic vesikel yang merupakan tempat penyimpanan asetilkolin. Pemeriksaan mikrograft elektron menunjukkan miofibril diselubungi oleh membran yang disebut sarkolema. Pada bagian tertentu membran ini akan mengalami invaginasi membentuk struktur yang disebut tubulus transversus. Tubulus adalah rongga yang berbentuk huruf T yang terbentuk dari invaginasi sarkolema.Bagian lain yang penting adalah retikulum sarkoplasmikum yang merupakan sistem


Tempat Perlekatan Aktin
Ekor
Tempat ATPase
Molekul Miosin

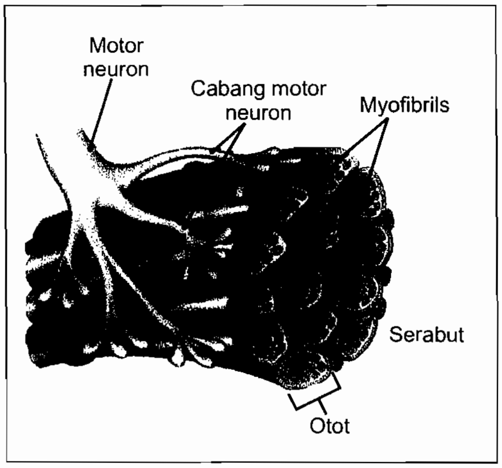
Gambar 3. Struktur miosin


Myosin-binding site
G actin
G actin molecules
F actin
(a)
Double-helical actin strands
Tropomyosin
Troponin complex
actin
(b)
Portion of thin filament

Gambar 4. Struktur aktin, troponin, dan tropomiosin


Vesikel sinaptik
Terminal akson
Celah sinaptik
Motor and plate
T tubulus
Retikulum sarkoplasmikum

Gambar 5. *Neuromuscular junction*

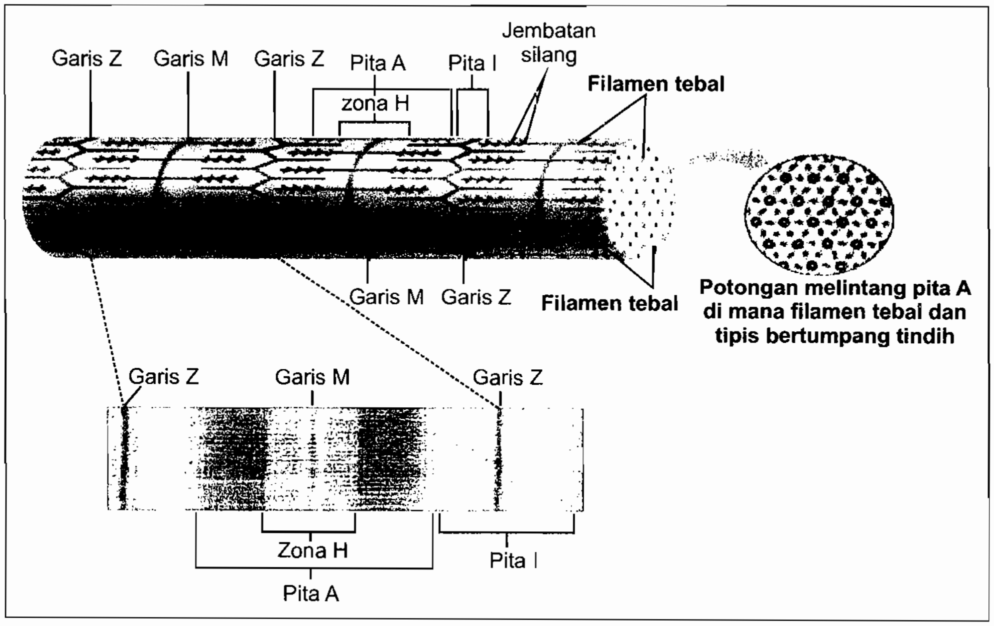

Motor neuron
Cabang motor neuron
Myofibrils
Serabut
Otot

Gambar 6. Motor unit

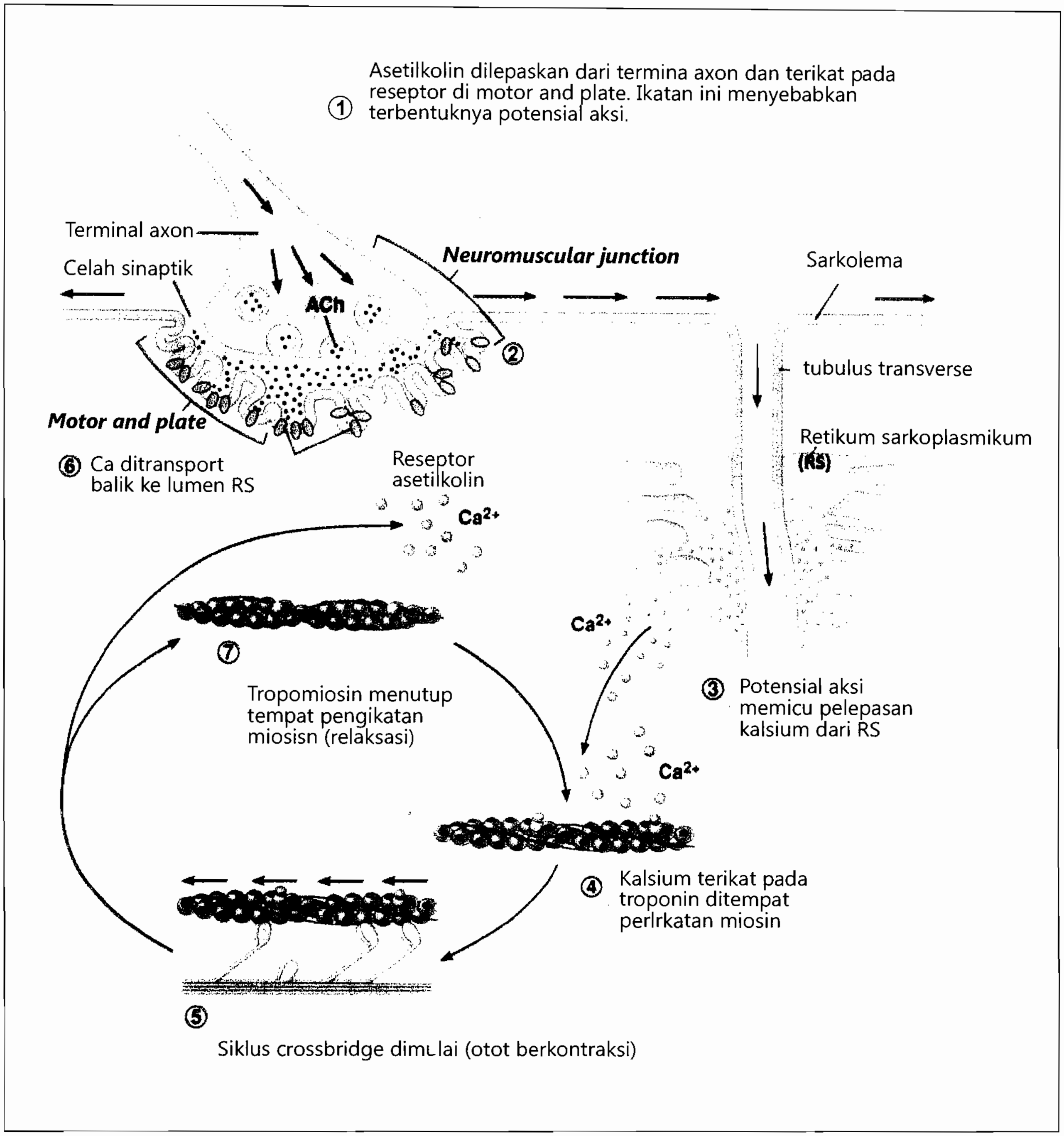
membran internal tempat penyimpanan kalsium.Bagian retikulum sarkopasmikum yang berada didekat T tubulus disebut sebagai sisterna terminal yang berperan dalam pelepasan ion kalsium.[4]

Struktur otot lain yang penting adalah motor unit. Motor unit merupakan kumpulan dari beberapa fiber otot dan serabut saraf yang menginervasinya. Jumlah otot yang dipersarafi oleh tiap motor unit berbeda-beda. Pada otot-otot yang berfungsi untuk gerakan yang halus misalnya otot mata, biasanya satu motor unit mempersarafi maksimal 10 fiber otot.Sedangkan untuk otot-otot yang berperan dalam gerakan mayor misalnya otot-otot tungkai, satu motor unit dapat mempersarafi lebih dari 1000 fiber otot.[1,4]

Sarkomer merupakan unit kontraktilitas dasar dari fiber otot. Terminologi yang digunakan untuk mendeskripsikan sarkomer berasal dari pengamatan dengan menggunakan mikroskop elektron. Jika diamati dengan menggunakan mikroskop elektron terdapat suatu bagian dari fiber otot yang tampak lebih gelap dari struktur sekitarnya. Zone ini disebut *zone A*. Zone yang lain akan lebih tipis dan lebih terang disebut sebagai *I-band*. Ditengah-tengah *I-band* terdapat zone protein tebal yang disebut *Z-line*, sedangkan ditengah-tengah *A -band* terdapat zone protein yang disebut *H-zone*.Pada bagian tengah *H-zone* terdapat *M-line*. *A-band* biasanya berhubungan dengan filamen tebal, sedangkan *H-zone* adalah bagian *A-band* yang tidak mengandung filamen tipis. *M –line* terdiri atas jaringan ikat yang melekat pada filamen tebal dan *Z- diks* terdiri dari jaringan ikat yang mengikat filamen tipis. Sarcomer adalah regio antara *Z –disk* pada miofibril.[3,4]


Garis Z
Garis M
Garis Z
Pita A
zona H
Pita I
Jembatan silang
Filamen tebal
Garis M
Garis Z
Filamen tebal
Potongan melintang pita A di mana filamen tebal dan tipis bertumpang tindih
Garis Z
Garis M
Garis Z
Zona H
Pita A
Pita I

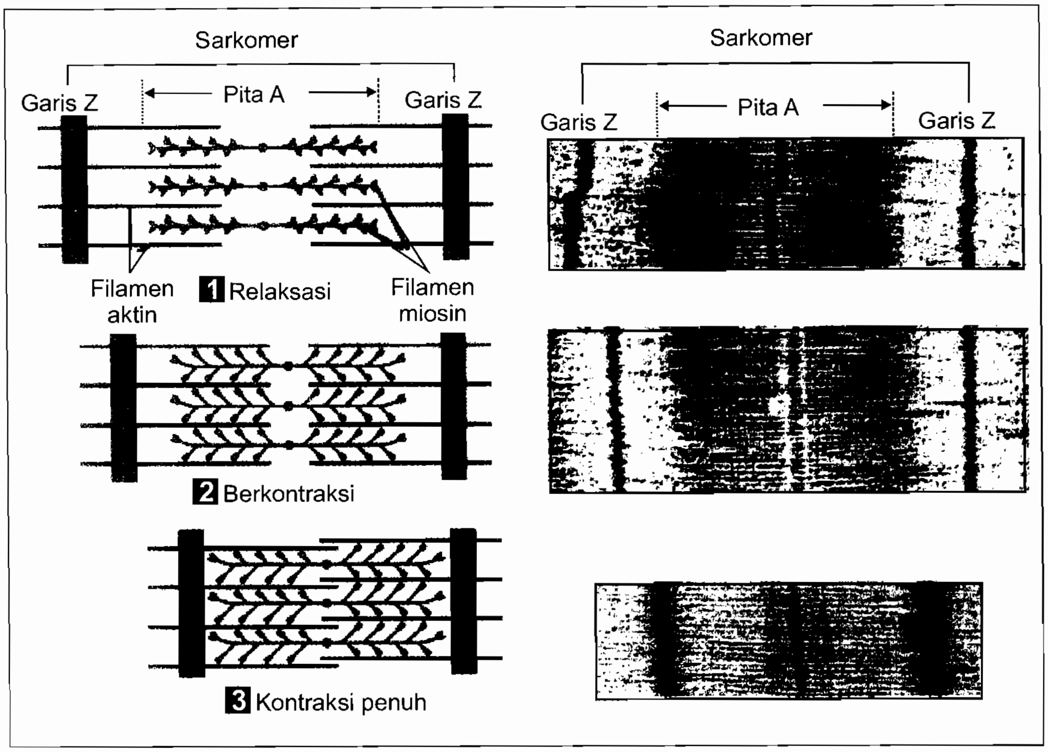
Gambar 7. Struktur miofibril.


① Asetilkolin dilepaskan dari termina axon dan terikat pada reseptor di motor and plate. Ikatan ini menyebabkan terbentuknya potensial aksi.
Terminal axon
Celah sinaptik
ACh
Neuromuscular junction
Sarkolema
②
tubulus transverse
Retikum sarkoplasmikum (RS)
Motor and plate
⑥ Ca ditransport balik ke lumen RS
Reseptor asetilkolin
Ca^{2+}
⑦
Tropomiosin menutup tempat pengikatan miosisn (relaksasi)
Ca^{2+}
③ Potensial aksi memicu pelepasan kalsium dari RS
Ca^{2+}
④ Kalsium terikat pada troponin ditempat perlrkatan miosin
⑤
Siklus crossbridge dimulai (otot berkontraksi)

Gambar 8. Proses kontraksi otot

Otot merupakan suatu organ yang dapat tereksitasi oleh rangsangan atau stimulus elektris. Kontraksi otot diawali oleh stimulus elektris dari cabang serabut saraf ke fiber otot pada *neuromuscular junction*.Pada saat potensial aksi mencapai terminal presinaptik saluran Ca^{+2}akan terbuka dan kalsium dapat masuk.Akibatnya terjadi pelepasan asetilkolin suatu neurotransmiter yang disimpan dalam sinaptik vesikel.Asetilkolin melewati *synaptic cleft* (suatu daerah bebas antara ujung serabut saraf dengan sarkolema) dan bekerja pada sarkolema serta membuat membran ini dapat menciptakan potensial aksi sendiri. Potensial aksi ini akan berjalan dari sarkolema melewati tubulus T menuju ke retikulum sarcoplasmikum. Akibatnya akan terjadi pelepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasmikum, yang kemudian akan bergabung dengan troponin C dan menyebabkan perubahan pada molekul troponin.[5,6]

Tropomiosin dilepaskan dari tempat pelekatan



Gambar 9. Sarkomer pada kontraksi otot.

miosin pada aktin, kepala miosin akan mengikat ATP, yang bergabung dengan aktin memulai suatu proses kontraksi. Pada saat aktin dan miosin berinteraksi,miosin memecah komplex energi, untuk menyediakan energi untuk proses kontraksi dengan mendorong filamin tipis (aktin) ke pusat sarkomer.Kontraksi akan terjadi apabila ATP terikat pada kepala miosin, terjadi pelepasan kepala miosin dari aktin, kemudian akan terjadi perlekatan lagi pada posisi yang baru dari aktin. Hal ini akan menyebabkan terjadinya gerakan yang kuat yang dapat memindahkan filamen tipis dan menyebabkan filamen ini mengalami pergeseran.Kontraksi akan berakhir apabila kalsium masuk lagi ke retikulum sarkoplasmikum.[5,6]

Konsep yang saat ini dianut untuk menerangkan proses kontraksi otot adalah *sliding filament model.* Menurut konsep ini kontraksi dimulai oleh pergeseran dari filament tipis diantara filament tebal yang statis. *Z-line* akan saling mendekat sehingga menyebabkan pemendekan sarkomer. Pada saat sarkomer memendek, *I-band* (region yang hanya mengandung filament tipisaktin) dari setiap myofibril menyempit sedangkan *A-band* (mewakili panjang dari filament tebal miosin) tidak terganggu.[4,5,6]

ATP merupakan sumber energi utama untuk kontraksi otot. ATP berasal dari pemecahan glukosa dan asam lemak selama glikolisis pada siklus aerob. ATP dapat juga dibentuk melalui siklus anaerob oleh pemecahan glukosa dan glikogen menjadi asam laktat. ATP harus disintesis secara kontinyu oleh otot karena cadangannya sangat sedikit didalam otot. Sumber energi lain yang dapat digunakan oleh otot adalah kreatin fosfat.Kreatin fosfat dapat digunakan selama kontraksi otot untuk sintesis ATP secara cepat,melalui transfer fosfat ke ADP.[7]

Proses penuaan biasanya disertai dengan penurunan mobilitas dan peningkatan risiko jatuh, dimana hal ini antara lain berkaitan dengan menurunnya massa otot. Puncak perkembangan masssa otot dicapai pada dekade ketiga,kemudian akan terjadi penurunan secara bertahap sepanjang kehidupan manusia. Berkurangnya protein serat otot pada orang tua mungkin disebabkan oleh menurunnya hormon seks dan *growth hormone.*[8,9]

Proses aging dapat menyebabkan berkurangnya 40% massa otot sejak usia 30-70 tahun, 6% persen penurunan massa otot setiap dekade, dan penurunan massa otot 1.4-2.5% per tahun sesudah usia 60 tahun. Kondisi patologik yang disebabkan oleh berkurangnya massa otot oleh karena proses penuaan disebut sarkopenia. Pada sarkopenia terjadi penurunan ukuran fiber otot dan penurunan jumlah fiber otot. [9,10]

REFERENSI

1. Dantzig JA,Pinedo ECP,Goldman YE.Muscle anatomy,physiology and biochemistry.In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, editors. Kelleys textbook of rheumatology .Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.p.94-104.

2. Hopkins PN. Skeletal muscle physiology.Continuing education in Anaesthesia. Critical Care and Pain. 2006;6:1-6.
3. Floeter MK. The scientific basic of muscle disease structure and function of muscle fiber and motor unit.[internet]. Cambridge: Cambridge university press; 2010. Available from : http : // www.newbooks-services.de/9780521876292_except_001.
4. Ferraro E, Molinari F, Berghella L. Molecular control of neuromuscular junction development. J.Cachexia Sarcopenia Muscle.2012; 3: 13-23.
5. Herzog W, Leonard TR, Joumag V, Mehta A. Mysteries of muscle contraction. Journal of Applied Biomechanic.2008; 24:1-13.
6. Rayment I, Holden HM, Whittaker M, Yohn CB, Lorentz M, Holmes KC, et al. Structure of the actin myosin complex and its implication for muscle contraction. Science.1993;261(5117): 58-65.
7. Nabuurs CI, Choe IU, Veltiew A, Kan EH, Liouw LJC, Rodenburg RJC, et al. Disturbed energy methabolism and muscular dystrophy caused by pure creatinine deficiency are reversible by creatine intake. The Journal of Physiology ; 591: 571-592.
8. Round JM, Jones DA.Skeletal muscle physiology and damage. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editosr.Oxford Textbook of Rheumatology. New York: Oxford University Press; 2004. p.368-379
9. Close GL, Kayani A, Vasilaki A, Mc Ardle A.Skeletal muscle damage with exercise and aging. Sport Med.2005; 35(5); 413-427.
10. Lenk K, Schuler G, Adam V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia:molecular pathophysiology and impact of exercise training. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010; 1: 9-21.

462

MIOPATI INFLAMATIF

Bambang Setiyohadi

POLIMIOSITIS DAN DERMATOMIOSITIS (PM/DM)

Polimiositis (PM) adalah peradangan difus non-supuratif otot skelet yang menyebabkan kelemahan simetrik disertai atrofi otot, terutama mengenai otot-otot proksimal gelang bahu, panggul, leher dan faring. Bila miositis ini disertai kelainan kulit yang khas, maka disebut **dermatomiositis (DM)**. Penyakit ini relatif jarang ditemukan dengan insidens tahunan 2-10 kasus/1 juta penduduk, terbanyak pada usia 40-50 tahun dengan frekuensi wanita 2-3 kali dibandingkan laki-laki.

Gambaran Klinik

Manifestasi klinik yang utama adalah kelemahan otot yang dapat mengenai sebagian atau semua otot skelet; timbul akut atau subakut. Paling sering mengenai otot proksimal gelang bahu dan gelang panggul; kadang-kadang dapat juga mengenai otot lain, sehingga menimbulkan kesulitan mengangkat kepala, berjalan lurus dan sebagainya. Kesulitan menelan menyebabkan ancaman aspirasi yang dapat mengancam jiwa. Pada kasus berat semua otot skelet dapat terkena, sehingga pasien terpaksa tinggal ditempat tidur karena tak dapat bergerak. *Nyeri otot* hanya ditemukan pada sebagian kecil kasus. Otot dapat membengkak, keras dan kaku. Sehubungan dengan itu perlu dilakukan penilaian kekuatan otot-otot untuk diagnosis dan penatalaksanaan selanjutnya. Refleks tendon pada umumnya menurun.

Gejala sistemik dapat berupa badan lemah, demam, malaise, anoreksia dan berat badan menurun.

Pada kulit akan tampak *ruam heliotrop*, yaitu ruam ungu kemerahan agak bersisik yang dapat ditemukan di daerah periorbital, malar, dahi dan lipatan nasolabial. Selain itu juga dapat ditemukan *papul Gottron*, yaitu papul-papul ungu kemerahan pada interfalang jari-jari. Di daerah dada dan leher dapat ditemukan ruam kemerahan yang berkonfluens yang disebut *V-sign rash*; sedangkan di daerah bahu dan proksimal lengan dapat ditemukan ruam kemerahan yang disebut *Shawl-sign rash*. Pada kuku dapat ditemukan eritema periungual, pertumbuhan kutikular dan dilatasi lengkung kapiler. Kadang-kadang juga dapat ditemukan *fenomena Raynaud*.

Pada sendi dapat ditemukan sinovitis subakut yang mungkin menyerupai gambaran artritis reumatoid.

Pada paru dapat ditemukan fibrosis paru dan pneumonia interstitialis, sedangkan pada saluran cerna dapat ditemukan disfagia dan enterovaskulitis, terutama pada anak-anak.

Pemeriksaan Tambahan

Kadar SGOT, SGPT, kreatin fosfokinase (CPK), dan aldolase akan meningkat; demikian juga laju endap darah (LED) dan *C-reactive protein* (CRP). Didalam urin juga akan didapatkan peningkatan kadar mioglobulin dan kreatin. Beberapa auto-antibodi memiliki spesifisitas dan hubungan yang tinggi dengan miositis (tabel 1 dan 2).

Pada elektromiografi didapatkan fibrilasi spontan dan potensial polifasik serta berjangka pendek yang menunjukkan adanya aktifasi insersional.

Pada pemeriksaan radiologik didapatkan *kalsifikasi subkutan*, terutama pada DM juvenil yang dapat sangat ekstensif.

Pada pemeriksaan histopatologik akan tampak gambaran nekrosis fokal serabut otot dengan garis-garis seran lintang otot menghilang disertai inti sarkolema yang lebih gelap. Jaringan nekrosis diinfiltrasi dan mungkin difagositosis oleh sel-sel radang akut dan kronik. Juga tampak infiltrasi sel-sel radang ke daerah perivaskular; kadang-kadang tampak gambaran vaskulitis. Sel-sel limfosit tampak menginfiltrasi secara difus ke daerah-daerah diantara serabut-serabut otot.

Tabel 1. Autoantibodi yang Spesifik untuk Miositis

Autoantibodi	Antigen	Gambaran klinik
Antisintetase	Aminoasil-tRNA-sintetase	Miositis (PM>DM) dengan artritis, demam, pneumonitis intersisial, fenomena Raynaud, *mechanic's hands,* respon buruk terhadap terapi.
Anti-Jo-1	Histidil-tRNA-sintetase	
Anti-PL-7	Treonil-tRNA-sinetase	
Anti-EJ	Glisil-tRNA-sintetase	
Anti-PL-12	Alanil-tRNA-sintetase	
Anti-OJ	Isoleusil-tRNA-sintetase	
Anti-KS	Asparaginil-tRNA-sintetase	Miositis, kardiomiopati, resisten terhadap terapiDM, respons terapi baik
Anti-SRP	*Signal recognition particle*	
Anti-Mi-2	Protein helikase	

Tabel 2. Autoantibodi yang Berhubungan dengan Miositis

Autoantibodi	Antigen	Gambaran klinik
Anti-PM-Scl	Tak diketahui	Miositis, Skleroderma, Artritis
Anti-Ku	DNA-binding proteins	Overlap miositis-skleroderma-SLE
Anti-KJ	*Unidentified transletion factor*	PM, pneumonitis interstitial, fenomena Raynaud
Anti-Fer	*Elongation factor* 1_{α}	Miositis
Anti-MJ	Tak diketahui	DM Juvenil
Anti-MAS	*tRNA*^{ser} *antigen related*	Miositis, hepatitis, rabdomiolisis alkoholik
Anti-U1RNP	*U1 small nuclear RNP*	MCTD (*Mixed Conective Tissue Disease*)
Anti-snRNP's	*U2-U6 small nuclear RNP's*	Overlap PM-Skleroderma
Anti-Ro/SSA	Protein RNA	Miositis dg sindrom Sjögren atau SLE

Diagnosis dan Klasifikasi

Diagnosis PM/DM pada hakekatnya merupakan diagnosis klinis, yang didasarkan adanya kelemahan otot skelet proksimal yang diperkuat oleh pemeriksaan laboratorium yang sesuai (lihat tabel 3). Lesi kulit yang klasik pada DM merupakan gejala klinik yang spesifik. Biopsi yang diambil dari otot yang terkena secara klinik, penting untuk memastikan diagnosis.

Bohan dan Peter membagi PM/DM ke dalam 5 kelompok, yaitu :

1. Polimiosistis idiopatik
2. Dermatomiositis idopatik
3. DM atau PM yang berhubungan dengan keganasan
4. DM Juvenil
5. PM/DM yang berhubungan dengan penyakit kolagen vaskular lainnya

Terdapat hubungan yang bermakna antara PM/DM dengan keganasan, yaitu sekitar 10% pada penderita PM dewasa dan 15% pada penderita DM dewasa; yang biasanya timbul dalam 1-2 tahun pertama. Berbagai keganasan yang sering dilaporkan berhubungan dengan PM/DM adalah keganasan paru, lambung, ovarium, payudara, pankreas dan limfoma Hodgkin. Oleh sebab itu, pada setiap penderita PM/DM harus dievaluasi terhadap kemungkinan hubungannya dengan keganasan, yaitu dengan melakukan pemeriksaan klinis yang teliti, darah samar dalam faeses, foto paru-paru, mamografi dan tes laboratorium, termasuk petanda kanker.

Penatalaksanaan non-farmakologik

Pada fase akut, penderita dianjurkan untuk istirahat tirah baring. Gerakan pasif harus dilakukan selama masa akut

Tabel 3. Kriteria Diagnosis Polimiositis-Dermatomiositis Menurut Bohan dan Peter

1. Kelemahan simetrik otot gelang bahu dan panggul dan otot fleksor anterior leher yang progresif berminggu-minggu sampai berbulan-bulan dengan atau tanpa disfagia atau keterlibatan otot pernafasan,
2. Gambaran histologik otot skeletal menunjukkan tanda-tanda nekrosis pada serabut otot tipe 1 dan 2, fagositosis, regenerasi dengan basofilia, inti sarkolema yang besar debngan anak inti yang prominen, atrofi perifasikular, ukuran serabut otot yang bervariasi dan eksudat inflamatorik,
3. Peningkatan kadar enzim otot skelet dalam serum (CK, Aldolase, SGOT, SGPT dan LDH)
4. Gambaran elektromiografik menunjukkan triad unit motor yang pendek, kecil dan polifasik; fibrilasi, gelombang positif dan iritabilitas insertional; dan *bizare high-frequency discharges,*
5. Gambaran dermatologik yang spesifik yang meliputi diskolorisasi heliotrop pada kelopak mata disertai edema periorbital; dermatitis eritematoskuamosa pada dorsum manus, terutama pada derah MCP dan PIP (*Gottron's sign*); dan keterlibatan lutut, siku, maleolus medial, muka leher dan badan bagian atas.

untuk mencegah kontraktur. Kontraktur sering terjadi pada DM juvenil. Setelah fase akut teratasi, penderita harus melakukan latihan aktif, baik latihan isometrik maupun isotonik. Peran fisioterapis sangat penting, tidak hanya untuk membantu melakukan tes kekuatan otot, tetapi juga dalam membuat perencanaan program latihan untuk penguatan otot. Latihan-latihan ini sangat penting untuk mencegah atrofi otot dan kontraktur.

Penatalaksanaan Farmakologik

Kortikosteroid merupakan obat lini pertama untuk PM/DM dengan dosis 60 mg/hari sampai 2 mg/kgBB prednison. Perbaikan klinik akan terlihat pada minggu pertama pengobatan atau bertahap dalam waktu 3-6 bulan. Evaluasi kekuatan otot dan kadar CPK harus dilakukan setiap 3 minggu sekali. Pada minggu ke-6, keputusan dosis steroid harus ditentukan. Bila keadaan pasien membaik, maka dosis awal steroid dipertahankan sampai kekuatan otot dan kadar CPK kembali normal. Dosis tersebut masih harus dipertahankan sampai 4-8 minggu kemudian, baru diturunkan secara perlahan, yaitu 10 mg/hari setiap bulan. Setelah dosis prednison mencapai 10 mg/hari selama 1 bulan, dosis diturunkan lagi menjadi 5 mg/hari dan dipertahankan sampai 1 tahun. Bila selama penurunan dosis steroid timbul kekambuhan, maka dosis steroid dinaikkan lagi ke dosis sebelumnya.

Bila pada minggu ke-6 setelah steroid diberikan tidak menunjukkan perbaikan yang diharapkan, maka dapat ditambahkan azatioprin dengan dosis 2-3 mg/kgBB, dimulai dengan dosis 50 mg, 1 kali/hari. Bila setelah 3 minggu tidak ada perbaikan, dosis azatioprin dinaikkan menjadi 100 mg/hari dan dapat dinaikkan lagi sampai tercapai dosis maksimal 150 mg/hari. Selama pemberian azatioprin, harus hati-hati terhadap kemungkinan efek samping penekanan sumsum tulang dan gangguan fungsi hati.

Metotreksat juga dapat diberikan pada PM/DM baik pada dewasa maupun anak-anak, dengan dosis awal 7,5 mg/minggu dan dapat dinaikkan sampai 15 mg/minggu bila setelah 4-6 minggu tidak didapatkan perbaikan yang diharapkan.

Siklofosfamid dan sklosporin-A jarang diberikan pada PM/DM walaupun mungkin dapat memberikan efek yang baik. Siklosporin-A memberikan hasil yang baik pada miositis dengan anti-Jo-1 positif dan polimiositis refrakter. Dosis siklosporin-A untuk miositis adalah 2,5-5 mg/kgBB/hari. Selama pemberian siklosporin-A, tekanan darah dan fungsi ginjal harus dimonitor secara ketat. Bila tekanan darah dan kadar kreatini meningkat 20% sejak awal pemberian, maka dosis siklosporin-A harus diturunkan.

Lesi kulit pada DM memberikan respons yang baik dengan pemberian hidroksiklorokuin 200 mg/hari. Terapi ini juga efektif untuk mengatasi DM yang berhubungan dengan keganasan. Walaupun demikian, hidroksiklorokuin tidak berefek terhadap miositisnya.

Prognosis

Harapan hidup 5 tahun penderita PM/DM cukup baik, dapat mencapai 85%; sedangkan pada penderita PM/DM yang berhubungan debngan keganasan sangat tergantung pada prognosis keganasannya. Harapan hidup 5 tahun penderita yang memiliki antibodi anti-Mi-2 positif lebih baik lagi, dapat mencapai 90%. Prognosis terburuk didapatkan pada penderita yang memiliki antibodi anti-SRP, dimana harapan hidup 5 tahunnya hanya 30 %.

MIOSITIS BADAN INKLUSI (*INCLUSION BODY MYOSITIS*, IBM)

Miositis Badan Inklusi (IBM) adalah radang otot idopatik yang terutama menyerang laki-laki kulit putih yang berumur di atas 50 tahun. Mula timbulnya lebih lambat dan dapat menyerang baik otot proksimal maupun otot distal. Kelemahan otot biasanya bilateral, tapi seringkali tidak simrtyris. Tungkai lebih sering terserang dibandingkan lengan, terutama otot-otot paha anterior dengan atrofi

Tabel 4. Perbedaan IBM dan PM

	IBM	PM
Demografik	Laki-laki > Perempuan	Perempuan > Laki-laki
	Umur > 50 tahun	Semua umur, terutama 40-50 tahun
Keterlibatan otot	Proksimal dan distal	Proksimal
	Asimetris	Simetris
Keterlibatan organ ekstramuskular	Neuropati	Paru, jantung, sendi
ANA	Kadang-kadang positif	Seringkali positif
Antibodi spesifik miositis	Tidak ada	Ada
EMG	Miopatik dan Neuropatik	Miopatik
Biopsi otot	Infiltrat sel T CD 8^+	Infiltrat sel T CD 8^+
	Red-rimmed vacuoles yang berisi β-amiloid	
Respons terapi imunosupresif	Buruk	Seringkali baik

Tabel 5. Kriteria Diagnosis Miositis Badan Inklusi

Kriteria patologik

Mikroskop elektron

Filamen mikrotubular didalam inklusi

Mikroskop cahaya

1. Lined vacuoles
2. Inklusi intranuklear atau intrasitoplasmik atau keduanya

Kriteria klinik

1. Kelemahan otot proksimal (insidious)
2. Kelemahan otot distal
3. EMG menunjukkan gambaran miopati umum
4. Peningkatan kadar enzim otot (CPK, atau aldolase atau keduanya)
5. Respons buruk kortikosteroid dosis tinggi (prednison 40-60 mg/hari selama 3-4 bulan) terhadap kelemahan otot

Definite IBM = kriteria patologik mikroskop elektron 1 dan kriteria klinik 1 plus satu kriteria klinik lain; Probable IBM = kriteria patologik mikroskop cahaya 1 dan kriteria klinik 1 plus 3 kriteria klinik lain; Possible IBM = kriteria patologik mikroskop cahaya 2 plus 3 kriteria klinik apapun.

otot yang prominen.

Beberapa pasien menunjukkan gambaran neuropati perifer dengan kehilangan refleks tendon dalam. Gambaran EMG juga menunjukkan gambaran miopati dan neuropati.

Keterlibatan organ ekstramuskular seperti paru, jantung dan sendi jarang ditemukan pada penderita IBM. ANA didalam serum dapat positif, tetapi autoantibodi yang spesifik terhadap miositis tidak pernah didapatkan.

Biopsi otot menunjukkan gambaran fokus sel-sel radang kronik tanpa atrofi perifasikular. Infiltrat inflamasi terutama terdiri dari sel T CD 8$^+$. Gambaran histopatlogik yang khas adalah apabila ditemukan red-rimmed vacuoles yang berisi β-amiloid.

IBM menunjukkan respons terapi yang buruk, baik terhadap kortikosteroid maupun imunosupresif. Penyakit akan progresif secara lambat sehingga penderita membutuhkan perawatan pendukung.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Gambaran DM juvenil menunjukkan pola yang khas walaupun kadang-kadang gambarannya mirip PM pada dewasa. Perbedaan yang menyolok adalah adanya vaskulitis, kalsinosis ektopik, lipodistrofi dan kelemahan otot yang dominan. Kelainan kulit dan kelemahan otot selalu ditemukan pada DM juvenil walaupun berat-ringannya dan progresifitasnya dapat bervariasi antara satu pasien dengan pasien lainnya. Pada beberapa kasus, remisi sempurna dapat tercapai walaupun tanpa terapi, tetapi pendetita dengan vaskulitis menunjukkan prognosis yang buruk. Enterovaskulitis seringkali berakibat percarahan atau perforasi usus. Klasifikasi ektopik seringkali terjadi di subkutan atau di otot.

Gambaran histopatologik DM juvenil tidak berbeda dengan yang ditemukan pada dewasa, walaupun atrofi perifasikular lebih prevalen. Selain itu juga didapatkan hiperplasia endotelial dengan deposisi IgG, IgM dan komplemen yang prominen didalam dinding pembuluh darah.

REFERENSI

1. Nagarayu K, Lundberg I. Inflammatory Diseases of Muscle and other Myopathies. In: Firestein GS, Harris ED, Budd RC, et al (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, vol II . 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2009:1353-80
2. Dalakas MC. Polymyositis, Dermatomyositis, and Inclusion Body Myositis. In : Longo DL, Fauci AS, Kasper DL et alk (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, vol II, 18th ed. McGraw Hill Medical Publishing Division, New York 2012: 3509-18.

463

MIOPATI METABOLIK

Bambang Setiyohadi

Miopati metabolik merupakan sekelompok kelainan yang heterogen akibat metabolisme energi di otot yang abnormal sehingga menyebabkan disfungsi otot skeletal. Kelainan ini dapat bersifat primer bila disebabkan oleh defek biokimia yang mengganggu kemampuan otot ontuk mempertahankan kadar ATP; dan sekunder bila disebabkan oleh kelainan endokrin, misalnya kelainan tiroid, adrenal atau gangguan elektrolit.

GANGGUAN METABOLISME GLIKOGEN

Defisiensi miofosforilase (McArdle's disease), merupakan satu dari sembilan gangguan metabolisme glikogen yang berhubungan dengan gangguan sintesis glikogen, glikogenolisis atau glikolisis. Kelainan ini seringkali disebut *glycogen storage disease* yang akan menyebabkan deposisi dan akumulasi glikogen di otot skeletal. Glikogen merupakan cadangan karbohidrat yang terbesar didalam tubuh dan merupakan sumber ATP terbesar untuk aktivitas fisik yang singkat dengan intensitas yang tinggi atau dalam keadaan anaerob. Glikogen akan diubah menjadi glukosa-6-fosfat melalui glikogenolisis yang diawali oleh enzim miofosforilase. Kemudian glukosa dan glukosa-6-fosfat akan dimetabolisme melalui serangkaian reaksi jalan glikolisis menjadi piruvat. Dalam keadaan aerob, piruvat akan masuk ke dalam siklus Krebs dan dimetabolisme menjadi air dan CO_2. Pada keadaan aerob, 1 molekul glukosa akan menghasilkan 38 molekul ATP. Pada keadan anerob, piruvat tidak memasuki sklus Krebs dan dimetabolisme menjadi laktat dan hanya dihasilkan 2 molekul ATP dari setiap molekul glukosa. Glikogenolisis aerob dapat menghasilkan energi untuk kegiatan otot selama 90 menit, sementara glikogenolisis anaerob hanya dapat memberikan energi untuk kegiatan otot selama beberapa menit saja.

Manifestasi klinik yang khas dari glycogen storage disease adalah intoleransi terhadap latihan yang akan menyebabkan timbulnya nyeri, fatigue, kekakuan, kelemahan dan kejang otot. Biasanya penderita menunjukkan tanpa gejala pada waktu istirahat dan dapat berfungsi normal pada aktifitas tingkat rendah. Gejala akan muncul bila penderita melakukan kegiatan yang cepat dan memiliki intensitas yang tinggi. Bila muncul gejala, penderita harus beristirahat dan biasanya kegiatan dapat dilakukan lagi setelah istirahat. Walaupun gejala muncul sejak masa anak-anak, biasanya rabdomiolisis dan mioglobulinuria akibat latihan yang diikuti gagal ginjal baru muncul setelah remaja atau dewasa. Kadang-kadang penderita menunjukkan kelemahan otot proksimal disertai peningkatan CPK dan gambaran EMG miopatik, sehingga sulit dibedakan dengan polimiositis.

Diagnosis *glycogen storage disease* ditegakkan bila didapatkan gejala klinik yang khas dan biopsi otot. Selain itu juga dapat dilakukan *forearm ischemic exercise test* (tabel 1).

MIOPATI MITOKONDRIA

Mitokondria merupakan organel penghasil energi secara biokimiawi dalam bentuk ATP melalui *fosforilasi oksidatif* yang sangat efisien, dimana pada orang dewasa, dihasilkan 1 kg ATP/kgBB/hari. Di dalam mitokondria terjadi perubahan asam piruvat menjadi asetil-KoA, daur asam sitrat, rantai pernafasan, penghancuran asam lemak melalui oksidasi-β, dan sebagian daur urea. Selain itu, mitokondria juga berperan pada apoptosis sel yang bersangkutan melalui pelepasan sitokrom-c dan homeostasis ion Ca^{2+}.

Mitokondria memiliki 2 membran, yaitu membran luar dan membran dalam. Ruang diantara membran luar dan membran dalam disebut ruang antar membran. Membran

Tabel 1. ***Forearm Ischemic Exercise Test***

1. Ambil darah vena tanpa pembendungan (toumiquet); untuk memeriksa kadar laktat dan amonia dasar,
2. Pasang tensimeter pada lengan atas dan pompa balonnya sampai 20-30 mmHg diatas tekanan sistolik,
3. Penderita harus melakukan latihan tangan dengan cara mengepalkan tangan berulang kali sampai lelah atau minimum 2 menit dalam keadaan balon tensimeter terpasang dan bertekanan,
4. Tekanan balon tensimeter dilepas, dan 2 menit kemudian diambil lagi darah untuk pemeriksaan laktat dan amonia.

Dalam keadaan normal, baik kadar laktat maupun amonia akan meningkat 3 kali lipat setelah latihan tangan. Positif palsu biasanya disebabkan oleh latihan yang tidak mencukupi. Hasil positif harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan enzim otot.

bagian dalam berlipat-lipat mengelilingi ruang matriks yang disebut krista. Adanya krista membuat permukaannya menjadi luas dan meningkatkan kemampuannya dalam memproduksi ATP. Membran luar mitokondria mengandung sejumlah protein yang disebut porin yang berperan membentuk pori-pori kecil yang memungkinkan molekul-molekul berukuran ≤5kDa lolos dan masuk ke dalam ruang antar membran. Sebaliknya membran dalam bersifat impermeabel, sehingga molekul-molekul tersebut tidak dapat masuk ke dalam matriks mitokondria. Kandungan protein membran dalam mitokondria sangat tinggi, sekitar 21% total protein mitokondria, sedangkan kandungan protein membran luar hanya 6%. Berdasarkan fungsinya, protein membran dalam mitokondria dalapat dibagi dalam 3 kelompok, yaitu enzim dan komponen rantai pernafasan, pengemban spesifik yang mengatur transport metabolit keluar masuk matriks mitokondria melalui membran dalam; dan ATP sintase yang berperan pada produksi ATP di dalam matriks mitokondria. Rantai respirasi terdiri dari 4 kompleks multipeptida dan 2 pengangkut elektron yang bebas bergerak, yaitu ubikuinon (Koenzim Q, CoQ) dan sitokrom c. Keempat kompleks enzim rantai pernafasan adalah Kompleks I (NADH-ubikuinon oksidoreduktase); Kompleks II (suksinat-ubikuinon reduktase); Kompleks III (ubikuinol-sitokrom c oksidoreduktase); dan Kompleks IV (sitokrom oksidase). Kompleks enzim rantai pernafasan bersama dengan pengangkut elektron dan ATP sintase bersama-sama menyusun sistem fosforilasi oksidatif. Bahan makanan (karbohidrat, lemak, protein) akan diuraikan melalui asetil-KoA untuk menghasilkan molekul berenergi tinggi NADH dan suksinat. Keduanya akan mengalami serangkaian reaksi oksidasi dan melepaskan energi yang akan dimanfaatkan oleh ATP sintase utntuk membentuk 1 molekul ATP dari 1 molekul ADP dan fosfat inorganik. Oksidasi tiap molekul NADH akan menghasil 3 molekul ATP, sedangkan oksidasi tiap molekul suksinat hanya akan menghasilkan 2 molekul ATP.

Kelainan pada mitokondria akan mempengaruhi biosintesis enzim yang dibutuhkan untuk fosforilasi oksidatif sehingga cadangan ATP menurun, peningkatan radikal bebas dan induksi apoptosis. Sebagian besar sindrom klinik akibat kelainan mitokondria akan menyebabkan miopati, kardiomiopati dan ensefalopati karena jaringan-jaringan tersebut membutuhkan ATP yang tinggi

Defisiensi karnitin palmitiltransferase. Kelainan ini menyebabkan gangguan tarnsport dan metabolisme asam lemak sebagai sumber enrgi di mitokondria. Enzim karnitin palmitiltranferase (CPT) sangat penting peranannya pada transport asam lemak rantai panjang kedalam mitokondria. Defisiensi CPT merupakan kelainan autosom resesif yang dapat menyebabkan mialgia dan mioglobulinuria yang biasanya berhubungan dengan aktifitas fisik yang berat, tetapi dapat juga timbul akibat puasa, infeksi atau paparan dingin. Kadar CPK serum, EMG dan biopsi otot biasanya normal, kecuali pada episoda rabdomiolisis. Diagnosis ditegakkan dengan memeriksa aktivitas enzim CPT di otot.

Defisiensi karnitin. Karnitin merupakan pembawa asam lemak rantai panjang ke dalam mitokondria dimana oksidasi-beta berlangsung. Defisiensi karnitin menyebabkan deposisi lemak didalam otot skelet. Defisiensi karnitin primer dapat dibagi atas tuipe sistemik dan tipe otot. Pasien dengan defisiens karnitin otot akan menunjukkan gejala kelemahan otot pada masa anak akhir, remaja atau dewasa awal. Kelemahan otot terutama menyerang otot proksimal diikuti otot fasial dan faringeal. Defisiensi karnitin otot seringkali juga diikuti peningkatan CPK dan EMG miopatik sehingga sulit dibedakan dengan polimiositis. Defisiensi karnitin didapat sering didapatkan pada kehamilan, gagal ginjal terminal dengan hemodialisis lama, sirosis hati tahap akhir, miksedema, insufisiensi adrenal dan terapi valproat atau pivampisilin.

MIOPATI PADA PENYAKIT TIROID

Hormon tiroid berperan mengatur metabolisme berbagai zat, seperti karbohidrat, lipid dan sintesis protein serta enzim. Hormon tiroid juga merangsang kalorigenesis di-dalam otot, meningkatkan penggunaan vitamin oleh otot dan meningkatkan sensitifitas otot terhadap katekolamin.

Hipotiroidisme. Penderita hipotiroidisme seringkali mengeluh kram, nyeri otot, kaku otot bahkan kelemahan otot proksimal. Kadang-kadang didapatkan peningkatan kadar CPK serum.

Hipertiroidisme. Penderitra tirotoksikosis seeringkali menunjukkan atrofi dan kelemahan otot proksimal. Otot-otot bulbar, respirasi dan esofagus sering terserang sehingga menyebabkan disfagia, disfonia bvahkan aspirasi. Pada oftalmopati Grave juga didapatkan miopati okuler yang progresif. Tirotoksikosis juga seringkali menimbulkan paralisis periodik seperti pada keadaan hipokalemia. Keadaan ini berhubungan dengan perubahan elektrolit didalam serum amupun urin sebagai respons terhadap glukosa, insulin, potasium dan istirahat pasca latihan.

MIOPATI STEROID

Keadaan yang berhubungan dengan kelebihan glukokortikoid dapat terjadi baik akibat sindrom Cushing atau pemberian glukokortikoid kronik dari luar. Pemberian steroid dosis tinggi ≥30 mg/hari sering berhubungan dengan kelemahan otot proksimal bahkan miopati quadriplegia akut. Miopati lebih sering terjadi pada penggunaan glukokortikoid yang mengandung fluor, seperti deksametason, betametason dan triamsinolon. Penghentian steroid, biasanya akan memperbaiki miopatinya, tetapi pada keadaan miopati quadriplegia akut, perbaikan akan memakan waktu lebih lama dan membutuhkan perawatan pendukung.

MIOPATI AKIBAT OBAT PENURUN LIPID

Semua kelas obet penurun lipid, baik fibrat, statin maupun niasin, seringkali berhubungan debngan toksisitas pada otot. Mialgia, malaise dan kekakuan otot merupakan keluhan yang sering ditemukan. Nyeri otot sering didapatkan setelah latihan. Nekrosis otot sampai rabdomiolisis dan mioglobulinuria sering didapatkan pada keadaan yang berat. Kombinasi statin dengan fibrat dan siklosporin yang menyebabkan reaksi toksik yang lebih berat dibandingkan dengan pemakaian tunggal. Pada keadaan miopati steroid, kadar CPK akan meningkat, EMG menunjukkan gambaran miopatik dan pada biopsi otot didapatkan gambaran nekrosis otot. Keadaan ini menunjukkan bahwa obat harus dihentikan; dan penghentian obat akan memperbaiki miopatinya.

PARALISIS PERIODIK

Paralisis periodik merupakan kelainan yang dapat bersifat bawaan (primer) atau didapat (sekunder akibat penyakit lain). Bentuk yang primer diturunkan secara domian-autosom, tetapi 30% kasus dapat timbul sporadis. Pada bentuk yang primer, apakah berhubungan dengan hipo-atau hiperkalemia, maka kadar K selama serangan selalu normal, sedangkan pada bentuk yang sekunder kadar K dapat tinggi atau rendah.

Gambaran klinik umum paralisis periodik pada berbagai tipe adalah sebagai berikut :

- Serangan paralisis dapat berakhir dari kurang satu jam sampai dapat berlangsung dalam beberapa hari,
- Kelemahan otot dapat terlokalisisr atau umum,
- Refleks tendon dalam menurun dan hilang selama serangan,
- Serabut otot resisten terhadap stimulasi elektrik selama serangan,
- Serangan dimulai dari otot proksimal dan berkembang ke otot distal;,
- Istirahat langsung setelah latihan dapat mencetuskan serangan pada otot yang dilatih,
- Paparan dingin juga dapat mencetuskan serangan paralisis,
- Pemulihan sempurna dapat terjadi pada serangan pertama,
- Pada kelainan primer, dapat terjadi kelemahan otot yang permanen.

Paralisis periodik primer akibat hipokalemi. Dapat timbul pada dekade petama atau kedua, meningkat serangannya selama masa dewasa awal dan berkurang atau berhenti pada dekade keemopat dan kelima kehidupan. Laki-laki lebih sering terserang daripada wanita. Serangan timbul setelah diet tinggi karbohidrat atau natrium atau setelah istirahat langsung pasca latihan. Oleh sebab itu dianjurkan menurunkan derajat latihan secara bertahap. Diagnosis ditegakkan bila didapatkan hipokalemia dan dapat disingkirkan berbagai penyebab sekunder.

Penatalaksanaan. Pemberian KCl oral 0,2-0,4 mMol/kgBB harus diberikan setiap 30 menit. Selama pemberian KCl, kekuatan otot dan EKG harus dimonitor terus. Hindari pemberian KCl bersama glukosa atau NaCl karena akan memperburuk hipokalemi. Bila diperlukan KCl intravena, larutkan KCl dalam manitol. Pasien juga harus diberikan diet rendah karbohidrat dan rendah Natrium serta menghindari latihan dan kegiatan fisik yang berlebihan. Untuk mecegah serangan berikutnya, dapat diberikan asetazolamid 125-1000 mg/hari dalam dosis terbagi sehingga terjadi asidosis metabolik yang akan mencegah inaktifasi sodium channel. Bila setelah pemberian asetazolamid serangan masih timbul, maka harus ditambahkan KCl peroral. Pada paralisis periodik akibat tirotoksikosis, asetazolamid ternyata tidak efektif mencegah serangan. Pada keadaan ini harus diberikan terapi antitiroid, suplementasi KCl dan diet rendah karbohidrat dan rendah Natrium.

MIOGLOBINURIA

Mioglobulinuria adalah keadaan klinik yang ditandai oleh warna urin yang kecoklatan oleh mioglobin dan metmioglobin. Keadaan ini berhubungan dengan kelainan metabolik, infeksi, iskemik atau traumak dan kelainan sekunder akibat miopati lain. Mioglobin merupakan protein dengan BM 17.000 yang biasanya terdapat di dalam otot dengan konsentrasi 1 gram/kg. Ambang ekskresi mioglobin di genjal lebvih rendah daripada hemoglobin, dan ekskresinya dalam jumlah kecil akibat nekrosis otot tidak akan merubah warna urin. Oleh sebab itu perubahan warna urin akibat mioglobin menunjukkan destruksi otot yang masif dan akut (rabdomiolisis) dan dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Pigmen tersebut harus dibedakan dari hemoglobin dan pofirin. Bila tidak ada hemoglobulinemia dan hematuria, maka tes benzidin yang positif dalam urin sangat kuat menunjukkan adanya mioglobinuria.

Secara klinik, mioglobinuria akan disertai gejala nyeri otot, pembengkakan dan kelemahan otot. Selain itu fosfat, K, kreatin dan enzim otot akan dilepaskan ke dalam sirkulasi. Didalam urin akan didapatkan proteinuria dan hematuria. Fungsi ginjal akan memburuk yang akan diikuti oleh hiperfosfatemia, hipokalsiuria, tetani dan hiperkalemia yang berat.

Serangan akut dapat diatasi dengan istirahat, hidrasi dan diuretik, alkalinisasi urin dengan bikarbonat dan terapi terhadap insufisiensi ginjal.

REFERENSI

1. Nagarayu K, Lundberg I. Inflammatory Diseases of Muscle and other Myopathies. In: Firestein GS, Harris ED, Budd RC, et al (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, vol II . 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2009:1353-80
2. Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease and other Inherited Disorders of Carbohydrat Metabolism. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL et alk (eds). Harrison's Priciples of Internal Medicine. Vol II. 18th ed. Mc Graw Hill (Medical) New York 2012:3198-3204.
3. Marzuki S, Artika I M, Sudoyo H et al. Eijkman Lecture Series I: Mitochondrial Medcine. Lembaga Eijkman, Jakarta 2003: 1-90.

464

MIOPATI LAIN

Bambang Setiyohadi

DISTROFI OTOT

Distrofi otot adalah miopati bawaan dengan etiologi yang tidak diketahui dan berhubungan dengan kelemahan otot yang progresif, destruksi dan regenerasi serabut otot dimana serabut otot diganti dengan jaringan ikat dan jaringan lemak.

Klasifikasi Distrofi Otot ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Distrofi Otot

Distrofi otot yang bersifat terangkai-X resesif
Distrofi Duchene
Distrofi Becker
Distrofi Emery-Dreifuss dengan kontraktur sendi dan paralisis atrial

Distrofi Otot yang bersifat autosom-resesif
Distrofi otot pada anak-anak resesif-autosom (*limb-girdle*)
Distrofi otot skapulohumeral (*limb-girdle*)
Distrofi otot distal resesif-autosom
Distrofi otot kongenital
Autosomal-recessive rigid-spine syndrome (?)

Distrofi otot yang bersifat autosom-dominan
Distrofi fasioskapulohumeral
Distrofi skapuloperoneal domian-autosom
Distrofi okulofaringeal
Distrofi miotonik
Distrofi distal domian-autosom

Distrofi Duchene. Merupakan kelainan yang bersifat trangkai-X, sehingga terjadi defisiendi *distrofin*, yaitu protein membran miosit. Secara klinik akan terjadi inabilitas berjalan pada umur 11 tahun dengan hipertrofi otot betis. Enzim CK akan meningkat dengan gambaran EMG miopatik dan histopatologi otot menunjukkan perlemakan otot dan inflamasi. Kematian dapat terjadi pada umur 20 tahun akibat gagal napas.

Distrofi Becker. Juga bersifat terangkai-X, dengan gambaran klinik seperti distrofi Duchene, tetapi lebih ringan, dan pasien masih dapat berjalan sampai umur 16 tahun, dan kematian terjadi setelah umur 40 tahun.

Distrofi fasioskapulohumeral. Merupakan kelainan yang bersifat autosom-dominan dengan gambaran klinik yang bervariasi, dimulai dengan kelemahan otot muka, sehingga sulit tersenyum, bersiul dan menutup mata; yang berkembang ke otot skapula, lengan atas dan tungkai anterior. Otot tidak mengalami hipertrofi dan jarang di-dapatkan kontraktur sendi. Kelainan ini jarang meklibatkan organ sistemik walaupun sering disertai ketulian saraf dan *Coats disease* (telengiektasis, eksudasi dan ablasio retina). Enzim CPK dapat meningkat sampai 5 kali lipat dan pada biopsi otot didapatkan gambaran inflamasi.

***Limb-girdle dystrophy*.** Merupakan kelainan autosom-dominan yang ditandai oleh kelemahan otot proksimal ekstremitas atas dan bawah yang dimulai pada dekade keduasampai dekade keempat. Kadang-kadang timbul insufisiensi respiratorik akibat kelemahan otot diafragma dan dapat juga menyebabkan kardiomiopati. Kelainan ini jarang menyerang otot muka dan sulit dibedakan dari polimiositis.

Distrofia miotonika. Merupakan kelainan yang bersifat autosomal-dominan yang ditandai oleh kelemahan otot wajah, ptosis, kelemahan otot ekstremitas distal dan gambaran sistemik yang meliputi botak, katarak, keterlibatan kardiorespiratori dan gastrointestinal, katarak subkapsular, atrofi testes dan disfungsi ovarium, gangguan mental dan kelainan tengkorak yang meliputi hiperostosis kranii, sela tursika yang kecil, sinus paranasal yang besar dan prognatisme. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kelambatan relaksasi otot dan kekakuan otot (miotonia). Bila berjabat tangan, maka seringkali timbul ketidakmampuan relaksasi genggaman tangan dan bila otot tenar dipukul dengan palu refleks, maka akan timbul kontraksi miotonik ibu jari tangan. Secara histopatologik akan tampak serabut otot yang besar dengan inti di tengah disertai massa sarkoplasmik, *ringed myofibers*, dan atrofi serabut otot tipe 1. Nekrosis serabut otot jarang ditemukan sehingga secara laboratorik juga didapatkan CPK yang normal atau hanya sedikit meningkat.

Distrofia distal. Ada 2 tipe, yaitu *tipe autosomal-domian* dan *tipe autosomal-resesif.* Pada tipe autosomal-dominan, serangan akan timbul pada dekade keempat sampai keenam debngan kelemahan dan atri pada extenso` lengan bawah dan otot intrinsik tangan yang kemudian berkembang ke otot tungkai anterior dan otot-otot kecil pada kaki. Pada tipe autosomal-resesif, serangan dimulai pada fase anak-anak dan menyerang otot-otot tungkai sebelum akhirnya juga mengerang otot-otot lengan. Peningkatan CPK hanya didapatkan pada tipe autosomal resesif, sedabngkan pada tipe autosomal dominan, CPK biasanya normal atau sedikit meningkat. Pemeriksaan EMG menunjukkan gambaran miopatik, sedangkan gambaran histopatologik tidak menunjukan distrofi yang spesifik.

Distrofi otot okulofaringeal. Bersifat autosomal-dominan dan timbul pada dekade kelima sampai keenam dengan gambaran ptosis dan disfagia yang progresif. Kematian biasanya disebabkan starvasi yang berat dan pneumonia aspirasi. Kelainan ini harus dibedakan dengan miopati mitokondral. Gambaran histopatologik menunjukkan filamen tubular intranuklear dengan *rimmed vacuolar* pada serabut otot, sedangkan pada miopati mitokondrial didapatkan *ragged red fibers.*

Penatalaksanaan

Tidak ada terapi khusus untuk semua jenis distrofia otot. Untuk mencegah kontraktur, dapat dilakukan terapi fisik. Kadang-kadang dibutuhkan ortosis dan koreksi ortopaedik. Bila terdapat gangguan konduksi jantung, kadang-kadang dibutuhkan alat pacu jantung. Miotoni pada distrofia miotonika jarang menimbulkan masalah klinik; bila diperlukan dapat diberikan fenitoin 0,3-0,6 gram/hari atau kuinin 0,3-1,5 gram/hari.

MIASTENIA GRAVIS

Miastenia gravis adalah kelainan neuromuskular yang ditandai oleh kelemahan otot dan cepat lelah akibat adanya antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) sehingga jumlah AChR di *neuromuscular junction* berkurang.

Patofisiologi

Dalam keadaan normal, di *neuromuscular junction*, asetilkolin (ACh) disintesis di terminal saraf motorik dan disimpan didalam vesikel-vesikel. Ketika potensial aksi merambat sepanjang saraf motorik dan menjacapai terminal saraf tersebiut, Ach dari 150-200 vesikel dilepaskan dan melekat pada AChR yang banyak terdapat pada *postsynaptic folds* membuka berbagai saluran di AChR sehingga memungkinkan masuknya berbagai kation terutama Na sehingga menimbulkan depolarisasi *end plate* serabut otot dan yang pada akhirnya menimbulkan kontraksi otot. Proses ini secara cepat berakhir dengan cara hidrolisis ACh oleh asetilkolinesterase (AChE) yang banyak terdapat pada *synaptic folds.*

Pada keadaan miastenia gravis, jumlah AChR menurun dan *postsynaptic folds* menjadi lebih rata sehingga transmisi neuromuskular menjadi tidak efisien sehingga kontraksi otot melemah.

Kelainan neuromuskular pada miastenia gravis disebabkan oleh proses autoimun akibat adanya antibodi spesifik terhadap AChR, sehingga jumlah AChR menjadi turun. Etiopatogenesis proses autoimun pada miastenia gravis, tidak sepenuhnya diketahui, walaupun demikian diduga kelenjar timus turut berperan pada patogenesis miastenia gravis. Sekitar 75% penderita miastenia gravis menunjukkan timus yang abnormal, 65% penderita menunjukkan hiperplasi timus dan 10% berhubungan dengan timoma.

Gambaran Klinik

Insidens miastenia gravis mencapai 1 dari 7500 penduduk, menyerang semua kelompok umur, terutama wanita pada dekade kedua dan ketiga atau laki-laki pada dekade kelima dan keenam. Secara keseluruhan wanita lebvih banyak diserang daripada laki-laki dengan ratio 3:2.

Gambaran klinik yang khas adalah kelemahan otot dan cepat lelah terutama akibat kegiatan fisik atau latihan berulang yang akan membaik dengan istirahat atau tidur. Distribusi kelemahan otot bervariasi. Kelemahan otot okuler terutama palpebra dan ototekstraokuler akan diserang pada awal timbulnya penyakit yang menyebabkan ptosis dan diplopia. Keterlibatan otot muka akan mempersulit penderita bila akan tersenyum atau mengunyah makanan dan bila berbicara terdengar sengau akibat kelemahan otot palatum. Selain itu juga penderita akan kesulitan menelan makanan sehingga berisiko timbulnya regurgitasi dan aspirasi. Kelemahan otot ekstremitas terutama menyerang otot proksimal dan bersifat asimetri. Bila menyerang otot pernafasan, maka penderita akan membutuhkan alat bantu nafas yang akan memperburuk keadaan penderita.

Diagnosis

Diagnosis Miastenia Gravis ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang khas, tes antikolinesterase, EMG, serologi untuk antibodi AChR dan CT-scan atau MRI toraks untuk melihat adanya timoma.

Tes antikolinesterase. Untuk tes ini digunakan edrofonium (tensilon), suatu antikolinesterase kerja pendek, yang diberikan intravena dalam beberapa detik dan efeknya akan berakhir dalam beberapa menit. Mula-mula edrofonium diberikan dalam dosis 2 mg intravena selama 15 detik; bila dalam waktu 30 detik tidak terdapat respons, dapat ditambahkan 8-9 mg. Respons yang diharapkan meliputi derajat ptosis, derajat gerak mata dan kekuatan mengggenggam. Efek samping kolinergik yang dapat muncul antara lain fasikulasi, *flusghing*, lakrimasi, kejang otot perut, nausea, vomitus dan diare. Edrofonium harus diberikan secara berhati-hati pada penderita dengan kelainan jantung karena dapat menyebabkan bradikardi, blok atrioventrikular, bahkan sampai henti jantung. Untuk mengatasi toksisitas edrofonium, dapat digunakan atropin.

Elektromiografi. Akan tampak gambaran frekuensi yang rendah (2-4 Hz); stimulasi berulang akan menghasilkan penurunan amplitudo dari *evoked motor responses*.

Antibodi AChR. Hasil positif bersifat diagnostik; walaupun demikian, hasil postif tidak berkorelasi dengan derajat penyakit. Pada umumnya 80% penderita menunjukkan hasil positif, sedangkan pasien dengan kelainan mata hanya 50% yang positif. Antibodi terhadap *muscle-spesific kinase* (MuSK) didapatkan pada 40% penderita dengan antibodi AChR negatif.

Diagnosis diferensial meliputi sindrom miastenik Lambert-Eaton, neurastenia, hipertiroidisme, botulisme, diplopia akibat tekanan N II, *progressdive external ophthalmoplegia* (miopati mitokondrial).

Penatalaksanaan

Pemberian antikolinesterase, pitidostigmin bromida (mestinon) 60 mg, 3-5 kali per hari akan membantu penderita untuk mengunyah, menelan dan beberapa aktifitas sehari-hari. Pada malam hari, dapat diberikan mestinon *long-acting* 180 mg. Efek samping miskarinik meliputi diare, kejang otot abdominal, salivasi dan nausea, dapat diatasi dengan atropin 0,4-0,6 mg per-oral diberikan 2-3 kali per-hari.

Plasmafareses dan imunoglobulin intravena (IVIg 400 mg/kgBB/hari, selama 5 hari) dapat diberikan unutk memperbaiki keadaan sebelum tindakan operatif atau pada keadaan krisis miastenik. Krisis miastenik adalah eksaserbasi kelemahan otot yang diikuti gagal nafas yang mengancam nyawa dan membutuhkan perawatan intensif.

Selain itu juga dapat diberikan glukokortikoid, dimulai dengan prednison dosis rendah 15-15 mg/hari yang dapat ditingkatkan sampai tercapai efek yang diharapkan atau sampai mencapai dosis 50 mg/hari. Dosis tinggi tersebut dipertahankan selama 1-3 bulan kemudian diturunkan perlahan-lahan sampai mencapai dosis pemeliharaan. Dosis pemeliharaan dapat dipertahankan dalam jangka panjang.

Obat-obat imunosepresif, seperti azatioprin, siklosporin, mofetil mikofenolat dan siklofosfamid, dapat diberikan bersama glukokortikoid.

Timektomi dapat dilakukan dan menghasilkan remisi jangka panjang terutama pada penderita dewasa.

SINDROM MIASTENIK LAMBERT-EATON

Merupakan kelainan auto-imun didapat akibat adanya autoantibodi yang menyebabkan defisiensi *volatege-sensitive calcium channels* pada terminal neuron motor presinaptik, sehingga menghambat penegeluaran kalsium ke terminal saraf pada waktu saraf tersebut mengalami depolarisasi. Pada penderita yang berusia diatas 40 tahun, 70% laki-laki dan 30% perempuan, berhubungan dengan keganasan, biasanya karsinoma sel kecil paru-paru. Walaupun demikian, 30% kasus bersifat non neoplastik dan berhubungan dengan autoimunitas, HLA-B8 dan DRw3 dan autoantibodi spesifik organ.

Penderita menunjukkan kelemahan otot proksimal extremitas dan otot-otot tubuh, terutama otot ekstremitas bawah Refleks tendon hipoaktif atau negatif. Pada 50% kasus didapatkan gejala otonom meliputi mulut kering, disfungsi ereksi, penurunan produksi keringat atau perubahan refleks pupil.

EMG menunjukkan frekuensi yang renah; stimulasi berulang pada 2 Hz menghasilkan penurunan amplitudo yang lebih rendah, tetapi stimulasi 10 Hz akan menghasilkan amplitudo yang normal.

Antikolinesterase hanya sedikit memberikan respons terapi. Pada kasus non-neoplastik, dapat dicoba pemberian prednison dosis rendah atau azatioprin 2 mg/kgBB/hari.

MIOSITIS INFEKTIF

Miositis infekstif dapat disebabkan oleh infeksi virus (influenza, dengue, coxsackie B) atau invasi parasit (trikinelosis, sistoserkosis, toksoplasmosis). Gambaran klinik yang utama adalah nyeri otot yang hebat, bahkan sampai rabdomiolisis akut, terutama akibat infeksi klostridial dan streptokokal.

Di daerah tropik, *S. Aureus* sering menyebabkan *piomiositis* dengan *porte d'entree* yang tidak jelas; terutama pada penderita dengan gizi buruk. Biasanya infeksi bersifat lokal, tetapi bila kuman menghasilkan toksin dapat menyebabkan *sindom syok toksin.*

Beberapa spesies kostridial (*C. Perfringens, C.*

Septicum, C. Hystoliticum), bakteri-bakteri anerob atau infeksi bakteri campuran, seringkali menyebabkan *mionekrosis.* Kelainan ini seringkali berhubungan dengan trauma; walaupun demikian, dapat juga timbul spontan, terutama pada penderita dengan neutropenia dan keganasan. Pada 50% kasus, mionekrosis disertai dengan *necriotizing fasciitis.*

Diagnosis dapat ditegakkan secara klinis, radiologik, MRI atau biopsi.

Setelah diagnosis ditegakkan, tindakan bedah eksploratif harus dilakukan untuk melihat luasnya kerusakan, membuang jaringan nekrotik, mengurangi tekanan pada daerah yang terinfeksi dan untuk mendapatkan spesimen untuk kultur dan pewarnaan Gram. Pemberian antibiotik yang adekuat secara empirik harus segera dilakukan sambil menunggu hasil kultur dan tes resistensi.

REFERENSI

1. Nagarayu K, Lundberg I. Inflammatory Diseases of Muscle and other Myopathies. In: Firestein GS, Harris ED, Budd RC, et al (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, vol II . 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2009:135380-
2. Amato AA, Brown Jr RH. Muscular Dystrophy and other Muscles Diseases. In : Longo DL, Fauci AS, Kasper DL et alk (eds). Harrison's Priciples of Internal Medicine. Vol II. 18th ed. Mc Graw Hill (Medical) New York 2012:34873508-
3. Drachman DB. Myasthenia Gravis and other Diseases of the Neuromuscular junction. In : Longo DL, Fauci AS, Kasper DL et alk (eds). Harrison's Priciples of Internal Medicine. Vol II. 18th ed. Mc Graw Hill (Medical) New York 2012:34807-

465

NYERI NEUROPATIK

Joewono Soeroso, Nyoman Kertia, Vina Yanti Susanti

PENDAHULUAN

Sebagain besar pasien penyakit rematik mengalami nyeri kronik. Nyeri kronik berasal dari nyeri akut yang rekurens yang berlangsung lebih dari 6 bulan.[1] Patobiologi nyeri sangat kompleks, namun demikian, kompleksitas sistem saraf tetap dapat memberi kemampuan adaptasi dan plastisitas terhadap nyeri.[1,2,3,4,5,6,7,8] Pada awalnya nyeri bersifat reversibel, tergantung dari sifat penyakit dasar, umur pasien dan mungkin faktor genetik, kemudian nyeri berlanjut menjadi kronik karena penyakit dasar tidak bisa diatasi dengan baik (*mixed pain*) [3,4,5,8,9,10,11,12,13]

Pada penyakit reumatik, nyeri timbul karena terdapat jejas jaringan. Jejas tersebut berasal dari stimuli jahat (*noxious stimuli*) yang menimbulkan neri nyeri nosiseptif, misalnya nyeri muskuloskeletal karena inflamasi dan trauma, serta nyeri viseral. Nyeri nosiseptif yang berkelanjutan menimbulkan sensitisasi terus menerus pada nosiseptor dan saraf sehingga menimbulkan kerusakan struktural serabut saraf sistem nosiseptif. Kerusakan pada saraf menimbulkan nyeri yang khas yaitu nyeri neuropatik. Pada penyakit rematik otoimun nyeri neuropatik juga dapat terjadi karena kerusakan struktural saraf akibat reaksi imunologi. Nyeri neuropatik dirasakan seperti terbakar, tersetrum, dapat dicetus dengan sedikit sentuhan, sering berat serta resisten terhadap terapi (*intractable*), termasuk dengan terapi opiat. Biasanya nyeri neuropatik disertai dengan defisit sensorik.[2,3,4] dan motorik. Frekuensi nyeri campuran penyakit reumatik cukup tinggi, misalnya pada AR sekitar 27-62%,[10,16] pada SS sekitar 52%[9] dan pada SLE antara 50 sampai 70 %.[14] Nyeri campuran juga sering dijumpai pada penyakit degeneratif, seperti osteoartritis (OA), nyeri tengkuk (*neck pain*) dan nyeri pinggang (*back pain*), Pemahaman patobiologi akan mengantar pengelolaan pasien dengan nyeri campuran.[2,3,4,5,13,15] Diagnosis nyeri campuran sangat penting, agar bisa memberi modalitas yang tepat untuk meredakan nyeri.

PATOBIOLOGI

Inflamasi sebagai Penyebab Nyeri

Inflamasi, pada penyakit reumatik degeneratif maupun otoimun, sebetulnya merupakan mekanisme homeostasis, tetapi prosesnya sering berkelanjutan hingga menimbulkan kerugian. Proses melibatkan banyak komponen seperti:

1. Sitokin (/IL-1, TNF-α),
2. *Growth factors* mis: GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*),
3. Komplemen (C5a),
4. Molekul adesi (CAM) ,

Eucosanoid yaitu derivat asam arakidonat yang meliputi *prostaglandin, prostasiklin, tromboksan* dan *leukotrien*. OAINS terutama mempunyai efek pada eucosanoid ini, yang mana OINS menghambat enzim COX-1 (cyclooxigenase-1) dan COX-2, sehingga sensitator nyeri; prostaglandin (PG) dihambat. Nyeri dan hiperalgesia pada inflamasi ditimbulkan karena hadirnya *prostaglandin* (PG). PG mensensitasi *primary affective nociceptive* (PAN) melalui aktivasi *second messenger* yaitu c-AMP. *Leukotrien* juga menyebabkan hiperalgesia melalui aktivasi c-AMP.[16]

Mekanisme Imunologik pada Neuropati

Kerusakan serabut saraf pada penyakit yang terkait dengan gangguan imunologi melalui beberapa mekanisme:

1. Antibodi menyerang serabut dan sel saraf melalui berbagai cara induksi sebagai berikut:
    - Mimikri molekuler, dimana terdapat kemiripan molekul jaringan saraf dengan antigen ekstrinsik, sehingga anti-bodi yang seharusnya mengikat mikroorganisme, salah tujuan menyerang jaringan saraf.
    - Antibodi langsung menyerang neuron karena ada mikroorganisme atau otoantigen di dalam sel neuron

- Jejas pada neuron yang menyebabkan molekul intraseluler lepas yang dikenali sebagai antigen.

Reaksi antigen-antibodi merangsang ekspresi NO dan ROS yang paling toksik untuk mielin, karena dalam keadaan normal kadar oxidan pada jaringan saraf sudah sangat rendah, peningkatan NO dan ROS akan mudah memberi kerusakan myelin pada lamellae dimana terjadi peroksidasi lipid dan nitrasi protein, kerusakan saluran ion, ATPase, transporter ion, transporter glukosa, *membrane-bound enzymes*, dan mitochondria. Kerusakan saluran ion dan sistem transport meningkatkan eksitabilitas neuron dan mengganggu sistem *second messenger* dan meningkatkan Ca^{++} intraseluler.[15] Pada SLE neuropati perifer maupun sentral dapat ditimbulkan karena antibodi anti-neuronal dan anti-neurofilament[14].

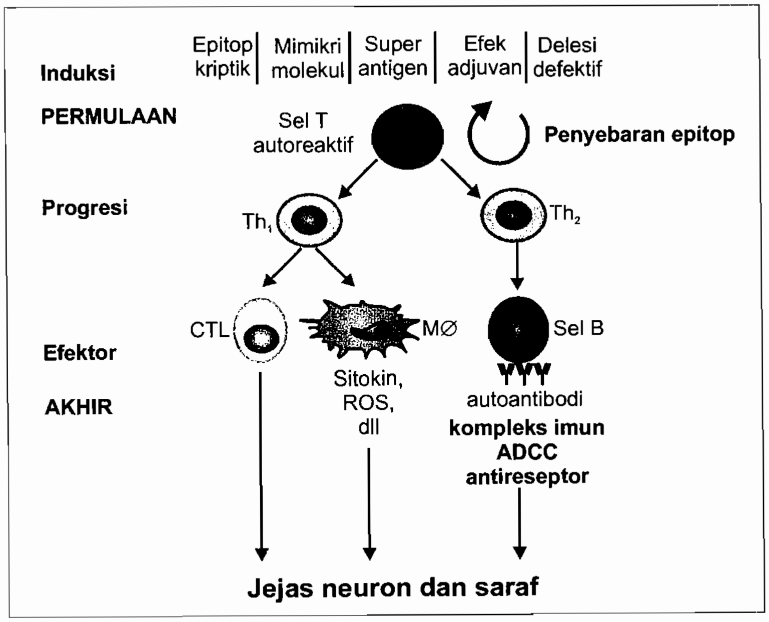
2. Kerusakan saraf karena komplemen
Komplemen yang di lepas oleh kompleks imun atau oleh sel Schwann pada penyakit infeksi dapat merusak jaringan saraf. Pada AR dan SLE kompleks imun dari otoantibodi dan oto antigen akan mengaktivasi komplemen (C3, C4, C5). Komplemen meningkatkan fagositosis, merekrut sel imun, menghambat produksi dan pemadatan myelin oleh sel Schwann. Komplemen (C5) juga melepas *membrane attack complexes* (MACs) yang menimbulkan destruksi myelin, meningkatkan masukan kalsium. MACs menyelinap pada membran lipid dan membentuk pori2 kation. Sebetulnya MAC berfungsi membantu membunuh mikroorganisme. Kerusakan saraf karena MAC dapat menimbulkan nyeri spontan.

3. Kerusakan saraf karena sel t sitotoksik
Limfosit T sitotoksik bisa merusak sawar darah otak serta memudahkan sitokin proinflamasi dan ROS dari aliran darah masuk ke sistem saraf pusat. Sel T sitotoksik juga melepas *granzyme* dan perforin. *Granzyme* dapat memicu apoptosis sel Schwann. Sel T sitotoksik bertujuan untuk eliminasi patogen, tetapi juga menjejas jaringan saraf sekitarnya.

4. Neuropati vaskulitis
Neuropati vaskulitis timbul karena inflamasi dan nekrosis pembuluh darah dengan akibat penyempitan, dan oklusi karena thrombosis. Penyebab dari vaskulitis bisa bermacam-macam, seperti infeksi virus (HIV, hepatitis C). Otoantibodi seperti *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) terhadap sel neutrofil, monosit dan sel endotel pembuluh darah. *Polyarteritis nodosa, microscopic polyarteritis, necrotizing glomerulonephritis,* SLE (anti ds DNA), dan *cryoglobulinemia* yang menimbulkan vaskulitis. ANCA mempengaruhi pelepasan *neutrophil-derived* ROS dan enzim degradatif. Ikatan IgG, IgM ANCA, dan anti ds DNA pada pembuluh darah dapat mengaktivasi kaskade komplemen untuk menarik sel-sel yang berperan pada inflamasi.[15] Neuropati vaskulitis juga dapat terjadi pada AR dan sindroma Sjogren.[14,15]

MEKANISME NYERI KRONIK

Jejas pada jaringan saraf menimbulkan perubahan drastis pada fungsi, biokmimiawi maupun sifat morfologiknya. Perubahan hantaran biasanya berupa lepasan ektopik



Gambar 1. Konsep patobiologi kerusakan saraf pada penyakit autoimun

spontan. Adapun mekanisme dari nyeri kronik adalah perifer adalah sbb:

Mekanisme Perifer

1. Sensitisasi perifer

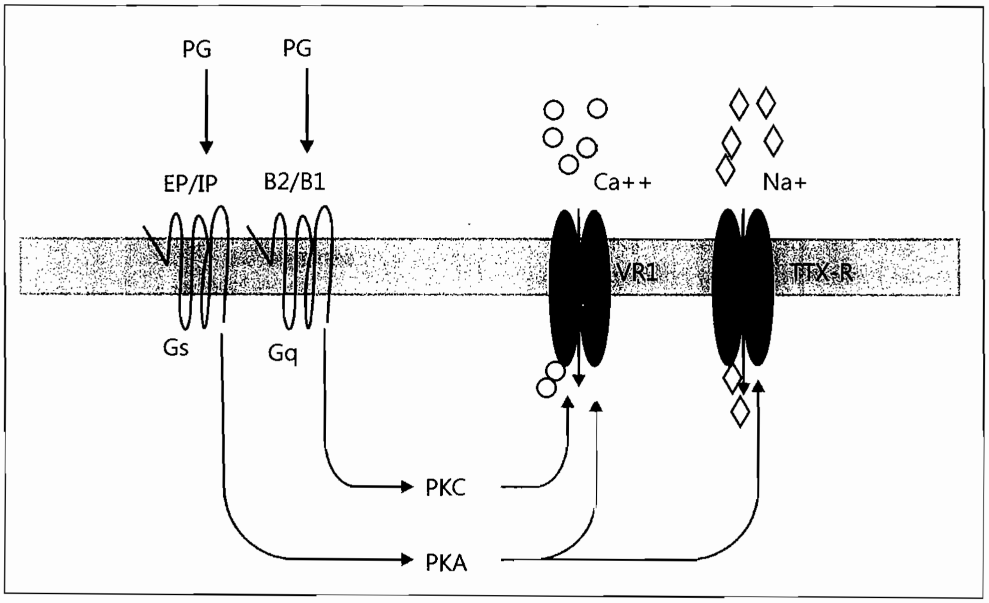
Jejas saraf melepas mediator inflamasi seperti ion (K$^+$, H$^+$), bradykinin, histamin, 5-HT (5-*hydroxytryptamine*), ATP(*adenosine triphosphate*) dan NO (*nitric oxide*). Aktivasi asam arakidonat oleh enzim COX-2 (*cyclooxygenase-2*) yang menghasilkan PG (*prostaglandin*) (terutama PGE$_2$ dan PGI$_1$) dan oleh enzim LOX (*lipooxygenase*) yang menghasilkan leukotriene. Sel sistem imun juga melepas sitokin, faktor pertumbuhan dan radikal bebas. Beberapa langsung mengaktivasi nyeri pada nosiseptor perifer. Zat tersebut juga memodifikasi respons neuron aferen primer terhadap stimuli berikutnya. Jika inflamasi berlangsung kronik maka nyeri nosieptif dapat mempengaruhi SSP (lihat bahasan selanjutnya)[2,4,5,13,15].

Prostaglandin akan mempengaruhi *second messenger* (cAMP) untuk mengaktivasi PKA melalui stimulasi pada reseptor Gs yang menyatu dengan molekul EP1 dan EP2, sedangkan bradikinin mengaktivasi PKC melalui stimulasi pada reseptor Gq yang menyatu dengan molekul B1 dan B2. PKC dan PKA akan memfosforilisasi reseptor VR1 dan TTX-R untuk meningkatkan influks ion Ca++ dan ion Na++ yang akan meningkatkan potensial aksi dari neuron (Gambar 1). Nyeri pada inflamasi kronik seperti pada AR dan SLE menimbulkan sensitisasi yang ber-kepanjangan. Dimana akan mempengaruhi juga sensitisasi sentral. Penelitian terakhir juga menunjukkan peran penting IL-1 dan TNF-α pada peningkatan sensitisasi perifer.

2. Peningkatan Ekspresi Saluran Ion

- Peningkatan Ekspresi Saluran ion Na+.

  Pada neuropati peningkatan ekspresi saluran ion Na+, misalnya saluran Na+TTX resistant (Na$_v$ 1.8) dapat menimbulkan alodinia dan hiperalgesia pada jaringan saraf. Peningkatan ekspresi saluran Na+ TTX sensitif (Na$_v$ 1.3) juga dilaporkan berhubungan dengan jejas saraf. Ekspresi saluran



Gambar 2. Sensitisasi perifer pada nosiseptor oleh mediator inflamasi. PKA = Protein kinase A, PKC= Protein kinase C, VR 1 = vaniloid receptor 1, TTX-R = tetrodotoxin resistant Na channel[2].

Tabel 1. Patobiologi Nyeri Kronik[2,15]

Mekanisme Perifer	**Mekanisme Sentral**
Sensitisasi perifer	Mekanisme spinal
Peningkatan ekspresi saluran ion	- sprouting aferen terminal serabut Aβ
Peningkatan ekspresi neuropeptida	- sensitisasi sentral
Sprouting simpatetik	Mekanisme supraspinal
Sprouting kolateral dari terminal aferen primer perifer	- penurunan inhibisi desendens dan
	- peningkatan eksitasi desendens

Na+ TTX dapat menimbulkan rentetan tembakan (*repetitive firing*) pada neuron pada DRG (*dorsal root ganglia*), karena jejas saraf menurunkan ambang depolarisasi. Keadaan ini menimbulkan lepasan ektopik dan lepasan spontan. Salurann Na+ TTX merupakan target terapi di masa depan.[2,4,7]

- Peningkatan Ekspresi *Vaniloid Receptor* 1 (VR1)
  VR1 merupakan integrator stimuli nosiseptif ujung saraf yang peka terhadap capsaicin. Secara selektif VR1 dekspresi pada serabut saraf C nosiseptif polimodal tak bermielin maupun serabut saraf nosiseptif A bermielin pada PAN (*primary afferent neuron*). Peningkatan ekspresi VR1 pada jejas saraf, menunjukkan bahwa VR1 berperan pada patogenesis nyeri neuropatik
- Peningkatan ekspresi saluran $P2X_3$
  Peningkatan ekspresi saluran $P2X_3$ pada jejas saraf juga merupakan petunjuk bahwa saluran ini berperan pada neuropati perifer.
- Peningkatan Saluran Lain
  N type Ca+ channels dan saluran *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide modulated* dilaporkan juga mempunyai peran penting pada patogenesis nyeri neuropatik.

3. **Peningkatan Ekspresi Peptida**
   Pada jejas saraf, PAN meningkatkan mengekspresi berbagai neuroeptida yang berfungsi sebagai neuritransmiter dan neuromodulator seperti VIP (*vasoactive intestinal peptide*), NPY (*neuropeptida Y*), *galanin, adenylate cyclase activating polypeptide* dan CCK (*cholecystokinin*). Peningkatan ini mempunyai peran khusus pada nyeri neuropatik. NPY diekspresi pada serabut saraf besar dan sedang pada neuron DRG, cornu dorsalis dan nucleus gracilis yang dapat meningkatkan hiperalgesia. Peningkatan ekspresi CCK akan menimbulkan resistensi terhadap opioid.[2,15]
4. **Sprouting Saraf Simpatik**
   Sprouting (tunas baru) yang timbul pada jejas saraf disebabkan karena peningkatan lokal ekpresi NGF (*derived neurotrophic fator*) dan BDNF (*brain derived neurotrophic fator*). Sprouting dari saraf simpatik noradrenergik menyeruak ke saraf sensorik pada DRG. Keadaan ini biasanya timbul nyeri dengan tanda-tanda timbulnya rangsangan saraf simpatik seperti pada CRPS I (*complex regional pain syndrome* type I). Sinyal retrograde juga dapat terjadi pada jejas DRG yang mana DRG menerima sinyal dari saraf perifer secara terbalik. Pada keadaan ini terjadi influks kalsium intraseluler yang meningkatkan COX-2 untuk meningkatkan produksi PG dan NO. Kedua bahan ini bisa berdifusi menuju sel presinaptik dan meningkatkan pelepasan neurotransmiter. NO juga menstimulasi guanilat siklase untuk memproduksi cGMP, yang mengaktivasi protein kinase G untuk melakukan fosforilasi protein. Keadaan ini akan makin meningkatkan Ca intraseluler. Sinyal retrograde malah semakin merangsang sprouting saraf simpatik ke dalam DRG, dan juga merangsang proliferasi sel glia.[2,13,15]
5. **Sprouting kolateral PAN**
   Pada jejas saraf, PAN juga mengalami regenerasi yang menimbulkan sprout pada ujung akson pada daerah kulit yang mengalami denervasi. Peningkatan ekspresi NGF dari keratinosit dan sel sistem imun berperan pada sprouting kolateral yang menimbulkan nyeri neuropatik

Sensitisasi Sentral

1. Mekanisme di Medulla Spinalis
   a. Sprouting aferen serabut Aβ terminal
   Neuron pada medula spinalis me-*relay* transmisi nosiseptif ke otak, di mana PAN berakhir pada laminae yang berbeda pada medula spinalis kemudian berkoneksi dengan berbagai tipe dari neuron spinalis ordo kedua (*second-order spinal neurones*) termasuk neuron yang spesifik untuk impuls nosiseptif dan neuron *wide dynamic projection*. Kedua jenis neuron ini mentransmisi informasi ke supraspinalis dan neuron eksitasi maupun neuron inhibisi untuk memodulasi input sensorik.

   Pada keadaan fisiologis stimuli lemah menimbulkan pelepasan glutamat yang akan mengaktivasi reseptor AMPA (*amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole*) untuk mensensasi stimuli halus (*innocuous*), sedangkan stimuli kuat menyebabkan pelepasan substance P untuk mentransmisi sensasi nyeri yang mengaktivasi reseptor NK1 (neurokinin1). Diketahui bahwa pada cornu dorsalis, serabut sedang bermielin tipis Aβ berakhir pada lamina I dan serabut tak bermielin C berakhir pada lamina II. Serabut besar bermielin Aβ berakhir pada lamina III dan IV. Jejas saraf perifer akan menyebabkan hilangnya akson sentral terminal serabut C pada bagian luar dari lamina II, regenerasi saraf menimbulkan tunas baru (*sprouting*) serabut besar bermielin Aβ ketempat kosong akibat lenyapnya terminal akson sentral serabut C. Sehingga neuron spinalis ordo kedua yang biasanya menerima input dengan ambang tinggi dari serabut C, harus menangani input dengan ambang rendah dari serabut besar bermielin Aβ. Keadaan ini menimbulkan rangsang taktil dirasakan sebagai nyeri, ini fenomena yang disebut sebagai alodinia.

b. Sensitisasi sentral

   Sel glial (astrosit dan microglia) juga dapat teraktivasi dalam respons terhadap beberapa kondisi pada nyeri yang berat misalnya pada inflamasi subkutan, inflamsi saraf perifer, trauma medula spinalis dan inflamasi saraf spinalis

   Sel glia dapat diaktivasi oleh berbagai hal seperti

   - Patogen (virus; bakteria) sebagi perannya sebagai sel sistem imun
   - Bahan yang dilepas oleh aferen primer yang meneruskan informasi seperti ATP, *excitatory amino acids* (EAAs), substance P, atau
   - Bahan yang dilepas oleh neuron pada cornu dorsalis yang meneruskan informasi nyeri seperti fractalkine, nitric oxide (NO) dan prostaglandins (PG)].

Transmisi sensorik persisten (TSP) dari PAN, misalnya karena jejas saraf, menimbulkan sensitisasi sentral pada kornu dorsalis medula spinalis. TSP memperpanjang input sensorik pada serabut aferen Aβ dan C untuk melakukan depolarisasi neuron pada cornu dorsalis dimana ion Mg^{++} keluar melalui saluran ion terkait N methyl-D-aspartate (NMDA). Kemudian diikuti dengan dengan influx dari Ca^{++} ekstrasel dan produksi *nitric oxide* (NO), yang merembes ke cornu dorsalis yang diikuti dengan ekspresi berlebihan *excitatory amino acids* (EAA) dan substance P dari terminal aferen presinaptik dan menimbulkan hipereksitabilitas. Dalam situasi nyeri yang berat, sel glia (astrosit dan mikroglia) dapat teraktivasi oleh pengaruh, sitokin pro inflamasi, substance P dan fractalkine untuk melepas sejumlah besar molekul seperti reactive oxygen species (ROS), NO, prostaglandin (PG), EAA, dan ATP. Sitokin proinflamasi akan beberja secara parakrin untuk mempengaruhi berbagai sel agak jauh di sekitarnya. Sel glia akan membentuk umpan balik yang positif yang menimbulkan respons berkelanjutan yang tidak terkontrol yang menimbulkan nyeri kronik

Bahan yang dilepas glia akan meningkatkan dan melestarikan nyeri dengan cara:

1. Meningkatkan transmiter nyeri dari informasi yang masuk me aferen primer.
2. Meningkatkan eksitabilitas neuron yang mentransmisi nyeri

Perlu dicatat bahwa secara luas sel glia juga berhubungan dengan banyak jaringan lain didalam susunan saraf sentral yang secara bersama bisa menimbulkan nyeri yang berat dan terus menerus.

Ciri khas dari Sensitisasi sentral adalah adanya *wind-up* atau yang *disebut long-term potentiation* (LTP) di mana stimuli nosiseptif yang persisten meningkatkan dan memperlama potensial pasca-sinaptik yang menimbulkan hiperalgesia.

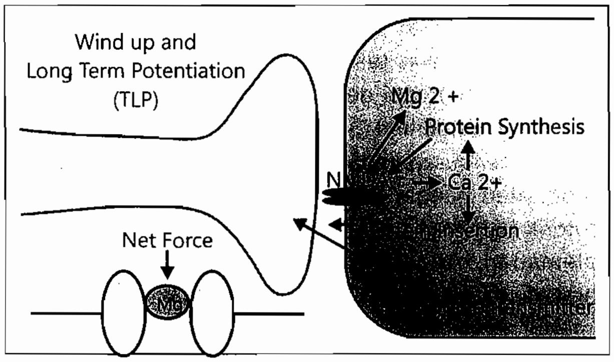
Terdapat 2 jalur utama dalam mengendalikan tonus pada sistem nosiseptif spinal:

1. **Inhibisi spinal**

   Neuron di sini mengandung GABA (*gamma amino butiric acid*) atau glisin dan bersinaps dengan terminal PAN maupun secara postsinaptik dengan neuron cornu dorsalis. Neuron disini bekerja secara spontan atau atas stimulasi nosiseptor. Jejas saraf perifer menimbulkan pengurangan inhibisi tersebut karena adanya retraksi terminal serabut C tak bermielin yang mensarafi *inhibitory spinal interneurons* tersebut. Selain itu jejas saraf perifer juga menginduksi apoptosis interneuron yang bersifat GABAergic sekaligus juga menurunkan ekspresi GABA. Penurunan GABA menimbulkan hilangnya inhibisi terhadap nyeri nosiseptif.

2. **Jalur desendens batang otak**

   Mekanisme Supraspinal. Transmisi nyeri melalui medula spinalis juga dikendalikan oleh sistem inhibisi dan eksitasi pada rostral ventromedial medulla (RVM). Gangguan sistem ini menimbulkan gagalnya inhibisi nyeri nosiseptif.[15]



Gambar 3. Pada *wind up* terjadi rentetan impuls pada neuron aferen primer yang menyebabkan neuron yang kedua lebih responsif terhadap sinyal nyeri. Disini reseptor NMDA yang normal diblok oleh Mg^{++} akan lepas karena pengaruh depolarisasi. Jika depolarisasi cukup lama maka akan terjadi LTP. Inhibisi Tonus Spinal terhadap Transmisi Nosiseptif

DIAGNOSIS

Untuk diagnosis nyeri nosisepif, terutama yang akut, tidaklah terlalu sulit terutama jika didapatkan penyakit dasar suatu inflamasi atau trauma, tetapi diagnosis nyeri campuran lebih sulit, terutama pada komponen nyeri neropatik. Diagnosis nyeri neuropatik harus dihubungkan dengan faktor risiko jejas pada saraf seperti inflamasi kronik, trauma, metabolik, kemoterapi, iradiasi, neurotoksin dan sebagainya. Tanda dan gejala yang patognomonik untuk nyeri neuropatik akan menyokong diagnosis. Sebaliknya walaupun tidak ada tanda atau gejala nyeri neuropatik, belum dapat disingkirkan adanya lesi saraf. Kadang diperlukan biopsi untuk memastikan lesi pada serabut saraf. Tidak ada tanda dan atau gejala tunggal yang patognomonik karena lesi pada saraf menimbulkan sensori negatif (rangsang sensorik yang menurun) dan sensori positif (rangsang sensorik yang meningkat). Gangguan motorik juga sering terjadi pada nyeri campuran.

Anamnesis

Ditanyakan kualitas dan kuantitas nyeri. Nyeri bersifat spontan atau akibat stimuli tertentu. Nyeri bersifat konstan, intermiten atau paroksismal. Tidak jarang pasien mempunyai dua atau ketiganya. Demikan juga dengan kualitas nyeri; seperti rasa-rasa terbakar, kebal, merayap, kesetrum, tertusuk. Juga sering disetrai parestesia, disestesia addition.[17,18] Untuk mengukur intensitas, kualitas, dan durasi biasanya dipakai skala nyeri neuropatik (*neuropathic pain scale*) kuesioner. Sebagai contoh kuesioner HOPPE yang menugukur nyeri tajam (*sharpness*) dan irama nyeri (*rhythm*).[19]

Pemeriksaan Fisik dan Penunjang

Pasien bisa mempunyai deficit sensorik hipoalgesi dengan 1 modalitas, missal tes tusuk dengan benda tajam, tapi merasa bahwa alat tusuk tersebut tumpul (karena ada defisit sensorik), tapi dengan tes yang sama merasakan nyeri yang berlebihan (hiperalgesia). *Allodynia*, bisa dites dengan mengusap kapas pada kulit, atau dengan benda dingin atau hangat (thermal allodynia). Kelainan saraf motorik berperan pada kecacatan karena menimbulkan kelemahan otot, distonia, spastic, tremor, ataksia, apraksia, spasme, nyeri miofasial dll Tidak ada diagnosis tunggal pada nyeri neuropatik, sehingga diperlukan anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisik yang akurat dan penggunaan alat diagnostik. EMG (*electromyography*) memberi informasi kelainan serabut besar bermielin, tetapi tidak untuk serabut kecil yang bermielin atau bukan yang digunakan untuk temperatur dan nyeri. Sensor termal kuantitatif dapat digunakan, tetapi alat ini harus dioperasikan oleh yang ahli saja.MRI (*magnetic resonance imaging*) bisa mendeteksi kerusakan di batang otak, talamus, dan korteks sensorik[17,18].

Contoh yang khas dari nyeri campuran adalah nyeri tengkuk dan nyeri pinggang yang bisa disebabkan karena radikulopati dan spasme otot misalnya nyeri. Diagnosis nyeri campuran cukup sulit, sehingga diperlukan pendekatan psikososial yang baik merupakan salah satu kunci utama pada diagnosis nyeri campuran.[20]

PENATALAKSANAAN

Pedoman penatalaksanaan nyeri untuk tiap tipe nyeri pilihan terbaiknya adalah untuk menghilangkan atau menurunkan sebab nyeri. Penatalaksanaan penyakit reumatik merupakan suatu upaya jangka panjang yang memerlukan pengertian dan kerjasama antar dokter, penderita maupun keluarga. Edukasi yang diberikan selain penyakitnya, juga dijelaskan mengenai pantangan-pantangan baik aktivitas, makanan, dan juga hal-hal yang dianjurkan untuk mendukung kesembuhan pasien, cara minum obat yang benar, interaksi obat dan kesiapan mental pasien dan keluarganya untuk menjadikan nyeri sebagai teman hidupnya jika harus hidup dengan nyeri kronik yang residif yang sulit ditangani.

Nyeri neuropatik kadang memerlukan suatu opioid ditambah dengan antidepresan seperti amitriptilin atau antikonvulsan seperti karbamazepin sebagai tambahannya. Antidepresan dipertimbangkan para ahli paling baik digunakan bila nyerinya terus-menerus dan antikonvulsan diberikan bila nyerinya intermiten. Kortikosteroid dapat juga digunakan dan cannabinoid efektif pada beberapa kasus nyeri neuropatik sedang. Anastesi atau prosedur bedah saraf kadangkala juga dilakukan.

Penatalaksaan nyeri dengan obat-obatan sebaiknya memiliki risiko relatif rendah, efektif untuk nyeri, tidak mahal, dan onsetnya cepat. Dosis pengobatan harus dijadwal secara teratur untuk memelihara kadar obat dan mencegah kambuhnya nyeri. Dosis tambahan yang onsetnya cepat dan durasinya pendek, digunakan untuk nyeri yang menyerang tiba-tiba.

Analgesik Opioid Kuat (Narkotik)

Opioid, morfin misalnya, digunakan untuk terapi *cancer pain*. Pada pemberian morfin secara oral efektif pada kebanyakan pasien dengan *cancer pain*. Kesulitan dalam mengontrol nyeri tidak berhubungan dengan toleransi tapi berhubungan dengan dosis yang kurang. Kurang lebih 50% pasien dengan *cancer pain* membutuhkan peningkatan dosis opioid biasanya dengan cepat pada awalnya dan kemudian sedikit-sedikit penambahan dosisnya. Untuk nyeri akut, pemberian morfin secara oral tidak efektif karena obat langsung ditransformasi di liver dan diekskresi dalam urin. Opioid dibedakan menjadi opioid aksi pendek (morfin sulfat, kodein, hidrokodon, oxycodon, hidromorfin, profoksifen, tramadol, metadon) dan opioid aksi lama (morfin-SR, oksidon-SR, fentanil transdermal). Keterbatasan golongan opioid adalah efek sampingnya, diantaranya adalah:

- Sedasi, adalah efek samping awal penggunaan dan berkurang 2-5 hari setelah nyeri terkontrol dan dosis yang konsisten tercapai. Jika sedasi merupakan problem kronis, penggunaan stimulan (pada pagi hari atau sore hari) dapat diberikan. Mual dan muntah biasanya muncul pada awal pemakaian opioid sampai beberapa hari, kemudian akan menurun. Penggunaan antiemetik seperti compazine atau Reglan diperbolehkan, dan 3-5 hari kemudian dosis antiemetiknya diturunkan. Apabila masih mual dan muntah perlu dipertimbangkan pemberian secara rektal atau dengan infus.

- konstipasi biasanya terjadi peda penggunaan opioid yang kronik dan meningkat dengan imobilitas, masukan cairan yang kurang, diet rendah serat, dan depresi.
- konfusi, halusinasi, dan perubahan mood terjadi pada sejumlah kecil pasien. Problem ini bisa dikoreksi dengan pemberian Haldol dosis rendah
- depresi pernafasan, namun jarang terjadi pada pasien yang menggunakan opioid lama.

Analgesik non Opioid

Analgesik non opioid termasuk *non steroidal antiinflamatory drugs* (NSAIDs) seperti aspirin, indometacin, dan ibuprofen. NSAID merupakan analgesik pilihan pertama untuk nyeri ringan, dan diberikan bersama dengan golongan opioid kuat, efektif untuk menangani nyeri pada metastase tulang meskipun nyerinya sangat hebat. Aspirin dan NSAIDs mempunyai efek samping pada gastrointestinal dan sistem renal, juga pada liver terutama pada penggunaan jangka panjang.

Pengobatan Adjuvan

Digunakan untuk terapi nyeri yang tidak respon komplet terhadap opioid, meningkatkan efek analgesik opioid, menurunkan efek samping opioid, dan menangani gejala yang berhubungan. Yang termasuk pengobatan adjuvan adalah NSAIDs, kortikosteroid, antidepresan trisiklik, antikonvulsan, phenothiazine, dan antianxietas.

Kortikosteroid

Dexametason, prednisolon, dan prednison adalah kortikosteroid yang sering digunakan untuk pasien dengan kanker. Kortikosteroid mengurangi inflamasi sehingga mengurangi nyeri dan juga memperbaiki nafsu makan, dan kekuatan. Indikasi spesifik pemberian kortikosteroid termasuk nyeri tulang akibat metastase, keterlibatan saraf, dan nyeri sendi akibat kanker, selain itu juga nyeri kepala, nyeri punggung, *vena cava superior syndrome*. Penurunan dosis yang cepat akan meningkatkan nyeri dan gangguan tidur. Efek samping yang perlu dipikirkan dalm terapi kortikosteroid adalah osteoporosis, infeksi, insufisiensi adrenal, *withdrawal syndrome*, hipertensi, hiperparatiroidisme sekunder, *moonface*, *buffalo hump*, penyembuhan luka yang lama, akne, menghambat pertumbuhan anak, hiperglikemia, hiperlipoproteinemia, retensi natrium, perdarahan lambung dan lain-lain.[13]

Antidepresan

Antidepresan yang paling sering digunakan pada pasien dengan kanker adalah amitriptyline, doxepin, dan imipramin. Walaupun obat ini digunakan untuk depresi dan unutuk bantuan tidur, antidepresan ini juga mempunyai efek analgesik, terutama pada nyeri neuropatik dari neuralgia postherpetik, keterlibatan saraf pada kanker, dan *multiple sclerosis* atau diabetes. Antidepresan trisiklik lebih sering digunakan bila nyeri neuropatik berlangsung terus menerus dan digunakan kombinasi dengan opioid. Efek samping yang mungkin terjadi adalah mulut kering, pandangan kabur, dan konstipasi.

Antikonvulsan

Yang sering digunakan adalah carbamazepin, phenytoin, dan clonazepam. Digunakan bersamaan dengan opioid untuk nyeri neuropatik, terutama jika nyerinya intermiten, tapi bisa juga untuk neuralgia post herpetik dengan nyeri yang terus menerus.

Phenothiazine

Satu-satunya phenothiazine yang terbukti berefek analgesik adalah methotrimeperazine, yang digunakan pada pasien dengan obstruksi usus besar. Phenothiazine yang sering digunakan pada pasien kanker adalah proklorperazine digunakan jika mual. Phenothiazine seperti Thorazine digunakan untuk anxietas ekstrim, agitasi psikomotor, insomnia, nyeri kandung kemih atau rektal, dan spasme uretra.

Antianxietas

Walaupun sering diberikan pada pasien dengan penyakit terminal, namun pengobatan antianxietas tidak mempunyai efek analgesik. Pada beberapa kasus anxietas yang diberi antianxietas memberikan responS yang baik baik pada nyeri ataupun depresi (dimana anxietas adalah bagian dari depresi). Di lain kasus, mengurangi anxietas dengan menggunakan obat anti anxietas dapat menolong secara tidak langsung untuk mengurangi nyeri.

Vitamin B1, B6 dan B12 dikombinasikan dengan diklofenak tampak bermanfaat dalam terapi sindroma nyeri campuran dimana kebutuhan diklofenak bisa dikurangi dan perbaikan rasa nyeri lebih cepat

REFERENSI

1. Johnson WR. Chronic pain. In: Decision making in medicine. St. Louis Mosby Company. 1998, pp:22-23.
2. Ueda H, Rashid MH. Molecular mechanisms of neuropatic pain. Drug News Prospect 2003; 19(9):605-613.
3. Nurmikko TJ, Nash TP, J R Wiles JR, Control of chronic pain BMJ 1998;317:1438-1441.
4. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. British Journal of Anaesthesia 2001; 879(1): 3-11.
5. Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management Ann Intern 2004; 140(6): 441-451.
6. Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC Mechanisms of neuropathic pain British Journal of Anaesthesia 2001; 87(1): 12-26.
7. Munford RS, Pugin J. Normal Responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163(2): 316-321.
8. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. Proc Nat Acad Sci 2001;98 (21):11845-11846.
9. Voskuyl AE, Hazes JMW, Zwinderman AH, Paleolog EM, van der Meer JM, Daha MR, Breedveld FC. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis 2003;62:407-413.
10. De Seze J, Dubucquoy S, Fauchais A, Hachulla E, Mathias T, Lefranc D, Hatron P, Vernersch P, Witte T. Autoantibodies Against α-Fodrin in Sjögren>s Syndrome with Neurological Manifestations J Rheumatol 2004;31:500-503.
11. Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti Inflammatory cytokines in rheumatoid artrhritis. Thousand Oaks : Amgen Inc, 2000. pp. 3-21.
12. Djouhri L, Dawbarn D, Robertson A, Newton R, Lawson SN. Time Course and Nerve Growth Factor Dependence of Inflammation-Induced Alterations in Electrophysiological Membrane Properties in Nociceptive Primary Afferent Neurons The Journal of Neuroscience 2001, 21(22):8722-8733.
13. Bradley LR Recent Approaches to Understanding Osteoarthritis Pain J Rheumatol April 2004: http://jrheum.com/subscribers/04/04supp/54.html.
14. West SG. Systemic lupus erithematosus and the nervous system. In: Dubois' lupus erythemathosus 6th ed. Eds: Wallace J, Hahn DH. Philadelphia, Lippincott-William&Wilkins 2002, pp: 693-738.
15. Watkins LR, Maier SF. Beyond Neurons: Evidence That Immune and Glial Cells Contribute to Pathological Pain States. Physiological Reviews 2002; 82(4):981-1011.
16. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LBA, Current Comment: Basic biology and clinical application of specfic cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthritis Rheum. 2000; 43:4-11
17. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al Advances in Neuropathic Pain Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations Arch Neurol. 2003;60:1524-34.
18. Hanson PT, Neuropathic pain: Definition, Epidemiology, Classification, and diagnostic work-up. Pain 2005. An Updated Review. Refressher Course Syllabus. D: Justin DM. pp 92-95.
19. Vetter G, Bruggeman G, Lettko M et al. The shortening of diclofenac treatment by means of B-complex vitamin. Z Rheumatol 1988;47:351-362 (in German)
20. Keefe FJ, Nicholas MK, Vlaeyen J. Psychological Assessment and mangeent of pain. Pain 2005. An Updated Review. Refressher Course Syllabus. D: Justin DM. pp 92-95.

466

NEUROPATI KOMPRESI

Bambang Setyohad

Neuropati kompresi (*Nerve compression syndrome, entrapment neuropathy*) adalah kelainan akibat penekanan langsung terhadap serabut saraf atau radiks saraf. Kelainan ini akan menimbulkan nyeri, kesemutaan, ba'al dan kelemahan otot. Gejala biasanya hanya mengenai satu bagian tertentu dari tubuh tergantung serabutsaraf yang tertekan. Penekanan serabut saraf akan menyebabkan gangguan pendarahan saraf (vasa vasorum) sehingga menimbulkan iskemia lokal dan mengurangi kemampuan akson untuk menjalarkan potensial aksi. Bila kompresi ini berlangsung lama akan menimbulkan demielinisasi fokal dan kerusakan aksonal.

Diagnosis neuropati kompresi seringkali dapat ditegakkan secara klinis. Kadang-kadang diperlukan elektromiografi dan tes konduksi saraf untuk menilai derajat kompresi saraf dan menyingkirkan kelkainan saraf perifer lain seperti mononeuritis multipleks atau polineuropati. Bila diduga terdapat massa yang menyebabkan kompresi saraf, diperlukan pemeriksaan MRI untuk memastikan diagnosis.

Penatalaksanaan yang utama adalah membebaskan kompresi saraf tersebut. Kadang-kadang diperlukan tindakan operatif bila kompresi tersebut cukup berat dan menimbulkan gejala neurologik yang tidak dapat diterapi secara konservatif. Neuripati kompresi akibat kehamilan, seringkali tidak membutuhkan tatalaksana spesifik, keluhan akan hilang setelah melahirkan.

Tabel 1. Neuropati Kompresi

Saraf	Letak Kompresi	Sindrom
Medianus	Terowongan karpal	*Carpal tunnel syndrome*
Medianus (interoseus anterior)	Proksimal lengan bawah	Sindrom interoseus anterior
Medianus	Pronator teres	Sindrom pronator teres
Ulnaris	Terowongan kubitas	Cubital tunnel syndrome
Ulnaris	Terowongan Guyon	Guyon's canal syndrom
Radialis	Aksila	Kompresi saraf radialis
Radialis	*Spiral groove*	Kompresi saraf radialis
Radialis (interoseus posterior)	Lengan bawah proksimal	Posterior interosseus nerve entrapment
Radialis (radialis superfisialis)	Lengan bawah distal	Sindrom Wartenberg
Ulnaris dan radialis	Spondilosis C8-T1	*Double-crush syndrome*
Supraskapularis	*Suprascapular notch*	*Suprascapular nerve entrapment*
Peroneal komunis	*Fibular neck*	*Peroneal nerve compression*
Tibialis	Terowongan tarsal	*Tarsal tunnel syndrome*
Kutaneus femoralis lateralis	Ligamentum inguinalis	Meralgia parestetika
Skiatika	Piriformis	Sindrom piriformis
Iliohipogastrika	Abdomen bawah	*Iliohypogastric nerve entrapment*
Obturatorius	Kanal obturator	*Obturator nerve entrapment*
Pudendalis	Pelvis	*Pudendal nerve entrapment*
Kutaneus abdominalis	Dinding abdomen	*Abdominal cutaneus nerve entrapment syndrome*

CARPAL TUNNEL SYNDROME (CTS)

CTS merupakan neuropati kompresi yang paling sering didapatkan akibat kompresi nervus medianus di terowongan karpal. Seringkali penyebab primernya tidak dapat diketahui. Penyebab sekunder antara lain artritis reumatoid, kehamilan, akromegali, miksudema, mielma multipel, amiloidosis atau pasca trauma pergelangan tangan, misalnya fraktur Colles.

Kompresi nervus medianus di terowongan karpal akan menimbulkan nyeri neuropatik di pergelangan tangan yang dapat menjalar ke lengan dan 3 jari tangan sebelah lateral serta kelemahan dan atrofi otot-otot tenar. Selain itu juga dapat menyebabkan gangguan sensoris ibu jari tangan, telunjuk, jari tengah dan bagian radial jari IV tangan. Abduksi dan aposisi ibu jari tangan juga dapat trerganggu. Perkusi pergelangan tangan sisi palmar akan menyebabkan parestesi tangan (*Tinel's sign*); demikian juga dorsofleksi pergelangan tangan beberapa menit dapat menyebabkan nyeri dan parestesi (*Phallen's manouvre*).

Penatalaksanaan CTS tergantung dari derajatnya. Bila CTS tidak terlalu berat, seringkali dapat sembuh spontan. Kadang-kadang injeksi lokal dengan steroid dapat meredakan keluhan. Pada keadaan yang berat, dibutuhkan tindakan operatif dengan melakukan insisi pada daerah fleksor retinakulum. CTS pada artritis reumatoid disebabkan oleh efusi pada sarung tendon dan dapat diatasi dengan injeksi lokal streroid.

ULNAR TUNNEL COMPRESSION

Ulnar tunnel compression, disebabkan oleh kompresi nervus ulnaris di pergelangan tangan sehingga menyebabkan nyeri dan parestesi tangan daerah ulnar dan kelemahan otot-otot kecil tangan. Penyebab yang tersering adalah kompresi oleh ganglion dan dapat juga akibat artritis reumatoid.

Penatalaksanaannya adalah dengan melakukan eksisi ligamentum karpal darha volar atau pembuangan ganglion.

ULNAR NERVE COMPRESION DI SIKU

Kelainan ini disebabkan oleh fibrous arch fleksor karpi ulnaris, atau fraktur kondilus atau ganglion atau artritis pada daerah siku.

Keadaan ini dapat menyebabkan keluhan seperti pada *ulnar tunnel compression* dan nyeri pada lengan bawah.

Seringkali dibutuhkan terapi operatrif untuk membebaskan nervus ulnaris di daerah siku.

SINDROM PRONATOR

Kelainan ini disebabkan kompresi nervus medianus oleh pronator teres atau *fibros arch* pada origo fleksor digitorum sublimis. Gejala klinis kelainan ini sama dengan gejala CTS dengan gambaran kelkambatan di level lengan bawah dan elektrodiagnosis. Keluhan sering terjadi pada lengan yang dominan, terutama setelah melakukan pronasi berulang. Pada malam hari tidak didapatkan perburukan keluhan.

Penatalaksanaan adalah dengan melakukan tindakan dekpmpresi.

KOMPRESI NERVUS INTEROSEUS POSTERIOR

Nervus interoseus posterior merupakan cabang motorik nervus radialis. Kompresi terjadi pada origo ekstensor karpi radialis brevis atau diantara kedua kaput supinator. Kelainan ini menimbulkan nyeri pada kondilus lateralis seperti keluhan pada *tennis elbow*, tetapi tidak menghilang dengan terapi untuk *tennis elbow*.

Penatalaksanaan dapat dilakukan dengan injeksi steroid ke dalam sendi siku atau sinovektomi dan dekompresi pada daerah siku.

KOMPRESI NERVUS INTEROSEUS ANTERIOR

Nervus interoseus anterior merupakan cabang motorik nervus medianus. Kompresi terjadi pada pronator

Tabel 2. Kompresi Nervus Ulnaris

Kompresi di pergelangan tangan	**Kompresi di siku**
1. Fungsi motoris normal	1. Kelemahan fleksor karpi ulnaris dan fleksor digitorum profundus jari 4 & 5
2. Ganggunan sensoris hanya pada daerah palmar manus	2. Gangguan sensoris meluas sampai ke dorsal sisi ulnar tangan
3. Elektrodiagnosis menunjukkan kelambatan motorik dan *sensory terminal latencies* nervus ulnaris di tangan	3. Elektrodiagnosis menunjukkan kelainan yang terlokalisir di daerah kompresi

kuadratus, fleksir polisis longus dan fleksor digitorum profundus jari tengah. Pasien akan mengeluh nyeri pada daerah siku dan lengan bawahserta kelemahan otot pada otot yang persarafi.

Kelainan ini dapat sembuh spontan dalam 6 minggu samapai 6 bulan. Bila tidak ada perbaikan diperlukan tindak dekompresi terhadap saraf tersebut.

KOMPRESI NERVUS SKAPULARIS DORSALIS

Nervus skapularis dorsalis berfungsi mempersarafi otot ronmboideus yang berperan menstabilkan skapula pada dinding toraks. Kompresi saraf ini terjadi oleh otot skalenus medius yang mengakibatkan kelemahan dan atrofi otot romboideus sehingga terjadi *winging scapula* pada abduksi lengan dan nyeri pada tepi medial skapula dan dapat menjalar ke permukaan lateral lengan atas dan lengan bawah. Fleksi dan rotasi servikal yang searah dengan kompresi akan menimbulkan nyeri yang menjalar ke lengan.

Penatalaksanaan meliputi imobilisasi servikal dengan *colar,* analgesik, sedasi dan fisioterapi.

THORACIC OUTLET SYNDROME

Berkas neurovaskuler yang keluar dari dasar servikal dan daerah toraks ke lengan dapat cedera akibat berbagai defek anatomis. Sangat tipikal, pasien akan mengeluh nyeri dan kesemutan pada lengan dan tangan sisi yang terserang bila mengangkat lengan ke atas kepala, seperi menyisir rambut atau membersihkan langit-langit rumah. Denyut nadi radialis juga dapat menghilang bila sendi bahu digerakkan ke belakang atau lengan digerakkan ke atas.

Etiologi yang tersering adalah kelainan anatomis dari *cervical rib* atau adanya jaringan ikat di daerah itu. Diagnosis dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan angiografi.

Pada kasus yang ringan, dapat ditatalaksana dengan fisioterapi dan menghindari gerakan yang dapat mencetuskan gejala. Pada kasus yang berat diperlukan tindakan operatif pada derah *thoracic outlet.*

KOMPRESI PERONEAL

Kompresi terjadi pada daerah *fibular neck* biasanya akibat sepatu, atau plester yang terlalu kuat atau trauma langsung. Keluhan nyeri akan didapatkan pada lateral tungkai bawah dan lateral serta dorsum kaki, disertai kelemahan otot di sekitar pergelangan kaki sehingga kaki akan cendering terinversi bila berjalan.

Penatalaksanaan konservatif meliputi peninggian bagian lateral kaki untuk menjaga kaki tetap eversiu atau menggunakan *ankle-foot orthosis.* Bila tindakan konservatif tidak berhasil, dapay dilakukan tindakan dekompresi.

MERALGIA PARESTETIKA

Kelainan ini terjadi akibat kompresi nervus kutaneus femoralis lateralis di spina iliaca anterior superior dimana saraf tersebut melewati ujung lateral ligamentum inguinale. Kompresi ini akan menyebabkan rasa terbakar, parestesia dan hiperalgesia pada kulit bagian lateral tungkai atas.

Penatalaksanaan dengan memberikan injeksi lokal steroid dan pada keadaan yang berat dapat dipertimbangkan tindakan operatif.

KOMPRESI NERVUS SKIATIKA

Penyebab tersering adalah hernia nukleus pulposus (HNP). Selain itu kompresi juga dapat terjadi di *sciatic notch,* di distal otot piriformis atau di fosa poplitea oleh kista Baker.

Secara klinis, pasien akan mengeluh nyeri yang menjalar ke tungai dan kaki, dapat disertai *foot drop* dan hilangnya refleks Aciles. Kelemahan otot dapat terjadi pada otot-otot fleksor lutut dan otot-otot di bawah lutut. Gangguan sensoris dapat terjadi di seluruh kaki, kecuali di daerah malelolus medialis.

Penatalaksanaan tergantung pada penyebabnya. Secara konseevatif dapat dilakukan dengan mengistirahatkan tungkai yang terserang, analgesik dan fisioterapi. Bila diperlukan dapat dilakukan tindakan operatif.

KOMPRESI NEREVUS SAFENUS

Kompresi terjadi pada bagian bawah kanal aduktor Hunter, sehingga menimbulkan nyeri pada bagian medial lutut yang menjalar ke bagian medial tungkai bawah dan kaki serta ibu jari kaki. Gesekan pada bagian posterior otot sartorius akibat gerakan kaki, dapat menimbulkan klaudikasio intermiten.

Penatalaksanaan dapat dilakukan injeksi anestesi lokal pada pungtum maksimum nyerinya yang dapat diulang sampai keluhan menghilang. Kadang-kadang juga diperlukan tindakan dekompresi.

TARSAL TUNNEL SYNDROME

Kelainan ini terjadi akibat kompresi nervus tibialis posterior oleh ligamentum lansinatum yang merupakan atap terowongan tarsal yang dibentuk oleh maleolus medialiss dan os kalkaneus.

Kompresi ini menimbulkan nyeri seperti terbakar dan parestesi pada ibu jari kaki dan telapak kaki dan dapat menjalar ke tungkai pada distribusi nervus skiatika, sehingga sering disangkan sebagai iskialgia. Penurunan sensoris juga dapat dirasakan pada 3 jari kaki bagian medial dan telapak kaki.

Penatalaksanaan meliputi injeksi lokal steroid dan tindakan dekompresi.

KOMPRESI NERVUS ILIOINGUINAL DAN OBTURATOR

Kompresi ingi menimbulkan nyeri di daerah inguinal, sehingga sering disangka sebagai nyeri dari sendi koksa. Selain itu juga dapat terjadi penurunan sensibilitas pada daerah di bwah inguinal dan bagian dalam tungkai. Nyeri biasanya timbul akibat berjalan lama atau gerakan panggul yang berulang, terutama ekstensi atau kontraksi otot abdomen bawah. Nyeri akan hilang dengan melkakukan fleksi panggul.

Penatalaksanaan dapat dilakukan injeksi anestesi lokal atau steroid lokal dan kadang-kadang diperlukan tindakan dekompresi.

METATARSALGIA MORTON

Kompresi terjadi pada nervus digitalis plantaris oleh kaput metatarsal atau bursa di antaranya, terutama diantara kaput metatarsal 3 dan 4. Kompresi yang lama akan menimbulkan fibrosis atau neuroma.

Kompresi ini dapat menimbulkan nyeri yang tajam pada daerah kaput metatarsal yang dapat menyebar ke jari-jari kaki yang dicetuskan oleh proses berjalan, tetapi pada keadaan yang berat dapat juga timbul pada keadaan istirahat pada malam hari. Seringkali pasien harus membuka sepatunya dan menggosok-gosok kakinya untuk mengurangi nyeri.

Kelkuhan akan berkurang dengan melakukan injeksi anestesi lokal pada bursa diantara kaput metatarsal dari arah dorsum pedis. Bila didapatkan neuroma yang nyeri, maka harus dilakukan eksisi.

REFERENSI

1. Hart FD, Clarke AK. Clinical Problems in Rheumatology. Martinn Dunitz Ltd, London 1993:10217-.

467

COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME

Yoga I Kasjmir

PENDAHULUAN

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) atau dikenal juga dengan sebutan *Reflex Symphatetic Dystrophy Syndrome* (RSDS) memiliki beberapa sinosim yang merujuk pada kelainan yang sama yaitu: Causalgia baik minor atau mayor, *suddeck's atrophy, post traumatic dystrophy* (minor atau mayor), *shoulder hand syndrome* atau *reflex neurovascular dystrophy.*

CRPS merupakan kelainan reumatologik yang seringkali merupakan penyebab nyeri yang ekstrim berat dan dapat seumur hidup, mengganggu keluarga berkepanjangan, menimbulkan kesedihan keluarga atas orang yang mereka cintai, penyebab kehilangan pekerjaan dan disabilitas, sindrom nyeri yang seringkali salah diagnosis, sindroma dengan pengobatan yang tidak tepat, pasien sering menjalani operasi berulang dan tidak berhasil baik, menurunnya kualitas hidup, meningkatnya biaya pengobatan serta ketidaktahuan para praktisi medik dalam mengobati penyakit ini.

Batasan CRPS yang dipakai saat ini lebih mencerminkan kompleksitas sindroma penyakit tersebut yaitu sindroma yang multi-sistem dengan multi-simptom dan biasanya mengenai satu atau lebih ekstremitas walaupun pada kenyataannya dapat mengenai bagian tubuh manapun.

Walaupun sindrom ini telah dikenal lebih dari 125 tahun yang lalu dan pertama kali dikemukakan oleh Drs. Mitchell, Moorehouse dan Keen, namun masih belum dipahami dengan baik dan seringkali sulit dikenali.

Prevalensinya tidak diketahui dengan pasti sekalipun dinegara maju, namun diyakini lebih besar dari apa yang telah dilaporkan. Baik laki-laki maupun perempuan dapat terkena CRPS, namun lebih banyak kasus wanita yang dilaporkan. Umumnya pasien CRPS berusia sekitar tiga puluhan tahun.

PATOFISIOLOGI

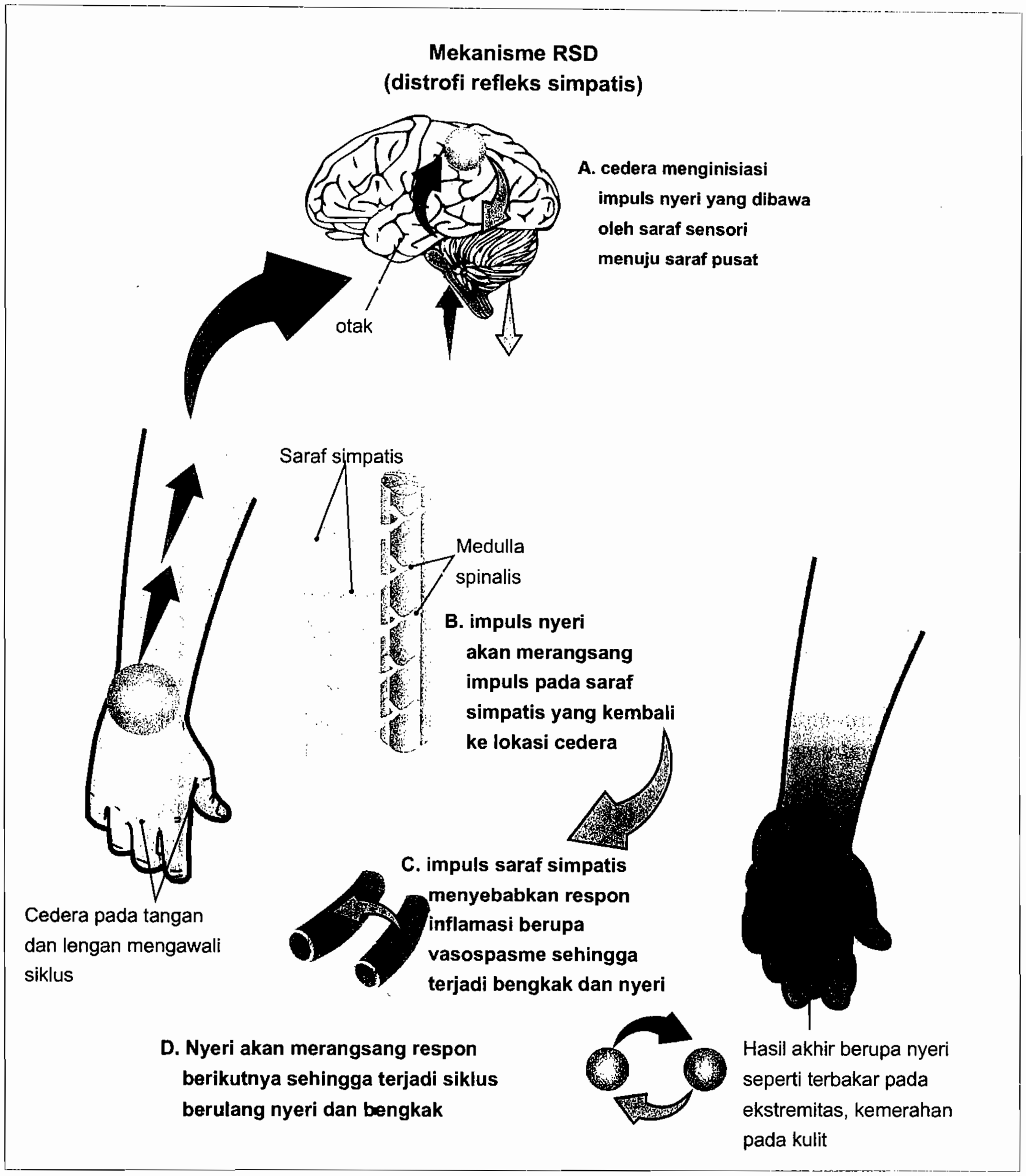
Nyeri seyogyanya merupakan suatu tanda peringatan bagi tubuh, misalnya bila terpegang benda yang panas dengan serta merta kita akan menarik tangan tersebut. Pada CRPS tanda nyeri ini terganggu sehingga sinyal ke otak menjadi tidak sesuai. Otak kita akan mengingat segala sesuatu yang tidak benar sehingga bila menghadapi hal yang sama dengan serta merta akan terjadi koreksi. Tidak demikian halnya dengan CRPS ini dimana seharusnya otak mengenali *error* dalam pengulangan *memory*nya. Sinyal yang tidak sesuai ini akan diperberat dengan *disuse* dari ekstremitas. Keadaan ini akan menyebabkan komplikasi terhadap stimulus nyeri ini dengan mengurangi *input* proprioseptif dan efek penghambatan nyeri pada tingkat medula spinalis. Akibatnya akan terjadi hiperaktifitas saraf simpatetik dan menyebabkan vasokonstriksi, spastisitas dan inaktivitas. Nampaknya sulit untuk dipahami apakah hiperakitivitas simpatetik ini yang dianggap sebagai penyebab primer CRPS. Oleh karena itu patofisiologi CRPS hingga kini masih merupakan kontroversi.

Kausa CRPS sampai saat ini tidak diketahui, namun umumnya proses patologik tersebut mengikuti kejadian trauma (bahkan ringan sekalipun, dan pencetus utama), penyakit jantung iskemik atau miokard infark, gangguan medula spinalis atau vertebra cervicalis, lesi serebral, infeksi, pembedahan dan gangguan gerak repeitif atau trauma kumulatif seperti sindroma terowongan karpal.

Perubahan dari respons terhadap trauma digambarkan sebagai berikut (Gambar 1).

KLASIFIKASI

The International association for the Study of Pain (IASP) pada tahun 1994 membagi CRPS sebagai CRPS-tipe I untuk


Mekanisme RSD
(distrofi refleks simpatis)
A. cedera menginisiasi impuls nyeri yang dibawa oleh saraf sensori menuju saraf pusat
otak
Saraf simpatis
Medulla spinalis
B. impuls nyeri akan merangsang impuls pada saraf simpatis yang kembali ke lokasi cedera
C. impuls saraf simpatis menyebabkan respon inflamasi berupa vasospasme sehingga terjadi bengkak dan nyeri
Cedera pada tangan dan lengan mengawali siklus
D. Nyeri akan merangsang respon berikutnya sehingga terjadi siklus berulang nyeri dan bengkak
Hasil akhir berupa nyeri seperti terbakar pada ekstremitas, kemerahan pada kulit

Gambar 1. Mekanisme abnormalitas sistem saraf simpatetik yang merupakan respons terhadap srimulus nyeri pada CRPS.

keadaan yang dahulu dikenal sebagai *Reflex Sympthatetic Dystrophy Syndrome* (RSD) dan CRPS-tipe II untuk causalgia. Perbedaan antara tipe I dan II adalah pada tipe II jejas disebabkan oleh pembedahan dan jejas traumatik pada saraf besar. Terdapat tipe III (aspesifik) yang merupakan sebagian kecil kasus dimana setelah terjadi trauma yang membaik seiring dengan waktu, namun terjadi gangguan pergerakan.

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi CRPS mengikuti beberapa konteks yang melibatkan abnormalitas dari sistim saraf simpatetik, pembengkakan, gangguan pergerakan (lokomotor) dan perubahan dari perkembangan jaringan berupa atrofi atau hipertrofi.

Nyeri

Nyeri merupakan gejala utama dimana rasa nyeri yang terjadi sangat tidak proporsional dengan trauma yang terjadi. Pada umumnya nyeri melibatkan satu atau beberapa ekstremitas dan digambarkan sebagai nyeri hebat, konstan, rasa nyeri terbakar atau nyeri yang dalam. Allodynia umumnya terjadi dimana stimu;asi taktil ringan seperti pakaian, angin akan menyebabkan rasa nyeri. Hiperpathia juga sering terjadi mengikuti pengulangan stimulasi taktil yang diberikan dan pada setiap ulangan stimulus tersebut terjadi peningkatan rasa nyeri. Tidak jarang ditemukan adanya trigger points sehingga memberikan gambaran *myofascial regional pain syndrome*. Paroxysmal dysesthesia dapat terjadi pada daerah ekstremitas yang terkena.

Perubahan Kulit

Manifestasi pada kulit berupa kekeringan, mengkilap (atrofik-distrofik) atau bersisik. Rambut dapat tumbuh kasar dan kemudian menjadi menipis. Kuku yang tumbuh mudah patah dengan pertumbuhan yang cepat dan akhirnya melambat. Pertumbuhan kuku yang cepat ini merupakan salah satu tanda bahwa pasien adalah penderita CRPS. Selain itu kelainan kulit yang juga sering dijumpai adalah ruam, ulkus dan pustul. Abnormalitas vasomotor seringkali memberikan perabaan dingin atau hangat pada kulit ekstremitas atau pasien merasakan kedinginan atau merasa hangat walaupun tidak terpapar dengan stimulus yang sesuai. Perubahan sudomotor akan terlihat sebagai banyaknya keringat dihasilkan pasien atau kulit seperti merinding (perubahan pilomotor). Suhu ruangan juga berpengaruh terhadap warna kulit (dan nyeri) sehingga kulit dapat terlihat putih pucat atau bahkan menjadi merah kebiruan.

Pembengkakan

Pembengkakan baik pitting dan non-pitting pada umumnya terlihat difus dan terlokalisir pada tempat nyeri atau tempat yang nyeri tekan.

Gangguan Pergerakan

Kesulitan dalam pergerakan lebih disebabkan karena rasa sakit apabila pasien mencoba menggerakkan ekstremitas yang terkena dan hal ini menunjukkan adanya proses hambatan terhadap kontraksi otot. Oleh karena itu pasien merasa sulit untuk mulai bergerak atau merasa kaku. Gangguan pergerakan ini tentunya membawa konsekwensi terjadi *disuse atrophy*. Baik tremor atau kejang involunter sering terjadi dan diperberat oleh stres emosional. Spastisitas otot yang tiba-tiba dan mengakibatkan terjadinya posisi menetap dari tangan atau kaki (dystonia) dapat mengakibatkan nyeri yang tidak tertahankan.

Gangguan Lain

Gejala lain yang dapat terjadi adalah penyebaran rasa nyeri. Maleki menyebutkan 3 tipe penyebaran nyeri tersebut, yaitu: 1. tipe kontinyu, dimana rasa nyeri merambat ke atas dari tempat nyeri. Misalnya nyeri dari jari tangan akan menjalar ke bahu sisi yang terkena; 2. tipe bayangan cermin, dimana nyeri menyebar pada sisi yang berlawanan dari ekstremitas; dan 3. tipe yang independen, dimana penyebaran nyeri terjadi sebarang tempat dan jauh dari tempat nyeri awal.

Pemeriksaan Penunjang

a. Radiologi
   Gambaran radiologik polos dapat terlihat berupa osteoporosis. Sidik tulang menunjukkan adanya peningkatan atau penurunan ambilan zat radioaktif a.l Technecium-99. Thermogram untuk memperlihatkan emisi panas yang keluar dari permukaan tubuh. Pola thermogram tetentu yaitu sirkumferensial lebih menunjukkan ke arah CRPS dibandingkan dermatomal.
b. Elektromiografi, *nerve conduction study*, CAT scan atau MRI umumnya berguna untuk menyingkirkan sebab lainnya.

Memperhatikan lamanya menderita CRPS ini, terdapat beberapa literatur yang menyebutkan bahwa sindroma ini dapat mengalami remisi dan kekambuhan dengan jeda waktu beberapa minggu, bulan atau tahun. Sedikit sekali kasus yang ringan akan mengalami remisi dalam beberapa minggu. Pada umumnya berlanjut dalam beberapa tahun dan sebagian kecil menjadi sindrom yang menetap selama-lamanya.

STADIUM KLINIS CRPS

Stadium klinis CRPS (stadium I – III) tidaklah mencerminkan perbedaan dalam penatalaksanaan. Pembagian stadium ini boleh jadi merupakan konsep usang, karena tidak semua manifestasi yang disebutkan pada setiap stadium itu terlihat dan bisa saja gejala pada stadium I dan II menghilang begitu pasien masuk pada stadium III. Umumnya stadium I dan II terjadi dalam waktu 1 tahun pertama.

Stadium I

Stadium ini ditandai oleh awitan nyeri yang hebat dan terbatas pada lokasi jejas. Kemudian diikuti oleh adanya hiperestesia yaitu meningkatnya sensitivitas kulit terhadap sentuhan atau tekanan yang ringan. Tampak pembengkakkan setempat dan kram otot. Keterbatasan gerak serta kekakuan sendi dapay menyusul kemudian. Pada awitan sindrom ini perubahan kulit dimulai dari rasa hangat, merah dan kering dan berubah menjadi kebiruan (sianotik), dingin serta meningkatnya keringat. Hiperhidrosis umumnya dapat terjadi pada stadium awal ini. Pada kasus ringan, keluhan di atas menetap beberapa minggu dan menghilang dengan sendirinya atau akibat pengobatan.

Stadium II

Rasa nyeri umumnya semakin berat dan menyeluruh dan juga pembengakan menjadi menyebar dengan tipe bengkak yang lunak (*pitting*) maupun keras (*non-pitting*).

Pada stadium ini terlihat perubahan pada kuku dan rambut. Rambut yang semula menjadi kasar lebat akan berubah menjadi jarang-jarang pertumbuhannya. Pertumbuhan kuku menjadi cepat kemudian melambat dan rapuh serta mudah pecah dan berlekuk. Osteoporosis dapat terlihat dini dan bahkan dapat begitu berat serta difus. Gangguan otot (*muscle wasting*) akan dimulai pada stadium ini.

Stadium III

Atrofi jaringan semakin nyata dan hebat serta bersifat *irreversible*. Sebagian pasien akan merasakan nyeri yang tidak respons terhadap obat serta mengenai seluruh tungkai. Hanya sebagian kecil pasien yang mengalami CRPS generalisata yaitu terkenanya semua bagian tubuh.

Pembagian stadium ini juga beragam, disamping stadium di atas ada yang membagi menjadi stadium inflamasi akut, stadium distrofi dan stadium atrofi.

DIAGNOSIS

Diagnosis CRPS seringkali sulit karena tidak semua gejala dapat terlihat pada waktu yang bersamaan. Kriteria diagnosis CRPS yang dikemukakan oleh Merskey H dan Bodguk N terlihat pada tabel 1 di bawah ini:

Diagnosis Banding CRPS

Tabel 2 di bawah ini adalah penyakit atau kondisi yang perlu diperhatikan sebagai diagnosis banding CRPS pada dewasa.

PENATALAKSANAAN

Belum terdapat satu modalitas pengobatan yang dapat mengatasi CRPS dengan baik, namun hal utama dalam mengeloala pasien CRPS adalah faktor edukasi. Sangat penting memberikan edukasi pada pasien seputar tujuan pengobatan, terapi fisik (tingkatkan kemampuan penggunaan anggota gerak secara normal), mengurangi rasa nyeri dan jelaskan kontribusi sarafsimpatetik terhadap kejadian nyeri.

Penggunaan anggota gerak secara normal merupakan hal yang akan dicapai sejak dini dimana berbagai modalitas baik obat, terapi fisik, dan sebagainya termasuk blok saraf simpatetik dapat diterapkan pada pasien CRPS.

Tabel 1.

CRPS-type I (Reflex Sympathetic Dystrophy)

1. Terdapatnya kejadian yang membahayakan atau menyebabkan imobilisasi.
2. Nyeri berkelanjutan, allodynia, atau hiperalgesia dimana nyeri tidak berkesesuaian dengan kejadian yang mengawalinya.
3. Bukti adanya edema (kapan saja dapat muncul), perubahan aliran darah kulit, abnormalitas aktivitas sudomotor (berkeringat) pada daerah yang terkena.
4. Diagnosis dianulir dengan dijumpainya kondisi yang dapat menjelaskan tingkat disabilitas maupun nyeri

Catatan: kriterai 2, 3 dan 4 diperlukan untuk diagnosis. Kriteria 1 belum tentu ditemukan.

CRPS-type II (Causalgia)

1. Nyeri berkelanjutan, allodynia, atau hiperalgesia setelah terjadinya jejas saraf, dan tidak dipentingkan apakah berkesesuaian dengan distribusi saraf yang terkena.
2. Bukti adanya edema (kapan saja dapat muncul), perubahan aliran darah kulit, abnormalitas aktivitas sudomotor (berkeringat) pada daerah yang terkena.
3. Diagnosis dianulir dengan dijumpainya kondisi yang dapat menjelaskan tingkat disabilitas maupun nyeri.

Catatan: ketiga kriteria harus terpenuhi

Tabel 2.

Muskuloskeletal	Bursitis, *myofascial pain syndrome*, rotator cuff tear, patologi lokal yang tidak terdiagnosis (fraktur atau sprain).
Neurologik	Sindroma pasca stroke, neuropati perifer, neuralgia postherpetika, radikulopati.
Infeksi	sellulitis, artritis infeksius.
Vaskular	Penyakit Raynauds, tromboangitis obliterans, trombosis, vasospasm traumatik.
Reumatik	Artritis reumatoid, SLE
Psikiatrik	Gangguan faktisius, reaksi konversi histerikal.

Diagram di bawah ini merupakan panduan yang diterapkan secepat mungkin agar terjadi proses rehabilitatif sebaik mungkin. Perlu diingat bahwa keterlambatan melakukan blok saraf simpatetik (bila telah diindikasikan) akan menyebabkan kegagalan respons terhadap tindakan tersebut.

Protokol pengobatan di atas dimaksudkan agar tercapai rehabilitasi secepat mungkin melalui pemberian terapi yang sederhana, aman serta *cost-effective*.

a. Edukasi dan Pengelolaan Faktor Psikososial
Pasien diharapkan dapat ikut berperan aktif dalam proses mengatasi rasa nyeri kronik yang dihadapinya serta mampu meningkatkan kemampuan untuk mengatasai rasa nyeri tersebut ataupun disabilitas (*coping mechanism*). Adakalanya tekhnik relaksasi atau *biofeedback*, hipnosis diri diperlukan bagi pasien tertentu. Keluarga pasien juga perlu dilibatkan agar tercapai proses perawatan yang lebih baik bagi anggota keluarganya yang menderita CRPS.

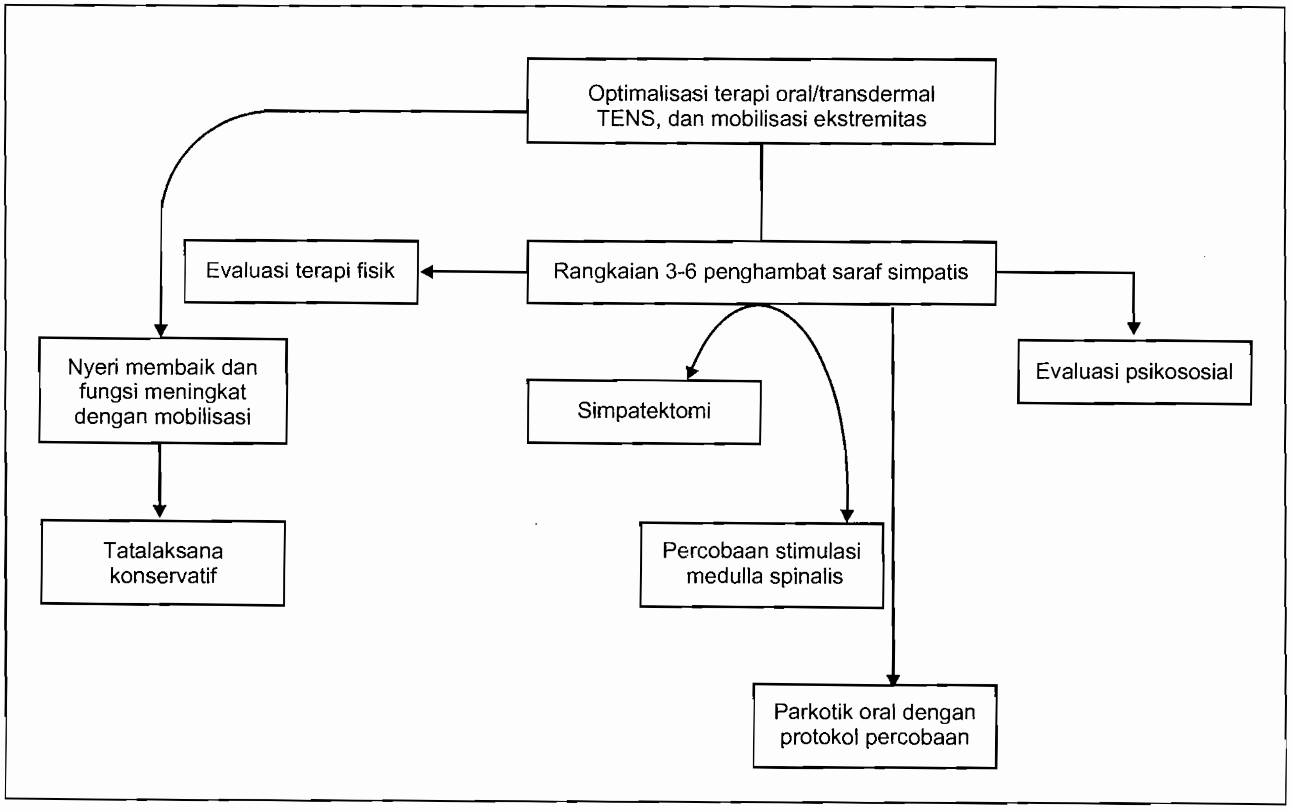
b. *Sequential Drug Trials*
Sulit menentukan obat mana yang akan memberikan respons baik pada setiap individu dengan CRPS. Oleh karenanya diperlukan percobaan pemberian obat-obatan. Obat yang diberikan umumnya bila terdapat satu atau lebih keadaan di bawah ini, yaitu:

- Nyeri konstan.
- Nyeri mengakibatkan gangguan tidur.
- Nyeri infamatorik atau disebabkan jejas jaringan.
- *Spontaneous jabs* (*paroxysmal dysesthesias* dan *lancinating pain*)
- Nyeri yang dipertahankan oleh proses simpatetik (SMP)
- Kram otot

Berbagai obat telah dicobakan untuk mengatasi CRPS dan dikelompokkan dalam beberapa kelompok sebagaimana terlihat pada tabel 3.

Pada prinsipnya obat-obat di atas dapat digunakan, namun panduan di bawah ini diharapkan dapat memberikan arah pengobatan awal yang lebih baik terhadap CRPS. Umumnya tipe nyerilah yang dipakai sebagai acuan untuk memulai memberikan obat tertentu sebagai awal penatalaksanaan CRPS.

1. Nyeri konstan berkaitan dengan proses inflamasi: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dapat diberikan.
2. Nyeri konstan Yng tidak berkaitan dengan proses inflamasi:
Berikan obat yang bekerja pada sistem saraf pusat melalui mekanisme yang atipikal seperti tramadol.


Optimalisasi terapi oral/transdermal TENS, dan mobilisasi ekstremitas
Evaluasi terapi fisik
Rangkaian 3-6 penghambat saraf simpatis
Nyeri membaik dan fungsi meningkat dengan mobilisasi
Simpatektomi
Evaluasi psikososial
Tatalaksana konservatif
Percobaan stimulasi medulla spinalis
Parkotik oral dengan protokol percobaan

Gambar 2. Protokol pengobatan CRPS

Tabel 3. Obat-obatan yang Umum Digunakan Dalam Penatalaksanaan CRPS

Kategori obat	Contoh obat
Analgetikum	NSAIDs, steroid dan tramadol
Antidepresan	*Amitriptyline, doxepin, nortriptyline, trazodone*
Antikonvulsan	*Carbamazepine, gabapentine, phenytoin*
Aniaritmia	*Mexiletine*
Kalsitonin	Injeksi kalsitonin
Opioid oral (kontroversial)	*Hydromorphone, morphine, oxycodone*
Sympathomimetics	*Clonidine patch, phentolamine IV, epidural blocks, guanethgidine, bretylium, calcium channel blockers, beta-blockers, alpha-blockers.*
Relaksan otot	*Clonazepam, baclofen*
Analgesik topikal	*Capsaicin cream, lidocain transdermal patches (5%).*

3. Nyeri konstan atau *spontaneous* (*paroxysmal*) *jabs* dan terdapat gangguan tidur.
   Gunakan nti-depresan seperti amitryptilin atau lidokain oral (masih tarafeksperimental)
4. Bila terdapat *spontaneous* (*paroxysmal*) *jabs*
   Antikonvulsan.
5. Nyeri yang luas, hebat dan refrakter terhada pengobatan yang cukup agresif.
   Opioid oral. Penggunaan opioid masih dalam perdebatan mengingat besarnya bahaya akibat pemakaian obat tersebut.

c. Terapi Fisik dan Okupasional

Pasien dimintakan untuk menggunakan ekstremitasnya yang terkena CRPS guna memenuhi aktivitas kesehariannya (*activities of the daily living*). Hidroterapi berguna pada keadaan nyeri myofascial atau spasme. Pijatan atau aplikasi panas dapat meringankan nyeri yang diakibatkan oleh kram otot. Latihan di kolam renang bermanfaat untuk meningkatkan mobilitas pasien. Dapat pula diajarkan kepada pasien bagaimana menggunakan alat TENS.

d. Blok Saraf Simpatetik

Blok saraf simpatetik ini diberikan apabila terdapat tiga alasan yang mendukungnya, yaitu: pertama, blok saraf dapat menghilangkan atau setidaknya menyebabkan remisi parsial; kedua, melalui blok saraf selektif dapat memberikan asupan diagnostik saraf mana yang berperan menimbulkan rasa nyeri tersebut; dan ketiga, respons yang diberikan pasien memiliki dampak terhadap informasi prognostik akan pengobatan yang memiliki potensi. Blok sarafsimpatetik bila berhasil akan menyebabkan perubahan rasa hangat pada ekstremitas tanpa meningkatkan rasa baal atau kelemahan. Blok saraf pada ekstremitas atas dikenal sebagai *stelate ganglia block* (SGB).

e. Simpatektomi

Bila terjadi pengurangan nyeri setelah blok saraf simpatetik, maka pasien tersebut dalam keadaan nyeri yang dipertahankan secara simpatetik (SMP) sebagaimana dijelaskan di atas. Bila tidak terdapat penurunan rasa nyeri yang bermakna maka pasien berada dalam kondisi nyeri yang *sympathetically independent* (SIP). Hanya pada pasin dengan SMP lah dianjurkan untuk dilakukannya simpatektomi. Sayangnya tindakan ini seringkali menimbulkan nyeri pasca tindakan.

f. Stimulasi korda spinalis

Aliran listrik dengan intensitas rendah dialirkan untuk merangsang serabut saraf tertentu sepanjang korda spinalis (kornu dorsalis) yang diyakini dapat menghentikan pesan nyeri yang sedang ditarsfer ke otak. Stimulasi ini akan menyebabkan perubahan ke arah parestesia dimana umumnya nyeri seperti ini masih dapat dinikmati.

KESIMPULAN

CRPS merupakan kelainan reumatologik yang sulit dikenali serta tidak memiliki alat diagnostik yang baik dalam penegakkan diagnosisnya. Mekanisme terjaganya rasa nyeri secara konstan masih belum jelas dan tidak dipahami dengan baik. Pengobatan yang ada hingga kini belum memuaskan dan hal ini terkait dengan patofiiologi CRSP yang juga tidak jelas. Baik analgetik, NSAIDs, antikonvulsan, rekasan otot, antiaritmik, blok saraf simpatetik, simpatektomi ataupun stimulasi korda spinalis dan terapi fisik dapat dipergunakan untuk mengatasi rasa nyeri, mengurangi disabilitas serta mobilitas pasien.

REFERENSI

1. Forouzanfar T, Koke AJ, van Kleef M, Weber WE. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome Type I. Eur J Pain. 2002;6:105-122
2. Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR . Complex Regional Pain Syndrome. Mayo Clin Proc. 2002;77:174-180
3. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex Regional Pain Syndrome: Are There Distinct Subtypes and Sequential Stages of the Syndrome?Pain. 2002;95:119-124
4. Baron R, Wasner G. Complex Regional Pain Syndromes. Curr Pain Headache Rep. 2001;5:114-123
5. Schwartzman RJ, Popescu A. Reflex Sympathetic Dystrophy. Curr Rheumatol Rep. 2002;4:165-169
6. Robin Luffy, MSN, RN, CPNP, Susan K. Grove, PhD, RN, CS, ANP, FNP. Examining the Validity, Reliability, and Preference of Three Pediatric Pain Measurement Tools in African-American Children. Pediatr Nurs 2003;29(1):54-59
7. Taylor LM. Complex regional pain syndrome: comparing adults and adolescents. Htp://www.medscape.com/vewarticle/430537. access february 1, 2004.

468

RHABDOMIOLISIS

RM Suryo Anggoro KW

Rhabdomiolisis adalah suatu sindroma yang ditandai dengan kerusakan sel otot skeletal/otot lurik dan lepasnya substansi intrasel ke cairan ekstrasel dan ke dalam sirkulasi. Sindroma ini dapat bermanifestasi sebagai kelainan laboratoris saja tanpa gejala sampai gagal ginjal akut, gangguan elektrolit berat, dan gagal multi organ yang potensial fatal. Rhabdomiolisis dapat timbul akibat penyakit lain, atau karena toksin dan obat-obatan. Rhabdomiolisis pertama dilaporkan di Jerman tahun 1881 tapi baru dideskripsikan dengan detail oleh Bywaters dan Beall pada perang dunia kedua.[1]

EPIDEMIOLOGI

Rhabdomiolisis dilaporkan terjadi sebanyak 26000 kasus per tahun di Amerika Serikat.[2,3] Rhabdomiolisis diduga berkontribusi terhadap 5-25% kasus gagal ginjal akut. Sekitar 10-50% kasus rhabdomiolisis mengalami gagal ginjal akut. Rhabdomiolisis terjadi pada 85% trauma multipel dan pasien dengan trauma multipel yang menjalani gagal ginjal akut memiliki mortalitas 20%.[4]

ETIOLOGI

Terdapat banyak penyebab rhabdomiolisis. Secara umum penyebab rhabdomiolisis dapat dibagi menjadi penyebab fisik dan nonfisik. Berbagai penyebab rhabdomiolisis dapat dilihat pada tabel 1. Penyebab terbanyak rhabdomiolisis di Amerika Serikat adalah latihan fisik, kokain, dan imobilisasi.[4] Trauma dan *crush injury* pada kecelakaan lalu lintas atau gedung runtuh juga merupakan penyebab yang cukup sering. Berbagai infeksi dan kelainan endokrin atau metabolik dapat menyebabkan rhabdomiolisis. Efek samping obat-obatan dapat juga menyebabkan rhabdomiolisis. Berbagai obat-obatan yang dapat menimbulkan rhabdomiolisis dapat dilihat pada tabel 2. Heroin dan kokain adalah obat rekreasional penyebab rhabdomiolisis yang tersering.[3] Pada banyak kasus etiologi rhabdomiolisis tidak dapat ditentukan dengan pasti. Beberapa kasus tersebut datang dengan myoglobinuria rekuren yang kemudian disebut sebagai *idiopathic paroxysmal myoglobinuria* (Penyakit Meyer-Betz).[1]

PATOFISIOLOGI

Pada keadaan normal, sarcolemma yaitu membran yang membungkus sel otot lurik memiliki berbagai pompa ion yang mengatur gradien elektrokimia. Konsentrasi natrium intrasel diatur oleh pompa Na/K-ATPase yang secara aktif memompa natrium dari dalam sel sehingga intrasel menjadi lebih negatif. Gradien tersebut akan mendorong natrium masuk ke sel dan melalui pompa Ca^{2+}-ATPase akan bertukar dengan kalsium yang dipompa keluar sel. Kedua pompa tersebut memerlukan ATP sebagai sumber energi.[1]

Meskipun penyebab rhabdomiolisis sangat bervariasi akan tetapi secara umum jalur patofisiologi utama yang menyebabkan rhabdomiolisis adalah destruksi sel otot yang menyebabkan lepasnya komponen intrasel otot ke sirkulasi. Deplesi ATP akan menyebabkan pompa ion tidak berfungsi sehinga terjadi akumulasi natrium dan kalsium di intrasel. Kalsium yang berlebihan ini akan mengaktifkan enzim proteolitik intrasel yang menghancurkan sel otot. Sel otot yang rusak melepaskan kalium, fosfat, aldolase, myoglobin, creatine kinase (CK), laktat dehidrogenase (LDH), berbagai protease dan asam urat ke sirkulasi. Myoglobin yang dilepas dalam jumlah besar akan melebihi kemampuan pengikatan oleh plasma dan akhirnya terfiltrasi di ginjal. Myoglobin dapat menyebabkan nefrotksisitas langsung dan menimbulkan obstruksi tubulus ginjal dan akhirnya terjadi gagal ginjal akut.[1]

Tabel 1. Penyebab Rhabdomiolisis

Penyebab Fisik

- Trauma dan kompresi
  - *Crush injury*
  - Trauma multipel
  - Penyiksaan/pemukulan
  - Pembedahan yang lama dan tanpa perubahan posisi
  - Imobilisasi lama
- Oklusi vaskular
  - Tromboemboli
  - Klem vaskuler pada pembedahan
- Keadaan syok
- Aktivitas otot berat
  - Overdosis amfetamin
  - Delirium
  - Epilepsi atau kejang
  - Latihan fisik terlalu berat (misal: lari jarak jauh)
  - Tetanus
- Cedera elektrik
  - Kardioversi
  - Sengatan listrik
  - Sambaran petir
- Suhu ekstrem
  - Hipo/hipertermia
  - *Frostbite*
  - *Malignant hyperthermia*
  - *Neuroleptic malignant syndrome*

Penyebab Nonfisik

- Gangguan metabolik
  - Defisiensi carnitine
  - Defisiensi creatinine palmitoyl transferase
  - Penyakit McArdle (defisiensi myofosforilase)
  - Defisiensi enzim mitokondria
  - Defisiensi fosfofruktokinase
- Toksin
  - Intoksikasi logam berat
  - Sengatan serangga/gigitan ular
- Obat-obatan
- Infeksi
  - Coxsackievirus
  - Malaria falciparum
  - Herpes virus
  - HIV
  - Legionella
  - Salmonella
  - Streptoccocus
  - Tularemia
- Gangguan elektrolit
  - Hipo/hipernatremia
  - Hipokalsemia
  - Hipokalemia
  - Hipofosfatemia
- Gangguan endokrin
  - Hipo/hiperaldosteronisme
  - Hipotiroid
  - Ketoasidosis
- Penyakit autoimun
  - Polimyositis
  - Dermatomyositis

Tabel 2. Obat-obatan yang Dilaporkan Menyebabkan Rhabdomiolisis

- Antidepresan dan antipsikotik
  - Amitriptilin
  - Amoxepin
  - Doxepin
  - Fluoxetine
  - Fluphenazine
  - Haloperidol
  - Lithium
  - Protriptyline
  - Phenelzine
  - Perphenazine
  - Promethazine
  - Chlorpromazine
  - Loxapine
  - Promazine
  - Trifluoperazine
  - Quetiapin
- Hipnotik sedatif
  - Diazepam
  - Nitrazepam
  - Flunitrazepam
  - Lorazepam
  - Triazolam
  - Barbiturat
  - Gluthetimide
- Hipolipidemik
  - Lovastatin
  - Simvastatin
  - Pravastatin
  - Bezafibrat
  - Clozafibrat
  - Clofibrat
  - Ciprofibrat
- Zat adiktif
  - Heroin
  - Kokain
  - Amfetamin
  - Metadon
  - LSD
  - Alkohol
- Antihistamin
  - Difenhidramin
  - Doxylamine
- Obat-obatan lain
  - Azatioprin
  - Amfoterisin B
  - Butirofenon
  - EACA
  - Halotan
  - Laksatif
  - Moxalactam
  - Oxprenolol
  - Parasetamol
  - Penicillamine
  - Pentamidine
  - Phencyclidine
  - Phenylpropanolamine
  - Quinidine
  - Salisilat
  - Strychnine
  - Succinylcholine
  - Teofilin
  - Terbutalin
  - Tiazid
  - Vasopresin

Berbagai penyebab fisik seperti suhu ekstrem, aktivitas fisik berat, kejang, trauma atau cedera elektrik menimbulkan kerusakan langsung pada sel otot. Aktivitas fisik berat juga menimbulkan deplesi ATP. Faktor risiko rhabdomiolisis karena aktivitas fisik berat adalah hipokalemia karena hipokalemia mengganggu vasodilatasi mikrovaskuler otot.[4] Keadaan iskemia seperti syok, tromboemboli atau klem vaskular juga menimbulkan iskemia pada otot. Imobilisasi lama dapat pula menyebabkan rhabdomiolisis melalui iskemia pada bagian otot yang tertekan dan material dari otot yang nekrosis tersebut terlepas ke sirkulasi. Pada infeksi, mekanisme terjadinya rhabdomiolisis adalah hipoksia jaringan akibat sepsis, hipoksia sistemik, asidosis, invasi bakterial langsung ke otot, aktivasi enzim lisosom, dan mekanisme yang melibatkan endotoksin. Berbagai gangguan elektrolit atau endokrin menyebabkan rhabdomiolisis melalui terganggunya permeabilitas sarcolemma. Berbagai sindrom genetik menyebabkan rhabdomiolisis melalui defisiensi enzim yang akhirnya menimbulkan deplesi ATP.[1,4] Obat golongan statin akan memblok produksi farnesyl pyrophosphate yang merupakan zat antara dalam sistesis koenzim Q10 (Co Q10) sementara Co Q10 berperan penting dalam produksi energi di mitokondria.[2] Selain itu penggunaan statin diduga mengganggu produksi kolesterol di membran sel yang akhirnya mengganggu permeabilitas sarcolemma.[5] Alkohol menimbulkan rhabdomiolisis melalui toksistas langsung pada sarcolemma dan mengganggu permeabilitas sarcolemma terhadap natrium.[4]

DIAGNOSIS

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis rhabdomiolisis sangat bervariasi dari asimptomatik sampai gagal multiorgan. Trias klasik rhabdomiolisis adalah nyeri dan kelemahan otot serta warna urin yang gelap.[4] Secara umum gejala rhabdomyolisis dapat dikelompokkan menjadi gejala otot, gejala sistemik, dan komplikasi. Gejala otot dapat berupa nyeri atau kelemahan otot yang dapat terjadi pada sekelompok otot atau menyeluruh. Otot yang paling sering terkena adalah otot betis dan pinggang. Dapat dijumpai pembengkakan, kram, kekakuan dan nyeri tekan pada otot serta lesi kulit atau indurasi yang menunjukkan adalanya nekrosis pada otot.[1] Gambaran klasik ini hanya ditemui pada sekitar 10% pasien dan lebih dari 50% pasien tidak mengalami nyeri atau kelemahan pada otot.[4] Seringkali gejala yang paling mencolok bagi pasien adalah urin yang berubah warna menjadi merah muda, seperti cola atau hitam. Manifestasi sistemik dari rhabdomiolisis adalah lemas, demam, takikardia, dan mual. Komplikasi rhabdomiolisis adalah gagal ginjal akut, aritmia, kejang, sampai gagal multi organ. Kejang atau penurunan kesadaran dapat terjadi akibat uremia atau gangguan elektrolit. Aritmia dan henti jantung dapat terjadi karena hiperkalemia. Fungsi liver dapat terganggu akibat protease otot yang menimbulkan hepatotoksisitas. Koagulasi intravaskuler diseminata beserta gagal ginjal akut adalah manifestasi komplikasi lambat pada rhabdomiolisis yang terjadi 12-72 jam dari onset.[4]

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Seringkali gejala klinik rhabdomiolisis tidak terlalu jelas sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium. Terdapat beberapa pemeriksaan laboratorium yang menunjang diagnosis rhabdomiolisis.

Kadar Creatine Kinase (CK) Serum

Pemeriksaan kadar CK adalah pemeriksaan yang paling sensitif untuk mendiagnosis rhabdomiolisis. Kadar CK akan mulai meningkat 2-12 jam setelah cedera otot kemudian mencapai kadar puncak pada hari 1-3 kemudian menurun pada hari 3-5.[1, 4] Peningkatan kadar CK dapat menjadi prediktor terjadinya gagal ginjal akut. Tidak ada batas yang secara universal diterima untuk mendiagnosis rhabdomiolisis. Beberapa penulis menyarankan peningkatan CK 5 kali lipat atau lebih dari kadar normal menunjukkan adanya rhabdomiolisis.[4] Meskipun demikian peningkatan CK 2-3 kali lipat kadar normal dengan konteks klinis yang mendukung dapat menjadi dasar kecurigaan awal adanya rhabdomiolisis.[2] Kadar CK yang persisten tinggi menunjukkan kerusakan otot terus terjadi atau terjadi *compartment syndrome*.[1] Isoenzim CK yang dominan meningkat pada rhabdomiolisis adalah CK-MM.

Kadar Myoglobin Urin atau Serum

Pemeriksaan kadar myoglobin serum atau urin dapat membantu mendiagnosis rhabdomiolisis teruatama pada fase awal cedera otot. Apabila terjadi cedera otot myoglobin akan diikat globulin namun apabila kadar myoglobin melebihi kemampuan pengikatan oleh globulin maka myoglobin akan diekskresikan di urin dan menimbulkan penampakan urin berwarna gelap. Myoglobin tidak akan meningkat tanpa terjadinya myolisis akan tetapi rhabdomiolisis dapat terjadi tanpa perubahan urin secara makroskopik. Diperlukan kadar myoglobin serum lebih dari 1,5 g/dL dan kadar myoglobin urin lebih dari 100 mg/dL untuk menimbulkan perubahan warna urin.[1] Kegunaan myoglobin dalam diagnosis rhabdomiolisis memiliki keterbatasan mengingat kadarnya yang meningkat sebelum CK meningkat dan waktu paruhnya yang singkat (2-3 jam) serta kadarnya menurun dengan cepat mencapai nilai normal dalam 6-8 jam.[4]

Pemeriksaan Enzim Otot Lain

Selain CK dan myoglobin beberapa enzim otot lain seperti aldolase, LDH, aminotransferase, dan karbonat-anhidrase III dapat meningkat. Kadar troponin T dan troponin I dapat pula meningkat.[4]

PEMERIKSAAN LABORATORIUM LAIN

Pemeriksaan urin perlu dilakukan pada rhabdomiolisis. Pada pemeriksaan urin dapat dijumpai urin berwarna gelap dan ditemukan protein, *pigmented brown granular cast*, epitel tubuler ginjal atau kristal asam urat.[4] Pemeriksaan benzidin test urin dapat menunjukkan +3 atau +4 akan tetapi pada pemeriksaan mikroskopik ditemukan hanya sedikit sel darah merah. Kadar natrium urin akan lebih dari 20 mEq/L dengan eksresi fraksional natrium >1%.[5]

Pemeriksan laboratorium lain yang perlu diperiksa pada rhabdomiolisis terutama adalah untuk mencari komplikasi yaitu pemeriksaan fungsi ginjal, elektrolit, parameter koagulasi, asam urat, analisa gas darah dan pemeriksaan fungsi hati. Kadar kreatinin pada rhabdomiolisis akan meningkat karena kerusakan otot dan karena gagal ginjal akut sehingga rasio ureum:kreatinin akan menurun. Kadar BUN:kreatini yang normalnya 10:1 dapat menjadi 6:1 atau kurang. Kelainan elektrolit khas yang dijumpai adalah hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia.[1] Kadar asam urat akan meningkat. Pada analisa gas darah dapat dijumpai asidosis metabolik akibat meningkatnya asam urat akibat destruksi sel, asam laktat akibat iskeia, dan akibat gagal ginjal. Dapat pula dijumpai gambaran koagulasi intravaskuler diseminata yaitu trombositopenia, hipofibrinogenemia, dan D-dimer yang meningkat. Gangguan fungsi hati ditemukan pada 25% pasien dengan rhabdomiolisis.[1]

Pemeriksaan laboratorium lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan endokrinologi dan toksikologi untuk mencari penyebab rhabdomiolisis.

PEMERIKSAAN PENUNJANG LAIN

Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan pada rhabdomiolisis adalah elektrokardiogram (EKG), pemeriksaan radiologi, dan biopsi otot. Pemeriksaan elektrokardiogram perlu dilakukan apabila terjadi gangguan elektrolit seperti hiperkalemia dan hipokalsemia karena dapat terjadi aritmia. Pemeriksaan radiologi seperti *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat dilakukan untuk melihat lokasi dari otot yang mengalami kerusakan.[1] Biopsi otot dapat mengkonfirmasi diagnosis rabdomiolisis meskipun jarang dilakukan. Gambaran patologi yang ditemukan adalah hilangnya inti sel dan *muscular stria* otot lurik.[1]

TATALAKSANA

Prinsip tatalaksana rhabdomiolisis adalah stabilisasi dan resusitasi awal, eliminasi penyebab, dan pencegahan komplikasi.

Resusistasi awal memegang peran penting untuk mencegah komplikasi. Pemberian resusitasi cairan tidak boleh ditunda dan pada kasus trauma harus dilakukan di lokasi kejadian sebelum pasien ditranspor. Pada pasien harus dipasang akses vena ukuran besar dan diberikan cairan normosaline 10-15 mL/kgBB/jam sampai 1,5 L/jam untuk mempertahankan produksi urin 200-300 mL/jam atau 2 mL/kgBB/jam. Beberapa kepustakaan menganjurkan cairan yang mengandung laktat dan kalium harus dihindari dalam resusitasi. Meskipun demikian satu studi menunjukkan ringer laktat lebih baik dibandingkan normosaline pada rhabdomiolisis akibat intoksikasi doxylamine.[6] Resusitasi cairan dilanjutkan sampai kadar CK 1000 U/L. Pemantauan urin dilakukan secara ketat dan sebaiknya pasien dipasang kateter urin. Pasien dengan komorbid penyakit jantung, gangguan ginjal sebelumnya atau usia tua memerlukan pemantauan hemodinamik intensif.

Manitol dapat diberikan apabila pasien sudah terhidrasi dan tidak ada oliguria. Beberapa studi menunjukkan efek positif manitol karena meningkatkan volume intravaskuler, meningkatkan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus, menarik cairan edema dari otot yang rusak, mencegah deposisi pigmen dan berperan sebagai *free-redical scavenger*. Manitol 20% diberikan dengan dosis 0,5 g/kgBB selama 15 menit dan dilanjutkan 0,1 g/kgBB/jam dengan total 120 g/hari. Manitol digunakan untuk memantau diuresis dan harus distop bila pasien kemudian mengalami oliguria.

Alkalinisasi urin berguna untuk mencegah kerusakan ginjal pada rhabdomiolisis. Keasaman urin harus dicegah dan pH urin dijaga agar mencapai 6,5 atau lebih. Alkalinisasi urin dilakukan dengan memberikan natrium bikarbonat 44 mEq pada 1 L *half-saline* atau 88-132 mEq dalam 1 L dextrosa 5% kemudian diinfus dengan kecepatan 100 mL/jam. Selama pemberian alkalinisasi urin perlu dilakukan pemantauan pH urin, pH darah, dan elektrolit darah.[1]

Pemberian manitol dan alkalinisasi urin merupakan tatalaksana tradisional yang dianjurkan di beberapa kepustakaan mengenai rhabdomiolisis. Akan tetapi bukti ilmiah yang mendukung pemberian manitol dan bikarbonat sebetulnya tidak banyak sehingga satu kepustakaan menganjurkan untuk memberikan manitol dan bikarbonat hanya pada pasien yang tidak memberikan respons diuresis yang adekuat meskipun telah diberikan resusitasi cairan.[1, 4]

Gangguan elektrolit pada rhabdomyolysis harus ditatalaksana dengan agresif. Hiperkalemia dapat menimbulkan aritmia sehingga pemberian insulin, kalsium dan bila perlu dialisis dilakukan untuk mengatasi hiperkalemia. Pada kadar CK lebih dari 60000 U/L kadar kalium harus dipantau setiap 4 jam.[7] Bila kadar kalium lebih dari 6 mEq/L perlu dilakukan pemantauan intesif pada pasien.[7] Pemberian insulin, bikarbonat atau beta agonis dapat menurunkan kalium 10-30 menit setelah koreksi dan efeknya bertahan 2-6 jam.[7] Beta agonis seperti salbutamol diberikan sebanyak 10-20 mg dalam 4 cc normosaline dan diinhalasi selama 10 menit.[7] Hipokalsemia pada umumnya tidak diterapi kecuali menimbulkan gejala atau bila terjadi hiperkalemia.[7] Hiperfosfatemia perlu diterapi dengan pengikat fosfat oral bila kadar fosfat lebih dari 7 mg/dL. Pada akhir perjalanan penyakit rhabdomiolisis dapat dijumpai hipofosfatemia. Pada kondisi tersebut hipofosfatemia perlu diterapi bila kadar fosfat kurang dari 1 mg/dL.[1]

Dialisis dapat memperbaiki morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan rhabdomiolisis yang mengalami komplikasi gagal ginjal akut. Dialisis dilakukan pada pasien rhabdomiolisis yang mengalami asidosis persisten atau oliguria serta hiperkalemia. Dialisis peritoneal kurang adekuat untuk mengatasi gagal ginjal akut pada rhabdomyolisis akan tetapi dapat berguna sebagai tatalaksana sementara.[4] Salah satu hal unik dari rhabdomiolisis adalah pada masa pemulihan gagal ginjal akut dapat timbul hiperkalsemia pada 20-30% pasien sehingga pemberian suplementasi kalsium pada masa tersebut harus berhati-hati.

PROGNOSIS

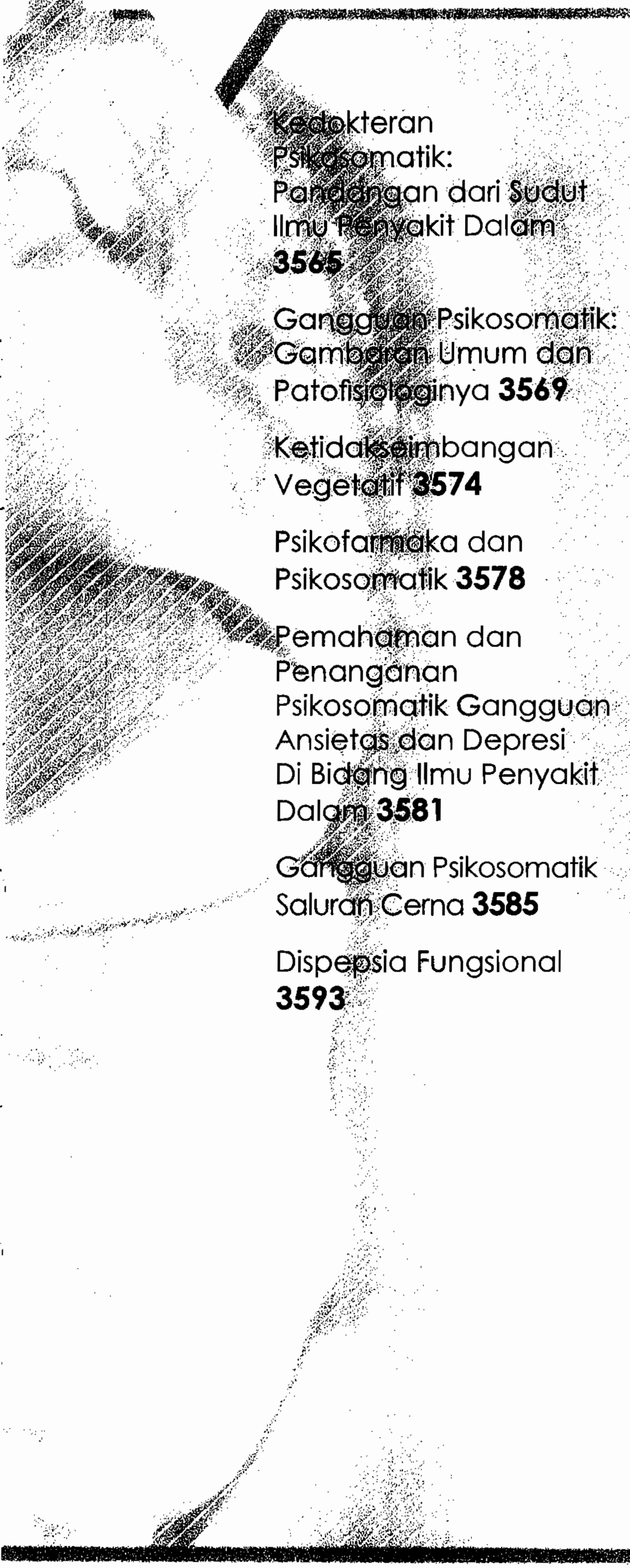
Prognosis pasien dengan rhabdomiolisis bergantung pada penyebab dan ada tidaknya komorbid. Dengan tatalaksana awal yang agresif dan segera, prognosis pasien rhabdomyolisis cukup baik. Prognosis perbaikan fungsi ginjal pada gagal ginjal akut akibat rhabdomiolisis juga secara umum baik dengan kesintasan mencapai 78%.[5]

REFERENSI

1. Khan FY. Rhabdomyolysis: A review of the literature. *Neth J Med.* 2009; 67(9): p. 272-83.
2. Walter LA,Catenacci MH. Rhabdomyolysis. *Hosp Physician.* 2008; January p. 25-31.
3. O'Connor FG,Deuster PA. *Rhabdomyolysis,* in: *Cecil medicine.* Goldman L and Ausiello D, Editors: Philadelphia;2008.
4. Huerta-Alardín AL, Varon J,Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005; 9(2).
5. Efstratiadis G, Voulgaridou A, Nikiforou D, Kyventidis A, Kourkouni E,Vergoulas G. Rhabdomyolysis updated. *Hippokratia.* 2007; 11(3): p. 129-37.
6. Cho YS, Lim H,Kim SH. Comparison of lactated ringer>s solution and 0,9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J.* 2007; 24(4): p. 276-80.
7. Bosch X, Poch E,Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med 2009.* 2009; 361: p. 62-72.

BAB 39

PSIKOSOMATIK



Kedokteran Psikosomatik: Pandangan dari Sudut Ilmu Penyakit Dalam **3565**

Gangguan Psikosomatik: Gambaran Umum dan Patofisiologinya **3569**

Ketidakseimbangan Vegetatif **3574**

Psikofarmaka dan Psikosomatik **3578**

Pemahaman dan Penanganan Psikosomatik Gangguan Ansietas dan Depresi Di Bidang Ilmu Penyakit Dalam **3581**

Gangguan Psikosomatik Saluran Cerna **3585**

Dispepsia Fungsional **3593**

Sindrom Kolon Iritabel **3595**

Aspek Psikosomatik Hipertensi **3599**

Gangguan Jantung Fungsional **3602**

Aspek Psikosomatik pada Gangguan Irama Jantung **3607**

Sindrom Hiperventilasi **3610**

Aspek Psikosomatik pada Asma Bronkial **3613**

Gangguan Psikosomatik pada Penyakit Reumatik Dan Sistem Muskuloskletal **3616**

Fibromialgia **3620**

Nyeri Psikogenik **3623**

Sindrom Lelah Kronik **3628**

Migren dan Sakit Kepala **3632**

Psikosomatik pada Kelainan Tiroid **3636**

Aspek Psikosomatik Pasien Diabetes Melitus **3639**

Gangguan Psikosomatik Obesitas **3643**

Gangguan Makan Pasien Psiko-Somatik **3647**

Gangguan Seksual Psikosomatik **3651**

Gangguan Tidur Pasien Psikosomatik **3657**

Gangguan Psikosomatik Saluran Kemih **3660**

Aspek Psikososial AIDS **3662**

Masalah Psikosomatik Pasien Kanker **3664**

469

KEDOKTERAN PSIKOSOMATIK: PANDANGAN DARI SUDUT ILMU PENYAKIT DALAM

S.Budihalim, E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Klinik penyakit dalam sering dikunjungi pasien dengan bermacam-macam keluhan, yang secara kuantitas maupun kualitas tidak sebanding dengan apa yang didapatkan secara klinis. Pasien-pasien tersebut "mengembara" dari satu dokter ke dokter lain, baik dokter umum maupun dokter spesialis bahkan ke paranormal, tetapi tetap tidak sembuh, masih sakit. Pasien menolak, bila dikatakan tidak sakit atau sakit pikiran. Penyakit apa yang ada pada pasien ini? Ke mana mereka harus berobat ?

Untuk menolong pasien-pasien ini, sekitar tahun 1960-an didirikan Bagian Psikosomatik di FKUI/RSCM oleh almarhum Prof Aulia, yang kini menjadi Divisi Psikosomatik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM.

Rintangan saat itu adalah kurang adanya saling penghargaan dan kerja sama yang erat antara ilmu kedokteran somatis, ilmu psikologi dan psikiatri. Resintesi dan analisis ilmu-ilmu tersebut mutlak perlu dalam ilmu kedokteran psikosomatik. Karena itu ilmu kedokteran yang baik, adalah ilmu kedokteran psikosomatik.

Pada saat itu definisi yang paling tepat adalah definisi Wittkower; yaitu "usaha untuk mempelajari interrelasi aspek-aspek psikologis dan aspek-aspek fisis semua faal jasmani/badan dalam keadan normal maupun abnormal". Ini merupakan pengertian psikosomatik seluas-luasnya. Makna, psikosomatik yang diartikan sebagai mengutarakan cara pendekatan tertentu sudah dikenal sejak awal orang mengobati penyakit. Jadi bukan penemuan baru, tetapi suatu cara pendekatan, berdasarkan asas-asas kuno, antara jiwa dan raga ada pengaruh dan hubungan timbal-balik. Dwi tunggal tak dapat dipisah-pisahkan.

Ilmu ini mencoba mempelajari, menemukan interrelasi dan interaksi antara fenomena kehidupan psikis (jiwa) dan somatik (raga/badan) dalam keadaan sehat, ataupun sakit. Dengan cara ini kita mencoba mengintegrasikan aspek-aspek lain kehidupan manusia yang bukan aspek somatik saja ke dalam ilmu kedokteran.

Pendekatan psikosomatik memang diperlukan. Pendekatan hanya dari somatik, secara teknis, mekanis, biokemis, fisiologis, tidak dapat menolong dengan sempurna dan memuaskan, terutama untuk penyakit-penyakit fungsional. Perlu pengertian adanya interrelasi antara segi psikis dan segi somatis.

PERKEMBANGAN ILMU KEDOKTERAN PSIKOSOMATIK

Kurang lebih 400 tahun S.M. ahli filsafat Hipocrates sudah mengutarakan pentingnya peran faktor psikis pada penyakit. Paracelsus ahli kimia menyatakan bahwa kekuatan batin mempunyai pengaruh terhadap kesehatan seseorang (abad pertengahan).

Masa Surut dimulai saat seorang ahli patologi anatomi Virchow (1821-1902), mengemukakan dogma: dari sel yang sakit, *Omnis cellula et cellula* sel sakit, organ sakit, orangnya sakit. Patologi selular, yaitu bahwa penyakit timbul dari satu sel yang sakit, menjadi dasar ilmu kedokteran waktu itu. Cara-cara berpikir dipengaruhi alam fisika, pengetahuan alam, cara mendekatinya, teknis, mekanis, dan somatis saja. Orang dianggap mesin dan dokter sebagai insinyur.

Sigmund Freud (1859-1939) dkk, kembali pada pandangan lama, mempelajari histeria dan mengemukakan bahwa kalainan somatis dapat disebabkan oleh kelainan psikis. Transformasi psikis-fisik dinamakan konversi histeri.

Penelitian lain yaitu Pavlov terkenal dengan percobaan anjing, *conditioned reflex*. Canon, pada binatang, mendapatkan adanya perubahan-perubahan mukosa lambung dalam macam-macam emosi. S.Wolf, HG Wolff mempelajari reaksi psikosomatik dari sudut fisiologinya. Selye termasyhur dengan stres dan adaptasi sindromnya. Frans Alexander, Dunbar (dari Amerika), Weisacker, R. Sieback, A. Jore (internis-internis dari Jerman) semua meyakinkan ilmu kedokteran, bahwa patologi suatu penyakit tidak hanya dari sel atau jaringan saja, tetapi pada organisme yang hidup, yang juga mempunyai jiwa. Kehidupam tersebut berhubungan lagi dengan lingkungannya masing-masing.

Kimbal mempelajari kehidupan tersebut dari 3 lapangan; somatis, psikis dan sosio-kultural (lingkungan). Masing-masing lapangan ada hukum, tata cara, asas masing-masing yang dalam keadaan normal, sehat, selalu dalam keadaan seimbang. Jadi tiap penyakit harus ditinjau dari ke-3 lapangan tersebut. Konsep ini dinamakan multikausal, ilmu kedokteran integral atau pendekatan holistik.

PERKEMBANGAN KONSEP KEDOKTERAN PSIKOSMATIK

Penyakit pada DSM I tahun 1952 dikelompokkan sebagai (*psychosomatic disorders*), Sebenarnya merupakan istilah lama yang berarti segolongan penyakit dengan gejala penyakit fisis/organik semata-mata. Sebetulnya ada hubungan erat antara peristiwa-peristiwa psikososial tertentu dengan timbulnya gejala-gejala tersebut. Masa ini pula timbul teori spesifisitas dari Alexander yakni: Kepribadian yang spesifik, mengakibatkan konflik yang spesifik, baik disadari atau tidak, menghasilkan gangguan psikosomatik yang spesifik pula.

Pada DSM II tahun 1968 dipergunakan nama *psychophysiological autonomic and viseral disorders*. Dengan banyak perdebatan istilah ini pun dihapus dan diganti dengan seperti yang tertera pada DSM III 1980 dan DSM III R 1987, *psychological factors affectinglogical factors affecting physical condition* atau faktor-faktor psikologis yang mempengaruhi kondisi fisis. Dengan nama baru ini dikembalikan penekanan pada penyatuan *mind-body*.

Modifikasi klinis dan *WHO* revisi ke-9 dari *International Classification of Disease (ICD-9-CM)* membagi penyakit Psikosomatik ini dalam 2 tipe, tergantung ada tidaknya kerusakan jaringan: 1). Faktor-faktor psikologis yang mempengaruhi malfungsi fisiologis, yang tanpa adanya kerusakan jaringan, biasanya disebabkan ketidakseimbangan susunan saraf outonom; 2). Faktor-faktor psikologis yang mempengaruhi kondisi (penyakit) fisis, yakni adanya kerusakan-kerusakan jaringan.

Dengan terbitnya DSM III ini penyakit psikosomatik tidak terikat lagi pada salah satu bagian apapun yang ada pada ilmu kedokteran. Jadi penyakit psikosomatik tersebut dapat berhubungan dengan semua cabang ilmu kedokteran, misalnya ilmu penyakit dalam, ilmu penyakit kandungan, ortopedi, ilmu penyakit kulit, pediatri, urologi dan lain-lain.

Untuk itu pulalah dipergunakan *multiaxial evaluation system* pada penyakit psikosomatik. Dikenal 5 aksis yang ada:

Aksis 1. Faktor-faktor psikologis yang mempengaruhi malfungsi atau kondisi fisis, sindrom klinis.
Aksis 2. Gangguan (kepribadian) *personality* dan derajat beratnya gangguan tersebut.
Aksis 3. Gangguan penyakit fisik.
Aksis 4. Stresor psikosoial dan derajat beratnya.
Aksis 5. Sosio-kultural, kemampuan fungsi adaptasi yang tertinggi, didapatkan dalam satu tahun terakhir.

Dengan mempergunakan evaluasi multiaksisl ini pada setiap pasien psikosomatik, dapat dipandang secara luas dari berbagai aspek, yaitu aspek psikologis, sosial, fisik dan juga beratnya faktor stresor dan derajat fungsi adaptasinya.

Consultasion-Liasion Psychiatry (C-L Psikiatri), subspesialis dari psikiatri yang bekerja dalam bidang praktek klinik dengan cara konsultasi, dengan memakai konsep-konsep dan pengetahuan kedokteran psikosomatik, merangkum data yang didapat dari penyelidikan psikosomatik dengan memasukkan aspek perilaku. Dengan demikian C-L Psikiatri dengan kedokteran psikosomatik saling berhubungan secara timbal balik dengan baik sekali.

PATOFISIOLOGI PENYAKIT PSIKOSOMATIK

Proses emosi terdapat di otak disalurkan melalui susunan saraf autonom vegetatif ke alat-alat viseral yang banyak dipersarafi oleh saraf autonom vegetatif tersebut. Oleh karena itu keluhan-keluhan tersebut banyak terdapat di bidang ilmu penyakit dalam, misalnya bidang kardiovaskular, traktus digestivus, respiratorius, sistem endokrin, traktus urogenital. Keadaan yang mula-mula dinamakan ketidakseimbangan vegetatif. Atas dasar ini pula banyak pasien seperti ini, datang berobat pada dokter ahli penyakit dalam. Jarang mereka sadari, perasaan emosi itulah yang sebetulnya menjadi sumber penyebab keluhan-keluhan mereka.

Karena penyakit psikosomatik ada dalam *borderline cases* antara ilmu penyakit dalam dan psikologi/psikiatri maka sebagai non psikiater kita mencoba membatasi diri hanya pada *minor cases* saja. Karena itu perlu ada batasan-batasan dalam bidang ilmu penyakit dalam dengan membuat kriteria-kriteria klinis penyakit psikosomatik.

KRITERIA KLINIS PENYAKIT PSIKOSOMATIK

Kriteria yang Biasanya Tidak Ada (Kriteria Negatif)

- Tidak didapatkan kelainan-kelainan organik pada pemeriksaan yang teliti sekalipun, walaupun mempergunakan alat-alat canggih. Bila ada kelainan organik belum tentu bukan penyakit psikosomatik, sebab:
  - Bila penyakit psikosomatik tidak diobati, dalam jangka waktu yang cukup lama, dapat menimbulkan kelainan-kelainan organik pada alat-alat yang dikeluhkannya.
  - Secara kebetulan ada kelainan organik, tetapi kelainan ini tidak dapat menerangkan keluhan yang ada pada pasien tersebut. Yang dinamakan koinsidensi.
  - Sebelum timbulnya gejala-gejala psikosomatik, telah ada lebih dahulu kelainan organiknya, tetapi tidak disadari oleh pasien sendiri. Baru menjadi sadar, setelah disadarkan oleh orang lain atau kadang-kadang oleh dokter yang mengobatinya. Hal ini membuatnya jadi takut, khawatir dan gelisah, yang dinamakan iatrogen.
- Tidak didapatkan kelainan psikiatri. Tidak ada gejala-gejala psikotik: tidak ada disintegrasi kepribadian. Tidak ada distorsi realitas. Masih mengakui bahwa ia sakit, masih mau aktif berobat. Sebagai non psikiater kita harus membatasi diri pada soal-soal yang nonpsikotik ini.

Kriteria yang Biasanya Ada (Kriteria Positif)

- Keluhan-keluhan pasien ada hubungannya dengan emosi tertentu.
- Keluhan-keluhan tersebut berganti-ganti dari satu sistem ke kelainan sistem lain. Dinamakan *shifting phenomen* atau alternasi.
- Adanya imbalans vegetatif (ketidakseimbangan susunan saraf autonom)
- Penuh dengan stres sepanjang kehidupan, (*stresful live situation*), yang menjadi sebab konflik mentalnya.
- Adanya perasaan yang negatif yang menjadi titik tolak keluhan-keluhannya.
- Adanya faktor pencetus (faktor presipitasi), proksimal dari keluhan-keluhannya.
- Adanya faktor predisposisi, dicari dari anamnesis longitudinal. Yang membuat pasien rentan terhadap faktor presipitasi itu. Faktor predisposisi dapat berupa faktor fisik/somatis, biologis, stigmata neurotik, dapat pula faktor psikis dan sosio-kultural.

Kriteria-kriteria ini tidak perlu semuanya ada, tetapi bila ada salah satu atau lebih, presumtif, indikatif untuk penyakit psikosomatik.

PENANGGULANGAN PENYAKIT PSIKOSOMATIK

Perlu disadari secara mendalam orientasi dasar mengenai *Eclectic-Holistic Medical Model*. Adanya interaksi secara terus-menerus dari 4 demensi yang berpengaruh terhadap perilaku manusia, yakni:

I Dimensi bio-organik
II Dimensi psiko-edukatif
II Dimensi sosio-kultural
IV Dimensi spirutual

Kejadian-kejadian di lapangan yang satu memberi reaksi ke dalam lapangan yang lain dan di antara ke-4 lapangan ini ada pengaruh timbal balik satu dengan lainnya, yang berlangsung terus-menerus. Kepada ke-4 lapangan inilah harus ditujukan pengobatan tersebut.

Dimensi Bio-organik

- Pemeriksaan fisis, secara lengkap, teliti, dapat mengurangi atau menghilangkan bahwa ia tidak sakit yang berat atau tak dapat diobati.
- Mengobati kelainan-kelainan fisik atau cacat bawaan dengan bedah plastik, kosmetik, dapat menghilangkan rasa rendah diri lain-lain.
- Dengan obat-obatan:
  - Simtomatis, sesuai dengan keluhan-keluhan dan ketidakseimbangan vegetatifnya.
  - Sesuai dengan penyakit-penyakit yang diderita, secara medis internis. Misalnya: ulkus peptikum, asma bronkial, angina pektoris.
  - Obat-obatan yang sesuai dengan emosi yang diderita oleh pasien, seperti tranquilizer, ansiolitik, anti depresi dan lain-lain.
  - Terapi neural dengan impletol (*procaine coffeine complex*).
- *Healty habits*: mengajarkan kebiasaan-kebiasaan hidup yang sehat, seperti kerja, istirahat, tidur, makan, hobi.

Dimensi Psiko-edukatif

Sebagai dokter yang bukan psikiater, hanya berorientasi superfsial dan psikoterapi suportif saja. Ini harus dapat dilakukan oleh semua dokter spesialis, dokter umum, dokter keluarga, dengan menggunakan inteligensi, rasio, *common sense* dan kemauan berusaha (*voluntary effort*) dari pihak pasien sendiri. Antara lain dapat dilakukan:

Hubungan Dokter-Pasien. Menciptakan *therapeutic relationship* antara dokter dengan pasien, sehingga timbul suasana kepercayaan dari pasien pada dokter tersebut. (*confidence and trust*).

Ventilasi. Memberi kesempatan mengutarakan konfliknya, mengeluarkan isi hatinya, seperti dosa, kesusahan, kemalangan, sambil mendengarkan dengan sungguh-sungguh. Dengan demikian dapat merasa lebih puas, lega dan mengurangi ketegangannya.

Reedukasi. Dengan menggunakan inteligensi, rasio, *common sence* dari pasien, memberi keyakinan, pengertian (*insight*), sebab-sebab penyakitnya, sambil memperbaiki, mengubah pendapat-pendapatnya yang salah, atau kurang pada tempatnya, menormalkan, memantapkan faset-faset tertentu kepribadiannya.

Dimensi Sosio-Kultural

- Memperbaiki kondisi sosial-ekonomi. Kesukaran rumah tangga, ekonomi, perkawinan, pekerjaan. Menolong memberi jalam keluar, saran-saran, pandangan-pandangan, sesuai keadaan, kemungkinan, kemampuan yang ada pada pasien.
- Kapasitas adaptasi (*adaptive capacity*)
- Maningkatkan kemampuan penyesuaian diri pasien terhadap lingkungannya atau keluarganya.
- Manipulasi lingkungan (*environmental manipulation*). Lingkungan dan orang-orang yang bergaul dengan pasien yang sering justru membutuhkan psikoterapi demi kepentingan pasien tersebut yang sakit.

Dimensi Spiritual

Melihat persoalan-persoalan, konflik-konflik batinnya dari sudut agama, dengan memasukkan, mengamalkan ajaran-ajaran agama dalam penyelesaiannya.

REFERENSI

Alverez W. Practical leads to puzzling diagnosis. Philadelphia, Motreal: JB Lippincot Coy; 1958.

Boyd W. Textbook of Pathology. London: Henry Kimpton; 1965.

Budihalim S. Psikosomatik. In: Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1990.Prajitno S. Kumpulan ceramah KOPAPDI I, Jakarta, 1971

Jores A. Advances in psychosomatic medicine, New York, Robert Brunner Inc. 1969.

Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.

Lipowski ZJ, Lipsitt DR, Whybrow PC. Psychosomatic Medicine. New York; Oxford University Press;1977.

Pedoman penggolongan dan diagnosis gangguan jiwa di Indonesia. Ed. II. 1983. Revisi, Cetakan Pertama 1985. Direktorat Kesehatan Jiwa. Dep Kes RI.

Setyonegoro K. Psychosomatic disorder. Temu ilmiah tentang psikosomatik. FK Unair. RSUD Dr. Sutomo, Surabaya, Maret 1991.

Sukatman D. Kumpulan kuliah-kuliah psikosomatik untuk PPDS. 1989.

Tsutsui S. What are psychosomatic disorders? Consept and diagnosis. Asian Med J. 1990;33.

470

GANGGUAN PSIKOSOMATIK: GAMBARAN UMUM DAN PATOFISIOLOGINYA

E. Mudjaddid, Hamzah Shatri

PENDAHULUAN

Hubungan antara psikis dan somatik telah menjadi perhatian para ahli dan para peneliti sejak dahulu. Aspek psikis dan soma saling terkait secara erat dan tidak bisa dipisahkan antara satu dengan lainnya. Kedua aspek saling mempengaruhi yang selanjutnya tercermin dengan jelas dalam ilmu kedokteran psikosomatik.

Di masa prasejarah masyarakat percaya bahwa penyakit disebabkan oleh kekuatan roh jahat. Oleh karena itu pengobatannya harus dilakukan dengan mantera-mantera dan trepanasi. Di masa peradaban kuno kemudian dipercaya bahwa pikiran memiliki kekuatan besar untuk mempengaruhi badan, sehingga gangguan pada badan tidak bisa disembuhkan tanpa mengobati kepalanya (pikiran terdapat pada otak di kepala).

Pada abad pertengahan, mistik dan agama sangat mempengaruhi ilmu kedokteran secara dominan dan semakin meyakinkan para ahli pada zaman itu bahwa penyakit fisis dapat disembuhkan oleh kekuatan rohani. Pengetahuan tentang hubungan antara psikis dan somatik terus berkembang sampai akhir abad kedua puluh ini, baik melalui pendekatan psikoanalisis maupun bukti-bukti yang didapat dengan hasil penelitian modern dalam bidang biokimia. Dengan cara ini diagnostik dapat ditegakkan melalui mekanisme neuro-humoral dan hormonal yang dapat menerangkan kondisi-kondisi fisis yang disebabkan oleh faktor psikososial dan juga gejala-gejala psikis yang disebabkan oleh penyakit fisis.

DASAR PENGERTIAN KEDOKTERAN PSIKO-SOMATIK

Ilmu kedokteran psikosomatik memiliki dimensi pengertian yang sangat luas, sejalan dengan konsep jiwa dan badan yang tak dapat dipisahkan antara satu dengan yang lain. Misi yang diemban oleh ilmu ini antara lain mendorong dan menggali secara luas dan ilmiah hubungan antara faktor-faktor biologis, psikologis, sosial, dan perilaku manusia baik yang sehat maupun dalam keadaan sakit, dan mengintegrasikan bidang-bidang tersebut dalam memberikan edukasi dan tatalaksana gangguan psikosomatik.

Dalam perkembangannya tidak hanya aspek psikis dan somatik saja yang menjadi titik perhatian, tetapi juga aspek spiritual (agama) dan lingkungan merupakan faktor yang harus diperhatikan untuk mencapai keadaan kesehatan yang optimal. Hal ini sesuai dengan definisi WHO tahun 1994 tentang pengertian sehat yang meliputi kesehatan fisis, psikologis, sosial dan spiritual. Jadi mempunyai 4 dimensi yaitu bio-psiko-sosio-spiritual.

Dalam pengertian kedokteran psikosomatik secara luas, aspek bio-psiko-sosio-spiritual tersebut sangat perlu dipahami untuk melakukan pendekatan dan pengobatan terhadap pasien secara holistik (menyeluruh) dan ekliktik (rinci) yaitu pendekatan psikosomatik.

Dari pengertian di atas dapat dipahami bahwa sesungguhnya ilmu kedokteran psikosomatik bukan hanya merupakan cabang spesialisasi disiplin ilmu kedokteran tertentu saja, melainkan lebih luas dari ilmu kedokteran itu sendiri. Dalam setiap cabang ilmu kedokteran seperti ilmu penyakit dalam, kebidanan, bedah, ilmu penyakit kulit, ilmu kesehatan anak semuanya memiliki aspek kedokteran psikosomatik.

GANGGUAN PSIKOSOMATIK DALAM PRAKTEK

Gangguan psikosomatik ialah gangguan atau penyakit dengan gejala-gejala yang menyerupai penyakit fisis dan diyakini adanya hubungan yang erat antara suatu peristiwa psikososial tertentu dengan timbulnya gejala-gejala tersebut.

Ada juga yang memberikan batasan bahwa gangguan psikosomatik merupakan suatu kelainan fungsional suatu alat atau sistem organ yang dapat dinyatakan secara obyektif, misalnya adanya spasme, hipo atau hipersekresi, perubahan konduksi saraf dan lain-lain. Keadaan ini dapat disertai adanya kelainan organik/struktural sebagai akibat gangguan fungsional yang sudah berlangsung lama.

Pada kenyataannya gangguan fisis dapat disebabkan oleh gangguan psikis dan sebaliknya gangguan-gangguan psikis dapat disebabkan oleh kondisi somatik medis seseorang. Ada yang menyatakan setiap penyakit dapat disebut psikosomatik sebab tidak ada penyakit somatik yang sepenuhnya bebas dari gejala psikis dan sebaliknya gangguan-gangguan psikis sering bermanifestasi berupa gangguan-gangguan somatik.

Menurut JC Heinroth yang dimaksud dengan gangguan psikosomatik ialah adanya gangguan psikis dan somatik yang menonjol dan tumpang tindih. Berdasarkan pengertian dan kenyataan di atas dapat disimpulkan bahwa yang dimaksud dengan gangguan psikosomatik adalah gangguan atau penyakit yang ditandai oleh keluhan-keluhan psikis dan somatik yang dapat merupakan kelainan fungsional suatu organ dengan ataupun tanpa gejala obyektif dan dapat pula bersamaan dengan kelainan organik/struktural yang berkaitan erat dengan stresor atau peristiwa psikososial tertentu.

Gangguan fungsional yang ditemukan bersamaan dengan gangguan struktural organis dapat berhubungan sebagai berikut:

- Gangguan fungsional yang lama dapat menyebabkan atau mempengaruhi timbulnya gangguan struktural seperti asma bronkial, hipertensi, penyakit jantung koroner, artritis reumatoid, dan lain-lain.
- Gangguan atau kelainan struktural dapat menyebabkan gangguan psikis dan menimbulkan gejala-gejala gangguan fungsional seperti pada pasien penyakit kanker, penyakit jantung, gagal ginjal, dan lain-lain.
- Gangguan fungsional dan struktural organik berada bersamaan oleh sebab yang berbeda (suatu ko-insidensi).

Pada gangguan psikosomatik yang sudah berlangsung lama/kronik gangguan fungsional dan struktural yang dijumpai bersamaan sering kali sulit dibedakan mana yang lebih dulu terjadi.

Untuk mempermudah pemahaman berdasarkan ada tidaknya patologi sistem organ, gangguan psikosomatik dibagi menjadi:

- Gangguan psikosomatik fungsional (malfungsi fisiologis) atau gangguan psikosomatik primer.
- Gangguan psikosomatik struktural (malfungsi fisiopatologis) atau gangguan psikosomatik sekunder.

Dalam kenyataannya di klinik jarang sekali faktor psikis/emosi seperti frustrasi, konflik, ketegangan dan sebagainya dikemukakan sebagai keluhan utama oleh pasien, justru keluhan-keluhan somatik yang beraneka ragam yang selalu ditonjolkan oleh pasien. Keluhan-keluhan yang dirasakan pasien umumnya terletak di bidang penyakit dalam seperti keluhan sistem kardiovaskular, sistem pernapasan, saluran cerna, saluran urogenital, dan sebagainya.

Keluhan-keluhan tersebut adalah manifestasi adanya ketidakseimbangan sistem saraf autonom vegetatif seperti sakit kepala, pusing, serasa mabuk, cenderung untuk pingsan, banyak berkeringat, jantung berdebar-debar, sesak napas, gangguan pada lambung dan usus, diare, anoreksia, kaki dan tangan dingin, kesemutan, merasa panas atau dingin seluruh tubuh dan banyak lagi gejala yang lainnya. Seringkali keluhan berpindah-pindah dari sistem organ ke sistem lainnya dan kemudian menghilang dalam waktu yang singkat.

Biasanya pasien sudah berobat berpindah-pindah ke berbagai dokter spesialis seperti spesialis jantung, paru-paru, spesialis saraf, kebidanan bahkan ke dukun atau paranormal. Namun kebanyakan pasien-pasien yang demikian tidak pernah merasa adanya kesembuhan sehingga pasien bingung dan hampir putus asa ke mana ia harus berobat.

Di masa sekarang pasien-pasien seperti di atas jumlahnya semakin banyak. Hal ini sangat berhubungan dengan dampak negatif derasnya arus globalisasi dan pesatnya industrialisasi sehingga berbagai konflik semakin bermunculan dan kehidupan dirasakan semakin tidak menentu. Tuntutan kebutuhan semakin tinggi, sementara pemuasannya semakin sulit dicapai. Pasien semacam ini perlu mendapat perhatian.

STRES, STRESOR DAN GANGGUAN PSIKOSOMATIK

Pengertian Stres

Secara umum stres sebenarnya memberikan pengertian, gangguan psikosomatik, sehingga tidak jarang dalam praktek kedokteran istilah stres cenderung digunakan sebagai suatu diagnosis. Oleh karena itu perlu dipahami betul pengertian tentang stres dalam kaitannya dengan gangguan psikosomatik.

Sebenarnya istilah stres bisa diartikan sebagai stres fisis maupun stres fisik atau lingkungan pikis. Tetapi secara umum dan populer yang dimaksud stres diartikan sebagai stres psikis. Selanjutnya yang dimaksud dengan stres ialah stres psikis.

Dari sudut pandang ilmu kedokteran, menurut Hans Selye seorang ahli fisiologi dan pakar stres yang dimaksud dengan stres ialah suatu respons tubuh yang tidak spesifik terhadap aksi atau tuntutan atasnya. Jadi merupakan respons automatik tubuh yang bersifat adaptif pada setiap perlakuan yang menimbulkan perubahan fisis atau emosi yang bertujuan untuk mempertahankan kondisi fisis yang optimal suatu organisme. Reaksi fisiologis ini disebut sebagai *general adaptation syndrome.*

Respons tubuh terhadap perubahan-perubahan tersebut dapat dibagi menjadi 3 fase yaitu:

- *Alarm reaction* (reaksi peringatan) Pada fase ini tubuh dapat mengatasi stresor (perubahan) dengan baik.
- *The stage of resistance* (reaksi pertahanan). Reaksi terhadap stresor sudah mencapai/melampaui tahap kemampuan tubuh. Pada keadaan ini sudah dapat timbul gejala-gejala psikis dan somatik.
- *Stage of exhaustion* (reaksi kelelahan). Pada fase ini gejala-gejala psikosomatik tampak dengan jelas.

Menurut pengertian tersebut di atas tampak bahwa reaksi psikis dan somatik akan muncul pada tahap di mana respons terhadap situasi stres sudah melampaui titik pertahanan tubuh. Dari sudut pandang psikologis stres didefinisikan sebagai suatu keadaan internal yang disebabkan oleh kebutuhan psikologis tubuh, atau disebabkan oleh situasi lingkungan atau sosial yang potensial berbahaya, memberikan tantangan, menimbulkan perubahan-perubahan atau memerlukan mekanisme pertahanan seseorang.

Baik dari sudut pandang kedokteran maupun psikologis, dalam keadaan stres terjadi perubahan-perubahan psikis, fisiologis, biokemis dan lain-lain reaksi tubuh di samping adanya proses adaptasi. Pada saat perubahan itu sudah mengganggu fungsi psikis dan somatik, timbul keadaan yang disebut distres, yang secara klinis merupakan gangguan psikosomatik. Untuk istilah stres yang digunakan kalangan medis untuk diagnosis akan lebih tepat bila dipakai istilah distres atau dengan menyebutkan gangguan psikosomatik tertentu.

Dalam keadaan demikian seseorang akan dibawa atau datang ke dokter dengan manifestasi gangguan fisis seperti sakit dada, berdebar-debar, sakit kepala, sakit ulu hati, dan lain-lain. Setelah melakukan pemeriksaan yang terkadang berlebihan, baik atas inisiatif dokter maupun pasien sendiri baru kemudian diketahui bahwa pasien tersebut sebenarnya mengalami stres (baca distres).

Pengertian Stresor

Stresor psikososial adalah setiap keadaan atau peristiwa yang menyebabkan perubahan dalam kehidupan seseorang. Karena adanya stresor terpaksa seseorang harus menyesuaikan diri untuk menanggulangi stresor yang timbul. Dengan perkataan lain jelaslah bahwa stresor ialah suatu keadaan yang dapat menimbulkan stres.

Jenis-jenis stresor dapat dikelompokkan sebagai behkut: masalah perkawinan, masalah keluarga, masalah hubungan interpersonal, masalah pekerjaan, lingkungan hidup, masalah hukum, keuangan, perkembangan, penyakit fisik, dan lain-lain.

Adapula yang membagi stresor menjadi;

- stresor fisis seperti panas, dingin, suara bising dan sebagainya
- stresor sosial seperti keadaan sosial, ekonomi, politik, pekerjaan, karir, masalah keluarga, hubungan interpersonal, dan lain-lain
- stresor psikis misalnya frustrasi, rendah diri, perasaan berdosa, masa depan yang tidak jelas dan sebagainya

Dalam kehidupan sehari-hari stresor ini umumnya mudah dikenali karena merupakan kejadian yang luar biasa. Kadang-kadang bisa juga tidak jelas oleh karena merupakan peristiwa yang rutin sehari-hari dihadapi. Namun peran stresor sebagai faktor yang menimbulkan gangguan psikosomatik biasanya dapat diperkirakan.

Dasar Psikofisiologi dan Psikopatologi

Walaupun patofisiologi timbulnya kelainan fisis yang berhubungan dengan gangguan psikis/emosi belum seluruhnya dapat diterangkan namun sudah terdapat banyak bukti dari hasil penelitian para ahli yang dapat dijadikan pegangan. Gangguan psikis/konflik emosi yang menimbulkan gangguan psikosomatik ternyata diikuti oleh perubahan-perubahan fisiologis dan biokemis pada tubuh seseorang. Perubahan fisiologi ini berkaitan erat dengan adanya gangguan pada sistem saraf autonom vegetatif, sistem endokrin dan sistem imun.

Oleh karena itu, belakangan ini perubahan-perubahan fisiologi tersebut dapat diterangkan dengan bidang ilmu baru yaitu psiko-neuro-endokrinologi atau psikoneuro-imunologi atau ada yang memakai istilah psiko-neuro-imuno-endokrinologi. Perubahan pada ketiga sistem tersebut terjadi bersamaan dan saling tumpang tindih.

Dengan melihat perkembangan ilmu tersebut, patofisiologi gangguan psikosomatik (yang diikuti perubahan-perubahan fisiologi tubuh) dapat diterangkan melalui beberapa teori sebagai berikut.

Gangguan keseimbangan saraf autonom vegetatif. Pada keadaan ini konflik emosi yang timbul diteruskan melalui korteks serebri ke sistem limbik kemudian hipotalamus dan akhirnya ke sistem saraf autonom vegetatif. Gejala klinis yang timbul dapat berupa hipertoni simpatik, hipotoni simpatik, hipertoni parasimpatik, ataksi vegetatif yaitu bila koordinasi antara simpatik dan para simpatik sudah tidak ada lagi dan amfotoni bila gejala hipertoni simpatik dan parasimpatik terjadi silih berganti.

Gangguan konduksi impuls melalui neurotransmiter. Gangguan konduksi ini disebabkan adanya kelebihan atau kekurangan neurotransmiter di presinaps atau adanya gangguan sensitivitas pada reseptor-reseptor postsinaps. Beberapa neurotransmiter yang telah diketahui berupa amin biogenik antara lain noradrenalin, dopamin dan serotonin.

Hiperalgesia alat viseral. Meyer dan Gebhart (1994) mengemukakan konsep dasar terjadinya gangguan fungsional pada organ viseral yaitu adanya *visceral hyper-algesia.* Keadaan ini mengakibatkan respons refleks yang berlebihan pada beberapa bagian alat viseral tadi. Konsep ini telah dibuktikan pada kasus-kasus *non cardiac chest pain, non ulcer dyspepsia* dan *irritable bowel syndrome.*

Gangguan sistem endokrin/hormonal. Perubahan-perubahan fisiologi tubuh yang disebabkan adanya stres dapat terjadi akibat gangguan sistem hormonal. Perubahan tersebut terjadi melalui *hypothalamic-pituitary-adrenat axis* (jalur hipotalamus-pituitari-adrenal). Hormon yang berperan pada jalur ini antara lain: hormon pertumbuhan *(growth hormone),* prolaktin, *ACTH,* katekolamin.

Perubahan pada sistem imun. Perubahan tingkah laku dan stres selain dapat mengaktifkan sistem endokrin melalui *hypothalamus-pituitary axis (HPA)* juga dapat mempengaruhi imunitas seseorang sehingga mempermudah timbulnya infeksi dan penyakit neoplastik. Fungsi imun menjadi terganggu karena sel-sel imunitas yang merupakan *immunotransmitter* mengalami berbagai perubahan. Salah satu contoh pada keadaan depresi jumlah neutrofil dalam sirkulasi meningkat. Sedangkan jumlah sel *Natural Killer (NK)* menurun, limfosit T dan limfosit B menurun; sel T-helper dan T-supresor menurun. Aktivitas sel *NK* dan proliferasi limfosit juga menurun. Produksi interferon menurun.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi imunitas adalah sebagai berikut:

- kualitas dan kuantitas stres yang timbul.
- kemampuan individu dalam mengatasi suatu stres secara efektif.
- kualitas dan kuantitas rangsang imunitas.
- lamanya stres.
- latar belakang lingkungan sosio-kultural pasien.
- faktor pasien sendiri (umur, jenis kelamin, status gizi).

PENDEKATAN DIAGNOSIS GANGGUAN PSIKOSOMATIK

Menegakkan diagnosis pasien dengan gangguan psikosomatik tidak berbeda dengan menegakkan diagnosis penyakit lain pada umumnya yaitu dengan cara anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan laboratorium atau pemeriksaan penunjang lain yang diperlukan. Perhatian lebih ditujukan pada anamnesis yang teliti dan mendalam sementara pemeriksaan laboratorium atau penunjang seyogyanya jangan sampai berlebihan.

Pada umumnya pasien dengan gangguan psikosomatik datang ke dokter dengan keluhan-keluhan somatiknya. Jarang sekali keluhan psikis atau konfliknya dikeluhkan secara spontan. Keluhan psikis dan stresornya. Baru akan muncul setelah dilakukan anamnesis yang baik dan mendalam. Keluhan somatisnya sangat beraneka ragam, dan sering berpindah-pindah dari satu sistem organ ke organ lain.

Untuk mempertajam diagnosis dan untuk membatasi din dari gangguan psikiatris yang nyata (misalnya psikosis), gangguan psikosomatik memiliki ciri-ciri dan kriteria klinis sebagai berikut.

- Tidak didapatkan kelainan psikiatris (distorsi realita, waham dan sebagainya).
- Keluhan yang timbul selalu berhubungan dengan emosi tertentu.
- Keluhan berganti-ganti dari satu sistem ke sistem lain.
- Ditemukan adanya ketidakseimbangan vegetatif.
- Riwayat hidup pasien penuh dengan konflik atau stres.
- Terdapat perasaan negatif (dongkol, cemas, sedih, cemburu dan sebagainya).
- Ada faktor predisposisi (biologis atau perkembangan kejiwaan).
- Terdapat faktor presipitasi/pencetus (fisis ataupun psikis).

Tidak semua kriteria harus ada, tetapi apabila terdapat beberapa kriteria yang sesuai sudah rnerupakan indikasi ke arah gangguan psikosomatik.

TERAPI GANGGUAN PSIKOSOMATIK

Sesuai dengan konsep kedokteran psikosomatik, pengobatan yang dilakukan selalu melihat semua aspek yang mempengaruhi timbulnya gangguan ini (aspek bio-psiko-sosio-spiritual). Pengobatan sesunggunnya harus sudah dimulai sejak pasien bertemu dengan dokternya yaitu dengan memberikan perhatian atas keluhan-keluhan yang dikemukakan.

Pemeriksaan fisis yang lengkap dan teliti harus dilakukan sehingga dapat memberi keyakinan pada pasien tentang penyakit yang sesungguhnya serta meyakinkan bahwa penyakitnya tidak separah yang dibayangkan pasien.

Obat-obatan diberikan sesuai dengan kelainan medis yang ditemukan dan simptomatis sesuai dengan gejala yang ada termasuk memberikan obat-obat psikofarmaka. Kemudian menganjurkan kebiasaan hidup sehat seperti makan, tidur, olah-raga, dan menjalankan hobi secara teratur. Psikoterapi (superfisial) dimulai dengan menciptakan hubungan yang baik antara dokter-pasien, memberi kesempatan mengutarakan konfliknya, mengutarakan isi hatinya (ventilasi). Dengan demikian pasien merasa puas dan lega serta berkurang ketegangannya. Melakukan reedukasi yaitu meluruskan pendapat-pendapat pasien yang salah atau kurang tepat dan memberi keyakinan, pengertian tentang sebab-sebab penyakitnya.

Yang tidak kalah pentingnya ialah menekankan kembali komitmen agama dan pengamalannya, karena sudah terbukti bahwa individu yang kehidupan sehari-harinya tidak dilandasi etika dan moral agama ternyata sering mengalami kegagalan dan ketidakbahagiaan.

Pengobatan pendukung ialah memperbaiki kondisi sosial ekonomi, kesulitan rumah tangga dan pekerjaan. Menolong menunjukkan jalan keluar dengan saran dan pandangan-pandangan sesuai kemampuan pasien, serta meningkatkan kemampuan penyesuaian diri terhadap lingkungan. Terakhir, bila perlu memberikan psikoterapi kepada lingkungan pasien untuk kepentingan pasien sendiri. Tidak jarang yang menjadi sebab terjadinya keluhan adalah orang-orang di sekitarnya.

REFERENSI

Asaad G. Psychosomatic disorders; theoretical and clinical aspects. New York: Brunner/Mazel; 1996.

Aguilera G. Kiss A. Hauger R el al. Regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis during stress: Role of neuropeptides and neuro-transmitters. In: Kvetnansky, editor. Stress neuroendocrine and molecular approach. USA: Gordon and Breach Science; 1992.p.365-82

Ader R, Cohen N. Felten D. Psychoneuro-immunology: interactions between the nervous system and immune system. Lancet. 1995; 345: 99-103.

Budihalim S. Kedokteran psikosomatik pandangan dari sudul ilmu penyakit dalam, Naskah Simposium. Psikosomatik dan Consultation Liaison Psychiatry. Jakarta; FKUI; 1991.

Berczi I. Stress and disease: contribution of hans Selye to psychoneuroimmunology. A personal reminiscence. In: Berczi I editor. Advances in psychoneuro-immunology. New York: Plenum Press; 1994.p.1-39.

Elson MS. Serotonin: A common neurobiologic substrate in anxiety and depression. J Clin Psycho-pharmacol. 1990; 10:265-303.

Kaplan HI. History of psychosomatic. In: Kaplan HI editor. Comprehensive textbook of psychiatry/25>" edition. Baltimore : William & Wilkins; 1989.p.1155-60.

Lipowski ZJ. Review of consultation psychiatry and psychosomatic medicine. In: Eward AM editor. Toward an Integrated Medicine. Washington: American Psychiatric Press; 1995.p.71-104.

MayerEA. GebhartGF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology. 1994; 107: 271-93.

Mudjaddid E. Gangguan psikosomatik di bidang ilmu penyakit dalam. Naskah Simposium Psikosomatik. Jakarta: FKUI; 1994.

Oken D. Current theoretical concepts in psychosomatic medicine. In: Kaplan HI,edition. Comprehensive textbook of psychiatry 25th editor. Baltimore: William & Wilkins; 1989.p.1160-9.

Pedoman penggolongan dan diagnosis gangguan jiwa III di Indonesia (PPDGJ III). Jakarta: Departemen Kesehatan Rl; 1993.p.168-225.

Sukatman D. Ketidakseimbangan vegetatif (vegetative imbalance). In: Daldiyono editor. Naskah lengkap forum diskusi ilmiah Ilmu penyakit dalam I. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1987.p.75-80.

471

KETIDAKSEIMBANGAN VEGETATIF

S. Budihalim, D. Sukatman, E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Sindrom ketidakseimbangan vegetatif (*Vegetatif Imbalance*) atau distonia vegetatif terdiri atas gejala dan keluhan subjektif yang sangat beraneka ragam dan melibatkan aneka warna organ tubuh atau mungkin hanya beberapa sistem organ saja. Keluhan-keluhan berkisar antara sakit kepala, pusing, debar, sinkop, banyak berkeringat, debar-debar jantung, rasa sakit dan menekan di daerah jantung, sesak napas, gangguan pada lambung dan usus, diare, anoreksia, kaki tangan dingin dan kesemutan, merasa dingin atau panas seluruh tubuh badan, urtikaria dan masih banyak lagi.

Yang khas ialah bahwa pada distonia yang murni tidak ditemukan kelainan-kelainan patologis yang dapat menerangkan gejala-gejala yang luas itu. Seringkali keluhan dapat berpindah dari satu sistem organ ke sistem yang lain, untuk kemudian menghilang dalam waktu yang singkat tanpa adanya kelainan patologi organik pada organ-organ tersebut. Keluhan dan gejala yang mula-mula bersifat fungsional dalam jangka waktu cukup lama akhirnya mengakibatkan kelainan-kelainan organik juga.

Sindrom dengan keluhan dan gejala-gejala yang berubah-ubah, meluas, berpindah-pindah, hilang timbul, disebabkan oleh gangguan pada sistem saraf autonom-vegetatif, yaitu sistem saraf, yang khusus mengatur dan memelihara fungsi organ-organ tubuh. Dikenal 2 sistem saraf, a). sistem saraf animal serebrospinal, yang mengatur dan memelihara hubungan antara organisme dengan dunia luar sekitar kita, dan b). sistem saraf vegetatif autonom, yang mengatur faal masing-masing organ tubuh, kerja sama antara organ-organ, menyesuaikan faal organ-organ menurut kebutuhan, singkatnya menjamin kelangsungan hidup organisme. Walaupun kedua sistem saraf ini berfungsi terpisah, namun untuk fungsi optimal tubuh, harus ada kerja sama yang erat antara keduanya.

Faal sistem saraf vegetatif autonom ialah mengatur dan mempertahankan lingkungan (milieu) khusus untuk penghidupan dan fungsi optimal sel-sel parenkim masing-masing organ dan *constante milieu interieur* (Cl Bernard) ini dipertahankan terhadap pengaruh-pengaruh, perubahan-perubahan dan gangguan-gangguan dari dunia luar (homeostasis menurut Connon). Gangguan-gangguan yang mungkin timbul dari dunia luar seperti iklim, infeksi, intoksikasi, trauma, konflik-konflik psikis atu hanya merupakan ritme faal organisme sehari-hari seperti tidur-sadar, kerja-istirahat, atau ritme kehidupan: pertumbuhan kedewasaan senilitas.

Untuk mengemban tugas-tugas ini tersedia sistem saraf autonom-vegetatif untuk penyesuaian cepat terhadap perubahan-perubahan keadaan atau beban-beban baru, sedang di samping itu masih ada sistem hipofisik kelenjar-kelenjar endokrin yang mensekresi hormon-hormon masuk sirkulasi darah dan melalui humoral mengubah faal organ-organ sebagai penyesuaian dalam jangka waktu panjang.

Pada manusia dapat dibedakan 2 fase dalam irama vegetatif sehari-hari yaitu tahap disimiliasi dengan mempergunakan dan melepaskan energi, dan tahap disimilasi yang mengumpulkan kembali energi. Tahap disimiliasi mengeluarkan energi, bersifat katabolik dengan metabolisme negatif, sedang tahap asimilasi mengumpul-kan kembali energi dan bersifat anabolik dengan metabolisme positif.

Kita mengenal 2 komponen pengatur yang saling berlawanan pada sistem vegetatif:

- Sistem simpatik ergotrop untuk melakukan *effort*, prestasi dengan mempergunakan dan melepaskan energi.
- Sistem parasimpatik trofotrop untuk istirahat dan pemulihan kembali cadangan energi di badan.

Dengan kerja sama kedua sistem ini, terpeliharalah keseimbangan yang dinamik, suatu keseimbangan vegetatif, yang secara optimal dapat menghadapi dan menyesuaikan diri terhadap perubahan kebutuhan setiap saat.

Anatomi sistem saraf autonom-vegetatif terdiri atas sentra-sentra vegetatif di korteks serebri, dan di mesensefalon dan diensefalon, nukleus vegetatif di medula oblongata, di medula spinalis sebagai sentra vegetatif spinal, ganglia dan parasimpatik di saraf perifer. Akhirnya serat-serat simpatik dan parasimpatik memasuki sistem-sistem organ perifer di seluruh tubuh dan berakhir sebagai anyaman-anyaman yang halus, yang mengitari dan menyelubungi sel-sel parenkim maupun kelenjar-kelenjar atau sel-sel epitel *(terminal reticulum menurut Boeke).*

Limbic system yang anatomi terletak dirinensefalon dan terdiri dari hipokampus, girus singuli dan nukleus amigdala, merupakan sentrum integrasi untuk emosi. Sistem ini berhubungan dengan hipotalmus, yang merupakan pusat sistem saraf autonom-vegetatif. Demikian pula pusat intelek di korteks serebri berhubungan erat dengan hipotalamus. Farmasio retikularis yang mengatur kesadaran dan irama tidur juga erat berkomunikasi dengan hipotalamus. Dengan hipofisis sebagai pusat sistem endokrin, ada hubungan timbal balik dengan sentrum vegetatif tersebut, maka hipotalmus merupakan sentrum koordinasi antara proses-proses vegetatif dengan proses-proses emosi dan intelek, sedang dengan hipofisis terjalin kerjasama antara vegetativum dengan sistem endokrin. Tergantung dari sentra-sentra yang berperan, ketidakseimbangan vegetatif dinamakan gangguan psikovegetatif atau gangguan psikoneuro endokrinologis.

Sentra vegetatif yang lebih tinggi tidak selalu menguasai sentra yang lebih rendah yang terakhir mempunyai autonomi yang terbatas dan biasanya memang ada kerja sama timbal balik di perifer antara sentra vegetatif di pusat dan di perifer. Ada antagonisme yang ketat antara sistem simpatik dan parasimpatik. Pada satu saat salah satu sistem berada dalam keadaan hipersensitif: hipersensitivitas simpatik di-namakan simpatikotoni, sedang hipersensitivitas parasimpatik dinamakan parasimpatikotoni atau vegotoni.

Gejala-gejala pada simpatokotoni semula diterangkan sebagai akibat turunnya ambang rangsang autonom-vegetatif diterangkan dangan gangguan konduksi impuls saraf di celah-celah sinaps neuron-neuron yang disebabkan oleh gangguan saluran neurotransmiter amin biogenik.

Jika disusun menurut sistem organ, gejala-gejala ketidakseimbangan vegetatif dibagi ke dalam yang berikut:

GEJALA-GEJALA SIMPATIKOTONI

Sistem Saraf Pusat

Kesadaran menjadi optimal dengan fungsi-fungsi psikis yang tertinggi; intelek, emosi, bekerja optimal. Panca indera ; penglihatan, pendengaran, sensibilitas kulit, penciuman, menjadi lebih sensitif.

Sistem Kardiovaskular

Nadi menjadi cepat, tekanan darah dan volume semenit darah naik, sirkulasi darah dan oksigenisasi jaringan tubuh menjadi optimal. Memang simpatikotoni dipergunakan untuk melakukan suatu *effort*, baik jasmani maupun psikis.

Traktus Digestivus

Pada sistem gastrointestinal justru terjadi kenaikan ambang rangsang, sehingga ditemukan gejala-gejala sebagai berikut: peristaltik dan sekresi kelenjar-kelenjar digestif berkurang. Selama berlangsungnya simpatikotonus pencernaan dan pengumpulan bahan gizi protein, lemak dan kalori, yang menjadi sumber energi, menjadi kurang. Dengan demikian simpatikotoni bersifat katabolik, penggunaan energi bertambah, sedang *energy-uptake* berkurang.

GEJALA-GEJALA PARASIMPATIKOTONI

Gejala-gejala parasimpatikotoni disebabkan karena naiknya ambang rangsang. Gejala-gejalanya ialah sebagai berikut:

Sistem Saraf Pusat

Ada kecenderungan kesadaran menurun dan fungsi-fungsi psikis tertinggi berkurang. Memang selama berlangsungnya tonus ini organisme beristirahat atau tidur. Dengan naiknya ambang rangsang, panca indera tidak begitu sensitif lagi, sehingga organisme kurang dapat gangguan dari dunia sekitarnya.

Sistem Kardiovakular

Dengan melambatnya nadi, turunnya tekanan darah dan berkurangnya sirkulasi darah, manusia dapat istirahat, bersantai atau tidur.

Traktus Digestivus

Pada sistem terjadi penurunan ambang rangsang, maka dengan bertambahnya peristaltik, sekresi asam lambung dan kelenjar-kelenjar digestif menjadi optimal. Pengumpulan sumber energi dari protein, lemak dan karbohidrat menjadi optimal pula. Dengan demikian parasimpatikotoni sifatnya anabolik, penghimpunan energi melebihi penggunaan energi.

Dalam kehidupan sehari-hari simpatikotoni dan parasimpatikotoni saling berganti, siang hari terutama tonus simpatis dan malam hari tonus parasimpatis. Irama tiap hari ini merupakan manifestasi keseimbangan vegetatif.

Bila suatu tonus oleh karena sebab berlangsung terlampau lama atau terlampau intensif, maka tonus yang lainnya tidak dapat mengimbangi dan terjadi suatu keadaan patologis, yang dinamakan ketidakseimbangan vegetatif.

Dari sudut terapi diusahakan untuk membuat perumusan klinis ketidakseimbangan vegetatif yang praktis.

Hipertoni Simpatis

Tonus simpatis yang berlebihan dan langsung terlampau lama mengakibatkan penurunan ambang rangsang yang sangat banyak. Dibagi menurut sistem organ gejala-gejalanya ialah sebagai berikut:

Sistem Saraf Pusat

Nervositas, tremor, pusing kepala, insomnia, murung, selalu merasa dingin, sehingga harus berpakaian tebal, merasa masuk-angin.

Kardiovaskular

Palpitasi, ekstrasistol, takikardia paroksismal, fibrilasi paroksismal, hipertensi ringan.

Traktus Gastro-intestinal

Pada sistem digestif justru ditemukan kenaikan ambang rangsang yang kuat sekali; peristaltik berkurang sekali sehingga terjadi obstipasi, sekresi zat digestif kelenjar lambung dan usus sangat berkurang, sehingga menimbulkan hipoasiditas lambung, gangguan pencernaan. dengan akibat pasien menjadi kurus dan lemah, juga karena anoreksia. Gejala-gejala agak menyerupai hipertirodisme, tetapi disini pasien merasa kedinginan, sedang pada penyakit Basedow mereka selalu kepanasan.

Hipotoni Simpatik

Bila hipertoni simpatik berlangsung cukup lama, pasien menjadi lemah dan letih, energi cadangan sudah banyak kurang. Gejala-gejala seperti nervositas, tremor, pusing-pusing, insomnia, lekas marah masih tetap ada, juga gejala-gejala gastrointestinal, tetapi perubahan sirkulasi tidak nyata lagi; palpitasi, ekstrasistol, takikardia, kenaikan tekanan darah tidak tampak lagi. Yang nyata ialah keadaan umum yang lemah, kakektik dengan keadaan gizi yang jelek. Hipotoni simpatis ini dianggap sebagai keadaan dekompensasi simpatikus.

Hipertoni Parasimpatik atau Vagotoni

Vagotoni umum meliputi seluruh badan yang jarang istirahat. Ini disebabkan oleh sifat desentralisasi sistem parasimpatik. Biasanya gejala-gejala terbatas pada satu sistem organ saja, misalnya pada traktus digestivus saja: vomitus, kolik, hiperasiditas lambung, sebagian besar gejala-gejala gastritis dan ulkus peptik. Pada paru-paru misalnya sindrom asma bronkial, pada traktus urogenitalis berupa kolik, disuria, dismenorea.

Pseudo-vagotoni

Sebenarnya pseudo-vagotoni ini ialah hipertoni simpatis. Gejala-gejala subjektif insomnia, anoreksia, nervositas, lekas marah dan sebagainya masih ada, tetapi gejala lain menuju ke vagotoni: sakit perut, diare, mual dan sebagainya.

Ataksi Vagetatif

Di sini sudah terjadi runtuhnya koordinasi antara simpatik dan parasimpatikotoni dengan terlihatnya kebersamaannya gejala kedua tonus tersebut. Di samping itu terjadi reaksi, paradoksal rangsang yang seharusnya menimbulkan gejala-gejala simpatis justru mengakibatkan gejala-gejala vagotoni. Contohnya seorang yang ketakutan karena mengalami suatu bahaya, menderita hipertoni simpatik: tremor, palpitasi, keringat dingin. Seorang dengan reaksi paradoksal justru menderita diare, sakit perut, buang air kecil.

Amfotoni

Ini merupakan keadaan patologis dengan saling bergantinya sindrom simpatis dan parasimpatis hipertoni. sebagai etiologi ketidakseimbangan vegetatif telah disebut aneka warna kausa, antara lain:

Infeksi. Tiap infeksi, baik akut maupun kronik sedikit banyak selalu disertai dengan gejala-gejala ketidakseimbangan vegetatif: kegelisahan, tremor, keringatan, palpitasi, rasa takut, insomnia. Sangat penting ialah peran infeksi menahun yang dinamakan *focal infection*. Infeksi fokal biasanya terletak di leher, telinga, hidung dan gigi-geligi, misalnya mastodistis, otitis, tonsilitis, granuloma gigi, gengren, rahang dengan infeksi, semuanya yang bersifat menahun. Melalui sistem saraf vegetatif, vokus tersebut mengakibatkan distonia vegetatif, biasanya hipertoni simpatik: insomnia, tremor, takikardia, ekstrasistol tetapi juga vagotoni seperti asma bronkial. Dengan sembuhnya infeksi atau ekstirpasi fokus, ketidak-seimbangan vegetatif dapat disembuhkan.

Kelainan muskuloskeletal. Kolumna vertebratis, tulang-tulang skelet dan otot-otot dapat menekan serat autonom vegetatif, hingga menimbulkan ketidakseimbangan autonom-vegetatif, misalnya pada sindrom servikal, *thoracic outlet syndrome*.

Kelainan psikis. Ketidakseimbangan vegetatif yang disebabkan olah kelainan psikis dinamakan juga gangguan psikovegetatif (Joris). Trauma psikis, konflik-konflik kejiwaan, gangguan depresi, psikosomatik (terutama depresi tersamar) sehingga dapat mengakibatkan gangguan psikovegetatif.

REFERENSI

Landsberg L, Young JB. Physiology and pharmacology of the autonomic nervoaus system, in Herrison's Priciples of Internal Medicine 15th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. USA. Braunwald et al. 2001. 438-50

Patalak J. The autonomic nervous system. http://Physioweb.med.uvm.Edu/ans_slides/ANS301_files/Frame.htm. Date: May 14, 2006. Time 18.30

Ploom F. Disorders of autonomic function. In Cecil Essential of Medicine. Andreoli TE (ed). WB Sounders Company. Philadelphia. 1989. p. 628-81.

472

PSIKOFARMAKA DAN PSIKOSOMATIK

E. Mudjaddid, S. Budi Halim, D. Sukatman

PENDAHULUAN

Terapi gangguan psikosomatik pada dasarnya harus dilakukan dengan beberapa cara melalui pendekatan bio-psiko-sosio-spiritual. Komponen-komponen yang harus diperhatikan dalam melakukan pengobatan gangguan psikosomatik ialah: 1). Terapi somatis atau simtomatik; 2).Psikoterapi dan sosioterapi (psiko-edukasi); 3). Psikofarmakoterapi.

Metode mana yang paling penting dalam kasus tertentu tergantung dari beberapa faktor. Dalam banyak kasus mungkin cukup hanya diberikan pengobatan somatik terhadap organ atau sistem organ yang terlibat, bahkan juga pada kasus yang jelas merupakan gangguan psikosomatik.

Pada dasarnya pengobatan somatik bersifat simptomatik, sehinga tidak dapat dicegah timbulnya residif atau menahunnya penyakit. Misalnya pada sindrom dispepsia, ulkus ventrikuli atau kolitis ulserosa.

Hasil pengobatan menjadi terbatas karena umumnya etiologi penyakit psikosomatik masih belum jelas atau dalam kasus tertentu etiologi tidak diselidiki lebih mendalam. Pada berapa kasus, terutama yang gawat, terapi somatik harus didahulukan. Sering pula pada penyakit psikosomatik yang menahun, proses-proses somatik telah demikian lanjut, sehingga terapi somatiklah yang akan banyak memberikan hasil.

Lain halnya pada taraf permulaan penyakit psikosomatik, pengobatan somatik yang sepihak (hanya pengobatan somatik saja) tidak hanya penyakitnya tidak sembuh, melainkan pasien mendapat penilaian yang salah mengenai terapi yang diberikannya.

Perlunya psikoterapi di samping terapi somatis merupakan konsekuensi logis karena pada penyakit psikosomatik secara alamiah kepribadian secara keseluruhan terlibat dan pada penyakit ini situasi dan kondisi kehidupan pasien memegang peran yang penting. Memang psiko-terapi dengan cara apapun merupakan indikasi pada tiap-tiap penyakit, tetapi pada penyakit psikosomatik psikoterapi sangat penting untuk memperbaiki etiologi dan patologi penyakitnya.

Kadang-kadang walaupun psikoterapi sudah dilakukan dengan tepat, gangguan psikosomatik dapat mengalami residif atau menjadi menahun, bahkan berakhir fatal, karena yang menjadi penyebabnya adalah gangguan kepribadian (*behavioural disorder*) yang tentu tidak dapat dikoreksi sepenuhnya oleh psikoterapi yang sederhana.

Di lain pihak hubungan antara problem dengan simtom subyektif memegang peran yang penting. Kedua unsur bekerja timbal balik, tergantung satu dengan yang lain. Namun sebagai pedoman umum, suatu problem atau situasi konflik terutama diatasi dengan psikoterapi, sedangkan simtom subjektif diobati secara simptomatik dengan farmakoterapi. Sebagai contoh: pada depresi reaktif dengan penyebab problem-problem yang sulit diselesaikan maka gejala-gejala psikosomatik dapat dihilangkan dengan psikoterapi untuk membantu menyelesaikan persoalannya. Pada depresi endogen dengan simtom-simtom perasaan sedih, menyalahkan diri, dan sebagainya pengobatan somatik dan psikofarmaka akan memberikan hasil yang lebih baik. Maka pada tiap kasus, bila mungkin sebaiknya diketahui unsur-unsur problem/masalah dan unsur simtom.

Pemberian psikofarmaka dan psikoterapi pada gangguan psikosomatik akan memperbaiki simtom-simtom klinis sekaligus membantu menyelesaikan problem-problem yang dihadapi.

Psikofarmaka pada gangguan psikosomatik bekerja dengan cara mempengaruhi perasaan (afek) dan emosi serta fungsi vegetatif yang berkaitan. Organ sasaran yang dirasa sakit dan yang harus diobati biasanya hanya dipengaruhi secara tidak langsung. Psikofarmaka bekerja lebih intensif pada penyakit psikosomatik daripada obat-obat lokal/simptomatik, tetapi tidak mempengaruhi etiologi penyakit psikosomatik.

Selanjutnya efek psikofarmaka pada kelainan organik akan berkurang disebabkan karena peningkatan atau memburuknya penyakit fisik. Pada keadaan ini, terapi psikofarmaka yang mula-mula berhasil baik, tidak dapat dipertahankan dengan dosis pemeliharaan *(maintenance* dose) melainkan perlu peningkatan dosis. Pada gangguan psikosomatik yang bersamaan dengan kelainan organik proses organik akan mempengaruhi atau mengurangi khasiat psikofarmaka.

Telah diuraikan bahwa terapi penyakit psikosomatik harus dilakukan dengan beberapa cara. Pada tiap kasus peran ketiga metoda harus ditentukan, agar hasil baik suatu terapi gabungan dapat tercapai. Terapi somatik saja tidak akan menyembuhkan suatu gangguan psikosomatik, karena struktur kepribadian yang menjadi dasarnya hanya dapat dipengaruhi dengan psikoterapi. Baik pengobatan lokal somatik maupun psikofarmakoterapi bersifat simptomatik, tetapi kedua cara pengobatan biasanya diperlukan karena pada kebanyakan pasien perbaikan simptomatik, banyak bermanfaat sebelum tindakan psiko-terapi. Banyak pasien baru dapat diberi psikoterapi setelah gejala-gejala fisiknya berkurang.

Pemberian psikoterapi dan psikofarmaka secara serentak sangat diperlukan untuk mendapatkan hasil pengobatan yang lebih baik. Tanpa psikoterapi pasien tidak mendapatkan "dukungan" sehingga tidak mampu mengatasi persoalan dan beban hidupnya. Jadi farmakoterapi dan psikoterapi saling melengkapi
Dikenal beberapa golongan senyawa psikofarmaka antara lain: 1). Obat tidur (sedatif dan hipnotik); 2). Obat penenang minor; 3). Obat penenang mayor (neuroleptik); 4). Antidepresan.

Pada penggunaan obat-obat ini mungkin timbul efek-efek samping yang kadang-kadang serius:

- Mudah terjadi ketergantungan psikologis dan fisis, mungkin juga terjadi keracunan obat
- Depresi atau kehilangan sifat menahan diri sehingga akhirnya dapat menimbulkan kekacauan berpikir *(confusion).*
- Depresi sistem saraf sentral dan merupakan kontra-indikasi pada asma dan emfisema.
- Gangguan psikomotor, karena obat sedatif berkhasiat panjang; membahayakan bagi pengemudi mobil, dan pada mereka yang berjalan tak stabil dapat mengakibatkan terjatuh.
- Mudah marah, gelisah dan ansietas sering terjadi bila obat dihentikan secara mendadak.

HIPNOTIK DAN SEDATIF

Bila obat hipnotik harus diberikan, sebaiknya diberikan dalam jangka waktu pendek, 2-4 minggu cukup, walaupun seringkali timbul *rebound* insomnia, bila pengobatan dihentikan. Hal ini dapat dicegah dengan memberikan obat hanya beberapa malam saja tiap minggu, jadi tidak tiap malam. Yang dianjurkan di antaranya senyawa-senyawa golongan benzodiazepin seperti: Nitrozepam, Flurazepam, Triazolam.

Obat sedatif golongan non benzodiazepin yang saat ini yang dapat dipakai adalah Zolpidem. Pada insomania dengan kegelisahan (ansietas), senyawa-senyawa fenotiazin akan menolong: Tioridazin, Prometazin.

Obat Penenang Minor *(Minor Tranquillizer)*

Di antara senyawa benzodiazepin, diazepam merupakan obat yang efektif, yang dapat digunakan pada ansietas, agitasi, spasme otot, delirium tremens hingga pada epilepsi. Pengobatan dengan benzodiazepin hanya diberikan pada ansietas hebat, dan hanya untuk maksimal 2 bulan, sebelum dicoba dihentikan secara perlahan (*tappering off*) untuk menghindari toleransi dan adiksi. Golongan benzodiazepin lainnya seperti Klobazam dan Lorazepam dapat dipakai sebagai anti ansietas.

Obat Penenang Mayor *(Major Tranquillizer, Neuroleptics)*

Golongan obat ini jarang diberikan pada pasien gangguan psikosomatik kecuali bila terdapat gejala-gejala agitasi, kegelisahan yang berlebihan, agresi dan kegaduhan. Yang paling sering digunakan ialah senyawa fenotiazin dan butirofenon: Klorpromazin, Tioridazin, Haloperidol.

Antidepresan

Gejala-gejala psikosomatik sering bermanifestasi sebagai depresi. Sebaliknya depresi sering merupakan komplikasi penyakit fisis. Depresi memerlukan pengobatan yang adekuat. Obat anti depresan yang klasik ialah senyawa-senyawa golongan trisiklik dan tetrasiklik seperti: Amitriptilin, Imipramin, Mianserin, Maprotilin.

Obat-obat ini harus dimulai dengan dosis kecil yang kemudian ditingkatkan. Diharapkan ada reaksi dalam waktu 2 minggu. Bila pasien mulai sembuh, pengobatan diteruskan selama 3 bulan dan berangsur-angsur dosis dapat dikurangi.

Antidepresan golongan trisiklik seperti di atas saat ini sudah jarang dipakai karena memiliki efek samping yang banyak akibat kerja anti kolinergiknya. Efek samping yang biasa terjadi antara lain toksik terhadap jantung, aritmia, lidah dan mulut kering, peningkatan tekanan bola mata dan sedasi yang kurang menguntungkan pada pasien geriatri.

Beberapa antidepresan yang baru dengan efek samping yang minimal ialah golongan obat sebagai berikut:

- Golongan SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*): sertralin, paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin
- Golongan SSRE (*Selective Serotonin Reuptake Enhancer*):Tianeptin,
- Golongan SNRI (*Serotonin Nor Epinephrine Reuptake Inhibitor*): Venlafaksin
- Golongan RIMA (*Reversible Inhibitory Monoamine Oxidase type A*): Moklobemid
- Golongan NaSSA (*Nor-adrenalin and Serotonin Selective Anti Depressant*): Mirtazapin
- Golongan Atipik: Trazodon, Nefazodon.

Penggunaan psikofarmaka untuk kasus-kasus gangguan psikosomatik akhir-akhir ini mengalami perkembangan cukup pesat. Pemakaian istilah ansiolitik maupun antidepresan sedikit berubah. Pada kenyataannya terdapat beberapa antidepresan yang justru efektif pada pasien yang tergolong mengalami gangguan ansietas. Terlebih saat ini sudah banyak sekali obat-obatan baru yang beredar dan mekanisme kerjanya mempengaruhi neurotransmiter di sinaps. Oleh karena itu penggunaan psikofarmaka hendaknya disesuaikan dengan penemuan diagnosisnya yang tepat. Untuk kepentingan praktis di bawah ini diberikan beberapa contoh penggunaan beberapa psikofarmaka pada gangguan psikosomatik.

Golongan benzodiazepin umumnya bermanfaat pada gangguan ansietas, namun pada ansietas menyeluruh *(Generalized Anxiety Disorder*-GAD) obat pilihannya ialah buspiron. Karena efek buspiron lambat maka pada awal pengobatan sering dikombinasi dengan golongan benzodiazepin. Pada ansietas panik obat pilihan yang baik ialah alprazolam namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa ansietas panik dapat diobati dengan antidepresan golongan SSRI *(Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor).* Ini disebabkan pula karena ansietas panik sering dijumpai bersama-sama pada pasien depresi.

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) ialah varian gangguan cemas namun obat yang efektif untuk gangguan ini justru golongan antidepresan misalnya klomipramin maupun golongan SSRI seperti sertralin, paroksetin, fluoksetin dan sebagainya. Fobia juga varian gangguan cemas dan berespons baik pada pengobatan antidepresan. Misalnya fobia sosial (*sosial phobia*) membaik dengan pemberian moklobemid (golongan RIMA-*Reversible Inhibitory Monoamine oksidase type A).* Gangguan campuran ansietas depresi juga memberikan perbaikan dengan obat-obat antidepresan.

Perlu ditegaskan utang bahwa penggunaan psikofarmaka hendaknya bersama-sama dengan pemberian psikoterapi yang efektif sehingga hasilnya akan lebih baik.

REFERENSI

Brown CS, Rakel RE, Wells BE et al. A practical update on anxiety disorders and their pharmacologic treatment. Arch Intern Mod 1991; 151: 873-83.

Elson MS. Serotonin : A common neurobtologic substrate in anxiety and depression. J Clln Psychopharmacol 1990;10:26S-30S.

Jefferys D, Titles J, Anxiety Disorder in 90's. Sydney Neil Duncan Printing Psy Ltd. 1995.

Kirmayer LJ, Robbins JM. Oworkind M et al. Somati-zation and the recognition of depression and anxiety in primary care. Am J Psychiatry 1993; 150: 734-41.

Lamfs A. Treatment of anxiety disorders. Medical Progress 1995. Desember 27-30.

Nomnal TR, Burrow GD. Serotonin and panic disorder. Implication for treatment International Psychiatry Today 1991, 1(3): 10-11.

WHO. Collaborating reabuse for mental health and substance abuse. Management of Mental Disorders. Sydney. Wild and Woolky Ptd Ltd. 1997.159-289.

473

PEMAHAMAN DAN PENANGANAN PSIKOSOMATIK GANGGUAN ANSIETAS DAN DEPRESI DI BIDANG ILMU PENYAKIT DALAM

E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Istilah ansietas dan depresi sudah sering kita dengar, bahkan kadang-kadang kalangan awam pun suatu saat memakai istilah depresi pada saat mengalami stres. Selain itu sesungguhnya di antara kita sesekali dalam perjalanan hidup ini pernah mengalami depresi sekalipun dalam derajat yang ringan atau setidaknya depresi terselubung.

Memang depresi maupun ansietas adalah penyakit umum dan banyak dijumpai; dapat menyerang siapa saja, di mana saja dan kapan saja, tetapi paling sering dilupakan oleh para klinisi baik dokter umum maupun dokter spesialis. Hal ini biasanya disebabkan karena dokter dalam prakteknya lebih mengedepankan mencari kelainan somatik daripada menelusuri penyebab keluhan-keluhan yang penyebabnya psikis. Bahkan setelah melalui berbagai pemeriksaan yang canggih tetap tidak ditemukan adanya kelainan, faktor psikis yang mendasari keluhan-keluhannya sering tidak mendapat perhatian yang cukup.

Sebaliknya banyak pasien takut mengakui menderita depresi karena takut disebut sakit jiwa, takut disebut gila, takut nantinya tidak dapat promosi, takut dikeluarkan dari pekerjaan. Dengan demikian hanya sebagian kecil pasien yang mau berobat karena depresinya. Kebanyakan pasien depresi maupun ansietas justru minta pertolongan untuk keluhan-keluhan somatiknya. Inilah antara lain yang perlu mendapat perhatian dan menyebabkan ansietas dan depresi menjadi masalah di bidang penyakit dalam, karena justru keadaan depresi dan ansietasnya menjadi terselubung oleh keluhan-keluhan somatiknya yang sangat beraneka ragam. Sementara itu bagi dokter yang berkecimpung di bidang ilmu penyakit dalam diharapkan untuk ebih cepat tanggap akan kemungkinan adanya latar belakang psikologis yang menjadi sebab keluhan-keluhan somatik pasien. Dengan demikian semakin jelas bahwa pengenalan ansietas dan depresi baik dari segi pendekatan diagnostik maupun penanganannya dirasa penting. Sejalan dengan kemajuan iptek, industrialisasi dan kemungkinan ekonomi diperkirakan bahwa tidak kurang dari 2-5% penduduk menderita ansietas dan 4-8% menderita depresi.

Ansietas dan depresi (non psikotik) tergolong kasus-kasus psikosomatik yang perlu mendapatkan perhatian yang cukup dari dokter spesialis penyakit dalam sehubungan dengan banyaknya keluhan fisis di bidang penyakit dalam yang dikemukakan pasien.

MENGENAL ANSIETAS DAN DEPRESI

Sindrom ansietas dan depresi merupakan penyakit yang termasuk gangguan psikosomatik dengan catatan depresi psikotik tidak termasuk didalamnya. Depresi psikotik merupakam kasus psikiatris dan tidak dibahas pada makalah ini. Selain itu kasus-kasus psikosomatik dibatasi hanya pada kasus yang tidak ada kelainan psikiatris, tidak ada gejala psikotik seperti disintegrasi kepribadian, distorsi dari realita, waham dan sebagainya. Pasien masih sadar bahwa dirinya sakit dan masih aktif mau datang berobat ke dokter.

Kasus-kasus psikosomatik di bagian ilmu penyakit dalam dapat dibedakan beberapa kelompok yaitu:

- Tanpa dijumpai kelaianan organik (kasus psikosomatik murni)

- Misalnya ansietas dan depresi karena konflik psikologis yang tak terselesaikan.
- Terdapat kelainan organik disebabkan karena gangguan psikosomatiknya sudah berlangsung lama. Misalnya dispepsi non ulkus menjadi ulkus peptikum.
- Kelainan organik terdapat bersama-sama dengan gangguan psikosomatiknya dan tidak saling berhubungan (koinsidensi). Dalam hal ini keluhan-keluhan pasien tidak sesuai dengan kelainan yang ditemukan. Mereka terlampau banyak mempunyai keluhan yang tak cocok dengan kelainan organiknya.
- Kelainan organik yang ada baru disadarkan oleh orang lain atau dokternya. Misalnya kelainan jantung bawaan, tuberkulosis, tumor ganas, infark miokard dan sebagainya.

Untuk menentukan diagnosis ansietas maupun depresi dipakai kriteria yang merujuk kepada DSM IV *(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Revised Third Edition* dan *Fourth Edition)*. Baik ansietas maupun depresi masing-masing menampilkan gejala-gejala psikis dan gejala somatik yang berbeda.

Keluhan-keluhan somatik yang umum dijumpai pada pasien ansietas dan depresi antara lain sakit kepala, anoreksia, cepat lelah (*fatique*), konstipasi, insomnia, palpitasi, berkeringat, libido menurun (*impotensi*), sakit perut, nyeri ulu hati, sesak napas dan sebagainya. Keluhan-keluhan ini yang membawa pasien datang berobat kepada dokter.

Sedangkan keluhan-keluhan psikisnya jarang dikemukakan secara langsung dan baru terungkap melalui anamnesis yang lebih teliti dan terarah. Belakangan dapat diperhatikan jika pasien berasal dari kelompok dengan intelegensia tinggi (misalnya manager, para eksekutif, cendekiawan), mereka mengemukakan keluhan psikis sebagai keluhan utamanya, misalnya sulit konsentrasi, merasa tidak bisa tenang, selalu tegang dan sebagainya. Sedangkan pada kelompok dengan intelegensia rendah justru keluhan fisisnya yang paling ditonjolkan.

Untuk mempermudah mengenal keadaan depresi terdapat gejala yang merupakan trias depresi yaitu:1. Tidak bisa menikmati hidup, 2. Tidak ada perhatian pada lingkungan, 3. Lelah sepanjang hari.

Akhir-akhir ini J. Sutter (1990) memperkenalkan "antisipasi" untuk mengenal dan menentukan adanya depresi berdasarkan kenyataan bahwa pasien mendapat kesulitan dalam mengerti dan mengatur makna waktu. Antisipasi mengandung unsur futuristik, orang akan membayangkan masa mendatang sebagai kelanjutan dari masa kini. Antisipasi merupakan kemampuan seseorang untuk memproyeksikan dirinya ke masa depan. Pasien depresi mempunyai perubahan persepsi tentang waktu dan pembicaraannya tidak menyangkut hari depan tetapi berputar-putar sekitar masalah yang telah lalu. Pendek kata pasien telah kehilangan kemampuan mengatur waktu dan dengan demikian kehilangan daya antisipasi. Beberapa komponen antisipasi antara lain:

- *Loss of comunication*: ketidakmampuan untuk berkomunikasi. Pasien merasa hampa, tidak mampu bertukar pikiran atau gagasan, kehilangan semangat.
- *Solitude*: Menyendiri. Tidak mampu mengantisipasi secara positif kehadiran orang lain. Ia menjebloskan dirinya dalam kesendirian.
- *Feeling of impotence*: Rasa tidak mampu. Pasien menunjukkan tidak dapat bertindak, merendahkan dirinya, tidak mempunyai kegiatan yang bermakna.
- Was-was dan merasa terancam, tak dapat mengantisipasi peristiwa sehari-hari.

Komponen lain yang terdapat pada depresi ialah trias kognitif yang terganggu yaitu:

- Menilai dirinya tidak berguna (*I'm worthless*)
- Perasaan permusuhan pada lingkungan (*the environment is hostile*)
- Masa depan suram (*nothing good can happen*)

Sindrom ansietas menurut DSM IVR dibedakan menjadi beberapa macam yaitu:

- ansietas GAD (*Generalized Anxiety Disorder*)
- ansietas Panik (*Panic Disorder*)
- ansietas OCD (*Obsessive Compulsive Disorder*)
- fobia
- PTSD (*Post Traumatic Stress Disorder*)
- ansietas lain

Pada umumnya sindrom ansietas memiliki ciri-ciri sebagai berikut: cemas, kuatir dan tak bisa relaks atau tegang yang berlangsung lebih dari 3 bulan disertai gejala-gejala psikis dan somatik akibat adanya ketidakseimbangan sistem saraf autonom. Gejala-gejala yang sering ditemukan seperti gemetaran, otot-otot tegang, kelelahan, berkeringat banyak, berdebar-debar, mulut kering, pening/sakit kepala, perut perih diare, sulit tidur, mudah tersinggung dan sebagainya. Gejala awal sindrom ansietas dapat dikenali dengan memperhatikan adanya keluhan psikis dan keluhan somatik sebagai berikut:

Gejala psikis. Penampilan berubah (*appearance*); sulit konsentrasi, mood berubah: mudah marah, cepat tersinggung, *Restless*: gelisah, tak bisa diam, Timbul rasa takut.

Gejala somatis. Sakit kepala, Gangguan tidur, masuk tidur, impotensi, keluhan berbagai sistem, misal sistem

Tabel 1. Perbedaan Ansietas dengan Depresi

	Ansietas	Depresi
Somatis:		
Pola tidur	Sulit tidur	Cepat bangun
Rasa lelah	-	+
Paling tidak enak	Sore hari	Pagi hari
Psikis :		
Rasa kasih sayang	+	-
Perhatian Hobi	+	-
Humor	+	-
Tujuan hidup	+	-
Menangis	-	+
Menyalahkan diri	-	+

kardiovaskular, sistem pernapasan, gastrointestinal dan sebagainya.

Di bidang penyakit dalam adanya ansietas panik (PD) harus diwaspadai. Umumnya pasien datang dengan keluhan kardiovaskular yang sering kita namakan ***heart neurosis/sindrom Dacosta*** atau adanya gangguan pernapasan yang bermanifestasi sebagai sindrom hiperventilasi.

Terdapat perbedaan antara ansietas GAD dengan ansietas PD baik dalam gejala maupun keluhan-keluhan pasien. Demikian pula terdapat obat pilihan yang berbeda untuk kedua jenis ansietas tersebut.

Untuk mempermudah pengenalan ansietas dan depresi dalam praktek sehari-hari berikut ini dicantumkan beberapa perbedaan antara kedua gangguan tersebut.

PATOFISIOLOGI DAN PSIKOPATOLOGI

Telah diketahui bahwa patofisiologi penyakit-penyakit psikosomatik bersumber pada adanya ketidakseimbangan saraf autonom vegetatif. Saraf-saraf autonom vegetatif memang mempersarafi sebagian besar alat-alat viseral tubuh kita, sehingga tidaklah heran kalau keluhan-keluhan yang dirasakan pasien terletak dalam bidang internis seperti kelainan sistem kardiovaskular, sitem pernapasan, saluran cerna, saluran urogenital dan sebagainya. Sedangkan penyebab ketidakseimbangan vegetatif (pada gangguan psikosomatik) sebagian besar adalah faktor psikis seperti konflik emosional, frustasi, ketegangan yang berlangsung lama dan berbagai stres psikis lainnya. Tetapi jarang sekali faktor psikis/emosi ini dikemukakan sebagai keluhan utama oleh pasien. Kebanyakan pasien justru tidak menyadari bahwa faktor psikis/emosi itulah yang menjadi penyebab semua keluhan-keluhan.

Keluhan adanya ketidakseimbangan vegetatif sangatlah beraneka ragam seperti sakit kepala, pusing, serasa mabuk, cenderung untuk pingsan, banyak berkeringat, jantung berdebar-debar, sesak napas, gangguan pada lambung dan usus, diare, anoreksia, kaki dan tangan dingin, kesemutan, merasa dingin/panas seluruh tubuh dan banyak lagi gejala lainnya. Yang khas ialah bila ketidakseimbangan vegetatif itu murni maka tidak didapatkan kelainan-kelainan patologis yang dapat menerangkan gejala-gejala yang luas itu. Seringkali keluhan dapat berpindah dari sistem organ yang satu ke sistem organ yang lain, untuk kemudian menghilang dalam waktu yang singkat tanpa adanya kelainan patologik organik pada organ-organ tersebut. Dalam waktu yang cukup lama keluhan yang bersifat fungsional dapat pula mengakibatkan kelainan organik.

Manifestasi ketidakseimbangan vegetatif dalam klinik dapat berupa gejala-gejala hipertoni simpatis, hipotoni simpatis, hipertoni parasimpatis, ataksia vegetatif yaitu bila koordinasi antara simpatis dan parasimpatis sudah tidak ada lagi, amfotoni bila gejala hipertoni simpatis dan parasimpatis silih berganti.

Yang perlu diingat ialah adanya penyebab lain ketidakseimbangan vegetatif yang harus disingkirkan, misalnya adanya penyakit kronik adanya fokus infeksi dan gangguan pada muskuloskeletal yang dapat menekan saraf outonom vegetatif sehingga menimbulkan gejala-gejala seperti di atas.

Akhir-akhir ini gangguan vegetatif autonom dihubungkan dengan adanya gangguan konduksi impuls saraf di celah-celah sinaps antara neuron-neuron. Gangguan konduksi ini disebabkan adanya kelebihan/kekurangan neurotransmiter di presinaps atau adanya gangguan sensitivitas pada reseptor-reseptor *post sinaps*. Beberapa neurotransmiter yang telah diketahui berupa amin biogenik antara lain noradrenalin, dopamin dan seretonin.

Pada Ansietas GAD misalnya terdapat petunjuk adanya gangguan pada reseptor serotonin tertentu yaitu reseptor 5HT-1A, sedangkan pada ansietas PD lebih jelas berhubungan dengan gangguan noradrenalin pada *locus ceruleus*. Pada depresi terjadi defisit atau kekurangan salah satu atau ketiga neurotransmiter tersebut.

Beberapa penulis lain seperti Mayer dan Gehart (1994) mengemukakan konsep dasar terjadinya gangguan fungsional pada organ viseral yaitu adanya *visceral hyperalgesia*. Keadaan ini mengakibatkan respons refleks yang berlebihan pada beberapa bagian viseral tadi. Konsep ini telah dibuktikan pada kasus-kasus *noncardiac chest pain, nonulcer dyspepsia dan irritable bowel syndrome.*

PENGOBATAN

Pengobatan sindrom ansietas dan depresi harus selalu memperhatikan prinsip holistik (menyeluruh) dan eklitik (mendetail) yaitu meliputi aspek-aspek organo-biologik, aspek psiko-edukatif dan aspek sosio-kultural. Pengobatan dimulai dengan pemeriksaan fisis yang lengkap dan teliti sehingga meyakinkan pasien tentang keadaan yang sesungguhnya serta meyakinkan bahwa penyakitnya tidak mengancam jiwa. Bila memungkinkan mengoreksi/mengobati kelainan fisis atau cacat bawaan untuk menghilangkan rasa rendah diri.

Obat-obatan diberikan sesuai dengan kelainan medis internis yang ditemukan dan simtomatis sesuai dengan gejala yang ada termasuk pemberian obat-obatan psikofarmaka.

Untuk ansietas GAD obat pilihan adalah buspiron dengan titrasi dosisi yang semakin ditingkatkan. Pada tahap awal pengobatan kadang-kadang perlu digabung dengan golongan benzodiazepin. Sedangkan untuk ansietas PD alprazolam memberikan efek yang lebih baik. Pemberian obat-obatan pada pasien depresi tergantung ada tidaknya retardasi motorik.

Pada pasien depresi dengan retardasi motorik, loyo, sangat tidak bergairah umumnya diberikan obat-obatan yang mempunyai efek retardasi minimal seperti amineptin, sertralin dan moklobemid. Obat-obatan tadi dari golongan yang berbeda tetapi sama-sama kurang menimbulkan rasa ngantuk (efek sedasinya minimal). Sebaliknya bagi pasien depresi yang disertai gangguan tidur maprotilin dan klomipramin membantu memperbaiki keluhan-keluhan tersebut. Kemudian pada pasien dianjurkan untuk melakukan kebiasaan hidup sehat seperti makan, tidur, olahraga dan menjalankan hobi secara teratur.

Psikoterapi (superfisial) dimulai dengan menciptakan hubungan baik antara dokter-pasien, memberi kesempatan mengutarakan konfliknya, mengeluarkan isi hatinya. Dengan demikian mengurangi ketegangannya. Melakukan reedukasi yaitu mengubah pendapat-pendapat pasien yang salah atau kurang tepat dan memberi keyakinan, pengertian tentang sebab-sebab penyakitnya. Yang tidak kalah pentingnya ialah menekankan kembali komitmen agama dan pengalamannya, karena sudah terbukti bahwa individu yang tidak dilandasi komitmen agama dalam kehidupan sehari-hari ternyata menduduki peringkat tinggi untuk kegagalan dan ketidakbahagiaan.

Pengobatan pendukung adalah dalam segi sosio-kultural yaitu dengan memperbaiki kondisi sosial-ekonomi, kesulitan rumah tangga dan pekerjaan. Menolong menunjukkan jalan keluar dengan saran dan pandangan-pandangan sesuai kemampuan pasien serta meningkatkan kemampuan penyesuaian diri terhadap lingkungannya. Terakhir bila perlu memberikan psikoterapi kepada lingkungan pasien berada dengan alasan demi kepentingannya sendiri, karena tidak jarang bahwa yang menjadi sebab terjadinya keluhan adalah orang-orang di sekitarnya.

REFERENSI

Ayuso JL. Detecting 'masked' depression. International Psychiatry Today.1992;1:1-10.

Ballenger JC. Update on anxiety disorder. Arch Intern Med. 1991;151:857-9.

Brown CS, Rakel RE, Wells BG et al. A practical update on anxiety disorder and their pharmacologic treatment. Arch Intern Med. 1991;151:873-83.

Elson MS. Serottonin: A common neurobiologic substrate in anxiety and depression. J Clin Psychopharmacol. 1990;10:26S-30S.

Iskandar Y. Prevalensi dan terapi penyakit depresi. Majalah Kedokteran Indonesia 1994;44:68-75.

Kaplan HI. History of psychosomatic medicine. In Kaplan HI editor. Comprehensive textbook of psychiatry 5th ed. (ed) William & Wilkins, Baltimor. 1989.p.1155-60.

Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworking M et al. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. Am J Psychiatry. 1993;150:734-41.

Liebowitz MR. Hollander E, Schneier F, et al. Anxiety and depression: discrete diagnostic entities?. J. Lin. Psychopharmacol 1990.10:61S-66S.

Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology. 1994;107:271-93.

Setyonegoro RK. Anxietas dan depresi suatu tinjauan umum tentang diagnostik dan terapi. In:depresi. Setyonegoro editor. Yayasan Dharma Graha. Jakarta, 1982:1-7.

Sutter J. Anticipation and Depression. International Reference 1990. Survector Scientific Collection. 1-7.

Sukatman D. Ketidakseimbangan vegetative (Vegetative imbalance), dalam naskah Forum Diskusi Ilmiah Ilmu Penyakit Dalam I. Daldiyono (ed). Jalarta, 1987:75-80.

474

GANGGUAN PSIKOSOMATIK SALURAN CERNA

Arina Widya Murni

PENDAHULUAN

Gangguan psikosomatik saluran cerna dipahami sebagai gangguan fungsional sepanjang saluran cerna. Ditenggarai faktor psikis berperan sebagai salah satu faktor yang berperan dalam patogenesis gangguan fungsional tersebut. Mengetahui aspek psikososial adalah suatu hal yang amat penting dalam memahami patofisiologi gangguan psikosomatik saluran cerna. Pendekatan psikosomatik sangat diperlukan dalam usaha memberikan terapi yang lebih komprehensif dan efektif.

Konsep biopsikososial melengkapi konsep dasar patofisiologis gangguan fungsional saluran cerna ini. Diketahui bahwa saluran cerna berespon terhadap faktor lingkungan dan fisiologis tubuh, dan juga berinteraksi langsung ke otak melalui *brain-gut-axis* (BGA).

Gangguan psikosomatik saluran cerna (selanjutnya disebut dengan gangguan fungsional) dapat terjadi dari proses menelan seperti aerofagia, mual muntah , dispepsia fungsional, gangguan saluran cerna bagian bawah seperti sindrom kolon iritabel (SKI), nyeri perut dan saluran empedu sampai gangguan defekasi.

Dalam menatalaksana gangguan fungsional saluran cerna dengan pendekatan psikosomatik terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan, seperti kemampuan seorang klinisi dalam menjalin komunikasi dokter-pasien yang baik sehingga menimbulkan kepercayaan yang tinggi dari pasien ke dokternya, memastikan keluhan yang disampaikan merupakan kelainan fungsional, mengidentifikasi tanda bahaya, meyakinkan pasien tentang keluhan yang diderita adalah kelainan fungsional, dan memberikan penatalaksanaan yang komprehensif meliputi pengobatan simptomatis, psikofarmaka serta psikoterapi.

DEFINISI

Gangguan fungsional saluran cerna merupakan serangkaian keluhan yang ditemukan di sepanjang saluran cerna, tergantung kepada lokasi yang dikenai, dimana tidak ditemukan kelainan organik yang dapat menerangkan penyebab keluhan tersebut atau keluhan yang disampaikan tidak sebanding dengan kelainan organik yang ditemukan.

Gangguan fungsional saluran cerna sering ditemukan bahkan pada orang sehat sekalipun, setidaknya sepertiga orang dewasa pernah mengalami gejala yang berhubungan dengan gangguan fungsional. Keluhan yang disampaikan ternyata dipengaruhi oleh umur dan bergantung pada bagaimana seseorang mampu beradaptasi dengan keluhan yang dirasakan. Wanita dilaporkan cenderung lebih sering mengeluh adanya gangguan di saluran cerna dibandingkan laki-laki, akan tetapi hal ini juga berhubungan dengan kultur budaya daerah tertentu, karena kadang laki-laki pun bisa lebih sering mengeluh dari perempuan seperti SKI di India.[1]

Prevalensi gangguan fungsional saluran cerna sangat beragam tergantung lokasi yang dikeluhkan. Sindrom kolon iritabel misalnya, prevalensi di dunia berkisar 10–20%, dan cenderung meningkat dari tahun ke tahun. [1] Dalam penelitian di Shanghai, Cina (2011), terhadap 3671 pelajar didapatkan 19,89% mengalami sindrom kolon iritabel, 24,93% konstipasi fungsional dan 5,42% diare fungsional. Dari penelitian tersebut didapatkan faktor psikis yang mempengaruhi secara bermakna terutama pada konstipasi fungsional berupa ansietas (O.R 1.15) dan depresi (O.R 1.57). [2]

Di Indonesia sendiri , belum ada data epidemiologi tentang gangguan fungsional saluran cerna ini. Penelitian di Padang (2006) menemukan dari 100 orang penderita dengan keluhan dispepsia, 41 orang diantaranya memperlihatkan hasil endoskopi yang normal (dispepsia fungsional).[3]

Prevalensi terdapatnya faktor psikologis pada penderita dengan dispepsia fungsional berkisar antara 10 – 20% di komunitas atau praktek umum dan 30 – 40% di klinik dan pasien rawat jalan di rumah sakit.[4]

Prevalensi komorbiditas kelainan saluran cerna dengan gangguan psikosomatik sangat tinggi baik organik maupun fungsional. Banyak penelitian memperlihatkan bahwa ansietas seperti serangan panik, depresi dan kelainan somatoform berhubungan dengan keluhan di saluran cerna terutama sehubungan dengan keluhan nyeri dan somatisasi. Hal ini meningkatkan keyakinan akan adanya hipotesis tentang mekanisme patofisiologi antara keluhan di saluran cerna dengan disfungsi susunan syaraf pusat.[5]

PATOGENESIS

Konsep biopsikososial melengkapi konsep dasar patofisiologi gangguan fungsional saluran cerna ini. (Gambar 1). Pengalaman pada masa kecil, stresor yang dihadapi sepanjang hidup sampai usia dewasa serta dukungan sosial mempengaruhi respon fisiologis dan psikologis seseorang termasuk distress, kelainan psikiatri, agama serta mekanisme adaptasi (*coping*).

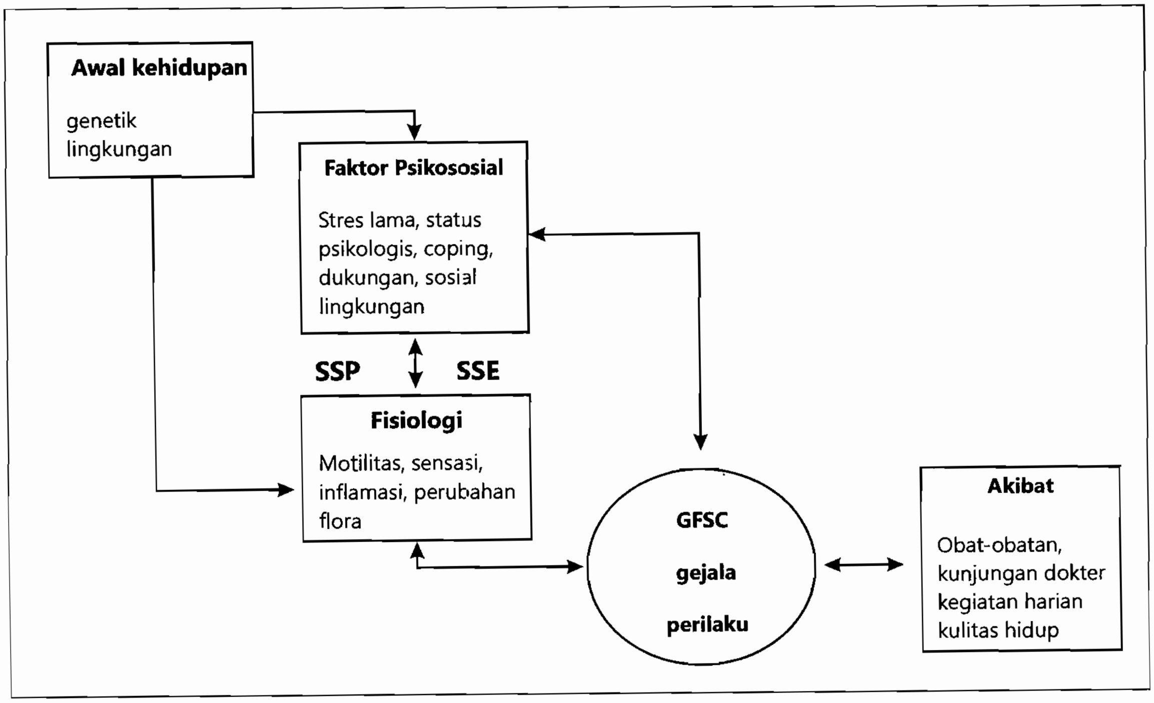
Stresor lingkungan dan perubahan mood mempengaruhi saluran cerna dan persepsi keluhannya pada penderita gangguan fungsi saluran cerna. Hubungan stresor terhadap saluran cerna terlihat sebagai efek modulasi dua arah dari fungsi saluran cerna oleh system syaraf pusat, termasuk diantaranya respon motorik, modulasi nyeri, dan bahkan sistem imun [6,7] Interaksi ini sangat penting sebagai pembangun hipotesis bahwa disregulasi system syaraf pusat dapat menjadi penyebab timbulnya onset keluhan saluran cerna.[8]

Faktor genetik memiliki efek fisiologis secara langsung terhadap saluran cerna, dan faktor genetik secara individual dapat mempengaruhi ketahanan seseorang terhadap faktor lingkungan dan sosial di sekitarnya yang bisa mempengaruhi fungsi fisiologis saluran cerna.[7]

Pada skema berikut terlihat suatu model tentang konsep biopsikososial terhadap pemahaman patofisiologis gangguan fungsional di saluran cerna.

Interaksi faktor psikis dengan gangguan saluran cerna diyakini melalui mekanisme *brain–gut–axis*. Adanya stimulasi atau stresor psikis mempengaruhi keseimbangan sistem syaraf otonom, mempengaruhi fungsi hormonal, serta sistem imun (psiko–neuro- imun-endokrin). Jalur tersebut secara langsung atau tidak langsung, terpisah atau bersamaan dapat mempengaruhi saluran cerna, mempengaruhi sekresi, motilitas, vaskularisasi dan menurunkan ambang rasa nyeri.

Pavlov (1906), memperlihatkan suatu cara membuktikan adanya komunikasi antara saraf aferen dan eferen antara


Awal kehidupan
genetik
lingkungan
Faktor Psikososial
Stres lama, status psikologis, coping, dukungan, sosial lingkungan
SSP
SSE
Fisiologi
Motilitas, sensasi, inflamasi, perubahan flora
GFSC
gejala
perilaku
Akibat
Obat-obatan, kunjungan dokter kegiatan harian kulitas hidup

Gambar 1. Konsep biopsikososial patofisiologis fangguan fungsional saluran cerna.[7]
(SSP=susunan syaraf pusat, SSE=susunan syaraf enteric, GFSC=gangguan fungsional saluran cerna)

otak dan sistem imun. Pada hewan coba, stimulus yang diberikan menjadi sinyal input yang mengaktifkan otak untuk merubah proses fisiologis yang mengatur sistim imunitas. Penelitian Pavlov juga memperlihatkan bahwa sistem gastrointestinal dapat dikontrol oleh otak. Ini yang memperkenalkan teori psikoneuroendokrin-gastroenterologi dan memperlihatkan adanya proses fisiologi dan biokimia tubuh dibawah kontrol saraf pusat. Hipotalamus adalah pusat homeostasis tubuh yang dengan bantuan sistem neuroendokrin dan sistem susunan saraf otonom dapat mengubah semua fungsi homeostasis tersebut. Sebagian besar fungsi vegetatif dijaga secara otonom oleh subkortek otak melalui peranan hipotalamus.[9]

Gangguan psikis/konflik emosi yang menimbulkan gangguan psikosomatik ternyata diikuti oleh perubahan – perubahan fisiologis dan biokimia pada tubuh seseorang. Perubahan ini berkaitan erat dengan adanya gangguan pada sistem saraf otonom vegetatif, sistem endokrin dan sistem imun (psiko-neuro-imuno-endokrinologi).[10]

Patofisiologi dari gangguan fungsional saluran cerna karena gangguan psikosomatik antara lain;[1,10]

1. Gangguan keseimbangan saraf otonom vegetatif.
   Konflik emosi yang timbul diteruskan melalui korteks serebri ke sistim limbik kemudian hipotalamus dan akhirnya ke sistem syaraf otonom vegetatif. Gejala klinis dapat berupa hipertoni simpatik, hipotoni simpatik, hipertoni para-simpatik, ataksia vegetatif (koordinasi simpatik dan parasimpatik tidak ada lagi), amfotoni (gejala hipertoni simpatik dan parasimpatik terjadi silih berganti).
2. Gangguan konduksi impuls melalui neurotransmiter.
   Gangguan ini disebabkan adanya kelebihan atau kekurangan neurotransmiter di presinaps atau adanya gangguan sensitivitas pada reseptor-reseptor postsinaps. Neurotransmiter yang sudah dikenal berupa amin biogenik, nor-adrenalin, dopamin dan serotonin.
3. Hiperalgesia alat viseral
   Persepsi viseral yang abnormal merupakan salah satu kunci dari gangguan fungsional di saluran cerna. Informasi sensoris di lapisan viseral akan diteruskan dari usus ke otak melalui nervus vagus dan nerfus aferen spinal. Seperti pada sindrom kolon iritabel (SKI), didapatkan saluran cerna bagian bawah (rektum, kolon, atau intestin) lebih sensitif bila dibandingkan dengan kontrol orang sehat. Begitu pula dengan penelitian yang memberikan tekanan dengan balon di sigmoid , terlihat daerah rektum penderita SKI lebih sensitif dibandingkan dengan kontrol.
4. Gangguan sistem endokrin/hormonal
   Perubahan fisiologi tubuh akibat stres dapat terjadi akibat gangguan sistem hormonal, yang terjadi melalui *hipothalamic-pituitary- adrenal axis* (HPA axis). Hormon yang berperan antara lain, *growth hormon*, prolaktin, ACTH (kortisol) dan katekolamin.
5. Perubahan pada sistem imun.
   Perubahan tingkah laku dan stres dapat mempengaruhi imunitas seseorang sehingga mempermudah timbulnya infeksi dan penyakit neoplastik. Fungsi imun menjadi terganggu karena sel – sel imunitas mengalami perubahan seperti pada depresi jumlah neutrofil meningkat, jumlah sel *Natural Killer* (NK) menurun, limfosit T dan limfosit B menurun, sel T helper dan T supresor menurun. Aktivitas sel NK dan proliferasi limfosit menurun, produksi interferon menurun.

   Faktor yang dapat mempengaruhi imunitas adalah[9]:
   - Kualitas dan kuantitas stres yang timbul
   - Kemampuan individu dalam mengatasi stres secara efektif
   - Kualitas dan kuantitas rangsang imunitas
   - Lamanya stres
   - Latar belakang lingkungan sosio kultural pasien
   - Faktor pasien sendiri (umur, jenis kelamin, status gizi)

GEJALA DAN TANDA

Gangguan fungsional saluran cerna sangatlah beragam jenis dan keluhannya dan dapat terjadi dari proses menelan seperti aerofagia, mual muntah, dispepsia fungsional, gangguan saluran cerna bagian bawah seperti SKI, nyeri perut, saluran empedu dan gangguan defekasi.

Seorang klinisi haruslah bekerja keras untuk menentukan diagnosis yang mengarah kepada gangguan fungsional pada awal konsultasi. Dengan mendapatkan anamnesis, pemeriksaan fisik yang hati-hati dan dengan pengalamannya seorang klinisi dapat membedakan antara kelainan fungsional dan organik. Pemeriksaan penunjang terkadang dibutuhkan untuk memastikan diagnosis definitif. Seorang klinisi seharusnya menghindari pemeriksaan penunjang yang mahal dan invasif sebelum terlebih dahulu memikirkan diagnosis atau kelainan fungsional saluran cerna.

Pada SKI misalnya nyeri perut dan gangguan defekasi merupakan keluhan yang khas, akan tetapi keluhan seperti ini bisa juga terjadi pada penyakit organik yang serius. Namun dengan mengenali sifat nyeri pada SKI seperti nyeri yang sukar ditentukan lokasinya dan berpindah-pindah di sekitar abdomen, dan berhubungan dengan defekasi dapat mengarahkan klinisi untuk memikirkan diagnosis SKI.

Adanya tanda bahaya atau penemuan yang abnormal pada pemeriksaan fisik meyakinkan klinisi untuk menyingkirkan gangguan fungsional. Pemeriksaan fisik pada gangguan fungsional biasanya normal, atau setidaknya tidak sebanding dengan keluhan yang disampaikan.

Beberapa kelainan yang dapat menyingkirkan gangguan fungsional di saluran cerna dapat dilihat di tabel berikut [1]:

DIAGNOSIS

Untuk mendiagnosis gangguan fungsional saluran cerna pemeriksaan yang teliti dan selektif diperlukan untuk mengeksklusi kelainan organik. Anamnesis longitudinal sangat dibutuhkan untuk mencari faktor predisposisi, faktor pencetus dan faktor yang memperberat pasien sehingga mengalami gangguan psikosomatik. Anamnesis juga meliputi tentang keluhan-keluhan dan tanda bahaya yang mengarah kepada kelainan organik seperti, mual muntah hebat dan perdarahan saluran cerna .

Tabel 1. Gambaran Klinis yang Tidak Sesuai dengan Gangguan Fungsional Saluran Cerna

Penurunan berat badan*
Disfagia*
Perdarahan nyata atau dehidrasi*
Steatore*
Muntah berulang*
Demam*
Onset pertama bagi geriatri
Keluhan membangunkan pasien dari tidurnya
Keluhan baru setelah periode yang panjang
Keluhan memburuk secara progresif
Peningkatan LED atau CRP
Anemia atau lekositosis
Darah, pus, atau lemak di feses
Hipokalemi atau diare menetap selama berpuasa
Berat feses > 350 g/dl

*tanda bahaya

Pemeriksaan fisik yang teliti dan komprehensif juga dibutuhkan dalam menentukan kelainan yang dikeluhkan merupakan kelainan fungsional atau organik. Tanda bahaya *"red flag"* atau pemeriksaan fisik abnormal dalam pemeriksaan fisik juga harus diperhatikan seperti nyeri tekan pada perut bagian bawah yang terlokalisir bisa merupakan kekakuan otot, miositis atau apendisitis. Untuk itu pemeriksaan penunjang masih diperlukan untuk menyingkirkan adanya kelainan organik.

Selektif pemeriksaan penunjang akan membantu klinisi dalam mengeksklusi kelainan organik. Pemeriksaan laboratorium biasanya sangat di-butuhkan dibandingkan pemeriksaan invasif seperti sigmoidoskopi misalnya. (seperti terlihat di **tabel 2**) tergantung kepada kelainan organik yang dicurigai.

DIAGNOSIS BANDING

Pada beberapa keadaan, pemeriksaan penunjang segera dibutuhkan untuk mengeksklusi kelainan organik. Pada pasien dengan sindrom dispepsia berulang, perlu dilakukan pemeriksaan endoskopi untuk melihat kelainan organik seperti ulkus di lambung dan duodeni, gastropati dan kelainan lain.

Pada pasien dengan konstipasi berulang dan berat, dimana tidak ditemukan penyebab struktural dan metabolik dari pemeriksaan kolonoskopi, biokimia darah dan radiologi, perlu dipikirkan dua kelainan lain berupa inersia kolon dan perlambatan proses pengeluaran feses karena disfungsi otot pelvis. Inersia kolon dapat didiagnosis dengan menggunakan pemeriksaan radiologi dengan kontras. Pemeriksaan dengan memberikan kontras 24 jam, yang diperiksa selama tiga hari berturut-turut dengan maksud mengukur masa transit dari proses defekasi. Manometri anal, sensasi rektal dan defekografi

Tabel 2. Beberapa Pemeriksaan Penunjang yang Dibutuhkan pada Gangguan Fungsional Saluran Cerna

Pemeriksaan yang dilakukan	Kondisi yang diskrining
Dilakukan untuk seluruh pasien	
• Hematologi, LED, CRP	anemia, inflamasi
• Kimia klinik (fungsi hati)	disfungsi hati, gangguan elektrolit
• Fungsi tiroid	disfungsi tiroid
Pemeriksaan penunjang yang di-butuhkan untuk kecurigaan gangguan fungsional saluran cerna bagian dan anorektal (contoh)	
• Tes darah samar	Perdarahan
• Sigmoideskopi (biopsi/tidak)	kolitis, neoplasia
• Kultur feses	infeksi
• Kolonoskopi/barium enema	kolitis, neoplasia
• *Glucose tolerance test* (*optional*)	intoleransi laktosa
• Waktu transit (*optional*)	inersia colon
• Dll	

berguna untuk mendeteksi disfungsi otot pelvis.

Pada pasien dengan nyeri yang membandel disertai kembung, obstruksi mekanik dan pseudo obstruksi intestinal perlu diekslusi dengan pemeriksaan rafiografi dengan menggunakan kontras barium, beberapa diferensial diagnosis dapat dilihat pada tabel 3.[1]

Adanya distress psikologis belum menolong untuk diagnostik, karena banyak pasien dengan penyakit organik juga memperlihatkan gangguan psikologis. Bagaimanapun, sangat penting untuk menyaring adanya penyakit kejiwaan, seperti depresi (ditandai dengan penurunan berat badan, gangguan tidur dan perubahan mood), kecemasan, gangguan makan. Serangan panik juga sering disertai keluhan saluran cerna bagian bawah, khasnya terdapat episode cemas dan ketakutan disertai sesak nafas, palpitasi, nyeri dada, rasa tercekik atau tertahan saat menelan, pusing, rasa panas, kesemutan dan pingsan.

Tabel. 3. Diagnosis Banding Untuk Nyeri Perut Kronik Dan Disfungsi Saluran Cerna

Dispepsia fungsional
Ulkus lambung dan duodeni
GERD
Gastropati
Gangguan kolon fungsional
Obat
  - Konstipasi (CCB, antidepresan, antasida yang mengandung aluminium)
  - Diare (laksansia, antibiotik, antasida mengandung magnesium)

Neoplasia
Sindrom kolon iritabel
Colitis tipe lain, seperti kolitis infeksiosa, divertikulitis, colitis iskemik, kolitis radiasi
Gangguan kejiwaan
  - Depresi
  - Gangguan panik
  - Somatisasi

Parasit intestinal
  - Giardia
  - Strongyloides

KLASIFIKASI

Berdasarkan Kriteria ROMA III (2006) gangguan fungsional di saluran cerna diklasifikasikan sebagai berikut: [7,11,12]

1. Gangguan fungsional esofageal.
   - *Functional heartburn*
   - *Functional chest pain of presumed esophageal origin*
   - *Functional dysphagia*
2. Globus
   - Gangguan fungsional gastroduodenal.
   - *Functional dyspepsia*
   - *Belching disorder*
   - *Nausea and vomitus disorder*
3. Gangguan fungsional usus.
   - *Irritable bowel syndrome*
   - *Functional Bloating*
   - *Functional constipation*
   - *Functional diarrhea*
   - *Unspecified functional bowel disorder*
4. Sindrom nyeri perut fungsional.
5. Gangguan fungsional kandung empedu dan spingter oddi
6. Gangguan fungsional anorektal
   - *Functional anorectal pain*
   - *Functional fecal incontinence*
   - *Functional defecation disorder*

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan terhadap aspek psikosomatik di saluran cerna sangat membutuhkan ketelitian dan kesabaran. Memberikan keyakinan pada pasien dengan gangguan fungsional tidaklah mudah. Prinsip penatalaksanaan yang dapat diaplikasikan pada semua gangguan fungsional saluran cerna dapat dilihat pada tabel 4.

Penatalaksanaan Medikamentosa

Gejala gangguan di saluran cerna sangat beragam, maka pengobatannya sangat tergantung kepada keluhan

Tabel 4. Prinsip Penatalaksanaan Gangguan Fungsional Saluran Cerna.[1]

1. Pastikan diagnosis klinis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik
2. Minimalkan pemeriksaan penunjang invasif, hindari memberikan pesan ganda pada pasien, jangan ulangi pemeriksaan penunjang tanpa indikasi yang jelas.
3. Buat agenda harian pasien, Tanya mengapa pasien yang dikenal punya keluhan kronis mengeluh sakit lagi sekarang
4. Berikan pengetahuan dan *reassurance*
5. Coba modifikasi diet.
6. Rancang tujuan terapi yang realistis, dan fokuskan terapi pada penyesuaian diri terhadap penyakit dan pengelolaan berdasarkan tanggung jawab pasien sendiri.
7. Resepkan obat secukupnya, targetkan perbaikan gejala , ingat akan respon pasebo
8. Pertimbangkan terapi prilaku atau psikoterapi pada kasus yang moderat sampai berat.
9. Atur strategi pengobatan yang berkelanjutan

dan gejala yang dominan. Hal ini juga berpengaruh kepada kepuasan pasien berobat, bisa tidak memenuhi harapan. Pemahaman pasien akan penyakit setelah diberi keterangan yang meyakinkan oleh dokter yang memeriksa dapat mengurangi keluhan. Penelitian membuktikan pemberian placebo saja dapat memperbaiki keluhan 30 – 70% pada gangguan fungsional ini.

Keluhan konstipasi dapat dikurangi dengan pemberian obat-obatan seperti metilselulosa, laktulosa, polietilenglikol dan enema. Keluhan diare dapat dikurangi dengan loperamide, loperamide/simetikon, kolestiramin. Rasa penuh di perut dan kembung berkurang dengan simetikon, lactobacillus. Nyeri post prandial dapat dikurangi dengan obat-obatan antikolinergik seperti dicylomin, hyoscyamin.

Antidepresan dapat bermanfaat pada pasien dengan nyeri perut menetap, keluhan yang resisten dan berkurangnya kualitas hidup, walaupun belum terlihat depresi. Antidepresan trisiklik sudah umum digunakan pada penatalaksanaan dispepsia fungsional. Dapat dimulai dengan dosis kecil dan bila dibutuhkan dapat dititrasi penambahan dosis, efek belum terlihat dalam pengobatan 3-4 minggu. Namun efek samping obat ini sering terjadi dan sukar diduga, bila berhasil terapi diteruskan 3–6 bulan sebelum di *tapering off. Selektif serotonin reuptake inhibitor* juga dipakai untuk antidepresan, memiliki efek ketergantungan lebih ringan dan aman dikonsumsi bagi beberapa penyakit komorbid tertentu dan pada usia lanjut. Ansiolitik dapat dipakai pada gangguan cemas, namun perlu dibatasi mengingat potensial untuk menyebabkan ketergantungan, berinteraksi dengan obat-obatan lain dan dapat menimbulkan *rebound effect* di saat penghentian terapi

Penatalaksanaan Non Medikamentosa.

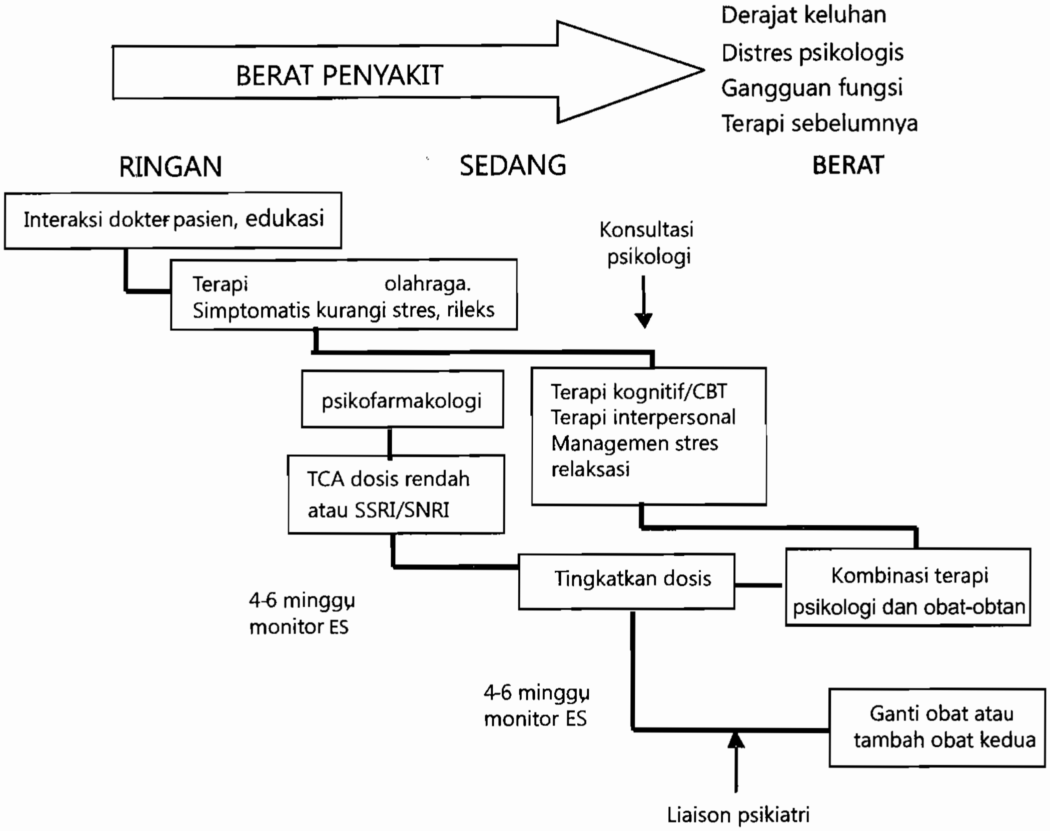
Selain terapi obat-obatan, penanganan non medikamentosa memegang peranan penting, berupa

1. *Reassurance* dan penjelasan yang meyakinkan.
   Meyakinkan pasien dan memberikan keterangan tentang epidemiologi, patofisiologi serta gejala yang umum dialami pada gangguan fungsional sangatlah penting. Keputusan pasien untuk menemui dokter tentunya dipengaruhi oleh derajat dan jenis keluhan yang dirasakan, ketakutan akan penyakit yang serius dan faktor psikososial yang menyertai keluhan. Dokter harus bisa meyakinkan pasien bahwa gejala yang dirasakan sudah umum terjadi dan tidak akan membahayakan jiwa. Perhatian penuh dan empati dokter dalam menanggapi keluhan yang disampaikan pasien, akan sangat besar pengaruhnya terhadap hubungan dan komunikasi yang baik antara dokter dan pasien. Dengan terbangunnya komunikasi yang baik, kepercayaan penderita akan muncul dan akan membantu pasien dalam melatih mekanisme adaptasi/*coping* terhadap gejala penyakit yang dialami oleh pasien.
2. Faktor presipitasi
   Mengoreksi faktor presipitasi dapat menjadi salah satu bagian dari penatalaksanaan kasus ini. Sebagai contoh adalah menghindari faktor diet yang bisa menimbulkan rasa kembung, konstipasi dll.
3. Diet
   Rekomendasi diet tertentu perlu diberikan pada kasus tertentu. Seperti menghindari makanan yang menimbulkan kembung, meningkatkan asupan serat pada kasus konstipasi, menguransi asupan laktosa pada kasus diare dan sebagainya. Jika terdapat keluhan flatulensi yang berlebihan pasien perlu menghindari makanan yang mengandung gas, seperti makanan yang ber-fermentasi. Pada konstipasi juga dianjurkan asupan cairan yang memadai dan olahraga tertentu juga dapat membantu.
4. Terapi perilaku[1,13]
   Pengobatan psikologi dan terapi perilaku seperti perilaku kognitif (*cognitive behavioral therapy*), hipnosis, dan psikoterapi merupakan pengobatan yang aman, efektif dan bertahan lama. Ada banyak keuntungan yang diperlihatkan bila menangani gangguan fungsional saluran cerna dengan terapi psikologis dan terapi perilaku, satu penelitian multisenter memperlihatkan peningkatan efektifitas terapi 70% dibandingkan dengan terapi medikamentosa saja. Dan hal yang terpenting dari manfaat terapi ini adalah terhindarnya penderita dari adiksi obat–obatan *tranquilizer*, manfaat terapi terasa setelah periode pengobatan selesai. Karena perbaikan pola pikir dan mekanisme adaptasi, tidak ditemukan efek samping seperti penggunaan obat-obatan dan sangat mengurangi biaya pengobatan. Terapi perilaku mampu meningkatkan motivasi dan mempertahankan pengobatan, efektif untuk modifikasi perilaku cemas, dan memperbaiki mekanisme *coping* yang akan meningkatkan kepatuhan dalam menggunakan obat psikofarmaka.

ALGORITME PENATALAKSANAAN

Berikut ini dipaparkan algoritma penatalaksanaan gangguan fungsional saluran cerna, dibagi berdasarkan diagnosis derajat beratnya penyakit.

Dari gambar 2 dapat dilihat bahwa penanganan gangguan fungsional saluran cerna , baik derajat ringan maupun berat, dari awal penatalaksanaan tetap


BERAT PENYAKIT
Derajat keluhan
Distres psikologis
Gangguan fungsi
Terapi sebelumnya
RINGAN
SEDANG
BERAT
Interaksi dokter pasien, edukasi
Terapi olahraga.
Simptomatis kurangi stres, rileks
Konsultasi psikologi
psikofarmakologi
TCA dosis rendah atau SSRI/SNRI
Terapi kognitif/CBT
Terapi interpersonal
Managemen stres
relaksasi
4-6 minggu monitor ES
Tingkatkan dosis
Kombinasi terapi psikologi dan obat-obtan
4-6 minggu monitor ES
Ganti obat atau tambah obat kedua
Liaison psikiatri

Gambar 2. Algoritme penatalaksanaan pasien dengan gangguan fungsional saluran cerna[12]

menekankan hubungan interaksi dokter dan pasien. Dan pada tahap selanjutnya terjalin kerjasama yang baik dengan psikiater dan psikolog sehingga didapatkan hasil yang maksimal.

PROGNOSIS

Sebagian besar pasien dengan gangguan fungsional berlanjut mengalami keluhan jangka lama dan hilang timbul, tetapi 30% secara spontan bisa asimtomatis. *Follow up* yang teratur dan berkesinambungan dibutuhkan untuk mendapatkan hasil pengobatan yang memuaskan. Adalah sangat penting untuk menentukan target pengobatan yang realistis, pengobatan tidak selalu tercapai maksimal akan tetapi setidaknya dapat meningkatkan kualitas hidup dan status fungsional pasien akan menjadi lebih baik.

Ada beberapa hal yang menjadi perhatian bagi klinisi dalam menatalaksana gangguan fungsional saluran cerna ini , antara lain:

1. Adanya faktor pencetus yang baru (seperti efek samping obat, perubahan diet, gangguan/penyakit lain yang bersamaan munculnya).
2. Ketakutan baru akan penyakit serius (seperti adanya kematian dalam keluarga).
3. Komorbiditas psikologi atau psikiatri (ketergantungan obat, depresi, ansietas).
4. Ketidaksanggupan untuk tidak bekerja secara tiba-tiba (seperti betambahnya rasa tak mampu)
5. Gangguan/kelainan yang tersembunyi (seperti penggunaan obat narkotika)
6. Meskipun pasien mengalami gangguan fungsional, klinisi tetap harus waspada

Terhadap perubahan status/keluhan yang mengindikasikan berkembangnya penyakit kearah kelainan organik. Bila memang dibutuhkan maka dapat dilakukan kembali pemeriksaan penunjang untuk memastikan kelainan organik yang dicurigai.

REFERENSI

1. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorder. In Friedman SI, McQuaid KR, Grendell JH Current editor. Current diagnosis and treatment in Gasteroenterology, second edition, Mc Graw Hill

Co, 2003 : 6 p97-107

2. Zhou H; Yao M; Cheng GY; Chen YP; Li DG. Prevalence and associated factors of functional gastrointestinal disorders and bowel habits in Chinese adolescents: a school-based study. Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition [Pediatr Gastroenterol Nutr] 2011 Aug; Vol. 53 (2), p168-73.
3. Murni AW. Hubungan depresi dengan infeksi Helicobacter Pylori serta perbedaan gambaran histopatologi mukosa lambung pada penderita dyspepsia fungsional. [Tesis Sp2 Psikosomatik], Jakarta; Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia ;2010.
4. Guthrie E, Thompson D. ABC of psychological medicine: abdominal pain and functional gastrointestinal disorders. BMJ 2002;325 p701 – 03.
5. Olden KW. Psychosocial factor in functional gastrointestinal disorder: an evolving phenomen. Neurogastroenterol Motil (2008) 20 (Suppl. 1), p114–120
6. Jones MP. Evaluation and treatment of dyspepsia. Postgrad Med J 2003;79; p 25 – 9.
7. Drossman A Douglass: The functional gasterointestinal disorder and the Rome III. Gasteroenterol 2006;130 p1377-90.
8. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SV. Stress and the gastrointestinal tract. Stress and irritable bowel syndrome. AM J Physiol Gastrointest Liver Physiol; 2001 : 280, p 519-24
9. Hiramoto RN, Solvason HB, Mei-Hsueh C, dkk. Psychoneuroendocrine immunology : perception of stress can alter body temperature and natural killer cell activity. Intern J Neuroscience, 1999: vol 98 p 92 – 129
10. Barry S, Dinan TG . Functional dyspepsia: Are psychosocial factors of relevance? World J Gastroenterol 2006 May;12(17) p2701–07.
11. John E. Kellow,MD. A Practical Evidence-Based Approach to the Diagnosis of the Functional Gastrointestinal Disorders. Am J Gastroenterol 2010;105 p743–746;
12. Levi RL. Olden KW, Naliboff BD, Pradley LA, Francisconi C, Drossman DA et all. Psychosocial aspect of the functional gasterointestinal disorder, gastroenterol 2006, 130 p 1447-50
13. Douglas A. Drossman, MD. Beyond Tricyclics: New Ideas for Treating Patients With Painful and Refractory Functional Gastrointestinal Symptoms. Am J Gastroenterol 2009;104:2897–2902;

475

DISPEPSIA FUNGSIONAL

E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Dispepsia non ulkus diperkenalkan oleh Thompson (1984) untuk menggambarkan keadaan kronis berupa rasa tidak enak pada daerah epigastrium yang sering berhubungan dengan makanan, gejalanya seperti ulkus tapi pada pemeriksaan tidak ditemukan adanya ulkus. Lagarde dan Spiro (1984) menyebutnya sebagai dispepsia fungsional untuk keluhan tidak enak pada perut bagian atas yang bersifat intermiten sedangkan pada pemeriksaan tidak didapatkan kelainan organis. Gejala-gejala yang sering dikeluhkan pasien berupa rasa penuh pada ulu hati sesudah makan, kembung, sering bersendawa, cepat kenyang, anoreksia, nausea, vomitus, rasa terbakar pada daerah ulu hati dan regurgitasi. Dispepsia fungsional ini umumnya bersifat kronis dan sering kambuh.

Suatu penelitian melaporkan angka kejadian dispepsia di masyarakat sebesar 38% dan seperempat dari jumlah ini berobat kepada dokter umum.

PSIKOFISIOLOGI

Patofisiologi terjadinya sindrom dispepsia masih diperdebatkan. Penyebabnya bersifat multifaktorial. Namun tidak disangkal lagi bahwa faktor psikis/emosi memegang peranan penting baik untuk timbulnya gangguan maupun pengaruh terhadap perjalanan penyakitnya.

Peran faktor psikososial pada dispepsi fungsional sangat penting karena dapat menyebabkan hal-hal di bawah ini: 1). Menimbulkan perubahan fisiologi saluran cerna; 2). Perubahan penyesuaian terhadap gejala-gejala yang timbul; 3). Mempengaruhi karakter dan perjalanan penyakitnya; 4). Mempengaruhi prognosis.

Beberapa faktor yang diduga menyebabkan sindrom dispepsia ialah: 1). Peningkatan asam lambung; 2). Dismotilitas lambung; 3). Gastritis dan duodenitis kronis (peranan *Helicobacter pylori*); 4). Stres psikososial; 5). Faktor lingkungan dan lain-lain (makanan, genetik).

Rangsangan psikis/emosi sendiri secara fisiologi dapat mempengaruhi lambung dengan dua cara yaitu: 1). Jalur neurogen: Rangsangan konflik emosi pada kortek serebri mempengaruhi kerja hipotalamus anterior dan selanjutnya ke nukleus vagus, nervus vagus dan kemudian ke lambung; 2). Jalur neurohumoral: Rangsangan pada korteks serebri diteruskan ke hipotalamus anterior selanjutnya ke hipofisis anterior yang mengeluarkan kortikotropin. Hormon ini merangsang korteks adrenal dan kemudian menghasilkan hormon adrenal yang selanjutnya merangsang produksi asam lambung.

Faktor psikis dan emosi (seperti pada ansietas dan depresi) dapat mempengaruhi fungsi saluran cerna dan mengakibatkan perubahan sekresi asam lambung, mempengaruhi motilitas dan vaskularisasi mukosa lambung serta menurunkan ambang rangsang nyeri. Pasien dispepsia umumnya menderita ansietas, depresi dan neurotik lebih jelas dibandingkan orang normal.

Untuk mendukung bahwa faktor psikis berperan pada timbulnya sindrom dispepsia ada baiknya disimak data-data hasil endoskopi di bawah ini:

- Fisher, dkk. melakukan endoskopi pada 3.367 pasien dengan dispepsia dan ternyata 33,6% hasil endoskopinya normal.
- Djayapranata (1988); dari 351 pasien dispepsi non ulkus yang dilakukan endoskopi ternyata hanya 162 pasien yang mengalami gastroduodenitis, sisanya 199 pasien normal.
- Hasil endoskopi dari pasien yang meunjukkan gejala klinis khas refluks hanya 50% esofagitis, sisanya normal.
- Hasil endoskopi pasien dengan gejala khas ulkus, hanya 20% saja ditemukan ulkus, sisanya normal.

- Harsal A (1991); dari 52 pasien pasien dispepsi non ulkus 44% endoskopinya normal.

Dari data-data di atas jelaslah bahwa keluhan-keluhan saluran cerna bagian atas tidak selalu berdasarkan adanya kelainan organik. Sangat mungkin pada pasien-pasien di atas yang menjadi latar belakang keluhannya ialah faktor psikososial.

Jadi perlu diingat bahwa keluhan-keluhan tadi dapat pula merupakan manifestasi somatis dari kelainan psikis seperti ansietas dan depresi.

Angka kejadian ansietas dan depresi pada pasien dispepsia non ulkus cukup tinggi. Dari penelitian Harsal A tahun 1991 di RSCM ditemukan angka 80,7% ansietas. 57,7% depresi dan 51,9% ansietas-depresi pada 52 pasien dispepsia non ulkus. Penelitian ini memakai kuisioner HARS (*Hamilton Rating Scale for Anxiety*) yang dimodifikasi dari BDI (*Back Depression Inventory*). Penelitian Rychter tahun 1991 mendapatkan angka 60% ansietas dan Rose (1986) melaporkan angka 50% depresi pada pasien dispepsia non ulkus yang ditelitinya.

Dari penelitian di RSCM ternyata tidak ada korelasi antara derajat ansietas maupun depresi dengan beratnya gambaran endoskopi. Stresor psikososial yang berpengaruh untuk terjadinya ansietas dan depresi pada pasien dispepsi non ulkus di RSCM adalah hal yang berhubungan erat dengan kehidupan sehari-hari yaitu: masalah anak (30%), hubungan antar manusia (27%), persoalan suami/istri dalam perkawinan (23%) dan masalah dalam pekerjaan (21%).

Karena pada dispepsia non ulkus sering dijumpai ansietas maupun depresi sebagai pemberat maka dalam penanganannya perlu pendekatan terintegrasi antara pendekatan fisik dan pendekatan psikologik sehingga beratnya penyakit dan keluhan-keluhan pasien segera dapat dikurangi.

PENDEKATAN PSIKOSOMATIK

Pengobatan dispepsia fungsional hendaknya dilakukan melalui pendekatan psikosomatik yaitu dengan memperhatikan aspek-aspek fisik, psikososial dan lingkungan. Terhadap keluhan-keluhan dispepsia dapat diberikan pengobatan simptomatis seperti antasida, obat-obat H2 antagonis seperti simetidin, ranitidin, famotidin; obat prokinetik seperti cisaprid maupun obat inhibitor pompa proton seperti omeprazol, lansoprazol dan sebagainya. Pengaturan diet cukup bermanfaat yaitu dengan meng-hindari makanan yang dapat mencetuskan gejala-gejalanya. Tidak kalah pentingnya pada pengobatan dispepsia fungsional ialah melakukan psikoterapi dengan beberapa edukasi dan saran agar dapat mengatasi atau mengurangi stres dan konflik psikososialnya. Sering pasien tidak memahami bahwa yang menjadi sebabnya ialah faktor di luar fisik yaitu faktor psikososial tadi. Pada keadaan di mana jelas terdapat ansietas atau depresi maka psikofarmaka perlu diberikan misalnya ansiolitik atau antidepresan yang sesuai.

REFERENSI

Djajapranata I. Evaluasi endoskopik pasien dispepsia. In:Gastoenterologi hepatologi. Sulaiman A, editor. Jakarta: Infomedika; 1990.p. 6-9.

Drossman DA, Creed FH, Fava GA, et al. Psychosocial aspect of the functional gastrointestinal disorders. Gastroenterol Int. 1995; 8: 47-90.

Harsal A. Prevalensi ansietas dan depresi pada pasien dispepsi non ulkus di RSCM. Jakarta :FKUI; 1991.p.1-29.

Manan C. Sindroma dispepsia. Majalah Dokter Keluarga. 1993;12:7-9.

Talley NJ, Phillips SF, Bruce B, et al. Relation among personality and symptoms in nonulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. Gastroenterol.1990; 99:327-33.

Varis K. Psychosomatic factor in gastrointestinal disorder. An Clin Res.1987; 19: 135-42.

Whitehead WE. Gastrointestinal motility disorder the psychologist's perspective. In: Physiology, diagnosis and therapy in GI motility disorder. Whitehead, ed. Oxford: Medicine Publishing Foundation; 1987.p.109-22.

476

SINDROM KOLON IRITABEL

E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Sindrom kolon iritabel (SKI) merupakan kumpulan gejala yang patofisiologinya cukup rumit dan terjadi akibat interaksi antara faktor saluran cerna, faktor psikis dan faktor lumen yang merangsang kolon. Pengetahuan tentang patofisiologi terjadinya SKI perlu dipahami benar agar dapat dimengerti gejala-gejala yang muncul pada pasien serta menjadi dasar pengobatan yang optimal.

Di Amerika sebanyak 22-50% pasien yang dikirim ke bagian Gastroenterologi ternyata menderita SKI dan dari studi epidemiologis 2,9% penduduk menderita sindrom ini. Jadi kekerapannya cukup banyak dan sering sehingga mengganggu kegiatan pasien sehari-hari serta mengakibatkan pengeluaran biaya yang tidak sedikit.

Di lain pihak telah banyak diketahui bahwa faktor psikologis berperan pada perjalanan penyakit ini. Walaupun tidak dianggap sebagai penyebab, faktor psikologis dan ketegangan akibat konflik psikososial dapat memperburuk keluhan-keluhan pasien.

Pengobatan dan penanganan terhadap pasien SKI sampai saat ini sering kurang memuaskan. Dalam beberapa bulan pasien merasa sembuh, tetapi beberapa bulan atau tahun kemudian keluhan-keluhan muncul kembali.

DEFINISI

Sindrom Kolon Iritabel (SKI) ialah sekumpulan gejala-gejala klinis yang khas ditandai adanya rasa nyeri/ rasa tidak enak di perut disertai gangguan pola buang air besar (diare dan atau konstipasi) tanpa ditemukan adanya kelainan organik maupun biokimia pada saluran cerna. Jadi sindrom ini merupakan kelainan fungsional dari saluran cerna.

EPIDEMIOLOGI

Dari studi di beberapa kota di negara barat Drossman melaporkan sekitar 15-20% penduduk menderita SKI. Bahkan Holdsworth melaporkan angka lebih besar yaitu 20-30%, walaupun hanya sebagian kecil saja dari mereka yang meminta pertolongan dokter. Angka kekerapan di Cina hampir sama tetapi di Asia Tenggara kejadiannya lebih jarang.

Di pedesaan kejadian SKI lebih sedikit dibanding perkotaan. SKI lebih banyak ditemukan pada perempuan dari pada pria dengan perbandingan 2.5:1. Pada orang kulit putih kejadiannya lima kali lipat dibanding kulit hitam dan paling banyak terdapat pada usia 45-64 tahun. Rata-rata umur saat datang ke dokter ialah 35 tahun. Jarang pasien datang untuk pertama kalinya di atas umur 50 tahun.

GAMBARAN KLINIS

Hampir semua pasien dengan SKI mengeluh rasa nyeri atau rasa tidak enak di perut. Rasa nyeri perut ini bisa bersifat kolik, atau nyeri yang tajam menusuk. Dapat berlangsung beberapa menit sampai beberapa jam. Timbul biasanya pada salah satu sisi perut yaitu fosa iliaka kiri atau kanan tapi dapat pula dirasakan di bagian lain; kadang-kadang sampai punggung. Rasa nyeri ini umumnya hilang setelah buang air besar atau setelah buang angin (flatus). Pada beberapa pasien rasa nyeri berhubungan dengan makanan yang dimakan dan timbul beberapa jam setelah makan makanan tersebut. Rasa nyeri perut dikeluhkan pasien sedikitnya 6 kali dalam satu tahun dan berlangsung lebih dari 3 minggu dalam satu periode serangan.

Gangguan pola buang air besar merupakan gejala utama lainnya pada SKI dan dapat berupa diare, konstipasi atau keduanya secara bergantian. Hanya beberapa pasien saja mengeluh buang air besar dengan jumlah banyak. Umumnya pasien mengeluh rasa ingin buang air besar yang menyebabkan pasien berkali-kali ke "belakang" dengan jumlah feses sedikit dan lembek. Sebagian besar pasien SKI mengeluh tidak lampias pada saat buang air besar.

Berdasarkan gangguan pola buang air besar , pasien SKI dibedakan menjadi dua golongan, yaitu: 1). Pasien dengan predominan diare, dan 2). Pasien dengan predominan konstipasi.

Konstipasi pada pasien SKI ialah susah buang air besar dan buang air besar keras dengan frekuensi kurang dari 3 kali dalam satu minggu; sedangkan yang dimaksud diare ialah buang air besar dengan feses yang lembek/encer dengan frekuensi lebih dari 3 kali sehari.

Umumnya perempuan lebih banyak mengeluh konstipasi sedangkan pria cenderung lebih banyak mengeluh diare. Biasanya pasien mengeluh buang air besar berlendir dan tidak berdarah.

Gejala lainnya yang dapat ditemukan pada SKI ialah: perut bunyi (*borborygmi*), sering buang angin (*flatulence*), bersendawa (*belching*) dan mual.

Diare dan perasaan ingin buang air besar timbul pagi hari dan berkurang pada siang hari atau saat istirahat. Sebaliknya perut kembung biasanya dikeluhkan sore hari. Jarang sekali pasien terbangun malam hari karena timbulnya keluhan atau nyeri seperti pada penyakit organik; dan bila ini terjadi harus di pikirkan adanya kelainan organik.

Beberapa pasien menyadari bahwa timbulnya gejala hanya pada saat terdapat stres psikis; sedangkan pada perempuan dilaporkan gejala-gejala SKI muncul pada saat mendekati menstruasi.

Menurut Manning terdapat 4 gejala yang sangat sering ditemukan pada SKI yaitu: 1). Perut kembung yang tampak dengan jelas; 2). Rasa nyeri di perut hilang setelah buang air besar; 3). Buang air besar lebih sering saat timbulnya rasa sakit; 4). Feses lembek pada saat timbulnya rasa sakit.

Gejala lain yang biasa ditemukan pada SKI dibandingkan dengan kelainan organis ialah: 1). Perasaan kembung; 2). Buang air besar berlendir; 3). Perasaan tidak lampias pada saat buang air besar.

Adanya buang air besar berdarah dan adanya penurunan berat badan yang nyata adalah petunjuk yang jelas untuk kelainan organik dan bukan gejala SKI.

Tidak ada tanda klinis yang patognomonis untuk SKI. Kadang-kadang kolon dapat teraba pada fosa iliaka kiri disertai nyeri tekan. Distensi abdomen dapat ditemukan pada beberapa pasien. Pada colok dubur didapatkan adanya rasa nyeri dan lendir yang banyak. Juga sering ditemukan banyak lendir pada saat kolonoskopi.

Dari hasil penelitian Fielding tanda-tanda fisik yang sering ditemukan pada SKI ialah: kolon teraba dengan jelas (86%), nyeri tekan daerah kolon (78%), suara 'debuk' pada pemeriksaan fosa iliaka kanan (36%), rasa sakit pada colok dubur (52%), adanya lendir pada colok dubur (70%), rektum kosong (64%), dan feses yang keras dalam rektum (68%).

FAKTOR PSIKOLOGIS

Hubungan antara faktor psikis/stres dengan SKI sudah banyak diketahui dan diteliti. Karena faktor psikis sangat berperan, sering pasien SKI datang dengan keluhan-keluhan lain yang berhubungan dengan faktor psikis di samping keluhan perutnya sendiri. Keluhan sering dikemukakan pada saat timbulnya stres. Faktor pencetus biasanya mudah dikenali, dan bila ditelusuri pasien SKI sering sepanjang hidupnya penuh dengan stres. Faktor psikis tidak merupakan syarat mutlak untuk diagnosis SKI namun bila dijumpai sangat membantu dalam menentukan pola penanganannya. Sekalipun bukan merupakan penyebab, faktor psikis ini dapat merubah perjalanan dan gejala-gejala SKI. Telah diketahui bahwa stres psikososial seperti kehilangan pekerjaan, konflik dalam rumah tangga dan sebagainya dapat mencetuskan gejala-gejala SKI. Pasien-pasien dengan SKI memberikan respons yang berlebihan terhadap beberapa stres psikososial.

Tahun 1982 Drossman dalam penelitiannya menemukan bahwa 84% pasien SKI dipengaruhi oleh stres psikis dibandingkan dengan hanya 68% saja pada orang normal. Stres psikis ini juga memperburuk dan menambah rasa sakit di perut pada 69% kasus dibandingkan 48% pada kontrol.

Kumar menemukan kejadian psikoneurosis yang cukup bermakna pada SKI dibandingkan pasien dengan kelainan gastrointestinal lain maupun dengan orang normal. Gejala-gejala yang menonjol ialah ansietas dan obsesi.

Dari studi lain yang dilakukan oleh Talley ternyata SKI erat hubungannya dengan kepribadian seseorang. Hipokondria, depersi dan histeria lebih sering ditemukan pada pasien SKI dibandingkan dengan kontrol.

Beberapa peneliti lainnya juga memperlihatkan bahwa ansietas, neurosis, histeria dan depresi sangat menonjol pada pasien SKI. Hislop pada tahun 1971 menemukan 73% depresi dan 69% ansietas pada pasien SKI dibandingkan 18% dan 22% pada kontrol; sedangkan Latimer pada tahun 1981 hanya mendapatkan 31% depresi dan 19% ansietas.

Untuk menilai status psikologis pasien-pasien SKI dapat digunakan beberapa kuisioner yang baku. Misalnya untuk ansietas dan depresi dapat digunakan daftar pertanyaan '*Beck Depression Inventory*' (BDI) dan '*Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HARS) atau yang sudah dimodifikasi.

PATOFISIOLOGI

Mekanisme timbulnya SKI cukup rumit. Gejala-gejala yang timbul disebabkan oleh beberapa faktor yaitu: faktor saluran cerna dan motilitasnya, faktor psikis dan faktor dalam lumen yang merangsang kolon.

Dismotilitas Saluran Cerna

Hipermotilitas telah terbukti berhubungan dengan adanya stres fisik maupun psikis. Hipermotilitas terjadi terutama pada kolon bagian distal kurang lebih 20 cm dari anus. Gerakan yang abnormal tersebut berupa kontraksi yang segmental dan bukan peristaltik. Gerakan ini menghambat pengeluaran feses dan gas; dan bukan mendorongnya ke bagian distal. Inilah yang antara lain menimbulkan rasa sakit, konstipasi dan distensi abdomen.

Persepsi Viseral yang Abnormal

Persepsi viseral yang abnormal pada SKI dapat dibuktikan dengan menempatkan balon yang dikembangkan di beberapa tempat pada kolon. Pada pasien dengan predominan diare menunjukkan ambang rangsang yang rendah terhadap faeses atau gas; dan perasaan tak enak pada rektum akan cepat timbul pada saat pengembangan balon dengan volume kecil. Sebaliknya pada pasien dengan predominan konstipasi rasa nyeri/tak enak baru timbul setelah balon dikembangkan dengan volume yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol orang sehat. Bertambahnya sensitivitas anorektal diikuti oleh aktivitas refleks motorik yang berlebihan dari rektum. Bertambahnya sensitivitas ini juga menerangkan timbulnya rasa nyeri sebelum buang air besar dan perasaan tak lampias saat buang air besar. Bertambahnya respons motorik dengan rangsangan tersebut menerangkan bertambahnya frekuensi buang air besar tanpa disertai bertambahnya jumlah feses pada pasien SKI.

Stres Psikososial

Sudah diketahui bahwa gejala-gejala psikologis sering dijumpai pada pasien SKI seperti somatisasi, ansietas, fobia dan depresi. Stres psikososial dan gejala-gejala psikis yang nyata (ansietas, depresi) dapat mengganggu fungsi motorik saluran cerna. Reaksi psikofisiologis ini menimbulkan gangguan fungsi saluran cerna tanpa menimbulkan kelainan organis. Tonus otot polos menjadi terganggu dan juga kontraksi peristaltik terganggu. Pada individu yang penuh ketegangan biasanya respons motoriknya menjadi berlebihan.

Faktor Dalam Lumen yang Merangsang Kolon

Ada beberapa faktor dalam lumen usus/kolon yang dapat menyebabkan gangguan fungsi saluran cerna sehingga saluran cerna menjadi lebih iritabel. Faktor-faktor dalam lumen ini termasuk komponen yang terdapat dalam makanan (eksogen), atau faktor kimiawi (endogen) yang terlibat dalam proses pencernaan. Dilaporkan juga bahwa alergen dalam makanan memegang peranan penting. Hampir 25% pasien dengan SKI mengeluh bahwa beberapa makanan tertentu ternyata memperburuk gejala-gejala SKI. Dari beberapa penelitian diketahui bahwa kolesistokinin (CCK) yaitu hormon endogen yang dihasilkan oleh jejunum sebagai respons terhadap beberapa makanan; ternyata terbukti sebagai mediator yang efeknya mempercepat motilitas sigmoid.

Penelitian di Inggris memberikan hasil bahwa 91 dari 189 pasien SKI mengalami perbaikan dengan menghindari makanan yang menjadi faktor pencetus perburukan gejalanya.

Perbaikan ini mencapai masa bebas keluhan sampai 15 bulan. Faktor endogen lain yang juga ditemukan pada pasien SKI ialah gangguan absorbsi asam empedu, asam lemak rantai pendek dan asam lemak rantai menengah. Malabsorbsi asam empedu dilaporkan hampir mencapai 10% pasien SKI dengan diare yang sulit disembuhkan.

PENGOBATAN

Apabila pasien SKI tidak diobati maka setelah satu tahun hanya 12% saja yang merasa sembuh/tanpa keluhan, 36% merasa ada perbaikan, sedangkan sisanya 52% keluhannya menetap bahkan bertambah. Keluhan-keluhannya muncul secara periodik sehingga bersifat 'remisi dan relap'.

Pengobatan yang dianjurkan meliputi: diet, psikoterapi dan medikamentosa. Obat-obat psikotropik diberikan bila dianggap perlu sesuai dengan indikasi.

Hendaknya disadari bahwa langkah awal dalam penatalaksanaan SKI ialah membina hubungan dokter-pasien yang memadai; sehingga pasien mengerti tentang penyakitnya. Menjelaskan kemungkinan timbulnya kekambuhan dan memberikan harapan-harapan yang wajar.

Pengobatan SKI Ringan

Biasanya pasien jarang menemui dokter atau hanya sesekali saja. Aktivitas pasien masih belum terganggu. Pengobatan kelompok ini cukup dengan edukasi/penerangan tentang perjalanan penyakitnya (psikoterapi). Hindari makanan dan stres yang mencetuskan gejalanya. Diet tinggi serat dapat memperbaiki keluhan konstipasi. Bila ada keluhan kembung dapat diberikan psilium 15-20 gram/hari atau diberikan metilselulosa 3 g/hari.

Pengobatan SKI Sedang

Kegiatan pasien sehari-hari sudah terganggu. Gejala jelas sekali berhubungan dengan pencetusnya misalnya makanan atau stres. Faktor psikologis lebih menonjol dibanding SKI ringan.

Pengobatan kelompok ini perlu ditambah medikamentosa (simptomatis) dalam jangka pendek seperti:

Antispasmodik untuk keluhan nyeri: Disiklomin; mebeverin hidroklorid, trimebutin.

Untuk keluhan diare: loperamid 2-4 mg empat kali sehari. Kerjanya mempercepat absobsi ion dan air dan memperkuat tonus spinkter ani. Dapat pula diberikan kolestiramin (memperbaiki absorbsi asam empedu) sampai 4 kali 4 gram sehari.

Untuk konstipasi yang dominan pengobatan jangka panjang ialah diet tinggi serat. Obat-obatan hanya diberikan dalam waktu singkat seperti laksatif, cisaprid (untuk konstipasi yang ringan).

Membiasakan buang air besar yang teratur setiap hari dan diet lebih baik daripada menggunakan obat-obatan yang membahayakan. Terapi relaksasi dan hipnosis dilaporkan dapat memperbaiki gejala-gejala SKI.

Psikoterapi memberikan perbaikan yang bermakna yaitu bagaimana cara-cara mengurangi stres psikososial dan menanggulanginya. Pengobatan standar medikamentosa ditambah psikoterapi menghasilkan perbaikan yang lebih nyata dibandingkan dengan hanya memberikan medikamentosa saja.

Pengobatan SKI Berat

Sebagian kecil pasien SKI menunjukkan gejala yang berat dan sulit ditangani. Gejala-gejala timbul tidak berhubungan dengan makanan, aktivitas atau perubahan fisik yang lain. Kelainan psikis seperti ansietas dan depresi atau somatisasi sering dijumpai. Kegiatan sehari-hari jelas terganggu. Pasien menjadi frustrasi karena merasa penyakit-nya tak bisa sembuh. Pada pasien-pasien ini psikoterapi harus lebih terarah dan hubungan antara dokter-pasien harus terjalin lebih baik lagi.

Untuk menghilangkan rasa nyeri yang hebat dianjurkan pemberian antagonis 5-hidroksi triptamin (5HT3) yang menekan perangsangan saraf viseral aferen atau hipnoterapi.

Pada kelompok pasien ini dianjurkan pemberian obat psikotropik untuk jangka waktu pendek, seperti antidepresan dan ansiolitik atau kombinasi antidepresan dan ansiolitik.

REFERENSI

Brown P. Irritable bowel syndrome method of management. Med Prog; 1991; April : 49-53.

Camilleri M, Prather CM. The irritable bowel syndrome: mechanism and a practical approach to management. Ann Intern Med. 1992; 116: 1001-8.

Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome : review and a graduated multicomponent treatment approach. Ann Intern Med. 1992; 116: 1009-16.

Holdsworth CD, Cann AP. Irritabble bowel syndrome. Med Int. 1986; 2: 1018-23.

Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Toward positive diagnosis of irritable bowel. Br Med J. 1978; 2:653-4.

Mudjaddid E. Pola klinis sindrom kolon iritabel perhatian khusus pada faktor ansietas dan depresi. Jakarta:FKUI; 1992. Hal.p.1-35.

Smith RC, Greenbaum DS, VancouverJB, et al. Psychososial factor are associated with health care seeking rather than diagnosis in irritable bowel syndrome. Gastroenterol.1990; 98:293-301.

Walker EA, Roy Byrne PP, Katon WJ. Irritable bowel syndrome and psychiatric illness. Am J Psychiatry. 1990; 147 : 565-72.

Whitehead WE, Schuster MM. Irritable bowel syndrome : definition of the syndrome and relation to other disorders. In: Gastrointestinal disorders behavioral and physiological basis for treatment. Whitehead, editor New York: Academic;. 1985. P: 155-77.

Whitehead WE. Gastrointestinal motility disorders - the psychologist's perspective. In: Physiology, diagnosis and therapy in GI motility disorders. Whitehead, editor. Oxford: Medicine Publishing Foundation; 1987.p.109-22.

Whitehead WE, Schuster MM. Irritable bowel syndrome : physiological and psychological mechanism. In: Whitehead editor. gastrointestinal disorders behavioral and physiological basis for treatment. New York: Academic Press;1985.p.179-209.

Whitehead WE, Scuster MM. Irritable bowel syndrome : psychological and pharmacological treatment.In: Whitehead editor. gastrointestinal disorders behavioral and physiological basis for treatment. New York: Academic Press; 1985.p. 211-28.

477

ASPEK PSIKOSOMATIK HIPERTENSI

S. Budi Halim, D. Sukatman, Hamzah Shatri

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang sering pada jaman ini. Ada yang menyebut jaman ini sebagai jaman ansietas. Sehingga merupakan suatu kemungkinan bahwa meningkatnya frekuensi hipertensi berhubungan dengan adanya gangguan psikosomatik selain bertambah-nya usia serta faktor risiko lain. Hasil survei yang dilakukan di banyak negara menunjukkan angka kejadian hipertensi berkisar 15-25% pada populasi dewasa. Dua pertiga dari populasi ini mempunyai kenaikan tekanan darah yang ringan, tapi di antaranya ditemukan dengan kenaikan tekanan darah yang tidak menetap dan tidak pula semuanya memerlukan obat anti hipertensi. Hasil survei *INA-MONICA (multinational monitoring of trends and determinants disease)* Jakarta 1993, angka hipertensi 16,9%, laki-laki 16,5% perempuan 17%. Indonesia prevalensi hipertensi berkisar 6-15%, terendah di lembah Baliem, Irian Jaya sebesar 0,6%, tertinggi di Silungkang, Sumatra Barat 19,4%.

Penelitian tentang faktor psikososial dan faktor sosio-kultural hingga saat ini telah mendapatkan hubungan yang lebih nyata bahwa perubahan hemodinamik, peningkatan tekanan darah berhubungan dengan faktor psikologis, emosional, ansietas, depresi dan faktor psikososial lain, seperti *white coat hypertention*. Penelitian di Amerika Serikat pada orang Negro didapatkan angka hipertensi yang tinggi, yang berhubungan dengan adanya rasa permusuhan (hostilitas), rasa tertekan sebagai akibat diskriminasi dan kemiskinan serta masalah psikososial lain, yang merupakan model psikosomatik agresi yang tertekan.

GAMBARAN KLINIS

Keluhan inisial yang tidak khas seperti sakit kepala, pusing, jantung berdebar, insomnia, tergantung dari sensibilitas pribadi. Keadaan ini dapat menjadikan hipertensi suatu penyakit yang lama "tersembunyi" (*silent*). Seringkali penyakit baru ditemukan pada suatu pemeriksaan rutin. Keluhan psikis yang mencolok ialah ketegangan, nervus, kegelisahan dan dorongan bergerak yang tidak jelas dan tanpa tujuan. Dalam perjalanan penyakitnya dapat timbul komplikasi somatik berupa gangguan jantung, gangguan peredaran serebral dan perifer, dan gangguan ginjal serta seringkali dianggap sebagai gejala awal penyakit saat pertama kali pasien ke dokter yang sebenarnya merupakan gejala komplikasi hipertensi. Gejala awal yang sebenarnya seperti ketegangan, kegelisahan dan sebagainya sebagai gangguan psikosomatik bila diketahui lebih dini maka adanya hipertensi dapat diketahui lebih awal sehingga timbulnya komplikasi organik dapat dicegah. Namun pengamatan berkesinambungan tentang situasi psikososial pekerjaan dan keluarga dapat menentukan ada tidaknya koinsidensi gangguan tersebut serta mempunyai dasar penilaian yang lebih dapat dipercaya daripada penilaian sesaat saja ke dokter spesialis.

PSIKOFISIOLOGI DAN PSIKOPATOLOGI

Psikofisiologi

Hipertensi oleh banyak peneliti dianggap sebagai suatu penyakit yang multifaktorial. Tak diragukan adanya komponen herediter. Selain faktor psikis yang menstimulasi efek simpatikotonik, sebenarnya pengaruh lingkungan sekitarnya dan sosio-kultural ikut berperan. Pengembangan model psikogen saja, lebih sukar diterima dari pada model etiopatogenesis yang bersifat psikososial-somatogen, yang digambarkan seperti lingkaran spiral. Faktor-faktor psikis situasional yang menyebakan kenaikan tekanan darah , merupakan model *outlet* yang aman sebagai reaksi normal fisiologis. Hal Ini berhubungan dengan suatu tahap kesiapsiagaan pada manusia, yang dengan mengerahkan mekanisme ergotrop, mempertaruhkan kekuatan (energi) untuk "berjuang atau melarikan diri". Jadi sebenanya merupakan suatu reaksi psikosomatik, yang mereda kembali dengan *behaviour* motorik atau agresifitas atau bentuk penyaluran lain. Tetapi bila ini tidak terjadi karena sebab internal maupun eksternal yang tidak dapat diatasi oleh individu tesebut, maka efek fisiologis tersebut akan berubah menjadi reaksi patologis. Dalam waktu lama akan menyebabkan peningkatan tekanan darah yang menetap sehingga pada akhirnya menjadi hipertensi.

Menurut Groen mekanisme utama pekembangan menjadi hipertensi yaitu perubahan suatu reaksi fisiologis, yang dihubungkan dengan *behaviour readiness,* oleh suatu reaksi neuroviseral: sebagai ganti aktivitas neuromuskular yang kuat dan volume semenit jantung yang meningkat, serta resistensi pembuluh darah yang meningkat pula.Selain itu telah banyak dibuktikan pula bahwa stres atau faktor psikis mempunyai peran tehadap kejadian aterosklerosis yang merupakan salah satu penyebab hipertensi.

Psikodinamik

Ketegangan menanti *(anticipation),* karena rasa takut yang berlangsung lama, yang digambarkan sebagai pembangkit penyakit dapat dijelaskan dengan model psikosomatik: ketegangan terdiri atas agresi hebat terutama terhadap orang-orang yang diduga, atau memang sebenarnya berwibawa, dan berwenang, yang memperberat lagi defensinya.Biasanya terjadi peruncingan konflik yang menimbulkan stres, yang tidak dapat dipecahkan dan berlangsung kronik.

Juga membangkitkan penyakit ialah situasi hidup, di mana harapan untuk pengakuan atas prestasinya tidak ada, atau dikecewakan. Tidak selalu diperlukan situasi beban yang objektif. Yang menentukan ialah realitas subjektif dengan angan-angan dan bahaya imaginer sebagai akibat konflik masa kanak-kanak yang tidak terpecahkan, yang biasanya tidak disadari, tetapi mempunyai efek psikodinamik yang nyata.

Kepribadian

Menurut hipotesis Groen pasien hipertensi, sebagian secara genetis, sebagian secara didapat, mempunyai predisposisi untuk hipertensi, yang menjadi kenyataan dalam situasi konflik yang berjangka lama. Mereka memiliki kepribadian obsesif kompulsif dengan predisposisi emosional yang tinggi, kebutuhan cinta yang besar bersamaan dengan rasa takut kehilangan cinta, kebutuhan berkuasa yang dikecewakan dengan impuls agresif yang kuat sebagai reaksinya, tetapi juga penekanan agresi yang kuat. Kepribadian obsesif-kompulsif membuat mereka tidak mudah melupakan atau mengampuni atau memecahkan konflik dan menyesuaikan diri dengan keadaan yang berubah.

Perkembangan Masa Kanak-Kanak

Anamnesis pasien hipertensi biasanya menunjukkan dasar riwayat hidup untuk pembentukan struktur penolakan obsesif-kompulsif pada agresivitas membara yang tidak disadari, yang bermanifestasi sebagai hipertensi. Pada neurosis diketahui bahwa impuls agresif primer, yang mula-mula pada anak kecil mengutarakan aktivitas vital yang sehat, memberi dorongan pelampiasan motorik dan merupakan sarana penting untuk kemerdekaan emansipatif. Bila impuls-impuls ini dikekang dan dirintangi, misalnya oleh pendidikan ketat atau perumahan tidak layak, impuls ini bisa berubah menjadi impuls kebencian yang destruktif bermusuhan. Bila anak agresif demikian menjadi takut karena kehilangan cinta, maka kebencian dan rasa takut berangsur-angsur menjadi dasar "represi" dan *reaction-formation.*

Memang biasanya orang tua bersifat dominan, banyak menuntut prestasi, keras, menjajah dan tidak membanggakan anak. Menurut Alexander dalam masa pubertas atau sebagai akibat kejadian traumatik mengancam, terjadi suatu perubahan temperamen sebagai hasil dari *effort* ke *self-control: dan* seorang anak yang dinamik berubah menjadi anak yang menguasai diri dan saleh.

Tetapi suatu kemungkihan dari vitalitas motorik agresif yang dirintangi, ialah perkembangan kemauan berprestasi yang sangat intensif dan obsesif, disertai dengan ambisi yang tak terbendung, kegelisahan, ketegangan tanpa ada kepuasan. Prestasi di sini sebagai penyimpangan neurotik tidak memberi kebahagiaan dan kepuasan, melainkan didorong oleh impuls saingan yang bermusuhan dan pertarungan kekuasaan, bersamaan dengan rasa ketakutan bila kalah dalam pertarungan. Orang demikian berada di bawah tekanan, yang dapat dilihat dari pola impian dan ketegangan otot-otot; tekanan, yang harus dikuasai dengan kekerasan. Agresivitas laten yang tak tertahan lagi dapat diproyeksikan ke lingkungan sekitarnya; pasien menanti-nanti serangan paranoid sensitif dari luar, yang meninggikan ketegangan rasa takut, agresi, sehingga juga di sini harus dilakukan teknik-teknik penyangkalan.

Sebagai hasil akhir pertumbuhan neurotik ditemukan suatu *reaction formation,* yang digambarkan sebagai penundukan dengan protes, di mana kebutuhan sendiri untuk kekuasaan dan pantang mundur disisihkan, namun kebutuhan penghargaan dengan pengakuan atas prestasi harus dipuaskan.

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Diagnosis hipertensi primer dibuat *parexclusionum,* dengan menyampingkan penyebab lain. Karena hingga kini belum ditemukan kausa morfologis, kimiawi atau oganik, maka untuk menetapkan diagnosis harus menyisihkan penyebab renal, kardial, hormonal, dan neurogen sebagai hipertensi sekunder. Menurut WHO *(World Health Organization) dan* ISH (*International Society of Hypertention*), menetapkan batas hipertensi, bila tekanan darah istirahat menetap >140/90 mmHg.

Jadi seseorang dikatakan hipertensi bila pada pengukuran tekanan darah yang berulang-ulang dalam jangka waktu tertentu, tekanan darah sistolik dan atau diastolik melebihi 140/90 mmHg. Perlu eksklusi yang seksama adanya hipertensi sekunder. Timbulnya hipertensi bersamaan dengan gangguan psikosomatik saja, tidak boleh melalaikan pemeriksaan kemungkinan adanya penyakit organik. Gangguan psikosomatik dan hipertensi sekunder dapat timbul secara bersamaan pada suatu waktu tertentu, tanpa ada hubungan kausal-etiologis.

Pendekatan Terapi

Karena sifat etiologi yang multifaktorial, kebanyakan pasien membutuhkan terapi kombinasi, yaitu tergantung dari penitikberatan pribadi, diberikan terapi kombinasi dengan obat, diet, dan psikoterapi superfisial terpusat pada konflik. Bila perlu dapat dilakukan psikoterapi prilaku atau psikoterapi analisis.

Latihan autogen *(autogenic training)*, sebagai latihan rileks pada hakikatnya sangat baik, namun seringkali menambah rasa takut dan kegelisahan, karena aktivitas *defense* yang menutup-nutupi rasa takut dihilangkan, sehingga konflik internal malah dialami lebih jelas. Perubahan cara hidup, dengan membicarakan bersama pasien rintangan yang menghalangi pembagian waktu kerja dan istirahat (libur dan cuti) yang bijaksana.

Terapi dengan obat, seringkali perlu diberikan, namun efek samping harus diperhatikan. Reserpin, misalnya, juga mempunyai efek samping depresif. Kecenderungan hipokondria jangan difiksasi, karena bagaimanapun juga pasien masih sedikit banyak mampu menurunkan tekanan darahnya dengan menyelami konfliknya. Pada pengukuran tekanan darah harus diambil "jalan tengah" antara kerahasiaan yang menakutkan, dan *over-estimate* angka-angka tekanan darah, yang mengakibatkan ketergantungan pasien yang fatal pada tekanan darah. Pada pengukuran tekanan darah pada pasien hipertensi labil, janganlah dengan wajah yang "angker", tetapi juga jangan dengan keprihatinan yang berlebihan. Lebih bermanfaat ialah bicara dengan pasien dan menanyakan tentang dasar-dasar problem aktual, yang meninggikan ketegangan. Diikhtiarkan, agar pasien dapat mengungkapkan problem tersebut dengan kata-kata yang akhirnya dapat melegakan keadaan (*katharsis*).

Biofeedback dapat berhasil pada mereka yang tidak tersedia atau tidak mampu untuk psikoterapi. Dasar cara *biofeedback* ialah anggapan, bahwa pasien hipertensi telah belajar reaksi fisiologis secara salah, yang secara terarah dapat dipelajari kembali dengan laporan balik *(feedback)* optis atau akustis aktivitas simpatik (diukur dengan *resistance* kulit, ketegangan otot-otot *melalui* EMG-*feedback)*, atau tingginya tekanan darah.

Kurang tepat mengobati pasien hipertensi dengan obat-obat, tanpa memperhatikan psikodinamik penyakit. Hanya dengan pengurangan sebagian dari *defense* terhadas emosi, atau pengurangan obsesi-kompulsi yang menyiksa dan melampaui kemampuannya, tidak hanya mempengaruhi baik hipertensinya, melainkan juga memperbaiki fungsi psikis dan kualitas hidupnya.

REFERENSI

Barsky AJ. Palpitations, cardiac awareness and panic disorder. Am. J Med.1992;92:31-3

Cohn JN. Sympathetic nervous system activity and the heart. Am J Hypertens.1989;2:35-6.

De Boer SF, Koopmans SJ, Slangen JL et al. Plasma Catecholamine, carticosterone, glucose responses to repeated stress in rats, effect of interstressor interval length. Eliot Hackett TP, Rosenbawn JF, Tesar GE. Emotion, psychiatric disorders and the heart in Braunwald editor. Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders 3rd ed.1988.p.1883-987.

Kaplan HI, Sadock BJ. Psychological factors affecting physical conditions (psychosomatic disorders) in synopsis of psychiatry, behavior sciences clinical psychiatry. William & Walkins.5th.USA.1988:412-28.

Mustacchi P. Stress and hypertension. West J. Med. 1990; 153: 180-5.

Pomerleau OF, Pomerleau CS. Cortisol response to a psychological stressor and or nicotine. Pharmacal Biochem Behav.1990; 36: 211-3.

RS.Morales-Ballejo HM. The heart, emotional stress, and psychiatric disorders. in Schlant RC,Alexander editors. Hurst's the heart. 8th ed.McGraw-Hill. 1994.p.2087-97.

Shader RJ, Greenblatt DJ. Use of benzodizepines in anxiety disorders. N Engl J Med1993;328:1398-405.

Welin L. Svardsudd K, Pessiva SA, et al. Prospective study of social influences on mortality. Lancet 1986;20:91-8.

478

GANGGUAN JANTUNG FUNGSIONAL

Hamzah Shatri

PENDAHULUAN

Seseorang yang mengalami stres atau gangguan emosi akibat adanya stresor psikososial atau stresor lain akan mengalami perubahan-perubahan psikis, fisiologis, biokemis, dan lain-lain yang merupakan respons tubuh terhadap stresor yang sedang berlangsung. Pada tahap tertentu keadaan ini akan menimbulkaan gejala-gejala psikis dan somatik, yang secara umum dikenal sebagai gangguan psikosomatik.

Keluhan dan gejala yang ada dapat timbul dari sistem multiorgan atau hanya menonjol pada salah satu sistem organ yang ada dalam tubuh seperti sistem kardiovaskular khususnya jantung. Gangguan pada sistem kardiovaskular khususnya jantung merupakan suatu gangguan yang lazim dan paling sering membawa pasien psikosomatik berobat ke dokter. Sebenarnya sudah lama diketahui bahwa gejala-gejala jantung sering terdapat pada pasien gangguan psikis, sehingga muncul berbagai macam istilah diagnosis yang berhubungan dengan jantung seperti sindrom kardiorespirasi, *irritable heart syndrome*, sindrom da Costa dan sebagainya. Semua istilah diagnosis di atas merupakan gangguan jantung fungsional dengan berbagai macam manifestasi klinis tanpa ditemukan adanya kelainan organik yang menyebabkan munculnya berbagai macam diagnosis.

Pada pusat rujukan yang mempunyai senter jantung, gangguan jantung fungsional berkisar antara 10-20% dari semua kasus rujukan yang diduga mempunyai kelainan organik. Sedangkan dalam praktek umum dari semua pasien yang datang dengan keluhan yang berhubungan dengan jantung sekitar 75% merupakan gangguan jantung fungsional.

Gangguan jantung fungsional pasien psikosomatik kadang-kadang menyerupai penyakit jantung organik. Pada sisi lain pasien penyakit jantung organik sering kali disertai gangguan psikis. Keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya kesalahan diagnosis sehingga penatalaksanaan yang diberikan menjadi kurang tepat dan tidak memberikan hasil pengobatan yang baik. Pengetahuan dan pemahaman tentang gangguan jantung fungsional sebagai gangguan psikosomatik sangat diperlukan agar dapat melakukan pengobatan yang lebih tepat.

PSIKOFIOLOGI GANGGUAN JANTUNG FUNGSIONAL

Sampai saat ini sistem saraf autonom terutama saraf simpatis mempunyai peran yang paling penting dalam mekanisme gangguan jantung akibat gangguan psikis baik secara langsung mempengaruhi sistem kardiovaskular maupun melalui jalur neurohumoral.

Peran Sistem Autono Pendahuluan

Seseorang yang mengalami stres atau gangguan emosi akibat adanya stresor psikososial atau stresor lain akan mengalami perubahan-perubahan psikis, fisiologis, biokemis, dan lain-lain yang merupakan respons tubuh terhadap stresor yang sedang berlangsung. Pada tahap tertentu keadaan ini akan menimbulkaan gejala-gejala psikis dan somatik, yang secara umum dikenal sebagai gangguan psikosomatik.

Keluhan dan gejala yang ada dapat timbul dari sistem multiorgan atau hanya menonjol pada salah satu sistem organ yang ada dalam tubuh seperti sistem kardiovaskular khususnya jantung. Gangguan pada sistem kardiovaskular khususnya jantung merupakan suatu gangguan yang lazim dan paling sering membawa pasien psikosomatik berobat ke dokter. Sebenarnya sudah lama diketahui bahwa gejala-gejala jantung sering terdapat pada pasien gangguan psikis, sehingga muncul berbagai macam istilah diagnosis yang berhubungan dengan jantung

seperti sindrom kardiorespirasi, *irritable heart syndrome*, sindrom da Costa dan sebagainya. Semua istilah diagnosis di atas merupakan gangguan jantung fungsional dengan berbagai macam manifestasi klinis tanpa ditemukan adanya kelainan organik yang menyebabkan munculnya berbagai macam diagnosis.

Pada pusat rujukan yang mempunyai senter jantung, gangguan jantung fungsional berkisar antara 10-20% dari semua kasus rujukan yang diduga mempunyai kelainan organik. Sedangkan dalam praktek umum dari semua pasien yang datang dengan keluhan yang berhubungan dengan jantung sekitar 75% merupakan gangguan jantung fungsional.

Gangguan jantung fungsional pasien psikosomatik kadang-kadang menyerupai penyakit jantung organik. Pada sisi lain pasien penyakit jantung organik sering kali disertai gangguan psikis. Keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya kesalahan diagnosis sehingga penatalaksanaan yang diberikan menjadi kurang tepat dan tidak memberikan hasil pengobatan yang baik. Pengetahuan dan pemahaman tentang gangguan jantung fungsional sebagai gangguan psikosomatik sangat diperlukan agar dapat melakukan pengobatan yang lebih tepat.

PSIKOFIOLOGI GANGGUAN JANTUNG FUNGSIONAL

Sampai saat ini sistem saraf autonom terutama saraf simpatis mempunyai peran yang paling penting dalam mekanisme gangguan jantung akibat gangguan psikis baik secara langsung mempengaruhi sistem kardiovaskular maupun melalui jalur neurohumoral.

Peran Sistem Autonom pada Jantung

Stimulasi saraf simpatik akibat stres psikis di samping melalui mekanisme neurohumoral, secara langsung dapat menyebabkan peningkatan kontraksi miokard sehingga denyut jantung meningkat. Keadaan ini akan meningkat konsumsi oksigen, sementara aliran darah koroner menurun akibat vasospasme koroner. Untuk mempertahankan aliran darah koroner yang cukup akan diimbangi oleh vasokontriksi arteriol sistemik. Vasokontriksi arteriol tersebut dapat mengganggu fraksi ejeksi ventrikel.

Ironson dkk membuktikan adanya penurunan fraksi ejeksi pada jantung normal yang diinduksi dengan stres emosi (*Anger*). Penurunan ini lebih bermakna pada pasien penyakit jantung koroner(PJK) yang diinduksi dengan latihan fisis. Rozanski dkk mendapatkan penurunan fraksi ejeksi lebih dari 5% pada pasien PJK yang diinduksi dengan stres psikis. Mekanisme ini dapat menerangkan terjadinya iskemia miokard akibat stres psikis. Bila kompensasi fisiologik ini tidak tercapai akan menyebabkan iskemia miokard berlanjut. Oleh karena iskemia miokard akan mengaktifkan katekolamin dan angiotensin II yang kemudian diikuti vasokontriksi sistemik.

Pada pasien PJK atau infark miokard (IM), dominasi sistem saraf simpatis lebih nyata dibandingkan kontrol sehat. Bahkan pada kelompok tertentu terdapat depresi tonus vagal, di mana pada kelompok ini risiko terjadi aritmia dan *cardiac sudden death* lebih tinggi. Mc Cance dkk pada penelitian dengan infus adrenalin kadar fisiologis sesuai dengan kadar pada IMA, timbul iskemia miokard dan aritmia yang tidak terjadi pada kontrol.

PERAN PSIKO-NEURO-ENDOKRINOLOGI

Konsep psiko-neuro-endokrinologi telah dibuktikan, bahwa dalam stres melalui melalui susunan saraf autonom merangsang medula adrenal memproduksi katekolamin dan jalur hipotalamik yang merangsang kortek adrenal memproduksi kortisol. Secara umum peningkatan kedua hormon ini akan menyebabkan peningkatan tekanan darah, denyut jantung, konsumsi oksigen, lemak bebas kolesterol, trigliserid, gula darah, retensi natrium dan air, penurunan kalium terutama pada otot jantung, nilai ambang elektris ventrikel turun, tonus vaskular meningkat, otot menjadi tegang (pegal) bahkan kerusakan serabut otot (*contraction band necrosis*). Mekanisme di atas dapat mempengaruhi fungsi dan kerja jantung.

Di samping itu stres dapat meningkatkan jumlah trombosit, agregasi dan adesi trombosit. Katekolamin merupakan agregan yang poten *in vitro*. Gregnani dkk membuktikan bahwa stres emosi dapat meningkatkan trombosit, baik dengan ADP ataupun kolagen dan lebih nyata pada pasien PJK. Sedangkan pada percobaan binatang terbukti bahwa stres emosi dapat menimbulkan mikro trombus pada pembuluh-pembuluh darah kecil jantung.

Gangguan psikofisiologis dan metafisiologis ini dapat berlangsung beberapa hari sampai bertahun-tahun.

SINDROM HIPERVENTILASI

Pasien stres psikis dapat mengalami hiperventilasi akibat pengaruh B adrenergik. Pada hiperventilasi terjadi penurunan tekanan arteri koarbondioksida ($PaCO_2$) yang menyebabkan alkalosis respiratorik. Keadaan ini mula-mula menyebabkan vasodilatasi arteriol, beberapa menit kemudian terjadi vasokontriksi termasuk arteri koronaria. Sehingga pada hiperventilasi dapat terjadi sakit dada, baik karena peningkatan kerja otot, pernapasan atau akibat aliran darah koroner yang berkurang. Pada elektrokardiogram

(EKG) dapat terlihat sinus takikardia, aritmia, elevasi atau depresi segmen ST, yang menyebabkan dugaan pasien hiperventilasi mempunyai kelainan jantung struktural. Pada pasien dengan aterosklerosis koroner, hiperventilasi mempermudah terjadinya iskemia miokard, bahkan pada sebagian pasien dilaporkan dapat mencetuskan IM akut.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan rata-rata 2/3 pasien hiperventilasi pada ansietas intermiten memperlihatkan penurunan $PaCO_2$. Pada hiperventilasi kronis terjadi adaptasi fisiologis pusat pernapasan terhadap $PaCO_2$ rendah dengan PH normal, tetapi bila terjadi penurunan $PaCO_2$. lebih lanjut akibat perubahan emosi seperti rasa takut, sedih dll, gejala-gejala seperti tersebut di atas dapat timbul kembali.

HUBUNGAN GANGGUAN PSIKIS DAN PENYAKIT JANTUNG

Berdasarkan penelitian dan kenyataan klinis hubungan antara gangguan psikis dengan Penyakit jantung dapat digambarkan sebagai berikut:

- Gangguan pada jantung bisa merupakan gangguan fungsional
- Pasien yang mengalami sakit jantung akan diikuti oleh perasaan tidak enak (disforia)
- Gangguan psikis merupakan salah satu faktor risiko PJK.

Gangguan psikis selain dapat menyebabkan gangguan jantung fungsional, juga dapat menyebabkan gangguan jantung organik. Berbagai macam penelitian telah membuktikan hubungan antara gangguan psiko-sosial seperti ketidakpuasan dalam hidup, tipe kepribadian, stres akut dan faktor-faktor sosial budaya dengan penyakit kardiovaskular seperti PJK dan hipertensi.

Friedman dan Roesman dari hasil penelitiannya selama 30 tahun menyimpulkan bahwa kepribadian tipe A yang berciri emosional kompetetif, agresif dan selalu terburu-buru dalam mencapai tujuannya merupakan faktor risiko PJK, seperti halnya hipertensi, hiperkolesterolemia dan merokok. Kepribadian tipe A kemungkinan terkena PJK 1,7 – 4.5 kali dibandingkan kepribadian tipe B yang berciri sebaliknya. Studi lain mendapatkan kejadian angina pektoris dan IM akut yang berbeda bermakna padaa kepribadian tipe A dibanding kontrol.

Bhatia membuktikan bahwa skor stres yang tinggi menyebabkan kejadian IM yang lebih tinggi dan berbeda dibandingkan dengan kontrol. Pada penelitian epidemio-logi selama 20 tahun pada perempuan dengan memperhatikan faktor-faktor risiko koroner lain didapatkan kerelasi yang nyata antara paien yang mempunyai gejala ansietas dan atau depresi akibat stresor psikososial dengan timbulnya PJK.

Faktor-faktor psikososial, keadaan stres dapat menyebabkan angina pektoris, menimbulkan awitan IM prematur dan memicu timbulnya IM. Secara langsung dibuktikan dari beberapa laporan kasus bahwa IM terjadi sesaat setelah adanya stresor psikososial dan pada angiografi koroner pasien-pasien ini tidak menunjukkan penyempitan koroner yang nyata. Pada pasien gangguan psikis seperti ansietas panik dapat ditemukan adanya prolaps katup mitral yang secara klinis pada umumnya tidak membahanyakan.

EFEK GANGGUAN PSIKIS TERHADAP PASIEN PENYAKIT JANTUNG

Stres psikis selain merupakan faktor risiko timbulnya penyakit jantung dapat menyebabkan lambatnya penyembuhan pasien penyakit jantung, menyebabkan kekambuhan dan meningkatkan mortalitas, misalnya pada IM selama dan sesudah perawatan. She dkk, melaporkan bahwa pada kelompok pasien stres perbaikan daerah iskemia lebih lambat, terjadi perluasan area infark, komplikasi dan kematian mendadak lebih tinggi.

Telah dibuktikan dengan skintigrafi bahwa stres dapat menyebabkan iskemia miokard pada orang sehat dan lebih bermakna pada pasien PJK, di samping dapat menimbulkan mikrotrombus dan perubahan tonus vagal. Keadaan ini akan mempermudah terjadinya nyeri dada yang berkepanjangan, gangguan elektris yang dapat menimbulkan gangguan konduksi dan aritmia, meluasnya area infark sehingga terjadi gagal jantung, sampai dengan kematian. Beberapa studi klinis maupun epidemiologis berhasil membuktikan bahwa stres dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas IM. Komplikasi yang terjadi pada pasien IMA dengan stres 2-3 kali lebih tinggi dibanding tanpa stres. Demikian juga yang didapatkan Holdright pada pasien angina pektoris iskemia asimptomatik menyebabkan komplikasi yang cukup bermakna yaitu sekitar 2-3 kali lebih tinggi. Bahkan komplikasi jangka panjang pada pasien IM dengan stres tetap lebih tinggi, dengan menyingkirkan faktor risiko lain.

PENDEKATAN DIAGNOSIS GANGGUAN JANTUNG FUNGSIONAL

Untuk dapat memberikan penatalaksanaan yang holistik terhadap pasien gangguan jantung psikosomatik khususnya gangguan jantung fungsional, tentunya seorang dokter harus dapat membedakan apakah keluhan dan gejala yang didapatkaan tersebut bersifat fungsional atau organik. Telah disebutkan bahwa pada satu sisi keluhan dan gejala gangguan jantung fungsional dapat menyerupai penyakit jantung organik. Pada sisi lain penyakit jantung organik sering kali disertai gangguan psikis.

Keluhan dan gejala jantung fungsional dapat terbatas pada gejala tertentu saja seperti palpitasi atau takikardia, atau dengan gejala yang sangat kompleks sehingga menimbulkan berbagai macam diagnosis. Bahkan salah interprestasi sebagai gangguan jantung organik ataupun sebaliknya. Spektrum gejala kardiovaskular yang dapat timbul selain palpitasi dan atau takikardia, sering kali juga didapatkan adanya sesak napas, nyeri dada, keringat dingin, lekas capai, sakit kepala sampai dengan pingsan.

Sebenarnya dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti kita sudah dapat mendiagnosis ada tidaknya gangguan jantung psikosomatik, membedakan antara gangguan fungsional dan organis.

Pada pasien jantung fungsional, sesak napas pada umumya hanya merupakan perasaan sesak saja yang akan tampak jelas pada saat pasien membicarakan masalah yang sedang dihadapinya. Pada pasien tidak tampak adanya sesak napas, hanya sesekali menarik napas panjang yang berkaitan dengan persaan emosionalnya. Dapat juga terlihat adanya hiperventilasi.

Gejala nyeri dada pada umumnya tidak spesifik seperti pada penyakit jantung organik. Rasa nyeri tepat pada jantung, pada umumnya tepat di daerah adanya tekanan denyut jantung , tidak menjalar dan dirasakan terus menerus. Sering kali disertai gejala lain yang tidak spesifik seperti sakit kepala, mual, nyeri, ulu hati.

Rasa lelah dirasakan pada 60% pasien gangguan jantung fungsional. Umumnya terjadi pada pagi hari dan bertambah bila melakukan aktivitas. Pada penyakit organik rasa lelah timbul pada siang atau sore hari setelah melakukan aktivitas.

Pada pemeriksaan fisis tampak bahwa pasien dalam keadaan cemas. Gejala-gejala objektif sering kali tidak didapatkan, atau didapatkan adanya peningkatan tekanan darah, takikardia, ekstrasistol ventrikel. Keringat dingin biasanya hanya pada telapak tangan dan kaki.

Walaupun jarang, pada pemerikasaan penunjang dengan elektrokardiogram bisa didapatkan adanya takikardia atrial, takikardia ventrikel paroksismal ataupun perubahan gelombang ST-T. Dalam keadaan yang demikian diperlukan evaluasi yang lebih mendalam untuk menentukan ada tidaknya penyakit jantung organik.Pada ekokardiografi bisa didapatkan adanya prolaps katups mitral. Kurang lebih 5% pasien ansietas panik didapatkan adanya prolaps katup mitral.

PENGOBATAN

Pengobatan dapat diberikan secara non farmakologis dengan memberikan edukasi dan bimbingan, sehingga dapat membantu mempercepat penyembuhan. Edukasi dan bimbingan tersebut antara lain menjelaskan tentang gejala yang timbul dengan tepat tanpa menakutkan paien yang dapat memperburuk penyakitnya, meluruskan pola pikir pasien yang salah tentang penyakit jantung, bila mungkin membantu memecahkan masalah yang sedang dihadapinya.

Terapi kognitif dan perilaku sangat membantu dalam mengoreksi perilaku yang salah yang dapat merupakan faktor risiko penyakitnya dan menganjurkan untuk berpola hidup sehat.

Pengobatan farmakologis dengan memberikan terapi simptomaik seperti anti nyeri analgetik, vasodilator koroner. Dapat juga diberikan psikotropik golongan benzodiazepin seperti diazepam, alprazolam untuk mengurangi kecemasan. Terapi simptomatik lain dapat diberikan sesuai indikasi, tidak berlebihan dan menghindari obat yang dapat memperburuk keadaan. Selain itu tidak boleh melupakan pengobatan yang lebih khusus diberikan untuk gangguan psikis atau organis yang dijumpai.

REFERENSI

Bhatia MS, Tiotary A, Balkrisnha et al. Type a behavior live events & myocardial infarction. Indian J Med Res. 1990;92:95-100.

Bracket GD, Powel LH, Psychosocial and Phychological predictor of sudden cardiac death after healing of acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1986;61:976-83.

Cohn JN. Sympathetic nervous system activity and the heart. Am J Hypertens. 1989;2:3535-6.

Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4 th edition,Washington American Psychiiatric Association ; 1994.

Eaked ED, Pinsky J, Castelli WP. Myocardial infarction and coronary death among woman from a 20 years follow up of women in the Farmingham study. Am J Epidemiol.1992;135:854-64.

Gelernt MD, Hochman JS. Acute myocardial infarction triggered by emotional stress. Am J Cardiol. 1992;64:1312-3.

Gregnany G, Soffiantino F, Zuhella M et al. Platelet activation by emotional stress in patient with coronary artery disease. Circulation. 1991;83(supp II):2, 128-38.

Holdright D, Patel D, Cunningham D et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on the transient myocardial ischemia and in. Hospital prognosis oin patient with unstable angina. J Coll Cardiol. 1994;24:39-45.

Hackett TP, Rosenbawn JF, Tesar GE. Emotion, psychiatry disorderr and the heart. In : Braunwald editor. Heart diseases a text book of cardiovascular medicine. 3rd ed. WB Saunders: 1988.p.1883-987

Ironson G dkk. Effect anger on left ventricle ejection fraction in coronary artery disease. Am J Cardiol. 1992;70:281-5.

Kaplan HI, Sadock BJ. Anxiety disorder. In.: Kaplan HI, Sadock BJ editors. Comprehensive textbook of psychiatri. 5th ed. William & Wilkins: 1989.p.952-72.

Kaplan HI, Sadock BJ. Psychological factors affecting physical conditions (psychosomatic disorders). In.synopsis of psychiatry, Behavior Sciences Clinical Psychiatry. USA William & Wilkins: 1988.412-28.

MeCance AJ, Forfar JC, Myocardial ischemia and ventricular arrythmias in patient precipitated by physiological concentration of adrenalin in patient with coronary heart disease Br Heart J. 1991;66:316-9.

Rozanski A, Bairey CN, Kransz DS, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patient with coronary artery disease. N Eng J Med 1988;318:1005-12.

Ruberman W, Wienblatt E, Goldenberg JD, et all. Psychosocial influences on mortality Shatri H. Gejala jantung pada anxietas panik. Siang klinik Penyakit Dalam, FKUI/RSUPN-CM. 1996.

Shy RY. Bai HZ, Chen YZ. Influence of of emotional stress and behavior during acute myocardial infarction and prognosis. Circulation. 1989;28:225-51.

Verthein V. Kohler T. The correlation between everyday life event and angina pectoris : longitudinal study. J Psychosomatic Research. 1997:241-8. Weiner H. Stressed experience and cardiorespiratory disorders. Circulation. 1999 ;83(supp II):112-8.

479

ASPEK PSIKOSOMATIK PADA GANGGUAN IRAMA JANTUNG

S. Budi Halim, D. Sukatman, Hamzah Shatri

PENDAHULUAN

Jantung dan sirkulasi bereaksi demikian mudah dan erat terhadap perasaan dan emosi, hingga jantung disebut sinonim untuk pengalaman-pengalaman perasaan. Mekanisme regulasi jantung mudah bereaksi terhadap rangsang psikis dan penilaiannya dalam khayalan dan pengalaman merupakan faktor-faktor yang menentukan dalam terjadinya penyakit. Faktor-faktor emosional dapat bekerja dengan 3 cara: a). Afek seperti rasa takut, sedih, gembira atau ketegangan jiwa mempengaruhi fungsi somatik secara tidak khas. Emosi agresif mempercepat frekuensi jantung, sedang pengalaman depresif menekan dan memperlambatnya. Ini digambarkan sebagai stres psikis yang tidak khas; b).Bila dalam keadaan normal jantung berdenyut teratur, maka persepsi gangguan irama dapat menimbulkan kecemasan atau ketidakseimbangan vegetatif Suatu *pause* kompensasi setelah ekstrasistol dianggap sangat berbahaya. Kecemasan ini menimbulkan kewaspadaan fungsi jantung yang berlebihan dan pengaruh psikis ini dapat memperburuk juga gangguan irama jantung yang primer organik. Dalam keadaan ekstrim dapat ditemukan unsur-unsur fobia dan hipokondria yang memberatkan; c). Konflik neurotik yang berasal dari penyingkiran dan penyisihan kebutuhan-kebutuhan nafsu vital semasa kanak-kanak menumbuhkan ciri-ciri kepribadian khas, yang dalam bahasa psikoanalisis disebut "perubahan nafsu" *(instinctual vicissitudes).* Penyisihan kebutuhan-kebutuhan agresi dengan akibat gejala sifat mengalah, sikap suka damai yang berlebihan, penghindaran perselisihan, dapat mengakibatkan agresi yang terpendam, yang dapat menimbulkan iritasi fungsi organ.

Pasien-pasien takikardia paroksimal mengelola agresi tersembunyi ini dengan menutupi sifat mengalah tanpa wibawa dengan kedok kemandirian semu. Dalam situasi beban yang khas impuls-impuls agresif mengerahkan ketakutan infantil, yang tidak diperkenankan berdasarkan kedok penolakan tadi. Sebagai kompromi agresi disalurkan sebagai suatu serangan.

Faktor-faktor psikis berpengaruh pada timbulnya gangguan frekuensi denyut dan disritmia jantung. Pada gangguan frekuensi jantung, misalkan sinus takikardia, sinus bradikardia dan aritmia respirasi, di samping pengaruh fisis, toksik, infeksi dan degenerasi juga faktor psikis mempunyai arti tersendiri.

GANGGUAN IRAMA JANTUNG DAN PSIKOSOMATIK

Sinus Takikardia

Takikardia sering menyertai gangguan organik, neurovegetatif, atau psikis tanpa dapat memisahkan faktor-faktor secara terinci. Tetapi ada beberapa konstelasi psikofisiologis, di mana latar belakang takikardia perlu dibahas.

1. Sindrom ansietas Freud melukiskan *anxiety neurosis* dengan gambaran klinis yang merupakan ekuivalen badaniah rasa takut, yaitu takikadia, takipnea, dan kenaikan tekanan darah. Seringkali sindrom ansietas tidak tampak dalam keadaan lengkap, dan hanya ditemukan takikardia sebagai gejala tunggal.
2. Arti klinis penting ialah takikardia setelah beban fisis minimal. Sifat neurotik yang mengelak mengalami "gerak mundur" dengan timbulnya neurosis obsesif kompulsif, fobia, *anxiety neurosis* dan hipokondria. Lama kelamaan pengelolaan kecemasan secara khusus mengurangi latihan jantung dan sirkulasi.

Pengamatan suatu takikardia pada beban sehari-hari dinilai sebagai bukti kerusakan fisis pada jantung dan ini secara *circulus vitiosus* menambah ketakutan.

3. Berkaitan dengan ketidakseimbangan vegetatif, peningkatan frekuensi denyut jantung tidak jarang diamati dan dinilai sangat berlebihan. Dalam hal ini penting sekali, bahwa dokter dengan tindakan-tindakan diagnostik dan terapi, dengan sugestinya, membantu timbulnya fiksasi iatrogen.

Sinus Bradikardia

Sinus bradikardia atau irama jantung yang melambat menurut kesan pasien tidak membahayakan, sehingga tidak menambah atau menimbulkan rasa takut.

Ekstrasistol

Aritmia yang behubungan dengan faktor psikis yang paling sering ditemukan ialah ekstrasistol (ES). Pertanyaan-pertanyaan mengenai etiologi, arti penyakit, prognosis, dan keharusan terapi sangat beraneka ragam. Menyusul di sini beberapa petunjuk sebagai orientasi.

- ES dapat tidak mempunyai arti penyakit apapun, tetapi dapat merupakan isyarat adanya gangguan otot jantung, dapat juga merupakan petunjuk ke suatu gangguan psikis
- Fokus ES dapat terletak di ventrikel (61,9%), dalam atrium (35,2%) dan berkas atrioventrikular (2,9%).
- Unsur-unsur psikis terutama berperan pada ES ventrikel.
- Berlainan dengan ES yang organik, ES yang disebabkan oleh faktor psikis sering menghilang setelah beban psikis tidak ada lagi. Kenyataan ini dapat digunakan sebagai bukti meyakinkan.
- Tanpa memperdulikan asal-usulnya, penilaian arti penyakit ES memerlukan suatu penilaian psikis yang khusus. Berlainan dengan penyakit psikosomatik yang lain, misalnya asma bronkial, hingga sekarang pada ekstrasistol tidak dapat ditemukan kesamaan yang meyakinkan mengenai faktor penyebab penyakit. Tampaknya yang memegang peran penting hampir selalu suatu pengelolaan pengalaman kecemasan serupa yang pernah dialaminya yang tak berhasil, di mana ketakutan tentang "tersandungnya" jantung sering mengalihkan perhatian dari bahaya internal dan eksternal.

Takikardia Supraventrikular Paroksismal

Hubungan psikofisiologis yang lebih jelas hingga sekarang hanya ditemukan pada takikardia supraventrikular paroksismal. Jenis takikardia ini seringkali sudah muncul semasa kanak-kanak atau pada umur muda. Dapat juga timbul untuk pertama kalinya pada umur lanjut dalam rangka konflik-konflik jiwa. Jenis ini terdapat baik pada jantung sehat maupun pada yang sakit. Paling sedikit sepertiga dari kasus-kasus ditemukan pada jantung sehat somatik. Sering ditemukan masa P-Q yang memanjang atau sindrom WPW. Seolah-olah ada "sinergi bersyarat" antara faktor-faktor intrakardial dan pengalaman psikis.

Serangan sering terjadi berhubungan dengan situasi-situasi konflik. Sekonyong-konyong tanpa petanda, nadi menjadi cepat hingga 160-200/menit. Tidak jarang frekuensi menjadi normal kembali bila dokter tiba atau meletakkan stetoskopnya di dada pasien tanpa diberi terapi. Tetapi serangan juga dapat berlangsung berminggu-minggu. Psikodinamis ada hubungan dengan konstelasi yang khas.

Pada pasien demikian, yang menarik perhatian ialah kecenderungan mengontrol perasaannya, menolak sifat kelemahan menurut motto "orang harus dapat mengendalikan diri, tidak perlu memperlihatkan apa yang terjadi pada diri sendiri. Mereka bangga akan pengendalian diri semu".

Selanjutnya tampak keinginan menunjukkan ke-bebasan dan kemerdekaan untuk mengimbangi sifat mengalah yang berlebihan. Pasien seolah-olah menggunakan suatu kedok, mereka menghindari diskusi atau perdebatan dan mereka selalu takut menyinggung orang lain. Mereka sukar untuk mengatakan: "Tidak". Dengan demikian kebutuhan-kebutuhan mereka untuk sikap bijaksana dan menghadapi realitas dialami sangat ambivalen. Kehidupan seksual diwarnai dengan rasa ketakutan kehabisan tenaga.

Dalam situasi tertentu pasien-pasien ini tidak mampu menahan desakan impuls vital terhadap gaya mereka yang tangguh dengan kebebasan yang semu dan kedok wibawa. Mematahkan impuls-impuls bermusuhan dan agresif akan memobilisasikan rasa takut, yang tidak boleh terjadi karena bertentangan dengan kedok wibawa tersebut. Rasa takut ditolak, dirasionalisasi atau disepelekan. Bila penangkisan terhadap rasa takut ini tidak mencukupi, akan terjadi serangan.

Fibrilasi Atrium dan Flutter Atrium

Diagnosis banding gangguan jantung yang lain, berlaku juga untuk penyakit-penyakit ini. Flutter Atrium yang permanen hampir tidak terkecuali bersifat organik, sedang pada jenis-jenis yang timbul sebagai serangan tidak jarang ditemukan konflik serupa seperti pada takikardia paroksismal. Juga konstelasi serupa untuk mengelola kecemasan, terutama dalam situasi-situasi yang menyebabkan penyakit.

Selain yang tersebut di atas, gangguan psikosomatik dapat menimbulkan berbagai jenis aritmia lain, bahkan dilaporkan dapat menimbulkan ventikel takikardia dan fibrilasi.

PEDEKATAN TERAPI

Banyak dokter hanya mengenal gangguan irama jantung sebagai suatu abstraksi saja tanpa perhatian terhadap pasien sebagai manusia hidup yang utuh. Aritmia tidak boleh dipandang tersendiri, namun harus dilihat secara holistik sebagai berikut: Jenis aritmia, apakah ada penyebab oganik, implikasi aritmia pada pasien perseorangan, pengalaman pasien sebelumnya dengan aritmia dan sebagainya.

Aritmia psikogenik tanpa adanya gangguan struktural pada umumnya tidak akan menyebabkan kematian, namun dapat memberikan implikasi yang buruk tehadap kondisi psikis pasien. Maka psikoterapi suportif dan pemberian ansiolitik dapat mencegah perburukan kondisi psikis dan menghilangkan aritmia. Namun kita harus hati-hati bila kondisi ini disertai adanya gangguan struktural jantung, faktor psikis sebagai pencetus aritmia dapat membahayakan kehidupan pasien. Pemberian antiaritmia dapat dipertimbangkan terutama bila dikhawatirkan terjadi gangguan hemodinamik atau menimbulkan gejala yang berat. Pemberian antidepresan terutama antidepresan klasik harus hati-hati oleh karena dapat memperburuk aritmia yang ada.

REFERENSI

Bracket GGD, Powell LH, Psychosocial and psychological predictor of sudden cardiac death after healing of acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1986;61:979-83. Gelernt MD, Hochman JS. Acute myocardial infarction triggered by emotional stress. Am J Cardial. 1992;64:1312-3.

Cohn JN. Sympathetic nervous system activity and the heart. Am J Hypertens. 1989;2:3535-6.

Eliot RS.Morales-Ballejo HM. The heart, emotional stress, and psychiatric disorders. In: Schlant RC,Alexander, editors. Hurst's the heart. 8th ed. McGraw-Hill;1994.p.2087-97.

Hackett TP, Rosenbawn JF, Tesar GE. Emotion, psychiatry disorderr and the heart. In : Braunwald, editor. Heart diseases a text book of cardiovascular medicine. 3rd ed. WB Saunders; 1988.p.1883-987

Ironson G et al. Effect anger on left ventricle ejection fraction in coronary artery disease. Am J Cardiol. 1992;70:281-5.

Kaplan HI, Sadock BJ. Psychological factors affecting physical conditions (psychosomatic disorders). In:Synopsis of psychiatry, behavior sciences clinical psychiatry. USA: William & Wilkins; 1988.p.412-28.

McCance AJ, Forfar JC, Myocardial ischemia and ventricular arrythmias in patient precipitated by physiological concentration of adrenalin in patient with coronary heart disease Br Heart J. 1991;66:316-9.

Shatri H. Gejala jantung pada anxietas panik. Siang klinik Penyakit Dalam, FKUI/RSUPN-CM. 1996.

Verthein V. Kohler T. The correlation between everyday life event and angina pectoris: longitudinal study. J Psychosomatic Research. 1997:241-8.

Weiner H. Stressed experience and cardiorespiratory disorders. Circulation. 1999;83:112-8.

480

SINDROM HIPERVENTILASI

E. Mudjaddid, Rudi Putranto, Hamzah Shatri

PENDAHULUAN

Sindrom hiperventilasi relatif sering ditemukan oleh dokter di ruang gawat darurat. Sindrom hiperventilasi didefinisikan sebagai suatu keadaan ventilasi berlebihan yang menyebabkan perubahan hemodinamik dan kimia sehingga menimbulkan berbagai gejala.

Nama lain dari sindrom ini adalah: *dyspnea nerveus* (Freud), pseudo-asma, distonia pulmonal (Hochrein).

EPIDEMIOLOGI

Gejala sindrom hiperventilasi dan gangguan panik saling tumpang tindih. Gejala hiperventilasi ditemukan pada 50% pasien dengan gangguan panik dan 60% pasien agorafobia. Di Amerika Serikat, sindrom hiperventilasi ditemukan pada 10% pasien penyakit dalam. Sedangkan data di Indonesia belum ada. Perempuan lebih banyak menderita gangguan ini dibanding pria dengan rasio 7:1. Hiperventilasi dapat terjadi pada semua usia dan tersering pada 15-55 tahun.

PATOFISIOLOGI

Menurut Newton E (2005), sindrom hiperventilasi dapat terjadi akut dan kronis. Keadaan akut ditemukan pada 1% kasus, sedangkan pada kasus kronis dapat berupa gejala respirasi, kardiak, neurologik atau gastrointestinal. Karena keluhannya ini pasien sering mendapatkan berbagai pemeriksaan untuk mengetahui penyebab keluhan tersebut.

Mekanisme yang mendasari hingga terjadi sindrom hiperventilasi belum jelas diketahui. Pada populasi saat ini diketahui bahwa stresor tertentu dapat mencetuskan gangguan ini. Beberapa hal yang dapat mencetuskan sindrom ini antara lain adalah distres emosional, natrium laktat, kafein, isoproterenol, kolesistokinin dan karbondioksida.

Menurut Arautigam (1973) secara psikologis penyebab yang mencetuskan penyakit ini, ialah perubahan pernapasan, yang ia namakan "sindrom pernapasan nervous" yang biasanya disebabkan oleh faktor emosional/stres psikis. Terdapat 2 jenis pernapasan yang dapat ditemukan, yaitu: a). Pernapasan yang tidak teratur yang dianggap sebagai pengutaraan rasa takut yang khas; b).Pernapasan yang dangkal diselingi dengan penarikan napas dalam, sebagai pengutaraan situasi pribadi yang bersifat keletihan dan pasrah, yaitu pertanda tujuan tidak dapat dicapai kendati sudah diusahakan.

Jenis pernapasan pada pasien-pasien ini telah berubah. Mereka bernapas terutama dengan dada dan hampir tidak mempergunakan diafragma. Ternyata orang-orang yang hanya bernapas torakal mempunyai PCO_2 di bawah 40 mm Hg (normal $PC0_2$ 40,7 mmHg). Pada hiperventilasi, ventilasi yang bertambah tidak sebanding dengan pertukaran gas. Pada sindrom hiperventilasi, ventilasi yang bertambah ini disebabkan oleh frekuensi pernapasan yang tinggi. Pada analisis gas darah arteri terdapat alkalosis respirasi dengan berkurangnya PCO2.

Dengan turunnya PCO2 terjadi perubahan-perubahan sekunder sebagai berikut:

- Alkalosis respirasi *(respiratory alkalosis)* dengan penurunan kalsium ion serum; fosfat organik, dan ion magnesium.
- Hiperekstiabilitas saraf dan otot *(neuro-muscular hyper-excitability)* dengan gejala-gejala tetani (parestesia, fenomen Chvostek dan Trousseau, spasme karpopedal, kejang tangan kaki, tangan obstetrik), disebabkan oleh pergeseran ion-ion, yaitu berkurangnya ion kalsium dan ion magnesium.

- Perubahan perdarahan regional. Pada hiperventilasi alveolar akut peredaran darah di otak berkurang, yang dapat menimbulkan pre-kolaps dengan *blurry eyes,* atau bahkan jatuh pingsan. Ini dapat dimengerti, karena rangsang terkuat untuk sirkulasi otak ialah perubahan konsentrasi CO_2 dalam darah. Juga peredaran darah di kulit berkurang karena hiperventilasi sehingga suhu kulit menurun, dan timbul akrosianosis.
- Aktivasi simpatik: hiperventilasi merangsang sistem saraf simpatik, hingga terjadi kenaikan nadi dan terjadi perubahan EKG dengan ekstrasistol.

Lewis mengetengahkan, bahwa tidak hanya rasa takut yang menimbulkan hiperventilasi, melainkan bahwa gejala-gejala yang timbul karenanya, memperberat dan memperpanjang hiperventilasi tersebut, dengan demikian timbul suatu sirkulus vitiosus yang tak disadari pasien.

GEJALA KLINIS

Parestesia

Khas sekali ialah keluhan seperti 'kesemutan" pada tangan-tangan (terutama ujung-ujung jari) dan kaki. Seringkali parestesia merupakan gejala satu-satunya, yang membawa pasien ke dokter. Sering juga terasa gatal, menggelitik di sekitar mulut, terutama di bibir, seringkali juga di lidah.

Gejala-gejala Sentral

Seringkali terjadi gangguan-gangguan penglihatan dan perasaan "enteng" seperti melayang dan penglihatan kabur yang dikenal sebagai *blurry eyes.* Di samping itu pasien mengeluh tentang bingung, sakit kepala dan pusing.

Keluhan Pernapasan

Umumnya pasien mengeluh sesak napas walaupun tanda hiperventilasinya tidak jelas. Keluhan sesak ini biasanya terjadi setelah kunjungan dokter. Tidak jarang ada takipnea, tetapi sering ditutupi dengan berulang-ulang menarik napas panjang, menguap dan mendengus, kadang-kadang dengan batuk kering terpotong-potong. Keluhan-keluhan tentang kekurangan udara dan keharusan untuk napas panjang. disertai dengan rasa sesak, sempit di dada (rasa seperti tertikat) atau perasaan "tidak dapat bernapas bebas", selalu diutarakan.

Keluhan Jantung

Hiperventilasi tidak jarang disertai dengan keluhan yang menyerupai angina pektoris, yang juga ditemukan pada kelainan fungsional jantung dan sirkulasi. Jadi kombinasi sindrom hiperventilasi dengan sindrom kardiovaskular fungsional (*effort syndrome*, fobia jantung, *irritable heart*). Sering juga terjadi perubahan dari gejala sindrom hiperventilasi menjadi sindrom kardiovaskular fungsional (gangguan jantung fungsional).

Keluhan Umum

Seringkali pasien mengeluh tentang kaki tangan dingin yang sangat mengganggu, hampir selalu merasa lelah, lemas, mengantuk dan sangat sensitif terhadap cuaca.

SERANGAN AKUT

Pasien merasa takut dan gelisah dengan pernapasan cepat tak teratur. Jari tangan, kaki dan tungkai merasa seperti mati. Jantung berdebar-debar, dispnea dan rasa menekan di dada memaksa pernapasan menjadi lebih cepat dan lebih dalam, agar tidak tercekik. Bibir tak berasa, mulut sulit digerakkan, muka terasa tegang. Juga terasa pusing, menekan di kepala dan epigastrium (tetani viseral), sendawa, mual, mulut kering, dan tak bertenaga.

FAKTOR-FAKTOR PSIKIS

Penyebab paling sering untuk hiperventilasi ialah emosi rasa takut dan kegelisahan. Freud melukiskan gejala-gejala klinis *neurosis* juga dengan gangguan pernapasan, yang dinamakan *dyspnea nerveus*. Alexander dkk menunjukkan, bahwa pikiran-pikiran tentang seksual dan rasa keter-gantungan mempunyai pengaruh khas terhadap pernapasan. Menurut dia hiperventilasi merupakan pengutaraan simbolis, dari emosi tersebut.

Menurut Hoff, dkk, pasien sindrom hiperventilasi tidak memecahkan konflik psikis, melainkan hanya dapat menarik napas dalam-dalam (*sighing*). Terjadi penghindaran dalam pengambilan keputusan. Pengalihan ke pernapasan cepat atau hiperventilasi ialah penghindaran konfrontasi dengan kenyataan. Maka gangguan fungsional menjadi menetap, sehingga pada beban psikis yang ringan sudah terjadi hiperventilasi. Pernapasan yang cepat menjadi jawaban atas rasa sakit, kemarahan atau takut, yang menurut Hoff juga merupakan faktor terpenting untuk berjangkitnya penyakit ini. Pada perkembangan penyakit yang lebih lanjut keluhan pernapasan akan timbul dalam setiap situasi yang tidak enak.

DIAGNOSIS

Yang sangat penting untuk diagnosis ialah menemukan perubahan jenis pernapasan, yaitu pernapasan dada dengan bantuan pernapasan abdominal yang lemah atau tanpa pernapasan abdominal. Dengan ciri pernapasan ini dokter dapat menduga adanya sindrom hiperventilasi juga dalam saat-saat bebas serangan, di mana pasien hanya mengalami keluhan-keluhan atipik yang tersebut di atas.

Tes hiperventilasi: pada sindrom hiperventilasi yang laten, bila si pasien disuruh bernapas cepat, dalam beberapa menit timbul keluhan-keluhan kesemutan di jari-jari tangan dan kaki. Kejang di jari-jari dan mulut. Pusing, prakolaps dengan penglihatan gelap, debar-debar jantung, rasa takut, dan sebagainya.

Seperti pada semua sindrom fungsional, di sini diagnosis juga tidak boleh dibuat hanya dengan menyisihkan penyakit organis, melainkan harus juga ditemukan gejala-gejala psikologis yang positif.

DIAGNOSIS BANDING

Walaupun 95% pasien-pasien menderita sindrom hiperventilasi bersifat psikis (Schettler) namun pada tiap-tiap hiperventilasi harus dicari kemungkinan penyakit organik lain.

Gejala tetani harus dibedakan dengan: Ensefalitis, tumor otak, hiperkalemia, tetanus, alkalosis, hipoparatiroidisme.

Sementara itu gejala-gejala hiperventilasi secara umum harus dibedakan dengan: Sindrom distres respiratori akut, asma, atrium fibrilasi, *atrial flutter,* kardiomiopati dilatasi dan restriksi, penyakit paru obstruksi menahun, ketoasidosis diabetik, emboli paru.

TERAPI

- Pasien disuruh bernapas (inspirasi dan ekspirasi) ke dalam sungkup kantong plastik bila didapatkan tanda alkalosis agar PCO_2 dalam darah naik.
- Suntikan 10 cc larutan kalsium glukonas 10% intravena mempunyai efek plasebo. Pasien merasa hangat dan enak, tetapi kadar ion kalsium tidak akan naik.
- Belajar bernapas torako-abdominai dengan menggerakkan diafragma.
- Psikoterapi: membantu menyelesaikan problem-problem emosional pada pasien, termasuk melakukan terapi perilaku (*Cognitive Behavioral Therapy*).
- Karena hiperventilasi sering merupakan bagian dari serangan panik (*panic disorder*), maka pemberian obat yang tepat ialah golongan benzoidiazepin atau golongan SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*).

PROGNOSIS

Prognosis pada serangan akut ialah baik, pada kasus kronik 65% mengalami perbaikan, dan 26% keluhannya hilang dalam 7 tahun. Prognosis dapat diperbaiki dengan latihan pernapasan dan psikoterapi. Waspadalah terhadap efek iatrogenik.

REFERENSI

Blau JN, Wiles CM, Solommon FS. Unilateral somatic symptoms due to hyperventilation. Br Med J. 1993 ;286:1108

Callaham M. Hypoxic hazards of traditional paper bag rebreathing in hyperventilating patients. Ann Emerg Med. 1989;18:622-8

Cowley DS, Roy-Byrne PP. Hyperventilation and panic disorder . Am J Med. 1987;83: 929-37

Gardner WN. The pathophysiology of hyperventilation disorders. Chest. 1996; 109:516-34.

Lum LC. Hyperventilation syndromes in medicine and psychiatry : A review. J Royal Soc Med. 1987;80:229-31.

Newton E. Hyperventilation syndrome. Emedicine [serial online] last updated April 15 2005 (Cited 2005 Jun 22). Available from: URL: http://www.emedicine.com/emerg/topic270.htm

Papp LA, Klein DF, Gorman JM. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation and panic disorder. Am J Psychiatry. 1993 Aug;150(8): 1149-57.

Sukatman D, Budihalim S. Aspek psikosomatik gangguan pernafasan. In:Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid III, edisi ketiga, editor : Suyono S dkk, Jakarta:BP FKUI; 2001.p.730-7.

Tavel ME. Hyperventilation syndrome. Hiding behind pseudonymns. Chest. 1990;97:1285-7.

481

ASPEK PSIKOSOMATIK PADA ASMA BRONKIAL

E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit yang sering dijumpai pada praktek sehari-hari baik oleh dokter umum maupun dokter spesialis. Di masyarakat diperkirakan prevalensi asma sekitar 3,8% sampai 6,9% dan sebagian besar berobat pada dokter umum dengan derajat asma yang ringan, sedangkan asma berat dijumpai kira-kira sebanyak 10% saja.

Perjalanan penyakitnya bersifat kronik dan sering diselingi dengan eksaserbasi akut serta mengalami remisi dan relaps. Sebagian pasien kehilangan harapan karena penyakitnya tak kunjung membaik/sembuh. Sementara pengobatan yang diberikan kadang-kadang tidak adekuat. Oleh karena itu pengobatan asma memerlukan perhatian yang khusus dengan mempertimbangkan semua aspek yang mempengaruhi perjalanan penyakitnya.

Pengetahuan tentang patogenesis dan pengobatan asma saat ini semakin berkembang. Asma didefinisikan sebagai suatu gangguan karena hipereaktivitas yang diikuti bronkokonstriksi yang reversibel serta adanya reaksi inflamasi kronik (ditandai infiltrasi dinding saluran napas oleh sel-sel radang, khususnya sel *mast*, eosinofil dan limfosit) serta kerusakan epitel.

Berdasarkan pengetahuan di atas pengobatan asma telah banyak berubah bukan hanya memberikan bronkodilator tetapi pemakaian kortikosteroid (terutama inhalasi) dalam jangka panjang memegang peranan penting.

Walaupun demikian faktor individu (faktor psikis) tetap diyakini dapat menimbulkan dan mempengaruhi perjalanan asma. Oleh karena itu faktor individu yang memiliki aspek psikis, psikososial dan interaksi dengan lingkungan perlu dipertimbangkan dalam melakukan pengobatan. Dengan perkataan lain pengobatan asma belumlah cukup bila hanya mempertimbangkan faktor fisik saja, tetapi harus melihat individu secara keseluruhan dengan segala aspeknya. Pengobatan yang demikian disebut sebagai terapi psikosomatik atau pendekatan psikosomatik.

Dalam beberapa penelitian telah dibuktikan bahwa pengobatan yang mengintegrasikan faktor fisik dengan pendekatan psikosomatik memberikan hasil yang jauh lebih baik.

PSIKOPATOLOGI

Dari sudut pandang psikosomatik teori dan hipotesis tentang timbulnya asma sudah dipelajari sejak lebih dari 50 tahun yang lalu. Terdapat 2 hipotesis besar tentang asma yaitu teori psikoanalisis dan teori *conditioning*.

Teori Berdasarkan Psikoanalisis

Teori ini dikemukakan oleh Alexander dkk. yang mengemukakan bahwa serangan asma dapat dicetuskan dan diperberat oleh adanya kemarahan atau kecemasan yang tertekan (terpendam) akibat ketergantungan kebutuhan akan kasih sayang kedua orang tua (terutama figur ibu) sekaligus khawatir akan kehilangan kasih sayangnya. Situasi konflik psikososial ini menimbulkan konflik internal yang dimulai sejak kecil dan terus menetap hingga pasien dewasa. Pada asma ditemukan konflik antara menangis *(crying)* dan percaya *(confiding)* pada *image* ibu yang dikhawatirkan akan hilang oleh anak tersebut. Serangan asma merupakan tangis yang tertekan atau rasa takut terasing dari ibu berpindah ke komunikasi non verbal yaitu asma. Umumnya adanya beban psikis, terganggunya integrasi psikis dan integrasi psikososial sangat berhubungan dengan timbulnya asma.

Teori *Conditioning*

Teori *conditioning* telah dikemukakan oleh Dekker dkk. yang menyebutkan bahwa serangan asma merupakan serangan psikogenik tanpa adanya suatu alergen dan dicetuskan oleh suasana psikis (konflik psikis) serta stimulus-stimulus yang serupa atau mirip dengan kondisi yang pernah dialami saat serangan pertama.

Dengan berkembangnya penemuan-penemuan baru mengenai patogenesis asma (teori hipereaktivitas dan inflamasi kronis) maka bila dirangkum secara keseluruhan timbulnya asma dapat dipengaruhi oleh 3 faktor yaitu: faktor genetik; faktor lingkungan dan faktor individu beserta problem psikososial yang melekat padanya.

Ketiga faktor tersebut dirinci sebagai berikut:

Faktor genetik. Yang termasuk faktor genetik ialah adanya atopi dan hipereaktivitas bronkus yang dibuktikan pada anggota keluarga dan anak kembar.

Faktor lingkungan. Alergen seperti debu rumah, *pollen*, infeksi virus dan bakteri, polusi udara merupakan faktor penting yang mencetuskan serangan asma.

Faktor individu: Telah diyakini bahwa sebagian pasien asma memiliki pengalaman hidup yang penuh dengan stres sebelum atau pada saat awitan dari serangan; pada saat timbulnya ekaserbasi atau relaps setelah mengalami remisi yang cukup lama. Adanya stresor dan kemampuan untuk mengatasinya sangat mempengaruhi perjalanan klinis asma. Pasien asma umumnya menyimpan problem psikososialnya menjadi konflik internal dar jarang meminta pertolongan walaupun dalam kesulitan sekalipun. Sehingga dikatakan bahwa asma ialah "kejengkelan" terhadap diri sendiri dan "protes" terhadap sifat itu. Sekitar 20-40% pasien asma mengatakan bahwa serangannya muncul pada saat mengalami stres atau menghadapi kondisi yang spesifik.

CIRI-CIRI PSIKOLOGIS

Pasien asma memiliki struktur kepribadian yang khusus yang khas untuk mereka. Tidak berbeda apakah ada alergi/atopi atau tidak. Kalaupun ada perbedaan sifatnya gradual hanya sedikit saja. Kepribadian yang khas pada pasien asma disebabkan adanya gangguan/hambatan pada perkembangan kepribadian mereka.

Perkembangan fase oral yang terganggu memberikan tanda-tanda keinginan untuk diasuh atau dilindungi, sedangkan tanda-tanda gangguan perkembangan pada fase anal ialah kecenderungan untuk kebersihan. Hipersensitivitas pasien asma terhadap bau-bauan mungkin ada hubungannya dengan kecenderungan kebersihan ini. Sebagian pasien asma menunjukkan hipersensitivitas terhadap bau-bauan. Hipersensitivitas terhadap bau-bauan ini bersifat sangat subjektif.

Artinya bebauan atau wangi-wangian yang oleh orang normal dianggap menyenangkan bagi pasien asma malah menimbulkan serangan. Sudah jelas bebauan yang sangat tidak enak dapat menimbulkan serangan. Tidak hanya kotoran dan ketidak bersihan dari dunia luar saja yang dapat menimbulkan serangan, juga kelakuan kotor dan tercela atau tak terpuji yang bertentangan dengan keinginannya dapat membangkitkan serangan asma.

Pasien asma mempunyai tuntutan yang tinggi mengenai kelakuan yang korek, bersih dan terpuji dari lingkungannya dan juga dari diri sendiri (*perfectionis*). Pelanggaran terhadap tatakrama ini sering menimbulkan serangan. Pasien asma mempunyai **superego** yang ketat yang tak memungkinkan ia dapat menerima ketidakbersihan dalam arti yang luas.

Struktur kepribadian asma 50% bersifat ansietas (sering obsesi-kompulsif) dan 40% bersifat depresif. Pada pria lebih banyak ansietas sedangkan pada perempuan lebih banyak kecenderungan depresi.

Aspek Psikosomatik

Sudah diyakini bahwa faktor psikis (individu) sangat mempengaruhi asma. Ia dapat mencetuskan serangan dan dapat mempengaruhi perjalanan penyakitnya. Faktor psikis juga dapat berkembang menjadi penyakit psikosomatik yang kemudian berjalan bersama-sama dengan penyakit asmanya dan memperburuk keadaan penyakitnya. Keadaan ini disebut sebagai **ko-insidensi** atau **ko-morbiditas** antara asma dengan penyakit psikosomatik. Gangguan psikosomatik yang muncul dapat berupa ansietas maupun depresi.

Asma sendiri dapat merupakan stresor untuk terjadinya gangguan psikosomatik Artinya perjalanan asma yang panjang dan lama dapat menimbulkan gangguan psikis berupa ansietas maupun depresi.

Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa pada pasien asma yang ringan gangguan psikosomatik yang muncul lebih banyak berupa ansietas sedangkan pada asma berat dan tergantung pada steroid umumnya ditemukan depresi.

Problem psikis yang dialami pasien biasanya berupa stresor psikososial yang tak bisa diselesaikan. Stresor psikososial inilah yang kemudian membangkitkan serangan asma atau memperburuk perjalanan penyakitnya.

Beberapa keadaan yang merupakan stresor dapat disebutkan di bawah ini:

- Pengalaman luar biasa: Permulaan masuk sekolah, ujian, pertama masuk kerja, menderita penyakit, berpisah dengan orang tua, pindah rumah terutama bila pindah kota, perkawinan, kelakuan anak yang nakal.
- Kejadian-kejadian traumatik: Perkelahian/pertentangan dengan orang tua, permusuhan dengan atasan dalam pekerjaan, kejengkelan dalam kerja, disharmoni dalam perkawinan, hubungan yang buruk dengan teman, perkosaan.
- Pengalaman yang menyedihkan: Kematian orang tua atau anak, kehilangan keluarga dekat atau kerabat, kehilangan harta benda, kehilangan pekerjaan, musibah lainnya.

PENDEKATAN TERAPI PSIKOSOMATIK

Pendekatan terapi pada pasien asma sebaiknya dengan melakukan pendekatan psikosomatik yaitu melakukan pengobatan menyeluruh dengan memperhatikan segala aspek yang mempengaruhi penyakitnya. Pengobatan dimulai dengan menciptakan hubungan yang baik antara dokter dengan pasien, dengan tindakan dokter yang netral tidak berprasangka dan tidak berlebihan.

Terhadap gejala-gejala asma secara fisik diberikan pengobatan standar yang sudah baku sesuai dengan tingkatan beratnya penyakit (bronkodilator, kortikosteroid).

Sedangkan untuk gangguan psikosomatik seperti adanya ansietas atau depresi secara bersamaan dilakukan psikoterapi dan psikoedukasi serta pemberian psikofarmaka yang sesuai. Bila perlu diberikan psikoterapi terhadap lingkungan atau keluarga.

Pada gangguan ansietas yang menyertai atau mencetuskan asma dapat diberikan golongan benzodiazepin seperti alprazolam, klobazam, atau golongan non benzodiazepin seperti buspiron. Bila dijumpai adanya depresi maka dapat diberikan antidepresan yang aman misalnya golongan SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) seperti sertralin, fluoksetin, paroksetin dan fluvoksamin.

Cara pengobatan psikosomatik yang khusus pada asma memang belum ada standar, namun pada umumnya pengobatan meliputi psikoterapi superfisial, edukasi dan instruksi.

Program pendekatan psikosomatik selangkah demi selangkah *(stepwise)* sesuai dengan beratnya asma antara lain berupa:

- Psikoterapi individual dan psikoterapi kelompok (misalnya membentuk kelas asma atau group asma). Kepada mereka diberikan penerangan/edukasi mengenai perjalanan penyakit asma, mekanisme timbulnya, faktor risiko, diagnosis sederhana, pengobatan dan pencegahan penyakit. Psikoterapi individual diberikan untuk meningkatkan daya adaptasi dan kemampuan untuk menyelesaikan atau menghilangkan stresor psikososial yang dialami pasien.
- Instruksi tentang penatalaksanaan mandiri dengan monitoring PEFR *(Peak Expiratory Flow Rate)* di rumah memakai *peak flow meter.*
- *Autogenic training* yaitu latihan untuk dapat bersantai dengan memahami bahwa faktor psikis dapat menimbulkan reaksi-reaksi tertentu pada badan seperti terjadinya bronkospasme.
- Cara sugestif yaitu mengalihkan atau mencurahkan perhatian dari diri sendiri kepada hal hal lain yang bermanfaat atau hobi.
- Psikoterapi analisis yang sederhana.

Pada penelitian Hashizume dan Nakai tahun 1996 di Jepang yang melibatkan 200 pasien asma derajat ringan sampai berat dan diberikan terapi standar bersamaan dengan program pendekatan psikosomatik *stepwise* memberikan hasil perbaikan pada 61,9% kasus. Sedangkan 30,6% menetap tidak ada perbaikan, 2,5% mengalami kemunduran dan 5% meninggal dunia. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pada asma derajat ringan dijumpai kecenderungan ansietas sedangkan pada pasien asma derajat sedang dan berat cenderung depresi.

REFERENSI

Asaad G. Respiratory disorders affected by psychological factors, In:Asaad G ed. Psychosomatic disorders, theoretical and clinical aspects. New York: Brunner/Mazel 1996.p.83-7.

Djauzi S. Pengobatan asma kronik, upaya pencegahan remodeling. In Naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan ilmu penyakit dalam 2000. Setiati S (ed). Jakarta:PIP Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI;2000.p. 97-100.

Halda M, Ito K. Prevalence of anxiety disorder in patients with bronchial asthma and their response to anti anxiety medication. 14th World Congress on Psychosomatic Medicine. Cairn. Australia 1997

Hashizume M, Nakai Y. Psychosomatic treatment for patients with bronchial asthma. Jpn J. Psychosom Med. 1996; 36:223-8.

Mudjaddid E. Permasalahan psikosomatik antara teori dan praktek. In: Naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan ilmu penyakit dalam 1997. Markum S (ed). Jakarta:PIP Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI.1997.p.49-56.

Nagata S. Bronchial asthma. Jpn J Psychosom Med. 1999; 39:127-35.

Sundaru H. Asma Akut Berat. In Penatalaksanaan kedaruratan di bidang ilmu penyakit dalam.Jakarta: PIP Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI; Jakarta. 2000.p.101-9.

Sukatman D, Budihalim S. Aspek psikosomatik gangguan pernafasan. In:Ilmu penyakit dalam Jilid II. Suparman ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1990.p.614-9.

482

GANGGUAN PSIKOSOMATIK PADA PENYAKIT REUMATIK DAN SISTEM MUSKULOSKLETAL

D. Sukatman, S. Budi Halim, Rudi Putranto, Hamzah Shatri

PENDAHULUAN

Prevalensi gangguan psikosomatik pada sistem muskuloskletal cukup banyak yaitu sekitar 30-60%. Penelitian gangguan psikosomatik pada sistem tersebut khususnya pada penyakit reumatik, paling banyak adalah penelitian yang berhubungan dengan artritis reumatoid, walaupun jenis ini hanya merupakan 5% dari penyakit reumatik secara keseluruhan. Akhir-akhir ini juga mulai banyak penelitian aspek psikis berkaitan dengan osteoartiris. Dalam penelitian psikoneuroimunologi pada artritis reumatoid, aspek psikososial mendapat perhatian yang cukup memadai.

Kita ketahui bahwa artritis reumatoid bukan merupakan peradangan sendi kronik umumnya, melainkan dapat meliputi banyak organ. Sehingga perlu pendekatan holistik dan dapat merupakan model pendekatan psikosomatik baik pada patogenesis, perjalanan penyakit maupun terapi gangguan muskuloskletal.

GANGGUAN PSIKOSOMATIK MUSKULOSKLETAL NON-INFLAMASI

Nyeri sering kali merupakan gejala utama gangguan psikosomatik sistem muskuloskletal, namun demikian rasa nyeri yang tidak jelas penyebabnya jangan tergesa-gesa dianggap sebagai gangguan psikosomatik. Sebaliknya adanya kelainan obyektif pada sistem muskuloskletal terutama di tulang punggung jangan dibesar-besarkan sehingga mengkhawatirkan pasien.

Psikodinamik

Sindrom nyeri sistem muskuloskletal terutama pada organ gerak dapat dianggap sebagai konversi. Yang dimaksud dengan konversi ialah transformasi afek menjadi gejala fisis. Nyeri sebagai gejala konversi, yang mula-mula bersifat fungsional, dalam perjalanan penyakitnya dapat menimbulkan kelainan struktural berkaitan dengan tonus otot, sering dan terus menerus (*contraction band necrosis*).

Menurut Alexander gejala-gejala fisis tertentu tergantung dari jenis motivasi permusuhan, dan tahap bendungan agresi. Tahap pertama ialah persiapan psikologis agresi, tahap kedua persiapan vegetatif, dan tahap ketiga hambatan agresi sendiri yang menimbulkan gejala-gejala neuromuskular.

Pendekatan Klinis

Gangguan nyeri psikosomatik muskuloskletal noninflamasi pada umumya tidak konstan, tidak menentu, samar-samar, menarik-narik atau mengiris-iris, kadang-kadang sangat hebat dan sulit menentukan dengan tepat sumber lokasi nyeri.

Gangguan psikosomatik muskuloskletal sering mengenai daerah leher, tengkuk dan punggung. Nyeri bagian atas punggung dan tengkuk sering psikogen dan bersifat depresif, sedang punggung bagian bawah sering somatogen.

Gejala-gejala sampingan yang menyertai seperti hiperhidrosis, gangguan fungsional gastrointestinal dan atau kardiovaskular, menjelaskan bahwa situasi konflik yang sama dapat bermanifestasi sebagai gangguan-gangguan psikosomatik di beberapa sistem organ.

Kriteria diagnosis untuk Nyeri psikosomatik (muskuloskeletal non inflamasi) ialah: 1). Saat rasa sakit bersamaan dengan situasi krisis emosional. 2). Kepribadian yang khusus. 3). Perbedaan frekuensi pada pria dan perempuan. 4). Hubungan dengan gangguan-gangguan psikosomatis lain. 5). Riwayat keluarga yang positif. 6). Hilang timbul. 7). Hilang pada perubahan-perubahan lingkungan, pergaulan kebudayaan, dan sebagainya.

Beberapa contoh gangguan psikosomatik sistem muskuloskletal non inflamatif:

Servikalgia. Ketidakselarasan antara keluhan subjektif dan kelainan-kelainan objektif, terutama pada foto Rontgen, tercermin pada sindrom servikal. Kelainan struktural berat ditemukan tanpa keluhan-keluhan klinis, sedang sebalik-nya servikalgia yang hebat dan menahun berlangsung tanpa kelainan radiologis apa pun. Maka masuk akal mencari hubungan penyakit ini dengan psikosomatik.

Di daerah tengkuk terutama terjalin hubungan erat antara otot dan psikis. Walaupun mengalami kesulitan-kesulitan dan rintangan-rintangan, orang tahan menghadapinya dengan angkat kepala. Bila sikap bertahan ini menjadi terlampau berat, maka sikap bersikeras ini menimbulkan ketegangan di tengkuk dan servikalgia.

Dorsalgia. Cara duduk dan berdiri dipengaruhi oleh tulang punggung. Cara berdiri dan duduk paling jelas mencerminkan emosi; kesedihan, putus asa, ketakutan mengakibatkan orang menjadi bongkok.

Lumbalgia. Lumbalgia sering merupakan ekspresi beban psikis yang telah berlangsung lama. Keraguan atau ketidaksanggupan memenuhi tuntutan keluarga atau pekerjaan sering mengakibatkan ketegangan di daerah sakrum. Pasien lumbago dan diskus hernia kurang mampu menghadapi kesulitan internal dan eksternal dengan kesabaran. Sedangkan nyeri pinggang kronik dapat merupakan ungkapan frustasi dan ketidakpuasan. Pada laki-laki sering merupakan manifestasi kegagalan dalam pekerjaan atau ketidakmampuan seksual.

Brakialgia. Agresi yang tertahan dan rasa takut mengakibat-kan tonus otot (terutama lengan bawah) bertambah, dengan akibat suatu tendinitis insersi (epikondritis). Bila bersamaan dengan gerakan-gerakan stereotip, misalnya bermain tenis, maka keluhan ini sering dianggap hanya sebagai akibat olahraga saja namun sebenarnya gangguan psikosomatik mendasari gangggguan tersebut *(tennis elbow)*.

Ekstremitas Bawah. Gangguan psikosomatik pada ekstremitas bawah tidak jarang terjadi karena dibesar-besarkannya keluhan-keluhan di lutut seperti berbunyi kertak di sendi, atau rasa sakit di kaki karena terlampau dibebani (lelah). Secara psikodinamik individu dengan nyeri tungkai, dianggap tak berpendirian tegak, cenderung tekuk lutut, lutut yang lemah.

GANGGUAN PSIKOSOMATIK MUSKULOSKLETAL INFLAMASI

Gangguan psikosomatik inflamasi muskuloskletal sering ditemukan pada pasien artritis reumatoid (AR) dan pada osteoartritis (OA). Prevalensi depresi pada AR sekitar 14-46%. Penelitian di Mesir (1998), menunjukkan bahwa prevalensi depresi lebih tinggi pada AR (23%) dibanding pada OA (10%). Ansietas yang sering ditemukan adalah tipe obsesif kompulsif. Pada suatu penelitian menunjuk-kan adanya hubungan stresor psikososial pada 86% pasien AR. Gangguan depresi pada AR berhubungan dengan adanya keluhan nyeri dan beratnya kecacatan. Depresi dan ansietas akan mempengaruhi kepatuhan pengobatan jangka panjang sehingga berisiko untuk gagal dalam pengobatan dan prognosisnya buruk. Depresi, frustrasi dan gangguan psikososial akan meningkatkan keluhan nyeri dan penggunaan analgesik.

AR bukan hanya merupakan penyakit inflamasi pada sendi saja, tetapi juga merupakan proses autoimun yang dapat mengenai berbagai organ tubuh. Perlunya pendekatan holistik dan eratnya kaitan penyakit tersebut dengan psikosomatik maka AR akan dijelaskan lebih mendalam sehingga dapat dipakai sebagai model gangguan psikosomatik muskoloskletal.

CIRI KEPRIBADIAN ARTRITIS REUMATOID

Sebelum timbulnya penyakit, pasien-pasien menunjukkan ciri-ciri psikodinamik dan kepribadian yang khas. Ciri-ciri kepribadian premorbid ialah: 1). Ketelitian yang berlebihan, perfeksionisme, kepatuhan, dengan kecenderungan menekan semua dorongan agresi dan permusuhan; 2). Ciri masokistis-depresif dengan tendensi pengorbanan diri, sifat menolong yang berlebihan, bermoral tinggi dan cenderung menjadi depresif; 3). Kebutuhan aktivitas badaniah seperti olahraga, kerja di rumah dan berkebun sebagai penyaluran agresi.

Kepribadian pasien AR setelah timbul penyakitnya juga memperlihatkan ciri-ciri tertentu, mereka tampaknya tertutup sekali. Kesusahan, pertentangan, perjuangan disimpan sendiri, seolah-olah tak membutuhkan pertolongan orang lain. Yang mengesankan ialah sifat kesabaran dan sikap menerima nasib.

Tuntutan hidup mereka sendiri tidak dipentingkan. Kepribadian yang menyembunyikan diri, bersifat heroik-altruistis mencerminkan pemiskinan persepsi diri sendiri. Akibat kurangnya realisasi mengenai diri sendiri dan tuntutan berlebihan terhadap diri sendiri akhirnya terjadi penyakit autoagresi.

PSIKOPATOLOGI ARTRITIS REUMATOID

AR adalah penyakit inflamasi kronik dengan patogenesis autoimun dan etiologi yang multikompleks. Berbagai macam faktor yang dapat berperan penting seperti imunogenetik, kelamin, umur dan adanya stres. Hubungan antara stres dan AR masih belum jelas, meskipun pada berbagai penelitian terdapat perkembangan bahwa faktor stresor lingkungan, psikologis dan biologis menjadi faktor predisposisi.

Sistem respons stres *hypothalamic-pituitary-adrenocortical* (HPA) *axis* dan *hypothalamic-pituitary-gonadal* (HPG) *axis* terganggu pada pasien AR. Pada pasien AR perempuan premenopause sering ditemukan konsentrasi kortisol yang rendah dan androgen gonad dan adrenal yang rendah. Zautra dkk, mendapatkan bahwa terdapat bukti peningkatan aktivasi sel T, reseptor IL-2 *soluble* dan peningkatan aktivitas klinis penyakit pada 20 pasien AR yang memiliki stresor personal pada minggu pertama. Penelitian ini mendukung peranan stres pada patofisiologi AR dan mengkonfirmasi hubungan imunologi dan neurohormonal sebagai pencetus aktivasi penyakit

PSIKONEUROIMUNOLOGI ARTRITIS REUMATOID

Berbagai penelitian dengan jelas memperlihatkan adanya hubungan antara fungsi psikososial dan aktivitas penyakit, nyeri dan disabilitas pada AR. Selanjutnya eksaserbasi dan akibat keseluruhan penyakit AR merupakan gabungan interaksi yang kompleks antara variabel psikososial dan variabel-variabel penyakit.

Kepribadian, stresor psikologis, ancaman terserang AR, kemampuan menanggulangi nyeri dan menanggulangi ketidakmampuan serta dukungan sosial telah terbukti berhubungan dengan derajat nyeri, disabilitas dan aktivitas penyakit AR. Lebih lanjut lagi penelitian menunjukkan bahwa faktor psikososial dapat berperan pada aktivitas penyakit melalui modulasi mekanisme neuroendokrin dan imun.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa faktor psikososial mempunyai hubungan yang kompleks dengan proses imun dan neuroendokrin. Tetapi kurang banyak penelitian yang menguji hubungan timbal balik antara variabel psikososial, neuroendokrin dan imun serta peran mereka terhadap kerentanan dan kekambuhan penyakit termasuk AR. Namun data menunjukkan faktor psikososial seperti stres psikologis, penyesuaian, depresi, keyakinan dalam kemampuan penanggulangan penyakit dan dukungan sosial berperan pada keadaan sakit dengan mempengaruhi pelepasan hormon stres, yang selanjutnya berpengaruh pada mekanisme dalam tubuh, termasuk kerentanan dan kekambuhan penyakit seperti pada AR.

Suatu penelitian prosepektif menyelidiki hubungan antara stres interpersonal, dukungan pasangan, sIL-2R, aktivasi sel T total dan aktivasi penyakit pada perempuan AR yang menikah. Tingkat stres interpersonal diambil dalam beberapa minggu berturut-turut yang dihubungkan dengan aktivitas penyakit berdasarkan tingkat aktivitas penyakit dan dihubungkan pula dengan petanda imun yang semuanya diambil pada awal penelitian dan minggu-minggu yang paling stres. Hasilnya menunjukkan peningkatan bermakna aktivitas penyakit dan petanda imun dibandingkan antara nilai dasar dengan nilai yang paling stres. Perempuan yang hubungan dengan pasangannya sangat baik tidak menunjukkan peningkatan aktivitas penyakit setelah suatu episode stres interpersonal, sedangkan perempuan yang berhubungan dengan pasangannya buruk/kritis menunjukkan peningkatan yang bermakna dari sIL-2R dari nilai dasar ke nilai stres. Penelitian ini nampaknya memberikan bukti adanya peranan stresor psikososial dan hubungan variabel psikososial terhadap aktivitas penyakit. Selanjutnya nampak pula bahwa variabel psikologis mempengaruhi proses penyakit melalui gangguan dari jalur fungsi imun.

Pada beberapa tahun terakhir ini pengertian antara neuroendokrin dan sistem imun/inflamasi berkembang dengan pesat. Hubungan antara kedua sistem ini merupakan umpan balik negatif yang akan mengatur respons imun/inflamasi. Bukti *invitro* penelitian pada binatang dan manusia menunjukkan bahwa aktivasi dari sistem imun dapat disebabkan oleh suatu stresor melalui jaras HPA. Telah terbukti bahwa aktivasi sistem imun akan mengakibatkan peningkatan kadar sitokin sirkulasi seperti IL-1,IL-6 dan TNF-α. Pada hewan percobaan maka pem-berian IL-1 baik perifer maupun sentral akan meningkatkan sirkulasi ACTH dan kortikosteroid. Penemuan serupa dilaporkan pula pada pemberian IL-6 dan TNF-α.

Sejumlah penelitian mengindikasikan bahwa pada pasien AR yang tidak diterapi didapatkan hipersekresi ACTH tanpa disertai peningkatan sekresi kortisol, hal ini menunjukkan adanya respons sentral yang normal terhadap inflamasi, tetapi terjadi efek peningkatan respons adrenal. Penelitian terbaru menguji jaras HPA pada pasien AR aktif dan kontrol sehat dengan mencatat respons pemberian CRH manusia secara intravena. Didapatkan hasil bahwa AR tidak dapat mempertahankan kadar serum kortisol rata-rata pada konsentrasi yang dicapai oleh kontrol sehat meskipun kadar ACTH pasien rata-rata tetap lebih tinggi. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa individu dengan AR relatif mengalami defisiensi produksi kortisol dengan hipersekresi ACTH terkompensasi.

PENDEKATAN TERAPI

Secara umum pendekatan terapi yang penting adalah mengatasi faktor psikososial sesuai dengan hasil analisis psikologis. Pemberian obat miotonolitika dan psikofarmaka lebih bermanfaat dari anti reumatik pada gangguan muskuloskeletal non inflamatif. Sedangkan pada gangguan muskuloskeletal inflamatif pendekatan terapi psikosomatik melengkapi modalitas terapi pada penyakit sistem muskuloskeletal inflamatif baik pada AR ataupun OA.

Bila dijumpai gangguan ansietas dan atau depresi perlu dievaluasi dan dilakukan terapi yang memadai sesuai dengan kaidah-kaidah yang berlaku.

REFERENSI

Assad G. Psychosomatic disorder, theoritical and clinical aspect. Brunner/Mazel, Inc. 1996 :p29.

Abdel-Nasser AM . Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients : an analysis of their occurence and determinats, Br J Rheumatology 1998;37:391-7.

Baskey AJ, Ahern DK, Rogers MP Gruen SD, Liang MH. Somatic style and symptom reporting in rheumatoid arthritis. Psychosomatics 1999; 40:396-403.

Cutolo M, Sulli A, Villagio B, Accardo S. Relationship between steroids hormones and cytokines in RA and systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1998;57:573-7.

Dickens C and Creed F. The Burden of depression in patient with rheumatoid arthritis. Rhematology 1002;40:1327-30.

Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: systematic review of the literature with meta-analysis. Psychosom Med. 2002;64:52-60.

O'Connor TM, Hlloran DJ, Shanahan F. The stress response and HPA-axis from molecule to melancholia. Q J Med 2000;93:323-33.

Pincus T, Griffith J, Pearce S, Isenberg D. Prevalence of self-reported depression in patients with rheumatoid arthritis. British J. Rheumatology, 1996 ; 35: 879-83,

Smedstand LM, Vaglum P, Moum T, Kuien TK. The relationship between psychological distress and traditional clinical variables: A 2 year prospective study of 216 patients with early rheumatoid arthritis. British J. Rheumatology 1997;36:1304-11.

Walker JG, Littlejoh GO, Mc Murray NE, Cutolo M. Stress system response and rheumatoid arthtritis : a multilevel approach. Rheumatology 1999;38:1050-7.

483

FIBROMIALGIA

E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Fibromialgia merupakan gangguan psikosomatik yang sering dijumpai dengan manifestasi nyeri muskuloskeletal atau nyeri rematik non-artikular. Istilah fibromialgia atau fibrositis menunjukkan suatu sindrom nyeri muskuloskeletal yang difus dan ditandai oleh adanya gejala nyeri, kaku otot dan mudah lelah. Fibromialgia terutama menyerang perempuan usia muda. Prevalensi fibromialgia pada populasi umum sekitar 5%.

GAMBARAN KLINIS

Fibromialgia ditandai oleh tiga gejala utama (trias) yaitu: a). Nyeri muskuloskeletal; b). Kaku otot; c). Mudah lelah.

Tiga gejala utama ini dapat bermanifestasi dalam bentuk yang berbeda-beda. Biasanya keluhan nyeri otot bersifat menyeluruh dengan distribusi aksial. Keluhan nyeri dan bengkak pada sendi sering juga dikemukakan pasien walaupun secara objektif pada pemeriksaan fisik tidak dijumpai adanya pembengkakan sendi yang nyata. Pasien lain mengeluh riwayat nyeri dan kelemahan otot tetapi secara objektif kelemahan otot tidak bisa ditunjukkan dan pada pemeriksaan elektromiografi (EMG), pemeriksaan kadar enzim dalam otot maupun biopsi otot normal.

Keluhan yang samar-samar sering dikemukakan pasien seperti merasa baal kesemutan atau kedinginan seperti tidak ada aliran darah. Umumnya pasien mengeluh nyeri otot seluruh badan.

Rasa kaku di otot-otot pada fibromialgia biasanya dikeluhkan saat bangun tidur dan hilang setelah beraktivitas tetapi kadang-kadang menetap sepanjang hari. Keluhan lelah atau lemas tidak jarang merupakan keluhan yang menonjol pada pasien fibromialgia. Keluhan lelah dan lemas ini berhubungan dengan adanya stresor psikis.

Gangguan tidur sering menyertai pasien fibromialgia walaupun jarang dikemukakan secara spontan. Gangguan tidur biasanya dijumpai setelah dilakukan anamnesis yang teliti. Gangguan tidur ini menyebabkan pasien tidak merasa segar saat bangun tidur di pagi hari. Beratnya gangguan tidur berhubungan dengan gejala-gejala utama fibromialgia yaitu lelah pada siang hari dan kaku otot di pagi hari.

Keluhan-keluhan pasien diperberat oleh cuaca dingin, kerja berlebihan, kebisingan (suara keras) dan stres emosional. Sebaliknya keluhan-keluhannya berkurang pada saat musim panas, mandi air hangat, liburan atau aktivitas ringan. Fibromialgia merupakan gangguan fungsional pada sistem muskuloskeletal. Oleh karenaitu sering ditemukan bersamaan dengan gangguan fungsional lain, seperti: sindrom kolon iritabel, *irritable bladder*, *tension headache*, migren, dan dismenorae.

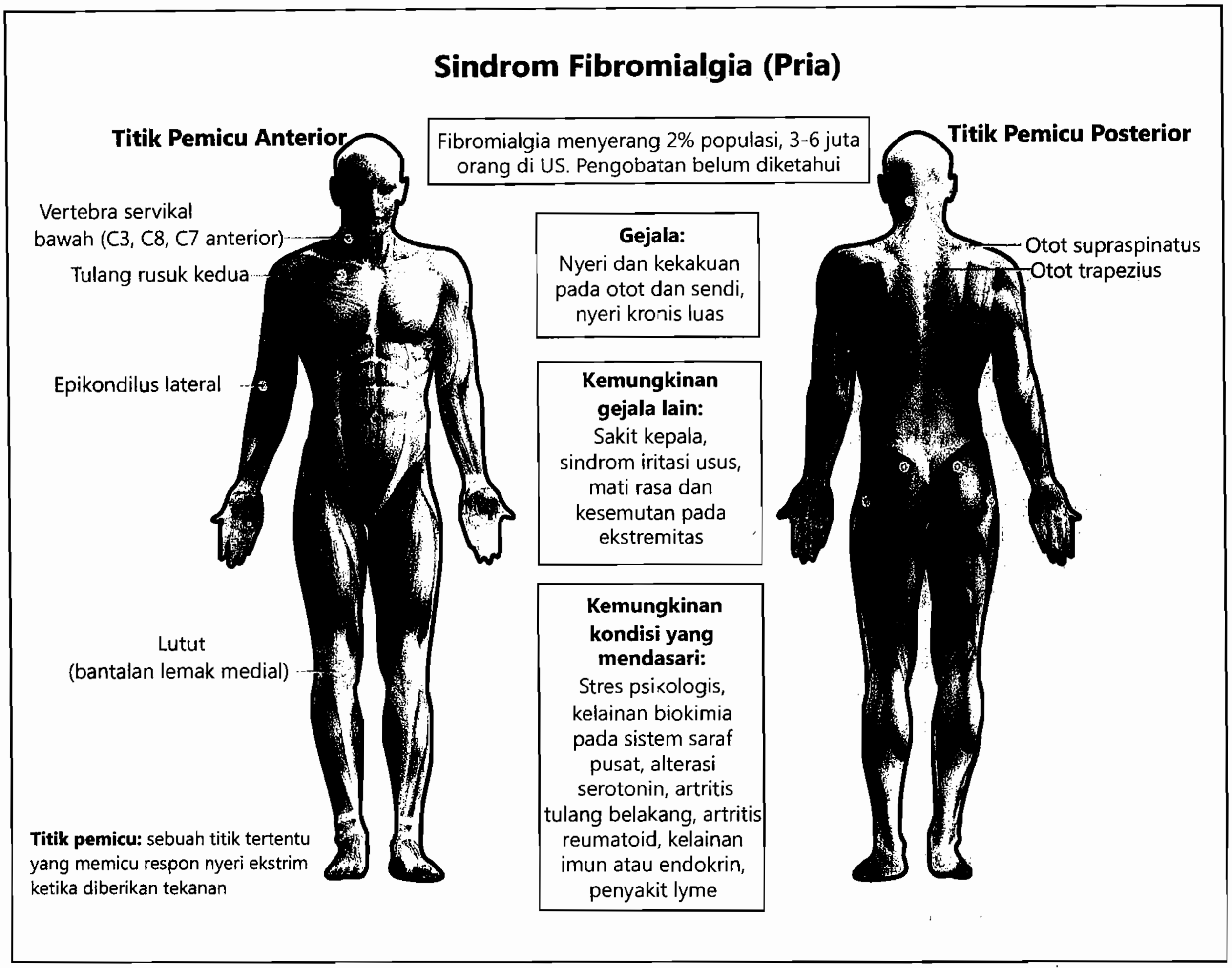
PEMERIKSAAN FISIS

Sekalipun pemeriksaan fisis pada fibromialgia tidak ditemukan tanda-tanda objektif yang jelas, tetapi dapat dijumpai beberapa titik nyeri yang khas (*tender point*) yang menyokong diagnosis.

Titik-titik nyeri itu dapat dilihat pada gambar yaitu pada kedua daerah oksipital, servikal bawah, trapezius, supraspinatus, iga kedua, epikondilus lateralis, gluteal, trokanter mayor dan lutut. Pasien akan merasakan nyeri apabila dilakukan penekanan dengan ibu jari pada titik-titik nyeri tersebut.

ETIOLOGI

Etiologi dan patogenesis fibromialgia belum sepenuhnya diketahui. Beberapa penelitian menyebutkan fibromialgia erat hubungannya dengan gangguan tidur dan faktor



Fibromialgia menyerang 2% populasi, 3-6 juta orang di US. Pengobatan belum diketahui

Gejala: Nyeri dan kekakuan pada otot dan sendi, nyeri kronis luas

Kemungkinan gejala lain: Sakit kepala, sindrom iritasi usus, mati rasa dan kesemutan pada ekstremitas

Kemungkinan kondisi yang mendasari: Stres psikologis, kelainan biokimia pada sistem saraf pusat, alterasi serotonin, artritis tulang belakang, artritis reumatoid, kelainan imun atau endokrin, penyakit lyme

Titik pemicu: sebuah titik tertentu yang memicu respon nyeri ekstrim ketika diberikan tekanan

Gambar 1. Titik-titik nyeri (*tender points*)

stresor psikososial. Pada umumnya fibromialgia diperburuk oleh adanya stres. Kepustakaan lain menyebutkan bahwa fibromialgia merupakan bagian dari depresi terselubung atau bagian dari gejala ansietas.

Pada kenyataannya fibromialgia sering disertai dengan depresi maupun ansietas. Hasil penelitian Thieme, K (2004), menunjukkan bahwa dari 115 pasien sindrom fibromialgia diperoleh 74,8% disertai ansietas dan depresi.

DIAGNOSIS

Diagnosis gangguan nyeri muskuloskeletal psikosomatik seperti fibromialgia harus didasarkan pada anamnesis nyeri yang teliti tentang sifat-sifat nyeri, intensitas, lokasi dan faktor-faktor yang mempengaruhi nyeri; termasuk faktor psikososial.

Seringkali fibromialgia disertai adanya gangguan psikis yang nyata seperti ansietas dan depresi atau sebaliknya gejala nyeri muskuloskeletal merupakan bagian dari ansietas maupun depresi.

Menurut *American College of Rheumatology (ACR)* tahun 1990, kriteria diagnosis untuk fibromialgia adalah sebagai berikut: 1). Nyeri otot yang menyeluruh (tidak terlokalisasi pada satu tempat) selama 3 bulan, mengenai sisi kiri dan kanan badan; di atas dan di bawah panggul. 2). Ditemukan minimal 11 dari 18 *tender point* yang dirasa nyeri.

DIAGNOSIS BANDING

Beberapa keadaan harus dipertimbangkan sebagai diagnosis banding dari fibromialgia yaitu reumatoid artritis awal, lupus eritomatosus sistemik/SLE, sindrom Sjogren, polimialgia reumatika, polimiositis, hipotiroid, hiperparatiroid, dan osteoartritis difus.

Pemeriksaan Laboratorium

Tidak ada pemeriksaan laboratorium yang spesifik untuk fibromialgia. Pemeriksaan laboratorium dilakukan hanya bila diperlukan untuk menyingkirkan kemungkinan diagnosa lain. Misalnya; pemeriksaan darah lengkap, *ANA*, faktor reumatoid, kadar T3, T4 dan TSH atau pemeriksaan radiologi untuk menyingkirkan adanya osteoartritis.

TATALAKSANA

Tidak ada obat tunggal yang efektif untuk mengobati fibromialgia. Pendekatan pengobatan dilakukan melalui kombinasi psikoterapi suportif, modifikasi perilaku, edukasi, memperbaiki kondisi fisik (terapi simptomatik) dan psikofarmaka yang sesuai.

Aspirin dan NSAIDs *(Non Steroid Anti Inflammatory Drugs)* dapat mengurangi keluhan nyeri walaupun tidak optimal. Sedangkan kortikosteroid kurang bermanfaat. Antidepresan golongan trisiklik (doksipen, amitriptilin, notriptilin) dalam dosis rendah dapat diberikan untuk mengurangi nyeri dan memperbaiki gangguan tidur. Antidepresan golongan SSRI *(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)* seperti: fluoksetin, sertralin paroksetin, dan venlafaksin dapat diberikan pada fibromialgia yang disertai depresi. Sedangkan bila fibromialgia disertai dengan ansietas dapat diberikan antiansietas baik golongan benzodiazepin maupun golongan non benzodiazepin.

Injeksi anestesi lokal pada *tender point* dapat dicoba walaupun hasilnya dalam jangka panjang masih dipertanyakan. Analgesik golongan opiat tidak dianjurkan karena tidak bermanfaat.

Terapi lain yang dapat memperbaiki keluhan fibromialgia ialah psikoterapi berupa psikoterapi suportif, psikoterapi perilaku kognitif (*CBT*) dan relaksasi.

REFERENSI

Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. Psychosomatics. 2000;41:104-13.

Asaad G. Fibromyalgia, In Psychosomatic Disorders Theoretical and Clinical Aspects. Asaad G. (ed). New York: Brunner/Mazel; 1996. p:113-7.

Bennet R. The Scientific Basis for understanding pain in fibromyalgia. In Fibromyalgia information from the oregon fibromyalgia foundation.

Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. Psychosom Med. 2002;64:773-86.

Mayou R, Farmer A. Functional somatic symptoms and syndromes. BMJ. 2002;325:265-8.

Rummans TA, Philbrick KL, O'Connor MK. Musculoskeletal Disorders. In Comprehensive textbook of psychiatry 7th ed. Kaplan & Sadock's (ed). New York:Lippincott William & Wilkins; 1996.

Scumacher HR The fibrositis fibromyalgia syndromme, In: Primer on the rheumatic diseases 9th ed. Scumacher HR (ed). Atlanta:Arthritis Foundation;1987. p.227-30.

Thieme K. Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. Psychosom Med.2004;66:837-44.

484

NYERI PSIKOGENIK

Hamzah Shatri, Bambang Setiyohadi

PENDAHULUAN

Bidang kedokteraan psikosomatik sangat berkepentingan dengan keluhan nyeri karena pasien psikosomatik sebagian besar berobat dengan keluhan nyeri seperti nyeri kepala, nyeri dada, nyeri ulu hati, nyeri pinggang dan keluhan nyeri lain yang sering sebagai nyeri psikogenik atau nyeri psikosomatik. Nyeri psikogenik pada perempuan didapatkan kurang lebih 2 kali lebih banyak dari pada pria. Awitan terutama pada umur 40-50 tahun.

Selain itu pada nyeri oleh sebab penyakit organik seperti pada penyakit kanker, penyakit mukuloskeletal atau nyeri neuropati, keluhan nyeri yang timbul berkaitan erat dengan faktor psikis pasien tersebut. Keterlibatan faktor psikis dapat menyebabkan kegagalan pengobatan, memperlambat penyembuhan, dan penurunan kualitas hidup.

Rasa nyeri pada pasien psikosomatik dapat dikeluhkan bersama dengan gejala-gejala lain tetapi dapat pula merupakan satu-satunya gejala. Bila keluhan ini jelas sumbernya, tentunya akan sangat membantu menegakkan diagnosis dan pengobatan. Pada sebagian besar pasien rasa nyeri itu tidak jelas sumbernya, bisa berpindah-pindah tempat dan berubah-ubah intensitasnya, sehingga diagnosis menjadi sulit dan menyebabkan kegagalan pengobatan.

PENGERTIAN UMUM DAN KLASIFIKASI NYERI

Nyeri adalah suatu persepsi yang merupakan mekanisme proteksi tubuh yang bertujuan untuk memberikan peringatan (*alerting*) akan adanya penyakit, luka atau kerusakan jaringan sehingga dapat segera diidentifikasi penyebabnya dan dilakukan pengobatan.

Sulit sekali mengidentifikasikan nyeri oleh karena bersifat dan berkualitas subjektif. Sering kali disertai faktor emosional dan dipengaruhi oleh adanya pengalaman nyeri sebelumnya. Menurut *The International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan atau potensial akan menyebabkan kerusakan jaringan. Dari definisi di atas terlihat betapa pentingnya faktor psikis. Timbulnya rasa nyeri tidak hanya sekedar sebagai proses sensorik saja tetapi merupakan persepsi yang kompleks yang melibatkan fungsi kognitif, mental emosional dan daya ingat.

Secara neurofisiologi, nyeri dapat dibagi atas nyeri nosiseptik dan nyeri non-nosiseptik. Nyeri nosiseptik adalah nyeri yang disebabkan oleh aktivitas nosiseptor baik bersifat pada serabut µ-delta maupun serabut-c, oleh stimulus-stimulus nyeri yang bersifat baik mekanis, terminal maupun kimiawi.

Nyeri nosiseptik dapat dibagi atas nyeri somatik dan nyeri viseral. Nyeri somatik bersifat tumpul, lokasinya jelas berhubungan dengan lesi dan biasanya akan membaik dengan istirahat. Contoh nyeri somatik adalah nyeri muskuloskeletal, nyeri artritik, nyeri pascabedah dan metastatis. Nyeri viseral berhubungan dengan distensi organ yang berongga, lokasinya sulit dideskripsikan, bersifat dalam, seperti diremas, dan disertai kram. Nyeri ini biasanya berhubungan dengan gejala-gejala autonom, seperti mual, muntah dan diaforesis. Kadang-kadang nyeri viseral disertai rujukan (*referred pain*) di kulit.

Nyeri yang berhubungan dengan aktivitas nosiseptor disebut nyeri nonnosiseptik, yang dapat dibagi atas nyeri neuropatik dan nyeri psikogenik. Nyeri neuropatik disebabkan trauma neural atau iritasi saraf. Nyeri ini akan tetap memanjang walaupun faktor presipitasinya sudah hilang. Pasien akan merasa nyeri seperti terbakar, alodinia atau sensasi elektrik. Termasuk ke dalam kelompok ini adalah neuralgia trigeminal, neuralgia pascaherpetik dan neuropati perifer.

Nyeri psikogenik adalah nyeri yang tidak berhubungan dengan nyeri nosiseptik maupun nyeri neuropatik dan disertai dengan gejala-gejala psikis yang nyata. Seringkali disebut juga sebagai nyeri somatoform, nyeri idiopatik, nyeri atipikal. Nyeri psikogenik dapat dimasukkan dalam kelompok nyeri psikosomatik, namun ada juga yang memisahnya.

Secara psikosomatik dan fisiopatologis proses nyeri dapat dibagi menjadi:

- Adanya kerusakan jaringan akibat penyakit misalnya kanker, penyakit sendi otot dan lain-lain, disebut sebagai nyeri nosiseptik.
- Nyeri akibat akivitas abnormal susunan saraf yang sering disebut nyeri neuropatik.
- Adanya gangguan psikis yang mendasari sebab timbulnya nyeri disebut nyeri psikogenik.

Kadang-kadang rangsang tertentu yang biasanya tidak menimbulkan nyeri, pada keadaan abnormal dapat menimbulkan nyeri. Keadaan ini disebut alodinia. Keadaan ini harus dibedakan dengan hiperpatia yang merupakan respons nyeri yang berlebihan pada rangsang yang berurutan. Biasanya, area hiperpatia adalah pada kulit yang tidak sensitif terhadap rangsangan tunggal, tapi menimbulkan respons pada rangsangan ganda. Bila rangsang nyeri tidak menimbulkan nyeri, maka keadaan ini disebut analgesia.

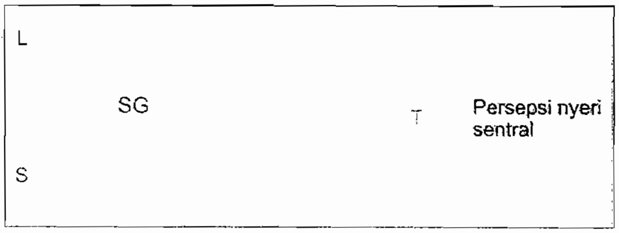
Sensasi abnormal seperti ditusuk-tusuk jarum atau seperti dirubung semut disebut parestesia. Parestesia tidak selalu disertai nyeri. Bila parestesia disertai nyeri yang hebat, disebut disestesia. Termasuk kelompok ini adalah nyeri kaki terbakar pada seorang pasien neuropati perifer alkoholik atau pada neuropati diabetik. Nyeri yang mempunyai distribusi dari suatu saraf tertentu disebut neuralgia atau kausalgia, misalnya skiatika, neuralgia trigeminal dan sebagainya.

PSIKOFISIOLOGI DAN PATOLOGI NYERI

Adanya luka, kerusakan jaringan (*injury*), inflamasi akibat suatu penyakit akan menyebabkan pelepasan zat-zat kimia seperti histamin, serotonin, bradikinin, prostaglandin, substansi P, dan lain-lain. Masing-masing mediator secara sendiri atau secara bersamaan merangsang nosiseptor yang merupakan reseptor nyeri nosiseptik.

Stimulasi nosiseptor ini kemudian diikuti proses transduksi yaitu pengalihan stimulus menjadi proses neuronal, yang kemudian diteruskan sepanjang serabut saraf eferen ke ganglion radiks dorsalis medula spinalis membentuk sinaps tempat signal rasa sakit mulai diproses dan kemudian ditransmisikan ke korteks, menghasilkan rasa nyeri. Persepsi nyeri melalui rangsang nosiseptor disebut nosiseption.

Teori Gate yaitu teori yang menerangkan timbulnya nyeri yang dikemukakan oleh Melzack dan Wall tahun 1965 dapat mempermudah pemahaman mekanisme nyeri. Secara skematis dapat digambarkan pada **gambar 1**.



Gambar 1. Fisiologi timbulnya rasa nyeri (Teori Gate)

T : Target sel pada substansi abu-abu
SG : Substansi Gelantinosa menghambat stimulus nyeri sel target
S : Serabu aferen kecil memperkuat stimulus pada SG
L : Serabut aferen besar memperlemah stimulus pada SG

Ciri khas impuls nosiseptik yaitu stimulasi nosiseptor yang makin intensif diikuti kenaikan intensitas impuls yang meninggi pula, yang tidak didapatkan dari stimulasi reseptor raba tekan dan temperatur. Pada tingkat medula spinalis terutama pada radiks dorsalis terjadi modulasi baik eksitasi maupun inhibisi impuls-impuls yang masuk. Kemudian ditransmisikan ke korteks serebri. Transmisi korteks serebri sangat kompleks dan melibatkan banyak aspek. Melalui jalur monosinaptik serabut spinotalamik ke korteks somato-sensorik yang mendiskripsikan nyeri terutama lokasi dan intensitas nyeri. Melalui jalur polisinaps terjadi pada segmen-segmen medula spinalis. Terdapat pula sinaps dengan serabut saraf autonom di torakolumbal yang berhubungan dengan aktivitas sistem saraf autonom yang menyertai nyeri. Keadaan ini dapat menjelaskan terjadinya gejala-gejala somatik multisistem yang disebabkan oleh hiper aktivitas autonom yang dapat menyertai nyeri atau akibat gangguan psikis.

Transmisi polisinaps ke korteks frontalis yang melibatkan komponen afektif, menimbulkan gejala-gejala psikis pada keadaan nyeri psikogenik, timbulnya nyeri terutama oleh karena adanya gangguan fungsi psikofisiologi secara umum. Sedangkan pada nyeri sentral yang menyebabkan adalah perubahan keseimbangan neurotransmiter.

Selain memberikan cabang pada tingkat medula, impuls nosiseptik juga pada pons dan midbrain bercabang pada perjalanan selanjutnya menuju ke korteks dan berakhir di girus postsentralis yang kemudian menghasilkan rasa nyeri.

Pada tiap sinaps serabut aferen-eferen, asending-desending, pada tingkat perifer, spinal-sentral, terdapat peran substansi neurotransmiter-neuromodulator, misalnya serotonin, prostaglandin, substansi P, dll.

Serotonin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, asam amino aspartat dan glutamat menginhibisi nyeri pada tingkat serebral. *Gama Amino Butiryc Acid* (GABA) menginhibisi terutama pada tingkat regulasi spinal. Inhibisi nyeri pada tingkat sentral juga dilakukan oleh opiat endogen yaitu B endorfin, enkefalin dan dinorfin. Katekolamin seperti nonepinefrin pada tingkat perifer menimbulkan eksaserbasi nyeri.

Keseluruhan aktivitas neurotransmiter ini belum sepenuhnya diketahui tetapi sebagian yang diketahui ini sangat bermanfaat dalam memahami psikofisiologi dan patologi nyeri dan kontrol rasa nyeri itu sendiri secara biokimiawi.

PENDEKATAN DIAGNOSIS NYERI PSIKOGENIK

Anamnesis memegang peranan yang sangat penting pada evaluasi pasien nyeri. Berbagai faktor yang harus ditanyakan adalah lokasi nyeri, intensitas sifatnya terus menerus atau hilang timbul, karakteristik nyeri, faktor-faktor pemberat dan peringan nyeri, serta faktor penyebabnya. Perlu juga ditanyakan apakah nyeri yang terjadi akut atau kronik. Bagaimana penggunaan analgetik sebelumnya dan keadaan lain yang berhubungan dengan nyerinya. Nyeri psikogenik pada umumnya bersifat difus, tidak jelas hubungannya dengan struktur jaringan, intensitasnya berubah-ubah. Terdapat disparitas antara mekanisme yang mencetuskan dengan jenis dan beratnya nyeri.

Diperlukan pemeriksaan yang teliti pada area nyeri dan sekitarnya, sistem saraf, fungsi motoris dan sensoris serta fungsi organ-organ dalam. Bila perlu dapat dilakukan pemeriksaan penunjang sesuai indikasi.

Nyeri merupakan perasaan subjektif yang kadang-kadang sulit dicari gejala objektifnya dan seringkali pada pemeriksaan fisis tidak ditemukan kelainan yang bermakna. Untuk menilai intensitas nyeri, agar objektif sering digunakan metode yang disebut VAS *(Visual Analog Scale)*. Pada metode ini dibuat garis 10 cm dan diberi nilai dari 1 sampai 10 atau 0 sampai 9. Titik yang terendah (1 atau 0) menggambarkan titik awal nyeri, sedangkan titik tertinggi (10 atau 9) menyatakan sangat nyeri atau nyeri maksimum. Kemudian pasien diminta untuk menentukan dimana posisi nyerinya.

Untuk menilai deskripsi nyeri secara terperinci, dapat digunakan *McGill Pain Questionnaire* (MPQ). Untuk menilai nyeri kronik dapat digunakan kuisioner lain, yaitu The *Westhaven-Yale Multimennsional Pain Inventory* (WHYMPI) yang dapat mengukur faktor-faktor sensorik, medis, neurologis, kognitif dan aspek psikis.

Penilaian status psikis pasien nyeri tidak hanya ditujukkan untuk membedakan antara nyeri organik dan nyeri psikogenik, tetapi bertujuan untuk menilai pengaruh nyeri terhadap fungsi psikis pasien atau menilai efek aspek ansietas, depresi atau pengalaman-pengalaman hidup sebelumnya terhadap nyeri yang timbul. Yang pertama kali harus disadari oleh seseorang yang melakukan wawancara status psikis adalah bahwa dia harus percaya bahwa nyeri tersebut memang ada. Jadi dia harus sadar bahwa nyeri yang dirasakan pasien memiliki aspek fisis dan psikis. Kesalahan utama yang sering dilakukan oleh pewawancara adalah bila sejak awal dia sudah memisahkan aspek fisis dan psikis, sehingga hasil evaluasi yang dilakukan sangat subjektif dan tidak akurat.

Penilaian status psikis merupakan hal yang penting untuk pendekatan diagnosis dan keberhasilan pengobatan. Dalam hal ini dibutuhkan juga pengetahuan yang berhubungan dengan aspek fisis, selain aspek psikososial dan lingkungan yang secara terpadu dapat menimbulkan atau memperberat nyeri.

Nyeri dapat merupakan keluhan utama berbagai kelainan psikosomatik. Kecemasan dengan gejala-gejala autonom yang nyata sering kali menyertai nyeri akut yang pada umumnya disebabkan oleh kerusakan jaringan. Intensitas gejala autonom ini dipengaruhi oleh pengalaman nyeri sebelumnya dan kepribadian (premorbid)

Pada nyeri kronik peran sistem autonom tidak menonjol, gejala yang tampak terutama adalah adanya perubahan-perubahan neurovegetatif seperti perubahan pola tidur, nafsu makan, libido dll. Nyeri kronik seringkali merupakan keluhan utama depresi terselubung. Depresi merupakan respons emosional yang sering ditemukan pada pasien nyeri kronik, yang meliputi 30-87% pasien dan 20-40% pasien memenuhi kriteria depresi yang berat, gangguan nafsu makan, dan hilangnya reaksi normal terhadap nyeri dan disabilitas. Pasien depresi akan merasa tidak memiliki tenaga (kurang tenaga), kehilangan gairah, gangguan tidur, gangguan nafsu makan dan hilangnya reaksi normal terhadap nyeri dan disabilitas. Biasanya pasien akan menghindari pembicaraan mengenai dirinya dan perasaanya. Keluhan depresif sangat berhubungan erat dengan keinginan untuk bunuh diri.

Pasien nyeri kronik sekunder terhadap trauma berat, misalnya kecelakaan, penerangan dan sebagainya, seringkali menunjukkan gambaran *post traumatic stress disorder* (PTSD). Pada keadaan ini, pasien selalu merasa dirinya sakit walaupun secara medis kelainan fisisnya sudah sembuh. Pasien harus diyakinkan bahwa keadaan psikis ini sering terjadi dan dia harus berusaha untuk mengatasinya dengan baik karena keadaan fisisnya sebenarnya sudah sembuh.

Salah satu bentuk ansietas, yaitu *general anxiety disorder* (GAD) sangat berhubungan dengan berbagai keluhan somatik terutama nyeri. Pasien akan merasa kekhawatiran yang berlebihan dan gugup yang berlangsung dalam jangka lama dan muncul setiap menghadapi masalah dan tidak dapat atau sangat sulit mengontrol keadaan ini. Pasien akan mengeluh tidak dapat beristirahat, cepat lelah, tidak dapat konsentrasi, mudah teringgung, ketegangan otot dan gangguan tidur.

Pada kelompok pasien lain, mereka mengekspresikan konflik yang tidak disadarinya sebagai keluhan fisis, seperti migren, sakit kepala, nyeri servikal, nyeri pinggang dapat disebabkan oleh spasme otot akibat pengaruh psikis atau bentuk nyeri lain yang berhubungan dengan hiperaktivitas otonom atau ketidakseimbangan vegetatif. Kelainan ini dapat sedemikian beratnya sehingga mempengaruhi pekerjaannya, fungsi sosialnya dan hubungan interpersonalnya. Biasanya pasien akan merasa selalu sakit akan mengeluh nyeri pada satu bagian tubuhnya atau lebih yang sedemikian beratnya sehingga membutuhkan perhatian dokter. Keluhan nyeri ini sangat menonjol dan sangat tidak disadari bahwa aspek psikis sangat berperan, disangkal oleh pasien sehingga menyulitkan pengobatan. Pasien akan tergantung pada berbagai obat analgesik apalagi bila psikoterapi tidak berhasil atau diabaikan.

Keluhan nyeri yang mungkin ideal sebagai model pasien psikosomatik adalah fibromialgia yang merupakan suatu sindrom nyeri muskuloskeletal non-artikular yang banyak menyerang perempuan usia subur. Etiologi dan patogenesisnya belum diketahui secara pasti, tetapi dapat dicetuskan oleh berbagai keadaan seperti hawa dingin dan ketegangan jiwa. Gejala utama kelainan ini adalah nyeri muskuloskeletal, kekakuan dan cepat lelah yang dikenal sebagai trias fibromialgia. Gangguan tidur merupakan keluhan yang sering ditemukan, sehingga pasien merasa tidak segar dan sangat lelah ketika bangun tidur. Keluhan ini biasanya akan bertambah berat bila kena air dingin, bekerja berat, stres mental dan kecemasan.

Pada pemeriksaan fisis, tidak ditemukan gejala objektif yang setara dengan keluhannya, tetapi terdapat beberapa titik nyeri (*tender point*) yang sangat khas untuk pasien fibromialgia.

Pemeriksaan status psikis menunjukkan bahwa keluhan utama akan memburuk bila ada stres. Ada anggapan bahwa fibromialgia sebenarnya merupakan depresi ter-selubung atau gangguan ansietas dengan somatisasi yang menonjol dan hipokondria. Pasien fibromialgia yang jelas menunjukkan depresi, ansietas dan hipokondria pada umumnya sukar disembuhkan. Hipotesis menunjukkan adanya lingkaran setan atau kejang otot, gangguan tidur dan gangguan psikis.

TATA LAKSANA NYERI PSIKOGENIK

Terapi nyeri psikogenik yang ideal adalah dilakukan dengan cara multidimensional. Penanganan secara holistik dengan memperhatikan beberapa dimensi patologisnya sangat bermanfaat tidak hanya untuk terapi nyeri psikosomatik saja tetapi juga bermanfaat dalam penanganan nyeri organik.

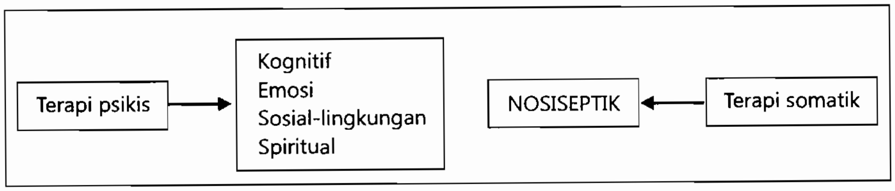
Terapi multidimensi ini melibatkan faktor kognitif, faktor emosi dan sosial budaya dan lingkungan, spiriual serta aspek nosiseptik. Pada faktor-faktor tersebut terdapat interaksi yang saling melengkapi yang dapat diilustrasikan sebagai berikut:

Terapi psikis akan memberikan hasil pada nyeri organik dan sebaliknya terapi somatik akan memberikan perbaikan pada fungsi psikis terutama emosi yang dialami pasien akibat nyeri.

FARMAKOLOGI

Untuk mengurangi kecemasan dan gangguan psikis yang menyertai nyeri akut dapat diberikan antiansietas, sedangkan pada penggunaan jangka panjang terutama pada nyeri kronik hati-hati terhadap efek samping dan penyalahgunaan.

Bila nyeri merupakan bagian dari gejala depresi dapat diberikan antidepresan. Antidepresan sering juga digunakan pada nyeri kronik oleh karena selain efektif untuk mengatasi depresi, juga mempunyai efek analgesik dan diduga menghambat jalur eferen, terutama antidepresan golongan serotonergik.



Gambar 2. Penanganan holistik nyeri

Pada nyeri psikogenik somatoform pemberian analgetik pada umumnya tidak memberikan hasil yang memuaskan. Sedangkan pada nyeri psikosomatik seperti pada artritis reumatoid memberikan hasil yang baik. Pada nyeri psikogenik-psikosomatik akibat spasme otot dapat ditambahkan *muscle-relaxan*. Pengobatan simptomatik lain dapat diberikan dengan tetap memperhatikan aspek psikofisiologi dan patologi timbulnya nyeri.

PSIKOEDUKASI

Klinisi hendaknya bersikap empati terhadap pasien walaupun nyeri pikogenik hanya berupa nyeri somatisasi yang sering dianggap sepele. Dokter juga harus menjelaskan kepada pasien bahwa nyeri mempunyai hubungan dengan faktor emosi. Keberhasilan intervensi aspek psikis-emosi akan segera memperbaiki pasien dan segera dapat mengetahui masalah utama yaang menjadi sumber stres. Hipnosis, relaksasi dan pengendalian diri (*self control*) serta sugesti dapat meningkatkan nilai ambang rasa sakit sampai dengan 40%.

Dalam pengobatan pasien fibromialgia, keterlibatan pasien sangat penting dibandingkan dengan pemberian resep. Pasien harus menyadari bahwa fibromialgia merupakan gangguan disfungsi dan bukan gangguan fisis yang dapat menyebabkan kecacatan. Pasien harus berusaha memperbaiki kesegaran fisisnya, mengurangi stres, menyelesaikan kebiasaan tidurnya dan tetap melakukan aktivitas sehari-hari seperti semula.

Pada akhirnya modalitas terapi lain dapat dikerjakan dengan tetap memperhatikan untung ruginya.

REFERENSI

Allgrante JP- The role of adjunctive therapy in the management of chronic non malignant pain. Am J Med. 1996; 101:IA33-9.

Cutolo M. The role of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical and gonadal axis in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:3-6.

Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4^{m} edition. Washington : American Psychiatric Association; 1994.

Dubner RD, Hargaves KM. Neurobiology of pain & its modulation. Clin Pain 1989; 5:535-42.

Emre M. Painful muscle spasm. Clinical Research, CNS Departement Sandoz ltd Basle.

France RD. Psychiatryc aspects of pain. Clin J Pain. 1989;(5):S35-42.

Gagliese L, Uelzack R. Chronic pain in eld erly people. Pain. 1997; 70:3-4.

Harvey AR. Neurophysiology of rheumatic pain. Bailliere's Clinical Rheumatology. 1987; 1(1): 1-27.

Kaplan HI, Sudock BJ. Grebb J. Psychological factors affecting physical conditions (psychosomatic disorders). In : Kaplan and Sudock's Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences Clinical Psychiatry. 7'» ed. USA :William & Wilkins; 1994.p.752-82.

Kanner RD. Pain management secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus;1997.

Kartz Net. Approach to the management of non malignant. Am J Med. 1996; 101:543-635.

Morkenson JA. Mechanism of chronic pain. Am J Med. 1996;101:IA-6S.Larsen DK, Taylor S, Asmundson GJG. Exploratory factor analysis of the pain anxiety symptoms scale in patients with chronic pain complaints. Pain. 1997; 69:27-34.

485

SINDROM LELAH KRONIK

Hamzah Shatri, E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Rasa lelah dapat merupakan suatu keadaan fisiologis yang berhubungan dengan aktivitas fisik maupun psikis, tetapi dapat juga merupakan suatu gejala penyakit yang mendorong seseorang untuk berobat ke dokter seperti keluhan rasa lelah berkepanjangan. Masalah yang sering kali timbul ialah bila setelah dilakukan penelusuran diagnosis ternyata tidak ditemukan adanya gangguan organ yang spesifik dan pengobatan yang diberikan tidak mendapatkan hasil yang memuaskan.

Kumpulan gejala dengan keluhan utama rasa lelah yang lama disertai dengan gejala-gejala fisik, dan neuropsikologis telah lama dikenal dengan berbagai diagnosis yang menunjukkan banyaknya variasi gejala penyakit tersebut. Holmes dkk, 1988 dari *U.S. Center For Disease Control and Prevention (US CDC)* mengemukakan sejumlah kriteria diagnosis dan menyebut sebagai *Chronic Fatique Syndrome* (sindrom lelah kronik) yang lebih menekankan kepada gejala utama gangguan ini, yaitu rasa lelah kronik.

DEFINISI

Sindrom lelah kronik merupakan suatu kumpulan gejala yang ditandai dengan keluhan rasa lelah yang berlangsung terus-menerus atau berulang dalam waktu enam bulan atau lebih, dapat disertai gejala demam tidak tinggi, mialgia, artralgia, sepalgia, nyeri tenggorok (faringitis) yang kadang-kadang disertai pembesaran kelenjar, gejala psikis terutama depresi dan gangguan tidur.

Dari literatur diketahui bahwa berbagai macam variasi gejala tersebut menimbulkan berbagai macam diagnosis seperti *Effort Sindrome, Chronic Brucellosis, Neurasthenia, Epidemic Neuromyasthenia, Myalgic Enchepalitis, Multiple Chemical Sensitivity Syndrome, Chronic Mononucleosis Syndrome, Post Viral Fatique Syndrome, Chronic Epstein-Barr Virus Infection,* dll. Pengelompokan gejala dan kriteria diagnosis oleh *US CDC* yang sekarang dikenal sebagai *Chronic Fatique Syndrome*, dimaksudkan terutama untuk kepentingan penelitian. Sedangkan dalam *ICD 10* dimasukkan dalam kelompok gangguan neurastenia.

EPIDEMIOLOGI

Pasien sindrom lelah kronik lebih sering dijumpai pada perempuan daripada pria, terutama pada usia 25-45 tahun. Laporan kasus pada umumnya berupa kasus sporadis ter-utama dari negara-negara industri maju. Kejadian luar biasa pernah dilaporkan pada tahun 1934 di Los Angeles, tahun 1955 di *Royal Free Hospital* London, dan di Florida tahun 1956. Kejadian ini banyak dihubungkan dengan keadaan lingkungan dan infeksi virus sebagai penyebab.

Prevalensi yang tepat belum diketahui oleh sebab beberapa kendala terutama berkaitan dengan masalah diagnosis dan interpretasi rasa lelah yang lebih bersifat subjektif. Buchwald dkk dari hasil penelitiannya dengan menggunakan kriteria diagnosis yang ditetapkan *CDC* memperkirakan prevalensi sindrom lelah kronik berkisar 75-267 kasus/100 ribu penduduk atau sekitar 0,1%-0,3%Peneliti lain mendapatkan prevalensi yang lebih kecil, karena kriteria CDC yang terlalu ketat. Sedangkan pasien dengan gejala yang sama tetapi tidak memenuhi kriteria sindrom lelah kronik oleh Buchwald dikelompokkan sebagai ***Chronic Fatique***, prevalensinya berkisar 1775-6321/100 ribu penduduk atau kurang lebih 2%-6%. Dalam praktek umum diperkirakan proporsinya berkisar 8%-10%.

Sepanjang pengetahuan penulis belum pernah dilaporkan di Indonesia adanya kasus sindrom lelah kronik.

Pengalaman di klinik Psikosomatik Penyakit Dalam RSCM didapatkan beberapa kasus yang dapat dikelompokkan sebagai sindrom lelah kronik. Kasus-kasus tersebut terutama berkaitan dengan pasca hepatitis virus/karier, pasca tifoid, faringitis kronis, depresi dan gangguan psikis lain.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Etiologi dan patogenesis sindrom lelah kronik sampai saat ini belum diketahui dengan jelas. Beberapa hipotesis menyebutkan bahwa yang mendasari terjadinya sindrom lelah kronik antara lain adalah pasca infeksi virus, faktor imunologis, faktor hormonal, faktor psikososial.

Sindrom lelah kronik seringkali timbul pada pasien yang mengalami infeksi virus akut seperti virus Epstein-Barr dan virus sitomegalo. Di samping itu pada pasien sindrom lelah kronik sering didapatkan antibodi atau ditemukannya antigen berbagai macam jenis virus seperti herpes, rubela, measles, golongan virus retro dan entero.

Faktor imunologis juga dianggap berperan pada kejadian sindrom lelah kronik oleh karena ditemukannya titer antibodi yang meningkat, penurunan imunoglobulin dan penurunan aktivitas sel *natural killer* pada beberapa kasus sindrom lelah kronik.

Beberapa studi lain mendapatkan penurunan *corticotopin releasing hormone*, rerata serum kortisol yang rendah pada pasien sindrom lelah kronik dibanding kontrol yang dapat menimbulkan gangguan energi dan *mood.*

Depresi ringan sampai sedang ditemukan pada kurang lebih 70% kasus sindrom lelah kronik. Juga dapat ditemukan adanya kecemasan dan gangguan somatisasi.

Dari berbagai hasil studi menunjukkan bahwa penyebab sindrom lelah kronik multifaktor dan patofisiologinya sangat kompleks. Namun demikian faktor psikologis diyakini merupakan faktor primer terjadinya sindrom lelah kronik, sedangkan kondisi lain merupakan faktor sekunder.

GEJALA KLINIS DAN DIAGNOSIS

Gejala utama yaitu rasa lelah yang dirasakan terus-menerus atau berulang yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. Rasa lelah dirasakan bertambah bila melakukan aktivitas atau saat mengalami stres emosi dan tidak hilang sepenuhnya apabila pasien istirahat.

Sering kali pasien mengeluh tidak dapat menyelesaikan pekerjaannya dengan baik yang biasanya dapat dilakukan dengan mudah. Sebagian besar pasien dapat mengatasi situasi ini untuk tetap bekerja dan bersosialisasi. Sebagian kecil tidak dapat melakukan aktivitas sehari-harinya, meninggalkan tanggung jawab terhadap pekerjaannya, bahkan meninggalkan tanggung jawab keluarga.

Di samping rasa lelah sebagai gejala utama, juga didapatkan adanya mialgia, atralgia, sefalgia, demam yang tidak tinggi dan nyeri tenggorok atau gejala-gejala faringitis, nyeri kelenjar pada daerah aksiler dan atau servikal yang kadang-kadang disertai pembesaran kelenjar. Adanya demam seringkali menimbulkan dugaan adanya infeksi.

Gejala-gejala psikis yang sering dijumpai ialah gejala-gejala depresi, insomnia dan sulit berkonsentrasi. Gejala-gejala lain yang dapat dijumpai yaitu nyeri dada, berdebar, nyeri perut, alergi, kadang-kadang gejala yang ada menyerupai pasien fibromialgia.

Berbagai macam variasi gejala dan tidak adanya kelainan labolatorium yang spesifik menyebabkan para klinisi sering kali sulit menegakkan diagnosis. Konsultasi sering bertitik tolak dari gejala yang dominan seperti ke ahli infeksi, ahli rematik, ahli alergi, ahli jiwa atau ke keahlian lain.

Cara pendekatan psikosomatik merupakan langkah terbaik untuk melakukan pendekatan diagnosis, dengan anamnesis yang mendalam dan pemeriksaan fisik yang teliti serta pemerisaan laboratorium sesuai kebutuhan dan indikasi.

Kriteria yang dikemukakan CDC pada tahun 1988 (terlampir) lebih ditujukan untuk kepentingan penelitian, namun dapat dipakai untuk menegakkan diagnosis sindrom lelah kronik.

PENDEKATAN TERAPI

Terapi Umum

Walaupun gejala-gejala sindrom lelah kronik telah diketahui sejak abad ke-18, namun keberhasilan pengobatan sampai kini masih belum memuaskan. Pengobatan dan perawatan klinis yang baik harus dilakukan secara terpadu dengan melihat faktor-faktor fisik, psikis dan sosial. Hasil pengobatan ternyata sangat bervariasi tergantung beberapa keadaan misalnya sindrom lelah kronik. yang didahului oleh infeksi virus, sindrom lelah kronik, dengan gejala depresi yang menonjol dll.

Pada keadaan di mana etiologi spesifik dapat diketahui maka pengobatan yang memadai harus segera diberikan. Namun pada kebanyakan kasus penyebabnya sulit ditentukan. Pada keadaan demikian maka pengobatan simtomatis dapat didahulukan. Misalnya artralgia dan mialgia dapat diobati dengan memberikan analgetik. Untuk rinitis alergika dan sinusitis dapat diberikan antihistamin dan dekongestan dan sebagainya.

Para ahli setuju bahwa pengobatan sindrom lelah kronik banyak berhasil dengan pendekatan yang beragam dengan memperhatikan segi psikis dan sosial seperti halnya pendekatan psikosomatis.

Oleh karena itu selain keluhan-keluhan fisik perlu diperhatikan adanya keluhan-keluhan penyerta yang bersifat psikis dan mengarah kepada adanya depresi. Dalam keadaan demikian perlu diberikan obat-obat antidepresan dan psikoterapi seperti terapi perilaku kognitif (*Cognitive Behaviour Therapy).*

Latihan dan Rehabilitasi Fisik

Dari beberapa penemuan membuktikan bahwa penampilan otot pasien sindrom lelah kronik adalah normal. Jadi rasa lelah yang berlebihan lebih berhubungan dengan gangguan neuropsikologis. Sehingga aktivitas fisik sebenarnya tidak membahayakan. Sebaliknya melakukan aktivitas fisik dan sosial secara bertahap sangat bermanfaat. Istirahat yang berlebihan, kurang melakukan aerobik/fitnes dan berkurangnya kontak sosial memperburuk penyakitnya.

Beberapa pasien melaporkan pada awalnya aktifitas fisik seakan memperburuk gejala-gejala, tetapi dengan latihan yang bertahap menghasilkan perbaikan yang berarti. Dari beberapa studi menunjukkan bahwa istirahat yang berlebihan justru menambah perasaan lelah dan meningkatkan risiko terjadinya depresi.

Perawatan Klinis

Perawatan klinis yang baik adalah kunci keberhasilan pengobatan sindrom lelah kronik. Beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah sebagai berikut:

- Memberikan perhatian dan dukungan yang cukup.
- Mendengarkan dengan sungguh-sungguh dan sabar terhadap keluhan-keluhan pasien.
- Memberikan empati dan kehangatan.
- Memberikan edukasi tentang pola hidup sehat (istirahat yang cukup, latihan yang teratur, menghindari stres).

Terapi Lain

Beberapa tindakan lain yang dianggap bermanfaat pada penatalaksanaan sindrom lelah kronik ialah:

- Melakukan konsumsi diet yang baik dengan menghindari konsumsi lemak yang berlebihan, menghindari merokok dan tidak mengkonsumsi alkohol
- Pemberian multivitamin dan mineral.

Penilaian ulang (*reassesment*) secara periodik untuk pasien yang tidak memberikan respon yang baik terhadap pengobatan. Sebagai tolok ukur keberhasilan pengobatan selain harus dilihat perbaikan dalam segi biologis/ medis juga harus dilihat perbaikan secara psikologis dan sosial.

LAMPIRAN KRITERIA CDC TAHUN 1988

The Working Definition of Chronic Fatigue Syndrome:

Both mayor criteria and either ≥6 minor symptoms criteria plus ≥2 minor physical criteria or ≥8 symptoms criteria must be present to fulfill the case definition.

Kriteria Mayor

- *Persistent or relapsing fatigue or easy fatigability that*
  - *Does not resolve with bed rest.*
  - *Is severe enough to reduce average daily activity by ≥ 50%.*
- *Satisfactory exclusion or other chronic conditions, including preexisting psychiatric disease.*

Kriteria Minor

Symptoms :

- *Mild Fever (37,5-38,6°C oral if documented by patient) or chills.*
- *Sore Throat.*
- *Lymph node pain in anterior or posterior cervical or axillary chains.*
- *Unexplained general muscle weakness.*
- *Muscle discomfort, myalgia.*
- *Prolonged (≥ 24 h) generalized fatigue following previously tolerable levels of exercise.*
- *New, generalized headache.*
- *Neuropsychological symptoms : photophobia, transient visual scotoma, forgetfulness, excessive irritability, confusion, difficulty thinking, inability to concentrate, or repression.*
- *Migratory non inflammatory arthralgia.*
- *Sleep disturbance.*
- *Patient's description of initial onset as symptoms of acute or sub acute.*

Physical findings *(documented by physician on at least two occasions at least one month apart) :*

- *Low grade fever (37,5-38,6°C oral or 37,8-38,8°Crectal).*
- *Nonexudative pharyngitis.*
- *Palpable or tender anterior or posterior cervical or axillary lymph nodes (< 2cm in diameter).*

REFERENSI

Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome. Am J Psychiatry. 2003;160:221-36.

Asaad G. Chronic fatigue syndrome.In: Psychosomatic disorder; theoretical and clinical aspect. Asaad G (ed). Brunner/New York: Mazel;1996.p.119-23.

Calder T, Deale A, Wessely S. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. Am J Med. 1995; 98: 419-22.

David A, Cope H, Pelosi A et al. Viral illness and chronic fatigue syndrome. Lancet. 1995; 346: 47-8.

Fakuda K, Strauss SE, Hickie I, . The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med. 121;1994:953-69.

Gaad J, Huster D, Peisen R,et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological an pharmacological stimulation. Psychosomatic Med. 2002;64:951-62.

Holmes G.P, Kaplan J.E., Grantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome. A marting case definition. Ann Intern Med.1998:108:387-9.

Lloyd A, Hickie I, Wakefield D et al. A double blind placebo controlled Trial of intravenous Immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. Am J Med. 1990:89: 561-67.

Roy-Byrne P, Afari N, Ashton S, Fischer M, Goldberg J and Buchwald DA. Chronic fatigue and anxiety/depression: a twin study. British J of Psychyatry. 2002;30:29-34.

Schluederberg A, Straus SE, Pelterson P, et. al. NIH Conference Chronic Fatigue Syndrome Research. Definition and medical outcome assessment. Ann Interna Med.117;1992:325-31.

Straus SE, Dale JK, Tobi M et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. NEngl J Med. 1988; 319: 1692-8.

Suwanink CA, Vercouletlant JHmm, Blifenberg G,et al. Chronic fatigue syndrome: a clinical and laboratory study with a well match control group. J Intern Med. 1995;237: 499-506.

Wilson A, Hackie I, Lloyd A et al. The treatment of chronic fatigue syndrome: science and speculation. Am J Med. 1994; 96:544-50.

486

MIGREN DAN SAKIT KEPALA

Ahmad H. Asdie, Pernodjo Dahlan

PENDAHULUAN

Rasa sakit (nyeri) merupakan keluhan yang sering didapatkan dalam klinik, walaupun istilah "sakit" ini tampaknya sulit didefinisikan. Persepsi tiap orang akan berbeda-beda, karena keluhan ini berasal dari pengalaman subjektif seseorang yang sulit dilakukan pengukurannya. Reaksi dan sikap individu terhadap stimulasi yang identik yang menyebabkan sakit akan berbeda pula. Oleh karena itu dokter pemeriksa akan dihadapkan pada tugas untuk mendapatkan informasi yang selengkap mungkin dari pasien dan juga harus dapat membayangkan bagaimana pasien bereaksi terhadap rasa sakitnya itu.

Aristoteles berpendapat bahwa rasa sakit itu merupakan kualitas keadaan jiwa, suatu keadaan perasaan yang merupakan kebalikan dari senang. Istilah sefalgia *(cephalgia, headache)* adalah rasa sakit atau nyeri yang terlokalisasi di kepala dan muka.

Sakit kepala dapat dirasakan ringan atau berat sampai tidak tertahankan oleh pasien, dapat berwujudkan organik atau fungsional. Sakit kepala dapat psikogenik atau merupakan gejala suatu penyakit yang serius. Pada sebagian besar pasien umumnya ringan. Tetapi, apapun penyebabnya, sakit kepala kronik memerlukan evaluasi yang menyeluruh, diagnosis tepat dan terapi yang segera.

Sakit kepala dapat disebabkan oleh kelainan: 1) vaskular. 2) jaringan saraf. 3) gigi-geligi, 4) orbita, 5) hidung dan sinus paranasal, 6) jaringan lunak di kepala, kulit, jaringan subkutan, otot, dan periosteum di kepala.

Sakit kepala yang disebabkan oleh gangguan vaskular yang meliputi migren dengan variannya, *cluster headache* dengan variannya; dan *tension headache* merupakan sakit kepala yang banyak kaitannya dengan stresor (faktor stres) atau emosi, disebut sakit kepala psikosomatik. Kontroversi dalam klasifikasi ini masih berlanjut, ada yang beranggapan bahwa ketiga jenis sakit kepala ini merupakan satu kesatuan penyakit.

DEFINISI

Migren *(migraine)* adalah suatu sindrom klinis akibat disfungsi integrasi sistem saraf pusat dengan manifestasi klinis berupa gangguan kepribadian dan tubuh yang luas, dapat dengan atau tanpa rasa sakit. Manifestasi klinis yang paling sering adalah sakit kepala yang timbul periodik (rekuren), pada awal serangan unilateral (asal kata migren adalah *migrem*-hemikranial) tetapi pada suatu waktu dapat bilateral atau menyeluruh. Serangan sakit dapat berlangsung beberapa menit sampai beberapa hari; rasa sakit dapat hanya samar-samar saja, tetapi dapat sangat berat sampai tidak tertahankan. Sindrom migren ini umumnya terdapat pada anak, usia adolesen atau dewasa muda yang dapat berlanjut dan menyembuh dengan bertambahnya usia.

Migren dibedakan atas dua bentuk. Bentuk pertama disebut migren klasik atau tipikal, sedang bentuk yang lain disebut migren atipikal atau *non common migraine.* Migren klasik seringkali didahului oleh gejala prodromal yang segera diikuti dengan sakit kepala hemikranial, mual, dan muntah. Migren atipikal umumnya tanpa gejala prodromal dan tidak selalu hemikranial, tanpa mual maupun muntah Bentuk atipikal ini ada yang menyebutkan sebagai *sick headache.*

Cluster headache (disebut juga neuralgia migrenosa dan sefalgia histaminik) adalah sakit kepala unilateral yang rekuren yang hampir selalu pada sisi kepala yang sama, sakit kepala yang khas dirasakan pada regio okulomotor atau okulotemporal dan kadang-kadang menjalar ke rahang atas. Rasa sakit terus menerus, tidak berdenyut dan sering pula disertai dengan gangguan saraf autonom yang ipsilateral yang meliputi injeksi konjungtival, kongesti nasal, lakrimasi, dan rinorea, kadang-kadang disertai sindrom Horner dengan ptosis dan miosis pada mata yang ipsilateral. Umumnya rasa sakit berlangsung antara 30-90 menit, dan timbul beberapa kali dalam sehari selama 6-12 minggu atau kadang-kadang lebih lama lagi (serangan tampaknya seperti *cluster*). Fase bebas serangan sakit kepala ini (fase remisi) dapat berlangsung sekitar 12 bulan.

Cluster headache atipikal merupakan serangan sakit kepala yang timbul beberapa kali dalam sehari, biasanya tanpa masa bebas nyeri. Bentuk atipikal ini berbeda dengan *cluster headache* tipikal dalam hal lokasi, lama sakit, seringnya berpindah-pindah, dan frekuensi serangan.

Multiple jabs adalah varian *cluster headache* yang berupa sakit seperti tertusuk dengan intensitas dan lokasi yang bervariasi yang berlangsung hanya beberapa detik dan rekuren beberapa kali dalam sehari.

Background vascular headache juga merupakan varian *cluster headache* yang berlangsung kronik, terus menerus, biasanya unilateral dengan intensitas sakit yang bervariasi dengan berdenyut pada waktu istirahat atau pada saat mulai kerja.

Tension headache disebut pula *muscle contraction headache* merupakan sakit kepala yang biasanya bilateral, seringkali dirasakan pada puncak kepala atau di regio tengkuk-oksipital. Sakit kepala tipe ini banyak terdapat pada masa menopause dan premenstrual.

ETIOPATOGENESIS

Tampak ada kaitan antara serangan migren dengan peristiwa sekitar, kedudukan, siklus menstruasi dan variabel lainnya sehingga timbul banyak istilah seperti: *summer,Monday relaxation, premenstrual* dan *menstrual headache.*

Serangan migren seringkali dipresipitasi oleh reaksi emosional yang berkaitan dengan kerja berat, problem antar personal, ego tersinggung, problem finansial, atau faktor sosiokultural lainnya.

Migren lebih banyak terdapat pada perempuan sehingga diduga terdapat faktor genetik tertentu yang mendasari timbulnya serangan migren pada seseorang. Pasien migren seringkali mempunyai intelegensia tinggi, sangat ambisius, perfeksionistik, mempunyai etika pergaulan yang sangat kuat dan kaku, obsesional.

Respons seseorang akan stresor, disebut stres, dapat bertipe Cannon (reaksi emosional, stimulasi sistem saraf simpatik, stimulasi medula adrenal) atau tipe Selye (depresi emosional, stimulasi hipofisis anterior, stimulasi korteks adrenal). Akibat kedua reaksi tersebut dapat timbul perubahan-perubahan pada sistem kardiovaskular berupa kelainan irama jantung, perubahan tekanan darah, dilatasi dan konstriksi pembuluh darah, perubahan korpuskular darah dan perubahan komposisi biokimiawi dalam darah.

Stresor (faktor stres) dapat berupa fisis/eksogen (sinar terlalu terang, kerja berat, puasa dan sebagainya) maupun psikis/endogen merupakan faktor predisposisi timbulnya serangan migren. Riwayat keluarga seringkali positif, tetapi tidak jarang pula negatif.

Mekanisme terjadinya sakit kepala yang merupakan gejala utama migren psikosomatik adalah melalui perubahan-perubahan di atas (stres) berupa: 1). vasospasme arteri serebri tertentu menyebabkan gejala prodromal, 2). distensi arteri, cabang-cabang arteri karotis eksterna (akan mengaktivasi akhiran saraf nyeri di sepanjang dinding arteri) akan menyebabkan sakit kepala yang khas, 3). edema dinding arteri yang terjadi akan menimbulkan sakit kepala yang berkepanjangan. Mekanisme terjadinya perubahan reaksi vaskular ini diduga akibat penurunan substansi neurotransmiter (serotonin ?, endorfin ?) atau sekresi neurokinin. Tetapi belum jelas apakah substansi ini yang menyebabkan timbulnya vasodilatasi.

Cluster headache dapat diprovokasi dengan pemberian histamin atau nitrogliserin sublingual, yang menunjukkan bahwa mekanisme terjadinya sakit kepala adalah akibat vasodilatasi.

Tension headache hanya sebagian saja yang terungkap yaitu disebabkan oleh ketegangan otot yang terus menerus, dan pada sebagian kasus disebabkan oleh karena perhatian pasien yang terlalu banyak tertuju ke kepalanya (adanya rasa takut akan adanya kelainan intrakranial, stres psikis lain), melalui inhibisi sistem saraf sentral.

MANIFESTASI KLINIS

Migren klasik umumnya didahului oleh fase prodromal yang timbul pada waktu bangun tidur pagi hari atau setiap saat di siang hari berupa gejala-gejala yang samar. Tiba-tiba terjadi gangguan penglihatan berupa kunang-kunang atau garis-garis silang yang dalam waktu singkat berubah berupa defek skotoma, biasanya bilateral, tetapi dapat pula hemianopsia. Segera sesudah itu timbul rasa tebal (parestesia) pada bibir, muka, tangan dan.kaki, afasia ringan, pusing, gangguan jalan, hemiparesis, penurunan kesadaran (jarang terjadi koma). Fenomena neurologis ini pada pasien tertentu mungkin hanya terjadi atas satu atau beberapa gejala saja, dan mungkin timbul dalam bermacam kombinasi pada setiap serangan migren/ Kelainan ini dapat berlangsung selama 5-15 menit. kadang-kadang lebih lama dari itu, kemudian mereda dan dalam waktu singkat diikuti oleh sakit kepala unilateral, berdenyut (cekot-cekot) sesuai dengan kelainan serebral yang ada, sedangkan intensitas sakit kepala makin berat. Pada saat sakit kepala memuncak, dalam waktu satu jam atau sekitar itu mual dan muntah seringkali timbul. Sakit kepala ini berlangsung beberapa jam atau hari dan sangat mengganggu pasien.

Migren atipikal diduga merupakan varian migren tipikal. Bentuk yang berat disebut *sick headache* yang memaksa pasien segera tiduran, menghindari sinar dan suara gaduh. Bentuk yang ringan, terutama pada mereka yang telah memakai obat, tidak sampai pasien menghindar diri dari aktivitasnya sehari-hari. Salah satu dari tiga komponen utama kelainan neurologis, sakit kepala, atau muntah mungkin tidak terdapat. Dengan bertambahnya usia, sakit kepala dan muntah cenderung menghilang dan akhirnya tinggal kelainan neurologisnya saja. Gejala neurologis juga sangat bervariasi dari kasus ke kasus.

Sindrom yang terdiri atas vertigo, *drow-siness* dan stupor disebut *basilar artery migraine*. Bila sakit kepala unilateral disertai dengan paresis otot ekstraokular disebut migren oftalmoplegik. Gangguan kepribadian kadang-kadang juga mencolok, berupa depresi, iritabilitas, dan yang paling sering adalah kebingungan. Sakit kepala, yang pada umumnya hemikranial, tetap dapat frontal, temporal, atau menyeluruh. Pada anak seringkali disertai dengan nyeri perut dan muntah, disebut migren abdominal.

Walaupun serangan migren ini timbul pada masa anak dan mereda dengan bertambahnya usia, pada beberapa kasus serangan migren muncul pada usia dewasa atau bahkan pada usia pertengahan, kadang-kadang serangan makin sering pada usia menopause, disertai dengan timbutnya hipertensi atau gangguan vaskular. Defisit neurologis pada beberapa kasus dapat menetap. Pemakaian pil kontrasepsi menaikkan frekuensi dan intensitas serangan migren, dan dilaporkan menyebabkan defisit neurologis yang permanen.

Cluster headache umumnya terdapat pada pria, usia dewasa muda, sakit kepala unilateral, jarang berpindah lokasi, rekuren, dengan intensitas sakit yang tidak tertahankan, lokasi umumnya sekitar mata, dengan lakrimasi, kongesti nasal, bila timbul serangan dapat membangunkan pasien dari tidurnya. Serangan sakit kepala dapat dipresipitasi dengan minum alkohol.

Tension headache dirasakan bilateral, atau terlokalisasi di regio tengkuk-oksipital, atau di puncak kepala (*vertex*). Rasa sakit mungkin dirasakan seperti terjerat, tertekan atau rasa penuh di kepala. Rasa sakit umumnya dirasakan berangsur-angsur, makin lama makin berat dan mungkin berlangsung kronik dan dirasakan siang dan malam, di-sertai kelelahan, ngantuk. Umumnya pasien *tension headache* mempunyai gangguan kepribadian berupa *anksietas,* hipokondria, dan kadang-kadang depresi.

DIAGNOSIS

Sakit kepala yang berat sampai membangunkan pasien dari tidur, atau menyebabkan pasien tidak bisa tidur, sangat mungkin disebabkan oleh kelainan organik. Sakit kepala yang menyebabkan pasien tidak dapat melakukan pekerjaannya sehari-hari mungkin organik tetapi dapat pula karena psikogenik yang didramatisasikan oleh pasien neurotik.

Dalam anamnesis harus didapatkan data mengenai lokasi, kurva intensitas dan waktu sakit kepala. Harus ditanyakan pula adanya kaitan serangan sakit kepala dengan peristiwa biologis tertentu (misalnya haid) dan peristiwa sosiokultural yang dialami pasien.

Migren klasik umumnya tidak sulit didiagnosis bila fakta dan riwayat penyakit diikuti dengan teliti. Demikian juga dengan *cluster headache* beserta variannya. Apalagi umumnya pasien mempunyai intelegensia yang tinggi. Kesulitan mungkin timbul karena: 1) kelainan neurologis pada seseorang pasien tidak dipikirkan kemungkinan berasal dari sindrom migren, 2) kelainan neurologis dapat timbul tanpa disertai migren, dan 3) kurangnya kesadaran bahwa sakit kepala pada migren dapat merupakan satu-satunya gejala, bervariasi, sehingga sulit dibedakan dengan sakit kepala yang lain.

Kelainan neurologis pada migren dapat mirip dengan epilepsi fokal, gambaran klinis kelainan vaskular seperti angioma atau aneurisma, atau proses tromboembolik. Fase aura pada epilepsi berlangsung sangat singkat (dalam detik) sedang pada migren relatif lambat sesuai dengan perkembangan vasospasme yang timbul.

Migren oftalmoplegik harus dibedakan dengan aneurisma karotis yang dapat pula hanya ditandai dengan sakit kepala berdenyut. Untuk ini memerlukan pemeriksaan angiografi.

Cluster headache bentuk tipikal dengan atipikal berbeda dalam hal: 1) frekuensi serangan sakit kepala pada varian *cluster headache* atipikal lebih sering dari bentuk yang tipikal, 2} varian *cluster headache* jarang yang terlokalisasi pada satu mata, 3) sering berpindah tempat, 4) dapat ditimbulkan dengan kerja, 5) sering disertai dengan *multiple jabs* atau *background vascular headache,* dan 6) responsnya baik terhadap indometasin.

Selain sakit kepala yang sering terlokalisasi di regio frontal dan temporal, varian *cluster headache* atipikal seringkali disertai pula dengan gejala fotosensitivitas dan audiosensitivitas, mual dan/atau muntah, fotofobia atau penglihatan kabur, pusing, lakrimasi atau rinorea unilateral, muka merah, dan dilatasi arteri.

Faktor penting yang membedakan migren dengan *cluster headache* adalah waktu, frekuensi, dan lama serangan. Di samping itu fase prodromal jarang terdapat pada *cluster headache* dan gejala-gejala pada mata ipsilateral seperti lakrimasi, kongesti nasal, sindrom Hornersering menyertai *cluster headache.*

TERAPI

Mungkin tidak memerlukan terapi obat, selain penerangan kepada pasien bahwa serangan migrennya tersebut tidak menimbulkan bahaya. Diusahakan agar pasien mengerti proses terjadinya serangan, sehingga dengan demikian pasien dapat melakukan terapi *biofeedback*, relaksasi ataupun auto sugesti. Pelaksanaan agama dengan benar dan sadar dapat mencegah timbulnya serangan.

Kelainan neurologis pada fase aura tidak membutuhkan terapi khusus karena umumnya berlangsung dalam waktu yang relatif singkat. Bila agak lama dapat diberikan vasodilator seperti amil nitrat, yang dapat pula dipakai sebagai pencegahan terhadap serangan bila diberikan pada fase prodromal.

Nyeri kepala dapat diobati dengan preparat asetilsalisilat, dan kalau nyeri kepala sangat berat dapat diberikan preparat ergot (ergotamin atau dihidroergotamin). Kalau perlu dapat diberikan intravena dengan dosis 1 mg dihidroergotamin metan sulfat atau ergotamin 0,5 mg.

Preparat oral Cafergot (mengandung kafein 100 mg dan 1 mg ergotamin) diberikan 2 tablet pada saat timbul serangan dan diulangi 1/2 jam kemudian.

Bagi mereka yang terlalu sering serangannya dapat diberikan preparat Bellergal (ergot, 0,5 mg; atropin. 0,3 mg; dan fenobarbital, 15 mg) diberikan 2-3 kali sehari selama beberapa minggu. Bagi mereka yang refrakter dapat ditambahkan pemberian *ACTH* (40 u/hari) atau prednison (1 mg/kg BB/hari) selama 3-4 minggu.

Preparat penyekat beta, seperti propranolol dan timolol dilaporkan dapat mencegah timbulnya serangan migren karena mempunyai efek mencegah vasodilatasi kranial. Tetapi preparat penyekat beta lainnya seperti pindolol, praktolol, dan aprenolol, tidak mempunyai efek terapeutik untuk migren, sehingga mekanisme kerjanya disangka bukan semata-mata karena penyekat betanya. Yang efektif adalah penyekat beta yang tidak mempunyai efek ISA *(intrinsic sympathomimetic activity).*

Cluster headache umumnya membaik dengan pemberian preparat ergot. Untuk varian *duster headache* umumnya membaik dengan indometasin.

Tension headache dapat diterapi dengan analgetik dan/atau terapi *biofeedback* yang dapat dipakai sebagai pencegahan dalam timbulnya serangan.

PROGNOSIS

Umumnya baik, pada beberapa kasus defisit neurologis dapat menetap.

REFERENSI

Asdie AH. Peranan stres dalam gangguan psikosomatik. Simposium Sehari Psikosomatik. Panitia Dies Natalia IX. Universitas Sebelas Maret Surakarta, 16 Pebruari 1985.

Asdie SH, Asdie AH. Aspek psikologik penyakit jantung.In: Asdie AH "et al,Editor. Kardiologi. Sari Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta: Yayasan Tawakal; 1984.p.371-5.

Baker CC. Prophylactic treatment of migraine headache. Postgrad Med. 1983; 74 : 114-6.

Chin WZ. An approach to the nature of tension headache. Headache. 1985; 25: 188-9.

Clark JL. An overview of face pain. Postgrad Med, 1984; 76: 90-7.

Dalessio DJ. Is there a difterence between classic and common migraine ? Arch Neural, 1985; 42: 275-6.

Featherstone HJ. Migraine and muscle contraction headache: a continuum. Headache, 1985; 25:194-8.

Fettes I, Gawel M, Kuzniak S. Edmeads J. Endorphin levels in headache syndrome. Headache, 1985;25:37-9.

Gengo FM. Fagan SC. Kinkel WR et al ; Serum concentrations of propranolol and migraine prophylaxis. Arch Neural. 1984; 41:1306-7.

Haber JD, Kuczmierczyk AR, Adams HE. Tension headache: muscle overreactivity or psychogenic pain. Headache. 1986; 25: 23-9.

Hachinski V. Common and classic migraine one or two entities ? Arch Neurol. 1985; 42: 277.

Harvey PG, Hay KM. Mood and migraine -a preliminary prospective study. Headache. 1984; 24: 225-8.

Kittrelle JP, Grouse DS, Seybold ME. Cluster headache. Arch Neurol. 1985; 42: 496-8.

Lachman SJ. Psychosomatic Disorders: A Behavioristic Interpretation. New York: John Wiley & Sons. Inc; 1972.

Martucci N, Manna V, Porto C, Agnoli A. Migraine and the noradrenergic control of vasomotoricity : a study with alpha-2 stimulant and alpha-2 blocker drugs. Headache. 1985:25:95-100.

Medina Jl. Diamond S. Cluster headache: Spectrum of a new headache syndrome. Arch Neuro.1981; 38: 705-9.

CHesen J. Are classical and common migraine different entities ? Headache. 1985; 25: 213.

Pearson BW. An approach to face pain. Postgrad Med. 1984;76: 133-45.

Rubin IS, Graham D, Pasker R et al. Autonomic nervous system dysfunction in common migraine. Headache.1985; 25: 40-8.

Reading C. Psychophysiological reactivity in migraine following biofeedback. Headache. 1984; 24: 70-4.

Schultz JH. Das autogene training. 14th ed. Stuttgart: ThiemeVerlag; 1973.

Solbach P, Sargent J, Coyne I. Menstrual migraine headache: results of a controlled, experimental, outcome study of non-drug treatment. Headache. 1984; 24: 75-8.

Solomon S. Karfunke! P and Guglielmo KM. Migraine-cluster headache syndrome. Headache. 1985;25:236-9.

Stellar S, Ahrens SP- Metoohm AR et al. Migraine prevention with timolol. JAMA. 1984; 252: 2576-80.

Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. Brit Med J. 1974: 2: 699-701.

Wilkinson M, Blau IN. Are classical and common of migraine different entities? Headache. 1985;25.211-2.

Ziegler DK. The headache symptom: how many entitites? Arch Neurol. 1985; 42: 273-4.

487

PSIKOSOMATIK PADA KELAINAN TIROID

R. Djokomoeljanto

PENDAHULUAN

Kelenjar tiroid merupakan salah satu kelenjar endokrin yang paling erat hubungannya dengan kelainan psikosomatik, setidak-tidaknya secara klinis. Banyak data klinis yang mendukung bahwa trauma atau kecemasan erat berhubungan dengan timbulnya, atau mungkin justru merupakan patogenesis penyakit Graves pada individu yang rentan dan berpredisposisi. Hubungan antara keduanya ini mulai dilontarkan oleh Charcot dan Trousseau yang menganggap kemungkinan terjadinya suatu neurosis susunan saraf autonom pada pasien penyakit Graves. Apakah benar trauma psikis ini merupakan penyebab kelainan ini belumlah di-ketahui dengan pasti. Bukti nyata secara konklusif belum ada, namun secara klinis, dengan pengambilan anamnesis oleh dokter secara cermat, seringkali akan terungkap hubungan waktu antara timbulnya gangguan psikis dan timbulnya kelainan tirotoksikosis.

Mengingat insidensi tirotoksikosis di Denmark, Norwegia, dan Perancis meningkat pada waktu Perang Dunia II, beberapa ahli berpendapat bahwa hal ini sangat mungkin disebabkan stres psikis, tetapi data dari Belanda dalam kurun waktu yang sama justru menunjukkan keadaan yang berbeda dan malahan menurun. Diduga hal ini terjadi akibat kekurangan makanan yang bersifat kronik di Belanda. Memang pada waktu itu kualitas makanan mereka kurang baik dan terjadi kelaparan di Belanda tetapi di Denmark tidak. Penduduk Belanda banyak menggunakan sayuran dari keluarga Brassica yang dikenal bersifat goitrogenik.

PENGARUH STRES FISIS DAN EMOSIONAL PADA TIROID

Seperti diketahui kelompok penyakit psikosomatik ini ditandai oleh hal-hal sebagai berikut: a) organ tersebut sangat dipengaruhi oleh saraf autonom, b) banyak kasusnya disertai dengan kelainan seperti emosi tertekan, rasa dendam, rasa permusuhan, depresi, cemas dan sebagainya dan c) terlihat korelasi antara dimulainya sakit atau penyakit tersebut dengan gangguan kehidupan, dengan frustasi dan sebagainya.

Model pada kelinci menunjukkan bahwa stres akut memang dapat menyebabkan tirotoksikosis, meskipun hal ini tidak terjadi pada manusia. Pengaruh stres pada manusia umumnya dipelajari dari kasus psikiatrik. Pada kasus ini stres akut akan meningkatkan kadar tiroksin bebas (FT_4) pada 18% kasus, sedangkan pada 9% kasus justru menurun. Apabila titik tangkap kerjanya dihipotesiskan lewat glukokortikoid (yang meningkat waktu stres) maka glukokortikoid ini akan menekan sekresi TSH, dan juga mengganggu proses deyodinasi T_4 menjadi T_3, sehingga justru akan terjadi hipotiroidisme. Pendapat baru menganggap bahwa stres ini akan mengubah fungsi limfosit *T helper* dan *supresor,* meningkatkan respons imun dan akhirnya menimbulkan perubahan ke arah penyakit Graves.

Kasus hipertiroidisme yang pertama kali dilaporkan oleh Parry di tahun 1825 pun diawali dengan stres psikis yang mendahului penyakitnya. Di tahun 1835 Graves menghubungkan disfungsi saraf ini dengan globus histerikus.

Tetapi Moebius dengan tegas membedakan antara kelompok akibat kelainan endokrin dan kelompok neurosis. Dalam konsep baru, penyakit Graves dianggap disebabkan karena stimulasi TSI *(thyroid stimulating immunoglobulin)* yang dibuat oleh sel limfosit B yang dirangsang oleh sel limfosit T-helper dan dibuat sensitif terhadap sel folikel (T-h). Sel T-h ini biasanya didampingi oleh sel limfosit T supresor (T-s) yang berusaha mensupresi hal yang seharusnya tidak terjadi, dan bertindak sebagai mekanisme *surveillance* imunologis. *Forbidden clone* limfosit T ini akan memulai proses terjadinya penyakit Graves tersebut. Karena stres dianggap menekan T-s, maka proses yang diutarakan di atas akan terjadi secara berurutan. Pada kasus dengan defek genetik pada limfosit supresor, hal ini akan sangat mudah terjadi. Postulasi di atas juga didukung oleh kenyataan bahwa kortikosteroid dikenal berefek menurunkan fungsi sel limfosit T.

Sekali terjadi hipertiroidisme Graves, keadaan ini akan berlanjut dan remisi hanya akan terjadi dengan bantuan pengobatan spesifik atau nonspesifik. Ada kemungkinan badan menganggap hipertiroidisme sebagai stres mengingat bahwa *cortisoi secretion rate* pada hipertiroidisme meningkat, demikian juga terlihat pembesaran korteks adrenal.

Pasien tirotoksikosis umumnya datang dengan keluhan yang dianggap bersifat psikis belaka. Misalnya rasa cemas, mudah marah, paranoid, rasa seperti leher tercekik atau terikat, rasa takut tanpa sebab yang jelas, insomnia dengan mimpi buruk dan gugup. Keluhan ini sering di-ikuti dengan hiperaktivitas saraf autonom seperti keringat banyak, mulut kering, pupil lebar, kulit pucat, nadi cepat, dan sebagainya. Meskipun demikian perlu dipikirkan keadaan sebaliknya, yaitu tipe tirotoksikosis tertentu yang justru ditandai dengan depresi, apati, melankoli, dan terdapat pada *apathetic thyrotoxicosis*. Nervositas menandai 80% kasus tirotoksikosis pada anak dan remaja. Gangguan waktu di sekolah sering membawa orang tua memeriksakan anaknya pada dokter. Anak ini emosinya labil, gelisah, sulit berkonsentrasi.

Kedua hal, yaitu ansietas atau neurosis dan tirotoksikosis ini demikian miripnya, yang merupakan diagnosis banding, sehingga pada kasus yang ringan sulit untuk membedakannya dan diperlukan alat bantu khusus untuk menegakkan diagnosisnya. Penelaahan lebih lanjut kasus tirotoksikosis ini akan menunjukkan bahwa sebagian besar kasus mempunyai depresi yang kronik, ada rasa takut ditinggal mati, takut kehilangan sumber penghasilan atau mempunyai tanggung jawab dan beban yang berlebihan di luar kemampuannya.

GAMBARAN KLINIS

Faktor predisposisi terjadinya penyakit Graves ternyata kompleks dan masih sulit dimengerti. Seperti diutarakan di atas, faktor psikologis ini berperan bersama faktor predisposisi. Faktor-faktor ini antara lain adalah hubungan pribadi, kebiasaan, konflik yang sering berakar sejak usia muda yang berkulminasi pada waktu ini dan umumnya yang bersangkutan tidak dapat mengatasi masalahnya. Pada permulaan timbulnya penyakit, 80% kasus menunjukkan gejala dan tanda stres emosional yang jelas. Kadang-kadang pasien sendiri melaporkan kepada dokter mengenai masalah yang dihadapinya yang dihubungkan dengan timbulnya penyakit Graves, misalnya ibu baru meninggal. Stres psikologis yang bersifat interkuren akan memberi kambuhan, baik terhadap hipertiroidismenya maupun oftalmopatinya, sedangkan hilangnya rasa cemas acapkali menyebabkan remisi meskipun tidak menyembuhkan.

Faktor psikis ternyata penting tidak hanya pada permulaan timbulnya penyakit saja, tetapi juga penting pada proses remisi maupun eksaserbasi. Beberapa kasus yang refrakter terhadap pengobatan konservatif ternyata menderita gangguan psikis, dan setelah gangguan ini teratasi, dengan mudah gejala klinisnya juga dikendalikan. Kalau di depan disinggung stres menimbulkan atau memperberat tirotoksikosis, sebaliknya juga terjadi bahwa tirotoksikosis memberikan gambaran kelainan psikis. Dalam beberapa hal malahan kasus seperti ini akan tersesat dirawat di bagian psikiatri.

Kita masih ingat indeks diagnosis klinis tirotoksikosis, yaitu indeks Wayne maupun indeks New Castle memasukkan gejala dan tanda yang biasanya dihubungkan dengan gangguan psikis dalam mengisi skornya. Gejala dan tanda tersebut antara lain berdebar-debar, lelah berlebihan, keringat banyak, nafsu makan bertambah, tremor halus, gerakan hiperkinetik, ansietas, presipitasi psikologis. Tujuan memasukkan gejala dan tanda ini ialah untuk memisahkan kasus manakah yang condong ke klinis hipertiroidisme dan manakah yang hanya ke kelainan psikis saja.

Dalam studi longitudinal selama 12 tahun, Voth melihat bahwa kasus yang sebelumnya menunjukkan *hot spot* pada sidik radioaktif, sebagian besar berubah menjadi toksik akibat beban hidup yang dirasakan berat. Meskipun secara klinis hubungan antara tirotoksikosis dan kelainan psikis ini cukup erat, tetapi bagaimana sebenarnya perubanan imunologis Graves dapat terjadi masih belum diketahui secara pasti. Bagi para klinisi cukup bijaksana untuk selalu mencari dasar psikologis yang mungkin mendasari atau memberatkan penyakit tiroid ini. Terutama hal ini penting pada kasus yang tampaknya *refrakter.*

Keterangan yang jelas terhadap penyakit, terutama karena sifatnya yang kronik perlu kita sadari bersama. Pasien dengan struma, kelainan oftalmopati (lebih-lebih dengan eksoftalmos) akan mengalami depresi. Pertimbangkan pemberian obat penghilang rasa cemas kalau diperlukan.

Pada *hipotiroidisme* kelainan neuropsikiatrik pada awalnya tidak begitu jelas, dimulai dengan kurang perhatian pada lingkungan, kesulitan konsentrasi dan menghitung, serta depresi. Kalau terjadi psikosis, maka psikosis ini tidak khas dan mirip skizofrenia, paranoid atau psikosis afektif.

Baik gangguan neuropsikiatrik yang terjadi pada kelainan tirotoksikosis maupun hipotiroidisme disebabkan oleh pengaruh langsung hormon tiroid pada otak, dengan pengaturan kadar T_3, kadar T_4 otak serta produksi T_3 otak yang diatur sangat ketat oleh enzim 5>-deiodinase tipe II. Selanjutnya enzim-enzim otak banyak yang peka sekali terhadap perubahan hormon tiroid.

REFERENSI

Djokomoeljanto R. Gambaran dan pendekatan medik gangguan psikosomatik. Simposium Sehari Psikosomatik. Februari 16, 1985, Universltas Sebelas Maret Surakarta.

The Thyroid and Its Diseases. Editors U DeGroot, Pr Larsan, S Refetoff. 5* edition, John Wiley & Sons Publication. 1984.

Volpe R. The pathogenesis of Graves' disease: an overview. Clin Endocrinol Metab 197B;7:3.

Weiner H. Social and psychobiotogical factors in autoimmune disease. In: R Ader, D Felten, N Cohen eds. Psychoneumimmunology. Academic Press Irtc, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1991.. 955-99.

Whybrow PC. Behavioural and psychiatric aspects of hypottiyroktism. In: Wemer and Ingbara the Thyroid, a Fundamental and Clinical Text 6*1 ed. Editors LE Braverman RE Utiger, Pa New York London Hagerstown: JB Uppincott Co; 1991.1078.

Whybrow PC. Behavioural and psychiatric aspects of thyrotoxicosis. Ibid, 1991. 863.

488

ASPEK PSIKOSOMATIK PASIEN DIABETES MELITUS

E. Mudjaddid, Rudi Putranto

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat adanya defek pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada pasien diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah serta mempengaruhi kondisi psikis.

Gangguan psikosomatik yang sering dijumpai pada pasien diabetes melitus adalah depresi dan ansietas. Prevalensi depresi di kepustakaan luar sebesar 20-60% sedangkan ansietas 14-40%. Fisher melaporkan bahwa faktor emosi atau stresor mempengaruhi status kesehatan seseorang. Perjalanan penyakit kronik seperti diabetes dipengaruhi stresor psikososial. Faktor emosi atau stres secara langsung dapat mencetuskan timbulnya diabetes tetapi di samping itu harus ada faktor lain (predisposisi) yang sudah ada di dalam diri seseorang seperti keturunan (herediter), kegemukan dan lain-lain. Secara tidak langsung faktor emosional/stres dapat mempengaruhi perjalanan penyakit tergantung dari personalitas pasien diabetes sendiri. Beberapa penelitian terakhir melaporkan adanya hubungan kejadian stres dan depresi dengan kontrol glikemik.

Adanya komorbiditas mengakibatkan hubungan timbal balik yang saling memberatkan. Pada pasien diabetes melitus adanya depresi dapat mempengaruhi kontrol gula darah dan memperburuk perjalanan penyakit diabetes serta meningkatkan komplikasi serius. Sedangkan depresi sendiri diketahui menjadi faktor risiko yang independen terhadap kejadian diabetes melitus.

STRES DAN REGULASI GLUKOSA

Stres adalah suatu keadaan yang disharmoni atau yang mengancam homeostasis. Menurut Selye, tidak semua stres akan mengganggu homeostasis sehingga dipakailahistilah *eustress* dan *distress* untuk membedakan efek stres. Keadaan yang mengganggu homeostasis akan menyebabkan *distress*, sedangkan yang tidak menimbulkan gangguan disebut *eustres*.

Efek stres terhadap regulasi glukosa telah banyak diteliti. Cannon menunjukkan bahwa stres emosional dapat meningkatkan gula darah dan glukosuria melalui peningkatan stimulus simpatoadrenal. Stres akut pada populasi umum akan meningkatkan denyut jantung, respons kulit, vasokonstriksi pembuluh darah dan meningkatkan aktivitas otot skeletal. Stres juga meningkatkan produksi hormon hipofisis, katekolamin, kortikosteroid dan menekan pelepasan insulin. Akibatnya terjadi peningkatan glukosa darah. Pola yang dilukiskan Cannon ini bersifat adaptif, karena seringkali timbul dalam keadaan darurat. Dasar pola adaptif ini adalah sekresi kelenjar adrenal yang memperkuat dan mempertahankan reaksi darurat yang biasanya digerakkan oleh sistem saraf simpatik. Pola tersebut adalah pelepasan adrenalin oleh kelenjar adrenal ke dalam aliran darah yang juga menyebabkan dilepaskannya glikogen di hati, kemudian dipecah menjadi karbohidrat yang masuk aliran darah hingga glukosa darah naik. Selye meluaskan ide Cannon yaitu bermacam situasi darurat tersebut mengakibatkan perubahan hormon adrenokortikotropik yang bersifat adaptif. Chrousos mengajukan hipotesis bahwa akibat stres kronik akan mengaktifkan sistem stres sehingga terbentuk glukokortikoid yang akan meningkatkan lemak viseral akibat efek antagonisnya menekan hormon pertumbuhan dan gonad untuk lipolisis. Keadaan ini ditemukan pada pasien depresi, ansietas kronik dan sindrom metabolik X (obesitas viseral, resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia).

Di samping jalur aksis HPA dikenal juga sistem saraf otonom dalam regulasi metabolisme karbohidrat. Efek sistem saraf otonom terhadap insulin ialah dengan cara menghambat atau mempermudah sekresi. Cabang parasimpatik kanan n.vagus menginervasi islet pankreas dan stimulasi n.vagus kanan meningkatkan sekresi insulin. Sedangkan stimulasi simpatis/adrenergik terhadap sel islet pankreas akan menyebabkan penghambatan atau memudahkan sekresi insulin.

Stimulasi ß-adrenergik pada level yang rendah memudahkan sekresi insulin, sedangkan pada level yang tinggi atau stimulasi α-2 adrenergik akan menghambat sekresi insulin. Stimulasi β-adrenergik juga akan merangsang pelepasan glukagon dari sel α pankreas yang menyebabkan stimulasi produksi glukosa di hepar, juga mempromosi konversi glikogen menjadi glukosa di hepar dan konversi lemak menjadi *free fatty acid* (*FFA*) di jaringan adiposa. Epinefrin akan merangsang glikogenolis's sedangkan stimulasi vagal akan menghambat produksi glukosa hepar.

HUBUNGAN DEPRESI DAN DIABETES MELITUS

Penelitian empiris pada saat ini menunjukkan adanya prevalensi depresi yang tinggi pada populasi diabetes. Alasan mengapa prevalensinya tinggi belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Terdapat dua hipotesis yang menerangkan terjadinya dan berulangnya depresi pada pasien diabetes, yaitu:

- Depresi terjadi sebagai hasil perubahan biokimia akibat langsung dari diabetes atau terapinya. Hipotesis ini didasari beberapa penemuan sebagai berikut: a). Pada DM type I depresi mengikuti terjadinya DM type I, sedangkan pada DM type II depresi mendahului diagnosis DM type II (menjadi risiko terjadinya DM type II) walaupun pada perjalanan DM yang lanjut dapat menimbulkan depresi; b). Depresi terjadi lebih tinggi pada tahun pertama diketahuinya diabetes. Rata-rata onset depresi pada DM type I terjadi pada umur 22-23 tahun, sedangkan onset DM-nya terjadi pada usia lebih muda; c). Pada sebagian besar pasien DM, ditemukan adanya gangguan perasaan yang atipik (79% pasien diabetes mengalami gangguan perasaan); d). Adanya bahan biologi yang sama-sama didapat pada pasien diabetes maupun depresi yaitu peningkatan produksi kortisol, gangguan meta-bolisme neurotransmiter norepinefrin dan serotonin, berkurangnya pemakaian glukosa dan meningkatnya resistensi insulin; e). Beberapa penelitian menunjukkan meningkatnya depresi pada pasien diabetes dengan komplikasi.
- Depresi terjadi akibat faktor psikologis dan psikososial yang berhubungan dengan penyakit atau terapinya. Depresi pada diabetes terjadi akibat meningkatnya tekanan pasien yang dialami dari penyakitnya yang kronik. Sejumlah penelitian menunjukkan adanya kesulitan beradaptasi terhadap komplikasi diabetes. Tekanan psikologis meningkat pada dua tahun pertama sejak diketahui adanya retinopati diabetik. Hubungan ketidakmampuan adaptasi dengan gejala depresi ditentukan oleh beberapa faktor yaitu: a). Pandangan terhadap penyakit yang diderita.
- Sering ketidakmampuan dan perasaan negatif terjadi akibat pandangan yang keliru mengenai penyakit yang dideritanya; b). Dukungan sosial. Dukungan sosial yang kurang baik memperberat depresi, sementara kondisi penyakit yang buruk membatasi pasien untuk berhubungan sosial secara baik; c). *Coping strategy*. Dengan *"coping strategy"* yang baik, pikiran untuk lari dari kenyataan dapat dihindari dan adaptasi psikologis menjadi lebih baik, sehingga mengurangi kemungkinan gejala depresi.

Fisher dkk, membuat rangkuman faktor psikososial yang mempengaruhi prevalensi depresi pada pasien diabetes. Depresi lebih banyak dijumpai pada: perempuan, ras minoritas, tidak menikah, umur pertengahan, status sosial ekonomi rendah dan tidak bekerja. Melihat karakteristik penyakitnya, depresi dijumpai lebih tinggi bila terdapat komorbiditas atau komplikasi, adanya riwayat depresi sebelumnya, derajat hendaya yang tinggi dan rasa nyeri yang menetap.

Pada penelitian Putranto R (2004) di RSCM, didapatkan proporsi depresi pada pasien diabetes melitus tipe II sebesar 41% dan perempuan dijumpai lebih banyak dibandingkan pria. Jenis kelamin perempuan lebih banyak menderita DM tidak terkontrol dibandingkan pria yang berbeda bermakna. Subjek dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki kejadian depresi yang lebih tinggi dibanding yang terkontrol. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang menarik yaitu didapatkannya variabel yang berhubungan dengan kejadian depresi pada pasien DM. Ternyata depresi berhubungan dengan kontrol gula darah yang buruk, lama menderita DM kurang dari 5 tahun dan adanya stresor psikososial.

Hasil penelitian di atas tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Peyrot dkk (1997), yang mendapatkan prevalensi depresi pada pasien diabetes melitus sebesar 41,3%. Didapatkan angka 37,6% depresi pada nilai HbA1c <9,5%, 40,6% pada nilai HbA1c 9,5-12,0% serta 43,6%

pada nilai HbA1c >12,0%. Ini berarti kontrol glukosa darah yang buruk berhubungan dengan tingginya kejadian depresi.

TATALAKSANA

Pendekatan psikosomatik atau pendekatan holistik perlu dilakukan dalam penatalaksanaan depresi pada pasien diabetes melitus dengan memperhatikan semua segi baik fisik, psikis dan lingkungan sosial pasien. Pendekatan terapi semacam ini diharapkan akan memperbaiki gejala-gejala depresi, mencegah komplikasi lebih lanjut dan memperbaiki kualitas hidup pasien.

Pengobatan depresi dan diabetes dilakukan bersama-sama dengan memberikan psikoterapi, psikoedukasi dan psikofarmaka secara serentak. Pada keadaan tertentu apabila gejala diabetesnya berat, terapi diabetes didahulukan sementara terapi depresinya dimulai dengan psikoterapi dan psikoedukasi.

Cognitive-behavioral therapy (CBT) sangat bermanfaat diberikan pada pasien depresi dengan diabetes melitus dan di kombinasikan dengan edukasi diabetes. Dengan terapi ini didapatkan perbaikan depresi sebanyak 85% dibandingkan hanya 27,3% pada kontrol. Teknik terapi perilaku tersebut berupa: a). Merubah perilaku dengan mengembalikan aktivitas fisik dan kehidupan sosial yang menyenangkan pasien; b). Upaya pemecahan masalah atau stres yang dihadapi; c). Teknik kognitif dengan meng-identifikasi adanya maladaptasi dan menggantinya dengan pandangan yang akurat, adaptif dan berguna.

Pemilihan psikofarmaka untuk depresi pada diabetes melitus harus didasarkan pada pertimbangan efektivitas obat, keamanan dan efek samping serta interaksi dengan obat lain.

Beberapa obat anti depresan mempunyai pengaruh terhadap kadar gula darah. Obat anti depresi golongan trisiklik lebih banyak berefek pada norepinefrin dari pada serotonin sehingga golongan ini akan meningkatkan resistensi insulin akibatnya tentu meningkatkan kadar gula darah. Dalam jangka panjang dapat meningkatkan gula darah puasa sampai dua kali lipat, dan gula darah menjadi sulit terkontrol.

Golongan trisiklik memiliki efek menambah nafsu makan sehingga kepatuhan diet terganggu dan dapat meningkatkan berat badan. Tentu saja obat ini tidak cocok untuk depresi pada diabetes yang gemuk. Selain itu efek sedasi dari golongan trisiklik dapat mengganggu memori dan konsentrasi sehingga juga mempengaruhi kepatuhan dalam menjalani pengobatan.

Golongan *MAOI* (*Monoamine Oxidase Inhibitor*) selain memiliki efek anti depresan juga dapat menurunkan kadar gula darah melalui mekanisme penghambatan oksidasi asam lemak rantai panjang. Tetapi pemberian obat ini kurang disukai pada diabetes karena harus membatasi tiramin sehingga pengaturan diet menjadi lebih sulit. Diketahui bahwa golongan MAOI yang klasik (isokarbosazid, fenelzin) mempunyai efek samping yang nyata yaitu hipotensi ortostastik dan krisis hipertensi yang terjadi secara sekunder melalui interaksi dengan tiramin yang terdapat pada makanan seperti keju yang dipadatkan serta daging yang disimpan lama. Oleh karena diabetes sering disertai hipertensi, pemakaian obat golongan ini tidak dianjurkan.

Ditinjau dari farmakokinetiknya pemberian golongan *SSRI* (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) lebih aman. Dapat mengurangi resistensi insulin sehingga gula darah dapat lebih terkontrol. Beberapa obat golongan SSRI seperti fluoksetin memiliki efek menurunkan berat badan sehingga baik diberikan pada diabetes yang gemuk. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah kemungkinana terjadinya hipoglikemia, disfungsi seksual dan pasien yang disertai ganggun ginjal.

KESIMPULAN

- Depresi banyak ditemukan pada pasien diabetes melitus, tetapi sering tidak terdiagnosis sehingga tidak diobati dengan baik.
- Walaupun kadang-kadang sulit, diagnosis depresi pada pasien diabetes melitus harus segera dibuat dengan melakukan anamnesis yang teliti dan memperhatikan kaidah kriteria diagnosis.
- Depresi merupakan faktor risiko terjadinya diabetes melitus. Depresi pada pasien diabetes melitus dapat memperburuk gejala-gejala diabetes, memperburuk kontrol gula darah, meningkatkan terjadinya komplikasi, mengurangi kepatuhan terhadap berobat, menurunkan kualitas hidup, menambah biaya perawatan, dan akhirnya meningkatkan angka kematian. Sebaliknya komplikasi diabetes meningkatkan kejadian depresi.
- Tata laksana depresi pada pasien diabetes melitus dilakukan bersama-sama antara terapi depresi dan diabetes melitusnya dengan menggunakan farmako-terapi, psikofarmaka dan psikoterapi secara serentak.
- Pemilihan obat antidepresan untuk terapi depresi pada pasien diabetes melitus bersifat individual dengan memperhatikan keadaan klinis depresi dan diabetesnya.
- Pengobatan depresi yang adekuat pada pasien diabetes melitus akan memperbaiki kontrol gula darah dan mengurangi timbulnya komplikasi diabetes.

REFERENSI

Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, Kawachi I, Colditz GA et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2004;27:129-33.

Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, nemeroth CB. The role of CRF in depression and anxiety disorders. J Endocrinol 1999;160:1-12.

Anisman H. Vulnerability to depression : contribution of stress. In : Post RM, Ed.Neurobiology of mood disorders, Baltimore:William & Wilkins; 1984.p.407-87.

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adult with diabetes. Diabetes Care. 2001;24:1069-78.

Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes, impact of depressive symptoms on adherence, function, and cost. Arch Intern Med. 2000;160:3278-85.

Chrousos GP, Gold PW. The concept of stress and stress system disorders. JAMA. 1992;267:1244-52.

Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine. Integration of adaptive respons. Annals NY Ac Sc. 1997.p.311-32.

De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications : a meta analysis. Psychosomatic medicine. 2001;63:619-30.

Fisher L, Chesla CA, Mulan JT, Skaff, Kanter RA. Contributors to depression in Latino and European-American patients with type 2 diabetes . Diabetes Care. 2001;24:1751-7.

Goldman LS, Nielsen NH, Champion HC. Awareness, diagnosis and treatment of depression. J Gen Intern Med.1999;14:569-580.

Glass RM. Awareness about depression, important for all physicians. JAMA. 2003;289:3169-70.

Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relations to the neurobiology of stress. (first of two parts). N Engl J Med. 1988;319:348-53.

Gary T, Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford D, Brancati FL. Depressive symptoms and metabolic control in African-Americans with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000;23:23-9.

Katon W, Von Korf M, Ciehanowski P, Russo, Lin E, Simon G, et al. Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes. Diabetes Care. 2004;27:914-20.

Lustman PJ, Clouse RE, Tankosic T. Managing depression in patient with diabetes. Primary Care. 2001;5(1-2):19-21.

Pita R, Fotakopoulou O, Kiosseoglou G, Zafiri M, Roikou K, et al. Depression, quality of life and diabetes mellitus. Hippokratia. 2002;6(suppl.1):44-47.

Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, De Groot M, Carney RM, et al. Depression and poor glycemic control. Diabetes Care. 2000;23:934-42.

Lustman PJ, Gavard JA. Psychosocial aspect of diabetes in adult populations. In: Diabetes in America. 2nd, 1995.p.507-17.

Lustman PJ, Griffith LS, Gavard JA, Clouse RE. Depression in adult with diabetes. Diabetes care. 1992;15:1631-9.

Mudjaddid E. Pendekatan terapi depresi di bidang ilmu penyakit dalam. In:. Siti Setiati et al eds. Current diagnosis and treatment.Jakarta: Pusat informasi dan penerbitan I.Penyakit Dalam FKUI; 2000.p.109-17.

Mudjaddid E. Pemilihan obat anti depresan pada beberapa penyakit organik. In: Siti Setiati et al eds. Current diagnosis and treatment.Jakarta: Pusat informasi dan penerbitan I.Penyakit Dalam FKUI; 2001.p.113-22.

Mudjaddid E. Tatalaksana depresi dengan keluhan somatik. In: Siti Setiati et al eds.Current diagnosis and treatment. Jakarta:Pusat informasi dan penerbitan I.Penyakit Dalam FKUI; 2002.p.145-50.

Peveler R, Carson A, Rodin G. Depression in medical patients. ABC of psychological medicine. BMJ. 2000;325:1149-52

Pita R, Fotakopoulou O, Kiosseoglou G, Zafiri M, Roikou K, et al. Depression, quality of life and diabetes mellitus. Hippokratia. 2002;6(suppl.1):44-7.

Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. Diabetes Care. 1997;20:585-590.

Snoek FJ, Pouwer F, Welch GW, Polonsky. Diabetes related emotional distress in Dutch and US diabetic patients. Diabetes Care. 2000;23:1305-9.

Surwitt RD, Scheneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care. 1992;15:1413-22.

Surwitt RS, Tilburg MAL, McCaskill C, Parekh P, Feinglos MN, et al. Stress management improves long-term glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:30-4.

Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults. Diabetes Care. 2000;23:1556-62.

489

GANGGUAN PSIKOSOMATIK OBESITAS

Hamzah Shatri, Rudi Putranto, Z. Arsyad, S. Syahbuddin

PENDAHULUAN

Obesitas adalah suatu kondisi kronis yang ditandai dengan penimbunan lemak tubuh yang berlebihan dan sering digunakan pengukuran indeks massa tubuh lebih dari 30 kg/m2.

Sejak tahun 1990-an jumlah pasien obesitas meningkat di berbagai negara di dunia. Di Inggris pada tahun 1994, diperkirakan 13% pria dan 16% perempuan adalah pasien obesitas sedang di Amerika Serikat terjadi peningkatan prevalensi dari 12,0% di tahun 1991 menjadi 17,9% di tahun 1998.

Obesitas merupakan faktor risiko untuk terjadinya kelainan-kelainan seperti diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, gangguan menstruasi, dan lain-lain.

Dengan berkembangnya pengetahuan psikosomatik, lebih banyak lagi perhatian ditujukan terhadap faktor emosional pada obesitas, baik pada pria maupun perempuan. Berat badan yang berlebihan akan menimbulkan konflik pada seseorang. Obesitas akan membuat orang lebih tua dan tidak menarik. Konflik dapat terjadi bila mereka berusaha untuk mencapai berat badan ideal tanpa menghindari kenikmatan makan. Untuk menghindari diet yang tidak menyenangkan pasien sering minum obat-obatan yang berbahaya atau melakukan kegiatan jasmani yang berlebihan.

ETIOLOGI

Telah diterima secara luas oleh para pakar bahwa obesitas disebabkan oleh berbagai faktor seperti faktor genetik dan lingkungan. Obesitas dapat diinduksi oleh obat (kortikosteroid dosis tinggi) atau sekunder oleh gangguan neuroendokrin seperti sindrom *Cushing's* dan sindrom ovarium polikistik. Beberapa keadaan juga dihubungkan dengan adanya obesitas, seperti hipertensi, strok, penyakit jantung, hiperlipidemia, diabetes melitus tipe-2, osteoartritis, gangguan mood, gangguan tidur, gangguan makan, gout, penyakit kantung empedu, dan beberapa keganasan.

Faktor biologi. Pola makan dikontrol oleh mekanisme neuron yang kompleks termasuk didalamnya peran neurotransmiter, neuropeptida dan opioid dalam hipotalamus dan area lain di otak. Metabolisme lipid, asam amino dan karbohidrat dipengaruhi oleh fungsi regulator susunan saraf pusat. Adanya gangguan fungsi tersebut akan menyebabkan pola makan yang abnormal.

Faktor genetik. Pada penelitian akhir-akhir ini didapat bahwa 80% orang tua yang obese akan memiliki anak yang obese, dan hanya 10% orang tua yang tidak obese akan memiliki anak obes.

Faktor medis. Perlu diingat bahwa beberapa kondisi medis berhubungan dengan obesitas, seperti kerusakan di area hipotalamik, hipotiroid, sindroma *Cushing's* dan gangguan endokrin lain. Beberapa obat juga diketahui dapat meningkatkan risiko obesitas seperti litium, risperidon, antidepresan (trisiklik, MAO inhibitor, dan paroksetin), kortikosteroid, antidiabetik (insulin, sulfonilurea, tiazolidindion), antihipertensi (α-1 dan β *adrenergic receptor blocker*), antihistamin (siproheptadin).

Aktivitas fisik. Umumnya diketahui bahwa orang dengan obesitas memiliki aktivitas yang kurang dibanding orang dengan berat badan normal. Peningkatan aktivitas fisik akan meningkatkan penggunaan kalori sehingga mencegah akumulasi lemak. Lebih lanjut, aktivitas fisik akan menurunkan asupan makanan dan mencegah katabolisme yang sering terjadi akibat diet.

Kebiasaan makan. Budaya dan lingkungan sekitar berperan penting dalam terjadinya obesitas. Kebiasaan makan berlebih yang terjadi akibat tekanan keluarga dan budaya turut menyumbang berat badan berlebih.

Faktor emosional. Allison dan Heschka (1993), melaporkan bahwa stres emosional akan meningkatkan pola makan, meskipun validitasnya masih dipertanyakan. Cristensen (1993) menyimpulkan bahwa makanan dapat menjadi regulator keadaan *mood* yang negatif. Dia meneliti bahwa orang yang tidak mengkonsumsi rokok dan alkohol cenderung makan karbohidrat lebih banyak untuk meningkatkan kondisi *mood* yang negatif. Ia menambahkan bahwa pada pasien obes yang depresi sering meningkat-kan konsumsi karbohidrat yang dapat menyebabkan peningkatan energi dan memperberat depresinya. Mekanisme yang dapat menjelaskan peristiwa ini adalah efek ingesti karbohidrat menyebabkan sintesis dan pelepasan serotonin di sentral. Individu yang memiliki obesitas sejak kanak-kanak sering menderita akibat stigmasisasi dan cenderung berkembang menjadi ansietas dan depresi. Juga terdapat bukti bahwa orang dengan obesitas kadang didiskriminasikan dalam pendidikan dan pekerjaan (Halmi,1994).

PSIKODINAMIK

Faktor yang berperan penting pada obesitas ialah asupan makanan yang berlebihan. Mulut berfungsi untuk menerima sensasi yang menyenangkan melalui persarafan yang sangat sensitif terhadap makanan dan minuman. Kenikmatan yang paling utama selama tahun pertama kehidupan seseorang datang melalui mulut, yang berfungsi dalam pelayanannya terhadap makanan dan minuman. Dengan meningkatnya umur, rangsangan kenikmatan lain akan berkembang dan akan bergabung dalam perkembangan kepribadiannya.

Orientasi hidup beberapa keluarga cenderung untuk mementingkan makan. Orang tua bangga akan kesukaan makanan mereka. Apakah mempunyai cukup harta atau tidak, tidaklah penting asal makanan tetap tersedia. Makan lebih disenangi daripada bekerja yang kreatif atau bermain. Mereka lebih banyak membicarakan tentang makanan dan berbagai cara masak untuk makanan yang enak. Jika seorang anak berkembang dalam lingkungan keluarga yang demikian maka si anak hampir pasti berorientasi lebih banyak terhadap makanan. Bila si anak pergi ke sekolah ibunya merasa khawatir bahwa si anak tidak cukup mendapat makanan sehingga sesuatu bahaya mungkin akan terjadi pada si anak. Kebiasaan masukan makanan yang berlebihan menyebabkan obesitas sukar ditanggulangi.

Perhatian keluarga yang berlebihan terhadap makanan biasanya merupakan hasil usaha ibu yang tidak disadari untuk menyuguhkan kepada anak makanan agar memberi kekuatan pada mereka dalam perkembangan hidupnya. Hal ini dilakukan oleh karena kurangnya hubungan emosional antara ibu dan anak. Ibu tidak sanggup memberikan kasih sayang terhadap anak-anaknya. Si ibu memberikan kepuasan pada anak hanya dengan memberikan makanan yang berlebihan. Dia gagal untuk membuat mereka independen dan percaya diri melalui kontak emosional. Si ibu mencoba membuat mereka bertumbuh hanya melalui pertambahan berat badan saja. Mereka tidak dibimbing menyenangi ilmu pengetahuan, bermain, berkompetisi, dan melakukan kontak sosial. Hasilnya pada si anak adalah terjadinya ambisi yang kurang, adaptasi sosial yang gagal, ketidakbahagiaan serta obesitas.

Berkurangnya aktivitas dan asupan makanan yang berlebihan merupakan faktor yang berperan dalam terjadinya obesitas. Obesitas tidak semuanya dimulai waktu kecil, tetapi dapat terjadi pada setiap umur.

Bila rasa tidak aman, atau kebutuhan akan kasih sayang dan perhatian menjadi lebih menonjol daripada kematangan kepribadian maka ansietas akan timbul. Kondisi ini akan menyebabkan reaksi kompensasi dengan makan yang berlebihan untuk mengurangi ansietas tersebut, sehingga obesitas akan terjadi. Sebagai contoh seorang anak muda pindah alamat atau memasuki sekolah yang baru dan sebagai tetangga yang baru ia gagal menyesuaikan diri untuk berteman dan gagal memasuki aktivitas sosial sehingga menimbulkan ansietas pada dirinya. Selanjutnya ia akan menarik diri dan mencari kepuasan secara oral dengan makan berlebihan dan membatasi aktivitas otot sehingga akibatnya terjadilah kegemukan.

Banyak di antara kita suatu waktu makan dalam jumlah yang lebih banyak dari biasa bila merasakan kebutuhan khusus untuk keamanan emosional. Ini disebut sebagai *security food.* Sebagai contoh bila suatu waktu terjadi stres yang hebat pada seseorang, maka tanpa disadari ia akan meningkatkan asupan makanan. Jika kita merasa frustasi atau jika kita merasa tidak mampu mencapai keinginan kita walaupun sudah berusaha maksimal, maka secara tidak sadar kita cenderung makan berlebihan sebagai ganjaran (*reward food*). Kita akan makan banyak coklat, banyak es krim, banyak kue-kue, dan lain-lain Beberapa orang merasa bahwa mereka tidak mempunyai kekuatan untuk mengerjakan pekerjaan sehari-hari, kalau makanan mereka tidak mengandung sesuatu makanan tertentu. Ada pula sebagian orang yang merasa menjadi lemah jika mereka melakukan diet.

PENDEKATAN PSIKOSOMATIK PENGOBATAN OBESITAS

Cara penatalaksanaan secara umum berupa diet dan olah raga perlu dilakukan namun sebaiknya perlu dievaluasi terlebih dahulu apakah peran faktor endokrin dan faktor emosional cukup besar, sedikit, atau tidak ada sama sekali. Analisis ini merupakan hal yang penting untuk keberhasilan dalam pendekatan psikosomatik pengobatan obesitas.

Perlu dilakukan evaluasi riwayat pasien sehubungan dengan orang tua dan saudara-saudaranya untuk mempertimbangkan pengaruh situasi keluarga dalam perkembangan kepribadian pasien. Bagaimana sikap si ibu terhadap makanan secara umum, dan terutama terhadap makanan pasien. Adakah orang tua mendorong pasien dalam kegiatan bermain, kegiatan jasmani dan menstimulasi inisiatif serta imajinasi. Apakah orang tua bersikap protektif secara berlebihan, mempunyai disiplin yang ketat, atau mempunyai sikap cukup toleran dan bersahabat.

Perasaan kekhawatiran, tegang, dan frustasi dapat menimbulkan makan yang berlebih-lebihan. Kadang-kadang gangguan psikologis bersifat sedemikian hebat sehingga makan merupakan suatu obsesi, atau suatu hal yang dapat disamakan dengan adiksi terhadap alkohol. Pasien sering menyatakan bahwa mereka tidak dapat menahan diri dari mengisi perut dengan makanan yang banyak. Apabila gangguan psikis terlalu dalam dan kuat pengaruhnya maka usaha yang lebih intensif harus dikerjakan untuk menggali riwayat keluarga dalam rangka untuk menetapkan penyebab meningkatnya keinginan makanan yang berlebihan tersebut.

PENGATURAN DIET DAN KEGIATAN JASMANI

Pengaturan diet serta kegiatan jasmani merupakan hal yang penting untuk mencapai pengurangan berat badan yang permanen.

Teknik yang banyak digunakan untuk mengubah kebiasaan-kebiasaan makan sebagai berikut:

- deskripsi tingkah laku, untuk mengidentifikasi unsur mana dalam tingkah laku itu yang dapat diubah.
- pengendalian stimulasi yang mendahului makan *(stimulus controf),* misalnya membuat persiapan makan lebih kompleks, makanan yang tidak terlalu mudah dicapai, makan baru dilakukan setelah meja dipersiapkan dengan rapi dan sebagainya.
- memperlambat proses makan, sehingga ia menikmatinya dan tidak hanya berbuat secara automatis.
- menyediakan *reward* untuk pengendalian yang berhasil, dapat berupa "memberi angka", atau lebih konkrit dalam bentuk barang yang diingini.

Diet sebaiknya bervariasi dan tidak monoton, umumnya dapat diberikan diet yang terdiri atas 1 gram protein per kg berat badan, lemak rata-rata sama dengan protein dan sisa kalori untuk karbohidrat (50-60 gram per/hari). Rata-rata diet dapat diberikan antara 900 sampai dengan 1700 kalori sehari.

Kegiatan jasmani perlu diperbanyak supaya pemakaian energi meningkat sehingga terjadi pengurangan kalori yang tersimpan pada tubuh. Jenis latihan pada umumnya adalah latihan untuk ketahanan sistem kardiovaskular (*cardio vascular endurance*), latihan untuk kelenturan sendi-sendi (*flexibility*) dan latihan untuk otot-otot (*isotonic body leanness*). Ketiga jenis latihan ini hendaknya dilakukan secara seimbang sehingga penurunan berat badan menyebabkan bentuk tubuh (*body figure*) tetap seimbang.

Tetapi akan lebih berhasil jika sebelumnya diadakan perundingan dan kesepakatan antara dokter dan pasien secara terinci, tujuan-tujuan khusus mana yang akan diusahakan dan dengan metode apa.

Beberapa pendekatan lain yang dapat membantu penurunan berat badan antara lain adalah:

Terapi tingkah laku. Analisis tingkah laku perlu dilakukan untuk pendekatan terapi yang efektif. Programnya berupa pengawasan diri, edukasi nutrisi, aktivitas fisik dan restrukturisasi kognitif.

Psikoterapi. Psikoterapi individu tidak dianjurkan untuk penatalaksanaan obesitas kecuali didapat kondisi psikopatologi. Efektifitas modalitas ini akan lebih baik bila dikombinasikan dengan yang lain.

Terapi kelompok. Di barat, terdapat kelompok-kelompok pasien obesitas yang berdiri sebagai wadah pengelolaan diri yang menitikberatkan pada perubahan pola makan. Meskipun kelompok ini cukup membantu tetapi sulit dinilai efektifitasnya karena angka *drop out*-nya tinggi.

Terapi farmakologi. Obat-obatan yang menekan nafsu makan seperti fenilpropanolamine Hcl, fenfluramin Hcl, dan derivat amfetamin banyak digunakan pasien. Meskipun perlu diperhatikan bahwa penghentian obat ini akan menyebabkan efek *rebound* peningkatan berat badan, letargi dan depresi. Obat-obat yang terakhir digunakan seperti orlistat, sibultiramin cukup bermanfaat.

Pembedahan. Pada beberapa kasus obesitas berat dimana berat badan meningkat lebih dari 100% dari normal, prosedur pembedahan dianjurkan. Tindakan itu berupa pengurangan volume lambung, *bypass* usus dan pengangkatan lemak (*liposuction*). Tindakan pembedahan pada beberapa pasien dapat meningkatkan percaya diri, kepuasan perkawinan dan sosial.

Komplikasi medis seperti hipertensi, peningkatan risiko penyakit jantung koroner, gangguan respirasi, artritis, diabetes melitus dan keganasan tertentu. Umumnya pasien dengan obesitas meningkat angka kematiannya.

Komplikasi psikososial meliputi bulimia. Beberapa pasien obesitas akan terganggu pencitraan diri. Ansietas dan depresi sering ditemukan dan intervensi yang baik perlu dilakukan. Disfungsi seksual dan gangguan keharmonisan keluarga juga sering terganggu.

REFERENSI

Asaad G. The role of psychological factors in obesity. In: Psychosomatic Disorder, theorical and clinical aspects, Brunner/Mazei, Inc. 1996 :107-12.
Bray GA. Obesity. Medicine International, 1981; 1:355-58.
Bray GA. Risks of obesity. Endocrinology and metabolism clinics of north America, 2003; 32:787-804.
Jung R. Obesity. Medicine International Indonesia,1985:5:576-79.
Kushner RF, Roth JL. Assesment of the obese patient. Endocrinology and metabolism clinics of north America, 2003; 32:915-33.
Lubis DB. Aspek psikosomatis dalam masalah obesitas, Naskah lengkap Simposlum Obesitas, Jakarta 1981, 67-73
Rachmad R. Klasifikasi dan Metoda pengelolaan obesitas terbaru. Naskah KPPIK V FK Unand, Padang, 1982.
Sukaton U. Obesitas pada orang dewasa. Naskah lengkap Simposium Obesitas. Jakarta 1981. 49-58.
Weisse, English OS. Obesity in Psychosomatic Medicine. Philadelphia - London : WB Saunders Co; 1962. 344-52.
William RH. Obesity in Text Book of Endocrinology. Ed. 5. Philadelphia-London; WB Saunders Co. 1979.
Zahlr SS. Mekanisme dan patogenesis obesitas. Naskah lengkap Simposium Obesitas, 1981; 1-10.

490

GANGGUAN MAKAN PASIEN PSIKOSOMATIK

Hamzah Shatri, Hanum Nasution

PENDAHULUAN

Gangguan psikosomatik mempunyai hubungan yang erat dengan gangguan makan (*eating disorders*). Ada juga yang menyebut kelompok gangguan makan tersebut sebagai gangguan diet (*dieting disorders*). Gangguan makan yang boleh dikatakan khas paling banyak disebut dalam literatur adalah anoreksia nervosa dan bulimia nervosa.

Sedangkan gangguan psikosomatik yang berhubungan dengan gangguan makan yang tak spesifik sebenarnya banyak dijumpai dalam praktek sehari-hari, tetapi sering tidak terdeteksi oleh karena kurang menjadi perhatian seperti muntah psikogenik, anoreksia pada depresi, sulit menelan pada kecemasan dan lain sebagainya. Pada makalah ini akan dibahas secara garis besar aspek psikofisiologi gangguan makan, anoreksia nervosa dan bulimia nervosa.

PSIKOFISIOLOGI DAN PENGATURAN MAKAN

Interaksi antara pengaturan pusat makan di lateral nukleus basal bagian medial proensefalon dan pusat kenyang di bagian medial nukleus ventromedial melalui serabut saraf palido-hipotalamus. Pada percobaan hewan didapatkan bahwa stimulasi pada pusat makan menyebabkan peningkatan nafsu makan dan sebaliknya perusakan pada pusat nafsu makan menyebabkan penurunan nafsu makan atau anoreksia.

Sedangkan stimulasi pusat kenyang menyebabkan penurunan makan sampai tidak mau makan sama sekali dan lesi pada pusat kenyang pada percobaan dengan hewan menyebabkan terjadinya hiperpagi sampai dengan terjadinya sindrom obesitas hipotalmik. Dari percobaan-percobaan pada hewan tersebut di atas jelas terdapat interaksi antara pusat makan dan pusat kenyang.

Sistem limbik pada susunan saraf pusat selain sebagai pusat emosi dan pengaturan sistem saraf autonom juga terlibat dalam pengaturan nafsu makan dan perilaku makan. Pada percobaan hewan telah dibuktikan bahwa lesi di amigdala yang merupakan bagian dari sistem limbik menyebabkan timbulnya perilaku hiperpagia. Stimulasi di nukleus amigdala juga menimbulkan gangguan makan. Di sisi lain bersama dengan hipotalamus, sistem limbik mempunyai hubungan dengan emosi kemarahan, kecemasan dan bentuk emosi lain serta motivasi.

Dengan demikian secara psikologis dapat ditarik garis hubungan antara emosi-pusat makan-pusat kenyang-hipotalmus dengan interaksi yang mungkin tidak sesederhana yang kita bayangkan pada tingkat susunan saraf pusat tersebut. Telah dibuktikan pula bahwa neuro-transmiter berperan terhadap timbulnya efek-efek otonom akibat stimulasi psikologis, termasuk pada ansietas dan atau depresi. Neurotransmiter tersebut seperti noradrenalin dan serotonin juga dapat mempengaruhi nafsu makan.

Di tingkat perifer mungkin terjadi interaksi yang sama seperti di tingkat pusat. Gerakan mengunyah, menelan makanan dapat menimbulkan rasa kenyang meskipun makanan tidak mencapai lambung. Peregangan lambung dapat menimbulkan rasa kenyang sedangkan lambung kosong maupun kontraksi lambung akan menimbulkan rasa lapar dan menstimulasi nafsu makan.

Berdasarkan konsep *brain gut axis* perubahan stimulasi perifer tersebut akan diteruskan ke susunan saraf pusat ke jalur neuroautonom dengan berbagai neurotransmiternya dan neuroendokrin melalui aksis hipotalamus-hipopisis-adrenal.

Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang erat antara makan dan gangguan psikosomatik dan fungsi endokrin, baik di tingkat pusat maupun perifer.

ANOREKSIA NERVOSA

Anoreksia Nervosa adalah suatu sindrom yang ditandai dengan penurunan berat badan yang disengaja, yang dimulai dan atau dipertahankan oleh pasien.

Gangguan terjadi umumnya pada gadis remaja atau perempuan muda, tetapi dapat juga terjadi pada remaja laki-laki atau pria muda meskipun sangat jarang, demikian pula pada anak menjelang pubertas atau pada perempuan menjelang menopause.

Anoreksia nervosa merupakan suatu sindrom independen dalam arti gambaran klinis dari sindrom ini mudah dikenal sehingga diagnosis sangat dapat diandalkan dengan tingkat kesesuaian yang tinggi di antara para dokter. Penelitian lebih lanjut memperlihatkan bahwa, di antara pasien yang tidak sembuh banyak yang menunjukkan gambaran utama yang sama dengan anoreksia nervosa dalam bentuk kronis.

Meskipun penyebab yang sebenarnya dari anoreksia nervosa masih belum jelas, terdapat banyak bukti bahwa interaksi faktor psikologis, sosio-kultural, kepribadian lemah dan faktor biologis mendasari terjadinya gangguan makan tersebut.

Gangguan ini disertai oleh kekurangan gizi dengan berbagai tingkat keparahan yang mengakibatkan gangguan hormon dan metabolisme sekunder serta gangguan fungsi tubuh lain.

Masih terdapat beberapa hal yang belum jelas tentang gangguan endokrin yang khas itu apakah sepenuhnya merupakan akibat kurang gizi dan efek langsung dari berbagai gangguan perilaku misalnya pemilihan diet yang terbatas, olahraga yang berlebihan, induksi muntah atau juga oleh beberapa faktor lain.

Gambaran Klinis Anoreksia Nervosa

Gambaran klinis utama anoreksia nervosa adalah adanya penurunan berat badan akibat diet yang sangat ketat dan menghindari makanan yang menggemukkan. Diet pengurangan makanan tersebut terus berlanjut dengan menahan keinginan makan walaupun dalam keadaan kelaparan serta berat badan yang semakin menurun (*underweight*) oleh karena adanya *self body image* yang salah.

Di samping itu pada sebagian kasus juga diikuti dengan cara-cara lain untuk menurunkan berat badan seperti penggunaan diuretik, penggunaan pencahar, induksi muntah, olahraga berlebihan dan lain sebagainya seperti pada anoreksia nervosa *purge type.*

Gambaran klinis lain yang penting adalah adanya ketakutan yang berlebihan akan peningkatan berat badan, ataupun obesitas dan adanya gangguan fungsi endokrin.

Gangguan fungsi endokrin pada perempuan bermanifestasi sebagai amenore (minimal 3 bulan berturut-turut), sedangkan pada laki-laki terjadi penurunan gairah dan potensi seksual.

Gejala fisik anoreksia nervosa merupakan efek dari kelaparan karena diet pengurangan makan yang ketat, induksi muntah (*self induction*), penggunaan obat diuretik dan atau pencahar serta perilaku lain untuk mengurangi makan.

Gejala fisik yang disebabkan karena starvasi adalah sebagai berikut: amenorea, kulit kering, fatiq, dispepsia, pusing dan sakit kepala, hipotensi dan bradikardia, osteoporosis akibat estrogen yang rendah dan depresi kalsium bahkan fraktur pada olahraga (*exercise*) yang berlebihan, parastesia, gangguan elektrolit dan kimia darah, poliuria akibat minum berlebihan.

Gejala psikis anoreksia nervosa adalah depresi, ansietas, konsentrasi menurun, preakupasi tentang makanan, iritabel dan hipersensitif terhadap kebisingan, fluktuasi *mood* yang ekstrem, perasaan ketidakmampuan diri.

Gangguan perilaku yang berhubungan dengan makan: Menolak/tidak mau makan, makan jenis makanan yang berbeda dengan keluarga, makan dengan waktu yang berbeda dengan waktu makan keluarga, makan lambat, sering meninggalkan meja makan, dan gangguan perilaku lain yang berhubungan dengan makan dan makanan.

Diagnosis Anoreksia Nervosa

Menurut *World Health Organization's* (WHO) *International Classification of Diseases* (ICD). Untuk diagnosis dibutuhkan semua hal berikut: a). Berat badan tetap 15% di bawah normal atau indeks masa tubuh adalah 17,5 atau kurang. Pada pasien prapubertas bisa mengalami gangguan periode pertumbuhan; b). Pengurangan berat badan dilakukan sendiri dengan menghindarkan makanan yang mengandung lemak, yang membuat gemuk dan atau melakukan salah satu atau lebih dari hal yang berikut ini: merangsang muntah oleh diri sendiri; merangsang pengeluaran makanan oleh diri sendiri; olah raga berlebihan; makan obat penekan nafsu makan dan atau diuretika; c). Terdapat distorsi citra-tubuh (*body-image*) dengan ketakutan menjadi gemuk terus menerus, menilai badan lebih berat dan pasien memberlakukan suatu ambang berat badan yang rendah bagi dirinya; d). Adanya gangguan fungsi endokrin pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad, dengan manifestasi pada perempuan sebagai amenore dan pada pria sebagi kehilangan minat seksual dan potensi. Juga dapat terjadi kenaikan hormon pertumbuhan, naiknya kadar kortisol, perubahan metabolisme perifer pada hormon tiroid dan sekresi insulin abnormal; e). Jika awitan terjadi pada masa prapubertas, perkembangan pubertas tertunda atau bahkan tertahan. Pada anak perempuan buah dadanya tidak berkembang dan terdapat amenore primer; pada anak laki-laki genitalianya tetap kecil.

Diagnosis Banding

Gangguan ini mungkin disertai gejala depresif atau obsesif, selain juga tanda-tanda dari suatu gangguan kepribadian, sehingga menjadi sulit untuk membedakannya dan/atau memerlukan labih dari satu diagnostis.

Kehilangan berat badan oleh penyebab fisik atau somatik pada pasien muda yang harus dibedakan meliputi penyakit somatik yang kronis seperti tuberkulosis paru, hipertiroidism, tumor otak dan gangguan intestinal seperti penyakit Crohn atau suatu sindrom malabsorpsi, dan lain-lain.

BULIMIA NERVOSA

Bulimia Nervosa adalah suatu sindrom yang ditandai oleh serangan berulang perilaku makan berlebih dan preokupasi berlebihan perihal berat badannya, sehingga pasien menggunakan cara yang sangat ketat untuk mengurangi efek "menggemukkan" dari makanan.

Distribusi umur dan jenis kelamin menyerupai anoreksia nervosa, tetapi umur terjadinya cenderung lebih lambat.

Gangguan ini dapat juga merupakan sekuele dari anoreksia nervosa yang menetap. Pasien yang mulanya anoreksia kemudian tampak membaik dengan adanya kenaikkan berat badannya dan timbulnya kembali mentruasi tetapi diikuti dengan pola makan berlebih dan muntah.

Muntah yang berulang cenderung menyebabkan gangguan elektrolit tubuh, komplikasi fisik (seperti: kejang, aritmia kordis, kelemahan otot) dan penurunan berat badan.

Gambaran Klinis Bulimia Nervosa

Beberapa gejala klinis Bulimia Nervosa antara lain adalah: Pembengkakkan kelenjar ludah akibat muntah berulang, amenore atau menstruasi tidak teratur pada periode starvasi. Dilatasi lambung akut pada episode makan berlebih yang sering diikuti nyeri abdomen. Kemudian juga bisa didapatkan adanya gejala-gejala akibat penggunaan pencahar yang berlebihan seperti adanya sindrom kolon iritabel,dehidrasi dan gangguan elektrolit dengan segala akibatnya. Juga bisa didapatkan adanya gejala fatik, dispepsia, sakit kepala, insomnia dan gejala-gejala lain yang tidak spesifik.

Secara umum bila gejala-gejala tersebut ada, maka akan sulit dibedakan dengan gejala-gejala yang ada pada anoreksia nervosa. Namun yang perlu dicatat adalah gambaran klinis pada bulimia nervosa yaitu adanya periode starvasi dan adanya episode makan berlebih (*binge-eating*). Selain itu untuk membedakan anoreksia nervosa dan bulimia nervosa adalah pada anoreksia nervosa secara umum berat badannya di bawah normal dan menetap, sedangkan pada bulimia nervosa berat badannya normal atau sedikit berlebih dan fruktuatif.

Pada tahap awal sering kali manifestasi klinis gejala bulimia nervosa tidak ditemukan, sehingga dalam beberapa bulan bahkan beberapa tahun penyakit ini tidak terdetesi. Beberapa gambaran klinis di bawah ini mungkin dapat membantu menemukan gangguan makan tersebut antara lain: fluktuasi penurunan berat badan yang sulit dijelaskan, adanya pembengkakkan kelenjar ludah yang nampak seperti penyakit *mumps*, amenorea atau menstruasi yang tidak teratur, kerusakan gigi, kalus pada jari tangan yang sering digunakan untuk menginduksi muntah dan adanya hipokalemia.

Diagnosis Bulimia Nervosa

Berdasarkan *World Health Organization's* (WHO) *International Classification of Diseases* (ICD). Untuk diagnosis bulimia nervosa dibutuhkan semua hal berikut: a). Ter-dapat suatu preokupasi yang terus-menerus untuk makan dan keinginan untuk makan yang tak tertahankan. Pada episode makan berlebih, pasien makan sangat banyak dalam waktu yang singkat; b). Pasien berusaha melawan efek "menggemukkan" dari makanan dengan salah satu atau lebih cara berikut ini: sengaja merangsang muntah, pemakaian pencahar, puasa berkala, menggunakan obat penekan nafsu makan, pemakaian preparat tiroid atau diuretik. Jika bulimia terjadi pada pasien diabetes, mereka mungkin memilih untuk mengabaikan pengobatan insulinnya; c). Rasa khawatir berlebihan terhadap kegemukan, mereka menentukan suatu batas ambang berat badan di bawah berat badan yang optimal atau berat badan normal menurut pandangan dokter. Sering diawali oleh episode anoreksia nervosa dengan interval antara kedua penyakit berkisar antara beberapa bulan sampai beberapa tahun.

Episode dini ini dapat terlihat secara penuh, atau suatu bentuk yang samar dengan kehilangan berat badan yang sedang dan suatu fase singkat dari amenore.

Bila pada individu dengan satu atau lebih ciri utama gejala bulimia nervosa tidak ditemukan, tetapi terdapat gambaran klinis yang cukup khas dapat didiagnosis sebagai Bulimia Nervosa tidak khas. Seperti pada individu dengan berat badan yang normal atau lebih tetapi dengan periode khas makan banyak diikuti oleh induksi muntah atau penggunaan pencahar.

Diagnosis Banding

Klinisi selain perlu membedakan antara Bulimia Nervosa dan Anoreksia Nervosa juga perlu membedakan dengan gangguan fungsional atau kelainan organik seperti gangguan gastrointestinal bagian atas yang berakibat muntah berulang. Gangguan kepribadian dan gangguan depresif mayor. Sindrom depresif juga tidak jarang ditemukan bersamaan dengan bulimia nervosa.

GANGGUAN MAKAN LAIN

Stres, gangguan *mood* dan gangguan psikis lain dapat menyebabkan seseorang tidak mau makan, mual, muntah ataupun makan berlebih serta bentuk gangguan makan lain.

Makan berlebih yang akan menyebabkan orang menjadi gemuk sebagai suatu reaksi terhadap peristiwa yang membuat stres. Berkabung, kecelakaan, operasi pembedahan dan peristiwa yang menekan secara emosional, dapat diikuti oleh suatu obesitas reaktif, terutama pada individu yang mempunyai predisposisi gemuk.

Pada kehamilan dengan faktor emosional dapat menyebabkan mual dan muntah berulang yang sering disebut hiperemesis gravidarum psikogenik.

Selain itu masih banyak kasus gangguan psikis yang menyebabkan seseorang mengalami gangguan makan seperti gangguan makan yang tidak khas pada pasien psikosomatik.

TATA LAKSANA GANGGUAN MAKAN

Pada tahap awal secara umum harus diperbaiki bila ada dehidrasi dan gangguan elektrolit yang terjadi akibat*intake* kurang pada gangguan makan. Bila perlu atau ada indikasi rawat maka sebaiknya pasien dirawat di rumah sakit.

Beberapa pertimbangan untuk melakukan perawatan di rumah sakit antara lain adalah sebagai berikut: Bila ada dehidrasi dan gangguan elektrolit, hipotensi dan atau bradikardia. Penurunan berat badan yang progresif dan atau indeks massa tubuh kurang dari 16. Adanya abnormalis elektrokardiogram, gambaran darah tepi dan kimia darah seperti gangguan fungsi ginjal atau fungsi hati. Adanya kecenderungan tidak memberikan hasil yang memuaskan selama berobat jalan.

Tahap berikutnya adalah memperbaiki gangguan psikis, sosial, keluarga dan perilaku yang berkaitan dengan gangguan makan tersebut.

Tatalaksana gangguan makan cukup komplek dan sampai saat ini belum ada tata laksana khusus baik pada anoreksia nervosa ataupun pada bulimia nervosa. Pemilihan medikamentosa simtomatik dan psikotropik, antiansietas ataupun antidepresan sesuai dengan gejala dan sindrom yang ditemukan. Psikoterapi memberikan hasil yang cukup baik terutama psikoterapi kognitif dan perilaku.

Tata laksana lebih ditekankan pada terapi individual, namun demikian langkah-langkah di bawah ini akan sangat berguna penatalaksanaan gangguan makan secara umum: 1). Asesmen dan analisis masalah yang relevan berhubungan dengan gangguan makan; 2). Target terapi jelas terutama terhadap gejala gangguan makan, berat badan, dan masalah psikososial; 3). Memahami kehidupan individu dan keluarganya; 4). Melibatkan keluarga dalam pengobatan; 5). *Follow up* teratur selama 3 sampai 6 bulan khususnya untuk kasus anoreksia nervosa dan bulimia nervosa.

REFERENSI

Bachar E, Latzer Y, Kreitler S, Berry EM. Empirical comparison of two psychological therpies: self psychology and cognitive orientation in the treatment of anorexia and bulimia. J Psychother Pract Res. 1999;8:115-28.

Becker CB, DeViva JC, Zayfert C. Eating disorder symptoms among female anxiety disorder patients in clinical practice: The importance of anxiety comorbidity assessment. J Anxiety Dis. 2004;18:255-74.

Carter JC, Olmsted MP, Kaplan AS, McCabe RE, Mills JS, Aime A. Self-help for bulimia nervosa: A randomized controlled trial. Am J Psychiatry. 2003;160:973-78.

Chinhausen HE. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. Am J Psychiatry. 2002:159:1284-93.

Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th edition. American Psychiatric Association. Washington. 1994.

Dieting Disorder in: Management of mental disorders. World Health Organization.1997;1:426-474.

Hay PJ, Becaltchuk J. Bulimia nervosa: extracts from clinical evidence. BMJ.2001;323:33-7.

Inoue K, Zorrilla EP, Tabarin A, Valdez GR, Iwasaki S, Kirike L, et al. Reduction of anxiety after restricted feeding in the rat: implication for eating disorders. Biol Psychiatry. 2004;55(11):1075-81.

Laessle RG. Beumont PJ, Butow P, Lennerts W, O'Connor M, et al. A comparison of nutritional management with stress management in the treatment of bulimia nervosa. Brit J Psychiatry. 1991;159:250-61.

Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Constantine G, lycetsos CG, Eeaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the third national health and nutrition examination survey. Am J Epidemol 2003;158:1139-47.

Pike KM, Walsh BT, Vitousek K, Wilson GT, Bauer J. Cognitive behavior therapy in the post-hospitalization treatment of anorexia nervosa. Am J Psychiatry. 2003; 160:2046-49.

Schwartz MW, Seeley R. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. N Engl J Med. 1997;336(25):1802-1811.

Walsh BT, Fairburn CG, Mickley D, Sysko R, Parides MK. Treatment of bulimia nervosa in a primary care setting. Am J Psychiatry. 2004; 161: 556-61.

491

GANGGUAN SEKSUAL PSIKOSOMATIK

R. Sutadi, Rudi Putranto, Hamzah Shatri, E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Sebelum membicarakan gangguan seksual psikosomatik, sebaiknya mengingat kembali gangguan psikosomatik di ruang lingkup Ilmu Penyakit Dalam. Manusia terdiri atas psikis dan somatik yang merupakan satu kesatuan yang tak terpisahkan, maka bila seseorang menderita suatu penyakit, tentu akan mengalami gejala psikis maupun somatik yang dikenal sebagai gangguan psikosomatik.

Demikian juga pasien dengan gangguan seksual, pada gangguan seksual struktural misalnya pada pasien diabetes melitus atau pada pasien hipertensi maka gangguan tersebut akan mempengaruhi psikis pasien yang dapat memperburuk gejala gangguan seksual yang ada dan sebaliknya pada gangguan seksual fungsional dapat menimbulkan berbagai keluhan somatik.

Gangguan seksual secara umum sangat berhubungan dengan gangguan psikosomatik oleh karena aspek psikis ikut berperan dalam psikofisiologi dan psikopatologi berbagai jenis gangguan seksual terutama pada disfungsi ereksi yang terlihat jelas pada pria.

Pemahaman gangguan psikosomatik secara umum dan psikofisiologi serta psikopatologi gangguan seksual psikosomatik akan memberikan hasil pengobatan yang lebih tepat dan memuaskan.

PANDANGAN MASYARAKAT UMUM

Untuk memamahami seks dalam masyarakat, kita harus menyelidiki lebih dahulu bagaimana sikap masyarakat mengenai hal tersebut. Di Indonesia dan Negara-negara Timur umumnya, masalah seks masih dipandang sebagai sesuatu yang tabu, dan perlu dirahasiakan. Di Jawa masalah seks itu dianggap saru (tidak sopan), tidak selayaknya dibicarakan dalam forum terbuka. Karena anggapan-anggapan inilah maka akan sulit bagi kita untuk membahas soal seks secara wajar dan dapat diterima oleh masyarakat.

Program keluarga berencana sudah jauh masuk ke desa-desa sehingga masyarakat Indonesia terutama di kota-kota besar mulai mau menerima pendidikan seks dan mau menerima kewajaran untuk membicarakan seks secara terbuka dengan tetap memperhatikan norma yang berlaku.

Dalam hal ini, perlu kiranya kita pikirkan pendidikan dan penyuluhan seks pada keluarga sendiri. Dalam keluarga Indonesia masih dianggap tidak lazim bilamana orang tua memberikan edukasi seks kepada anaknya. Asumsi orang tua bahwa anaknya nanti akan tahu sendiri, merupakan anggapan bias dan mengandung bahaya. Betapa tidak, karena dalam dunia fantasi anak mengenai seks yang serba serius ini, ia akan mencari keterangan-keterangan dari nara sumber yang dianggap dapat memberikan jawaban. Akibatnya segala ekses dapat terjadi seperti yang sering dibicarakan media masa akhir-akhir ini.

Kalau anak tidak mendapat keterangan tentang seks khususnya tentang hubungan kelamin antara pria dan perempuan, tentang proses kelahiran bayi, tentang kelainan bentuk genital serta lainnya dari orang tua sendiri, layaklah kalau ia bertanya kepada kawan-kawannya. Rasa ingin tahu dan segera ingin mendapat jawaban yang memuaskan akan lebih antusias karena dalam masa *phalli-erotism* seorang anak laki-laki mulai menyadari bahwa penisnya bisa ereksi. Oleh kawan-kawan sebayanya atau anak yang lebih besar, dia mungkin diajak nonton binatang yang sedang bersenggama, bahkan bukan mustahil diajak ke tempat komersial. Dalam rumah tangga yang sederhana dengan ruang tidur yang serba terbatas, ada kemungkinan ia bisa melihat orang tuanya bersanggama.

Dalam pertumbuhan psikis dan somatik seorang anak tetap antusias dengan gambar-gambar seks. Majalah, buku-buku porno, film, televisi dan iklan-iklan diresapi. Salah informasi dari sumber-sumber tersebut akan mudah menggelincirkan anak ke jalan yang salah. Maka dalam pendidikan seks, orangtua sendirilah yang kiranya wajib memberi penyuluhan yang wajar, sesuai dengan daya tangkap anak. Anak diberi pengertian setahap demi setahap secara bijaksana dan hati-hati, sampai anak dapat memahami masalah seks seperlunya.

Kapan harus dimulai edukasi seks? Untuk menjawab pertanyaan tersebut kita harus memperhatikan perkembangan anak.

PERKEMBANGAN PSIKOSOSIAL DAN PSIKOSEKSUAL

Pada anak umur 3-5 tahun, ego anak mulai menonjol. Ia sudah dapat mengidentifikasi dirinya sendiri sebagai aku atau saya yang eksistensinya dalam keluarga harus diakui dan diperhitungkan, walaupun dalam tingkatan yang sederhana.

Pada masa tersebut, anak memasuki masa kompleks *oedipus* yang oleh Sigmund Freud dianggap merupakan pokok fundamental dalam perkembangan psikoseksual anak di kemudian hari. Anak merasa lebih memerlukan kasih sayang orang tuanya, karena betapa ia amat tergantung pada ayah dan ibunya untuk dapat kesenangan dan kebahagiaan. Dalam keluarga tumbuh hubungan seperti cinta segitiga antara ayah, ibu dan anak. Anak lelaki lebih ingin disayangi ibunya serta menyaingi ayahnya. Ia ingin menjalin kasih sayang dengan ibunya tetapi takut kepada ayahnya. Anak takut dikasari oleh ayahnya. Pada anak gadis timbul sebaliknya, walaupun tidak terlalu kentara. Anak gadis ini juga ingin mempunyai hubungan kasih sayang dengan ayahnya, menganggap ibunya sebagai saingan. Tetapi takut kalau sampai ketahuan, dia akan kehilangan kasih sayang yang selalu diberikan oleh ibunya.

Dalam masa kompleks *oedipus* ini dengan hubungan cinta segitiga tersebut, keadaan situasi dalam keluarga sangat vital. Suasana lingkungan hidup yang ideal sangat diperlukan untuk berkembangnya psikoseksual s' anak di kemudian hari.

Perkembangan psikososial dan psikoseksual dipengaruhi oleh tiga faktor, yaitu:

Faktor lingkungan keluarga. Orang tua sendirilah yang menempa kepribadian si anak dalam lingkungan keluarga yang ia ciptakan dalam rumah. Ia harus dapat menciptakan lingkungan hidup yang *favourable* sehingga si anak dapat tumbuh dan mengembangkan kejiwaannya secara baik. Dalam hal ini orang tua tetap mempunyai tanggung jawab yang paling besar.

Faktor pendidikan dan pengajaran di sekolah. Guru dipercayai memberi pendidikan ilmu pengetahuan dan memberi pengajaran budi pekerti serta tingkah laku. Tanggung jawab guru terhadap anak didiknya tidak kalah pentingnya dibanding tanggung jawab orang tua.

Faktor lingkungan sekitarnya. Ternyata faktor ini adalah yang sulit dikuasai. Kemajuan telekomunikasi dan sarana yang serba moderen, dapat memiliki dampak negatif. Tayangan TV, film, bacaan dan aturan yang serba permisif seperti pornografi dan pornoaksi akan mempengaruhi perkembangan psikoseksual anak.

Melihat bahwa anak sejak lahir sudah diliputi pengaruh yang multi kompleks, dapat dipahami bahwa segala kemungkinan bisa terjadi. Terkadang pihak anak terlalu disudutkan bilamana membaca dikoran-koran tentang kenakalan anak atau remaja. Anak bukan individu yang berdiri sendiri dalam keluarga dan masyarakat, tetapi sesungguhnya tingkah laku anak merupakan pencerminan faktor orang tua, guru dan faktor masyarakat disekelilingnya. Kalau kenakalan anak akan diperbaiki seharusnya ketiga faktor tersebut di atas juga perlu diperbaiki.

Pada umur 2-3 tahun anak hanya mengerti bahwa ia sangat tergantung pada perhatian orang tuanya. Ia merasa amat memerlukan kasih dan sayangnya, mulai soal, makan, minum, mandi, pakaian, mainan dan lain-lain.

Pada umur 3-5 tahun timbul kompleks *oedipus* dengan permasalahannya kasih sayang antara ayah, ibu dan anak, seperti diutarakan di atas.

Pada umur 5-7 tahun mulai timbul ego dan super ego. Lingkungan orang tua, guru dan masyarakat sekitarnya akan ikut mempengaruhi perkembangan kepribadian selanjutnya.

Khusus pada masa kompleks *oedipus* dan masa timbulnya ego dan superego, macam-macam problem psikososial dan psikoseksual bisa dihadapi oleh anak. Penyelesaian problem tersebut yang tidak adekuat, dikemudian hari dapat menjadi sumber gangguan psikosomatik.

Bila anak laki-laki yang dalam masa kompleks *oedipus* melihat ayahnya suka bertindak keras, selalu mau paling berkuasa di rumah, ringan tangan, berlaku kasar terhadap ibunya, maka kelak anak akan meniru tingkah laku bapaknya. Ia kelak akan bertindak agresif. Dalam kehidupan seksnya anak tersebut kalau sudah dewasa akan bersifat sadomasokistis, suka bertindak agresif dan menyakiti waktu melakukan senggama. Sikap agresif dibidang seks juga bisa menjelma sebagai hasrat melakukan hubungan seks diluar pernikahan, namun kenikmatan seks yang dicari, tetap tidak diperoleh. Lama-

lama ia merasa impoten, merasa rendah diri yang sangat menekan batinnya.

Reaksi sebaliknyapun bisa terjadi bila ayahnya bersifat keras kepada ibunya, maka anak laki-laki yang melihat ibunya selalu bertindak mengalah, menuruti kemauan ayahnya, melakukan pekerjaan apa saja di rumah tanpa banyak protes dan lain-lain, timbul rasa iba kepada ibunya. Ia ingin membantu ibunya dan melindunginya. Suasana demikian kelak pada anak laki-laki akan dapat menimbulkan kepribadian seorang laki-laki yang bersikap hati-hati terhadap perempuan. Ia tidak berani, takut menyakiti perempuan karena terbayang ibunya. Dalam perkawinan nanti, dia akan merasa impoten menghadapi isterinya. Rasa rendah diri ini akan mencekam hatinya.

Inilah gambaran gangguan psikosomatik yang paling banyak dijumpai dalam praktek. Seperti dikatakan di atas, gangguan psikosomatik dan kelainan seks itu sifatnya saling mempengaruhi secara timbal balik, sehingga masalahnya sungguh amat kompleks.

PSIKODINAMIKAPERKEMBANGANPSIKO-SOSIAL DENGAN BEBERAPA DISFUNGSI SEKSUAL

Fantasi-fantasi seksual masa kompleks *oedipus* dan masa remaja bergelora secara berlebihan dapat menyebabkan individu tidak dapat menguasai emosinya saat berhubungan, sehingga terjadi disfungsi seksual. Pada situasi demikian, dapat menyebabkan ejakulasi dini (*ejaculatio praecox*). Baru beberapa saat saja sudah ejakulasi, tentu hal ini akan menyebabkan isteri tidak bisa mencapai orgasme pada kohabitasi yang dapat mengakibatkan timbulnya disharmoni. Suami akan merasa tidak berdaya, tidak berfungsi sebagai layaknya pria, maka mudah timbul rasa rendah diri karena impotensinya.

Pria dapat melakukan koitus tetapi tanpa ada kenikmatan, walaupun terjadi ejakulasi. Keadaan sebenarnya sudah "siap pakai" tetapi tidak dapat mencapai puncak orgasme sebagai tujuan. Pria demikian sanggup melakukan koitus beberapa kali, bahkan terkadang ia banggakan kepada orang-orang lain bahwa ia itu orang yang "kuat" tetapi dalam hatinya ia selalu kecewa karena tiap melakukan koitus ia tidak dapat mencapai kepuasan yang diharapkan. Sewaktu dalam masa kompleks *oedipus*, pria ini mungkin mempunyai pengalaman melihat peristiwa kohabitasi yang dianggap sebagai perkelahian antara pria di perempuan. Tanpa ia sadari, waktu ia sekarang mengadakan hubungan dengan istrinya, yang ia utamakan semata-mata hanya segi agresinya saja.

Walaupun bisa terjadi ejakulasi, tetapi tidak dapat mencapai klimaks kohabitasi. Akhirnya pun akan merasa impoten, walaupun di mana-mana dia selalu membanggakan diri nafsunya besar terhadap perempuan.

Pria dapat melakukan koitus, tetapi merasa seperti didikte oleh isterinya, merasa seakan-akan ia diperas tenaganya oleh isteri. Pria demikian mungkin dulu melihat ayahnya senantiasa harus bekerja keras untuk keluarganya. Sekarang ia merasakan sehabis koitus badannya menjadi lemas tidak berdaya. Secara tidak disadari hal ini menimbulkan kecemasan, dan berpikir hubungan kelamin akan menguras tenaganya, menjadi orang yang lemah dan tidak kuat bekerja. Bila hal ini terjadi maka kalau isteri ingin koitus yang dianggap berlebihan, maka ia akan menolak dengan alasan sedang "tidak ada selera" dan karena diliputi rasa cemas tersebut, namun sebenarnya ia memang menjadi impoten.

Pada pria dalam kohabitasi ada ereksi yang tidak sempurna. Biasanya dalam percakapan sehari-hari dikatakan "nafsu besar tetapi tenaga kurang". Pria demikian ingin dan sanggup melakukan koitus tetapi penisnya tidak bisa ereksi maksimal, sehingga mendapatkan kesukaran waktu memasuki vagina. Andaikata bisa masuk, isteri pun tidak dapat mencapai kepuasan bersenggama karena penis suaminya lembek. Pria demikian dalam masa kompleks *oedipus* melihat ibunya yang sehari-hari hidup tertekan oleh sifat keras ayahnya. Tanpa disadari rasa iba pada ibunya dan perempuan pada umumnya tetap tersimpan dihatinya. Waktu dalam perkawinan menghadapi isterinya, ia diliputi rasa cemas, takut akan "menyakiti" isterinya dan berakibat penisnya lembek tidak bisa dipakai untuk penetrasi. Isterinya pun selalu merasa tidak puas dan ini akan lebih menurunkan harga dirinya sebagai pria yang impoten. Psikodinamika gangguan seksual seperti tersebut di atas dapat juga terjadi pada perempuan.

GANGGUAN SEKSUAL PSIKOSOMATIK

Gangguan seksual psikosomatik sebenarnya dapat berupa ganguan fungsional ataupun gangguan struktural, sehingga pendekatan terhadap kedua keadaan tersebut harus dilakukan secara bersamaan.

Gangguan seksual fungsional dimana faktor psikis merupakan penyebab utama sering disebut sebagai disfungsi seksual.

BEBERAPA JENIS DISFUNGSI SEKSUAL

Disfungsi seksual lebih banyak dijumpai pada pria dari pada perempuan. Beberapa jenis disfungsi seksual yang sering dijumpai adalah:

Disfungsi Seksual pada Pria

Disfungsi seksual pada pria dibagi menjadi:

Gangguan dorongan seksual. a). Dorongan seksual hipoaktif. Dorongan seksual hipoaktif artinya berkurangnya atau hilangnya fantasi seksual dan dorongan seksual secara persisten atau berulang. Dorongan seksual dipengaruhi oleh faktor, yaitu hormon testosteron, kesehatan tubuh, faktor psikis, rangsangan seksual yang diterima dan pengalaman seksual sebelumnya. b). Gangguan aversi seksual. Pada aversi seksual timbul perasaan takut terhadap semua bentuk aktivitas seksual. Penyebab gangguan ini adalah faktor fisik dan psikis, serta penggunaan obat tertentu.Beberapa faktor psikis adalah kejemuan, perasaan bersalah, stres berkepanjangan, pengalaman seksual yang tidak menyenangkan, depresi, takut gagal dalam hubungan seksual, dan berhubungan dengan proses penuaan.

Disfungsi ereksi. Definisinya adalah ketidakmampuan mencapai atau mempertahankan ereksi penis yang cukup untuk melakukan hubungan seksual yang memuaskan dalam kurun waktu 3 bulan.

Penyebab disfungsi ereksi yang banyak dijumpai dapat di kelompokan menjadi:

- Faktor psikis dan sosial seperti ansietas, depresi, pandangan negatif terhadap seks. Kurangnya pengetahuan dan pendidikan, percaya mitos, hubungan keluarga terganggu, kehilangan pasangan dan lain-lain.
- Faktor somatik seperti gangguan vaskular, gangguan pada sistem saraf, hormonal ataupun penyakit-penyakit metabolik dan lain-lain.
- Faktor obat yang sedang dikonsumsi pasien, misalkan beberapa jenis obat antihipertensi, antidepresan dan lain-lain.

Gangguan ejakulasi. a). Ejakulasi dini. Gangguan ini merupakan gangguan seksual pada pria yang paling banyak dijumpai. Menurut Masters dan Johnson, ejakulasi dini adalah ketidakmampuan mengontrol ejakulasi sampai pasangannya mencapai orgasme, paling sedikit 50% dari kesempatan melakukan hubungan seksual, dengan syarat pihak perempuan tidak mengalami disfungsi seksual. Penyebab ejakulasi dini berupa faktor fisik (hipersensitivitas glans penis, diabetes, penyakit kardiovaskular) dan faktor psikis (seperti kebiasaan ingin mencapai orgasme dan ejakulasi tergesa-gesa atau emosi yang berlebihan); b). Ejakulasi terhambat. Ejakulasi terhambat berlawanan dengan ejakulasi dini, pria yang mengalami ejakulasi terhambat tidak dapat mengalami ejakulasi di dalam vagina.

Gangguan orgasme. Terhambatnya atau tidak tercapainya orgasme yang bersifat menetap atau berulang setelah memasuki fase stimulasi selama aktivitas seksual.

Penyebab gangguan ini adalah faktor fisik seperti penyakit susunan saraf pusat misalnya parkinson, penggunaan obat seperti golongan antidepresan seperti SSRI dan trisiklik, serta faktor psikis seperti ansietas dan kejemuan pasangan.

Disfungsi Seksual pada Perempuan

Gangguan *arousal*. Pada gangguan ini terjadi ketidakmampuan mempertahankan aktivitas seksual hingga selesai baik persisten maupun rekuren pada keadaan respons lubrikasi berfungsi baik. Gangguan ini sering akibat faktor psikis (adanya distres dan gangguan interpersonal) dan kondisi menopause atau paska menopause serta faktor fisik (diabetes melitus, radioterapi pelvis).

Gangguan orgasme. Definisinya adalah tidak adanya atau terhambatnya orgasme setelah fase perangsangan secara menetap atau berulang. Penyebab gangguan ini adalah faktor psikis (seperti depresi, gangguan hubungan interpersonal) dan faktor fisik (diabetes dan kanker pelvis). Gangguan ini sering dialami pada perempuan muda.

Gangguan Nyeri Seksual

Dispareunia. Yaitu gangguan nyeri genital yang berhubungan dengan kontak seksual. Gangguan ini dapat terjadi pada perempuan dan pria.

Vaginismus. Yaitu adanya kontraksi tak disadari dari otot perineal sekitar sepertiga luar vagina saat penetrasi penis, jari, tampon atau spekulum baik menetap atau berulang.

PENDEKATAN TERAPI

Karena yang dapat menjadi sumber gangguan psikosomatik sangat banyak, sebelum diberi terapi harus dilakukan pemeriksaan yang lengkap dan menyeluruh. Dalam kedokteran psikosomatik disebut pendekatan holistik.

Psikoedukasi dan Psikoterapi Suportif

Memberi Pengertian *(insight)* kepada pasien tentang sebab penyakitnya. Dengan kata-kata yang sederhana sesuai dengan daya tangkap pasien sehubungan dengan tingkat pendidikannya, kita harus pandai menggambarkan timbulnya penyakit ini hingga bisa melibatkan berbagai organ tubuh, dengan akibat jantung berdebar-debar, nyeri perut, sesak napas, rasa kebas, rasa gatal dan "merinding" di seluruh tubuh, impoten atau frigiditas dan lain-lain. Untuk ini diperlukan kesabaran dari dokter yang memeriksa. Tidak cukup dengan satu-dua kali perjumpaan tetapi harus diadakan konversasi yang berulang dan mendalam.

Dalam hal ini perlu diperhatikan beberapa hal penting, yaitu: a). Sebagai dokter jangan memberi keterangan yang berlebihan dengan menggunakan istilah medis yang sulit dimengerti sehingga pasien tidak akan mengerti, atau bertambah bingung. Tidak melakukan pemeriksaan-pemeriksaan medis yang sesungguhnya tidak terlalu diperlukan;b). Jangan memberi penjelasan yang mencemaskan pasien dengan memberi gambaran yang salah tentang penyakitnya, seperti: jantung lemah, dan lain-lain. Berikanlah keterangan yang sederhana saja, yang dapat dimengerti dan memberikan rasa aman; c). Dalam upaya untuk memberi pengertian tentang penyakit pada pasien dengan gangguan psikosomatik, diperlukan pendekatan yang mendalam oleh dokter yang memeriksa, agar bisa menghayati keluhan-keluhan si pasien dengan penuh perhatian dan simpati. Namun jangan sampai dokter ikut terlibat dalam masalah pasien, atau bahkan menjadi "pemain" utama. Tidak jarang dalam keadaan demikian itu bisa timbul ekses-ekses antara pasien dan dokternya.

Memberi saran-saran kepada pasien yang sifatnya Ekspresif. Pada pasien dengan gangguan psikosomatik sangat dianjurkan agar ia dapat "melampiaskan" isi hatinya yang sudah "penuh". Baik diberi ventilasi (diberi "lobang angin"), supaya ia jangan menyimpan atau memendam ganjalan-ganjalan yang sudah lama dibenam dalam hatinya. Untuk penyaluran ekspresi ini tentu diperlukan pihak-pihak lain seperti guru agama, orang yang dituakan, kenalan dekat yang bisa dipercaya dan tentunya dokter yang dikonsultasi. Paling sedikit pasien dapat menangis, mengeluarkan air matanya untuk mengurangi ketegangan batinnya seperti istilahkan oleh Frans Alexander: *for the sorrows that have no vent in tears, may make other organs weep.*

Memberi saran-saran yang bersifat suportif. Disarankan supaya berolahraga yang sifatnya kompetitif seperti main tenis, pingpong, badminton, dan lain-lain. Membuat variasi dalam irama hidupnya, jangan monoton. Mengadakan liburan bersama keluarga, wisata, rekreasi, akan sangat membantu menyegarkan gairah hidup. Perhatian khusus mengenai usaha suportif, kiranya tidak ada dukungan spiritual yang lebih sempurna dari pada agama, lebih tepat dengan petunjuk dan tuntunan dari guru agamanya.

Memberi petunjuk-petunjuk yang bersifat edukatif. Dengan cara persuasif memberi contoh dan petunjuk kepada pasien. Diajarkan berbagai cara untuk mengatasi kecemasan, rasa kecewa, dan diajarkan untuk menguasai emosinya. Pandangan-pandangan filsafat hidup perlu diungkapkan, tetapi jangan menyimpang dari ajaran agama, yang dapat menjerumuskan pasien ke dunia "gaib" yang lebih rumit lagi.

Khusus mengenai gangguan seks (impotensi) pada pria, kiranya bisa diberi petunjuk-petunjuk seperti berikut: a). Penelusuran kembali riwayat masa lalu, apa kiranya faktor-faktor yang menyebabkan kelainan seks sekarang ini. Hendaknya mengidentifikasi dirinya kembali secara wajar dan bereaksi sesuai dengan kepribadian layaknya seorang pria; b). Hendaknya pasien belajar dengan penuh kesabaran untuk menahan dirinya dalam menguasai emosinya; c). Khususnya dalam hubungan seks dengan isterinya, kalau ada gejala-gejala impotensi seperti telah diuraikan hendaknya sebelum bersenggama ada seks *play* du u; d). Suasana dan lingkungan untuk mengadakan kohabitasi harus yang *favourable,* tenang bersifat pribadi antara suami dan isteri saja (ada *privacy),* sedang tidak diganggu oleh pikiran yang rumit, menegangkan, mencemaskan, dan lain-lain. Umumnya pria waktu koitus fantasi seksualnya bisa berkhayal sangat luas dan berakhir dalam orgasme sebagai puncak kenikmatannya. Tetapi jangan ia lantas merasa diperas tenaganya oleh isteri, karena sehabis koitus rasanya lemas tidak bertenaga lagi; e). Dalam hal ini tentu pihak isteri harus membantu menciptakan suasana *favourable* tersebut. Isteri jangan bersikap acuh tak acuh, apalagi mengungkap hal-hal yang tidak mengena dan menyinggung harga diri suaminya. Sungguh ini merupakan pantangan besar dalam hidup berkeluarga sebagai suami isteri yang baik. Dalam hubungan kelamin, nampaknya bagi perempuan soal orgasme tidak selalu menjadi tujuan finalnya. Tanpa ada orgasme pun seorang perempuan bisa merasakan ada puncak kenikmatan dalam koitus dengan suami yang disayangi. Tetapi jangan si isteri lekas merasa tubuhnya "dinikmati" gairah seksnya sepuas hatinya.

Inilah beberapa contoh dan petunjuk yang sederhana yang dapat dipraktekkan. Dalam kehidupan keluarga yang sebenarnya, masih banyak sekali contoh-contoh lain yang lebih pelik. Akhirnya yang paling penting ialah agar kita sebagai dokter dapat menanamkan kepribadiannya kembali secara wajar, sehingga ia dapat melakukan pekerjaan sehari-hari dengan baik, dalam kesejahteraan dan kebahagiaan keluarga.

PEMBERIAN OBAT

Pemberian obat-obat dalam terapi gangguan psikosomatik sesungguhnya hanya bersifat membantu saja, harus disesuaikan dengan keadaannya. Bilamana pasien mengalami ketegangan emosi dapat diberikan obat penenang *(tranquillizer),* obat golongan *muscle relaxans* atau apabila disertai gangguan tidur diberi hipnotika. Bila dijumpai ansietas atau depresi dapat diberikan antiansietas atau antidepresan yang sesuai. Obat hormonal sepeti testosteron dan obat lain seperti sildenafil dan derivatnya hanya diberikan apabila ada indikasi, bukan diberikan sebagai obat stimulans seksual.

REFERENSI

American Psychiatric Association . Diagnostic and statistical manual of mental disorder, ed 4. APA, Washington DC, 1994.

Alexander F. Psychosomatic Medicine. New York : Columbia University Press; 1946.

Arieti S, Psychosexual Disfunctions. New York : Basic Books Inc. Publishers; 1974. 22:4:561-70.

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D, Krane RJ, Mc Kinlay JB. Impotence and its medical and psychological correlates : Results of Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.

Kandeel FR, Koussa VKT, Swerddloff RS. Male sexual dysfunction and its its disorder : physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. Endocrine Rev 2001;22(3):342-88.

Kaplan HI & Sadock BJ. Growth and Development in Childhood. Ch. 14:298-313. Baltimore : The Williams & Wilkins; 1983.

Koentjaraningrat. Kebudayaan Mentalltas dan Pembangunan. Jakarta: PT Gramedia; 1982.

Laurence H Snow. Contemporary Psychiatry. Chicago : Yearbook Medical Publishers Inc; 1975,

Philip Solomon. Handbook of Psychiatry. University of California Medical School; 1974.

Weiss and English. Psychosomatic Medicine. Philadelphia, WB Saunders Co; 1950.

World Health Organization. Second International Consultation of Erectile and Sexual Dysfunction. Paris, France.WHO 2004.

492

GANGGUAN TIDUR PASIEN PSIKOSOMATIK

Hanum Nasution

PENDAHULUAN

Manurut Fred Plum, tidur adalah keadaan inaktivitas relatif pikiran dan gerakan tubuh yang berulang. Orang yang tidur akan segera terganggu oleh rangsangan eksternal, tetapi jika tidurnya sedang berlangsung sebagian besar ia akan terlindung dari pengawasan diri dan lingkungannya.

Secara individual terdapat perbedaan mengenai lama dan cara tidur seseorang. Dalam keadaan normal tidur merupakan proses fisiologis bagi hidup manusia. Beberapa keadaan tertentu seperti adanya kelainan fisis yang tiba-tiba, seperti demam tinggi, rasa nyeri yang luar biasa, gangguan emosional dan lain-lainnya dapat mengganggu tidur seseorang.

Banyak sekali teori dan konsep tidur yang dikemukakan oleh para ahli tetapi pada tulisan ini hanya akan dibicarakan masalah tidur yang ada kaitannya dengan gangguan psikosomatik dan yang klasifikasi tidurnya didasarkan pada klasifikasi tidur EEG yang disusun Dement dan Kleitman. Lucretius begitu pula Ambroise telah pernah menulis dan membuat laporan-laporan tentang insomnia pada pasien-pasiennya. Pasien dengan gangguan tidur tidak hanya meliputi ketidakmampuannya untuk tidur, tetapi juga mempengaruhi kehidupan keluarganya, pekerjaannya maupun lingkungan sosialnya.

FISIOLOGI TIDUR

Apa sebabnya orang jatuh tidur dan setelah jangka waktu tertentu kembali bangun masih belum dapat dipastikan. Bertahun-tahun para peneliti gagal untuk membuktikan bahwa ada produk metabolisme yang menginduksi tidur, demikian pula belum dapat ditemukan perbedaan secara biokimiawi antara sewaktu tidur dengan setelah bangun di mana orangnya merasa segar, Pappenheimer dan kawan-kawan melaporkan hal yang sama.

Walaupun telah dikenal berbagai konsep mengenai tidur, pada saat ini diperkirakan bahwa tidur merupakan sebagian besar dari fenomena pasif yang berhubungan dengan inaktivitas jaringan retikular. Pendapat terakhir mengatakan bahwa tidur terjadi sehubungan dengan naiknya aktivitas pada neuron retikular tertentu. Percobaan-percobaan terakhir membuktikan bahwa otak tengah, pons depan, pons belakang, dan medula mem-pengaruhi jenjang tidur dan berkaitan erat dengan perubahan gambaran elektroensefalografi (EEG).

Menurut Dement dan Kleitman tidur mempunyai 4 jenjang (*stages*). Hal ini dapat diukur dengan alat yang disebut poligraf, yaitu alat yang dapat secara serentak merekam EEG (elektroensefalograf) guna mencatat aktivitas otak, EMG (elektromiograf) guna mencatat gerakan bola mata. Poligraf dapat pula mencatat kerja faal organ lainnya seperti pernafasan, EKG (elektrokardiogram), GSR (*galvanic skin response*) dan sebagainya.

Tidur jenjang satu bila dibiarkan tanpa gangguan, ia akan sampai pada tidur jenjang dua. EEG memperlihatkan gambaran kumparan tidur (*spindles*) yang khas, bervoltase rendah. Pada tidur jenjang dua orang masih dapat dibangunkan secara relatif mudah. Selanjutnya pada tidur jenjang tiga terlihat gambaran EEG yang bervoltase tinggi. Orang tidur dengan sangat nyenyak, sukar dibangunkan. Pada tidur jenjang empat, keadaannya sama dengan tidur jenjang tiga dengan perbedaan kuantitatif pada jumlah gelombang delta pada gambaran EEG.

GANGGUAN TIDUR DAN TIDUR YANG TERGANGGU

Gangguan tidur dan tidur yang terganggu dapat diklasifikasikan sebagai berikut (menurut Williams dan Karacan).

Gangguan tidur primer, termasuk di dalamnya insomnia, narkolepsi, hipersomnia kronik, paralisis tidur, mimpi yang menakutkan dan sindrom Kleine-Levin dan Pickwickian.

Gangguan tidur sekunder, termasuk di dalamnya antara lain gangguan tidur pada skizofrenia, depresi, alkoholisme, sindrom uremia, gravida dan gangguan emosional postpartum.

Parasomnia, termasuk di dalamnya berjalan waktu tidur, bicara waktu tidur, enuresis nokturnal, bruksisme, jaktasio kapitis nokturna.

Gangguan tidur yang bermodifikasi, termasuk karena penyebab perubahan fisfologis, gangguan kardiovaskular, gangguan respirasi, beberapa kondisi neuromuskular, beberapa kondisi medis lainnya seperti mikrofilariasis bancrofti, fluktuasi konsentrasi gula darah pada diabetes melitus, ulkus duodeni, hipnalgia, proktalgia nokturna, ereksi penis yang menyakitkan dan sebagainya.

GANGGUAN TIDUR PADA PASIEN PSIKOSOMATIK

Insomnia merupakan salah satu problem umum yang dihadapi pada praktek dokter sehari-hari. Sebenarnya istilah insomnia ini sangat longgar dipakai dalam menerangkan gangguan tidur.

Suatu insomnia yang patologis dibedakan dari insomnia yang normal dengan memperhatikan proses, intensitas dan efisiensi kerja si pasien. Insomnia yang patologis prosesnya berlangsung lama, intensitasnya tinggi dan efisiensi kerja pasien pada keesokan harinya berkurang.

Pasien psikosomatik bila datang ke dokter pada umumnya lebih suka mengemukakan keluhan somatiknya, seperti sakit kepala, jantung berdebar, gangguan pencernaan, nafsu makan menurun, badan letih, lekas capai, sulit bernapas dan sebagainya daripada mengemukakan keluhan insomnianya. Insomnia selalu merupakan gejala yang didapat pada pasien yang mengalami ansietas ataupun depresi.

Insomnia pada pasien ansietas biasanya merupakan inisial insomnia yaitu pasien sukar untuk mulai tidur, sedangkan insomnia pada pasien depresi bersifat *delayed* insomnia yaitu pasien setelah tidur sering terbangun dan sukar untuk kembali tidur. Pada umumnya insomnia lebih sering kita jumpai pada pasien depresi, karena depresi merupakan manifestasi gangguan emosional yang tidak menyenangkan dan telah berlangsung lama serta dapat terlihat dalam berbagai tipe. Umumnya pada pasien psikosomatik, depresi selalu disebabkan oleh permasalahan mengenai sosial ekonomi, politik, perkawinan, kurang dihargai, kerja berat dan sukar, kecelakaan, kehilangan orang yang dikasihi ataupun kegagalan mencapai sesuatu ambisi.

Gambaran insomnia pada pasien psikosomatik yang didasari oleh adanya depresi, masuk tidur umumnya tidak terganggu, tetapi berulangkali terbangun selama tidurnya dan sukar untuk tidur kembali yang menyebabkan pasien terbangun dini hari dengan perasaan yang tidak menyenangkan.

Hipersomnia adalah tidur yang berlebihan. Hipersomnia merupakan gangguan tidur yang tidak terlalu sering dikeluhkan oleh pasien dibandingkan dengan keluhan insomnia. Gangguan tidur yang disebut hipersomnia adalah gangguan tidur yang telah terjadi paling sedikit selama satu bulan dan biasanya disebabkan oleh berbagai gangguan mental termasuk gangguan perasaan.

Pada kesempatan ini dilaporkan mengenai sejumlah 155 pasien baru poli divisi psikosomatik Bagian Penyakit Dalam FK-USU Medan selama Maret 96 sampai Februari 1997.(lihat tabel)

Tabel 1. Manifestasi Gangguan Tidur Pasien Psikosomatik

Tipe Gangguan Tidur	Jumlah
Susah masuk tidur	84
Sering terbangun-bangun	62
Sering mimpi-mimpi buruk (misal: orang meninggal, kecelakaan)	46
Banyak tidur	1

Adanya gangguan tidur yang sebenarnya mungkin merupakan keluhan yang membuat pasien datang ke dokter, tetapi karena pasien takut dianggap sebagai pasien sakit jiwa/psikotik (gila), keluhan ini tidak langsung dikeluhkan pasien pada dokternya, walaupun sebenarnya masalah ini sangat mengganggu kehidupan pasien sehari-hari. Dari 155 pasien gangguan psikosomatik ternyata 123 orang (79.6%) mengalami gangguan tidur.

Setelah diadakan anamnesis yang lebih rinci ternyata tipe gangguan tidur 123 pasien psikosomatik tersebut adalah sukar masuk tidur 84 orang, sering mimpi-mimpi buruk 46 orang, sering terbangun 62 orang dan banyak tidur hanya 1 orang. Gambaran tipe gangguan tidur pada pasien psikosomatik ini lebih banyak merupakan sindrom gangguan tidur yang didapati pada ansietas dan depresi yang menyebabkan timbulnya gangguan psikosomatik.

Pada tabel 1 terlihat ganguan tidur dan tidur yang terganggu. pada 123 pasien baru gangguan psikosomatik yang datang berobat ke divisi psikosomatik Bagian Penyakit Dalam FK-USU Medan.

PENGOBATAN

Pengobatan insomnia, pada gangguan psikosomatik baik yang didasari adanya ansietas ataupun depresi memerlukan pengenalan pasien secara tepat. Pasien insomnia oleh karena depresi tidak dapat diobati dengan obat anti ansietas, karena ia akan menderita depresi yang semakin mendalam dan dapat menyebabkan bunuh diri. Sebaliknya pasien insomnia oleh karena ansietas tidak dapat diobati dengan obat antidepresan, karena ia akan mengalami banyak efek samping obat yang akan menyebabkan gejala ansietasnya bertambah berat dengan konsentrasi yang semakin berkurang dan efektivitas serta produktivitas yang semakin menurun. Pemberian hipnotika pada pasien insomnia tanpa mengetahui penyebabnya akan menyebabkan pasien jatuh ke penyalahgunaan atau penggunaan yang salah terhadap obat hipnotik tersebut.

Obat pilihan untuk pasien insomnia oleh karena ansietas adalah benzodiazepin, atau derivatnya, jika diberikan sesuai indikasi dan dosis optimalnya akan memperlihatkan hasilnya sesudah 2-7 hari pemberian. Obat pilihan untuk pasien insomnia oleh karena depresi adalah obat antidepresan golongan generasi pertama (imipramin, amitriptilin) atau golongan generasi kedua (nomifensin, mianserin dan maprotilin). Hanya perlu diingat bahwa antidepresan golongan generasi pertama mempunyai efek samping berupa gangguan fungsi saraf autonomik dan gangguan pada fungsi jantung. Pemberian obat antidepresan akan memperlihatkan hasilnya sesudah 5-14 hari pemberian. Insomnia yang tidak disebabkan oleh ansietas ataupun depresi dapat diberi hipnotika sesuai indikasi dosis yang diperlukan.

Terapi insomnia pada gangguan psikosomatik, memerlukan terapi holistik, seperti lazimnya terapi pada gangguan psikosomatik, yaitu membutuhkan terapi psikologik, terapi sosio-budaya serta terapi lainnya sesuai dengan hasil evaluasi pendekatan yang dilakukan.

REFERENSI

Cecil and Loeb. Textbook of Medicine, 16* edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 1992.

Goldman HH. Review of General Psychiatry. IV* ed. USA: Prentice Hail International Inc; 1995.

Hill O. Modem Trends in Psychosomatic Medicine, London: Butter Worth & Co: 1976.

Kaplan HI, Saddock BJ, Grebb J. Synopsis of Psychiatry Behavioral Science Chemical Psychiatry. VII* ed. Baltimore, USA: William and Wilklns. Co; 1995.

Nasution HH. Beberapa formula mengenai pendekatan psikosomatik serta integrasinya. Medan: FK-USU; 1976.

Plozza BL. Poldinger W. Psychosomatic Disorders In General Practice, F, Basle Switzerland: Hoffmann-La Roche and Co. Ltd; 1974.

Weiss E, English OS. Psychosomatic Medicine, London: WB Saunders Co; 1975.

Iskandar Y, Setyonegoro RK. Psiklatri Biologi, Vol. II, Jakarta: Yayasan Dharma Graha; 1985.

493

GANGGUAN PSIKOSOMATIK SALURAN KEMIH

S. Budi Halim, D. Sukatman, Hamzah Shatri

PENDAHULUAN

Dalam perkembangan libido pada bayi dan anak-anak dikenal fase oral, anal, dan odipal. Yang tidak menarik perhatian ialah fase uretral, walaupun tahap libido ini juga ada sangkut pautnya dengan pengalaman dunia anak-anak tahap dini.

Dasar pengalaman impuls uretral (Schultz-Hencke): Anak kecil merasakan desakan alamiah untuk mengosongkan uretra. Desakan ini naif dan semaunya, dengan anggapan, bahwa orang lain akan menyetujuinya. Berkemih yang sewenang-wenang itu segera terbentur pada banyak penolakan dari pendidikan langsung, yang menakut-nakutinya dengan ancaman "tak mencintai lagi anak nakal". Dari pihak bayi tekanan untuk berkemih seenaknya dapat menjadi agresi. Di sinilah letak pentingnya pengalaman uretral, yaitu kebutuhan untuk bebas dari paksaan. Selanjutnya desakan untuk menjadi sewenang-wenang bila ada tekanan, paksaan dari pihak luar.

Pengalaman uretral ini dapat juga digolongkan pada bidang ambisi untuk wibawa, penonjolan diri, kesombongan. Bila anak mulai mengerti, bahwa orang-orang dewasa pada hakikatnya gembira melihat ia mengeluarkan air seninya, maka mengompol, yang merupakan kenikmatan untuk bayi itu sendiri, merupakan sifat menghadiahkan diri. Urin merupakan suatu hadiah, sedang pengabdian dan penyerahan diri menjadi perasaan mengalirkan. Maka kepuasan kebutuhan uretral erat hubungannya dengan kebutuhan dedikasi (pengabdian).

PSIKODINAMIK GANGGUAN PSIKOSOMATIK SALURAN KEMIH

Pada hambatan-hambatan uretral ditekankan tema kesewenang-wenangan dan ambisi. Orang-orang dengan hambatan-hambatan ini tidak mampu menjadi impulsif. Impulsif disini berarti sanggup tidak ambil pusing untuk mengeluarkan isi hatinya, bebas dalam menyatakan sesuatu, dan bertindak cekatan dalam tingkah laku. Individu dengan hambatan uretral, tidak bebas walaupun ada sikap ambisius laten. Hambatan dari fungsi organ ialah, bahwa mereka tidak dapat berkemih secara lazim, terutama pada kehadiran orang lain. Hambatan uretral psikis ialah keengganan, rasa malu yang khas, yang merupakan motif sebenarnya dari simtom uretralnya.

GANGGUAN PSIKOSOMATIK SALURAN KEMIH

Gangguan psikosomatik saluran kemih fungsional yang sering dijumpai dalam praktek antara lain:

Irritable Bladder. *Irritable bladder* yang bukan disebabkan oleh kelainan organik terutama pada perempuan hingga klimakterium, jarang pada pria. Secara psikofisiologis yang mendasari terjadinya *Irritable bladder* ialah sensibilitas fungsi kandung kemih yang berlebihan atau ambang rangsang (*threshold level*) yang rendah yang bersifat psikovegetatif, yang dapat ditemukan dengan pengukuran tegangan intravesikal. Dengan demikian perubahan-perubahan pengisian kandung kemih yang fisiologis, dapat menimbulkan reaksi otot-otot kandung kemih yang berlebihan. Rangsang yang lemahpun dapat mengakibatkan reaksi otot detrusor, otot kandung kemih sehingga mengeluarkan air seni. Pada perjalanan penyakitnya kapasitas kandung kemih dapat menurun, kendatipun otot detrusor normotonik atau hipotonik.

Secara psikodinamik hal ini dapat terjadi pada situasi konflik seksual, rasa malu dan takut pada percobaan koitus, rasa segan terhadap partner seksual.

Prostatopati. Prostatopati lebih sering ditemukan daripada keluhan gangguan di kandung kemih. Pada pria prostatopati psikogen kadang-kadang bersama dengan gejala-gejala *irritable bladder.* Gejala lokal berupa perasaan tekanan dan tegang di daerah perineum, pancaran urin lemah, air seni menetes, sensasi sakit tak menentu di daerah penis dan lipatan paha, yang menjalar ke daerah medial paha atas dan skrotum dapat juga disertai gangguan fungsi seksual. Secara patofisiologi terjadi gangguan vasomotor dimana pleksus vena terisi penuh sebagai akibat stasis di vena. Ini mengakibatkan transudasi dan edema. Tekanan jaringan mengakibatkan gangguan aliran sekret prostat, hingga prostat tampak kongestif dan mudah dapat dipalpasi. Bila ditemukan hipersensibilitas gangguan vasomotor, kongesti prostat tak seberapa dengan rasa nyeri tekan di kelenjar tersebut.

Beberapa contoh lain gangguan psikosomatik saluran kemih:

- fobia mengenai buang air kecil yang tak diinginkan (ada unsur histeri).
- polakisuria tanpa ada kelainan organ.
- retensio urin tidak organik yang sepintas lalu atau residivans.
- bercampur-aduknya fungsi berkemih dengan fungsi seksual, misalnya berkemih pada masturbasi atau perversi seksual, meningkatnya rangsang seks pada kandung kemih penuh, berkemih pada waktu hubungan seksual.

Walaupun jarang selain tersebut di atas, masih terdapat gangguan psikosomatik fungsional lain pada saluran kemih yang tidak khas. Sedangkan gangguan psikosomatik pada penyakit organik sering dijumpai pada pasien gagal ginjal yang dapat memperburuk prognosis dan kualitas hidup bila tidak ditatalaksana dengan baik.

REFERENSI

Howard JB, Stephen AK, Robert ML, Paul H. The relationship of depression to survival in chronic renal failure. Psychosom Med. 1986;48:261-9.

Smith MD, Hong BA, Robson AM. Diagnosis of depression in patient with end stage renal disease. Am J Med. 1985;79:160-6.

Weiss E, English OS. Psychosomatic Medicine. Third edition. Philadelphia; Saunders; 1957.

494

ASPEK PSIKOSOSIAL AIDS

Samsuridjal Djauzi, Rudi Putranto, E. Mudjaddid

PENDAHULUAN

Menurut estimasi Departemen Kesehatan pada tahun 2002 terdapat sekitar 90.000 sampai 120.000 orang dengan HIV/AIDS (ODHA) di Indonesia. Jumlah ini masih meningkat tajam terutama karena pertambahan kasus baru yang ber-asal dari kalangan pengguna narkotika suntikan. Menurut Badan Narkotika Nasional (BNN) pada tahun 2005 jumlah pengguna narkoba di Indonesia mencapai 3,2 juta orang dan yang menggunakan narkotika suntikan berjumlah 572.000. Tes HIV di kalangan pengguna narkotika suntikan menunjukkan angka positif yang tinggi berkisar anatra 50-90%. Dengan demikian dapat dibayangkan bahwa jumlah orang dengan HIV/AIDS di Indonesia pada tahun 2005 sudah meningkat tajam jauh melampaui angka 120.000 yang diperkirakan pada tahun 2002.

Gejala klinis HIV/AIDS pada umumnya disebabkan oleh gejala infeksi oportunistik. Infeksi oportunistik yang sering dijumpai di Indonesia adalah infeksi jamur, tuberkulosis, toksoplasma dan sitomegalo. Sebagian infeksi ini menyerang susunan saraf pusat sehingga menimbulkan gangguan kesadaran. Selain itu penggunaan narkoba juga dapat berpengaruh pada susunan saraf pusat.

MASALAH PSIKOSOSIAL

Kasus AIDS pertama kali dilaporkan pada tahun 1981 di California, sedangkan penyebab AIDS baru ditemukan pada akhir 1984 oleh Robert Gallo dan Luc Montagner. Laporan kasus AIDS pada tahun 1981 menunjukkan tingginya angka kematian pada pasien yang berusia masih muda. Akibatnya timbul ketakutan pada masyarakat ter-hadap penyakit ini. Sampai sekarang di masyarakat masih terdapat mitos bahwa penyakit AIDS merupakan penyakit fatal yang tak dapat disembuhkan. Selain itu AIDS juga dihubungkan dengan perilaku tertentu seperti hubungan seks bebas, hubungan seks sesama jenis dan sebagainya. ODHA dengan demikian dianggap merupakan orang yang melakukan perilaku yang menyimpang dari norma yang dianut. Akibatnya ODHA sering dikucilkan dan tidak mendapat pertolongan yang sewajarnya. Dengan meningkatnya pemahaman masyarakat terhadap AIDS maka diharapkan stigma mengenai AIDS akan berkurang dan beban psikososial ODHA juga akan menjadi lebih ringan.

Ketika seorang diberitahu bahwa dia terinfeksi HIV maka responsnya beragam. Pada umumnya dia akan mengalami lima tahap yang digambarkan oleh Kubler Ross yaitu: 1). masa penolakan, 2). marah, 3). tawar menawar, 4). depresi dan 5). penerimaan. Sedangkan Nurhidayat melaporkan bahwa dari 100 orang yang diketahui HIV positif di Jakarta 42% berdiam diri, 35% marah, bercerita pada orang lain, menangis, mengamuk dan banyak beribadah. Respons permulaan ini biasanya akan dilanjutkan dengan respons lain sampai pada akhirnya dapat menerima. Penerimaan seseorang tentang keadaan dirinya yang terinfeksi HIV belum tentu juga akan diterima dan didukung oleh lingkungannya. Bahkan seorang aktivis AIDS terkemuka di Indonesia Suzanna Murni mengungkapkan bahwa beban psikososial yang dialami seorang ODHA adakalanya lebih berat daripada beban pasien fisik. Berbagai bentuk beban yang dialami tersebut diantaranya adalah dikucilkan keluarga, diberhentikan dari pekerjaan, tidak mendapat layanan medis yang dibutuhkan, tidak mendapat ganti rugi asuransi sampai menjadi bahan pemberitaan di media massa. Beban yang diderita ODHA baik karena gejala penyakit yang bersifat organik maupun beban psikososial dapat menimbulkan rasa cemas, depresi berat bahkan sampai keinginan bunuh diri.

UPAYA MENGURANGI BEBAN PSIKOSOSIAL

Untuk megurangi beban psikososial ODHA maka pemahaman yang benar mengenai AIDS perlu disebarluaskan. Konsep bahwa dalam era obat antiretroviral AIDS sudah menjadi penyakit kronik yang dapat dikendalikan juga perlu dimasyarakatkan. Konsep tersebut memberi harapan kepada masyarakat dan ODHA bahwa ODHA tetap dapat menikmati kualitas hidup yang baik dan berfungsi di masyarakat.

Upaya untuk mengurangi stigma di masyarakat dapat dilakukan dengan advokasi dan pendamping, contoh nyata tokoh masyarakat yang menerima ODHA dengan wajar seperti bersalaman, duduk bersama dan sebagainya dapat merupakan panutan bagi masyarakat.

Untuk mengurangi beban psikis orang yang terinfeksi HIV maka dilakukan konseling sebelum tes. Tes HIV dilakukan secara sukarela setelah mendapat konseling. Pada konseling HIV dibahas mengenai risiko penularan HIV, cara tes, interpertasi tes, perjalanan penyakit HIV serta dukungan yang dapat diperoleh ODHA. Penyampaian hasil tes baik hasil negatif maupun positif juga disampaikan dalam sesi konseling. Dengan demikian orang yang akan menjalani testing telah dipersiapkan untuk menerima hasil apakah hasil tersebut positif atau negatif. Konseling pasca tes dengan hasil positif maupun negatif tetap penting. dan diperlukan Pada hasil positif konseling dapat digunakan sebagai sesi untuk menerima ungkapan perasaan orang yang baru menerima hasil, rencana yang akan dilakukannya serta dukungan yang dapat diperolehnya. Sebaliknya penyampaian hasil negatif tetap dilakukan dalam sesi konseling agar perilaku berisiko dapat dihindari sehingga hasil negatif dapat dipertahankan.

PSIKOFARMAKA

Terapi psikofarmaka untuk gangguan cemas, depresi serta insomnia dapat diberikan namun penggunaan obat ini perlu memperhatikan interkasi dengan obat-obat lain yang banyak digunakan pada ODHA.

KESIMPULAN

AIDS merupakan model penyakit yang memerlukan dukungan untuk mengatasi masalah fisik, psikis dan sosial. Gangguan fisik yang berat dapat menimbulkan beban psikis dan sosial namun stigma masyarakat akan memperberat beban psikososial pasien. Dalam penatalaksanaan AIDS selain penanganan aspek fisik maka aspek psikososial perlu diperhatikan dengan seksama.

REFERENSI

Aranda-Naranjo B. Quality of life in the HIV-positive patient: implications and consequences. J Assoc Nurs AIDS Care 2004;15:20S-7S.

Catania J A, Turner H A, Choi Kh, Coates TJ. Coping with Death Anxiety: Help-Seeking and Social Support among Gay Men with Various HIV Diagnoses. AIDS 1992; 6(9):999-1005.

Djoerban Z. Membidik AIDS: ikhtiar memahami HIV dan ODHA, edisi 1. Yogyakarta: Penerbit Galang; 1999.

Ellickson PL, Collins RL, Bogart LM, Klein DJ, Taylor SL. Scope of HIV risk and co-occuring psychosocial health problems among young adults: violence, victimization and substance use. J Adolesc Health 2005;36:401-9.

Hays RB, Magee RH, Chauncey S Identifying Helpful and Unhelpful Behaviours of Loved Ones: The Pwa's Perspective. AIDS Care 1994; 6(4): 379-92.

Nurhidayat AW. Aspek psikososial dan gangguan psikiatri pada ODHA. Buku Abstrak Temu Ilmiah Perhimpunan Dokter Peduli AIDS Indonesia 2005. Jakarta

Ruiz P. Living and dying with HIV/AIDS: a psychosocial perspective. Am J Psychiatry 2000;157: 110-3.

Sherbourne C, Forge NG, Kung FY, Orlando M, Tucker J. Personal and psychosocial characteristics associated with psychiatric conditions among women with human immunodeficiency virus. Women's Health Isues 2003;13:104-10.

Penedo FJ, Gonzales JS, Dahn JR, Antoni M, Malow R, Costa P, et al. Personality, quality of life and HAART adherence among men and women living with HIV/AIDS. J Psychosimatics Res 2003;54:271-8.

Preau M, Vincent E, Spire B, Reliquet V, Fournier I, Michelet C, et al. Health-related quality of life and health locus of control beliefs among HIV-infected treated patients. J Pscychosomatics Res 2005;59:407-13.

Zegans LS, Gerhard AL, Coates T J. Psychotherapies for the Person with HIV Disease. Psychiatric Clin North Am 1994;17(1): 149-62.

495

MASALAH PSIKOSOMATIK PASIEN KANKER

Zubairi Djoerban, Hamzah Shatri

PENDAHULUAN

Kanker adalah kata yang menakutkan dan merupakan penyakit yang mengancam kehidupan. Sehingga kanker dapat dianggap sebagai suatu stresor yang dapat menimbulkan masalah psikosomatik maupun masalah sosial baik pada pasien maupun pada keluarganya.

Pengetahuan dan penyebarluasan tentang tanda bahaya kanker pada sebagian orang dapat menimbulkan kecemasan,bila ia berpikir bahwa gejala yang ada padanya adalah tanda bahaya kanker. Maka yang bersangkutan akan melakukan pemeriksaan berulang kali. Minta reasuren berulang kepada dokter bahwa ia tidak menderita kanker. Pada sebagian kasus dapat berkembang menjadi fobia kanker. Sebaliknya pada sebagian kasus lain terjadi penyangkalan *(denial)*, sehingga menjadi terlambat dalam diagnosis dan pengobatan.

Berbicara tentang masalah psikosomatik pada pasien kanker tentulah sangat luas oleh karena banyaknya jenis kanker pada manusia dengan berbagai stadium yang akan memberikan gejala psikis, somatik dengan dampak sosial yang berbeda satu sama lain serta penanganan yang berbeda pula.

Besarnya masalah psikosomatik dan sosial yang timbul dipengaruhi oleh fase diagnostik dan pengobatan, stadium dari penyakit, kepribadian, *coping* dari pasien serta keadaan sosial dan spiritual dari pasien dan keluarga.

Masalah psikosomatik bervariasi dari rasa takut terutama akan kematian, cemas, depresi, marah, tidak percaya, penyangkalan, iritabel, anoreksia, insomnia, lelah, putus asa, sampai dengan keinginan bunuh diri dan seakan-akan kematian telah tiba. Masalah tersebut dapat merupakan gangguan adaptasi, namun pada perjalanan penyakitnya dapat menetap sebagai sindrom depresi, ansietas atau bentuk gangguan psikosomatik lain.

Pada makalah ini akan dibahas beberapa hal yang penting berkaitan dengan masalah psikosomatik dan sosial pasien kanker secara umum yang sering dijumpai dalam praktek. Namun demikian diharapkan dapat mengambil makna secara menyeluruh sehingga dapat diterapkan untuk pendekatan secara holistik berkaitan dengan penanganan pasien kanker pada umumnya.

PERMASALAHAN

Selain masalah medik, pasien kanker mengalami berbagai masalah psikosomatik dan sosial yang berat. Hal ini diakibatkan oleh beberapa hal. Pertama, masalah persepsi tentang kanker, yang selalu dikaitkan dengan kematian. Kedua, masalah ketidakpastian setelah pengobatan. dimana sewaktu konsultasi dengan dokter ataupun sewaktu dirawat dirumah sakit. pasien akan mengetahui bahwa penyakit kanker tersebut bisa kambuh dan meninggal. Ketidakpastian bahwa kanker akan kambuh menyebabkan timbulnya gangguan psikis dan somatik yang cukup berat, terbayang kematian akan segera datang. Bila kanker benar kambuh, masalah psikologis juga muncul kembali. Tidak mudah untuk menghadapi ketakutan akan kematian.

Kekhawatiran tersebut menjadi lebih berat untuk pasien kanker yang mempunyai riwayat keluarga atau teman yang terserang kanker. Masalah menjadi lebih serius lagi bila keluarga atau teman dengan kanker tersebut pernah dinyatakan "sembuh", namun kemudian kambuh dan meninggal karena kankernya. Pemeriksaan berkala sewaktu pengobatan, dan sesudah selesai peng-obatan dapat menyebabkan rasa khawatir muncul kembali, karena takut kanker menjadi progresif, menjangkit ke organ tubuh lain, atau kambuh kembali.

Ada beberapa konsep yang keliru di masyarakat, mengenai penyebab kanker. Misalnya stres sebagai penyebab kanker, dapat menyebabkan pasien menyalahkan anggota keluarganya atau atasan di kantor. Persepsi dan reaksi pasien kanker yang keliru bisa menyulitkan dalam adaptasi dan hubungan interpersonal.

Beberapa pasien lain merasa terstigmatisasi akibat penyakit kankernya, apalagi bila dikaitkan dengan masalah perilaku yang tidak bisa diterima di masyarakat. Pasien kanker serviks misalnya, merasa tersudut karena kanker serviks dihubungkan dengan perilaku seks bebas. Untuk kanker yang dikaitkan dengan virus, seperti leukemia, kanker nasofaring atau kanker hati, pasien merasa masyarakat menyingkirkan dari pergaulan karena masalah penularan. Bila yang sakit adalah ibu hamil, timbul kekhawatiran bahwa anaknya dapat menjadi sumber penyakit sehingga dapat diisolir oleh masyarakat. Pasien kanker paru yang perokok merasa terus-menerus disalahkan oleh keluarga, teman dan dokter.

Kekhawatiran bahwa dirinya tidak bisa diterima lagi oleh teman, sahabat, dan masyarakat, menyebabkan cukup sering pasien sengaja merahasiakan penyakitnya. Mereka juga kadang merahasiakan penyakitnya untuk melindungi nama baik dari orang yang dicintai. Perasaan tersebut dapat menyulitkan adaptasi psikologi pasien; dengan sikapnya tersebut, mereka tidak mendapat dukungan psikososial yang sebenarnya amat diperlukan.

Pasien dengan penyakit yang mengancam jiwa, dapat menghadapi masalah tersebut dengan lebih baik, bila mereka merasa dapat berkontribusi dalam pengobatan penyakitnya. Pasien penyakit jantung koroner dapat berperan aktif dengan menerapkan hidup sehat, olahraga teratur, makan buah dan sayur serta menghentikan merokok dan minuman beralkohol. Pasien kanker sering merasa putus asa dan depresi karena merasa tidak bisa berperan sama sekali dalam mengatasi penyakitnya.

Masalah berikutnya adalah dampak pengobatan. Operasi untuk mengangkat tumor payudara atau amputasi kaki menyebabkan pasien merasa kurang percaya diri akan penampilannya. Masalah akan menjadi lebih berat bila bagian tubuh yang dioperasi merupakan bagian yang penting dari sudut pandang kesehatan kejiwaan, misalnya payudara atau kaki. Pemasangan protesis dapat memperbaiki kondisi psikologis pada banyak pasien, walaupun pada awalnya banyak pula yang merasa kesulitan beradaptasi.

Selain itu, gangguan somatik akibat operasi mastektomi seperti gerakan lengan yang terbatas menyebabkan kesulitan dalam melakukan pekerjaan sehari-hari seperti tidur, melakukan pekerjaan rumah tangga, berkebun, menyetir. Kesulitan beradaptasi tersebut dapat bertahan hingga 1 tahun. Gangguan somatik tersebut jika tidak dipahami dengan baik oleh pasien dan keluarganya dapat mempengaruhi fungsi dan berkembang menjadi gangguan psikosomatik.

Beberapa Faktor Penting yang Mempengaruhi Kondisi Psikologis Pasien

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi penerimaan pasien atas kondisi yang dihadapinya. Namun yang paling penting pada umumnya adalah faktor hubungan pasien dengan keluarga. Pada pasien yang hubungan keluarganya harmonis, umumnya mereka cukup bisa menerima kenyataan karena tahu ada keluarga yang akan mendukung mereka. Di sisi lain, jika hubungan keluarganya bersifat patologis, bukan hal yang mudah untuk menyampaikan kondisi pasien secara apa adanya.

Bila menghadapi hal demikian dirasakan di luar kemampuan dokter yang merawat, dapat diminta bantuan sejawat lain (psikosomatisian, psikiater, psikolog atau kolega lain) untuk menyampaikan kepada pasien yang bersangkutan dan/atau keluarganya. Hal ini juga biasanya perlu dilakukan jika kebetulan dokter yang merawat mempunyai kesibukan lain yang tidak bisa ditunda.

Sebagai catatan, selain menyangkut penyampaikan informasi kepada pasien, bantuan dari kolega lain diperlukan bagi pasien yang memiliki penyakit lain di luar spesialisasi dokter yang bersangkutan. Misalnya pasien dengan gangguan kesadaran atau dengan patah tulang, dirujuk ke spesialis yang terkait. Tidak mungkin seorang dokter, bagaimanapun pandainya ia, menangani sendiri pasiennya secara sempurna. Ada keterbatasan kemampuan pada setiap dokter.

Masalah *"burn-out"* yang umum dihadapi kalangan medis yang sering menghadapi pasien terminal pun bisa dihindari dengan kerja sama dengan rekan-rekan lain. Selain dokter, masalah ini juga dialami oleh orang-orang yang merawat pasien kanker, baik keluarga atau perawat, terutama jika kondisi pasien semakin menurun.

Di samping keluarga, faktor lain yang berpengaruh pada penerimaan pasien atas kondisi yang dihadapinya adalah faktor sosial-ekonomi, budaya, etnis, agama, orientasi seksual, gender, serta ada-tidaknya dukungan dari kelompok sebaya (*peer-group*). Semua faktor ini juga berpengaruh pada reaksi pasien terhadap rasa nyeri.

Dalam menghadapi pasien dengan penyakit kanker, salah satu titik kritis adalah pada saat menghadapi diagnosis. Hal ini antara lain disebabkan karena beragam reaksi bisa muncul tanpa diduga. Depresi dan ansietas dapat kembali meningkat pada waktu kanker kambuh. Kalau biasanya pasien kanker tersebut menjalani kehidupan yang normal dan seimbang, maka timbulnya kekambuhan membuat keseimbangan mereka terganggu. Beberapa mulai berpikir "Sekarang ini waktunya," dan menjadi cemas karenanya. Kadang-kadang kecemasan tersebut berlebihan, sehingga bisa saja yang tadinya sudah bisa menerima penyakitnya berbalik lagi menjadi menolak atau mengingkari. Atau yang semula tenang, menjadi gelisah luar biasa karena bayangan kematian yang tampaknya sudah sangat dekat.

PENDEKATAN PASIEN

Seorang dokter, ada saatnya menghadapi kasus pasien terminal. Mau tak mau, kematian adalah sesuatu yang harus 'diakrabi'. Tapi, bukan kematian-kematian itu saja yang menimbulkan situasi *burn-out*, melainkan proses atau perjalanan penyakit itu sendiri yang membutuhkan tenaga dan perhatian ekstra.

Untuk itu akan dibahas mengenai pola hubungan yang ideal antara dokter dan pasien yang ditanganinya. Untuk menjadi dokter yang baik, selain keterampilan dan pengetahuan yang komprehensif, diperlukan juga empati yang cukup besar untuk memahami kondisi dan situasi yang dihadapi pasien.

Penting untuk selalu diingat bahwa selain berjuang menghadapi penyakit, pasien juga memiliki banyak masalah lainnya, baik itu masalah keluarga, ekonomi, atau sosial, yang mungkin sekali tak kurang kompleksnya dibanding penyakit itu sendiri. Menghadapi pasien-pasien seperti ini, idealnya seorang dokter menyediakan cukup waktu untuk mendengarkan keluhan pasien, baik yang langsung berkaitan dengan sakitnya tersebut ataupun yang tidak. Sayangnya, tidak semua dokter mampu melakukan hal ini, apalagi jika dokter tersebut memiliki banyak pasien. Mengingat kesulitan tersebut, dapat dikatakan bahwa kuantitas waktu tatap muka dengan pasien boleh terbatas, namun kualitas tak boleh dikorbankan. Dengan kata lain, dengan keterbatasan waktu dokter, pasien tetap harus bisa merasakan empati dari dokternya serta merasa dokter selalu siap memberikan bantuan yang diperlukannya. Tentu saja, tetap dalam lingkup tugasnya sebagai tenaga medis.

Untuk mengatasi kendala sempitnya waktu ini, ada beberapa hal yang dapat dipelajari. Tidak semua pengetahuan mengenai pasien terminal datang dari buku. Pengalaman dan diskusi dengan dokter-dokter lain, akan banyak membantu seorang dokter menghadapi permasalahan yang timbul dalam merawat pasien terminal. Ada beberapa prinsip yang bisa disederhanakan sebagai berikut:

Pertama, untuk pasien rawat, perlu diupayakan menyediakan waktu konsultasi khusus untuk pihak keluarga, misalnya setelah selesai jam praktek. Cara ini cocok dikerjakan untuk dokter yang membuka praktek di rumah sakit, tempat ia merawat pasien. Meski tetap terbatas, tambahan yang hanya beberapa menit itu ternyata cukup penting baik untuk dokter maupun untuk keluarga pasien. Di samping itu, untuk pasien dalam kondisi kegawatan atau dengan masalah psikologis yang berat dapat dipertimbangkan dokter memberikan nomor telepon yang mudah dihubungi.

Pasien juga dapat diperkenalkan dengan pasien lain yang mempunyai penyakit yang sama atau masuk ke dalam perkumpulan sesama pasien. Dengan teknik tersebut, pasien akan mendapat penguatan dan biasanya keluhan yang mereka rasakan pun bisa dikurangi.

Kedua, dalam pertemuan pertama dengan pasien, khususnya pasien dengan penyakit berat, perlu disediakan waktu lebih banyak dibanding dengan pasien lama. Hal ini penting dilakukan untuk menggali lebih banyak informasi tentang kondisi pasien dan membina kualitas hubungan dokter-pasien yang lebih baik.

Ketiga, perlu ditekankan pentingnya memberikan informasi selengkap mungkin, baik kepada pasien secara langsung (tentu saja dengan mempertimbangkan situasi dan kesiapan psikologis pasien) maupun kepada keluarganya. Untuk tujuan sembuh, misalnya, penting bagi pasien dan keluarganya mengetahui rencana pengobatan yang akan dijalani. Efek samping yang berat dari pengobatan misalnya rasa mual hebat dan kerontokan rambut pada pasien kanker payudara yang menerima kemoterapi harus dijelaskan. Ini penting untuk mempersiapkan mental dan mempertinggi ambang ketahanan pasien menghadapi rasa sakit. Penjelasan dokter akan manfaat kemoterapi dan bahwa efek samping adalah 'harga' yang harus dibayar demi kesembuhan akan membuat pasien siap menghadapi efek samping yang mungkin terjadi.

Prinsip keempat adalah pada waktu ronde pasien yang kondisinya cukup parah, dokter perlu duduk di kursi di samping pasien dan mendengarkan secara rinci keluhan pasien. Selain itu diusahakan memegang tangan pasien, sekadar untuk memeriksa frekuensi nadi misalnya. Meski secara medis mungkin tidak meringankan penyakitnya, namun jelas kelihatan, tindakan tersebut banyak artinya bagi pasien.

Kelima, jika menurut perhitungan medis pasien tidak mungkin lagi disembuhkan (pasien paliatif), maka perlu mengajak pasien dan beberapa anggota keluarganya yang kebetulan sedang menunggu untuk memanjatkan doa bersama, dengan atau tanpa disertai seorang pemuka agama sesuai dengan agama pasien. Seringkali tindakan seperti ini jauh lebih efektif menyampaikan 'pesan' yang mungkin tidak semua orang siap menerimanya.

Hal lain yang sering timbul berkaitan dengan reaksi mereka ketika pertama kali mendengar diagnosis atas penyakitnya tersebut. Reaksi awal yang paling umum dimunculkan oleh pasien adalah pengingkaran (*denial*). Salah satu manifestasi dari sikap pengingkaran tersebut adalah pasien mencari dokter lain yang diharapkannya akan memberikan diagnosis berbeda atau tidak "segawat" yang dibuat oleh dokter pertama. Cukup sering ditemukan pasien yang "terpaksa" berganti dokter hingga beberapa kali.

Reaksi berikutnya yang juga biasa muncul adalah marah, cemas, dan perasaan takut kehilangan baik kehilangan pekerjaan dan keluarga maupun kecemasan disingkirkan oleh lingkungan, dan sebagainya.

Sebelum akhirnya sampai pada tahap bisa menerima penyakitnya, beberapa pasien mengalami tahapan ambivalensi. Di satu pihak tampaknya siap menerima penyakitnya tapi tidak siap untuk meninggal, atau ingin sembuh tapi tahu bahwa pada akhirnya toh ia akan meninggal juga.

Namun tidak semua kasus berjalan seperti rumusan dalam buku-buku teks. Pada kenyataannya, setiap pasien dan keluarganya memiliki keunikan masing-masing dalam menerima cobaan tersebut.

Beberapa pasien tertentu justru mendapatkan pemberdayaan (*empowerment*) karena penyakitnya tersebut. Beberapa pasien justru menjalani hidup yang amat positif setelah mengetahui dirinya sakit kanker. Karena merasa hidupnya tidak lama lagi, mereka jadi menyadari tujuan hidupnya, membuat perencanaan yang rinci mengenai apa yang akan dilakukannya, dan menjadi lebih dekat dengan Tuhan. Pendeknya, hidup mereka menjadi lebih baik, bahkan dibanding orang lain yang sehat.

Menghadapi pasien kanker, kunci penting bagi "suksesnya" penatalaksanaan adalah merebut kepercayaan pasien. Harus dikembangkan sikap-sikap empati yang bisa dipelajari (tidak sekadar bakat). Seperti disebutkan di atas, pada pertemuan pertama dan kedua, dokter sebaiknya lebih banyak mendengarkan cerita pasien. Selain untuk mendapatkan informasi, hal ini penting untuk menumbuhkan kepercayaan pasien.

Satu hal yang penting adalah bahwa perumusan masalah dan jalan keluar harus sebisa mungkin bersifat *genuine*, atau dengan kata lain murni berdasarkan pada motivasi pasien sendiri. Hal ini akan lebih memperkuat kesiapan pasien menerima penyakitnya dan memperbaiki pola hidupnya menjadi lebih baik dan lebih sehat, dibanding jika itu instruksi searah dari dokter saja.

REFERENSI

Akechi T., Nakano T., Okamura H., Uech S. Akizuik N. Nakanishi T. et al. Psychiatric disorder in cancer patients: descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. 2000;188-94.

Akechi T., Okamura H., Kugaya A., Nakano T., Nakanishi T., Akizuki N et al. Suicidal ideation in cancer patients with major depression. Jpn J Clin Oncol. 2000;30(5):221-4.

Berard RMF. Depression and anxiety in oncology: The psychiatrist's perspective. J.Clin Psychiatry . 2001;62(suppl8):58-61

Bloch S. , Kisanne D. Psychotherapies in psycho-oncology. British Journal of Psychiatric. 2000;177:112-6.

Bronheim HE., Fulop G., Kunkel EJ., Muskin PR., Schindler BA., Yates WR., et al. The academy of psychosomatic medicine practice guidelines for psychiatric consultation in the general medical setting. Psychosomatics. 1998;39:S8-S30.

S, Kazi R, Editors. Clinical onkology 7th Ed. WB Saunders. 1993.p.159-68.

Burgess C. Deppression and anxiety in women with early breast cancer, five year observasional cohor study. BMJ. 2005;330(7493):702.

Chapple A,, Ziebland S, McPherson A. Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: qualitative study. BMJ 2004:328:1470.

Collins LG, Nash R, Round T, Newman B. Perceptions of upper-body problems during recovery from breast cancer treatment. Suport Care Cancer. 2004:12(2):105-13.

Collin J., Shimoyama N., Brurera E., Takeda F., Kakizoe T., Sugimura T. Report of the fourteenth international symposium of the foundation for promotion of cancer research: pain control, palliative medicine and psycho-oncology. Jpn J Clin Oncol. 2001;31(9):459-68.

De Groot JM. The complexity of the role of social support in relation to the psychological distress associated with cancer. J. Psychosom Res.2002;52:277-8.

Grunfeld E, Coyle D, Whelan T, et al. Family caregiver burden: results of a longitudinal study o breast cancer and their principal caregivers. CMAJ. 2004;170(12):1795-801

Holland JC. Improving the human side of cancer care: psycho-oncology's contribution. Cancer J. 2001;7:458-71.

Hosaka T,Aoki T Depression among cancer patients. Psychiatry Clin Neurosci 1996;50:309-12.

Lind BSE., Good MD., Seidel S., Csordas T., Good BJ. Telling the diagnosis of cancer. J.Clin Oncol 1998;7:583-9.

Lindemalm C, Strang P, Lekander M. Support group for cancer patients. Does it improve their physical and psychological wellbeing? A pilot study. Support Care Cancer [online] 2005 Mar 15; [Epub ahead of print] [cited 2005 May 22]. Available fom: URL: http://www.springerlink.com/

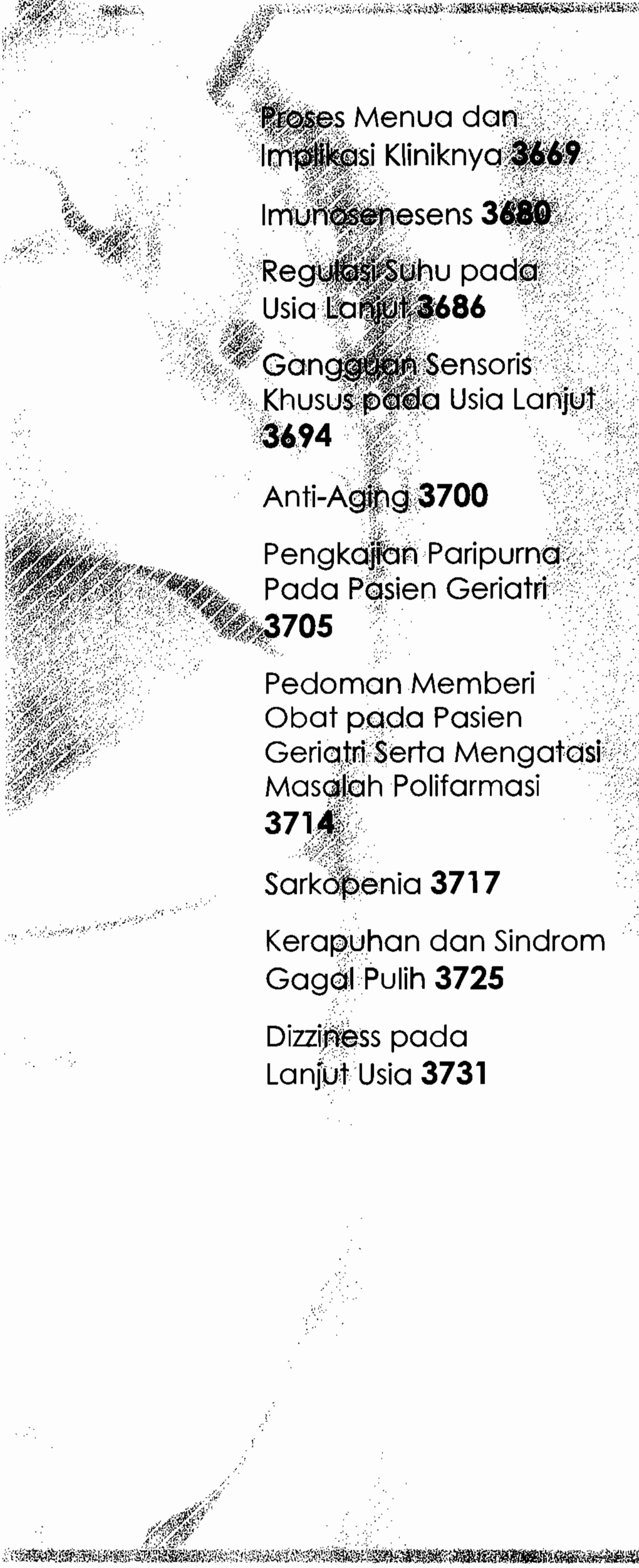
Robert S, Livingston P, White V, Gibbs A. External breast prosthesis use: experiences and views of women with breast cancer, breast cancer nurses, and prosthesis fitters. Cancer Nurs 2003;26(3):179-86.

Roberts CS., Cox CE., Reintgen DS., Baile WB Gibertini M. Influence of physician communication on newly diagnosis breast patient psychologic adjustment and decion-making. Cancer. 1994;74:336-41.

Rosman S. Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-induced alopecia. Patient Educ Couns. 2004;52:333-9.

BAB 40

GERIATRI DAN GERONTOLOGI



Proses Menua dan Implikasi Kliniknya **3669**

Imunosenesens **3680**

Regulasi Suhu pada Usia Lanjut **3686**

Gangguan Sensoris Khusus pada Usia Lanjut **3694**

Anti-Aging **3700**

Pengkajian Paripurna Pada Pasien Geriatri **3705**

Pedoman Memberi Obat pada Pasien Geriatri Serta Mengatasi Masalah Polifarmasi **3714**

Sarkopenia **3717**

Kerapuhan dan Sindrom Gagal Pulih **3725**

Dizziness pada Lanjut Usia **3731**

Gangguan Keseimbangan, Jatuh, dan Fraktur **3743**

Imobilisasi pada Usia Lanjut **3758**

Ulkus Dekubitus **3764**

Inkontinensia Urin Dan Kandung Kemih Hiperaktif **3771**

Konstipasi dan Inkontinensia ALVI **3782**

Iatrogenesis **3790**

Sindrom Delirium *(Acute Confusional State)* **3795**

Demensia **3801**

Depresi pada Pasien Usia Lanjut **3810**

Dehidrasi dan Gangguan Elektrolit **3817**

Gangguan Tidur pada Usia Lanjut **3823**

Penyakit Parkinson **3834**

Penatalaksanaan Stroke oleh Internis Berdasarkan Bukti Medis (EBM) **3847**

Hipertensi pada Usia Lanjut **3855**

Penatalaksanaan Infeksi pada Usia Lanjut Secara Menyeluruh **3859**

Kegawatdaruratan pada Pasien Geriatri **3867**

Asuhan pada Kondisi Terminal **3871**

Elderly Mistreatment/ Salah Perlakuan Terhadap Orang Tua **3874**

Sistem Pelayanan Paripurna Geriatri **3879**

Gerontologi dan Geriatri di Indonesia **3885**

496

PROSES MENUA DAN IMPLIKASI KLINIKNYA

Siti Setiati, Kuntjoro Harimurti, Arya Govinda R

PENDAHULUAN

Pembahasan tentang proses menua semakin sering muncul seiring dengan semakin bertambahnya populasi usia lanjut di berbagai belahan dunia. Penelitian-penelitian mengenai perubahan yang terkait usia merupakan area yang menarik dan penting belakangan ini. Berbagai aspek mengenai proses menua banyak dibahas seperti aspek sosial, psikologi, ekonomi, atau fisik.

Telah banyak dikemukakan bahwa proses menua amat dipengaruhi oleh interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Usia kronologi yang diukur dengan tahun dan usia fisiologi yang diukur dengan kapasitas fungsional tidaklah selalu seiring sejalan. Seseorang dapat terlihat lebih muda atau lebih tua dari umurnya, dan mungkin memiliki kapasitas fungsional yang lebih besar atau lebih kecil dari yang diperkirakan dimilikinya pada umur tertentu.

Proses menua bukanlah sesuatu yang terjadi hanya pada orang berusia lanjut, melainkan suatu proses normal yang berlangsung sejak maturitas dan berakhir dengan kematian. Namun demikian, efek penuaan tersebut umumnya menjadi lebih terlihat setelah usia 40 tahun.

Proses menua seyogianya dianggap sebagai suatu proses normal dan tidak selalu menyebabkan gangguan fungsi organ atau penyakit. Berbagai faktor seperti faktor genetik, gaya hidup, dan lingkungan, mungkin lebih besar mengakibatkan gangguan fungsi, daripada penambahan usia itu sendiri. Di sisi lain, hubungan antara usia dan penyakit amatlah erat. Laju kematian untuk banyak penyakit meningkat seiring dengan menuanya seseorang, terutama disebabkan oleh menurunnya kemampuan orang usia lanjut berespons terhadap stres, baik stres fisik maupun psikologik.

Secara umum dapat dikatakan terdapat kecenderungan menurunnya kapasitas fungsional baik pada tingkat selular maupun pada tingkat organ sejalan dengan proses menua. Akibat penurunan kapasitas fungsional tersebut, orang berusia lanjut umumnya tidak berespons terhadap berbagai rangsangan, internal atau eksternal, seefektif yang dapat dilakukan oleh orang yang lebih muda. Menurunnya kapasitas untuk berespons terhadap lingkungan internal yang berubah cenderung membuat orang usia lanjut sulit untuk memelihara kestabilan status fisikawi dan kimiawi di dalam tubuh, atau memelihara homeostasis tubuh. Gangguan terhadap homeostasis tersebut menyebabkan disfungsi berbagai sistem organ lebih mungkin terjadi dan juga toleransi terhadap obat-obatan menurun.

Perlu disadari bahwa amat sulit membedakan apakah proses menua yang terjadi pada seseorang murni semata-mata karena proses menua itu sendiri atau akibat penyakit yang menyertai usia tua tersebut. Amat dibutuhkan penelitian yang dapat membedakan penurunan fungsi akibat penyakit atau proses menua normal yang tentunya tidak mudah, karena proses menua normal belum dapat sepenuhnya dijelaskan dan kebanyakan orang berusia lanjut juga sudah mengalami beragam penyakit ketika mereka bertambah tua. Penelitian yang sudah ada, sebenarnya lebih banyak menggunakan disain potong lintang dimana parameter yang diteliti, diukur dan dibandingkan pada saat yang sama untuk berbagai kelompok umur. Kelemahan penelitian dengan disain tersebut adalah amat sulit untuk menetapkan apakah perubahan-perubahan fungsi organ yang terjadi disebabkan karena usia atau perubahan akibat sejumlah faktor sosial dan lingkungan, karena semuanya diukur pada satu saat yang sama dan tidak diikuti dari waktu ke waktu (kohort).

Sebuah penelitian kohort besar, *Framingham Study*, yang melibatkan sekitar 5000 orang sejak tahun 1950-an, atau biasa disebut studi longitudinal Framingham, dan *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (BLSA) yang dimulai pada tahun 1958 dan melibatkan lebih dari 1000 subyek, mencoba mengikuti berbagai perubahan pada manusia dari waktu ke waktu seiring dengan penuaan.

Penelitian-penelitian mengenai perubahan akibat proses menua menjadi semakin populer dan dirasakan penting pada tahun-tahun belakangan ini seiring dengan semakin bertambahnya populasi usia lanjut di berbagai belahan dunia. Berbagai artikel ilmiah dan populer semakin banyak membincangkan masalah proses menua tersebut dari berbagai aspek, baik sosial, psikologi, ekonomi, atau fisik. Tulisan ini akan lebih banyak membahas aspek biologi proses menua, yakni berbagai perubahan pada tubuh akibat proses menua pada tataran mikroskopik dan makroskopik. Selanjutnya fisiologi proses menua disertai dengan implikasi kliniknya akan dibicarakan lebih jauh, dan akhirnya konsep menua yang sukses/sehat akan dikemukakan untuk melengkapi pembahasan mengenai proses menua ini.

DEFINISI DAN TERMINOLOGI

Menua didefinisikan sebagai proses yang mengubah seorang dewasa sehat menjadi seorang yang *'frail'* (lemah, rentan) dengan berkurangnya sebagian besar cadangan sistem fisiologis dan meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit dan kematian secara eksponensial. Menua juga didefinisikan sebagai penurunan seiring-waktu yang terjadi pada sebagian besar makhluk hidup, yang berupa kelemahan, meningkatnya kerentanan terhadap penyakit dan perubahan lingkungan, hilangnya mobilitas dan ketangkasan, serta perubahan fisiologis yang terkait-usia.

Terdapat beberapa istilah yang digunakan oleh gerontologis ketika membicarakan proses menua:

1. *aging* (bertambahnya umur): menunjukkan efek waktu; suatu proses perubahan, biasanya bertahap dan spontan
2. *senescence* (menjadi tua): hilangnya kemampuan sel untuk membelah dan berkembang (dan seiring waktu akan menyebabkan kematian)
3. *homeostenosis*: penyempitan/berkurangnya cadangan homeostatis yang terjadi selama penuaan pada setiap sistem organ

Istilah *aging* yang hanya menunjukkan efek waktu, dianggap tidak mewakili apa yang terjadi pada proses menua. Sebab berbagai proses yang terjadi seiring waktu, seperti perkembangan *(development)*, istilah yang sering digunakan di bidang pediatri, dapat disebut sebagai *aging*. *Aging* merupakan proses yang terus berlangsung *(continuum)*, yang dimulai dengan perkembangan *(development)* yaitu proses generatif seiring waktu yang dibutuhkan untuk kehidupan, dan dilanjutkan dengan *senescence* yaitu proses degeneratif yang inkompatibel dengan kehidupan. Istilah *senescence* juga digunakan untuk menggambarkan turunnya fungsi efisien suatu organisme sejalan dengan penuaan dan meningkatnya kemungkinan kematian

Membedakan antara *aging* dan *senescence* dianggap perlu, karena banyak perubahan selama *aging* mungkin tidak merusak dan mungkin suatu perubahan yang diharapkan. Sebagai contoh, kebijakan *(wisdom)* yang meningkat seiring usia tidak dianggap sebagai *senescence* melainkan suatu *aging*, walaupun hal itu merupakan bagian dari proses menua. Sebaliknya, gangguan memori yang terjadi selama *aging* merupakan manifestasi *senescence*.

Sementara konsep homeostenosis menunjukkan bahwa seiring dengan bertambahnya usia maka makin kecil kapasitas seorang tua untuk membawa dirinya ke keadaan homeostasis setelah terjadinya suatu *'challenge'* (di sini yang dimaksud *'challenge'* adalah kondisi atau perubahan yang mengganggu homeostasis). Penjelasan mengenai konsep homeostenosis ini akan diuraikan pada bagian lain dari tulisan ini.

Beberapa istilah lain yang perlu dikemukakan terkait dengan proses menua adalah gerontologi, geriatri, dan *longevity*. *Gerontologi* adalah ilmu yang mempelajari proses menua dan semua aspek biologi, sosiologi, dan sejarah yang terkait dengan penuaan. *Geriatri* merujuk pada pemberian pelayanan kesehatan untuk usia lanjut. Geriatri merupakan cabang ilmu kedokteran yang mengobati kondisi dan penyakit yang dikaitkan dengan proses menua dan usia lanjut. Pasien geriatri adalah pasien usia lanjut dengan multipatologi (penyakit ganda). Sementara *longevity* merujuk pada lama hidup seorang individu. Dua aspek *longevity* adalah *mean longevity* dan *maximum longevity*. *Mean longevity* merupakan *longevity* rata-rata suatu populasi, disebut pula usia harapan hidup (*life expectancy*). *Mean longevity* dihitung berdasarkan penjumlahan umur semua anggota populasi saat meninggal dibagi jumlah anggota populasi ter-sebut. *Maximum longevity (life span)* merupakan usia saat meninggal dari anggota populasi yang hidup paling lama. Pada manusia, *maximum longevity* diyakini sekitar 110-120 tahun.

TEORI MENGENAI PROSES MENUA

Berbagai teori mengenai proses penuaan telah diajukan, namun hingga 20 tahun yang lalu teori-teori tersebut kelihatannya sama dengan teori-teori penuaan yang pernah diajukan 200 tahun bahkan 2000 tahun yang lalu. Beberapa teori mengenai proses menua yang telah ditinggalkan dan ditolak antara lain adalah: (1) Model *"error catastrophe"* yang diperkenalkan oleh Orgel; (2) Teori "laju kehidupan" atau *"rate of living"* yang diajukan oleh Pearl; dan (3) Hipotesis "glukokortikoid".

Suatu teori mengenai penuaan dapat dikatakan valid bila ia dapat memenuhi tiga kriteria umum berikut: (1) teori yang dikemukakan tersebut harus terjadi secara umum di seluruh anggota spesies yang dimaksud, (2) proses yang dimaksud pada teori itu harus terjadi secara progresif seiring dengan waktu, dan (3) proses yang terjadi harus menghasilkan perubahan yang menyebabkan disfungsi atau kegagalan suatu organ/sistem tubuh tertentu.

Berbagai penelitian eksperimental di bidang gerontologi dasar selama 20 tahun terakhir ini berhasil memunculkan teori-teori baru mengenai proses menua yang mencoba memenuhi ketiga kriteria di atas. Dari berbagai penelitian tersebut, terdapat tiga hal mendasar (fundamental) yang didapatkan dan kemudian dipergunakan sebagai dasar untuk menyusun berbagai teori menua. Ketiga hal fundamental tersebut adalah: (1) pola penuaan pada hampir semua spesies mamalia diketahui sama, (2) laju penuaan ditentukan oleh gen yang sangat bervariasi pada setiap spesies, dan (3) laju penuaan dapat diperlambat dengan pembatasan kalori *(caloric restriction)*, setidaknya pada hewan tikus.

Beberapa teori tentang proses menua yang dapat diterima saat ini, antara lain:

1. **Teori "radikal bebas"** yang menyebutkan bahwa produk hasil metabolisme oksidatif yang sangat reaktif (radikal bebas) dapat bereaksi dengan berbagai komponen penting selular, termasuk protein, DNA, dan lipid, dan menjadi molekul-molekul yang tidak berfungsi namun bertahan lama dan mengganggu fungsi sel lainnya.
   Teori radikal bebas *(Free Radical Theory of Ageing)* diperkenalkan pertama kali oleh Denham Harman pada tahun 1956, yang menyatakan bahwa proses menua normal merupakan akibat kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Harman menyatakan bahwa mitokondria sebagai generator radikal bebas, juga merupakan target kerusakan dari radikal bebas tersebut.
   Radikal bebas adalah senyawa kimia yang berisi elektron tidak berpasangan yang terbentuk sebagai hasil sampingan berbagai proses selular atau metabolisme normal yang melibatkan oksigen. Sebagai contoh adalah *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) yang dihasilkan selama metabolisme normal. Karena elektronnya tidak berpasangan, secara kimiawi radikal bebas akan mencari pasangan elektron lain dengan bereaksi dengan substansi lain terutama dengan protein dan lemak tidak jenuh. Melalui proses oksidasi, radikal bebas yang dihasilkan selama fosforilasi oksidatif dapat menghasilkan berbagai modifikasi makromolekul. Sebagai contoh, karena membran sel mengandung sejumlah lemak, ia dapat bereaksi dengan radikal bebas sehingga membran sel mengalami perubahan. Akibat perubahan pada struktur membran tersebut membran sel menjadi lebih permeabel terhadap beberapa substansi dan memungkinkan substansi tersebut melewati membran secara bebas. Struktur di dalam sel seperti mitokondria dan lisosom juga diselimuti oleh membran yang mengandung lemak sehingga mudah diganggu oleh radikal bebas. Radikal bebas juga dapat bereaksi dengan DNA, menyebabkan mutasi kromosom dan karenanya merusak mesin genetik normal dari sel. Radikal bebas dapat merusak fungsi sel dengan merusak membran sel atau kromosom sel. Lebih jauh, teori radikal bebas menyatakan bahwa terdapat akumulasi radikal bebas secara bertahap di dalam sel sejalan dengan waktu, dan bila kadarnya melebih konsentrasi ambang maka mereka mungkin berkontribusi pada perubahan-perubahan yang seringkali dikaitkan dengan penuaan.
   Sebenarnya tubuh diberi kekuatan untuk melawan radikal bebas berupa antioksidan yang diproduksi oleh tubuh sendiri, namun pada tingkat tertentu antioksidan tersebut tidak dapat melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas yang berlebihan.

2. **Teori "glikosilasi"** yang menyatakan bahwa proses glikosilasi nonenzimatik yang menghasilkan pertautan glukosa-protein yang disebut sebagai *advanced glycation end products* (AGEs) dapat menyebabkan penumpukan protein dan makromolekul lain yang termodifikasi sehingga menyebabkan disfungsi pada hewan atau manusia yang menua. Protein glikasi menunjukkan perubahan fungsional, meliputi menurunnya akitivitas enzim dan menurunnya degradasi protein abnormal. Manakala manusia menua, AGEs berakumulasi di berbagai jaringan, termasuk kolagen, hemoglobin, dan lensa mata. Karena muatan kolagennya tinggi, jaringan ikat menjadi kurang elastis dan lebih kaku. Kondisi tersebut dapat mempengaruhi elastisitas dinding pembuluh darah. AGEs diduga juga berinteraksi dengan DNA dan karenanya mungkin mengganggu kemampuan sel untuk memperbaiki perubahan pada DNA.
   Bukti-bukti terbaru yang menunjukkan tikus-tikus yang dibatasi kalorinya mempunyai gula darah yang rendah dan menyebabkan perlambatan penumpukan produk glikosilasi (AGEs), merupakan hal yang mendukung hipotesis glikosilasi ini.

3. **Teori *"DNA repair"*** yang dikemukakan oleh Hart dan Setlow. Mereka menunjukkan bahwa adanya perbedaan pola laju *'repair'* kerusakan DNA yang diinduksi sinar ultraviolet (UV) pada berbagai fibroblas yang dikultur. Fibroblas pada spesies yang mempunyai umur maksimum terpanjang menunjukkan laju *'DNA repair'* terbesar, dan korelasi ini dapat ditunjukkan pada berbagai mamalia dan primata. Teori 'DNA repair', atau tepatnya'mitochondrial DNA repair' ini

terkait erat dengan teori radikal bebas yang sudah diuraikan di atas, karena sebagian besar radikal bebas (terutama ROS) dihasilkan melalui fosforilasi oksidatif yang terjadi di mitokondria. Mutasi DNA mitokondria (mtDNA) dan pembentukan ROS di mitokondria saling mempengaruhi satu sama lain, membentuk "vicious cycle" yang secara eksponensial memperbanyak kerusakan oksidatif dan disfungsi selular, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel. Mutasi mtDNA di manusia terutama terjadi setelah umur pertengahan tigapuluhan, terakumulasi seiring pertambahan umur, dan jarang melebihi 1%. Rendahnya jumlah mutasi mtDNA yang terakumulasi ini diakibatkan proses repair yang terjadi di tingkat mitokondria. Bukti-bukti menunjukkan gangguan repair pada kerusakan oksidatif ini menyebabkan percepatan proses penuaan (*accelerated aging*). Selain itu, mutasi mtDNA akibat gangguan repair ini juga terkait dengan munculnya keganasan, diabetes melitus dan penyakit-penyakit neurodegeneratif.

Selain teori-teori di atas, beberapa teori lain juga telah dikemukakan untuk menjelaskan proses yang terjadi selama penuaan, antara lain: *'aging by program'*, teori gen dan mutasi gen, *cross-linkage theory*, *cellular garbage theory*, *wear-and-tear theory*, dan teori autoimun. Yang pasti, tidak ada satu teori tunggal pun yang dapat menjelaskan seluruh proses menua. Semua teori-teori tersebut saling mengisi dan mencoba menjelaskan berbagai sebab dan perubahan akibat proses menua, walaupun belum dapat menjelaskan seluruh proses yang terjadi.

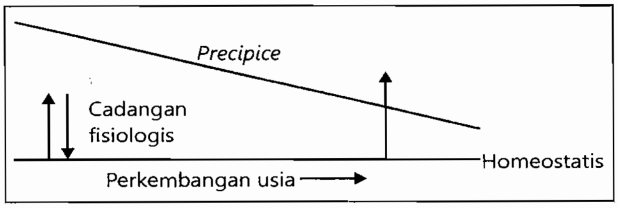
FISIOLOGI PROSES MENUA

Seiring dengan bertambahnya usia, terjadi berbagai perubahan fisiologis yang tidak hanya berpengaruh terhadap penampilan fisik, namun juga terhadap fungsi dan responsnya pada kehidupan sehari-hari. Namun harus dicermati, bahwa setiap individu mengalami perubahan-perubahan tersebut secara berbeda pada beberapa individu, laju penurunannya mungkin cepat dan dramatis; sementara untuk lainnya, perubahannya lebih tidak bermakna.

Membicarakan fisiologi proses penuaan tidak dapat dilepaskan dengan pengenalan konsep homeostenosis. Konsep ini diperkenalkan oleh Walter Cannon pada tahun 1940 yang telah disinggung di atas, terjadi pada seluruh sistem organ pada individu yang menua. Pengenalan terhadap konsep ini penting untuk memahami berbagai perubahan yang terjadi pada proses penuaan. Homeostenosis yang merupakan karakteristik fisiologi penuaan adalah keadaan penyempitan (berkurangnya) cadangan homeostasis yang terjadi seiring meningkatnya usia pada setiap sistem organ. Konsep homeostenosis dapat lebih mudah dipahami dengan memperhatikan gambar 1.

Pada gambar di atas dapat dilihat bahwa seiring bertambahnya usia jumlah cadangan fisiologis untuk menghadapi berbagai perubahan yang mengganggu homeostasis *(challenge)* berkurang. Setiap *"challenge"* terhadap homeostasis merupakan pergerakan menjauhi keadaan dasar *(baseline)*, dan semakin besar *"challenge"* yang terjadi maka semakin besar cadangan fisiologis yang diperlukan untuk kembali ke homeostasis. Di sisi lain dengan makin berkurangnya cadangan fisiologis, maka seorang usia lanjut lebih mudah untuk mencapai suatu ambang (yang disebut sebagai *"precipice"*), yang dapat berupa keadaan sakit atau kematian akibat *"challenge"* tersebut.

Penerapan konsep homeostenosis ini tergambar pada sistem skoring APACHE *(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)*, suatu skala penilaian berat-nya penyakit. Penilaian perubahan fisiologis akut yang terjadi dinyatakan dengan semakin besarnya deviasi dari nilai homeostatis pada 12 variabel, antara lain tanda vital, oksigenasi, pH, elektrolit, hematokrit, hitung leukosit, dan kreatinin. Seorang normal pada keadaan homeostasis mempunyai nilai nol. Semakin besar penyimpangan dari homeostasis skornya semakin besar. Pada awal penerapannya, skoring APACHE ini tidak memasukkan variabel usia sebagai salah satu faktor penilaian. Namun ketika diterapkan pada pasien-pasien yang dirawat karena kondisi akut, terdapat perbedaan nilai yang signifikan antara kelompok usia muda dan kelompok usia tua pada satu kondisi penyakit yang sama; skor APACHE pada kelompok usia tua cenderung lebih rendah. Terlihat bahwa dengan penyimpangan yang lebih kecil dari keadaan homeostasis, seorang usia tua lebih rentan untuk menjadi sakit atau meninggal dibandingkan orang muda. Oleh karena itu penggagas sistem skoring APACHE kemudian memasukkan variabel usia sebagai 'nilai bonus' pada skoring itu, sehingga skor total untuk satu keadaan sakit tidak berbeda



Gambar 1. Skema standar homeostenosis yang menunjukkan bahwa seiring dengan meningkatnya usia maka cadangan fisiologis semakin berkurang, sehingga seorang usia lanjut lebih mudah untuk menjadi sakit atau meninggal (Modifikasi dari Taffet GE, 2003).

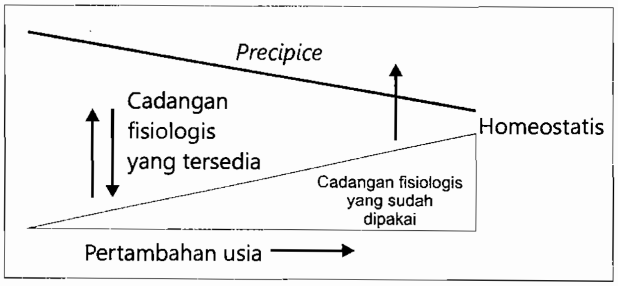
antara usia muda dan usia tua.

Dengan mengingat bahwa mempertahankan keadaan homeostasis merupakan proses yang aktif dan dinamis, konsep homeostenosis yang digambarkan pada gambar 1 dapat direinterpretasi seperti apa yang terlihat pada gambar 2. Seorang usia lanjut tidak hanya memiliki cadangan fisiologis yang makin berkurang, namun mereka juga memakai atau menggunakan cadangan fisiologis itu hanya untuk mempertahankan homeostasis. Akibatnya akan semakin sedikit cadangan yang tersedia untuk menghadapi *"challenge"*.

Konsep homeostenosis inilah yang dapat menjelaskan berbagai perubahan fisiologis yang terjadi selama proses menua dan efek yang ditimbulkannya. Walaupun merupakan suatu proses fisiologis, perubahan dan efek penuaan terjadi sangat bervariasi dan variabilitas ini makin meningkat seiring peningkatan usia. Variasi terjadi antara satu individu dengan individu lain pada umur yang sama, antara satu sistem organ dengan organ lain, bahkan dari satu sel terhadap sel lain pada individu yang sama. Tabel 1 merangkum berbagai perubahan utama berbagai sistem organ pada proses menua.

APAKAH PROSES MENUA DAPAT DIPERLAMBAT?

Pertanyaan ini masih menjadi tantangan bagi para peneliti di bidang gerontologi dasar untuk dijawab, dan penelitian mengenai hal ini telah banyak dilakukan. Bila merujuk pada berbagai teori mengenai proses menua yang telah disebutkan di atas, maka memperlambat atau bahkan mencegah proses penuaan nampaknya bukan hal yang tidak mungkin. Beberapa penelitian telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, walaupun sampai saat ini belum didapatkan hasil yang konklusif terutama bila diterapkan pada mamalia dan primata, juga pada manusia.


Precipice
Cadangan fisiologis yang tersedia
Homeostatis
Cadangan fisiologis yang sudah dipakai
Pertambahan usia

Gambar2. Skema revisi konsep homeostenosis.pada gambar ini ditunjukkan bahwa selain cadangan fisiologis yang makin berkurang seiring meningkatnya usia, juga ternyata cadangan fisiologis yang ada sudah terpakai hanya untuk mempertahankan homeostasis (Modifikasi dari Taffet GE, 2003).

Berikut ini beberapa konsep dan penelitian yang telah dilakukan untuk mencoba menjawab pertanyaan di atas.

RESTRIKSI KALORI

Sudah sekitar 70 tahun yang lalu, McKay menunjukkan bahwa restriksi kalori yang dilakukan seumur hidup pada hewan tikus (roden) dapat secara bermakna memperpanjang usia sampai dengan 40% dibandingkan pada hewan tikus yang diberi akses bebas terhadap makanan

Tabel 1. Beberapa Perubahan yang Terjadi pada Berbagai Sistem Tubuh pada Proses Menua

Sistem endokrin

Toleransi glukosa terganggu (gula darah puasa meningkat 1 mg/dl/dekade; gula darah postprandial meningkat 10 mg/dl/dekadeInsulin serum meningkat, HbA1C meningkat, IGF-1 berkurang

Penurunan yang bermakna pada *dehidroepiandrosteron* (DHEA)

Penurunan testosteron bebas maupun yang *bioavailable*

Penurunan horman T3

Peningkatan hormon paratiroid (PTH)

Penurunan produksi vitamin D oleh kulit

'Ovarian failure' disertai menurunnya hormon ovarium

Peningkatan kadar homosistein serum

Kardiovaskular

Tidak ada perubahan frekuensi jantung saat istirahat, penurunan frekuensi jantung maksimum

Berkurangnya pengisian ventrikel kiri

Berkurangnya sel pacu jantung *(pacemaker)* di nodus SA

Hipertrofi atrium kiri

Kontraksi dan relaksasi ventrikel kiri bertambah lama

Menurunnya respons inotropik, kronotropik, lusitropik terhadap stimulasi beta adrenergik

Menurunnya curah jantung maksimal

Menurunnya hipertrofi sebagai respons terhadap peningkatan volume dan tekanan

Peningkatan *atrial natriuretic peptide* (ANP) serum

Lapisar subendotel menebal dengan jaringan ikat

Ukuran dan bentuk yang iregular pada sel-sel endotel

Fragmentasi elastin pada lapisan media dinding arteri

Peningkatan resistensi vaskular perifer

Tekanan Darah

Peningkatan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik tidak berubah

Berkurangnya vasodilatasi yang dimediasi beta-adrenergik

Vasokonstriksi yang dimediasi alfa-adrenergik tidak berubah

Terganggunya perfusi autoregulasi otak

Paru-paru

Penurunan FEV1 dan FVC

Meningkatnya volume residual

Berkurangnya efektivitas batuk

Berkurangnya efektivitas fungsi silia

Ventilation-perfusion mismatching' yang menyebabkan PaO_2 menurun seiring bertambahnya usia: 100 – (0,32 x umur)'

Peningkatan diameter trakea dan saluran napas utama

Membesarnya duktus alveolaris akibat berkurangnya elastisitas struktur penyangga parenkim paru, menyebabkan berkurangnya area permukaan

Penurunan massa jaringan paru

Ekspansi toraks
Penurunan tekanan maksimum inspirasi dan ekspirasi
Berkurangnya kekuatan otot-otot pernapasan
Kekakuan dinding dada
Berkurangnya difusi CO
Berkurangnya respons ventilasi akibat hiperkapria

Hematologi

Berkurangnya cadangan sumsum tulang akibat kebutuhan yang meningkat
attenuated retikulosis terhadap pemberian eritropoietin

Ginjal

Menurunnya bersihan kreatinin *(creatinin clearance)* dan laju filtrasi glomerulus (GFR) 10 ml/dekade
Penurunan massa ginjal sebanyak 25%, terutama dari korteks dengan peningkatan relatif perfusi nefron yukstamedular
Menurunnya ekskresi dan konservasi natrium
Menurunnya ekskresi dan konservasi kalium
Menurunnya kapasitas konsentrasi dan dilusi
Berkurangnya sekresi akibat pembebanan asam
Aksentuasi pelepasan ADH sebagai respons terhadap dehidrasi
Berkurangnya produksi nitrit oksida
Meningkatnya ketergantungan prostaglandin ginjal untuk mempertahankan perfusi
Menurunnya aktivasi vitamin D

Regulasi Suhu Tubuh

Berkurangnya vasokonstriksi dan vasodilatasi pem-buluh darah kutaneus
Berkurangnya produksi keringat
Meningkatnya temperatur inti untuk mulai berkeringat

Otot

Massa otot berkurang secara bermakna (sarkopenia) karena berkurangnya serat otot
Efek penuaan paling kecil pada otot diafragma, lebih pada otot tungkai dibandingkan lengan
Berkurangnya sintesis rantai berat miosin
Berkurangnya inervasi, meningkatnya jumlah miofibril per unit otot
Infiltrasi lemak ke berkas otot
Peningkatan fatigabilitas
Berkurangnya laju metabolisme basal (berkurang 4%/ dekade setelah usia 50)

Tulang

Melambatnya penyembuhan fraktur
Berkurangnya massa tulang pada pria dan perempuan, baik pada tulang trabekular maupun kortikal
Berkurangnya formasi osteoblas tulang

Sistem Saraf Perifer

Hilangnya neuron motor spinal
Berkurangnya sensasi getar, terutama di kaki
Berkurangnya sensitivitas termal (hangat-dingin)
Berkurangnya amplitudo aksi potensial saraf sensorik
Berkurangnya ukuran serat yang termielinasi
Meningkatnya heterogenitas selaput akson mielin

Sistem saraf pusat

Berkurangnya sedikit massa otak
Berkurangnya aliran darah otak dan terganggunya autoregulasi perfusi
Proliferasi astrosit
Berkurangnya densitas koneksi dendritik
Berkurangnya mielin dan total lipid otak
Berubahnya neurotransmiter, termasuk dopamin dan serotonin
Meningkatnya aktivitas monoamin oksidase
Berkurangnya reseptor glukokortikoid hipokampal
Melambatnya proses sentral dan waktu reaksi

Gastrointestinal

Berkurangnya ukuran dan aliran darah hati
Terganggunya *clearance* obat oleh hati sehingga membutuhkan metabolisme fase I yang lebih ekstensif
Terganggunya respons terhadap cedera pada mukosa lambung
Berkurangnya massa pankreas dan cadangan enzimatik
Berkurangnya kontraksi kolon yang efektif
Berkurangnya absorpsi kalsium

Penglihatan

Terganggunya adaptasi gelap
Pengeruhan pada lensa
Ketidakmampuan untuk fokus pada benda-benda jarak dekat (presbiopia)
Berkurangnya sensitivitas terhadap kontras
Berkurangnya lakrimasi

Penghidu

Deteksi penghidu berkurang 50%

Haus

Berkurangnya rasa haus
Terganggunya kontrol haus oleh endorfin

Keseimbangan

Meningkatnya respons ambang vestibuler
Berkurangnya jumlah sel rambut pada organ Corti

Pendengaran

Hilangnya nada berfrekuensi tinggi secara bilateral
Defisit pada proses sentral
Kesulitan untuk membedakan sumber bunyi
Terganggunya kemampuan membedakan target dari *noise*

Jaringan Adiposa

Meningkatnya aktivitas aromatase
Peningkatan kemungkinan lipolisis

Sistem Imun

Berkurangnya imunitas yang dimediasi sel
Rendahnya afinitas produksi antibodi
Meningkatnya autoantibodi
Banyaknya nonresponder terhadap vaksinasi
Berkurangnya hipersensitivitas tipe lambat
Terganggunya fungsi makrofag
Atrofi timus dan hilangnya hormon timus
Meningkatnya IL-6 dalam sirkulasi
Berkurangnya produksi sel B oleh sumsum tulang

Fungsi Kognitif

Kemampuan meningkatkan fungsi intelektual berkurang
Berkurangnya efisiensi transmisi saraf di otak, menyebabkan proses informasi melambat dan banyak informasi hilang selama transmisi
Berkurangnya kemampuan mengakumulasi informasi baru dan mengambil informasi dari memori
Kemampuan mengingat kejadian masa lalu lebih baik dibandingkan kemampuan mengingat kejadian yang baru saja terjadi

dan minuman. Efek restriksi kalori ini menyebabkan kadar glukosa dan insulin menurun, sedikit peningkatan pada kadar serum glukokortikoid bebas, menurunnya suhu tubuh basal sebesar 0,5-1°C, dan meningkatnya proteksi sel terhadap kerusakan yang disebabkan radikal bebas. Efek-efek inilah yang dipercaya dapat memperlambat proses penuaan, dan nampaknya sesuai bila dihubungkan dengan teori mengenai proses menua. Restriksi kalori juga terbukti dapat mengurangi produksi ROS di mitokondria otak dan ginjal, dan menurunkan berbagai petanda-petanda (markers) stres oksidatif.

Saat ini ada 3 penelitian besar yang sedang berlangsung dengan menggunakan hewan monyet dan tupai, untuk mengetahui efek restriksi kalori tersebut pada hewan selain tikus. Hasil definitif mungkin masih akan lama didapatkan, karena sebagian besar hewan tersebut akan hidup lebih dari 30 tahun, namun beberapa hasil pendahuluan seperti perubahan pada otot, sistem imun, dan fungsi kognitif mungkin akan didapatkan tidak lama lagi.

Saat ini isu mengenai restriksi kalori dalam hubungannya dengan upaya memperpanjang usia pada manusia masih menjadi perdebatan, mulai dari mendefinisikan restriksi kalori dan menerapkannya ke manusia dalam konteks fisiologi dan evolusi.

Pemanjangan Telomer

Setiap sel mempunyai kemampuan untuk membelah diri untuk mempertahankan fungsinya dan memperlambat kematian. Kemampuan untuk membelah diri ini terjadi sampai sel-sel tersebut cukup padat untuk saling bertemu satu sama lain, untuk kemudian berhenti untuk membelah diri, suatu fenomena yang disebut *'contact inhibition'*. Bila sel-sel yang sudah berhenti membelah diri ini kemudian 'diencerkan' *(diluted)*, maka sel kembali akan membelah diri. Hal ini dapat diulang sampai kira-kira 50 kali, saat sel-sel sudah kehilangan kemampuan untuk membelah diri kembali. Sel-sel yang sudah tidak membelah ini kemudian akan membesar, bertahan beberapa lama, untuk kemudian perlahan-lahan akan mati.

Terbatasnya sel-sel untuk membelah diri setelah 50 kali dikenal dengan fenomena Hayflick atau *'Hayflick limit'*. Fenomena Hayflick ini ternyata berhubungan dengan panjang telomer suatu sekuensi DNA pada ujung setiap kromosom manusia. Setiap kali sel membelah, maka telomer ini akan semakin pendek, sampai suatu saat telomer tidak dapat memendek lagi (yaitu setelah sel membelah 50 kali).

Walaupun belum dapat dibuktikan, nampaknya dengan memodifikasi panjang telomer melalui enzim telomerase, maka proses penuaan khususnya kematian sel dapat diperlambat. Dengan membuat telomer menjadi lebih panjang, kemampuan sel untuk membelah diri tidak lagi dibatasi oleh fenomena Hayflick.

Pengaruh Aksis GH/IGF-1

Berbagai penelitian pada tikus dan cacing (*Caenorhabditis elegans*) menunjukkan bahwa keadaan panhipopituarisme dengan defisiensi jelas pada hormon tirotropin, prolaktin, dan *growth hormone* (GH) akan memper-panjang usia pada hewan-hewan tersebut dibandingkan kontrol. Dibuktikan juga bahwa *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang rendah di sirkulasi juga mempengaruhi usia pada cacing. Satu penelitian kohort pada tikus yang telah dilakukan mutasi sehingga terjadi pengurangan jumlah reseptor IGF-1 sebanyak 50%, menunjukkan usia yang lebih panjang 33% pada tikus betina (bermakna secara statistik) dan 16% pada tikus jantan (tidak bermakna) dibandingkan dengan tikus kontrol. Pemeriksaan kimia darah yang dilakukan secara berkala menunjukkan bahwa tikus mutan sama sehatnya dengan tikus kontrol, dan hasil pemeriksaan nekropsi menunjukkan patologi yang terjadi juga sama pada kedua kelompok. Walaupun ada penelitian lain yang menunjukkan bahwa semakin panjang usia berhubungan dengan rendahnya fertilitas, penelitian ini mendapatkan bahwa tingkat fertilitas kedua kelompok tidak berbeda.

Tikus mutan yang rendah jumlah reseptor IGF-1nya menunjukkan konsumsi makanan dan *energy expenditure* yang lebih rendah dibandingkan tikus kontrol. Tikus mutan juga lebih tahan terhadap stres oksidatif akibat pemberian bahan oksidan (radikal bebas), sehingga kerusakan pada DNA, protein, dan lipid lebih rendah dibandingkan tikus kontrol. Hal-hal ini nampaknya juga sesuai dengan teori penuaan yang telah diuraikan di atas.

Strategi pencegahan penuaan secara ilmiah dan rasional bertujuan untuk memperlambat penuaan, mencegah dan memperlambat penurunan fisiologis, dan mengembalikan kemampuan fungsional yang hilang. Seyogianya upaya-upaya tersebut mengacu pada bukti-bukti ilmiah yang didapat dari berbagai penelitian dasar mengenai proses menua. Namun penelitian-penelitian dengan hasil yang memuaskan belum ada, khususnya pada manusia, maka kemudian muncul upaya-upaya yang bersifat coba-coba. Upaya yang dilakukan antara lain dengan suplementasi hormonal seperti *growth hormone*, *dehydroepiandrosterone* (DHEA), melatonin, dan estrogen, serta suplemen nutrisi dengan antioksidan sintetik maupun natural yang berasal dari tumbuh-tumbuhan atau binatang. Beberapa pendekatan di atas menunjukkan manfaat klinis pada pengobatan berbagai penyakit pada usia lanjut, namun tidak ada yang benar-benar dapat mengubah proses penuaan tersebut. Klaim yang menyatakan bahwa asupan vitamin dosis tinggi dan berbagai antioksidan mempunyai efek anti-penuaan dan memperpanjang hidup ternyata masih belum didukung bukti ilmiah.

IMPLIKASI KLINIK PROSES MENUA

Mengelola orang berusia lanjut berbeda dengan mengelola orang muda untuk beberapa alasan, antara lain karena adanya perubahan-perubahan yang terjadi di dalam proses menua. Perbedaan yang jelas antara proses menua normal dan perubahan-perubahan yang bersifat patologis sebenarnya penting dipahami dalam mengelola dan mengasuh orang usia lanjut. Dengan demikian diharapkan dapat dicegah patologi yang menyertai usia lanjut yang sebenarnya dapat diobati, dan dapat pula dihindari pengobatan masalah kesehatan yang sebenarnya merupakan bagian dari proses menua normal akan tetapi dianggap sebagai suatu penyakit.

Setiap individu tidak menua secara seragam, baik cara maupun laju kecepatannya. Belakangan ini perhatian ditujukan pada adanya variasi dalam proses menua, dengan perhatian besar ditujukan pada mereka yang mengalami proses menua dengan sukses, yakni hanya mengalami penurunan minimal pada status fungsionalnya.

Banyak perubahan yang dikaitkan dengan proses menua merupakan akibat dari kehilangan yang bersifat bertahap (*gradual loss*). Berdasarkan perbandingan yang diamati secara potong lintang antar kelompok usia yang berbeda, sebagian besar organ tampaknya mengalami kehilangan fungsi sekitar 1 persen per tahun, dimulai pada usia sekitar 30 tahun. Namun demikian, data lain menyatakan perubahan pada orang usia lanjut yang diikuti secara longitudinal kurang dramatis dan baru mulai pada usia 70-an.

Hilangnya fungsi organ tidak bermakna sampai melampaui tingkat tertentu. Jadi kinerja fungsional sebuah organ pada orang berusia lanjut tergantung pada 2 faktor penting yakni: laju penurunan dan tingkat kinerja yang dibutuhkan. Tidaklah mengherankan bahwa sebagian besar orang usia lanjut akan memiliki hasil laboratorium dengan nilai normal. Perbedaan penting, yang merupakan kekhususan proses menua, bukan terletak pada level kinerja saat istirahat, akan tetapi pada bagaimana organ atau organisme beradaptasi terhadap stres eksternal. Sebagai contoh, orang usia lanjut mungkin memiliki kadar gula darah puasa normal, tetapi tidak dapat mempertahankan kadar gula darah dalam nilai normal dengan pembebanan glukosa. Contoh lain, seorang usia lanjut mungkin memiliki denyut nadi dan curah jantung yang normal saat istirahat, tetapi tidak dapat mencapai peningkatan yang adekuat pada saat latihan jasmani.

Kadang perubahan-perubahan pada proses menua berlangsung bersamaan sehingga menghasilkan nilai normal untuk beberapa parameter lain. Sebagai contoh, walaupun filtrasi glomerulus dan aliran darah ginjal menurun sejalan dengan usia, banyak orang usia lanjut memiliki kadar kreatinin serum normal karena pada saat yang bersamaan massa otot bebas lemak dan produksi kreatinin juga mengalami penurunan. Oleh karena itu, kreatinin serum bukan indikator yang baik untuk fungsi ginjal orang usia lanjut. Dalam pemberian obat-obatan pada orang usia lanjut, bukan kreatinin serum yang digunakan untuk menentukan dosis obat melainkan klirens kreatinin yang dapat diestimasi berdasarkan nilai kreatinin serum. Salah satu formula yang cukup terkenal untuk memperkirakan klirens kreatinin adalah rumus Cockcroft dan Gault.

Perlu disadari pula adanya variasi individu dalam menetapkan kinerja seorang pasien yang ditentukan oleh kinerja pasien tersebut sebelumnya. Seorang pelari berusia 75 tahun mungkin memiliki fungsi kardiovaskular yang lebih baik dibandingkan dengan seorang dokter yang lebih muda tapi tidak pernah berolah raga.

Proses menua juga bukan semata serangkaian perubahan biologis. Proses menua merupakan sebuah waktu untuk berbagai kehilangan, kehilangan peran sosial akibat pensiun, kehilangan mata pencahariaan, kehilangan teman dan keluarga. Proses menua, juga sebuah waktu dengan banyak ketakutan atau kecemasan; cemas akan keamanan pribadi, cemas akan tidak adanya jaminan finansial, dan cemas akan ketergantungan.

Di sisi lain, sebagian besar orang usia lanjut juga telah mengembangkan mekanisme untuk mengatasi berbagai keterbatasan dan terus mampu melaksanakan aktivitas hidupnya dengan baik. Peran petugas kesehatan, khususnya para dokter adalah meningkatkan kemampuan *copying* tersebut dengan mengidentifikasi dan mengobati masalah yang dapat diobati, dan memfasilitasi perubahan lingkungan untuk memaksimalkan fungsi dalam menghadapi masalah yang menetap.

Salah satu masalah yang sering dihadapi oleh para dokter adalah sulitnya memperoleh riwayat penyakit dengan baik. Hal ini disebabkan karena pasien seringkali sudah beradaptasi dengan masalah atau penyakit yang dialami. Pada kondisi tersebut, pasien umumnya beradaptasi dengan penyakitnya melalui mekanisme pengabaian, penyangkalan atau adaptif terhadap masalah atau penyakitnya tersebut. Sebagai contoh, seseorang yang mengalami gangguan pendengaran justru akan banyak bicara untuk menyembunyikan defisit pendengarannya.

Salah satu cara untuk mencegah tidak terdeteksinya gangguan fungsi kognitif pada pasien, direkomendasikan evaluasi yang seksama menggunakan pengkajian paripurna geriatri yang memasukkan penapisan formal terhadap fungsi kognitif dan mental.

Proses menua juga ditandai oleh berkurangnya respons terhadap stres termasuk stres terhadap penyakit. Intensitas gejala mungkin tertutup oleh menurunnya respons tubuh pada orang berusia lanjut.

Tanggung jawab dokter adalah menatalaksana pasien, mengobati penyakit atau masalah yang dapat diobati.

Setelah memperbaiki kemampuan pasien secara fisiologi dan psikologi semaksimal mungkin, tugas selanjutnya adalah mengelola lingkungan yang memfasilitasi fungsi pasien dengan ototnomi yang maksimal. Tugas yang terakhir ini tidaklah semata-mata merupakan tanggung jawab dokter, tetapi juga berbagai profesi kesehatan yang lain.

Lingkungan dapat menyebabkan terjadinya disfungsi, menyebabkan terjadinya jatuh dan mengakibatkan pula dekompensasi. Sebagai contoh, seorang pasien dengan sesak napas pada saat aktivitas, dapat tetap beraktivitas bila tinggal di lantai bawah, tetapi menjadi tidak berfungsi bila tinggal di lantai atas atau harus naik turun tangga.

Pasien juga bisa mengalami imobilisasi akibat ketidakpahaman keluarga atau pengasuhnya. Pada banyak keluarga atau pengasuh cukup sering terjadi pasien mengalami imobilisasi karena keluarga atau pengasuh khawatir pasien mengalami jatuh atau celaka. Tugas dokter atau petugas kesehatan adalah melatih dan meyakinkan keluarga atau pengasuh untuk mengelola pasien dengan benar, dengan tidak membatasi pasien beraktivitas, akan tetapi juga tetap menjaga agar pasien tidak mengalami kondisi yang membahayakan.

Karena diagnosis yang diperoleh seringkali tidak dapat menceritakan masalah pasien secara utuh, diperlukan pula penetapan masalah kesehatan yang muncul pada pasien. Beberapa masalah kesehatan yang sering muncul pada pasien geriatri adalah: imobilisasi, instabilitas, inkontinensia, gangguan intelektual, infeksi, gangguan pendengaran dan penglihatan, isolasi, inanisi (malnutrisi), iatrogenesis, insomnia, defisiensi imun, dan impotensi. Masalah-masalah tersebut penting untuk diketahui karena beberapa alasan. Pada usia lanjut, timbulnya masalah mungkin bukan merupakan suatu tanda etiologi, namun masalah dapat timbul karena beberapa sebab. Sebagai contoh, seseorang menderita imobilisasi dapat disebabkan fraktur panggul, angina berat, atau karena artritis. Namun pasien juga dapat menderita imobilisasi karena adanya rasa takut. Seorang usia lanjut yang telah diobati fraktur panggulnya mungkin tidak berkeinginan untuk dapat berjalan kembali karena takut jatuh kembali yang dapat menimbulkan fraktur lainnya. Dokter dan tenaga kesehatan harus mendapatkan informasi riwayat penyakit yang cukup untuk memahami etiologi dari masalah yang timbul jika akan melakukan tata laksana dengan tepat untuk menyembuhkan masalah yang ada.

Faktor lain yang menyebabkan timbulnya ketergantungan adalah biaya. Seringkali lebih mudah dan lebih murah melakukan suatu hal untuk seseorang dengan keterbatasan fungsional daripada melakukan sesuatu yang diperlukan untuk memotivasi mereka untuk melakukannya untuk diri sendiri. Namun, sayangnya hal tersebut hanya akan berlangsung dalam jangka waktu pendek, karena tingkat ketergantungan mereka akan semakin tinggi dan memerlukan perawatan yang lebih besar.

Diantara masalah pada pasien geriatri yang penting untuk diperhatikan adalah iatrogenesis. Dalam beberapa kasus, terdapat beberapa risiko sebagai konsekwensi dari perawatan yang dapat memperburuk kesehatan pasien. Perhitungan keuntungan sebagai salah satu dasar melakukan tata laksana terhadap kondisi pasien harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien usia lanjut. Risiko biasanya terdapat pada pemberian obat-obatan sebagai akibat dari tata laksana yang mungkin sebenarnya tidak terlalu diperlukan. Petugas kesehatan yang tiba-tiba menambahkan obat kepada pasien geriatri dengan polifarmasi sebenarnya berhadapan dengan set kimia hidup. Penurunan laju metabolisme obat dan ekskresi pada usia lanjut akan memperburuk masalah interaksi obat. Hal yang lebih bahaya adalah ketidakhati-hatian, penetapan label klinis yang tergesa-gesa. Pasien yang menjadi disorientasi dan kebingungan di rumah sakit mungkin bukan disebabkan karena menderita demensia. Seseorang yang mengalami masalah berkemih belum tentu menderita inkontinensia urin. Menetapkan pasien menderita demensia atau inkontinensia urin mungkin terlalu dini sebagai alasan menempatkan mereka di *nursing homes.* Petugas kesehatan harus lebih hati-hati dalam mengevaluasi dan menetapkan diagnosis pada pasien usia lanjut.

MENUA YANG SUKSES DAN SEHAT (*SUCCESSFUL AGING*)

Konsep menua sukses *(successful aging)* sebenarnya masih dalam perkembangan dan pencarian jati diri. Walaupun menua sukses/sehat diyakini dapat dicapai, namun definisi dan faktor-faktor yang berperan di dalamnya belum sepenuhnya disepakati. Penelitian-penelitian besar yang mencoba mengikuti perjalanan hidup sekelompok manusia menuju usia tua mendapati bahwa sulit sekali menentukan faktor-faktor yang dapat dijadikan indikator suksesnya suatu proses menua. Belum lagi perbedaan sudut pandang mengenai indikator-indikator tersebut antara peneliti dan para usia lanjut yang menjadi subyek penelitian.

Walaupun demikian, secara umum dapat disimpulkan sementara bahwa seluruh segi kehidupan seharusnya dipertimbangkan ketika membicarakan konsep menua sukses. Walaupun sering diidentikkan dengan menua yang sehat, konsep menua sukses ternyata tidak hanya terpaku pada kesehatan (baik fisik maupun mental) saja, namun juga faktor intelektual, emosional, sosial, dan kultural juga penting dan terbukti berpengaruh pada terciptanya menua yang sukses. Dari segi kesehatan fisik pun, ternyata didapatkan bahwa bukan penyakit (*disease*) yang paling berperan tetapi lebih pada bebas dari keterbatasan (*hendaya, disabilitas*) fisik.

Suatu penelitian besar, *MacArthur Longitudinal Study on Successful Aging*, menyimpulkan bahwa menua yang sukses terdiri dari 3 komponen, yaitu: (1) rendahnya risiko untuk mengalami sakit dan disabilitas akibat penyakit, (2) kapasitas kognitif dan fisik yang tinggi, dan (3) kehidupan yang selalu aktif, terdiri atas hubungan interpersonal yang baik serta aktivitas yang produktif. Walaupun terdapat beberapa perbedaan pada definisi dan operasionalisasi, penelitian-penelitian lain umumnya secara konsisten mendapatkan bahwa komponen kesehatan fisik yang baik, yang disertai dengan kemandirian (bebas dari disabilitas), fungsi kognitif yang terjaga, hubungan sosial yang terbina dengan baik, serta kehidupan spiritual yang kuat merupakan indikator-indikator menua sukses yang penting.

BAGAIMANA MENCAPAI MENUA YANG SUKSES?

Atas dasar temuan-temuan ilmiah yang secara khusus dirancang untuk mengidentifikasi faktor-faktor apa saja yang berperan pada terwujudnya menua yang sukses, berikut adalah langkah-langkah yang dapat dilakukan untuk mencapainya:

1. *Upayakan fisik dan mental selalu sehat.* Lakukan latihan-latihan atau kegiatan fisik yang teratur. Walaupun dianjurkan dilakukan sejak usia muda, latihan fisik teratur yang dilakukan setelah usia tua pun tetap memberikan banyak manfaat. Dalam melakukan latihan fisik seyogyanya disertai dengan kontak yang erat dan sehat dengan lingkungan/orang-orang disekitar. Dengan bermain dan bercengkrama dengan cucu-cucu, selain bermanfaat secara fisik, hubungan sosial dankondisi mentalpun akan tetap terjaga bahkan meningkat sampai pada tahap optimal. Nikmati berbagai aktivitas yang menjaga ketajaman pikiran, seperti membaca, menulis, bermain musik, dan terlibat dalam pembicaraan atau diskusi yang santai atau serius. Jangan dilupakan tidur yang cukup sangat dibutuhkan tubuh untuk tetap sehat secara fisik maupun psikis.
2. *Upayakan nutrisi yang baik.* Walaupun status nutrisi yang buruk lebih mudah didapatkan pada mereka yang berusia lanjut, namun bukan hal tidak mungkin mereka mampu mendapatkan nutrisi yang cukup dan seimbang untuk mempertahan kesehatan dan kebugaran fisik. Pemenuhan kebutuhan nutrisi tidak semata-mata terbatas pada jenis dan jumlah makanan, tetapi yang tidak kalah penting adalah aktivitas makan yang tentu melibatkan hubungan sosial dan rekresi yang manfaatnya juga akan sangat dirasakan.
3. *Perhatikan keinginan hati* (heart's desire). Dalam menjalani hidup, seyogyanya keinginan yang berasal dari lubuk hati yang paling dalam harus diperhatikan; tidak memaksakan kehendak dan jangan biarkan apapun mengganggu keinginan hati. Manusia yang diketahui berumur paling panjang, Ms. Jeanne Calment yang meninggal pasa usia 122 tahun pada 1997, mempunyai motto: *"If you can't do anything about it, just accept it."*
4. *Tingkatkan kesejahteraan material.* Walaupun kekayaan dan kesejahteraan material bukan merupakan hal paling penting dalam kehidupan, kemampuan pemenuhan kebutuhan material baik untuk diri maupun keluarga berdampak pada tingkat kesehatan fisik, mental, maupun sosial. Bagi seorang yang akan memasuki usia pensiun, adalah sangat tepat dan bermanfaat bila dapat merencanakan masa-masa pensiunnya tanpa harus kekurangan materi.
5. *Hubungan sosial yang sehat.* Sahabat-sahabat sejati serta anggota keluarga yang mendukung tentu merupakan obat yang mujarab, terutama pada masa akhir-akhir kehidupan. Dengan membina hubungan yang positif dengan berbagai pihak, kita akan semakin sehat, semakin panjang umur, dan makin menikmati hidup. Di kultur masyarakat kita, sebenarnya peran sosial orang tua sudah sangat jelas. Sebagai seorang yang dituakan, umumnya seorang berusia tua selalu diminta nasehat dan pemikiran-pemikirannya dalam berbagai masalah. Perasaan telah memberikan manfaat bagi orang lain ternyata sangat membantu baik dari segi mental maupun kesehatan fisik.
6. *Sikap yang positif.* Dalam perjalanan hidup menjadi tua, tentu banyak tantangan dan kehilangan yang terjadi yang mendera seorang tua. Tetapi jangan berkecil hati, karena berbagai masalah yang selama ini dihadapi tersebut merupakan pelajaran berharga agar dapat bersikap positif terhadap kehidupan. Seorang yang bersikap positif umumnya lebih mudah menerima berbagai peristiwa apapun yang terjadi, serta dapat mengendalikan emosi pada keadaan apapun. Bersikap positif diyakini akan memberikan manfaat yang lebih dalam kehidupan seorang usia lanjut yang berkualitas.
7. *Tingkatkan vitalitas spiritual.* Kehidupan spiritual yang baik, di masyarakat dan kultur kita, telah diyakini dapat memberikan makna lebih dalam menjalani kehidupan, terutama bagi mereka yang menuju usia senja. Hal yang sama pun juga terjadi di negara Barat yang selama ini terkesan cenderung memisahkan agama dari kehidupan. Larry Dossey, seorang peneliti, dokter, dan penulis buku terkemuka, setelah mengamati berbagai studi menyimpulkan bahwa: "Terdapat paling tidak 250 studi yang menunjukkan bahwa mereka yang taat menjalankan ajaran agamanya lebih sehat selama kehidupannya dibanding yang tidak.

Mereka lebih jarang ke dokter. Mereka lebih sedikit membelanjakan uang untuk biaya kesehatan. Dan mereka lebih jarang sakit."

PENUTUP

Proses menua hingga saat ini masih merupakan misteri yang belum banyak terjawab. Perubahan-perubahan fisiologis yang terjadi pada proses menua, yang erat kaitannya dengan berkurangnya cadangan fisiologis seiring bertambahnya usia, sangat mempengaruhi seorang usia lanjut dalam mempertahankan kondisi homeostasis. Perubahan-perubahan yang terjadi serta kemampuan mempertahankan homeostasis ini terjadi secara individual, walaupun terjadi pada seluruh individu yang menua. Konsep mengenai memperlambat proses menua dan memperpanjang usia serta penelitian-penelitian di bidang itu masih merupakan kontroversi, terlebih lagi untuk penerapannya di manusia. Masih banyak hal yang belum terjawab dan membutuhkan penelitian lanjutan, yang tentu membutuhkan waktu, dana, dan sumber daya lain yang tidak sedikit.

Pemahaman mengenai proses menua serta perubahan-perubahan yang terjadi akan sangat mempengaruhi cara pandang kita bila menghadapi seorang usia lanjut yang sakit, dan pada akhirnya mempengaruhi penatalaksanaannya. Implikasi klinis akibat proses menua yang terjadi harus diwaspadai, baik oleh dokter dan tenaga kesehatan, maupun oleh keluarga dan *care giver* yang merawat pasien usia lanjut sehari-hari. Sehingga diharapkan seorang usia lanjut tidak mengalami pengabaian masalah kesehatan yang dialaminya, sementara di lain pihak tidak terjadi diagnosis dan pengobatan yang berlebihan (*overdiagnosis* dan *overtreatment*) terhadap hal-hal yang fisiologis akibat proses menua.

Akhirnya, menjadi tua (menua) dengan sukses dan sehat bukanlah suatu angan-angan lagi. Menjadi tua tidaklah identik dengan banyak penyakit dan ketidakberdayaan. Banyak hal yang dapat dilakukan sejak usia muda, bahkan setelah usia tua pun, yang dapat menuntun kita untuk menjadi tua dengan sukses. Kesehatan fisik dan tidak adanya disabilitas, bersama-sama dengan kesehatan mental, hubungan sosial, dan kehidupan spiritual yang baik merupakan indikator-indikator utama keberhasilan proses menua yang sukses.

REFERENSI

1. Alexander P Spence. Biology of human aging. Second Edition. New York: Prentice Hall Inc., 1999. p. 1-37.
2. Depp CA, Jeste DV. Definition and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. Am J Geriatr Psychiatry. 2006;14:6-20.
3. Druzhyna NM, Wilson GL, LeDoux SP. Mitochondrial DNA repair in aging and disease. Mech Ageing Dev. 2008;129:383-90.
4. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford: University Press, 1999. p. 784-859.
5. Harman D. The aging process: major risk factor for disease and death. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88:5360-3.
6. Holzenberger M. The GH/IGF-1 axis and longevity. Eur J Endocrinology. 2004;151:S23-27.
7. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB, Resnick B. Clinical implications of the aging process. Dalam: Essential of Clinical Geritrics. 6th Edition. USA: McGraw-Hill Companies, 2009.
8. Mobbs C. Molecular and biologic factors in aging. In: Cassel AK, Leipzig RM, et al. Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach. Fourth edition. New York: Springer-Verlag New York, Inc. 2003. p. 15-25.
9. Martell RE, Cohen HJ. The science of neoplasia and its relationship to aging. In: Cassel AK, Leipzig RM, et al. Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach. Fourth edition. New York: Springer-Verlag New York, Inc. 2003. p. 363-73.
10. Miller RA. The biology of aging and longevity. In: Hazard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. Fifth edition. USA: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003. p. 3.
11. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. Science. 1987;137:143-9.
12. Rusell RM. The aging process as a modifier of metabolism. Am J Clin Nutr 2000;72(suppl):529S-32S.
13. Scharlach AE, Robinson B. Curriculum module on the aging process. University of California Barkeley. Diunduh dari http: www.moduleprocessaging.com. diakses pada tanggal 11-3-2004.
14. Taffett GE. Physiology of aging. Cassel AK, Leipzig RM, et al. Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach. Fourth edition. New York: Springer-Verlag New York, Inc., 2003. p. 27-35.
15. Quick S, Hesseldenz P, Hayhoe C, et al. Aging gracefully: Making the most of your later life adventure. Available from http://www.ca.uky.edu/fcs/aging Cited at July 10, 2008.

497

IMUNOSENESENS

Siti Setiati, Aulia Rizka

PENDAHULUAN

Proses menua menyebabkan individu menjadi lebih rentan terhadap berbagai penyakit infeksi. Salah satu hal yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko infeksi ini adalah imunosenesens, sebuah istilah yang sering dipakai untuk menggambarkan disregulasi sistem imun yang terjadi seiring proses menua. Profil perubahan respon imun ini menjadi penting karena implikasi klinisnya yang luas. Selain menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan kanker, imunosenesens juga menyebabkan individu usia lanjut menjadi kurang berespons terhadap vaksin. [1,2]

Pengaruh proses menua pada sistem imun terutama berupa penurunan respon imun spesifik dengan perubahan yang minimal pada sistem imun nonspesifik. Secara umum terjadi penurunan jumlah sel B, sel T CD4$^+$ dan CD8$^+$ dengan peningkatan relatif sel *natural killer* (NK) sehingga jumlah limfosit keseluruhan tidak menurun. Berbagai perubahan yang terjadi ini dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi, atau sering dikenal dengan istilah *"inflammaging"*, yang juga berkontribusi pada disregulasi respon imun selular.

Penelitian mengenai perubahan status imun yang terjadi pada proses menua banyak dilakukan dengan membandingkan respons imun pada usia dewasa muda dengan usia lanjut dengan disain penelitian potong lintang. Sayangnya seperti halnya studi potong lintang lainnya, latar belakang genetik, gaya hidup dan keadaan klinis kedua kelompok potensial menjadi faktor perancu, selain itu yang didapatkan hanyalah asosiasi antara parameter tertentu dengan luaran klinis, tidak bisa digunakan untuk mencari faktor prediktif. Disain longitudinal, yang lebih ideal dilakukan karena dapat sekaligus mempelajari faktor prediktif dan faktor yang mempengaruhi kesintasan, secara logistik dan finansial sulit dilakukan pada individu dengan usia hidup yang relatif panjang seperti manusia. Kesulitan pemilihan disain penelitian ini yang terjadi dalam pengembangan pengetahuan mengenai imunosenesens sehingga kemudian dilakukan penelitian dengan titik awal usia yang sudah lanjut sehingga waktu pengamatannya tidak terlalu lama, kemudian dibandingkan dengan respons imun pada populasi yang lebih muda.

Petanda biologis imunosenesens pertama kali diperkenalkan sebagai profil risiko imun (*Immune Risk Profile*=IRP) yang didapat dari hasil penelitian OCTO/NONA, suatu penelitian longitudinal Swedia terhadap populasi berusia lebih dari 85 tahun. Partisipan OCTO adalah individu dengan tingkat kesehatan yang sangat baik sedangkan partisipan NONA diambil dari populasi umum (yang hanya 10%-nya memiliki tingkat kesehatan sangat baik). IRP ditandai dengan 100% kejadian infeksi oleh *Cytomegalovirus* (CMV) dan rasio CD4:8 <1 akibat akumulasi sel T yang terdiferensiasi. Kelompok pasien dengan IRP diketahui memiliki angka kesintasan yang lebih pendek, yang dapat diprediksi dari kadar sel T, respons proliferasi sel T dan rendahnya sekresi IL-2. Awalnya dianggap bahwa status IRP ini menetap hingga akhir hidup namun kemudian terdapat laporan mengenai dua individu yang dapat keluar dari kelompok IRP setelah mengalami penurunan kadar CD8. Dua individu ini memiliki kesintasan yang lebih baik dibanding subyek lain yang tetap berada pada kelompok IRP. Pengamatan ini, meskipun belum dapat dijelaskan penyebabnya, memberi harapan yang baik terhadap kemungkinan modifikasi respons imun yang menurun pada populasi usia lanjut.[3]

Pada tulisan ini akan dibahas berbagai perubahan pada komponen sistem imun terkait proses menua dan implikasi klinisnya pada individu usia lanjut. Beberapa penelitian yang sedang dikembangkan, terkait dengan upaya modulasi respons imun akan pula dibahas, meskipun hasilnya masih kontroversial.

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI IMUNOSENESENS

Imunosenesens merupakan proses yang sangat kompleks dan masih belum banyak dimengerti. Selain faktor eksternal, predisposisi genetik terhadap imunosenesens juga sangat mempengaruhi kecepatan imunosenesens. Beberapa mekanisme epigenetik yang berhubungan dengan imunosenesens adalah metilasi DNA, modifikasi histon seperti metilasi, asetilasi, fosforilasi, dan modifikasi struktural kromatin.

Beberapa faktor eksternal tidak bisa dikesampingkan misalnya peran stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan faktor yang paling penting dalam percepatan proses menua karena menyebabkan peningkatan kecepatan pemendekan telomer yang sangat penting perannya dalam mengatur replikasi sistem imun terutama limfosit. Perbedaan jenis kelamin juga berpengaruh pada imunosenesens. Androgen misalnya, turut pula berkontribusi pada kecepataninvolusi timus. Faktor sosiodemografik misalnya tempat tinggal, pendapatan, tingkat pendidikan dan gaya hidup turut mempengaruhi kerentanan terhadap berbagai penyakit degeneratif secara langsung maupun tidak langsung. Malnutrisi sering dihubungkan dengan penurunan imunitas dan peningkatan kerentanan terhadap berbagai penyakit infeksi. Defisiensi satu atau lebih makro dan mikronutrien berpengaruh pada respons imun secara keseluruhan sehingga hal ini merupakan salah satu fokus penting dalam memahami imuno-senesens.[4]

PERAN INFEKSI LATEN PADA IMUNOSENESENS

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa sel somatik manusia mengalami siklus replikasi dengan jumlah tertentu. Pada suatu keadaan tertentu yang dikenal sebagai "*replicative senescence*", telomer memendek sedemikian rupa sehingga tidak lagi dapat mengatur respons proliferasi limfosit yang adekuat. Pada keadaan ini sel T CD8 menunjuk-kan penurunan ekspresi terhadap molekul kostimulator-nya yaitu CD28. Penelitian in vivo menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan proporsi sel T CD8+ CD28- dengan respon antibodi yang buruk terhadap vaksin influenza dan seropositif terhadap infeksi CMV.[5]

Cytomegalovirus merupakan jenis virus herpes yang secara genetik stabil dan menginfeksi 60-100% populasi manusia dengan persistensi seumur hidup. Infeksi primer biasanya asimtomatik pada pejamu yang imunokompeten, bahkan reaktivasi berulang pada usia lanjutpun seringkali masih asimtomatik. Infeksi CMV kronik ini pada berbagai penelitian dibuktikan dapat mempercepat imunosenesens sel T dan menyebabkan inflamasi subklinis yang kronis dan supresi aktivitas penyakit ini sangat dipengaruhi jumlah dan fungsi sel T CD8+. Dengan semakin bertambahnya usia, akumulasi eksesif limfosit T CD8+ yang spesifik terhadap virus ini akan mendominasi jumlah sel T sehingga menurunkan fungsi imun secara keseluruhan. Selain infeksi CMV, imunosenesens prematur juga dapat disebabkan oleh antigen kanker atau aloantigen.[6]

PERUBAHAN PADA KOMPARTEMEN SEL PUNCA HEMATOPOETIK DAN SEL PROGENITOR LIMFOID

Kemampuan sel punca hematopoetik untuk memperbarui sel-sel dalam sistem imun menurun seiring proses menua, begitu pula dengan total jaringan hematopoesis dalam sumsum tulang. Proses menua tidak mempengaruhi jalur pembentukan progenitor myeloid dan erythroid, namun perubahan pada pembentukan sel B tampak sangat nyata. Pembentukan sel B berkurang sehingga perubahan sel B menjadi tahap diferensiasi berikutnya juga menurun dengan hasil akhir sel B yang dilepas ke darah tepi menurun pula. Pembentukan sel T nampaknya tidak terlalu mengalami perubahan, namun perubahan involusi timus terkait usia pada akhirnyalah yang menyebabkan penurunan kompartemen sel T pada sistem imun usia lanjut.[7]

PERUBAHAN PADA SISTEM IMUN NONSPESIFIK

Limfosit T. Pada proses imunosenesens terjadi involusi timus yang ditandai dengan mengecilnya ukuran timus dan perubahan jaringan korteks dan medula menjadi jaringan lemak. Selain timopoesis yang akan menurun akibat perubahan ini, ruangan perivaskular di timus juga melebar. Hasil akhirnya adalah penurunan jumlah sel T *naive* yang dikeluarkan oleh timus, dengan puncak penurunan setelah usia 70 tahun. Subpopulasi CD8$^+$juga akan menurun bahkan pada usia yang lebih awal. Selain jumlah absolutnya yang menurun, fungsi sel T *naive* pada usia lanjut juga mengalami perubahan yaitu pemendekan telomer, hambatan fungsi reseptor sel T, penurunan produksi IL-2 serta gangguan pembentukan dan diferensiasi menjadi sel efektor. Sebagai konsekuensinya kemampuan sel T untuk melawan antigen akan menurun.[8]

Seperti telah dinyatakan sebelumnya, subset limfosit T yang paling banyak mengalami perubahan akibat *replicative senescence* adalah sel T CD8+. Keberadaan sel T CD8+ yang telah mengalami *senescence* ini dihubungkan dengan berbagai luaran kesehatan yang buruk misalnya respon terhadap vaksin influenza yang buruk dan fraktur osteoporotik. Sel T CD8+ CD28- ini juga mengganggu fungsi sel supresor dan mengubah presentasi antigen dan sangat mungkin berkontribusi pada perubahan peran sel dendritik pada imunosenesens yang sangat besar perannya dalam menyebabkan penurunan efikasi vaksin.

Sebaliknya, jumlah dan fungsi sel T CD4+ tampaknya tidak terlalu berubah pada proses menua. Dalam hubungannya dengan respons terhadap vaksin influenza, didapatkan respon sel T CD4+ yang normal meskipun pada usia yang sangat lanjut respons sel memori T CD4+ akan menurun pula. [9]

Limfosit B. Perubahan isi kompartemen sel B yang substansial terjadi pada usia lanjut dan sebagai konsekuensi-nya respons imun humoral juga akan menurun. Meskipun jumlahnya di darah tepi tidak banyak berbeda, kompartemen sel B lebih banyak diisi dengan sel memori yang telah terpajan antigen sehingga jumlah sel B *naive* menjadi sedikit. Persentase sel B *naive* yang rendah ditandai dengan tidak adanya CD27. Sebaliknya sel B memori menurun kerentanannya terhadap apoptosis sehingga berakumulasi pada usia lanjut. Akumulasi ini menghambat keragaman spesifisitas sel sehingga akan mempengaruhi respon terhadap vaksinasi. Kadar imunoglobulin serum pada usia lanjut relatif stabil, namun afinitasnya jauh menurun karena perubahan isotip antibodi IgG menjadi IgM.[1] Ringkasan perubahan terkait proses menua pada respon imun spesifik dapat dilihat pada tabel 1.

PERUBAHAN PADA SISTEM IMUN NONSPESIFIK [1,3]

Respon imun nonspesifik merupakan pertahanan tubuh pertama terhadap patogen. Proses menua menyebabkan penurunan fungsi barier epitel kulit, paru atau saluran cerna sehingga organisme patogen menjadi lebih mudah menginvasi jaringan mukosa. Di samping sel fagosit dan sel *natural killer* (NK), mediator solubel misalnya sitokin, kemokin, hormon dan atau radikal bebas juga merupakan komponen penting dari sistem imun nonspesifik. Peningkatan konsentrasi plasma interleukin 6, IL-1 β, dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-α) dapat ditemukan pada usia lanjut dan dari berbagai penelitian telah dibuktikan merupakan prediktor disabilitas fungsional, kerapuhan dan mortalitas. Berbagai faktor ini berkontribusi pada stimulasi sistem imun terus menerus yang menghasilkan status inflamasi subklinis yang disebut *inflamm-aging*. Inflamasi kronik mendasari terjadinya berbagai penyakit degeneratif misalnya osteoporosis, neurodegeneratif dan aterosklerosis. Berikut akan dijelaskan lebih rinci mengenai perubahan yang terjadi pada berbagai komponen respons imun nonspesifik.

Netrofil. Jumlah netrofil di darah tepi dan prekursornya tetap terjaga dengan baik pada individu usia lanjut. Kemotaksis dan proses adhesi dengan sel endotel vaskular juga tidak berbeda dengan individu usia dewasa muda. Perubahan yang nyata adalah pada kemampuan fagositosis bakteri yang teropsonisasi dan respon sel efektor yang dipicu Fc reseptor menurun.

Makrofag. Makrofag berperan penting pada inisiasi respon inflamasi, eliminasi patogen, pengaturan respon imun spesifik dan perbaikan jaringan yang rusak. Terdapat banyak bukti yang menunjukkan fungsi makrofag menurun seiring proses menua. Kadar molekul MHC kelas II yang menentukan respon sel T CD4 menurun pula. Penurunan prekursor makrofag dan fungsi fagosit makrofag juga mengalami penurunan.

Sel dendritik. Sel dendritik merupakan penghubung antara respons imun spesifik dan non spesifik, Dengan berperan sebagai *antigen presenting cells*, sel dendritik menginisiasi respon imun dengan menangkap, memproses antigen dan melepaskan berbagai macam sitokin. Sel dendritik turunan monosit (*monocyte-derived dendritic cells*, MODCs) mengalami penurunan kemampuan untuk fagositosis sel yang mengalami apoptosis. Karena kemampuan fagositosis ini menyebabkan respons anti-inflamasi, status pro-inflamasi yang terjadi pada usia lanjut menjadi terbentuk. Selainan kemampuan fagositosis,

Tabel 1. Perubahan Terkait Usia pada Respons Imun Spesifik[1]

Tipe sel	Peningkatan terkait proses menua	Penurunan terkait proses menua
Limfosit T	Jumlah sel efektor dan memori Peningkatan klon sel efektor Peningkatan sitokin proinflamasi	Jumlah sel T *naive* Keragaman jenis sel T Ekspresi molekul ko-stimulator (CD28, CD27, CD40L) dan kemampuan proliferasinya
Limfosit B	Antibodi serum autoreaktif	Pembentukan prekursor sel B Jumlah sel B *naive* Keragaman jenis sel b Eskpresi molekul kostimulator (CD27, CD40) Afinitas antibodi Perubahan menjadi isotipe lain

mikropinositosis dan kemampuan migrasi sel dendritik pada usia lanjut juga berkurang.

Natural killer cells (sel NK). Sel NK merupakan sel sitotoksik yang berperan penting pada pengenalan sel yang terinfeksi virus dan rejeksi sel tumor. Hipotesis yang banyak berkembang saat ini adalah bahwa sitotoksisitas sel NK yang tinggi berhubungan dengan proses menua yang sehat dan panjangnya usia, sedangkan sitotoksisitas rendah sel NK berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas sebagai hasil dari infeksi, aterosklerosis dan respon buruk terhadap vaksin influenza. Proses menua tampaknya menyebabkan penurunan kapasitas fungsional sel NK, yang sedikit terkompensasi dengan peningkatan jumlah sel NK matur.

Ringkasan perubahan respons imun nonspesifik pada usia lanjut tercantum pada tabel 2.

KONSEKUENSI KLINIS IMUNOSENESENS

Respons Terhadap Vaksinasi [10]

Vaksinasi merupakan metode yang sangat penting untuk mencegah infeksi. Karena efikasi vaksin sangat bergantung pada kualitas respon imun, respon imun usia lanjut yang menurun dalam berbagai bentuknya seperti yang dijelaskan di atas, membuat efek vaksin menjadi tidak sebaik pada individu yang lebih muda. Proses imunosenesens yang dikhawatirkan dapat menurunkan efek vaksin telah dibuktikan pada beberapa penelitian yang mengukur kadar antibodi spesifik pada waktu-waktu tertentu setelah dilakukan vaksinasi. Kemampuan vaksin influenza untuk memberikan proteksi ternyata memang bergantung pada usia, dengan efikasi antara 70-70% pada usia di bawah 65 tahun dan hanya 30-40% pada usia di atas 65 tahun. Begitu pula halnya dengan respon terhadap *pneumococcal polysaccharides* (PPV) dan vaksin herpes zoster. Metaanalisis oleh Goodwin terhadap 31 penelitian mengenai efikasi vaksin menyimpulkan bahwa usia lanjut 1,7-4,2 kali kurang merespon terhadap vaksin bila dibandingkan dengan usia dewasa.

Vaksinasi merangsang respon imun pada sel B dan T sehingga menghasilkan imunitas selular dan humoral. Dengan bantuan sitokin sebagai mediator, sel $CD4^+$ merangsang sel B untuk berdiferensiasi dan merangsang antibodi spesifik. Penurunan fungsi dan jumlah sel T *naive* menyebabkan penurunan kemampuan sistem imun spesifik untuk merespons terhadap antigen baru. Dalam konteks vaksinasi primer, hal ini akan menyebabkan *response rate* menjadi berkurang. Akumulasi sel T efektor $CD28^-$ ditemukan terjadi pada individu usia lanjut yang kurang berespon ter-hadap vaksin influenza. Titer antibodi setelah booster vaksin tertentu, misalnya tetanus, juga lebih rendah dan menurun dengan cepat bila dibandingkan usia muda. Upaya untuk menemukan strategi vaksin baru dengan efikasi yang lebih baik untuk usia lanjut atau intervensi yang dapat memperbaiki imunosenesens saat ini menjadi fokus penelitian yang sedang dikembangkan.

Transplantasi

Dalam konteks ini, telah diketahui bahwa jalur kostimulator *allorecognition* juga terganggu pada usia lanjut. Jalur CD28-CTLA4 dan CD40-CD40L menurun fungsinya seiring dengan proses menua. Telah diketahui pula bahwa jumlah CD28, CD40 dan CD40*L* menurun sedangkan kadar CTLA4 meningkat. Kostimulator ini penting peranannya dalam proses rejeksi atau toleransi terhadap *graft*. Inflamasi kronik yang terjadi pada usia lanjut, bersama dengan penurunan ko-stimulator ini menyebabkan peningkatan risiko deteriorasi *allograft* kronik. [11]

INTERVENSI UNTUK MENINGKATKAN RESPONS SSEL T CD8+

Penurunan titer antibodi sebagai respons terhadap vaksin influenza banyak dihubungkan dengan peningkatan proporsi sel T CD8+ CD28- sehingga berbagai penelitian intervensi ditujukan untuk memperbaiki respon sel tersebut. Beberapa cara yang sedang dikembangkan saat ini adalah dengan meningkatkan output dari timus dan peningkatan aktivitas sel T CD8+ dengan intervensi

Tabel 2. Perubahan Terkait Usia pada Respons Imun Nonspesifik[1]

Tipe Sel	Peningkatan Terkait Proses Menua	Penurunan Terkait Proses Menua
Netrofil		*Oxidative burst* Kemampuan fagositosis Aktivitas bakterisidal
Makrofag		*Oxidative burst* Kemampuan fagositosis
Sel NK	Jumlah total sel	Respon proliferatif terhadap IL-2 Sitotoksisitas
Sel dendritik		Kemampuan stimulasi sel T spesifik
Sitokin dan kemokin	Kadar IL3, IL1β dan TNF-α	*Homing* ke kelenjar getah bening

terhadap enzim telomerase serta formulasi vaksin dengan ajuvan.[5]

Peningkatan *output* timus. Involusi timus merupakan salah satu hal penting yang terjadi pada imunosenesens sehingga teknik rejuvenasi (pembaruan) timus menjadi salah satu fokus penelitian intervensi saat ini. Dengan menambahkan berbagai jenis faktor pertumbuhan, sitokin dan terapi hormonal, diharapkan struktur dan fungsi timus dapat terjaga. Salah satu intervensi yang paling menjanjikan saat ini adalah *keratinocyte growth factors* (KGF), IL-7 dan ghrelin. Kerja KGF adalah dengan meningkatkan produksi IL-7 di timus melalui ikatan dengan reseptor KGF di sel epitel timus. Mengingat peran penting IL-7 pada perkembangan dan preservasi sel T termasuk sel T memori pasca vaksinasi, intervensi ini diharapkan dapat meningkatkan respon vaksinasi pasien usia lanjut. Terapi langsung dengan IL-7 ternyata menyebabkan peningkatan output timus secara keseluruhan dan sel T CD4+ dan CD8+ serta meningkatkan respons antibodi terhadap vaksin khususnya influenza. Efek samping pemberian IL-7 langsung nampaknya membatasi penggunaan modalitas ini. Ghrelin merupakan hormon peptida yang terikat pada reseptor hormon pertumbuhan diyakini dapat pula meningkatkan *output* timus dan mengurangi kadar sitokin pro-inflamasi.[12]

Peningkatan aktivitas antiviral sel T CD8 melalui telomerase. Meskipun telomerase merupakan enzim yang bertanggungjawab terhadap pemanjangan telomer dan mengalami up regulasi bila terdapat aktivasi sel T, aktivitas enzim ini menjadi terhenti saat sel T CD8+ terstimulasi kronik. Dengan menggunakan aktivator telomerase tertentu, aktivitas telomerase menjadi meningkat kembali dan terjadi pula peningkatan fungsi efektor antiviral misalnya sitotoksisitas terhadap antigen tertentu dan produksi IFNg. [13]

Formula ajuvan untuk vaksin. Beberapa uji klinis terbaru menambahkan ajuvan tertentu pada vaksin agar efikasinya meningkat pada usia lanjut. Mekanisme kerja berbagai ajuvan ini belum jelas namun dipikirkan melalui kerja agonis *Toll-like receptor* (TLR) agonis.

UPAYA MODULASI RESPON IMUN USIA LANJUT: DARI NUTRISI HINGGA LATIHAN FISIK

Intervensi nutrisi merupakan salah satu pendekatan penting dalam menghadapi imunosenesens. Peran mikronutrien tampaknya sangat besar dalam menjaga efektivitas respon imun. Vitamin A berperan dalam menjaga integritas epitel di saluran napas dan cerna. Vitamin E berperan pada fluiditas membran permukaan sel imun dan berperan pada pembentukan sinaps imun. Suplementasi vitamin E menyebabkan penurunan risiko terinfeksi influenza pada usia lanjut. Vitamin D meningkatkan aktivasi TLR dan produksi *cathelicide*, suatu protein yang penting untuk destruksi *Mycobacterium tuberculosis* intraselular. Di antara seluruh *trace element*, zinc menunjukkan peran paling penting karena bertugas menjaga aktivitas lebih dari 300 enzim termasuk enzim-enzim penting pada sistem imun. [14-16]

Intervensi makronutrien juga penting dilakukan. Pengaturan asupan lipid terutama asam linoleat terkonjugasi dapat menurunkan sekresi sitokin pro-inflamasi dan dilaporkan meningkatkan respon terhadap vaksin hepatitis B pada usia lanjut. Kolesterol HDL memiliki efek anti-inflamasi dan antioksidan dan berperan pada transduksi sinyal di reseptor sel T serta aktivasinya. [17]

Restriksi kalori pada percobaan hewan dapat memerbaiki respons imun dan menunda imunosenesens sel T pada primata non manusia, menjaga jumlah dan fungsi sel T *naive* dan memperbaiki level pro-inflamasi.[18] Latihan fisik rutin derajat sedang juga dilaporkan menurunkan kadar sitokin proinflamasi IL-6 dan CRP.[19]

REFERENSI

Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck B. The aging of the immune system. Eu Soc for Organ Transplantation 2009;22:1041-50.

Targonski PV, Jacobson RM, Poland GA. Immunosenescence: role and measurement in influenza vaccine response among elderly. Vaccine 2007;25:3066.

Pawelec G. Senescence of the human immune system. Experimetal Gerontology 2006;41:1239-42

Ongradi J, Kovesdi V. Factors that may impact on immunosenecence; an appraisal. Immunity and Ageing 2010;7:7.

McElhaney J, Effros R. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? Curr Opin Immunol 2009;21:418-24.

Almanzar G, Schwaiger S, Jenewein B, Keller M, Herndler-Brandstetter D, Wurzner R et al. Long term citomegalovirus infection leads to significant changes in the composition of the CD8+ T cell repertoire, which may be the basis of imbalance in the cytokine production profile in edelry persons. J Virol 2005;79:3675-83.

Cancro MO. B cells and aging: gauging the interplay of generative, selective and homeostatic events. Immunol Rev 2005;205:48.

Goronzy JJ, Weyand CM. T cell development and receptor diversity during aging. Curr Opin Immunol 2005;17:468.

Czesnikieewicz-Guzik M, Lee WW, Cui D, Hiruma Y, Lamar DL, Yang ZZ et al. T cell subset-spesific susceptibility to aging. Clin Immunol 2008;127:108-18.

Lang P, Govind S, Michel J, Aspinall A, Mitchell W. Immunosenescence: implications for vaccination programmes in adults. Maturitas 2011;68:322-30.

Effros RB. Costimulatory mechanism in elderly. Vaccine 2000;18:1661.

Dixit VD, Yang H, Copper-Jenkins A Giri BB, Patel K, Taub DD. Reduction of T cell-derived ghrelin enhances proinflammatory cytokines expression: implications for age associated increases in inflammation Blood 2009

Valenzuela HF, Effros RB. Divergent telomerase and CD28 expression patterns in human CD4 and CD8 T cells following repeated encounters with same antigenic stimulus. Clin Immunol 2002;105:117-25.

Ritz BV, Gardner EM. Malnutrition and energy restriction differentially affect viral immunity. J Nutr 2006;136:1141-44.

Marko MG, Ahmed T, Bunnel SC, Wu D, Chung H, Huber BT et al. Age associated decline in effective immune synapsis formation of CD4+ T cells is reversed by Vitamin E supplementation. J Immunol 2007;178:1443-49

Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F et al. Inflammaging and anti-inflmmaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans: Mech Ageing Dev 2007;128:92-105.

Duffy D, rader DJ. Drugs in development: targeting high density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. Curr Opin Cardiol 2005;20:301-6.

Messaoudi I, Warner J, Fischer M, park B, Hill B, Mattison J et al. Delay of T cell cenescence by caloric restriction in aged long-lived non human primates. Proc Natl Acad Sci USA 2006;03:19448-53.

Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL. The role of epigenetics in aging ang autoimmunity. Clinic Rev Allergy Immunol 2008. doiL10.1007/s12016-00908169-3.

498

REGULASI SUHU PADA USIA LANJUT

Siti Setiati, Nina Kemala Sari

PENDAHULUAN

Kemampuan mengatur suhu pada usia lanjut berkurang dengan meningkatnya usia. Dengan bertambahnya usia, irama sirkadian suhu tubuh berkurang amplitudonya. Irama sirkadian pada temperatur inti disebabkan oleh irama sirkadian dalam produksi dan kehilangan panas. Suhu tubuh inti maksimal pada sore hari dan mencapai minimum pada dini hari. Suhu tubuh inti merupakan satu indikator yang paling kuat dan stabil yang mencerminkan aktivitas irama sirkadian.

Sistem termoregulasi dapat dikonsep mengandung 3 bagian: jalur aferen termosensitif, integrasi neuron dan sistem kontrol, dan jalur efektor desenden yang mengubah perolehan atau kehilangan panas. Anatomi fungsional dan mekanisme fisiologis kompartemen-kompartemen ini, mencakup perubahan–perubahan karena modulasi sirkadian dan proses menua seperti termoresepsi, termogenesis (perolehan dan retensi panas), kehilangan panas dan kurangnya perolehan panas, kontrol termoregulasi sentral, perubahan-perubahan terkait usia lanjut dalam modulasi sirkadian suhu tubuh, siklus suhu harian yang memiliki implikasi fungsional penting. Meningkatnya kerentanan terhadap deviasi dari batas normal siklus ini pada usia lanjut memiliki konsekuensi fungsi dan kesehatan fisik dan mental. Karena itu, penting untuk memeriksa faktor-faktor yang memengaruhi termoregulasi dan amplitudo irama suhu.

Penting juga dibedakan perubahan-perubahan terkait usia yang primer dan sekunder. Perubahan terkait usia primer adalah hal yang juga terdapat pada usia lanjut sehat, atau setelah koreksi perubahan-perubahan sekunder. Perubahan-perubahan terkait usia sekunder adalah hal yang bukan semata-mata disebabkan oleh proses menua tetapi terhadap faktor-faktor yang mana orang tua berada pada risiko tinggi. Sebagai contoh adalah gaya hidup kurang gerak, kurangnya tingkat kebugaran, dan berbagai penyakit. Pada usia lanjut, suhu oral rata-rata adalah 36°C. Berbagai studi yang menunjukkan suhu tubuh inti pada usia lanjut lebih rendah daripada dewasa muda tampaknya mencerminkan pengaruh status nutrisi, penyakit, dan obat-obatan.

PERUBAHAN PADA TERMORESEPSI USIA LANJUT

Ujung saraf bebas yang terkait dengan sensasi suhu tetap utuh pada usia lanjut, berlawanan dengan berkurangnya jumlah reseptor kulit rasa sentuh seperti badan Meissner dan Pacini. Selain itu, kecepatan hantaran juga tetap utuh pada usia lanjut. Daerah sensoris primer neokortikal juga tetap relatif intak pada usia lanjut.

Disregulasi suhu pada usia lanjut merupakan contoh berkurangnya regulasi mekanisme homeostatis yang terjadi dengan meningkatnya usia. Orang-orang tua kurang dapat menyesuaikan diri terhadap suhu lingkungan yang ekstrim. Keadaan hipotermi dan hipertermi merupakan gangguan regulasi suhu yang sering terdapat pada usia lanjut. Terdapat bukti peningkatan morbiditas dan mortalitas pada periode musim panas dan musim dingin pada populasi usia lanjut. Mayoritas penyakit ini disebabkan oleh peningkatan insidensi gangguan kardiovaskular (infark miokard dan stroke) dan penyakit-penyakit infeksi (pneumonia) selama masa suhu ekstrim.

HIPOTERMIA

Definisi

Hipotermia didefinisikan sebagai temperatur tubuh inti (rektal, esofageal, timpani) kurang dari 35°C.

Patofisiologi

Kerentanan seorang usia lanjut terhadap hipotermia berhubungan dengan adanya penyakit dan perubahan fisiologis. Pusat termoregulasi menjaga suhu tubuh melalui kontrol keringat, vasokonstriksi, vasodilatasi, termogenesis kimia, dan menggigil. Berkurangnya sensasi terhadap suhu dingin dan gangguan sensitivitas terhadap perubahan temperatur dikaitkan dengan memburuknya termoregulasi pada usia lanjut dan dapat menyebabkan perilaku maladaptif pada lingkungan dingin. Pada usia lanjut, proses menggigil biasanya kurang intens, meskipun terdapat kehilangan suhu tubuh inti yang lebih besar. Karena proses menggigil yang maksimal akan meningkatkan produksi panas 3 hingga 5 kali lipat lebih besar daripada saat istirahat, orang tua dengan gangguan proses menggigil atau proses menggigil yang kurang efisien akan meningkatkan risiko terjadinya hipotermia.

Mekanisme di mana defisit adrenergik berkontribusi terhadap timbulnya hipotermia pada populasi usia lanjut belum dapat ditentukan. Bagaimana pun, respons vasokonstriktor otonom abnormal terhadap dingin merupakan faktor kunci terjadinya disregulasi suhu pada usia lanjut. Disregulasi otonom ini juga bermanifestasi pada insidensi hipotensi ortostatik yang lebih tinggi pada orang-orang dengan risiko hipotermia. Berkurangnya termogenesis merupakan faktor kunci lainnya dalam terjadinya disregulasi suhu pada usia lanjut. Ketuaan berkaitan dengan berkurangnya termogenesis yang diperantarai oleh beta adrenergik. Laju metabolisme juga lebih rendah pada usia lanjut karena berkurangnya massa tubuh kering sehingga berkontribusi terhadap risiko hipotermia pada individu-individu ini. Efek termal makanan juga berkurang pada usia lanjut. Karena lemak tubuh berkontribusi untuk menahan kehilangan panas, usia lanjut yang kurus dengan berkurangnya massa lemak juga meningkatkan risiko hipotermia.

Di samping pajanan aktual terhadap dingin, terdapat faktor-faktor predisposisi tubuh terhadap hipotermia. Gangguan terkait penurunan produksi panas mencakup hipotiroidisme, hipoglikemia, kelaparan, dan malnutrisi. Kondisi endokrinopati yang paling sering menimbulkan hipotermia adalah hipotiroidisme, yakni 80% pasien yang dialami karena penurunan laju metabolisme dan kalorigenesis. Hipoglikemia juga menyebabkan berkurangnya proses menggigil, mungkin melalui efek sentral. Hipo-termia juga terjadi pada lebih dari 50% pasien dengan hipoglikemia. Kelaparan dan malnutrisi berkontribusi terhadap risiko hipotermia karena berkurangnya massa tubuh kering total dan simpanan energi untuk kalorigenesis seperti kehilangan lemak tubuh dengan efek penyekatnya. Imobilisasi dan berkurangnya aktivitas karena stroke, artritis, dan parkinsonism juga menyebabkan berkurangnya produksi panas. Pada pasien dengan parkinsonism, disfungsi autonom juga berkontribusi terhadap disregulasi suhu.

Gangguan termoregulasi dapat terjadi sebagai hasil disfungsi sistem hipotalamus dan sistem saraf pusat atau karena obat. Trauma, hipoksia, tumor, atau penyakit serebrovaskular dapat mengganggu regulasi sentral suhu. Obat-obat yang paling sering terkait hipotermia adalah etanol, barbiturat, fenotiazin, benzodiazepin, obat anestesi, dan opioid. Etanol merupakan predisposisi hipotermia karena bekerja sebagai vasodilator, penekan sistem saraf pusat, anestetik, penyebab hipoglikemia, dan faktor risiko trauma dan pajanan lingkungan. Fenotiazin menghambat menggigil melalui efek kurare perifer.

Pada sepsis, hipotermia mencerminkan perubahan titik *setting* hipotalamus dan tanggapan tubuh yang berkurang serta sering paradoks terhadap pirogen sebagai mekanisme pertahanan tubuh yang berlebihan. Pada penyakit kardiovaskular, sistem sirkulasi mungkin tak dapat merespons perubahan-perubahan tekanan suhu tubuh atau terhadap kebutuhan mekanisme regulasi seperti menggigil.

Tabel 1. Faktor-faktor yang Meningkatkan Risiko Hipotermia pada Usia Lanjut

Gangguan termoregulasi

Kegagalan vasokonstriksi segera pada pajanan dingin

Kegagalan merasakan dingin

Kegagalan tanggapan perilaku untuk melindungi diri dari cuaca dingin

Berkurang atau tidak adanya proses menggigil untuk membentuk panas

Kegagalan respons peningkatan laju metabolisme terhadap dingin

Kondisi-kondisi yang menurunkan produksi panas

Hipotiroidisme, hipopituitarisme, hipoglikemia, anemia, malnutrisi, kelaparan

Imobilisasi/berkurangnya aktivitas (contoh: stroke, kelumpuhan, parkinson, demensia, artritis, fraktur panggul, koma)

Ketoasidosis diabetikum

Kondisi-kondisi yang meningkatkan kehilangan panas

Luka terbuka, inflamasi umum di kulit, luka bakar

Kondisi-kondisi yang mengganggu kontrol termoregulasi sentral atau perifer

Stroke, tumor otak, ensefalopati Wernicke, perdarahan subarachnoid

Uremia, neuropati (contoh: diabetes, alkoholisme)

Penyakit akut (contoh: pneumonia, sepsis, MI, CHF, emboli paru, pankreatitis)

Obat-obat yang mengganggu termoregulasi

Penenang (contoh: fenotiazin)

Hipnotik sedatif (contoh: barbiturat, benzodiazepin)

Antidepresi (contoh: trisiklik)

Obat-obat vasoaktif (contoh: vasodilator)

Alkohol (menyebabkan vasodilatasi superfisial)

Lain-lain: metildopa, litium, morfin

Pada individu usia lanjut, terutama yang tinggal sendiri atau hidup sendiri, kurangnya pemanasar sentral, kegagalan menggunakan panas (apa pun jenisnya), dan demensia atau konfusi berkaitan dengan meningkatnya risiko hipotermia. Berikut ini adalah tabel faktor-faktor yang meningkatkan risiko hipotermia pada usia lanjut:

Klinis

Karena gejala awal sangat tidak spesifik dan samar-samar, perlu kewaspadaan yang tinggi untuk deteksi dini. Riwayat adanya pajanan akan sangat membantu tetapi pasien usia lanjut dapat mengalami hipotermia bahkan pada suhu sedang. Tanda-tanda awal yang terjadi pada suhu inti 32-35°C adalah kelelahan, kelemahan, melambatnya gerakan, apati, bicara tidak jelas, kebingungan, dan kulit dingin. Hipopnea dan sianosis ada, pertama karena berkurangnya kebutuhan metabolik dan kemudian karena depresi dorongan respirasi sentral. Bradikardia, aritmia atrium dan ventrikel serta hipotensi juga terjadi. Semikoma atau koma dan rigiditas muskular juga terdapat. Hilang kesadaran biasanya terjadi bila suhu otak mencapai 32-30°C. Refleks-refleks melambat dan pupil kurang reaktif. Bisa terdapat edema umum dan poliuria atau oliguria. Pajanan dingin dikaitkan dengan diuresis air dan zat terlarutnya. Kontraksi volume terjadi karena diuresis dan juga karena pergeseran cairan ekstrasel dan intrasel. Ketika suhu tubuh turun dari 28°C, kulit menjadi sangat kering, individu menjadi tidak responsif, kaku/rigid, arefleksia dan terfiksir, pupil dilatasi. Apnea dan fibrilasi ventrikel sering terjadi. Pasien kadang-kadang disangka sudah meninggal. Berbagai laporan kasus menggambarkan pasien-pasien yang bertahan setelah ditemukan tidak bernapas atau nadinya tak berdenyut.

Komplikasi dini yang paling penting dari hipotermia berat adalah aritmia serta henti jantung dan napas. Komplikasi lanjut mencakup bronkopneumonia dan pneumonia aspirasi. Refleks batuk ditekan oleh hipotermia, dan dingin menyebabkan banyaknya produksi sekresi bronkial yang kental. Edema paru mungkin terjadi terutama pada individu dengan penyakit kardiovaskular. Pankreatitis dan perdarahan traktus gastrointestinal merupakan komplikasi yang sering meskipun perdarahan masif jarang terjadi. Mungkin terjadi gagal ginjal akut. Trombosis intravaskular merupakan komplikasi hemokonsentrasi dan perubahan-perubahan viskositas yang diinduksi oleh suhu. Abnormalitas EKG sering terjadi. Temuan EKG yang paling spesifik adalah gelombang Osborne setelah kompleks QRS. Kelainan ini kembali hilang bila suhu kembali normal. Kelainan lain yang sering adalah bradikardia dan pemanjangan interval P-R, QRS kompleks, segmen QT, selain fibrilasi atrial, kontraksi ventrikel prematur, dan fibrilasi ventrikel. Perubahan-perubahan EKG bisa menyerupai iskemi atau infark miokard akut.

Seringkali, diagnosis banding tersulit pada hipotermia adalah hipotiroidisme, penyebab tersering hipotermia. Riwayat adanya penyakit tiroid terdahulu, jaringan parut di leher bekas operasi tiroid, dan melambatnya fase relaksasi refleks tendon dalam dapat membantu diagnosis hipotiroidisme.

Terapi

Perawatan gawat darurat. Di lapangan, pasien dengan hipotermia harus segera dipindahkan dari lingkungan dingin, daerah berangin, dan kontak dengan objek yang dingin. Pakaian basah harus disingkirkan untuk mencegah kehilangan panas lebih jauh. Harus digunakan beberapa lapis selimut. Pasien harus dipindahkan dengan hati-hati, karena dingin, jantung dengan bradikardia sangat sensitif sehingga stimulus ringan pun dapat mencetuskan fibrilasi ventrikel atau asistol. Monitor jantung harus segera dilakukan. Pasien dengan denyut jantung yang terdeteksi dan dapat bernapas spontan meskipun sangat lambat, jangan mendapat perlakuan salah dengan tindakan yang tidak perlu seperti kompresi dada atau pemasangan pacu jantung. Sebaliknya, pasien dengan fibrilasi ventrikel atau asistole harus diresusitasi tetapi jantung yang dingin dapat

Tabel 2. Presentasi Klinis pada Hipotermia

Tanda AwalSuhu 32-35°C	Tanda-tanda Lanjut Suhu 28-30°C	Tanda-tanda Lebih Lanjut Suhu < 28°C
Kelelahan	Kulit dingin	Kulit sangat dingin
Kelemahan	Hipopnea	Rigiditas
Berjalan lambat	Sianosis	Apnea
Apatis	Bradikardia	Tak ada denyut nadi- fibrilasi ventrikel
Bicara tak jelas	Aritmia atrial dan ventrikular	Arefleksia
Kebingungan/konfus	Hipotensi	Tidak bereaksi
Menggigil (±)	Semikoma dan koma	Pupil kaku, tidak bergerak
Kulit dingin	Otot kaku	
Sensasi dingin (±)	Edema umum	
	Refleks melambat	
	Reaksi pupil lambat	
	Poliuria atau oliguria	

menjadi relatif tidak responsif terhadap obat-obat atau stimulasi listrik. Cairan intravena, lebih baik dekstrosa 5%, natrium fisiologis tanpa kalium, harus dihangatkan sebelum digunakan.

Perawatan umum. Di rumah sakit, terapi dukungan umum untuk hipotermia berat terdiri dari tatalaksana perawatan intensif dari disfungsi multisistem yang kompleks. Mortalitas biasanya lebih dari 50% untuk hipotermia berat dan meningkat dengan bertambahnya usia dan sangat berhubungan dengan penyakit yang mendasarinya. Tiap usaha harus dilakukan untuk menilai dan mengatasi setiap gangguan medis yang mungkin berkontribusi (contoh: infeksi, hipotiroidisme, atau hipoglikemia). Sering terdapat infeksi yang mendasari. Hipotermia pada pasien usia lanjut awalnya harus ditatalaksana sebagai sepsis sampai terbukti tidak ada. Jika dicurigai hipotiroidisme, pasien harus segera diberi levotiroksin 0,5 mg intravena dan kortikosteroid. Meskipun pada pasien harus segera dipasang monitor EKG rutin, jalur vena sentral harus dihindari jika mungkin, karena iritabilitas miokard.

Karena metabolisme melambat, banyak obat memberikan sedikit efek pada pasien hipotermia yang berat namun dapat menimbulkan masalah saat pasien dihangatkan kembali. Aritmia biasanya resisten terhadap kardioversi dan terapi obat. Insulin tidak efektif pada suhu kurang dari 30°C dan harus dihindari pada pasien hiperglikemia dengan hipotermia. Jika diberikan selama hipotermia, insulin dapat menimbulkan hipoglikemia saat pasien telah dihangatkan. Resistensi insulin membaik spontan saat suhu tubuh inti meningkat. Pada hipotermia kronik (berlangsung lebih dari 12 jam), kekurangan cairan bisa berat dan diperlukan penggantian cairan saat pemanasan terjadi. Gas darah harus diobservasi untuk menilai fungsi pernapasan. Terapi oksigen, sedotan paru, dan intubasi endotrakea mungkin dibutuhkan saat pemanasan terjadi. Pada kasus dengan aritmia serius, asidosis, serta gangguan cairan dan elektrolit, biasanya tanggapan terhadap terapi hanya setelah dilakukan pemanasan. Lebih baik menstabilkan pasien dan segera melakukan teknik pemanasan spesifik.

Pemanasan. Untuk hipotermia ringan (>32°C) biasanya diberikan pemanasan pasif dengan bahan penyekat/pengisolasi dan menempatkan pasien di lingkungan hangat (>21°C). Pemanasan eksternal aktif (selimut listrik, matras hangat, dan botol air hangat, berendam/mandi air hangat) merupakan teknik yang lebih cepat untuk pemanasan daripada prosedur pasif. Bagaimana pun, pemanasan eksternal aktif pada kondisi ini berkaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas karena darah yang dingin dapat secara tiba-tiba dialihkan ke suhu inti sehingga menurunkan suhu inti lebih jauh lagi. Vasodilatasi perifer karena pemanasan eksternal dapat mencetuskan syok hipovolemik dengan berkurangnya volume darah sirkulasi.

Untuk hipotermia yang lebih berat (<32°C) diperlukan pemanasan inti. Beberapa teknik pemanasan inti dapat digunakan tetapi hasil positif hanya dilaporkan oleh studi-studi yang kecil dan tidak terkontrol. Lavase mediastinum cukup efektif namun ini merupakan prosedur bedah mayor. Sirkulasi ekstrakorporeal merupakan metode cepat untuk pemanasan tetapi membutuhkan unit khusus rumah sakit, juga terdapat risiko hipotensi dan perdarahan dengan penggunaan heparin. Pemanasan arteri vena rutin *(Continuous Arterio Venous Rewarming/CAVR*) telah digunakan untuk mengatasi hipotermia pada pasien dengan penyakit kritis. Pada prosedur ini kateter arteri dan vena femoral dipasang perkutan, dihubungkan ke saluran masuk keluar cairan lebih hangat untuk membuat fistel melalui mekanisme pemanasan. Pada sebuah studi yang membandingkan CAVR dan teknik pemanasan standar, CAVR berkaitan dengan membaiknya kelangsungan hidup setelah trauma sedang berat dan berkurangnya secara bermakna kebutuhan darah dan cairan, gagal organ, dan lama rawat di ICU. Pendekatan lain adalah dengan menggunakan lavase gaster, dimana ditempatkan balon dilambung dan diisi dengan air. Dengan metode ini, daerah yang dipanaskan lebih kecil daripada dengan dialisis peritoneal dan iritasi faring lokal dapat mencetuskan aritmia.

Dialisis peritoneal dan pemanasan inhalasi mungkin merupakan teknik yang paling praktis. Namun, terapi inhalasi tidak begitu efektif pada hipotermia sedang sampai berat. Dialisis peritoneal memberi sedikit risiko bagi pasien, mudah dilakukan, butuh peralatan sederhana, dan dapat dilakukan di setiap rumah sakit. Lebih baik dipilih dialisis dengan 2 liter larutan bebas kalium. Biasanya normotermia dicapai setelah 6 sampai 8 kali penggantian. Enema jarang dilakukan namun dapat dikerjakan bersamaan dengan dialisis.

Mortalitas biasanya lebih dari 50% pada hipotermia berat, yang bertambah dengan meningkatnya usia dan terutama berhubungan dengan penyakit yang mendasari.

HIPERTERMIA

Definisi

Hipertermia adalah peningkatan suhu tubuh di atas titik pengaturan hipotalamus bila mekanisme pengeluaran panas terganggu (oleh obat atau penyakit) atau dipengaruhi oleh panas eksternal (lingkungan) atau internal (metabolik).

Sengatan panas (*heat stroke*) per definisi adalah penyakit berat dengan ciri temperatur inti > 40°C disertai

Tabel 3. Daftar Istilah

Kondisi	Definisi
***Heat wave*/gelombang panas**	Tiga hari atau lebih berturut-turut dimana suhu udara > 32,2°C.
***Heat stress*/stres panas**	Perasaan tidak nyaman dan ketegangan fisiologis berhubungan dengan pajanan lingkungan panas, terutama saat kerja fisis.
Hipertermia	Peningkatan suhu tubuh di atas titik pengaturan hipotalamus bila mekanisme pengeluaran panas terganggu (oleh obat atau penyakit) atau jenuh oleh panas eksternal (lingkungan atau induksi) atau internal (metabolik).
***Heat exhaustion*/kelelahan panas**	Penyakit ringan sampai sedang karena kehilangan air dan garam akibat pajanan dengan lingkungan panas atau latihan fisis yang berat; tanda dan gejala mencakup rasa sangat haus, kelemahan, tidak nyaman, cemas, pusing, pingsan, dan sakit kepala; suhu inti dapat normal, di bawah normal, atau sedikit meningkat (>37°C tetapi <40°C).
***Heat stroke*/sengatan panas**	Penyakit berat dengan ciri suhu tubuh inti >40°C dan abnormalitas sistem saraf pusat seperti delirium, kejang, atau koma karena pajanan terhadap lingkungan panas (sengatan panas klasik) atau latihan fisis yang berat (sengatan panas terkait aktivitas).
Sindrom disfungsi multiorgan	Kelanjutan perubahan-perubahan yang terjadi pada lebih dari satu sistem organ setelah adanya gangguan seperti trauma, sepsis atau sengatan panas.

kulit panas dan kering serta abnormalitas sistem saraf pusat seperti delirium, kejang, atau koma yang disebabkan oleh pajanan panas lingkungan (sengatan panas klasik) atau kegiatan fisis yang berat (sengatan panas terkait aktivitas).

Patofisiologi

Sengatan panas didefinisikan sebagai kegagalan akut pemeliharaan suhu tubuh normal dalam mengatasi lingkungan yang panas. Orang tua biasanya mengalami sengatan panas yang tidak terkait aktivitas karena gangguan kehilangan panas dan kegagalan mekanisme homeostatik. Seperti pada hipotermia, kerentanan usia lanjut terhadap sengatan panas berhubungan dengan penyakit dan perubahan-perubahan fisiologis.

Fungsi Kelenjar Keringat

Gangguan sistem termoregulasi dengan berkurang atau tidak adanya keringat merupakan penyebab terpenting sengatan panas pada lingkungan panas. Respons berkeringat terhadap stimulasi panas dan neurokimia berkurang pada usia lanjut dibandingkan dengan dewasa muda. Juga terdapat ambang suhu inti yang lebih tinggi pada usia lanjut untuk memulai proses berkeringat. Pada kondisi stres panas, manusia mengaktifkan kelenjar keringat ekrin (di bawah kontrol kolinergis simpatis) dan kemampuan kelenjar tersebut untuk mengeluarkan keringat untuk mengatur suhu tubuh. Meskipun terdapat variasi luas antar individu sebagai respons kelenjar keringat terhadap stimulus farmakologis (contohnya oleh analog kolinergis seperti metilkolin atau pilokarpin), terdapat pengaruh proses menua yang jelas. Laju berkeringat lokal lebih rendah pada usia lanjut yang mendapat stimulus farmakologis. Densitas kelenjar-kelenjar yang diaktifkan secara farmakologis tidak dipengaruhi usia, efek ini disebabkan oleh produksi keringat yang lebih sedikit per kelenjar yang diaktifkan. Menurut Sato, pengaruh usia sangat kecil pada kelenjar yang diaktifkan secara farmakologis sampai usia 60 tahun namun setelah usia 70 dan 80 tahun fungsi kelenjar menurun secara bertahap. Temuan lain memperlihatkan perbedaan pola distribusi keringat. Pengaruh penuaan terhadap menurunnya fungsi kelenjar keringat lebih jelas terlihat di daerah dahi dan ekstremitas daripada di badan.

Aliran Darah Kulit

Respons aliran darah kulit terhadap pemanasan lokal langsung pada kulit nonakral berkurang pada usia lanjut. Berkurangnya perfusi kulit pada usia lanjut berkaitan dengan hilangnya unit-unit fungsional pleksus kapiler. Pada kulit yang menua, bagian dalam epidermis mendatar sehingga menjadi rata pada orang yang sangat tua. Transformasi ini berhubungan dengan kolapsnya, disorganisasi, dan hilangnya pembuluh-pembuluh darah mikrosirkulasi di papilaris kulit dan pleksus vaskular superfisial. Perubahan anatomis ini mendukung peran perubahan struktural pada berkurangnya kapasitas aliran darah kulit maksimal pada usia lanjut. Meskipun ambilan oksigen maksimal, status penyesuaian diri, hidrasi, penyakit-penyakit, dan obat-obatan dapat memengaruhi aliran darah kulit, ketidakmampuan relatif kulit yang menua untuk vasodilatasi tampaknya merupakan konsekuensi utama pada usia lanjut.

Curah Jantung

Adaptasi kardiovaskular normal terhadap stres panas berat adalah dengan meningkatkan curah jantung hingga 20 liter per menit dan pergeseran darah yang panas dari sirkulasi inti ke sirkulasi perifer. Ketidakmampuan untuk meningkatkan curah jantung karena adanya deplesi air dan garam, penyakit kardiovaskular, atau pengaruh obat-obatan yang menganggu fungsi jantung dapat menghambat toleransi panas yang mengakibatkan kerentanan terhadap sengatan panas. Berkurangnya curah jantung pada usia lanjut terutama merupakan akibat dari berkurangnya isi sekuncup karena orang tua dapat meningkatkan denyut jantungnya seperti pada dewasa muda. Bagaimanapun, untuk mencapai peningkatan denyut jantung ini, usia lanjut perlu mencapai proporsi yang lebih besar dari cadangan denyut jantungnya. Meskipun hasil ini untuk pria, sebuah studi yang menggunakan protokol pemanasan yang sama menemukan bahwa perempuan (52-80 tahun) tidak mengalami penurunan isi sekuncup dengan pemanasan pasif langsung. Ini benar untuk perempuan yang tidak mendapat HRT ataupun estrogen, progesteron, dan kombinasi terapi hormon. Mekanisme adanya perbedaan antar jenis kelamin ini masih belum diketahui.

Redistribusi Aliran Darah

Studi yang menunjukkan berkurangnya aliran darah kulit pada usia lanjut ternyata tidak saja berhubungan dengan berkurangnya peningkatan curah jantung namun juga dengan berkurangnya redistribusi aliran darah dari sirkulasi splanknikus dan ginjal.

Bila pengaruh ortostatik ditambahkan pada pemanasan pasif, pria usia lanjut bereaksi bermakna pada berkurangnya aliran darah perifer dibandingkan dewasa muda. Karena itu, tampaknya penuaan berhubungan dengan berkurangnya respons aliran darah kulit baik terhadap refleks vasodilatasi aktif maupun refleks non-termoregulasi (barorefleks) di pembuluh darah kulit selama stres panas. Bukti lebih lanjut untuk perubahan respons perifer ditunjang oleh studi yang menunjukkan bahwa selama tes kemiringan kepala pada kondisi normotermi, pria usia lanjut menunjukkan berkurangnya peningkatan resistensi vaskular dahi dibandingkan dewasa muda. Bagaimanapun pada studi ini, resistensi vaskular splanknikus meningkat lebih besar pada kelompok usia lanjut. Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan-perubahan terkait usia pada struktur dan regulasi pembuluh darah perifer mengharuskan adanya modifikasi mekanisme kontrol homeostatik sistem kardiovaskular.

Kematian orang-orang tua pada masa gelombang panas biasanya dianggap karena penyakit jantung atau masalah kardiovaskular lainnya yang dieksaserbasi oleh stres panas. Bagaimana pun, beberapa morbiditas berhubungan langsung dengan kegagalan termoregulasi primer. Melambatnya dilatasi vaskular kulit dan berkurangnya curah jantung dan redistribusi sirkulasi splanknikus dengan pemanasan juga menganggu terjadinya kehilangan panas pada usia lanjut. Perubahan laju keringat dan aliran darah ini lebih berhubungan dengan pengaruh *deconditioning* daripada penuaan itu sendiri. Bila ambilan oksigen maksimal disesuaikan antara orang tua dan dewasa muda, tidak terdapat perbedaan bermakna laju keringat atau aliran darah lengan atas selama latihan. Gangguan sensitivitas terhadap perubahan-perubahan suhu dapat menimbulkan perilaku yang tidak sesuai pada lingkungan panas. Penyesuaian diri terhadap panas kurang berjalan dengan baik pada usia lanjut karena itu berkontribusi pada defisit fisiologis.

Ketidakmampuan melakukan tindakan-tindakan yang diperlukan seperti mengganti pakaian tebal, pindah ke lingkungan sejuk, dan meningkatkan asupan cairan, akan meningkatkan sengatan panas pada usia lanjut dengan mobilitas yang terbatas. Tinggal sendiri dan kebingungan/delirium juga akan meningkatkan risiko ini. Usia lanjut dengan penyakit kardiovaskular mungkin tak dapat meningkatkan curah jantung secara adekuat dalam merespons stres panas. Gagal jantung kongestif, diabetes melitus, obesitas, dan penyakit paru obstruktif berkaitan dengan meningkatnya risiko kematian pada korban sengatan panas. Faktor risiko lain kematian dari sengatan panas adalah alkoholisme, penggunaan obat-obat penenang dan antikolinergik, serta berkurangnya aktivitas fisik. Orang tua rentan polifarmasi yang beberapa diantaranya dapat mengganggu respons terhadap kondis panas. Antikolinergik, fenotiazin, dan antidepresi menimbulkan hipohidrosis. Diuretik berkaitan dengan hipovolemia dan hipokalemia, dan beta bloker dapat menekan fungsi miokard.

Sengatan panas dan progresivitas menjadi sindrom disfungsi multiorgan disebabkan olen interaksi kompleks perubahan-perubahan fisiologis akut terkait hipertermia (kegagalan sirkulasi, hipoksia, dan peningkatan kebutuhan metabolik), efek sitotoksik langsung dari panas, dan respon inflamasi dan koagulasi tubuh. Rangkaian peristiwa ini menimbulkan perubahan-perubahan dalam aliran darah mikrosirkulasi dan mengakibatkan trauma pada endotel vaskular dan jaringan.

Klinis

Sengatan panas memiliki ciri khas dimana suhu tubuh inti lebih dari 40,6°C disertai disfungsi sistem saraf pusat yang berat (psikosis, delirium, koma), dan anhidrosis (kulit yang panas dan kering). Manifestasi dini, disebut *heat exhaustion*/kelelahan panas, tidak khas dan terdiri dari rasa pusing, kelemahan, sensasi panas, anoreksia, mual, muntah, sakit kepala, dan sesak napas.

Komplikasi sengatan panas mencakup gagal jantung kongestif dan aritmia jantung, edema serebral dengan kejang dan defisit neurologis difus dan fokal,

Tabel 4. Metode Pendinginan

Teknik pendinginan konduksi

Eksternal*
- Berendam dalam air dingin
- Penggunaan kompres es di seluruh tubuh atau bagian-bagian tubuh tertentu
- Penggunaan selimut pendingin

Internal**
- Lavase lambung dengan es
- Lavase peritoneal dengan es

Teknik pendinginan evaporasi/penguapan atau konveksi
- Berikan kipas angin pada pasien yang telah dibuka bajunya pada suhu ruangan (20-22°C)
- Basahi permukaan tubuh selama pemakaian kipas angin terus menerus (kulit ditutupi dengan lembaran kasa halus yang telah direndam dalam air 20°C saat pasien dikipasi. Kipas angin dikurangi atau dihentikan jika suhu kulit turun <30°C)
- Gunakan unit pendinginan tubuh (tempat tidur khusus yang menyemprotkan air 15°C dan air hangat 45°C ke seluruh permukaan tubuh untuk menjaga suhu kulit basah antara 32-33°C

Tabel 5. Tatalaksana Sengatan Panas

Kondisi	Intervensi	Tujuan
Di luar rumah sakit		
Stres panas (karena gelombang panas, musim panas, atau latihan berat) dengan perubahan status mental (ansietas, delirium, kejang, atau koma)	• Ukur suhu inti pasien, jika >40°C, pindahkan pasien ke tempat sejuk, lepaskan pakaiannya, mulai pendinginan eksternal: kompres es batu di leher, aksila, lipat paha; kipas angin terus menerus (atau buka jendela ambulans); dan semprot kulit dengan air bersuhu 25°C hingga 30°C.	• Diagnosis sengatan panas. • Turunkan suhu inti sampai <39,4°C, lakukan pendinginan dengan konduksi dan evaporasi.
	• Posisikan pasien tak sadar menyamping dan bebaskan jalan napas.	• Minimalkan risiko aspirasi.
	• Berikan oksigen 4 l/menit.	• Tingkatkan saturasi oksigen arteri >90%.
	• Berikan kristaloid isotonik/garam fisiologis.	• Menambah volume tubuh.
	• Segera bawa pasien ke ruang gawat darurat.	
Di rumah sakit		
a. Periode pendinginan		
	• Pastikan diagnosis dengan termometer yang dikalibrasi untuk mengukur suhu tinggi.	
Hipertermia	• Monitor suhu rektum dan kulit, lanjutkan pendinginan	• Pertahankan suhu rektum <39,4°C dan suhu kulit 30-33°C. •
Kejang	• Beri benzodiazepin.	• Kontrol kejang.
Gagal napas	• Pertimbangkan intubasi elektif (untuk gangguan refleks muntah dan batuk atau gangguan fungsi pernapasan).	• Lindungi jalan napas dan tingkatkan oksigenasi (saturasi oksigen arteri >90%)
Hipotensi	• Berikan cairan untuk ekspansi volume, pertimbangkan vasopresor, dan pertimbangkan monitor tekanan vena sentral.	• Tingkatkan tekanan arteri rata-rata hingga >60 mmHg dan kembalikan perfusi organ dan oksigenasi jaringan.
Rabdomiolisis	• Kembangkan volume dengan salin normal dan berikan furosemid intravena, manitol, dan sodium bikarbonat.	• Cegah trauma ginjal yang diinduksi oleh mioglobin, tingkatkan aliran darah ginjal, diuresis, dan alkalinisasi urin.
	• Monitor kalium serum dan kadar kalsium serta atasi hiperkalemia.	• Cegah aritmia jantung yang mengancam nyawa.
b. Periode pasca pendinginan		
Disfungsi multiorgan	Terapi suportif	Penyembuhan fungsi organ

nekrosis hepatoselular dengan ikterik dan gagal hati, hipokalemia, alkalosis respiratorik dan asidosis metabolik, serta hipovolemia dan syok. Rabdomiolisis, koagulasi intravaskular diseminata, dan gagal ginjal akut jarang terjadi pada usia lanjut dibandingkan pada dewasa muda dengan sengatan panas terkait aktivitas. Komplikasi terberat, kematian, terjadi pada 80% pasien yang sindrom sengatan panasnya telah muncul secara penuh.

Terapi

Kunci mengatasi hipertermia adalah pendinginan cepat. Hal ini harus dimulai segera di lapangan dan suhu tubuh inti harus diturunkan mencapai 39°C dalam jam pertama. Lamanya hipertermia merupakan penentu utama hasil akhir. Berendam dalam air es lebih baik dari pada pendinginan dengan alkohol atau fan listrik. Komplikasi membutuhkan perawatan di ruang intensif.

Pendinginan

Kehilangan panas efektif tergantung pada transfer cepat dari inti ke kulit dan dari kulit ke lingkungan luar. Pada orang-orang dengan hipertermia, transfer panas dari inti ke kulit difasilitasi oleh vasodilatasi kulit aktif. Tujuan teknik pendinginan terapi adalah meningkatkan transfer panas dari kulit ke lingkungan. Hal ini dicapai dengan meningkatkan gradien suhu antara kulit dan lingkungan (untuk pendinginan dengan induksi) atau dengan meningkatkan gradien tekanan air-uap air antara kulit dan lingkungan (untuk pendinginan dengan penguapan) sebagaimana dengan meningkatkan kecepatan udara di sekitar kulit (untuk pendinginan dengan konveksi). Pada prakteknya, air dingin atau es digunakan di kulit, yang juga diberi kipas angin. Kebanyakan cara tersebut menurunkan temperatur kulit di bawah 30°C, mencetuskan vasokonstriksi kulit dan menggigil. Untuk mengatasi respons ini, pasien dipijat kuat, disemprot dengan air hangat-hangat kuku (40°C), atau dipajankan ke air panas yang mengalir (45°C), baik pada saat yang sama dengan metode pendinginan atau bergantian.

Tidak ada zat-zat farmakologis yang mempercepat pendinginan yang dapat menolong pada terapi sengatan panas. Peranan obat-obat antipiretik pada sengatan panas belum dievaluasi, meskipun diketahui bahwa sitokin pirogen terlibat pada stres panas.

Penyembuhan fungsi sistem saraf pusat selama pendinginan merupakan tanda prognosis yang baik dan bisa diharapkan pada mayoritas pasien yang mendapat terapi agresif segera. Kerusakan otak terjadi pada 20% pasien dan dikaitkan dengan tingginya mortalitas.

KESIMPULAN

Disregulasi suhu pada usia lanjut memperlihatkan menyempitnya mekanisme homeostatis yang terjadi dengan meningkatnya usia. Orang berusia lanjut kurang dapat menyesuaikan diri terhadap suhu lingkungan yang ekstrim. Kondisi hipo dan hipertermia merupakan gangguan yang sering terjadi pada usia lanjut, terutama pada usia lanjut yang sakit.

Pencegahan merupakan pendekatan yang paling sesuai untuk tatalaksana disregulasi suhu pada usia lanjut. Pendidikan kepada para usia lanjut tentang kerentanan mereka terhadap hipotermia dan hipertermia di lingkungan bersuhu ekstrim, pendidikan tentang perilaku yang tepat pada kondisi tersebut, dan pengawasan ketat bagi individu usia lanjut yang paling rentan harus mampu mengurangi morbid tas dan mortalitas dari gangguan ini.

REFERENSI

Abrass IB. Disorders of temperature regulation. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of geriatric medicine & gerontology, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2003: 1587-91.

Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med.2002; 346 (25): 1978-88.

Ebersole P, Hess P. Maintaining mobility and environmental safety. In: Geriatric nursing & healthy aging, 1st ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2001: 469-72.

Florez-Duquet M, McDonald RB. Cold-induced thermoregulation and biological aging. Physiol Rev. 1998; 78: 339-58.

Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Disorder of temperature regulation. In: Essentials of clinical geriatrics, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2004: 328-34.

Kenney WL, Munce TA. Physiology of aging. Invited review: Aging and human temperature regulation. J Appl Physiol. 2003; 95: 2598-603.

499

GANGGUAN SENSORIS KHUSUS PADA USIA LANJUT

IGP Suka Aryana

PENDAHULUAN

Manusia memiliki 5 organ sensoris yang disebut panca-indera terdiri atas indera penglihatan, pendengaran, penciuman, pengecapan dan perabaan. Panca-indera adalah organ penting sebagai penerima rangsang dari lingkungan kita. Organ sensoris berperan dalam menjaga aktivitas fisik, kondisi psikologis, mental, sosial dan spiritual usia lanjut tetap optimal. Proses penuaan secara umum menyebabkan terjadinya penurunan fungsi organ tubuh 1% setiap tahunnya terutama saat berumur 30 tahun ke atas. Proses penuaan bersifat unik dan sangat individual sehingga proses ini tidak dapat diprediksi secara akurat. Masing-masing individu pasti mengalami proses penurunan fungsi sensoris akibat proses penuaan tersebut secara berbeda-beda derajatnya.[1,2]

Proses penuaan terjadi secara fisiologis dapat diikuti oleh proses patologis untuk menjadi penyakit. Proses penuaan dan penyakit berlangsung secara berkesinambungan dan saling erat kaitannya. Multi-patologis yang sering terjadi merupakan ciri khas penyakit pada usia lanjut dengan tampilan klinis menjadi tidak khas dan perjalanan penyakit yang kompleks.[1] Munculnya penurunan fungsi organ sensoris atau penyakit yang menimbulkan penurunan fungsi organ sensoris meningkatkan risiko ko-morbiditas dan tersamarnya tampilan klinis penyakit. Hal ini memudahkan terjadinya komplikasi dan peningkatan mortalitas pasien usia lanjut.[2]

Gangguan fungsi salah satu atau beberapa organ sensoris juga menurunkan status fungsional usia lanjut. Fungsi sensoris sangat berperan dalam menjaga status fungsional pasien usia lanjut. Optimalnya fungsi sensoris mampu menjaga interaksi pasien dengan lingkungannya. Penurunan fungsi sensoris menyebabkan usia lanjut kurang responsif dan ekspresif dalam menanggapi rangsang. Hal ini akan mengganggu komunikasi dan interaksi sosial dengan lingkungan sekitarnya.[1,3,4]

Evaluasi gangguan fungsi sensoris menjadi sangat penting tidak saja pada saat pengkajian awal pasien tetapi juga dalam mengevaluasi hasil pengobatan dan respons perawatan yang diberikan. Perawatan perioperatif misalnya, gangguan fungsi sensoris menyebabkan usia lanjut menjadi kurang menerima dan tanggap dalam merespons informasi. Padahal komunikasi yang akurat sangat dibutuhkan dalam melakukan pengkajian secara komprehensif pasien usia lanjut. Hal ini merupakan tantangan bagi para klinisi untuk dapat memberikan penatalaksanaan pasien usia lanjut yang komprehensif dan terpadu.[3]

DEFINSI

Gangguan sensoris pada orang usia lanjut adalah terjadinya gangguan pada fungsi sensoris seperti penglihatan, pendengaran, penciuman, pengecapan dan perabaan baik oleh karena proses penuaan maupun proses penyakit. Presbiopi dan presbikusis adalah istilah yang sering digunakan untuk gangguan sensoris penglihatan dan pendengaran akibat proses penuaan. Presbiopi adalah penurunan kemampuan akomodasi diakibatkan penurunan kemampuan lensa mata untuk menjadi tebal guna memfokuskan dan memerjelas objek penglihatan. Sedangkan presbikusis adalah penurunan/kehilangan neurosensoris pendengaran terjadi awalnya terhadap suara frekuensi tinggi, bisa terjadi pada satu telinga, tetapi lebih sering pada kedua telinga. Secara perlahan penurunan pendengaran juga akan terjadi bertahap suara frekuensi medium dan rendah. Ada beberapa istilah yang sering digunakan untuk penurunan fungsi penciuman yaitu *anosmia* (tidak mencium), *hyposmia* (penurunan daya penciuman), *hyperosmia* (peningkatan sensitivitas penciuman), *dysosmia* (distorsi penciuman), *phantosmia* (mencium bau tertentu yang tidak ada) dan *agnosmia* (ketidak mampuan menyampaikan bau penciuman). Pada penurunan sensoris pengecapan ada yang disebut *ageusia, hypogeusia,* (tidak mencium, penurunan penciuman) baik total maupun *partial* sedangkan disebut *dysgeusia/ pathogeusia* bila terjadi distorsi rasa pengecapan. Pada sensoris perabaan di kulit kita mengenal istilah *paresthesias/ dysesthesias* untuk kondisi sensoris yang meningkat seperti rasa kesemutan, tertusuk, atau terbakar; *hypesthesias/ hypoesthesias* untuk kondisi sensoris yang menurun seperti rasa tebal, dingin dan *anesthesias* bila tidak ada respon sensoris atau mati rasa.[3-6]

EPIDEMIOLOGI

Kejadian penurunan penglihatan meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Pada umur > 65 tahun prevalensinya 14% dan meningkat menjadi 32% pada usia >80 tahun. Prevalensi penurunan pendengaran akibat proses penuaan juga meningkat yaitu sekitar 12% pada kelompok umur 65-74 tahun, 16% pada umur 75-84 tahun dan 30% pada umur lebih dari 85 tahun. Data lain menunjukan penurunan pendengaran oleh berbagai sebab lebih tinggi lagi yaitu 44% dan meningkat menjadi 66% pada usia 70-79 tahun dan akan menjadi 90% pada umur > dari 80 tahun. Data epidemiologi tentang penurunan fungsi organ sensoris lain seperti penciuman, pengecapan dan perabaan tidak banyak dilaporkan.[4,7]

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Penurunan fungsi sensoris pada usia lanjut selain oleh karena proses penuaan juga sering tumpang tindih dengan adanya penyakit sistemik maupun penyakit pada organ sensoris tersebut. Beberapa faktor risiko seperti faktor genetik, jenis kelamin, gaya hidup, faktor psikologis dan lingkungan sangat berperan dalam penurunan fungsi organ sensoris. Faktor genetik merupakan faktor predisposisi yang penting dimana studi Framingham mendapat 55% presbikusis adalah faktor genetik dan sisanya dimodulasi oleh faktor eksterna lainnya. Faktor lingkungan seperti adanya paparan suara yang bising, pengaruh obat-obatan yang bersifat ototoksik (aminoglikosid, antikanker cysplatin) serta paparan bahan industri.[6,9,10]

Beberapa penyakit yang berhubungan dengan penurunan fungsi organ sensoris yang sering dialami oleh usia lanjut antara lain: degenerasi makula, retinopati, katarak, diabetes, dislipidemia, hipertensi, stroke dan lain-lain.[4]

Gangguan Sensoris Penglihatan

Perubahan penglihatan biasanya sudah mulai dirasakan dan mengganggu setelah berumur 40 tahun. Proses penuaan berperanan besar dalam perubahan tersebut. Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap penurunan kemampuan daya akomodasi mata adalah pembesaran lensa mata, bertambah padatnya lensa, opak serta penurunan elastisitas lensa. Perubahan lain yang terjadi adalah otot siliaris yang memegang lensa menjadi lebih lemah dan kendor sehingga diameter pupil menurun. Perubahan pada permukaan kornea adalah menjadi lebih datar, tebal dan tekstur yang kasar. Hal ini berakibat pada penurunan kemampuan membuat fokus lebih jelas dan penurunan kemampuan mengubah fokus jauh ke dekat atau dekat ke jauh dan terjadi astigmatimus (sinar yang masuk ke mata tidak fokus di satu titik di retina akibat dari tidak samanya kurvatura kornea). Kesulitan dalam adaptasi terang gelap terjadi akibat penurunan ukuran pupil (miosis). Atropi iris kekakuan dan penebalan serat otot polos menyebabkan pupil miosis sehingga memerlukan lebih banyak cahaya untuk dapat berfungsi optimal. Orang usia lanjut memerlukan waktu 3 kali lebih lama daripada orang usia muda (20 tahun) untuk dapat melihat dari lingkungan gelap ke terang. Kesulitan membedakan warna terjadi akibat perubahan warna pada lensa mata menjadi lebih kuning sehingga kesulitan mengidentifikasi warna biru, hijau dan ungu, tetapi lebih mudah untuk warna merah, jingga dan kuning. Hal ini juga disebabkan oleh karena penyempitan pupil. Sensitif terhadap cahaya, mudah silau terjadi akibat peningkatan kepadatan lensa sehingga meningkatkan sensitifitas untuk terjadinya silau. Cahaya yang mengenai benda lebih padat akan memantulkan/membiaskan cahaya secara tidak teratur sehingga menjadi silau. Penurunan lapang pandang terjadi akibat perubahan kepadatan lensa, pupil miosis dan perubahan pada kornea. Penurunan produksi air mata pada usia lanjut menyebabkan mata kering, mata akan mudah iritasi dan infeksi tetapi tidak mengganggu penglihatan.[5-8]

Gangguan Sensoris Pendengaran

Gangguan sensoris pendengaran lebih banyak terjadi akibat gangguan di telinga bagian dalam. Telinga bagian dalam bertanggungjawab terhadap sensitivitas pendengaran, pengertian percakapan dan keseimbangan. Penurunan kemampuan ini terjadi akibat perubahan degenerasi dan atropi koklea, organ korti, stria vaskularis dan gangguan saraf auditoris kortikalis. Penurunan pendengaran mempunyai beberapa faktor risiko seperti genetik, faktor lingkungan, jenis kelamin, diabetes, penyakit kardiovaskular, gaya hidup dan faktor psikologis. Mekanisme rusaknya organ auditorius adalah melalui kerusakan oksidatif dimana kombinasi faktor genetik dan lingkungan sangat erat dan kompleks. Berdasarkan jenis kelamin penurunan pendengaran lebih cepat terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini juga dihubungkan dengan kadar hormon estrogen dan androgen yang makin rendah maka makin mudah timbul penurunan pendengaran. Penurunan pendengaran juga lebih mudah terjadi pada pasien DM baik DM tipe 1 maupun 2. Pada pasien DM tingginya kadar gula darah memicu terjadinya hipoksia selular dan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) atau produk metabolik lainnya yang merusak mikrotubulus dangan jaringan kolagen sel auditorius. Diabetes juga akan mengakibatkan mudahnya terjadi apoptosis dan aterosklerosis yang merusak sistem stria vaskularis sebagai komponen penting dari endokoklear. Pada penyakit kardiovaskular serta faktor risikonya seperti DM, juga berpengaruh terhadap daya pendengaran melalui dislipidemia, hipertensi pengaruhnya terhadap aliran darah ke organ koklear. Stria vaskularis dari koklear sangat sensitif terhadap penurunan aliran darah ke organ tersebut sehingga terjadi penurunan pendengaran. Kebiasaan hidup yang buruk juga dikatakan berisiko untuk terjadinya penurunan pendengaran seperti kurangnya olah raga, merokok dan diet yang tidak sehat. Hal ini juga berhubungan secara tidak langsung dengan penyakit kardiovaskular tadi. Hal yang lebih menarik yaitu faktor psikologis. Faktor psikologis terutama kepribadian negatif, pasif cenderung memudahkan terjadinya penurunan pendengaran dan depresi serta menganggu kehidupan sosial pasien.[9,10] Penurunan pendengaran akibat proses penuaan atau sering disebut *age related hearing impairment* (*ARHI*) berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi *ARHI* perifer dan *ARHI* sentral. *ARHI* perifer menurut Schuknecht dibagi menjadi:[10]

1. *Sensory ARHI*: gangguan secara primer terjadi pada sel rambut sehingga tidak mampu mendengarkan suara nadi tinggi
2. *Neural ARHI*: gangguan terjadi pada saraf aferen, suara sudah diterima oleh organ korti tetapi tidak dihantarkan oleh saraf aferen. Insiden *Neural ARHI* dikatakan sangat rendah pada usia lanjut lebih banyak didapatkan kombinasi antara sensory dan neural sehingga sering disebut sebagai *Sensorineural ARHI*.
3. *Strial atau metabolic ARHI*: gangguan terjadi pada stria vaskularis berupa degenerasi *flattening* dan penurunan volume sehingga terjadi penurunan potensial endokoklear. Gangguan terjadi pada semua frekuensi (nada rendah-tinggi). Insidennya sekitar 20-35% dari semua ARHI
4. *Cochlear conductive* atau *mechanical ARHI*: gangguan terjadi pada membran basilaris berupa kekakuan sehingga sulit menghantarkan suara.
5. *Mixed ARHI*: ini adalah tipe campuran dari berbagai tipe yang ada di atas. Sekitar 25% mempunyai tipe yang terakhir ini.

ARHI sentral dibagi menjadi 2 yaitu *peripheral induced central effect* dan *true aging process* di otak. Kondisi gangguan di perifer koklear akan merangsang gangguan ke nuklues koklear sehingga terjadi gangguan juga di sentral, sedangkan gangguan pendengaran yang disebabkan oleh adanya kelainan primer di otak sentral dapat ditemukan pada pasien demensia berat, stroke dan Parkinson.[10]

Pada orang usia lanjut hal lain yang sering berkontribusi terhadap penurunan pendengaran adalah terdapatnya serumen di dalam saluran telinga luarnya. Kekakuan silia telinga dan kandungan keratin yang tinggi pada serumen menyebabkan mudahnya terjadi obstruksi yang menghalangi hantaran suara ke dalam telinga.[9,10]

Gangguan Sensoris Pengecapan, Penciuman dan Rasa Raba

Usia lanjut mengalami penurunan jumlah saraf sensoris olfaktorius dan sel bulbus sehingga mengurangi kemampuan penciuman/bau. Penurunan kemampuan ini akan mengakibatkan penurunan nafsu makan sehingga berkontribusi terhadap kejadian malnutrisi. Penurunan produksi kelenjar ludah akan mengganggu pengecapan makanan pada usia lanjut. Sel-sel kecap di lidah secara terus menerus mengalami degenerasi sepanjang hidup kita sehingga perubahan rasa kecap asin, manis, asam dan pahit tidak terlalu banyak berubah pada usia lanjut dan sangat bervariasi derajatnya. Penurunan rasa kecap asin dan manis meningkatkan risiko kejadian hipertensi dan diabetes. Secara umum klinisi sulit mengevaluasi perubahan sensitifitas rasa raba, getar dan nyeri pada usia lanjut. Apakah disebabkan oleh proses penuaan atau penyakit kronis. Rasa raba dan getar secara umum menurun akibat proses penuaan serta sensitivitas nyeri mengalami perubahan yang sama. Perubahan penting rasa nyeri terutama pada pasien dengan neuropati DM dari hiperestesia sampai *anesthesias*. Kemampuan pengaturan suhu juga terganggu terutama usia lanjut yang berumur > 75 tahun. Hal ini diakibatkan oleh melambatnya sirkulasi darah, perubahan struktur dan fungsi kulit, dan penurunan produksi panas akibat berkurangnya aktivitas. Ditambah dengan penurunan stimulasi sistem saraf autonom sehingga terjadi gangguan berkeringat menyebabkan usia lanjut sangat sulit beradaptasi dengan suhu panas dan dingin.[4,9]

Penurunan hantaran impuls sensoris dari perifer ke sistem saraf pusat akan menimbulkan gangguan/kesalahan respons seperti penurunan respon nyeri, penurunan respons motorik, refleks, gangguan keseimbangan, serta penurunan koordinasi gerakan motorik, sehingga berisiko terjadinya jatuh/*falls*.[11]

GEJALA DAN TANDA

Gejala dan tanda penurunan fungsi sensoris sangat mudah dikenali. Tetapi hal ini sering tidak dikeluhkan karena dianggap sebagai suatu yang wajar terjadi pada usia lanjut. Dokter/klinisi juga tidak memberikan perhatian terhadap gangguan ini sehingga sering tidak dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis atau pemeriksaan penunjang sederhana untuk mengetahui fungsi sensoris pasien usia lanjut. Gejala dan tanda penurunan fungsi penglihatan sangat mudah dikenali seperti (lihat tabel 1.): memerlukan kaca mata baca, kesulitan melihat di tempat terang sehingga memerlukan kacamata (*sunglasses*), topi atau payung, kesulitan berpindah dari tempat terang ke redup, kesulitan membedakan warna gelap atau pastel, kesulitan mengendarai kendaraan malam hari, kesulitan bermain tenis, bulu tangkis, pingpong atau permainan lain. Semua gangguan ini sangat berisiko untuk stabilitas pasien untuk mobilisasi dan mudah jatuh atau terjadi kecelakaan. Jatuh, kecelakaan dan imobilisasi adalah alasan kuat untuk melakukan pemeriksaan organ sensoris lebih seksama dan teliti. Gejala dan tanda penurunan fungsi pendengaran disamping gangguan komunikasi karena gangguan pendengaran, sering pasien usia lanjut mengalami isolasi/depresi sehingga mengurung diri dan mengurangi aktifitas sosialnya. Fungsi penciuman dan rasa kecap yang menurun ditandai dengan penurunan nafsu makan sedangkan penurunan fungsi sensoris raba di kulit ditandai munculnya rasa kesemutan, tebal, nyeri, bahkan mati rasa sehingga mudah jatuh dan menyebabkan terjadinya luka di kaki yang tidak disadari oleh penderita usia lanjut.[4,6,9,10]

Gejala dan tanda penurunan fungsi sensoris tidak saja dicerminkan oleh keluhan masing-masing organ sensorisnya saja tetapi juga adanya kejadian jatuh, ketakutan jatuh (*fear of fall*), kecelakaan lalu lintas/rumah tangga/olah raga, imobilisasi, instabilitas, gangguan gaya jalan, termasuk penurunan fungsi kognitif, dan adanya depres. Bila sindrom atau gejala tersebut ditemukan pemeriksaan fungsi sensoris yang lebih teliti sangat diperlukan untuk dapat memberikan penatalaksanaan pasien yang lebih paripurna.[3,11]

DIAGNOSIS

Mendeteksi dini gangguan fungsi sensoris sangat penting untuk mendapatkan gambaran secara komprehensif status kesehatan usia lanjut. Pengkajian komprehensif terpadu pada usia lanjut (*Comprehensive Geriatric Assessment*) adalah hal yang mutlak harus dilakukan pada usia lanjut. Penapisan fungsi penglihatan dapat dilakukan dengan beberapa pemeriksaan seperti:[3]

- Pemeriksaan refraksi dan visual dilakukan dengan menggunakan *Snellen chart* atau *Rosenbaum card* dengan cara membaca huruf atau tanda dengan ukuran khusus pada jarak yang sudah ditentukan.
- Pemeriksaan lapang pandang bisa dilakukan secara

Tabel 1. Gangguan Sensoris Penglihatan pada Usia Lanjut[6]

Perubahan	Penyebab	Implikasi klinis
Penurunan daya akomodasi	Lensa mata kehilangan elastisitas	Ketidakmampuan memfokuskan benda dekat (mulai umur 45 tahun)
	Penurunan tonus otot siliaris	Memerlukan kacamata (+) bifokal, sebagai kacamata baca atau dengan lensa kontak.
Penurunan ketajaman penglihatan (kontras)	Penurunan hantaran sinar oleh mata bagian tengah Penurunan ukuran pupil	Kesulitan melihat ditempat yang silau atau juga di tempat dengan sinar redup.
Mudah silau	Peningkatan pembiasan sinar di kornea, lensa, korpus vitoreus, dan retina	Kondisi silau menyulitkan memandang objek di alam. Penggunaan *sunglasses*, topi dan payung sangat membantu
Kesulitan adaptasi gelap	Gangguan hantaran cahaya dan pupil yang miosis	Kesulitan berpindah dari lingkungan yang terang ke gelap sehingga berisiko untuk jatuh
Kehilangan kemampuan untuk identifikasi warna	Pupil kecil, gangguan hantaran cahaya oleh lensa mata, perubahan pada fotoreseptor dan jalur persarafannya	Kesulitan dalam membedakan warna gelap atau warna pastel
Penurunan lapang pandang	Penurunan kemampuan untuk memusatkan membagi perhatian dalam waktu singkat	Risiko dalam menjaga keseimbangan dan mudah jatuh serta mudah mengalami kecelakaan. Latihan yang baik dan teratur dapat mempaiki kemampuan ini
Penurunan kemampuan membaca	Penurunan lapang pandang, kemampuan fokus objek dan penurunan respons gerakan bola mata	Kecepatan membaca menurun 3 kali dibandingkan usia muda. Latihan dapat memperbaiki kemampuan ini

manual atau dengan komputer yang disebut *Computer Driven Perimeter* kemudian akan terlihat gambaran lapang penglihatan yang mengalami gangguan.

- Pemeriksaan gerakan bola mata dilakukan dengan menyuruh penderita membuka mata dan menggerakan bola mata mengikuti arah lampu senter. Perhatikan ketidak mampuan gerakan mata dan adanya nistagmus.
- Pemeriksaan buta warna dilakukan dengan menggunakan buku Ishihara.

Penapisan fungsi pendengaran dapat dilakukan dari yang sederhana berupa tes berbisik, kemampuam mendengar percakapan biasa dalam jarak 1 meter sampai ke pemeriksaan lebih canggih berupa *Pure tone audiometry, speech audiometry test, tympanometry, dan otoacoustic emission*. Pemeriksaan sensoris pengecapan secara sederhana dapat dilakukan dengan melakukan tes pengecapan rasa asin, pahit, asam dan manis. Pemeriksaan penciuman jarang dilakukan, lebih banyak dikeluhkan langsung oleh penderita dan keluarga pasien. Pemeriksaan rasa raba dapat dilakukan untuk mengetahui rasa raba halus , tajam, tumpul, suhu panas, dan dingin. Setiap kelainan yang dijumpai baik ringan maupun berat dibuatkan diagnosis walaupun berupa problem untuk ditelusuri penyebabnya.[11]

PENATALAKSANAAN GANGGUAN SENSORIS PADA USIA LANJUT

Penatalaksanaan gangguan sensoris pada usia lanjut haruslah secara komprehensif mengacu pada *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA). Pengkajian pasien usia lanjut sering kali menghabiskan waktu lebih banyak apalagi pasien mengalami gangguan fungsi sensoris terutama pada gangguan fungsi penglihatan dan pendengaran. Evaluasi harus dilakukan secara seksama dan tidak terburu-buru. Pasien usia lanjut lebih sering datang ke rumah sakit bukan oleh karena gangguan fungsi sensorisnya tetapi lebih banyak oleh sebab lainnya. Walaupun demikian penatalaksanaan terhadap gangguan fungsi sensoris tetap harus dilakukan untuk menunjang keberhasilan pengobatan penyakit lainnya tersebut. Penatalaksanaan secara komprehensif harus melibatkan disiplin ilmu lain yang terkait. Penatalaksanaan meliputi usaha-usaha promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif. Edukasi adalah hal penting yang harus dilakukan kepada pasien dan keluarga. Faktor risiko dan penyebab dikoreksi seoptimal mungkin. Cegah perburukan penyakit dengan melakukan terapi atau koreksi terhadap kelainan yang bisa dikoreksi. Tidak jarang gangguan/penyakit tidak bisa disembuhkan sehingga memerlukan tindakan rehabilitasi dan perawatan jangka panjang. Selalu ada usaha yang dapat dilakukan untuk membantu/merawat penderita usia lanjut dengan gangguan sensoris dengan fokus kepada perbaikan status fungsional. Status fungsional merupakan pusat target penatalaksanaan pasien usia lanjut. Berapapun besarnya biaya pengobatan atau operasi sekalipun bila tidak memperbaiki status fungsional pasien maka hal tersebut tidak ada gunanya bagi pasien usia lanjut tesebut.[3,11]

Penatalaksanaan Gangguan Sensoris Penglihatan

Komunikasi dengan pasien usia lanjut dengan gangguan penglihatan harus tetap terjaga baik. Biarkan pasien tetap menggunakan alat bantu lihat seperti kaca mata untuk menjaga orientasi penglihatan tetap terjaga dengan lingkungannya bahkan juga untuk pasien yang akan menjalani operasi. Selama berbicara harus dapat menatap muka pasien berhadapan secara langsung dengan berdiri di daerah lapang pandang yang terlihat jelas oleh pasien. Penerangan harus cukup baik dengan cahaya yang secara tidak langsung mengenai mata. Bila membutuhkan alat bantu tulis, gunakanlah kertas dengan dasar putih jangan menggunakan warna hijau atau biru dengan besar tulisan minimal 14-16. Penanganan definitif sesuai dengan penyebab bekerja sama dengan disiplin terkait. Seperti pada pasien katarak. Operasi merupakan terapi utama yang memiliki prognosis baik. Operasi dilakukan dengan cara mengeluarkan isi lensa mata digantikan dengan lensa buatan. Setelah operasi biasanya akan disertai dengan bantuan kaca mata atau lensa kontak untuk mengoptimalkan kemampuan daya penglihatan.[8,11]

Penatalaksanaan Gangguan Sensoris Pendengaran

Beberapa tindakan pencegahan dapat dilakukan seperti menghindari suara bising, hindari obat ototoksik, stop merokok, olah raga teratur, dan diet makan sehat seimbang. Diet restriksi kalori dan pemberian anti-oksidan hasil masih kontroversi. Pemberian asam folat dikatakan dapat membantu sebagai pencegahan tetapi hasilnya juga tidak optimal.[9]

Kerusakan primer pada ARHI adalah pada sel rambut dan saraf koklear, kerusakan ini sering bersifat permanen. Tindakan definitif diperlukan untuk memerbaiki kerusakan yang terjadi yaitu penggunaan alat bantu dengar. Bila hal ini juga menjadi kendala maka tindakan lain yang dapat dilakukan adalah dengan implantasi koklear.[9,10]

Pasien usia lanjut dengan sering mengalami gangguan pendengaran karena mendengarkan berbagai macam suara dalam satu waktu ciptakan suasana yang tenang untuk komunikasi. Pasien yang sudah menggunakan alat bantu dengar disarankan untuk tetap memakainya. Diusahakan seminimal mungkin jenis suara di ruangan pasien. Adanya suara monitor jantung, suara interkom, musik yang keras sering mengganggu saat kita berkomunikasi dengan pasien. Mintalah perhatian pasien terlebih dahulu sebelum berkomunikasi, berdirilah tepat dihadapan pasien agar pasien dapat melihat mimik dan gerakan bibir kita. Berbicaralah yang pelan, dengan nada sedang-rendah tetapi jelas. Pasien usia lanjut kesulitan mendengar nada tinggi. Bila pasien belum mendengar, cobalah berbicara dekat telinga baik kanan maupun kiri sesuai dengan kemauan pasien.[9-11]

Penatalaksanaan Gangguan Sensoris Pengecapan dan Penciuman

Pasien usia lanjut mengalami penurunan produksi kelenjar ludah sehingga mulut sering kering. Hati-hati bila pasien akan dilakukan intubasi berikanlah pencuci mulut dan pelembab bibir dan gunakan jelly *petroleum* untuk mengatasi kekeringan tersebut. Pasien usia lanjut yang menggunakan oksigen juga harus diperhatikan pelembab oksigen untuk menghindari trauma inhalasi oleh oksigen tersebut. Penurunan nafsu makan akibat gangguan penciuman dan kecap dapat diatasi dengan membuat penyajian makanan yang indah dan mengundang selera.[9,11]

Penatalaksanaan Gangguan Sensoris Raba/Kulit

Pasien usia lanjut mempunyai kulit yang sangat tipis, kering, kurang elastik dengan turgor yang menurun. Hal ini berisiko terhadap terjadinya kerusakan pada kulit beruba ulkus dekubitus. Hindari penggunaan plester yang dapat merusak kulit. Hindari penggunaan sabun yang membuat kulit lebih kering. Gunakan bantalan pada tulang yang menonjol. Usahakan dijaga suhu pasien tetap normal dengan menggunakan selimut suhu. Perawatan kulit, hindari tekanan dan gesekan dengan mobilisasi serta nutrisi yang optimal mengihdarkan pasien dari ulkus dekubitus.[11]

Stimulasi Sensoris

Stimulasi sensoris adalah usaha yang dilakukan untuk merangsang fungsi sensoris tetap bekerja dengan baik. Rangsangan dapat melalui sensoris penglihatan, pendengaran, penciuman, pengecapan dan perabaan. Stimulasi sensoris dapat dilakukan setiap saat dengan berbagai macam cara misalnya saat memeriksa pasien. Dimulai dengan mengetuk pintu, mengucapkan salam, berdiri tepat dihadapan pasien, memegang/berjabat tangan, menyapa dengan senyum, ditambah aroma badan harum, kemudian membisikan kata di telinga pasien dan kita lihat respon pasien. Ada beberapa organ sensoris telah kita beri stimulasi dalam waktu singkat. Jika semua orang yang datang melakukan stimulasi ini maka akan ada banyak stimulasi yang terjadi dalam 1 hari tersebut.[4,11]

Stimulasi sensoris adalah komponen kunci dalam perawatan pasien usia lanjut karena hanya lewat stimulasi sensoris kita bisa menikmati hidup ini, merasakan sesuatu yang baru, rasa kekeluargaan, suara, bau dan segala sesuatu yang ada dan terjadi di lingkungan kita. Aktivitas sensoris akan membantu menjaga kemampuan aktivitas sehari-hari, kemampuan kognitif dan kehidupan sosial pasien usia lanjut. Proses penuaan akan menyebabkan secara perlahan penurunan fungsi sensoris. Kemampuan kognitif sangat dipengaruhi oleh stimulasi sensoris. Penderita dengan gangguan sensoris berat pada mata dan telinga akan mudah terjadi demensia dan psikosis, begitu juga dengan kejadian disorientasi dan delirium. Stimulasi sensoris harus tetap dijaga untuk mendapatkan kualitas hidup yang lebih baik.[4,11]

REFERENSI

Miller RA. Biology of aging and Longevity. In: Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Essentials of Clinical Geriatrics 5th ed. New York. The McGraw Hill Companies 2004. p 3-14

MH. Riched W. Reichels Care of the Elderly. Clinical Aspects of Aging. 6th ed. New York Cambridge University Press 2009. p 412-23

Reuben DB, Rosen S. Principle of Geriatric Assessment. In: Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Essentials of Clinical Geriatrics 5th ed. New York. The McGraw Hill Companies 2004. p 141-52

Berger RC, Burkard JG, Abrass IB. Sensory Impairment In: Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Essentials of Clinical Geriatrics 5th ed. New York. The McGraw Hill Companies 2004. p 335-52

Abdelhafiz AH, Austin CA. Visual factors should be assessed in older people presenting with falls or hip fracture. Age and Aging 2003;32:26-30

Farzad S, Saraf Colemon AL. Visual Impairment in the Elderly. In: Rosenbal T, Naughton B, William M. Office Care Geriatrics. Philadelpia Lippincott William & Wilkins 2006.p 121-30

Kulmala J, Viljanen A, Sipil S, Pajala S, Arssinen PO, Kauppinen M, Koskenvuo M, et al. Poor vision accompanied with other sensory impairment as predictor of falls in older women. Age and Aging 2009;38:162-167

Watson GR. Assessment and rehabilitation of older adult with low of visual. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenki S, High KP, AStthana S. Hazzard Geriatric medicine and Gerontology. 6th eds. New York. The McGraw Hill companies. 2009.p 525-50

Ghris C. Proctor L, Collins LG. Genative Ear, Nose and throat problems Reichels Care of Elderly. Clinical Aspect of Aging. 6th ed. New York Cambridge University Press 2009. p 412-32

Scacht J. Talaska AE, Sha SH. Age-ralated change in auditory system. In:Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenki S, High KP, AStthana S. Hazzard Geriatric medicine and Gerontology. 6th eds. New York. The McGraw Hill companies. 2009.p 511-23

Larsen PD, Haen SE, Martin JLH. Assessment and management of sensory loss in elderly patient. AORN Journal 1997: 171: 318-27

500

ANTI-AGING

Siti Setiati, Aulia Rizka

PENDAHULUAN

Harapan untuk hidup hingga usia sangat lanjut dalam keadaan sehat dan bebas dari berbagai penyakit degeneratif menjadi semakin besar sejak diketahui bahwa proses menua dapat diperlambat. Telah diketahui bahwa proses menua secara umum dapat dibagi menjadi dua yaitu proses menua primer dan sekunder. Proses menua primer merupakan proses yang tidak dapat dihindari, yang ditandai dengan penurunan progresif struktur jaringan dan fungsi biologisnya seiring dengan pertambahan usia, tanpa adanya pengaruh faktor gaya hidup dan lingkungan. Memerlambat proses menua primer dapat meningkatkan usia harapan hidup maksimal. Proses menua sekunder, sebaliknya digambarkan dengan deteriorasi struktur jaringan dan fungsi biologisnya sekunder akibat penyakit, gaya hidup atau faktor lingkungan. Proteksi terhadap proses menua sekunder dapat meningkatkan usia harapan hidup rata-rata namun tidak meningkatkan usia harapan hidup maksimal.[1]

Upaya untuk memperlambat atau menunda proses menua, atau intervensi *anti-aging* membutuhkan pengetahuan mendalam mengenai berbagai hipotesis tentang proses menua. Proses menua sendiri hingga kini belum dapat dijelaskan secara pasti mekanismenya. Salah satu teori dengan bukti paling kuat adalah teori radikal bebas, yang menjelaskan bahwa akumulasi perlahan radikal bebas dalam tubuh menyebabkan kerusakan level molekuler dan berujung pada kerusakan jaringan dan proses menua. Teori inilah yang paling banyak menjadi dasar pencarian intervensi *anti-aging* yang kini berkembang.

Berbagai intervensi nutrisi, tingkah laku dan farmakologi telah dicoba sebagai upaya *anti-aging*. Beberapa diantaranya, seperti restriksi kalori dan latihan fisik, meskipun mekanisme kerjanya sebagai *anti-aging* masih diperdebatkan, telah terbukti dapat memerlambat proses menua.[2] Restriksi kalori sendiri bahkan hingga kini telah diketahui sebagai satu-satunya intervensi yang dapat memperlambat proses menua primer, sehingga dapat memperpanjang usia hidup maksimal dan bahkan telah diketahui dapat menurunkan kejadian keganasan.[2] Bab ini akan menyajikan telaah mengenai beberapa upaya memerlambat penuaan atau intervensi *anti-aging* terutama mengenai restriksi kalori, latihan fisik dan intervensi hormonal yang ketiganya memiliki bukti cukup kuat dalam memerlambat proses menua.

USIA HARAPAN HIDUP

Populasi manusia dengan usia paling tua di dunia saat ini berasal dari Okinawa, sebuah pulau di Jepang yang masyarakatnya terbiasa mengkonsumsi 40% kalori lebih rendah dibandingkan konsumsi kalori rata-rata populasi lain. Populasi ini memiliki harapan hidup 4 tahun atau 5% lebih panjang dibanding usia harapan hidup di Amerika Serikat. Populasi Okinawa berbeda dengan populasi Barat dalam hal genetik, diet dan gaya hidupnya sehingga perbedaan langsung untuk mencari penyebab mengapa usia harapan hidupnya lebih panjang menjadi sulit dilakukan. Populasi usia lanjut di Okinawa juga lebih sedikit yang terkena stroke dan kanker. Mereka rata-rata memiliki indeks massa tubuh normal dan secara fisik aktif dengan diet kaya karbohidrat, buah, sayur dan gandum dengan makanan utama adalah ubi.[3-4]

Pada 18 negara berkembang, usia harapan hidup telah meningkat sebanyak 28 tahun (sekitar 60%) antara tahun 1900 hingga 2000. Peningkatan ini terus terjadi dengan pertambahan sekitar 2 bulan setiap tahunnya. Pada abad 20 terjadi pula pergeseran pola penyakit penyebab kematian dari penyakit infeksi ke penyakit kronik degeneratif, terutama penyakit kardiovaskular. Evaluasi pola diet secara global meunjukkan bahwa terutama di Amerika Serikat dan Jepang, total kalori yang diasup meningkat hingga 15-30%, sehingga jumlah orang dengan obesitas dan *overweight* juga meningkat. Meskipun begitu, usia harapan hidup tampaknya tetap meningkat di berbagai tempat, menunjukkan bahwa selain aspek nutrisi terdapat pula hal-hal lain yang dapat memodulasi panjangnya usia.[5]

RESTRIKSI KALORI

Restriksi kalori (RK) hingga ini masih tetap menjadi fokus penelitian *anti-aging* pada manusia. Restriksi kalori didefinisikan sebagai penurunan asupan makanan hingga 30%-40% dari total kalori yang dibutuhkan tanpa menyebabkan malnutrisi. Diawali oleh tulisan McCay pada tahun 1935 mengenai efek RK dalam memerpanjang usia tikus yang didukung oleh bukti-bukti meyakinkan mengenai efek yang sama pada organisme lain, eksplorasi mengenai mekanisme *anti-aging* RK terus dilakukan hingga kini.

Restriksi kalori dapat memerpanjang usia harapan hidup rata-rata dan maksimal serta memperlambat berbagai proses terkait penuaan pada banyak organisme misalnya *Caenorhabditis elegans, Drosophila Melanogaster,* tikus hingga primata. Mekanisme *anti-aging* RK awalnya diduga akibat peningkatan resistansi terhadap stres endogen seperti hiperglikemia dan hiperinsulinemia serta stres eksternal. Pada perkembangannya, diketahui bahwa efek RK sangat luas dan tidak terbatas pada perubahan metabolik saja.

Efek RK pada metabolisme. Dalam keadaan kelaparan, kadar leptin plasma, insulin, *growth hormone* (GH) dan *luteinizing hormon* (LH) rendah, namun kadar kortikosteroid sama tingginya pada keadaan kelaparan dengan RK. Pada keadaan lapar, *respiratory quotient* (RQ) menjadi rendah dan sumber energi diubah dari glukosa menjadi lipid. Lemak pada jaringan lipid diubah menjadi keton sebagai sumber energi otak. Puasa jangka panjang juga dapat mengaktivasi faktor transkripsi *peroxisome proliferator-activated receptor* α (PPAR-α) yang menginduksi ekspresi berbagai gen terkait oksidasi di mitokondria.[6]

Sebaliknya pada RK, RQ tinggi setelah asupan makanan namun menjadi rendah kembali sebelum makan. Pada percobaan hewan, tikus yang diperbolehkan makan dalam jumlah yang diinginkannya secara simultan dapat memergunakan glukosa dan lemak bergantian sebagai sumber energi sedangkan pada kelompok RK, tikus terutama memergunakan glukosa setelah makan dan membongkar cadangan lemak sebelum makan karena tipisnya cadangan glikogen. Tikus dengan RK menunjukkan penurunan oksidasi mitokondria sebelum makan dengan peningkatan PPAR-α. Asam lemak bebas dan badan keton dalam darah lebih tinggi sebelum makan dibandingkan setelah makan. Sebaliknya, lemak total, trigliserida, kolesterol total, fosfolipid dan asam lemak bebas menurun setelah makan. Dari temuan ini pula dapat dibuktikan bahwa RK mengaktivasi ekspresi gen yang mengatur metabolisme glukosa, asam amino, lipid dan metabolisme energi tanpa efek asupan makanan. Rekstriksi kalori juga terbukti dapat merangsang sintesis asam lemak di hati dan oksidasi β mitokondria melalui PPAR-α serta dapat meningkatkan efisiensi metabolisme lipid dan deposisi lemak di jaringan non adiposa.

Efek RK pada sistem neuroendokrin. Aksis gonad, tiroid, GH-*insulin-like growth factor* 1 (GH-IGF1) tertekan pada RK jangka panjang. Namun RK mampu mengaktivasi sistem glukokortikoid adrenal. Kadar plasma IGF-1 yang sekarang digunakan sebagai salah satu petanda penuaan menurun pada RK.

Efek RK pada stres oksidatif. Metabolisme energi menghasilkan molekul oksigen reaktif yang menyebabkan kerusakan oksidatif molekular. Rekstriksi kalori menurunkan akumulasi selular molekul yang rusak karena proses oksidatif yang terjadi selama proses menua. Rekstriksi kalori memerbaiki peningkatan peroksidase lipid, akumulasi protein teroksidasi dan kerusakan oksidatif pada DNA yang semuanya berhubungan dengan kerusakan sel dan proses menua. Rekstriksi kalori tidak secara langsung menurunkan pembentukan molekul oksigen reaktif. Efek tersebut ini tampaknya disebabkan oleh kemampuan meningkatkan kerja antioksidan atau memperbaiki kerusakan molekul yang rusak dengan resintesis atau kombinasi keduanya. Meskipun bukti bahwa RK melindungi tubuh terhadap kerusakan oksidatif yang terjadi akibat proses menua, pertanyaan apakah mekanisme ini yang mendasari kemampuan *anti-aging* RK masih belum dapat sepenuhnya dijawab karena stres oksidatif sendiri hanyalah salah satu dari sekian banyak hipotesis yang menjelaskan tentang penyebab proses menua.[7]

Efek RK pada hormesis. Hormesis adalah efek menguntungkan yang diperoleh organisme sebagai responsnya terhadap stresor intensitas rendah. Masoro mengungkapkan hipotesis bahwa mekanisme *anti-aging* RK adalah akibat hormesis. Bukti bahwa RK merupakan stresor dengan intensitas rendah dibuktikan dengan terjadi peningkatan kortikosteroid plasma sedikit lebih tinggi pada tikus dengan RK dibanding tikus yang makan sesuai keinginannya. Efek *anti-aging* hormesis sendiri dipikirkan adalah akibat keterlibatan gen yang merespons stres. Temuan bahwa RK meningkatkan ekspresi *heat shock protein* (HSP) yang secara fisiologis diekspresikan sebagai respons terhadap stres tampaknya mendukung hipotesis ini.

Bukti Efek *Anti-Aging* RK pada Manusia

Penelitian RK pertama pada manusia dimulai pada saat perang dunia II sekitar tahun 1940. Akibat peperangan, warga Skandinavia hidup dalam keadaan kekurangan hingga 20% dari total kebutuhan kalori yang ternyata pada pengamatan jangka panjang dihubungkan dengan penurunan insiden penyakit jantung. Rekstriksi kalori di Norwegia dan Estonia tahun 1940 juga dihubungkan dengan insiden kanker kolorektal yang lebih rendah.[4]

Pada tahun 1990-an, terdapat dua penelitian dengan RK 20% yang dilakukan pada manusia. Kedua penelitian ini secara konsisten menunjukkan bahwa RK dalam waktu 2-6 tahun dapat memerbaiki berbagai parameter biologis pada manusia. Berat badan, tekanan darah, kadar kolesterol dan gula darah yang semuanya merupakan faktor risiko kardiovaskular dan diabetes turun akibat RK.[8] Penelitian oleh Fontana menunjukkan bahwa RK selama 6 tahun mengurangi pembentukan aterosklerosis.[9] Penelitian lain oleh Heilbronn pada subyek yang *overweight*, RK sebanyak 25% selama 6 bulan tidak hanya mampu menurunkan berat badan namun juga meningkatkan usia harapan hidup dengan menurunkan suhu tubuh dalam dan insulin plasma, yang keduanya merupakan petanda panjangnya usia.[10]

Berapa lama penambahan usia yang dapat diharapkan dengan RK jangka panjang sebanyak 20% dimulai sejak masa kecil? Hingga kini belum ada penelitian RK dengan periode observasi selama itu namun dengan pemeriksaan petanda proses menua tampaknya dengan RK untuk mencegah *overweight* dan obesitas dapat memperpanjang usia hingga 3-13 tahun.[5]

LATIHAN FISIK

Konsisten dengan konsep modulasi stres oksidatif yang ditimbulkan oleh RK, aktivitas fisik derajat rendah secara teoritis juga dapat menginduksi metabolisme mitokondria dan produksi spesies oksigen reaktif. Penelitian pada tikus untuk membandingkan efek *anti-aging* RK dengan latihan fisik menunjukkan bahwa tikus dengan aktivitas fisik yang baik mengalami peningkatan *heat shock protein* namun tidak memercepat kerusakan oksidatif di tingkat molekular. Lebih lemahnya efek *anti-aging* aktivitas fisik dibanding RK diduga akibat ketidakmampuan latihan fisik derajat sedang untuk menyebabkan perubahan metabolik seperti yang terjadi pada RK. Namun di sisi lain, penelitian observasional mengenai efek latihan fisik pada manusia menunjukkan hasil yang cukup menjanjikan. Pengamatan selama 5,7 tahun pada *Shanghai Women's Health Study* menunjukkan bahwa pada wanita dengan aktivitas fisik mengalami penurunan mortalitas yang bermakna.[2]

MODULASI HORMONAL

Sistem endokrin merupakan sistem fisiologis yang sangat terintegrasi dan penting dalam hal pengaturan metabolisme, pertumbuhan, reproduksi dan respon terhadap stres. Karena integrasi yang sangat baik ini, perubahan pada salah satu komponen hormonal saja dapat menyebabkan efek endokrin sekunder pada sistem organ lain. Reduksi kadar plasma *insulin-like-growth-factor* (IGF-1) jangka panjang pada percobaan tikus yang telah mengalami *knock out pada growth hormone receptor/binding protein* (GHR/BP) misalnya, akan menyebabkan penurunan kadar insulin, glukosa, penurunan hormon tiroid dan pemanjangan usia. Mekanisme potensial *anti-aging* yang dapat diperoleh dari regulasi hormonal meliputi pengaturan pada berbagai sistem tersebut. Pada beberapa jaringan khusus, sistem endokrin turut pula mengatur modulasi antioksidan dan resistensi terhadap stres. Beberapa hormon penting yang akan dibahas adalah terapi dengan *growth hormon*/IGF-1, *ghrelin-mimetic*, testosteron dan vitamin D.[11]

TERAPI *GROWTH-HORMONE (GH)*.

Beberapa perubahan komposisi tubuh terkait usia misalnya pada komposisi otot dihubungkan dengan kadar GH yang terus menurun. Pada usia lanjut, kadar GH di plasma hampir sama dengan pada pasien muda yang defisiensi GH. Penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan sekresi GH sebesar 15-70% pada laki-laki dan perempuan diatas 60 tahun bila dibandingkan dengan usia dewasa muda. Terapi *anti-aging* dengan GH ini juga merupakan salah satu intervensi yang paling diminati oleh masyarakat umum.[12]

Meskipun demikian, tampaknya bukti yang mendukung efektivitas terapi GH sebagai modalitas *anti-aging* tidak begitu kuat. Bukti yang mendukung terapi GH adalah didapatkannya peningkatan IGF-1 hingga 88% pada kelompok intervensi dibanding 2% pada kelompok kontrol. Secara umum, terapi dengan GH menurunkan massa lemak tubuh dan *lean body mass* serta total kolesterol. Terapi GH tampaknya tidak memperbaiki fungsi otot usia lanjut bila tidak dikombinasi dengan testosteron.[13]

Selain efektivitasnya yang kurang kuat, efek samping terapi GH juga banyak. Sama halnya dengan efek samping terapi GH pada usia dewasa muda yang mengalami defisiensi, efek samping yang dilaporkan adalah edema jaringan lunak, atralgia, sindrom carpal tunnel dan ginekomastia. Salah satu efek yang harus mendapatkan perhatian serius adalah potensi meningkatkan risiko kanker atau progresinya. Penelitian in vitro menunjukkan bahwa GH/IGF-1 menciptakan keadaan anti-apoptosis dan memberikan kemampuan proliferasi yang sangat baik pada hampir semua jaringan sehingga pemberian jangka panjang pada usia lanjut tidak direkomendasikan.[12]

TERAPI *GHRELIN MIMETIC*

Ghrelin memediasi beberapa efek yang potensial berguna pada orang usia lanjut. Selain meningkatkan GH dan IGF-1, terapi hormonal yang menyerupai efek ghrelin pada binatang coba terbukti menurunkan produksi berbagai sitokin proinflamasi. Pada uji klinis terkontrol pada usia lanjut sehat di atas 60 tahun selama 1 tahun didapatkan sediaan oral *ghrelin-mimetic* ini meningkatkan nafsu makan. Tidak diapatkan peningkatan kekuatan maupun fungsi otot pada kelompok usia lanjut yang mendapat obat ini. Kewaspadaan terhadap kemungkinan peningkatan resistensi insulin yang berujung pada diabetes melitus merupakan salah satu penghambat pemberian *ghrelin-mimetic* pada usia lanjut.[14]

TERAPI TESTOSTERON

Testosteron serum menurun secara signifikan kadarnya seiring dengan bertambahnya usia. Testosteron meningkatkan sintesis protein otot dan efek ini dimodulasi beberapa faktor misalnya genetik, nutrisi dan latihan fisik. Dua meta-analisis menunjukkan bahwa terapi testosteron meningkatkan densitas tulang setelah 12-36 bulan.[15,16] Meta-analisis lain terhadap 11 uji klinis oleh Ottenbacher menyimpulkan terapi testosteron meningkatkan kekuatan otot. Suplementasi testosteron pada sebuah uji klinis tersamar acak ganda terhadap 207 laki-laki usia lanjut terbukti meningkatkan *lean body mass* dan menurunkan massa lemak tanpa memengaruhi mobilitas fungsional, kekuatan atau kualitas hidup.[17] Manfaat testosteron lain yang banyak diteliti adalah terhadap fungsi kognitif namun hasilnya masih kontroversial. Testosteron terbukti hanya meningkatkan kemampuan verbal namun tidak mempengaruhi kemampuan spasial dan memori.[18]

Berbagai laporan mengenai efek samping testosteron seringkali menyebabkan kekhawatiran klinisi untuk meresepkannya. Sebuah meta-analisis dari Fernadez-Balsells dkk mengenai efek samping testosteron menyimpulkan bahwa suplementasi testosteron menyebabkan peningkatan hemoglobin dan hematokrit serta menurunkan kadar HDL, namun efeknya terhadap kejadian kardiovaskular, kanker prostat dan mortalitas masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

VITAMIN D

Kadar vitamin D serum pada usia lanjut menurun tajam. Efek genomik vitamin D pada otot berkontribusi pada peran vitamin D dalam menentukan kekuatan otot yang sangat penting perannya dalam menjaga stabilitas dan mengurangi risiko jatuh. Penelitian mengenai manfaat suplementasi vitamin D sebagai prevensi jatuh menunjukkan hasil yang meyakinkan. Manfaat lain vitamin D misalnya untuk fungsi kognitif dan proteksi kardiovaskular masih kontroversial. Karena relatif murah, aman, mudah didapat dan jelas manfaatnya terutama untuk menurunkan risiko jatuh, suplementasi vitamin D ini merupakan salah satu modalitas intervensi hormonal yang direkomendasikan untuk usia lanjut.[11]

DHEA

Kadar *dehydroepiandrosteron* (DHEA), hormon steroid yang kadarnya paling tinggi di sirkulasi, menurun sesuai dengan pertambahan usia. DHEA ini mengatur berbagai perubahan komposisi tubuh terkait proses menua dan bahkan dipercaya kadar DHEA yang tinggi merupakan salah satu petanda usia harapan hidup yang panjang. Suplementasi 50 mg DHEA pada perempuan usia lanjut dan 75 mg pada laki-laki usia lanjut ditambah transdermal patch testosteron 5 mg/hari pada laki-laki saja tidak memengaruhi kekuatan otot, komposisi tubuh, densitas tulang mapun kualitas hidup.[20]

REFERENSI

Holloszy J, Fontana L. Caloric Restrictions in Humans. Experimental Gerontology. 2007;42:709.

Ristow M, Scheimesser S. Extending life span by increasing oxidative stress. Free radical Biology&Medicine. 2011;51:327-36.

De Flora S, Quaglia A, Bennicelli C. The epidemiological revolution of 20th century. FASEB. 2005;19:892-7.

Svensson E, Mollor B, Tretli S. Early life events and later risk of colorectal cancer: age-period cohort modelling in the Nordic countries and Estonia. Cancer Cuases Control . 2005;16:215-23.

Everitt A, Couteour D. Life extesion by Calorie Restriction in Humans. Amm N.Y Acad Sci. 2007;114:428-33.

Xiang L, He Guoqing. Caloric Restriction and Antiaging effects. Ann Nutr Metab. 2011. 158:42-8.

Masoro E. Caloric restriction and aging: an update. Experimental Gerontology. 2000;35:299-305.

Walford RL, Mock D, Verdery R. Caloric Restriction in Biosphere2: alterations in physiologic, hematologic, and biochemical parameters in human restricted for a 2 year period. J Gerontol. 2002;57A:B211-222.

Fontana L, Meyer T, Klein S. Long term caloric restriction os highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:6659-63.

Heilbronn L, De Jonge, Frisard M. Effect of 6 month caloric restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptatin and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295:1539-48.

Nass R, Johannssn G, Christiansen J, Kopchick J, Thorner M. The aging population-is there a role for endocrine interventions? Growth Horomone & IGF Research. 2009;19:89-100.

Brown N. Hormonal regulation of longevity in mammals. Ageing Research Review. 2007;8:28-45.

Blackman M, Sorkin J, Munzer T. Growth hormone and steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;228:2282-92.

Dixit V, Scahffer E, Pyle R. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokines expression by human monocytes and T cells. J Clin Invet. 2004;114:57-66.

Isidori A, Gianneta E, Greco E. Effect of testosteron on body composition, bone metabolism and serum lipid profiles in middle aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol. 2005;63:280-93.

Tracz Nm Sideras K, Bolona E. Testosteron use in men and its effect on bone health. A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2011-16.

Ottenbacher K. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: a meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2006;54:1666-1673.

Wolf O. Testosteron and Cognition in Elderly Men. Biol Psychiatry. 2000;47:650-654.

Fernandez Balsells MM, Murad MH, Melanie Lane, et al. Adverse effect of testosteron therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2560.

Nair KS, Rizza RA. DHEA in elderly women or DHEA and testosteron in elderly men. N Engl J Med. 2006;355:1247-59.

501

PENGKAJIAN PARIPURNA PADA PASIEN GERIATRI

Czeresna H Soejono

PENDAHULUAN

Tidak dapat dipungkiri bahwa saat ini sedang terjadi perubahan proporsi kelompok umur penduduk dunia termasuk Indonesia. Perubahan proporsi kelompok-kelompok umur di dalam penduduk dapat terjadi antara lain sebagai akibat menurunnya tingkat fertilitas dan mortalitas (tabel 1 dan tabel 2). Menurut data Perserikatan Bangsa-Bangsa, Indonesia diperkirakan mengalami peningkatan jumlah warga berusia lanjut yang tertinggi di dunia, yaitu 414%, hanya dalam waktu 35 tahun (1990 – 2025); sedangkan di tahun 2020 diperkirakan jumlah penduduk usia lanjut akan mencapai 25,5 juta jiwa. Menurut Lembaga Demografi Universitas Indonesia, persentase jumlah penduduk berusia lanjut tahun 1985 adalah 3,4% dari total penduduk, tahun 1990 meningkat menjadi 5,8% dan di tahun 2000 mencapai 7,4%.

Tabel 1. Persentase Penduduk Usia Lanjut Indonesia Tahun 1990 – 2010

Tahun	1990	2000	2010
Persentase Usia lanjut	5,8 %	7,4 %	8,0 %

Sumber : Pusat Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan RI, 2004

Tabel 2. Angka Kelahiran Total dan Kematian Bayi di Indonesia Tahun 1971 –1997

Parameter Demografi	1971	1980	1985	1990	1997
TFR	5,6	4,7	4,1	3,3	2,6
IMR	142	112	71	70	50

Catatan : TFR = total fertility rate (angka kelahiran total) ; IMR = infant mortality rate (angka kematian bayi/1000 kelahiran).
Sumber : Biro Pusat Statistik, 1998

Akibat populasi usia lanjut yang meningkat maka akan terjadi transisi epidemiologi, yaitu bergesernya pola penyakit dari penyakit infeksi dan gangguan gizi menjadi penyakit-penyakit degeneratif, diabetes, hipertensi, neoplasma, penyakit jantung koroner. Selain perubahan pola morbiditas, penyebab kematianpun berubah; pada tahun 1980, 25% dari semua penyebab kematian diakibatkan oleh penyakit infeksi saluran pernafasan, sedangkan penyebab kematian oleh neoplasma dan penyakit sistem sirkulasi masing-masing adalah 3,0% dan 7,5%. Pada tahun 1995, infeksi saluran pernafasan merupakan 14% dari semua penyebab kematian, sementara neoplasma dan penyakit sistem sirkulasi masing-masing adalah 6,0% dan 23,0% (data SKRT 1995 untuk Jawa-Bali). Faktor yang turut berperan pada transisi epidemiologi ini adalah keberhasilan mengatasi infeksi dengan penggunaan antibiotika serta majunya sistem penanggulangan dan pencegahan penyakit infeksi di bawah pengarahan WHO.

Konsekuensi lain dari peningkatan jumlah warga usia lanjut adalah meningkatnya jumlah pasien geriatri. Pasien geriatri pada hakikatnya adalah warga usia lanjut juga namun karena karakteristiknya maka perlu dibedakan dari mereka yang sekadar berusia lanjut namun sehat. Karakteristik pasien geriatri yang pertama adalah multipatologi, yaitu pada satu pasien terdapat lebih dari satu penyakit yang umumnya penyakit bersifat kronik degeneratif. Kedua adalah menurunnya daya cadangan faali; yang menyebabkan pasien geriatri amat mudah jatuh dalam kondisi gagal pulih (*failure to thrive*). Ketiga, yaitu berubahnya gejala dan tanda penyakit dari yang klasik. Keempat adalah terganggunya status fungsional pasien geriatri; status fungsional adalah kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas hidup sehari-hari. Keadaan status fungsional ini menggambarkan kemampuan umum seseorang dalam memerankan fungsinya sebagai manusia yang mandiri, sekaligus menggambarkan kondisi kesehatannya secara umum. Kelima adalah kerapnya terdapat gangguan nutrisi , gizi kurang atau gizi buruk.

Jika karena sesuatu sebab pasien mengalami kondisi akut (seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, gagal jantung, keganasan atau stroke) maka pasien geriatri juga sering kali muncul dengan gangguan fungsi kognitif, depresi, instabilitas, imobilisasi dan inkontinensia (atau yang lazim disebut sebagai *geriatric giants*). Keadaan akan semakin rumit jika secara psikososial terdapat hendaya seperti *neglected* atau miskin (finansial). Pendekatan yang dilakukan mutlak harus bersifat holistik atau paripurna. Pendekatan paripurna di sini tidak semata-mata dari sisi bio-psiko-sosial namun juga harus senantiasa dari sisi kuratif, rehabilitatif, promotif dan preventif. Pendekatan yang dilakukan untuk menyembuhkan kondisi akutnya tidak akan cukup untuk mengatasi permasalahan yang muncul. Pengkajian status fungsional untuk mengatasi berbagai hendaya menjadi penting karena acap kali justru hal ini yang menjadi prioritas penyelesaian masalah. Kegagalan mengatasi hendaya maupun gejala yang muncul (*geriatric giants*) akan mengakibatkan kegagalan pengobatan secara keseluruhan.

Menatalaksana pasien geriatri dengan pendekatan paripurna tersebut memerlukan pendekatan yang khusus yang disebut sebagai pendekatan paripurna pasien geriatri (*comprehensive geriatric assessment*). Selain tujuan yang telah dikemukakan di atas, tujuan lain pendekatan geriatri paripurna adalah mengkaji aset (aset sosial, psikologik maupun biologik) yang ada untuk kemudian ditingkatkan guna memperoleh hasil penatalaksanaan optimal dari segi kuratif (jika masih mungkin), rehabilitatif maupun preventif. Sifat/jenis pendekatan yang digunakan di sini adalah interdisiplin dan bukan multidisiplin apalagi paradisiplin. Potensi efek buruk yang mungkin timbul jika pengelolaan dilakukan tidak bersifat interdisiplin misalnya interaksi obat, iatrogenesis akibat inkoordinasi serta tujuan pengobatan tak tercapai (tujuan pasien/keluarga dan bukan semata-mata tujuan dokter).

Komponen pendekatan paripurna pasien geriatri meliputi: pendekatan interdisiplin, intensitas perawatan lebih tinggi, rehabilitasi medik langsung merawat tanpa konsul (automatis), psikiatri langsung merawat tanpa konsul (automatis), tempat/ruang rawat bersifat khusus (terpisah dari ruang rawat umum) sehingga penatalaksanaan rehabilitasi dan psikiatrik dapat lebih *incorporated* (menyatu) dan terfokus, terdapat sarana komunikasi intens dari para pakar, terdapat sarana komunikasi intens antara unsur-unsur yang terkait (penyelia Ilmu Penyakit Dalam, Rehabilitasi Medik, Psikiatri, ahli farmasi, perawat gerontik dan ahli gizi), kewaspadaan akibat bahaya iatrogenesis lebih tinggi, terdapat tim keperawatan gerontik, tindak lanjut/*follow up* terus menerus yang diikuti dengan perubahan atau penyesuaian tujuan pengobatan spesifik secara berkala sesuai perkembangan yang terjadi.

Jika pendekatan paripurna pasien geriatri di ruang rawat khusus ini benar-benar diterapkan maka hasil perawatan pasien geriatri akan lebih baik, lebih efektif. Efektivitas perawatan pasien geriatri di ruang rawat inap akut dapat dilihat dari: lama rawat memendek, lama imobilisasi memendek, skor ADL (*activity of daily* living) meningkat dengan cepat, tidak timbul dekubitus pada pasien dengan perawatan lebih dari dua minggu, tidak muncul polifarmasi, tidak muncul efek samping akibat interaksi obat, tidak muncul efek *deconditioning*, depresi cepat terdeteksi dan terkelola, demensia cepat terdeteksi dan terkelola; serta biaya perawatan akan berkurang.

PENGERTIAN PENDEKATAN PARIPURNA PASIEN GERIATRI (P3G)

Pendekatan paripurna pasien geriatri dimaksudkan sebagai prosedur evaluasi multidimensi di mana berbagai masalah pada pasien geriatri diungkap, diuraikan (*described and explained*), semua aset pasien (berbagai sumber dan kekuatan yang dimiliki pasien) ditemu-kenali, jenis pelayanan yang dibutuhkan diidentifikasi, rencana asuhan dikembangkan secara terkoordinir, yang semua itu berorientasi kepada kepentingan pasien (dilihat tidak semata-mata dari sudut medik). Pendekatan klinik ini bertujuan agar pasien yang sudah berusia lanjut tersebut dapat mencapai derajat kesehatan optimal serta memiliki kemampuan fungsional tertinggi. Bagi pasien geriatri yang biasanya mempunyai penyakit kronik dan disertai gangguan status fungsional maka pendekatan ini akan memberikan banyak informasi penting dan lengkap yang diperlukan untuk memformulasikan rekomendasi penatalaksanaan selanjutnya. Selain hal-hal yang lazim dikaji maka di sini dilakukan pula evaluasi terhadap: 1). Jenis pelayanan apa yang dikehendaki pasien pada situasi tertentu; 2). Hendaya dan kemampuan fungsional yang masih dimiliki pasien; 3). Sumber finansial yang dimiliki; 4). Keberadaan anggota keluarga yang bersedia merawat pasien di rumah; 5). Kondisi mental atau emosional yang bisa mempengaruhi kondisi kesehatan dan status fungsional.

Pendekatan klinik yang multidimensi ini amat diperlukan agar masalah-masalah yang ada dapat ditemu-kenali dan dideskripsikan dengan lebih akurat; perencanaan asuhan akan difokuskan tidak saja pada aspek kesehatan namun juga aspek kesejahteraan (*well-being*) serta kemampuan fungsional.

Pendekatan yang lazim dilakukan pada pasien dewasa muda umumnya bertujuan untuk menegakkan diagnosis pasti (atau mendekati pasti) agar pengobatannya lebih akurat. Secara implisit tujuan penatalaksanaan yang termaktub di sini adalah menyembuhkan penyakit. Pada pengkajian paripurna pasien geriatri, maka tujuan penatalaksanaan dan rencana jangka panjang harus ditelaah terlebih dahulu sebelum berbagai tindakan diagnostik akan dikerjakan. Dengan demikian maka rencana penatalaksanaan pasien (diagnostik, terapeutik maupun edukasi) bersifat lebih indivual (*individually tailored*); setiap pasien betul-betul dihargai keunikan maupun perbedaan karakternya. Pendekatan seperti ini akan meningkatkan efisiensi kinerja petugas kesehatan agar tujuan yang diinginkan dapat dicapai dengan lebih efektif.

Sejalan dengan mekanisme kerja yang ada pada tim pengelola kesehatan pasien geriatri maka saat ini terdapat berbagai model hubungan kerja di antara berbagai disiplin ilmu yang terkait. Spektrum model hubungan kerja antar disiplin tersebut disampaikan berikut ini.

SPEKTRUM MODEL HUBUNGAN KERJA ANTAR DISIPLIN (SATIN 1996)

Model Unidisiplin

Pada model ini setiap disiplin (ilmu) membuat rencana, bekerja (praktik) dan mendapatkan pengalaman secara sendiri-sendiri, tanpa memperhatikan bahwa ada disiplin lain yang juga bisa berkembang bersama. Pada model ini dokter atau tenaga kesehatan yang bekerja bahkan kerap tidak memahami keberadaan disiplin lain yang bisa berperan. Perkembangan profesionalisme terjadi masing-masing di dalam disiplin terkait. Pengembangan individu baik dalam hal kompetensi, minat maupun hubungan profesi di luar bidangnya dianggap sebagai sesuatu yang 'aneh' dan tidak profesional.

Model Paradisiplin

Di sini, setiap disiplin atau bidang membuat rencana, praktik dan memperoleh pengalaman secara sendiri-sendiri walau mengetahui bahwa terdapat disiplin lain yang juga bisa turut berperan. Pengakuan keberadaan disiplin lain tidak termasuk kompetensi dan peran profesinya. Berbagai data maupun laporan yang masuk boleh saja dipelajari atau dibaca oleh disiplin lain, namun tidak dirasakan perlunya meminta keikutsertaan disiplin lain tersebut secara profesional.

Model ini lazim terdapat pada fasilitas kesehatan yang multispesialistik dimana pasien bisa saja dirujuk ke berbagai departemen hanya dengan surat rujukan dan catatan medik.

Model Multidisiplin

Model ini paling sering keliru diinterpretasikan sebagai model interdisiplin. Berbagai disiplin atau bidang ilmu berupaya untuk mengintegrasikan pelayanan demi kepentingan pasien. Mereka bertemu, saling berbagi informasi, merencanakan dan menetapkan siapa yang akan ikut berperan/berkontribusi dan jenis ekspertise apa yang bisa diperankan. Namun demikian, setiap bidang ilmu mengembangkan pengalaman masing-masing di bidang masing-masing kecuali untuk ekspertise yang memang area 'abu-abu' pada saat mereka melakukan koordinasi. Tugas dan tanggung jawab diterapkan pada setiap bidang ilmu dengan batasan yang tegas sesuai disiplin masing-masing. Setiap bidang melaksanakan (mempraktekkan) pekerjaan mereka secara independen, sangat berhati-hati untuk tidak 'memasuki wilayah' bidang lain. Pengembangan profesionalisme terjadi di dalam masing-masing bidang.

Model Interdisiplin

Pada model ini, perencanaan, pengembangan pengalaman dan pelaksanaan pelayanan dikerjakan dengan penuh pemahaman bahwa terdapat tumpang tindih dalam hal kompetensi dan bahwasanya masalah-masalah pasien bisa saling terkait satu sama lain.

Setiap bidang mampu mengembangkan diri bersama; mereka bertemu untuk mengevaluasi masalah yang sedang dihadapi; membicarakan tujuan spesifik yang harus dicapai serta berbagai intervensi yang harus diambil untuk mencapai tujuan tadi. Pekerjaan, tugas dan tanggung jawab diterapkan tidak semata-mata berdasarkan disiplin atau bidang terkait namun juga berdasarkan kompetensi atau kemampuan individu, maupun atas dasar kebutuhan dan situasi masalah yang sedang dihadapi.

Peran dan tanggung jawab setiap disiplin tidaklah kaku namun dapat beralih sesuai perkembangan masalah yang ada saat itu. Pada model ini, identitas dan praktik masing-masing bidang tidak terikat pada disiplin terkait, melainkan bisa tumbuh dan berkembang sesuai dengan paparan dengan disiplin lain saat bekerja, juga dengan pengalaman yang didapat serta sejalan dengan perkembangan kebutuhan profesional yang semakin mendalam; yang lebih penting adalah sesuai pula dengan kemampuan dan ketertarikan untuk mengembangkan profesinya masing-masing.

Model Pandisiplin

Sebagian geriatrisien melihat geriatri/gerontologi sebagai sebuah ilmu yang terpisah dari ilmu lain (sebagai satu kesatuan ilmu tersendiri); dan tidak dilihat sebagai subspesialisasi dari ilmu tertentu. Mereka menganggap ilmu geriatri sebagai ilmu yang meliputi pula kompetensi di bidang sosiologi, pendidikan, advokasi, selain di bidang intervensi pengobatan dan evaluasinya. Implikasinya adalah seorang geriatrisien menganggap dirinya mempunyai kompetensi primer di semua ranah proses penuaan. Ia menganggap dirinya paling kompeten sebagai konsultan, praktisi maupun pendidik sekaligus.

IMPLIKASI KLINIS

Dalam pengelolaan pasien geriatri diperlukan kompetensi berbagai disiplin ilmu; hal tersebut karena: kebutuhan jenis pelayanan kesehatan pada populasi usia lanjut beragam di samping karakteristik multipatologi yang melekat pada mereka. Aspek fisik, emosional, psikososial, kognitif, hubungan interpersonal dan aspek material saling mempengaruhi pada saat mengelola pasien geriatri. Karena banyak disiplin atau bidang ilmu yang terkait dan juga berbagai jenis sarana kesehatan yang dibutuhkan-maka amatlah beralasan untuk mengerti dan memahami struktur hubungan kerja di antara berbagai pihak tersebut; tidak saja demi kepentingan pasien berusia lanjut, namun juga demi efektivitas kerja dan kepuasan bekerja pelaku layanan kesehatan.

Terdapat tiga hal penting yang memberikan ciri pada berbagai model pendekatan tadi: pertama adalah mengetahui dan memahami adanya disiplin atau bidang ilmu lain yang terkait atau yang ikut berperan, bobot kebersamaan saat membuat perencanaan, dan klasifikasi peran masing-masing. Pada model unidisiplin, keberadaan disiplin lain tidak dipahami dan tidak ada kerja sama dengan bidang lain. Pada model paradisiplin, disiplin ilmu lain mulai ikut berperan, namun hubungannya baru sekedar berbagi informasi. Pada model multidisiplin, setiap bidang sudah ikut berperan cukup besar dan melakukan perencanaan pengelolaan secara bersama. Perlu diperhatikan bahwa sampai di sini semua disiplin atau bidang terkait melakukan aktivitas mereka berdasarkan batasan ilmu masing-masing (*strictly distinct and isolated*): secara konseptual dan operasional peran tiap disiplin sudah terpisah-pisah, setiap tenaga kesehatan di bidangnya bekerja dan memperoleh pengalaman secara eksklusif (walaupun tiap bidang bisa saja mengikuti proses pendidikan di disiplin lain atau berkontribusi di sarana kesehatan yang terkait). Oleh sebab itu, kompetensi dan identitas disiplin ilmu berkembang di dalam disiplin masing-masing.

Pada model pandisiplin, sama saja dengan yang telah disebut terlebih dahulu; mereka menganggap yang paling mengetahui perihal pengobatan pada pasien geriatri. Semua ditangani sendiri dan merasa tidak perlu bantuan disiplin atau bidang ilmu lain. Sesungguhnya model inilah yang paling terisolasi.

Model interdisiplin paling berbeda, pertama ia sangat menyadari adanya tumpang tindih kompetensi dan kemudian menerapkannya dalam praktek sehari-hari. Di satu sisi menemu-kenali keunikan peran berbagai disiplin dan bahwa keberadaan mereka tidak dapat diabaikan, namun sebenarnya di sisi lain hal ini justru merupakan modal bersama (yang besar) dalam kerangka mengatasi problem pasien geriatri yang memang kompleks.

Kedua, dalam praktek sehari-hari ketika menangani pasien maupun dalam proses pendidikan maka di antara masing-masing anggota disiplin ilmu biasanya terjalin kerja sama dan keakraban yang lebih kental; hubungan kerja juga lebih fleksibel. Ketiga, ranah keluasan ilmu dan ketrampilan yang dimiliki dan akan diterapkan merupakan yang paling komprehensif (= paripurna); terdapat pula rasa saling menghormati, keinginan untuk memikul bersama beban yang berat serta hasrat untuk saling berbagi pengalaman dan pengetahuan. Keempat, peran yang diemban tidak diterapkan berdasarkan disiplin atau bidang ilmu semata namun lebih ditekankan kepada kompetensi tenaga yang bersangkutan dan tidak terlepas dari karakteristik personal setiap anggota tim, sesuai kebutuhan saat itu. Kelima, pada model ini akan terlihat bahwa kompetensi dan identitas bidang ilmu dapat berkembang tidak saja di dalam disiplinnya sendiri namun dipengaruhi oleh pengalaman profesional, kemampuan pengembangan ketrampilan diri pribadi dan ketertarikan (*interest*) untuk mengembangkan diri serta adanya kontak dengan/pengalaman belajar dari disiplin lain. Dengan kata lain identitas profesi bisa diperkaya.

Mengapa diperlukan suatu model yang interdisiplin? Menangani pasien geriatri memerlukan ketrampilan khusus yang menuntut pemahaman bahwa 1) perjalanan penyakitnya (atau masalah-masalah kesehatannya) lazim bersifat interdependensi dan 2) sumber-sumber yang dapat dimanfaatkan untuk mengatasi masalah juga mengandung interdependensi (saling tergantung, saling berpengaruh). Pengkajian pada pasien geriatri yang dilakukan oleh berbagai disiplin dalam konteks berpikir yang seirama membuat pengelola kesehatan mampu melihat pasien dari semua sudut secara lengkap sehingga penatalaksanaannya bisa lebih efisien dan paripurna.

Dalam pelaksanaannya, pendekatan yang bersifat multidimensi ini tidak selalu membutuhkan begitu banyak tenaga ahli yang bekerja di dalam tim. Satu sampai tiga orang dokter ahli (misalnya seorang dokter ahli rehabilitasi medik, seorang psikiater geriatri, dan seorang internis geriatri) ditambah seorang dokter gigi dapat bertindak selaku anggota tim dokter yang tetap bersama mitra kerja dari berbagai disiplin lain seperti tim rehabilitasi medik, ahli gizi, perawat gerontik dan ahli farmasi klinik. Personil dari bidang lain dapat ikut serta dalam tim tersebut jika memang terdapat masalah kesehatan spesifik. Seorang petugas sosio-medik (*social* *worker*) maupun anggota tim rehabilitasi medik yang lain (petugas terapi fisik, petugas terapi okupasi, petugas terapi wicara) harus memahami relevansi berbagai masalah medik yang ada pada pasien agar upaya-upaya mereka efektif. Seorang psikiater geriatri juga dituntut untuk memahami perjalanan klinik pasien secara lengkap agar sudut telaahnya lengkap dan pengobatan yang diberikan menjadi relevan; demikian pula seorang internis geriatri harus memandang pasien tidak saja dari sudut medik (fisik-biologik) namun juga perlu memperhatikan aspek psiko-sosialnya agar pendekatannya diperkaya dengan aspek-aspek lain dari kehidupan pasien tersebut. Tujuan penatalaksanaan fraktur femur akan berbeda pada pasien dengan atau tanpa demensia berat; seorang internis geriatri yang merawat bersama ahli bedah orthopedi harus memahami hal ini. Demikian pula dengan perawat, ia tidak hanya harus melaksanakan berbagai tindakan keperawatan namun juga harus memahami mengapa pasien yang ia asuh tidak kunjung mampu melaksanakan aktivitas hidup dasar secara mandiri? Seorang dokter gigi tidak sekedar mengobati masalah gigi pasien, namun ia mempunyai perhatian (*concern*) yang mendalam mengenai relevansinya bagi asupan makanan maupun proses penyembuhan dan pemulihan pasien. Dengan perkataan lain, semua petugas kesehatan yang mempunyai predikat profesi sebagai geriatris (baik itu internis, psikiater, dokter spesialis rehabilitasi medik, dokter gigi, perawat, ahli gizi, tim rehabilitasi medik, ahli farmasi klinik) harus memiliki sudut pandang multi-dimensi dalam mengelola pasien geriatri. Kemampuan memandang masalah kesehatan pasien secara multidimensi tidak boleh diartikan sebagai pelanggaran terhadap autoritas ekspertise disiplin yang bukan bidang ilmu utamanya. Dengan kemampuan tersebut maka masing-masing pihak mempunyai bahasa yang sama dalam memandang persoalan pasien sehingga komunikasi bisa lebih baik, penetapan daftar masalah dan penyusunan rencana bisa lebih terkoordinir dan pada gilirannya efisiensi pengelolaan bisa lebih terjamin.

Jadi untuk penerapan pendekatan paripurna pada pasien geriatri ini diperlukan suatu pendekatan klinik yang bersifat interdisiplin. Ruang rawat akut yang diperlukan untuk melakukan berbagai program bagi pasien dan keluarga harus dikelola dengan prinsip-prinsip interdisiplin. Pada setiap kesempatan maka semua anggota yang terlibat di dalam penanganan pasien harus dapat atau dimungkinkan untuk berkomunikasi tanpa hambatan. Ruang rawat harus dimanfaatkan secara optimal tidak saja oleh yang empunya pasien (biasanya internis) namun juga harus terasa 'dimiliki' oleh disiplin lain. Selain sarana dasar sebuah ruang rawat maka perlu diperhatikan beberapa modifikasi (misalnya *railing* atau pegangan untuk berjalan, ketinggian jamban harus disesuaikan, harus tersedia ruang rehabilitasi akut dengan beberapa perlengkapan dasar). Selain sarana, maka perlu pula dipahami perlunya sistem pelayanan yang bersifat lebih intensif. Hal ini amat penting mengingat daya cadangan faali pasien geriatri telah menurun sehingga tergantung pada asuhan dari luar. Asuhan yang diberikan tidak hanya perlu diperhatikan dari sisi kualitasnya namun juga kuantitas dan intensitas pemberiannya.

Selain hal-hal di atas maka masih terdapat beberapa aspek lain dari P3G ini yang perlu ditilik, seperti yang akan dikemukakan pada butir berikut ini.

NUANSA LAIN P3G

Selain sudut pandang multidimensi yang menelaah pasien dari aspek bio-psiko-sosial maka penatalaksanaan pasien juga ditilik dari semua kurun waktu perjalanan masalah kesehatan. Aspek kuratif yang selama ini menjadi penekanan utama harus diimbangi dengan pemberian perhatian pada aspek rehabilitatif, preventif dan promotif.

Ketika dokter merawat pasien geriatri dengan demensia ringan, maka keluarga harus diberi edukasi tentang perjalanan penyakit yang nantinya akan berkembang menjadi demensia sedang dan akhirnya demensia berat. Keluarga pasien harus diberi informasi yang memadai bahwa pasien dengan demensia potensial memiliki berbagai masalah psikososial yang menyertainya. Mereka perlu diperkenalkan kepada konsep pelaku rawat; konsep status fungsional, konsep *continuum of care* (asuhan berkesinambungan) yang semuanya amat diperlukan dalam mengasuh pasien demensia. Hal-hal tersebut di atas merupakan salah satu contoh tindakan promosi dan prevensi di bidang geriatri.

Sebagai contoh lain dapat disampaikan, seorang pasien geriatri yang masuk untuk dirawat di rumah sakit karena pneumonia, maka mutlak diperlukan pengkajian kesehatan gigi dan mulut. Adakah penyakit-penyakit gigi yang bisa merupakan fokus infeksi dan sumber kolonisasi kuman di orofarings? Seperti diketahui kolonisasi kuman orofarings merupakan salah satu faktor risiko penting untuk kejadian pneumonia. Tindakan pengkajian kesehatan gigi dan mulut di atas merupakan pendekatan preventif yang dilakukan dalam rangka mencegah berulangnya pneumonia.

Masih contoh untuk pasien dengan pneumonia, disadari bahwa pada pasien geriatri terdapat berbagai penurunan faal organ termasuk sistem pernafasan. Pada keadaan ini terdapat kesulitan pasien untuk mengeluarkan sputum karena kelemahan umum yang mempengaruhi kemampuan batuk. Pasien perlu mendapat bantuan dari luar berupa vibrasi atau *tapping* agar dahak dapat diluruhkan; selanjutnya pasien dibantu untuk mengeluarkan dahak dengan latihan posisi maupun latihan batuk. Tindakan-tindakan semua itu tidak dapat dilakukan jika program rehabilitasi medik tidak diterapkan. Sputum yang tidak efektif dikeluarkan merupakan media yang baik untuk tumbuhnya kuman sehingga masa rawat pasien bisa memanjang.

Selain hal di atas, semua tenaga kesehatan yang terlibat harus memahami bahwa penatalaksanaan pasien merupakan satu kesatuan yang tidak terpisah. Dalam artian praktikal dapat disampaikan bahwa, pemberian obat (oral atau injeksi) tidaklah cukup; modalitas non-farmakologik juga harus ditilik perannya. Selanjutnya, program nutrisi dan pemberian cairan yang memadai harus diperhatikan dengan seksama dan dievaluasi berkala. Lebih lanjut lagi, program asuhan psikologik dan sosial juga perlu dikembangkan sejalan dengan program yang disebutkan sebelumnya. Dalam kaitan dengan telaah pasien sebagai manusia yang utuh maka program aktivitas (fisik dan mental) harus pula dikaji dan diprogram sesuai dengan penemuan yang ada dan perkembangan yang terjadi.

MANFAAT P3G

Selama sekitar satu dekade terakhir ini telah dilakukan berbagai telaah untuk mengkaji manfaat P3G di berbagai tempat. Bukti manfaat terutama dapat dilihat pada pengkajian dan penerapan pendekatan paripurna yang dilanjutkan dengan tindak lanjut sesuai pengkajian awal sebelumnya.

Keluaran yang diukur pada berbagai penelitian tentang manfaat P3G antara lain: **lama rawat**, perubahan **status fungsional**, perubahan **kualitas hidup**, **biaya perawatan**, **sintasan** yang lebih baik, **perawatan ulang** (*rehospitalisation*) yang makin jarang serta **kepuasan pasien dan keluarga**. Untuk telaah yang mengukur efektivitas biaya (*cost-effectiveness)* maka patut pula dikaji mengenai ***return of investment*** dan **kepuasan tenaga kesehatan**. Kedua hal tersebut terakhir sangat berkaitan dengan kesinambungan program yang diterapkan.

Trentini (2001) melakukan penelitian terhadap 79 pasien geriatri yang dikelola dengan pendekatan paripurna yang dibandingkan dengan kelompok kontrol (73 pasien geriatri yang dikelola dengan pendekatan konvensional). Didapatkan bahwa lama rawat kelompok intervensi (20,3 hari) lebih singkat dari kelompok kontrol (32,7 hari) (p < 0,05). Elliot (1998) melakukan pengamatan terhadap pasien geriatri yang mengalami fraktur femur. Kelompok intervensi dikelola dengan pendekatan interdisiplin sedangkan kelompok kontrol dengan sistem konvensional. Pada pengamatan tersebut didapatkan pula bahwa lama rawat pasien pada kelompok intervensi hanya 20,7 hari sementara kelompok kontrol selama 28 hari (p<0,05).

Cohen et al (2002) melakukan penelitian untuk mengkaji efek P3G terhadap status fungsional pasien. Diperoleh hasil dimana tingkat ketergantungan pasien yang dikelola secara paripurna tidak menurun secepat pasien yang dikelola secara konvensional. Hal yang sama juga diperoleh Stuck (1997), Aminzadeh (2000) dan Trentini (2001).

Seorang pasien geriatri yang sedang mengalami kondisi sakit akut akan menjadi imobil; imobilitas ini mengandung konsekuensi yang luas. Imobilitas hampir selalu identik dengan tingkat ketergantungan yang berat atau bahkan total. Pada kondisi ini hampir semua kegiatan dan kebutuhan pasien harus dibantu. Dengan membaik-nya kondisi klinik pasien maka diharapkan terjadi pula perbaikan status fungsional. Keadaan ini pada pasien geriatri juga berlaku sebaliknya, dimana semakin cepat pasien menuju ke arah tingkat mobilitas lebih tinggi maka hal itu akan memberikan pengaruh positif terhadap perjalanan pasien ke arah pemulihan. Dengan kata lain maka kondisi tersebut akan mempercepat kemampuan pasien untuk transfer dan berbagai kondisi yang mencerminkan kemandirian. Pada gilirannya maka lama perawatan di rumah sakit akan berkurang.

Memendeknya masa perawatan dapat dipahami akan mengurangi jumlah biaya yang harus dikeluarkan pasien. Selain itu, pengkajian paripurna pada pasien geriatri ini akan mampu menjaring berbagai pemeriksaan penunjang yang diprioritaskan. Dalam kurun waktu yang simultan atau singkat maka anggota tim dapat selalu berkomunikasi untuk membicarakan pemeriksaan apa yang diperlukan. Keadaan ini akan menghindarkan duplikasi serta mencegah permintaan pemeriksaan penunjang yang sebenarnya tidak diperlukan atau 'salah minta' karena dilakukan oleh bidang yang kurang kompeten. Perlu dicatat bahwa biaya untuk pemeriksaan penunjang biasanya lebih besar (kalau tak dapat disebut didominasi) oleh pemeriksaan saat pasien baru masuk di rumah sakit. Sejak tahun 1994 hingga tahun 2003 berbagai penelitian yang mengkaji masalah ini mendapatkan bahwa P3G lebih *cost-effective* dibandingkan dengan pendekatan konvensional.

Seperti telah dikemukakan sebelumnya, pengelolaan pasien geriatri amat dititikberatkan pada aspek kualitas hidup yang dapat dicapai. Tinjauan kualitas hidup menjadi penting karena acap kali tujuan kuratif mungkin tidak sepenuhnya tercapai. Cohen (2002) melakukan uji klinik tersamar ganda pada 1388 pasien di 11 unit perawatan. Keluaran yang dinilai adalah kualitas hidup terkait kesehatan serta kesintasan (*survival*). Penilaian kualitas hidup terkait kesehatan dilakukan dengan menggunakan perangkat *Medical Outcome Study 36-Item Short-Form General Health Survey* (SF-36). Penilaian dilaksanakan setahun setelah randomisasi. Pada saat pasien pulang diperoleh perbaikan pada empat ranah dari delapan ranah yang dinilai, perbaikan angka ADL dan perbaikan keadaan umum dibandingkan kelompok kontrol. Pada satu tahun setelah randomisasi ternyata bahkan terdapat perbaikan skor SF-36 subskor fungsi kognitif. Fungsi kognitif yang membaik turut menentukan kualitas hidup karena terkait dengan perilaku dan perubahan gejala psikologik; hal ini ditemukan pada pasien dengan demensia. Fetter (2003) menggunakan pendekatan paripurna ini untuk mengelola pasien yang harus menjalani terapi infus di rumah pada program asuhan rumah. Ia mendapati manfaat pendekatan ini terutama dalam hal kemampuannya mencegah kematian prematur dan terjadinya penyakit-penyakit yang fatal (pneumonia, trombosis vena dalam) sehingga kualitas pasien dan keluarga yang merawat di rumah juga memadai.

Pengaruh P3G terhadap kesintasan masih mengandung kontroversi. Aminzadeh (2000) melakukan telaah pada berbagai laporan penelitian berbahasa Inggris dari tahun 1980 hingga 1999. Khusus untuk keluaran kesintasan diperoleh gambaran bahwa pada penelitian yang dilakukan terhadap pasien usia sangat lanjut dan stadium terminal serta pasien dengan status fungsional mandiri maka manfaat P3G tidak jelas terlihat; pada kasus-kasus di luar spesifikasi tersebut masih dapat dilihat manfaatnya. Hasil terbaik dapat dilihat pada pasien yang berusia sekitar 75 tahun dan pada pasien dengan hendaya yang reversibel; kondisi seperti ini terdapat pada 10-25% dari pasien yang dirawat inap.

Sarana pemeliharaan kesehatan usia lanjut yang disediakan oleh pemerintah untuk penduduk sampai di tingkat kelurahan masih kurang memadai. Pasien geriatri yang baru saja pulang dari perawatan masih mengalami kelemahan umum. Fase pemulihan pada kelompok ini memerlukan waktu yang lebih panjang. Karena hal tersebut maka jika pasien sudah berada di rumah maka ia terpajan pada risiko untuk dirawat kembali karena beberapa hal: program rumatan untuk mempertahankan kemandirian tidak tersedia sehingga pasien lebih mudah berisiko untuk imobilisasi dengan berbagai penyulitnya. Pemantauan asupan nutrien dan kesinambungan obat juga tidak terjamin karena terbatasnya keberadaan sarana dan sumber daya tenaga kesehatan yang dekat dengan mereka. Pada gilirannya maka pasien tersebut akan mudah jatuh dalam sindroma dekondisi dan penyulit-penyulitnya sehingga terjadi rehospitalisasi.

Pada pendekatan yang paripurna maka sejak awal pasien dan keluarganya diajak berperan serta melaksanakan berbagai program yang menunjang tercapainya fase pemulihan yang lebih optimal. Keluarga diajari untuk memahami dan bersedia turut serta dalam program rehabilitasi di rumah misalnya. Dengan kondisi seperti itu maka hambatan ketidak-tersediaan fasilitas rehabilitasi sampai di tingkat kelurahan seyogyanya mampu disikapi dengan lebih baik. Rainfray (2002) memperlihatkan bahwa pasien geriatri (bahkan yang rapuh sekalipun) yang dikelola dengan pendekatan paripurna bisa dicegah dari kondisi akut yang memerlukan perawatan segera (*acute emergency referral*) seperti jatuh, instabilitas, kekurangan asupan makanan, dehidrasi. Naylor et al (1999) juga mendapat-kan bahwa dari 363 pasien geriatri rawat inap yang diteliti ternyata hanya 6,2% dari kelompok intervensi yang memerlukan rehospitalisai berulang (*mulitiple readmission*) dibandingkan dengan 14,5% pada kelompok kontrol (p = 0,01). Waktu menjelang rehospitalisasi lebih lama pada kelompok intervensi dibandingkan kontrol (p < 0,001).

Thorsten (1999) mengevaluasi program P3G yang di-terapkan pada pasien rawat inap untuk melihat manfaatnya dalam menunda rehospitalisasi, biaya langsung (*direct cost*) dan kesintasan. Walaupun tidak terdapat perbedaan kesintasan yang bermakna (mortalitas 18,2% pada kelompok dengan P3G dan mortalitas 17,3% pada kelompok kontrol, p > 0,05) dan laju rehospitalisasi namun terdapat perbaikan pada parameter lain. Perbaikan yang nampak adalah: status fungsional, memendeknya lama rawat, serta jumlah yang harus masuk ke panti rawat werdha makin kecil pada kelompok intervensi; biaya-langsung rawat inap juga lebih rendah pada kelompok intervensi.

KESIMPULAN

Transisi demografi yang sedang terjadi saat ini membawa pengaruh terhadap sebaran penyakit terutama di segmen populasi berusia lanjut. Transisi epidemiologi yang menyertai tersebut mengakibatkan munculnya berbagai masalah pada penatalaksanaan pasien geriatri yang memiliki karakteristik khusus. Keadaan tersebut pada gilirannya menyebabkan perlunya sebuah pendekatan paripurna bagi pasien geriatri. Komponen pada pendekatan paripurna pasien geriatri harus dilaksanakan dengan sistem kerja yang bersifat interdisiplin. Pendekatan tadi jika dilaksanakan dengan optimal akan memperbaiki keluaran (*outcome*) penatalaksanaan pasien geriatri; seyogyanya penatalaksanaan yang paripurna tersebut tidak saja terselenggara di rumah sakit pendidikan, oleh tim terpadu geriatri, namun juga oleh berbagai jenis tenaga kesehatan di semua lini pelayanan kesehatan.

REFERENSI

Adelman AM. Managing Chronic Illness. *In*: Adelman AM, Daly MP, eds.20 Common Problems Geriatrics,1st ed. New York:McGraw-Hill; 2001.p.3-14.

Agostini JV, Inouye SK. Delirium. *In*: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JF, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. New York: McGraw-Hill;2003.p.1503-5.

Aminzadeh F. Adherence to Recommendations of Community-Based Comprehensive Geriatric Assessment Programmes. Age and Ageing.2000;29:401-07.

Apfeldorf WJ, Alexopoulos GS. Late-Life Mood Disorders. *In*: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JF, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. New York: McGraw-Hill,2003:1443-7.

Betes-Jensen BM. Quality Indicators for Prevention and Management of Pressure Ulcers in Vulnerable Elders. Ann Intern Med 2001;135:744-51.

Brummel-Smith K. Assessment in Rehabilitation. *In*: Osterweil D, Brummel-Smith K, Beck JC, eds. Comprehensive Geriatric Assessment. New York: McGraw-Hill; 2000.p.154-5.

Butler RN *et al.* Urinary Incontinence: Keys to Diagnosis of The Older Woman. Geriatrics October 1999;54(10):22-6.

Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, *et al.* A Controlled Trial of Inpatient and Outpatient Geriatric Evaluation and Management. N Engl J Med,2002;346(12):905-911.

Damping CE. Depresi pada Geriatri: Apa Kekhususannya? Dalam: Prosiding Temu Ilmiah Geriatri 2003. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian I.Penyakit Dalam FKUI; 2003.p.107-11.

Elliot JR, Wilkinson TJ, Hanger HC, Gilchrist NL, Sainsbury R, Shamy S, Rothwell A. The Added Effectiveness of Early Geriatrician Involvement on Acute Orthopaedic Wards to Orthogeriatric Rehabilitation. N Z Med J. 1996 Mar 8 ; 109 (1017) : 72-73

Elon R, Phillips C, Loome JF, Denman S, Woods A. General Issues and Comprehensive Approach to Assessment of Elders. *In*: Osterweil D,Brummel-Smith K, Beck JC,eds. Comprehensive Geriatric Assessment. New York:McGraw-Hill;2000.p.1-17.

Fetter MS. Geriatric Assessment and Management Protocols: Issues for Home Infusion Therapy Providers. J Infus Nurs. 2003 May-June; 26 (3) : 153-160.

Fitzpatrick R, Davey C. Assessing Quality of Life. *In*: Evans LG, Williams TF, Beattie BL, Michel J-P, Wilcock GK, eds. Oxford Textbook of Geriatric Medicine. New York:Oxford University Press;2000.p.1147-52.

Geriatric Interdisciplinary Team Training Implementation Manual 2001. Model Approaches to GITT. Chapter 6. New York :John A Hartford Foundation;2001.p.1-12.

Kalache A, Keller I. Population Ageing in Developing Countries: Demographic Aspects. *In*: Evans LG, Williams TF, Beattie BL, Michel J-P, Wilcock GK, eds. Oxford Textbook of Geriatric Medicine. New York:Oxford University Press;2000.p.26-32.

Kenny RA. Falls and Syncope. *In*: Evans JG, Williams TF, Beattie BL, Michel J-P, Wilcock GK, eds. Oxford Textbook of Geriatric Medicine. Oxford: Oxford University Press; 2000.p. 111-4.

King MB. Falls. *In*: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JF, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. New York: McGraw-Hill;2003.p. 1517-20.

Kossovsky MP, Sarasin FP, Chopard P, *et al.* Relationship Between Hospital Lengthf of Stay And Quality of Care in Patients with Congestive Heart Failure. Qual Saf Health Care 2002;11:219-223.

Luk JK, Or KH, Woo J. Using the Comprehensive Geriatric Assessment Technique to assess Elderly Patients. Hong Kong Med J. 2000 Mar; 6 (1) : 93-98.

Makmun LH, Soejono CZH, Setiati S, Sari NK, Govinda A. Laporan Tahunan Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPN CM/FKUI Tahun 2000. Jakarta: tidak diterbitkan.

Nasrun MWS. Diagnosis dan Tatalaksana Demensia Alzheimer dalam Praktik. Dalam: Prosiding Temu Ilmiah Geriatri 2002. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian I.Penyakit Dalam FKUI; 2002.p. 51-6.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision Making. 1998. New York: NIH: 1-7.

Naylor MD, *et* al. Comprehensive Discharge Planning and Home Follow-up of Hospitalized Elders. JAMA. 1999 ; 281 : 613-620

Nikolaus T, Specht-leible N, Bach M, Oster P, Schlierf G. A Randomized Trial of Comprehensive Geriatric Assessment and Home Intervention in the Care of Hospitalized Patients. Age and Ageing 1999;28:543-550.

Nuhonni SA. Jenis dan Penyebab Mengompol dan Beser. Makalah: Masalah Mengompol dan Beser. Jakarta, Simposium Sehari : Inkontinensia pada Usia Lanjut, 2001.

Osterweil D, Brummel-Smith K, Beck JC. Preface. *In*: Comprehensive Geriatric Assessment. New York: McGraw-Hill,2000:xiii-xvi.

Penhall RK. Understanding Geriatric Assessment. Dalam: Asuhan Berkesinambungan pada Usia Lanjut dan Pasien Geriatri. Prosiding Temu Ilmiah Nasional Geriatri III. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Penyakit Dalam FKUI;2004.p.60-65.

Purba JS. Demensia dan Penyakit Alzheimer. Dalam: Prosiding Temu Ilmiah Geriatri 2002. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian I.Penyakit Dalam FKUI; 2002.p. 78-83.

Rainfray M, Bourdel_marchasson I, Dehail P, Richard-Harston S. Comprehensive Geriatric Assessment: A Useful Tool for Prevention of Acute Situation in the Elderly. Ann Med Intern. 2002 Oct; 153 (6) : 397-402.

Reuben DB. Principles of Geriatric Care. *In*: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JF, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. New York: McGraw-Hill;2003.p. 99-102.

Satin DG. The Interdisciplinary, Integrated Approach to Profesional Practice with the Aged. *In*: Satin DG, Blakeney BA, Bottomley JM, Howe MC, Smith HD, eds. The Clinical Care of the Aged Person, An Interdisciplinary Perspective. New York: Oxford University Press;1996.p.391-402.

Semeraro STM, Motta M. Effectiveness of Geriatric Evaluation and Care. One-year results of a Multicenter Randomized Clinical Trial. Aging (Milano),2001;13(5):395-404.

Setiati S. Implikasi Klinik Imobilitas pada Pasien Geriatri. Dalam: Prosiding Temu ilmiah Geriatri 2004. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2004.p. 1-5.

Soejono CH. Imobilisasi dan Penyulitnya. Dalam: Prosiding Temu Ilmiah Nasional Geriatri I-Kongres Nasional ke-2 PERGEMI. Semarang: Panitia KONAS II PERGEMI,2003.

Soejono CH. Pendekatan Klinis Pasien Geriatri dengan 'Jatuh'. Dalam: Prosiding Temu Ilmiah Geriatri 2003. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2003.p.129-32.

Stuck AE. Multidimensional Geriatric Assessment in the Acute Hospital and Ambulatory Practice. Schweiz Med Wochenschr. 1997;127(43):1781-88.

Supartondo. Pendekatan Holistik Seorang Dokter Penyakit Dalam, Pada Penatalaksanaan Pasien. Disampaikan pada: Sarasehan 'Pendekatan Holistik Terhadap Pasien' , 14 Maret 2002. Jakarta: Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN CM.

Supartondo. Pendekatan Klinik Pasien Geriatri di Rawat Jalan dan Rawat Inap. Dalam: Prosiding Temu Ilmiah Geriatri 2002:Penatalaksanaan Pasien Geriatri/Usia Lanjut secara Terpadu dan Paripurna. Jakarta: PIP Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2002.p.18-21.

Thorsten N, Specht-Leible N, Bach M, Ostewr P, Schlierf G. A Randomized Trial of Comprehensive Geriatric Assessment and Home Intervention in the Care of Hospitalized Patients. Age and Ageing. 1999;28:543-550.

Trentini M. Semeraro S, Motta M. Effectiveness of Geriatric Evaluation and Care. One -year Results of a Multicenter RCT. Aging (Milano). 2001 Oct ; 13(5) : 395-405.

White SJ, *et* al. Effectiveness of an Inpatient Geriatric Service in a University Hospital. J Tenn Med Assoc. 1994 Oct; 87 (10) : 425-8.

Wieland D, Hirth V. Comprehensive Geriatric Assessment in Cancer Patients. Cancer Control. 2003 Nov-Dec; 10 (6) : 454 - 462.

Williams ME. The Approach to Managing the Elderly Patients. *In*:Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JF, Ouslander JG, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. New York: McGraw-Hill;1999.p.249-52.

World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: World Health Organization, 2001.

502

PEDOMAN MEMBERI OBAT PADA PASIEN GERIATRI SERTA MENGATASI MASALAH POLIFARMASI

Supartondo, Arya Govinda Roosheroe

USIA LANJUT DAN OBAT

Mengapa segi ini perlu mendapat perhatian khusus ? Apakah pengolahan obat pada pasien berumur lanjut berbeda dengan prosesnya pada pasien dewasa ?

Meskipun judul lain sudah membahas segi ini, ada baiknya menekankan kembali perubahan penting pada pasien usia lanjut, yaitu ***farmakokinesis*** (perlakuan badan terhadap obat) dan ***farmakodinamik*** (perlakuan obat pada badan).

FARMAKOKINESIS

Ini terdiri dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat. Sesudah **diabsorpsi**, obat melewati hati dan mengalami metabolisme pintas awal. Bila tahap ini turun, sisa dosis obat yang masuk dalam darah dapat melebihi perkiraan dan mungkin menambah efek obat, bahkan sampai efek yang merugikan (ADR, *adverse drug reaction* = efek obat yang merugikan).

Pada obat dengan metabolisme pintas awal tinggi ada beda besar antara dosis intravena (rendah) dan dosis oral (tinggi).

Makanan dan obat lain dapat memengaruhi absorpsi obat yang diberikan oral (lihat pembahasan segi interaksi).

Distribusi obat dipengaruhi oleh berat dan komposisi tubuh, yaitu cairan tubuh, massa otot, fungsi dan peredaran darah berbagai organ, juga organ yang mengatur ekskresi obat.

Kadar albumin plasma memastikan kadar obat bebas dalam sirkulasi. Hal ini memerlukan pedoman yang menyesuaikan dosis obat dengan berat badan untuk meningkatkan rasio risiko/kegunaan pada pasien tua yang kurus.

Metabolisme di hati dipengaruhi oleh umur, genotipe, gaya hidup, curah jantung, penyakit dan interaksi antara berbagai obat. Obat dapat mengalami bio-transformasi di hati dengan cara oksidasi (mengaktifkan obat) dan konjugasi (obat jadi inaktif). Mengecilnya massa hati dan proses menua dapat memengaruhi metabolisme obat.

Untuk obat yang **ekskresinya** terutama liwat ginjal pedoman bersihan kreatinin 24 jam penting diperhatikan, yaitu untuk memperkirakan dosis awal.

Kadar kreatinin serum tidak menggambarkan penurunan fungsi ginjal karena massa otot berkurang pada proses menua. GFR (*glom.filtr.rate*) lebih penting dan jika turun sampai 10-50 ml/menit, dosis obat harus disesuaikan.

FARMAKODINAMIK

Ada perubahan lain pada usia lanjut, yaitu perubahan reaksi pada ***reseptor*** seperti penurunan kegiatan reseptor adrenergik β atau perubahan di jaringan dan organ, berakibat kesadaran makin turun. Sebagai contoh : hilang ingatan dengan benzodiazepin.

Perubahan mekanisme **homeostasis** tidak mampu mengurangi denyut jantung dan menurunkan curah jantung waktu tekanan darah naik akibat obat pada pasien muda. Hipotensi postural akibat obat tertentu pada pasien tua disebabkan kurang tanggapnya pengendalian liwat pembuluh darah tepi yang menghasilkan tekanan darah.

Perubahan farmakokinesis dan farmakodinamik obat harus diperhatikan oleh dokter yang meresepkan obat kepada pasien tua. Makin besar jumlah obat baru tidak memudahkan tugas ini.

Faktor lain yang berperan pada pemberian obat ialah multipatologi (adanya lebih dari satu penyakit) pada pasien geriatri.

MULTIPATOLOGI DAN PENGOBATAN

Walaupun cara nonfarmakologi juga merupakan pilihan dalam penanganan berbagai masalah, obat tetap menjadi pilihan utama sehingga macam dan jumlah obat banyak.

POLIFARMASI

Ada beberapa definisi untuk istilah ini: 1). Meresepkan obat melebihi indikasi klinis; 2). Pengobatan yang mencakup paling tidak satu obat yang tidak perlu; 3). Penggunaan empirik lima obat atau lebih.

Telah dibuktikan bahwa pada pasien usia lanjut sering terjadi interaksi antara obat yang digunakan; makin banyak obat, makin sering interaksinya Beberapa jenis **interaksi** serta akibatnya perlu diketahui:

Jenis Interaksi dan Akibatnya

Obat-makanan. Bila absorpsi obat sangat dipengaruhi makanan, obat harus digunakan sebelum atau sesudah makan, tergantung toleransi pasien terhadap obat waktu puasa.

Contoh: antikoagulasi warfarin berkurang pada suplemen nutrisi berisi vitamin K.

Obat-penyakit. Penyakit yang mengenai hati dan ginjal atau yang menghambat sampainya obat ke organ itu menyebabkan interaksi yang landasannya farmakokinesis dan farmakodinamik.

Contoh: perubahan prednison menjadi bentuk aktif prednisolon terhambat, obstipasi bertambah karena suplemen Ca dan opioid.

Obat-obat. Interaksi di sini juga berlandasan farmakokinesis dari tahap absorpsi sampai ekskresi. Landasan farmakodinamik dapat terjadi bila NSAID diberikan bersama antikoagulan oral, yang dapat menambah risiko perdarahan.

Risiko dan akibat yang dibahas di atas sebaiknya menjadi pedoman untuk menghindari polifarmasi.

Suatu tulisan tentang 50 pasien diabetes usia lanjut dengan berbagai komplikasi melaporkan bahwa 74% menggunakan kurang dari lima obat.

Linjakumpu melaporkan penggunaan lebih dari 5 obat bertambah dari 19% ke 25% pada pasien usia lanjut. Kebanyakan obat digunakan untuk sistem kardiovaskular dan saraf pusat

MENGAPA POLIFARMASI SUKAR DIHINDARI ?

Berbagai alasan dikemukakan.

- Penyakit yang diderita banyak dan biasanya kronis.
- Obat diresepkan oleh beberapa dokter.
- Kurang koordinasi dalam pengelolaan.
- Gejala yang dirasakan pasien tidak jelas.
- Pasien meminta resep.
- Untuk menghilangkan efek samping obat justru ditambah obat baru.

Adanya berbagai alasan di atas tidak dapat menutup upaya mencari jalan keluar.

Leipzig mengusulkan pedoman ini. Prinsip pemberian obat yang benar untuk pasien usia lanjut.

Riwayat pengobatan lengkap. Pasien harus membawa semua obat, termasuk obat tanpa resep, vitamin dan bahan dari toko bahan kesehatan. Tanya tentang alergi, efek yang merugikan (ADE), merokok, alkohol, kopi, obat waktu santai dan siapa pemberi obat.

Jangan memberikan obat sebelum waktunya. Hindari memberikan resep sebelum diagnosis ditegakkan, bila keluhan ringan atau tidak khas, atau jika manfaat pengobatan meragukan.

Jangan menggunakan obat terlalu lama. Lihat kembali daftar obat setiap pemeriksaan dan sesuaikan obat dengan kebutuhan. Hentikan obat yang tidak perlu lagi. Nilai penggunaan obat sesuai kebutuhan, juga obat tanpa resep.

Kenali obat yang digunakan. Ketahui sifat farmakologi obat yang diberikan, efek merugikan dan keracunan yang mungkin terjadi. Nilai dengan teliti tanda-tanda kemunduran segi fungsi dan mental yang mungkin disebabkan obat.

Mulai dengan dosis rendah naikkan perlahan-lahan. Pakai selalu dosis terendah untuk mendapat hasil. Gunakan kadar obat dalam darah bila ada dan tepat untuk masalah ini.

Obati sesuai patokan. Gunakan dosis cukup untuk mencapai tujuan terapi, yang sesuai toleransi. Jangan mengurungkan terapi untuk penyakit yang dapat diobati.

Beri dorongan supaya patuh berobat. Jelaskan kepada pasien tujuan pengobatan dan cara mencapainya. Buat instruksi tertulis. Pertimbangkan sulit tidaknya jadwal pengobatan, biaya dan kemungkinan efek merugikan bila memilih obat.

Hati-hati menggunakan obat baru. Obat baru belum dinilai tuntas untuk kelompok usia lanjut, dan rasio risiko/kegunaan sering tidak diketahui.

KESIMPULAN

Pengalaman Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI – RSCM menunjukkan bahwa pengelolaan interdisiplin oleh suatu Tim Terpadu Geriatri telah lama mengatasi berbagai kendala yang menyebabkan berlangsungnya polifarmasi.

Pasien geriatri yang merupakan kesatuan bio-psiko-sosio-spiritual tetap dapat menggunakan beberapa pilihan: obat, tindakan non farmakologi/tradisional untuk segi biologi, obat dan bimbingan untuk segi psikologi. Untuk segi sosio-spiritual digunakan berbagai pendekatan berupa asuhan non farmakologi. Dengan cara pendekatan holistik ini sangat mungkin polifarmasi dihindari.

REFERENSI

Setiati S, Roosheroe, AG, Proses menua dan implikasi klinis, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam ed. 4, sedang dicetak.

Edelberg, HK and Leipzig RM, Pharmacology, in Eskin BA, Troen BR (eds) The Geripause, London, Parthenon Publ., 2003 : 31-50.

Swonger AK and Burbank FM. Altered Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly 1995, p.46. Jones and Bartlett Publ.

Michocki RJ. Polypharmacy and Principles of Drug Therapy in Adelman AM, Daly MP (eds) 20 Common Problems in Geriatrics, Intern. Ed., S'pore, McGraw Hill, 2001 : 72-73.

Supartondo, Supriadi E. Penatalaksanaan Diabetes Melitus pada Usia Lanjut. PIT Ilmu Penyakit Dalam 2002, hal. 154-158, Pusat Informasi dan Penerbitan, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FKUI.

Linjakumpu, T et al. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. J Clin. Epid 2002 ; 55 : 809-817.

Supartondo. Kecenderungan Polifarmasi pada Multipatologi, Apa Masalahnya ? Prosiding TI Geriatri 2003, hal. 1 - 5. Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FKUI

Shenfield G. Prescribers and drug withdrawal (editorial). Australian Prescriber vol. 28 no. 3 June 2005.

Rahayu RA, Bahar A. Penatalaksanaan infeksi pada usia lanjut secara menyeluruh. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam ed. 4 jilid III.

503

SARKOPENIA

Siti Setiati, Noto Dwimartutie

PENDAHULUAN

Istilah sarkopenia berasal dari bahasa Yunani yaitu *sarx* (otot) dan *penia* (kehilangan), yang berarti kehilangan massa otot. Istilah ini diperkenalkan oleh Irwin Rosenberg pada tahun 1988 dengan menggambarkannya sebagai kehilangan massa otot terkait usia lanjut. Kehilangan massa otot yang signifikan ini dipertimbangkan sebagai hal penting yang menurunkan kapasitas dan aktivitas fungsional usia lanjut.[1-3]

Proses penuaan diketahui melibatkan seluruh tubuh, termasuk komponen muskuloskeletal. Massa otot dan kekuatan otot mencapai puncaknya antara dekade kedua dan keempat kehidupan, kemudian menurun sejalan dengan usia. [3,4]

Studi menunjukkan bahwa setelah usia 50 tahun, massa otot dilaporkan menurun sekitar 1-2% per tahun, sedangkan kekuatan otot menurun sekitar 1,5% per tahun antara usia 50–60 tahun dan semakin turun hingga 3% per tahun setelah usia 60 tahun. Penurunan massa otot ini ditemukan tinggi pada individu dengan gaya hidup *sedentary* dan meningkat dua kali lipat pada pria dibandingkan wanita. Karena pria rata-rata memiliki massa otot yang lebih banyak dibanding wanita serta angka harapan hidup pria yang lebih pendek dibandingkan wanita, maka sarkopenia memiliki potensi dampak yang lebih bermakna pada wanita dibandingkan pria. Penurunan massa dan fungsi otot pada pria terjadi secara perlahan, sedangkan pada wanita penurunan ini cenderung untuk terjadi secara drastis setelah menopause.[2,3,5]

Prevalensi sarkopenia bervariasi dan sulit dibandingkan satu sama lain terkait perbedaan penilaian massa otot. Studi Baumgartner dkk menggunakan data *New Mexico Elder Health Survey* mendapatkan prevalensi sarkopenia berkisar 8,8% pada perempuan dan 13,5% pada laki-laki usia 60-69 tahun, sedangkan pada usia lebih dari 80 tahun didapatkan sebesar 16% pada perempuan dan 29% pada laki-laki usia lebih dari 80 tahun.[6] Berdasarkan data NHANES III, studi oleh Janssen dkk mendapatkan prevalensi sarkopenia sedang sebesar 35% dan sarkopenia berat sebesar 10%.[7] Di Taiwan, studi pada usia lanjut di komunitas mendapatkan prevalensi sarkopenia sebesar 18,6% pada perempuan dan 23,6% pada laki-laki.[8] Studi Setiati dkk di Jakarta, prevalensi sarkopenia pada usia lanjut adalah sebesar 33.9% pada perempuan dan 38.3% pada laki-laki. [9]

Sarkopenia memberikan dampak yang bermakna bagi individu sendiri dan bagi masyarakat. Sarkopenia berkaitan dengan inaktivitas fisik, disabilitas, penurunan status fungsional, kejadian jatuh dan fraktur, peningkatan *frailty*, serta peningkatan mortalitas. Selain itu, kondisi *sarcopenic obesity* juga terkait dengan sindrom metabolik. Diperkirakan sekitar 30% laki-laki dan 10% perempuan berusia lebih dari 80 tahun memiliki kondisi *sarcopenic obesity*. Di Amerika Serikat, biaya kesehatan yang timbul akibat sarkopenia diperkirakan mencapai 18,5 milyar dolar pada tahun 2000.[4,5,10]

DEFINISI DAN DIAGNOSIS

Sarkopenia merupakan suatu sindrom yang ditandai oleh kehilangan progresif massa otot dan kekuatan otot. Sarkopenia umumnya diiringi inaktivitas fisik, penurunan mobilitas, cara berjalan yang lambat, dan endurans fisik yang rendah. Sarkopenia dan obesitas dapat ditemukan sebagai satu kondisi pada seorang individu yang dinamakan *sarcopenic obesity*. Pada kondisi ini terjadi kehilangan massa otot, namun ditemukan massa lemak yang berlebihan. Perubahan komposisi tubuh ini seringkali tidak terdeteksi bila berat badan dalam kondisi stabil. *Sarcopenic obesity* sulit dideteksi hanya dengan pengukuran indeks massa tubuh dan berat badan karena pengukuran ini tidak sensitif terhadap adanya perubahan tersebut. [2,5]

Hingga saat ini tidak ada kriteria diagnostik standar untuk sarkopenia. Beberapa teknik yang digunakan untuk menilai massa otot memiliki beberapa keterbatasan. Pemeriksaan *Magnetic resonance imaging* (MRI) dan CT *scan* dipertimbangkan sebagai teknik pengukuran massa otot yang paling akurat karena dapat mengenali infiltrasi lemak, namun terkendala biaya dan aksesibilitas. Saat ini pemeriksaan yang dipilih adalah *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA) karena dapat mengukur massa lemak dan massa tulang serta berguna untuk menilai massa otot apendikular. Studi mendapatkan korelasi baik antara DXA dengan MRI. Keterbatasan DXA yaitu massa otot dapat terukur secara berlebih sebanyak 8% karena kesulitan dalam membedakan otot dari retensi air dan infiltrasi massa lemak. *Bioelectrical impedance analysis* (BIA) merupakan metode yang cepat untuk mengukur komposisi tubuh melalui konduktivitas jaringan. Namun reliabilitasnya masih dipertanyakan karena dapat bervariasi tergantung beberapa hal, seperti status hidrasi individu, etnisitas, dan usia.[3,11]

Berdasarkan *European Society on Clinical Nutrition and Metabolism* dan *Special Interest Needs Group on Geriatric Nutrition on Cachexi–Anorexia and Chronic Wasting Diseases*, diagnosis sarkopenia berdasarkan 2 kondisi berikut : (1) Massa otot yang rendah, yaitu persentase massa otot > 2 SD dibawah rata-rata pengukuran pada individu usia muda dengan jenis kelamin dan etnik yang sama, (2) Kecepatan berjalan yang rendah (*low gait speed*), yaitu kecepatan berjalan dibawah 0,8 m/menit pada uji jalan 4 meter. Pengukuran ini dapat digantikan dengan tes fungsional lain yang terstandar sebagai bagian dari *comprehensive geriatric assessment*.[12]

The European Working Group on Sarcopenia in Older People (*EWGSOP, the Sarcopenia Working Group*) membuat kriteria untuk mendefinisikan sarkopenia. Kriteria tersebut adalah kondisi kehilangan massa otot ditambah salah satu dari 2 kondisi, yaitu kehilangan kekuatan otot dan atau kehilangan performa.[11]

KATEGORI DAN DERAJAT

Sarkopenia merupakan kondisi multikausa. Sarkopenia dapat timbul tidak hanya pada usia lanjut, namun juga pada usia muda. Berdasarkan faktor penyebab maka sarkopenia dapat dibagi menjadi sarkopenia primer dan sarkopenia sekunder. Sarkopenia primer adalah sarkopenia yang disebabkan oleh proses penuaan itu sendiri. Sarkopenia sekunder adalah sarkopenia yang disebabkan oleh satu atau lebih penyebab yang lain. Pada banyak kasus, etiologi sarkopenia merupakan multifaktorial. [11]

Berdasarkan derajat keparahannya, sarkopenia dapat dibagi menjadi 3 stadium, yaitu presarkopenia, sarkopenia dan sarkopenia berat. Stadium presarkopenia ditandai dengan penurunan massa otot tanpa adanya gangguan pada kekuatan ataupun performan fisik. Stadium sarkopenia ditandai oleh penurunan massa otot ditambah penurunan kekuatan otot atau penurunan performan fisik. Sarkopenia berat ditandai dengan penurunan massa otot disertai pula penurunan kekuatan otot dan performa fisik.

Terkait dengan metode yang digunakan untuk menilai adanya sarkopenia, maka beberapa jenis alat pengukuran dapat digunakan, tergantung pada kondisi dan situasi tertentu. Seperti yang sudah dijelaskan diatas, meskipun

Tabel 1. Kategori Sarkopenia Berdasarkan Penyebab[11]

Sarkopenia primer	
Age-related sarcopenia	Tidak ada penyebab lain selain penuaan
Sarkopenia sekunder	
Activity-related sarcopenia	Dapat diakibatkan *bed rest, sedentary lifestyle, deconditioning* atau kondisi *zero-gravity*
Disease-related sarcopenia	Terkait dengan gagal organ (otak, jantung, paru, hati, ginjal), penyakit inflamasi, keganasan atau penyakit endokrin
Nutrition-related sarcopenia	Diakibatkan asupan diet energi dan atau protein yang tidak adekuat, seperti pada kondisi malabsorpsi, gangguan gastrointestinal atau penggunaan medikasi yang menyebabkan anoreksia

Tabel 2 . Derajat Sarkopenia[11]

	Massa Otot	**Kekuatan Otot**	**Performans**
Presarkopenia	↓		
Sarkopenia	↓	↓ atau	↓
Sarkopenia berat	↓	↓	↓

Tabel 3. Pengukuran Massa Otot, Kekuatan Otot dan Performa Fisik yang Biasanya Dilakukan untuk Penelitian dan Praktik Klinik [11]

Variabel	Penelitian	Praktik klinik
Massa otot	*Computed tomography* (CT) *Magnetic resonance imaging* (MRI) *Dual energy X-ray absorptiometry* (DXA) *Bioimpedance analysis* (BIA) *Total or partial body potassium per fat-free soft tissue*	BIA DXA Antropometri
Kekuatan otot	Kekuatan genggam tangan *Knee flexion/extension* Peak expiratory flow	Kekuatan genggam tangan
Performa fisik	*Short Physical Performance Battery (SPPB)* Kecepatan berjalan biasa *Timed get-up-and-go test* *Stair climb power test*	SPPB Kecepatan berjalan biasa *Get-up-and-go test*

saat ini metode pengukuran massa otot yang paling akurat adalah dengan menggunakan MRI, namun yang lebih disukai adalah dengan menggunakan DXA. *Short Physical Performance Battery* (SPPB) menilai fungsi dan kekuatan otot dengan menilai tes keseimbangan, waktu berjalan 4 meter, dan waktu berdiri dari duduk, dimana dapat dilakukan mudah pada praktik klinik.[4]

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Sarkopenia merupakan kondisi multikausa. Beberapa hal yang terkait dengan etiologi sarkopenia, antara lain:

Kurang Aktivitas Fisik

Inaktivitas merupakan kontributor penting penurunan massa dan kekuatan otot pada semua usia. Inaktivitas fisik, yang dibuktikan pada studi terkait imobilisasi dan *bedrest*, akan menurunkan kekuatan otot sebelum timbul penurunan massa otot. Aktivitas fisik yang rendah ini akan mengakibatkan kelemahan otot dan lebih lanjut lagi akan menurunkan level aktivitas fisik, kehilangan massa otot dan kekuatan otot serta kapasitas fungsional pada usia lanjut. Hal ini mengakibatkan usia lanjut yang renta (*frail*) namun masih dapat berjalan dan tidak tergantung pada orang lain akan menjadi usia lanjut yang tidak dapat berjalan dan mengalami ketergantungan.[2,13]

Kehilangan Fungsi Neuro-Muskular

Pada sarkopenia terjadi kehilangan akson alfa motor-neuron. Proses denervasi progresif dan reinervasi ditemukan selama proses penuaan dan mengakibatkan pengelompokan tipe serat otot. Studi menunjukkan bahwa penurunan motor neuron dimulai setelah dekade ketujuh dengan kehilangan alfa motor neuron hingga 50%. Alfa motor neuron yang tersisa akan memperluas cakupan *motor unit*-nya dengan menangkap serat yang mengalami denervasi. Penurunan jumlah alfa motor neuron dan jumlah *motor unit* akan mengakibatkan penurunan kerja otot yang terkoordinasi dan penurunan kekuatan otot. [2,3]

Reinerverasi berperan terhadap diferensiasi dan distribusi serat otot, yaitu serat tipe I (tipe lambat, serat oksidatif) dan serat tipe II (tipe cepat, serat glikolitik). Area serat tipe II berkurang pada usia 20 tahun hingga 50%, sedangkan tipe I berkurang 1% - 25%. Ditemukan pula adanya perubahan serat otot tipe II menjadi serat otot tipe I yang akan mengakibatkan kehilangan kekuatan otot yang dibutuhkan untuk aktivitas sehari-hari seperti bangun dari kursi atau menaiki tangga. Adanya deposisi lemak dalam serat otot turut memiliki andil dalam sarkopenia. [2,3]

Selama proses penuaan, jumlah sel satelit dan kemampuan rekrutmen berkurang dengan penurunan serat tipe II yang lebih besar dibandingkan serat tipe I. Sel satelit merupakan *stem cell* miogenik yang dapat berdiferensiasi menjadi serat otot baru dan sel satelit baru jika diaktivasi selama proses regenerasi. Proses regenerasi dapat menjadi tidak seimbang dan jumlah serat otot tipe II dapat menurun setelah kerusakan. Otot pada usia lanjut rentan terhadap kerusakan dan sembuh lama setelah trauma.[3]

Perubahan Fungsi Endokrin

Terdapat kaitan antara perubahan hormon pada usia lanjut dengan kehilangan massa otot dan kekuatan otot.

a. **Insulin**

Sarkopenia terkait dengan peningkatan massa lemak tubuh dan massa lemak intramioselular yang akan meningkatkan risiko terjadinya resistensi insulin. Insulin secara selektif menstimulasi sintesis protein mitokondria otot skeletal. Dibandingkan usia yang lebih muda, pada usia lanjut terjadi peningkatan kadar insulin setelah asupan glukosa dan asam amino yang mengakibatkan penurunan sintesis protein dan menurunnya efek fungsi mitokondria. Pada otot usia lanjut ditemukan kegagalan efek anabolik insulin terhadap otot skeletal, dimana terjadi kegagalan respons peningkatan sintesis protein otot skeletal terhadap insulin karena perubahan sistem sinyal inisiasi translasi protein.[3,15,16]

b. ***Growth hormone* (GH) dan *Insulin-like Growth Hormone Factor-1* (IGF-1)**

GH merupakan hormon yang menstimulasi pertumbuhan selama anak dan remaja dan mempertahankan tulang dan otot saat usia dewasa. Fungsi anabolik GH terutama dijalankan melalui IGF-1, yaitu dengan menstimulasi hati untuk mensekresikan IGF-1 ke sirkulasi dan menstimulai jaringan termasuk otot dan tulang untuk memproduksi IGF-1. IGF-1 merupakan *promoter* sintesis protein pada otot skeletal. Otot skeletal memiliki reseptor transmembran yang mengikat insulin dan IGF-1 untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi dan fusi sel prekursor otot skeletal. Sumber IGF-1 selain berasal dari hati yang distimulasi oleh GH, juga dari otot skeletal sendiri, baik yang diproduksi sebagai respons terhadap aktivitas fisik maupun diproduksi secara langsung. Pada usia lanjut ditemukan penurunan GH yang mengakibatkan berkurangnya produksi IGF-1 di hati serta penurunan kemampuan sel otot skeletal dalam memproduksi IGF-1.[3,14,17]

c. **Testosteron**

Testosteron menstimulasi mioblas dan meningkatkan jumlah sel satelit yang mempromosikan sintesis protein. Otot skeletal memiliki banyak reseptor androgen. Ketika reseptor tersebut distimulasi maka terjadilah sintesis protein. Kadar testosteron menurun bertahap pada laki-laki usia lanjut, sekitar 1% per tahun. Peningkatan kadar *sex hormone binding globulin* (SHBG) sejalan usia mengakibatkan penurunan bioavailabilitas kadar testosteron bebas. Penurunan testosteron berkaitan dengan kehilangan massa otot dan kekuatan otot, penurunan densitas massa tulang dan peningkatan risiko fraktur.[3,18]

d. **Estrogen**

Otot skeletal memiliki reseptor estrogen pada membran sel, yaitu dalam sitoplasma dan membran inti. Studi menunjukkan bahwa estrogen mencegah kehilangan massa otot. Penurunan kadar estrogen sejalan usia akan meningkatkan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF-alfa dan IL-6 yang dicurigai terlibat pada proses sarkopenia. Studi lain melaporkan bahwa tidak ditemukan peningkatan massa otot setelah *hormone replacement therapy* (HRT). Estrogen meningkatkan kadar SHBG yang akan menurunkan kadar testosteron bebas serum, sehingga terjadi penurunan massa otot. Hingga saat ini efek estrogen terhadap sarkopenia masih merupakan sebuah kontroversi.[3,18]

e. ***Dehydroepiandrostedione* (DHEA)**

Kadar DHEA menurun drastis sejalan usia. DHEA berperan sebagai prekursor steroid yang diubah dalam tubuh menjadi testosteron dan estrogen. Suplementasi DHEA dilaporkan meningkatkan kadar testosteron pada perempuan dan IGF-1 pada laki-laki, namun hanya sedikit studi yang melaporkan efeknya pada massa, kekuatan dan fungsi otot. [3,19]

f. **Vitamin D dan hormon paratiroid (PTH)**

Kadar vitamin D menurun sejalan dengan usia. Vitamin D memiliki peran penting dalam metabolisme tulang dan otot. Vitamin D yang terikat pada reseptor vitamin D di otot skeletal akan mempromosikan sintesis protein otot dan meningkatkan ambilan kalsium melewati membran sel. Kadar vitamin D yang rendah mengakibatkan atrofi terutama pada serat otot tipe 2. Kadar vitamin D yang rendah juga berpengaruh pada *turn-over* protein otot melalui sekresi insulin yang menurun. Beberapa studi melaporkan adanya hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan massa otot dan kekuatan otot yang rendah, serta penurunan keseimbangan dan peningkatan risiko jatuh.[3,4]

Kadar vitamin D yang rendah terkait dengan peningkatan kadar PTH, namun studi menunjukkan bahwa kadar PTH yang tinggi secara independen berhubungan dengan sarkopenia dan meningkatkan risiko jatuh. PTH dapat memodulasi fungsi jaringan otot melalui peningkatan kalsium intraselular atau menginduksi jalur pro inflamasi.[3]

Sitokin

Proses penuaan berkaitan dengan peningkatan produksi sitokin pro inflamasi yang terjadi secara kronik dan gradual, terutama IL-6 dan IL-1. Jalur ubiquitin-proteasom merupakan jalur penting degradasi protein pada sel otot skeletal. Jalur ini melibatkan beberapa proses enzimatik dan di induksi oleh sitokin inflamasi seperti TNF-alfa dan IL-6, hormon kortisol dan angiotensin serta *reactive oxygen species* (ROS). Kadar sitokin yang tinggi mengakibatkan penurunan massa otot melalui peningkatan aktivasi jalur ubiquitine-proteasom dan penurunan produksi IGF-1. Pada *sarcopenic obesity*, kondisi obesitas dan sarkopenia ditemukan bersamaan. Peningkatan TNF-alfa menstimulasi atrofi otot melalui apoptosis.[3,14]

Disfungsi Mitokondria

Adanya kerusakan kumulatif ataupun mutasi pada DNA mitokondria otot (mtDNA), termasuk adanya gangguan sistem transpor elektronik mengakibatkan penurunan sintesis protein sel otot, sintesis ATP dan kematian serat otot serta hilangnya massa otot. Aktivitas fisik yang rendah merupakan penyebab disfungsi mitokondria pada usia lanjut.[3,20]

Genetik

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa antara 36%-65% kekuatan otot individu, 57% performa ekstremitas bawah dan 34% kemampuan fungsional (ADL/*activity of daily living*) memiliki faktor herediter. Beberapa studi berusaha mencari gen terkait kekuatan otot. Gen *growth/ differentiation factor 8* (GDF8), *cyclin-dependent kinase inhibitor 1 A* (CDKN1A), dan *myogenic differentiation antigen 1* (MYOD1) dipikirkan sebagai gen terkait kekuatan otot ekstremitas bawah. Gen lain seperti *ciliary neurotrophic factor gene variant* (CNTF A alel) mungkin terkait dengan hilangnya kekuatan otot.[3,21]

Asupan Nutrisi dan Protein yang Rendah

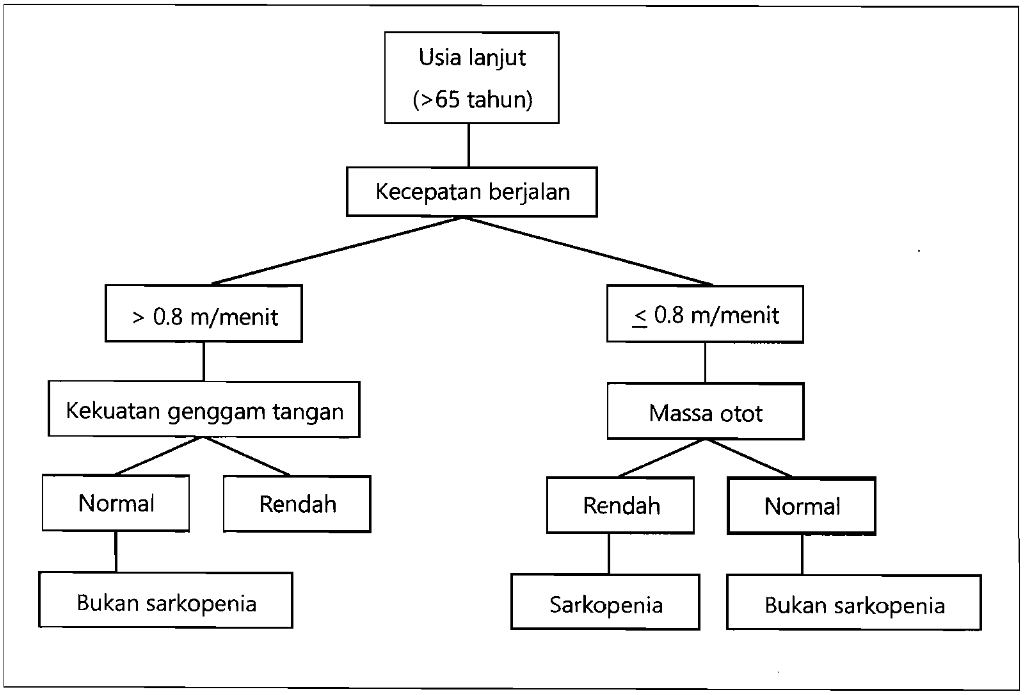
Asupan nutrisi pada usia lanjut seringkali terganggu akibat beberapa sebab seperti anoreksia terkait usia (*anorexia of aging*), gangguan gigi mulut, gangguan menelan, dan sebagainya. Asupan nutrisi yang rendah ini dapat menurunkan *lean body mass*. Dilaporkan sekitar 15% usia lanjut >60 tahun memiliki asupan kurang dari 75% asupan protein yang dianjurkan (*recommended daily allowance/RDA*) untuk orang dewasa, yaitu sebesar 0,8g/kg/hari. Sekitar 40% usia lanjut > 70 tahun tidak dapat memenuhi kebutuhan asupan protein sesuai RDA tersebut. Asupan protein yang rendah mengakibatkan penurunan bermakna pada kekuatan dan massa otot. Efek anabolik berupa sintesis protein otot distimulasi oleh asam amino esensial dan non esensial, terutama asam amino esensial rantai cabang leusin. Efek ini kemungkinan diperoleh melalui stimulasi translasi mRNA melalui aktivasi ribosom protein S6 dan mekanisme lain yang belum diketahui dengan jelas.[3-5,22]

SKRINING

Untuk mendeteksi lebih awal usia lanjut dengan sarkopenia, maka EWGSOP membuat suatu algoritma yang dapat dilihat pada gambar 1. Algoritma tersebut juga dapat diaplikasikan pada individu dengan usia yang lebih muda. Komorbiditas dan kondisi setiap individu menjadi hal yang patut dipertimbangan dalam menginterpretasikan hasil temuan pada setiap pemeriksaan yang dilakukan.[11]

TATALAKSANA SARKOPENIA

Dampak sarkopenia pada usia lanjut terkait dengan disabilitas, morbiditas, mortalitas dan tingginya biaya kesehatan yang harus dikeluarkan. Bukti menunjukkan bahwa sarkopenia adalah penyebab disabilitas yang



Gambar 1. Algoritme deteksi sarkopenia [11]

reversibel dan dapat diintervensi terutama pada tahap awal sarkopenia. [2]

Latihan Jasmani

Aktivitas fisik dan latihan jasmani dapat mencegah sekaligus merupakan terapi sarkopenia. Aktivitas fisik dan latihan jasmani menjadi faktor protektif terhadap sarkopenia. Beberapa studi menunjukkan bahwa seberapa jauh efek proteksi aktivitas tersebut tergantung pada tipe aktivitas. Aktivitas aerobik seperti berjalan, lari, bersepeda atau berenang meningkatkan konsumsi oksigen maksimal (VO2max), memperbaiki kualitas otot (kekuatan otot terhadap massa otot), adaptasi neuromuskular, dan fungsi otot. Aktivitas fisik yang bersifat aerobik akan menstimulasi sintesis protein otot, mengaktivasi sel satelit, dan meningkatkan area serat otot, serta menurunkan lemak tubuh termasuk lemak intramuskular walaupun perannya terhadap hipertrofi otot tidak sebanyak aktivitas fisik yang bersifat *resistance*. [3-5]

Studi menunjukkan bahwa *resistance training* seperti latihan dengan pembebanan tertentu akan meningkatkan sintesis protein otot miofibrilar, massa dan kekuatan otot, bahkan pada usia lanjut yang rapuh (*frail*). Aktivitas fisik yang bersifat aerobik dan *resistance* dapat memperbaiki keseimbangan, *fatigue*, mengurangi nyeri, faktor risiko penyakit kardiovaskular dan nafsu makan. Studi juga menunjukkan bahwa *resistance training* merupakan pendekatan terbaik untuk pencegahan dan intervensi sarkopenia. [3-5]

Progresive resistance training yang dilakukan 2-3 kali seminggu bagi usia lanjut memperbaiki kecepatan berjalan, *timed get-up-and-go test*, menaiki tangga dan kekuatan otot. *Resistance training* dapat ditoleransi dengan baik pada usia lanjut dan dapat mencegah kejadian jatuh dan imobilisasi. Program *resistance training* dapat dilakukan dengan 30 menit setiap sesi, 2 kali seminggu, dapat menggunakan alat khusus ataupun *elastic band*.[4,14]

Nutrisi

Intervensi nutrisi memiliki andil penting. Banyak usia lanjut yang tidak mengkonsumsi protein dalam jumlah cukup sehingga terjadi penurunan *lean body mass*, kekuatan otot dan penurunan status fungsional. Rekomendasi saat ini untuk mencegah sarkopenia adalah dengan asupan protein 1-1,5 gram/kg/hari. Selain itu disarankan pula tambahan asam amino kaya leusin dalam asupan makanan. Suplementasi asam amino sendiri atau bersamaan dengan latihan jasmani untuk sarkopenia masih perlu diteliti lebih lanjut. Pemberian asupan protein ini tetap harus memperhatikan pula kondisi setiap orang usia lanjut, terkait gangguan fungsi ginjal.[22,23]

Studi menunjukkan bahwa tambahan diet 360 kkal perhari bersamaan dengan program *resistance training* dapat meningkatkan kekuatan otot dalam waktu 10 minggu. Suplementasi asam amino esensial menunjukkan perbaikan kekuatan genggam tangan dan *6-minute walking distance* pada usia lanjut setelah 3 bulan.[2,22]

Terapi Lain

Masih terus dilakukan penelitian terhadap pendekatan terapi yang lain, antara lain penggunaan testosteron, estrogen, DHEA, GH, IGF-1, creatin, inhibitor myostatin, vitamin D dan *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I).

a. Testosteron, estrogen dan DHEA

Studi epidemiologi pada usia lanjut pria mendapatkan hubungan antara penurunan kadar testosteron dengan usia dan kehilangan kekuatan otot serta status fungsional. Kondisi menopause dan penurunan kadar estrogen terkait usia pada wanita juga berdampak pada kekuatan otot karena estrogen diubah menjadi testosteron yang memiliki efek anabolik terhadap sintesis protein otot. Selain itu baik testosteron maupun estrogen mensupresi sitokin inflamasi yang memiliki efek katabolik pada otot.

Terkait hal tersebut, HRT menjadi salah satu yang dipertimbangkan dalam tatalaksana sarkopenia. Namun studi menunjukkan hasil yang berbeda. Studi pada wanita mengenai penggunaan estrogen maupun testosteron ternyata tidak berhasil meningkatkan kekuatan otot. Studi dengan testosteron pada pria memiliki hasil yang bervariasi tergantung pada usia. Masih perlu studi lebih lanjut mengenai manfaat testosteron maupun estrogen sebagai terapi sarkopenia. Saat ini baik testosteron maupun estrogen tidak direkomendasikan sebagai terapi sarkopenia terkait efek samping dan manfaatnya yang hanya sedikit terhadap performa fisik. Studi menggunakan DHEA tidak menunjukkan adanya perubahan pada kekuatan otot.[3-5]

***b. Growth hormone* dan IGF-1**

GH dibutuhkan otot dan tulang. GH melalui IGF-1 membantu memperbaiki fungsi otot dengan meningkatkan produksi sel satelit otot serta menstimulasi produksi protein otot. Studi-studi terkait efek suplementasi GH terhadap massa otot, kekuatan dan performa fisik memiliki hasil yang berbeda, dimana beberapa studi menampakkan adanya perbaikan massa otot, kekuatan dan perbaikan kapasitas latihan jasmani, namun studi lain tidak menampakkan adanya perbaikan dalam kekuatan otot. Hingga saat ini masih belum cukup bukti bahwa suplementasi GH dan IGF-1 dapat digunakan sebagai terapi sarkopenia. Selain itu, studi dengan menggunakan terapi GH pada usia lanjut dilaporkan memiliki insiden efek samping yang tinggi, antara lain retensi cairan, hipotensi ortostatik, ginekomastia. IGF-1 juga dilaporkan berkorelasi dengan risiko kanker prostat, kanker payudara, kanker paru dan kolorektal baik pada laki-laki maupun perempuan.[3-5]

c. **Creatin**

Creatin berperan penting dalam metabolism protein dan selular. Creatin dikatakan meningkatkan ekspresi *myogenic transcription factor* seperti *myogenin* dan *myogenic regulatory factor-4* yang meningkatkan massa dan kekuatan otot, walaupun mekanisme pastinya belum diketahui. Suplementasi creatin meningkatkan kadar *phosphocreatine* otot yang akan menurunkan waktu relaksasi otot sehingga meningkatkan sintesis protein otot, massa otot skeletal dan kekuatan otot yang dibutuhkan saat olahraga dengan intensitas tinggi. Sumber creatin utama berasal dari makanan berupa daging yang secara nonenzimatik akan diubah menjadi kreatinin. Suplementasi creatin dikombinasikan dengan *resistance training* dilaporkan efektif untuk meningkatkan kekuatan pada usia lanjut. Masih dibutuhkan lebih banyak studi untuk melihat keamanan dan efikasinya sehingga creatin masih belum dapat direkomendasikan sebagai terapi sarkopenia. [5]

d. **Inhibitor myostatin**

Myostatin merupakan inhibitor *growth factor*. Gen myostatin ditemukan pada sel otot skeletal dan berfungsi sebagai regulator negatif pertumbuhan otot. Studi pada hewan menunjukkan bahwa ekspresi berlebihan myostatin menginduksi kehilangan otot yang luas. Studi pada hewan juga menunjukkan manfaat terapi dengan inhibitor myostatin. Pada studi hewan tikus, inhibitor myostatin ini terlihat meningkatkan produksi massa dan kekuatan otot. Masih dibutuhkan studi lebih lanjut terkait manfaat inhibitor myostatin terhadap sarkopenia pada manusia.[2-4,14]

e. **Vitamin D**

Vitamin D yang terikat pada reseptor vitamin D pada otot skeletal meningkatkan sintesis protein otot dan ambilan kalsium melewati membran sel. Kadar vitamin D yang rendah mengakibatkan atrofi serat otot tipe 2 yang predominan, serta ditemukan berhubungan dengan sarkopenia. Pada usia lanjut yang memiliki kadar vitamin D rendah, didapatkan masalah pada status fungsional termasuk kelemahan otot proksimal, kesulitan bangun dari duduk, dan keseimbangan. Meskipun terdapat kaitan antara kadar vitamin D yang rendah dengan kekuatan otot dan status fungsional, namun perlu studi lebih lanjut dan bukti yang kuat yang mendasari pemberian vitamin D sebagai terapi sarkopenia. Suplementasi vitamin D tetap direkomendasikan pada individu dengan kadar vitamin D darah kurang dari 100 nmol/L.[4,23]

f. **ACE *Inhibitor***

Mekanisme ACE-I terkait sarkopenia masih belum jelas, namun mungkin memiliki kaitan dengan perbaikan curah jantung sehingga memperbaiki aliran darah ke otot, menurunkan sitokin inflamasi, memperbaiki fungsi endotel dan ambilan glukosa ke otot, meningkatkan aktivitas mitokondria serta meningkatkan aktivitas simpatik. Beberapa studi melaporkan adanya perbaikan komposisi tubuh dan status fungsional, walaupun masih dibutuhkan bukti lebih lanjut untuk merekomendasikan ACE-I sebagai terapi sarkopenia.[3-5]

SARKOPENIA DAN *FRAILTY*

Frailty (kerentaan) merupakan suatu kondisi pada usia lanjut dimana terdapat penurunan progresif seluruh sistem pada tubuh ditandai dengan kelemahan umum, kehilangan berat badan, kelemahan otot dan penurunan fungsi yang timbul secara progresif. *Frailty* pada usia lanjut meningkatkan risiko penyakit akut, penurunan fungsi kognitif, jatuh, disabilitas, institusionalisasi, dan kematian. Tidak hanya faktor fisik saja, namun faktor psikologi, kognitif maupun sosial memiliki kontribusi penting pada *frailty*.

Sarkopenia memiliki kaitan yang erat dengan *frailty*, dimana sarkopenia merupakan komponen penting dari gejala *frailty*. Adanya kelemahan otot dan penurunan massa otot pada frailty merupakan bagian dari sarkopenia itu sendiri. Baik etiologi maupun konsekuensi sarkopenia juga merupakan etiologi dan konsekuensi terkait *frailty*. *Frailty* dan *failure to thrive* secara khusus dibahas pada bab tersendiri.[25,26]

REFERENSI

1. Rosenberg IH. Sarcopenia : original and clinical relevance. J Nutr 1997 ; 127 (suppl 5): 990S-991S
2. Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2010; 1:129-133
3. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. J Nutr Health Aging 2008;12(7):433-50
4. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. Clinical intervention in Aging 2010:5;217-28
5. Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ, Vellas B. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. Clinical Interventions in Aging 2010:5 259-270
6. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al.

Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998; 147:755- 63

7. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical □disability. J Am Geriatr Soc 2002;50(5):889-96.
8. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of Sarcopenia Estimated Using a Bioelectrical Impedance Analysis Prediction Equation in Community-Dwelling Elderly People in Taiwan. J Am Geriatr Soc 56:1710-1715, 2008.
9. Setiati S, Dwimartutie N, Istanti R. Sarcopenia in Indonesian elderly. Poster session presented at : Current Diagnosis and Treatment in Chronic Degenerative Diseases, Temu Ilmiah Geriatri ; 2011 May 29-30. Jakarta
10. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. J Am Geriatr Soc 2004;52:80-85.
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39 :412-23.
12. Muscaritolia M, Ankerb SD, Argile J, Aversaa Z, Bauerd JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clinical Nutrition 2010; 29: 154-159
13. Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. Am J Clin Nutr 2010;91(suppl):1123S-7S.
14. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia : etiology, clinical consequences, intervention and assessment. Osteoporosis Int 2010;21:543-59
15. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J.* 2006 ; 20(6): 768-9
16. Guillet C, Prod homme M, Balage M, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. FASEB J. 2004 ;18(13):1586-7
17. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. Age Ageing. 2004;33(6):548-55
18. Brown M. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Adv Physiol Educ 2008*;32: 120-6
19. Bross R. Anabolic intervention for aging-associated sarcopenia. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(10):3420-30
20. Bua EA, Mckiernan SH, Wanagat J, et al. Mitochondrial abnormality undergoing sarcopenia. J Appl Physiol. 2002;92:2617-2624
21. Huygens W, Thomis MA, Peeters MW, et al. Linkage of myostatin pathway genes with knee strength in humans. Physiol Genomics. 2004; 17 (3): 264-70
22. Fujita S, Volpi E. Nutrition and sarcopenia of ageing. *Nutrition Research Reviews* 2004; 17: 69-76
23. Morley JE. Argilles JM, Evans WJ, et al. Nutrition recommendation for the management of sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2010; 11:391-6
24. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, et al. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. Am J Clin Nutr 2008;87(suppl):1562S-6S.
25. Espinoza A, Walston JD. Frailty in older adults : insights and intervention. Cleveland clinic journal of medicine 2005; 72(12) : 1105-12
26. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM. Aging, frailty and age-related diseases. Biogerontology 2010;11:547-63

504

KERAPUHAN DAN SINDROM GAGAL PULIH

Siti Setiati, Aulia Rizka

KERAPUHAN

Pendahuluan

Kerapuhan atau *frailty*, merupakan konsep penting yang harus dipahami dalam manajemen pasien geriatri. Kerapuhan yang awalnya dianggap sama dengan disabilitas atau keadaan dengan multipel komorbiditas pada usia lanjut ternyata kemudian diketahui sebagai entitas klinik yang berbeda dengan kedua hal di atas. Batas antara proses menua dengan kerapuhan memang tidak terlalu jelas, sehingga seringkali diasumsikan bahwa pada usia tertentu semua orang akan menjadi rapuh.[1] Dalam perkembangannya, konsep *frailty* dimengerti sebagai proses dinamis transisional pada seorang usia lanjut yang telah kehilangan cadangan fungsional dan menjadi sangat rapuh terhadap paparan apapun yang dialaminya.

Berbagai penelitian terbaru telah berhasil menggambarkan karakteristik klinis dan fisiologis yang terjadi pada individu yang rapuh, yang menempatkannya pada risiko tinggi untuk mengalami berbagai kejadian yang buruk misalnya jatuh, fraktur, hospitalisasi dan kematian. Pemahaman bahwa kerapuhan, berbeda dengan proses menua, merupakan hal yang dapat dicegah progresivitasnya dan dapat membaik (reversibel), merupakan poin penting yang harus dimiliki klinisi dalam menangani pasien usia lanjut yang rapuh.[2]

Konsep dan Definisi *Frailty*

Konsep mengenai kerapuhan terus berkembang hingga kini dan baik klinisi maupun peneliti telah sepakat bahwa kerapuhan merupakan keadaan yang sulit didefinisikan namun mudah dikenali. Awalnya kerapuhan hanya dianggap sebagai keadaan ketergantungan (dependensi) seorang usia lanjut terhadap orang lain, namun saat ini deskripsi mengenai kerapuhan telah berkembang luas, mencakup juga aspek biomedikal dan psikososial individu. Kerapuhan merupakan hasil interaksi yang kompleks antara aset dan defisit yang dimiliki seorang usia lanjut, yang merupakan kombinasi dari berbagai faktor misalnya usia, jenis kelamin, gaya hidup, keadaan finansial, komorbiditas, afek dan gangguan kognitif. Pada kondisi rapuh terjadi penurunan homeostasis fungsional yang menyebabkan kemampuan individu untuk pulih setelah mengalami suatu kejadian/penyakit tertentu menjadi hilang.[1-3]

Belum ada kesepakatan universal mengenai definisi kerapuhan hingga saat ini. Secara umum kerapuhan merupakan keadaan transisi yang dinamis mulai dari *robustness* hingga penurunan status fungsional. Berdasarkan penurunan cadangan homeostasis yang dimiliki, kerapuhan dibagi menjadi beberapa tahapan yaitu tahap sebelum timbul kerapuhan, saat timbul kerapuhan dan komplikasinya.[1]

Proses sebelum menjadi rapuh seringkali tidak menunjukkan tanda dan gejala, mengingat cadangan homeostasis yang dimiliki individu tersebut masih cukup untuk melewati suatu paparan seperti penyakit akut dan stres metabolik yang ditimbulkannya dengan kemungkinan besar dapat kembali pulih. Tahap kedua yaitu tahap rapuh ditandai dengan pemulihan yang lambat dan tidak sempurna setelah terjadinya penyakit akut, stres atau *injury* tertentu, yang menunjukkan bahwa cadangan fungsional yang dimiliki pasien tersebut sudah sangat minimal. Berbagai karakteristik yang dikaitkan dengan status rapuh adalah malnutrisi, ketergantungan fungsional, tirah baring yang lama, gangguan cara berjalan, kelemahan umum, usia lebih dari 90 tahun, penurunan berat badan, anoreksia, rasa takut jatuh, demensia, delirium dan polifarmasi. Tahap ketiga yaitu komplikasi kerapuhan yang terjadi bila cadangan fungsional sudah benar-benar habis sehingga individu sama sekali tidak mampu melewati proses akut. Pada tahapan ini terjadi peningkatan risiko jatuh dan penurunan status fungsional yang menyebabkan disabilitas, polifarmasi, hospitalisasi dan kematian.[1]

Patofisiologi

Siklus kerapuhan diawali dengan akumulasi dari efek berkurangnya aktivitas fisik, nutrisi yang inadekuat, lingkungan yang tidak sehat, *injury*, penyakit dan penggunaan berbagai obat yang kesemuanya terjadi seiring dengan proses menua. Berbagai faktor ini menyebabkan malnutrisi kronik yang pada akhirnya berujung pada penurunan massa tulang dan otot, yang disebut sarkopenia. Dalam keadaan sarkopenia, diperlukan usaha yang lebih besar untuk melakukan aktivitas fisik dengan intensitas tertentu. Ambang laktat yang meninggi pada usia lanjut menyebabkan pasien usia lanjut harus meningkatkan kapasitas aktivitas fisiknya yang seringkali menyebabkannya menjadi semakin malas beraktivitas. Siklus ini kemudian berputar. Penurunan aktivitas fisik ditambah lagi dengan penurunan fungsi dan cadangan sistem kardiovaskular dan muskuloskeletal akibat proses menua menyebabkan sarkopenia semakin berat sehingga aktivitas fisik semakin terhambat. Seluruh perubahan ini menyebabkan penurunan *resting metabolism* sehingga *total energy expenditure* (TEE) menurun. Penurunan TEE ini akan menurunkan konsekuensi klinis yang terjadi akibat malnutrisi. Siklus kerapuhan ini kemudian akan berulang dan semakin berat. [1,4,5,6]

Peubahan dari tahap sebelum hingga menjadi rapuh biasanya dicetuskan oleh kejadian tertentu misalnya *injury*, penyakit akut dan atau stres psikologis. Pemahaman bahwa kerapuhan dapat menyebabkan konsekuensi klinis yang berat harus selalu dimiliki oleh klinisi. Penelitian dari *Women's Health and Aging Study* melaporkan setelah tiga tahun, pasien usia lanjut yang mengalami kerapuhan akan mengalami peningkatan risiko jatuh dengan *Odds Ratio* (OR) 1,89 (IK95% 0,63-2,19), peningkatan risiko mengalami penurunan status fungsional dasar dengan OR 10,44 (IK95% 3,51-31,00), penurunan status fungsional pada penilaian *instrumental Activity of Daily Living* (iADL) dengan OR 15,79 (IK95% 5,83-42,78) dan peningkatan risiko kematian dengan OR 6,03 (IK97% 3,00-12,08).[7] Data hasil penelitian terkini menunjukkan bahwa proses kerapuhan ini dapat dihindari, dicegah dan ditunda.[6]

Fenotip Biologis, Klinis dan Petanda Biologis

Beberapa penelitian telah berusaha mengembangkan indeks kerapuhan berdasarkan pengamatan jangka panjang terhadap berbagai kondisi yang terjadi pada individu yang rapuh. Terdapat beberapa model skrining untuk terjadinya kerapuhan, namun hingga kini belum ada satu kesepakatan universal mengenai model mana yang terbaik untuk digunakan. Berbagai model tersebut kebanyakan menggunakan beberapa parameter berikut ini sebagai ukuran: kelemahan, rasa lelah, penurunan berat badan, penurunan keseimbangan, penurunan aktivitas fisik, performa motorik yang menurun dan melambat dan penurunan fungsi kognitif ringan.

Konsensus gabungan dari grup peneliti Italia dan Amerika menyusun kriteria kerapuhan secara fisik yang didasari penurunan pada domain fisiologis meliputi mobilitas, keseimbangan, kekuatan otot, *motor processing*, fungsi kognitif, nutrisi, daya tahan dan aktivitas fisik.[8] Indeks kerapuhan lain disusun oleh Fried dkk dalam penelitian *Cardiovascular Health Study* (CHS)-selanjutnya disebut indeks CHS- yang kemudian diadaptasi oleh *American Geriatric Society* dan dianggap sebagai definisi operasional kerapuhan yang terbaik saat ini. Menurut indeks ini, kerapuhan didefinisikan sebagai sindrom klinis dengan adanya 3 atau lebih gejala berikut; (1) penurunan berat badan yang tidak dikehendaki (4-5 kg dalam 1 tahun); (2) kelelahan yang dilaporkan oleh pasien; (3) kelemahan (ditandai dengan kekuatan genggam <20% pada tangan dominan); (4) kecepatan berjalan yang melambat (<20% dari waktu normal untuk berjalan 15 *feet*) dan (5) aktivitas fisik yang rendah (20% dari TEE). [9] Tanda klinis yang paling mudah diamati adalah malnutrisi, sarkopenia, osteopenia dan gangguan cara berjalan dan keseimbangan. Dengan menggunakan indeks ini, didapatkan prevalensi kerapuhan pada populasi ini (terdiri dari 5317 laki-laki dan perempuan berusia lebih dari 65 tahun) adalah 6,9%.[9]

Indeks lain yang lebih mudah diaplikasikan adalah indeks *Study of Osteoporotic and Fracture* (SOF) oleh Ensrud dkk. Indeks ini mendefinisikan kerapuhan sebagai kondisi klinis yang ditandai setidaknya dua dari tiga gambaran berikut yaitu: (1) malnutrisi yang ditandai dengan 5% penurunan berat badan dalam dua tahun terakhir (2) penurunan mobilitas yang ditandai dengan ketidakmampuan subyek untuk bangkit dari kursi lima kali secara mandiri tanpa bantuan tangan dan (3) penurunan semangat yang ditandai dengan jawaban "tidak" pada pertanyaan "Apakah anda merasa bersemangat setiap saat?" pada *Geriatric Depression Scale* (GDS). Indeks ini disusun untuk aplikasi klinis dan memiliki kemampuan prediksi keluaran yang sama baiknya dengan indeks CHS.[10] Validasi berbagai indeks ini diperlukan sebelum diterapkan pada populasi lokal.

Indeks CHS yang dikembangkan oleh Fried tidak mengikutsertakan berbagai domain klinis penting lainnya misalnya *mood*, fungsi kognitif, gangguan sensori dan keadaan sosioekonomi individu. Dalam berbagai penelitian dibuktikan bahwa fungsi kognitif juga merupakan domain yang sangat penting dalam penilaian status kerapuhan karena memiliki peran besar dalam meningkatkan keluaran klinis yang dapat terjadi. Hingga kini masih berlangsung studi untuk menemukan definisi operasional kerapuhan yang terbaik dan penelitian mengenai petanda biologis juga berkembang pesat.

Dengan menggunakan definisi operasional dari Fried, telah dilakukan pula pemeriksaan petanda inflamasi untuk mengidentifikasi petanda biologis kerapuhan dan didapatkan bahwa CRP, fibrinogen, faktor VIII dan d-dimer secara signifikan meningkat pada individu yang rapuh.[11] Penelitian lain menyimpulkan bahwa gabungan IL-6 dan kadar d-dimer meningkatkan risiko relatif kematian dalam 5 tahun. Selain faktor-faktor di atas, resistensi insulin, IGF-1 dan dehydroepiandrosteron (DHEA) juga tampaknya merupakan petanda biologis kerapuhan yang cukup menjanjikan.[1]

Pencegahan dan Tatalaksana

Mengingat bahwa kerapuhan adalah keadaan dinamis yang memungkinkan individu berpindah dari satu tahap ke tahap sebelumnya atau berikutnya, kesempatan untuk deteksi dini dan pencegahan menjadi terbuka. Dengan pengenalan sejak awal dapat dilakukan berbagai program rehabilitasi untuk men-cegah progresivitasnya sehingga konsekuensi klinis yang berat seperti ketergantungan total dan kematian dapat dicegah.[1]

Guna mendeteksi kerapuhan sejak awal, telah disusun *Clinical Global Impression Measure for Frailty* sebagai alat skrining. Kriteria ini meliputi 6 domain intrinsik seperti mobilitas, keseimbangan, kekuatan, daya tahan, nutrisi dan performa motorik dan 7 domain lain yaitu permasalahan medis, penggunaan alat kesehatan, penampilan fisik, status kesehatan menurut pasien sendiri, ADL, status emosional dan ekonomi.[12] Karena kompleksitasnya, alat skrining ini menjadi sulit diaplikasikan dalam klinis namun masih dapat digunakan untuk kepentingan penelitian. Sebagian besar domain kerapuhan ini sesungguhnya telah dievaluasi pada Pendekatan Paripurna pada Pasien Geriatri (P3G) yang biasa dikerjakan guna mengkaji secara komprehensif semua hendaya dan aset yang dimiliki seorang pasien usia lanjut, sehingga penerapan P3G tampaknya dapat pula digunakan untuk penyaring suatu kerapuhan.

Pencegahan kerapuhan adalah tujuan utama pada manajemen pasien geriatri. Beberapa intervensi yang telah terbukti dapat mencegah kerapuhan adalah (1) diet yang adekuat dengan jumlah asupan protein, vitamin dan mineral yang cukup; (2) latihan fisik rutin yang dilakukan mandiri atau dalam kelompok; (3) pengamatan teratur mengenai kemampuan dasar individu seperti kemampuan berjalan, keseimbangan dan fungsi kognitif; (4) pencegahan infeksi dengan vaksin flu, pnemokok dan herpes zoster; (5) antisipasi keadaan stres akut misalnya operasi elektif dan (6) pemulihan cepat setelah kejadian yang menyebabkan stres metabolik melalui renutrisi dan fisioterapi. [13]

Intervensi dengan obat yang secara teoritis dapat dilakukan adalah pemberian hormon anabolik (misalnya megestrol, *growth hormone secretagogues*, testosteron dan DHEA). Sayangnya, uji klinis menunjukkan bahwa tanpa aktivitas fisik yang rutin, pemberian hormon ini tidak banyak bermanfaat untuk meningkatkan kekuatan maupun fungsi otot meskipun secara nyata massa otot akan meningkat. Modalitas lain seperti eritropoetin, agonis reseptor β2 adrenergik, penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan statin tidak menunjukkan manfaat yang berarti.[1,14]

SINDROM GAGAL PULIH

Pendahuluan

Sindrom gagal pulih pada usia lanjut merupakan konsep yang relatif baru namun sering ditemukan dalam praktek klinis. Sindrom gagal pulih menggambarkan keadaan penurunan fungsi yang progresif akibat berbagai faktor misalnya penyakit kronik dan stres metabolik akut. Prevalensi sindrom gagal pulih ini meningkat sesuai pertambahan usia dan berkaitan dengan peningkatan biaya perawatan, mortalitas dan morbiditas pasien usia lanjut. Kondisi ini terjadi pada sekitar 5 hingga 35 persen usia lanjut di komunitas dan sekitar 24 hingga 40 persen usia lanjut di panti jompo. Manifestasi sindrom gagal pulih meliputi penurunan berat badan, penurunan nafsu makan, nutrisi yang buruk dan penurunan aktivitas, kesemuanya menyebabkan peningkatan risiko kematian yang tinggi pada usia lanjut. Selain seringkali terlewatkan diagnosisnya karena dianggap sebagai bagian dari proses menua yang normal atau tahap akhir dari penyakit terminal, seringkali pula penyebab deteriorasi ini tidak dapat diidentifikasi sehingga penanganannya menjadi lebih sulit dikerjakan.[15]

Evaluasi Awal

Sindrom gagal pulih memiliki empat tanda yang sering ditemukan dan merupakan faktor prediktif keluaran yang buruk pada pasien usia lanjut yaitu: (1) penurunan kemampuan fisik; (2) malnutrisi; (3) depresi dan (4) penurunan kognitif. Seperti halnya evaluasi pada pasien usia lanjut, P3G harus dikerjakan dengan teliti guna mengidentifikasi keempat tanda ini. Selain anamnesis yang terarah dan pemeriksaan fisik untuk mencari keadaan klinis yang sering menyebabkan sindrom gagal pulih seperti yang tercantum pada tabel 1, evaluasi menyeluruh terhadap penggunaan obat-obatan harus dilakukan (termasuk untuk obat yang tidak diresepkan) karena obat-obatan juga dapat mencetuskan sindrom gagal pulih (tabel 2). Pemeriksaan laboratorium dasar dan lanjutan juga diperlukan untuk menunjang identifikasi etiologi.

Penilaian kemampuan fisik. Evaluasi status fungsional menggunakan skala Barthel atau penilaian *instrumental activity of daily living* (iADL) harus dilakukan untuk menilai kemampuan fisik. Tes *"Up and Go"* juga merupakan pemeriksaan yang mudah dilakukan dalam praktek klinis untuk menilai risiko jatuh. Pemeriksaan terhadap berbagai faktor yang dapat menyebabkan disabilitas fisik misalnya gangguan neurologis, masalah penglihatan, gangguan muskuloskeletal dan hambatan lingkungan harus dilakukan.

Status kognitif. Uji *Mini-Mental State* merupakan alat skrining yang telah tervalidasi untuk menilai penurunan fungsi kognitif pada pasien usia lanjut di komunitas maupun rumah sakit. Informasi mengenai kehidupan sosial pasien, dukungan keluarga, masalah finansial dan kemungkinan *elderly abuse* juga harus didapatkan.

Depresi. Depresi dapat merupakan sebab maupun akibat Sindrom Gagal Pulih, oleh karena itu skrining terhadap depresi harus dilakukan untuk mengidentifikasi masalah ini. Manifestasi klinis depresi pada usia lanjut dapat lebih mengarah pada keluhan fisik dibanding emosional dan sering pula ditemukan penurunan berat badan. Pemeriksaan dengan *Geriatric Depression Scale* (GDS) harus dilakukan untuk skrining depresi pada semua pasien usia lanjut.

Malnutrisi. Penilaian malnutrisi meliputi anamnesis diet, ketersediaan makanan, konsumsi suplemen nutrisi atau herbal dan evaluasi kecukupan makanan yang terdiri dari jumlah kalori yang dikonsumsi, frekuensi makan dan keseimbangan nutrisi. Pada pemeriksaan fisik sering ditemukan penurunan berat badan dan kehilangan massa otot. *Mini Nutritional Assesment* (MNA) merupakan alat skrining tervalidasi untuk menentukan risiko malnutrisi pada pasien usia lanjut. Penilaian kelainan oral, masalah

Tabel 1. Kondisi Klinis yang Berhubungan dengan Sindrom Gagal Pulih[15]

Kondisi klinis	**Penyebab Gagal Pulih**
Kanker	Metastasis, malnutrisi, kakeksia
Penyakit Paru Obstruktif Kronik	Gagal napas
Penyakit Ginjal Kronik	Gagal ginjal
Pemakaian steroid kronik	Miopati akibat steroid, diabetes, osteoporosis, gangguan penglihatan
Sirosis hepatis	Gagal hati
Depresi	Depresi mayor, psikosis, status fungsional yang buruk, gangguan kognitif
Diabetes Melitus	Malabsorbsi, homeostasis glukosa yang buruk, kerusakan organ target
Fraktur hip atau tulang besar lain	Penurunan status fungsional
Inflammatory Bowel Disease	Malabsorbsi, malnutrisi
Infark miokard, gagal jantung kronik	Gagal jantung
Riwayat operasi gastrointestinal	Malabsorbsi, malnutrisi
Infeksi saluran kemih atau pneumonia berulang	Infeksi kronis, gangguan fungsional
Penyakit rematologi	Inflamasi kronik
Stroke	Disfagia, depresi, penurunan fungsi kognitif, penurunan status fungsional
Tuberkulosis	Infeksi kronis

Tabel 2. Obat-obatan yang Berhubungan dengan Sindrom Gagal Pulih[15]

Golongan obat	**Efek Obat**
Antikolinergik	Perubahan fungsi kognitif, mulut kering
Antiepilepsi	Perubahan fungsi kognitif, anoreksia
Benzodiazepin	Anoreksia, depresi, perubahan fungsi kognitif
Penghambat beta	Perubahan fungsi kognitif, depresi
Antagonis alfa sentral	Perubahan fungsi kognitif, anoreksia, depresi
Diuretik	Dehidrasi, gangguan elektrolit
Glukokortikoid	Miopati steroid, diabetes, osteoporosis
Penggunaan obat lebih dari empat	Interaksi obat, *adverse effect*
Neuroleptik	Anoreksia, Parkinsonisme
Opiat	Anoreksia, perubahan fungsi kognitif
Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	Anoreksia
Antidepresan Trisiklik	Disgesia, mulut kering, perubahan fungsi kognitif

menelan atau penggunaan obat yang dapat menyebabkan anoreksia, serta identifikasi masalah finansial dan sosial yang dapat berkontribusi pada malnutrisi harus dilakukan.

Tatalaksana

Manajemen Sindrom Gagal Pulih harus ditujukan pada identifikasi penyebab dan sayangnya intervensinya terbatas pada tindakan dengan risiko kecil saja, mengingat sebagian besar pasien ini juga mengalami kerapuhan. Pendekatan tim meliputi dokter, ahli gizi, terapi wicara, pekerja sosial dan fisio-terapis harus diterapkan untuk mencapai luaran yang lebih baik. Fisioterapi untuk meningkatkan kekuatan otot dengan *resistive and strength testing* pada pasien dengan kemampuan fisik yang terbatas menunjukkan hasil yang menjanjikan. Pasien dengan gangguan fungsi kognitif perlu mendapatkan tatalaksana untuk penyakit dasarnya dan optimalisasi status fungsional merupakan fokus yang sangat penting. Suplementasi nutrisi juga merupakan pilar tatalaksana pada Sindrom Gagal Pulih untuk menjamin asupan yang cukup mengandung energi dan protein. Pasien dengan depresi harus mendapat tatalaksana berupa psikoterapi dan antidepresan. [15-17]

REFERENSI

Lang P, Michel J, Zekry D. Frailty Syndrome: a Transitional State in a Dynamic Process. Gerontology 2009;33:539-49.

Rockwood K, Hubbard R. Frailty and the geriatrician. Age Ageing 2004;33:429-30.

Wells JL, Seabrook JA, Stolee P, Borrie MJ, Knoefel F: State of the art in geriatric rehabilitation. 1. Review of frailty and comprehensive geriatric assesment. Arch Phys Med Rehabil 2003;84:890-97.

Fried Lp, Hadley EC, Walston JD, Newman AB, Guralnik JM, Studenski S, Harris TB, Reshler WB, Ferrucci L. From bedside to nech: research agenda for frailty. Sci Aging Knowledge Environ 2005;31:pe24.

Fulop T, Larbi A, Witkowski J, MeElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, Pawelec G. Aging, frailty and age-related diseases. Biogerontology 2010;11:547-563.

Morley JE. Diabetes, sarcopenia and frailty. Clin Geriatr Med 2008;24:455-69.

Bandeen Roche K, Xue QI, Ferrucci I, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, Fried LP: Phenotype of frailty: characterization in the Women's Health and Aging Studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008;61:262-66.

Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Walston JD. Interventions on Frailty Working Group: Designing randomized controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. J Am Geriatr Soc 2004;52:625-634.

Fried LP, Yangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C Gottdiner J, Seeman T et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence of a phenotype. J Gerontol A Bio Sci Med Sci 2001156:M146-M156.

Ensrud KE. Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures and death in older women. Arch Intern Med 2008;168:382-389.

Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP. Kop WJ, Hirsch CH et al. Cardiovascular Health Study: Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Sudy. Arch Intern Med 2002;162:2333-41.

Studenski S, hayes RP, Leibowitz RQ, Bode R, Lavery L, Walston J et al. Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty: development of a measure based on clinical judgement. J Am Geriatr Soc 2004;52:1560-66.

Lebel P, Leduc N, Kergoat M, Latour J, Leclerc C: Un modele dynamique de la fragilite; in Campbell AJ (ed): L'annee gerontologique. Paris, Serdi, 1999. P 84-94.

Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatric Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2006;54:991-1001.

Russel G, Robertson MD, Montagnini M. Geriatric Frailure to Thrive. Am Fam Physician 2004;70:343-50.

Milne Ac, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. Cochrane Database Syst Rev 2004;1:CD003288.

Anderson DN. Treating depression in old age: the reasons to be positive. Age Ageing 2001;30:13-7.

505

DIZZINESS PADA LANJUT USIA

Probosuseno, Niko Adhi Husni dan Wasilah Rochmah

PENDAHULUAN

Sejak dahulu kala (1973-1980) *dizziness* merupakan gangguan yang seringkali membingungkan para ahli dalam penanganannya secara tuntas, meskipun gangguan ini banyak dialami terutama pada usia lanjut, dan tidak mematikan. Hal ini berkaitan dengan akibat yang timbul yaitu fall yang dapat terjadi luka, patah tulang, atau takut untuk beraktivitas. Banyak pasien dengan *dizziness* kronis terutama lanjut usia tingkat rujukan untuk konsultasi ke spesialis masih rendah, sehingga terapi yang tepat terlambat diberikan (Finestone, 1982; Bird *et al*, 1998).

PEMBAHASAN

Batasan dan Prevalensi

Dizziness adalah sensasi, kepala terasa ringan, seperti akan pingsan, berputar, perasaan mabuk, dan bisa juga tidak mengarah, seperti gangguan mental, pandangan kabur, pusing, atau perasaan perih, dalam istilah bahasa Jawa disebut dengan nggliyer. Disamping itu juga pada individu dengan gangguan berjalan, mielopati, spastisitas, parkinsonism, atau ataksia serebelar mengeluh *dizziness* walaupun tanpa adanya vertigo atau sensasi abnormal kepala yang lain (Triwibowo, 2001; Daroff & Carlson, 2005; Wasilah Rochmah 2006).

Dizziness merupakan keluhan yang sering dijumpai pada lanjut usia (lansia), prevalensinya berkisar 30% pada individu yang berusia >65 tahun (Colledge *et al*, 1994). Sebanyak 2% konsultasi di pelayanan primer menyangkut *dizziness* (Sloan , 1989), dan *dizziness* merupakan penyebab utama nomor 13 penderita datang berobat ke spesialis penyakit dalam (Adelman, 2001). prevalensi sedikit, dari 1622 orang (>60 tahun)di masyarakat didapat *Dizziness* 29,3% dan dalam 1 tahun prevalensinya 18,2%. *Dizziness* dikaitkan dengan perasaan kesehatan yang buruk tetapi tidak dikaitkan dengan risiko kematian. bahayanya besar, ada hub dg kesehatan menurun,

Etiologi dan Akibat

Penyakit yang mengancam jiwa pada *dizziness* umumnya jarang (penyakit serebrovaskular 6%, aritmia kardia 1,5%, dan tumor otak <1% (Kroenke *et al*, 2000)). Tetapi *dizziness* berkaitan dengan banyak hendaya fungsional yang serius, seperti peningkatan risiko untuk roboh, ketakutan akan roboh, ansietas atau depresi, dan hilangnya kemandirian pada lansia (Kwong & Pimlott, 2005; Yardley *et al*, 2004).

Penyebab *Dizziness* Jonsson & Lipsitz (1994). secara ringkas dibagi 2, (1) berkaitan dengan usia dan (2) berkaita dengan gangguan pada saraf, sistemik, psikiatrik dan gabungan dari hal tersebut. Sedangkan Kroenke *dkk.* (2000); Adelman (2001); Wasilah Rochmah & Probosuseno (2006) lebih rinci sesudah menganalisis, sebagai penyebab *dizziness* adalah:

a. **vestibulopati perifer** (antara lain Benign Positional vertigo = BPV=VPB,Labirintis, Penyakit Meniere, dll) sebesar 38-44%,
b. **vestibulopati sentral** (seperti CVD, tumor, dll jarang dengan prevalensi pada lanjut usia kurang dari 10 persen. Iskemik serebrovaskular merupakan penyebab *dizziness* yang makin sering seiring peningkatan usia. Pasien dengan penyebab sentral jarang mengeluhkan *dizziness* sebagai gejala tunggal. *Dizziness* yang awitannya baru terjadi disertai dengan simptom lain (sakit kepala, gangguan visus, atau simptom neurologis) harus dipikirkan kemungkinan gangguan sistem saraf pusat yang serius. Evaluasi lebih lanjut termasuk pencitraan sistem saraf pusat biasanya diperlukan sebesar 10-11%,
c. **psikiatris** (16-32%),
d. **kondisi lain** (26%), dan

e. **tidak diketahui penyebabnya** (9-13%)
f. **defisit sensori multipel** 13%
g. **penyakit sistemik** (8%)

Untuk menegakkan diagnosa *dizziness*, ada beberapa algoritma, tetapi secara ringkas umumnya berdasar orientasi penyakit, yaitu klinisi berusaha untuk mengeksklusi penyebab yang fatal, dan mungkin juga berusaha mencari penyebab yang spesifik lalu memberikan terapi yang sesuai.

Dizziness pada lanjut usia termasuk sindrom geriatrik karena menggambarkan disfungsi pada satu atau lebih sistem tubuh, dan mempunyai berbagai macam **faktor risiko predisposisi** yang beragam, antara lain: **ansietas, depresi, menggunakan lima atau lebih macam obat, gangguan keseimbangan, infark miokard terdahulu, hipotensi postural,** (penurunan tekanan darah sistolik ≥ 20 mmHg (atau ≥ 20%) dengan atau tanpa gejala segera setelah berdiri atau setelah 2 menit berdiri (Setelah ≥ 5 menit dalam posisi terlentang) (Tinetti (2000) & Tinetti (2003), Carson *et al*, 2004) **dan gangguan pendengaran**.

MACAM (SUBTIPE) *DIZZINESS*

Drachman dan Hart membagi *dizziness* menjadi empat tipe, yaitu (1) vertigo, (2) presinkop, (3) disekuilibrium, dan (4) kepala yang terasa ringan tapi samar-samar **diluar** vertigo, sinkop, ataupun disekuilibrium (*vague light-headedness*).

Vertigo

Vertigo merupakan suatu sensasi berputar, pasien merasa bahwa dia ataupun lingkungannya berputar. Seringkali vertigo terjadi dengan seketika, kadang-kadang, dan ketika berat umumnya dibarengi dengan mual, muntah, dan jalan yang terhuyung-huyung (Drachman, 1998). Vertigo merupakan tipe *dizziness* yang paling banyak ditemukan pada perawatan primer sebanyak 54% (Kroenke *et al*, 1992).

Di perawatan primer jenis vertigonya 93% *benign paroxysmal positional vertigo* (BPPV), neuronitis vestibular akut, atau penyakit Meniere. Penyebab lain adalah obat-obatan (alkohol, aminoglikosida, antikejang [fenitoin (Dilantin)], antidepresan, antihipertensi, barbiturat, kokain, diuretik [Furosemide (Lasix)], nitrogliserin, kuinin, salisilat, sedatif/hipnotik), penyakit serebrovaskular, migrain, labirinitis akut, multipel sklerosis, dan neoplasma intrakranial (Labuguen, 2006). **Penyebab vertigo bisa perifer, atau sentral.** Karakteristik dari vertigo sentral dan perifer dapat dilihat pada tabel 1.

Diagnosis banding dari vertigo adalah vestibuler perifer (berasal dari sistem saraf perifer), vestibuler sentral (berasal dari sistem saraf sentral), dan kondisi lain

Penyebab Vertigo Perifer

a. **Benign Paroxysmal Positional Vertigo/*Benign Positional Vertigo* (BPPV)**

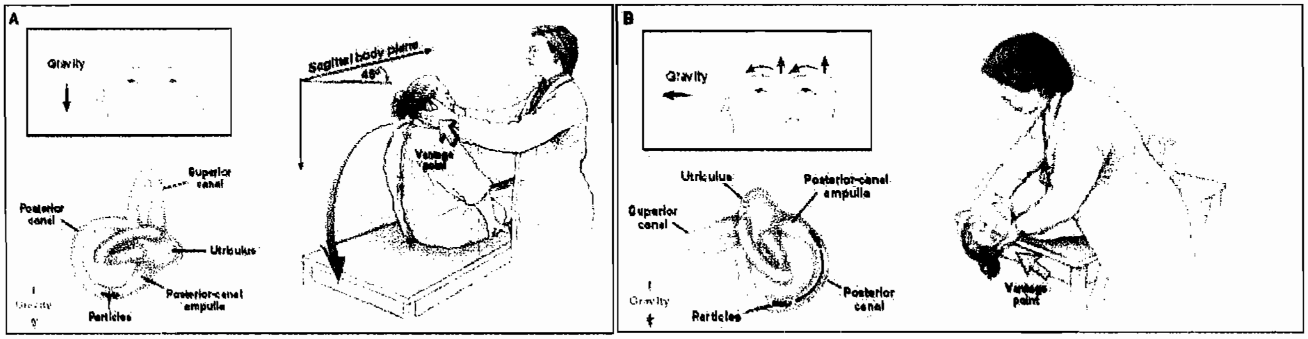
   Benign paroxysmal positional vertigo umumnya penyebab tunggal *dizziness* pada lansia. BPV merupakan kondisi episodik, sembuh sendiri, dicetuskan oleh gerakan kepala mendadak atau karena perubahan pada posisi tubuh seperti berguling di tempat tidur. BPV disebabkan oleh akumulasi debris dalam kanal semisirkular. Pergerakan dari debris menstimulasi mekanisme vestibular menghasilkan simptom pada pasien. BPV kadang-kadang berkaitan temporer dengan penyakit viral, dan menghasilkan inflamasi (Adelman, 2001). Diagnosis BPV dapat ditegakkan melalui tes Dix-Hallpike (kadang disebut juga sebagai tes Barany atau Nylen-Barany). Ilustrasi pemeriksaan ini dapat dilihat pada gambar 1.

   Terapi dari BPV saat ini adalah **manuver Epley** ataupun **senam vertigo** (lihat lampiran), yang ber-

Tabel 1. Karakteristik yang Membedakan Vertigo Perifer atau Sentral

Tampilan	Vertigo Perifer	Vertigo Sentral
Nistagmus	Kombinasi horisontal dan torsional; dihambat oleh fiksasi dari mata ke suatu obyek; menghilang setelah beberapa hari; arahnya tidak berubah dengan tatapan ke tiap sisi	Murni vertikal, horisontal, atau torsional; tidak dihambat oleh fiksasi mata ke suatu obyek; bisa berlangsung mingguan sampai bulanan; arahnya bisa berubah dengan tatapan ke arah fase cepat dari nistagmus
Ketidakseimbangan	Ringan sampa sedang; dapat berjalan	Berat; tidak dapat berdiri tegak atau berjalan
Mual, muntah	Bisa berat	Bervariasi
Hilang pendengaran, tinnitus	Sering	Jarang
Simptom neurology nonauditori	Jarang	Sering
Latency *setelah manuver diagnostik provokatif*	Lebih lama (sampai 20 detik)	Lebih singkat (sampai 5 detik)

Labuguen RH. Initial evaluation of vertigo. *Am Fam Physician* 2006;73;244-51



Gambar 1. Tes Dix-Hallpike pada pasien dengan Benign Paroxysmal Positional Vertigo yang mengenai telinga kanan. Pada panel A, pemeriksa berdiri pada sisi sebelah kanan pasien dan merotasi kepala pasien ke kanan 45 derajat untuk mensejajarkan dengan kanal semisirkuler posterior sebelah kanan dengan bidang sagital dari tubuh. Pada panel B, pemeriksa menggerakkan pasien (posisi mata dalam keadaan terbuka) dari posisi duduk ke posisi telentang dengan telinga kanan posisinya lebih rendah, dan perlahan mengekstensi leher pasien sehingga posisi dagu hampir tegak lurus. Latency, durasi, dan arah nistagmus beserta latency dan durasi vertigo bila ada harus dicatat. Panah berwarna merah pada inset menunjukkan arah dari nistagmus pasien benign paroxysmal positional vertigo yang tipikal. Debris yang bebas terapung pada labirin diperkirakan sebagai penyebab kelainan tersebut ditunjukkan pada gambar (Sumber : Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. New England Journal of Medicine 1999;21;1590-1596)

tujuan untuk merelokasi debris yang melayang bebas di kanal semisirkuler posterior kedalam vestibula dari vestibular labirin agar tidak vertigo lagi saat menggerakkan kepala, atau untuk desensitisasi

b. **Labirintitis**

Labirintitis merupakan penyebab lain *dizziness* karena vestibuler perifer, kelainan ini sembuh dengan sendirinya. Umumnya kelainan ini akan berakhir pada hitungan hari atau beberapa minggu. Labirintitis diperkirakan terjadi karena adanya inflamasi pada saraf vestibular (Adelman, 2001).

c. **Penyakit Meniere**

Sindrom ini biasanya terjadi pada usia muda dan bukan penyebab umum *dizziness* pada lanjut usia. Episode penyakit ini biasanya sembuh sendiri, tetapi seringkali berulang. Pada akhirnya tercapai suatu fase kronik "burned out" yang ditandai oleh hilangnya pendengaran makin jelas, tetapi episode *dizziness* berkurang (Adelman, 2001).

PENYEBAB VERTIGO SENTRAL

Dizziness karena penyebab sentral biasanya jarang, prevalensi pada lanjut usia kurang dari 10 persen. Iskemik serebrovaskular merupakan penyebab *dizziness* yang makin sering seiring peningkatan usia. Pasien dengan penyebab sentral jarang mengeluhkan *dizziness* sebagai gejala tunggal. *Dizziness* yang awitannya baru terjadi disertai dengan simptom lain (sakit kepala, gangguan visus, atau simptom neurologis) harus dipikirkan kemungkinan gangguan sistem saraf pusat yang serius. Evaluasi lebih lanjut termasuk pencitraan sistem saraf pusat biasanya diperlukan (Adelman, 2001).

Presinkop (*Nearsinkop*)

Presinkop adalah suatu sensasi dari seperti akan pingsan atau hilangnya kesadaran, seringkali diawali pandangan yang buram, dan terdengar suara gemuruh di telinga. Presinkop biasanya menandakan adanya pasokan darah dan atau nutrisi yang tidak adekuat ke seluruh otak, dan bukan merupakan suatu gambaran dari iskemik serebral fokal. Jika penyebabnya berasal dari kardiovaskular timbulnya gejala tiba-tiba, dan dapat terjadi pada segala posisi. Apabila penyebabnya hipotensi ortostatik maka pasien akan mengeluh timbul *dizziness* dalam hitungan detik sampai menit saat bangun atau berdiri. Apabila timbulnya onset gradual, dan menetap saat posisi berbaring menunjukkan adanya gangguan metabolisme sereberal seperti hipoglikemia (Drachman, 1998). Umumnya penyebab *dizziness* tipe ini adalah faktor kardiovaskular (Adelman, 2001).

Disekuilibrium

Disekuilibrium adalah suatu rasa dari tidak kukuh (*unsteadiness*) atau ketidakseimbangan. Terjadi gangguan keseimbangan dan melangkah dalam kondisi tidak adanya gangguan sensasi di kepala. Pasien kadangkala menyebutkan *dizziness* tipe ini sebagai *dizziness in the feet*, dan seringkali dikarenakan gangguan kontrol motorik (Drachman, 1998). Penyebab dari *dizziness* tipe ini umumnya karena defisit sensoris tunggal atau multipel. Kondisi lain (umumnya gangguan sistem saraf pusat) yang mempengaruhi mobilitas seperti penyakit parkinson, stroke, dan sklerosis multipel (Adelman, 2001).

Vague light-headedness

Kategori ini digunakan untuk memasukkan gejala yang tidak dapat diidentifikasi sebagai tipe 1, 2, atau 3. Penyebab yang mendasarinya kadang sulit untuk ditentukan. Pasien mungkin mengeluhkan seakan merasa selalu dalam keadaan berkabut (*feeling like in a constan* "fog"). Penyebab psikogenik seringkali ditemukan pada tipe ini, bila penyebabnya memang murni psikogenik pasien akan mengeluh gejala-gejala depresi (seperti rasa tertekan, sulit tidur), ansietas (seperti rasa cemas), atau serangan panik (seperti hiperventilasi, palpitasi). Pasien dengan gangguan somatoform juga dapat mengeluh adanya nyeri dada, sakit kepala atau nyeri abdominal. Penyebab lain bisa karena ensefalopaties, *multisensory dizziness*, ataupun kondisi lain yang tidak menyebabkan ke 3 tipe *dizziness* diatas.

INVESTIGASI PENYEBAB *DIZZINESS*

Riwayat Penyakit

Yang perlu diperhatikan pada riwayat penyakit adalah: (1) Awitan , dan perjalanan dari simptom. (2) Simptom dari *dizziness* dijelaskan oleh pasien sendiri. Simptom yang dijelaskan menurut perkataan pasien sendiri penting, karena penelitian yang dilakukan oleh Kwong dan Pimlott menunjukkan diagnosis umumnya dapat ditegakkan bila pasien menjelaskan *dizziness*-nya berdasarkan perkataannya sendiri. (3) Subtipe dari *dizziness*. (4) Terapi/ obat-obatan yang dikonsumsi oleh pasien.

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan awal mencakup pemeriksaan ortostatik, kardiovaskular, neurootologik, tajam penglihatan, hiperventilasi selama 2 menit, tes Romberg, tes langkah tandem (*tandem gait test*) pemijatan sinus karotis, manuver Hallpike, status kognitif, simptom depresi, dan ansietas (Adelman 2001; Carson *et al*, 2004; Colledge *et al*, 1996; Tinetti *et al*, 2000).

Hipotensi ortostatik adalah penurunan tekanan darah sistolik ^{3} 20 mmHg (atau ^{3} 20%) dengan atau tanpa gejala segera setelah berdiri atau setelah 2 menit berdiri (Setelah ^{3} 5 menit dalam posisi terlentang) (Carson *et al*, 2004; Tinetti, 2003).

Pemeriksaan kardiovaskular dilakukan untuk mencari kemungkinan aritmia, kelainan katup jantung, dan bruit karotis

Pemeriksaan neurotologik mencakup pemeriksaan telinga termasuk saraf kranial, evaluasi telinga luar, dan tengah, dan tes fistula. Tes fistula dilakukan dengan memberikan tekanan ke telinga, dan dievaluasi terjadinya vertigo & nistagmus. Hasil positif menunjukkan adanya fistula dari labirin bisa karena kolesteatoma, atau infeksi.

Tes Romberg, dan tes langkah tandem ditujukan untuk mengevaluasi komponen vestibuler, *propioceptive*, dan serebelar.

Pemijatan sinus karotis dilakukan di bawah pengawasan yang ketat, diperlukan monitoring elektrokardiografi (EKG). Kontra indikasi pemijatan sinus karotis bila terdapat karotid bruit, mendapat digoksin, riwayat stroke, atau terdapat tanda stenosis aorta (Colledge *et al*, 1996; Kumar *et al*, 2003).

Untuk mengevalusi status kognitif dapat digunakan *Mini-Mental State Examination* (MMSE), skor total dari MMSE adalah 30 umumnya angka dibawah 24 *suggestive* demensia atau delirium. Untuk memastikan simptom dari depresi dapat digunakan *the Center for Epidemiologic Studies-Depression test* (CES-D) yang terdiri dari 20 pernyataan. Sedangkan untuk evaluasi dari ansietas dapat digunakan *the Hamilton Anxiety Scale* (HAS) yang terdiri dari 14 *items*, nilai dari rentang skala dari nol sampai empat: nol tidak ada ansietas, satu ansietas ringan, dua ansietas sedang, tiga ansietas berat, dan empat ansietas sangat berat. Tujuh *psychic anxiety item* untuk mendapatkan nilai *psychic anxiety* dengan rentang 0 sampai 28, tujuh *items* sisanya untuk menampilkan nilai *somatic anxiety* juga mempunyai rentang dari 0 sampai 28 . Nilai total mulai dari rentang 0 sampai 56.

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan rutin termasuk EKG, gula darah, dan darahrutin. Pemeriksaan penunjang lain juga diperlukan untuk menegakkan diagnosis, tetapi pemeriksaan tersebut harus berdasarkan pendekatan sistematis bukan hanya pendekatan "shotgun". Audiogram lengkap harus dilakukan pada pasien dengan gangguan pendengaran disertai vertigo dan terdapat kelainan pada pemeriksaan neurootologik. Elektronistagmografi (ENG) adalah pemeriksaan yang dapat membantu membedakan disfungsi vestibuler sentral atau perifer. ENG dilakukan pada pasien dengan keluhan vertigo atau terdapat temuan dalam pemeriksaan neuro-otologik seperti nistagmus. *Auditory brainstem-evoked responses* dilakukan pada pasien dengan *asymmetric sensorineural hearing loss* untuk menyingkirkan neuroma akustik. Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) dari tulang temporal sering dikerjakan pada pasien yang dicurigai dengan neuroma akustik atau *cerebellopontine angle masses*. *Computed tomography* (CT) dari tulang temporal juga dapat dikerjakan bila dicurigai terdapat kolesteatoma atau lesi pada telinga tengah.

Brainstem evoked response auditory (BERA) *atau brainstem auditory evoked potential* (BAEP) suatu pemeriksaan neurologis dari fungsi batang otak auditori terhadap respons dari stimulus auditori dilakukan pada pasien dengan kondisi seperti: (Bhattacharyya & Scott, BCBSF)

1. *Asymmetric sensorineural hearing loss* untuk menyingkirkan neuroma akustik
2. evaluasi dari hilangnya pendengaran dengan gangguan keseimbangan, tidak stabil saat melangkah, atau simptom lain yang berhubungan dengan lesi pada sistem auditori
3. evaluasi dari simptom yang mengarah ke penyakit Meniere
4. evaluasi dari *dizziness* setelah penyebab-penyebab lain sudah disingkirkan
5. evaluasi dari *dizziness* yang terus berlanjut walaupun penyebabnya sudah mendapat terapi
6. evaluasi dari "true vertigo" (ditunjukkan berdasarkan riwayat dan pemeriksaan fisik mengarah kepenyakit vestibuler)

Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) dari tulang temporal sering dikerjakan pada pasien yang dicurigai dengan neuroma akustik atau *cerebellopontine angle masses. Computed tomography* (CT) dari tulang temporal juga dapat dikerjakan bila dicurigai terdapat kolesteatoma atau lesi pada telinga tengah.

Rontgen cervical dilakukan pada pasien dengan kecurigaan *cervical dizziness.* Pemeriksaan ekokardiogram, dopler karotis, dan arteri vertebral, *tilt-table testing*, dan 24 jam Holter monitoring dikerjakan bila didiagnosis presinkop.

Cara terbaik untuk mengevaluasi *dizziness* pada lanjut usia, diteliti oleh Colledge dkk, yang melibatkan kelompok *dizziness* dan kontrol. Hasil pemeriksaan darah, EKG, ENG, dan MRI tidak dapat membedakan antara kelompok *dizziness* dan kontrol. Yang membedakan antara kedua kelompok adalah posturografi (suatu tehnik yang dapat mendeteksi goyangan saat berdiri), dan *assessment* klinis. *Assessment* klinis meliputi pemeriksaan fisik, provokasi *dizziness* (seperti hiperventilasi, memutar kepala, tes Romberg, dan perubahan postural), dan *assessment* psikologis. Penelitian lain juga menunjukkan Pemeriksaan MRI rutin tidak dapat membedakan antara kelompok *dizziness* dengan kontrol (Colledge *et al*, 2002).

INDIKATOR KUALITAS UNTUK DIAGNOSIS DAN MANAJEMEN DARI *DIZZINESS*

Kwong & Pimlott (2005) membuat suatu Indikator Kualitas untuk keseluruhan subtipe *dizziness* adalah adanya dokumentasi dari: (1) awitan, dan perjalanan dari simptom. (2) Pasien menjelaskan simptom dengan kata-katanya sendiri. (3) Jumlah obat yang sedang digunakan. (4) perubahan tekanan darah berdasarkan posisi tubuh. (5) Simptom dari depresi atau ansietas. (6) Roboh (7) Sinkop (8) Diagnosis (9) *Outcome* dari *dizziness* (10) Rujukan ke spesialis.

Indikator kualitas spesifik untuk vertigo adanya dokumentasi dari: (1) Lamanya episode. (2) Hubungannya dengan perubahan kepala. (3) Tinnitus, dan hilangnya pendengaran. (4) pemeriksaan telinga. (5) pemeriksaan neurologis. (6) nistagmus spontan (7) nistagmus posisional (Manuver Hallpike) (8) Apakah dimintakan pemeriksaan audiometri, dan apakah manuver Epley dikerjakan bila didiagnosis *benign positional vertigo.*

Indikator kualitas spesifik dari presinkop adanya dokumentasi dari: (1) Hubungannya dengan perubahan posisi. (2) Simptom kardial (3) Sinkop (4) Perubahan tekanan darah ortostatik. (5) apakah dimintakan pemeriksaan EKG atau Holter monitoring.

Indikator kualitas spesifik untuk disekuilibrium adanya dokumentasi dari: (1) Roboh (2) Pemeriksaan neurologis (3) Tanda-tanda cerebellar (4) Pemeriksaan gaya berjalan (5) Tanda Romberg (7) ketajaman penglihatan (*visual acuity*)

Indikator kualitas untuk *vague lightheadedness* adanya dokumentasi dari simptom depresi dan ansietas.

PENANGANAN

Pengobatan yang paripurna *dizziness* tergantung penyakit dan atau penyakit yang mendasarinya, sebaiknya secara multi disiplin dan inter disiplin. Langkah penghentian obat atau penetusnya, dan atau segera merujuk lebih lanjut ke ahli yang lain yang kompeten dibidangnya. Pengobatan simpotamtik dapat menggunakan sedative (efek sementara). Setiap pemberian medikasi pada usia lanjut harus dipertimbangan untung ruginya (meperhatikan efek samping, misalnya falls, bingung).

Apabila sebabnya vertigo perifer (BPPV) dapat diberikan desensitasi dengan latihan gerakan khusus yang disebut senam vertigo (Jonsson & Lipsitz,1994; Lumbantobing, 2003).

KESIMPULAN

Dizziness bukanlah penyakit, tetapi gangguan atau sindroma geriatrik yang menggambarkan berbagai macam sensasi, dan merupakan keluhan yang sering dijumpai pada lanjut usia. Jarang yang mengancam jiwa tetapi menimbulkan banyak hendaya fungsional, dan pendekatannya perlu melibatkan berbagai bidang spesialistik.diharapkan kualitas hidup (ADL dan IADL) pasien usia lanjut yang mengalami *dizziness* akan menjadi lebih.

REFERENSI

Adelman AM. 2001. *Dizziness*. In: Adelman AM, Daly MF. Weiss BD, ed. 20 common problems in geriatrics. McGraw-Hill International Edition : 411-420

Bhattacharyya N, Scott ME. Auditory brainstem response audiometry. Available at : http://www.emedicine.com/ent/topic473.htm

Bird JC, Beynon GJ, Prevost AT, Baguley DM. 1998. An analysis of referral patterns for dizziness in the primary care setting. Br J Gen Pract ; 48:1828-1832

Blue Cross and Blue Shield of Florida (BCBSF). Subject: evoked potentials and intraoperative neurophysiologic testing. Available at : http://mcgs.bcbsfl.com index.cfm?fuseaction =main.main& stage=pub&f ormat=cfm&doc=Evoked+ Potentials +and+ Intraoperative+Neurophysiologic+Testing

Carson L, Suskind-Liu DL, Knox GW. 2004. *Dizziness* and vertigo In: Forciea MA, Schwab EP, Raziano DB, Lavizzo-Mourey R, ed. Geriatric secrets 3 edition. Mosby : 74-79

Colledge NR, Wilson JA, Macintyre CC, MacLennan WJ. 1994. The prevalence and characteristics of *dizziness* in an elderly community. *Age Ageing*; 23:117-120

Colledge NR, Barr-Hamilton RM, Lewis SJ, Sellar RJ, Wilson JA. 1996. Evaluation of investigations to diagnose the cause of *dizziness* in elderly people: a community based controlled study. *BMJ*: 3 13:788-792

Colledge NR, Lewis S, Mead G, *et al.* 2002. Magnetic resonance brain imaging in people with *dizziness*: a comparison with non-dizzy people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 72:587-589

Daroff RB, Carlson MD. 2005. Faintness, syncope, *dizziness*, and vertigo.In: Kasper DL, *et al.* ed. 16th edition Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Medical Publishing Division

Drachman DA, Hart CW. 1972. An approach to the dizzy patient. *Neurology*; 22:323-34

Drachman DA. 1998. A 69-year-old man with chronic *dizziness*. .*JAMA* 280:2111-2 118

Furman JM, Cass SP.1999. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Eng J Med* ; 21:1590-1596

Herfkens MX.2001. Depression, neurocognitive disorders, and HIV in prisons. *HIV education prison project* 4:1

Jonsson PV & Lipsitz LA. 1994 *Dizziness* and Syncope *in* WR Hazzard; EL Bierman; JP Blass; WH Ettinger; JB Halter (eds): *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, 3rd ed, McGraw-Hill, Inc, Toronto, pp. 1165-1171

Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. 1997. Delirium, demensia dan gangguan amnestik serta gangguan kognitif lainnya, dan gangguan mental karena kondisi medis umum. Dalam: Kaplan dan Sadock sinopsis psikiatri ilmu pengetahuan perilaku psikiatri klinis. Binarupa Aksara, Jakarta.

Kroenke K, Lucas CA, Rosenberg ML, *et al.* 1992.Causes of persistent *dizziness*. A prospective study of 100 patients in ambulatory care. *Ann Intern Med* ; 117:898-904

Kroenke K, Hoffman RM, Einstadter D. 2000. How Common are various causes of *dizziness*. *Southern Medical Journal*; 93:160-167

Kumar NP, Thomas A, Mudd P. *et al.* 2003. The usefulness of carotid sinus massage in different patient groups. *Age and Ageing*; 32:666 – 669

Kwong E CK, Pimlott N JG. 2005. Assessment of *dizziness* among older patients at a family practice clinic a chart audit study. *BMC Family Practise* ; 6:2

Labuguen RH. 2006. Initial evaluation of vertigo. *Am Fam Physician*; 73;244-5

Lumbantobing . SM. 2003. Vertigo. Balai Penerbit FK UI, Jakarta, pp.1-72

Rochmah W, Probosuseno. 2006. *Dizziness* dan sinkop. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, *et al.* editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi keempat-jilid III. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Rochmah W. 2006. Hubungan pribadi

Sloan PD. 1989. *Dizziness* in primary care. Results from the National Ambulatory Care Survey. *Fam Pract* ; 29:33-38

Tinetti ME, Williams CS, Gill TM.2000. *Dizziness* among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med* 132:337-44

Tinetti ME. 2003. Preventing falls in elderly persons. *N Eng J Med* 2003; 348; 1:42-49

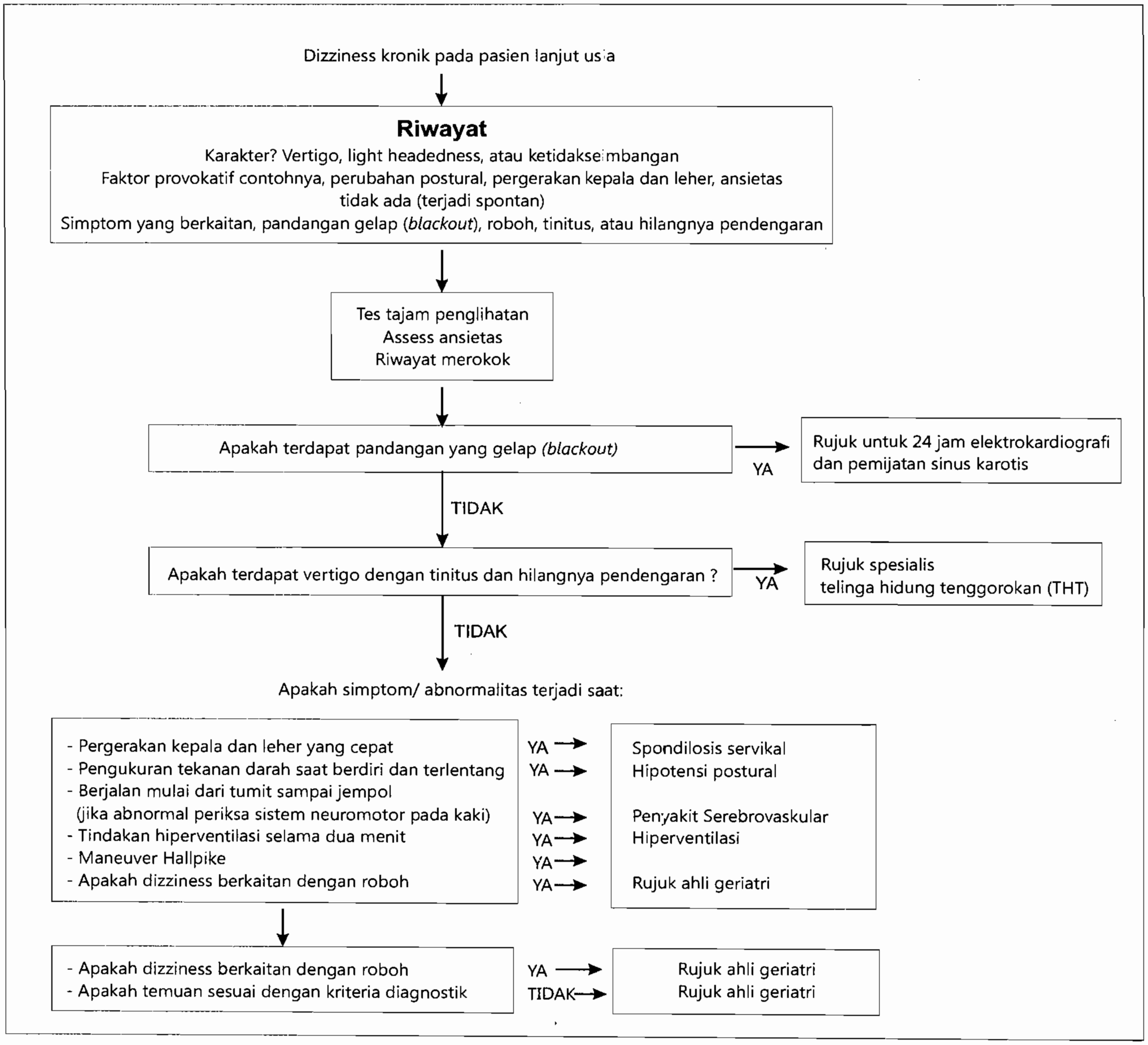
Yardley L, Donovan-Hall M, Smith HE, *et al.*2004. Effectiveness of primary care-based vestibular

Saeed SR. 1998.*Fortnightly review* Diagnosis and treatment of Meniere disease. *BMJ* 1998; 316:368-72

Yardley L, Donovan-Hall M, Smith HE, *et al.*2004. Effectiveness of primary care-based vestibular rehabilitation for chronic *dizziness*. *Ann Intern Med* 2004; 141:598-605

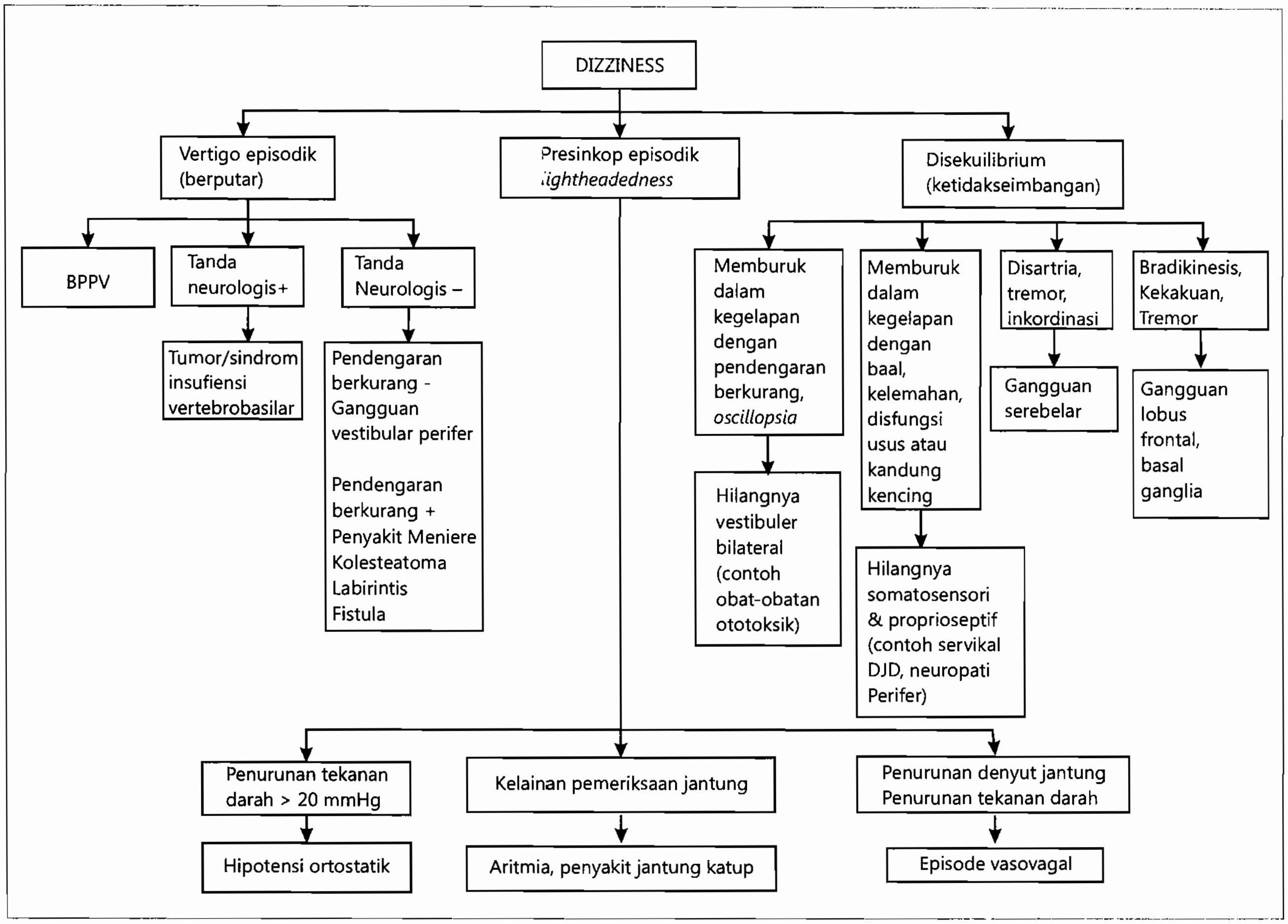
LAMPIRAN

ALGORITME UNTUK MENGEVALUASI PENYEBAB *Dizziness* PADA PASIEN LANJUT USIA


Dizziness kronik pada pasien lanjut usia
Riwayat
Karakter? Vertigo, light headedness, atau ketidakseimbangan
Faktor provokatif contohnya, perubahan postural, pergerakan kepala dan leher, ansietas
tidak ada (terjadi spontan)
Simptom yang berkaitan, pandangan gelap (blackout), roboh, tinitus, atau hilangnya pendengaran
Tes tajam penglihatan
Assess ansietas
Riwayat merokok
Apakah terdapat pandangan yang gelap (blackout)
YA
Rujuk untuk 24 jam elektrokardiografi dan pemijatan sinus karotis
TIDAK
Apakah terdapat vertigo dengan tinitus dan hilangnya pendengaran ?
YA
Rujuk spesialis telinga hidung tenggorokan (THT)
TIDAK
Apakah simptom/ abnormalitas terjadi saat:
- Pergerakan kepala dan leher yang cepat
- Pengukuran tekanan darah saat berdiri dan terlentang
- Berjalan mulai dari tumit sampai jempol (jika abnormal periksa sistem neuromotor pada kaki)
- Tindakan hiperventilasi selama dua menit
- Maneuver Hallpike
- Apakah dizziness berkaitan dengan roboh
YA
YA
YA
YA
YA
YA
Spondilosis servikal
Hipotensi postural
Penyakit Serebrovaskular
Hiperventilasi
Rujuk ahli geriatri
- Apakah dizziness berkaitan dengan roboh
- Apakah temuan sesuai dengan kriteria diagnostik
YA
TIDAK
Rujuk ahli geriatri
Rujuk ahli geriatri

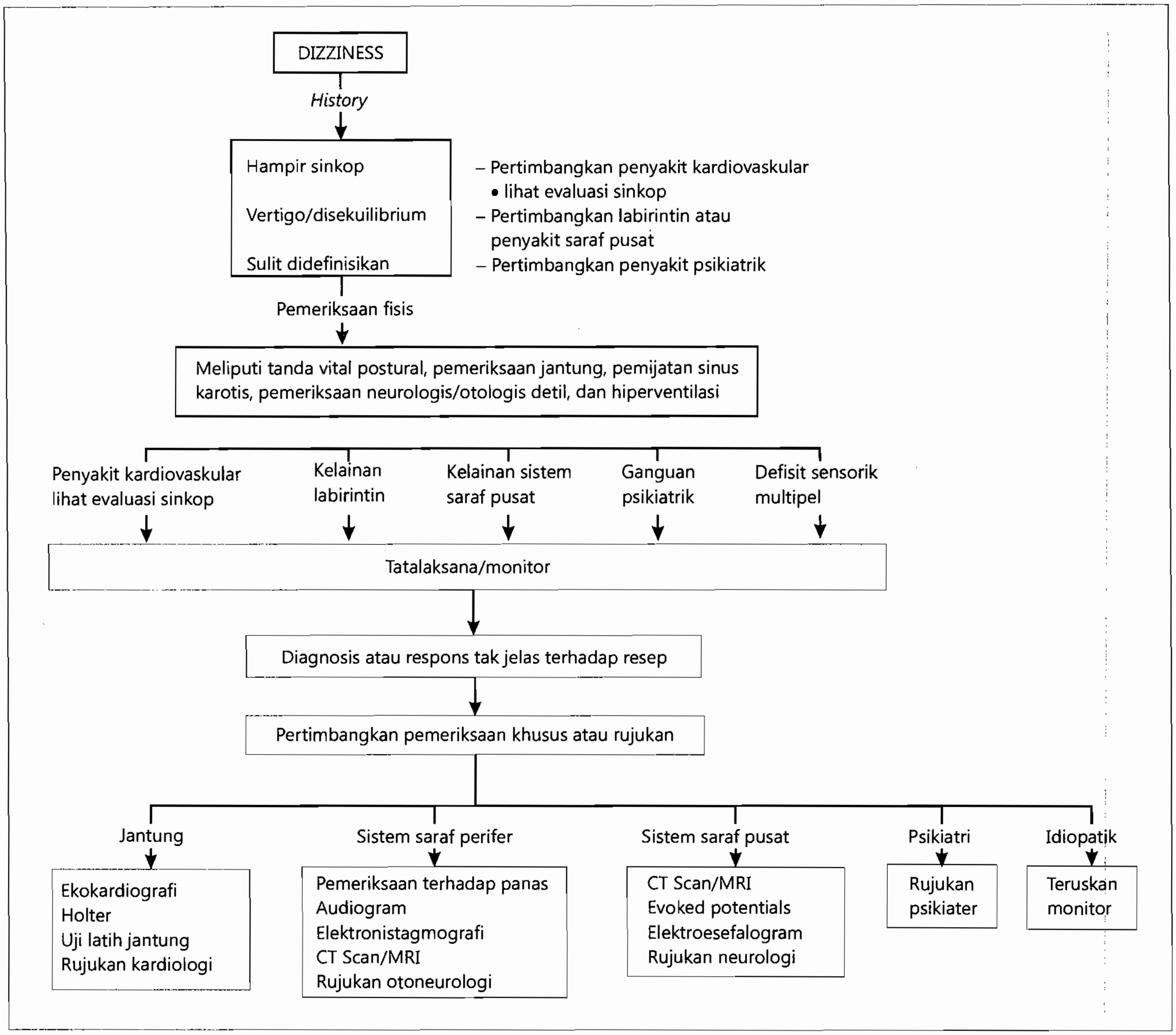
Gambar 1. Algoritme untuk mengevaluasi penyebab *Dizziness* pada pasien lanjut usia di pelayanan primer

Sumber: Colledge et al. Evaluation of investigations to diagnose the cause of *dizziness* in elderly people: a community based controlled study. BMJ 1996; 313:788-792


DIZZINESS
Vertigo episodik (berputar)
Presinkop episodik lightheadedness
Disekuilibrium (ketidakseimbangan)
BPPV
Tanda neurologis+
Tanda Neurologis –
Tumor/sindrom insufiensi vertebrobasilar
Pendengaran berkurang - Gangguan vestibular perifer
Pendengaran berkurang + Penyakit Meniere Kolesteatoma Labirintis Fistula
Memburuk dalam kegelapan dengan pendengaran berkurang, oscillopsia
Memburuk dalam kegelapan dengan baal, kelemahan, disfungsi usus atau kandung kencing
Disartria, tremor, inkordinasi
Bradikinesis, Kekakuan, Tremor
Hilangnya vestibuler bilateral (contoh obat-obatan ototoksik)
Hilangnya somatosensori & proprioseptif (contoh servikal DJD, neuropati Perifer)
Gangguan serebelar
Gangguan lobus frontal, basal ganglia
Penurunan tekanan darah > 20 mmHg
Kelainan pemeriksaan jantung
Penurunan denyut jantung Penurunan tekanan darah
Hipotensi ortostatik
Aritmia, penyakit jantung katup
Episode vasovagal

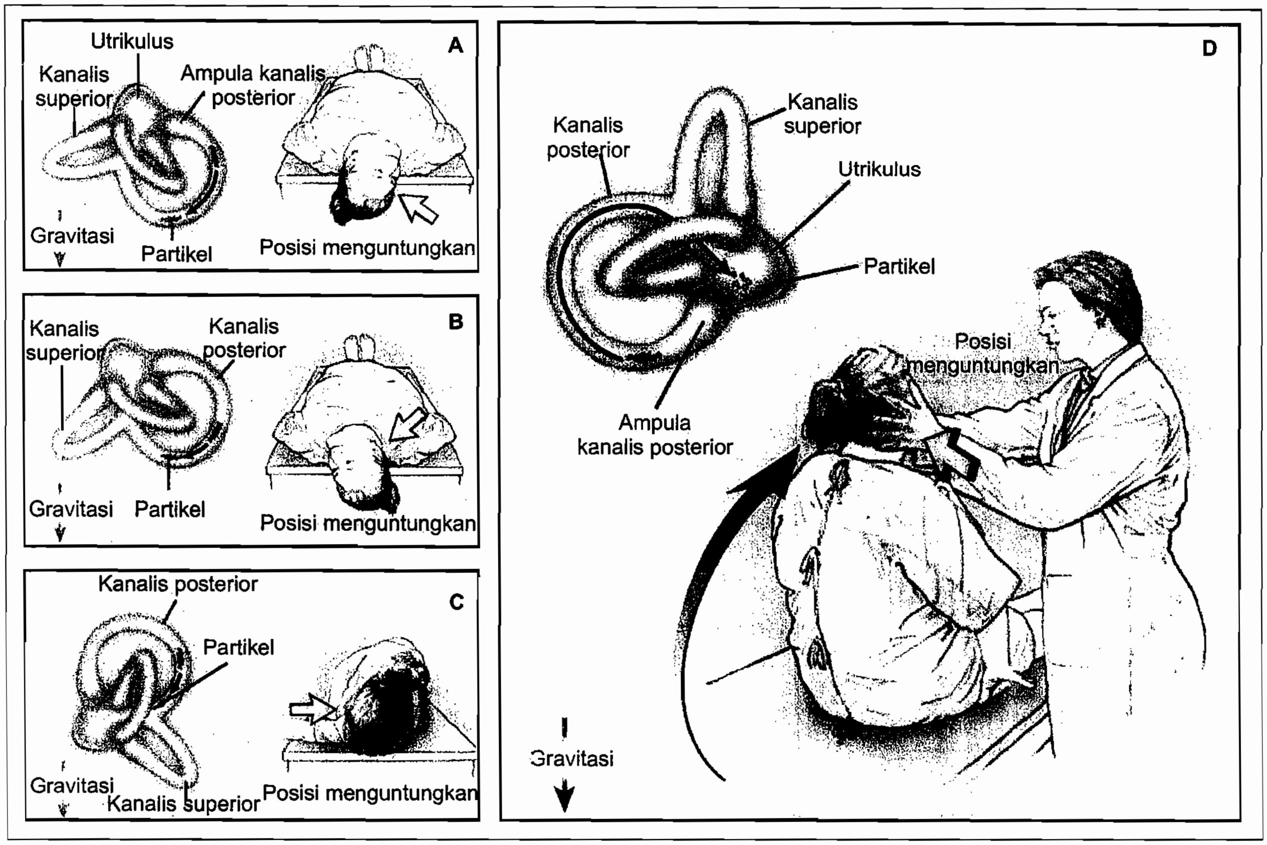
Gambar 2. Algoritme untuk mengevaluasi penyebab *dizziness* pada pasien lanjut usia

Sumber: Rochmah & Probosuseno cit Jonsson PV and Lipsitz in WR Hazzard, EL Bierman, JP Blass, WH Ettinger Jr, JB Halter (Eds.) Principles of Geriatric Medicine ands Gerontology. 3nd. Ed. New York London Singapore,2001: 111-18

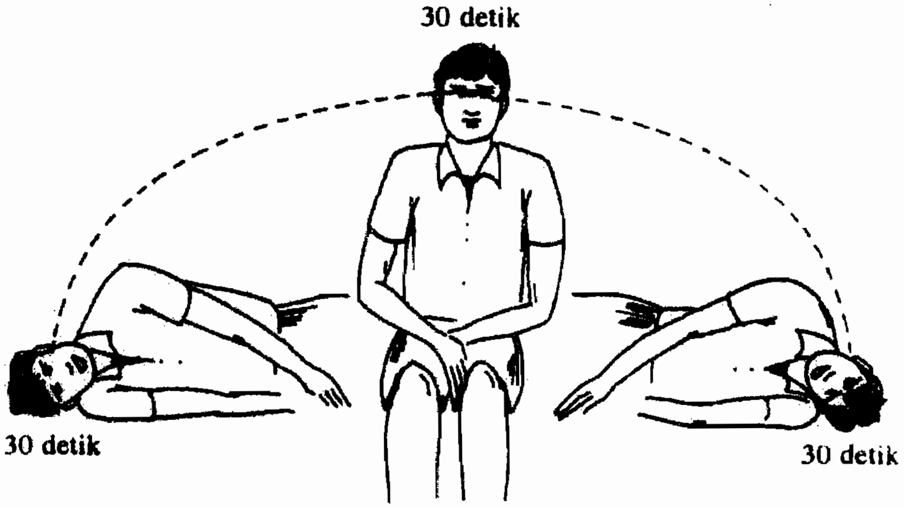

DIZZINESS
History
Hampir sinkop
Vertigo/disekuilibrium
Sulit didefinisikan
– Pertimbangkan penyakit kardiovaskular
• lihat evaluasi sinkop
– Pertimbangkan labirintin atau penyakit saraf pusat
– Pertimbangkan penyakit psikiatrik
Pemeriksaan fisis
Meliputi tanda vital postural, pemeriksaan jantung, pemijatan sinus karotis, pemeriksaan neurologis/otologis detil, dan hiperventilasi
Penyakit kardiovaskular lihat evaluasi sinkop
Kelainan labirintin
Kelainan sistem saraf pusat
Ganguan psikiatrik
Defisit sensorik multipel
Tatalaksana/monitor
Diagnosis atau respons tak jelas terhadap resep
Pertimbangkan pemeriksaan khusus atau rujukan
Jantung
Ekokardiografi
Holter
Uji latih jantung
Rujukan kardiologi
Sistem saraf perifer
Pemeriksaan terhadap panas
Audiogram
Elektronistagmografi
CT Scan/MRI
Rujukan otoneurologi
Sistem saraf pusat
CT Scan/MRI
Evoked potentials
Elektroesefalogram
Rujukan neurologi
Psikiatri
Rujukan psikiater
Idiopatik
Teruskan monitor

Gambar 3. Algoritme untuk mengevaluasi penyebab *dizziness* pada pasien lanjut usia

Sumber: Carson L, Suskind-Llu DL, Knox GW. *Dizziness* and vertigo In: Forciea MA, Schwab EP Raziano DB, Lavizzo-Mourey R, ed. Geriatric secrets 3 edition. Mosby 2004 : 74-7


Utrikulus
Kanalis superior
Ampula kanalis posterior
A
Gravitasi
Partikel
Posisi menguntungkan
Kanalis superior
Kanalis posterior
B
Gravitasi
Partikel
Posisi menguntungkan
Kanalis posterior
C
Partikel
Gravitasi
Kanalis superior
Posisi menguntungkan
D
Kanalis posterior
Kanalis superior
Utrikulus
Partikel
Posisi menguntungkan
Ampula kanalis posterior
Gravitasi

Gambar 4. Manuver Eplay: untuk terapi dari pasien dengan Benign Paroxysmal Positional Vertigo yang mengenai telinga kanan. Posisi dugaan dari debris yang berada dalam labirin selama manuver ditampilkan pada tiap panel. Manuver ini merupakan prosedur tiga langkah. Pertama tes Dix-Hallpike dilakukan dengan merotasi kepala pasien 45 derajat ke telinga kanan, dan leher agak diekstensikan dengan posisi dagu hampir tegak lurus. Posisi ini menyebabkan kepala pasien bergantung di sebelah kanan (Panel A). Ketika vertigo dan nistagmus tercetus oleh tes Dix-Hallpike kepala pasien dirotasi rostral sumbu tubuh sampai telinga kiri di bawah (Panel B). Kemudian kepala dan tubuh dirotasi lebih jauh sampai muka menghadap ke bawah (Panel C). Puncak kepala dibuat agar tetap mengarah ke bawah selama rotasi. Manuver ini biasanya mencetuskan vertigo singkat. Pasien harus tetap dalam posisi terakhir, muka menghadap ke bawah untuk 10 sampai 15 detik. Dengan kepala tetap dalam posisi menoleh bahu kiri, pasien didudukkan (Panel D). Setelah pasien dalam kondisi tegak, kepala dimiringkan sehingga posisi dagu agak ke bawah. (Sumber : Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. *New England Journal of Medicine* 1999;21;1590-1596)


30 detik
30 detik
30 detik

Gambar 5. Senam vertigo (sumber : Lumbantobing, 2003)

Obat yang Dapat Menyebabkan Pusing dan Vertigo

Analgesik

Butorfanol
Dezocine
Hidromorfon
Meperidin
Metazimide
Morfin
Nalorfin
Pentazosin
Propoksifen

Anestetik
Ketamin
Metoksifluran

Obat Antiaritmia
Aprindine

Antikejang
Difenilhidantoin*
Etosuksimid*
Fensuksimid*
Primidon*

Antihistamin
Simetidin

Obat Antihipertensi
Betanidin
Klonidin*

Obat Antiinflamasi
Aspirin*
Apazone

Diflunisal
Flurbiprofen
Gold
Indometasin*
Fenilbutazon

Hormon dan antagonis hormon
Bromokriptin
Kombinasi estrogen-progesteron
"The Pill"*
Obat parasimpatolitik*
Disiklomin*

Antimikroba

Amitiozon
Kolistin*
Gentamisin*
Griseofulvin*
Isoniazid*
Kanamisin*
Minosiklin*
Asam Nalidiksat*
Paromomiksin*
Polimiksin*
Streptomisin*
*Sulfonamid**
*Tobramisin**
Trimetoprim*

Obat antiprotozoal dan antihelmintik
Hidroklorokuin*
Omidazol
Oksamnikuin
Piperazin Adipate*
Tiabendazol

Penekan Nafsu Makan
Fenfluramin*
Mazindol

Stimulan saraf pusat
Metilfenidat

Diuretik
Asetazolamid*

Obat untuk gangguan psikiatri
Benzodiazepine*
Litium
Meprobamat*
Fenotiazin*
Antidepresan trisiklik*

*Spesifik disebutkan vertigo
Sumber: Medlars II Search; referensi geberatedweew sejak 1973-1980

Analgesik-antipiretik dan antiinflamasi

Salisilat *
Fenilbutazon*
Apazon*

Indometasin*
Sulindak
Tolmetin
Ibuprofen
Naproksen
Fenoprofen
Ketoprofen*
*Alopurinol**

Obat antiaritmia
Kuinidin*
Prokainamid

Lidokain
Bretilium

Obat antihipertensi
Metildopa*
Klonidin
Hidralazin
Prazosin
Nitroprusid
Spektinomisin

Polimiksin B
Kolistin
Vankomisin
Griseofulvin*
Vidarabin

Obat Neoplasma

Siklofosfamid
Fluorourasil
Azaribin
Cisplatin

Hormon dan sejenisnya
Estrogen
Insulin
Obat hipoglikemik oral

Vasodilator dan antiangina

Nitrogliserin dan nitrat organik lainnya
Perheksilin
Isoksuprin

Nilidrin
Diuretik
Triamteren

Alkaloid ergot

Obat untuk penyakit akibat parasit
Hikanton
Pirantel pamoat
Tiabendazol
Klorokuin
Amodiakuin*

Kuinin*
Pentamidin
Metronidazole*
Kuinakrin

Obat antimikroba
Asam nalidiksat*
Asam oksolinik
Nitrofurantoin*
Aminoglikosida* apapun (streptomisin, kanamisin, tobramisin, dll)
Minosiklin*
Isoniazid
Rifampisin
Sikloserin*
Ethambutol
Eritromisin

*Spesifik disebutkan vertigo atau gangguan vestibular
Sumber :Compiled from side effects listed in goodman and Gilman's The Pharmocological Basis of Therapeutics.`

Sumber: Finestone AJ. 1982 Evaluation and Clinical Management of Dizzines and Vertigo

Obat yang dapat Menyebabkan Pusing dan/atau Vertigo

Obat Otonom

Reaktivator kolinesterase
Pralidoksim

Obat anti muskarinik
Atropin

Skopolamin

Simpatomimetik
Epinefrin
Isoproterenol
Amfetamin
Obat penghambat saraf adrenergik atau memblok reseptor adrenergik
Fenoksibenzamin
Fentolamin
Tolazolin
Propranolol
Timolol
Metoprolol
Guanetidin
Stimulan dan penghalang ganglionic
Nikotin
Obat penghambat ganglionik

Antihistamin
Penghalang H_1 (difenhidramin, tripelenamin, dst)
Penghalang H_2 (cimetidin)
Reaktivator kolinesterase

Anestesi lokal
Lidokain

Obat yang bekerja di SSP
Benzodiazepin* (klordiazepoxid, diazepam, flurazepam, dst)
Barbiturat
Etklorvinol
Meprobamat*
Metakualon
Etil alcohol
Disulfiram*
Fenotiazin (klorpromazin, dst)

Antidepresantrisiklik (imipramin, amitrptilin, dst)
Fenitoin*
Primidon*
Karbamazepin
Etosuksimid
Klonazepam
Levodopa
Amantadin
Baklofen
Dentrolen
Morfindan opiate lainnya
LSD
Xantin (aminofilin, teofilin, kafein, dst)

Sumber: Finestone AJ. 1982 Evaluation and Clinical Management of Dizzines and Vertigo

506

GANGGUAN KESEIMBANGAN, JATUH, DAN FRAKTUR

Siti Setiati, Purwita W. Laksmi

PENDAHULUAN

Gangguan keseimbangan dan jatuh merupakan salah satu masalah yang sering terjadi pada orang berusia lanjut akibat berbagai perubahan fungsi organ, penyakit, dan faktor lingkungan. Akibat yang ditimbulkan oleh jatuh tidak jarang tidak ringan, seperti cedera kepala, cedera jaringan lunak, sampai dengan patah tulang. Jatuh juga seringkali merupakan petanda kerapuhan (*frailty*), dan merupakan faktor prediktor kematian atau penyebab tidak langsung kematian melalui patah tulang.

Bersamaan dengan masalah jatuh, kejadian patah tulang panggul, vertebra, lengan bawah, pelvis, dan persendian kaki juga meningkat, dengan peningkatan paling cepat terjadi setelah usia 75 tahun. Patah tulang tersebut merupakan penyebab utama, kesakitan, kematian, dan pengeluaran biaya untuk pelayanan kesehatan dan sosial orang usia lanjut yang bersangkutan.

Kematian dan kesakitan yang terjadi akibat patah tulang umumnya disebabkan oleh komplikasi akibat patah tulang dan imobilisasi yang ditimbulkannya. Beberapa di antara komplikasi tersebut adalah timbulnya dekubitus akibat tirah baring berkepanjangan; perdarahan, trombosis vena dalam dan emboli paru; infeksi pneumonia atau infeksi saluran kemih akibat tirah baring lama; gangguan nutrisi, dan sebagainya

Hampir 50 persen pasien pasca patah tulang panggul menjadi lebih tergantung pada bantuan pendamping, orang lain, atau keluarga. Biaya yang dikeluarkan juga tidak sedikit. Di Inggris, biaya yang dikeluarkan untuk penatalaksanaan patah tulang akibat osteoporosis tersebut diperkirakan 942 juta poundsterling, dengan 87% di antaranya untuk biaya patah tulang panggul.

EPIDEMIOLOGI

Kejadian jatuh dilaporkan terjadi pada sekitar 30% orang berusia 65 tahun ke atas setiap tahunnya, dan 40% sampai 50% dari mereka yang berusia 80 tahun ke atas. Sepertiga dari mereka yang berusia 65 tahun ke atas dan tinggal di rumah (komunitas) mengalami satu kali jatuh setiap tahun, dan sekitar 1 dari 40 orang yang jatuh tersebut memerlukan perawatan di rumah sakit. Hanya sekitar setengah dari pasien usia lanjut yang dirawat akibat jatuh akan hidup setahun kemudian. Di panti rawat werda (*nursing homes*), sekitar 50% penghuninya mengalami satu kali jatuh setiap tahunnya; setengah dari jumlah tersebut mengalami jatuh berulang, 10 sampai dengan 25% mengalami komplikasi serius. Jatuh mengakibatkan dua pertiga kematian karena kecelakaan (*accidental deaths*).

Jatuh dapat mempengaruhi kualitas hidup. Ketakutan mengalami jatuh dialami oleh 25-40% orang berusia lanjut, yang kebanyakan dari mereka belum mengalami jatuh. Rasa takut jatuh merupakan faktor risiko terjadinya hendaya fungsional. Rasa takut jatuh juga seringkali memicu atau dikaitkan dengan depresi dan isolasi sosial

Data Indonesia mengenai kejadian instabilitas dan jatuh masih amat sedikit. Penelitian Handayani (2003) di divisi Geriatri RSUPN Cipto Mangunkusumo mendapatkan angka kejadian instabilitas sebesar 23,3%.

KESEIMBANGAN, KONTROL POSTURAL, SIKLUS BERJALAN, DAN MOBILITAS FUNGSIONAL

Keseimbangan

Keseimbangan merupakan proses kompleks yang melibatkan penerimaan dan integrasi input sensorik serta perencanaan dan pelaksanaan gerakan untuk mencapai tujuan yang membutuhkan postur tegak; suatu kemampuan untuk mengontrol pusat gravitasi tetap berada di atas landasan penopang.

Pusat gravitasi adalah suatu titik imajiner dimana jumlah semua gaya adalah nol. Pada orang dewasa dengan postur normal yang sedang berdiri (posisi anatomis), pusat gravitasi berada 1 inci di depan tulang belakang setinggi sakrum 2. Jika tubuh atau bagian tubuh bergerak, lokasi pusat gravitasi akan berubah. Landasan penopang adalah permukaan tubuh yang mengalami penekanan dari berat badan dan gravitasi, dalam posisi berdiri adalah kaki sedangkan dalam posisi duduk adalah paha dan bokong.

Sesuai dengan landasan penopang yang ada, terdapat keterbatasan jarak tubuh dapat bergerak tanpa menjadi jatuh (pusat gravitasi melewati landasan penopang) atau membuat landasan penopang baru dengan menggapai atau melangkah (untuk menempatkan kembali landasan penopang di bawah pusat gravitasi). Keterbatasan jarak tersebut disebut sebagai batas stabilitas, yakni jarak terjauh pada arah manapun seseorang dapat bergerak dari garis tengah tanpa mengubah landasan penopang awal dengan melangkah, menggapai, atau jatuh.

Derajat stabilitas tubuh tergantung pada empat faktor yaitu, tinggi pusat gravitasi di atas landasan penopang, besarnya ukuran landasan penopang, lokasi garis gravitasi pada landasan penopang, dan berat badan. Stabilitas lebih baik bila pusat gravitasi rendah, landasan penopang yang lebar, garis gravitasi berada di tengah landasan, dan berat badan yang besar.

Untuk mempertahankan keseimbangan, tubuh secara konstan mengubah dan mengkoreksi posisi pusat gravitasi terhadap landasan penopang, yang disebut sebagai ayunan postural (*postural sway*). Kontrol ayunan postural berasal dari input visual, vestibular, proprioseptif, dan organ eksteroseptif.

Kontrol Postural

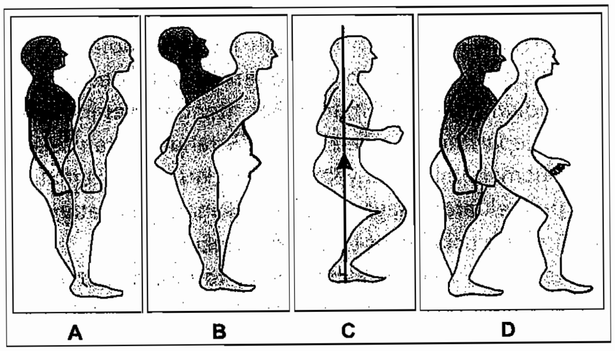
Kontrol postural meliputi kontrol posisi tubuh untuk stabilitas sehingga keseimbangan tubuh dapat dipertahankan dan untuk orientasi agar hubungan yang tepat antar segmen tubuh serta antara tubuh dan lingkungan saat melakukan kegiatan dapat dipertahankan. Terdapat dua komponen keseimbangan, yaitu keseimbangan statis untuk mempertahankan suatu posisi dalam periode tertentu dan keseimbangan dinamis untuk memelihara keseimbangan pada saat melakukan gerakan. Kemampuan untuk mengontrol posisi tubuh dalam ruang merupakan suatu interaksi kompleks dari sistem saraf dan muskuloskeletal yang kesemuanya dikenal sebagai sistem kontrol postural.

Yang termasuk dalam komponen saraf adalah proses motorik (neuromuskular), proses sensorik (sistem visual, vestibular, dan somatosensorik), dan proses integratif sistem saraf pusat. Komponen muskuloskeletal antara lain meliputi lingkup gerak sendi, fleksibilitas tulang belakang, otot, dan hubungan biomekanik antar segmen tubuh.

Tiga input sensorik perifer primer yang memberikan kontribusi dalam kontrol postural adalah sistem reseptor somatosensorik, visual, dan vestibular bilateral. Sistem vestibular sangat penting untuk keseimbangan karena dapat mengidentifikasi dan membedakan gerakan tubuh sendiri dengan gerakan dari lingkungan serta memberikan kestabilan visual ketika kepala bergerak.

Sistem somatosensorik sendiri tidak mampu membedakan antara gerakan dari pijakan dengan gerakan dari tubuh, demikian pula dengan sistem visual yang bila berdiri sendiri tidak mampu untuk membedakan gerakan dari lingkungan dengan gerakan dari tubuh, sehingga sistem vestibular digunakan sebagai referensi internal untuk menentukan keakuratan input pada keadaan terdapat perbedaan antara input somatosensorik dengan visual atau bila input somatosensorik atau visual tidak tersedia. Oleh karena itu, otak memerlukan informasi dari ketiga sistem sensorik untuk secara tepat membedakan gerakan dari tubuh sendiri dengan gerakan dari lingkungan.

Ada empat strategi gerakan yang paling sering digunakan sebagai reaksi keseimbangan pada respon postural, yaitu strategi pergelangan kaki, panggul, suspensori, dan melangkah/menggapai. Keempat strategi tersebut dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Strategi postural. A, Strategi pergelangan kaki. B, Strategi panggul. C, Strategi suspensori. D, Strategi melangkah/menggapai.

A. Strategi Pergelangan Kaki (*ankle strategy*)

Strategi pergelangan kaki paling sering digunakan pada situasi dimana gangguan terhadap keseimbangan kecil, lambat dan dekat dengan garis tengah, serta dasar permukaan pijakan yang keras, stabil, dan luas. Strategi ini membutuhkan kekuatan otot dan lingkup gerak sendi pergelangan kaki yang utuh.

Strategi pergelangan kaki dan sinergi otot yang berhubungan merupakan pola pertama untuk mengontrol gerakan ayunan tubuh pada posisi tegak (*upright sway*). Strategi ini mempertahankan pusat gravitasi tubuh dalam posisi stabil melalui gerakan tubuh yang terutama berpusat di sekitar sendi pergelangan kaki.

Kontraksi otot berpola dari distal menuju proksimal. Pada gerakan ke depan, dimulai dari kontraksi otot gastro-knemius kemudian diikuti oleh otot hamstring dan otot paraspinal yang menyebabkan plantar-fleksi serta mempertahankan panggul dan lutut dalam posisi ekstensi. Pada gerakan ke belakang, kontraksi otot dimulai dari otot tibialis anterior, kemudian diikuti oleh kontraksi otot kuadrisep dan abdominal.

B. Strategi Panggul (*Hip Strategy*)

Strategi panggul mengontrol pusat massa tubuh dengan membuat gerakan yang kuat dan cepat pada sendi panggul, punggung, dan rotasi pergelangan kaki. Kepala dan panggul bergerak pada arah yang berlawanan, dengan kontraksi otot berpola dari proksimal menuju distal, dimulai dari kontraksi otot abdominal kemudian diikuti oleh kontraksi otot kuadrisep dan tibialis anterior.

Strategi panggul digunakan untuk mempertahankan keseimbangan sebagai respon terhadap gangguan yang lebih besar, cepat, dan hampir mendekati batas stabilitas, maupun ketika landasan pijakan tidak stabil atau terlalu sempit, misalnya ketika berdiri dengan kaki tandem atau pada satu kaki.

C. Strategi Suspensori (*Suspensory Strategy*)

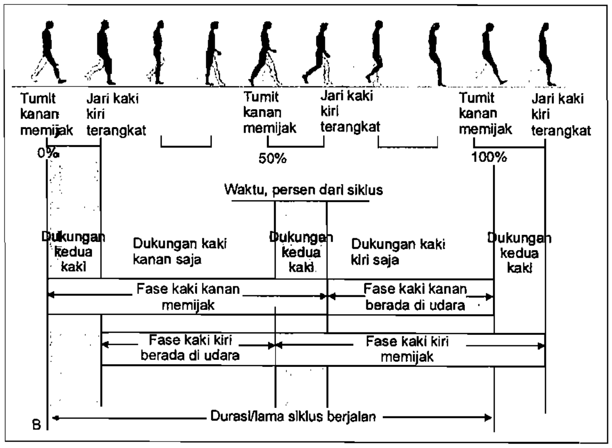
Strategi suspensori merupakan strategi yang seringkali digunakan bila kombinasi stabilitas dan mobilitas dibutuhkan, seperti pada saat berselancar angin. Strategi ini merendahkan pusat gravitasi terhadap landasan penopang dengan cara fleksi kedua ekstremitas bawah atau sedikit berjongkok. Dengan memendekkan jarak antara pusat gravitasi dan landasan penopang, usaha untuk mengontrol pusat gravitasi menjadi lebih mudah.

D. Strategi Melangkah dan Menggapai (*Stepping and Reaching Strategy*)

Jika strategi yang sedang berlangsung seperti strategi pergelangan kaki maupun strategi panggul tidak memadai untuk memulihkan keseimbangan atau jika pusat gravitasi sudah melewati landasan penopang awal, kaki akan melangkah atau tangan akan menggapai untuk membuat landasan penopang baru.

SIKLUS BERJALAN

Dalam berjalan dikenal istilah *gait* yaitu cara atau gaya berjalan yang umumnya meliputi pula kecepatan bergerak (meter per detik) dan jumlah langkah per unit waktu (langkah per menit = *cadence*). Durasi satu siklus berjalan dimulai ketika tumit salah satu kaki menyentuh pijakan (*heel-strike/heel-on*) sampai dengan tumit yang sama kembali menyentuh pijakan. Selama satu siklus berjalan, terdapat fase kaki bersentuhan dengan pijakan (*stance phase*) atau fase kaki berada di udara (*swing phase*). *Stance phase* dimulai ketika kaki bersentuhan dengan pijakan (*heel-strike*) dan berakhir ketika kaki terangkat meninggalkan pijakan (*toe-off*), sedangkan *swing phase* dimulai ketika kaki terangkat meninggalkan pijakan dan berakhir ketika kaki kembali bersentuhan dengan pijakan. *Stance phase* dapat terjadi dengan hanya satu kaki yang bersentuhan dengan pijakan sedangkan kaki yang lain dalam *swing phase* (*single limb support*) atau kedua kaki bersentuhan dengan pijakan (*double limb support,* kedua kaki dalam *stance phase*). Pada kecepatan berjalan yang normal, *stance phase* mencakup 60% dan *swing phase* 40% dari durasi satu siklus berjalan (Gambar 2).



Gambar 2. Elemen dasar dari siklus berjalan

MOBILITAS FUNGSIONAL

Kemandirian fungsional merupakan kemampuan untuk melaksanakan aktivitas sehari-hari tanpa bantuan, termasuk dalam hal mobilitas. Mobilitas fungsional didefinisikan sebagai kemampuan untuk bergerak dari satu posisi ke posisi lain (duduk, berbaring, berdiri, dan sebagainya) tanpa memperhatikan jarak antara titik awal dan akhir perpindahan. Mobilitas fungsional meliputi mobilitas di tempat tidur, transfer, ambulasi, mobilitas dengan kursi roda, dan mengemudikan kendaraan.

Mobilitas di tempat tidur merupakan aktivitas mobilitas yang paling dasar, membutuhkan kemampuan kontrol kepala yang baik selain kekuatan dan ketahanan otot ekstremitas atas. Transfer menunjukkan perpindahan dari satu posisi ke posisi lain dalam jarak dekat, seperti transfer dari duduk ke berdiri kemudian duduk di kursi lain atau dari duduk di kursi roda untuk duduk di kursi lain tanpa berdiri, transfer dengan bantuan *sliding board*, dan transfer dari kursi roda ke lantai atau sebaliknya. Transfer membutuh-kan keseimbangan duduk yang baik serta kekuatan dan ketahanan otot ekstremitas atas maupun ekstensi panggul dan lutut yang adekuat. Ambulasi adalah bergerak dengan berjalan. Tingkat kemandirian fungsional seseorang dipengaruhi secara bermakna oleh kemampuannya untuk ambulasi. Untuk dapat berjalan, seseorang harus memiliki kekuatan otot punggung dan ekstremitas bawah yang baik selain keseimbangan, koordinasi, dan ketrampilan kognitif. Kompensasi tubuh, ortosis, maupun alat bantu berjalan seperti *walker* dapat digunakan untuk membantu ambulasi tersebut. Jika seseorang tidak mampu ambulasi atau hanya mampu ambulasi dalam jarak dekat, penggunaan kursi roda ataupun kendaraan yang telah dimodifikasi dapat mempertahankan kemandirian fungsional.

Selama gerakan dan ambulasi normal, pusat gravitasi tubuh dipertahankan secara dinamis terhadap landasan penopang. Ambulasi normal dan stabilitas postural tergantung pula pada fungsi sensorik, neuromuskular, sistem muskuloskeletal, dan proses integrasi dari sistem saraf pusat. Dalam sistem muskuloskeletal, kekuatan otot rangka dan lingkup gerak sendi yang adekuat, terutama pada ekstremitas bawah, esensial untuk terjadinya respon yang efektif terhadap gangguan postural dan untuk mempertahankan kontrol postural.

Jatuh terjadi ketika sistem kontrol postural tubuh gagal mendeteksi pergeseran dan tidak mereposisi pusat gravitasi terhadap landasan penopang pada waktu yang tepat untuk menghindari hilangnya keseimbangan. Kegagalan ini antara lain disebabkan oleh pergeseran pusat gravitasi tubuh yang besar, cepat, dan terjadi tiba-tiba; gangguan lingkungan; serta faktor intrinsik seperti hilangnya fungsi sensorik yang esensial untuk mendeteksi gerakan pusat gravitasi tubuh, gangguan kemampuan sistem saraf pusat untuk mengorganisasi dan menghantarkan respons postural, dan respon postural yang tidak efektif akibat terganggunya sistem neuromuskular, gaya jalan abnormal, refleks postural tidak memadai, instabilitas sendi, dan kelemahan otot.

PERUBAHAN AKIBAT PROSES MENUA YANG BERKAITAN DENGAN INSTABILITAS DAN JATUH

Berbagai faktor berperan untuk terjadinya gangguan keseimbangan dan jatuh. Umumnya merupakan kombinasi beberapa faktor yang saling berinteraksi dengan masalah lingkungan.

Proses menua mengakibatkan perubahan pada kontrol postural yang mungkin memegang peran penting pada sebagian besar kejadian jatuh. Perubahan komponen dari kapabilitas biomekanik meliputi latensi mioelektrik, waktu untuk bereaksi, proprioseptif, lingkup gerak sendi, dan kekuatan otot. Selain itu, terdapat pula perubahan pada postur tubuh, gaya berjalan, ayunan postural, sistem sensorik, dan mobilitas fungsional. Usia yang lanjut dikaitkan dengan input proprioseptif yang berkurang, proses degeneratif pada sistem vestibuler, refleks posisi yang melambat, dan melemahnya kekuatan otot yang amat penting dalam memelihara postur. Kelemahan otot dan ketidakstabilan atau nyeri sendi dapat menjadi sumber gangguan postural selama gerakan volunter. Keseimbangan dapat pula terganggu oleh adanya penyakit, obat-obatan, dan proses penuaan yang berakibat ketakutan akan jatuh sehingga mengurangi aktivitas seseorang. Semua perubahan tersebut dapat berperan untuk terjadinya jatuh, terutama pada kemampuan untuk mencegah jatuh manakala terpeleset atau menghadapi situasi lingkungan yang 'membahayakan' (tabel 1).

Latensi mioelektrik atau waktu pramotor adalah keterlambatan antara stimulus yang diberikan hingga timbulnya perubahan pertama dari aktivitas mioelektrik otot yang dapat diukur. Aktivitas mioelektrik berkaitan dengan sinyal elektrik yang dikirim melalui saraf untuk memulai atau memodifikasi proses kontraksi otot. Latensi mioelektrik tersebut pada usia lanjut 10-20 milidetik lebih lama dibandingkan pada dewasa muda, tanpa ada perbedaan antar jenis kelamin.

Waktu bereaksi berkaitan dengan keterlambatan antara sinyal stimulus yang membutuhkan reaksi hingga timbulnya kekuatan atau melakukan gerakan.Waktu bereaksi ini lebih lama dibandingkan dengan latensi mioelektrik karena meliputi baik latensi mioelektrik maupun waktu yang dibutuhkan oleh otot untuk membangkitkan atau mengubah besarnya kekuatan setelah aktivitas miolektrik dimulai. Pertambahan waktu interval ini disebut waktu motor. Waktu bereaksi akan meningkat dengan semakin bertambahnya usia, semakin jauhnya perpindahan tubuh, semakin banyak pilihan aktivitas, dan pada aktivitas yang membutuhkan akurasi. Tiap dekade umur antara dekade kedua dan kesepuluh, waktu untuk bereaksi meningkat 2 milidetik. Sebagai contoh, pada usia lanjut dibutuhkan 10-30 milidetik lebih lama untuk memulai langkah kaki setelah mengalami kehilangan keseimbangan.

Proprioseptif berkaitan dengan kesadaran mengenai orientasi dan posisi segmen tubuh. Sistem proprioseptif yang memberikan informasi ke saraf pusat mengenai posisi tubuh melalui sendi, tendon, otot, ligamen, dan kulit, mengalami gangguan akibat penuaan sehingga turut berperan pada terjadinya gangguan keseimbangan.

Tabel 1. Faktor-faktor Terkait Penuaan dalam Instabilitas dan Jatuh

Faktor yang Berkontribusi	Perubahan
Perubahan kontrol postural	Menurunnya proprioseptif Melambatnya refleks Menurunnya tonus otot Meningkatnya ayunan postural Hipotensi ortostatik Kaki tidak terangkat cukup tinggi
Perubahan gaya berjalan	Laki-laki: postur tubuh membungkuk, dengan kedua kaki melebar dan langkah pendek-pendek Perempuan: kedua kaki menyempit dengan gaya jalan bergoyang-goyang
Peningkatan prevalensi kondisi patologis yang terkait dengan stabilitas	Penyakit sendi degeneratif Patah tulang panggul dan femur Stroke dengan gejala sisa (defisit residual) Kelemahan otot akibat tidak digunakan dan *deconditioning* Neuropati perifer Penyakit atau deformitas kaki Gangguan penglihatan Gangguan pendengaran Pelupa dan demensia Proses penyakit lain (penyakit kardiovaskular, parkinsonisme, dll)
Peningkatan prevalensi kondisi yang menyebabkan nokturia	Penyakit jantung kongestif Insufisiensi vena dll
Peningkatan prevalensi demensia	Gangguan fungsi kognitif

Lingkup gerak sendi menurun dengan bertambahnya usia. Penurunan lingkup gerak sendi tersebut akan mempengaruhi kemampuan seseorang untuk melaksanakan aktivitas tertentu yang memang membutuhkan lingkup gerak sendi yang baik.

Melemahnya kekuatan otot akibat inaktivitas, tidak digunakannya otot, dan *deconditioning* dapat berperan pada terjadinya gangguan cara berjalan serta kemampuan memperbaiki posisi setelah kehilangan keseimbangan. Terjadi penurunan kekuatan otot sejalan dengan proses penuaan, bahkan pada orang usia lanjut yang sehat dan aktif. Orang usia lanjut cenderung untuk kehilangan puntiran sendi (*torque*) pada kecepatan tinggi untuk menghasilkan kekuatan otot yang besar (kekuatan otot = puntiran x kecepatan sudut) karena hilangnya motor unit secara ireversibel sejalan dengan bertambahnya usia. Laju pembentukan puntiran tersebut lebih rendah pada perempuan usia lanjut dibandingkan laki-laki usia lanjut. Dengan berkurangnya kemampuan membentuk puntiran sendi, kapasitas untuk mempertahankan keseimbangan atau melakukan aktivitas lain yang memerlukan presisi waktu dengan kekuatan cukup, seperti menghindari hambatan yang datang tiba-tiba, akan berkurang pada usia lanjut yang sehat sekalipun.

Penurunan massa otot merupakan penyebab langsung menurunnya kekuatan otot. Perubahan massa otot terjadi karena gangguan pada sintesis dan degradasi protein, yang pada usia lanjut proses ini dipengaruhi oleh *wasting* yaitu proses pemecahan protein sel (hiperkatabolisme) untuk memenuhi kebutuhan asam amino bagi sintesis protein dan metabolisme energi pada kondisi asupan kalori yang tidak adekuat dan kondisi sakit, serta sarkopenia yakni penurunan massa otot dan kekuatan otot yang berjalan paralel pada usia lanjut yang sehat.

Defisiensi vitamin D ternyata juga berperan penting untuk terjadinya jatuh, diduga karena perannya pada massa dan kekuatan otot. Metabolit vitamin D dapat mempengaruhi metabolisme sel otot melalui mediasi transkripsi gen, melalui jalur cepat yang tidak melibatkan sintesis DNA, dan melalui varian alel reseptor vitamin D. Diperkirakan vitamin D akan mencegah terjadinya fraktur melalui 2 cara, dengan memperbaiki fungsi muskuloskeletal dan dengan meningkatkan homeostasis kalsium. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin D berperan dalam meningkatkan kekuatan otot, fungsi otot, koordinasi neuromuskular, dan vitalitas secara umum sehingga kecenderungan untuk jatuh menurun. Penelitian di beberapa panti di Jakarta dan Bekasi mendapatkan korelasi yang cukup baik antara konsentrasi vitamin D [(25OH)D] dan kekuatan otot kuadrisep perempuan usia lanjut Indonesia.

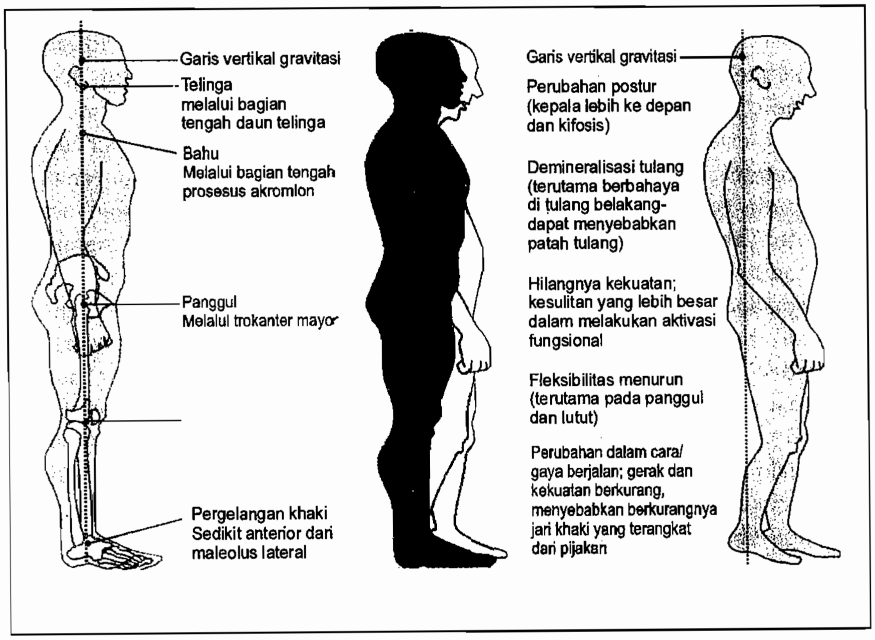
Postur tubuh usia lanjut saat berdiri ditandai dengan jarak yang lebar antara kedua kaki pada pijakan, lutut dan panggul sedikit fleksi, punggung membentuk sudut ke arah depan terhadap bidang vertikal, vertebra lumbal mendatar, kifosis vertebra torakal meningkat, dan kepala maju ke depan. Perubahan tersebut berkaitan dengan proses penuaan pada sistem muskuloskeletal yang antara lain berupa berkurangnya densitas massa tulang, degenerasi diskus vertebra, dan hilangnya kekuatan ligamentum spinal sehingga tubuh menjadi lebih pendek dan kepala lebih maju ke depan (Gambar 3).

Perubahan gaya berjalan terjadi seiring dengan meningkatnya usia. Kendati perubahan tersebut tidak terlalu menonjol untuk dianggap patologis, kondisi perubahan gaya berjalan tersebut dapat meningkatkan kejadian jatuh. Pada umumnya orang usia lanjut tidak dapat mengangkat atau menarik kakinya cukup tinggi sehingga cenderung mudah terantuk (*trip*). Orang usia lanjut laki-laki cenderung memiliki gaya berjalan dengan kedua kaki melebar dan langkah pendek-pendek (*wide-based, short stepped gaits*); sedangkan perempuan usia lanjut seringkali berjalan dengan kedua kaki menyempit (*narrow based*) dan gaya jalan bergoyang-goyang (*waddling gait*). Orang usia lanjut cenderung untuk berjalan lebih lambat dan meningkatkan kecepatan berjalan dengan cara meningkatkan jumlah langkah per unit waktu dibandingkan jarak satu siklus berjalan, serta terdapat peningkatan ayunan postural. Pada usia lanjut yang sehat, kecepatan berjalan menurun 1-2% tiap tahunnya dan berkaitan dengan berkurangnya panjang langkah dan jarak satu siklus berjalan. Gerak ekstensi sendi pergelangan kaki dan rotasi pelvis menurun, serta periode *double support* meningkat untuk membuat gaya berjalan lebih stabil. Bertambahnya waktu untuk menyelesaikan satu siklus berjalan berkaitan dengan peningkatan sebesar 5 kali risiko untuk jatuh.

Strategi postural yang sering digunakan pada usia lanjut adalah strategi panggul, oleh karena penggunaan strategi pergelangan kaki membutuhkan informasi somatosensorik yang adekuat sementara pada usia lanjut mungkin terdapat kelemahan sendi atau sulit melakukan rotasi pada pergelangan kaki, hilangnya sensasi somatosensorik perifer, dan kelemahan otot distal. Walaupun demikian, penggunaan strategi panggul membutuhkan informasi vestibular yang adekuat dan gerakan pada panggul akan meningkatkan gaya horisontal antara pijakan dan telapak kaki sehingga risiko untuk terpeleset dan jatuh menjadi lebih besar. Jika respon ayunan postural tidak dapat mempertahankan keseimbangan saat ada gangguan dan diperlukan strategi melangkah, usia lanjut cenderung melakukan beberapa langkah untuk mengembalikan keseimbangannya.

Gangguan visual terjadi pula sejalan dengan menuanya seseorang. Penurunan visus akibat proses degenerasi pada berbagai jaringan pada bola mata, berkurangnya elastisitas lensa, dan berkurangnya sel-sel reseptor mata. Gangguan keseimbangan akan terjadi bila informasi visual terganggu. Stabilitas orang berusia lebih dari 60 tahun berkurang 50% pada saat kedua mata ditutup. Tajam penglihatan yang kurang pada usia lanjut berkorelasi secara bermakna dengan peningkatan insidens jatuh dan ayunan postural pada pijakan yang lunak.

Sistem vestibuler juga mengalami gangguan seiring dengan penuaan berupa proses degeneratif pada utrikulus dan sakulus sehingga terjadi penurunan kemampuan bereaksi terhadap gravitasi dan percepatan linier.


Garis vertikal gravitasi
Telinga
melalui bagian
tengah daun telinga
Bahu
Melalui bagian tengah
prosesus akromion
Panggul
Melalui trokanter mayor
Pergelangan khaki
Sedikit anterior dari
maleolus lateral
Garis vertikal gravitasi
Perubahan postur
(kepala lebih ke depan
dan kifosis)
Demineralisasi tulang
(terutama berbahaya
di tulang belakang-
dapat menyebabkan
patah tulang)
Hilangnya kekuatan;
kesulitan yang lebih besar
dalam melakukan aktivasi
fungsional
Fleksibilitas menurun
(terutama pada panggul
dan lutut)
Perubahan dalam cara/
gaya berjalan; gerak dan
kekuatan berkurang,
menyebabkan berkurangnya
jari khaki yang terangkat
dari pijakan

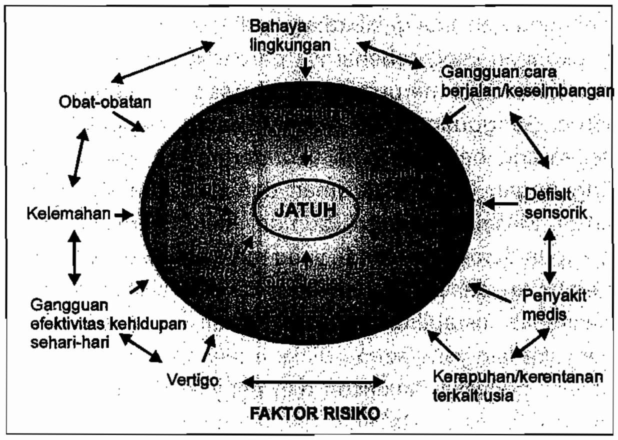
Gambar 3. Perubahan postur usia lanjut

Hipotensi ortostatik (menurunnya tekanan darah sistolik 20 mmHg atau lebih ketika berubah posisi dari berbaring ke berdiri) terjadi pada 11-30 persen orang usia lanjut. Penelitian pada 4.436 penduduk Indonesia berusia 40 tahun ke atas mendapatkan kejadian hipotensi ortostatik sebesar 12,6%. Walaupun tidak semua hipotensi ortostatik bergejala, respons fisiologis yang terganggu tersebut dapat berperan dalam gangguan keseimbangan dan memicu terjadinya jatuh.

Penurunan kemampuan mobilitas fungsional pada usia lanjut yang sehat akan terlihat pada aktivitas yang membutuhkan kemampuan fisik dan/atau kognitif serta berkaitan dengan penurunan variabel biomekanik. Pada usia lanjut di komunitas, kesulitan dalam aktivitas bangkit dari kursi, menaiki dan menuruni tangga, serta berjalan cepat, berkaitan dengan penurunan kapasitas kekuatan isometrik otot ekstensor lutut di bawah 3 Nm/kg berat badan.

Untuk bangkit dari kursi ukuran standar, terutama diperlukan kekuatan dari otot ekstensor lutut dan panggul. Pada usia lanjut sehat dengan berat badan seperti saat masih muda dan fungsi kedua ekstremitas yang simetris, kekuatan otot lutut harus berkurang hingga 70% baru menjadi tidak adekuat. Di sisi lain, jika berat badan usia lanjut tersebut 2 kali berat badan saat masih muda, kekuatan otot lutut hanya perlu berkurang 35% untuk menjadi tidak adekuat saat bangkit dari kursi dan membutuhkan bantuan tangan, serta bertambah sulit jika kursinya rendah dan landasan penopang sempit.

Untuk bangkit dari tempat tidur, usia lanjut cenderung untuk memperlama waktu kontak antara lengan dan tempat tidur, melakukan rotasi dengan punggung miring ke salah satu sisi, menahan berat badan pada daerah panggul atau gluteal, dan menggunakan siku untuk membantu berputar saat bangun. Hal ini mungkin karena terdapat penurunan kekuatan otot punggung. Sedangkan untuk bangkit dari lantai, usia lanjut cenderung menggunakan posisi peralihan, seperti bertopang pada keempat ekstremitas, untuk mengurangi kekuatan yang dibutuhkan dan memperbaiki stabilitas postural.


Bahaya lingkungan
Gangguan cara berjalan/keseimbangan
Obat-obatan
Defisit sensorik
JATUH
Kelemahan
Penyakit medis
Gangguan efektivitas kehidupan sehari-hari
Vertigo
Kerapuhan/kerentanan terkait usia
FAKTOR RISIKO

Gambar 4. Faktor-faktor dan interaksi dari berbagai etiologi jatuh

Tabel 2. Penyebab Jatuh

Penyebab Jatuh	Keterangan
Kecelakaan	Kecelakaan murni (terantuk, terpleset, dll) Interaksi antara bahaya di lingkungan dan faktor yang meningkatkan kerentanan
Sinkop	Hilangnya kesadaran mendadak
Drop attacks	Kelemahan tungkai bawah mendadak yang menyebabkan jatuh tanpa kehilangan kesadaran
Dizziness dan/atau vertigo	Penyakit vestibular Penyakit sistem saraf pusat
Hipotensi ortostatik	Hipovolemia atau kardiak *output* yang rendah Disfungsi otonom Gangguan aliran darah balik vena Tirah baring lama Hipotensi akibat obat-obatan Hipotensi *postprandial*
Obat-obatan	Diuretika Antihipertensi Antidepresi golongan trisiklik Sedatif Antipsikotik Hipoglikemia Alkohol
Proses penyakit	Berbagai penyakit akut Kardiovaskular: aritmia, penyakit katup jantung (stenosis aorta), sinkop sinus karotid Neurologis: TIA, stroke akut, gangguan kejang, penyakit Parkinson, spondilosis lumbar atau servikal (dengan kompresi pada korda spinalis atau cabang saraf), penyakit serebelum, hidrosefalus tekanan normal (ganggual gaya berjalan), lesi sistem saraf pusat (tumor, hematom subdural)
Idiopatik	Tak ada penyebab yang dapat diidentifikasi

Beberapa kondisi patologis yang meningkat prevalensinya sejalan dengan meningkatnya usia turut berperan terhadap terjadinya instabilitas dan jatuh. Penyakit sendi degeneratif (terutama vertebra servikal leher, lumbosakral, dan ekstremitas bawah) dapat menimbulkan rasa nyeri, sendi tak stabil, kelemahan otot, dan gangguan neurologis. Fraktur panggul dan femur yang baru menyembuh dapat mengakibatkan gaya berjalan yang tidak normal dan kurang mantap. Kelemahan otot dan defisit sensorik akibat stroke yang baru dialami dapat menyebabkan instabilitas. Berkurangnya input sensorik, seperti pada neuropati diabetik dan neuropati perifer lainnya, gangguan penglihatan, dan gangguan pendengaran mengakibatkan berkurangnya isyarat dari lingkungan yang sebenarnya berperan pada kestabilan, dan karenanya merupakan predisposisi untuk terjadinya jatuh. Gangguan fungsi kognitif dapat mengakibatkan seseorang berjalan-jalan (*wandering*) ke tempat atau lingkungan yang tidak aman dan memudahkan untuk jatuh. Masalah podiatri (bunion, kalus, penyakit kuku, maupun deformitas sendi) yang menyebabkan rasa nyeri, deformitas, dan perubahan dalam cara berjalan merupakan penyebab instabilitas yang seringkali dapat diperbaiki. Penyakit lain yang sering dialami oleh orang usia lanjut, seperti penyakit Parkinson dan penyakit jantung, dapat mengakibatkan instabilitas dan jatuh pula.

INSTABILITAS DAN JATUH

Terdapat banyak faktor (Gambar 4 dan tabel 2) yang berperan untuk terjadinya instabilitas dan jatuh pada orang usia lanjut. Berbagai faktor tersebut dapat diklasifikasikan menjadi faktor risiko intrinsik (faktor risiko yang ada pada pasien) dan faktor risiko ekstrinsik (faktor yang terdapat di lingkungan).

Faktor intrinsik terdiri atas faktor lokal dan faktor sistemik. Faktor intrinsik lokal antara lain adanya osteoartritis genu ataupun vertebra lumbal, gangguan pendengaran, gangguan penglihatan, gangguan pada alat keseimbangan seperti vertigo yang dapat ditimbulkan oleh gangguan aliran darah ke otak akibat hiperkoagulasi, hiperagregasi, atau osteoartritis servikal. Kelemahan otot kuadrisep femoris turut berperan untuk terjadinya jatuh karena ketidakmampuan mengangkat tungkai secara optimal saat berjalan dan mengangkat tubuh saat bangun dari duduk.

Faktor intrinsik sistemik dapat berupa berbagai penyakit yang dapat memicu timbulnya gangguan keseimbangan dan jatuh seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), pneumonia, infark miokard akut, gagal jantung, infeksi saluran kemih; demikian pula gangguan metabolik seperti hiponatremia, hipoglikemia atau hiperglikemia, maupun hipoksia serta adanya gangguan aliran darah ke otak seperti pada keadaan hiperkoagulasi, stroke, dan *transient ischemic attact* (TIA).

Faktor Risiko Intrinsik

Sinkop, *drop attacks*, dan *dizziness* merupakan penyebab jatuh pada orang usia lanjut yang sering disebut-sebut. Beberapa penyebab sinkop pada orang usia lanjut yang perlu dikenali antara lain respons vasovagal, gangguan kardiovaskular (bradi dan takiaritmia, stenosis aorta), gangguan neurologis akut (TIA, stroke, atau kejang), emboli paru, dan gangguan metabolik.

Drop attacks merupakan kelemahan tungkai bawah mendadak yang menyebabkan jatuh tanpa kehilangan kesadaran. Kondisi tersebut seringkali dikaitkan dengan insufisiensi vertebrobasiler yang dipicu oleh perubahan posisi kepala.

Dizziness atau rasa tidak stabil merupakan keluhan yang sering diutarakan oleh orang usia lanjut yang mengalami jatuh. Pasien yang mengeluh rasa ringan di kepala harus dievaluasi secermat mungkin akan adanya hipotensi postural atau deplesi volume intravaskular. Di sisi lain, vertigo merupakan gejala yang lebih spesifik walaupun merupakan pemicu jatuh yang lebih jarang. Kondisi ini dikaitkan dengan kelainan pada telinga bagian dalam seperti labirinitis, penyakit Meniere, dan *benign paroxysmal positional vertigo* (BPPV). Iskemia dan infark vertebrobasiler, serta infark serebelum juga dapat menyebabkan vertigo.

Kebanyakan pasien usia lanjut dengan gejala *dizziness* dan *unsteadiness* merasa cemas, depresi, sangat takut jatuh, sehingga evaluasi gejala mereka menjadi sulit. Beberapa pasien, terutama pada mereka dengan gejala ke arah vertigo, memerlukan pemeriksaan otologi, termasuk uji auditori, yang dapat membedakan lebih jelas antara gejala akibat gangguan telinga dalam atau adanya keterlibatan sistem saraf pusat.

Sekitar 10-20 persen orang usia lanjut mengalami hipotensi ortostatik yang sebagian besar tidak bergejala. Namun demikian, beberapa kondisi dapat menyebabkan hipotensi ortostatik yang berat sehingga memicu timbulnya jatuh. Kondisi–kondisi tersebut antara lain curah jantung rendah akibat gagal jantung atau hipovolemia, disfungsi otonom (sebagai akibat diabetes melitus), gangguan aliran balik vena (insufisiensi vena), tirah baring lama dengan *deconditioning* otot dan refleks, serta beberapa obat. Hubungan hipotensi ortostatik dengan hipertensi perlu dipahami sehingga tatalaksana hipertensi yang baik amat diperlukan untuk mencegah timbulnya hipotensi ortostatik tersebut.

Berbagai penyakit, terutama penyakit kardiovaskular dan neurologis, dapat berkaitan dengan jatuh. Sinkop dapat merupakan gejala stenosis aorta dan merupakan indikasi perlunya evaluasi pasien akan adanya stenosis aorta yang memerlukan penggantian katup. Beberapa pasien memiliki baroreseptor karotis yang sensitif dan rentan mengalami sinkop karena refleks tonus vagal yang meningkat akibat batuk, mengedan, atau berkemih sehingga terjadi bradikardia atau hipotensi.

Stroke akut dapat menyebabkan jatuh atau memberikan gejala jatuh. TIA sirkulasi anterior dapat menyebabkan kelemahan unilateral dan memicu jatuh. TIA sirkulasi posterior (vertebrobasiler) mungkin juga dapat mengakibatkan vertigo, namun perlu disertai dengan satu atau lebih gejala lain seperti disartria, ataksia, kelemahan tungkai, dan berkurangnya lapangan pandang. Insufisiensi vertebrobasiler seringkali disebut sebagai penyebab *drop attacks*; kompresi mekanik arteri vertebralis oleh osteofit spina vertebra servikal manakala kepala diputar disebutkan pula sebagai penyebab ketidakstabilan dan jatuh.

Penyakit lain pada otak dan sistem saraf pusat dapat pula menyebabkan jatuh. Penyakit Parkinson dan hidrosefalus tekanan normal menyebabkan gangguan gaya berjalan yang menyebabkan instabilitas dan jatuh. Gangguan serebelum, tumor intrakranial, dan hematoma subdural juga menyebabkan ketidakstabilan (*unsteadiness*) dengan kecenderungan mudah jatuh.

Faktor Risiko Ekstrinsik

Faktor risiko ekstrinsik merupakan faktor-faktor yang berada di lingkungan yang memudahkan orang usia lanjut mengalami jatuh. Berbagai faktor tersebut antara lain lampu ruangan yang kurang terang, lantai yang licin, basah, atau tidak rata, furnitur yang terlalu rendah atau tinggi, tangga yang tak aman, kamar mandi dengan bak mandi/*closet* terlalu rendah atau tinggi dan tak memiliki alat bantu untuk berpegangan, tali atau kabel yang berserakan di lantai, karpet yang terlipat, dan benda-benda di lantai yang membuat seseorang terantuk.

Obat-obatan juga dapat menjadi penyebab jatuh pada orang usia lanjut (tabel 2). Misalnya obat diuretika yang dikonsumsi menyebabkan seseorang berulang kali harus ke kamar kecil untuk buang air kecil atau efek mengantuk dari obat sedatif sehingga seseorang menjadi kurang waspada saat berjalan.

PENGKAJIAN INSTABILITAS DAN JATUH

Evaluasi yang komprehensif terdiri atas riwayat jatuh dan medis yang rinci, pemeriksaan fisik, pengkajian cara berjalan dan keseimbangan, pengkajian terhadap kondisi lingkungan tempat pasien tinggal atau terjatuh, serta pada keadaan tertentu, pemeriksaan laboratorium (Tabel 3).

Riwayat penyakit seyogyanya difokuskan pada riwayat medis umum dan pengobatan yang dijalani pasien, pendapat pasien tentang penyebab jatuh yang dialami mereka, lingkungan tempat pasien jatuh, gejala dan tanda yang menyertai (seperti palpitasi akibat aritmia atau gejala neurologis fokal akibat TIA), dan apakah terdapat riwayat kehilangan kesadaran. Manakala terdapat riwayat hilangnya kesadaran perlu dipertimbangkan adanya kejang (terutama bila terdapat inkontinensia) maupun kelainan jantung seperti aritmia sesaat atau blok jantung (*heart block*).

Ekstremitas, kulit, dan jaringan lunak yang dirasakan nyeri oleh pasien perlu dikaji untuk mendeteksi adanya luka yang diakibatkan oleh jatuh. Beberapa masalah lain perlu juga ditelusuri untuk menetapkan penyebab instabilitas dan jatuh. Oleh karena jatuh dapat diakibatkan oleh berbagai penyakit akut, perhatian seksama perlu diberikan pada tanda vital. Demam, takipneu, takikardia, dan hipotensi perlu dikaji untuk mencari adanya penyakit akut seperti pneumonia atau sepsis, infark miokard, emboli paru, dan perdarahan saluran cerna.

Adanya hipotensi postural perlu diwaspadai karena selain dapat terjadi pada usia lanjut yang sehat dan tanpa gejala, dapat pula terjadi pada orang yang mengalami *deconditioning* akibat imobilisasi berkepanjangan atau mengalami insufisiensi vena. Adanya hipotensi postural dapat pula diakibatkan oleh dehidrasi, kehilangan darah akut, atau efek samping obat.

Ketajaman penglihatan perlu dikaji, apakah berperan pada instabilitas dan jatuh. Pemeriksaan kardiovaskular perlu difokuskan pada adanya aritmia dan tanda stenosis aorta. Bila kedua kondisi tersebut dicurigai ada pada pasien, seyogyanya dilakukan pemantauan berkesinambungan dan ekokardiografi.

Pemeriksaan ekstremitas seyogyanya dilakukan untuk mencari adanya deformitas, keterbatasan lingkup gerak sendi, atau inflamasi aktif yang mendasari instabilitas dan menyebabkan jatuh. Perhatian khusus sebaiknya diberikan pada kaki pasien untuk mencari adanya deformitas, lesi yang nyeri (kalus, bunion, ulkus), maupun sepatu yang tidak sesuai ukuran dan tidak nyaman.

Pemeriksaan neurologis juga merupakan komponen penting yang harus dikaji. Status mental harus dievaluasi dengan mencari tanda neurologis fokal. Adanya kelemahan otot, rigiditas atau spastisitas, abnormalitas fungsi serebelum, tanda penyakit Parkinson, dan tanda neuropati perifer perlu dicari.

Pengkajian cara berjalan dan keseimbangan juga merupakan komponen penting dalam pemeriksaan fisik. Pengkajian sederhana berupa '*get up* dan *go test*' mungkin cukup praktis dalam mengkaji cara berjalan dan keseimbangan.

Pemeriksaan laboratorium tidak selalu diperlukan, tergantung data yang diperoleh dari riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik. Jika diduga terdapat penyakit akut

Tabel 3. Evaluasi pada Pasien Usia Lanjut yang Jatuh

Evaluasi	Keterangan
Anamnesis	
Riwayat medis umum	
Tingkat mobilitas	
Riwayat jatuh sebelumnya	
Obat-obatan yang dikonsumsi	Terutama obat antihipertensi dan psikotropika
Apa yang dipikirkan pasien sebagai penyebab jatuh?	Apakah pasien sadar bahwa akan jatuh? Apakah kejadian jatuh tersebut sama sekali tak terduga? Apakah pasien terpleset atau terantuk?
Lingkungan sekitar tempat jatuh	Waktu dan tempat jatuh Saksi Kaitannya dengan perubahan postur, batuk, buang air kecil, memutar kepala
Gejala yang terkait	Kepala terasa ringan, *dizziness*, vertigo Palpitasi, nyeri dada, sesak Gejala neurologis fokal mendadak (kelemahan, gangguan sensorik, disartria, ataksia, bingung, afasia) Aura Inkontinensia urin atau alvi
Hilangnya kesadaran	Apakah yang langsung diingat segera setelah jatuh? Apakah pasien dapat bangkit kembali setelah jatuh dan jika dapat, berapa lama waktu yang diperlukan untuk dapat bangkit setelah jatuh? Apakah adanya hilangnya kesadaran dapat dijelaskan oleh saksi?
Pemeriksaan Fisik:	
Tanda vital	Demam, hipotermia, frekuensi pernapasan, frekuensi nadi dan tekanan darah saat berbaring, duduk, dan berdiri
Kulit	Turgor, trauma, kepucatan
Mata	Visus
Kardiovaskular	Aritmia, bruit karotis, tanda stenosis aorta, sensitivitas sinus karotis
Ekstremitas	Penyakit sendi degeneratif, lingkup gerak sendi, deformitas, fraktur, masalah podiatrik (kalus, bunion, ulserasi, sepatu yang tidak sesuai, kesempitan/kebesaran, atau rusak
Neurologis	Status mental, tanda fokal, otot (kelemahan, rigiditas, spastisitas), saraf perifer (terutama sensasi posisi), proprioseptif, refleks, fungsi saraf kranial, fungsi serebelum (terutama uji tumit ke tulang kering), gejala ekstrapiramidal: tremor saat istirahat, bradikinesia, gerakan involunter lain, keseimbangan dan cara berjalan dengan mengobservasi cara pasien berdiri dan berjalan (uji *get up and go*)

yang mendasari terjadinya instabilitas atau jatuh, perlu dilakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksan darah perifer lengkap, elektrolit, ureum, foto toraks, atau elektrokardiogram. Jika dicurigai adanya aritmia sesaat atau blok jantung, elektrokardiogram perlu dikerjakan. Ekokardiografi perlu dilakukan bila dicurigai terdapat murmur jantung lebih keras dari derajat 2. Pencitraan dengan CT *scan* dan elektroensefalogram perlu dikerjakan bila dicurigai kuat terdapat lesi intrakranial atau kejang.

PEMERIKSAAN KESEIMBANGAN DAN MOBILITAS FUNGSIONAL

Terdapat sejumlah pemeriksaan untuk mengevaluasi fungsi mobilitas sehingga dapat mendeteksi perubahan klinis bermakna yang menyebabkan seseorang berisiko untuk jatuh atau timbul disabilitas dalam mobilitas. Tidak ada baku emas untuk mengukur keseimbangan dan mobilitas fungsional, namun telah dikembangkan berbagai alat ukur untuk mengukur kemampuan keseimbangan dan mobilitas serta pemantauan perubahan kemampuan ini sejalan dengan waktu, baik yang dilakukan di laboratorium untuk penilaian obyektif penampilan biomekanik maupun uji fungsional yang lebih mudah dilakukan, berbiaya rendah, dan dapat diinterpretasikan langsung relevansi fungsionalnya. Uji fungsional tersebut antara lain: *the timed up-and-go test* (TUG), uji menggapai fungsional (*functional reach test*), dan uji keseimbangan Berg (*the Berg balance sub-scale of the mobility index*).

Uji *The Timed Up and Go*

Uji TUG merupakan modifikasi dari uji *get up and go* (GUG) untuk menghilangkan unsur subyektivitas dalam penilaian uji GUG. Pada uji GUG subyek diminta untuk bangkit dari kursi, berjalan sepanjang 3 meter, berbalik arah kembali menuju kursi, dan duduk kembali. Oleh pemeriksa dinilai cara berjalan dan ada tidaknya gangguan gaya berjalan subyek, kemudian diberikan nilai berskala 1-5; nilai 1 berarti normal, sedangkan nilai 5 menunjukkan abnormalitas berat.

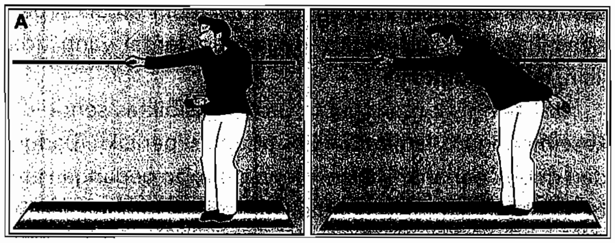
Uji TUG dapat digunakan untuk mengukur mobilitas, keseimbangan, dan pergerakan pada usila. Fungsi mobilitas fungsional dasar tersebut diukur dari berapa detik waktu yang diperlukan subyek untuk melakukan aktivitas berturut-turut: bangkit dari kursi bertinggi duduk 46 cm dengan sandaran lengan dan punggung, berjalan sepanjang 3 meter, berbalik arah kembali menuju kursi, dan duduk kembali. Nilai <10 detik menunjukkan kemandirian penuh, nilai 10 - <20 detik umumnya mandiri untuk berbagai aktivitas mobilitas seperti aktivitas mandi, mampu untuk naik tangga, dan bepergian sendiri, nilai 20-29 detik terdapat variasi dalam mobilitas dan keseimbangan, sedangkan nilai 30 detik atau lebih menunjukkan mobilitas terganggu dan ketergantungan pada kebanyakan aktivitas karena risiko jatuh tinggi.

Pemeriksaan ini selain valid (bila dilakukan pada individu yang tidak menggunakan alat bantu berjalan) karena berkorelasi tinggi dengan uji keseimbangan Berg/ *Berg Balance Scale* (uji aktivitas fungsional terhadap 14 tugas), indeks Barthel (penilaian kemampuan untuk melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari/AKS), dan kecepatan berjalan/*gait speed*, juga mudah dilakukan karena hanya membutuhkan perlengkapan, waktu, dan tempat yang minimal, dapat dikuantifikasi, berkorelasi dengan kemampuan usila untuk bergerak dengan aman di lingkungannya, serta dapat digunakan untuk mengukur perubahan mobilitas setelah dilakukan suatu intervensi.

Intraclass correlation coefficients (ICC) uji ini untuk reliabilitas *intra* dan *inter rater* sangat baik, yakni 0,99. TUG berkorelasi dengan uji keseimbangan Berg, indeks AKS Barthel, dan kecepatan berjalan dengan r = - 0,51 sampai dengan - 0,72. Shumway - Cook *et al* melaporkan pemeriksaan TUG memiliki sensitivitas 87% dan spesivisitas 87% untuk mengidentifikasi orang dewasa di komunitas yang berisiko untuk jatuh.

Uji Menggapai Fungsional

Uji ini menilai kontrol postural dinamis dengan mengukur jarak terjauh seseorang yang berdiri mampu menggapai atau mencondongkan badannya ke depan tanpa melangkah (**Gambar 5**). Nilai normal untuk usia 41- 69 tahun pada laki-laki 14,98 inci ± 2,21 dan perempuan 13,81 inci ± 2,2; sedangkan untuk usia 70-87 tahun pada laki-laki 13,16 inci ± 1,55 dan perempuan 10,47 inci ± 3,5. Pada individu berusia 70 tahun atau lebih, nilai 6 inci atau kurang berkorelasi dengan kecepatan berjalan dan risiko untuk jatuh. Uji ini mudah dilakukan, namun hanya mengukur satu komponen dari keseimbangan dinamik. ICC *intrarater* pemeriksaan ini 0,92.



Gambar 5. Uji menggapai fungsional

Uji Keseimbangan Berg

Uji ini merupakan uji aktivitas dan keseimbangan fungsional yang menilai penampilan mengerjakan 14 tugas, diberikan angka 0 (tidak mampu melakukan) sampai 4 (mampu mengerjakan dengan normal sesuai dengan waktu dan jarak yang ditentukan) dengan skor maksimum 56. Tugas-tugas yang dinilai adalah duduk tanpa bantuan, bangkit dari duduk ke berdiri, berdiri ke duduk, transfer, berdiri tanpa bantuan, berdiri dengan mata tertutup, berdiri dengan kedua kaki rapat, berdiri dengan kedua kaki dalam posisi tandem, berdiri dengan satu kaki, rotasi punggung saat berdiri, mengambil obyek tertentu dari lantai, berputar 360°, melangkahi kursi tanpa sandaran, dan menggapai ke arah depan saat berdiri. Dilakukan penilaian dua dimensi dari keseimbangan yaitu kemampuan subyek untuk mempertahankan postur tegak dan melakukan penyesuaikan yang tepat pada gerakan yang dikehendaki (gerakan *volunter*). Dibutuhkan waktu selama 10-20 menit untuk melaksanakan tugas: duduk, berdiri, berjalan, berbalik arah 360 derajat, menggapai, dan sebagainya.

ICC *interrater* uji ini 0,91. Berdasarkan penelitian, uji ini merupakan prediktor tunggal terbaik status jatuh. Untuk kisaran skor 56-54, tiap penurunan 1 nilai berkaitan dengan peningkatan *odds ratio* risiko jatuh sebesar 3-4%; untuk kisaran 54-46, tiap penurunan 1 nilai berkaitan dengan peningkatan risiko jatuh 6-8%. Nilai 36 atau kurang, risiko jatuh hampir 100%.

TATALAKSANA INSTABILITAS DAN JATUH

Biaya yang harus dikeluarkan akibat jatuh ternyata cukup besar, baik dalam konotasi fisik maupun trauma psikologi, hilangnya kemandirian, atau bahkan kematian. Oleh karena itu, amat diperlukan berbagai strategi untuk mengatasi dan mencegah jatuh pada orang berusia lanjut.

Prinsip dasar tatalaksana usia lanjut dengan masalah instabilitas dan riwayat jatuh adalah mengkaji dan mengobati trauma fisik akibat jatuh; mengobati berbagai kondisi yang mendasari instabilitas dan jatuh; memberikan terapi fisik dan penyuluhan berupa latihan cara berjalan, penguatan otot, alat bantu, sepatu atau sandal yang sesuai; mengubah lingkungan agar lebih aman seperti pencahayaan yang cukup; pegangan; lantai yang tidak licin, dan sebagainya.

Latihan fisik (penguatan otot, fleksibilitas sendi, dan keseimbangan), latihan Tai Chi, adaptasi perilaku (bangun dari duduk perlahan-lahan, menggunakan pegangan atau perabot untuk keseimbangan, dan teknik bangun setelah jatuh) perlu dilakukan untuk mencegah morbiditas akibat instabilitas dan jatuh berikutnya.

Perubahan lingkungan acapkali penting dilakukan untuk mencegah jatuh berulang. Lingkungan tempat orang usia lanjut tinggal seringkali tidak aman sehingga upaya perbaikan diperlukan untuk memperbaiki keamanan mereka agar kejadian jatuh dapat dihindari.

FRAKTUR

Berbagai penelitian di Eropa, Amerika Serikat, dan Australia menunjukkan bahwa risiko terjadinya patah tulang tidak hanya ditentukan oleh densitas massa tulang, melainkan juga oleh faktor-faktor lain yang berkaitan dengan kerapuhan fisik (*frailty*) dan meningkatnya risiko untuk jatuh. Densitas massa tulang dan ayunan tubuh (*sway*), keduanya, merupakan faktor prediktor untuk risiko terjadinya patah tulang osteoporotik, akan tetapi kombinasi densitas massa tulang yang rendah dan ayunan tubuh yang meningkat merupakan risiko patah tulang yang lebih tinggi.

Faktor-faktor risiko terjadinya patah tulang pada mereka yang mengalami jatuh juga telah diteliti. Didapatkan data bahwa ada hubungan yang kuat antara frekuensi (jumlah) kejadian jatuh dengan risiko terjadinya patah tulang. Didapatkan pula data tipe jatuh yang meningkat-kan risiko patah tulang panggul, yakni jatuh ketika posisi sedang berputar. Beberapa faktor risiko patah tulang panggul pada mereka yang mengalami jatuh antara lain *falls to the side*, densitas tulang panggul rendah, dan gangguan mobilitas.

Tatalaksana Medis Fraktur

Tujuan utama tatalaksana adalah mengembalikan pasien pada keadaan dan fungsi sebelum terjadi fraktur. Hal ini dapat dicapai dengan operasi diikuti mobilisasi dini. Walaupun demikian, adakalanya operasi dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas bila ada penyakit penyerta seperti riwayat infark miokard. Pada keadaan ini operasi sebaiknya ditunda hingga risiko infark berkurang. Operasi sebaiknya ditunda pula pada pasien yang membutuhkan terapi antikoagulan segera. Tatalaksana non-operatif ditujukan pada pasien nonambulatoar dan demensia. Pada pasien ini, target tatalaksana adalah keadaan dan fungsi sebelum fraktur tanpa operasi. Mobilisasi dini penting untuk menghindari komplikasi akibat tirah baring lama.

Pada pasien usia lanjut yang mengalami fraktur diperlukan penilaian geriatri yang komprehensif. Kelompok pasien ini umumnya lemah, memiliki beberapa masalah medis, minum banyak obat, serta acapkali sudah terdapat demensia atau penyakit terminal lainnya. Berdasarkan data yang dikumpulkan, dibuat pengkajian geriatri yang prinsipnya mencakup penyakit dasar, penyakit penyerta, faktor risiko, prognosis, dan kelayakan operasi. Bila didapatkan penyakit penyerta pada pasien yang akan dioperasi maka dilakukan manajemen perioperatif hingga penyakit penyerta tersebut dapat terkontrol atau terkendali.

Perlu pula dilakukan penapisan aktivitas hidup harian sebelum dan setelah fraktur, maupun adanya gangguan fungsi kognitif dan depresi. Aktivitas hidup harian secara sederhana dapat dinilai dengan indeks *activity daily living* (ADL) Barthel. Evaluasi fungsi kognitif dapat secara kuantitatif menggunakan *abbreviated mental test* (AMT) atau *mini-mental state examination* (MMSE). Adanya depresi ditapis dengan *geriatric depression scale* (GDS). Persiapan mental pasien pun harus dilakukan dimulai dengan penjelasan kepada pasien tentang penyakit dan tatalaksananya.

Obat-obatan yang digunakan pasien sebelumnya perlu dievaluasi. Pasien harus dihindarkan dari efek samping polifarmasi. Obat yang tidak/sedikit efektif dihentikan. Namun obat yang berefek buruk bila dihentikan tetap diteruskan. Obat Parkinson tidak perlu dihentikan sebelum operasi.

Pada pemeriksaan fisik dievaluasi adanya komplikasi akibat fraktur, faktor penyebab fraktur, dan penyakit penyerta. Pemeriksaan fisik awal sangat penting untuk mengevaluasi komplikasi yang mungkin terjadi kemudian. Penilaian status nutrisi pasien dapat dinilai melalui berat badan dan tinggi badan, konsentrasi albumin, dan jumlah total limfosit. Penilaian kulit dilakukan terhadap adanya dekubitus. Perlu dilakukan tatalaksana terhadap nyeri yang seringkali timbul akibat fraktur. Pada keadaan tersebut pasien dapat diberikan parasetamol 500 mg hingga dosis maksimal 3000 mg per hari. Bila respons tidak adekuat dapat ditambahkan dengan kodein 10 mg. Langkah selanjutnya adalah dengan menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid seperti ibuprofen 400 mg, 3 kali sehari. Pada keadaan sangat nyeri (terutama bila terdapat osteoporosis), kalsitonin 50-100 IU dapat diberikan subkutan malam hari. Golongan narkotik hendaknya dihindari karena dapat menyebabkan delirium.

Selain itu, perlu diingat kemungkinan terjadinya komplikasi pascaoperasi seperti infeksi, tromboemboli, delirium, infeksi saluran kemih dan retensio urin, ulkus dekubitus akibat tirah baring lama, maupun malnutrisi.

Risiko infeksi dapat diturunkan dengan pemberian antibiotik perioperatif. Untuk mencegah tromboemboli, baik trombosis vena dalam maupun emboli paru, pasien perlu mendapat antikoagulan selama masa perioperatif. Warfarin diberikan dengan target *international normalized ratio* (INR) 2-3. Heparin diberikan dengan target *partial thromboplastin time* (aPTT) 1,5-2,5 kontrol. *Low molecular weight heparin* (LMWH) dapat diberikan tanpa pengontrolan aPTT. Sebelum operasi, antikoagulan perlu dihentikan dahulu agar perdarahan luka operasi terkendali. Setelah operasi, antikoagulan dapat diberikan hingga 2-4 minggu atau bila pasien sudah dapat mobilisasi. Walaupun aspirin bila dibandingkan dengan heparin efektivitasnya lebih rendah, namun pada keadaan pasien dengan kontra-indikasi terhadap antikoagulan maka pada pasien dapat diberikan aspirin 75-325 mg/hari atau hanya menggunakan tindakan mekanis seperti sepatu kompresi pneumatik. Stoking kompresi dapat menjadi tambahan dari terapi di atas. Penggunaan aspilet dan stoking kompresi diteruskan hingga 6 minggu setelah operasi.

Delirium pasca operasi dapat dipicu oleh gangguan elektrolit dan obat-obatan yang diberikan seperti golongan benzodiazepin agar pasien dapat tidur atau opiat untuk mengatasi nyeri. Faktor preoperatif terjadi delirium pasca-operasi adalah demensia sebelum fraktur, mobilisasi rendah sebelum fraktur, dan MMSE rendah. Oleh karena itu, perlu dilakukan pemeriksaan elektrolit berkala, evaluasi obat-obatan yang digunakan, dan pasien diperkenankan menggunakan pakaian, kacamata, dan alat pendengaran-nya serta ditunggui keluarga. Satu anggota keluarga tetap menunggui pasien khususnya pada malam hari. Pemindahan ruang rawat yang tidak perlu diminimalkan.

Untuk mencegah infeksi saluran kemih dan retensio urin, kateter urin harus dilepas segera setelah operasi; tidak boleh dipertahankan lebih dari 24-36 jam kecuali bila dibutuhkan evaluasi jumlah urin. Retensio urin sementara dapat terjadi akibat nyeri, opiat, anestesi, atau faktor lain. Ulkus dekubitus perlu dicegah dengan melakukan mobilisasi dini, menjaga kesehatan kulit, dan penggunaan kasur dekubitus. Asupan nutrisi pasien juga perlu diperhatikan untuk mencegah malnutrisi. Umumnya pasien dapat menerima nutrisi enteral dalam 12-24 jam pascaoperasi. Suplemen protein oral harus diberikan dalam jumlah besar, karena asupan pada masa pascaoperasi dapat kurang dari seharusnya. Bila asupan oral tidak adekuat maka digunakan pipa nasogastrik untuk memperbaiki keseimbangan nitrogen dan asupan kalori.

Aspek penting pada pascaoperasi adalah mobilisasi dini untuk mencegah komplikasi akibat imobilisasi. Pada usia lanjut dengan fraktur femur proksimal, hal ini sangat penting agar dapat hidup tanpa tergantung pada orang lain dengan target terapi adalah mengembalikan fungsi berjalan. Rehabilitasi harus dimulai satu hari setelah operasi dengan mobilisasi bertahap dari tempat tidur ke kursi dan selanjutnya berdiri dan berjalan. Pada hari pertama dapat dimulai dengan latihan kekuatan isometrik dan latihan mobilisasi. Pada hari keempat latihan berdiri dan latihan berjalan dengan pegangan.

Perencanaan pulang ke rumah merupakan hal penting. Agar pasien dapat melakukan fungsi tanpa ketergantungan saat kembali ke rumah, pasien harus memulihkan kemampuan untuk melakukan aktivitas hidup harian dasar. Kebanyakan pemulihan terjadi pada 6 bulan pertama setelah fraktur.

Pencegahan Fraktur

Osteoporosis dengan bertambahnya usia baik pada perempuan maupun laki-laki menyebabkan meningkatnya risiko fraktur pada trauma minimal. Fraktur osteoporotik sering terjadi pada lengan bawah, vertebra, dan femur proksimal. Risiko fraktur selain berhubungan dengan aktivitas fisik dan meningkatnya risiko jatuh juga dapat diperhitungkan dengan densitas massa tulang (*bone mineral density*, BMD). Penyebab osteoporosis sekunder harus pula digali seperti terapi kortikosteroid, hipertiroid, hiperparatiroidisme, dan hipogonadisme.

Kendati terapi osteoporosis menurunkan resorpsi tulang dan meningkatkan densitas tulang, penurunan insidens fraktur sebagian berhubungan dengan mekanisme nonskeletal. Suplementasi 800 IU vitamin D3 dan 1,2 gram kalsium elemental setiap hari selama 3 tahun menurunkan risiko fraktur panggul (*hip*) sebesar 27%, dengan hanya sedikit perbaikan pada densitas tulang. Penambahan vitamin D3 berhubungan dengan berkurangnya ayunan tubuh dan jumlah jatuh.

Selain itu, perlu dilakukan penilaian klinis dan tata aksana bagi orang usia lanjut yang berisiko untuk jatuh (Tabel 4).

KESIMPULAN

Gangguan keseimbangan, jatuh, dan fraktur merupakan masalah besar pada usia lanjut. Terdapat berbagai faktor yang menjadi faktor risiko dan penyebab instabilitas dan jatuh tersebut yang memerlukan pengkajian secara menyeluruh untuk mencegah jatuh dan fraktur maupun fraktur berulang. Bila telah terjadi fraktur, diperlukan tatalaksana secara holistik dan interdisiplin.

Tabel 4. Penilaian Klinis dan Tatalaksana yang Direkomendasikan Bagi Orang Usia Lanjut yang Berisiko Jatuh

Penilaian dan Faktor Risiko	**Tatalaksana**
Lingkungan saat jatuh sebelumnya	Perubahan lingkungan dan aktivitas untuk mengurangi kemungkinan jatuh berulang
Konsumsi obat-obatan • Obat-obat berisiko tinggi (benzodiazepin, obat tidur lain, neuroleptik, antidepresi, antikonvulsi, atau antiaritmia kelas IA) • Konsumsi 4 macam obat atau lebih	*Review* dan kurangi konsumsi obat-obatan
Penglihatan • Visus <20/60 • Penurunan persepsi kedalaman (*depth perception*) • Penurunan sensitivitas terhadap kontras • Katarak	Penerangan yang tidak menyilaukan; hindari pemakaian kacamata multifokal saat berjalan; rujuk ke dokter spesialis mata
Tekanan darah postural (setelah ≥5 menit dalam posisi berbaring/*supine*, segera setelah berdiri, dan 2 menit setelah berdiri) tekanan sistolik turun ≥ 20 mmHg (atau ≥ 20%), dengan atau tanpa gejala, segera atau setelah 2 menit berdiri	Diagnosis dan tatalaksana penyebab dasar jika memungkinkan; *review* dan kurangi obat-obatan; modifikasi dari restriksi garam; hidrasi yang adekuat; strategi kompensasi (elevasi bagian kepala tempat tidur, bangkit perlahan, atau latihan dorsofleksi); stoking kompresi; terapi farmakologis jika strategi di atas gagal
Keseimbangan dan gaya berjalan • Laporan pasien atau observasi adanya ketidakstabilan • Gangguan pada penilaian singkat (uji *get up and go* atau *performance-oriented assessment of mobility*)	Diagnosis dan tatalaksana penyebab dasar jika memungkinkan; kurangi obat-obatan yang mengganggu keseimbangan; intervensi lingkungan; rujuk ke rehabilitasi medik untuk alat bantu dan latihan keseimbangan dan gaya berjalan
Pemeriksaan neurologis • Gangguan proprioseptif • Gangguan kognitif • Penurunan kekuatan otot	Diagnosis dan tatalaksana penyebab dasar jika memungkinkan; tingkatkan input proprioseptif (dengan alat bantu atau alas kaki yang sesuai, berhak rendah dan bersol tipis); kurangi obat-obatan yang mengganggu fungsi kognitif; kewaspadaan pendamping mengenai adanya defisit kognitif; kurangi faktor risiko lingkungan; rujuk ke rehabilitasi medik untuk latihan gaya berjalan, keseimbangan, dan kekuatan
Pemeriksaan muskuloskeletal: pemeriksaan tungkai (sendi dan lingkup gerak sendi) dan pemeriksaan kaki	Diagnosis dan tatalaksana penyebab dasar jika memungkinkan; rujuk ke rehabilitasi medik untuk latihan kekuatan, lingkup gerak sendi, gaya berjalan, dan keseimbangan serta untuk alat bantu; gunakan alas kaki yang sesuai; rujuk ke *podiatrist*
Pemeriksaan kardiovaskular • Sinkop • Aritmia (jika telah diketahui adanya penyakit kardiovaskular, terdapat EKG yang abnormal, dan sinkop)	Rujuk ke dokter spesialis jantung; pemijatan sinus karotis (pada kasus sinkop)
Evaluasi terhadap "bahaya" di rumah setelah dipulangkan dari rumah sakit	Rapikan karpet yang terlipat dan gunakan lampu malam hari, *bathmats* yang tidak licin, dan pegangan tangga; intervensi lain yang diperlukan

REFERENSI

Ackermann RJ. Medical Consultation for the elderly patient with hip fracture. J Am Board Fam Pract 1998;11:366-77. Available from: URL: http://www.medscape.com (Access at March 26, 2003)

Adunsky A, Levy R, Heim M, Mizrahi E, Arad M. The unfavorable of perioperative delirium in elderly hip fractured patients. Arch Gerontol Geriatr 2003; 36: 67-74.

Allison L, Fuller K. Balance and vestibular disorders. In: Umphred DA, ed. Neurological rehabilitation. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2001. p. 616-60.

Antiplatelet Tiralists's Collabotation. Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy-III: reducation in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Brit Med J 1994; 308: 235-46.

Handayani A, Prevalensi dan sebaran faktor-faktor risiko intrinsik sistemik yang mempengaruhi instabilitas postural pada pasien geriatri di divisi egriatri departemen ilmu penyakit dalam RSUPN Jakarta. Tesis 2003. Departemen Ilmu penyakit Dalam FKUI.

Ashton-Miller JA, Alexander NB. Biomechanics of mobility in older adults. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 2003. p.919-30.

Bischoff, dkk, Effect of vitamin D on falls. A meta analysis. JAMA. 2004 Apr;291(16):1999-2006

Berg KO, Maki BE, Williams JI, Holliday PJ, Wood-Dauphinee SL. Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. Arch Phys Med Rehabil. 1992;73:1073-80.

Brauer C, Morrison RS, Silberzweig SB, Siu AL. The cause of delirium in patients with hip fracture. Arch Intern Med 2000; 160: 1856-60

Clark E. Preoperative assesment: primary care work-up to identify surgical risk. Geriatrics. 2001; 56:36-40.

Coogler CE, Wolf SL. Falls. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 4th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 1999.p. 1535-46.

Chapuy, MC.Vitamin D3 and calcium to prevent hip fracture in the elderly women. *N Eng J Med 1992;* 327: 1637-42

Elble RJ. Changes in gait with normal aging. In: Masdeu JC, Sudarsky L, Wolfson L, eds. Gait disorders of aging: falls and therapeutic strategies. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.p. 93-105.

Fuller GF. Falls in the elderly. Am Fam Physician. 2000;61:2159-74.

Francis RM, Baillie SP, Chuck AJ, Crook PR, Daymond T, Dunn N, et al. Management of osteoporosis in patients with hip fractures. Q J Med 2000; 93: 501-6.

Huddleston JM, Whitford KJ. Medical care of elderly patients with hip fracture. Mayo Clin Proc. 2001;76:295-8.

Instability and falls. In: Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Eds. Essentials of clinical geriatrics. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2004. p. 219-44.

Kirkendall DT, Garrett WE. The effects of aging and training on skeletal muscle. Am J Sports Med. 1998;26:598-602.

Loeser RF, Delbono O. Aging and the musculoskeletal system. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 4th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 1999. p.1097-111.

Lichtblau S. Treatment of hip fractures in the elderly – the decision process. Mount Sinai J Med 2002;69:250-60.

Mechanical principles: kinetics. In: Smith LK, Weiss EL, Lehmkuhl LD, eds. Brunnstrom's clinical kinesiology. 5th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1996. p. 49-56.

Mix CM, Specht DP. Achieving functional independence. In: Braddom RL. Physical medicine and rehabilitation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.517-34.

MitchWE, Goldberg AL. Mechanism of muscle wasting: the role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med.1996;335(25):1897-1905.

Morgenthal AP. The age-related challenges of posture and balance. In: Bougie JD, Morgenthal AP, eds. The aging body: conservative management of common neuromusculoskeletal conditions. New York: McGraw Hill Medical Publishing Division; 2001. p.45-68.

Nashner LM. Physiology of balance, with special reference to the healthy elderly. In: Masdeu JC, Sudarsky L, Wolfson L, eds. Gait disorders of aging: falls and therapeutic strategies. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997. p.46-7.

Nevitt MC. Falls in the elderly: risk factors and prevention. In: Masdeu JC, Sudarsky L, Wolfson L, eds. Gait disorders of aging: falls and therapeutic strategies. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.13-36.

Pfeifer M, et al. Effect of short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J Bone Miner Res. 2000; 15 : 1113-8

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "up & go": a test of basic functional mobility for elderly persons. (Abstract). J Am Geriatr Soc. 1991;39(2):142-8.

Postural Control. In: Shumway-Cook A, Woollacott MH. Eds. Motor control: theory and practical applications. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.163-91.

Roubenoff R, Hugher VA. Sarcopenia: current concepts. J Gerontol. 2000;55A:M716-24.

Rubenstein LZ, Josephson KR. Interventions to reduce the multifactorial risks for falling. In: Masdeu JC, Sudarsky L, Wolfson L, eds. Gait disorders of aging: falls and therapeutic strategies. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997.p. 309-24.

Setiati S. Imobilisasi sebagai faktor risiko gangguan hemostasis pada pasien geriatri, bagaimana mencegah dan mengobati. Prosiding Temu Ilmiah Geriatri 2002.

Setiati S. Implikasi klinik imobilitas pada pasien geriatri. Prosiding Temu Ilmiah Geriatri 2002.

Setiati S, Prodjosujadi W, Sutrisna B. Prevalence of orthostatic hypotension and its risk factors among 40 years and above adult population in Indonesia. Med J Indones. 2004;13:180-9

Steinweg KK. The changing approach to falls in the elderly. Am Fam Physician. 1997;56:1815-23.

Standing and walking. In: Smith LK, Weiss EL, Lehmkuhl LD, eds. Brunnstrom's clinical kinesiology. 5th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1996. p.401-35.

Studenski S. Mobility. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME. eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 2003.p.950.

TUG (timed up and go). In: Finch E, Brooks D, Stratford PW, Mayo NE. Eds. Physical rehabilitation outcome measures: a guide to enhanced clinical decision making. 2nd ed. Canada: Canadian Physiotherapy Association; 2002.p. 240.

Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med 2003;348:42-9.

Verhar, HJJ. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. Aging Clin Exp Res. 2000; 12:455-60

Wolfson L. Balance decrements in older persons: effects of age and disease. In: Masdeu JC, Sudarsky L, Wolfson L, eds. Gait disorders of aging: falls and therapeutic strategies. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.79-91.

Zuckerman JD. Hip fracture. N Engl J Med. 1996;334:1519-25.

507

IMOBILISASI PADA USIA LANJUT

Siti Setiati, Arya Govinda Roosheroe

PENDAHULUAN

Imobilisasi merupakan salah satu masalah kesehatan yang cukup besar di bidang geriatri yang timbul sebagai akibat penyakit atau masalah psikososial yang diderita. Di ruang rawat inap geriatri RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2000 didapatkan prevalensi imobilisasi sebesar 33,6% dan pada tahun 2001 sebesar 31,5%.

Imobilisasi didefinisikan sebagai keadaan tidak bergerak/tirah baring selama 3 hari atau lebih, dengan gerak anatomik tubuh menghilang akibat perubahan fungsi fisiologik. Di dalam praktek medik istilah imobilisasi digunakan untuk menggambarkan sebuah sindrom degenerasi fisiologis yang merupakan akibat menurunnya aktivitas atau *deconditioning*. Terdapat beberapa faktor risiko utama imobilisasi seperti kontraktur, demensia berat, osteoporosis, ulkus, gangguan penglihatan, dan fraktur merupakan beberapa faktor risiko utama imobilisasi.

Imobilisasi seringkali tidak dapat dicegah, namun beberapa komplikasi akibat imobilisasi dapat dicegah. Perubahan pada beberapa sistem organ dan fungsi metabolik akan terjadi sebagai akibat imobilisasi. Perubahan-perubahan tersebut akan menimbulkan berbagai komplikasi yang akan memperberat kondisi dan memperlambat proses penyembuhan serta dapat menyebabkan kematian. Upaya seperti mobilisasi dini dapat dilakukan untuk mengurangi insiden dan mengurangi beratnya komplikasi imobilisasi, sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan dan kualitas hidup pasien.

Berikut ini akan dibahas masalah imobilisasi pada usia lanjut, berbagai komplikasi yang ditimbulkan serta upaya-upaya pencegahannya.

PENYEBAB IMOBILISASI

Berbagai faktor fisik, psikologis, dan lingkungan dapat menyebabkan imobilisasi pada usia lanjut. Penyebab utama imobilisasi adalah adanya rasa nyeri, lemah, kekakuan otot, ketidakseimbangan, dan masalah psikologis. Rasa lemah sering kali disebabkan oleh malnutrisi, gangguan elektrolit, tidak digunakannya otot, anemia, gangguan neurologis atau miopati. Osteoartritis merupakan penyebab utama kekakuan pada usia lanjut. Penyakit Parkinson, artritis reumatoid, gout, dan obat-obatan antipsikotik seperti haloperidol juga dapat menyebabkan kekakuan. Rasa nyeri, baik dari tulang (osteoporosis, osteomalasia, *Paget's disease*, metastase kanker tulang, trauma), sendi (osteoartritis, artritis reumatoid, gout), otot (polimalgia, *pseudoclaudication*) atau masalah pada kaki dapat menyebabkan imobilisasi. Ketidakseimbangan dapat disebabkan karena kelemahan, faktor neurologis (stroke, kehilangan refleks tubuh, neuropati karena diabetes melitus, malnutrisi, dan gangguan vestibuloserebral), hipotensi ortostatik, atau obat-obatan (diuretik, antihipertensi, neuroleptik, dan antidepresan).

Gangguan fungsi kognitif berat seperti pada demensia dan gangguan fungsi mental seperti pada depresi tentu sangat sering menyebabkan terjadinya imobilisasi. Kekhawatiran keluarga yang berlebihan atau kemalasan petugas kesehatan dapat pula menyebabkan orang usia lanjut terus menerus berbaring di tempat tidur baik di rumah maupun di rumah sakit. Efek samping beberapa obat dapat menyebabkan gangguan pada mobilisasi, namun biasanya tidak teridentifikasi oleh petugas kesehatan. Obat-obat hipnotik dan sedatif menyebabkan rasa kantuk dan ataksia yang mengganggu mobilisasi. Untuk itu kontrol teratur dan seksama terhadap obat-obat yang dikonsumsi oleh pasien sangat penting untuk dilakukan.

PENGKAJIAN PASIEN IMOBILISASI

Anamnesis riwayat penyakit dan pemeriksaan fisis penting dilakukan dalam mengkaji pasien imobilisasi. Beberapa informasi penting meliputi lamanya menderita disabilitas yang menyebabkan imobilisasi, penyakit yang mempengaruhi kemampuan mobilisasi, dan pemakaian obat-obatan untuk mengeliminasi masalah iatrogenesis yang menyebabkan imobilisasi. Adanya keluhan rasa nyeri penting untuk dikaji secara rutin karena mungkin dapat sebagai penyebab utama imobilisasi. Pengkajian faktor psikologis, seperti depresi dan rasa takut, serta pengkajian lingkungan penting untuk dilakukan. Pemeriksaan terhadap kulit penting dilakukan untuk mengidentifikasi adanya ulkus dekubitus.

Status kardiopulmonal, khususnya volume intravaskular dan perubahan tekanan darah dan nadi akibat perubahan posisi penting untuk diketahui sebagai dasar untuk penatalaksanaan imobilisasi. Pengkajian muskuloskeletal secara rinci seperti evaluasi kekuatan dan tekanan otot, gerakan sendi, serta adanya masalah pada kaki (lesi dan deformitas pada kaki) penting juga untuk dilakukan. Selain itu, perlu juga diberikan perhatian terhadap pengkajian neurologis untuk mengidentifikasi adanya kelemahan fokal, dan masalah persepsi serta sensor. Status imobilisasi pasien harus selalu dikaji secara terus-menerus.

KOMPLIKASI IMOBILISASI

Trombosis

Trombosis vena dalam merupakan salah satu gangguan vaskular perifer yang penyebabnya bersifat multifaktorial, meliputi faktor genetik dan lingkungan. Terdapat tiga faktor yang meningkatkan risiko trombosis vena dalam yaitu adanya luka di vena dalam karena trauma atau pembedahan, sirkulasi darah yang tidak baik pada vena dalam, dan berbagai kondisi yang meningkatkan risiko pembekuan darah. Luka di vena dalam karena pembedahan atau trauma menyebabkan penglepasan beberapa substansi yang mengaktivasi sistem pembekuan. Darah yang tidak mengalir akan cenderung untuk mengalami pembekuan. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan sirkulasi darah tidak baik di vena dalam meliputi gagal jantung kongestif, **imobilisasi lama (tidak berjalan atau bergerak)**, dan adanya gumpalan darah yang telah timbul sebelumnya.

Kondisi imobilisasi akan menyebabkan terjadinya akumulasi leukosit teraktivasi dan akumulasi trombosit yang teraktivasi. Kondisi tersebut menyebabkan gangguan pada sel-sel endotel dan juga memudahkan terjadinya trombosis. Selain itu, imobilisasi yang menyebabkan stasis akan menyebabkan timbulnya hipoksia lokal pada sel endotel yang selanjutnya akan menghasilkan aktivator faktor X dan merangsang akumulasi leukosit dan trombosit. Sel endotel pembuluh darah belakangan ini tidak lagi dianggap sebagai sesuatu yang tidak berperan dan pasif di dalam proses koagulasi. Sebaliknya, berbagai perubahan yang terjadi di sel-sel endotel pembuluh darah akan mengubah sifat alamiah sel tersebut yakni yang semula bersifat antitrombotik menjadi bersifat trombotik, sehingga justru memudahkan terjadinya keadaan trombosis.

Gejala trombosis vena dalam timbul pada kurang dari separuh pasien dengan trombosis vena dalam. Gejala yang timbul bervariasi, tergantung pada ukuran dan lokasi trombosis vena dalam, dapat berupa rasa panas, bengkak, kemerahan, dan rasa nyeri pada tungkai; sebagian besar trombosis vena dalam timbul hanya pada satu kaki; trombosis vena dalam pada betis menimbulkan gejala hanya pada betis, sedangkan trombosis vena dalam pada paha menimbulkan gejala pada paha dan atau betis. Untuk penapisan adanya trombosis vena dalam akhir-akhir ini dilakukan dengan pemeriksaan test D-dimer dan pletismografi. Sedangkan untuk diagnosis pasti trombosis vena dalam dapat digunakan pemeriksaan venografi, ultrasonografi, tomografi terkomputerisasi, dan dengan *magnetic resonance imaging* (MRI).

Emboli Paru

Emboli paru dapat diakibatkan oleh banyak faktor seperti emboli air ketuban, emboli udara, dan sebagainya. Emboli paru dapat menghambat aliran darah ke paru dan memicu refleks tertentu yang dapat menyebabkan panas yang mengakibatkan nafas berhenti secara tiba-tiba. Sebagian besar emboli paru disebabkan oleh emboli karena trombosis vena dalam. Berkaitan dengan trombosis vena dalam, emboli paru disebabkan oleh lepasnya trombus yang biasanya berlokasi pada tungkai bawah yang pada gilirannya akan mencapai pembuluh darah paru dan menimbulkan sumbatan yang dapat berakibat fatal. Emboli paru sebagai akibat trombosis merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian pada pasien-pasien di rumah sakit, terutama pada pasien usia lanjut.

Suatu penelitian yang dilakukan pada 617 pasien yang mengalami imobilisasi menunjukkan adanya kejadian emboli paru sebesar 27%, dimana sebagian besar kejadian emboli paru tersebut tidak terdiagnosis sebelum pasien meninggal. Emboli paru timbul pada lebih dari 300.000 orang setiap tahun di Amerika Serikat yang menyebabkan kematian paling sedikit 50.000 orang setiap tahun. Gejala emboli paru dapat berupa sesak napas, nyeri dada, dan peningkatan denyut nadi.

Kelemahan Otot

Imobilisasi lama akan mengakibatkan atrofi otot dengan penurunan ukuran dan kekuatan otot. Penurunan kekuatan otot diperkirakan 1-2 persen sehari. Untuk mengetahui penurunan kekuatan otot dapat juga dilihat dari ukuran lingkar otot *(muscle circumference)*. Ukuran lingkar otot tersebut biasanya akan menurun sebanyak 2,1-21%. Kelemahan otot pada pasien dengan imobilisasi seringkali terjadi dan berkaitan dengan penurunan fungsional, kelemahan, dan jatuh. Terdapat beberapa faktor lain yang menyebabkan atrofi otot yaitu perubahan biologis proses menua itu sendiri, akumulasi penyakit akut dan kronik, serta malnutrisi. Perubahan otot selama imobilisasi lama menyebabkan degenerasi serat otot, peningkatan jaringan lemak, serta fibrosis. Massa otot berkurang setengah dari pada ukuran semula setelah mengalami 2 bulan imobilisasi. Massa otot sebagian besar menurun dari kaki bawah dan otot-otot tubuh.

Posisi imobilisasi juga berperan terhadap beratnya pengurangan otot. Imobilisasi dengan posisi meringkuk akan mengakibatkan pengurangan otot yang lebih banyak dibandingkan posisi imobilisasi terlentang (lurus).

Kontraktur Otot dan Sendi

Pasien yang mengalami tirah baring lama berisiko mengalami kontraktur karena sendi-sendi tidak digerakkan. Akibatnya timbul rasa nyeri yang menyebabkan seseorang semakin tidak mau menggerakkan sendi yang kontraktur tersebut. Kontraktur dapat terjadi karena perubahan patologis pada bagian tulang sendi, pada otot, atau pada jaringan penunjang di sekitar sendi. Penyebab kontraktur otot lainnya adalah spastisitas dan neuroleptik. Faktor posisi dan mekanik juga dapat menyebabkan kontraktur pada pasien usia lanjut dengan imobilisasi. Kontraktur artrogenik seringkali disebabkan karena inflamasi, luka sendi degeneratif, infeksi, dan trauma. Kolagen sendi dan jaringan lunak sekitar akan mengerut. Kontraktur akan menghalangi pergerakan sendi dan mobilisasi pasif yang akan memperburuk kondisi kontraktur.

Deteksi dini, pencegahan, dan penatalaksanaan penyebab kontraktur seperti penatalaksanaan inflamasi, nyeri, dan infeksi akan menurunkan risiko kontraktur atau mengurangi tingkat keparahan kontraktur. Metode yang biasa digunakan untuk mencegah kontraktur adalah mobilisasi sendi dini dengan penatalaksanaan nyeri yang sesuai serta *positioning* yang optimal dari ekstrimitas yang terlibat.

Osteoporosis

Osteoporosis timbul sebagai akibat ketidakseimbangan antara resorpsi tulang dan pembentukan tulang. Imobilisasi ternyata meningkatkan resorpsi tulang, meningkatkan kadar kalsium serum, menghambat sekresi PTH, dan produksi vitamin D3 aktif (1,25-(OH)2D). Selain itu, insufisiensi vitamin D3 inaktif (25-(OH)D) mungkin berperan pula pada turunnya vitamin D3 aktif. Faktor utama yang menyebabkan kehilangan massa tulang pada imobilisasi adalah meningkatnya resorpsi tulang. Massa tulang menurun tetapi komponen rasio antara matriks inorganik dan organik tidak berubah. Konsentrasi kalsium, pospor, dan hidroksiprolin di urin meningkat pada minggu pertama imobilisasi. Kalsium tubuh total menurun hingga 4% selama 7 minggu imobilisasi. Suatu penelitian terhadap 170 usia lanjut stroke dan 72 kontrol, mendapatkan imobilisasi meningkatkan kalsium serum dan berkorelasi negatif dengan indeks Barthel, yang menunjukkan bahwa imobilisasi meningkatkan resorpsi tulang. Didapatkan pula adanya penurunan kadar 1,25 (OH) 2D dan 25-OHD, sementara serum PTH tidak meningkat.

Ulkus Dekubitus

Pasien imobilisasi umumnya tidak bergerak pada malam hari karena tidak adanya gerakan pasif maupun aktif. Skor aktivitas sakral pasien pada kondisi tersebut adalah nol gerakan per jam, yang mengakibatkan peningkatan tekanan pada daerah kulit yang sama secara terus menerus. Tekanan akan memberikan pengaruh pada daerah kulit sakral ketika dalam posisi berbaring. Aliran darah akan terhambat pada daerah kulit yang tertekan dan menghasilkan anoksia jaringan dan nekrosis.

Jumlah tekanan yang dapat mempengaruhi mikrosirkulasi kulit pada usia lanjut berkisar antara 25 mmHg. Tekanan lebih dari 25 mmHg secara terus menerus pada kulit atau jaringan lunak dalam waktu yang lama akan menyebabkan kompresi pembuluh kapiler. Kompresi pembuluh darah dalam waktu lama akan mengakibatkan trombosis intra-arteri dan gumpalan fibrin yang secara permanen mempertahankan iskemia kulit. Relief bekas tekanan pada keadaan tersebut mengakibatkan pembuluh darah tidak dapat terbuka dan pada akhirnya akan terbentuk luka akibat tekanan.

Luka akibat tekanan merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien usia lanjut dengan imobilisasi. Faktor risiko timbulnya ulkus dekubitus adalah semua jenis penyakit dan kondisi yang menyebabkan seseorang terbatas aktivitasnya. Faktor-faktor risiko tersebut memperpanjang waktu tekanan ke kulit dan menurunkan resistensi jumlah tekanan. Faktor risiko yang sering pada usia lanjut adalah demam, kondisi koma, penyakit serebrovaskular, infeksi, anemia, malnutrisi, kaheksia, hipotensi, syok, dehidrasi, penyakit neurologis dengan paralisis, limfosit, imobilisasi, penurunan berat badan, kulit kering, dan eritema.

Hipotensi Postural

Komplikasi yang sering timbul akibat imobilisasi lama pada pasien usia lanjut adalah penurunan efisiensi jantung, perubahan tanggapan kardiovaskular postural, dan penyakit tromboemboli. Hipotensi postural adalah penurunan tekanan darah sebanyak 20 mmHg dari posisi baring ke duduk dengan salah satu gejala klinik yang sering timbul adalah iskemia serebral, khususnya sinkop. Peningkatan denyut jantung lebih dari 10 kali/menit menunjukkan adanya hipotensi postural tipe simpatis sedangkan denyut jantung kurang dari 10 kali/menit adalah tipe asimpatis.

Pada posisi berdiri, secara normal 600-800 ml darah dialirkan ke bagian tubuh inferior terutama tungkai. Penyebaran cairan tubuh tersebut menyebabkan penurunan curah jantung sebanyak 20%, penurunan volume sekuncup jantung sebanyak 35% dan akselerasi frekuensi jantung sebanyak 30%. Pada orang normal sehat, mekanisme kompensasi menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan denyut jantung yang menyebabkan tekanan darah tidak menurun. Tekanan darah tidak berubah atau sedikit meningkat pada kondisi bangun (dari berbaring ke duduk) dengan tiba-tiba. Pada usia lanjut umumnya fungsi baroreseptor menurun. Tirah baring total selama paling sedikit 3 minggu akan mengganggu kemampuan seseorang untuk menyesuaikan posisi berdiri dari berbaring pada orang sehat, hal ini akan lebih terlihat pada pasien usia lanjut. Pada posisi baring, secara normal 600-800 ml volume plasma kembali ke paru-paru dan jantung dan terjadi peningkatan stimulasi baroreseptor, denyut jantung, volume sekuncup jantung, dan curah jantung. Pelepasan hormon antidiuretik berkurang selama minggu awal imobilisasi yang mengakibatkan diuresis dan penurunan volume plasma. Penurunan volume plasma mencapai 10% selama 2 minggu pertama imobilisasi dan bisa mencapai 20% setelah itu.

Tirah baring lama akan membalikkan respons kardiovaskular normal menjadi tidak normal yang akan menghasilkan penurunan volume sekuncup jantung dan curah jantung. Curah jantung rendah mengakibatkan terjadinya hipotensi postural. Gajala dan tanda hipotensi postural adalah penurunan tekanan darah sistolik dari tidur ke duduk lebih dari 20 mmHg, berkeringat, pucat, kebingungan, peningkatan denyut jantung, letih, dan pada keadaan berat dapat menyebabkan jatuh yang pada akhirnya akan mengakibatkan fraktur, hematoma jaringan lunak dan perdarahan otak.

Pneumonia dan Infeksi Saluran Kemih

Imobilisasi juga dikaitkan dengan terjadinya pneumonia dan infeksi saluran kemih. Akibat imobilisasi retensi sputum dan aspirasi lebih mudah terjadi pada pasien geriatri. Pada posisi berbaring otot diafragma dan interkostal tidak berfungsi dengan baik sehingga gerakan dinding dada juga menjadi terbatas yang menyebabkan sputum sulit keluar. Manakala kondisi ini dibarengi dengan daya pegas (*recoil*) elastik yang sudah berkurang (karena proses menua) yang mengakibatkan perubahan pada tekanan penutup saluran udara kecil, kondisi tersebut akan memudahkan usia lanjut untuk mengalami atelektasis paru dan pneumonia.

Aliran urin juga terganggu akibat tirah baring yang kemudian menyebabkan infeksi saluran kemih lebih mudah terjadi. Inkontinensia urin juga sering terjadi pada usia lanjut yang mengalami imobilisasi, yang umumnya disebabkan ketidakmampuan ke toilet, berkemih yang tidak sempurna, gangguan status mental, dan gangguan sensasi kandung kemih. Pengisian kandung kemih yang berlebihan akan menyebabkan mengembangnya dinding kandung kemih yang kemudian akan meningkatkan kapasitas kandung kemih dan retensi urin. Retensi urin ini akan memudahkan terjadinya infeksi saluran kemih dan bila dibarengi dengan hiperkalsiuria akan mengakibatkan terjadinya pembentukan batu ginjal kalsium. Bila hal ini dibiarkan, maka akan menurunkan fungsi saluran kemih bawah dan timbulnya hidronefrosis.

Gangguan Nutrisi (Hipoalbuminemia)

Selain infeksi, imobilisasi ternyata juga berperan pada terjadinya hipoalbuminemia pada pasien usia lanjut yang menjalani perawatan di rumah sakit. Imobilisasi akan mempengaruhi sistem metabolik dan endokrin yang akibatnya akan terjadi perubahan terhadap metabolisme zat gizi. Salah satu perubahan yang terjadi adalah pada metabolisme protein. Kadar plasma kortisol lebih tinggi pada usia lanjut dengan imobilisasi dibandingkan dengan usia lanjut tanpa imobilisasi. Kadar plasma kortisol yang lebih tinggi mengubah metabolisme menjadi katabolisme sehingga metabolisme protein akan lebih rendah pada pasien usia lanjut dengan imobilisasi.

Keadaan tidak beraktifitas dan imobilisasi selama 7 hari akan meningkatkan ekskresi nitrogen urin. Peningkatan ekskresi nitrogen mencapai puncak dengan rata-rata kehilangan 2 mg/hari, sehingga pasien akan mengalami hipoproteinemia, edema, dan penurunan berat badan. Kehilangan nitrogen (*nitrogen loss*) meningkat hingga 12 gram pada keadaan imobilisasi dengan malnutrisi, trauma, fraktur pinggul, atau infeksi. Penekanan sekresi hormon antidiuretik selama imobilisasi juga akan terjadi yang akan meningkatkan diuresis dan pemecahan otot sehingga akan mengakibatkan penurunan berat badan. Pasien usia lanjut yang mengalami imobilisasi lama akan memiliki natrium serum dan natrium urin yang lebih rendah dibandingkan pada yang tidak imobilisasi, sehingga pasien dengan tirah baring lama akan memiliki defisiensi natrium kronik.

Tirah baring lama dan malnutrisi, baik di rumah sakit maupun di rumah, menyebabkan atrofi otot dan turunnya kekuatan dan ukuran otot. Kelemahan otot pada pasien geriatri yang mengalami imobilisasi sering terjadi dan sangat berkaitan dengan kerapuhan (*frailty*), mengakibatkan penurunan status fungsional yang berat sehingga imobilisasi terus terjadi, seperti lingkaran setan, dan mengakibatkan pula terjadinya instabilitas, jatuh dan trauma serius.

Konstipasi dan Skibala

Konstipasi, skibala, dan obstruksi usus merupakan masalah utama pada usia lanjut dengan imobilisasi. Imobilisasi lama akan menurunkan waktu tinggal feses di kolon. Semakin lama feses tinggal di usus besar, maka absorbsi cairan akan lebih besar sehingga feses akan menjadi lebih keras. Asupan cairan yang kurang, dehidrasi, dan penggunaan obat-obatan juga dapat menyebabkan konstipasi pada pasien imobilisasi

UPAYA PENCEGAHAN KOMPLIKASI

Pencegahan timbulnya komplikasi dapat dilakukan dengan memberikan penatalaksanaan yang tepat terhadap imobilisasi. Penatalaksanaan yang dapat dilakukan meliputi penatalaksanaan farmakologik dan non farmakologik.

Non Farmakologis

Penatalaksanaan non farmakologis memegang peran penting dalam mencegah terjadinya komplikasi akibat imobilisasi. Berbagai upaya yang dapat dilakukan adalah dengan beberapa terapi fisik dan latihan jasmani secara teratur. Pada pasien yang mengalami tirah baring total, perubahan posisi secara teratur dan latihan di tempat tidur dapat dilakukan sebagai upaya mencegah terjadinya kelemahan dan kontraktur otot serta kontraktur sendi. Selain itu, mobilisasi dini berupa turun dari tempat tidur, berpindah dari tempat tidur ke kursi dan latihan fungsional dapat dilakukan secara bertahap. Latihan isometris secara teratur 10-20% dari tekanan maksimal selama beberapa kali dalam sehari dapat dilakukan untuk mempertahankan kekuatan isometri. Untuk mencegah terjadinya kontraktur otot dapat dilakukan latihan gerakan pasif sebanyak satu atau dua kali sehari selama 20 menit.

Untuk mencegah terjadinya dekubitus, hal yang harus dilakukan adalah menghilangkan penyebab terjadinya ulkus yaitu bekas tekanan pada kulit. Untuk itu dapat dilakukan perubahan posisi lateral 30°, penggunaan kasur anti dekubitus, atau menggunakan bantal berongga. Pada pasien dengan kursi roda dapat dilakukan reposisi tiap jam atau diistirahatkan dari duduk. Melatih pergerakan dengan memiringkan pasien ke kiri dan ke kanan serta mencegah terjadinya gesekan juga dapat mencegah dekubitus. Pemberian minyak setelah mandi atau mengompol dapat dilakukan untuk mencegah maserasi.

Program latihan jasmani yang dilakukan harus disesuaikan dengan kondisi pasien, berdasarkan ada tidaknya penyakit, status imobilisasinya, tingkat aktivitas, dan latihannya. Pasien yang baru sembuh dari penyakit akut tetapi masih belum banyak bergerak harus menghindari latihan jasmani yang berat secara tiba-tiba. Sebaliknya pasien harus didorong untuk program latihan jasmani secara bertahap.

Kontrol tekanan darah secara teratur dan penggunaan obat-obatan yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah serta mobilisasi dini perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya hipotensi. Latihan kekuatan otot serta kontraksi abdomen dan otot pada kaki akan menyebabkan aliran darah balik vena lebih efisien. Khusus untuk mencegah terjadinya trombosis dapat dilakukan tindakan kompresi intermiten pada tungkai bawah. Teknik tersebut meningkatkan aliran darah dari vena di kaki dan menstimulasi aktivitas fibrinolitik. Kompresi intermiten bebas dari efek samping tetapi merupakan kontraindikasi pada pasien dengan penyakit vaskular perifer.

Monitor asupan cairan dan makanan yang mengandung serat perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya konstipasi. Selain itu juga perlu dilakukan evaluasi dan pengkajian terhadap kebiasaan buang air besar pasien. Pemberian nutrisi yang adekuat perlu diperhatikan untuk mencegah terjadinya malnutrisi pada pasien imobilisasi. Pada pasien yang mengalami hipokinesis perlu diberikan suplementasi vitamin dan mineral.

Farmakologis

Penatalaksanaan farmakologis dapat diberikan sebagai salah satu upaya pencegahan komplikasi akibat imobilisasi, terutama pencegahan terhadap terjadinya trombosis. Pemberian antikoagulan merupakan terapi farmakologik yang dapat diberikan untuk mencegah terjadinya trombosis pada pasien geriatri dengan imobilisasi. *Low dose heparin* (LDH) dan *low molecular weight heparin* (LMWH) merupakan profilaksis yang aman dan efektif untuk pasien geriatri dengan imobilisasi dan risiko trombosis non pembedahan terutama stroke. Namun pemberian antikoagulan pada pasien geriatri perlu dilakukan dengan hati-hati dan penuh pertimbangan. Penurunan faal organ ginjal dan hati serta adanya interaksi obat terutama antara warfarin dengan beberapa obat analgetik atau NSAID merupakan hal yang harus amat diperhatikan.

REFERENSI

Anderson LC, Cutter NC. Immobility. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG. Principles of geriatric medicine and gerontology. 4th ed. New York:McGraw-Hill;1999.p.1565-75.

Albers GW, Amrenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest 2001;119(Suppl):300S-20S

Aschwanden M, Labs KH, Jeanneret C, Gehrig A, Jaeger KA. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. J Vasc Surg 1999;30:929-35

Aschwanden M, Labs KH, Jeanneret C, Gehrig A, Jaeger KA. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. J Vasc Surg 1999;30:929-35.

Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R. Benefits of deep-vein thrombosis prophylaxis in the nonsurgical patient: The MEDENOX trial. Seminars in Hematology 2001; 38(2):31-8.

Denstman F, Lowry A, Vernava A, Burnstein M, Fazio V, Glennon E, et al. Practice parameters for the prevention of venous thromboembolism. Practice parameters 2000 August;43(8). Didapat dari: http://www.fascrs.org/ascrspppvt.html.

Ebell MH. Evaluation of the patient with suspected deep vein thrombosis. J Fam Pract 2001;50:167-71

Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-Dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis:systematic review. BMJ 2004;329:821-9

Geerts WH., Heit JA, Clagett GP, et al. Late deep venous thrombosis and dilayed weightbearing after total hip arthoplasty. Clin Orthop 1999;361:123-30.

Geiger M, Binder BR. Pathophysiologic der immobilisation. Wiener Medizinische Wochenscrhrift 1999 Jan;149(2-4):33-4.

Hale LP, Owen J. Thrombotic and hemorrhagic disorders. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 4th ed. New York:McGraw-Hill;1999.p.933-47.

Kane RL, Ouslander JG, Abras IB. Immobility. In : Kane RL. Editors. Essential of clinical geriatrics. New York: McGraw Hill; 2004.p. 245-77.

Kahn RS. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. Arch Intern Med 1998;158:2315-23.

Kiekegaard A, Norgen L, Olson C-G, Castenfors J, Perrson G, Persson S. Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. Acta Med Scand. 1987;22:409-14.

Neuhaus A, Bentzz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. Chest 1978;73:460-5

Piliotis G, Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism in the elderly. Geriatrics and aging 2001;4(8):20-1,38

Resnick NM. Geriatric medicine. In: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Editors. Harisson's principles of internal medicine. 15th ed. USA: McGraww-Hill; 2001.p. 36-46.

Sato Y, Oizumi K, Kuno H, Kaji M. Effect of immobilization upon renal synthesis of 1,25-dihydroxivitamin D in disabled elderly stroke patients. Bone 1999 March;24(3):271-5

Sato Y, Kuno H, Asoh T, Honda Y, Oizumi K. Effect of immobilization on vitamin D status and bone mass in chronically hospitalized disabled stroke patients. Age and Ageing 1999;28:265-9

Setiati S. Imobilisasi: masalah dan pengelolaannya di bidang geriatri. Maj Kedokt Indon 1999 Agust; 49(8):328-31.

Seiler WO. Consequences of immobility. Dalam: Evans JG, Williams TF, Beattie BL, Michel JP, Wilcock GK. Editors. Geriatric medicine, New York: Oxford University Press; 2000.p.117581-.

Setiati S. Pedoman pengelolaan imobilisasi pada pasien geriatri. Dalam: Soejono CH, Setiati S, Wiwie M, Silaswati S. Editor. Pedoman pengelolaan kesehatan pasien geriatri untuk dokter dan perawat. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Penyakit Dalam - FKUI; 2000.p. 11522-.

Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acute ill medical patiens. N Eng J Med 1999;341:793800-.

Tovey C, Wyatt S. Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis. BMJ 2003;326:11804-

Van Gorp ACM, Brandjes DPM, Cate JWT. Rational antithrombotic therapy and prophylaxis in elderly, immobile patient. Drug & Aging 1998, Aug 13(2):14557-.

508

ULKUS DEKUBITUS

Rose Dinda Martini

PENDAHULUAN

Ulkus dekubitus adalah suatu keadaan kerusakan kulit sampai jaringan dibawah kulit, bahkan menembus otot sampai mengenai tulang yang disebabkan oleh iskemia pada kulit (kutis dan subkutis) akibat adanya penekanan pada suatu area secara terus menerus.[1] Ulkus dekubitus merupakan suatu hal yang serius, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada usia lanjut. Tatalaksana cukup sulit dan butuh waktu lama bila sudah mencapai stadium 3 dan 4. Predisposisi ulkus dekubitus pada usia lanjut adalah komorbiditas, *frailty*, penurunan status fungsional dan gangguan fungsi kognitif. Di negara-negara maju, prevalensi ulkus dekubitus mencapai 11% yang terjadi dalam dua minggu pertama perawatan. Ulkus dekubitus dapat terjadi pada setiap tahapan usia, pada usia lanjut merupakan masalah khusus akibat imobilisasi yang merupakan masalah besar pada pasien geriatri (*geriatric giant*). Seseorang yang terpaksa berbaring berminggu-minggu tidak akan mengalami ulkus dekubitus selama dapat mengganti posisi beberapa kali setiap jamnya. Penggantian posisi ini, walaupun hanya bergeser, sudah cukup untuk mengganti bagian tubuh yang kontak dengan alas tempat tidur.

Pengkajian pasien geriatri yang mengalami penurunan status fungsional atau imobilisasi harus dapat menemukenali adanya ulkus dekubitus, karena jika tidak ditatalaksana sejak dini, angka morbiditas dan mortalitas tinggi serta akan menjadi beban keluarga dengan biaya perawatan tinggi. Masalah ulkus dekubitus berhubungan dengan pengaduan malpraktek medis di Amerika Serikat.[2] Tindakan prevensi ulkus dekubitus lebih penting dilakukan pada pasien yang berisiko terjadi ulkus dekubitus.

DEFINISI

Ulkus dekubitus adalah kerusakan jaringan setempat pada kulit dan/atau jaringan di bawahnya akibat tekanan, atau kombinasi antara tekanan dengan pergeseran (*shear)*, pada bagian tubuh (tulang) yang menonjol.[1] *Shear* dan *friction* sering disebut bersamaan setelah tekanan (*pressure*) dalam konteks ulkus dekubitus. *Shear stress* merupakan hasil dari tenaga paralel (tangensial) dengan permukaan objek yang tidak bergerak. Tekanan (*pressure*) adalah tekanan yang didapat dari tenaga *perpendicula*r dengan permukaan pada satu unit daerah. (gambar 2)[3] Ulkus dekubitus menandakan telah terjadi nekrosis jaringan lokal, sering terjadi pada bagian tubuh yang menonjol, misalnya sakrum, tuberositas iskialgia, trokanter, tumit. ulkus dekubitus sering disebut sebagai *ischemic ulcer, pressure ulcer, pressure sore, bed sore, decubital ulcer.*[4]

EPIDEMIOLOGI

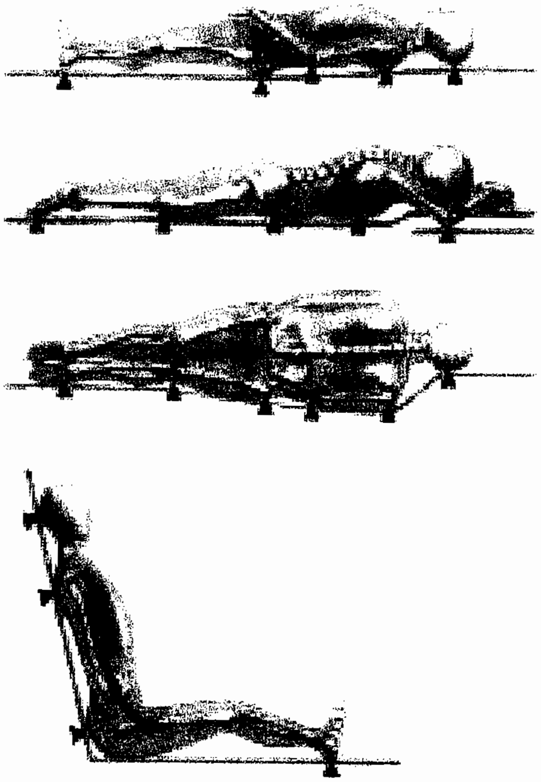
Sebanyak ± 70% ulkus dekubitus terjadi pada pasien geriatri.[5] Prevalensi meningkat dengan bertambah umur, terutama umur 70-80 tahun. Prevalensi ulkus dekubitus yang terjadi di rumah sakit, panti wreda dan di masyarakat berkisar 1,2% - 11,2%. Secara umum insiden ulkus dekubitus di rumah sakit berkisar 1,2% - 3% dan dapat meningkat sampai 50% pada ruang rawat akut yang berhubungan dengan mortalitas tinggi. Kejadian ulkus dekubitus meningkat sesuai dengan lama perawatan, hospitalisasi meningkat 5 kali lipat bila pasien mengalami ulkus dekubitus.[6] Dari 20 orang pasien yang dirawat di rumah sakit unit ruang rawat akut dan rehabilitasi, terdapat satu orang yang mendapat ulkus dekubitus selama perawatan. Prevalensi ulkus dekubitus yang didapat selama perawatan sebanyak 5%.[7] Prevalensi ulkus dekubitus di Sao Paulo Brazilia 10.95%, paling banyak daerah sakral dengan ulkus dekubitus stadium 2.[8] Sedangkan di Jerman, prevalensi ulkus dekubitus di rumah sakit 5-10%, klinik geriatri 30%, panti wreda 20%.[9] Di Berlin prevalensi ulkus dekubitus di rumah sakit 12,7%, di panti wreda 7,3%.[2] Pada penelitian ulkus dekubitus potong lintang prospektif pada 10.222 otopsi didapatkan prevalensi keseluruhan pada stadium 1-4 adalah 11,2%, prevalensi masing-masing stadium adalah 6,1% (stadium 1), 3% (stadium 2), 1,1% (stadium 3), dan 0,9% (stadium 4).[10]

PREDILEKSI

Sebanyak 95% ulkus dekubitus terjadi pada bagian belakang tubuh. Daerah predileksi yang sering terjadi ulkus dekubitus adalah sakrum, koksigeal, tuberositas ischialgia dan trokanter mayor. Sakrum merupakan daerah tersering terjadi ulkus dekubitus (36%), tumit (30%), daerah yang lain masing-masing 6%.[11]

Daerah predileksi ulkus dekubitus. (Gambar 1)[12]

- Posisi dorsal: tulang sakrum, koksigeus, tendon archilles dan tumit, siku, bahu bagian belakang, tulang oksipital
- Posisi abdominal: tulang frontal, siku, arkus kostarum dan payudara, krista iliaka, lutut, ujung jari
- Posisi lateral: trokanter mayor, tulang zigomatikus, telinga, kostae lateral, pergelangan bahu, krista iliaka, persendian lutut, maleolus lateralis.
- Posisi duduk: tuberositas iskialgia, tulang oksipital, tumit



Gambar 1. Daerah Predileksi Ulkus Dekubitus [12]

PATOGENESIS

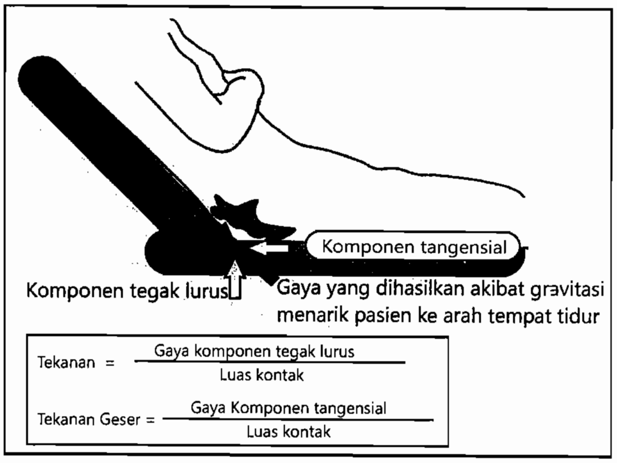
Ulkus dekubitus terjadi karena tekanan dari luar yang menimbulkan iskemi setempat. Dalam keadaan normal, tekanan intrakapiler arterial adalah ± 32 mmHg, tekanan ini dapat meningkat mencapai maksimal 60 mmHg pada keadaan hiperemia. Tekanan mid-kapiler adalah ± 20 mmHg, sedangkan tekanan pada daerah vena adalah 13-15 mmHg. Efek destruksi jaringan yang berkaitan dengan keadaan iskemia dapat terjadi dengan tekanan kapiler antara 32-60 mmHg yang disebut sebagai tekanan suprakapiler. Bila keadaan suprakapiler ini tercapai, akan terjadi penurunan darah kapiler yang disusul iskemia setempat. Bila seseorang mengalami imobilisasi pada tempat tidur secara pasif, maka tekanan pada daerah sakrum akan mencapai 60-70 mmHg dan daerah tumit 30-45 mmHg. Tekanan akan menimbulkan daerah iskemik dan bila berlanjut terjadi nekrosis jaringan kulit. Percobaan pada hewan didapatkan bahwa sumbatan total pada kapiler masih bersifat reversibel bila kurang dari 2 jam.[13,14]

Substansia H yang mirip histamin dilepaskan oleh sel-sel yang iskemik, terjadi akumulasi metabolit seperti kalium, adenosin dipospat (ADP), hidrogen dan asam laktat, yang diduga sebagai faktor penyebab dilatasi pembuluh darah. Reaksi kompensasi sirkulasi akan tampak hiperemis, reaksi tersebut masih efektif bila tekanan dihilangkan sebelum terjadi periode krisis 1-2 jam.[13,14]

Selain faktor tekanan, ada beberapa faktor lain yang dapat memudahkan terjadi ulkus dekubitus, yaitu:

- Faktor teregangnya kulit akibat daya luncur antara tubuh dengan alas tempat berbaring, terjadi pada penderita dengan posisi setengah berbaring
- Faktor terlipatnya kulit akibat gesekan badan yang kurus dengan alas tempat tidur, sehingga seakan-akan kulit "tertinggal" dari area tubuh lainnya (*shear stress*)
- Kondisi *microclimate*
- Kondisi suhu dan kelembaban permukaan kulit atau jaringan

Pada pasien imobilisasi dengan posisi setengah duduk, ada kecenderungan tubuh meluncur ke bawah, apalagi keadaan tubuh basah. Sering kali hal ini dicegah dengan memberikan penghalang, misalnya bantal kecil/balok kayu pada kedua telapak kaki. Upaya ini hanya akan mencegah pergerakan kulit yang terfiksasi dari alas, tetapi rangka tulang tetap cenderung maju kedepan. Akibatnya terjadi garis-garis penekanan/peregangan pada jaringan subkutan yang seakan-akan tergunting pada tempat-tempat tertentu, dan akan terjadi penutupan arteriol akibat terlalu teregang bahkan sampai robek. Tenaga menggunting ini disebut *shering force*. Pada *shering force* terjadi fiksasi kulit pada permukaan alas tempat tidur akan menyebabkan terjadi lipatan-lipatan kulit, terutama terjadi pada penderita kurus dengan kulit kendur, lipatan kulit menyebabkan distorsi dan menutup pembuluh darah.[13,14]


Komponen tangensial
Komponen tegak lurus
Gaya yang dihasilkan akibat gravitasi menarik pasien ke arah tempat tidur
Tekanan = Gaya komponen tegak lurus / Luas kontak
Tekanan Geser = Gaya Komponen tangensial / Luas kontak

Gambar 2. Tekanan dan pergeseran (*shear*) pada pasien posisi ½ duduk di daerah sakrum[4]

FAKTOR RISIKO[12]

Faktor Risiko Primer

Faktor risiko primer merupakan faktor risiko yang menyebabkan menurunnya pergerakan (mobilitas) sehingga terjadi imobilisasi relatif/total yaitu:

- Gangguan neurologis dengan paralisis: stroke, hemiplegi, hemiparesis, paraplegia, tetraplegia
- Gangguan fungsi kognitif dan penurunan kesadaran
- Intervensi bedah: anestesi (premedikasi, anestesi, fase pemulihan) untuk jangka waktu yang lama
- Gangguan psikiatrik dan obat psikotropik: psikosis akut misalnya katatonia dan depresi akut, obat sedasi misalnya neuroleptik, benzodiazepin
- Nyeri hebat

Faktor Risiko Sekunder

Faktor risiko sekunder adalah faktor-faktor yang dapat menurunkan toleransi jaringan

Faktor yang menurunkan tekanan intravaskular

- Hipotensi arterial: syok (hipovolemik, septik, kardiogenik), overdosis obat antihipertensi
- Dehidrasi : pemakaian diuretik, diare, sengatan matahari.

Faktor yang menurunkan transport oksigen ke sel. Faktor faktor tersebut adalah:

- Anemia: hemoglobin < 9 g%
- Penyakit oklusi arteri perifer
- Mikroangiopati diabetik
- Hipotensi, bradikardi
- Syok hipovolemik

Faktor yang meningkatkan konsumsi oksigen di sel

- Demam 38^{0}C
- Hipermetabolisme
- Infeksi, sitokinemia

Faktor yang menyebabkan defisiensi nutrient dalam sel

- Malnutrisi: defisiensi protein, vitamin, mineral, *trace elements*
- Kakeksia: imobilitas karena katabolisme dan kelemahan otot
- Limfopenia yang berhubungan dengan malnutrisi: defisiensi imun, gangguan penyembuhan luka

Faktor yang melemahkan pertahanan kulit (*skin's resistance*)

- Proses menua pada kulit: tipis, atrofi, dengan sedikit sel-sel imun
- Higine kulit buruk
- Penyakit kulit: eksema, kandidiasis
- Kandungan air pada kulit berkurang, daya regang menurun, integritas antara dermis dan epidermis menurun. Kulit kering karena atrofi glandula sebaseus dan apokrin.[15]
- Kulit menjadi halus mudah maserasi pada inkontinensia urin dan alvi karena sering terpapar urin dan feses
- Pemakaian obat steroid yang menyebabkan kulit atrofi, tipis, mudah luka

Faktor risiko ulkus dekubitus dapat pula dibagi menjadi faktor intrinsik dan ekstrinsik

Faktor intrinsik adalah semua faktor yang berasal dari kelainan pada pasien itu sendiri (faktor risiko primer dan sekunder)

Faktor ekstrinsik, meliputi:

- Kebersihan tempat tidur
- Peralatan medis (infus, *central venous pressure*/CPV, ventilator) yang menyebabkan penderita terfiksasi pada sikap tertentu
- Posisi duduk salah
- Perubahan posisi kurang

DIAGNOSIS

Anamnesis geriatri lengkap dilakukan baik autoanamnesis atau aloanamnesis, terutama sehubungan untuk mencari faktor-faktor risiko (primer dan sekunder) misalnya lama terjadi imobilisasi, komorbid penyakit (DM, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, penurunan fungsi kognitif) dan riwayat ulkus dekubitus sebelumnya. Pemeriksaan fisik pada kulit dilakukan dengan teliti, terutama pada daerah predileksi (bagian yang menonjol) terjadi dekubitus (sakrum, tumit, belikat, siku). Inspeksi pada kulit melihat adanya daerah yang eritem/lesi, luka lecet, luka dalam.

Pengkajian paripurna pada pasien geriatri (P3G)/ *comprehensive geriatric assessment*) sangat diperlukan dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko ulkus dekubitus. Komprehensif dalam menentukan masalah kesehatan (biopsikososiokultural) serta mengetahui cadangan fisiologi yang masih ada pada pasien usia lanjut dengan multimorbiditas. Pengkajian paripurna pada pasien geriatri mencakup pengkajian tingkat mobilitas (memeriksa *Activity of Daily Living*/ADL Barthel), status kognitif (*Mini Mental State Examination*/ MMSE), status psikis (*Geriatric Depression Scale*/ GDS), status nutrisi (*Mini Nutritional Assessment*/ MNA). Pemeriksaan status fungsional sebelum sakit, saat sakit, selama perawatan dilakukan untuk evaluasi mencapai target keberhasilan mobilisasi jangka pendek, menengah dan panjang.

Setelah dilakukan pengkajian paripurna, ditentukan langkah-langkah koordinasi tatalaksana dan rencana asuhan keperawatan melalui tim terpadu geriatri.

Pemeriksaan untuk menilai terjadi risiko ulkus dekubitus dengan menggunakan skala Norton.(**tabel 1**) Skala Norton berkembang sejak tahun 1961. Nilai semakin rendah pada skala Norton berarti risiko ulkus dekubitus semakin tinggi. Skala lain untuk menilai risiko ulkus dekubitus adalah skala Braden, skala Waterlow. Skala Braden terdiri dari 6 subskala yaitu persepsi sensori, kelembaban, aktivitas, mobilitas, nutrisi dan *friction* dan *shear*.[16]

DIAGNOSIS BANDING[17]

- Eritem *non-palpable*, yang "memucat" (*blanch)* pada penekanan
- Luka kronik, tipe yang lain (ulkus diabetes, ulkus venous)
- Ulkus dekubitus atipikal
- Ulkus dekubitus yang terjadi bukan pada tempat predileksi, misalnya permukaan ekstensor lengan/ tungkai, dorsum kaki, ujung jari

KLASIFIKASI

Klasifikasi ulkus dekubitus berdasarkan dalamnya jaringan yang mengalami kerusakan. *The National Pressure Ulcer Advisory Panel* (NPUAP) pada tahun 2007 memperbaharui klasifikasi ulkus dekubitus yang pertama kali dibuat oleh Shea.[15] Klasifikasi baru tersebut menambahkan 2 stadium lagi yaitu ulkus dekubitus yang tak dapat diklasifikan (*unstageable/unclassified*) dan kerusakan jaringan dalam (*deep tissue injury*).[16]

Tabel 1. Skala Norton untuk Menilai Risiko Ulkus Dekubitus.[kutip16]

Kondisi Pasien	Keterangan	Skor
Kondisi fisik umum	Baik	4
	Cukup/lumayan	3
	Buruk	2
	Sangat buruk	1
Kesadaran	Kompos mentis	4
	Apatis	3
	Konfusio/sopor	2
	Stupor/koma	1
Tingkat aktivitas	Ambulatori	4
	Berjalan dengan bantuan	3
	Hanya bisa duduk	2
	Hanya bisa tiduran	1
Mobilitas	Bergerak bebas	4
	Sedikit terbatas	3
	Sangat terbatas	2
	Tak bisa bergerak	1
Inkontinensia	Tidak ada	4
	Kadang-kadang	3
	Sering inkontinensia urin	2
	Sering inkontinensia urin dan alvi	1

skor < 26 = risiko tinggi skor > 25 = risiko rendah

Tipe Ulkus Dekubitus[14]

Berdasarkan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan dan perbedaan temperatur ulkus dekubitus dengan kulit sekitarnya, ulkus dekubitus dibagi menjadi 3 bagian :

Tipe normal

Beda temperatur ± 2,5^0 C antara daerah ulkus dengan kulit sekitar, akan sembuh sekitar 6 minggu selama perawatan. Ulkus ini terjadi karena iskemia jaringan setempat akibat tekanan namun pembuluh dan aliran darah masih baik.

Tipe arteriosklerotik

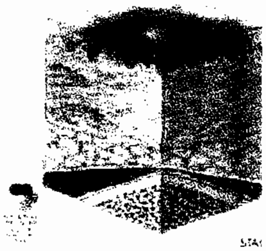
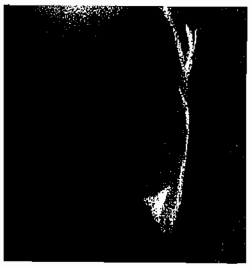
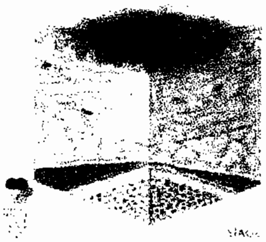
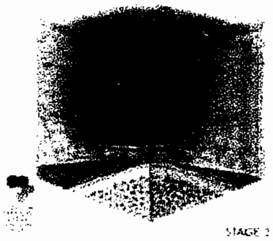
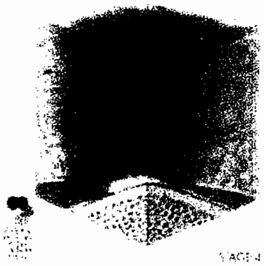
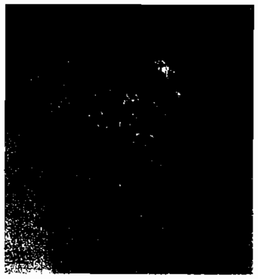
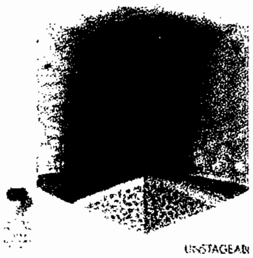
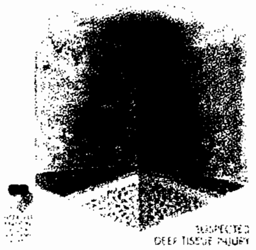
Beda temperatur < 1^{0}C antara daerah ulkus dengan kulit sekitar. Ulkus dekubitus terjadi karena tekanan dan arteriosklerotik pada pembuluh darah, penyembuhan terjadi dalam 16 minggu.

Tipe terminal

Terjadi pada penderita yang akan meninggal dunia dan tidak akan sembuh.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan ulkus dekubitus cukup sulit dan butuh waktu lama, sehingga pencegahan sangat penting dilakukan. Pada tatalaksana ulkus dekubitus diperlukan tim terpadu

Stadium 1	Reaksi peradangan masih terbatas pada epidermis, tampak daerah kemerahan/eritema dan berindurasi 	
Stadium 2	Sudah terjadi kehilangan lapisan kulit epidermis/dermis 	
Stadium 3	Terjadi kerusakan pada seluruh lapisan kulit (epidermis,dermis, subkutis) meluas kelapisan fasia 	
Stadium 4	Jaringan otot, tendon dan tulang sudah terlibat 	
Unstageable/ unclassified	Lapisan atas kulit ditutupi jaringan nekrotik tebal yang berwarna kuning, abu-abu, coklat,atau hijau. Stadium tidak dapat ditentukan walaupun jaringan nekrotik sudah lepas 	
Kerusakan jaringan dalam (*deep tissue injury*)	Pada kulit yang intak berwarna ungu atau merah maron, tampak seperti memar yang dalam. Stadium ini cepat menjadi stadium 3/4 	

Gambar 3. Klasifikasi Ulkus Dekubitus.[17]

geriatri yang bekerja secara interdisiplin, meliputi dokter konsultan terkait, perawat, ahli gizi, bagian rehabilitasi-medik, ahli farmasi klinik. Pasien dan keluarga/pramurawat harus diedukasi mengenai risiko timbul ulkus dekubitus dan perburukan yang akan terjadi, serta mengetahui tentang strategi pencegahan dan penatalaksanaannya. Tatalaksana dapat berhasil bila disertai peran serta keluarga terutama pramurawat (*care giver*).[7]

Pencegahan

Pencegahan ulkus dekubitus adalah hal yang utama, karena pengobatan ulkus dekubitus membutuhkan waktu dan biaya yang besar. Pencegahan sudah dimulai saat pertama kali kontak dengan pasien. Tindakan pencegahan dibagi atas :

a. Perawatan Kulit
   - Bersihkan kulit dengan air hangat (jangan panas)
   - Oleskan lotion agar kulit tetap lembab
   - Jaga pakaian dan sprei tetap kering. Hindari kulit dari keringat dan urin.
   - Periksa kulit tiap hari, terutama kulit pada bagian yang menonjol, perhatikan adanya perubahan warna kemerahan atau perubahan temperatur
   - Pijat kulit yang masih intak untuk membantu sirkulasi dan kenyamanan. Hindari pijat pada bagian yang menonjol.

b. Perubahan posisi tubuh
   - Usahakan pasien secara rutin dapat pindah dari tempat tidur ke kursi, berdiri dan berjalan. Bila pasien tidak dapat bangun dari tempat tidur atau hanya bisa duduk di korsi roda, pasien dibantu melakukan latihan linggup gerak sendi (*range of motion exercise*)
   - Miring ke kanan, ke kiri dan terlentang minimal setiap 2 jam. Gunakan bantal di bawah kaki untuk menjaga agar tumit tidak bersentuhan langsung dengan kasur/matras
   - Pada pasien yang duduk di kursi roda, lakukan pergeseran dari tumpuan berat tubuh setiap 15 menit
   - Jangan mengangkat kepala terlalu tinggi dari tempat tidur, karena badan akan "meluncur" ke bawah sehingga kulit pada punggung dan bokong akan lecet.
   - Gunakan bantal lunak untuk mengurangi tekanan pada daerah yang menonjol. Jangan menggunakan bantal "donat"
   - Jangan memindahkan pasien dengan cara menarik dari tempat tidur

c. Alas tempat tidur
   - Sprei, selimut dalam keadaan kering dengan permukaan rata/halus
   - Gunakan kasur antidekubitus

d. Nutrisi dan Hidrasi
   - Asupan makanan dan cairan cukup, termasuk vitamin dan mineral.

Bila sudah terjadi ulkus dekubitus, tentukan stadium dan perencanaan tindakan [1]

- Stadium 1

  Terjadi reaksi peradangan terbatas pada epidermis. Kulit kemerahan dibersihkan hati-hati dengan air hangat dan sabun, diberi lotion, kemudian dipijat 2-3 kali/hari.

- Stadium 2

  Perawatan luka memperhatikan syarat-syarat aseptik dan antiseptik. Daerah ulkus digesek dengan es dan dihembus dengan udara hangat bergantian untuk merangsang sirkulasi. Dapat diberikan salep topikal untuk merangsang timbulnya jaringan muda/granulasi. Penggantian balut dan pemberian salep jangan terlalu sering karena dapat merusak pertumbuhan jaringan

- Stadium 3

  Luka kotor dan bernanah dibersihkan dengan larutan NaCl fisiologis. Usahakan luka selalu bersih dan eksudat dapat mengalir keluar. Balut jangan terlalu tebal agar oksigenasi dan penguapan baik. Kelembaban luka dijaga tetap basah, untuk mempermudah regenerasi sel-sel kulit. Perlu pemberian antibiotika sistemik.

- Stadium 4

  Perluasan ulkus sampai ke dasar tulang, sering disertai jaringan nekrotik. Semua langkah di atas tetap dikerjakan, jaringan nekrotik yang akan menghalangi pertumbuhan jaringan/epitelisasi dibersihkan. Rawat bersama dengan bagian bedah jika diperlukan tindakan operatif untuk membersihkan luka dan menutup jaringan.

KOMPLIKASI

Komplikasi sering terjadi pada stadium 3 dan 4, walaupun dapat juga terjadi pada ulkus yang superfisial. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain:[18]

1. Infeksi, sering bersifat multibakterial baik yang aerobik ataupun anerobik
2. Keterlibatan jaringan tulang dan sendi seperti periostitis, osteitis, osteomielitis (38%), artritis septik

3. Septikemia
4. Anemia
5. Hipoalbuminemia
6. Kematian dengan angka mortalitas mencapai 48%.

REFERENSI

1. National Pressure Ulcer Advisory Panel and European Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: clinical practice guidelines. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel,2009
2. Bennett RG. Pressure ulcers, O'Sullivan J, DeVito EM, Remsburg R. The increasing medical malpractice risk related to pressure ulcers in the United States. J Am Geriatr Soc 2000;48:73-81
3. Orsted HL, Ohura T, Harding K. International review. Pressure ulcer prevention: pressure, shear, friction and microclimate in contex: A consensus document. London; Wound International, 2010: 1-25
4. Bates-Jensen BM. Pressure Ulcers. In : Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. Halter JB, Ouslander JG. Tinetti ME, et al. 6th edition. 2009: 703-715.
5. Thomas DR. Issues and dilemmas in prevention and treatment of pressure ulcers: a review. *J. Gerontol.* 2001;56A:M328-M340.
6. Dharmarajan TS, Ugalino JT. Pressure ulcer: clinical feature and management. Hospital Physician 2002: 64-71
7. Gender AC. Pressure ulcer prevention and management. Gerontology update. ARN Network. 2008: 8-9
8. Chacon JMF, Blanes L, Hochman B, Ferreira LM. Prevalence pressure ulcers among the elderly living in long stay institutions in Sao Paulo. Sao Paulo Med J. 2009; 127(4):211-5
9. Leffman C, Anders J, Heinemann A, Leutenegger, Prőfener F (hrg.vom Robert Koch-Institut 2002):Dekubitus, Gesundheitsbe-richterstattung des Bundes, Heft 12,2002
10. Heinemann A, Lockemann U, Matschke J, Tsokos M, Puschel K :Dekubitus in Umfeld der Sterbephase :Epidemiologische, medi-zinrechtliche und ethische Aspekte. DMW 2000 ;125 :45-51
11. Meehan M. National pressure ulcer prevalence survey. Adv Wound Care. 1994 ;7(5) :27-37
12. Hartmann P. In : Phase-specific wound management of decubital ulcer. 2nd edition.2008:14-15
13. Anders J, Heinemann A, Leffmann C et al. Decubitus ulcers: pathophysiology and primary prevention. Continuing medical education. Dtsch Arztebl Int. Hamburg 2010;107(21): 371-82
14. Pranarka K. Dekubitus. Dalam: Buku Ajar Geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut). Editor: R. Boedi-Darmojo,H. Hadi Martono. Edisi ke-3. 2006:234-45
15. Langemo DK, Brown G. Skin fails too: acute, chronic, and end-stage skin failure. Adv Skin Wound Care.2006;19:206-211
16. Black J, Baharestani M, Cuddigan J, et al. National Pressure Ulcer Advisory Panel. National Pressure Ulcer Advisory Panel's updated pressure ulcer staging system. Dermatol Nurs.2007;19:343-349.
17. Patel GK, Grey JE, Harding KG: Uncommon causes of ulceration. ABC of wound healing. BMJ, 2006;332(11):594-6
18. Thomas DR. Prevention and treatment of pressure ulcers: what work? what doesn't? Clev Clin J M 2001;68(8): 704-21

509

INKONTINENSIA URIN DAN KANDUNG KEMIH HIPERAKTIF

Siti Setiati, I Dewa Putu Pramantara

PENDAHULUAN

Inkontinensia urin merupakan masalah kesehatan yang cukup sering dijumpai pada orang berusia lanjut, khususnya perempuan. Inkontinensia urin seringkali tidak dilaporkan oleh pasien atau keluarganya, antara lain karena menganggap bahwa masalah tersebut merupakan masalah yang memalukan atau tabu untuk diceritakan, ketidaktahuan mengenai masalah inkontinensia urin, dan menganggap bahwa kondisi tersebut merupakan sesuatu yang wajar terjadi pada orang usia lanjut serta tidak perlu diobati. Pihak kesehatan, baik dokter maupun tenaga medis yang lain juga tidak jarang tidak memahami tatalaksana inkontinensia urin dengan baik atau bahkan tidak mengetahui bahwa inkontinensia urin merupakan masalah kesehatan yang dan dapat diselesaikan.

Berbagai komplikasi dapat menyertai inkontinensia urin seperti infeksi saluran kemih, kelainan kulit, gangguan tidur, problem psikososial seperti depresi, mudah marah, dan rasa terisolasi. Secara tidak langsung masalah-masalah tersebut juga dapat menyebabkan dehidrasi karena umumnya pasien akan mengurangi minum karena khawatir mengompol. Dekubitus, infeksi saluran kemih berulang, jatuh, dan tidak kalah pentingnya adalah biaya perawatan yang tinggi untuk pembelian popok. Berbagai upaya dapat dilakukan untuk mengatasi masalah inkontinensia urin, baik bersifat nonfarmakologis maupun terapi obat dan pembedahan jika diketahui dengan tepat jenis atau tipe inkontinensianya.

DEFINISI

Dari aspek klinis praktis, inkontinensia urin didefinisikan sebagai keluarnya urin yang tidak terkendali pada waktu yang tidak dikehendaki tanpa memperhatikan frekuensi dan jumlahnya, yang mengakibatkan masalah sosial dan higienis penderitanya. Untuk kepentingan penelitian epidemiologi, definisi di atas yang dipergunakan. Dalam menentukan prevalensi inkontinensia urin di klinik, tempat perawatan kronik, klinik rawat siang, dan masyarakat masih digunakan definisi yang beragam dalam hal frekuensi, derajat keparahan, volume urin yang keluar, dan determinasi keluarnya urin. Tabel 1 menunjukkan keragaman definisi yang dipergunakan dalam penelitian prevalusi inkontinensia urin.

Overactive bladder atau kandung kemih hiperaktif (KKH) adalah kelainan pada kandung kemih yang mengakibatkan penderitanya mengalami keinginan berkemih tidak tertahankan (urgensi), miksi yang sering, dengan atau tanpa inkontinensia urin.

Tabel 1. Definisi Inkontinensia Urin

1. Definisi Keluarnya Urin
   Kesulitan menahan berkemih sampai mencapai toilet.
   Keluarnya air kencing yang tidak diharapkan.
   Hilangnya pengendalian berkemih.
   Underpants basah.
2. Definisi Keparahan
   Sekali atau lebih.
   Dua kali atau lebih.
   Tiga kali atau lebih.
   Menyebabkan problem sosial atau kebersihan.
3. Definisi Frekuensi
   Selalu terjadi.
   Terjadi 1 tahun yang lalu.
   Terjadi 1 bulan yang lalu.
   Terjadi 1 minggu yang lalu.
   Terjadi setiap hari.

PREVALENSI

Prevalensi inkontinensia urin sulit ditentukan dengan pasti. Hal ini disebabkan karena hasil penelitian epidemiologi yang beragam dalam subjek penelitian, metode kuesioner, dan definisi inkontinensia urin yang digunakan. Sekitar 50% usia lanjut di instalasi perawatan kronis dan 11-30% di masyarakat mengalami inkontinensia urin. Prevalensinya meningkat seiring dengan peningkatan umur. Perempuan lebih sering mengalami inkontinensia urin daripada lai-laki dengan perbandingan 1,5 : 1.

Survei inkontinensia urin yang dilakukan oleh Divisi Geriatri Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo pada 208 orang usia lanjut di lingkungan Pusat Santunan Keluarga (PUSAKA) di Jakarta (2002) mendapatkan angka kejadian inkontinensia urin tipe stres sebesar 32,2%. Sedangkan survei yang dilakukan di Poliklinik Geriatri RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (2003) terhadap 179 pasien geriatri didapatkan angka kejadian inkontinensia urin stres pada laki-laki sebesar 20,5% dan pada perempuan sebesar 32,5%. Penelitian di Poli Geriatri RS Dr. Sardjito mendapatkan angka prevalensi inkontinensia urin 14,74%.

KKH terjadi pada 16,5% pada populasi di Amerika Serikat dengan 6,1% disertai inkontinensia (KKH basah) dan 10,4% tanpa inkontinensia (KKH kering). *National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE)*, program yang meneliti inkontinensia urin pada 5204 orang dewasa di Amerika Serikat memperkirakan jumlah perempuan di negara tersebut yang mengalami inkontinensia urin sebesar 14,8 juta orang, sepertiga di antaranya merupakan inkontinensia urin tipe campuran (34,4%). Penelitian lain yang dilakukan oleh Diokno dkk, pada perempuan usia lanjut di atas 60 tahun (*Medical, Epidemiological, and Social Aspect of Aging*/MESA) mendapatkan dari 1150 subyek yang dipilih secara random, 434 orang di antaranya mengalami inkontinensia urin. Dari mereka yang mengalami inkontinensia urin 55,5% merupakan inkontinensia urin tipe campuran, 26,7% dengan inkontinensia urin tipe stres saja, 9% dengan inkontinensia urin tipe urgensi saja, dan 8,8% dengan diagnosis lain.

FISIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI BERKEMIH

Proses berkemih normal merupakan proses dinamis yang memerlukan rangkaian koordinasi proses fisiologik berurutan yang pada dasarnya dibagi menjadi 2 fase yaitu fase penyimpanan dan fase pengosongan. Diperlukan keutuhan struktur dan fungsi komponen saluran kemih bawah, kognitif, fisik, motivasi, dan lingkungan .

Proses berkemih normal melibatkan mekanisme dikendalikan dan tanpa kendali. Sfingter uretra eksternal dan otot dasar panggul berada di bawah kontrol volunter dan disuplai oleh saraf pudendal, sedangkan otot detrusor kandung kemih dan sfingter uretra internal berada di bawah kontrol sistem saraf otonom, yang mungkin dimodulasi oleh korteks otak.

Kandung kemih terdiri atas 4 lapisan, yakni lapisan serosa, lapisan otot detrusor, lapisan submukosa, dan lapisan mukosa. Ketika otot detrusor berelaksasi, pengisian kandung kemih terjadi, dan bila otot kandung kemih berkontraksi pengosongan kandung kemih atau proses berkemih berlangsung. Kontraksi kandung kemih disebab-kan oleh aktivitas parasimpatis yang dipicu oleh asetilkolin pada reseptor muskarinik. Sfingter uretra internal menyebabkan uretra tertutup, sebagai akibat kerja aktivitas saraf simpatis yang dipicu oleh noradrenalin.

Otot detrusor adalah otot kontraktil yang terdiri atas beberapa lapisan kandung kemih. Mekanisme detrusor meliputi otot detrusor, saraf pelvis, medula spinalis, dan pusat saraf yang mengontrol berkemih. Ketika kandung kemih seseorang mulai terisi oleh urin, rangsang saraf diteruskan melalui saraf pelvis dan medula spinalis ke pusat saraf kortikal dan subkortikal. Pusat subkortikal (pada ganglia basal dan serebelum) menyebabkan kandung kemih berelaksasi sehingga dapat mengisi tanpa menyebabkan seseorang mengalami desakan untuk berkemih. Ketika pengisian kandung kemih berlanjut, rasa penggembungan kandung kemih disadari, dan pusat kortikal (pada lobus frontal), bekerja menghambat pengeluaran urin. Gangguan pada pusat kortikal dan subkortikal karena obat atau penyakit dapat mengurangi kemampuan menunda pengeluaran urin.

Ketika terjadi desakan berkemih, rangsang saraf dari koteks disalurkan melalui medula spinalis dan syaraf pelvis ke otot detrusor. Aksi kolinergik dari saraf pelvis kemudian menyebabkan otot detrusor berkontraksi sehingga terjadi pengosongan kandung kemih. Interferensi aktivitas kolinergik saraf pelvis menyebabkan pengurangan kontraktilitas otot.

Kontraksi otot detrusor tidak hanya tergantung pada inervasi kolinergik oleh saraf pelvis. Otot detrusor juga mengandung reseptor prostaglandin. *Prostaglandin-inhibiting drugs* dapat mengganggu kontraksi detrusor. Kontraksi kandung kemih juga *calcium-channel dependent*. Oleh karena itu, *calcium channel blockers* dapat juga mengganggu kontraksi kandung kemih.

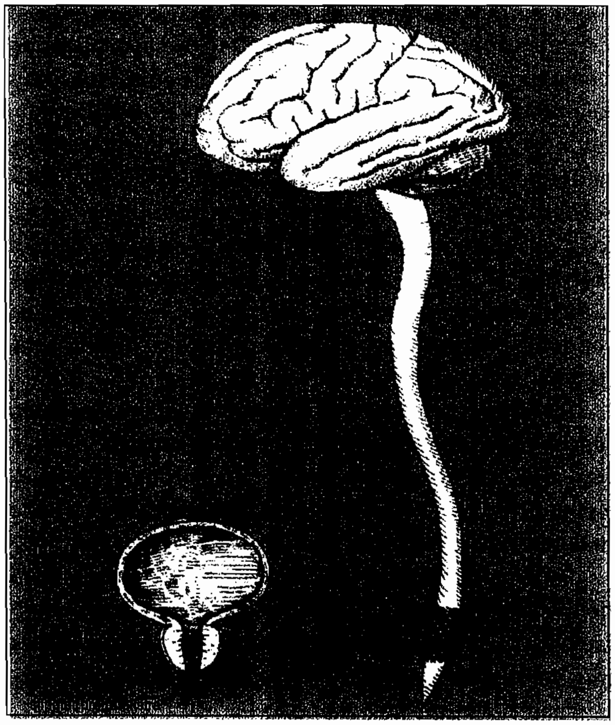
Inervasi sfingter uretra internal dan eksternal bersifat kompleks. Untuk memberikan pengobatan dan penatalaksanaan inkontinensia yang efektif, petugas kesehatan harus mengerti dasar inervasi adrenergik dari sfingter dan hubungan anatomi ureter dan kandung kemih.

Aktivitas adrenergik-alfa menyebabkan sfingter uretra berkontraksi. Untuk itu, pengobatan dengan agonis adrenergik-alfa (pseudoefedrin) dapat memperkuat kontraksi sfingter, sedangkan zat *alpha-blocking* (terazosin [Hytrin]) dapat mengganggu penutupan sfingter. Inervasi adrenergik-beta menyebabkan relaksasi sfingter uretra. Karena itu, zat *beta-adrenergic blocking* (propranolol) dapat mengganggu karena menyebabkan relaksasi uretra dan melepaskan aktifitas kontraktil adrenergik-alfa.

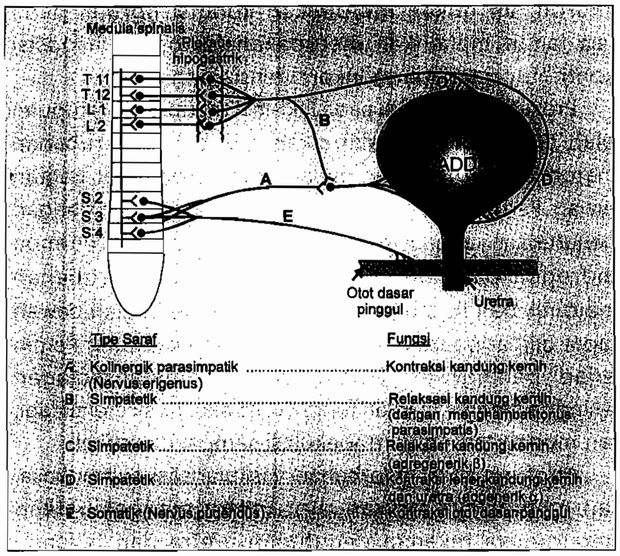
Komponen penting lainnya dalam mekanisme sfingter adalah hubungan uretra dengan kandung kemih dan rongga perut. Mekanisme sfingter berkemih memerlukan angulasi yang tepat antara uretra dan kandung kemih. Fungsi sfingter uretra normal juga tergantung pada posisi yang tepat dari uretra sehingga dapat meningkatkan tekanan intra-abdomen secara efektif ditransmisikan ke uretra. Bila uretra pada posisi yang tepat, urin tidak akan keluar pada saat terdapat tekanan atau batuk yang meningkatkan tekanan intra-abdomen.

Gambar 1 dan 2 berikut melukiskan beberapa komponen yang terlibat dalam mempertahankan proses miksi dan sekaligus kontinen urin.

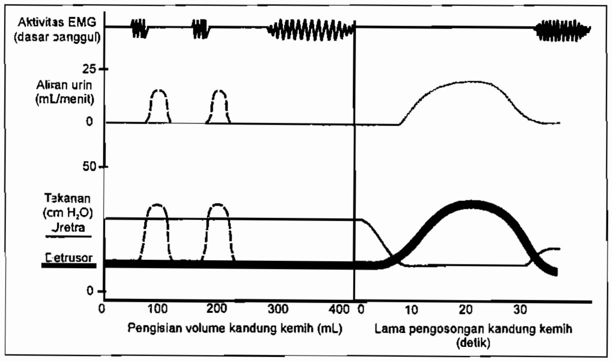
Mekanisme dasar proses berkemih diatur oleh refleks-refleks yang berpusat di medula spinalis segmen sakral yang dikenal sebagai pusat berkemih. Pada fase pengisian (penyimpanan) kandung kemih, terjadi peningkatan aktivitas saraf otonom simpatis yang mengakibatkan penutupan leher kandung kemih, relaksasi dinding kandung kemih, serta penghambatan aktivitas parasimpatis dan mempertahankan inervasi somatik pada otot dasar panggul. Pada fase pengosongan, aktivitas simpatis dan somatik menurun, sedangkan parasimpatis meningkat sehingga terjadi kontraksi otot detrusor dan pembukaan leher kandung kemih. Proses refleks ini dipengaruhi oleh sistem saraf yang lebih tinggi yaitu batang otak, korteks serebri, dan serebelum. Bagaimana proses neurofisiologik ini beroperasi dalam proses miksi belum diketahui dengan jelas. Umumnya dikatakan bahwa peranan korteks serebri adalah menghambat sedangkan batang otak dan supra spinal memfasilitasi. Secara urodinamik proses berkemih dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 1. Komponen-komponen struktural proses berkemih normal


Medula spinalis
Pleksus hipogastrik
T 11
T 12
L 1
L 2
S 2
S 3
S 4
A
B
C
D
E
Otot dasar pinggul
Uretra
Tipe Saraf
Fungsi
A. Kolinergik parasimpatik (Nervus erigenus) .... Kontraksi kandung kemih
B. Simpatetik .... Relaksasi kandung kemih (dengan menghambat tonus parasimpatis)
C. Simpatetik .... Relaksasi kandung kemih (adregenerik β)
D. Simpatetik .... Kontraksi leher kandung kemih dan uretra (adregenerik α)
E. Somatik (Nervus pudendus) .... Kontraksi otot dasar panggul

Gambar 2. Saraf-saraf perifer yang terlibat dalam proses berkemih



Gambar 3. Skematik fungsi dinamik traktus urinarius bawah dalam proses pengisian dan pengosongan kandung kemih

PROSES MENUA DAN INKONTINENSIA URIN

Telah disebutkan sebelumnya bahwa kejadian inkontinensia urin meningkat seiring dengan lanjutnya usia. Usia lanjut bukan penyebab terjadinya inkontinensia urin, artinya sindrom ini bukan merupakan kondisi normal pada usia lanjut melainkan merupakan faktor predisposisi (kontributor) terjadinya inkontinensia urin.

Proses menua baik pada laki-laki maupun perempuan telah diketahui mengakibatkan perubahan-perubahan anatomis dan fisiologis pada sistem urogenital bagian bawah. Perubahan-perubahan tersebut berkaitan dengan menurunkan kadar estrogen pada perempuan dan hormon androgen pada laki-laki. Secara singkat perubahan anatomik dan fisiologik saluran urogenital bagian bawah dapat dilihat pada Tabel 3. Pada dinding kandung kemih terjadi peningkatan fibrosis dan kandungan kolagen sehingga mengakibatkan fungsi kontraktil tidak efektif lagi, dan mudah terbentuk trabekulasi sampai divertikel.

Atrofi mukosa, perubahan vaskularisasi submukosa, dan menipisnya lapisan otot uretra mengakibatkan menurunnya tekanan penutupan uretra dan tekanan *outflow*. Pada laki-laki terjadi pengecilan testis dan pembesaran kelenjar prostat sedangkan pada perempuan terjadi penipisan dinding vagina dengan timbulnya eritema atau ptekie, pemendekan dan penyempitan ruang vagina serta berkurangnya lubrikasi dengan akibat meningkatnya pH lingkungan vagina.

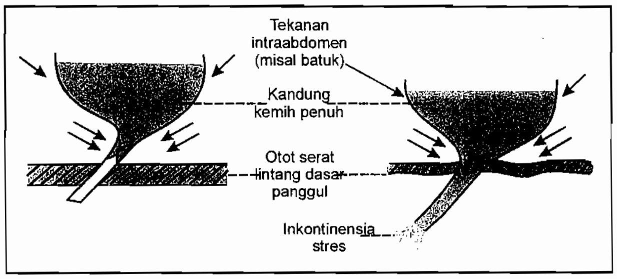
Telah diketahui dengan baik bahwa dasar panggul *(pelvic floor)* mempunyai peran penting dalam dinamika miksi dan mempertahankan kondisi kontinen. Melemahnya fungsi dasar panggul disebabkan oleh banyak faktor baik fisiologis maupun patologis (trauma, operasi, denervasi neurologik). Perubahan fisiologis akibat proses menua pada organ dasar panggul seperti tercantum pada tabel 3.

Tabel 3. Perubahan-perubahan Fisiologik Terkait Proses Menua pada Saluran Kemih Bawah

Kandung Kemih	Perubahan Morfologis • Trabekulasi ↑ • Fibrosis ↑ • Saraf autonom ↓ • Pembentukan divertikula Perubahan Fisiologis • Kapasitas ↓ • Kemampuan menahan kencing ↓ • Kontraksi Involunter ↑ • Volume residu pasca berkemih ↑
Uretra	Perubahan Morfologis • Komponen selular ↓ • Deposit kolagen ↑ Perubahan Fisiologis • Tekanan penutupan ↓ • Tekanan akhiran keluar ↓
Prostat	Hiperplasi dan membesar
Vagina	Komponen selular ↓ Mukosa atrofi
Dasar Panggul	Deposit kolagen ↑ Rasio jaringan ikat-otot ↑ Otot melemah

Secara keseluruhan perubahan akibat proses menua pada sistem urogenital bawah mengakibatkan posisi kandung kemih prolaps sehingga melemahkan tekanan atau tekanan akhiran kemih keluar seperti terlihat pada Gambar 4.

Dari pembahasan dampak proses menua terhadap struktur anatomi dan fisiologis sistem urogenital bawah dapat dipahami bahwa usia lanjut merupakan faktor kontributor terjadinya inkontinensia tipe stres, urgensi, dan luapan *(overflow)*.


Tekanan intraabdomen (misal batuk)
Kandung kemih penuh
Otot serat lintang dasar panggul
Inkontinensia stres

Gambar 4. Posisi kandung kemih pada 2 situasi yang berbeda. a = normal; b = prolaps akibat lemahnya otot dasar panggul.

FAKTOR RISIKO

Prevalensi inkontinensia urin meningkat seiring meningkatnya usia. Inkontinensia urin lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Usia lanjut seringkali memiliki kondisi medik yang dapat mengganggu proses berkemih yang secara langsung mempengaruhi fungsi saluran berkemih, perubahan status volume dan ekskresi urin, atau gangguan kemampuan untuk ke jamban. Pada orang usia lanjut di masyarakat, inkontinensia urin dikaitkan dengan depresi, *transient ischaemic attacks* dan stroke, gagal jantung kongestif, konstipasi dan inkontinensia feses, obesitas, penyakit paru obstruktif kronik, batuk kronik, dan gangguan mobilitas. Pada orang usia lanjut di panti, inkontinensia urin dikaitkan dengan terdapatnya gangguan mobilitas, demensia, depresi, stroke, diabetes, dan Parkinson.

Risiko inkontinensia urin meningkat pada perempuan dengan nilai indeks massa tubuh yang lebih besar, dengan riwayat histerektomi, infeksi urin, dan trauma perineal. Melahirkan per vaginam akan meningkatkan risiko inkontinesia urin tipe stres dan tipe campuran.

Penelitian terhadap 5418 usia lanjut di luar negeri mendapatkan tiga faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan berhubungan secara bermakna dengan inkontinenisa urin, yaitu infeksi saluran kemih, keterbatasan aktivitas, dan faktor gangguan lingkungan.

PENYEBAB DAN TIPE INKONTINENSIA

Perlu ditekankan sekali lagi bahwa usia lanjut bukan sebagai penyebab inkontinensia urin. Mengetahui penyebab inkontinensia urin penting dalam penatalaksanaannya yang tepat. Perlu dibedakan 4 penyebab pokok yaitu: gangguan urologik, neurologis, fungsional/psikologis, dan iatrogenik/lingkungan. Perlu dibedakan pula antara inkontinensia urin akut dan kronik (persisten). Inkontinensia akut terjadi secara mendadak, biasanya berkaitan dengan kondisi sakit akut atau problem iatrogenik yang menghilang jika bila kondisi akut teratasi atau problem medikasi dihentikan. Inkontinensia persisten merujuk pada kondisi urikontinensia yang tidak berkaitan dengan kondisi akut/iatrogenik dan berlangsung lama. Penyebab inkontinensia urin akut dapat di ingat dengan akronim DRIP seperti tercantum pada tabel 4.

Ahli lain memakai akronim yang lebih lengkap yaitu DIAPPERS seperti terlihat pada tabel 5.

Delirium merupakan gangguan kognitif akut dengan latar belakang yang beragam seperti dehidrasi, infeksi paru, gangguan metabolisme, dan elektrolit. Delirium menyebabkan proses hambatan refleks miksi berkurang sehingga menimbulkan inkontinensia yang bersifat sementara. Usia lanjut dengan kecenderungan mengalami frekuensi, urgensi, dan nokturia akibat proses menua akan mengalami inkontinensia kalau terjadi gangguan mobilitas oleh karena berbagai sebab seperti gangguan muskuloskeletal, tirah baring dan perawatan di rumah sakit. Inflamasi dan infeksi pada saluran kemih bawah akan meningkatkan kejadian frekuensi, urgensi, dan dapat mengakibatkan inkontinensia. Kondisi-kondisi yang mengakibatkan poliuria seperti hiperglikemia, hiperkalsemia, pemakaian diuretika dan minum banyak dapat mencetuskan inkontinensia akut. Kondisi kelebihan cairan seperti gagal jantung kongestif, insufisiensi vena tungkai bawah akan mengakibatkan nokturia dan inkontinensia akut malam hari.

Tabel 4. Akronim untuk Penyebab Reversibel Inkontinensia Urin Akut

D	*Delirium*
R	*Restricted Mobility, retention*
I	*Infection, Inflammation, Impaction*
P	*Polyuria, pharmaceuticals*

Tabel 5. Penyebab Inkontinensia Akut

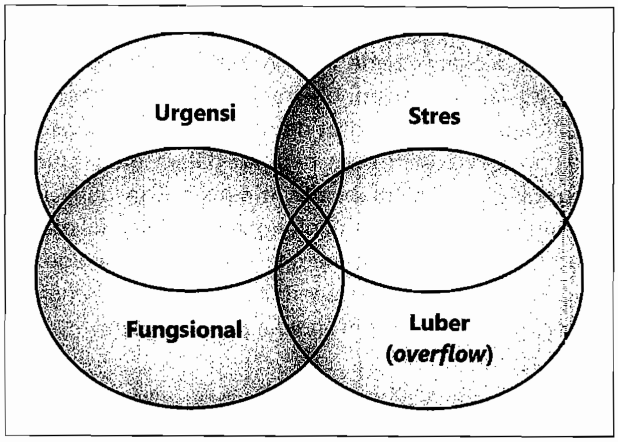
D	*Delirium or acute confusional state*
I	*Infection, urinary*
A	*Atrophic vaginitis or urethritis*
P	*Pharmaceutical* • *Sedative hypnotic* • *Loop diuretics* • *Anti-cholinergic agents* • *Alpha-adrenergic agonist and antagonist* • *Calcium channel blochers*
P	*Psychologic disorders : depression*
E	*Endocrine disorders*
R	*Restricted mobility*
S	*Stoolilmpaction*

Jangan dilupakan bahwa inkontinensia urin akut terutama pada laki-laki sering berkaitan dengan retensi urin akibat hipertrofi prostat. Skibala dapat mengakibatkan obstruksi mekanik pada bagian distal kandung kemih baik pada laki-laki maupun perempuan yang selanjutnya menstimulasi kontraksi otot detrusor involunter. Evaluasi terhadap pemakaian obat penting dalam menentukan kemungkinan penyebab inkontinensia urin baik akut maupun kronik. Beberapa golongan obat telah diketahui seperti: diuretik, anti kolinergik, psikotropik, analgesik-narkotik, penghambat adrenergik alfa, agonis adrenergik alfa, penghambat *calsium channel*, dan lain lain.

INKONTINENSIA URIN KRONIK-PERSISTEN

Secara klinis, dibagi 4 tipe, namun dalam kenyataannya sering terjadi tumpang tindih satu dengan lainnya. Ada 2 kelainan mendasar pada fungsi saluran kemih bawah yang melatarbelakangi inkontinensia persisten yaitu: 1). Kegagalan menyimpan urin pada kandung kemih akibat hiperaktif atau menurunnya kapasitas kandung kemih atau lemahnya tahanan saluran keluar, dan 2). Kegagalan pengosongan kandung kemih akibat lemahnya kontraksi otot detrusor atau meningkatnya tahanan aliran keluar.

Inkontinensia urin tipe urgensi ditandai dengan ketidakmampuan menunda berkemih setelah sensasi berkemih muncul. Manifestasinya berupa urgensi, frekuensi, dan nokturia. Kelainan ini dibagi 2 subtipe yaitu motorik dan sensorik. Subtipe motorik disebabkan oleh lesi pada sistem saraf pusat seperti stroke, parkinsonism, tumor otak dan sklerosis multipel atau adanya lesi pada medula spinalis suprasakral. Subtipe sensorik disebabkan oleh hipersensitivitas kandung kemih akibat sistitis, uretritis, dan divertikulitis. Inkontinensia urin tipe stres terjadi akibat tekanan intraabdominal yang meningkat seperti batuk, bersin, atau mengejan, terutama terjadi pada perempuan usia lanjut yang mengalami hipermobilitas uretra dan lemahnya otot dasar panggul akibat seringnya melahirkan, operasi dan penurunan estrogen. Meningkatnya tegangan kandung kemih akibat obstruksi prostat hipertrofi pada laki-laki atau lemahnya otot detrusor akibat diabetes melitus, trauma medula spinalis, obat-obatan dapat menimbulkan inkontinensia urin tipe *overflow.* Manifestasi klinisnya berupa berkemih sedikit, pengosongan kandung kemih tidak sempurna, dan nokturia. Inkontinensia urin tipe fungsional terjadi akibat penurunan berat fungsi fisik dan kognitif sehingga pasien tidak dapat mencapai toilet pada saat yang tepat. Hal ini terjadi biasanya pada demensia berat, gangguan mobilitas (artritis genu, kontraktur), gangguan neurologik dan psikologik. Secara skematis ke 4 tipe inkontinensia urin dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Tipe-tipe inkontinensia urin persisten

Pada pasien geriatri sering pula terjadi inkontinensia tidak satu tipe melainkan merupakan tipe campuran, atau kombinasi dari 2 tipe atau lebih. Inkontinensia tipe campuran yang sering terjadi adalah kombinasi antara inkontinensia urin tipe stres dan urgensi.

DIAGNOSIS

Diagnosis inkontinensia urin bertujuan untuk :

1. Menentukan kemungkinan inkontinensia urin tersebut reversibel.
2. Menentukan kondisi yang memerlukan uji diagnostik khusus.
3. Menentukan jenis penanganan operatif, obat, dan perilaku.

Langkah pertama proses diagnosis adalah identifikasi inkontinensia urin melalui observasi langsung atau mengajukan pertanyaan-pertanyaan penapis. Untuk mencapai tujuan diagnosis dilakukan pendekatan yang komprehensif beberapa aspek: riwayat penyakit, pemeriksaan fisik terarah, urinalisis, volume residu urin pasca berkemih dan pemeriksaan penunjang khusus. Komponen-komponen evaluasi diagnostik dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Komponen-komponen Pokok Evaluasi Diagnostik Inkontinensia Urin

1. Semua Pasien
   - Riwayat penyakit termasuk kartu catatan berkemih
   - Pemeriksaan fisik
   - Urinalisis
   - Pengukuran volume residu urin post-miksi
2. Pasien Dengan Kondisi Tertentu
   - Laboratorium
     - Kultur urin
     - Sitologi urin
     - Gula darah, Kalsium darah
     - Uji fungsi ginjal
     - USG ginjal
   - Pemeriksaan ginekologik
   - Pemeriksaan urologik
   - Cystouretroskopi
   - Uji Urodinamik
     - Simpel :
       - Observasi proses pengosongan kandung kemih
       - Uji batuk
       - Cystometri simpel
     - Kompleks :
       - *Urine flowmetry*
       - *Multichannel cystometrogram*
       - *Pressure-flow study*
       - *Leak-point pressure*
       - *Urethral pressure profilometry*
       - *Sphincter electromyography*
       - *Video urodynamics.*

Melalui anamnesis kita harus dapat memperkirakan karakteristik inkontinensia, problem medik dan medikasi yang sedang dijalani, gejala-gejala lain yang sangat mengganggu, dan dampak inkontinensia urin terhadap kualitas hidup pasien dan orang yang merawatnya. Pemeriksaan fisik lebih ditekankan pada pemeriksaan abdomen, rektum, genital dan evaluasi persyarafan lumbosakral. Pemeriksaan pelvis perempuan penting untuk menemukan beberapa kelainan seperti prolaps, inflamasi, keganasan. Penilaian khusus terhadap mobilitas pasien, status mental, kemampuan mengakses toilet akan membantu penanganan pasien yang holistik. Pencatatan aktivitas berkemih (*bladder record* atau *voiding diary*), baik untuk pasien rawat jalan maupun rawat inap dapat membantu menentukan jenis dan beratnya inkontinensia urin serta evaluasi respon terapi. Contoh pencatatan aktivitas berkemih dapat dilihat pada lampiran. Pengambilan sampel urin untuk dianalisis dengan cara yang benar dapat memberikan informasi tentang adanya infeksi, sumbatan akibat batu saluran kemih atau tumor. Pemeriksaan residu urin pasca miksi baik dengan kateter maupun ultrosonografi dapat membantu menentukan ada tidaknya obstruksi saluran kemih. Bila volume residu urin sekitar 50 ml menunjukkan gambaran inkontinensia tipe stres, sedangkan volume residu urin lebih dari 200 cc menunjukkan kelemahan detrusor atau obstruksi.

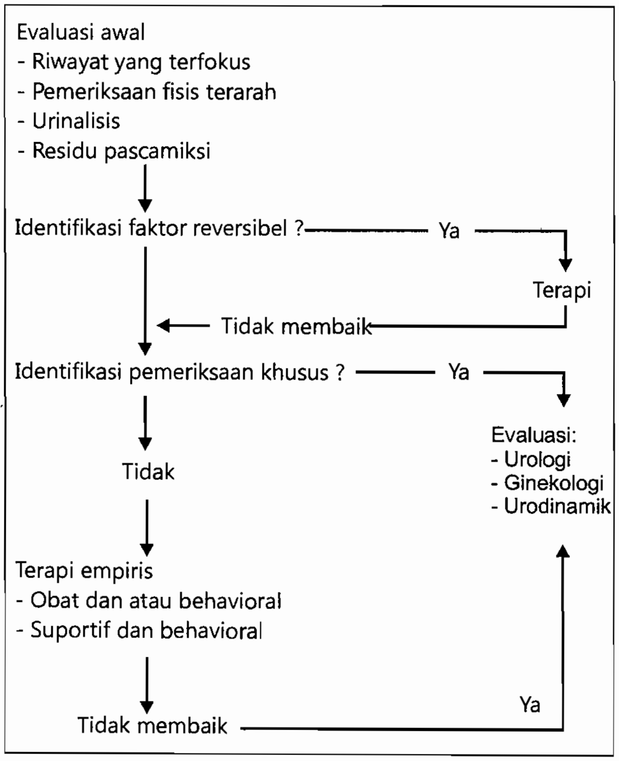
Pemeriksaan-pemeriksaan dengan prosedur khusus seperti pada tabel 6 hanya dilakukan pada kasus-kasus dengan riwayat dan pemeriksaan fisik sebagai berikut: operasi atau radiasi daerah urigenital bawah, infeksi saluran kemih berulang, prolaps (*cystocele*) berat, hipertrofi prostat atau kanker, gagalnya kateterisasi nomor 14, volume residu urin pasca miksi > 200 ml, hematuria tanpa petunjuk infeksi saluran kemih, dan gagal terapi yang telah diberikan.

Berdasarkan pendekatan diagnostik yang meliputi beberapa aspek, dapat dipahami bahwa sejak awal evaluasi penderita inkontinensia urin harus bersifat multidimensi yang sebaiknya dilakukan oleh sebuah tim. Pendekatan multidimensi ini dikenal dengan pengkajian geriatri khusus inkontinensia urin. Pada gambar 6 berikut disampaikan algoritme evaluasi inkontinensia urin.

TATALAKSANA

Telah dikenal beberapa modalitas terapi dalam penatalaksanaan pasien dengan inkontinensia urin. Umumnya berupa tatalaksana non farmakologis, farmakalogis, maupun pembedahan.

Tidak ada satu modalitas terapi yang dapat mengatasi semua jenis inkontinensia urin, sebaliknya satu tipe inkontinensia urin diatasi dengan beberapa modalitas terapi bersama-sama. Spektrum modalitas terapi meliputi: terapi non farmakologis meliputi terapi suportif non-spesifik (edukasi, manipulasi lingkungan, pakaian dan *pads* tertentu); intervensi tingkah laku (latihan otot dasar panggul, latihan kandung kemih, penjadwalan berkemih, latihan kebiasaan); terapi medikamentosa; operasi; dan pemakaian kateter. Keberhasilan penanganan pasien tergantung pada keberhasilan proses diagnosis dalam menentukan tipe inkontinensia, faktor-faktor kontribusi reversibel, dan problem medik akut.



Gambar 6. Algoritme evaluasi inkontinensia urin

Intervensi perilaku yang merupakan tatalaksana non farmakologis memiliki risiko yang rendah dengan sedikit efek samping, namun memerlukan motivasi dan kerjasama yang baik dari pasien. Secara umum strategi meliputi edukasi pada pasien atau pengasuh pasien (*caregiver*). Intervensi perilaku meliputi *bladder training*, *habit training*, *prompted voiding*, dan latihan otot dasar panggul. Teknik-teknik canggih yang dapat melengkapi teknik *behavioral* ini antara lain stimulasi elektrik, *biofeedback*, dan neuromodulasi.

Bladder training merupakan salah satu terapi yang efektif di antara terapi non farmakologik lainnya. Terapi ini bertujuan memperpanjang interval berkemih yang normal dengan teknik distraksi atau teknik relaksasi sehingga frekuensi berkemih hanya 6-7 kali per hari atau 3-4 jam sekali. Pasien diharapkan dapat menahan sensasi untuk berkemih. Pasien diinstruksikan untuk berkemih pada interval waktu tertentu, mula-mula setiap jam, selanjutnya interval berkemih diperpanjang secara bertahap sampai pasien ingin berkemih setiap 2-3 jam. Teknik ini terbukti bermanfaat pada inkontinensia urgensi dan stres, namun untuk itu diperlukan motivasi yang kuat dari pasien untuk berlatih menahan keluarnya urin dan hanya berkemih pada interval waktu tertentu saja.

Latihan otot dasar panggul merupakan terapi yang efektif untuk inkontinensia urin tipe stres atau campuran dan tipe urgensi. Latihan dilakukan tiga sampai lima kali sehari dengan 15 kontraksi dan menahan hingga 10 detik. Penelitian uji klinik menunjukkan bahwa 56-77% pasien mengalami perbaikan dalam jangka pendek dengan latihan tersebut. Terdapat pula penelitian yang menunjukkan bahwa peningkatan perbaikan akan timbul selama paling tidak 10 tahun. Latihan dilakukan dengan membuat kontraksi berulang-ulang pada otot dasar panggul. Dengan memperkuat otot tersebut, latihan ini diharapkan dapat meningkatkan kekuatan uretra untuk menutup secara sempurna. Sebelum pasien menjalani latihan, harus dilakukan lebih dahulu pemeriksaan vagina atau rektum untuk menetapkan apakah mereka dapat mengkontraksi-kan otot dasar panggulnya.

Habit training memerlukan penjadwalan waktu berkemih. Diupayakan agar jadwal berkemih sesuai dengan pola berkemih pasien sendiri. Teknik ini sebaiknya digunakan pada inkontinensia urin tipe fungsional dan membutuhkan keterlibatan petugas kesehatan atau pengasuh pasien. *Prompted voiding* dilakukan dengan cara mengajari pasien mengenali kondisi atau status kontinensia mereka serta dapat memberitahukan petugas atau pengasuhnya bila ingin berkemih. Teknik ini digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi kognitif.

Terapi *biofeedback* bertujuan agar pasien mempu mengontrol/menahan kontraksi involunter otot detrusor kandung kemihnya. Cara *biofeedback* mempunyai kendala karena penderita perlu mempunyai intelegensia yang cukup untuk dapat mengikuti petunjuk pelatihnya, sementara pelatihnya sendiri harus mempunyai kesadaran dan motivasi yang tinggi karena waktu yang diperlukan untuk dapat mendidik satu orang pasien dengan cara ini cukup lama.

Stimulasi elektrik merupakan terapi yang menggunakan dasar kejutan kontraksi otot pelvis dengan menggunakan alat-alat bantu pada vagina atau rektum. Terapi ini tidak begitu disukai oleh pasien, karena pasien harus menggunakan alat dan kemajuan dari terapi ini terlihat lamban.

Neuromodulasi merupakan terapi dengan menggunakan stimulasi saraf sakral. Mekanisme yang pasti dari teknik ini masih belum diketahui, tetapi diduga karena adanya kegiatan interneuron tulang belakang atau neuron adrenergik beta yang menghambat kegiatan kandung kemih. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa neuromodulasi merupakan salah satu cara penatalaksanaan kandung kemih hiperaktif yang berhasil.

Penggunaan keteter menetap (*indwelling catheter*) sebaiknya tidak digunakan secara rutin dalam pengelolaan inkontinensia urin karena dapat terjadi infeksi saluran kemih bahkan sampai sepsis, pembentukan batu, abses, dan bocor. Kateter menetap ini dapat digunakan bila terjadi retensi urin yang lama sehingga menyebabkan infeksi saluran kemih atau gangguan ginjal. Kateter intermiten merupakan alat yang secara rutin digunakan untuk mengosongkan kandung kemih. Teknik ini diajarkan kepada pasien yang tidak dapat mengosongkan kandung kemih. Namun demikian teknik ini berisiko untuk terjadinya infeksi saluran kemih. Pilihan terapi inkontinensia urin pada pasien geriatri dapat dilihat pada tabel 7, sementara terapi primer yang ditujukan untuk mengatasi berbagai tipe inkontinensia urin dapat dilihat pada tabel 8.

Terapi farmakologis atau medikamentosa telah dibuktikan mempunyai efek yang baik terhadap inkontinensia urin tipe urge dan stres. Obat-obat yang dipergunakan dapat digolongkan menjadi: antikolinergik-antispasmodik, agonis adrenergik a, estrogen topikal, dan antagonis adrenergik a. Pada semua obat yang digunakan untuk terapi inkontinensia urin, efek samping harus diperhati-kan apabila dipergunakan pada pasien geriatri, seperti mulut kering, mata kabur, peningkatan tekanan bola mata, konstipasi, dan delirium. Sementara obat yang lain dapat menimbulkan hipotensi postural, bradikardia, sakit kepala, dan lain-lain. Daftar obat yang sering dipakai tercantum pada tabel 9.

Tabel 7. Pilihan Terapi untuk Inkontinensia Urin Pasien Geriatri

- Modalitas suportif non-spesifik
  - Edukasi
  - Memakai substitusi toilet
  - Manipulasi lingkungan
  - Pakaian tertentu dan *pads*
  - Modifikasi intaks cairan dan obat
- Intervensi behavioral
  - Bergantung pasien
    - Latihan otot pelvis
    - *Bladder training*
    - *Bladder retraining*
  - Bergantung *caregiver*
    - Penjadwalan miksi
    - Latihan kebiasaan
    - *Prompted voiding*
    - Obat
      - relaksan kandung kemih
      - agonis α
      - antagonis α
      - estrogen
      - periuretral infeksi
      - operasi
      - peralatan mekanik
        - *urethral plugs, champs*
        - *artificial sphincters*
      - kateter
        - eksternal
        - interniten
        - menetap

Tabel 8. Terapi Primer Untuk Berbagai Tipe Inkontinensia Urin

Tipe Inkontinensia	Terapi Primer
Stres	• Latihan Kegel • Agonis adrenergik α • estrogen • Injeksi periuretral • Operasi bagian leher kandung kemih
Urgensi	• Relaksan kandung kemih • Estrogen • *Bladder training*
Luber *(Overflow)*	• Operasi untuk menghilangkan sumbatan • *Bladder retraining* • Kateterisasi intermiten • Kateterisasi menetap
Fungsional	• Intervensi behavioral • Manipulasi lingkungan • *Pads*

Tabel 9. Obat-obat yang Dipakai Untuk Inkontinensia Urin

Obat	Dosis	Tipe Inkontinensia	Efek Samping
Hyoscamin	3 x 0,125 mg	Urge atau campuran	Mulut kering, mata kabur, glaukoma, delirium, konstipasi
Tolterodin	2 x 4 mg	Urgensi dan OAB	Mulut kering, Konstipasi
Imipramin	3 x 25-50 mg	Urgensi	Delirium,hipotensi ortostatik
Pseudo-ephedrin	3 x 30-60 mg	Stres	Sakit kepala, takikardi, tekanan darah tinggi.
Topikal estrogen		Urgensi dan stres	Iritasi lokal
Doxazosin	4 x 1-4 mg	BPH dengan urgensi	Hipotensi postural
Tamsulosin	1 x 0,4-0,8 mg		
Terazosin	4 x 1-5 mg		

Obat fenilpropanolamin saat ini dihentikan penggunaannya untuk inkotinensia urin tipe stres karena uji klinik menunjukkan adanya peningkatan risiko stroke. Pseudoefedrin dapat digunakan untuk tatalaksana inkontinensia tipe stres karena meningkatkan tekanan sfingter uretra, sehingga menghambat pengeluaran urin. Pseudoefedrin memiliki efek samping seperti insomnia, sakit kepala, dan gugup/gelisah. Penggunaannya harus amat hati-hati pada pasien dengan hipertensi, aritmia jantung, dan angina. Dengan demikian penggunaannya jarang ditemui pada orang usia lanjut.

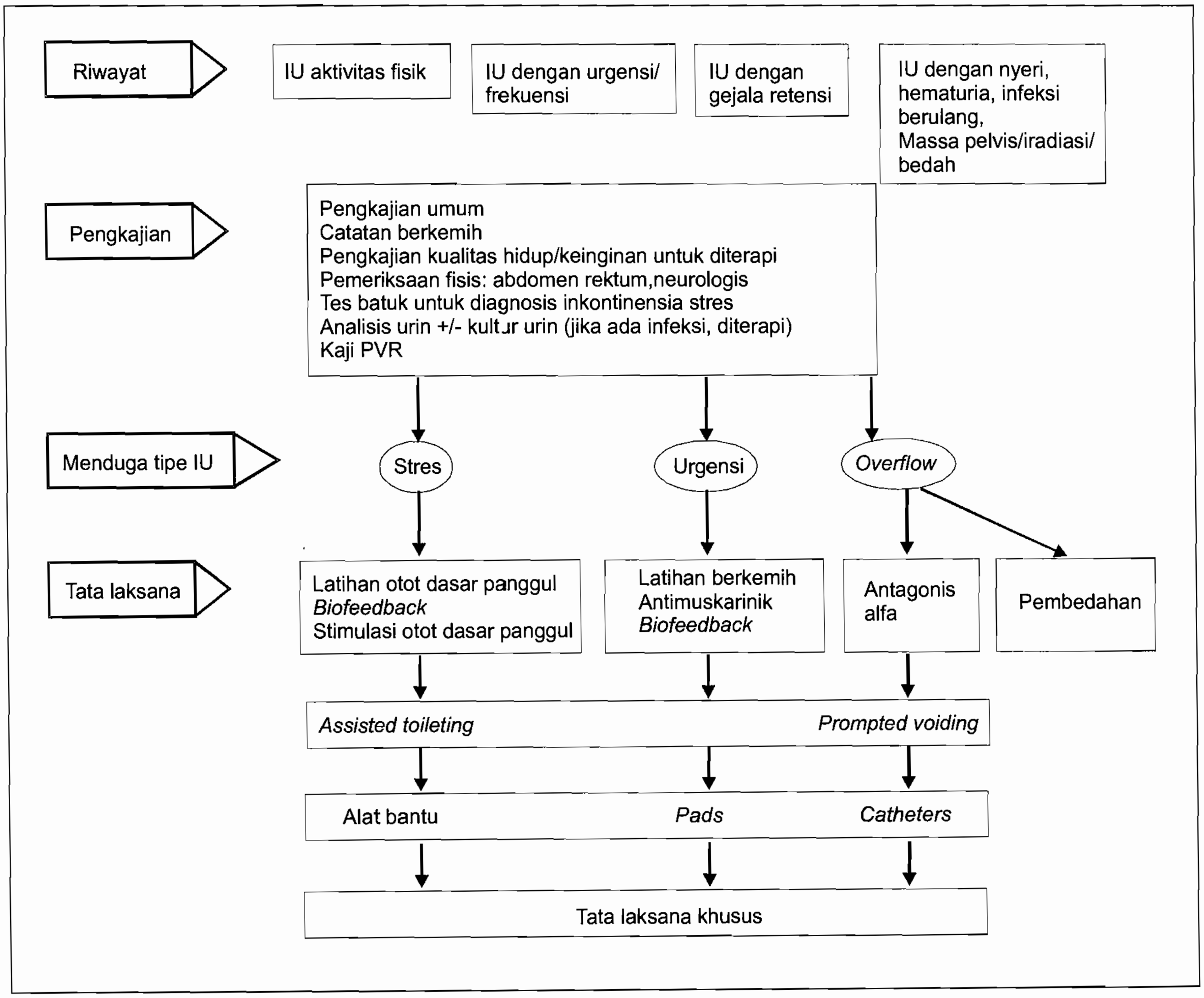
Antikolinergik dapat digunakan untuk tatalaksana inkontinensia urgensi. Oksibutinin memiliki efek antikolinergik dan merelaksasikan otot halus. Tolterodin merupakan kompetitif bloker reseptor M3. Uji klinik menunjukkan bahwa oksibutinin dan tolterodin menyebabkan penurunan frekuensi inkontinensia urgensi dibanding-kan dengan plasebo. Pemberian dosis sehari sekali berhubungan dengan efek samping yang lebih rendah khususnya efek mulut kering. Beberapa efek samping antikolinergik adalah xerostomia, xeroftalmia, konstipasi, gangguan penglihatan, sedatif, retensi urin, insomnia, taki-kardia, ortostasis, kebingungan, dan delirium. Tolterodin lebih selektif untuk resptor muskarinik di kandung kemih dari pada di kelenjar parotis, sehingga diharapkan dapat memberikan efek samping kolinergik yang lebih sedikit, seperti xerostomia. Penggunaan agen trisiklik seperti imipramin dibatasi pada usia lanjut karena efek samping yang ditimbulkannnya. Uji klinik juga tidak menunjukkan adanya efektifitas penggunaan imipramin.

Tindakan operatif dilakukan atas pertimbangan yang matang dan didahului dengan evaluasi urodinamik. Pada perempuan dengan prolaps pelvik yang signifikan dan inkontinensia tipe stres yang tidak membaik dengan penanganan konservatif harus dilakukan upaya operatif. Pada laki-laki dengan tanda obstruksi saluran kemih akibat hipertrofi prostat dapat dilakukan operasi sebagai upaya pencegahan inkontinensia tipe *overflow* di kemudian hari. Beberapa cara untuk melemahkan detrusor dilakukan dengan menggunakan pendekatan postsakral atau paravaginal. Teknik pembedahan yang bertujuan untuk merusak struktur dan kekuatan detrusor seperti transeksi terbuka kandung kemih, transeksi endoskopik, injeksi penol periureter dan sistolisis telah banyak digunakan. Teknik pembedahan yang paling sering digunakan adalah ileosistoplasti dan miektomi detrusor. Teknik pembedahan untuk inkontinensia tipe stres adalah *injectable intraurethral bulking agents,* suspensi leher kandung kemih, *urethral slings*, dan *artificial urinarysphincters*. Teknik pembedahan untuk inkontinensia tipe urgensi adalah *augmentation cystoplasty*, dan stimulasi elektrik.

Salah satu modalitas terapi yang perlu mendapat perhatian bagi tenaga kesehatan adalah pemakaian kateter dan perawatannya. Dalam praktek klinik, kateterisasi sering merupakan tindakan pertama yang dilakukan untuk penderita inkontinensia urin akut. Data-data yang ada menunjukkan pemakaian kateter yang berlebihan. Terdapat 3 cara atau prosedur pemakaian kateter yaitu: kateter eksternal (kateter kondom), kateterisasi intermiten, dan kateterisasi kronik atau menetap. Kateter eksternal hanya dipakai pada inkontinensia *intractable* tanpa retensi urin yang secara fisik dependen/*bedridden*. Bahaya pemakaian kateter tersebut adalah risiko infeksi dan iritasi kulit.

Kateterisasi intermiten dipakai untuk mengatasi retensi urin dan inkontinensia tipe *overflow* akibat kandung kemih yang akontraktil atau *Detrussor hyperactivity with impaired contractility* (DHIC). Prosedur ini dapat dilakukan 2 – 4 kali per-hari oleh pasien atau tenaga kesehatan. Biasanya teknik ini dilakukan pada pasien dengan inkontinensia urin akut. Risiko infeksi sering terjadi pada prosedur ini, oleh karenanya harus dicegah dengan melakukan teknik aseptik. Sedangkan kateterisasi menetap harus dilakukan secara selektif oleh karena risiko bakteriuria kronik, batu kandung kemih, abses periuretral, dan bahkan kanker kandung kemih. Induksi pemakaian kateter kronik adalah retensi urin akibat inkontinensia *overflow* persisten, tak layak operasi, tidak efektif dilakukan kateterisasi intermiten, ada dalam perawatan dekubitus, dan perawatan terminal dengan demensia berat.

Konsensus mengenai rekomendasi dan panduan tata laksana inkontinensia urin pada perempuan dan laki-laki dengan inkontinensia urin neurogenik dan pada usia lanjut telah dikeluarkan oleh *The Scientific Committee on the First International Consultation on Incontinence*. Tujuan tata laksana pada usia lanjut akan berbeda pada tiap individu dan harus didasari oleh keinginan dan motivasi dari pasien dan keluarga untuk ditangani, komorbiditas, prognosis, dan harapan hidup. Gambar 7 menunjukkan algoritme tata laksana inkontinensia urin pada usia lanjut yang direkomendasikan oleh *The Scientific Committee on the First International Consultation on Incontinence.*


Riwayat
IU aktivitas fisik
IU dengan urgensi/ frekuensi
IU dengan gejala retensi
IU dengan nyeri, hematuria, infeksi berulang, Massa pelvis/iradiasi/ bedah
Pengkajian
Pengkajian umum
Catatan berkemih
Pengkajian kualitas hidup/keinginan untuk diterapi
Pemeriksaan fisis: abdomen rektum,neurologis
Tes batuk untuk diagnosis inkontinensia stres
Analisis urin +/- kultur urin (jika ada infeksi, diterapi)
Kaji PVR
Menduga tipe IU
Stres
Urgensi
Overflow
Tata laksana
Latihan otot dasar panggul
Biofeedback
Stimulasi otot dasar panggul
Latihan berkemih
Antimuskarinik
Biofeedback
Antagonis alfa
Pembedahan
Assisted toileting
Prompted voiding
Alat bantu
Pads
Catheters
Tata laksana khusus

Gambar 7. Algoritme tatalaksana inkontinensia urin pada usia lanjut

REFERENSI

Abrams, P. & Wein, A.J. *The Overactive Bladder, A widespread but treatable condition* Eric Sparre Medical, Stockholm, Swedien. 1998.

Abrams P dkk. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-78

Augspurger, R.R. Urinary incontinence and catheters in the elderly male and female *dalam* R.W. Schrier : *Geriatric Medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia 1990.p.156 - 67.

Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, dkk. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. Neurology and Urodynamics 2002;21:167-178

Artibani W. Difficult to manage patient populations: mixed symptomatology. BJU Int 2000; 85 (suppl 3):53-54

Bravo, C.V. Aging and the urogenital system. *Reviews in Clinical Gerontology* 2000;10:315–24.

Chaliha C, Khullar V. Mixed incontinence. J. Urology 2004;63 (suppl 3A):51-7

Chutha, D.S., Fleming, K.C. dkk. Urinary incontinence in elderly population. *Mayo Clin Proc* 1996.;71:93–101.

Dubeau CE. Urinary incontinence. In: Evans JG, Williams TF, Beattie BL, Michel JP, Wilcock GK, Editor. Oxford textbook of geriatric medicine. 2nd ed. NewYork: Oxford University Press; 2000.p. 677-89.

DuBeau, C.E. Epidemiology, risk factor, and pathogenesis of urinary incontinence *Up to Date* 2002.;10(2).

Diokno AC, dkk. J Urol 1986;136:1022-25

Graffith, W.R. Urinary Incontinence in the Elderly. *Health & Age.* Novartis Foundation for Gerontology 2003;357- 60.

Hextall A. Estrogens and lower urinary tract function. Maturitas 2000;36:83-92

Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Incontinence. New York: McGraw-Hill; 2004.p 173-218.

Klimas TCK. Current management of urinary incontinence. Journal of Pharmacy Practice 2004;17(2):103-114

Khullar V, Hill S, Laval K, Schotz HA, Jonas U, Versi E.Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release : a randomized, placebo-controlled trial. Urology 2004;64: 269-75.

Kris-Pranarka, Inkontinensia dalam R. Boedhi - Darmojo dan H. Hadi Martono (Eds) : Buku Ajar Geriatri Ed. 3. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2004.p.197-215.

Lagro-janssen ALM, dkk. Value of the patient's case history in diagnosing urinary incontinence in general practice. Br J Urol 1991;67:569-572

Lockher, J.L., Goode, P.S. et al.. Reability assesment of the bladder diary for urinary incontinence. *Journal of Gerontology*. Medical Science 2001; 56A(1):14 - 18.

Minem,. Gambaran tipe inkontinensia urin pada pasien usia lanjut di Poliklinik Geriatri RS Dr. Sardjito Yogyakarta. *Karya Tulis Ilmiah* Program studi Ilmu Keperawatan FK UGM. Yogyakarta. 2004.

Mc Intosh LJ, Richardson DA. 30-minute evaluation of incontinence in the older woman. Geriatrics 1994 Feb;49:36-44.

Norton PA, Zinner NR, Yalcin I. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 2002;187:40-48

Nihira MA, Henderson N. Epidemiology of urinary incontinence in women. Current Womens's Helath Reports 2003;3:340-7

Ouslander JG. Urinary incontinence. In: Osterweil Dan, Smith KB, Beck JC, Editor. Comprehensive geriatric assessment. New York: McGraw-Hill; 2000.p.555-72

Ouslander JG, Johnson TM. Incontinence. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, et al (eds). Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 4th ed. New York: McGraw-Hill;1999.p 1505-614.

Rossman, I. Urinary incontinence *Clinical Geriatric* 3rd. Ed. Philadelphia: Lippinncot Company; 1996.p.701-707.

Pauls, J. Urinary incontinence and impairment of the pelvic floor in the older adult. *dalam* A.A. Guccione : *Geriatric Physical Therapy* 2nd Ed. St Louis: Mosby; 2000.p. 340 - 50.

Pramantara, D.P. & Wasilah Rochmah. Sindroma Geriatrik yang berkaitan dengan gangguan sistem muskuloskeletal. *Naskah Lengkap Simposium Gangguan Muskuloskeletal pada usia lanjut,* Medika FK UGM & Klinik Lansia FK UGM. 2003

Setiati S, Istanti R. Survei inkontinensia urin (mengompol) pada usia lanjut di lingkungan Pusat Santunan Keluarga (PUSAKA). Maj Kedokt Indon 2003 April;53 (4):137-9

Setiati S. Pedoman penatalaksanaan inkontinensia urin pada pasien geriatri. Dalam: Soejono CH, Setiati S, Wiwie M, Silaswati S, Editor. Pedoman Pengelolaan Kesehatan Pasien Geriatri. Edisi pertama. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Penyakit Dalam FKUI, 2000;85-94

Sorbera LA, Castaner RM, Castaner J. Duloxetine oxalate. Drugs of the future 2000;25:907-16

Steers WD. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. Rev Urol 2002;4 (suppl 4) : S7-S18.

Stewart WF, dkk. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States.World J Urol 2003; 20: 327-36

Wells, dkk. Urinary incontinence in elderly women: clinical findings. J Am Geriatr Soc 1997; 35 :933-39

Weiss BD. Diagnosis evaluation of urinary incontinence in geriatric patients. Am Fam Physic 1998.

Weiss BD. Urinary incontinence. In: Adelman AM, Daly MP, editors. 20 Common Problems Geriatrics. Singapore: McGraw-Hill; 2001.p.85-114.

510

KONSTIPASI DAN INKONTINENSIA ALVI

Kris Pranarka, Rejeki Andayani R

PENDAHULUAN

Konstipasi merupakan suatu keluhan, bukan penyakit. Sekitar 80% manusia pernah menderita konstipasi dalam hidupnya dan konstipasi yang berlangsung singkat masih dianggap normal. Menurut *National Health Interview Survey* pada tahun 1991, sekitar 4,5 juta penduduk Amerika mengeluh menderita konstipasi terutama anak-anak, perempuan, dan orang berusia 65 tahun ke atas. Hal ini menyebabkan kunjungan ke dokter sebanyak 2,5 juta kali/tahun dan menghabiskan dana sekitar 725 juta dolar untuk obat-obatan pencahar.

Konstipasi merupakan keluhan saluran cerna yang terbanyak pada usia lanjut. Terjadi peningkatan keluhan ini dengan bertambahnya usia; 30-40% orang berusia di atas 65 tahun mengeluh konstipasi. Di Inggris, 30% penduduk berusia di atas 60 tahun merupakan konsumen yang teratur menggunakan obat pencahar. Di Australia, sekitar 20% dari populasi berusia di atas 65 tahun mengeluh mengalami konstipasi dan terjadi lebih banyak pada perempuan dibandingkan pria. Suatu penelitian yang melibatkan 3.000 orang berusia di atas 65 tahun menunjukkan sekitar 34% perempuan dan 26% pria mengeluh mengalami konstipasi.

DEFINISI KONSTIPASI

Pada umumnya konstipasi sulit didefinisikan secara tegas karena sebagai suatu keluhan terdapat variasi yang berlainan antara individu. Penggunaan istilah konstipasi secara keliru dan belum adanya definisi yang universal menyebabkan lebih kaburnya ha ini. Biasanya konstipasi berdasarkan laporan pasien sendiri atau konstipasi anamnestik dipakai sebagai data pada penelitian-penelitian. Batasan dari konstipasi klinis yang sesungguhnya adalah ditemukannya sejumlah besar feses memenuhi ampula rektum pada colok dubur, dan atau timbunan feses pada kolon, rektum, atau keduanya yang tampak pada foto polos perut.

Studi epidemiologis menunjukkan kenaikan pesat dari konstipasi terkait dengan usia terutama berdasarkan keluhan pasien dan bukan karena konstipasi klinis. Banyak orang mengira dirinya konstipasi bila tidak buang air besar (BAB) tiap hari sehingga sering terdapat perbedaan pandang antara dokter dan pasien tentang arti konstipasi itu sendiri.

Frekuensi BAB bervariasi dari 3 kali per hari sampai 3 kali per minggu. Secara umum, bila 3 hari belum BAB, massa feses akan mengeras dan ada kesulitan sampai rasa sakit saat BAB. Konstipasi sering diartikan sebagai kurangnya frekuensi BAB, biasanya kurang dari 3 kali per minggu dengan feses yang kecil-kecil dan keras, serta kadangkala disertai kesulitan sampai rasa sakit saat BAB. Orang usia lanjut seringkali terpancang dengan kebiasaan BAB-nya. Hal ini mungkin merupakan kelanjutan dari pola hidup semasa kanak-kanak dan saat masih muda, dimana setiap usaha dikerahkan untuk BAB teratur tiap hari, kalau perlu dengan menggunakan pencahar untuk mendapatkan perasaan sudah bersih. Ada anggapan umum yang salah bahwa kotoran yang tertimbun dalam usus besar akan diserap lagi, berbahaya untuk kesehatan, dan dapat memperpendek usia. Ada pula yang mengkhawatirkan keracunan dari fesesnya sendiri bila dalam jangka waktu tertentu tidak dikeluarkan.

Suatu batasan dari konstipasi diusulkan oleh Holson, meliputi paling sedikit 2 dari keluhan di bawah ini dan terjadi dalam waktu 3 bulan: a). konsistensi feses yang keras; b). mengejan dengan keras saat BAB; c). rasa tidak tuntas saat BAB, meliputi 25% dari keseluruhan BAB; d). frekuensi BAB 2 kali seminggu atau kurang.

International Workshop on Constipation berusaha lebih jelas memberikan batasan konstipasi. Berdasarkan rekomendasinya, konstipasi dikategorikan dalam dua golongan: 1). konstipasi fungsional, 2). konstipasi karena penundaan keluarnya feses pada muara rekto-sigmoid.

Konstipasi fungsional disebabkan waktu perjalanan yang lambat dari feses, sedangkan penundaan pada muara rektosigmoid menunjukkan adanya disfungsi anorektal. Yang terakhir ini ditandai adanya perasaan sumbatan pada anus.

Tabel 1. Definisi Konstipasi sesuai International Workshop on Constipation

Tipe	Kriteria
1. Konstipasi fungsional	• dua atau lebih dari keluhan ini ada paling sedikit dalam 12 bulan: • mengedan keras 25% dari BAB • feses yang keras 25% dari BAB • rasa tidak tuntas 25% dari BAB • BAB kurang dari 2 kali per minggu
2. Penundaan pada muara rektum	• hambatan pada anus lebih dari 25% BAB • waktu untuk BAB lebih lama • perlu bantuan jari-jari untuk mengeluarkan feses

PATOFISIOLOGI KONSTIPASI

Defekasi seperti juga pada berkemih adalah suatu proses fisiologis yang menyertakan kerja otot-otot polos dan serat lintang, persarafan sentral dan perifer, koordinasi dari sistem refleks, kesadaran yang baik dan kemampuan fisis untuk mencapai tempat BAB. Kesukaran diagnosis dan pengelolaan dari konstipasi adalah karena banyaknya mekanisme yang terlibat pada proses BAB normal. Gangguan dari salah satu mekanisme ini dapat berakibat konstipasi.

Defekasi dimulai dari gerakan peristaltik usus besar yang menghantarkan feses ke rektum untuk dikeluarkan. Feses masuk dan meregangkan ampula dari rektum diikuti relaksasi dari sfingter anus interna. Untuk menghindarkan pengeluaran feses yang spontan, terjadi refleks kontraksi dari sfingter anus eksterna dan kontraksi otot dasar pelvis yang dipersarafi oleh saraf pudendus. Otak menerima rangsang keinginan untuk BAB dan sfingter anus eksterna diperintahkan untuk relaksasi, sehingga rektum mengeluarkan isinya dengan bantuan kontraksi otot dinding perut. Kontraksi ini akan menaikkan tekanan dalam perut, relaksasi sfingter dan otot levator ani. Baik persarafan simpatis maupun parasimpatis terlibat dalam proses BAB.

Patogenesis dari konstipasi bervariasi, penyebabnya multipel, mencakup beberapa faktor yang tumpang tindih. Walaupun konstipasi merupakan keluhan yang banyak pada usia lanjut, motilitas kolon tidak terpengaruh oleh bertambahnya usia. Proses menua yang normal tidak mengakibatkan perlambatan dari perjalanan saluran cerna. Perubahan patofisiologi yang menyebabkan konstipasi bukanlah karena bertambahnya usia tetapi memang khusus terjadi pada mereka dengan konstipasi.

Penelitian dengan petanda radioopak yang ditelan oleh orang usia lanjut yang sehat tidak mendapatkan adanya perubahan dari total waktu gerakan usus, termasuk aktivitas motorik dari kolon. Total waktu pergerakan usus dengan mengikuti petanda radioopak yang ditelan, normalnya kurang dari 3 hari sudah dikeluarkan. Sebaliknya, penelitian pada orang usia lanjut yang menderita konstipasi menunjukkan perpanjangan waktu gerakan usus dari 4 sampai 9 hari. Pada mereka yang dirawat atau terbaring di tempat tidur, dapat lebih panjang lagi sampai 14 hari. Petanda radioaktif yang dipakai terutama lambat jalannya pada kolon sebelah kiri dan paling lambat saat pengeluaran dari kolon sigmoid.

Pemeriksaan elektrofisiologis untuk mengukur aktivitas motorik dari kolon pasien dengan konstipasi menunjukkan berkurangnya respons motorik dari sigmoid akibat berkurangnya inervasi intrinsik karena degenerasi pleksus mienterikus. Ditemukan juga berkurangnya rangsang saraf pada otot polos sirkuler yang dapat menyebabkan memanjangnya waktu gerakan usus.

Individu di atas usia 60 tahun juga terbukti mempunyai kadar plasma beta-endorfin yang meningkat, disertai peningkatan ikatan pada reseptor opiat endogen di usus. Hal ini dibuktikan dengan efek konstipatif dari sediaan opiat yang dapat menyebabkan relaksasi tonus kolon, motilitas berkurang, dan menghambat refleks gaster-kolon.

Selain itu, terdapat kecenderungan menurunnya tonus sfingter dan kekuatan otot-otot polos berkaitan dengan usia, khususnya pada perempuan. Pasien dengan konstipasi mempunyai kesulitan lebih besar untuk mengeluarkan feses yang kecil dan keras, sehingga upaya mengejan lebih keras dan lebih lama. Hal ini dapat berakibat penekanan pada saraf pudendus sehingga menimbulkan kelemahan lebih lanjut.

Sensasi dan tonus dari rektum tidak banyak berubah pada usia lanjut. Sebaliknya pada mereka yang mengalami konstipasi dapat mengalami tiga perubahan patologis pada rektum:

Diskesia Rektum

Ditandai dengan penurunan tonus rektum, dilatasi rektum, gangguan sensasi rektum, dan peningkatan ambang kapasitas. Dibutuhkan lebih besar regangan rektum untuk menginduksi refleks relaksasi dari sfingter eksterna dan interna. Pada colok dubur pasien dengan diskesia rektum sering didapatkan impaksi feses yang tidak disadari karena dorongan untuk BAB sering sudah tumpul. Diskesia rektum juga dapat diakibatkan kurang tanggapnya atau penekanan pada dorongan untuk BAB seperti yang dijumpai pada penderita demensia, imobilitas, atau sakit daerah anus dan rektum.

Dis-sinergia Pelvis

Terdapat kegagalan untuk relaksasi otot puborektalis dan sfingter anus eksterna saat BAB. Pemeriksaan secara manometrik menunjukkan peningkatan tekanan pada saluran anus saat mengejan.

Peningkatan Tonus Rektum

Terjadi kesulitan mengeluarkan feses yang bentuknya kecil. Sering ditemukan pada kolon yang spastik seperti pada penyakit *iritable bowel syndrome*, dimana konstipasi merupakan hal yang dominan.

FAKTOR-FAKTOR RISIKO KONSTIPASI PADA USIA LANJUT

Dibutuhkan pengenalan faktor-faktor risiko yang berkaitan dengan konstipasi pada usia lanjut untuk memahami masalah ini. Sebagai contoh, polifarmasi dapat menyebabkan konstipasi karena beberapa golongan obat mempunyai potensi untuk hal ini. Beberapa kelainan neurologis dan endokrin-metabolik juga dapat mengakibatkan konstipasi yang berat. Secara singkat, sebagian faktor-faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Faktor-faktor Risiko Konstipasi pada Usia Lanjut

Obat-obatan
- golongan antikolinergik
- golongan narkotik
- golongan analgetik
- golongan diuretik
- NSAID
- kalsium antagonis
- preparat kalsium
- preparat besi
- antasida aluminium
- penyalahgunaan pencahar

Kondisi neurologis
- stroke
- Penyakit Parkinson
- trauma medula spinalis
- neuropati diabetik

Gangguan metabolik
- hiperkalsemia
- hipokalemia
- hipotiroid

Kausa psikologis
- psikosis
- depresi
- demensia
- kurang privasi untuk BAB
- mengabaikan dorongan BAB
- konstipasi imajiner

Penyakit-penyakit saluran cerna
- kanker kolon
- divertikel
- ileus
- hernia
- volvulus
- *Irritable bowel syndrome*
- rektokel
- wasir
- fistula/fisura ani
- inersia kolon

Lain-lain
- diet rendah serat
- kurang cairan
- imobilitas/kurang olah-raga
- bepergian jauh
- pasca tindakan bedah perut

TAMPILAN KLINIS KONSTIPASI

Anamnesis yang terperinci merupakan hal terpenting untuk mengungkapkan adakah konstipasi dan faktor risiko penyebabnya. Konstipasi merupakan suatu keluhan klinis yang umum dengan berbagai tanda dan keluhan lain yang berhubungan.

Pasien yang mengeluh konstipasi tidak selalu sesuai dengan patokan-patokan yang obyektif. Misalnya bila dalam 24 jam belum BAB atau ada kesulitan harus mengejan dan perasaan tidak tuntas untuk BAB sudah mengira dirinya menderita konstipasi.

Beberapa keluhan yang mungkin berhubungan dengan konstipasi adalah:
- kesulitan memulai dan menyelesaikan BAB
- mengejan keras saat BAB
- massa feses yang keras dan sulit keluar
- perasaan tidak tuntas saat BAB
- sakit pada daerah rektum saat BAB
- rasa sakit pada perut saat BAB
- adanya perembesan feses cair pada pakaian dalam
- menggunakan bantuan jari-jari untuk mengeluarkan feses
- menggunakan obat-obatan pencahar untuk bisa BAB

Pemeriksaan fisis pada konstipasi sebagian besar tidak didapatkan kelainan yang jelas. Walaupun demikian pemeriksaan fisis yang teliti dan menyeluruh diperlukan untuk menemukan kelainan-kelainan yang berpotensi mempengaruhi khususnya fungsi usus besar. Diawali dengan pemeriksaan rongga mulut meliputi gigi-geligi, adanya lesi selaput lendir mulut dan tumor yang dapat mengganggu rasa pengecap dan proses menelan.

Pemeriksaan daerah perut dimulai dengan inspeksi adakah pembesaran abdomen, peregangan, atau tonjolan. Selanjutnya palpasi pada permukaan perut untuk menilai kekuatan otot-otot perut. Palpasi lebih dalam dapat meraba massa feses di kolon, adanya tumor atau aneurisma aorta. Pada perkusi dicari antara lain pengumpulan gas berlebihan, pembesaran organ, asites, atau adanya massa feses. Auskultasi antara lain untuk mendengarkan suara gerakan usus besar, normal atau berlebihan, misalnya pada sumbatan usus. Pemeriksaan daerah anus memberikan petunjuk penting, misalnya adakah wasir, prolaps, fisura, fistula, dan massa tumor di daerah anus yang dapat mengganggu proses BAB.

Pemeriksaan colok dubur harus dikerjakan antara lain untuk mengetahui ukuran dan kondisi rektum serta besar dan konsistensi feses. Colok dubur dapat memberikan informasi tentang:

- tonus rektum
- tonus dan kekuatan sfingter
- kekuatan otot puborektalis dan otot-otot dasar pelvis
- adakah timbunan massa feses
- adakah massa lain (misalnya hemoroid)
- adakah darah
- adakah perlukaan di anus

Pemeriksaaan laboratorium dikaitkan dengan upaya mendeteksi faktor-faktor risiko penyebab konstipasi, misalnya glukosa darah, kadar hormon tiroid, elektrolit, anemia yang berhubungan dengan keluarnya darah dari rektum, dan sebagainya. Prosedur lain misalnya anuskopi dianjurkan dikerjakan secara rutin pada semua pasien dengan konstipasi untuk menemukan adakah fisura, ulkus, wasir dan keganasan.

Foto polos perut harus dikerjakan pada penderita konstipasi, terutama yang terjadinya akut. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi adakah impaksi feses dan adanya massa feses yang keras yang dapat menyebabkan sumbatan dan perforasi kolon. Bila diperkirakan ada sumbatan kolon, dapat dilanjutkan dengan barium enema untuk memastikan tempat dan sifat sumbatan. Pemeriksaan yang intensif ini dikerjakan secara selektif setelah 3-6 bulan pengobatan konstipasi kurang berhasil dan dilakukan hanya pada pusat-pusat pengelolaan konstipasi tertentu.

Uji yang dikerjakan dapat bersifat anatomik (enema, proktosigmoidoskopi, kolonoskopi) atau fisiologik (waktu singgah di kolon, cinedefecografi, manometri dan elektromiografi). Proktosig-moidoskopi biasanya dikerjakan pada konstipasi yang baru terjadi sebagai prosedur penapisan adanya keganasan kolon-rektum. Bila ada penurunan berat badan, anemia, keluarnya darah dari rektum atau adanya riwayat keluarga dengan kanker kolon perlu dikerjakan kolonoskopi.

Waktu persinggahan suatu bahan radio-opak di kolon dapat diikuti dengan melakukan pemeriksaan radiologis setelah menelan bahan tersebut. Bila timbunan zat ini terutama ditemukan di rektum menunjukkan kegagalan fungsi ekspulsi, sedangkan bila di kolon menunjukkan kelemahan yang menyeluruh.

Sinedefecografi adalah pemeriksaan radiologis daerah anorektal untuk menilai evakuasi feses secara tuntas, mengidentifikasi kelainan anorektal dan mengevaluasi kontraksi serta relaksasi otot rektum. Uji ini memakai semacam pasta yang konsistensinya mirip feses, dimasukkan ke dalam rektum. Kemudian penderita duduk pada toilet yang diletakkan dalam pesawat sinar X. Penderita diminta mengejan untuk mengeluarkan pasta tersebut. Dinilai kelainan anorektal saat proses berlangsung.

Uji manometri dikerjakan untuk mengukur tekanan pada rektum dan saluran anus saat istirahat dan pada berbagai rangsang untuk menilai fungsi anorektal.

Pemeriksaan elektromiografi dapat mengukur misalnya tekanan sfingter dan fungsi saraf pudendus, adakah atrofi saraf yang dibuktikan dengan respons sfingter yang terhambat. Pada kebanyakan kasus tidak didapatkan kelainan anatomik maupun fungsional, sehingga penyebab dari konstipasi disebut sebagai non-spesifik.

KOMPLIKASI KONSTIPASI PADA USIA LANJUT

Walaupun untuk kebanyakan orang usia lanjut, konstipasi hanya sekedar mengganggu, tetapi untuk sebagian kecil dapat berakibat komplikasi yang serius, misalnya impaksi feses. Impaksi feses merupakan akibat dari terpaparnya feses pada daya penyerapan dari kolon dan rektum yang berkepanjangan. Feses dapat menjadi sekeras batu, di rektum (70%), sigmoid (20%), dan kolon bagian proksimal (10%).

Impaksi feses merupakan penyebab yang penting dari morbiditas pada usia lanjut, meningkatkan risiko perawatan di rumah sakit dan mempunyai potensi untuk komplikasi yang fatal. Penampilannya sering hanya berupa kemunduran klinis yang tidak spesifik. Kadang-kadang dari pemeriksaan fisis didapatkan panas sampai 39,5°C, delirium, perut yang tegang, suara usus melemah, aritmia serta takipnea karena peregangan dari diafragma. Pemeriksaan laboratorium didapatkan lekositosis. Peristiwa ini bisa diakibatkan ulserasi sterkoraseus dari suatu fecaloma yang keras menyebabkan ulkus dengan tepi yang nekrotik dan meradang. Dapat terjadi perforasi dan penderita datang dengan sakit perut berat yang mendadak.

Impaksi feses yang berat pada daerah rektosigmoid dapat menekan leher kandung kemih menyebabkan retensio urin, hidronefrosis bilateral, dan kadang-kadang gagal ginjal yang membaik setelah impaksi dihilangkan. Inkontinensia alvi juga sering didapatkan, karena impaksi feses di daerah kolorektal.

Volvulus daerah sigmoid juga sering terjadi sebagai komplikasi dari konstipasi. Mengejan berlebihan dalam jangka waktu lama pada penderita dengan konstipasi dapat berakibat prolaps dari rektum.

PENGOBATAN

Banyaknya macam-macam obat yang dipasarkan untuk mengatasi konstipasi, merangsang upaya untuk memberikan pengobatan secara simtomatik. Sedangkan bila mungkin, pengobatan harus ditujukkan pada penyebab dari konstipasi. Penggunaan obat pencahar jangka panjang terutama yang bersifat merangsang peristaltik usus, harus dibatasi.

Strategi pengobatan dibagi menjadi: 1).Pengobatan non farmakologis, 2). Pengobatan farmakologis

Pengobatan Non Farmakologis

Latihan usus besar. Melatih usus besar adalah suatu bentuk latihan perilaku yang disarankan pada pencerita konstipasi yang tidak jelas penyebabnya.

Penderita dianjurkan mengadakan waktu secara teratur tiap hari untuk memanfaatkan gerakan usus besarnya. Dianjurkan waktu ini adalah 5-10 menit setelah makan, sehingga dapat memanfaatkan refleks gastro-kolon untuk BAB. Diharapkan kebiasaan ini dapat menyebabkan penderita tanggap terhadap tanda-tanda dan rangsang untuk BAB, dan tidak menahan atau menunda dorongan untuk BAB ini.

Diet. Peran diet penting untuk mengatasi konstipasi terutama pada golongan usia lanjut. Data epidemiologis menunjukkan bahwa diet yang mengandung banyak serat mengurangi angka kejadian konstipasi dan macam-macam penyakit gastrointestinal lainnya, misalnya divertikel dan kanker kolorektal. Serat meningkatkan massa dan berat feses serta mempersingkat waktu transit di usus.

Untuk mendukung manfaat serat ini, diharapkan cukup asupan cairan sekitar 6-8 gelas sehari, bila tidak ada kontraindikasi untuk asupan cairan.

Olahraga. Cukup aktivitas atau mobilitas dan olahraga juga membantu mengatasi konstipasi. Jalan kaki atau lari-lari kecil yang dilakukan sesuai dengan umur dan kemampuan pasien, akan menggiatkan sirkulasi dan meningkatkan tonus otot usus. Dianjurkan juga untuk melakukan senam perut untuk memperkuat otot-otot dinding perut, terutama pada penderita dengan atoni pada otot perut.

Pengobatan Farmakologis

Jika modifikasi perilaku ini kurang berhasil, ditambahkan terapi farmakologis, dan biasanya dipakai obat-obatan golongan pencahar. Ada 4 tipe golongan obat pencahar:

- memperbesar dan melunakkan massa feses, antara lain: *Cereal, Methyl selulose, Psilium*
- melunakkan dan melicinkan feses, obat ini bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan feses, sehingga mempermudah penyerapan air. Contohnya antara lain: Minyak kastor, Golongan *docusate*
- golongan osmotik yang tidak diserap, sehingga cukup aman untuk digunakan, misalnya pada penderita gagal ginjal, antara lain: Sorbitol, *Lactulose,* Glycerin
- merangsang peristaltik, sehingga meningkatkan motilitas usus besar. Golongan ini yang banyak dipakai. Perlu diperhatikan bahwa pencahar golongan ini bila dipakai untuk jangka panjang, dapat merusak pleksus mesenterikus dan berakibat dismotilitas kolon. Contohnya antara lain: Bisakodil, *Fenolptalein*

Bila dijumpai konstipasi kronis yang berat dan tidak dapat diatasi dengan cara-cara tersebut di atas, mungkin dibutuhkan tindakan pembedahan. Misalnya kolektomi sub total dengan anastomosis ileorektal. Prosedur ini dikerjakan pada konstipasi berat dengan masa transit yang lambat dan tidak diketahui penyebabnya serta tidak ada respons dengan pengobatan yang diberikan. Pada umumnya, bila tidak dijumpai sumbatan karena massa atau adanya volvulus, tidak dilakukan tindakan pembedahan.

INKONTINENSIA ALVI

Pendahuluan

Inkontinensia alvi sering digambarkan sebagai peristiwa yang tidak menyenangkan tetapi tidak terelakkan, berkaitan dengan usia lanjut. Sebenarnya, seperti halnya dengan ulkus dekubitus, inkontinensia alvi seringkali terjadi akibat sikap dokter dan tindakan keperawatan yang kurang tepat. Dengan diagnosis dan pengobatan yang sesuai, inkontinensia alvi pada usia lanjut hampir seluruhnya dapat dicegah.

Inkontinensia alvi lebih jarang ditemukan dibandingkan inkontinensia urin. Tiga puluh hingga lima puluh persen pasien dengan inkontinensia urin, juga menderita inkontinensia alvi. Keadaan ini menunjukkan mekanisme patofisiologi yang sama antara inkontinensia urin dan inkontinensia alvi.

Untuk sebagian orang usia lanjut, inkontinensia alvi dapat mengakibatkan pengurangan aktivitas fisis, kehilangan kontak sosial, dan lebih jelek lagi sampai diisolasi. Inkontinensia alvi saat ini merupakan penyebab kedua di Amerika Serikat untuk memasukkan orang usia lanjut di rumah-rumah perawatan. Sekitar 7% dari populasi usia lanjut mengalami inkontinensia alvi paling sedikit sekali seminggu, dan sampai 50% dari mereka yang dirawat di rumah-rumah perawatan bagi usia lanjut, menderita inkontinensia alvi.

Kebanyakan pasien tidak pernah melaporkan masalah ini pada dokternya. Pria usia lanjut lebih sering mengalami inkontinensia alvi dibandingkan perempuan usia lanjut, dan bentuk inkontinensianya lebih sering cair daripada bentuk padat.

PENGATURAN DEFEKASI NORMAL

Defekasi, seperti juga halnya berkemih, adalah suatu proses fisiologis yang melibatkan:

- koordinasi susunan saraf pusat dan perifer serta sistem refleks
- kontraksi yang baik dari otot-otot polos dan serat lintang yang terlibat
- kesadaran dan kemampuan untuk mencapai tempat buang air besar.

Di daerah rektum dan anus sendiri, ada tiga hal yang penting untuk mekanisme pengaturan buang air besar, yang tugasnya mempertahankan penutupan yang baik dari saluran anus, yaitu: a). Sudut anorektal yang dipertahankan pada posisi yang paling ideal, di bawah 100° oleh posisi otot-otot pubo-rektal; b). Sfingter anus eksterna yang melindungi terutama terhadap kenaikan mendadak dari tekanan intra-abdominal, misalnya batuk, bersin, olahraga, dan sebagainya; c). Bentuk anus sendiri yang seakan menguncup berbentuk katup, dengan otot-otot serta lipatan mukosa yang saling mendukung.

GAMBARAN KLINIS

Klinis inkontinensia alvi tampak dalam dua keadaan: 1). Feses yang cair atau belum terbentuk, sering bahkan selalu keluar merembes; 2). Keluarnya feses yang sudah terbentuk, sekali atau dua kali per hari, di pakaian atau di tempat tidur.

Perbedaan dari penampilan klinis kedua macam inkontinensia alvi ini dapat mengarahkan pada penyebab yang berbeda dan merupakan petunjuk untuk diagnosis. Penyebab dari inkontinensia alvi dapat dibagi menjadi 4 kelompok:

- inkontinensia alvi akibat konstipasi
- inkontinensia alvi simtomatik, yang berkaitan dengan penyakit pada usus besar
- inkontinensia alvi akibat gangguan kontrol persarafan dari proses defekasi (inkontinensia neurogenik)
- inkontinensia alvi karena hilangnya refleks anal Jenis-jenis Inkontinensia Alvi

Selanjutnya akan dibicarakan masing-masing tipe dari inkontinensia dan pengelolaannya.

Inkontinensia Alvi Akibat Konstipasi

Batasan dari konstipasi (obstipasi) masih belum tegas. Secara teknis dimaksudkan untuk buang air besar kurang dari tiga kali per minggu, tetapi banyak pasien sudah mengeluhkan konstipasi bila ada kesulitan mengeluarkan feses yang keras atau merasa kurang puas saat buang air besar. Konstipasi sering sekali dijumpai pada usia lanjut dan merupakan penyebab utama pada inkontinensia alvi pada usia lanjut.

Obstipasi bila berlangsung lama dapat mengakibatkan sumbatan/impaksi dari massa feses yang keras (skibala). Massa feses yang tidak dapat keluar ini akan menyumbat lumen bawah dari anus dan menyebabkan perubahan dari sudut anorektal. Kemampuan sensor menumpul dan tidak dapat membedakan antara flatus, cairan atau feses. Akibatnya feses yang cair akan merembes keluar.

Skibala yang terjadi juga akan meyebabkan iritasi pada mukosa rektum sehingga akan diproduksi cairan dan mukus, yang selanjutnya melalui sela-sela dari feses yang impaksi akan keluar dan terjadi inkontinensia alvi. Diagnosis ditegakkan dari anamnesis dan pemeriksaan fisis, antara lain meraba adanya skibala pada colok dubur.

Dari anamnesis didapatkan keterangan keluarnya feses yang tidak berbentuk atau lunak sekali, beberapa kali sehari dan penderita hampir selalu basah tercemar. Pada colok dubur bila didapatkan massa feses yang keras akan mendukung diagnosis konstipasi sebagai penyebab inkontinensia alvi, tetapi dapat juga massa feses yang lunak sebagai penyebab. Pengelolaan yang sesuai untuk konstipasi akan menyembuhkan inkontinensia alvi.

Langkah pertama adalah mengidentifikasi semua kemungkinan penyebabnya. Secara umum diet yang kurang baik, imobilitas, kebiasaan buang air besar yang tidak tertib dan penggunaan laksans yang tidak tepat merupakan penyebab paling sering untuk inkontinensia pada usia lanjut.

Pemberian diet tinggi serat dengan cairan cukup dan meningkatkan aktivitas/mobilitas merupakan langkah pertama yang harus diperhatikan. Buang air besar secara teratur dengan menyesuaikan refleks gaster-kolon yang timbul beberapa menit setelah selesai makan harus dimanfaatkan, dengan mengatur waktu untuk buang air besar pada saat itu. Tempat buang air besar yang tenang dan pribadi juga akan mendukung.

Bila konstipasi merupakan keluhan yang baru saja dialami dan ada perubahan dari buang air besar, maka macam-macam kelainan/penyakit kolorektal harus dicari. Demikian juga kelainan metabolik, misalnya neuropati diabetik, kelainan-kelainan neurologis lain seperti stroke, gangguan medula spinalis, depresi, dan lain-lain.

Akhirnya tidak boleh dilupakan adalah efek samping obat yang penggunaannya kurang tepat. Beberapa golongan obat-obatan memang sering dimanfaatkan untuk pengobatan konstipasi, dengan catatan digunakan secara rasional sesuai tipe konstipasi yang dihadapi. Bila indikasinya tidak sesuai, obat tersebut bahkan dapat berakibat konstipasi. Misalnya penggunaan secara ber-lebihan dapat menyebabkan atoni kolon, sehingga dianjurkan pemakaian tidak lebih dari tiga kali seminggu.

Obat-obatan yang disebut sebagai laksans atau pencahar tersebut, kerjanya antara lain dengan menambah volume feses, atau dengan cara melunakkan dan melicinkan permukaan feses hingga mudah ke uar, meningkatkan pembentukan cairan dalam lumen usus, menstimulasi pergerakan usus dan meningkatkan refleks buang air besar.

Inkontinensia Alvi Simtomatik

Inkontinensia alvi simtomatik dapat merupakan penampilan klinis dari berbagai macam kelainan patologis yang dapat meyebabkan diare. Keadaan ini mungkin dipermudah dengan adanya perubahan berkaitan dengan bertambahnya usia dari proses kontrol yang rumit pada fungsi sfingter terhadap feses yang cair dan gangguan pada saluran anus bagian atas dalam membedakan flatus dan feses yang cair.

Beberapa penyebab diare yang mengakibatkan inkontinensia alvi simtomatik ini antara lain gastroenteritis, divertikulitis, proktitis, kolitis-iskemik, kolitis ulseratif, karsinoma kolon-rektum. Semua pertimbangan diagnosis di atas, menunjukkan perlunya pemeriksaan tambahan misalnya kolonoskopi dan foto kolon dengan barium enema. Penyebab lain dari inkontinensia alvi simtomatik misalnya kelainan metabolik, seperti diabetes melitus, kelainan endokrin, seperti tirotoksikosis, kerusakan sfingter anus sebagai komplikasi dari operasi hemoroid yang kurang berhasil, dan prolaps-rektum.

Akhirnya jangan dilupakan penyebab paling umum dari diare pada usia lanjut adalah obat-obatan, antara lain yang mengandung unsur besi atau memang akibat kerja pencahar.

Pengobatan dari inkontinensia alvi simtomatik adalah terhadap kelainan penyebabnya, dan bila tidak dapat diobati dengan cara tersebut, maka diusahakan terkontrol dengan obat-obatan yang menyebabkan obstipasi.

Inkontinensia Alvi Neurogenik

Inkontinensia alvi neurogenik terjadi akibat gangguan fungsi menghambat dari korteks serebri saat terjadi regangan/distensi rektum. Proses normal dari defekasi melalui refleks gatro-kolon. Beberapa menit setelah makanan sampai di lambung/gaster, akan menyebabkan pergerakan feses dari kolon desenden ke arah rektum. Distensi rektum akan diikuti relaksasi sfingter interna. Dan seperti halnya kandung kemih, tidak terjadi kontraksi intrinsik dari rektum pada orang dewasa normal, karena ada inhibisi/hambatan dari pusat di korteks serebri. Bila buang air besar tidak memungkinkan, maka hal ini tetap ditunda dengan inhibisi yang disadari terhadap kontraksi rektum dan sfingter eksternanya. Pada usia lanjut dan terutama pada pasien dengan penyakit serebrovaskular, kemampuan untuk menghambat proses defekasi ini dapat terganggu bahkan hilang.

Karakteristik inkontinensia neurogenik ini tampak pada penderita dengan infark serebri multiple atau penderita demensia. Gambaran klinisnya ditemukan satu-dua potong feses yang sudah berbentuk di tempat tidur, dan biasanya setelah minum panas atau makan.

Pengelolaan inkontinensia alvi neurogenik kadang-kadang dengan cara yang sederhana dan cukup baik hasilnya, tetapi sering dilupakan. Penderita disiapkan pada suatu komodo (*commode*), duduk santai dengan ditutup kain sebatas lututnya, kemudian diberi minuman hangat, relaks dan dijaga ketenangannya sambil ditunggu sampai feses keluar.

Bila dengan cara tersebut tidak berhasil, diberikan obat-obatan yang menyebabkan konstipasi, tetapi dipastikan diikuti evaluasi usus bagian bawah satu atau dua kali seminggu dengan supositoria atau enema. Cara ini membutuhkan penyesuaian individual yang hati-hati dan teliti, agar tidak mengubah inkontinensia menjadi konstipasi sesungguhnya.

Inkontinensia Alvi Akibat Hilangnya Refleks Anal

Inkontinensia alvi ini terjadi akibat hilangnya refleks anal, disertai kelemahan otot-otot serat lintang.

Parks, Henry, dan Swash dalam penelitiannya, menunjukkan berkurangnya unit-unit yang berfungsi motorik pada otot-otot daerah sfingter dan puborektal. Keadaan ini menyebabkan hilangnya refleks anal, berkurangnya sensasi pada anus disertai menurunnya tonus anus. Hal ini dapat berakibat inkontinensia alvi pada peningkatan tekanan intra-abdomen dan prolaps dari rektum. Pengelolaan inkontinensia ini sebaiknya diserahkan pada ahli proktologi untuk pengobatannya.

KESIMPULAN

Konstipasi merupakan keluhan terbanyak dari saluran cerna pada usia lanjut. Konstipasi sulit diberikan batasan secara tegas karena sebagai suatu keluhan terdapat variasi yang berbeda antar individu.

Konstipasi-anamnestik sering dipakai sebagai patokan dalam penelitian-penelitian. *International Workshop on Constipation* memberikan rekomendasi konstipasi sebagai berikut: 1.Konstipasi fungsional, 2. Konstipasi karena penundaan keluarnya feses pada muara rektosigmoid.

Walaupun konstipasi merupakan keluhan yang banyak pada lanjut usia, motilitas kolon tidak terpengaruh dengan bertambahnya usia. Proses menua yang normal tidak mengakibatkan perlambatan dari perjalanan saluran cerna. Perubahan patofisiologis yang menyebabkan konstipasi bukanlah karena bertambahnya usia tetapi memang khusus terjadi pada mereka dengan konstipasi.

Anamnesis merupakan hal terpenting untuk mengungkapkan etiologi dan faktor-faktor risiko penyebab konstipasi, sedangkan pemeriksaan fisis pada umumnya tidak mendapatkan kelainan yang jelas.

Pemeriksaan colok dubur dapat memberikan banyak informasi yang berguna pemeriksaan-pemeriksaan lain yang intensif dikerjakan secara selektif setelah 3 sampai 6 bulan pengobatan konstipasi kurang berhasil dan dilakukan hanya pada pusat-pusat pengelolaan konstipasi tertentu.

Pengobatan konstipasi sebaiknya ditujukan untuk menghilangkan penyebabnya. Langkah-langkah pengobatan adalah secara nonfarmakologis, farmakologis dan pada keadaan khusus antara lain dilakukan tindakan pembedahan.

Inkontinensia alvi lebih jarang ditemukan dibandingkan inkontinensia urin. Defekasi, seperti halnya berkemih, adalah suatu proses fisiologis yang melibatkan koordinasi dari sistem saraf pusat dan perifer, respons refleks, kontraksi otot-otot polos dan serat lintang, kesadaran yang cukup baik serta kemampuan mencapai tempat buang air besar.

Perubahan-perubahan akibat proses menua dapat mencetuskan terjadinya inkontinensia, tetapi inkontinensia bukan suatu hal yang normal pada usia lanjut.

Penampilan klinis dari inkontinensia dapat memberikan petunjuk penyebabnya, dan selanjutnya pengelolaannya yang terutama berdasarkan penyebab, baik dengan tindakan suportif, obat-obatan dan bila perlu tindakan pembedahan.

Dengan diagnosis yang tepat dan pengobatan yang sesuai, inkontinensia alvi pada usia lanjut hampir seluruhnya dapat dicegah dan diobati. Tujuannya tidak hanya terletak pada keadaan yang kurang nyaman, bahkan memalukan pada penderita, tetapi fakta bahwa inkontinensia alvi dapat merupakan petunjuk pertama adanya penyakit serius pada saluran cerna bawah yang mungkin dapat diobati bila ditemukan dini

REFERENSI

American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) : Constipation June 3, 2002 : 1-3

Azer, S A : Constipation Medicine, Nov.7, 2002 : 1-13

Brocklehurst JC, Alllen SC. Faecal incontinence. Geriatric Medicine for Studenta, 3rd ed. Churchill-Livingstone: 1987.p. 92-97.

Brocklehurst JC, Allen SC. Urinary incontinence. Geriatric Medicine for Students, 3rd ed. Churchill-Livingstone, 1987; 73-91

CahillLM : Constipation. Mastering geriatric Care, Springhouse Corp:1997 .p.65-67

Cheskin LJ ; Schuster MM : Constipation. In Hazzard WR 2nd ed.Principles of Geriatric medicine and Gerontology, Mc Graw Hill inc: 1990.p. 1161-1167.

Cheskin L J; Schaefer, D.C : Constipation in the Elderly. American Family Physician, Sept.15,1998.

Fonda D. Management of the incontinent elderly patient. In : Update in Geriatric Medicine. The MSD General Practitioner Universities Programme.

Harari, D. Constipation in the elderly. In Hazzard WR 4 th ed. Frinciples of Geriatric Medicine and Gerontology, Mc Graw Hill inc; 1999.p. 1491-1505.

Hamdy RC. Altered Bowel Habits. Geriatric Medicine, a problem - oriented approach. Bailiere Tindall ed. 1984.p. 158-164.

Holson, D. : Constipation Medicine, May 14, 2002 : 1-14

Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Incontinence. Essentials of clinical geriatrics, 2nd ed. Mc Graw-Hill Information Services Co; 1989.p. 139-182.

Kane RL ; Ouslander JG ; Abrass IB : Constipation. Essentials of Clinical Ceriatrics, Mc Graw-Hill inc; 1995.p. 224-227

Landefeld C.S ; Lyons W.L. : Anorectal Disorders, Fecal Incontinence. Current Geriatric Diagnosis & Treatment. International Edition. 2004 .p. 229-231, .

Morley, M.D.; Khan, A : Constipation in the Elderly. St.Louis University Health Sciences center, October,1999.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases (NIDDK): Constipation. NIH Publication no. 95-2754, May 2000 : 1-14.

Robert -Thomson IC : Constipation. The M S D general practitioner Universities Programme, 1989.

Resnick B : Constipation In Adelman AM ed : 20 common problems in Geriatrics Mc Graw-Hill inc. International ed. 2001.p. 311-35.

Reuben, DB; Yoshikawa TT; Besdine RW : Small and Large Bowels disorders. American geriatric Society, Geriatric review syllabus 1996 : 289-294

Reuben DB, Yoshikawa TT, Besdine RW. Urinary incontinence. Geriatric review syllabus. Kendall/Hunt Publ. Co., 1996; 124-133.

Whitehead JB. Urinary incontinence. In : William Reichel eds. Care of the elderly, 4th ed. Williams and Wilkins, 1995; 280-286.

Van der Cammen TJM, Rai GS, Exton-Smith AN. Urinary incontinence. Manual of Geriatric Medicine. Churchill Livingstone, 1991; 254-263.

511

IATROGENESIS

R.A. Tuty Kuswardhani

PENDAHULUAN

Pasien lanjut usia merupakan pasien dengan risiko terjadinya *injury* selama perawatan di rumah sakit, dan peningkatan kejadian yang tidak diinginkan yang berhubungan dengan usia. Bagi banyak pasien lanjut usia, perawatan di rumah sakit menyebabkan penurunan fungsi walaupun kondisi yang menyebabkan perawatan tersebut diperbaiki atau disembuhkan. Pasien lanjut usia yang mengalami kejadian yang tidak diinginkan atau disabilitas selama perawatan di rumah sakit berhubungan kuat dengan prognosis yang buruk. Penyebab banyaknya kejadian iatrogenesis pada usia lanjut meliputi perubahan fisiologis yang berhubungan dengan usia, penyakit kronik yang sering terjadi secara konkomitan, dan presentasi penyakit yang atipikal pada populasi ini.[1] Sepertiga pasien mengalami penurunan pada minimal 1 aktivitas harian dan peningkatan risiko jatuh, re-hospitalisasi, institusionalisasi dan kematian. Penyakit iatrogenik merupakan masalah serius dengan dampak sosial yang besar. Insidennya sangat tinggi, mahal dan berpotensi menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Di Amerika Serikat, diperkirakan iatrogenik menjadi penyebab 225.000 kematian tiap tahunnya, dan karenanya menjadi penyebab kematian tersering ketiga setelah penyakit jantung dan kanker.[2]

DEFINISI

Berasal dari bahasa yunani "iatros" yang berarti medis dan "genes" yang berarti origin/asal, iatrogenik didefinisikan sebagai terjadinya efek negatif yang disebabkan oleh prosedur medis. Iatrogenik seringkali disamakan dengan "kesalahan" atau "kelalaian", namun efek iatrogenik dan kesalahan medis merupakan istilah yang bertolak belakang. Kesalahan merupakan hasil kelalaian dan karenanya bertolak belakang dengan konsep medis, dimana efek iatrogenik merupakan konsekuensi dari tindakan yang benar berdasarkan indikasi yang tepat dan kriteria yang adekuat dan dapat diprediksi oleh seorang dokter. Ketika seorang dokter (atau tenaga medis lain) dalam usahanya menyembuhkan, memperbaiki atau mengobati pasien menimbulkan kelainan psikologis, fungsional atau organik dalam bentuk nyeri, penyakit atau gangguan, ia bersifat iatrogenik. Jadi, penyakit iatrogenik didefinisikan sebagai tindakan medis, terapetik, diagnostik atau profilaksis apapun, yang secaratidak sengaja menyebabkan gejala yang membutuhkan terapi, menyebabkan perawatan di rumah sakit, meningkatkan lama rawat di rumah sakit, menyebabkan ketidakmampuan permanen atau perlukaan, atau mengarah pada kematian.[2] Kaskade iatrogenesis didefinisikan sebagai serangkaian perkembangan berbagai komplikasi medis yang dapat dicetuskan oleh kejadian awal yang nampaknya tidak berbahaya.[3]

EPIDEMIOLOGI

Kejadian iatrogenik memiliki insiden yang tinggi, beberapa studi menunjukkan bahwa 3.7-17% dari seluruh pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami kejadian iatrogenik. Pada 3 studi prospektif besar di bagian penyakit dalam tahun 1980, 1986 dan 1993, melibatkan 815, 1176 dan 1549 pasien, ditemukan insiden kejadian iatrogenik 36%, 25,1% dan 14,7%. Studi terbaru menunjukkan kejadian iatrogenik sebanyak 14-25% dari pasien di atas usia 65 tahun yang dirawat di bangsal penyakit dalam. Hampir sepertiga pasien memiliki penyakit iatrogenik sebelum masuk ke rumah sakit dan 3-7% dari pasien yang masuk rawat dengan penyebab iatrogenik, meningkat menjadi 8% pada pasien usia di atas 65 tahun. Kejadian iatrogenik juga merupakan penyebab penting perawatan di ruang intensif dan penyebab masuk kembali ke rumah sakit.[2]

PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS

Pasien usia lanjut memiliki kerentanan unik untuk mengalami kejadian yang tidak diinginkan (*adverse event*), namun sampai saat ini alasan untuk predisposisi khusus ini tetap tidak jelas. Satu penjelasan yang mungkin adalah bahwa pasien yang lebih tua memiliki penyakit yang kronis dan lebih kompleks yang berkontribusi terhadap peningkatan lama rawat dan karenanya meningkatkan paparan terhadap prosedur yang dapat mengarah pada berbagai komplikasi yang berhubungan dengan perawatan di rumah sakit. Sebagai tambahan, faktor-faktor endogen seperti penurunan fungsi kognitif, fungsi renal dan hepar bersama faktor-faktor eksogen seperti lingkungan rumah sakit, dapat mempengaruhi kerentanan pasien lanjut usia terhadap kejadian yang tidak diinginkan. Kaskade komplikasi lebih sering terjadi pada pasien tua dan dapat menyebabkan penurunan fungsi lebih jauh karena kombinasi efek dari penyakitnya sendiri, penurunan kondisi dan efek samping dari terapi.[3]

Kerangka konsep umum didasarkan pada *Quality Health Outcomes Model* (QHOM) dan kerangka efektivitas keperawatan yang digunakan oleh Titler et al tahun 2006. Pada tahun 1998, *the Expert Panel on Quality Health Care of the American Academy of Nursing* mempublikasikan QHOM sebagai kerangka konsep untuk penelitian kualitas dan luaran, dan kerangka ini diterapkan untuk mengerti kaskade iatrogenesis dengan lebih baik. Kaskade iatrogenesis mencerminkan hubungan kompleks antara pasien dengan faktor-faktor predisposisi dan/atau presipitasi yang berhubungan. Untuk berbagai sindrom ini, menghilangkan atau menterapi hanya salah satu faktor biasanya tidak cukup untuk mengeliminasi risiko, melainkan harus ditujukan pada spektrum penuh dari kerentanan dan faktor presipitasi yang ada.[3]

Dari beberapa studi yang telah dilakukan, terdapat beberapa prediktor penting untuk terjadinya iatrogenesis seperti, usia tua, jumlah obat yang diminum per hari, kondisi patologis yang berhubungan, kondisi medis yang buruk saat masuk rumah sakit, gangguan fungsi ginjal dan penggunaan akses intravena. Beberapa faktor risiko lain yang diketahui menyebabkan kejadian iatrogenik di rumah sakit antara lain: masuk dari panti jompo atau rumah sakit lain, dan lama rawat[5].

Dari sekian banyak tipe penyakit iatrogenik, yang paling sering ditemukan adalah yang berhubungan dengan obat atau efek samping obat (*adverse drug reaction*-ADR). ADR sering terjadi, membutuhkan biaya yang tinggi dan pada beberapa kasus menyebabkan komplikasi yang berat. Pada umumnya, pasien tidak mengetahui alasan, rincian atau efek samping terapi yang diterimanya. Obat-obatan yang dimaksud umumnya merupakan golongan obat anti hipertensi (umumnya diuretik), obat-obat kardiovaskular (umumnya digoksin dan digitalis, sampai 15%), NSAID (sampai 12%), agen hipoglikemi (6-12%), antikoagulan (10-11%), antibiotik (mendekati 7%) dan obat-obat neuropsikiatri. Kelainan yang sering ditemukan berupa gangguan elektrolit (termasuk dehidrasi), gangguan metabolik/endokrin, gangguan gastrointestinal dan hepar, gangguan kardiovaskular, kejadian neuro-psikiatri, gangguan hematologi dan komplikasi infeksi dan perdarahan. Berdasarkan definisi efek samping obat tipe A dan B, ADR harus dapat diprediksi bila ingin dicegah. Pasien yang lebih tua cenderung mengalami ebih banyak reaksi tipe A, dimana reaksi tipe B lebih banyak terjadi pada pasien yang lebih muda. Dari studi yang telah dipublikasikan, 16-50% ADR berat dan 22-80% dapat dicegah.[2]

Tabel 1. Masalah iatrogenik yang sering ditemukan pada usia lanjut

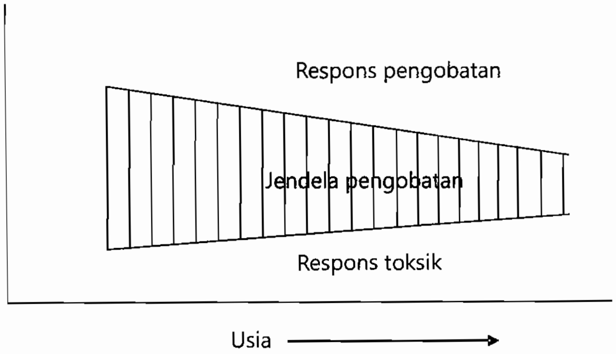
Labeling yang berlebihan
    Demensia
    Inkontinensia
Underdiagnosis
Istirahat di tempat tidur
Polifarmasi
Ketidaktergantungan yang dipaksakan
Gangguan lingkungan
Trauma transfer

Tabel 2. Tipe -tipe Efek Samping Obat (ADR)

Efek samping obat	Kejadian yang tidak menyenangkan dan tidak disengaja, terjadi pada dosis yang digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis, terapi atau modifikasi fungsi fisiologis (kelebihan dosis yang disengaja atau penyalahgunaan obat dieksklusi)
Reaksi tipe A	Disebabkan oleh toksisitas obat yang diketahui, berhubungan dengan dosis dan efek farmakologis (misalnya perdarahan disebabkan oleh warfarin) Berpotensi untuk dicegah
Reaksi tipe B	Idiosinkrasi atau alergi Reaksi yang umumnya terjadi pada penggunaan pertama obat, tidak dapat diperkirakan dan karenanya tidak dapat dicegah

TIPE-TIPE EFEK SAMPING OBAT (ADR)

Peningkatan risiko efek samping obat pada pasien tua sebagian disebabkan karena penurunan kemampuan memetabolisme obat, perubahan sifat obat dan reseptor, dan sensitivitas jaringan yang berhubungan dengan usia dan interaksi antar obat.[4] Jendela terapetik (jarak antara dosis terapetik dan dosis toksik) menyempit sejalan dengan usia. Karena respons terapi menurun, kerentanan terhadap efek samping meningkat. Adanya gangguan metabolisme obat akan menyebabkan kadar obat yang tinggi dalam darah pada pemberian dosis "normal"[5] (Gambar 1).



Gambar 1

Labeling atau pemberian predikat *overdiagnosis* barangkali lebih berbahaya dibandingkan kasus *underdiagnosis*. Tenaga medis dengan mudah memberi label disorientasi sebagai demensia atau gangguan kencing sebagai inkontinensia, dimana kedua diagnosis ini akan menjadi indikasi kuat perawatan pasien di panti werdha. Sayang sekali sebagian besar panti werdha tidaklah sama dengan rumah atau rumah sakit yang mampu memberikan perhatian atau perawatan dan pengobatan yang baik. Sebaiknya tenaga kesehatan turut bertangguang jawab terhadap pasien dalam hal memastikan bahwa pasien memang perlu dirawat di panti werdha, panti werdha tersebut memberikan perawatan yang dibutuhkan pasien, serta mempersiapkan pasien secara komprehensif sebelum dipindahkan ke panti werdha.

Istirahat di tempat tidur juga memiliki berbagai komplikasi potensial bagi pasien usia lanjut, antara lain: nyeri akibat penekanan, penyerapan tulang, hiperkalsemia, hipotensi postural, atelektasis dan pneumonia, tromboflebitis dan tromboemboli, inkontinensia urin, konstipasi dan impaksi fekal, menurunnya kekuatan otot, menurunnya kapasitas kerja fisik, kontraktur, serta depresi dan kecemasan[6].

Hospitalisasi atau perawatan di rumah sakit telah terbukti menjadi salah satu penyebab kejadian iatrogenik pada pasien usia lanjut. Delirium atau *acute confusional state* merupakan salah satu sindrom klasik geriatri yang diketahui mengkomplikasi perawatan pasien usia lanjut di rumah sakit. Pemasangan kateter urin didapatkan meningkatkan risiko delirium. Walaupun tidak ada penjelasan yang jelas bagaimana kateter urin meningkatkan insiden delirium, dua mekanisme diperkirakan sebagai penyebabnya, sesuai dengan prinsip standar geriatri: disabilitas yang berhubungan dengan dekondisi dan infeksi traktus urinarius yang berhubungan dengan kateterisasi.[7] Perawatan di rumah sakit seringkali juga menyebabkan penurunan fungsi dan hilangnya kemampuan merawat diri sendiri bagi pasien usia lanjut. Beberapa faktor risiko penurunan fungsi pada asien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit meliputi: usia 75 tahun ke atas, kehilangan >15 dari 21 poin pertama dari MMSE, ketergantungan pada 2+ IADL saat masuk rumah sakit, ulkus dekubitus, ketergantungan fungsi dasar dan riwayat aktivitas sosial yang rendah.[8]

Infeksi nosokomial merupakan komplikasi iatrogenik lain yang sering terjadi di rumah sakit, umumnya melibatkan traktus urinarius, traktus respiratorius dan aliran darah (karena kateter intravena). Kolonisasi atau infeksi dengan organisme resisten atau oportunistik dapat menambah komplikasi lebih jauh.[8]

Diagnosis seringkali sulit, terlambat atau tidak terdiagnosis sebagai penyakit iatrogenik, dapat berasal langsung dari hubungan dokter-pasien atau akibat agen yang digunakan untuk diagnostik, konsekuensi terapi,

Tabel 3. Akibat Buruk Masuk Rumah Sakit

Tindakan diagnostik
- Kateterisasi jantung
- Arteriografi

Tindakan pengobatan
- Terapi intravena
- Kateter urin
- Selang nasogastrik
- Dialisis
- Transfusi

Obat-obatan
- Kesalahan medikasi
- Interaksi antar obat
- Reaksi obat
- Efek samping obat

Pembedahan
- Anestesia
- Infeksi
- Gangguan metabolik
- Malnutrisi
- Hipovolemia

Istirahat di tempat tidur
- Hipovolemia dan hipertensi
- Metabolisme kalsium
- Impaksi feses
- Inkontinensia urin
- Tromboembolisme

Infeksi nosokomial

Jatuh

instrumental (teknik) atau hal-hal lain yang berhubungan dengan obat.

PENCEGAHAN

Intervensi untuk mencegah terjadinya kejadian iatrogenik meliputi:

Manajemen pelayanan: pimpinan pelayanan memfasilitasi komunikasi antara praktisi medis, meyakinkan bahwa pelayanan yang dibutuhkan memang diberikan. Pimpinan pelayanan dapat berupa kelompok dokter, meliputi rencana kesehatan atau organisasi masyarakat atau pemerintahan.

Tim interdisipliner geriatri: mengevaluasi semua kebutuhan pasien, mengembangkan rencana pelayanan yang terkoordinasi, dan memberikan pelayanan.

Konsultasi farmasi: seorang tenaga farmasi dapat membantu mencegah terjadinya komplikasi yang disebabkan oleh polifarmasi atau penggunaan obat yang tidak tepat.

Unit pelayanan akut untuk lansia: unit ini berupa bangsal-bangsal di rumah sakti dengan protokol yang meyakinkan bahwa pasien lansia secara seksama dievaluasi untuk potensi masalah iatrogenik sebelum masalah terjadi dan bahwa masalah-masalah tersebut diidentifikasi dan ditangani.[9,10]

Tabel 4. Kunci-Kunci untuk Mencegah Terjadinya Penyakit Iatrogenik

Masalah Iatrogenik	**Penyebab Umum**	**Kunci Pencegahan**
Efek samping obat	Polifarmasi, interaksi obat, perubahan disposisi obat dan sensitivitas obat	Peresepan obat rasional, dosis pemeliharan yang lebih rendah, membatasi penggunaan obat psikoaktif, hindari obat multipel yang menginduksi metabolisme hepar sitokrom P-450 atau terikat erat dengan albumin
Jatuh/mobilisasi	Kelemahan otot tungkai, hipotensi postural, dekondisi karena tirah baring lama, gangguan kognitif, gangguan sensorik	Nilai risiko jatuh saat masuk (penyakit kronik multipel, disfungsi kognitif, neuromuskular, gangguan sensorik multipel), terapi fisik dan alat-alat bantu, modifikasi lingkungan, antikoagulan profilaksis
Ulkus dekubitus	Imobilisasi, tekanan menetap pada tulang, kelembaban berlebih, friksi dan gesekan	Nilai risiko ulkus dekubitus: paresis, disfungsi kognitif, inkontinensia, manutrisi, mobilisasi tiap 2 jam, lembabkan kulit dengan krim, koreksi defisiensi nutrisi, matras bertekanan
Dehidrasi/nutrisi kurang	Penyakit kronik yang menyebabkan malnutrisi kalori protein, asupan makanan buruk karena penyakit akut, anoreksia, persiapan studi diagnostik	Nilai status nutrisi saat masuk: berat badan rendah, wasting, albumin rendah, koesterol, hemoglobin, monitor kalori dan asupan cairan harian, konsul ahli gizi, cairan intravena bila asupan oral tidak adekuat, pertimbangkan alimentasi enteral
Infeksi nosokomial	Transmisi mikroorganisme resisten/oportunistik oleh alat atau pengasuh, penggunaan antibiotik spektrum luas yang mengeliminasi flora normal, instrumentasi, aspirasi pneumonia	Teknik cuci tangan yang baik, sterilisasi peralatan medis, mempersempit spektrum antibiotik, waspada aspirasi, desinfeksi kulit sebelum insersi intravena atau intraarterial, kateter uretra intermiten
Nefropati berhubungan kontras	Agen kontras hipertonik intravena, penyakit ginjal, mieloma	Hindari kontras, hidrasi adekuat sebelum dan setelah pemeriksaan, hindari kontras pada pasien dengan kelainan ginjal, dehidrasi dan mieloma multipel, pemeriksaan tanpa kontras, pertimbangkan profilaksis N-acetylcystein

REFERENSI

Francis, Deborah. Iatrogenesis: The nurse's role in preventing patient harm dalam Evidence-based geriatric nursing protocols for best practice. Springer Publishing Company. 3rd ed. 2008. Chapter 11.p.223-233.

Madeira,S., Melo,M., Porto,J., et al. The disease we cause: Iatrogenic illness in a department of internal medicine. European journal of internal medicine. 2007. 18: 391-99. http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/1137/1/The%20diseases%20we%20cause.pdf

Thornlow,D., Anderson,R., Oddone,E. Cascade iatrogenesis: Factors leading to the development of adverse events in hospitalize older adults. International Journal of Nursing Studies 46: 1528-35. 2009. http://www.carloshaya.net/biblioteca/boletinenfermeria6p2/cascade.pdf

Soriano, R., Fernandez, H., Cassel, C. Fundamentals of Geriatric Medicine: a case-based approach. 2007. p.60.

Robert,K., Joseph,O., Itamar,A. Iatrogenesis dalam Essentials of Clinical Geriatrics. 5th ed. McGraw-Hill: 2004. P110-8.

Szlejf,C., Marcelo,J., Alberto,L., et al. Factors related to the occurrence of iatrogenesis in elderly patients hospitalized ia a geriatric ward: a prospective study. einstein. 6(3):337-42. 2008. http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/966-Einsteinv6n3p337-42.pdf

Lee,E., Malatt,C. Making the Hospital Safer for Older Adult Patients: A Focus on the Indwelling Urinary Catheter. Perm J. 15(1): 49-52. 2011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3048634/?tool=pubmed

Palmer, Robert. Acute Hospital Care dalam Geriatric medicine: an evidence-based approach. 4th ed. 2003. p.133-6.

Permpongkosol, Sompol. Iatrogenic disease in the elderly: risk factors, consequences, and prevention. Clin Interv Aging 6: 77-82. 2011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3066256/?tool=pubmed

Pacala, James. Prevention of disease and disability in the elderly dalam Merck Manual for health care proffessionals. 2009. http://www.merckmanuals.com/proffessional/geriatrics/prevention_of_disease_and_disability_in_the elderly/prevention_of iatrogenic_complications_in_the_elderly.html

512

SINDROM DELIRIUM (*ACUTE CONFUSIONAL STATE*)

Czeresna H.Soejono

PENDAHULUAN

Sindrom delirium adalah kondisi yang sering dijumpai pada pasien geriatri di rumah sakit. Sindrom ini sering tidak terdiagnosis dengan baik saat pasien berada di rumah (akibat kurangnya kewaspadaan keluarga) maupun saat pasien sudah berada di unit gawat darurat atau unit rawat jalan. Gejala dan tanda yang tidak khas merupakan salah satu penyebabnya. Setidaknya 32% - 67% dari sindrom ini tidak dapat terdiagnosis oleh dokter, padahal kondisi ini dapat dicegah. Literatur lain menyebutkan bahwa 70% dari kasus sindrom delirium tidak terdiagnosis atau salah terapi oleh dokter. Sindrom delirium sering muncul sebagai keluhan utama atau tak jarang justru terjadi pada hari pertama pasien dirawat dan menunjukkan gejala yang berfluktuasi. Keadaan yang terakhir ini tentu jika tidak ada keterangan yang memadai dari dokter dapat disalah-artikan keluarga pasien sebagai kesalahan pengelolaan di rumah sakit.

Prevalensi sindrom delirium di ruang rawat akut geriatri RSCM adalah 23% (tahun 2004) sedangkan insidensnya mencapai 17% pada pasien yang sedang dirawat inap (2004). Sindrom delirium mempunyai dampak buruk, tidak saja karena meningkatkan risiko kematian sampai 10 kali lipat namun juga karena memperpanjang masa rawat serta meningkatkan kebutuhan perawatan (bantuan ADL) dari petugas kesehatan dan pelaku rawat.

Sindrom delirium memiliki banyak nama, beberapa literatur menggunakan istilah seperti *acute mental status change, altered mental status, reversible dementia, toxic/metabolic encephalopathy, organic brain syndrome, dysergasticreaction* dan *acute confusional state*. Untuk keseragaman istilah agar terjamin standardisasi identifikasi gejala dan tanda maka buku ini menggunakan istilah sindrom delirium. pada tulisan ini juga akan disinggung gangguan kognitif pascaoperasi yang cukup sering terjadi namun acap kali lepas dari pengamatan.

PATOFISIOLOGI

Defisiensi neurotransmiter asetilkolin sering dihubungkan dengan sindrom delirium. Penyebabnya antara lain gangguan metabolisme oksidatif di otak yang dikaitkan dengan hipoksia dan hipoglikemia. Faktor lain yang berperan antara lain meningkatnya sitokin otak pada penyakit akut. Gangguan atau defisiensi asetilkolin atau neurotransmiter lain maupun peningkatan sitokin akan mengganggu transduksi sinyal neurotransmiter serta *second messenger system*. Pada gilirannya, kondisi tadi akan memunculkan gejala-gejala serebral dan aktivitas psikomotor yang terdapat pada sindrom delirium.

FAKTOR PREDISPOSISI DAN FAKTOR PENCETUS

Faktor predisposisi antara lain: usia sangat lanjut, gangguan faal kognitif ringan (*mild cognitif impairment* = MCI) sampai demensia, gangguan ADL, gangguan sensorium (penglihatan dan/atau pendengaran), usia lanjut yang rapuh (*fragile*), usia lanjut yang sedang menggunakan obat yang mengganggu faal neurotransmiter otak (misalnya ranitidin, simetidin, siprofloksasin, psiko-tropika), polifarmasi dan komorbiditas.

Faktor pencetus yang sering dijumpai antara lain: pneumonia, infeksi saluran kemih dan kondisi akut lain seperti hiponatremia, dehidrasi, hipoglikemia dan CVD, serta perubahan lingkungan (perpindahan ruangan misalnya).

GEJALA KLINIS

Sesuai definisi maka gejala yang dapat dijumpai antara lain gangguan kognitif global berupa gangguan memori (*recent memory* = memori jangka pendek), gangguan persepsi (halusinasi, ilusi), atau gangguan proses pikir (disorientasi waktu, tempat, orang). Gejala yang mudah diamati namun justru terlewatkan adalah bila terdapat komunikasi yang tidak relevan, atau autoanamnesis yang sulit dipahami; kadang-kadang pasien tampak seperti mengomel terus atau terdapat ide-ide pembicaraan yang melompat-lompat. Gejala lain meliputi perubahan aktivitas psikomotor baik hipoaktif (25%), hiperaktif (25%) maupun campuran keduanya sekaligus (35%); sebagian pasien (15%) menunjukkan aktivitas psikomotor normal; gangguan siklus tidur(siang hari tertidur sedangkan malam hari terjaga). Rudolph dan Marcantonio (2003) memasukkan gejala perubahan aktivitas psikomotor ke dalam kelompok perubahan kesadaran, yakni setiap kondisi kesadaran selain compos mentis, termasuk di dalamnya keadaan hipoaktivitas dan hiperaktivitas.

Tabel 1. Beberapa Kondisi yang Lazim Mencetuskan [illegible]

Iatrogenik	pembedahan, kateterisasi, urin, *physical restraints*
Obat-obatan	psikotropika
Gangguan metabolik/cairan	insufisiensi ginjal, dehidrasi, hipoksia, azotemia, hiperglikemia, hipernatremia, hipokalemia.
Penyakit fisik/psikiatrik	demam, infeksi, stres, alkohol, putus obat (tidur), fraktur, malnutrisi, gangguan pola tidur
Overstimulation	perawatan di ICU, atau perpindahan ruang rawat

Gejala-gejala klinik tersebut di atas terjadi secara akut dan berfluktuatif; berarti dari hari ke hari dapat terjadi perubahan gejala secara berganti-ganti. Dapat pula terjadi kondisi pasien yang *fully allert* di satu hari namun pada hari berikutnya pasien tampak gelisah (hiperaktif). Gejala yang khas (yang membedakan dari demensia) adalah perhatian sangat terganggu, pasien tidak mampu mempertahankan konsentrasi maupun perhatiannya pada suatu topik pembicaraan misalnya.

Tanda yang dapat diamati antara lain terdapatnya gangguan pada uji atensi (mengurutkan nama hari dalam seminggu, mengurutkan nama bulan dalam setahun, atau mengeja balik kata 'pintu').

BEBERAPA TIPE SINDROM DELIRIUM

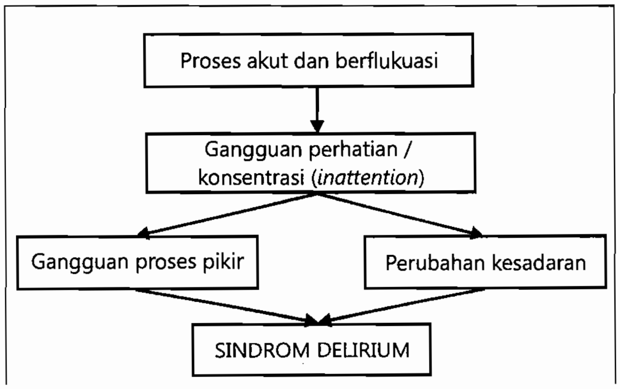
Klasifikasi sindrom delirium berdasarkan aktivitas psikomotor (tingkat/kondisi kesadaran, aktivitas perilaku) yakni: 1). Hiperaktif, 2). Hipoaktif. 3). Campuran (paling sering).

Pasien yang hiperaktif paling mudah dikenali di ruang rawat karena sangat menyita perhatian. Pasien bisa nampak gaduh gelisah, berteriak-teriak, jalan mondar-mandir, atau mengomel sepanjang hari. Dibandingkan dengan tipe lain, pasien yang hiperaktif mempunyai prognosis lebih baik. Hal yang perlu diperhatikan pada pasien yang hiperaktif adalah hati-hati jangan sampai disalah-artikan oleh tenaga kesehatan sebagai 'pasien sedang *bad mood*' atau jika ditenangkan dengan memberi obat sedativum sering justru akan memperburuk sindrom delirium.

DIAGNOSIS

Kondisi delirium pertama kali dilaporkan sekitar 2000 tahun yang lalu oleh Aurelius; namun demikian, baru pada tahun 1987 kriteria diagnosis sindrom delirium dapat disepakati oleh para ahli. Kriteria diagnosis ini dituangkan dalam *Diagnosis and Statistical Manual III* (DSM-III) yang telah direvisi dalam DSM-IV lima tahun kemudian.

Berdasarkan DSM-IV tersebut, telah disusun algoritme (disebut *Confusion Assessment Methode* = CAM) untuk menegakkan diagnosis sindrom delirium. Algoritme tersebut telah divalidasi oleh Inouye *et al* pada tahun 1990 sehingga dapat digunakan untuk penegakkan diagnosis. CAM ditambah uji status mental lain dapat dipakai sebagai baku emas diagnosis. Uji status mental lain yang sudah lazim dikenal antara lain *Mini-mental State Examination* (MMSE, Folstein), *Delirium Rating Scale, Delirium Symptom Interview.* Kombinasi pemeriksaan tersebut dapat dikerjakan dalam waktu sekitar 15 menit oleh tenaga kesehatan yang terlatih dan cukup andal, spesifik serta sensitif (k = 0,95).


Proses akut dan berflukuasi
Gangguan perhatian / konsentrasi (*inattention*)
Gangguan proses pikir
Perubahan kesadaran
SINDROM DELIRIUM

Gambar 1. *Confusion assessment method* untuk sindrom delirium

Diagnosis Banding

Banyak gejala yang menyerupai delirium. Demensia dan depresi sering menunjukkan gejala yang mirip delirium; bahkan kedua penyakit/kondisi tersebut acap kali terdapat bersamaan dengan sindrom delirium. Pada keadaan tersebut maka informasi dari keluarga dan pelaku rawat menjadi sangat berarti pada saat anamnesis.

Demensia dan delirium juga sering terdapat bersamaan; gangguan yang acap kali tumpang tindih antara lain gangguan orientasi, memori dan komunikasi. Demensia sendiri merupakan faktor risiko untuk terjadinya sindrom delirium terutama jika terdapat faktor pencetus penyakit akut.

Beberapa jenis demensia seperti demensia *Lewy Body* dan demensia lobus frontalis menunjukkan perubahan perilaku dan gangguan kognitif yang sulit dibedakan dari sindrom delirium. Sindrom delirium dengan gejala psikomotor yang hiperaktif sering keliru dianggap sebagai pasien yang cemas (anxietas), sedangkan hipoaktif keliru dianggap sebagai depresi. Keduanya dapat dibedakan dengan pengamatan yang cermat. Pada depresi terdapat perubahan yang bertahap dalam beberapa hari atau minggu sedangkan pada sindrom delirium biasanya gejala berkembang dalam beberapa jam. Tingkat kesadaran pada depresi biasanya compos mentis, proses berpikirnya utuh. Pada depresi juga biasanya terdapat kehilangan minat, *depressed mood* serta faal sensorium yang normal. Berbagai gejala dan tanda pada sindrom delirium akan berfluktuasi dari waktu ke waktu, sementara pada depresi dan demensia lebih menetap.

Pasien dengan sindrom delirium bisa muncul dengan gejala seperti psikosis yakni terdapat delusi, halusinasi serta pola pikir yang tidak terorganisasi. Pada kondisi seperti ini maka sebaiknya berkonsultasi dengan psikiater.

Gangguan Kognitif Pasca-operasi (GKPO)

GKPO (*Post operative cognitive dysfunction* = POCD) agak berbeda dari sindrom delirium namun mempunyai implikasi klinik yang mirip. Secara klinis GKPO jarang disertai penurunan tingkat kesadaran dan perjalanannya tidak berfluktuasi. Sampai dua minggu pascaoperasi jantung insidensnya mencapai 30-70% (Savageau, dikutip oleh Rasmussen, 2003). Pada minggu ketiga hingga bulan keenam, insidensnya turun sampai 10-40%. Pada operasi non-jantung insidensnya lebih rendah yakni sekitar 10-25% segera setelah operasi dan menurun hingga 5-15% pada beberapa bulan pascaoperasi.

PENATALAKSANAAN (ROCKWOOD, 2003; SAMUELS, 2003)

Tujuan utama pengobatan adalah menemukan dan mengatasi pencetus serta faktor predisposisi. Keselamatan pasien dan keluarga harus diperhatikan. *Comprehensive geriatric assessment* (pengkajian geriatri paripurna) sangat bermanfaat karena akan memberikan gambaran lebih jelas tentang beberapa faktor risiko yang dimiliki pasien.

Pemeriksaan tak hanya terhadap faktor fisik, namun juga psikiatrik, status fungsional, riwayat penggunaan obat, dan riwayat perawatan/penyakit/operasi terdahulu serta asupan nutrisi dan cairan sebelum sakit. Pemeriksaan tanda vital (kesadaran, tanda rangsang meningeal, tekanan darah, frekuensi nafas dan denyut jantung serta suhu rektal) sangat penting, selain untuk diagnosis namun juga bermanfaat dalam evaluasi hasil pengobatan.

Pemeriksaan penunjang dasar seperti darah perifer lengkap, elektrolit, analisis gas darah, gula darah, ureum, kreatinin, SGOT dan SGPT, urin lengkap, EKG, foto toraks dan kultur darah harus segera dilaksanakan.

Obat-obat yang tidak esensial untuk sementara dihentikan. Jika terdapat kecurigaan terhadap putus obat (biasanya obat sedativum atau hipnotikum) maka riwayat tersebut bisa diperoleh dari keluarga atau pelaku rawat.

Pengobatan/penanganan yang diberikan tidak saja menyangkut aspek fisik, namun juga psikologik/psikiatrik, kognitif, lingkungan, serta pemberian obat. Untuk mencegah agar pasien tidak membahayakan dirinya sendiri atau orang lain (pasien yang hiperaktif, gaduh gelisah bisa menendang-nendang, sangat agitatif, agresif, bisa terjatuh dari tempat tidur atau bisa menciderai diri sendiri) maka sebaiknya pasien ditemani pendamping atau yang biasa mendampingi pasien. Mengikat pasien ke tepian tempat tidur bukanlah tanpa risiko, misalnya trauma atau trombosis.

Data empiris manfaat obat untuk mengatasi gejala sindrom delirium masih terbatas. Beberapa obat antipsikotik mempunyai efek yang mampu menekan berbagai gejala hiperaktif dan hipoaktif dari sindrom delirium; menjadi obat pilihan utama pada fase akut (agitasi hebat, perilaku agresif, *hostility*, halusinasi, atau gejala lain yang membahayakan dirinya). Untuk kondisi di atas haloperidol masih merupakan pilihan utama. Dosis juga dapat ditingkatkan sesuai tanggapan pasien. Dibandingkan dengan obat lain seperti chlorpromazin dan droperidol, haloperidol memiliki metabolit dan efek antikolinergik, sedasi serta efek hipotensi yang lebih kecil sehingga lebih aman. Dosis obat per oral pada umumnya dapat diterima dengan baik, namun jika pasien tak mampu menelan maka dapat diberikan intramuskular maupun intravena. Olanzapin dapat diberikan sebagai tambahan jika agresivitas masih muncul dengan dosis maksimal haloperidol. Beberapa laporan kasus menunjukkan manfaat antipsikotik generasi kedua seperti risperidon dan penghambat asetilkolin-esterase; masih diperlukan penelitian intervensional lebih lanjut. Perlu dicatat bahwa penggunaan antipsikotik harus dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara bertahap jika diperlukan. Walaupun risiko efek samping yang mungkin muncul rendah namun beberapa efek serius seperti perpanjangan QT dan *torsades de pointes*, gejala ekstrapiramidal dan diskinesia putus obat dapat terjadi. Oleh karena itu penggunaan antipsikotik harus dikonsultasikan ke psikiater geriatri.

Secara umum penanganan yang bersifat suportif amat penting dalam pengelolaan pasien dengan sindrom delirium, baik untuk pengobatan maupun dalam konteks pencegahan. Asupan nutrisi, keseimbangan cairan dan elektrolit, kenyamanan pasien harus diupayakan seoptimal mungkin. Keberadaan anggota keluarga atau yang selama ini biasanya merawat akan sangat berperan dalam memulihkan orientasi. Sedapat mungkin ruangan pasien haruslah tenang dan cukup penerangan. Masih dalam konteks oreintasi, dokter dan perawat harus mengetahui apakah sehari-hari pasien mengenakan kacamata untuk melihat atau alat bantu dengar untuk berkomunikasi dan mengusahakan agar pasien dapat mengenakan manakala diperlukan setiap saat.

Hal umum lain yang perlu diperhatikan adalah: perawat harus waspada bahwa pasien sangat mungkin tidak mampu menelan dengan baik sehingga asupan per oral tidak boleh diberikan selama belum terdapat kepastian mengenai kemampuan menelan. Dokter yang merawat harus menilai kesadarannya dan dokter ahli rehabilitasi medik harus menilai kemampuan otot menelan jika pasien sadar. Setelah yakin bahwa kesadaran pasien compos mentis dan tidak terdapat kelumpuhan otot menelan barulah perawat diizinkan memberikan asupan per oral. Selama perawatan, tanda vital harus lebih sering dievaluasi, setidaknya setiap empat jam, jika diperlukan dapat dinilai setiap dua atau bahkan setiap satu jam tergantung kondisi pasien. Penilaian yang lebih sering dengan kewaspadaan yang tinggi ini diperlukan karena gejala dan tanda klinik yang sangat berfluktuatif. Selain tanda vital, jumlah produksi urin dan cairan yang masuk harus diukur dengan cermat setiap empat jam dan dilaporkan kepada dokter yang merawat agar perubahan instruksi yang diperlukan dapat segera dilaksanakan tanpa menunggu laporan keesokan harinya (akan terlambat).

Sehubungan dengan hal di atas, maka keluarga pasien atau pelaku rawat yang menunggu harus diberi informasi tentang bahaya aspirasi jika memberikan makanan atau minuman dalam keadaan kondisi yang tidak compos mentis atau terdapat kelumpuhan otot menelan. Diberitahukan pula perlunya kerja sama yang baik antara perawat dengan peunggu pasien terutama perihal pemantauan urin dan asupan cairan.

Perlu dicatat bahwa pasien sindrom delirium sering merasa apa yag baru dialami saat delirum sebagai mimpi. Pada saat kondisi pasien membaik maka dokter atau perawat harus menjelaskan/mendidik pasien tentang keadaan yang baru dialaminya untuk mengantisipasi atau mencegah episoda cemas.

Penatalaksanaan spesifik ditujukan untuk mengidentifikasi pencetus dan predisposisi. Segera setelah faktor pencetus diketahui maka dapat dilakukan tindakan yang lebih definitif sesuai faktor pencetusnya. Memperbaiki faktor predisposisi harus dikerjakan tanpa menunggu selesainya masalah terkait faktor pencetus.

PROGNOSIS

Walaupun gejala dan tanda sindrom delirium bersifat akut namun ternyata dilaporkan adanya beberapa kasus dengan gejala dan tanda yang menetap bahkan sampai bulan ke-12. Beberapa penelitian melaporkan hasil pengamatan tentang prognosis sindrom delirium yang berhubungan dengan mortalitas, gangguan kognitif pasca-delirium, status fungsional serta gejala sisa yang ada.

Prognosis yang berhubungan dengan mortalitas dilaporkan oleh Rockwood (1999) dalam pengamatan selama tiga tahun. Pasien dengan sindrom delirium mempunyai risiko 1,71 kali lebih tinggi untuk meninggal dalam tiga tahun kedepan dibandingkan mereka yang tidak (95% CI 1,02 ; 2,87). Sementara McCusker (2002) dan Kakuma (2003) masing-masing melaporkan peningkatan risiko tersebut sebesar 2,11 (1,18 ; 3,77) dan 7,24 (1,62 ; 32,35). Perlu disampaikan bahwa peningkatan risiko tersebut tetap ada walaupun sudah dilakukan pengendalian terhadap faktor-faktor lain yang turut berperan terhadap kematian seperti beratnya kondisi komorbid, demensia, gangguan status fungsional, domisili (tinggal di panti atau tidak) serta faktor perancu yang lain.

Terhadap faal kognitif digunakan beberapa instrumen untuk membantu menetapkan diagnosis demensia pasca delirium seperti MMSE (*mini mental state examination*) dan IADL (*instrumental activities of daily living*), yang kedua lebih tepat untuk menentukan derajat demensia. Rockwood (1999) mendapatkan peningkatan risiko demensia sebesar 5,97 pada kelompok dengan sindrom delirium (95% CI 1,83 ; 19,54 [setelah mengontrol faktor jenis kelamin, usia dan komorbiditas]). Besarnya perbedaan derajat perubahan faal kognitif dalam observasi selama 12 bulan lebih besar secara bermakna pada kelompok yang pernah mengalami sindrom delirium (21,8 ± 5,5 dan 18,9 ± 5,7) dibandingkan dengan kelompok kontrol (25,5 ± 3,5 dan 24,2 ± 3,9) dengan nilai rasio odd -3,4 (95% CI -6,2 ; -0,6) seperti dilaporkan leh McCusker (2001). Lebih lanjut diperlihatkan bahwa besarnya perbedaan perubahan skor IADL juga lebih besar pada kelompok dengan sindrom delirium (10,7 ± 2,3 dan 8,3 ± 3,8) dibandingkan kelompok kontrol (9,3 ± 2,9 dan 8,0 ± 3,2).

Pada penelitian yang menilai status fungsional, ternyata delirium berhubungan dengan status fungsional yang lebih rendah, baik pada kelompok dengan maupun tanpa demensia. McCusker (2001) memperlihatkan bahwa pasien-pasien dengan sindrom delirium mempunyai skor ADL Barthel (rentang 0 – 100) yang lebih buruk (skor 53,4 ± 29,9 menjadi 80,6 ± 28,2 dalam 12 bulan pasca delirium) dibandingkan dengan kontrol (62,7 ± 26,2 menjadi 87,1 ± 13,2 dalam 12 bulan pasca delirium).

Levkoff (seperti dikutip McCusker, 2003) meneliti gejala sisa delirium dan didapatkan hasil bahwa dari 125 pasien berusia 65 tahun ke atas yang masuk dengan sindrom delirium; saat pulang, hanya 44% dari pasien yang gejalanya sudah tidak sesuai kriteria diagnostik DSM-IV untuk delirium. Ternyata enam bulan pascarawat terdapat 13% pasien yang menunjukkan gejala delirium, 69% pasien yang menunjukkan gejala perubahan aktivitas namun tidak sesuai kriteria diagnostik delirium dan hanya 18% pasien yang menunjukkan resolusi komplit. McCusker (2003) juga meneliti gejala sisa delirium pada kelompok pasien demensia dibandingkan dengan yang tidak demensia. Pada akhir pengamatan rata-rata satu gejala delirium menghilang pada kedua kelompok. Disorientasi, kurang perhatian (kurang konsentrasi) serta penurunan daya ingat merupakan gejala sisa yang tersering dijumpai. Pada pengamatan bulan ke-12, 14,8% pasien yang tidak demensia masih mempunyai satu gejala delirium sedangkan pada kelompok dengan demensia terdapat 48,9% pasien yang masih menunjukkan gejala delirium.

Dari berbagai penelitian yang ada didapatkan pasien-pasien dengan sindrom delirium akan mempunyai risiko kematian lebih tinggi jika: komorbiditasnya tinggi, penyakitnya lebih berat (skor APACHE II tinggi), dan jenis kelamin laki-laki. Episoda delirium juga lebih panjang pada kelompok pasien dengan demensia dibandingkan tanpa demensia.

PENCEGAHAN

Berbagai literatur menyebutkan bahwa pengobatan sindrom delirium sering tidak tuntas. Sembilan puluh enam persen pasien yang dirawat karena delirium pulang dengan gejala sisa. Hanya 20% dari kasus-kasus tersebut yang tuntas dalam enam bulan setelah pulang. Hal tersebut menunjukkan bahwa sebenarnya prevalensi sindrom delirium di masyarakat lebih tinggi dari pada yang diduga sebelumnya. Pemeriksaan penapisan oleh dokter umum atau dokter keluarga di masyarakat menjadi penting dalam rangka menemukan kasus dini dan mencegah penyulit yang fatal.

Rudolph (2003) melaporkan bahwa separuh dari kasus yang diamatinya mengalami delirium pada saat sedang dirawat di rumah sakit. Berarti ada karakteristik pasien tertentu dan suasana/situasi rumah sakit sedemikian rupa yang dapat mencetuskan delirium. Beberapa obat juga dapat mencetuskan delirium, terutama yang mempunyai efek antikolinergik dan gangguan faal kognitif. Beberapa obat yang diketahui meningkatkan risiko delirium antara lain: benzodiazepin, kodein, amitriptilin (antidepresan), difenhidramin, ranitidin, tioridazin, digoksin, amiodaron, metildopa, procainamid, levodopa, fenitoin, siprofloksasin. Beberapa tindakan sederhana yang dapat dilakukan di rumah sakit (di ruang rawat akut geriatri) terbukti cukup efektif mampu mencegah delirium. Inouye *et al* (1999) menyarankan beberapa tindakan yang terbukti dapat mencegah delirium seperti yang tertera pada tabel 2.

Tabel 2. Pencegahan Delirium dan Keluarannya

Panduan Intervensi	Tindakan	Keluaran	p
Reorientasi	Pasang jam dinding Kalender	Memulihkan orientasi	0,04
Memulihkan siklus tidur	Padamkan lampu Minum susu hangat atau teh herbal Musik yang tenang Pemijatan (*massage*) punggung	Tidur tanpa obat	0,001
Mobilisasi	Latihan lingkup gerak sendi Mobilisasi bertahap Batasi penggunaan *restraint*	Pulihnya mobilitas	0,06
Penglihatan	Kenakan kacamata Menyediakan bacaan dengan huruf berukuran besar	Meningkatkan kemampuan penglihatan	0,27
Pendengaran	Bersihkan cerumen prop Alat bantu dengar	Meningkatkan kemampuan pendengaran	0,10
Rehidrasi	Diagnosis dini dehidrasi Tingkatkan asupan cairan oral Kalau perlu per infus	BUN/Cr < 18	0,04

KESIMPULAN

Sindrom delirium sering tidak terdiagnosis dengan baik karena berbagai sebab. Keterlambatan diagnosis memperpanjang masa rawat dan meningkatkan mortalitas. Defisiensi asetilkolin yang berhubungan dengan beberapa faktor predisposisi dan faktor pencetus merupakan mekanisme dasar yang harus selalu diingat. Pencetus tersering adalah pneumonia dan infeksi saluran kemih. Gangguan kognitif global, perubahan aktivitas psikomotor, perubahan siklus tidur, serta perubahan kesadaran yang terjadi akut dan berfluktuatif merupakan gejala yang paling sering ditemukan. Beberapa peneliti menggolongkan sindrom delirium ke dalam beberapa tipe. Kriteria diagnosis baku menggunakan DSM-IV; instrumen baku yang dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis adalah CAM (*confusion assessment method*). Beberapa penyakit mempunyai gejala dan tanda mirip sehingga diperlukan kewaspadaan serta pemikiran kemungkinan diferensial diagnosis. Pengelolaan pasien terutama ditujukan untuk mengidentifikasi serta menatalaksana faktor predisposisi dan pencetus. Penatalaksanaan non-farmakologik sama pentingnya dengan farmakologik. Diperlukan kerja sama dengan psikiater-geriatri terutama dalam pengelolaan pasien yang gelisah/delirum. Sebagian pasien sebenarnya dipulangkan masih dalam keadaan belum sembuh total (belum 'remisi' komplit) sehingga gejala sisa masih ada bahkan hingga 12 bulan. Munculnya sindrom delirium berulang tidak jarang dilaporkan; oleh sebab itu penapisan dan program pencegahan amat penting dilaksanakan.

REFERENSI

Friedland RP, Wilcock GK. Dementia. In: Evans JG, Williams TF, Beattie BL, Michel J-P, Wilcock GK, eds. Oxford Textbook of Geriatric Medicine. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2000: 922-930.

Inouye SK, Agostini JV. Delirium. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, OuslanderJG, Tinetti ME, editor. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th edition. New York: McGraw-Hill Co.Inc; 2003.p.1503-1516.

Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Confusion: Delirium and dementia. In: Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB, editor. 5th edition. New York: McGraw-Hill;2004.p.121-145.

McKusker J. The Long-term prognosis of delirium. Geriatrics and Aging; December 2003;6(10): 22-27.

Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction in older adults. Geriatrics and Aging; December 2003;6(10): 36-38.

Rockwood K. Disordered Level of Consciousness and Acute Confusional State. Dalam: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, OuslanderJG, Tinetti ME, editor. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th edition. New York: McGraw-Hill Co., Inc; 2003.p.932-937.

Rudolph JL, Marcantonio ER. Diagnosis and Prevention of Delirium. Geriatrics and Aging; December 2003;6(10): 14-19.

Samuels C, Evers MM. Delirium: pragmatic guidance for managing a common, Confounding, and Sometimes Lethal Condition. Geriatrics and Aging; June 2002;57(6):33-38.

Skrobik Y. An Averview of delirium in the critical care setting. Geriatrics and Aging; December 2003;6(10): 30-35.

513

DEMENSIA

Wasilah Rochmah, Kuntjoro Harimurti

PENDAHULUAN

Demensia merupakan masalah besar dan serius yang dihadapi oleh negara-negara maju, dan telah pula menjadi masalah kesehatan yang mulai muncul di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Hal ini disebabkan oleh makin mengemukanya penyakit-penyakit degeneratif (yang beberapa di antaranya merupakan faktor risiko timbulnya demensia) serta makin meningkatnya usia harapan hidup di hampir seluruh belahan dunia. Studi prevalensi menunjukkan bahwa di Amerika Serikat, pada populasi di atas umur 65 tahun, persentase orang dengan penyakit Alzheimer (penyebab terbesar demensia) meningkat dua kali lipat setiap pertambahan umur 5 tahun. Tanpa pencegahan dan pengobatan yang memadai, jumlah pasien dengan penyakit Alzheimer di negara tersebut meningkat dari 4,5 juta pada tahun 2000 menjadi 13,2 juta orang pada tahun 2050. Biaya yang dikeluarkan untuk merawat pasien dengan penyakit Alzheimer juga sangat luar biasa, sekitar US$83,9 milyar sampai US$100 milyar pertahun (data di Amerika Serikat tahun 1996). Biaya-biaya tersebut selain meliputi biaya medis, perawatan jangka panjang *(long-term care)*, dan perawatan di rumah *(home care)*, juga perlu diperhitungkan hilangnya produktivitas pramuwerdha *(caregivers)*. Dari segi sosial, keterlibatan emosional pasien dan keluarganya juga patut menjadi pertimbangan karena akan menjadi sumber morbiditas yang bermakna, antara lain akan mengalami stres psikologis yang bermakna.

Secara klinis munculnya demensia pada seorang usia lanjut sering tidak disadari karena awitannya yang tidak jelas dan perjalanan penyakitnya yang progresif namun perlahan. Selain itu, pasien dan keluarga juga sering menganggap bahwa penurunan fungsi kognitif yang terjadi pada awal demensia (biasanya ditandai dengan berkurangnya fungsi memori) merupakan suatu hal yang wajar pada seorang yang sudah menua. Akibatnya, penurunan fungsi kognitif terus akan berlanjut sampai akhirnya mulai memengaruhi status fungsional pasien dan pasien akan jatuh pada ketergantungan kepada lingkungan sekitarnya. Saat ini telah disadari bahwa diperlukan deteksi dini terhadap munculnya demensia, karena ternyata berbagai penelitian telah menunjukkan bila gejala-gejala penurunan fungsi kognitif dikenali sejak awal maka dapat dilakukan upaya-upaya meningkatkan atau paling tidak mempertahankan fungsi kognitif agar tidak jatuh pada keadaan demensia.

Selain peran pasien dan keluarga dalam pengenalan gejala-gejala penurunan fungsi kognitif dan demensia awal, dokter dan tenaga kesehatan lain juga mempunyai peran yang besar dalam deteksi dini dan terutama dalam pengelolaan pasien dengan penurunan fungsi kognitif ringan. Dengan diketahuinya berbagai faktor risiko (seperti hipertensi, diabetes melitus, stroke, riwayat keluarga, dan lain- ain) berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif yang lebih cepat pada sebagian orang usia lanjut, maka diharapkan dokter dan tenaga kesehatan lain dapat melakukan upaya-upaya pencegahan timbulnya demensia pada pasien-pasiennya. Selain itu, bila ditemukan gejala awal penurunan fungsi kognitif yang disertai beberapa faktor yang mungkin dapat memperburuk fungsi kognitif pasien maka seorang dokter dapat merencanakan berbagai upaya untuk memodifikasinya, baik secara farmakologis maupun non-farmakologis.

DEFINISI

Demensia adalah gangguan fungsi intelektual dan memori didapat yang disebabkan oleh penyakit otak, yang tidak berhubungan dengan gangguan tingkat kesadaran. Demensia merujuk pada sindrom klinis yang mempunyai bermacam penyebab. Pasien dengan demensia harus mempunyai gangguan memori selain kemampuan mental lain seperti berpikir abstrak, penilaian, kepribadian, bahasa, praksis, dan visuospasial. Defisit yang terjadi harus cukup berat sehingga memengaruhi aktivitas kerja dan sosial secara bermakna.

Walaupun sebagian besar kasus demensia menunjukkan penurunan yang progresif dan tidak dapat pulih *(irreversible)*, namun bila merujuk pada definisi di atas maka demensia dapat pula terjadi mendadak (misalnya: pasca stroke atau cedera kepala), dan beberapa penyebab demensia dapat sepenuhnya pulih (misalnya: hematoma subdural, toksisitas obat, depresi) bila dapat diatasi dengan cepat dan tepat. Demensia dapat muncul pada usia berapapun meskipun umumnya muncul setelah usia 65 tahun.

Penting pula membedakan demensia dengan delirium. Delirium merupakan keadaan *confusion* (kebingungan). biasanya timbul mendadak, ditandai dengan gangguan memori dan orientasi (sering dengan konfabulasi) dan biasanya disertai gerakan abnormal, halusinasi, ilusi, dan perubahan afek. Untuk membedakan dari demensia, pada delirium terdapat penurunan tingkat kesadaran selain dapat pula *hyperalert*. Delirium biasanya berfluktuasi intensitasnya dan dapat menjadi demensia bila kelainan yang mendasari tidak teratasi. Penyebab paling sering delirium meliputi ensefalopati akibat penyakit infeksi, toksik dan faktor nutrisi, atau penyakit sistemik. Pasien demensia sendiri secara khusus cenderung untuk timbul delirium.

EPIDEMIOLOGI

Insidensi demensia meningkat secara bermakna seiring meningkatnya usia. Setelah usia 65 tahun, prevalensi demensia meningkat dua kali lipat setiap pertambahan usia 5 tahun. Secara keseluruhan prevalensi demensia pada populasi berusia lebih dari 60 tahun adalah 5,6%. Penyebab tersering demensia di Amerika Serikat dan Eropa adalah penyakit Alzheimer, sedangkan di Asia diperkirakan demensia vaskular merupakan penyebab tersering demensia. Tipe demensia lain yang lebih jarang adalah demensia tipe Lewy body, demensia fronto-temporal (FTD), dan demensia pada penyakit Parkinson.

Sebuah penelitian pada populasi usia lanjut di AS mendapatkan lebih dari 45% mereka yang berusia 85 tahun atau lebih menderita penyakit Alzheimer. Hasil ini dikonfirmasi oleh penelitian di Swedia yang menyebutkan 44% dari usia lanjut yang berusia lebih dari 85 tahun mengalami penyakit Alzheimer. Di Jepang dari seluruh penduduk sentenarian (usia 100 tahun atau lebih), 70 persen mengalami demensia dengan 76%-nya menderita penyakit Alzheimer. Berbagai penelitian menunjukkan laju insidensi penyakit Alzheimer meningkat secara eksponensial seiring bertambahnya umur, walaupun terjadi penurunan insidensi pada usia 95 tahun yang diduga karena terbatasnya jumlah subyek di atas usia 90 tahun. Secara umum dapat dikatakan bahwa frekuensi penyakit Alzheimer meningkat seiring usia, dan mencapai 20-40% populasi berusia 85 tahun atau lebih.

Proporsi perempuan yang mengalami penyakit Alzeimer lebih tinggi dibandingkan laki-laki (sekitar 2/3 pasien adalah perempuan), hal ini disebabkan perempuan memiliki harapan hidup lebih baik dan bukan karena perempuan lebih mudah menderita penyakit ini. Tingkat pendidikan yang rendah juga disebutkan berhubungan dengan risiko terjadinya penyakit Alzheimer. Faktor-faktor risiko lain yang dari berbagai penelitian diketahui berhubungan dengan penyakit Alzheimer adalah hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, serta berbagai faktor risiko timbulnya aterosklerosis dan gangguan sirkulasi pembuluh darah otak.

Mutasi beberapa gen familial penyakit Alzheimer pada kromosom 21, kromosom 14, dan kromosom 1 ditemukan pada kurang dari 5% pasien dengan penyakit Alzheimer. Sementara riwayat keluarga dan munculnya alel e4 dari Apolipoprotein E pada lebih dari 30% pasien dengan penyakit ini mengindikasikan adanya faktor genetik yang berperan pada munculnya penyakit ini. Seseorang dengan riwayat keluarga pada anggota keluarga tingkat-pertama *(first-degree relative)* mempunyai risiko dua sampai tiga kali menderita penyakit Alzheimer, walaupun sebagian besar pasien tidak mempunyai riwayat keluarga yang positif. Walaupun alel e4 Apo E bukan penyebab timbulnya demensia, namun munculnya alel ini merupakan faktor utama yang mempermudah seseorang menderita penyakit Alzheimer.

PATOBIOLOGI DAN PATOGENESIS

Komponen utama patologi penyakit Alzheimer adalah plak senilis dan neuritik, *neurofibrillary tangles*, hilangnya neuron/sinaps, degenerasi granulovakuolar, dan *Hirano bodies*. Plak neuritik mengandung β-amyloid ekstraselular yang dikelilingi neuritis distrofik, sementara plak difus (atau nonneuritik) adalah istilah yang kadang digunakan untuk deposisi amyloid tanpa abnormalitas neuron. Deteksi adanya Apo E di dalam plak β-amyloid dan studi mengenai ikatan *high-avidity* antara Apo E dengan β-amyloid menunjukkan bukti hubungan antara amyloidogenesis dan Apo E. Plak neuritik juga mengandung protein komplemen, mikroglia yang teraktivasi, sitokin-sitokin, dan protein fase-akut, sehingga komponen inflamasi juga diduga terlibat pada patogenesis penyakit Alzheimer. Gen yang mengkode *the amyloid precursor protein* (APP) terletak pada kromosom 21, menunjukkan hubungan potensial patologi penyakit Alzheimer dengan sindrom Down (trisomi-21), yang diderita oleh semua pasien penyakit Alzheimer yang muncul pada usia 40 tahun.

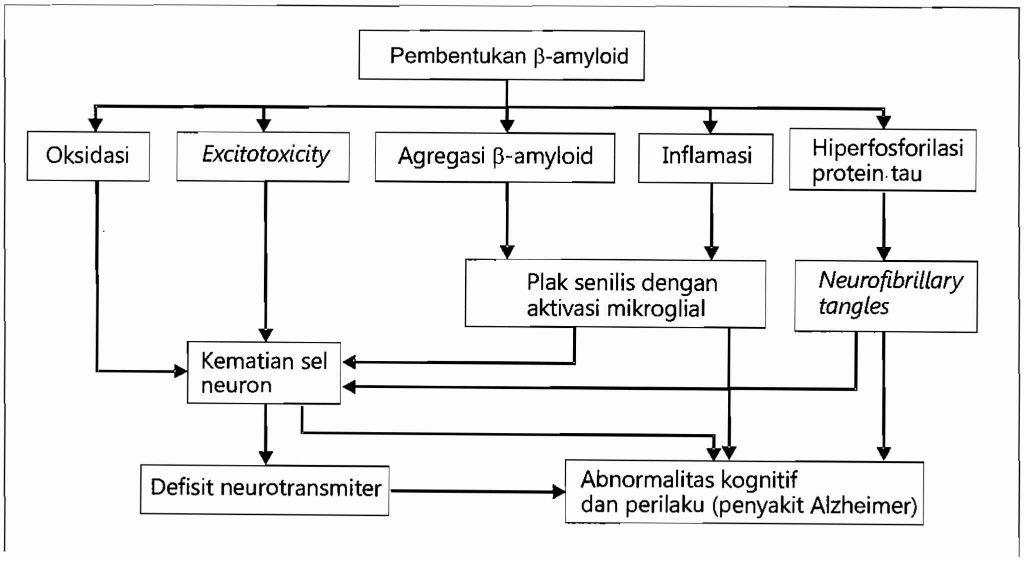
Pada gambar 1 dapat dilihat bagaimana pembentukan amyloid merupakan pencetus berbagai proses sekunder yang terlibat pada patogenesis penyakit Alzheimer (hipotesis kaskade amyloid). Berbagai mekanisme yang terlibat pada patogenesis tersebut bila dapat dimodifikasi dengan obat yang tepat diharapkan dapat memengaruhi perjalanan penyakit Alzheimer.

Adanya dan jumlah plak senilis adalah satu gambaran patologis utama yang penting untuk diagnosis penyakit Alzheimer. Sebenarnya jumlah plak meningkat seiring usia, dan plak ini juga muncul di jaringan otak orang usia lanjut yang tidak demensia. Juga dilaporkan bahwa satu dari tiga orang berusia 85 tahun yang tidak demensia mempunyai deposisi amyloid yang cukup di korteks serebri untuk memenuhi kriteria diagnosis penyakit Alzheimer, namun apakah ini mencerminkan fase preklinik dari penyakit masih belum diketahui.

Neurofibrillary tangles merupakan struktur intraneuron yang mengandung tau yang terhiperfosforilasi pada pasangan filamen helix. Individu usia lanjut yang normal juga diketahui mempunyai *neurofibrillary tangles* di beberapa lapisan hipokampus dan korteks entorhinal, tapi struktur ini jarang ditemukan di neokorteks pada seseorang tanpa demensia. *Neurofibrillary tangles* ini tidak spesifik untuk penyakit Alzheimer dan juga timbul pada penyakit lain, seperti *subacute sclerosing panencephalitis* (SSPE), demensia pugilistika *(boxer's dementia)*, dan *the parkinsonian dementia complex of Guam*.

Pada demensia vaskular patologi yang dominan adalah adanya infark multipel dan abnormalitas substansia alba *(white matter)*. Infark jaringan otak yang terjadi pasca stroke dapat menyebabkan demensia bergantung pada volume total korteks yang rusak dan bagian (hemisfer) mana yang terkena. Umumnya demensia muncul pada stroke yang mengenai beberapa bagian otak *(multi-infarct dementia)* atau hemisfer kiri otak. Sementara abnormalitas substansia alba (*diffuse white matter disease* atau leukoaraiosis atau penyakit Binswanger) biasanya terjadi berhubungan dengan infark lakunar. Abnormalitas substansia alba ini dapat ditemukan pada pemeriksaan MRI pada daerah subkorteks bilateral, berupa gambaran hiperdens abnormal yang umumnya tampak di beberapa tempat. Abnormalitas substansia alba ini juga dapat timbul pada suatu kelainan genetik yang dikenal sebagai *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subaortical infarcts and leukoencephalopathy* (CADASIL), yang secara klinis terjadi demensia yang progresif yang muncul pada dekade kelima sampai ketujuh kehidupan pada beberapa anggota keluarga yang mempunyai riwayat migren dan stroke berulang tanpa hipertensi.

Petanda anatomis pada *fronto-temporal dementia* (FTD) adalah terjadinya atrofi yang jelas pada lobus temporal dan/atau frontal, yang dapat dilihat pada pemeriksaan pencitraan saraf *(neuroimaging)* seperti MRI dan CT. Atrofi yang terjadi terkadang sangat tidak simetris. Secara mikroskopis selalu didapatkan gliosis dan hilangnya neuron, serta pada beberapa kasus terjadi pembengkakan dan penggelembungan neuron yang berisi *cytoplasmic*



Gambar 1. Hipotesis kaskade amyloid yang menunjukkan konsekuensi sekunder akibat pembentukan dan deposisi amiloid.

inclusion. Sementara pada demensia dengan *Lewy body*, sesuai dengan namanya, gambaran neuropatologinya adalah adanya *Lewy body* di seluruh korteks, amigdala, *cingulated cortex*, dan substansia nigra. *Lewy body* adalah *cytoplasmic inclusion* intraneuron yang terwarnai dengan *periodic acid-Schiff* (PAS) dan ubiquitin, yang terdiri dari neurofilamen lurus sepanjang 7 sampai 20 nm yang dikelilingi material amorfik. *Lewy body* dikenali melalui antigen terhadap protein neurofilamen yang terfosforilasi maupun yang tidak terfosforilasi, ubiquitin, dan protein presinap yang disebut a-*synuclein*. Jika pada seorang demensia tidak ditemukan gambaran patologis selain adanya *Lewy body* maka kondisi ini disebut *diffuse Lewy body disease*, sementara bila ditemukan juga plak amyloid dan *neurofibrillary tangles* maka disebut varian *Lewy body* dari penyakit Alzheimer *(the Lewy body variant of AD)*.

Defisit neurotransmiter utama pada penyakit Alzheimer, juga pada demensia tipe lain, adalah sistem kolinergik. Walaupun sistem noradrenergik dan serotonin, *somatostatin-like reactivity*, dan *corticotropin-releasing factor* juga berpengaruh pada penyakit Alzheimer, defisit asetilkolin tetap menjadi proses utama penyakit dan menjadi target sebagian besar terapi yang tersedia saat ini untuk penyakit Alzheimer.

DIAGNOSIS

Evaluasi terhadap pasien dengan kecurigaan demensia harus dilakukan dari berbagai segi, karena selain menetapkan seorang pasien mengalami demensia atau tidak, juga harus ditentukan berat-ringannya penyakit, serta tipe demensianya (penyakit Alzheimer, demensia vaskular, atau tipe yang lain). Hal ini berpengaruh pada penatalaksanaan dan prognosisnya.

Diagnosis demensia ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis yang sesuai dengan *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*, edisi keempat (DSM-IV) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Demensia (Sesuai dengan DSM IV)

a. Munculnya defisit kognitif multipel yang bermanifestasi pada kedua keadaan berikut
   - Gangguan memori (ketidakmampuan untuk mempelajari informasi baru atau untuk mengingat informasi yang baru saja dipelajari)
   - Satu (atau lebih) gangguan kognitif berikut
     - Afasia (gangguan berbahasa)
     - Apraksia (ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas motorik walaupun fungsi motorik masih normal)
     - Agnosia (kegagalan untuk mengenali atau mengidentifikasi benda walaupun fungsi sensorik masih normal)
     - Gangguan fungsi eksekutif (seperti merencanakan, mengorganisasi, berpikir runut, berpikir abstrak)

b. Defisit kognitif yang terdapat pada kriteria A1 dan A2 menyebabkan gangguan bermakna pada fungsi sosial dan okupasi serta menunjukkan penurunan yang bermakna dari fungsi sebelumnya. Defisit yang terjadi bukan terjadi khusus saat timbulnya delirium.

Sementara untuk diagnosis klinis penyakit Alzheimer diterbitkan suatu konsensus oleh *the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) dan *the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)* (tabel 2).

Berdasarkan kedua kriteria diagnosis di atas, menegakkan diagnosis penyakit Alzheimer dan demensia tipe lain harus dilakukan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti, serta didukung oleh pemeriksaan penunjang yang tepat.

Anamnesis. Anamnesis harus terfokus pada awitan *(onset)*, lamanya, dan bagaimana laju progresi penurunan fungsi kognitif yang terjadi. Kebingungan *(confusion)* yang terjadi akut dan subakut mungkin merupakan manifestasi delirium dan harus dicari kemungkinan penyebabnya seperti intoksikasi, infeksi, atau perubahan metabolik. Seorang usia lanjut dengan kehilangan memori yang berlangsung lambat selama beberapa tahun kemungkinan menderita penyakit Alzheimer. Hampir 75% pasien penyakit Alzheimer dimulai dengan gejala memori, tetapi gejala awal juga dapat meliputi kesulitan mengurus keuangan, berbelanja, mengikuti perintah, menemukan kata, atau mengemudi. Perubahan kepribadian, disinhibisi, peningkatan berat badan, atau obsesi terhadap makanan mengarah pada *fronto-temporal dementia* (FTD), bukan penyakit Alzheimer. FTD juga patut diduga bila ditemukan apati, hilangnya fungsi eksekutif, abnormalitas progresif fungsi berbicara, atau keterbatasan kemampuan memori atau spasial. Diagnosis demensia dengan *Lewy body* (DLB) dicurigai bila terdapat adanya gejala awal berupa halusinasi visual, parkinsonisme, delirium, ganguan tidur *(rapid-eye movement)* REM, atau sindrom Capgras, yaitu delusi bahwa seseorang yang dikenal digantikan oleh penipu.

Riwayat adanya stroke dengan progresi bertahap dan tidak teratur mengarah pada demensia multi-infark. Demensia multi-infark umumnya terjadi pada pasien-pasien dengan faktor risiko hipertensi, fibrilasi atrium, penyakit vaskular perifer, dan diabetes. Pada pasien yang menderita penyakit serebrovaskular dapat sulit ditentukan apakah demensia yang terjadi adalah penyakit Alzheimer, demensia multi-infark, atau campuran keduanya. Bila dikaitkan dengan berbagai penyebab demensia, maka

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Klinis Penyakit Alzheimer

1. Kriteria diagnosis klinis untuk *probable* penyakit Alzheimer mencakup:
   - Demensia yang ditegakkan oleh pemeriksaan klinis dan tercatat dengan pemeriksaan *the mini-mental test, Blessed Dementia Scale,* atau pemeriksaan sejenis, dan dikonfirmasi oleh tes neuropsikologis
   - Defisit pada dua atau lebih area kognitif
   - Tidak ada gangguan kesadaran
   - Awitan antara umur 40 dan 90, umumnya setelah umur 65 tahun
   - Tidak adanya kelainan sistemik atau penyakit otak lain yang dapat menyebabkan defisit progresif pada memori dan kognitif
2. Diagnosis *probable* penyakit Alzheimer didukung oleh:
   - Penurunan progresif fungsi kognitif spesifik seperti afasia, apraksia, dan agnosia
   - Gangguan aktivitas hidup sehari-hari dan perubahan pola perilaku
   - Riwayat keluarga dengan gangguan yang sama, terutama bila sudah dikonfirmasi secara neuropatologi
   - Hasil laboratorium yang menunjukkan:
     - Pungsi lumbal yang normal yang dievaluasi dengan teknik standar
     - Pola normal atau perubahan yang nonspesifik pada EEG, seperti peningkatan aktivitas *slow-wave*
     - Bukti adanya atrofi otak pada pemeriksaan CT yang progresif dan terdokumentasi oleh pemeriksaan serial
3. Gambaran klinis lain yang konsisten dengan diagnosis *probable* penyakit Alzheimer, setelah mengeksklusi penyebab demensia selain penyakit Alzheimer:
   - Perjalanan penyakit yang progresif namun lambat *(plateau)*
   - Gejala-gejala yang berhubungan seperti depresi, insomnia, inkontinensia, delusi, halusinasi, verbal katastrofik, emosional, gangguan seksual, dan penurunan berat badan
   - Abnormalitas neurologis pada beberapa pasien, terutama pada penyakit tahap lanjut, seperti peningkatan tonus otot, mioklonus, dan gangguan melangkah *(gait disorder)*
   - Kejang pada penyakit yang lanjut
   - Pemeriksaan CT normal untuk usianya
4. Gambaran yang membuat diagnosis *probable* penyakit Alzheimer menjadi tidak cocok adalah:
   - Onset yang mendadak dan *apolectic*
   - Terdapat defisit neurologis fokal seperti hemiparesis, gangguan sensorik, defisit lapang pandang, dan inkoordinasi pada tahap awal penyakit; dan kejang atau gangguan melangkah pada saat awitan atau tahap awal perjalanan penyakit
5. Diagnosis *possible* penyakit Alzheimer:
   - Dibuat berdasarkan adanya sindrom demensia, tanpa adanya gangguan neurologis, psikiatrik, atau sistemik lain yang dapat menyebabkan demensia, dan adanya variasi pada awitan, gajala klinis, atau perjalanan penyakit
   - Dibuat berdasarkan adanya gangguan otak atau sistemik sekunder yang cukup untuk menyebabkan demensia, namun penyebab primernya bukan merupakan penyebab demensia
6. Kriteria untuk diagnosis *definite* penyakit Alzheimer adalah:
   - Kriteria klinis untuk *probable* penyakit Alzheimer
   - Bukti histopatologi yang didapat dari biopsi atau autopsi
7. Klasifikasi penyakit Alzheimer untuk tujuan penelitian dilakukan bila terdapat gambaran khusus yang mungkin merupakan subtipe penyakit Alzheimer, seperti:
   - Banyak anggota keluarga yang mengalami hal yang sama
   - Awitan sebelum usia 65 tahun
   - Adanya trisomi-21
   - Terjadi bersamaan dengan kondisi lain yang relevan seperti penyakit Parkinson

anamnesis harus diarahkan pula pada berbagai faktor risiko seperti trauma kepala berulang, infeksi susunan saraf pusat akibat sifilis (neurosifilis), konsumsi alkohol berlebihan, intoksikasi bahan kimia pada pekerja pabrik, serta penggunaan obat-obat jangka panjang (sedatif dan *tranquilizer*). Riwayat keluarga juga harus selalu menjadi bagian dari evaluasi, mengingat bahwa pada penyakit Alzeimer, FTD, dan penyakit Huntington (sebagai salah satu penyebab demensia) terdapat kecenderungan familial. Gejala depresi seperti insomnia dan kehilangan berat badan sering tampak pada pseudodemensia akibat depresi, yang dapat disebabkan oleh anggota keluarga yang baru-baru ini meninggal.

Pemeriksaan fisis dan neurologis. Pemeriksaan fisis dan neurologis pada pasien dengan demensia dilakukan untuk mencari keterlibatan sistem saraf dan penyakit sistemik yang mungkin dapat dihubungkan dengan gangguan kognitifnya. Umumnya penyakit Alzheimer tidak menunjukkan gangguan sistem motorik kecuali pada tahap lanjut. Kekakuan motorik dan bagian tubuh aksial, hemiparesis, parkinsonisme, mioklonus, atau berbagai gangguan motorik lain umumnya timbul pada

FTD, DLB, atau demensia multi-infark. Penyebab sistemik seperti defisiensi vitamin B12, intoksikasi logam berat, dan hipotiroidisme dapat menunjukkan gejala-gejala yang khas. Yang tidak boleh dilupakan adalah adanya gangguan pendengaran dan penglihatan yang menimbulkan kebingungan dan disorientasi pada pasien yang sering disalahartikan sebagai demensia. Pada usia lanjut defisit sensorik seperti ini sering terjadi.

Pemeriksaan kognitif dan neuropsikiatrik. Pemeriksaan yang sering digunakan untuk evaluasi dan konfirmasi penurunan fungsi kognitif adalah *the mini mental status examination* (MMSE), yang dapat pula digunakan untuk memantau perjalanan penyakit. MMSE merupakan pemeriksaan yang mudah dan cepat dikerjakan, berupa 30 *point-test* terhadap fungsi kognitif dan berisikan pula uji orientasi, memori kerja dan memori episodik, komprehensi bahasa, menyebutkan kata, dan mengulang kata. Pada penyakit Alzheimer defisit yang terlibat berupa memori episodik, *category generation* (sebutkan sebanyak-banyaknya binatang dalam satu menit), dan kemampuan visuokonstruktif. Defisit pada kemampuan verbal dan memori episodik visual sering merupakan abnormalitas neuropsikologis awal yang terlihat pada penyakit Alzheimer, dan tugas yang membutuhkan pasien untuk menyebutkan ulang daftar panjang kata atau gambar setelah jeda waktu tertentu akan menunjukkan defisit pada sebagian pasien penyakit Alzheimer. Pada FTD defisit awal sering melibatkan fungsi eksekutif frontal atau bahasa (berbicara atau menyebutkan kata). Pasien DLB mempunyai defisit lebih berat pada fungsi visuospasial tetapi melakukan tugas memori episodik lebih baik dibandingkan pasien dengan penyakit Alzheimer. Pasien dengan demensia vaskular sering menunjukkan campuran defisit eksekutif frontal dan visuospasial. Pada delirium, defisit cenderung terjadi pada area pemusatan perhatian, memori kerja, dan fungsi frontal.

Pengkajian status fungsional harus juga dilakukan. Dokter harus menentukan dampak kelainan terhadap memori pasien, hubungan di komunitas, hobi, penilaian, berpakaian, dan makan. Pengetahuan mengenai status fungsional pasien sehari-hari akan membantu mengatur pendekatan terapi dengan keluarga.

Pemeriksaan penunjang. Tes laboratorium pada pasien demensia tidak dilakukan dengan serta merta pada semua kasus. Penyebab yang reversibel dan dapat diatasi seharusnya tidak boleh terlewat. Pemeriksaan fungsi tiroid, kadar vitamin B12, darah lengkap, elektrolit, dan VDRL direkomendasikan untuk diperiksa secara rutin. Pemeriksaan tambahan yang perlu dipertimbangkan adalah pungsi lumbal, fungsi hati, fungsi ginjal, pemeriksaan toksin di urin/darah, dan Apolipoprotein E.

Pemeriksaan penunjang yang juga direkomendasikan adalah CT/MRI kepala. Pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi tumor primer atau sekunder, lokasi area infark, hematoma subdural, dan memperkirakan adanya hidrosefalus bertekanan-normal atau penyakit *white matter* yang luas. MRI dan CT juga dapat mendukung diagnosis penyakit Alzheimer, terutama bila terdapat atrofi hipokampus selain adanya atrofi kortikal yang difus. Abnormalitas *white matter* yang luas berkorelasi dengan demensia vaskular. Peran pencitraan fungsional seperti *single photon emission computed tomography* (SPECT) dan *positron emission tomography* (PET) *scanning* masih dalam penelitian. SPECT dan PET *scanning* dapat menunjukkan hipoperfusi atau hipometabolisme temporal-parietal pada penyakit Alzheimer dan hipoperfusi atau hipometabolisme frontotemporal pada FTD.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan Umum

Tujuan utama penatalaksanaan pada seorang pasien dengan demensia adalah mengobati penyebab demensia yang dapat dikoreksi dan menyediakan situasi yang nyaman dan mendukung bagi pasien dan pramuwerdhanya *(caregivers)*. Menghentikan obat-obat yang bersifat sedatif dan memengaruhi fungsi kognitif banyak memberikan manfaat. Bila pasien cenderung depresi ketimbang demensia, maka depresi harus diatasi dengan adekuat. Pasien dengan penyakit degeneratif sering muncul gejala depresi, dan sebagian dari mereka akan respons pada terapi antidepresi. Antidepresi yang mempunyai efek samping minimal terhadap fungsi kognitif, seperti *serotonin selective reuptakeinhibitor* (SSRI), lebih dianjurkan pada pasien demensia dengan gejala depresi. Antikonvulsi kadang-kadang dibutuhkan untuk mengendalikan kejang.

Agitasi, halusinasi, delusi, dan kebingungan *(confusion)* seringkali sulit ditatalaksana, dan sering menjadi alasan utama memasukkan seorang usia lanjut dengan demensia ke panti werdha atau rumah rawat usia lanjut. Sebelum memberikan obat untuk berbagai gangguan perilaku tersebut, harus disingkirkan faktor lingkungan atau metabolik yang mungkin dapat dikoreksi atau dimodifikasi. Imobilisasi, asupan makanan yang kurang, nyeri, konstipasi, infeksi, dan intoksikasi obat adalah beberapa faktor yang dapat mencetuskan gangguan perilaku, dan bila diatasi maka tidak perlu memberikan obat-obatan antipsikosis. Obat-obatan yang dapat digunakan untuk meredam agitasi dan insomnia tanpa memperberat demensia di antaranya haloperidol dosis rendah (0,5 sampai 2 mg), *trazodone*, buspiron, atau propranolol. Beberapa penelitian yang membandingkan terapi obat (farmakoterapi) dengan intervensi perilaku *(behavioral intervention)* menunjukkan kedua pendekatan tersebut sama efektifnya. Walaupun demikian, karena terkadang terapi perilaku yang dilakukan secara benar dan dilakukan setiap hari dengan intensif sulit dilakukan, maka pilihan terapi medikamentosa lebih disukai. Terapi kolinesterase inhibitor sebagai terapi terpilih untuk meningkatkan fungsi kognitif pada pasien demensia, seringkali dapat pula mengurangi gejala apati, halusinasi visual, dan beberapa gejala psikiatrik lain.

Dalam mengelola pasien dengan demensia, perlu pula diperhatikan upaya-upaya mempertahankan kondisi fisis atau kesehatan pasien. Seiring dengan progresi demensia, maka banyak sekali komplikasi yang akan muncul seperti pneumonia dan infeksi saluran napas bagian atas, septikemia, ulkus dekubitus, fraktur, dan berbagai masalah nutrisi. Kondisi-kondisi ini terkadang merupakan sebab utama kematian pasien dengan demensia, sehingga pencegahan dan penatalaksanaan menjadi sangat penting. Pada stadium awal penyakit, seorang dokter harus mengusahakan berbagai aktivitas dalam rangka mempertahankan status kesehatan pasien, seperti melakukan latihan (olahraga), mengendalikan hipertensi dan berbagai penyakit lain, imunisasi terhadap pneumokok dan influenza, memperhatikan higiene mulut dan gigi, serta mengupayakan kaca mata dan alat bantu dengar bila terdapat gangguan penglihatan atau pendengaran. Pada fase lanjut demensia, merupakan hal yang sangat penting untuk memenuhi kebutuhan dasar pasien seperti nutrisi, hidrasi, mobilisasi, dan perawatan kulit untuk mencegah ulkus dekubitus. Pada beberapa keadaan mungkin dapat dipertimbangkan tindakan gastrostomi, pemberian nutrisi dan cairan intravena, serta pemberian antibiotika dalam upaya memperpanjang hidup yang tentunya perlu pertimbangan bersama dengan keluarga pasien.

Yang juga sangat penting dalam pengelolaan secara paripurna pasien dengan demensia adalah kerja sama yang baik antara dokter dengan pramuwerdha (*caregivers*). Pramuwerdha pasien dengan demensia merupakan orang yang sangat mengerti kondisi pasien dari hari ke hari dan bertanggung jawab terhadap berbagai hal seperti pemberian obat dan makanan, mengimplementasikan terapi nonfarmakologis kepada pasien, meningkatkan status kesehatan umum pasien, serta mampu memberikan waktu-waktu yang sangat berarti sebagai bagian dari upaya meningkatkan kualitas hidup pasien dengan demensia. Walaupun demikian, perlu pula diperhatikan kondisi fisik dan mental pramuwerdha, mengingat apa yang mereka lakukan sangat menguras tenaga, pikiran, bahkan emosi yang terkadang menimbulkan morbiditas tersendiri.

Pengobatan untuk Mempertahankan Fungsi Kognitif

Penyakit Alzheimer tidak dapat disembuhkan dan belum ada obat yang terbukti tinggi efektivitasnya. Selain mengatasi gejala perubahan tingkah laku dan membangun 'rapport' dengan pasien, anggota keluarga, dan pramuwerdha, saat ini fokus pengobatan fungsi kognitif adalah pada defisit sistem kolinergik. Selain itu beberapa penelitian klinis juga mencoba mengarah pada terapi lain yang disesuaikan dengan patofisiologi timbulnya demensia yang melibatkan berbagai mekanisme.

Kolinesterase inhibitor. *Tacrine (tetrahydroamino-acridine)*, donepezil, rivastigmin, dan galantamin adalah kolinesterase inhibitor yang telah disetujui oleh *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan penyakit Alzheimer. Efek farmakologik obat-obatan ini adalah dengan menghambat enzim kolinesterase, dengan hasil meningkatnya kadar asetilkolin di jaringan otak. Dari keempat obat tersebut, *tacrine* saat ini jarang digunakan karena efek sampingnya ke organ hati (hepatotoksik). Donepezil dimulai pada dosis 5 mg perhari, dan dosis dinaikkan menjadi 10 mg perhari setelah 1 bulan pemakaian. Dosis rivastigmin dinaikkan dari 1,5 mg dua kali perhari menjadi 3 mg dua kali perhari, kemudian 4,5 mg dua kali perhari, sampai dosis maksimal 6 mg dua kali perhari. Dosis dapat dinaikkan pada interval antara 1 sampai 4 minggu; efek samping umumnya lebih minimal bila peningkatan dosisnya dilakukan lebih lama. Sementara galantamin diberikan dengan dosis awal 4 mg dua kali perhari, untuk dinaikkan menjadi 8 mg dua kali perhari dan kemudian 12 mg perhari. Seperti rivastigmin, interval peningkatan dosis yang lebih lama akan meminimalkan efek samping yang terjadi. Dosis harian efektif untuk masing-masing obat adalah 5 sampai 10 mg untuk donepezil, 6 sampai 12 mg untuk rivastigmin, dan 16 sampai 24 mg untuk galantamin.

Berbagai uji klinis telah menunjukkan obat-obatan tersebut dapat meningkatkan fungsi kognitif secara bermakna dibandingkan plasebo, terutama pada kelompok pasien dengan demensia ringan dan sedang. Selain itu pasien-pasien yang menggunakan kolinesterase inhibitor lebih dapat mempertahankan kemampuan mereka untuk aktivitas kehidupan sehari-hari, lebih sedikit timbul perubahan perilaku, lebih tidak tergantung kepada pramuwerdha dan lingkungan sekitar, serta dapat menunda masuk ke panti werdha.

Efek samping yang dapat timbul pada pemakaian obat-obatan kolinesterase inhibitor ini antara lain adalah mual, muntah, dan diare, dapat pula timbul penurunan berat badan, insomnia, mimpi abnormal, kram otot, bradikardia, sinkop, dan fatig. Efek-efek samping tersebut umumnya muncul saat awal terapi, dan seperti telah disinggung di atas, dapat dikurangi bila interval peningkatan dosisnya diperpanjang dan dosis rumatan diminimalkan. Efek samping pada gastrointestinal juga dapat diminimalkan bila obat-obat tersebut diberikan bersamaan dengan makan.

Sampai saat ini masih belum didapatkan data yang pasti mengenai berapa lama pemberian kolinesterase inhibitor yang dianjurkan pada pasien dengan demensia dan gangguan kognitif ringan. Sebagian penelitian menunjukkan terdapat perbedaan dengan plasebo pada pemakaian 6 bulan, walaupun ada pula yang tetap menunjukkan perbaikan pada pemakaian sampai satu tahun bahkan sampai dua atau tiga tahun. Satu penelitian menunjukkan perlambatan penurunan fungsi kognitif yang bermakna pada pasien yang mendapat donepezil dibandingkan vitamin E dan plasebo pada satu tahun pertama pemakaian, namun perbedaan tersebut tidak bermakna bila pemakaian dilanjutkan sampai 2 tahun.

Perbedaan antara masing-masing obat kolinesterase-inhibitor masih belum dapat dibuktikan. Indikasi untuk berpindah dari satu kolinesterase inhibitor ke obat yang lain adalah adanya reaksi alergi, efek samping yang tidak dapat diatasi, keinginan keluarga, dan tidak ada respons pengobatan setelah pemakaian enam bulan. Bila akan mengganti satu kolinesterase inhibitor dengan yang lainnya maka dianjurkan untuk menghentikan sementara pemberian obat (*washout period*) selama 3-4 minggu. Penggunaan bersama-sama lebih dari satu kolinesterase inhibitor pada saat yang bersamaan belum pernah diteliti dan tidak dianjurkan. Kolinesterase inhibitor umumnya digunakan bersama-sama dengan memantin dan vitamin E.

Antioksidan. Antioksidan yang telah diteliti dan memberikan hasil yang cukup baik adalah alfa tokoferol (vitamin E). Pemberian vitamin E pada satu penelitian dapat memperlambat progresi penyakit Alzheimer menjadi lebih berat. Vitamin E telah banyak digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan penyakit Alzheimer dan demensia tipe lain karena harganya murah dan dianggap aman. Dengan mempertimbangkan stres oksidatif sebagai salah satu dasar proses menua yang terlibat pada patofisiologi penyakit Alzheimer, ditambah hasil yang didapat pada beberapa studi epidemiologis, vitamin E bahkan digunakan sebagai pencegahan primer demensia pada individu dengan fungsi kognitif normal. Namun suatu studi terakhir gagal membuktikan perbedaan efek terapi antara vitamin E sebagai obat tunggal dan plasebo terhadap pencegahan penurunan fungsi kognitif pada pasien-pasien dengan gangguan fungsi kognitif ringan. Efek terapi vitamin E pada pasien demensia maupun gangguan kognitif ringan tampaknya hanya bermanfaat bila dikombinasi dengan kolinesterase inhibitior.

Memantin. Obat yang saat ini juga telah disetujui oleh FDA sebagai terapi pada demensia sedang dan berat adalah memantin, suatu antagonis *N-metil-D-aspartat*. Efek terapinya diduga adalah melalui pengaruhnya pada *glutaminergic excitotoxicity* dan fungsi neuron di hipokampus. Suatu uji klinis tersamar ganda yang menggunakan memantin pada pasien dengan penyakit Alzheimer stadium sedang dan berat menunjukkan kelebihan memantin dibandingkan plasebo dalam perbaikan status fungsional, namun tidak ada perbedaan dalam hal penurunan status fungsi kognitif. Bila memantin ditambahkan pada pasien Alzheimer yang telah mendapat kolinesterase inhibitor dosis tetap, didapatkan perbaikan fungsi kognitif, berkurangnya penurunan status fungsional, dan berkurangnya gejala perubahan perilaku baru bila dibandingkan penambahan plasebo.

Terapi Lain. Dengan adanya bukti bahwa proses inflamasi pada jaringan otak terlibat pada patogenesis timbulnya penyakit Alzheimer, maka beberapa penelitian mencoba mendapatkan manfaat obat-obat antiinflamasi baik dalam hal pencegahan maupun terapi demensia Alzheimer. Hasil negatif (tidak berbeda dengan plasebo) ditunjukkan baik pada prednison, rofecoxib, maupun naproxen, sehingga sampai saat ini tidak ada data yang mendukung penggunaan obat antiinflamasi dalam pengelolaan pasien demensia. Selain itu, walaupun beberapa studi epidemiologik menduga bahwa terapi sulih-estrogen mungkin dapat mengurangi insidensi demensia, namun penelitian klinis menunjukkan ternyata tidak ada manfaatnya pada perempuan pascamenopause.

Beberapa obat lain yang dari beberapa studi pendahuluan nampaknya punya potensi untuk dapat digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan demensia di antaranya ginko biloba, huperzin A (suatu kolinesterase inhibitor), imunisasi/vaksinasi terhadap amyloid, dan beberapa pendekatan yang bersifat neuroprotektif.

REFERENSI

Amar K, Wilcock G. Vascular dementia. BMJ. 1996;312:227-31.

Bird TD, Miller BL. Alzheimer's disease and other dementias. Dalam: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, penyunting. Harrison's Principles of Internal Medicine, Edisi ke-16. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. p. 2393-406.

Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns Alistair. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Stroke. 2003;34:2323-32.

Cummings JL. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2004;351:56-67.

Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. Stroke. 2004;35:1010-7.

Friedland RP, Wilcock GK. Dementia. Dalam: Evans JG, William TF, Beattie BL, Michel J-P, Wilcock GK, penyunting. Oxford Textbook of Geriatric Medicine, Edisi ke-2. New York: Oxford University Press; 2000. p. 922-31.

Kawas CH. Alzheimer's disease. Dalam: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, penyunting. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology, Edisi ke-4. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 1999. p. 1257-69.

Kivipelto M, Helkaka E-L, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, dkk. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ. 2001;322:1447-51.

Sachdev PS, Brodaty H, Looi JCL. Vascular dementia: diagnosis, management and possible prevention. MJA. 1999; 170: 81-5.

van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:2-7.

Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, dkk. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Drugs Aging. 2003;20:777-89.

514

DEPRESI PADA PASIEN USIA LANJUT

Czeresna H. Soejono, Probosuseno, Nina Kemala Sari

PENDAHULUAN

Depresi merupakan penyakit mental yang paling sering pada pasien berusia di atas 60 tahun dan merupakan contoh penyakit yang paling umum dengan tampilan gejala yang tidak spesifik/tidak khas pada populasi geriatri.

Terdapat beberapa faktor biologis, fisis, psikologis, dan sosial yang membuat seorang berusia lanjut rentan terhadap depresi. Perubahan pada sistem saraf pusat seperti meningkatnya aktivitas monoamin oksidase dan berkurangnya konsentrasi neurotransmiter (terutama neurotransmiter katekolaminergik) dapat berperan dalam terjadinya depresi pada usia lanjut. Kondisi multipatologi dengan berbagai penyakit kronik dan polifarmasi kian meningkatkan kejadian depresi pada usia lanjut. Pasien geriatri yang menderita depresi juga sering memiliki komorbid penyakit vaskular dengan lesi di daerah ganglia basalis dan prefrontal otak. Pasien-pasien ini sering memperlihatkan kemunduran fungsi motorik, kurangnya kemampuan penilaian (*judgement*), dan terganggunya fungsi eksekusi.

Faktor-faktor psikososial juga berperan sebagai faktor predisposisi depresi. Orang tua seringkali mengalami periode kehilangan orang-orang yang dikasihinya. Faktor kehilangan fisik juga meningkatkan kerentanan terhadap depresi dengan berkurangnya kemauan merawat diri serta hilangnya kemandirian. Berkurangnya kapasitas sensoris (terutama penglihatan dan pendengaran) akan mengakibatkan penderita terisolasi dan berujung pada depresi. Berkurangnya kemampuan daya ingat dan fungsi intelektual sering dikaitkan dengan depresi. Kehilangan pekerjaan, penghasilan, dan dukungan sosial sejalan dengan bertambahnya usia turut menjadi faktor predisposisi seorang berusia lanjut untuk menderita depresi.

Depresi pada pasien geriatri adalah masalah besar yang mempunyai konsekuensi medis, sosial, dan ekonomi penting. Hal ini menyebabkan penderitaan bagi pasien dan keluarganya, memperburuk kondisi medis dan membutuhkan sistem pendukung yang mahal.

Depresi pada geriatri sulit diidentifikasi sehingga tidak/terlambat diterapi, mungkin karena perbedaan pola gejala tiap kelompok umur. Selain itu, depresi pada geriatri sering tidak diakui pasien dan tidak dikenali dokter karena gejala yang tumpang tindih, sering komorbiditas dengan penyakit medis lain sehingga lebih menonjolkan gejala somatik daripada gejala depresinya.

Tulisan ini akan membahas secara umum perihal cara mengenali gejala depresi pada pasien geriatri, komorbiditas yang sering terdapat pada penderita depresi usia lanjut, tatalaksana, hingga evaluasi pengobatan.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi terbesar gangguan psikiatri pada geriatri adalah depresi. Prevalensi dipengaruhi oleh lokasi pengambilan subyek penelitian dan komorbiditas. Prevalensi depresi pada usia lanjut di pelayanan kesehatan primer adalah 5-17%, sementara prevalensi depresi pada usia lanjut yang mendapat pelayanan asuhan rumah (*home care*) adalah 13,5%. Prevalensi depresi geriatri lebih tinggi di ruang perawatan daripada di masyarakat. Usia lanjut di perawatan jangka panjang memiliki tingkat depresi yang lebih tinggi daripada di masyarakat.

Data prevalensi depresi pada usia lanjut di Indonesia diperoleh dari ruang rawat akut geriatri dengan kejadian depresi sebanyak 76,3%. Proporsi pasien geriatri dengan depresi ringan adalah 44,1% sedangkan depresi sedang sebanyak 18%, depresi berat sebanyak 10,8% dan depresi sangat berat sebanyak 3,2%. Semakin berat tingkat depresi maka semakin lama masa rawat. Studi untuk populasi Indonesia Timur dilakukan di Kabupaten Buru, Maluku pada tahun 2003 dengan subyek sebanyak 401 orang usia lanjut. Penapisan depresi pada usia lanjut yang berada di daerah pasca konflik tersebut menunjukkan hasil positif pada 52,4% subyek.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Berbagai teori mengenai etiologi dan patogenesis diajukan para ahli tentang gangguan depresi usia lanjut namun pada banyak kasus jelas berhubungan dengan polifarmasi yang berkaitan erat dengan multipatologi. Beberapa penyebab lain adalah kondisi medik seperti stroke dan hipotiroidisme. Obat-obatan dan beberapa kondisi umum yang berhubungan dengan depresi dapat dilihat pada tabel 1. Faktor-faktor lain yang memperberat depresi perlu pula diperhatikan, antara lain kehilangan (pasangan hidup, perpisahan teman dekat dan anggota keluarga, taraf kesehatan yang menurun, kehilangan rasa aman, kekuasaan/jabatan dan kebebasan), serta pemiskinan sosial dan lingkungan.

Tabel 1. Obat-Obatan dan Kondisi Medik Umum yang Berhubungan dengan Depresi

Beberapa golongan obat yang dapat menimbulkan depresi:

Analgetika : kodein, morfin
OAINS : ibuprofen, naproksen, indometasin
Antihipertensi : klonidin, propranolol, kaptopril
Antipsikotik : haloperidol, klorpromazin
Ansiolitika : diazepam
Antikanker : vinkristin
Sedativa : fenobarbital, triazolam, pentobarbital
Lain-lain : simetidin, ranitidin, deksametason

Beberapa kondisi medik umum yang berhubungan dengan depresi:

Hipotiroidisme
Tumor otak (terutama lobus frontalis)
CVD hemisfer kanan, Alzheimer, Parkinson, demensia vaskular
SLE
Defisiensi vitamin B_{12}, defisiensi folat

Beberapa teori tentang etiologi depresi antara lain teori neurobiologi yang menyebutkan bahwa faktor genetik berperan. Kemungkinan terjadinya depresi pada saudara kembar monozigot adalah 60-80% sedangkan pada saudara kembar heterozigot adalah 25-35%.

Freud dan Karl Abraham berpendapat bahwa pada proses berkabung akibat hilangnya obyek cinta (orang maupun obyek abstrak seperti status sosial) dapat terintrojeksikan ke dalam individu sehingga menyatu atau merupakan bagian dari individu itu. Obyek cinta yang hilang bisa berupa kebugaran yang tidak muda lagi, kemunduran kondisi fisik akibat berbagai kondisi multipatologi, kehilangan fungsi seksual, dan lain-lain. Seligman berpendapat bahwa terdapat hubungan antara kehilangan yang tak terhindarkan akibat proses penuaan dan kondisi multipatologi tadi dengan sensasi *passive helplessness* yang sering terjadi pada usia lanjut.

Menurut teori Erik Erikson, kepribadian terus berkembang dan terus tumbuh dengan perjalanan kehidupan. Perkembangan ini melalui beberapa tahapan psikososial seperti melalui konflik-konflik yang terselesaikan oleh individu tersebut yang dipengaruhi oleh maturitas kepribadian pada fase perkembangan sebelumnya, dukungan lingkungan terdekatnya dan tekanan hidup yang dihadapinya. Erikson menyebutkan adanya krisis *integrity versus despair* yaitu individu yang sukses melampaui tahapan tadi akan dapat beradaptasi dengan baik, menerima segala perubahan yang terjadi dengan tulus dan memandang kehidupan dengan rasa damai dan bijaksana. Contoh resolusi yang berhasil dari krisis dicirikan dengan perasaan individu tersebut yang hidup dengan baik dan nyaman. Sebaliknya resolusi yang kurang berhasil akan dicirikan dengan perasaan bahwa hidup ini terlalu pendek, dengan perasaan tidak memiliki, pemberontakan, rasa marah, putus asa dan juga dengan kegetiran bahwa ia tidak akan mau hidup lagi jika diberi kesempatan. Kondisi ini akan menyebabkan orang usia lanjut rentan terhadap depresi.

Penelitian akhir-akhir ini juga mengatakan bahwa konflik integritas *versus despair* berhasil baik pada usia lanjut yang lebih muda dibanding usia lanjut yang lebih tua. Teori Heinz Kohut menekankan pada aspek hilangnya rasa kecintaaan pada diri sendiri akibat proses penuaan ditambah dengan rasa harga diri dan kepuasan diri yang kurang, juga dukungan sosial yang tidak terpenuhi akan menyebabkan usia lanjut tidak mampu lagi memelihara dan mempertahankan rasa harga diri. Mereka sering merasa tegang dan takut, cemas, murung, kecewa dan tidak merasa sejahtera di usia senja.

DIAGNOSIS DAN KOMORBIDITAS

Depresi pada usia lanjut lebih sulit dideteksi karena 1). penyakit fisis yang diderita sering mengacaukan gambaran depresi, antara lain mudah lelah dan penurunan berat badan, 2). usia lanjut sering menutupi rasa sedihnya dengan justru menunjukkan dia lebih aktif, 3). kecemasan, histeria dan hipokondria yang sering merupakan gejala depresi justru sering menutupi depresinya dan 4). masalah sosial sering membuat depresi menjadi lebih rumit.

Diperkirakan sampai 40% depresi pada usia lanjut tidak terdiagnosis karena 1). dokter, pasien maupun keluarga mengira gejala depresi adalah normal pada usia lanjut, 2). gambaran depresi pada usia lanjut berbeda dari yang muda dalam penggunaan kriteria ICD-10 maupun DSM-IV, 3). polifarmasi dan adanya komorbiditas.

Istilah komorbiditas digunakan untuk menyatakan adanya dua atau lebih penyakit pada seorang pasien pada waktu yang sama. Pada pasien usia lanjut sering ditemukan dua atau lebih penyakit fisis (adanya multipatologi) dan tidak jarang dijumpai kelainan fisis bersamaan (komorbiditas) dengan gangguan psikis seperti depresi. Komorbiditas antara dua penyakit dapat merupakan hubungan sebab akibat dan dapat pula saling memperberat. Diagnosis depresi yang menyertai atau bersama-sama dengan penyakit fisis tidak mudah karena tampilan klinisnya sering tidak sesuai dengan kriteria diagnosis yang ada dalam DSM-IV maupun PPDGJ-III. Gejala depresi pada usia lanjut sering tumpang tindih dengan komorbiditas penyakit medis lain, dimana depresi geriatri sering menonjolkan gejala somatiknya dibandingkan gejala depresinya sendiri.

Penyakit yang sering terjadi bersamaan dengan depresi antara lain diabetes melitus, hipertensi, gagal jantung, penurunan fungsi hepar dan ginjal, penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, stroke, artritis. Penyakit serebrovaskular merupakan predisposisi dan presipitasi sindrom depresi. Infeksi virus, endokrinopati seperti kelainan tiroid dan paratiroid, serta keganasan seperti limfoma dan karsinoma pankreas kerap menimbulkan komplikasi depresi. Penderita hepatitis C lebih dari 5 tahun akan mengalami depresi sebanyak 22,4% dan pasien-pasien yang berusia lebih dari 50 tahun secara klinis lebih mengalami depresi dibandingkan dengan mereka yang berusia lebih muda. Pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir yang menjalani dialisis, prevalensi untuk terjadi depresi dapat mencapai 25,4%.

Diagnosis awal dan terapi segera terhadap depresi pada pasien geriatri dapat menaikkan kualitas hidup, status fungsional dan mencegah kematian dini. Ada beberapa cara penegakan diagnosis depresi, menurut DSM-IV atau menurut ICD-10. Menurut DSM-IV kriteria depresi berat mencakup 5 atau lebih gejala berikut, dan telah berlangsung 2 minggu atau lebih, yakni:

- Perasaan depresi.
- Hilangnya minat atau rasa senang, hampir setiap hari.
- Berat badan menurun atau bertambah yang bermakna.
- Insomnia atau hipersomnia, hampir tiap hari.
- Agitasi atau retardasi psikomotor, hampir tiap hari.
- Kelelahan (rasa lelah atau hilangnya energi), hampir tiap hari.
- Rasa bersalah atau tidak berharga, hampir tiap hari.
- Sulit konsentrasi.
- Pikiran berulang tentang kematian atau gagasan bunuh diri.

Gejala-gejala tersebut di atas harus menimbulkan gangguan klinis yang bermakna dalam kehidupan individu. Dalam menegakkan diagnosis, gejala perasaan depresif dan atau hilangnya minat harus ada. Penggunaan DSM IV mungkin tidak spesifik, dan dianjurkan dengan skala Depresi Khusus Usia Lanjut (*Geriatric Depression Scale*). Gejala fisis yang tiba-tiba yang tidak sesuai atau tak dapat diterangkan, perlu dikaitkan dengan depresi sebagai penyebabnya.

Menurut ICD-10 gejala-gejala depresi terdiri dari:

Gejala utama, yakni:

- perasaan depresif.
- hilangnya minat dan semangat
- mudah lelah dan tenaga hilang.

Gejala lain adalah:

- konsentrasi menurun.
- harga diri menurun.
- perasaan bersalah.
- pesimis terhadap masa depan.
- gagasan membahayakan diri (*self harm*) atau bunuh diri.
- gangguan tidur.
- gangguan nafsu makan.
- menurunnya libido.

Tabel 2. Penggolongan Depresi Menurut ICD-10

Tingkat Depresi	Gejala Utama	Gejala Lain	Fungsi	Keterangan
Ringan	2	2	Baik	
Sedang	2	3 - 4	Terganggu	Nampak *distress*
Berat	3	≥ 4	Sangat terganggu	Sangat *distress*

Berdasarkan gejala di atas, pasien yang didiagnosis depresi dapat digolongkan dalam depresi ringan, sedang, dan berat, sebagai berikut:

Depresi pada usia lanjut dapat muncul dalam bentuk keluhan fisis seperti insomnia, kelemahan umum, kehilangan nafsu makan, masalah pencernaan, dan sakit kepala.

Gallo dan Gonzales (2001), menuliskan bahwa untuk memudahkan diagnosis depresi dibuat jembatan keledai (*mnemonic*) SIGEM CAPS (*sleep, interest, guilt, energy, mood, concentration, appetite, psychomotor retardation or agitation, suicide*). Ciri khas depresi pada usia lanjut antara lain 1). terdapat fluktuasi yang jelas dari gejala, 2). gejala depresi mungkin tertutup keluhan somatik, 3). adanya depresi yang berbarengan dengan demensia mengganggu pengenalan dan pelaporan depresi, 4).terdapat hubungan yang erat antara penyakit fisis dan depresi.

Pasien depresi bisa mengalami imobilisasi lebih lama dan secara bermakna mengalami perburukan status fungsional lebih besar dibandingkan dengan penderita penyakit kronis saja. Depresi dapat memperberat penyakit medik, sebaliknya penyakit medik dapat memperberat depresi, oleh karena itu pengobatan antidepresi yang efektif mempunyai potensi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan keluarganya serta dapat menurunkan biaya perawatan.

PROGNOSIS

Depresi pada geriatri sering berlanjut kronis dan kambuh-kambuhan, ini berhubungan dengan komorbiditas medis, kemunduran kognitif dan faktor-faktor psikososial. Kemungkinan kambuh cukup tinggi pada pasien dengan riwayat episode berulang, awitan pada usia lebih tua, riwayat distimia, sakit medis yang sedang terjadi, kian beratnya depresi dan kronisitas depresi.

Komplikasi yang dapat terjadi adalah malnutrisi dan pneumonia (akibat imobilitas atau berbaring terus-menerus) serta akibat sampingan dari pemberian obat antidepresi.

Pasien yang depresi mempunyai risiko lebih tinggi untuk bunuh diri dari populasi lain. Sepertiga pasien usia lanjut melaporkan kesepian sebagai alasan utama untuk bunuh diri, sepuluh persen karena masalah keuangan. Kira-kira 60% yang melakukan bunuh diri adalah laki-laki, dan 75% yang mencoba bunuh diri adalah perempuan.

PENATALAKSANAAN

Tujuan utama terapi adalah untuk mencegah relaps, rekuren dan kronisitas. Depresi pada geriatri dapat lebih efektif diobati dengan kombinasi terapi psikologis dan farmakologis disertai pendekatan interdisiplin yang menyeluruh. Terapi harus diberikan dengan memperhatikan secara individual harapan-harapan pasien, martabat (*dignity*) dan otonomi/kemandirian pasien. Problem-problem fisis yang ada bersama-sama dengan penyakit mental harus diobati. Semua teknik psikoterapi (psiko-dinamik, kognitif, perilaku, dll) dapat dipergunakan. Intervensi terapeutik untuk memacu kemandirian seperti melatih keterampilan sehari-hari dan peningkatan keamanan di rumah, terapi okupasi dan berbagai program rehabilitasi yang praktis serta pemberian informasi jangan dilupakan.

Penanganan depresi pada usia lanjut memerlukan perhatian ekstra, segala kesulitan dan keluhan perlu di-dengarkan dengan sabar. Karena ketidaksabaran terapis dianggap sebagai penolakan (empati terapis sangat diperlukan karena penghormatan dan perhatian dapat mengembalikan harga diri pasien). Strategi praktis pada terapi individu adalah :1).menyusun jadwal pertemuan untuk menjaga kepatuhan dan komitmen, 2).mengetengahkan topik pembicaraan tentang kehidupan sosial yang umum untuk membangun hubungan dokter-pasien yang baik, 3). secara terfokus membicarakan masalah dan menetapkan sasaran realistis yang dapat dicapai untuk memberikan arah yang pasti bagi pasien, 4).mendorong pasien terlibat dalam kegiatan yang berarti dan berguna untuk meningkatkan kemampuan menikmati pengalaman yang menyenangkan, 5).menunjukkan kepedulian melalui sentuhan fisis yang wajar, 6).meninjau kembali apa yang telah dicapai di masa lalu untuk membangkitkan rasa mampu dan harga diri. Pendekatan aspek sosial dalam penanganan pasien depresi meliputi antara lain diikutkan dalam lembaga sosial kemasyarakatan yang berperan dalam mendukung sosialisasi dan mengatasi beberapa masalah sosial ekonomi (*day care centres*, *senior club*, *self help groups*, *domiciliary care*, dll); jangan lupa untuk melibatkan keluarga pada saat yang tepat.

Faktor-faktor yang memperberat depresi perlu diperhatikan, antara lain penyakit fisis, penyakit neurologis (didapat sekitar 50% depresi pasca stroke yang timbulnya dapat tertunda sampai 12 bulan, 30-50% penderita Alzheimer menderita depresi), obat-obatan, kehilangan (pasangan hidup, perpisahan teman dekat dan anggota keluarga, taraf kesehatan yang menurun, kehilangan rasa aman, kekuasaan/jabatan dan kebebasan), serta kemiskinan sosial dan lingkungan.

Indikasi Pemberian Obat Antidepresi

Secara umum indikasi pemberian obat antidepresi adalah untuk gangguan depresi sedang sampai berat, episode depresi berulang, dan depresi dengan gambaran melankolia atau psikotik. Karena manifestasi klinis depresi pada usia lanjut seringkali tidak khas, maka menentukan indikasi pemberian obat antidepresi pada pasien geriatri seringkali merupakan pertimbangan klinis berdasarkan pada pengalaman klinis dalam mengenali tanda dan gejala depresi yang terselubung.

Pemilihan Obat Antidepresi

Pemilihan jenis obat antidepresi bagi pasien usia lanjut lebih merujuk pada profil efek samping obat. Antidepresi generasi lama seperti golongan trisiklik dan golongan penghambat enzim monoamin oksidase, meskipun cukup efektif meredakan gejala-gejala depresi namun mempunyai profil efek samping yang kurang menguntungkan untuk digunakan pada pasien geriatri. Efek samping antikolinergik, hipotensi ortostatik, serta gangguan konduksi jantung, dapat menjadi beban tambahan bagi status fisis pasien geriatri, bahkan dapat memicu komplikasi medik yang serius. Profil efek samping ini terutama sangat menonjol pada obat-obat golongan tersier trisiklik (amitriptilin, imipramin) sehingga obat-obat ini kurang dianjurkan penggunaannya pada usia lanjut. Preparat sekunder trisiklik (desipramin, nortriptilin) masih cukup aman dan efektif untuk digunakan pada usia lanjut.

Antidepresi generasi baru bekerja pada reseptor susunan saraf otak, bersifat lebih selektif dan spesifik sehingga profil efek sampingnya lebih baik. Termasuk dalam kelompok ini adalah *Serotonin Selective Reuptake Inhibitor/*SSRI (*fluoxetin*, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram), *Serotonin Enhancer* (tianeptin), *Reversible MAOIs* (*moclobemide*), antidepresi lainnya (*trazodone, nefazodone*, mirtazepin, venlafaksin). Profil efek samping yang baik akan mengurangi risiko komplikasi dan memperbaiki kepatuhan pasien. Oleh sebab itu saat ini pemilihan antidepresi lini pertama untuk pasien geriatri mulai bergeser ke generasi baru.

Saat ini golongan SSRI merupakan obat antidepresi yang dianjurkan sebagai lini pertama pengobatan depresi pada usia lanjut. Dari golongan SSRI, sitalopram dan sertralin dianggap paling aman karena kedua obat ini sangat sedikit dimetabolisme oleh isoenzim *cytochrom* P450, sehingga mengurangi risiko interaksi obat yang merugikan.

Efek samping SSRI umumnya berkaitan dengan keluhan serotoninergik seperti sakit kepala, mual, diare, insomnia, dan agitasi psikomotor. SSRI juga dapat menimbulkan efek samping ekstrapiramidal khususnya pada pasien depresi dengan komorbiditas penyakit saraf. Salah satu efek samping berbahaya dari SSRI adalah *Central Serotonine Syndrome*, yang dapat timbul bila di-gunakan bersama obat-obat yang dapat memacu transmisi serotonin, seperti MAOIs dan obat-obat dekongestan (misalnya: *phenylpropanolamine*). Penggunaan fluvoksamin bersama teofilin harus dihindari karena dapat menyebabkan takikardi supraventrikular yang serius.

Pertimbangan lain dari pemilihan obat antidepresi adalah tampilan gejala-gejala klinis yang akan menjadi bagian dari target terapi. Pasien dengan keluhan insomnia dapat dipilihkan preparat antidepresi yang bersifat sedatif kuat seperti mirtazepin atau *trazodone*. SSRI dan tianeptin bersifat non-sedatif dan dikatakan efektif memperbaiki keluhan gangguan kognitif pada pseudodemensia. *Trazodone* baik untuk mereka dengan keluhan disfungsi seksual, tetapi hati-hati terhadap efek samping hipotensi ortostatik.

Pemberian antidepresi dimulai dengan dosis rendah, dinaikkan perlahan-lahan (*start low and go slow*). Pengobatan antidepresi dibedakan atas tiga fase, yaitu:

- Fase akut yang berlangsung antara 6-12 minggu. Pada tahap ini dosis optimal obat untuk memperbaiki gejala depresi diharapkan telah tercapai.
- Tahap kedua disebut sebagai fase lanjutan yakni dosis optimal dipertahankan selama 4 sampai dengan 9 bulan untuk mencegah terjadinya relaps.
- Tahap berikutnya disebut sebagai terapi rumatan yang dapat berlangsung hingga satu tahun atau lebih. Terapi rumatan diberikan terutama untuk gangguan depresi dengan riwayat episode berulang. Beberapa penelitian terakhir meneguhkan anjuran pemberian obat antidepresi pada pasien geriatri sampai minimal satu tahun karena terbukti menurunkan risiko relaps maupun rekurens dibandingkan apabila hanya diberikan sampai 6 bulan.

Terapi Elektrokonvulsi (ECT)

Untuk pasien depresi yang tidak bisa makan dan minum, intoleransi terhadap efek samping obat antidepresi atau gagal terapi, kecenderungan tidak patuh minum obat, berniat bunuh diri atau retardasi hebat maka ECT diberikan 1-2 kali seminggu pada pasien rawat inap, unilateral untuk mengurangi problem memori. Terapi ECT diberikan sampai ada perbaikan *mood* (sekitar 5-10 kali), dilanjutkan dengan obat antidepresi untuk mencegah kekambuhan. Terapi ini masih efektif dan aman (kematian kurang dari 1 per 10.000) bagi depresi mayor, angka remisi lebih dari 90% dengan efek samping paling sedikit (kemunduran ingatan, bingung/*confusion*).

Olahraga ternyata bermanfaat dalam tatalaksana depresi namun efeknya lambat, dan hasil nampak sesudah 16 minggu.

Nutrisi sangat perlu diperhatikan, karena penderita depresi sangat sering mengalami malnutrisi, jika perlu dipasang NGT (makanan lewat sonde). Komplikasi depresi yang dapat terjadi adalah malnutrisi dan pneumonia (akibat imobilisasi dan berbaring terus).

Dalam mengelola pasien depresi perlu diingat beberapa hal yang berkaitan dengan edukasi, yakni: 1). pasien jangan menghentikan obat tanpa instruksi dokter, 2). ada jarak waktu untuk sembuh (membutuhkan waktu) sekitar 1-2 minggu sesudah obat diminum, 3). terangkan tentang efek samping yang mungkin terjadi, 4) olahraga dan psikoterapi adalah hal yang sangat menunjang kesembuhan.

Perawatan Lanjut dan Asuhan Rumah (*Home Care*)

Setelah terdapat perbaikan selama 6 bulan, biasanya pasien mempunyai sedikit risiko untuk episode baru depresi (kambuh). Pengobatan antidepresi harus dilanjutkan sedikitnya 6 bulan lagi (fase lanjutan). Pengobatan ini digunakan untuk mencegah kekambuhan. Pasien dengan risiko tinggi untuk kambuh harus mendapat pengobatan berkelanjutan untuk sedikitnya 1-2 tahun, antidepresi yang dapat dipakai antara lain sertralin, *fluoxetin* dan *paroxetin*.

Pelayanan kesehatan asuhan rumah bagi usia lanjut adalah salah satu unsur pelayanan kesehatan yang ditujukan untuk kesehatan perorangan atau kesehatan keluarga di tempat tinggal mereka dalam segi promotif, rehabilitatif, kuratif, dalam upaya mempertahankan kemampuan individu untuk mandiri secara optimal selama mungkin. Asuhan rumah bagi para usia lanjut merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari perawatan dalam menghadapi kondisi tubuh yang makin rapuh atau sakit kronik. Upaya penyelenggaraan asuhan rumah yang dikoordinasikan oleh rumah sakit merupakan upaya yang secara ekonomis layak sebagai alternatif lain dari perawatan di RS sejauh pertimbangan-pertimbangan medis, lingkungan sosial dan aspek-aspek psikologik dapat terjaga secara cocok dan serasi. Kunjungan rumah oleh seorang dokter dan atau paramedis sebagai satu tim amat bermanfaat bagi penderita karena dapat meningkatkan pemahaman menyeluruh penderita dan akan dapat memberikan pilihan terbaik untuk penderita yang dirawat, selain dapat meningkatkan kepuasan penderita yang akhirnya akan mempercepat proses perbaikan.

Idealnya asuhan rumah dilaksanakan oleh suatu tim dengan melibatkan dokter keluarga, bila diperlukan dokter spesialis, ahli gizi, paramedis, *care giver* (pramuwerdha), relawan usia lanjut, dan lain-lain dengan tujuan meningkatkan kualitas hidup usia lanjut, sedang tujuan khususnya adalah: 1). menekan serendah mungkin biaya perawatan kesehatan (penghematan biaya pemondokan di RS), 2). mengurangi frekuensi hospitalisasi dan memperpendek lama perawatan di rumah sakit setelah fase akut, 3). meningkatkan usaha promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif, 4). melakukan pencegahan primer, sekunder dan tersier misalnya melaksanakan imunisasi (influenza dan pneumonia), melakukan penatalaksanaan paliatif penderita dengan keganasan, serta memperlambat/mencegah timbulnya gangguan fungsi tubuh (*disability*) sehingga penderita dapat mempertahankan otonominya (dititikberatkan pada kemampuan ADL dan IADL) selama mungkin. Keuntungan/manfaat program lainnya dari asuhan rumah ini bagi pasien depresi dan keluarganya adalah mengurangi stres akibat perawatan di RS dan pasien lebih mudah berkomunikasi dengan orang-orang sekitarnya; serta memberikan suasana yang lebih nyaman dan akrab bagi pasien.

KESIMPULAN

Depresi pada pasien geriatri sulit didiagnosis antara lain karena gejalanya tidak khas, dan keluarga pasien maupun dokter acap kali tidak mewaspadai kondisi ini. Kondisi multipatologi selain menyulitkan pengenalan gejala dini, juga merupakan faktor risiko penting selain polifarmasi, obat-obat tertentu, rasa kehilangan dan berbagai faktor lain. Penatalaksanaan meliputi psikoterapi suportif pada tahap ringan dan obat antidepresi untuk depresi sedang sampai berat. Terapi elektrokonvulsi masih ada tempatnya terutama pada depresi berat. Keluarga amat penting perannya jika dilibatkan pada saat yang tepat. Asuhan rumah juga dapat memberikan alternatif solusi lain yang lebih mendekatkan pasien pada suasana 'rumah'.

REFERENSI

Apfeldorf WJ, Alexopoulos GS. Late-life mood disorders. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. New York: McGraw-Hill; 2004.p. 1443-1457.

Damping CE. Depresi pada pasien geriatri: Apa kekhususannya. Temu Ilmiah Geriatri ke-2. Jakarta: PIP FKUI; 2003.p. 107-9.

Dharmono S. Pertimbangan pemilihan obat antidepresan pada pasien geriatri. Temu Ilmiah Geriatri ke-2. Jakarta: PIP FKUI; 2003.p 123-28.

Evers M.M. Marins D.B. Mood disorder effective management of major depressive disorder in the geriatric patient. Geriatric, 2002; 57(10): 36-40, quiz.

Gallo, J, J; Gonzales, J. 2001 Depression and other mood disorders. in: A, M, Adelman; M, P, Daly; B, D, Weiss (eds): 20 problems in Geriatrics Laksmana (1996); Pieper (2004); Passik & Kirsh (2004); Paulsen (2004.b).

Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Diagnosis and management of depression. In: Essentials of clinical geriatrics. 4ed. New York :McGraw-Hill; .p.1999: 154-80.

Kaplan, H.I., Saddock, B.J., Mood disorder, comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ED. William & Wilkins. 2000.

Katon, W; Clechanowski. Treatment of depression I-II. Up to date.2004.

Kemala Sari N. Wibisono S. Survey on depression among elderly populations in Buru Island, Maluku. Acta Medi Indones. 2003; 4: 170-75.

Kraus M.R., Csef, A.S.H., Scheurlen, M., Faller H., 2000, Emotional State, Coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C, *Psychomatics* 2000; 41: 377-384.

Krishnan K.R., Deleong W., Kraemer H., et al, , Comorbidity of depression with other medical diseases in elderly, Biologycal Psychiatry, 2002;56 (6): 559-88.

Mudjaddid E. Depresi dan komorbiditasnya pada pasien geriatri. Temu Ilmiah Geriatri ke-2. Jakarta: PIP FKUI; 2003.p. 113-5.

Montano C.B.Primary case issues related to the treatment of depression in elderly journal of clinical psychiatry, 1999; 60 Suppl 20: 45-51.

Nelson J.C. Diagnosing and treatting depression in elderly, Journal of Clinical Psychiatry.2001

Nuhriawangsa, I. Penatalaksanaan depresi yang rasional pada lansia. Naskah Lengkap Temu Ilmiah Nasional I dan Konferensi Kerja III PERGEMI. Semarang: Badan Penerbit UNDIP; 2002. p. 689-702.

O'Connor D.W., Rosswarne R., Bruce A., , Depression in primary care 2: general practitioners' recognition of major depression in elderly patient, International Psychogeriatric, 2001; 13 (3): 367-74.

Paradiso S., Hermann B.D., Blumer D., et al. Impact of depresses mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001; 70: 180-185.

Periyakoil V.S., Hallenbeck J., Indentifying and managing prepatory grief and depression at the end of life, Am Fam Physician. 2002;65:883-90, 897-8.

Probosuseno., Setiabudi, I, P, P., Wasilah-Rohmah., Triwibowo. Program rawat rumah (*Home Care*) berbasis rumah sakit bagi penderita usia lanjut, KOPAPDI XI, Surabaya. 2000.

Reuben DB., Herr, K., Pacala, JT et al. Geriatrics at your fingertips. American Geriatric's Society. 2001. p. 37-40.

Reynold, C.F., Alexopoulus, G.S., Katz I.R., Lebowitz. B.D., Chronic Depression in the Elderly: Approaches for prevention. Drug and aging. 2001;18(7): 507-14.

Sable JA, Dunn LB, Zisook S. Late-life depression. How to identify its symptoms and provide effective treatment. Geriatrics. 2002; 57(2): 18-31.

Serby M., Yu M. Overview: Depression in the Elderly. Mount Sinai Journal of Medicine. 2003; 70 (1); 38-44.

Salzman C., Wong E., Wright B.C. Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: a literature review, Biological Psychiatry. 2002; 52 (3): 265-84.

Sharp L.K., Lipsky M.S. Screening for depression across the lifespan: A review of measure for use in primary care settings. Am Fam Physician.2002;66:1001-8.

Sejono CH. Komorbiditas depresi pada kondisi multipatologi. Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta: 2004.

Stage K.B. Bech P., Kragh-Sorensen P., Nair N.P., Katona C. Differences in symtomatology and profile in younger and elderly depressed inpatient. Journal of Affective Dissorders. 2001; 64(2-3): 239-48.

Strain J.J., 2000, Consultation-Liaison Psychiatry, in *Comprehensive Texbook of Psychiatry*, 7 ed, William & Wilkins.

Yusnadewi S. Faktor risiko yang berperan terhadap terjadinya depresi pada pasien geriatri yang dirawat di Perjan RSCM. Jakarta: Departemen Psikiatri FKUI, 2004: 22-24.

515

DEHIDRASI DAN GANGGUAN ELEKTROLIT

R.A. Tuty Kuswardhani, Nina Kemala Sari

PENDAHULUAN

Gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit sangat sering terjadi pada usia lanjut (usila). Gangguan tersebut meliputi dehidrasi, hipernatremia, dan hiponatremia. Di Amerika Serikat, dehidrasi terjadi pada sekitar 7% penderita berusia lebih dari 65 tahun yang dirawat di rumah sakit dengan rerata lama rawat 14 hari dan terjadi pada 82% pasien febris yang dirawat di rumah. Dehidrasi merupakan salah satu alasan utama pasien usia lanjut dibawa ke ruang gawat darurat dan salah satu dari enam diagnosis utama yang berkaitan dengan terjadinya hendaya progresif. Jika dehidrasi tidak tertangani, angka mortalitas mencapai lebih dari 50%. Data di Indonesia diperoleh dari instalasi gawat darurat Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPN-CM tahun 2000-2001 dimana sebanyak 45% pasien usia lanjut yang dibawa ke gawat darurat, menderita dehidrasi.

Hipernatremia terjadi pada sekitar 1% pasien berusia lebih dari 60 tahun yang dirawat di rumah sakit dengan angka mortalitas lebih dari 40%. Weinberg *et al* menemukan bahwa pada 60% pasien febris yang dirawat di rumah mengalami hipernatremia atau peningkatan rasio BUN terhadap kreatinin atau keduanya dibandingkan dengan 5% pada populasi kontrol.

Kleinfield *et al* melaporkan kejadian hiponatremia pada penderita usila yang dirawat di rumah sakit sebesar 11%. Penelitian lainnya tentang mortalitas di rumah sakit, hiponatremia saat masuk rumah sakit berhubungan dengan peningkatan risiko kematian sebesar dua kali lipat. Pada penelitian selama lebih dari 1 tahun terhadap penderita yang dirawat di rumah, diketahui bahwa pada 53% kasus sedikitnya mengalami 1 kali episode hiponatremia.

Dalam penatalaksanaan keseimbangan cairan dan elektrolit pada usila, pengertian mengenai perubahan fisio-logi yang menjadi faktor predisposisi gangguan tersebut sangat penting. Secara umum, terjadi penurunan kemampuan homeostatik seiring dengan bertambahnya usia. Secara khusus, terjadi penurunan respons rasa haus terhadap kondisi hipovolemik dan hiperosmolaritas. Di samping itu juga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus, kemampuan fungsi konsentrasi ginjal, renin, aldosteron, dan penurunan respons ginjal terhadap vasopresin. Peningkatan kadar *atrial natriuretic peptide* (ANP) akan menyebabkan supresi sekresi renin ginjal, aktivitas renin plasma, angiotensin II plasma, dan kadar aldosteron. Selain efek kehilangan natrium dari ginjal secara tidak langsung ini, ANP secara langsung juga menimbulkan hilangnya natrium dari ginjal melalui efek natriuretik.

DEHIDRASI

Dehidrasi adalah berkurangnya cairan tubuh total, dapat berupa hilangnya air lebih banyak dari natrium (dehidrasi hipertonik), atau hilangnya air dan natrium dalam jumlah yang sama (dehidrasi isotonik), atau hilangnya natrium yang lebih banyak daripada air (dehidrasi hipotonik). Dehidrasi hipertonik ditandai dengan tingginya kadar natrium serum (lebih dari 145 mEq/L) dan peningkatan osmolalitas efektif serum (lebih dari 285 mosmol/liter). Dehidrasi isotonik ditandai dengan normalnya kadar natrium serum (135-145 mEq/L) dan osmolalitas efektif serum (270-285 mosmol/liter). Dehidrasi hipotonik ditandai dengan rendahnya kadar natrium serum (kurang dari 135 mEq/L) dan osmolalitas efektif serum (kurang dari 270 mosmol/liter).

GEJALA KLINIS DEHIDRASI PADA USIA LANJUT

Gejala dan tanda klinis dehidrasi pada usia lanjut tak jelas, samar-samar, bahkan bisa tidak ada sama sekali. Gejala klasik dehidrasi seperti rasa haus, lidah kering, penurunan turgor, dan mata cekung sering tidak jelas. Gejala klinis paling spesifik yang dapat dievaluasi adalah penurunan berat badan akut lebih dari 3%. Tanda klinis obyektif lainnya yang dapat membantu mengidentifikasi kondisi dehidrasi adalah hipotensi ortostatik.

Tidak spesifiknya presentasi klinis dehidrasi pada usila, mendorong klinisi untuk melakukan usaha-usaha dalam mengidentifikasi penderita yang berisiko mengalami dehidrasi. Studi yang dilakukan oleh Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM pada tahun 2000-2001 mencoba mendapatkan gejala klinis dan laboratoris dehidrasi pada usia lanjut. Ternyata tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam persepsi rasa haus, hampir separuh usila yang menderita dehidrasi tidak merasa haus. Hampir semua usia lanjut, baik yang dehidrasi maupun tidak dehidrasi, mengalami penurunan turgor kulit di atas dahi dan di atas sternum, terutama pada dehidrasi berat, demikian pula gejala mata cekung. Kadar natrium serum dalam penelitian ini ternyata tidak bermakna. Seperti banyak digunakan dalam studi terdahulu di luar negeri, kadar natrium serum dengan batasan yang berbeda-beda digunakan sebagai penanda dehidrasi. Gross memakai kriteria kadar natrium serum < 145 mEq/L untuk dehidrasi ringan, natrium serum meningkat pada dehidrasi sedang, dan natrium serum > 145 mEq/L pada dehidrasi berat. Weinberg menyebutkan kadar natrium serum > 148 mEq/L sebagai penanda dehidrasi. Pada studi geriatri di RSCM, ditemukan kadar natrium serum pada pasien dehidrasi rata-rata 144,39 mEq/L sedangkan pada usila yang tidak mengalami dehidrasi 141,92 mEq/L. Pada studi ini klasifikasi natrium serum terbanyak pada usila dehidrasi adalah normonatremia (53%), hipernatremia (38%), dan hiponatremia (9%). Pengukuran osmolalitas serum dalam menilai status hidrasi sebaiknya menggunakan perhitungan osmolalitas plasma efektif (Eosm) yang ditentukan oleh osmol yang bekerja menahan air dalam ruang ekstrasel, jadi tidak menyertakan zat yang aktif secara osmotik seperti ureum dan alkohol yang bebas berdifusi melintasi membran sel sehingga kurang bermakna dalam menilai defisit air bebas. Pada studi ini, juga tidak ditemukan perbedaan bermakna osmolalitas efektif serum pada usia lanjut dehidrasi dan tidak dehidrasi. Tidak bermaknanya perbedaan kadar natrium serum dan osmolalitas efektif plasma ini sesuai dengan terdapatnya 3 kemungkinan jenis dehidrasi yaitu dehidrasi hipertonik, isotonik, dan hipotonik.

Berdasarkan studi Divisi Geriatri ini bila ditemukan aksila lembab/basah, suhu tubuh meningkat dari suhu basal, diuresis berkurang, BJ urin lebih dari atau sama dengan 1,019 (tanpa adanya glukosuria dan proteinuria), serta rasio *Blood Urea Nitrogen*/Kreatinin lebih dari atau sama dengan 16,9 (tanpa adanya perdarahan aktif saluran cerna) maka kemungkinan terdapat dehidrasi pada usia lanjut adalah 81%. Kriteria ini dapat dipakai dengan syarat: tidak menggunakan obat-obat sitostatik, tidak ada perdarahan saluran cerna, dan tidak ada kondisi *overload* (gagal jantung kongestif, sirosis hepatis dengan hipertensi portal, penyakit ginjal kronik stadium terminal, sindrom nefrotik).

Terdapat berbagai penyebab dehidrasi pada usia lanjut. Secara klasik penyebabnya adalah peningkatan kehilangan cairan atau penurunan asupan cairan (tabel 1).

Tabel 1. Penyebab Kehilangan Cairan pada Usia Lanjut

Infeksi kronik atau akut

Kehilangan urin berlebihan

- Guna salah diuretika
- Glikosuria
- Hiperkalsiuria
- Manitol
- Zat kontras radiografi
- Peningkatan nitrogen urea darah
- Diabetes insipidus
  - Sentral
  - Nefrogenik
- Hipoaldosteronism
  - Penyakit Addison
  - Hipoaldosteronisme Hiporeninemik
- Supresi vasopresin
- Fenitoin
- Etanol
- Pasca takiaritmia atrial

Diuresis pasca obstruksi

Kehilangan gastrointestinal

- Traktus gastrointestinal atas
  - Muntah
  - Kerusakan nasogaster
  - Diet enteral dengan cairan hipertonik
- Traktus gastrointestinal bawah
- Guna salah laksatif/persiapan usus
  - Diare infeksius/sekretori
  - Pintas bedah/fistula
  - Iskemia usus
  - Kolektomi

Kehilangan darah berlebihan

Lingkungan – berhubungan dengan kehilangan cairan

  - Gelombang panas
  - Hipotermia

Pergeseran cairan ke interstisial

  - Hipoalbuminemia
  - Pankreatitis
  - Asites
  - Anafilaksis
  - Luka bakar
  - Dialisat peritoneal hipertonik

Infeksi seperti pneumonia dan infeksi saluran kemih sangat sering terjadi pada usila. Pada pneumonia dapat terjadi peningkatan kehilangan cairan dari keringat dan takipnu. Kehilangan cairan berlebihan melalui urin dapat disebabkan oleh penggunaan diuretika, manitol, kontras radiografi, hiperglikemia, dan hiperkalsemia. Penyebab lain dari kehilangan cairan lewat urin adalah diabetes insipidus, hiperaldosteronisme, dan penekanan vasopresin. Kehilangan cairan melalui traktus gastrointestinal yang tersering adalah penggunaan laksan dan diare. Penyebab penurunan asupan cairan pada usila dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Penyebab Menurunnya Asupan Cairan pada Usia Lanjut

Terbatasnya akses terhadap cairan
- Keterbatasan fisik
- Keterbatasan gerak
- Buruknya ketajaman penglihatan

Restriksi cairan
- Persiapan tindakan operasi
- Menghindari mengompol atau tersedak
- Terapi edema atau hiponatremia

Perubahan sensoris
- Berkurangnya tingkat kesadaran
  - Sedatif, neuroleptik, narkotik
  - Kerusakan sistem saraf pusat secara struktural dan metabolik
  - Demam
- Berkurangnya tingkat kewaspadaan
- Demensia , delirium
- Mania, psikosis, depresi

Gangguan gastrointestinal
- Gangguan menelan
- Obstruksi usus
  - Mekanik
  - Metabolik
  - Iskemik
- Obat-obat antikolinergik

Perubahan mekanisme rasa haus
- Adipsia Primer
- Terkait obat
  - Glikosida jantung
  - Amfetamin
- Berhubungan dengan patologi sistem saraf pusat fokal

PENATALAKSANAAN DEHIDRASI PADA USIA LANJUT

Terapi Rehidrasi Oral

Pada dehidrasi ringan terapi cairan dapat diberikan secara oral sebanyak 1500-2500 ml/24 jam (30 ml/kg berat badan/24 jam) untuk kebutuhan dasar, ditambah dengan penggantian defisit cairan dan kehilangan cairan yang masih berlangsung. Menghitung kebutuhan cairan sehari, termasuk jumlah *insensible water loss* sangat perlu dilakukan setiap hari. Perhatikan tanda-tanda kelebihan cairan seperti ortopnea, sesak napas, perubahan pola tidur, atau *confusion*. Cairan yang diberikan secara oral tergantung jenis dehidrasi.

Dehidrasi hipertonik: cairan yang dianjurkan adalah air atau minuman dengan kandungan sodium yang rendah, jus buah seperti apel, jeruk, dan anggur.

Dehidrasi isotonik: cairan yang dianjurkan adalah air dan suplemen yang mengandung sodium (jus tomat), juga dapat diberikan larutan isotonik yang ada di pasaran.

Dehidrasi hipotonik: cairan yang dianjurkan seperti di atas tetapi dibutuhkan kadar sodium yang lebih tinggi.

Terapi Rehidrasi Parenteral

Pada dehidrasi sedang sampai berat dan pasien tidak dapat minum per oral, selain pemberian cairan enteral, dapat diberikan rehidrasi parenteral. Jika cairan tubuh yang hilang terutama adalah air, maka jumlah cairan rehidrasi yang dibutuhkan dapat dihitung dengan rumus:

Defisit cairan (liter) = Berat badan total (BBT) yang diinginkan – BBT saat ini

BBT yang diinginkan = $\frac{\text{Kadar Na serum x BBT saat ini}}{140}$

BBT saat ini (pria) = 50% x berat badan (kg)

BBT saat ini (wanita) = 45% x berat badan (kg)

Jenis cairan kristaloid yang digunakan untuk rehidrasi tergantung dari jenis dehidrasinya. Pada dehidrasi isotonik dapat diberikan cairan NaCl 0,9% atau Dekstrosa 5% dengan kecepatan 25-30% dari defisit cairan total per hari. Pada dehidrasi hipertonik digunakan cairan NaCl 0,45%. Dehidrasi hipotonik ditatalaksana dengan mengatasi penyebab yang mendasari, penambahan diet natrium, dan bila perlu pemberian cairan hipertonik.

HIPERNATREMIA

Hipernatremia dan hiponatremia sering terjadi pada usia lanjut. Hipernatremia pada usia lanjut paling sering disebabkan oleh kombinasi dari asupan cairan yang tidak adekuat dan bertambahnya kehilangan cairan. Gangguan mekanisme rasa haus dan hambatan akses terhadap cairan (sekunder dari gangguan mobilitas atau menelan) turut berkontribusi dalam timbulnya hipernatremia pada usia lanjut selain adanya keterlambatan ekskresi natrium. Kehilangan air murni pada keadaan demam, hiperventilasi, atau diabetes insipidus. Lebih sering, kehilangan air hipotonik disebabkan oleh problem saluran cerna, luka bakar, terapi diuretika atau diuresis osmotik. Seringkali deteksi hipernatremia pada usia lanjut terlambat dilakukan sehingga usia lanjut yang lemah dapat dengan mudah jatuh pada keadaan hipernatremia yang bermakna.

Penderita dengan demensia sangat mudah mengalami hipernatremia karena penurunan rasa haus, gangguan kemampuan untuk meminta air dan mungkin, rendahnya kadar vasopresin. Penyebab penting lainnya adalah hiperkalsemia yang mungkin dapat menyebabkan kerusakan sel-sel pada gelung Henle dan berinteraksi dengan vasopresin pada tingkat duktus kolektus. Hipokalemia yang bermakna juga dapat menyebabkan hipernatremia.

Gejala Klinis

Manifestasi klinis hipernatremia pada usia lanjut sering tidak khas dan samar-samar. Gejala-gejala sistem saraf pusat utama adalah iritabilitas, *restlessness*, letargi, kejang otot, spastisitas dan hiperrefleksi, yang merupakan gejala sekunder dari berkurangnya cairan di sel-sel otak. Air ke luar dari sel sehingga sel mengkerut. Di otak hal ini mengakibatkan *traction on vessels* sehingga timbul perdarahan.

$$\textbf{Defisit cairan} = \frac{\text{(Natrium plasma-140)}}{140} \times \text{Air tubuh total}$$

Tatalaksana

Terapi hipernatremia adalah mengganti kehilangan cairan atau hentikan pemberian natrium pada kasus dengan pemberian natrium yang berlebihan. Karena adaptasi susunan saraf pusat terhadap pengerutan sel dan karena koreksi terlalu cepat dapat menyebabkan edema serebral yang berbahaya, hipernatremia kronik harus diatasi perlahan dan hati-hati. Aturan umum adalah mengoreksi 50% defisit cairan dalam 12 sampai 24 jam pertama dan sisanya diberikan dalam satu hingga dua hari berikutnya. Pada hipernatremia akut defisit cairan harus diganti lebih cepat. Defisit air bersih dikalkulasi dengan memperkirakan air tubuh total dalam liter dan menggunakan formula:

Memburuknya status neurologis selama pemberian cairan dapat menunjukkan terjadinya edema serebral dan membutuhkan reevaluasi segera dan penghentian sementara cairan.

HIPONATREMIA

Hiponatremia sering ditemukan pada usia lanjut. Pada usia lanjut sehat, terdapat penurunan sekitar 1 mEq/L per dekade dari nilai rata-rata 141 ± 4 mEq/L pada usia dewasa muda. Pada usia lanjut, hiponatremia dilusional merupakan mekanisme mendasari yang cukup sering terjadi namun yang paling sering adalah karena *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* (SIADH). Hiponatremia seringkali merupakan penanda penyakit berat yang mendasari dengan prognosis buruk dan mortalitas tinggi. Risiko utama timbulnya perburukan hiponatremia adalah pemberian cairan hipotonik. Rendahnya asupan natrium disertai pengaruh proses menua dengan gangguan ginjal dalam menahan natrium memudahkan terjadinya kehilangan natrium dan hiponatremia. Banyak pasien yang mendapat dukungan nutrisi melalui NGT mengalami hiponatremia intermiten atau persisten karena rendahnya kandungan natrium dalam diet tersebut.

Gejala Klinis

Beratnya gejala klinis hiponatremia tergantung pada rendahnya kadar natrium dan cepatnya penurunan kadar natrium serum tersebut. Hiponatremia kronik ringan bisa saja tidak bergejala. Kadar natrium serum < 125 mEq/L dapat menimbulkan letargi, kelelahan, anoreksia, mual, dan kram otot. Dengan memburuknya hiponatremia, gejala-gejala susunan saraf pusat mengemuka dan bervariasi dari kebingungan hingga koma dan kejang. Terdapat risiko kematian bila kadar natrium serum < 110 mEq/L.

Tatalaksana

Dalam memeriksa pasien usia lanjut dengan hiponatremia, faktor penyebab lainnya harus disingkirkan. Pendekatan awal pada hiponatremia adalah pengukuran osmolaritas serum. Dalam hal ini, nilai osmolaritas yang normal menunjukkan adanya hiperlipidemia atau hiperproteinemia. Nilai osmolaritas yang tinggi sering tampak pada kondisi hiperglikemia atau pemberian infus hipertonik. Jika osmolaritas rendah, terlebih dahulu tentukan status volume penderita.

Pada keadaan hiponatremia hipovolemik, pengukuran natrium urin sangat berguna. Kadar natrium urin yang rendah nampak pada keadaan-keadaan kehilangan natrium secara ekstrarenal seperti kerusakan kulit dan gangguan gastrointestinal. Kadar natrium urin yang tinggi nampak pada kehilangan natrium melalui gangguan ginjal, penggunaan diuretika, dan hipoaldosteronisme. Asupan air dan aktivitas vasopresin yang berlebihan serta hipokalemia juga berhubungan dengan terjadinya hiponatremia. Diuretika seperti tiazid bekerja pada tubulus distal dan mengganggu transport natrium sehingga mengakibatkan kehilangan natrium melalui kehilangan air yang berlebihan. Hiponatremia hipovolemik ringan seperti yang terjadi pada orang yang mendapat diet cair/NGT, dapat dikoreksi dengan menambahkan larutan salin atau menambahkan tablet NaCl yang dihaluskan ke dalam cairan enteral.

Hiponatremia euvolemik pada umumnya terjadi pada kondisi seperti SIADH dan kegagalan regulasi osmolaritas. Penyebab SIADH tersering pada usila adalah infeksi, hematom subdural, medikamentosa, penyakit paru dan kanker (Tabel 3). Gambaran khas SIADH adalah hiponatremia, hipoosmolalitas dengan gambaran klinis euvolemia, kegagalan urin untuk menjadi encer, ekskresi natrium di urin $\geq$ 20 mEq/L dan tidak ada penyakit lain yang dapat menimbulkan hiponatremia seperti hipotiroidisme, insufisiensi adrenal, gagal jantung kongestif, sirosis, atau penyakit ginjal. Terapi jangka pendek SIADH terdiri dari restriksi cairan dan penggantian natrium. *Loop diuretics* dapat digunakan sebagai ajuvan, sedangkan terapi jangka panjangnya adalah restriksi cairan dan meningkatkan asupan garam.

Kondisi hiponatremia hipervolemik seringkali nampak pada kondisi pertambahan berat badan dan edema. Penyebab tersering kondisi ini pada usila adalah penyakit jantung kongestif. Penyebab lainnya adalah sindrom nefrotik dan sirosis hati. Terapi pilihan pada hiponatremia hipervolemik adalah restriksi cairan.

Terapi hiponatremia secara umum adalah sebagai berikut: hitung jumlah natrium yang diperlukan untuk mengoreksi defisit sehingga mencapai kadar 120 mmol,

Defisit Natrium (pria) =
[0,6 x berat badan kering (kg)] x [120 – kadar natrium plasma],

Defisit Natrium (wanita) = [0,5 x berat badan kering (kg)] x [120 – kadar natrium plasma],

Namun perhitungan di atas tidak dapat digunakan pada kehilangan cairan yang isoosmotik.

Laju koreksi sangat tergantung pada beratnya gejala dan derajat hiponatremia. Kadar natrium yang aman yaitu 120 mEq/L yang diikuti dengan peningkatan secara bertahap menuju kadar normal. Menurut Laureno dan Karp, laju koreksi sebaiknya kurang dari 10 mEq/L dalam 24 jam. Koreksi yang terlalu cepat menyebabkan terjadinya miel nolisis sehingga mengakibatkan paraparesis atau kuadriparesis, *pseudobulbar palsy* dan koma. Hal ini

Tabel 3. Faktor-faktor Risiko Terjadinya Hiponatremia pada Usia Lanjut Adalah:

Perubahan fisiologis proses menua normal

- Berkurangnya kemampuan ginjal menahan natrium
  - Berubahnya fungsi tubulus ginjal
  - Meningkatnya sekresi hormon natriuretik atrial
  - Berkurangnya sekresi renin-angiotensin-aldosteron
- Berkurangnya kemampuan ginjal untuk mengekskresi air
  - Berkurangnya aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus
  - Berkurangnya kapasitas pengenceran tubulus ginjal distal
  - Meningkatnya reabsorpsi pasif air ginjal
  - Meningkatnya sekresi vasopresin

Penyakit-penyakit terkait SIADH:

- Gangguan SSP: Penyakit vaskular (trombosis, emboli, perdarahn, vaskulitis)
  - Trauma (hematom subdural, perdarahan intrakranial)
  - Tumor
  - Penyakit-penyakit infeksi (meningitis, ensefalitis, abses otak)
- Malignansi dengan produksi AVP ektopik
  - Paru (Small-cell Carcinoma)
  - Karsinoma Pankreas
  - Karsinoma Faring
  - Timoma
  - Limfosarkoma, Sarkoma Sel retkulum, Penyakit Hodgkin
- Penyakit paru
  - Pneumonia
  - Tuberkulosis
  - Abses Paru
  - Bronkiektasis
- Penyakit Endokrin
  - Hipotiroidisme
  - Diabetes melitus dengan hiperglikemia
  - Insufisiensi Adrenal
- Lain-lain:
  - AIDS
  - SIADH Idiopatik pada usia lanjut

Obat-obat terkait perubahan regulasi natrium atau SIADH:
- Retensi natrium: NSAID
- Kehilangan natrium: Tiazid dan diuretik loop
- Terganggunya kapasitas pengenceran: diuretik tiazid
- Terganggunya kapasitas pemekatan: litium, demeklosiklin, diuretik penyebab kehilangan kalium
- SIADH:
  - Obat-obat sistem saraf pusat: antidepresan trisiklik, antidepresan SSRI, antipsikotik fenotiazin, antikonvulsan karbamazepin
  - ACE inhibitor
  - Obat-obat antineoplastik: vincristin, vinblastin, siklofosfamid
  - Klorpropamid
  - Klofibrat
  - Narkotik

Meningkatnya asupan cairan
- Cairan per oral
- Cairan hipotonik intravena

Berkurangnya asupan natrium

Diet rendah natrium

Diet/NGT

Meningkatnya kehilangan natrium
- Penyakit ginjal
- Problem saluran cerna: muntah, diare, *suction* lambung

SIADH idiopatik pada usia lanjut
- Usia > 80 tahun
- Ras selain Amerika Afrika

sering terjadi pada koreksi hiponatremia kronik, karena pada kondisi kronik otak telah beradaptasi dengan kadar natrium yang rendah sehingga peningkatan kadar natrium yang tiba-tiba menyebabkan dehidrasi serebral dan kerusakan saraf. Mekanisme yang pasti dari kerusakan otak karena hal ini masih belum dimengerti sepenuhnya.

KESIMPULAN

Proses menua normal disertai dengan perubahan berikut yang berpengaruh pada regulasi cairan dan natrium: 1). Gangguan persepsi rasa haus, 2). Penurunan laju filtrasi glomerulus, 3). Gangguan kapasitas ginjal untuk memekatkan urin, 4). Gangguan kapasitas ginjal untuk menahan natrium. Sebagai konsekuensi perubahan-perubahan ini, kapasitas seorang berusia lanjut menghadapi berbagai penyakit, obat-obatan, dan stres fisiologis menjadi berkurang sehingga meningkatkan risiko timbulnya perubahan keseimbangan cairan dan natrium yang bermakna secara klinis. Diperlukan kewaspadaan yang tinggi mengenai terdapatnya keterbatasan kemampuan homeostasis ini guna mengantisipasi akibat penyakit dan obat-obatan terhadap status volume dan elektrolit pasien usia lanjut sehingga intervensi terapi dan tatalaksana menjadi lebih rasional.

REFERENSI

Gross Cr, Lindquist Rd, Wooley Ac, Granieri R, Allard K, Webster B. Clinical indicators of dehydration severity in elderly patients. J Emerg Med 1992; 10

Kavanagh S, Knapp M. The impact on general practitioners of the changing balance of care for elderly people living in institutions. BMJ. Com 1998; 317.

Kemala Sari N. Deteksi dini dehidrasi usia lanjut. Maj Kedokt Indon. 2005; 55:4.

Knight El, Minaker Kl. Disorders of fluid and electrolyte balance. In *Oxford Textbook of Geriatric Medicine,* Evans J G, Williams T F, Beattie BL, Michel JP, Wilcock GK (eds). Oxford University Press 2000, pp 647-53.

Kugler Jp, Hustead T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. Am Fam Physi 2000 ;61:12.

Larson K. Fluid balance in the elderly : Assessment and intervention important role in community health and home care nursing. Geriatr Nurs. 2003; 24:5.

Lindeman Rd, Romero Lj, Liang Hc, Baumgartner Rn, Koehler Km, Garry Pj. Do elderly persons need to be encouraged to drink more fluids? Journal of Gerontology. 55A:7, 2000.

Miller M. Gangguan keseimbangan cairan dan natrium. Dalam *The Merck Manual of Geriatrics,* Abrams WB, Berkow R (eds). Bina Aksara: 1997. p. 38 – 55.

Rose Bd. Regulation of the effective circulating volume. In *Clinical Physiology of Acid Base and Electrolyte Disorders,* Vellas B, Albarede JL, Garry PJ (eds). McGraww-Hill Inc; 1994. p. 235-60.

Turner T, Cassano Am. Subcutaneous dextrose for rehydration of elderly patients – an evidence based review. BMC Geriatrics 2004.

516

GANGGUAN TIDUR PADA USIA LANJUT

Rejeki Andayani Rahayu

PENDAHULUAN.

Hampir sepertiga umur kita dihabiskan untuk tidur. Tidur yang lelap tanpa gangguan dan nyenyak menjadi kebutuhan manusia yang esensial, sama pentingnya dengan kebutuhan makan, minum, tempat tinggal dan lain-lain. Gangguan tidur pada malam hari (insomnia) akan menyebabkan rasa mengantuk sepanjang hari. Mengantuk merupakan faktor risiko untuk terjadinya kecelakaan, jatuh, penurunan stamina dan secara ekonomi mengurangi produktivitas seseorang.[1] Pada usia lanjut gangguan tidur di malam hari akan mengakibatkan banyak hal selain seperti yang telah disebut. Hal-hal lain yang dapat terjadi adalah ketidakbahagiaan, dicekam kesepian, dan yang terpenting, menyebabkan penyakit-penyakit degeneratif yang dideritanya mengalami eksaserbasi akut, perburukan dan menjadi tidak terkontrol.[2] Selain itu, juga dapat menimbulkan problem sosial lain dalam lingkungannya, terutama terhadap keluarganya. Seorang kakek atau nenek yang tidak dapat tidur dapat membuat seluruh keluarga tidak dapat tidur karena perilaku sang kakek atau nenek membangunkan seluruh anggota keluarga. Bila kejadian ini berlangsung terus-menerus, maka setiap anggota keluarga dapat kehilangan produktivitasnya karena mengantuk. Dapat pula terjadi setiap anggota keluarga menganggap sang kakek atau nenek sebagai pengganggu. Karena rasa hormat atau budaya timur yang harus menghargai dan membalas jasa kakek/nenek, mereka tetap menerima beliau tinggal bersama, tetapi sikap mereka jadi membenci atau marah, atau memilih tidak tinggal di sana lagi (terutama cucu yang remaja), dan ini menimbulkan masalah sosial baru bagi keluarga.

Secara luas gangguan tidur pada lansia dapat dibagi menjadi: kesulitan masuk tidur (*sleep onset problems*), kesulitan mempertahankan tidur nyenyak (*deep maintenance problem*), bangun terlalu pagi (*early morning awakening/EMA*) [3]. Gejala dan tanda yang muncul sering merupakan kombinasi ketiganya. Munculnya ada yang sementara dan ada yang kronik. Sebagian besar lansia mengeluhkan kesulitan masuk tidur dan mempertahankan tidur nyenyak yang berlangsung kronik. [4]

Secara internasional insomnia masuk dalam 3 sistem diagnostik, yaitu: ICD (*International Code of Diagnostic*) 10, DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) IV dan ICSD (*International Classification of sleep disorders*) [3,4].

Dalam ICD 10 insomnia dibagi menjadi 2, yaitu organik dan non-organik. Untuk non-organik dibagi lagi menjadi 2 kategori yaitu ***dyssomnias*** (gangguan pada lama , kualitas, dan waktu tidur) dan ***parasomnias*** (ada episode abnormal yang muncul selama tidur, seperti mimpi buruk, berjalan sambil tidur, dll). Dalam ICD 10 tidak dibedakan antara insomnia primer maupun sekunder akibat penyakit/kondisi abnormal lain. Insomnia menurut ICD 10 adalah insomnia kronik yang sudah diderita paling sedikit 1 bulan dan sudah menyebabkan gangguan fungsi dan sosial.[3,4]

Dalam DSM IV, gangguan tidur (insomnia) dibagi menjadi 4 tipe, yaitu :

1. Gangguan tidur yang berkorelasi dengan gangguan mental lain.
2. Gangguan tidur yang disebabkan oleh kondisi medis umum
3. Gangguan tidur yang diinduksi oleh bahan-bahan/ keadaan tertentu.
4. Gangguan tidur primer (gangguan tidur tidak berhubungan sama sekali dengan kondisi mental, fisik/penyakit ataupun obat-obatan).

Gangguan tidur primer pada DSM IV memiliki pengertian yang mirip dengan insomnia non-organik pada ICD 10, yaitu gangguan tidur sudah menetap dan diderita minimal 1 bulan.3

Dalam ICSD klasifikasi gangguan tidur dibuat lebih lengkap dan rinci, dibagi dalam 12 sub tipe dan lebih dari

50 tipe sindrom insomnia dan untuk diagnosisnya sering memerlukan berbagai pemeriksaan laboratorium tidur, dan radiologi seperti CT *scan*, PET serta EEG.[3]

TERMINOLOGI DAN SIKLUS TIDUR

Untuk memahami dan menilai/membuat penelitian tentang tidur, maka terminologi tidur harus jelas terlebih dahulu. Terminologi ini termasuk fisiologi, waktu dan kualitas tidur, demikian juga penyakit-penyakit komorbid yang mengganggu tidur (*sleep apneu, restless leg syndrome, myoclunus)* dan penampilan psikomotor.[5,6]

Siklus tidur (tabel 1). Ada dua status primer pada siklus tidur, yaitu REM (*rapid eye movement*) dan nonREM. Status nonREM dibagi menjadi 4 stadium, antara lain :

stadium 1 : adalah saat transisi antara bangun penuh dan tidur, durasi sekitar 30 detik sampai 7 menit dan ditandai oleh gelombang otak yang *low-voltage* pada pemeriksaan *electroencephalografi* (EEG)

Stadium 2 : Juga ditandai dengan gelombang otak *low-voltage* pada EEG, perbedaannya dengan stadium 1 adalah adanya gelombang *high voltage* yang disebut ***"sleep spindles"*** dan ***K complexes***.

Stadium 3 & 4 : sering disebut tidur yang dalam atau ***"delta sleep"***. EEG menunjukkan gelombang yang lambat dengan amplitudo yang tinggi.

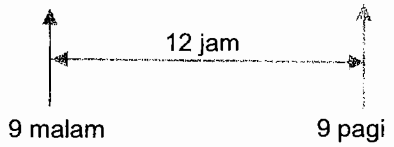
REM: ditandai dengan periode otonom yang bervariasi, seperti perubahan detak jantung, tekanan darah, laju pernapasan dan berkeringat. Pada stadium inilah mimpi saat tidur terjadi.

Dua puluh lima persen waktu tidur dihabiskan pada status REM dan 75% pada status nonREM.[4,5] Pada orang muda yang sehat waktu yang dibutuhkan dari stadium 1 sampai dengan 3 hanya 45 menit. Stadium 4 memiliki durasi sekitar 70-120 menit, berulang sampai 6 kali sebelum terbangun. Tidur yang normal mempunyai kecenderungan perpindahan stadium dari tidur yang dalam menuju tidur yang ringan. Pada 4 jam pertama tidur, terjadi pengulangan status nonREM dan kebanyakan berada pada stadium 3 dan 4. Pada 4 jam kedua lebih banyak terjadi pengulangan pada stadium 1 dan 2 dan status REM.[5,6]

Tabel 1: Status Primer Tidur

I. REM (*rapid eye movement*), atau paradoksikal, tidur tidak selaras (*desynchronized*)
II. Tidur non REM:
   a. Stadium 1: tidur ringan
   b. Stadium 2: tidur ringan
   c. Stadium 3: tidur dalam atau SWS (*Slow-wave Sleep*)
   d. Stadium 4: tidur dalam atau SWS (*Slow-wave Sleep*)

Sumber Feldman & Abernathy,2000



Sumber: *National Sleep Foundation Washington DC*,2004

Gambar 1. Kadar melatonin dalam darah

Siklus tidur dan bangun (irama sirkadian) memiliki pola bangun sepanjang hari saat cahaya terang dan tidur sepanjang malam saat gelap. Jadi faktor kuncinya adalah adanya perubahan gelap dan terang. Stimulasi cahaya terang akan masuk melalui mata dan mempengaruhi suatu bagian di hipotalamus yang disebut nukleus suprachiasmatic (NSC). NSC akan mengeluarkan neurotransmiter yang mempengaruhi sekresi berbagai hormon pengatur temperatur badan, cortisol, GH (*growth hormone)* dan lain-lain yang memegang peran untuk bangun dan tidur. NSC bekerja seperti jam, meregulasi segala kegiatan bangun dan tidur. Jika pagi hari cahaya terang masuk , NSC segera mengeluarkan hormon yang menstimulasi peningkatan temperatur badan, kortisol dan GH sehingga orang terbangun. Jika malam tiba NSC merangsang pengeluaran hormon melatonin sehingga orang mengantuk dan tidur. Melatonin adalah hormon yang diproduksi oleh glandula pineal (suatu bagian kecil di otak tengah). Saat hari mulai gelap, melatonin dikeluarkan dalam darah dan akan mempengaruhi terjadinya relaksasi dan penurunan temperatur badan serta kortisol. Kadar melatonin dalam darah mulai meningkat pada jam 9 malam , terus meningkat sepanjang malam dan menghilang pada jam 9 pagi (lihat gambar 1).[7]

PERUBAHAN TIDUR AKIBAT PROSES MENUA DAN PREVALENSINYA.

Seorang usia lanjut akan membutuhkan waktu lebih lama untuk masuk tidur (berbaring lama di tempat tidur sebelum tertidur) dan mempunyai lebih sedikit/ lebih pendek waktu tidur nyenyaknya [1,2]. Dari penelitian "The Gallup Organization " didapatkan 50 % penduduk

Amerika pernah mengalami sulit tidur dan 12% mengatakan sering sulit tidur (1). Dari hasil penelitian di masyarakat, prevalensi sulit tidur (insomnia) pada usia lanjut di Amerika adalah 36% untuk laki-laki dan 54% untuk wanita. Hanya 26% laki-laki dan 21% wanita usia lanjut yang mengatakan tidak ada kesulitan tidur.[1,2] Data epidemiologi lain mengenai prevalens gangguan tidur pada lansia dapat dilihat pada tabel 2.[3]Penelitian pada 9.000 lansia >65 th yang tinggal di masyarakat menunjukkan bahwa 42 % subjek mengeluhkan kesulitan masuk tidur dan kesulitan mempertahankan tidur nyenyak. Dan pada *follow-up* 3 tahun kemudian 15 % yang semula tidak mengeluhkan gangguan tidur menjadi sulit masuk tidur dan atau bangun terlalu pagi.[8] Pada penelitian di laboratorium tidur, seorang usia lanjut mempunyai waktu pendek pada tidur yang dalam (*delta sleep*), dan lebih panjang waktunya di dalam tidur stadium 1 dan 2 . Dari hasil tes dengan alat ***Polysomnographic*** ditemukan mereka mempunyai penurunan yang signifikan dalam *slow wave sleep* dan *rapid eye movement (REM).* Mereka juga lebih sering terbangun ditengah malam akibat perubahan fisik karena usia dan penyakit yang dideritanya, serta kualitas tidur secara nyata menurun.[1,2,3,4,5] Gambaran ***Polysomnographic*** tersebut dapat dilihat pada gambar 2.[5]

Dari hasil survey di masyarakat usia lanjut Amerika, diketahui bahwa mereka membutuhkan waktu lebih lama untuk jatuh tidur, tidur nyenyak hanya sebentar, lebih sering terbangun saat tidur, bangun terlalu dini hari dan membutuhkan waktu lebih banyak untuk tidur pada siang hari karena sangat mengantuk (dapat dilihat di tabel 3).[2]

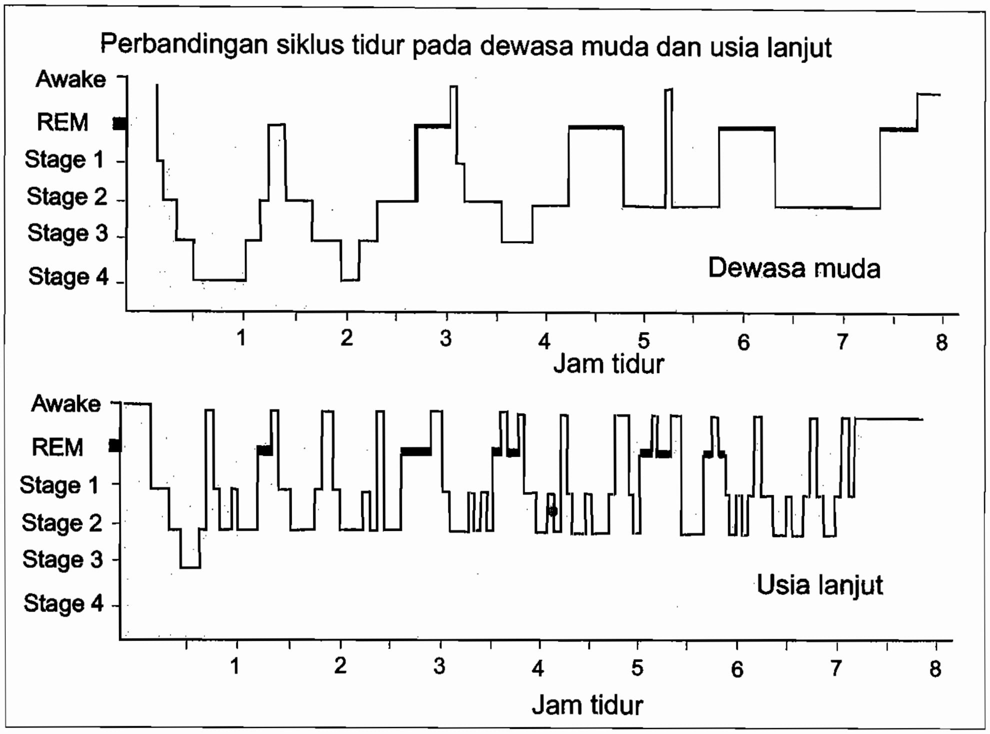
Pada usia lanjut juga terjadi perubahan pada irama sirkadian tidur normal yaitu menjadi kurang sensitif dengan perubahan gelap dan terang.[9] Normalnya irama sirkadian ikut berperan pada pengeluaran hormon dan perubahan temperatur badan selama siklus 24 jam. Sekresi kortisol dan *growth hormon* (GH) meningkat pada siang hari dan temperatur badan menurun di waktu malam. Pada usia lanjut ekskresi kortisol dan GH serta perubahan temperatur tubuh berfluktuasi dan kurang menonjol.[10] Melatonin, hormon yang disekskresikan pada malam hari dan berhubungan dengan tidur, menurun dengan meningkatnya umur.[7,9,10]

Penelitian lain menunjukkan kualitas tidur usia lanjut yang sehat, juga tergantung pada aktivitasnya di siang hari. Bila siang hari sibuk dan aktif sepanjang hari, maka pada malam hari tidak ada gangguan dalam tidurnya. Sebaliknya, bila siang hari tidak ada kegiatan dan cenderung tidak aktif, maka malamnya akan sulit tidur.[11]

Tabel 2. Prevalensi Insomnia pada pasien Usia Lanjut yang Tinggal di Masyarakat

Lokasi	Umur (tahun)	jumlah responden	Prevalensi (%)		
			Overall	wanita	Pria
Florida, USA	60-69	T DL	20,9	22,6	18,3
	> 70	TDL	25,9	29,4	20,0
Los Angeles, USA	51-80	336	39,8	TDL	TDL
Sampel Nasional, USA	65-79	793	25,0	TDL	TDL
Nottingham , UK	>65	1023	22,5	27,7	14,6
			16,0	19,0	11,6
NIMH Catchment	>65	1801	12,0	TDL	TDL
London, UK	>60 (W)	705	33,5	TDL	
	>65 (L)				TDL
Liverpool, UK	>65	1070	35,0	40,7	25,3
Paris, Perancis	>55	758	31,0	42,5	22,5
Mannheim , German	66-92	330	23,0	29,1	7,9
			17,0	17,5	16,9
Boston Timur, USA	>65	3537	33,7	36,4	29,4
New Haven, USA	>65	2717	27,5	31,1	21,2
Iowa, USA	>65	3028	23,2	25,4	19,5
Sampel Nasional, Perancis	>65	TDL	TDL	37,3	28,7
4 propinsi USA	>65	5201	TDL	30.0	14,0
4 propinsi USA	>65	5201	TDL	65,0	65,0
Veneto, Italy	>65	2398	TDL	54,0	35,6
Montreal , Canada	>65	227	15,1	9,8	18,7
Lund , Swedia	>80	212	19,0	TDL	TDL
Sampel nasional, Jepang	>60	766	29,5	TDL	TDL

Keterangan : TDL= tidak dilaporkan. 4 propinsi USA= Carolina utara,California,Maryland dan Pensylvania
Insomnia dinyatakan sebagai"gangguan tidur" (*Sumber :Morgan K,2003*)



Gambar 2 Hipnogram

Tabel 3. Keluhan Subyektif dan Obyektif pada Usia Lanjut

Subyektif	**Obyektif**
• Menghabiskan terlalu banyak waktu di tempat tidur.	• Penurunan stase 3 dan 4 (delta) tidur.
• Menghabiskan lebih sedikit waktu dalam tidur nyenyak.	• Penurunan REM (*Rapid Eye Movement*) tidur.
• Jumlah terbangun meningkat.	• Peningkatan nyata dalam jumlah terbangun.
• Waktu untuk bisa tidur lebih lama.	• Frekuensi gangguan tidur meningkat.
• Kepuasan tidur kurang	• Efisiensi tidur menurun.
• Keletihan sepanjang hari.	• Mengantuk di siang hari secara nyata meningkat.
• Lebih sering dan lebih lama menghabiskan waktu untuk istirahat.	• Jumlah istirahat meningkat.

Sumber: Cohen-Zion & Ancoli-Israel, 2003.

PENYEBAB GANGGUAN TIDUR PADA USIA LANJUT

Sampai saat ini berbagai penelitian menunjukkan bahwa penyebab gangguan tidur pada usia lanjut merupakan gabungan banyak faktor, baik fisik, psikologis, pengaruh obat-obatan, kebiasaan tidur, maupun penyakit ko-morbid lain yang diderita. Beberapa faktor penyebab gangguan tidur dapat dilihat pada tabel 4 [2]

Penelitian menunjukkan bahwa insomnia lebih banyak diderita oleh lansia dengan berbagai ko-morbiditas. Katz et al meneliti lebih dari 3.000 lansia, dan mendapatkan

Tabel 4. Penyebab Gangguan Tidur pada Usia Lanjut

- Perubahan-perubahan ritme sirkadian.
- Gangguan tidur primer (SDB, PLMS, RBD).
- Penyakit-penyakit fisik (hipertiroid, artritis).
- Penyakit-penyakit jiwa (depresi, gangguan anxietas).
- Pengobatan poli farmasi, alkohol, kafein.
- Demensia
- Kebiasaan hygiene tidur yang tidak baik

Ket: *PLMS: periodic leg movements in sleep; RBD: rapid eye-movement behaviour disorder; SDB: sleep-disordered breathing.*
Sumber: Cohen-Zion & Ancoli-Israel, 2003.

bahwa 30-50% subjek yang mengalami gangguan tidur memiliki angina pektoris, infark miokard, gagal jantung kongestif, patah tulang femur, diabetes dan problem prostat [12]. Sedangkan Klink et al mendapatkan bahwa ternyata insomnia berasosiasi kuat dengan penyakit kardiovaskular, artritis dan berbagai penyakit lain [13]. Penelitian pada 5.000 lansia yang diikuti selama 4 tahun di komunitas mendapatkan bahwa gangguan tidur dapat diprediksi pada penderita dengan depresi dan memiliki banyak problem medis.[14,15]

GANGGUAN TIDUR PRIMER

Terdiri atas :

1. Gangguan tidur karena gangguan pernapasan (*Sleep disordered breathing*)
2. Sindrom kaki kurang tenang (*restless legs syndrome*) dan gangguan gerakan tungkai yang periodic (*Periodic limb movement disorder)*
3. Gangguan perilaku REM (*REM behavior disorder*).[16]

Gangguan Tidur Karena Gangguan Pernapasan (*Sleep Disordered Breathing*)

Gangguan tidur ini karena gangguan pernapasan ditandai dengan mengorok waktu tidur dan mengantuk hebat pada siang hari.[1,2,3,11,16]

Gangguan tidur ini dibagi menjadi 3, yaitu :

1. Sindrom tahanan saluran napas atas (*Upper airway resistance syndrome*=UARS)
2. Henti napas karena osbtruksi (*Obstructive sleep apnea*=OSA)
3. Sindrom hipoventilasi karena obesitas (*Obesity hypo-ventilation syndrome*=OHS)[16]

Selain itu, gangguan tidur karena gangguan pernapasan ini sering juga disebut ***sleep apnea/hypopnea syndrome.*** Terdapat 3 tipe, yaitu:

1. **henti napas karena obstruksi (OSA)** yaitu henti napas terjadi karena oklusi sebagian atau total saluran napas atas;
2. **henti napas karena proses sentral (*central sleep apnea*= CSA)** yaitu penurunan kemampuan/tonus otot pernapasan karena gangguan rangsang bernapas dari pusat pernapasan di medula oblongata dan
3. **tipe campuran keduanya.**[17]

Patofisiologi gangguan tidur karena gangguan pernapasan (GTGP), merupakan interaksi kompleks dari sistem saraf pusat dan perifer, otot-otot saluran napas atas dan beberapa neurotransmiter yang menyebabkan kolaps (*collapse*) sebagian atau seluruh hulu kerongkongan (faring), sehingga mengakibatkan obstruksi jalan napas dan hipoksia.[11,16,17,18] Faktor dasar seperti anatomi saluran napas atas (hipertrofi tonsil), obstruksi hidung, distribusi dan penumpukkan lemak tubuh, dan tonus otot pernapasan atas, mungkin memegang peranan pada berat ringannya GTGP, baik sendiri-sendiri ataupun bersama-sama. Data terbaru menunjukkan adanya defek primer anatomi faring yang kecil dan mudah kolaps dikombinasi dengan lemahnya otot saluran napas atas ditemukan pada penderita GTGP.[16]

Faktor risiko terjadinya GTGP antara lain: obesitas, laki-laki, ras kulit hitam, usia lanjut, depresi sistem saraf pusat (alkohol, obat-obat sedatif), penyempitan saluran napas atas (micrognatia, retrognatia), hipertensi, penyakit jantung, stroke, hipotiroid, akromegali, keturunan, penyakit paru obstruktif, penyakit degenerasi saraf seperti sindrom Shy-Dragger dan penyakit-penyakit penyebab kejang.[1,2,17,18]

Frekuensi terjadinya GTGP cukup tinggi pada usia lanjut. Di Amerika terdapat 28-67 % laki-laki dan 20-54 % wanita usia lanjut yang menderita GTGP tipe henti napas karena obstruksi (*OSA*). Penderita laki-laki mengalami manifestasi 8 kali lebih berat dibanding wanita[16]. Di Hongkong terdapat 10 % usia lanjut (umur >65 tahun) yang menderita henti napas karena obstruksi [17]. Penderita CSA lebih jarang ditemui, biasanya berhubungan atau akibat penyakit lain seperti trauma batang otak, disfungsi otonom, distrofi otot pernapasan, pernapasan *cheyne-stokes,* dan idiopatik (sindrom hiperkapneu dan nonhiperkapneu)[17].

Kesakitan (*morbidity*) dan kematian (mortalitas) penderita GTGP berhubungan dengan 2 kategori besar penyakit sebagai berikut: [16,17]

1. **Neuropsikiatrik atau psikososial**: Termasuk ini antara lain mengantuk berlebihan di siang hari, konsentrasi dan daya ingat menurun, penurunan prestasi/daya guna diri menurun, mudah emosi, depresi, rusaknya hubungan dengan orang lain. Angka kejadian kecelakaan saat mengendarai mobil meningkat 7 kali pada penderita dibanding orang normal.
2. **Kardiovaskular**: Angka kejadian hipertensi pada penderita OSA sekitar 45-90%, hipertensi pulmonal sekitar 15-20%. Terjadi perubahan sirkadian tekanan darah pada malam hari akibat terjadinya apneu. Saat apneu, terjadi peningkatan tekanan darah mendadak akibat mekanisme reflek kimia dan interaksinya dengan refleks baroreseptor dan aferen pulmonal. OSA juga menjadi salah satu faktor penyebab hipertensi pulmonal, hal ini dibuktikan dari penelitian pada penderita OSA dengan hipertensi pulmonal. Setelah OSA ditangani dengan baik terdapat penurunan tekanan pulmonal yang nyata. Penelitian lain menunjuk-kan pasien dengan OSA dan tekanan pulmonal >20 mmHg ternyata menderita obesitas dan PaO_2 nya relatif rendah saat bangun penuh. OSA juga

berperan pada ketidak seimbangan vasodilator dan vasokonstriktor akibat stres oksidatif karena terjadinya katabolisme *nitric oxide* (NO), peningkatan aktivitas saraf simpatik, peningkatan aktivitas sistem RAA (renin-angiotensin-aldosteron) dan sintesis endotelin. Akibat ketidakseimbangan ini terjadi disfungsi endotel dan fisiologi pembuluh darah yang meningkatkan kejadian stroke dan serangan jantung.

Gambaran klinis penderita GTGP adalah pada saat tidur terdapat : mengorok sangat keras, tersedak dan batuk-batuk, henti napas beberapa detik , terdapat gerakan-gerakan seperti orang kehabisan napas.[16,17] Gambaran tersebut biasanya dilaporkan oleh teman tidurnya. Hal yang dirasakan oleh penderita adalah sering terbangun tanpa sebab, nokturia, dan merasa tidak tidur semalaman. Pada pagi hari sering muncul keluhan nyeri kepala, kepala terasa ringan, mengantuk terus. Bila berlangsung terus akan muncul gangguan kognitif, penurunan intelektual, perubahan perilaku dan kepribadian, depresi dan penurunan gairah seksual [1,16,17,18].

Diagnosis GTGP dibuat berdasarkan penilaian lengkap yang terdiri dari anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang.

Anamnesis dilakukan kepada penderita dan keluarganya terutama teman tidurnya, meliputi: kebiasaan tidur, kebiasaan mengorok waktu tidur, menyaksikan henti napas saat tidur, kepuasan tidur, mengantuk siang hari, perubahan perilaku, perubahan emosi, perubahan sikap saat berhubungan dengan orang lain, kemampuan seksual (impotensi), penyakit-penyakit lain yang diderita terutama penyakit kardiovaskular, kebiasaan kencing malam hari (nokturia), obat-obatan yang sedang dan sering diminum baik dengan resep dokter atau beli sendiri, pemakaian alkohol dan merokok.

Pemeriksaan fisik meliputi:

- **Karakteristik umum:** Identifikasi adanya obesitas dan dismorfologi kepala, wajah dan gigi, *micrognathia, retrognathia,* hipoplasia maxilaris, bibir/ palatum sumbing, lidah besar, oklusi gigi, kesejajaran mandibula. Obesitas diidentifikasi dengan mengukur antropometri seperti berat badan, tinggi badan dan atau panjang rentang tangan dan indeks masa tubuh IMT (*body mass index*). IMT > 28 sangat berisiko mengalami OSA.
- **Status mental:** Dilakukan untuk mencari depresi (dengan skor depresi), kecemasan (ansietas) dan penyakit psikiatrik lain (dikonsultasikan pada spesialis jiwa).
- **Tekanan darah :** Hipertensi muncul pada >50% kasus GTGP. Karena itu penderita hipertensi dianjurkan agar diperiksa adanya kejadian GTGP.
- **Ukuran leher**. Lingkar leher dapat digunakan untuk memprediksi ukuran membran krikotiroid. Pada laki-laki dengan lingkar leher >17 inci, prevalens OSA sebesar 30%. Pada wanita dengan lingkar leher >15 inci risiko OSA juga meningkat.
- **Pemeriksaan hidung**. Pemeriksaan hidung penting untuk mengidentifikasi adanya kelainan penyebab obstruksi jalan napas, antara lain: deviasi, septum hipertrofi adenoid, polip atau masa tumor di hidung maupun nasofaring, pembengkakan mukosa hidung & nasofaring. Pemeriksaan ini biasanya menggunakan nasofaringoskop.
- **Orofaring.** Periksa adanya kelainan anatomi yang menyebabkan penurunan luas orofaring seperti hipertropi tonsil, palatum malle terlalu panjang, uvula yang besar, flap faringeal, stenosis, tumor dan jaringan parut di faring posterior. Untuk mendeteksi tingkat kesulitan intubasi dan luasnya orofaring perlu dilakukan pemeriksaan dengan skor Mallampati yang dibagi menjadi 4 kelas (lihat gambar 3)
- **Leher.** Deposit lemak yang cukup banyak di sekitar leher dapat melemahkan tonus otot pernapasan terutama selama tidur fase REM. Tumor, termasuk limfadenopati yang nyata harus diperiksa.
- **Pemeriksaan fisis lain (sistem organ).** Untuk mengidentifikasi adanya penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru obstruktif.
- **Pemeriksaan fungsi kognitif dan memori.** Terutama penurunan konsentrasi, intelektual dan daya ingat.

Pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan :

Laboratorium klinik. Pemeriksaan yang dibutuhkan berdasarkan indikasi individual untuk menunjang diagnosis. Pemeriksaan analisis gas darah dibutuhkan jika terdapat tanda-tanda hipoksia yang jelas, terutama pada penderita dengan penyakit paru obstruksi kronik.

Pemeriksaan di Laboratorium Tidur. Pemeriksaan yang dilakukan selama tidur dengan alat polisomnogram dapat memberikan informasi yang akurat pola tidur pasien sehingga dapat menginformasikan apakah penderita menderita OSA atau CSA (lihat gambar 4). Pemeriksaan di laboratorium tidur ini juga diperlukan untuk menghitung ***apneu-hipopneu index (AHI),*** yaitu menghitung jumlah total episode apneu dan hipopneu dibagi lama tidur. Jika AHI > 5 kali episode perjam maka diagnosis OSA bisa ditegakkan.

Pemeriksaan lain yang dilakukan adalah ***multiple sleep latency test (MSLT).*** MSLT dilakukan untuk penderita yang mengeluh mengantuk terus sepanjang hari dengan riwayat GTGP tidak jelas. Pemeriksaan menggunakan alat polisomnogram, untuk mengukur periode laten (waktu/kecepatan) dari saat masih bangun sampai tertidur. Pemeriksaan dilakukan berulang kali pada siang hari sesuai jadwal yang ditentukan. Pemeriksaan ini juga mencatat munculnya stase REM. Bila terdapat 2 atau lebih status REM muncul saat test, maka hal tersebut menunjukkan pasien dalam kondisi narkolepsi. Narkolepsi adalah gangguan tidur yang ditandai dengan 4 gejala, yaitu serangan mendadak tidur, katapleksi, paralisis temporer dan halusinasi.[6] MSLT dapat membantu diagnosis hipersomnia primer.[6]

Pemeriksaan mirip MSLT yang disebut ***repeated test of sustained wakefulnes (RTSW)*** juga mengukur periode laten tetapi dengan perintah agar pasien mempertahankan tetap bangun selama test, pasien ditempatkan di ruang tenang dengan lampu temaram.

Pemeriksaan Pencitraan. Pemeriksaan ini hanya dilakukan dalam penelitian atau untuk persiapan terapi pembedahan. Pemeriksaan ini meliputi: **refleksi akustik** yang digunakan untuk melihat dinamika jalan napas atas, **somnofluoroskopi** digunakan untuk melihat kolapsnya faring dan penyempitan maksimal jalan napas saat tidur, **pemeriksaan radiologis sefalometri** untuk melihat defisiensi skeletor kraniofasial, **CT-scan jalan napas atas** diperlukan bila ada tanda-tanda tumor di nasofaring/ orofaring posterior, ***magnetic resonance imaging*** menghasilkan resolusi bagus dari jalan napas, jaringan lunak dan deposit lemak di leher.

Pengelolaan GTGP terutama ditujukan untuk menghilangkan risiko penyakit kardiovaskular dan keluhan mengantuk berat pada siang hari. Pada OSA yang berat terjadi hipoksia selama tidur dan sering mengakibatkan serangan jantung atau stroke.[17] Gambaran saturasi oksigen penderita OSA berat dapat dilihat digambar 5 [17]. Untuk dapat mengelola dengan baik, perlu diketahui berat ringannya GTGP terutama OSA. Berdasarkan hasil pemeriksaan polisomnografi, "The American Academy of Sleep Medicine" pada tahun 1999 mengklasifikasikan OSA sebagai berikut

1. OSA ringan bila terdapat 5-15 kali apneu per jam tidur
2. OSA sedang bila terdapat 15- 30 kali apneu per jam tidur
3. OSA berat bila terdapat > 30 kali apneu per jam tidur

Terapi Konservatif. Strategi yang dipakai untuk OSA antara lain: posisi tidur miring, terapi hidung tersumbat, hentikan pemakaian alkohol dan obat-obat sedatif serta penurunan berat badan. Dari penelitian di laboratorium tidur ternyata episode apneu/hipopneu lebih banyak terjadi saat tidur telentang dan setelah pemakaian obat benzodiazepine atau setelah minum alkohol.[17,18] Penurunan berat badan 10% ternyata menurunkan 26% episode apneu per jam.[19] Untuk CSA terapi ditujukan untuk menyembuhkan penyakit yang mendasarinya, pemberian oksigen dapat membantu meringankan gejala apneu, tetapi kadang-kadang diperlukan bantuan ventilator bertekanan positif yang diberikan intermiten bila terdapat tanda-tanda hipoksia.[17]

Terapi dengan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP)

CPAP adalah suatu alat bantu napas berupa masker yang dihubungkan dengan alat elektronik pompa udara. Alat ini memberikan tekanan udara yang stabil pada saluran napas atas. Tekanan ini membuat *"pneumatic splint"* pada saluran napas atas dan membuat peningkatan pernapasan pada penderita OSA. Alat ini dipakai selama penderita tidur dan sudah terbukti efektif. Indikasi pemakaian alat ini adalah OSA berat tanpa gejala, OSA ringan sampai sedang dengan gejala mengantuk berat pada siang hari, penurunan kognitif dan adanya penyakit kardiovaskular (hipertensi, penyakit jantung iskemik dan stroke) [20]. Terapi dengan CPAP ini juga ditujukan untuk penderita sindrom hipoventilasi karena obesitas dan cukup efektif untuk mengatasi CSA idiopatik [17].

Terapi dengan alat-alat mulut (*oral aplliance*/OA)

Alat ini direkomendasikan untuk penderita OSA ringan dan sedang yang tidak dapat mentoleransi penggunaan CPAP. Alat ini biasa dipasang pada gigi saat tidur untuk mereposisi bentuk mandibula, memodifikasi palatum posterior dan bagian belakang lidah. Hanya efektif untuk beberapa penderita GTGP yang memiliki kelainan anatomi faring.[21]

Terapi Pembedahan. Prosedur bedah yang biasa dilakukan untuk OSA adalah pembedahan untuk menghilangkan hidung tersumbat seperti rhinosinusitis, deviasi septum, adenoidektomi; uvulopalatopharingoplasty*(UPPP)*, laser-asissted uvulopalatoplasty *(LAUP)*, tonsilektomi, reseksi sebagian atau ablasi lidah, rekonstruksi mandibula atau maxila, dan trakeostomi. Indikasi terapi bedah adalah penderita dengan OSA berat simtomatik.[13] atau bila penanganan konservatif dan pemakaian alat CPAP dan atau alat mulut tidak berhasil memperbaiki gejala GTGP.[13,17]

Sindrom Kaki Kurang Tenang (*Restless Legs Syndrome*) dan Gangguan Gerakan Tungkai yang Periodik (*Periodic Limb Movement Disorder*)

Sindrom kaki kurang tenang ditandai dengan rasa tidak enak yang berlebihan terutama pada kaki selama malam hari saat penderita istirahat. Sindrom ini adalah bentuk dari akathisia, sering disebut sebagai perasaan seperti dirayapi semut atau hewan kecil. Perasaan ini menyebabkan pasien menggerakkan kakinya atau bangun lagi untuk berjalan berkeliling guna menghilangkan rasa tidak enak ini. Secara nyata gangguan ini menyebabkan usia lanjut sulit tidur atau terbangun berkali-kali.[12]

Gangguan gerakan tungkai yang periodik, mungkin menyertai sindrom kaki kurang tenang atau berdiri sendiri. Gangguan ini ditandai dengan munculnya episode gerakan yang sama dan berulang, biasanya pada kaki tapi tidak jarang muncul juga pada tangan. Biasanya pasangan tidurnya melaporkan ada episode gerakan menendang yang muncul selama 20-40 detik saat tidur dan muncul berulang-ulang. Gerakan- gerakan ini sebagian besar tidak membangunkan pasien meskipun pasien melakukan 100 kali tendangan semalam. Hanya tendangan dengan frekuensi dan intensitas tinggi yang dapat membangunkan pasien. Pasien sering mengeluhkan rasa lelah yang berlebihan saat bangun tidur dan tidur tidak nyenyak, sehingga berakibat mengantuk sepanjang hari.[12]

Faktor risiko kedua kelainan ini antara lain usia lanjut, gagal ginjal, defisiensi besi (kadar ferritin serum < 50 ng/ml).

Diagnosis kedua kelainan ini dibuat/dikonfirmasi dengan pemeriksaan elektromyografi (EMG) pada otot tungkai atas di laboratorium tidur.

Terapi konservatif dengan merendam kaki dan tungkai atas dengan air hangat serta olahraga ringan (jalan kaki) yang dikerjakan teratur dapat membantu menghilangkan gejala kedua gangguan tidur ini. Bila belum berhasil dapat digunakan obat anti parkinson karbidopa atau levodopa (formula 25-100 mg) dengan dosis awal 1 kali setengah tablet saat mau tidur. Dosis dapat ditingkatkan ½ tablet tiap 3-4 hari bila belum baik. Hati-hati bila gejala gangguan ini muncul lebih awal atau siang hari, mungkin ini akibat efek samping obat sehingga dosis harus diturunkan atau digabung dengan obat anti parkinson lain seperti bromokriptin, karbamazepin, dan klonazepam.[6,12] Pergolide dapat digunakan dengan dosis awal sangat rendah (0,05 mg) 2 jam sebelum tidur. Secara bertahap dosis dinaikkan sampai dosis 0,5 mg. Obat lain yang dapat digunakan untuk kedua gangguan tidur ini adalah benzodiazepine 1 kali saat tidur, atau kodein atau oksikodon.

GANGGUAN PERILAKU REM

Gangguan perilaku REM ini sangat jarang, tetapi sering muncul pada usia lanjut. Proses yang mendasari terjadinya gangguan ini adalah adanya disinhibisi transmisi aktivitas motorik saat bermimpi. Pasien sering jatuh atau melompat dari tempat tidur sehingga terjadi cedera.

Terapi yang diberikan adalah obat golongan benzodiazepine kerja lama seperti klonazepam. Obat diminum saat mau tidur satu kali sehari dapat mengontrol gejala gangguan ini.

PENATALAKSANAAN MENYELURUH GANGGUAN TIDUR PADA USIA LANJUT

Karena banyaknya penyebab gangguan tidur pada usia lanjut, maka penatalaksanaan gangguan tidur pada usia lanjut harus dilakukan secara individual, dengan meneliti dan menilai gejala dan tanda yang ada pada tiap penderita. Namun, ada beberapa hal yang dapat diterapkan secara umum pada semua jenis gangguan tidur pada usia lanjut, yaitu: edukasi tidur, mengubah gaya hidup, psikoterapi dan medikamentosa.

Edukasi tidur diberikan baik kepada penderita maupun keluarga atau orang lain yang merawat. Edukasi tersebut meliputi:

- Tunggu sampai terasa sangat mengantuk sebelum naik ke tempat tidur.
- Hindarkan penggunaan kamar tidur untuk bekerja, membaca atau menonton televisi
- Bangun tidur pagi hari pada jam yang sama, tidak peduli sudah berapa lama ia tidur
- Hindari minum kopi atau merokok.
- Lakukan olahraga ringan setiap pagi setelah bangun tidur
- Kurangi tidur siang, lakukan kegiatan/hobi yang menyenangkan
- Kurangi jumlah minum setelah makan malam, hindari minum alkohol
- Pelajari teknik relaksasi atau lakukan meditasi
- Hindarkan gerakan badan berlebihan saat ditempat tidur
- Lakukan doa sebelum tidur.

Mengubah gaya hidup diperlukan untuk memperbaiki faktor fisik dan psikis yang mendasari terjadinya gangguan tidur pada usia lanjut. Perubahan tersebut meliputi:

- Menurunkan berat badan dengan memperbaiki pola makan pada penderita GTGP.
- Menghindari perjalanan jauh atau bekerja sampai malam hari (shift malam) agar tidak terjadi *jet lag* .
- Menghindari membaca, menonton, atau mendengarkan cerita-cerita yang menakutkan atau sangat menyedihkan.
- Buat suasana lingkungan rumah bersih dan menyenangkan
- Perbaiki hubungan antar-anggota keluarga, tumbuhkan suasana aman dan penuh kasih antar sesama penghuni rumah.
- Lakukan aktivitas fisik, jangan duduk diam sepanjang hari

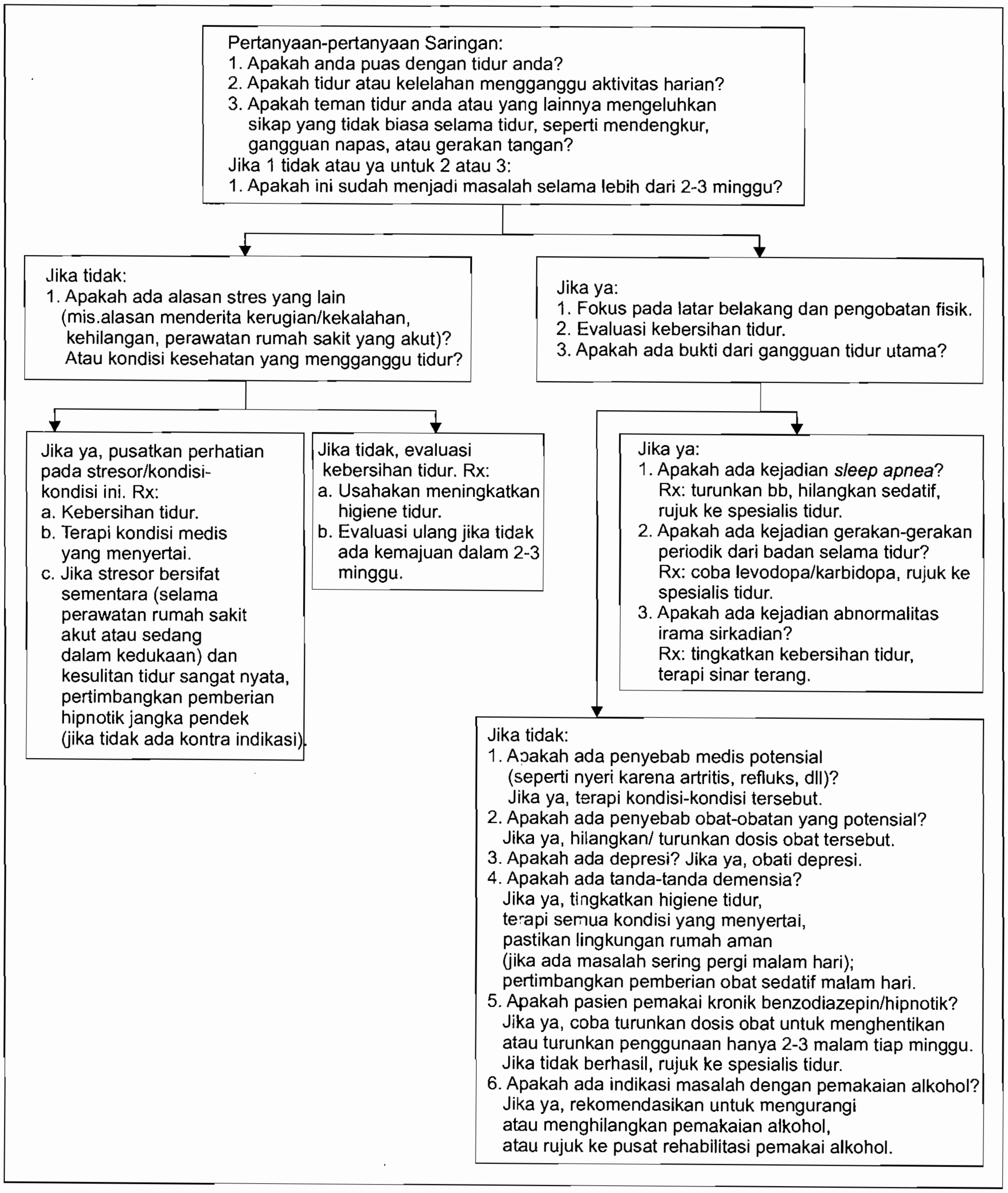
Psikoterapi perlu diberikan pada penderita gangguan tidur yang disebabkan oleh ansietas dan depresi. Di samping psikoterapi dari seorang psikolog, psikoterapi yang berupa dorongan dan penghiburan sebaiknya dilakukan oleh anak atau cucu penderita.

Terapi medikamentosa diberikan sesuai dengan penyebab yang mendasari terjadinya gangguan tidur dan jenis gangguan tidur yang terjadi. Obat-obat penenang minor seperti golongan bensodiazepin dapat diberikan pada penderita insomnia akut, dengan dosis kecil dan dalam waktu yang tidak lama. Terapi terhadap penyakit ko-morbid yang diderita usia lanjut harus dilakukan sebisa mungkin dengan menghindarkan obat-obat yang menyebabkan gangguan tidur. Melatonin yang sedang marak dipakai sebagai obat tidur, sampai saat ini belum menunjukkan hasil yang memuaskan dalam mengatasi gangguan tidur pada usia lanjut.

Langkah-langkah umum yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis dan melakukan penatalaksanaan gangguan tidur pada lansia dapat dilihat pada gambar 3.

GANGGUAN TIDUR PADA DEMENSIA

Gangguan tidur juga sering ditemukan pada penderita demensia. Penelitian kros seksional di klinik dan komunitas pada th 1996 didapatkan 44% pasien demensia mengalami



Pertanyaan-pertanyaan Saringan:
1. Apakah anda puas dengan tidur anda?
2. Apakah tidur atau kelelahan mengganggu aktivitas harian?
3. Apakah teman tidur anda atau yang lainnya mengeluhkan sikap yang tidak biasa selama tidur, seperti mendengkur, gangguan napas, atau gerakan tangan?

Jika 1 tidak atau ya untuk 2 atau 3:
1. Apakah ini sudah menjadi masalah selama lebih dari 2-3 minggu?

Jika tidak:
1. Apakah ada alasan stres yang lain (mis.alasan menderita kerugian/kekalahan, kehilangan, perawatan rumah sakit yang akut)? Atau kondisi kesehatan yang mengganggu tidur?

Jika ya, pusatkan perhatian pada stresor/kondisi-kondisi ini. Rx:
a. Kebersihan tidur.
b. Terapi kondisi medis yang menyertai.
c. Jika stresor bersifat sementara (selama perawatan rumah sakit akut atau sedang dalam kedukaan) dan kesulitan tidur sangat nyata, pertimbangkan pemberian hipnotik jangka pendek (jika tidak ada kontra indikasi)

Jika tidak, evaluasi kebersihan tidur. Rx:
a. Usahakan meningkatkan higiene tidur.
b. Evaluasi ulang jika tidak ada kemajuan dalam 2-3 minggu.

Jika ya:
1. Fokus pada latar belakang dan pengobatan fisik.
2. Evaluasi kebersihan tidur.
3. Apakah ada bukti dari gangguan tidur utama?

Jika ya:
1. Apakah ada kejadian *sleep apnea*?
   Rx: turunkan bb, hilangkan sedatif, rujuk ke spesialis tidur.
2. Apakah ada kejadian gerakan-gerakan periodik dari badan selama tidur?
   Rx: coba levodopa/karbidopa, rujuk ke spesialis tidur.
3. Apakah ada kejadian abnormalitas irama sirkadian?
   Rx: tingkatkan kebersihan tidur, terapi sinar terang.

Jika tidak:
1. Apakah ada penyebab medis potensial (seperti nyeri karena artritis, refluks, dll)?
   Jika ya, terapi kondisi-kondisi tersebut.
2. Apakah ada penyebab obat-obatan yang potensial?
   Jika ya, hilangkan/ turunkan dosis obat tersebut.
3. Apakah ada depresi? Jika ya, obati depresi.
4. Apakah ada tanda-tanda demensia?
   Jika ya, tingkatkan higiene tidur, terapi semua kondisi yang menyertai, pastikan lingkungan rumah aman (jika ada masalah sering pergi malam hari); pertimbangkan pemberian obat sedatif malam hari.
5. Apakah pasien pemakai kronik benzodiazepin/hipnotik?
   Jika ya, coba turunkan dosis obat untuk menghentikan atau turunkan penggunaan hanya 2-3 malam tiap minggu.
   Jika tidak berhasil, rujuk ke spesialis tidur.
6. Apakah ada indikasi masalah dengan pemakaian alkohol?
   Jika ya, rekomendasikan untuk mengurangi atau menghilangkan pemakaian alkohol, atau rujuk ke pusat rehabilitasi pemakai alkohol.

Gambar 3. Algoritme untuk (Penyaringan) Gangguan Tidur dan Pendekatan untuk Diagnosa dan Perawatan gangguan tidur [24]. Peningkataan durasi bangun dan penurunan periode SWS dan REM, dan tertidur di siang hari merupakan ciri tidur penderita demensia.[25] Dalam observasi ternyata pasien demensia mengalami gangguan tidur yang lebih banyak dan pada tingkat yang lebih berat dibanding lansia yang tidak demensia.[26] Dalam satu penelitian, ditemukan faktor-faktor yang berhubungan erat dengan terjadinya bangun sepanjang malam pada pasien demensia, antara lain: jenis kelamin laki-laki, gangguan memori yang lebih berat, dan menurun-nya status fungsional.[27] Gangguan tidur pada pasien dementia secara bermakna menyebabkan stress fisik maupun psikis pada para pengasuh/perumat pasien tersebut.[25,28] Studi tebaru menemukan bahwa terapi perilaku bukan hanya ditujukan pada penderita demensia tetapi juga pada para pengasuh.[29]

Tidur pada pasien demensia berat sangatlah terganggu dan sama sekali tidak sesuai dengan biologis tidur. Sebuah penelitian menunjukkan penderita sering hanya tidur satu jam atau bangun satu jam selama 24 jam.[30,31] Berbagai faktor lingkungan di rumah/rumah perawatan (*nursing home*) juga berperan dalam mengurangi kualitas tidur penderita dementia, misalnya bunyi atau cahaya terang pada malam hari. Penderita yang di institusikan menggunakan 24 jam sehari di tempat tidur dan dengan cepat berganti antara tidur dan bangun. Perbaikan higiene tidur di nursing home ternyata dapat meningkatkan kualitas tidur pada pasien dementia [32,33].

Penatalaksanaan gangguan tidur penderita dementia sangat menantang. Sedatif-hipnotik dan antipsikotik sering digunakan untuk membuat pasien tidur tetapi sering mengakibatkan efek samping yang merugikan seperti penurunan kesadaran, jatuh, kelemahan badan dan lain-lain.[34] Terapi nonfarmakologi dengan terapi cahaya dapat memperbaiki kualitas tidur.[35,36] Terapi lain seperti mengurangi kegiatan di tempat tidur, meningkatkan aktivitas fisik dan meningkatkan lingkungan sekarang dipakai sebagai terapi pilihan pada penderita dematia[37,38].

PENUTUP

Tidur pada lansia sedikit berkurang waktunya dibanding usia yang lebih muda. Tetapi lansia yang sehat lebih sedikit yang mengalami gangguan tidur dibanding lansia dengan berbagai multipatologi dan kegagalan multi organ. Dalam berbagai studi pada lansia di masyarakat didapatkan 30-57% lansia mengalami insomnia kronik. Insomnia kronik ini serng menyebabakan rasa mengantuk berlebihan pada siang hari sehingga menurunkan kualitas hidup lansia. Proses menua sendiri tidak menyebabkan munculnya gangguan tidur, tetapi adanya berbagai faktor risiko pada individu lansia menyebabkan meningkatnya kejadian gangguan tidur pada lansia.

REFERENSI

Coll PP. Sleep disorders. In : Adelman AM, Daly MP, Weiss BD ed, 20 Common problems in Geriatrics. Mc Graw-Hill Companies, Inc, Boston, 2001 :187-203.

Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep disorders. In : Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, et al, ed , Principles of geriatric medicine and gerontology 5th ed. Mc Graw-Hill Companies,Inc, New York, 2003 :1531- 41.

Morgan K. Sleep, aging and late-life insomnia. In :Tallis RC, Fillit HM ed, Brocklehurst's textbook of Geriatric Medicine and Gerontology 6th ed. Churchill Livingstone Elsevier Scince Limited, 2003 : 1367-80.

Ancoli-Israel S, Ayaloon List. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. Winner,2009 ; 7 (1) : 98-105

Feldman S, Abernathy J. Management of sleep disorders in the elderly. The American Society of Consultant Pharmacists . 2000 ; 15 (supplement 2) : 1-13.

Smith JF. Sleep disorders. www.chclibrary.org

National Sleep Foundation Washington DC. Melatonin the basic facts. www.sleepfoundation.org , Juni 2004.

Foley DJ,Monjan AA,Brown SL et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communitas. Sleep, 1996 ;18 :425-32.

Sloan EP, Alastair JF, Reinish LR,et al. Circadian rhythms and psychiatric disorders in the elderly. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1996;9 : 164-70.

Van Cauter E, Plat L, Leproult M, et al. Alterations of circadian rhytmicity and sleep and aging : endocrine consequences. Horm Res 1998; 49 : 147-52.

Bliwise D. Sleep in normal aging and dementia . Sleep, 1993; 16 : 40-81.

Katz DA, McHomey CA. Clinical correlates of insomnia in patiens with chronic illness. Arch Intern Med, 1998;158 : 1099-1107

Klink ME, Quan SF, Kaltenbom WT, et al. Risk factor associated with complaints of insomnia in general adult population : influence of previous complaints of insomnia. Arch Intern Med, 1992; 152 :1634-7.

Quan SF, Katz R, Olson J, et al.Factors associated with incidence and persistence of symptoms of disturbed sleep in elderly cohort: the cardiovascular health study. Am J Med Sci, 2005; 329 : 163-72.

Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P,et al. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: result of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America survey. J Psychosom Res, 2004 ; 58 : 497- 502.

Neubaurer DN. Sleep problems in the elderly. J American Family Physician, 1999

eMedicine. Breathing -related sleep disorder. www.emedicine.com

Lam J, Lam B. Seep apnoea/hypopnoea syndrome. Medical Progress, 2004; 31 : 543- 8.

Wei WI, Ho WK. Surgery for snoring. Medical Progress, 2004; 31 : 538- 42.

Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. JAMA 2000;284 :3015-21.

Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Effect of one night without nassal CPAP treatment on sleep and sleepines in patients with obstuctive sleep apnea. Am Rev Respire Dis, 1993 ; 147 : 1162-68.

Shimidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, et al. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a

review. Sleep, 1995; 18: 511-3.

Jao DV, Alessi CA. Sleep disorders. In : Landefeld CS, Palmer RM, Johnson MAG, et al ed, Current geriatric diagnosis & treatment Mc Graw-Hill Companies, Inc, Boston, 2004 : 114-21.

McCurry SM, Reynolds CF III, Ancoli-Israel S, et al. Treatment of sleep disturbances in Alzheimer's disease. Sleep Med Rev, 2000; 4:603-628

Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. CNS Drugs, 2001; 15:777-796

Vitiello MV, Prinz PN, Williams DE, et al. Sleep disturbancesin patients with mild- stage Alzheimer's disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1990; 45:M131-M138

Mc Curry SM, Logsdon RG, Teri L, et al. Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1999;12:53-59

Donaldson C, Tarrier N, Burns A. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry, 1998; 13:248-256

Mc Curry SM, Logsdon RD, Vitiello MV, et al. Successful behavioral treatment for reported sleep problems in elderly caregivers of dementia patients: a controlled study. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 1998; 53:122-129

Jacobs D, Ancoli-Israel S, Parker L, et al. Twenty-four hour sleep-wake patterns in a nursing home population. Psychol Aging, 1989; 4:352-356

Pat-Horenczyk R, Klauber MR, Shocat T, et al. Hourly profiles of sleep and wakefulness in severely versus mild-moderately demented nursing home patients. Aging Clin Exp Res, 1998; 10:308-315

Ancoli-Israel S, Parker L, Sinaee R, et al. Sleep fragmentation in patients from a nursing home. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1998; 44:M18-M21

Ancoli-Israel S, Jones DW, McGuinn P, et al. Sleep disorders in quality care for the nursing home, Edited by Morris J, Lipshitz J, Murphy K, et al. St. Louis, MO, Mosby Lifeline, 1997, pp 64-73

Alessi CA, Schnelle JF. Approach to sleep disorders in the nursing home setting. Sleep Med Rev, 2000; 4:45-56

Lenzer J. FDA warns about using antipsychotic drugs for dementia. BMJ, 2005; 330-922

Ancoli-Israel S, Gehrman PR, Martin JL, et al. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patents. Behav Sleep Med, 2003; 1:22-36

Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, et al. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. J Am Geriatr Soc, 2002; 50:282-289

Ancoli-Israel S, Poceta JS, Stepnowsky C, et al. Identification and treatment of sleep problems in the elderly. Sleep Med Rev, 1997; 1:3-17

517

PENYAKIT PARKINSON

Rejeki Andayani Rahayu

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (PP) adalah suatu kelainan fungsi otak yang disebabkan oleh proses degeneratif progresif terkait dengan proses menua di sel-sel substansia nigra pars compacta (SNc). Penyakit ini ditandai dengan tremor waktu istirahat, kekakuan otot dan sendi (*rigidity*), kelambanan gerak, dan bicara (bradikinesia) dan instabilitas posisi tegak (*postural instability*).[1,2,3] Prevalensi PP di Amerika Serikat sekitar 1% dari jumlah penduduk, meningkat dari 0,6% pada usia 60-64 th menjadi 3,5% pada umur 85-89 tahun.[2] PP dapat mengenai semua usia, tapi lebih sering pada usia lanjut. Dengan perawatan yang tepat penderita PP dapat bertahan hidup dengan baik lebih dari 20 tahun.[1,3] PP dimulai perlahan, dan secara gradual memburuk. Gejala seperti tremor waktu istirahat awalnya hanya muncul kadang-kadang, lalu memberat dan menetap saat ada stres fisik maupun psikis.[3]

Penyebab pasti PP sampai saat ini belum diketahui dengan pasti, tetapi beberapa penelitian terhadap anak kembar monozygot menunjukkan bahwa terdapat faktor genetik yang mendasari terjadinya PP.[1,3] Faktor lain yang juga menjadi penyebab proses degenerasi ini, antara lain proses penuaan pada otak, stres oksidatif,[1] terpapar pestisida/herbisida atau anti jamur yang cukup lama,[4] infeksi, kafein, alkohol, trauma kepala, depresi, dan merokok.[1]

Penyakit Parkinson merupakan 80% dari kasus-kasus Parkinsonism. Terdapat dua istilah yang harus dibedakan yaitu Penyakit Parkinson dan Parkinsonism:

- Penyakit Parkinson adalah bagian dari Parkinsonism yang secara patologis ditandai oleh degenerasi ganglia basalis terutama substansia nigra pars compacta disertai adanya inklusi sitoplasmik eosinofilik yang disebut *Lewy bodies*.[2,5]
- Parkinsonism adalah suatu sindrom yang ditandai oleh tremor waktu istirahat, kekakuan, bradikinesia, dan hilangnya refleks postural akibat penurunan kadar dopamin dengan berbagai macam sebab. Sindrom ini sering disebut sebagai sindrom Parkinson.[5]

Berdasarkan pengertian di atas maka sindrom Parkinson (SP) diklasifikasikan sebagai berikut[3,5]:

1. **Primer atau idiopatik:**
   - penyebab tidak diketahui
   - sebagian besar merupakan Penyakit Parkinson
   - terdapat peran toksin yang berasal dari lingkungan
   - terdapat peran faktor genetik, bersifat sporadis
2. **Sekunder atau didapat:**
   - timbul setelah terpapar suatu penyakit/zat
   - infeksi dan pasca-infeksi otak (ensefalitis)
   - terpapar kronis oleh toksin seperti MPTP (1-metil –4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), Mn (mangan), CO (karbon monoksida), sianida
   - efek samping obat penghambat reseptor dopamin (sebagian besar obat anti psikotik) dan obat yang menurunkan cadangan dopamin (reserpin)
   - pasca stroke (vaskular)
   - lain-lain: hipotiroid, hipoparatiroid, tumor/trauma otak, hidrosefalus bertekanan normal
3. **Sindrom Parkinson Plus:**
   - gejala Parkinson timbul bersama gejala neurologi lain seperti: *Progressif supraneural palsy, Multiple system atrophy, cortical-basal ganglionic degeneration, Parkinson-dementia-ALS complex of Guam, Progressive palidal atrophy, diffuse Lewy body disease* (DLBD).
4. **Kelainan degeneratif diturunkan (*Heredodegenerative disorders*):**
   - Gejala Parkinsonisme menyertai penyakit-penyakit neurologi lain yang memiliki faktor keturunan sebagai etiologi, seperti: penyakit

Alzheimer, penyakit Wilson, penyakit Hutington, demensia frontotemporal pada kromosom 17q21, *X-linked dystonia parkinsonism* (di Filipina disebut lubag)

ETIOLOGI PENYAKIT PARKINSON

Sampai saat ini penyebab pasti kematian sel–sel SNc belum diketahui dengan pasti. Beberapa penelitian pada penderita PP baik pada penelitian berdasarkan autopsi penderita, penelitian epidemiologis, maupun penelitian pada hewan primata yang dibuat menderita PP, menghasilkan beberapa dugaan penyebab PP seperti tersebut di bawah ini:

Faktor Genetik

Ditemukan 3 gen yang menjadi penyebab gangguan degradasi protein dan mengakibatkan protein beracun tak dapat didegradasi di *ubiquitin-proteasomal pathway.* [3,6] Kegagalan degradasi ini menyebabkan peningkatan apoptosis di sel-sel SNc sehingga meningkatkan kematian sel neuron di SNc.[6] Inilah yang mendasari terjadinya PP sporadik yang bersifat familial.[3,6,7] Pada penelitian didapatkan kadar sub unit alfa dari proteasome 20S menurun secara signifikan pada sel neuron SNc penderita PP dibandingkan dengan orang normal. Didapatkan juga penurunan sekitar 40% dari 3 komponen (*chymotriptic, trytic* dan *postacidic*) proteasome 26S pada sel neuron SNc penderita PP.[6,7]

Peranan faktor genetik juga ditemukan dari hasil penelitian terhadap kembar monozigot(MZ) dan dizigot (DZ), di mana angka *intrapair concordance* pada MZ jauh lebih tinggi dibandingkan DZ.[1]

Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan sebagai penyebab terjadinya PP sudah diteliti sejak 40 tahun yang lalu, sebagian setuju bahan-bahan beracun seperti karbon disulfida, mangan dan pelarut hidrokarbon dapat menyebabkan sindrom parkinson; demikian juga pasca-ensefalitis. Namun pada penelitian selanjutnya ternyata parkinsonism yang terjadi bukan PP.[1,6] Saat ini yang paling diterima sebagai etiologi PP adalah proses stres oksidatif yang terjadi di ganglia basalis, apapun penyebabnya. Berbagai penelitian telah dilakukan, antara lain peranan xenobiotic (MPTP), pestisida/herbisida, paparan zat kimia dari pekerjaan (bahan-bahan cat dan logam), kafein, alkohol, diet tinggi protein, merokok, trauma kepala, depresi dan stres; semuanya menunjukkan peranan masing-masing melalui jalan yang berbeda menyebabkan PP maupun sindrom Parkinson baik pada penelitian epidemiolgi maupun eksperimental pada primata.[1,3, 6]

Umur (Proses Menua)

Tidak semua orang tua akan menderita PP, tetapi dugaan adanya peranan proses menua terhadap terjadinya PP didasarkan pada penelitian-penelitian epidemiologi tentang kejadian PP (*evidence based*). Ditemukan angka kejadian PP pada usia 50 tahun di Amerika 10-12 per 100.000 penduduk, meningkat menjadi 200-250 per 100.000 penduduk pada usia 80 tahun [1,8]. Pada penderita PP terdapat suatu tanda reaksi mikroglial pada neuron yang rusak dan tanda ini tidak terdapat pada proses menua yang normal.[9] Sehingga disimpulkan bahwa proses menua merupakan faktor risiko yang mempermudah terjadinya proses degenerasi di SNc tetapi memerlukan penyebab lain (biasanya multifaktorial) untuk terjadinya PP [1,8]

Ras

Angka kejadian PP lebih tinggi pada orang kulit putih dibandingkan kulit berwarna

Cedera Kranioserebral

Prosesnya belum jelas, tetapi trauma kepala, infeksi dan tumor otak lebih berhubungan dengan sindrom parkinson dari pada PP.

Stres Emosional

Diduga merupakan faktor risiko

PATOFISIOLOGI PENYAKIT PARKINSON

Secara umum dapat dikatakan bahwa penyakit Parkinson terjadi karena penurunan kadar dopamin akibat kematian neuron di pars compacta substansia nigra (SNc) sebesar 40-50% yang disertai inklusi sitoplasmik eosinofilik (*Lewy bodies*) dengan penyebab multifaktor.[5]

Substansia nigra (sering disebut sebagai *black substance*), adalah suatu regio kecil di otak (*brain stem*) yang terletak sedikit di atas medula spinalis. Bagian ini menjadi pusat kontrol/koordinasi dari seluruh pergerakan. Sel- selnya menhasilkan neurotransmiter yang disebut dopamin. Dopamin berfungsi untuk mengatur seluruh pergerakan otot dan keseimbangan badan yang dilakukan oleh sistem saraf pusat. Dopamin diperlukan untuk komunikasi elektrokimia antara sel-sel neuron diotak terutama dalam mengatur pergerakan, keseimbangan dan refleks postural, dan kelancaran komunikasi (bicara). Pada PP sel-sel neuron di SNc mengalami degenerasi, sehingga produksi dopamin menurun, akibatnya semua fungsi neuron di sistem saraf pusat (SSP) menurun dan menghasilkan kelambanan gerak (bradikinesia), kelambanan bicara dan berpikir (bradi-phrenia), tremor dan kekakuan (rigiditas).[10]

Hipotesis terbaru proses patologi yang mendasari proses degenerasi neuron SNc adalah **stres oksidatif**. Stres oksidatif menyebabkan terbentuknya formasi oxyradikal, seperti dopamin quinon yang dapat bereaksi dengan alfa sinuklein (disebut protofibrils). Formasi ini menumpuk, tidak dapat di degradasi oleh *ubiquitin-proteasomal pathway*, sehingga menyebabkan kematian sel-sel SNc.

Mekanisme patogenik lain yang perlu dipertimbangkan antara lain:

1. Efek lain dari stres oksidatif, yaitu terjadinya reaksi antara oksiradikal dengan nitrat oksida (NO) yang menghasilkan peroksinitrat radikal.
2. Kerusakan mitokondria sebagai akibat penurunan produksi ATP (adenosin trifosfat) dan akumulasi elektron-elektron yang memperburuk stres oksidatif, akhirnya menyebabkan peningkatan apotosis dan kematian sel.
3. Perubahan akibat proses inflamasi di sel nigra, memproduksi sitokin yang memicu apoptosis sel-sel SNc

DIAGNOSIS

Diagnosis PP dibuat terutama berdasarkan gambaran klinis, di samping adanya pemeriksaan penunjang seperti CT-scan, MRI dan PET atas indikasi untuk menyingkirkan diagnosis sindrom parkinson selain PP.[5] Pada tabel 1 di bawah ini, dapat dilihat cara menyingkirkan diagnosis PP pada penderita parkinsonism yang didasarkan atas adanya suatu gejala.[3]

GAMBARAN KLINIS PENYAKIT PARKINSON

Umum:

- Gejala mulai pada satu sisi (*hemiparkinsonism*)
- Tremor saat istirahat
- Tidak didapatkan gejala neurologis lain
- Tidak dijumpai kelainan laboratorik dan radiologik
- Perkembangan lambat
- Respons terhadap levodopa cepat dan dramatis
- Gangguan refleks postural tidak dijumpai pada awal penyakit

Tabel 1. Kriteria untuk Menyingkirkan Diagnosis Penyakit Parkinson dari Penyebab Lain Parkinsonism

Kriteria	Kemungkinan diagnosis
1. Riwayat dari :	
- Ensefalitis	Pasca ensefalitis
- Terpapar lama dengan CO, Mn atau toksin lain	*Toxin- induced*
- Mendapat obat-obat neuroleptik	*Drug- induced*
2. Munculnya gejala parkinsonism mengikuti	
- Trauma kepala	Pasca trauma
- Stroke	vaskular
3. Ditemukan gejala ini pada pemeriksaan fisik	
- Ataksia serebeler	OPCA, MSA
- Gerakan ke bawah okuler menghilang	PSP
- Adanya hipotensi postural tanpa makan obat	MSA
- Adanya rigiditas satu sisi dengan atau tanpa	CBGD
- distonia, apraxia, kehilangan sensor kortikal mioklonus	CBGD, MSA
- Pada awal penyakit terdapat gaya berjalan jatuh atau kaku	PSP
- Disfungsi otonom yang bukan karena obat	MSA
- Mengeluarkan air liur terus	MSA
- Demensia awal atau halusinasi karena memakai obat	DLBD
- Distonia yang diinduksi oleh levodopa	MSA
4. Neuroimaging (MRI atau CT-*scan*) terdapat	
- Infark lakuner	vaskular
- Ventrikel-ventrikel serebral melemah	NPH
- Atropi serebelar	OPCA, MSA
- Atropi otak tengah atau bagian lain dari *brain-stem*	PSP, MSA
5. Efek obat	
- Respons jelek terhadap levodopa	PSP, MSA, CBGD,vaskular,NPH
- Tidak ada diskinesia meskipun mendapat dosis tinggi levodopa	sama seperti diatas

Keterangan : CBGD, *cortical-basal ganglionic degeneration*; DLBD, *diffuse Lewy body disease*, juga disebut Dementia dengan Lewy Bodies; MSA, *multiple system atrophy*; NPH, *normal pressure hydrocephalus*; OPCA, *olivo-ponto-cerebellar atrophy*, dimana mungkin merupakan suatu bentuk dari MSA; PSP, *progressive supranuclear palsy*.

Khusus: gejala motorik pada penyakit parkinson (TRAP)

a. **T**remor:
   - Laten
   - Saat istirahat
   - Bertahan saat istirahat
   - Saat gerak disamping adanya tremor saat istirahat

b. **R**igiditas

c. **A**kinesi/bradikinesia
   - Kedipan mata berkurang
   - Wajah seperti topeng
   - Hipofonia (suara kecil)
   - Air liur menetes
   - Akatisia/takikinesia (gerakan cepat tidak terkontrol)
   - Mikrografia (tulisan semakin kecil)
   - Cara berjalan: langkah kecil-kecil
   - Kegelisahan motorik (sulit duduk atau berdiri)

d. Hilangnya refleks **P**ostural

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan sejumlah kriteria [5]:

- Klinis
- Menurut Koller
- Menurut Gelb

Kriteria Diagnosis Klinis

- Didapatkan 2 dari 3 tanda kardinal gangguan motorik: tremor, rigiditas, bradikinesia, atau
- Tiga dari 4 tanda motorik: tremor, rigiditas, bradikinesia, ketidakstabilan postural

Kriteria Diagnosis Klinis Modifikasi

- Diagnosis ***possible*** (mungkin): adanya salah satu gejala: tremor, rigiditas, akinesia atau bradikinesia, gangguan refleks postural.
  Tanda-tanda minor yang membantu ke arah diagnosis klinis possible: *Myerson sign*, menghilang atau berkurangnya ayunan lengan, refleks menggenggam.
- Diagnosis ***probable*** (kemungkinan besar): kombinasi dari dua gejala tersebut di atas (termasuk gangguan refleks postural), salah satu dari tiga gejala pertama asimetris.
- Diagnosis ***definite*** (pasti): setiap kombinasi 3 dari 4 gejala; pilihan lain: setiap kombinasi 2 dari 4 gejala, dengan salah satu dari 3 gejala pertama terlihat asimetris.

Kriteria Diagnosis Koller

- Didapati 2 dari 3 tanda kardinal gangguan motorik: tremor istirahat atau gangguan refleks postural, rigiditas, bradikinesia yang berlangsung satu tahun atau lebih.
- Dan respons terhadap terapi levodopa yang diberikan sampai perbaikan sedang (minimal 1.000 mg/hari selama 1 bulan), dan lama perbaikan 1 tahun atau lebih.

Kriteria Diagnosis Gelb

- Diagnosis ***possible*** (mungkin): adanya 2 dari 4 gejala kardinal (resting tremor, bradikinesia, rigiditas, onset asimetrik).
- Tidak ada gambaran yang menuju ke arah diagnosis lain termasuk halusinasi yang tidak berhubungan dengan obat, demensia, *supranuclear gaze palsy* atau disotonom. Mempunyai respon yang baik terhadap levodopa atau agonis dopamin.
- Diagnosis ***probable*** (kemungkinan besar): terdapat tiga dari 4 gejala kardinal, tidak ada gejala yang mengarah ke diagnosis lain dalam 3 tahun, terdapat respon yang baik terhadap levodopa atau agonis dopamin.
- Diagnosis ***definite*** (pasti): seperti probable disertai dengan pemeriksaan histopatologis yang positif.

Untuk menentukan berat ringannya penyakit, digunakan penetapan stadium klinis penyakit parkinson berdasarkan Hoehn and Yahr[11]

KOMPLIKASI

Komplikasi PP terjadi akibat progresivitas dan lamanya menderita PP atau bisa muncul akibat terapi medis. Pada PP berat sudah terjadi kerusakan motorik yang progresif meskipun telah mendapat terapi levodopa. Kualitas hidup semakin menurun dan sangat sukar bagi penderita untuk melakukan aktivitas sehari-hari tanpa bantuan orang lain. Ketika penyakit berlanjut, terjadi degenerasi progresif neuron dopaminergik dan nondopaminergik di area otak yang luas. Hal ini menyebabkan manifestasi klinis berupa komplikasi motorik dan nonmotorik. [2,12,13]

Komplikasi Motorik

Berupa fluktuasi motorik dan diskinesia. Fluktuasi motorik dan diskinesia adalah problem umum dalam manajemen PP dan merupakan alasan terbanyak untuk dilakukan terapi pembedahan. Komplikasi motorik mungkin muncul akibat dari progresi PP dengan menghilangnya neuron dopaminergik dan perubahan reseptor dopaminergik pascasinaps ke arah respons levodopa yang tidak stabil.[14,15,16]

Fluktuasi Motorik. Istilah ini menunjukkan bahwa pasien memiliki berbagai variasi respons terhadap levodopa dan menunjukkan keadaan penurunan mobilitas. Terdapat variasi pada beratnya gejala motorik mulai dari yang

Stadium	Deskripsi
I	Unilateral, ekspresi wajah berkurang, posisi fleksi lengan yang terkena, tremor, ayunan lengan berkurang.
II	Bilateral, postur membungkuk ke depan, gaya jalan lambat dengan langkah kecil-kecil, sukar membalikkan badan.
III	Gangguan gaya berjalan menonjol, terdapat ketidakstabilan postural.
IV	Disabilitasnya jelas, berjalan terbatas tanpa bantuan, lebih cenderung jatuh.
V	Hanya berbaring atau duduk di kursi roda, tidak mampu berdiri/berjalan meskipun dibantu, bicara tidak jelas, wajah tanpa ekspresi, jarang berkedip.

ringan berupa kekakuan, menyeret kaki, tremor, sampai imobilitas dan tremor berat. Faktor risiko utama timbulnya komplikasi motorik adalah derajat keparahan penyakit dan lamanya pemberian levodopa, dosis levodopa harian, dan onset terjadi PP.

Pola klinis fluktuasi motorik sebagai berikut:

- Efek *wearing off*: efek antiparkinson levodopa akan menghilang menjelang akhir dosis. Penderita masuk dalam kondisi *off* (diam/tidak bisa memulai gerak)
- *Delayed on*: keterlambatan dalam memulai efek levodopa. Setelah pemberian levodopa seharusnya penderita masuk dalam kondisi *on* (mampu bergerak leluasa) tapi tertunda sehingga penderita masih dalam kondisi *off* (diam/tidak bisa memulai gerak)
- *No-on*: dosis levodopa tidak memberikan efek. Gejala dan tanda PP menetap seolah-olah seperti tidak diobati.
- *On-off*: respons pada levodopa bervariasi dalam cara yang tidak bisa diramalkan yang tidak ada hubungannya dengan waktu pemberian dosis. Terjadi tiba-tiba seperti tombol lampu yang dihidup matikan. Pada kondisi *on* penderita bisa bergerak leluasa, sedangkan kondisi *off* penderita diam/tidak bisa memulai gerak. Hal ini terjadi secara bergantian antara *on* dan *off* (gerak-diam-gerak-diam dan seterusnya)
- *Yo-yoing*: fluktuasi dari imobilitas berat ke diskinesia secara tiba-tiba. Penderita berespon dengan levodopa secara cepat ditandai dengan kondisi *on* tapi pada dosis maksimal terjadi diskinesia dalam bentuk *chorea* (tremor) dan distonia (kontraksi otot terus menerus/kaku).[3]

Diskinesia. Diskinesia timbul sebagai konsekuensi progresivitas PP atau sebagai komplikasi motorik dari terapi dopaminergik dan bermanifestasi sebagai distonia atau gerakan khorea. Diskinesia kadang lebih berat dibanding PP itu sendiri. Diskinesia berhubungan dengan konsentrasi levodopa dalam darah. Pada beberapa kasus, pengurangan bertahap dosis levodopa, penambahan agonis dopamin pada terapi levodopa, mengganti preparat levodopa yang CR (*controlled release*) menjadi cepat lepas (*immediate release*) akan mengurangi gejala diskinesia. Diskinesia terjadi ketika efek dan konsentrasi maksimal dari levodopa telah dicapai. Hal ini diduga sebagai akibat dari abnormalitas respons neuron terhadap stimulasi pulsatil reseptor dopaminergik. Pada kasus diskinesia yang berat dipertimbangkan terapi pembedahan. [2,12,14]

Komplikasi Non Motorik

Komplikasi non motorik dapat berdiri sendiri atau bersamaan dengan komplikasi motorik. Komplikasi non motorik berupa:

Gangguan Kognitif dan Demensia. Gangguan kognitif dan demensia umum terjadi pada PP yang sudah berlangsung lama akibat progresivitas PP itu sendiri dan memenuhi kriteria DSM IV. PP mempunyai risiko 6 kali lipat berkembang menjadi demensia (*Parkinson Disease Demensia*/PDD). PDD sering terjadi pada usia lanjut. Prevalens PDD pada populasi berusia >65 tahun sekitar 30% per tahun dengan gejala gangguan visuospatial, memori, atensi, pemikiran yang lambat, disorientasi, kebingungan, depresi dan motivasi yang menghilang. PDD akan memperberat disabilitas dan gangguan fungsi sosial. Pemberian obat antikolinergik untuk gangguan motorik pada PP sebaiknya dihentikan sebab dapat mencetuskan dan memperberat gangguan kognitif terutama pada usia lanjut. Pengobatan PDD masih belum berhasil dengan baik. Beberapa penelitian terhadap rivastigmin dan donepezil menunjukkan perbaikan walaupun tidak banyak dan memiliki efek tambahan mengurangi halusinasi yang diinduksi obat PP (agonis dopamin, antikolinergik dan amantadine). [14,15,17]

Psikosis. Psikosis pada perjalanan PP kadang didahului demensia atau diinduksi oleh pemakaian obat PP. Psikosis ditandai dengan halusinasi dan delusi. Kadang disertai ansietas dan panik. Adanya psikosis menunjukkan prognosis yang buruk dan mempersulit perawatan di rumah. Pengobatan standar psikosis pada PP meliputi menurunkan/menghentikan obat PP yang menginduksi psikosis (levodopa, amantadine, agonis dopamin, antikolinergik) dan bila psikosis masih berlanjut atau muncul kontrol motorik yang tidak adekuat maka obat antipsikosis harus diberikan. Quetiapine dan clozapine cukup efektif untuk memperbaiki psikosis pada PP.[2,18]

Depresi. Depresi mengenai hampir sekitar 40% penderita PP dan mempengaruhi fungsi motorik dan kualitas hidup secara bermakna. Penampilan klinis PP berupa bradi-kinesia, bradifrenia dan *mask face* kadang sulit dibedakan dengan depresi dan gejala PP. Etiologi depresi pada PP belum jelas diduga berhubungan dengan perubahan neurokemikal dopamin, norepinefrin, dan serotonin. Dalam hal ini diperlukan dukungan kelurga dan psikoterapi. Pemberian *tricyclic antidepressant/TCA* (amitriptilin, trazadone, nortriptilin) dan *selective serotonin reuptake inhibitor/SSRI* (fluoxetin, setralin, citalopram) direkomendasikan untuk depresi pada PP. Penggunaan SSRI dengan obat PP selegiline sebaiknya dihindari karena menginduksi timbulnya sindrom serotonin. Pada pasien dengan depresi berat atau psikotik depresi, pengobatan dengan *electroconvulsive therapy* (ECT) merupakan tindakan *live saving* dan bermanfaat menghilangkan gejala tersebut.[15,18]

Gangguan otonom. Gangguan otonom sering terjadi pada PP berat akibat degenerasi ganglia otonom dan harus dibedakan dengan penyebab lain, misalnya pada *Multiple System Atrophy* (MSA) dan *Shy-Drager Syndrome*. Patofisiologi terjadinya gangguan otonom belum diketahui pasti, studi neurohistokimia menemukan inklusi badan Lewy pada batang otak, hipotalamus, serebelum, sistem simpatik dan parasimpatik. [12,16]
Gangguan otonom meliputi:

- Konstipasi
  Prevalens konstipasi sekitar 30-60% penderita PP, diakibatkan PP itu sendiri atau akibat obat PP (dopaminergik, antikolinergik). Penghentian obat dapat memperbaiki konstipasi. Kesulitan defekasi pada PP ini akibat gangguan persarafan simpatik pada usus, kontraksi spingter ani eksternal dan interna, hipertoni otot perianal, dan gangguan kontrol otot dasar pelvis dan rektum. Konstipasi berat dapat menimbulkan impaksi dan megakolon. Penderita dianjurkan untuk mengkonsumsi makanan tinggi serat dari buah dan sayur, hidrasi yang cukup, dan meningkatkan aktivitas fisik untuk mengatasi problem konstipasi.

- Disfagia
  Hampir 60% penderita PP mengeluhkan disfagia. Gangguan menelan ini merupakan efek PP pada otot skeletal orofaring akibat perubahan pada pleksus mienterik yang mengganggu gerakan peristaltik makanan. Disfagia sering disertai *drooling*. Keadaan air liur yang menetes (*drooling*) terjadi karena gangguan fungsi menelan sehingga saliva tidak tertelan ke faring tapi terkumpul pada rongga mulut. Terapi disfagia ditujukan untuk menghindari aspirasi dan teredak. Penderita PP dengan disfagia sebaiknya diberikan makanan yang lunak dan bila sangat berat diper-timbangkan untuk nutrisi enteral (gastrostomi). Disfagia berisiko menyebabkan penurunan berat badan dan gangguan nutrisi. Pemberian vitamin/ suplemen diperlukan untuk mencegah hilangnya massa otot akibat gizi yang tidak seimbang. Terapi wicara berguna untuk mengidentifikasi disfagia moderat dan berat, serta mengajarkan manuver menelan. [14,19,20]

- Hipotensi ortostatik
  Terjadi pada 20-40% penderita PP. Biasanya karena efek samping obat PP, yaitu levodopa dan agonis dopamin. Hipotensi ortostatik diduga karena efek dopamin di perifer (dekarboksilasi) yang menyebabkan penurunan volum intravaskular. Hipotensi ortostatik merupakan salah satu penyebab jatuh pada penderita PP. Obat-obat lain yang digunakan bersama pada PP yang menyebabkan hipotensi ortostatik, seperti antihipertensi dan diuretik sebaiknya dihentikan dan dipertimbangkan pengurangan bertahap dosis levodopa dan agonis dopamin. Penderita dianjurkan untuk tidur dengan posisi kepala lebih tinggi (30°), penambahan garam, frekuensi makan sedikit tapi sering, bila perlu pemakaian stoking pada paha dan betis. Terapi farmakologi diperlukan bila terapi non farmakologi tidak berespons baik. Obat yang diberikan adalah fludrokortison dan midodrine dengan mempertimbangkan efek samping kedua obat ini berupa gangguan kardiovaskular dan retensi urin. [2,15,17]

- Hiperhidrosis
  Gangguan berkeringat dapat timbul pada PP yang melibatkan gangguan pada hipotalamus. Hiperhidrosis biasanya timbul pada saat fluktuasi motorik. Agonis dopamine membantu merungankan gejala ini.[15,19]

- Inkontinesia Urin
  Gangguan ini bisa timbul pada penderita PP baik laki-laki maupun perempuan. Hal ini akibat hiperaktivitas dari otot detrusor yang menyebabkan sering kencing (*frequency*), kencing yang tak tertahan (*urgency*), dan nokturia. [14,21]

Gangguan Tidur. Gangguan tidur pada PP diakibatkan PP itu sendiri atau akibat obat-obatan PP (agonis dopamine). Spektrum gangguan tidur berupa sulit memulai tidur, mimpi buruk, mudah terbangun, tidur yang terpotong-potong, atau mengantuk tak tertahan di siang hari. Diperlukan suasana tidur yang nyaman, mengubah pola pemberian obat (sore atau menjelang tidur) dan hindari berkendara untuk mencegah kecelakaan.[18,19]

Gangguan Sensoris. Sekitar 67% penderita PP mengeluh nyeri. Nyeri timbul akibat progresivitas PP (primer) dari sebab lain (sekunder). Nyeri primer berupa nyeri yang disertai mati rasa, kram, perasaan panas atau dingin. Nyeri kadang muncul berfluktuasi dan merefleksikan fenomena *off*. Nyeri timbul pada tungkai yang mengalami bradikinesia dan rigiditas, nyeri juga timbul pada bahu dan jari-jari tangan dan kaki dihubungkan dengan sikap distonik saat *off*. Gangguan sensoris la nnya berupa nyeri radikulopati, akathisia, kesemutan dan rasa terbakar. Patofisiologi nyeri primer belum diketahui pasti, diduga akibat keterlibatan ganglia basal dalam jaringan pengolahan sensorimotorik dan akumulasi lokal substansi P pada otot. Analgetik opioid dan agen dopaminergik dapat mengurangi nyeri. [2,13]

Komplikasi Lain

Berupa pneumonia, urosepsis, malnutrisi, jatuh dengan segala akibatnya. Penderita PP berisiko 3-4 kali lipat untuk jatuh dan 9 kali lipat untuk jatuh berulang. Risiko kematian akibat jatuh 2 kali lipat. Penyebab jatuh pada PP bersifat multifaktorial dihubungkan dengan instabilitas postural, gangguan keseimbangan, kelemahan otot, gangguan jalan (*freezing, festination*), hipotensi ortostatik, lantai yang licin, susunan lantai yang bertangga, penerangan yang kurang, dan gangguan visual. Adanya komorbiditas osteoporosis akan memudahkan untuk fraktur walaupun dengan trauma ringan. Jatuh pada usia lanjut menjadi pangkal utama disabilitas yang menyebabkan imobilitas dan berlanjut dengan berbagai komplikasi akibat imobilitas yang hampir mengenai semua sistem organ. Hal ini jelas akan semakin menurunkan kualitas hidup penderita yang sebelumnya memang sudah menurun akibat progresivitas PP. Faktor risiko untuk jatuh pada PP adalah riwayat jatuh sebelumnya, gangguan kognitif (demensia), dan lamanya menderita PP, PP derajat berat, instabilitas postural dan gangguan jalan (*gait disturbance*). Penggunaan *walker* beroda lebih bermanfaat dibanding tongkat atau *walker* biasa tanpa roda, karena pada penderita PP kesulitan untuk memulai gerak. Diperlukan evaluasi dan identifikasi faktor-faktor yang menyebabkan jatuh untuk mencegah jatuh berulang. Terapi dopaminergik memperbaiki gejala instabilitas postural, tetapi biasanya respons terapi akan berkurang pada PP berat. [2,12,22]

PENATALAKSANAAN PENYAKIT PARKINSON

Secara garis besar konsep terapi farmakologis maupun pembedahan pada PP dibedakan menjadi 3 hal, yaitu:

- Simtomatis, untuk memperbaiki gejala dan tanda penyakit
- Protektif, dengan cara mempengaruhi patofisiologi penyakit
- Restoratif, mendorong neuron baru atau merangsang pertumbuhan dan fungsi sel neuron yang masih ada.[26]

Opsi terapi PP dapat dibagi menjadi beberapa pendekatan sebagai berikut:

1. Meningkatkan transmisi dopaminergik dengan jalan:
   - Meningkatkan konsentrasi dopamin pada sinap (levodopa)
   - Memberikan agonis dopamin
   - Meningkatkan pelepasan dopamin
   - Menghambat *re-uptake* dopamin
   - Menghambat degradasi dopamin
2. Manipulasi neurotransmiter **non-dopaminergik** dengan obat-obat antikolinergik dan obat-obat lain yang dapat memodulasi sistem non-dopami-nergik
3. Memberikan terapi simtomatik terhadap gejala parkinsonism yang muncul
4. Memberikan obat-obat neuroprotektif untuk menghambat progresivitas PP dengan mencegah kematian sel-sel neuron.
5. Terapi pembedahan: ablasi (*tallamotomy, pallidotomy*), stimulasi otak dalam, *brain grafting* (bertujuan untuk memperbaiki atau mengembalikan seperti semula proses patologi yang mendasari).
6. Terapi pencegahan/preventif: menghilangkan faktor risiko atau penyebab PP.[27]

Tujuan utama terapi PP adalah memulihkan disabilitas fungsional yang disandang penderita. Biasanya penatalaksanaan dilakukan secara komprehensif baik dengan obat (langkah-langkah pemilihan obat seperti terlihat pada bagan 1), perbaikan diet dengan mengurangi asupan protein sampai 0,5-0,8 gram/kg BB per hari, terapi fisik berupa latihan teratur untuk mempertahankan penderita tetap dapat berjalan.[3,26]

Untuk memahami pemilihan terapi obat kita perlu mengetahui proses degradasi dopamin (DA) di otak. Dopamin memiliki 2 reseptor yaitu D1 yang bersifat eksitatorik dan reseptor D2 yang bersifat inhibitorik. Dalam keadaan normal setelah DA dilepaskan dari ujung saraf nigrostriatum, maka akan merangsang reseptor D1 dan D2. Keberadaan DA bila tak diperlukan lagi akan dikonversi menjadi: a). 3-0-methyldopa oleh enzim cathecol-O-methyltransferase (COMT). b). 3-4 dihydroxyphenilacetic acid oleh enzim monoamine oxidase (MAO).[28] Lihat gambar 2.

TERAPI MEDIKAMENTOSA

Ada 6 macam obat utama yang dipergunakan untuk penatalaksanaan PP, yaitu:[29,30,31]

1. **Obat yang mengganti dopamin (levodopa, carbidova)**

   Obat ini merupakan obat utama, hampir selalu digunakan untuk terapi PP. Di dalam tubuh levodopa akan diubah sebagai dopamin. Obat ini sangat efektif untuk menghilangkan gejala karena langsung mengganti DA yang produksinya sangat menurun akibat degenerasi SNc. Efek samping obat ini antara lain: mual, *dizzines,* muntah, hipotensi postural dan konstipasi. Obat ini juga mempunyai efek samping jangka panjang, yaitu munculnya diskinesia (gerakan involunter yang tidak dikehendaki seperti korea, mioklonus, distonia, akatisia). Ada kecenderungan obat ini memerlukan peningkatan dosis bila dipakai sendirian. Pada pemakaian obat ini juga dikenal fenomena *"**On-Of**"* atau disebut fenomena *"**wearing of**".* Oleh sebab itu pemakaian obat ini harus dipantau dengan baik.

2. **Agonis Dopamin (bromocriptine, pergolide,pramipexole, ropinirol)**
   Merupakan obat yang mempunyai efek serupa dopamin pada reseptor D1 maupun D2. Di dalam badan tidak akan mengalami konversi, sehingga dapat digunakan sebagai obat tunggal pengganti levodopa. Biasanya dipakai sebagai kombinasi utama dengan levodopa-carbidopa agar dapat menurunkan dosis levodopa, sehingga dapat menghindari terjadinya diskinesia atau mengurangi fenomena ***on-off***. Efek samping obat ini adalah halusinasi, psikosis, eritromelalgia, edema kaki, mual, muntah. Sayangnya obat ini tidak dapat menghambat progresivitas PP.

3. **Antikolinergik (benztropin, tryhexyphenidil, biperiden)**
   Obat ini menghambat aksi neurotransmiter otak yang disebut asetilkolin. Obat ini membantu mengkoreksi keseimbangan antara dopamin dan asetilkolin, sehingga dapat mengurangi gejala tremor. Efek samping obat ini, antara lain mulut kering dan pandangan kabur. Sebaiknya jenis obat ini tidak diberikan pada penderita PP yang berusia di atas 70 tahun karena dapat menyebabkan penurunan daya ingat dan retensio urin pada laki-laki.

4. **Penghambat Monoamin oxidase/MAO (selegiline)**
   Peranan obat ini untuk mencegah degradasi dopamin menjadi 3-4 dihydroxyphenilacetic di otak. Karena MAO dihambat maka umur dopamin menjadi lebih panjang. Obat ini biasa dipakai sebagai kombinasi dengan gabungan levodopa carbidova. Selain itu obat ini bisa berfungsi sebagai antidepresi ringan (merupakan obat pilihan pada PP dengan gejala depresi menonjol). Efek samping obat ini berupa penurunan tekanan darah dan aritmia.

5. **Amantadine**
   Berperan sebagai pengganti dopamin, tetapi bekerja di bagian lain otak. Obat ini dulu ditemukan sebagai obat antivirus, selanjutnya diketahui ternyata dapat menghilangkan gejala PP. Obat ini menurunkan gejala: tremor, bradikinesia, dan *fatigue* pada awal PP dan dapat menghilangkan fluktuasi motorik (fenomena *"on-off"*) dan diskinesia pada penderita PP lanjut. Dapat dipakai tunggal, atau kombinasi dengan levodopa atau agonis dopamin. Efek samping yang paling menonjol adalah mengantuk.

6. **Penghambat catechol O-methyl transferase/COMT (tolcapone, entacapone)**
   Obat ini masih relatif baru, berfungsi menghambat degradasi dopamin oleh enzim COMT dan memperbaiki transfer levodopa ke otak. Mulai dipakai sebagai kombinasi levodopa saat efektivitas levodopa menurun. Obat ini dapat memperbaiki fenomena *"on-off"*, dan memperbaiki kemampuan aktivitas kehidupan sehari-hari (AKS). Efek samping obat berupa gangguan fungsi hati, sehingga perlu diperiksa fungsi hati secara serial pada penggunanya. Obat ini juga menyebabkan perubahan warna urin menjadi merah oranye.

Titik tangkap keenam jenis obat di atas dapat dilihat secara singkat pada bagan 2. Selain obat utama di atas sering juga diberikan obat-obat neuroprotektif seperti antioksidan dan obat-obat yang memperbaiki metabolisme otak. Obat lain yang sering digunakan juga adalah obat antidepresi dan antiansietas (berdasarkan indikasi yang tepat). Algoritma penatalaksanaan PP pada usia lanjut secara keseluruhan dapat dilihat pada bagan 3.[34]

TERAPI PEMBEDAHAN

Sebagian besar penderita PP dapat memperbaiki kualitas hidupnya dengan terapi medikamentosa seperti tersebut di atas. Tetapi ada juga yang tidak dapat dikendalikan dengan obat, terutama efek fluktuasi motorik (fenomena *"on-off"*). Pada saat *"on"* penderita dapat bergerak dengan mudah, terdapat perbaikan pada gejala tremor dan kekakuannya. Pada saat *"off"* penderita akan sangat sulit bergerak, tremor, dan kekakuan tubuhnya meningkat. Periode *"off"* adakala-nya muncul sejak awal pemberian levodopa dan tak dapat diatasi dengan meningkatkan dosis, kejadian ini disebut *"**wearing off**"*. Pemakai lama levodopa sering terkena efek samping obat berupa munculnya gejala diskinesia. *"Wearing off"* dan diskinesia yang terjadi pada penderita PP kadang-kadang tidak dapat dikontrol dengan terapi medikamentosa dan memerlukan terapi pembedahan.[31]

Ada beberapa tipe prosedur pembedahan yang dikerjakan untuk penderita PP, yaitu:[27, 31 32]

1. **Terapi ablasi lesi di otak**. Termasuk dalam kategori ini

adalah thalamotomy dan pallidotomy. Pada prosedur ini dokter bedah melakukan peng-hancuran di pusat lesi di otak dengan mnggunakan kauterisasi. Tidak ada instrumen apapun yang dipasang di otak setelah penghancuran tersebut. Efek operasi ini bersifat permanen seumur hidup, dan sangat tidak aman untuk melakukan ablasi di kedua tempat tersebut. Pembedahan thallamic saat ini secara umum diterima untuk terapi definitif penderita tremor esensial dan tidak lagi diterima sebagai terapi pada PP.

2. **Terapi Stimulasi otak dalam (*Deep brain stimulation/DBS*).** Pada operasi ini dokter bedah menempatkan semacam elektroda pada beberapa pusat lesi di otak yang dihubungkan dengan alat pemacunya yang dipasang di bawah kulit dada seperti alat pemacu jantung. Pada prosedur ini tidak ada penghancuran lesi di otak sehingga relatif aman. Prosedur ini termasuk baru sehingga belum ada data mengenai efek samping.
3. **Transplantasi otak (*brain grafting*).** Prosedur ini menggunakan graft sel otak janin atau "*autologous adrenal*". Teknik operasi ini sering terbentur pada bermacam hambatan seperti ketiadaan donor, kesulitan prosedur baik teknis maupun per zinan. Namun, hasil-hasil penelitian terhadap penderita yang telah menjalani prosedur ini memberikan harapan baik bagi penyembuhan PP.

TERAPI REHABILITASI

Rehabilitasi penderita PP sangat penting, tanpa terapi rehabilitasi penderita PP akan kehilangan kemampuan aktivitas fungsional kehidupan sehari-hari (AKS). Latihan yang diperlukan penderita PP meliputi latihan fisioterapi, okupasi, dan psikoterapi.

Latihan fisioterapi meliputi: latihan gelang bahu dengan tongkat, latihan ekstensi trunkus, latihan Frenkle untuk berjalan dengan menapakkan kaki pada tanda-tanda di lantai, latihan isometrik untuk otot kuadrisep femoris dan otot ekstensor panggul agar memudahkan menaiki tangga dan bangkit dari kursi.[33]

Fisioterapi

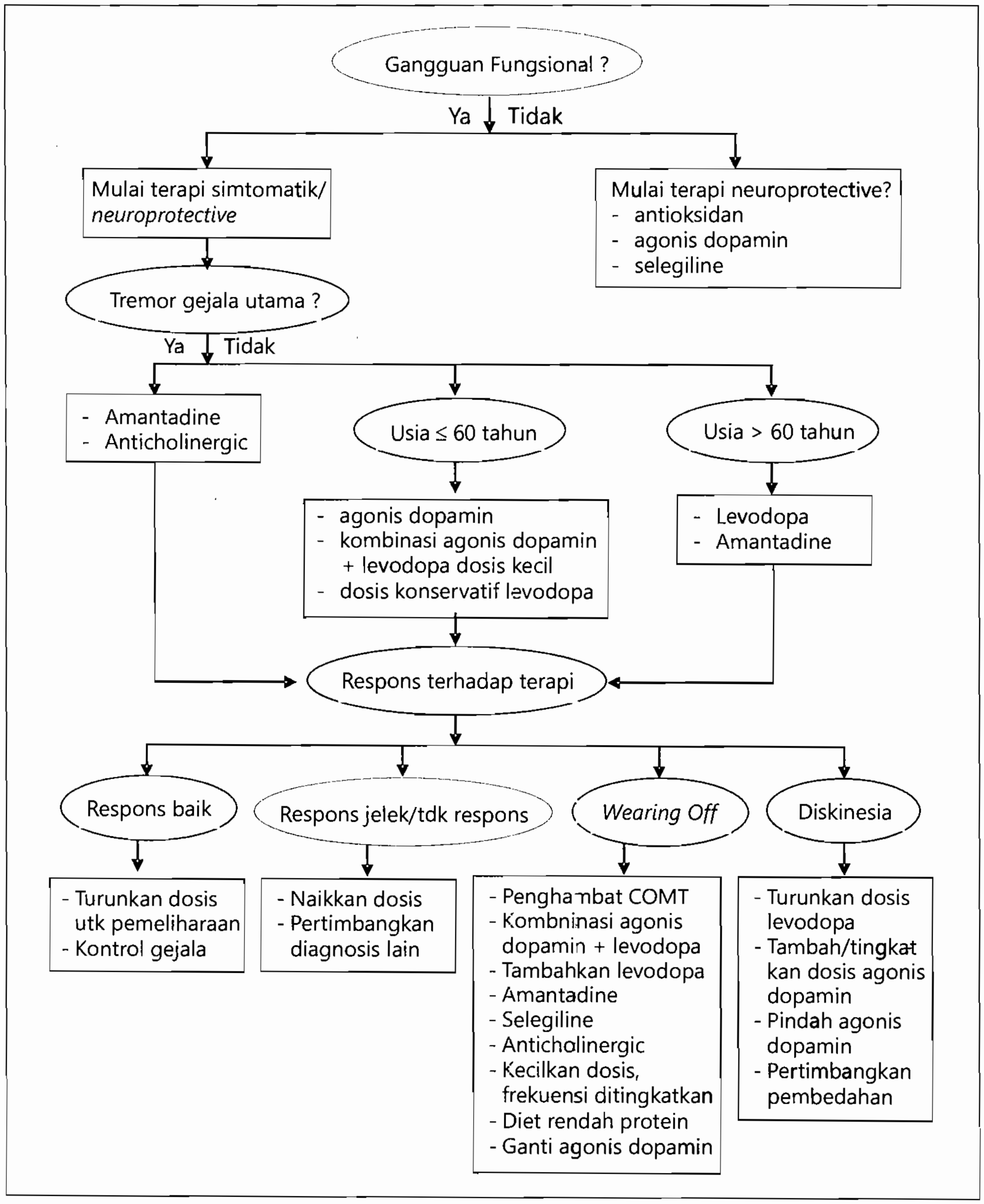
- Latihan relaksasi berguna untuk mengurangi rigiditas. Diperlukan suasana yang nyaman dan tenang. Relaksasi fisik dan mental saling berhubungan, diupayakan suasana hati yang rileks, bernafas dengan ringan dengan derajat kelelahan fisik yang minimal. Gerakan yang perlahan, berirama, dan berputar dengan lingkup gerak kecil lebih efektif dalam mengurangi rigiditas. Latihan relaksasi bisa dilakukan dengan posisi ber-baring, setengah duduk, tengkurap dan miring.[13,30]
- Latihan peregangan dan fleksibilitas dilakukan untuk meningkatkan lingkup gerak sendi pada sendi perifer dan tulang belakang serta pada otot dinding dada untuk mencegah kontraktur dan gangguan pernafasan. Latihan peregangan dilakukan perlahan dan penderita menyatakan tidak ada nyeri. Terapis harus menghindari latihan peregangan yang berlebihan karena dapat menyebabkan ruptur dari tendon dan robeknya otot. [2,22]
- Latihan keseimbangan dan kontrol postural membutuhkan gerakan yang terkoordinasi. *Frenkel's exercise* (latihan koordinasi) bisa dilakukan dengan latihan tungkai pada posisi berbaring, duduk dan berdiri. Latiham ritmik (berirama) pada posisi duduk, setengah duduk, berdiri. Dapat pula dilakukan dengan cara meningkatkan lingkup gerak dengan tahanan beban seperti menjangkau sesuatu, mengambil sesuatu dari lantai, memakai sepatu. Latihan sensori-motor dapat membantu memperbaiki fungsi postural. [23,24]
- Latihan jalan difokuskan untuk langkah kecil-kecil, hilangnya ayunan tangan, gerakan tulang belakang dan mencegah jatuh. Perpindahan berat badan dilatih dengan gerakan melangkah ke depan dan belakang, melatih cara memulai dan menghentikan gerakan, berputar 180-360°. Untuk langkah yang pendek-pendek dapat dilatih dengan menggunakan balok berwarna yang di susun berjajar untuk melatih panjang langkah. Dapat juga menggunakan ritme musik dimana penderita disuruh berjalan mengikuti irama musik. [13,20]
- Latihan pernafasan berupa program rehabilitasi paru terdiri dari latihan pernafasan diafragma, posisi tubuh saat bernafas, teknik inspirasi untuk meningkatkan mobilitas dinding dada dan kapasitas vital. Penderita juga dilatih untuk mengkoordinasikan pola napas dengan latihan gerakan ekstremitas atas saat mengangkat beban ringan.[25]
- Senam Parkinson untuk meningkatkan kebugaran kardiovaskular, fleksibilitas, dan kekuatan otot sehingga bermanfaat dalam perbaikan aktivitas sehari-hari dan fungsi motorik. Senam Parkinson pada umumnya terdiri dari latihan aerobik, fleksibilitas dan penguatan otot. Senam diawali dengan latihan pemanasan, latihan inti, dan latihan pendinginan. [20]

Latihan okupasi berbeda dengan fisioterapi. Latihan ini memerlukan asesmen AKS penderita, asesmen lingkungan tempat tinggal atau pekerjaan. Dalam pelaksanaan latihan dipakai berbagai macam strategi, antara lain:[33]

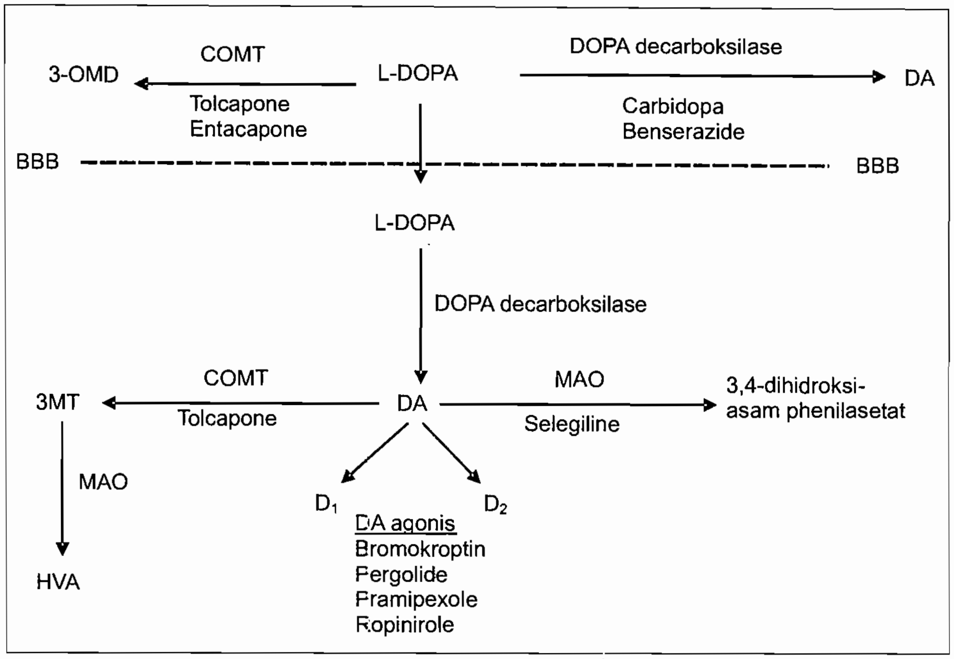
- **Strategi kognitif.** Untuk menarik perhatian penuh/

Tabel 2. Tujuan Terapi dan Intervensi Fisioterapi pada PP menurut Stadium HY (Hoehn Yahr)[22]

Stadium HY : 1-2,5	**Stadium HY: 2-4**	**Stadium HY : 5**
Tujuan terapi : • mencegah imobilisasi • mencegah ketakutan untuk ber-gerak/ jatuh • mempertahankan kapasitas vital Intervensi: • edukasi meningkatkan aktivitas fisik bertahap • latihan keseimbangan, kekuatan otot dan relaksasi	Tujuan terapi: • mencegah jatuh • mengurangi keterbatasan gerak • • Intervensi: • latihan aktif secara fungsional di rumah	Tujuan terapi: • mempertahankan kapasitas vital • mencegah ulkus dekubitus dan kontraktur Intervensi: • penyesuaian postural di tempat tidur dan kursi roda • latihan aktif yang dibantu • edukasi mencegah ulkus dekubitus dan kontraktur


Gangguan Fungsional ?
Ya
Tidak
Mulai terapi simtomatik/ *neuroprotective*
Mulai terapi neuroprotective?
- antioksidan
- agonis dopamin
- selegiline
Tremor gejala utama ?
Ya
Tidak
- Amantadine
- Anticholinergic
Usia ≤ 60 tahun
Usia > 60 tahun
- agonis dopamin
- kombinasi agonis dopamin + levodopa dosis kecil
- dosis konservatif levodopa
- Levodopa
- Amantadine
Respons terhadap terapi
Respons baik
Respons jelek/tdk respons
Wearing Off
Diskinesia
- Turunkan dosis utk pemeliharaan
- Kontrol gejala
- Naikkan dosis
- Pertimbangkan diagnosis lain
- Penghambat COMT
- Kombninasi agonis dopamin + levodopa
- Tambahkan levodopa
- Amantadine
- Selegiline
- Anticholinergic
- Kecilkan dosis, frekuensi ditingkatkan
- Diet rendah protein
- Ganti agonis dopamin
- Turunkan dosis levodopa
- Tambah/tingkatkan dosis agonis dopamin
- Pindah agonis dopamin
- Pertimbangkan pembedahan

Gambar 1. Algoritme Manajemen Penyakit Parkinson (dikutip dari 26)



Gambar 2. Terapi farnakologi pada penyakit Parkinson (dikutip dari 27)

konsentrasi, bicara jelas dan tidak cepat, mampu menggunakan tanda-tanda verbal maupun visual dan hanya melakukan satu tugas kognitif maupun motorik.

- **Strategi gerak.** Bila akan berbelok saat berjalan gunakan tikungan yang agak lebar, jarak kedua kaki harus agak lebar bila ingin memungut sesuatu dari lantai.
- **Strategi keseimbangan.** Lakukan AKS dengan duduk atau berdiri dengan kedua kaki terbuka lebar dan dengan berpegangan pada dinding. Hindari eskalator atau pintu berputar. Saat berjalan di tempat ramai atau lantai tidak rata harus konsentrasi penuh jangan bicara atau melihat sekitar.

Seorang psikolog diperlukan untuk menilai fungsi kognitif, kepribadian, status mental penderita dan keluarganya. Hasilnya digunakan untuk melakukan terapi rehabilitasi kognitif dan melakukan intervensi psikoterapi.[33]

PENUTUP

Penyakit Parkinson (PP) merupakan bagian dari sindrom Parkinson primer. Perlu dipahami perbedaan antara keduanya. PP merupakan penyakit yang berhubungan dengan proses menua di otak, yaitu merupakan proses degenerasi di substansia nigra pars compacta (SNc) disertai dengan inklusi sitoplasmik eosinofilik *Lewy bodies.*

Etiologi masih belum jelas, tetapi beberapa faktor risiko telah diidentifikasi menjadi penyebab PP, antara lain: umur, ras, genetik, lingkungan (berbagai macam zat toksik seperti MPTP, CO, Mn, alkohol, merokok, infeksi otak, diet tinggi protein, pestisida, dan lain-lain), cedera kepala, dan stres emosional.

Patofisiologi terjadinya PP adalah berkurangnya neurotransmiter dopamin akibat kematian sel-sel neuron di SNc yang mengakibatkan gangguan motorik dan keseimbangan postural seperti: tremor saat istirahat, kelambanan gerak (bradikinesia), penurunan refleks postural dan kekakuan (rigiditas)

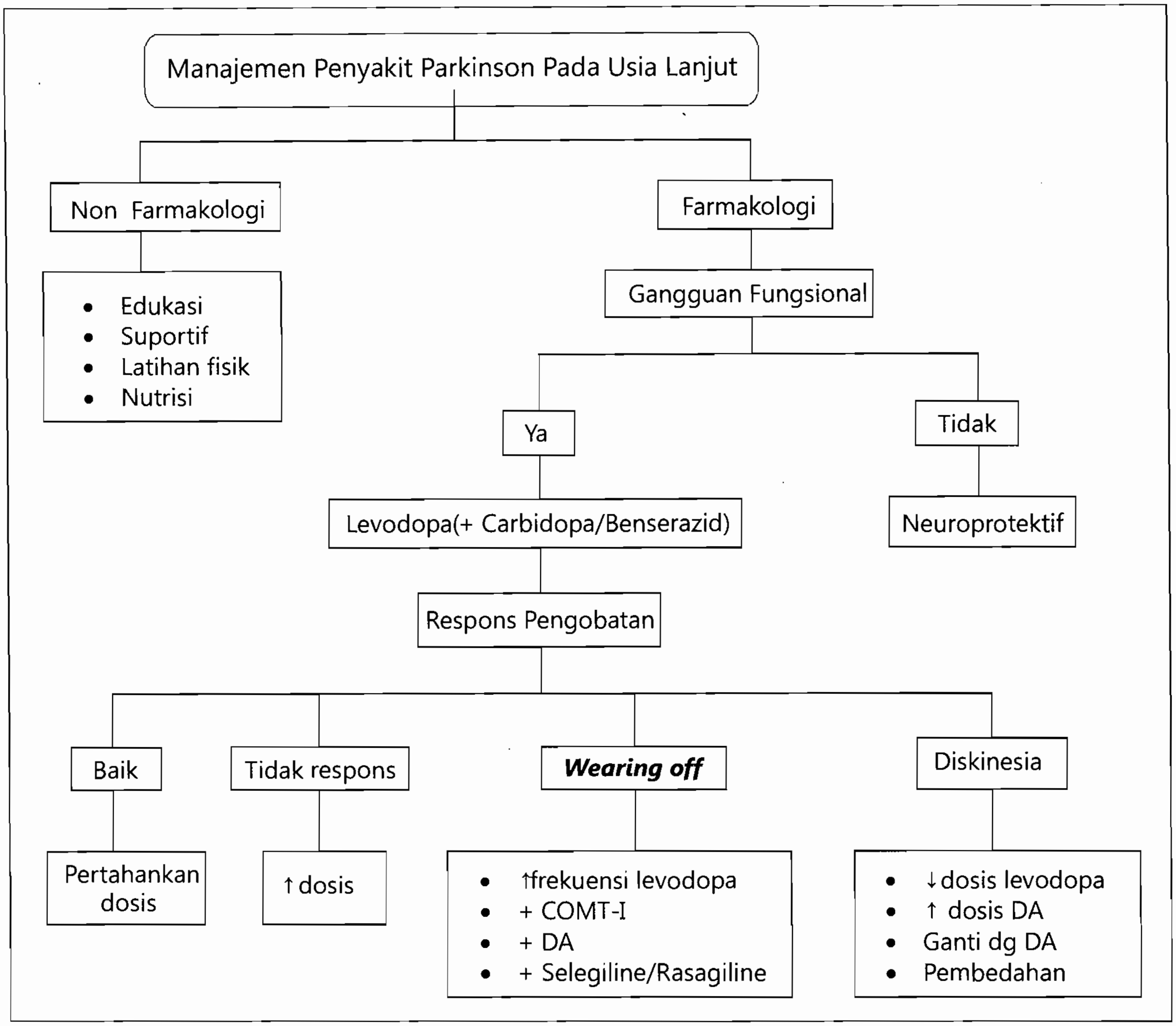
Diagnosis dibuat berdasarkan kriteria klinis dan menyingkirkan penyakit lain yang termasuk dalam sindrom Parkinson.

Penatalaksanaan penderita PP ditujukan untuk meminimalkan disabilitas fungsional dan menghambat progresifitas penyakit. Terapi yang diberikan meliputi terapi medikamentosa, terapi bedah , terapi rehabilitasi dan terapi pencegahan dengan menghilangkan, jika mungkin, semua faktor risiko.

REFERENSI

Tanner CM, Goldman SM, Ross GW. Etiology of Parkinson's disease. In : Jankovic JJ,Tolosa E ed , Parkinson's disease and movement disorders 4th ed, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia , 2002 : 90-9.

Carey E, Adler J. Parkinson's disease and essential tremor. In : Landefeld CS, Palmer RM, Johnson MA, et al ed,


Manajemen Penyakit Parkinson Pada Usia Lanjut
Non Farmakologi
Edukasi
Suportif
Latihan fisik
Nutrisi
Farmakologi
Gangguan Fungsional
Ya
Tidak
Levodopa(+ Carbidopa/Benserazid)
Neuroprotektif
Respons Pengobatan
Baik
Tidak respons
Wearing off
Diskinesia
Pertahankan dosis
↑ dosis
↑frekuensi levodopa
+ COMT-I
+ DA
+ Selegiline/Rasagiline
↓dosis levodopa
↑ dosis DA
Ganti dg DA
Pembedahan

Bagan 3. Algoritme penatalaksanaan penyakit parkinson pada usia lanjut[34]

Current geriatric diagnosis & treatment. The Mc Graw-Hill Companies, 2004 : 88-99.

Fahn S. Parkinson's Disease and related disorders. In :Hazzard WR,Blass JP, Halter JB,et al ed, Principles of geriatric medicine & gerontology 5th ed. Mc Graw-Hill Companies,Inc, New York, 2003 : 1401-8

Elbaz A, Levegue C, Clavel J, et al. Cyp 206 polimorphism, pestiside exposure and Parkinson's disease. Ann Neurol,2004; 55 : 430-4.

Amin-Husni. Penyakit Parkinson, patofisiologi, diagnosis dan wacana terapi. Dalam : Boedhi-Darmojo , Martono H, Andayani R ,dkk ,ed, Naskah lengkap temu ilmiah nasional I dan konferensi kerja III Perhimpunan Gerontologi Medik Indonesia (PERGEMI), Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 2002 : 499-514.

Olanow CW, Tatton WG, Jenner P. Mechanisms of cell death in Parkinson's disease. In : Jankovic JJ,Tolosa E ed , Parkinson's disease and movement disorders 4th ed, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia , 2002 : 38-53.

Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of parkinson's disease. Ann Rev Neurosci 1999;22 : 123-44.

Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. Curr Opin Neurol 2000;13: 427-30.

McGeer P, Itagaki S, Akiyama H, et al. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. Ann Neurol 1988; 24 : 574-6.

Worldwide Educator and Awarness for Movement Disorders. The substancia nigra in PD. www.wemove.org/par/default.htm. Updated March 26, 2005.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. Neurology 1967; 17: 427.

Adam A, Movement Disorder, Mayo Clinic Essential Neurology, Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2008

Keus H.J Samyra, Bastiaan R. Bloem, Erik J.M. Hendriks et all, Movement Disorders in Evidence-Based Analysis of Physical Therapy in Parkinson's Disease with Recommendations for Practice and Research Vol. 22, No. 4, 2007

Tan Louis, Aboe Amar Joesoef, Alwi Shahab et al, Parkinson's Disease and Other Movement Disorder, Edisi 1, Editor: Hasan

Sjahrir, Bagian Neurologi FK USU dan PERDOSSI Medan, Pustaka Cendekia, Medan, 2007

Meara Jolyon, Parkinsonism and Other Movement Disorders, Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology, 7th ed, 2010

Kassicieh Daniel, Parkinson's Disease, The Disorder and Current Therapy, 2008, available from:URL:http://www.ParkinsonDoctor.com

Katzung Betram G, Manajemen Farmakologis Terhadap Parkinsonism dan Gangguan Gerakan Tubuh yang Lain, Farmakologi Dasar dan Klinik, Edisi 8, Editor: Bagian Farmakologi FK Unair Surabaya, 2004

Wei Liang Tsao, Stacy Horn, Parkonson's Disease, Princyples and Practice of Geriatric Psychiatry, Ed 2 nd, Editor: Marc. E, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2006

Huang Xuemei, Peter Lars, Parkinson's Disease, Netter's Internal Medicine, Ed 2 nd, Editor: Runge, Marshall S, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009

Francisco G, Sunil K, Mya C, Rehabilitation of Persons with Parkinson's Disease and Other Movement Disorders, Physical Medicine & Rehabilitation: Principles and Practice, 4th ed, 2005

Mariella Graziano, Illustrations of Physiotherapy Interventions in Parkinson's Disease, European Neurological Review Volum 3, Supplement International Forum on Advanced Parkinson's Disease, 2008

Guidelines for physical therapy in patients with Parkinson's disease, Supplemen to the dutch journal of physical teraphy, volume 14,2004

Andayani R, Penyakit Parkinson. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III, Edisi 4. Editor: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam, FKUI,Jakarta; 2006; 1383-87

Sammer Gebhard, Iris R, Katharina H et al, Training of executive functions in Parkinson's disease, Journal of the Neurological Sciences 248, 2006

Cuccurullo S, Physical Medicine and Rehabilitation Board Review, Demos Medical Publishing, New York, 2004

Waters CH. Diagnosis and management of Parkinson's disease.2nd ed. Caddo: Profesional Communication,Inc, 1999.

Jankovic JJ. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In : Jankovic JJ,Tolosa E ed , Parkinson's disease and movement disorders 4th ed, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia , 2002 : 116-41

Poewe W, Wenning G. Levodopa in Parkinson's disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In : Jankovic JJ,Tolosa E ed , Parkinson's disease and movement disorders 4th ed, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia , 2002 : 104-112.

BUPA. Parkinson's Disease. www.parkinsons.org.uk/. cited on March25,2005.

Silver DE, Ruggieri S. Initiating therapy for Parkinson's disease. Neurology 1998; 50(suppl 6): 518-22.

The National Parkinson Foundation USA. Treatment options. www.parkinson.org/site/pp.asp?.c=9dJFJLPwB&b=71117 .cited on March 25, 2005.

Tagliati M, Alterman R, Shils J, et al. Surgical treatment for Parkinson disease. eMedicine. www.emedicine.com. Cited on March 25, 2005.

Wijaya S. Rehabilitasi komprehensif pada penderita Parkinson. Dalam : Boedhi-Darmojo , Martono H, Andayani R ,dkk ,ed, Naskah lengkap temu ilmiah nasional I dan konferensi kerja III Perhimpunan Gerontologi Medik Indonesia (PERGEMI), Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 2002 : 515-9.

Fahn Stanley, Parkinson's Disease and Related Disorder in Hazzard's GeriatricMedicine and Gerontology, 6th Edition, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2009arkinson's

518

PENATALAKSANAAN STROKE OLEH INTERNIS BERDASARKAN BUKTI MEDIS (EBM)

H. Hadi Martono

PENDAHULUAN

Stroke didefinisikan sebagai suatu manifestasi klinis gangguan peredaran darah otak yang menyebabkan defisit neurologik (WHO,1971).Definisi lain lebih mementingkan defisit neurologik yang terjadi sehingga batasannya adalah sebagai berikut:"Stroke adalah suatu defisit neurologik mendadak sebagai akibat iskemia atau perdarahan sirkulasi saraf otak".

Dari definisi tersebut jelas bahwa kelainan utama stroke adalah kelainan pada pembuluh darah otak, yang tentu saja, merupakan bagian pembuluh darah sistemik. Penyebab dan kelainan patologi pada pembuluh darah tersebut dapat ditemukan pada pembuluh darah di bagian lain tubuh. Oleh karena itu, stroke harus dianggap sebagai akibat penyakit sistemik. Komplikasi yang terjadi pada stroke lebih banyak diakibatkan karena pembuluh darah di otak masih merupakan bagian pembuluh darah sistemik. Di samping itu kematian otak yang sudah terjadi tidak akan dapat diobati dengan cara apapun. Dalam era *evidence based medicine,* semua tindakan medis oleh dokter pada penyakit apapun harus berdasarkan EBM, termasuk untuk stroke (Helsingborg declaration,2006,ESO 2008,Gofur,2010) Obat obat neuroprotektor ternyata tidak terbukti bermanfaat secara EBM (ESO 2008,Gofir,2010, Cadogan,2010). Walaupun penelitian pada hewan memberikan harapan, itupun hanya jika diberikan bersama rTPA. Oleh karena itu, penatalaksanaan utama stroke terutama berupa perawatan umum dan mengatasi komplikasi sistemik, yang selanjutnya akan mencegah perluasan kerusakan jaringan otak. Olah karena itu semua spesialis penyakit dalam harus berperan, bahkan berperan utama, dalam penatalaksanaan stroke.Demikian pula dokter yang berkecimpung dalam bidang geriatri, harus menguasai penatalaksanaan penderita stroke, mengingat pada populasi ini insidens stroke sangat tinggi dan komorbiditas berbagai organ dan sistem merupakan hal yang sangat penting

JENIS DAN EPIDEMIOLOGI

Di seluruh bagian dunia, stroke merupakan penyakit yang terutama mengenai populasi usia lanjut. Insidens pada usia 75-84 tahun sekitar 10 kali dari populasi usia 55-64 tahun. Di Inggris, stroke merupakan penyakit penyebab kematian utama ke-2 setelah infark miokard akut (AMI), sedangkan di Amerika stroke adalah penyebab kematian ke-3. Total biaya yang diperlukan untuk penatalaksanaan 1 kasus stroke diperkirakan sekitar US $ 80.000-100.000. Stroke juga merupakan penyebab utama terjadinya kecacatan (disabilitas) di negara negara barat. Dengan makin meningkatnya upaya pencegahan terhadap penyakit hipertensi, diabetes melitus dan gangguan lipid, insidens stroke di negara-negara maju makin menurun. Di Perancis stroke disebut sebagai "serangan otak (=*attaque cerebrale*)" yang menunjukkan analogi kedekatan stroke dengan serangan jantung.

Berdasarkan jenisnya stroke terbagi atas:

- **Stroke Nonhemoragik**: Jenis stroke ini pada dasarnya disebabkan oleh oklusi pembuluh darah otak, yang kemudian menyebabkan terhentinya pasokan oksigen dan glukosa ke otak.Penyebab tersering adalah trombosis akibat plak aterosklerosis dari arteri otak atau dapat pula arteri yang memberivaskularisasi pada otak atau suatu emboli dari pembuluh darah di luar otak yang tersangkut di arteri otak. Jenis stroke ini merupakan stroke yang tersering didapatkan, sekitar

80%-85% dari semua stroke(Cadogan,2010). Stroke nonhemoragik juga dapat disebabkan berbagai hal yang menyebabkan terhentinya aliran darah otak, antara lain syok atau hipovolemia dan berbagai penyakit lain.

- **Stroke Hemoragik**: Stroke jenis ini mencakup 15-20% dari semua stroke. Penyebabnya adalah pecahnya suatu mikro-aneurisma dari Charcot atau etat crible di otak. Dibedakan stroke hemoragik menjadi: perdarahan intrasrebral, subdural dan subarakhnoid. Mortalitas stroke hemoragik lebih tinggi dibanding jenis iskemik (sekitar 50% meninggal dalam waktu 1 bulan setelah serangan-Cadogan,2010)

Ditinjau dari patologinya pada stroke non hemoragik, apa yang terjadi pada pembuluh darah di otak serupa dengan apa yang terjadi di jantung, terutama pada emboli dan trombosis. Oleh karena itu, faktor risiko terjadinya stroke serupa dengan faktor risiko penyakit jantung iskemik.

GEJALA DAN TANDA

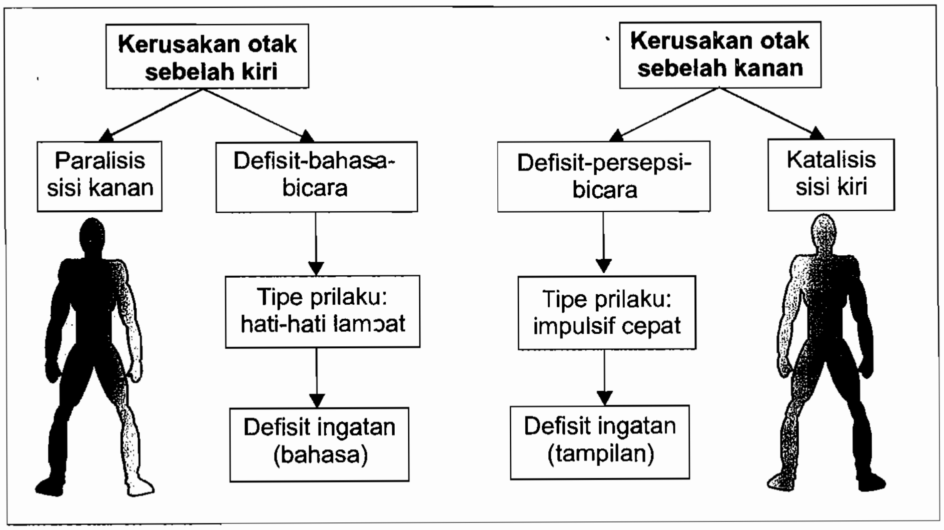
Gejala stroke bisa dibedakan atas gejala/tanda akibat lesi dan gejala/tanda yang diakibatkan oleh komplikasi-nya. Gejala akibat lesi bisa sangat jelas dan mudah untuk di-diagnosis, tetapi dapat sedemikian tidak jelas sehingga diperlukan kecermatan tinggi untuk mengenalinya. Penderita bisa datang sadar dengan keluhan lemah separuh badan pada saat bangun tidur atau sedang bekerja, tetapi tidak jarang penderita datang dalam keadaan koma dalam sehingga memerlukan penyingkiran diagnosis banding sebelum mengarah ke stroke. Secara umum, gejala tergantung dari besar dan letak lesi di otak yang menyebabkan gejala dan tanda dari organ yang dipersarafi oleh bagian ter-sebut. Jenis patologi (hemoragi atau nonhemoragi) secara umum tidak menyebabkan perbedaan dari tampilan gejala, kecuali bahwa pada jenis hemoragi seringkali ditandai dengan nyeri kepala hebat atau terjadinya terutama saat bekerja. Beberapa perbedaan yang terdapat akibat stroke hemisfer kiri dan kanan dapat dilihat dari tanda-tanda yang ada dan dengan pemeriksaan neurologik sederhana dapat diketahui perkiraan letak lesi, seperti yang terlihat di bawah ini.

Walaupun tampilan klinis seperti di atas akan sangat membantu, tetapi otoritas internasional selalu menganjurkan pemeriksaan CT-Scan sebagai "*gold standard*=baku emas" atau kalau perlu dengan MRI.

Gejala akibat komplikasi akut menyebabkan kematian 5 kali lebih banyak dibanding akibat lesinya sendiri, dan keduanya bersama-sama menyebabkan sekitar 20% kematian pada hari I.

Komplikasi akut yang terjadi adalah kenaikan tekanan darah. Keadaan ini biasanya merupakan mekanisme kompensasi dalam upaya mengejar kekurangan pasokan darah di tempat lesi. Oleh karena itu, kecuali bila nilainya sangat tinggi (sistol >220/diastol >130) tekanan darah tidak perlu diturunkan, karena akan turun sendiri setelah 48 jam.Pada penderita hipertensi kronis tekanan darah juga tidak perlu segera diturunkan. Komplikasi akut yang terjadi antara lain:

- **Kadar gula darah**. Penderita stroke seringkali merupakan penderita DM sehingga kadar gula darah pasca stroke tinggi. Akan tetapi seringkali kenaikan gula darah terjadi sebagai reaksi kompensasi atau akibat mekanisme stress. Namun tindakan yang terlalu antusias dapat menyebabkan gula darah menjadi terlalu rendah juga
- **Gangguan jantung** dapat terjadi sebagai penyebab


Kerusakan otak sebelah kiri
Paralisis sisi kanan
Defisit-bahasa-bicara
Tipe prilaku: hati-hati lambat
Defisit ingatan (bahasa)
Kerusakan otak sebelah kanan
Defisit-persepsi-bicara
Katalisis sisi kiri
Tipe prilaku: impulsif cepat
Defisit ingatan (tampilan)

Gambar 1. Perbedaan antara stroke hemisfer kiri dan kanan (Harrel 1988) maupun sebagai komplikasi. Sebagai penyebab proses yang utama adalah fibrilasi atrium dan keadaan jantung yang menyebabkan terjadinya thrombus, antara lain MIA dan endokarditis bakterialis. Keadaan ini memerlukan perhatian yang khusus karena seringkali memperburuk keadaan stroke bahkan **sering menjadi penyebab kematian.**

- **Gangguan respirasi,** baik akibat infeksi maupun akibat penekanan di pusat napas
- **Infeksi dan sepsis** merupakan komplikasi stroke yang serius
- **Gangguan ginjal dan hati**
- **Gangguan cairan, elektrolit, asam dan basa**. Antara lain pada keadaan dimana syok hipovolemik sebagai penyebab stroke
- **Ulser stres**, yang sering menyebabkan terjadinya hematemesis dan melena

Penelitian Clifford Rose, 1990 di Inggris tentang kematian akibat stroke akut dapat dilihat pada tabel 1.

Komplikasi kronis akibat stroke yang sering terjadi dan perlu diperhatikan adalah:

- Tirah baring lama di tempat tidur bisa terjadi pneumonia, dekubitus, inkontinensia serta berbagai akibat imobilisasi lain.
- Rekurensi stroke
- Gangguan sosial-ekonomi
- Gangguan psikologik

PENATALAKSANAAN STROKE AKUT

Berbagai pedoman (*guidelines*) dari berbagai pusat stroke, antara lain Amerika, Eropa (ESO2008 dan Helsingborg declaration 2006, Penata-laksanaan Stroke berdasarkan EBM-Gofir,2009, dan EBM, Acute Stroke Cadogan,2010) secara umum telah memberikan panduan berdasarkan penelitian yang sahih, yang kesemuanya didasarkan EBM.

Tujuan penanganan stroke akut pada dasarnya adalah sebagai berikut:

- Memberikan penunjang hidup (*life support)* secara umum,
- Pembebasan jalan napas dengan suction atau intubasi
- Oksigenasi kalau ada hipoksia
- Pengendalian sirkulasi darah agar tidak terjadi penurunan perfusi darah ke otak
- Manajemen cairan dan elektrolit
- Pengaturan posisi penderita (kepala > tinggi 15-30°
- Mengatasi kejang
- Mengatasi rasa nyeri
- Menjaga suhu tubuh tetap <37,5° C
- Menghilangkan rasa cemas
- Mengobati komplikasi lain
- Meminimalkan lesi stroke
- Mencegah komplikasi akibat stroke
- Melakukan rehabilitasi
- Mencegah serangan stroke ulang

Berdasarkan panduan di atas, maka penatalaksanaan stroke akut pada dasarnya adalah sebagai berikut:

TATALAKSANA AKTIF

Diagnosis

Ditujukan untuk mencari beberapa keterangan, antara lain:

- Adanya kecurigaan penderita menderita stroke atau bukan diperiksa dengan pemeriksaan *Face Arm, Speech test* (FAST) dan pemeriksaan neurologik sederhana lain. Skoring sederhana ABCDD untuk kemungkinan stroke adalah sebagai berikut (Gofir,2009):
- Bila memang kemungkinan stroke, kemudian tentukan letak,jenis dan luas lesi, faktor risiko, dan penyakit komorbid

  Penderita TIA dengan skor ABCD2 ≥ 3, lebih baik dirawat inap **(kelas IIa, tingkat bukti C),** kemudian di RS dilakukan pemeriksaan lebih lanjut. Pemeriksaan baku emas untuk stroke adalah pemeriksaan CT-scan **(rekomendasi A**). Namun pada beberapa keadaan seperti stroke di batang otak sering tidak didapatkan abnormalitas pada hari-hari pertama, sehingga harus diulang setelah 24 jam. CT *scan* tersebut idealnya harus dilakukan dalam waktu 1 jam setelah

Tabel 1. Kematian Akibat Stroke Akut

Penyebab kematian	Infark iskemik	Hemorhagia serebral	Keterangan
Kematian otak primer	9%	70%	Kematian akibat lu-asnya lesi, tak ada yang bisa diperbuat
Pneumonia	40%	13%	
Emboli paru	20%	10%	
Insufisiensi ginjal	8%	3%	
Insufisiensi jantung	13%	<1%	
Infark jantung	<1%	4%	
Rekurensi stroke	9%	<1%	

Dari : Clifford Rose, 1990 (dengan catatan penulis) kedatangan penderita di RS atau sebelum 3½ jam dari setelah awitan stroke. Dengan MRI diagnosis letak dan jenis lesi dapat lebih diketahui dengan pasti. Lesi kecil di batang otak yang tidak terlihat dengan CT-scan tersebut dapat terdeteksi dengan MRI **(rekomendasi B).** Kesemua data ABCD2 ini untuk penderita usia lanjut sudah diintegrasikan dalam asesmen geriatri.

- Terdapat beberapa sistem skoring untuk mendiagnosis jenis, letak dan besarnya lesi, antara lain skor Siriraj, skor Gajah Mada dan lain lain. Akan tetapi ketepatan berbagai sistem skoring masih tidak bisa diandalkan Hubungan diagnosis dengan waktu sangat penting sehingga timbul adagium "*time is brain*", terutama untuk stroke jenis iskemik karena dalam waktu kurang dari 3 jam kemungkinan dapat dilakukan terapi spesifik trombolisis dengan rTPA.Demikian pula untuk jenis stroke perdarahan yang masih mungkin dlakukan tindakan bedah, lebih cepat penatalaksanaan akan lebih baik hasilnya. Sehubungan dengan masalah waktu ini dianjurkan dibuat suatu PROTAP untuk pendidikan/edukasi kepada masyarakat dan tenaga RS sehingga upaya pengenalan stroke dini dan transportasi yang cepat dan efektif ke pusat stroke dapat dilaksanakan (Helsingborg decl,2007).
- **Status penderita** secara keseluruhan, termasuk di sini adalah kesadaran (GCS) tekanan darah, kadar glukosa darah, keadaan kardiorespirasi, keadaan hidrasi, elektrolit, asam-basa, keadaan ginjal, penggunaan warfarin, adanya tendensi perdarahan, GCS rendah (<13), gejala fluktuatif atau progresif yang tak jelas penyebabnya, curiga meningitis atau adanya gejala nyeri kepala hebat di awitan serangan (Cadogan,2010). Skrining ABCDD seperti di atas,dapat digunakan sebagai dasar untuk rawat inap apabila memenuhi syarat skor ≥3 atau kurang dari 3 tetapi terdapat hal lain yang mengindikasikan gangguan fokal **(kelas IIa, tingkat bukti C)**

Perawatan umum diarahkan untuk memberikan perawatan yang optimal pada penderita, antara lain dengan memberikan posisi yang tepat (kepala lebih tinggi ±15-30°), alih baring untuk penderita dengan kesadaran menurun, pemberian hidrasi yang cukup merupakan beberapa aspek perawatan yang penting. Selain itu dilakukan juga penilaian gangguan menelan dan tatacara pemberian nutrisi bila terdapat gangguan menelan (dites dengan *water challenge test*). Seringkali pemberian makanan peroral (aktif atau dengan sonde) diberikan pada penderita yang berbaring. Pada usia lanjut hal ini sangat berbahaya karena sering menyebabkan pneumonia aspirasi. Diet per sonde pun sebaiknya baru diberikan pada hari-2

Perbaikan gangguan/komplikasi sistemik: Seperti dikemukakan di atas, berbagai komplikasi sistemik sering lebih berbahaya dibanding stroke-nya sendiri. Oleh karena itu, keadaan tersebut harus selalu dipantau. Beberapa di antaranya akan dibicarakan berikut ini.

Airway: perhatikan gangguan jalan napas, mungkin pada keadaan berat perlu ventilator mekanis **(kelas I, tingkat bukti C).** Keadaan hipoksia harus segera dicari penyebab dan perlu mendapat terapi oksigen **(Kelas I, tingkat bukti C)**

Blood Pressure (Tekanan darah). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pada stroke akut biasanya tekanan darah akan meningkat sebagai mekanisme kompensasi dan kemudian kembali normal setelah 2-3 hari. Oleh karena itu, peningkatan tekanan darah pada hari-hari pertama stroke tidak perlu dikoreksi, kecuali bila mencapai nilai yang sangat tinggi (sistolik >220 mmHg/diastolik >120mmHg) atau merupakan tekanan darah yang *emergency.* Pada keadaan inipun penurunan tekanan darah harus secara perlahan, tidak sampai normal, hanya sekitar 10-20% MAP. **(kelas I, tingkat bukti C).** Pada penderita usia lanjut kehati-hatian dalam menurunkan tekanan darah sangat penting karena pada penderita sudah terjadi gangguan autoregulasi. Pada lansia otak penderita seolah menjadi terbiasa dengan keadaan tekanan darah yang meninggi, sehingga bila mendadak tekanan darah diturunkan akan terjadi gangguan metabolik otak yang seringkali justru memperburuk keadaan. Pada hari-hari pertama, penurunan tekanan

Tabel 2.

Karakteristik	**California**	**Poin ABCD**	**ABCD2**
(Age)Usia ≥60 tahun	1	1	1
Bl.Press.(Tekanan Darah)≥140/90	-	1	1
Clin.Feat.(tpln.klinik)			
• Kelemahan	1	2	2
• Gg-an bicara	1	1	1
Durasi ≥ 60menit	1	2	2
10-59 menit	1	1	1
Diabetes	1	-	1
Skor Total	**0-5**	**0-6**	**0-7**

darah juga dibedakan berdasarkan riwayat hipertensi. Jika penderita memang memiliki tekanan darah tinggi kronis, maka penurunan tekanan darahnya sebaiknya sampai 180/100-105 mmHg.Apabila belum pernah menderita hipertensi, maka sasaran penurunan tekanan darah bisa sampai 160-180/100-110 mmHg (EUSI, 2003, Cadogan 2010). Apabila direncanakan tindakan trombolisis dengan rTPA, tekanan darah sistolik tidak boleh melebihi 180mmHg. Agar penurunan darah bisa dilaksanakan secara titrasi maka dianjurkan pemakaian obat labetalol/urapidil/ nitroprusid atau nitrogliserin I.V,kalsium antagonis IV titrasi atau kaptopril oral. Penggunaan nifedipin oral/ SL atau penurunan tekanan darah yang terlalu drastis atau hipotensi perlu dihindari.

Keadaan kardiak (jantung) telah dikemukakan di atas sering menyebabkan kematian. Oleh karena itu perlu pemantauan yang baik dengan EKG monitoring 24 jam pertama **(kelas I, tingkat bukti B)** dan diberikan tindakan pengobatan dimana perlu.

- **Gula darah.** Seperti halnya tekanan darah, glukosa darah seringkali meningkat pada hari-hari pertama stroke, akan tetapi penelitian menunjukkan bahwa glukosa darah yang tinggi (>140mg/dl) akan memperburuk kerusakan otak, sehingga peningkatan kadar glukosa darah pada hari-hari pertama stroke harus diturunkan senormal mungkin, kalau perlu dengan pemberian insulin melalui pompa-siring **(kelas II, tingkat bukti C).**

  Ulkus stres, infeksi,gangguan ginjal atau hati juga merupakan berbagai keadaan yang perlu diperhatikan pada penderita stroke karena keadaan tersebut sering terjadi dan sering menentukan kelangsungan hidup penderita.

  Emboli paru dan/atau trombosis vena dalam: sering merupakan komplikasi stroke. Keadaan ini bisa dihindari dengan pemberian hidrasi yang cukup dan mobilisasi dini, baik secara pasif maupun aktif.

  Terhadap Lesi: Perlakuan terhadap lesi tergantung jenis, besar dan letak lesi, serta berapa lama lesi sudah terjadi.

  Lesi hemoragik, terutama subarakhnoid dan subdural dapat segera dilaksanakan operasi. Akan tetapi jenis intra-serebral dapat dioperasi hanya pada yang terletak superfisial, dengan volume darah >30 ml atau diameter >3 cm, dengan tanda peninggian tekanan intrakranial dan ancaman herniasi otak, walaupun hal ini masih kontroversial. Pemberian obat hemostatik menurut kepustakaan tidak banyak berbeda hasilnya dengan tanpa pemberian obat tersebut.Tetapi beberapa penelitian dengan *recombinant activated Factor* VII a (rFVIIa) ternyata mempunyai kemampuan membatasi pembesaran hematom.Pada beberapa keadaan stroke non hemoragik intra serebral, tindakan operatif kadang diperlukan untuk melakukan dekompresi dan menghilangkan efek massa pada otak (EUSI,2003).Tindakan ini perlu dikerjakan oleh dokter bedah saraf yang berpengalaman

  Lesi iskemik, pada dasarnya harus dibedakan antara pusat infark dan jaringan sekitarnya, yang disebut jaringan penumbra. Di pusat infark sudah terjadi kematian jaringan otak, sehingga tidak dapat dikerjakan sesuatu. Penumbra merupakan jaringan iskemik yang jika tidak dilakukan upaya pengobatan akan memberat menjadi infark. Di daerah ini akan terjadi suatu rantai reaksi metabolik, antara lain masuknya ion kalsium dan laktat ke intra-selular, menyebabkan terjadinya edema sel dan akhirnya nekrosis. Berbagai tindakan terapetik secara umum, antara lain:

  - Upaya perbaikan status umum (tekanan darah, gula darah, hidrasi, keseimbangan cairan dan asam-basa, kardio-respirasi dan lain-lain).
  - Pemberian anti-koagulan dengan menggunakan heparin atau warfarin berdasarkan penelitian di Eropa (ESO 2008 dan lain-lain) tidak direkomendasikan.

    Trombolisis hanya dilakukan dengan aktivator plasminogen jaringan rekombinan (rtPA), itupun dengan syarat yang sangat ketat, yaitu waktu pengerjaan tidak boleh lebih dari 3 ½ jam dari saat awitan stroke saat ini beberapa senter memperpanjang waktu pemberian sampai dengan 4½ jam pasca awitan (Codigan, 2010).

    Penggunaan streptokinase, heparin atau heparinoid walaupun beberapa laporan tak terkontrol menunjukkan hasil, tetapi terdapat kemungkinan besar terjadi komplikasi hemoragik di daerah infark atau daerah lain, sehingga tidak direkomendasikan**(rekomendasi A)**

    Pemberian anti-trombosit (aspirin) 100-300 mg diberikan dalam waktu 24 jam setelah terjadinya stroke akan menurunkan mortalitas dan mencegah stroke ulangan

    secara signifikan. Aspirin tidak boleh diberikan apabila akan dilakukan trombolisis

    atau dalam waktu 24 jam setelah trombolisis.
  - Perbaikan metabolik sekitar lesi, antara lain dengan pemberian vasokonstriktor umum yang diharapkan memberikan vasodilatasi lokal ditempat lesi ("*reverse steal phenomenon*") ,"*calsium entry blocker*", dan **berbagai zat** "*neuroprotective*", walaupun dari segi teoretik sangat menarik, akan tetapi hasil dari berbagai penelitian dengan derajat bukti tingkat **I** (*level of evidence* **I)** ternyata tidak bermanfaat sama sekali. Salah satu yang populer, antara lain citicholin,

hanya berefek apabila digunakan setelah pemberian rTPA (Caplan, 2009). Upaya untuk menurunkan viskositas darah bila hematokrit >54%(terapi hemodilusi) menurut EUSI 2003 juga tidak direkomendasikan pada stroke iskemik.

Rehabilitasi dini: upaya rehabilitasi harus segera dikerjakan sedini mungkin apabila keadaan penderita sudah stabil. Fisioterapi pasif perlu diberikan bahkan saat penderita masih di ruang intensif yang segera dilanjutkan dengan fisioterapi aktif bila memungkinkan, termasuk rehabilitasi fungsi menelan dan wicara. Setelah penderita bisa berjalan sendiri, terapi fisik dan okupasi perlu diberikan agar penderita bisa kembali mandiri. Pendekatan psikologis terutama berguna untuk memulihkan kepercayaan diri penderita yang biasanya sangat menurun setelah terjadinya stroke.Kalau perlu dapat diberikan antidepresan ringan.

Tindakan pengawasan lanjutan (*follow-up*): tindakan untuk mencegah stroke berulang dan upaya rehabilitasi kronis harus terus dikerjakan. Hal ini sebaiknya dilakukan oleh spesialis penyakit dalam yang mengetahui penatalaksanaan berbagai faktor risiko terjadinya stroke ulangan.

ABCPENATALAKSANAANSTROKEOLEHSPESIALIS PENYAKIT DALAM

Dengan melihat tinjauan di atas, maka penatalaksanaan pleh spesialis penyakit dalam pada stroke akut setelah diagnosis ditegakkan(terutama dengan CT-*Scan*/MRI), meliputi ABC seperti dalam menghadapi kegawatan lain sebagai berikut:

A : *"airway"*,artinya mengusahakan agar jalan napas terbebas dari segala hambatan, baik hambatan yang terjadi akibat benda asing maupun sebagai akibat strokenya sendiri

B : *"Blood Pressure"*atau *"Breathing"* atau tekanan darah dan fungsi napas. Gangguan mungkin terjadi akibat gangguan di pusat napas (akibat stroke) atau karena komplikasi infeksi di saluran napas

C : *"Cardiovascular" function*, yaitu fungsi jantung dan pembuluh darah. Seringkali terdapat gangguan irama, infark, adanya trombus, yang harus ditangani secara tepat. Gangguan jantung seringkali merupakan penyebab stroke, tetapi juga bisa merupakan komplikasi dari stroke tersebut. Oleh karena itu, pemeriksaan EKG dan pemantauan 24 jam pertama harus dikerjakan. Dalam huruf "C" ini bisa dimasukkan pula aspek *"coagulation"*. Status koagulasi menyeluruh termasuk kadar fibrinogen perlu diperiksa dan kalau mungkin dikoreksi. Keadaan hiperviskositas (hematokrit yang terlalu tinggi, misalnya pada keadaan PPOK) perlu diturunkan secara moderat, sedangkan keadaan obstruksi paru sebagai penyebab perlu diperbaiki. Obat-obat yang bersifat antiplatelet dan antikoagulasi harus dihentikn pada stroke perdarahan.

D : *"drug/medication"*harus dievaluasi obat-obatan yang sudah/sedang atau akan diberikan. Jangan mengganggu fungsi homeostasis yang saat ini sedang dalam keadaan terkompromi. Perihal obat anti koagulasi dan anti trombosis telah dikemukakan di atas.

E : *"electrolyte"* terutama natrium, kalium, kalsium yang akan mengganggu/memperberat ber bagai fungsi organ.Termasuk disini adalah keseimbangan asam-basa, terutama bila terdapat penyakit ko-morbid(infeksi,gangguan ginjal, hati, DM, dll)

F : *Food* merupakan hal yang cukup penting diperhatikan pada penderita stroke.Bila penderita sadar,pemberian bisa dilakukan dengan naso-gastrik dengan posisi kepala yang benar.Apabila terdapat gangguan traktus GI, maka nutrisi prenteral harus dipertimbangkan.

G : *"glucose level"* yang terlalu tinggi atau terlalu rendah. Kadar glukosa yang terlalu rendah sering kali memberikan gejala gejala neurologik fokal serupa dengan stroke, sedangkan kadar gula darah yang terlalu tinggi dikatakan akan meperburuk lesi sehingga akan memperburuk status neurologik. Sebaiknya kadar gula darah pertahankan sekitar 120-140mg/dl kalau perlu dengan *"syringe pump"*
"G" disini juga bisa dikenakan pada *"gastric bleeding"* sebagai akibat *"stress ulcer"* yang kemudian memerlukan penanganan tersendiri termasuk perubahan jalur pemberian nutrisi. Apabila pada pemasangan pipa nasogastrik ternyata teralirkan cairan hitam tanda terdapat perdarahan gastrik, maka semua tindakan konvensional untuk menghentikan perdarahan lambung harus dijalankan

H : "hidrasi". Pemberian hidrasi yang kurang baik akan berakibat pada terjadinya berbagai gangguan homeostasis organ-organ. Akan tetapi harus diperhatikan juga kemungkinan overhidrasi (terutama apabila keadaan ginjal atau jantung kurang baik). Keadaan gangguan cairan kemudian akan memberi pengaruh pada fungsi ginjal, jantung dan fungsi organ yang lain. Oleh karena itu pantau dengan baik dan kalau perlu dikoreksi bila ternyata terdapat gangguan balans cairan.

I : "Infeksi" harus selalu dicegah dan diatasi seefektif mungkin karena akan mempengaruhi prognosis penderita stroke. Bronkopneumonia dan infeksi saluran kemih, merupakan infeksi tersering dan harus selalu dipantau kemungkinan terjadinya. Kedua infeksi tersebut dapat berlanjut menjadi sepsis.Pada keadaan perawatan yang kurang baik, ulkus dekubitus merupakan penyebab infeksi lain yang harus diperhatikan.

Huruf "I" juga bisa inisial dari *intake* yang diperlukan guna mempertahankan metabolisme tubuh. Walaupun dalam keadaan kesadaran menurun, masalah "intake " harus diperhatikan. Nutrisi yang baik akan membantu penyembuhan keadaan penderita dan membantu daya tahan tubuh ter-utama dari keadaan infeksi (lihat *food* di atas)

UPAYA PENCEGAHAN

Upaya pencegahan primer dan sekunder berupa perbaikan dari berbagai faktor risiko seperti yang telah disebutkan sebelumnya. Salah satu yang menjadi bahan perdebatan adalah pelaksanaan *endarterectomy* pada arteri karotis. Kesepakatan saat ini adalah anjuran untuk *endarterectomy* pada penderita TIA bila terdapat stenosis arteri karotis >70% (Bogosslavsky, 1997). Pada individu yang belum terserang TIA/stroke *endarterectomy* juga bisa dianjurkan apabila stenosis >90%, terutama bila bersifat progresif,dan risiko perioperatif <3%. Pemberian aspirin atau warfarin harus dilaksanakan sebagai upaya pencegahan primer pada semua penderita dengan fibrilasi atrium nonval-vuler yang berisiko sedang untuk terjadinya emboli. Pada mereka yang berisiko emboli tinggi (usia >75 tahun atau >60 tahun risiko tinggi/menderita tekanan darah tinggi, disfungsi ventrikel kiri, diabetes mellitus) diberikan terapi antikoagulasi jangka panjang dengan warfarin dengan target INR 2,0-3,0.

UNIT STROKE

Dari pengalaman berbagai senter dapat diambil simpulan bahwa perawatan penderita stroke dalam suatu unit stroke secara signifikan akan menurunkan angka kematian, angka disabilitas dan perawatan institusional dibandingkan perawatan di bangsal rawat umum.

Suatu unit stroke adalah suatu unit rumah sakit atau bagian di rumah sakit yang secara khusus ditujukan untuk menangani penderita stroke. Dalam unit ini para staf yang bersifat multi-disiplin sudah terlatih secara khusus dalam pengobatan dan perumatan penderita stroke. Disiplin inti yang termasuk dalam unit stroke ini adalah tenaga medis (penyakit dalam, jantung, intensivist dan neurologis), perawat, dan berbagai modalitas rahabilitasi. Berbagai jenis unit stroke, antara lain: unit stroke akut, unit kombinasi stroke dan rehabilitasi, unit rehabilitasi stroke, dan tim stroke mobil.

Akan tetapi mengingat dasar pendidikan yang agak berbeda antara berbagai spesialis di Indonesia dan di berbagai tempat di Eropa maupun di Amerika, pendirian suatu unit stroke tetap di-perlukan tetapi dengan penekanan tugas setiap komponen yang sedikit berbeda. Di negara Eropa atau Amerika, seorang spesialis saraf/neurologis dalam pendidikannya telah menjalani pendidikan penyakit dalam dengan waktu yang cukup, biasanya antara 2-3 tahun, sebelum kemudian mengambil spesialisasinya di bidang penyakit saraf, sehingga pengetahuan mereka di bidang penyakit dalam sudah cukup memadai untuk menatalaksana penderita stroke. Di Indonesia, pendidikan neurologi di bagian penyakit dalam hanya berlangsung antara 2-3 bulan sehingga petalaksanaan stroke di unit stroke seperti yang telah dikemukakan di atas-seharusnya menjadi tugas spesialis penyakit dalam sebagai dokter utama. Dokter spesialis saraf bisa ikut dalam tim unit stroke untuk memberi bantuan pendapat ("*second opinion*") tentang penatalaksanaan gangguan saraf sebagai akibat stroke

NEUROPROTEKTAN

Seperti dikatakan di atas, berbagai penelitian mengenai penggunaan neuroprotektan gagal untuk membuktikan kegunaannya pada terapi stroke akut. Penelitian penggunaan Citikolin pada tikus, memberikan hasil baik hanya kalau obat ini diberikan bersama dengan rTPA(Caplan, 2009). Oleh karena itu, pada sebagian besar panduan penggunaan obat ini sama sekali tidak disebut (ESO, Stroke AHA, Gofir, Cadogan). Helsingborg declaration yang dibuat oleh International Society Of nternal Medicine dan WHO regional Eropa hanya memperbolehkan penggunaan neuroprotektor ini dalam rangka penelitian ilmiah. Pedoman penatalaksanaan Stroke dari PERDOSI sendiri masih menyatakan bahwa penggunaan neuroprotektan masih kontroversial. Mungkin dengan melihat literatur terbaru, PERDOSI akan setuju bahwa penggunaan neuroprotektan saat ini tidak terbukti secara EBM.

KESIMPULAN DAN PENUTUP

Dari pembicaraan di atas jelas bahwa sebagian besar pengelolaan stroke memerlukan pengetahuan yang mendalam dari segi penyakit dalam (*general medicine*), sehingga siapapun yang mengelola penyakit ini harus mempunyai pengetahuan tentang penyakit dalam yang cukup, disertai pengetahuan pemeriksaan dasar neuro-logik sederhana. Di Indonesia, spesialis penyakit dalam dan geriatris-lah dan bukan spesialis saraf yang merupakan spesialis yang memenuhi syarat untuk bertindak sebagai pengelola utama stroke. Oleh karena itu, pembentukan suatu unit stroke, merupakan suatu unit penting dalam suatu rumah sakit, dan merupakan suatu keharusan dalam suatu rumah sakit besar,tetapi dengan meletakkan spesialis penyakit dalam dan/atau geriatris sebagai dokter utama pengelola penderita stroke.

REFERENSI

1. Brocklehurst,JC and Allen,SC:"Cerebral syndrome" in Geriatric Medicine for students 3rd edt,Churchil-Livingstone,1987
2. Bogousslavsky,J:"Meeting the challenge of stroke:On The Attack",Oddyssey,3/3:1996
3. Clifford-Rose:"Clinical Diagnosis and Therapy of Stroke"in Meier-Ruge,W (ed) Vascular Brain Dis-ease in old age,Teaching and training in Geriatric Medicine pp135-176,Karger,AG Switzerland,1990
4. Caplan,LR:"Intracerebral Hemorrhage"in Stroke OCTET,Lancet 339/8794 656-658,1992
5. Caplan,LR: "Caplan's stroke,a clinical Aopproac"IV th edit,Saunders,Elsevier,2009
6. Cadogan,M: "EBM Acute stroke",Life in the fast lane.. Education..AFTB lecture,2010
7. Editor:"Rehabilitation Congress in Berlin :Brain plasticity greater than had expected" Tne News,36/1993
8. European Stroke Initiative,recommendation 2003""EUSI,Ischaemic Stroke.Prophylaxis and treatment, Information for doctors in hospitals and practice,2003
9. EuropeanStroke Organization Executive Committee,ESO Writing Committee:"Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack"2008
10. American Heart Association(AHA,American Stroke Association(ASA):"Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke,2007
11. Gofir,A:"Manajemen Stroke,Evidence Based Medicine"Pustaka Cendekia Press,Cetakan Pertama 2009
12. Hacke,W:"What's right for MI is right for stroke as well" The News,36/1993
13. Hadi-Martono:"Stroke,who in Indonesia is supposed to manage it?" (unpublished).1993
14. Hadi-Martono:"Stroke pada usia lanjut"Pertemuan Ilmiah Ilmu Penyakit Dalam,FK UNDIP-RS Dr.Kariadi1990
15. Kejellstrom,T,Norrving.,Shatzkutte,A:""Helsingborg Declaration 2006 on European Stroke Strategies"WHO Regional Office For Europe,2006
16. Meier-Ruge,W:"The Pathophysiology of Stroke,Causes and mecahnism of Cerebral Infarction"in Meier Ruge W(ed) Vascular Brain Disease in old age,Teaching and training in Geriatric Medicine pp43-85,Karger AG Switzerland, 1990
17. Oppenheimer,S and Hachinsky,V:"Complication of acute stroke"in Stroke OCTET,Lancet 339/8795, 721-724 ,1992.
18. Paulson,OB and Strandgaard,S:"The old brain's Blood flow.Its mechanism of cerebral infarction"in Meier-Ruge,W(ed) Vascular Brain Disease in old age,Training and teaching in Geriatric Medicine,pp1-42,Karger AG Switzerland, 1990.
19. Van der Cammeln TJM,:"Stroke"in Van der Cammeln,Rai,GS and Exton-Smith,AN(eds) Manual of Geriat.Medicine pp 1-8,Churchil-Livingstone,Edinburgh,1991
20. Van Gijn,J:"Subarachnoid Hemorrhage" in Stroke OCTET,Lancet,339/8794,653-656,1992.
21. Warlow,C:"Secondary prevention of stroke"in Stroke OCTET,Lancet 339/8795,724-727,1992
22. Wade,DT:"Stroke:rehabilitation and long-term care"in Stroke OCTET,Lancet 339/8796,pp.791- 793,1992.

519

HIPERTENSI PADA USIA LANJUT

Suhardjono

PENDAHULUAN

Hipertensi pada usia lanjut mempunyai beberapa kekhususan, umumnya disertai dengan faktor risiko yang lebih berat, sering disertai penyakit-penyakit lain yang mempengaruhi penanganan hipertensi seperti dos isobat,pemilihanobat,efeksampingataukomplikasi karena pengobatan lebih sering terjadi, terdapat komplikasi organ target, kepatuhan berobat yang kurang, sering tidak mencapai target pengobatan dan lain-lain. Kesemua ini menjadikan hipertensi usia lanjut tergolong dalam risiko kardiovaskular yang tinggi atau sangat tinggi. Oleh karena itu penanganan hipertensi pada usia lanjut membutuhkan perhatian yang jauh lebih besar.

Sudah disusun panduan-panduan atau *guideline* penanganan hipertensi usia lanjut yang telah diterbitkan sebagai bagian dari panduan hipertensi secara keseluruhan seperti dari *Joint National Committee*-VII, *European Society of Hypertension, Japan Society of Hypertension, Indonesian Society of Hypertension*, dan lain-lain. Panduan yang terbaru adalah konsensus yang secara khusus disusun dari kolaborasi berbagai organisasi-organisasi profesi kardiologi, nefrologi, neurologi dan geriatri di Amerika Serikat dan Eropa.

EPIDEMIOLOGIHIPERTENSIUSIALANJUT

Hipertensi khususnya pada usia lanjut sangat sering djumpai. Dari hasil riset dasar kesehatan nasional (RISKESDAS) 2007 didapatkanprevalensihipertensi di Indonesia sebesar 31,7%, yang meningkat semakinbanyak, sehingga di atas 55 tahun melebihi 50%. Pada tabel di bawah ini dapat dilihat bahwa dengan semakin lanjutnya usia, semakin banyak yang mengalami hipertensi, sehingga di atas 65 tahun didapatkan lebih dari 60%, atau 6 dari 10 orang di Indonesia.

Tabel 1. Prevalensi Hipertensi di Indonesia dari RISKESDAS 2007

KelompokUmur	Prevalensi
18 – 24	12.2
25 – 34	19.0
35 – 44	29.9
45 – 54	42.4
55 - 64	**53.7**
65 – 74	**63.5**
> 75	**67.3**
Rerata	**31.7**

Dari Riset Kedokteran Dasar Nasional 2001

Data dari negara maju tak jauh berbeda,di Amerika Serikat prevalensi hipertensi pada usia diatas 65 tahun adalah 72%. Dalam penelitian Framingham, pada yang mempunyai tekanan darah normal di usia 50 tahun, hampir seluruhnya (90%),kemudianmenjadi hipertensi. Komplikasi hipertensi yang utama adalah penyakit kardiovaskular, yang dapat berupa penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, penyakit ginjal kronik, kerusakan retina mata, maupun penyakit vaskular perifer.

PATOFISIOLOGI HIPERTENSI PADA USIA LANJUT

Berbeda dengan usia yang lebih muda, pasien hipertensi pada usia lanjut sering sudah mengalami pengurangan elastisitas arteri atau terjadi proses sklerosisterutama pada arteri yang besar, sehingga mengakibatkan tekanan sistolik yang lebih tinggi dan tekanan diastolik yang lebih rendah atau kenaikan dari tekanan nadi (*pulse pressure*). Hal ini menyebabkan suatu keadaan yang dikenal sebagai hipertensi sistolik terisolasi, yang penanganannya lebih sulit dibandingkan dengan hipertensi esensial biasa. Selain itu pada usia lanjut juga sering mengalami disregulasi sistem saraf otonom yang dapat menyebabkan hipotensi ortostatik dan ortostatik hipertensi. Komplikasi lain seperti kerusakan mikrovaskular pada ginjal juga menjadi salah satu penyebab penyakit ginjal kronik (PGK), yang berakibat berkurangnya fungsi tubulus dalam mengatur keseimbangan elektrolit Na dan K. Fungsi ginjal yang menurun secara progresif pada usia lanjut dapat terjadi juga oleh proses glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial yang menyebabkan kenaikan tekanan darah melalui mekanisme peningkatan natrium intrasel, penurunan pertukaran ion natrium-kalsium, dan ekspansi volumedarah.

Peningkatan tekanan darah oleh karena adanya penyebab sekunder perlu diperimbangkan, seperti adanya stenosis arteri renalis yang diakibatkan oleh lesi aterosklerosis, *obstructive sleep apnea* (OSA), aldosteronisme primer, dan tirotoksikosis. Penyebab kenaikan tekanan darah yang lain adalah gaya hidup berlebihan, kebiasaan minuman keras, merokok, konsumsi kafein, obat-obat AINS (anti inflamasi non steroid), pemakaian steroid, hormon-hormon, narkotika, asupan kurang kalsium, vitamin D dan C.

ISOLATED SYSTOLIC HYPERTENSION (ISH)

Sesuai dengan panduan JNC-VII, ISH didefinisikan sebagai TDS $\geq$140 mmHg dengan TDD 90 mmHg atau kurang. Kenaikan tekanan darah sistolik dan penurunan tekanan darah diastolik umumnya terjadi diatas usia 60 tahun. Hal ini sejalan dengan berkurangnya elastisitas pembuluh darah besar (aorta) dan proses aterosklerosis. ISH di-dapatkan pada 60-75% dari kasus hipertensi pada usia lanjut dengan risiko 2-4 kali lipat untuk terjadinya infark miokard, LVH, gangguan fungsi ginjal, stroke, dan mortalitas kardiovaskular.

Komplikasi KV berbanding lurus dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan tekanan nadi serta berbanding terbalik dengan penurunan TDD. Semakin tinggi tekanan darah sistolik atau tekanan nadi semakin berat risiko komplikasi kardiovaskular. Selain itu penurunan tekanan darah diastolik yang terlalu rendah berisiko mengurangi aliran darah ke arteri koroner. Dari analisis penelitian SHEP didapatkan bahwa peningkatan kejadian KV terjadi apabila TD <60 mmHg. Pada penelitian lain didapatkan kenaikan kejadian stroke pada TDD kurang dari 65 mmHg.

PENGOBATAN HIPERTENSI PADA USIA LANJUT

Sejak lama masih banyak keraguan dalam pengobatan hipertensi pada usia lanjut mengingat kekuatiran akan terjadinya komplikasi. Tetapi sejak publikasi dari hasil penelitian *the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial* tahun 1985, yang berhasil mengurangi mortalitas kardiovaskular dan kemudian disusul banyak lagi penelitian yang lain, pengobatan pada usia lanjut menjadi keharusan. Terakhir terbukti juga bahwa penurunan tekanan darah pada usia sangat lanjut diatas 80 tahun masih bermanfaat.

Pada awalnya dipakai obat golongan diuretik, methyl dopa dan golongan yang bekerja di sentral, penghambat reseptor beta, kemudian digantikan dengan obat-obat baru (Penghambat kanal kalsium, penghambat enzim ACE, penghambat reseptor angiotensin dll). Keadaan ini menambah efek penurunan morbiditas, mortalitas kardiovaskular dan sangat mengurangi efek samping obat, sehingga kualitas hidup pasen menjadi optimal.

Masalah pada pengelolaan hipertensi pada usia lanjut yang sering dihadapi adalah ketaatan berobat yang kurang, karena berhenti atau tidak minum obat lagi, tetapi juga dapat karena dokter kurang ber-usaha mencapai target pengobatan (*undertreatment*). Banyak pasien yang tidak menyadari telah menderita hipertensi sampai kemudian datang ke dokter atau pelayanan kesehatan dengan komplikasi kardiovaskular yang lanjut.Selain itu sistem pelayanan kesehatan yang ada saat ini masih kurang nyaman bagi usia lanjut sehingga menyulitkan pasien untuk menjalani pengobatan secara teratur.

TARGET PENGOBATAN

Berbagai panduan menargetkan tekanan darah tanpa membedakan usia lanjut dengan yang muda dimana perbedaan target tekanan darah ditentukan oleh ada tidaknya DM, PGK, dan proteinuria, dengan target pencapaian tekanan darah lebih rendah. Berdasarkan konsensus yang terakhir tahun 2011, pada usia sampai 80 tahun dianjurkan target TD kurang dari 140 mmHg, sedangkan untuk yang berusia lebih dari 80 tahun dianjurkan TDS antara 140-145 mmHg, apabila dapat menoleransi tingkat TD seperti ini. Tekanan darah sistolik kurang dari 120 mmHg dapat meningkatkan risiko komplikasi dan kematian KV. Kontrol tekanan darah yang baik dapat mencegah demensia pada usia lanjut.

PENGELOLAAN PASIEN HIPERTENSI PADA USIA LANJUT

Dari banyak obat anti hipertensi yang ada, tidak semua mempunyai efek dan derajat keamanan yang baik pada usia lanjut. Disebut aman karena tidak menyebabkan komplikasi atau yang lebih penting adalahtidak mengganggu kualitas hidup pasien. Pada umumnya usia lanjut sudah disertai dengan penyakit atau komplikasi KV sehingga secara ideal pemilihan obat anti hipertensi juga sekaligus memberikan proteksi pada berbagai tahapan dalam *cardiovascular continuum*.

Prinsip pengobatan pada usia lanjut adalah selalu mulai dengan dosis rendah dan dinaikkan bertahap sampai mencapai target, *start low go slow*. Berbagai kelas obat telah terbukti dapat menurunkan tekanan darah pada usia lanjut, baik secara tunggal maupun yang lebih sering dalam bentuk kombinasi. Diuretik, *betablocker*, CCB, ACE inhibitor, ARB, dan yang terakhir golongan *direct renin inhibitor* (DRI) semua telah terbukti menurunkan tekanan darah dan mengurangi tingkat morbiditas dan mortalitas pasien hipertensi.

Selain pemberian obat hipertensi, dilakukan modifikasi gaya hidup, menghentikan merokok, pengelolaan diabetes, lipid, pemberian obat anti-agregasi trombosit, latihan aktivitas fisik, dan pada obesitas mengurangi berat badan.

Pada proses menua dan komplikasi kardiovakular, umumya sudah terjadi penurunan kesehatan, fungsi kognitif, kemampuan aktivitas fisik, dan seksual. Oleh karena itu pemilihan obat dan target pengobatannya hendaknya selalu memperhatikan kualtas hidup pasien.

PENGOBATAN NON FARMAKOLOGIK

Modifikasi gaya hidup selalu dianjurkan sebagaimana penanganan hipertensi pada umumnya. Bahkan pada sebagian pasien hipertensi ringan dengan cara ini dapat tanpa obat. Tindakan penghentian merokok, pengendalian berat badan, mengurangi stres mental, pembatasan konsumsi garam, alkohol, meningkatkan aktivitas fisik kesemuanya dapat mengurangi takanan darah sehingga dosis obat hipertensi. Panduan dari Kanada (CHEP 2011) menganjurkan asupan Na dalam makanan untuk usia dewasa kurang dari 50 tahun 1500 mg, usia 51 – 70 tahun 1300 mg dan lebih dari 70 tahun 1200 mg. Rekomendasi ini lebih kecil dibandingkan anjuran JNC-7, tahun 2004 (2400mg Na atau 6 gram garam dapur).

PENGOBATAN INISIAL PADA HIPERTENSI TANPA KOMPLIKASI

Konsensus hipertensi pada usi alanjut membagi pengobatan inisial menjadi hipertensi tanpa komplikasi dan hipertensi dengan komplikasi. Berdasarkanhasil meta-analisis yang terakhir, rekomendasi terapi inisasi pada usialanjut yang tanpa komplikasi adalah diureticthiazid, antagonis kalsium, penghambat CEI, penghambat angiotensin reseptor, atau penghambat reseptor beta. Rekomendasi dari Kanada (*Canadian Hypertension Education Program*) tidak menganjurkan pemakaian penghambat reseptor beta mengingat banyaknya kasus penyakit paru obstruktif pada usia lanjut. Kebanyakan usia lanjut memerlukan 2 obat atau lebih untuk mencapai target tekanan darah. Rekomendasidari JNC-7, *European Society of Hypertension* dan lain-lain, pengobatan dimulai dengan 2 obat apabila tekanan darah sudah melebihi 20/10 mmHg dari target.

PENGOBATANINISIALPADAHIPERTENSIDENGAN KOMPLIKASI

Konsensus yang terakhir menganjurkan pemilihan obat pada pasien usia lanjut dengan komplikasi, sesuai dengan hasi uji klinik obat pada indikasi atau komplikasi tertentu, yang didapat dari penelitian jangka panjang atau meta analisisnya (berdasarkan bukti penelitian yang sahih). Pada panduan JNC-7, indikasi ini disebut sebagai *compelling indication*.

Diuretika sering dipakai pada usia lanjut terutama golongan tiazid, antagonis aldosteron. Diuretik *loop*, suatu diuretika yang sangat kuat diberikan apabila ada gagal jantung atau pada penurunan fungsi ginjal. Golongan non-tiazid seperti indapamid merupakan turunan dari sulfonamid, telah terbukti dapat mengurangi morbiditas KV atau stroke pada usia lebih dari 80 tahun. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah kenaikan kadar gula darah.

Golongan *beta blocker* tidak lagi dianjurkan sebagai terapi inisial, kecuali pada pada gagal jantung, penyakit jantung koroner, migrain, atau tremor senilis, umumnya pada hipertensi diberikan sebagai kombinasi dengan diuretik.

Tabel 2. Indikasi*compelling* untuk Pengobatan Hipertensi pada Usia Lanjut

Gagal Jantung	Tiazid, BB, ACEI, ARB, CCB, Aldo Ant
Pasca Infark Jantung	BB, ACEI, Aldo Ant, ARB
Penyakit jantung iskemik atau risiko Penyakit Kardiovaskular tinggi;	TIAZID, BB, ACEI, CCB
Angina Pektoris	BB, CCB
Angina Pektoris	BB, CCB
Aneurisma Aorta	BB, ARB, ACEI, Tiazid, CCB
DM	ACEI, ARB, CCB,Tiazid, BB
Penyakit Ginjal Kronik	ACEI, ARB
Pencegahan Stroke berulang	Tiazid, ACEI, ARB, CCB

Keterangan: *ACE, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, Angiotensin receptor blocker; Aldo ant, aldosteron antagonist; BB, beta blocker; CCB, Calcium chanel blocker.*

Antagonis kalsium atau *Calcium channel blocker* (CCB) sudah terbukti keamanan dan efikasinya pada pengobatan hipertensi usia lanjut. Dianjurkan terutama apabila terdapat komorbid kardiovaskular. Obat yang diberikan adalah yang mempunyai lama kerja panjang. Generasi pertama antagonis kalsium seperti nifedipin, verapamil, dandiltiazem, harus dihindarkan pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri.

Obat yang bekerja dengan menghambat sistem renin-angiotensin, *ACE-Inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB), telah terbukti efektif pada hipertensi dengan komplikasi. Selain itu juga mempunyai efek di luar efek penurunan tekanan darahnya. Pada hipertensi dengan risiko KV yang tinggi obat-obat golongan ini memperbaiki atau menghambat kelainan organ target yang terjadi. Efek samping ACEI yang paling sering adalah batuk, dalam hal ini ARB di-anjurkan sebagai pengganti ACEI.

Direct renin inhibitor (DRI) merupakan kelas obat anti hipertensi yang baru dengan efektivitas serupa dengan ACEI atau ARB. Dapat dikombinasikan dengan obat lain seperti HCT, ramipril,

dan amlodipin. Belum ada data yang cukup pada pasien usia lanjut dengan dengan eLFG kurang dari 30 ml/menit.

Golongan obat yang bekerja di sentral seperti klonidin tidak dianjurkan dipakai pada awal terapi mengingat efek sedasi, mengantuk, bradikardi, mulut kering. Pada usia lanjut juga dikhawatirkan terdinya kenaikkan tekanan darah atau hipertensi krisis karena penghentian obat secara mendadak. Klonidin dapat diberikan dalam bentuk kombinasi dengan obat lain untuk mencapai target tekanan darah.

REFERENSI

Aronow, WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly. J Am Coll Cardiol 2011;57;2037-2114

Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertensionmanagement: a European Society of Hypertension TaskForce document. JHypertension 2009; 27:2121-2158

Recommendations for theManagement of Hypertension. 2011 Canadian Hypertension Education Program. Hypertension Canada. Available at; http://www.hypertension.ca. Accessed December 24, 2011

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH. 2004.

520

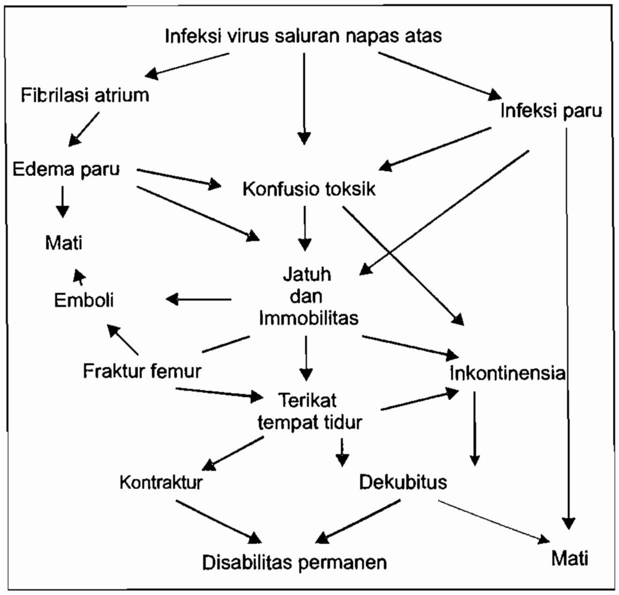
PENATALAKSANAAN INFEKSI PADA USIA LANJUT SECARA MENYELURUH

Rejeki Andayani Rahayu, Asril Bahar

PENDAHULUAN

Infeksi pada usia lanjut (usila) merupakan penyebab kesakitan dan kematian no. 2 setelah penyakit kardiovaskular di dunia. Hal ini terjadi akibat beberapa hal antara lain: adanya penyakit komorbid kronik yang cukup banyak, menurunnya daya tahan/imunitas terhadap infeksi, menurunnya daya komunikasi usila sehingga sulit/jarang mengeluh, sulitnya mengenal tanda infeksi secara dini. Populasi usia lanjut juga sangat rentan terhadap infeksi nosokomial karena menurunnya daya tahan selular, perubahan gaya hidup yang sering bepergian atau bahkan terikat di tempat tidur serta adanya kondisi lingkungan yang sering tidak mendukung hidup sehat.

Ciri utama pada semua penyakit infeksi biasanya ditandai dengan meningkatnya temperatur badan, dan hal ini sering tidak dijumpai pada usia lanjut, 30-65% usia lanjut yang terinfeksi sering tidak disertai peningkatan suhu badan, malah suhu badan di bawah 36°C lebih sering dijumpai. Keluhan dan gejala infeksi menjadi tidak khas antara lain berupa konfusio/delirium sampai koma, adanya penurunan nafsu makan tiba-tiba, badan menjadi lemas, dan adanya perubahan tingkah laku sering terjadi pada pasien usia lanjut. Karena sangat bervariasinya keluhan dan gejala untuk infeksi pada usia lanjut maka perubahan apapun yang terjadi di luar kebiasaan pasien usila harus dipikirkan adanya penyakit infeksi dan harus ditelusuri secara aktif dengan asesmen geriatri yang lengkap sampai terbukti benar-benar tidak ada infeksi. Kenapa begitu? Hal ini disebabkan karena penyakit infeksi yang diderita tadinya ringan saja dapat berubah dengan cepat menjadi lebih berat, angka kematian infeksi pada usia lanjut 3 sampai 10 x lebih tinggi dibanding usia dewasa muda dan kematian bisa terjadi pada infeksi yang paling ringan sekalipun seperti terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram untuk menunjukkan penyakit flu biasa pada lanjut usia dapat menyebabkan penyakit serius/kematian.[6]

PERUBAHAN AKIBAT PROSES MENUA

Terdapat berbagai perubahan pada daya tahan tubuh dan perubahan anatomi maupun fungsi pada sistem organ tubuh seorang usia lanjut yang dapat menjadi alasan kenapa seorang usila lebih mudah terkena infeksi dibanding usia muda. Perubahan-perubahan tersebut antara lain:

- Pada kulit, terjadi penipisan dermis dan penurunan vaskularisasi pada kulit yang dapat meningkatkan risiko terjadinya selulitis dan infeksi pada dekubitus.
- Pada saluran napas, terjadi penurunan fungsi dan

jumlah mukosilia serta penurunan reflek batuk memudahkan terjadinya penumonia.

- Perubahan pada peristaltik usus yang cenderung melambat dan atropi dari vili usus serta menurunnya imunitas menyebabkan lansia mudah terkena gastroenteritis akut baik yang ditularkan melalui air maupun makanan yang tercemar.
- Pada saluran kemih, terjadi pengosongan vesika urinaria yang tidak sempurna dan penurunan keasaman urin, menyebabkan lebih mudah/sering terkena ISK (infeksi saluran kemih)
- Terjadi penurunan imunitas selular akibat penuaan pada thymus, produksi sel T juga menurun, sehingga terjadi peningkatan kejadian anergi. Respon proliferasi sel T terhadap antigen/mitogen juga menurun, dan juga terjadi penurunan aktifitas sel *T-helper* dan sel *T-Cytotoxic*. Sintesis sitokin juga menurun disebabkan karena kesalahan ekspresi m-RNA atau tanda transduksi pada usia lanjut. Peningkatan antagonis sitokin pada usia lanjut juga menjadi salah satu penyebab menurunnya produksi/proliferasi sel T yang berakibat supresi imunitas.
- Pada percobaan binatang ditemukan penurunan fungsi netrofil dan makrofag pada usia lanjut, sedang pada manusia masih belum jelas. Penurunan fungsi limfosit B dan pembentukan antibodi secara tidak bermakna berkurang pada usia lanjut, tetapi beberapa penelitian menunjukkan sebaliknya karena fungsi sel B juga bergantung pada limfosit T.
- Berbagai penyakit kronis seperti diabetes melitus, penyakit jantung koroner, penyakit paru obstruksi kronik, gagal hati, gagal ginjal dll yang diderita seorang usia lanjut juga sangat mempengaruhi daya tahan tubuh terhadap infeksi, dimana akan menghasilkan tampilan klinik ataupun pengobatan yang jauh berbeda antara usia lanjut dan dewasa muda.
- Kondisi ko-morbid lain berupa penurunan fungsional seperti: nafsu makan berkurang, kesadaran menurun, jatuh berulang, inkontinensia sering menjadi faktor pemicu sekaligus faktor risiko terjadinya infeksi dan penurunan daya tahan.

Secara singkat perubahan imunitas pada usia lanjut yang terjadi karena proses menua dapat dilihat pada tabel 1.

PREDISPOSISI PENYAKIT INFEKSI PADA USIA LANJUT

Infeksi berarti terjadi keberadaan mikro-organisme di dalam jaringan tubuh penderita dan mengalami replikasi. Jadi infeksi merupakan proses interaksi antara kuman (*agent*), pejamu (*host*) dan lingkungan.

Faktor predisposisi pada usia lanjut yang memudahkan terjadinya infeksi antara lain:

- Faktor intrinsik penderita usia lanjut sendiri seperti yang telah ditulis diatas yang terjadi akibat proses menua
- Faktor kuman: a). jumlah kuman yang masuk dan

Tabel 1. Perubahan Imunitas yang Berhubungan dengan Proses Menua.[7]

	Perubahan Akibat Proses Menua		**Perubahan Akibat Proses Menua**
Immunitas bawaan		Fungsi limfosit	
Kulit/membran mukosa	+++ Tipis dan kering	Respons proliferasi	++ Menurun
Komplemen	--	Produksi sitokin/sekresi	
Netrofil		Reseptor IL2/IL-2	+++ Menurun
Polimorfonuklear			
Adherence/chemotaxis	--	IL-4	+++ Meningkat
Ingestion	--	IL-6	+++ Meningkat
Pembunuhan intraselular	+ Menurun	IL-10	+++ Meningkat
Immunitas didapat		IFN-γ	++ Meningkat
Hormon-hormon timus	+++ Menurun	PGE_2	++ Meningkat
Kumpulan limfosit		Hipersensitivitas tipe lambat	+++ Menurun
Sel T	+++ Berubah	**Autoimunitas**	++ Meningkat
Natural killer cells	++ Menurun		

Keterangan : IL, interleukin; IFN, interferon; PGE_2, prostaglandin E_2

[a] --, tidak berubah karena menua; +, ringan; ++ sedang; +++, berat.

Kebanyakan imunitas bawaan berubah karena penyakit ko-morbid, bukan dari proses menua sendiri.

[c] Fenotip sel T berubah dari bentuk asli menjadi sel T aktif/sel T memori.

[d] Jumlah sel NK meningkat, tapi status fungsionalnya menurun.

[e] Autoantibodi sering teridentifikasi; hubungan sebagai penyebab penyakit belum diketahui.

bereplikasi, b). virulensi kuman

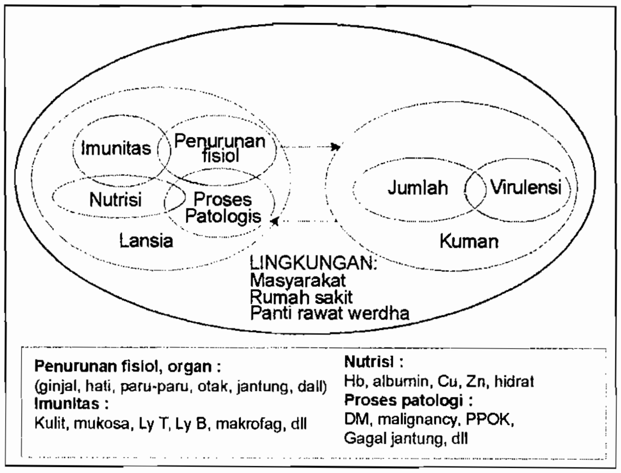
- Faktor lingkungan: apakah infeksi terjadi/didapat di masyarakat, rumah sakit atau di panti werda.

Gambar 2 dapat menjelaskan hubungan ke-3 faktor predisposisi tersebut.

Berbagai jenis penyakit infeksi dapat mengenai usia lanjut mulai dari yang paling ringan seperti influenza sampai dengan yang dapat mengancam jiwa seperti pneumonia, dan dari keadaan yang sederhana sampai sepsis.

Dari tabel 2dapat dilihat berbagai jenis infeksi yang terjadi pada usia lanjut dan risiko angka kematiannya.

Imuno-defisiensi pada usia lanjut juga menjadi penyebab penyakit Sarkoma Kaposi klasik yang kebanyakan diderita oleh para usia lanjut keturunan Yahudi, Italia dan Eropa tengah. Laki-laki lebih banyak dari wanita (2:1) dan berlokasi di bagian bawah pantat. Sarkoma Kaposi ini merupakan faktor predisposisi infeksi herpes virus yang asimtomatik. Pemeriksaan serologi terhadap herpes virus Sarkoma Kaposi dapat menjadi petanda adanya imunodefisensi berat pada usia lanjut di Eropa Tengah dan Timur serta Israel dan Amerika Serikat. Imunodefisiensi juga menjadi dasar terjadinya kejadian luar biasa (*outbreak*) gastroenteritis akut pada usila di Milwaukee AS pada tahun 1993 yang disebabkan oleh virus Cryptosporidium, suatu virus yang biasa hidup pada air minum dan banyak menyebabkan kematian, sedangkan bila menyerang orang dewasa muda biasanya tidak parah dan dapat sembuh sendiri.



Gambar 2. Interaksi Beberapa faktor predisposisi infeksi pada usia lanjut.[7]

Tabel 2. Penyakit-penyakit Infeksi Penting pada Usia Lanjut dan Angka Kematian Relatifnya.[7]

Infeksi	Angka Kematian Relatif Dibandingkan Usia Muda*
Pneumonia	3
Infeksi saluran kemih	5-10[†]
Infeksi kulit dan jaringan lunak	NA
Endokarditis infektif	2-3
Meningitis bakterialis	3
Tuberkulosis	10[‡]
Herpes zoster	NA
Sepsis	3
Kolesistitis	2-8
Appendiksitis	15-20
Divertikulitis	NA

Catatan NA = Tidak ada data untuk pembanding

*Tidak, Faktor-faktor yang diindikasikan (contoh 3 kali lebih besar)

† Untuk infeksi ginjal.

‡ Infeksi HIV dikeluarkan dari usia muda

DIAGNOSIS

Seperti telah dikemukakan diatas, penampilan klinik infeksi pada usia lanjut sangat bervariasi dan tidak khas (atipikal), diperlukan kewaspadaan dan kejelian pengasuh/perawat/dokter yang merawat penderita, terhadap adanya perubahan yang terjadi baik perubahan fisik, kesadaran, psikis, fungsional dan kebiasaan sehari-hari. Bila ada perubahan tersebut terutama yang terjadi secara akut, harus dipikirkan salah satu penyebabnya adalah infeksi. Asesmen lengkap perlu dilakukan dengan segera untuk menegakkan diagnosis infeksi atau bukan infeksi, karena bila terlambat angka kematiannya tinggi.

Panas yang merupakan gejala utama bagi adanya infeksi, sering tidak muncul pada usia lanjut. Hal ini disebabkan penurunan respons interleukin-1, faktor nekrosis tumor dan interleukin-6 terhadap adanya pirogen endogen. Hasil penelitian dari Norman dan Yoshikawa (1996) mengusulkan kriteria baru untuk panas pada usia lanjut sebagai berikut: 1) Peningkatan suhu badan lebih atau sama dengan 2^0 Fahrenheit yang menetap dari suhu normal 2) Temperatur oral ≥ 37.2^0 C setelah pengukuran berulang, 3) Temperatur rektal ≥ 37.5^0 C pada pengukuran berulang.

Tidak adanya panas pada setiap infeksi pada usia lanjut selain menyulitkan diagnosis, juga menunjukkan prognosis yang jelek, karena panas itu sendiri menunjukkan adanya kemampuan badan dalam melawan infeksi.

Penilaian dimulai dari anamnesis lengkap baik auto maupun allo-anamnesis, ditanyakan bukan hanya keluhan utama penyakit tetapi juga riwayat penyakit yang pernah diderita, riwayat obat-obatan yang digunakan, riwayat perjalanannya atau lingkungannya, riwayat makan atau minum sebelumnya dan riwayat kenapa sampai terjadi adanya infeksi ini. Yang tak kalah penting juga perlu ditanyakan pemakaian prothese seperti katup jantung, prothese sendi/kapsul sendi, lensa tanam, pacu jantung, graft pembuluh darah dan lain-lain. Hal ini karena sering terjadi interaksi antara benda asing tersebut dengan bakteri maupun antibodi usila yang menimbulkan infeksi misalnya pada endokarditis bakterial, artritis terinfeksi.

Pemeriksaan fisik lengkap perlu dilakukan organ-perorgan secara teliti, termasuk keadaan gigi, hidung, telinga dan tenggorokan sampai colok dubur atau vagina pada wanita.

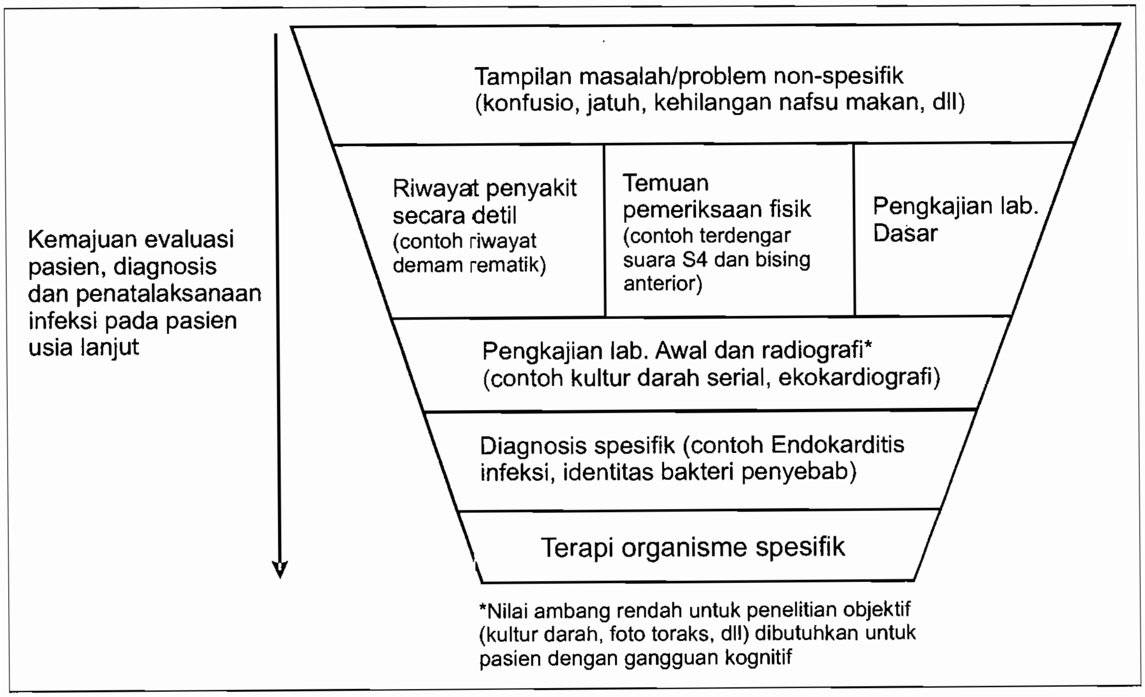
Penunjang diagnostik standar yang harus dilakukan untuk mendeteksi adanya infeksi antara lain darah rutin, urinalisa, feses, foto torak, dan bila terjadi di daerah endemik suatu penyakit maka lakukan pemeriksaan terhadap jenis penyakit tersebut misalnya malaria, tifoid, hepatitis virus dan lain-lain. Di samping penunjang diagnostik untuk infeksi perlu dilakukan pemeriksaan lain utnuk mencari faktor penyakit ko-morbid atau penurunan fungsi organ seperti gula darah, protein darah, ureum, kreatinin, elektrolit, analisis gas darah bila terdapat sesak napas, EKG dan lain-lain sesuai dengan kebutuhan. Bila ternyata ada sumber infeksi maka lakukan kultur darah/urin/pus/sekret/sputum sesuai dengan lokasi infeksi untuk mencari mikro-organisme penyebab infeksi.

Begitu diagnosis infeksi telah dibuat maka penanganan/terapi harus segera dilakukan (dengan antibiotika yang diberikan secara empirik) tanpa harus menunggu hasil kultur. Tatalaksana mulai dari penegakan diagnosis sampai penatalaksanaan infeksi pada usia lanjut dapat dilihat pada gambar 3.

PENATALAKSANAAN

Terapi infeksi selalu memerlukan anti mikroba yang sesuai dengan penyebab infeksi. Tetapi pada infeksi virus banyak virus tidak ada anti virusnya, sehingga diperlukan peningkatan daya tahan tubuh yang prima untuk mengeliminasi virus tersebut. Beberapa infeksi virus seperti influenza, pneumonia, hepatitis, meningitis, enterovirus dapat dilakukan pencegahan dengan vaksinasi untuk mencegah terjadinya penyakit tersebut. Vaksinasi pada usila kenapa tidak? Seperti dikemukakan dimuka bahwa masih terdapat kontroversi terhadap penurunan fungsi limfosit B pada usila. Limfosit B lah yang dibutuhkan peranannya dalam keberhasilan imunisasi. Masih banyak yang setuju dan berbagai penelitian menunjukkan hasil baik dari imunisasi pada usila untuk pencegahan terhadap infeksi virus terutama untuk usila dengan risiko tinggi. Yang termasuk usila dengan risiko tinggi menurut *The National Health dan Medical Research Council* (NHMRC) Amerika Serikat adalah sebagai berikut:

- Seluruh individu dengan umur > 65 tahun
- Individu dengan asplenia baik fungsional maupun anatomi, termasuk penyakit *sickle-cell*
- Pasien *immunocompromised* seperti: HIV (+) sebelum muncul AIDS, nefrosis akut, multipel mieloma, limfoma, penyakit Hodgkin dan pasien dengan transplantasi organ


Kemajuan evaluasi pasien, diagnosis dan penatalaksanaan infeksi pada pasien usia lanjut
Tampilan masalah/problem non-spesifik (konfusio, jatuh, kehilangan nafsu makan, dll)
Riwayat penyakit secara detil (contoh riwayat demam rematik)
Temuan pemeriksaan fisik (contoh terdengar suara S4 dan bising anterior)
Pengkajian lab. Dasar
Pengkajian lab. Awal dan radiografi* (contoh kultur darah serial, ekokardiografi)
Diagnosis spesifik (contoh Endokarditis infeksi, identitas bakteri penyebab)
Terapi organisme spesifik

*Nilai ambang rendah untuk penelitian objektif (kultur darah, foto toraks, dll) dibutuhkan untuk pasien dengan gangguan kognitif

Gambar 3. Penampilan penyakit dan evaluasi infeksi pada usia lanjut.[7]

- Pasien dengan *immunocompetent*, tetapi menderita penyakit kronik seperti: penyakit jantung kronik, penyakit ginjal kronik, diabetes mellitus, penyakit paru kronik, pecandu alkohol
- Orang Aborigin dan *Torrest Strait Islander* dengan umur > 50 tahun
- Pasien dengan kelemahan CSF.

Untuk infeksi bakterial diperlukan terapi antibiotika yang sesuai dengan hasil kultur. Tetapi bila hasil kultur belum ada, diperlukan terapi empirik yang sesuai dengan lokasi infeksi, lokasi penderita dan lokasi terjadinya infeksi (di masyarakat atau di rumah sakit). Dalam pemberian dosis dan pemilihan jenis antibiotika perlu diingat adanya perubahan fungsi organ akibat proses menua serta ko-morbid yang ada pada usila yang kesemuanya akan berakibat pada terjadinya perubahan distribusi obat, metabolisme obat, ekskresi dan interaksi obat. Penuaan sendiri telah menyebabkan menurunnya filtrasi glomerulus sebanyak 50% pada usia 70 tahun, sehingga diperlukan penurunan dosis obat yang diekskresi lewat ginjal. Beberapa antibiotika juga berinteraksi dengan obat-obat lain yang secara bersamaan sering diminum usila untuk terapi penyakit ko-morbidnya. Interaksi tersebut dapat dilihat pada tabel 3.

Interaksi obat tersebut dapat meningkatkan toksisitas obat, atau penurunan efektivitas obat. Contohnya makrolid, tetrasiklin, sulfa dll (tidak termasuk azitromisin) dapat meningkatkan toksisitas digoksin, warfarin, teofilin dan terfenadin, atau pemakaian antasid atau H_2 bloker akan menurunkan absorbsi kuinolon.

Efektivitas antibiotika juga dapat berubah atau menurun karena adanya perubahan motilitas gaster, penurunan permukaan untuk absorbsi, peningkatan jaringan adiposa dan interaksi obat.

Tabel 4 di bawah dapat dipakai sebagai contoh terapi antibiotika empirik pada usila.

Penatalaksanaan infeksi pada usila tidak hanya dengan antibiotika saja, tetapi terapi terhadap penyakit ko-morbidnya dan perbaikan keadaan umum (nutrisi, hidrasi, oksigenasi, elektrolit, albumin,dll) sangat diperlukan juga untuk mengeliminasi infeksi. Penyakit ko-morbid yang berat serta keadaan umum yang jelek sering menimbulkan sepsis. Terapi nutrisi sangat penting bagi usila, dan perlu diingat bahwa usila yang tidak sakitpun sudah susah makan apalagi bila sakit, karena itu evaluasi terhadap diet harus sangat ketat. Bila penderita tidak dapat/mau makan seperti biasa, perlu diberikan per-sonde atau kalau perlu secara parenteral. Cairan juga harus cukup, monitor

Tabel 3. Farmakokinetik Antibiotik pada Usia Lanjut.[7]

Antibiotik	Rute primer pembuangan	Interaksi obat
β-Laktam (golongan penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam)	Ginjal	Beberapa sefalosforin dengan rantai samping MTT (contoh sefoperazon, sefotetan) mungkin bereaksi dengan warfarin (↑ PT)
Makrolid[b] (eritromisin, klaritromisin, roksitromisin, azitromisin)	Hati	Digoksin, warfarin, terfenadin, teofilin
Tetrasiklin	Hati (?)	Digoxin, antasid, [c]besi[c]
Fluoroquinolon (siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, etc)	Ginjal	Teofilin, [d]antasid, [c]besi[c]
Trimetoprim-sulfametoksazol	Ginjal/Hati	Digoksin, procainamide, phenytoin, warfarin, Obat hipoglikemik oral
Vancomycin	Ginjal	Sedikit interaksi
Rifampisin (rifampin, rifabutin)	Hati	Beberapa[e]
Lain-lain		
Klindamisin	Hati	-
Metronidazol	Hati	ETOH
Azole anti jamur[f] (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol)	Hati	Beberapa,[e]H_2 *blocker*/antasid

[a] Catatan kecuali yang dibuang lewat hati: nafcillin, ceftriaxone, cefoperazone

[b] Azithromycin adalah golongan azalide, bukan macrolide, dan hanya mempunyai sangat sedikit interaksi obat.
Penelitian PK spesifik mengindikasikan tidak ada perubahan pada kadar digoxin, terfenadine, warfarin atau Theophylline dengan azithromycin.

[c] Suplemen Fe^{2++} dan antasid menghalangi dan menghambat absorbsi quinolon dan tetracyclin.
Penurunan asam lambung sendiri tidak penting mereka bukan asli penghambat H_2.

[d] Kadar Teofilin meningkat dengan beberapa fluoroquinolon,

[e] rifampins dan azole antijamur menghambat dan kemudian menginduksi Cyp 3 A4 di system P450
dan mereka mempunyai beberapa, interaksi (↑atau ↓ kadar beberapa obat lain).

[f] Ketoconazole dan itraconazole memerlukan asam lambung untuk absorbsinya sedangkan fluconazole tidak.

Tabel 4. Terapi Antimikrobial Empirik pada Usia Lanjut [7]

Infeksi	**Terapi awal yang direkomendasikan**	**Komentar**
Didapat di masyarakat *(Community Acquired)* :		
Penderita rawat jalan Sinusitis akut	Amoksisilin	Amox-clav, jika sumbernya dari gigi
Bronkitis kronik	Amoksisilin	Eksaserbasi Infeksi
Pneumonia	Amox-clav/azitromisin/ FQ generasi ke-2/3	Perokok/PPOK sering dijumpai
Selulitis	Cephalexin	
Infeksi ulkus kaki	Amox-clav.	Terapi awal untuk infeksi kaki diabetik
Infeksi saluran kemih simtomatik	TMP-SMZ (wanita); FQ (laki-laki)	Sistitis biasa (*Uncomplicated cystitis*) atau pielonefritis
Diare infeksi	FQ	Kuncinya rehidrasi per oral
Antibiotik berhubungan dengan diare	Metronidazol	Panas dan nyeri abdominal atau mual dapat disebabkan oleh *C.difficile*
Herpes zoster	Famsiklovir atau valasiklovir	Harus dimulai terapi dalam 72 jam
Terapi pasien rawat inap		
Pneumonia	Seftriakson + makrolid	FQ untuk pasien alergi β-lactam
Pneumonia (berat)	Seftriakson ditambah makrolid/Generasi ke-2/3 FQ	Penyakit sangat serius (ICU); dapat disingkirkan penyebab *legionella*; tambahkan vancomycin jika terdapat *S.pneumoniae* yang sangat resisten terhadap penicillin
Pielonefritis (tanpa kateter)	Generasi ke-3/4 sefalosporin	Aztreonam atau FQ jika pasien alergi β-laktam
Urosepsis (dengan kateter)	Generasi ke-3/4 sefalosporin ditambah ampisilin	Urosepsis yang berhubungan dengan kateter sering polimikrobial, termasuk spesies enterococcal, ditambah dengan aerobic basilus gram negatif
Meningitis Akut	Seftriakson ditambah vankomisin	Vankomisin plus TMP-SMZ untuk pasien alergi/ anafilaksi β-laktam; diperlukan vanc.untuk kasus *S. pneumoniae* yang resisten terhadap penisilin
Kolesistitis Akut	Ampisilin-sulbaktam	Sering diperlukan pembedahan
Komplikasi kolesistitis akut (perforasi, gangren, kolesistitis emfisematosa, cholangitis)	ESPCN-BL + gentamisin	Peranan esensial untuk pembedahan gawat darurat atau dekompresi/drainase eksternal
Appendisitis		
Divertikulitis	Sefoksitin/sefotetan/amp-sulbaktam	Jika tidak ada respons diperlukan pembedahan
Kolitis Iskemik	Generasi ke-3/4 sefalosporin + klindamisin/ESPCN-BL	Perlu intervensi pembedahan jika terjadi perforasi dan infark
Endokarditis katup	Penisilin + nafsilin	Vankomisin untuk penderita alergi penisilin
Infeksi ulkus kaki diabetik	Amp-sulbactam atau ESPCN-BL (jika Rx terdahulu)	Generasi ke-3/4 ceph. Atau FQ dan clinda. Untuk penderita alergi PCN
Selulitis	Sefazolin	Vankomisin atau klindamisin untuk penderita alergi β-laktam
Sindrom syok septik; tanpa ketemu sumbernya	Imipenem/si-astatin	Perawatan suportif perlu agresif
Panti rawat werda *(Nursing home)*:		
Dekubitus terinfeksi	FQ + klindamisin (PO); ESPCN-BL (IV)	Pemerataan tekanan (alih baring), nutrisi, *esential debridement*; kultur/foto R*of* untuk mengidentifikasi adanya osteomielitis dan MRSA
Pneumonia	Generasi ke-2/3 FQ (PO); seftriakson (IV)	Pertimbangkan tuberkulosis
Urosepsis	Siprofloksasin (PO); seftriakson (IM/ IV)	Tambahkan terapi untuk enterokokus jika memakai kateter

kolitis *C.difficile*	Metronidazol	Perhatian melekat untuk mengontrol infeksi seperti infeksi nosocomial yang terdokumentasi
Nosokomial/Rumah sakit :		
Pneumonia	Klindamisin + seftazidim atau FQ;ESPCN-BL	Pemilihan antibiotik dipengaruhi oleh faktor-faktor yang mendasari kondisi medis, status mental, alat Bantu pernapasan, antibiotik terdahulu, pengecatan gram sputum, risiko terhadap MRSA
Urosepsis yang berhubungan dengan kateter	Ampisilin +generasi ke-3/4 seph.	Diperlukan kultur untuk pemilihan terapi
Infeksi yang berhubungan dengan kateter intravena (selulitis, phlebitis, abses, bakteriemi)	Vankomisin	Pada penderita *immunocompromised*, tambahkan seftazidim; diperlukan pembedahan pada sepsis trombophlebitis
Diare yang berhubungan dengan *C.difficile*	Metronidazol	Jika mungkin putuskan hubungan dengan antimikrobial; perhatian untuk kontrol infeksi
Infeksi insisi jaringan Post-operasi (abdominal) dengan selulitis, abses, atau bakteriemi	Sefazolin (infeksi ringan); vankomisin + Generasi ke-3/4 seph. (infeksi berat)	Pembukaan kembali dan pembersihan jaringan merupakan terapi definitif, pemilihan antibiotik berdasarkan kultur

Keterangan : Amoks-klav., amoksisilin-klavulanat; Amp-sulb., ampisilin-sulbaktam; Seph., sefhalosporin; ESPCN-BL, ekstended-spektrum *penicillin-beta-lactamase combination* (contoh, tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam); FQ, fluorokuinolon (generasi pertama: siprofloksasin, ofloksasin, lomefloksasin; Generasi kedua: levofloksasin, trovafloksasin, grepafloksasin); Ticar-clav., tikarsilin-klavulanat; TMP-SMZ, trimeto-pri-sulfametoksazol.

Catatan: Pemilihan antibiotik untuk terapi empirik harus segera diganti apabila sudah ditemukan hasil kultur dan tes sensitivitas.

osmolaritas plasma atau kalau perlu monitor CVP serta balans cairan, diperlukan untuk mengetahui kecukupan cairan pada penderita. Peranan asuhan keperawatan yang baik sangat diperlukan, seperti menjaga kenyamanan penderita, kebersihan penderita dan tempat tidurnya terutama bila ada inkontinensia, mencegah terjadinya dekubitus dan kontraktur pada penderita-penderita yang tidak dapat bergerak ataupun kesadaran menurun. Jadi jelas bahwa penatalaksanaan infeksi pada usia lanjut sangat mem-butuhkan kerja sama tim multi-disiplin yang bekerja secara inter-disiplin.

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO)

FUO adalah suatu keadaan yang klasik ditandai dengan panas > 38.3°C yang sudah berlangsung minimal 3 minggu dan tetap tidak diketahui penyebabnya setelah dilakukan berbagai pemeriksaan selama 1 minggu. Penyebab FUO pada usia lanjut relatif tidak sama dengan pada usia muda. Faktor penyebab dapat dilihat pada tabel 5 di bawah ini.

Sekitar 1/3 kasus FUO pada usia lanjut ternyata berhubungan dengan infeksi bakteri seperti abses abdominal, endokarditis bakterial, tuberkulosis, abses periginjal atau osteomielitis tersembunyi. Lebih banyak kasus FUO pada usia lanjut ternyata berhubungan dengan penyakit jaringan penghubung seperti arteritis temporal, polimialgia reumatika, poliartritis nodosa. Dua puluh persen FUO pada usia lanjut berhubungan dengan penyakit keganasan terutama keganasan hematologik.

Langkah-langkah penatalaksanaan FUO dapat dilihat pada tabel 5. Asesmen lengkap perlu dilakukan ditambah dengan berbagai pemeriksaan canggih seperti CT *scan* dan MRI terutama untuk kepala, abdomen dan tulang. Terapi diberikan sesuai dengan faktor penyebabnya.

KESIMPULAN

Penyakit infeksi pada usia lanjut perlu diwaspadai pada setiap adanya perubahan mendadak (akut) dari tingkat kesadarannya, kebiasaannya maupun keadaan fisiknya. Setiap perubahan akut yang cenderung menurun/memburuk harus dipikirkan adanya penyakit infeksi dan perlu di nilai secara teliti, sampai terbukti tidak ada penyakit infeksi. Bila terlambat akan mempertinggi angka kematian pada usia lanjut.

Panas yang merupakan tanda kardinal pada penyakit infeksi, kadang-kadang tidak ditemukan pada usia lanjut (sekitar 20-35% kasus infeksi usia lanjut tidak panas), sehingga batasan panas pada usia lanjut berubah.

Penatalaksanaan infeksi pada usia lanjut, selain antibiotika yang sesuai, memerlukan terapi adekuat untuk penyakit-penyakit ko-morbid yang diderita para usia lanjut. Juga diperlukan penatalaksanaan keperawatan yang komplek dan terapi suportif seperti nutrisi, cairan dan elektrolit, oksigen dan lain-lain.

Tabel 5. Panas yang Tidak Diketahui Sebabnya (Fever of Unknown Origin/FUO) pada Usia Lanjut

Penyebab	Jumlah Kasus (%)
Infeksi	35
Abses intraabdominal	12
Tuberkulosis	6
Endokarditis infeksi	10
Lain-lain	7
Penyakit vaskular kolagen	28
Temporal arteritis/poli-mialgia reumatika	19
Poliarteritis nodosa	6
Lain-lain	3
Malignansi	19
Limfoma/hematologik	10
Solid tumor	9
Lain-lain (e.,g emboli pulmonal, *drug fever)*	9
Tidak terdiagnosis	9

Langkah-langkah Evaluasi FUO	
Step 1:	Pastikan panasnya dengan pengukuran secara serial, riwayat sebelumnya ,contoh. perjalanan, terpapar TB, obat-obatan yang diminum (dari resep dokter maupun beli sendiri), gejala-gejala yang dialami (gejala temporal arteritis), dan fisik. Hentikan obat-obatan yang tidak penting
Step 2:	Evaluasi laboratorik dasar: kadar leukosit dengan hitung jenisnya, enzim hati, laju endap darah (LED), kultur darah 3x, PPD, TSH, ANA, pertimbangkan ANCA atau HIV tidak spesifik.
Step 3:	(A) CT-scan abdominal/pelvis jika tidak diketahui sumbernya, atau (B) Biopsi arteri temporal jika gejala dan tanda menyerupai polimialgia reumatika/temporal artritis dan peningkatan LED atau (C) Tempat ditunjukkan berdasarkan pada gejala dan tanda dan abnormalitas hasil laborat
Step 4:	Jika 3A dikerjakan dan tetap tidak diketahui sumbernya → 3B, dan sebaliknya
Step 5:	(A) Hasil terbaik biopsi BM jika hemogram abnormal dikirimkan untuk H&E, pengecatan spesial, Cx's atau (B) Hasil biopsi hati hampir nol kecuali jika ditemukan LFT yang abnormal atau hepatomegali
Step 6:	(A) Laparoskopi atau laparotomi eksplorasi; atau (B) Dalam skaning-111/Ga-67, skan nuclear dapat efektif mengenyampingkan penyebab infeksi pada FUO jika negatif
Step 7:	Terapi ekjuvantivus untuk TB dapat diterima untuk penderita *immunocompromised* atau sangat dicurigai TB (sebelumnya PPD tes positif)

Persentase ini dihitung berdasarkan 3 penelitian FUO pada usia lanjut. TB: Tuberkulosis

REFERENSI

1. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Essentials of clinical geriatrics. 3th ed. New York: Mc Graw-Hill, Inc; 1994. p. 201-12.
2. Williams GO, Jogerst GJ. Infectious disease problems in the elderly. In: Reichel W, ed. Care of the elderly: clinical aspects of aging. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 206-17.
3. Strausbaugh LJ. Emerging health care-associated infections in the geriatric population. Emerging infectious diseases. 2001;7:2:268-71.
4. Hadisaputro S, Martono HH. Infeksi pada usia lanjut. Buku ajar geriatri. In: Darmojo B, Martono H, editors. Jakarta: Balai penerbit FKUI; ١٩٩٩. p. ٣٨-٣٢٣.
5. Richardson JP. Infections. In: Adelman AM, Daly MP, ed. 20 common problem in geriatrics. Boston: Mc Graw-Hill, Inc; 2001. p. 349-65.
6. Kamal A, Brocklehurst JC. A colour atlas of geriatric medicine, 1983 : 9.
7. High KP. Infection in the elderly. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, editors. Principles of geriatric medicine and gerontology. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill, Inc; 1999. p. 1443-54.
8. Naumova EN, Egorov AI, Morris RDTRK Rembang, Griffith JK. The elderly and waterborne cryptosporidium infection: gastroenteritis hospitalizations before and during the 1993 Milwaukee outbreak. Emerging infectious Disease. 2003; 9:4:418-23.
9. Engels EA, Clark E, Aledort LM, Goedert JJ, Whitby D. Kaposi's sarcoma- associated herpesvirus infection in elderly jews and non jews from New York City. International Journal of Epidemiology. 2003;31:946-50.
10. Norman DC, Yoshikawa TT. Fever in the elderly. Infect Dis Clin North Am. 1996;10 (1):93.
11. Departement of Veterans' Affairs 13 Keltie Street, Woden ACT 2606. Pneumoccal infection and vaccination in the elderly, 2003.

521

KEGAWATDARURATAN PADA PASIEN GERIATRI

Lukman H. Makmun

PENDAHULUAN

Pada usia lanjut (usila) terjadi proses menua, dimana secara struktur anatomi maupun fungsional terjadi kemunduran, yaitu terjadi proses degenerasi.

Pada usila berusia 80-90 tahun terjadi penurunan fungsi pada banyak organ dan sistem, sehingga yang tersisa adalah sebagai berikut:

- kecepatan konduksi saraf tinggal 85%
- laju basal metabolit menjadi 80%
- volume cairan tubuh juga menjadi 80%, sehingga mudah terjadi dehidrasi bila ada infeksi.
- indeks kardiak menurun, tinggal 70%, sehingga mudah terjadi sesak bila beraktivitas
- kapasitas vital paru pun menurun, menjadi 68%
- kapasitas vital maksimum menjadi 40%
- laju filtrasi glomerulus turun menjadi 67%
- aliran plasma ginjal tinggal: 40 – 47%

Penurunan yang terjadi pada pasien usia lanjut ini adalah karena perubahan fisiologis, tetapi bila terkena suatu penyakit, maka akibat ataupun efeknya akan berbeda dengan pasien muda.

Manifestasi klinis yang timbul juga berbeda. Misal pasien usila dengan penyakit jantung koroner, keluhan yang timbul mungkin adalah sesak bukan angina pektoris, karena organ parunya sudah mempunyai masalah. Begitu juga bila terserang pneumonia, tidak selalu disertai panas karena sudah berkurangnya faktor-faktor inflamasi seperti interleukin 6 dan lain-lain. Pengobatan harus memperhatikan fungsi ginjal dan fungsi hati supaya tidak terjadi interaksi obat ataupun terjadi efek samping.

Pada pasien geriatrik kegawatdaruratan yang sering terjadi adalah meliputi bidang sebagai berikut:

- di bidang kardiovaskular
- di bidang pernapasan
- di bidang neurologis
- di bidang saluran cerna; *acute* abdomen
- di saluran kemih
- di bidang endokrin dan metabolik
- trauma

Pada usila gejala dan tanda biasanya agak menyimpang dari yang biasa didapatkan pada usia dewasa muda, sehingga perlu diperhatikan kekhususannya.

TRAUMA

Pada usila penyebab utamanya adalah karena jatuh (*fall*), lebih kurang terjadi pada 40% usila. Sepuluh persen dari jatuh tersebut terjadi cedera berat dan 50% diantaranya terjadi fraktur.

Penyebab dari jatuh dengan trauma berat perlu di-telusuri lebih lanjut dan biasanya karena kombinasi dari perubahan-perubahan yang terjadi pada proses menua. Misalnya turunnya daya propriosepsi dan kelemahan otot yang sudah terjadi, dengan penyakit seperti Parkinson, stroke dan penglihatan kabur. Begitu juga efek obat-obatan seperti vasodilator, anti depresi. Pengaruh lingkungan seperti cahaya kurang, lantai licin, juga perlu dipertanyakan. Karena itu dalam melakukan anamnesis pada kasus jatuh, perlu ditanyakan hal-hal sebagai berikut:

- aktivitas pasien pada saat kejadian, misalnya kencing malam
- apakah ada simtom prodromal: *dizziness,* nausea.
- kesadaran menurun atau menghilang
- timbul nyeri dada dan berdebar karena serangan jantung

- rasa sesak
- riwayat pernah sakit dada.
- stroke
- ataksia, Parkinson dan artritis.
- obat-obatan yang diminum
- pernah mengalami hipotensi postural
- tiba-tiba menjadi lemah
- lingkungan mengenai cahaya, licin dan sebagainya.

Pada pemeriksaan fisis selain pemeriksaan rutin, perlu dilihat tanda-tanda trauma. Bila tekanan darah (TD) turun, waspada pendarahan internal misal ruptur limpa. Pada keadaan syok, mungkin hanya didapatkan TD turun, tanpa kenaikan nadi karena sudah ada gangguan saraf otonom, sehingga denyut nadi tidak meningkat akibat respons simpatis berkurang. Perlu diuji penglihatan, pendengaran, dan keseimbangan. Diperiksa status kardiovaskular dengan EKG. Pengukuran tekanan darah pada pasien usila dilakukan dalam posisi duduk supaya langsung terlihat apakah sudah ada hipotnsi ortostatik.

Status neurologis juga dilihat apakah ada stroke ringan. Juga otot-otot diperiksa kelemahannya. Bila terlihat ada risiko jatuh, pasien perlu dirawat.

KEGAWATAN GENITOURINARIUS

Biasanya terjadi infeksi saluran kencing (ISK) dan retensi urin. Retensi urin pada pasien usila pria umumnya adalah karena pembesaran kelenjar prostat.

Pada pasien usila perempuan, ISK sering terjadi karena secara anatomis uretra lebih pendek, mukosa sudah menipis di samping masalah higiene genital yang kurang diperhatikan. ISK dapat juga terjadi karena sebab lain, yaitu: 1). Penggunaan obat anti kolinergik, 2). Striktur uretra, 3). Ca prostat, 4). *Fecal impaction*, 4). Stroke, 5). Kompresi medula spinalis, 6). Trauma uretra/pelvis.

Kesemuanya ini menyebabkan tertahannya urin di kandung kemih dalam waktu lama, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi. Di samping kemungkinan adanya gejala biasa seperti disuria, gejala klinis lain dapat berupa agitasi, gejala non spesifik dan kandung kemih teraba penuh. Kadang-kadang pasien datang tanpa panas, tetapi gelisah, delirium, dimana harus dicurigai adanya infeksi. ISK merupakan infeksi kedua terbanyak pada usila setelah pneumonia. Pengobatan segera untuk menghilangkan retensi urin adalah dengan kateter urin atau pungsi supra pubis.

Etiologi ISK adalah karena daya tahan tubuh menurun, dengan pencetusnya misalnya penggunaan kateter urin. Selain itu juga terjadi perubahan mukosa genital dan uretra yang menipis. Di samping itu *Benign Prostate Hypertrophy* (BPH) dan juga pada keadaan stroke dan DM sering merupakan komorbid penyakit ISK.

Kuman yang sering ditemukan adalah *E.coli* dan bisa juga *Proteus Sp. Enterococcus, Staphylococcus.*

Tanda klinis ISK sering didapat sebagai berikut: disuria, panas, rasa nyeri, menggigil. Sedangkan keluhan non spesifik yang sering dikeluhkan pasien usila, adalah: 1). Inkontinensia urin, 2). *Malaise, weakness*, dan *confusion*. Pada ISK perlu dilakukan pemeriksaan kultur urin.

KEGAWATAN NEUROLOGIS

Biasanya pasien dibawa ke rumah sakit dengan keadaan gangguan kesadaran, yaitu: delirium, koma, sinkop.

Delirium. Dapat terjadi pada *cerebro vascular accident* (CVA) akut, dan selain itu dapat terjadi juga karena: efek samping obat, adanya infeksi, penyakit kardiovaskular, dan adanya trauma non sistem saraf pusat (SSP).

Delirium dapat rancu dengan demensia. Awitan delirium dapat bersifat akut dan fluktuatif. Penyebab delirium pada usila dapat oleh karena;

- obat anti kolinergik, antidepresi, psikotropik, sedatif hipnotik, anti konvulsi, anti Parkinson, anti hipertensi dan anti aritmia.
- gangguan keseimbangan metabolic yaitu: hipo/hipernatremia, hipo/hiperkalsemia, hipo/hiperglikemia, alkalosis, dehidrasi, uremia
- infeksi: pneumonia, ISK.
- kelainan neurologis: stroke
- kelainan kardiopulmoner: CHF, aritmia, IMA, emboli paru
- penyalahgunaan alkohol.

Pengobatan delirium dapat dicoba dengan haloperidol.

Koma. Penyebabnya dapat karena beberapa hal misalnya konsumsi alkohol berlebihan, adanya infeksi seperti meningitis, gangguan metabolik berupa hipo atau hiperglikemik dan adanya massa di otak. Keadaan lain adalah seperti koma hepatikum, stroke dan *Adam Stokes attack* dengan kehilangan kesadaran singkat. Koma harus dibedakan dengan kolaps akibat perubahan hemodinamik dimana kesadarannya hanya terganggu sementara.

KEGAWATAN AKUT ABDOMEN

Pasien datang sakit perut yang hebat dimana penyebabnya dapat berupa: obstruksi, inflamasi, katastrofal vaskular.

Keluhan yang dirasakan adalah rasa nyeri, yang mungkin disebabkan: inflamasi, perforasi, *ischemic vascular disease*, obstruksi kolon (kanker), obstruksi usus halus (adhesi, ileus, batu empedu), kelainan hepato bilier, pankreatitis, kelainan genito urinarius, peritonitis, katastrofal vaskular: infark usus, ruptur aneurisma aorta abdominalis.

Tanda klinisnya sering atipical, karena pendarahan *GI tract* dapat keliru dengan iskemia atau CHF, sehingga datangnya pun terlambat. Karena itu perhatikan tipe dan lokasi nyeri. Untuk diagnostik dilakukan foto abdomen polos 3 posisi dan kalau perlu dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan CT *scan* abdomen. Terapinya dengan mengatasi syok dan atas indikasi misal kecurigaan perforasi usus, dilakukan laparotomi.

KEGAWATAN PERNAPASAN

Pada proses menua terjadi penurunan *compliance* dinding dada, tekanan maksimal inspirasi dan ekspirasi menurun dan elasitisitas jaringan paru juga menurun.

Pada pengukuran terlihat FEV1, FVC menurun, PaO2 menurun, V/Q naik. Penurunan ventilasi alveolar, merupakan risiko untuk terjadinya gagal napas.

Penyebab kegawatan napas adalah: 1). obstruksi jalan napas atas, 2). hipoksia: misalnya karena Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), 3). tension pneumotoraks 4). pneumonia aspirasi, 5). rasa nyeri, 6). bronkopneumonia berat, 6). pneumonia, 7). emboli paru, 8). asidosis metabolik.

Etiologinya dapat berupa: 1). obstruksi jalan napas atas karena adanya benda asing, infeksi, tumor, alergi, 2). pneumonia atau karena aspirasi, 3). PPOK atau asma bronkial, 4). Edema paru e.c. kardiogenik atau non kardiogenik *acute respiratory distress syndrome*, 5). Emboli paru atau emboli fat, 6). Pneumotoraks, 7). Kelainan neuromuskular: miastenia gravis, *Guillan Barre*, 8). Asidosis metabolik karena ketoasidosis diabetikum.

Pneumonia

Tanda klasik berupa demam, batuk produktif dan sesak, tetapi pada usila gejalanya menjadi atipikal, yaitu: suhu normal atau rendah, tak ada batuk, status mental terganggu, nafsu makan menurun, aktivitas berkurang

Pemeriksaan fisik didapatkan: ronki, bronkofoni, suara napas menurun. Lekosit naik dan pada *rontgen* toraks terlihat infiltrat.

Emboli Paru

Gejala klinisnya berupa: 1). Sesak napas mendadak, nyeri dada (pleuritik), takipnea, 2). Takikardia, hipoksemia, 3). Subfebril, batuk, hemoptisis

Pada anamnesis didapatkan riwayat operasi terutama ortopedik dan urologi, trauma. Selain itu sering didapat juga bila pasien imobilisasi yang dapat berkomplikasi menjadi *Deep Vein Thrombose* (DVT).

KEGAWATAN KARDIOVASKULAR

Pasien datang dengan kegawatan kardiovaskular yang dapat berupa : Henti jantung, syok/hipotensi, nyeri dada, penyakit jantung koroner, *Congestive Heart Failure* (CHF), aritmia berat, krisis hipertensi.

Kegawatan kardiovaskular adalah penyebab utama kematian pada usila dan juga bila hidup menyebabkan disabilitas.

Pada sistem kardiovaskular, proses menua menyebabkan:

- *basal heart rate* menurun
- respons terhadap stres menurun
- *left ventricle* (LV) *compliance* menurun karena terjadi hipertrofi dan juga karena *senile amyloidosis*
- Pada daun-daun katup terjadi sklerosis dan kalsifikasi yang menyebabkan disfungsi katup, sehingga sering terdengar bising sistolik dengan intensitas rendah.
- Pada AV *node* dan sistem konduksi terjadi fibrosis, sehingga pada usila sering didapat fibrilasi atrial ataupun *atrial flutter*.
- *Compliance* pembuluh darah perifer menurun, karena proses aterosklerosis sehingga *afterload* meningkat dan didapatkan peninggian tekanan sistolik.
- Terjadi proses aterosklerotik pada pembuluh darah koroner dan terjadi penyakit jantung koroner (PJK).

Pada pasien usia lanjut dengan IMA hanya 50% yang mengalami nyeri dada. Pada pasien usia lanjut dengan PJK sering timbul simtom yang atipikal yaitu berupa *confusion*, perubahan kesadaran. Selain itu pengobatan pada usila perlu berhati-hati, karena dapat terjadi pendarahan GI *tract* dengan pemberian trombolitik, aspirin ataupun heparin. Dengan beta *blocker* dapat menimbulkan *confusion*.

KEGAWATAN ENDOKRIN DAN METABOLIK

Pasien dapat datang dengan kesadaran menurun dan sering didapatkan pada keadaan:

- Hipernatremia dan dehidrasi
- Koma diabetikum dimana terjadi pernapasan Kussmaul yang dalam dan cepat, kesadaran dalam keadaan koma.
- Hiponatremia.

Selain itu sering terjadi dehidrasi akibat diare dan muntah, dengan tandanya adalah: mukosa kering, turgor menurun, hipotensi dan takikardia. Pengobatannya adalah dengan substitusi cairan.

REFERENSI

Aronow WS, Fleg JL. Cardiovascular Disease in the Elderly. New York: Marcel Dekker, 3rd ed. 2004.

Lonergan. Geriatrics: a Lange clinical Manual. London :Practice Hall International; 2000.

Ranjit. N Ratnake. Practical Guide to Geriatric Medicine. Sydney: Mc Graw Hill; 2002.

Wilson LB, Simon SP, Baxter CR. Handbook of Geriatric Emergency Care. Maryland, USA: University Park Press.1984.

Yoshikawa TT, Norman DC. Acute Emergencies and Critical Care of the Geriatric Patient. USA : Marcel Dekker Inc; 2000.

522

ASUHAN PADA KONDISI TERMINAL

Supartondo

TUGAS DOKTER MASA KINI

Kemajuan teknologi medik seperti pernapasan buatan dan dialisis ginjal telah berhasil memperpanjang umur pasien, yang dahulu dapat dipastikan meninggal.

Meskipun banyak pasien dapat memanfaatkan kemajuan ini dan proses penyakit dapat dihentikan atau dibalik, mulai dipertanyakan apakah tindakan memperpanjang umur benar sesuai dengan kepentingan pasien.

Pelayanan kesehatan sejak dulu diarahkan untuk menyembuhkan penyakit dan mencegah kematian, tetapi baru sekarang para dokter berhadapan dengan keadaan menjelang ajal yang tidak dapat dielakkan.

Jadi, berupaya keras untuk meringankan derita sambil menerima ajal yang mendekat, merupakan tujuan baru di bidang kedokteran.

Ternyata tindakan dalam pelayanan medik menjelang akhir hayat tidak selalu mencerminkan pendapat ini. Segala daya upaya masih diarahkan untuk menyelamatkan jiwa.

Banyak ahli membahas segi medik, hukum, etik dan klinik tentang keputusan di akhir hayat pada pasien yang tidak sepenuhnya mampu dan menghadapi kematian segera. Salah satu pasal adalah hak pasien untuk menolak pengobatan. Untuk Indonesia hal ini belum lazim dan perlu dibahas dari segi etik dan hukum.

MASALAH PADA PASIEN USIA LANJUT YANG DAPAT MENGANCAM JIWA

Keganasan merupakan masalah yang menekan pada stadium akhir yang singkat, menyusul masa relatif panjang yang tenang.

Di AS kebanyakan orang meninggal sesudah demensia, stroke, penyakit jantung, penyakit paru obstruksi dan masalah kronis lain dari sistem organ.

Sebagai perbandingan suatu sistem asuhan di rumah di Yogyakarta menangani 49 pasien pasca stroke, 39 pasien diabetes dan 16 pasien kanker. Selama 5 tahun 122 pasien dari 427 pasien dirawat sampai meninggal.

PELAYANAN PASIEN PADA AKHIR HAYAT

Di negara Barat telah berkembang jenis pelayanan yang disebut ***hospice care*** (asuhan sakit) dengan ciri-ciri :

- Harapan hidup pasien 6 bulan atau kurang .
- Koordinasi oleh tim interdisiplin terdiri dari perawat, pekerja sosial, dokter, keluarga, ketua tim medik, relawan, penolong dan rohaniwan
- Perawat siap datang di rumah 24 jam sehari.
- Pokok utama : pengelolaan nyeri dan gejala .
- Bimbingan untuk keluarga dan layanan berkabung sampai 1 tahun sesudah pasien meninggal.
- Pendekatan lebih paliatif dibanding kuratif.
- Pasien memilih *hospice care* yang didukung asuransi khusus.

(sumber : Dept. Geriatr. Health, Am.Med.Assoc, 1998)

Di Jakarta RS Kanker "Dharmais" telah menyusun panduan untuk asuhan paliatif berbagai umur pasien, yang mencakup dasar-dasar perawatan paliatif antara lain. dukungan spiritual, hak penderita dan Menghadapi Kematian dan Masa Duka seperti pesan dan warisan, saat-saat terakhir (DNR). (7 II, 7 VIII).

Asuhan sakit dapat dilakukan di rumah, rumah sakit, panti rawat werda dan klinik asuhan bebas. Asuhan di rumah pasien menguntungkan dari segi lingkungan yang akrab, nyaman dan mudah diatur untuk pasien.Tetapi pengaturan lingkungan ini jangan sampai menghilangkan kenyamanannya. Walaupun tidak sampai menjadi "ruang rawat inap", harus diperhatikan hambatan seperti tangga, jenis tempat tidur dan jamban untuk mempermudah asuhan di rumah.

Rincian untuk merencanakan peralatan sederhana (kursi roda) sampai perlu tidaknya alat pengisap lendir, menggambarkan masalah dari segi dana.

SIAPA UJUNG TOMBAK ASUHAN SAKIT PADA AKHIR HAYAT?

Di manapun asuhan sakit ini ditangani, dokter yang trampil tentu diperlukan. Rumah sakit dengan fasilitas lengkap menjadi tempat rujukan bila pasien mengalami kegawatan, yang biasanya berlangsung pada masa akhir.

Ada laporan bahwa dokter untuk keluarga (*community physician*) yang berpraktek di lingkungan tempat tinggal, menjadi pilihan untuk asuhan sakit ini.

Para dokter telah mengenal pasiennya paling tidak selama 1 tahun dan menangani masa gawat selama 1 bulan sebelum meninggal.

Resusitasi jantung-paru dan bantuan pernapasan tidak terlalu sering. Diskusi keluarga dan dokter untuk menetapkan terapi ada, sebulan sebelum pasien meninggal.

Di Indonesia, variasi jenis *home care* (asuhan di rumah) seperti di Yogyakarta, lebih lazim. Penelitian lebih mendalam di Yogyakarta juga meninjau segi pembiayaan, yang mungkin lebih kecil dibanding cara asuhan lain.

Pengobatan untuk rasa nyeri merupakan suatu masalah di seluruh dunia. Para ahli di luar dan dalam negeri mengikuti petunjuk WHO 1990, yang menggunakan obat analgesi secara bertingkat, non-opioid (nyeri ringan) - opioid ringan (nyeri sedang) - opioid kuat (nyeri sangat). Ada obat tambahan bila diperlukan.

Di Jakarta Tim Terpadu Geriatri bekerja sama dengan Unit Akupungtur RS Cipto Mangunkusumo, antara lain untuk pengobatan nyeri. Akupungtur merupakan bagian dari Ilmu Kedokteran Komplementer. Cara ini menunjang upaya mengurangi polifarmasi.

MENYIAPKANBIDANGKEJIWAAN(KEROHANIAN) PASIEN PADA AKHIR HAYAT

Meninggal adalah suatu pengalaman yang tak ada duanya dalam hidup, ada dimana-mana tetapi jarang diteliti.

Penelitian di masa lalu menghasilkan beberapa model kesiapan pasien. Salah satu ialah model Kubler-Ross, dengan tahapan menolak, marah, menawar, murung, menerima, mengharap. Atas dasar ini dokter dapat membantu pasien yang menghadapi akhir hayat, berupaya ke arah menerima dan mengharap. Bidang yang sulit ini terus menerus diteliti.

Pertanyaan Lain

Bila dan bagaimana pasien dipersiapkan untuk menghadapi saat-saat akhir hidup?

Rohaniwan merupakan anggota tim asuhan sakit seperti telah dijelaskan sebelum ini dan ada petunjuk di Buku Panduan RS Dharmais.

Di RS Dr Sardjito Yogyakarta subbagian Geriatri memanfaatkan perawat yang sudah mengikuti pelatihan menangani pasien menuju kematian.

CARA KITA MENINGGAL

Tentu saja belum ada manusia yang dengan tegas dapat memberi laporan. Sebagai cerminan idaman seorang spesialis bedah, sekaligus pengajar, pemerhati peka dan penulis, merangkum harapan:

Tuhan, berilah kami kematian yang sesuai untuk kami masing-masing (Oh Lord, give each of us his own death, sebagian syair Rilke).

Asuhan sakit, contoh yang baik untuk menolong pasien pada akhir hayat, terdesak oleh pertolongan yang gemilang.

Tetapi pasien ditinggal jika pertolongan tidak berhasil.

"Keputusan akhir akan kutetapkan sendiri atau kuwakilkan kepada mereka yang memahami keinginanku, bila aku tak mampu lagi". Meninggal dalam kehormatan ialah penutup hidup dalam kehormatan.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Telah dibahas penatalaksanaan kondisi pasien pada akhir masa hidupnya, oleh berbagai sebab. Hak pasien untuk memilih cara pertolongan seperti tercantum dalam asuhan sakit (*hospice care*) belum sepenuhnya dapat diterapkan di Indonesia.Masih diperlukan penyesuaian di tingkat perhimpunan (IDI) dan segi hukum.

Persiapan kejiwaan pasien dibahas secara spiritual. Kurikulum Fakultas Kedokteran perlu dilengkapi dengan pelatihan bidang spiritual lintas sektor, supaya dokter mampu mendampingi pasien pada masa terminal.

REFERENSI

1. Hoefler JM. Managing Death, Boulder, Cola, Westview Press, 1997.
2. Supartondo. Segi legal-etik pasien usia lanjut dengan penyakit terminal. TI Nasional I dan KonKer III PERGEMI, BP Univ. Diponegoro, Semarang 2002 : 857-862.
3. Dahlan S. Terminally ill, dilihat dari aspek etikolegal. ibid, 283-297.

4. Lynn J, Caring at the End of Our Lives, N Engl J Med 1996, 335: 201-202.
5. Widhiarti NE dkk, Profile Home Care SMF Geriatri RS Dr Sardjito Yogyakarta. KonKer IV, PERGEMI 2005: MBP 20, 253.
6. Reichel W, Care at the end of life, dalam Adelman A M et al (eds): 20 Common Problems in Geriatrics, Intern.Ed. 2001, Mc Graw Hill, Boston : 20-21.
7. Perawatan Paliatif dan Bebas Nyeri pada Penyakit Kanker. Djauzi S dkk, YPI PRESS, Jakarta, 2003, II 9-38, VIII 201-202.
8. Cain JM, Practical aspects of hospice care at home.Best Pract & Research Clin.Ob&Gyn 2001, 15 : 305-311.
9. Hanson LC et al, Community. Physicians who provide terminal care, Arch Intern. Med 1999, 159: 1133-1138.
10. Pramantara S IDP et al, Kajian biaya manfaat program rawat rumah pasien geriatri. TI Nasional II KonNas III PERGEMI 2004, MU 60-67.
11. Reichel W, Care at the end of life.ibid no. 6, 29-33.
12. Meliala L, Penatalaksanaan nyeri pada Lansia, TI Nasional II KonNas III PERGEMI 2004, MU 40-50.
13. Saputra K, Ilmu Kedokteran Komplementer pada proses menua : Peran Akupungtur untuk mengelola nyeri.Prosiding TI Geriatri 2005, hal 105-110, Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FKUI.
14. Supartondo, Kecenderungan polifarmasi pada multipatologi, apa masalahnya ? Prosiding TI Geriatri 2003, hal 1-5. Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
15. Kubler-Ross E. On death and dying. New York : Macmillan, 1969.
16. Asdie HA. Perawatan orang sakit terminal. Tinjauan Agama Islam, Seminar/Pelatihan bagi Perawat Penanganan Pasien menuju Kematian. Panitia Ramadhan di RSUP Dr. Sardjito, 5 Desember 2000.
17. Nuland SB. How we die.Vintage Books, Random House, Inc, New York, 1995.

523

ELDERLY MISTREATMENT/
SALAH PERLAKUAN TERHADAP ORANG TUA

Supartondo, Nina Kemala Sari

PENDAHULUAN

Seorang nenek sudah lama sakit dan sudah dianjurkan dokter untuk dirawat di rumah sakit. Namun oleh anak-anaknya beliau hanya ditempatkan di salah satu kamar hotel milik si nenek sendiri. Ketika sakit beliau bertambah parah barulah anak-anak membawanya ke rumah sakit. Selama di rumah sakit, beliau hanya ditunggui oleh anaknya yang menderita sakit jiwa tanpa dibekal uang secukupnya untuk menebus obat-obatan dan pemeriksaan laboratorium. Anak-anak yang lain hampir tak pemah datang menjenguk. Karena obat-obatan yang digunakan terputus-putus, sakit si nenek bertambah parah dan memerlukan tindakan serta pengobatan darurat. Untuk mendapatkan bantuan dari sebuah yayasan sosial yang ada di rumah sakit tersebut, pasien haruslah merupakan pasien bangsal kelas 3, sedangkan si nenek dirawat di bangsal kelas 2 sehingga tidak bisa mendapat bantuan gratis dari yayasan tersebut. Untuk memindahkan si nenek ke kelas 3 diperlukan persetujuan keluarga. Anak yang menunggu si nenek tidak dapat dipercaya akalnya, sementara keluarga yang relatif 'sehat' tidak kunjung datang, dan ketika di telpon mereka merasa tersinggung dengan ide pindah kelas tersebut.

Kasus lain adalah kasus terputusnya pengobatan hipertensi seorang kakek. Selama ini beliau rutin kontrol ke sebuah poliklinik di rumah sakit umum untuk pengobatan hipertensinya. Pengobatan berjalan lancar-lancar saja. Ketika PT. ASKES mengubah kebijaksanaan, obat yang biasa diperoleh secara gratis dengan jaminan ASKES tersebut ternyata harus dibayar sebagian.Isteri pasien yang biasa mengantar berobat tidak bisa menerima kenyataan tersebut namun juga tidak mau obatnya ditukar dengan obat lain yang masih ditanggung ASKES. Akhirnya obat tersebut tidak ditebus dan sang kakek tidak minum obat hipertensinya lagi. Setelah hampir sebulan tidak minum obat, tiba-tiba si kakek mendapat serangan stroke karena tekanan darah yang terlalu tinggi. Stroke tersebut akhimya membuat pasien mengalami gangguan menelan sehingga setiap kali makan harus melalui selang nasogastrik. Pasien juga mengalami inkontinensia urin sehingga memerlukan pemasangan kateter jangka panjang. Dokter sudah menganjurkan penggunaan kateter silikon yang hanya diganti sekali sebulan namun karena si isteri ingin semua yang dijamin ASKES akhimya kateter yang didapat adalah kateter Folley yang harus diganti seminggu sekali. Pada penggantian kateter yang kesekian, terjadi *false route* sehingga timbul striktur uretra dan berujung pada dilakukannya tindakan pembuatan sistostomi.

Salah Perlakuan terhadap orang berusia lanjut merupakan gejala serius. Data di Amerika memperlihatkan bahwa setiap tahun lebih dari 1,5 juta orang tua mendapat perlakuan salah. Peneliti lain memperoleh data prevalensi salah perlakuan pada 32 dari 1000 populasi usia lanjut. Meski pun belum terdapat data akurat di Indonesia namun dalam praktek sehari-hari kian sering dijumpai kasus-kasus yang mengindikasikan adanya salah perlakuan terhadap orang berusia lanjut. Berbagai sikap seperti kekasaran, pengabaian, eksploitasi, dan meninggalkan/mengisolasi oleh pramurawat, keluarga, teman-teman, atau kenalan dapat memberikan akibat fatal bagi seorang berusia lanjut. Sikap-sikap tersebut, baik disengaja maupun tidak, dapat berujung pada merosotnya kualitas hidup dan kesehatan seorang berusia lanjut.

Salah perlakuan terhadap orang tua baru mulai mendapat perhatian pada akhir tahun 1970-an setelah dimuatnya laporan pemukulan terhadap seorang nenek di media masa Inggris. Karena itu, pengetahuan kita mengenai salah perlakuan pada usia lanjut jauh tertinggal dibandingkan kejahatan terhadap anak maupun wanita. Meskipun berbagai kelompok seperti para ahli hukum, sosiolog, pekerja sosial, dan perawat secara klinis dan akademis terlibat dengan masalah ini, namun para dokter, umumnya, belum berkontribusi signifikan. Hal ini, untuk sebagian, mencerminkan kenyataan bahwa dokter keluarga, yang paling tepat untuk menilai ada tidaknya diagnosis salah perlakuan, merasa tidak cukup bekal pengetahuan, mungkin karena kejahatan interpersonal dalam pendidikan kedokteran selama ini terabaikan.

Tabel 1. Jenis-Jenis Salah Perlakuan pada Usia Lanjut

Penganiayaan Fisik mencakup tindakan – tindakan kejahatan yang menyebabkan nyeri, trauma, gangguan, atau penyakit. Contoh: memukul, menendang, mendorong.

Pengabaian Fisik memiliki ciri khas berupa kegagalan pramurawat untuk menyiapkan barang-barang atau pelayanan yang dibutuhkan untuk dapat berfungsi optomal atau untuk menghindari bahaya.

Penganiayaan Psikologis adalah kekerasan terhadap mental orang lanjut sehingga menimbulkan kesedihan yang mendalam.Contoh: ancaman, caci maki, perlakuan seperti terhadap anak-anak , atau mengisolasi

Pengabaian Psikologis adalah kegagalan untuk menyediakan stimulasi sosial bagi orang berusia lanjut yang tidak mandiri

Penganiayaan Finansial atau Material mencakup salah guna pendapatan atau sumber-sumber finansial atau penghasilan seseorang oleh orang lain atau perawat

Pengabaian Finansial atau Material adalah kegagalan menggunakan dana atau sumber-sumberyang diperlukan untuk menopang atau pemulihan kesehatan dan kesejahteraan usia lanjut.

Kejahatan terhadap Hak Azasi Manusia terjadi bila orang yang merawat/mengawasi usia lanjut mengabaikan hak-hak orang berusia lanjut dan kemampuan untuk mengambil keputusan bagi mereka.(kebebasan pribadi, kekayaan pribadi, keinginan berkumpul, berbicara, *Privacy*, memberikan suara) Contoh: mengambil hak milik pribadi dari orang tua.

DEFINISI

Salah perlakuan terhadap orang tua adalah segala jenis hal yang membahayakan termasuk tindakan kasar, pengabaian, eksploitasi, serta kejahatan terhadap hak azazi manusia (Fulmer and O'Malley 1987). Rincian definisi salah perlakuan terhadap orang berusia lanjut menurut *American Medical Association* terlihat dalam tabel berikut:

Menurut Callahan, salah perlakuan yang terbesar pada usia lanjut adalah kegagalan menyediakan kebutuhan ekonomi untuk hidup layak dan kesempatan memilih keinginan sendiri. Ia menyimpulkan bahwa kesehatan ekonomi seorang berusia lanjut sejalan dengan membaiknya taraf kesehatan, tempat tinggal, hubungan keluarga, dan memperkecil situasi salah perlakuan.

Tabel 2. Berbagai Teori yang Mendasari Timbulnya Salah Perlakuan pada Usia Lanjut

Teori	**Faktor Risiko yang ditawarkan**
Interaksi simbolik	Stres pramurawat
Teori situasional	Isolasi korban
Teori penukaran	Ketergantungan korban pada pramurawat, dan pramurawat pada korban
Teori pembelajaran sosial	Kejahatan transgenerasi
Teori psikoanalitik	Psikopatologi pada korban atau pramurawat

ETIOLOGI

Para ahli sosiologi telah mengajukan sejumlah teori seperti tertera pada tabel 2. Teori situasional/isolasi soasial biasanya terjadi pada pasien usia lanjut yang tidak memiliki jaringan pendukung.

Teori penukaran/ketergantungan korban pada pramurawat dan pramurawat pada korban terjadi bila pramurawat tergantung pada pasien, pramurawat memperlakukan pasien dengan salah sebagai strategi penyeimbang.

Teori pembelajarn sosial/kejatahan transgenerasi merujuk pada orang tua yang bertindak kasar dalam mendidik anak, anak belajar menggunakan kekasaran sebagai mekanisme adaptasi. Anak-anak kemudian mengasari orang tua saat mereka berperan sebagai pengawas orang tua.

Hipotesis psikoanalitik/psikopatologi pramurawat diajukan bila pramurawat memilki problem psikologis atau penyalahgunaan obat.

Hambatan utama untuk pencegahan dan intervensi salah perlakuan terhadap usia lanjut adalah kurangnya kewaspadaan dokter atau tenaga kesehatan lainnya. Meskipun salah perlakuan ini terkait dengan meningkatnya mortalitas pada usia lanjut, hanya 21% dari 550.000 perkiraan kasus salah perlakuan yang dilaporkan pada tahun 1996 ke pelayanan proteksi usia lanjut di Amerika. tabel 3. memperlihatkan alasan mengapa kasus-kasus salah perlakuan tidak dilaporkan.

FAKTOR RISIKO

Gangguan kognitif dan ketergantungan merupakan faktor-faktor risiko utama untuk timbulnya salah perlakuan pada usia lanjut. Tabel 4 memperlihatkan daftar faktor risiko terjadinya salah perlakuan pada usia lanjut.

Deteksi adanya salah perlakuan ini sangat penting karena terkait dengan berbagai sindrom geriatri yang umum terdapat yaitu depresi, dementia, jatuh disertai fraktur panggul, dan ulkus dekubitus.

Tabel 3. Alasan Salah Perlakuan Tidak Dilaporkan Oleh Dokter

Sedikit atau kurangnya pelatihan mengenali salah perlakuan
Sikap yang kurang menyenangkan terhadap usia lanjut
Sedikitnya literatur medis tentang salah perlakuan pada orang berusia lanjut
Penolakan menghubungkan tanda-tanda salah perlakuan (tidak yakin) pada orang berusia lanjut
Menyembunyikan korban (pasien tidak sering dilihat oleh dokter)
Tanda-tanda/gejala samar-samar (higiene buruk atau dehidrasi)
Penolakan atau takut berkonfrontasi dengan penyerang
Menolak melaporkan salah perlakuan yang masih merupakan kemungkinan
Orang yang diperlakukan secara salah memohon agar agar hal tersebut tidak dilaporkan (hak istimewa pasien/dokter)
Kurangnya pengetahuan tentang prosedur pelaporan yang benar
Ketakutan timbulnya hubungan yang membahayakan dengan rumah sakit atau fasilitas perawatan.

Tabel 4. Faktor-Faktor Risiko Salah Perlakuan pada Usia Lanjut

Usia lanjut
Kurangnya akses terhadap berbagai sumber
Rendahnya pendapatan
Isolasi sosial
Status minoritas
Rendahnya pendidikan
Rendahnya kemampuan fungsional
Salah guna zat oleh pramurawat atau penderita
Gangguan psikologis dan abnormalitas karakter
Riwayat kejahatan/kekejaman dalam keluarga
Kelelahan dan frustrasi pramurawat
Gangguan kognitif

PENDEKATAN TERHADAP PASIEN

Anamnesis

Mengenali adanya salah perlakuan seringkali sulit. Orang berusia lanjut mungkin tak dapat memberikan informasi karena adanya gangguan kognitif. Riwayat sering kali sulit didapat dari korban, karena takut akan balas dendam pelaku. Pembalasan tersebut dapat berupa hukuman fisik atau ancaman kekerasan dan ditinggalkan. Orang tua sering kali takut ditempatkan di fasilitas perawatan dan beberapa lebih baik memilih di perlakukan tidak benar di rumah sendiri daripada pindah ke tempat lain.

Orang yang diperlakukan salah seringkali datang dengan keluhan somatik. Dokter harus menanyakan pada pasien tentang penanganan yang kasar, isolasi, serta salah perlakuan secara verbal maupun emosional. Keluhan yang samar atau membingungkan dapat menunjukkan indikasi salah perlakuan. Penting diingat bahwa salah perlakuan atau penyia-nyiaan paling sering terungkap pada kunjungan rutin di ruang praktek dokter atau pada saat perawatan jangka panjang.

Umumnya, pasien harus diwawancara tanpa pramurawat. Gangguan kognitif mungkin membatasi kemampuan untuk memperoleh riwayat yang akurat. Penting untuk memberikan pertanyaan umum tentang kondisi di rumah atau fasilitas perawatan. Dokter harus mencoba mendapat-kan pandangan akurat kehidupan pasien sehari-hari termasuk makanan, obat-obatan, berbelanja, dan kehidupan sosial. Penting juga ditanyakan kualitas hubungan dengan pramurawat dengan pertanyaan,"Apakah ......(nama pramurawat) menjagamu dengan baik?" Hal yang penting juga adalah menilai status mental pasien untuk indikator adanya depresi atau salah guna obat atau alkohol. Diskusi mengenai status finansial pasien juga diperlukan. Jika dicurigai adanya salah perlakuan, pramurawat juga harus diwawancara. Dokter juga harus waspada untuk tidak menginterpretasi secara berlebihan atau membuat komentar yang menjurus, terutama bila faal kognitif pasien terganggu. Tabel 5 memperlihatkan riwayat yang penting untuk menduga adanya salah perlakuan.

Tabel 5. Gambaran Anamnesis yang Penting Dalam Menilai Salah Perlakuan Terhadap Orang Tua

Masalah medis/diagnosis
Deskripsi terperinci lingkungan rumah (adekuatnya makanan, tempat berlindung, persediaan, dst)
Deskripsi akurat kejadian yang berhubungan dengan kecelakaan atau trauma (misalnya penanganan yang kasar, isolasi, salah perlakuan secara verbal maupun emosional)
Riwayat kejahatan terdahulu
Deskripsi trauma terdahulu dan kejadian di seputarnya
Deskripsi caci maki, ancaman, atau salah guna emosi
Penanganan masalah medis yang tidak sesuai, trauma yang tidak diatasi, higiene buruk, lama tidak dibawa berobat
Depresi atau penyakit mental lainnya

DETEKSI ADANYA SALAH PERLAKUAN PADA USIA LANJUT

Para klinisi harus lebih mengandalkan teknik-teknik penapisan, pengenalan tanda-tanda, dan timbulnya gejala-gejala. Para ahli geriatri biasa menggunakan instrumen penapisan berupa *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) untuk penilaian status kognitif, *Geriatric Depression Scale* (GDS) untuk status afektif, dan skala *Activities of Daily Living* (ADL) untuk status fungsional. Sayangnya, meski pun berbagai protokol telah diteliti untuk mendeteksi adanya penganiayaaan pada usia lanjut namun masih beleum ada instrumen untuk kegunaan klinis di ruang perawatan. Lebih jauh, masih belum jelas apa yang seharus-nya digunakan sebagai baku emas untuk mengevaluasi protokol ini. Asosiasi Medis Amerika menyarankan agar para dokter mengajukan pertanyaan-pertanyaan seperti tertera pada tabel 6

Tabel 6. Pertanyaan Penapisan *American Medical Association*

Adakah yang menyakiti Anda di rumah?
Adakah yang pernah menyentuh Anda tanpa persetujuan Anda?
Adakah orang yang membuat Anda terpaksa melakukan sesuatu yang tidak ingin Anda kerjakan?
Adakah orang yang mengambil milik Anda tanpa ijin?
Adakah orang yang pernah memaki atau mengancam Anda?
Apakah Anda pernah menandatangani dokumen yang tidak Anda mengerti?
Apakah ada seseorang yang Anda takuti di rumah?
Apakah Anda lebih banyak sendirian?
Adakah orang yang pernah gagal/tidak bisa menolong Anda saat Anda membutuhkan?

Hal ini berarti bahwa para klinisi harus mengandalkan keahlian dan inisiatifnya sendiri. Perlu ditimbulkan kecurigaan tinggi karea mayoritas kasus tidak jelas terlihat. Perlu dibangun hubungan yang baik dengan pasien dan pramurawat untuk mengetahui apakah terdapat masalah. Tabel berikut ini memerlihatkan daftar hal-hal yang perlu dievaluasi untuk penapisan ada tidaknya salah perlakuan.

Tabel 7. Daftar Untuk Penapisan Salah Perlakuan

Waspadai perjanjian yang tidak ditepati, keterlambatan untuk mencari pertolongan yang tak dapat dijelaskan, trauma berulang atau yang tak dapat dijelaskan.
Selalu berbicara pada pasien seorang diri.
Penilaian adanya depresi, ansietas, menarik diri, atau kebingungan.
Selalu menerima riwayat seksual dengan hati-hati.
Tanyakan pada pasien secara langsung tentang adanya penganiayaan.
Nilai kualitas interaksi antara pasien dan pramurawat.
Tanyakan pada parmurawat apakah ia memiliki masalah dalam melakukan perawatan.
Nilai sistem pendukung sosial pasien.

Pemeriksaan Fisis

Trauma dalam bentuk fraktur, dislokasi, laserasi, abrasi, luka bakar, atau memar biasanya jelas terlihat. Tabel berikut menunjukkan tanda-tanda yang perlu dievaluasi.

Tabel 8. Temuan Fisik pada Kasus-Kasus Salah Perlakuan

Penganiayaan:
Fraktur atau dislokasi
Laserasi, abrasi, luka bakar
Memar
Penyakit menular seksual, nyeri, atau perdarahan di daerah genitalia
Tanda-tanda penggunaan obat berlebihan, kekurangan obat, atau salah guna obat
Higiene yang buruk
Pengabaian:
Kakeksia
Higiene buruk
Cara berpakaian yang tidak sesuai
Gangguan mobilitas
Gangguan sensoris
Tidak adanya alat bantu (kaca mata, alat bantu dengar, gigi, tongkat atau *walker*)
Gangguan komunikasi (hambatan sensoris atau kognitif)
Kelemahan
Ulkus dekubitus
Kontraktur

ETIKA DOKTER

Sering terjadi dilema etika ketika berhadapan dengan kasus salah perlakuan atau dugaan salah perlakuan pada usia lanjut. Jika terdapat sikap salah perlakuan haruskah menjadi perhatian dokter ataukah dilaporkan kepada penegak hukum atau departemen sosial? Demikian juga, pada bentuk salah perlakuan yang ringan seperti melalui perkataan, tentunya tidak ditatalaksana serupa dengan kejahatan fisik yang membahayakan.

Tak ada seorang pun dokter yang membenarkan sikap salah perlakuan pada usia lanjut namun demikian berhadapan dengan hal tersebut akan menimbulkan berbagai masalah etik bagi dokter. Dokter diajari untuk menjaga konfidensialitas pasien. Dokter juga diajari untuk menghargai dan menjaga otonomi pasien. Merujuk ke negara lain, sebagai contoh Amerika, *Adult Protective Service* (APS) lah yang berperan, bukan dokter, untuk memutuskan apakah pasien kompeten untuk memiliki hak memilih untuk tetap berada dalam situasi *abusive* tersebut.

Penting sekali untuk menentukan apakah pasien memiliki kapasitas dan kebebasan untuk mengambil keputusan terhadap intervensi yang akan dilakukan. Individu yang tak lagi dapat mengelola keuangannya tidak berarti bahwa ia tak dapat mengekspresikan keinginan dimana ia ingin tinggal.

PERAN DOKTER

Dokter dapat berperan dalam pencegahan salah perlakuan. Meskipun data riset formal masih kurang, secara intuitif jelas bahwa orang berusia lanjut yang paling rentalah yang berisiko tinggi terhadap sikap salah perlakuan. Penilaian geriatri secara komprehensif pada komponen fungsi kognitif, afektif, fungsional, dan status sosial akan sangat membantu mengidentifikasi kasus-kasus yang potensial berisiko. Dengan meletakkan otonomi pasien pada porsinya serta meminimalkan stres pramurawat, secara signifikan akan mengurangi risiko salah perlakuan pada usia lanjut. Selain itu dari hasil studi juga diketahui bahwa pengetahuan dokter tentang adanya salah perlakuan pada usia lanjut adalah relatif yang paling baik sehingga diharapkan dapat berperan serta secara aktif dalam riset-riset terkait salah perlakuan pada usia lanjut. Faktor kunci untuk penilaian perawatan dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Membuat Rencana Penatalaksanaan

Apakah tejadi salah perlakuan?
Apa jenis salah perlakuan yang terjadi?
Apakah hal ini telah terjadi sebelumnya?
Apakah pasien pernah mendapat bantuan sebelumnya untuk salah perlakuan ini?
Apakah si pelaku masih ada pada saat ini?
Apakah aman bila pasien kembali ke rumah?
Pelayanan/perlindungan apa yang diperlukan agar pasien aman?
Apa yang pasien harapkan?
Apakah perlu melaporkan kasus ini ke pihak berwenang?

Penting menentukan apakah masalah yang ada merupakan kasus tersendiri atau masalah yang telah berlangsung lama. Seberapa serius akibat salah perlakuan tersebut? Apakah aman bagi usia lanjut yang mendapat salah perlakuan untuk kembali ke tempat yang sama? Apa yang dipikirkan dan apa yang diinginkan pasien? Jika pasien kompeten, keputusan dapat diambil oleh pasien sendiri. Jika pasien tidak kompeten, dokter perlu membantu melindunginya. Pramurawat dari pasien yang mendapat salah perlakuan juga perlu mendapat layanan pendukung. Untuk itu, dokter perlu mengetahui sistem dukungan sosial dan finansial pasien, sumber daya apa yang tersedia di masyarakat dan bagaimana cara mengaksesnya, serta bagaimana cara mendapatkan perlindungan hukum bila sewaktu-waktu diperlukan.

MASA DEPAN

Problem salah perlakuan pada usia lanjut akan terus meningkat di masa depan karena berbagai alasan diantaranya adalah meningkatnya jumlah warga usia lanjut yang tidak mandiri, menciutnya ukuran keluarga dan pramurawat, meningkatnya perpecahan keluarga seperti perceraian dan pindah tempat yang menyebabkan terkikisnya sistem pendukung. Hal yang perlu diingat, perbedaan kultur budaya jelas akan sangat memengaruhi kriteria salah perlakuan. Perlu dipertimbangkan adat kebiasaan yang berlaku di suatu daerah yang memengaruhi cara pandang dan perlakuan terhadap warga berusia lanjut meskipun nilai-nilai kebenaran yang bersifat universal menjadi bahan pertimbangan di sisi lain. Kepedulian dan kewaspadaan dokter dalam mendeteksi adanya salah perlakuan pada usia lanjut sangat dibutuhkan.

REFERENSI

Fulmer T, Guadagno L, Bolton Mm. Elder Mistreatment In Women. Jognn 2004; 33:5.

Jogerst Gj, Daly Jm, Brinig Mf, Dawson Jd, Schmuch Ga, Ingram Jg.Domestic elder abuse and the law. American Journal of Public Health 2003;93:12.

Kruger MRM. Moon CCH. Can you spot the signs of elder mistreatment? Post Graduate Medicine,.http://www .postgradmed.com/issues/1999/08-99/kruger.htm

Lachs M. Elder mistreatment. In *Principles of Geriatric Medicine & Gerontology*, Hazard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME (eds). New York: Mc Graw Hill; 2003. p. 1593-98

O'brien Jg, Piper Me. Elder abuse. In Principles and Practice of Geriatric Medicine. Pathy OBE MSJ (ed). New york: John Willey & Sons; 1991. p. 211- 18.

Rosenblatt De, Lachs MS. Elder mistreatment. In *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*, Evans JG, Williams TF, Beattie BL, Michel J-P, Wilcock GK (eds). Oxford University Press. New York 2000. p. 1164-69

Swagerty DL, Takahashi Py, Evans JM. Elder mistreatment. American Family Physician 1999;59:10.

524

SISTEM PELAYANAN PARIPURNA GERIATRI

RA. Tuty Kuswardhani

PENDAHULUAN

Peningkatan usia harapan hidup secara global menjadikan pesatnya peningkatan populasi lanjut usia di dunia. Pasien Geriatri (berusia lebih 60 tahun untuk negara berkembang, 65 tahun negara maju) dengan tampilan *multiple disease* atau lebih dari satu penyakit. Kebutuhan terhadap layanan kesehatan untuk membantu perawatan kesehatannya dan masalah di luar kesehatan pada usianya, misalnya psikologis dan lingkungan. [5]

Pasien Geriatri bisa memerlukan perawatan di rumah (*home care*) mungkin disediakan oleh badan yang mempekerjakan paramedis dan profesional kesehatan. Beberapa layanan Geriatri dirancang khusus untuk membantu pasien dan keluarga mereka. Dalam banyak komunitas dipersiapkan kerja sama terpadu. Layanan ini menyediakan pula program pelatihan dan pendidikan di kalangan masyarakat. [2]

Layanan kesehatan Geriatri selain menjadi pendukung layanan medis juga menjadi pendukung penyakit terminal dan mental. Beberapa program menyediakan perawatan dan dukungan bagi individu lanjut usia yang hidup sendiri tanpa anggota keluarga. Dari saat masuk rumah sakit saat pasien dirawat pelayanan ini lebih fokus untuk meminimalkan stres, mempercepat perawatan; mempersiapkan menjadi lebih sehat dan nantinya mampu hidup mandiri produktif. [2]

RUMAH SAKIT GERIATRI

Dalam keadaan sehat tanpa penyakit populasi Geriatri memiliki berbagai kemunduran (*impairment*) yaitu: *Immobility, Instability, Incontinence, Impairments of cognitive, Impaction, Impairments of Vision, Hearing, skin integrity, taste, Infection, Isolation, Impecunity, Inanition, Iatrogenesis, Insomnia, Impotence, Immuno-deficiency.*

Pasien lanjut usia sering memiliki kebutuhan yang berbeda dari pasien yang lebih muda. Usia yang tua, menjadikan lebih sulit untuk pulih secara cepat dari cedera atau sakit karena *frailty*nya.[9] Kemunduran ini sangat terkait dengan model kesehatan holistik (bio-psikososial-lingkungan) pada populasi tua.[1,6]

Pasien yang lebih tua juga lebih banyak mendapatkan komplikasi pasca tindakan, seperti infeksi akibat operasi. Memerlukan penatalaksanaan medis yang lebih berhati-hati. Banyak resep obat yang kompleks yang meningkat dengan bertambahnya usia. Beberapa penyakit dan kondisi yang berkaitan erat dengan penuaan, menjadi tuntutan profesional yang sebagian besar Spesialisasi Medis Geriatri. [9]

Terkait kompleksitas populasi lanjut usia ditengarai memerlukan sebuah rumah sakit Geriatri yang merupakan fasilitas medis yang didedikasikan sepenuhnya untuk perawatan dan pengobatan populasi berusia lanjut. Rumah Sakit Geriatri mungkin lebih pada rumah sakit konvensional, tetapi dilengkapi spesifikasi untuk pengelolaan pasien Geriatri. Beberapa layanan kesehatan pada rumah sakit Geriatri seharusnya mampu menyediakan pelayanan kesehatan meliputi: perawatan darurat, diagnosis dan pengobatan, pelayanan kesehatan mental, perawatan jangka panjang (*long term care*) dan perawatan hospis atau perawatan kehidupan akhir dari populasi lanjut usia (*Hospice Care*). [4]

Salah satu fungsi utama rumah sakit Geriatri adalah menyediakan perawatan untuk pasien pada kondisi kesehatan medis dan mental yang serius. Penyakit degeneratif, seperti Multiple Sclerosis juga Demensia sering membuat pasien menerima perawatan yang konsisten dan profesional. [4]

Rumah sakit Geriatri memiliki tujuan untuk perawatan dan kenyamanan pasien dalam jangka panjang. Sehingga keluarga merasakan bentuk perawatan yang penuh perhatian pada anggota keluarganya. Keluarga pasien, walaupun sering bersedia melakukan prosedur tindakan untuk membantu anggota yang sakit; mungkin tidak memiliki keahlian untuk merawat sebagai pengasuh medis (*caregiver*) dengan penuh waktu.[10]

Menjadi hal penting untuk memiliki sebuah rumah sakit Geriatri yang terpadu dan paripurna untuk memenuhi kebutuhan pasien dengan *impairment* dan *handicap*. Selain menyediakan fasilitas yang sesuai dengan kondisi umum bagi warga lanjut usia.[6]

Sumber daya manusia di Rumah Sakit Geriatri terdiri dari Spesialis Geriatri dan paramedis Geriatri yang kompeten dibidangnya. Di sebuah rumah sakit biasa, pasien dapat dirawat di ruang darurat dan diperiksa oleh seorang dokter. Di sebuah rumah sakit Geriatri, pasien berusia lanjut memiliki kesempatan yang lebih baik untuk mendapatkan seorang dokter dengan pengetahuan dan pengalaman tentang masalah kesehatan tertentu mereka berkaitan dengan proses penuaannya.

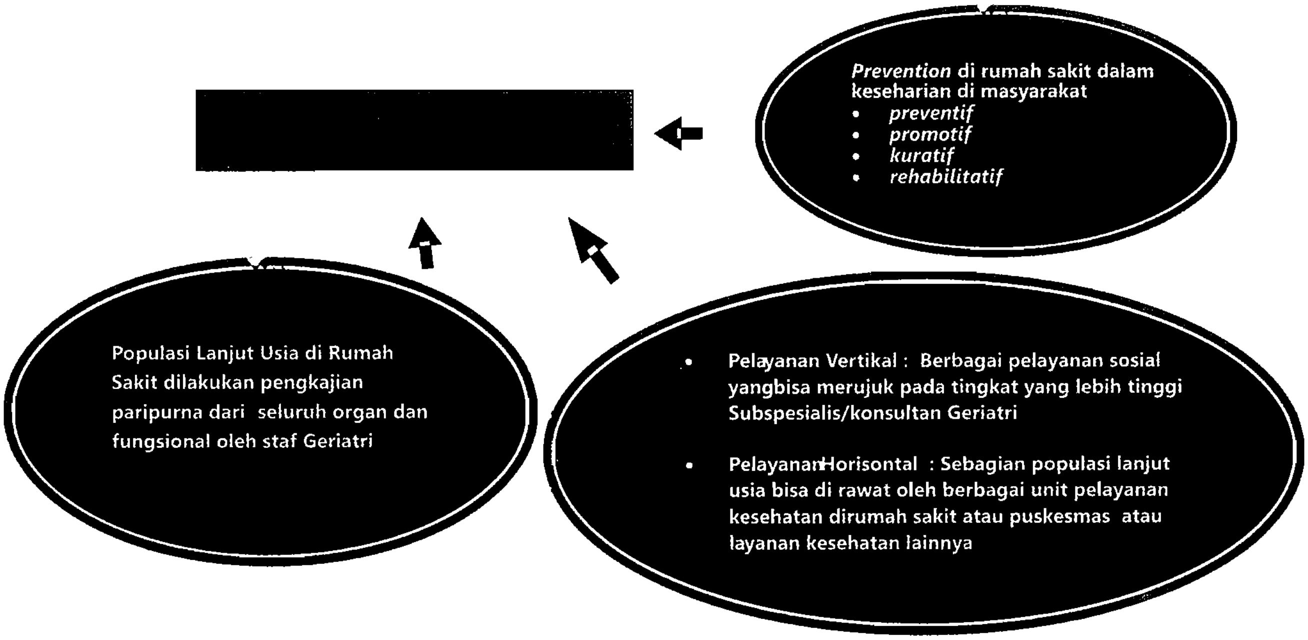
Para ahli medis percaya bahwa rumah sakit Geriatri dapat memberikan pelayanan yang jauh lebih baik bagi pasien berusia lanjut dibanding rumah sakit atau fasilitas medis konvensional. Karena kelengkapan staf (sumber daya manusia) untuk perawatan subset pasien di rumah sakit Geriatri yang dilengkapi dengan teknologi, perawatan, dan standar pelayanan kesehatan menjadi syarat utama untuk sebuah rumah sakit Geriatri.[12]

Pendekatan yang terpadu dan holistik bagi populasi berusia lanjut pada pelayanan kesehatan khususnya rumah sakit terlihat pada gambar 1.

PELAYANAN GERIATRI UNTUK BERBAGAI PENYAKIT DI RUMAH SAKIT

Pelayanan Geriatri bagi individu tua yang cacat (*handicap*) baik itu fisik atau mental adalah tipe dari program pelayanan Geriatri. Hal ini bisa didukung oleh organisasi nasional dan swasta atau yang dijalankan oleh masyarakat yang didanai oleh sumbangan dan dikelola oleh sukarelawan. Organisasi keagamaan juga biasanya menawarkan layanan kesehatan Geriatri. Yang bertujuan untuk menjunjung tinggi nilai-nilai agama dalam masyarakat, sekaligus membantu orang lanjut usia yang memerlukan dukungan. Banyak komunitas membangun atau mensubsidi fasilitas hidup warga lanjut usia untuk hidup mandiri sebagai bagian dari misi mereka serta dianggap sebagai layanan bagi warga lanjut usia. Pola ini banyak ditemukan di masyarakat.[9]

Pelayanan kesehatan Geriatri untuk perawatan kesehatan mental, tidak terbatas pada sumber daya manusia untuk merawat para pasien saja. Dukungan kelompok untuk pasien lanjut usia yang menderita berbagai penyakit mental, Depresi, *handicap* juga membantu para *caregiver* dan anggota keluarganya. Program Geriatri juga mencakup layanan tentang pencegahan bunuh diri dan membantu lanjut usia yang menderita nyeri kronis. Layanan ini biasanya mencakup kelompok pendukung yang menawarkan solusi untuk pengelolaan nyeri kronis dan sumber daya untuk perawatan alternatifnya berbasis metode keperawatan dan tindakan medis.[13]


Prevention di rumah sakit dalam keseharian di masyarakat
• *preventif*
• *promotif*
• *kuratif*
• *rehabilitatif*
Populasi Lanjut Usia di Rumah Sakit dilakukan pengkajian paripurna dari seluruh organ dan fungsional oleh staf Geriatri
• Pelayanan Vertikal : Berbagai pelayanan sosial yangbisa merujuk pada tingkat yang lebih tinggi Subspesialis/konsultan Geriatri
• Pelayanan Horisontal : Sebagian populasi lanjut usia bisa di rawat oleh berbagai unit pelayanan kesehatan dirumah sakit atau puskesmas atau layanan kesehatan lainnya

Gambar.1 Skema Prinsip Penatalaksanaan Kesehatan pada Populasi Geriatri[9]

Dasar pertimbangan penerapan metode asuhan keperawatan atau tindakan medis pasien Geriatri berdasarkan pada :[12]

1. Filosofi Institusi (Visi dan Misi Institusi)
2. Ekonomis (*Cost Eftectife*)
3. Menambah kepuasan pasien, keluarga, dan masyarakat
4. Menambah kepuasan kerja perawat dan medis karena dapat melaksanakan perannya dengan baik
5. Dapat diterapkannya proses keperawatan dan medis
6. Terlaksananya komunikasi yang adekuat antara perawat dan tim kesehatan lainnya

JENIS PELAYANAN PADA POLIKLINIK RAWAT JALAN GERIATRI TERPADU

Jenis Pelayanan Pada Poliklinik Rawat Jalan Geriatri Terpadu di Indonesia meliputi:

1. Pemeriksaan Penyakit Dalam Geriatri
   Melakukan identifikasi masalah dan tatalaksana di bidang Ilmu Penyakit Dalam dengan menggunakan pendekatan Asesmen Geriatri yang Paripurna (penilaian pasien Geriatri secara menyeluruh atau paripurna).
2. Pemeriksaan Psikiatri Geriatri
   Melakukan identifikasi masalah dan tatalaksana di bidang psikiatri untuk meningkatkan kemampuan mental dan kognitif (daya pikir) pada pasien Geriatri.
3. Pemeriksaan Rehabilitasi Geriatri
   Melakukan identifikasi masalah dan tatalaksana rehabilitasi untuk meningkatkan kemandirian pasien
4. Pemeriksaan Kulit Geriatri
   Melakukan identifikasi dan tata laksana problem kulit kelamin pada pasien Geriatri
5. Pemeriksaan Neurologi Geriatri
   Melakukan identifikasi dan tatalaksana problem syaraf pada pasien Geriatri
6. Pemeriksaan Mata Geriatri
   Melakukan identifikasi dan tatalaksana problem penglihatan pada pasien Geriatri
7. Pemeriksaan Telinga Hidung Tenggorokan (THT) Geriatri
   Melakukan identifikasi dan tatalaksana problem pendengaran dan keseimbangan pada pasien Geriatri
8. Pemeriksaan Gigi dan Mulut
   Melakukan identifikasi dan tatalaksana kebersihan dan problem gigi mulut dan kemampuan mengunyah
9. Konsultasi Gizi
   Melakukan identifikasi dan tatalaksana problem nutrisi pada pasien Geriatri
10. Klinik Asuhan Siang
    Mempertahankan kemampuan kognitif, mental, kemandirian, dan sosial pasien Geriatri melalui aktivitas mandiri dan kelompok secara terstruktur

PELAYANAN KHUSUS GERIATRI

Pelayanan Geriatri memiliki Berbagai Pelayanan Khusus :[12]

Perawatan Darurat di Rumah Sakit

Paramedis dan staf medis di Unit Gawat Darurat dilatih untuk menyadari kebutuhan khusus pasien tua. Dengan menggunakan "*triage*" prosedur penilaian awal medis dengan pasien lansia yang mengarah pada evaluasi yang lebih cepat dan pengobatan yang lebih tepat dan murah.

Pendaftaran Cepat Masuk Rumah Sakit

Poses ini dengan cara menyederhanakan masuk rumah sakit untuk pasien tua atau yang datang dari rumah jompo atau fasilitas pasien lanjut usia yang hidupnya dibantu. Dalam banyak kasus, pasien bisa melewati Unit Gawat Darurat dengan cepat dan kemudian langsung dibawa ke bangsal rumah sakit ketika harus rawat inap.

Pembayaran Perawatan Pasien Geriatri Untuk Pelayanan di Rumah Sakit

Program kesehatan dan asuransi kesehatan negeri dan swasta mempunyai kewajiban sama yaitu membayar perawatan rumah sakit bagi peserta asuransi lanjut usia. Beberapa pertanggungan asuransi swasta memiliki batas pendanaan sehingga akan meninjau cakupan pengeluaran perawatan dengan administrasi keuangan di rumah sakit, demikian juga pada pasien dengan asuransi pemerintah.

Perawatan Hospis

Tim Hospis mempunyai peran berkaitan dengan *dying with* dignity. Merupakan semua profesional yang bertugas bersama untuk mengurangi penderitaan bagi penderita Geriatri yang sakit maupun keluarga yang akan ditinggalkan baik itu di rumah sakit ataupun di lingkungan penderita.

Prinsip etika pada populasi Geriatri berkaitan dengan *holistic approach* yang harus dijalankan dengan mengacu pada sikap :[1]

1. Empati, ini menyangkut pengertian tentang simpati atas dasar pengertian yang mendalam tanpa kita ikut larut di dalamnya. Diharapkan dalam upaya pelayanan Geriatri mampu memandang seorang Geriatri yang sakit dengan pendekatan serta pengertian dan memahami rasa sakit penderita. Karenanya tim Geriatri harus memahami proses fisiologis dan patologis dari pasien Geriatri;

2. non-maleficence dan beneficence, prinsip pelayanan Geriatri didasarkan pada dasar untuk mengerjakan yang baik atau yang boleh untuk penderita. Menghindari yang jangan pada penatalaksanaan yang menambah penderitaan Non-maleficence dan beneficence lebih bersifat melindungi penderita yang tidak kapabel;
3. Otonomi, suatu prinsip bahwa individu mempunyai hak untuk menentukan nasib dirinya. Di bidang Geriatri penderita dapat membuat keputusan secara mandiri. Pada prinsipnya otonomi ini berupaya untuk melindungi penderita yang secara fungsional masih kapabel;
4. Keadilan, yaitu pelayanan Geriatri harus memberikan perlakuan yang adil bagi semua penderita secara wajar dan tidak membedakan atas dasar karakteristik atau Ras dan sosial;
5. Kesungguhan hati, prinsip untuk selalu menatalaksana dan memenuhi semua janji yang diberikan kepada seorang penderita Geriatri.
6. Rasa kasih, menjadi inti pada perawatan pasien berusia lanjut yang sangat membutuhkan dukungan dan perhatian.

Pelayanan Geriatri berbaris otonomi yaitu penderita disarankan ikut berpartisipasi dalam proses pengambilan dan pembuatan keputusan. Ini dituangkan dalam *informed consent* (surat persetujuan tindakan medis) yang harus disetujui oleh penderita.[1]

Dengan mengacu pada dasar etika untuk populasi Geriatri tersebut tentu tidak lepas kaitannya dengan hak atau otonomi populasi ini untuk tetap dihargai atas pilihannya termasuk dalam hal tatalaksana kesehatannya.

Tim medis rumah sakit melakukan perawatan pasien Geriatri, yang ditujukan untuk memberikan rasa aman dan nyaman. Tim medis dan paramedis biasanya melakukan kunjungan ke rumah pasien lansia (*home care* dan *home visit*). Tim keperawatan terdiri dari perawat yang terlatih dan berpengalaman yang akan mengunjungi dengan fasilitas untuk memantau dan mengelola obat-obatan, menyediakan pendidikan serta dukungan kepada pasien Geriatri dan keluarganya.[3]

Pelayanan tersebut diatas dilakukan oleh tim khusus Geriatri, perawat Geriatri, dokter Geriatri dan atau oleh pelaku rawat *(care givers)* yang sudah dilatih. Keseluruhan layanan kesehatan ditujukan bagi pasien Geriatri yang terbaring di tempat tidur, mengalami kesulitan makan maupun merawat diri sendiri.[3]

Caregiver akan membantu pasien untuk kebutuhan perawatan mereka. Para pekerja sosial membantu pasien Geriatri dan memberikan edukasi kepada keluarga atau pemuka agama yang mendukung spiritual keluarga dan pasien dengan sumber daya kritis.[14,15]

PERAWATAN KESEHATAN GERIATRI PADA INSTITUSI DI LUAR RUMAH SAKIT

Perawatan Kesehatan Geriatri di Luar Rumah Sakit Meliputi Institusi :[1,7,9]

Program Perawatan Kesehatan dan Pelayanan Sosial Panti Wredha untuk Populasi Geriatri

Mekanisme pelaksanaan program perawatan kesehatan dan pelayanan sosial Panti Wredha untuk lansia merupakan strategi yang ditempuh untuk dapat melaksanakan program perawatan kesehatan dan pelayanan sosial di Panti Wredha untuk pasien lansia secara sinergis dan berkelanjutan.

Salah satu prinsip pelayanan kesehatan lansia adalah secara Holistik. Pendekatan Holistik juga mengandung artian baik secara vertikal atau horizontal. Secara vertikal dalam arti pemberian pelayanan harus dimulai dari pelayanan di masyarakat sampai ke pelayanan rujukan tertinggi, yaitu rumah sakit yang mempunyai pelayanan sub-spesialis Geriatri. Holistik secara horizontal berarti bahwa pelayanan kesehatan merupa-kan bagian dari pelayanan kesejahteraan lansia secara menyeluruh. Pelayanan kesehatan lansia harus bekerja secara lintas sektoral dengan dinas atau lembaga terkait di bidang kesejahteraan misalnya agama, pendidikan dan kebudayaan dan Dinas Sosial.

Adapun mekanisme pelaksanaan program perawatan kesehatan dan pelayanan sosial secara terpadu dijabarkan sebagai berikut: Panti Wredha untuk lansia secara sederhana bisa dibagi untuk tiga jenis, yakni untuk pasien lansia dari RS yang dirujuk ke Panti Wredha, lansia yang menghuni Panti Wredha dan lansia yang ada di masyarakat yang ditampilkan pada gambar 2.

Pelayanan *Home Care* Geriatri

Pelayanan *home care* merupakan pelayanan rumah sakit di masyarakat, sebagai perwujudan rumah sakit tanpa dinding. Tujuan dari program ini adalah untuk mendekatkan pelayanan kesehatan kepada pasien Geriatri. Utamanya program ini bertujuan untuk meningkatkan kemampuan pasien dalam memenuhi kebutuhan hidup sehari-hari, meningkatkan kemampuan pasien dalam mengatasi masalah pergerakan tubuhnya atau memobilisasi, menyediakan pelayanan Geriatri untuk membantu lansia agar mandiri secara maksimum dalam hidup sehari-hari dirumah. Dengan demikian mereka memiliki kualitas hidup yang lebih baik selama mungkin.

Pusat Kesehatan Masyarakat

Primary Health Centre (Puskesmas) merupakan institusi terdepan yang bertanggung jawab terhadap kesehatan populasi lanjut usia di areanya.

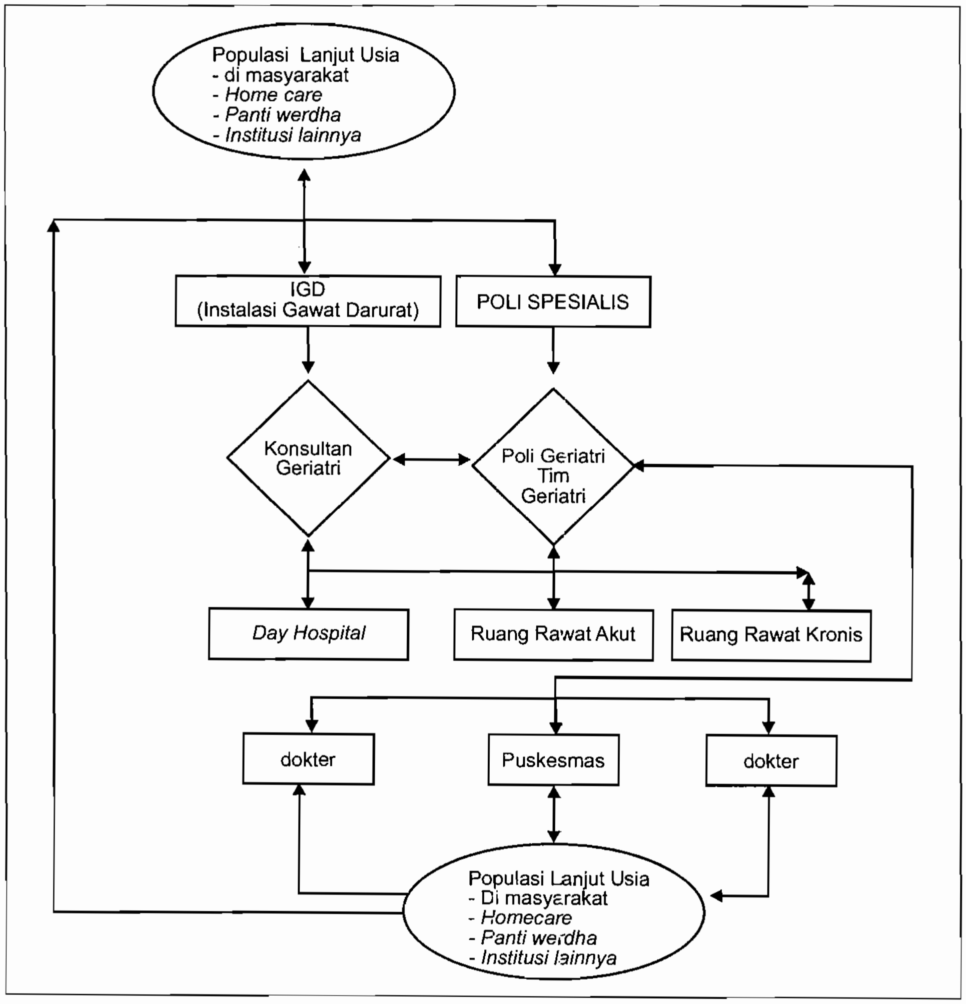
Berbagai program *Primary Health Centre* berbasis masyarakat telah dikerjakan pada berbagai pos pelayanan terpadu kesehatan lanjut usia. Yang mendapat dukungan dari Kelompok Lembaga Sosial Masyarakat. Pada tahun 2010 Kementerian Kesehatan RI memberdayakan 18 Puskesmas di Indonesia untuk mampu melakukan pelayanan Geriatri. Sehingga kebutuhan akan terwujudnya masyarakat lanjut usia yang sehat fisik dan mental serta mandiri menjadi terpenuhi.[7]

Di USA, CHOIS (*Consorsium Health Outreach Information and Screening*), badan kesehatan yang dikelola untuk memenuhi kebutuhan informasi kesehatan orang lansia di pedesaan. Peranan *medical student* yang membantu mendampingi lansia untuk berinteraksi melalui pendekatan multidisiplin yang hasil akhirnya interdisiplin, hasilnya sangat positif pada populasi lanjut usia.[8]

Medicine dan *Medicaid Services* yang terdiri dari *Medicaid* dan *Medicare* adalah sebuah badan layanan kesehatan untuk lansia di USA. Badan ini memprediksi sekitar 9 juta orang laki-laki dan perempuan berusia lebih dari 65 tahun di USA pada tahun 2006 dan tahun 2020 lebih dari 12 juta orang lansia akan memerlukan perawatan jangka panjang (*long term care facilities/LTCFs*). Pelayanan kesehatan (*LTCFs*) membantu perawatan yang bersifat medis atau non medis yang diperlukan individu berusia tua dengan penyakit kronis atau disabilitas dan atau *handicap*. Pada pelayanan kesehatan Geriatri di seluruh dunia hampir rata-rata mempunyai Pelayanan Rawat Jalan, Rawat Inap Akut, Rawat Inap Kronis, *Nursing Home, Respite Care.*[8]

ALURPELAYANANKESEHATANPOPULASIGERIATRI DI RUMAH SAKIT DAN DI MASYARAKAT

Pelayanan kesehatan populasi Geriatri di Indonesia terkait berbagai institusi dan masyarakat. Alur tersebut dapat dirangkum pada gambar 2.


Populasi Lanjut Usia
- di masyarakat
- Home care
- Panti werdha
- Institusi lainnya
IGD
(Instalasi Gawat Darurat)
POLI SPESIALIS
Konsultan Geriatri
Poli Geriatri Tim Geriatri
Day Hospital
Ruang Rawat Akut
Ruang Rawat Kronis
dokter
Puskesmas
dokter
Populasi Lanjut Usia
- Di masyarakat
- Homecare
- Panti werdha
- Institusi lainnya

Gambar 2. Alur Pelayanan kesehatan populasi geriatri di rumah sakit dan di masyarakat [1,9]

REHABILITASI LAYANAN PASIEN GERIATRI UNIT RAWAT INAP DAN UNIT RAWAT JALAN DI RUMAH SAKIT

Rehabilitasi Layanan Pasien Geriatri PAda Unit Rawat Inap dan Unit Rawat Jalan di Rumah Sakit antara lain

Terapi Hortikultura, Terapi Musik dan Terapi Rekreasi

Tujuan dari terapi holtikultura, rekreasi dan rehabilitasi pada pasien lanjut usia adalah untuk termotivasinya kembali dan aktif berpartisipasi dalam kegiatan yang menarik bagi populasi tua dengan kegiatan berkebun, mendengarkan musik dan kegiatan fisik lainnya. Sementara itu kegiatan tersebut juga akan mengembangkan kemampuan mental dan fisik adaptif untuk terus berpartisipasi aktif bagi kepentingan warga usia lanjut yang diterapkan berkenaan dengan aktivitasnya.

Terapi Fisik

Terapi fisik terutama menggabungkan perawatan khusus untuk membantu pasien tua dengan rentang gerak, kekuatan dan koordinasi. Terapis fisik secara khusus menilai penyebab masalah fisik yang akan diobati dan merancang sebuah program pengobatan yang akan membantu pasien lanjut usia untuk mendapatkan kembali kesehatan fisiknya. Terapi ini disediakan bagi pasien rawat inap dan pasien rawat jalan. Pengobatan juga disediakan untuk berbagai macam penyakit fisik yang memerlukan terapi jangka panjang seperti Arthritis, Osteoporosis, dan stroke.

Terapi Mental

Pelayanan pemeriksaan terapi mental meliputi bagaimana menterapi penderita untuk proses berpikir keadaan umum penderita termasuk penampilan,aktivitas dan psikomotorik, mood, perasaan dan afek.

Pada penderita lanjut usia sangat penting hal tersebut, adanya perasaan kesepian, tidak berguna, putus asa adalah gejala yang sering dialami populasi ini. Kesepian merupakan alasan yang paling sering dinyatakan oleh para lanjut usia.

Beberapa masalah dibidang Psikologis pada pasien lanjut usia :

1. Kesepian merupakan alasan yang paling sering dinyatakan oleh para lanjut usia.
2. Duka cita (*bereavement*) merupakan suatu periode yang sangat rawan bagi seorang lanjut usia. Meninggalnya pasangan hidup, teman dekat ditengarai bisa memicu terjadinya gangguan fisik dan kesehatan mental. Karenanya diperlukan pendamping yang mempunyai empati.

Pelayanan terapi mental Geriatri di Indonesia sudah saatnya diupayakan di seluruh jenjang pelayanan kesehatan. Tatacara pemeriksaan dasar Psiko-Geriatri sering disertakan dalam pemeriksaan atau dalam asesmen Geriatri. Antara lain mengenai pemeriksaan gangguan mental, kognitif dan beberapa pemeriksaan lainnya. Halini dikarenakan keterkaitan yang erat dalam keterpaduan penatalaksanaan holistik pada populasi Geriatri.

REFERENSI

1. Dettinger E, Clarkberg, M. Informal caregiving and retirement timing among men and women: Gender and caregiving relationships in late midlife. *Journal of family issues*. 2002; 23(7):857-879.
2. Callahan EH. Geriatric Hospital Medicine, *J Med CLin N. Am.* 2002; 86:707-29.
3. Boedhi Darmojo, R. *Gerontologi Sosial : Masalah Sosial dan Psikologik golongan lanjut usia.* Buku Ajar Geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut). Edisi 3.Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.2009. Hal 14-34.
4. Harper GJ. *Assesing Older Adult Who Cannot Communicate.* In : Kane RL, Kane R.A, editors *Assesing Older Persons, Measures, Meaning, And Practical Applications.* Minneapolis, Minn. USA. 2000; p: 483-515.
5. Kuswardhani RAT. Upaya Peningkatan Pemanfaatan Pelayanan Holistik Instalasi Pelayanan Terpadu Geriatri RSUP Sanglah Denpasar. Studi Pengaruh *Positioning - Differentiation* dan *Brand* Terhadap Kunjungan Pasien Umum (*Customer Demand).* Tesis Strata 2 Administrasi Kebijakan Rumah Sakit, Universitas Airlangga Surabaya.2011. hal 37
6. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M. A Controlled Trial of Inpatient and Outpatient Geriatric Evaluation and Management. *N Engl J Med.* 2002;346(12):905 - 911.
7. Lee SL, Colditz GA, Berkmann LF, Kawachi I. Caregiving and risk of coronary heart disease in U.S.women:A prospective study. *American Journal of Preventive Medicine.* 2003; 24 (2): 113-119.
8. Pereira J. *Palliative Care.*In : Ratnaike R.N, editors. *Practical Guide To Geriatric Medicine.* The McGraw-Hill Companies, Inc,New York USA. 2002; p :867 -888.
9. Saunders MJ, Yeh Ck, Hou LT. Katz MS. Geriatric Medical Education and Training in the USA. *J Chin Med Assoc.*2005; 68(12):547-556.
10. Cockram, A. The Role of a Specialist Team in Implementing Continuing Health Care Guidelines in Hospitalized Patients. *Age and Ageing.* 2006; 26:211-6.
11. Waliser NM, Feldman PH, Gould DA, Levine CL. When the caregiver needs care: The plight of vulnerable caregivers. *American Journal of Public Health.* 2002; 92 (3): 409-413.
12. Whittier S, Coon D, Aaker J.*Caregiver support interventions* (Research Brief No.10). Washington, DC: National Association of State Units on Aging. 2002.
13. Kementerian Kesehatan RI. *Pelayanan Kesehatan Usia Lanjut di Indonesia.* 2010; Hal 1-30.
14. Kuswardhani RAT, Bakta IM, Wita IW. Homocysteine is Related to Peripheral Arterial Disease Only in Male Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics.* 2010, xxx; p: 53-57
15. Lindenberger U, Li CS, Lovden M, Schmiedek F. The Center for Lifespan Psychology at the Max Planck Institute for Human Development: Overview of Conceptual Agenda and Illustration of Research Activities. Published in: *International Journal of Psychology.* 2007; 42: 229-242

525

GERONTOLOGI DAN GERIATRI DI INDONESIA

R. Boedhi Darmojo

PENDAHULUAN

Definisi menua (menjadi tua = *aging*) adalah suatu proses menghilangnya secara perlahan-lahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri/mengganti diri dan mempertahankan struktur dan fungsi normalnya sehingga tidak dapat bertahan terhadap trauma (termasuk infeksi) dan memperbaiki kerusakan yang diderita.

Istilah **Gerontologi** didapat dari bahasa Yunani *"geront"* yang berarti "orang usia lanjut", diusulkan pertama kali oleh Elie Metchnikoff pada tahun 1903. Ilmu usia lanjut ini termasuk penelitian ilmiah, proses menua, pengetahuan klinis pada manusia dewasa, perspektif bidang humaniora dan penerapan ilmu ini untuk pelayanan para usia lanjut tersebut.

Istilah **Geriatri** pertama kali dipakai oleh Ignatz Nascher pada tahun 1909. Geriatri merupakan disiplin ilmu kedokteran yang menitik beratkan pada pencegahan, diagnosis, pengobatan dan pelayanan kepada para pasien usia lanjut. Ternyata ilmu ini baru dikatakan berkembang dengan nyata pada tahun 1935 di Inggris oleh seorang dokter perempuan Marjorie Warren di West Middlesex Hospital, yang dianggap sebagai perintisnya. Beratus-ratus orang lusia lanjut yang dirawat di rumah sakit tersebut mulai diberikan *"active treatment"* berupa latihan-latihan jasmani dan rohani dengan giat dan sistematik, yang ternyata memberikan manfaat yang nyata lebih besar.

Hippocrates (abad ke- 4-5 SM) di dalam karyanya *Corpus Hippocraticum* telah mengetahui bahwa ada perbedaan nyata antara reaksi terhadap stimuli antara kaum muda dan tua. Dikatakannya bahwa pada orang tua terdapat pengurangan dalam elastisitas kulit maupun otot, kenaikan jumlah air dalam darah, dan pengurangan dalam peredaran darah. Aristoteles, dua abad sesudah Hippocrates, menganggap hal kurang sehat sebagai senilitas prematur dan menganggap usia lanjut sebagai suatu penyakit.

Claudius Galenus (130-200 SM) menganjurkan untuk berhati-hati dalam mengobati penyakit-penyakit pada orang tua; ia menganjurkan suatu diet yang ringan, bergizi, tetapi mudah dicerna. Ikan dianggapnya sebagai makanan yang paling sesuai untuk ini. Ia juga menganjurkan jalan-jalan di hawa terbuka, pemijatan dan latihan-latihan pagi hari. Pendapat-pendapatnya ini ternyata masih berlaku sampai sekarang. Dokter-dokter pada abad pertengahan banyak menganjurkan beraneka ragam cara rejuvenasi, dari penggunaan zat-zat kimiawi sampai hal-hal yang bersifat *black magic*. Berbagai macam "*longevity elixirs*" dipergunakan untuk ini.

GERONTOLOGI DAN GERIATRI DI INDONESIA

Masalah usia lanjut mulai diungkap dalam karangan Dr. Seno Sastroamidjojo yang berjudul "Masalah masa tua dan ilmu penyakit di masa tua", tahun 1966.

Pada tahun 1966/1967 Boedhi-Darmojo ditugaskan oleh Dep. Veteran dan Demobilisasi ke Negara Eropa (Belanda, Swedia, Inggris, Jerman) untuk mempelajari Geriatri/Gerontologi. Baru pada 1977 diadakan Simposium Nasional Geriatri di Semarang, yang diikuti sentrum pendidikan lainnya. Pada Simposium Geriatri Pertama tahun 1977 tersebut direkomendasikan kepada pemerintah untuk mencantumkan hal ihkwal para usia lanjut dalam GBHN 1978.

Baru tahun 1985 (Perhimpunan Gerontologi Indonesia) PERGERI didirikan di Jakarta. Berdasarkan konsensus antara pengurus PERGERI, Dirjen Yankes, dan IDI waktu itu, disetujui geriatri dikembangkan oleh bagian Ilmu Penyakit Dalam, tentu saja dengan kerjasama erat dan saling mengisi dengan bagian-bagian dan sub bagian lain yang terkait.

Dalam Simposium Geriatri (1978) di Jakarta, penulis telah mencoba memformulasikan tujuan Gerontologi/ Geriatri di Indonesia sebagai berikut: "Mengadakan upaya dan tindakan-tindakan sehingga orang-orang usia lanjut selama mungkin tetap dalam keadaan sehat, baik fisis, mental, dan sosial, sehingga masih berguna bagi masyarakat, setidak-tidaknya sedikit mungkin merupakan beban bagi masyarakat Indonesia"

Ternyata MPR RI dalam GBHN bertahun-tahun sebelum 1993 belum mencantumkan hal ikhwal golongan usia lanjut yang masih mandiri dan produktif, yang tenaganya masih dapat dimanfaatkan untuk pembangunan negara. GBHN 1993 dalam rumusan mengenai usia lanjut akhirnya berbunyi sebagai berikut:

"Dengan meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan makin panjangnya usia harapan hidup sebagai akibat kemajuan yang telah dicapai dalam pembangunan selama ini, maka mereka yang memiliki pengalaman, keahlian, dan kearifan perlu diberi kesempatan untuk berperan dalam pembangunan. Kesejahteraan penduduk usia lanjut yang karena kondisi fisis dan/atau mentalnya tidak memungkinkan lagi untuk berperan dalam pembangunan, perlu mendapatkan perhatian khusus dari pemerintah dan masyarakat".

(Keterangan: GBHN sebelumnya hanya memuat kalimat ke-2 pernyataan tersebut di atas, bersama-sama dengan anak yatim piatu, fakir miskin, cacat veteran, anak terlantar, usia lanjut, dan sebagainya, tak merupakan rumusan khusus seperti GBHN 1993 ini).

Pada tahun 1989, di tingkat Menko Kesejahteraan Rakyat telah dibentuk Kelompok Kerja Tetap Kesejahteraan Usia lanjut (POKJA-TAPJAHLANSIA) untuk merumuskan kebijakan Pelayanan Nasional terhadap usia lanjut ini. Pada hari Keluarga Nasional, 29 Juni 1994 oleh Presiden telah dicanangkan "Gerakan Pembangunan Keluarga Sejahtera". Jadi para usia lanjut nantinya akan dilayani sebagai anggota keluarga (*extended family*). Dengan dicanangkannya tanggal 29 Mei (mulai tahun 1996) sebagai hari Usia Lanjut Nasional oleh Presiden Soeharto di Semarang, diharapkan kepedulian dan pelayanan/ pembinaan pada kaum lansia akan meningkat. Akhirnya oleh Pemerintah didirikan suatu Lembaga Lansia Indonesia (LLI) dan dilantik oleh Wakil Presiden RI tanggal 30 Januari 2001 di Jakarta.

Sebetulnya pada tahun 1965, telah dikeluarkan Undang-Undang No.4 tahun 1965 tentang Pemberian Bantuan Penghidupan Orang Jompo. Yang dimaksud orang jompo dalam undang-undang ini ialah setiap orang yang berhubung dengan usia lanjut, tidak mempunyai atau tidak berdaya mencari nafkah untuk keperluan pokok bagi hidupnya sehari-hari. (Istilah jompo sekarang sudah tidak dipakai lagi). Pelaksanaan Undang-undang ini ternyata tidak lancar.

Undang-undang mengenai penyelenggaraan, pembinaan, pendanaan, dan perlindungan golongan usia lanjut ini juga harus dibuat oleh pemerintah. Akhirnya pada tahun 1998 telah dikeluarkan Undang-undang No. 13 tahun 1998 mengenai Kesejahteraan Orang Usia lanjut. Selanjutnya Undang-Undang ini perlu segera disusul peraturan-peraturan pemerintah (PP) yang merumuskan peraturan pelaksaanaan dan anggaran yang diperlukan.

Untuk mempercepat berkembangnya geriatri, pada Kongres Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia (KOPAPDI) tahun 1996 di Padang didirikan PERGEMI (Perhimpunan Gerontologi Medik Indonesia) yang dalam waktu relatif singkat dapat membentuk cabang-cabangnya di Indonesia. Selanjutnya diharapkan masalah geriatri dikembangkan dalam masing-masing bidang ilmu kedokteran.

DEMOGRAFI DAN EPIDEMIOLOGI

Menurut *UN-Population Division, Department of Economic and Social Affairs* (1999) jumlah populasi usia lanjut ≥60 tahun diperkirakan hampir mencapai 600 juta orang dan diproyeksikan menjadi 2 milyar pada tahun 2050, saat itu usia lanjut akan melebihi jumlah populasi anak (0 – 14 tahun), pertama kali dalam sejarah umat manusia.

Usia lanjut diukur menurut usia kronologis, fisiologis (biologi) dan kematangan mental, ketiganya seringkali tak berjalan sejajar seperti yang diharapkan, serta tak berbatas tegas. Dalam geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut) yang dianggap penting adalah usia biologis seseorang bukan usia kronologisnya.

Peningkatan jumlah orang usia lanjut akan lebih cepat daripada anak atau jumlah pertumbuhan penduduk keseluruhan, dapat pula dihitung dengan rumus geometrik. Golongan usia lanjut di Indonesia akan naik 3,96% setahunnya, sedangkan angka pertumbuhan anak di bawah 15 tahun hanya akan naik 0,49% per tahun. Angka pertumbuhan usia lanjut yang berumur 70 tahun ke atas bahkan akan naik 5,6% setahunnya dalam kurun waktu 1985-1995 (angka-angka dihitung dari BPS, Supas 1985). Angka harapan hidup seluruh dunia disajikan dalam Tabel 1.

WHO menghitung harapan hidup seseorang dengan (*Disability Adjusted Life-Expectancy*) DALE, yang disesuaikan dan tak menghitung usia lanjut yang cacat/*invalid*. Dengan demikian harapan hidup orang Indonesia pada pria 62,6 tahun dan perempuan 66,7 tahun (BPS, 1998), namun menurut DALE baru mencapai 59,7 tahun (tabel 2).

Tabel 1. ***Life Expectancy From 1950 – 1995 to 2020 – 2025***

	Life expectancy at birth **(Harapan hidup waktu lahir)**				***Life Expectancy at age 60*** **(Harapan hidup pada usia 60 th)**
	1950-1955	1975-1980	1995-2000	2020-2025	1975-1980
World	47.0	57.5	63.9	70.4	15.3
MDR	65.2	71.9	73.7	75.4	18.5
LDR	42.4	55.1	62.5	69.6	14.9

Sumber: *United Nations "World Population Prospects as Assessed in 1980" Population Studies No. 78 U.N. New York, 1981 (MDR: more developed regions, LDR: less developed regions)*

Tabel 2. ***1999 DALE at Birth WHO member States***

Country	***Years***	***Country***	***Years***
Japan	74.5 (no. 1)	Indonesia	59.7 (no. 103)
Australia	73.2	Brazil	59.1
Switzerland	72.5	Philippines	58.9
UK	71.7	Vietnam	58.2
Germany	70.4	Pakistan	55.9
Singapore	69.3	Iraq	55.3
Argentina	66.7	India	53.2
U. Arab Emirates	65.4	N. Korea	52.3
Rep. of Korea	65.0	Myanmar	51.6
Mexico	65.0	Bangladesh	49.9
Saudi Arabia	64.5	Papua NG	47.0
Brunei D.	64.4	Laos	46.1
Hongary	64.1	Cambodia	45.7
Kuwait	63.1	Ghana	45.5
Sri Lanka	62.8	South Africa	39.82
China	62.3	Kenya	39.3
Malaysia	61.4	Afganistan	37.7
Russian Fed.	61.3	Ethiopia	33.5
Thailand	60.2	Mali	33.1
		Zambia	30.3
		Sierra Leone	25.9 (no. 191)

Source: WHReport, 2000

Catatan: Tidak semua negara anggota WHO dicantumkan

Negara-negara maju di Eropa dan Amerika menganggap batasan umur tua ialah 65 tahun, dengan pertimbangan bahwa pada usia tersebut orang akan pensiun, tetapi akhir-akhir ini telah dicapai konsensus sebagai batas umur tersebut ialah 60 tahun.

Lambat tetapi pasti masalah usia lanjut (Lansia) mulai mendapatkan perhatian pemerintah dan masyarakat. Hal ini merupakan konsekuensi logis berhasilnya pembangunan, yaitu bertambahnya usia harapan hidup dan bertambah banyaknya jumlah lansia di Indonesia.

Menurut laporan data demografi penduduk internasional yang dikeluarkan oleh *Bureau of the Census USA* (1993), dilaporkan bahwa Indonesia pada tahun 1990-2025 akan mempunyai kenaikan jumlah usia lanjut sebesar 414%, suatu angka paling tinggi di seluruh dunia. Sebagai perbandingan kami kutip : Kenya 347%, Brazil 255%, India 242%, China 220%, Jepang 129%, Jerman 66% dan Swedia 33%.

Pada tahun 2000, dua di antara tiga lansia di seluruh dunia yang berjumlah 600 juta, akan hidup dan bertempat tinggal di negara-negara sedang berkembang. Sebelumnya angka ini pada tahun 1960 adalah 50%. Kenaikan jumlah sebanyak ini terutama akan terjadi di Asia. Di Cina dan di India saja pertambahan tersebut mencapai 270 juta lansia.

TRANSISI DEMOGRAFI

Seperti diketahui, Indonesia sekarang ada dalam transisi demografi, persentase Lansia diproyeksikan menjadi 11,34% pada tahun 2020 yang akan datang (**Tabel 3**). Angka dalam tabel 3 adalah jumlah absolut populasi lansia.

Struktur masyarakat Indonesia berubah dari masyarakat/populasi "muda" (1971) menjadi populasi yang lebih "tua" pada tahun 2020. Piramida penduduk Indonesia berubah dari bentuk dengan basis lebar (fertilitas tinggi) menjadi piramida berbentuk kubah masjid atau bawang (menunjukkan fertilitas dan mortalitas rendah) pada tahun 2020. Pergeseran ini menuntut perubahan dalam strategi pelayanan kesehatan, dengan lain perkataan lebih perlu

Tabel 3. Gambaran Demografik

Absolute numbers of person (in millions) above 60 years of age in countries with total population approaching or above 100 million inhabitants (in 2002)

2002		**2025**	
China	134.2	China	287.5
India	81.0	India	168.5
USA	46.9	USA	86.1
Japan	31.0	Japan	43.5
Russia	26.2	Indonesia	35.0
Indonesia	17.1	Brazil	33.4
Brazil	14.1	Russia	32.7
Pakistan	8.6	Pakistan	18.3
Mexico	7.3	Bangladesh	17.7
Bangladesh	7.2	Mexico	17.6
Nigeria	5.7	Nigeria	11.4

UN, 2001

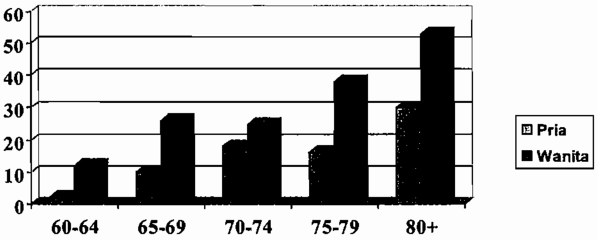
Catatan: Indonesia akan menjadi negara ke-5 yang paling banyak jumlah lansianya pada tahun 2025.

perhatian dan prioritas untuk penyakit-penyakit pada usia dewasa dan lansia. Tetapi dalam hal ini penyakit-penyakit pada balita dan anak-anak masih juga menjadi masalah yang belum diselesaikan (beban ganda).

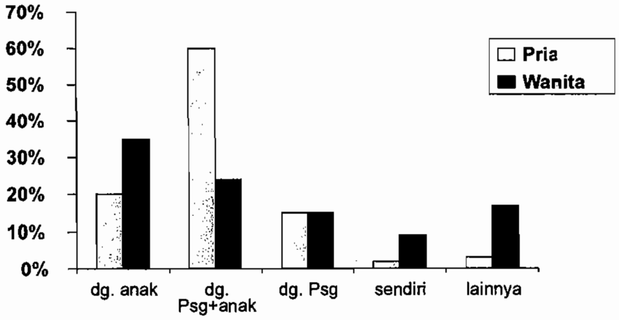
KEADAAN SOSIO-EKONOMI-BUDAYA PARA USIA LANJUT

Keadaan sosial-ekonomi (sosek) adalah suatu masalah. Usia lanjut Indonesia masih banyak tergantung pada orang lain (terutama anaknya). Dalam penelitian di lapangan/komunitas, di desa maupun kota, 78,3% usia lanjut mengaku hidup serba pas-pasan, hanya 14,1% mengaku dapat hidup memanfaatkan tabungan sebelumnya.

Ketergantungan pada anak lebih banyak dialami oleh perempuan usia lanjut dan persentasenya semakin meningkat dengan bertambahnya usia (Gambar 1). Bantuan dari keluarga ini meliputi semua bidang, baik finansial, makanan, pakaian, dan bantuan fisis dan moral. Kehidupan dalam susunan keluarga (*family living arrangement*) dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 1. *Indonesia, Percentage with Children as Main Income* (Boedhi-Darmojo et al, 1991)[8]



Gambar 2. *Indonesia, Living Arrangements* (Boedhi-Darmojo et al, 1991)

Di bawah ini dicantumkan tabel para usia lanjut yang terlantar, rawan terlantar dan tidak terlantar. (Tabel 4).

Dapat kiranya disimpulkan bahwa usia lanjut yang terlantar dan rawan terlantar terutama adalah perempuan yang tinggal di pedesaan. Di pedesaan angka usia lanjut yang terlantar dua kali lebih banyak daripada di kota.

Tabel 4. Data Umum Penduduk Lanjut Usia di Indonesia

No.	Status	Pria (%)	Wanita (%)	Total (%)
Perkotaan/urban				
1	Tidak terlantar	63.85	50.70	56.85
2	Rawan terlantar	25.05	33.84	29.73
3	Terlantar	11.10	15.46	13.42
Pedesaan/rural				
1	Tidak terlantar	41.40	32.18	36.61
2	Rawan terlantar	34.06	38.72	36.48
3	Terlantar	24.54	29.10	26.91
Perkotaan & pedesaan				
1	Tidak terlantar	49.85	39.38	44.36
2	Rawan terlantar	30.67	36.82	33.89
3	Terlantar	19.49	23.80	21.75

Sumber: Biro Pusat Statistik, 2000

Hidup bertempat tinggal dengan keluarga merupakan kebiasaan umum bila seorang usia lanjut ditinggal meninggal dunia oleh suami/istrinya, atau sebelum ini terjadi. Umumnya memang keluargalah yang merumat para usia lanjut di rumahnya (juga di negara-negara Asia yang lain), terutama hal ini dilakukan oleh anak perempuan.

Alasan keluarga untuk menerima orang usia lanjut dalam rumahnya dapat dilihat pada **tabel 5**, suatu gambaran bahwa di negara-negara Asia Tenggara ini masih banyak mempertahankan budaya tradisionalnya dengan model "*extended family system*". (Keluarga Tiga Generasi). Data ini berbeda dengan yang terjadi di negara maju. Sebagai contoh, di Australia 57% orang usia lanjut tinggal berdua dengan suami/istrinya. 32,2% hidup sendirian, dan hanya 10,5% tinggal di keluarga dengan 3 anggota keluarga atau lebih.

Ada pendapat yang semakin kuat (antara lain oleh WHO) untuk menyalurkan bantuan kepada usia lanjut melalui keluarga yang ditempati (*caregivers*). Pada organisasi LSM-pun dianjurkan untuk juga melakukan hal ini.

KINERJA DAN KEHIDUPAN KAUM USIA LANJUT

Menurut Agate (1970), kaum usia lanjut merupakan tenaga kerja yang handal dan berpengalaman, lebih dapat dipercaya (*reliable*), lebih teliti (*more accurate*), dan jarang mangkir kerja. Bahkan menurut WHO (1982) tenaga kerja berusia lanjut merupakan tenaga yang setara dengan tenaga muda, malahan dinyatakan merupakan gudang kebijaksanaan dan contoh dalam sikap etika.

Tabel 5. Alasan Keluarga untuk Menerima/Merumat Orang Lanjut Usia di Rumah

Negara	Jenis Kelamin	Karena sanggup melakukannya	Tanggung jawab keluarga	Tanggung jawab masyarakat
Myanmar	P	32,1	62,0	6,0
	W	37,5	58,3	4,2
Indonesia	P	3,5	86,1	10,4
	W	3,2	80,4	16,4
Sri Lanka	P	32,8	59,5	7,6
	W	33,2	55,7	10,9
Thailand	P	42,1	42,2	15,7
	W	38,4	42,1	19,6

P = pria, W = wanita

Hasil evaluasi *"Activity of Daily Living"* (ADL) atau aktivitas hidup sehari-hari fisis menunjukkan bahwa >95% responsden dapat dan mampu menolong diri-sendiri (ADL Fisis), meskipun dipengaruhi oleh bertambahnya usia. Hasil ADL instrumental tak seburuk seperti yang diduga semula dan berkisar dari 75% (dapat menyiapkan makanan sendiri) sampai 82% (dapat pergi belanja keluar rumah). Sejumlah 62,6 % responsden di daerah kota masih mampu menggunakan telepon. Hanya kurang dari 3% memerlukan bantuan sepenuhnya kepada orang lain.

Sesuai dengan rekomendasi Boedhi-Darmojo (1985) pada Seminar Pemanfaatan Tenaga Kerja Usia Lanjut oleh Depnaker, penugasan seorang lansia dapat diperpanjang bila didasarkan hal-hal sebagai berikut:

- keadaan kesehatan jasmani dan rohani masih cukup baik
- mempunyai motivasi yang cukup positif untuk terus bekerja
- prestasi kerja sebelumnya baik/baik sekali, mempunyai *track record* yang baik.
- memiliki pengalaman dan kemahiran (*expertise*) yang langka
- bila sulit untuk mencari penggantinya dan akhirnya bila formasi dan peraturan ketenagakerjaan memungkinkan.

Dapat ditambahkan bahwa kerja fisik berat (*blue collar worker*) memang tak sesuai lagi dengan usia lanjut dan perlu dialihtugaskan. Motivasi yang baik juga diperlukan agar para usia lanjut ini tak menghalangi karir para pekerja muda, justru mereka wajib mendidik kader-kadernya. Kegiatan para usia lanjut sehari-hari di rumah dapat dilihat pada tabel 6.

PENDIDIKAN

Golongan usia lanjut di Indonesia pada waktu sekarang ini masih berkualitas rendah, 71,2% belum pernah mengalami pendidikan formal (tak pernah sekolah), terutama kaum perempuan, di pedesaan. Hal ini merupakan sisa-sisa penjajahan jaman dulu. Banyak di antara mereka merupakan tenaga kerja tak terlatih (*unskilled workers*). Hal ini juga terutama berlaku untuk daerah pedesaan. Pekerja-pekerja professional hanya 21,2% pria dan 7,5% perempuan di kota, dan hanya 4,2% pria dan 0,7% perempuan di pedesaan. Pada tahun-tahun mendatang kualitas usia lanjut Indonesia diharapkan akan meningkat.

Pergaulan antara orang-orang usia lanjut juga tetap dilakukan dengan teratur. Di pedesaan mereka lebih sering kunjung-mengunjungi/bertemu, dibandingkan

Tabel 6. Kegiatan Para Usia Lanjut Sehari-hari di Rumah

Negara	Jenis Kelamin	Masak/menyiapkan makanan	Bersih-bersih rumah	Menjahit	Cuci piring	Cuci pakaian	Bantu di kebun
Myanmar	P	15,5	28,8	8,6	13,1	11,9	24,3
	W	57,6	53,7	43,9	51,4	46,0	15,6
RRKorea	P	10,2	32,7	2,4	1,1	1,9	48,0
	W	28,1	67,4	56,8	57,1	55,6	50,6
Indonesia	P	4,0	22,8	1,9	2,7	5,6	5,7
	W	58,6	59,3	18,3	53,1	42,6	11,3
Sri Lanka	P	14,9	33,6	2,3	8,9	16,7	33,2
	W	66,9	66,5	17,1	59,2	52,3	18,8
Thailand	P	22,2	28,5	7,3	20,0	17,0	34,3
	W	49,8	51,4	30,0	48,3	43,1	22,7

Sumber: *Aging in the South-East-Asia-WHO-Region, 5-country Study on health of the elderly in the community, 1993.*

di daerah kota. Tetapi di daerah perkotaan orang-orang usia lanjut lebih banyak yang ikut serta dalam organisasi-organisasi masyarakat (sosial, perkumpulan kematian, dan sebagainya).

STATUS PSIKOSOSIAL USIA LANJUT

Keadaan psiko-sosial para usia lanjut kita umumnya memang masih baik, rasa kesepian yang banyak dijumpai di negara-negara industri maju tak begitu banyak dijumpai, juga perasaan depresi dan ketergantungan pada orang lain hanya kurang dari 5%. Yang masih ingin tetap bekerja dan tetap aktif di rumah masih sekitar angka 60-75%, hal yang sangat membanggakan hati kita. (Tabel 7)

Tabel 7. [illegible] Populasi Lanjut Usia ([illegible])

	U + R	Urban	Rural
Pelupa	50,3	48,0	57,3
Kesepian	20,4	19,8	20,8
Sulit tidur	21,3	19,7	23,8
Depresi	4,2	4,3	4,2
Sepenuhnya tergantung	2,1	3,3	1,2
Sakit kronik	29,3	34,7	22,5
Masih ingin bekerja	58,8	50,9	63,0
Masih aktif di rumah	75,1	75,4	74,3
Masih kerja cari uang	14,0	17,8	11,5
Masih ikut organisasi sosial	36,6	53,6	18,9
Melihat TV	49,2	79,2	18,7
Mendengarkan radio	75,6	88,6	63,0

Sumber: Boedhi-Darmojo dkk, 1991

STEREOTIPE PSIKOLOGIS ORANG USIA LANJUT

Biasanya sifat-sifat stereotipe para usia lanjut ini sesuai dengan pembawaannya pada waktu muda. Beberapa tipe yang dikenal adalah sebagai berikut:

Tipe Konstruktif. Orang usia lanjut mempunyai integritas baik, dapat menikmati hidupnya, mempunyai toleransi tinggi, humoristik, fleksibel (luwes), dan tahu diri. Biasanya sifat-sifat ini dibawanya sejak muda. Mereka dapat menerima fakta-fakta proses menua, mengalami masa pensiun dengan tenang, juga dalam menghadapi masa akhir.

Tipe Ketergantungan (*dependent*). Orang usia lanjut ini masih dapat diterima di tengah masyarakat, tetapi selalu pasif, tak berambisi, masih tahu diri, tak mempunyai inisiatif, dan bertindak tidak praktis. Biasanya orang ini dikuasai istrinya. Ia senang mengalami pensiun, malahan biasanya banyak makan dan minum, tidak suka bekerja, dan senang untuk berlibur.

Tipe Defensif. Orang ini biasanya dulunya mempunyai pekerjaan/jabatan tak stabil, bersifat selalu menolak bantuan, seringkali emosinya tak dapat dikontrol, memegang teguh pada kebiasaannya, bersifat kompulsif aktif. Anehnya mereka takut menghadapi "menjadi tua" dan tak menyenangi masa pensiun.

Tipe Bermusuhan (*hostility*). Mereka menganggap orang lain yang menyebabkan kegagalannya, selalu mengeluh, bersifat agresif, curiga. Biasanya pekerjaan waktu dulunya tidak stabil. Menjadi tua dianggapnya tidak ada hal-hal yang baik, takut mati, iri hati pada yang muda, senang mengadu untung pada pekerjaan-pekerjaan aktif untuk menghindari masa yang sulit/buruk.

Tipe Membenci/Menyalahkan Diri Sendiri (*self-haters*). Orang ini bersifat kritis terhadap dan menyalahkan diri sendiri, tak mempunyai ambisi, mengalami penurunan kondisi sosio-ekonomi. Biasanya perkawinan yang tak bahagia, mempunyai sedikit hobi, merasa menjadi korban dari keadaan, namun mereka menerima fakta pada proses menua, tidak iri hati pada yang berusia muda, merasa sudah cukup mempunyai apa yang ada. Mereka menganggap kematian sebagai suatu kejadian yang membebaskannya dari pasienan.

Di Indonesia belum pernah diadakan penelitian mengenai stereotipe usia lanjut ini. Kriterianya tentu sangat dipengaruhi oleh faktor nilai, budaya, lingkungan dan tradisi masyarakat. Tujuan tiap usia lanjut terutama tentu saja masuk tipe konstruktif, yang tentu masih dapat diikutsertakan dalam pembangunan negara.

Statistik kasus bunuh diri menunjukkan angka yang lebih tinggi persentasenya pada golongan usia lanjut ini, apalagi pada mereka yang hidup sendirian. Kesusahan kehilangan seseorang yang dicintai seringkali berakibat depresi, juga bila kehilangan teman atau relasi lain *(bereavement)*. Ini dapat menyebabkan gangguan fisis dan psikiatrik.

PENGARUH PROSES INDUSTRIALISASI

Di negara-negara maju ternyata kualitas hidup dapat ditingkatkan dengan cepat berkat industrialisasi.

Namun dengan adanya industrialisasi, urbanisasi juga terjadi, sehingga menambah kepadatan penduduk kota dengan segala macam problemanya, yang tentu secara langsung atau tak langsung akan mempengaruhi perkembangan geriatri (gerontologi) pada umumnya.

Selain itu industrialisasi juga akan membawa pikiran-pikiran yang lebih materialistik dan dapat mendesak budaya tradisional yang baik. Jadi perkembangan industri di sini bisa berpengaruh positif, tetapi bila tak diawasi dengan baik, juga dapat berpengaruh negatif terhadap segmen penduduk usia lanjut tadi. Pada proses industrialisasi, bertambah cepatnya perempuan yang biasanya melayani para usia lanjut, memasuki lapangan kerja merupakan fenomena yang global.

MASALAH PENSIUN

Pensiun (purna tugas) adalah suatu sistem peraturan sejak ada negara industri, suatu hal yang baru dimasyarakatkan sejak pertengahan abad 20 ini. Mungkin hal ini memang diperlukan demi kebaikan kaum usia lanjut. Tetapi peraturan pensiun ini dalam perkembangannya terlalu birokratik dengan syarat-syarat yang sering berbelit-belit. Di suatu negara agraris, para petani tak mengenal istilah pensiun. Bila seorang petani tua masih kuat bekerja di ladang/sawah, dia akan terus bekerja sampai suatu waktu tertentu dia merasa tak kuat lagi bekerja fisis, sebagian tugasnya akan diserahkan kepada anak atau saudaranya yang lebih muda. Alasan menghentikan pekerjaan tadi dapat berupa mundurnya kesehatan dan kemampuan/ kekuatan, kemudian dilakukan alih tugas.

Bila seseorang dipensiun, ia-pun akan mengalami kehilangan-kehilangan, antara lain sebagai berikut:

Kehilangan finansial. Pada umumnya, pemasukan uang pada seseorang yang pensiun akan menurun, kecuali pada orang yang sangat kaya dengan tabungan yang melimpah.

Kehilangan status. Terutama ini terjadi bila sebelumnya orang tersebut mempunyai jabatan dan posisi yang cukup tinggi, lengkap dengan fasilitasnya.

Kehilangan teman/kenalan. Mereka akan jarang sekali bertemu dan berkomunikasi dengan teman sejawat yang sebelumnya tiap hari dijumpainya, hubungan sosialnya-pun akan hilang/berkurang.

Kehilangan kegiatan/pekerjaan yang teratur dilakukan setiap hari. Ini berarti bahwa rutinitas yang bertahun-tahun telah dikerjakan akan hilang.

Terbukti di sini pentingnya masa persiapan pensiun (MPP) yang sayangnya di Indonesia tak begitu seragam dan kurang terencana dengan baik. Di negara industri maju MPP ini dilaksanakan dalam 5-10 tahun.

Biasanya orang yang pensiun akan mempunyai ketergantungan sosial finansial, selain juga kehilangan prestise, kewibawaan, peranan-peranan sosial, dan sbagainya, yang akan merupakan stres bagi orang-orang tua tadi.

Untuk menghadapi masa pensiun dengan stres yang sekecil mungkin banyak negara yang mengadakan apa yang disebut *preretirement course* bagi pegawainya. Timbul pemikiran untuk, mengadakan pensiun secara bertahap, apa yang disebut "*stepwise*" atau "*phasing out*" *employment plan*. Ini dikerjakan dengan secara bertahap mengurangi jam dinas sambil memberikan persiapan-persiapan penyaluran ke arah macam pekerjaan yang akan diajalankan sesudah pensiun.

KEBIJAKSANAAN SOSIAL DAN PELAYANAN TERHADAP USIA LANJUT

Norma dan nilai sosial di Indonesia pada saat ini masih menempatkan anggota masyarakat yang lebih tua pada kedudukan yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang lebih muda. Orang usia lanjut merupakan sumber nasihat dan restu, dan sangat dihormati baik dalam upacara maupun dalam pergaulan sehari-hari.

Perkembangan industri dengan segala perubahan yang mengiringinya sedikit banyak tentu akan mendesak faktor-faktor sosio budaya masyarakat. Di negara industri, yang sangat materialistik pandangan hidupnya, keakraban berkeluarga dan penghormatan kepada orang-orang tua (kakek atau nenek) tidaklah sebaik yang kita lihat di dunia timur.

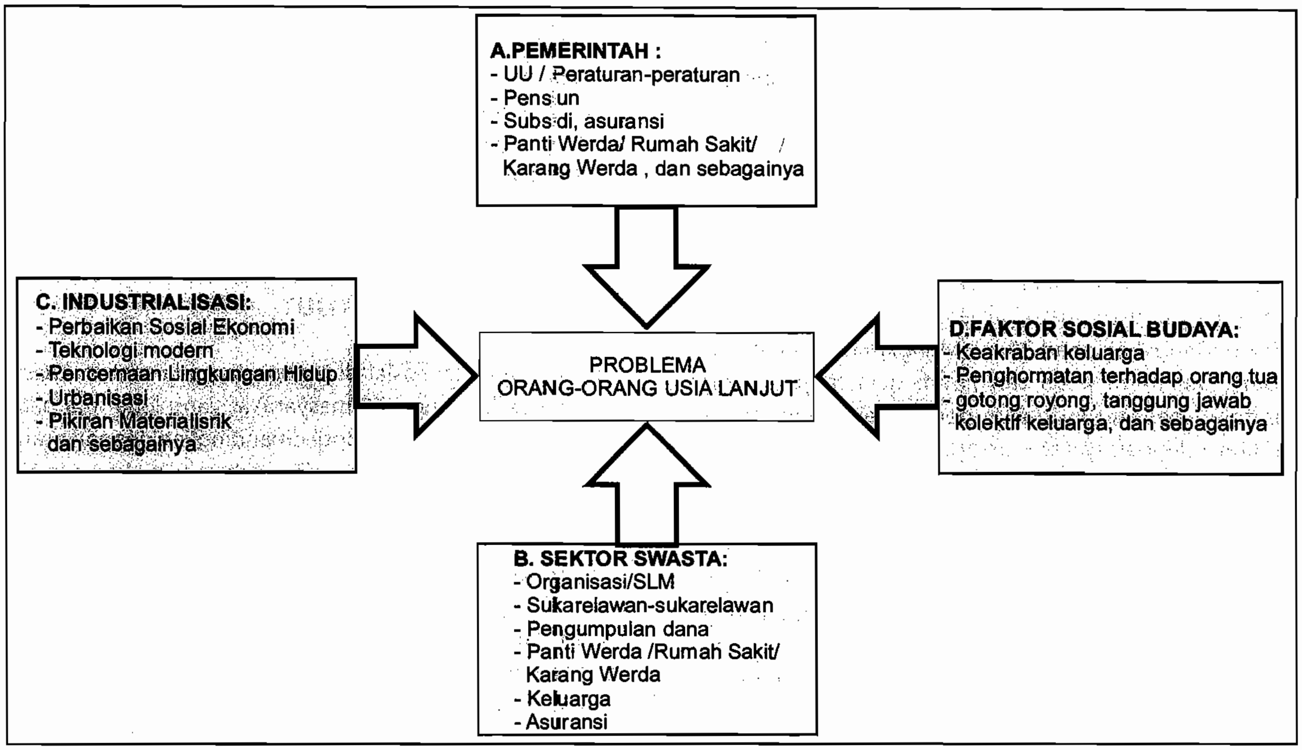
PROBLEMA PENANGANAN GOLONGAN USIA LANJUT

Di atas telah diuraikan (**Gambar 3**) mungkin problema sosio-ekonomi inilah yang akan merupakan problema terbesar apalagi mengingat bahwa inflasi telah melanda sebagian besar negara-negara sedang berkembang seluruh dunia, maka tabungan yang telah disimpan oleh orang-orang usia lanjut sejak masa mudanya menjadi tidak/kurang berarti lagi. Akhirnya orang tua akan tergantung juga hidupnya pada orang lain (anak, keluarga, atau pemerintah dan/atau badan-badan sosial swasta).

Peranan dan Kewajiban Pemerintah

Saat ini, persoalan orang-orang usia lanjut belumlah merupakan prioritas penting di negara kita, malah dalam urutan prioritas penggunaan dana dapat dikatakan rendah sekali. Oleh karena itu, sebaiknya kebijaksanaan harus diteruskan untuk membatasi jumlah panti werda dalam jumlah minimal, karena keterbatasan dana untuk mengelolanya, sedangkan, "*daycare centers*" (karang werda non panti) dan pusat-pusat rehabilitasi sebaiknya didirikan sebanyak mungkin, baik oleh pemerintah maupun oleh Lembaga Swadaya Masyarakat (LSM).

Pada saat ini Departemen Sosial sudah membangun model panti werda tersebar di hampir tiap propinsi yang ada. Di kota-kota besar banyak pusat perawatan


A.PEMERINTAH :
- UU / Peraturan-peraturan
- Pensiun
- Subsidi, asuransi
- Panti Werda/ Rumah Sakit/ Karang Werda , dan sebagainya
C. INDUSTRIALISASI:
- Perbaikan Sosial Ekonomi
- Teknologi modern
- Pencemaan Lingkungan Hidup
- Urbanisasi
- Pikiran Materialistik dan sebagainya
PROBLEMA ORANG-ORANG USIA LANJUT
D.FAKTOR SOSIAL BUDAYA:
- Keakraban keluarga
- Penghormatan terhadap orang tua
- gotong royong, tanggung jawab kolektif keluarga, dan sebagainya
B. SEKTOR SWASTA:
- Organisasi/SLM
- Sukarelawan-sukarelawan
- Pengumpulan dana
- Panti Werda /Rumah Sakit/ Karang Werda
- Keluarga
- Asuransi

Gambar 3. Keadaan/Faktor penting yang mempengaruhi problema usia lanjut (Boedhi-Darmojo, KOPAPDI, 1981)

dikembangkan oleh pemerintah, sebagaimana juga oleh proyek-proyek LSM. Setiap RS yang besar dilengkapi dengan apa yang disebut (*Preventive Rehabilitation Unit*) PRU yang selalu disibukkan dengan pasien-pasien usia lanjut, yang juga mempunyai kegiatan-kegiatan ekstra mural.

Hospital based dan *Community based Gerontologic/ Geriatric care* yang lengkap dapat dilihat pada gambar 4.

Selain panti werda (rumah perawatan orang-orang usia lanjut) yang diselenggarakan oleh Departemen Sosial, ternyata sekarang banyak panti yang dikelola oleh badan-badan sosial swasta. Namun berapa banyakpun panti werda tersebut, tentu tidak cukup untuk menampung orang-orang usia lanjut yang memerlukannya. Di negara-negara majupun banyak orang yang masih harus antri untuk mendapatkan tempat dalam panti, dan menurut pendapat penulis, kita memang tidak usah meniru negara-negara maju tersebut, dalam penanganan masalah usia lanjut.

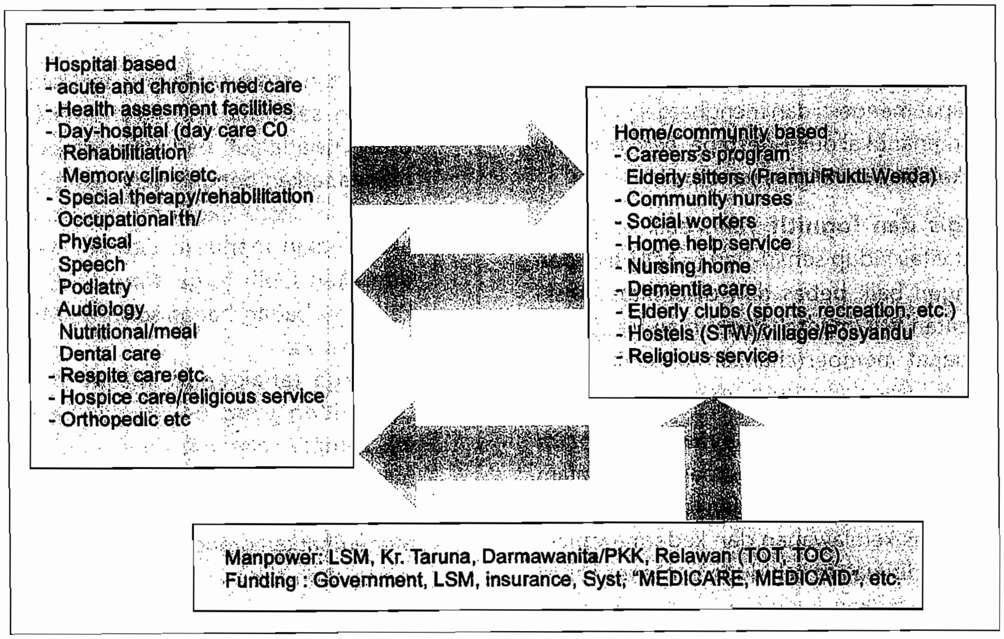
Sudah sewajarnya sejak sekarang ini pemerintah mulai mengatur perundang-undangan dan peraturan-peraturan yang mengatur hal ikhwal penanganan masalah sosial orang usia lanjut tadi, dan yang paling penting pelaksanaan peraturan-peraturan tersebut dengan baik dan tertib. Peraturan-peraturan yang dimaksud di sini meliputi pengaturan bantuan-bantuan baik dari luar maupun dari dalam negeri, besarnya subsidi dari pemerintah, siapa yang berhak tinggal di panti, kewajiban keluarga orang usia lanjut yang menempati panti, dan sebagainya.

Selain pembentukan panti werda, yang tentunya hanya akan diperuntukkan bagi orang-orang usia lanjut yang betul-betul tidak mempunyai sanak keluarga atau teman yang mau menerima mereka, pemerintah juga berkewajiban mengatur dan mengadakan Rumah Sakit Khusus Geriatri atau hanya suatu bagian Geriatri di rumah sakit. Juga pemerintah wajib memberikan subsidi dan pembinaan pada orang-orang usia lanjut tadi, baik yang tinggal dalam panti apalagi terutama yang non panti, semacam sistem pelayanan kesehatan MEDICARE (asuransi) dan MEDICAID (bantuan).

Peranan Badan Sosial Swasta

Seperti di negara-negara lain, biasanya badan-badan sosial yang mulai bergerak di bidang orang-orang usia lanjut ini mempunyai corak keagamaan. Diharapkan tentu saja, sesuai dengan Pancasila kita, jangan sampai ada pembedaan-pembedaan agama yang mempengaruhi diterima atau tidaknya seseorang untuk tinggal di panti werda yang dikelola oleh kelompok agama tertentu.

Selain itu, sebetulnya organisasi-organisasi swasta tadi dapat bersama-sama badan-badan pemerintah mengorganisasi sukarelawan, mulai dari membersihkan rumah, memasak, membantu belanja, sampai berupa gerakan-gerakan pengumpulan dana, dan sebagainya untuk para usia lanjut tadi.


Hospital based
- acute and chronic med care
- Health assesment facilities
- Day-hospital (day care C0
Rehabilitiation
Memory clinic etc.
- Special therapy/rehablitation
Occupational th/
Physical
Speech
Podiatry
Audiology
Nutritional/meal
Dental care
- Respite care etc.
- Hospice care/religious service
- Orthopedic etc
Home/community based
- Careers's program
Elderly sitters (Pramu Rukti Werda)
- Community nurses
- Social workers
- Home help service
- Nursing home
- Dementia care
- Elderly clubs (sports, recreation, etc.)
- Hostels (STW)/village/Posyandu
- Religious service
Manpower: LSM, Kr. Taruna, Darmawanita/PKK, Relawan (TOT, TOC)
Funding : Government, LSM, insurance, Syst, "MEDICARE, MEDICAID", etc.

Gambar 4. *Care of the elderly*

Ini mungkin merupakan suatu langkah lebih maju dari apa yang disebut "Pembinaan Non-panti" atau "Bantuan Non-panti". Selain itu, orang-orang usia lanjut yang masih cukup kuat untuk bekerja dapat diberi modal kerja (pekerjaan tangan kerajinan dan sebagainya). Jadi peranan badan-badan sosial swasta di sini adalah saling melengkapi dengan pemerintah dalam semua usahanya. Juga perkumpulan-perkumpulan dari orang usia lanjut sendiri yang telah ada, seperti: Persatuan Wredhatama Republik Indonesia (PWRI), Legiun Veteran, Persatuan Pensiunan Anggota ABRI (PEPABRI), dan sebagainya, diharapkan akan lebih kuat dan lebih mampu untuk mengurus anggota-anggotanya.

Bila perawatan keluarga tetap akan dilakukan, pelestarian adanya kerjasama sanak keluarga akan menjadi penting dalam rangka sistem kesejahateraan keluarga tradisional. Perawatan keluarga harus terdiri atas pelayanan dukungan masyarakat, seperti: *respite care*, rehabilitasi, rekreasi dan fasilitas komunikasi, makanan, dan sebagainya. Martabat orang-orang usia lanjut dalam keluarga dan keakraban hidup kekeluargaan di dunia timur seperti yang kita punyai, dirasa perlu dipertahankan, walaupun ada segi negatif dari penghargaan kepada orang tua ini yang sering dijumpai berupa "over-proteksi".

MACAM PELAYANAN UNTUK PARA USIA LANJUT YANG ADA DI INDONESIA

Panti werda (sasana tresna werda) dan karang werda (*day-care centers*) yang non-panti mulai bermunculan di kota-kota besar di Indonesia. Pemberian paket-paket perkakas-pertukangan pernah diberikan/dibagikan oleh Departemen Sosial, untuk menaikkan pendapatan dan ketrampilan orang usia lanjut tadi, peningkatan gizi usia lanjut (di Inggris ini disebut "*Meals on Wheels*"), pelayanan bantuan untuk mengurus tempat tinggal, membersihkan, mencuci, memasak, dan sebagainya *(home-care nursing, home-help service)* dapat dijalankan oleh LSM atau relawan-relawan di sekeliling rumah usia lanjut tersebut. Hal ini dapat diorganisasi lebih baik lagi. Pemberian potongan harga, pajak, ongkos transportasi, dan sebagainya, mulai banyak diberikan. Untuk pelayanan dalam bidang kesehatan, Posyandu Lansia telah mulai dipersiapkan, bahkan telah dilaksanakan oleh beberapa daerah di Indonesia.

Untuk para usia lanjut yang menghadapi saat-saat akhir akan menghadap Ilahi, biasanya pihak keluarga yang mengurusnya, tetapi akan lebih baik apabila para ulama/rohaniawan dapat selalu siap mendampinginya. Alangkah baiknya bila hal ini dapat dipersiapkan oleh rumah sakit, perkumpulan kematian, dan sebagainya (*hospice care*). Perlu diadakan kegiatan MEDICARE (asuransi kesehatan) dan MEDICAID (bantuan dana pemeliharaan kesehatan seperti di USA dan negara industri maju yang lain). Sekarang kita baru mengenal Askes (terutama bagi PNS), Jamsostek dan asuransi swasta. Bagi yang kurang mampu dapat dikeluarkan surat keterangan tidak mampu, surat miskin, dan sebagainya.

Untuk menjadi orang usia lanjut yang sukses (*successful aging*) paling sedikit perlu dipertimbangkan kriteria, sebagai berikut:

Dimensi psikologis: Integritas pribadi (*Ego-integrity*). Dapat mencapai integritas hidup yang baik (bijaksana). Tujuan hidup yang baik, penyesuaian diri terhadap lingkungannya, dapat mengerti dan menghargai pendapat orang lain, dapat menangkal duka-nestapa (*bereavement*) dan mempunyai kehidupan religius yang baik.

Dimensi fisiologis dan fognitif yang baik a.l dapat melaksanakan aktivitas hidup sehari-hari (=ADL) fisis dan instrumental dengan baik bebas dari disabilitas meski mengalami hambatan fisis/mental, dapat mandiri selama mungkin, tetap dapat mempertahankan kreativitas dan produktivitas kondisi fisis dan mental, dsb.

Dimensi keterlibatan dalam masyarakat (*Social engangement & participation*). Dapat berpartisipasi dalam kehidupan masyarakat secara aktif dan berhasil guna, terlibat dalam aktivitas kerelawanan dan kedermawanan, dapat menyesuaikan diri dalam kehidupan antar generasi yang serasi, mempersiapkan kader-kader dan generasi penerus yang handal, mempunyai sumber-sumber dana sosio-ekonomi selama mungkin, dsb.

Penulis mengidentifikasi sepuluh kebutuhan para usia lanjut sebagai berikut:

Tabel 8. Sepuluh Kebutuhan Orang Lanjut Usia (*10 Needs of The Elderly*)

No	Kebutuhan (The Needs)
1	Makanan cukup dan sehat (=*healthy food*)
2	Pakaian dan kelengkapannya (=*cloth and common accessories*)
3	Perumahan/tempat tinggal/tempat berteduh (=*homes,a place to stay*)
4	Perawatan dan pengawasan kesehatan (=*health care, facilities*)
5	Bantuan teknis praktis sehari-hari/bantuan hokum (=*technical, Judicial assistance*)
6	Transportasi umum bagi lansia (=*facilities for public transportation, etc*)
7	Kunjungan, teman bicara/informasi (=*visists, companies, information, etc*)
8	Rekreasi dan hiburan sehat yang lain (=*recreational activities, picnics, etc*)
9	Rasa aman dan tentram (=*safety feeling*)
10	Bantuan alat-alat panca indera (kacamata, *hearing aid*) (=*other assistance/aid*). Kesinambungan bantuan dana dan fasilitas (*continuation of subsidies and facilities*)

KESIMPULAN

- Populasi usia lanjut dalam waktu dekat ini, baik di seluruh dunia, apalagi di Asia dan negara sedang berkembang, akan naik dengan cepat jumlahnya, sehingga cepat atau lambat akan merupakan masalah, bila tidak dipersiapkan dari sekarang penanggulangannya.
- Kebiasaan sosio-budaya masyarakat di dunia timur sampai sekarang ini masih menempatkan orang-orang usia lanjut, pada tempat yang terhormat dan mendapatkan penghargaan yang tinggi.
- Keadaan sosio-ekonomi mereka pada umumnya akan makin menurun dengan bertambahnya usia dan akan lebih tergantung pada orang lain, yaitu keluarga, badan-badan sosial (LSM), pemerintah, dan sebagainya.
- Keluarga (anak-anak) masih merupakan tempat berlindung yang paling disukai oleh usia lanjut ini. Sampai sekarang penelitian dan observasi tak menemukan bukti-bukti yang menunjukkan bahwa anak/keluarga segan untuk melakukan hal ini. Menempatkan orang usia lanjut di panti werda masih merupakan alternatif terakhir.
- Pada sisi yang lain sebetulnya kinerja sebagian besar kaum usia lanjut masih cukup baik, cukup aktif, dan cukup produktif, sehingga masih dapat dimanfaatkan oleh masyarakat dan keluarga.
- Kinerja (fungsi dalam masyarakat) seorang usia lanjut memang ditentukan oleh resultante 3 faktor penting, yaitu faktor fisis, psikologis/mental, dan sosio-ekonomi. Penulis menganggap faktor sosio-budaya juga penting, apalagi di dunia timur.
- Akibat perkembangan dalam bidang industri, kualitas golongan usia lanjut di Indonesia/negara sedang berkembang akan makin baik. Tetapi akibat proses industrialisasi yang merugikan, juga haruslah diawasi, antara lain berupa polusi, urbanisasi, pikiran materialistik, dan sebagainya yang dapat menggusur faktor-faktor sosio-budaya yang baik.
- Pensiun, sebagai sistem pada industrialisasi, dapat merupakan kendala untuk orang-orang usia lanjut terhadap keadaan sosio-ekonominya, finansial, dan sebagainya. Maka dari itu haruslah dipersiapkan dengan masa persiapan pensiun (MPP) yang baik dan terencana.
- Selain faktor fisis harus juga diperhatikan faktor psikologis/mental pada usia lanjut tadi, karena pada waktu pensiun akan terjadi kehilangan pada bidang finansial, status dan fasilitas, kenalan dan komunikasi. Pada perempuan, faktor psikologis akan banyak terjadi apalagi dengan datangnya masa klimakterium dan menopause.
- Terdapat stereotipe-stereotipe usia lanjut pada waktu bertambahnya usia ini, yang kebanyakan meneruskan sifat-sifat yang dipunyai pada waktu muda, yaitu stereotipe konstruktif, tipe ketergantungan, defensif, bermusuhan (*hostility*), dan *self-haters*.
- Pengadaan dana dalam bentuk asuransi kesehatan

atau bantuan pemeliharaan kesehatan semacam "*Medicare*" dan "*Medicaid*" di negara maju perlu dipersiapkan dan disempurnakan pelaksanaannya.

- Bermacam-macam tindakan pelayanan/pembinaan pada golongan usia lanjut ini, baik yang sudah dikerjakan, maupun yang masih harus ditingkatkan pelaksanaannya, harus dilaksanakan oleh pemerintah bahu-membahu dengan masyarakat dan keluarga.

REFERENSI

Andrews G. Aging in the WHO-South-East-Asian-Region,Report on WHO-5-Country Community Study of the Elderly. 1993

Boedhi-Darmojo dan Hadi Martono. Buku Ajar Geriatri, Edisi ke-3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2004

Boedhi-Darmojo R, et al. WHO-5-Country-Study. Indonesia Country Report. Colombo-WHO-Meeting of Principal Investigators, Sri Lanka.1991

Boedhi-Darmojo R. Beberapa Masalah Penyakit pada Usia Lanjut. Pidato Pengukuhan Guru Besar, Universitas Diponegoro.1974.

Boedhi-Darmojo R. Care of the Elderly of Indonesia, WorldCongress of Gerontology, Adelaide, Australia.1997

Boedhi-Darmojo R. A Journey Through Gerontology and Geriatrics in Indonesia, Joint Symposium on Gerontology University of Indonesia & University of Oxford, Jakarta.2004.

Boedhi-Darmojo R. Masa Depan Geriatri di Indonesia. Acta Medica Indonesiana X, 84-104 (Simposium Geriatri ke-2, Jakarta).1979;10:84-104

Boedhi-Darmojo . Kondisi dan Syarat Kerja Tenaga Kerja Usia Lanjut. Seminar Pemanfaatan Tenaga Kerja USILA, Departemen Tenaga Kerja, Jakarta. In: Bunga Rampai Karangan Ilmiah Pengantar Purna Bhakti 1994, Prof. R. Boedhi-Darmojo.1985.p. 132.

Brocklehurst J & Allen SC. Geriatric Medicine for Students, 2nd ed. Churchill & Livingstone.1987.

Boedhi-Darmojo R. Berbagai Problema Geriatrik di Indonesia, Naskah lengkap KOPAPDI V/Simposia Semarang, Juni, 1981.p.70 - 88.

Boedhi-Darmojo. Orasi Purna Tugas, 2004, Through Healthy and Active Aging to Successful Aging, Nasakah Lengkap Kongres Nasional III dan Temu Ilmiah II PERGEMI, Yogyakarta, 2004.

Boedhi-Darmojo R. Pertemuan Lembaga Usia lanjut (LLI), Jakarta: 2003.

Constantinides P I: General Pathology, chap 3. Connecticut: Appletonand Longer;1994.

Haryono Suyono . Pokok-pokok Pikiran Mentri Negara Kependudukan. Kepala BKKBN. Simposium Nasional Gerontologi dan Geriatri, Dewan Riset Nasional, Serpong., 1994. p. 1-15.

Pignolo RJ & Forceia MA. Biology of Aging, In: Geriatric Secrets, 3rd ed, Hanley & Belfus (Elsevier). 2004.p. 7-13

World Health Report, WHO-Geneva.2000.

WHO Techn. Rep. Series 779, Health of the Elderly, WHO-Geneva.1989.

Kinsella K & Taeuber : An Aging World II, International Population Report P97/92, US Bureau of The Cencus, Washington DC.1993.

WHO. World Health Day. 1981. Add life to Years, WHO-Chronicle 36; 2:68. WHO, Geneva.1982.

BAB 41

KESEHATAN POPULASI KHUSUS

Kesehatan Keluarga **3897**

Kesehatan Remaja **3915**

Kesehatan Perempuan **3929**

Dasar-Dasar Penyakit Akibat Kerja **3942**

Kesehatan Olahraga **3945**

Kesehatan Wisata **3951**

Oksigen Hiperbarik **3959**

Kesehatan Haji **3969**

Pelayanan Kesehatan Medis pada Keadaan Bencana **3973**

Puasa dan Implikasi Bagi Kesehatan **3982**

526

KESEHATAN KELUARGA

Bambang Setiyohadi

KONSEP KELUARGA

Keluarga adalah unit terkecil dari masyarakat yang terdiri atas kepala keluarga dan beberapa orang yang berkumpul karena hubungan perkawinan, hubungan darah atau pengangkatan dan tinggal di suatu tempat di bawah suatu atap dalam keadaan saling ketergantungan.

Ada 3 bentuk keluarga : 1). Keluarga inti (*Core family*), terdiri dari sepasang suami isteri dengan anak-anaknya, baik anak kandung, maupun anak angkat; *2). Extended family,* terdiri dari keluarga inti dimana suami isteri menjadi penanggung jawab biaya ditambah dengan sanak saudara, seperti kakek, nenek, paman, bibi, kemenakan, saudara sepupu, dan sebagainya yang hidup di bawah satu atap; 3). Keluarga besar, terdiri dari beberapa keluarga inti yang mempunyai pertalian darah dan menganggap dirinya keturunan dari suatu nama yang biasanya cukup terkenal, misalnya bangsawan atau orang terpandang.

Di negara-negara Barat, yang dimaksud dengan keluarga hanyalah keluarga inti, sedangkan di Indonesia masih ditemukan ketiga bentuk keluarga tersebut, walaupun di kota-kota besar sudah mulai hanya terdiri dari keluarga inti.

Setiap anggota keluarga mempunyai perannya masing-masing dalam keluarga tersebut. Ayah atau suami merupakan penanggung jawab keluarga, berfungsi sebagai kepala keluarga dan berperan sebagai pencari nafkah, pendidik, pelindung yang memberikan rasa aman bagi anggota keluarga yang lain. Peran ibu atau isteri adalah sebagai pengurus rumah tangga, pengasuh, pelindung dan pendidik anak. Ibu juga dapat berperan sebagai pencari nafkah tambahan bagi keluarga. Sedangkan peran anak tergantung pada tingkat perkembangannya, baik fisik, mental, sosial dan spiritual. Pada pokoknya, seorang anak bertugas untuk belajar dan membantu kedua orang tuanya untuk mengurus rumahnya. Dalam keadaan terpaksa, kadang-kadang anak juga harus berperan sebagai pencari nafkah tambahan bagi keluarga, sehingga tugas pokok anak untuk belajar seringkali terganggu.

Selain perannya didalam keluarga, setiap anggota keluarga juga berperan sebagai anggota kelompok sosial di masyarakat, baik di lingkungan rumahnya, tempatnya bekerja maupun lingkungan yang lebih besar, misalnya bangsa dan negara.

FUNGSI KELUARGA

Fungsi biologis, yaitu meneruskan keturunan, memelihara dan membesarkan anak, memenuhi kebutuhan gizi keluarga, dan menjaga kesehatan keluarga.

Fungsi psikologis, yaitu memberikan rasa kasih sayang, perhatian dan rasa aman bagi anggota keluarga serta membina pendewasaan dan memberikan identitas bagi anggota keluarga.

Fungsi sosialisasi, yaitu mempersiapkan anak-anak menjadi anggota masyarakat yang baik, misalnya menanamkan norma-norma tingkah laku dan nilai-nilai budaya keluarga.

Fungsi ekonomi, yaitu mencari sumber-sumber penghasilan, mengatur penggunaan penghasilan untuk memenuhi kebutuhan keluarga, dan menabung untuk memenuhi kebutuhan keluarga di masa yang akan datang.

Fungsi pendidikan, yaitu mendidik dan menyekolahkan anak, memberi pengalaman, ketrampilan dan membentuk perilaku anak untuk mempersiapkan anak menjadi dewasa dan mandiri, sehingga kelak dapat menjadi anggota masyarakat yang baik.

Fungsi religius, yaitu mengembangkan kehidupan beragama di dalam keluarga, menanamkan keyakinan adanya kekuatan yang lebih tinggi yang mengatur kehidupan manusia di dunia,

Fungsi rekreatif, yaitu menciptakan suasana yang menyenangkan dalam kehidupan keluarga, baik di rumah maupun di luar rumah, sehingga dapat dicapai keseimbangan kepribadian bagi masing-masing anggota keluarga.

TAHAP-TAHAP KEHIDUPAN KELUARGA

Tahap pembentukan keluarga, yaitu mulai dari masa pernikahan sampai isteri mulai hamil. Pada tahap ini, suami isteri dapat memutuskan apakah akan segera memiliki anak atau tidak. Pada umumnya, keluarga di Indonesia akan memilih segera memiliki anak.

Tahap menjelang kelahiran anak, yaitu tahap yang dimulai sejak isteri hamil sampai melahirkan. Pada tahap ini, suami isteri harus mempersiapkan kelahiran anak, baik secara fisik maupun mental, termasuk berbagai keperluan bayi.

Tahap menghadapi bayi, yaitu tahap satu tahun pertama setelah bayi lahir. Pada tahap ini, bayi sangat tergantung pada kedua orang tuanya; orang tua berkewajiban mengasuh, mendidik dan memberikan kasih sayang kepada bayinya.

Tahap menghadapi anak prasekolah, pada tahap ini anak sudah mulai mengenal lingkungan sosialnya, sudah mulai bergaul dengan teman sebayanya, tetapi tetap rawan terhadap masalah kesehatan, karena belum dapat mengenal mana yang baik dan mana yang buruk, mana yang bersih dan mana yang kotor. Pada tahap ini, keluarga juga berkewajiban mulai menanamkan norma-norma kehidupan, agama, sosial budaya dan sebagainya.

Tahap menghadapi anak sekolah, yaitu tahap dimana anak mulai memasuki bangku sekolah. Pada tahap ini keluarga berkewajiban mendidik dan mengajari anak untuk mempersiapkan masa depannya, membiasakan anak untuk belajar teratur, mengawasi tugas-tugas sekolah anak dan meningkatkan pengetahuan umum anak.

Tahap menghadapi anak remaja, merupakan tahap yang paling rawan, karena pada tahap ini anak akan mencari identitas diri dalam membentuk kepribadiannya. Pada tahap ini diperlukan suri tauladan dari kedua orang tuanya serta komunikasi dan saling pengertian antara kedua orang tua dan anaknya.

Tahap melepaskan anak ke masyarakat, yaitu tahap setelah masa remaja anak dilewati dan anak telah menyelesaikan pendidikannya. Pada tahap ini, anak juga akan mulai melakukan hidup berumah tangga.

Tahap berdua kembali, yaitu tahap setelah semua anak berkeluarga dan tinggal dengan keluarganya masing-masing. Bila suami isteri tidak dapat menerima kenyataan ini, dapat timbul rasa kesepian dan depresi. Ada kalanya, pada tahap ini masih ada anak-anaknya yang telah berkeluarga tapi masih tinggal dengan kedua orang tuanya, sehingga tidak tertutup kemungkinan suami isteri tersebut harus mengasuh cucu-cucunya.

Tahap masa tua, yaitu tahap dimana kedua suami isteri sudah memasuki usia lanjut dan mempersiapkan diri untuk meninggalkan dunia yang fana ini. Di negara Barat atau pada orang tua yang tidak memiliki keluarga atau teman hidup, seringkali orang tua harus tinggal di panti jompo, karena tidak ada yang merawat lagi.

KEBUTUHAN KELUARGA

Kebutuhan jasmaniah, terdiri dari kebutuhan pokok dan kebutuhan lainnya. Yang termasuk kebutuhan pokok adalah pangan (makan), sandang (pakaian), papan (tempat tinggal), dan kesehatan. Keempat kebutuhan pokok ini mutlak dibutuhkan oleh keluarga agar dapat mencapai taraf kehidupan yang layak.

Kebutuhan rohaniah (spiritual), yang dapat dipenuhi dengan cara kehidupan beragama yang baik, meyakini adanya Tuhan Yang Maha Esa, menjalankan ibadah agama, serta aktif dalam berbagai kegiatan keagamaan dan perkumpulan keagamaan.

Kebutuhan emosi dan estetik, yang terdiri dari kebutuhan untuk bersukaria, bersedih, terharu, bercinta dan berkasih sayang. Bila kebutuhan ini tidak terpenuhi, sering menimbulkan berbagai ketegangan jiwa, ansietas dan bahkan depresi.

Kebutuhan intelektual, yaitu kebutuhan untuk belajar dan mengetahui berbagai hal tentang diri dan lingkungannya yang dapat dicapai melalui pendidikan formal maupun informal, buku-buku, alat-alat komunikasi, diskusi dan sebagainya. Makin tinggi tingkat intelektual seseorang atau suatu keluarga, makin tinggi kebutuhan akan pendidikan dan belajar pada orang atau keluarga itu.

Kebutuhan bermasyarakat, yaitu kebutuhan untuk berkumpul dengan sesamanya baik didalam keluarga itu sendiri maupun dengan orang-orang atau keluarga di sekitar-nya. Kebutuhan ini meliputi kebutuhan untuk diterima dan diakui oleh kelompoknya (*acceptance*), kebutuhan untuk disukai dan dicintai oleh sesamanya (*affection*), dan kebutuhan untuk dihargai atas berbagai prestasi yang telah dicapainya (*achievement*)

AKTIVITAS KELUARGA

Hubungan Inter dan antar keluarga, yaitu hubungan lahir dan batin antara para anggota kerluarga serta antara keluarga tersebut dengan keluarga-keluarga yang lain di dalam masyarakat. Interaksi ini dapat tercapai secara harmonis bila didapatkan : a). kasih sayang antara anggota keluarga, terutama antara suami dan isteri, serta orang tua dan anak-anaknya; b). saling pengertian dan tenggang rasa antara sesama anggota keluarga; c). saling menghargai antara sesama anggota keluarga; d). saling membantu dalam menjalankan tugas sehari-hari; e). kebiasaan untuk menyelesaikan permasalahan yang timbul secara musyawarah; f). adanya falsafah hidup yang disetujui oleh semua anggota keluarga.

Membimbing anak, yaitu memberikan kesempatan pada anak untuk mengembangkan pertumbuhan jasmani, rohani maupun sosial secara optimal sesuai dengan bakat dan kemampuannya, membangkitkan kesadaran dan pengertian anak akan berbagai tantangan di masa depan, serta menanamkan berbagai norma-norma kehidupan, agama, serta bermasyarakat, seperti sopan santun, saling menghormati dan menyayangi, kebiasaan hidup sehat, tanggung jawab, tolong menolong, berperikemanusiaan dan lain sebagainya.

Kegiatan berhubungan dengan makanan, yang meliputi pengetahuan mengenai bahan makanan, kegunaan makanan bagi tubuh, cara menyusun menu sehari-hari, cara memilih dan mengolah bahan makanan sehingga siap dihidangkan dan disantap oleh seluruh anggota keluarga. Pengetahuan ini akan lebih baik jika tidak hanya dikuasai oleh ibu rumah tangga, tetapi juga dikuasai oleh anggota keluarga yang lain.

Kegiatan Berhubungan dengan Pakaian, yang meliputi kesadaran akan fungsi pakaian untuk melindungi tubuh dari pengaruh buruk lingkungan, memenuhi nilai kebudayaan serta menjaga penampilan seseorang. Termasuk dalam kegiatan ini adalah pengetahuan untuk memilih bahan pakaian sesuai dengan kemampuan dan penampilan serta pengetahuan mengenai cara memelihara pakaian.

Kegiatan berhubungan dengan perumahan, yaitu menyediakan tempat berlindung bagi keluarga, walaupun kecil dan sederhana, tetapi memenuhi syarat kesehatan. Seringkali tidak mudah bagi suatu keluarga, terutama keluarga baru, untuk menyediakan rumah bagi keluarganya, karena keterbatasan kemampuan keuangan, sehingga terpaksa keluarga tersebut menumpang pada orang tua atau sanak keluarga yang lain. Bila memungkinkan, sebaiknya ayah dan ibu, serta anak-anak yang telah meningkat dewasa memiliki kamar sendiri, sehingga *privacy* anggota keluarga tersebut terjaga dengan baik. Selain itu juga akan lebih baik bila rumah tersebut memiliki ruang berkumpul keluarga dan ruang tamu sehingga interaksi inter dan antar keluarga dapat terlaksana dengan baik. Termasuk pula dalam kegiatan ini adalah kemampuan untuk menjaga dan memelihara rumah, sehingga rumah menjadi tempat yang nyaman bagi semua anggota keluarga.

Kegiatan berhubungan dengan kesehatan keluarga, yang meliputi berbagai kegiatan yang bertujuan untuk membebaskan setiap anggota keluarga dari penyakit serta tercapainya kesejahteraan rohani dan sosial bagi seluruh anggota keluarga. Kegiatan ini tidak hanya berupa kegiatan kuratif (pengobatan), tetapi yang lebih penting adalah kegiatan preventif (pencegahan), dan promotif (meningkat-kan pengetahuan dalam bidang kesehatan). Bila salah seorang anggota keluarga sakit, apalagi bila terjadi pada pencari nafkah, maka keseimbangan kehidupan keluarga akan terganggu, terutama dalam hal ketenagakerjaan dan keuangan keluarga.

Kegiatan berhubungan dengan keuangan keluarga, yang meliputi berbagai kegiatan untuk menghasilkan uang untuk keperluan keluarga dan bagaimana uang tersebut dikelola sehingga mencukupi untuk kehidupan sehari-hari dan bila perlu juga menabung untuk keperluan di masa yang akan datang. Adakalanya penghasilan yang didapatkan kepala keluarga tidak mencukupi, sehingga anggota keluarga yang lain harus turut membantu untuk memperoleh penghasilan tambahan. Berbagai bakat dan ketrampilan yang dimilki oleh seluruh anggota keluarga harus dikembangkan semaksimal mungkin untuk dapat membantu menambah penghasilan keluarga. Sifat boros dan melakukan pengel;uaran yang tidak perlu harus dihindari, sehingga keluarga dapat berhemat dan menabung untuk keperluan di masa yang akan datang.

Tatalaksana rumah tangga, yang meliputi pengaturan pekerjaan sehari-hari dalam rumah tangga, termasuk perencanaan, pelaksanaan dan penilaian, dengan memperhitungkan sumber-sumber yang dimilki oleh keluarga tersebut. Hal-hal yang termasuk sumber bagi suatu keluarga adalah waktu, uang dan barang, tenaga, hubungan pribadi serta keluarga itu sendiri. Adakalanya, keluarga melimpahkan seluruh urusan rumah tangga kepada ibu rumah tangga saja, padahal seluruh anggota keluarga dapat membantu pekerjaan itu, sehingga beban pekerjaan dan tanggung jawab rumah tangga dapat terbagi secara seimbang. Hal ini juga diperlukan untuk merapatkan hubungan antar anggota keluarga, saling menghargai dan menolong di antara sesama anggota keluarga.

Keamanan lahir batin, yang meliputi berbagai usaha untuk memberi pengertian tentang hakekat hidup kepada seluruh anggota keluarga, memberi kesanggupan untuk menghadapi berbagai tantangan dalam kehidupan, misalnya dengan menabung atau mengikuti asuransi; dan bersikap bijaksana dalam menghadapi kehidupan sehari-hari, sehingga tercapai perasaan sejahtera, tidak resah dan khawatir dalam menghadapi kehidupan berkeluarga. Perasaan aman batiniah dapat dicapai bila setiap anggota keluarga menjalankan kewajiban dan kaidah-kaidah agamanya dengan baik, sehingga dapat menjaga diri dari berbagai perbuatan yang dapat menimbulkan perasaan berdosa dan rasa tidak aman secara batiniah.

Perencanaan sehat, yaitu perencanaan kehidupan keluarga dengan mempertimbangkan bakat, keadaan dan kemampuan masing-masing anggota keluarga; sehingga dapat dicapai cita-cita setinggi mungkin tanpa melupakan kemampuan dan kenyataan yang ada.

UPAYA KESEHATAN KELUARGA

Upaya kesehatan keluarga adalah upaya kesehatan yang ditujukan atau dipusatkan pada keluarga, sebagai suatu unit dalam masyarakat, dengan tujuan keluarga tersebut mencapai taraf kesehatan jasmani, rohani dan sosial yang optimal. Upaya kesehatan keluarga merupakan bagian dari upaya kesehatan masyarakat secara keseluruhan. Tercapainya tujuan keluarga sehat merupakan salah satu aspek bagi tercapainya kesehatan masyarakat di lingkungannya atau yang lebih luas bagi negara dan bangsanya. Masyarakat adalah sekumpulan manusia yang saling bergaul dan berinteraksi satu sama lain menurut suatu sitem adat istiadat tertentu secara terus menerus dan terikat oleh suatu rasa identitas kebersamaan. Oleh sebab itu dapat dikatakan bahwa keluarga merupakan suatu unit atau bagian dari masyarakat.

Kesehatan keluarga merupakan berbagai upaya kesehatan masyarakat yang dapat dilakukan pada tingkat keluarga, seperti kesehatan ibu dan anak, kesehatan remaja, kesehatan reproduksi, kesehatan usia lanjut, kesehatan gizi keluarga, kesehatan lingkungan keluarga, pendidikan kesehatan dalam keluarga dan lain sebaginya.

KESEHATAN MATERNAL

Kematian Maternal

Kematian maternal merupakan salah satu indikator pelayanan kesehatan suatu negara. Menurut organisasi kesehatan dunia (WHO), kematian maternal adalah kematian seorang perempuan waktu hamil atau 42 hari sesudah berakhirnya kehamilan oleh sebab apapun, terlepas dari umur kehamilan dan tindakan yang dilakukan untuk meng-akhiri kehamilan. Angka kematian maternal *(maternal mortality rate)* adalah jumlah kematian maternal selama 1 tahun dalam 100.000 kelahiran hidup.

Penyebab kematian maternal :

1. Faktor reproduksi
    - Usia, yang aman untuk kehamilan adalah usia 20-30 tahun,
    - Paritas, yang aman adalah 2-3,
    - Kehamilan yang tidak diinginkan.
2. Komplikasi obstetrik
    - Perdarahan akibat abortus,
    - Kehamilan ektopik,
    - Perdarahan pada kehamilan trimester ketiga,
    - Perdarahan pasca persalinan,
    - Infeksi nifas,
    - Gestosis,
    - Distosia,
    - Pengguguran kandungan secara ilegal.
3. Faktor pelayanan kesehatan
    - Sulit untuk mencapai pelayanan kesehatan maternal
    - Asuhan medik yang kurang baik
    - Kurangnya tenaga terlatih dan obat-obatan penyelamat jiwa.
4. Faktor sosio-budaya
    - Misalnya kemiskinan, kebodohan, ketidaktahuan dansebagainya.

Upaya untuk menurunkan angka kematian maternal antara lain: 1). Pemeriksaan kehamilan dan pelayanan rujukan yang baik; 2). Pelayanan gawat darurat yang baik, sehingga dapat mengatasi perdarahan, infeksi nifas, gestosis, distosia, abortus provokatus; 3). Keluarga berencana; 4). Perbaikan jaringan pelayanan kesehatan, termasuk pengadaan tenaga terlatih di pedesaan, peningkatan kemampuan Puskesmas dan Rumah Sakit rujukan.

Kehamilan

Jika terjadi senggama (koitus) pada saat ovulasi, maka 200-800 juta spermatozoa akan dicurahkan ke dalam vagina yang akan bergerak cepat masuk ke dalam mencari ovum. Dari sekian ratus juta spermatozoa, maka yang berhasil mendekati ovum hanya separuhnya saja, sedangkan yang membuahi ovum hanya 1 spermatozoa.

Ovum dilindungi oleh beberapa lapisan yaitu korona radiata, yang merupakan sisa-sisa sel folikel yang mengelilingi ovum; zona pelusida, yaitu lapisan tembus cahaya yang terdiri dari zat mukopolisakarida; dan membran vitelina, yang merupakan selaput luar oosit.

Sebelum menembus korona radiata, kepala spermatozoa akan melepaskan selaput akrosomik, sehingga akrosom pada ujung kepala sperma terbuka dan mengalami reaksi akrosomik, yaitu pelepasan enzim-enzim hialuronidase yang akan melemaskan korona radiata. Spermatozoa yang berhasil menembus korona radiata cukup banyak, tetapi begitu 1 spermatozoa berhasil menembus zona pelusida, maka zona akan mengadakan reaksi zona dengan cara meningkatkan viskositasnya sehingga spermatozoa yang lain tidak dapat masuk dan pembuahan berganda dapat dicegah.

Setelah spermatozoa masuk, maka selaput spermatozoa dan selaput oosit akan bersatu; kepala spermatozoa akan membesar, diikuti oleh pemendekan benang-benang kromatid membentuk pronukleus jantan. Sementara itu ovumpun membentuk pronukleus betina. Kemudian kedua pronukleus itu bersatu, kromosom paternal (dari spermatozoa) akan mencari pasangannya yang homolog dari kromosom maternal (dari ovum) dan proses ini disebut amfimiksis. Umumnya fertilisasi terjadi di pars ampularis tuba uterina, tetapi dapat juga terjadi di tempat lain, bahkan didalam rongga perut.

Hasil fertilisasi disebut zigot. Setelah fertilisasi, maka proses mitosispun terjadi, zigot akan mengalami proliferasi membentuk blastomer. Dalam waktu 40-50 jam setelah fertilisasi, akan terbentuk massa yang terdiri dari 4 blastomer dan dalam waktu 60 jam setelah fertilisasi sudah mencapai tingkat 12-16 blastomer. Pada saat itu, zigot telah mencapai uterus dan bentuknya sudah seperti buah anggur yang disebut morula. Kemudian morula akan bersarang pada dinding uterus dan proses ini disebut implantasi (nidasi). Cairan didalam kavum uteri akan meresap masuk ke dalam ruang-ruang sdiantara blastomer dan akhirnya berkumpul didalam satu ruangan yang di-sebut blastokel dan seluruh massa hasil pembuahan tersebut disebut blastokista. Kemudian terjadi diferensiasi sel-sel ke arah tertentu, sehingga sel-sel yang semula bersifat pluripoten akan berkembang menjadi sel-sel yang bersifat unipoten yang bertugas hanya membentuk organ-organ tertentu. Pada akhir minggu kedua setelah pembuahan, akan terbentuk diskus embrional yang merupakan dasar pembentukan embrio.

Pada masa embrio (trimester I masa pranatal), terjadi pembentukan berbagai organ dari satu sel berkembang menjadi jaringan dan akhirnya membentuk suatu organ yang sempurna. Bahkan pada masa ini, beberapa organ sudah mulai bekerja, antara lain adalah denyut jantung yang sudah dimulai pada umur 4 minggu. Pada akhir masa embrional, dari penampilan luar sudah dapat dibedakan jenis kelamin janin. Bila pada masa ini pertumbuhan embrio dipengaruhi oleh berbagai zat kimia, infeksi virus atau radiasi, maka akan terjadi gangguan atau perubahan pertumbuhan organ sehingga akan terjadi kelainan bawaan.

Pada masa fetus dini (trimester II masa pranatal), janin akan lebih tahan, beberapa organ telah selesai pertumbuhannya dan mulai berfungsi. Pada masa ini terjadi pembentukan jasad manusia sempurna dan pertambahan panjang janin. Pada akhir masa ini, panjang janin mencapai 70% panjang pada saat dilahirkan, sedangkan berat badan janin baru mencapai 20% berat pada waktu dilahirkan, karena jaringan lemak subkutan belum terbentuk.

Pada masa fetus lanjut (trimester III masa pranatal), terjadi pertambahan massa janin yang sangat pesat karena pertumbuhan jaringan lemak subkutis. Berat badan janin yang pada akhir triwulan II hanya 700 gram, bertambah 200 gram/minggu sampai pertengahan triwulan III sehingga mencapai berat badan waktu lahir 3000-3500 gram.

Pengawasan Perempuan Hamil dan Pasca-persalinan

Tujuan pengawasan perempuan hamil : 1). Mempersiapkan perempuan tersebut, baik secara fisik maupun mental, sehingga selama kehamilan dan setelah melahirkan sama sehatnya dibandingkan dengan sebelum hamil; 2). Menemukan kelainan fisik atau mental sedini mungkin dan mengobatinya; 3). Mempesiapkan kelahiran sebaik-baiknya, sehingga ibu dan anak sehat baik secara fisik maupun mental

Beberapa hal yang harus diperhatikan selama pengawasan kehamilan: 1). Pemeriksaan kebidanan rutin; 2). Perhatian terhadap kebersihan dan pakaian perempuan yang hamil; 3). Diet dan pengawasan berat badan, tidak boleh terjadi kekurangan atau kelebihan nutrisi karena dapat mempengaruhi kehamilan dan pertumbuhan janin; beberapa hal yang sering mempengaruhi gizi perempuan hamil adalah mual dan muntah, ngidam, konstipasi, kembung dan sebagainya; 4). Perawatan gigi-geligi, karena infeksi di rongga mulut dapat menjadi sumber infeksi sistemik, selain itu selama kehamilan juga sering terjadi hipertrofi gusi; 5). Perawatan payudara, perhatikan areola dan puting agar tetap lemas dan tidak kaku, perempuan hamil dianjurkan untuk menggunakan bra yang lembut dan menyokong payudara dengan baik; 6). Imunisasi, misalnya pemberian toksoid tetanus pada ibu hamil untuk mencegah tetanus neonatorum; 7). Lain-lain, misalnya senam hamil, koitus selama kehamilan, merokok, obat-obatan, kontrasepsi, atau pekerjaan perempuan hamil.

Setelah persalinan, maka harus diperhatikan beberapa hal: 1). Perhatikan kemungkinan timbulnya perdarahan pasca persalinan, terutama dalam 1 jam setelah persalinan; 2). Setelah persalinan, perempuan bilasanya mengalami kelelahan, sehingga harus tidur cukup selama 8 jam dalam posisi telentang untuk mencegah perdarahan; setelah 8 jam dapat miring ke kiri atau ke kanan untuk mencegah trombosis; 3). Diet harus tinggi kalori tinggi protein, banyak mengandung air, karena perempuan pasca persalinan sering mengalami hemokonsentrasi; 4). Buang air kecil dan buang air besar harus diperhatikan; kadang-kadang pasien sulit buang air kecil karena gangguan pada otot sfingter vesika dan uretra; 5). Bila didapatkan rasa nyeri, dapat diberikan analgetika dan sedatif sehingga perempuan tersebut dapat istirahat; 6). Delapan jam setelah melahirkan, harus dicoba untuk menyusui bayinya Sebelum menyusui, payudara harus dibuat lemas dengan melakukan pemijatan secara menyeluruh dan areola serta puting harus dibersihkan. Perawatan payudara selama masa laktasi juga harus diperhatikan. Keuntungan pemberian air susu ibu (ASI) : (a) ASI pertama (*kolostrum*) banyak mengandung antibodi, (b) Bayi yang minum ASI jarang menderita diare atau kejang akibat hipokalasemia, (c) ASI bersifat alamiah, lemak dan protein ASI mudah dicerna oleh bayi, (d) Meningkatkan hubungan fisik dan emosional antara ibu dan bayinya. 7). Perhatikan kemungkinan adanya infeksi nifas, misalnya lekorea, infeksi pada luka persalinan, infeksi perineum dan sebagainya. Infeksi nifas harus ditangani sebaik-baiknya untuk mencegah penyebaran dan komlikasi sistemik; 8). Bila setelah 40 hari pasca persalinan masih timbul perdarahan, perhatikan kemungkinan subinvolusi uterus.

MASALAH KESEHATAN UMUM PEREMPUAN

Penyakit alzheimer, banyak menyerang perempuan, dua kali lebih banyak dibandingkan laki-laki, mungkin berhubungan dengan umur perempuan yang lebih panjang daripada laki-laki dan perbedaan ukuran, struktur dan faal otak perempuan.

Penyakit jantung koroner, timbul 10-15 tahun lebih tua dibandingkan laki-laki, dan biasanya berhubungan dengan diabetes melitus, hipertensi dan gagal jantung kongestif. Faktor risiko konvensional penyakit jantung koroner sama dengan laki-laki. Walaupun demikian, perempuan seringkali terabaikan karena dianggap terlindung dari penyakit jantung koroner akibat adanya estrogen.

Diabetes melitus, prevalensinya lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Diabetes melitus pada kehamilan merupakan keadaan diabetes yang sering didapatkan pada perempuan pramenopausal dan seringkali menjadi faktor risiko timbulnya DM tipe II pada perempuan pascamenopause.

Hipertensi, juga lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki, terutama setelah umur 60 tahun.

Penyakit autoimun, sebagian besar menyerang perempuan, misalnya penyakit tiroid autoimun, Lupus Eritematosus Sistemik (SLE), artritis reumatoid, skleroderma, sklerosis multipel dan purpura trombositopenik idiopatik (ITP). Mekanisme perbedaan seks penyakit autoimun, sampai saat ini masih belum jelas.

Penyakit menular seksual, biasanya didapatkan perempuan dari pasangan seksualnya. Infeksi klamidia dan gonore merupakan salah satu penyebab infertilitas pada perempuan. Infeksi HIV juga harus mendapat perhatian pada perempuan.

Osteoporosis, merupakan kelainan metabolisme tulang yang banyak terjadi pada perempuan pascamenopause. Osteoporosis jarang menimbulkan gejala, sehingga seringkali diotemukan pada stadium lanjut. Selain osteoporosis primer akibat menopause dan senilis, juga harus diperhatikan osteoporosis sekunder, terutama akibat penggunaan steroid jangka panjang.

Gangguan Psikologis, seperti ansietas, depresi, gangguan makan (anoreksia nervosa, bulimia) juga merupakan kelainan yang lebih sering ditemukan pada perempuan.

KESEHATAN REPRODUKSI

Endokrinologi Reproduksi

Fungsi hipotalamus dan hipofisis. Hipotalamus dan hipofisis memegang peranan yang penting untuk mengatur perkembangan gonad dan fungsi reproduksi. Hipotalamus merupakan bagian dari otak, beratnya hanya 10 gram, terletak di posterokranial dari kiasma optikum, didekat batas anterior ventrikel ketiga. Atas pengaruh korteks serebri, hipotalamus menghasilkan berbagai hormon, yaitu *releasing hormone* (RH) yang berfungsi merangsang hipofisis untuk menghasilkan hormon tertentu, dan *inibiting hormone* (IH) yang berfungsi menghambat hipofisis untuk menghasilkan hormon tertentu. Hipofisis merupakan kelenjar dengan diameter 1 cm dan berat 500 mg, terletak di atas *sella turcica* pada tulang sfenoid dan dihubungkan dengan hipofisis oleh *pituitary stalk*. Hipofisis dibagi 2 bagian, yaitu hipofisis anterior (adenohipofisis) dan hipofisis posterior (neurohipofisis). Secra embriologik, kedua bagian hipofisis tersebut berasal dari jaringan yang berbeda, neurohipofisis merupakan ekstensi dari hipotalamus, sedangkan adenohipofisis terbentuk dari epitel faringeal yang bermigrasi dan bergabung dengan neurohipofisis. Hipotalamus dihubungkan oleh neurohipofisis melalui sistem neural, sedangkan hubungan hipotalamus dengan adenohipofisis terjalin melalui sistem vaskular yang disebut *portal hypophyseal vessel*. Hipotalamus mengeluarkan 2 kelompok hormon, yaitu *hormon hipofisiotropik* yang mengatur sintesis dan sekresi hormon adenohipofisis, dan hormon yang mengatur hipofisis posterior. Yang termasuk hormon hipofisiotropik adalah 1) *Thyrotrophin-releasing hormoe* (TRH) yang akan merangsang sekresi *thyroid stimulating hormone* (TSH) oleh adenohipofisis; 2) *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), yang akan merangsang sekresi *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH) oleh adenohipofisis; 3) *Growth hormon-releasing hormone* (GHRH), yang akan merangsang sekresi *growth hormone* (GH) oleh adenohipofisis; 4) *Somatostatin*, yang akan menghambat sekresi GH dan TSH oleh adenohipofisis; 5) *Corticotropin-releasing hormone* (CRH), yang akan merangsang sekresi *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) oleh adenohipofisis; 6) *Prolactin-inhibiting hormone* (PIH, dopamin), yang berfungsi menghambat sekresi prolaktin oleh adenohipofisis. Pengaturan siklus reproduksi berlangsung melalui mekanisme umpan balik antara GnRH, hormon gonadotropin (FSH dan LH) dan hormon steroid seks (estrogen, progesteron dan androgen).

Hormon steroid. Produser utama hormon steroid adalah kelenjar adrenal, gonad (ovarium dan testis), serta plasenta. Prekursor utama untuk sintesis steroid adalah kolesterol. Hormon steroid memiliki inti *perhidrosiklo-pentane-fenantren* yang terrdiri dari 3 cincin 6 karbon dan 1 cincin 5 karbon. Progestogen dan kortikosteroid memiliki inti *pregnan* yang terdiri dari 21 atom karbon (C_{21}); androgen memiliki inti *androstan* yang terdiri dari 19 atom karbon (C_{19}); sedangkan estrogen memiliki inti *estran* yang terdiri dari 18 atom karbon (C_{18}). Steroidogenesis hanya dapat berlangsung dari C_{21}®C_{19}®C_{18}, dan tidak dapat sebaliknya. Selain diproduksi oleh adrenal, gonad dan plasenta, hormon steroid juga dapat disintesis melalui konversi prekursornya di perifer, misalnya androstenedion dapat dikonversi menjadi estron dan testosteron; sedangkan estron dan testosteron dapat dikonversi menjadi estradiol; estradiol juga dapat dikonversi menjadi estron.

Tidak lama setelah haid mulai, FSH dan LH akan mempengaruhi perkembangan folikel primer di ovarium dan merangsang produksi estrogen oleh sel teka dari folikel. Setelah ovulasi, akan terbentuk korpus luteum yang atas pengaruh LH akan menghasilkan progesteron. Selain estrogen dan progesteron, ovarium juga menghasilkan androgen, yaitu androsteron dan androstenedion. Estrogen berperan pada perkembangan ciri seks sekunder dan kejiwaan perempuan. Di bawah pengaruh estrogen, endometrium akan mengalami proliferasi yang kemudian setelah ovulasi, progesteron melanjutkan efek estrogen sehingga endometrium semakin tebal, berkelenjar dan lembab. Bila tidak ada fertilisasi, produksi progesteron akan berhenti, vaskularisasi endometrium akan berhenti dan lapisan tersebut akan mati dan runtuh, keluar sebagai darah haid. Bila terjadi fertilisasi, maka akan terbentuk zigot yang akan mengalami implantasi (nidasi) di endo-metrium sekitar 7 hari pasca fertilisasi. Selama masa itu, zigot akan berkembang dan menghasilkan *human chorionic gonadotrophin hormon* (hCG) yang akan mempertahankan korpus luteum untuk membentuk estrogen dan progesteron. Setelah plasenta terbentuk (mulai minggu ke-7 kehamilan), maka produksi progesteron akan dilakukan oleh plasenta dengan kolesterol sebagai prekursornya. Sedangkan estradiol dibentuk oleh sinsitiotrofoblas dari dehidroepiandrosteron ibu dan janin. Selain estrogen dan progesteron, plasenta juga memproduksi *human chorionic gonadotrophin* (hCG); *human chorionic somatomammotrophin* (hCS); *human placental lactogen* (hPL); dan *human chorionic thyrotrophin* (hCT).

Pada laki-laki, sel Leydig didalam testis berfungsi untuk memproduksi steroid seks laki-laki atas pengaruh LH. Hormon utama yang dihasilkan oleh sel Leydig adalah *testosteron*, yang berperan pada pertumbuhan ciri seks sekunder pada laki-laki. Selain itu, sel Leydig juga menghasilkan sedikit androgen poten *dihidrotestosteron*, androgen lemah *dehidroepiandrosteron* (DHEA) dan *androstenedion, estradiol, estron, progesteron, 17a-hidroksipregnenolon*, dan *17a-hidroksiprogesteron*. Didalam darah, androgen dan estrogen dapat ditemukan dalam bentuk bebas atau terikat pada protein. Sekitar 30% testosteron terikat pada albumin, sedangkan sebagian besar testosteron (60%) terikat pada *sex hormone binding globulin* (SHBG). SHBG disintesis di hati. Kadar SHBG meningkat akibat pengaruh estrogen, tamoksifen, fenitoin, hormon tiroid atau sirosis hati, dan menurun atas pengaruh androgen eksogen, glukokortikoid, GH, hipotiroidisme, akromegali dan obesitas.

Seksologi

Seksologi adalah ilmu yang mempelajari seksualitas yang meliputi anatomi, fisiologi, klinis, psikososial, perilaku maupun sosiobudaya. Seksualitas merupakan bagian dari kehidupan manusia, baik laki-laki maupun perempuan. Seks dan seksualitas memiliki pengertian yang berbeda. Seks adalah kelamin secara biologis, yaitu organ kelamin laki-laki dan perempuan; sedangkan seksualitas merupakan segala sesuatu yang berhubungan dengan seks, baik secara biologik, maupun psikososial dan budaya. Dorongan untuk bersetubuh (dorongan seksual, libido seksualis) merupakan naluri yang dimiliki oleh manusia maupun hewan yang bertujuan untuk meneruskan keturunan (prokreasi) maupun untuk kesenangan (rekreasi). Pada hewan, hubungan seks semata-mata hanya untuk menyalurkan dorongan seksnya; berbeda dengan manusia dimana hubungan seks merupakan cetusan hubungan antar-individu yang meliputi hubungan jasmani, rohani dan emosi yang bertanggung jawab. Hubungan seksual (sanggama, persetubuhan) mempunyai pengertian yang khusus, yaitu masuknya penis kedalam vagina. Pengertian ini hanya berlaku untuk hubungan heteroseksual, dan tidak berlaku untuk hubungan sesama jenis (homo-seksual). Dorongan seksual dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti hormon seks, terutama testosteron; rangsangan seksual yang diterima; kesehatan tubuh secara umum; faktor psikososial; dan pengalaman seksual sebelumnya.

Dorongan seksual akan menyebabkan seseorang ingin melakukan aktivitas seksual, yaitu segala bentuk perilaku yang memberikan rangsangan seksual, tetapi tidak termasuk hubungan seksual, misalnya ciuman, rabaan atau seks oral. Bagian tubuh yang akan menimbulkan rasa erotik nikmat bila dirangsang dengan sentuhan-sentuhan disebut daerah erogen. Pada perempuan, daerah erogen meliputi kuping bagian bawah, tengkuk, leher, mulut, bibir, lidah, payudara, puting susu, bahu, punggung, bokong, sekitar pusar, bagian dalam paha, mons pubis, vulva dan perineum. Pada laki-laki, daerah erogen meliputi mulut, payudara, bagian dalam paha, penis dan skrotum.

Siklus reaksi seksual. Hasil penyelidikan Masters dan Johnson mendapatkan bahwa rangsangan seksual yang diterima baik pada laki-laki maupun perempuan akan menghasilkan reaksi seksual yang disebut siklus reaksi seksual yang terdiri dari 4 fase, yaitu : 1). Fase rangsangan (*excitement phase*); 2). Fase datar (*plateau phase*); 3). Fase orgasme (*orgasmic phase*); 4). Fase resolusi (*resolution phase*)

Fase rangsangan pada perempuan ditandai oleh kongesti dinding vagina, lubrikasi vagina, vagina memanjang dan menebal, korpus uteri menonjol ke depan, diameter klitoris meningkat, labia minora membesar, labia majora menipis, ereksi puting susu, *sex flush* dan tonus otot meningkat. Pada laki-laki, fase rangsangan ditandai oleh ereksi penis, kongesti kulit skrotum, elevasi testis, ereksi puting susu, *sex flush,* tekanan darah dan denyut jantung meningkat, tonus otot meningkat.

Fase datar pada perempuan ditandai oleh pembesaran dinding luar vagina, labia minora membesar, gelap dan membengkak, retraksi klitoris, pembengkakan puting susu, pelebaran pembuluh darah payudara, *sex flush* dan tonus otot meningkat. Perubahan pada labium minus sangat khas pada fase datar sampai menjelang orgasme, sehingga labium minus disebut juga kulit seks. Pada laki-laki, fase datar ditandai oleh ukuran penis yang meningkat, glans penis bewarna kebiruan (livide) karena pelebaran pleksus venosus, elevasi testes, tekanan darah, denyut nadi dan laju pernapasan meningkat dan tonus otot meningkat.

Orgasme merupakan puncak reaksi seksual yang hanya bisa dicapai bila seseorang menerima rangsangan seksual yang efektif, baik melalui hubungan seksual maupun aktivitas seksual lainnya. Orgasme merupakan sensasi erotis yang menyenangkan yang dapat bersifat sangat luar biasa, tetapi dapat juga merupakan sesuatu yang tidak dramatis, sehingga reaksi orang pada waktu mengalami orgasme dapat bermacam-macam. Sebenarnya sensasi erotis yang dirasakan laki-laki dan perempuan selama orgasme adalah sama, bedanya laki-laki hanya dapat mencapai satu kali orgasme yang disertai dengan ejakulasi pada setiap hubungan kelamin, sedangkan perempuan dapat mengalami orgasme multipel bila tetap menerima rangsangan seksual yang efektif setelah orgasme yang pertama. Sayangnya perempuan tidak selalu menerima rangsangan seksual yang efektif setiap melakukan hubungan seks, sehingga banyak perempuan yang tidak dapat mencapai orgasme setiap melakukan hubungan seks. Fase orgasmik pada perempuan ditandai oleh kontraksi otot vagina dan uterus yang kuat, *sex flush* meningkat, kontraksi otot skeletal dan involunter yang kuat, denyut jantung, laju pernapasan dan tekanan darah meningkat. Pada laki-laki, fase orgasmik ditandai oleh kontraksi ritmik m. sfingter uretra, otot bulbokavernosus, ototo iskhiokavernosus dan otot transversus perinei dengan jarak 0,8 detik yang disertai ejakulasi semen; kontrol otot skeletal menghilang; denyut jantung meningkat.

Fase terakhir dari siklus reaksi seksual adalah fase resolusi. Pada perempuan, fase resolusi ditandai oleh penurunan pembengkakan vagina, vagina memendek, uterus menurun, ukuran labia dan klitoris kembali ke ukuran semula, relaksasasi otot, dan tekanan darah serta denyut jantung kembali normal. Pada laki-laki, fase resolusi ditandai oleh hilangnya ereksi penis menjadi 50% lebih besar dari keadaan tidak ereksi

Mitos seputar seks. Mitos adalah informasi yang salah yang dianggap benar karena telah beredar lama dari generasi ke generasi. Pada umumnya mitos tentang seks tumbuh di masyarakat yang pengetahuan seksualnya rendah. Beberapa mitos seks yang sering didapatkan di dalam masyarakat antara lain : 1). Dorongan seksual perempuan lemah; 2). Perempuan yang perawan harus mengeluarkan darah bila berhubungan seks pertama kali; 3). Masturbasi (onani) dapat menyebabkan kemandulan, impotensi dan lain sebagainya; 4). Ukuran penis yang kecil tidak akan memuaskan perempuan pada waktu berhubungan seks; 5). Etnik tertentu memiliki organ kelamin yang berbeda; 6). Vagina yang kering akan lebih memberikan kepuasan seks dibandingkan vagina yang basah; 7). Posisi hubungan seks yang normal adalah bila laki-laki berada di atas perempuan; 8). Dan lain sebagainya.

Variasi perilaku seksual. Ada beberapa perilaku seksual yang dilakukan orang untuk mencapai kepuasan seksual, yaitu : 1). Masturbasi (onani), yaitu pemuasan seksual yang dilakukan sendiri, tanpa pasangan dan tanpa koitus, biasanya dengan tangan atau benda lain, sering dilakukan oleh anak-anak muda atau orang dewasa pada keadaan tertentu. 2). Manipulasi penis dengan tangan perempuan atau manipulasi klitoris dengan jari laki-laki. 3). Manipulasi orogenital (seks oral), yaitu perangsangan alat kelamin laki-laki dengan mulut, bibir atau lidah perempuan (felasio), atau perangsangan alat kelamin perempuan dengan mulut, bibir atau lidah laki-laki (kunilingus). Kedua cara manipulasi orogenital ini dapat dilakukan serentak antara kedua pasangan membentuk angka 69. 4). Heteroseksual petting, yaitu aktivitas seksual tanpa hubungan seksual yang dilakukan pasangan laki-laki dan perempuan dengan kesadaran yang dilakukan diluar ikatan pernikahan. Bila dilakukan setelah pernikahan disebut *foreplay.* 5). *Heterosexual intercourse* (persetubuhan, sanggama), yaitu hubungan seks antara laki-laki dan perempuan dimana terjadi penetrasi penis ke dalam vagina.

Disfungsi seksual. Yaitu gangguan dalam melakukan hubungan seksual, yang dapat terjadi baik pada laki-laki, maupun pada perempuan. Yang termasuk disfungsi seksual pada laki-laki adalah: 1). Disfungsi ereksi (*impotensia koeundi*), yaitu kemampuan ereksi penis yang berkurang atau tidak ada sama sekali sehingga tidak dapat melakukan senggama, walaupun libido tetap ada. 2). Impotensia ejakulandi, yaitu ketidakmampuan untuk mencapai ejakulasi dan orgasme pada seorang laki-laki walaupun memiliki libido dan mampu berereksi dan bersenggama. 3). Ejakulasi prekoks, yaitu ejakulasi yang terlalu cepat yang terjadi sebelum atau segera setelah penetrasi penis. 4). Satiriasis, yaitu keinginan bersetubuh yang berlebihan pada seorang laki-laki.

Yang termasuk disfungsi seksual pada perempuan adalah: 1). Frigiditas, yaitu tidak adanya libido seksual pada seorang perempuan; 2). Anorgasmi, yaitu gangguan untuk mencapai orgasme pada setiap melakukan hubungan seks, bahkan kadang-kadang tidak dapat dicapai sama sekali; 3). Dispareunia, yaitu senggama yang sukar dan nyeri; 4). Vaginisme, yaitu ketegangan otot dasar panggul, sehingga mulut vagina menyempit dan penetrasi penis tidak dapat dilakukan; 5). Nimfomania, yaitu keinginan bersetubuh yang berlebihan pada seorang perempuan yang dapat merupakan obsesi dan dapat mengakibatkan penyelewengan seksual dalam pernikahan atau pelarian ke prostitusi.

Seksualitas abnormal. Yaitu penyimpangan dalam memperoleh kepuasan seksual yang dapat terjadi baik pada laki-laki maupun perempuan. Kelainan ini dapat dibagi atas abnormalitas pada cara pemuasan keinginan seksual dan abnormalitas dalam mencari pasangan seksual. Yang termasuk abnormalitas pada cara pemuasan keinginan sekualnya adalah : 1). Sadisme, yaitu seseorang memperoleh kepuasan seksual dengan cara menyakiti pasangan seksualnya, baik secara fisik maupun psikis; 2). Masokisme, yaitu seseorang mencapai kepuasan seksual apabila disakiti oleh pasangan seksualnya; 3). Eksibisionisme, yaitu seseorang mendapatkan kepuasan seksual dengan cara memperlihatkan alat kelaminnya pada orang lain yang tidak ingin melihatnya. Kelainan ini hanya dijumpai pada laki-laki yang mempertunjukkan alat kelaiminnya pada perempuan. Bila perempuan yang dituju terkejut dan ketakutan, maka laki-laki tersebut akan mengalami kepuasan seksualnya; 4). Skoptofilia, yaitu mendapatkan kepuasan seksual dengan cara melihat aktifitas seksual atau alat kelamin; 5). Voyeurisme, yaitu mendapatkan kepuasan seksual dengan cara melihat orang telanjang atau orang bersetubuh dengan cara mengintip (peeping Tom); 6). Troilisme (triolisme), yaitu mendapatkan kepuasan seksual dengan cara menonton orang lain melakukan hubungan seks. Biasanya 2 pasangan melakukan aktifitas dan hubungan seksual pada saat dan tempat yang sama, sehingga dapat saling menonton; 7). Transvestisme (eonisme), yaitu mendapatkan kepuasan seksual dengan cara memakai pakaian lawan jenis kelaminnya, biasanya diderita laki-laki; 8). Transeksualisme, yaitu keadaan dimana seseorang merasa secara mental jenis kelaminnya tidak sesuai dengan jenis kelamin fisiknya, jadi laki-laki merasa seperti perempuan dan perempuan merasa seperti laki-laki. Obsesi ini dapat sangat berat sehingga pasien akan minta dioperasi tukar kelamin; 9). Seksualoralisme, yaitu seseorang hanya dapat mencapai kepuasan seks bila melakukan seks oral; 10). Sodomi, yaitu seorang laki-laki yang hanya dapat mencapai kepuasan seksual dengan cara melakukan penetrasi penis ke anus pasangannya, biasanya terjadi pada homoseksualisme.

Yang termasuk abnormalitas dalam mencari pasangan seksualnya adalah : 1). Homoseksualisme, yaitu hubungan seksual antara 2 orang dengan jenis kelamin yang sama, untuk perempuan biasanya disebut lesbianisme; 2). Pedofilia, yaitu seorang dewasa mendapat kepuasan seksual dengan cara melakukan hubungan seksual dengan anak-anak; 3). Bestialisme, yaitu memperoleh kepuasan seksual dengan cara melakukan hubungan seksual dengan binatang; 4). Nekrofilia, yaitu mendapatkan kepuasan seksual dengan cara melakukan hubungan sekusual dengan mayat; 5). Fetishisme, yaitu memperoleh kepuasan seksual dengan cara memiliki, memuja dan mencintai benda-benda bekas milik orang yang dicintai, misalnya rambut, saputangan, pakaian dan lain sebagainya; 6). Insestus, yaitu hubungan seksual antara orang-orang yang sangat dekat hubungan keluarganya, misalnya antara saudara kandung, anatara ayah dan putrinya; 7). Geronto-seksualisme, yaitu seorang pemuda yang mendapatkan kepuasan seksual dengan cara melakukan hubungan seksual dengan perempuan yang sudah lanjut usianya; 8). *Frottage*, yaitu memperoleh kepuasan seksual dengan cara meraba orang yang disenangi tanpa diketahui oleh korbannya.

Disfungsi ereksi. Disfungsi ereksi adalah ketidakmampuan untuk mencapai atau mempertahankan ereksi penis untuk waktu yang cukup sehingga tercapai kepuasan dalam melakukan aktivitas seksual.

Ereksi penis terjadi bila aliran darah ke dalam korpus kavernosus dan spongiosus penis meningkat sebagai akibat vasodilatasi arteri uretral, arteri didalam bulbus penis dan arteri dorsalis penis sebagai akibat stimulasi psikogenik dan sensorik yang diteruskan ke sistem limbik. Stimulasi tersebut kemudian dikembalikan melalui saraf otonom torakolumbal dan sakral sehingga terjadi pelepasan asetilkolin, peptida intestinal vasoaktif dan *endothelial cell-derived nitric oxide,* yang mengaktifkan guanilil siklase dan mengakibatkan relaksasi otot-otot arteri dan sinusoid trabekula kavernosal. Setelah sinusoid terisi penuh, maka pleksus venosus subtunika akan tertekan oleh tunika albugenia, sehingga mencegah aliran darah balik dari penis. Kontraksi otot bulbokavernosus akan merangsang saraf pudendal sehingga tekanan intrakavernosal makin meningkat, sehingga penis semakin tegang dan kaku.

Dalam garis besarnya, disfungsi ereksi dapat diakibatkan oleh faktor psikogenik maupun organik. Beberapa kelainan yang berhubungan dengan disfungsi ereksi antara lain diabetes melitus, hipertensi, depresi, merokok, usia lanjut, kadar kolesterol LDL yang rendah, dan kadar DHEAS serum yang rendah (tabel 1). Sebagian besar kelainan organik penyebab disfungsi ereksi akan mengganggu jaras saraf yang sangat penting untuk pencetusan dan pemeliharaan ereksi penis atau aliran darah ke penis. Pada pasien diabetes melitus, disfungsi ereksi berhubungan dengan neuropati autonom, insufisiensi vaskular dan kadang-kadang juga depresi.

Tabel 1. Penyebab Organik Disfungsi Ereksi

Neurologik
Lesi lobus temporalis anterior
Lesi medula spinalis
Neuropati otonom

Vaskular
Sindrom Leriche
Insufisiensi vaskular pelvis
Penyakit sel sabit
Kebocoran vena
Usia lanjut (?)

Endokrin
Diabetes melitus
Hipogonadisme
Hiperprolaktinemia
Insufisiensi adrenal
Feminizing tumors
Hipotiroidisme
Hipertiroidisme

Urogenital
Trauma
Kastrasi
Priapismus
Penyakit Peyronie

Penyakit sistemik
Insufisiensi kardiak
Sirosis hepatis
Uremia
Insufisiensi respiratorik
Keracunan logam berat

Pasca operasi
Rekonstruksi aortoilial atau aortofemoral
Simpatektomi lumbal
Prostatektomi perineal
Diseksi retroperineal

Obat-obatan
Antiandrogen, estrogen, agonis GnRH
Anti hipertensi
Diuretik
Psikotropik
Tranquilizer
Inhibitor monoamin oksidase
Antidepresan trisiklik
Opioid
Antagonis reseptor H_2
Gemfibrozil
Amfetamin
Kokakin
Alkohol
Rokok

Untuk membedakan disfungsi ereksi akibat kelainan organik atau kelainan psikogenik, harus dilakukan anamnesis yang seksama. Bila pasien masih mampu mengalami ereksi nokturnal atau ereksi selama masturbasi, atau ereksi pada waktu *foreplay* atau ereksi dengan pasangan lain, maka dapat dipastikan bahwa disfungsi ereksinya bersifat psikogenik. Berbeda dengan pasien disfungsi ereksi psikogenik, pasien disfungsi ereksi organik masih memiliki libido yang baik, tetapi tidak mampu mencapai ereksi penis yang adekuat.

Disfungsi ereksi akibat obat-obatan dapat disembuhkan dengan menghentikan obat-obatan penyebabnya. Disfungsi ereksi akibat kelainan endokrin seringkali juga dapat diatasi dengan pengobatan kelainan endokrin yang efektif. Psikoterapi sangat diperlukan dalam pengobatan disfungsi ereksi psikogenik. Beberapa obat-obatan seperti sildenefil dan alfostadil juga dapat dicoba. Bila diperlukan dapat dipertimbangkan tindakan pembedahan.

Keluarga Berencana

Keluarga berencana adalah ikhtiar membuat rencana dalam produksi dan pengasuhan anak sedemikian rupa, sehingga tercapai kesejahteraan dan kebahagiaan keluarga. Sedangkan upaya untuk mencegah terjadinya kehamilan disebut kontrasepsi. Sebenarnya, program keluarga berencana sudah dipelopori sejak tahun 1957 dengan berdirinya Perkumpulan Keluarga Berencana Indonesia (PKBI), tetapi persiapan yang serius untuk pelaksanaan program ini secara nasional baru dilakukan pada tahun 1967 bertepatan dengan ditandatanganinya Deklarasi Kependudukan Dunia oleh pemimpin-pemimpin negara di dunia, termasuk Presiden Soeharto dari Indonesia. Adapun berbagai masalah kependudukan di Indonesia meliputi : 1). Jumlah penduduk yang besar dengan laju pertumbuhan penduduk yang relatif tinggi; 2). Penyebaran penduduk yang tidak merata; 3). Tingginya penduduk usia muda dengan jumlah perempuan usia reproduksi yang relatif lebih tinggi, sehingga membutuhkan biaya hidup, fasilitas kesehatan maupun pendidikan yang lebih tinggi; 4). Kualitas penduduk yang masih harus ditingkatkan.

Pengaruh program keluarga berencana terhadap kesehatan ibu dan anak adalah : 1). Terhindarnya kehamilan dan persalinan yang tidak dikehendaki dan sebaliknya terjadi kehamilan dan persalinan yang dikehendaki; 2). Perubahan dalam jumlah kehamilan dan kelahiran anak (paritas), sehingga menghindari komplikasi pada ibu, janin dan bayi, memperbaiki asuhan dan kasih sayang ibu terhadap anak sehingga kesehatan, status gizi, serta kecerdasan anak akan menjadi lebih baik dan kualitas hidup keluarga secara keseluruhan juga akan lebih baik; 3). Interval antara kelahiran diatur dan diperbaiki, sehingga ibu siap secara fisik dan mental untuk menghadapi dan menerima kehamilan berikutnya; dengan demikian komplikasi kehamilan juga dapat dikurangi; 4). Waktu kehamilan dan kelahiran yang tepat sesuai dengan rencana; berdasarkan penelitian, kehamilan dan kelahiran yang aman adalah bila terjadi pada usia ibu diantara 20-30 tahun; 5). Pada kasus dengan kelainan herediter yang berat, maka program keluarga berencana dapat membantu menghindarinya dengan melakukan konsultasi dan nasehat genetika yang baik terhadap pasangan suami isteri.

Sampai saat ini belum ada cara kontrasepsi yang ideal. Kontrasepsi yang ideal harus memenuhi syarat-syarat sebagai berikut : 1). Dapat dipercaya; 2). Tidak menimbulkan efek yang mengganggu kesehatan; 3). Daya kerjanya dapat diatur sesuai dengan kebutuhan; 4). Tidak menimbulkan gangguan sewaktu melakukan hubungan seks; 5). Tidak memerlukan motivasi terus menerus; 6). Mudah pelaksanaannya; 7).Murah harganya; 8). Dapat diterima penggunaannya oleh pasangan yang bersangkutan.

Metode kontrasepsi :

1. Kontrasepsi tanpa menggunakan alat atau obat:
   - Senggama terputus (koitus interuptus),
   - Pembilasan pasca-senggama,
   - Pantang berkala (Ogino-Knaus)
2. Kontrasepsi secara mekanis :
   - Kondom (untuk laki-laki)
   - Pesarium (untuk perempuan)
3. Kontrasepsi dengan obat spermatisida
4. Kontrasepsi hormonal :
   - Pil kontrasepsi
   - Kontrasepsi suntikan,
   - Kontrasepsi implant
5. Kontrasepsi dengan Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR)
6. Kontrasepsi mantap (sterilisasi) :
   - Tubektomi (sterilisasi pada perempuan)
   - Vasektomi (sterilisasi pada laki-laki)

Pantang berkala (ogino-knaus), yaitu cara kontrasepsi dengan tidak melakukan sanggama pada masa subur isteri. Untuk menentukan masa subur isteri, digunakan 3 patokan, yaitu : a). Ovulasi terjadi 14 ± 2 hari sebelum haid berikutnya; b). Sperma dapat hidup dan membuahi ovum dalam 48 jam setelah ejakulasi; c). Ovum dapat hidup sampai 24 jam setelah ovulasi.

Dengan demikian, koitus harus dihindari sekurang-kurangnya selama 3 hari, yaitu 48 jam sebelum ovulasi dan 24 jam setelah ovulasi. Untuk menentukan masa aman, mula-mula harus dicatat siklus haid isteri selama 3 bulan terakhir; dan tentukan siklus terpendek dan siklus terpanjang. Kemudian siklus terpendek dikurangi 18 hari dan siklus terpanjang dikurangi 11 hari. Dua angka yang diperoleh merupakan *range* masa subur isteri dan koitus tidak boleh dilakukan pada masa itu. Cara ini tidak mudah, terutama pada perempuan yang siklus haidnya sangat tidak teratur, sehingga sulit menentukan masa suburnya dan dapat menimbulkan frustasi bila pantangnya terlalu lama. Hal ini dapat diatasi dengan menggunakan kondom.

Pil kontrasepsi, pada umumnya mengandung estrogen dan progesteron sintetik. Estrogen berfungsi menekan produksi FSH sehingga menghambat maturasi folikel dalam ovarium yang dapat mencegah ovulasi. Sedangkan progesteron bekerja dengan cara memperkuat daya kerja estrogen untuk mencegah ovulasi, meningkatkan kekentalan lendir serviks sehingga mempersulit perjalanan spermatozoa untuk mencapai ovum dan menghambat kapasitasi spermatozoa untuk membuahi ovum. Pil kontrasepsi kombinasi diminum selama 3 minggu, dilanjutkan dengan 1 minggu tanpa pil atau hanya pil plasebo, sehingga akan timbul haid buatan. Pil kontrasepsi tidak boleh diberikan bila terdapat kelainan vaskular (trombo-flebitis, kelainan serebrovaskular, varises yang berat), penyakit hati, keganasan payudara atau alat reproduksi, atau terdapat kehamilan. Pemberian pil kontrasepsi juga harus hati-hati pada keadaan hipertensi, diabetes melitus, perdarahan abnormal per-vaginam, laktasi, fibromioma uterus, penyakit jantung dan penyakit ginjal.

Kontrasepsi suntikan, berisi progestin masa kerja panjang, yaitu noretisteron enantat atau depomedroksi progesteron. Suntikan diberikan secara intramuskuler dalam, setiap 3 bulan, pada hari ke 3-5 pasca persalinan atau segera setelah keguguran atau pada masa interval sebelum hari ke-5 haid. Perempuan yang mendapat suntikan kontrasepsi akan mengalami amenorea. Kontraindikasi suntikan sama dengan pil kontrasepsi.

Kontrasepsi implant, juga berisi progestin masa kerja panjang yang dimasukkan ke dalam suatu *delivery system* dan ditanam di bawah kulit. Saat ini yang berdedar di Indonesia hanya norplan yang merupakan kontrasepsi yang paling tinggi daya gunanya.

Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR, *Intra Uterine Device,* IUD), sampai sekarang belum diketahui secara pasti mekanisme kerjanya, diduga sebagai benda asing dalam rahim akan menimbulkan reaksi peradangan sehingga dapat melarutkan spermatozoa atau blastokista.

Infertilitas

Fertilitas adalah kemampuan seorang isteri untuk menjadi hamil dan melahirkan anak hidup oleh suami yang mampu menghamilkannya. Jadi fertilitas merupakan fungsi pasangan, bukan individu. Bila isteri belum pernah hamil walaupun bersanggama dengan suaminya dan dihadapkan pada kemungkinan kehamilan selama 12 bulan, maka disebut infertilitas primer. Bila isteri pernah hamil, tetapi kemudian tidak terjadi lagi kehamilan walaupun bersanggama dan dihadapkan pada kemungkinan kehamilan selama 12 bulan, maka disebut infertilitas sekunder.

Pasangan infertil harus diperiksa sebagai satu kesatuan. Syarat-syarat pemeriksaan pasangan infertil meliputi : 1). Isteri yang berumur 20-30 tahun, baru diperiksa setelah berusaha untuk mendapatkan anak selama 12 bulan. Pemeriksaan dapat dilakukan ebih dini apabila : (a) Pernah mengalami keguguran berulang (*abortus habitualis*), (b) Diketahui mengidap kelainan endokrin, (c) Pernah mengalami peradangan rongga pelvis atau abdomen, (d) Pernah mengalami bedah ginekologik; 2). Isteri yang berumur 31-35 tahun dapat diperiksa pada kesempatan pertama pasangan itu datang ke dokter; 3). Isteri pasangan infertil yang berumur 36-40 tahun hanya dilakukan pemeriksaan infertilitas bila belum mempunyai anak dari perkawinan ini; 4). Pemeriksaan infertilitas tidak dilakukan pada pasangan infertil yang salah satu pasangannya mengidap penyakit yang dapat membahayakan kesehatan isteri dan anaknya.

Pemeriksaan pasangan infertil meliputi : 1). Anamnesis yang baik; 2). Pemeriksaan urologik (alat reproduksi laki-laki); 3). Pemeriksaan ginekologik (alat reproduksi perempuan); 4). Pemeriksaan laboratorium: laboratorium rutin, analisis semen, uji lendir serviks, uji pasca sanggama, sitologi vagina; 5). Pemeriksaan radiologik (Histerosalfingografi); 6). Laparoskopi; 7). Biopsi endometrium.

Nilai-nilai semen normal : a). Semen yang baru diejakulasi bewarna putih kelabu, kental, berbau langu yang dalam waktu 5-20 menit akan menjadi cairan yang pekat; b). Viskositas 2-6 sentipoise; c). Volume 2-5 ml; d). pH semen berkisar 7,3-7,7; e). Mengandung fruktosa; f). Konsentrasi spermatozoa 20 juta – 150 juta/ml; g). Persentase spermatozoa motil > 50%; h). Persentase morfologi spermatozoa normal > 60%.

Fertilisasi *in Vitro* (FIV, bayi tabung)

Fertilisasi *in vitro* (bayi tabung) dilakukan atas indikasi kerusakan kedua tuba, oligospermia, faktor serviks abnormal, faktor imunologik, infertilitas yang tak diketahui sebabnya, infertilitas karena endometriosis.

Prosedur fertilisasi *in vitro* sangat rumit, tingkat keberhasilannya rendah dan biayanya sangat tinggi.

Pasangan suami isteri yang memenuhi syarat untuk melakukan fertilisasi *in vitro* adalah : a). Telah dilakukan pengelolaan infertilitas selengkapnya; b). Terdapat indikasi yang sangat kuat; c). Memahami seluk beluk prosedur FIV secara umum; d). Mampu memberikan izin atas dasar pengertian (*informed consent*); e). Mampu membiaya prosedur FIV, termasuk biaya persalinan dan biaya untuk membesarkan anaknya.

Sebab-sebab kegagalan FIV : a). Ovulasi prematur atau ovum gagal untuk dibuahi; b). Oosit belum matang atau tidak normal, waktu inseminasi tidak tepat; c). Keadaan hormonal/kesehatan isteri kurang menguntungkan oosit; d). Embrio yang dipindahkan gagal melakukan implantasi; e). Spermatozoa kurang baik kualitasnya; f). Perkembangan endometrium kurang baik untuk implantasi.

Menopause dan Andropause

Menopause adalah haid yang terakhir atau saat terjadinya haid yang terakhir. Masa peralihan antara fase pramenopause dan pascamenopause disebut klimakterium. Fase klimakterium dibagi atas fase pramenopause, perimenopause, menopause dan pascamenopause. Fase pramenopause, dimulai pada usia 40 tahun dan ditandai oleh siklus haid yang tidak teratur, memanjang, sedikit atau banyak dan kadang-kadang disertai nyeri. Pada fase ini kadar FSH dan estrogen tinggi, sedangkan kadar LH normal. Pada fase perimenopause, siklus haid semakin tidak teratur, pada umumnya lebih dari 38 hari dan 40% bersifat anovulatorik. Kadar FSH, LH dan estrogen bervariasi. Kadang-kadang sudah timbul gejala vasomotorik, seperti semburan panas di daerah muka, leher dan dada dengan suhu badan yang normal. Pada fase menopause (saat berhentinya haid), jumlah folikel yang mengalami atresia bertambah banyak, kadar FSH tinggi (> 40 nIU/ml) sedangkan kadar estradiol rendah (< 30 pg/ml). Diagnosis menopause ditegakkan setelah didapatkan amenorea minimal 1 tahun. Pada fase pascamenopause, ovarium sudah tidak berfungsi sama sekali, kadar estradiol antara 20-30 pg/ml dan gonadotropin meningkat karena produksi inhibin oleh folikel berhenti. Karena kadar estradiol rendah, maka endometrium akan atrofik dan tidak terjadi haid lagi. Pada perempuan yang gemuk, masih didapatkan cadangan estron di dalam lemaknya yang kadang-kadang dapat diubah menjadi estradiol. Lebih dari 70% perempuan pada fase peri dan pasca menopause mengalami gejala vasomotor, depresi dan keluhan somatik lainnya yang mencapai puncaknya sebelum dan sesudah menopause, dan berkurang dengan bertambahnya usia. Keluhan somatik lain pada masa pascamenopause adalah kulit kering dan menipis, gatal-gatal, mulut kering, mata kering, rambut menipis, vagina kering sehingga nyeri pada waktu sanggama, gatal-gatal di sekitar vulva dan vagina, mudah terkena infeksi saluran kencing berulang, inkontinensia urin, osteoporosis dan gangguan metabolisme kolesterol.

Andropause pada laki-laki, hampir sama dengan menopause pada perempuan, tetapi masanya sulit ditentukan karena penurunan kadar testosteron sesuai dengan pertambahan usia laki-laki terjadi secara perlahan-lahan. Akibat penurunan kadar testosteron, maka pertumbuhan rambut ketiak dan pubis akan berkurang, kulit menipis dan kering, massa otot berkurang, jaringan lemak bertambah, timbul osteoporosis, testis mengecil, libido berkurang dan kemampuan ereksi menurun. Selain testosteron, kadar hormon pertumbuhan (*growth hormone*, GH), IGF-1 dan DHEAS juga menurun.

IMUNISASI PADA BAYI DAN ANAK

Imunisasi merupakan usaha pencegahan penyakit menular dengan meningkatkan kadar antibodi didalam tubuh. Ada 2 jenis imunisasi, yaitu imunisasi aktif dan imunisasi pasif. Imunisasi aktif dilakukan dengan penyuntikan antigen ke dalam tubuh sehingga tubuh terangsang untuk memproduksi antibodi. Antigen yang disuntikkan disebut vaksin. Imunisasi aktif akan memberikan kekebalan jangka panjang, dapat sampai bertahun-tahun, harganya juga relatif lebih murah. Imunisasi pasif dilakukan dengan cara penyuntikan serum yang mengandung antibodi ke dalam tubuh. Kekebalan yang diperoleh juga hanya berlangsung 1-2 bulan dan hanya dilakukan dalam keadaan darurat, misalnya penyuntukan serum anti tetanus atau serum anti difteri yang bertujuan untuk profilaksis.

Imunisasi yang sering dilakukan terhadap bayi dan anak adalah imunisasi aktif. Ada 6 jenis penyakit yang imunisasinya termasuk wajib, yaitu tuberkulosis (vaksinasi BCG), difteri, pertusis dan tetanus (vaksinasi DPT, DT), polio-mielitis dan morbili. Selain itu juga terdapat imunisasi anjuran yang bertujuan untuk mencegah penyakit tertentu yang dampaknya belum meluas di masyarakat, tetapi kelompok masyarakat tertentu memiliki risiko yang tinggi untuk tertular. Termasuk kelompok ini adalah imunisasi terhadap hepatitis B, parotitis, rubela, rabies, tifus dan paratifus.

Waktu pemberian imunisasi tergantung beberapa faktor, diantaranya status imunologis anak, apakah mampu membentuk antibodi atau tidak. Kontra indikasi pemberian vaksin adalah keadaan sakit parah, defisiensi imun, pengobatan sitostatika, pengobatan kortikosteroid, atau keadaan spesifik tertentu, misalnya kejang pada pemberian vaksin pertusis dan kehamilan pada pemberian vaksin rubela. Beberapa vaksin dapat diberikan dalam kombinasi, misalnya vaksin difteri, pertusis, tetanus dan polio (DPT-polio), vaksin morbili (*measles),* parotitis (*mumps*), dan rubela (vaksin MMR).

Tabel 2 menunjukkan jadwal pemberian imunisasi pada bayi dan anak.

Tabel 2. Jadwal Pemberian Imunisasi pada Bayi dan Anak

Jenis Vaksin	Jumlah Imunisasi	Selang waktu	Usia pemberian
Imunisasi dasar			
BCG	1 x	-	Bayi : 0-11 bulan
DPT	3 x	4-8 minggu	Bayi : 2-11 bulan
Polio	3 x	6-8 minggu	Bayi : 2-11 bulan
Campak	1 x	-	Bayi : 9-15 bulan
Imunisasi ulangan			
DPT	1 x	-	Anak : 1½-2 tahun
Polio	1 x	-	Anak : 1½-2 tahun
DT	1 x	-	Anak : 4-6 tahun
Imunisasi anjuran			Anak : > 1 tahun
MMR	1 x	-	Dimulai setiap waktu, ulangan setiap 5 tahun
Hepatitis B	3 x	1 dan 5 bulan	

Sumber : AH Markum. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak, jilid 1.
BCG = *Bacillus Calmette Guerin*; DPT = difteri-pertusis-tetanus; DT = difteri-tetanus; MMR = *measles-mumps-rubella*

GIZI KELUARGA

Fungsi makanan : 1). Sumber tenaga; 2). Menyokong pertumbuhan badan; 3). Memeliharan jaringan tubuh dan mengganti jaringan yang rusak; 4). Mengatur metabolisme dan keseimbangan elektrolit; 5). Turut berperan pada pertahanan tubuh.

Dalam Ilmu Gizi harus dibedakan antara bahan makanan dan zat makanan (zat gizi, nutrien). Bahan makanan adalah bahan yang kita beli, kita masak dan kita hidangkan; sedangkan zat makanan adalah satuan yang menyusun bahan makanan tersebut. Zat makanan dibagi 3 kelompok, yaitu : 1). Zat makanan penghasil tenaga (kalori), yaitu karbohidrat, lemak dan protein; 2). Zat makanan pembangun sel dan jaringan, yaitu protein; 3). Zat makanan pengatur, yaitu vitamin, mineral, dan air.

Tenaga (Kalori) yang diperlukan seseorang dapat digolongkan kedalam 5 kelompok, yaitu : 1). Kalori untuk metabolisme basal, yaitu sejumlah minimum kalori yang diperlukan oleh tubuh untuk mempertahankan hidupnya atau sejumlah kalori yang dibutuhkan tubuh dalam keadaan istirahat, berbaring, tidak tegang dan tidak makan; 2). Kalori untuk kerja luar, yaitu segala aktivitas yang menggunakan otot, kecuali otot yang digunakan untuk metabolisme basal. Aktivitas kita sehari-hari dapat dibagi atas beberapa kelompok, yaitu :

- Tidur (keadaan basal), membutuhkan 1,0-1,2 kal/menit),
- Kerja sangat ringan, misalnya berbaring, duduk istirahat, menulis, berdiri santai, mengetik, menyapu lantai; membutuhkan 2,5 kal/menit,
- Kerja ringan, misalnya berpakaian, mandi, jalan biasa, mengemudikan mobil, bermain golf, menyeterika; membutuhkan 2,5-4,9 kal/menit,

- Kerja sedang, misalnya berdansa, naik sepeda biasa, naik tangga; membutuhkan 5,0-7,4 kal/menit,
- Kerja berat, misalnya pekerja tambang, main bola, mencangkul; membutuhkan 7,5-9,9 kal/menit,
- Kerja berat sekali, misalnya berenang, *cross country*, mendaki gunung; membutuhkan 10,0-12,5 kal/ menit,
- Kerja sangat berat, misalnya main ski dengan kecepatan tinggi, mendaki gunung dengan beban; membutuhkan ≥ 12,5 kal/menit.

3). Kalori untuk pertumbuhan, terutama untuk kelompok bayi, anak-anak, remaja, ibu hamil, ibu menyusui dan orang sakit; 4). Kalori untuk mempertahankan suhu tubuh; 5). Kalori untuk metabolisme makanan (*specific dynamic action,* SDA).

Protein, merupakan zat makanan yang mengandung nitrogen, berfungsi terutama untuk pertumbuhan selain juga sebagai sumber kalori. Kebutuhan protein tubuh dipengaruhi oleh : 1). Ukuran dan komposisi tubuh; 2). Umur, pada masa pertumbuhan atau masa penyembuhan, akan dibutruhkan protein yang lebih tinggi; 3). Macam dan nilai protein, protein yang bernilai rendah akan dibutuhkan dalam jumlah yang lebih banyak dibandingkan bila diberikan protein yang bernilai tinggi; 4). Pencernaan dan penyerapan makanan; 5). Keadaan fisiologis tubuh.

Gizi Kelompok Rentan

Gizi bayi. Bayi membutuhkan zat makanan sangat tinggi, yaitu kebutuhan kalori sebesar 100-110 kal/kgBB/hari dan kebutuhan protein 3-4 gram/kgBB/hari. Selain itu untuk pertumbuhan tulangnya, bayi juga membutuhkan kalsium dan fosfor yang cukup. Makanan yang alamiah bagi bayi adalah air susu ibu (ASI). Sampai umur 6 bulan, kebutuhan gizi bayi dapat dipenuhi dari ASI. Menyusui mempunyai beberapa kegunaan, yaitu : a). Praktis, mudah dan murah; b). Kemungkinan kontaminasi dan kekeliruan dalam menghidangkan tidak ada; c). ASI mengandung zat-zat gizi yang dibutuhkan oleh bayi dalam keadaan segar dan suhu yang optimal; ASI juga mengandung antibodi; d). Menyusui dapat menjalin hubungan psikologik antara ibu dan bayinya yang sangat penting bagi perkembangan anak; e). Menyusui mungkin merupakan salah satu usaha untuk mencegah keganasan payudara.

Usaha yang harus dilakukan untuk meningkatkan kemampuan laktasi: 1). Memelihara kesehatan ibu, baik kesehatan fisik maupun mental; 2). Mencukupi kebutuhan gizi ibu, yaitu tambahan 1200 kalori dan 40 gram protein untuk menghasilkan I liter ASI; 3). Mempertahankan kesinambungan menyusui, bila terdapat halangan menyusui, payudara tetap harus dikosongkan secara teratur; 4). Menghindari pemberian makanan buatan pada bayi bila memang tidak dibutuhkan; 5). Menyusukan dengan cara yang baik, yaitu : (a) Teratur, misalnya setiap 2-3 jam, selama 15 menit/kali, (b) Posisi menyusui harus nyaman baik bagi ibu maupun bayi, (c) Menghindari rasa khawatir, gelisah dan depresi, (d) Mencegah terjadinya bendungan ASI, (e) Persiapan menyusui sudah harus dilakukan pada waktu hamil tua.

Makanan tambahan pada bayi mulai dapat diberikan pada waktu umur 3 bulan, misalnya pemberian sari buah atau biskuit. Bubur susu mulai dapat diberikan pada umur 4-6 bulan, dan nasi tim sudah dapat mulai diberikan pada umur 7-9 bulan. Tabel 3 menunjukkan contoh pengaturan makan pada bayi.

Tabel 3: Pengaturan Makanan Bayi

Umur (bulan)	ASI	Buah/ Biskuit	Bubur Susu	Nasi Tim
0-3	Tiap 2 jam	-	-	-
4-6	3-4 x	2 x	1-2 x	-
7-9	2 x	2 x	1 – 2 x	1 x
9-12	2 x	2 x	1 x	2 x

Sumber : AH Markum. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak, jilid 1.

Gizi anak. Yang termasuk kelompok makanan anak adalah buah, kue, makanan lunak, makanan biasa dan susu. Makanan biasa adalah makanan seperti pada orang dewasa yang dapat diberikan pada anak setelah gigi gerahamnya tumbuh. Variasi jenis makanan dan buah-buahan harus diberikan pada anak termasuk kue-kue dan jajanan sehingga anak menyukai berbagai jenis makanan. Makanan lunak dapat diberikan pada anak yang belum memiliki geraham atau anak yang demam atau sakit; komposisinya sama dengan makanan biasa, tetapi konsistensinya lebih lunak. Jadwal pemberian makan diusahakan sesuai dengan jadwal makan orang dewasa, yaitu 3 kali makan besar (pagi, siang dan sore), dengan makanan tambahan kue atau buah diantara waktu makan besar dan susu waktu pagi bangun tidur dan malam sebelum tidur. Bila anak mulai sekolah maka jadwal makan sore dapat diundurkan menjadi makan malam seperti kebiasaan orang dewasa. Kebutuhan kalori dan protein pada anak balita biasanya lebih tinggi daripada anak besar, karena kelompok ini masih rentan terhadap infeksi dan pernyakit kurang gizi. Anak usia sekolah juga membutuhkan kalori yang tinggi, karena kelompok ini banyak melakukan aktivitas, sehingga banyak tenaga yang dikeluarkan. Sedapat mungkin anak diatur untuk makan bersama keluarga sehingga terjalin keakraban di dalam keluarga. Dengan semakin besarnya anak dan semakin banyak kegiatan yang dilakukan diluar rumah, maka jadwal makan bersama keluarga sukar ditepati. Meskipun demikian, harus tetap diusahakan makan bersama

Tabel 4. Kebutuhan Kalori, Protein, Vitamin A, Mineral dan Air Perhari pada Anak

	Kalori Kkal/kgBB	Protein g/kgBB	Vit A µg RE	Kalsium mg	Iodium µg	Airml/kgBB
zAnak						
1-3 tahun	100	2,0	500	500	70	120-135
4-6 tahun	90	1,8	600	500	90	100-110
7-9 tahun	80	1,5	800	500	120	90-100
Lelaki						
10-12 tahun	60-70	1,0	1000	600	150	70-85
13-18 tahun	50-60	1,0	1300	600	150	50-60
Perempuan						
10-12 tahun	50-60	1,0	1000	600	150	70-85
13-18 tahun	40-60	1,0	1000	600	150	50-60

Sumber :AH. Markum. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak, jilid I.
RE = *Retinol Equivalents*, 1 RE = 1 µg Retinol

keluarga, walaupun tidak setiap hari dilakukan. Kecukupan gizi anak dapat dinilai dengan cara : 1). Mengamati nafsu makan sehari-hari; 2). Mengamati pertumbuhan anak, khususnya tinggi dan berat badan; 3). Bentuk perawakan normal, termasuk jaringan otot, lemak dan rambut; 4). Perkembangan dan aktivitas normal; 5). Pemeriksaan laboratorium, misalnya hemoglobin, protein serum, besi serum dan pemeriksaan lainnya dalam batas normal.

Gizi ibu hamil. Gizi ibu hamil berhubungan erat dengan kesehatan ibu, kehamilannya serta kesehatan janin dan bayi. Kekurangan gizi pada ibu hamil akan menyebabkan berat badan bayi lahir rendah, kelahiran prematur, bahkan dapat menyebabkan kematian intra-uteri. Ibu hamil membutuhkan tambahan kalori sebesar 300 kalori dan penambahan protein sebesar 10 gram/hari. Untuk per-tumbuhan tulang dan gigi janin, ibu hamil juga mem-butuhkan tambahan kalsium sebesar 0,2 gram/hari. Ber-bagai vitamin juga harus diberikan pada ibu hamil, terutama tiamin, riboflavin, vitamin A dan D. Pertambahan berat badan selama hamil berhubungan dengan pertambahan lemak ibu hamil, pembesaran alat kandungan, pertumbuhan janin, pertumbuhan plasenta, cairan ketuban dan peningkatan volume plasma darah serta cairan ekstraselular. Peningkatan volume plasma darah akan menyebabkan hemodilusi, sehingga diperlukan pemberian zat besi untuk mencegah penurunan hemoglobin lebih lanjut. Ibu hamil membutuhkan tambahan zat besi 3 mg/hari, karena selain untuk mencegah anemia akibat hemodilusi, juga untuk memenuhi cadangan besi pada janin. Pada 4 bulan pertama kehamilan, metabolisme basal biasanya menurun, tetapi dengan bertambahnya umur kehamilan, akan terjadi peningkatan metabolisme basal. Pada ibu hamil, sering timbul keluhan alat pencernaan, seperti mual, muntah, anoreksia, nyeri epigastrik, dan obstipasi. Untuk mengurangi keluhan pada alat pencernaan, maka makanan harus : a). kering, minum dipisahkan dengan waktu makan; b). makan sedikit-sedikit, tapi sering; c). kadar lemak dalam makanan diturunkan, tetapi kadar karbohidrat harus tinggi; d). makanan mudah dicerna dan tidak terlalu banyak mengandung bumbu.

Gizi ibu menyusui (laktasi). Setelah persalinan, maka tubuh ibu akan menyesuaikan kembali dengan keadaan sebelum hamil. Selain itu payudara juga berkembang dan mempersiapkan diri untuk memproduksi ASI. Rata-rata produksi ASI perhari adalah 800-850 ml dan setiap 100 ml ASI mengandung kalori 60-65 kkal, protein 1,0-1,2 gram, lemak 2,5–3,5 gram. Untuk produksi ASI yang baik, maka ibu menyusui membutuhkan tambahan kalori 800 kalori per-hari, tambahan protein 25 gram per hari dan tambahan kalsium 0,5 gram per-hari. Bila asupan gizi ibu menyusui tidak mencukupi, maka akan diambil dari tubuh ibu sendiri, sehingga gizi ibu akan semakin kurang. Selain itu kekurangan kalsium pada ibu menyusui akan menyebabkan timbulnya osteoporosis dan karies dentis pada ibu menyusui.

Gizi pada usia lanjut. Pada orang usia lanjut, metabolisme akan menurun, tergantung pada aktifitasnya sehari-hari. Nafsu makanpun biasanya menurun, karena rasa penuh pada lambungnya akibat penurunan tonus otot saluran cerna serta berkurangnya geligi sehingga fungsi mengunyah juga terganggu. Gangguan keseimbangan hormonal, terutama steroid seks, akan menyebabkan gangguan metabolisme kalsium dan osteoporosis, terutama pada perempuan. Berbagai penyakit degeneratif dan metabolik, seperti diabetes melitus, dislipidemia, hipertensi, penyakit jantung koroner, seringkali harus diperhatikan pada penyediaan makanan untuk orang tua. Nafsu makan yang menurun disertai malas minum, seringkali menyebabkan timbulnya dehidrasi dan penyakit kurang gizi pada orang tua.

Menyusun Menu Keluarga

Walaupun seorang ibu bukan ahli gizi, tetapi dituntut untuk dapat menyusun menu yang memenuhi syarat kesehatan untuk dikonsumsi oleh seluruh anggota keluarga. Beberapa hal yang harus diperhatikan oleh seorang ibu waktu menyusun menu keluarga adalah: 1). Makanan harus memenuhi zat-zat gizi yang diperlukan dalam keluarga. Pada umumnya makanan orang Indonesia mengandung makanan pokok (biasanya berupa beras), lauk pauk (baik hewani maupun nabati), sayur-sayuran (dipilih sayuran yang hijau atau bewarna-warni, termasuk sayur buah, misalnya wortel, kacang panjang, labu, tomat dan sebagainya) dan buah-buahan. 2). Makanan harus dalam jangkauan keluarga, yaitu biaya yang dibutuhkan untuk menyediakan hidangan harus disesuaikan dengan keuangan keluarga. Banyak bahan makanan yang relatif murah tetapi nilai gizinya tetap baik, misalnya ikan, biasanya lebih murah daripada daging dan ayam. Kebutuhan akan sayur-mayur dan bumbu-bumbu sebagaian dapat diatasi dengan memanfaatkan pekarangan, yaitu menanam beberapa macam sayuran yang mudah tumbuh di pekarangan. 3). Hidangan harus dinikmati oleh seluruh anggota keluarga. Seorang ibu harus mengerti makanan yang disukai oleh seluruh anggota keluarga, sehingga tidak perlu menyediakan terlalu banyak jenis makanan yang pada akhirnya juga akan menghemat pengeluaran keluarga. Makanan yang harus dibedakan dari makanan orang dewasa adalah makanan bayi, sedangkan makanan balita biasanya sama dengan makanan orang dewasa hanya dipilih makanan yang tidak pedas dan tidak merangsang. 4). Suasana ketika makan harus menyenangkan bagi seluruh anggota keluarga. Pada saat ini, sangat sulit bagi suatu keluarga untuk makan bersama, apalagi bila anak-aak sudah meningkat remaja, karena banyaknya kegiatan yang waktunya seringkali tumpang tindih. Walaupun demikian, harus diusahakan agar tetap ada waktu makan bersama. Banyak manfaat yang dapat dipetik dari makan bersama, misalnya orang tua dapat mengawasi perkembangan anak, hubungan orang tua dengan anak juga akan lebih akrab, sehingga bila anak mempunyai masalah, tidak akan segan-segan berbicara dengan orang tuanya. Selain itu orang tua dapat mengajarkan tata krama dan sopan santun pada waktu berkumpul bersama. 5). Sedapat mungkin makanan memenuhi syarat sosial budaya yang dianut. Syarat ini tidak selalu mutlak, walaupun dalam praktek sehari-hari sering didapatkan istilah "makanan gedongan" dan "makanan kampungan". Walaupun demikian seorang ibu seringkali akan menghidangkan makanan yang "lebih tinggi derajatnya" bila di rumah terdapat seorang tamu yang dianggap "terhormat".

Penyimpanan Bahan Makanan

Penyimpanan bahan makanan di dalam rumah biasanya dilakukan di dalam lemari es atau lemari biasa. Beberapa hal yang harus diperhatikan pada penyimpanan bahan makanan di rumah : 1). Bahan makanan harus disimpan dalam keadaan bersih, dan sudah dicuci, 2). Lemari biasa yang digunakan untuk menyimpan harus memiliki ventilasi yang cukup, misalnya dengan memasang kawat kasa di bagian belakang lemari; 3). Lemari penyimpan harus bebas debu, serangga dan tikus.

Syarat Dapur Sehat

Dapur merupakan bagian rumah dimana bahan makanan diolah sehingga menjadi hidangan keluarga. Sanitasi dapur harus mendapat perhatian agar hidangan yang diolah di dalamnya tidak tercemar. Adapun syarat-syarat dapur yang sehat adalah :

- Bersih,
- Cukup persediaan air bersih,
- Mempunyai saluran pembuangan air kotor,
- Mempunyai bak pencuci tangan,
- Mempunyai tempat sampah,
- Mempunyai alat-alat dapur yang bersih,
- Mempunyai ventilasi yang baik, sehingga dapur tidak bau dan selalu berhawa segar,
- Mempunyai tempat penyimpanan bahan makanan yang memenuhi syarat,
- Tidak meletakkan bahan beracun dekat dengan makanan,
- Tidak meletakkan bahan mudah terbakar dekat kompor,
- Memiliki alat pencegah kebakaran.

RUMAH DAN KESEHATAN LINGKUNGAN

Arti Rumah Bagi Manusia

- Sebagai tempat beristirahat,
- Sebagai tempat untuk bergaul dan membina hubungan antar sesama anggota keluarga,
- Sebagai tempat berlindung,
- Sebagai tempat penyimpanan barang-barang milik keluarga,
- Sebagai lambang status sosial.

Syarat Rumah Sehat

1. Syarat fisik. a). Merupakan bangunan yang kuat, tidak mudah roboh, b).Luas lantai bangunan disesuaikan dengan jumlah penghuninya, c). Memiliki suhu udara yang optimal, d).Memiliki penerangan yang baik, e). Memiliki ventilasi udara yang baik, f). Memiliki sistem pengadaan air bersih yang memenuhi syarat kesehatan, g). Memiliki fasilitas untuk mandi, cuci dan

kakus yang baik, h). Memiliki sistem pembuangan air kotor, sampah dan tinja yang memenuhi syarat kesehatan.

2. Syarat psikososial. a). Menjamin *privacy* penghuninya, b). Menjamin terlaksananya hubungan antar anggota keluarga yang serasi, c). Memungkinkan ter-selenggaranya pekerjaan rumah tangga yang nyaman, d). Menjamin kepuasan estetis, e). Sesuai dengan kehidupan masyarakat sekitarnya
3. Syarat sebagai tempat berlindung. a). Melindungi penghuni dari kecelakaan; misalnya lantai tidak licin, tangga tidak curam, tidak menyebabkan keracunan gas, alat listrik terlindung dan sebagainya, b). Melindungi penghuni dari gangguan fisik; misalnya tidak bising, c). Melindungi penghuni dari ancaman penyakit; misalnya memiliki fasilitas air bersih yang memadai; memiliki sistem pembuangan air kotor, sampah dan tinja yang memenuhi syarat kesehatan; tidak menjadi sarang binatang melata atau vektor penyakit dan sebagainya.

Air untuk Rumah Tangga

Pada umumnya, sumber air untuik rumah tangga berasal dari air tanah, baik dengan sumur gali maupun pompa air. Di kota-kota, sumber air juga dapat berasal dari perusahaan air minum. Bila sumber air berasal dari sumur gali, maka dinding sumur 3 meter bagian atas harus dibuat dari tembok yang tidak tembus air sehingga pencemaran dari air permukaan tidak terjadi. Selain itu bakteri juga tidak dapat tumbuh pada kedalaman lebih dari 3 meter. Sumur gali juga harus memiliki bibir sumur, sehingga air dari permukaan tanah tidak masuk ke dalam sumur. Untuk mengurangi kekeruhan air sumur, dapat diberikan kerikil pada dasar sumur.

Untuk dapat digunakan untuk air minum, air harus memenuhi syarat-syarat sebagi berikut :

Sarat fisik; yaitu tidak bewarna, tidak berasa, tidak berbau, jernih, suhu di bawah suhu udara,

Sarat bakteriologik; yaitu tidak mengandung bakteri. Biasanya dilakukan pemeriksaan adanya *E.coli* didalam air untuk menentukan apakah air tersebut tercemar atau tidak,

Syarat kimia; yaitu air tidak tercemar bahan kimia yang berbahaya bagi kesehatan.

Sampah Rumah Tangga

Sampah adalah benda-benda sisa atau bekas yang tidak dipakai dan tidak disenangi yang pada umumnya berasal dari kegiatan manusia, sehingga harus dibuang agar tidak mengganggu kelangsungan hidup. Dalam hal ini, air limbah dan tinja dikeluarkan dari definisi sampah. Ada bermacam-macam sampah, tetapi yang termasuk sampah rumah tangga adalah : 1). *Garbage*, yaitu sisa pengolahan atau sisa makanan yang mudah busuk;2). *Rubbish,* yaitu sisa pengolahan yang tidak mudah busuk yang dapat dibedakan atas sampah yang mudah terbakar (kayu, kertas) dan yang tidak mudah terbakar (kaleng, kaca, logam); 3). *Ashes,* yaitu segala jenis abu, misalnya yang berasal dari hasil pembakaran kayu bakar, batu bara dan sebagainya.

Sebelum dibuang ke tempat pembuangan sampah umum, biasanya sampah akan dikumpulkan sementara didalam rumah, oleh sebab itu rumah harus memiliki tempat penyimpanan sampah sementara yang memenuhi syarat kesehatan, yaitu :

- Tempat sampah harus kuat dan tidak bocor,
- Tempat sampah harus memiliki tutup yang mudah dibuka-tutup tanpa mengotori tangan,
- Ukurannya sedemikian rupa, tidak terlalu kecil dan tidak terlalu besar, sehingga dapat diangkat oleh satu orang.

Idealnya, sampah yang basah dan mudah membusuk dipisahkan dari sampah yang kering, sehingga memudahkan pemusnahannya. Pada kekluarga-keluarga yang memiliki halaman luas atau tinggal di pedesaan, seringkali melakukan pembakaran sampah secara perorangan. Dalam hal ini, pembakaran harus dilakukan dengan baik agar asapnya tidak mencemari udara dan tidak menimbulkan bahaya kebakaran.

Air Limbah Rumah Tangga

Air limbah adalah air bekas yang tidak bersih dan mengandung berbagai zat yang membahayakan kehidupan manusia atau hewan sebagai hasil kegiatan manusia. Air limbah rumah tangga umumnya berasal dari kamar mandi atau dapur; selain itu juga dapat berasal dari air hujan yang bercampur dengan air comberan. Pada umumnya air limbah merupakan campuran bahan cair dengan bahan padat maupun gas yang dapat dibagi atas :

- bahan yang mengapung (*floating material*)
- bahan yang larut (*disolved solids*)
- bahan koloidal
- endapan (*sedimen*)
- bahan yang melayang (*dispersed solids*)

Pembuangan air limbah harus dibuat sebaik mungkin agar tidak mencemari air bersih, sehingga tidak mengganggu kesehatan keluarga maupun masyarakat di sekitar-nya. Pada umumnya, air limbah rumah tangga dibuang tanpa pengolahan dulu, yaitu di buang melalui sistem riol atau ditampung dalam *septic tank. Septic tank* adalah tempat pembuangan air limbah dan kotoran manusia (tinja dan air seni) yang dibuat permanen didalam tanah. *Septic tank* yang baik harus memiliki bak penampungan dan rembesan.

Syarat tempat pembuangan air limbah: tidak mengotori sumber air minum, tidak menjadi sumber berkembang-biaknya bibit penyakit maupun vektor, tidak menggangu kenyamanan, misalnya bau atau pemandangan yang kotor, tidak mencemari fasilitas umum, misalnya tempat rekreasi.

Kakus

Kakus adalah tempat manusia membuang kotorannya. Untuk itu kakus harus memenuhi syarat :

- Terlindung dari pandangan orang lain,
- Tidak mengganggu kenyamanan orang di sekitarnya,
- Memiliki lantai yang kuat,
- Memiliki lubang yang dihubungkan ke lubang penampungan atau rembesan,
- Memiliki alat pembersih (air atau kertas) yang cukup.

Jenis-jenis kakus rumah tangga : 1). Kakus cubluk; yaitu kakus yang memiliki lubang penampung di bawah bangunan kakus atau didekat bangunan kakus; 2). Kakus empang; yaitu kakus yang di bangun di atas empang atau sungai; 3). Kakus dengan *angsa trine;* yaitu kakus dengan lubang *closet* berbentuk lengkungan yang berisi air sehingga mencegah bau dan masuknya binatang-binatang kecil. Kakus model ini biasanya dilengkapi dengan *septic tank* dan merupakan kakus yang memenuhi syarat kesehatan.

REFERENSI

Azwar A. Pengantar Ilmu Kesehatan Lingkungan. Cet 1. Penerbit Mutiara Jakrta, 1979.

Baziad A. Menopause dan Andropause. Cet 1. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakrta, 2003.

Effendy N. Dasar-dasar Keperawatan Kesehatan Masyarakat. Ed 2. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1998.

Greenspan FS, Gardner DG (eds). Basic & Clinical Endocrinology. 7th ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 2001.

Lachelin GCL. Introduction to Clinical Reproductive Endocrinology. 1st ed. Butterworth-Heinemann Ltd, London 1991.

Markum AH, Musa DA. Upaya encegahan dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak. Dalam : Markum AH (ed). Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak, jilid 1, ed 1, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1991:739-.

Martaadisoebrata D, Sastrawinata S, Saifudin AB. Bunga Rampai Obstetri dan Ginekologi Sosial, Cet 1. Yayasan Bina Pusataka Sarwono Prawirohardjo, Jakrta, 2005.

Notoatmodjo S. Ilmu Kesehatan Masyarakat: Prinsip-prinsip dasar. Cet 1. Rineka Cipta, Jakarta, 1997.

Prawirohardjo, S. Ilmu Kandungan. Ed 1. Yayasan Bina Pustaka, Jakrta, 1982.

Samsudin, Sudibjo S, Agusman S, Suradi R dkk. Gizi. Dalam : Markum AH (ed). Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak, jilid 1, ed 1, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1991:11657-.

Sediaoetama AD. Ilmu Gizi, jilid I dan II, cet 4. Dian Rakyat, Jakrta, 2004.

Wiknyosastro H (editor utama). Ilmu Kebidanan. Ed 3. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, 2005.

527

KESEHATAN REMAJA

Bambang Setiyohadi

PENDAHULUAN

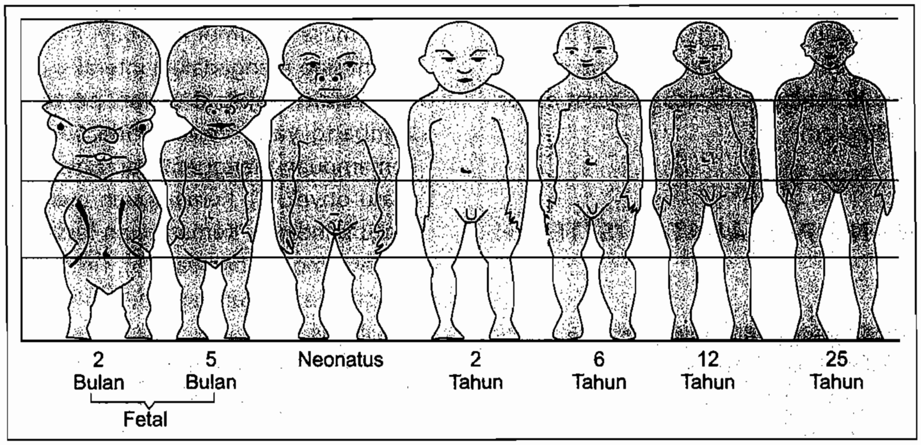
Masa remaja adalah masa transisi antara masa anak-anak dengan masa dewasa. Pada masa ini terjadi pacu tumbuh, timbul ciri-ciri seks sekunder, tercapai fertilitas dan terjadi perubahan-perubahan kognitif dan psikologis. Peristiwa yang penting semasa remaja adalah pubertas, yaitu perubahan morfologis dan fisiologis yang pesat dari masa anak-anak ke masa dewasa, terutama maturasi sistem reproduksi. Perubahan psikososial yang menyertai pubertas disebut *adolesen*.

TUMBUH-KEMBANG PRA-REMAJA

Tumbuh-kembang adalah peristiwa yang terjadi sejak masa pembuahan sampai masa dewasa yang mencakup perubahan dalam besar, jumlah, ukuran atau dimensi tingkat sel, organ maupun individu, pematangan bentuk dan fungsi organ, serta perubahan aspek sosial dan emosional akibat pengaruh lingkungan. Oleh sebab itu, proses tumbuh-kembang dapat dibedakan atas tumbuh-kembang fisis, tumbuh-kembang intelektual dan tumbuh-kembang emosional. Tumbuh-kembang fisis meliputi perubahan ukuran besar dan fungsi organ atau individu, mulai dari tingkat molekuler sampai metabolisme yang kompleks dan perubahan fisik sampai masa pubertas. Tumbuh-kembang intelektual berkaitan dengan kemampuan berkomunikasi dan menangani berbagai masalah abstrak dan simbolik, seperti berbicara, bermain, berhitung atau membaca. Tumbuh-kembang emosional berkaitan dengan kemampuan membentuk ikatan batin, berkasih-sayang, mengelola rangsang dari luar serta kemampuan menangani kegelisahan akibat suatu kegagalan.

TUMBUH-KEMBANG PRANATAL (SEBELUM LAHIR)

Masa pranatal dibagi atas masa embrio (trimester I masa pranatal), masa fetus dini (trimester II masa pranatal) dan masa fetus lanjut (trimester III masa pranatal).



Gambar 1. Perubahan perbandingan bagian tubuh selama proses tumbuh kembang

Pada masa embrio (trimester I masa pranatal), terjadi pembentukan berbagai organ dari satu sel berkembang menjadi jaringan dan akhirnya membentuk suatu organ yang sempurna. Bahkan pada masa ini, beberapa organ sudah mulai bekerja, antara lain adalah denyut jantung yang sudah dimulai pada umur 4 minggu. Pada akhir masa embrional, dari penampilan luar sudah dapat di-bedakan jenis kelamin janin. Sistem sirkulasi janin mencapai tahap akhir pembentukan pada minggu ke-8-12. Darah dari plasenta yang banyak mengandung oksigen dan nutrien mengalir ke tubuh janin melalui vena umbilikalis, duktus venosus dan memasuki vena kava inferior. Ketika memasuki atrium kanan, sebagian besar volume darah akan masuk ke atrium kiri melalui *foramen ovale* untuk dialirkan ke kepala dan jaringan otak melalui aorta desendens, kemudian aliran darah kembali melalui vena kava superior kembali ke atrium kanan, lalu ke ventrikel kanan dan melalui arteri pulmonalis, duktus arteriosus dan aorta desendens kembali ke plasenta melalui arteri umbilikalis. Dengan demikian kepala dan otak mendapatkan porsi darah yang mengandung nutrien dan oksigen lebih banyak dibandingkan bagian tubuh yang lain. Dari penjelasan tersebut dapat dimengerti bahwa masa embrional merupakan masa yang sangat penting pada kehidupan pranatal. Bila pada masa ini pertumbuhan embrio dipengaruhi oleh berbagai zat kimia, infeksi virus atau radiasi, maka akan terjadi gangguan atau perubahan pertumbuhan organ sehingga akan terjadi kelainan bawaan.

Pada masa fetus dini, janin akan lebih tahan, beberapa organ telah selesai pertumbuhannya dan mulai berfungsi. Pada masa ini terjadi pembentukan jasad manusia sempurna dan pertambahan panjang janin. Pada akhir masa ini, panjang janin mencapai 70% panjang pada saat dilahirkan, sedangkan berat badan janin baru mencapai 20% berat pada waktu dilahirkan, karena jaringan lemak subkutan belum terbentuk.

Pada masa fetus lanjut, terjadi pertambahan massa janin yang sangat pesat karena pertumbuhan jaringan lemak subkutis. Berat badan janin yang pada akhir triwulan II hanya 700 gram, bertambah 200 gram/minggu sampai pertengahan triwulan III sehingga mencapai berat badan waktu lahir 3000-3500 gram.

TUMBUH KEMBANG PASCANATAL (SETELAH LAHIR)

Tumbuh kembang pascanatal dibagi atas beberapa tahap, yaitu masa neonatal (0-1 bulan setelah lahir), masa bayi (1 bulan – 2 tahun), masa pra-sekolah (2-6 tahun), masa sekolah (perempuan 6-10 tahun; laki-laki 6-12 tahun), masa remaja (perempuan 10-18 tahun; laki-laki 12-20 tahun).

Dengan terpisahnya bayi dari ibu melalui proses persalinan, maka terjadi berbagai perubahan fisiologik pada tubuh bayi, yaitu : 1). Peredaran darah melalui plasenta digantikan oleh aktifnya fungsi paru untuk pertukaran oksigen dengan karbon dioksida; 2). Saluran cerna berfungsi untuk menyerap makanan; 3). Ginjal berfungsi untuk mengeluarkan bahan-bahan yang tidak diperlukan oleh tubuh dan menjaga homeostasis biokimia dalam tubuh; 4). Hati berfungsi untuk menetralisisr dan mengeluarkan sampah sisa metabolisme dari dalam tubuh; 5). Sistem imunologik berfungsi untuk mencegah infeksi; 6). Sistem kardiovaskular dan endokrin ikut menyesuaikan diri dengan berbagai perubahan organ tersebut di atas.

Perubahan aliran darah janin beberapa saat setelah dilahirkan meliputi penutupan duktus venosus, duktus arteriosus, *foramen ovale*, serta vena dan arteri umbilikalis.

Perbandingan berbagai bagian tubuh bayi baru lahir sangat berlainan dengan proporsi pada janin, anak besar maupun orang dewasa, yaitu ukuran kepalanya relatif lebih besar, muka berbentuk bundar, mandibula lebih kecil, dada lebih bundar, abdomen lebih membuncit dan ekstremitas lebih pendek. Titik tengah tinggi badan pada neonatus kira-kira terletak sejajar dengan umbilikus, sedangkan pada orang dewasa sejajar dengan simfisis pubis. Berat badan neonatus dapat turun sampai 10% pada minggu pertama kehidupan dan akan pulih kembali pada hari ke-14. Bayi yang dilahirkan prematur, mulai mempunyai kemungkinan hidup sejak masa gestasi 26-28 minggu dengan berat badan 800-1000 gram dan panjang badan 33-35 cm. Berat badan bayi akan meningkat menjadi 2 kali lipat berat badan lahir pada waktu bayi berumur 5 bulan dan menjadi 3 kali lipat berat badan lahir pada waktu bayi berumur 1 tahun. Fontanel anterior akan menutup pada waktu bayi berumur 9-18 bulan, sedangkan fontanel posterior menutup pada waktu bayi berumur 4 bulan. Erupsi gigi susu pertama kali muncul pada waktu bayi berumur 5-9 bulan. Masa bayi merupakan masa yang kritis, karena bayi harus belajar beradaptasi dengan dunia luar, serta ritme tubuhnya, seperti rasa lapar dan mengantuk. Pada masa ini, umumnya bayi masih bersifat soliter dan belum siap mengadakan interaksi dengan anak lainnya.

Dalam waktu 3 bulan pertama, terjadi tumbuh kembang yang cepat pada seorang bayi, yaitu: 1). Kemampuan menggerakkan bola mata untuk mengikuti suatu obyek; 2). Kemampuan mengenal seseorang atau suatu benda; 3). Kemampuan tersenyum secara naluriah; 4). Kemampuan bersuara; 5). Timbulnya rasa aman sejalan dengan perawatan yang penuh kasih sayang secara tulus dan ikhlas.

Pada posisi telungkup di atas alas yang keras, pada umumnya bayi berumur 3 bulan sudah dapat mengangkat kepala dan dadanya dengan melakukan gerak ekstensi sambil menekankan kedua tangannya. Pada umur 4 bulan, bayi yang telungkup di alas yang keras mulai dapat mengangkat kepalanya dan memalingkan mukanya ke kiri dan kanan. Bila sebelum umur 4 bulan kepala bayi akan terkulai bila bayi ditegakkan dengan cara menarik kedua tangannya sehingga duduk tegak, maka pada umur 4 bulan posisi kepala akan lebih tegak bila bayi didudukan. Selain itu sejak umur 4 bulan, bayi juga akan lebih senang bila dipangku pada posisi tegak. Fungsi tangan untuk menggenggam benda sedang juga mulai tampak pada umur bayi 4 bulan, sedangkan fungsi menggenggam benda besar baru mulai tampak setelah bayi berumur 6 bulan. Pada umur 6 bulan, bayi juga sudah mampu duduk sendi sambil bersandar kedepan dengan kedua tangannya. Bayi mulai dapat berdiri sesaat pada umur 8 bulan. Pada umur 9 bulan, bayi sudah dapat duduk sendiri tanpa bantuan, mampu merayap dan mampu berdiri serta melangkah sambil berpegangan. Pada umumnya bayi dapat berjalan sendiri pada umur 15 bulan dan pada umur 18 bulan sudah dapat berlari kaku. Pada umur 3 tahun, anak sudah dapat naik tangga dengan kaki bergantian sambil berpegangan tangan. Dengan makin bertambahnya umur, maka koordinasi dan mekanisme motorik bertambah. Seiring dengan perkembangan kemampuan berdiri dan berjalan, maka bayi akan memiliki ruang lingkup yang lebih luas dan dapat diajar untuk lebih mandiri. Selain itu risiko terhadap bahaya juga bertambah. Pada masa inilah bayi sudah harus mulai belajar mengenai kebersihan.

Setelah umur 10 bulan, nafsu makan bayi akan berkurang dan dapat berlanjut sampai umur 2 tahun, sehinga jaringan subkutan akan berkurang dan bayi yang semula gemuk akan tampak lebih langsing. Pertumbuhan fisis mulai tahun ke 2 sampai ke 5 relatif lambat, yaitu kenaikan berat badan hanya 2,0 kg/tahun dan pertambahan tinggi badan 6-10 cm/tahun. Pada usia sekolah pertumbuhan fisik juga tetap, berat badan akan meningkat 2,5 kg/tahun, sedangkan pertambahan tinggi badan 5 cm/tahun.

Tabel 1. Pusat Osifikasi pada Tangan dan Pergelangan Tangan

Umur (anak lelaki)	Pusat osifikasi	Umur(anak perempuan)
3 minggu	Humeri, kaput	3 minggu
2 bulan ± 2 bulan	Kapitatum	2 bulan ± 2 bulan
3 bulan ± 2 bulan	Hamatum	2 bulan ± 2 bulan
30 bulan ± 16 bulan	Triangular	21 bulan ± 14 bulan
42 bulan ± 19 bulan	Lunatum	34 bulan ± 13 bulan
67 bulan ± 19 bulan	Trapezium	47 bulan ± 14 bulan
89 bulan ± 15 bulan	Trapezoid	49 bulan ± 12 bulan
86 bulan ± 15 bulan	Skafoid	51 bulan ± 12 bulan
Tidak ada standard	Pisiformis	Tidak ada standard
18 bulan ± 5 bulan	Metakarpal II	12 bulan ± 3 bulan
20 bulan ± 5 bulan	Metakarpal III	13 bulan ± 3 bulan
23 bulan ± 6 bulan	Metakarpal IV	15 bulan ± 4 bulan
26 bulan ± 7 bulan	Metakarpal V	16 bulan ± 5 bulan
32 bulan ± 9 bulan	Metakarpal I	18 bulan ± 5 bulan
16 bulan ± 4 bulan	Falang proksimal, jari III	10 bulan ± 3 bulan
16 bulan ± 4 bulan	Falang proksimal, jari II	11 bulan ± 3 bulan
17 bulan ± 5 bulan	Falang proksimal, jari IV	11 bulan ± 3 bulan
19 bulan ± 7 bulan	Falang distal, jari I	12 bulan ± 4 bulan
21 bulan ± 5 bulan	Falang proksimal, jari V	14 bulan ± 4 bulan
24 bulan ± 6 bulan	Falang tengah, jari III	15 bulan ± 5 bulan
24 bulan ± 6 bulan	Falang tengah, jari IV	15 bulan ± 5 bulan
26 bulan ± 6 bulan	Falang tengah, jari II	16 bulan ± 5 bulan
28 bulan ± 6 bulan	Falang distal, jari III	18 bulan ± 4 bulan
28 bulan ± 6 bulan	Falang distal, jari IV	18 bulan ± 5 bulan
32 bulan ± 7 bulan	Falang proksimal, jari I	20 bulan ± 5 bulan
37 bulan ± 9 nulan	Falang distal, jari V	23 bulan ± 6 bulan
37 bulan ± 8 bulan	Falang distal, jari II	23 bulan ± 6 bulan
39 bulan ± 10 bulan	Falang tengah, jari V	22 bulan ± 7 bulan
152 bulan ± 18 bulan	Sesamoid (aduktor longus)	121 bulan ± 13 bulan
Janin cukup bulan	Femur, distal	Janin cukup bulan
Janin cukup bulan	Tibia, proksimal	Janin cukup bulan
4 bulan ± 2 bulan	Femur, kaput	4 bulan ± 2 bulan
46 bulan ± 11 bulan	Patela	29 bulan ± 7 bulan

Pada usia 2½ tahun, biasanya anak sudah memiliki 20 gigi susu. Gigi tetap pertama, yaitu geraham pertama akan tumbuh pada usia 7 tahun. Bersamaan dengan tumbuhnya keempat geraham pertama, maka gigi susu mulai tanggal secara berurutan sesuai dengan masa erupsinya. Geraham tetap kedua akan timbul pada usia 14 tahun, sedangkan geraham tetap ketiga akan timbul menjelang usia 20 tahun.

Selama tahun kedua, bayi sangat gemar meniru dan akan lebih mengenal orang lain termasuk saudaranya. Pada umur 18 bulan, bayi juga mulai belajar berbicara dan mulai memiliki perbendaharaan kata-kata. Pada umur 3 tahun, seorang anak sudah mampu menyebutkan nama 3 benda secara benar. Pada usia pra-sekolah (2-6 tahun), seorang anak akan sangat cepat menangkap pelajaran. Pada umur 4-6 tahun, seorang anak akan sering terlihat melamun dan berkhayal. Dengan kesadaran bahwa kelak akan menjadi anak besar dan dewasa, seorang anak akan berusaha mencari tokoh panutan yang menurut pendapatnya patut ditiru. Bahkan seorang anak lelaki akan meniru dan mengkhayalkan bahwa dirinya menjadi seorang bapak dengan segala tanggung jawabnya.

Masa sekolah merupakan masa yang penuh dengan kegiatan fisik bagi anak. Berbagai gerakan seperti berlari, naik-turun tangga, lebih memiliki tujuan tertentu, misalnya sebagai suatu bentuk permainan. Selain itu anak juga mulai merasakan kehidupan di luar rumah sehingga dapat merasakan hidup mandiri yang turut membentuk wataknya di kemudian hari. Pada masa inilah anak akan belajar bermasyarakat dan menjalin persahabatan. Dari pengalaman bermain dan bermasyarakat, banyak hal yang dipelajari oleh anak, tidak hanya hal-hal yang positif, tapi juga hal-hal yang negatif, seperti kata-kata kasar, kotor atau makian. Ada 3 sumber yang selalu menjadi panutan bagi anak, yaitu orang tua, guru dan teman sebayanya. Bimbingan orang tua sangat diperlukan untuk mengarahkan anak agar tidak melakukan hal-hal yang negatif. Anak harus diajar mengenai konsep moral, konsep baik dan buruk serta mengerti konsekuensi suatu perbuatan. Pada masa inilah anak dapat mulai belajar berorganisasi, misalnya dengan mengikuti kegiatan pramuka atau perkumpulan olah raga.

Berbagai organ tubuh mengalami pertumbuhan dan maturasi yang berbeda-beda kecepatannya. Jaringan otak akan berkembang penuh pada umur 1½-2 tahun, sedangkan alat genital akan tumbuh lambat sampai umur 12 tahun, kemudian akan berkembang sangat cepat sampai umur 20 tahun.

PERTUMBUHAN DAN MATURASI TULANG

Pemeriksaan radiologis terhadap tulang merupakan parameter yang baik untuk menilai tumbuh-kembang seorang anak dibandingkan tinggi badan, karena tidak selamanya tinggi seorang anak akan sesuai dengan umurnya. Umur tulang berkorelasi baik dengan tingkat pubertas seorang anak dan maturasi sistem reproduksi. Masa prapubertas terjadi segera setelah fusi epifisis falang dengan tulang panjangnya. Pada keluarga pendek, umur tulangnya tetap normal, sesuai dengan umur kronologik anak yang bersangkutran. Pada anak pendek akibat gangguan gizi atau kelainan endokrin, umur tulangnya rendah dibandingkan dengan umur kronologiknya. Bila umur tulang seseorang lebih maju daripada umur kronologis-nya, maka disebut *tumbuh awal,* sedangkan bila umur tulangnya kurang dari umur kronologis disebut *tumbuh lambat.* Untuk menilai umur tulang, digunakan radiologi tangan dan pergelangan tangan, kadang-kadang juga dapat ditambahkan radiologi lutut. Pertumbuhan tulang anak perempuan lebih cepat daripada anak lelaki dengan variasi yang lebih kecil.

Cikal bakal kerangka berasal dari tulang rawan embrio yang sudah mengalami diferensiasi sejak embrio berumur 2 bulan. Kemudian pada umur janin 5 bulan mulai terjadi osifikasi yang dimulai pada klavikula dan tulang tengkorak, yang kemudian diikuti dengan cepat pada tulang panjang dan tulang belakang. Osifikasi epifisis distal femur dan proksimal tibia baru terjadi pada waktu janin berumur cukup bulan. Pada anak perempuan yang memasuki masa pubertas, akan tampak kaput dan batang humerusnya menyatu, dan biasanya akan diikuti oleh munculnya haid yang pertama.

PERTUMBUHAN GIGI-GELIGI

Pertumbuhan gigi geligi meliputi mineralisasi, erupsi

Tabel 2. Saat Erupsi Gigi Susu dan Gigi Tetap

Jenis Gigi	**Umur**
Erupsi gigi susu	
2 gigi seri tengah bawah	5 – 10 bulan
2 gigi seri tengah atas	8 – 12 bulan
2 gigi seri lateral atas	9 – 13 bulan
2 gigi seri lateral bawah	10 – 14 bulan
2 molar I bawah	13 – 16 bulan
2 molar I atas	13 – 17 bulan
4 kuspid	12 – 22 bulan
4 molar II	24 – 30 bulan
Erupsi gigi tetap	
Molar I	6 – 7 tahun
Gigi seri	7 – 9 tahun
Premolar	9 – 11 tahun
Kaninus	10 – 12 tahun
Molar II	12 – 16 tahun
Molar III	17 – 25 tahun

dan eksfoliasi. Mineralisasi awal akan dimulai pada awal trimester II dan berlanjut sampai umur 3 tahun untuk gigi susu, dan 25 tahun pada gigi tetap. Mineralisasi diawali dari mahkota, kemudian turun ke bawah sampai ke akar gigi. Erupsi dimulai dari gigi seri tengah kemudian berlanjut ke lateral. Eksfoliasi gigi susu dimulai pada umur 6 tahun dan berlanjut sampai umur 12 tahun yang kemudian akan diikuti oleh erupsi gigi permanen. Gigi tetap yang akan erupsi pertama kali adalah molar I yang akan berperan dalam stabilisasi lengkung gigi, bentuk rahang dan susunan gigi. Oleh sebab itu, kelainan pada molar I harus mendapat perhatian yang serius. Bila sampai umur 13 bulan belum tumbuh gigi, maka mungkin terjadi kelambatan erupsi gigi susu. Berbagai faktor turut berperan pada struktur gigi yang sehat, seperti status gizi, hormon tiroid, hormon paratiroid dan fluorida.

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TUMBUH-KEMBANG

Ada 3 faktor yang berperan pada tumbuh-kembang, yaitu *faktor genetik, hormonal* dan *lingkungan*.

Faktor genetik adalah faktor-faktor yang diturunkan melalui gen. Anak yang tinggi seringkali berasal dari keluarga yang tinggi juga, demikian pula anak yang pendek. Ras kulit kuning juga cenderung lebih pendek dibandingkan dengan ras kulit putih. Jenis kelamin juga mempengaruhi tumbuh kembang, anak perempuan akan mencapai pubertas lebih dulu dibandingkan anak lelaki. Aspek genetik lain dalam tumbuh kembang adalah adanya variabilitas bentuk tubuh (*somatotipe*) yang dapat dibagi atas 3 kelompok, yaitu *ektomorfik, mesomorfik* dan *endo-morfik*. Somatotipe *ektomorfik* ditandai oleh bentuk tubuh yang langsing, tulang tipis dan renggang, serta massa jaringan tubuh yang relatif kurang dibandingkan dengan tinggi badan. Somatotipe *endomorfik* ditandai oleh bentuk tubuh yang pendek, gemuk dan banyak mengandung jaringan lunak. Sedangkan ciri somatotipe *mesomorfik* terletak diantara somatotipe ektomorfik dan endomorfik.

Faktor hormonal yang turut berperan pada proses tumbuh kembang dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu faktor hormonal pranatal dan pasca natal. Faktor hormonal pranatal adalah somatotropin (*growth hormon*, GH), hormon plasenta, hormon tiroid, insulin dan *insulin-like growth factors* (IGFs), sedangkan faktor hormonal pasca natal adalah hormon pertumbuhan, tiroid, glukokortikoid dan hormon seks. Hormon pertumbuhan somatotropin (*growth hormone*, GH) dihasilkan oleh hipofisis sejak minggu ke 9 kehidupan janin dan merupakan pengaturutama pertumbuhan somatis pasca natal, terutama pertumbuhan tulang, tetapi perannya pada pertumbuhan pranatal masih belum jelas. Hormon tiroid juga berperan pada pertumbuhan dan maturasi tulang pasca natal. Walaupun peran hormon tiroid terhadap pertumbuhan pranatal belum jelas, defisiensi hormon tiroid intrauterin akan mengakibatkan gangguan pertumbuhan susunan saraf pusat sehingga mengakibatkan retardasi mental. Insulin mulai diproduksi oleh janin pada minggu ke-11 dan berperan pada pertumbuhan janin melalui pengaturan keseimbangan glukosa, sintesis protein janin dan pengaruhnya terhadap pembesaran sel setelah minggu ke-30. Hormon plasenta (*chorionic somato mammotrophic hormone)* dihasilkan oleh plesenta dan tidak dapat masuk ke tubuh janin; gunanya untuk mengatur nutrisi plasenta. Glukokortikoid mempunyai efek negatif terhadap tumbuh kembang pascanatal, yaitu menghambat pertumbuhan dan menyebabkan osteoporosis. Hormon seks, baik testosteron, dehidroandrosteron, maupun estrogen, akan memacu pertumbuhan pada masa pubertas, tetapi sesudah beberapa lama justru akan menghentikan pertumbuhan.

Faktor lingkungan yang turut berperan pada proses tumbuh-kembang terdiri dari faktor pranatal dan faktor pascanatal. Yang termasuk faktor lingkungan pranatal adalah status gizi ibu, faktor mekanis (misalnya posisi janin yang abnormal), toksin kimia dan obat-obatan yang dikonsumsi ibu, ibu yang menderita diabetes melitus, radiasi, infeksi, gangguan plasenta, faktor imunologis (misalnya inkomptabilitas golongan darah). Sedangkan faktor lingkungan pascanatal meliputi asupan gizi pada anak, penyakit kronik yang diderita anak, keadaan sosial ekonomi dan lain sebagainya.

TUMBUH KEMBANG REMAJA

Pertumbuhan Tinggi Badan dan Berat Badan

Segera sebelum pubertas, kecepatan pertumbuhan tinggi badan menurun, tetapi pada masa pubertas, terjadi percepatan pertumbuhan tinggi badan yang disebut *pacu tumbuh (height spurt)* sehingga mencapai kecepatan puncak tinggi badan (*peak height velocity*, PHV) selama 2 tahun yang diikuti dengan penurunan kecepatan tinggi badan selama 3 tahun. Pertumbuhan remaja pada umumnya mengikuti pola *kaudorostral,* dimana ukuran sepatu akan lebih dulu membesar, kemudian diikuti ukuran celana dan diakhiri dengan peningkatan ukuran baju. Walaupun tungkai remaja laki-laki lebih panjang daripada tungkai perempuan, tetapi tinggi badan keduanya sama-sama berhubungan dengan panjang batang tubuh.

Pada remaja perempuan, rata-rata pacu tumbuh adalah pada usia 9 tahun dan PHV sekitar umur 11,5 tahun.

Sebelum pacu tumbuh, rata-rata kecepatan pertambahan tinggi badan perempuan adalah 5,5 cm/tahun, sedangkan setelah tercapai PHV kecepatan pertambahan tinggi badan remaja perempuan mencapai 8 cm/tahun sampai 6-12 bulan sebelum *menarche,* kemudian dalam 2 tahun berikutnya mengalami penurunan kecepatan.

Pada remaja laki-laki, rata-rata pacu tumbuh adalah pada usia 11 tahun dan PHV sekitar usia 13,5 tahun. Rera-rata kecepatan pertambahan tinggi badan sebelum pacu tumbuh pada remaja laki-laki adalah 5 cm/tahun, sedangkan setrelah tercapai PHV, kecepatanannya mencapai 9 cm/tahun. Pada akhirnya, remaja laki-laki akan lebih tinggi daripada remaja perempuan, karena paca laki-laki penutupan epifisis terlambat 2 tahun dibandingkan perempuan, sehingga masa prapubertas laki-laki lebih lama 2 tahun dan pada awal pacu tumbuh, remaja laki-laki lebih tinggi 10 cm dari pada remaja perempuan. Selain itu PHV laki-laki juga lebih besar daripada PHV perempuan.

Bila pertumbuhan tinggi badan di bawah -2SD pada kurva pertumbuhan yang berlaku pada suatu populasi, disebut *perawakan pendek (short stature)*, sedangkan bila tinggi badan lebih besar dari + 2SD di atas tinggi rata-rata disebut *perawakan tinggi.* Perawakan pendek dapat merupakan *varian normal,* dapat juga diakibatkan oleh berbagai kelainan, seperti kelainan kromosom (misalnya sindrom Turner), penyakit sistemik (misalnya : malnutrisi, malabsorpsi, terapi glukokortikoid jangka panjang dan sebagainya), dan kelainan hormonal (misalnya kekurangan hormon pertumbuhan, hipotiroidisme dan sebagainya).

Pertambahan berat badan tidak mencerminkan perubahan pertumbuhan yang substantif, karena berat badan menggambarkan jumlah massa berbagai jaringan tubuh. Apalagi dengan adanya pandangan saat ini bahwa badan yang langsing merupakan badan yang ideal, sehingga berat badan normal seringkali tidak tercapai. Pada masa prasekolah, kecepatan peningkatan berat badan adalah 2 kg/tahun, kemudian pada masa pra-pubertas 3-3,5 kg/tahun dan pada puncak pacu tumbuh berat badan pada remaja perempuan mencapai 8 kg/tahun dan remaja laki-laki mencapai 9 kg/tahun.

Pertumbuhan Tulang, Otot dan Jaringan Lemak

Selama pubertas, terjadi pertumbuhan panggul remaja perempuan, yang walaupun secara kuantitatif sama dengan pertumbuhan panggul laki-laki, tetapi karena pertumbuhan badan remaja perempuan lebih kecil daripada laki-laki, maka akan tampak panggul remaja perempuan lebih besar daripada panggul remaja laki-laki. Akibat pengaruh hormon androgen, maka akan tampak ciri khas remaja laki-laki, yaitu bahu lebih lebar, pinggul lebih sempit, serta tungkai lebih panjang.

Semua otot mengalami pertumbuhan selama masa pubertas, terutama pada laki-laki. Hormon androgen sangat berperan pada pertumbuhan massa otot dan kekuatan otot. Pada laki-laki, kekuatan otot akan bertambah terus sampai usia 25 tahun, apalagi bila disertai latihan dan olahraga.

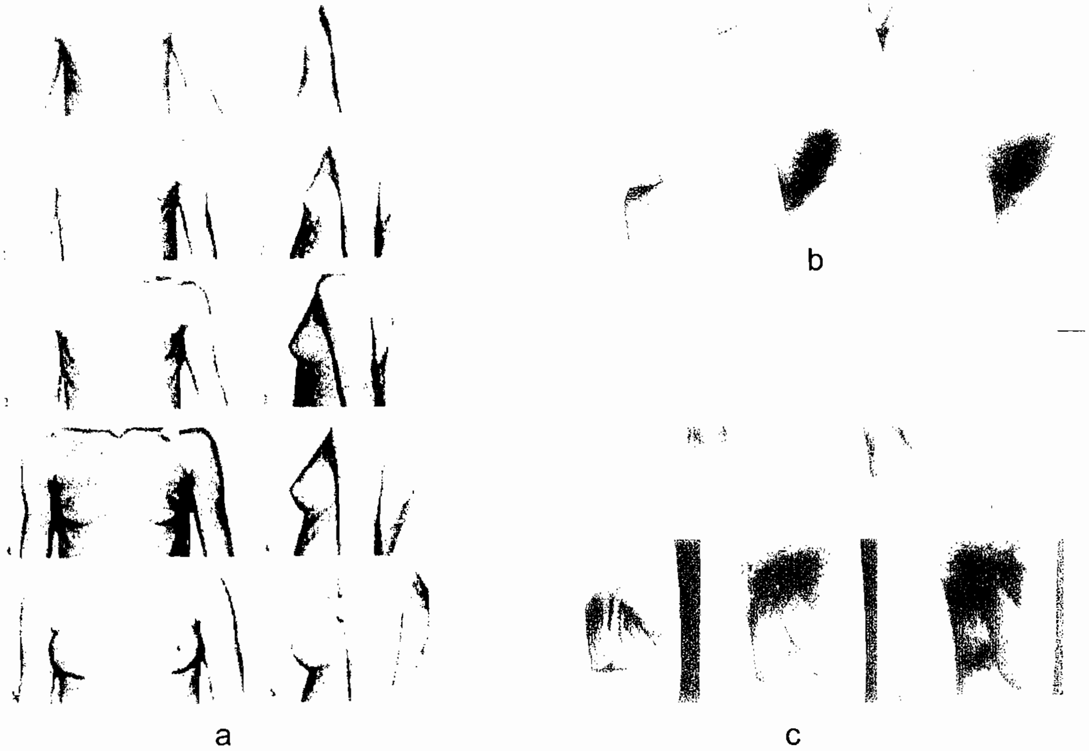
Pertumbuhan jaringan lemak pada remaja laki-laki berbeda dari remaja perempuan. Pada umunnya, remaja laki-laki mengalami penurunan jaringan lemak selama pubertas, terutama pada daerah anggota gerak, sedangkan pada remaja perempuan tidak pernah kehilangan massa lemak selama pubertas, bahkan terjadi penambahan jaringan lemak yang kontinyu. Akumulasi lemak pada remaja perempuan terutama terdapat pada anggota gerak, tubuh bagian bawah dan paha bagian belakang, sehingga dicapai bentuk tubuh perempuan dewasa.

Perkembangan Organ Reproduksi

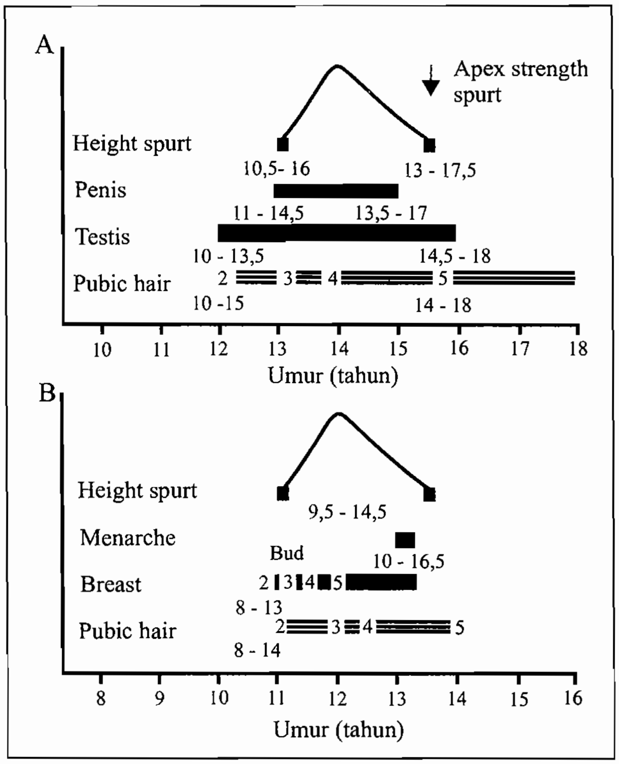
Pertumbuhan organ reproduksi (rambut pubis, payudara, testes dan penis) pada anak-anak masih lambat, dan akan mengalami pacu tumbuh yang cepat pada masa pubertas. Tanner membuat klasifikasi *Tingkat Maturitas Seksual* (TMS) remaja dalam 5 stadium yaitu TMS 1 sampai 5. TMS 1 dan 2 merupakan masa remaja awal, TMS 3 dan 4 merupakan masa remaja menengah, dan TMS 5 merupakan masa remaja lanjut dan maturitas seksual penuh (Tabel 3 dan 4).

Perkembangan organ reproduksi perempuan terjadi atas pengaruh estrogen yang dihasilkan oleh ovarium sebagai respons terhadap FSH (*follicle stimulating hormone*) yang dihasilkan oleh hipofisis. Fungsi FSH adalah merangsang pertumbuhan ovarium. Sedangkan fungsi estrogen adalah merangsang perkembangan payudara, merangsang penebalan mukosa vagina, meningkatkan pigmentasi, vaskularisasi dan erotisasi labia majora, serta merangsang pembesaran klitoris dan uterus. Endometrium juga akan menebal dan berdiferensiasi sebagai persiapan menstruasi dan proses kehamilan dan persalinan. Efek lain estrogen adalah meningkatkan deposit glikogen di dalam sel mukosa vagina sehingga pertumbuhan bakteri Doederlein akan meningkat dan suasana vagina menjadi asam. Selain FSH, hipofisis juga akan menghasilkan *luteinizing hormone* (LH) yang berfungsi merangsang produksi progesteron oleh ovarium.

FSH dan LH juga dihasilkan oleh laki-laki. FSH berfungsi pada pematangan sel Leydig didalam testes yang kemudian atas pengaruh LH akan menghasilkan testosteron. Pubertas pada laki-laki sering diikuti oleh pengalaman ejakulasi yang merupakan respons terhadap masturbasi atau muncul sendiri pada malam hari dalam bentuk *mimpi basah.* Selain rambut pubis, pada remaja laki-laki juga akan tumbuh rambut wajah yang mula-mula akan timbul di sudut bibir atas yang akan menyebar ke medial, kemudian juga ke dagu. Rambut atau bulu tubuh yang terakhir tumbuh pada remaja laki-laki adalah bulu



Gambar 2. Tingkat maturasi seksual: a. Maturasi payudara; b. Maturasi rambut pubis perempuan; c. Maturasi rambut pubis dan penis



Gambar 3. Umur perkembangan ciri seks sekunder: A. Laki-laki; B. Perempuan

Tabel 3. Klasifikasi Tingkat Maturitas Seksual Remaja Perempuan

TMS	Rambut pubis	Payudara
1	Praremaja	Praremaja
2	Jarang, berpigmen sedikit, atas medial labia	Menonjol seperti bukit kecil, areola melebar
3	Lebih hitam, mulai ikal, jumlah bertambah	Payudara dan areola membesar, tak ada kontur pemisah
4	Kasar, keriting, banyak, tapi lebih sedikit dari dewasa	Areola dan papila membentuk bukit kedua
5	Bentuk segitiga seperti pada perempuan dewasa, tersebar sampai ke medial paha	Matang, papila menonjol, areola sebagai bagian dari kontur payudara

dada. Testosteron juga akan merangsang pertumbuhan tulang krikoid dan tiroid serta otot laring, sehingga remaja laki-laki akan mengalami perubahan suara menjadi berat dan dalam.

Selain testosteron, adrenal juga menghasilkan androgen lemah, yaitu *dehidroepiandrosteron* (DHEA), *dehudroepiandrosteron sulfat* (DHEAS) dan *androstenedion.*

Umur mulai disekresikannya androgen adrenal disebut *adrenarche,* yang terjadi beberapa tahun sebelum pubertas. Umur adrenarche tidak berhubungan dengan umur mulai disekresikannya steroid seks gonad.

Di dalam darah, androgen dan estrogen dapat ditemukan dalam bentuk bebas atau terikat pada protein. Sekitar 30% testosteron terikat pada albumin, sedangkan sebagian besar testosteron (60%) terikat pada *sex hormone binding globulin* (SHBG). SHBG disintesis di hati. Kadar SHBG meningkat akibat pengaruh estrogen, tamoksifen, fenitoin, hormon tiroid atau sirosis hati; dan menurun atas pengaruh androgen eksogen, glukokortikoid, GH, hipotiroidisme, akromegali dan obesitas.

Tabel 4. Klasifikasi Tingkat Maturitas Seksual Remaja Laki-laki

TMS	Rambut pubis	Penis	Testes
1	Belum ada	Praremaja	Praremaja
2	Sedikit, panjang, pigmen sedikit	Sedikit membesar	Skrotum membesar, warna merah muda
3	Sedikit, lebih gelap, mulai ikal	Lebih panjang	Lebih besar
4	Seperti tipe dewasa, tetapi lebih sedikit, kasar, keriting	Lebih besar, ukuran glans dan lebar penis bertambah	Lebih besar, skrotum lebih gelap
5	Seperti dewasa, menyebar sampai medial paha	Ukuran dewasa	Ukuran dewasa

Daur Haid (Menstruasi)

Haid mulai terjadi pada umur 12-14 tahun. Haid yang pertama disebut *menarche.* Haid terjadi setiap 28 hari sekali selama masa subur mulai dari menarche sampai masa *menopause.* Menopause tidak terjadi serentak, tetapi melalui masa peralihan yang disebut *klimakterium.* Daur haid melibatkan 3 organ yang penting yang saling bekerjasama satu sama lain, yaitu *hipofisis anterior, ovarium* dan *uterus.*

Hipofisis anterior, akan menghasilkan *gonadotropin* yang berfungsi mempengaruhi kelenjar kelamin (*gonad*). Pada perempuan, dikenal 2 macam gonadotropin, yaitu *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing hormone* (LH). FSH akan mempengaruhi perkembangan folikel di dalam ovarium membentuk *folikel de Graaf,* dan merangsang *folikel de Graaf* untuk menghasilkan *estrogen.* Estrogen akan menekan produksi FSH oleh hipofisis anterior, sehingga akan dikeluarkan gonadotropin yang lain, yaitu LH. LH akan mempengaruhi pertumbuhan folikel, serta perkembangan struktur dan fungsi *korpus luteum* didalam ovarium, kemudian merangsang korpus luteum untuk menghasilkan *progesteron.*

Peranan ovarium. Di dalam ovarium banyak ditemukan ovum yang memang sudah ada sejak lahir dan disebut *ovum primordial* yang belum berkembang sampai masa pubertas. Pada waktu pubertas, setiap bulan (28 hari sekali) terjadi perkembangan beberapa ovum atas pengaruh gonadotropin. Dari beberapa ovum yang berkembang, hanya 1 ovum yang akan mencapai kematangan sempurna sedangkan lainnya berdegenerasi membentuk *korpus atretikum.* Atas pengaruh FSH dan LH, ovum yang dilapisi oleh selapis sel-sel folikel (disebut *folikel primer*) akan berkembang. Sel-sel folikel yang semula gepeng akan berbah menjadi kuboid. Pada stadium folikel primer, ovum berada pada stadium *oocyt I.* Kemudian sel-sel folikel akan berproliferasi menjadi berlapis-lapis membentuk *folikel sekunder.* Diantara sel-sel folikel terdapat cairan yang homogen yang selalu ingin berkumpul menjadi satu, sehingga membentuk satu ruangan yang disebut antrum folikuli dan cairan didalamnya disebut *likuor folikuli.* Folikel semakin lama semakin membesar sehingga ovum terdesak ke dinding folikel membentuk tonjolan yang disebut *kumulus ooforus.* Dalam keadaan masak folikel ini disebut *folikel teertier* atau *folikel de Graaf.* Folikel de Graaf dikelilingi oleh 2 lapis jaringan ikat, yaitu *teka interna,* disebelah dalam yang kaya akan pembuluh darah; dan *teka eksterna,* disebelah luar yang menyatu dengan jaringan ikat ovarium. Teka interna juga berfungsi sebagai kelenjar endokrin yang menghasilkan hormon *estrogen* dan *progesteron.* Fungsi kedua hormon seks perempuan tersebut adalah : a). Mempengaruhi hipofisis anterior secara timbal balik menghambat produksi FSH dan LH; b). Estrogen akan membangun mukosa uterus yang runtuh pada waktu haid bulan yang lalu, kemudian progesteron akan membuat mukosa tersebut berfungsi; c). Estrogen juga berperan menumbuhkan ciri seks sekunder pada perempuan.

Sementara itu *folikel de Graaf* semakin matang, dan pada puncak kematangannya diameternya mencapai 15 mm dan membentuk tonjolan pada permukaan ovarium yang disebut *stigma.* Pada pertengahan siklus haid, stigma akan pecah, folikel sobek dan ovum beserta likuor folikuli terlempar keluar. Pelepasan ovum dari ovarium disebut *ovulasi* yang terjadi tepat 14 ±1 hari sebelum haid berikutnya. Setelah ovulasi, sisa-sisa sel folikel pada ovarium yang bewarna kemerah-merahan (disebut *korpus rubrum*) akn diubah menjadi *korpus luteum* oleh LH, yang sel-selnya bewarna kekuningan karena mengandung zat lutein. Atas pengaruh LH, korpus luteum akan berfungsi menghasilkan progesteron. Bila tidak ada fertilisasi, maka korpus luteum akan mengalami degenerasi pada hari ke 25 dan sel-selnya berubah menjadi jaringan ikat dan disebut *korpus albikan.* Produksi progesteron pun berhenti.

Peranan uterus. Endometrium (mukosa uterus) terdiri dari 2 lapis, yaitu *stratum basale,* yang selalu ada dan merupakan 10% dari tebal endometrium; dan *stratum fungsionale,* yang tidak selalu ada, merupakan 90% dari tebal endometrium. Pada waktu haid, stratum fungsionale akan runtuh dan atas pengaruh estrogen akan dibangunkembali oleh stratum basale. Jika ada fertilisasi, maka lapisan ini akan dipertahankan karena kadar estrogen dan progesteron juga dipertahankan oleh *hormon gonadotropin korion,* yang dihasilkan oleh selaput ekstraembrional yang disebut *korion.* Setelah plasenta terbentuk, maka fungsi korpus luteum sebagai penghasil estrogen dan progestreron diambil alih oleh plasenta. Pada waktu ovulasi, pembangunan stratum fungsional oleh stratum basal hampir mencapai 100%, tetapi belum berfungsi. Setelah ovulasi, pengaruh estrogen akan berhenti dilanjutkan oleh progsteron yang akan membuat stratum fungsional berfungsi, kelenjarnya berkelok-kelok dan bercabang-cabang dengan permukaan yang berair. Bila tidak ada fertilisasi, produksi progesteron akan berhenti, vaskularisasi stratum fungsional akan berhenti dan lapisan tersebut akan mati dan runtuh, keluar sebagai darah haid. Darah haid tidak dapat membeku karena tidak memiliki faktor-faktor pembekuan. Lamanya haid berkisar antara 2-7 hari.

Perkembangan Kognitif

Masa remaja seringkali dianggap sebagai masa yang penuh dengan penentangan dan pemberontakan, karena banyaknya perubahan yang harus dihadapi oleh remaja dibandingkan dengan masa-masa sebelumnya. Salah satu perkembangan yang harus dihadapi oleh remaja adalah kemampuannya berpikir secara lebih dewasa dan rasional serta memiliki pertimbangan yang lebih matang dalam menyelesaikan suatu masalah yang dihadapinya. Kemampuan berpikir dan mengamati dalam memecahkan suatu permasalahan atau rangsang dari luar, disebut *kognitif.* Manusia mengalami perkembangan kognitif secara bertahap. Keating menyatakan bahwa ada 5 ciri kemampuan kognitif remaja, yaitu : 1). Mampu berpikir tentang kemungkinan-kemungkinan, baik yang telah terjadi maupun kemungkinan-kemungkinan yang akan terjadi; 2). Berpikir dengan hipotesis; 3). Berpikir jauh kedepan, membuat rencana ke depan, dan merencanakan suatu strategi yang tepat; *4). Metakognisi,* yaitu berpikir tentang berpikir, mampu mengukur kemampuan diri, memiliki tujuan serta mampu menganalisa alternatif pemecahan masalah; 5). Berpikir tanpa batas dan bersifat abstrak, misalnya tentang agama, politik, moral dan hubungan antar manusia.

Dengan kemampuan seperti tersebut di atas, seringkali menimbulkan konflik anatar remaja dengan orang tua, sekolah dan lingkungannya.

Perkembangan Psikososial

Remaja harus dapat menyesuaikan diri terhadap 3 lingkungan, yaitu keluarga, sekolah dan teman sebaya. Seringkali remaja mengharapkan kebebasan dari lingkungan keluarga dan kemampuan untuk mandiri yang tidak jarang menimbulkan konflik dengan orang tua dan akan menimbulkan depresi bila tidak dapat diselesaikan dengan baik. Remaja biasanya belum dapat menentukan norma-normanya sendiri, sehingga ia mengharapkan bimbingan dari orang tua, guru atau orang dewasa di lingkungannya. Remaja juga tidak mudah berkomunikasi, sangat sensitif dan mudah tersinggung. Selain itu, remaja juga mulai senang berkumpul dengan kelompok sebaya, yang mula-mula berjenis kelamin sama, kemudian dengan bertambahnya usia, juga akan menjalin persahabatan dengan sebaya yang berjenis kelamin berbeda. Persahabatan ini cenderung berperan untuk meningkatkan berbagai kegiatan bersama, seperti keagamaan, kelompok belajar, olah raga, kesenian dan sebagainya. Persahabatan dengan sebaya yang berjenis kelamin berbeda, seringkali berkembang menjadi proses percintaan dan berpacaran.

Perkembangan yang sangat penting pada masa remaja adalah pembentukan *identitas diri* yang merupakan proses yang panjang dan kompleks serta dipengaruhi oleh lingkungan sosial dimana remaja tersebut berkembang, baik lingkngan keluarga, tetangga, sekolah, maupun lingkungan kecil dalam kelompok-kelompok kegiatan yang dimasuki remaja tersebut. Proses identitas diri akan semakin panjang akibat bertambah lamanya ketergantungan dan masa pendidikan formal.

Tuntutan masyarakat terhadap kelompok remaja sudah pasti akan berlainan dengan apa yang diharapkan remaja itu sendiri. Remaja harus menyesuaikan ketegangan emosional dan kebutuhan biologisnya dengan keinginan dan harapan masyarakat dengan cara mempelajari berbagai norma dan peraturan yang berlaku. Kemampuan remaja untuk bergaul akan menghindari remaja dari perasaan terpencil, terutama dalam menghadapi berbagai tantangan dari lingkungannya. Bila remaja tidak mampu mengembangkan dirinya, baik dalam bidang pendidikan maupun pekerjaan, seringkali menimbulkan frustasi yang akan membahayakan kehidupannya kelak. Untuk itu, remaja harus dirangsang untuk giat belajar dan bekerja, memupuk rasa persahabatan, memiliki tanggung jawab, serta tidak mudah putus asa.

Perkembangan fisik remaja seringkali menimbulkan permasalahan sendiri, dimana yang perempuan takut tubuhnya terlalu gemuk, sementara yang laki-laki takut tubuhnya terlalu pendek. Untuk itu remaja harus berusaha untuk menerima dan menyukuri keadaan tubuhnya dan menggunakannya secara efektif. Dengan demikian remaja tidak akan rendah diri, tidak akan merasa terkucil dan tidak akan timbul keinginan untuk menentang dan memberontak.

Pada masa remaja menengah dan lanjut, harus mulai dilakukan tindakan pendidikan dan latihan kerja. Kadangkala pemilihan bidang studi, penentuan karir dan persiapan diri untuk suatu pekerjaan juga sudah harus dihadapi oleh remaja. Bahkan yang lebih berat lagi, mereka harus mempersiapkan diri untuk suatu perkawinan dan kehidupan berkeluarga.

Dengan makin berkembangnya remaja menuju kedewasaan, maka mereka mulai mengevaluasi dirinya serta perubahan-perubahan disekitarnya. Perasaan ingin memberontak yang sering muncul pada masa-masa sebelumnya sudah mulai mereda, mereka mulai mendekati keluarga walaupun dengan sikap yang berbeda dibandingkan dengan masa sebelumnya. Selain itu juga mulai timbul kemampuan untuk melakukan hubungan interpersonal yang empatik dan keinginan mengembangkan konsep-konsep yang obyektif dan independen.

KELAINAN PUBERTAS

Pubertas Terlambat

Pubertas terlambat, didefinisikan berbeda antara laki-laki dan perempuan. Pada laki-laki, pubertas terlambat adalah bila panjang testes tidak mencapai 2,5 cm dan volume testes tidak mencapai 4 ml; sedangkan pada perempuan, pubertas terlambat adalah tidak membesarnya payudara sampai umur 13 tahun atau tidak adanya menstruasi sampai umur 15 tahun. Sebagian besar keterlambatan pubertas masih dalam batas normal, tetapi sebagian disebabkan oleh kelainan hormonal. Pubertas terlambat lebih banyak ditemukan pada anak laki-laki daripada anak perempuan.

Penyebab pubertas terlambat :

1. Tinggi badan dan berat badan normal
   - Kelainan konstitutional
   - Disgenesis gonad XY
   - Sindrom Kallmann
   - Tumor hipofisis
   - Hipotiroidisme
   - Sindrom ovarium polikistik
   - Abnormalitas adrenal
   - Amenora sekunder lainnya
2. Berat badan rendah
   - Malnutrisi
   - Penyakit kronik
   - Sindrom malabsorpsi
   - Anoreksia nervosa
   - Diet yang terlalu ketat
3. Tubuh pendek
   - Penyakit kronik
   - Sindrom Turner
   - Lesi hipotalamus atau hipofisis
   - Hipotiroidisme
   - *Combined pituitary hormone deficiencies*
   - Sindrom Prader-Wili
   - Sindrom Laurence-Moon-Biedl

Berdasarkan penyebab hipogonadisme, dapat dibagi 2 kelompok, yaitu :

1. Hipogonadisme hipogonadotropik:
   - Kelainan Susunan Saraf Pusat (tumor, radioterapi dsb)
   - *Idiopathic Hypopitutary Dwarfism*
   - Kelainan lain (Sindrom Prader-Willi, Sindrom Laurence-Moon-Biedl, Malnutrisi, penyakit kronik, anoreksia nervosa, peningkatan aktifitas, hipotiroidisme)
2. Hipogonadisme hipergonadotropik:
   - Sindrom Klinefelter
   - Sindrom Turner
   - Sindrom Pseudo-Turner (Sindrom Noonan)
   - Kelainan testis atau ovarium yang lain
   - Kriptorkismus, anorkia

Pubertas Prekoks

Pubertas prekoks adalah ditemukannya tanda-tanda pubertas pada anak perempuan sebelum berumur 8 tahun atau pada anak laki-laki sebelum berumur 9 tahun. Tanda-tanda perkembangan seksual yang terlalu cepat dan abnormal adalah :

a. Pembesaran payudara sebelum umur 8 tahun,
b. *Menarche* sebelum umur 10 tahun,
c. Tumbuh rambut yang kasar dan tebal di pubis dan ketiak,
d. Pembesaran penis atau klitoris yang tidak sesuai dengan umur anak,
e. Gejala pubertas lainnya, seperti pertumbuhan rambut wajah, akne, perubahan suara, pigmentasi puting susu dan pigmentasi alat kelamin.

Ada 2 macam pubertas prekoks, yaitu: **1). Pubertas prekoks sejati**, disebabkan oleh aktivasi prematur aksis hipotalamus-hipofisis; ditandai oleh pertumbuhan ciri seks sekunder yang lebih cepat, pembesaran gonad disertai pembentukan spermatozoa dan ovum yang matang. Kelainan ini dapat disebabkan oleh kelainan serebral (tumor, ensefalitis, hidrosefalus), *virilizing syndrome*, idiopatik/konstitutional; **2). Pubertas prekoks semu** (*precoccious pseudopuberty*), disebabkan oleh sekresi gonadotropin ektopik atau sekresi steroid seks otonom; ditandai oleh pertumbuhan ciri seks sekunder yang lebih cepat, tanpa disertai permatangan gonad maupun pembentukan spermatozoa dan ovum. Kelainan ini dapat disebabkan oleh tumor yang menghaslkan gonadotropin, tumor ang menghasilkan estrogen, produksi androgen yang berlebihan, hipotiroidisme berat, kista ovarium, sindrom McCune-Albright.

Variasi Perkembangan Pubertas

Thelarche Prematur, yaitu pembesaran payudara unilateral atau bilateral tanpa disertai tanda-tanda sekresi estrrogen dan androgen pubertas. Biasanya muncul pada anak di bawah 3 tahun dan akan menghilang dalam beberapa bulan atau menetap sampai menjelang pubertas. Kelainan ini biasanya disebabkan oleh peningkatan produksi estrogen sepintas, misalnya akibat kista ovarium. Pemeriksaan kadar estrogen dapat normal, karena mungkin pada waktu pemeriksaan dilakukan, kadar estrogen sudah kembali normal.

Menarche prematur, yaitu timbulnya haid pada anak-anak tanpa disertai tanda-tanda peningkatan estrogen yang lain. Pada umumnya kelainan ini akan hilang sendiri dalam 1-6 tahun dan pubertas normal tetap terjadi sebagaimana mestinya.

Adrenarche prematur, yaitu munculnya rambut pubis dan aksila pada anak laki-laki tanpa disertai tanda-tanda virilisasi atau pubertas yang lain. Biasanya terjadi pada-anak-anak di bawah 6 tahun dan lebih sering menyerang anak perempuan daripada anak laki-laki. Kadar DHEAS plasma dan urin meningkat ke kadar usia pubertas. Umur tulang dan tinggi badan lebih dari umur kronologik. Gambaran elektroensefalografi dapat abnormal walaupun tidak ditemukan disfungsi neurologik. Secara klinik akan tampak gambaran seperti *late onset adrenal hyperplasia,* sehingga untuk membedakannya diperlukan tes stimulasi ACTH.

Ginekomastia adolesen, yaitu pembesaran payudara pada laki-laki yang bersifat sementara, dapat unilateral atau bilateral, dimulai pada saat pubertas dan menghilang 2 tahun kemudian. Kadar estrogen dan progesteron normal, tetapi rasio estradiol : testosteron dan kadar SHBG (*sex hormone binding globulin*) dapat meningkat. Bila ginekomastia tidak membaik, kadang-kadang diperlukan mamoplasti reduksi.

MASALAH KESEHATAN REMAJA

Akne Vulgaris

Akne vulgaris merupakan penyakit kulit yang disebabkan oleh inflamasi kronik unit pilosebasea yang ditandai oleh pembentukan komedo, papula, pustula, nodul dan pada beberapa kasus disertai jaringan parut, dengan predileksi di wajah, leher, lengan atas, dada dan punggung. Sekitar 90% remaja mengalami akne dalam berbagai derajat dan sekitar 20% membutuhkan pertolongan dokter. Kelenjar sebasea, merupakan kelenjar yang tidak aktif sebelum masa pubertas. Pada pubertas, terjadi peningkatan androgen, baik androgen adrenal (*dehidroepiandrosteron sulfat,* DHEA-S), maupun androgen dari testis (*testosteron*). Androgen ini akan meningkatkan produksi sebum yang lebih dari rata-rata dan keratinisasi abnormal duktus pilosebasea. Faktor lain yang turut berperan terhadap timbulnya akne adalah kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes,* dan proses inflamasi. Akne dapat meninggalkan bekas yang buruk pada kulit sehingga menimbulkan rasa malu dan rendah diri pada pasiennya.

Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam penanganan akne pada remaja: 1). Perhatikan keadaan emosional pasien; 2). Jelaskan pada pasien, bahwa peng-obatan dapat memakan waktu yang lama; 3). Diet tidak memperburuk akne; 4). Lakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik, terutama tanda-tanda virilisasi pada perempuan, siklus menstruasi dan penggunaan obat kontrasepsi; 5). Higiene kulit yang baik dan sikap yang penuh pengertian akan turut membantu mengatasi masalah akne pada remaja.

Miopia

Miopia adalah kelainan refraksi akibat diameter antero-posterior bola mata terlalu panjang atau kekuatan pembiasan media refraksi terlalu kuat,sehingga bayangan benda yang dilihat jatuh di muka retina. Miopia biasanya mulai timbul pada usia remaja dan dapat dicurigai bila seorang remaja tidak dapat membaca tulisan di papan tulis di kelasnya dari bangku belakang, sehingga akan bolak-balik maju ke depan untuk membaca tulisan tersebut. Karena pasien miopia tidak dapat melihat jauh dan akan sangat jelas bila melihat dekat, maka miopia disebut juga *rabun jauh.* Pasien miopia akan sering mengeluh sakit kepala dan mempunyai kebiasaan mengerenyitkan matanya untuk mencegah aberasi sferis atau untuk mendapatkan efek *pinhole.* Pengobatan miopia adalah dengan memberikan kacamata sferis negatif terkecil yang memberikan visus yang maksimal.

Kifosis Adolesen (Penyakit Scheuermann)

Kifosis adolesen terjadi akibat kerusakan lempeng epifisis korpus vertebra bagian depan, sehingga daerah itu menjadi lemah dan timbul herniasi diskus intervertebralis melalui bagian depan lempeng epifisis ke dalam korpus veertebra, membentuk benjolan yang disebut *Schmorl's node. Schmorl's node* ini akan merusak lempeng epifisis di daerah itu, baik scara langsung atau melalui gangguan pada perdaran darah di tempat itu. Penyakit ini dapat sembuh spontan, pengobatan biasanya ditujukan untuk mencegah kifosisnya bertambah progresif.

Skoliosis

Skoliosis adalah deformitas tulang belakang berupa deviasi ke lateral. Skoliosis dapat bersifat *nonstruktural* (misalnya akibat postural, nyeri dan spasme otot paraspinal, tungkai tidak sama panjang), dapat juga bersifat *struktural*. Salah satu skoliosis struktural yang sering menyerang remaja adalah *skoliosis idiopatik adolesen,* yang mulai timbul pada usia 10 tahun sampai umur pertumbuhan tulang berhenti (16 tahun) dan kebanyakan menyerang remaja perempuan. Selain skoliosis, kelainan ini juga disertai rotasi tulang belakang, sehingga mengganggu perkembangan tulang belakang dan iga, penyempitan kanalis spinalis, kontraktur ligamen dan otot-otot sisi konkaf dan pendorongan organ-organ di dalam mediastinum. Dengan pemeriksaan radiologik tulang belakang, dapat diukur sudut pembengkokan tulang belakang yang disebut *sudut Cobb*. Berdasarkan besarnya sudut Cobb, dapat ditentukan derajat skoliosis, yaitu ringan (sudut Cobb < 20°), sedang (sudut Cobb 21°- 40°) dan berat (sudut Cobb >40°). Hampir semua skoliosis dapat ditangani secara konservatif. Tujuan pengobatan skoliosis adalah mencegah progresivitas skoliosis dan melakukan koreksi dan stabilisasi skoliosis yang berat.

Tindakan bedah pada pasien skoliosis dilakukan bila : pengobatan konservatif gagal, sudut Cobb >40°, terdapat deformitas yang memberikan gangguan.

Penyakit Osgood-Schlater

Penyakit Osgood-Schlater adalah avulsi tuberositas tibia yang diikuti nekrosis avaskular bagian tersebut. Pada anak-anak, tuberositas tibia terdiri dari tulang rawan berbentuk lidah yang merupakan kelanjutan dari epifisis proksimal tibia yang sangat rentan terhadap gaya tarikan berulang-ulang dari tendon patela yang melekat pada tempat itu. Penyakit ini sering menyerang remaja laki-laki yang aktif. Pasien akan mengeluh nyeri pada tuberositas tibia, terutama bila berjalan, berlari atau berlutut. Pada pemeriksaan radiologi akan tampak fragmentasi atau bagian yang ireguler dari tuberositas tibia. Penyakit ini akan sembuh spontan bila lempeng epifisis sudah menutup. Pasien dianjurkan untuk menghentikan kegiatan yang dapat menyebabkan tarikan atau iritasi pada tuberositas tibia, misalnya berlutut, jongkok, berlari, mendaki, main sepak bola dan sebagainya.

Tuberkulosis

Tuberkulosis sering didapatkan pada remaja akibat daya tahan tubuh yang rendah. Seringkali tidak memberikan gejala yang spesifik, sehingga pada remaja yang mengeluh batuk-batuk kronik atau penurunan berat badan harus dilakukan uji tuberkulin. Bila uji tuberkulin positif harus dilanjutkan dengan pemeriksaan radiologi toraks untuk diagnosis dan penatalaksanaan selanjutnya. Remaja yang menderita tuberkulosis harus diberikan pengobatan yang adekuat secepatnya. Selain itu asupan gizi juga harus diperbaiki, terutama asupan protein.

Penyakit Menular Seksual

Penyakit menular seksual sering didapatkan pada remaja yang aktif secara seksual. Usaha pencegahan meliputi pendidikan kesehatan kepada para orang tua dan remaja, menanamkan norma-norma hidup yang baik pada anak, menanamkan sikap yang baik dan benar mengenai seks kepada para remaja, kewaspadaan terhadap adanya penyakit kelamin pada remaja.

Infeksi HIV

Berbagai faktor risiko infeksi HIV pada remaja meliputi perubahan fisiologik pada remaja yang dapat memodulasi risiko infeksi dan perjalanan alamiah HIV, aktifitas seksual tanpa proteksi atau dengan banyak pasangan, perilaku penggunaan obat (narkoba, alkohol), serta anak jalanan yang lari dari rumah. Untuk itu harus dilakukan upaya pencegahan dan pengurangan risiko tertular HIV yang meliputi: 1). Penyebaran informasi mengenai infeksi HIV, transmisi dan pencegahannya; 2). Memasyarakatkan penggunaan kondom; 3). Membantu remaja menilai sendiri perilaku yang berhubungan dengan risiko; 4). Membantu remaja mengembangkan kemampuan komunikasi dan bersikap tegas terhadap berbagai ajakan dan tekanan yang menjurus ke perilaku berisiko.

Defisiensi Besi

Defisiensi besi sering didapatkan pada remaja, terutama remaja perempuan setelah datangnya haid dan kurangnya asupan besi.

Obesitas

Obesitas biasanya terjadi pada golongan remaja tertentu akibat kebiasaan makan yang kurang baik dan aktivitas fisik yang kurang. Akibatnya akan terjadi akumulasi lemak di daerah subkutan dan jaringan lainnya. Faktor-faktor yang sering menyebabkan asupan kalori berlebih adalah gangguan emosional, gaya hidup masa kini, paksaan ibu yang mengharuskan anak menghabiskan makanannya walaupun anak sudah kenyang, dan kebiasaan memberikan makanan tambahan berkalori tinggi pada usia yang terlalu dini. Pada remaja yang gemuk, keinginan untuk makan bertambah akibat pengalaman emosional yang kurang menyenangkan, agresi yang terpendam dan proteksi berlebihan yang terlalu lama. Untuk mengatasi hal ini harus dilakukan pengaturan diet yang baik, aktivitas fisik dan olah raga yang cukup dan teratur, penanggulangan masalah psikologis yang ada, dan memotivasi pasien akan pentingnya menurunkan berat badan. Remaja perempuan yang gemuk, seringkali melakukan diet yang sangat ketat sehingga mengakibatkan timbulnya malnutrisi.

Anoreksia Nervosa

Anoreksia adalah keadaan nafsu makan kurang atau sama sekali tidak ada, sedangkan anoreksia nervosa merupakan anoreksia yang sangat berat, dimana pasien membiarkan dirinya terus menerus dalam keadaan kelaparan sehingga berat badannya turun secra drastis, biasanya terjadi pada remaja perempuan dan berhubungan dengan gangguan psikologik. Kepribadian premorbid pasien pada umumnya adalah seorang yang perfeksionis, pengritik diri sendiri dan obsesif. Walaupun pertumbuhan fisiknya terganggu, aktivitas fisiknya terus berjalan. Perkembangan pubertas terlambat, bahkan pada remaja perempuan dapat timbul amenora. Pasien kemudian menunjukkan kelainan psikologik seperti depresi, membatasi diri dalam pergaulan, sukar berkomunikasi, dengan penampilan yang kaku dan tidak gembira. Penatalaksanaan yang terpenting adalah rehabilitasi nutrisi dan psikoterapi untuk memperbaiki gangguan psikologiknya.

Bulimia Nervosa

Bulimia nervosa adalah gangguan makan yang ditandai oleh episode mengkonsumsi makanan yang banyak dalam periode yang singkat (*binge eating*) diikuti tingkah laku menurunkan berat badan (*purging*), seperti merangsang muntah, gerak berlebihan, puasa berkepanjangan, penyalahgunaan laksan dan diuretika. Pasien biasanya mengalami depresi karena pengalaman *binge eating* dan *purging* menimbulkan rasa bersalah, penyesalan yang dalam dan perasaan malu. Prinsip penatalaksanaan bulimia adalah menurunkan pola makan bulimik serta mengatasi depresi dengan cara psikoterapi dan pemberian obat anti depresan.

Epilepsi

Pada masa remaja terjadi maturasi susunan saraf pusat sehingga dapat menyebabkan perubahan serangan epilepsi. Serangan epilepsi *petit mal* biasanya akan menurun, tetapi pada umur 10-20 tahun, kejang umum dan gangguan psikomotor dapat bertambah. Nampaknya perubahan hormonal dan ansietas mempengaruhi sensitivitas neuron, sehingga merubah pola serangan epileptik.

Kehamilan pada Awal Masa Remaja

Kehamilan pada remaja dapat terjadi baik akibat hubungan seks pranikah atau pernikahan dini. Terdapat bukti bahwa bayi yang dilahirkan dari kehamilan demikian mempunyai berat badan lahir yang rendah dan sering menderita akibat kelalaian para ibu yang masih belum matang.

Kecelakaan

Risiko kecelakaan pada remaja cukup tinggi seiring dengan meningkatnya aktifitas remaja untuk melakukan berbagai bentuk kreatifitas serta untuk menunjukkan kemandiriannya. Keberanian untuk mengambil risiko serta emosi yang meledak-ledak menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kecelakaan pada remaja. Umumnya kecelakaan lebih sering terjadi pada remaja laki-laki dibandingkan perempuan, karena remaja laki-laki lebih aktif secara fisik dibanding-kan remaja perempuan. Berbagai bentuk kecelakaan yang dapat menimpa remaja adalah kecelakaan lalu lintas, kecelakaan di tempat kerja atau sekolah, kecelakaan akibat olah raga, kekerasan, baik karena penganiayaan maupun karena usaha bunuh diri. Kecelakaan merupakan salah satu penyebab mortalitas, morbiditas dan kecacatan di kalangan remaja, sehingga perlu dilakukan berbagai tindakan pencegahan dan pengendalian sedini mungkin. Upaya ini harus melibatkan berbagai pihak, seperti orang tua, guru, lingkungan fisik dan sosial, media massa, tenaga kesehatan, kebijakan pemerintah dan perundang-undangan.

Penyalahgunaan Zat atau Obat

Penyalahgunaan obat atau zat merupakan setiap penggunaan zat atau obat yang menyebabkan gangguan fisik, psikologik, ekonomi, hukum atau sosial, baik pada individu pengguna, maupun orang lain sebagai akibat tingkah laku pengguna tersebut. Berbagai faktor risiko penyalahgunaan obat pada remaja meliputi faktor genetik, pola asuh dalam keluarga, pengaruh teman, atau gangguan psikiatri. Obat-obat yang sering disalahgunakan meliputi antidepresan, stimulan, halusinogen, derivat opium dan juga alkohol. Di beberapa negara, konsumsi alkohol sering dihubungkan dengan kebudayaan setempat. Mengingat dampak penyalah-gunaan zat dan obat yang luas, maka penanganannya harus dilakukan secara terpadu.

Merokok

Merokok merupakan suatu kebiasaan yang dapat memberikan kenikmatan bagi si perokok, tetapi dilain pihak menimbulkan dampak buruk baik bagi si perokok sendiri maupun bagi orang-orang disekitarnya. Nikotin merupakan zat psikoaktif yang mengakibatkan kecanduan bagi perokoknya. Nikotin diketahui dapat meningkatkan aktifitas motorik, menurunkan intelegensia anak yang dikandung oleh ibu yang perokok, meningkatkan risiko disfungsi seksual pada laki-laki, meningkatkan risiko infeksi saluran napas, serangan asma, penyakit jantung koroner dan kanker paru. Berbagai tindakan preventif dan promotif yang terpadu perlu dilakukan untuk mengatasi masalah merokok di kalangan remaja.

Kenakalan Remaja

Kenakalan remaja merupakan tindakan kriminal yang dilakukan oleh remaja yang berumur kurang dari 17-18 tahun. Kelakuan seorang remaja banyak dipengaruhi oleh lingkungan keluarganya. Kenakalan remaja biasanya berhubungan dengan kurangnya pengawasan di rumah, kurang kasih sayang, tidak ada pembatasan atas perilaku yang agresif, terlalu manja atau terlalu sering dihukum. Berbagai faktor yan turut berperan terhadap timbulnya kenakalan remaja meliputi faktor-faktor sosial, ekonomi, agama, pendidikan dan bahkan faktor politik.

REFERENSI

Budiman M. Perkembangan Psikososial pada Anak. Dalam:Markum AH, Ismael S, Alatan H, Akib A et al (eds). Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak. 1st ed. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta 1991.

Hasan R, Napitupulu PM. Buku Kuliah Ilmu Kesehatan Anak, jilid 1. Cet 4. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta, 1985.

Lachelin GCL. Introduction to Clinical Reproductive Medicine. 1st ed. Butterworth-Heinemann, London 1991.

Markum AH. Tumbuh-Kembang. Dalam:Markum AH, Ismael S, Alatan H, Akib A et al (eds). Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak. 1st ed. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta 1991.

Needlman RD. Growth and Development. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2004.

Soetjiningsih. Buku Ajar Tumbuh Kembang Remaja dan Permasalahannya, 1st ed. Sagung Seto, Jakarta, 2004.

Styne D. Puberty. In:Greenspan FS, Gardner DG (eds). Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed. McGraw-Hill Co, New York, 2004.

528

KESEHATAN PEREMPUAN

Siti setiati, Purwita W. Laksmi

PENDAHULUAN

Studi mengenai perbedaan biologis antara jenis kelamin telah berkembang menjadi satu disiplin ilmu tersendiri di Amerika Serikat. *Institute of Medicine* melaporkan bahwa jenis kelamin memiliki pengaruh besar terhadap proses biologis dan penyakit. Integrasi kesehatan perempuan dalam ilmu penyakit dalam dan bidang lain diikuti dengan pendekatan baru dalam pelayanan kesehatan, termasuk perhatian besar pada pendidikan pasien dan keterlibatan dalam pencegahan penyakit serta pengambilan keputusan medis.

RISIKO PENYAKIT: ANTARA PERSEPSI DAN KENYATAAN

Risiko perempuan terhadap berbagai penyakit meningkat setelah menopause, yang umumnya terjadi pada median usia 51,4 tahun. Seiring dengan menurunnya kadar estrogen secara mendadak setelah menopause, kejadian penyakit kardiovaskular meningkat dan densitas massa tulang mulai menurun. Selain itu, usia harapan hidup perempuan lebih tinggi dibandingkan pria sehingga jumlah populasi perempuan juga lebih besar dibandingkan pria. Sebagai contoh, di Amerika Serikat usia harapan hidup perempuan saat ini 79,5 tahun sedangkan pria 73,8 tahun; sementara di Indonesia sendiri usia harapan hidup perempuan meningkat dari usia 48,1 tahun di tahun 1970 menjadi usia 70 tahun di tahun 2000, sedangkan pada pria dari usia 45 tahun menjadi 65 tahun. Dengan demikian tidaklah mengherankan jika penyakit atau kondisi yang terkait dengan usia seperti hipertensi, mempunyai pengaruh yang lebih besar pada perempuan.

Berbeda dengan asumsi yang selama ini ada, ternyata penyebab kematian utama di Amerika Serikat pada perempuan dan pria sama, yaitu penyakit jantung, kanker, dan penyakit serebrovaskular. Kanker paru sebagai penyebab utama kematian akibat kanker juga sama pada kedua jenis kelamin. Sayangnya persepsi perempuan bahkan dokter mengenai risiko penyakit tersebut seringkali tidak akurat. Hanya <10% perempuan yang mengetahui bahwa penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian pada perempuan dan hanya 26% perempuan yang menyadari bahwa kanker paru-paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan. Dokter pun acapkali kurang mengenali risiko penyakit kardiovaskular pada perempuan. Adanya kesalahan persepsi ini menyebabkan kurangnya perhatian untuk memodifikasi faktor-faktor risiko seperti dislipidemia, hipertensi, dan merokok pada perempuan.

PERBEDAAN JENIS KELAMIN DALAM KESEHATAN DAN PENYAKIT

Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer dua kali lebih banyak diderita oleh perempuan dibandingkan pria. Hal ini selain terkait dengan usia harapan hidup perempuan yang lebih tinggi mengingat risiko penyakit Alzheimer meningkat dengan semakin bertambahnya usia, juga terkait dengan perbedaan jenis kelamin dalam hal ukuran, struktur, dan organisasi fungsional otak. Estrogen sendiri juga memiliki efek genomik dan nongenomik pada sistem saraf pusat, termasuk kerja neurotropik di area memori dan kognitif otak.

Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Angka kematian akibat PJK telah menurun pada pria dalam tiga puluh tahun terakhir, namun justru meningkat pada perempuan. Tampilan PJK berbeda pada perempuan yang umumnya terjadi pada usia 10-15 tahun lebih tua dibandingkan pria, serta perempuan cenderung memiliki komorbid lain seperti hipertensi, gagal jantung kongestif, dan diabetes melitus. Berdasarkan penelitian *Framingham*, angina merupakan gejala awal tersering pada perempuan, sedangkan pada pria adalah infark miokard. Perempuan lebih sering mengalami gejala yang tidak khas (atipikal), seperti mual, muntah, dan nyeri punggung bagian atas. Perempuan yang menderita infark miokard cenderung untuk mengalami henti jantung atau syok kardiogenik, sementara pada pria terjadi takikardia ventrikular. Semakin muda perempuan mengalami infark miokard, semakin tinggi risiko kematiannya dibandingkan pria pada usia yang sama; kematian perempuan berusia kurang dari 50 tahun yang mengalami infark miokard, dua kali lebih banyak daripada pria.

Selain itu, terdapat perbedaan jenis kelamin dalam akurasi prosedur diagnostik tertentu. Elektrokardiogram dengan latihan (*exercise electrocardiogram*) memiliki hasil positif palsu dan negatif palsu bermakna pada perempuan dibandingkan pada pria. Perempuan cenderung untuk tidak mendapatkan terapi seperti angioplasti, trombolitik, *coronary artery bypass grafts* (CABG), *beta blockers*, atau aspirin. Hasil terapi intervensi juga berbeda. Perempuan yang menjalani CABG biasanya penyakitnya sudah lanjut, dengan laju mortalitas perioperatif yang lebih tinggi, keluhan angina tidak terlalu berkurang, dan patensi *graft* juga kurang, meskipun laju kesintasan 5-10 tahun sama dengan pria. Sementara perempuan yang menjalani *percuta-neous transluminal coronary angioplasty* (PTCA) memiliki keberhasilan angiografi dan klinis awal yang lebih rendah daripada pria, meskipun kejadian stenosis kembali lebih kecil dan dampak jangka panjang yang lebih baik. Terapi trombolitik pada perempuan juga memberikan manfaat yang lebih sedikit dan lebih sering terjadi komplikasi perdarahan yang serius. Adanya perbedaan-perbedaan tersebut di atas tampaknya karena faktor usia yang lebih tua, lebih banyak komorbid, dan PJK yang lebih berat pada perempuan saat timbul infark miokard atau prosedur pengobatan dilakukan.

Peningkatan kadar kolesterol, hipertensi, merokok, obesitas, rendahnya kadar *high-density lipoprotein* (HDL), diabetes melitus, dan kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor risiko penting PJK baik pada perempuan maupun pria. Walaupun demikian, kadar trigliserida total merupakan faktor risiko *independent* PJK pada perempuan namun tidak pada pria. Kolesterol HDL yang rendah dan diabetes melitus juga menjadi faktor risiko PJK yang lebih penting pada perempuan dibandingkan pria. Merokok selain mempercepat terjadinya aterosklerosis sehingga memberikan efek negatif langsung pada fungsi jantung, juga berkaitan dengan terjadinya menopause pada usia yang lebih muda.

Oleh karena adanya persepsi bahwa perempuan memiliki risiko yang rendah untuk PJK, mereka mendapatkan intervensi yang lebih sedikit untuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi dibandingkan pria. Pencegahan sekunder pada perempuan yang telah diketahui menderita PJK juga kurang optimal. Data dasar pada penelitian *the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) mendapatkan hanya 30% perempuan dengan PJK yang minum *beta blocker* dan hanya 45% yang minum obat-obatan penurun lipid.

Pengaruh terapi sulih hormon (TSH) pada penyakit kardiovaskular. Hasil penelitian HERS dan *Women's Health Initiative* (WHI) telah menyebabkan perubahan radikal dalam TSH. HERS merupakan uji klinis pencegahan sekunder yang meneliti 2.763 perempuan pasca-menopause dengan PJK yang secara acak mendapatkan TSH (*combined continuous conjugated equine estrogen* 0,625 mg *qd* dan *medroxyprogesterone acetate* 2,5 mg *qd*) atau plasebo selama rerata 4,1 tahun. Penelitian tersebut menemukan peningkatan kejadian PJK sebesar 50% pada kelompok yang mendapat TSH dalam tahun pertama uji klinis berlangsung, meskipun terjadi penurunan *low-density lipoprotein* (LDL) dan peningkatan kolesterol HDL yang bermakna. Penelitian HERS II juga menunjukkan tidak ada perbedaan kejadian PJK setelah evaluasi lanjutan selama 2,7 tahun. Sementara penelitian WHI pada 16.608 perempuan berusia 50-79 tahun yang secara acak menerima kombinasi estrogen dan progesteron (8.506 perempuan) atau plasebo (8.102 perempuan), dihentikan pada Mei 2002 setelah dilakukan pemantauan evaluasi selama 5,2 tahun karena pada kelompok perempuan yang mendapat TSH terdapat peningkatan risiko kanker payudara yang invasif dan pengkajian terhadap hasil penelitian secara keseluruhan menunjukkan lebih banyak risiko daripada manfaat pemberian TSH. Bila dibandingkan dengan kelompok plasebo, perempuan dalam kelompok yang mendapat TSH, 26% lebih banyak mengalami kanker payudara, 29% lebih banyak mengalami PJK, 41% lebih banyak mengalami strok, dan peningkatan timbulnya emboli paru lebih dari dua kali. Meskipun pada kelompok yang mendapat TSH terdapat penurunan 33% kejadian fraktur panggul dan penurunan 37% kanker kolon, indeks global hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa kelompok yang mendapat TSH, 15% lebih tinggi kejadian *adverse event*-nya dibandingkan kelompok plasebo.

Diabetes Melitus (DM)

Prevalensi DM tipe 2 lebih tinggi pada perempuan, salah satunya karena tingginya juga prevalensi obesitas pada perempuan. Sindrom ovarium polikistik dan diabetes melitus gestasional kondisi yang acapkali ditemukan pada perempuan pramenopause juga berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya DM tipe 2 secara bermakna.

Selain karena pada saat yang sama terdapat komorbid lain yang merupakan faktor risiko PJK seperti obesitas, hipertensi, dan dislipidemia, perempuan pramenopause yang menderita DM akan kehilangan efek kardioprotektif dari jenis kelamin perempuan dan memiliki angka PJK yang sama dengan pria. Perempuan pramenopause dengan DM juga mengalami gangguan fungsi endotel dan penurunan respons vasodilatasi koroner yang merupakan predisposisi terjadinya komplikasi kardiovaskular.

Hipertensi

Setelah usia 60 tahun, hipertensi di Amerika Serikat lebih banyak diderita oleh perempuan dibandingkan pria karena angka harapan hidup perempuan yang lebih tinggi dan tingginya prevalensi hipertensi pada kelompok usia yang lebih tua. Hipertensi sistolik terisolasi terjadi pada 30% perempuan berusia lebih dari 60 tahun. Hormon seks mempengaruhi tekanan darah; baik perempuan yang hipertensi maupun yang tekanan darahnya normal, memiliki tingkat tekanan darah yang lebih tinggi selama fase folikular dibandingkan pada fase luteal. Penelitian *Nurse Health Study* mendapatkan risiko relatif terjadinya hipertensi pada pengguna kontrasepsi oral sebesar 1,8 namun risiko ini lebih rendah dengan penggunaan preparat kontrasepsi dosis rendah yang baru, sedangkan TSH tidak berkaitan dengan hipertensi. Di antara penyebab hipertensi sekunder, terdapat kecenderungan displasia fibromuskular arteri renalis pada perempuan. Efektivitas berbagai antihipertensi sebanding antara perempuan dan pria, namun efek samping lebih cenderung dialami oleh perempuan. Sebagai contoh, batuk akibat antihipertensi penghambat enzim konversi angiotensin (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) lebih cenderung terjadi pada perempuan.

Gangguan Autoimun

Gangguan autoimun lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan pria, termasuk di antaranya penyakit hati dan tiroid autoimun, lupus, artritis rematoid, skleroderma, sklerosis multipel, dan trombositopenia purpura idiopatik, namun tidak ada perbedaan jenis kelamin dalam insidens DM tipe 1 dan spondilitis ankilosa.

Secara umum terdapat perbedaan jenis kelamin dalam infeksi virus karena adanya perbedaan terhadap pajanan dan imunisasi yang diperoleh. Selain itu terdapat pula perbedaan jenis kelamin dalam respons imun dan reaksi efek samping vaksin, sebagai contoh artritis pascavaksinasi lebih cenderung terjadi pada perempuan.

Mekanisme adanya perbedaan antara jenis kelamin tersebut belum bisa dijelaskan sepenuhnya. Respons imun adaptif lebih kuat pada perempuan dibandingkan pria, kemungkinan karena stimulasi oleh estrogen dan penghambatan oleh androgen terhadap imunitas selular. Terdapat variasi respons imun selama siklus menstruasi dan aktivitas dari gangguan autoimun tertentu berubah akibat kehamilan atau kastrasi, namun mayoritas penelitian menunjukkan bahwa pemberian estrogen dan progestin eksogen dalam TSH atau kontrasepsi oral tidak mengubah insidens maupun aktivitas penyakit autoimun. Pajanan terhadap antigen fetus, termasuk sel fetus yang bersirkulasi dan menetap di jaringan tertentu diduga meningkatkan risiko respons autoimun.

Infeksi HIV

Perempuan selain berisiko dua kali lebih tinggi untuk terinfeksi HIV dari pasangan seksualnya dibandingkan pria, juga lebih cenderung terinfeksi oleh berbagai varians virus. Perempuan yang terinfeksi HIV juga lebih cepat mengalami penurunan jumlah sel CD4 dan lebih sering mengalami kandidiasis.

Penyakit menular seksual lain seperti infeksi klamidia dan gonore merupakan penyebab penting infertilitas pada perempuan, serta infeksi virus papiloma merupakan predisposisi terjadinya kanker serviks.

Osteoporosis

Osteoporosis lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan pria pada usia yang sama. Massa tulang lebih tinggi dan kehilangan tulang terjadi lebih lambat pada pria. Patah tulang panggul osteoporotik merupakan salah satu morbiditas utama pada perempuan usia lanjut. Asupan kalsium, vitamin D, dan hormon estrogen memiliki peran penting dalam pembentukan dan kehilangan tulang. Asupan kalsium, terutama pada masa remaja, menjadi faktor penentu penting puncak massa tulang. Defisiensi estrogen berkaitan dengan peningkatan aktivitas osteoklas dan penurunan jumlah unit pembentuk tulang sehingga dapat menyebabkan terjadinya kehilangan tulang. Penelitian terakhir mendapatkan bahwa sama halnya dengan perempuan, estrogen juga merupakan penentu penting dari massa tulang pria (hasil dari aromatisasi androgen menjadi estrogen oleh enzim aromatase di tulang).

Farmakologi

Secara umum, perempuan memiliki berat badan lebih rendah, organ lebih kecil, persentase lemak tubuh lebih tinggi, dan total cairan tubuh lebih sedikit dibandingkan pria, namun adanya perbedaan dalam kerja dan metabolisme obat antar jenis kelamin tidak dipengaruhi oleh perbedaan ukuran dan komposisi tubuh tersebut. Steroid gonadal mengubah pengikatan dan metabolisme sejumlah obat. Siklus menstruasi dan kehamilan dapat mengubah kerja obat. Perempuan lebih banyak yang mengkonsumsi obat-obatan termasuk obat bebas (*over-the-counter drugs*) dan suplemen, membutuhkan dosis neuroleptik yang lebih rendah untuk mengontrol skizofrenia, dan lebih cepat terbangun setelah pemberian obat anestesi pada dosis yang sama dibandingkan pria. Konsumsi obat-obatan yang lebih banyak dan adanya perbedaan biologis tersebut menyebabkan kejadian reaksi efek samping obat lebih banyak dijumpai pada perempuan dibandingkan pria.

Gangguan Psikologis

Depresi, anxietas, serta gangguan afektif dan makan (bulimia dan anoreksia nervosa) lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan pria. Perbedaan jenis kelamin terhadap terjadinya depresi mayor mulai tampak sejak awal masa remaja. Depresi juga terjadi pada 10% perempuan selama kehamilan dan 10-15% perempuan selama periode pascapartus. Depresi pada perempuan cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk, berlangsung lebih lama, dan remisi spontan lebih jarang dibandingkan pria.

Faktor biologis dan sosial berperan pada lebih tingginya prevalensi gangguan depresi pada perempuan; pria memiliki kadar neurotransmiter serotonin yang lebih tinggi. Steroid gonadal juga mempengaruhi *mood* dan fluktuasinya selama siklus menstruasi berkaitan dengan gejala sindrom pramenstruasi.

Merokok dan Penyalahgunaan Bahan-bahan Berbahaya

Penyalahgunaan bahan-bahan berbahaya lebih sering dijumpai pada pria, namun sepertiga pecandu alkohol di Amerika adalah perempuan. Pecandu alkohol perempuan lebih sedikit yang terdiagnosis sebagai alkoholik dan mendatangi fasilitas pengobatan terhadap kecanduan alkohol atau obat dibandingkan pria. Perempuan lebih cenderung mencari pertolongan dengan mendatangi dokter di tingkat pelayanan pertama atau ahli kesehatan mental. Alkoholisme pada usia lanjut lebih sering terjadi pada perempuan. Umumnya pecandu alkohol perempuan walaupun meminum alkohol dalam jumlah yang lebih sedikit, namun menderita derajat gangguan yang sama dengan pria. Kadar alkohol dalam darah lebih tinggi pada perempuan meskipun meminum jumlah alkohol yang sama. Bioavailabilitas yang lebih besar pada perempuan ini disebabkan oleh aktivitas dehidrogenase alkohol lambung yang lebih rendah dibandingkan pria sehingga distribusi volume menjadi lebih kecil dan metabolisme lambung menjadi lebih lambat terhadap alkohol. Selain itu, pecandu alkohol perempuan cenderung juga menyalahgunakan obat-obatan *tranquilizer*, sedatif, dan amfetamin. Penyakit hati alkoholik dan penyakit lain yang terkait dengan alkohol pada perempuan cenderung terjadi meskipun riwayat minum alkohol lebih pendek dan tingkat konsumsinya lebih rendah. Penyalahgunaan alkohol pada perempuan juga dapat mempengaruhi fertilitas, kesehatan janin, peningkatan risiko kanker payudara, hipertensi, dan strok.

Merokok secara nyata meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular pada perempuan pramenopause dan juga berkaitan dengan menurunnya usia terjadinya menopause. Perempuan yang merokok lebih cenderung untuk menderita penyakit paru obstruksi kronis dan kanker paru-paru dibandingkan pria meskipun pada tingkat pajanan terhadap rokok yang lebih rendah.

Kekerasan Terhadap Perempuan

Kekerasan dalam rumah tangga merupakan penyebab tersering perlukaan fisis pada perempuan bahkan melebihi insidens dari tipe perlukaan lain bersama-sama (seperti akibat perkosaan, kecelakaan, atau perampokan). Penghinaan seksual juga menjadi kejahatan tersering yang dialami perempuan; satu dari lima perempuan dewasa di Amerika Serikat melaporkan bahwa mereka pernah mengalami penghinaan seksual dalam hidup mereka. Perkosaan juga lebih sering dilakukan oleh suami, mantan suami, atau kenalan mereka dibandingkan oleh orang asing. Kekerasan dalam rumah tangga bisa jadi merupakan penyebab yang tak dikenali dari manifestasi klinis tertentu, seperti nyeri perut kronis, sakit kepala, penyalahgunaan bahan-bahan berbahaya, maupun gangguan makan.

BERBAGAI MASALAH SEPUTAR KESEHATAN PEREMPUAN

Menstruasi

Rerata siklus menstruasi perempuan normal adalah 28±3 hari, dengan rerata lamanya menstruasi selama 4±2 hari dan rerata kehilangan darah 35-80 ml. Walaupun demikian, di antara masa *menarche* dan menopause, hampir setiap perempuan pernah mengalami satu atau lebih episode dari perdarahan uterus yang abnormal, yakni pola perdarahan yang berbeda dalam hal frekuensi, lama, atau jumlahnya dibandingkan pola yang biasanya terjadi selama siklus menstruasi normal. Perdarahan uterus abnormal dibedakan menjadi perdarahan abnormal yang terjadi pada siklus menstruasi yang berovulasi dan yang tidak berovulasi.

Perdarahan menstruasi normal dalam siklus menstruasi yang berovulasi bersifat spontan, teratur, siklik, dan dapat diduga serta seringkali berkaitan dengan rasa tidak nyaman (dismenore). Adanya penyimpangan dari pola tersebut meskipun dengan siklus yang masih teratur dan dapat diduga, umumnya akibat penyakit organik. Sebagai contoh, episode dengan perdarahan yang teratur namun memanjang dan berlebihan serta tak berkaitan dengan diskrasia perdarahan (hipermenore atau menoragia) dapat terjadi akibat abnormalitas uterus, seperti leiomioma submukosa, adenomiosis, atau polip endometrium, sedangkan menstruasi yang teratur, bersifat siklik, dan dapat diduga namun berupa *spotting* atau perdarahan ringan yang disebut sebagai hipomenore, diakibatkan adanya obstruksi dari jalur keluar seperti sinekia intrauterus atau luka parut serviks. Perdarahan yang terjadi di antara episode menstruasi yang teratur dan berovulasi juga seringkali disebabkan oleh lesi di serviks atau endometrium.Walaupun demikian, adanya menstruasi yang teratur namun lebih sering daripada jarak antar menstruasi 21 hari (polimenore), masih mungkin suatu variasi normal.

Perdarahan uterus disfungsional merupakan perdarahan menstruasi yang tidak dapat diduga baik dalam hal jumlah, awitan, dan lamanya, serta biasanya tidak menimbulkan rasa nyeri. Kelainan ini bukan akibat abnormalitas dari uterus namun akibat anovulasi yang kronis. Perdarahan uterus disfungsional dapat terjadi pada perempuan yang mengalami gangguan sementara dari sinkronisasi pola hipotalamus-hipofisis-ovarium yang diperlukan dalam siklus ovulasi, terutama pada masa reproduksi yang ekstrim, yaitu pada awal *menarche* dan periode perimenopause, serta setelah mengalami stres atau sakit.

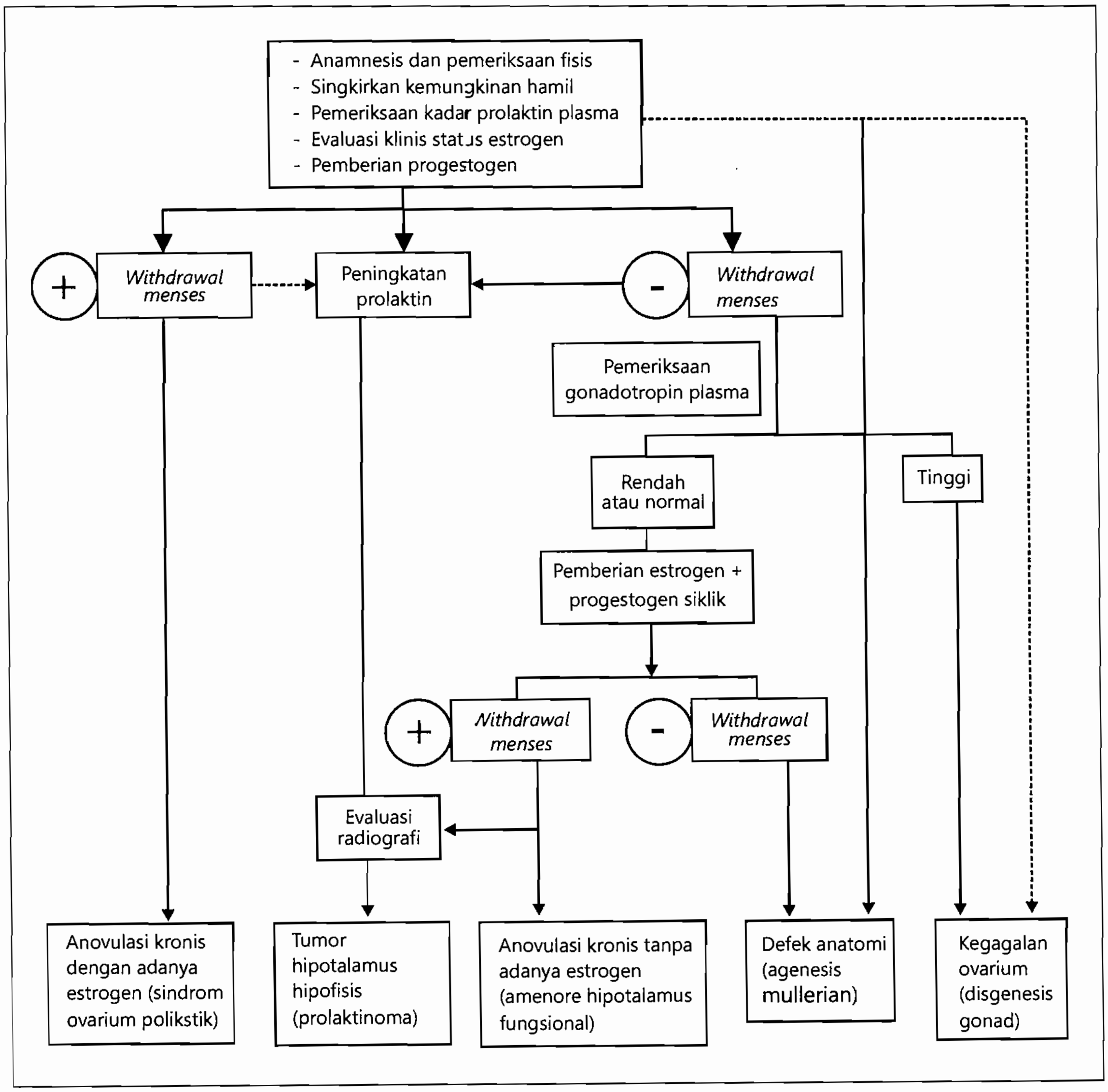
Perdarahan uterus disfungsional primer dapat disebabkan oleh tiga kelainan berikut: 1) *Estrogen withdrawal bleeding*, biasanya tidak menimbulkan rasa nyeri, terjadi jika estrogen diberikan pada perempuan pascamenopause atau yang telah dikastrasi namun kemudian dihentikan pemberiannya; 2) *Estrogen breakthrough bleeding*, merupakan tipe perdarahan uterus disfungsional tersering, terjadi bila terdapat stimulasi terhadap endometrium oleh estrogen secara terus menerus, tanpa terputus oleh sekresi progesteron secara siklik dan *withdrawal*. Kelainan ini umumnya akibat anovulasi yang berkaitan dengan produksi estrogen asiklik yang kronis seperti pada sindrom ovarium polikistik. Perempuan dengan kelainan tersebut mungkin memiliki riwayat menstruasi yang tidak teratur dan tidak dapat diduga, oligomenore, atau amenore. Selain itu, *estrogen breakthrough bleeding* juga dapat terjadi pada perempuan yang menderita hipogonadisme dan diberikan estrogen secara terus menerus maupun pada perempuan yang menderita tumor ovarium yang mensekresi estrogen. Perdarahan pada e*strogen breakthrough bleeding* dapat berat dan tidak dapat diduga baik dalam hal lama, jumlah, dan waktu terjadinya. Endometrium umumnya tipis karena perbaikan jaringan di antara episode perdarahan tidak sempurna; 3) *Progesterone breakthrough bleeding*, terjadi bila terdapat rasio progesteron terhadap estrogen yang tinggi dan abnormal, misalnya pada perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral dosis rendah secara terus menerus.

Pendekatan pasien dengan perdarahan uterus disfungsional meliputi anamnesis mengenai riwayat pola menstruasi dan terapi hormonal sebelumnya, pemeriksaan fisis terhadap rektum, kandung kemih, vagina, atau serviks untuk menyingkirkan kemungkinan sumber perdarahan selain dari uterus; jika perdarahan memang berasal dari uterus, adanya kelainan yang berkaitan dengan kehamilan perlu disingkirkan, seperti abortus atau kehamilan ektopik.

Jika diagnosis perdarahan uterus disfungsional telah ditegakkan dan perdarahannya tidak banyak serta tidak terdapat diskrasia perdarahan, dapat dilakukan observasi tanpa melakukan intervensi dulu, namun jika perdarahannya sedang, pasien dapat diberikan kontrasepsi oral estrogen dosis tinggi selama 3 minggu atau rejimen 3-4 pil kontrasepsi oral dosis rendah per hari selama 1 minggu kemudian diikuti dengan penurunan ke dosis lazim sampai 3 minggu. Jika perdarahannya berat, pasien perlu dirawat di rumah sakit, tirah baring, dan diberikan suntikan *estradiol valerate* (10 mg) dan *hydroxyprogesterone caproate* (500 mg) intramuskular atau *conjugated estrogens* (25 mg) intravena atau intramuskular. Preparat besi juga perlu diberikan dan untuk mencegah ke-kambuhan dapat diberikan kontrasepsi oral siklik selama 2-3 bulan atau dapat dilakukan induksi menstruasi setiap 2-3 bulan dengan 10 mg *medroxyprogesterone acetate* oral, 1-2 kali per hari selama 10 hari. Jika pemberian terapi hormon gagal mengontrol perdarahan uterus, perlu dilakukan biopsi endometrium, histeroskopi, atau dilatasi dan kuretase untuk diagnosis dan terapi.

Adapun amenore didefinisikan sebagai kegagalan untuk terjadinya *menarche* setelah berusia 15 tahun, tanpa melihat ada atau tidak adanya tanda seks sekunder. Amenore juga dapat didefinisikan sebagai tidak terjadinya menstruasi selama 6 bulan pada perempuan yang memiliki riwayat menstruasi secara periodik sebelumnya. Amenore diklasifikasikan berdasarkan kelainan fisiologis yang mendasarinya, yaitu akibat defek anatomi, kegagalan ovarium, dan anovulasi kronis dengan atau tanpa adanya estrogen. Klasifikasi amenore menjadi primer (tidak pernah mengalami menstruasi) atau sekunder (pernah terdapat periode menstruasi sebelumnya namun kemudian berhenti) kurang bermanfaat, karena beberapa kelainan dapat menyebabkan baik amenore primer maupun sekunder, sebagai contoh umumnya perempuan yang menderita disgenesis gonad mengalami amenore primer, tetapi pada beberapa kasus dapat memiliki beberapa folikel dan berovulasi selama beberapa waktu.

Evaluasi pasien dengan amenore dapat dilihat pada gambar 1. Pada pemeriksaan fisis perlu diperhatikan mengenai derajat maturasi dari payudara, rambut pubis dan aksila, serta genitalia eksterna, status estrogen, dan ada atau tidaknya uterus. Kemungkinan adanya kehamilan harus disingkirkan pada setiap perempuan yang mengalami amenore. Jika status estrogen sulit ditentu-kan dan pasien tidak hamil, dapat dicoba pemberian 10 mg *medroxyprogesterone acetate* per oral, 1-2 x/hari selama 5 hari atau 100 mg *progesterone* intramuskular. Jika kadar estrogen adekuat dan traktus jalan lahir utuh, menstruasi seharusnya terjadi dalam satu minggu setelah pemberian progestogen berakhir. Jika menstruasi tersebut terjadi (*withdrawal bleeding*), diagnosisnya adalah anovulasi kronis dengan adanya estrogen yang biasanya disebabkan oleh sindrom ovarium polikistik. Jika tidak terjadi *withdrawal bleeding* atau hanya terdapat *spotting*, evaluasi selanjutnya tergantung pada hasil pemeriksaan prolaktin; jika terdapat peningkatan kadar prolaktin atau galaktore, perlu dilakukan pemeriksaan pencitraan hipofisis. Jika terdapat peningkatan kadar FSH, namun anovulasi tanpa adanya estrogen dan kadar prolaktinnya normal, diagnosisnya adalah kegagalan ovarium, sedangkan jika kadar gonadotropinnya rendah atau normal, diagnosisnya dapat berupa kelainan hipotalamus-hipofisis atau defek anatomi dari traktus jalan lahir. Diagnosis kelainan jalan lahir umumnya dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis, namun jika temuan klinis tidak terlalu jelas, dapat diberikan 1,25 mg *conjugated estrogens* per oral per hari selama 3 minggu dengan tambahan 10 mg *medroxyprogesterone acetate* dalam 7-10 hari terakhir pemberian estrogen, dan selanjutnya diobservasi selama 10 hari. Jika tidak terjadi *withdrawal bleeding*, diagnosis defek anatomi traktus jalan lahir dipastikan dengan pemeriksaan histerosalfingografi atau histeroskopi, namun jika *withdrawal bleeding* terjadi, diagnosisnya adalah anovulasi kronis tanpa adanya estrogen (amenore hipotalamus fungsional) dan diperlukan pemeriksaan


- Anamnesis dan pemeriksaan fisis
- Singkirkan kemungkinan hamil
- Pemeriksaan kadar prolaktin plasma
- Evaluasi klinis status estrogen
- Pemberian progestogen
+
Withdrawal menses
Peningkatan prolaktin
-
Withdrawal menses
Pemeriksaan gonadotropin plasma
Rendah atau normal
Tinggi
Pemberian estrogen + progestogen siklik
+
Withdrawal menses
-
Withdrawal menses
Evaluasi radiografi
Anovulasi kronis dengan adanya estrogen (sindrom ovarium polikstik)
Tumor hipotalamus hipofisis (prolaktinoma)
Anovulasi kronis tanpa adanya estrogen (amenore hipotalamus fungsional)
Defek anatomi (agenesis mullerian)
Kegagalan ovarium (disgenesis gonad)

Gambar 1. Alur diagram evaluasi perempuan dengan amenore; garis putus-putus menunjukkan bahwa pada beberapa kasus, diagnosis yang tepat dapat dicapai berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis saja pencitraan hipotalamus-hipofisis, tanpa melihat hasil pemeriksaan kadar prolaktin, untuk menyingkirkan adanya tumor hipotalamus-hipofisis, mengingat amenore hipotalamus fungsional merupakan diagnosis pereksklusionam.

Nyeri Pelvis

Nyeri pelvis dapat bersifat fisiologis maupun akibat kelainan organik. Nyeri pelvis fisiologis berkaitan dengan ovulasi dan menstruasi, sedangkan nyeri pelvis akibat kelainan organik dapat diklasifikasikan sebagai nyeri uterus, adneksa, vulva atau vagina, dan nyeri yang berkaitan dengan kehamilan.

Iritasi peritoneum oleh cairan folikular yang dilepaskan ke dalam rongga peritoneum saat ovulasi, menyebabkan nyeri perut bawah yang bersifat tumpul dan timbul pada pertengahan siklus menstruasi selama beberapa menit sampai beberapa jam. Pada perempuan yang mengalami ovulasi, gejala somatik seperti edema, pembesaran payudara, rasa kembung atau tidak nyaman di perut yang timbul beberapa hari menjelang menstruasi mungkin tidak bermakna atau menimbulkan hendaya, namun dapat pula menyebabkan gejala iritabel, depresi, dan letargi yang timbul akibat perubahan kadar steroid gonad dan disebut sebagai sindrom pramenstruasi. Sindrom pramenstruasi ini berdasarkan penelitian uji klinis secara acak terkontrol, dapat membaik dengan pemberian *serotonin-reuptake inhibitor* harian.

Rasa kram uterus yang berat selama menstruasi yang berovulasi tanpa adanya kelainan pelvis disebut sebagai dismenore primer. Dismenore primer ini disebabkan iskemia uterus yang diinduksi oleh prostaglandin dan dapat diterapi dengan obat antiinflamasi nonsteroid dan/atau kontrasepsi oral. Dismenore berat yang berkaitan dengan penyakit pelvis disebut sebagai dismenore sekunder (nyeri pelvis akibat kelainan organik).

Dismenore sekunder berupa nyeri uterus seringkali bersifat kronis, terus menerus, dan meningkat intensitasnya selama menstruasi atau saat berhubungan seksual. Penyebab nyeri uterus ini meliputi leiomioma (terutama leiomioma submukosa dan berdegenerasi), adenomiosis, stenosis serviks, dan infeksi yang berkaitan dengan manipulasi uterus yang dilakukan pada saat dilatasi dan kuretase atau pemasangan *intrauterine devices* (IUD), sedangkan nyeri pelvis akibat kanker endometrium atau serviks biasanya merupakan manifestasi lanjut dari penyakit tersebut.

Penyebab tersering nyeri adneksa (tuba falopi dan ovarium) adalah infeksi, namun dapat pula disebabkan oleh kista atau neoplasma ovarium maupun endometriosis pada tuba falopi, ovarium, atau peritoneum. Salfingooophoritis bermanifestasi sebagai nyeri perut bawah, demam disertai menggigil, dan timbul beberapa hari setelah periode menstruasi. Penyakit inflamasi panggul kronis dapat diakibat-kan baik oleh episode infeksi tunggal maupun multipel dan dapat bermanifestasi sebagai infertilitas yang berkaitan dengan nyeri pelvis kronis yang intensitas nyerinya meningkat pada saat berhubungan seksual dan menstruasi. Pada pemeriksaan fisis dapat dijumpai nyeri goyang serviks, nyeri adneksa, dan penebalan dan/atau massa adneksa. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain USG abdomen atau vagina. Jika terjadi peritonitis akibat rupturnya abses tuboovarium, penyakit inflamasi panggul tersebut menjadi kasus bedah darurat. Nyeri akibat kista atau neoplasma ovarium dapat ber-tambah berat jika terjadi ruptur atau torsio dari massanya. Luasnya jaringan endometriosis tidak selalu berkorelasi dengan beratnya gejala, nyeri yang timbul lazimnya meningkat saat menstruasi, dan juga saat berhubungan seksual jika terdapat keterlibatan ligamentum posterior uterus.

Nyeri vulva atau vagina umumnya akibat infeksi vaginitis yang ditandai adanya duh dan pruritus vagina, namun nyeri vulva dapat pula disebabkan oleh vulvitis herpes, kondiloma akuminata, dan kista atau abses kelenjar Bartholin.

Nyeri pelvis yang berkaitan dengan kehamilan antara lain adalah abortus dan kehamilan ektopik. Abortus insipien atau abortus inkomplit seringkali bermanifestasi sebagai kram uterus, perdarahan, atau keluarnya jaringan setelah adanya periode amenore. Manifestasi klinis kehamilan ektopik dapat bersifat perlahan-lahan maupun berupa perdarahan intraperitoneum dan kematian ibu yang terjadi tiba-tiba.

Kontrasepsi

Tak ada satu pun metode kontrasepsi yang ideal, meskipun semuanya lebih aman dibandingkan menjalani kehamilan itu sendiri. Efektivitas suatu metode kontrasepsi tergantung pada efikasi dari metode itu sendiri, kepatuhan, dan penggunaan yang tepat. Pengetahuan mengenai manfaat dan kerugian dari masing-masing kontrasepsi sangat penting dalam konseling individu mengenai metode yang paling aman dan konsisten dengan gaya hidupnya (Tabel 1).

Alat kontrasepsi metode penghalang (seperti kondom, diafragma, dan *cervical caps*) dan spermisida mudah didapat, bersifat sementara (reversibel), dan memiliki efek samping lebih rendah daripada metode hormonal, namun efektivitasnya sangat tergantung pada kepatuhan dan pemakaian yang tepat. Manfaat lain dari metode penghalang adalah dapat memberikan perlindungan terhadap transmisi penyakit menular seksual (PMS), namun kondom dengan membran natural kurang efektif dibandingkan kondom lateks dan penggunaan lubrikan berbahan dasar petroleum dapat mendegradasi kondom dan menurunkan efektivitasnya dalam mencegah infeksi HIV.

Tabel 1. Efektivitas Berbagai Jenis Kontrasepsi

Metode Kontrasepsi	Efektivitas Secara Teoritis (%)	Efektivitas Sebenarnya (%)	Pemakaian Berkelanjutan selama 1 tahun (%)
Metode Penghalang:			
kondom	98	88	63
diafragma	94	82	58
cervical cap	94	82	50
Spermisida	97	79	43
Sterilisasi			
pria	99,9	99,9	100
perempuan	99,8	99,6	100
Alat Intrauterus			
Copper T380	99	97	78
Progestasert	98	97	81
Mirena	99,9	99,8	
Pil Kontrasepsi Oral			72
kombinasi	99,9	97	
progestin saja	99,5	97	
Progestin Jangka Panjang			
Depo-Provera	99,7	99,7	70
Norplant	99,7	99,7	85

Efektivitas ligasi tuba untuk sterilisasi pada perempuan sangat tinggi dengan laju kumulatif kehamilan selama 10 tahun sebesar 1,85 per 100 perempuan, namun jika kehamilan tetap terjadi, risiko untuk timbulnya kehamilan ektopik dapat mencapai 30%. Risiko prosedur vasektomi untuk sterilisasi pada pria lebih kecil, memiliki efektivitas tinggi, dan dapat dilakukan saat rawat jalan. Walaupun demikian, kondisi azoospermia dapat tertunda hingga 2-6 bulan sehingga alat kontrasepsi lain harus digunakan sampai tercapai keadaan ejakulat bebas sperma sebanyak dua kali yang membuktikan telah terjadi kondisi steril.

Alat kontrasepsi intrauterus atau IUD mencegah terjadinya kehamilan melalui efek spermisida dari reaksi inflamasi steril akibat adanya benda asing dalam rongga uterus (*copper* IUDs) atau melalui penglepasan progestin (*Progestasert, Mirena*). IUD yang digunakan saat ini tidak berkaitan dengan peningkatan infeksi daerah panggul dan infertilitas seperti yang terjadi pada alat IUD terdahulu. Sebelum dilakukan insersi IUD, diperlukan pemeriksaan penyaring terhadap adanya PMS dan IUD sebaiknya tidak digunakan oleh perempuan yang berisiko tinggi untuk menderita PMS atau endokarditis bakterial.

Tiga formulasi utama alat kontrasepsi oral pil adalah kombinasi estrogen-progestin dosis tetap, kombinasi estrogen-progestin yang bersifat *phasic*, dan yang berisi progestin saja. Alat kontrasepsi oral bekerja dengan menekan ovulasi serta mengubah mukus serviks dan endometrium sehingga implantasi dan transpor sperma menurun. Pengguna alat kontrasepsi tersebut harus berhati-hati agar tidak lupa meminum pil karena berpotensi untuk terjadinya ovulasi. Efek samping meliputi *break-through bleeding*, amenore, nyeri pada payudara, dan bertambahnya berat badan. Kontraindikasi dan risiko penyakit dapat dilihat pada tabel 2. Minipil yang berisi mikrodosis progestin saja, kurang efektif sebagai alat kontrasepsi dengan laju kehamilan 2-7 per 100 perempuan tiap tahunnya, namun mungkin cocok untuk diberikan pada perempuan dengan penyakit kardiovaskular atau tidak dapat mentoleransi estrogen sintetis.

Cara kerja alat kontrasepsi hormonal jangka panjang *Depo-Provera* dan Norplant sama dengan alat kontrasepsi oral pil. *Depo-Provera* diberikan intramuskular dan efektif selama 3 bulan, namun fertilitas setelah penghentian pemberian mungkin tertunda hingga 12-18 bulan. *Norplant* membutuhkan insersi secara bedah, efektif sampai 5 tahun sejak dilakukan insersi tersebut, dan fertilitas dapat kembali segera setelah *Norplant* diangkat. Efek samping keduanya meliputi *irregular bleeding*, amenore, dan bertambahnya berat badan, namun kejadian tromboemboli arteri dan vena lebih rendah sedangkan penurunan densitas massa tulang dan penyakit kandung empedu meningkat pada penggunaan progestin suntik.

Hubungan seksual tanpa perlindungan alat kontrasepsi memiliki insidens kehamilan sebesar 8% namun insidens tersebut dapat diturunkan hingga menjadi 2% dengan penggunaan alat kontrasepsi darurat yang diminum dalam 72 jam setelah hubungan seksual tanpa perlindungan alat kontrasepsi tersebut dilakukan (Ovral, 2 tablet dengan

Tabel 2. Alat Kontrasepsi Oral: Kontraindikasi dan Risiko Penyakit

Kontraindikasi

a. Absolut
   - Riwayat tromboemboli atau strok
   - Riwayat tumor yang tergantung estrogen
   - Penyakit hati aktif
   - Kehamilan
   - Perdarahan uterus abnormal yg tak terdiagnosis
   - Hipertrigliseridemia
   - Perempuan perokok berat (> 15 batang/hari) yang berusia lebih dari 35 tahun

b. Relatif
   - Hipertensi
   - Mendapat terapi antikonvulsan

Risiko Penyakit

a. Meningkat
   - Penyakit jantung koroner, hanya ↑ pada perokok >35, tidak berkaitan dengan tipe progestin
   - Hipertensi, RR 1,8 (pengguna) dan 1,2 (riwayat penggunaan)
   - Trombosis vena, RR 4, meningkat nyata dg mutasi gen faktor V Leiden atau protrombin
   - Strok, hanya ↑ bila berkombinasi dg hipertensi, hub. dg migren belum jelas
   - Trombosis vena serebral, RR 13-15, sinergis dg mutasi gen protrombin
   - Kanker serviks, RR 2-4

b. Menurun
   - Kanker ovarium, risiko menurun 50%
   - Kanker endometrium, risiko menurun 40%

c. Tidak ada efek
   - Kanker payudara

interval waktu 12 jam; Lo/Ovral, 4 tablet dengan interval waktu 12 jam; Preven, kombinasi 50 mg etinil estradiol dan 0,25 mg levonorgestrel; Plan B, 0,75 mg levonorgestrel). Efek samping preparat hormon berdosis tinggi ini meliputi mual, muntah, dan nyeri pada payudara.

Infertilitas

Infertilitas didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk mengandung (hamil) setelah selama 12 bulan melakukan hubungan seksual tanpa pengaman (alat kontrasepsi). Spektrum infertilitas mencakup berkurangnya laju konsepsi atau dibutuhkannya intervensi medis hingga penyebab infertilitas yang ireversibel (sterilitas).

Pada semua pasangan yang mengalami infertilitas, dilakukan evaluasi awal yang meliputi diskusi mengenai waktu yang tepat untuk melakukan hubungan seksual, faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti merokok, konsumsi alkohol/kafein, dan obesitas, gambaran berbagai pemeriksaan yang diperlukan, serta gambaran singkat mengenai pilihan terapi infertilitas. Infertilitas juga berkaitan dengan stres psikologis. Selain karena prosedur diagnostik dan terapi yang harus dijalani, stres juga terjadi akibat siklus yang berulang dari harapan dan kehilangan yang berkaitan dengan setiap prosedur baru atau siklus terapi yang tidak menghasilkan kelahiran seorang anak. Perasaan ini seringkali juga bercampur dengan perasaan terisolasi dari teman-teman dan keluarga. Oleh karena itu, konseling dan tatalaksana stres harus diikutsertakan sejak awal dalam evaluasi infertilitas. Selain itu, stres dapat pula berkontribusi untuk terjadinya infertilitas karena stres dapat mengganggu kontrol hipotalamus dalam ovulasi.

Pemeriksaan awal difokuskan untuk menentukan apakah penyebab utama infertilitas adalah faktor pria, perempuan, atau keduanya. Pemeriksaan tersebut meliputi analisis semen pada pria serta konfirmasi ovulasi dan patensi tuba pada perempuan.

Dari 5 juta pasangan usia subur di Amerika Serikat, infertilitas karena penyebab faktor pria sebesar 25% (30-40% karena hipogonadisme primer dengan FSH yang tinggi, 10-20% karena kelainan transpor sperma, 2% karena hipogonadisme sekunder dengan FSH dan LH yang rendah, serta 40-50% karena penyebab yang tidak diketahui), faktor perempuan 58% (46% akibat amenore/disfungsi ovulasi, 38% karena defek pada tuba, 9% karena endometriosis, dan 7% karena penyebab lain), dan faktor yang tidak dapat dijelaskan 17%. Infertilitas akibat amenore/disfungsi ovulasi sendiri, 51% dapat disebabkan oleh kelainan hipotalamus, 30% karena sindrom ovarium polikistik, 12% karena kegagalan ovarium prematur, dan 7% karena kelainan uterus atau traktus jalan lahir. Tidak jarang baik faktor pria maupun perempuan berkontribusi pada infertilitas secara bersamaan.

Fungsi menstruasi yang abnormal merupakan penyebab tersering infertilitas pada perempuan. Kelainan tersebut dapat bermanifestasi sebagai amenore atau siklus menstruasi yang pendek atau tidak teratur. Melalui anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti, serta sejumlah uji laboratorium terbatas dapat membantu untuk menentukan apakah abnormalitas terjadi pada hipotalamus (kadar FSH, LH, dan estradiol yang rendah dengan atau tanpa disertai peningkatan prolaktin), sindrom ovarium polikistik (siklus tidak teratur dan hiperandrogenisme tanpa adanya penyebab lain dari androgen yang berlebihan), ovarium (kadar estradiol yang rendah disertai peningkatan FSH), atau abnormalitas uterus atau traktus jalan lahir. Kemungkinan diagnosis-

diagnosis tersebut di atas tergantung pula pada apakah amonorenya primer atau terjadi setelah pubertas dan *menarche* yang normal.

Pada perempuan yang memiliki riwayat siklus menstruasi yang teratur, bukti adanya ovulasi perlu dicari dengan menggunakan alat untuk memprediksi ovulasi dari pemeriksaan urin (alat ini mencerminkan *surge* dari gonadotropin praovulasi, tapi tidak dapat mengkonfirmasi adanya ovulasi), grafik temperatur basal tubuh, atau kadar progesteron fase mid-luteal. Peningkatan progesteron fase *mid-luteal* hingga >3 ng/mL mengkonfirmasi adanya ovulasi dan fungsi korpus luteum yang bertanggung jawab pada terjadinya kenaikan temperatur basal tubuh 0,5°C selama 10 hari. Evaluasi kapasitas cadangan ovarium atau respons terhadap terapi dengan klomifen (antagonis estrogen) perlu dilakukan dengan mengukur kadar FSH pada hari ketiga siklus. Kadar FSH <10 IU/mL pada hari ketiga siklus menunjukkan bahwa kapasitas cadangan oosit ovarium adekuat.

Penyakit tuba dapat disebabkan oleh penyakit panggul inflamasi, apendisitis, endometriosis, perlengketan daerah panggul, operasi daerah tuba, dan riwayat penggunaan spiral/*intrauterine device* (IUD). Walaupun demikian, pada 50% pasien dengan infertilitas yang disebabkan oleh faktor tuba, tidak ditemukan penyebab spesifik dari kelainan tuba tersebut. Oleh karena tingginya prevalensi penyakit tuba, sejak awal perlu dilakukan evaluasi dari patensi tuba dengan histerosalfingogram atau laparoskopi pada pasangan yang mengalami infertilitas. Infeksi *Chlamydia trachomatis* subklinis mungkin merupakan penyebab infertilitas oleh faktor tuba yang tidak terdiagnosis dan dibutuhkan terapi untuk kedua pasangan.

Endometriosis didefinisikan sebagai adanya kelenjar atau stroma endometrial di luar rongga endometrium dan otot uterus. Adanya endometriosis didukung oleh riwayat dispareunia, dismenore yang memburuk dan seringkali dimulai sejak sebelum menstruasi, atau adanya penebalan septum rektovaginal atau deviasi serviks pada pemeriksaan panggul. Patogenesis infertilitas akibat endometriosis belum sepenuhnya dapat dijelaskan, namun mungkin berkaitan dengan efek sitokin pada endometrium normal dan adanya perlengketan. Endometriosis mungkin pula tidak menunjukkan manifestasi klinis dan hanya bisa disingkirkan secara tepat dengan laparoskopi.

Tatalaksana infertilitas harus disesuaikan dengan masalah yang dihadapi oleh masing-masing pasangan. Setelah menentukan faktor-faktor penyebab infertilitas dan koreksi yang mungkin dilakukan, pendekatan tatalaksana meliputi *expectant management*, pemberian klomifen sitrat dengan atau tanpa inseminasi intrauterus, gonadotropin dengan atau tanpa inseminasi intrauterus, dan fertilisasi *in vitro*.

Tatalaksana disfungsi ovulasi diawali dengan mengidentifikasi etiologi sehingga dapat dilakukan tatalaksana yang spesifik, sebagai contoh agonis dopamin dapat diberikan pada pasien yang mengalami hiperprolaktinemia atau modifikasi gaya hidup mungkin bermanfaat pada perempuan dengan berat badan rendah atau memiliki riwayat olahraga yang intensif. Obat-obatan yang digunakan untuk induksi ovulasi meliputi pemberian klomifen sitrat, gonadotropin, dan GnRH *pulsatile*.

Klomifen sitrat merupakan antagonis estrogen nonsteroid yang dapat meningkatkan kadar FSH dan LH dengan cara menghambat *feedback* negatif estrogen di hipotalamus. Efikasi klomifen untuk menginduksi ovulasi tergantung pada kondisi pasien. Obat ini menginduksi ovulasi pada 70-80% pasien dengan sindrom ovarium polikistik dan menjadi pilihan terapi pertama pada pasien-pasien tersebut terutama bila diberikan bersama dengan obat yang menyensitisasi insulin (*insulin-sensitizing agents*) seperti metformin, namun kurang berhasil jika diberikan pada pasien dengan hipogonadotropin hipogonadisme. Sebaliknya, gonadotropin (preparat FSH dengan LH/HCG) memiliki efektivitas tinggi untuk menginduksi ovulasi baik pada pasien dengan hipogonadotropin hipogonadisme maupun sindrom ovarium polikistik serta digunakan pula untuk merangsang folikular multipel pada pasien dengan infertilitas yang penyebabnya tidak diketahui dan perempuan usia subur yang telah berusia lebih tua. Kerugian pemberian hormon ini meliputi risiko terjadinya kehamilan ganda/multipel dan risiko hiperstimulasi ovarium, namun dengan melakukan monitor secara hati-hati dan pendekatan konservatif dalam menstimulasi ovarium, risiko tersebut dapat diturunkan. GnRH *pulsatile* memiliki efektivitas tinggi untuk mengembalikan ovulasi pada pasien dengan amenore hipotalamus, angka terjadinya kehamilan sama dengan penggunaan gonadotropin, namun kemungkinan terjadinya kehamilan ganda/multipel lebih rendah dan tidak terdapat risiko untuk terjadinya hiperstimulasi ovarium. Walaupun demikian, ketiga metode di atas tidak efektif untuk perempuan dengan kegagalan ovarium prematur yang memerlukan donor oosit atau adopsi untuk mengatasi infertilitasnya.

Jika pemeriksaan histerosalpingografi menunjukkan adanya kelainan tuba atau rongga uterus, atau jika pasien berusia 35 tahun atau lebih pada saat evaluasi awal, direkomendasikan untuk dilakukan laparoskopi dengan bilas tuba dan histeroskopi jika perlu. Meskipun rekonstruksi tuba dapat diupayakan jika penyakit tuba telah diidentifikasi, namun seringkali fertilisasi *in vitro* yang dilakukan mengingat pasien berisiko untuk terjadinya kehamilan ektopik.

Meskipun 60% perempuan dengan endometriosis ringan mungkin hamil dalam waktu 1 tahun tanpa mendapat terapi, namun reseksi atau ablasi dengan laparoskopi dapat meningkatkan kemungkinan untuk hamil. Tata-laksana medis pada endometriosis lanjut secara luas digunakan untuk mengontrol gejala namun belum dapat meningkatkan fertilitas. Pada endometriosis sedang sampai berat, bedah konservatif dapat meningkatkan kehamilan masing-masing 50% dan 39%, dibandingkan dengan 25% dan 5% dengan hanya melakukan *expectant management*. Pada beberapa kasus endometriosis, fertilisasi *in vitro* mungkin menjadi terapi pilihan.

Masalah Menopause

Menopause didefinisikan sebagai episode terakhir dari menstruasi pada perempuan, umumnya terjadi pada median usia 50-51 tahun. Pascamenopause, kadar estrogen dan androgen berkurang, namun bukan tidak ada sama sekali. Ovarium tetap mensekresi testosteron, androstenedion diproduksi oleh kelenjar adrenal, sedangkan pembentukan estrogen ekstraglandular (terutama oleh jaringan adiposa, dalam bentuk estron) menjadi jalur utama sintesis estrogen pascamenopause.

Masa perimenopause merupakan suatu masa peralihan antara masa pramenopause dan menopause, dimulai pada saat timbulnya gejala klimakterium dan berakhir satu tahun setelah menopause (antara usia 45-51 tahun), yang ditandai dengan terjadinya perubahan endokrin, biologis, dan gejala klinis.

Pada masa perimenopause akan timbul berbagai keluhan yang berhubungan dengan siklus menstruasi. Terdapat peningkatan kadar FSH hingga melebihi 25 IU/L disertai menstruasi yang tidak teratur, siklus menstruasi menjadi lebih pendek (<18 hari) atau lebih panjang (>35 hari) dengan jumlah perdarahan yang lebih banyak atau lebih sedikit, dan siklus menstruasi anovulasi menjadi lebih sering.

Pada masa perimenopause juga dapat timbul berbagai keluhan dan gejala klinis yang tampaknya kurang dihiraukan oleh sebagian besar perempuan Indonesia karena seringkali menganggap keluhan tersebut sebagai hal yang lumrah terjadi sehingga tidak mencari pertolongan dokter. Gejala klinis tersebut dapat berupa gejala vasomotor yang timbul akibat menurunnya hormon seks terutama estrogen, seperti gejolak panas (*hot flush*), berkeringat banyak terutama pada malam hari, dan palpitasi/berdebar, serta gejala psikologis seperti sulit tidur (insomnia), mudah lupa, kurang percaya diri, cemas, tidak ada libido, sulit berkonsentrasi, sulit untuk mengambil keputusan, merasa kurang bertenaga, dan mudah tersinggung. Penurunan hormon seks juga berpengaruh pada densitas massa tulang dan menjadi faktor risiko untuk terjadinya osteoporosis dan patah tulang, selain meningkatnya penyakit kardiovaskular dan strok, sedangkan proses atrofi mukosa vagina dan uretra dapat menimbulkan dispareunia dan inkontinesia tipe stres.

Berdasarkan penelitian Samil di Jakarta diketahui bahwa 98% perempuan menopause menyatakan kesehatannya baik, namun hasil penelitian Suparman terhadap paramedis berusia 40 tahun atau lebih di beberapa rumah sakit di Medan mendapatkan 11,8% mengalami gangguan menstruasi, 26,9% berkeringat banyak terutama pada malam hari, 19,3% mengalami gejolak panas ringan, 16,1% mengeluh rasa panas pada vagina, 10,7% merasa nyeri saat melakukan hubungan seksual, serta berbagai keluhan lain yang tidak spesifik seperti perasaan nyeri pada sendi dan otot, mudah lupa, dan capek.

Meskipun periode peri dan pascamenopause memberikan gejala yang mirip, fisiologis dan tatalaksananya berbeda. Pada masa perimenopause kontrasepsi oral dosis rendah menjadi terapi utama, sedangkan TSH digunakan pada masa pascamenopause, tentunya dengan mempertimbangkan manfaat dan risikonya secara rasional.

Disfungsi Seksual

Disfungsi seksual pada perempuan meliputi kelainan dalam hasrat, rangsangan, nyeri, dan orgasme. Disfungsi seksual tersebut dapat diklasifikasikan menjadi: 1) Hasrat seksual yang hipoaktif (*hypoactive sexual desire*), yaitu kurangnya pikiran seksual dan/atau penerimaan aktivitas seksual yang terjadi berulang atau menetap, sehingga menyebabkan distres personal. Hal ini dapat terjadi akibat kegagalan endokrin atau berkaitan dengan kelainan psikologis atau emosi; 2) Kelainan rangsangan seksual (*sexual arousal disorder*), yaitu ketidakmampuan untuk mencapai atau mempertahankan kegairahan seksual yang terjadi berulang atau menetap, sehingga menyebabkan distres personal; 3) Kelainan orgasme (*orgasmic disorder*), yaitu hilangnya secara berulang atau menetap potensi orgasme setelah mendapat stimulasi dan perangsangan seksual yang cukup, sehingga menyebabkan distres personal; 4) Kelainan nyeri seksual (*sexual pain disorder*), yaitu nyeri pada alat kelamin yang terjadi berulang atau menetap dan berkaitan dengan stimulasi seksual nonkoital, sehingga .menyebabkan distres personal

Faktor risiko terjadinya disfungsi seksual ini sama dengan pria, yaitu penyakit kardiovaskular, kelainan endokrin (diabetes melitus, hiperprolaktinemia), hipertensi, kelainan neurologis (strok, kerusakan medula spinalis, Parkinsonisme), gagal hati dan/atau ginjal, trauma, operasi daerah alat kelamin, radiasi, faktor psikologis dan masalah hubungan antar personal (stres, kekerasan seksual), obat-obatan (antiandrogen seperti simetidin dan sprironolakton, antidepresi, hipnotik, sedatif, antiestrogen atau antagonis GnRH, antihistamin, amin simpatomimetik, antihipertensi seperti diuretika dan antagonis kalsium, *alkylating agents*, dan antikolinergik), serta merokok.

Sensasi yang utuh diperlukan dalam rangsangan, oleh karena itu fungsi seksual yang menurun lebih sering dialami oleh perempuan dengan neuropati perifer (misalnya diabetes melitus). Lubrikasi vagina merupakan transudat yang diproduksi akibat peningkatan aliran darah pelvis yang berkaitan dengan rangsangan. Jika terjadi insufisiensi vaskular oleh berbagai penyebab akan mengganggu lubrikasi tersebut dan menimbulkan dispareunia (nyeri saat berhubungan seksual). Untuk terjadinya orgasme diperlukan jaras simpatik yang utuh sehingga kelainan orgasme umumnya terjadi pada perempuan dengan kerusakan medula spinalis.

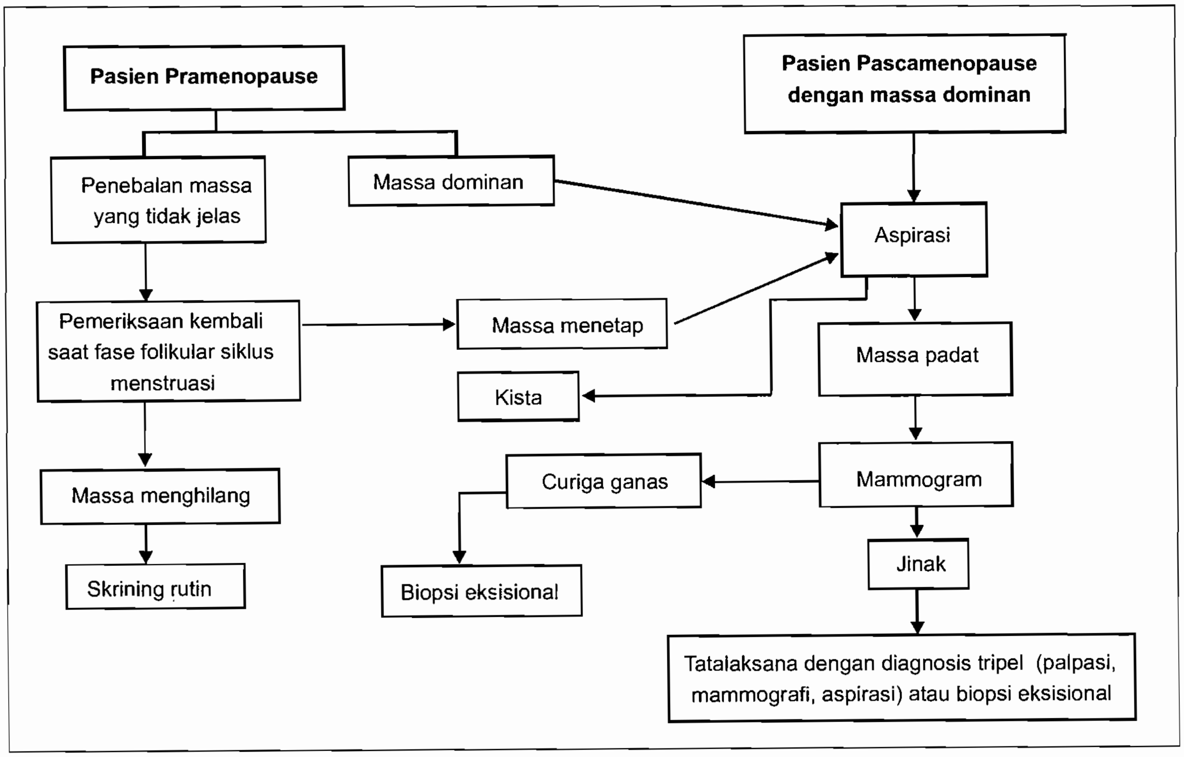
Pasien dan pasangan seksualnya perlu mendapatkan edukasi termasuk mengenai anatomi dan respons fisiologis normal, perubahan fisiologis yang berkaitan dengan penuaan dan atau penyakit, obat-obatan yang dapat menyebabkan disfungsi seksual, serta pentingnya untuk menjalankan gaya hidup sehat. Terapi pengganti estrogen yang bersifat topikal (bentuk sediaan krim) dapat diberikan pada perempuan pascamenopause yang mengalami atrofi vaginal, menurunkan nyeri saat senggama dan memperbaiki sensitivitas klitoris. Pemberian androgen eksogen hanya terbatas pada kegagalan ovarium prematur atau kondisi menopause. Pasien yang mengalami kesulitan dalam perangsangan dan orgasme, mungkin dapat menggunakan alat vakum klitoris yang dapat meningkatkan aliran darah kavernosal dan lubrikasi vagina.

Papanicolaou (PAP) Smear

Deteksi adanya kanker serviks dapat dilakukan dengan pemeriksaan *Pap smear*. *Pap smear* memiliki akurasi sebesar 90-95% dalam mendeteksi lesi dini seperti *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN), namun kurang sensitif untuk mendeteksi kanker yang sudah invasif atau terdapat massa jamur. Adanya inflamasi, nekrosis, dan perdarahan dapat menyebabkan hasil *Pap smear* positif palsu, sementara biopsi dengan panduan kolposkopik dibutuhkan jika lesi terlihat jelas pada serviks tanpa memperhatikan hasil pemeriksaan *Pap smear* yang dilakukan.

The American Cancer Society merekomendasikan perempuan yang telah aktif secara seksual untuk melakukan pemeriksaan *Pap smear* setiap tahun selama dua kali berturut-turut. Jika hasilnya negatif, *Pap smear* harus diulang setiap tiga tahun, sedangkan *the American College of Obstetrics and Gynecology* merekomendasikan pemeriksaan *Pap smear* disertai pemeriksaan payudara dan panggul secara rutin setiap tahun.

Hasil *Pap smear* dapat menunjukkan normal (termasuk perubahan jinak, reaktif, atau reparatif); *atypical squamous cells of undetermined significance* (ASCUS) atau tidak dapat menyingkirkan *high-grade squamous intraepithelial lesion* (SIL/ASC-H); *low* atau *high-grade* CIN; atau keganasan yang jelas. Perempuan dengan ASCUS, ASC-H, atau *low-grade* CIN harus mengulang pemeriksaan *Pap smear* dalam 4-6 bulan kemudian selama 2 tahun sampai didapatkan hasil


Pasien Pramenopause
Pasien Pascamenopause dengan massa dominan
Penebalan massa yang tidak jelas
Massa dominan
Aspirasi
Pemeriksaan kembali saat fase folikular siklus menstruasi
Massa menetap
Massa padat
Kista
Massa menghilang
Curiga ganas
Mammogram
Skrining rutin
Biopsi eksisional
Jinak
Tatalaksana dengan diagnosis tripel (palpasi, mammografi, aspirasi) atau biopsi eksisional

Gambar 2. Pendekatan untuk massa payudara yang teraba dalam pemeriksaan fisis negatif 3 kali berturut-turut dan dilakukan pemeriksaan terhadap infeksi *human papilloma virus* (HPV). Perempuan yang hasil pemeriksaan *Pap smear*-nya menunjukkan *high-grade* CIN atau keganasan yang jelas, harus melakukan pemeriksaan biopsi serviks dengan panduan kolposkopik. Kolposkopik adalah teknik pemeriksaan yang menggunakan mikroskop binokular dan asam asetat 3% yang diaplikasikan pada serviks; area yang tidak normal akan terlihat berwarna putih sehingga dapat langsung dibiopsi. *Cone biopsy* diperlukan jika dicurigai adanya tumor endoserviks, kolposkopi tidak adekuat, hasil biopsi menunjukkan karsinoma mikroinvasif, atau jika terdapat perbedaan antara hasil *Pap smear* dengan kolposkopik.

Kelainan Payudara

Mengingat payudara merupakan lokasi dari keganasan yang berpotensi fatal pada perempuan dan seringkali kelainan yang ditemukan dapat memberikan petunjuk mengenai penyakit sistemik yang ada baik pada perempuan maupun pria, maka pemeriksaan payudara menjadi bagian penting dari pemeriksaan fisis. Sayangnya, seringkali ahli penyakit dalam tidak melakukan pemeriksaan tersebut meskipun sebenarnya menjadi tanggung jawab setiap dokter untuk mengenali adanya kelainan payudara sedini mungkin dan melakukan evaluasi diagnostik yang tepat (gambar 2). Pemeriksaan payudara meliputi ada tidaknya retraksi dan kelainan kulit lain, kelainan areola dan *nipple discharge*, kelenjar getah bening regional, dan pengukuran semua lesi. Pemeriksaan payudara sebaiknya dilakukan pada fase folikular siklus menstruasi, yaitu hari ke-5 sampai ke-7 siklus menstruasi. Setiap perempuan juga sangat disarankan untuk melakukan pemeriksaan payudara sendiri setiap bulan dan perempuan yang telah berusia lebih dari 50 tahun dianjurkan untuk melakukan skrining mammografi setiap tahun.

Lesi yang keras, tidak rata, tidak dapat digerakkan, atau tanpa nyeri cenderung merupakan lesi ganas, namun pemeriksaan fisis saja tidak dapat menyingkirkan adanya keganasan. Selain itu, meskipun hasil mammogram negatif namun terdapat benjolan menetap di payudara juga tidak dapat menyingkirkan keganasan. Massa padat yang menetap, berulang, kompleks, atau hasil aspirasi kistanya berdarah, memerlukan mammografi dan biopsi. Ultrasonografi (USG) dapat membedakan kista dengan massa padat, namun tidak semua massa padat dapat dideteksi oleh USG, sehingga massa yang teraba pada pemeriksaan fisis tetapi tidak dapat divisualisasikan oleh USG harus dianggap sebagai massa padat.

REFERENSI

Biro Pusat Statistik. Laporan tengah tahun BPS. Jakarta: BPS; 1998.

Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 2. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2005. p. 2198-2209.

Dunaif A. Women's health. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2005. p. 28-32.

Hall JE. Infertility and fertility control. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2005. p. 279-83.

Lippman ME. Breast cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2005. p. 516-8.

Manson JE, Bassuk SS. The menopause transition and postmenopausal hormone therapy. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 2. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2005. p. 2209-13.

McVary KT. Sexual dysfunction. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2005. p. 271-5.

Suparman E. Upaya meningkatkan kualitas hidup perempuan perimenopause dalam pembangunan bangsa menyongsong era globalisasi. Maj Obstet Ginekol Indones. 2005;29(1):3-5.

Young RC. Gynecologic malignancies. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2005. p. 557.

529

DASAR-DASAR PENYAKIT AKIBAT KERJA

Teguh H. Karjadi, Samsuridjal Djauzi

Seiring dengan meningkatnya kegiatan industri di sebuah negara dalam rangka meningkatkan pendapatan negara maupun penduduknya maka akan muncul pengaruh lingkungan industri tersebut terhadap manusia yang berada di sekitarnya. Berbagai keadaan lingkungan kerja seperti kebisingan, panas, uap, debu, gelombang mikro, infeksi, stres emosional dan lain-lain dapat menjadi penyebab penyakit akibat kerja.

Definisi penyakit akibat kerja adalah penyakit yang diakibatkan oleh atau dihubungkan dengan lingkungan kerja. Lingkungan kerja tidak hanya terbatas pada tempat kerja formal seperti pabrik atau tempat kerja lain yang terorganisir dengan baik akan tetapi dapat juga tempat kerja informal seperti industri rumah tangga seperti industri tekstil yang dikelola secara sederhana, pengolahan timbal aki bekas, penggunaan pestisida pada petani, penggunaan solder timah pada jasa perbaikan alat elektronik dan lain-lain. Diagnosis dini pada beberapa keluhan penyakit akibat kerja sangat membantu prognosis dan kecacatan penyakit akibat kerja. Diperlukan pengetahuan yang baik bagi seorang dokter untuk mengenal penyakit yang diderita pasiennya berhubungan dengan lingkungan pekerjaannya. Sebagai contoh seorang pasien asma bronkial telah berkali-kali berobat kepada seorang dokter dan keluhan sesaknya makin hari makin sering timbul meskipun telah diberikan obat sesuai derajat berat asmanya dan diberikan nasehat tentang penghindaran debu, perubahan suhu, kelelahan dan lain-lain yang dilakukan pada asma alergi biasa. Dokter tersebut lupa, tidak menanyakan pekerjaan apa yang dia lakukan sehari-hari, ternyata pasien tersebut adalah seorang tukang cat mobil yang sering memakai bahan poliuretan yang mengandung diisosyanate dan dapat mencetuskan asma bronkial. Banyak penyakit lain yang mengenai berbagai macam organ ternyata didasari oleh buruknya lingkungan kerja. Untuk mendapatkan diagnosis penyakit akibat kerja seperti juga dalam mendiagnosis penyakit biasa, maka diperlukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium serta pemeriksaan penunjang lainya. Pada dasarnya tidak ada kekhususan dalam penegakan diagnosis penyakit akibat kerja. Hanya latar belakang yang mendasari timbulnya penyakit tersebut harus dibuktikan berhubungan atau akibat langsung dari agen (zat berbahaya) di lingkungan pekerjaannya. Oleh karena itu terdapat beberapa anamnesis khusus dan pemeriksaan penunjang yang tidak biasa pada penegakan diagnosis penyakit akibat kerja.

ANAMNESIS

Anamnesis merupakan kunci terpenting ditemukannya diagnosis penyakit akibat kerja, pertanyaan sederhana apakah pekerjaan pasien dan lebih rinci lagi, tugas apa yang dia lakukan sehari-hari, dapat memberi informasi awal untuk seorang dokter menelusuri lebih dalam hubungan penyakit yang diderita saat ini dengan pekerjaan yang dijalaninya sehari-hari. Bagi seorang dokter yang bekerja di suatu perusahaan data mengenai semua karyawannya haruslah lebih terinci tidak hanya sekedar di bagian apa seorang karyawan ditempatkan akan tetapi apa yang dilakukan sehari-hari dan bahan berbahaya apa yang terpapar pada karyawan tersebut haruslah ada pada riwayat pekerjaan. Informasi mengenai zat toksik yang digunakan dalam industri biasanya melekat langsung dalam kemasan barang tersebut yang didalamnya berisi keterangan zat aktif, cara penyimpanan dan penggunaan, cara pertolongan pertama bila terpapar pada anggota badan, efek toksis bila masuk dalam tubuh manusia. Keterangan tersebut disebut *material safety data sheets*, keterangan ini sangat penting bagi kesehatan, keselamatan dan toksistas pada individu yang terpapar secara erat. Selain zat toksik yang harus pula diperhatikan oleh dokter perusahaan adalah lingkungan fisik seperti kebisingan, panas, penerangan yang baik, makanan dan minuman sehari-hari dikomsumsi karyawan, atau paparan bakteri, virus, jamur, parasit pada industri atau laboratorium kesehatan atau paparan serangga, reptilia pada agro industri maupun industri yang beroperasi lapangan seperti hutan, gua dan lain-lain. Terdapat beberapa anamnesis khas seperti pada asma akibat kerja serangan asma memberat pada akhir minggu atau pada bisinosis yaitu penyakit paru akibat paparan debu tekstil, serangan sesak dan tidak enak pada pernapasan terjadi pada hari awal minggu masuk kerja. Masa laten yaitu waktu yang dibutuhkan dari pasien tersebut terpapar sampai timbulnya klinis asma bronkial dikenal pada asma akibat kerja. Masa laten ini biasanya lebih dari satu tahun. Kadang kala informasi jenis pekerjaan dan data lain mengenai paparan agen tidak memberikan informasi dengan penyakit yang ada saat ini maka tidak boleh dilupakan pekerjaan sampingan seperti hobi seorang karyawan yang dapat menyebabkan timbulnya penyakit akibat kerja seperti disinfektan, pelarut, timah hitam, pestisida dan lain-lain.

PEMERIKSAAN FISIS

Pemeriksaan fisik penyakit akibat kerja tidak ada bedanya dengan penyakit bukan akibat kerja. Gejala klinis yang timbulpun sesuai dengan diagnosis yang tidak berbeda dengan penyakit biasa kita jumpai sehari-hari. Untuk membatasi luasnya penyakit maka akan dibatasi penyakit yang ada pada lingkungan penyakit dalam.

Alergi/imunologi akibat kerja: penyakit yang terjadi asma akibat kerja, rinitis akibat keja, dermatitis kontak, kelaiana paru dan anemia karena paparan *Trimellitic Anhydrade* (TMA) berupa uap dalam konsentrasi tinggi.

Hematologi dan kanker. Methemoglobinemia karena anilin, nitroanilin, toluidin, nafhalen, nitrates, trinitrotoluene. Klinis methemoglobinemia adalah sianosis, kelelahan, takikardia, lemah, sakit kepala, cepat lelah, kesadaran menurun sampai koma dan meninggal. Anemia aplastik; benzen, trinitrotoluen, lindan, DDT, arsenik, monobutil eter. Trombositopenia; toluen diisosianate, DDT, lindane, dieldrin *pyrethrin*, vinil klorida. Kanker; asbestos, arsen, benzidin, benzen, berilium, kadnium, kromium, gas *mustard*, radium, sinar matahari dan lain-lain.

Infeksi. bakteri misalnya antraks, bruselosis, leptospira, tetanus, tuberkulosis. Jamur; kandidiasis, *coccidiomycosis*. Parasit; cacing, toksoplasmosis. Virus; Hepatitis B, rabies, rubella, AIDS, cacar air.

Paru. Pneumonitis hipersensitif: Bakteri (Bacillus subtilus, thermoactiniomycetes vulgaris). Jamur (Aspergillus flavus, *Penicillium casei*, Kriptostroma frequentans). Amoeba, bahan kimia (toluen diisosianat). Protein binatang (protein burung, protein *rodent*). Pnumokoniosis; silikosis, asbestosis. PPOK; batubara, silika, silikat, osmium, vanadium. Debu organik; katun, kayu. Asap: rokok, asap kebakaran, knalpot.

Kardiologi. aritmia (arsen,organofosfat), PSK (polusi udara, timbal, karbon monoksida), Hipertensi (kadnium, timbal, karbon disufida), *myocardial injury* (antimoni, arsen, kobal).

Hepatologi. zat kimia (arsen, dioksin, dimetilnitrosamin, halotan, trinitrotoluen, vinil klorida, infeksi (hepatitis B, C, A, leptospira).

Ginjal. gagal ginjal akut (kromium, kadmium, merkuri, vanadium, karbon tetraklorida, Dioksan, Toluen, fenol dan lain-lain). Gagal ginjal kronis (kadnium, merkuri, berilium, uranium, silikosis).

Muskoloskeletal. strain pada otot, ligamen, sprain pada ligamen, tendonitis, tenosinonfitis,dislokasi sendi dll. Terjadi karena masalah ergonomi maupun kecelakaan kerja.

LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium dapat membantu mendiagnosis penyakit akibat kerja, pemeriksaan seperti faal fungsi paru menggunakan spirometri maupun *peak flow meter* sering digunakan dalam mendiagnosis penyakit paru akibat kerja seperti asma akibat kerja, bisinosis, dan lain-lain. Terdapat karakteristik tertentu seperti pemeriksaan faal paru pada asma apabila kita ingin menghubungkan dengan pengaruh tempat kerja maka hasil pemeriksaan spirometri atau *peak flow meter* sebelum dan sesudah jam kerja akan berbeda sebesar > 15%. Terdapat beberapa teknik lain dapat membantu mendiagnosis asma yang diperkirakan akibat lingkungan pekerjaan menggunakan alat bantu yang sama dengan bila kita mendiagnosis asma pada yang tidak dihubungkan dengan lingkungan pekerjaan. Pemeriksaan rontgen dada dapat membantu penegakan diagnosis pneumokoniosis seperti silikosis, asbestosis, pneumokoniosis karena batu bara. Pemeriksaan kimia darah seperti fungsi faal hati; SGOT, SGPT, bilirubin, fosfatase alkali dan fungsi ginjal seperti urin, ureum,creatinin dan juga klirens kreatinin digunakan pada pemeriksaan beberapa penyakit akibat kerja yang mengenai kedua organ di atas. Demikian pula beberapa pemeriksaan lain yang biasa kita gunakan sebagai pemeriksaan pembantu dalam mendiagnosis penyakit yang tidak dihubungkan dengan lingkungan pekerjaan.

Dalam menemukan adanya penyakit akibat kerja pada suatu perusahaan peran dokter perusahaan sangat penting dalam menentukan pemeriksaan laboratorium apa yang akan dipakai untuk memantau adanya pengaruh lingkungan kerja pada karyawan yang dikelolanya. Pemeriksaan kesehatan sebelum diterima kerja dan pemeriksaan berkala setelahnya pada setiap karyawan mungkin akan berbeda tergantung paparan apa yang diterima selama bekerja, jadi seperti yang apa sering kita lihat pada pemeriksaan berkala dengan memeriksa pemeriksaan laboratorium pembantu yang sama pada setiap karyawan tidak akan membantu pencarian atau mendapatkan diagnosis penyakit akibat kerja. Kadang kala diperlukan pemeriksaan laboratorium khusus seperti pemeriksaan paparan logam pada rambut atau kadar zat toksis lainya pada urin dan darah. Pemeriksaan khas tersebut dapat dilakukan bekerja sama dengan laboratorium khusus yang dapat memeriksa bahan tersebut seperti laboratium pada pusat pendidikan dan departemen tenaga kerja atau tempat lainya yang mempunyai fasilitas untuk pemeriksaan tersebut. Pada pemaparan zat inhalan juga memerlukan pemeriksaan kadar zat tersebut di udara untuk pemantauan berkala maupun untuk diagnosis penyakit akibat kerja. Kadar ambang zat inhalan yang ada dilingkungan kerja mempunyai ambang batas yang diperbolehkan dan penetapannya dilakukan oleh otoritas yang berwenang seperti NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*), OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) di Amerika Serikat atau Departemen Tenaga Kerja di Indonesia.

PENATALAKSANAAN

Pengobatan penyakit akibat kerja tidak berbeda dengan penyakit bukan akibat lingkungan kerja seperti pemakaian oleh anti hipertensi, obat kardiovaskular lain pada kelainan kardiologi atau pemakaian kortikosteroid pada penyakit alergi akibat kerja atau anti biotika pada infeksi akibat kerja. Yang terpenting pada penyakit akibat kerja adalah pemutusan kontak dengan agen yang menimbulkan penyakit akibat kerja yaitu dengan cara memindahkannya, pemakaian alat pelindung, pemantauan kadar zat tersebut pada lingkungan tempat kerja sehingga bahan tersebut tidak sampai melewati ambang batas.

REFERENSI

Baratawidjaja K. Diagnosis dan penatalaksanaan penyakit akibat kerja. Dalam: Tan Malaka, editor. Kesehatan kerja dan penyakit akibat kerja. Proseding seminar dan muker 1 (IDKI). Jakarta: Pengurus IDKI;1994. p. 1116-.

Blanc PD, et al. The association between occupational factors and adverse health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. Occup Environ Med 2004;61:6617-.

Burge PS. Sick building syndrome. Occup Environ Med 2004;61:185190-.

Frew AJ. Advances in environmental and occupational disease 2004. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1197202-.

Griffith DE, Kronenberg RS. Pulmonary Function testing and disability evaluation. In: Bardana EJ, Montanaro A, O'Hollaren MT, editors. Occupational Asthma. Philadelphia: Mosby; 1992. p. 1934-.

Kostrzewa A., et al. Air pollution and cardiovascular toxicity: known risks, Ann Cardiol Angeiol 2004;53:718-.

LaDou J. Current occupational & environmental medicine. 3th ed. New York: McGraw-Hill Comp Inc; 2004.

Lebowitz MD. Epidemiological studies of the respiratory effects of air pollution. Eur Respir J 1996;9:102954-.

Mastrangelo G, et al. Ascertaining the risk of chronic obstructive pulmonary disease in relation to occupation using a case-control design. Occup Med 2003;53:16572-.

Viegi G, et al. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. Am Rev Respir Dis 1991;143:51015-.

530

KESEHATAN OLAHRAGA

Ade jeanne D.L.Tobing

PENDAHULUAN

Aktivitas fisik adalah satu dari bermacam cara mudah dan murah untuk memelihara serta meningkatkan kesehatan. Aktivitas fisik yang kurang merupakan faktor utama yang mendasari penyebab beberapa penyakit, kecacatan, dan kematian.Kemajuan teknologi memberi kemudahan melakukan aktivitas sehari-hari sehingga manusia pada masa sekarang cenderung kurang bergerak lebih berisiko mengalami penyakit tidak menular, seperti obesitas, diabetes, hipertensi, kardiovaskular, osteoporosis dan lain-lain.Oleh karena itu, manusia dari seluruh kehidupannya harus rutin menjalankan aktivitas fisik untuk melawan berbagai penyakit akibat pola hidup kurang gerak.

Diperkirakan lebih dari setengah penduduk dunia tidak aktif secara fisik. Sehubungan dengan hal itu, pada tahun 1999 WHO menyatakan bahwa penyakit tidak menular kronik/*noncommunicable diseases* (NCDs) telah meningkat jumlahnya sebagai penyebab kematian (hamper 60%) dan merupakan 43% dari beban penyakit di seluruh dunia. Tahun 2020 diperkirakan NCDs akan meningkat menjadi 73% dari penyebab kematian dan 60% dari seluruh beban penyakit. Di negara berkembang 77% kematian berhubungan dengan NCDs.[1]

Pada tahun 2002 WHO mencanangkan tema *Move for Health* yang berarti "Bergeraklah Agar Sehat dan Bugar". Dengan tema ini WHO mengajak seluruh lapisan masyarakat untuk melakukan aktivitas fisik agar menjadi gaya hidup sehat sehari-hari.

Kesehatan olahraga adalah salah satu upaya kesehatan yang memanfaatkan aktivitas dan latihan fisik untuk meningkatkan derajat kesehatan.Upaya inilebih menekankan pelayanan kesehatan yang bersifat promotif dan preventif tanpa mengabaikan pelayanan kuratif dan rehabilitatif.Tujuan kesehatan olahraga adalah memelihara serta meningkatkan derajat kesehatan dan kebugaran fisik melalui aktivitas fisik dan latihan fisik yang baik, benar, terukur dan teratur.

Per-definisi aktivitas fisik adalah setiap gerakan tubuh yang terjadi akibat kontraksi otot skeletal, yang menambah pengeluaran energi di atas level dasar dan meningkatkan kesehatan.[2] Sedangkan latihan fisik adalah kegiatan yang direncanakan, terstruktur dan berulang dengan tujuan memelihara serta meningkatkan kebugaran fisik. Latihan fisik adalah bagian dari aktivitas fisik.

Aktivitas fisik dapat diklasifikasikan menjadi aktivitas fisik ringan (melakukan aktivitas fisik kurang dari 150 menit per minggu), aktivitas fisik sedang (150-300 menit per minggu), dan aktifitas fisik berat (lebih dari 300 menit per minggu). Disarankan untuk melakukan aktivitas fisik secara teratur dengan waktu 30 sampai 60 menit per hari, paling sedikit dilakukan 5 hari dalam seminggu (150 sampai 300 menit per minggu). Jumlah waktu cukup untuk memelihara serta meningkatkan kesehatan.[2]

Untuk individu berusia 15-69 tahun, jika ingin memulai memulai aktivitas fisik lebih dari biasanya, sebaiknya menilai dahulu kesiapan fisik dengan menjawab kuesioner PAR-Q & YOU (*Physical Activity Readiness Questionare and You*).Kuesioner ini sederhana dan mudah diterapkan.[2,3]

Bila menjawab "**ya**" dari salah satu pertanyaan di atas maka harus berkonsultasi dulu ke dokter.

Bila semua jawaban adalah "**tidak**" maka secara bertahap boleh mulai melakukan latihan fisik.Tunda latihan fisik bila merasa tidak sehat seperti demam atau flu sampai pulih. Jika hamil, konsultasi juga pada dokter sebelum mulai berlatih.

KEBUGARAN FISIK

Menurut ACSM (American College of Sports Medicine), kebugaran fisik adalah kemampuan tubuhuntuk melakukan aktivitas fisik sehari-hari dengan intensitas sedang-berat tanpa rasa lelah berlebihan dan sanggup memelihara kebugaran fisik sepanjang hidupnya.[2]

No.	PAR-Q & You	Ya	Tidak
1.	Apakah dokterAnda pernah mengatakan bahwa Anda menderita kelainan jantung serta harus melakukan aktivitas fisik sesuai yang direkomendasikan dokter?		
2.	Apakah anda pernah merasa nyeri dada pada waktu melakukan aktivitas fisik?		
3.	Pada bulan lalu, apakah Anda pernah merasa nyeri dada tanpa melakukan aktivitas fisik?		
4.	Apakah Anda pernah kehilangan keseimbangan karena pusing? Atau pernahkah Anda hilang kesadaran?		
5.	Apakah Anda mempunyai masalah pada tulang atau persendian yang bertambah parah dengan melakukan aktivitas fisik?		
6.	Apakah dokter Anda pernah memberi resep obat untuk tekanan darah tinggi atau untuk penyakit jantung?		
7.	Apakah Anda mengetahui alasan yang menyebabkan Anda tidak boleh melakukan aktivitas fisik?		

Kebugaran fisik terdiri dari kebugaran fisik yang berhubungan dengan kesehatan (*Health related physical fitness)* dan kebugaran fisik yang berhubungan dengan ketrampilan (*Skill related physical fitness*).[2,4]

Kebugaran fisik yang berhubungan dengan kesehatan terdiri dari:

1. Ketahanan jantung–paru/kebugaran jantung-paru (*cardiorespiratory endurance*)
2. Komposisi tubuh (*body compsition*)
3. Kebugaran sistem ototdan tulang rangka (*musculoskeletal fitness*): termasuk kekuatan otot (*muscular strength*), daya tahan otot(*muscular endurance*) dan Kelenturan (*flexibility*)

Kebugaran fisik yang berhubungan dengan keterampilan terdiri dari:

1. Kelincahan (*agility*)
2. Keseimbangan (*balance*)
3. Koordinasi (*coordination*)
4. Kecepatan (*speed*)
5. Kekuatan (*power*)
6. Waktu reaksi (*reaction time*).

Di dalam bab kesehatan olahraga ini, yang akan dibahas hanyalah kebugaran fisik yang berhubungan dengan kesehatan.

KETAHANAN JANTUNG-PARU

Disebut juga dengan kebugaran jantung-paru atau ebih dikenal dengan sebutan aerobik. Ketahanan jantung-paru adalah kemampuan sistem sirkulasi dan pernafasan untuk memberikan oksigen sewaktu melakukan aktifitas fisik.

Kebugaran jantung-paru dianggap berhubungan dengan kesehatan karena:[2,3]

- Kebugaran jantung-paru yang kurang berhubungan dengan meningkatnya risiko kematian dini dari seluruh penyebab penyakit, khususnya penyakit jantung dan pembuluh darah.
- Kebugaran jantung-paru yang meningkat berhubungan dengan menurunnya angka kematian dari seluruh penyebab penyakit.
- Kebugaran jantung-paru yang baik dihubungkan dengan tingkat aktivitas fisik yang lebih tinggi dan berhubungan dengan banyak manfaat kesehatan.

Dari beberapa komponen kebugaran fisik yang berhubungan dengan kesehatan, ketahanan jantung-paru merupakan komponen paling penting dalam penilaian kebugaran fisik seseorang. Ketahanan jantung-paru diukur dengan menilai volume oksigen maksimal yang dapat digunakan oleh tubuh yang disebut dengan volume oksigen maksimum (VO2 max).

Bentuk latihan ketahanan jantung-paru: jalan, jogging, lari, bersepeda, berenang, senam

KOMPOSISI TUBUH

Berat badan secara sederhana dapat dibagi menjadi dua komponen yaitu berat jaringan lemak (*fat weight*) dan berat jaringan tanpa lemak (*fat free weight*). Beratjaringan tanpa lemak adalah berat badan tanpa lemak yang terdiri dari otot, tulang, jaringan saraf, kulit , air dan organ-organ dalam tubuh.

Komposisi tubuh sebaiknya diukur karena kelebihan lemak tubuh berhubungan dengan berbagai penyakit seperti obesitas, hipertensi, diabetes tipe 2, stroke, penyakit jantung koroner dan hiperlipidemia. Lemak tubuh akan mempengaruhi bentuk tubuh seseorang. Obesitas pada dewasa lebih sering disebabkan oleh pengeluaran energi yang kecil dengan akivitas fisik yang rendah, sedangkan pada anak-anak lebih banyak disebabkan karena makan yang berlebihan.

Pengukuran-pengukuran yang diperlukan:

- Indeks Massa Tubuh (IMT):
  Tujuannya untuk mengetahui proporsi berat badan (BB) terhadap tinggi badan (TB). Rumus: $IMT = BB/(TB)^2$

BB dalam satuan kilogram (kg)
TB dalam satuan meter (m).
IMT yang lebih tinggi berisiko terhadap masalah kesehatan.

- Lingkar pinggang:
  Diukur antara iga terbawah dengan *Spina Iliaca Anterior Superior* (SIAS) saat posisi berdiri (relaks).
  Risiko kesehatan bertambah dengan meningkatnya lingkar pinggang.khususnya jika lingkar pinggang lebih dari 80 cm pada perempuan dan lebih dari 90 cm pada laki-laki. [2, 5]

Bila nilai IMT dan lingkar pinggang tinggi, serta terdapat faktor risiko, maka sangat bermanfaat bila berat badan diturunkan dan dikombinasi dengan aktivitas fisik dan diet. Faktor risiko yang dimaksud antara lain adalah memiliki riwayat penyakit jantung maupun riwayat penyakit keluarga, laki-laki dan perempuan berusia lebih dari 45 tahun atau menopause, merokok, pola hidup kurang gerak, tekanan darah tinggi, profil lemak tidak normal, diabetes.

KEBUGARAN OTOT DAN TULANG RANGKA

Kebugaran otot dan tulang rangka terdiri dari kekuatan otot (*muscular strength*), daya tahan otot (*muscular endurance*) dan kelenturan (*flexibility*).
Kekuatan dan daya tahan otot akan memperbaiki atau memelihara:[3]

- Massa tulang, sehingga mencegah dihubungkan dengan osteoporosis
- Toleransi glukosa yang dihubungkan dengan Diabetes tipe-2
- Keutuhan otot-tendon yang dihubungkan dengan berkurangnya risiko cedera termasuk nyeri punggung bawah (*Low Back Pain)*
- Kemampuan melakukan aktivitas hidup sehari-hari yang dihubungkan dengan percaya diri
- Jaringan tanpa lemak dan tingkatmetabolisme istirahat yang terkait dengan manajemen berat badan.

Lebih dari 600 otot digunakan manusia untuk melakukan aktivitas fisik sehari-hari. Otot skelet sangat reaktif bila digunakan, khususnya bila dilatih dengan intensitas berat akan menghasilkan otot hipertropi, tetapi jika otot skelet tidak digunakan akan menyebabkan atropi atau penurunan ukuran dan kekuatan otot serta menjadi tidak lentur.

Kekuatan Otot

Kekuatan otot adalahkontraksi maksimal yang dihasilkan oleh otot.[2-4]

Kekuatan otot yang menurun akan mengganggu keseimbangan tubuh dan meningkatkan risiko jatuh.ACSM, dan the *Surgeon General's Report on Physical Activity and Health* mengakui pentingnya latihan kekuatan, khususnya untuk usia lanjut. [2]

Kekuatan otot dapat diukur dengan cara statis menggunakan variasi alat dinamometer (*hand grip, push-pull* dan *back-leg dynamometer*).

ACSM menganjurkan program dasar latihan kekuatan untuk 8-10 jenis otot sebagai berikut:

- frekuensi latihan: 2-3 kali seminggu
- repetisi: 8-12 kali
- set:2-3 kali

Daya Tahan Otot

Daya tahan otot adalah kemampuan otot untuk melakukan kontraksi berulang terhadap suatu beban submaksimal dalam jangka waktu tertentu.

Daya tahan otot dapat dites dengan cara sederhana yakni:

- *Sit up*
- *Push up*

Kelenturan

Kelenturan adalah kemampuan menggerakkan sendi untuk mencapai lingkup gerak sendi penuh.[2,3]

Kelenturan penting untuk aktivitas hidup manusia sehari-hari dan juga kinerja atlet, sehingga perlu mempertahankan kelenturan pada seluruh gerak sendi.

Klasifikasi Obesitas berdasarkan Asia Pasific Task Force:[5]

Klasifikasi	**BMI (kg/m^2)**	**Risiko komorbiditas**	
Lingkar Pinggang		<90 cm (laki-laki) <80 cm (perempuan)	≥90 cm (laki-laki) ≥80 cm (perempuan)
Berat Badan Kurang	<18.5	Rendah (tapi risiko meningkat pada masalah klinis lain)	Rata-rata
Normal	18.5 – 22.9	Rata-rata	Meningkat
Berat Badan Lebih	≥23		
Risiko	23 – 24.9	Meningkat	Sedang
Obesitas I	25 – 29.9	Sedang	Berat
Obesitas II	≥30	Berat	Sangat berat

Kelenturan tergantung pada beberapa faktor, yakni regangan sendi, pemanasan yang cukup, kekakuan otot, ligament, dan tendon.Kelenturan bersifat spesifik pada setiap sendi, untuk itu perlu dilatih secara khusus.

Latihan kelenturan/latihan fleksibilitas biasanya disebut dengan *stretching. Stretching* mudah dipelajari, sehingga setiap orang dapat belajar dan melakukan *stretching,*karena *stretching* tidak membutuhkan kondisi fisik prima atau ketrampilan khusus seperti atlet. Teknik *stretching* yang sama dapat dilakukan oleh siapa, di mana dan kapan saja misalnya saat duduk seharian, saat melakukan pekerjaan rumah tangga, saat berdiri, saat menyetir ataupun saat berolahraga teratur, baik di tempat kerja, di dalam mobil, di rumah, di pantai dan lain-lain.

Melakukan *stretching* secara teratur akan bermanfaat untuk:[6]

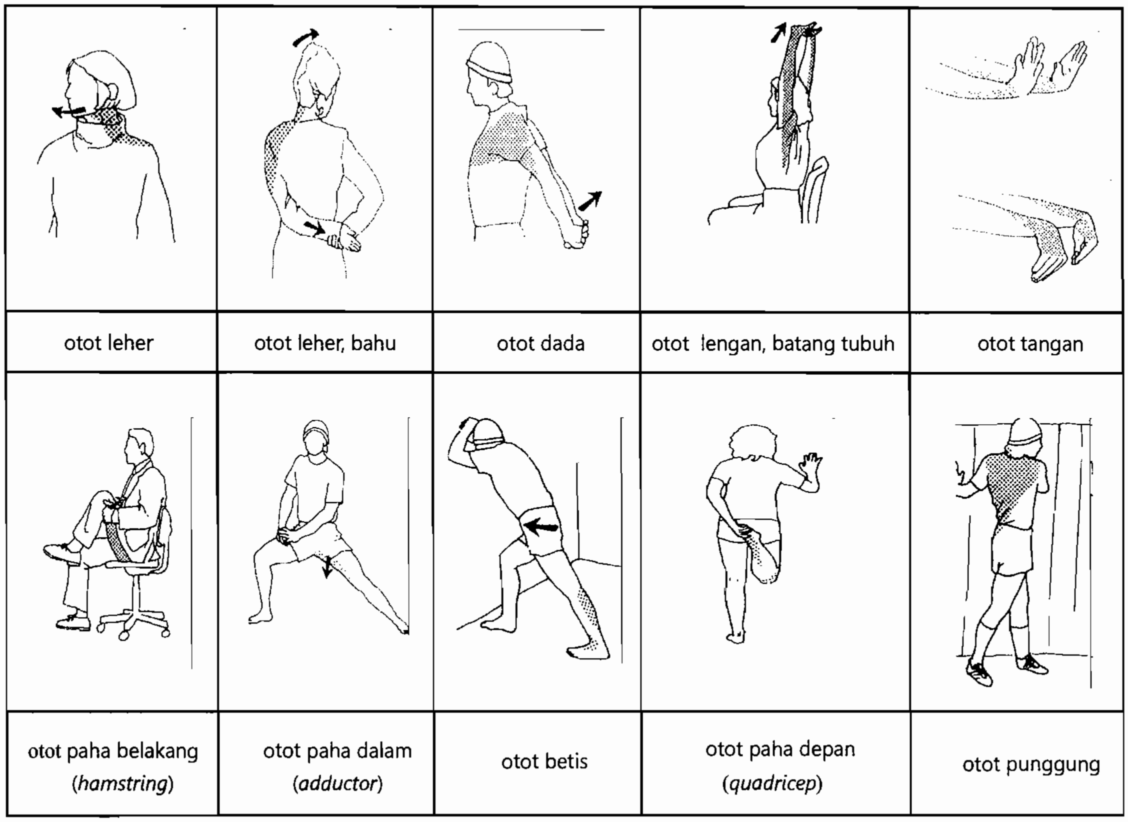
- Mengurangi ketegangan dan membuat tubuh terasa relaks
- Membantu koordinasi dengan memperoleh gerakan yang bebas dan mudah
- Meningkatkan lingkup gerak sendi
- Membantu mencegah cedera seperti strain otot.
- Membuat aktivitas yang berat menjadi lebih ringan.
- Membantu memelihara tingkat kelenturan
- Mengembangkan kesadaran mengenal tubuh sendiri dengan berfokus saat melakukan *stretching* di setiap sendi.
- Membuatperasaan lebih baik

Teknik melakukan *stretching*. Sayangnya banyak orang melakukan *stretching* dengan teknik yang salah. *Stretching* yang benar dapat dilakukan dengan cara rileks, lembut, perlahan, ditahan (tidak dipantul-pantulkan), tidak dilakukan pada saat nyeri dan di-sesuaikan dengan kondisi individu yang berbeda dalam ketegangan otot dan kelenturannya.

Setiap memulai *stretching akan* sangat efektif bila didahului dengan pemanasan.Misalnya dalam bentuk jalan pelan, jalan ditempat.

Standar minimum melakukan program *stretching*:

- Tujuan program latihan fleksibilitas adalah mencapai lingkup gerak sendi otot-otot besar/grup tendon yang disesuaikan dengan tujuan masing-masing individu.
- Durasi: tahan 10-30 detik. Walaupun ada bukti bahwa dengan melakukan statis *stretching* 60 detik akan memperoleh lingkup gerak sendi yang lebih besar dibandingkan 15-30 detik pada usia lanjut.
- Ulangan (*repetition*): 4 kali pada otot besar
- Frekuensi: Lakukan *static stretching* paling sedikit 2-3 kali seminggu[2,3], walaupun dalam satu referensi disarankan setiap hari bahkan setiap saat diperlukan.[6]


otot leher
otot leher, bahu
otot dada
otot lengan, batang tubuh
otot tangan
otot paha belakang (*hamstring*)
otot paha dalam (*adductor*)
otot betis
otot paha depan (*quadricep*)
otot punggung

Gambar 1. Contoh latihan kelenturan [6]

PEMILIHAN AKTIVITAS DAN LATIHAN FISIK

Pemilihan aktivitas dan latihan fisik bervariasi luas, sehingga secara umum ACSM menganjurkan frekuensi melakukan latihan secara teratur 5 kali seminggu selama minimal 30 menit dengan intensitas sedang. Untuk menjelaskan kepada pasien yang dimaksud dengan intensitas sedang secara sederhana dapat diukur dengan tes bicara. Jika pemilihan latihan misalnya dengan jalan kaki, maka intensitas sedang dapat diketahui dengan pasien masih dapat berbicara tapi tidak bisa bernyanyi.[7]

Saat ini alat pedometer banyak dipakai orang. Alat ini diperlukan untuk mengukur pola hidup ber-gerak aktif melalui aktivitas dan latihan fisik dengan menghitung langkah per hari. Untuk mencapai 10.000 ribu langkah per hari dapat diperoleh dari rangkaian 30 menit latihan jalan dengan intensitas sedang. Saat bekerja di kantor misalnya naik tangga, waktu istirahat makan dan setelah usai kantor melakukan kegiatan di seputar rumah. Sebagai pedoman tabel berikut ini dapat menggambarkan gradasi aktivitas fisik berdasarkan langkah per hari.

Tabel. Indeks Aktivitas Fisik dengan Jumlah Langkah Per hari Orang Dewasa:[7]

Jumlah Langkah/ hari	Tingkat Aktivitas Fisik
<5.000	Kurang gerak (*Sedentary*)
5.000-7.499	Kurang aktif
7.500-9.999	Agak aktif
10.000-12.499	Aktif
>12.500	Sangat aktif

BEBERAPA KONDISI KHUSUS YANG MEMERLUKAN LATIHAN FISIK

Secara umum dapat menggunakan FITT singkatan dari **F**rekuensi, **I**ntesitas, ***T**ime* (waktu/durasi), **T**ipe/ bentuk latihan fisik. Untuk kemajuan program latihan, diprioritaskan pada penambahan waktu berlatih dari pada intensitasnya.

Artritis:[7]

Manfaat berlatih:

- Mengurangi rasa kaku
- Memelihara serta meningkatkan kekuatan otot di sekitar sendi.

Hindari latihan dengan intesitas berat terutama saat terjadi tanda-tanda inflamasi akut. Jika arthritis terjadi pada tungkai bawah, cegah berlatih dengan menggunakan kaki seperti jalan di alat *treadmill* atau menggunakan sepeda, pertimbangkan menggunakan lengan dengan peralatan ergometer sepeda.Secara khusus hati-hati saat melakukan pemanasan (harus dengan intensitas ringan) sebelum melakukan latihan inti yang lebih berat.

Umumnya penderita nyeri lutut dan paha, baik akut atau kronis, mengeluh sulit berjalan. Pada pasien tersebut disarankan untuk latihan dengan tekanan ringan pada sepanjang sendi tungkai bawah seperti berenang, berjalan, senam di dalam air yang mengurangi efek gravitasi. Latihan di dalam air hangat 28-31^{0}C akan membantu mengurangi rasa nyeri dan memperoleh relaksasi otot. Berjalan menggunakan tongkat juga baik khususnya menghindari beban sendi.Selain itu latihan di kursi (*chair exercise*) juga merupakan pilihan bila tidak punya sepeda atau jauh dari sarana kolam renang.

Program latihan khusus:

- Latihan fleksibilitas setiap hari, tahan 10-15 hitungan pada setiap otot yang dilatih. Boleh diulang sampai 4 kali.
- Latihan kekuatan 2-3 kali seminggu, ulangan 8-12 kali, 2-3 set.

Hipertensi:

Manfaat berlatih:

- Mengurangi tekanan darah sistol dan diastol mencapai 4-9 mmHg.[2,7]Membantu mengurangi berat badan dan mempertahankan berat badan ideal.

Dilarang melakukan latihan saat tekanan darah sistol istirahat ≥ 200mmHg dan diastol ≥110 mm Hg.[7]

Program latihan khusus:

- Latihan ketahanan jantung paru (aerobik) intensitas sedang 3-5 kali seminggu
- Latihan kekuatan 2-3 kali seminggu, berat beban dimulai dengan beban yang ringan (beran badan) dilanjutkan dengan 500 gram, 1 kg, 2 kg dan seterusnya dinaikkan secara bertahap sesuai kondisi dan kemampuan individu. Saat latihan kekuatan hindari menahan napas agar tidak terjadi manuver valsava.

Osteoporosis[7]

Manfaat berlatih:

- Mengurangi insidens patah tulang karena osteo-porosis dengan meningkatkan puncak massa tulang yang diraih pada waktu anak-anak, remaja dan dewasa muda melalui aktivitas fisik yang cukup dipelihara sampai dewasa.
- Memperlambat laju kehilangan massa tulang dengan bertambahnya usia.
- Mengurangi risiko jatuh dengan memperbaiki kekuatan otot dan keseimbangan.

Program latihan khusus:

- Latihan kekuatan 2-3 kali seminggu, 8-12 ulangan, 2-3 set.
- Latihan ketahanan jantung-paru dengan pem-bebanan

3-5 kali seminggu (contoh: jalan, jogging, senam) dengan intensitas sedang, waktu 30-60 menit.

Diabetes

Manfaat berlatih:

- Memperbaiki toleransi glukosa
- Meningkatkan sensitivitas insulin
- Menurunkan HBA_{1c}
- Mengurangi kebutuhan insulin
- Memperbaiki faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskular seperti profil lipid, tekanan darah, berat badan, kapasitas fungsional
- Mencegah diabetes melitus

Program latihan khusus:

Latihan ketahanan jantung-paru (aerobik) dengan menggunakan otot besar, ritmik dan berkesinambungan. Frekuensi minimal 5 hari dalam seminggu[7], bahkan ACSM menganjurkan sampai 7 kali seminggu.[3] Hindari tidak beraktivitas dalam dua hari berturut-turut karena latihan dapat membantu mempertahan-kan kadar glukosa yang rendah dan memperbaiki sensitifitas insulin. Sejumlah aktivitas minimal bermanfaat dibandingkan tidak melakukan apa-apa. Pada penderita diabetes yang jarang bergerak, disarankan memulai latihan dengan intensitas ringan dengan tujuan dapat menaikkan aktivitas fisik ke intensitas sedang. Waktu berlatih 20-60 menit sehari, tidak harus terus menerus tetapi dapat dilakukan melalui beberapa kegiatan yang lebih singkat (10 menit) dan secara akumulatif mencapai waktu tertentu (total 150-300 menit per minggu dengan intensitas sedang) [3]

Latihan tambahan adalah latihan kekuatan dengan frekuensi 2 kali seminggu, tidak pada hari yang berurutan. Intensitas 8-12 repetisi dengan 2-3 set untuk 8-10 otot besar seluruh tubuh.

Pencegahan

Masalah utama saat berlatih pada penderita diabetes adalah hipoglikemi, untuk itu perlu memonitor kadar glukosa sebelum dan sesudah berlatih, khususnya bagi pemula dan pada saat meningkatkan dosis latihan.Selain itu perlu mengukur denyut nadi, bila nadi sebelum pemanasan >100 kali per menit, tunggu 15 menit, ulangi lagi dan cek kadar gula darah. Pertimbangkan menghindari berlatih pada saat puncak insulin. Dianjurkan berlatih dibawah pengawasan untuk mengurangi risiko hipoglikemi.

Berat Badan Berlebih, Obesitas

Regimen menurunkan berat badan dengan mengurangi kalori yang masuk dan meningkatkan pembakaran kalori melalui aktivitas fisik dan latihan fisik dapat menurunkan hingga 9-10% dari berat badan. Hal yang menjadi perhatian adalah bahwa aktivitas fisik hanya sedikit berpengaruh menurunkan berat badan dalam 6 bulan pertama dibandingkan dengan diet. Namun, latihan fisik yang cukup dapat mempertahankan kehilangan berat badan.

Berat badan berlebih dan obesitas umumnya dihubungkan dengan penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes dan penyakit jantung. Pasien diwajibkan melakukan skrining sebelum melakukan tes dan latihan.

Program latihan khusus:[3,7]

Rekomendasi umum untuk berat badan berlebih dan obesitas tanpa penyakit penyerta adalah latihan ketahanan jantung-paru (aerobik) selama 30-60 menit per hari sampai total minimum 150 menit per minggu dengan intensitas sedang sampai berat akan memberikan manfaat kesehatan secara umum. Modifikasi dengan menaikkan frekuensi sampai 5 kali atau lebih dalam seminggu dilakukan untuk memaksimalkan kalori yang keluar. ACSM menganjurkan menambah waktu latihan secara progresif hingga 60-90 menit per hari.Latihan di *treadmill* tidak dianjurkan, dialihkan menjadi latihan pada sepeda statis dengan tempat duduk yang tepat dan nyaman, latihan di air seperti berenang, berjalan atau senam di air menjadi pilihan yang perlu dipertimbangkan.

Selain itu dapat ditambahkan latihan kekuatan untuk membantu keseimbangan dan juga latihan fleksibilitas.

Dengan melakukan aktivitas fisik dan latihan fisik yang baik, benar, terukur dan teratur dapat memelihara serta meningkatkan kesehatan dan kebugaran fisik.

REFERENSI

Tim Departemen Kesehatan. Pedoman Kesehatan Masyarakat Perkotaan. Pedoman Kesehatan Olahraga; 2003.

Nieman DC. Exercise testing and prescription. A Health-related approach. Seventh Edition. Published by McGraw-Hill Companies; 2011

American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Eighth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia . Petunjuk Teknis Pengukuran Kebugaran Jasmani; 2005.

Bray GA, Bouchard C. Handbook of Obesity. Clinical Applications. Second edition; 2004

Anderson B. Stretching. Unites States and Canada by Publishers Group West; 2000.

Jonas S, Phillips EM. ACSM's Exercise is Medicine. A Clinician's Guide to Exercise Prescription; 2009

531

KESEHATAN WISATA

Ketut Suastika

PENDAHULUAN

Jumlah orang yang melakukan wisata mancanegara meningkat setiap tahun. Menurut statistik dari *World Tourism Organization*, wisatawan mancanegara pada tahun 2008 mencapai 922 juta. Wisata mancanegara diperkirakan mencapai 1 miliar pada tahun 2010 dan 1,6 miliar pada tahun 2020. Lebih dari setengah (52%) wisatawan berpergian menggunakan pesawat udara, dan sisanya menggunakan jalan (39%), kereta api (3%) dan jalur air (6%). Berdasarkan data dari Dinas Pariwisata Bali tahun 2005-2009, wisatawan yang datang secara langsung ke Indonesia dan Bali berjumlah 6,323 juta dan 2,229 juta pada tahun 2009.[1]

Wisata ke mancanegara dapat menyebabkan berbagai risiko kesehatan, tergantung dari ciri wisatawan maupun tipe perjalanannya.Wisatawan mungkin terpapar secara tiba-tiba dengan perubahan ketinggian, kelembaban, suhu, dan mikroba yang dapat menyebabkan masalah kesehatan.Risiko kesehatan serius juga bisa terjadi di daerah dimana mutu akomodasinya buruk dalam hal kualitas kebersihan dan sanitasi, layanan medis yang kurang memadai, dan kurangnya penyediaan air bersih. Kecelakaan lalu-lintas juga cukup sering menimpa wisatawan, di samping masalah terkena infeksi. Semua calon wisatawan yang akan melaksanakan perjalanan hendaknya mendapat informasi tentang potensi bahaya di tempat tujuan dan memahami apa yang harus dilakukan untuk melindungi kesehatannya dan meminimalkan risiko terjadi penyakit.[2]

Secara tradisional, kesehatan wisata bertujuan untuk membantu wisatawan terhindar dari penyakit terkait wisata yang bisa diperoleh di daerah tujuan wisata (luar negeri). Pada dasarnya kesehatan wisata dapat dibagi menjadi 4 topik: pencegahan (vaksinasi dan anjuran wisata), bantuan (pemilihan untuk pemulangan dan pengobatan medis wisatawan), *wilderness medicine* (kedokteran ketinggian, kedokteran kapal, kedokteran ekspedisi, dan lain-lain), dan akses layanan kesehatan yang diberikan oleh asuransi.[2]

RISIKO KESEHATAN SECARA UMUM

Berbagai jenis risiko kesehatan yang terkait dengan wisata telah dirangkum oleh WHO tahun 2010, seperti dijabarkan di bawah ini.[2]

Risiko Terkait Wisata

Faktor kunci yang menentukan risiko wisatawan adalah: model transport, tujuan, lama dan musim wisata, tujuan wisata, standard akomodasi dan kebersihan makanan, perilaku wisatawan, dan kesehatan dasar wisatawan.

Daerah tujuan dengan akomodasi, kebersihan dan sanitasi, layanan kesehatan, dan kualitas air yang memenuhi standard tinggi relatif kecil memberikan risiko terhadap kesehatan wisatawan, kecuali wisatawan mempunyai penyakit yang telah ada sebelumnya. Epidemiologi penyakit infeksi di negara tujuan penting diketahui oleh wisatawan. Adanya wabah di negara tujuan juga hendaknya diketahui oleh wisatawan dan dokter kedokteran wisata. Adanya bencana alam, wabah penyakit baru sering tidak dapat diprediksi sebelumnya.

Model transportasi, lama kunjungan, dan perilaku wisatawan menentukan kemungkinan terpapar infeksi; dan ini mempengaruhi keputusan tentang kebutuhan pencegahan, misalnya vaksinasi tertentu atau pengobatan anti-malaria. Lama kunjungan juga memungkinkan terpapar dengan perubahan suhu dan kelembaban atau polusi atmosfer yang berkepanjangan.

Tujuan kunjungan juga merupakan hal penting terkait risiko kesehatan. Perjalanan bisnis ke kota, dimana wisatawan menghabiskan waktunya di dalam hotel atau pusat pertemuan dengan standard akomodasi tinggi, atau perjalanan wisata yang diorganisasi dengan baik memiliki risiko lebih kecil dari pada berwisata ke daerah terpencil, baik untuk tujun bekerja maupun kesenangan. Perilaku juga berperan besar, misalnya pergi keluar pada malam hari di daerah endemik malaria tanpa persiapan pencegahan akan menyebabkan terkena infeksi malaria. Gigitan serangga, hewan pengerat atau hewan lainnya, agen infeksius makanan dan air terkontaminasi, kurangnya fasilitas pelayanan kesehatan, dan wisata ke daerah terpencil akan membahayakan wisatawan. Di manapun tujuannya dan apapun model transportasinya, wisatawan harus berhati-hati terhadap kemungkinan kecelakaan terutama di jalan atau saat melakukan olahraga.

Konsultasi Medis Sebelum Wisata

Setiap wisatawan yang akan bepergian ke negara sedang berkembang harus berkonsultasi dengan dokter sebelum perjalanan. Sebaiknya konsultasi dilakukan 4 minggu sebelum bepergian atau lebih awal jika tujuannya adalah untuk bekerja di luar negeri. Tujuan konsultasi adalah untuk menentukan akan keperluan vaksinasi atau pemberian obat malaria untuk pencegahan.

Pemeriksan gigi dan ginekologi untuk perempuan mungkin diperlukan terutama bagi mereka yang bepergian jangka panjang atau tujuannya ke daerah terpencil.

Penilaian Risiko Kesehatan Terkait Wisata

Tenaga medis akan memberikan rekomendasi meliputi vaksinasi dan pengobatan lainnya berdasarkan penilaian risiko dari wisatawan, tergantung dari penyakit dasar yang dipunyai atau kemungkinan penyakit yang diperoleh di daerah tujuan. Pengumpulan informasi dan penilaian risiko secara rinci hendaknya ditanyakan kepada wisatawan. Pertanyaan dalam bentuk *checklist* yang diisi oleh wisatawan merupakan salah satu cara mudah untuk mendapatkan informasi.

Perlengkapan Kesehatan

Perlengkapan kesehatan (*medical kit*) perlu disediakan selama perjalanan, terutama bagi mereka yang bepergian ke negara sedang berkembang atau ke daerah dimana penyediaan layanan kesehatan tidak jelas. Perlengkapan ini meliputi obat-obatan dasar untuk mengobati penyakit umum, bantuan pertama, dan berbagai alat medis lainnya seperti semprit dan jarum, yang mungkin diperlukan oleh wisatawan selama perjalanan.

Beberapa alat-alat perawatan juga perlu disiapkan, kecuali yakin bahwa di tempat tujuan tersedia, misalnya untuk perawatan gigi, perawatan mata (misalnya lensa kontak), perawatan kulit, dan kebersihan pribadi.

Perlengkapan kesehatan dasar untuk bantuan pertama antara lain: plester, pembersih luka antiseptik, pembalut (*bandages*), tetes mata, pembasmi serangga, obat sengatan serangga, krim dan obat antihistamin, dekongestan hidung, garam rehidrasi oral, gunting dan jarum kesehatan, analgesik sederhana (misalnya parasetamol), perlengkapan untuk luka (*dressing*) steril, termometer klinis, pelindung sinar matahari (*sunscreens*), dan pelindung telinga (*earplugs*).

Perlengkapan lainnya yang disesuaikan dengan daerah tujuan dan kebutuhan individu: obat antidiare (antibiotik, antimotilitas, rehidrasi oral), antibiotik spektrum luas (misalnya flukloksasilin, amoksisilin), bubuk antijamur, obat antimalaria, kelambu, persedian yang memadai untuk kondom dan kontrasepsi oral, obat untuk segala kondisi medis yang ada sebelumnya, sedatif, semprit dan jarum steril, desinfektan cair, pelindung sinar matahari, keperluan lainnya yang diperkirakan dibutuhkan berdasarkan tempat tujuan dan lamanya kunjungan.

Wisatawan dengan Keadaan Medis Sebelumnya dan Kebutuhan Khusus

Risiko kesehatan terkait wisata adalah lebih besar pada kelompok wisatawan tertentu, misalnya bayi dan anak-anak, perempuan hamil, lanjut usia, cacat, dan yang mempunyai penyakit. Risiko kesehatan bervariasi tergantung dari tujuan wisata, seperti bertujuan untuk mengunjungi teman atau keluarga atau tujuan keagamaan, untuk bekerja atau bisnis. Semua wisatawan memerlukan saran medis umum dan kesehatan wisata khusus, termasuk pencegahan (*precaution*) khusus.

Perjalanan udara mungkin menyebabkan ketidaknyamanan bagi bayi dan kontraindikasi untuk bayi yang berusia dibawah 48 jam. Bayi dan anak-anak sensitif terhadap perubahan ketinggian dan radiasi ultraviolet. Selain itu, bayi dan ank-anak mempunyai kebutuhan khusus untuk vaksinasi dan pencegahan malaria. Kelompok ini juga lebih mudah mengalami dehidrasi dan terjangkit infeksi dibandingkan orang dewasa. Para lanjut usia memerlukan saran medis sebelum bepergian jarak jauh.

Secara umum, perempuan hamil tidak dilarang untuk bepergian, kecuali perkiraan waktu persalinan sudah dekat. Waktu bepergian yang paling aman untuk perempuan hamil adalah pada trimester kedua. Beberapa perusahan penerbangan melakukan larangan terbang kepada perempuan dengan kehamilan lanjut dan periode neonatal. Perempuan hamil akan mendapatkan komplikasi serius jika terserang malaria dan hepatitis E, sehingga sebaiknya menghindari kunjungan ke daerah endemis penyakit tersebut. Perjalanan ke ketinggian dan daerah terpencil tidak dianjurkan selama kehamilan.

Kecacatan fisik umumnya bukan halangan untuk bepergian sepanjang keadaan kesehatan baik. Jasa penerbangan umumnya menyediakan bantuan untuk orang cacat.

Orang yang menderita penyakit kronik hendaknya meminta saran medis sebelum merencanakan perjalanan. Keadaan yang bisa meningkatkan risiko wisata adalah: penyakit kardiovaskular, hepatitis kronik, penyakit radang usus kronik, penyakit ginjal kronik yang memerlukan dialisis, penyakit paru kronik, diabetes mellitus, epilepsi, penggunaan imunosupresan untuk pengobatan atau untuk infeksi HIV, penyakit tromboemboli sebelumnya, anemia berat, kelainan jiwa berat, dan semua penyakit kronik yang memerlukan intervensi medis secara teratur. Wisatawan dengan penyakit kronik harus membawa seluruh obat-obatannya selama wisata, dan membawa nama dokter yang mengetahui keadaan penyakitnya. Dokter yang merawat sebaiknya menulis jenis obat dan aturan pemakaiannya dengan jelas yang akan dibawa oleh wisatawan.

Asuransi untuk Wisatawan

Semua wisatawan dianjurkan mempunyai asuransi selama wisata.Biaya pengobatan mungkin lebih mahal di negara tujuan. Pada kasus kematian di luar negeri mungkin amat mahal dan sulit dalam pengurusan jenasah. Asuransi hendaknya meliputi perubahan tujuan perjalanan, pemulangan balik mendadak karena alasan kesehatan, rawat inap di rumah sakit, perawatan medis jika sakit atau kecelakaan dan pemulangan balik jenazahnya jika terjadi kematian.

Peran Profesional Industri Wisata

Operator perjalanan, agen wisata, perusahaan penerbangan dan angkutan laut masing-masing bertanggung jawab terhadap keselamatan wisatawan. Industri wisata hendaknya memberi perhatian bagaimana agar wisatawan aman selama perjalanan ke negara lain.

Agen atau operator wisata hendaknya memberikan wisatawan panduan terkait kesehatan seperti: menganjurkan memeriksakan kesehatan begitu ada rencana berwisata terutama ke daerah yang mempunyai risiko kesehatan, sebaiknya dilakukan 4-8 minggu sebelum bepergian; saran dokter wisata sebelum berangkat, informasi tentang bahaya dan keamanan pribadi; mengingatkan menggunakan asuransi kesehatan yang menyeluruh; informasi tentang prosedur pengembalian dana, terutama bila asuransi diberikan oleh agen atau perusahan wisata; memberikan informasi tentang vaksinasi wajib untuk demam kuning, pencegahan malaria, bahaya kesehatan penting lainnya di daerah tujuan, dan ada-tidaknya fasilitas layanan medis yang baik di tujuan wisata.

Tanggung Jawab Wisatawan

Wisatawan wajib mencari informasi dan saran dari tenaga medis dan profesional industri wisata untuk membantu menghindari adanya masalah kesehatan selama perjalanan. Bagaimanapun, wisatawan harus bertanggung jawab terhadap masalah kesehatan dirinya dan pencegahan penularan penyakit menular. Hal yang menjadi tanggung jawab wisatawan antara lain: memutuskan perjalanan, mengenal dan menerima risiko yang terjadi, mencari saran medis sebaiknya 4-8 minggu sebelum bepergian, bersedia mendapatkan vaksinasi dan kebutuhan medis lainnya, membuat perencanaan yang baik sebelum berangkat, membawa perlengkapan medis dan mampu meng-gunakannya, mempunyai asuransi kesehatan yang memadai, memperhatikan pencegahan sebelum, selama dan setelah perjalanan, membawa segala keperluan obat-obatan dan perlengkapan kesehatan lainnya yang dianjurkan dokter, menjaga kesehatan anak-anak yang diajak; memperhatikan pencegahan untuk menghindari penularan penyakit infeksi kepada orang lain selama dan setelah perjalanan, melaporkan sepenuhnya setiap penyakit saat kembali, termasuk informasi tentang semua perjalanan, menghargai negara tuan rumah dan penduduknya, hindari kontak seksual tanpa pelindung dan menjaga perilaku seksual.

Pemeriksaan Medis Setelah Wisata

Wisatawan dianjurkan untuk melaksanakan pemeriksaan medis, jika: menderita penyakit kronik (seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, penyakit paru kronik), menderita sakit dalam seminggu setelah pulang (terutama demam, diare menetap, muntah, ikterus, kelainan saluran kemih, penyakit kulit atau infeks genital), menerima pengobatan malaria selama wisata, terpapar dengan penyakit serius selama perjalanan, menghabiskan waktu lebih dari 3 bulan di negara sedang berkembang.

POTENSI MASALAH KESEHATAN

Falvo (2011) telah menulis secara rinci tentang anjuran kepada wisatawan tentang kemungkinan atau potensi masalah kesehatan yang dihadapi wisatawan selama bepergian, seperti dijabarkan dibawah ini.[3]

Kecelakaan

Kecelakaan merupakan salah satu penyebab terbanyak masalah kesehatan wisatawan. Semua jenis kendaraan bermotor berpotensi menjadi sumber kecelakaan. Kebiasaan mengemudi mungkin berbeda dengan di negara asalnya. Jika wisatawan tidak nyaman atau familiar dengan jenis kendaraan (transmisi standard, sepeda motor, sepeda, dan sebagainya) dia mempunyai risiko dalam mengendarai kendaraan.

Ketinggian

Ketinggian di atas 10.000 kaki mungkin menyebabkan *acute mountain sickness* (AMS) yang ditandai dengan pusing, nyeri kepala, lelah, menggigil, dan/atau muntah. Kelainan yang lebih berat ditandai oleh sesak nafas (edema paru akibat ketinggian) atau letargi berat (edema otak akibat ketinggian). Penyesuaian (aklimatisasi) ketinggian perlu dilakukan sebelum melakukan aktivitas berat. Merokok dan penggunaan alkohol hendaknya dikurangi. Asetazolamid dapat digunakan untuk mencegah AMS. Istirahat dan aklimatisasi lebih lanjut diperlukan untuk gejala yang ringan. Jika timbul gejala berat, seperti perubahan status mental, maka wisatawan harus diturunkan segera.

Terpapar Hewan

Wisatawan yang terpapar binatang dapat berisiko untuk terserang rabies atau penyakit zoonosis yang lain. Rabies merupakan penyakit endemik di negara sedang berkembang.

Pengobatan

Perhatikan interaksi semua obat-obatan yang dibawa dan sering digunakan wisatawan. Antasid dan obat antidiare sering menggangu penyerapan obat.

Infeksi Menular Seksual

Infeksi menular seksual lebih sering dan tampaknya lebih resisten terhadap antibiotik di banyak negara dari pada di Amerika Serikat. Dianjurkan menggunakan kondom jika melakukan hubungan seksual dengan pasangan baru selama wisata.

Terpapar Sinar Matahari

Di negara tropis, di ketinggian, dan di atas salju dan air, paparan sinar matahari mungkin lebih banyak dari yang diperkirakan.Wisatawan hendaknya menggunakan pelindung sinar matahari berspektrum luas (SPF paling kecil 30 dengan proteksi UVA dan UVB) dan menggunakan topi lebar dan kacamata. Tetrasiklin dan siprofloksasin, yang sering dianjurkan untuk diare pada wisatawan atau pencegahan malaria, dapat menyebabkan ruam terinduksi sinar matahari.

Berenang

Tempat berenang (kecuali kolam terklorinasi) mungkin terkontaminasi mikroba dari selokan atau limpahan tanah. Wistawan perlu menanyakan tentang schistosomiasis di tempat tersebut, dan jika meragukan sumber airnya maka sebaiknya cepat mengeringkan badan. Gunakan alas kaki jika tidak yakin keadaan permukaan tanah.

Vaksinasi

Wisatawan harus mengetahui kebutuhan akan vaksinasi demam kuning di negara yang akan dikunjungi, termasuk yang akan disinggahi selama penerbangan. Hukum kesehatan internasional mengizinkan tidak melakukan vaksinasi jika ada surat dokter yang menyatakan kontraindikasi untuk vaksin. Sterilitas, keampuhan, atau kandungan vaksin tidak dapat digaransi di beberapa negara dan proteksi mungkin tidak sepenuhnya untuk paling sedikit 10 hari setelah inokulasi.

Pasca Wisata

Wisatawan perlu berkonsultasi dengan petugas kesehatan jika ditemukan kelainan setelah kembali dari berwisata. Jika keluhan terjadi dalam 1 tahun setelah wisata, maka mungkin disebabkan oleh penyakit infeksi dengan masa inkubasi yang panjang. Pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan setelah kembali bagi wisatawan dipikirkan jika mereka datang dari daerah dimana air tidak bersih, infeksi menular seksual tinggi, dan frekuensi tuberkulosis tinggi.

PENYAKIT INFEKSI TERKAIT WISATA

Berbagai macam risiko bisa dialami oleh wisatawan selama perjalannya (secara lebih detail dapat dibaca pada WHO, 2010). Penyakit infeksi merupakan penyakit yang dapat dikatakan paling sering diderita oleh wisatawan, khususnya yang berwisata di daerah tropik. Pada tulisan di bawah ini akan dibahas beberapa penyakit infeksi yang bisa meningkatkan kesakitan bahkan kematian wisatawan.

Arthropod-Borne Diseases

Artropod atau serangga tidak saja menyebabkan rasa tidak menyenangkan dan nyeri pada tempat gigitannya, tapi juga mungkin menyebabkan bahaya yang lebih berat seperti reaksi terhadap produksi racun (*venom*) atau alergi terhadap bahan yang diinjeksikan di tempat gigitan. Artropod juga dapat menularkan penyakit yang lebih berat dan mengancam nyawa seperti malaria, demam kuning, demam berdarah dengue, filariasis (nyamuk); ensefalitis viral (nyamuk, kutu); onkosersiasis (lalat hitam); leismaniasis (lalat pasir); tripanosomiasis Afrika (lalat tsetse); tripanosomiasis Amerika atau penyakit Chagas (serangga pengisap darah atau kutu busuk); *plague* dan tungiasis [kutu pengisap darah (*fleas*)]; tifus (kutu pengisap darah, tuma, kutu); dan demam berulang (tuma dan kutu).[3]

Masing-masing vektor artropod dan organisme yang menyebabkan penyakit ditemukan di daerah-daerah tertentu. Saat ini sudah tersedia vaksin untuk pencegahan [demam kuning, *plague*, *tick-borne encephalitis*, ensefalitis Jepang (*Japanese encephalitis*)] dan profilaksis antimikroba (malaria, tifus). Sebaiknya hindari paparan arthropod sebagai usaha pencegahan primer.

Rekomendasi untuk membantu memperkecil kemungkinan terpapar dengan arthropod,[3] yaitu:

- Kurangi berjalan di pedesaan (*countryside*).
- Gunakan baju lengan panjang dan celana panjang dengan warna terang, terutama di malam hari.
- Gunakan alas kaki sepanjang waktu dan selalu digoyangkan dahulu sebelum ditaruh (kalajengking senang tempat gelap dan hangat).
- Gunakan bahan anti serangga pada daerah badan dan pakaian yang terpapar. Pilih insektisida yang mengandung 25%-30% DEET (*N,N-dietil-m-toluamid* atau *N,N-dietil-3-metilbenzamid*) untuk kulit yang terpapar dan produk permetrin untuk pakaian, kelambu, dan peralatan kemah. Keampuhan dan lama repellant bervariasi tergantung produk dan spesies nyamuk, dan dipengaruhi oleh perubahan suhu, jumlah perspirasi, terpapar air, dan faktor-faktor lainnya.
- Tidur di ruangan yang berpengatur suhu atau di bawah kelambu di daerah yang ditemukan *arthropod-borne diseases*.
- Sebelum tidur, semprot ruangan atau kelambu dengan semprotan yang mengandung permetrin atau piretrum untuk membunuh nyamuk atau kutu.
- Gunakan kelambu yang utuh tanpa robekan.
- Hindari parfum atau krim, sabun wangi, dan pewangi setelah bercukur terutama pada malam hari.

Malaria

Malaria merupakan penyakit infeksi yang paling serius bagi wisatawan. Hampir semua kasus malaria sebenarnya dapat dicegah. Cara pencegahan dan pengelolaan terbaik adalah kewaspadaan terhadap risiko, hindari gigitan nyamuk, patuh memakai profilaksis, dan segera didiagnosis jika ada demam selama atau setelah kembali dari berwisata. Wisatawan yang bepergian ke daerah endemik malaria wajib menggunakan obat profilaksis.[2,4,5]Rejimennya tergantung dari pola plasmodia dan resistensi (Tabel 1).[2]

Flu Burung

Flu burung (*avian influenza*) disebabkan oleh virus flu burung patogenik tinggi (*highly pathogenic avian influenza A*/HN5N1) atau subtipe flu bukan manusia (misalnya H7, H9). Penularan flu burung terjadi dari burung ke manusia, mungkin dari lingkungan ke manusia, dan amat jarang dari manusia ke manusia. Gejala awalnya adalah demam dan gejala seperti flu (lesu, myalgia, batuk, nyeri tenggorok). Mungkin selain itu ditemukan gejala diare dan keluhan gastrointestinal. Penyakit ini berkembang dengan cepat dalam beberapa hari menjadi pneumonia.[2]

Penghambat neuramidase (oseltamivir, zanamivir) bermanfaat untuk profilaksis dan pengobatan infeksi H5N1. Jika berwisata di daerah dengan kasus flu burung, wisatawan dianjurkan untuk menghindari kontak dengan lingkungan risiko tinggi, seperti pasar burung, peternakan unggas, unggas yang bebas tanpa sangkar, atau permukaan yang terkontaminasi oleh bulu unggas. Juga menghindari mengkonsumsi unggas atau produk unggas dan telur yang kurang matang.[2]

Dengue

Penyebab dengue adalah virus dengue, suatu flavivirus dengan 4 subtipe. Umumnya dengue ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Ada tiga bentuk klinis dengue: demam dengue, demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue. Risiko terkena dengue tinggi di daerah endemik. Pencegahan dengue adalah dengan menghindari gigitan nyamuk terutama di siang hari.[2]

Diare Wisatawan

Diare wisatawan (*travelers' diarrhea*) adalah sindrom yang terkait dengan makanan atau air terkontaminasi yang terjadi selama dan sesaat setelah wisata. Penyakit

Tabel 1. Tipe Risiko dan Prevensi Malaria[2]

	Risiko malaria	Tipe prevensi
Tipe I	Risiko penularan malaria sangat terbatas	Hanya pencegahan gigitan nyamuk
Tipe II	Risiko penularan hanya malaria P. vivax atau P. falciparum yang masih sentitif-klorokin	Pencegahan gigitan nyamuk plus kemoprofilaksis klorokuin
Tipe III[a]	Risiko penularan P. vivax dan P. falsiparum, kombinasi dengan resistensi klorokuin baru	Pencegahan gigitan nyamuk plus kemoprofilaksis klorokuin + proguanil
Tipe IV	Risiko tinggi penularan malaria P. falsiparum, kombinasi dengan laporan resistensi obat antimalaria; atau Risiko sedang/rendah penularan malaria P. falsiparum, kombinasi dengan laporan resistensi obat tingkat tinggi[b]	Pencegahan gigitan nyamuk plus kemoprofilaksis atovaquon-proguanil, doksisiklin atau meflokuin (pilih berdasarkan pola laporan resistensi)

[a] Daerah dimana pencegahan Tipe III masih menjadi pilihan terbatas pada Nepal, Sri lanka dan Tajikistan, dan sebagian daerah Kolombia dan India. Jika diperlukan, pencegahan Tipe IV bisa digunakan

[b] Alternatifnya, jika wisatawan ke daerah pedesaan dengan malaria resisten banyak obat dan risiko infeksi malaria sangat rendah, pencegahan gigitan nyamuk dapat dikombinasi dengan stand-by emergency treatment (SBET). WHO, 2010.[2]

ini merupakan penyakit yang paling sering ditemukan pada wisatawan dan biasanya diderita oleh wisatawan dari daerah asal dengan standard kebersihan dan sanitasi yang tinggi ke daerah tujuan dengan standard yang lebih rendah. Diare dapat disertai mual, muntah, kram perut dan demam.Berbagai bakteri, virus, dan parasit dapat menyebabkan diare wisatawan, tapi sebagian besar disebabkan oleh bakteri. Untuk mengurangi risiko infeksi ini, sebaiknya konsumsi makanan dan air yang aman, misalnya dari hotel atau restoran.[2,3,6]

Sebagian besar diare ini sembuh sendiri dalam beberapa hari. Hal yang penting diperhatikan, khususnya pada anak-anak, adalah mencegah dehidrasi. Air atau larutan garam dapat digunakan untuk mencegah dehidrasi. Antibiotik dapat dipertimbangkan bila diare berat dan menetap lebih dari 2 hari (Tabel 2).[3]

Severe acute respiratory syndrome

Severe acute respiratory syndrome (SARS) disebabkan oleh koronavirus SARS (SARS-CoV), suatu virus dari hewan yang mungkin sumbernya kelelawar, kemudian menyebar ke hewan lain (kucing). Kasus pertama yang dilaporkan menginfeksi manusia terjadi di provinsi Guangdong, Cina pada tahun 2002. Epidemi SARS menyerang 26 negara dan menyebabkan lebih dari 8000 kasus pada tahun 2003. Penyebarannya terutama dari orang-ke orang, yang sebagian besar terjadi di layanan kesehatan.[2]

Gejala SARS seperti flu, yaitu demam, lesu, mialgia, nyeri kepala, diare, dan menggigil.Batuk, sesak napas, dan diare ditemukan pada minggu pertama atau kedua timbulnya penyakit. Pada kasus berat bisa terjadi kegawatan atau distres respiratorik dan memerlukan perawatan intensif. Saat ini tidak ada lagi dilaporkan adanya penularan penyakit ini, dan risiko penularannya rendah untuk wisatawan.[2]

HIV/AIDS

Penyakit menular seksual telah diketahui sejak zaman purba dan kini masih tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat, terutama semenjak adanya HIV/AIDS pada tahun 1980. Penyebab HIV/AIDS adalah infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), yang menyebabkan penyakit *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS). Infeksi ini menular melalui hubungan seksual tanpa proteksi (baik heteroseksual maupun homoseksual, lewat anal, vaginal ataupun oral). Kelompok risiko tinggi tertular penyakit ini adalah pengguna obat injeksi dan pekerja seksual, serta mereka yang hidup bersama penderita HIV/AIDS. Informasi tentang hubungan seksual yang aman amat penting untuk mencegah penyakit ini, seperti penggunaan kondom.[2,7]

Rabies

Rabies adalah ensefalitis akut, progresif, dan fatal yang disebabkan oleh virus neurotropik dari family *Rhabdoviridae*, genus *Lyssavirus*. Rabies ditularkan melalui gigitan hewan biasanya karnivora dan kelelawar.Anjing jalanan merupakan hewan paling sering yang menjadi sumber gigitan bagi wisatawan.

Setelah infeksi, masa inkubasinya bervariasi antara 1-3 bulan. Gejalanya berkembang mulai dari fase prodromal yang tidak spesifik sampai paresis atau paralisis; spasme otot menelan yang dapat dirangsang oleh sinar, bunyi, atau persepsi air (hidrofobi); delirium dan kejang; sampai koma dan meninggal. Pencegahan terpenting adalah dengan menghindari gigitan hewan (terutama anjing, monyet, kelelawar, dan kucing pada beberapa negara). Hal lain yang dapat dilakukan adalah vaksinasi dan pengobatan jika terpapar rabies.[2,8]

Salmonella dan Demam Tifoid

Salmonella serotipe Enteritidis (SE) merupakan serotype bakteri salmonella yang paling sering dilaporkan di seluruh dunia. Telur merupakan sumber penularan terpenting infeksi SE. Orang yang terinfeksi bakteri Salmonella menunjukkan gejala seperti demam, kram perut, dan diare yang dimulai 12-72 jam setelah mengkonsumsi makanan yang terkontaminasi. Penyakit ini berjalan 4-7 hari, dan sebagian besar akan sembuh tanpa antibiotik. Untuk menghindari penularan, telur, unggas, daging, susu, dan makanan lainnya harus dimasak dengan baik.

Demam tifoid atau paratifoid (enterik) merupakan penyakit sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella enterika* serotype tifi atau paratifi. Insidens penyakit ini

Tabel 2. Antibiotik dan Rekomendasi Diare[3]

Antibiotik untuk diare	Rejimen yang direkomendasikan
Doksisiklin hiklat	Satu tablet setiap 12 jam selam 3-5 hari. Kontraindikasi pada anak-anak dibawah 10 tahun, dan ibu hamil dan mnyusui
Trimetorprim dan sulfametoksazol	Satu tablet kekuatan ganda atau dua table kekuatan tunggal setiap hari selama 3-5 hari. Kontraindikasi pada kehamilan trimester ketiga, alergi sulfa, anemia, penyakit ginjal, atau defisiensi G6PD
Flurokuinolon (norfloksasin, siproflok-sasin)	Satu tablet dua kali sehari selama 3-5 hari. Kontraindikasi pada perempuan hamil dan menyusui dan anak-anak dibawah 18 tahun

Falvo CE, 2010[3]

pada wisatawan diperkirakan 3-30 kasus per 100.000 wisatawan yang datang ke negara sedang berkembang. Penularan demam tifoid melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi feses. Sumber bakteri adalah karier asimptomatik atau individu yang baru sembuh dari demam tifoid dan ini merupakan sumber utama terjadinya epidemi. Gejalanya tidak selalu spesifik, adanya febris merupakan tanda yang paling penting. Vaksinasi tifoid dianjurkan untuk wisatawan yang pergi ke negara dengan risiko sedang sampai tinggi.[2,9,10]

Penyakit yang dapat dicegah dengan vaksin

Vaksinasi bertujuan untuk merangsang imunitas agar dapat mencegah penyakit khususnya dari patogen infeksius. Vaksinasi merupakan cara yang efektif untuk mencegah penyakit infeksi tertentu.Walaupun demikian, vaksin jarang dapat melindungi 100% dari ancaman penyakit. Berdasarkan risiko wisatawan, dapat ditentukan kebutuhan vaksinasi dan atau profilaksis yang harus diberikan. Karena daya perlindungan vaksinasi memerlukan waktu, maka sebaiknya wisatawan berkonsultasi dengan tenaga medis 4-8 minggu sebelum keberangkatan agar cukup waktu mendapat vaksinasi yang lengkap.

Kategori dan vaksin yang akan diberikan kepada wisatawan dapat dilihat pada tabel 3. Sedangkan cara pemberian dan dosis vaksin untuk masing-masing penyakit secara detail dapat dibaca pada WHO (2010). Secara umum, pemberian vaksin untuk wisatawan dibagi menjadi 3, yaitu: (1) digunakan secara rutin; (2) dianjurkan sebelum wisata ke negara yang mempunyai penyakit endemik; (3) pada beberapa keadaan adalah wajib.[2]

PERAWATAN MEDIS PASCAWISATA

Dokter kesehatan wisata akan mengevaluasi jika ada wisatawan yang sakit setelah kembali ke negaranya. Hal yang harus dilakukan oleh dokter ini adalah mengenal semua penyakit terkait wisata, mendiagnosis penyakitnya, dan bila diperlukan melakukan rujukan.

Sindrom yang paling sering ditemukan pada wisatawan yang kembali adalah diare, penyakit saluran napas, kelainan kulit, dan demam. Hal berikut perlu diperhatikan untuk diagnosis banding: tempat geografis yang dikunjungi, aktivitas wisatawan, frekuensi penyakit khusus di suatu daerah, masa inkubasi dari patogen yang potensial, dan vaksin dan profilaksis lain yang digunakan. Contoh kaitan antara penyakit dan asal negara adalah: P. falsiparum dari Afrika Sub-Sahara (terutama Afrika Barat), riketsia dari Afrika Selatan, dengue dari Karibia dan Asia

Tabel 3. Vaksinasi untuk Wisatawan[2]

Kategori	Vaksin
Vaksinasi rutin	Difteria, tetanus, dan pertussis Hepatitis b Hemofilus influenza tipe B Papiloma virus manusia[a] Influenza[b] Morbili, parotitis, dan rubella Penyakit pneumokokus Poliomielitis Rotavirus[a] Tuberkulosis (BCG)[c] Varisela
Selektif untuk wisatawan	Kolera Hepatitis A[d] Ensefalitis Jepang[d] Penyakit meningokokus[d] Rabies Ensefaalitis yang ditularkan kutu Demam tifoid Demam kuning
Vaksinasi wajib	Demam kuning Penyakit meningokokus dan polio (diperlukan oleh Saudi Arabia untuk haji)

[a] Saat ini, vaksin ini saat ini sedang diperkenalkan di beberapa negara
[b] Rutin untuk kelompok usia tertentu dan ada faktor risiko, selektif untuk wisatawan umum
[c] Tidak lagi rutin di sebagian besar negara industri
[d] Vaksin ini juga termasuk dalam program imunisasi rutin di beberapa negara
WHO, 2010[2]

Tenggara, leishmaniasis kulit dari Amerika Tengan dan Selatan, dan demam tifoid dari Asia Selatan.[2]

KESIMPULAN

Belakangan ini jumlah wisatawan yang melakukan wisata antarnegara sangat banyak dan meningkat dari tahun ke tahun. Disamping memberikan kegembiraan, berwisata juga dapat menyebabkan berbagai risiko kesehatan. Risiko ini dapat dikurangi atau ditiadakan jika dipersiapkan dengan baik dari negaranya. Persiapan ini tergantung dari negara tujuan yang akan dituju. Berwisata ke negara tropis sering kali dihubungkan dengan berbagai penyakit tropik dan infeksi, yang jenisnya sesuai dengan geografisnya. Wisatawan mancanegara juga dapat berperan sebagai pembawa atau penular berbagai penyakit dari suatu negara ke negara lainnya atau negara asalnya. Jika ditemukan sesuatu kecurigaan menderita penyakit setelah pulang ke negara asalnya, sebaiknya wisatawan memeriksakan diri ke tenaga medis yang khusus menangani masalah kesehatan wisata.

REFERENSI

1. Statistik Pariwisata Bali 2009. Dinas Pariwaisata Bali. 2009.
2. World Health Organization. International travel and health. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. WHC press, Switzerland. 2010.
3. Falvo CE. Travel and health. CME/CE released: 05/06/2011. Medscape Education Public Health & Prevention. Perspective in prevention from the American College of Preventive Medicine. Available at: http://www.medscape.org/viewarticle/ 742128. Accessed 5/18/2011.
4. Hill RD, Erricson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The practice of travel medicine. Guideline by the Infectious diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1499-1539.
5. Suh KN, Kain KC, Keystone JS. Malaria. Can Med Assoc J 2004; 170: 1693-1702.
6. Diemert DJ. Prevention and self-treatment of traveller's diarrhea. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 583-594.
7. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infection in peoplenlivingb with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. Sex Transm Infect 2011; 87: 183-190.
8. Rupprecht CE and Shlim DR. Rabies. Centre for Disease Control and Prevention. Available at: http//:wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/rabies.htm. Accessed 5/26/2011.
9. Basnyat B, Maskey AP, Zimmerman MD, Murdoch DR. Enteric (Typhoid) Fever in Travelers. Clinical Infectious Diseases. 2005; 41: 1467-1472.
10. Centres for Disease Control and Prevention. Samonella serotype Enteridis. Available at: http//www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/disease/salmonella enteritidis.

532

OKSIGEN HIPERBARIK

Suyanto Sidik

PEDAHULUAN

Hiperbarik adalah suatu kondisi atau keadaan lingkungan dengan tekanan udara yang lebih besar dibandingkan dengan tekanan di dalam jaringan tubuh (1ATA). Keadaan ini dapat dialami oleh seseorang pada waktu menyelam dan di dalam ruang udara bertekanan tinggi (RUBT) yang dirancang baik untuk kasus penyelaman maupun pengobatan penyakit klinis.

Individu yang mendapat pengobatan hiperbarik oksigen (HBO) berada di dalam ruangan bertekanan tinggi (lebih besar dari 1 ATA) dan bernafas dengan oksigen 100% atau kurang.[1]

ASPEK FISIKA HIPERBARIK

Atmosfer terdiri dari campuran gas antara lain 20,94% oksigen, 78,08% nitrogen, 0,04% CO_2 dan sebagian kecil gas lain. Praktisnya, komposisi udara disederhanakan menjadi 21% oksigen dan 79% nitrogen. Tekanan total dari campuran gas ini pada permukaan air laut adalah 760 mmHg.[2]

Untuk menerangkan aspek fisika gas hiperbarik digunakan hukum fisika tentang gas, sebagai berikut:

1. **Hukum Dalton**, yang menyatakan bahwa tekanan suatu gas pada suatu campuran gas berbanding lurus dengan proporsi gas tersebut terhadap total colume campuran gas itu.Jadi tekanan parsial oksigen (PO_2) di udara = (21/100) x (760 mmHg) = 160 mmHg. Konsentrasi gas pada suatu cairan tidak hanya ditentukan oleh tekanan, melainkan juga koefisien kelarutan gas tersebut.
2. **Hukum Henry**, yang menyatakan bahwa jumlah gas yang larut dalam cairan berbanding lurus dengan tekanan gas dan koefisien kelarutan gas tersebut. Koefisien kelarutan berbeda pada tiap jenis cairan dan tergantung dari temperatur dan kelarutan berbanding terbalik terhadap temperatur.

Kelarutan gas respirasi pada temperatur tubuh adalah:

O_2	: 0,024 ml 0_2/ml darah atm PO_2
CO2	: 0,5 ml plasma/atm PCO_2
Nitrogen	: 0,067 ml/ml plasma/atm PN_2

Di sini nampak, bahwa CO2 jauh lebih mudah larut daripada oksigen.[1,3]

ASPEK BIOKIMIA

Oksigen sangat vital untuk kehidupan, tetapi terlalu banyak O_2 atau metabolisme O_2 yang tidak sesuai akan berakibat racun pada tubuh. Senyawa oksigen reaktif, sesuai dengan namanya berasal dari O_2, senyawa yang diperlukan oleh semua organisme aerobik termasuk manusia. Organisme aerobik memerlukan oksigen untuk menghasilkan ATP, suatu senyawa yang merupakan sumber energi bagi kebanyakan mahluk hidup, melalui fosforilasi oksidatif yang terjadi di mitokondira. Proses tersebut secara sederhana digambarkan sebagai berikut :

$$2\ NADH + 2H + O_2\ 2 \rightarrow NAD+ + 2H_2O + enzim$$
$$ADP + Pi \rightarrow ATP$$

Pada proses tersebut terjadi reduksi O_2 menjadi H_2O yang secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut :

$$O_2 + 4H + 4e \rightarrow H_2O$$

Dari persamaan terbut di atas mudah dilihat bahwa reduksi oksigen menjadi H_2O merupakan pengalihan 4 elektron ("4 electron transfer"). Dalam keadaan tertentu pengalihan elektron tersebut berjalan kurang sempurna sehingga terjadi senyawa oksigen reaktif yang sangat berbahaya, akan merusak sel apabila tidak direndam. Hal seperti itu terjadi dalam keadaan yang disebut stres oksidatif.[4]

EFEK FISIOLOGIK HIPERBARIK

Respirasi

Kekurangan oksigen pada tingkat sel menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme basal yang pokok untuk kehidupan suatu organisme. Untuk mengetahui kegunaan HBO di dalam mengatasi hipoksia seluler, perlu diketahui fase-fase respirasi dari pertukaran gas.[1]

Pada kondisi hiperbarik pertukaran gas respirasi terjadi melalui beberapa tahap (Jain, 1996):

1. **Fase ventilasi** merupakan penghubung antara lingkungan udara luar dengan fase transportasi. Oksigen diabsorbsi ke darah, mengalir melalui paru dan memasuki sirkulasi sistemik. Gangguan yang terjadi pada fase ini menyebabkan hipoksia jaringan.
2. **Fase difusi** merupakan pembatas fisik antara fase transportasi dengan fase ventilasi dan utilisasi, dianggap pasif. Gangguan fase ini dapat mempengaruhi pertukaran gas.
3. **Fase transportasi** merupakan penghubung antara lingkungan luar dengan organ (sel dan jaringan). Perbedaan PAO_2 (104 mmHg) dan PVO_2 (40 mmHg), menyebabkan oksigen berdifusi ke dalam darah paru. Dalam keadaan normal sekitar 97% oksigen di transportasi oleh hemoglobin, dan hanya sekitar 3% dalam keadaaan larut di plasma darah. Gangguan pada fase ini terjadi bila ada gangguan aliran darah lokal maupun sistemik, kelainan hemoglobin ada adanya *shunt* anatomis maupun fisiologis. Dengan menaikan tekanan gas di saluran pernafasan gangguan ini dapat diatasi.
4. **Fase utilisasi** pada fase ini terjadi metabolisme seluler. Jika terjadi gangguan fase ventilasi dan transportasi dapat menggagu fase ini. Gangguan ini dapat diatasi dengan HBO, kecuali bila disebabkan oleh gangguan dalam proses biokimia, enzim dan keracunan.

Telah diketahui bahwa oksigen pada tekanan tinggi dapat menyebabkan keracunan yang dapat dibedakan antara lain yaitu :

a. *Pau Bert Effect*, yaitu keracunan oksigen yang mengenai susunan syaraf pusat. Gejalanya antara lain:
   - Nausea
   - *Twitching* otot muka dan perifer
   - Kejang

b. *Lorain Smith Effect*, yaitu keracunan oksigen yang mengenai paru-paru. Gejalanya antara lain :
   - Batuk
   - Dispnea
   - Nyeri substernal

HBO pada manusia menyebabkan penurunan curah jantung sebesar 10 – 20%, yang disebabkan terjadinya bradikardia dan penurunan isi sekuncup. Pada jaringan yang normal terjadi vasokonstriksi sesaat yang kemudian dilanjutkan dengan vasodilatasi sehingga terjadi peningkatan perfusi oksigen dalam tubuh yang lebih besar dari biasanya.[1,3]

FARMAKOLOGI OHB

Pengobatan OHB menjadi efektif dengan harus memperhatikan farmakologi dengan mengubah kelainan patologi dan memperbaiki status klinik penderita. OHB digunakan seperti obat, yaitu memperhatikan beberapa hal seperti *therapeutic index*, *minimum effective concentration* (MEC) dengan oksigen, *minimum toxic concentration* (MTC) yaitu keadaan dimana di atas itu terapi menjadi gagal. Semuanya seperti obat dengan memperhatikan dosis, berat badan, usia, luas permukaan, diet, genetik, interaksi dengan obat dan keadaan penyakit penderita yang semuanya tampak dalam farmakokinetik obat. Pengobatan dengan memperhatikan konsentrasi oksigen inspirasi (FiO_2) pada tekanan ATA dengan waktu terapi. Oksigen yang diminta untuk pengobatan HBO menggunakan PO_2 (FiO_2 pada tekanan tertentu) dan waktu, seperti O_2 100% pada tekanan 2 ATA selama 60 menit atau O_2 100% pada tekanan 2,4 ATA selama 90 menit.[5]

PENGARUH HBO TERHADAP JARINGAN TUBUH

Pada kerusakan jaringan selalu terdapat hipoksia dan oksigen merupakan suatu faktor yang menentukan di dalam proses penyembuhan dan sebagai faktor penting dalam pertahanann terhadap infeksi. OHB mempunyai efek yang baik terhadap aliran darah dan kelangsungan hidup jaringan yang iskemik.[1,3,5]

Pada penggunaan oksigen hiperbarik terdapat dua mekanisme yang komplementer, yaitu terdapatnya tekanan lingkungan sekitar yang tinggi (*high ambient pressure)* dan dihirupnya oksigen murni, Ini menyebabkan terjadinya dua efek berbeda yaitu volumetrik yang didapatkan karena adanya peningkatan tekanan lingkungan sekitar dan efek solumetrik sebagai akibat dari tekanan parsial oksigen yang dihirup pasien.[6]

Efek volumetrik terjadi karena terdapatnya peningkatan tekanan lingkungan. Hal ini didasarkan pada hukum Boyle-Mariott yang menyatakan bahwa pada manusia jika terjadi suatu peningkatan tekanan lingkungan sekitar, maka akan menyebabkan terjadi-nya perbandingan terbalik, yaitu terjadinya penurunan volume seluruh rongga-rongga yang berisi udara yang tidak berkontak dengan *airway* (traktus digestivus, telinga bagian tengah, sinus paranasalis, dll). Efek ini dapat kembali sama sekali jika tekanan yang lebih tinggi tersebut dihentikan dan nilai tekanan atmosfir didapat kembali.[6]

Efek solumetrik disebabkan karena terjadinya peningkatan tekanan parsial oksigen. Hal ini didasarkan pada hukum Henry yang menyatakan bahwa menghirup oksigen murni pada suatu lingkungan hiperbarik menyebabkan terjadinya peningkatan tegangan oksigen arteri, vena dan jaringan secara progresif. Nilai tekanan oksigen arteri lebih dari 2000 mmHg dapat dicapai. Terdapat 20 kali lipat peningkatan volume oksigen yang larut dan ditransportasikan plasma.[6]

Manfaat terbanyak terapi hiperbarik oksigen dicapai sebagai hasil dari efek solumetrik, antara lain:

1. Perbaikan kondisi hipoksia pada jaringan secara menyeluruh atau lokal, dengan suatu *simple diffusion gradient.*
2. Perbaikan hipoksia lokal dengan redistribusi O_2
3. Stimulasi proses penyembuhan dan angiogenesis
4. Peningkatan pertahanan terhadap infeksi
5. Penghilangan dengan cepat karboksihemoglobin (COHb)[6]

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI PEMBERIAN HBO

The Undersea and Hyperbaric Medical Society telah mengesahkan 13 macam perawatan yang merupakan indikasi penggunan HBO.[7-9] Satu-satunya kontra indikasi absolut HBO adalah pneumotoraks (*tension pneumothorax*) yang tidak dirawat, sedangkan kontra-indikasi relatifnya yaitu terdapatnya gangguan ekualisasi tekanan (*preassure equalization*) dan penyakit jantung.[8] Ada beberapa klinisi yang menaruh perhatian mengenai adanya kemungkinan bahwa HBO dapat merangsang pertumbuhan pada kondisi terdapatnya keganasan atau malignansi, tetapi hal tersebut dibantah oleh Feldmeier dkk.[10]

Tabel 1. Indikasi HBO yang Telah Disahkan oleh *The Undersea and Hyperbaric Medical Society.*[7-9]

No.	Kondisi Klinis
1	Emboli udara atau gas
2	Keracunan karbon monoksida, sianida
3	Miositis dan mionekrosis klostridial (gas gangren)
4	*Crush injury,* sindroma kompartemen dan iskemia traumatik akut lainnya
5	Penyakit dekompresi
6	Peningkatan penyembuhan pada problem luka tertentu
7	*Exceptional blood loss* (anemia)
8	Abses intrakranial
9	Infeksi jaringan lunak yang nekrotik
10	Ostemielitis refraktori
11	Nekrosis radiasi pada jaringan lunak/tulang
12	*Compromised skin grafts and flaps*
13	Luka bakar

A. Luka yang Tidak Sembuh-Sembuh (*Non-healing wound)*

Luka lama yang tidak sembuh-sembuh atau luka bermasalah didefinisikan sebagai luka yang gagal sembuh dalam periode yang wajar setelah ditangani dengan terapi medis konvensional maupun dengan metode bedah. Hal ini merupakan masalah yang umum, yang menyebabkan kunjungan medis berulang, hospitalisasi lama, dan perawatan rumah yang sulit.

Patofisiologi Gangguan Penyembuhan Luka

Penyembuhan adalah proses biologis yang sangat terintegrasi yang tersusun dari beberapa tahapan yang terpisah namun terkait (Tabel 2). Dalam penyembuhan suatu luka, proses hemostatik dan inflamasi harus intak, sel-sel mesenkim harus bermigrasi dan berproliferasi di daerah luka, angiogenesis dan epitelisasi harus terjadi dan kolagen harus tersintesis, bertumpang tindih (*cross-linked*), dan tersusun dengan baik untuk menguatkan daerah yang luka tersebut. Pada luka terbuka, kontraksi jaringan menjadi hal yang penting. Semua proses tersebut harus terlaksana secara berangkaian dan dalam waktu yang tepat untuk proses penyembuhan yang optimal.

Luka yang tidak sembuh-sembuh merupakan hasil dari adanya kelainan dari satu atau lebih dari proses-proses tersebut di atas. Beberapa faktor dapat menyebabkan gangguan penyembuhan. Faktor-faktor tersebut dapat diklasifikasikan sebagai faktor intrinsik-lokal yang merupakan karakteristik dari luka itu sendiri dan faktor ekstrinsik, atau dasar yang merupakan karakteristik dari pasien (Tabel 3). Banyak faktor-faktor yang terkait dan sebagian besar faktor-faktor ekstrinsik terjadi melalui perubahan intrinsik.

Faktor yang paling berperan dalam gangguan penyembuhan adalah iskemia dan infeksi. Infeksi meningkatkan proses inflamasi, termasuk hipoksia luka melalui konsumsi oksigen yang tinggi dan kelainan aliran darah lokal karena edema jaringan. Fase inflamasi memanjang dan akhirnya memperlambat proses penyembuhan luka. Deposisi kolagen, epitelisasi, dan kontraksi tidak dapat terjadi dan terjadi dalam cara yang terbatas. Iskemia merupakan faktor umum lainnya pada luka yang tidak sembuh-sembuh, menyebabkan hipoksia jaringan, sebuah karakteristik yang sangat penting dalam keterbatasan atau terhambatnya proses penyembuhan. Oksigen diperlukan dalam metabolisme areobik dan produksi energi. Walaupun metabolisme anaerob mungkin terjadi dalam lingkungan luka yang hipoksik, kuantitas energi yang dapat dihasilkan oleh mekanisme ini tidak cukup untuk penyembuhan normal.

Tabel 2. Proses Normal Penyembuhan Luka

Respons penyembuhan luka yang normal (tipe insisi kulit terbuka)dapat terbagi dalam beberapa fase yang berbeda

Day 0	Hemostasis	Kontraksi vaskular Agregasi platelet dan degranulasi Formasi fibrin (trombus)
Day 0 - 3	Fase inflamasi	Eksudasi vaskular Infiltrasi neutrofil Konversi monosit ke makrofag Peningkatan kadar proteoglikan pada matriks
Day 3 - 6	Fase proliferatif	Angiogenesis Infiltrasi dan proliferasi fibroblas Formasi kolagen
Day 3 - 15	Fase remodelling	Maturasi vaskular Konversi fibroblas ke fibrosit Formasi dan degradasi kolagen

Tabel 3. Faktor yang Mengganggu Proses Penyembuhan

Faktor intrinsik	Faktor ekstrinsik
Infeksi	Kelainan penyembuhan herediter
Benda asing	Defisiensi nutrisi
Iskemia	Keganasan
Merokok	Usia tua
Insufisiensi vena	Diabetes
Radiasi	Ikterus
Trauma mekanik	Alkoholisme
Toksin lokal	Uremia
kanker	Steroid glukokortikoid
	Agen kemoterapi
	Obat-obatan lainnya

Kecepatan proliferasi fibroblas juga dipengaruhi oleh konsentrasi oksigen. Oksigen juga dibutuhkan untuk hidroksilasi lisin dan prolin selama proses sintesis kolagen. Tanpa hidoksilasi adekuat, akan terjadi gangguan stabilisasi suhu kolagen yang signifikan, akhirnya menyebabkan kekuatan luka berkurang. Rasio keseluruhan dari sintesis kolagen menunjukkan adanya inhibisi oleh hipoksia secara in vitro. Aspek satu-satunya dalam fasilitasi penyembuhan hipoksia adalah dengan induksi angiogenesis, tetapi pematangan tepat dari janringan kapiler baru membutuhkan tekanan oksigen jaringan yang normal.

Hipoksia menyebabkan gangguan penyembuhan pada beberapa jenis luka. Niinikoski pertama kali menunjukkan bahwa kolagen berakumulasi dalam spons selulosa pada tikus pada rasio yang berhubungan dengan tekanan oksigen inspirasi, and Hunt dan Pai mendapatkan hasil yang sama dengan menggunakan model luka silinder. Stephens dan Hunt menunjukkan bahwa kekuatan regangan dari luka yang diinsisi bervariasi dengan tekanan oksigen inspirasi.

Sebagai tambahan terhadap efek langsung dari aspek biologis penyembuhan luka, hipoksia juga menyebabkan gangguan mekanisme pertahanan tubuh terhadap invasi bakteri. Oksigen dibutuhkan neutrofil untuk pembuatan radikal bebas untuk membunuh bakteri. Kerentanan luka terhadap infeksi ditemukan secara langsung berhubungan dengan konsentrasi oksigen dalam dua model percobaan.

Terapi Oksigen Hiperbarik dalam Penatalaksanaan Luka Yang Sukar Sembuh

1. **Peran OHB dalam mengatasi hipoksia jaringan**

   Jika hipoksia luka merupakan penyebab dari kegagalan penyembuhan, maka penyediaan oksigen merupakan terapi etiologisnya. Oksigen hiperbarik meningkatan tekanan oksigen jaringan dengan peningkatan tekanan oksigen arterial (PaO_2). Menggunakan model matematika Krogh, tekanan parsial oksigen dalam tingkat apapun pada sebuah jaringan diprediksi berhubungan dengan jarak dari tingkat tersebut ke kapiler dan dengan tekanan oksigen keseluruhan sepanjang kapiler. Faktor yang mempengaruhi tekanan oksigen kapiler adalah konsumsi oksigen jaringan, aliran darah kapiler, jarak antar kapiler, dan tekanan oksigen arterial. Jika model Krogh diaplikasikan dalam kondisi hiperbarik, saat tekanan arterial oksigen meningkat dari 100 torr (saat pasien bernafas dalam udara dengan tekanan atmosfer) ke 200 torr (saat pasien bernafas dengan oksigen murni 3 atm abs), terdapat hubungan peningkatan empat kali dalam jarak difusi oksigen pada kapiler arterial dan peningkatan dua kali pada ujung vena.

   Dengan menggunakan model Krogh, dapat diprediksi kemampuan dari oksigen hiperbarik untuk meningkatkan tekanan oksigen jaringan dalam berbagai macam hipoksia; meningkatkan jarak interkapiler seperti pada edema, kerusakan vaskular seperti pada infeksi atau radionekrosis. Bagaimanapun, dalam semua situasi tersebut, oksigen hiperbarik hanya mampu meningkatkan tekanan oksigen jaringan sehingga sirkulasi lokal tidak seluruhnya menghilang. Hal ini penting untuk dipertimbangkan karena dari sanalah aliran darah lokal yang tersisa supaya oksigen dapat mencapai daerah target.

2. **Peran OHB dalam Mendukung Proses Penyembuhan**
   Rasionalisasi penggunaan oksigen hiperbarik (HBO) untuk luka yang tidak sembuh-sembuh telah dibahas di atas dan dapat disimpulkan sebagai berikut:
   - HBO memperbaiki hipoksia luka dengan meningkatkan kadar oksigen terdisosiasi darah, dengan merealokasi aliran darah ke area hipoksik dengan tujuan terjadi vaso-konstriksi hiperoksik di jaringan normal, dengan mendukung mikrosirkulasi aliran darah dalam meningkatkan deformabilitas sel darah merah.
   - HBO meningkatkan metabolisme sel, meningkatkan kandungan adenosin trifosfat intrasel, menurunkan agresi oksidatif sel.
   - HBO menstimulasi proliferasi fibroblas dan sintesis matriks ekstraseluler, meningkatkan formasi kolagen dan deposisi, mendukung pertumbuhan kapiler yang cepat dan formasi dari jaringan mikrosirkulasi fungsional.
   - HBO mengurangi formasi edema dan meningkatkan kekuatan tarikan luka.
   - HBO mengurangi infeksi luka melalui efek langsung terhadap bakteri anaerob dan efek tidak langsung dalam meningkatkan kemampuan mikrobisidal dari polimorfonuklear.

3. **Peran HBO dalam terapi luka yang tidak sembuh-sembuh**
   HBO telah digunakan dalam berbagai tipe luka dan ulcus. Banyak dari kasus tersebut, keberhasilan HBO telah dilaporkan hanya dalam laporan anekdot dan mengikuti metodologi *Evidence Based Medicine*, tingkat pembuktian yang menjadi dasar dari penggunaan HBO seringkali terlalu rendah. Usaha untuk meningkatkan tingkat tersebut diperlukan sesegera mungkin.

   Indikasi utama dari HBO adalah hipoksia jaringan sebagai faktor utama atau faktor penting dari proses penyembuhan yang lama.[11]

B. Ulkus Kaki Diabetikum/*Diabetic Foot Ulceration* (DFU)

DFU merupakan komplikasi mayor, yang mengenai 4-10% dari populasi diabetik. Masalah kaki diabetik ini mewakili salah satu alasan yang paling umum untuk kunjungan ke rumah sakit diantara para pasien diabetes. Meskipun sudah banyaknya protokol pencegahan dan penatalaksanaan dalam dua dekade terakhir, angka kejadian amputasi ekstremitas bawah 15 kali lebih banyak pada pasien diabetes dibandingkan dengan pasien non-diabetes. Lebih lagi, 50% pasien diabetes yang telah diamputasi mungkin membutuhkan amputasi kaki kontralateral selama empat tahun pertama setelah amputasi kaki pertama.

Selain biaya tenaga manusia, biaya ekonomi juga sangat tinggi. Hospitalisasi untuk amputasi pada pasien diabetes telah diperkirakan rata-rata memakan biaya langsung sebesar 18.000 Euro dan durasi rata-rata 42 hari.

Patofisiologi Ulkus Kaki Diabetik

Neuropati sensoris, iskemia dan infeksi merupakan faktor patogenik utama terhadap DFU.

Neuropati perifer memiliki peran utama dan terdapat dalam lebih dari 80% pasien diabetes dengan lesi di kaki. Pada kebanyakan kasus, ulserasi merupakan konsekuensi dari kehilangan sensasi protektif sehingga terjadilah perlukaan kecil yang sering tidak diperhatikan. Bagaimanapun, mekanisme yang paling umum adalah tekanan berulang pada penonjolan tulang plantar (terutama metatarsal) yang seringkali tidak terlihat dan berlebihan.

Iskemia merupakan faktor mayor lainnya terhadap DFU. Penyakit vaskular perifer mempunyai insidens yang tinggi bagi pasien diabetes dan telah terbukti menjadi faktor patogen dalam 60% pasien diabetes dengan luka yang tidak sembuh-sembuh dan 46% dari mereka yang melakukan amputasi mayor. Iskemia melemahkan pertahanan lokal terhadap infeksi karena penurunan oksigen, nutrisi essensial, dan faktor pertumbuhan dalam aliran darah dan jaringan. *Transcutaneus oxgygen measurement* (TCPO2)/penilaian oksigen transkutan, bukan penurunan *ankle-brachial index*, merupakan prediktor independen terhadap lesi dan pada level 30mmHg udara penting sebagai prediktor dari penyembuhan DFU. Evaluasi kemungkinan revaskularisasi menjadi kewajiban dalam terapi keseluruhan DFU.

Infeksi merupakan komplikasi umum yang didukung oleh neuropati dan iskemia. Beratnya infeksi dapat bervariasi mulai dari infeksi yang ringan dan terlokalisasi sampai proses nekrosis yang mengancam disertai fasciitis. Selain infeksi berat yang menjadi penyebab amputasi, keterlibatan tulang dan sendi juga menjadi faktor dari penyembuhan lama dan amputasi walaupun iskemia telah berhasil diatasi dengan prosedur revaskularisasi.[11]

C. Hiperbarik Terapi pada Traktus Gastroinstesintal

Proktitis radiasi sering terjadi pada penderita kanker yang mendapat pengobatan radiasi di daerah pelvis. Menurut Lashner lebih dari 50% penderita kanker mendapat terapi radiasi. Pada terapi radiasi di daerah pelvis sering terjadi efek samping lambat (ESL) berupa proktitis radiasi sebanyak 5–10%.[12] Gilinsky melaporkan efek samping akut (ESA) terapi radiasi terjadi pada 50-78% dan ESL 2,5-25% kasus.[13] Tingkat kejadian proktitis radiasi tergantung pada besarnya dosis, fraksinasi, luas dan teknik radiasi.

Prevalensi kanker leher rahim (KLR) cukup tinggi pada wanita dengan sosio-ekonomi rendah.[14] Penyakit KLR merupakan keganasan yang banyak dijumpai di negara berkembang termasuk Indonesia dibandingkan dengan penyakit kanker lainnya.[14,15] Berdasarkan data dari 13 laboratorium patologi di Indonesia dijumpai 13.644 kasus keganasan pada pria dan wanita, KLR mempunyai frekuensi tertinggi yaitu 27%. Di RS Cipto Mangunkusumo pada tahun 1989–1992 terdapat 1717 kasus kanker ginekologik, 76,2% di antaranya adalah KLR. Prevalensi mulai meningkat pada umur 20 tahun dan mencapai puncak serta menetap pada umur 35-55 tahun, kemudian terus menurun. Dari 327 kasus kematian kanker ginekologik di RSCM pada tahun 1990–1994, didapatkan penyebab utama oleh KLR sebanyak 66,1% diikuti oleh kanker ovarium sebanyak 22,6%.[15]

Upaya pencegahan dan penanganan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas KLR perlu dimulai dari mengurangi atau menghilangkan kontak dengan karsinogen, skrining pasien, deteksi dini, penemuan kasus radiasi, serta pengurangan terhadap efek samping, sehingga penyembuhan dapat ditingkatkan.[15]

Peran Radioterapi

Radioterapi atau terapi radiasi merupakan pengobatan dengan menggunakan sinar pengion yang hingga saat ini merupakan salah satu jenis terapi utama bagi penyakit kanker di samping terapi bedah dan kemoterapi.[16,17]

Agar dapat memberikan *therapeutic ratio* (TR) yang tinggi, radiasi diberikan dalam dosis yang terbagi menjadi fraksi-fraksi. TR menyatakan perbedaan efek radiasi pada tumor dan jaringan normal di sekitarnya. Fraksinasi dilakukan karena beberapa sifat biologis tumor yang menjadikannya lebih radiosensitif dibandingkan jaringan normal disekitarnya jika dilakukan fraksinasi.[16-18]

Sifat-sifat tersebut adalah (4R):

- ***Repair***. *Repair* adalah proses perbaikan kerusakan DNA oleh sel normal akibat radiasi. Pada tumor ganas terjadi gangguan proses *repair* sehingga pada radiasi ulangan akan terjadi kematian/kerusakan sel tumor lebih banyak daripada jaringan normal disekitarnya yang telah menjalani proses repair secara sempurna pada saat interval radiasi.[17]

- **Repopulasi.** Repopulasi sifat sel untuk melanjutkan proses proliferasi dalam masa radiasi. Terdapat percepatan pertumbuhan sel tumor sesudah mendapat radiasi. Hal ini perlu diwaspadai agar tidak dilakukan perpanjangan waktu total radiasi terutama bagi sel tumor dengan aktivitas proliferasi yang tinggi.[17,19]

- **Redistribusi.** Radiosensitivitas sel tidak sama pada perbedaan fase pertumbuhan siklus sel. Sel yang sensitif terhadap radiasi berada dalam fase G2 dan M dari siklus proliferasi. Pada masa interval radiasi terjadi pengisian kembali fase-fase radiosensitif sel tumor sehingga pada setiap pemberian radiasi telah terkumpul kembali sel dalam fase sensitif terhadap radiasi. Sel tumor mempunyai aktivitas lebih tinggi dari pada sel normal.[17,19,20]

- **Reoksigenasi.** Pada tumor padat umumnya tampak daerah hipoksia yang dapat menyebabkan nekrosis. Sel yang hipoksik kurang sensitif terhadap radiasi dibandingkan sel yang teroksigenasi dengan rasio maksimum 1:3. Rasio lebih ditentukan oleh *oxygen enhancement ratio* (OER). Reoksigenasi dapat juga terjadi karena berkurangnya massa tumor akibat radiasi yang berlangsung, sehingga terjadi perbaikan vaskularisasi tumor. Pada populasi tumor terdapat derajat oksigenasi yang berbeda-beda dan kematian sel akibat radiasi terjadi lebih dahulu pada sel dengan tingkat oksigenasi yang baik.[20]

Diagnosis

Kolitis radiasi terjadi pada riwayat radio-terapi pelvis, dapat disertai atau tanpa gejala klinis berupa sakit perut, diare, anoreksia, dan nausea. Dari pemeriksaan rektosigmoidoskopi didapatkan eritema, edema, teleangektasis, erosi, ulkus dan dari pemeriksaan PA didapatkan peningkatan sel radang diikuti oleh 2 gambaran histologik mayor dengan modifikasi Tsang dan Roterdam berupa lamina propia yang terhialinisasi, sub mukosa fibrotik, ektasia vaskular, nekrosis fibrinoid dinding pembuluh darah, dan fibroblas atipik.[21]

Terapi

Sampai saat ini belum terdapat konsensus dalam penatalaksanaan kasus kolitis radiasi, termasuk evaluasi klinis dan endoskopinya walaupun bermacam-macam cara dan tindakan klinis telah dipakai untuk mengatasinya. Reseksi kolon atau rektum masih dilakukan walaupun morbiditas dan risiko terjadinya kolostomi permanen sangat tinggi.

Terapi oksigen hiperbarik sebelumnya telah banyak digunakan dalam pengobatan lesi akibat radiasi seperti sistitis dan dermatitis dan memberikan hasil yang memuaskan. Mekanisme dan cara kerja terapi hiperbarik oksigen berdasarkan prinsip bahwa HBOT mengurangi hipoksia jaringan sehingga mempercepat proses penyembuhan, memperbaiki pertahanan lokal terhadap infeksi, dan secara langsung bersifat bakterisid dan bakteriostatik terhadap bakteri serta memberikan neovaskularisasi jaringan. Pada penelitian Sidik tahun 2006 di RSCM dan RSAL Dr Mintohardjo Jakarta pada 24 penderita kanker leher rahim yang mendapat terapi radiasi, diberikan oksigen hiperbarik sebanyak 20 kali dengan tekanan 2,4 ATA selama 1,5 jam dibandingkan dengan kontrol terapi dapat mengurangi efek samping radiasi berupa kolitis radiasi secara bermakna. Namun masih perlu dilakukan penelitian dengan kasus yang lebih besar dan terpadu.[21]

D. Terapi Hiperbarik Terhadap Keracunan CO

Keracunan karbon monoksida cukup sering terjadi, serta mengakibatkan lebih dari 50.000 kunjungan ke unit gawat darurat per-tahun di Amerika Serikat. Sumber karbon monoksida antara lain tungku yang rusak, sumber pemanas dengan ventilasi yang tidak memadai, dan paparan terhadap sistem pembuangan mesin.[22]

Gejala keracunan karbon monoksida bersifat tidak spesifik, paparan ringan menyebabkan sakit kepala, mialgia, pusing, atau gangguan neuropsikologis. Paparan yang lebih parah terhadap karbon monoksida dapat menyebabkan kebingungan, kehilangan kesadaran, atau kematian. Pasien dengan paparan subklinis dapat dikenali keracunan hanya setelah ada gejala akut keracunan atau pada penemuan kebetulan dari kebocoran karbon monoksida. Dalam jumlah fisiologi, fungsi karbon monoksida endogen adalah sebagai neurotransmiter. Pada kadar rendah, karbon monoksida memodulasi inflamasi, apoptosis dan proliferasi sel, serta mengatur biogenesis di mitokondria.[22]

Karbon monoksida menyebabkan hipoksia dengan membentuk karboksihemoglobin dan menggeser kurva disosiasi oksihemoglobin ke kiri. Afinitas karbon monoksida terhadap hemoglobin 200 kali lebih kuat dari oksigen, mengakibatkan pembentukan dari karboksihemoglobin dengan jumlah karbon monoksida terhirup yang bahkan relatif rendah. Gangguan respirasi selular memicu respons stres, termasuk aktivasi *hypoxia-inducible factor 1α*. Paparan terhadap karbon monoksida juga menyebabkan peradangan melalui beberapa jalur yang berbeda dari jalur hipoksia, yang menyebabkan cedera neurologis dan jantung.[23]

Penyimpanan CO dalam tubuh. Sebagian besar penyimpanan CO dalam tubuh disimpan dalam darah yang terikat secara kimia dengan Hb. Namun, 10-15%dari total CO dalam tubuh terdapat di ruang extraseluler, kemungkinan terikat dengan myoglobin (Mb). Menurut hukum haldane, ketika suatu larutan mengandung Hb dilarutkan dengan campuran gas yang mengandung oksigen dan CO, kadar Hb jika digabung dengan dua gas sesuai dengan tekanan parsial relatif dari dua gas tersebut, yang dapat disimpulkan bahwa afinitas dari CO terhadap hemoglobin adalah 240 kali lebih besar dari oksigen. Yang dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$\frac{\text{COHb}}{\text{O}_2\text{Hb}} = \frac{\text{K*PCO}_2}{\text{PO}_2}$$

Nb: K =240

Pembentukan dari COMb dapat juga menerapkan rumus haldane, dengan pengecualian nilai K adalah 40. Sebenarnya Myoglobin (Mb) terlibat dalam mekanisme transportasi oksigen dan dapat membawa oksigen ketika dibutuhkan. Pemeriksaan kurve dissosiasi dari O_2Hb dan O_2Mb memperlihatkan bahwa, ketika PO_2 kurang dari 60 mmHg, O_2 mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap Mb daripada Hb.[24]

Patofisiologi

- Karbon monoksida dengan cepat berdifusi ke dalam darah melalui paru-paru dan menyebabkan hipoksida melalui pembentukan carboxyhemoglobin yang emnyebabkan pergeseran ke kiri kurva dissosiasi oxyhemoglobin.
- Co mengikat protein=protein heme seperti sitokrom –C-oksidase dan menyebabkan gangguan fungsi mitokondria yang memperberat hipoksia.
- Hipoksia pada otak menyebabkan stress oksidatif, nekrosis, dan apoptosis jaringan yang berkontribusi pada terjadinya inflamasi.
- CO yang mengikat protein heme, juga menyebabkan pelepasan Nitrit oxide (NO). Pelepasan NO yang berlebihan menyebabkan gangguan fungsi mitokondia.
- CO menyebabkan agregasi platelet-neutrofil dan neutrofil degranulasi yang menyebabkan pelepasan myeloperoksidase (MPO), dan protease, yang menyebabkan stress oksidatif, lipid peroksidase, dan apoptosis.
- Protease berinteraksi dengan xantine dehydrogenase (XD) di sel endotel yang kemudian membentuk xanthine oksidase (XO), yang menghambat mekanisme endogen yang melawan stress oksidatif.
- Peroksidase lipid pada protein dasar myelin diotak, mengubah strukturnya dan mencetuskan respon immunologis limfosit, meningkatkan aktivasi dan aktivitas mikroglia, yang menyebabkan efek neuropatologis.
- CO juga mencetuskan respons selular seperti pengaktifan *hypoxia-inducible factor-1-α* (HIF-1-α) yang menginduksi terjadinya regulasi genetik. Mekanisme regulasi genetik ini dapat bersifat protektif atau dapat menyebabkan cedera, tergantung pada kadar CO dan faktor host yang sebagian besar tidak diketahui.[24]

Efek CO pada Berbagai Sistem Tubuh

Efek CO pada berbagai sistem ditunjukkan pada tabel 4.[24]

Tabel 4. Efek CO pada Berbagai Sistem Tubuh

Sistem kardiovaskular:
- Presipitasi iskemia mikoard pada pasien dengan angina
- Kelainan EKG
- Kardiomiopati sebagai efek akut dan kardiomegali sebagai efek kronis
- Hipertensi dan aterosklerosis sebagai efek kronis

Elemen-elemen darah:
- Peningkatan agregasi trombosit
- Deformabilitas sel darah merah
- Peningkatan viskositas plasma dan hematokrit
- Eritrositosis sebagai efek kronis

Susunan saraf:
- Otak: edema serebral, nekrosis fokal
- Saraf perifer: Neuropati motorik dan kecepatan konduksi melambat

Sistem panca indra:
- Visual: retinopati dan gangguan penglihatan
- Auditorik: gangguan pendengaran akibat hipoksia dari saraf koklea

Paru-paru:
- Edema paru

Otot:
- Mionekrosis, sindrom kompartemen

Olahraga fisiologis:
- Penurunan kapasitas kerja fisik dan V2 max

Hati:
- Gangguan fungsi karena penghambatan sitokrom P-450

Ginjal:
- Penurunan fungsi ginjal

Endokrin:
- Penurunan kerja hipofisis, hipotalamus, dan suprarenal

Tulang dan sendi:
- Perubahan degeneratif, hipertrofi dari sumsum tulang

Kulit:
- Eritema dan lecet

Sistem reproduksi:
- Gangguan menstruasi dan kesuburan pada wanita
- Impotensi pada pria
- Toksisitas janin dengan berat badan rendah dan keterbelakangan mental

Terapi HBO merupakan faktor paling penting dalam pengobatan, namun langkah-langkah adjuvan berikut harus dipertimbangkan juga:

- Pengobatan edema serebral. Terapi HBO saja efektif mengatasi edema serebral, namun penggunaan steroid dan manitol dapat membantu.
- Untuk perlindungan seluler dapat digunakan Mg^{2+}, dosis yang lazim 20-30 mmol/hari.
- Keseimbangan cairan dan elektrolit harus dijaga dan kelebihan cairan harus dihindari, karena dapat menyebabkan edema serebral dan komplikasi paru. Asidosis jangan diobati secara farmakologis karena asidosis yang ringan membantu pengiriman oksigen ke jaringan dengan menggeser kurva disosiasi oksigen ke kanan. Terapi HBO biasanya membatasi asidosis metabolik yang berhubungan dengan keracunan CO.
- Pengelolaan aritmia jantung. Aritmia jantung adalah komplikasi yang umum dari keracunan CO, aritmia mungkin mereda dengan perbaikan hipoksia jaringan, tetapi mungkin memerlukan manajemen farmakologis.[25]

Pengelolaan Oksigen Hiperbarik

Penyedia layanan kesehatan di gawat darurat harus mempertimbangkan penggunaan oksigen hiperbarik untuk mengobati pasien keracunan.[26]

Penatalaksanaan Jangka Panjang

Pasien dengan keracunan karbon monoksida harus diikuti secara medis setelah keluar dari RS. Tingkat pemulihan dan sejauh apa pemulihan pasien setelah keracunan bervariasi, dan pemulihan sering kali dipersulit dengan munculnya gejala sisa, yang dapat bertahan setelah pemaparan atau muncul beberapa minggu setelah keracunan yang dapat permanen. Terapi khusus untuk gejala sisa setelah keracunan karbon monoksida tidak tersedia. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa pasien dengan gejala sisa harus mendapat pengobatan, misalnya melalui terapi kognitif, kejiwaan, kejuruan, pidato, pekerjaan, dan rehabilitasi fisik, meskipun data tentang dampak intervensi ini pada pasien dengan karbon monoksida yang berhubungan dengan sequele masih kurang. Pasien dengan sakit kepala persisten mungkin [25]

Indikasi untuk Terapi Oksigen (Normobarik dan Hiperbarik) untuk keracunan CO

Hiperoksigenasi meningkatkan transfer oksigen ke dalam jaringan anoksik. Pada konsetrasi normal oksigen jaringan, hiperoksigenasi mungkin menghentikan pergerakan CO dari Hb untuk enzim Mb dan sitokrom. Hiperoksigenasi dapat dicapai dengan inhalasi oksigen 100%, baik pada tekanan atmosfer (normobarik) atau di bawah kondisi hiperbarik. HBO dapat memenuhi tujuan terapi keracunan CO seperti berikut:

- Meningkatkan saturasi oksigen yang cukup untuk mempertahankan hidup dan untuk mengatasi hipoksia jaringan, meskipun dengan tingkat COHb yang tinggi.
- Dapat menyebabkan pengurangan cepat CO dalam darah oleh aksi massa oksigen pada persamaan $HbO_2 + CO + O_2 = HbCO$, peningkatan baik oksigen atau

CO menghasilkan peningkatan yang sebanding dalam senyawa yang sesuai dengan hemoglobin

- Dapat membantu menyingkirkan CO dari sitokrom oksidase dan pemulihan fungsinya. Peningkatan tekanan oksigen dalam plasma dan bukan sekedar suatu peningkatan oksigen terlarut bertanggung jawab untuk keberhasilan HBO.
- HBO mengurangi edema serebral.
- Peroksidasi lipid otak yang disebabkan oleh CO dicegah dengan 100% oksigen pada 3 ATA.
- HBO mencegah *immune-mediated delayed neurologic dysfunction* akibat paparan CO.[27]

E. Terapi Hiperbarik Oksigen pada *Decompresion Sickness*

Penyakit dekompresi (*decompression sickness*) merupakan suatu kumpulan gejala yang disebabkan oleh terhambatnya aliran darah, kerusakan dari efek mekanik langsung atau biokimia lambat karena pelepasan & pengembangan gelembung – gelembung gas dari fase larut di dalam darah/jaringan akibat penurunan tekanan sekitar yang terlalu cepat.[28] Penyakit dekompresi dapat terjadi setelah penyelaman (*scuba diving*), pendakian, penerbangan, atau pajanan hipobarik atau hiperbarik. Penyakit dekompresi juga dikenal dengan beberapa istilah lain yaitu penyakit Caisson, *aeroembolism, diver's palsy, dysbarism.*

Faktor-faktor yang mempermudah terjadinya penyakit dekompresi adalah:

- Latihan berat
- Suhu dingin
- Usia tua
- Badan gemuk
- Trauma
- Alkohol
- Penyakit virus

Penyakit dekompresi dapat dibagi menjadi tiga tipe/ golongan :[29]

a. Tipe I

Melibatkan musculoskeletal, kulit, dan jaringan limfatik. Disebut juga "*Pain only bends*" karena gejala utama adalah nyeri terutama pada otot dan sendi. Gejala- gejala lain dapat berupa :
  - Kelelahan
  - Mengantuk/pusing ringan
  - Gatal – gatal pada kulit
  - Bercak – bercak pada kulit

b. Tipe II

Termasuk gejala neurologis (sistem saraf pusat dan perifer), kardiorespirasi, audivestibular dan shock. Gejala-gejala yang muncul lebih serius, antara lain :
  - Gejala-gejala neurologis: Rasa tebal, kelemahan, perasaan seperti ditusuk-tusuk dengan jarum, kelumpuhan dan buta.
  - *Vestibular bends*: Nistagmus, mual, muntah, vertigo
  - Gejala-gejala paru-paru (*chokes*): Dispneu, nyeri substernal, batuk non produktif, sianosis
  - *Bends shock*
  - Panas badan dan leukosit meningkat

c. Tipe III

Penyakit dekompresi dengan gejala-gejala yang berkembang menjadi defisit spinal yang kemungkinan refrakter terhadap rekompresi.[28]

Gelembung-gelembung gas yang menyebabkan penyakit dekompresi juga dapat merusak endotel pembuluh darah sehingga terjadi agregasi platelet, denaturasi lipoprotein, dan aktivasi dari leukosit, menyebabkan kebocoran kapiler dan kejadian proinflamatorik.[29,30]

Terapi oksigen hiperbarik digunakan untuk mengurangi ukuran dari gelembung-gelembung gas, tidak hanya melalui tekanan, tetapi juga menggunakan gradien oksigen. Menurut hukum Boyle, volume dari gelembung menjadi lebih kecil bersamaan dengan peningkatan tekanan. Dengan perubahan tekanan sebesar 1,8 ATA, hal ini hanya berlaku 30%. Gelembung yang menyebabkan penyakit dekompresi diperkirakan terdiri dari nitrogen. Ketika sebuah kompartemen jaringan berada dalam keseimbangan dan kemudian berubah dimana tekanan atmosfer menurun, nitrogen akan merembes keluar dari darah, jaringan, ataupun keduanya, menyebabkan gelembung. Selama terapi hiperbarik oksigen, pasien bernafas dengan oksigen 100%, membuat darah miskin oksigen dan kaya nitrogen. Hal ini menciptakan gradien nitrogen antara darah dan gelembung, menyebabkan efluks nitrogen dari gelembung ke aliran darah, yang menimbulkan efek membuat gelembung lebih kecil.[28]

DIAGNOSIS

Penyakit dekompresi hanya terjadi setelah seseorang mendapat tekanan 2 ATA/lebih, atau setelah melakukan selam repetitif dalam waktu 12 jam tanpa memperhatikan tabel penyelaman.

PENGOBATAN

"*Drug of choice*" pada penyakit dekompresi adalah rekompresi (hiperbarik oksigen). Tujuan pengobatan dengan rekompresi adalah :

a. Memperkecil besarnya gelembung gas
b. Memulihkan aliran darah secepatnya untuk menghindarkan terjadinya hipoksia yang lama dan edema

c. Resolusi gelembung gas untuk mencegah pengembangan pada waktu dekompresi
d. Memberikan osigen tekanan tinggi kedalam jaringan

Pada umumnya makin cepat penderita mendapatkan pengobatan, makin baik hasilnya. Bila penderita harus dibawa ke fasilitas rekompresi, pemakaian pesawat udara/ helikopter dapat menyelamatkan jiwa penderita.[28,29] Sedapat mungkin digunakan pesawat udara yang "*cabin pressure*" penumpangnya dapat diberi tekanan sehingga kurang lebih sama dengan tekanan diatas permukaan laut. Bila hal ini tidak mungkin, maka sebaiknya pesawat udara/ helikopter terbang pada ketinggian maksimum 240 m – 300 m. Beberapa ahli memberikan aspirin per oral yang memberikan dua keuntungan yaitu mengurangi rasa nyeri dan mengurangi agregasi trombosit.

REFERENSI

1. Hammarlund C. The Physiologic effects of hyperbaric oxygen. In: Kindwall EC, ed. Hyperbaric medicine practice. Flagstaff (AZ): Best Publishing Company, 1994 : 17–32.
2. Jain KK. Physical, Physiological and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. 2nd Rev ed. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; 1996. p. 11-26.
3. Oriani G, Michael M, Marroni A, Longoni C. Physiology and physiopathology of hyperbaric oxygen. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F, eds.. Handbook on hyperbaric medicine. Milano: Springer-Verlag 1996: 1-34.
4. Halliwell B, Gutteridge JMC. The chemistry of free radicals and related "Reactive Species". In: Free radicals in biology and medicine. New Delhi: Thompson Press 1999; 3: 36–100.
5. Loedin AA. Hyperbaric oxygenation (HBO^2) penelitian tentang penggunaannya pada penyakit tetanus, disertasi. Surabaya: Univ. Airlangga, 1969.
6. Ortabe JII, Vidal JMB, Asensio MU, Biayna JC, Mas MAM, Lopez JC, et al. The use of oxygen therapy by means of the hyperbaric chamber in oral and maxillofacial surgery. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2006; 28 (1).
7. Räkel A, Huot C, Ekoé JM. Canadian Diabetes Association Technical Review: The Diabetic Foot and Hyperbaric Oxygen Therapy. *Canadian Journal of Diabetes* 2006; 30(4):411-21.
8. Gill AL, Bell CNA. Hyperbaric Oxygen: Its Uses, Mechanisms of Action and Outcomes. *Q J Med* 2004; 97: 385-95.
9. Broussard CL. Hyperbaric Oxygenation and Wound Healing. *J Vasc Nurs* 2004; 22:42-8.
10. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric Oxygen: Does it promote growth or reccurence of malignancy? *UHM* 2003; 30(1): 1-18.
11. Mathieu D. Hyperbaric Oxygen Therapy in The Management of Non-healing Wounds. In: Bakker DJ, Cramer FS, eds. Hyperbaric Surgery - Perioperative Care. San Fransisco: Best Publishing Company 2002; 12: 317-37.
12. Lashner BA. Miscellaneous diseases of the colon In: Grendell JH, Mc Quard KR, Friedman SC, eds. Current diagnosis & treatment in Gastroenterology. Stamford: Appleton & Lang, 1996: 427–33.
13. Gilinsky NH. The Natural history of radiation induced proctosigmoiditis an analysis of 88 patients. Q J Med, 1983; (52): 40–53.
14. Perez CA. Cervix uterine. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practische of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher 1998; 3: 1733–1819.
15. Aziz MA. Skrining dan deteksi dini kanker serviks. Editor Ramli HM, Umbas R, Panigoro SS. Dari: Deteksi dini kanker. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 2000; 97-112.
16. Gondhowiardjo S. Peran onkologi radiasi dalam penanganan penyakit keganasan. Deteksi dini dan pencegahan penyakit kanker. Kursus ke-4: 1998: 17–25.
17. Phillips TL. Principles of radiobiology and radiatio therapy. In: Carter KS, Carter KS Glastein E, Livingston RB, eds. Principles of Cancer Treatment. Singapore: Mc Graw-Hill Book Company 1982: 58 - 87.
18. Perez CA, Brady LW. Overview. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992; 2: 1-55.
19. Billings CE. Effects of physical agents. In: Sodeman WA, Sodeman TM, eds. Pathologic physiology mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985; 7: 1073-82.
20. Pant GS. Radiation Oncology. In: Rath GK, Mohanti BK, eds. Textbook of radiation oncology principles and practice. New Delhi: Churchill Livingstone Ptv Ltd, 1996: 57-68.
21. Sidik S. Kolitis Radiasi. Dalam: Rani A, Simadibrata M, Syam AF, eds. Buku Ajar Gastroenterologi. Edisi 1. Jakarta: Interna Publishing: 2011; D: 448-59.
22. Zhang X, Shan P, Otterbein LE, et al. Carbon monoxide inhibition of apoptosis during ischemia-reperfusion lung injury is dependent on the p38 mitogenactivated protein kinase pathway and involves caspase 3. J Biol Chem 2003; 278:1248-58.
23. Taille C, Almolki A, Benhamed M, et al. Heme oxygenase inhibits human airway smooth muscle proliferation via a bilirubindependent modulation of ERK1/2 phosphorylation. J Biol Chem 2003;278:27160-8.
24. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 2009;339:1603-8.
25. Thom SR. Carbon monoxide pathophysiology and treatment. In: Neuman TS, Thom SR, eds. Physiology and medicine of hyperbaric oxygen therapy. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:321-47.
26. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS, American College of Emergency Physicians. Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. Ann Emerg Med 2010; 51:138-52.
27. Weaver LK, Hopkins RO, Churchill S, Deru K. Neurological outcomes 6 years after acute carbon monoxide poisoning. Undersea Hyperb Med 2008; 35: 258-9.
28. Brubakk A, Neuman T.*Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of Diving*. 5thed. Great Britain: Elsevier Science Limited; 2003:chap 10.
29. Bove A. *Bove and Davis' Diving Medicine*. 4th ed. Elsevier Inc.; 2004:chap 8, 10.

533

KESEHATAN HAJI

Ari Fahrial Syam

PENDAHULUAN

Setiap tahun pada saat musim haji, ada sekitar 200.000 an saudara kita dari Indonesia akan melaksanakan ibadah haji Secara bertahap pada jamaah haji tersebut akan berangkat ke Tanah suci dan biasanya para jamaah haji tersebut akan mulai berangkat 1 bulan sebelum Idul Adha. Para jamaah Indonesia ini akan bertemu dengan 4 juta jamaah haji lain dari 160 negara di dunia. Kondisi ini akan menyebabkan terjadinya keramaian dari berbagai tempat dan juga sebagian dari jamaah akan mengalami kelelahansehingga berbagai penyakit infeksi mudah terjangkit pada situasi tersebut.[1]Infeksi traktus respiratorius atas merupakan penyakit infeksi yang banyak ditemukan terjadi pada para jamaah terutama jika cuaca dingin.[2]Oleh karena itu seluruh jamaah harus mempersiapkan diri dengan baik agar pada saat melaksanakan puncak ibadah haji nanti tetap dalam keadaan sehat.

Data tahun 2011 menunjukkan bahwa jumlah yang meninggal hanya 492 dari 200.000-an jamaah, sekitar 2-2,5 per 1000 jamaah. Jamaah yang meninggal mayoritas berusia lanjut yaitu 65 tahun ke atas sebanyak 276 orang atau 56,1 persen. Jenis kelamin pria mendominasi dengan angka 319 orang atau 64,8 persen. Berdasar lokasi wafat, 75 persen wafat diMakkah (369 orang).[3]

Kloter-kloter awal rombongan haji yang berangkat akan menuju ke Saudi Arabia dan selanjutnya akan menuju Madinah terlebih dahulu untuk ziarah ke Masjid Nabawi. Selama di Madinah jamaah haji akan melaksanakan Sholat Arbain (Sholat berjamaah 40 waktu) di Mesjid Nabawi. Umumnya para jamaah berusaha untuk dapat melaksanakan Sholat Arbain ini dengan lengkap. Bagi yang kebetulan penginapan-nya dekat dengan Mesjid Nabawi kegiatan untuk melaksanakan Sholat Arbain di Mesjid Nabawi tidak terlalu masalah, tapi untuk jamaah yang kebetulan mendapat penginapan agak jauh tentunya hal ini akan menjadi tantangan tersendiri mengingat udara di Madinah yang kadang kala sangat dingin. Selain itu perlu diingat bahwa tujuan dari rangkaian perjalanan haji itu sendiri adalah puncak Ibadah Haji melaksanakan rukun dan wajib haji di Kota Mekah termasuk wukuf di Arafah. Oleh karena itu para jamaah harus tetap menjaga kesehatan sampai puncak ibadah haji di Padang Arafah dan tentunya untuk persiapan kembali ke tanah air.

Berbagai permasalahan kesehatan akan timbul selama jamaah berada di Tanah suci, permasalahan yang timbul bisa berhubungan dengan masalah cuaca, suhu udara yang ekstrim dan kelembaban yang tinggi, kelelahan atau terjadinya gangguan pencernaan karena masalah makan minum selama di tanah suci.[4] Selain itu berbagai penyakit kronis juga akan timbul. Karena ibadah haji ini merupakan ibadah yang menggunakan fisik dan kesabaran maka secara mental dan fisik para jamaah harus mempersiapkan diri jauh-jauh hari sebelum berangkat ketanah suci.

PEMERIKSAAN KESEHATAN

Pemeriksaan kesehatan merupakan hal penting yang harus dilakukan dan memang sesuai ketentuan perlu pemeriksaan bagi seluruh calon jamaah haji sebelum berangkat. Pemeriksaan kesehatan ini untuk mendeteksi adanya penyakit kronis yang dimiliki para jamaah. Untuk jamaah yang memang sudah mempunyai penyakit kronis, perlu dipastikan bahwa penyakit kronisnya dalam keadaan terkontrol atau tidak.

Pemeriksaan kesehatan yang dilakukan sebaiknya meliputi pemeriksaan laboratoriun (darah dan urin, fungsi hati, fungsi ginjal, profil lipid, kadar asam urat, gula darah), pemeriksaan foto thoraks dan rekam jantung (EKG).

Pengalaman setiap tahun penyakit kronis yang dimiliki oleh para jamaah antara lain penyakit hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung koroner, penyakit paru seperti Asma bronkial, bronkitis kronik atau penyakit paru obstruksi kronis dan dislipidemia. Berbagai penyakit kronis seperti DM, PPOK dan Asma berhubungan dengan gangguan penyakit selama di Tanah Suci. Jamah haji dengan PPOK akan mengalami batuk yang berkepanjangan, begitu pula pada pasien dengan DM akan mengalami *sore throat* lebih lama dibandingkan dengan jamaah yang tidak mengalami DM. Jamaah haji yang mempunyai penyakit Asma akan mengalami penyakit flu yang lebih berat dan membutuhkan perawatan di rumah sakit untuk mengatasi permasalahan respiratoriusnya.[5]

Selama berada di tanah suci, kepada para jamaah haji juga dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan kesehatan rutin dan segera berhubungan dengan petugas kesehatan yang berada di kelompok atau kloter apabila timbul masalah dengan kesehatan. Hal ini penting agar gangguan kesehatan yang terjadi dapat segera diatasi dan tidak berlarut, perlu diingat karena kontak 1 jamaah dengan jamaah lain cukup dekat maka jika ada salah satu jamaah yang mengalami flu berupa batuk pilek akan mudah menularkan kepada yang lain. Oleh karena itu sesama jamaah untuk selalu mengingatkan apabila ada anggota kelompoknya yang sakit untuk menghubungi petugas kesehatan yang memang seharusnya ada di kloter tersebut dan siap untuk memberikan pelayanan kesehatan bagi jamaah haji.

MASALAH KESAHATAN HAJI

Berbagai masalah kesehatan dapat timbul selama jamaah haji di Tanah suci. Permasalahan kesehatan ini dapat timbul berhubungan dengan kondisi keramaian di berbagai tempat di Tanah suci karena memang ada sekitar 2,5 juta penduduk dunia berada di Tanah suci. Selain itu kondisi cuaca ekstrim yang bisa saja timbul sewaktu-waktu disertai kelembaban udara yang tinggi menjadi penyebab gangguan kesehatan bagi para jamaah.[2] (lihat tabel 1)

Penyakit menular yang sering terjadi antara lain Meningitis menikokus, infeksi traktus respiratorius Atas dan bawah termasuk: TBC paru, infeksi virus dan Pneumonia, penyakit ditularkan melalui darah anatar lain Hepatitis B, Hepatitis C dan HIV/AIDS (biasa nya melalui alat cukur selama di Tanah Suci), infeksi polio, diare dan keracunan makanan dan penyakit zoonosis.

Penyakit tidak menular yang tidak terjadi pada para jamaah selamah di tanah suci antara lain: trauma karena kecelakaan lalu lintas, *heat stroke* dan kelelahan, dehidrasi, keracunan makanan, luka bakar serta terbakar panas matahari.

Jamaah haji harus dapat mensiasati udara dingin tersebut agar para jamaah tetap dalam keadaan sehat dan tetap dapat melaksanakan ibadah dengan sebaik-baiknya.

Berbagai penyakit karena cuaca dingin dapat dikelompokkan menjadi 3 antara lain:

1. Penyakit yang sudah ada sebelumnya pada jamaah tersebut yang mengalami kekambuhan karena udara yang dingin antara lain asma (sesak nafas), pilek alergi (rinitis alergi), sinusitis serta alergi kulit
2. Penyakit yang timbul langsung akibat udara dingin: kulit menjadi kering, kulit telapak kaki menjadi pecah-pecah, timbul pecah-pecah pada bibir dan kadang kala timbul epistaksis. Jika paparan udara dingin terus berlangsung akan terjadi penurunan suhu tubuh (hipotermia) yang akan mengancam jiwa jamaah haji.
3. Penyakit yang tidak terjadi secara langsung sebagai akibat udara dingin tersebut. Jamaah yang tertular batuk-pilek dari teman sekamar yang kebetulan mempunyai alergi dan terinfeksi sehingga dapat menularkan kepada yang lain.

Para jamaah yang mempunyai risiko tinggi gangguan kesehatan karena cuaca dingin yaitu para jamaah usia lanjut, para jamaah yang mempunyai penyakit diabetes, gangguan jantung dan pembuluh darah serta para jamaah yang mempunyai masalah dengan tiroidnya.

Tabel 1. Penyakit Menular dan Penyakit Tidak Menular selama Musim Haji[1]

Penyakit Menular	Penyakit Tidak Menular
Meningitis menikokus	Trauma karena kecelakaan lalu lintas
Infeksi traktus respiratorius Atas dan bawah termasuk: TBC paru, infeksi virus dan Pneumonia	
Infeksi polio	Dehidrasi
Penyakit ditularkan melalui darah (biasa nya melalui alat cukur selama di Tanah Suci) antara lain Hepatitis B, Hepatitis C dan HIV/AIDS	Heat stroke dan kelelahan
Diare dan keracunan makanan	Luka Bakar
Penyakit Zoonosis	Terbakar panas matahari

BAGAIMANA MENSIATI UDARA DINGIN

Tiada lain untuk mensiati udara dingin para jamaah harus menutupi tubuhnya agar udara dingin yang menyengat tidak lansung kontak dengan kulit. Gunakan jaket yang dapat menutupi seluruh tubuh, diusahakan untuk menggunakan pakaian berlapis gunakan tutup kepala tambahan, kaus kaki tebal dan sarung tangan selama berada diluar. Diusahakan selalu untuk menggunakan pakaian yang kering dan bersih.

Udara dingin yang menyengat dan langsung kontak dengan kulit akan menyebabkan kulit menjadi kering oleh karena itu harus selalu mengolesi *lotion* pada kulit tangan dan telapak kaki agar kulit tidak mengering dan tidak menimbulkan luka. Bibir dan lubang hidung juga diusahakan untuk selalu diolesi krim tentunya krim yang diperuntukan untuk bibir dan hidung agar bibir tidak kering dan tidak menimbulkan luka yang pada akhirnya akan mengurangi nafsu makan. Epistaksis sering terjadi pada jamaah yang mengalami kekeringan pada lubang hidungnya.

Untuk mencegah para jamaah terpapar dengan udara dingin diluar Mesjid, sebaiknya memang diatur agar saat sholat zuhur dan ashar para jamaah tetap menunggu saja di mesjid tentunya sebelum sholat sudah makan terlebih dahulu atau jika memungkinkan diantara waktu sholat zuhur dan ashar dapat keluar masjid untuk makan, atau para jamaah haji tetap berada di Mesjid selama waktu setelah Ashar dan Magrib dilanjutkan waktu Isya.

KELELAHAN

Selain faktor cuaca keadaan lain yang dapat memperburuk kesehatan para jamaah adalah kelelahan akibat perjalanan yang lama dan melelahkan. Selain itu proses naik dan turun kendaraaan dari bandara menuju penginapan juga akan menyebabkan kelelahan tersebut makin menjadi. Belum lagi proses pembagian kamar yang kadang kala berlarut-larut yang pada akhirnya keadaan ini akan membuat kelelahan para jamaah semakin menjadi. Oleh karena itu hal yang perlu dicermati oleh para jamaah dan para pimpinan kelompok adalah agar bagi para jamaah tersedia waktu istirahat yang cukup setelah sampai di penginapan Rasa bersyukur dan ingin segera melihat Masjid Nabawi serta ziarah ke makam Nabi Muhammad SAW kadang kala mengalahkan rasa lelah yang ada selama perjalanan dan sampai dipenginapan. Walau bagaimanapun secara keseluruhan tubuh kita juga perlu istirahat walau kadang kala semangat yang ada dapat mengalahkan kelelahan tersebut. Oleh karena itu yang harus selalu diingat oleh para jemaah untuk istirahat yang cukup, setelah sampai dipenginapan.

GANGGUAN PENCERNAAN

Beberapa keadaan yang harus diantisipasi sehubungan dengan gangguan pencernaan pada jamaah adalah timbulnya diare dan juga kambuhnya dispepsia. Perdefinisi diare adalah adanya perubahan bentuk feses yang menjadi cair dengan frekuensi yang lebih dari 3 kali. Diare bisa terjadi pada siapa saja dan berlangsungnya tiba-tiba. Perubahan menu makan dan kualitas makanan dapat mencetuskan terjadinya diare pada para jamaah haji. Oleh karena itu setiap jamaah harus waspada untuk tidak terkena diare. Oleh karena itu para jamaah harus pandai-pandai memilih makanan.

Gangguan pada lambung berupa dispepsia juga bisa terjadi pada seseorang selama melaksanakan ibadah haji. Beberapa hal yang bisa mencetuskan Dispepsia tersebut adalah makanan dan minuman. Oleh karena itu kita harus mengantisipasi makanan minum yang dapat mengindukasi terjadinya gangguan pada maag tersebut.

Selain faktor makan dan minuman obat anti asam dapat diberikan kepada para jamaah yang mempunyai masalah Dispepsia antara lain antagonis H2 reseptor dan penghambat pompa proton sperti omeprazol, lansoprazol,rabeprazol, esomeprazol dan pantoprazol.

MAKAN DAN MINUM SELAMA HAJI

Minum yang cukup untuk mencegah para jamaah jatuh kedalam dehidrasi atau kekurangan cairan yang akan memperburuk kesehatan terutama karena cuaca yang tidak menentu. Selama di Mesjid diusahakan untuk tetap minum, tempat-tempat penampungan minum yang bersi air zam-zam selalu tersedia didalam dan diseputar Masjid Nabawi. Hindari minuman yang mengandung kafein seperti kopi atau minuman bersoda karena dengan mengkonsumsi minuman tersebut akan memperberat dehidrasi dan tubuh menjadi tidak tahan terhadap dingin atau memperburuk status hidrasi jika udara di luar panas. Jika buang air kecil kita menjadi lebih keruh hal ini merupakan tanda bahwa kita harus meningkatkan untuk mengkonsumsi air.

Makan merupakan hal penting dan selalu diperhatikan. Rasa makanan dan tidak suka makanan tertentu harusnya dibuang jauh-jauh. Rasanya tidak akan sulit untuk mencari rumah makan Indonesia dengan selera Indonesia disekitar Mesjid Nabawi atau penginapan selain itu tentunya makanan yang disediakan untuk jamaah Indonesia biasanya telah disesuaikan dengan rasa lidah jamaah Indonesia yang terpenting sekali lagi jangan sampai tidak ada asupan makan baik pada pagi hari, siang hari dan malam hari. Aktivitas ibadah termasuk pergi dan pulang dari penginapan dan ke mesjid akan menghabiskan energi para jamaah oleh karena itu harus diimbangi dengan makan yang cukup. Apabila asupan makan kita tidak baik tentunya secara umum hal ini juga akan mempengaruhi daya tahan tubuh para jamaah. Tetapi ada beberapa hal yang harus diperhatikan makanan yang dimakan para jamaah tersebut makanan yang bersih dan relatif baru jangan jatah makan yang seharusnya harus segera dimakan tertunda dimakannya sehingga tentunya makanan tersebut akan berubah dan mudah terkontaminasi. Biasanya pemberian makanan yang resmi dari catering penyelenggara ibadah haji disertai keterangan berapa jam makanan tersebut dapat dikonsumsi dan kapan tidak dapat dikonsumsi lagi. Hindari pembelian makanan dan minuman dari tempat yang tidak resmi misalnya dari pinggir-pinggir jalan yang biasanya juga dijual oleh saudara kita yang sudah lama menetap lama di sana, yang memanfaatkan waktu musim haji untuk mencari tambahan dengan berjualan makanan dan minuman khas Indonesia yang tentunya harus kita perhatikan kebersihan serta kualitas dari makanan tersebut. Rangkaian Ibadah Arbain menyebabkan para jamaah akan bolak-balik ke Mesjid dari penginapan. Saat pagi menjelang subuh tentunya waktu dimana cuaca sangat dingin oleh karena itu para jamaah harus memperhatikan pakaian yang digunakan tersebut.

MAKANAN DAN MINUMAN YANG HARUS DIHINDARI ADALAH:

a. Makanan dan minuman yang banyak mengandung gas dan terlalu banyak serat, antara lain sayuran tertentu (sawi, kol), buah-buahan tertentu (nangka, pisang ambon), makanan berserat tertentu (kedondong, buah yang dikeringkan), minuman yang mengandung gas (seperti minuman bersoda).
b. Minuman yang merangsang pengeluaran asam lambung antara lain : kopi dan susu *full cream*
c. Makanan yang sulit dicerna yang dapat memperlambat pengosongan lambung. Karena hal ini dapat menyebabkan peningkatan peregangan di lambung yang akhirnya dapat meningkatkan asam lambung antara lain makanan berlemak, kue tart, coklat dan keju.
d. Makanan yang secara langsung merusak dinding lambung yaitu makanan yang mengandung cuka dan pedas, merica dan bumbu yang merangsang.
e. Makanan yang melemahkan *lower esophageal spinchter* (LES) sehingga menyebabkan cairan lambung dapat naik ke kerongkongan antara lain coklat, makanan tinggi lemak, gorengan.

KESIMPULAN

Ibadah haji merupakan pertemuan terbesar umat manusia yang berlangsung rutin setiap tahun. Lebih dari 2,5 juta penduduk dunia datang ke tanah suci. Jamaah haji datang dari seluruh dunia dengan permasalah kesehatan yang bermacam-macam. Selain itu cuaca ekstrim dan kelembaban tinggi merupakan permasalahan tersendiri yang dapat menyebabkan timbulnya berbagai permasalahan kesehatan. Rangkaian kegiatan ibadah baik yang sunah dan wajib serta perjalanaan yang kadang kala melelahkan dari satu tempat ke tempat lain menyebabkan timbulnya kelelahan dan akhirnya akan menyebabkan timbulnya permasalahan kesehatan baik penyakit menular maupun penyakit tidak menular.

REFERENSI

1. Memish ZA.The Hajj: communicable and non-communicable health hazards and current guidance for pilgrims.Euro Surveill. 2010;15(39):19671.
2. Balkhy HH, Memish ZA, Bafaqeer S, Almuneef MA. Influenza a common viral infection among Hajj pilgrims: time for routine surveillance and vaccination. J Travel Med. 2004;11(2):82-6
3. Penyakit Risiko Tinggi Jemaah Haji di Indonesia. Diunduh dari http://www.puskeshaji.depkes.go.id/index.php/beranda/1-berita-umum-terkini/124-10-penyakit-risiko-tinggi-jemaah-haji-indonesia.
4. Ahmed QA, Arabi YM, Memish ZA. Health risks at the Hajj. Lancet 2006; 25 ; 367 : 1008-15.
5. Deris ZZ, Hasan H, Ab Wahab MS, Sulaiman SA, Naing NN, Othman NH.The association between pre-morbid conditions and respiratory tract manifestations amongst Malaysian Hajj pilgrims.Trop Biomed. 2010 Aug;27(2):294-300.

534

PELAYANAN KESEHATAN MEDIS PADA KEADAAN BENCANA

Murdani Abdullah, Mohammad Adi Firmansyah

PENDAHULUAN

Bencana diartikan sebagai peristiwa atau rangkaian peristiwa yang mengancam dan mengganggu kehidupan dan penghidupan masyarakat yang disebabkan, baik oleh faktor alam dan/atau faktor non alam maupun faktor manusia sehingga mengakibatkan timbulnya korban jiwa manusia, kerusakan lingkungan, kerugian harta benda, dan dampak psikologis.[1] Secara umum, bencana dapat kita bedakan atas bencana alam, bencana non alam dan bencana sosial.

Indonesia memiliki kondisi geografis, geologis, hidrologis, dan demografis yang memungkinkan terjadinya bencana, baik yang disebabkan oleh faktor alam, faktor nonalam maupun faktor manusia. Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2010, Pusat Penanggulangan Krisis Departemen Kesehatan mencatat telah terjadi 121 kali kejadian bencana pada tahun 2010 yang tersebar hampir seluruh wilayah Indonesia yang mengakibatkan krisis kesehatan. Bencana ter-sebut terdiri dari bencana alam seperti tanah longsor, banjir, puting beliung, bencana di bidang kecelakaan industri, ataupun konflik sosial.[2]

Tentunya yang paling merasakan dampaknya adalah korban yang terkena imbas langsung di lokasi. Dampak kritis saat terjadinya bencana adalah keselamatan dan kesehatan korban. Begitupun dalam masa penanganan setelah terjadinya bencana, kesehatan korban merupakan hal prioritas. Suatu hal yang hampir pasti terjadi pada setiap bencana adalah adanya pengungsian. Hal ini tentunya akan mendatangkan masalah kesehatan tersendiri di luar masalah kesehatan yang terkait langsung dengan bencana yang terjadi. Masalah kesehatan yang dapat terjadi bertalian dengan bencana dibedakan atas masalah Medis dan trauma.

Penyakit-penyakit yang rentan dalam keadaan bencana seperti infeksi saluran pernapasan akut, diare, gangguan kulit, ditambah dengan kualitas air bersih yang tidak memadai, udara di pengungsian yang tidak tertata, sangat mungkin menyebabkan permasalahan kesehatan jangka panjang bagi korban setelah bencana. Terlebih lagi bisa terjadi lonjakan penyakit yang spesifik di beberapa kondisi, seperti leptospirosis dalam bencana banjir. Secara psikis, gangguan mental dapat terjadi seandainya tidak ada perawatan dan pengasuhan jiwa yang memadai untuk mengobati trauma akibat syok karena menjadi korban bencana.

Secara prinsip, sebenarnya tidak ada perbedaan antara penatalaksanaan masalah-masalah kesehatan dengan kondisi non bencana. Namun, faktor penting yang terjadi pada bencana adalah adanya penambahan beban (dalam hal ini korban) secara drastis (*overload*) ditambah dengan berkurangnya ketersediaan sumber daya baik dari tenaga kesehatan ataupun sarana dan prasarana kesehatan. Hal ini tentu menyebabkan perlunya serangkaian upaya yang terpadu untuk mengantisipasi makin meluasnya dampak bencana khususnya dalam bidang kesehatan. Untuk itulah, maka pada tahun 2007 pemerintah Indonesia mengeluarkan undang-undang nomor 24 tentang penanggulangan bencana.

Mengingat luasnya cakupan yang dikaji dalam penanggulangan bencana, maka penulis mencoba membatasi pada pelayanan kedokteran (*medical services*) dalam keadaan bencana dengan fokus bahasan pada pelayanan masalah Medis.

DEFINISI

Beberapa terminologi bertalian dengan bencana penting diketahui, dimulai dari definisi bencana itu sendiri, definisi dari jenis-jenis bencana hingga sampai etiopatogenesis bencana. Untuk definisi bencana, terdapat beberapa definisi yang dianut saat ini. Menurut undang-undang nomor 24 tahun 2007, bencana diartikan sebagai peristiwa atau rangkaian peristiwa yang mengancam dan mengganggu kehidupan dan penghidupan masyarakat yang disebabkan, baik oleh faktor alam dan/atau faktor non alam maupun faktor manusia sehingga mengakibatkan timbulnya korban jiwa manusia, kerusakan lingkungan, kerugian harta benda, dan dampak psikologis.[1]

Definisi ini menunjukkan bahwa walaupun ditimbulkan oleh suatu kejadian (yang sama) namun bila kejadian tersebut tidak menimbulkan korban jiwa manusia, kerusakan lingkungan, kerugian harta benda, dan dampak psikologis maka hal tersebut tidak dapat dikategorikan sebagai bencana.

Oleh sebab itu, bencana dapat pula diartikan sebagai suatu gangguan serius terhadap keberfungsian suatu masyarakat, sehingga menyebabkan kerugian yang meluas pada kehidupan manusia dari segi materi, ekonomi atau lingkungan dan melampaui kemampuan masyarakat yang bersangkutan untuk mengatasi dengan menggunakan sumber daya mereka sendiri (menurut *International Strategy for Disaster Reduction* - ISDR).[3]

Sedangkan menurut WHO, bencana diartikan definisi bencana (disaster) menurut WHO adalah setiap kejadian yang menyebabkan kerusakan, gangguan ekologis, hilangnya nyawa manusia atau memburuknya derajat kesehatan atau pelayanan kesehatan pada skala tertentu yang memerlukan respon dari luar masyarakat atau wilayah yang terkena.[4]

Jenis Bencana

Bencana dapat disebabkan oleh fenomena alam, seperti cuaca ekstrim dan dampak perubahan iklim, atau buatan manusia dan ancaman teknologi teknologi ancaman, seperti terorisme, bioterorisme, dan kimia, biologi, radiologi, atau perangkat nuklir. Bencana sejatinya juga dapat timbul dari ancaman penyakit infeksius yang ada saat ini misalnya sindrom per-nafasan akut berat (*Severe Acute Respiratory Syndrom - SARS*) dan flu burung. Atau bencana juga dapat bersifat sosial misalnya runtuhnya sistem pemerintahan suatu negara, adanya konflik bersenjata, konflik antar-etnis dan lainnya.[5]

Undang-undang nomor 24 tahun 2007 membagi bencana menjadi bencana alam, bencana nonalam, dan bencana sosial. Bencana alam adalah bencana yang diakibatkan oleh peristiwa atau serangkaian peristiwa yang disebabkan oleh alam antara lain berupa gempa bumi, tsunami, gunung meletus, banjir, kekeringan, angin topan, dan tanah longsor. Bencana nonalam adalah bencana yang diakibatkan oleh peristiwa atau rangkaian peristiwa nonalam yang antara lain berupa gagal teknologi, gagal modernisasi, epidemi, dan wabah penyakit. Sedangkan bencana sosial adalah bencana yang diakibatkan oleh peristiwa atau serangkaian peristiwa yang diakibatkan oleh manusia yang meliputi konflik sosial antarkelompok atau antarkomunitas masyarakat, dan teror.[1]

Etiopatogenesis Bencana

Terjadinya bencana sebenarnya dapat dibuat menjadi sebuah persamaan matematis. Karena bencana adalah keseimbangan antara besarnya kejadian dan tingkat kerentanan masyarakat maka risiko suatu bencana dalam batas-batas tertentu adalah sesuatu hal yang relatif. Risiko adalah besaran terjadinya bencana yang merupakan hasil perkalian dari faktor kerentanan (*vulnerability*) terhadap bahaya (*hazard*) yang dapat dilihat pada persamaan berikut:

Risiko (*risk*) = Bahaya (*hazard*) x Kerentanan (*vulnerability*)

Secara matematis, risiko merupakan probabilitas dari dampak atau konsekuensi suatu bahaya. Dari persamaan di atas, kita dapat menurunkan risiko dengan mengurangi tingkat bahaya (pada jenis bahaya yang dapat dimodifikasi) dan atau mengurangi kerentanan. Bahaya atau *hazard* diartikan sebagai suatu kondisi baik secara alamiah atau karena tindakan manusia yang berpotensi menimbulkan kerusakan atau kerugian dan kehilangan jiwa. Bahaya berpotensi menimbulkan bencana namun tidak setiap bahaya akan menjadi bencana. Kerentanan atau *vulnerability* adalah sekumpulan kondisi dan atau suatu akibat keadaan (faktor, sosial, ekonomi, dan lngkungan) yang ber-pengaruh negatif terhadap upaya-upaya pencegahan dan penanggulangan bencana. Contoh faktor kerentanan misalnya fisik (struktur dan kekuatan bangunan), sosial (kondisi demografis), budaya (perilaku masyarakat misalnya kebiasaan pengambilan sumber air, membuang sampah sembarangan, membakar hutan), ekonomi (kemampuan finansial masyarakat) dan lingkungan (tingkat ketersediaan sumber daya dan kerusakan lingkungan yang terjadi).[6]

Dengan pemahaman ini, sebenarnya kerentanan pada dasarnya dapat direduksi dengan meningkatkan kemampuan (*capacity*) dimana kemampuan diartikan sebagai kekuatan dan potensi yang dimiliki oleh perorangan, keluarga atau masyaraka yang membuat mereka mampu mencegah, mengurangi, bersiaga, menanggapi dengan cepat atau segera pulih dari suatu bencana.[6]

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan hasil pemantauan Pusat Penanggulangan Krisis Kementerian Kesehatan pada tahun 2010, banjir merupakan bencana yang paling banyak melanda provinsi Indonesia yaitu sebanyak 27 provinsi. Jumlah korban akibat bencana banjir selama tahun 2010 sebanyak 33 meninggal, 59 luka berat yang memerlukan rawat inap, 26.565 luka ringan/rawat jalan, 12 korban hilang dan sebanyak 90.604 pengungsi. Bencana alam yang menelan korban paling banyak adalah letusan gunung berapi yang terjadi di 4 provinsi dengan 382 meninggal, 2.787 luka berat dan 428.159 pengungsi.[2]

PENANGGULANGAN BENCANA

Menurut undang-undang nomor 24 tahun 2007, penanggulangan bencana atau *disaster management* adalah serangkaian upaya yang meliputi penetapan kebijakan pembangunan yang mencegah risiko timbulnya bencana, kegiatan pencegahan bencana, tanggap darurat, rehabilitasi dan rekonstruksi.[1] Manajemen bencana merupakan suatu siklus dari (1) mitigasi berupa pencegahan, kesiapan, dan peringatan dini; (2) tanggap darurat; (3) bantuan darurat dan (4) pemulihan berupa rehabilitasi dan rekonstruksi.

Peranan poelayanan kedokteran adalah pada tahapan kedua dan ketiga yakni tanggap darurat dan bantuan darurat. Tanggap darurat (*response*) sendiri diartikan sebagai upaya yang dilakukan segera pada saat kejadian bencana untuk menanggulangi dampak yang ditimbulkan terutama berupa penyelamatan korban dan harta benda, evakuasi dan pengungsian. Sedangkan bantuan darurat adalah upaya memberikan bantuan pada korban bencana berkaitan dengan pemenuhan kebutuhan dasar berupa pangan, sandang, tempat tinggal sementara, kesehatan, sanitasi dan air besih.

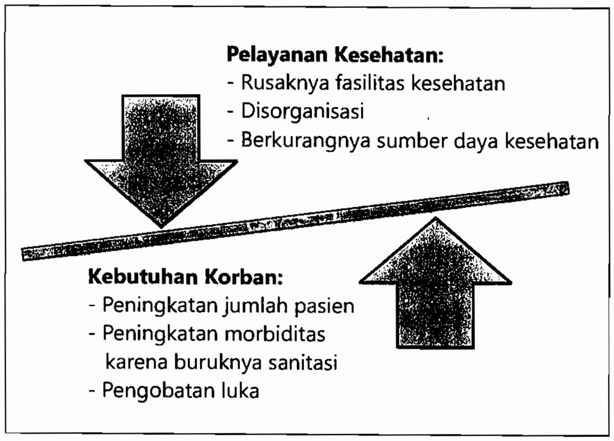
Kerapkali pemberian pelayanan kesehatan pada kondisi bencana sering tidak memadai. Hal ini terjadi akibat rusaknya fasilitas kesehatan, tidak memadainya jumlah dan jenis obat serta alat kesehatan, terbatasnya tenaga kesehatan, terbatasnya dana operasional pelayanan di lapangan, Bila kondisi tersebut tidak segera ditangani dapat menimbulkan dampak yang lebih buruk akibat bencana tersebut. Bencana juga dapat menciptakan situasi rawan pangan akibat rusaknya lahan pertanian yang mengakibatkan produksi menurun, terputusnya sarana dan prasarana transportasi yang akan mempengaruhi kelancaran distribusi pangan, terjadinya konsentrasi massa disuatu tempat menimbulkan peningkatan kebutuhan bahan makanan. Hal ini bila terjadi dalam jangka panjang tentunya dapat menurunkan status gizi masyarakat. Selain itu, terbatasnya persediaan air bersih, sanitasi lingkungan yang buruk, menurunnya daya tahan tubuh menjadikan masalah tersendiri dalam kondisi bencana.

Mengingat semua keterbatasan ini tentunya dibutuhkan suatu standar minimal pelayanan kesehatan dimana standar yang digunakan adalah ukuran terkecil atau terendah dari kebutuhan hidup (air bersih dan sanitasi, persediaan pangan, pemenuhan gizi, tempat tinggal dan pelayanan kesehatan) yang harus dipenuhi kepada korban bencana atau pengungsi untuk dapat hidup sehat, layak dan manusiawi.[8]

TRIASE

Pada kondisi bencana terjadi peningkatan beban pelayanan kesehatan dengan jatuhnya banyak korban jiwa ditambah berkurangnya sarana dan prasarana kesehatan (gambar 1). Tentunya hal ini membutuhkan modifikasi dalam pelayanan kesehatan dibandingkan kondisi normal. Kecepatan respon (*response time*) tentunya menjadi kata kunci yang penting. Kegiatan triase (*triage*) merupakan proses penting dalam penilaian awal korban bencana dan dalam pelayanan kesehatan korban bencana. Triase adalah proses pemilahan korban bencana, diberi skala prioritas untuk kemudian didistribusikan sesuai dengan kondisi medis untuk mendapatkan pertolongan pertama, resusitasi, transportasi, dan perawatan medis definitif. Triase juga penting untuk memilah apakah kasus yang diterima merupakan masalah medis atau bedah. Perlu diingat, pada kondisi bencana, tentunya prinsip pelayanan kesehatan bukan bersifat terapi definitif melainkan lebih sebagai pertolongan pertama meski pada masalah medis, kebanyakan kasus dapat bersifat terapi definitif. Pada kasus traumatik yang membutuhkan intervensi pembedahan segera, sifatnya lebih bersifat *emergency surgery* dan bukan *definitive surgery*. Jika memang membutuhkan pembedahan definitif, ada baiknya pasien segera dirujuk ke fasilitas kesehatan yang lebih memadai.[8]

Triase tidak hanya digunakan untuk memilah korban mana yang berada dalam kondisi kegawatdaruratan namun juga dapat dilakukan pada saat pelayanan kesehatan medik. Dalam keadaan normal, triase dilakukan oleh tenaga medis terlatih. Namun dalam kondisi bencana, dimana terdapat ketimpangan antara tenaga kesehatan dengan jumlah korban tentunya dibutuhkan modifikasi. Untuk kasus-kasus yang berat dan membutuhkan pertolongan medis segera tentunya penilaian dilakukan oleh tenaga medis terlatih sedangkan untuk kasus-kasus ringan dapat didelegasikan kepada tenaga paramedis atau kader-kader kesehatan. Oleh karena itu, pembekalan mengenai penanggulangan bencana penting disosialisasikan pada seluruh tingkat tenaga kesehatan.


Pelayanan Kesehatan:
- Rusaknya fasilitas kesehatan
- Disorganisasi
- Berkurangnya sumber daya kesehatan
Kebutuhan Korban:
- Peningkatan jumlah pasien
- Peningkatan morbiditas karena buruknya sanitasi
- Pengobatan luka

Gambar 1. Konsep ketidakseimbangan antara kebutuhan dan ketersediaan layanan kesehatan.[8]

Penilaian awal korban (*initial assessment*) meliputi survei primer dari keadaan pasien dan persiapan pelaporan keadaan bagi tim bantuan yang akan datang berikutnya. Survei primer merupakan langkah-langkah penilaian keadaan ancaman fatalitas atau tingkat kegawatan korban yang meliputi (1) kesan umum keadaan korban yakni penilaian kesadaran; (2) penilaian sirkulasi darah, patensi jalan napas dan gerak napas korban; dan (3) penilaian respons korban.[8]

Penilaian kesadaran mutlak dilakukan sebagai langkah pertama pengambilan kesan umum, dan tidak mencakup merinci tingkat kedalaman ketidaksadaran. Tujuan utamanya adalah untuk mengantisipasi adanya risiko hambatan jalan napas dan mendapatkan keluhan utama korban. Bila pasien tidak sadar, keluhan utama dapat diperoleh dari orang terdekat yang bersama korban saat ditemukan. Dari keluhan utama ini, kita dapat menentukan dasar permasalah korban apakah medis atau trauma (yang akan menjadi masalah bedah). Status sirkulasi darah, patensi jalan napas dan gerak napas adalah dasar penanganan korban kegawatdaruratan atau bencana yang sering disingkat sebagai *circulation, airway, breathing* (CAB) atau *airway, breathing*, dan *circulation (ABC)*.

PELAYANAN MASALAH MEDIS

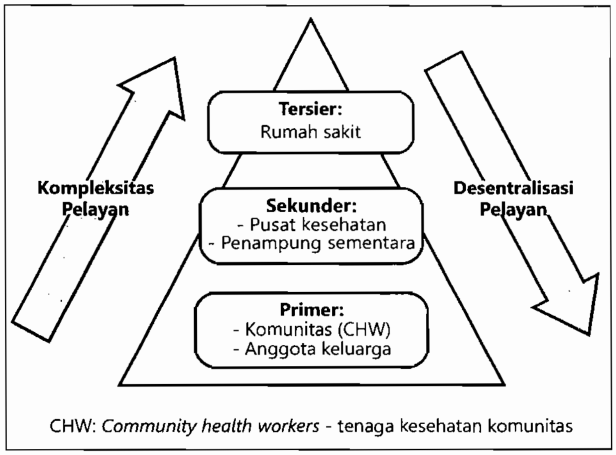
Pelayanan kesehatan pada kondisi bencana terbagi atas dua yakni masalah Medis dan masalah surgikal (bedah). Masalah Medis dibagi atas tiga kelompok yakni (1) masalah umum misalnya diare, infeksi saluran pernapasan, infeksi kulit, yang juga dapat dijumpai pada kondisi normal meski pada kondisi bencana akan lebih sering ditemui dan biasanya berdampak lebih serius; (2) masalah yang spesifik pada wilayah misalnya malaria atau spesifik pada populasi; dan (3) masalah psikologi (pada saat bencana misalnya gangguan tidur, depresi, kecematan atau pasca bencana seperti syok pasca bencana atau dikenal sebagai *post traumatic stress disorder*).

Penyedia Layanan Kesehatan

Secara umum dibagi atas dua kelompok yakni (1) tenaga kesehatan profesional dan (2) tenaga kesehatan nonprofesional (misalnya kader). Seperti disinggung sebelumnya bahwa pada kondisi bencana terdapat ketimpangan antara jumlah sarana dan prasana kesehatan yang minim dengan meningkatnya jumlah pasien yang akan ditangani. Modifikasi tentu perlu dilakukan misalnya dengan melibatkan tenaga kesehatan nonprofesional atau juga sering disebut tenaga kesehatan komunitas (*community health workers – CHW*) dalam kegiatan pelayanan kesehatan bencana. CHW ini dapat berupa anggota keluarga, para kader pelayanan kesehatan seperti kader posyandu (pos pelayanan terpadu), mantri kesehatan, ataupun ahli pengobatan tradisional misal dukun beranak. Pembekalan informasi perlu dilakukan kepada kelompok ini yang bisa dilakukan pada saat kejadian bencana (*on spot training*). Tentunya, pembekalan akan menjadi lebih ideal jika diberikan jauh-jauh waktu sebelum bencana.[9]

Tingkatan Pelayanan Kesehatan

Dikenal tiga tingkatan pelayanan kesehatan yakni (1) tingkat primer, yang dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan nonprofesional untuk kasus-kasus ringan; (2) tingkat sekunder, yakni pelayanan kesehatan oleh tenaga kesehatan profesional di pusat kesehatan misalnya puskesmas, posyandu ataupun di tempat pengungsian; dan (3) tingkat tersier, yakni pelayanan kesehatan di rumah sakit. Organisasi pelayanan kesehatan ini dapat dilihat pada gambar 2.



CHW: *Community health workers* - tenaga kesehatan komunitas

Gambar 2. Organisasi Pelayanan Kesehatan[9]

Prinsip Pelayanan Kesehatan Medis

Prinsip pelayanan kesehatan bergantung pada hubungan antara masalah Medis pasien dengan kemampuan penyedia layanan kesehatan untuk mengatasi masalah tersebut. Konsep ini memiliki dimensi kualitatif dan kuantitatif. Kata kunci yang berperan adalah pembagian tugas berdasarkan kemampuan dari tenaga kesehatan yang ada. Misalnya untuk kasus diare ringan, tentunya tidak perlu melibatkan seorang gastroenterologis karena dapat dilakukan oleh dokter umum atau bahkan oleh kader kesehatan yang telah dibekali pengetahuan tentang penatalaksanaan diare.

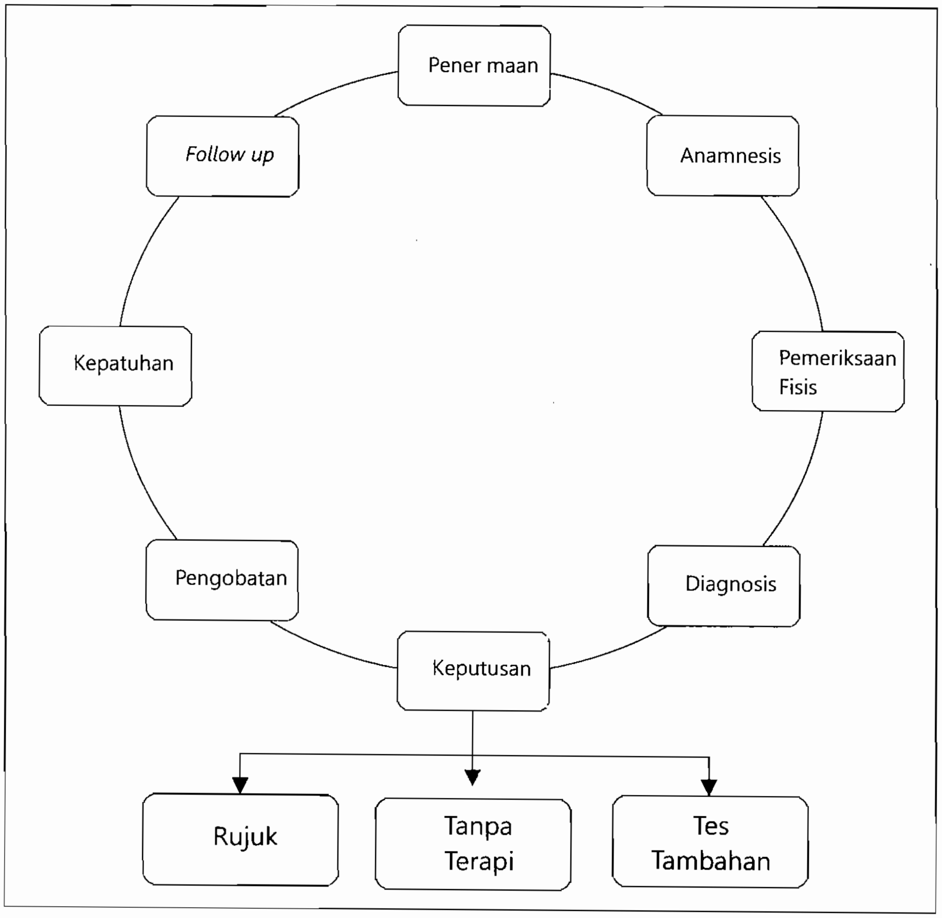
Ketika pembagian tugas sudah ditetapkan, pemastian bahwa masing-masing tenaga kesehatan mendapatkan kesempatan akan penanganan pasien sesuai dengan kompetensinya tetap harus dilakukan. Sebuah studi yang dilakukan di Papua New Guinea ketika terjadi bencana mendapati bahwa seorang tenaga kesehatan nonprofessional dapat menangani maksimum 30 kasus perhari, seorang perawat 50 kasus perhari dan seorang dokter 40 kasus per hari.[8] Studi pada sebuah pusat kesehatan dalam kondisi normal di Ghana mendapatkan bahwa rerata lama konsultasi kesehatan sekitar 7,1 menit.[8] Tentunya untuk kondisi bencana, hal ini tidak dapat diterapkan mengingat adanya peningkatan dari jumlah pasien. Umumnya, rerata waktu konsultasi dalam kondisi bencana menurut WHO adalah kurang dari 60 detik per pasien.[8]

Manajemen Pelayanan Kesehatan Medis

Terdapat beberapa modalitas untuk menjadikan pelayanan kesehatan Medis tepat guna yakni (1) menentukan prioritas masalah secara tepat dengan triase; (2) pendekatan masalah secara individu; (3) menggunakan pengobatan sesuai standar minimal pelayanan bencana; (4) tenaga kesehatan yang terlatih; dan (5) fasilitas kesehatan yang terencana.

Skrining aktif ke dalam populasi terutama untuk kasus-kasus tertentu misalnya tuberkulosis, malnutrisi, anemi terkadang perlu dilakukan untuk menyaring kasus mana yang memerlukan penanganan medis lebih lanjut. Skrining berbeda dengan triase dalam hal masalah yang ditemukan pada skrining akan ditatalaksana lebih lanjut.

Konsultasi kesehatan pada prinsipnya tidak jauh berbeda dengan kondisi normal kecuali dari lama konsultasi (lihat gambar 3). Prosedur diagnostik dan teraupetik terhadap penyakit-penyakit yang kerap timbul



Gambar 3. Komponen konsultasi medis.[9]

berkaitan dengan bencana sebaiknya tetap menggunakan standar minimal.

Penyakit Berkaitan dengan Bencana

Dikenal beberapa jenis penyakit yang berkaitan dengan bencana. Umumnya dibedakan sebagai penyakit yang ditularkan melalui air (*waterborne disease*), akibat keramaian, melalui vektor (*vectorborne disease*).

Penyakit yang Ditularkan Melalui Air (*Waterborne Disase*)

Wabah diare sering dilaporkan akibat kontaminasi air minum pasca bencana banjir. kesehatan pada kasus bencana tsunami Aceh tahun 2004 melaporkan bahwa terdapat 84% pengungsi yang selamat mengalami diare setelah minum dari sumber air yang tercemar.[10] Wabah kolera (ditemukan isolate dari *Vibrio cholera* strain O1 Ogawa dan *Escheria coli*) juga merebak pasca kasus banjir bandang di Bangladesh tahun 2004 yang melibatkan lebih dari 17.000 kasus.[11] Sebuah studi menunjukkan bahwa ternyata risiko wabah diare pasca bencana alam lebih tinggi pada negara-negara berkembang bila dibandingkan daripada negara-negara maju.[12] Hepatitis A dan E juga sering dilaporkan berkaitan dengan buruknya sanitasi air misalnya pada kasus tsunami Aceh tahun 2004.[10] Leptospirosis, salah satu penyakit zoonosis yang ditularkan melalui kontak kulit dengan air atau lumpur yang terkontaminasi dengan air urin tikus, juga sering dilaporkan pasca bencana banjir. Kasus leptospirosis dilaporkan pada kasus bencana banjir di Taiwan pada tahun 2001 dan di Mumbai pada tahun 2008.[13]

Penyakit yang ditularkan melalui kepadatan penduduk (*crowding*)

Campak dan risiko penularan penyakit pada populasi sangat tergantung pada status imunisasi di antara populasi yang terkena dampak bencana. Populasi padat yang kerap misalnya pada pengungsian pasca bencana alam memudahkan terjadinya tramsmisi penyakit menular sehingga imunisasi sangat diperlukan. Sebuah laporan pasca bencana letusan gunung berapi Pinatubo di Filipina tahun 1991 menyebutkan lebih dari 18.000 kasus campak.[14] Pasca bencana tsunami di Aceh pada tahun 2004, dilaporkan adanya 35 kasus campak pada daerah Aceh Utara.[15]

Meningitis yang disebabkan *Neisseria meningitidis* ditularkan melalui orang ke orang terutama pada situasi padat penduduk atau keramaian. Kasus kematian akibat meningitis pernah dilaporkan pada pengungsi di Aceh dan Pakistan.[15]

Infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitias pada pengungsi terutama anak-anak usia < 5 tahun. Umumnya akibat terpapar pada asap masakan di dalam ruangan dan adanya nutrisi yang buruk. ISPA merupakan kasus terbanyak dan penyebab kematian terbanyak pada pengungsi pasca tsunami Aceh tahun 2004.[15]

Penyakit yang ditularkan melalui vektor (*vectorborne disease*)

Bencana alam seperti banjir, badai taufan, sangat mempengaruhi penularan penyakit yang disebabkan serangga atau vektor. Wabah malaria dan dengue pasca bencana banjir termasuk kasus yang sering dilaporkan. Gempa bumi di Costarica tahun 1991 menyebabkan adanya peningkatan kasus malaria begitupun kasus banjir terkait siklus El Nini dilaporkan dengan peningkatan kasus malaria seperti yang terjadi Peru.[16]

Penyakit lainnya terkait dengan bencana

Tetanus tidak ditularkan melalui orang ke orang namun disebabkan akibat pelepasan toksin oleh basilus Clostridium tetani. Umumnya akibat luka yang terkontaminasi ataupun pada populasi dengan cakupan imunisasi tetanus yang rendah. Terdapat 106 kasus tetanus dengan 20 kematian terjadi pasca tsunami Aceh pada tahun 2004. Kejadian puncak terjadi 2 ½ minggu pasca tsunami.[17]

Standarisasi Pelayanan

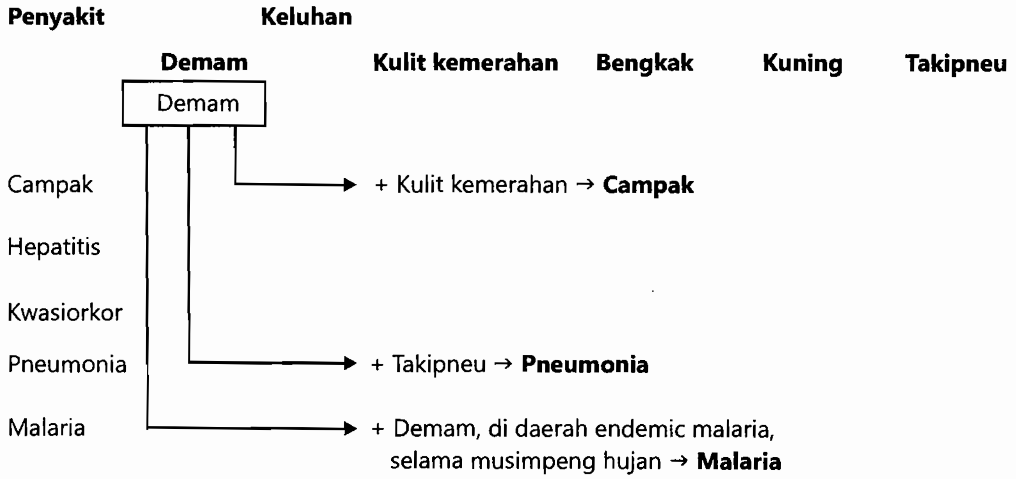
Pelayanan kesehatan Medis hendaknya tetap dilakukan dengan mengikuti standar minimal, dimulai dengan menjalani prosedur diagnostik yang terstandarisasi. WHO sebenarnya memiliki kartu-kartu *flowchart* tentang prosedur diagnostik penyakit-penyakit yang umum dijumpai (lihat gambar 4). Sistem *flowchart* ini menggunakan pendekatan keluhan atau gejala yang dialami pasien (misalnya demam, diare, nyeri perut, mata merah, batuk, bengkak di kaki, sesak) dan umumnya lebih bermanfaat dibandingkan kartu *flowchart* dengan pendekatan etiologi (seperti pneumonia pneumokokus atau diarea amuba). Selain itu, WHO juga mengeluarkan standar pengobatan dan standar obat-obatan yang harus disediakan dalam pelayanan Medis saat kondisi bencana. Standar pengobatan ini dapat dilihat pada tabel 1 dan 2.

PENUTUP

Bencana merupakan peristiwa yang tentunya akan selalu menyertai kehidupan manusia. Meskipun beberapa bencana ada yang bisa diprediksi, namun kebanyakan bencana terjadi tiba-tiba dan umumnya membawa dampak buruk bagi kehidupan manusia. Penanggulangan bencana memerlukan kerja sama tim dan persiapan yang matang. Pelayanan kesehatan medis (dan bedah)

Prinsip Menggunakan Algoritme

Sebuah algoritme dapat dibuat dengan pendekatan pada gejala atau keluhan.
Sebuah gejala yang sesuai dipilih, yang kemudian ditambahkan dengan keluhan atau gejala tambahan lainnya.
Pada tiap tingkatan, diagnosis yang paling mungkin akan dipilih.


Penyakit
Keluhan
Demam
Kulit kemerahan
Bengkak
Kuning
Takipneu
Demam
Campak
Hepatitis
Kwasiorkor
Pneumonia
Malaria
+ Kulit kemerahan → Campak
+ Takipneu → Pneumonia
+ Demam, di daerah endemic malaria, selama musimpeng hujan → Malaria

Gambar 4. Kartu *flowchart* diagnosis[9]

Tabel 1. Daftar Obat-obatan Standar [9]

Daftar Obat-obatan Standar
(untuk 1000 orang selama 3 bulan)

Obat			Jumlah
Albendazole, tab kunyah 400 mg			200
Aluminium *hydroxide* + magnesium *hydroxide*, tab 400 mg + 400 mg			1000
Amoxicillin, tab 250 mg			3000
Benzyl benzoate, lotion 25%5 botol 1 L			1
Chlorhexidine glukonas, larutan 5% botol 1 L			1
Ferrous sulfate + asam folat, tab 200 mg + 0.4 mg			2000
Gentian violet, bubuk 25 g			4
Ibuprofen, tab 400 mg			2000
Cairan rehidrasi oral (ORS - *oral rehydration salt*) sachet untuk 1 L			200
Paracetamol, tab 100 mg			1000
Paracetamol, tab 500 mg			2000
Tetracycline, *ointment* mata 1% 5 g			50
Zinc sulfate, *dispersible* tab 20 mg			1000
Paket malaria			
Artemether + *lumefantrine*, tab 20 mg + 120 mg			
BB 05 – 14 kg	6 x 1 tab	Boks, 30 terapi	5
BB 15 – 24 kg	6 x 2 tab	Boks, 30 terapi	1
BB 25 – 35 kg	6 x 3 tab	Boks, 30 terapi	1
BB > 35 kg	6 x 4 tab	Boks, 30 terapi	6
Quinidine sulfat, tab 300 mg			2000
Rapid diagnostic test			800
Jarum lancet steril			1000
Safety box untuk bekas lancet, ukuran 5 L			2

Tabel 2. Standar Pengobatan Berdasar Penyakit-Penyakit Tertentu pada Orang Dewasa (BB ≥ 35 kg)

Penyakit	Gejala dan Tanda	Pengobatan	
Anemia	Anemia berat dengan tanda dekompensasi jantung	**RUJUK**	
	Anemia sedang (pucat dan mudah lelah	*Ferrous sulfas* + asam folat, 3 x 1 tab, selama 2 bulan	
Nyeri	Sakit kepala, nyeri sendi, sakit gigi	Parasetamol 500 mg, 4 x 2 tab atau Ibuprofen 400 mg, 4 x 2 tab	
	Nyeri perut	*Aluminium hydroxide + magnesium hydroxide* 3 x 1 tab, 3 hari	
Diare	Jumlah cairan rehidrasi oral (ORS)* 2.2 – 4 L		
	Diare tanpa dehidrasi	Berikan cairan rehidrasi oral[Y] lebih dari biasanya dan dapat ditambah *zinc sulfate* 20 mg (pada anak)	
	Diare dengan dehidrasi ringan sedang	Berikan cairan rehidrasi oral dalam 4 jam.	
	Diare dengan dehidrasi berat	**RUJUK**	
	Diare > 2 minggu dengan atau malnutrisi		
	Diare dengan darah		
Demam	Tidak spesifik	Parasetamol 500 mg, 4 x 2 tab, selama 3 hari atau Ibuprofen 400 mg, 4 x 2 tab selama 1 – 3 hari	
	Demam yang terbukti **malaria** tanpa komplikasi	*Artemether/lumefantrine* tab 20mg A+ 120mg L, 4 tab sekaligus, diikuti dengan 5 x 4 tab setelah 8 jam, 24 jam, 36 jam, 48 jam dan 60 jam	
	Pada wanita hamil yang terbukti **malaria** tanpa komplikasi	*Quinine sulfate* tab 300 mg, 3 x 2 tab, selama 3 hari	
Infeksi saluran pernapasan	Dengan batuk	Lihat penyakit Pneumonia	
	Pneumonia berat	Beri dosis pertama Amoxicillin 500 mg, 4 x 2 tab lalu RUJUK	
	Pneumonia	Amoxicillin 250 mg, 4 x 2 tab, selama 5 hari	
	Tanpa pneumonia, hanya batuk atau flu	Parasetamol 500 mg, 4 x 2 tab, selama 3 hari atau Ibuprofen 400 mg, 3 x 2 tab selama 1 – 3 hari	
	Batuk > 30 hari	**RUJUK**	
	Nyeri telinga dengan atau tanpa keluar cairan telinga	Amoxicillin 250 mg, 4 x 2 tab, selama 5 hari	
	Keluar cairan dari telinga, tanpa nyeri dan demam	Bersihkan telinga dengan air hangat yang bersih menggunakan *syringe* tanpa jarum sehari sekali. Ulangi hingga air bilasan menjadi jernih. Keringkan dengan kain yang bersih.	
Infeksi kulit	Luka luas, dalam, di daerah wajah	**RUJUK**	
	Luka terbatas, superficial	Bersihkan dengan air bersih dan sabun atau bilas dengan larutan *chlorhexidine*. Bersihkan lembut dengan larutan Gentian violet sekali sehari	
	Luka bakar berat di wajah	Obati sebagai luka bakar ringan sedang kemudian **RUJUK**	
	Luka bakar derajat ringan sedang	Bilas segera dengan air dingin atau gunakan kain basah yang dingin. Lakukan hingga nyeri berkurang lalu obati sebagai luka	
	Infeksi bakterial berat (dengan demam)	**RUJUK**	
	Infeksi bakterial ringan	Bersihkan dengan air bersih dan sabun atau bilas dengan larutan *chlorhexidine*. Jika tidak membaik dalam 10 hari, **RUJUK.**	
	Infeksi jamur	Oleskan dengan larutan Gentian violet sekali sehari selama 5 hari.	
	Skabies terinfeksi	Infeksi bakterial: bersihkan dengan air bersih dan sabun atau bilas dengan larutan *chlorhexidine**. Oleskan dengan larutan Gentian violet** sekali sehari selama 5 hari. Ketika **infeksi menyembuh,**	
		Olesi *benzyl benzoate* yang **diencerkan***** sekali sehari selama 3 hari	Olesi benzyl benzoate 25% yang **tidak diencerkan** sekali sehari selama 3 hari
	Skabies tanpa terinfeksi	Olesi *benzyl benzoate* yang **diencerkan***** sekali sehari selama 3 hari	Olesi *benzyl benzoate* 25% yang **tidak diencerkan** sekali sehari selama 3 hari

*) jumlah cairan rehidrasi oral dapat dihitung dengan mengalikan berat badan (kg) dengan 75.

*Chlorheksidin 5% harus diencerkan sebelum digunakan: 20 cc dalam 1 L air. Gunakan botol plastik ukuran 1 L yang tersedia bersama paket, masukkan 20 cc larutan *chlorhexidine* ke dalam botol dengan menggunakan *syringe* 10 cc dan penuhi botol dengan air matang atau bersih. Alternatif: *Chlorhexidine* 1.5% + cetrimide 15% harus digunakan dalam pengenceran yang sama.

**Konsentrat Gentian violet 0.5% = 1 sendok teh bubuk Gentian violet dalam 1L air matang atau air bersih. Kocok perlahan atau gunakan air hangat untuk melarutkan semua bubuk.

***Larutkan dengan mencampurkan ½L larutan *benzyl benzoate* 25% dengan ½L air bersih dalam botol plastik 1L yang telah disediakan.

tentunya harus dilakukan saling sinergis sehingga tujuan utama dari penanggulangan bencana dapat tercapai dengan baik.

REFERENSI

1. Undang-undang nomor 24 tahun 2007. [disitasi tanggal 2 Desember 2011]. Tersedia dari http://www.http://www.depkes.go.id/downloads/UU_No._24_Th_2007_ttg_penanggulangan_bencana.pdf
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2010. [disitasi tanggal 10 Desember 2011]. Tersedia dari http://www.depkes.go.id/downloads/profil_kesehatan_indonesia_2010.pdf
3. International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies (IFRC): Introduction to disaster preparedness—disaster preparedness training program 2000. [disitasi tanggal 10 Desember 2010]. Tersedia dari http://www.ifrc.org/what/dp/manual/introdp.pdf
4. World Health Organization: Plan and design; risk, emergencies and disasters 2006. [disitasi tanggal 10 Desember 2010]. Tersedia dari http://www.who.org
5. Smith E, Wasiak J, Sen A, Archer F, Burkle FM Jr: Three decades of disasters: a review of disaster-specific literature from 1977-2009. Prehosp Disaster Med; 2009;24(4):306-11.
6. Kumpulainen S. Vulnerability concepts in hazard and risk assessment. Geological Survey of Finland; 2006:42:65-74.
7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2010. [disitasi tanggal 10 Desember 2011]. Tersedia dari http://www.depkes.go.id/downloads/standar_minimal.pdf
8. Perrin P. Initial assessment. Dalam Handbook on war and public health. International Committee of the Red Cross: Swiss; 1996:6-22
9. Perrin P. Medical and surgical care. Dalam Handbook on war and public health. International Committee of the Red Cross: Swiss; 1996:191-222
10. Brennan RJ, Rimba K. Rapid health assessment in Aceh Jaya District, Indonesia, following the December 26 tsunami. Emergency Medicine Australasia ;2005:17:341-50.
11. Qadri F et al. Enterotoxigenic escherichia coli and vibrio cholerae diarrhea, Bangladesh, 2004. Emerging Infectious Diseases, 2005, 11:1104-07
12. Ahern M et al. Global health impacts of floods: epidemiologic evidence. Epidemiologic Reviews; 2005:27:36-46.
13. Karande S et al. An observational study to detect leptospirosis in Mumbai, India 2000. Archives of Disease in Childhood; 2003:88:1070-75.
14. Surmieda MR et al. Surveillance in evacuation camps after the eruption of Mt.Pinatubo, Philippines. Morbidity and Mortality Weekly Report;1992:41:9-12.
15. Epidemic-prone disease surveillance and response after the tsunami in Aceh Province, Indonesia. Weekly Epidemiological Record; 2005:80:160-4.
16. Gagnon AS, Smoyer-Tomic KE, Bush AB. The El Nino southern oscillation and malaria epidemics in South America. International Journal of Biometeorology; 2002:46:81-8
17. Aceh epidemiology group. Outbreak of tetanus cases following the tsunami in Aceh province Indonesia. Global Public Health; 2006:1:173-77.
18. World Health Organization. The interagency emergency health kit 2006 - Medicines and medical devices for 10.000 people approximately 3 months. [disitasi tanggal 10 Desember 2010]. Tersedia dari http://www.who.int

535

PUASA DAN IMPLIKASI BAGI KESEHATAN

Murdani Abdullah, Aida Lydia, Trijuli Edi Tarigan, Muhadi, Noroyono, M. Adi Firmansyah

PENDAHULUAN

Banyak agama di dunia termasuk Islam, menganjurkan berpuasa dalam periode waktu tertentu. Puasa menurut kamus besar bahasa Indonesia, diartikan sebagai ibadah menahan diri atau berpantang makan, minum, dan segala hal yang membatalkannya, dimulai dari terbit fajar sampai terbenam matahari.[1] Dalam Islam dikenal ada dua jenis puasa yaitu puasa wajib (puasa Ramadhan) dan puasa sunat (misal puasa senin kamis). Dari dua jenis puasa ini, puasa yang dimaksud dalam tulisan ini adalah puasa Ramadhan.

Puasa Ramadhan merupakan ibadah wajib bagi seluruh pemeluk Islam, akil baligh dan sehat. Pengalaman berpuasa, mengajarkan setiap muslim kedisiplinan, pengendalian diri, dan mendidik kepedulian pada mereka yang tidak mampu. Selama puasa Ramadhan, mayoritas umat muslim akan memiliki dua waktu makan, yakni segera saat tenggelamnya matahari yang ditandai dengan masuknya waktu sholat maghrib (dikenal dengan istilah ifthar atau berbuka puasa) dan makan saat sebelum fajar terbit (dikenal dengan istilah sahur) sehingga lamanya waktu berpuasa adalah berkisar antara 11 jam hingga 18 jam setiap harinya.[3,4]

Penting diketahui, bahwa mereka yang menjalankan puasa Ramadhan berbeda dari mereka yang berpuasa sebagai suka-relawan sebuah penelitian, misalnya dari sudut pandang fisiologis dan psikologis. Umumnya, mereka yang berpuasa suka-relawan masih boleh minum selama jam puasa. Tidak hanya itu, mereka yang menjalankan puasa Ramadhan, sejatinya tidak hanya menahan diri dari tidak makan dan tidak minum, namun juga menjaga pikiran dan seluruh panca indranya dari perbuatan yang dapat mengurangi amalan puasa.[5] Oleh sebab itu, kita dapat mengatakan bahwa perubahan fisiologis yang terjadi pada mereka yang menjalankan puasa Ramadhan berbeda dengan mereka yang berpuasa sebagai suka-relawan dalam sebuah penelitian.[1,3,4]

Puasa sejatinya tidak dimaksudkan untuk menyulitkan dan mencelakakan individu muslim. Secara tegas, dalam kitab suci umat islam Al-Quran dijelaskan bahwa berpuasa tidak diwajibkan pada anak-anak, perempuan dalam masa menstruasi, orang yang sakit, orang yang dalam perjalanan, perempuan hamil dan menyusui.[2,5] Meskipun wajib, puasa memiliki rukhsah yakni seseorang yang berpuasa dapat membatalkan puasanya misalnya pada kondisi-kondisi yang dapat membahayakan keselamatan jiwa atau kesehatan jika ia meneruskan puasa.

Umat muslim yang menjalani puasa tentunya memiliki latar belakang kondisi medis yang berbeda-beda. Pasien akan datang kepada dokter untuk meminta saran apakah mereka dapat berpuasa terkait kondisi medisnya. Hal penting yang perlu di adalah bahwa peranan dokter bukan sebagai penentu atau pemberi fatwa apakah seseorang pasien boleh berpuasa atau tidak. Dokter mungkin hanya berperan memberikan pandangan dan panduan mengenai dampak puasa terhadap kondisi medis pasien. Bagaimanapun, keputusan akhir pasien apakah ingin berpuasa atau tidak, akan dikembalikan kepada pasien itu sendiri.

Tentunya pengetahuan mengenai puasa dan dampaknya terhadap berbagai kondisi medis menjadi sangat penting bagi seorang dokter untuk potensi risiko yang terkait dengan puasa selama bulan Ramadhan dan memahami pendekatan yang perlu ditempuh untuk mengurangi risiko tersebut.[4,5]

Tulisan berikut akan memaparkan aspek-aspek kesehatan berkaitan dengan puasa Ramadhan dan implikasinya pada beberapa kondisi penyakit yang kerap dijumpai dalam praktik sehari-hari seperti masalah saluran cerna, penyakit jantung, diabetes melitus, hipertensi, penyakit ginjal kronik, asma, dan kehamilan.

PUASA DAN SALURAN CERNA

Puasa dan Motilitas Saluran Cerna

Kontraktilitas usus menurun pada saat berpuasa menjadi sekali tiap 2 jam sehingga puasa memberikan manfaat pada pasien-pasien dengan kolitis spastik dan gangguan motilitas usus lainnya.[3,4] *Migrating motor complex* (MMC) merupakan aktivitas motor dari lambung dan usus halus yang berbeda secara fundamental tergantung pada apakah seseorang sedang puasa atau baru saja makan. MMC ini merupakan kegiatan motorik yang bermula dari lambung dan bergerak ke arah distal melalui usus halus.Saat keadaan puasa, MMC memiliki pola dominan yang disebut *interdigestive myoelectric complex* (IDMEC). IDMEC ini memiliki fungsi pembersihan, melindungi lambung dan usus halus dari bacterial overgrowth melalui pendorongan mekanik debris dan bakteri ke distal dan melalui pelumasan (lubrikasi) lambung dan usus halus dengan peningkatan sekresi asam lambung, aliran cairan empedu dan pancreas. MMC terdiri dari 3 fase: a) fase I, fase tanpa aktivitas motorik selama 45–60 menit; b) fase II, terjadi aktivitas ireguler berupa kontraksi sporadik yang meningkat dalam amplitudo dan frekuensi. Fase ini berkaitan dengan peningkatan sekresi asam lambung dan aliran lumen di usus halus; dan c) fase III, dimana terjadi kontraksi maksimal dari MMC yang reguler yang berlangsung selama 2–12 menit. Kontraksi kuat ini mendorong isi lumen ke usus halus. Siklus ini berhenti tiba-tiba dengan masuknya makanan, dan digantikan dengan pola kontraksi yang sporadik. Pada keadaan normal (di luar bulan puasa Ramadhan), periode puasa di antara 2 waktu makan seringkali sebentar (kurang dari 4 jam) dan karena itu MMC sering tidak tercetuskan. Pada saat puasa Ramadhan ketika periode di antara 2 waktu makan cukup lama, maka MMC ini dapat tercetus.[8]

Puasa dan Ulkus Peptikum

Selama Ramadhan, terjadi peningkatan sekresi gastrin, pepsin dan asam lambung dan akan kembali ke tingkat semula satu bulan setelah Ramadhan.[3] Iraki dkk dalam penelitiannya menemukan bahwa rerata pH lambung sebelum Ramadhan berkisar 2.3, kemudian menjadi 1.0 pada hari ke-10 dan ke-24 Ramadhan, dan 1.6 sebulan kemudian. Sekresi asam lambung meningkat sekitar 45% pada hari ke-10 Ramadhan bila dibandingkan sebelum Ramadhan dengan peningkatan variasi diurnal lebih tinggi daripada nokturnal.[9] Perubahan pada sekresi asam lambung ini cenderung akan meningkatkan keluhan dispepsia selama Ramadhan.

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan adanya peningkatan insiden komplikasi pada pasien dengan ulkus peptikum dan duodenum saat berpuasa.[10-13] Namun begitu, Emami dkk melaporkan tidak ada perbedaan prognosis dibandingkan mereka yang tidak berpuasa.[12] Beberapa penelitian terbaru melaporkan bahwa dengan maraknya penggunaan proton pump inhibitor pada pasien-pasien dengan ulkus peptikum menunjukkan tingkat penyembuhan yang sama dan tiada komplikasi dengan atau tanpa puasa Ramadhan.[14,15] Mehdi dkk melaporkan pada 57 pasien dengan ulkus duodenum akut, yang dibagi atas kelompok puasa dan tidak, kemudian diberikan lansoprazol 30 mg sehari selama 4 minggu. Pada akhir bulan puasa, melalui endoskopi didapatkan tingkat penyembuhan hampir sama pada kedua grup sehingga disimpulkan bahwa pasien dengan ulkus duodenum yang diterapi dengan lansoprazol dapat berpuasa tanpa mengalami risiko perdarahan.[15]

Pasien-pasien dengan ulkus peptikum yang berpotensi terjadi perdarahan, perlu kehati-hatian. Pada orang yang memang terdapat kelainan organik, puasa akan memperberat kondisi sakit lambungnya jika tidak terobati dengan tepat. Obat-obatan yang dapat menekan sekresi asam lambung seperti antagonis reseptor histamin H2 atau inhibitor pompa proton (misal pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, dan omeprazol) dapat diberikan pada saat ifthar dan sahur untuk mengurangi keluhan dispepsia dan komplikasi tersebut.

Puasa dan *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD)

GERD terjadi ketika sfingter esofagus bawah (LES) melemah sehingga memungkinkan isi lambung terutama asam lambung dan lainnya kembali ke esofagus yang dapat menyebabkan iritasi. Saat seseorang membatalkan puasanya (ifthar), tekanan sfingter esofagus bawah (LES) menurun dan mengakibatkan terjadinya refluks sehingga baru terjadi gejala.Oleh sebab itu, sebenarnya tidak ada kontraindikasi untuk berpuasa dalam kebanyakan kasus. Hal penting yang perlu diperhatikan adalah jenis nutrisi yang dikonsumsi saat ifthar. Diet sebaiknya berupa makanan dengan kandungan lemak rendah dan makanan yang disajikan dalam porsi kecil secara bertahap. Pada pasien dengan GERD yang telah terbukti dengan endoskopi, pengobatan harus diberikan dalam bentuk inhibitor pompa proton pada saat ifthardan sahur. Sedangkan untuk penyakit refluks non-erosif (*non-erosive reflux disease*) atau GERD yang didiagnosa dengan gejala saja, maka dosis harian tunggal PPI sebaiknya diberikan saat ifthar.[4]

Puasa dan Penyakit Usus

Selama Ramadhan, tata laksana *Inflammatory bowel disease* (IBD), seperti penyakit Crohn dan kolitis ulseratif akan tergantung dari fase penyakit tersebut. Pada kondisi aktif, berpuasa tidak dianjurkan dan dukungan nutrisi penuh dibutuhkan seiring dengan pengobatan dosis tinggi. Sedangkan pada pasien dengan fase remisi, medikasi biasanya diberikan dua hingga tiga kali sehari. Pasien-pasien pada fase ini, biasanya tidak menimbulkan efek serius jika berpuasa, seperti yang dilaporkan oleh Tavakkoli dkk dari Iran.[17] Pada kasus gangguan usus lainnya seperti *Irritable Bowel Syndrome* (IBS*), dimana tidak terjadi kelainan organik, puasa* Ramadhanmenunjukkan manfaat terhadap timbulnya keluhan.[18] Sebuah penelitian oleh Murdani dari Jakarta terhadap jamaah sebuah masjid di Jakarta, menunjukkan bahwa setelah berpuasa Ramadhan, terjadi penurunan hampir dua kali lipat keluhan IBS (rasa tidak nyamanpada perut, dan diare disertai diare, dan konstipasi)dibandingkan sebelum berpuasa.[19]

PUASA DAN DIABETES

Studi EPIDIAR (*Epidemiology of Diabetes and Ramadhan*) menunjukkan bahwa dari 12.243 pasien penyandang diabetes dari 13 negara islam, terdapat 43% pasien diabetes tipe I dan 79% pasien diabetes tipe II, yang menjalani puasa Ramadhan. Diperkirakan bahwa sebanyak 40 hingga 50 juta orang penyandang diabetes di seluruh dunia, menjalani puasa saat Ramadhan.[20]

Perubahan yang Terjadi pada Diabetes Saat Puasa

Sekresi insulin, yang memfasilitasi penyimpanan glukosa di hati dan otot sebagai glikogen, dirangsang akibat adanya aktivitas makan pada orang sehat. Selama puasa, kadar glukosa plasma cenderung rendah sehingga menyebabkan penurunan sekresi insulin. Bersamaan dengan kondisi ini, kadar glukagon dan katekolamin meningkat, yang merangsang pemecahan glikogen, dan pada saat yang sama periode glukoneogenesis bertambah.[21]

Selama puasa yang berlangsung berjam-jam, simpanan glikogen akan berkurangdan rendahnya kadar insulin dalam plasma memicu pelepasan asam lemak dari sel adiposit. Oksidasi dari asam lemak ini menghasilkan keton sebagai bahan bakar metabolisme oleh otot rangka, otot jantung, hati, ginjal dan jaringan adipose. Hal ini menghemat penggunaan glukosa yang memang terutama ditujukan untuk otak dan eritrosit.

Banyak penelitian mengungkapkan bahwa umumnya tidak didapatkan masalah-masalah besar pada pasien diabetes, baik diabetes tipe II maupun tipe I, yang menjalankan puasa.[2,3,4] Asupan kalori umumnya berkurang meski ada juga yang tidak berubah, dan didapatkan adanya penurunan berat badan selama puasa.[22] Selain itu, beberapa studi menemukan bahwa tidak terdapat perubahan berarti pada kadar glukosa puasa dan HbA1c.[23]

Risiko Terkait Puasa pada Diabetes

Studi EPIDIAR menemukan adanya peningkatan terjadinya komplikasi pada pasien dengan diabetes saat berpuasa.[20] Studi lainnya mengemukakan bahwa tidak terjadi peningkatan komplikasi yang bermakna pada diabetes saat berpuasa.[21-23] Beberapa risiko yang sering timbul pada diabetesi saat puasa ditampilkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Risiko Terkait Puasa pada Diabetesi
Hipoglikemia
Hiperglikemia
Ketoasidosis diabetikum
Dehidrasi dan trombosis

a. Hipoglikemia. Dalam studi tersebut juga didapatkan bahwa terdapat peningkatan risiko hipoglikemia berat sebesar 4,7 kali lipat pada pasien dengan diabetes tipe I dan 7,5 kali lipat pada pasien dengan diabetes tipe II.Hipoglikemia terjadi lebih sering pada pasien dengan perubahan dosis antidiabetik oral dan insulin, dan pada pasien yang melakukan perubahan gaya hidup yang signifikan selama puasa.[20,22]
b. Hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia sangat erat kaitannya dengan terjadinya beragam komplikasi pada diabetes mellitus baik komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular.[24] Banyak penelitian menemukan bahwa pada pasien diabetes yang menjalani puasa, pengendalian kadar glukosa darah dapat memburuk, membaik atau tidak berubah.[21] Studi EPIDIAR menunjukkan peningkatan lima kali lipat risiko terjadi hiperglikemia berat pada pasien diabetes tipe II dan tiga kali lipat pada pasien diabetes tipe I yang menjalani puasa Ramadhan.[20] Diperkirakan kondisi hiperglikemi ini terjadi akibat pengurangan dosis pengobatanyang berlebihan, yang sebenarnya dimaksudkan untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Juga pada pasien diabetes yang meningkatkan pola konsumsi selama bulan puasa.[20,21]
c. Ketoasidosis diabetikum. Pasien diabetes tipe I, yang menjalankan puasa Ramadhan, mengalami peningkatan risiko terjadinya komplikasi ini, khususnya bagi mereka dengan pengendalian glukosa yang buruk sebelum Ramadhan. Risiko ini semakin meningkat dengan adanya pengurangan dosis pengobatan yang berlebihan.[20]
d. Dehidrasi dan Trombosis. Saat puasa, terjadi pengurangan asupan cairan dalam jangka waktu panjang (11-16 jam) yang berisiko menimbulkan dehidrasi. Kondisi dehidrasi ini dapat diperberat dengan adanya perspirasi (pengeluaran keringat)

berlebihan dikaitkan dengan kondisi cuacanya yang terik dan aktivitas fisik yang berat.[20,21] Selain itu, hiperglikemia dapat mencetuskan terjadinya dieresis osmosis yang dapat menyebabkan terjadi deplesi cairan dan elektrolit. Hipotensi ortostatik dapat terjadi, khususnya pada mereka dengan neuropati otonom sehingga risiko sinkop, jatuh atau fraktur tulang penting diperhatikan. Adanya kontraksi ruang intravaskular dapat memicu kondisi hiperkoagulabel. Peningkatan viskositas darah akibat dehidrasi ini meningkatkan risiko terjadinya thrombosis dan stroke.[26,27] Meski begitu, Temizhan dkk melaporkan bahwa insiden perawatan rumah sakit akibat penyakit koroner atau stroke tidak meningkat selama Ramadhan.[28]

Manajemen Pasien Diabetes Saat Puasa

Mengingat banyaknya kemungkinan risiko yang dapat terjadi pada pasien diabetes saat menjalankan puasa, tentunya pengelolaan yang baik oleh dokter sangat diperlukan. *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2005 mengeluarkan rekomendasi mengenai manajemen puasa pada pasien diabetes yang telah diperbaharui pada tahun 2010.

Ada lima hal penting yang perlu diperhatikan dalam pengelolaan pasien diabetes yang menjalankan puasa yakni (1) manajemen bersifat individual; (2) pemantauan kadar glukosa darah secara teratur; (3) nutrisi yang tidak boleh berbeda dari kebutuhan nutrisi harian; (4) olahraga tidak boleh berlebihan. Sejatinya, sholat tarawih (sholat dengan jumlah rakaat yang cukup banyak) yang dilakukan setiap malam di bulan Ramadhan, dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari bentuk olahraga yang dianjurkan; dan (5) membatalkan puasa. Pasien harus selalu diajarkan agar mereka segera membatalkan puasa mereka jika terdapat gejala hipoglikemia atau bila dalam kondisi hiperglikemia.[20,21] Rangkuman rekomendasi dari ADA disajikan dalam tabel 2.

Sehingga dapat disimpulkan, pasien diabetes yang tidak dianjurkan berpuasa adalah mereka dengan kadar glukosa belum terkendali, perempuan hamil dengan diabetes, mereka dengan riwayat ketoasidosis atau koma hiperosmolar, dan pasien-pasien dengan komplikasi serius seperti penyakit jantung koroner, gagal ginjal kronik, pasien diabetes usia lanjut, dan pasien dengan riwayat berulang hipoglikemia atau hiperglikemia sebelum dan selama puasa Ramadhan.[2,3,4,21,23]

Tabel 2. Rekomendasi Perubahan Regimen Terapi pada Pasien Diabetes Tipe II yang Menjalankan Puasa[21]

Sebelum Ramadhan	Selama Ramadhan
Diet dan olahraga	Tidak perlu perubahan (penyesuaian waktu dan intensitas latihan saja), pastikan kecukupan asupan cairan
Pasien dengan antidiabetik oral	Pastikan kecukupan asupan cairan
• Biguanid: metformin 500 mg 3 kali sehari, atau metformin lepas lambat (Glucophage R)	Metformin: 1.000 mg saat ifthar dan 500 mg saat sahur
• TZDs, pioglitazone atau rosiglitazone 1 x sehari	Tidak ada perubahan
• Sulfonilurea, sekali sehari, misal glimepiride 4 mg sehari, gliclazide MR 60 mg sehari	Dosis sebaiknya diberikan sebelum makan besar saat berbuka, sesuaikan dosis dengan kadar glukosa dan risiko hipoglikemia
• Sulfonilurea, dua kali sehari, misal glibenclamide 5 mg atau gliclazide 80 mg 2 x sehari	Gunakan setengah dosis harian pagi saat makan sahur dan dosis penuh sore hari saat berbuka, contoh glibenclamide 2.5 mg atau glicazide 40 mg saat sahur; glibenclamide 5 mg atau gliclazide 80 mg saat berbuka
Pasien dengan insulin	Pastikan kecukupan asupan cairan
• 70/30 premixed insulin dua kali sehari, misal 30 Unit (pagi) dan 20 Unit (sore)	Gunakan dosis harian pagi saat ifthar dan setengah dosis harian sore saat sahur, misal 70/30 premixed insulin: 30 Unit (ifthar) dan 10 Unit (sahur)
	Pertimbangkan untuk mengubah ke glargin atau detemir plus lispro atau aspart.

Rekomendasi dalam tabel ini bertujuan untuk ilustrasi kasus dan umumnya berdasar pendapat para ahli, bukan data ilmiah dari penelitian klinis. Rekomendasi bersifat individual. TZD = thiazolidinedione

PUASA DAN SISTEM KARDIOVASKULAR

Bradikardi, hipotensi dan perubahan pada EKG pernah dilaporkan saat kondisi berpuasa. Selama hari-hari pertama puasa, sebenarnya detak jantung dan tekanan darah tetap normal, dan tidak terdapat perubahan yang terlihat pada EKG. Studi lainnya melaporkan tidak adanya peningkatan insiden infark miokard akut, angina tidak stabil atau stroke selama puasa Ramadhan.[21,30-32] Studi yang dilakukan oleh Chamsi-Pasha dan Ahmed menunjukkan bahwa efek puasa Ramadhan pada pasien-pasien dengan penyakit jantung stabil adalah minimal. Studi mereka juga menemukan bahwa puasa Ramadhan tidak meningkatkan kejadian *congestive heart failure*.[32]

Belum diketahui secara pasti, apakah dehidrasi ringan dan hemokonsentrais dapat memperberat kondisi pasien dengan penyakit jantung koroner derajat sedang hingga berat meski sebuah penelitian yang dilakukan oleh Temizhan dkk mengungkapkan bahwa puasa Ramadhan tidak meningkatkan kejadian penyakit jantung koroner akut.[28]

Sehingga dapat disimpulkan bahwa pasien dengan penyakit jantung yang stabil, penyakit gangguan katub jantung, ataupun penyakit jantung koroner ringan dapat berpuasa. Kelompok pasien dengan penyakit jantung yang tidak dianjurkan berpuasa Ramadhan adalah mereka dengan penyakit jantung akut, infark miokard akut, dan sindrom koroner akut (*acute coronary syndrome*). Pasien dengan *congestive heart failure* berat dan mereka dengan hipertensi tidak terkontrol yang memerlukan peningkatan dosis sebaiknya tidak berpuasa, misalnya pasien dengan CHF berat memerlukan dosis tinggi diuretik.[3,4,29,30]

PUASA DAN PENYAKIT GINJAL HIPERTENSI

Puasa dan Hipertensi

Secara teori, banyak faktor yang mempengaruhi tekanan darah seseorang selama Ramadhan, termasuk diantaranya perubahan pola tidur, perubahan pola makan, dan perubahan pola konsumsi obat. Habbal dkk melakukan sebuah studi untuk menilai ada tidaknya variasi tekanan darah selama 24 jam pada pasien yang berpuasa. Dari 99 orang pasien hipertensi, diukur tekanan darahnya sebelum dan selama Ramadhan. Hasil dari studi tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik yang bermakna, baik pengukuran tekanan darah 24 jam, ataupun periode nocturnal-diurnal.[33] Begitupun dalam studi yang dilakukan oleh Perck dkk, yang meneliti 17 orang pasien hipertensi dalam terapi, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada tekanan darah 24 jam antara sebelum dan selama Ramadhan.34 Ural dkk juga menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan tekanan darah 24 jam yang bermakna meski terdapat peningkatan ringan tekanan darah saat sahur. Studi ini menyimpulkan bahwa pasien-pasien dengan hipertensi yang tidak berkomplikasi dapat menjalani puasa Ramadhan dengan baik.[35] Umumnya, variasi tekanan darah yang terjadi akibat adanya perubahan pola tidur, aktivitas dan pola makan. Oleh sebab itu, perlu dipastikan pasien-pasien hipertensi yang telah mendapatkan pengobatan untuk tetap meneruskan pengobatannya selama puasa.[33,35]

Pokok-pokok yang perlu diperhatikan dalam pengelolaan pasien hipertensi selama puasa Ramadhan antara lain: (1) manajemen berisifat individual; (2) pasien harus diedukasi agar tetap teratur menjalani terapi baik dengan obat ataupun non-farmakologis; (3) penggunaan diuretik sebaiknya dihindari, atau gunakan penurunan dosis dan diberikan setelah ifthar (5) pasien perlu berkonsultasi dengan dokter sebelum berpuasa untuk menilai perlu tidaknya penyesuaian dosis pengobatan; (6) terapi sekali sehari dengan preparat kerja panjang sangat dianjurkan; (6) pasien tetap diedukasi untuk mengonsumsi diet rendah garam dan rendah lemak; (7) pasien dengan hipertensi yang belum terkendali baik dianjurkan arahnya dapat terkendali; dan (8) pasien dengan krisis hipertensi harus ditatalaksana segera dan tidak dianjurkan untuk berpuasa.[36,37]

Puasa dan Penyakit Ginjal

Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa selama puasa Ramadhan, tidak terjadi perubahan pada volume urin, osmolalitas urin, pH urin, dan ekskresi elektrolit seperti natrium dan kalium.Meski terdapat peningkatan ringan dari ureum dan kreatinin namun tidak bermakna secara statistic.[3,4,38,39] Penelitian lain menemukan bahwa terdapat peningkatan pada kadar asam urat yang dikaitkan dengan adanya penurunan laju filtrasi glomerulus. Studi yang dilakukan oleh Leiper dkk menemukan bahwa meskipun terjadi keseimbangan cairan seringkali negatif saat puasa Ramadhan namun tidak ada efek merugikan pada kesehatan.[40]

El-Wakil dkk melakukan sebuah studi prospektif terhadap 15 orang pasien dengan chronic kidney disease (CKD) dengan creatinine clearance kurang dari 60 ml per menit. Enam orang sehat dijadikan sebagai kontrol dalam penelitian ini. Pemantauan laju filtrasi glomerular (glomerular filtration rate–GFR) dilakukan dengan menggunakan DTPA dynamic renal scan dan kerusakan sel tubular ginjal dipantau dengan mengukur kadar N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) dalam urine. NAG ini adalah enzim lisosom dari sel tubular proksimal ginjal dan kadarnya dalam urin digunakan sebagai penanda kerusakan ginjal.[41] Hasil penelitian Wakil ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada laju filtrasi glomerular. Kadar N-acetyl-β-D-glucosaminidase

(NAG) urin dalam penelitian tersebut lebih tinggi pada kelompok pasien CKD. Hal ini tampaknya akibat adanya kerentanan sel tubular pada pasien dengan masalah ginjal terhadap perubahan hemodinamik.[39]

Cheah dkk dari Malaysia meneliti fungsi tubular ginjal pada sekelompok orang sehat yang berpuasa. Ia mendapati bahwa disfungsi sel tubular ginjal yang dapat terjadi pada saat berpuasa merupakan suatu kondisi yang temporer. Tubuh kita akan secara cepat beradaptasi dengan kondisi puasa dan pada akhirnya, tidak ada efek samping terhadap fungsi ginjal pada orang sehat. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa berpuasa dapat membahayakan fungsi tubular ginjal namun hanya pada mereka dengan CKD.[38] Sayangnya, penelitian tersebut masih menggunakan sampel kecil sehingga diperlukan sebuah studi lanjutan dengan sampel lebih besar untuk dapat menentukan sejauh mana kerusakan sel tubulus dan fungsi ginjal pada pasien CKD selama puasa Ramadhan.

PUASA DAN PENYAKIT PARU

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa puasa Ramadhan tidak menimbulkan pengaruh buruk pada fungsi paru dan hasil spirometri pada individu yang sehat. Namun perlu diingat, kondisi dehidrasi dan berkurangnya kelembaban mukosa saluran pernapasan, yang terjadi saat berpuasa, dapat memperburuk bronko konstriksi pada pasien-pasien asma.[4,45]

Sebagian besar ulama (pemuka agama islam) berpendapat bahwa penggunaan inhaler, selang oksigen diperbolehkan saat berpuasa dan tidak membatalkan puasa.46 Gunakan agonis beta 2 kerja lambat (*long acting beta 2 agonis*–LABA) bersama inhaler steroid dua kali dengan dosis yang dititrasi untuk mencapai kontrol asma/ penyakit paru obstruktif kronik yang baik. Pada kasus-kasus dimana dibutuhkan steroid sistemik, dapat diatasi dengan memberikan dosis sekali sehari opada saat sahur atau berbuka (ifthar).

PUASA DAN KEHAMILAN

Malhotra dkk menemukan adanya penurunan kadar glukosa, insulin, laktat dan karnitin yang bermakna dan peningkatan kadar trigliserida dan hidroksibutirat pada wanita hamil yang menjalani puasa Ramadhan.[42] Penelitian lain mengungkapkan bahwa pada wanita hamil yang berpuasa dalam kondisi sehat, tidak ditemukan adanya pengaruh puasa Ramadhan terhadap pertumbuhan intrauterine, volume cairan amnion, dan sirkulasi fetomaternal.[43] Puasa Ramadhan juga tidak menyebabkan terjadinya kondisi ketonemia atau ketonuria pada wanita hamil.[4,42] Tidak ditemukan adanya perbedaan perkembangan fisik dan intelektual pada anak usia 4 hingga 13 tahun dari ibu yang menjalani puasa Ramadhan selama hamil dibandingkan ibu yang tidak menjalani puasa.4

Ibu yang sedang dalam masa menyusui, ketika menjalani puasa Ramadhan, dapat mengalami kehilangan cairan tubuh sehingga meski jumlah dari unsur-unsur nutrisi makro (makronutrien) tidak berubah, namun kandungan zinc, magnesium, natrium, kalium dapat menurun dalam air susu ibu (ASI).[4,44]

Sebagai simpulan, wanita hamil dianjurkan untuk tidak berpuasa kecuali bagi mereka dengan kondisi nutrisi yang baik, tidak dalam keadaan hiperemesis, dan memiliki nafsu makan yang baik.Sedangkan pada wanita yang menyusui, tidak dianjurkan berpuasa.

PENUTUP

Sebagai simpulan, puasa Ramadhan sebulan penuh merupakan kewajiban bagi seluruh muslim dewasa dan sehat.Banyak penelitian yang telah dilakukan di seluruh dunia yang mengkaji hubungan puasa Ramadhan dengan implikasi kesehatan. Di Indonesia sendiri belum banyak penelitian yang mengkaji puasa Ramadhan dan aspek-aspek medis yang terkait. Dokter dan tenaga kesehatan yang bertugas di negara-negara muslim tentunya diharapkan lebih dapat mengenali perubahan-perubahan fisiologis yang terjadi selama Ramadhan, dan pengaruh puasa Ramadhan itu sendiri pada beberapa jenis penyakit yang kerap dijumpai dalam praktik sehari-hari.

REFERENSI

1. Kamus Besar Bahasa Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit ;2000.
2. Azizi F. Medical aspects of Islamic fasting. MedJ Iran 1996; 10: 241-6.
3. Azizi F. Research in Islamic fasting and health. Ann Saudi Med 2002; 122: 186-91.
4. Azizi F. Islamic fasting and health. Ann Nutr Metab 2010;56:273-82
5. Firmansyah MA. Puasa dan kesehatan. Suplemen Ramadhan Majalah Kesehatan Asy-syifa 2004; 10: 23-4
6. Beshyah SA, Fathalla W, Saleh AK, Al Kaddour, Noshi M, Al Hateethi H, et al. Mini-symposium: Ramadhan fasting and the medical patient: an overview for clinicians. Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences 2010, 2(5):240-57
7. Sana SK. Cyclic motor activity, migrating motor complex. Gastroenterology 1985; 89: 894-899.
8. Simadibrata M. Gangguan motilitas saluran cerna bagian bawah. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid I. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006. hal300-5
9. Iraki L, Abkari A, Vallot T, Amrani N, Khlifa RH, Jellouli K et al. Effect of Ramadan fasting on intragastric pH recorded during 24 hours in healthy subjects. Gastroenterol Clin Biol

1997; 21:813-819.

10. Ozkan S, Durukan P, Akdur O, Vardar A, Torun E, Ikizceli I. Does Ramadhan fasting increase acute upper gastrointestinal haemorrhage? J Int Med Res 2009;37:1988-93.
11. Kucuk HF, Censur Z, Kurt N, Ozkan Z, Kement M, Kaptanoglu L, et al. The effect of Ramadhan fasting on duodenal ulcer perforation: a retrospective analysis. Indian J Surg 2005; 67: 195-8
12. Emami MH, Rahimi H. Effects of Ramadhan fasting on acute upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer. JRMS. 2006; 11(3): 170-5
13. Torab FC, Amer M, Abu-Zidan FM, Branicki FJ. Perforated peptic ulcer: different ethnic, climatic and fasting risk factors for morbidity in Al-Ain medical district, United Arab Emirates. Asian J Surg 2009;32(2):95-101.
14. Bener A, Derbala MF, Al-Kaabi S, Taryam LO, Al- Ameri MM, Al-Muraikhi NM, et al. Frequency of peptic ulcer disease during and after Ramadhan in a United Arab Emirates hospital. East Mediterr Health J 2006;12:105-11.
15. Chong VH. Impact of Ramadhan on uppergastrointestinal endoscopy referrals in Brunei Darussalam. Singapore Med J 2009;50(6):619-23.
16. Mehdi A, Ajmi S. Effect of the observance of diurnal fast of Ramadhan on duodenal ulcer healing with lansoprazole. Results of a prospective controlled study. Gastroenterol Clin Biol 1997;21:820-2.
17. Tavakkoli H, Haghdani S, Emami MH, Adilipour H, Tavakkoli M. Ramadhan fasting and inflammatory bowel disease. Indian J Gastroenterol 2008;27:239-41.
18. Afifi ZE. Daily practices, study performance and health during the Ramadhan fast. J R Soc Health 1997;117:231-5.
19. Abdullah M. Data penelitian terhadap 132 orang jamaah masjid Sunda Kelapa di Jakarta. 2009. Belum dipublikasikan.
20. Salti I, Be´nard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Erigand C, Voinet C, et al. EPIDIAR study group. A population based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadhan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadhan 1422/2001 (EPIDIAR) study. Diabetes Care 2004;27:2306-11
21. Al-Arouj M, Bouguerra R, Buse J, Hafez S, Hassanein M, Ibrahim MA, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadhan. Diabetes Care 2010;33:1895-1902
22. Khatib FA, Shafagoj YA: Metabolic alterations as a result of Ramadhan fasting in noninsulin- dependent diabetes mellitus patients in relation to food intake. Saudi Med J 2004; 25: 1858-63.
23. Mafauzy M, Mohammed WB, Anum MY, Zulkifli A, Ruhani AH. A study of the fasting diabetic patient during the month of Ramadhan. Med J Malaysia 1990;45:14-7
24. Katibi IA, Akande AA, Bojuwoye BJ, Okesina AB. Blood sugar control among fasting Muslims with type 2 diabetes mellitus in Ilorin. Niger J Med 2001;10:132-4
25. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-86
26. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287:2570-81
27. Akhan G, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR. Is there any change in stroke incidence during Ramadhan? Acta Neurol Scandin 2000;101:259-61
28. Temizhan A, Donderici O, Ouz D, Demirbas B. Is there any effect of Ramadhan fasting on acute coronary heart disease events? Int J Cardiol 1999;70:149-53
29. Theorell T, Kjelberg J, Patmblad J: Electrocardiographic changes during total energy deprivation (fasting). Acta Med Scand 1978; 203: 13-19.
30. Al Suwaidi J, Bener A, Suliman A, Hajar R, Salam AM, Numan MT, Al Binali HA. A population based study of Ramadhan fasting and acute coronary syndromes. Heart 2004; 90: 695-6.
31. Bener A, Hamad A, Fares A, Al-Sayed HM, Al-Suwaidi J. Is there any effect of Ramadhan fasting on stroke incidence? Singapore Med J 2006; 47: 404-8.
32. Chamsi-Pasha H, Ahmed WH: The effect of fasting in Ramadhan on patients with heart disease. Saudi Med J 2004; 25: 47-51.
33. Habbal R, Azzouzi L, Adnan K, Tahiri A, Chraibi N. Variations of blood pressure during the month of Ramadhan] Arch Mal Coeur Vaiss 1998 Aug;91(8):995-8
34. Perk G, Ghanem J, Aamar S, Ben-Ishay D, Bursztyn M. The effect of the fast of Ramadhan on ambulatory blood pressure in treated hypertensives. J Hum Hypertension 2001;15:723-5.
35. Ural E, Kozdag G, Kilic T, Ural D, Şahin T, Çelebi O and Komsuoglu B. The effect of Ramadhan fasting on ambulatory blood pressure in hypertensive patients using ombination drug therapy. Journal of Human Hypertension 2008;22,208-10.
36. Saudi Hypertension Management Group. Saudi hypertension management guidelines, 2007: Executive summary/Saudi Arabia, Saudi Hypertension Management Group - Riyadh, 2007. 26-27.
37. Hypertension during Ramadhan and hajj. Dalam: Guidelines for management of hypertension in primary care settings and outpatient clinics in the kingdom of Bahrain., Ministry of Health, Health Promotion Council, Bahrain, 2008; 35-6.
38. Cheah SH, Ch'ng SL, Hussein R, Ducan MT. Effects of fasting during Ramadan on urinary excretion in Malaysian Muslims. Br J Nutr 1990; 63: 329-37.
39. El-Wakil HS, Desoky I, Lotfy N, Adam AG. Fasting the month of Ramadan by Muslims: could it be injurious to their kidneys? Saudi J Kidney Dis Transpl 2007; 18: 349-354.
40. Leiper JB, Molla AM, Molla AM. Effects on health of fluid restriction during fasting in Ramadan. Eur J Clin Nutr 2003; 57:S30-S38.
41. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-Acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. J Am Soc Nephrol 2007;18: 904-12.
42. Malhotra A, Scott PH, Scott J, Gee H, Wharton BA. Metabolic changes in Asian Muslim pregnant mothers observing the ramadan fast in Britain. Br J Nutr 1989; 61: 663-712.
43. Moradi M. The effect of Ramadan fasting on fetal growth and Doppler indices of pregnancy. JRMS 2011; 16(2): 165-9
44. Prentice AM, Lamb WH, Prentice A, Coward WA. The effect of water abstention on milk synthesis in lactating women. Clin Sci 1984; 66: 291-8.
45. Subhan MM, Siddiqui QA, Khan MN, Sabir S. Does Ramadan fasting affect expiratory flow rates in healthy subjects? Saudi Med J 2006; 27: 1656-60.
46. An Islamic View of Certain Contemporary Medical Issues: The 9th Fiqh-Medical Seminar, Casablanca, Morroco, 8-11 Safar 1418 (14-17Jun 1997).

BAB 42

PENYAKIT SISTEMIK PADA KEHAMILAN

Pengawasan Antenatal **3989**

Farmakoterapi pada Kehamilan **3997**

Hipertensi pada Kehamilan **4005**

Kehamilan pada Penyakit Jantung **4009**

Penyakit Ginjal dan Kehamilan **4018**

Penyakit Hati pada Kehamilan **4020**

Trombositopenia pada Wanita Hamil **4026**

Kehamilan pada Lupus Eritematosus Sistemik **4031**

Keganasan pada Kehamilan **4038**

536

PENGAWASAN ANTENATAL

Dwiana Ocviyanti

DEFINISI

Masa kehamilan dimulai dari konsepsi hingga lahirnya janin. Lamanya kehamilan normal adalah 280 hari (40 minggu atau 9 bulan 7 hari) dihitung dari hari pertama haid terakhir.[1]

Kehamilan melibatkan perubahan fisik maupun emosional dari ibu serta perubahan sosial di dalam keluarga. Pada umumnya kehamilan berkembang dengan normal dan menghasilkan kelahiran bayi sehat cukup bulan melalui jalan lahir. Namun, terkadang terjadi hal-hal yang tidak sesuai dengan yang diharapkan. Sulit diketahui sebelumnya bahwa kehamilan akan menjadi masalah. Sistem penilaian risiko tidak memastikan apakah ibu hamil akan bermasalah dalam kehamilannya. Oleh karena itu, pelayanan/asuhan antenatal merupakan cara penting untuk memantau dan mendukung kesehatan ibu hamil normal dan mendeteksi ibu dengan kehamilan normal.[1]

Ibu hamil sebaiknya dianjurkan mengunjungi bidan atau dokter sedini mungkin semenjak merasa atau mengetahui dirinya hamil untuk mendapatkan pelayanan/asuhan antenatal.[1]

TUJUAN ASUHAN ANTENATAL

Asuhan antenatal bertujuan:[1]

- Memantau kemajuan kehamilan untuk memastikan kesehatan ibu dan tumbuh kembang bayi
- Meningkatkan dan mempertahankan kesehatan fisik, mental dan sosial ibu dan bayi
- Mengenali secara dini adanya kelainan atau komplikasi yang mungkin terjadi selama hamil, termasuk riwayat penyakit secara umum, kebidanan dan pembedahan
- Mempersiapkan persalinan cukup bulan, melahirkan dengan selamat ibu maupun bayinya dengan trauma seminimal mungkin
- Mempersiapkan ibu agar masa nifas berjalan normal dan ASI eksklusif dapat diberikan dengan baik
- Mempersiapkan peran ibu dan keluarga dalam menerima kelahiran bayi agar dapat tumbuh kembang secara normal.

PERIODE KUNJUNGAN ANTENATAL

Setiap wanita hamil menghadapi risiko komplikasi yang bisa mengancam jiwanya. Oleh karena itu, setiap wanita hamil memerlukan paling sedikit empat kali kunjungan selama periode antenatal.[2]

Tabel 1. Kunjungan Pemeriksaan Antenatal[2]

Kunjungan	**Periode**	**Waktu**
Kunjungan pertama	Trimester I	Sebelum minggu ke-14
Kunjungan kedua	Trimester II	Antara minggu ke 14-28
Kunjungan ketiga	Trimester III	Antara minggu 28-36
Kunjungan keempat	Trimester IV	Setelah 36 minggu

PENILAIAN KLINIK

Pada setiap kunjungan antenatal, petugas mengumpulkan dan menganalisis data mengenai kondisi ibu melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik, untuk mendapatkan diagnosis kehamilan intrauterin, serta ada tidaknya masalah atau komplikasi.[1]

Tabel 2. Anamnesis [1]

Identitas

- Nama
- Usia
- Alamat
- No. Telepon
- Tahun menikah

Riwayat Kehamilan Sekarang

- Usia ibu saat hamil
- Hari pertama haid terakhir, siklus haid
- Perdarahan pervaginam
- Keputihan
- Mual dan muntah
- Masalah/ kelainan pada kehamilan sekarang
- Pemakaian obat-obatan (termasuk jamu-jamuan)

Riwayat Kontrasepsi

- Riwayat kontrasepsi terdahulu
- Riwayat kontrasepsi terakhir sebelum kehamilan ini

Riwayat Obstetri Lalu

- Jumlah kehamilan
- Jumlah persalinan
- Jumlah persalinan cukup bulan
- Jumlah persalinan prematur
- Jumlah anak hidup, berat lahir, serta jenis kelamin
- Jumlah keguguran
- Jumlah aborsi
- Perdarahan pada kehamilan, persalinan,dan nifas terdahulu
- Adanya hipertensi dalam kehamilan pada kehamilan terdahulu
- Berat bayi < 2,5 kg atau berat bayi > 4 kg
- Adanya masalah-masalah selama kehamilan, persalinan dan nifas terdahulu

Riwayat Penyakit

- Jantung
- Hipertensi
- Diabetes mellitus
- TBC
- Pernah operasi
- Alergi obat/ makanan
- Ginjal
- Asma
- Epilepsi
- Penyakit hati
- Riwayat trauma/ kecelakaan

Riwayat Sosial Ekonomi

- Status perkawinan, berapa kali menikah
- Respon ibu dan keluarga terhadap kehamilan
- Jumlah keluarga di rumah yang membantu
- Siapa pembuat keputusan dalam keluarga
- Kebiasaan makan dan minum
- Kebiasaan merokok, menggunakan obat-obatan dan alkohol
- Kehidupan seksual, riwayat seks bebas
- Pekerjaan dan aktivitas sehari-hari
- Pilihan tempat untuk melahirkan
- Pendidikan
- Penghasilan (bila mungkin)

Tabel 3. Pemeriksaan Fisik dan Penunjang [1,3,4,5,6]

Fisik Umum

Kunjungan Pertama

- Tekanan darah
- Nadi
- Pernafasan
- Berat badan
- Tinggi badan
- Lingkar lengan atas (LILA)
- Muka: edema, pucat
- Kepala
- Mata
- THT
- Mulut dan gigi: higiene, karies
- Tiroid
- Jantung
- Paru
- Payudara: puting susu, tumor
- Abdomen: bekas operasi
- Tulang belakang/ punggung: skoliosis
- Ekstremitas: edema, varises, refleks patella
- *Costovertebral Angle Tenderness* (CVAT)
- Kulit: kebersihan, penyakit kulit

Kunjungan Berikut

- Tekanan darah
- Berat badan
- Edema
- Masalah yang teridentifikasi pada kunjungan pertama

Pemeriksaan Obstetri (Luar)

- Mengukur tinggi fundus uteri
- Palpasi untuk menentukan letak dan presentasi janin, letak punggung janin, dan apakah bagian terbawah janin sudah masuk ke dalam pintu atas panggul
- Auskultasi denyut jantung janin

Pemeriksaan Dalam

Kunjungan Pertama

- Pemeriksaan vulva/perineum untuk:
    - Varises
    - Kondiloma
    - Edema
    - Hemoroid
    - Kelainan lain
- Pemeriksaan dalam untuk menilai:
    - Serviks*
    - Uterus*
    - Adneksia*
    - Bartholin
    - Skene
    - Uretra

  *bila usia kehamilan < 12 minggu

- Pemeriksaan dalam untuk menilai:
    - Serviks
    - Tanda-tanda infeksi
    - Cairan dari ostium uteri

Laboratorium

Kunjungan Pertama

- Darah
    - Darah rutin (hemoglobin, hematokrit, leukosit, trombosit)
    - Golongan darah
    - Glukosa
- Tes HIV dan sifilis
- Urin
    - Warna, bau, kejernihan
    - Protein
    - Glukosa
    - Nitrit/LEA

USG

- Pemeriksaan USG direkomendasikan sebagai pemeriksaan rutin sebanyak dua kali selama kehamilan:[4]
    - Pemeriksaan USG pertama dilakukan pada awal kehamilan, idealnya sebelum usia kehamilan 15 minggu, bertujuan untuk menentukan usia gestasi, viabilitas janin, jumlah janin, serta deteksi abnormalitas janin yang berat
    - Pemeriksaan USG pada usia kehamilan sekitar 20 minggu untuk deteksi anomali janin
- Pemeriksaan USG pada trimester ketiga sangat dianjurkan untuk penilaian pertumbuhan janin, cairan amnion, dan plasenta serta penilaian ulang morfologi janin.[5]

- Lain-lain (sesuai indikasi)
  - HbsAg
  - Sputum BTA
  - Malaria
- USG serial untuk menilai pertumbuhan janin setiap 3-4 minggu setelah usia kehamilan 24 minggu pada kehamilan dengan risiko pertumbuhan janin terhambat atau makrosomia.[6]

Memantau tumbuh kembang janin dengan panduan nilai normal sebagai berikut:[1]

Tabel 4. Pemantauan Tumbuh Kembang Janin[1]

Usia Kehamilan	Tinggi Fundus Dalam cm	Menggunakan penunjuk-penunjuk badan
12 minggu	-	Teraba di atas simfisis pubis
16 minggu	-	Di pertengahan antara simfisis pubis dan umbilikus
20 minggu	20 cm (± 2 cm)	Pada umbilikus
22-27 minggu	Usia kehamilan dalam minggu=cm (± 2 cm)	-
28 minggu	28 cm (± 2 cm)	Di pertengahan antara umbilikus dan prosesus xifoideus
29-35 minggu	Usia kehamilan dalam minggu=cm (± 2 cm)	-
36 minggu	36 cm (± 2 cm)	Pada prosesus xifoideus

Rumus Johnson-Toshach sering digunakan untuk menentukan taksiran berat janin, yakni:[7]

Taksiran berat janin (dalam gram) = [tinggi fundus uteri (dalam cm) – 13] x 155

Diperlukan penyesuaian lebih lanjut untuk rumus ini berdasarkan status obesitas ibu dan turunnya kepala ke pintu atas panggul.[7]

KLASIFIKASI

Klasifikasi dibuat untuk menentukan hal-hal sebagai berikut:[1,2]

Tabel 5. Klasifikasi Kehamilan [1,2]

Kategori	Gambaran
Kehamilan normal	Ibu sehat Tidak ada riwayat obstetri buruk Ukuran uterus sesuai dengan usia kehamilan Pemeriksaan fisik dan laboratorium normal
Kehamilan dengan masalah khusus	Seperti masalah keluarga atau psikososial, kekerasan dalam rumah tangga, kebutuhan finansial, dll
Kehamilan dengan masalah kesehatan yang membutuhkan rujukan untuk konsultasi dan atau kerjasama penanganannya	Seperti hipertensi, anemia berat, preeklampsia, pertumbuhan janin terhambat, infeksi saluran kemih, penyakit kelamin, dan kondisi-kondisi lain yang dapat memburuk selama kehamilan
Kehamilan dengan kondisi kegawatdaruratan yang membutuhkan rujukan segera	Seperti perdarahan, eklampsia, ketuban pecah dini, atau kondisi-kondisi kegawatdaruratan lain pada ibu dan bayi

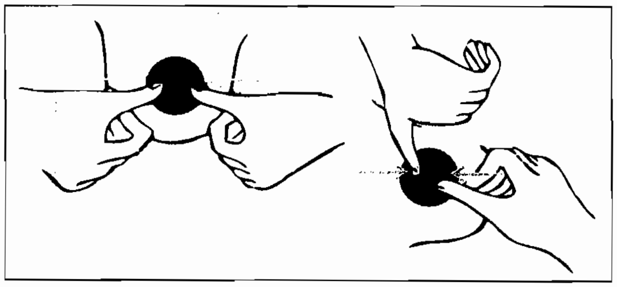
REKAM MEDIS

Seluruh hasil anamnesis dan pemeriksaan dicatat dalam Kartu Ibu Hamil.[1]

PENANGANAN

Kehamilan Normal[1,2,3,8,9,10]

1. Anamnesis dan pemeriksaan lengkap pada kunjungan antenatal awal.[1]
2. Memantau kemajuan kehamilan pada kunjungan berikutnya untuk menilai apakah kehamilannya normal:[1]
   - Tekanan darah (di bawah 140/90 mmHg)
   - Bertambahnya berat badan minimal 8 kg selama kehamilan
   - Edema hanya pada ekstremitas
   - Tinggi fundus – cm atau menggunakan jari-jari tangan dapat disamakan dengan usia kehamilan
   - Denyut jantung janin 120 – 160 kali per menit
   - Gerakan janin dapat dirasakan setelah usia kehamilan 18 – 20 minggu hingga melahirkan
   - Memberikan tablet harian zat besi 60 mg selama 90 hari sesegera mungkin setelah rasa mual hilang, serta tablet harian asam folat 500 µg selama periode perikonsepsi hingga trimester pertama kehamilan.[1,2,8] Tablet zat besi jangan diminum bersama dengan teh atau kopi karena mengganggu penyerapan.[1] Wanita dengan riwayat memiliki bayi yang mengalami defek tabung neural dianjurkan mengonsumsi suplemen harian asam folat 4 mg sejak satu bulan sebelum konsepsi hingga trimester pertama kehamilan.[8] Studi juga menunjuk-kan manfaat pemberian suplemen kalsium 1 g/hari selama kehamilan dalam menurunkan risiko preeklampsia dan persalinan preterm.[9]
3. Pemberian imunisasi Tetanus Toksoid (TT) lengkap. Idealnya diberikan saat kunjungan pertama (TT1), 4 minggu setelah TT1 (TT2), 6 bulan setelah TT2 (TT3), 1 tahun setelah TT3 (TT4), dan 1 tahun setelah TT4 (TT5).[1]
4. Memberikan konseling.[1,2,3,10]
   - Gizi: peningkatan konsumsi makanan hingga 300 kalori per hari, mengonsumsi makanan yang mengandung protein, zat besi, minum cukup cairan (menu seimbang).
   - Latihan: normal tidak berlebihan, istirahat jika lelah.[1]
   - Perubahan fisiologi: tambah berat badan, perubahan pada payudara, tingkat tenaga yang bisa menurun, mual selama triwulan pertama, rasa panas, dan/atau varises, hubungan suami-istri boleh dilanjutkan selama kehamilan (dianjurkan memakai kondom).[1]
   - Memberitahukan kepada ibu kapan kembali untuk pemantauan lanjutan kehamilan.[1]
   - Menasehati ibu untuk mencari pertolongan segera jika ia mendapati tanda-tanda bahaya berikut:[1]
     - Perdarahan per vaginam
     - Sakit kepala lebih dari biasa
     - Gangguan penglihatan
     - Pembengkakan pada wajah/tangan
     - Nyeri abdomen (epigastrik)
     - Janin tidak bergerak sebanyak biasanya
   - Merencanakan kontrasepsi pasca persalinan, khususnya kontrasepsi AKDR pasca-plasenta.[3,10] Waktu yang paling tepat untuk konseling kontrasepsi AKDR pasca-plasenta adalah ketika melakukan pemeriksaan kehamilan, terbaik pada trimester akhir tetapi dapat dimulai sejak trimester kedua.[10]
   - Inisiasi Menyusui Dini (IMD) dan pemberian ASI eksklusif.[3]
   - Menjelaskan cara merawat payudara terutama pada ibu yang mempunyai puting susu rata atau masuk ke dalam. Ibu diajarkan cara mengeluarkan puting susu yaitu: tekan puting susu dengan menggunakan kedua ibu jari, dilakukan 2 kali sehari selama 5 menit.[1] Cara mengeluarkan puting susu diilustrasikan sebagai berikut.[1] Pada gambar 1



Gambar 1. Ilustrasi cara mengeluarkan puting susu yang rata atau masuk ke dalam

   - Menjaga kebersihan diri terutama lipatan kulit (ketiak, bawah payudara, daerah genitalia) dengan cara dibersihkan dan dikeringkan.[1]
   - Untuk tingkat desa: merencanakan dan mempersiapkan kelahiran yang bersih dan aman di rumah:[1]
     - Sabun dan air
     - Handuk dan selimut bersih untuk bayi
     - Makanan dan minuman untuk ibu selama persalinan

  - Mendiskusikan praktik-praktik tradisional, posisi melahirkan dan harapan-harapan
  - Mengidentifikasi siapa yang dapat membantu bidan selama persalinan di rumah
- Membantu ibu dan keluarganya untuk mempersiapkan kelahiran dan kemungkinan keadaan darurat:[2]
  - Bekerja sama dengan ibu, keluarganya, serta masyarakat untuk mempersiapkan rencana kelahiran, termasuk: mengidentifikasi penolong dan tempat bersalin, serta perencanaan tabungan untuk mempersiapkan biaya persalinan.
  - Bekerja sama dengan ibu, keluarganya, dan masyarakat untuk mempersiapkan rencana jika terjadi komplikasi, termasuk:
  - Mengidentifikasi ke mana harus pergi dan transportasi untuk mencapai tempat tersebut
  - Mempersiapkan donor darah
  - Mengadakan persiapan finansial
  - Mengidentifikasi pembuat keputusan kedua jika pembuat keputusan pertama tidak ada di tempat

5. Mendokumentasikan hasil kunjungan dalam kartu kesehatan ibu hamil atau catatan medik serta menjadwalkan kunjungan berikutnya.[2]

Kehamilan Normal dengan Kebutuhan Khusus[1]

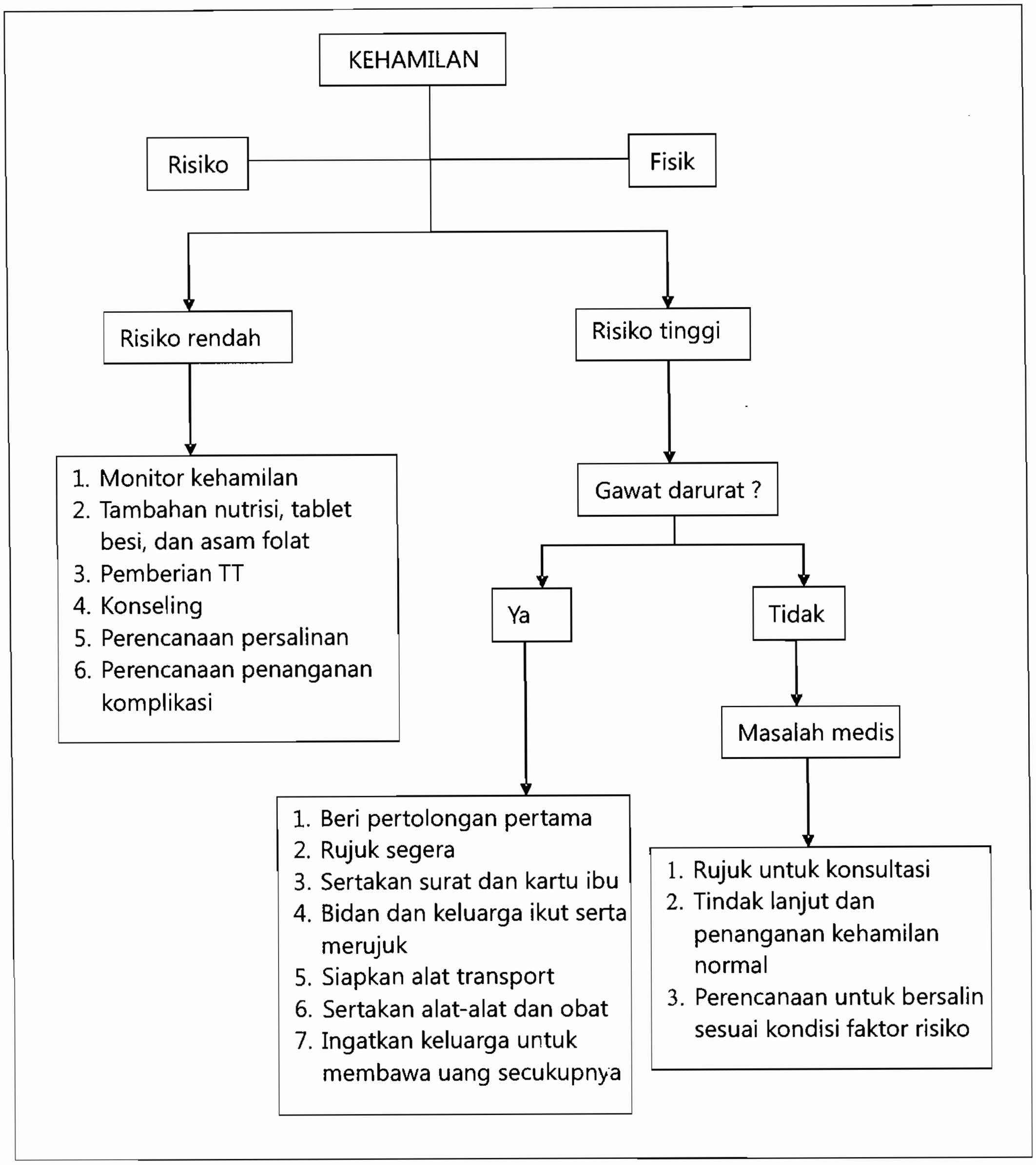
1. Memberikan seluruh layanan/asuhan antenatal seperti pada kehamilan normal.
2. Memberikan konseling khusus untuk kebutuhan ibu dan masalah-masalahnya.

Kehamilan dengan Masalah Kesehatan/Komplikasi yang Membutuhkan Rujukan untuk Konsultasi dan atau Kerjasama Penanganannya[1]

1. Merujuk ke dokter untuk konsultasi
   - Menolong ibu menentukan pilihan yang tepat untuk konsultasi (dokter puskesmas, dokter spesialis kebidanan dan kandungan, dsb)
2. Melampirkan kartu kesehatan ibu hamil berikut surat rujukan
3. Meminta ibu untuk kembali setelah konsultasi dan membawa surat dengan hasil dari rujukan
4. Meneruskan pemantauan kondisi ibu dan bayi selama kehamilan
5. Memberikan layanan/asuhan antenatal

Tabel 6. Ringkasan Penilaian Klinik dan Penanganan Kehamilan [1,4,5,6]

Penilaian Antenatal	Kunjungan I	Kunjungan II	Kunjungan III	Kunjungan IV
Riwayat kehamilan ini	√	√	√	√
Riwayat obstetri lalu dan riwayat kontrasepsi	√			
Riwayat penyakit	√			
Riwayat sosial	√			
Pemeriksaan fisik umum	√	Jika ada indikasi	Jika ada indikasi	Jika ada indikasi
Pemeriksaan kebidanan (luar)	√	√	√	√
Pemeriksaan kebidanan (dalam)	√	Jika ada indikasi	Jika ada indikasi	Jika ada indikasi
Pemeriksaan laboratorium	√	Jika ada indikasi	Jika ada indikasi	Cek kembali Hb; dan pemeriksaan laboratorium lain jika ada indikasi
Pemeriksaan USG [6]	√	√	Sangat dianjurkan	Dianjurkan pada kehamilan risiko tinggi
Penanganan				
Pemberian tetanus toksoid	TT1 (0,5 cc)	TT2 (0,5 cc)		
Pemberian tablet tambah darah	90 hari			
Konseling umum	√	memperkuat	memperkuat	Menekankan
Konseling khusus	Jika ada indikasi	Jika ada indikasi	Jika ada indikasi	Jika ada indikasi
Perencanaan persalinan			√	√
Perencanaan penanganan komplikasi	√	√	√	√


KEHAMILAN
Risiko
Fisik
Risiko rendah
Risiko tinggi
1. Monitor kehamilan
2. Tambahan nutrisi, tablet besi, dan asam folat
3. Pemberian TT
4. Konseling
5. Perencanaan persalinan
6. Perencanaan penanganan komplikasi
Gawat darurat ?
Ya
Tidak
Masalah medis
1. Beri pertolongan pertama
2. Rujuk segera
3. Sertakan surat dan kartu ibu
4. Bidan dan keluarga ikut serta merujuk
5. Siapkan alat transport
6. Sertakan alat-alat dan obat
7. Ingatkan keluarga untuk membawa uang secukupnya
1. Rujuk untuk konsultasi
2. Tindak lanjut dan penanganan kehamilan normal
3. Perencanaan untuk bersalin sesuai kondisi faktor risiko

Gambar 2. Diagram diagnosis antenatal dan penanganan[1]

6. Perencanaan dini jika tidak aman bagi ibu melahirkan di rumah (untuk tingkat desa):
   - Menyepakati di antara pengambil keputusan dalam keluarga tentang rencana kelahiran (terutama suami dan ibu atau ibu mertua)
- Persiapan/pengaturan transportasi untuk ke tempat persalinan dengan aman, terutama pada malam hari atau selama musim hujan
- Rencana pendanaan untuk transportasi dan perawatan di tempat persalinan yang aman
- Persiapan asuhan bayi jika dibutuhkan setelah persalinan

Kehamilan dengan Kondisi Kegawatdaruratan yang Membutuhkan Rujukan Segera[1]

1. Rujuk segera ke fasilitas kesehatan terdekat di mana tersedia pelayanan kegawatdaruratan obstetrik yang sesuai
2. Sambil menunggu transportasi,
   - Berikan pertolongan awal kegawatdaruratan, jika perlu berikan pengobatan
   - Mulai memberikan cairan infus intravena
3. Menemani ibu hamil dan anggota keluarganya
4. Membawa obat dan kebutuhan-kebutuhan lain
5. Membawa catatan medik atau kartu kesehatan ibu hamil dan surat rujukan serta membawa cukup pendanaan.

Tabel 7. Kehamilan Risiko Tinggi[6]

Faktor Maternal	Faktor Janin	Faktor Uteroplasenta
Masalah medis yang sedang diderita (diabetes, hipertensi kronik, penyakit jantung, penyakit ginjal, penyakit paru)	Kelainan kromosom atau anatomi janin	Ketuban pecah dini pada persalinan preterm
Preeklampsia	Riwayat bayi sebelumnya dengan kelainan kromosom atau anatomi	Oligohidramnion yang tak dapat dijelaskan
Diabetes gestasional	Riwayat keluarga dengan kelainan genetik	Fibroid uterus yang besar (terutama bila submukosa)
Obesitas	Pajanan toksik (terhadap toksin lingkungan, obat-obatan)	Insufisiensi serviks pada kehamilan sebelumnya
Usia ibu ekstrem	Pertumbuhan janin terhambat	Pembedahan uterus terdahulu (terutama histerotomi "klasik" terdahulu)
Penyakit tromboemboli vena aktif	Makrosomia	Solusio plasenta
Riwayat obstetri yang buruk (persalinan preterm sebelumnya, riwayat ketuban pecah dini pada persalinan preterm, riwayat bayi lahir mati, riwayat pertumbuhan janin terhambat, riwayat solusio plasenta, riwayat preeklampsia, keguguran berulang)	Kehamilan ganda (terutama bila monokorionik)	Plasenta previa
	Isoimunisasi	Anomali uterus
	Infeksi intraamnion (korioamnionitis)	Plasentasi abnormal (plasenta akreta, inkreta atau perkreta)
	Pemeriksaan janin *nonreassuring*	Vasa previa

REFERENSI

1. Saifuddin AB, editor. Kehamilan normal (Bab 9). In: Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2000. p. 89-99.
2. Saifuddin AB, editor. Kehamilan normal (Bab 9). In: Buku Panduan Praktis Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Jakarta: Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2002.
3. Kaslam P, et al. Pelayanan antenatal terpadu (Bab II). In: Pedoman Pelayanan Antenatal Terpadu. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2010. p. 8-20.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Working Party on Ultrasound Screening for Fetal Abnormalities. Ultrasound screening. Report of the RCOG Working Party. 2011. Available from: http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/ultrasound-screening [cited 24 Jan 2012].
5. Verrotti C, Caforio E, Gramellini D, Nardelli GB. Ultrasound screening in second and third trimester of pregnancy: an update. *Acta Biomed* 2007 Dec;78(3):229-32.
6. Norwitz ER, Belfort MA, Saade GR, Miller H. Prenatal care (Chap. 4). In: Obstetric Clinical Algorithms: Management and Evidence. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 8-9.
7. Buchmann E, Tlale K. A simple clinical formula for predicting fetal weight in labour at term - derivation and validation. *S Afr Med J* 2009;99:457-60. Available from: http://www.ajol.info/index.php/samj/article/viewFile/50791/39479 [cited 26 Jan 2012].
8. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. Prenatal care (Chap.8). In: Williams Obstetrics. 23rd ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010.
9. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub3.
10. The ACQUIRE Project-USAID. Counseling and informed choice for postpartum IUD use. In: The Postpartum Intrauterine Device: A Training Course for Service Providers. Participant handbook. New York: EngenderHealth; 2008. p. 19-22.

537

FARMAKOTERAPI PADA KEHAMILAN

Nafrialdi

PENDAHULUAN

Pemberian obat pada wanita hamil mempunyai dua perhatian utama, yaitu masalah keselamatan janin dan perubahan fisiologis pada ibu hamil yang bisa berpengaruh terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Pada berbagai fase kehamilan terjadi perubahan fisiologis pada ibu seperti perubahan hormonal yang menyebabkan peningkatan sirkulasi darah hepar dan ginjal. Volume darah bisa meningkat sampai 40-50% pada fase mendekati aterm, denyut jantung meningkat sampai 20% diikuti peningkatan curah jantung, sehingga ada tendensi meningkatnya tekanan darah. Kadar albumin cenderung turun, sedangkan permeabilitas kapiler meningkat. Selain itu, terjadi penurunan resistensi perifer dan peningkatan tekanan vena di ekstremitas yang menyebabkan mudah terjadinya edema. Pada sistem hematologi terjadi tendensi hiperkoagulasi sehingga risiko trombosis meningkat. Oleh karena itu, perlu pertimbangan yang lebih hati-hati bila memberikan obat yang mempengaruhi sistem kardiovaskular.[1]

Masalah keselamatan janin merupakan per-timbangan utama yang dilakukan setiap memberikan obat pada wanita hamil. Risiko efek teratogenik dan embriotoksik tergantung pada jenis obat dan kemampuan obat melintasi sawar plasenta yang ditentukan oleh sifat fisikokimia obat seperti ukuran molekul, pH, hidrosolubilitas, dan liposolubilitas, lamanya paparan, serta potensi teratogenik intrinsik obat. Sawar plasenta mirip dengan sawar saluran cerna terdiri dari satu lapis sel epitel vili dan satu lapis sel endotel kapiler dari fetus dan memungkinkan masuknya obat ke dalam sirkulasi janin walaupun pada sawar plasenta terdapat P-gp, yang merupakan sistem transporter efluks.[1,2,3]

Insidens kelainan kongenital secara keseluruhan diperkirakan sekitar 3-5% kehamilan, sedangkan yang diakibatkan oleh obat sekitar 1-3% dari kehamilan.[4] Walaupun insidens kelainan kongenital akibat obat terlihat kecil, terdapat fenomena gunung es di mana pada bagian yang lebih besar kelainan yang terjadi sulit dideteksi seperti kelainan minor, kelainan metabolik dan kelainan intelektual yang baru bisa dideteksi beberapa waktu kemudian setelah lahir.

Obat tertentu seperti talidomid, isotretinoin, anti kanker, dan lain-lain, memiliki efek teratogenik yaitu berpotensi menimbulkan kelainan kongenital. Namun, sebagian besar obat tidak diketahui secara pasti efek teratogeniknya. Hal ini karena umumnya uji klinik obat sebelum pemasaran dilakukan pada individu sehat. Wanita hamil merupakan kelompok yang jarang tersentuh uji klinik obat karena pertimbangan masalah etik.

Data efek teratogenik dan embriotoksik hanya bisa diperoleh dari studi pada hewan dan data epidemiologis. Namun, mengingat bahwa hasil pada hewan tidak identik dengan hasil pada manusia, maka umumnya obat-obat tersebut tidak dianjurkan pada ibu hamil, kecuali bila manfaat pemberian obat tersebut dipertimbangkan jauh lebih besar dari risikonya. Data epidemiologis yang diperoleh setelah obat beredar cukup lama merupakan informasi yang sangat berharga untuk menentukan klasifikasi keamanan suatu obat.

FASE PERKEMBANGAN JANIN

Fase Awal (0-2 minggu).[5,6]

Fase perkembangan janin sangat menentukan organ apa yang akan terkena dampak suatu obat. Risiko teratogenesis dapat terjadi sejak awal masa konsepsi. Tapi, karena ovulasi terjadi sekitar dua minggu sebelum haid berikutnya, maka akhir minggu kedua sesuai dengan hari-hari pertama keterlambatan haid. Selama hari-hari yang sangat sensitif ini, seorang ibu biasanya belum menyadari kalau dia hamil. Namun, pembentukan beberapa organ penting sudah dimulai sejak dini, sehingga paparan terhadap bahan teratogen dapat menyebabkan anomali serius. Tapi paparan pada fase prediferensiasi akan berakhir dengan keguguran atau perbaikan sempurna. Oleh karena itu tidak ada obat yang diketahui secara langsung menyebabkan keguguran atau disgenesis pada fase ini.

Trimester Pertama

Fase berikutnya dalam trimester pertama (sampai akhir minggu ke-12) merupakan periode yang sangat rawan terhadap pengaruh obat teratogen, karena proses organogenesis terjadi paling banyak pada trimester pertama. Paparan terhadap obat yang bersifat teratogen pada fase ini dapat menyebabkan berbagai kelainan bawaan.

Trimester Dua

Pada trimester kedua (minggu ke-13 sampai ke-24) sebagian besar organ-organ telah terbentuk dan dilanjutkan dengan perkembangan ukuran dan fungsi. Paparan terhadap bahan atau obat-obatan yang bersifat anti metabolik, seperti trimetoprim, dapat mempengaruhi perkembangan dan fungsi organ. Oleh karena itu, obat ini tidak dianjurkan pada trimester dua kehamilan.

Trimester Tiga

Pada trimester tiga (minggu ke-25 sampai kelahiran), meskipun organ sudah lengkap, tetapi kemampuan metabolisme hati dan ekskresi ginjal belum sempurna. Sebelum kelahiran, metabolisme obat masih banyak bergantung pada hepar ibu dan proses ekskresi terutama diperankan oleh plasenta. Namun begitu janin dilahirkan, fungsi metabolisme dan ekskresi diambil alih sepenuhnya oleh hepar dan ginjal neonatus. Penggunaan obat yang bersifat hepatotoksik dan nefrotoksik pada akhir kehamilan dapat membahayakan bayi yang dilahirkan. Kloramfenikol yang diberikan pada ibu hamil menjelang aterm dapat menimbulkan *gray baby syndrome* yang ditandai dengan hipotensi, hipotermia, kolaps kardiovaskular. Kadar kloramfenikol pada serum bayi ini terbukti melebihi batas toksik. Pemberian preparat sulfa pada akhir masa kehamilan berhubungan dengan risiko kern ikterus pada bayi karena kegagalan metabolisme dan penggeseran bilirubin dari ikatan protein plasma.

INDEKS KEAMANAN OBAT PADA KEHAMILAN (*PREGNANCY RISK CATHEGORY*)

United States Food and Drug Administration (US FDA) menyusun klasifikasi obat berdasarkan tingkat keamanan penggunaannya selama kehamilan. Klasifikasi ini didasarkan pada aspek teori dan fakta yang berasal dari studi pada hewan dan observasi pada manusia. Dalam hal ini, obat dibagi dalam lima kategori (A, B, C, D, dan X) dengan urutan dari yang paling aman sampai yang paling berbahaya. Klasifikasi ini tidak bersifat permanen karena beberapa obat yang tadinya dianggap kontraindikasi selama kehamilan (misalnya kontrasepsi kombinasi yang termasuk kategori X), ternyata tidak menunjukkan bukti efek teratogenik, sehingga perubahan klasifikasi dapat saja terjadi setelah beberapa lama. Selain itu, klasifikasi ini tidak secara tegas membedakan tingkat keamanan pemakaian pada wanita hamil. Obat dalam kategori C, misalnya, sebagian dianggap aman dan sebagian harus digunakan secara hati-hati.[1,2,7]

- **Kategori A. Studi berpembanding menunjukkan tidak ada risiko**. Studi berpembanding yang cukup pada wanita hamil menunjukkan tidak adanya risiko terhadap fetus pada kehamilan trimester pertama, kedua, maupun ketiga.
- **Kategori B. Tidak ada bukti terdapat risiko pada manusia.** Studi berpembanding yang cukup pada wanita hamil menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko kelainan fetus meskipun ditemukan adanya kelainan pada hewan, atau tidak ada studi yang cukup pada manusia, sedangkan studi pada hewan menunjukkan tidak ada risiko terhadap fetus. Efek merugikan pada fetus, kemungkinannya kecil, tetapi tetap ada.
- **Kategori C. Risiko tidak dapat disingkirkan.** Studi berpembanding yang cukup pada manusia tidak ada, dan pada hewan juga tidak ada atau telah menunjukkan adanya risiko terhadap fetus. Ada kemungkinan terjadi efek merugikan pada fetus jika obat diberikan selama kehamilan, tetapi potensi manfaatnya melebihi potensi risikonya.
- **Kategori D. Bukti positif terdapat risiko**. Studi pada manusia atau data penelitian atau data pasca pemasaran menunjukkan adanya risiko terhadap fetus. Meskipun demikian, potensi manfaat dari penggunaan obat melebihi potensi risikonya. Misalnya, obat demikian mungkin dapat diterima jika diperlukan untuk situasi yang mengancam jiwa atau penyakit serius di mana obat yang lebih aman tidak dapat digunakan atau tidak efektif.
- **Kategori X. Kontraindikasi pada kehamilan**. Studi pada hewan atau manusia, atau laporan penelitian atau laporan pasca pemasaran, telah menunjukkan bukti positif adanya kelainan atau risiko pada fetus, yang jelas melebihi manfaat bagi pasien.

Secara ringkas klasifikasi obat pada kehamilan dapat dilihat dalam tabel berikut.

Tabel 1. Kategori Obat untuk Wanita Hamil

Kategori	Data pada hewan	Wanita hamil	Keterangan
A	Aman	Aman	Aman
B	Aman	Tidak ada bukti risiko	Dianggap aman
C	Risiko (+)	??	Boleh digunakan walaupun ada potensi teratogenik
D	Risk (+)	Risk (+)	Hanya boleh digunakan bila manfaat labih besar dari risiko
X	Risk(++)	Risk (++)	Kontraindikasi, karena risiko > manfaat

OBAT-OBAT PADA KEHAMILAN

Antibiotika[8]

Untuk kemudahan penggunaan sehari-hari, sering dilakukan pembagian yang lebih sederhana. Dalam hal ini, antibiotik yang digunakan pada wanita hamil dibagi dalam tiga kelompok:

a. antibiotik yang dianggap aman
b. antibiotik yang harus diberikan secara hati-hati
c. antibiotik yang merupakan kontraindikasi

A. Antibiotika yang Dianggap Aman

Dalam kenyataannya amat jarang obat yang termasuk kategori A. Bahkan sebagian vitamin pun tergolong kategori B. Antibiotik yang dianggap aman untuk wanita hamil umumnya termasuk dalam indeks keamanan B, dan sebagian kecil termasuk kategori C

- **Golongan Penisilin dan Sefalosporin[1,7,9]**

  Golongan penilsilin (penisilin G, penisilin V, ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, piperasilin, sulbenisilin, dll) umumnya dapat melintasi plasenta dengan baik (kecuali piperasilin dan sulbenisilin). Obat dengan ikatan protein rendah seperti ampisilin, amoksisilin, dan metisilin dapat melintasi plasenta dengan mudah, dan kadarnya dalam darah janin dapat mencapai separuh dari kadar di dalam darah ibu, bahkan bisa sama. Namun demikian, studi-studi besar membuktikan bahwa golongan penisilin tidak menimbulkan efek embriotoksik dan fetotoksik. Sehingga dianggap aman untuk digunakan pada semua fase kehamilan. Kelompok obat ini termasuk kategori B.

  Sefalosporin generasi pertama agak sulit melintasi plasenta, dan kadar dalam plasma janin hanya ± 10% kadar dalam plasma ibu. Sedangkan sefalosporin generasi dua dan tiga melintasi plasenta dengan lebih mudah, tetapi kadar dalam plasma janin biasanya jauh lebih rendah daripada kadar dalam plasma ibu. Seftizoksim merupakan pengecualian dengan kadar plasma janin cukup tinggi. Sefalosporin termasuk kategori B yang dianggap aman untuk digunakan selama kehamilan. Walaupun demikian, beberapa golongan yang memiliki rantai samping metiltetrazoletiol, yang berperan memperpanjang waktu paruh, harus digunakan secara lebih hati-hati karena dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan. Yang termasuk kelompok ini antara lain sefoperazon, moksalaktam, sefotetan, sefamandol.

- **Golongan Makrolid**

  Eritromisin dan azitromisin (kategori B) dapat melintasi plasenta dalam kadar terbatas sehingga tidak memadai untuk tujuan terapeutik pada janin. Obat ini tidak menunjukkan efek samping yang berbahaya untuk janin. Obat yang umum digunakan adalah eritromisin stearat dan eritromisin etil suksinat yang aman untuk kehamilan. Namun, perlu diperhatikan bahwa eritromisin estolat dikontraindikasikan pada kehamilan karena risiko hepatotoksik pada ibu.[1,2,7]

  Klindamisin sering digunakan untuk mengatasi infeksi anaerob selama masa peripartum, terutama untuk infeksi intra-amniotik dan postpartum. Obat ini dapat mencapai kadar terapi dalam cairan amnion dan darah janin. Klindamisin dan linkomisin termasuk kategori B yang dianggap aman untuk kehamilan, sedangkan klaritromisin dan spiramisin termasuk kategori C, yang juga relatif aman.

- **Nitrofurantoin**

  Umumnya tidak menimbulkan efek samping pada janin. Secara teoritis obat ini dapat menyebabkan anemia hemolitik pada janin dengan defisiensi G6PD. Namun kejadian demikian belum pernah dilaporkan pada manusia. Nitrofurantoin aman digunakan sebagai pengobatan infeksi saluran kemih selama kehamilan dan termasuk kategori B.

- **Metronidazol**

  Metronidazol termasuk dalam kategori B dalam indeks keamanan obat pada kehamilan dan dapat dianggap aman untuk janin bila diberikan pada ibu hamil, walaupun dalam kebanyakan literatur termasuk dalam obat yang harus digunakan secara hati-hati. Suatu meta analisis yang melibatkan 6 studi prospektif pada 253 pasien yang mendapat metronidazol pada trimester pertama kehamilan dan 1 studi retrospektif pada 1083 pasien menyimpulkan bahwa penggunaan metronidazol pada trimester pertama kehamilan tidak meningkatkan risiko teratogenik.[10]

- **Vankomisin**
  Dalam literatur lama, vankomisin termasuk obat yang harus digunakan secara hati-hati selama kehamilan (kategori C). Obat ini dapat melintasi plasenta dan kadarnya cukup untuk mengobati korio-amnionitis pada trimester dua. Penelitian tentang efek vankomisin pada kehamilan sangat minimal, dan belum cukup laporan tentang hubungan penggunaannya dengan kelainan kongenital. Namun, ada laporan yang mengaitkan vankomisin dengan kelainan pendengaran dan gangguan fungsi ginjal bayi. Belakangan ini obat ini dimasukkan dalam kategori B.[2,7]

- **Antituberkulosis**
  Rifampisin (kategori C), isoniazid (kategori C) dan etambutol (kategori B) dapat melintasi plasenta dan dapat mencapai kadar cukup tinggi dalam darah janin. Pada hewan percobaan, rifampisin dilaporkan dapat menimbulkan *facial cleft*, tetapi risiko pemberian obat ini selama kehamilan jauh lebih kecil dibanding risiko membiarkan penyakit tuberkulosis pada ibu hamil. Pada manusia ketiga obat ini tidak menimbulkan kelainan kongenital yang signifikan. Pirazinamid termasuk kategori C yang juga dianggap aman untuk kehamilan, tapi berkaitan dengan risiko hepatotoksik yang lebih berat dibanding ketiga obat lainnya sehingga penggunaannya selama kehamilan sering dihindari.[1,4]

B. Antibiotika yang Harus Digunakan Secara Hati-Hati

Obat yang termasuk kelompok ini (kategori C dan D) hanya boleh digunakan dalam kondisi tertentu yang sangat diperlukan.

- **Fluorokuinolon**
  Studi tentang penggunaan kuinolon selama kehamilan belum banyak. Obat ini dikontra-indikasikan pada kehamilan berdasarkan studi eksperimental. Penggunaan asam nalidiksat selama kehamilan dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, papiledema, dan penonjolan ubun-ubun. Penelitian pada hewan menunjukkan adanya gangguan pertumbuhan tulang rawan dan artropati sendi-sendi besar akibat penggunaan norfloksasin, sinoksasin, dan asam nalidiksat. Namun, belum ada bukti pada manusia. Dokumen *Michigan Medicaid* melaporkan bahwa dari 132 neonatus yang terpapar pada siprofloksasin, hanya terjadi 2 kelainan kongenital mayor. Angka ini lebih rendah dari *baseline risk* sebesar 2-3%.[6,7] Siprofloksasin dapat melintasi plasenta secara pelan-pelan, dan kadar dalam cairan amnion dapat mencapai 10 kali kadar plasma maternal setelah 12 jam. Sebuah laporan pada 35 wanita hamil yang mendapat norfloksasin atau siprofloksasin untuk pengobatan ISK selama trimester pertama kehamilan menunjukkan bahwa semua bayinya normal. Dari data ini diduga bahwa efek samping muskuloskeletal oleh fluorokuinolopn mungkin tidak terjadi pada manusia. Golongan kuinolon termasuk dalam kategori C.

- **Kotrimoksazol**
  Kotrimoksazol merupakan kombinasi sulfametoksazol dan trimetoprim. Obat ini termasuk kategori C atau D bila digunakan pada akhir kehamilan. Sulfonamida menunjukkan efek teratogenik pada bebarapa studi pada hewan. Namun, kebanyakan studi pada manusia menunjukkan tidak ada hubungan kelainan kongenital dengan pemakaian sulfonamid. Efek samping sulfonamida yang terkenal adalah kern ikterus yang berhubungan dengan kemampuan sulfonamida menggeser bilirubin dari ikatan albumin plasma dan menghambat klirens bilirubin oleh hepar janin. Namun sebenarnya, jumlah bilirubin yang digeser oleh sulfonamid hanya sedikit dan secara klinis agaknya tidak signifikan. Kekhawatiran tentang efek samping ini lebih banyak didasarkan pada ekstrapolasi teoritis. Walaupun belum ada laporan tentang kasus kern ikterus pada janin yang terpapar sulfonamid, tetapi sampai sekarang obat ini tetap tidak direkomendasikan pada kehamilan.[1,8]

  Trimetoprim dapat digunakan tersendiri atau dalam kombinasi dengan sulfametoksazol (sebagai kotrimoksazol). Trimetoprim sebagai antagonis folat dikenal bersifat teratogenik pada hewan. Tapi, sampai saat ini belum ada laporan tentang efek teratogenik pada manusia. Laporan *Michigan Medicaid*, dari 2296 neonatus yang terpapar kotrimoksazol pada trimester pertama kehamilan, 126 menunjukkan adanya kelainan kongenital, sementara insidens yang diharapkan adalah 98.

- **Kloramfenikol**
  Kloramfenikol mudah melintasi plasenta dan pemakaiannya pada ibu hamil menjelang aterm dapat menimbulkan *gray baby syndrome* yang ditandai dengan hipotensi, hipotermia, dan kolaps kardiovaskular. Kadar kloramfenikol pada serum bayi ini terbukti melebihi batas toksik karena kemampuan

glukoronidasi hepar dan kemampuan ekskresi ginjal pada neonatus belum sempurna.[1,4,8]

Belum ada laporan efek teratogenik pada pemakaian kloramfenikol pada trimester 1 dan 2 kehamilan. Namun demikian, obat ini sebaiknya tidak digunakan selama kehamilan, kecuali bila obat lain yang lebih aman tidak bisa digunakan. Menjelang akhir kehamilan kloramfenikol merupakan kontraindikasi. Obat ini termasuk dalam kategori C.

C. Antibiotika Kontraindikasi [1,2,7,8]

- **Tetrasiklin**
  Tetrasiklin merupakan satu-satunya antibiotik yang secara meyakinkan menunjukkan hubungan kausal dengan kelainan fetus. Bila diberikan pada periode perkembangan tulang dan gigi (bulan keempat dan kelima gestasi), menimbulkan *yellow dyscoloration*. Obat ini mengalami deposisi pada jaringan tulang dan gigi yang sedang dibentuk. Obat ini termasuk dalam kategori D.
- **Aminoglikosida**
  Aminoglikosida dapat melintasi sawar plasenta dan mencapai kadar dalam darah fetus yang lebih rendah dari plasma ibu. Gentamisin dan streptomisin merupakan aminoglikosida dengan penetrasi plasenta yang rendah. Kadar dalam cairan amnion hanya 30-50% dari kadar plasma ibu. Namun kadarnya dalam urin dan ginjal janin cukup tinggi. Walaupun terdapat kekhawatiran efek samping ototoksisitas pada janin, dilaporkan hanya sedikit peningkatan risiko tersebut pada paparan gentamisin dan kanamisin.

  Aminoglikosida harus digunakan secara hati-hati pada trimester kedua kehamilan, karena pembentukan sel rambut dalam organ corti terjadi pada trimester kedua. Pemakaian aminoglikosida dapat menimbulkan toksisitas vestibuler dan ototoksisitas pada janin yang tidak berkaitan dengan ototoksisitas pada ibu. Streptomisin dan kanamisin lebih ototoksik dibandingkan dengan gentamisin.

  Gentamisin termasuk kategori C, sedangkan kanamisin, amikasin, dan tobramisin termasuk kategori D.

Obat Kardiovaskular

A. Antihipertensi [1,4,8]

- ***ACE-inhibitor dan Angiotensin Receptor Blocker* (ARB)**
  ACE-inhibitor dan ARB dapat menyebabkan kelainan berupa gagal ginjal pada fetus, hipotensi pada neonatus, PDA, ARDS, dan gangguan pertumbuhan intra-uterin (IUGR: *intrauterine growth restriction*). Pada kehamilan dapat terjadi oligohidramnion. Oleh karena itu, pemberian ACE-I dan ARB dikontraindikasikan selama kehamilan dan menyusui, dan termasuk kategori D atau X.
- **Penyekat reseptor beta**
  Keamanan penyekat reseptor beta pada kehamilan masih kontroversi. Beberapa literatur menyebutkan bahwa obat ini berpotensi menyebabkan kelainan, antara lain IUGR, hiperglikemia pada neonatus, hipotensi dan bradikardi. Namun, studi prospektif menggunakan atenolol pada 120 kehamilan tidak menunjukkan adanya kelainan pada bayi (Rubin 1982). Penyekat reseptor beta termasuk kategori C, bahkan D pada trimester 2 dan 3 .
- **Antagonis kalsium**
  Beberapa uji klinis penggunaan nifedipin pada kehamilan menunjukkan bahwa nifedipin merupakan obat yang efektif. Nifedipin kerja pendek banyak digunakan pada hipertensi pada kehamilan, walaupun sebenarnya sediaan kerja panjang lebih baik. Meski cukup efektif, terdapat beberapa efek samping yang mengganggu, antara lain takikardi, *flushing*, sakit kepala, dan hipotensi. Pemakaian jangka panjang dapat memperberat edema tungkai yang sangat sering terjadi pada wanita hamil. Angka kematian juga dilaporkan meningkat pada pemakaian nifedipin kerja pendek. Pada pasien yang juga menderita DM dan kelainan kardfiovaskular, hanya antagonis kalsium kerja panjang yang boleh diberikan, misalnya amlodipin dan nifedipin lepas lambat.

  Terdapat potensi interaksi antara nifedipin dengan magnesium sulfat pada pengobatan preeklamsia dan eklamsia di mana kedua obat ini biasanya digunakan bersama. Interaksi yang mungkin terjadi adalah blokade neuromuskular, dan dilaporkan terjadi paralisis.

  Selain sebagai antihipertensi, nifedipin terbukti merupakan obat yang cukup efektif sebagai tokolitik dan lebih baik dibandingkan dengan ritodrin.

  Tidak ada bukti kelainan kongenital pada pemakaian antogonis kalsium sehingga obat ini dianggap aman dipakai selama kehamilan, dengan risiko kategori C.
- **Diuretik**
  Diuretik merupakan obat yang banyak digunakan sebagai antihipertensi dan merupakan obat lini pertama pada gagal jantung kongestif. Obat ini dapat mempengaruhi aliran darah plasenta akibat mobilisasi cairan. Obat yang lazim dipakai adalah golongan tiazid, diuretik kuat, dan diuretik hemat kalium.

Diuretik tiazid (HCT, indapamid, klortalidon) dimasukkan dalam kategori B. Umumnya diuretik dianggap sebagai kontraindikasi pada kehamilan. Namun, hasil meta analisis menunjukkan bahwa obat ini cukup aman (Colin et al. Br Med J 1985;290:17). Diuretik kuat (furosemid) secara eksperimental pada hewan dapat menyebabkan embriopati. Sedangkan secara klinis, obat ini harus digunakan dengan hati-hati mengingat risiko hipovolemia dan penurunan aliran darah plasenta. Risiko obat ini pada kehamilan termasuk kategori C dan D. Diuretik hemat kalium seperti spironolakton dianggap merupakan kontraindikasi selama kehamilan, dan temasuk dalam kategori C dan D.

- **Penyekat Reseptor Alfa**
  Penggunaan penyekat reseptor alfa sebagai anti hipertensi sudah semakin berkurang dan saat ini hampir dibatasi pada hipertensi dengan hipertrofi prostat jinak. Prazosin yang merupakan prototipe penyekat reseptor alfa sudah lama ditarik dari peredaran karena sering menimbulkan hipotensi ortostatik. Doksazosin dan terazosin dengan kerja panjang masih digunakan. Penelitian pada kelinci menunjukkan bahwa alfa bloker meningkatkan risiko keguguran, sedangkan kelainan kongenital tidak ditemukan. Uji klinis pada wanita hamil belum pernah dilakukan, tetapi berdasarkan studi pada hewan, obat golongan ini seyogyanya hanya digunakan bila pasien tidak toleran dengan obat lain . Obat ini jarang digunakan pada wanita hamil dan tidak ada laporan efek teratogenik atau embriotoksik. Obat ini termasuk kategori C.

- **Metildopa**
  Metildopa merupakan penghambat sintesis katekolamin yang bekerja di susunan saraf pusat. Beberapa literatur menuliskan metildopa sebagai agonis α-2 sentral. Obat ini sudah lama digunakan pada kehamilan dan terbukti aman sehingga sampai sekarang dianggap sebagai antihipertensi pilihan utama pada kehamilan. Obat ini termasuk kategori B.

- **Klonidin**
  Klonidin merupakan antihipertensi lini kedua yang bekerja sebagai agonis reseptor alfa-2 sentral dengan efek akhir penurunan tonus saraf simpatis di perifer. Umumnya klonidin digunakan sebagai kombinasi bila obat lain gagal menurunakan tekanan darah. Data dari *the Michigan Medicaid Birth Defects Study (MMBDS)* melaporkan hasil studi retrospektif pada 229.101 kehamilan antara tahun 1985-1992, dimana 59 di antaranya mendapat klonidin dan dilaporkan adanya 3 kelainan kongenital. Karena jumlah data terbatas, maka sulit menyimpulkan asosiasi kejadian ini dengan pemberian klonidin. Oleh karena itu disarankan agar klonidin hanya diberikan dalam kondisi tertentu dengan pertimbangan bahwa manfaatnya lebih besar dari risiko.

B. Obat Gagal Jantung [1,4,8]

Obat yang sering digunakan untuk gagal jantung adalah diuretik, ACE-inhibitor/ARB, dan digoksin.

- **Diuretik**
  Walaupun obat ini tidak dianjurkan pada kehamilan, tapi merupakan obat utama pada gagal jantung. Diuretik amat penting diberikan untuk mengurangi volume darah dan sangat bermakna mengurangi beban jantung (*preload*). Dalam keadaan akut dan edema yang nyata, umumnya digunakan diuretik kuat seperti furosemid. Namun pada gagal jantung kronik dan tidak berat, golongan tiazid juga boleh diberikan.
- ***ACE-inhibitor dan ARB.*** Kedua obat ini mempunyai potensi teratogenik yang signifikan, sehingga harus dihindari pada kehamilan dengan gagal jantung.
- ***Digoksin*** merupakan obat inotropik yang memperkuat kontraktilitas miokard dan mengurangi frekuensi denyut jantung. Selain itu, digoksin juga efektif mengatasi fibrilasi atrium yang cukup sering menyertai gagal jantung. Tidak ada laporan tentang efek teratogenik pada pemakaian digoksin sehingga dianggap merupakan obat yang aman untuk aritmia dan gagal jantung selama kehamilan. Digoksin termasuk kategori C.

C. Antiaritmia[1,4,8]

Amiodaron. Amiodaron merupakan antiaritmia yang digunakan secara luas mengingat spektrum kerjanya yang luas dan efektif untuk berbagai jenis aritmia. Struktur molekul amiodaron mengandung gugus Iodium sehingga dapat mengganggu fungsi tiroid Obat ini dapat melintasi sawar plasenta dan kadarnya dalam darah janin dapat mencapai 10-25% dari kadar plasma maternal. Pemakaian jangka panjang selama kehamilan dapat menyebabkan hipotiroidisme dan struma pada neonatus. Oleh karena itu, amiodaron hanya digunakan untuk aritmia yang serius yang resisten terhadap obat lain. Obat ini termasuk kategori D.

Antiaritmia lain seperti quinidin, lidokain, prokainamid, kalsium antagonis non dihidropiridin (verapamil dan diltiazem), dan beta blocker merupakan alternatif yang lebih aman.

D. Antiplatelet dan Antikoagulan[1,7,8]

- Aspirin

Aspirin dapat melintasi sawar plasenta dan kadar dalam darah janin dapat mencapai kadar darah maternal. Obat ini bekerja menghambat sintesis prostaglandin dan tromboksan A2. Pemakaian aspirin dosis analgesik dapat menyebabkan penutupan dini duktus arteriosus, meningkatkan risiko perdarahan peripartum, dan perdarahan SSP.

Namun aspirin pada dosis rendah (40-150 mg/hari) dilaporkan aman. Suatu studi pada 30.000 kehamilan yang menggunakan aspirin dosis rendah menunjukkan adanya penurunan risiko preeklamsia sebesar 15%, penurunan lahir prematur sebesar 8%, dan penurunan kematian dalam kandungan sebesar 14 %. Berdasarkan hal itu, aspirin pernah digunakan untuk mencegah preeklamsi, walaupun bukti lebih lanjut meragukan efektivitas ini.

- **Tiklopidin dan Klopidogrel**

Kedua obat ini digunakan sebagai alternatif antiplatelet bila tidak toleran terhadap aspirin karena efek samping gastrointestinalnya lebih ringan. Walaupun data pemakaian pada wanita hamil tidak begitu banyak, tetapi kedua obat ini dianggap cukup aman dan masuk dalam kategori kelas B.

- **Warfarin**

Merupakan antikoagulan oral antagonis vitamin K yang sering digunakan untuk mencegah trombosis misalnya pada kelainan katup jantung, atrial fibrilasi, dan pada trombosis arteri dan vena. Warfarin mudah melintasi sawar plasenta dan pemakaian pada trimester pertama kehamilan dapat menyebabkan *fetal warfarin syndrome* berupa hipoplasia nasal, distres pernapasan, dan gangguan perkembangan epifisis.

Selain itu, dapat juga terjadi gangguan SSP berupa mikrosefali, hidrosefalus, retardasi mental, dan atropi optik.

Efek samping pada penggunaan trimester 2 dan 3 jauh lebih kecil, tetapi dapat menimbulkan perdarahan plasenta. Oleh karena itu obat ini dikontraindikasikan selama kehamilan. Dan dimasukkan dalam kategori X.

- Heparin

Heparin bekerja menghambat faktor Xa, dan pada dosis lebih tinggi menghambat faktor IX, X, XI, XII, thrombin, dan menghambat konversi fibrinogen menjadi fibrin. Heparin memiliki ukuran molekul besar sehingga tidak melintasi sawar plasenta dan tidak menimbulkan kelainan kongenital pada janin. Namun demikian dilaporkan adanya peningkatan insidens aborsi dan prematuritas. Suatu studi retrospektif melibatkan 100 kehamilan yang mendapat heparin membuktikan bahwa heparin tidak menimbulkan kelainan bawaan pada neonatus. Efek samping jangka panjang pada ibu hamil adalah osteopenia dan trombositopenia. Heparin termasuk kategori C.

ANALGESIK ANTIPIRETIK

Parasetamol merupakan analgesik antipiretik yang paling aman untuk wanita hamil sepanjang masa kehamilan. Parasetamol juga aman untuk ibu menyusui dan termasuk kategori B.

Obat kedua yang relatif aman adalah **ibuprofen** yang termasuk kelas B (D pada trimester 3). Pada trimester 3 ibuprofen tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan penutupan dini duktus arteriosus.[11]

Aspirin dosis analgesik (350-500 mg) dan dosis antiinfalamasi 3g) dikontraindikasikan selama kehamilan (D pada dosis penuh atau trimester 3). Aspirin dapat menyebabkan penutupan dini duktus arteriosus dan dapat juga berakibat duktus arteriosus persisten. Dalam dosis kecil untuk antiplatelet (sampai 80 mg/hari), aspirin terbukti aman.[8,11]

Asam mefenamat memiliki efek analgesik yang cukup kuat, tapi efek antipiretik lebih lemah. Obat ini masuk kategori C, tetapi pada trimester 3 atau menjelang persalinan termasuk kategori D.

Golongan NSAID lain seperti diklofenak, piroksikam, tidak dianjurkan pada wanita hamil dan menyusui.

Tramadol. Merupakan golongan opioid sintetik yang bekerja secara sentral dan merupakan agonis parsial untu reseptor μ (mu). Data tentang penggunaan tramadol pada kehamilan masih terbatas. Namun, obat ini dimasukkan dalam kategori C, yang berarti pemakaian dalam jumlah terbatas masih dimungkinkan.

LAIN-LAIN

Beberapa obat lain yang dikenal dapat menimbulkan kelaian kongenital dapat dilihat dalam tabel 2.

Tabel 2. Beberapa obat yang Sering Digunakan pada Wanita Hamil yang Memiliki Efek Teratogenik[1]

Obat	Efek
Alkilator (busulfan, klorambusil, siklofosfamid, mekloretamin)	Gangguan pertumbuhan, palatoskizis, mikroftalmia, hipoplasia ovarium, agenesis ginjal, malformasi jari-jari, defek jantung
Antimetabolit (5-FU, 6-MP, metotreksat)	Hidrosefalus, meningoensefalokel, anensefali, malformasi tengkorak, hipoplasia serebral, gangguan pertumbuhan, malformasi mata, hidung dan telinga, palatoskizis, malformasi ekstremitas
Asam retinoat (isotretinoin, etretinate)	Aborsi spontan, defek kraniofasial, jantung, SSP, mikrosefali, gangguan kognitif
Benzodiazepin	Meningkatkan risiko palatoskizis
Dietilstilbestrol (DES)	Anak perempuan: mens tidak teratur, clear cell adenocarcinoma, mortalitas perinatal dan aborsi Anak laki-laki: kista epididimis, kriptorkismus, hipogonadisme, gangguan spermatogenesis, varikokel.
Fenitoin	*Fetal hydantoin syndrome*, gangguan ekstremitas dan kuku, mikrosefali, neuroblastoma, limfangioma, palato-labio skizis, retardasi bahasa dan lokomotor.
Fenobarbital	Mikrosefali, defek jantung, gangguan neurokognitif.
Hormon sex	Kelainan jantung, kelainan multipel
Karbamazepin	Kelainan kraniofasial, cleft palate, anoftalmus, kelainan bentuk iga
Kortikosteroid	Cleft palate, katarak, ginjal polikistik, aborsi spontan, BBLR (risiko lebih tinggi pada trimester pertama)
Litium	Gangguan jantung (*Ebstein anomaly*)
Misoprostol	Aborsi spontan, kematian janin, Mobius syndrom (paralisis nervus kranialis 6 dan 7), ruptur vaskular, hemoragi.
Sodium valproat	Gangguan SSP, spina bifida, meningomielokel, mikrosefali, *IUGR*
Talidomid	Fokomelia, kelainan jantung kongenital, malformasi ginjal, kriptorkismus, ketulian, paralisis nervus abducens.
Tetrasiklin	*Brown staining* pada gigi dan tulang, destruksi enamel
Warfarin	*Fetal warfarin syndrome* (hipolasia nasal, kondrodisplasia punktata, bradydactily, defek kranium, abnormalitas mata dan telinga, mikrosefalus, hidrosefalus, *Dandy walker malformation*

REFERENSI

1. Rubin PC, Rutherford JM. Drug therapy in pregnant and brast-deeding women. In: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, editor. Clinical Pharmacology 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p 1117-42.
2. Niebyl JR. Therapeutic drugs in pregnancy. Caution is the watchword. Postgrad Med 1984;75(8):165-6,169-72.
3. Koren G. Gestational changes in drug disposition in the maternal-fetal unit. In. Koren G. Medication safety in pregnancy and breast feeding. New York-McGraw-Hill;2007. p5-12.
4. Koren G. Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology. In: Katzung RG, editor. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. Toronto: McGraw-Hill; 2004. p 971-82.
5. Teratology, drugs and medications. In. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wensrom KD, editors. Wiliam Obstetrics. 21st ed. New York: McGraw -Hill; 2001.p.1005-38.
6. Draper JC, Kox KW, Matthew KJ, Trupin SR, Talavera F, Gaupp FB, et al. Teratology and Drug Use During Pregnancy. Available at:www.emedicine.medscape.com/. *Cited 13 Dec. 2011.*
7. Koren G, Pastuszak A, Shinya Ito S. Drugs in Pregnancy. N Engl J Med 1998; 338:1128-1137
8. Gardner SG, Wood DJ. Drug in pregnancy and lactation. In: Walker R, Whitlesea C. editors. Clinical Pharmacy and therapeutics. 4th ed. Churchill-Livingstone: Elsevier; 2007. p 681-90.
9. Chapman ST. Prescribing in pregnancy. Bacterial infections in pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1986;13:397-416.
10. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 1995 Feb;172(2 Pt 1):525-9
11. Matsui D, Knoppert D. Drugs and chemicals most commonly used by pregnant women. In. Koren G. Medication safety in pregnancy and breast feeding. New York-McGraw-Hill;2007. p75-84.

538

HIPERTENSI PADA KEHAMILAN

Suhardjono

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah masalah medik yang cukup sering didapatkan pada kehamilan, dengan angka kejadian sekitar 2-4%. Gangguan hipertensi pada kehamilan (*hypertension pregnancy disorders*) ini merupakan penyebab peningkatan morbiditas dan mortalitas maternal, janin dan neonatus. Wanita hamil dengan hipertensi mempunyai risiko yang tinggi untuk komplikasi yang berat seperti solusio plasenta, penyakit serebrovaskular, gagal organ dan koagulasi intravaskular.

Pada penelitian observasi pasien hipertensi kronik yang ringan didapatkan risiko kehamilan sebagai berikut; kejadian preeklamsia 10-25%, solusio plasenta 0,7-1,5%, kelahiran prematur kurang dari 37 minggu 12-34%, hambatan pertumbuhan janin 8-16%. Risiko bertambah pada hipertensi kronik yang berat pada trimester pertama dengan dijumpainya preeklamsia sampai 50%. Hipertensi dapat berefek pada janin, diantaranya risiko retardasi perkembangan intrauterin, prematuritas dan kematian intrauterin. Selain itu risiko akibat tekanan darah tinggi seperti gagal jantung, ensefalopati, retinopati, perdarahan serebral, gagal ginjal akut dapat terjadi. Di Indonesia preeklamsia-eklamsia sampai saat ini masih menjadi penyebab utama kematian pada ibu hamil.

PERUBAHAN FISIOLOGIK PADA KEHAMILAN

Tekanan darah sistolik dan diastolik menurun sampai 10-15 mmHg selama trimester pertama dan kedua. Setelah itu, pada trimester ketiga tekanan darah meningkat kembali. Penurunan ini terjadi baik pada yang normotensi maupun hipertensi kronik, sehingga pasien dengan hipertensi kronik sering kali tidak terdeteksi.

KLASIFIKASI HIPERTENSI PADA KEHAMILAN

Terdapat 4 jenis hipertensi yang terdapat pada saat kehamilan, yaitu

1. Preeklamsia-eklamsia atau disebut juga sebagai hipertensi yang diakibatkan kehamilan
2. Hipertensi kronik (*preexisting hypertension*)
3. Preeklamsia pada (*superimposed*) hipertensi kronik
4. Hipertensi gestational atau hipertensi yang sesaat (*de-novo*)

DIAGNOSIS DAN EPIDEMIOLOGI HIPERTENSI PADA KEHAMILAN

Walaupun batasan hipertensi adalah tekanan darah 140/90 mmHg atau lebih, masih ada yang belum sepakat karena pemakaian batas tekanan darah ini mengakibatkan ada kelompok pasien preeklamsia-eklamsia yang tidak masuk kriteria. Akan tetapi, saat ini beberapa konsensus sudah menuju kesepakatan dalam banyak hal mengenai terminologi. Selain itu, pemakaian kriteria proteinuria lebih sulit lagi, mengingat pemeriksaan ini amat subjektif dan tidak terlalu tepat. Saat ini pemeriksaan uji celup (*dipstick test*) dianggap sebagai pemeriksaan yang cukup baik untuk membedakan proteinuria atau tidak.

1. Preeklamsia adalah hipertensi (140/90 mmHg) dan proteinuria (>300 mg/24 jam urin) yang terjadi setelah kehamilan 20 minggu pada wanita yang sebelumnya normotensi. Angka kejadian preeklamsia berkisar antara 5–15% dari seluruh kehamilan di seluruh dunia. Di rumah sakit Cipto Mangunkusumo ditemukan 400-500 kasus/4000 – 5000 persalinan per tahun.
2. Hipertensi kronik didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik lebih atau sama dengan 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg yang

telah ada sebelum usia kehamilan 20 minggu yang bertahan sampai lebih dari 12 minggu pascapartus. Hipertensi kronik terdapat pada sekitar 22% wanita usia reproduktif, dengan prevalens yang bervariasi, tergantung pada usia, ras, dan indeks massa tubuh. Pada kehamilan, terdapat 1% yang mengalami hipertensi kronik, 5-6% hipertensi gestasional (tanpa proteinuria), dan 1-2% dengan preeklamsia-eklamsia.

3. Preeklamsia pada hipertensi kronik adalah hipertensi kronik pada kehamilan yang kemudian mengalami proteinuria, atau pada yang sebelumnya sudah ada hipertensi dan proteinuria.
4. Hipertensi gestasional adalah hipertensi yang terjadi pada saat usia kehamilan 20 minggu tetapi tanpa proteinuria. Pada perkembangannya dapat terjadi proteinuria sehingga dianggap sebagai pre eklamsia. Kemudian dapat juga keadaan ini berlanjut menjadi hipertensi kronik.

PENGARUH JANGKA PANJANG HIPERTENSI PADA KEHAMILAN

Studi observasional pada perempuan berusia lebih dari 40 tahun menunjukkan bahwa wanita yang mempunyai riwayat hipertensi pada kehamilan mempunyai risiko yang lebih tinggi mendapat hipertensi, penyakit ginjal, dan stroke dibanding wanita yang normotensi. Risiko penyakit jantung koroner dan gangguan vaskular tidak berbeda pada kedua kelompok, mungkin karena usia yang relatif masih lebih muda. Oleh karena itu, wanita dengan riwayat hipertensi pada kehamilan sebaiknya melakukan pemeriksaan secara berkala.

PENANGANAN NON-FARMAKOLOGIK HIPERTENSI PADA KEHAMILAN

Pada kisaran tekanan darah sistolik 140-160 atau diastolik 90-99 mmHg dapat dilakukan pengobatan non farmakologik. Perawatan singkat dapat dilakukan untuk pemeriksaan diagnostik dan menyingkirkan kemungkinan preeklamsia. Penanganan tergantung pada keadaan klinik, beratnya hipertensi, usia kehamilan, dan risiko ibu serta janinnya. Bentuk penanganan dapat berupa pengawasan yang ketat, pembatasan aktivitas fisik, tirah baring miring ke kiri. Dalam keadaan ini dianjurkan diet normal tanpa pembatasan garam.

Pada preeklamsia, tekanan darah menjadi normal kembali setelah melahirkan. Akan tetapi bagi janin, kelahiran sebelum waktunya (*preterm*) tidak menguntungkan. Untuk itu walaupun berisiko, penatalaksanaan konservatif dipilih, menunggu agar janin dapat dilahirkan dalam keadaan yang lebih baik. Diet rendah garam tidak dianjurkan, apabila ditujukan hanya untuk mencegah hipertensi atau hipertensi gestasional.

PEMBERIAN OBAT ANTI HIPERTENSI

Manfaat pengobatan hipertensi selama kehamilan tergantung pada beratnya penyakit. Hipertensi kronik pada kehamilan dengan tekanan darah yang tinggi, dianjurkan untuk meneruskan pengobatan sebelumnya. Akan tetapi, jika tekanan darah tidak begitu tinggi, maka harus hati-hati, bila perlu lakukan pengurangan dosis. Tekanan darah yang terlalu rendah berisiko mengurangi perfusi utero-plasenta yang dapat mengganggu perkembangan janin. Bukti penelitian mengenai manfaat pengobatan hipertensi ringan pada kehamilan masih belum meyakinkan karena jumlah kasus penelitian masih sedikit sehingga tak cukup memperlihatkan manfaat penurunan angka komplikasi obstetrik.

Tekanan darah sistolik lebih dari 170 atau diastolik lebih dari 110 mmHg pada wanita hamil harus dianggap kedaruratan medik dan dianjurkan dirawat di rumah sakit. Pada keadaan ini tekanan darah harus diturunkan sesegera mungkin.

Banyak yang tidak menganjurkan pemberian obat sampai batas tekanan darah diastolik 105 – 110 mmHg atau sistolik 160 mmHg. Di atas batas tersebut sering terjadi peningkatan komplikasi perdarahan otak. Namun pada beberapa keadaan batasan ini tidak begitu tepat, mengingat tekanan diastolik sebelumnya pada kehamilan kurang dari 75 mmHg.

Pada hipertensi gestasional (tanpa proteinuria) batas pemberian pengobatan tekanan darah sistolik umumnya adalah diatas 140 atau diastolik di atas 80 mmHg. Pada hipertensi dengan proteinuria atau terdapat keluhan atau dengan tanda kerusakan organ target (pada hipertensi kronik) pemberian obat dapat diberikan untuk mencapai tekanan darah yang normal.

OBAT-OBAT ANTI HIPERTENSI

Pada keadaan yang akut atau darurat biasanya diperlukan pengobatan parenteral atau oral. Obat-obat injeksi, antara lain; injeksi intravena labetalol, hydralazine, dan antagonis kalsium. Obat antihipertensi yang boleh dan tidak boleh dipakai dapat dilihat pada tabel.

Metildopa 250 mg diberikan 2 kali sehari, dapat dinaikkan sampai maksimal 4 gram sehari. Labetalol 100 mg diberikan 2 kali sehari, maksimum 2400 mg sehari. Atenolol, penghambat beta yang tak mempunyai efek penghambat alfa, tidak dianjurkan berkaitan dengan

Tabel 1. Obat Anti Hipertensi pada Kehamilan

Obat pilihan	**Metildopa, Labetalol obat pilihan kedua atau nifedipin kerja panjang**
Agonis alfa sentral	Metildopa, obat pilihan utama
Penghambat beta adrenergik	Terdapat gangguan plasenta, pertumbuhan janin. Atenolol aman dan efektif pada kehamilan trimester akhir, tetapi pada trimester awal tidak dianjurkan, Metoprolol, pindolol dan oxprenolol tidak
Penghambat reseptor alfa dan beta	Labetalol, efektif seperti metildopa, pada kegawatan diberikan secara intra vena
Antagonis kalsium	Nifedipin jangka panjang. Amlodipin belum ada pengalaman
Inhibitor ace dan penghambat reseptor angiotensin	Kontra indikasi, dapat mengakibatkan kematian janin atau abnormalitas
Diuretika	Tidak direkomendasikan pada preeklampsia Direkomendasikan apabila telah dipakai sebelum kehamilan (HCT).
Vasodilator	Hydralazine tak dianjurkan lagi mengingat efek perinatal

gangguan pertumbuhan dan berat plasenta serta janin apabila diberikan mulai dari awal kehamilan. Labetalol yang mempunyai efek penghambat alfa dan beta dapat mempertahankan aliran darah uteroplasenta dalam keadaan yang maksimal.

Obat penghambat beta untuk pengobatan hipertensi ringan meningkatkan risiko mendapatkan bayi yang lebih kecil (risiko relatif 1,36, interval kepercayaan 95% 1,02-1,82), risiko yang tidak lebih besar dibanding obat hipertensi yang lain.

Semakin banyak pengalaman yang didapat dari golongan obat antagonis kalsium yang terbukti cukup aman dipakai pada kehamilan. Nifedipin kerja panjang (dosis maksimum 120 mg/hari) dan golongan non-dihidropiridin verapamil dapat diberikan. FDA tidak membolehkan nifedipin kerja cepat sebagai pengobatan hipertensi darurat dan pemberian sublingual karena terbukti menurunkan tekanan darah berlebihan.

Dari penelitian mengenai pengobatan hipertensi pada kehamilan disimpulkan bahwa pemilihan antihipertensi seharusnya tergantung dari pengalaman dan pengetahuan dokter yang mengobati, dalam hal efek obat terhadap ibu dan janinnya.

TARGET TEKANAN DARAH

Walaupun penelitian klinik belum membuktikan seberapa besar penurunan tekanan darah yang optimal, banyak yang menganjurkan target tekanan darah sistolik 140-150 dan diastolik 90-100 mmHg. Pada wanita hamil yang telah mempunyai gangguan organ target, tekanan darah dianjurkan diturunkan kurang dari 140/90 mmHg hingga mencapai 120 dan 80 mmHg. Dari penelitian yang telah dilakukan, belum ada bukti yang jelas manfaat dari penurunan tekanan darah sampai normal, 120/80 mmHg, bagi ibu dan janinnya.

HIPERTENSI PASCAPARTUS DAN IBU YANG MENYUSUI

Data mengenai hal ini terbatas. Pada umumnya setelah partus terdapat kenaikan tekanan darah pada wanita yang tidak hipertensi sebesar 6 mmHg sistolik dan 4 mmHg diastolik. Pada pre eklamsia tekanan darah secara spontan membaik dalam waktu beberapa minggu, rata-rata 16 ± 9,5 hari dan sudah membaik dalam waktu 12 minggu. Hipertensi yang ringan yang masih bertahan sesudah waktu ini harus dievaluasi lebih lanjut.

Selain dapat meneruskan pengobatan yang dipakai selama kehamilannya, pada wanita yang tidak menyusui bayi dapat diberikan golongan obat ACE inhibitor, penghambat beta, dan antagonis kalsium. Diuretik yang diberi pada keadaan hipervolemia, dengan edem, selama beberapa beberapa hari dapat menurunkan tekanan darah menjadi normal kembali. Tekanan darah dalam keadaan ini harus dipantau agar tidak mengalami keadaan hipotensi. Pada pasien tekanan darah normal sebelum hamil, setelah 3 minggu pascapartus obat hipertensi pada kehamilan dapat dihentikan dengan pengawasan lebih lanjut untuk mengetahui kemungkinan peningkatan tekanan darah kembali.

Semua obat antihipertensi akan masuk dalam air susu ibu (ASI). Pada wanita yang menyusui, obat golongan penyekat reseptor beta dan antagonis kalsium cukup aman walaupun obat tersebut masuk ke air susu ibu. Labetalol dan propranolol tidak dikonsentrasi dalam ASI sehingga lebih dianjurkan dipakai dibanding penyekat reseptor beta yang lain. Bila ada kontraindikasi pilihan lain adalah antagonis kalsium.

ACE inhibitor dan antagonis reseptor angiotensin umumnya dihindari pada ibu yang menyusui. Akan tetapi, setelah masa neonatus dapat dipertimbangkan. Diuretika sebaiknya dihindari mengingat obat ini dapat mengurangi volume ASI.

REFERENSI

1. August P. Treatment of hypertension in pregnancy. In Lockwood CJ, Bakris GL (Editor)UpToDate, Waltham, MA, 2011
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289(19):2560-72.
3. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25:1751-1762
4. Magee LA, von Dadelszen P. Treatment of hypertension in pregnancy. Can J Clin Pharmacol Vol 11(2) 2004: e199-e201
5. NICE clinical guideline 127. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010

539

KEHAMILAN PADA PENYAKIT JANTUNG

Sally Aman Nasution, Ryan Ranitya

PENDAHULUAN

Kehamilan berhubungan dengan perubahan fisiologis yang membutuhkan penyesuaian sistem kardiovaskular, karena perubahan ini merupakan kejadian yang dramatis dan reversibel pada hemodinamik kardiovaskular. Jantung yang normal akan dapat beradaptasi dengan perubahan yang mendadak ini, tetapi pada jantung yang sakit kehamilan dapat mengakibatkan perburukan pada kelainan atau gangguan yang ada. Masa kehamilan, persalinan, melahirkan maupun masa pasca melahirkan merupakan periode yang erat hubungannya dengan perubahan sirkulasi kardiovaskular.

Perubahan hemodinamik yang perlu mendapat perhatian pada seorang perempuan hamil yang telah atau baru diketahui menderita masalah kardiovaskular adalah: denyut jantung, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, isi sekuncup, curah jantung, resistensi vaskular sistemik dan fraksi ejeksi ventrikel kiri jantung.

Cukup banyak perempuan dengan kelainan jantung bawaan maupun yang didapat, mampu melalui masa-masa reproduksi dengan baik. Para dokter yang mengetahui dan merawatnya mempunyai peran penting untuk mewaspadai kesulitan-kesulitan yang kemungkinan besar dapat mereka hadapi selama kehamilan tersebut.

Data epidemiologi menunjukkan bahwa penyakit jantung merupakan komplikasi pada 1-4% perempuan hamil tanpa kelainan atau gangguan kardiovaskular sebelumnya. Bila memungkinkan perempuan yang diketahui memiliki kelainan atau gangguan kardiovaskular terlebih dahulu berkonsultasi kepada ahlinya mengenai segala hal termasuk risiko kehamilan terhadap dirinya dan janin yang dikandungnya. Hal ini juga berhubungan dengan konsultasi perkawinan, kehamilan, persalinan, kontrasepsi dan bila diperlukan konsultasi genetika.

Pengetahuan yang baik mengenai fisiologi normal pada kehamilan sangat membantu penatalaksanaan pasien dengan penyakit jantung tersebut. Beberapa penyakit jantung yang sering ditemukan pada perempuan hamil baik yang sebelumnya telah diketahui menderita penyakit jantung maupun yang baru terdiagnosis saat hamil antara lain: penyakit jantung bawaan maupun yang didapat, penyakit jantung koroner, kardiomiopati, endokarditis infektif dan aritmia. Sedangkan hal lain yang tidak boleh dilupakan apabila menghadapi pasien hamil dengan penyakit jantung adalah pemilihan obat-obatan kardiovaskular termasuk antikoagulan.

PERUBAHAN HEMODINAMIK SELAMA KEHAMILAN

Selama kehamilan sampai saat setelah melahirkan akan terjadi perubahan fisiologis hemodinamik. Perubahan ini akan dimulai pada awal minggu ke-5 sampai minggu ke-8 dan mencapai puncaknya pada akhir trimester kedua kehamilan. Pada masa-masa ini perubahan hemodinamik tersebut dapat menyebabkan timbulnya manifestasi klinis pada jantung yang telah sakit sebelumnya. Atau dapat pula terjadi bahwa diagnosis kelainan atau penyakit jantung baru diketahui saat kehamilan terjadi.

VOLUME DARAH

Perubahan hormonal saat kehamilan yaitu aktivasi estrogen oleh system renin aldosteron, di mana terjadi relaksasi otot polos yang diikuti pembentukan plasenta dan sirkulasi fetus, dan retensi air serta natrium akan meningkatkan volume darah ± 40% yang dimulai pada awal minggu kelima dari kehamilan tersebut. Peningkatan ini akan mencapai 50% sampai akhir masa kehamilan. Peningkatan volume darah tersebut akan lebih besar pada kehamilan ganda dibandingkan kehamilan dengan janin tunggal.

Pada kehamilan normal peningkatan volume darah tersebut dapat mencapai 20-100% dengan rata-rata 50%, hal ini berarti terdapat 1200-1600 mL volume darah lebih banyak dibandingkan dalam keadaan tidak hamil. Peningkatan volume ini lebih besar dibandingkan peningkatan massa sel darah merah, sehingga terjadi penurunan konsentrasi hemoglobin. Mekanisme ini yang mendasari terjadinya anemia pada kehamilan.

CURAH JANTUNG

Selama kehamilan curah jantung akan mengalami peningkatan 30-50% dibandingkan sebelumnya dan mencapai puncaknya pada minggu ke-24 kehamilan atau akhir trimester kedua, kemudian menetap atau bahkan mengalami penurunan sampai saat melahirkan.

Beberapa penyebab perubahan pada curah jantung ini adalah:

1. Peningkatan *preload* akibat bertambahnya volume darah
2. Penurunan *afterload* akibat menurunnya resistensi vaskular sistemik
3. Peningkatan denyut jantung ibu saat istirahat sampai 10-20 kali permenit.

Peningkatan curah jantung ini terutama dicapai dengan peningkatan isi sekuncup. Apabila terjadi kegagalan untuk mencapai keadaan ini akan terlihat dengan terjadinya takikardia pada saat istirahat, hal ini menunjukkan rendahnya kemampuan dalam pengisian ventrikel kiri.

ISI SEKUNCUP

Isi sekuncup akan meningkat 20-30% selama trimester pertama dan kedua di mana hal ini akan meningkatkan curah jantung. Kemudian akan menurun pada trimester ketiga akibat kompresi pada vena cava akibat uterus kehamilan. Efek langsung kehamilan pada kontraktilitas jantung masih kontroversial.

EVALUASI KARDIOVASKULAR SELAMA KEHAMILAN

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

Evaluasi kardiak pada pasien hamil seringkali sukar karena sulit membedakan antara proses fisiologis dengan patologis. Kebanyakan perempuan hamil mengalami gejala palpitasi, bengkak, sesak napas saat beraktivitas, atau lelah walaupun tanpa diketahui menderita penyakit jantung. Beberapa gejala seperti nyeri dada saat aktivitas atau pingsan relatif jarang ditemukan pada kehamilan, sehingga harus dilakukan evaluasi kardiak.

Pertambahan volume plasma total akan mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan vena jugularis dan edema tungkai bawah pada > 80% perempuan dengan kehamilan normal. Perkembangan ukuran uterus sesuai bertambahnya masa kehamilan akan mengakibatkan pergerakan diafragma lebih ke atas sehingga menurunkan volume paru. Elevasi diafragma dan volume darah yang bertambah juga menyebabkan bergesernya letak impuls ventrikel kearah lateral pada inspeksi dan palpasi prekordium. Peningkatan isi sekuncup menyebabkan mengerasnya suara saat penutupan katup di aorta dan pulmonal, sehingga akan terdengar murmur *early systolic* yang fungsional di daerah pulmonal.

Secara umum, murmur diastolic dan irama gallop tidak normal ditemukan selama kehamilan. Apabila ditemukan kelainan tersebut harus dipikirkan adanya abnormalitas kardiak secara struktur maupun fungsional yang mendasarinya. Pada sekitar 15% perempuan, murmur diastolik fisiologis sering ditemukan di batas sternalis kiri. Murmur ini terjadi akibat meningkatnya aliran darah melalui arteri mamaria interna, di mana aliran tersebut menuju payudara yang dipersiapkan selama kehamilan. Murmur akan menetap pada saat laktasi. Tekanan nadi yang meningkat sering ditemukan selama kehamilan, dapat pula menimbulkan *Quinke's sign* pada dasar kuku perifer, dan sering membingungkan antara aliran mamaria dan regurgitasi aorta. Pemeriksaan penunjang seperti ekokardiografi kemungkinan dibutuhkan untuk membedakan proses fisiologis dengan patologis tersebut.

Pemeriksaan Penunjang

- Elektrokardiografi: terdapat beberapa gambaran EKG pada perempuan dengan kehamilan normal, di antaranya: Deviasi axis QRS, gelombang Q kecil dan inversi gelombang P pada lead III (menghilang saat inspirasi), perubahan pada segmen ST dan gelombang T, sinus takikardia yang terus menerus, insidensi yang tinggi terjadinya aritmia, peningkatan rasio R/S pada lead V2 dan V1
- Radiografi Dada: Beberapa perubahan yang dapat ditemukan selama kehamilan normal, di antaranya :Batas kiri atas jantung yang mendatar, posisi jantung lebih mendatar, corakan paru yang meningkat, efusi pleura minimal pada awal periode post partum
- Ekokardiografi Doppler: Gambaran ekokardiografi dan Doppler pada kehamilan normal, antara lain : Peningkatan minimal dari dimensi ventrikel kiri saat sistolik dan diastolik (bila pasien diperiksa dalam posisi lateral), fungsi sistolik ventrikel kiri yang tidak berubah atau sedikit mengalami perbaikan, peningkatan ukuran yang *moderate* dari atrium kanan,

ventrikel kanan dan atrium kiri, dilatasi progresif dari annulus katup-katup jantung yang menyebabkan, regurgitasi fungsional dari pulmonar, trikuspid dan mitral, dan efusi perikardial.

- Uji Latih
- Radiasi
- MRI
- Kateterisasi Arteri Pulmonal
- Kateterisasi Jantung

PENYAKIT KATUP JANTUNG DENGAN KEHAMILAN

Penyakit katup jantung pada perempuan usia muda paling banyak disebabkan oleh penyakit jantung reumatik, kelainan congenital atau riwayat endokarditis sebelumnya. Kelainan ini dapat meningkatkan risiko ibu dan janin sehubungan dengan kehamilan. Risiko ibu dan janin tersebut berbeda-beda tergantung dari jenis dan berat kelainan katup jantung yang diderita si ibu, dan hasil akhir dari gangguan kapasitas fungsional, fungsi ventrikel kiri dan tekanan pulmonal.

Beberapa lesi katup spesifik yang sering ditemukan adalah: stenosis mitral, regurgitasi mitral, stenosis aorta, regurgitasi aorta dan katup jantung protesa.

Walaupun prevalensi klinis kejadian penyakit jantung pada perempuan hamil cukup rendah (± < 1%), tetapi hal ini dapat meningkatkan risiko morbiditas maupun mortalitas pada ibu, janin dan neonatus yang akan dilahirkan. Hal-hal buruk terhadap ibu yang tidak diinginkan antara lain: edema paru, bradiaritmia yang menetap atau takiaritmia yang membutuhkan terapi, strok, henti jantung bahkan sampai kematian), dapat terjadi 13% di antara kehamilan aterm. Kejadian tersebut lebih sering mengenai perempuan dengan keadaan: fungsi sistolik ventrikel kiri yang menurun (Fraksi Ejeksi < 40%), obstruksi jantung kiri (stenosis aorta dengan luas area katup < 1,5 cm2 atau stenosis mitral dengan luas area katup < 2,0 cm2), riwayat gangguan kardiovaskular (gagal jantung, *transient ischemic attack,* atau strok) atau penurunan kapasitas fungsional yang bermanifestasi NYHA klas II atau di atasnya.

Prediktor komplikasi neonatus seperti kelahiran prematur, *IUGR (intrauterine growth retardation),* sindrom distres pernapasan, perdarahan intraventrikular dan kematian. Petunjuk lain mengenai kemungkinan terdapatnya efek buruk pada neonatus adalah: penggunaan obat antikoagulan selama kehamilan, merokok saat hamil dan kehamilan ganda. Dikatakan bahwa mortalitas janin 4% di antara perempuan hamil dengan satu atau lebih factor risiko, dibandingkan dengan 2% di antara perempuan hamil tanpa faktor risiko. Risiko pada janin ini juga lebih besar pada perempuan yang berusia lebih dari 35 tahun atau lebih muda dari 20 tahun, dibandingkan dengan perempuan pada usia tersebut tanpa faktor risiko. Perkiraan risiko ini dapat dipergunakan pada saat konseling sebelum terjadinya kehamilan.

Pada studi kohort lain, di antara 64 perempuan dengan penyakit katup jantung, kebanyakan efek buruk pada ibu, seperti gagal jantung dan aritmia, terjadi pada pasien dengan klinis bermakna stenosis mitral atau stenosis aorta (luas katup < 1,5 cm2).

PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL

Pasien dengan Risiko Tinggi

Semua pasien yang mengalami gangguan kapasitas fungsional jantung sesuai NYHA klas III atau IV selama kehamilan merupakan risiko tinggi, tanpa tergantung apapun penyebabnya. Beberapa keadaan yang merupakan kehamilan dengan risiko tinggi adalah pasien dengan kelainan:

- Hipertensi Pulmonal: Penyakit vaskular pulmonal berat apakah dengan atau tanpa defek septal telah dikenal mempunyai risiko yang sangat tinggi terhadap kematian maternal (30-50%). Hal ini terutama disebabkan oleh peningkatan resistensi vaskular paru akibat trombosis pulmonal atau nekrosis fibrinoid yang berkembang dengan cepat pada saat menjelang kelahiran dan setelah melahirkan, dan dapat mengakibatkan kematian walaupun pada pasien dengan keluhan minimal sebelumnya. Pada sindrom Eisenmenger, pintas dari kanan ke kiri yang meningkat selama kehamilan akibat vasodilatasi sistemik dan beban berlebih di ventrikel kanan dengan meningkatnya kejadian sianosis serta penurunan aliran darah di pulmonal.
- Obstruksi berat LVOT (*left ventricular outflow tract*): resistensi pada jalur keluar dari jantung (terutama Aorta) tidak akan mampu mengakomodasi peningkatan curah jantung akibat meningkatnya volume plasma. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya gagal jantung, dengan peningkatan tekanan di ventrikel kiri dan pembuluh kapiler paru, curah jantung menurun dan bendungan di paru.
- Penyakit jantung sianotik: dari seluruh kematian maternal akibat penyakit jantung sianotik ini diperkirakan ± 2% dengan komplikasi risiko tinggi (30%) seperti endokarditis infektif, aritmia dan gagal jantung kongestif. Prognosis pada janin juga tidak terlalu baik dengan risiko tinggi terjadinya abortus spontan (50%), kelahiran premature (30-50%) dan bayi dengan berat badan kurang akibat hipoksemia pada ibu yang menghambat pertumbuhan dan perkembagan janinnya.

Penatalaksanaan Pasien dengan Risiko Tinggi

Pada pasien yang termasuk dalam risiko tinggi, tidak dianjurkan untuk hamil. Tetapi bila kehamilan telah terjadi, sangat dianjurkan untuk dilakukan terminasi mengingat risiko terhadap ibu yang masih tinggi (mortalitas 8-35%, morbiditas 50%). Dan perlu diingat tindakan terminasi kehamilan pun mengandung risiko tinggi terhadap ibu karena akan terjadi vasodilatasi dan depresi dari kontraktilitas miokard akibat tindakan pembiusan.

Pembatasan aktivitas fisik dan tirah baring di tempat tidur sangat dianjurkan apabila timbul gejala-gejala. Pemberian oksigen apabila terjadi hipoksemia. Pasien dengan risiko tinggi tersebut dianjurkan untuk dirawat di rumah sakit mulai dari akhir trimester kedua dan diberikan LMWH (*low molecular weight heparin*) subkutan sebagai pencegahan terjadinya tromboemboli terutama pada pasien sianotik.

Pada kasus stenosis aorta, sangat penting untuk dilakukan pemantauan tekanan sistemik dan elektrokardiografi, dan apabila terjadi perubahan merupakan indikasi timbul atau memburuknya beban di ventrikel kiri. Tindakan valvulotomi dengan balon dapat dipertimbangkan pada kasus yang berat bila keadaan katup masih dapat dimanipulasi, misalnya tidak terlalu kaku. Prosedur ini menjadi kontraindikasi apabila keadaan katup sudah mengalami kalsifikasi atau terjadi regurgitasi yang berat. Apabila memungkinkan tindakan ini paling baik dilakukan pada trimester kedua kehamilan di mana embriogenesis telah sempurna dan mencegah efek negatif dari kontras ionic terhadap kelenjar tiroid janin bila dilakukan pada akhir kehamilan.

Penyakit jantung sianotik yang berat, membutuhkan pemantauan saturasi oksigen yang ketat. Kadar hematokrit dan hemoglobin tidak dapat menjadi indicator yang sesuai untuk keadaan hipoksemia oleh karena terjadi hemodilusi pada kehamilan. Bila terjadi hipoksemia berat pada ibu, dianjurkan untuk segera dilakukan terminasi kehamilan dan diharapkan dapat mengurangi beberapa pintas yang terjadi dan akan memperbaiki oksigenisasi.

Pasien dengan Risiko Rendah

Pasien dengan pintas yang kecil atau menengah tanpa hipertensi pulmonal atau regurgitasi katup ringan dan sedang biasanya akan mendapatkan keuntungan dari menurunnya resistensi vascular sistemik yang terjadi selama kehamilan. Pasien dengan obstruksi LVOT (*left ventricular outflow tract*) ringan atau sedang biasanya juga dapat mentoleransi kehamilan dengan baik.

Pada beberapa kasus gradien tekanan akan meningkat sesuai dengan peningkatan isi sekuncup. Walaupun biasanya pada obstruksi RVOT (*right ventricular outflow tract*) yang berat seperti stenosis pulmonal juga dapat mentoleransi kehamilan dengan baik dan sedikit sekali yang membutuhkan tindakan intervensi selama kehamilan.

Evaluasi Fetus

Pada setiap perempuan hamil dengan penyakit jantung kongenital perlu dilakukan evaluasi kardiak terhadap janinnya. Evaluasi ini menjadi sangat penting karena pada janin tersebut mempunyai risiko 1-2% untuk menderita penyakit jantung congenital.

Waktu dan Cara Melahirkan

Pada sebagian besar pasien, diindikasikan untuk melahirkan secara spontan dengan mempergunakan pembiusan epidural sehingga dapat menghindari stres karena nyeri selama proses persalinan. Pasien dengan risiko tinggi, sebaiknya dilakukan operasi Caesar yang terencana, hal ini bertujuan agar keadaan hemodinamik dapat dijaga tetap stabil.

Walaupun curah jantung meningkat baik pada pembiusan umum maupun epidural, tetapi peningkatannya masih di bawah (30%) kenaikan selama kelahiran spontan (50%). Apabila pasien harus dilakukan operasi jantung, maka tindakan operasi Caesar dapat dilakukan segera sebelumnya. Selama proses persalinan harus dilakukan pemantauan keadaan hemodinamik dan analisis gas darah. Pasien hamil dengan penyakit jantung congenital sebaiknya ditangani oleh tim dari berbagai disiplin ilmu, seperti ahli jantung, ahli bedah jantung, ahli anestesi, ahli kebidanan, ahli neonatologi, untuk meminimalisasi risiko yang mungkin terjadi pada ibu dan janin.

PENYAKIT KATUP JANTUNG YANG DIDAPAT

Penyakit katup jantung reumatik merupakan masalah utama di masyarakat terutama di Negara berkembang. Walaupun di Negara Barat prevalensi demam reumatik sudah menurun, tetapi penyakit jantung reumatik masih dapat ditemukan, terutama di kalangan kaum imigran. Masalah lain yang sering menimbulkan kesulitan dalam penanganannya terutama apabila perempuan tersebut hamil adalah seseorang dengan protesa katup jantung, berkaitan dengan pemberian antikoagulan yang harus dikonsumsi seumur hidup.

Penyakit Katup Regurgitasi

Regurgitasi mitral atau aorta berat pada perempuan usia muda biasanya disebabkan penyakit jantung reumatik. Perempuan dengan prolaps katup mitral mempunyai prognosis yang baik bila hamil, kecuali bila terdapat regurgitasi berat. Peningkatan volume darah dan curah jantung akan meningkatkan beban volume, demikian pula halnya pada katup yang mengalami regurgitasi.

Tetapi penurunan resistensi vascular sistemik akan mengurangi fraksi regurgitasi tersebut sehingga akan terjadi mekanisme kompensasi.

Pada regurgitasi katup aorta pemendekan diastolik akibat takikardia akan menurunkan volume regurgitan. Hal ini dapat menjelaskan mengapa kehamilan seringkali dapat ditoleransi dengan baik bahkan pada keadaan regurgitasi yang cukup berat. Gangguan toleransi hemodinamik kadangkala terjadi pada kasus regurgitasi akut tanpa disertai dilatasi ventrikel kiri.

Gagal jantung progresif pada pasien dengan regurgitasi dapat saja terjadi, terutama pada trimester ketiga. Bila terjadi gagal jantung, dibutuhkan diuretic dan vasodilator untuk menurunkan *after load* walaupun tekanan darah pasien tersebut rendah. Vasodilator yang dapat dipergunakan pada kehamilan seperti golongan nitrat dan *calcium channel blocker* dihidropiridin. Golongan *angiotensin receptor antagonist* dan *ACE Inhibitor* merupakan kontraindikasi untuk diberikan, sedangkan pada pemberian golongan hidralazine terutama pada trimester pertama dan kedua, sering terjadi efek *withdrawal*. Pembedahan sebaiknya dihindari selama kehamilan karena mengandung risiko terhadap janin dan tindakan ini hanya dipertimbangkan apabila terdapat gagal jantung yang refrakter, walaupun hal ini jarang ditemukan pada kelainan katup regurgitasi. Perbaikan katup mitral dapat dipertimbangkan apabila memungkinkan untuk dilakukan, tetapi perbaikan katup aorta jarang yang berhasil (kecuali pada Sindrom Marfan).

Penyakit Katup Stenotik

Peningkatan jumlah curah jantung akan melalui katup yang mengalami stenotik, sehingga menimbulkan peningkatan tajam dari gradient transvalvular. Hal ini akan menyebabkan toleransi terhadap kehamilan menjadi buruk pada pasien dengan stenosis katup mitral maupun aorta yang berat. Kejadian perburukan fungsional seringkali terjadi selama trimester kedua kehamilan.

Kehamilan pada Perempuan dengan Protese Katup Jantung

Beberapa hal yang direkomendasikan harus dilakukan untuk evaluasi dan tatalaksana pada perempuan usia reproduksi dengan protesa katup jantung mekanik yang mendapatkan terapi antikoagulan adalah:

Sebelum Konsepsi:

- Evaluasi klinis mengenai status fungsional jantung dan riwayat gangguan kardiak yang pernah dialami
- Pemeriksaan ekokardiografi untuk evaluasi fungsi ventrikel, katup dan tekanan pulmonal
- Diskusikan dengan pasien risiko yang berhubungan dengan kehamilan
- Diskusikan dengan pasien risiko dan manfaat yang berhubungan dengan terapi antikoagulan
- Rencana mengenai pernikahan dan kehamilan

Masa Konsepsi

- Terapi antikoagulan oral diganti menjadi suntikan sejak saat diketahui telah terjadi kehamilan sampai minggu ke-12 (dosis heparin disesuaikan dengan titrasi sampai pada kadar terapi mid-interval APTT atau anti faktor Xa)

Akhir Trimester Pertama Kehamilan :

- Terapi warfarin, minggu 12-36 kehamilan

Minggu ke-36 Kehamilan :

- Warfarin dihentikan
- Ganti dengan heparin (titrasi dosis sampai kadar terapi APTT atau anti faktor Xa)

Persalinan:

- Mulai kembali terapi heparin 4-6 jam setelah melahirkan bila tidak terdapat kontraindikasi
- Berikan terapi warfarin pada malam hari setelah melahirkan bila tidak terdapat kontraindikasi

Apabila persalinan dimulai saat perempuan sedang mendapatkan terapi warfarin, antikoagulan ditunda sementara dan dianjurkan persalinan dilakukan melalui operasi sesar.

PENYAKIT JANTUNG KORONER

Walaupun kemungkinan terjadinya penyakit arteri koroner pada perempuan hamil dapat meningkat karena semakin tinggi usia perempuan hamil dan fertilisasi, tetapi angka kejadian infark miokard masih dapat dikatakan jarang di antara perempuan usia reproduksi, bahkan kejadian pada periode peripartum.

Dari beberapa factor-faktor risiko yang terdapat bersamaan, dikatakan bahwa kadar kolesterol total, kadar kolesterol LDL dan kadar trigliserida akan meningkat secara bermakna selama kehamilan. Dan sebagai prediktor paling kuat untuk terjadinya infark miokard dikatakan adalah kombinasi antara perokok berat atau hipertensi dengan penggunaan kontrasepsi oral. Demikian pula perempuan dengan riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah atau kelahiran preterm dapat meningkatkan risiko penyakit arteri koroner.

Infark miokard pada kehamilan dilaporkan terjadi pada usia antara 16-45 tahun. Insidens tertinggi terjadi pada trimester ketiga dan pada perempuan dengan usia lebih dari 33 tahun. Dikatakan pula bahwa kejadian infark miokard tersebut lebih sering terjadi pada multigravida dengan lokasi infark yang tersering di dinding anterolateral. Kebanyakan kematian maternal terjadi saat terjadinya infark atau dalam waktu 2 minggu.

Penatalaksanaan infark miokard selama kehamilan sebaiknya mempertimbangkan keselamatan ibu dan janin. Beberapa obat-obatan seperti morfin sulfat sebagai antinyeri tidak menyebabkan defek kongenital. Tetapi karena obat tersebut melewati sawar plasenta, sehingga dapat menyebabkan terjadinya depresi pernapasan pada neonatus bila diberikan sebelum persalinan. Sedangkan laporan pada pemberian trombolitik selama kehamilan dikatakan tidak mempunyai efek teratogenik tetapi dari hasil terapi beberapa kasus ditemukan kejadian perdarahan pada ibu, terutama bila pemberian dilakukan pada saat persalinan. Sehingga dengan pertimbangan beberapa hal tersebut, pilihan terbaik pada saat kehamilan adalah dengan pemberian obat golongan penghambat beta. Sedangkan pemberian golongan aspirin dosis tinggi masih diperdebatkan karena dapat menyebabkan perdarahan pada neonatus dan ibu. Penggunaan aspirin dosis rendah dikatakan aman selama kehamilan.

Untuk penatalaksanaan difokuskan untuk mengurangi stres kardiovaskular selama kehamilan dan periode peripartum. Terminasi kehamilan dianjurkan pada pasien yang mengalami iskemia berat atau gagal jantung pada awal kehamilan.

KARDIOMIOPATI

A. Kardiomiopati Peripartum

Epidemiologi. Kejadian gagal jantung pada kehamilan telah dikenal sejak pertengahan abad ke-19, tetapi istilah kardiomiopati disebut-sebut mulai sekitar tahun 1930-an. Pada tahun 1971, Demakis dan kawan-kawan menemukan pada 27 pasien yang pada masa nifas menunjukkan gejala kardiomegali, gambaran elektrokardiografi yang abnormal dan gagal jantung kongestif, kemudian disebut sebagai kardiomiopati peripartum.

Kesepakatan dari *European Society of Cardiology* menetapkan definisi dari kardiomiopati peripartum tersebut sebagai salah satu bentuk kardiomiopati dilatasi dengan tanda-tanda gagal jantung pada bulan terakhir kehamilan atau dalam 5 bulan pasca melahirkan.

Pasien dengan kardiomiopati peripartum biasanya bermanifestasi gagal jantung dengan retensi cairan, aritmia atau tromboemboli.

Pasien dengan gagal jantung ditatalaksana dengan terapi standar gagal jantung dan evaluasi berkala fungsi ventrikel. Terapi antikoagulan kadang-kadang diperlukan karena risiko tromboemboli tinggi. Biasanya kondisi jantung akan membaik dalam satu atau beberapa tahun tapi ada pula yang mengalami perburukan.

Kardiomiopati peripartum ini relatif jarang tetapi dapat mengancam jiwa. Di Negara maju seperti Amerika Serikat saja, diketahui diperkirakan terdapat pada 1 dari setiap 2.289 kelahiran hidup. Dan keadaan ini lebih sering mengenai wanita Afrika Amerika. Angka kejadian pastinya sendiri sangat bervariasi, angka tertinggi dapat ditemukan di Haiti, dengan kejadian 1 dari 300 kelahiran hidup, yang mana 10 kali lebih tinggi dari Amerika Serikat.

Etiologi. Kardiomiopati peripartum ini merupakan salah satu bentuk dari penyakit miokardial primer idiopatik yang berhubungan dengan kehamilan. Meskipun beberapa kemungkinan mekanisme etiologi dari penyakit tersebut yang diperkirakan selama ini, tetapi tidak satupun yang dapat menjelaskan dengan pasti.

Beberapa keadaan yang diperkirakan dapat menjadi penyebab ataupun mekanisme terjadinya kardiomiopati peripartum, adalah :

1. Miokarditis: Melvin dkk pernah membuktikan adanya miokarditis dari biopsy endomiokardial pada pasien dengan kardiomiopati peripartum. Dikatakan bahwa hipotesis menurunnya system imunitas selama hamil, dapat meningkatkan replikasi virus dan kemungkinan untuk terjadinya miokarditis akan meningkat.
2. Infeksi viral yang bersifat kardiotropik
3. Apoptosis dan inflamasi
4. Respon abnormal hemodinamik pada kehamilan: perubahan hemodinamik selama kehamilan dengan meningkatnya volume darah dan curah jantung serta menurunnya *afterload*, sehingga respons dari ventrikel kiri untuk penyesuaian menyebabkan terjadinya hipertrofi sesaat .
5. Faktor-faktor penyebab lain: efek tokolisis yang lama, kardiomiopati dilatasi idiopatik, abnormalitas dari relaxine, defisiensi selenium dll.

Wanita yang berisiko. Sedangkan faktor-faktor risiko yang dapat menyebabkan seorang wanita mengalami kardiomiopati peripartum, di antaranya adalah:

a. Multiparitas
b. Usia maternal yang lanjut (walaupun penyakit ini dapat mengenai semua usia, insidensi akan meningkat pada wanita berusia > 30 tahun)
c. Kehamilan multifetal
d. Pre-eklampsia
e. Hipertensi Gestasional
f. Ras Afrika Amerika

Manifestasi klinis. Keadaan kardiomiopati peripartum melibatkan disfungsi sistolik dari ventrikel kiri pada seorang wanita hamil yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung. Diagnosis ini hanya dapat dibuat apabila penyebab lain dari kardiomiopati tidak ditemukan.

Kriteria diagnostik dari kardiomiopati peripartum adalah (semua harus ditemukan) adalah:

1. Kriteria klasik:
    - Gagal jantung yang terjadi pada bulan terakhir kehamilan atau dalam 5 bulan setelah

melahirkan
    - Tidak ditemukan penyebab lain dari gagal jantung
    - Tidak diketahui adanya penyakit jantung sebelum bulan terakhir kehamilan tersebut
2. Kriteria tambahan:
    - Gambaran ekokardiografi yang menunjukkan: disfungsi sistolik ventrikel kiri dengan *fraction shortening* yang menurun atau nilai fraksi ejeksi yang juga menurun.

Gejala dari gagal jantung seperti sesak nafas, sakit kepala, edema tungkai dan orthopnea dapat ditemukan bahkan pada kehamilan yang normal. Sehingga seringkali seorang wanita dengan kardiomiopati peripartum menganggap hal tersebut sebagai keadaan normal pada kehamilan.

Keadaan lain yang seringkali ditemukan adalah:

- Edema pulmonal: dikatakan sebagian besar, bahkan ada yang mengatakan seluruh pasien menunjukkan gejala edema pulmonal. Gejala klinis sebenarnya menyerupai gagal jantung pada umumnya, tetapi lebih bervariasi. Pada periode antepartum didiagnosis sekitar 17% kasus, sedangkan pada periode post partum didiagnosis sekitar 83% kasus. Fungsi sistolik ventrikel kiri rata-rata kembali normal pada sekitar 51% kasus yang hidup.
- Tromboembolisme: dapat ditemukan pada keadaan ini.
- Aritmia: pada beberapa kasus malah dapat menyebabkan terjadinya kematian mendadak.
- Pre-eklampsia: seharusnya dapat disingkirkan pada awal diagnosis, karena tatalaksana akan berbeda.
- Penegakan diagnosis yang terlambat akan menyebabkan tingkat morbiditas penyakit yang meningkat bahkan mengakibatkan kematian.

Pemeriksaan Penunjang

- Pemeriksaan ekokardiografi: sangat membantu dalam membuat diagnosis awal, dan sebaiknya selalu dilakukan pada kecurigaan kardiomiopati peripartum
- *Cardiac MRI (Magnetic Resonance Imaging):* merupakan pemeriksaan penunjang untuk diagnosis dan dapat menjelaskan mekanisme terjadinya kardiomiopati peripartum tersebut. Pada pemeriksaan ini dapat dilakukan pengukuran kontraksi miokard secara global dan segmental.

Penatalaksanaan

- Tatalaksana selama kehamilan:
    - dapat menyebabkan defek pada janin, walaupun obat-obat tersebut merupakan terapi standar pada gagal jantung umumnya. Efek teratogenik umumnya timbul pada trimester kedua dan ketiga.
    - Digoksin
    - *Beta blockers*
    - *Loop diuretic*
    - Hydralazine dan nitrat : obat-obatan yang dapat menurunkan *afterload*. Cukup aman untuk diberikan selama kehamilan
- Tatalaksana post partum
    - ACE dan ARB dapat diberikan post partum, dosis diberikan dengan target setengah dari dosis antihipertensi
    - Diuretika
    - Spironolakton atau digoksin
    - *Beta blockers*: direkomendasikan untuk kardiomiopati peripartum, dikatakan dapat memperbaiki gejala klinis, fraksi ejeksi dan angka kelangsungan hidup. Pilihan *beta blockers* yang dianjurkan: carvedilol dan metoprolol.
    - Antikoagulan: karena kejadian tromboembolisme akan meningkat pada kasus-kasus kardiomiopati peripartum akibat: a. dilatasi dimensi ruang-ruang jantung, b. gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri dan c. seringkali disertai fibrilasi atrial. Sehingga pemberian antikoagulan sangat dianjurkan, yang dilanjutkan sampai fungsi sistolik ventrikel kiri kembali normal.
- Transplantasi Jantung: pasien dengan gagal jantung yang berat bahkan terminal dan telah mendapatkan terapi medikamentosa yang maksimal, tetapi tidak menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna, seharusnya dilakukan transplantasi jantung untuk kelangsungan hidupnya dan memperbaiki kualitas hidup mereka.
- *Ventricular assist device*: dibutuhkan sebagai terapi antara sebelum dilakukan transplantasi kardiak
- *Implantable Cardioverter Defibrillator* (CD): dilakukan bila pada pasien ditemukan aritmia ventrikel yang simtomatik
- Obat-obat baru:
    - Pentoksifilin
    - Immunoglobulin Intravena
    - Terapi imunosupresif
    - Bromocriptine
    - Obat-obat lain yang dapat dipergunakan: Antagonis kalsium, *monoclonal antibodies, interferon beta,* terapi aferesis, statin

Prognosis. Beberapa faktor yang diketahui mempunyai pengaruh terhadap prognosis pasien kardiomiopati peripartum adalah:

- Kadar Troponin T: kadar yang tinggi pada 2 minggu post partum dapat menggambarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada 6 bulan.

- Durasi kompleks QRS pada rekaman elektrokardiografi: dapat menjadi predictor kematian mendadak, yaitu pada durasi QRS yang memanjang >120 ms.
- Dimensi ruang jantung dan nilai fraksi ejeksi

Risiko relaps. Pada beberapa studi terbukti bahwa, walaupun seorang wanita yang mengalami kardiomiopati peripartum, risiko untuk mengalami hal yang sama pada kehamilan berikutnya tetap ada walaupun terjadi pemulihan sempurna dari fungsi ventrikel kiri. Bahkan pada studi di Haiti yang melibatkan 99 pasien kardiomiopati peripartum, 15 dari mereka menjalani kehamilan berikutnya, 8 dari 15 tersebut kembali mengalami gagal jantung yang lebih berat daripada sebelumnya, dan disfungsi sistolik yang menetap.

B. Kardiomiopati Dilatasi

Kardiomiopati dilatasi jarang ditemukan pada saat sebelumkehamilan. Pada kebanyakan kasus, gejala ditemukan pada trimester pertama atau kedua kehamilan.

Pasien dengan kardiomiopati dilatasi sebaiknya dianjurkan untuk tidak hamil karena risiko tinggi. Bila kehamilan berlangsung, disarankan terminasi bila pada pemeriksaan ekokardiografi fraksi ejeksi <50 % dan dimensi ventrikel melebihi normal.

Bila pasien menolak terminasi, harus dilakukan pengawasan ketat fungsi ventrikel. Disarankan untuk perawatan rumah sakit lebih dini karena obat-obatan gagal jantung seperti ACE inhibitor pada kehamilan tidak dapat diberikan sehingga pilihan terapi yang aman bagi janin sangat terbatas.

C. Kardiomiopati Hipertrofik

Pasien dengan kardiomiopati hpertrofik biasanya mentoleransi kehamilan karena ventrikel jantung beradaptasi secara fisiologis.Kematian biasanya jarang terjadi. Terapi penyekat beta harus dilanjutkan dan dosis kecil dieretik dapat mengurangi gejala. Pasien tanpa riwayat keluarga kardiomiopati hipertrofik atau kematian mendadak biasanya mempunyai risiko rendah dan dapat melanjutkan kehamilan. Pasien dengan fungsi diastolik yang buruk disarankan untuk prawatan rumah sakit. Kongesti pulmonal biasanya muncul pada trimester 3 dan pasien sebaiknya direncanakan untuk dirawat sebelum persalinan.

D. Endokarditis Infektif

Endokarditis infektif biasanya jarang pada kehamilan tapi dapat menimbulkan kesulitan dalam tatalaksanya. Pemilihan antibiotik harus hati-hati tanpa membahayakan janin tapi tetap bermanfaat bagi ibu. Antibiotik profilaksis haru diberikan untuk pencegahan bakteremia. Insidens bakteremia pada persalinan normal 0-5%. Pasien dengan katup protese atau riwayat endokarditis sebelumnya juga diindikasikan antibiotik profilaksis yang diberikan sebelum persalinan atau tindakan operatif.

E. Aritmia

Kecenderungan untuk terjadinya aritmia pada kehamilan sebagian disebabkan oleh aktivasi humoral neuroendokrin akibat gagal jantung. Irama ektopik atau aritmia menjadi lebih sering ditemukan pada kehamilan. Aritmia dapat merupakan manifestasi dari kardiomiopati peripartum. Pada pasien dengan gangguan hemodinamik dapat ditemukan berbagai macam gambaran aritmia seperti fibrilasi atrial, takikardia supraventrikular (SVT), atau bahkan takikardia ventrikel (VT). Obat antiaritmia bisanya dapat melewati sawar plasenta. Aritmia dengan gangguan hemodinamik harus dilakukan kardioversi elektrik. Pemberian penyekat beta adalah pilihan pertama untuk profilaksis. Amiodaron dapat menyebabkan hipotiroidism pada janin.

Bila terapi farmakologis tetap gagal maka pemasangan ICD dapat dipertimbangkan. Pemasangan ICD bukan kontraindikasi untuk kehamilan berikutnya. Alat pacu jantung untuk bradikardia simtomatik dapat di pasang dengan tuntunan ekokardiografi pada usia kehamilan berapa pun.

E. PENYAKIT PERIKARDIUM

Pada trimester ketiga dapat ditemukan peningkatan cairan perikard dan dilaporkan pada 40% wanita hamil. Biasanya hal ini tidak menimbulkan gejala dan disebabkan retensi cairan dan penambahan berat badan yang biasa terjadi pada kehamilan. Tidak diketahui hubungan yang jelas antara kehamilan dengan kelainan perikard. Penyakit autoimun seperti Lupus Eritematosus sistemik (SLE) lebih sering ditemukan sebagai penyebab efusi perikard pada kehamilan. Pada efusi perikard ringan dapat diatasi dengan diuretik sedangkan untuk efusi perikard yang lebih berat diperlukan pungsi atau bahkan perikardiektomi.

REFERENSI

Avila WS, Grinberg M, Snitcowsky R, Faccioli R, Da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Maternal and fetal outcomes in pPregnant women with Eisenmenger's syndrome. Eur Heart J 1995; 16 (4): 460-4.

Baugman KL. The Heart and Pregnancy. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Topol EJ (ed). Lippincott Williams and Wilkins, 2nd ed, 2002 : 733-51.

Bonow RO, Carabello B, De Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly

BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH. ACC/AHA guidelines for the management of
patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart
Disease). J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486-588.

Cellarier G, Laurent P, Bonal J, Jego C, Talard P, Bouchiat C. Low molecular weight heparin : a guide to their optimum use in pregnancy. Drugs 2000; 62 (9): 463-77.

Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves : a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2000; 160: 191-6.

Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In : Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). Elsevier Saunders, Philadelphia,7th ed, 2005 : 1965-71.

Felker MG, Baughman KL. Approach to the pregnant patient with heart disease. In : Kelley's Textbook of Internal Medicine. Humes HD (ed). Lippincott Williams and Wilkins, 4th ed, 2000 : 406-15.

Elkayam UR. Pregnancy through a prosthetic heart valve. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1642-5.

Elkayam UR. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves : a double jeopardy. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1704-6.

Elkayam UR, Tumala P, Rao K, Akhter MW, Karaalp IS, Wani OR, Hameed A, Gviazda I, Shotan A. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med 2001; 344: 1567-71.

Martinez-rios MA, Tovar S, Luna J, Eid-Lidt G. Percutaneous Mitral Commissurotomy. Cardiol Review 1997; 7: 108-16.

Oakley C et al. Expert Consensus Document on Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761-81.

Presbitero P, Somervile J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease : Outcome of mother and fetus. Circulation 1994; 89 (6): 2673-6.

Siu SC et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation 2001; 104: 515-21.

Teerlink JR, Foster E. Valvular heart disease in pregnancy. Cardiol Clin 1998; 16: 573-95.

Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. Heart 1999; 82: 23-6.

Warnes CA. Congenital heart disease and pregnancy. In : Cardiac Problems in Pregnancy, Elkayam U, Gleicher N (eds). John Wiley and associates, New York, 1998.

Oakley C. Peripartum cardiomyopathy, other heart muscle disorders and pericardial diseases. In: Oakley C, Warnes C (eds). Heart disease in Pregnancy. 2007. 2^{nd} edition. Blackwell Publishing company. 186-200.

540

PENYAKIT GINJAL DAN KEHAMILAN

Jose Roesma

KEHAMILAN DAN GINJAL NORMAL

Kehamilan normal merupakan suatu proses alamiah yang fisiologis bagi perempuan di mana semua organ mengalami penyesuaian, termasuk organ ginjal. Pada ginjal terjadi perubahan anatomi berupa pembesaran kedua ginjal dan pelebaran sistem pelviokalises di samping perubahan fisiologik berupa peningkatan aliran darah ginjal (50%) dan peningkatan laju filtrasi glomerulus. (150%). Perubahan ini terjadi pada 24 minggu pertama dan ditandai dengan penurunan ureum dan kreatinin di bawah normal. Vasodilatasi pada kehamilan menyebabkan penurunan tekanan darah sampai 10 mm Hg dari normal dan naik kembali mendekati akhir kehamilan. Secara klinis perlu perhatian bahwa seorang perempuan hamil muda dengan kadar ureum, kreatinin, dan tekanan darah yang normal (pada perempuan tidak hamil) sebetulnya telah menderita gangguan fungsi ginjal dan prehipertensi.

KEHAMILAN DAN PENYAKIT GINJAL

Kehamilan dan penyakit ginjal mempunyai dua aspek, yaitu kehamilan mempengaruhi progresi penyakit ginjal dan sebaliknya penyakit ginjal mempengaruhi proses kehamilan.

Penyakit ginjal yang sering ditemui pada kehamilan di antaranya adalah:
Infeksi traktus urinarius/infeksi saluran kemih (ISK). Infeksi traktus urinarius merupakan penyakit ginjal utama pada kehamilan dan disertai dengan risiko berat bayi rendah, kematian bayi dalam kandungan dan kelahiran prematur. Infeksi traktus urinarius yang sering ditemukan pada kehamilan adalah: a). Bakteriuria asimtomatik. Bakteriuria asimtomatik adalah adanya bakteri dengan jumlah bermakna dalam urin (>100.000 kuman/ml urin) tanpa gejala klinik. Pada perempuan tidak hamil keadaan ini tidak diberi obat, tetapi pada kehamilan perlu diobati dengan antibiotika yang sesuai selama sekurang-kurangnya 10 hari. Hal ini disebabkan risiko timbulnya infeksi ginjal/ Pielonefritis meningkat sampai 30% pada kehamilan dan dapat ditekan sampai 3 % dengan pengobatan yang tepat dan cukup. Perlu diperiksakan biakan urin dan penyesuaian jenis antibiotik dengan hasil biakan. Bila infeksi bersifat persisten perlu pengobatan supresif dengan nitrofurantoin. Sayang obat ini tidak lagi beredar di Indonesia. b). Sistitis. Sistitis adalah infeksi kandung kemih dengan gejala sering kencing, nyeri waktu kencing dan rasa terdesak kencing. Sistitis bisa disertai adanya kuman (yang perlu diberi antibiotika yang sesuai) ataupun tanpa kuman (piuria steril) dan perlu dipertimbangkan adanya sindrom uretral. c). Pielonefritis. Pielonefritis pada kehamilan disertai gejala nyeri pinggang, demam, menggigil, mual dan muntah dan terjadi pada 2% kehamilan. Keadaan ini diobati dengan antibiotika parenteral, sebaiknya di rumah sakit sampai keadaan membaik, diteruskan dengan terapi antibiotika oral, untuk menghindari komplikasi sepsis dan gangguan kehamilan.

Gangguan ginjal akut. Gangguan ginjal akut (GGA) seperti juga pada perempuan tidak hamil dibagi 3 jenis, yaitu: a). Gangguan ginjal akut prerenal. Gangguan ginjal akut prerenal pada umunya disebabkan faktor hipovolemi baik akibat dehidrasi, perdarahan (*abruptio placentae*), dekompensasi kordis, dan sepsis. Sepsis sering ditemukan pada abortus kriminal pada kehamilan muda. b). Gangguan ginjal akut renal. Gangguan ginjal akut renal umumnya terjadi sebagai kelanjutan GGA prerenal atau iskemia ginjal dan akibat faktor toksik biasanya berupa tubular nekrosis akut (ATN). Dalam keadaan berat dapat terjadi nekrosis kortikal akut yang bersifat ireversibel. c). Gangguan ginjal akut Post Renal. Gangguan ginjal akut post renal umumnya disebabkan obstruksi. Perlu disadari bahwa sistem pelviokalises pada kehamilan melebar sehingga sukar dibedakan dengan pelebaran akibat obstruksi.

Gangguan ginjal kronik. Kehamilan dengan gangguan ginjal kronik saling mempengaruhi. Gangguan ginjal kronik mempengaruhi kehamilan melalui beratnya gangguan fungsi ginjal, derajat proteinuria dan tingginya tekanan darah. Pada gangguan fungsi ginjal yang ringanpun (kreatinin >1.5 mg%) komplikasi berupa BB bayi rendah, kelahiran prematur dan kematian bayi meningkat.

Penderita gangguan ginjal kronik yang hamil, progresi penyakit ginjalnya sangat tergantung fungsi ginjal saat awal kehamilan. Hal ini terlihat dari studi epidemiologik/retrospektif yang telah dilakukan. Hal yang ikut berpengaruh adalah penyakit penyerta pada pasien, utamanya derajat proteinuria dan tingginya tekanan darah.

Katz menemukan 16% perempuan hamil dengan gangguan fungsi ginjal ringan (kreatinin > 1.5 mg%) mengalami progresi ke tahap gagal ginjal tahap akhir (GGTA/ESRD). Cunningham mendapatkan 6% perempuan hamil dengan gagal ginjal sedang (kreatinin 1,5-2,4 mg%) mengalami gagal ginjal tahap akhir sedangkan 45% perempuan hamil dengan gagal ginjal berat (kreatinin >2,5 mg%) akan mencapai gagal ginjal tahap akhir.

Pada penderita dengan gangguan ginjal kronik dan kehamilan etiologi penyebab gagal ginjal tidak mempengaruhi prognosis kehamilan, kecuali pada pasien lupus nefritis dimana 50% penderita lupus nefritis akan kambuh lupusnya waktu kehamilan disertai dengan penurunan fungsi ginjal dan 50% kehamilan akan disertai kematian janin. Dengan demikian dianjurkan penderita lupus harus stabil dulu kondisi lupusnya selama 6 bulan sebelum kehamilan dimungkinkan. Adanya antikoagulan lupus serta antibodi kardiolipin menambah kemungkinan risiko komplikasi kehamilan pada lupus.

DIALISIS DAN KEHAMILAN

Gagal ginjal tahap akhir disertai dengan kesuburan yang menurun dengan anovulasi sehingga kehamilan jarang terjadi pada pasien dialisis, kurang dari 1%. Kehamilan pada dialisis sering disertai abortus, hanya 50% kehamilan sampai aterm, itupun disertai prematuritas (85%) dan BB bayi rendah (28%). Sebaiknya pasien dialisis yang hamil didialisis setiap hari untuk menghindari komplikasi baik bagi ibu maupun bayi.

PEMBERIAN OBAT PADA WANITA HAMIL DENGAN GANGGUAN FUNGSI GINJAL

Mengatur pemberian obat dan dosisnya pada wanita hamil apalagi dengan gangguan fungsi ginjal merupakan masalah yang membutuhkan perhatian khusus.

Dosis obat perlu disesuaikan dengan umur kehamilan dan derajat fungsi ginjal agar tidak berbahaya bagi ibu maupun janin. Dalam keadaan darurat, keselamatan ibu merupakan prioritas walupun pengaruh obat pada janin tetap perlu diperhatikan.

Obat yang sering menjadi pertimbangan adalah jenis antibiotika, tuberkulostatika, obat imunosupresif serta antihipertensif. Setiap jenis obat dari kelompok tersebut perlu dipelajari tersendiri pengaruhnya terhadap kehamilan dan dosisnya yang perlu disesuaikan dengan derajat gangguan fungsi ginjal. Untuk hal tersebut tersedia berbagai petunjuk khusus (leaflet promosi obat, literatur, dsb) karena tidak ada petunjuk umum yang berlaku pada keadaan yang khusus (hamil dengan gangguan fungsi ginjal) ini.

GINJAL TRANSPLAN DAN KEHAMILAN

Transplantasi memperbaiki kesuburan pada penderita dengan gagal ginjal. Kehamilan dapat terjadi pada 12% penderita transplan dengan sukses sampai 90% sehingga kehamilan dapat direncanakan pada ginjal transplan setelah 1-2 tahun post transplant dalam keadaan fungsi ginjal yang baik.

Bila kreatinin < 1.4 mg% 94% kehamilan bisa sukses, dibandingkan 74% bila kadar kreatinin > 1.4 mg%. Juga progresi gangguan fungsi ginjal transplan pada kehamilan, seperti di luar kehamilan, tergantung kepada fungsi ginjal prehamil, derajat proteinuria dan tingginya tekanan darah.

REFERENSI

Agraharkar M. Renal disease and pregnancy. Available online on http://www.emedicine.com.

Epstein FH. Pregnancy and renal disease. New Engl J Med. 1996;335(4):277-8.

Schrier RW. Kidney diseases in pregnancy. Diseases of the kidney. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 1997.

541

PENYAKIT HATI PADA KEHAMILAN

Hariono Achmad

PENDAHULUAN

Ada beberapa kelainan hati spesifik yang terjadi pada kehamilan seperti *cholestasis of pregnancy* dan *acute fatty liver of pregnancy.*

Penyebab penyakit hati akut seperti hepatitis virus A, B dan C, *drug induced liver injury* dapat juga terjadi pada kehamilan. Penyakit hati menahun juga tidak jarang menyertai suatu kehamilan seperti hepatitis C kronik, hepatitis B kronik, hepatitis autoimun, steatohepa-titis, dan yang paling banyak disebut yaitu *acute fatty liver of pregnancy* dan kolestasis.

Beberapa keadaan fisiologis yang dapat berubah pada kelainan hati tetap dalam batas normal, selama kehamilan sebagian besar tes laboratorium termasuk tes fungsi hati. Terdapat beberapa pengecualian seperti konsentrasi albumin serum, *blood urea nitrogen* (BUN) dan hemoglobin yang lebih rendah dan peningkatan konsentrasi alfa feto protein serum, sel darah putih, alkali fosfatase dan trigliserida. Nilai laboratorium tersebut akan kembali normal segera setelah persalinan, tidak berkepanjangan sehingga hendaknya tidak dipersepsikan sebagai bukti suatu penyakit. Perubahan-perubahan fisisiologis tertentu yang terjadi selama kehamilan dapat mengakibatkan efek negatif jangka panjang, terutama meningkatnya sintesis kolesterol oleh hati dan ekskresinya ke dalam empedu yang dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi kolesterol dalam empedu. Perubahan-perubahan ini mungkin berperan dalam pembentukan batu empedu pada perempuan multipara.

Peningkatan konsentrasi alkali fosfatase serum dapat membingungkan pada kondisi tertentu dan memerlukan penjelasan lebih jauh. Abnormalitas ini biasanya tidak meningkat melebihi empat kali lipat dan bermanifestasi pada trimester ketiga kehamilan. Enzim ini berasa dari plasenta dan konsentrasinya dalam serum akan kembali ke angka normal pada minggu ketiga setelah persalinan, hal ini tidak diikuti dengan abnormalitas aminotransferase, namun demikian mungkin dijumpai peningkatan ringan bilirubin. Apabila terjadi peningkatan alkali fosfatase, konsentrasi 5' nukleotidase dan gamma glutamil transpeptidase merupakan tes yang bermanfaat karena kedua parameter ini tetap normal apabila tanpa adanya penyakit hati.

Hubungan antara penyakit hati dan kehamilan yang jarang tapi bersifat dramatis, dengan efek potensial berbahaya baik terhadap ibu maupun terhadap janin. Beberapa pertimbangan perlu diambil apabila penyakit hati dijumpai selama kehamilan. Keadaan tersebut antara lain pada trimester kehamilan, tingkatan dan penyebab abnormalitas tes hati, status kesehatan pasien sebelum kehamilan dan riwayat epidemiologis terpapar suatu faktor risiko yang dapat memainkan peran sebagai penyebab penyakit. Informasi ini sangat penting untuk membuat diagnosis yang masuk akal dan merencanakan pendekatan yang cerdas dalam penatalaksanaan pasien. Pada perempuan hamil yang sebelumnya sehat, pendekatan klinis yang berguna adalah pendekatan berdasarkan klasifikasi dari Knox dan Kaplan (Tabel 1) yang menunjukkan hubungan penyakit hati dengan waktu munculnya.

Tabel 1. Waktu Terjadinya Penyakit Hati pada Kehamilan (Knox&Kaplan)

Trimester Pertama & Kedua	Trimester Ketiga
• Ikterus dengan hiperemesis gravidarum • *Cholestasis of pregnancy* • Sindrom Dubin Johnson	• *Cholestasis of pregnancy* • Sindrom Dubin Johnson • *Acute fatty liver of pregnancy* • Toksemia gravidarum dengan keterlibatan hati • Ruptur hati akut • Sindrom Budd-Chiari

Pada perempuan hamil dengan penyakit hati akut dan riwayat penyakit sebelumnya yang relevan atau risiko epidemiologis yang teridentifikasi, diagnosis tambahan berikut ini dapat dibuat yaitu hepatitis virus, batu empedu, penyakit hati kronis yang mendasari, *drug-induced hepatitis* atau penyakit liver alkoholik. Perempuan yang sebelumnya sehat tidak disingkirkan dari kemungkinan diagnosis-diagnosis tersebut. Intinya semua penyakit hati dapat dijumpai pada kehamilan, dan tentu saja kebalikan pernyataan tersebut tidak berlaku karena *acute fatty liver of pregnancy*, toksemia kehamilan dan *intrahepatic cholestasis of pregnancy* adalah penyakit-penyakit yang hanya didiagnosis pada perempuan hamil.

Di samping trimester kehamilan dan risiko epidemiologis, profil biokimia dari tes hati juga berguna dalam diagnosis banding. (Tabel 2 dan 3)

Tabel 2. Kelainan Hati dengan Abnormalitas Alkali Fosfatase Sebagai Kelainan yang Dominan

ALP	ALT/AST	Bilirubin	Komentar
+	nl/nl	+/nl	Kehamilan normal
+	+/+	+/nl	(trimester 3)
++/+++	+/++	+/++	Hiperemesis gravidarum *Intrahepatic cholestasis of pregnancy* (trimester 3)
++/+++	+/nl	+	Batu empedu (semua trimester))
nl	nl	+	Sindrom Dubin-Johnson (trimester kedua dan ketiga)

nl = normal
+ = peningkatan ringan (kurang dari 4 kali lipat)
++ = peningkatan sedang (empat kali sampai enam kali lipat)
+++ = peningkatan bermakna (lebih dari enam kali lipat)

Tabel 3. Aminotransferase sebagai Kelainan yang Dominan

ALP	ALT/AST	Bilirubin	Komentar
+/++	+/++	+/++	*Fatty liver of pregnancy*, hepatitis virus, toksemia dengan infark hati, drug *induced hepatitis*
+	+/++	+/nl	Toksemia gravidarum, HELLP, penyakit hati kronik

Beberapa keadaan tertentu sering menyertai kehamilan

HIPEREMESIS GRAVIDARUM

Hiperemesis gravidarum merupakan suatu sindrom yang jarang dan terjadi hampir eksklusif pada trimester pertama. Bilirubin dan alkali fosfatase dapat meningkat secara ringan, aminotransferase dapat abnormal secara ringan. Sindrom ini biasanya berulang pada kehamilan berikutnya.

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) juga diistilahkan *cholestasis of pregnancy, benign recurrent cholestasis of pregnancy* atau pruritus gravidarum. Insidensi sindrom ini bervariasi secara geografis. Beberapa negara Eropa (Swedia, Polandia) dan beberapa negara Amerika Selatan (Chili) melaporkan insidensi sebesar 10%, sedangkan di negara-negara Eropa yang lain insidensi ICP dilaporkan sebanyak 0,1 dan 0,2%. Penyebab ICP masih belum diketahui. Walaupun ICP secara khas terjadi pada kehamilan trimester ketiga, namun beberapa kasus terjadi pada kehamilan 13 minggu.

Gambaran klinis sindrom ini bervariasi dari bentuk yang sangat ringan di mana satu-satunya kelainan adalah pruritus sampai kolestasis yang berat dengan defisiensi vitamin K dan perdarahan postpartum yang bermakna. Kondisi ini biasanya ringan bagi si ibu, namun demikian terdapat peningkatan insidens prematuritas, distres fetus dan lahir mati. ICP akan terjadi pada kehamilan berikutnya dan sering bersifat familial. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa histokompabilitas antigen HLA-BW 16 sering dijumpai pada perempuan dengan riwayat ICP jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. Sampel histologis hati menunjukkan kolestasis fokal dan ireguler yang ringan. Tidak terdapat karakteristik khas yang membedakan dengan jenis kolestasis lain. Terapinya terdiri dari terapi suportif, kolestiramin 10-12g/hari dapat diberikan untuk menghilangkan pruritus dan pemberian vitamin K secara parenteral. Vitamin K diberikan karena terdapat 20% peningkatan kemungkinan terjadinya perdarahan uterus *postpartum* yang diperkirakan berkaitan dengan malabsorpsi vitamin K yang terjadi secara sekunder akibat kolestasis.

ACUTE FATTY LIVER OF PREGNANCY

Diskripsi klinis yang jelas dari sindrom ini pertama kali digambarkan oleh Sheehan pada tahun 1940. Namun demikian *fatty liver* pada perempuan yang kritis selama periode puerperium pertama kali dicatat pada tahun 1957. Kondisi ini jarang terjadi, diperkirakan satu kasus dalam 13000 persalinan. Pada sebagian besar kasus tidak ditemukan faktor risiko yang definitif. Pada beberapa kasus, dosis tinggi tetrasiklin intravena dan infeksi pernapasan akut digambarkan mendahului sindrom ini.

Sebagai tambahan beberapa keterkaitan dengan kondisi di bawah ini pernah ditemukan yaitu kehamilan kembar atau lebih, fetus laki-laki, kehamilan pertama, hipertensi arterial, edema perifer, dan proteinuria.

Awitan gejala biasanya antara minggu 30 dan 38 kehamilan. Gejala yang menonjol adalah nausea, muntah, dan nyeri abdomen. *Jaundice* biasanya terjadi antara 1 minggu sampai 10 hari dari awitan gejala. Bisa terjadi gejala pertama adalah koma, gagal ginjal atau perdarahan walaupun jarang. Asites dapat terjadi pada 50% pasien. Sherlock melaporkan dua gambaran laboratoris yang khas pada sindrom ini yaitu peningkatan konsentrasi asam urat (mungkin berkaitan dengan kerusakan jaringan) dan *giant platelet* dengan *basophilic stippling*. Kondisi ini tidak dijumpai pada hepatitis virus akut dan mungkin berguna dalam diagnosis banding. Pasien dengan *acute fatty liver of pregnancy* dapat menunjukkan hipoglikemia berat, serum amonia yang tinggi, dan hiperaminoasidemi generalisata.

Biopsi hati mungkin diperlukan untuk membedakan sindrom ini dari hepatitis virus akut. Hati pucat dan kecil dengan hepatosit pucat dan membengkak terutama pada daerah perisentral. Area periportal biasanya tidak terlibat. Dengan pewarnaan lemak khusus, liver yang bengkak diisi *droplet* lemak mikrovesikular. Nukleus tetap berada di tengah-tengah sel berlawanan dengan suatu sindrom di mana terdapat *droplet* deposit lemak yang besar dan vakuola lemak mendorong nukleus ke tepi.

Sherlock dan Riely menunjukkan adanya tumpang tindih antara toksemia kehamilan dan perlemakan hati akibat kehamilan. Tabel 4 membandingkan dua hal ini.

Tabel 4. Perbandingan antara Perlemakan Hati Akibat Kehamilan dan Toksemia

	Acute Fatty Liver	**Toksemia**
Nyeri abdomen	50%	100%
Jaundice	100%	40%
Transaminase serum (kali normal)	<10	>10
Scan	Perubahan difus	Abnormalitas fokal
Biopsi hati	Lemak mirovesikular	Fibrin (sinusoid)
Gagal hati	Terjadi	Tidak terjadi

Pada *review* dari 140 kasus *acute fatty liver of pregnancy*, 46% pasien mengalami preeklamsia atau eklamsia dan secara mengejutkan menunjukkan hubungan yang erat. Berdasarkan atas banyaknya kesamaan antara *acute fatty liver of pregnancy* dan toksemia kehamilan (trimester ketiga, kehamilan kembar atau lebih, kehamilan pertama), Reily mengembangkan hipotesis bahwa kedua keadaan tersebut dapat merupakan spektrum dari suatu penyakit yang sama.

Sampai akhir tahun 1970-an, mortalitas maternal dan fetus dilaporkan mendekati 85%. Reily menghitung 44% kematian maternal dan 47% kematian fetus. Perubahan dalam mortalitas ini diperkirakan terjadi karena pendeteksian dini bentuk yang paling ringan dari sindrom ini dan penerapan persalinan dini. Pasien yang selamat dari *acute fatty liver of pregnancy* ditemukan mengalami gejala sisa jangka panjang. Dua puluh perempuan yang mengalami sindrom ini lalu hamil lagi dilaporkan tidak mengalami sindrom yang sama pada kehamilan berikutnya.

Terapi terdiri atas pengenalan dini penyakit dan persalinan dini. Seksio sesaria dapat meningkatkan *survival* dari ibu maupun fetus. *Fresh frozen plasma* dan albumin intravena merupakan terapi adjuvan yang penting. Hemodialisis dapat membantu. Jika pasien tidak mengalami *jaundice* atau perpanjangan waktu protrombin, persalinan hendaknya dilakukan dengan prosedur obstetri standar. Jika penyakit hati sangat berat, fetus hendaknya segera dilahirkan tanpa ditunda lagi. Terapi dengan heparin atau antitrombin III tidak memuaskan. Transplantasi hati merupakan pilihan dan hendaknya dipertimbangkan.

TOKSEMIA GRAVIDARUM

Toksemia gravidarum merupakan suatu sindrom yang penyebabnya belum diketahui dan terjadi setelah kehamilan 20 minggu. Derajat keparahannya bervariasi dari kasus yang tidak menampakkan gejala klinis sampai preeklamsia dengan edema, proteinuria, hipertensi arterial sampai eklamsia dengan kejang. Toksemia dilaporkan terjadi pada 5% kehamilan. Faktor risikonya meliputi kehamilan pada usia yang sangat muda atau usia tua, kehamilan pertama, kehamilan kembar atau lebih, diabetes melitus, hipertensi yang telah diderita sebelum hamil, dan riwayat toksemia maternal.

Preeklamsia adalah problem klinis yang umum dan diperkirakan 50% dari pasien dengan sindrom ini menunjukkan abnormalitas ringan aminotransferase dan alkali fosfatase. Sampel biopsi hati dari pasien-pasien ini biasanya menunjukkan abnormalitas histologis yang ringan. Perubahan yang karakteristik adalah perdarahan peripartum, deposisi fibrin yang tersebar dan perdarahan subkapsular. Deposit fibrin menyumbat sinusoid hepatika diikuti dengan nekrosis sel hati pada tempat yang sama. Apabila nekrosisnya berat, daerah-daerah perdarahan hati dapat dijumpai. Diagnosis banding utamanya adalah sindrom koagulasi intravaskular difus. Pada kasus yang sangat berat ruptur hati dengan perdarahan intraperitonial masif mungkin terjadi.

Terapi terhadap keterlibatan liver dalam sindrom ini adalah terapi terhadap preeklamsia/eklamsia itu sendiri. Apabila gejala-gejala sindrom preeklamsi/eklamsi tersebut tidak terkendali evakuasi uterus hendaknya dipertimbangkan secara serius. Evakuasi uterus ini akan berakibat resolusi sempurna baik keterlibatan hati maupun preeklamsia/eklamsia itu sendiri.

RUPTUR HATI

Terdapat hubungan yang jelas antara keterlibatan hati pada preeklamsia dengan ruptur hati spontan yang berakibat fatal. Diperkirakan 75% sampai 85% pasien hamil yang mengalami ruptur hati menderita preeklamsia. Apabila hal ini terjadi, mortalitas ibu dan anak diperkirakan 50%. Diagnosis dibuat berdasarkan kecurigaan klinis yang dibantu dengan *CT scan* dan *liver spleen scan*. *Scan* ini menunjukkan *filling defect* multipel berkaitan dengan nekrosis iskemik. *Filling defect* ini terutama dijumpai dekat permukaan hati. Apabila hasil *scan* ekuifokal, arteriografi hati adalah metode terbaik untuk menegakkan diagnosis. Ruptur lobus kanan hati terjadi pada kira-kira 90% kasus yang dilaporkan. Pasien biasanya mengalami nyeri abdomen mendadak dan distensi, hipotensi dan syok tidak jarang terjadi. Pungsi peritonial menunjukkan darah. Diagnosis banding utamanya adalah ruptur uterus. Terapinya adalah pembedahan, namun pendekatan bedah spesifik dalam penatalaksanaan ruptur hati masih bersifat kontroversial. Seringkali reseksi hati atau lobektomi merupakan pilihan terapi.

SINDROM *BUDD-CHIARI*

Sindrom *Budd-Chiari* tidak berkaitan secara eksklusif dengan kehamilan. Sesungguhnya sindrom ini terjadi dengan frekuensi yang sama pada pria dan perempuan. Pada perempuan tampaknya ada hubungan dengan konsumsi pil kontrasepsi, namun demikian tidak terdapat cukup bukti untuk menyokong hubungan tersebut. Walaupun sering digambarkan sebagai trombosis vaskular pada kehamilan, insidensi sesungguhnya sindrom ini belum diketahui.

Pada kehamilan, sindrom *Budd-Chiari* biasanya terjadi pada periode intermediet post partum, walaupun beberapa kasus dapat terjadi pada trimester kedua kehamilan atau selama abortus septik. Manifestasi klinisnya adalah nyeri abdomen dan asites dengan onset mendadak. Terjadi trombosis pada vena hepatika diikuti hipertensi portal. Hati biasanya membesar dan nyeri tekan. Tes fungsi liver menunjukkan peningkatan ringan aminotransferase dan alkali fosfatase. Cairan asites biasanya suatu eksudat, namun beberapa kasus menunjukkan konsentrasi protein yang rendah. *Liver spleen scan* dapat membantu diagnosis apabila lobus caudatus menunjukkan *uptake* yang intens (berkaitan dengan tidak adanya blokade aliran vena) dikelilingi oleh *uptake* yang kurang pada jaringan hati sisanya. Venogram hepatik menunjukkan sisi oklusi vaskular baik vena cava inferior maupun vena hepatika. Apabila tersedia, spesimen biopsi hati menunjukkan pembengkakan taraf berat terutama di sekitar vena hepatika. Prognosis buruk dan pasien dengan sindrom *Budd-Chiari* selalu menunjukkan kondisi klinis yang semakin memburuk sampai terjadi kematian. Mortalitas pada tahun pertama 30 sampai 40%, sedangkan mortalitas pada tahun keempat mencapai 85%.

Terapi dengan antikoagulan tidak bermanfaat pada sindrom Budd-Chiari yang telah tegak, namun demikian terapi trombolitik dengan streptokinase atau alteplase (TPA) selama trombosis vena hepatika akut diperlukan. Terapi bedah merupakan pilihan dan tujuan utama terapi bedah adalah untuk mendekompresi hati yang bengkak biasanya dengan membuat *shunt* portosistemik (porto caval atau meso caval)

Beberapa pasien dengan sindrom *Budd-Chiari* telah menjalani transplantasi hati. Telah dilaporkan empat kasus kehamilan tanpa komplikasi pada pasien dengan sindrom *Budd-Chiari* sebelumnya.

HEMOLYSIS, ELEVATED LIVER ENZYME, LOW PLATELET (HELLP)

Pertama kali dideskripsikan oleh Weinstein pada tahun 1982 sebagai singkatan dari hemolisis, peningkatan enzim hati, dan trombositopenia. Sindrom ini menunjukkan subgrup perempuan dengan toksemia gravidarum yang juga menderita koagulasi intravaskular diseminata (KID) dan gangguan hati. Kurang lebih 10% perempuan dengan preeklamsia/eklamsia menderita sindrom HELLP.

HEPATITIS VIRUS

Hepatitis virus adalah penyakit nekroinflamatori yang umumnya disebabkan oleh virus hepatitis A,B,C,D atau E. Sebagai tambahan sitomegalovirus atau virus Epstein-Barr dapat menyebabkan hepatitis virus akut. Informasi tentang virus ini banyak terdapat di literatur dan pembaca disarankan untuk merujuk pada sumber yang lain sebagai informasi tambahan. Manifestasi hepatitis virus sama baik pada individu yang hamil maupun yang tidak dengan beberapa perkecualian. Data gabungan menunjukkan bahwa terdapat beberapa daerah di dunia seperti di benua sub-Indian, di timur tengah dan di Afrika di mana frekuensi dan derajat keparahan hepatitis pada perempuan hamil lebih berat apabila dibandingan dengan perempuan tidak hamil atau pasien pria.

Hepatitis B

Pengaruh hepatitis virus pada bayi baru lahir dapat terjadi akibat transmisi agen penyebab penyakit tersebut. Hepatitis B (HBV) ditransmisikan ke bayi baru lahir selama periode perinatal. Transmisi dari ibu ke anak dilaporkan antara 0% sampai 70%. Dua penelitian mencoba menjelaskan rentang angka transmisi yang lebar ini. Penelitian yang pertama menunjukkan bahwa tidak terdapat infeksi pada bayi ketika ibunya menderita hepatitis akut pada trimester pertama kehamilan, 25% bayi yang dilahirkan dari ibu yang menderita hepatitis akut pada trimester 2 terinfeksi HBV, dan angka terjadinya infeksi meningkat mencapai 70% pada bayi yang dilahirkan dari ibu yang menderita hepatitis akut pada trimester ketiga. Insidensinya meningkat mencapai 84% apabila si ibu menderita hepatitis akut pada dua bulan pertama setelah persalinan. Insidensi yang meningkat ini disebabkan karena si ibu telah terinfeksi virus selama kehamilan dan setelah suatu periode inkubasi tertentu infektifitasnya mencapai puncak pada saat persalinan. Penelitian kedua menunjukkan hasil yang serupa: infektifitas 0% pada trimester pertama, 6% selama trimester kedua, 67% selama trimester ketiga, dan 100% selama periode awal postpartum. Gambaran statistik ini mengejutkan apabila kita mempertimbangkan bahwa lebih dari 90% neonatus yang terinfeksi menjadi karier HBV.

Vaksin Hepatitis B

Beasley dan rekan-rekan menunjukkan bahwa infeksi HBV kronis pada bayi yang dilahirkan dari ibu yang terinfeksi HBV dapat dicegah pada 90% kasus dengan menggunakan kombinasi imunoglobulin hepatitis B (HBIG) dan vaksinasi HBV secara teratur. Penelitian Beasley dan penelitian-penelitian lain menghasilkan suatu pedoman untuk pencegahan transmisi HBV fetal-maternal. Semua bayi yang dilahirkan dari ibu yang terinfeksi HBV hendaknya menerima profilaksis terhadap HBV. Regimen yang saat ini direkomendasikan untuk bayi yang baru lahir ditunjukkan pada tabel 5.

Tabel 5. Rekomendasi Regimen sebagai Profilaksis Bayi Baru Lahir dari Ibu dengan HBsAg Positif

HBIG	0,5 ml intramuskular pada saat lahir
Vaksin HBV	10 ug (0,5 ml) intramuskular dalam 7 hari setelah persalinan dan 1 dan 6 bulan sesudahnya

Hepatitis Virus C

Pada kurang lebih 50% individu yang terinfeksi hepatitis C tidak didapatkan adanya faktor risiko terinfeksi hepatitis C. Hal ini mendorong penelitian tentang transmisi infeksi HCV non perkutaneus. Sebelum *assay* HCV tersedia, kadang-kadang ditemukan transmisi non-A non-B (sekarang diketahui sebagai hepatitis C) vertikal melalui darah. Dua penelitian terbaru mengarah ke pendapat adanya transmisi HCV neonatal. Walaupun kedua penelitian ini mempunyai desain yang baik dan menggunakan petanda serologi yang dapat dipercaya, keduanya mempunyai keterbatasan. Keterbatasan itu adalah jumlah bayi yang diamati terlalu sedikit dan jangka waktu pengamatan yang pendek. Reinus dan rekan-rekannya melaporkan 23 ibu yang terinfeksi HCV dan 23 bayi yang dilahirkannya dari rumah sakit di daerah Westchester, New York. Penting diketahui bahwa pada serum 16 dari 23 perempuan itu dapat dideteksi HCV RNA dan diperkirakan berpotensi tinggi untuk mentransmisikan HCV ke bayi yang dilahirkannya. Semua bayi menunjukkan antibodi terhadap HCV (anti HCV) pada sampel darah tali pusat, tapi antibodi menghilang pada sampel yang diambil berikutnya. Hanya pada 1 sampel darah tali pusat dapat dideteksi adanya HCV RNA yang kemudian menghilang selama periode pengamatan. Penelitian yang kedua menunjukkan hasil yang sama. Wejstal dan rekan-rekannya melaporkan 14 perempuan Swedia dan 21 bayi yang dilahirkannya. Pada serum semua perempuan tersebut HCV RNA dapat dideteksi dan 2 dari 21 bayi yang dilahirkannya menunjukkan peningkattan ALT secara menetap, namun demikian hanya satu dari mereka yang menjadi HCV-RNA positif selama periode pengamatan. Biopsi hati pada anak-anak tersebut menggambarkan hepatitis kronis. Dari kedua penelitian itu dapat disimpulkan bahwa transmisi HCV fetal-maternal tampaknya jarang. Kesimpulan ini valid bahkan dengan adanyam HIV tipe 1 karena pada serum beberapa ibu pada kedua penelitian tersebut dapat dieteksi adanya HIV-1.

HEPATITIS DELTA

Hepatitis delta jarang dijumpai pada perempuan hamil. Suatu survei terhadap 6111 perempuan hamil di Italia menunjukkan bahwa 164 (2,6%) HBsAg positif dan 7(4,2%) menunjukkan antibodi terhadap virus delta dalam serum. Tidak satupun bayi yang dilahirkan dari perempuan ini terinfeksi hepatitis delta.

HEPATITIS E

Kemungkinan angka mortalitas hepatitis akut lebih tinggi pada perempuan hamil dilaporkan pada beberapa daerah di atas berkaitan dengan epidemi hepatitis non-A,non-B (sekarang dikenal sebagai hepatitis E atau HEV). Virus hepatitis E telah berhasil diisolasi dan digambarkan mempunyai ciri-ciri tertentu. Hepatitis E biasanya sembuh dengan sendirinya dan kondisi akut tidak diikuti dengan hepatitis kronis. Histologi spesimen hati pada kasus terinfeksi HEV digambarkan oleh Gupta dan Smetena pada spesimen biopsi dari 78 pasien termasuk perempuan hamil. Lima puluh delapan persen spesimen menunjukkan satu atau lebih gambaran patologis khas yaitu 1) kolestasis terutama pada daerah periportal, 2) stasis empedu kanalikular dan intraselular pada struktur pseudoglandular dan 3) peningkatan jumlah komponen asidofilik.

Wabah HEV besar pertama kali terjadi di Delhi, India pada tahun 1955 sampai tahun 1956. Gambaran epidemiologis dan gambaran klinis utama wabah ini adalah hubungan dengan konsumsi air yang terkontaminasi, serangan sering terjadi pada dewasa muda, dan angka fatalitas tinggi pada perempuan hamil juga telah dilaporkan pada beberapa wabah. Pada tahun 1978 wabah hepatitis non-A,non-B dilaporkan di Kashmir, India. Angka kejadiannya 2,8% pada pria, 2,1% pada perempuan tidak hamil, dan 22% pada perempuan hamil. Hepatitis fulminan terjadi pada 2,8% dari pria, 0% dari perempuan yang tidak hamil dan 22% dari perempuan hamil. Dari perempuan hamil dengan hepatitis fulminan, 75% meninggal. Pada tahun 1980 sampai 1981 epidemi hepatitis yang ditularkan melalui air terjadi di Algeria di mana 788 kasus hepatitis dilaporkan dengan mortalitas mencapai 100% di antara 9 perempuan hamil. Sebaliknya laporan dari Eropa dan Amerika Serikat menunjukkan bahwa perempuan hamil dan fetusnya tidak terpengaruh oleh hepatitis virus selain peningkatan insidensi terjadinya kelahiran prematur.

EFEK KEHAMILAN PADA PASIEN DENGAN PENYAKIT HATI KRONIK

Sirosis jarang terjadi pada perempuan usia subur. Insidensi terjadinya kehamilan pada perempuan pasien sirosis belum diketahui, walaupun angka fertilitas yang rendah dilaporkan pada perempuan-perempuan ini. Schreyer dan rekan–rekan melaporkan 60 perempuan hamil dengan sirosis dengan 69 persalinan. Usianya bervariasi antara 18 sampai 44 tahun dengan usia rata-rata 40,5 tahun. Sepuluh dari 60 perempuan itu meninggal selama kehamilan, 7 berkaitan dengan perdarahan gastrointestinal masif. Hanya 45 dari 69 (65%) bayi yang dilahirkan dapat melewati periode neonatalnya. Hasil yang serupa dilaporkan pada penelitian yang lain.

Perhatian utama pada perempuan hamil dengan sirosis adalah adanya varises esofagus. Dahulu, terminasi kehamilan disarankan berdasarkan pendapat bahwa ruptur varises dan perdarahan fatal sering terjadi pada varises esofagus. Selanjutnya seksio caesaria dianjurkan sebagai tindakan agar pasien tidak mengejan sehingga tidak memicu ruptur varises. Pada tahun 1982, Britton meneliti 53 pasien sirosis dengan 73 kehamilan dan 38 pasien bukan sirosis dengan 77 kehamilan berkaitan dengan risiko terjadinya perdarahan varises. Ia menemukan bahwa sebagian besar perdarahan gestasional terjadi pada trimester kedua dan risiko terjadinya perdarahan varises tidak meningkat selama persalinan per vaginam. Varises transien terjadi pada perempuan dengan penyakit hati pada trimester kedua sebagai akibat meningkatnya volume darah selama minggu ke-28 sampai ke-32. Pada kelompok sirosis terdapat 7 kematian maternal, 3 berkaitan dengan perdarahan varises. Pada kelompok non sirosis terdapat 2 kematian maternal, satu akibat perdarahan varises. Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara perempuan hamil sirosis dan non sirosis dalam hal terjadinya perdarahan varises.

Laporan penelitian terhadap perempuan dengan sirosis bilier primer (PBC) atau hepatitis kronis aktif autoimun menunjukkan bahwa kondisi klinis dari penyakit dasarnya semakin memburuk selama kehamilan. Empat dari lima perempuan dengan PBC menunjukkan peningkatan derajat *jaundice* selama kehamilan dan bilirubin tetap meningkat setelah persalinan. Dari 6 kehamilan pada pasien PBC, hanya 2 yang berhasil melahirkan bayi hidup dan 3 dari 5 perempuan tersebut meninggal beberapa tahun setelah kehamilan. Pada penelitian terhadap 30 perempuan hamil dengan hepatitis kronis aktif autoimun tidak terdapat kematian maternal dan hanya 4 kematian perinatal. Perempuan-perempuan ini diterapi dengan prednisolon selama kehamilan dengan tanpa efek samping pada fetus.

Kesimpulannya, jarang terjadi kehamilan pada pasien sirosis dan penatalaksanaan penyakit hati pada pasien-pasien ini tidak berbeda dibandingkan pasien yang tidak hamil. Terdapat peningkatan kematian fetus pada perempuan hamil dengan sirosis berkaitan dengan lahir mati, prematuritas, dan abortus spontan.

REFERENSI

Alter MJ. Epidemiology of community acquired hepatitis C. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, editors. Viral hepatitis and liver disease. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p. 410-3.

Col Roy KH. Medical Clin of North Am. 1993.

Knox TA, Kaplan MM. Pregnancy and liver disease. In: Taylor MB, editor. Gastrointestinal emergencies. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. p. 510-21.

Leon Schiff, Eugene R, Schiff. Diseases of the liver.

Michael de swiet. Medical disorders in obstetric practice.

Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ, et al. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. Ann ntern Med. 1992;117;881-6.

Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. Science. 1990; 247;1335-9.

Sherlock S. Disease of the liver and biliary system.

Wejstal R, Widell A, Mansson AS, et al. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. Ann Intern Med. 1992;117:887-90.

542

TROMBOSITOPENIA PADA WANITA HAMIL

Yenny Dian Andayani

PENDAHULUAN

Hemostasis normal memerlukan sejumlah trombosit yg berfungsi baik di dalam sirkulasi. Jika terjadi penurunan jumlah trombosit dalam sirkulasi darah dapat memicu terjadinya perdarahan.

Pada orang normal jumlah trombosit di dalam sirkulasi berkisar antara 150.000-450.000/µl, rata-rata berumur 7-10 hari. Kira-kira 1/3 dari jumlah trombosit di dalam sirkulasi darah mengalami penghancuran di dalam limpa oleh karena itu untuk mempertahankan jumlah trombosit supaya tetap normal diproduksi 150.000-450.000 sel trombosit pe rhari.

Pasien dengan trombositopenia sering menimbulkan masalah dalam diagnosis dan penatalaksanaan. Diagnosis banding trombositopenia sangat luas karena kelainan yang menyebabkan trombositopenia banyak sekali dimana dapat terjadi penurunan produksi disatu sisi dan terjadi percepatan dekstruksi disisi lain.

DEFINISI TROMBOSITOPENIA

Bila jumlah trombosit kurang dari 150.000/ul di dalam sirkulasi disebut trombositopenia. Pada perempuan yang tidak hamil jumlah trombosit normal 150.000-400.000/ul, sedangkan pada perempuan hamil jumlah trombosit sedikit menurun.

Trombositopenia pada perempuan hamil dapat diklasifikasikan

- Trombositopenia ringan: jumlah trombosit 100.000-150.000/µl
- Trombositopenia sedang: jumlah trombosit 50. 000-100.000/µl
- Trombositopenia berat: jumlah trombosit < 50.000/µl.

INSIDEN

Angka kejadian trombositopenia pada perempuan hamil 7-8%, studi lain menyatakan 10%. sedangkan angka kejadian trombositopenia asimptomatik pada perempuan hamil 5%.

ETIOLOGI

Etiologi trombositopenia yang berhubungan dengan perempuan hamil secara garis besar dibagi 2:

Trombositopenia yang spesifik pada kehamilan: *gestational thrombocytopenia* (GT), preeklampsi, Sindrom HELLP, *acute fatty liver of pregnancy* (AFLP).

Trombositopenia yang tidak spesifik pada kehamilan: *immune thrombocytopenic purpura* (ITP), *thrombotic microangiopaties, thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP), hemolytic uremic syndrome (HUS), Infeksi virus (HIV, CMV, EBV), Antiphospholipid antibodies, DIC, disfungsi sumsum tulang, defisiensi nutrisi, *drug-induced thrombocytopenia, Type IIb Von willebrand disease, congenital, hypersplenism*

GEJALA KLINIS TROMBOSITOPENIA SECARA UMUM

Gejala umum yang sering tampak pada pasien trombositopenia adalah petekiae, ekimosis, gusi dan hidung berdarah, menometrorrhagia, sedangkan gejala jarang terjadi adalah hematuria, perdarahan gastrointestinal, perdarahan intrakranial. Perdarahan biasanya terjadi bila jumlah trombosit <50 000/mm^3, dan perdarahan yang spontan terjadi jika jumlah trombosit <10.000/mm^3 dan umumnya terjadi pada leukemia.

TROMBOSITOPENIA PADA KEHAMILAN

Dikenal juga dengan trombositopenia *insidental* pada kehamilan. Angka kejadian 8% pada perempuan hamil, dan >70% trombositopenia pada kehamilan adalah *gestational thrombocytopenia*. Patofisiologi belum jelas tapi diduga adanya peningkatan penggunaan trombosit. Diagnosa bisanya diketahui secara tidak sengaja yaitu pada saat pemeriksaan darah rutin pada akhir trimester kedua. Tidak ada tes diagnostik yang tepat untuk membedakan apakah ITP dan GT, karena pada keduanya didapati antibodi anti trombosit.

Manifestasi Klinik

Ringan, trombositopenia simptomatik dengan jumlah trombosit >70.000/mm^3. Biasanya tidak ada riwayat perdarahan atau jumlah trombosit yang rendah sebelum kehamilan. Jumlah trombosit akan normal kembali setelah 2-12 miggu paska persalinan, tapi ada juga yang melaporkan 1 minggu paska persalinan sudah kembali normal.

Penatalaksanaan

Tidak ada penatalaksanaan khusus untuk gestasional trombositopenia. Pemeriksaan trombosit secara berkala paska persalinan penting dikerjakan untuk memonitor apakah jumlah trombosit sudah kembali normal.

PREEKLAMPSIA

Preeklampsia terjadi pada 6% kehamilan terutama pada *primigravida* dengan usia <20 tahun dan >30 tahun dan merupakan 17,6 % penyebab kematian pada kehamilan di USA. Kriteria preeklampsia meliputi hipertensi, proteinuria (protein >300 mg/ 24 jam) dan berkembang sesudah 20 miggu kehamilan. Angka kejadian trombositopenia pada perempuan dengan preeklampsia 15%. Sedangkan penelitian lain menyatakan lebih berat yaitu 50%. Angka Kejadian preklampsia lebih tinggi pada negara berkembang. Faktor genetik diduga memainkan peranan penting namun belum jelas. Preeklampsia pada kehamilan sering dihubungkan karena jarak kehamilan yang panjang. Faktor keturunan perlu dipertimbangkan walaupun tidak dapat dijadikan patokan, sementara studi lain menyebutkan faktor *paternal* dan genetik maternal juga mempengaruhi. Walaupun kondisi klinis baru tampak pada triwulan ke tiga kehamilan namun gejala telah muncul sejak awal kehamilan yang terlihat dari *remodeling* pada vaskularisasi uterus si ibu oleh sel trofoblas.

Penatalaksanaan

Penanganan yang diberikan pada pasien dengan preeklampsi adalah terapi suportif dengan memperbaiki kondisi klinis pasien untuk persiapan persalinan. Penanganan konservatif disarankan untuk preeklampsi ringan yang terjadi pada usia kehamilan sebelum 34 minggu dengan mempertimbangkan kematangan janin. Pemberian trombosit dilakukan bila akan dilakukan tindakan sesaria. Umumnya kondisi klinis pasien dengan preeklampsi membaik setelah beberapa hari paska persalinan.

HEMOLYSIS, ELEVATED LIVER ENZYMES, LOW PLATELET (HELLP) *SYDROME*

Sindrom HELLP merupakan variasi bentuk preeklampsi berat. Angka kejadian adalah 7-10% pada semua kehamilan. Sindrom HELLP kira-kira terdapat pada 21% trombositopenia pada kehamilan. Patofisiogi Sindrom HELLP merupakan proses mikroangiopati dimana kerusakan endotel dapat menggangu adhesi trombosit.

Diagnosis dan Klasifikasi Sindrom HELLP

- Hemolisis (H): Gambaran abnormal darah tepi (adanya *schistocite*), Bilirubin total >1,2 mg/dl, LDH >600 U /L
- Peningkatan enzim hati (EL): SGOT >70 U/L, LDH >600 U/L
- Jumlah trombosit menurun (LP): Trombosit <100.000/ mm^3

Kira-kira 50 % pasien mengalami gejala sindrom HELLP yang lengkap sedangkan 50% nya lagi dengan sindrom HELLP yang tidak lengkap gejalanya misalnya hanya EL , HEL, ELLP atau hanya LP.

Beberapa Penulis membuat klasifikasi HELLP berdasarkan beratnya trombositopenia

- Kelas 1: Bila jumlah trombosit <50.000/mm^3
- Kelas 2: Bila jumlah trombosit 50.000-100.000/mm^3.
- Kelas 3: Bila jumlah trombosit 100.000-150.000/mm^3

Manifestasi Klinis

Biasanya tidak spesifik seperti : mual, muntah, sakit kepala 50%, nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran atas kanan terdapat pada 50-67% kasus.

Tidak semua sindrom HELLP memenuhi kriteria preeklampsia, hanya 15% dengan hipertensi diastolik < 90 mm Hg, 15% lagi mempunyai minimal atau tidak ada sama sekali proteinuria. Trombositopenia biasanya kelas 2 yaitu 50.000-100.000/mm^3, jarang sekali < 20.000/mm^3. Perdarahan sangat jarang, biasanya berupa hematom pada subkutan. Angka kematian ibu hamil dengan sindrom HELLP adalah 1%.

Penatalaksanaan

- Pasien hamil dengan sindrom HELLP bila kehamilan sudah cukup harus segera diterminasi akan tetapi bila kehamilan kurang dari 32 minggu dan tidak ada gejala maka persalinan dapat ditunda 24 sampai 48 jam dengan pemberian kortikosteroid.
- Untuk persalinan pervaginam jumlah trombosit dipertahankan >20.000/mm^3, sedangkan untuk persalinan dengan sesaria jumlah trombosit >50.000/mm^3. Bila persalinan dengan sesaria jumlah trombosit <50.000, dapat diberikan tranfusi trombosit sebelum operasi atau selama operasi.
- Kebanyakan proses penyakit akan berakhir baik paska persalinan, namun bila keadaan memburuk dan menjadi sindrom paska persalinan yang menyerupai ITP segera lakukan tindakan ***pheresis.***

PERLEMAKAN HATI AKUT PADA KEHAMILAN (*ACUTE FATTY OF PREGNANCY*/AFLP)

Angka kejadian 1 pada 5000-10.000 kehamilan muncul pada *primigravida* selama trimester ketiga. Dari beberapa pengamatan ternyata penyebab AFLP adalah terjadi defisiensi *Long Chain 3 –hydroxy-acyl Coa dehydrogenase* (LCHAD) atau enzim lain yang melibatkan asam lemak di mitokondria.

Manifestasi Klinis

Lemah, mual, nyeri epigastrium, nyeri di kuadran kanan atas, sesak napas, perubahan status mental, gangguan fungsi hati, diabetes insipidus dan hipoglikemia. Pada pemeriksaan laboratorium kadar fibrinogen dan antitrombin menurun.

Penatalaksanaan

Pada pasien dengan AFLP ditatalaksana dengan terapi suportif dengan mengkoreksi gangguan elekrolit dan keadaan hipoglikemia, juga mengobati penyebab koagulopati. Dibutuhkan waktu 10 hari untuk mengnormalisasi gangguan hemostasis. Angka kematian ibu dengan AFLP kurang dari 5%.

PURPURA TROMBOSITOPENIK IMUN (*IMMUNE THROMBOCYTENIC PURPURA/ITP*)

Biasanya dikenal juga dengan ***Idiopathic thrombocytopenic purpura*** atau ***Autoimune Thrombocytopenic Purpura (ATP)***. Angka kejadian 1 per 1000-10.000 perempuan hamil dan terdapat pada 3% dari seluruh kejadian trombositopenia pada kehamilan. Antibodi anti trombosit yang terbentuk dapat menembus plasenta dan menyebabkan fetal trombositopenia yang menghasilkan komplikasi perdarahan pada neonatus dengan gejala yang ringan sampai berat. Kira kira 80% pasien dihubungkan dengan antitrombosit antibodi, tetapi pemeriksaan antibodi antitrombosit tidak rutin dilakukan untuk menegakkan diagnosis.

Manifestasi Klinis

Gejala awal biasanya terdapat ptekiae, epitaksis dan perdarahan pada gusi, akan tetapi kadang-kadang juga tanpa gejala. Gejala perdarahan yang hebat sangat jarang walaupun jumlah trombosit <20.000/ mm^3. Diagnosis ITP dibuat setelah disingkirkan penyebab lain dari trombositopenia misalnya akibat bahan kimia atau obat-obatan.

Pada akhir tahun 80-an persalinan pada perempuan dengan ITP melalui sesaria yang elektif terutama pada janin dengan trombosit <50.000/mm^3. Anak yang lahir dari Ibu dengan ITP tidak selalu mempunyai trombosit yang rendah sama seperti ibunya sehingga perempuan hamil dengan ITP tidak selalu menjalani persalinan sesaria.

Dari beberapa penelitian perempuan hamil dengan ITP 12% bayi yang dilahirkan mengalami trombositopenia berat, hanya 1% menderita perdarahan intrakranial yang tidak ada hubungannya dengan proses persalinan dengan sesaria. Secara normal bayi yang dilahirkan mengalami penurunan trombosit beberapa hari setelah dilahirkan ,hal itu kemungkinan disebabkan oleh karena adanya antibodi (IgG) trombosit pada air susu ibu, walaupun tidak ada kontraindikasi menyusui pada perempuan dengan ITP, tidak ada satupun obat yang dapat mencegah trombositopenia pada janin.

Untuk perempuan hamil dengan ITP bila trombosit >50.000/mm^3 dan tidak ada gejala maka tidak perlu diobati sedangkan bila trombosit <50.000/mm3 dengan perdarahan abnormal atau akan dilakukan tindakan invasif maka perlu diberikan terapi.

Terapi yang dapat diberikan pada perempuan dengan ITP

Steroid (misalnya: prednisone), Mulai memberikan respons setelah hari ke 3 -7 hari, mencapai efek maksimal setelah 2-3 minggu pengobatan. Kira-kira 70% pasien memberikan respons, 25% remisi komplit.

Intravena Immunoglobulin, Digunakan bila tidak respon dengan steroid, pada tindakan bedah atau jumlah trombosit yang rendah dengan perdarahan. Mulai memberikan respon setelah 6-72 jam. Kira-kira 70% pasien diberikan pengobatan ulang setelah 30 hari, akan tetapi pengobatan ini mahal.

Splenektomi, Pada perempuan yang tidak hamil splenektomi dilakukan bila tidak respon dengan intravena imunoglobulin. Untuk perempuan hamil splektomi tidak diindikasikan karena alasan tehnis terutama pada trimester ke-3, akan tetapi bila jumlah trombosit <10.000/mm^3 dan tidak respon dengan steroid atau intravena imunoglobulin maka dapat dilakukan splenektomi. Pada 2/3 kasus terjadi remisi komplit.

Tranfusi Trombosit, Diberikan pada pasien yang mengalami perdarahan atau untuk tindakan operasi dengan jumlah trombosit <10.000/mm^3.

PURPURA TROMBOSITOPENIK TROMBOTIK (TTP) DAN SINDROM HEMOLITIK UREMIK (HUS)

TTP dan HUS adalah kelainan mikroangiopati yang ditandai dengan adanya trombositopenia, anemia hemolitik dan kegagalan organ-organ. Angka kejadian 1 diantara 25 kelahiran. Adanya mikroangiopati sering dihubungkan adanya Preeklampsia atau Sindrom HELLP sehingga terjadi kesalahan diagnosa yang mengakibatkan meningkatkan angka kesakitan dan kematian ibu. Penyebab belum diketahui pasti tetapi kerusakan endotel diduga menjadi faktor pencetus. Agregasi trombosit intravaskular yang abnormal menimbulkan mikrotrombus, sehingga menyebabkan trombositopenia, anemia hemolitik dan iskemik pada organ-organ. Saat ini disarankan untuk dilakukan pemeriksaan turunan defisiensi spesifik ***vWF-cleaving protease*** pada patogenesis TTP. Protease ini dikenal dengan ***ADAMS 13*** yang merupakan famili dari ADAMS metalloprotease yang kadarnya cenderung menurun pada pasien TTP. Defisiensi ini disebabkan karena adanya reaksi antibodi dengan protease sedangkan pada TTP bawaan karena adanya mutasi pada gen ADAMS 13. Kadar ADAMS 13 umumnya meningkat pada kehamilan normal yang diduga merupakan bentuk yang menyertai perkembangan mikroangiopati trombotik.

Manifestasi Klinis

Gejala dan tanda TTP dan HUS sering tumpang tindih. Pada TTP manifestasi klinis bervariasi tergantung jumlah dari arteri yang terlibat [1]Gejala klinis berupa mual, muntah, sesak napas, trombositopenia berat, anemia hemolitik, demam dan gangguan neurologi (sakit kepala, perubahan kesadaran, hemiparese) sedangkan pada HUS gejala sama akan tetapi gangguan pada fungsi ginjal lebih dominan yaitu adanya proteinuria, hematuria, oligouri atau anuria.

Penatalaksanaan

- Plasmaferesis merupakan terapi yang utama pada TTP dan HUS dimana plasmaferesis memindahkan substansi agregasi trombosit yang menyebabkan TTP dan HUS. Kerberhasilan terapi pada TTP 90% sedangkan pada HUS kurang.
- Steroid dapat diberikan akan tetapi tidak begitu efektif dibanding dengan plasmaferesis.
- Pemberian tranfusi trombosit harus dihindari kecuali adanya perdarahan intrakranial.
- Imunosupresi seperti vinkristin, azatioprin,siklosporin dapat diberikan.
- Splenektomi dapat dilakukan pada TTP sedangkan pada HUS yang berat dapat dilakukan hemodialisis.

Tabel 1. Gambaran Klinis dan Laboratorium TTP, HUS, HELLP.

	TTP	HUS	HELLP
Gangguan neurologi	+++	+/-	+/-
Demam	++	+/-	+/-
Hipertensi	+/-	+/-	+/-
Gangguan ginjal	+/-	+++	+/-
Lesi kulit purpura	+	-	-
trombosit	↓↓↓	↓↓	↓
PT/APTT	↔	↔	↓or ↔
Fibrinogen	↔	↔	↓or ↔
BUN/creatinin	↑	↑↑↑	↑
SGOPT/SGPT	↔	↔	↑
LDH	↑↑↑	↑↑↑	↑

ERITEMATOSUS LUPUS SISTEMIK (SLE)

Lebih kurang 25% pasien SLE berkembang menjadi trombositopenia sekunder oleh karena penghancuran trombosit oleh antibodi antitrombosit, kompleks imun atau sebab lainnya. Dari penelitian Burrow terhadap jumlah trombosit pada perempuan hamil ternyata terdapat 8 ibu hamil dengan SLE.

INFEKSI VIRUS

Hampir semua infeksi virus dapat menyebabkan trombositopenia, akan tetapi yang paling sering menyebabkan trombositopenia adalah virus HIV, CMV, EBV. Patofisiologi terjadinya trombositopenia oleh karena adanya penekanan dari sumsum tulang. Trombositopenia karena infeksi virus tidak membutuhkan pengobatan karena dapat sembuh sendiri.

KOAGULASI INTRAVASKULAR DISEMINATA (KID)

Trombositopenia yang terjadi pada keadaan KID biasanya terjadi dari kelainan obstetrik dan perdarahan pasca persalinan. KID biasanya berhubungan dengan perdarahan.

TROMBOSITOPENIA KARENA OBAT

Diketahui bahwa beberapa obat dapat menyebabkan trombositopenia, misalnya: heparin, kuinin, kuinidin, zidovudin dan sulfonamid. Kokain dapat juga menyebabkan trombositopenia pada perempuan hamil. Trombositopenia yang terjadi oleh karena trombosit dirusak oleh aktivasi komplemen akibat terbentuknya *drug antibody complexes*. Walaupun dapat sembuh sendiri tanpa pengobatan selama 7-10 hari, namun untuk kasus yang berat dengan jumlah trombosit <10.000-20.000 /mm^3 dan perdarahan kadang kadang diperlukan terapi suportif seperti kortikosteroid, plasmaferesis dan infus trombosit.

HIPERSPLENISME

Istilah *hipersplenisme* digunakan untuk menyatakan kondisi klinis di mana terdapat sitopenia pada sirkulasi dengan adanya pembesaran lien dan sumsum tulang dengan hiperplasi dari elemen seluler di mana elemen-elemen tersebut menurun di dalam darah. Pembesaran lien disebabkan karena adanya *sequestrasi* dari lien. Oleh karena lebih dari 200 penyakit berhubungan dengan splenomegali maka trombositopenia ditemukan pada banyak kasus. Trombositopenia yang berhubungan dengan hipersplenisme biasanya tidak berhubungan dengan perdarahan. Gambaran laboratorium membantu menegakkan diagnosis hipersplenisme sebagai dasar terjadinya trombositopenia dengan adanya penurunan jumlah trombosit dengan volum trombosit rata-rata normal, dan adanya sedikit peningkatan *turn over* trombosit.

PSEUDOTROMBOSITOPENIA

Adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan kondisi dimana jumlah trombosit yang tidak sebenarnya pada pemeriksaan darah lengkap yang dilakukan secara elektronik. Hal ini disebabkan oleh karena banyak substansi di dalam darah yang menyebabkan aglutinasi trombosit bila darah ditambah dengan EDTA yang digunakan sebagai antikoagulan. Umumnya diagnosis tepat dapat dapat ditegakkan dengan pemeriksaan apusan darah tepi dengan melihat adanya trombosit yang menggumpal. Gejala klinik pada pseudotrombositopenia tidak ada.

REFERENSI

George JN, Rizvi MA . Thrombocytopenia, In : William WJ. Beutere,Erslev AJ, Lichman MA (Eds). Hematologi, 6.Ed, NY;Mc Graw-Hill Publ.Co : 2003, 1495-533.

Handin RI. Disorders of the platelet and Vessel wall. In : Isselbacher KJ et al (Eds). Harrisons Principles of Internal Medicine. 16 th ed, vol 1.NY : Mc Graw -Hill Inc ;2005, 673-9

Hillman RS and Ault KA . Thrombocytopenia. In : Hematology in Clinical Practice .second Edition, Mc Graw-Hill Inc, 1998,437-58.

Mc Crae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. Blood Review, 2003, vol 17, 7-14.

Kain EN, Mayes LC, et all. Thrombocytopenia in pregnant women who use cocaine.AM J Obstet Gynecol.1995, vol 173, 885-890.

Pilai M. Platelets and Pregnancy. British Journal of Obtetrics and Gynaecology, 1993, vol 100, 201-4.

Rutherford CJ and Frenkel EP. Thrombocytopenia "Iissues in Diagnosis and Therapy " Medical Clinics of North America, 1994, Vol 78, p 555 - 74.

Richard F. Thrombocytopenia in pregnancy. http://www.emedicine.com/med/topic.

Silver RM, Branch W, Scott JC. Mathernal Thrombocytopenia in Pregnancy : Time for a reassessment. AM J Obstet Gynecol, 1995, vol 173, 479-82.

543

KEHAMILAN PADA LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Yuliasih

PENDAHULUAN

Dengan kemajuan pengetahuan di bidang pengobatan *five years survival rate* pasien LES bisa mencapai 90% sehingga kehamilan pada pasien LES tidak dapat dihindarkan. Pasien LES diperbolehkan hamil tetapi dengan syarat penyakitnya harus dalam fase tenang dan harus mendapat pengawasan ketat.

Kehamilan pada LES perlu dibahas tersendiri, karena merupakan kehamilan risiko tinggi. Diketahui bahwa kehamilan normal memberikan beberapa perubahan pada tubuh, yang mana perubahan-perubahan ini dapat mencetuskan aktivitas penyakit LES, meningkatkan risiko kehamilan pada pasien LES terutama dengan gangguan fungsi jantung atau ginjal, serta adanya autoantibodi-autoantibodi pada ibu yang mungkin dapat menembus plasenta atau bahkan mempengaruhi pertumbuhan plasenta. Dari laporan menyatakan bahwa kehamilan dengan LESterdapat gangguan pertumbuhan plasenta oleh berbagai sebab antara lain trombosis, vaskulopati dan vaskulitis

Jadi jelaslah bahwa kehamilan pada LES bisa berdampak buruk pada ibu, kehamilan maupun janinnya sendiri. Risiko pada ibu antara lain memberatnya penyakit lupus atau timbulnya kobaran, sedangkan pada janin menimbulkan abortus, partus prematur, kematian janin intra uterin, gangguan pertumbuhan serta kongenital lupus.

Pengelolaan kehamilan dengan LES diperlukan kerjasama antara spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi, spesialis kebidanan dan spesialis anak perinatologi dengan harapan mendapatkan hasil kehamilan yang baik.

PENGARUH KEHAMILAN NORMAL TERHADAP PENYAKIT LES

- Pada kehamilan normal terdapat peningkatan volum cairan, meningkatnya volum cairan dalam tubuh berdampak buruk pada pasien LES dengan gangguan fungsi jantung, ginjal serta hipertensi. Kenaikan volum intravaskular sampai 30% tidak mampu ditoleransi oleh pasien LES dengan gangguan fungsi ginjal dan jantung.
- Perubahan hormonal antara lain peningkatan hormon estrogen, dan prolaktin serta penurunan progesteron. Hormon-hormon ini diyakini berperan dalam patogenesis lupus, sehingga bila ada gangguan keseimbangan hormon ini dapat mencetuskan kobaran atau memburuknya LES. Banyak laporan mengenai gangguan pertumbuhan plasenta pada kehamilan dengan LES.
- Pada kehamilan normal umur trombosit menurun, sedangkan produksinya meningkat hal ini seringkali menimbulkan trombopenia yang mana kadang menimbulkan kesalahan dalam menginterprestasi nya.
- Pada kehamilan normal terjadi peningkatan aktivasi sistem koagulasi yang disertai dengan peningkatan sintesis faktor koagulan. Faktor-faktor koagulan yang meningkat pada kehamilan antara lain fibrinogen, faktor V, VIII, X, VWF, trombosit *activation inhibitor1*, trombin-antitrombin kompleks. Aktivasi sistem koagulasi ini dapat mencetuskan atau mengaktifkan penyakit lupus.

BEBERAPA ASPEK YANG PERLU DITINJAU PADA KEHAMILAN DENGAN LES

- tingkat kesuburan
- perencanaan kehamilan
- risiko obstetrik
- segi pediatrik
- pengelolaan
- masa laktasi
- jenis kontrasepsi

Tabel 1. Beberapa Kondisi Kehamilan yang Mempengaruhi dalam Interpretasi Aktivitas Penyakit LES

Perubahan Normal Pada Kehamilan	Interpretasi Pada Lupus
Sistem hematologi	
Anemia karena hemodilusi	Diduga eksaserbasi LES
Menurunnya masa hidup trombosit	Diduga LES aktif
Peningkatan fibrinogen	Diduga ada eksaserbasi
Sistem endokrin	
Meningkatnya kortisol	Merangsang remisi
Meningkatnya estrogen	Memperburuk LES
Ginjal	
Menurunnya kliren	Volum *overload* atau preeklamsia, eksaserbasi lupus nefritis

Dikutip: Locksin MD, Sammaritano LR, and Schwartzman S. Lupus Pregancy. In:Systemic lupus erythematosus editor by Lahita RG. 4rd edition . Elsevier Academic Press London,2004; p659

TINGKAT KESUBURAN PASIEN LES

Tingkat kesuburan pasien LES sama dengan perempuan tanpa LES, kecuali pada pasien-pasien yang pernah mendapat terapi kortikosteroid dosis tinggi, siklofosfamid dosis tinggi atau menderita gagal ginjal terminal. Dilaporkan bahwa pemakaian siklofosfamid pada pasien dengan lupus nefritis sering menimbulkan *ovarian failure.* Insiden *Ovarian failure* karena siklofosfamid berkisar antara 11-59%. Beberapa kondisi yang dapat meningkatkan risiko *ovarian failure* karena siklofosfamid yaitu umur relatif muda saat pemberian, pemberian secara oral dan dosis kumulatif yang besar. Dilaporkan bahwa *ovarian failure* lebih sering terjadi pada pasien yang mendapat siklofosfamid per oral dibandingkan dengan intravena.

PERENCANAAN KEHAMILAN

Sejumlah penelitian menujukkan bahwa LES aktif bukanlah waktu yang tepat untuk memulai kehamilan, karena dilaporkan bahwa angka kekambuhan LES dengan kehamilan sangat tinggi. Mengingat adanya beberapa risiko kehamilan maka dianjurkan pasien LES yang merencanakan kehamilan sebaiknya dipersiapkan sebaik mungkin. Kehamilan baru dimulai bila penyakit dalam kondisi tenang minimal 6 bulan. Beberapa data retrospektif melaporkan data angka kekambuhannya berkisar 87%, sedangkan pada kehamilan dengan lupus nefritis angka kekambuhan berkisar 7,4%-63%. Bila ada lupus nefritis saat kehamilan, maka lupus nefritisnya akan mudah jatuh ke arah gagal ginjal akut. Kekambuhan LES dengan kehamilan dapat terjadi setiap saat baik saat awal kehamilan maupun pasca persalinan. Gejala klinik biasanya, hanya berupa artritis atau bercak di kulit, demam, lelah, serositis, atau trombositopenia, sedangkan yang mengenai organ mayor seperti ginjal, CNS berkisar antara 5-46%.

Penghentian obat-obatan perlu dipertimbangkan sejak perencanaan kehamilan. Klorokuin atau hidroksiklorokuin sebaiknya dihentikan sebelum kehamilan terjadi, idealnya dihentikan 6 bulan sebelum kehamilan, dengan asumsi 3 bulan awal waktu yang dibutuhkan untuk mengekskresi obat secara keseluruhan dan 3 bulan berikutnya untuk mengamati apakah terjadi kekambuhan setelah obat tersebut dihentikan. Siklofosfamid, metotreksat dan warfarin bersifat teratogenik maka bila ada kehamilan segera mungkin dihentikan, bila pasien mendapat warfarin sebaiknya dilanjutkan dengan suntikan heparin.

Tabel 2. Kehamilan pada Pasien SLE

- Gambaran klinik kobaran pada LES dengan kehamilan biasanya ringan
- Kekambuhan LES dapat terjadi setiap saat, mulai awal kehamilan sampai pada pasca persalinan
- LES dengan kehamilan perlu diperhatikan karena termasuk dalam kelompok risiko tinggi dan diperlukan pemantauan secara ketat aktivitas

RISIKO OBSTETRIK PADA KEHAMILAN DENGAN LES

Preeklamsia

Pasien dengan LES mempunyai risiko tinggi terjadi preeklamsia selama kehamilan. Insidennya lebih tinggi dibanding bukan pasien LES, yaitu berkisar 5-38%. Risiko eklamsia ini makin meningkat pada primigravida, adanya riwayat hipertensi, preeklamsia, abortus sebelumnya, obesitas, dan antibodi fosfolipid. Peningkatan tromboksan A_2 plasental diduga berperan pada timbulnya preeklamsia.

Membedakan preeklamsia dengan lupus nefritis pada kehamilan dengan LES cukup sulit, sebab keduanya dapat menimbulkan hipertensi, proteinuria, edema dan faal ginjal yang cepat memburuk. Ada beberapa patokan yang membantu untuk membedakan kedua kondisi ini. Pada proteinuria yang terkait dengan lupus nefritis biasanya ditemukan tanda aktivitas penyakit LES pada organ lain, misalnya ulkus di mulut, artritis, vaskulitis, ruam, limfadenopati. Sedimen urin pada lupus nefritis lebih sering menunjukkan gambaran sedimen yang aktif yaitu didapatkan peningkatan leukosit, eritrosit dan torak granuler. Sifat proteinuria pada lupus nefritis biasanya lebih cepat memburuk dibandingkan preeklamsia. Pemeriksaan komplemen dan anti-dsDNA juga sangat membantu. Pada preeklamsia kadar C3 dan C4 biasanya normal, sedangkan pada lupus nefritis C3 dan C4 menurun dan disertai peningkatan kadar anti ds-DNA. Pemberian prednison pada preeklamsia akan memperburuk kondisi, sedangkan pada lupus nefritis menunjukkan respons yang baik. Kedua kondisi ini harus dipastikan dengan segera karena cara pengelolaannya jauh berbeda.

Kehamilan dengan LES yang mempunyai riwayat preeklamsia berat pada kehamilan sebelumnya harus dilakukan terminasi kehamilannya pada atau sebelum umur kehamilan mencapai 32 minggu.

Tabel 3. Perbedaan Pre-eklamsia dan Lupus Nefritis pada Kehamilan dengan LES

Lupus nefritis terdapat

- Artritis, vaskulitis, ruam, limfadenopati, ulkus mulut, dan proteinuria cepat memburuk
- Perbaikan klinis pada pemberian kortikosteroid
- Penurunan C3 dan C4, peningkatan C1qB
- Anti ds-DNA positif dan meningkat
- Proteinuria persisten postpartum

Lupus Nefritis dengan Kehamilan

Insiden lupus nefritis pada kehamilan dengan LES sangat tinggi bisa mencapai 60% dibanding pada LES tanpa kehamilan. Gambaran klinis lupus nefritisnya juga lebih berat dan sering mencetuskan eklamsia dan gagal ginjal akut. Pasien lupus nefritis jenis histopatologis proliferatif difus, sindrom nefrotik, hipertensi berat, dan serum kreatinin >2mg/dL dianjurkan untuk tidak hamil. Menurut Boumpas and Balow pasien lupus nefritis diperbolehkan hamil dengan syarat yaitu penyakitnya terkontrol berlangsung paling sedikit 6 bulan, proteinuria <1gr/hari dengan fungsi renal yang stabil dan kadar C3 yang normal. Secara umum lebih lama pasien dalam keadaan remisi akan lebih baik kehamilannya. Bila lupus nefritis dengan kehamilan yang menunjukkan kliren kreatinin mencapai 50 mL/dt dianjurkan untuk segera dilakukan hemodialisis.

Trombositopenia

Merupakan kelainan hematologi yang paling sering dijumpai pada pasien LES dengan kehamilan, terutama pasien dengan antifosfolipid.

Penyebab trombositopenia pada kehamilan dengan LES:

- Kehamilannya sendiri
- Sindrom antibodi antifosfolipid
- LES aktif
- Preeklamsia

Keadaan trombositopenia yang perlu diperhatikan pada kehamilan:

- Bila trombositopenia terjadi pada awal kehamilan (<15 minggu) dengan fospolipid antibodi positif, tanpa disertai dengan tanda aktivitas penyakit LES maka sebaiknya diberi pengobatan aspirin.
- Trombositopenia yang terjadi pada umur kehamilan 25 minggu, dan tidak terkait dengan aktivitas penyakit LES. Ini merupakan petanda akan terjadinya preeklamsiaatau sindrom HELLP. Pengobatan yang dianjurkan adalah melakukan terminasi dengan segera bila memungkinkan.
- Trombositopenia tanpa disertai tanda aktivitas LES maka trombositopenia ini merupakan bentuk dari ITP, bila trombositopenia disertai tanda aktivitas LES, trombositopenia ini mencerminkan aktivitas penyakit LES. Biasanya trombositopenia ini respons terhadap steroid.
- Trombositopenia ringan yang tidak terkait dengan LES, bisa terjadi pada akhir kehamilan.

Anemia

Anemia karena penyakit kronis merupakan komplikasi yang tersering dijumpai pada LES. Anemia autoimun hemolitik sangat jarang dan biasanya disebabkan oleh sindrom antifosfolipid. Anemia pada kehamilan sesegera mungkin diatasi, mungkin diperlukan steroid yang agak tinggi atau tranfusi untuk mencegah hipoksia pada janin. Perlu diingat kehamilan sendiri menimbulkan anemia.

Tabel 4. Risiko Obstetrik pada Ibu Hamil dengan LES

- insiden preeklamsia meningkat
- Hipertensi, lupus nefritis dan keberadaan ACA meningkat kan risiko pre-eklamsia
- Insiden abortus, prematuritas, janin mati dan IUGR meningkat
- Hipertensi, hipokomplemen, lupus nefritis aktif pada konsepsi dan ACA meningkatkan risiko kematian janin

SEGI PEDIATRIK

Kehamilan dengan LES mempunyai risiko tinggi terdapat peningkatan insiden abortus, prematuritas, janin mati dan IUGR, insidennya berkisar antara 6-35%. Faktor risikonya antara lain hipertensi, lupus nefritis dan keberadaan antibodi fosfolipid. Risiko abortus pada lupus dengan kehamilan bervariasi antara 6-35%. Antifosfolipid merupakan faktor prediktor terjadinya "*fetal wastages*". Keberadaan antibodi fospolipid yaitu IgG ACA dan LA (lupus antikoagulan) serta hipokomplemen (C3 yang rendah) merupakan prediktor kuat terjadi kematian janin.

Bagaimana mekanisme antibodi fosfolipid ini dalam menimbulkan kematian janin atau abortus belum diketahui dengan pasti. Diduga antibodi fosfolipid bereaksi terhadap b2GPI (beta 2 glikoprotein I), yang terikat dengan trofoblas menekan produksi HCH (*Human chorionic gonadotropin*) dan menimbulkan gangguan perlekatan plasenta.Faktor lain yang dapat menimbulkan kematian janin atau abortus yaitu adanya aktivasi komplemen yang menimbulkan trombosis pada plasenta

Pemberian heparin sub-kutan 20.000 U/hr bersamaan dengan aspirin dosis rendah 80mg/hr pada kehamilan dengan LES sangat efektif untuk mencegah abortus maupun kematian janin akibat adanya antibodi fosfolipid. Demikian juga dengan pemberian prednison 40 mg/hr bersama aspirin dosis rendah sama efektifnya dengan pemberian heparin bersama aspirin dalam mencegah abortus dan kematian janin.

Pasien dengan kecenderungan preeklamsia dan pecah ketuban dini lebih baik menggunakan heparin dari pada prednison. Profilaksis aspirin baru bermanfaat pada kehamilan dengan kadar antibodi fosfolipid yang tinggi terutama untuk primipara tanpa riwayat kehilangan janin dengan atau pada semua ibu hamil dengan LES.

Segi obstetrik dan pediatrik LES dengan kehamilan

- Meningkatnya risiko terjadinya preeklamsia
- Hipertensi sistolik dan lupus nefritis
- Antifosfolipid merupakan faktor risiko preeklamsia dan *fetal loss*
- *Fetal wastage*, prematur dan IUGR sering terjadi

SINDROM NEONATAL LUPUS ERITEMATOSUS

Sindrom NLE (Neonatal Lupus Eritematosus) terdiri dari CHB (*congenital heart block*; paling sering), ruam kutaneus transien, sitopenia, dan manifestasi sistemik lainnya dari LES. Tidak hanya pada LES, NLE juga dapat timbul pada ibu hamil dengan sindrom Sjogren dan penyakit reumatik lain yang membawa antibodi Anti SSA/Ro dan Anti SSB/La

The Research Registry for Neonatal Lupus di AS membuat kriteria diagnosis NLE:

- Ibu dengan hasil tes terhadap 52 kD Anti SSA/Ro, 60 kD Anti SSA/Ro, atau 48 kD Anti SSB/La, atau anti ribonukleoprotein.
- CHB atau ruam kutaneus transien

Insiden CHB adalah sekitar 0,005% pada bayi lahir hidup. Pada pasien LES dengan anti SSA/Ro positif risiko CHB adalah sekitar 1,5% dan 20,5%. Patogenesis CHB belum jelas, diduga anti SSA/Ro dan anti SSB/La menembus plasenta pada trimester 2 dan menimbulkan jejas imunologik pada sistem hantaran jantung. Uji saring terhadap anti Ro dan anti La sangat penting pada kehamilan dengan LES.

Ekokardiografi janin harus dilakukan pada kehamilan 16-24 minggu termasuk untuk mendeteksi kemungkinan miokarditis dan regurgitasi. Jika pada ekokardiogram serial kondisi klinis janin memburuk, misalnya timbul dekompensasi jantung maka dapat diberikan deksametason melalui ibunya, walaupun banyak yang masih meragukan.

PENGELOLAAN KEHAMILAN DAN PASCA PERSALINAN

Prinsip Umum

Ibu hamil dengan LES, jelas merupakan kehamilan dengan risiko sangat tinggi. Sejak awal kehamilan harus dibuat sistem yang dapat mengawasi perubahan aktivitas penyakit, termasuk pelibatan suami dan keluarganya. Sejak diketahui ada kehamilan maka secepat mungkin menentukan organ yang terkena,aktivitas penyakit, pada trimester pertama harus dievaluasi tiap bulan dan evaluasi ditingkatkan menginjak trimester II dan III, pengukuran tekanan darah, perkembangan janin, jantung janin, NST= *non-stress test*. Evaluasi kondisi muskuloskletal khususnya pelvis dan *hip* untuk mengantisipasi kemungkinan adanya komplikasi juga sangat penting.

Pemeriksaan anti Ro dan anti La diperlukan untuk memprediksi kemungkinan adanya neonatal lupus, selain itu pemeriksaan antibodi antifosfolipid untuk memprediksi kemungkinan abortus, prematur atau IUGR. Pada paruh pertama kehamilan evaluasi dilakukan tiap bulan, dilakukan pemeriksaan fisik, mulai dari tanda-tanda vital, kobaran seperti; panas, ruam, peningkatan tensi. Pemantauan laboratorium juga dilakukan (Tabel 5). Jika terdapat tanda-tanda kobaran baik selama hamil maupun postpartum harus dilakukan terapi yang agresif. Bila ada lupus nefritis dan atau tanpa HT aspirin dosis rendah mulai pada minggu ke-10 untuk mencegah preeklamsia, IUGR dan *fetal loss*

Pemantauan terhadap pertumbuhan janin dilakukan melalui USG, ekokardiografi, dan *non-stress test. Sectio Caesaria* harus dilakukan pada ibu dengan hipertensi berat, trombositopenia berat, ganguan fungsi ginjal berat, penyelamatan nyawa ibu dengan kelainan jantung dan paru yang berat, avaskular nekrosis pada *caput femoris*, *fetal distress*, *non-stress test* yang abnormal, dan indikasi obsterik biasa seperti disproporsi kepala panggul dan letak lintang. Aktif lupus bukan indikator untk terminasi kehamilan, beberapa indikator ibu untuk mengakhiri kehamilan: LES *flare* yang berat yg mengancam jiwa ibu, gagal terapi, psikologis, sosial,*fetal distress*, amniotik *fluid* indeks < 5 cm, eklamsia yang progresif, sindrom HELLP, payah jantung berat dan trombositopenia berat

Tabel 5. Pemantauan Kehamilan dengan LES

Anjuran	Pemeriksaan
Kunjungan pertama	Darah lengkap ▪ Urin 24 jam pada nefritis lupus ▪ Bun, serum kreatinin, kliren kreatinin ▪ Glukosa darah ▪ Tes Coombs, C3 dan C4 ▪ VDRL, ACA dan APTT ▪ Anti ds-DNA, anti SSA, anti SSB, anti U1RNP
Kunjungan per bulan	Darah lengkap/urinalisis
setiap trimester	Kliren kreatinin, Protein uria 24 jam komplemen Anti ds-DNA
Tiap minggu pada akhir trimester (ibu dengan APL+)	Antenatal *fetal heart rate testing* (*non-stress test*)
Pada minggu 18 dan 2 (ibu dengan anti-Ro/La+)	*Fetal echocardiogram*

Penanganan Janin Selama Kehamilan

Pertumbuhan dan perkembangan janin harus diperhatikan, beberapa yang mempengaruhi terkait dengan aktivitas penyakit ibu, antibodi fosfolipid, anti Ro/anti La, meningkatnya α fetoprotein pada pasien LES mengindikasikan pratus prematur, tingginya dosis prednison yang diterima ibu serta adanya antibodi fosfolipid IgG mediasi trombositopenia mungkin dapat melalui plasenta. Demikian juga IgG Coombs hemolitik antibodi dapat menembus plasenta sehingga menimbulkan anemia hemolitik pada janin, anti ds-DNA juga dapat menembus plasenta tapi tidak berefek pada janin, sedangkan antibodi fosfolipid sering menyebabkan plasenta insufisiensi, IUGR& kematian janin. Sedangkan antibodi Anti Ro/anti La menyebabkan neonatal lupus serta *heart block* sehingga dianjurkan untuk elektrokardiografi pada kehamilan 15-25 minggu. Kecepatan pertumbuhan janin dan volum plasenta sebaiknya dievalusi dengan USG, seminggu sekali antepartum *fetal heart rate testing*, bila ada bradikardi merupakan prediktor komplikasi janin.

OBAT-OBATAN PADA LES DENGAN KEHAMILAN

Aspirin dan OAINS

Aspirin dalam dosis besar (>3gr) dapat memperpanjang waktu kehamilan maupun kelahiran, menimbulkan oligohidroamnion, menyebabkan penutupan prematur duktus arteriosus, hipertensi pulmonal, dan perdarahan postpartum, walaupun demikian aspirin tidak menimbulkan anomali kongenital. OAINS (obat anti inflamasi nonsteroid) dapat bersifat teratogenik, mempengaruhi kontraksi uterus, mengganggu fungsi trombosit, dan menimbulkan penutupan prematur duktus arteriosus. Sebaiknya OAINS dan aspirin dosis tinggi dihindari pada ibu hamil dengan LES. Pada suatu RCT (*Randomised Controlled Trial*) dari aspirin dosis rendah (0,45 mg/kg/BB) yang dikombinasi dengan heparin menurunkan angka abortus dan prematuritas serta meningkatkan angka lahir hidup (71%) dibanding aspirin dosis rendah saja (42%) *odds* rasio 3,37 (95% CI 1,40-8,10). Penggunaan aspirin dosis rendah juga mencegah pre eklamsia. Aspirin dosis rendah dapat diberikan pada ibu hamil dengan LES yang tidak menderita hipertensi, mulai minggu ke-10 sampai ke-36 untuk meminimalis timbulnya pre eklamsia. Aspirin dosis rendah bersama dipiridamol dapat menurunkan insiden IUGR secara signifikan. Aspirin pada postpartum tetap diberikan 1 bulan setelah postpartum untuk mencegah trombosis sedang yang mengunakan heparin diganti dengan antikoagulan oral selama 3 bulan.

Kortikosteroid

Prednison dan metilprenisolon sangat kecil dapat menembus plasenta meskipun diberikan dosis besar pada ibu, sehingga aman diberikan pada ibu hamil, golongan deksametason dan betametason sebaiknya tidak digunakan, karena dapat menembus plasenta. Penggunaan kortikosteroid dapat menimbulkan palatoskisis pada hewan, tetapi jarang pada manusia. Prednison, prednisolon, metilprednisolon hanya sedikit yang melewati plasenta ke janin, sehingga merupakan kortikosteroid pilihan pada kehamilan. Fluorinat kortikosteroid seperti deksametason dan betametason jangan digunakan pada kehamilan karena dapat melewati plasenta jauh lebih banyak dan hanya digunakan untuk mengobati kelainan pada fetus. Kortikosteroid dosis tinggi dapat menimbulkan ketuban pecah dini, IUGR (*intrauterine growth restriction*). Pada pasien cangkok ginjal hamil yang diberi terapi berbagai imunosupresan kortikosteroid yang memberi insiden malformasi lebih tinggi (3,5%) dibanding azatioprin dan mofetil mikofenolat.

Ibu hamil yang menggunakan kortikosteroid lebih dari 2 tahun harus dipikirkan adanya insufisiensi adrenal terutama menjelang partus. Untuk itu perlu pemberian kortikosteroid selama partus, misalnya dengan pemberian hidrokortison i.v 100 mg tiap 8 jam segera sebelum partus. Pada hari ke-2 diturunkan 50 mg tiap 8 jam, kemudian pada hari ke-3 diberikan sesuai dosis kortikosteroid sebelumnya.

Klorokuin

Hidrosiklorokuin yang biasanya digunakan untuk artritis atau untuk pencegahan kobaran, bisa diteruskan pada kehamilan. Hidroksiklorokuin memang aman, tetapi klorokuin dilaporkan dapat menimbulkan anomali kongenital. Dilaporkan dari 36 kehamilan yang memakai hidrosiklorokuin tidak terdapat anomali kongenital.

Azatioprin

Azatioprin banyak digunakan untuk transplan ginjal dan dilaporkan aman untuk kehamilan dengan LES, Azatioprin bersifat teratogenik pada binatang, tetapi pada manusia dilaporkan tidak menimbulkan anomali kongenital yang berat, kecuali sangat jarang dapat menimbulkan polidaktili dan pes ekuinovarus pada janin. Dilaporkan, pemberian azatioprin bersama prednison dapat menimbulkan IUGR, BBL (berat badan lahir) rendah dan prematuritas pada pasien cangkok ginjal. Sebaliknya banyak dilaporkan ibu hamil dengan LES yang sukses dengan pemberian azatioprin bersama kortikosteroid.

Siklofosfamid

Sebaiknya tidak digunakan pada kehamilan karena bersifat teratogenik, walaupun ada laporan kehamilan yang sukses dengan siklofosfamid. Siklofosfamid juga menimbulkan risiko kanker yang meningkat pada janin yang pernah terpapar.

Siklosporin A

Siklosporin A tidak teratogenik pada binatang, juga tidak ada peningkatan risiko anomali kongenital pada manusia. Pada pasien cangkok dengan 154 kehamilan hanya didapat BBL rendah tanpa adanya kelainan kongenital. Studi prospektif pada 22 anak dari ibu yang diterapi dengan siklosporin menunjukkan tidak ada efek nefrotoksik.

Mofetil Mikofenolat

Mofetil mikofenolat merupakan imunosupresan yang relatif baru. Pada terapi lupus nefritis, mofetil mikofenolat menunjukkan hasil yang setara dengan siklofosfamid. Belum ada laporan yang luas dari penggunaan mofetil mikofenolat pada ibu hamil dengan LES. Terdapat satu laporan kasus malformasi kongenital dari penggunaan mofetil mikofenolat pada kehamilan.

Tabel 6. Obat yang Digunakan pada Ibu Hamil dengan LES

- Aspirin dosis tinggi dan OAINS sebaiknya dihindari terutama pada beberapa minggu trimester ke-3
- Kortikosteroid dan hidroksiklorokuin dapat digunakan dengan hati-hati
- Azatioprin dan siklosporin masih dapat digunakan sebagai imunosupresan pada ibu hamil dengan LES
- Siklofosfamid harus dihindari karena teratogenik

MASA LAKTASI

Laktasi dan Aktivitas LES

Prolaktin mempunyai peran multipel pada sistem imun dan bersifat imunostimulan. Pada kehamilan kadar prolaktin meningkat pada trimester 2 atau 3 dan menetap selama laktasi. Peningkatan ini disebabkan karena adanya makroprolaktinemia yang persisten akibat adanya antibodi antiprolaktin. Diduga peningkatan prolaktin meningkatkan aktivitas LES dan berperan pada kobaran postpartum. Sebaiknya pada ibu menyusui dilakukan pemantauan yang lebih ketat untuk mengantisipasi kobaran.

Obat-obatan pada Laktasi

Aspirin sangat mudah melintas ke dalam ASI dan dapat menimbulkan intoksikasi salisilat pada bayi. Pada pemberian aspirin 450-650 mg pada ibu hamil, 0,1%-21% akan mencapai janin dalam waktu 24 jam. AAP (*American Academy of Pediatrics*) merekomendasikan bahwa aspirin harus diberikan dengan peringatan dan dosis yang besar harus dihindari pada ibu yang menyusui. Kebanyakan OAINS tidak diekskresi ke ASI. AAP merekomendasi indometasin dan naproksen atau OAINS kerja pendek yang lebih aman untuk ibu hamil, sedangkan OAINS yang lewat siklus enterohepatik (misalnya; sulindac) sebaiknya dihindari.

AAP menganggap prednison dan prednisolon aman untuk ibu menyusui. Tidak ada data pada penggunaan deksametason dan betametason pada ibu menyusui. Hidroksiklorokuin hanya sedikit diekskresi pada ASI, tetapi AAP memperbolehkan penggunaannya pada ibu menyusui dengan peringatan, karena hidroksiklorokuin eliminasinya cukup lama. Siklofosfamid, azatioprin dan metotreksat tidak direkomendasikan untuk ibu menyusui. Dikhawatirkan bisa timbul imunosupresi, gangguan pertumbuhan dan karsinogenesis pada bayi.

Tabel 7. Laktasi pada Ibu LES

- Laktasi dapat meningkatkan insiden kobaran
- Aspirin dosis tinggi harus dihindari
- OAINS adalah kontraindikasi pada ibu LES yang menyusui
- Prednison, prednisolon, dan hidroksi klorokuin bisa diberikan
- Pada ibu LES yang mendapat imunosupresan seperti siklofosfamid, azatioprin, siklosporin dan metotreksat tidak boleh menyusui.

JENIS KONTRASEPSI

Estrogen memang berperan pada patogenesis LES. Beberapa laporan kasus menunjukkan kontrasepsi oral yang mengandung estrogen meningkatkan insiden kobaran. Jungers *et al* melaporkan insiden kobaran sebesar 43% pada pasien LES dengan nefritis yang menerima kontrasepsi oral, sebaliknya Julkunen *et al* tidak menemukan kobaran pada 31 pasien LES yang memakai kontrasepsi oral selama 12 minggu, sedangkan Buyon *et al* melaporkan insiden kobaran sebesar 13% pada pasien LES yang memakai kontrasepsi oral. Studi *Safety of Estrogens Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA) di AS yang sedang berlangsung akan memberi informasi yang lebih baik tentang pengaruh kontrasepsi estrogen pada LES.

Terdapat peningkatan insidens tromboemboli pada pasien LES dengan ACA yang menggunakan kontrasepsi oral lebih banyak. Kontrasepsi oral tidak boleh diberikan kepada pasien dengan ACA. Pada pasien LES muda, normotesif, tanpa ACA dan riwayat keluarga dengan tromboemboli, dan penyakit yang inaktif stabil tidak dikontradiksikan untuk kontrasepsi oral. Pemantauan ketat tanda tromboemboli harus dilakukan selama penggunaan kontrasepsi oral. Progestogen dan depot progestogen (Depo-Provera) dapat digunakan pada LES sebagai pengganti preparat estrogen, tetapi dapat memberi efek samping seperti iregularitas menstruasi, amenore, *spooting*, edema dan peningkatan berat badan. IUD pada pasien LES sering menimbulkan infeksi terutama pada pemakai imunosupresan. Paling aman adalah kontrasepsi mekanis seperti kondom dan diafragma.

Tabel 8. Kontrasepsi pada Pasien LES

- Estrogen dosis rendah dapat diberikan kepada pasien dengan penyakit inaktif, tanpa risiko tromboemboli dan ACA negatif.
- Progestogen dapat digunakan jika estrogen merupakan kontraindikasi
- IUD dapat meningkatkan risiko infeksi intrauterine.
- Kondom dan diafragma paling aman

REFERENSI

Boumpas DT, Howard A. Austin HA, Ellen M. Vaughan EM, Cheryl H. Yarboro, CH John H. Klippel JH, James E. Ballow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent.

Cortez-Hernandez J, Ordi-Ros J, Prededes F, Casselas M, Castillo F, Villardel-Tarres. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: A prospective study on 103 pregnancies. Rheumatology 2002;41:643-50.

Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hong DLT, Wechler B, Vauthier-Brouzes D, Ghilani P, Papo T fain O, Musset L, Piette JC. Question about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. Ann Rheum Dis 2003:62:1010-12.

Danesy R, Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment (abstract). Transplant Proc. 2004 Apr;36(3):705-7.

Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA.,Outcome of lupus pregnancy: A controlled study. Rheumatology 2000;39:1014-19

Huong DLT, Wechsler B, Vautjier -Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre, Bletry O, Darbois J, Godeau P, Piette JC. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: A prospective study on 62 pregnancies. Brit J Rneumatol. 1997;36:772-777.

Hardy CJ, Palmer BP, Morton SJ, Muir KR, Powell RJ. Pregnancy outcome and family size in systemic lupus erythematosus. A case control study. Rheumatology 1999;38:559-663.

Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge Postgraduate Medical Journal 2002;78:599-60.

Kithridou R. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Dubois' Lupus Erythematosus 6th ed. Eds: Wallace J, Hahn BH. Philadelphia. Lippincott-William & Wilkins 2002. pp 985-1021.

Kithridou R. Goodwin TM. The fetus in systemic lupus erythematosus. In: Dubois' Lupus Erythematosus 6th ed. Eds: Wallace J, Hahn BH. Philadelphia. Lippincott-William & Wilkins 2002. pp 1021-52.

Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, Frydman R, Audibert F. Mycophenolate Mofetil in Pregnancy After Renal Transplantation: A Case of Major Fetal Malformations (abstract) Obstetrics & Gynecology 2004;103:1091-1094.

Levine JS Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome N Engl J Med 2002 346 (10):752-763.

Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Persistence of macroprolactinemia due to antiprolactin antibodies, before, during, and after pregnancy in woman with systemic lupus erythematosus. J Clin Endoc Metab 2001;86:2619-24.

Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. Postgrad Med J 2001;77:157-65.

Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis J Nephrol 2003;16:161-167.

Nicolletta DS, Elena R, Cinzia T, Roberto C, Marco D, Tao S, Steven K, Alessandro C, Meroni PL. Pathogenic role of anti beta 2 glycoprotein I in antiphospholipid associated fetal loss: characterization of beta 2 glycoprotein I antibodies in vitro. Annals of Rheumatic Diseases-on line first. July 15, 2004.

Salmon JE, Girardi G, Holmers VM. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl): ii46-ii50.

544

KEGANASAN PADA KEHAMILAN

Laila Nuranna, Renny Anggia Julianti

PENDAHULUAN

Timbulnya keganasan pada kehamilan menimbulkan kekhawatiran yang sangat besar, tidak hanya bagi pasangan ibu dan bapak, namun juga bagi dokter yang merawat. Kekhawatiran tersebut dapat terjadi oleh karena diagnostik dan terapi kanker dapat berpengaruh pada ibu dan janin, sehingga berpengaruh pada keberlangsungan kehamilan dan kelangsungan hidup ibu sendiri. Beberapa kanker harus diterapi secepatnya untuk mencegah progresifitas, namun terapi operatif, kemoterapi, maupun radiasi, dapat pula membahayakan ibu dan janin.

Beberapa titik berat dari penatalaksanaan keganasan pada kehamilan adalah:

- Pengaruh keganasan dan terapinya terhadap janin
- Perlu tidaknya terminasi kehamilan
- Dapat tidaknya terapi ditunda sampai kehamilan selesai
- Kemungkinan ibu untuk hamil kembali setelah dilakukan terapi kanker

EPIDEMIOLOGI

Kanker selama kehamilan tidak sering terjadi. Data mengenai angka kejadian kanker selama kehamilan bervariasi di seluruh dunia. Namun rata-rata melaporkan sebanyak 1dari 1000 kelahiran hidup.[1] Kanker payudara, tiroid, kanker leher rahim, limfoma, kanker ovarium, dan melanoma terjadi pada 85% pasien kanker pada kehamilan.[1]

Data yang dikumpulkan oleh *California Cancer Registry* dari 4,5 juta kelahiran selama 9 tahun mendapatkan

Tabel 1. Insiden Kanker Ganas pada Kehamilan[1]

Tipe Kanker	Selama Kehamilan	Post-partum*	Insiden per Kehamilan
	(per 100.000 kelahiran)		
Semua kanker	34.0	59.6	1:1100
Payudara	5.5	13.8	1:5000
Tiroid	3.6	10.8	1:7000
Serviks	4.6	7.4	1:8500
Limfoma	4.1	4.6	1:12,000
Melanoma	3.2	5.5	1:12,000
Ovarium	3.6	1.7	1:19,000
Gastrointestinal	1.2	3.5	1:21,500
Leukemia	2.4	1.8	1:23,500
Sistem saraf	1.5	2.2	1:28,000

*Data diambil sampi 12 bulan post partum

PRINSIP-PRINSIP TATALAKSANA KANKER SELAMA KEHAMILAN

Operasi

Intervensi operatif seringkali diindikasikan untuk diagnostik, penentuan stadium, dan terapi. Prosedur yang tidak melibatkan sistem reproduksi dapat ditoleransi dengan baik oleh ibu dan bayi. Meskipun kebanyakan tindakan operasi ditunda setelah minggu ke 12-14 untuk meminimalisasi risiko aborsi, sebenarnya penundaan ini tidak perlu dilakukan, oleh karena apabila pada ultrasonografi minggu ke 9-11 janin terlihat normal, maka 95% kehamilan tersebut akan berjalan hingga janin viabel.

Terapi Radiasi

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) mengatakan sebagian besar prosedur diagnostik radiografi memiliki pajanan sinar X yang rendah dan sebaiknya tidak ditunda apabila hal ini akan menentukan terapi. Sebaliknya terapi yang menggunakan radiasi memberikan pajanan yang signifikan bagi janin. Jumlah pajanan ini bergantung pada dosis, lokasi tumor, dan ukuran lapangan radiasi. Meskipun periode paling rentan adalah selama organogenesis, tidak ada usia kehamilan yang aman untuk pajanan radiasi terapeutik. Efek samping termasuk kematian sel, karsinogenesis, dan mutasi genetik yang dapat terjadi sampai ke generasi berikutnya. Ciri khas efek samping pada janin adalah mikrosefali dan retardasi mental. Pada beberapa kasus, pajanan juga sebabkan pertumbuhan janin terganggu dan kerusakan otak. Pajanan radiasi teurapetik ini juga bergantung pada target radiasi. Pajanan di bagian abdomen dikontraindikasikan karena berisiko tinggi sebabkan kematian atau gangguan pada janin. Pajanan pada kanker kepala dan leher dapat dilakukan dengan memberikan perlindungan pada abdomen. Pada kanker payudara, meskipun letaknya supradiafragma, namun radiasi dapat tersebar dan mengenai janin.[1]

Kemoterapi

Kebanyakan obat kemoterapi berbahaya bagi janin apabila diberikan selama organogenesis.Obat-obatan sitotoksik dapat menyebabkan malformasi pada 10-20% kasus pajanan pada masa embrional. Setelah trimester pertama, kebanyakan obat antineoplastik tidak menyebabkan efek samping yang langsung terlihat. Namun efek samping jangka panjang belum dapat dievaluasi. Pada sebuah penelitian, Li dkk (1979) menemukan dua kasus keganasan pada anak dari 146 wanita yang ditatalaksana dengan kemoterapi saat hamil. Namun Aviles dan Neri (2001) tidak menemukan adanya sequelae pada 84 anak yang terpajan obat-obatan kemoterapi in utero.

Agen pengalkilasi menurut Glantz (1994) dan Doll dkk (1988) dapat digunakan setelah trimester pertama. Sementara itu metotreksat dan *trans-retinoic-acid* yang merupakan teratogen poten, memiliki sedikit efek samping sete1lah trimester pertama.[1]

Kemoterapi dikontraindikasikan pula pada saat menyusui. Pajanan petugas kesehatan terhadap agen kemoterapi juga sebaiknya dihindari. Selevan dkk dan Stucker dkk melaporkan peningkatan risiko keguguran sebanyak dua kali pada perawat yang terpajan obat kemoterapi yaitu saat pencampuran dan pemberian obat selama trimester pertama.[1]

Imunoterapi

Antibodi monoklonal terhibridisasi yang digunakan untuk antigen spesifik tumor seringkali digunakan pada sejumlah keganasan. Contohnya trastuzumab, yang digunakan untuk antigen reseptor tipe 2 *human epidermal growth factor —Her2/neu—* yang seringkali ditemukan pada kanker payudara.[1]

KEGANASAN GINEKOLOGI PADA KEHAMILAN

Keganasan saluran reproduksi cukup sering terjadi pada kehamilan. Keganasan pada sistem reproduksi pun merupakan sesuatu yang perlu diperhatikan saat kehamilan, karena lokasinya yang merupakan jalan lahir. Kanker serviks terjadi pada 70% dari seluruh kanker saluran reproduksi pada kehamilan, sementara kanker ovarium terjadi pada 23%-nya. Sisanya (7%) adalah kanker vulva, uterus, dan vagina.[1] Sangat logis belum pernah dilaporkan ada kanker endometrium dengan kehamilan, yang ada adalah laporan kehamilan setelah pengobatan konservatif kanker endometrium risiko rendah.

KANKER SERVIKS

Epidemiologi

Kanker serviks adalah kanker tersering kedua pada wanita di dunia.[2] Menurut survey Globocan 2008, insiden kanker serviks di Asia Tenggara adalah sebanyak 15,8 per 100.000 populasi.[3] Sementara itu, kejadiannya yang lebih sering pada wanita usia subur, membuatnya menjadi salah satu kanker yang sering terjadi pada kehamilan.Setidaknya 1%-3% dari seluruh perempuan dengan kanker serviks hamil pada saat diagnosis.[4] Creasman menemukan 9% pasien usia di bawah 50 tahun yang mempunyai kanker serviks sedang hamil atau hamil dalam waktu 6 bulan sejak diagnosis ditegakkan.[5] Dari suatu kajian terdapat 1-13 kasus kanker serviks dari 10.000 kehamilan.[5] Dari literatur lainnya menyebutkan bahwa perkiraan insidens kanker serviks invasif di saat kehamilan berkisar antara 0,02% sampai 0,9%; dan perkiraan insidens kehamilan pada pasien yang didiagnosis kanker serviks berkisar antara 0,5%-5%. Hacker dkk melaporkan insidens karsinoma serviks insitu terdapat pada 0,013% perempuan hamil.[6]

Etiologi dan Faktor Risiko

Infeksi HPV ditemukan pada 99% wanita dengan kanker serviks.[7]Terdapat lebih dari 100 jenis HPV, dan 30 jenisnya dapat menginfeksi organ genitalia. Terdapat 14 tipe HPV risiko tinggi, dimana tipe 16 dan 18 ditemukan pada 62% kasus kanker serviks.[7] Sementara itu, beberapa faktor risiko dari kanker serviks adalah usia muda saat pertama kali koitus, partner seksual multipel, merokok, multiparitas, status ekonomi rendah, penggunaan kontrasepsi juga diduga memiliki risiko dalam menimbulkan terjadi kanker serviks.[7]

Patogenesis

Mekanisme HPV menimbulkan kanker, adalah dengan mempengaruhi pertumbuhan sel dan diferensiasi melalui interaksi antara protein virus E6 dan E7 dengan gen supresor tumor p53 dan Rb. Inhibisi p53 mencegah apoptosis sel yang biasanya terjadi jika terdapat DNA yang rusak, sedangkan inhibisi Rb mengganggu transkripsi E2F yang membuat terjadinya proliferasi sel.[7]

Efek kehamilan dan melahirkan pada lesi epitel serviks premaligna dan maligna belum dimengerti sepenuhnya. Beberapa tipe HPV dihubungkan dengan lesi intraepitel derajat tinggi dan kanker invasif. Fife dkk menemukan peningkatan insiden virus HPV onkogenik tipe 16, 18, 31, 35, 45, 51, 52, dan 56 pada wanita hamil jika dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil. Oleh karena itu, masa kehamilan adalah masa yang tepat untuk mendeteksi adanya lesi prekanker maupun kanker serviks.[1]

Gejala dan Tanda

Tiga puluh persen pasien kanker serviks dari data Creasman dan rekan tidak mempunyai gejala apapun pada saat diagnosis kanker serviks ditegakkan.[5] Gejala awal yang mungkin sering tidak disadari oleh pasien adalah duh vagina yang tipis/sedikit, berair, dan terdapat tetesan darah minimal.[5] Perdarahan vaginal merupakan gejala umum kanker serviks, dialami oleh 43%-54% pasien, baik pasien tersebut hamil ataupun tidak hamil.[5] Sayangnya, gejala ini biasanya terjadi pada penyakit yang sudah lanjut[5] dan sering salah dianggap sebagai komplikasi yang berhubungan dengan keadaan hamil.[4,5,8] Gejala lanjut yang mengindikasikan adanya kanker serviks stadium yang lebih lanjut adalah rasa nyeri yang menjalar ke pinggang, atau tungkai, yang biasanya merupakan akibat sekunder dari penyebaran kanker ke ureter, dinding pelvis atau jalur saraf sciatik. Invasi ke kandung kemih atau rektum menyebabkan keluhan disuria, hematuria, perdarahan rektal atau obstipasi.[5]

Diagnosis

Kanker serviks dapat diobati, terutama bila ditemukan dan diterapi pada stadium dini, dimana kanker serviks terdapat minimal dan hampir tidak mungkin disembuhkan bila tumor telah mempunyai kesempatan untuk tumbuh dan menyebar ke dinding pelvis atau struktur di sekitarnya seperti vesica urinaria dan rektum.[5] Itulah pentingnya deteksi dini, seperti Inspeksi Visual dengan Asam Asetat (IVA) dan Pap smear yang dilakukan per tahun. Karena banyak perempuan, terutama usia yang lebih muda, tidak melakukan deteksi dini rutin, maka hal ini meningkatkan terjadinya kanker serviks.[5]

Pemeriksaan antenatal pertama seyogyanya juga meliputi pemeriksaan pelvik lengkap dengan inspekulo vagina, atau direncanakan pada kunjungan berikutnya, disertai deteksi dini kanker serviks seperti pap smear pada pasien yang belum atau lama tidak melakukan pemeriksaan deteksi dini kanker serviks. Selama kehamilan, pemeriksaan kolposkopi lebih mudah dilakukan karena zona transformasi terlihat jelas akibat eversi fisiologis.[1]Bila terdapat lesi yang mencurigakan perlu dipertimbangkan untuk biopsi. Jaringan yang dibiopsi dapat mengalami perdarahan secara aktif karena terjadi hiperemia pada leher rahim, namun hal ini dapat dikurangi dengan menggunakan larutan Monsel, nitrat perak, atau dijahit.[1] Jika pap smear positif untuk sel ganas, dan diagnosis tidak dapat dilakukan dengan kolposkopi dan biopsi, maka konisasi diagnostik dapat dilakukan pada trimester kedua dan hanya dilakukan pada pasien dengan kolposkopi yang inadekuat dan bukti sitologi yang kuat bahwa kemungkinan terdapat kanker invasif. Konisasi pada trimester pertama dihubungkan dengan aborsi sampai dengan 33%.[6]Selain itu konisasi selama kehamilan memiliki hasil yang kurang memuaskan karena epitel dan jaringan stroma pada kanalis endoserviks tidak dapat dieksisi secara luas karena risiko pecah ketuban.[1]Untuk itu melakukan tindakan biopsi terlebih konisasi betul-betul perlu pertimbangan dan informed consent kepada pasien dan keluarganya.

Sebagai pilihan diagnostik, penggunaan CT *scan* yang terbatas untuk mengevaluasi panggul pada pasien hamil dapat diterima. MRI dapat membantu terutama untuk melihat keterlibatan KGB dan saluran kemih.[1] Sistoskopi dan sigmoidoskopi dapat dilakukan untuk mengetahui adanya keterlibatan mukosa.[1]

Klasifikasi

Penentuan stadium kanker serviks, merujuk pada klasifikasi oleh *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO).[7]

Tatalaksana

Evaluasi inisial pasien hamil dengan kanker serviks harus meliputi penentuan usia gestasi yang akurat dan pemeriksaan ultrasound komprehensif untuk mendeteksi adanya anomali fetus.[8] Saat diagnosis kanker serviks invasif ditegakkan, tim yang terdiri dari berbagai disiplin ilmu(obstetri, onkologi ginekologi, bedah, onkologi radiasi, neonatologi dan patologi) harus mendiskusikan kasus per kasus, dan mempertimbangkan evaluasi multidisiplin.[9]

Pilihan terapi tergantung dari kondisi kehamilan serta keinginan pasien, keluarga, dan tim dokter.[5] Pertimbangan pilihan terapi harus melihat stadium penyakit dan durasi kehamilan, perbedaan prognosis saat hamil dan tidak hamil, dan sampai kapan kehamilan dapat ditunda.[5,9] Keputusan sering dipengaruhi oleh pertimbangan religius dan keinginan ibu memiliki bayi. Karena kehamilan belum terbukti memiliki efek yang tidak diinginkan terhadap kanker serviks, sedikit penundaan terapi definitif sampai janin viabel merupakan salah satu tindakan yang tepat. Hipotesis sebelumnya yang menyatakan kehamilan dapat meningkatkan perkembangan tumor atau partus dapat menekan sel viabel ke dalam sistem vaskular dan

Tabel 2. Klasifikasi Stadium Kanker Serviks (FIGO 2008)

Stadium		Keterangan
0		(pada klasifikasi ini dihapuskan)
I		Karsinoma terbatas pada leher rahim
	IA	Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan mikroskopis (invasi stroma dini)
	IA1	Invasi stroma minimal ≤3mm
	IA2	Kedalaman invasi antara 3 - 5 mm, diameter lesi 7 mm
	IB	Lesi > 5mm dan secara klinis dapat atau tidak terlihat
	IB1	Diameter lesi ≤ 4 cm
	IB 2	Diameter lesi > 4 cm
II		Meluas ke luar uterus, tetapi belum mencapai dinding panggul atau 1/3 distal vagina
	IIA	Proses belum mencapai parametrium
	IIB	Proses telah mencapai parametrium
III		Proses mencapai 1/3 distal vagina, dinding panggul atau telah mengganggu fungsi ginjal dan/atau hidronefrosis
	IIIA	Tidak ada ekstensi ke dinding panggul
	IIIB	Ekstensi ke dinding panggul dan atau adanya hidronefrosis/gangguan fungsi ginjal
IV		Karsinoma meluas keluar rongga panggul, atau secara klinis telah meliputi mukosa kandung kemih atau rektum
	IVA	Telah mencapai organ lain seperti vesika urinaria dan rektum, hasil biopsi organ positif
	IVB	Telah terjadi metastasis jauh

meningkatkan insidens penyebaran metastasis tidak didukung oleh hasil studi terakhir.[5]

Kemoterapi

Secara teoritis, kemoterapi neoadjuvan mempunyai peran yang penting dalam terapi pada perempuan hamil dengan kanker serviks. Kemoterapi, terutama setelah trimester pertama, dapat diterima dengan baik tanpa efek detrimental pada janin dan merupakan pilihan bagi pasien kanker serviks yang juga hamil.[5]Meskipun demikian, data untuk penggunaan kemoterapi neoadjuvan pada pasien yang hamil dengan kanker serviks saat ini masih terbatas, dan hal ini tidak dapat dijadikan sebagai terapi standar.[10] Studi yang dilakukan oleh Peres et al membandingkan 14 kehamilan yang diterapi dengan kemoterapi dengan 15 kehamilan tanpa kemoterapi. Mereka melaporkan peningkatan risiko prematur dan kematian fetal, meskipun tidak ditemukan adanya deformitas fetus. Agen kemoterapi yang sering dihubungkan dengan malformasi fetus adalah metotrexat, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, dan chlorambucil.[10]

Radioterapi

Radioterapi diberikan pada kanker yang ekstensif. Radiasi sangat merusak, dosis sekecil 0,1-0,2 Gy di trimester pertama dan dosis lebih dari 0,7 Gy di trimester kedua dapat menyebabkan mikrosefali.[6] Karena itu terapi radiasi harus dilakukan dengan penuh pertimbangan dan sebaiknya ditunda sampai janin viabel untuk dilahirkan lebih dahulu.Apabila ibu memilih untuk mengakhiri kehamilan, radiasi eksternal diberikan, dan apabila abortus spontan tidak terjadi, maka kuretase dapat dilakukan.[1] Setelah 24 minggu, risiko untuk menunda radioterapi untuk memberikan pematangan paru tidak diketahui, namun hal ini merupakan pendekatan yang terbaik, terutama apabila lesi masih merupakan lesi awal.[1]

Tabel 3. Risiko Gonadotoksisitas pada Berbagai Agen Antineoplastik[11]

Risiko Tinggi	Risiko Intermediate	Risiko rendah
Siklofosfamid	Doxorubicin	Metrotreksat
Busulfan	Cisplatin	Bleomycin
Melphalan	Carboplatin	5-Fluorouracil
Chlorambucil		Actinomycin D
Procarbazin		
Ifosfamide		
Thiotepa		
Dacarbazine		
Nitrogen Mustard		

Metode Persalinan

Metode persalinan antara seksio sesaria dengan per vaginam nampaknya tidak memiliki perbedaan yang berarti pada hasil akhir, meskipun banyak yang menganjurkan seksio sesaria karena pertimbangan risiko persalinan macet, perdarahan karena ada proses di serviks, dan rekurensi serta lepasnya jahitan episiotomi pada persalinan per vaginam.[1] Namun menurut *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2002) prognosis dari persalinan pervaginam pada kanker serviks belum diketahui.[1] Dengan persalinan *sectio caesaria*, nsisi klasik lebih dipilih, karena insisi pada segmen bawah uterus meningkatkan risiko memotong tumor, yang mengakibatkan perdarahan signifikan.[1]

Prognosis

Secara keseluruhan angka ketahanan hidup 5 tahun pada kanker serviks tidak berbeda antara wanita hamil dan tidak hamil, yaitu kurang lebih 80%. Angka ketahanan hidup tiap stadiumnya pun tidak berbeda antara wanita hamil dan tidak hamil.[1]

KANKER OVARIUM

Epidemiologi

Keganasan ovarium adalah kanker ketujuh tersering pada wanita di dunia, insiden pertahunnya sebanyak 6,3 per 100.000 wanita dan diderita oleh 225.000 wanita per tahun pada tahun 2008.[3] Kejadian massa adneksa pada kehamilan dilaporkan sebesar 4%, sedangkan ovarium patologis yang ditemukan saat seksio sesaria kejadiannya sebanyak 2%.[12] Keganasan ovarium yang berhubungan dengan kehamilan sangat jarang (1:18.000 persalinan)[6] diperkirakan untuk keseluruhan kasus di dunia berkisar antara 0,004-0,04%.[13] Sementara itu Machado dkk pada penelitiannya menemukan rasio kanker ovarium pada kehamilan adalah 0,11 dari 1000 persalinan.[14] Rahman dkk melaporkan insiden rata-rata dari keganasan adalah 1 dari 20.000 persalinan. Kebanyakan tumor adalah teratoma kistik matur (dermoid) atau kistadenoma jinak.[1] Sekitar 5% dari neoplasma adneksa yang didiagnosis selama kehamilan adalah neoplasia ganas, sementara pada wanita tidak hamil kanker ovarium terdapat pada 15-20% dari neoplasia ganas.[1]

Patogenesis

Tumor ganas ovarium merupakan kumpulan tumor dengan histiogenesis yang beraneka ragam, dapat berasal dari ketiga dermoblast (ektodermal, endodermal dan mesodermal) dengan sifat-sifat histologis maupun biologis yang beraneka ragam. Oleh sebab itu masih terdapat perdebatan dalam histiogenesis maupun klasifikasinya.[15]

Pertumbuhan tumor primer diikuti oleh infiltrasi ke jaringan sekitar yang menyebabkan berbagai keluhan samar-samar seperti perasaan sebah, makan sedikit terasa kenyang, sering kembung, nafsu makan menurun. Kecenserungan untuk melakukan implantasi di rongga perut merupakan ciri khas suatu tumor ganas ovarium yang menghasilkan asites.[15]

Diagnosis

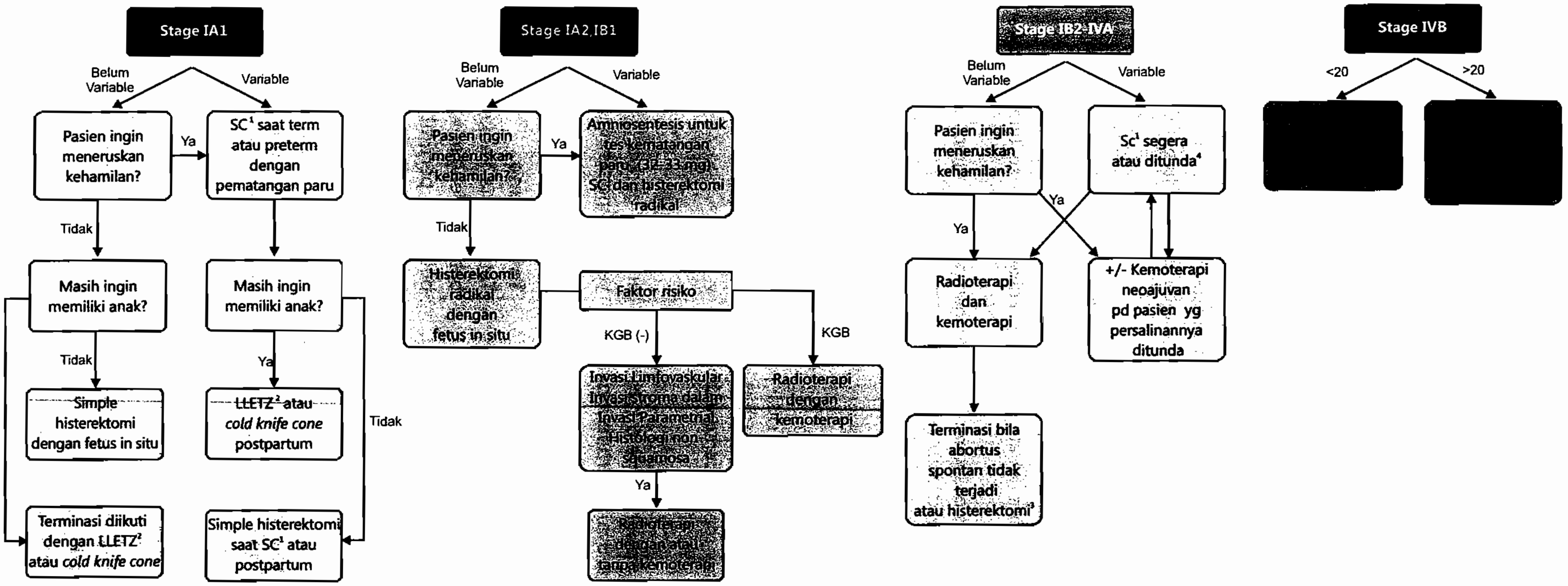
Massa adneksa dahulu hanya dapat ditemukan dengan pemeriksaan pelvik bimanual, tapi kini, seiring dengan makin seringnya dilakukan pemeriksaan sonografi pada kehamilan, massa pada adneksa dapat terlihat pada pemeriksaan antenatal. Machado dkk mendapatkan 66,6% pasien datang tanpa gejala dan 86,6% didiagnosis dengan ultrasonografi.[14]

Behtash dkk menemukan bahwa 47,8% pasien dengan kanker ovarium memiliki keluhan benjolan di daerah panggul, 13,6% dengan nyeri perut, 30,4% dengan pembengkakan perut dan asites, serta 8,7% asimptomatik.[16]

Massa ovarium yang ditemukan biasanya mempunyai potensi maligna yang rendah atau dalam *borderline* yang pada pemeriksaan ultrasonografi terkesan rumit.[12] Tumor maligna mempunyai ukuran yang bervariasi, tetapi 75% diantaranya lebih besar dari 5 cm pada diameter dan kebanyakan mempunyai elemen yang padat dan kistik pada evaluasi USG.[13]

Pada keadaan tidak hamil, CA125 adalah serum marker yang sangat berguna untuk deteksi karsinoma epitelial ovarium, dan serum marker ini meningkat pada 75% kasus. CA 125 juga berguna untuk melihat respon kanker terhadap kemoterapi, juga untuk melihat apakah terdapat relaps pada perempuan yang dahulu pernah didiagnosis kanker ovarium. Serum alfaprotein (AFP), Lactat Dehidrogenase (LDH), dan level beta-hCG juga sangat berguna pada evaluasi preoperatif dan pada tatalaksana tumor sel germinal pada perempuan tidak hamil. Peningkatan tingkat serum inhibin dapat dideteksi pada perempuan dengan tumor sel granulosa dan karsinoma musinosa.[13]

Pada keadaan hamil, serum AFP, LDH, beta-hCG dan kadar serum inhibin semuanya meningkat dikarenakan sintesis pada plasenta, karena itu pemeriksaan *marker-marker* tersebut pada kista ovarium yang dicurigai kegunaannya sangat terbatas. Kadar serum CA 125 juga meningkat saat kehamilan karena produksi sel desidua, dan kadarnya meningkat sesuai bertambahnya usia kehamilan. Beberapa peneliti mengusulkan menggunakan nilai 112 U/ml sebagai batas atas normal pada kehamilan, sedangkan pada kondisi tidak hamil batas atasnya adalah 35 U/ml. Penggunaan marker ini pada kehamilan masih dibatasi, dan bila terlihat adanya massa ovarium yang mencurigakan, evaluasi lebih lanjut dengan MRI lebih dianjurkan.[13]


Stage IA1
Belum Variable
Variable
Pasien ingin meneruskan kehamilan?
Ya
SC[1] saat term atau preterm dengan pematangan paru
Tidak
Masih ingin memiliki anak?
Masih ingin memiliki anak?
Tidak
Ya
Tidak
Simple histerektomi dengan fetus in situ
LLETZ[2] atau *cold knife cone* postpartum
Terminasi diikuti dengan LLETZ[2] atau *cold knife cone*
Simple histerektomi saat SC[1] atau postpartum
Stage IA2,IB1
Belum Variable
Variable
Pasien ingin meneruskan kehamilan?
Ya
Amniosentesis untuk tes kematangan paru (32-33 mg) SC dan histerektomi radikal
Tidak
Histerektomi radikal dengan fetus in situ
Faktor risiko
KGB (-)
KGB
Invasi Limfovaskular Invasi stroma dalam Invasi Parametrial Histologi non squamosa
Radioterapi dengan kemoterapi
Ya
Radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi
Stage IB2-IVA
Belum Variable
Variable
Pasien ingin meneruskan kehamilan?
Sc[1] segera atau ditunda[4]
Ya
Ya
Radioterapi dan kemoterapi
+/- Kemoterapi neoajuvan pd pasien yg persalinannya ditunda
Terminasi bila abortus spontan tidak terjadi atau histerektomi[3]
Stage IVB
<20
>20

[1] Sectio caesaria
[2] Large Loop Excision of the Transformation Zone
[3] Belum ada data yang membandingkan persalinan pervaginam dengan histerektomi pada saat janin belum viabel
[4] Menunda persalinan pada janin preterm memberikan keuntungan bagi janin, namun bisa jadi merugikan ibu

Gambar 1. Algoritme penanganan kanker serviks[10]

Tabel 4. Stadium Kanker Ovarium (FIGO2000)[17]

Stadium	Keterangan	
I	Tumor terbatas pada ovarium	
	IA	Tumor terbatas pada satu ovarium, kapsul tumor utuh, tidak ada pertumbuhan di permukaan tumor, tidak ada sel tumor cairan asites ataupun pada bilasan cairan di rongga peritoneum.
	IB	Tumor terbatas pada dua ovarium, tidak ada pertumbuhan tumor pada permukaan kapsul, tidak ada sel tumor cairan asites ataupun pada bilasan cairan di ronggga peritoneum.
	IC	Tumor terbatas pada satu atau dua dengan salah satu faktor dari kapsul tumor yang pecah, pertumbuhan tumor pada permukaan kapsul, diketemukan sel tumor ganas pada cairan asites ataupun bilasan rongga peritoneum.
II	Tumor pada satu atau dua ovarium dengan perluasan di pelvis	
	IIA	Tumor meluas ke uterus dan atau ke tuba tanpa sel tumor di cairan asites ataupun bilasan rongga peritoneum.
	IIB	Tumor meluas ke jaringan / organ pelvis lainnya tanpa sel tumor di cairan asites ataupun bilasan rongga peritoneum.
	IIC	Perluasan di pelvis (IIA atau IIB) dengan diketemukan sel tumor di cairan asites atau bilasan rongga peritoneum.
III	Tumor pada satu atau dua ovarium disertai dengan perluasan tumor pada rongga peritoneum di luar pelvis dengan atau metastasis ke kelenjar getah bening regional	
	IIIA	Metastasis mikroskopik di luar pelvis
	IIIB	Metastasis makroskopik di luar pelvis dengan besar lesi metastasis yang kurang atau sama dengan 2 centimeter.
	IIIC	Metastasis makroskopik di luar pelvis dengan besar lesi metastasis yang kurang atau sama dengan 2 centimeter dan atau metastasis ke kelenjar getah bening regional.
IV	Metastasis jauh (di luar rongga peritoneum)	

Beberapa tumor sel germinal maligna seperti tumor sinus endodermal, disgerminoma ovari, berhubungan dengan peningkatan kadar serum AFP, LDH, serta beta-HCG. Meskipun demikian, karena jenis ini jarang, maka tidak ada penunjang untuk data lengkapnya.[13]

Klasifikasi

Ada tiga tipe utama dari tumor ovarium.

a. Tumor-tumor epitelial ovarium
b. Tumor-tumor stroma sex-cord
c. Tumor-tumor sel germinal

Kira-kira 60% terdapat pada usia peri-menopausal, 30% dalam masa reproduksi dan 10% pada usia yang jauh lebih muda. Tumor ini dapat jinak, tidak jelas jinak tapi juga tidak pasti ganas (*borderline malignancy* atau *carcinoma of low-malignant potential*) dan yang jelas ganas (*true malignant*).[15]

Tipe histologis dari kanker ovarium invasif pada massa adneksa yang ditemukan pada kehamilan adalah teratoma imatur, kistadenokarsinoma serosa/musinosa, disgerminoma, tumor sel granulosa, androblastoma, dan limfoma burkitt.[13] Tumor epitelial adalah tumor ovarium yang paling sering ditemukan baik pada perempuan hamil maupun pada perempuan tidak hamil.[1]

Tatalaksana

Tatalaksana kanker ovarium pada wanita hamil tidak berbeda dengan wanita tidak hamil, namun memerlukan beberapa pertimbangan pada tatalaksana sesuai usia kehamilan, stadium, dan tipe histologik.[1]Pembedahan sebaiknya dilakukan di atas 15 minggu dengan pada massa ovarium yang menetap hingga trimester 2, diameter lebih dari 5-10 cm, dan memiliki konsistensi padat atau campuran kistik-padat pada ultrasonografi.[18] Apakah pembedahan dilaksanakan secara laparaskopik ataupun pendekatan tradisional, hal itu bergantung dari pengalaman operator dan keputusan pasien.[13] Pada periode antepartum, *staging* melalui pembedahan dan *debulking*, serta salfingo-oofarektomi unilateral pada sisi tumor penting untuk dilakukan.[18] Pada beberapa kasus, dilakukan pembedahan seksio sesaria saat janin viabel dengan adanya tumor ovarium kompleks yang telah ada selama kehamilan tetapi tidak ada intervensi operatif sebelumnya.[13]

Setelah bedah beku memastikan adanya keganasan, dilakukan *staging* bedah komplit dengan inspeksi yang menyeluruh dari permukaan peritoneal dan viseral. Prosedurnya meliputi bilasan peritoneal untuk pemeriksaan sitologi, biopsi multipel pada permukaan subdiafragma, pelvis dan peritoneum parietal, reseksi baji pada ovarium kontralateral, omentektomi parsial, dan biopsi eksisional pada nodus pelvik dan nodus limfe aortik. Pada kebanyakan kasus stadium lanjut histerektomi dan salpingoooforektoni bilateral diindikasikan, tetapi pada beberapa kondisi dapat dipertimbangkan untuk mengambil tumor dan menunggu sampai janin matur.[1] Apabila kemoterapi diindikasikan sebaiknya pemberian ditunda hingga bersalin atau setidaknya setelah 20 minggu untuk meminimalkan potensi toksisitas pada janin.[18]Melakukan monitoring dengan CA 125 maternal terlalu variatif untuk menilai respons kemoterapi.[1]

Prognosis

Kehamilan tidak mengubah prognosis kanker ovarium, namun komplikasi seperti torsi dan ruptur dapat terjadi.[1] Pada beberapa keadaan tumor ovarium primer atau metastasis menyebabkan virilisasi maternal selama kehamilan.[1]

Kanker Vulva

Karsinoma sel skuamosa invasif biasanya terjadi pada wanita postmenopause dan jarang terjadi pada wanita hamil. Namun jika ada lesi vulva yang mencurigakan sebaiknya dibiopsi. Menurut Heller dkk (2000) ditemukan 23 kasus dan menemukan wanita 28 tahun dengan lesi vulva 4 cm mendekati usia kelahiran. Penelitian tersebut juga menjelaskan operasi radikal pada penyakit stadium I dapat dilakukan selama kehamilan, dan bahkan pada trimester akhir. Gitsch dkk melaporkan 2 kasus karsinoma vulva pada kehamilan stadium II dan III. Pasien pertama dengan lesi 5 x 2 cm yang berulserasi di bawah klitoris ditatalaksana dengan vulvektomi radikal anterior dan diseksi KGB inguinal bilateral pada usia kehamilan 22 minggu, melahirkan dengan sectio caesaria dan dinyatakan sembuh 39 minggu setelah vulvektomi. Pasien dengan stadium III memiliki lesi multifocal dengan kedalaman maksimal 1,9 mm dan mengalami vulvektomi radikal dengan diseksi KGB inguinal bilateral saat hamil 17 minggu dan dilakukan radioterapi setelah melahirkan dengan sectio caesaria.[19] Pilihan terapi pada kanker vulva termasuk tatalaksana konservatif, vulvektomi, vulvektomi radikal, eksisi luas, eksisi lokal, dan terapi radiasi paliatif pada periode postpartum.[20] Anderson dkk (2001) menyarankan terapi definitif untuk kanker vulva dapat ditunda oleh karena progresinya yang lambat. Tatalaksana diberikan berdasarkan stadium klinis dan kedalaman invasi. Persalinan pervaginam tidak dikontraindikasikan apabila insisi vulva dan inguinal sembuh dengan baik.[1]

KANKER NON GINEKOLOGI PADA KEHAMILAN

Kanker Payudara

Epidemiologi

Kanker Payudara adalah kanker tersering pada wanita dengan insiden per tahun sebanyak 39 dari 100.000 populasi dan menjadi penyebab 12,7% kematian karena kanker.[3] Smith dkk juga menemukan bahwa kanker payudara terjadi pada 1 dari 5000 kehamilan dan menjadi kanker tersering yang terjadi pada ibu hamil.[1]

Patogenesis

Menurut beberapa penelitian wanita dengan mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 dan memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara memiliki kemungkinan lebih besar mengalami kanker payudara selama kehamilan dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami mutasi gen tersebut.[1]

Diagnosis

Perubahan payudara pada masa kehamilan seringkali menjadi alasan keterlambatan diagnosis kanker payudara. Perubahan pada kehamilan menimbulkan payudara membesar dan duktus-duktus berkembang dan menutupi massa tumor pada payudara. Keterlambatan diagnosis secara rata-rata terjadi dalam 1-2 bulan.[1]

Diagnosis kanker payudara adalah melalui pemeriksaan fisik, radiologi, dan biopsi jarum. Pendekatan ini tidak berbeda antara wanita hamil dan tidak hamil. Untuk pemeriksaan awal, lebih disarankan untuk menggunakan ultrasonografi.[1] Penggunaan mamografi untuk evaluasi benjolan payudara tidak berbahaya bagi bayi, terutama dengan menggunakan pelindung karena paparan radiasi hanya 0,004 cGy, namun karena jaringan payudara lebih padat saat kehamilan, mamografi dihubungkan dengan angka negatif palsu yang tinggi yaitu mencapai 35-40%.[1]

MRI lebih sensitif daripada mamografi, namun memiliki angka positif palsu yang tinggi pada wanita tidak hamil. Pada intinya apabila terdapat massa yang mencurigakan, dengan gejala klinis dan pencitraan yang kurang maksimal, biopsi diindikasikan. Biopsi dengan *core* biopsy lebih dianjurkan karena aspirasi jarum halus seringkali memberikan sampel yang lebih sulit untuk diinterpretasi. Untuk mendiagnosis metastasis, diutamakan bila terdapat indikasi saja, namun paling tidak dapat dilakukan foto toraks dan ultrasonografi hepar.[21] CT *scan* sensitif dan spesifik untuk tulang dan hepar, namun sebaiknya dihindari saat kehamilan, begitu juga dengan pemindai tulang, karena radiasinya yang tinggi.[1,21] Penanda tumor seperti CA 15-3, CEA, dan CA125 tidak disarankan karena dipengaruhi oleh kehamilan.

Pada 60% wanita yang didiagnosis kanker payudara saat kehamilan ditemukan kelenjar getah bening regional dengan metastasis mikroskopik. Hal ini berpengaruh terhadap penentuan stadium dari kanker payudara.[1]Sel ganas dari kanker payudara beberapa kali ditemukan metastasis pada pemeriksaan mikroskopik plasenta.[1] Jacob dan Stringer (1990), melaporkan bahwa 30% wanita dengan kanker payudara ada pada stadium I, 30% pada stadium II, dan 40% pada stadium III dan IV. Temuan lain pun menyebutkan bahwa kehamilan meningkatkan risiko metastasis sebanyak 2-3 kali.[1]

Tatalaksana

Pendekatan tatalaksana kanker payudara pada kehamilan sebaiknya dilakukan oleh tim yang terdiri dari spesialis obstetri, ahli bedah, dan ahli onkologi. Terapi bedah tetap menjadi pilihan pada kanker payudara selama kehamilan. Tanpa metastasis, eksisi luas dengan radikal mastektomi dapat dilakukan. Kemoterapi direkomendasikan pada penyakit dengan KGB positif. Namun sebaiknya pemberian kemoterapi ditunda sampai trimester kedua atau ketiga, karena belum ada laporan mengenai kematian janin atau pertumbuhan janin terganggu akibat kemoterapi pada trimester kedua dan ketiga.[21] Siklofosfamid, doksorubisin, dan 5-fluorouracil yang saat ini direkomendasikan oleh para klinikus. Setelah trimester pertama, metrotreksat dapat digantikan dengan doksorubisin. Imunoterapi digunakan pada kanker payudara yang bermetastasis, penggunaannya pada saat kehamilan masih terbatas, namun berhubungan dengan oligohidramnion.[1]

Pada wanita yang ditatalaksana dengan radikal mastektomi dan kemoterapi, Berry dkk melaporkan risiko minimal pada janin. Terapi radioterapi adjunktif tidak disarankan karena penyebaran sinarnya ke abdomen, kecuali untuk menyelamatkan hidup, misalnya bila ada kompresi medulla spinalis pada metastasis kanker.[21] Sorosky dan Scott-Connermelaporkan jika ibu mendapat radiasi 5000cGy, janin paling tidak akan menerima 100-150 cGy.[1] Operasi rekonstruksi sebaiknya ditunda setelah melahirkan untuk menghindari anestesia yang terlalu lama dan agar simetrisasi payudara lebih optimal.[21] Pemberian tamoxifen sebaiknya ditunda setelah melahirkan

Prognosis

Bladstrom dkk dalam *Swedish Cancer Registry*, melaporkan angka kethanan hidup 5 tahun 52% pada wanita hamil dibandingkan dengan 80% pada wanita yang tidak hamil.[1] Namun pada studi Beadle dkk, prognosis wanita hamil dan wanita tidak hamil dengan kanker payudara tidak jauh berbeda.[21]

Leukemia

Leukemia sering terjadi pada usia di atas 40 tahun, meskipun begitu, Leukemia termasuk kanker yang sering terjadi pada wanita hamil, insidennya menurut Smith dkk adalah 1:40.000 kehamilan. Sebelum tahun 1970, angka mortalitas sebanyak 100%, namun dengan terapi saat ini, penyembuhan saat kehamilan dapat terjadi. Induksi kemoterapi diberikan secaara agresif agar terjadi penyembuhan lengkap. Terapi post remisi pun dapat diberikan setelah melahirkan untuk mencegah relaps. Pada leukemia kronik, terapi dapat ditunda sampai setelah melahirkan. Regimen kemoterapi kombinasi sangat kompleks dan toksisitas pada janin sering terjadi.[1]

Terminasi di awal usia kehamilan dapat dipertimbangkan untuk mencegah teratogenesis dari kemoterapi kepada janin, terutama pada pasien dengan gejala akut. Infeksi dan perdarahan adalah komplikasi signifikan yang harus diantisipasi pada wanita dengan leukemia. Infeksi nifas juga menjadi masalah yang pelik. Greenlund dkk meninjau pada 17 wanita dengan leukemia akut selama kehamilan. Tiga belas wanita dengan leukemia myeloid akut, tingkat remisi dengan kemoterapi induksi sebanyak 70%. Namun, tiga dari empat wanita yang kemoterapinya ditunda meninggal dalam beberapa hari pasca persalinan saat baru memulai kemoterapi.[1]

Kemoterapi memberi efek pada janin, contohnya tatalaksana untuk leukemia promielositik akut dengan *all-trans-retinoic-acid* yang dikenal dengan tretinoin yang merupakan teratogen potensial. Meskipun hasilnya pada pengobatan leukemia bagus, namun Siu dkk melaporkan adanya kardiomiopati pada neonatus yang terpajan tretinoin pada semester dua. Hansen dkk juga melaporkan oligohidramnion pada kemoterapi kombinasi beberapa obat.[1]

Sel leukemia dapat ditemukan pada plasenta, namun biasanya terdapat di ruang intervilus, dan transmisi ibu ke anak belum pernah terjadi. Studi mengenai tatalaksana leukemia selama kehamilan sangat terbatas, Reynoso dkk melaporkan 75% pasien yang didiagnosis leukemia pada trimester kedua dan ketiga. Setengahnya leukemia myelogen akut dan tingkat remisi sebesar 75% setelah kemoterapi. Namun hanya 40% dari pasien dengan neonatus lahir hidup.[1]

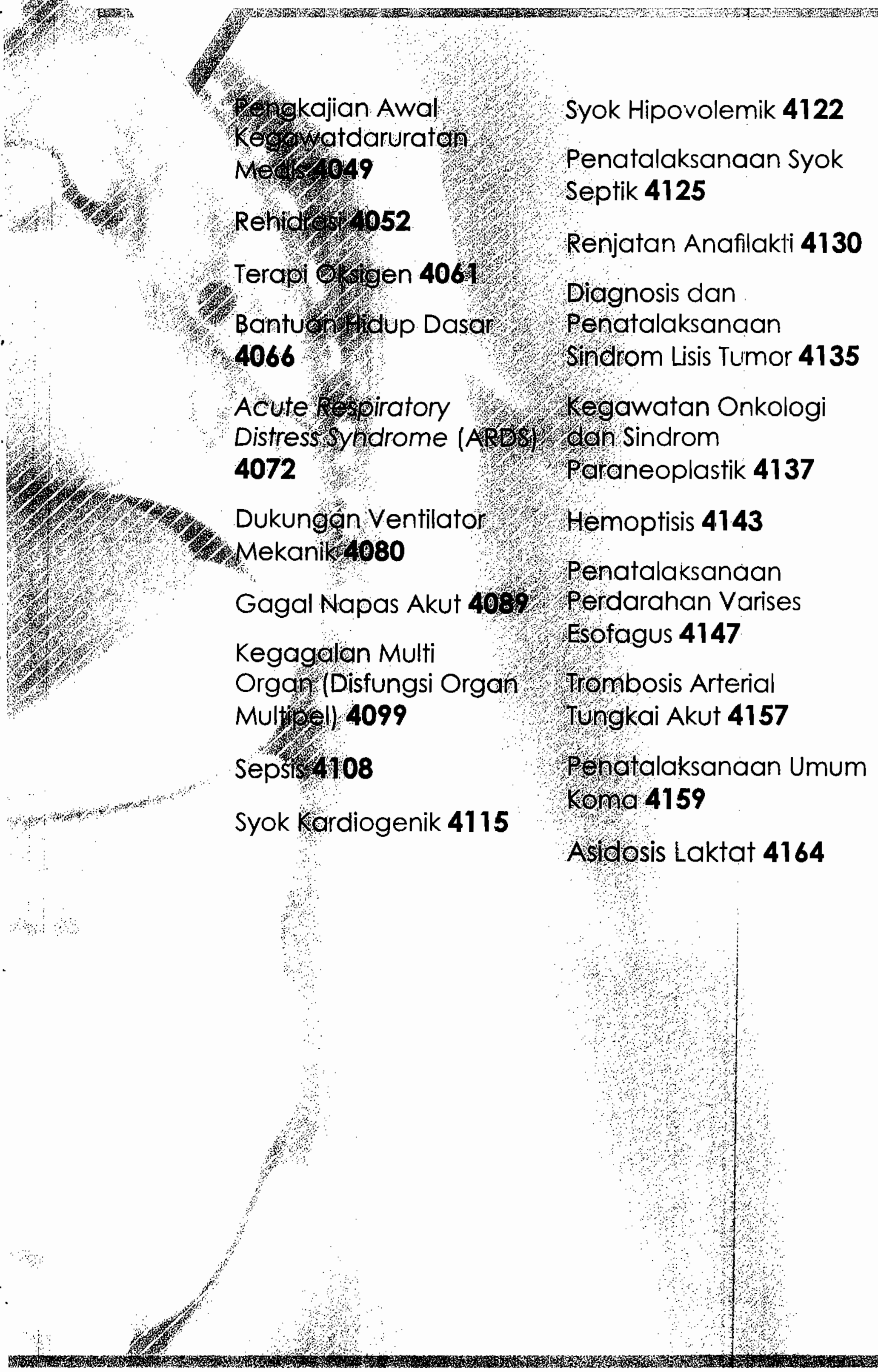
REFERENSI

1. Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, Spong. Williams Obstetrics. 23rd. Ed. USA:McGraw and Hill. 2011.1193-209.
2. World Health Organization. Cervical cancer screening in developing countries : report of a WHO consultation. 2002.
3. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer. World cancer statistics and burden of gynaecological cancer. 2008.
4. Gershenson DM, e. a. Gynecologic Cancer: Controversies in Management. St. Louis, Missouri.: Elsevier Churchill Livingstone. 2004

5. DiSaia, P. J., & Creasman, W. T. Clinical Gynecologic Oncology, 6th e.. St. Louis: Mosby, Inc. 2002
6. DeVita, Hellman, & Rosenberg. Cancer, Principles & Practice of Oncology, 8th ed (Vol. 1). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008
7. HackerNF, Friedlander ML. Cervical Cancer. Dalam Berek JS, Hacker NF. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. 15th Ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2010. Hal 341-95.
8. Hunter, T. M. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: Current treatment of invasive disease. American Journal of Obstetrics and Oncology. 2008; 10-18.
9. Germann, e. a. Management and Clinical Outcomes of Pregnant Patients with Invasive Cervical Cancer. Annals of Oncology . 2005; 397-402.
10. Pavlidis NA. Coexistance of Pregnancy and Malignancy. The Oncologist .2002; 279-287.
11. Pentheroudakis, P. C. Cancer, fertility and pregnancy:ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2008; 19 (2):108-9.
12. Hacker NF, Ngan, Benedet. Staging Classifications and Clinical Practice, Guidelines for Gynaecologic Cancers. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2000;70: 207-312.
13. Spencer CP, Robarts P. Review Management of adnexal masses in pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist .2006; 8:14-19.
14. Machado F, Vegas C, Leon J, dkk. Ovarian cancer in pregnancy: analysis of 15 cases. Gynecologic Oncology. 2007; 105(2):446-50.
15. Wiknjosastro H, S. A. Ilmu Kandungan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 1999.
16. Behtash N, Zarchi MK, Gilani MM, Ghaemmaghami F, Mousavi A, GHotbizadeh F. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature.Biomed Central Pregnancy and Childbirth 2008, 8:3.
17. Jacob, EA. Ovarian Cancer. New york: Oxford University Press. 2002
18. Lhomme C, Lecuru F, Canis M. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. Eur. J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010; 149 (1): 18-21.
19. Gitsch G, van Eijkeren M, Hacker NF. Surgical therapy of vulvar cancer in pregnancy. Gynecologic oncology. 1995; 56(2): 312-15.
20. Parva M, Miroshnichenko G, Holtz D, Dunton CJ. Invasive vulvar cancer in pregnancy: case report and current literature review. J. of Lower Genital Tract Disease. 2009;13(4): 264-68.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline Pregnancy and Breast Cancer. Maret 2011.

BAB 43

KEGAWATDARURATAN MEDIK



Pengkajian Awal Kegawatdaruratan Medis **4049**

Rehidrasi **4052**

Terapi Oksigen **4061**

Bantuan Hidup Dasar **4066**

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) **4072**

Dukungan Ventilator Mekanik **4080**

Gagal Napas Akut **4089**

Kegagalan Multi Organ (Disfungsi Organ Multipel) **4099**

Sepsis **4108**

Syok Kardiogenik **4115**

Syok Hipovolemik **4122**

Penatalaksanaan Syok Septik **4125**

Renjatan Anafilakti **4130**

Diagnosis dan Penatalaksanaan Sindrom Lisis Tumor **4135**

Kegawatan Onkologi dan Sindrom Paraneoplastik **4137**

Hemoptisis **4143**

Penatalaksanaan Perdarahan Varises Esofagus **4147**

Trombosis Arterial Tungkai Akut **4157**

Penatalaksanaan Umum Koma **4159**

Asidosis Laktat **4164**

545

PENGKAJIAN AWAL KEGAWATDARURATAN MEDIS

Arif Mansjoer

Pengkajian awal kegawatdaruratan adalah suatu tindakan penilaian kondisi medis pasien (non-trauma) yang dilakukan pertama kali untuk menentukan apakah pasien dalam keadaan gawat darurat dan dapat meninggal bila penyebab dan kondisi pasien tidak segera dikelola dengan cepat dan tepat. Penilaian ini hendaknya dilakukan kurang dari 30 detik.

DASAR PATOFISIOLOGI

Tubuh manusia normalnya melakukan metabolisme aerob yang membutuh glukosa dan oksigen. Glukosa dapat dibentuk dari glikogen, protein, dan lemak yang berada dalam tubuh melalui proses glikolisis, glukoneogenesis, dan lipolisis. Berbeda dengan glukosa, oksigen tidak dapat disimpan dalam tubuh dan harus disediakan secara terus menerus ke jaringan tubuh. Pengiriman oksigen ke jaringan (*oxygen delivery*) dipengaruhi oleh kadar hemoglobin (Hb), saturasi oksigen (SaO_2), dan curah jantung (*cardiac output*, CO). Curah jantung dipengaruhi oleh frekuensi denyut jantung dan isi sekuncup (*stroke volume*). Isi sekuncup dipengaruhi oleh *preload* (volume darah di jantung sebelum kontraksi/sistolik), kontraktilitas miokard, dan *afterload* (tahanan yang dihadapi saat jantung kontraksi/sistolik).

Dari uraian di atas jelaslah bahwa kegawatdaruratan medis akut terjadi bila terdapat gangguan pengiriman oksigen dari atmosfer ke mitokondria di dalam sel. Terjadinya gangguan pengiriman oksigen ke sel dapat terjadi melalui kondisi-kondisi reversibel, yang pada pedoman ACLS dikenal sebagai 5H dan 5T, yaitu *hypovolemia, hypoxia, hydrogen ion* (asidosis), *hypo-/ hyperkalemia, hypoglycemia, hypothermia, toxins, tamponade* (jantung), *tension pneumothorax, thrombosis coronary* (sindrom koroner akut), *thrombosis pulmonary* (emboli paru), dan *trauma*.

Berdasarkan anatomi, penelusuran gangguan akut tersebut secara klinis akan dimulai dari jalan napas (*airway*) sebagai saluran masuknya oksigen, pernapasan (*breathing*) sebagai proses masuknya oksigen dan keluarnya karbodioksida dari sistem pernapasan, dan sirkulasi (*circulation*) sebagai proses terikatnya oksigen pada hemoglobin untuk kemudian didistribusikan ke jaringan atau sel-sel. Pada perubahan akut, terutama bila pengiriman oksigen terganggu, baik karena penurunan SaO_2 (desaturasi), penurunan Hb (anemia, perdarahan, hemolisis), atau penurunan curah jantung (bradikardia, gagal jantung, hipovolemi, vasodilatasi), maka tubuh akan melakukan kompensasi. Kompensasi tersebut, antara lain di antaranya dengan meningkatkan frekuensi jantung (takikardia), vasokonstriksi, dan mengalihkan metabolisme aerob menjadi metabolisme anaerob yang ditandai dengan terbentuknya laktat.

PENILAIAN

Pasien yang secara klinis dapat berbicara dengan baik (satu kalimat lengkap), sadar penuh, frekuensi napas 16-20 kali permenit, frekuensi jantung 60-100 kali permenit, tidak dingin, tidak pucat, dan tidak berkeringat sangat kecil kemungkinannya ia mengalami kondisi gawat darurat. Sebaliknya, bila pasien mengalami:

- gangguan jalan napas: tidak sadar, terdapat stridor, bronkospasme, tertelan benda asing
- gangguan bernapas: frekuensi napas <10 atau >28 kali permenit, SpO_2 <93%

- gangguan sirkulasi: frekuensi jantung < 50 atau >120 kali permenit
- gangguan kesadaran: penurunan kesadaran, *Glasgow Coma Scale* (GCS)<12

maka ia berada dan kondisi gawat darurat dan memerlukan tindakan medis untuk mengatasinya. Agar dapat menilai kondisi awal pasien gawat darurat secara cepat dan tepat perlu dilakukan anamnesis singkat dan pemeriksaan secara sistematis terhadap adanya gangguan jalan napas (A, *airway*), pernapasan (B, *breathing*), sirkulasi (C, *circulation*), neurologis (D, *disability*), dan permukaan tubuh (E, *exposure*).

Anamnesis

Anamnesis singkat baik kepada pasien maupun kepada keluarga atau orang terdekat yang mengetahui kondisi pasien harus dapat menggali gejala utama yang pasien rasakan sebelum dan saat mengalami kondisi gawat darurat. Anamnesis tersebut harus dapat menentukan apakah pasien tersebut termasuk dalam kasus trauma/non-trauma, kasus bedah/non-bedah, kasus keracunan obat/toksin.

Pemeriksaan Fisis

Pemeriksaan jalan napas harus mengkaji apakah pasien mengalami obstruksi jalan napas, gangguan proteksi jalan napas, edema mukosa laring akibat anafilaksis atau aspirasi benda asing. Bila pasien dapat diajak berbicara dan ia dapat menjawab dengan suara normal dan memberikan jawaban sesuai pertanyaan maka dapat dinilai bahwa jalan napas paten dan perfusi otak baik. Namun, bila pasien tidak bisa menjawab maka kemungkinan adanya obstruksi jalan napas tidak dapat disingkirkan. Lidah sering menyebabkan obstruksi jalan napas pada pasien penurunan kesadaran. Obstruksi jalan napas ini dapat diatasi dengan melakukan manuver mengangkat dagu (*chin lift*) dan menengadahkan kepala (*head tilt*). Pada pasien trauma dengan kecurigaan trauma tulang vertebra servikal, manuver yang digunakan adalah mendorong rahang ke depan (*jaw thrust*). Lepaskan gigi palsu bila pasien menggunakannya. Pasien yang bisa batuk dapat mempertahankan jalan napas dan tidak membutuhkan *oropharyngeal airway* (Guedel) yang dapat mencetuskan muntah. Pilihan untuk pasien tersebut adalah *nasopharyngeal airway*. Bila refleks batuk pasien tidak ada, maka cara aman untuk memberikan napas dan menjaga jalan napas adalah intubasi endotrakeal.

Pemeriksaan pernapasan harus mengkaji apakah pasien bernapas normal, mengalami peningkatan kerja pernapasan (*work of breathing*), hipoksia, fatigue, terdapat pneumotoraks, asma, anafilaksis, gagal jantung, pneumonia, atau PPOK. Kedua paru harus diyakinkan terjadi ventilasi (pernapasan) yang adekuat dengan cara melakukan inspeksi gerakan dada dan auskultasi suara napas, terutama di aksila untuk menilai ventilasi hingga ke alveolus di perifer paru dan juga di epigastrium untuk meyakinkan bahwa udara tidak masuk lambung. Hitung pula laju pernapasan pasien.

Pemeriksaan sirkulasi harus mengkaji apakah sirkulasi normal atau apakah pasien mengalami perdarahan, syok, sepsis, atau terdapat sindrom koroner akut, gagal jantung, atau aritmia. Penilaian sirkulasi dapat dilakukan dengan menilai warna kulit, suhu akral, waktu pengisian kapiler (*capillary refill time*, CRT), perabaan nadi, dan pemeriksaan jantung. Bila teraba a.karotis maka diperkirakan tekanan darah sistolik (TDs) di atas 60 mmHg, sedangkan a.femoral teraba bila TDs di atas 70 mmHg, dan a.radialis teraba bila TDs di atas 80 mmHg.

Penilaian neurologis harus mengkaji apakah pasien mengalami penurunan kesadaran, hipoglikemia, meningismus, kondisi pupil, anggota gerak, dan saraf kranial. Penilaian permukaan tubuh harus mengkaji apakah pasien mengalami kemerahan (*rash*), hipotermia atau hipertermia (demam), dan tanda-tanda atau stigmata penyakit kronis. Pemeriksaan penunjang yang harus dikerjakan segera adalah penilaian saturasi oksigen pada pulse oksimetri; pemeriksaan elektrokardiografi (EKG), penilaian oksigenasi, ventilasi, asam basa, dan elektrolit melalui analisis gas darah (AGD); pemeriksaan gula darah dan laktat.

Kegawatdaruratan medis akut dapat merupakan akibat penyakit akut (misalnya gagal napas pada pneumonia atau tension pneumotoraks pada trauma dada) atau merupakan kondisi akut dari suatu penyakit kronik (misalnya hiperkalemia pada penyakit ginjal kronik atau syok kardiogenik pada sindrom koroner akut).

PENATALAKSANAAN AWAL

Saat melakukan penilaian awal, secara simultan dilakukan tindakan untuk mengatasi kegawatan yang terjadi (sesuai indikasi). Pada pasien henti jantung atau henti napas yang ditandai oleh adanya penurunan kesadaran dan pernapasan tidak normal, maka dilakukan resusitasi jantung paru. Pada pasien yang mengalami gangguan pernapasan maka dapat dilakukan tindakan memposisikan pasien setengah duduk, pemberian oksigen, inhalasi, intubasi, torakosentesis, dan penggunaan ventilatasi mekanik. Pada pasien dengan gangguan sirkulasi maka dapat diberikan cairan, transfusi, vasoaktif, inotropik, perikardio-sentesis. Terapi diberikan sesuai dengan patofisiologi kegawatdaruratan yang terjadi. Asidosis metabolik (laktat) yang sering dijumpai, akibat gangguan pengiriman oksigen hendaknya tidak rutin dikoreksi dengan natrium bikarbonat, melainkan dengan memperbaiki gangguan oksigenasi, ventilasi, dan sirkulasi pada pasien. Natrium bikarbonat sudah tidak direkomendasikan pemberiannya pada resusitasi jantung paru.

PENGELOLAAN LANJUT

Bila kegawatan yang mengancam nyawa telah teratasi, maka dilakukan pemeriksaan yang lebih lengkap dan komprehensif untuk menilai dan mencari penyebab kegawatan, status hemostasis, metabolik, inflamasi, dan infeksi. Pada anamnesis digali kembali keluhan pasien, onset, perkembangan gejala, gejala penyerta, dan terapi yang sudah didapat; riwayat mengalami gejala yang sama sebelumnya; riwayat pengobatan dan alergi; riwayat sosial.

Pada pemeriksaan fisis, tanda vital (frekuensi jantung, tekanan darah, frekuensi napas, suhu, dan kesadaran) diperiksa pertama kali dan menjadi parameter beratnya kondisi pasien. Pemeriksaan tanda vital dilakukan secara berkala dan didokumentasikan. Pemeriksaan fisik terutama diarahkan pada organ tertentu sesuai keluhan dan selanjutnya pada sistem organ lain yang mungkin menjadi penyebabkan keluhan. Pemeriksaan penunjang dilakukan sesuai dengan indikasi, seperti elektrokardiografi, gula darah, urinalisis.

PENUTUP

Penatalaksanaan penyebab kegawatdaruratan harus dilakukan sesuai dengan penyebab. Misalnya pada pasien yang mengalami henti jantung akibat gagal napas karena edema paru dan hiperkalemia pada gagal ginjal kronik, tindakan pertama kali adalah resusitasi jantung paru, penggunaan ventilator dan terapi untuk mengatasi kadar kalium darah yang tinggi seperti kalsium glukonas, natrium bikarbonat, furosemid, dan insulin. Saat oksigenasi dan hemodinamik membaik, namun kalium tetap tinggi dan terdapat aritmia, maka perlu dilakukan hemodialisis segera. Perawatan lanjut pasien kegawatdaruratan dilakukan di ruangan yang memiliki pemantauan ketat seperti high care unit atau *intensive care unit*

REFERENSI

1. Wardrope J, Laird C, Driscoll P. The ABC of community emergency care: 1. Introduction, series summary, the system of care. Emerg Med J. 2004; 21: 89-94.
2. Wardrope J, Mackenzie R. The ABC of community emergency care: 2. The system of assessment and care of the primary survey positive patient. Emerg Med J. 2004; 21: 216-25.
3. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: Section 1. Executive summary. Resuscitation. 2010; 81: 1219-76.
4. Driscoll P, Skinner D. Initial Assessment and management I: primary survey. Brit Med J. 1990; 300: 1265-7.

546

REHIDRASI

Rizka Humardewayanti Asdie, Doni Priambodo Witjaksono, Soebagjo Loehoeri

PENDAHULUAN

Rehidrasi adalah usaha mengembalikan ke keadaan hidrasi yang normal dari keadaan dehidrasi. Dehidrasi dalam pengertian klinis adalah tubuh kekurangan air beserta elektrolit-elektrolitnya. Tujuan utama rehidrasi ini adalah pengembalian cairan badan ke volume normal, osmolaritas yang efektif dan komposisi yang tepat untuk keseimbangan asam basa. Jumlah dan jenis cairan yang diberikan tergantung pada analisis keadaan dehidrasinya. Analisis harus dilakukan setiap saat untuk mengevaluasi keadaan pasien. Seperti halnya penatalaksanaan keadaan klinis yang lain, pada dehidrasipun dibutuhkan kombinasi data, logika dan empirisme dengan tujuan juga menghilangkan komplikasi-komplikasi yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan asam basa. Pada keadaan tertentu kadang-kadang dituntut pemberian obat-obat lain yang dibutuhkan, misalnya pada pasien asidosis diabetik harus diberikan insulin segera setelah pemberian glukosa dan kalium, pada insufisiensi adrenokortikal harus diberikan kortison atau hidrokortison lain (alfa fluorohidrokortison). Bila keadaan hidrasi ini sudah tercapai, barulah diteruskan dengan menjaga keadaan hidrasi normal dengan tetesan pemeliharaan (*maintenance*).

Untuk memilih jenis cairanyang dibutuhkan harus diteliti betul kasus per kasus, apakah seseorang pasien kekurangan air saja ataukah kekurangan air beserta elektrolit di dalamnya ataukah sudah ada gangguan keseimbangan asam basa. Gangguan asam basa sangat tergantung pada fungsi ginjal dan paru. Masalahnya menjadi lebih kompleks lagi bila ternyata pasien juga mengalami gangguan ginjal dan paru.

EPIDEMIOLOGI

Diare hingga saat ini masih merupakan penyakit yang tersering yang menyebabkan dehidrasi, khususnya di negara-negara yang sedang berkembang seperti di Asia khususnya di Asia Selatan dan Asia Tenggara, Amerika Selatan dan Afrika. Walaupun usaha WHO untuk mengantisipasi keadaan tersebut sampai saat ini telah menunjukkan perbaikan dari tahun ke tahun, tetapi di negara yang masih berkembang diare masih merupakan penyebab utama terjadinya dehidrasi. Di Indonesia sendiri diare masih merupakan penyakit urutan ke enam dari sepuluh besar pola penyakit yang ada. Angka kesakitan diare (IR) dari tahun 1986 sampai 1991 berkisar 19,46 – 27,22 per seribu pasien, sedang angka kematian (CFR) berkisar 0,02 – 0,034 per seribu pasien. Pada survei yang dilakukan di Amerika serikat oleh *FoodNet* dari tahun 1998 sampai 1999 dilaporkankan diare akut selama 4 minggu 6 % dengan rata-rata 0,72 episode per orang dewasa per tahun, untuk anak-anak dengan 1,1 episode per tahun dan untuk geriatri usia diatas 65 tahun 0,32 episode per tahun. Pada penelitian tahun 2000 yang dilakukan di Amerika Serikat angka perkiraan penyakit hati dan gastrointestinal berkisar 135 juta kasus pertahun yang disebabkan oleh *non foodborne* dan 76 juta kasus yang disebabkan oleh *foodborne.*

Hasil survei Program Pemberantasan (P2) Diare di Indonesia menyebutkan bahwa angka kesakitan diare di Indonesia pada tahun 2000 sebesar 301 per 1.000 penduduk dengan episode diare balita adalah 1,0 – 1,5 kali per tahun. Tahun 2003 angka kesakitan penyakit ini meningkat menjadi 374 per 1.000 penduduk dan merupakan penyakit dengan frekuensi KLB kedua tertinggi setelah DBD[3]. Survei Departemen Kesehatan (2003), penyakit diare menjadi penyebab kematian nomor dua pada balita, nomor tiga pada bayi, dan nomor lima pada semua umur. Kejadian diare pada golongan balita secara proporsional lebih banyak dibandingkan kejadian diare pada seluruh golongan umur yakni sebesar 55 persen.

Angka kematian diare akut di negara berkembang telah menurun dari 4,5 juta kematian pada tahun 1979 menjadi 1,6 juta pada tahun 2002 namun angka kejadian diare akut masih masuk urutan 5 besar dari penyakit yang sering menyerang anak Indonesia. Kejadian diare akut di Indonesia diperkirakan masih sekitar 60 juta episode setiap tahunnya dan 1-5 persen diantaranya berkembang menjadi diare kronis. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa dari 35 persen seluruh kematian balita akibat diare disebabkan oleh diare akut.

Kebijakan pemerintah dalam pemberantasan penyakit diare antara lain bertujuan untuk menurunkan angka kesakitan, angka kematian, dan penanggulangan kejadian luar biasa (KLB). Departemen Kesehatan RI melalui Keputusan Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (PPM & PL) telah mengeluarkan Pedoman Pelaksanaan dan Pemantauan Program Pemberantasan Diare dengan tujuan khusus menurunkan angka kematian pada semua umur dari 54 per 100.000 penduduk menjadi 28 per 100.000 penduduk, menurunkan angka kematian balita dari 2,5 per 1.000 balita menjadi 1,25 per 1.000 balita dan menurunkan angka fatalitas kasus (CFR) diare pada KLB dari 1-3,8 persen menjadi 1,5 persen.

ETIOLOGI

Secara garis besar dikenal 3 macam kehilangan cairan badan:

1. Kehilangan cairan sebagai akibat kehilangan air dari badan baik karena kekurangan pemasukan air atau kehilangan air berlebih melalui paru, kulit, ginjal, atau saluran makanan. Keadaan ini sering disebut dengan *pure dehydration* atau *dehydration hypertonic* atau *water deficit* atau *water deficiency* atau *pure water depletion*. Kehilangan cairan tipe ini biasa terjadi karena:
    a. Kehilangan cairan karena pemasukan air tidak mencukupi, misalnya: orang-orang yang kehabisan air minum di kapal yang rusak di tengah laut atau di padang pasir; kesukaran atau tidak bisa menelan, misalnya pada orang yang debil, koma atau disfagia; rangsangan haus hilang, misalnya pada orang tua dengan aterosklerosis serebral, tumor otak, poliomielitis tipe bulbar, meningitis atau kerusakan otak lainnya.
    b. Kehilangan cairan karena pengeluran melalui ginjal berlebihan: pada ginjal yang normal, misalnya pada diabetes insipidus, karena kelebihan elektrolit atau hiperosmoler dan pada pemasukan air yang berlebihan; pada gangguan fungsi ginjal yang disebut *nephrogenic diabetes insipidus*, misalnya pada pyelonefritis kronik, glumerulonefritis, ginjal polikistik, fase diuresis pada kegagalan ginjal akut, penyumbatan sebagian saluran kemih, hipokalemi, aldosteronisme primer, paska transplantasi ginjal, efek toksik litium karbonat, atau anestesia yang mengandung *penthrane (methoxyflurane)*.
    c. Kehilangan cairan karena sebab lain seperti: pengeluaran air berlebihan seperti melalui paru, orang-orang yang kontak dengan sinar matahari dalam waktu yang lama tanpa minum, pada hiperventilasi dan demam; pengeluaran air yang berlebihan misalnya luka bakar (kombusio); pengeluaran air yang berlebihan melalui saluran cerna, misalnya pada gastroenteritis akut/*choleriform diarrhea*.
2. Kehilangan cairan karena kelebihan elektrolit (*solute lcading hypertonicity*). Kehilangan cairan karena ekskresi urin yang mengandung banyak elektrolit seperti natrium, klorida, kalium dan anion serta kation lain-lain, atau bahan-bahan yang bukan ion seperti dekstrosa, fruktosa atau urea, asam amino dan benda-benda nitrogen lainnya. Kehilangan cairan ini bisa karena:
    a Pemberian makanan yang mengandung banyak garam dekstrosa, protein dan substansi lain dengan air yang tidak mencukupi pada pasien dengan koma.
    b. Pemberian makanan yang mengandung susu dan krim tanpa air pada pasien dengan perdarahan lambung.
    c. Pemberian makanan dengan karbohidrat tinggi pada orang-orang yang baru sembuh dari luka bakar yang berat.
    c. Pasien dengan asidosis diabetik berat yang tidak diobati.
    e. Keadaan lainnya yang berhubungan dengan hiperosmolaritas
3. Kehilangan cairan karena hiperosmolaritas. Hal ini terjadi jika cairan ekstraselular karena suatu sebab menjadi hiperosmoler, misalnya karena hiperosmoler hiperglikemia, koma diabetik non ketoasidotik atau hiperosmolaritas yang terjadi karena pemberian substansi baik per parenteral maupun per rektal yang dapat meningkatkan osmolaritas darah; koma hiperglikemik hiperosmolar dapat juga terjadi pada dialisis peritoneal. Hiperosmolar dapat juga terjadi pada angiografi dengan kontras, sesudah pemberian natrium sulfat intravena pada hiperkalsemia, sesudah pemberian makanan hipertonik pada mega colon dan pada pasien yang baru sembuh dari luka bakar yang berat.

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Dalam penatalaksanaan rehidrasi haruslah diketahui terlebih dahulu patogenesis dehidrasi termasuk patofisiologinya. Cairan di dalam tubuh terdiri dari unsur-unsur cairan ekstraselular, intraselular dan intersisial. Jumlah air dalam tubuh dewasa dengan rata-rata berat badan 70 kg mendekati 40 liter, rata-rata 52% berat badannya. Pada bayi yang baru lahir, mungkin mencapai 75% dari berat badan, kemudian menurun secara progresif dari lahir sampai umur tua. Kebanyakan penurunan terjadi dalam waktu 10 tahun awal kehidupan. Juga kegemukan menurun presentase air dalam tubuh, kadang mencapai 45%.

Ambilan dan Keluaran Air

Kebanyakan ambilan air tiap hari masuk melalui oral. Hampir dua pertiga dalam bentuk air murni atau dalam bentuk minuman lain dan sisanya dari makanan yang dimakan. Sejumlah kecil juga disintesis dalam tubuh sebagai hasil oksidasi dari makanan. Jumlah sekitar 150 dan 250 ml/hari, tergantung dari derajat metabolismenya.

Tabel 1 menunjukkan rute air yang hilang dari tubuh dalam keadaan yang berbeda. Normal dalam suatu lingkungan suhu 68^{0}F (20^{0}C) hampir 1400ml dan 2300 ml ambilan air hilang lewat urin, 100 ml lewat feses dan 100 ml lewat keringat. Sisanya 700 ml hilang lewat evaporasi dari respirasi atau difusi lewat kulit, yang kita sebut dengan *insensible water loss.*

Rata-rata hilangnya air oleh difusi lewat kulit mendekati 300-400 ml/hari, jumlah ini juga sama dengan seseorang yang dilahirkan tanpa kelenjar keringat. Dengan kata lain, molekul air secara difus menembus sel-sel kulit, yang dilapisi oleh jaringan tanduk kulit, yang terisi oleh kolesterol, bertindak sebagai pelindung terhadap hilangnya air oleh proses difusi.

Tabel 1. Kehilangan Air Per Hari (ml)

	Suhu normal	Cuaca panas	Latihan berat dan lama
Insensuble loss:			
Kulit	350	350	350
Saluran napas	350	250	650
Urin	1400	1200	500
Keringat	100	1400	5000
Feses	100	100	100
Total	2300	3300	6500

(Sumber: Guyton, 1991)

Semua udara yang melalui alat pernapasan mencapai kelembaban yang jenuh, sampai tekanan uap hampir 47 mmHg, sebelum dikeluarkan. Tekanan uap udara luar yang terhisap melalui paru-paru biasanya jauh di bawah 47 mmHg, sehingga mengakibatkan rata-rata air yang hilang melalui paru berkisar 300-400ml/hari. Karena tekanan udara luar menurun dengan menurunnya temperatur, hilangnya air yang melewati paru terbanyak dalam cuaca yang sangat dingin dan hanya sedikit dalam cuaca yang sangat panas. Hal ini menerangkan perasaan kering dalam saluran pernapasan yang terjadi pada cuaca dingin. Sedangkan dalam cuaca yang sangat panas, air yang hilang dalam keringat ditingkatkan mencapai 1,5-2 liter/jam, sehingga mengurangi cairan tubuh dengan cepat.

Latihan meningkatkan hilangnya air lewat 2 jalan. Pertama, latihan meningkatkan derajat pernapasan, dengan meningkatkan kenaikan hilangnya air lewat saluran pernapasan sesuai dengan meningkatnya derajat ventilasi. Kedua, latihan meningkatkan panas badan dan akibatnya menghasilkan keringat yang berlebihan.

Unsur-unsur Cairan Tubuh

Sekitar dari 25 sampai 40 liter cairan tubuh ada dalam 75 trilyun sel tubuh, disebut cairan intraselular. Masing-masing sel berisi cairan yang berisi campuran beberapa unsur yang berbeda, namun konsentrasi unsur-unsur ini serupa antara satu sel dengan yang lainnya.

Semua cairan yang berada di luar sel disebut cairan ekstraselular, merupakan cairan yang konstan, rata-rata 15 liter pada orang dewasa dengan berat badan 70 kg. Cairan ekstraselular ini terbagi menjadi cairan interstisial, plasma, cairan serebrospinal, cairan intraokuler, cairan traktus gastrointestinal, dan cairan ruang potensial.

Plasma adalah bagian dari darah yang non selular, yang merupakan bagian dari cairan ekstraselular dan berhubungan dengan cairan intertisial melalui lubang-lubang dalam kapiler secara terus menerus. Volume plasma rata-rata 3 liter pada dewasa normal.

Darah berisi cairan ekstraselular (plasma) dan cairan intraselular (dalam darah sendiri). Rata-rata volume darah dewasa normal mendekati 5000 ml, sekitar 3000 ml berupa plasma dan 2000 ml berupa sel darah. Nilai ini sangat bergantung dengan jenis kelamin, berat badan, dan faktor- faktor yang mempengaruhi volume darah. Secara fisiologis, jumlah cairan tubuh pada orang dewasa berkisar 45-70 % berat badan (BB), rata- rata 57%, dan bergantung dengan gemuk dan kurusnya seseorang, sedangkan pada anak-anak cairan tubuh berkisar 70-80% berat badan, rata-rata 75%.

Cairan tubuh terdiri dari:

- Cairan intraselular (CIS) : 40% BB
- Cairan ekstraselular (CES) : plasma (5% BB) dan cairan interstisial (15% BB)
- Cairan trans selular (CTS) : 1-3% BB

Unsur–unsur Cairan Ekstraselular

Pada cairan plasma dan cairan interstisial mengandung sejumlah besar ion Na$^+$ dan ion Cl, sejumlah besar ion bikarbonat dan sejumlah kecil ion K, Ca^{++}, Mg^{++}, PO4, SO4 serta ion asam organik.

Unsur–unsur Cairan Intraselular

Cairan Intraselular hanya berisi sejumlah kecil Na^+, dan Cl^- dan hampir sama sekali tidak terdapat ion Ca^{++}, tetapi mengandung sejumlah besar K^+ dan $PO4^-$, dan sejumlah kecil Mg^{++} dan ion $SO4^-$. Sel- sel berisi sejumlah besar protein, hampir mencapai 4 kali lipat dibandingkan di plasma.

Absorpsi Air dan Elektrolit

Sejumlah kecil cairan hanya terserap dalam mukosa lambung, tetapi air terserap baik melalui mukosa usus halus dan mukosa usus besar untuk mengatur naik turunnya nilai osmotik. Na^+ berdifusi ke dalam dan keluar usus halus tergantung dengan naik turunnya konsentrasi. Karena membran lumen usus halus dan usus besar permeabel terhadap Na^+, dan membran basolateral mengandung Na^+ K^+ ATPase, sehingga Na^+ aktif diserap.

Dalam usus halus, transportasi Na^+, penting untuk menyerap glukosa, asam amino dan bahan lainnya. Adanya glukosa dalam dalam lumen usus membantu reabsorbsi Na^+. Hal ini merupakan fisiologi dasar pengobatan hilangnya Na^+ dan air pada diare dengan pemberian larutan yang berisi glukosa dan NaCl. Begitu juga gandum berguna untuk pengobatan diare.

Ion Cl secara normal disekresi ke dalam lumen usus halus oleh saluran Cl^- yang diaktivasi oleh siklik AMP. Enterosit juga menyerap Na, K, Cl dengan bantuan suatu *cotransporter* Ina^+ - IK^+ - 2Cl dalam membran basolateral.

Tabel 2. Keseimbangan Air Harian pada Saluran Cerna

Masukan		2000 ml
Sekresi endogen		7000 ml
Kelenjar ludah	1500 ml	
Perut	2500 ml	
Empedu	500 ml	
Pankreas	1500 ml	
Usus	1000 ml	
	·7000 ml	
Total input		9000 ml
Reabsorbsi	8800 ml	
Ileum	5500 ml	
Colon	1300 ml	
	8800 ml	
Balans di tinja		200 ml

(Sumber: Ganong, 1993)

Pada penyakit kolera yang disebabkan oleh *vibrio kholera* yang tinggal di lumen usus, menghasilkan suatu toksin yang mengikat adenosin difosfat ribosilase subunit G5, menghambat aktivasi GTPase, perubahan ini menyebabkan stimulasi adenilsiklase yang berkepanjangan dan berakibat kenaikan siklik AMP intraselular.

Pada diare yang disebabkan *Escherichia coli* menghasilkan toksin yang serupa, di mana akumulasi siklik AMP menaikan sekresi Cl^- dari kelenjar intestinal dan menghambat fungsi mukosa pembawa Na^+, dengan hasil akhir menurunkan absorbsi NaCl. Kenaikan elektrolit dan air mengisi usus sehingga timbul diare. Na^+K^+ATPase dan Na/glukosa *cotransporter* tak terpengaruh, sehingga reabsorbsi glukosa dan Na^+ tetap terjadi.

Air bergerak keluar masuk usus sampai tekanan osmotik isi usus sama dengan plasma. Isi duodenum osmolaritasnya bisa hipotonik atau pun hipertonik tergantung pada makanan yang dicerna, tetapi pada waktu makanan masuk ke jejunum, osmolaritasnya mendekati plasma. Osmolaritas dipertahankan sepanjang sisa seluruh usus halus, partikel osmotik aktif yang dihasilkan oleh pencernaan diambil lewat absorpsi dan air mengalir secara pasif keluar dari usus besar mengikuti osmotikyang dihasilkan. Dalam usus besar Na dipompakan keluar dan air mengalir secara pasif dengannya, sesuai dengan naik turunnya osmolaritas.

Ada beberapa sekresi K ke dalam lumen usus, terutama sebagai komponen mukus, tetapi sebagian terbanyak, perpindahan K ke dalam usus disebabkan karena difusi. Ion K dapat juga disekresikan ke dalam kolon. Akumulasi K dalam kolon adalah akibat kerja dari H^+-K^+ ATPase dalam membran sel lumen kolon bagian distal, dengan hasil akhir transportasi K^+ yang aktif ke dalam sel. Walaupun demikian, hilangnya cairan di ileum dan kolon pada diare kronik dapat menyebabkan hipokalemi berat.

Jika diet mengandung K tinggi untuk jangka panjang, sekresi aldosteron meningkatdan lebih banyak K yang disekresikan ke dalam kolon, dikarenakan pompa Na+ K+ ATPase di dalam membran sel, menyebabkan konsentrasi kenaikan K intraselular dan difusi K dari lumen ke dalam membran sel.

HOMEOSTASIS DAN PATOFISIOLOGI

Untuk keseimbangan cairan tubuh dan elektrolitnya, mekanisme homeostasis diselenggarakan oleh :

a. Ginjal, dengan mekanisme renin-angiotensin, mempengaruhi tekanan darah
b. Kelenjar anak ginjal, dengan mekanisme aldosteron akan mempengaruhi retensi Na
c. Kelenjar hipofisis, dengan mekanisme ADH, akan mempengaruhi resorpsi air
d. Paru-paru, dengan mekanisme asidosis-alkalosis untuk menjaga asam basa

KLASIFIKASI DEHIDRASI DENGAN MANIFESTASI KLINIS

Derajat dehidrasi seseorang berdasarkan defisit berat badan, dapat digolongkan sebagai berikut:

- Dehidrasi ringan (defisit < 5% BB)
- Keadaan umum sadar baik, rasa haus +, sirkulasi darah nadi normal, pernapasan biasa, mata agak cekung, turgor biasa, kencing biasa.
- Dehidrasi sedang (defisit 5-10% BB)
- Keadaan umum gelisah, rasa haus ++, sirkulasi darah nadi cepat (120-140), pernapasan agak cepat, mata cekung, turgor agak berkurang, kencing sedikit.
- Dehidrasi berat (defisit > 10% BB)
- Keadaan umum apatis/koma, rasa haus +++, sirkulasi darah nadi cepat (>140), pernapasan Kussmaul (cepat dan dalam), mata cekung sekali, turgor kurang sekali, kencing tidak ada.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan kelainan antara lain:

1. Hematokrit, biasanya meningkat akibat hemokonsentrasi
2. Peningkatan berat jenis plasma
3. Peningkatan protein total
4. Kelainan pada astrup (asidosis metabolik)
5. Sel darah putih meningkat (karena hemokonsentrasi)
6. Fosfatase alkali meningkat
7. Natrium dan kalium masih normal, setelah rehidrasi kalium ion dalam serum merendah

DIAGNOSIS

Di negara yang sedang berkembang dengan fasilitas laboratorium yang terbatas tidak semua diagnosis etiologi bisa ditegakkan, sehingga sering kali diagnosis klinis yang dapat digunakan. Media kultur yang tidak lengkap, hasil kultur yang tidak tumbuh, sehingga diagnosis klinis lah yang digunakan.

Diagnosis etiologi penyebab diare akut atau dehidrasi di bagi atas:

1. Virus

Merupakan penyebab diare akut terbanyak pada anak (70 –80%). Beberapa jenis virus penyebab diare akut:

- *Rotavirus* serotype 1, 2, 8, dan 9: pada manusia. Serotype 3 dan 4 didapati pada hewan dan manusia. Dan serotype 5, 6, dan 7 didapati hanya pada hewan.
- *Norwalk virus*: terdapat pada semua usia, umumnya akibat *food borne* atau *water borne* transmisi, dan dapat juga terjadi penularan *person to person.*
- *Astrovirus*, didapati pada anak dan dewasa
- *Adenovirus* (type 40, 41)
- *Small bowel structured virus*
- *Cytomegalovirus*

2. Bakteri

- *Enterotoxigenic E.coli* (ETEC). Mempunyai 2 faktor virulensi yang penting yaitu faktor kolonisasi yang menyebabkan bakteri ini melekat pada enterosit pada usus halus dan enterotoksin (*heat labile* (HL) dan *heat stabile* (ST) yang menyebabkan sekresi cairan dan elektrolit yang menghasilkan *watery diarrhea.* ETEC tidak menyebabkan kerusakan brush border atau menginvasi mukosa.
- *Enterophatogenic E.coli* (EPEC). Mekanisme terjadinya diare belum jelas. Didapatinya proses perlekatan EPEC ke epitel usus menyebabkan kerusakan dari membrane mikro vili yang akan mengganggu permukaan absorbsi dan aktifitas disakaridase.
- *Enteroaggregative E.coli* (EAggEC). Bakteri ini melekat kuat pada mukosa usus halus dan menyebabkan perubahan morfologi yang khas. Bagaimana mekanisme timbulnya diare masih belum jelas, tetapi sitotoksin mungkin memegang peranan.
- *Enteroinvasive E.coli* (EIEC). Secara serologi dan biokimia mirip dengan *Shigella.* Seperti *Shigella,* EIEC melakukan penetrasi dan multiplikasi didalam sel epitel kolon.
- *Enterohemorrhagic E.coli* (EHEC). EHEC memproduksi *verocytotoxin* (VT) 1 dan 2 yang disebut juga *Shiga-like toxin* yang menimbulkan edema dan perdarahan diffuse di kolon. Pada anak sering berlanjut menjadi *hemolytic-uremic syndrome.*
- *Shigella spp.* Shigella menginvasi dan multiplikasi didalam sel epitel kolon, menyebabkan kematian sel mukosa dan timbulnya ulkus. Shigella jarang masuk kedalam alian darah. Faktor virulensi termasuk: *smooth lipopolysaccharide cell-wall antigen* yang mempunyai aktifitas endotoksin serta membantu proses invasi dan toksin (*Shiga toxin* dan *Shiga-like toxin*) yang bersifat sitotoksik dan neurotoksik dan mungkin menimbulkan *watery diarrhea*
- *Campylobacter jejuni (helicobacter jejuni).* Manusia terinfeksi melalui kontak langsung dengan hewan (unggas, anjing, kucing, domba dan babi) atau dengan feses hewan melalui makanan yang terkontaminasi seperti daging ayam dan air. Kadang-kadang infeksi dapat menyebar melalui kontak langsung *person to person. C.jejuni* mungkin menyebabkan diare melalui invasi ke dalam usus halus dan usus besar.Ada 2 tipe

toksin yang dihasilkan, yaitu *cytotoxin* dan *heat-labile enterotoxin*. Perubahan histopatologi yang terjadi mirip dengan proses *ulcerative colitis*.

- *Vibrio cholerae* 01 dan *V. choleare* 0139. Air atau makanan yang terkontaminasi oleh bakteri ini akan menularkan kolera. Penularan melalui *person to person* jarang terjadi. *V.cholerae* melekat dan berkembang biak pada mukosa usus halus dan menghasilkan enterotoksin yang menyebabkan diare. Toksin kolera ini sangat mirip dengan *heat-labile toxin* (LT) dari ETEC. Penemuan terakhir adanya enterotoksin yang lain yang mempunyai karakteristik tersendiri, seperti *accessory cholera enterotoxin* (ACE) dan *zonular occludens toxin* (ZOT). Kedua toksin ini menyebabkan sekresi cairan kedalam lumen usus.
- *Salmonella (non thypoid). Salmonella* dapat menginvasi sel epitel usus. Enterotoksin yang dihasilkan menyebabkan diare. Bila terjadi kerusakan mukosa yang menimbulkan ulkus, akan terjadi *bloody diarrhea*

3. Protozoa

- *Giardia lamblia*. Parasit ini menginfeksi usus halus. Mekanisme patogensis masih belum jelas, tapi dipercayai mempengaruhi absorbsi dan metabolisme asam empedu. Transmisi melalui rute fecal-oral. Interaksi host-parasite dipengaruhi oleh umur, status nutrisi, endemisitas, dan status imun. Di daerah dengan endemisitas yang tinggi, giardiasis dapat berupa asimtomatis, kronik, diare persisten dengan atau tanpa malabsorbsi. Di daerah dengan endemisitas rendah, dapat terjadi wabah dalam 5 – 8 hari setelah terpapar dengan manifestasi diare akut yang disertai mual, nyeri epigastrik dan anoreksia. Kadang-kadang dijumpai malabsorbsi dengan faty stools,nyeri perut dan gembung.
- *Entamoeba histolytica*. Prevalensi disentri amoeba ini bervariasi, namun penyebarannya di seluruh dunia. Insidennya meningkat dengan bertambahnya umur, dan terbanyak pada laki-laki dewasa. Kira-kira 90% infksi asimtomatik yang disebabkan oleh *E.histolytica* non patogenik (*E.dispar*). Amebiasis yang simtomatik dapat berupa diare yang ringan dan persisten sampai disentri yang fulminant.
- *Cryptosporidium*. Dinegara yang berkembang, *cryptosporidiosis* 5 – 15% dari kasus diare pada anak. Infeksi biasanya simtomatik pada bayi dan asimtomatik pada anak yang lebih besar dan dewasa. Gejala klinis berupa diare akut dengan tipe *watery diarrhea*, ringan dan biasanya *self-limited*. Pada penderita dengan gangguan sistim kekebalan tubuh seperti pada penderita AIDS, cryptosporidiosis merupakan *reemerging disease* dengan diare yang lebih berat dan resisten terhadap beberapa jenis antibiotik.
- *Microsporidium spp*
- *Isospora belli*
- *Cyclospora cayatanensis*

4. Helminths

- *Strongyloides stercoralis*. Kelainan pada mucosa usus akibat cacing dewasa dan larva, menimbulkan diare.
- *Schistosoma spp*. Cacing darah ini menimbulkan kelainan pada berbagai organ termasuk intestinal dengan berbagai manifestasi, termasuk diare dan perdarahan usus..
- *Capilaria philippinensis*. Cacing ini ditemukan di usus halus, terutama jejunum, menyebabkan inflamasi dan atrofi villi dengan gejala klinis *watery diarrhea* dan nyeri abdomen.
- *Trichuris trichuria*. Cacing dewasa hidup di kolon, caecum, dan appendix. Infeksi berat dapat menimbulkan *bloody diarrhea* dan nyeri abdomen.
  - Bakteri patogen noninvasif, antara lain : *Escherichia coli, Klebsiella enterobacter, Clostridium perfringens Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*
  - Bakteri patogen invasif atau destruktif antara lain: *Salmonella, Yersinia enferocolifica, Campylobacter jejuni, Vibrio parahemolyticus, Vibrio mimicus, Vibrio vulviticus, E.coli* invasif dan *E.coli* entero hemoragik
  - Virus penyebab diare akut : *Rofa virus*
  - Protozoa penyebab diare akut : *Giardia lamblia, Amoeba histolytica*

KOMPLIKASI

Dehidrasi akibat bakteri patogen noninvasif biasanya ringan, namun pada kondisi pasien yang jelek tanpa memperoleh rehidrasi yang adekuat dapat menjadi nekrosis tubuler akut hingga bisa menyebabkan kematian yang diakibatkan dengan renjatan hipovolemik. Untuk rehidrasi sendiri jika tidak mencapai hidrasi normal dapat terjadi gagal ginjal akutdan sebaliknya jika terjadi overhidrasi bisa meninggal akibat oedem paru akut.

Dehirasi akibat bakteri patogen invasif biasanya lebih berat dibanding dengan noninvasif, dan komplikasinya semakin berat jika rehidrasinya tidak adekuat, sehingga bisa menyebabkan gagal ginjal akut dan akan terjadi oedem paru akut jika rehidrasi yang berlebihan.

Dehidrasi akibat virus komplikasinya hampir sama dengan yang disebabkan bakteri, kebanyakan lebih ringan. Sedangkan dehidrasi yang disebabkan protozoa biasanya lebih akut ataupun kronik tergantung dengan banyak maupun virulensi protozoa tersebut. Bila jumlahnya banyak dan virulensinya tinggi selain komplikasinya seperti yang disebabkan oleh bakteri juga dapat mengakibatkan perforasi usus, peritonitis maupun terjadinya abses secara emboli pada organ yang terserang.

PENGOBATAN

Pengobatan dapat dibagi menjadi: rehidrasi (suportif), pengobatan yang ditujukan etiologinya, pengobatan spesifik untuk rotavirus, dan pengobatan protozoa penyebab diare.

REHIDRASI

Rehidrasi menurut Goldberge E (1980)

Cara 1:

- Jika ada rasa haus dan tidak ada tanda-tanda klinis dehidrasi lainnya, maka kehilangan air diperkirakan 2% dari berat badan pada waktu itu.
- Jika seseorang pada waktu itu sedang berpergian 3-4 hari tanpa air dan ada rasa haus, mulut kering dan oliguria, maka defisit air diperkiraan 6% dari berat badan pada waktu itu.
- Bila ada tanda-tanda di atas ditambah dengan kelemahan fisik yang nyata, perubahan mental seperti bingung atau delirium maka defisit air sekitar 7-14% berat badan pada waktu itu.

Cara2:

Jika pasien dapat ditimbang tiap hari maka kehilangan berat badan 4 kg pada fase akut sama dengan defisit air 4 liter

Cara 3:

Dengan kenyataan konsentrasi natrium dalam plasma berbanding terbalik dengan volume air ekstraselular dengan pengertian bahwa kehilangan air tidak disertai dengan perubahan konsentrasi natrium plasma maka dapat dihitung dengan rumus :

$$\mathbf{Na2 \times BW2 = Na1 \times BW1}$$

keterangan:

- Na1: kadar natrium plasma normal (142 mEq/L)
- BW1: volume air badan normal, biasanya 60% dari BB pria dan 50% dari BB wanita
- Na2 : kadar natrium plasma sekarang
- BW2: volume air badan sekarang

Rehidrasi Menurut Daldiyono

Daldiyono (1973) mengemukakan salah satu cara menghitung kebutuhan cairan untuk rehidrasi inisial pada gastroenteritis akut/diare koliform berdasarkan sistem score (nilai).

Tabel 3. Skor Daldiyono

Gejala Klinis	**Skor**
Muntah	1
Voxs Choleric (Suara serak)	2
Kesadaran apatis	1
Kesadaran somnolen, soporous sampai koma	2
Tensi sistolik kurang atau sama dengan 90 mmHg	2
Nadi lebih atau sama dengan 120/menit	1
Napas Kussmaul (lebih dari 30/menit)	1
Turgor kulit kurang	1
Facies cholerica	2
Ekstremitas dingin	1
Jari tangan keriput (*washer hand*)	1
Sianosis	2
Umur 50 tahun atau lebih	- 1 (negatif)
Umur 60 tahun atau lebih	- 2 (negatif)

Jumlah skor dapat dihitung dan dihitung pemberian cairan dalam 2 jam :

$$\mathbf{\frac{Skor}{15} \times 10\ \%BB\ (kg) \times 1\ liter}$$

Rehidrasi menurut Morgan-Watten

Dengan mengukur berat jenis plasma :

$$\mathbf{\frac{Berat\ jenis\ plasma - 1{,}025}{0{,}001} \times BB\ (kg) \times 4}$$

Cara Pemberian

Bila pasien dapat menelan, air diberikan per oral, kecuali kalau pasien muntah-muntah. Air juga diberikan per rektal. Air murni tidak boleh diberikan perinfus dikarenakan akan menyebabkan eritrosit membengkak dan terjadi hemolisis. Oleh karena itu harus diberikan cairan per infus. Puruhito (1980) memberikan pedoman sebagai berikut:

- Ligasi pungsi

  Infus sebaiknya diberikan pada lengan untuk memudahkan perawatannya, antara lain vena jugularis eksterna, vena subklavia, vena basilika, vena sefalika, vena mediana kubiti, vena dorsalis manus atau pedis, vena safena magna.Untuk pemasangan *central venous pressure* (CVP), vena yang dipakai adalah vena jugularis eksterna, vena subklavia, vena basilika, vena sefalika, vena inguinalis interna.
- Urutan kerja:

  Lihat etiket pada botol infus, apakah sesuai dengan yang dijadwalkan, lihat kualitas cairan apakah ada kekeruhan, perubahan warna, partikel kotoran. Jarum infus yang dipalai sebaiknya yang *disposable*.

Tutup infus dibersihkan dengan alkohol dan infus set diisi dengan cairan infus terisi penuh dan tidak ada udara. Kemudian dilakukan pungsi vena di tepat yang dipilih. Jarum pungsi difiksasi pada kulit plester, lalu pengaturan tetesan dibuka sesui dengan jadwal yang diberikan.

Di samping pemberian cairan lewat infus, kita kenal pemberian cairan lewat hipodemoklinis pada pasien dengan penyakit jantung yang tidak memungkinkan pemberian lewat per oral atau infus, dengan syarat-syarat sebagai berikut:

1. Cairan harus isotonik dengan plasma. Jika hipertonik akan terjadi retribusi cairan ke jaringan interstisial dan merangsang subkutan
2. Dekstrosa 5% dan air tidak boleh diberikan subkutan karena akan terjadi difusi glukosa dari jaringan interstisial ke plasma dan difusi natrium dari plasma ke jaringan interstisial.

Kecepatan Tetesan

Biasanya kehilangan cairan dapat dikoreksi dalam 2 hari. Setengah kebutuhan diberikan pada hari yang pertama, dapat per oral, rektal atau infus. Bila kehilangan cairan cukup berat dan pemberian infus terlalu cepat, akan mengakibatkan intoksikasi air dan kejang, disebabkan sel-sel otak dengan osmolaritasnya yang tinggi dibanding dengan sel-sel lain mengalami edema dengan cepat. Untuk itu pemberian cairan dengan memperlambatnya dan selalu diukur kadar natrium serum setelah setengah kebutuhan cairan diberikan.

PENGOBATAN PADA ETIOLOGINYA

Penggunakan antibiotik terhadap bakteri patogen noninvasif, pada umumnya:

- Tetrasiklin 30 mg/kgbb peroral tiap 6 jam, selama 2 hari
- Trimetoprim 160 mg dan sulfametoksazol 800 mg, per oral, 2x/hari, selama 5 hari

Pengobatan bakteri patogen yang invasif, pada umumnya selain obat - obat di atas, dapat diberikan juga kloramphenikol ataupun ampisilin. Pengobatan untuk *Rotavirus*, yang spesifik tidak ada, jadi sifat pengobatannya hanya simtomatik atau suportif.

Sedangkan untuk pengobatan diare yang disebabkan protozoa adalah

- Untuk *Giardia lamblia* dengan Quinakrin 100 mg, 3x/hari, selama 5-7 hari atau metronidazol 250 mg, 3x/hari, selama 5-7 hari
- Untuk amoebiasis dengan metronidazol 750 mg, 3x/hari, selama 7-10 hari

PROGNOSIS

Pada umumnya baik, terutama jika mendapat penanganan cepat, tepat dan adekuat. Kematian terjadi jika mempunyai penyakit dasar yang berat dan penanganan yang tidak adekuat.

REHABILITASI

Terutama bila pasien mempunyai penyakit dasar apalagi lebih dari satu penyakit dan multiorgan seperti pada geriatri.

ASPEK KHUSUS

Penanganan rehidrasi yang terlambat dan tidak adekuat sering menimbulkan penyulit gagal ginjal, tetapi jarang yang memerlukan hemodialisis kecuali kalau memang mempunyai penyakit dasar berat dan lama, misalnya diabetes melitus.

REFERENSI

Daldiyono H et al., Menghitung jumlah cairan untuk Initial Rehidrasi pada Gastrointestinal akut/Choleriform Diarrhea dengan sistem skore. Naskah Lengkap KOPAPDI, 1973 : 489 - 95.

Depkes RI, 2005a, Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor: 1216/MENKES/SK/XI/2001 tentang Pedoman Pemberantasan Penyakit Diare,Edisi ke-4, Jakarta.

Depkes RI, 2005b, Rencana Pembangunan Kesehatan Tahun 2005-2009, Jakarta.

DuPont HL : Guidelines on Acute Infectious Diarrhea in Adults, American Journal of Gastroenterology, Vol.92, No.11, November 1997.

Goldfinger SE : Constipation, Diarrhea, and Disturbances of Anorectal Function, *In* : Braunwald, E, Isselbacher, K.J, Petersdorf, R.G, Wilson, J.D, Martin, J.B, Fauci AS (Eds) : *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11th Ed. McGraw-Hill Book Company, New York, 1987, 177 - 80.

Ganong WF. Review of Medical Physiology six teenth ed. Pretice Hall International Inc. Appleton and Lange Simon and Schuster Business and Professional Group 1993 : 434.

Ilnyckyj A : Clinical Evaluation and Management of Acute Infectious Diarrhea in Adult, Gastroenterology Clinics, Volume 30, No.3, WB Saunders Company, September 2001.

Montgomery L : What is the best way to evaluate acute diarrhea ?, Journal of Family Practice, June, 2002, *From : http://www.cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html*

Pitisuttithum P : *Acute Dysentry*, DTM&H Course 2002, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Puruhito. *Dasar-dasar Pemberian Cairan dan Elektrolit pada Kasus - Kasus Bedah.* Air Langga Press Surabaya, 1980.

Schiller LR. Diarrhea, Medical Clinics of North America, Vol.84, No.5, September 2000.

Suthisarnsuntorn U. Bacteria *Causing Diarrheal Diseases & Food Poisoning*, DTM&H Course 2002, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Turgeon DK, Fritsche, T.R. Laboratory Approachs to Infectious Diarrhea, *Gastroenterology Clinics*, Volume 30, No.3, WB Saunders Company, September 2001.

Tantivanich S. *Viruses Causing Diarrhea*, DTM&H Course 2002, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Wanke CA. *Epidemiology and cause of diarrhea in developed countries*, 2008 . Uptodate 16.3

Wingate D, Phillips SP, Lewis SJ, et al : Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea, *Aliment Pharmacol Ther*, 2001: 15;771-82.

547

TERAPI OKSIGEN

Anna Uyainah Z.N.

PENDAHULUAN

Sejak penemuan penting mengenai molekul oksigen oleh Joseph Priestley pada tahun 1775 dan bukti adanya pertukaran gas pada proses pernapasan oleh Lavoisier, oksigen menjadi suatu cara pengobatan dalam perawatan pasien. Sebelum tahun 1920 suplementasi oksigen dievaluasi oleh Baruch dkk dan akhirnya pada tahun 1920 ditetapkan suatu konsep bahwa oksigen dapat digunakan sebagai terapi. Sejak itu efek hipoksia lebih dimengerti dan pemberian oksigen pada pasien dengan penyakit paru membawa dampak meningkatnya jumlah perawatan pasien.

Dua penelitian dasar di awal tahun 1960an memperlihatkan adanya bukti membaiknya kualitas hidup pada pasien penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) yang mendapat suplemen oksigen. Pada studi *The Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT), pemberian oksigen selama 12 jam atau 24 jam sehari selama 6 bulan dapat memperbaiki keadaan umum, kecepatan motorik, dan kekuatan genggaman, namun tidak memperbaiki emosional mereka atau kualitas hidup mereka. Namun penelitian lain memperlihatkan bahwa pemberian oksigen pada pasien-pasien dengan hipoksemia, dapat memperbaiki harapan hidup, hemodinamik paru, dan kapasitas latihan.

Keuntungan lain pemberian oksigen pada beberapa penelitian di antaranya dapat memperbaiki kor pulmonal, meningkatkan fungsi jantung, memperbaiki fungsi neuropsikiatrik dan pencapaian latihan, mengurangi hipertensi pulmonal, memperbaiki metabolisme otot, dan diperkirakan dapat memperbaiki impotensi.

Oksigen dapat diberikan secara temporer selama tidur maupun saat beraktivitas pada penderita dengan hipoksemia. Selanjutnya pemberian oksigen dikembangkan terus ke arah ventilasi mekanik, pemakaian oksigen di rumah. Pengembangan oksigen rawat jalan dapat mengurangi perawatan di rumah sakit.

Agar pemberian oksigen aman dan efektif diperlukan pemahaman mengenai mekanisme hipoksia, indikasi, efek terapi, dan jenis pemberian oksigen serta evaluasi penggunaan oksigen tersebut.

MEKANISME HIPOKSIA

Pada saat istirahat rata-rata laki-laki dewasa membutuhkan kira-kira 225–250 ml oksigen permenit, dan meningkat sampai 10 kali saat beraktivitas. Jaringan akan mengalami hipoksia apabila aliran oksigen tidak adekuat dalam memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan, hal ini dapat terjadi kira-kira 4-6 menit setelah ventilasi spontan berhenti.

Berdasarkan mekanismenya, penyebab hipoksia jaringan dibagi dalam 3 kategori, yaitu: 1). Hipoksemia arteri, 2). Berkurangnya aliran oksigen karena adanya kegagalan transport tanpa adanya hipoksemia arteri, dan 3). Penggunaan oksigen yang berlebihan di jaringan.

Jika aliran oksigen ke jaringan berkurang, atau jika penggunaan berlebihan di jaringan maka metabolisme akan berubah dari aerobik ke metabolisme anaerobik untuk menyediakan energi yang cukup untuk metabolisme.

Apabila ada ketidakseimbangan, akan mengakibatkan produksi asam laktat berlebihan, menimbulkan asidosis dengan cepat, metabolisme selular terganggu dan mengakibatkan kematian sel.

Pemeliharaan oksigenasi jaringan tergantung pada 3 sistem organ yaitu sistem kardiovaskular, hematologi, dan respirasi.

Walaupun pada hipoksemia biasanya berhubungan dengan rendahnya PaO_2 yang merupakan gangguan fungsi paru, namun kegagalan pengangkutan oksigen dapat

Tabel 1. Gejala dan Tanda-Tanda Hipoksia Akut

Sistem	Gejala dan Tanda-tanda
Respirasi	Sesak napas, sianosis
Kardiovaskular	Curah jantung meningkat, palpitasi, takikardia, aritmia, hipotensi, angina, vasodilatasi, syok
Sistem saraf pusat	Sakit kepala, perilaku yang tidak sesuai, bingung, eforia, delirium, gelisah, edema papil, koma
Neuromuskular	Lemah tremor, hiperrefleks, *incoordination*
Metabolik	Retensi cairan dan kalium, asidosis laktat

disebabkan oleh kelainan sistem kardiovaskular ataupun sistem hematologi.

MANIFESTASI KLINIK HIPOKSIA

Manifestasi klinik hipoksia tidak spesifik, sangat bervariasi, tergantung pada lamanya hipoksia (akut atau kronik), kondisi kesehatan individu dan biasanya timbul pada keadaan hipoksia yang sudah berat. Manifestasi klinik dapat berupa perubahan status mental/bersikap labil, pusing, dispneu, takipneu, *respiratory distress*, dan aritmia. Sianosis sering dianggap sebagai tanda hipoksia, namun hal ini hanya dapat dibenarkan apabila tidak terdapat anemia.

Untuk mengukur hipoksia dapat digunakan alat oksimetri (*pulse oxymetry*) dan analisis gas darah. Bila nilai saturasi kurang dari 90% diperkirakan hipoksia, dan membutuhkan oksigen.

Pemeriksaan Laboratorium dan Penunjang Lain

Karena berbagai tanda dan gejala hipoksia bervariasi dan tidak spesifik, maka untuk menentukan hipoksia diperlukan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan yang paling sering digunakan adalah pemeriksaan PaO_2 arteri atau saturasi oksigen arteri melalui pemeriksaan invasif yaitu analisis gas darah arteri ataupun noninvasif yaitu *pulse oximetry* (dengan menjepitkan alat oksimetri pada ujung jari atau daun telinga). Pada pemeriksaan analisis gas darah, spesimen darah diambil dari pembuluh darah arteri (a.radialis atau a.femoralis) dan akan didapatkan nilai PaO_2, PCO_2, saturasi oksigen dan parameter lain. Pada pemeriksaan oksimetri hanya dapat melihat saturasi oksigen. Pengukuran saturasi oksigen melalui oksimetri ini tidak cukup untuk mendeteksi hipoksemia, karena hanya dapat memperkirakan $PaO_2 \geq$ 60mmHg atau $PaO_2 <60$ mmHg. Berulang kali studi dilakukan, ternyata oksimetri tidak bisa untuk menentukan indikasi pemberian terapi oksigen jangka panjang, namun pemeriksaan noninvasif ini efektif digunakan untuk evaluasi kebutuhan oksigen selama latihan, dan untuk mengevaluasi dan memastikan dosis oksigen bagi pasien yang menggunakan oksigen di rumah.

MANFAAT TERAPI OKSIGEN

Tujuan terapi oksigen adalah mengoptimalkan oksigenasi jaringan dan meminimalkan asidosis respiratorik.

Ada beberapa keuntungan dari terapi oksigen. Terapi oksigen pada pasien PPOK dengan konsentrasi oksigen yang tepat dapat mengurangi sesak napas saat aktivitas, dapat meningkatkan kemampuan beraktivitas dan dapat memperbaiki kualitas hidup.

Manfaat lain terapi oksigen adalah memperbaiki hemodinamik paru, kapasitas latihan, kor pulmonal, menurunkan *cardiac output*, meningkatkan fungsi jantung, memperbaiki fungsi neuropsikiatrik, mengurangi hipertensi pulmonal, memperbaiki metabolisme otot dan diperkirakan dapat memperbaiki impotensi.

INDIKASI TERAPI OKSIGEN

Dalam pemberian oksigen harus dipertimbangkan apakah pasien benar-benar membutuhkan oksigen, apakah dibutuhkan terapi oksigen jangka pendek (*Short-term Oxygen therapy*) atau terapi oksigen jangka panjang (*Long-term Oxygen therapy*).

Indikasi untuk pemberian oksigen harus jelas. Oksigen yang diberikan harus diatur dalam jumlah yang tepat, dan harus dievaluasi agar mendapat manfaat terapi dan menghindari toksisitas.

Terapi Oksigen Jangka Pendek

Terapi oksigen jangka pendek merupakan terapi yang dibutuhkan pada pasien-pasien dengan keadaan hipoksemia akut, di antaranya pneumonia, PPOK dengan eksaserbasi akut, asma bronkial, gangguan kardiovaskular, emboli paru. Pada keadaan tersebut, oksigen harus segera diberikan dengan adekuat. Pemberian oksigen yang tidak adekuat akan menimbulkan cacat tetap dan kematian. Pada kondisi ini, oksigen harus diberikan dengan FiO_2 60-100% dalam waktu pendek sampai kondisi membaik dan terapi yang spesifik diberikan. Selanjutnya oksigen diberikan dengan dosis yang dapat mengatasi hipoksemia dan meminimalisasi efek samping. Bila diperlukan, oksigen harus diberi secara terus-menerus.

Untuk pedoman indikasi terapi oksigen jangka pendek telah ada rekomendasi dari *The American College of Chest Physicians* dan *the National Heart, Lung and Blood Institute.* (Tabel 2)

Tabel 2. Indikasi Terapi Oksigen Akut Jangka Pendek

Indikasi yang sudah direkomendasi:

- Hipoksemia akut (PaO$_2$ < 60 mmHg;SaO$_2$<90%)
- Henti jantung dan henti napas
- Hipotensi (Tekanan darah sistolik <100 mmHg)
- Curah jantung yang rendah dan asidosis metabolik (bikarbonat < 18 mmol/L)
- *Respiratory distress* (frekuensi pernapasan > 24/ min)

Indikasi yang masih dipertanyakan:

- Infark miokard tanpa komplikasi
- Sesak napas tanpa hipoksemia
- Krisis sel sabit
- Angina

Terapi Oksigen Jangka Panjang

Banyak pasien dengan hipoksemia membutuhkan terapi oksigen jangka panjang. Pasien dengan PPOK merupakan kelompok yang paling banyak menggunakan terapi oksigen jangka panjang. Studi awal pada terapi oksigen jangka panjang pada pasien PPOK memperlihatkan bahwa pemberian oksigen secara kontinyu selama 4 -8 minggu menurunkan hematokrit, memperbaiki toleransi latihan, dan menurunkan tekanan vaskular pulmonar.

Pada pasien dengan PPOK dan kor pulmonal, terapi oksigen jangka panjang (*long-term oxygen therapy*/ LTOT) dapat meningkatkan jangka hidup sekitar enam sampai tujuh tahun. Angka kematian menurun pada pasien dengan hipoksemia kronis apabila oksigen diberikan lebih dari 12 jam sehari dan manfaat survival lebih besar telah ditunjukkan dengan pemberian oksigen berkesinambungan.

Berdasarkan beberapa penelitian didapatkan bahwa terapi oksigen jangka panjang dapat memperbaiki harapan hidup. Karena adanya perbaikan dengan terapi oksigen jangka panjang, maka saat ini direkomendasikan untuk pasien hipoksemia (PaO$_2$ < 55 mmHg atau saturasi oksigen < 88%) oksigen diberikan secara terus menerus 24 jam dalam sehari. Pasien dengan PaO$_2$ 56 -59 mmHg atau saturasi oksigen 89%, kor pulmonal atau polisitemia juga memerlukan terapi oksigen jangka panjang.

Pada keadaan ini, awal pemberian oksigen harus dengan konsentrasi rendah (FiO$_2$ 24 - 28%) dan dapat ditingkatkan bertahap berdasarkan hasil pemeriksaan analisis gas darah, dengan tujuan mengoreksi hipoksemia dan menghindari penurunan pH di bawah 7,26. Oksigen dosis tinggi yang diberikan kepada pasien dengan PPOK yang sudah mengalami gagal napas tipe II akan dapat mengurangi efek hipoksik untuk pemicu gerakan bernapas dan meningkatkan *mismatch* ventilasi-perfusi. Hal ini akan menyebabkan retensi CO$_2$ dan akan menimbulkan asidosis respiratorik yang berakibat fatal. Pasien dengan gagal napas tipe II mempunyai risiko hiperkapnia yang sering terjadi karena kelebihan pemberian oksigen dan tidak adekuatnya terapi yang diberikan.

Pasien yang menerima terapi oksigen jangka panjang harus dievaluasi ulang dalam 2 bulan untuk menilai apakah hipoksemia menetap atau ada perbaikan dan apakah masih dibutuhkan terapi oksigen? Hingga 40% pasien yang mendapat terapi oksigen mengalami perbaikan setelah 1 bulan dan tidak perlu lagi meneruskan suplemen oksigen.

Tabel 3. Indikasi Terapi Oksigen Jangka Panjang

Pemberian oksigen secara kontinyu

- PaO$_2$ istirahat $\leq$ 55 mmHg atau saturasi oksigen $\leq$ 88%
- PaO$_2$ istirahat 56-59 mmHg atau saturasi oksigen 89% pada salah satu keadaan:
  - Edema yang disebabkan karena karena CHF
  - P pulmonal pada pemeriksaan EKG (gelombang P > 3 mm pada lead II, III, aVF)
- Eritrositemia (hematokrit > 56%)
- PaO$_2$ >59 mmHg atau oksigen saturasi > 89%

Pemberian oksigen tidak kontinyu

- Selama latihan: PaO$_2$ $\leq$ 55 mmHg atau saturasi oksigen $\leq$ 88%
- Selama tidur: PaO$_2$ $\leq$ 55 mmHg atau saturasi oksigen $\leq$ 88% dengan komplikasi seperti hipertensi pulmoner, somnolen, dan aritmia.

Tabel 4. Indikasi Terapi Oksigen Jangka Panjang pada Pasien PPOK

Indikasi	**Pencapaian terapi**
PaO2 $\leq$ 55 mmHg or SaO2 $\leq$ 88%	PaO$_2$ $\geq$ 60mmHg atau SaO$_2$ $\geq$ 90% Dosis oksigen sebaiknya disesuaikan saat tidur dan latihan
Pasien dengan kor pulmonal	PaO$_2$ $\geq$ 60 mmHg atau SaO$_2$ $\geq$ 90%
PaO2 55-59 mmHg atau SaO$_2$ $\geq$ 89%	Dosis oksigen sebaiknya disesuaikan saat tidur dan latihan
Adanya P pulmonal pada EKG, hematokrit > 55% dan gagal jantung kongestif	
Indikasi khusus *Nocturnal hypoxemia*	Dosis oksigen sebaiknya disesuaikan saat tidur
Tidak ada hipoksemia saat istirahat, tetapi saturasi menurun selama latihan atau tidur	Dosis oksigen sebaiknya disesuaikan saat latihan

Berikut adalah indikasi terapi oksigen jangka panjang yang telah direkomendasi (Tabel 3 dan tabel 4)

KONTRAINDIKASI

Suplemen oksigen tidak direkomendasi pada:

- Pasien dengan keterbatasan jalan napas yang berat dengan keluhan utama dispneu, tetapi dengan PaO_2 lebih atau sama dengan 60 mmHg dan tidak mempunyai hipoksia kronik.
- Pasien yang meneruskan merokok, karena kemungkinan prognosis yang buruk dan dapat meningkatkan risiko kebakaran.
- Pasien yang tidak menerima terapi adekuat

TEKNIK PEMBERIAN OKSIGEN

Cara pemberian oksigen dibagi 2 jenis yaitu sistem arus rendah dan sistem arus tinggi, keduanya masing-masing mempunyai keuntungan dan kerugian.

Alat oksigen arus rendah di antaranya kanul nasal, topeng oksigen, *reservoir mask*, kateter transtrakeal, dan *simple mask*.

Alat oksigen arus tinggi di antaranya *venturi mask* dan *reservoir nebulizer blenders.*

Alat Pemberian Oksigen dengan Arus Rendah

Kateter nasal dan kanul nasal merupakan alat dengan sistem arus rendah yang digunakan secara luas. Kanul nasal arus rendah mengalirkan oksigen ke nasofaring dengan aliran 1-6 L/m, dengan FiO_2 antara 0,24 - 0,44 (24% - 44%). Aliran yang lebih tinggi tidak meningkatkan FiO_2 secara bermakna di atas 44% dan dapat mengakibatkan mukosa membran menjadi kering.

Untuk memperbaiki efisiensi pemberian oksigen, telah didisain beberapa alat, di antaranya *electronic demand devices, reservoir nasal canulas,* dan *transtracheal cathethers,* dan dibandingkan dengan kanul nasal konvensional, alat-alat tersebut lebih efektif dan efisien.

Electronic demand devices. Secara komersial dibuat dengan perbedaan dalam hal waktu, frekuensi. dan volume. Berdasarkan beberapa studi alat ini menunjukkan penghematan oksigen 50-86%. Salah satu kerugiannya adalah bunyi yang gaduh dari alat ini.

Reservoir nasal canulas. Alat ini dapat mengurangi penggunaan oksigen 50-75%. Namun kerugian penggunaan alat ini adalah tidak nyaman bagi pasien di antaranya harus bernapas dengan cara bibir dikatup.

Transtracheal oxygen. Mengalirkan oksigen secara langsung melalui kateter ke dalam trakea. Oksigen transtrakeal dapat meningkatkan kesetiaan pasien menggunakan oksigen secara kontinyu selama 24 jam, dan sering berhasil pada pasien dengan hipoksemia yang refrakter. Dari hasil studi, dengan oksigen transtrakeal ini dapat menghemat penggunaan oksigen 30-60%.

Keuntungan dari pemberian oksigen transtrakeal yaitu tidak menyolok mata, tidak ada bunyi gaduh dan tidak ada iritasi muka/hidung. Rata-rata oksigen yang diterima mencapai 80-96%. Kerugian dari penggunaan oksigen transtrakeal adalah biaya tinggi dan risiko infeksi lokal.

Komplikasi yang biasa terjadi pada pemberian oksigen transtrakeal ini adalah emfisema subkutan, bronkospasme, dan batuk paroksismal. Komplikasi lain di antaranya infeksi stoma, dan mulkus ball yang dapat mengakibatkan fatal.

Risiko retensi CO_2 ini perlu dihindari dengan berhati-hati mengatur pemberian oksigen dengan mempertahankan PaO_2 antara 60- 65 mmHg.

Tabel 5. Fraksi Oksigen pada Inspirasi dengan Alat Oksigen Arus Rendah dan Arus Tinggi

Aliran O_2 100%	**FiO_2 (%)**
Sistem aliran rendah	
Kanul nasal	
1 L/m	24
2 L/m	28
3 L/m	32
4 L/m	36
5 L/m	40
6 L/m	44
Transtrakeal	
0,5-4 L/m	24-40
Mask Oksigen	
5-6 L/m	40
6-7 L/m	50
7-8 L/m	60
Mask dengan kantong reservoir	
6 L/m	60
7 L/m	70
8 L/m	80
9 L/m	90
10 L/m	>99
Nonrebreathing	
4-10 L/m	60-100
Sistem aliran tinggi	
Venturi mask	
3 L/m	24
6 L/m	28
9 L/m	40
12 L/m	40
15 L/m	50

Alat Pemberian Oksigen dengan Arus Tinggi

Alat oksigen arus tinggi di antaranya *Venturi mask* dan *Reservoir Nebulizer Blenders.*

Alat *venturi mask* menggunakan prinsip *jet mixing* (efek Bernoulli). *Jet mixing masks*, mask dengan arus tinggi, bermanfaat untuk mengirimkan secara akurat konsentrasi oksigen rendah (24-35%). Pada pasien dengan PPOK dan gagal napas tipe II , bernapas dengan mask ini mengurangi risiko retensi CO_2, dan memperbaiki hipoksemia. Alat tersebut terasa lebih nyaman dipakai, dan masalah *rebreathing* diatasi melalui proses pendorongan dengan arus tinggi tersebut.

Sistem arus tinggi ini dapat mengirimkan sampai 40 L/menit oksigen melalui *mask*, yang umumnya cukup untuk total kebutuhan respirasi. Dengan penggunaan mask ini tidak mempengaruhi FiO_2.

Dua indikasi klinis untuk penggunaan oksigen dengan arus tinggi adalah pasien dengan hipoksia yang memerlukan pengendalian FiO_2, dan pasien hipoksia dengan ventilasi abnormal.

Sistem Suplai Oksigen

Ada beberapa macam sistem untuk suplai oksigen, di antaranya: *Oxygen concentrators*, sistem gas kompresor dan oksigen dalam bentuk cair. Masing-masing ada kerugian dan keuntungannya, oleh karena itu harus dipilih yang mana yang terbaik ,disesuaikan dengan kondisi pasien.

Oksigen concentrators, secara elektrik bertenaga mesin, menyaring molekul oksigen udara lingkungan dengan konsentrasi oksigen 90%-98%, dan aliran oksigen maksimum dapat mencapai 3-5 L/menit. *Concentrators* merupakan sistem pemberian oksigen yang paling hemat biaya.

Compressed gas cylinders, silinder dengan gas yang dipadatkan menyediakan oksigen kurang lebih 57 jam dengan aliran oksigen 2 L/menit sampai 15 L/menit.

Liquid oxygen reservoirs, oksigen dalam bentuk cair yang bertahan 5 sampai 7 hari dengan aliran oksigen 2L/menit dan dapat digunakan dengan mengisi ulang. Kerugian, alat ini cukup mahal dan kadang-kadang terjadi pembekuan pada klep apabila pemberian oksigen mencapai 8 L/menit, dan kadang terjadi penguapan oksigen cair tersebut apabila tidak digunakan.

HAL-HAL YANG PERLU DIPERHATIKAN

Pada terapi oksigen jangka panjang, peningkatan PCO_2 arteri biasanya kecil dan ditoleransi baik. Namun, kadangkala berkembang hiperkapnia yang serius sehingga harus berhati-hati melanjutkan terapi oksigen.

Penggunaan oksigen yang berlebihan pada pasien PPOK dengan gagal napas tipe 2 dapat menimbulkan efek toksisitas, retensi CO_2 dan asidosis respiratorik, yang gejala awalnya dapat berupa adanya nyeri dada substernal, takipnu, dan batuk yang tidak produktif.

Karena untuk deteksi toksisitas oksigen tidak mudah, maka perlu dilakukan pencegahan timbulnya toksisitas oksigen dengan cara pemberian oksigen harus dilakukan dengan dosis dan cara yang tepat. Pemberian oksigen yang paling aman dilakukan pada FiO_2 0,5–1. Menggunakan suplemen oksigen berisiko terhadap api, oleh karena itu hindari merokok, dan tabung harus diyakinkan aman agar tidak jatuh dan meledak.

KESIMPULAN

Terapi oksigen merupakan sistem pengobatan yang telah dikenal sejak lama, dapat diberikan pada pasien-pasien dengan hipoksemia akut maupun kronik. Pemberian oksigen dapat memperbaiki keadaan umum, mempermudah perbaikan penyakit dan memperbaiki kualitas hidup. Oksigen dapat diberikan jangka pendek dan jangka panjang. Untuk pemberian oksigen kita harus mengerti indikasi pemberian oksigen, tehnik yang akan dipakai, dosis oksigen yang akan diberikan dan lamanya oksigen yang akan diberikan serta waktu pemberian. Pemberian oksigen perlu dievaluasi melalui pemeriksaan analisis gas darah atau dengan oksimetri, sehingga dapat mengoptimalkan pemberian oksigen dan mencegah terjadinya retensi CO_2.

REFERENSI

Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. New Eng J Med. 2000:343; 4:269-280.

Brusasco V, Pellegrino R. Oxygen in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:1021-2.

Celli B.R., MacNee W, and Committee members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD. Eur Respir J. 2004:23;932-46.

Emtner M, Porszasz J, Burns M, et all. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:1034-42.

Michael F. Beers. Oxygen therapy and pulmonary oxygen toxicity. In: Fishman AP, ed. 3rd ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 1998;2627-42.

Tarfy SP, Celli BR. Long term oxygen therapy. Review article. New Eng J Med. 1995;333:11:710-4.

548

BANTUAN HIDUP DASAR

Arif Mansjoer

PENDAHULUAN

Bantuan hidup dasar adalah tindakan yang dilakukan pertama kali baik oleh petugas kesehatan maupun orang awam tanpa menggunakan alat invasif (seperti intubasi endotrakeal) dan obat-obatan dalam menghadapi korban yang mengalami henti jantung yang dapat menyebabkan kematian bila tidak ditangani segera.[1-2] Tindakan utama bantuan hidup dasar lebih dikenal dengan istilah RJP (resusitasi jantung paru) atau CPR (*cardiopulmonary resuscitation*) yang merupakan gabungan tindakan kompresi dada atau pijat jantung dan pemberian napas buatan. Perkembangan tindakan RJP ini memiliki sejarah yang panjang.[3] Tercatat pada tahun 1740 Paris *Academy of Science* secara resmi merekomendasikan resusitasi mulut ke mulut pada korban tenggelam. Metode pemberian napas buatan dirintis oleh Safar (1950),[4] metode kompresi dada dikembangkan oleh Kouwenhoven (1960),[5] dan kombinasi keduanya[6] pada 50 tahun yang lalu telah mengawali perkembangan RJP.

Konferensi pertama yang melakukan kajian dan membuat standar rekomendasi teknik RJP dilakukan di Amerika. Konferensi tahun 1966 ini, dengan dukungan *American Heart Association* (AHA), dilanjutkan pada tahun 1973 dan 1979. Pada konferensi selanjutnya tahun 1985 AHA mengundang para ahli bidang resusitasi dari seluruh dunia sebagai pengamat. Hal ini membuat para pengamat internasional tersebut tergerak untuk memperbaiki hasil resusitasi di negara mereka masing-masing. Pada tahun 1992 saat AHA melakukan konferensi tentang pembuatan pedoman resusitasi, lebih dari 40% peserta berasal dari luar Amerika. Pada diskusi panel pada acara tersebut dicetuskan kebutuhan peninjauan bukti (*evidence)* sebagai dasar RJP yang berbasis data multinasional. Hal tersebut direalisasikan pada tahun yang sama, yaitu pada *1st International CPR conference* yang diadakan di Brighton, Inggris. Pada acara tersebut dibentuklah *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR), yaitu organisasi yang terdiri dari berbagai organisasi resusitasi di dunia dan dibentuk untuk melakukan pengkajian berbagai ilmu pengetahuan resusitasi secara sistematis dan membuat rekomendasinya.[3,7]

ILCOR mengadakan konferensi sebanyak 3 kali, yaitu tahun 1999, 2005, dan 2010.[7] Konferensi pertama menghasilkan *Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation* (CPR) *and Emergency Cardiovascular Care* (ECC). Pada konferensi kedua tahun 2005 ILCOR mengeluarkan rekomendasi yang memuat beberapa perubahan mendasar pelaksanaan resusitasi, seperti titik tumpuan kompresi di tengah dada, rasio kompresi ventilasi menjadi 30:2, dan tindakan langsung kompresi dada setelah dilakukan satu kali defibrilasi.[8] Tahun 2010, yang merupakan peringatan 50 tahun RJP, ILCOR mengadakan konferensi konsensus internasional tentang RJP di Dallas, Texas pada bulan Februari 2010 dan diikuti 313 ahli dari 30 negara. Konferensi ini membahas bukti-bukti ilmiah tindakan RJP, yang meliputi 1) epidemiologi dan pengenalan henti jantung, 2) kompresi dada, 3) jalan napas dan ventilasi, 4) urutan kompresi-ventilasi, 5) kondisi khusus, 6) sistem pelayanan darurat medis, dan 7) risiko terhadap korban. Hasil rekomendasi ini dikeluarkan bulan Oktober 2010.[9]

Berdasarkan rekomendasi tersebut setiap organisasi resusitasi di dunia dapat membuat pedoman pelaksanaan untuk kelompok atau negaranya masing-masing. *American Heart Association membuat yaitu 2010 AHA Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*[10] sedangkan *European Resuscitation Council* (ERC) membuat pedoman yaitu ERC *Guidelines for Resuscitation* 2010.[11]

HENTI JANTUNG

Henti jantung adalah keadaan terhentinya aliran darah dalam sistem sirkulasi tubuh secara tiba-tiba akibat terganggunya efektivitas kontraksi jantung saat sistolik. Berdasarkan etiologinya henti jantung dapat disebabkan oleh penyakit jantung (82,4%); penyebab internal nonjantung (8,6%) seperti akibat penyakit paru, penyakit serebrovaskular, penyakit, kanker, perdarahan saluran cerna, obstetrik/pediatrik, emboli paru, epilepsi, diabetes melitus, penyakit ginjal; dan penyebab eksternal nonjantung (9,0%) seperti akibat trauma, asfiksia, overdosis obat, upaya bunuh diri (selain yang telah disebutkan), listrik/petir. Henti jantung dibedakan berdasarkan aktivitas listrik jantung (elektrokardiogram), yaitu asistol, aktivitas elektrik tanpa nadi (*pulseless electrical activity*, PEA), fibrilasi ventrikel (VF), dan takikardia ventrikel tanpa nadi (*pulseless* VT).

Henti jantung mendadak telah menjadi penyebab kematian utama di dunia. Di Eropa 700.000 kematian per tahun disebabkan oleh henti jantung mendadak. Di Amerika insidensnya 0,55 kematian per 1.000 populasi/ tahun dengan kematian karena penyakit arteri koroner di luar rumah sakit atau unit gawat darurat sebesar 330.000 kematian per tahun sedangkan di dalam rumah sakit 250.000 kematian per tahun. Henti jantung dapat dibedakan berdasarkan etiologi (kardiak dan non-kardiak), keadaan (tersaksikan atau tidak tersaksikan), latar belakang (di luar rumah sakit dan di dalam rumah sakit.

Empat puluh persen korban henti jantung mendadak mengalami fibrilasi ventrikular (VF) saat pertama kali diperiksa. Namun sedemikian banyaknya fibrilasi ventrukular atau takikardia ventrikular yang terjadi pada henti jantung mendadak, saat dilakukan rekaman elektrokardiogram irama jantung telah berubah menjadi asistol. Fibrilasi ventrikular merupakan depolarisasi dan repolarisasi yang cepat dan tidak teratur di mana jantung kehilangan fungsi koordinasi dan tidak dapat memompa darah secara efektif. Banyak korban henti jantung dapat ditolong jika penolong segera bertindak saat masih terdapat fibrilasi ventrikular, namun sebaliknya resusitasi kurang berhasil bila irama jantung telah asistol.

Tindakan terbaik yang dapat diberikan pada henti jantung akibat fibrilasi ventrikel adalah resusitasi segera (kompresi dada dan pemberian napas buatan) ditambah defibrilasi. Sedangkan pada trauma, over-dosis obat, tenggelam, dan kebanyakan anak mekanisme henti jantungnya adalah asfiksia di mana resusitasi terbaiknya adalah pemberian napas buatan.

CHAIN OF SURVIVAL

Agar resusitasi korban, baik fibrilasi ventrikular maupun asfiksia, dapat berhasil ada 4 langkah penting yang dikenal dengan konsep *Chain of Survival*, yaitu:

1. Pengenalan dini keadaan gawat (*emergency*) dan meminta bantuan pelayanan gawat darurat medis atau pelayanan medis setempat. Pertolongan dini dan efektif dapat mencegah henti jantung.
2. Resusitasi jantung paru dini oleh penolong. Resusitasi segera dapat menyelamatkan hidup dari henti jantung akibat fibrilasi ventrikular dua hingga tiga kali lipat.
3. Defibrilasi dini. Resusitasi jantung paru ditambah defibrilasi dalam 3-5 menit pertama terjadinya kolaps dapat menyelamatkan hidup hingga 49-75%. Tiap menit penundaan defibrilasi mengurangi kemungkinan selamat sebanyak 10-15%.
4. Bantuan hidup lanjut dini dan perawatan pasca-resusitasi. Kualitas pengobatan selama fase pascaresusitasi akan mempengaruhi hasil (*outcome*).

Weisfeldt dan Becker (2005) mengemukakan 3 fase henti jantung akibat fibrilasi ventrikular. Fase pertama adalah fase elektrik yag berlangsung dalam 4 menit pertama henti jantung. Tindakan yang penting pada fase ini adalah defibrilasi. Fase kedua adalah fase sirkulasi (hemodinamik) fase ini berlangsung antara 4 sampai 10 menit pertama. Pada fase ini yang penting adalah kompresi dan ventilasi untuk memberi perfusi pada otak dan jantung. Sedangkan fase ketiga adalah fase metabolik yang berlangsung setelah 10 menit henti jantung. Pilihan pada fase ini adalah memberi kesempatan pada otak untuk *recovery* atau menurunkan kebutuhan oksigen otak dengan cara terapi hipotermia

LANGKAH-LANGKAH BANTUAN HIDUP DASAR

Perubahan besar pada pedoman bantuan hidup dasar tahun 2010 baik oleh AHA maupun ERC berdasarkan rekomendasi ILCOR adalah urutan tindakan, yaitu urutan *Airway, Breathing, Circulation* (ABC) menjadi *Circulation, Airway, Breathing* (CAB). Penolong direkomendasikan untuk memulai kompresi dada sebelum memberikan napas buatan (ventilasi). Rekomendasi ini didasarkan hal-hal berikut:

- Aliran darah sangat tergantung dari kompresi yang diberikan.
- Keterlambatan atau terputusnya tindakan kompresi harus dikurangi.
- Tindakan kompresi dada dapat dimulai segera setiap saat
- Tindakan memposisikan kepala, mendapatkan plastik pelindung untuk pernapasan dari mulut ke mulut, dan mendapatkan alat bantu napas memerlukan waktu.

Berbeda dengan AHA, ERC dalam panduan resusitasi 2010 menjelaskan algoritma bantuan hidup dasar dengan uraian langkah-langkah yang lebih jelas dan terinci, yaitu:

1. Pastikan Anda, korban dan setiap pengamat aman
2. Periksa korban untuk tanggapan:
   - pegang bahunya dan tanyakan: "Apakah Anda baik-baik saja"

3a. Jika dia menjawab:
   - tinggalkan korban dalam posisi di mana Anda menemukannya, asalkan tidak ada bahaya lebih lanjut
   - cari tahu masalah medis yang terjadi dan lihat kembali secara teratur

3b. Jika ia tidak merespons:
   - teriak minta tolong
     - posisikan korban telentang dan kemudian buka jalan napas dengan menengadahkan kepala dan angkat dagu
     - letakkan tangan Anda di dahinya dan memiringkan kepala ke belakang
     - letakkan ujung jari Anda di bawah dagu korban, angkat dagu untuk membuka jalan napas

4. Jaga jalan napas agar terbuka, lihat, dengar dan rasakan adanya pernapasan
   - lihat adanya gerakan dada
   - dengarkan di mulut korban adanya suara napas
   - rasakan hembusan udara di pipi anda
   - tentukan apakah pernapasan normal, tidak normal atau tidak ada

   Dalam beberapa menit pertama setelah serangan jantung, korban mungkin hampir tak bernapas, atau mengambil napas jarang, lambat dan berisik. Jangan ragu untuk membedakannnya dari napas normal. Lihat, dengar dan rasakan adanya napas selama kurang dari 10 detik untuk menentukan apakah korban bernapas normal. Jika Anda ragu apakah korban bernapas normal atau tidak, maka anggap pernapasan tidak normal dan lakukan tindakan.

5a. Jika dia bernapas normal:
   - Ubah posisi korban ke dalam posisi pemulihan
   - Rujuk atau hubungi nomor bantuan atau nomor darurat lokal untuk ambulans
   - Nilai terus apakah pernapasan tetap normal

5b. Jika pernapasan tidak normal atau tidak ada:
   - Minta seseorang untuk membantu dan mengambil AED jika tersedia atau jika Anda sendiri, gunakan ponsel Anda untuk meminta layanan ambulans – jangan tinggalkan korban kecuali bila tidak ada pilihan lain
   - Lakukan kompresi dada sebagai berikut
     - berlutut di sisi korban
     - letakkan pangkal telapak salah satu tangan di tengah dada korban (sisi setengah bawah tulang dada korban (tulang sternum))
     - letakkan pangkal telapak tangan lainnya di atas tangan pertama
     - lakukan posisi kunci jari-jari tangan Anda dan pastikan tekanan yang diberikan tidak di atas rusuk korban. Jaga posisi lengan lurus. Jangan melakukan kompresi di perut bagian atas atau tulang dada (sternum) bagian ujung bawah
     - posisikan badan anda secara vertikal tepat di atas dada korban dan tekan bawah pada tulang dada setidaknya 5 cm (tapi tidak melebihi 6 cm)
     - setelah tiap kompresi, lepaskan tekanan pada dada tanpa melepaskan tangan dari titik kompresi, lakukan dengan kecepatan minimal 100 kompresi per menit (tetapi tidak lebih dari 120 kompresi/menit)
     - kompresi dan dekompresi harus memiliki waktu yang sama

6a Kombinasikan kompresi dada dengan napas buatan
   - Setelah 30 kompresi, buka jalan napas dengan menengadahkan kepala dan mengangkat dagu
   - Jepit bagian lunak hidung hingga tertutup dengan menggunakan jari telunjuk dan ibu jari sementara telapak tangan Anda pada dahi.
   - Biarkan mulut untuk membuka, tapi mempertahankan angkat dagu.
   - Ambil napas biasa dan letakkan bibir Anda di sekitar mulutnya, yakinkan bahwa kedap udara
   - Tiup ke dalam mulut sementara perhatikan naiknya dinding dada, lamanya satu detik seperti pada pernapasan normal. Cara ini merupakan cara yang efektif penyelamatan napas.
   - Pertahankan posisi dengan menengadahkan kepala dan mengangkat dagu, posisikan mulut Anda jauh dari korban dan perhatikan menurunnya dinding dada seiring keluarnya udara dari mulut korban
   - Ambil lagi napas biasa dan tiupkan ke dalam mulut korban sekali lagi agar total dua napas buatan yang efektif diberikan. Pemberian kedua napas buatan itu tidak boleh mengambil waktu lebih dari 5 detik. Kemudian langsung letakkan tangan ke posisi kompresi yang benar di tulang dada dan berikan kompresi dada lagi sebanyak 30 kali
   - Lanjutkan kompresi dada dan napas buatan dengan rasio 30:2
   - Berhenti untuk memeriksa kembali korban hanya bila ia mulai bangun, yaitu bergerak, membuka

mata, dan bernapas normal. Bila tidak jangan menghentikan kompresi dada

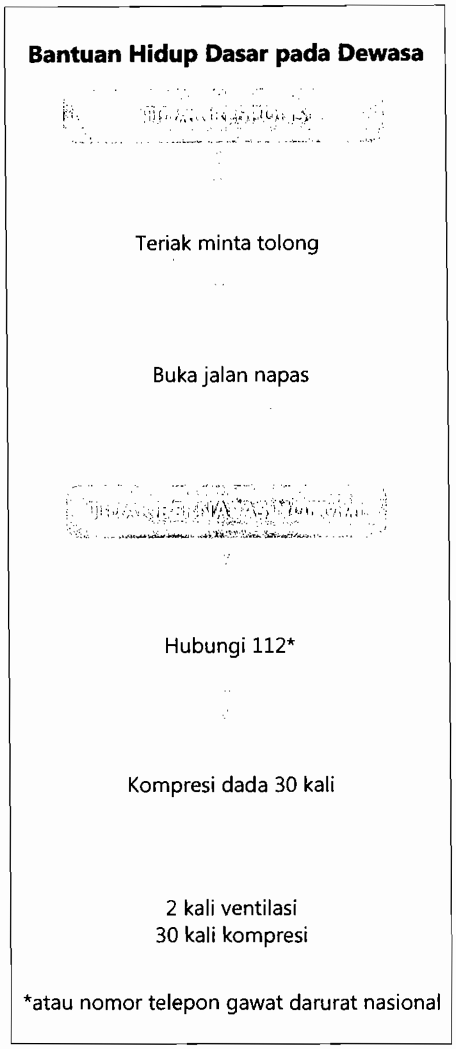
Jika napas buatan awal Anda tidak menyebabkan kenaikan dada seperti pada pernapasan normal, maka sebelum usaha anda selanjutnya:

- Lihat isi mulut korban dan singkirkan isi yang menghalangi aliran napas;
- Periksa kembali apakah kepala cukup menengadah dan dagu cukup terangkat
- Hindari pemberian lebih dari dua napas sebelum melakukan kompresi dada kembali Jika ada lebih dari satu penolong, penolong lain harus mengambil alih melakukan kompresi dada tiap 2 menit untuk mencegah kelelahan. Pastikan bahwa terganggunya kompresi dada minimal selama pergantian penolong

6b RJP hanya kompresi dada hanya dapat dilakukan bila:

- Bila Anda tidak terlatih, atau tidak bersedia untuk memberikan napas buatan, cukup lakukan kompresi dada saja
- Bila kompresi dada saja yang diberikan, ini harus terus-menerus dengan kecepatan minimal 100 kali per menit (dan tidak lebih dari 120 kali per menit).

7. Jangan hentikan tindakan resusitasi hingga:
    - Bantuan profesional medis datang dan mengambil alih
    - Korban mulai bangun: bergerak, membuka mata dan untuk bernapas normal, atau
    - Anda menjadi lelah



Gambar 1. Algoritme bantuan hidup dasar(ERC 2010)

Automated External Defibrillator

Automated external defibrillator (AED) merupakan alat defibrilasi yang aman dan efektif digunakan baik di rumah sakit atau di luar rumah sakit. Alat ini dibuat untuk diletakkan di tempat-tempat umum dan diberi petunjuk baik suara maupun visual agar mudah digunakan oleh tenaga kesehatan maupun masyarakat awam yang terlatih. Beberapa bandar udara di Indonesia telah tersedia alat AED. Adanya AED memungkin tindakan defibrilasi dini oleh tenaga non medis, beberapa menit sebelum tenaga medis tiba untuk melanjutkan pertolongan.

Langkah-langkah penggunaan AED berdasarkan pedoman yang dibuat oleh ERC:

1. Pastikan bahwa penolong, korban, dan orang di sekitar dalam keadaan aman.
2. Lakukan urutan langkah bantuan hidup dasar (BHD)
    - bila korban tidak berespons dan tidak bernapas normal, minta seseorang untuk mencari bantuan medis dan mencari dan membawa AED bila tersedia;
    - bila penolong sendiri, gunakan telepon genggam untuk meminta bantuan. Tinggalkan korban hanya bila tida ada pilihan lain.
3. Mulai lakukan RJP sesuai dengan urutan BHD. Bila penolong sendiri dan AED cepat tersedia, mulailah menggunakan AED.
4. Segera setelah AED tersedia:
    - nyalakan AED dan hubungkan tempelan elektroda di dada korban;
    - jika ada lebih dari satu penolong, RJP harus diteruskan hingga tempelan elektroda terpasang di dada.
    - ikuti segera petunjuk berupa suara (audio) ataupun gambar (visual);
    - yakinkan tidak ada orang yang menyentuh korban saat AED menganalisis irama jantung.

5a. 3ila korban terindikasi dilakukan *shock*:

- yakinkan tidak ada orang yang menyentuh korban;

- tekan tombol *shock* sesuai instruksi;
- segera mulai RJP 30:2;
- lanjutkan BHD sesuai petunjuk suara/visua .

5b. Bila korban tidak terindikasi dilakukan shock:

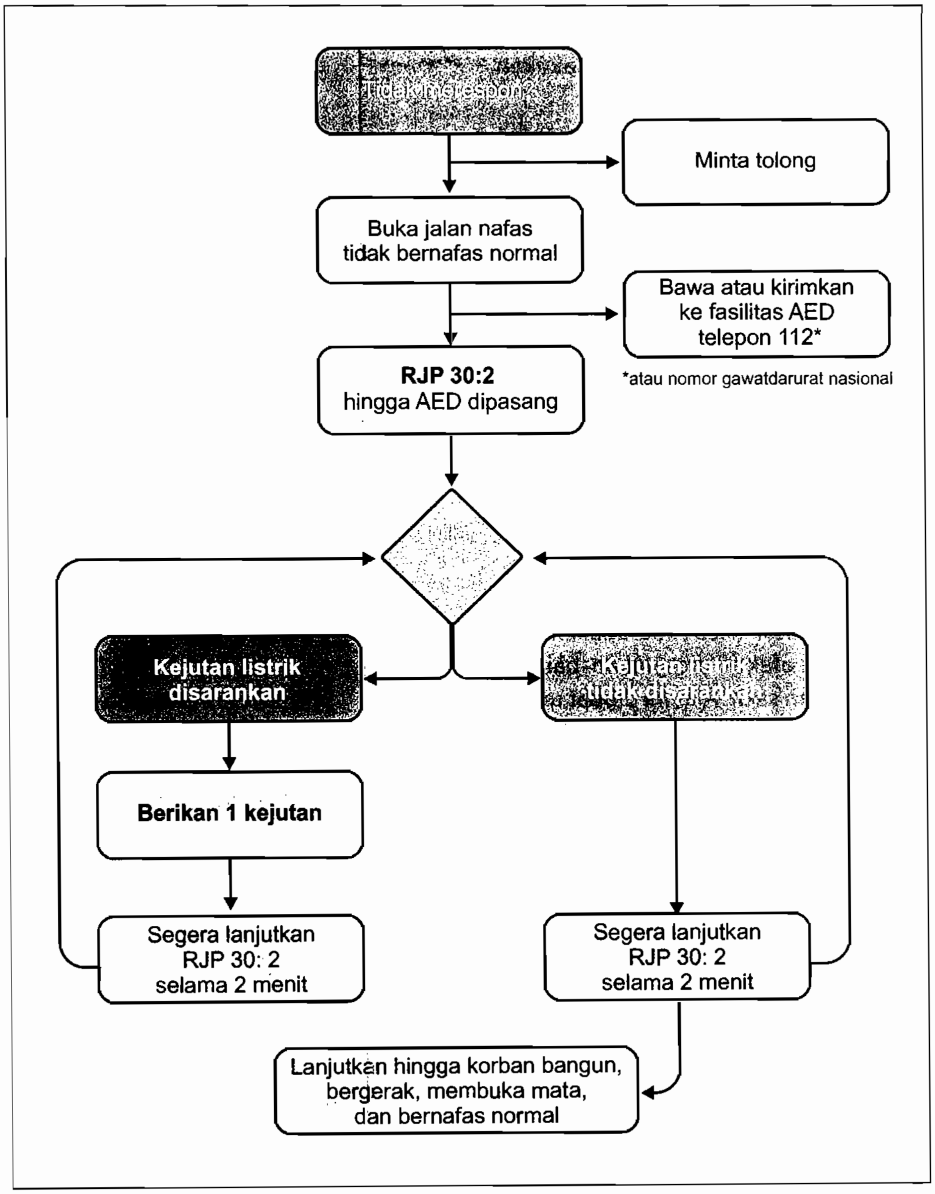
- segera lanjutkan RJP, gunakan rasio 30 kompresi: 2 pernapasan bantuan
- lanjutjkan BHD sesuai petunjuk suara/visual

6. Lanjutkan dan ikuti petunjuk AED hingga:

- tenaga medis penolong tiba dan mengambil alih tindakan resusitasi
- korban bangun, bergerak, membuka mata dan bernapas normal
- penolong kelelahan

PENUTUP

Bantuan hidup dasar (BHD) merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari upaya menyelamatkan korban henti jantung. ILCOR melalui rekomendasinya berupaya menyederhanakan ilmu resusitasi agar tindakan mudah diajar, mudah diingat, dan mudah dilaksanakan baik oleh penolong awam maupun petugas medis. Pada panduan resusitasi 2010, ERC membuat langkah-langkah bantuan hidup dasar yang lebih jelas dan terinci sehingga mudah untuk dilaksanakan. Penguasaan bantuan hidup dasar khususnya akan meningkatkan harapan hidup pasien yang mengalami henti jantung.


Tidak merespon?
Minta tolong
Buka jalan nafas
tidak bernafas normal
Bawa atau kirimkan
ke fasilitas AED
telepon 112*
RJP 30:2
hingga AED dipasang
*atau nomor gawatdarurat nasional
Kejutan listrik
disarankan
Kejutan listrik
tidak disarankan
Berikan 1 kejutan
Segera lanjutkan
RJP 30: 2
selama 2 menit
Segera lanjutkan
RJP 30: 2
selama 2 menit
Lanjutkan hingga korban bangun,
bergerak, membuka mata,
dan bernafas normal

Gambar 2. Algoritme *automated external defibrillation* (AED) berdasarkan pedoman European Resusciation Council 2010.

Ilmu resusitasi jantung paru terus berkembang dengan tujuan menurunkan angkat mortalitas dan morbiditas akibat henti jantung. Rekomendasi ILCOR 2010 telah menitikberatkan pada upaya mempercepat usaha memberikan kompresi jantung saat terjadinya henti jantung dan meminimalkan terputusnya kompresi jantung agar sirkulasi ke otak dan jantung tetap terjaga. Resusitasi jantung paru akan terus mengalami perbaikan dan perubahan yang dapat dilihat di internet melalui situs ILCOR (www.ilcor.org).

REFERENSI

1. Mansjoer A. Bantuan hidup dasar: apa yang baru dari ILCOR 2010. Majalah Kedokteran Terapi Intensif. 2010; 1(2): 89-95.
2. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, Caballero A, Cassan P, Castren M, et al. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Resuscitation. 2010; 81: 1277-1292.
3. Sayre MR, Koster RW, Botha M, Cave DM, Cudnik MT, Handley AJ, et al. Part 5: adult basic life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2010;122(suppl 2):S298 -S324.
4. Cooper JA, Cooper JD, Cooper JM. Cardiopulmonary resuscitation: history, current practice, and future direction. Circulation. 2006; 114: 2839-49.
5. Safar P, Escarraga LA, Elam JO. A comparison of the mouth-to-mouth and mouth-to-airway methods of artificial respiration with the chest pressure armlift methods. N Engl J Med. 1958; 258: 671- 7.
6. Koewenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. J Am Med Assoc. 1960; 173: 1064-7.
7. Safar P, Brown TC, Holtey WJ, Wilder RJ. Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. J Am Med Assoc. 1961; 176: 574-6.
8. Nadkarni VM, Nolan JP, Billi JE, Bossaert L, Böttiger BW, Chamberlain D, et al. Part 2: international collaboration in resuscitation science: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2010; 122 (suppl 2): S276-S28
9. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Circulation. 2005;112:III1-III136.
10. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Böttiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. Part 1: executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2010;122(suppl 2):S250-S275.
11. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, Chameides L, Schexnayder SM, Hemphill R, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular. Care. Circulation. 2010; 122(suppl 3): S640 -S656.
12. Nolana JP, Soarb J, Zidemanc DA, Biarentd D, Bossaerte LL, Deakinf C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Resuscitation. 2010; 81; 1219-76.
13. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. Circulation. 1991; 83: 1832-47.
14. Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, Edelson DP, Berg RA, Sayre MR, et al. Part 4: CPR overview: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010; 122(suppl 3): S676-S684.
15. Berg RA, Hemphill R, Abella BS, Aufderheide TP, Cave DM, Hazinski MF, et al. Part 5: Adult basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122(suppl 3):S685-S705.

549

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)

Zulkifli Amin, Johanes Purwoto

DEFINISI

ARDS merupakan sindrom yang ditandai oleh peningkatan permeabilitas membran alveolar-kapiler terhadap air, larutan dan protein plasma, disertai kerusakan alveolar difus, dan akumulasi cairan yang mengandung protein dalam parenkim paru.

Dasar definisi dipakai konsensus Komite Konferensi ARDS Amerika-Eropa tahun 1994 tdd:

1. Gagal napas (*respiratory failure/distress*) dengan onset akut
2. Rasio tekanan oksigen pembuluh arteri berbanding fraksi oksigen yang diinspirasi (PaO_2/FIO_2) < 200 mmHg–hipoksemia berat.
3. Radiografi torak: infiltrat alveolar bilateral yang sesuai dengan edema paru
4. Tekanan baji kapiler pulmoner (*pulmonary capillary wedge pressure*) < 18 mmHg, tanpa tanpa tanda klinis (Ro dll) adanya hipertensi atrial kiri/(tanpa adanya tanda gagal jantung kiri).

Bila PaO_2/FIO_2 antara 200-300 mmHg, maka disebut *Acute Lung Injury* (ALI)

Konsensus juga mensyaratkan terdapatnya faktor risiko terjadinya ALI dan tidak adanya penyakit paru kronik yang bermakna.

Acute Lung Injury (ALI) dan ARDS didiagnosis ketika bermanifestasi sebagai kegagalan pernapasan berbentuk hipoksemi akut bukan karena peningkatan tekanan kapiler paru.

Patogenesis dan Patofisiologi

Patogenesis ALI/ARDS dimulai dengan kerusakan pada epitel alveolar dan endotel mikrovaskular. Kerusakan awal dapat diakibatkan *injury* langsung atau tidak langsung.

Tabel 1. Faktor Risiko Penyakit yang Berhubungan dengan ARDS

Akibat Sistemik	**Akibat Paru Sendiri**
• Luka berat	• Aspirasi asam lambung
• Sepsis	• Emboli karena pembekuan darah, lemak, udara, atau cairan amnion
• Pankreatitis	• TBC miliar
• *Shock*	• Radang paru difus/luas (cth.SARS)
• Transfusi berulang	• Radang paru eosinofilik akut
• DIC	• *Cryptogenic organizing pneumonitis*
• Luka bakar	• Obstruksi saluran napas atas
• Obat-obatan/*overdosis*	• Asap rokok yang mengandung kokain
• Opiat	• *Near-drowning*
• Aspirin	• Terhisap gas beracun:
• Phenothiazines	• Nitrogen diosida
• Tricyclicis antidepresan	• Chlorine
• Amiodarone	• Sulfur dioksida
• Kemoterapi	• Amonia
• Nitrofurantoin	• Asap
• Protamine	• Keracunan Oksigen
• *Thrombotic* thrombocytopenic *purpura*	• Trauma paru
• *Cardiopulmonary bypass*	• Ekspose radiasi
• Trauma kepala	• *High-altitude exposure*
• Paraquat	• *Lung reexpansion or reperfusion*

ARDS= *acute respiratory distress syndrome* (sindrom pernapasan akut); SARS= *severe acute respiratory syndrome* (sindrom pernapasan akut berat

Kedua hal tersebut mengaktifkan kaskade inflamasi, yang dibagi dalam tiga fase yang dapat dijumpai secara tumpang tindih: inisiasi, amplifikasi, dan *injury*.

Pada fase inisiasi, kondisi yang menjadi faktor risiko akan menyebabkan sel-sel imun dan non-imun melepaskan mediator-mediator dan modulator-modulator inflamasi didalam paru dan ke sistemik. Pada fase amplifikasi, sel efektor seperti netrofil teraktivasi, tertarik ke dan tertahan di dalam paru. Di dalam organ target tersebut mereka melepaskan mediator inflamasi, termasuk oksidan dan protease, yang secara langsung merusak paru dan mendorong proses inflamasi selanjutnya. Fase ini disebut fase *injury*.

Kerusakan pada membran alveolar-kapiler menyebabkan peningkatan permeabilitas membran, dan aliran cairan yang kaya protein masuk ke ruang alveolar. Cairan dan protein tersebut merusak integritas surfaktan di alveolus, dan terjadi kerusakan lebih jauh.

Terdapat tiga fase kerusakan alveolus:

1. **Fase eksudatif**: ditandai edema interstisial dan alveolar, nekrosis sel pneumosit tipe I dan denudasi/terlepasnya membran basalis, pembengkakan sel endotel dengan pelebaran *intercellular junction*, terbentuknya membran hialin pada duktus alveolar dan ruang udara, dan inflamasi netrofil. Juga ditemukan hipertensi pulmoner dan berkurangnya *compliance* paru.
2. **Fase proliferatif**: paling cepat timbul setelah 3 hari sejak onset, ditandai proliferasi sel epitel pneumosit tipe II,
3. **Fase fibrosis**: kolagen meningkat dan paru menjadi padat karena fibrosis.

Diagnosis Klinis:

Onset akut umumnya berlangsung 3-5 hari sejak adanya diagnosa kondisi yang menjadi faktor risiko ARDS (lihat Faktor Risiko). Tanda pertama ialah takipnea, retraksi intercostal, adanya ronkhi basah kasar yg jelas. Dapat ditemui hipotensi, febris. Pada auskultasi ditemukan ronkhi basah kasar. Gambaran hipoksia/sianosis yang tak respon dengan pemberian oksigen. Sebagian besar kasus disertai disfugsi/gagal organ ganda yang umumnya juga mengenai ginjal, hati, saluran cerna, otak dan sistim kardiovaskular.

Pemeriksaan Penunjang

- Laboratorium:
  - Analisa Gas darah: hipoksemia, hipokapnia (sekunder karena hiperventilasi), hiperkapnia (pada emfisema atau keadaan lanjut). Alkalosis respiratorik pada awal proses, akan berganti menjadi asidosis respiratorik.
  - leukositosis (pada sepsis), anemia, trombositopenia (refleksi inflamasi sistemik dan kerusakan endotel), peningkatan kadar amilase (pada pankreatitis)
  - gangguan fungsi ginjal dan hati, tanda koagulasi intravaskular diseminata (sebagai bagian dari MODS/*multiple organ dysfunction syndrome*)
- Radiologi

  Foto toraks: pada awal proses, dapat ditemukan

Tabel 2. Ringkasan Patofisiologi *Acute Lung Injury* (ALI) dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)

Ciri-ciri	Penyebab
Hipoksemia	*True shunt* (perfusi ruang udara non-ventilasi)
	Vasokonstriksi pulmoner hipoksik terganggu
	V/Q mismatch adalah komponen minor
↑ Densitas dipenden (berdasar CT *scan*)	Disfungsi surfaktan →ketidakstabilan alveolar
(terjadi Kolaps/konsolidasi)	Kompresi normal yang berlebihan pada paru karena peningkatan berat (↑ cairan paru, inflamasi)
↑ Elastisitas (↓*Compliance*)	Disfungsi surfaktan (↑elastisitas spesifik)
	↓volume paru (*'baby lung'*)
	↑ elastisitas dinding dada
	Alveolitis fibrosis (lambat)
↑ Kebutuhan volume per menit	↑ ruang rugi alveolar (*alveolar dead space*) [V_{Dfis}/V_T sering 0,4-0,7
	↑ V_{CO2}
↑ Usaha napas	↑ elastisitas
	↑ kebutuhan volume per menit
Hipertensi pulmoner	Vasokonstriksi pulmoner (T_xA_2, endotelin)
	Trombosis mikrovaskuler pulmoner
	Alveolitis fibrosis
	PEEP

Tabel 3. Perbedaan *Acute Lung Injury* (ALI) dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)

Kondisi	Waktu	PaO_2/FiO_2	Foto Toraks	PaoP
ALI	Akut	$\leq$ 300 mmHg	Infiltrat bilateral	$\leq$ 18 mmHg atau tidak ada tanda klinis dari peningkatan tekanan atrium kiri
ARDS	Akut	$\leq$ 200 mmHg	Infiltrat bilateral	$\leq$ 18 mmHg atau tidak ada tanda klinis dari peningkatan tekanan atrium kiri

lapangan paru yang relatif jernih, serial foto kemudian tampak bayangan radio-opak difus atau *patchy bilateral* dan diikuti pada foto serial berikutnya lagi gambaran *confluent*, tidak terpengaruh gravitasi tanpa gambaran kongesti atau pembesaran jantung.

CT *scan*: pola heterogen, predominasi infiltrat pada area dorsal paru (foto supine).

Interpretasi foto toraks berorientasi pada definisi ALI dan ARDS, meskipun demikian terdapat keberagaman yang sangat dipengaruhi oleh pengamat baik pada interpretasi foto toraks dan penentuan infiltrat. Pada definisi Konferensi Konsensus Amerika-Eropa, infiltrat harus bilateral dan konsisten dengan edema paru.

CT toraks terbukti sangat membantu dalam penelitian patofisiologi ALI, Bisa menggambarkan keberagaman inflasi paru, dan secara umum digunakan untuk memandu tatalaksana klinis. Otopsi dan foto toraks ALI menunjukkan proses yang seragam yang melibatkan kedua paru, akan tetapi CT toraks pada awal perjalanan ALI pada pasien dengan posisi terlentang menunjukkan terdapat peningkatan densitas paru pada bagian dorsal, dan pada paru ventral relatif normal. Selain itu, CT sering kali menunjukkan adanya pneumotoraks, pneumomediastinum dan efusi pleura yang tidak terdiagnosis sebelumnya. Setelah dua minggu dengan ventilasi mekanik, CT *scan* dapat menunjukkan arsitektur paru yang berubah dan kista emfisematosa atau pneumatokel.

Banyaknya CT atau unit *Hounsfield* dapat ditetapkan menjadi masing-masing voxel (~ 2000 alveolus dalam *slice* standar 10 mm). Data ini dapat digunakan untuk menilai proporsi dari bagian yang menarik perhatian, apakah tidak terdapat aerasi, sedikit aerasi, aerasi normal, atau hiperinflasi. Pada mulanya dinilai satu *slice* paru basal, tetapi jelas bahwa informasi yang lebih jauh dapat diperoleh dengan mempelajari seluruh paru. Ini memberikan (i) rekonstruksi lobus atas dan bawah (lobus tengah sulit untuk dipisahkan, (ii) potongan paru yang sama dapat dinilai pada level inflasi yang berbeda atau PEEP (paru juga digerakkan arah sefalo-kaudal dengan pernapasan) dan (iii) gambaran paru yang lebih luas dapat dicapai (kerusakan paru bervariasi pada ALI). Namun CT seluruh paru membutuhkan paparan yang banyak terhadap radiasi ionisasi, dan informasi yang berbeda, mungkin lebih berhubungan dengan ventilasi mekanik yang didapatkan dari CT dinamik.

Diagnosis banding secara radiologi:

1. Edema paru kardiogenik
2. Infeksi paru: viral, bakterial, fungal
3. Edema paru yang berhubungan dengan ketinggian (*High-altitude pulmonary edema* = HAPE)
4. Edema paru neurogenik
5. Edema paru diinduksi laringospasme
6. Edema paru diinduksi obat: heroin, salisilat, kokain
7. Pneumonitis radiasi
8. Sindrom emboli lemak
9. Stenosis mitral dengan perdarahan alveolar
10. Vaskulitis
11. Pneumonitis hipersensitivitas
12. Penyakit paru interstisial

Perbedaan edema paru kardiogenik dan non kardiogenik (ARDS)

PERJALANAN PENYAKIT

ARDS muncul sebagai respons terhadap berbagai trauma dan penyakit yang mempengaruhi paru secara langsung (seperti aspirasi isi lambung, pneumonia berat, dan kontusio paru) atau secara tidak langsung (sepsis sistemik, trauma berat, pankreatitis). Dalam 12-48 jam setelah kejadian awal pasien mengalami distress pernapasan dengan perburukan sesak napas dan takipneu. Pemeriksaan gas darah arteri menunjukkan hipoksemia yang tidak respons terhadap oksigen melalui nasal. Infiltrat difus bilateral terlihat pada rontgen tanpa disertai gambaran edema paru kardiogenik. ARDS merupakan bentuk *acute lung injury* yang paling berat dan dicirikan oleh:

- Riwayat trauma atau suatu penyakit yang menjadi inisiator
- Hipoksemia efrakter terhadap terapi oksigen (misal P02 < 8.0 kPa (60 mmHg) dengan 40% oksigen). Derajat hipoksemia dapat terlihat sebagai rasio tekanan oksigen arteri (PO2) terhadap konsentrasi fraksi oksigen inspirasi (Fi02/100% oksigen=FiO2 dari 1). Pada ARDS PO2/FiO2 < 26 kPa (200 mmHg)
- Infiltrat difus bilateral pada rontgen toraks
- Tidak ada bukti suatu edem paru kardiogeik (misal *pulmonary capillary wedge pressure* <18 mmHg)

TATALAKSANA PENYEBAB PENYAKIT

Penanganan secara holistik pada tahap awal penyakit merupakan hal yang penting. Berbagai faktor yang mengarah pada ALI harus ditangani dengan cepat dan tepat. Termasuk diagnosis dan penanganan infeksi yang tepat dengan drainase dan antibiotika yang tepat, pengenalan renjatan dan resusitasi cepat, tatalaksana trauma dan bantuan sarana/layanan pendukung yang baik. Pencegahan: trombosis vena dalam, ulserasi akibat tekanan, infeksi nosokomial adalah penting pada semua pasien dengan penyakit kritis. Begitu juga pemberian nutrisi yang adekuat. Tatalaksana ARDS intinya adalah mengatasi hipoksemia berat, mengobati penyebab dasar ARDS dan tindakan suportif untuk mencegah komplikasi.

Empat prinsip dasar menjadi pegangan tatalaksana ARDS. Pertama: pemberian oksigen, PEEP dan ventilasi tekanan positif, hampir semuanya menunjukkan keuntungan bagi pasien ARDS dibalik itu dia juga memiliki potensi efek samping yang berat. Kedua, walaupun ARDS seringkali dianggap kegagalan napas primer, kegagalan multiorgan non paru dan infeksi adalah penyebab utama kematian. Ketiga, pengaturan ventilasi mekanik yang hati2 terutama volume tidal terbukti berakibat komplikasi yang lebih jarang dan merupakan satu satunya tatalaksana yang memperbaiki survival/kesintasan. Terakhir, prognosisnya buruk apabila penyebab dasarnya tidak diatasi atau tidak ditangani dengan baik.

Tabel 4. Perbedaan Edema Paru Kardiogenik dan non Kardiogenik (ARDS)

Kardiogenik	**Nonkardiogenik (ARDS)**
• Riwayat penyakit jantung	• Tidak adanya penyakit jantung
• Bunyi jantung ketiga	• Tidak ada bunyi jantung yang ketiga
• Kardiomegali	• Jantung normal
• Infiltrat pada foto dada • distribusinya di tengah	• Infiltrat pada foto dada distribusinya diperifer
• Pelebaran pembuluh darah mediastinum (*increased width of mediastinum at level of azygos vein*)	• Normal
• Peninggian tekanan baji arteri paru	• Normal atau menurunnya tekanan baji arteri paru
• Keseimbangan cairan positif	• Keseimbangan cairan negatif

MENGENALI PASIEN KRITIS

Pasien yang mengalami ARDS dapat dideteksi pada tahap awal. Deteksi dini dan observasi secara hati-hati pada pasien berisiko merupakan hal yang penting untuk mendeteksi tanda perburukan dan mengidentifikasi kebutuhan unit terapi intensif. Beberapa gejala alarm dapat diterapkan di bebagai kondisi karena terdapat pola perburukan fisiologis yang sama pada pasien kritis yang dapat dideteksi dengan observasi sederhana menggunakan denyut nadi, frekuensi perapasan, tekanan darah, suhu, poduksi urin dan derajat kesadarn. Pengukuran gas darah arteri memberikan informasi tambahan tentang pertukaran gas dan kondisi metabolik pasien.

Tabel 5. Gambaran Pasien Kritis. Pasien yang Memiliki Tanda Bahaya Berikut Membutuhkan Perhatian Segera dan Pertimbangan Perawatan di Ruang Rawat Intensif

Frekuensi napas	**<8 atau >30/menit**
Denyut nadi	<40 atau >130/menit
Tekanan darah	<90 mmHg
Suhu	Hipertermia (>38^0 C, 100.4^0 C), Hipotermia (<36^0 C, 96.8^0C)
Produksi urin	<30 ml/jam selama 3 jam
Derajat kesadaran	Tidak respons terhadap perintah
Oksigenasi	Saturasi oksigen <90% atau PaO2 < 8kPa (60 mmHg) meski dengan 60% oksigen yang diinspirasi
Asidosis	pH< 7.2, bikarbonat <20 mmol/L

Bantuan Pernapasan/Ventilator

Hipoksemia pada ARDS umumnya refrakter terhadap terapi oksigen karena adanya *shunting* pada pembuluh darah melalui bagian paru yang tidak terventilasi kemudian berakibat alveoli terisi oleh eksudat proteinaseosa sehingga menimbulkan atelektasis.

Peran ventilasi non-invasif belum teruji dalam ALI dan ARDS dan kebanyakan pasien memerlukan ventilasi mekanis dengan intubasi.

Cara dan pemberian dukungan ventilasi harus disesuaikan dengan patofisiologi ALI dan ARDS. Telah sekian tahun penelitian laboratorium menunjukkan perlukaan paru akibat ventilator (*ventilator-induced lung injury* [VILI]), dan penelitian klinis akhir-akhir ini ditemukan bahwa mortalitas dapat diturunkan dengan pemberian tidal volume rendah. Dari penelitian oleh ARDS Network melibatkan 861 pasien ALI dari 75 ICU diacak untuk mendapat volume tidal (V_T) 12 atau 6 ml/kg prediksi berat badan. Mortalitas dikurangi menjadi 22% dari 40% sampai 31% pada pada kelompok V_T yang lebih rendah.

Continous positive air way pressure (CPAP) dapat dilakukan dengan menggunakan masker sempit untuk mencegah atelektasis alveolus dan mengurangi ventilasi/perfusi yang tidak tepat serta mengurangi kerja pernapasan. Pasien dengan gagal napas hipoksemia akut, dan sesak berat biasanya membutuhkan ventilasi mekanik. Intubasi endotrakhea dan pemasangan ventilasi mekanik segera harus dilakukan.

Setelah intubasi, ventilasi terkontrol mengakibatkan penurunan usaha bernapas dengan segera dan ikuti dengan aplikasi PEEP dan atur konsentrasi oksigen inspirasi dalam fraksi tinggi (FiO_2). Kemudian pada perjalanan klinis, mode ventilasi yang dibantu atau dengan dukungan (*assisted/support ventilation*)dapat memberikan interaksi pasien–ventilator yang lebih baik dan memungkinkan peningkatan oksigenasi (*V/Q mismatch)* yang lebih baik. Sebagai hasil dari kontraksi diafragma.

Intermitten positive pressure ventilasi mekanik mampu memompa paru, menghantarkan oksigen sesuai dengan volume tidal dan kecepatan yang diatur. Ketentuan volume, tekanan pemompaan, kecepatan dan prosentase oksigen diatur agar ventilasi adekuat. Untuk mencegah kolaps alveolus ditambahkan ***Positive end expiratory pressure (PEEP)*** 5-15 cmH2O pada akhir siklus ekspirasi. Tekanan yang tinggi akan memacu ventilasi paru yang sulit mengembang pada ARDS dan mengurangi curah jantung (*cardiack output*)dan risiko barotrauma (contoh: pneumothorak). Kombinasi tekanan ventilasi yang tinggi dan konsentrasi oksigen tinggi menimbulkan kerusakan mikrovaskular sehingga menyebabkan edema paru (ventilator lung/toksisitas oksigen). Variasi dari tehnik lung-protective ventilator telah berkembang . ***Permissive hipercapnia*** merupakan tehnik yang membiarkan pasien dengan PaCO2 tinggi (misal 10kpa, 75 mmHg) untuk mengurangi ventilasi alveolus dan menghindari tekanan pernapasan eksesif. ***Inverse ratio ventilation*** memperpanjang fase inspirasi daripada fase ekspirasi sehingga volume tidal yang dihantarkan akan lebih lama pada tekanan yang lebih rendah. Namun hal ini dapat menyebabkan progresive air trapping. *High-frequency jet* ventilasi merupakan tehnik dengan volume kecil dihantarkan berupa udara yang diinjeksi pada frekuensi tinggi (contoh 100-300/menit). Ventilasi pasien pada posisi terlentang bermanfaat mengurangi gravitasi dan atelektasis. **Extra corporeal membrane oksigenasi (ECMO)** merupakan pengalihan sirkulasi melalui membrane external untuk menyediakan oksigen dan membuang karbondioksida. Tidak satupun dari strategi ventilasi mampu meningkatkan prognosis ARDS namun masing-masing bermanfaat.

TARGET KADAR GAS DARAH

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, terdapat banyak variabel untuk dipertimbangkan ketika menentukan gas darah sasaran pada ARDS. Sebagai contoh jika psien mengalami cedera otak traumatik, mungkin tidak tepat untuk dibiarkan sedikit hiperkapnia.

Sasaran Oksigenasi dan FiO_2

Harus disepakati antara faktor yang menentukan oksigenasi, termasuk paru yang teraerasi buruk atau tidak teraerasi yang luas, vasokonstriksi pulmoner hipoksik, dan tercampur saturasi oksigen vena, dan sasaran PaO_2. Adanya hubungan antara gangguan kognitif dan saturasi oksigen (SaO_2) $< 90\%$, mengesankan bahwa $SaO_2 \geq 90\%$, biasanya $PaO_2 > 60$ mmHg adalah target yang rasional. Karena ventilasi tekanan positif dapat menurunkan *cardiac output*, penting juga dipertimbangkan oksigenasi jaringan pada proses yang menentukan ini.

Selain PEEP, peningkatan FiO_2 digunakan untuk memperbaiki SaO_2. Meskipun demikian, FiO_2 dapat juga menyebabkan perlukaan jaringan termasuk kerusakan alveolar difus. Keseimbangan antara peningkatan tekanan jalan napas dan FiO_2 tidak diketahui, tetapi FiO_2 yang tinggi biasanya dianggap kurang merusak. Sebagian hal ini disebabkan oleh kerusakan laveolar difus itu sendiri melindungi paru dari hiperoksia, mungkin melalui induksi pemangsa sebelumnya untuk spesies oksigen reaktif. Kesepakatan yang masuk akal adalah untuk memulai FiO_2 pada satu dan dititrasi turun sampai $\leq 0,6$. Pada pasien dengan hipoksemia berat, pengukuran tambahan seperti nitrit oksid yang terhirup (iNO), posisi telungkup dapat dicoba, bersama dengan target SaO_2 yang lebih rendah.

Target Karbondioksida

Strategi V_T rendah akan menghasilkan peningkatan PaCO2 kecuali ventilasi menit diperbesar dengan peningkatan frekuensi napas. Protokol ARDS Network mentargetkan normokapnia, dengan frekuensi napas maksimal 35, untuk memperkecil asidosis respiratorik. Hal ini membuka paru terhadap peregangan tidal berulang, dan dapat mengakibatkan hiperinflasi dinamik akibat waktu ekspirasi yang memendek (meskipun hal ini tidak muncul dalam penelitian ARDS Network). Selain itu, membiarkan $PaCO_2$ meningkat di atas normal tidak berbahaya pada banyak pasien.

Jika asidosis hiperkapnia terjadi perlahan, asidosis intraselular terkompensasi dengan baik, dan peningkatan yang berhubungan dengan tonus simpatik dapat memperbesar *cardiac output* dan tekanan darah. Meskipun asidosis respiratorik dapat memperburuk hipertensi pulmoner, dan menginduksi aritmia miokardial namun dampaknya seringkali kecil, khususnya jika telah terjadi kompensasi metabolik. Selain itu, pada model ALI iskemi-reperfusi, penatalaksanaan hiperkapnia mengurangi perlukaan paru dan apoptosis. Bagaimanapun penelitian klinis yang membolehkan hiperkapnia harus dilakukan sebelum tatalaksana hiperkapnia dipertimbangkan. Hiperkapnia harus dihindari pada pasien dengan atau dalam risiko peningkatan tekanan intrakranial.

TEKNIK TAMBAHAN UNTUK MEMPERBAIKI OKSIGENASI

Postur telungkup *(prone)*

Pada 70% pasien ARDS, posisi telungkup akan menghasilkan peningkatan PaO_2 yang signifikan, dengan peningkatan PaO_2 yang sedikit pada posisi terlentang (*supine*). Mekanisme yang terlibat meliputi rekrutmen paru dorsal, bersamaan dengan kolapsnya paru ventral; bagaimanpun perfusi lebih mudah didistribusikan untuk mencapai V/Q sesuai yang lebih baik. Meskipun penelitian klinis mortalitas belum menemukan perbaikan mortalitas, analisa *post-hoc* menduga bahwa mortalitas dapat diturunkan pada sebagian besar pasien hipoksemia.

MANIPULASI SIRKULASI PULMONER

Nitrit oksid yang terhirup (iNO) dan prostasiklin (PGI_2) mungkin dapat digunakan untuk menurunkan *shunt* pulmoner dan *after-load* ventrikel kanan dengan menurunkan impedansi arteri pulmoner. Ketika vasokonstriksi pulmoner hipoksik aktif, terdapat distribusi aliran darah pulmoner dari daerah dengan ventilasi buruk ke daerah dengan ventilasi normal untuk mencapai PaO_2. Baik iNo maupun PGI_2 merupakan vasodilator poten, karena mereka dapat dikirmkan sebagai campuran gas (iNO) atau terinhalasi (PGI_2), mereka dapat terkirim pada paru dengan ventilasi baik. Keduanya bekerja untuk vasodilatasi sirkulasi pulmoner lokal dan meningkatkan redistribusi aliran darah pulmoner dari paru dengan ventilasi buruk, menurunkan *shunt* pulmoner dan memperbaiki oksigenasi. Almitrin intravena merupakan vasokonstriktor pulmoner selektif yang dapat menguatkan vasokontriksi pulmoner hipoksik, dan meskipun ini dapat memperbaiki oksigenasi sendiri, almitrin mempunyai efek sinergistik dengan iNO.

NO terinhalasi atau PGI_2 dapat juga digunakan untuk mengurangi *afterload* ventrikel kanan; biarpun peningkatan *cardiac output* jarang terjadi pada ARDS. PGI_2 akan meningkatkan *cardiac output* pada ARDS, meskipun demikian, terdapat vasodilatasi pulmoner nonspesifik dengan peningkatan aliran darah melalui daerah paru dengan ventilasi buruk, menghasilkan perburukan oksigenasi.

Nitrit Oksid Inhalasi

Nitrit oksid merupakan relaksan otot polos yang diturunkan dari endotel. Nitrit oksid juga mempunyai peranan fisiologis penting lainnya termasuk neurotransmisi, pertahanan *host*, agregasi trombosit, adhesi leukosit, dan bronkodilatasi. Dosis iNO serendah 60 bagian per milyar dapat meningkatkan oksigenasi, meskipun demikian, dosis yang umum digunakan dalam ARDS adalah 1-40 bagian per milyar, dengan dosis yang lebh tinggi membuthkan penurunan tekanan arteri pulmoner. Peningkatan PaO_2 melebihi 20% dianggap sebagai respon positif, dan iNO harus dilanjutkan pada dosis efektif minimal.

NO inhalasi dapat diberikan terus-menerus atau menggunakan injeksi respirasi intermiten. Pemberian biasanya dalam bentuk angka medis NO/N_2, dan harus tercampur dengan cukup untuk menghindari pemberian konsentrasi NO yang bervariasi. Direkomendasikan konsentrasi respirasi NO dan NO_2 diukur, dengan metode elektrokimia atau dengan *chemiluminesence*. Metode elektrokimia akurat sampai 1 ppm, dimana adekuat untuk penggunaan klinis, dan kurang mahal. Kadar NO dan NO_2 pada lingkungan lokal sebagian besar tergantung dari konsentrasi atmosfer, meskipun demikian masih umum latihan untuk mencari gas ekspirasi. Pengikatan terhadap hemoglobin pada sirkulasi pulmoner secara cepat menginaktifasi NO, dan dampak sistemik hanya dilaporkan setelah konsentrasi tinggi dari iNO. Kadar metahemoglobin sistemik mungkin dipantau, dan biasanya kurang dari 5% selama penggunaan klinis iNO, tetapi harus dibandingkan dengan kadar dasar. Nitrit oksid dapat menyebabkan toksisitas paru melalui kombinasi dengan oksigen radikal bebas, dan melalui metabolisme NO menjadi NO_2, namun hal ini tampaknya bukan masalah klinis utama.

Hanya 40-70% dengan ARDS mengalami perbaikan oksigenasi dengan iNO (yang respons), dan hal ini sepertinya akibat vasokontrikso pulmoner hipoksik aktif pada sisanya. Penambahan almitrin i.v. dapat mempunyai dampak aditif pada oksigenasi, dan dapat meningkatkan pasien yang respon. Dua percobaan besar iNO telah menunjukkan tidak ada perbaikan mortalitas atau pembalikan ALI. Namun iNO aman dan secara signifikan memperbaiki oksigenasi inisial (dibandingkan dengan plasebo atau tanpa NO), tetapi hal ini tidak terus-menerus melebihi 12-24 jam, dan beberapa pasien yang menerima plasebo mengalami peningkatan $PaO_2 \geq 20\%$ dalam 4 jam. Oleh karena itu, peran iNO pada psien dengan ARDS masih tidak pasti. Pada pasien dengan hipoksia berat, mungkin dalam kombinasi dengan almitrin, iNO akan memberikan pertolongan sementara.

Prostasiklin Inhalasi

PGI_2 (sampai 50 ng/kg per menit) memperbaiki oksigenasi sama efektifnya dengan iNO pada pasien ARDS. PGI_2 secara terus-menerus dinebulisasi pancaran karena waktu paruhnya yang singkat (2-3 menit). Keuntungan yang potensial meliputi peningkatan pelepasan surfaktan dari sel tipe II yang teregang, menghindari potensi komplikasi iNO, dan toksisitas yang minimal. Namun PGI_2 terlarut dalam bufer glisin alkalin, yang mana itu sendiri dapat menyebabkan inflamasi jalan napas. Iloprost adalah turunan dari PGI_2 yang mempunyai aktivitas yang serupa, dengan durasi kerja yang lebih panjang, tanpa bufer alkalin. Namun begitu tidak ada agen yang talah menunjukkan perbaikan keluaran pasien ARDS.

TERAPI FARMAKOLOGI LAIN

Terlepas dari perbaikan mortalitas pada sepsis setelah aktivasi protein-C, tidak terbukti terapi farmakologi tambahan untuk ALI dan ARDS berdasarkan banyak penelitian memberi luaran lebih baik.

Terapi Pengganti Surfaktan

Disfungsi surfaktan adalah abnormalitas penting dan awal yang berperan dalam kerusakan paru pada ALI. Surfaktan paru mengurangi tegangan permukaan yang menjaga stabilitas alveolus, mengurangi kerja napas dan cairan paru. Selain itu surfaktan mempunyai peranan penting dalam pertahanan paru *host*. Spesies oksigen reaktif, fosfolipase, dan peningkatan permeabilitas protein mengarah pada hambatan fungsi surfaktan, komposisinya tidak normal, dan pergantiannya jelas bertambah. Cedera paru yang diinduksi ventilasi sulit terjadi tanpa disfungsi surfaktan. Oleh karena itu, menarik untuk mempertimbangkan terapi penggantian surfaktan eksogen.

Meskipun membesarkan hati data laboratorium dan penelitian kecil, penggantian surfaktan eksogen tidak dapat direkomendasikan tanpa data yang lebih banyak. Meskipun sebuah penelitian besar mengenai surfaktan aerosol gagal mempengaruhi keluaran atau menunjukkan efek fisiologi, masih diragukan apakah surfaktan dapat mencapai paru distal karena dosis yang rendah dan *'rain out'* dari aerosol. Selain itu, preparat yang digunakan sensitif terhadap inhibisi protein dan tidak mengandung protein, yang jelas menurunkan tegangan permukaan. Hasil yang lebih menjajikan telah ditemukan dengan preparat yang mengandung protein surfaktan diberikan dengan penanaman; meskipun data definitif masih diperlukan.

Optimalisasi Hemodinamik

Penurunan tekanan arteri pulmonal mampu mengurangi derajat kebocaran kapiler pulmonal. Hal ini dapat dicapai dengan menghindari pemberian cairan yang eksesif, penggunaan diuretik dan penggunaan obat-obat yang bekerja sebagai vasodilator pada arteri pulmonal. Adakalanya dipandu oleh *ballon-tipped pulmonary artery catheter (swan-ganz)* yang mengukur tekanan arteri pulmonal, tekanan baji kapiler pulmonal (menggambarkan tekanan atrium kiri) dan kardiak *output* (menggunakan tehnik dilusi termal). Tujuan managemen hemodinamik adalah mencapai keseimbangan optimal antara tekanan arteri pulmonal yang rendah untuk mengurangi kebocoran cairan terhadap alveoli, tekanan darah sistemik adekuat untuk mempertahankan perfusi jaringan dan organ (contoh ginjal) dengan kardiak *output* cukup dan hantaran oksigen optimal pada jaringan (hantaran oksigen sebagai fungsi dari konsentrasi haemoglobin, saturasi oksigen darah dan kardiak output). Obat-obatan yang digunakan sebagai vasodilator arteri pulmonal seperti nitrat atau kalsium antagonis, obat-obat ini juga menyebabkan vasodilatasi sistemik disertai hipotensi dan gangguan perfusi organ. Inotropik dan vasodilator seperti dobutamin atau norepinephrin (noradrenalin) diperlukan untuk mempertahankan tekanan darah sistemik dan kardiak output terutama pada sepsis (disebabkan oleh septikemia atau peritonitis), sepsis berkaitan dengan vasodilatasi. Nitric oxide inhalasi digunakan sebagai vasodilator arteri pulmonal selektif. Karena diberikan secara inhalasi, obat ini didistribusikan secara selektif pada regio ventilasi seperti paru yang menimbulkan vasodilatasi. Vasodilatasi terhadap alveoli akan meningkatkan ventilasi/perfusi secara signifikan sejalan dengan meningkatnya pertukaran udara. NO diinaktifkan oleh hemoglobin. Hal ini penting untuk memantau konsentrasi udara yang dihirup, nitrogen dioxide dan methemoglobin untuk mencegah toksisitas.

Managemen Umum Lainnya

Koreksi anemi dengan transfusi darah meningkatkan kadar oksigen dalam darah dan hantaran oksigen ke jaringan. **Dukungan nutrisi** (misalnya enteral feding melalui jejunostomy) merupakan hal yang penting untuk memelihara kestabilan pasien pada kondisi kritis, dan koreksi hipoalbuminemia akan meningkatkan tekanan osmotik plasma sehingga mengurangi kebocoran cairan dari sirkulasi. Pasien terpasang ventilator dengan ARDS rentan terhadap infeksi nosocomial dan lavage bronchoalveolar dapat mengidentifikasi patogen. **Multi organ failure** merupakan komplikasi dari ARDS yang memerlukan intervensi khusus (seperti dialisis pada gagal ginjal).

TERAPI ANTI INFLAMASI

Target kunci terhadap tatalaksana adalah kaskade inflamasi yang berasal dari kerusakan jaringan. namun kondisi ini sulit dipahami dan belum ada obat anti inflamasi dapat mengatasi ards. kortikosteroid tidak meningkatkan luaran tetapi agen ini dapat digunakan untuk mengurangi alveolitis fibrosis, namun ini berdasarkan penelitian kecil, dengan *cross-over*, menunjukkan penurunan mortalitas. penting untuk menyingkirkan infeksi sebelum memulai steroid, dan melanjutkan dengan pengawasan yang agresif. hal ini dapat meliputi bilasan bronkoalveolar untuk menyingkirkan pneumonia yang berhubungan dengan ventilator. ibuprofen digunakan untuk mengurangi jumlah aktivasi neutrofil dan pentoksifilin digunakan karena dapat mengurangi produksi interleukin-1. hemofiltrasi digunakan untuk mengatur keseimbangan cairan tetapi pada pasien sepsis juga bermanfaat untuk menyingkirkan endotoxin. saat ini telah dikatahui adanya kaitan antara sistem koagulasi dan respon imun terhadap sepsis dengan mengaktivasi citokine, monosit, komplemen, koagulasi dan sistem fibrinolitik sebagai bagian respons inflamasi sistemik terhadap infeksi. protein C rekombinan memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat produksi citokine dan adhesi sel dan melalui hambatan produksi trombin. obat-obat ini telah terbukti menurunkan mortalitas terutama bila digunakan lebih dini pada pasien sepsis berat dan *multiple organ failure*.

Prognosis

Meskipun telah banyak penelitian mekanisme infamasi pada ARDS dan tehnik ventilasi dan kontrol hemodinamik, namun mortalitas pasien ARDS masih sangat tinggi > 50%. Pasien yang masih hidup mungkin dengan fibrosis paru dan gangguan difusi oksigen namun beberapa pasien sembuh sempurna walaupun telah melewati masa kritis dengan trauma paru yang berat yang membutuhkan perawatan yang lama.

KONTROVERSI DAN MASALAH YANG BELUM TERPECAHKAN

Manajemen Cairan

Apakah sebaiknya volume intravaskular sebaiknya diturunkan pada ARDS tetap menjadi kontroversial. Karena peningkatan permeabilitas paru, edema paru dijaga pada tekanan hidrostatik kapiler paru yang rendah atau normal. Masih diperdebatkan apakah resolusi edema paru difasilitasi dengan merendahkan tekanan hidrostatik mikrovaskular dengan diuretik dan restriksi cairan. Ventilasi tekanan positif dan PEEP menurunkan *cardiac output* dan penghantaran oksigen. *Cardiac output* dijaga adekuat dengan menjamin adekuatnya volume cairan intravaskular. Sepsis dan shock, yang merupakan faktor risiko utama pada ARDS sering memerlukan pemberian cairan masif karena hipotensi dan penurunan perfusi jaringan. Faktor-faktor ini menjadi alasan bahwa ekspansi volume mungkin diperlukan dan diuretik serta keseimbangan cairan yang negatif sebaiknya dihindari.

Dipihak lain bukti retrospektif menunjukkan bahwa keseimbangan cairan negatif diharapkan pada ARDS. Penurunan tekanan mikrovaskular paru menurunkan cairan di paru meskipun ada kegagalan paru berat dan keseimbangan cairan negatif bersih kumulatif serta penurunan berat badan secara bermakna lebih tinggi pada yang bertahan hidup dibandingkan yang meninggal pada ARDS. *Trial* ini mempunyai masalah dalam pada pemilihan pasien dengan prognosis yang lebih baik tetapi mereka tidak menduga bahwa keseimbangan cairan mungkin determinan penting pada keluaran. Pada sebuah studi, *survival* lebih baik pada ARDS yang setidaknya mengurangi 25% tekanan tepi kapiler paru dibandingkan dengan yang tidak. Rata-rata lama perawatan di ICU dan penggunaan ventilator lebih cepat pada pasien-pasien yang mendapat cairan lebih sedikit dari 1 liter dalam 36 jam pertama. Tidak ada efek pelemahan pada fungsi sistem organ meskipun asupan cairan yang rendah.

Pada sebuah studi strategi yang konservatif dari penggantian cairan dibandingkan dengan yang lebih bebas. Penggunaan kateter vena sentral untuk panduan sama seperti banyaknya urin yang keluar dan tekanan arteri rata-rata dimana pasien dengan ALI diatur menurut protokol. Pada 7 hari pertama, ada keseimbangan cairan kumulatif negatif yang sangat kecil untuk protokol konservatif, pada protokol yang bebas menghasilkan rata-rata keseimbangan cairan yang positif mendekati 7000ml. Tidak ada perbedaan kematian pada 60 hari tetapi strategi konservatif ini menghasilkan durasi yang lebih pendek dari ventilasi mekanik dan tinggal di ICU. Tidak ada komplikasi tambahan.

Pada sebuah studi lain, randomisasi pasien ALI pada insersi dan penggunaan kateter arteri pulmonar atau kateter vena sentral menunjukkan tidak ada perbedaan pada survival 60 hari atau disfungsi organ. Ditemukan lebih banyak aritmia dengan kateter arteri pulmoner tetapi tidak ada perbedaan insiden kegagalan ginjal atau penggunaan vasopresor, diuretik atau dialisis.

REFERENSI

Amin Z. Acute Respiratory Distress Syndrome. 2nd National Symp. Cardiovascular, Respiratory and Immunology, Jakarta Mei 2003

Parsons PE. Acute Respiratory Distress Syndrome. In Hanley ME, Welsh CH (eds). Current Diagnosis and Treatment in Pulmonary Medicine. New York: Lange,2003:161-6.

Grippi MA. Acute Respiratory Distress Syndrome. In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (eds). Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders.3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2002: 1023-8.

Moss M, Ingram RH Jr. Acute Respiratory Distress Syndrome. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine.15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1523-6.

Bersten AD. Acute respiratory distress syndrome. In Bersten AD, Soni N and Oh TE(eds) Oh's Intensive Care Manual. London: Elsevier; 2003: 329-337.

Bongard FS, Sue DY and Vintch JRE. Acute Respiratory Distress Syndrome. In. Current Diagnosis & Treatment Critical Care 3rd Ed. New York: McGraw Hill, 2008: 295-309.

Bourke SJ. Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Respiratory Medicine. Oxford: Blackwell, 2007: 191-196.

Papadakis MA and McPhee SJ. Acute Respiratory Distress Syndrome. In Current Medical Diagnosis & Treatment. New York: McGraw Hill, 2009: 284-286.

550

DUKUNGAN VENTILATOR MEKANIK

Ceva W. Pitoyo, Zulkifli Amin

PENDAHULUAN

Ventilator adalah suatu sistem alat bantuan hidup yang dirancang untuk menggantikan atau menunjang fungsi pernapasan yang normal. Tujuan utama pemberian dukungan ventilator mekanik adalah untuk mengembalikan fungsi normal pertukaran udara dan memperbaiki fungsi pernapasan kembali ke keadaan normal. Ventilator mekanik dibagi menjadi dua, yaitu ventilator mekanik invasif dan ventilator mekanik non invasif

PEMILIHAN DAN TIPE VENTILATOR

Pada saat manusia bernapas spontan, udara masuk ke paru akibat tekanan negatif (hisapan) dari dalam paru karena paru dan rongga toraks mengembang. Ventilator tekanan negatif bekerja dengan mengembangkan rongga dada. Ventilator tipe ini saat ini sudah tidak digunakan lagi.

Ventilator tekanan positif bekerja dengan menghembuskan udara melalui saluran napas ke dalam paru. Ventilator tipe inilah yang saat ini umum digunakan dan oleh karena itu tulisan ini akan lebih dibahas tentang ventilator tekanan positif. Beberapa tipe ventilator disebutkan di bawah ini:

- Ventilator tekanan negatif
  a. *Cuirass ventilator*
  b. *Tank ventilator (iron lung)*
- Ventilator tekanan positif
  a. *Pressure limit devices (Bird, Bennet PR-2)*
  b. *Volume limit devices (MA-2, Bear 2)*
  c. *Time cycled devices (Siemens900B, 900C)*
- Ventilator frekuensi tinggi
  a. *Jet ventilators*
  b. *High frequency venti lators*
  c. *Ossilators*

Dari berbagai tipe yang ada, ventilator yang dipilih hendaknya mudah untuk mengontrol konsentrasi oksigen, volume tidal, frekuensi napas serta yang terpenting adalah yang dikuasai oleh operator mesin ventilator. Ventilator juga sebaiknya diperlengkapi alarm untuk diskoneksi tipe ventilator mendadak, batas *pressure*, dan volume ekspirasi.

MANFAAT PEMASANGAN VENTILATOR

- Mengatasi hipoksemia
- Mengatasi asidosis respiratorik akut
- Mengatasi distres pernapasan
- Mencegah atau mengatasi atelektasis paru
- Mengatasi kelelahan otot bantu pernapasan
- Memudahkan pemberian sedatif atau blokade neuromuskular.
- Menurunkan kebutuhan pemakaian oksigen sistemik dan miokard.
- Menurunkan tekanan intrakranial
- Menstabilkan dinding dada.

Harus diingat bahwa ventilator mekanik hanya berfungsi sebagai pendukung sampai penyebab utama kondisi yang memerlukan dukungan ini teratasi.

Tekanan positif dapat mengembangkan kembali atelektasis atau memperbaiki *mismatching* (ketidakimbangan) ventilasi-perfusi dan memperbaiki oksigenasi daerah yang ventilasinya buruk. Usaha bernapas pasien yang tak adekuat dengan memakai otot napas tentunya mengkonsumsi oksigen berlebihan, dengan *"positive pressure mode"* ventilator dapat menggantikan usaha ini dan penyampaian oksigen yang adekuat dapat terpenuhi.

Tekanan positif ventilator dapat juga digunakan untuk menstabilkan dinding dada pada keadaan fungsi bernapas terganggu seperti pada *"flail chest"*.

MODUS BANTUAN VENTILATOR

Untuk dapat memahami berbagai modus/metode kerja ventilator harus dipahami dulu istilah-istilah *initiation/ trigger, target/limit,* dan *cycle off* (disingkat *cycle*).

Trigger* (*initiation*)** adalah pencetus awal inspirasi. Inisiatif atau pencetus awal inspirasi pada pernapasan dengan ventilator bisa berasal dari mesin (*machine triggered/ controlled breath*) atau dari pasien sendiri (*patient triggered/assisted breath*). Jenis trigger yang dipakai pada suatu modus ventilator seringkali menjadi kata kedua dari nama modus tersebut, misalnya pada modus *Volume* ***Controlled *Ventilation, Volume* ***Assisted*** *Ventilation*, dll. Kebanyakan ventilator dapat diatur untuk menghantarkan udara baik dengan cara terkontrol (mandatory/*control mode*) maupun dengan cara bantuan (*assist mode*).

Limit (target) adalah jenis batas pemberian udara inspirasi oleh ventilator. Ada dua jenis limit pada ventilator yang saat ini ada yaitu *volume limited* dan *pressure limited*. Pada *volume limited*, jumlah volume udara yang diberikan saat inspirasi oleh ventilator ditentukan oleh operator mesin, sedangkan pada *pressure targeted*, operator menentukan besar tekanan yang diberikan pada saat inspirasi. Jenis target ini sering kali dipakai sebagai kata pertama pada nama modus ventilator, seperti pada ***Pressure*** *Support Ventilation,* ***Volume*** *Controlled Ventilation*, dll.

Cycle/cycle off/cycling to exhalation adalah proses perpindahan dari inspirasi ke ekspirasi. Proses *cycling* bisa didasarkan atas waktu (*time cycled*), volume (*volume cycled*), tekanan (*pressure cycled*), atau besarnya aliran udara (*flow cycled*). Ventilator jenis baru sering kali menggabungkan antara beberapa parameter *cycling*, misalnya antara *volume cycling* dan *pressure cycling*.

Pada *cycling* berdasarkan waktu, inspirasi berhenti pada waktu yang telah ditentukan (Ti) oleh operator mesin dan akan terjadi proses ekspirasi. Cara menset waktu lamanya inspirasi adalah dengan menentukan jumlah napas dalam semenit (frekuensi) dan dilanjutkan dengan menentukan rasio inspirasi: ekspirasi (*I:E ratio*) dalam setiap napasnya. Cara lain menentukan lamanya inspirasi adalah dengan menentukan volume tidal disertai pola aliran (*flow*) inspirasi dan laju aliran tertinggi (*peak flow rate*). Ventilator jenis lama atau yang kecil, seperti ventilator untuk transportasi, dioperasikan dengan cara *time cycled*.

Pada *pressure-cycled*, puncak tekanan inspirasi ditetapkan dan perbedaan tekanan antara ventilator dan paru-paru mengakibatkan pemompaan sampai puncak tekanan tercapai. Apabila puncak tekanan tercapai inspirasi akan berhenti diikuti katup ekspirasi akan terbuka dan pengeluaran udara secara pasif akan terjadi. Keuntungan utama dari *pressure-cycled* adalah deselerasi pola aliran inspirasi, di mana aliran inspirasi semakin berkurang saat paru-paru mengembang. Hal ini mengakibatkan distribusi gas ke seluruh paru lebih homogen. Kerugiannya adalah pengantaran volume pada setiap respirasi tergantung pada *compliance* paru dan rongga dada. Perubahan dinamis pada mekanik paru mengakibatkan *tidal volume* bervariasi. Hal ini membutuhkan pengawasan ketat dan mungkin membatasi kegunaan cara ini pada pasien dalam keadaan gawat darurat. Ventilator jenis terbaru dapat menyediakan ventilasi *volume-assured pressure cycled*.

Pada *volume-cycled* inhalasi berjalan sampai volume tidal dihantarkan dan diikuti pengeluaran udara secara pasif. Dasar dari cara ini adalah gas dihantarkan dengan pola aliran inspirasi yang konstan, mengakibatkan puncak tekanan yang ada dalam jalan napas lebih tinggi dari yang yang dibutuhkan untuk mengembangkan paru (*plateau pressure*). Karena volume yang dihantarkan konstan, tekanan jalan napas berubah-ubah sesuai perubahan *compliance* paru dan resistensi jalan napas. Kerugian utama adalah tekanan jalan napas yang berlebihan akan mengakibatkan barotrauma. Pengawasan ketat dan pembatasan tekanan bermanfaat untuk menghindari masalah ini. Karena *volume-cycled* menjamin volume yang konstan, cara ini menjadi pilihan awal di unit gawat darurat.

Pada *cycling* berdasarkan *flow*, ventilator akan mulai ekspirasi bila mesin mendeteksi bahwa aliran udara inspirasi oleh pasien sudah menurun atau dianggap tidak ada lagi oleh mesin. *Cycling* ini ada pada pasien yang bernapas spontan atau *assisted-spontaneous breaths*. Ambang di mana mesin menganggap *flow* inspirasi telah berhenti bisa didasarkan atas nilai *flow* yang absolut atau persentase dari *peak flow rate* (umumnya 25%). Umumnya ambang ini sudah diset tetap oleh pembuat ventilator tetapi ada juga ventilator yang ambangnya dapat diubah-ubah. Bila ambang ini diturunkan maka berarti memperlama inspirasi demikian pula sebaliknya.

CONTROL MODES

Pada *modes* ini inisiatif bernapas seluruhnya dikontrol oleh ventilator, alat menghantarkan volume tidal (volume masuk sekali napas) tanpa usaha napas dari pasien. Pada pasien apnea atau pasien yang '*peak airway pressure*'nya melebihi ventilator (asma) atau terbatas usaha napasnya atau yang pernapasannya cepat (>25 kali/menit) cara terkontrol ini adalah pilihan utama. Cara ini menjamin penghantaran ventilasi yang sesuai setiap menit. Ada dua macam *control mode* yang bisa diberikan pada pasien, yaitu *Volume Controlled Ventilation* (VCV) dan *Pressure Controlled Ventilation* (PCV).

Volume Controlled Ventilation (VCV)

Sesuai namanya modus ini adalah *volume targeted* dan *machine triggered*. Modus ini disebut juga *controlled mechanical ventilation* (CMV). Pada modus ini volume tidal umumnya dihantarkan dengan pola *flow* yang telah diatur sebelumnya sehingga merupakan *volume cycled* atau *flow cycled*, namun bisa pula ditambahkan *pause* setelah akhir inspirasi selama waktu tertentu sehingga merupakan *time cycled*. Karena volume tidal dan waktu inspirasi ditentukan mesin, maka untuk mencegah barotrauma, tidak boleh terjadi peningkatan tekanan jalan napas, misalnya akibat batuk, pasien berontak, bronkospasme atau *complience* rongga toraks yang menurun. Untuk itu modus ini hanya digunakan pada pasien dengan sedasi berat, anestesia, paralisis otot napas atau gangguan neuromuskular berat. Selain itu harus terpasang alarm untuk membatasi tekanan jalan napas (umumnya diatur pada 60 cmHg). Keuntungan modus ini adalah hilangnya *work of breathing* (WOB) pada pasien yang memang harus diturunkan/diistirahatkan WOBnya.

Pressure Controlled Ventilation (PCV)

Pada modus ini mesin bekerja dengan *machine triggered*, *pressure targeted* dan *time cyled*. Pada saat mesin secara otomatis memberikan napas, tekanan jalan napas segera mencapai *peak airway pressure* dan selanjutnya menurun sampai titik awal. Kecuali bila modus ini dioperasikan dengan PEEP maka titik awal adalah 0 mmHg. Bila modus ini dioperasikan dengan *positive end expiratory pressure* (PEEP) maka titik awal tekanan adalah PEEP itu sendiri. Apabila PEEP digunakan, maka besarnya *peak airway pressure* adalah PEEP ditambah tekanan yang telah 'ditugaskan' (*mandatory*) pada mesin untuk diberikan. Karena modus ini didasarkan atas *time cycled*, ekspirasi hanya akan terjadi bila waktu inspirasi (Ti) habis. Apabila penurunan tekanan saat inspirasi telah mencapai titik awal sebelum Ti maka akan terjadi *pause* di mana tekanan jalan napas akan dipertahankan sampai waktu ekspirasi tiba.

Intermittent Mandatory Ventilation (IMV)

Modus ini bukan murni *controlled mode* karena pasien juga bernapas spontan. Napas dari mesin dihantarkan setiap interval waktu tertentu (*machine triggered*), dan pasien dapat melakukan pernapasan spontan di antara bantuan napas ventilator. Lebih tepat bila mode ini disebut sebagai VCV pada pasien bernapas spontan. Agar pasien dapat bernapas spontan, pada mesin harus dibuat memiliki aliran udara yang terus menerus walaupun mesin sedang tidak memberikan inspirasi. Apabila inspirasi mesin terjadi saat pasien baru ekspirasi dapat muncul risiko barotrauma atau volutrauma. Oleh karena itu cara ini telah digantikan dengan *synchronized* IMV (SIMV).

ASSISTED VENTILATION MODES

Volume Assisted Ventilation (VAV)

Modus ini adalah *patient's triggered* dan *volume limited*. Ventilator akan bekerja membantu (*assisting*) memberikan udara inspirasi bila mendeteksi usaha napas dari pasien. Modus ini disebut juga *assisted mechanical ventilation*. Besarnya volume tidal yang diberikan ditentukan oleh mesin (*volume limited*). Sama seperti VCV modus ini memakai *volume cycled* atau *flow cycled*. Modus ini diindikasikan pada pasien yang bernapas spontan namun tidak adekuat (selama masih cukup adekuat untuk terbaca oleh mesin). *Berkebalikan* dari VCV, modus ini tidak boleh diberikan pada pasien henti napas, dalam sedasi berat atau pelemas otot. Modus ini juga berbahaya pada pasien dengan hiperventilasi sentral karena akan meningkatkan volume semenit (VE), menyebabkan hipokarbia, alkalosis respirasi akut, hipokalemia dan aritmia.

Pressure Support Ventilation (PSV)

Modus ini sering disingkat PS saja. Modus ini bekerja secara *patient's trigerred, pressure targeted, flow cycled*. Apabila pasien memicu mesin, mesin akan memberikan udara secara cepat sehingga tekanan jalan napas yang ditargetkan dicapai. Seperti halnya pada PCV, apabila PEEP digunakan lebih dari 0 mmHg, maka *peak airway pressure* yang terjadi adalah PEEP ditambah nilai PS (besarnya tekanan maksimal yang diberikan oleh mesin). Selanjutnya *flow* akan disesuaikan terus untuk mempertahankan tekanan jalan napas tersebut, sehingga selama pasien masih menarik napas (berarti pasien membuat tekanan negatif) maka mesin terus memberikan udara/tekanan. Apabila flow inspirasi pasien menurun sampai ambang *cycle off* mesin (umumnya 25% dari *peak expiratory pressure*), mesin akan beralih ke ekspirasi.

PSV dirancang untuk menghindari barotrauma dan mengurangi kerja napas. PSV berbeda dengan IMV/SIMV, di mana PSV dikondisikan untuk membantu setiap usaha napas spontan. PSV sekarang menjadi pilihan pada pasien dengan gagal napas yang tidak terlalu berat dan memiliki usaha napas yang adekuat. Hasilnya dapat meningkatkan kenyamanan pasien, mengurangi efek buruk terhadap kardiovaskular, mengurangi risiko barotrauma, dan meningkatkan distribusi gas.

Assisted-controlled ventilation mode

Pada modus-modus tipe ini ventilator mendeteksi inisiatif inspirasi dari pasien dan menyediakan bantuan tekanan selama inspirasi. Pada mesin juga diset frekuensi napas minimal. Bila pasien bernapas di bawah target minimal tersebut maka mesin memberikan napas secara otomatis/ *mandatory*.

Volume Assisted-Controlled Ventilation (VACV)

VACV sering disebut *assist-control ventilation* atau disingkat A/C saja. Modus ini adalah *volume limited* dan *volume* atau *time cycled*. Pasien menginisiasi inspirasi seperti pada VAV namun frekuensi minimal sudah diatur di mesin sehingga bila pasien bernapas sangat lambat atau sangat lemah, modus ini akan menjadi VCV. Pada modus ini *setting* frekuensi inpirasi terkontrol tidak boleh di bawah kebutuhan minimal pasien.

Synchronous Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV)

Modus ini bekerja secara *patient's triggered* dan *volume targeted* seperti halnya VSV. Namun walaupun pasien bisa mentrigger mesin, bila pasien tidak juga bernapas dalam waktu tertentu, mesin akan memberi napas secara otomatis seperti pada VCV atau IMV. Usaha penyelarasan (*synchronisation*) adalah untuk mengurangi barotrauma, yang mungkin timbul dengan cara IMV, ketika napas diantarkan kepada pasien yang sudah dalam keadaan inspirasi maksimal atau sedang berusaha penuh untuk ekspirasi.

Pilihan awal modus ventilasi (misalnya SIMV atau A/C) tergantung dokter atau institusi yang bersangkutan. Ventilasi CMV, juga A/C, adalah cara bantuan penuh di mana ventilator bisa mengambil alih seluruh usaha napas. Kedua cara ini bermanfaat bagi pasien yang membutuhkan ventilasi semenit (VE) yang tinggi. Dukungan penuh, akan mengurangi kerja otot pernapasan (*work of breathing*) sehingga mengurangi konsumsi O_2 dan produksi CO_2 dari otot-otot pernapasan. Suatu kekurangan yang mungkin terdapat pada modus A/C pada pasien dengan penyakit sumbatan jalan napas adalah perburukan dari keadaan udara yang terperangkap (*air trapping*) dan napas yang bertumpukan (*breath stacking*).

Ketika bantuan napas penuh diberikan pada pasien yang dilumpuhkan dengan blokade neuromuskular, tidak ada perbedaan antara VE pada berbagai cara ventilasi yang ada. Pada pasien apnoe, A/C dengan frekuensi napas 10 dan VT 500 ml mengantarkan VE yang sama dengan SIMV dengan parameter yang sama. SIMV membutuhkan usaha napas lebih besar daripada A/C karena itu SIMV jarang dipakai sebagai modus awal ventilator.

INDIKASI PEMASANGAN VENTILATOR

Indikasi utama pemasangan ventilator adalah adanya gagal napas atau keadaan klinis yang mengarah ke gagal napas. Kondisi yang mengarah ke gagal napas adalah termasuk hipoksemia yang refrakter, hiperkapnia akut, atau kombinasi keduanya. Indikasi lainnya adalah pneumonia berat yang tetap hipoksemia walaupun sudah diberikan oksigen dengan tekanan tinggi atau eksaserbasi PPOK di mana $PaCO_2$nya meningkat mendadak dan menimbulkan asidosis.

Hipoksemia

- PaO_2 <60mmHg atau SatO2<90% pada FiO2>50%
- Adanya *'shunt'* (pada atelektasis, edema paru, pneumonia, emboli paru)
- Adanya ketidakimbangan ventilasi-perfusi (V/Q) atau percampuran darah vena (pada asma dan PPOK)
- Adanya hipoventilasi dan peninggian tekanan PaCO2 (pada henti napas, gagal napas akut).
- Pada FiO_2 yang rendah, tekanan barometrik yang rendah, dan adanya toksin tertentu (kebakaran, ketinggian tertentu, keracunan CO).
- Keseimbangan difusi yang tak adekuat (anemia, curah jantung yang tinggi, umumnya ini adalah faktor yang memperburuk bukan faktor utama)

Hiperkapnia

$PaCO_2$ > 55 dengan asidosis atau peningkatan $PaCO_2$ dari keadaan awal yang disertai asidosis). Hal ini dapat terjadi pada:

- Peningkatan beban kerja melebihi kapasitas kerja karena
    - *Compliance* yang rendah (ARDS, luka bakar daerah dada, efusi pleura, obesitas, pneumonia)
    - Resistensi yang tinggi (asma, PPOK, tumor atau sumbatan pada saluran napas)
- Peningkatan VCO2 bersamaan dengan terbatasnya kapasitas kerja (diet, PPOK)
- Peningkatan *dead space* (ruang rugi) yang memerlukan peningkatan ventilasi bersamaan dengan keterbatasan kapasitas kerja.
- Penurunan kapasitas kerja.
    - Karena penurunan pusat napas di otak pada overdosis obat dan sindrom hipoventilasi sentral
    - Penyakit neuromuskular (miastenia gravis, sindrom Guillain-Barre)
    - *Mechanical disadvantage* (hiperventilasi, auto PEEP)
    - Atrofi otot napas (pada malnutrisi, paralisis jangka lama, steroid)
    - Gangguan metabolik (asidosis, penurunan O_2 *delivery*)
    - Kelelahan.

TATALAKSANA VENTILATOR

Pada ventilator invasif, pasien mulanya harus diintubasi dulu dengan pemasangan pipa endotrakeal. Karena memerlukan pemantauan gas darah berulang maka kanula untuk pengambilan darah arterial harus dipasang juga.

- Pilihlah ventilator yang paling anda kuasai atau paling familiar dengan anda, dan sesuai dengan kebutuhan pasien. Ingat tujuan utama kita adalah untuk memberikan ventilasi dan oksigenasi yang adekuat, mengurangi beban napas pasien, sinkronisasi alat dan pasien, dan menghindari tekanan inspirasi yang tinggi.
- Berilah FiO_2 awal 100%, kemudian FiO_2 ini diturunkan dengan titrasi untuk mempertahankan saturasi O_2 pada 92-94%.
- Pasanglah volume tidal awal pada 8-10ml/kgBB. Pasien dengan gagal napas akut karena gangguan neuromuskular sering memerlukan volume tidal sampai 10-12ml/kgBB, sedangkan beberapa kasus ARDS memerlukan volume tidal 5-8ml/kgBB, lebih baik menghindari tekanan inspirasi saluran napas yang tinggi.
- *Respiratory Rate* (RR). Pilih frekuensi pernapasan yang sesuai dengan keadaan klinis pasien. Targetkan ke pH bukan saja $PaCO_2$. Pernapasan yang terlalu cepat mengurangi waktu untuk ekspirasi, meningkatkan tekanan jalan napas rata-rata dan menyebabkan udara terperangkap pada pasien dengan penyakit sumbatan jalan napas. Pernapasan awal dapat dibuat 5-6 kali per menit pada pasien dengan asma, dengan teknik hiperkapnik.
- *Inspiration/expiration ratio* (I/E ratio). Rasio normal dimulai dengan 1:2. Kemudian dikurangi menjadi 1:4 atau 1:5 pada keadaan penyakit sumbatan jalan napas dalam usaha menghindari udara terperangkap dan pada auto atau intrinsik PEEP.
- Pasanglah PEEP pada kelainan paru yang difus, untuk menunjang oksigenasi dan menurunkan FiO_2. Pada sebagian besar kasus gagal napas, PEEP juga meningkatkan tekanan puncak inspirasi saluran napas, suatu efek yang sebenarnya tak diinginkan. Jarang diperlukan tekanan PEEP melebihi 15 cm H_2O. PEEP memindahkan cairan dari alveoli ke ruang interstisial perivaskular. PEEP tidak mengurangi jumlah total dari cairan ekstravaskular paru. Umumnya PEEP diatur secara fisiologis pada 3-5 cmH_2O untuk mencegah penurunan fungsi kapasitas residu paru. PEEP 6 – 10 cmH2O dipakai untuk mencegah atelektasis pasca bedah. Alasan peningkatan PEEP pada pasien dengan penyakit berat adalah untuk menyediakan cukup oksigen, dan menurunkan FIO_2 pada keadaan non-toksik (FIO_2<0,5). Tingkat PEEP harus diselaraskan sehingga tekanan intratorakal yang berlebihan (dengan resultan berupa penurunan aliran balik vena dan risiko barotrauma) tidak terjadi.
- Jika ventilator memerlukan pengaturan *flow rate* gunakanlah *flow rate* atau RR yang menghindari napas yang bertumpukan (*stacking*) dan auto PEEP. *Inspiratory flow rates* adalah fungsi dari VT, I/E ratio dan RR yang bisa dikendalikan secara internal oleh ventilator. *Inspiratory flow rates* diatur pada 60 l/menit. Pengaturan ini dapat ditingkatkan sampai 100 l/menit untuk mengantarkan VT secara cepat dan memperpanjang waktu ekspirasi pada penyakit sumbatan jalan napas. Dengan bantuan ventilasi, *sensitivity* diatur pada 1-2 cm H_2O.
- Bila ada kesulitan dengan oksigenasi, ventilasi atau terjadi tekanan inspirasi tinggi berlebihan yang tak bisa dikoreksi dengan berbagiai cara, maka untuk mensinkronkan pasien dengan alat boleh dipertimbangkan pemakaian sedasi, analgesik atau ubah posisi.
- Konsultasi kepada yang lebih berpengalaman untuk kasus/alat bersangkutan bila masih ada kesulitan.

ATURAN MEMULAI PEEP

Mulailah PEEP pada 5 cm H_20 dan tingkatkan secara bertahap dengan 2-3 cm H_2O. Efek rekruitment penuh mungkin belum muncul untuk beberapa jam.

Monitor selalu tekanan darah, denyut jantung, PaO_2 saat menaikkan PEEP, dan pada interval waktu tertentu. Ingat selalu efek buruk PEEP yaitu: barotrauma, hipotensi, turunnya curah jantung, peninggian $PaCO_2$ dan gagalnya oksigesnasi.

Modifikasi Seting Ventilator

Setelah pasien diintubasi (pada ventilator invasif) dan tersambung ke ventilator mekanik, dengan teliti perhatikan efek dari intervensi ini. Lihat frekuensi napas pasien, atur laju pernapasan oleh mesin. Pasien yang tetap takipnea setelah terpasang ventilasi mungkin memerlukan sedatif. Diazepam (2-5 mg iv) tiap 2 jam efektif pada keadaan ini.

Penting memonitor hasil pemeriksaan gas darah secara serial. Hasil ini sebagai dasar untuk mengubah seting ventilator. Mengingat pH normal adalah 7,40, $PaCO_2$ normal 40, dan PaO_2 normal sekitar 100. Maka kita perlu mengetahui data dasar analisis gas darah ini. Hal ini membantu untuk mengetahui nilai dasar, karena pasien dengan penyakit paru kronik mungkin merasa nyaman dengan $Pa0_2$ 50. Nilai normal ini merupakan target saat mengatur seting ventilator.

Kurang tepat merubah lebih dari satu parameter sebelum memeriksa efek dari perubahan sebelumnya dengan pemeriksaan gas darah. Walaupun begitu masih dapat diterima mengubah dua parameter secara bersamaan sepanjang yang satu mempengaruhi $Pa0_2$ dan yang lain mempengaruhi $PaC0_2$ (seperti $FI0_2$ dan frekuensi/RR). Jangan merubah PEEP dan $FI0_2$ secara bersamaan karena hal ini akan menyulitkan meramalkan efek yang diinginkan. Periksalah gas darah arterial 30-60 menit setiap setelah mengubah seting ventilator.

Mengubah $Pa0_2$. $Pa0_2$ dipengaruhi oleh perubahan $FI0_2$ dan PEEP. Berikan $FI0_2$ kurang dari 60% untuk menghindari efek toksik oksigen.

a). $Pa0_2$ tinggi. Bila $Pa0_2$ tinggi, FIO_2 dapat diturunkan dengan menggunakan "*rule of 7*" sebagai patokan pengaturan FIO_2. Setiap penurunan 1% $FI0_2$, $Pa0_2$ akan turun 7. Contoh: jika $Pa0_2$ 380 pada $FI0_2$ 90%, Dengan target $Pa0_2$ 100, maka adalah aman untuk menurunkan $FI0_2$ dari 90% menjadi 50%(40 X 7 = 280). Jika pasien sudah pada posisi $FI0_2$ rendah, maka bila PaO_2 tetap tinggi, PEEP dapat diturunkan. Direkomendasikan penurunan PEEP dengan tahapan 2cm H_20, periksa hasil gas darah tiap saat sesudah penurunan tersebut. Turunkan PEEP pada level fisiologis 3-5 cm H20. Karena efek toksik oksigen, pasien dengan Pa02 tinggi pertama-tama harus diturunkan FIO_2 nya barulah kemudian PEEP.

b). PaO_2 rendah. Pasien dengan PaO_2 yang rendah, PEEP pada level fisiologis dapat meningkatkan $Pa0_2$ dengan hanya mengatur $Fi0_2$ sekitar 50-60%. Kemudian mulailah menaikkan PEEP pada kenaikan 2. Monitor efek tiap-tiap perubahan dengan memeriksa gas darah, apabila diperlukan PEEP >10 cm H_20 maka kateter arteri pulmonalis perlu dipasang untuk memonitor efek dari penambahan PEEP, karena PEEP dapat menurunkan aliran balik darah ke jantung dan mengakibatkan efek terbalik terhadap curah jantung. Besarnya curah jantung bervariasi dari pasien ke pasien, atau pada pasien yang sama pada waktu yang berbeda. PEEP dengan level tinggi juga berisiko menyebabkan barotrauma (pneumotorak, pneumediastinum atau pneumo peritoneum). Pada beberapa sentra, pasien yang diberi PEEP tinggi dipasang profilaksis *chest tube* bilateral.

Merubah $PaC0_2$. $PaC0_2$ dipengaruhi oleh pengaturan frekuensi dan volume tidal.

a. **$PaC0_2$ tnggi.** $PaC0_2$ tinggi menandakan hipoventilasi; jagalah volume tidal pada 10-15 ml/kgBB. Sesudah itu naikkan frekuensi untuk memperbaiki ventilasi semenit (VE), periksa efek tiap perubahan dengan analisis gas darah.
b. **$PaC0_2$ rendah.** Menandakan adanya ventilasi yang berlebihan dan biasanya diikuti oleh keadaan alkalosis. Jagalah volume tidal tidak lebih dari 15 ml/kgBB. Turunkan frekuensi ventilator. Jika pasien takipnu pemberian sedatif atau paralisis mungkin diperlukan untuk mengontrol ventilasi. Perhatikan kemungkinan munculnya takipnu setelah penurunan frekuensi (*rate*). Hal ini menunjukkan kelelahan karena kurangnya bantuan ventilasi dan hal ini memerlukan peningkatan frekuensi ventilator.

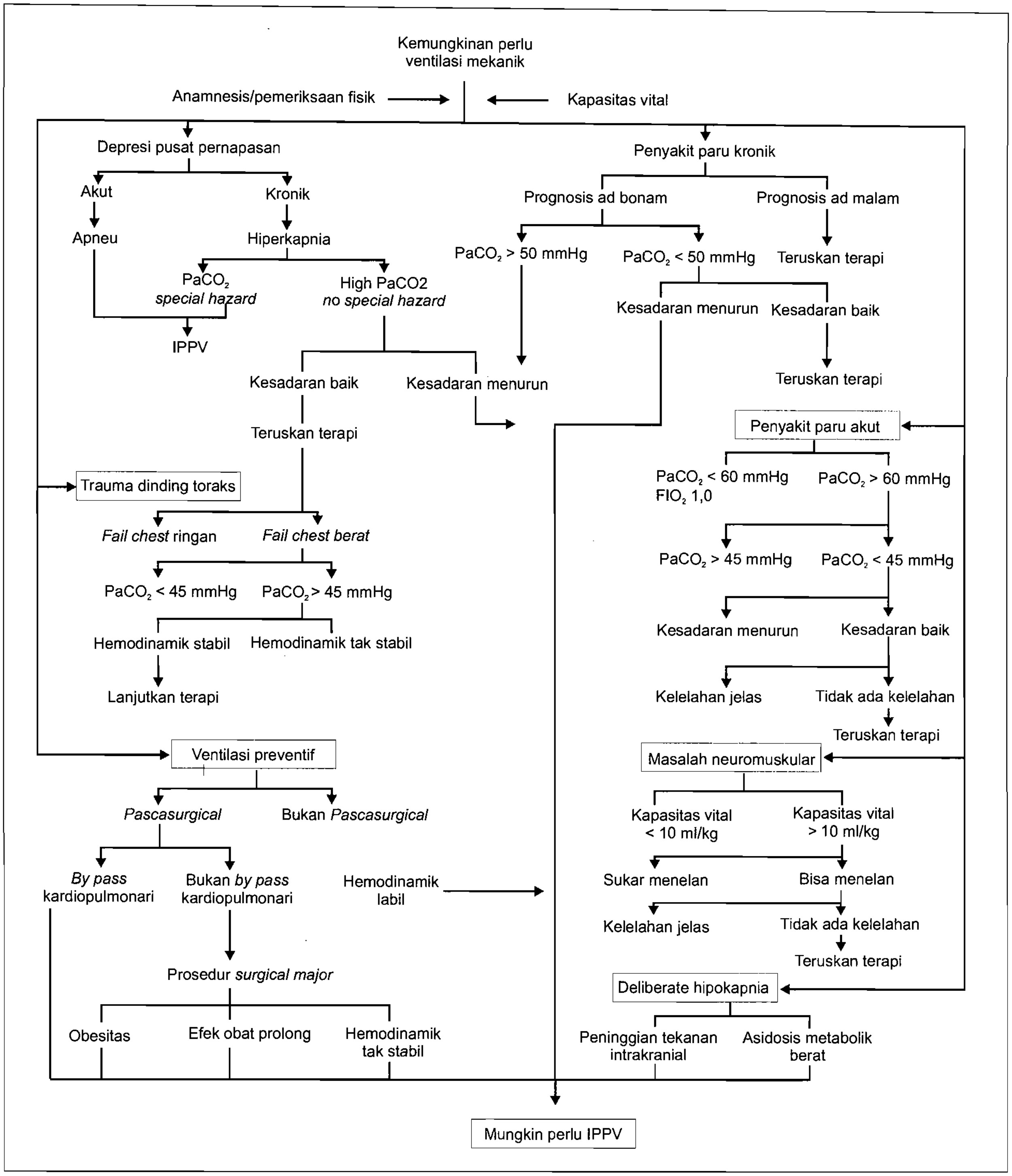
Prinsip umum untuk mengubah seting ventilator. a). Bila pasien memburuk baru lakukan intervensi. b). Mengubah $FI0_2$ selalu dibatasi kemungkinan keracunan oksigen. c). Mengubah VE dibatasi oleh kemungkinan penurunan $PaC0_2$ dengan akibat alkalosis. d). Mengubah PEEP dibatasi kemungkinan penurunan $PaC0_2$ dengan akibat alkalosis. e). Mengubah PEEP dibatasi oleh kemungkinan penurunan curah jantung.

Penyapihan (*weaning*) dari ventilator. Pada pasien pasca bedah faktor yang penting diperhatikan adalah rasa sakit sayatan akibat operasi mempengaruhi lama bantuan ventilator. Akibatnya pasien setelah laparotomi atau torakotomi (keduanya sakit sayatan lebih lama) akan membutuhkan periode lebih panjang dalam intubasi dan ventilator dibanding yang disebabkan oleh *median sternostomy* (relatif kurang sakit). Parameter yang harus ada sebelum menyapih pasien adalah sebagai berikut:

1. Pasien harus memperoleh oksigenasi yang adekuat (ditentukan oleh PaO_2), pada PEEP fisiologis dan $FI0_2$ tidak lebih besar dari 50%. Secara obyektif harus ditemukan $Pa0_2$ lebih besar dari 70 pada penurunan secara serial PEEP 3-5 dan $FI0_2$ 40-50%.
    a. $Pa0_2$ <60 memerlukan kembali pada level sebelum pemasangan alat bantu pernapasan.
    b. $Pa0_2$ 60-70 % memerlukan menunggu pada level yang baru pada alat bantu pernapasan.
    c. $Pa0_2$ >70 diperkenankan untuk penyapihan.
2. Pasien harus memperoleh ventilasi adekuat (ditentukan oleh $PaC0_2$) yang harus kurang dari 45 sebelum ekstubasi.
    a. Sapihlah sampai frekuensi 2-4. Jika gas darah tetap memperlihatkan ventilasi adekuat ($PaC0_2$ normal) ubah seting ventilator ke CPAP (*Continous Positive Airway Pressure*). Perhatikan laju pernapasan pasien dengan baik. Jika pasien menjadi takipnu pada frekuensi rendah, atau setelah dengan seting ke CPAP, maka penyapihan jangan diteruskan dulu. Jangan membiarkan pasien pada frekuensi ventilator 2, atau CPAP terlalu lama setelah diputuskan penyapihan tidak diteruskan. Pernapasan melalui pipa endotrakeal tidak seperti pernapasan normal melalui mulut dan tidak tepat membiarkan pasien bernapas terlalu lama melalui *tube*. Walaupun kebanyakan orang menggunakkan *T-piece* sebelum ekstubasi, jika pasien bisa menerima CPAP pada 5 cm H_20, maka sebetulnya tidak diperlukan *T-Piece*.
    b. Menentukan kemampuan mekanik bernapas pasien harus diperoleh parameter respirasi atau disebut juga faktor mekanik pernapasan, meliputi volume tidal (VT), *negative inspiratory force* (NIF)

dan *Vital Capacity* (VC). Agar ekstubasi berjalan lancar maka, NIF harus 25 cm H_20 atau lebih besar (lebih negatif). Volume tidal harus 400 pada ukuran dewasa normal.

3. Mempersiapkan ekstubasi.
   a. Tentukan tingkat kesadaran, pasien harus sadar (bangun) dan kooperatif. Mintalah pasien untuk mengangkat kepalanya untuk memperlihatkan kekuatan yang adekuat dan kemampuan untuk mengikuti perintah.
   b. Berikan oksigenasi dan ventilasi yang adekuat, $Pa0_2$ dan $PaC0_2$ harus mencukupi pada CPAP + 5 cm H_20 dan $FI0_2$ tidak lebih dari 50%. Pernapasan mekanik harus memperlihatkan NIF tidak kurang


Kemungkinan perlu ventilasi mekanik
Anamnesis/pemeriksaan fisik
Kapasitas vital
Depresi pusat pernapasan
Akut
Kronik
Apneu
Hiperkapnia
PaCO₂ special hazard
High PaCO2 no special hazard
IPPV
Kesadaran baik
Kesadaran menurun
Teruskan terapi
Penyakit paru kronik
Prognosis ad bonam
Prognosis ad malam
PaCO₂ > 50 mmHg
PaCO₂ < 50 mmHg
Teruskan terapi
Kesadaran menurun
Kesadaran baik
Teruskan terapi
Trauma dinding toraks
Fail chest ringan
Fail chest berat
PaCO₂ < 45 mmHg
PaCO₂ > 45 mmHg
Hemodinamik stabil
Hemodinamik tak stabil
Lanjutkan terapi
Penyakit paru akut
PaCO₂ < 60 mmHg FIO₂ 1,0
PaCO₂ > 60 mmHg
PaCO₂ > 45 mmHg
PaCO₂ < 45 mmHg
Kesadaran menurun
Kesadaran baik
Kelelahan jelas
Tidak ada kelelahan
Teruskan terapi
Ventilasi preventif
Pascasurgical
Bukan Pascasurgical
By pass kardiopulmonari
Bukan by pass kardiopulmonari
Hemodinamik labil
Prosedur surgical major
Obesitas
Efek obat prolong
Hemodinamik tak stabil
Masalah neuromuskular
Kapasitas vital < 10 ml/kg
Kapasitas vital > 10 ml/kg
Sukar menelan
Bisa menelan
Kelelahan jelas
Tidak ada kelelahan
Teruskan terapi
Deliberate hipokapnia
Peninggian tekanan intrakranial
Asidosis metabolik berat
Mungkin perlu IPPV

Gambar 1.

dari 25 dengan tidal volume 400 ml atau lebih besar. Frekuensi pernapasan harus 25 atau kurang.

c. Tanda vital stabil atau tidak ada risiko aspirasi atau tidak terkontrolnya pernapasan.

4. Prosedur ekstubasi. Sebagai kunci ekstubasi yang sukses dijelaskan kepada pasien prosedur yang akan dilakukan
   a. pasien '*disuction*' melalui rongga mulut dan selang endotrakeal
   b. kempeskan balon selang endotrakeal. Persyaratan penyapihan dari ventilator invasif.
      - Tingkat kesadaran stabil atau membaik
      - Tanda vital stabil
      - Frekuensi napas < 25/menit
      - gas darah mendekati atau pada :
        - $P0_2 > 70$ mm Hg
        - $PC0_2 < 50$ mm Hg
        - pH < 7,35.
      - Kapasitas vital >15 ml/kg
      - Volume tidal >400 ml (50-70 kg dewasa)
      - NIF (*negative inspiratory force*) > -25 cm H_20 (lebih negatif).
   c. Sebelum pipa endotrakeal dilepas, pasien harus dalam fase inhalasi. Jadi saat pelepasan pipa, pasien adalah pada fase ekshalasi yang akan membantu mencegah terhisapnya sekret yang ada di trakea ke paru.
   d. Ingat bahwa pipa berbentuk lengkung dan ikutilah lengkungan itu saat melepasnya.
5. Pesan penting setelah ekstubasi.
   a. Pasang 40-50% masker muka
   b. *Sucsion* bilamana perlu
   c. Bila pasien telah mengalami bantuan pernapasan dalam waktu lama, biarkanlah ventilator di samping pasien selama 24 jam, karena setiap waktu dapat dipergunakan bila terjadi hal kegawatan yang memerlukan ventilator kembali.
   d. Cek gas darah setelah 30-60 menit
   e. Periksa spirometri tiap jam
   f. Rangsang batuk dan napas dalam
   g. Perhatikan takipnu, yang sering merupakan pertanda awal gagal napas.

KOMPLIKASI

Keputusan untuk memasang ventilator harus dipertimbangkan secara matang. Sebanyak 75% pasien yang dipasang ventilator umumnya memerlukan alat tersebut lebih dari 48 jam. Bila seseorang terpasang ventilator lebih dari 48 jam maka kemungkinan dia tetap hidup keluar dari rumah sakit (bukan saja lepas dari ventilator) jadi lebih kecil

Secara statistik angka *survival* berhubungan sekali dengan diagnosis utama, usia, dan jumlah organ yang gagal. Pasien asma bronkial lebih dari 90% *survive* sedangkan pasien kanker kurang dari 10%. Usia di atas 65 tahun kemungkinan *survive* kurang dari 50%. Sebagian penyebab rendahnya *survival* pasien terpasang ventilator ini adalah akibat komplikasi pemakaian ventilator sendiri, terutama tipe *positive pressure*.

AKIBAT MERUGIKAN DARI VENTILASI MEKANIK

Pengaruh pada Paru-paru

Barotrauma mengakibatkan emfisema, pneumomediastinum, pneumoperitoneum, pneumotoraks, dan *tension pneumothorax*. Puncak tekanan pengisian paru yang tinggi (lebih besar dari 40 cmH_2O) berhubungan dengan peningkatan insidens barotrauma. Disfungsi sel alveolar timbul akibat tekanan jalan napas yang tinggi. Pengurangan lapisan surfaktan mengakibatkan atelektasis, yang mengakibatkan peningkatan tekanan jalan napas lebih lanjut. Tekanan jalan napas yang tinggi juga mengakibatkan distensi berlebihan alveolar (volutrauma), meningkatkan permeabilitas mikrovaskular dan kerusakan parenkim. Konsentrasi oksigen inspirasi yang tinggi (FIO_2 lebih besar dari 0,5) mengakibatkan pembentukan radikal bebas dan kerusakan sel sekunder. Konsentrasi oksigen yang tinggi ini dapat mengakibatkan hilangnya nitrogen alveolar dan atelektasis sekunder.

Pengaruh pada Kardiovaskular

Jantung, aorta, dan pembuluh darah pulmonal berada di dalam rongga dada dan potensial dalam meningkatkan tekanan intra torakal. Hasilnya berupa penurunan curah jantung sehingga aliran balik vena ke jantung kanan menurun, disfungsi ventrikel kanan, dan pembesaran jantung kiri. Penurunan curah jantung akibat *preload* ventrikel kanan kurang, banyak dijumpai pada pasien hipovolemik dan memberikan reaksi pada penambahan volume cairan.

Pengaruh pada Ginjal, Hati, dan Saluran Cerna

Tekanan ventilasi positif bertanggung jawab pada keseluruhan penurunan fungsi ginjal dengan penurunan volume urin dan ekskresi natrium.

Fungsi hati mendapat pengaruh buruk dari penurunan curah jantung, meningkatnya resistensi pembuluh darah hati, dan peningkatan tekanan saluran empedu.

Iskemia mukosa gaster dan perdarahan sekunder mungkin terjadi akibat penurunan curah jantung dan peningkatan tekanan vena lambung.

Ventilator Noninvasif (NIPPV)

Ventilasi invasif adalah suatu alat bantuan napas mekanik

Tabel 1. Keuntungan dan Keterbatasan Ventilator Noninvasif

Keuntungan	Keterbatasan
Mudah dipasang dan dipindah	Stres psikis
lebih nyaman	Peningkatan pengawasan perawatan
Mengurangi pemakaian sedatif	Timbul hipoksemi saat dilepas
Bisa sambil bicara/menelan/batuk	
Menghindari komplikasi pipa berupa:	Timbul iritasi mata
• resistensi pipa	Sulit higienis jalan napas
• trauma jalan napas atas	Tak ada proteksi jalan napas
• aspirasi mini	Tak nyaman di muka
• infeksi paru	Distensi lambung
	Terbatas kemampuan ventilasinya
	Tidak ada perlindungan udara

(ventilator) tanpa suatu pemasangan pipa endotrakeal ke jalan napas

Manfaat alat ini adalah: efek samping akibat intubasi jalan napas atau efek samping trakeostomi dapat dihindari, ukuran alatnya relatif kecil, portabel, pasien saat alat terpasang bisa bicara, makan, batuk, dan bisa diputus untuk istirahat.

NIPPV disebut juga *body ventilator* (*iron lung, pneumo wrap, chest cuirass*), *positive pressure ventilator* (PPV), *continuous possitive airway pressure* (CPAP).

Body ventilator disebut juga *negative pressure ventilator.* Alat ini bekerja dengan menimbulkan tekanan negatif di sekeliling dada dan perut yang menghasilkan pengembangan rongga dada sehingga udara terisap ke paru melalui mulut dan hidung. Saat tekanan sudah sama kembali dengan sekitarnya, maka secara pasif akibat *elastic recoil* paru dan dinding dada akan terjadi ekspirasi. Pada *pneumo belt* (*intermitent abdominal pressure ventilator*), mekanisme kerja justru sebaliknya; yaitu alat melakukan penekanan pada perut untuk ekspirasi aktif dan inspirasi terjadi secara pasif karena gravitasi.

Pada *rocking bed ventilator,* mekanisme kerjanya adalah pengubahan posisi pasien dan akibat gravitas akan membantu pergerakan pasif diafragma untuk inspirasi dan ekspirasi.

Non invasif positive pressure ventilators, mekanisme kerjanya adalah secara aktif membantu inpirasi dengan mengantarkan suatu volume tidal udara yang sudah diatur tekanannya. Teknik ini memungkinkan kita mengontrol ventilasi menyeluruh atau hanya membantu usaha napas spontan saja. Ekspirasi (ekshalasi) terjadi secara pasif terhadap PEEP yang sudah diatur tekanannya atau terhadap tekanan atmosfer.

CPAP (*Continous possitive air pressure*) mengantar secara konstan suatu tekanan udara selama inspirasi dari ekspirasi, jadi tekanan udara dibuat positif terhadap tekanan atmosfir selama siklus napas. CPAP ini bukan murni suatu model ventilator karena tak membantu inspirasi secara aktif, tapi mengurangi beban bernapas pada pasien yang bisa bernapas spontan dengan memperbaiki *compliance* atau mengimbangi PEEP intrinsik. Tekanan yang dipakai biasanya 5-10 cm H_2O jarang yang melebihi/bisa mentolerir sampai lebih dari 15 cm H_2O.

REFERENSI

Dellinger RP. Mechanical ventilation. In : The ACCP pulmonary board review 1998-1999. Illinois. ACCP: 346-359.

Gomella LG, Braen GR, Haist SA, Olding M. Fundamental of ventilator management. In:Clinicians pocket reference. 6th ed. California: Appleton&Lange; 1989.p.226-32.

Marini JJ and Wheeler AP. Indications and option on mechanical ventilation. In: Critical care medicine, the essentials. 2nd.ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1997.p.116-35.

551

GAGAL NAPAS AKUT

Zulkifli Amin, Johanes Purwoto

PENDAHULUAN

Gagal napas ialah ketidakmampuan sistem pernapasan untuk mempertahankan suatu keadaan pertukaran udara antara atmosfer dengan sel–sel tubuh yang sesuai dengan kebutuhan tubuh normal.

Secara sederhana, peranan sistem pernapasan ialah mempertahankan PO_2, PcO_2, dan pH darah arteri tetap normal. Gagal napas dapat diakibatkan kelainan pada: Paru, jantung, dinding dada, otot pernapasan, mekanisme pengendalian sentral ventilasi di medula oblongata

Meskipun tidak dianggap sebagai penyebab langsung gagal napas, disfungsi dari: jantung, sirkulasi paru, sirkulasi sistemik, transpor oksigen hemoglobin, dan disfungsi kapiler sistemik mempunyai peran penting pada gagal napas.

DEFINISI

Gagal napas terjadi bila: 1). PO_2 arterial (Pao_2) < 60 mmHg, atau 2). PCO_2 arterial ($Paco_2$) > 45 mmHg, kecuali jika peningkatan PCO_2 merupakan kompensasi dari alkalosis metabolik.

PaO_2 < 60 mmHg, yang berarti adanya **gagal napas hipoksemia**, berlaku bila bernapas pada udara ruangan biasa (fraksi O_2 inspirasi $[F_IO_2] = 0{,}21$), maupun saat mendapat bantuan oksigen.

$PaCO_2$ > 45 mmHg yang berarti suatu **gagal napas hiperkapnia.** Pengecualian terhadap angka di atas terjadi pada keadaan asidosis metabolik. Tubuh pasien yang asidosis metabolik secara fisiologis akan menurunkan $PaCO_2$ sebagai kompensasi terhadap pH darah yang rendah. Tetapi jika ditemukan $PaCO_2$ meningkat secara tidak normal, meskipun masih di bawah 45 mmHg pada keadaan asidosis metabolik, hal ini dapat dianggap sebagai gagal napas tipe hiperkapnia.

Efektivitas dan Efisiensi Sistem Pernapasan

PO_2 arteri 100 mmHg menunjukkan oksigenasi darah arteri yang efisien. Fungsi pengeluaran/eliminasi CO_2 yang efektif diperlihatkan dengan kadar PCO_2 arterial dibawah 40 mmHg, kadar ini harus pada status asam basa normal.

Kondisi yang berbeda ditemukan pada dua orang pasien yang sama-sama mempunyai PO_2 arterial 100 mmHg, tetapi pasien pertama bernapas pada suasana udara ruangan ($F_Io_2 = 0{,}21$), sedangkan pasien kedua bernapas dengan O_2 100 % ($F_Io_2 = 1{,}0$). Pasien pertama melakukan pertukaran oksigen antara atmosfer dengan darah arteri secara lebih efisien.

PaO_2 mengukur efektivitas oksigenasi; hubungan antara konsentrasi oksigen inspirasi dan Pao_2 merupakan petunjuk proses oksigenasi yang efisien. Pco_2 arterial menggambarkan fungsi efektivitas ventilasi.

Dua orang pasien yang sama-sama mempunyai PCO_2 arterial 40 mmHg mempunyai ventilasi yang sama efektifnya. Tetapi jika pasien pertama membutuhkan ventilasi semenit yang lebih tinggi (volume udara respirasi dalam 1 menit) daripada pasien kedua, berarti pasien pertama kurang efisien dalam mengeliminasikan CO_2 daripada pasien kedua yang mempunyai ventilasi semenit yang lebih rendah.

Jadi, $PaCO_2$ ialah ukuran efektivitas ventilasi; hubungan antara $PaCO_2$ dan ventilasi semenit (V_E) merefleksikan efisiensi ventilasi. Pengukuran derajat inefisiensi oksigenasi dan ventilasi didiskusikan di bawah.

KLASIFIKASI GAGAL NAPAS

Kelainan yang mempengaruhi parenkim paru (termasuk jalan napas, ruang-ruang alveolar, interstisial, dan sirkulasi pulmoner). Pasien dengan kelainan ini hampir selalu ditandai dengan hipoksemia, tetapi dapat disertai atau tidak disertai hiperkapnia tergantung pada tipe spesifik penyakit dan derajat beratnya. Perubahan hubungan anatomik dan fisiologik antara udara di alveolus dan darah di kapiler paru menyebabkan hipoksemia. Contoh: Pneumonia bakterial, pneumonia viral, aspirasi isi lambung, *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS), emboli paru, asma, penyakit paru interstisial.

Kelainan yang terutama mempengaruhi komponen non-paru sistem pernapasan. Tipe kelainan ini umumnya menyebabkan hiperkapnia. Contoh: Penyakit yang menyebabkan kelemahan otot pernapasan, penyakit sistem saraf pusat yang mengganggu pengendalian ventilasi, kondisi yang mempengaruhi bentuk atau ukuran dinding dada, seperti kifoskoliosis.

Paru mungkin normal, tetapi hipoksemia yang tidak proporsional terhadap hiperkapnia yang terjadi dapat menandakan adanya keterlibatan paru. Sebagai contoh seorang pasien dengan kelemahan neuromuskular karena myasthenia gravis, mula-mula menunjukkan gagal napas hiperkapnia. Tetapi kemudian mengalami pneumonia karena ketidakmampuan membatukkan dahak, sehingga selain hiperkapnia juga timbul gagal napas hipoksemia.

GAGAL NAPAS HIPERKAPNIA

Berdasarkan definisi, pasien dengan gagal napas hiperkapnia mempunyai kadar PCO_2 arterial ($PaCO_2$) yang abnormal tinggi. Karena CO_2 meningkat dalam ruang alveolus, O_2 tersisih di alveolus dan Pao_2 arterial menurun. Maka pada pasien biasanya didapatkan hiperkapnia dan hipoksemia bersama-sama, kecuali bila udara inspirasi diberi tambahan oksigen. Paru mungkin normal atau tidak pada pasien dengan gagal napas hiperkapnia, terutama jika penyakit utama mengenai bagian non parenkim paru seperti dinding dada, otot pernapasan, atau batang otak. Penyakit paru obstruktif kronis yang parah tidak jarang mengakibatkan gagal napas hiperkapnia. Pasien dengan asma berat, fibrosis paru stadium akhir, dan ARDS berat dapat menunjukkan gagal napas hiperkapnia.

Patofisiologi

Hipoventilasi alveolar. Dalam keadaan stabil, pasien memproduksi sejumlah CO_2 dari proses metabolik setiap menit dan harus mengeliminasi sejumlah CO_2 tersebut dari kedua paru setiap menit. Jika keluaran semenit CO_2 ($\dot{V}CO_2$) menukarkan CO_2 ke ruang pertukaran gas di kedua paru, sedangkan V_A adalah volume udara yang dipertukarkan di alveolus selama semenit (ventilasi alveolar), didapatkan rumus:

$$\mathbf{VCO_2\ (L/men) = PaCO_2\ (mmHg) x V_A\ (L/menit)\ x\ \frac{1}{863}}$$

Nilai 863 merupakan faktor yang menyesuaikan VCO_2 pada suhu dan tekanan standar, kering; menyesuaikan V_A pada suhu dan tekanan tubuh, jenuh; dan menyesuaikan $PaCO_2$ dalam mmHg. Untuk output CO_2 yang konstan, hubungan antara $PaCO_2$ dan V_A menggambarkan hiperbola ventilasi, dimana $PaCO_2$ dan V_A berhubungan terbalik. Jadi, hiperkapnia selalu ekuivalen dengan hipoventilasi alveolar, dan hipokapnia sinonim dengan hiperventilasi alveolar. Karena ventilasi alveolar tidak dapat diukur, perkiraan ventilasi alveolar hanya dapat dibuat dengan menggunakan PCO_2 arterial dan rumus di atas.

Ventilasi semenit. Pada pasien dengan hipoventilasi alveolar, V_A berkurang (dan $PaCO_2$ meningkat). Meskipun V_A tidak dapat diukur secara langsung, jumlah total udara yang bergerak masuk dan keluar kedua paru setiap menit dapat diukur dengan mudah. Ini didefinisikan sebagai *minute ventilation* (ventilasi semenit, V_E, L/men). Konsep fisiologis yang berguna ialah menganggap bahwa V_E merupakan penjumlahan dari V_A (bagian dari V_E yang berpartisipasi dalam pertukaran gas) dan ventilasi ruang rugi (*dead space ventilation*, V_D):

$$V_E = V_A + V_D$$

$$V_A = V_E - V_D$$

Kemudian didapatkan rumus :

$$\mathbf{VCO_2(L/men) = PaCO_2(mmHg) x V_E(L/menit) x \frac{(1 - VD/VT)}{863}}$$

V_D/V_T menunjukkan derajat inefisiensi ventilasi kedua paru. Pada orang normal yang sedang istirahat, nilai V_D/V_T sekitar 0,30, berarti sekitar 30 % dari ventilasi semenit tidak ikut berpartisipasi dalam pertukaran udara. Pada kebanyakan penyakit paru, proporsi V_E yang tidak ikut pertukaran udara meningkat, maka V_D/V_T meningkat.

Dari rumus di atas, untuk suatu V_D/V_T yang konstan dan VCO_2 yang konstan, hubungan antara $PaCO_2$ dan V_E digambarkan sebagai hiperbola yang bergeser ke atas dari hiperbola yang digambarkan oleh hubungan antara $Paco_2$ dan V_A. Untuk nilai yang berbeda, hubungan ini digambarkan oleh kelompok kurva hiperbola yang sejajar (lihat gambar). Kurva-kurva ini bermanfaat untuk memperkirakan V_D/V_T dari pengukuran $PaCO_2$ dan V_E, atau dapat dipakai untuk menentukan perubahan V_E yang diperlukan untuk merubah $PaCO_2$ yang diinginkan.

Mekanisme hiperkapnia. Hiperkapnia (hipoventilasi alveolar) terjadi saat:

1. nilai V_E di bawah normal,
2. nilai V_E normal atau tinggi, tetapi rasio V_D/V_T meningkat,
3. nilai V_E di bawah normal, dan rasio V_D/V_T meningkat.

Perlu ditekankan disini bahwa istilah hipoventilasi merujuk pada hipoventilasi alveolar, karenanya hiperkapnia dapat timbul meskipun ventilasi semenit lebih besar daripada normal, jika rasio V_D/V_T tinggi atau keluaran CO_2 meningkat (pada saat aktivitas atau keadaan laju metabolisme meningkat yang lain).

Ruang rugi alveolar dan rasio volume ruang rugi/volume tidal merupakan konsep fisiologi yang memudahkan kita mengerti mekanisme ini, tetapi tidak selalu mempunyai hubungan dengan anatomi. Trakea dan jalan napas menjadi penghantar pergerakan udara dari dan ke dalam paru selama siklus pernapasan, tetapi tidak ikut berpartisipasi pada pertukaran udara dengan darah kapiler paru. Komponen ini merupakan ruang rugi anatomis. Jalan napas buatan dan bagian dari sirkuit ventilator mekanik yang dilalui udara inspirasi dan ekspirasi juga merupakan ruang rugi anatomis.

Pada pasien dengan penyakit paru, sebagian besar peningkatan ruang rugi total terdiri dari ruang rugi fisiologis. Ruang rugi fisiologis terjadi karena ventilasi regional melebihi jumlah aliran darah regional (*ventilation-perfusion* [V/Q] *mismatching*). Walaupun V/Q *mismatching* umumnya dianggap sebagai mekanisme hipoksemia dan bukan hiperkapnia, secara teori V/Q *mismatching* juga akan menyebabkan peningkatan $PaCO_2$. Kenyataannya dalam hampir semua kasus, kecuali dengan V/Q *mismatching* yang berat, hiperkapnia merangsang peningkatan ventilasi, mengembalikan $PaCO_2$ ke tingkat normal. Jadi, V/Q *mismatching* umumnya tidak menyebabkan hiperkapnia, tetapi normokapnia dengan peningkatan V_E. Seperti dapat dilihat pada gambar 1, peningkatan V_E pada kondisi $PaCO_2$ normal menunjukkan peningkatan V_D/V_T - dalam hal ini, peningkatan ruang rugi fisiologis.

Gambaran Klinis

Hiperkapnia akut terutama berpengaruh pada sistem saraf pusat (Tabel 1). Peningkatan $PaCO_2$ merupakan penekan sistem saraf pusat, tetapi mekanismenya terutama melalui turunnya pH cairan serebrospinal yang terjadi karena peningkatan akut $PaCO_2$. Karena CO_2 berdifusi secara bebas dan cepat ke dalam cairan serebrospinal, pH turun secara cepat dan hebat karena hiperkapnia akut.

Tabel 1. Manifestasi Klinis Hiperkapnia dan Hipoksemia

Hiperkapnia	Hipoksemia
Somnolen	Ansietas
Letargi	Takikardia
Koma	Takipnea
Asteriks	Diaforesis
Tidak dapat tenang	Aritmia
Tremor	Perubahan status mental
Bicara kacau	Bingung
Sakit kepala	Sianosis
Edema papil	Hipertensi
	Hipotensi
	Kejang
	Asidosis laktat

Peningkatan $PaCO_2$ pada penyakit kronik berlangsung lama sehingga bikarbonat serum dan cairan serebrospinal meningkat sebagai kompensasi terhadap asidosis respiratorik kronik. Hal ini menjelaskan bahwa kadar pH yang rendah lebih berkorelasi dengan perubahan status mental dan perubahan klinis lain daripada nilai $PaCO_2$ mutlak.

Gejala hiperkapnia dapat tumpang tindih dengan gejala hipoksemia. Hiperkapnia menstimulasi ventilasi pada orang normal, pasien dengan hiperkapnia mungkin memiliki ventilasi semenit yang meningkat atau menurun, tergantung pada penyakit dasar yang menyebabkan gagal napas. Jadi, dispnea, takipnea, hiperpnea, bradipnea dan hipopnea dapat berhubungan dengan gagal napas hiperkapnia.

Pasien dengan gagal napas hiperkapnia akut harus diperiksa untuk menentukan mekanisme. Diagnosis banding utama ialah gagal napas hiperkapnia karena penyakit paru versus penyakit non-paru. Pasien dengan penyakit paru seringkali menunjukkan hipoksemia yang tidak sesuai dengan derajat hiperkapnia. Hal ini dapat dinilai menggunakan perbedaan PO_2 alveolar-arterial. Tetapi, pasien dengan masalah non-paru dapat pula mempunyai hipoksemia sekunder sebagai efek kelemahan neuromuskular (sebagai contoh) yang mengakibatkan atelektasis atau pneumonia aspirasi. Kelainan pada paru kontras dengan kelainan komponen lain sistem pernapasan berhubungan dengan peningkatan V_D/V_T dan, karenanya sering menunjukkan peningkatan V_E dan frekuensi pernapasan. Tetapi, pada pasien dengan kelumpuhan otot pernapasan dapat juga ditemui takipnea. Efek dari hiperkapnia dan hipoksemia dapat menyamarkan gangguan neurologis, pengobatan berlebih dengan sedatif, mixedema, atau trauma kepala. Perubahan status mental dapat menyulitkan penilaian kekuatan otot, dan kekuatan otot ekstremitas dapat tidak berhubungan dengan kekuatan otot respirasi.

GAGAL NAPAS HIPOKSEMIA

Gagal napas hipoksemia jauh lebih sering dijumpai daripada gagal napas hiperkapnia. Pasien tipe ini mempunyai nilai PO_2 arterial yang rendah, tetapi $PaCO_2$ normal atau rendah. $Paco_2$ tersebut membedakannya dari gagal napas hiperkapnia, yang masalah utamanya ialah hipoventilasi alveolar. Selain pada lingkungan yang tidak biasa di mana atmosfer memiliki kadar oksigen yang sangat rendah, seperti ketinggian atau saat oksigen digantikan oleh udara lain, gagal napas hipoksemia menandakan adanya penyakit yang mempengaruh parenkim paru atau sirkulasi paru. Contoh situasi klinis yang umum menunjukkan hipoksemia tanpa peningkatan $PaCO_2$ ialah pneumonia, aspirasi isi lambung, emboli paru, asma, dan ARDS.

Patofisiologi

Hipoksemia dan hipoksia. Istilah hipoksemia paling sering menunjukkan PO_2 yang rendah di dalam darah arteri (PaO_2), dan dapat digunakan untuk menunjukkan PO_2 pada kapiler, vena dan kapiler paru. Istilah tersebut juga dipakai untuk menekankan rendahnya kadar O_2 darah atau berkurangnya saturasi oksigen di dalam hemoglobin.

Hipoksia umumnya berarti penurunan penyampaian (*delivery*) O_2 ke jaringan atau efek dari penurunan penyampaian O_2 ke jaringan.

Hipoksemia berat akan menyebabkan hipoksia. Hipoksia dapat pula terjadi akibat penurunan penyampaian O_2 karena faktor rendahnya curah jantung, anemia, syok septik, atau keracunan karbon monoksida, di mana Po_2 arterial dapat normal atau meningkat.

Mekanisme hipoksemia. Mekanisme fisiologi hipoksemia mempunyai kegunaan dalam identifikasi tipe penyakit paru dan respons terapi. Mekanisme ini dibagi dalam dua golongan utama: 1). berkurangnya PO_2 alveolar, dan 2). meningkatnya pengaruh campuran darah vena (*venous admixture*).

Jika darah vena yang bersaturasi rendah kembali ke paru, dan tidak mendapatkan oksigen selama perjalanan di pembuluh darah paru, maka darah yang keluar di arteri akan memiliki kandungan oksigen dan tekanan parsial oksigen yang sama dengan darah vena sistemik. PO_2 darah vena sistemik (PVO_2) menentukan batas bawah PO_2 arteri. Bila semua darah vena yang bersaturasi rendah melalui sirkulasi paru dan mencapai keseimbangan dengan gas di rongga alveolar, maka PO_2 = PAO_2. Maka PO_2 alveolar (PAO_2) menentukan batas atas PO_2 arteri. Semua nilai PO_2 berada diantara PVO_2 dan PAO_2.

Hipoksemia arteri selalu merupakan akibat penurunan PO_2 alveolar, atau peningkatan jumlah darah vena bersaturasi rendah yang bercampur dengan darah kapiler pulmonal (campuran vena). Pada banyak pasien dengan gagal napas hipoksemik, kedua mekanisme ini berperan (**Tabel 2**).

Penurunan PO_2 alveolar. Tekanan total di ruang alveolar ialah jumlah dari PO_2, PCO_2, PH_2O, dan PN_2. Bila PH_2O dan PN_2 tidak berubah bermakna, setiap peningkatan pada P_ACO_2 akan menyebabkan penurunan PaO_2. Hipoventilasi alveolar menyebabkan penurunan PAO_2, yang menimbulkan penurunan PaO_2 bila darah arteri dalam keseimbangan dengan gas di ruang alveolus. Persamaan gas alveolar, bila disederhanakan, menunjukkan hubungan antara PO_2 dan PCO_2 alveolar:

$$PAO_2 = FiO_2 \times PB - \frac{P_A co_2}{R}$$

FIo_2 ialah fraksi oksigen dari udara inspirasi. PB ialah tekanan barometrik, dan R ialah rasio pertukaran udara pernapasan, menunjukkan rasio *steady-state* CO_2 memasuki dan O_2 meninggalkan ruang alveolar. Dalam praktek, PCO_2 arteri digunakan sebagai nilai perkiraan PCO_2 alveolar ($PaCO_2$). PAO_2 berkurang bila $PAco_2$ meningkat. Jadi, hipoventilasi alveolar menyebabkan hipoksemia (berkurangnya PaO_2).

Persamaan gas alveolar juga mengindikasikan bahwa hipoksemia akan terjadi jika tekanan barometrik total berkurang, seperti pada ketinggian, atau bila FIO_2 rendah (seperti saat seseorang menghisap campuran gas dimana sebagian oksigen digantikan oleh gas lain). Hal ini juga akibat penurunan PaO_2. Pada hipoksemia yang terjadi hanya karena penurunan PaO_2, penurunan Pao_2 kira-kira sebanding dengan penurunan PaO_2, dan perbedaan antara PaO_2 dan PaO_2 tidak berbeda bermakna. Perbedaan PO_2 alveolar-arteri adalah normal pada hipoksemia karena hipoventilasi.

Tabel 2. Mekanisme Hipoksemia

Mekanisme	$PaCO_2$ ($PACO_2$)	P_AO_2	$P_{(A-a)}O_2$	PO_2 pada 100% O_2 (mmHg)	Contoh
PO_2 alveolar					
PO_2 inspirasi	↑	↓	Normal	>550	Ketinggian
Hipoventilasi	ι	ι	Normal	>550	Penyakit neuromuskular, sindrom obesitas-hipoventilasi
Campuran darah vena					
•pirau kanan ke kiri	Normal atau ↓	Normal	h	<550	ARDS, defek septal
•V/Q *mismatching*	Normal atau ↓	Normal	h	>550	Pneumonia, asma, PPOK
•Keterbatasan difusi	Normal atau ↓	Normal	h	>550	Proteinosis alveolar

Pencampuran vena (*venous admixture*). Meningkatnya jumlah darah vena yang mengalami deoksigenasi, yang mencapai arteri tanpa teroksigenasi lengkap oleh paparan gas alveolar. Perbedaan PO_2 alveolar-arterial ($P_{(A-a)}O_2$) meningkat dalam keadaan hipoksemia karena peningkatan pencampuran darah vena. Dalam pernapasan udara ruangan, $P_{(A-a)}O_2$ normalnya sekitar 10 dan 20 mmHg, meningkat dengan usia dan saat subyek berada pada posisi tegak

Dalam pernapasan udara ruangan, $FiO_2 = 0{,}21$; jika R = 0,8, $PaCO_2 = 40$ mmHg, dan $PaO_2 = 55$ mmHg, maka :

$$\mathbf{PAO_2 = (0{,}21 \times 713) - \frac{40}{0{,}8} = 150 - 50 = 100\ mmHg}$$

dan

$$\mathbf{P_{(A-a)}O_2 = 100 - 55 = 45\ mmHg}$$

Pada contoh ini, ditemukan hipoksemia arterial ($PaO_2 < 60$ mmHg) dan $P_{(A-a)}O_2$ meningkat (> 20 mmHg). Disimpulkan bahwa hipoksemia terjadi karena salah satu penyebab meningkatnya pencampuran vena:

Pirau kanan ke kiri (*right-to-left shunt*). Sebagian darah vena sistemik tidak melalui alveolus, bercampur dengan darah yang berasal dari paru, akibatnya ialah pencampuran arterial dari darah vena sistemik dan darah kapiler paru dengan PO_2 diantara PAO_2 dan PVO_2. Nilai mutlak PO_2 tergantung pada proporsi darah yang tidak melalui paru dan nilai PAO_2 dan PVO_2. Mekanisme hipoksemia ini dikenal sebagai pirau kanan-ke-kiri.

Hal ini dapat terjadi pada:

- kolaps lengkap atau atelektasis salah satu paru atau lobus sedangkan aliran darah dipertahankan,
- penyakit jantung kongenital dengan defek septum.
- ARDS, dimana dapat terjadi edema paru yang berat,atelektasis lokal, atau kolaps alveolar sehingga terjadi pirau kanan-ke kiri yang berat.

Petanda terjadinya pirau kanan-ke kiri ialah: 1). Hipoksemia berat dalam pernapasan udara ruangan, 2). Hanya sedikit peningkatan PaO_2 jika diberikan tambahan oksigen, 3). Dibutuhkan $FiO_2 > 0{,}6$ untuk mencapai Pao_2 yang diinginkan, dan 4). $PaO_2 < 550$ mmHg saat mendapat O_2 100 %. Berdasarkan kesepakatan, jika $PaO_2 < 550$ mmHg saat bernapas dengan O_2 100 %, dikatakan terjadi pirau kanan-ke kiri.

Ketidaksesuaian ventilasi-perfusi (*ventilation-perfusion mismatching* = V/Q *mismatching*). Merupakan penyebab hipoksemia tersering, terjadi ketidaksesuaian ventilasi-perfusi. Ketidaksesuaian ini bukan disebabkan karena darah vena tidak melintasi daerah paru yang mendapat ventilasi seperti yang terjadi pada pirau kanan ke kiri. Sebaliknya beberapa area di paru mendapat ventilasi yang kurang dibandingkan banyaknya aliran darah yang menuju ke area-area tersebut. Di sisi lain, beberapa area paru yang lain mendapat ventilasi yang berlebih dibandingkan aliran darah regional yang relatif sedikit.

Darah, yang melalui kapiler paru di area yang hipoventilasi relatif, akan kurang mendapat oksigen dibandingkan keadaan normal. Hal tersebut menimbulkan hipoksemia darah arteri. Efek ketidaksesuaian V/Q terhadap pertukaran gas antara kapiler – alveolus seringkali kompleks, tetapi untuk kepentingan klinis, kelainan ini dapat disebabkan semua penyakit paru yang merubah distribusi ventilasi atau aliran darah. Contohnya ialah:

- Asma dan penyakit paru obstruktif kronik lain, dimana variasi pada resistensi jalan napas cenderung mendistribusikan ventilasi secara tidak rata.
- Penyakit vaskular paru seperti tromboemboli paru, dimana distribusi perfusi berubah.

Petunjuk akan adanya ketidaksesuaian V/Q ialah Pao_2 dapat dinaikkan ke nilai yang dapat ditoleransi secara relatif mudah dengan pemberian oksigen tambahan.

Keterbatasan difusi (*diffusion limitation*). Keterbatasan difusi O_2 merupakan jarang menyebabkan hipoksemia. Dasar mekanisme ini sering tidak dimengerti. Dalam keadaan normal, terdapat waktu yang lebih dari cukup bagi darah vena yang melintasi kedua paru untuk mendapatkan kesetimbangan gas dengan alveolus. Walaupun jarang, dapat terjadi darah kapiler paru mengalir terlalu cepat sehingga tidak cukup waktu bagi PO_2 kapiler paru untuk mengalami kesetimbangan dengan PO_2 alveolus. Keterbatasan difusi akan menyebabkan hipoksemia bila PAo_2 sangat rendah sehingga difusi oksigen melalui membran alveolar-kapiler melambat atau jika waktu transit untuk darah kapiler paru sangat pendek.

Beberapa keadaan di mana keterbatasan difusi untuk transfer oksigen dianggap sebagai penyebab utama hipoksemia ialah:

- Penyakit vaskular paru
- *Pulmonery alveolar proteinosis*, keadaan di mana ruang alveolar diisi cairan mengandung protein dan lipid.

Gambaran Klinis

Manifestasi gagal napas hipoksemik merupakan kombinasi dari gambaran hipoksemia arterial dan hipoksia jaringan (**Tabel 1**). Hipoksemia arterial meningkatkan ventilasi melalui stimulasi kemoreseptor glomus karotikus, diikuti dispnea, takipnea, hiperpnea, dan biasanya hiperventilasi. Derajat respon ventilasi tergantung kemampuan mendeteksi hipoksemia dan kemampuan sistem pernapasan untuk merespons. Pada pasien hipoksemik dengan penyakit paru berat atau keterbatasan ventilasi, peningkatan ventilasi mungkin hanya ditemukan sedikit atau bahkan tidak ada, dan tidak ada hiperventilasi. Pada pasien yang terganggu fungsi glomus karotikusnya, tidak ada respon ventilasi terhadap hipoksemia. Mungkin didapatkan sianosis, terutama jelas di ekstremitas distal, tetapi juga didapatkan pada daerah sentral di sekitar membran mukosa dan bibir. Derajat sianosis tergantung pada konsentrasi hemoglobin dan keadaan perfusi pasien.

Manifestasi lain dari hipoksemia adalah akibat pasokan oksigen yang tidak mencukupi ke jaringan, atau hipoksia. Hipoksia menyebabkan pergeseran metabolisme ke arah anaerobik, disertai pembentukan asam laktat. Peningkatan kadar asam laktat di darah akan selanjutnya merangsang ventilasi. Hipoksia dini yang ringan dapat menyebabkan gangguan mental, terutama untuk pekerjaan kompleks atau berpikir abstrak. Hipoksia yang lebih berat dapat menyebabkan perubahan status mental yang lebih lanjut, seperti somnolen, koma, kejang, dan kerusakan otak hipoksik permanen. Aktivitas sistem saraf simpatis meningkat, sehingga turut menyebabkan terjadinya takikardia, diaforesis, dan vasokonstriksi sistemik, diikuti hipertensi. Hipoksia yang lebih berat lagi, dapat menyebabkan bradikardia, vasodilatasi, dan hipotensi, serta menimbulkan iskemia miokard, infark, aritmia, dan gagal jantung.

Manifestasi gagal napas hipoksemik diperburuk oleh adanya gangguan hantaran oksigen ke jaringan (*tissue oxygen delivery*). Pasien dengan curah jantung yang berkurang, anemia, atau kelainan sirkulasi, dapat diramalkan akan mengalami hipoksia jaringan global dan regional pada derajat hipoksemia yang lebih dini. Contohnya ialah peningkatan risiko iskemia miokard dari hipoksemia pada pasien dengan aterosklerosis arteri koroner atau pasien dengan syok hipovolemik yang menunjukkan tanda-tanda asidosis laktat pada hipoksemia arterial ringan.

Oxygen Delivery. O_2 *delivery* yang adekuat ke jaringan ialah fungsi sistem pernapasan yang paling penting, dan membutuhkan fungsi paru, jantung, dan sirkulasi yang normal. Deteksi dan penatalaksanaan gangguan O_2 *delivery* sistemik harus menjadi tujuan utama pada tatalaksana gagal napas, selain memperbaiki kelainan gas darah arteri.

O_2 *delivery* merupakan hasil dari konsentrasi O_2 arteri (mL O_2/L darah) dan curah jantung (L/menit).

$$\begin{array}{cccc} \mathbf{O_2\ \textit{delivery}} & = \quad \mathbf{CaO_2} & \times & \mathbf{Q} \\ \text{(mL/menit)} & \text{(mL } O_2\text{/L darah)} & & \text{(L/menit)} \end{array}$$

CaO_2, mL O_2/L darah = (saturasi O_2 x Hb, g/dL x 1,34 mL O_2/g Hb + PaO_2, mmHg x 0,003 mL O_2/mm Hg/dL) x 10.

Perhitungan ini tidak membantu menentukan apakah darah dan O2 terdistribusi ke organ-organ dengan proporsi yang sesuai dengan kebutuhan organ tersebut, sehingga O_2 *delivery* yang normal atau tinggi mungkin tidak cukup untuk beberapa kondisi tertentu seperti syok, sepsis atau penyakit hati stadium akhir. Hal-hal yang potensial menyebabkan penurunan O_2 *delivery* ialah:

1. Penurunan konsentrasi O_2 arteri yang dapat berkurang sebagai akibat:
    - Penurunan saturasi O_2 hemoglobin karena berkurangnya PaO_2 atau bergesernya kurva disosiasi oksihemoglobin ke kanan (karena asidemia, hipertermia, atau hemoglobinopati).
    - Anemia,
    - Karbon monoksida, yang akan menggantikan O_2 karena afinitas terhadap hemoglobin yang tinggi, serta menggeser kurva disosiasi oksihemoglobin ke kiri. Pergeseran ke kiri ini meskipun tampaknya meningkatkan konsentrasi O_2 pada semua tingkat PaO_2, akan menyebabkan kesulitan melepas oksigen ke jaringan.
2. Penurunan curah jantung, yang tergantung dari:
    - Aliran balik vena sistemik yang adekuat,
    - fungsi ventrikel kanan dan kiri,
    - resistensi pulmonar dan resistensi sistemik,
    - frekuensi denyut jantung

Hipoksemia dan asidosis mempengaruhi kontraktilitas miokard, atau dapat menimbulkan takikardia, bradikardia, atau infark miokard. Sepsis dan syok sepsis dapat menekan fungsi miokard. Ventilasi mekanik dengan tekanan tinggi mempengaruhi jantung dan sirkulasi, di antaranya melalui berkurangnya aliran balik vena sistemik, *compliance* diastolik ventrikel kiri, peningkatan resistensi vaskular paru, serta perubahan *afterload* ventrikel kanan dan kiri.

Tanda – tanda kurangnya O_2 *delivery* terlihat dari pemantauan fungsi ginjal, hati, jantung, dan sistem organ lainnya. Asidosis laktat juga dapat menjadi petunjuk adanya gangguan O_2 *delivery*.

TATALAKSANA GAGAL NAPAS AKUT

Dasar-dasar Fisiologis Terapi

Gagal napas hiperkapnia. Karena hiperkapnia berarti adanya hipoventilasi alveolar, tata laksana suportif bertujuan memperbaiki ventilasi alveolar menjadi normal, hingga penyakit dasar dapat diobati. Kadang-kadang ventilasi alveolar dapat ditingkatkan dengan mengusahakan tetap terbukanya jalan napas yang efektif – penyedotan sekret, stimulasi batuk, drainase postural, atau perkusi dada – atau dengan membuat jalan napas artifisial dengan selang endotrakeal atau trakeostomi.

Alat bantu napas mungkin diperlukan untuk mencapai dan mempertahankan ventilasi alveolar yang normal sampai masalah primer diperbaiki. Meskipun secara teoritis ventilator mekanik dapat memperbaiki ventilasi sesuai yang diinginkan, pada pasien dengan hiperkapnia kronik harus hati-hati dalam menurunkan hiperkapnia. Hal ini karena koreksi $PaCO_2$ hingga batas normal pada kasus tersebut dapat menyebabkan alkalosis yang berat dan mengancam nyawa karena sudah terjadi kompensasi berupa peningkatan kadar bikarbonat serum.

Hipoksemia sering ditemukan pada pasien dengan gagal napas hiperkapnik terutama yang didasari oleh penyakit paru dan pemberian oksigen tambahan seringkali dibutuhkan. Tetapi pada beberapa pasien dengan hiperkapnia, oksigen tambahan dapat berbahaya bila tidak dimonitor dan disesuaikan secara hati-hati. Kelompok pasien dengan penyakit paru kronik ini (obstruktif maupun restriktif) atau gangguan dinding dada (kifoskoliosis) tampaknya tidak sensitif lagi terhadap hiperkapnia dan tergantung pada hipoksemia sebagai pemicu ventilasi. Bila oksigen yang cukup diberikan untuk mengatasi hipoksemia, rangsang ventilasi menjadi tumpul dan pasien akan mengalami hipoventilasi.

Pasien dengan gagal napas hiperkapnik karena overdosis obat sedatif atau botulisme, dan kebanyakan pasien dengan trauma dada, akan membaik seiring berlalunya waktu, dan penatalaksanaan terutama bersifat suportif. Penyakit primer yang membutuhkan terapi khusus ialah miastenia gravis, kelainan elektrolit, penyakit paru obstruktif, *obstructive sleep apnea*, dan miksedema.

Gagal Napas Hipoksemia

Suplementasi oksigen ialah terapi terpenting untuk gagal napas hipoksemik. Pada penyakit berat seperti ARDS, mungkin diperlukan ventilasi mekanik, *positive end-expiratoy pressure* (PEEP) dan terapi respirasi tipe lain. Walaupun umumnya tidak didapatkan hiperkapnia, tetapi dapat terjadi karena beban kerja pernapasan menyebabkan kelelahan otot pernapasan. Perhatian terhadap transportasi oksigen penting, dan anemia berat harus dikoreksi serta curah jatung yang adekuat harus dipertahankan. Penyakit dasar yang menyebabkan gagal napas hipoksemik harus diatasi, terutama jika pneumonia, sepsis, atau penyebab lain sebagai dasarnya. Tatalaksana dapat meliputi diuretika, antibiotik, dan bronkodilator selain tindakan-suportif lainnya.

Pada beberapa pasien dengan penyakit paru yang tidak merata pada semua bagian paru (tidak mengenai kedua paru), memiringkan pasien pada posisi di mana area paru yang tidak terlibat atau yang kurang terlibat berada lebih bawah dapat meningkatkan oksigenasi. Hal ini karena gravitasi dan berat paru meningkatkan perfusi dan ventilasi ke derah paru yang tergantung/lebih di bawah. Pasien dengan hemoptisis berat atau sekret/dahak banyak, tidak boleh ditempatkan pada posisi seperti ini karena kemungkinan akan terjadi aspirasi darah atau sekret ke area yang belum terlibat.

Pada ARDS dengan edema paru nonkardiogenik yang difus, terdapat banyak pendapat yang menganjurkan pasien ditempatkan dalam posisi pronasi (tengkurap). Pasien yang berada pada posisi pronasi lebih jarang mengalami kolaps pada sisi paru yang tergantung. Selain itu lebih sedikit area paru yang mendapat penekanan oleh jantung atau isi abdomen. Pada beberapa pasien, perbaikan pada hipoksemia arterial bersifat sementara setelah perubahan dari posisi supinasi ke pronasi, tetapi pada banyak kasus efeknya bertahan selama minimal beberapa jam.

Jalan napas (*airway*). Jalan napas sangat penting untuk ventilasi, oksigenasi, dan pemberian obat-obatan pernapasan. pada semua pasien dengan gangguan pernapasan, harus dipikirkan dan diperiksa adanya obstruksi jalan napas atas. Pertimbangan untuk insersi jalan napas artifisial, seperti *endotracheal tube* (ETT) berdasarkan manfaat dan risiko jalan napas artifisial dibandingkan jalan napas alami.

Risiko jalan napas artifisial ialah trauma insersi, trauma orofaring atau nasofaring karena penekanan kronik, kerusakan trakea (erosi, trakeomalasia), gangguan respons batuk, risiko aspirasi meningkat, gangguan fungsi mukosiliar, risiko infeksi meningkat, tak dapat berbicara, dan meningkatnya resistensi dan kerja pernapasan.

Keuntungan jalan napas artifisial ialah dapat melintasi obstruksi jalan napas atas, menjadi rute pemberian oksigen dan obat-obatan, memfasilitasi ventilasi tekanan-positif dan PEEP, memfasilitasi penyedotan sekret, dan rute untuk bronkoskopi fiberoptik.

Pada pasien dengan gagal napas akut, pilihan didasarkan pada apakah oksigen, obat-obatan pernapasan, dan terapi pernapasan via jalan napas alami cukup adekuat ataukah lebih baik dengan jalan napas artifisial. Tatalaksana yang agresif sebelum intubasi dapat dicoba, dan hasilnya membimbing dokter untuk membuat keputusan. Indikasi intubasi dan ventilasi mekanik ialah:

- Secara fisiologis: a). hipoksemia menetap setelah pemberian oksigenb). PCO_2 > 55 mm Hg dengan pH < 7,25, c). Kapasitas vital < 15 mL/kg dengan penyakit neuromuskular
- Secara klinis: a). Perubahan status mental dengan gangguan proteksi jalan napas, b). Gangguan respirasi dengan ketidakstabilan hemodinamik c). obstruksi jalan napas atas (pertimbangkan trakeostomi jika obstruksi terletak di atas trakea), d). sekret yang banyak yang tidak dapat dikeluarkan oleh pasien, dan membutuhkan penyedotan

Tabel 3. Alat Pemberi Oksigen

Alat	O2 flow rate (L/m)	FiO_2	Keuntungan	Kerugian
Low-flow delivery devices:				
• Kanul nasal				
Simple mask	2 - 6	0,24 - 0,35	Pasien nyaman	FiO_2 bervariasi dengan VE
			-	FiO_2 bervariasi dengan VE
	4 - 8	0,24 - 0,40		
High-flow delivery devices:				
• *Venturi mask*	2 - 12	0,25 - 0,50	FiO_2 konstan dengan VE	Aliran tidak adekuat pada FiO_2 tinggi
• *Nonrebreathing mask*	6 - 15	0,70 - 0,90	FiO_2 tinggi	Tidak nyaman; FiO_2 tidak dapat disesuaikan
•*High-flow O_2 blender*	6 - 20	0,50 - 0,90	FiO_2 tinggi pada aliran total tinggi	

Panduan untuk memilih pasien yang memerlukan intubasi endotrakeal di atas mungkin berguna, tetapi pengkajian klinis respons terhadap terapi seringkali lebih berguna lagi. Faktor lain yang perlu dipikirkan ialah ketersediaan fasilitas dan potensi manfaat ventilasi tekanan-positif tanpa ETT (ventilasi tekanan-positif non-invasif, NIPPV = NIV).

Oksigen. Besarnya oksigen tambahan yang diperlukan tergantung pada mekanisme hipoksemia; tipe alat pemberi oksigen tergantung pada jumlah oksigen diperlukan, kecenderungan pasien dan dokter, potensi efek samping oksigen pada konsentrasi berbeda-beda, dan ventilasi semenit pasien. Karena oksigen konsentrasi tinggi merusak paru, harus diupayakan untuk meminimalkan jumlah dan lama terapi oksigen. Lebih lengkap mengenai terapi oksigen akan dibahas dalam bab tersendiri.

Bronkodilator. Bronkodilator mempengaruhi langsung terhadap kontraksi otot polos, tetapi beberapa mempunyai efek tidak langsung terhadap edema dan inflamasi. Bronkodilator merupakan terapi utama untuk penyakit paru obstruktif, tetapi peningkatan resistensi jalan napas juga ditemukan pada banyak penyakit paru lainnya, seperti edema paru, ARDS, dan mungkin pneumonia.

Agonis beta-adrenergik/simpatomimetik. Obat-obat ini lebih efektif bila diberikan dalam bentuk inhalasi dibandingkan secara parenteral atau oral. Untuk efek bronkodilatasi yang sama, efek samping sangat berkurang bila dilakukan dengan rute inhalasi, sehingga dosis yang lebih besar dan kerja lama dapat diberikan.

Terapi yang efektif mungkin membutuhkan jumlah agonis beta-adrenergik yang dua hingga empat kali lebih banyak daripada yang direkomendasikan untuk pasien dengan penyakit obstruksi paru stabil. Peningkatan dosis (kuantitas lebih besar pada nebulisasi) dan peningkatan frekuensi pemberian (hingga setiap jam atau nebulisasi kontinu) seringkali dibutuhkan.

Pemilihan jenis obat didasarkan pada potensi, efikasi, kemudahan pemberian, dan efek samping. Diantara yang tersedia ialah albuterol, metaproterenol, terbutalin. Epinefrin tidak digunakan karena tidak spesifik terhadap reseptor a_2, juga tidak menunjukkan kelebihan dalam mengatasi bronkospasme dibandingkan obat lain yang lebih selektif. Agonis beta-adrenergik kerja lama (LABA), berguna untuk penggunaan kronik seperti mencegah bronkospasme, tetapi tidak direkomendasikan untuk serangan bronkospasme akut.

Efek samping meliputi tremor, takikardia, palpitasi, aritmia, dan hipokalemia. Efek kardiak pada pasien dengan penyakit jantung iskemik dapat menyebabkan nyeri dada dan iskemia, walaupun jarang terjadi. Hipokalemia biasanya dieksaserbasi oleh diuretik tiazid dan kemungkinan disebabkan oleh perpindahan kalium dari kompartemen ekstrasel ke intrasel sebagai respons terhadap stimulasi beta-adrenergik. Komplikasi yang jarang terjadi ialah perburukan hipoksemia karena eksaserbasi dari ketidakseusaian ventilasi-perfusi. Pada kasus ini, vasokonstriksi arteri pulmonar lokal yang wajar di area yang rendah rasio ventilasi-perfusinya, dinetralkan oleh efek obat.

Antikolinergik. Respons bronkodilator terhadap obat antikolinergik (parasimpatolitik) tergantung pada derajat tonus parasimpatis instrinsik. Obat-obat ini kurang berperan pada asma, di mana obstruksi jalan napas berkaitan dengan inflamasi, dibandingkan bronkitis kronik, dimana tonus parasimpatis tampaknya lebih berperan.

Antikolinergik direkomendasikan terutama untuk bronkodilatasi pasien dengan bronkitis kronik. Pada gagal napas, antikolinergik harus selalu digunakan dalam kombinasi dengan agonis beta-adrenergik.

Ipratropium bromida tersedia dalam bentuk MDI (*metered-dose inhaler*) atau solusio untuk nebulisasi. Efek samping jarang terjadi, seperti takikardia, palpitasi dan retensi urin.

Teofilin. Teofilin kurang kuat sebagai bronkodilator dibandingkan agonis beta-adrenergik. Mekanisme kerja ialah melalui inhibisi kerja fosfodiesterase pada AMP siklik (cAMP), translokasi kalsium, antagonis adenosin, stimulasi reseptor beta-adrenergik, dan aktivitas anti-inflamasi.

Sekitar 90% teofilin dimetabolisme di hepar menjadi metabolit tidak aktif dengan sistem sitokrom P450. Sistem enzim ini distimulasi oleh merokok tembakau atau marijuana dan fenobarbital. Aktivitas enzim ini menurun dengan adanya simetidin, eritromisin, kontrasepsi oral, dan banyak obat lain. Metabolisme teofilin sangat berkurang dengan demam, usia lanjut, berhenti merokok, atau dengan obat yang meningkatkan metabolisme, penyakit hati, dan gagal jantung.

Efek samping meliputi takikardia, mual dan muntah. Komplikasi yang lebih parah ialah aritmia jantung, hipokalemia, perubahan status mental, dan kejang.

Kortikosteroid. Mekanisme kortikosteroid dalam menurunkan inflamasi jalan napas tidak diketahui pasti, tetapi perubahan pada sifat dan jumlah sel inflamasi telah didemonstrasikan setelah pemberian sistemik dan topikal.

Kortikosteroid aerosol kurang baik distribusinya pada gagal napas akut, dan hampir selalu digunakan preparat oral atau parenteral.

Efek samping kortikosteroid parenteral ialah hiperglikemia, hipokalemia, retensi natrium dan air, miopati steroid akut (terutama pada dosis besar), gangguan sistem imun, kelainan psikiatrik, gastritis dan perdarahan gastrointestinal.

Kortikosteroid inahalasi sangat jarang menimbulkan efek samping sistemik kecuali batuk, karena provokasi bronkospasme, dan kandidiasis oral dan faring. Kortikosteroid inhalasi yang lebih kuat mempunyai efek samping jangka panjang pada pertumbuhan, osteoporosis, dan perkembangan katarak. Penggunaan kortikosteroid bersama-sama dengan obat penghambat neuromuskular non-depolarisasi telah dihubungkan dengan kelemahan otot yang memanjang dan menimbulkan kesulitan *weaning*.

Ekspektoran dan nukleonik. Cairan per oral atau parenteral dapat memperbaiki volume atau karakteristik sputum pada pasien yang kekurangan cairan. Kalium yodida oral mungkin berguna untuk meningkatkan volume dan menipiskan sputum yang kental. Penekan batuk seperti kodein dikontraindikasikan bila kita menghendaki pengeluaran sekret melalui batuk.

Obat mukolitik dapat diberikan langsung pada sekret jalan napas, terutama pada pasien dengan ETT. Sedikit (3-5 ml) Na Cl 0,9%, salin hipertonik, dan natrium bikarbonat hipertonik juga dapat diteteskan sebelum penyedotan (*suctioning*) dan bila berhasil akan keluar sekret yang lebih banyak.

Asetilsistein merusak ikatan disulfid pada protein sputum dan dapat menjadi obat mukolitik yang kuat. Tetapi asetilsistein yang diaerosolisasi kurang efektif dan dapat merangsang bronkospasme pada penderita asma. Jika diperlukan, sedikit asetilsitein dapat diberikan saat lavase dengan bronkoskopi fleksibel pada jalan napas yang bermasalah.

Karena beberapa kualitas abnormal sputum disebabkan DNA yang berasal dari penghancuran sel, enzim yang melisiskan DNA (DNAase) dapat bermanfaat, tetapi belum disetujui untuk pemakaian pada pasien PPOK atau asma.

TATALAKSANA LAIN

Fisioterapi dada dan nutrisi merupakan aspek tata laksana yang perlu diintegrasikan dalam tata laksana menyeluruh gagal napas akut.

Pemantauan hemodinamik dilakukan sesuai kondisi dan umumnya meliputi pengukuran rutin frekuensi denyut jantung, ritme jantung, tekanan darah sistemik, tekanan vena sentral, dan penentuan hemodinamik dengan teknik yang lebih invasif seperti kateterisasi jantung kanan. Perlu diperhatikan bahwa pengukuran tekanan vena sentral (CVP) dipengaruhi *positive end-expiratory pressure* (PEEP). Pada kateterisasi jantung kanan penderita dengan resistensi vaskular paru yang meningkat (emfisema, emboli paru, dan penyakit vaskular paru lainnya), tekanan diastolik arteri pulmonar (PAD) tidak dapat menggambarkan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri (LVEDP). Hasil perhitungan curah jantung dengan metode Fick juga terpengaruh pada gagal napas akut, karena ketidakakuratan pengukuran konsumsi oksigen saat fraksi oksigen inspirasi melebihi 0,6.

Pemantauan respirasi meliputi frekuensi napas, penilaian mekanika respirasi, pertukaran udara, dan fungsi terintegrasi sistem kardiovaskular dan respirasi.

Ventilasi Mekanik

Mengenai ventilasi mekanik akan dibicarakan dalam judul tersendiri.

REFERENSI

Amin Z. Acute Respiratory Distress Syndrome. 2nd National Symp. Cardiovascular, Respiratory and Immunology, Jakarta Mei 2003

Bellini LM. Nutrition in Acute Respiratory Failure. In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (eds). Fishman's Manual of Pulmonery Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill. 2002. 1082-9).

Bellini LM, Grippi MA. Hemodynamic and Respiratory Monitoring in Acute Respiratory Failure. In Fishman AP,

Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (eds). Fishman's Manual of Pulmonery Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill. 2002. 1064-72.)

Brochard L, Mancebo J, Elliot MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J, 2002;19:712-21.

Colin Selby. Respiratory Medicine: An Illustrated Colour Text. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002:70-1.

Consensus Conference Report: Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. Chest, 1999;116:521-34.

Make BJ et al. Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. Report of a consensus conference of the American College of Chest Physicians. Chest, 1998;113(Suppl):289S-344S.

Sue DY, Lewis DA. Respiratory Failure. In Bongard FS, Sue DY (eds). Current Critical Care Diagnosis and Treatment. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002:268-304.

Wysocki M, Antonelli M. Noninvasive mechanical ventilation in acute hypoxaemic respiratory failure. Eur Respir J, 2001;18:209-20.

552

KEGAGALAN MULTI ORGAN (DISFUNGSI ORGAN MULTIPEL)

Aryanto Suwondo

Sindrom disfungsi organ multipel (*Multiple organ dysfunction syndrome* disingkat MODS) dapat terjadi pada penderita-penderita penyakit dengan kondisi kritis atau pasca trauma berat. Perjalanan alamiah sindrom ini meliputi perawatan yang lama di ruang intensif sehingga menghabiskan dana dan daya upaya yang besar. MODS muncul sebagai akibat langsung dari meningkatnya kecanggihan alat-alat maupun obat-obatan untuk menunjang kehidupan sehingga berhasil memperpanjang hidup pasien-pasien kritis yang pada masa-masa sebelumnya tidak ada harapan lagi. Berdasarkan data dari penelitian-penelitian retrospesktif terungkap bahwa ancaman utama terhadap kelangsungan hidup pasien-pasien kritis ini bukanlah dari penyakit yang mendasarinya ataupun komplikasinya, tetapi akibat suatu proses kegagalan fisiologis yang progresif pada beberapa sistem organ. Di ruang rawat intensif, setelah tahun 1950-an proporsi pasien-pasien usia lanjut, dengan komorbid yang lebih banyak, meningkat dibandingkan dengan sebelumnya waktu usia menjadi alasan menolak pasien untuk dirawat di ICU. Demikian pula cara-cara resusitasi pasca trauma yang berdasarkan protokol militer dan dibukanya pusat-pusat penanggulangan trauma (*trauma centers*) meningkatkan jumlah pasien dalam kondisi kritis yang berhasil sampai di rumah sakit.

Tahun 1973 Tilney dan kawan-kawan pertama kali melaporkan kasus gagal organ multipel dalam jurnal kedokteran bedah: 3 orang pasien pasca operasi aneurisma aorta abdominalis yang pecah, yang kemudian meninggal karena gagal organ multipel. Sejak itu dikenal istilah *sequential system failure, progressive multiple organ system failure.*

Terminologi *dysfunction,* lebih dinamis daripada *failure,* menunjukan bahwa fenomena ini adalah suatu proses menuju kegagalan sistem organ dalam fungsinya mempertahankan homeostasis.

Penelitian-penelitian terdahulu menemukan adanya infeksi, kadang-kadang tersamar, sebagai faktor klinis utama yang berhubungan dengan MODS. Tetapi dalam penelitian-penelitian terakhir terbukti MODS dapat terjadi tanpa adanya fokus infeksi, dan secara eksperimental MODS dapat ditimbulkan dengan menyuntikkan mediator-mediator inflamasi. Lebih jauh, penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa kegagalan fungsi satu organ dapat merugikan fungsi organ-organ lain dan mempercepat kegagalan organ-organ tersebut.

MODS dapat bersifat primer maupun sekunder. MODS primer terjadi sebagai akibat langsung jejas (*insult*) pada organ-organ tertentu, misalnya kontusio paru, gagal ginjal karena rabdomiolisis, atau koagulopati karena transfusi multipel. Respons inflamasi pada MODS primer tidak menonjol. MODS sekunder bukan akibat langsung jejas awal (*initial insult*). Tapi terjadi sebagai konsekuensi respons inflamasi yang berlebihan, dan meluas keseluruh organ di dalam badan; fenomena ini dinamakan *systemic inflammatory response syndrome* disingkat SIRS. Bila proses ini terjadi akibat infeksi disebut sepsis.

Angka kematian MODS lebih dari 60%. Mortalitasnya tergantung dari jumlah organ dan lamanya organ-organ tersebut mengalami kegagalan fungsi, dan tetap menjadi penyebab kematian tertinggi di ruang rawat intensif non-koroner.

ETIOLOGI

Beberapa jejas (*insult*) fisiologik maupun patologik dapat menyebabkan MODS (Tabel 1).

Tabel 1. Kausa MODS

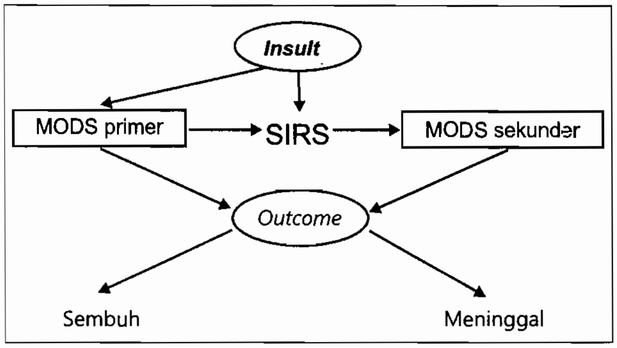
Infeksi	**Trauma**	**Inflamasi**	**non-infeksi**
Bakteremia	Trauma multipel	Pankreatitis	Kanker
Viremia	Pasca operasi	Vaskulitis	Suntikan sitokin
Fungemia	Iskemia viseral	HIV	Reaksi obat
Penyakit riket	Status epileptikus	Eklamsia	Sindrom reperfusi
Mycobacteria	*Heat injury*	Gagal hati	Reaksi transfusi
Infeksi protozoa	*Abdominal compartment syndrome*	*Bypass* kardiopulmoner	Sindromaspirasi
Infeksi organ solid		Transfusi masif	

PATOGENESIS

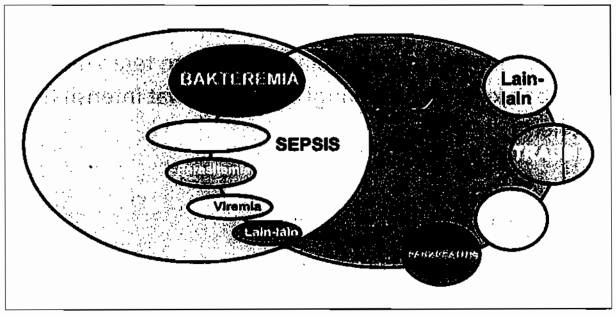
Teori MODS Lama

Suatu reaksi inflamasi yang masif mendasari baik SIRS maupun MODS, dan karena respons inflamasi yang mirip pada kedua fenomena ini dipikirkan patofisiologi yang sama. Teori terdahulu mengenai bagaimana terjadinya MODS berdasarkan eksperimen pada sukarelawan atau binatang percobaan yang mendapat suntikan endotoksin atau mediator-mediator proinflamasi serta penelitian-penelitian yang mengukur kadar mediator-mendiator proinflamasi dalam serum pasien-pasien SIRS dan MODS.

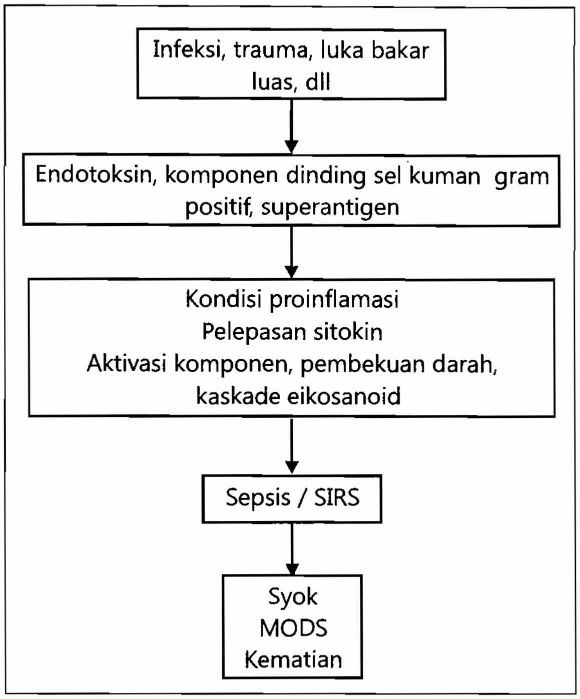
Teori SIRS/MODS ini terlalu linier dan sederhana (Gambar 3). Penelitian-penelitian dengan cara modulasi imun (*magic bullets*) untuk memblok sitokin-sitokin dan endotoksin terbukti gagal.


Insult
MODS primer
SIRS
MODS sekunder
Outcome
Sembuh
Meninggal

Gambar 1. Kausa dan akhir yang berbeda dari MODS


BAKTEREMIA
Lain-lain
SEPSIS
Viremia
Lain-lain
PANKREATITIS

Gambar 2. Hubungan antara SIRS, sepsis dan infeksi


Infeksi, trauma, luka bakar luas, dll
Endotoksin, komponen dinding sel kuman gram positif, superantigen
Kondisi proinflamasi
Pelepasan sitokin
Aktivasi komponen, pembekuan darah, kaskade eikosanoid
Sepsis / SIRS
Syok
MODS
Kematian

Gambar 3. Teori linier sepsis, SIRS dan MODS

Teori MODS Terbaru

Akibat dari jejas lokal atau infeksi, mediator-mediator proinflamasi dilepaskan untuk melawan antigen-antigen asing dan mempercepat penyembuhan luka. Kemudian akan diikuti pelepasan mediator-mediator anti-inflamasi untuk meregulasi proses ini. Homeostasis dicapai dan pasien sembuh. Bila jejas patologis berat, dan mekanisme pertahanan lokal tidak berhasil mengatasinya, maka mediator-mediator inflamasi akan masuk ke dalam sirkulasi sistemik dan merekrut leukosit-leukosit baru di daerah inflamasi. Terjadilah respons terhadap stres di seluruh tubuh. Sekali lagi, mediator-mediator anti-inflamasi dilepaskan ke dalam sirkulasi sistemik untuk memperbaiki kaskade proinflamasi sehingga tercapai kembali homeostatis.

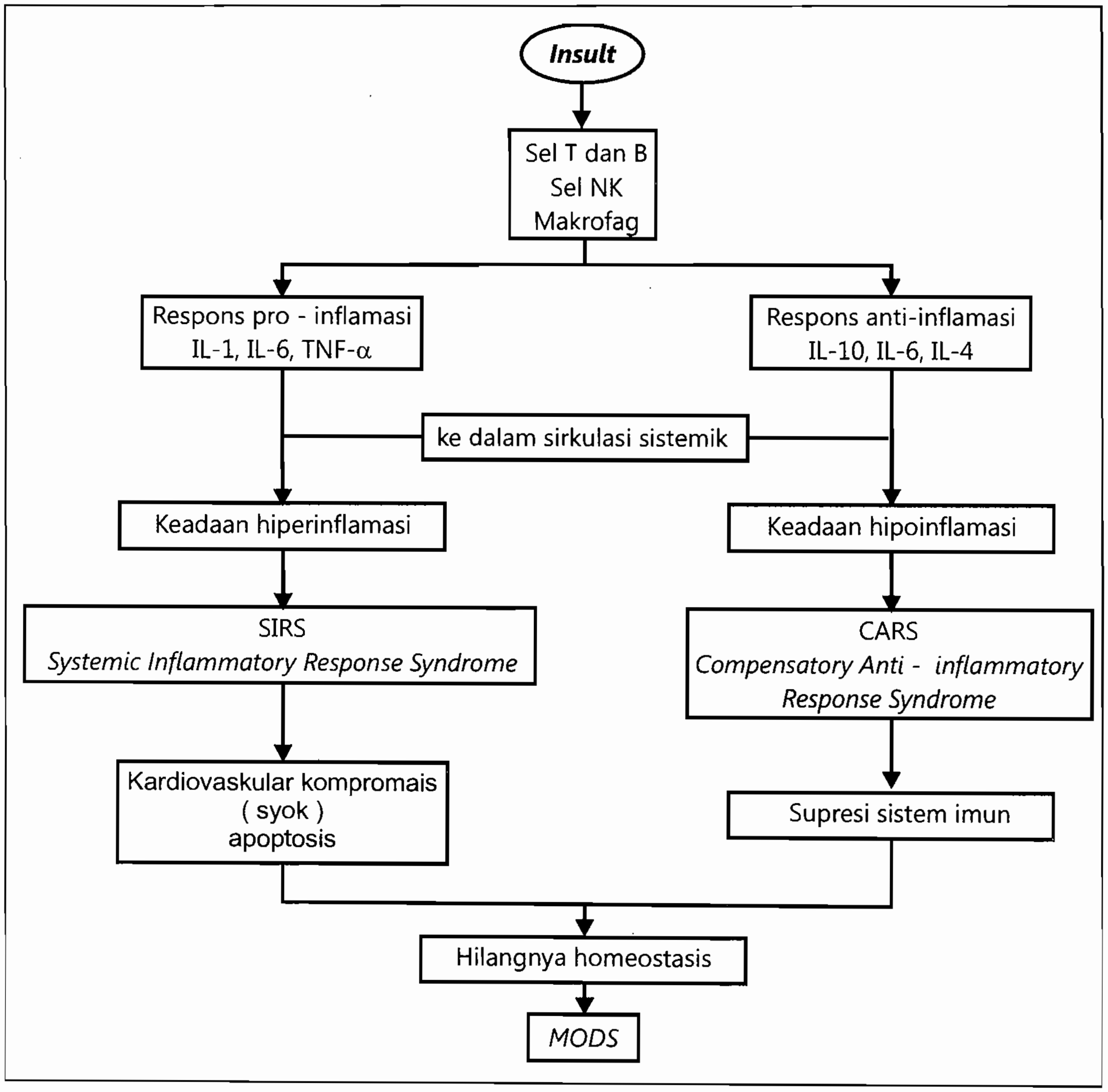
Bila respons proinflamasi sistemik yang terjadi sifatnya berat, atau bila respons anti-inflamasi sebagai kompensasinya tidak adekuat sehingga gagal meregulasi respons proinflamasi, terjadilah ketidakkeseimbangan dengan predominan respon proinflamasi. Pada keadaan ini didapat tanda-tanda SIRS, dan mulai didapat ancaman terjadinya disfungsi organ. Sebaliknya, bila terjadi predominansi respons anti inflamasi, dengan akibat anergi dan imunosupresi, keadaan ini dinamakan *compensatory antiinflammatory response syndrome* disingkat CARS, Kelangsungan hidup bergantung pada tercapainya homeostasis. Bila homeostasis tidak berhasil dicapai, sampailah pada fase terakhir proses patogenik ini, *immunological dissonance*. Pada fase ini keseimbangan antara proses pro dan antiinflamasi hilang. Secara klinis didapatkan tanda-tanda MODS (Gambar 4).

PERAN SITOKIN

Sitokin adalah glikoprotein dengan berat molekul rendah, bersifat larut, berfungsi meregulasi sistem imun tidak spesifik (*innate*) dan spesifik. Cara kerjanya pleitropik terhadap berbagai sel target dengan cara-cara yang berbeda bergantung situasi dan kadarnya. Pada kadar rendah sitokin mempunyai efek parakrin sedangkan pada konsentrasi tinggi mempunyai efek endokrin.

Beberapa sitokin berperan dalam terjadinya SIRS dan MODS: TNF-α IL-1β, IL-8, IL-6, IL-10, yang kadarnya berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas sepsis (Tabel 2).

TNF-α dan IL-1β, diproduksi terutama oleh monosit. Selain mengantarai demam, sitokin-sitokin ini mengaktivasi pembekuan, menginduksi ekspresi molekul-molekul adhesi, saling memacu sintesis keduanya, dan memicu


Insult
Sel T dan B
Sel NK
Makrofag
Respons pro - inflamasi
IL-1, IL-6, TNF-α
Respons anti-inflamasi
IL-10, IL-6, IL-4
ke dalam sirkulasi sistemik
Keadaan hiperinflamasi
Keadaan hipoinflamasi
SIRS
Systemic Inflammatory Response Syndrome
CARS
Compensatory Anti - inflammatory Response Syndrome
Kardiovaskular kompromais
(syok)
apoptosis
Supresi sistem imun
Hilangnya homeostasis
MODS

Gambar 4. Teori baru MODS

Tabel 2. Daftar Beberapa Molekul Pro- dan Antiinflamasi yang Berperan pada SIRS/MODS

Molekul pro-inflamasi	Molekul antiinflamasi
TNF-α	IL-1 ra
IL-1β	IL-4
IL-2	IL-10
IL-6	IL-13
IL-8	Reseptor IL 1 tipe II
Etalase neutrofil	*Transforming growth factor* B
IFN-γ	Reseptor TNF-α terlarut
Protein kinase	LPS
MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*)	CD-14 terlarut Prostaglandin E_2
MCP-2	Antagonis reseptor leukotrein B_4
Leukemia inhibitory factor	
Tromboksan	
PAF *(platelet activating factor)*	
Molekul adhesi terlarut	
Neuropetid vasoaktif	
Fosfolipase A_2	
Tirosin kinase	
Free radical generation	
Neopterin	
PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*)	

produksi IL-6,-8 dan IL-10. IL-6 memicu fase akut produksi protein dan meregulasi produksi TNF-α dan IL-1β. Kontrol terhadap gen yang mengekspresikan sitokin-sitokin inflamasi dilakukan oleh faktor-faktor transkripsi intrasel, terutama NF-κb, bila kadarnya tinggi dikaitkan dengan prognosis buruk.

Sebagai respons terhadap mediator-mediator proinflamasi, akan diproduksi sitokin-sitokin antiinflamasi dan antagonis sitokin. IL-4,IL-10, dan IL-13 menginhibisi produksi sitokin leukosit. Antagonis reseptor IL-1 (IL-1 ra) dan reseptor TNF terlarut pada konsentrasi tinggi akan mengikat IL-1 dan TNF dengan demikian mencegah aktivitas biologisnya. Suntikan IL-10 mengurangi produksi TNF-α dan menurunkan mortalitas sedangkan anti IL-10 meningkatkan mortalitas sepsis pada binatang percobaan. Kadar IL-10 yang berlebihan, diperkirakan sebagai predisposisi untuk imunosupresi, ditemukan pada pasien-pasien yang meninggal karena sepsis. Di sisi lain, kadar IL-10 yang rendah, diperkirakan memudahkan terjadinya inflamasi yang tidak terkontrol, dikaitkan dengan memburuknya prognosis ARDS.

Keadaan *internal milieu* lebih penting daripada kadar absolut sitokin. Pasien usia lanjut atau pasien dengan komorbid diketahui meningkat risikonya untuk terjadi SIRS/MODS. Keadaan ini berkaitan dengan kadar sitokin yang abnormal, dan telah terbukti bahwa kemampuan sel untuk mensintesis mediator pro atau antiinflamasi dipengaruhi aktivasi sebelumnya. Fenomena ini dapat menerangkan model *two hit* dalam patogenesis: jejas awal tidak cukup kuat untuk menimbulkan MODS, kecuali ada faktor-faktor lain, misalnya infeksi sekunder, atau dilepaskannya sitokin-sitokin dari usus atau paru.

MEDIATOR LIPID PADA MODS

Bila kaskade inflamasi diaktifkan, PLA_2 (*phospholipase A_2*) memetabolisme membran fosfolipid dari sel-sel inflamasi untuk memproduksi PAF (*platelet activating factor*) dan AA (asam arahidonik). AA akan dimetaboslisme oleh siklooksigenase atau 5' lipoksigenase menghasilkan sejumlah prostaglandin dan leukotrien, yang mempunyai efek pro- dan anti-inflamasi seperti sitokin.

TXA_2 (tromboksan A_2) mempunyai peran yang penting pada fase akut dari kerusakan organ antara lain dengan merangsang agregasi trombosit sehingga terjadi trombosis di mikrovaskular dan kerusakan jaringan. TXA_2 dapat menyebabkan bronkokonstriksi dengan akibat V/Q *mismatch*, dan menyebabkan depresi miokard. Kadar TXB_2 (metabolit TXA_2 yang stabil) yang tinggi ditemukan pada pasien sepsis yang fatal. Berbeda dengan TXA_2, PGE_2 dan prostasiklin (PGI_2) mempunyai efek yang menguntungkan. Sementara efek negatif yang utama adalah vasodilatasi, molekul-molekul ini berperan dalam menstabilkan lisosom dengan demikian mempunyai efek anti proteolitik, menginhibisi aktivasi sel T dan sel B dan mencegah produksi sitokin oleh makrofag.

PAF bekerjasama dengan sitokin-sitokin lain, meningkatkan produksi IL-1dari monosit. PAF juga mempunyai efek langsung pada proses inflamasi yaitu terhadap endotel dengan hasil adhesi sel-sel neutrofil dan meningkatnya permeabilitas vaskular.

PENGARUH GENETIK

Pasien yang berasal dari keluarga dengan produksi TNF yang rendah, risiko mendapat infeksi meningokokus yang fatal meningkat 10 kali lipat, dan risiko ini naik 20 kali lipat bila produksi IL-10 tinggi. TNF-α dan IL-IRA meningkatkan risiko serta memperburuk prognosis sepsis. Sayangnya determinan genetik terhadap prognosis sepsis maupun MODS ternyata lebih kompleks dari sekedar ekspresi kuantitatif satu atau beberapa sitokin.

Kerusakan Jaringan

Kerusakan jaringan terjadi selama proses inflamasi dan berjalan progresif menuju disfungsi dan berahir dengan gagal organ. Endotel vaskular mengekspresikan molekul-

molekul adhesi sehingga leukosit berpindah tempat dari sirkulasi ke dalam jaringan. Leukosit berkelompok sebagai respon terhadap kemokin seperti IL-8, degranulasi sel-sel leukosit melepaskan protease-protease seperti elastase dan metaloproteinase matriks yang merusak struktur jaringan. Leukosit-leukosit yang teraktivasi memproduksi ROS(*reactive oxygen species)* yang ikut berperan dalam kerusakan jaringan.

Peran Oksida Nitrit

(*Inducible nitric oxide synthase*) iNOS dalam respons terhadap inflamasi menghasilkan NO dalam jumlah berlebihan. NO menyebabkan vasodilatasi, inotropik negatif dan nitrosilasi jaringan. Miosit pasien sepsis menunjukkan nitrosilasi dari protein intraselular. Salah satu syarat berfungsinya suatu organ secara normal adalah kemampuan sel-sel epitel menjaga permeabilitas paraselular, dan nitrosilasi merusak integritas paraselular dengan akibat antara lain meningkatnya permeabilitas mukosa usus. *Loss of compartmentalization* terjadi pada ARDS, gagal ginjal akut dan kolestasis intrahepatik.

Hipoksia Jaringan dan Kerusakan Jaringan karena Reperfusi

Kematian sel karena hipoksia dapat menyebabkan respon inflamasi. Hipoksia juga menyebabkan sel-sel epitel melepaskan TNF-α dan IL-8 dengan akibat meningkatnya permeabilitas epitel. IL-8 berperan sebagai kemoatraktan terhadap neutrofil, dan memblok efek autokrin dari TNF-α sehingga fungsi penyekat (*barrier*) dipertahankan. Hipoksia juga menyebabkan pelepasan IL-6, sitokin utama yang berperan dalam respons fase akut.

Reperfusi jaringan yang iskemik akan diikuti pembentukan ROS sebagai hasil metabolisme xantin dan hipoksantin oleh oksidase xantin, dan metabolisme AA dan produksi superoksida oleh neutrofil yang teraktivasi. Sebagai tambahan, terjadi influks kalsium ke dalam sel dengan akibat kerusakan sel.

APOPTOSIS

Apoptosis, atau kematian sel yang terprogram, adalah suatu mekanisme penting dalam homeostasis selular pada organisme multiselular. Fenomena ini dilestarikan secara genetik, suatu mekanisme yang memerlukan energi, yang bertujuan mengontrol jumlah sel. Berbeda dengan keadaan tanpa inflamasi dan respons inflamasi akut, pada MODS terjadi perubahan dinamik dan regulasi dari apoptosis (Tabel 3).

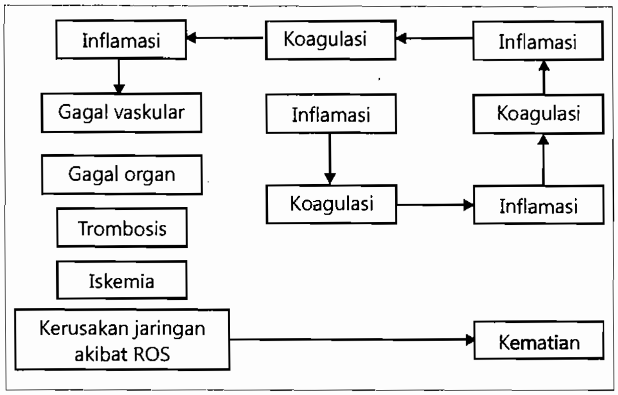
PERANAN GANGGUAN KOAGULASI

Penelitian pada mikrosirkulasi hati menujukkan bahwa dalam waktu 5 menit setelah penyuntikan endotoksin telah terjadi mikrotrombus. Bila tantangan endotoksin di dalam sirkulasi sistemik berlanjut maka bekuan-bekuan fibrin akan mulai berakumulasi. Akibatnya terjadi daerah-daerah hipoperfusi, dan nekrosis koagulasi serta kerusakan jaringan yang ireversibel. Dengan mengukur aktivasi koagulasi dapat dipastikan pada semua pasien syok septik terjadi trombin.

Mekanisme kontrol utama terhadap pembentukan trombin adalah jalur antikoagulasi protein C. Trombin bersifat proinflamasi, prokoagulasi dan juga regulasi proliferasi selular melalui perangsangan pelepasan *growth factor*. Defisiensi protein C pada SIRS/MODS memudahkan terjadinya trombin, dengan akibat disfungsi sel-sel endotel (Gambar 5).

Tabel 3. Apoptosis dalam Patofisiologi Sepsis

Pengamatan	**Hipotesis**	
Penundaan apoptosis neutrofil	Menguntungkan	Meningkatkan fungsi Memperpanjang fungsi
	Merugikan	Memperpanjang elaborasi metabolit yang toksik Dapat berakibat nekrosis neutrofil
Apoptosis limfosit meningkat	Menguntungkan	Mengurangi otoreaktivitas Mengurangi sel-sel efektor yang dapat melanggengkan inflamasi
	Merugikan	Supresi imun
	Menguntungkan	Mengurangi beban sel-sel sekarat Menghapus jejak inflamasi
Apoptosis parenkim	Merugikan	Mengurangi kapasitasfungsi dari organ



Gambar 5. Spiral Progresi Inflamasi-Koagulasi

KERUSAKAN JARINGAN SEBAGAI AKIBAT INTERVENSI MEDIS

Banyak efek merugikan yang timbul sebagai kosekuensi penggunaan alat-alat penunjang kehidupan di ICU yang turut berperan dalam penurunan fungsi organ (Tabel 4).

GAMBARAN KLINIS

Disfungsi Kardiovaskular

Pada MODS, NO menurunkan resistensi vaskular sistemik, dan bersama TNF-α serta IL-1β menekan fungsi miokard. Penurunan perfusi akan terjadi di semua organ. Hilangnya fungsi penyekat dari endotel menyebabkan edema dan redistribusi cairan. Resusitasi cairan dapat menyebabkan dilatasi miokard. Pada pasien sepsis indeks kardiak meningkat. Sepertiga pasien sepsis mengalami disfungsi miokard.

Disfungsi Respirasi

Disfungsi pulmonar sering terjadi pada pasien SIRS dengan tanda-tanda: takipnea, hipoksemia (rasio PaO_2/F_1O_2 menurun) dan hiperkarbia. Sepsis/SIRS dapat berkembang menjadi ALI (*acute lung injury*) bahkan ARDS. Enam puluh persen pasien syok septik mengalami ARDS.

Disfungsi Ginjal

Gagal ginjal akut pada pasien dalam kondisi kritis

Tabel 4. Faktor Iatrogenik yang Berperan pada Kerusakan Jaringan dalam Patogenesis MODS

Intervensi Medis	Komplikasi dan Kerusakan Jaringan
Komplikasi kateterisasi venasentral dan arteri pulmonalis	Pneumotoraks Perdarahan Infeksi Simpul dari kateter Aritmia Infark paru, pecah arteri pulmonalis Target terapi tidak tepat
Komplikasi terapi cairan I.V	Hipovolemia yang tidak terditeksi Penurunan tekanan onkotik Pemberian cairan kristaloid atau koloid berlebihan Anasarka Edema paru
Komplikasi obat inotropik dan vasopresor	Aritmia Iskemia/infark miokard Vasokonstriksi yang tidak dikehendaki (dopamin dan norepinefrin) Hiperglikemia Asidosis metabolik (epinefrin) Supresi hipofisis oleh dopamin
Komplikasi ventilasi mekanik	*Volutrauma* Gangguan hemodinamik Pelepasan sitokin ke dalam sirkulasi sistemik Supresi imun Hipotensi dan atrofi otot (sedatif dan relaksan otot)
Komplikasi nutrisi parenteral	Hiperglikemia Steatosis dan disfungsi hati Produksi CO_2 berlebih Supresi imun Atrofi mukosa gastrointestinal dan limfoid
Pemberian substansi toksik	Toksisitas oksigen Aminoglikosida Kortikosteroid dosis tinggi NSAID

penyebabnya multi faktor. Ginjal mudah mengalami kerusakan jaringan yang diperantarai oleh leukosit melalui produksi protease dan ROS. Hipovolemia, *cardiac output* yang rendah, obat-obat yang bersifat nefrotoksik, tekanan intra-abdominal yang meningkat, dan rabdomiolisis berperan dalam disfungsi ginjal. Medula yang lebih aktif dalam metabolisme relatif lebih parah dari pada kortek ginjal dalam menghadapi iskemia.

Disfungsi Gastrointestinal

Hipoperfusi *splanchnic* sering dijumpai pasca trauma, pada sepsis dan syok. Iskemia mukosa usus meningkatkan permeabilitas dengan akibat terjadi translokasi bakteri dan mediator-mediator ke dalam sirkulasi sistemik. Fenomena ini mendukung teori model *two hit dalam* patogenesis SIRS/MODS. Terjadi nitrosilasi dalam sel-sel epitel usus yang juga akan menaikan permeabilitas usus.

Manifestasi iskemia *splanchnic* dapat berupa perdarahan *stress ulcer.* ileus, hepatitis iskemik, kolesistitis tanpa batu, dan pankreatitis. Hiperglikemia terjadi sebagai akibat meningkatnya glukoneogenesis dan gangguan bersihan glukosa. Lipolisis meningkatkan gliserol dan asam lemak bebas dalam plasma serta menurunkan keton. Pada MODS lanjut terjadi hipertrigliseridemia akibat menurunnya bersihan trigliserida, dan praterminal terjadi kegagalan glukoneogenesis, yang meyebabkan hipoglikemia.

Disfungsi Neurologis

Ensefalopati sering terjadi dan berkolerasi dengan mortalitas pada sepsis. Neuropati dan miopati yang heterogen dapat timbul dalam perjalan MODS. Dari review delapan penelitian yang melibatkan 242 pasien, didapatkan kelainan EEG pada 76% pasien dengan ventilasi mekanik lebih dari 5 hari. Dua penelitian melaporkan lamanya pemakaian ventilator secara statistik signifikan memanjang pada pasien dengan gangguan neuromuskular, dan mortalitas meningkat dua kali lipat.

DEFINISI

Gagal Kardiovaskular

- HR (*heart rate*) $\leq$ 54/menit
- MAP (*mean arterial pressure*) $\leq$ 49 mmHg
- VT (*ventricular tachycardia*) dan atau VF (*ventricular fibrillation*)
- PH serum $\leq$ 7,24 dengan $PCO_2 \leq 40$ mmHg

Gagal Respirasi

- RR (*respiratory rate*) $\leq$ 5/min, atau $\geq$ 49/min
- $PaCO_2 \geq 50$ mmHg
- $P(A\text{-}a)O_2 \geq 350$ mmHg
- Ventilasi mekanik atau CPAP pada hari ke-4

ARDS

- Riwayat penyakit yang menyokong
- Skor hipoksemia ($Pa0_2/FIO_2$) < 200 mmHg
- Infiltrat difus pada foto rontgen dada
- Tidak ada infeksi paru atau penyebab lain dari distres pernapasan
- (*pulmonary compliance*)

Tabel 5. Tatalaksana Gagal Organ Multipel

Klinis	Intervensi	Sasaran terapi
Hipotensi	Monitor di ICU, ekspansi volume, vasopresor	SBP $\geq$ 90-100 mmHg, atau MAP > 70mmHg PCWP > 12 mmHg
Hipoperfusi jaringan	Monitor di ICU, ekspansi volume, vasopresor, obat inotropik	Saturasi $O_2 \geq 92\%$ CI > 3,5 l/min/m^2 Laktat serum $\leq$ 2,2 mmol/l Hb > 10-12 g/dl Diuresis 0,5-1 ml/kg/jam
Infeksi	Antibiotik yang tepat Debridemen jaringan mati Pengasatan pus	Eradikasi Hindari zat yang nefrotoksik
Trauma	Fiksasi dini patah tulang Pengasatan pus	Resusitasi cairan Hindari hipotensi Diuresis 0,5-1 ml/kg/jam
Ancaman gagal organ	Monitor di ICU, ekspansi volume, vasopresor, obat inotropik	Menormalkan kembali • SSP - status mental • Ginjal - BUN, kreatinin, diuresis 0,5-1 mL/kg/jam • Respirasi - P (A-a) O_2 • Hati - bilirubin serum Nutrisi enteral, parenteral Dosis obat disesuaikan dengan fungsi organ-organ

- (PCWP (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) < 18 mmHg)

ALI

- Skor hipoksemia (PaO_2/FIO_2) < 300 mmHG
- = ARDS

Gagal Ginjal

- Diuresis $\leq$ 479 ml/24 jam atau $\leq$ 159 mL/8 jam
- BUN $\geq$ 100mg/dl
- Kreatinin serum $\geq$ 3,5 mg/dl

Gagal hati

- Bilirubin serum $\geq$ 6mg/dL
- PT (*Prothrombin time*) > 4 s diatas kontrol (tanpa antikoagulan)

Gagal Susunan Saraf Pusat

- Skor *Glasgow Coma Scale* $\leq$ 6 (tanpa pemberian sedatif)

Gagal Hematologis

- L $\leq$ 1000/ml
- Tr $\leq$ 20.000/ml
- Ht $\leq$ 20%

Gagal Sistem Koagulasi

- Trombositopenia
- PT dan aPTT memanjang
- Hipofibrinogenemia
- ↑ FDP
- BT memanjang

MOSF (*Multiple Organ System Failure*)

Bila didapat dua atau lebih gagal organ/sistem.

SIRS

Bila didapat dua atau lebih:

- Temperatur > 38 ^{0} C atau < 36 ^{0} C
- HR > 90/menit
- RR > 20/menit atau $PaCO_2$ < 32 mmHg
- Leukosit > 12.000/ml atau < 4.000/ml

Sepsis

SIRS yang disebabkan infeksi.

Sepsis Berat

Sepsis dengan disfungsi organ, gangguan perfusi (termasuk asidosis laktat, oliguria dan perubahan status mental) atau hipotensi (tekanan darah sistolik < 90 mmHg atau turun > 40 mmHg).

Syok Septik

Sepsis dengan gangguan perfusi dan hipotensi walaupun mendapat resusitasi cairan.

TATALAKSANA

Pencegahan

Teknik pembedahan yang baik sangat penting, karena dari penelitian didapat 40% kasus MODS disebabkan karena kesalahan pembedahan. Infeksi nosokomial menaikkan mortalitas menjadi 2 kali lipat. Cuci tangan, ruangan isolasi serta pelapisan kateter iv dengan silikon/zat antibakteri dapat mengurangi insiden MODS.

Kontrol Kausa

Hal terpenting dalam tatalaksana MODS adalah menghilangkan faktor presipitasi dan penyebab atau sumber infeksi.

Pembedahan

Termasuk fiksasi patah tulang yang lebih dini, debridemen luka bakar, reseksi usus yang iskemik atau jaringan mati dan pengasatan pus. Sumber dari respons inflamasi tidak selalu jelas. Kadang-kadang diperlukan pembedahan eksplorasi terutama bila dicurigai sumber inflamasi intra abdomen.

Antibiotik

Usaha mencari patogen penyebab infeksi harus dilakukan maksimal, termasuk kultur darah dan cairan badan, pemeriksaan serologi dan aspirasi perkutan. Pemberian antimikroba yang tepat pada awal perjalanan penyakit infeksi akan memperbaiki prognosis dan bersama-sama dengan pencegahan infeksi sekunder serta penyakit nosokomial akan menurunkan insiden MODS.

Tatalaksana Suportif

Bilamana tidak berhasil ditemukan kausa yang spesifik:

- Defisit harus dikoreksi
- Sistem/organ yang mengalami disfungsi harus ditopang
- Sistem/organ yang masih berfungsi dijaga

TERAPI INOVATIF

Modulasi Imun

Penelitian berskala besar dengan pemberian antibodi monoklonal serta obat-obat lain yang bertujuan memanipulasi sistem imun (*magic bullets*) menunjukkan tidak adanya penurunan mortalitas pasien-pasien MODS.

Inhibitor NO

Dari penelitian terbukti pemberian inhibitor NOS (*nitric oxide synthase*) bahkan meningkatkan mortalitas. Di masa mendatang mungkin inhibitor yang selektif terhadap iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) mempunyai peranan dalam tatalaksana MODS.

Filtrasi Darah

Hemofiltrasi volume tinggi (2-6 L filtrasi/jam) mungkin dapat menyaring sitokin-sitokin dan mediator inflamasi lainnya dan mengeluarkannya dari aliran darah. Sayangnya penelitian-penelitian yang ada belum memperlihatkan hasil yang baik.

Kortikosteroid

Kortikosteroid dosis tinggi (metilprednisolon 30 mg/kg) secara signifikan meningkatkan mortalitas sepsis dan syok septik. Beberapa penelitian akhir-akhir ini, dengan kotikosteroid dosis fisiologis, menunjukkan perbaikan syok dan disfungsi organ. Mekanisme kerjanya diperkirakan: 1. Anti-inflmasi melalui penekanan transkripsi sitokin-sitokin proinflamsi, 2. Terapi sulih pada insufisiensi korteks adrenal, 3. Memperbaiki sensitifitas reseptor katekolamin.

Manipulasi Kaskade Pembekuan Darah

Penelitian mengenai manfaat aPC (*activated protein C*), yang melibatkan 1690 pasien, melaporkan hasil yang mengejutkan. Mortalitas pada kelompok terapi adalah 24,7% sedangkan pada kelompok plasebo 30,8%, dengan penurunan risiko kematian relatif sebesar 19,4% dan penurunan risiko kematian absolut sebesar 6,1% (P=0,005). Penelitian lainnya, menilai manfaat AT III (*antithrombin III*), yang melibatkan 2314 pasien, tidak menunjukkan efek yang menguntungkan.

KESIMPULAN

Walaupun dalam dua dekade terakhir ini banyak penelitian pengobatan baru, hasilnya masih jauh dari memuaskan. Mortalitas pasien MODS masih tetap tinggi. Dalam masa penantian, ACCP dan SCCM pada tahun 2004 ini merekomendasikan suatu pegangan dalam tatalaksana sepsis berat dan syok septik: 1). Resusitasi awal; 2). Diagnosis; 3). Terapi antibiotik; 4). Kontrol sumber infeksi; 5). Terapi cairan; 6). Vasopresor; 7). Terapi inotropik; 8). Kortikosteroid; 9. *Recombinant Human Activated Protein C;* 10). Pemberian produk darah; 11). Ventilasi mekanik; 12).Sedasi, analgetik; 13). Kontrol gula darah; 14). Terapi pengganti fungsi ginjal; 15). Terapi bikarbonat; 16). Pencegahan trombosis vena dalam; 17). Pencegahan *stress ulcer.*

REFERENSI

Baue AE. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? Arch Surg 1997; 132 : 703-7.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. Chest 1992; 101: 1644-55.

Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991;115: 457-69.

DeCamp MM, Demling RH. Posttraumatic multisystem organ failure.JAMA 1988; 260: 530-4.

Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, et al. Septic shock : pathogenesis. Lancet 1991; 338: 732-6.

Kenyon NJ, Albertson TE. Steroids and sepsis: time for another reevaluation. Intensive Care Med 2002; 17: 68-74.

Lin SC. Multiple organ failure in critically ill patients. Medical Progress 2002; July : 27-35.

Lumb PD. Mutltiple organ system failure. In Hoyt JW, Tonnesen AS, Allen SJ. (eds): Critical care practice. Philadelphia, 1991, WB Saunders company, pp 422-6.

McKinlay J, Bihari D. Multiple organ dysfunction. In Bersten AD, Soni N. (eds): Oh's intensive care manual. Edinburgh, 2003, Butterworth Heinemann, pp 113-26.

Samra JS, Summers LKM, Frayn KN. Sepsis and fat metabolism. Br J Surg 1996; 83: 1186-96.

Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, et al. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatricintensive care unit. J Pediatr 1987; 111: 324-8.

553

SEPSIS

A. Guntur H.

INFEKSI DAN INFLAMASI

Infeksi adalah istilah untuk menamakan keberadaan berbagai kuman yang masuk ke dalam tubuh manusia. Bila kuman berkembang biak dan menyebabkan kerusakan jaringan di sebut penyakit infeksi. Pada penyakit infeksi terjadi jejas sehingga timbulah reaksi inflamasi. Meskipun dasar proses inflamasi sama, namun intensitas dan luasnya tidak sama, tergantung luas jejas dan reaksi tubuh. Inflamasi akut dapat terbatas pada tempat jejas saja atau dapat meluas serta menyebabkan tanda dan gejala sistemik.

Inflamasi ialah reaksi jaringan vaskuler terhadap semua bentuk jejas. Pada dasarnya inflamasi adalah suatu reaksi pembuluh darah, syaraf, cairan dan sel tubuh di tempat jejas. Inflamasi akut merupakan respon langsung yang dini terhadap agen penyebab jejas dan kejadian yang berhubungan dengan inflamasi akut sebagian besar dimungkinkan oleh produksi dan pelepasan berbagai macam mediator kimia. Meskipun jenis jaringan yang mengalami inflamasi berbeda, mediator yang dilepaskan adalah sama.

Manifestasi klinik yang berupa inflamasi sistemik disebut *sistemic inflammation respons syndrome* (SIRS). Sesuai dengan pendapat yang menyatakan bahwa sepsis adalah SIRS dengan dugaan infeksi.

DEFINISI

Definisi untuk sepsis dan gagal organ serta petunjuk penggunaan terapi inovatif pada sepsis berdasarkan Bone *et al.*

Systemic inflammatory response syndrome adalah pasien yang memiliki dua atau lebih kriteria sebagai berikut:

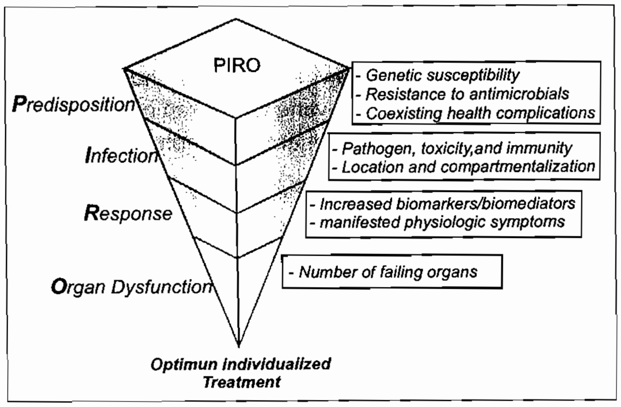
1. Suhu >38 °C atau <36 °C.
2. Denyut jantung > 90 denyut/menit.
3. Respirasi >20/menit atau Pa CO_2 <32 mmHg.
4. Hitung leukosit > 12.000/mm^3 atau >10% sel imatur (*band*).

Sepsis adalah SIRS ditambah tempat infeksi yang diketahui (ditentukan dengan biakan positip terhadap organisme dari tempat tersebut). Biakan darah **tidak** harus positif. Meskipun SIRS, sepsis dan syok septik biasanya berhubungan dengan infeksi bakteri, tidak harus terdapat bakteriemia. Bakteriemia adalah keberadaan bakteri hidup dalam komponen cairan darah. Bakteriemia bersifat sepintas, seperti biasanya dijumpai setelah jejas pada permukaan mukosa, primer (tanpa fokus infeksi teridentifikasi) atau seringkali sekunder terhadap fokus infeksi intravaskular atau ekstravaskular.

Sepsis berat adalah sepsis yang berkaitan dengan disfungsi organ, kelainan hipoperfusi, atau hipotensi. Kelainan hipoperfusi meliputi (tetapi tidak terbatas) pada:

1. Asidosis laktat.
2. Oliguria.
3. Atau perubahan akut pada status mental.

Berdasarkan konferensi internasional pada tahun 2001, terdapat tambahan terhadap kriteria sebelumnya. Dimana pada konferensi tahun 2001 menambahkan beberapa kriteria diagnostik baru untuk sepsis. Bagian yang terpenting adalah dengan memasukkan petanda biomolekular yaitu *procalcitonin* (PCT) dan *C-reactive protein* (CRP), sebagai langkah awal dalam diagnosa sepsis. Rekomendasi yang utama adalah implementasi dari suatu sistem tingkatan *Predisposition, insult Infection, Response, and Organ disfunction* (PIRO) untuk menentukan pengobatan secara maksimum berdasarkan karakteristik pasien dengan stratifikasi gejala dan risiko yang individual.


PIRO
Predisposition
Infection
Response
Organ Dysfunction
- Genetic susceptibility
- Resistance to antimicrobials
- Coexisting health complications
- Pathogen, toxicity,and immunity
- Location and compartmentalization
- Increased biomarkers/biomediators
- manifested physiologic symptoms
- Number of failing organs
Optimun Individualized Treatment

Gambar 1. Faktor predisposisi, infeksi, respons klinis, dan disfungsi organ pada sepsis (PIRO) (Dikutip dari Levy MM, et al. 1256)

ETIOLOGI SEPSIS

Penyebab dari sepsis terbesar adalah bakteri gram (-) dengan prosentase 60 sampai 70% kasus, yang menghasilkan berbagai produk dapat menstimulasi sel imun. Sel tersebut akan terpacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting terhadap sepsis adalah lipopolisakarida (LPS). LPS atau endotoksin glikoprotein kompleks merupakan komponen utama membran terluar dari bakteri gram negatif. LPS merangsang peradangan jaringan, demam dan syok pada penderita yang terinfeksi. Struktur lipid A dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi dalam tubuh penderita. *Staphylococci, Pneumococci, Streptococci* dan bakteri gram positip lainnya jarang menyebabkan sepsis, dengan angka kejadian 20 sampai 40% dari keseluruhan kasus. Selain itu jamur oportunistik, virus (Dengue dan Herpes) atau protozoa (*Falciparum malariae*) dilaporkan dapat menyebabkan sepsis, walaupun jarang.

Peptidoglikan merupakan komponen dinding sel dari semua kuman, pemberian infus substansi ini pada binatang akan memberikan gejala mirip pemberian endotoksin. Peptidoglikan diketahui dapat menyebabkan agregasi trombosit.

Eksotoksin yang dihasilkan oleh berbagai macam kuman, misalnya a-hemolisin (S. Aurens), E. Coli haemolisin (E. Coli) dapat merusak integritas membran sel imun secara langsung.

Dari semua faktor diatas, faktor yang paling penting adalah LPS endotoksin gram negatip dan dinyatakan sebagai penyebab sepsis terbanyak. LPS dapat langsung mengaktifkan sistem imun selular dan humoral, yang dapat menimbulkan perkembangan gejala septikemia. LPS sendiri tidak mempunyai sifat toksik, tetapi merangsang pengeluaran mediator inflamasi yang bertanggung jawab terhadap sepsis. Makrofag mengeluarkan polipeptida, yang disebut faktor nekrosis tumor (*Tumor necrosis factor/TNF*) dan interleukin 1 (IL-1), IL-6 dan IL-8 yang merupakan mediator kunci dan sering meningkat sangat tinggi pada penderita *immunocompromise* (IC) yang mengalami sepsis.

PATOGENESIS

Sebagian besar penderita sepsis menunjukkan fokus infeksi jaringan sebagai sumber bakteriemia, hal ini disebut sebagai bakteriaemia sekunder. Sepsis gram negatip merupakan komensal normal dalam saluran gastrointestinal, yang kemudian menyebar ke struktur yang berdekatan, seperti pada peritonitis setelah perforasi apendikal, atau bisa berpindah dari perineum ke urethra atau kandung kemih. Selain itu sepsis gram negatif fokus primernya dapat berasal dari saluran genitourinarium, saluran empedu dan saluran gastrointestinum. Sepsis gram positif biasanya timbul dari infeksi kulit, saluran respirasi dan juga bisa berasal dari luka terbuka, misalnya pada luka bakar.

Inflamasi sebagai tanggapan imunitas tubuh terhadap berbagai macam stimulasi imunogen dari luar. Inflamasi sesungguhnya merupakan upaya tubuh untuk menghilangkan dan eradikasi organisme penyebab. Berbagai jenis sel akan teraktivasi dan memproduksi berbagai jenis mediator inflamasi termasuk berbagai sitokin. Mediator inflamasi sangat komplek karena melibatkan banyak sel dan mediator yang dapat mempengaruhi satu sama lain.

Sitokin sebagai mediator inflamasi tidak berdiri sendiri dalam sepsis. Masih banyak faktor lain (non sitokin) yang sangat berperanan dalam menentukan perjalanan suatu penyakit. Respon tubuh terhadap suatu patogen melibatkan bermacam-macam komponen sistem imun dan berbagai macam sitokin baik itu yang bersifat proinflamasi dan antiinflamasi. Termasuk sitokin proinflamasi adalah TNF, IL-1, Interferon (IFN-γ) yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Termasuk sitokin antiinflamasi adalah interleukin 1 reseptor antagonis (IL-1ra), IL-4, IL-10 yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi atau represi terhadap respon yang berlebihan. Apabila keseimbangan kerja antara pro-inflamasi dan anti-inflamasi mediator ini tidak tercapai dengan sempurna maka dapat memberikan kerugian bagi tubuh.

Penyebab sepsis dan syok septik yang paling banyak berasal dari stimulasi toksin, baik dari endotoksin gram (-) maupun eksotoksin gram (+). Endotoksin dapat secara langsung dengan LPS dan bersama-sama dengan antibodi dalam serum darah penderita membentuk LPSab (Lipo Poli Sakarida Antibodi). LPSab yang berada dalam darah penderita akan bereaksi dengan makrofag melalui TLRs4 (*Toll Like Receptors 4*) sebagai reseptor transmembran dengan perantaraan reseptor CD 14+ dan makrofag mengekspresikan imuno modulator, hal ini hanya dapat terjadi pada bakteri gram negatip yang mempunyai LPS dalam dindingnya.

Pada bakteri gram positif eksotoksin dapat merangsang langsung terhadap makrofag dengan melalui TLRs2 (*Toll Like Receptors 2*) tetapi ada juga eksotoksin sebagai superantigen.

Padahal sepsis dapat terjadi pada rangasangan endotoksin, eksotoksin, virus dan parasit, maka mekanisme tersebut diatas masih kurang lengkap dan tidak dapat menerangkan patogenesis sepsis dalam arti keseluruhan, oleh karena konsep tersebut tidak melibatkan peran limfosit T dalam keadaan sepsis dan kejadian syok septik.

Di Indonesia dan negara berkembang sepsis tidak hanya disebabkan oleh gram negatip saja, tetapi juga disebabkan oleh gram positip yang mengeluarkan eksotoksin. Eksotoksin, virus, dan parasit yang dapat berperan sebagai superantigen setelah di fagosit oleh monosit atau makrofag yang berperan sebagai *Antigen Processing Cell* dan kemudian ditampilkan dalam *Antigen Presenting Cell* (APC). Antigen ini membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Antigen yang bermuatan peptida MCH kelas II akan berikatan dengan $CD4^+$ (limfosit Th1 dan Th2) dengan perantaraan *TCR (T Cell Receptor).*

Sebagai usaha tubuh untuk beraksi terhadap sepsis maka limfosit T akan mengeluarkan substansi dari Th1 yang berfungsi sebagai imuno modulator yaitu : IFN-γ, IL-2 dan M-CSF *(Macrophage colony stimulating factor).*Limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. IFN-γ merangsang makrofag mengeluarkan IL-1b dan TNF-α. IFN-γ, IL-1β dan TNF-α merupakan sitokin proinflamatori, sehingga pada keadaan sepsis terjadi peningkatan kadar IL-1β dan TNF-α serum penderita. Pada beberapa kajian biasanya selama terjadi sepsis tingkat IL-1β dan TNF-α berkolerasi dengan keparahan penyakit dalam kematian, tetapi ternyata sitokin IL-2 dan TNF-α selain merupakan reaksi terhadap sepsis dapat pula merusakkan endotel pembuluh darah yang mekanismenya sampai dengan saat ini belum jelas. IL-1β sebagai imuno regulator utama juga mempunyai efek pada sel endotelial termasuk di dalamnya pembentukan prostaglandin E2 (PG-E_2) dan merangsang ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Dengan adanya ICAM-1 menyebabkan neutrofil yang telah tersensitasi oleh *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) akan mudah mengadakan adhesi. Interaksi endotel dengan neutrofil terdiri dari tiga langkah, yaitu:

1. Bergulirnya neutrofil, P dan E-selektin yang dikeluarkan oleh endotel dan L-selektin neutrofil dalam mengikat ligan respektif.
2. Merupakan langkah yang sangat penting, adhesi dan aktivasi neutrofil yang mengikat intergretin CD-11 atau CD-18, yang melekatkan neutrofil pada endotel dengan molekul adhesi (ICAM) yang dihasilkan oleh endotel.
3. Transmigrasi netrofil menembus dinding endotel.

Neutrofil yang beradhesi dengan endotel akan megeluarkan lisosim yang akan menyebabkan dinding endotel lisis, akibatnya endotel terbuka. Neutrofil juga membawa superoksidan yang termasuk dalam radikal bebas yang akan mempengaruhi oksigenasi pada mitokondria dan siklus GMPs. Akibat dari proses tersebut endotel menjadi nekrosis, sehingga terjadi kerusakan endotel pembuluh darah. Ternyata kerusakan endotel pembuluh darah tersebut akan menyebabkan terjadinya gangguan vaskuler *(Vascular leak)* sehingga menyebabkan kerusakan organ multipel sesuai dengan pendapat **Bone** bahwa kelainan organ multipel tidak disebabkan oleh infeksi tetapi akibat inflamasi yang sistemik dengan sitokin sebagai mediator. Pendapat tersebut diperkuat oleh **Cohen** bahwa kelainan organ multipel disebabkan karena trombosis dan koagulasi dalam pembuluh darah kecil sehingga terjadi syok septik yang berakhir dengan kematian.

Syok septik merupakan diagnosis klinik sesuai dengan sindroma sepsis disertai dengan hipotensi (tekanan darah turun < 90 mmHg) atau terjadi penurunan tekanan darah sistolik > 40 mmHg dari tekanan darah sebelumnya. Organ yang paling penting adalah hati, paru dan ginjal, angka kematian sangat tinggi bila terjadi kerusakan lebih dari tiga organ tersebut. Dalam suatu penelitian disebutkan angka kematian syok septik adalah 72% dan 50% penderita meninggal bila terjadi syok lebih dari 72 jam, 30% - 80% penderita dengan syok septik menderita ARDS.

Menurut Dale DC, bahwa pada penderita diabetes melitus, sirosis hati, gagal ginjal kronik dan usia lanjut yang merupakan kelompok IC lebih mudah menderita sepsis. Pada penderita IC bila mengalami sepsis sering terjadi komplikasi yang berat yaitu syok septik dan berakhir dengan kematian. Untuk mencegah terjadinya sepsis yang berkelanjutan, Th-2 mengekspresikan IL-10 sebagai sitokin anti inflamasi yang akan menghambat ekspresi IFN-γ, TNF-α dan fungsi APC. IL-10 juga memperbaiki jaringan yang rusak akibat paradangan Apabila IL-l0 meningkat lebih tinggi, kemungkinan kejadian syok septik pada sepsis dapat dicegah.

Dengan mengetahui konsep patogenesis sepsis dan syok septik, maka kita dapat mengetahui, sitokin yang berperan dalam syok septik dan dapat diketahui apakah terdapat perbedaan peran sitokin pada beberapa penyakit dasar yang berbeda.

GEJALA KLINIK

Gejala klinik sepsis biasanya tidak spesifik, biasanya

didahului oleh tanda-tanda sepsis non spesifik, meliputi demam, menggigil, dan gejala konstitutif seperti lelah, malaise, gelisah atau kebingungan. Gejala tersebut tidak khusus untuk infeksi dan dapat dijumpai pada banyak macam kondisi inflamasi non-infeksius. Tempat infeksi yang paling sering: paru, traktur digestifus, traktus urinaris, kulit, jaringan lunak dan saraf pusat. Sumber infeksi merupakan diterminan penting untuk terjadinya berat dan tidaknya gejala-gejala sepsis. Gejala sepsis tersebut akan menjadi lebih berat pada penderita usia lanjut, penderita diabetes, kanker, gagal organ utama, dan pasien dengan granulosiopenia. Yang sering diikuti gejala MODS sampai dengan terjadinya syok sepsis.
Tanda-tanda MODS dengan terjadinya komplikasi:

- sindrom distres pernapasan pada dewasa,
- koagulasi intravaskular,
- gagal ginjal akut,
- perdarahan usus,
- gagal hati,
- disfungsi sistem saraf pusat,
- gagal jantung, 8). kematian

DIAGNOSIS

Diagnosis sepsis memerlukan indeks dugaan tinggi, pengambilan riwayat medis yang cermat, pemeriksaan fisik, uji laboratorium yang sesuai, dan tindak lanjut status hemodinamik.

Riwayat

Membantu menentukan apakah infeksi didapatkan dari komunitas atau nosokomial dan apakah pasien imunokompromis. Rincian yang harus diketahui meliputi paparan pada hewan, perjalanan, gigitan tungau, bahaya di tempat kerja, penggunaan alkohol, *seizure*, hilang kesadaran, medikasi dan penyakit dasar yang mengarahkan pasien kepada agen infeksius tertentu. Beberapa tanda terjadinya sepsis meliputi:

1. Demam atau tanda yang tak terjelaskan disertai keganasan atau instrumentasi.
2. Hipotensi, Oliguria atau anuria.
3. Takipnea atau hiperpnea, Hipotermia tanpa penyebab jelas.
4. Perdarahan.

PEMERIKSAAN FISIS

Perlu dilakukan pemeriksaan fisis yang menyeluruh. Pada semua pasien neutropenia dan pasien dengan dugaan infeksi pelvis, pemeriksaan fisik harus meliputi pemeriksaan rektum, pelvis, dan genital. Pemeriksaan tersebut akan mengungkap abses rektal, perirektal, dan/atau perineal, penyakit dan/atau abses inflamasi pelvis, atau prostatitis.

Data Laboratorium

Uji laboratorium meliputi *Complete Blood Count* (CBC) dengan hitung diferensial, urinalisis, gambaran koagulasi, glukosa, urea darah, nitrogen, kreatinin, elektrolit, uji fungsi hati, kadar asam laktat, gas darah arteri, elektrokardiogram, dan ronsen dada. Biakan darah, sputum, urin, dan tempat lain yang terinfeksi harus dilakukan. Lakukan Gram stain di tempat yang biasanya steril (darah, CSF, cairan artikular, ruang pleura) dengan aspirasi. Minimal 2 set (ada yang menganggap 3) biakan darah harus diperoleh dalam periode 24 jam. Volume sampel sering terdapat kurang dari 1 bakterium/ml pada dewasa (pada anak lebih tinggi). Ambil 10-20 ml per sampling pada dewasa (1-5 ml pada anak) dan inokulasikan dengan *trypticase soy broth* dan *thioglycolate soy broth*. Waktu sampel untuk *spike* demam intermiten, bakteremia dominan 0,5 jam sebelum *spike*. Jika terapi antibiotik sudah dimulai, beberapa macam antibiotik dapat dideaktivasi di laboratorium klinis.

Tergantung pada status klinis pasien dan risiko risiko terkait, penelitian dapat juga mengunakan foto ronsen abdomen, CT *Scanning*, MRI, ekokardiografi, dan/atau *lumbar puncture*.

Temuan Laboratorium Lain:

Sepsis awal. leukositosis dengan shift kiri, trombositopenia, hiperbilirubinemia, dan proteinuria. Dapat terjadi leukopenia. Neutrofil mengandung granulasi toksik, badan Dohle, atau vakuola sitoplasma. Hiperventilasi menimbulkan alkalosis respirator. Hipoksemia dapat dikoreksi dengan oksigen. Penderita diabetes dapat mengalami hiperglikemia. Lipida serum meningkat.

Selanjutnya. Trombositopenia memburuk disertai perpanjangan waktu trombin, penurunan fibrinogen, dan keberadaan D-dimer yang menunjukkan DIC. Azotemia dan hiperbilirubinemia lebih dominan. Aminotransferase (enzim liver) meningkat. Bila otot pernapasan lelah, terjadi akumulasi laktat serum. Asidosis metabolik (peningkatan gap anion) terjadi setelah alkalosis respirator. Hipoksemia tidak dapat dikoreksi bahkan dengan oksigen 100%. Hiperglikemia diabetik dapat menimbulkan ketoasidosis yang memperburuk hipotensi.

Mortalitas meningkat sejalan dengan peningkatan jumlah gejala SIRS dan berat proses penyakit.

KOMPLIKASI

- Sindrom distres pernapasan dewasa (ARDS, *adult respiratory disease syndrome*)
- Koagulasi intravaskular diseminata (DIC, *disseminated*

intravascular coagulation)
- Gagal ginjal akut (ARF, *acute renal failure*)
- Perdarahan usus
- Gagal hati
- Disfungsi sistem saraf pusat
- Gagal jantung
- Kematian

Insidensi komplikasi tersebut yang dilaporkan pada SIRS dan sepsis dalam penelitian berbeda adalah 19% untuk disfungsi CNS, 2-8% untuk ARDS, 12% untuk gagal hati, 9-23% untuk ARF, dan 8-18% untuk DIC.

Pada syok septik, ARDS dijumpai pada sekitar 18%, DIC pada 38%, dan gagal ginjal 50%.

TERAPI

Tiga prioritas utama dalam terapi sepsis, yaitu:

1. Stabilisasi Pasien Langsung

Masalah mendesak yang dihadapi pasien dengan sepsis berat adalah pemulihan abnormalitas yang membahayakan jiwa (ABC: *airway, breathing, circulation*). Pemberian resusitasi awal sangat penting pada penderita sepsis, dapat diberikan kristaloid atau koloid untuk mempertahankan stabilitas hemodinamik. Perubahan status mental atau penurunan tingkat kesadaran akibat sepsis memerlukan perlindungan langsung terhadap jalan napas pasien. Intubasi diperlukan juga untuk memberikan kadar oksigen lebih tinggi. Ventilasi mekanis dapat membantu menurunkan konsumsi oksigen oleh otot pernapasan dan peningkatan ketersediaan oksigen untuk jaringan lain. Peredaran darah terancam, dan penurunan bermakna pada tekanan darah memerlukan terapi empirik gabungan yang agresif dengan cairan (ditambah kristaloid atau koloid) dan inotrop/vasopresor (dopamin, dobutamin, fenilefrin, epinefrin, atau norepinefrin). Pada sepsis berat diperlukan pemantauan peredaran darah. CVP 8-12 mm Hg; *Mean arterial pressure* $\geq$ 65mm Hg; *Urine output* $\geq$ 0.5 mL/kg^{-1}/jam^{-1}; *Central venous (superior vena cava) oxygen saturation* $\geq$ 70% atau *mixed venous* $\geq$ 65%. *(Sepsis Campaign, 2008).*

Pasien dengan sepsis berat harus dimasukkan dalam ICU. Tanda vital pasien (tekanan darah, denyut jantung, laju napas, dan suhu badan) harus dipantau. Frekuensinya tergantung pada berat sepsis. Pertahankan curah jantung dan ventilasi yang memadai dengan obat. Pertimbangkan dialisis untuk membantu fungsi ginjal. Pertahankan tekanan darah arteri pada pasien hipotensif dengan obat vasoaktif, misal, dopamin, dobutamin, atau norepinefrin.

2. Pemberian Antibiotik yang Adekuat

Agen antimikrobial tertentu dapat memperburuk keadaan pasien. Diyakini bahwa antimikrobial tertentu menyebabkan pelepasan lebih banyak LPS sehingga menimbulkan lebih banyak masalah bagi pasien. Antimikrobial yang **tidak** menyebabkan pasien memburuk adalah: karbapenem, seftriakson, sefepim, glikopeptida, aminoglikosida, dan quinolon.

Perlu segera diberikan terapi empirik dengan antimikrobial, artinya bahwa diberikan antibiotika sebelum hasil kultur dan sensivitas tes terhadap kuman didapatkan. Pemberian antimikrobial secara dini diketahui menurunkan perkembangan syok dan angka mortalitas. Setelah hasil kultur dan sensivitas didapatkan maka terapi empirik dirubah menjadi terapi rasional sesuai dengan hasil kultur dan sensivitas, pengobatan tersebut akan mengurangi jumlah antibiotika yang diberikan sebelumnya (dieskalasi). Diperlukan regimen antimikrobial dengan spektrum aktivitas luas sesuai dengan hasil kultur. Hal ini karena terapi antimikrobial hampir selalu diberikan sebelum organisme yang menyebabkan sepsis diidentifikasi.

Obat yang digunakan tergantung sumber sepsis*

1. Untuk pneumonia dapatan komunitas biasanya digunakan 2 regimen obat. Biasanya sefalosporin generasi ketiga (seftriakson) atau keempat (sefepim) diberikan dengan aminoglikosida (biasanya gentamisin).
2. Pneumonia nosokomial: Sefipim atau iminem-silastatin dan aminoglikosida
3. Infeksi abdomen: imipenem-silastatin atau pipersilin-tazobaktam dan aminoglikosida
4. Infeksi abdomen nosokomial: imipenem-silastatin dan aminoglikosida atau pipersilin-tazobaktam dan amfoterisin B.
5. Kulit/jaringan lunak: vankomisin dan imipenem-silastatin atau piperasilin-tazobaktam.
6. Kulit/jaringan lunak nosokomial: vankomisin dan sefipim.
7. Infeksi traktus urinaris: siprofloksasin dan amino-glikosida
8. Infeksi traktus urinaris nosokomial: vankomisin dan sefipim
9. Infeksi CNS: vankomisin dan sefalosporin generasi ketiga atau meropenem
10. Infeksi CNS nosokomial: meropenem dan vankomisin

*Obat berubah sejalan dengan waktu. Pilihan obat tersebut hanya untuk menunjukkan bahwa bahan antimikrobial yang berbeda dipilih tergantung pada penyebab sepsis.

Regimen obat tunggal biasanya hanya diindikasikan bila organisme penyebab sepsis telah diidentifikasi dan uji sensitivitas antibiotik menunjukkan macam antimikrobial yang terhadapnya organisme memiliki sensitivitas.

3. Fokus Infeksi Awal Harus Dieliminasi.

Hilangkan benda asing. Salurkan eksudat purulen, khususnya untuk infeksi anaerobik. Angkat organ yang terinfeksi, hilangkan atau potong jaringan yang gangren.

4. Pemberian Nutrisi yang Adekuat

Pemberian nutrisi merupakan terapi tambahan yang sangat penting berupa makro dan mikronutrient. Makronutrient terdiri dari omega-3 dan golongan nukluetida yaitu glutamin sedangkan mikronutrient berupa vitamin dan *trace element.*

5. Terapi Suportif

Eli Lilly and Company mengumumkan bahwa hasil uji klinis Phase III menunjukkan drotrecogin alfa (protein C teraktifkan rekombinan, Zovant) menurunkan risiko relatif kematian akibat sepsis dengan disfungsi organ akut terkait (dikenal sebagai sepsis berat) sebesar 19,4 persen. Zovant merupakan antikoagulan.

KORTIKOSTEROID

Penggunaan kortikosteroid masih banyak kontroversial, ada yang mengunakan pada awal terjadinya sepsis, ada yang menggunakan terapi steroid seusai dengan kebutuhan dan kekurangan yang ada di dalam darah dengan memeriksa kadar steroid pada saat itu (pengobatan suplementasi). Penggunaan steroid ada yang menganjurkan setelah terjadi septic shock. Penggunaan kortikosteroid direkomendasikan adalah dengan *low doses corticosteroid* > 300 mg *hydrocotisone* per hari dalam keadaan septic shock. Penggunaan *high dose cortico-steroid* tidak efektif sama sekali pada keadaan sepsis dan septic shock. (*sepsis campaign, 2008).*

GLUKOSA KONTROL

Pada penderita sepsis sering terjadi peningkatan gula darah yang tidak mengalami dan yang mengalami diabetes mellitus. Sebaiknya kadar gula darah dipertahankan sampai dengan < 150mg/dL. Dengan melakukan monitoring pada gula darah setiap 1-2 jam dan dipertahankan minimal sampai dengan 4 hari.

Mencegah terjadinya *stress ulcer* dapat diberikan profilaksis dengan menggunakan H_2 broker protonpan inhibitor.

Apabila terjadi kesulitan pernapasan penderita memerlukan ventilator dimana tersedia di ICU.

PENCEGAHAN

- Hindarkan trauma pada permukaan mukosa yang biasanya dihuni bakteri Gram-negatif
- Gunakan trimetoprim-sulfametoksazol secara profilaktik pada anak penderita leukemia
- Gunakan nitrat perak tipikal, sulfadiazin perak, atau sulfamilon secara profilaktik pada pasien luka bakar.
- Berikan semprotan (spray) polimiksin pada faring posterior untuk mencegah pneumonia Gram-negatif nosokomial
- Sterilisasi flora aerobik lambung dengan polimiksin dan gentamisin dengan vankomisin dan nistatin efektif dalam mengurangi sepsis Gram-negatif pada pasien neutropenia.
- Lingkungan yang protektif bagi pasien berisiko kurang berhasil karena sebagian besar infeksi berasal dari dalam (endogen).
- Untuk melindungi neonatus dari sepsis strep Grup B ambil apusan (*swab*) vagina/rektum pada kehamilan 35 hingga 37 minggu. Biakkan untuk *Streptococcus agalactiae* (penyebab utama sepsis pad neonatus). Jika positif untuk strep Grup B, berikan penisilin intrapartum pada ibu hamil. Hal ini akan menurunkan infeksi Grup B sebesar 78%.

REFERENSI

Barron RL. Patophysiology Septic Shock and Implications for Therapy. *Clinical Pharmacy.* 1993.12: 829-845.

Belanti J. *Immunologi III.* Yogyakarta. Gadjah Mada University Press. 1993. 443-448.

Billiau A, Vandeckerckhove. Cytokines and Their Interactions with other Inflammatory Mediator. In the Pathogenesis of Sepsis and Septic Shock. *Eur J Clin Invest.* 1991. 21: 73-559.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992. *101:1644-1655.*

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A New Hypothesis of Pathogenesis of the Disease Proces. *Chest.* 1997. 112 : 235-243.

Bone RC. Gram-positive organisme and Sepsis. *Arch Intern Med.* 1994. 54: 26-35.

Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis. Clinical Chemistry. 2004. 50(8):1301-1314.

Cohen J. Sepsis Syndrom. *Journal of Med Int. Infection.* 1996. 31-34.

Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathologic Basic of Disease.* WB Saunders Co. London Toronto. 1999. 6th edition.

Dale DC. Septic Shock. *In Horison's Text Book of Internal Medicine.* 1995. 232-238.

Endo YYS, Kikuchi SM, Wakabayashi NG, Tanaka T, Taki K, Inada K. Interleukin 1 Receptor Antagonis and Interleukin 10 Level Clearly Reflect Hemodynamics during Septic Shock. 1999.

Hamblin AS. Cytokines in pathology and therapy. *Citokines And Citokines Receptor.* 1993. 65-75.

Hoeprich MC, Miyajima A, Coffman R. *Cytokines Paul Fundamental Immunology*. 1994. 3th edition. 763-790.

Howard MC, Miyajima A, Coffman R. *Cytokines Paul Fundamental Immunology*. 1994. 3th edition. 763-790.

Israel LG, Israel ED. *Neutrophil function mechanism hematology*. 1997. 2nd edition. 121-123.

Janeway, Traver. The Immune System In Health And Disease. *Immunobiology*. 1996. 2nd edition. 9-15.

Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. *Review of Medical Microbiology*. 14. 1997.

Kelly JL, Sulivan, Riordain M. Is circulating endotoxin the trigger for systemic Inflammatory respons syndrom seen after injury. *Ann Surg*. 1997. 225 (5): 530-541.

Kremer JP, Jarrar D, Srckholzer U, Ertel W. *Interleukin-1, -6 and TNF-alfa release is down regulated in whole blood from septic patients*. 1996.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, et al. 2001 SCCM/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003. 31:1560-1567.

Muraille E and Leo O. Resiviting the Th1/Th2 Paradigm. *Scandinavian Journal of Immunology*. Institute of immunology and Rheumatology Norway. 1997. 1-6.

Openheim JJ. *Cytokines Basic and Clinical Immunology*. 1995. 7th edition. 78-98.

R.Phillip Dellinger et al, 2008, Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. CritCare Med 2008 Vol 36 No.1

Rangel-Frausto, M. Ptett D., Costigan M., et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA*. 1995. 273:117-123.

Roger, Bone C. The Pathogenesis of Sepsis. *Ann in Med*. 1991. 115: 68-457.

Sands KE. Epidemiology of Sepsis Syndrom in 8 Academic Medical Centers. *JAMA*. 1997. 278: 234-240.

Sissons P & Carmicael A. The Immunology of Infection. *Med. International Infection*. Australia and Far East Edition. 1996. 35 (10): 1-5.

Srikadan S, Cohen J. The Pathogenesis of Septic Shock. *Journal of Infection*. 1995. 30: 201-206.

Thijs LG. Introduction To Mediators Of Sepsis. *5th Symposium On Shock & Critical Care*. 1998. 67-70.

Unenue ER. Macrophages, Antigen - Presenting Cell and the Phenomena of Antigen Handling and Presentation. *In Fundamental Immunology*. Raven Press. 1993. 3rd edition. 111-118.

Warren J. *Sepsis in Textbook of the Biologic & Clinic Basic of Infectious Diseases*. Stanford. 1994. 4th edition. 521-437.

Werdan K, Pilz G. Suplement immunoglobulin in sepsis : a critical apprasial. *Clin Exp Immunol*. 1996.104: 83-90.

Whitnack E. *Sepsis in Mechanisme of Microbial Disease*. Williams & Wilkins. 1993. 2nd edition. 770-778.

Yoshida M. Human response in Endotoxemia, endotoxin Pathophysiology and Clinical Aspects. *One Day Symposium on Endotoxin*. Jakarta. 1994. 7-10.

554

SYOK KARDIOGENIK

Idrus Alwi, Sally Aman Nasution

Pendahuluan

Syok kardiogenik merupakan penyebab kematian utama pada pasien yang dirawat dengan infark miokard akut. Terapi reperfusi segera (*primary PCI*) untuk kasus infark miokard akut menurunkan insidens syok kardiogenik tersebut. Kejadian syok kardiogenik sebagai komplikasi infark miokard menurun dari 20% pada tahun 1960an kemudian menetap ± 8% selama 20 tahun. Syok kardiogenik pada infark miokard kebanyakan terjadi pada infark miokard dengan elevasi segmen ST dibandingkan dengan yang tanpa disertai elevasi segmen ST.

Gagal ventrikel kiri terjadi pada hampir 80% dari syok kardiogenik akibat infark miokard akut. Sedangkan sisanya adalah akibat regurgitasi mitral berat yang akut, ruptur septum ventrikular, gagal jantung kanan predominan dan ruptur dinding atau tamponade.

Penelitian menunjukkan strategi revaskularisasi dini menurunkan mortalitas dalam 6 dan 12 bulan dan lebih superior dibandingkan terapi medis agresif awal. Walaupun tindakan *percutaneus coronary intervention* (PCI dini atau *coronary artery bypass graft surgery* (CABG) bermanfaat, sekali diagnosis syok ditegakkan, laju mortalitas tetap tinggi (± 50 %), walaupun mendapat intervensi, dan separuh kematian terjadi dalam 48 jam pertama. Hal ini mungkin disebabkan oleh kerusakan miokard luas yang ireversibel dan kerusakan organ vital.

Bukti baru menduga bahwa respons inflamasi sistemik, aktivasi komplemen, pelepasan sitokin inflamasi, ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan vasodilatasi yang tak adekuat mempunyai peran penting, tidak hanya pada genesis syok tetapi juga *outcome* setelah syok.

Syok kardiogenik ditandai dengan hipoperfusi sistemik akibat terjadinya depresi berat dari indeks kardiak [< 2,2 (L/min)/m^2 dan hipotensi tekanan sistolik arterial menetap (< 90 mmHg), disamping terjadinya peningkatan tekanan baji kapiler paru (PCWP) > 18 mmHg.

DEFINISI SYOK KARDIOGENIK

Syok kardiogenik adalah gangguan yang disebabkan oleh penurunan curah jantung sistemik pada keadaan volume intravaskular yang cukup, dan dapat mengakibatkan hipoksia jaringan. Syok dapat terjadi karena disfungsi ventrikel kiri yang berat, tetapi dapat pula terjadi pada keadaan di mana fungsi ventrikel kiri cukup baik.

Hipotensi sistemik umumnya menjadi dasar diagnosis. Nilai *cut off* untuk tekanan darah sistolik yang sering dipakai adalah < 90 mmHg. Dengan menurunnya tekanan darah sistolik akan meningkatkan kadar katekolamin yang mengakibatkan konstriksi arteri dan vena sistemik. Manifestasi klinis dapat ditemukan tanda-tanda hipoperfusi sistemik mencakup perubahan status mental, kulit dingin dan oliguria.

Syok kardiogenik didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik < 90 mmHg selama > 1 jam di mana :

- Tak responsif dengan pemberian cairan saja,
- Sekunder terhadap disfungsi jantung, atau,
- Berkaitan dengan tanda-tanda hipoperfusi atau indeks kardiak <2,2 l/menit per m^2 dan tekanan baji kapiler paru >18 mmHg.

Termasuk dipertimbangkan dalam definisi ini adalah :

- Pasien dengan tekanan darah sistolik meningkat >90 mmHg dalam 1 jam setelah pemberian obat inotropik, dan
- Pasien yang meninggal dalam 1 jam hipotensi, tetapi memenuhi kriteria lain syok kardiogenik.

EPIDEMIOLOGI

Penyebab syok kardiogenik yang terbanyak adalah infark miokard akut, dimana terjadi kehilangan sejumlah besar miokardium akibat terjadinya nekrosis. Insidens syok kardiogenik sebagai komplikasi sindrom koroner akut bervariasi. Hal ini berhubungan dengan definisi syok kardiogenik dan kriteria sindrom koroner akut yang dipakai sangat beragam pada berbagai penelitian.

Syok kardiogenik terjadi pada 2,9 % pasien angina pektoris tak stabil dan 2, 1 % pasien IMA non elevasi ST. Median waktu perkembangan menjadi syok pada pasien ini adalah 76 jam dan 94 jam, di mana yang tersering setelah 48 jam. Syok lebih sering dijumpai sebagai komplikasi IMA dengan elevasi ST daripada tipe lain dari sindrom koroner akut. Pada studi besar di negara maju, pasien IMA yang mendapat terapi trombolitik tetap ditemukan kejadian syok kardiogenik yang berkisar antara 4,2 % sampai 7,2 %. Tingkat mortalitas masih tetap tinggi sampai saat ini, berkisar antara 70-100%. Namun demikian data dari registri menunjukkan penurunan 5% dalam dekade terakhir, walaupun laju syok kardiogenik yang berkunjung ke rumah sakit tidak berubah. Hal ini mungkin disebabkan peningkatan frekuensi revaskularisasi dengan intervensi koroner perkutan primer pada sindrom koroner akut.

ETIOLOGI

Komplikasi mekanik akibat infark miokard akut dapat menyebabkan terjadinya syok. Di antara komplikasi tersebut adalah: ruptur septal ventrikel, ruptur atau disfungsi otot papilaris dan ruptur miokard yang keseluruhan dapat mengakibatkan timbulnya syok kardiogenik tersebut. Sedangkan infark ventrikel kanan tanpa disertai infark atau disfungsi ventrikel kiri pun dapat menyebabkan terjadinya syok.

Hal lain yang sering menyebabkan terjadinya syok kardiogenik adalah takiaritmia atau bradiaritmia yang rekuren, di mana biasanya terjadi akibat disfungsi ventrikel kiri, dan dapat timbul bersamaan dengan aritmia supraventrikular ataupun ventrikular.

Syok kardiogenik juga dapat timbul sebagai manifestasi tahap akhir dari disfungsi miokard yang progresif, termasuk akibat penyakit jantung iskemia, maupun kardiomiopati hipertrofik dan restriktif.

Picard MH et al, melaporkan, abnormalitas struktural dan fungsional jantung dalam rentang lebar ditemukan pada pasien syok kardiogenik akut. Mortalitas jangka pendek dan jangka panjang dikaitkan dengan fungsi sistolik ventrikel kiri awal dan regurgitasi mitral yang dinilai dengan ekokardiografi, dan tampak manfaat revaskularisasi dini tanpa dipengaruhi nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri pada awal (*baseline*) atau adanya regurgitasi mitral.

PATOFISIOLOGI

Paradigma lama patofisiologi yang mendasari syok kardiogenik adalah depresi kontraktilitas miokard yang mengakibatkan lingkaran setan penurunan curah jantung, tekanan darah rendah, insufisiensi koroner, dan selanjutnya terjadi penurunan kontaktilitas dan curah jantung. Paradigma klasik memperkirakan bahwa terjadi vasokonstriksi sistemik sebagai kompensasi, dengan peningkatan resistensi vaskular sistemik yang terjadi sebagai respons dari penurunan curah jantung.

Penelitian menunjukkan adanya pelepasan sitokin setelah infark miokard. Pada pasien pasca IM, diduga terdapat aktivasi sitokin inflamasi yang mengakibatkan peningkatan kadar iNOS, NO dan peroksinitrit, di mana semuanya mempunyai efek buruk multipel antara lain :

- Inhibisi langsung kontraktilitas miokard
- Supresi respirasi mitokondria pada miokard non iskemik.
- Efek terhadap metabolisme glukosa
- Efek proinflamasi
- Penurunan responsivitas katekolamin
- Memicu vasodilatasi sistemik

Sindrom respons inflamasi sistemik ditemukan pada sejumlah keadaan non infeksi, antara lain trauma, pintas kardiopulmoner, pankreatitis dan luka bakar. Pasien dengan infark miokard (IM) luas sering mengalami peningkatan suhu tubuh, sel darah putih, komplemen, interleukin, *C-reactive protein* dan petanda inflamasi lain. NO yang disintesis dalam kadar rendah oleh *endothelial nitric oxide* (eNOS) sel endotel dan miokard, merupakan molekul yang bersifat kardioprotektif.

PREDIKTOR

Pengenalan pasien yang mempunyai risiko tinggi untuk berkembang menjadi syok dapat memfasilitasi pengiriman lebih awal pasien risiko tinggi sebelum terjadi awitan (*onset*) instabilitas hemodinamik.

Sejumlah sistem skor menggunakan model prediktif perkembangan syok telah dilaporkan untuk membantu strategi dalam mengambil keputusan. Pada penelitian GUSTO I, usia, tekanan darah sistolik, frekuensi jantung dan klas Killip memberikan > 85 % informasi prediktif. Empat variabel yang sama, bermakna pada populasi GUSTO III dan memberikan > 95 % informasi prediktif. Prediktor utama syok pada populasi PURSUIT mencakup usia, tekanan darah sistolik, depresi ST, frekuensi jantung, tinggi, infark miokard dan ronki pada pemeriksaan fisis.

Studi awal pada infark miokard akut mengidentifikasi beberapa indikator prognosis pasien berdasarkan gambaran klinis dan keadaan hemodinamik. Klasifikasi Killip dibuat berdasarkan gambaran klinis (tanda-tanda gagal jantung kongestif, suara S3 gallop, ronki, gambaran radiografik yang menunjukkan gagal jantung kongestif, edema paru dan syok kardiogenik). Sedangkan klasifikasi Forrester dibuat berdasarkan keadaan hemodinamik yaitu: angka PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) dan CI (*cardiac index*) yang dihubungkan dengan tingkat mortalitas. Semakin tinggi nilai PCWP dan semakin rendah CI maka mortalitas akan meningkat.

Terdapat beberapa prediktor syok kardiogenik pada pasien infark miokard akut (IMA) seperti usia lanjut, infark miokard anterior, hipertensi, diabetes melitus, gagal ginjal, penyakit arteri koroner multivesel, riwayat strok, riwayat penyakit arteri perifer, riwayat infark miokard sebelumnya, gagal jantung, blok cabang berkas kiri, tekanan darah sistolik awal, frekuensi jantung dan klas Killip. Selain itu klirens kreatinin dan jumlah vasopressor yang dipakai merupakan prediktor mortalitas yang bermakna. Beberapa penelitian menunjukkan intervensi koroner perkutan memperbaiki harapan hidup jangka pendek pada pasien syok kardiogenik.

MANIFESTASI KLINIS

Anamnesis

Keluhan yang timbul berkaitan dengan etiologi terjadinya syok kardiogenik tersebut. Pasien infark miokard akut datang dengan keluhan nyeri dada tipikal yang akut, dan kemungkinan sudah mempunyai riwayat penyakit jantung koroner sebelumnya.

Pada keadaan syok akibat komplikasi mekanik ~~dari~~ infark miokard akut, biasanya terjadi dalam beberapa hari sampai seminggu setelah onset infark tersebut. Umumnya pasien mengeluh nyeri dada dan biasanya disertai gejala tiba-tiba yang menunjukkan adanya edema paru akut atau bahkan henti jantung.

Pasien dengan aritmia akan mengeluhkan adanya palpitasi, presinkop, sinkop atau merasakan irama jantung yang berhenti sejenak. Kemudian pasien akan merasakan letargi akibat berkurangnya perfusi ke sistem saraf pusat.

Pemeriksaan Fisis

Pada pemeriksaan awal hemodinamik akan ditemukan tekanan darah sistolik yang menurun sampai < 90 mmHg, bahkan dapat turun sampai < 80 mmHg pada pasien yang tidak memperoleh pengobatan adekuat. Denyut jantung biasanya cenderung meningkat sebagai akibat stimulasi simpatis, demikian pula dengan frekuensi pernapasan yang biasanya meningkat sebagai akibat kongesti di paru.

Pemeriksaan dada akan menunjukkan adanya ronki. Pasien dengan infark ventrikel kanan atau pasien dengan keadaan hipovolemik sangat kecil kemungkinannya menyebabkan kongesti paru.

Sistem kardiovaskular yang dapat dievaluasi seperti vena-vena di leher seringkali meningkat distensinya. Letak impuls apikal dapat bergeser pada pasien dengan kardiomiopati dilatasi, dan intensitas bunyi jantung akan jauh menurun pada efusi perikardial ataupun tamponade. Irama gallop dapat terdengar, yang menunjukkan adanya disfungsi ventrikel kiri yang bermakna. Sedangkan regurgitasi mitral atau defek septal ventrikel, bunyi bising atau murmur yang timbul akan sangat membantu dokter pemeriksa menentukan kelainan atau komplikasi mekanik yang ada.

Pasien dengan gagal jantung kanan akan menunjukkan beberapa tanda-tanda antara lain : pembesaran hati, pulsasi di hati akibat regurgitasi trikuspid atau terjadinya asites akibat gagal jantung kanan. Pulsasi arteri di ekstremitas perifer akan menurun intensitasnya dan edema perifer dapat timbul pada gagal jantung kanan. Sianosis dan ekstremitas yang teraba dingin, menunjukkan terjadinya penurunan perfusi ke jaringan.

Pemeriksaan Penunjang

Elektrokardiografi (EKG): Gambaran elektrokardiografi dapat membantu menentukan etiologi syok kardiogenik. Misalnya pada infark miokard akut akan terlihat gambarannya dari EKG tersebut. Demikian pula bila lokasi infark terjadi pada ventrikel kanan maka akan terlihat proses di sandapan jantung sebelah kanan (misalnya elevasi ST di sandapan V4R). Begitu pula bila gangguan irama atau aritmia sebagai etiologi terjadinya syok kardiogenik, maka dapat dilihat melalui rekaman aktivitas listrik jantung tersebut.

Foto roentgen dada : Pada foto polos dada akan terlihat kardiomegali dan tanda-tanda kongesti paru atau edema paru pada gagal ventrikel kiri yang berat. Bila terjadi komplikasi defek septal ventrikel atau regurgitasi mitral akibat infark miokard akut, akan tampak gambaran kongesti paru yang tidak disertai kardiomegali, terutama pada onset infark yang pertama kali. Gambaran kongesti paru menunjukkan kecil kemungkinan terdapat gagal ventrikel kanan yang dominan atau keadaan hipovolemia.

Ekokardiografi : Modalitas pemeriksaan non-invasif ini sangat banyak membantu dalam membuat diagnosis dan mencari etiologi syok kardiogenik. Pemeriksaan ini relatif cepat, aman dan dapat dilakukan secara langsung di tempat tidur pasien (*bedside*). Keterangan yang diharapkan dapat diperoleh dari pemeriksaan ini antara lain : penilaian fungsi ventrikel kanan dan kiri (global maupun segmental), fungsi katup-katup jantung (stenosis atau regurgitasi), tekanan ventrikel kanan dan deteksi adanya *shunt* (misalnya pada defek septal ventrikel dengan *shunt* dari kiri ke kanan), efusi perikardial atau tamponade.

Pemantauan hemodinamik : Penggunaan kateter Swan-Ganz untuk mengukur tekanan arteri pulmonal dan tekanan baji pembuluh kapiler paru sangat berguna, khususnya untuk memastikan diagnosis dan etiologi syok kardiogenik, serta sebagai indikator evaluasi terapi yang diberikan. Pasien syok kardiogenik akibat gagal ventrikel kiri yang berat, akan terjadi peningkatan tekanan baji paru. Bila pada pengukuran ditemukan tekanan baji pembuluh darah paru lebih dari 18 mmHg pada pasien infark miokard akut menunjukkan bahwa volume intravaskular pasien tersebut cukup adekuat. Pasien dengan gagal ventrikel kanan atau hipovolemia yang bermakna, akan menunjukkan tekanan baji pembuluh paru yang normal atau lebih rendah. Pemantauan parameter hemodinamik juga membutuhkan perhitungan *afterload* (resistensi vaskular sistemik). Minimalisasi *afterload* sangat diperlukan, karena bila terjadi peningkatan *afterload* akan menimbulkan efek penurunan kontraktilitas yang akan menghasilkan penurunan curah jantung.

Saturasi oksigen : Pemantauan saturasi oksigen sangat bermanfaat dan dapat dilakukan pada saat pemasangan kateter Swan-Ganz, yang juga dapat mendeteksi adanya defek septal ventrikel. Bila terdapat pintas darah yang kaya oksigen dari ventrikel kiri ke ventrikel kanan maka akan terjadi saturasi oksigen yang *step-up* bila dibandingkan dengan saturasi oksigen vena dari vena cava dan arteri pulmonal.

PENATALAKSANAAN

Volume pengisian ventrikel kiri harus dioptimalkan, dan pada keadaan tanpa adanya bendungan paru, pemberian cairan sekurang-kurangnya 250 ml dapat dilakukan dalam 10 menit. Oksigenasi adekuat, intubasi atau ventilasi harus dilakukan segera jika ditemukan abnormalitas difusi oksigen. Hipotensi yang terus berlangsung memicu kegagalan otot pernapasan dan dapat dicegah dengan .pemberian ventilasi mekanis

Laporan adanya penurunan secara dramatis mortalitas syok kardiogenik dengan melakukan revaskularisasi awal mulai muncul pada akhir tahun 1980. Uji klinis secara acak yang menguji superioritas strategi revaskularisasi dini telah dilakukan di USA yaitu *SHOCK trial*. Pada penelitian SHOCK dilaporkan peningkatan *survival* 30 hari dari 46,7% menjadi 56 % dengan strategi revaskularisasi dini, namun perbedaan 9 % absolut tidak bermakna (p=0,11). Pada pemantauan, perbedaan survival pada strategi revaskularisasi awal menjadi lebih besar dan bermakna setelah 6 bulan (36,9 % v 49,7 %, p=0,027) dan satu tahun (33,6 % v 46,7 %) untuk reduksi absolut 13,2 % (95 % CI 2,2 % sampai 24,1 %, p < 0,03). Terdapat 10 subkelompok yang diuji, termasuk jenis kelamin, usia, riwayat IM, hipertensi, diabetes, infark miokard anterior, syok awal atau akhir dan transfer atau status rawat langsung. Manfaat revaskularisasi dini didapatkan pada semua subkelompok kecuali pada usia lanjut. Manfaat revaskularisasi dini lebih besar pada usia < 75 tahun pada 30 hari (41,4% v 56,8%, 95% CI –27,8% sampai – 3,0%) dan 6 bulan (44,9% v 65, 95% CI –31,6 % sampai –7,1%).

LANGKAH PENATALAKSANAAN SYOK KARDIOGENIK

Langkah I. Tindakan Resusitasi Segera

Tujuannya adalah mencegah kerusakan organ sewaktu pasien dibawa untuk terapi definitif. Upaya mempertahankan tekanan arteri rata-rata yang adekuat untuk mencegah sekuele neurologi dan ginjal adalah vital. Dopamin atau noradrenalin (norepinefrin), tergantung pada derajat hipotensi, harus diberikan secepatnya untuk meningkatkan tekanan arteri rata-rata dan dipertahankan pada dosis minimal yang dibutuhkan. Dobutamin dapat dikombinasikan dengan dopamin dalam dosis sedang atau digunakan tanpa kombinasi pada keadaan *low output* tanpa hipotensi yang nyata.

Intra-aortic balloon counterpulsation (IABP) harus dikerjakan sebelum transportasi jika fasilitas tersedia. Analisis gas darah dan saturasi oksigen harus dimonitor dengan memberikan *continuous positive airway pressure* atau ventilasi mekanis jika ada indikasi. EKG harus dimonitor secara terus menerus, dan peralatan defibrilator, obat antiaritmia amiodaron atau lidokain harus tersedia (33% pasien pada revaskularisasi awal SHOCK *trial* menjalani resusitasi kardiopulmoner, takikardia ventrikular menetap atau fibrilasi ventrikel sebelum randomisasi).

Terapi fibrinolitik harus dimulai pada pasien dengan elevasi ST jika diantisipasi keterlambatan angiografi lebih dari 2 jam. Mortalitas 35 hari pada pasien dengan tekanan darah sistolik < 100 mmHg yang mendapatkan trombolitik pada metaanalisis terapi fibrinolitik adalah 28,9% dibandingkan dengan plasebo 35,1% (95% CI 26 sampai 98, p < 0,001). Meningkatkan tekanan darah dengan IABP pada keadaan ini dapat memfasilitasi trombolisis dengan meningkatkan tekanan perfusi koroner.

Pada syok kardiogenik karena infark miokard non elevasi ST yang menunggu kateterisasi, diberikan terapi dengan heparin.

Langkah 2. Menentukan secara Dini Anatomi Koroner

Hal ini merupakan langkah penting dalam tatalaksana syok kardiogenik yang berasal dari kegagalan pompa (*pump failure*) iskemik yang predominan. Pasien di Rumah Sakit komunitas harus segera dikirim ke fasilitas pelayanan tersier yang berpengalaman. Hipotensi diatasi segera dengan IABP. Syok mempunyai ciri penyakit 2 pembuluh darah di daerah proksimal (LAD dan LCX proksimal) , penyakit *left main*, dan penurunan fungsi ventrikel kiri. Tingkat disfungsi ventrikel dan instabilitas hemodinamik mempunyai korelasi dengan anatomi koroner. Suatu lesi *circumflex* atau lesi koroner kanan jarang mempunyai manifestasi syok pada keadaan tanpa infark ventrikel kanan, *underfilling* ventrikel kiri, bradiaritmia, infark miokard sebelumnya atau kardiomiopati.

Langkah 3. Melakukan Revaskularisasi Dini

Setelah menentukan anatomi koroner, harus diikuti dengan pemilihan modalitas terapi secepatnya. Tidak ada trial acak yang membandingkan PCI dengan CABG pada syok kardiogenik. Trial SHOCK merekomendasikan CABG emergensi pada pasien *left main* atau penyakit 3 pembuluh besar. Laju mortalitas di rumah sakit dengan CABG pada penelitian SHOCK dan *registry* adalah sama dengan *outcome* dengan PCI, walaupun lebih banyak penyakit arteri koroner berat dan diabetes yaitu 2 kali pada pasien yang menjalani CABG.

Rekomendasi terapi reperfusi dini syok kardiogenik karena komplikasi infark mokard akut dapat dilihat pada gambar 2.

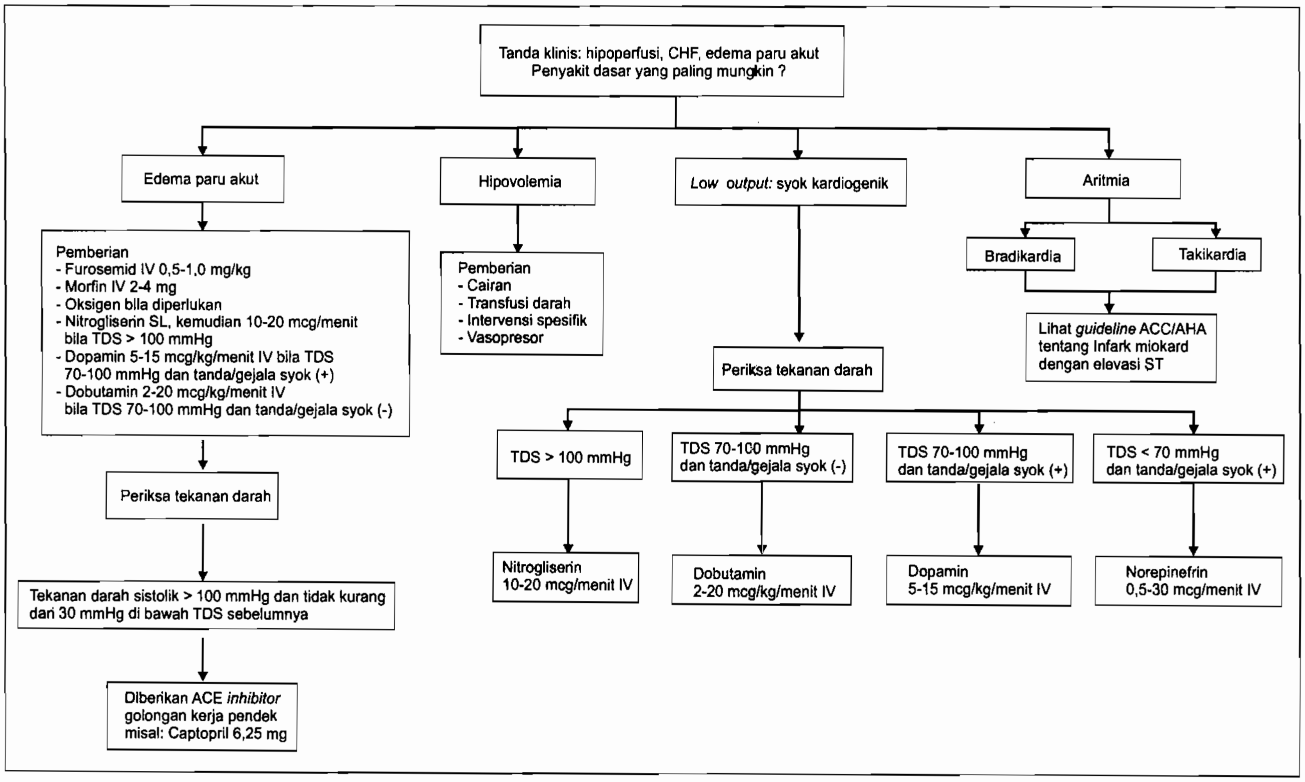
PERAN INTRA *AORTIC BALOON PUMP*

Sesuai dengan *guidelines* terakhir ACC/AHA, direkomendasikan pemasangan IABP dini pada pasien syok .kardiogenik yang merupakan kandidat strategi agresif

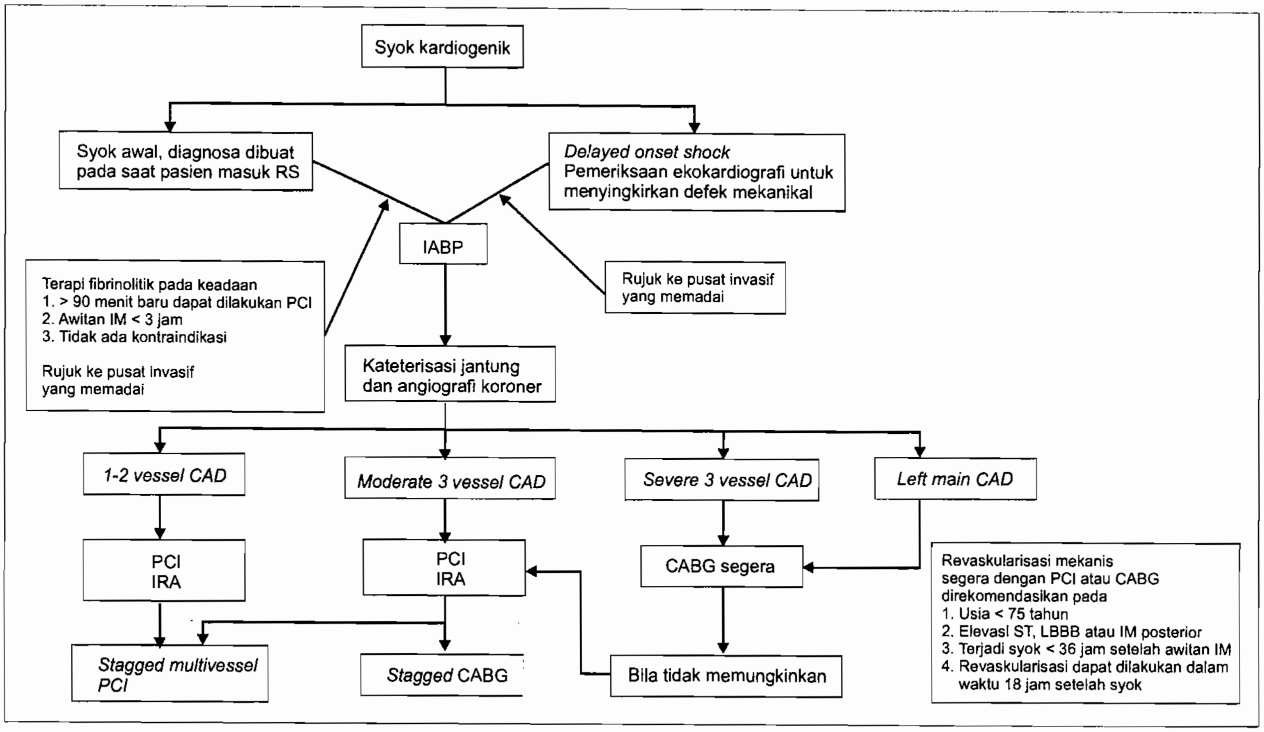
Kombinasi menurunkan *afterload*, meningkatkan tekanan diastolik untuk perfusi koroner dan meningkatkan curah jantung, membuat IABP merupakan pilihan atraktif pada syok kardiogenik.

Pada gambar 3 dapat dilihat diagram *intra aortic ballon pump* dan posisinya dalam Aorta.

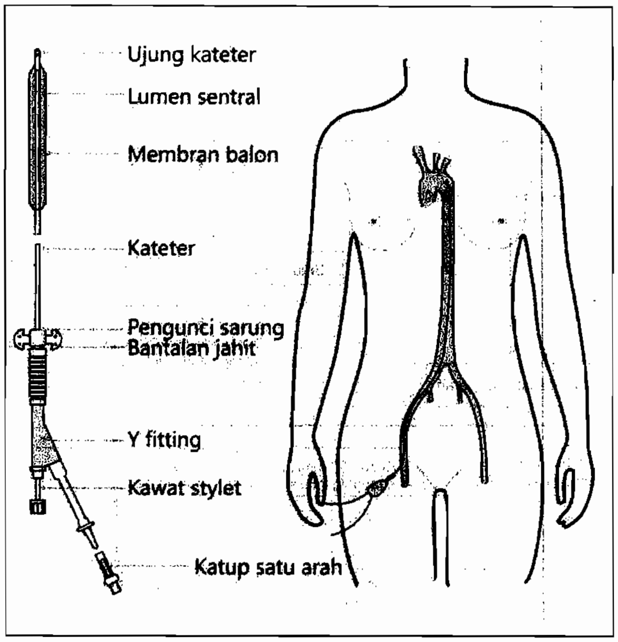
Pada gambar 4 dapat dilihat efek *Intra Aortic Ballon Pump* selama sistol dan diastol


Tanda klinis: hipoperfusi, CHF, edema paru akut
Penyakit dasar yang paling mungkin ?
Edema paru akut
Pemberian
- Furosemid IV 0,5-1,0 mg/kg
- Morfin IV 2-4 mg
- Oksigen bila diperlukan
- Nitrogliserin SL, kemudian 10-20 mcg/menit bila TDS > 100 mmHg
- Dopamin 5-15 mcg/kg/menit IV bila TDS 70-100 mmHg dan tanda/gejala syok (+)
- Dobutamin 2-20 mcg/kg/menit IV bila TDS 70-100 mmHg dan tanda/gejala syok (-)
Periksa tekanan darah
Tekanan darah sistolik > 100 mmHg dan tidak kurang dari 30 mmHg di bawah TDS sebelumnya
Diberikan ACE inhibitor golongan kerja pendek misal: Captopril 6,25 mg
Hipovolemia
Pemberian
- Cairan
- Transfusi darah
- Intervensi spesifik
- Vasopresor
Low output: syok kardiogenik
Periksa tekanan darah
TDS > 100 mmHg
Nitrogliserin 10-20 mcg/menit IV
TDS 70-100 mmHg dan tanda/gejala syok (-)
Dobutamin 2-20 mcg/kg/menit IV
TDS 70-100 mmHg dan tanda/gejala syok (+)
Dopamin 5-15 mcg/kg/menit IV
TDS < 70 mmHg dan tanda/gejala syok (+)
Norepinefrin 0,5-30 mcg/menit IV
Aritmia
Bradikardia
Takikardia
Lihat guideline ACC/AHA tentang Infark miokard dengan elevasi ST

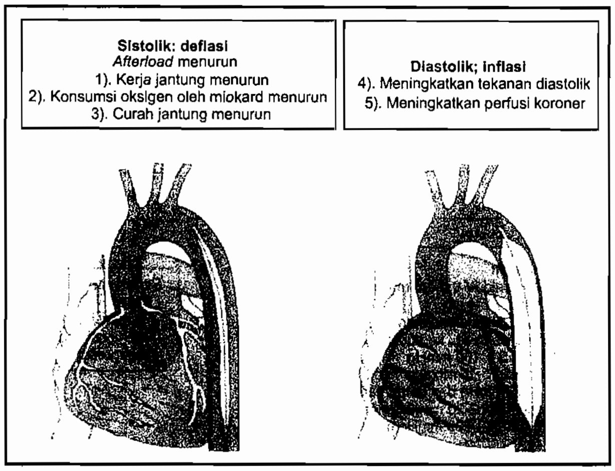
Gambar 1. Skema penatalaksanaan syok kardiogenik


Syok kardiogenik
Syok awal, diagnosa dibuat pada saat pasien masuk RS
Delayed onset shock
Pemeriksaan ekokardiografi untuk menyingkirkan defek mekanikal
IABP
Terapi fibrinolitik pada keadaan
1. > 90 menit baru dapat dilakukan PCI
2. Awitan IM < 3 jam
3. Tidak ada kontraindikasi
Rujuk ke pusat invasif yang memadai
Rujuk ke pusat invasif yang memadai
Kateterisasi jantung dan angiografi koroner
1-2 vessel CAD
Moderate 3 vessel CAD
Severe 3 vessel CAD
Left main CAD
PCI IRA
PCI IRA
CABG segera
Revaskularisasi mekanis segera dengan PCI atau CABG direkomendasikan pada
1. Usia < 75 tahun
2. Elevasi ST, LBBB atau IM posterior
3. Terjadi syok < 36 jam setelah awitan IM
4. Revaskularisasi dapat dilakukan dalam waktu 18 jam setelah syok
Stagged multivessel PCI
Stagged CABG
Bila tidak memungkinkan

Gambar 2. Rekomendasi terapi reperfusi dini pada syok kardiogenik karena komplikasi infark miokard akut


Ujung kateter
Lumen sentral
Membran balon
Kateter
Pengunci sarung
Bantalan jahit
Y fitting
Kawat stylet
Katup satu arah

Gambar 3. Diagram *intraaortic ballon pump* (kiri) dan posisinya dalam aorta (kanan)


Sistolik: deflasi
Afterload menurun
1). Kerja jantung menurun
2). Konsumsi oksigen oleh miokard menurun
3). Curah jantung menurun
Diastolik; inflasi
4). Meningkatkan tekanan diastolik
5). Meningkatkan perfusi koroner

Gambar 4. Efek *intra aortic ballon pump* selama sistolik dan diastolik

RERERENSI

Ducas J, Grech ED. ABC of interventional cardiology. Percutaneous coronary intervention: cardiogenic shock. BMJ 2003;326:1450-2.

Davies CH. Revascularization for cardiogenic shock. Q J Med 2001;94:57-67.

Fibrinolilytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction : collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet 1994;343:311-22.

Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. JAMA 2001;285:190-2.

Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB; for GRACE investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. JAMA. 2007;297(17):1892-1900.

Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. Circulation. 2009;119(9):1211-1219.

Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, et al. For AMIS Plus Registry Investigators. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. Ann Intern Med. 2008;149(9):618-626.

Salahuddin S, Bhargava B. Cardiogenic shock in acute coronary syndromes-miles to go?. Indian Heart Journal. 2012;64(2):159-161.

Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries. Eur Heart J. 2012;33(20);2535-2543.

Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Circulation 2003;107:2998-3002.

Hochman JS, Sleeper LA, Webb J, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. N Engl J Med 1999;341:625-34.

Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction : etiologies, management and outcome : overall findings of the SHOCK trial registry. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1063-70.

Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock : the GUSTO-I trial experience. J Am Coll Cardiol 1005;26668-74.

Hasdai D, Califf RM, Thomson TD, et al. Predictors of cardiogenic shock after thrombolitic therapy for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;35:136-43.

Reynolds H, Hochman J. Cardiogenic Shock: Current concepts and improving Outcomes. Circulation. 2008;117(5):686-697.

Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries. Eur Heart J. 2012;33(20);2535-2543.

Awad H, Anderson F Jr., Gore J, Goodman SG, Goldberg RJ. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Am Heart J. 2012;163(6):963-971.

Katz J, Stebbins A, Alexander J, Reynolds HR, Pieper KS, Ruzyllo W, et al; for the TRIUMPH Investigators. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. Am Heart J. 2009;158(4):680-687.

Sleeper L, Reynolds H, White H, Webb JG, Dzavík V, Hochman JS. A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: A report from the SHOCK Trial and Registry. Am Heart J. 2010;160(3):443-450.

Jeger RV, Urban P, Harkness SM, Tseng CH, Stauffer JC, Lejemtel TH, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. Acute Card Care. 2011;13(1):14-20.

Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock : an International randomizes trial of emergency PTCA/CABG-trial design. Am Heart J 1999;137:313-21.

Hasdai D, Topol EJ, Califf RM, et al. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndrome . Lancet 2000;356:749-56.

Jacobs AK, Sleeper LA, Forman R, et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction : a report from the SHOCK registry. J Am Coll Cardiol 2003;411273-9.

Menon V, Hochman JS. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Heart 2002;88:531-7.

Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. Circulation 2003;107:279-84.

Webb JG, Sanborn TA, Sleeper LA, et al. Percutaeous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial registry. Am Heart J 2001;141:964-70.

555

SYOK HIPOVOLEMIK

Ika Prasetya Wijaya

PENDAHULUAN

Syok adalah suatu sindrom klinis yang terjadi akibat gangguan hemodinamik dan metabolik ditandai dengan kegagalan sistem sirkulasi untuk mempertahankan perfusi yang adekuat ke organ-organ vital tubuh. Hal ini muncul akibat kejadian pada hemostasis tubuh yang serius seperti, perdarahan yang masif, trauma atau luka bakar yang berat (syok hipovolemik), infark miokard luas atau emboli paru (syok kardiogenik), sepsis akibat bakteri yang tak terkontrol (syok septik), tonus vasomotor yang tidak adekuat (syok neurogenik) atau akibat respons imun (syok anafilaktik).

ETIOLOGI

Syok hipovolemik adalah tergangguanya sistem sirkulasi akibat dari volume darah dalam pembuluh darah yang berkurang. Hal ini bisa terjadi akibat perdarahan yang masif atau kehilangan plasma darah.

Tabel 1. Penyebab Syok Hipovolemik

- Perdarahan
  - Hematom subkapsular hati
  - Aneurisma aorta pecah
  - Perdarahan gastrointestinal
  - Perlukaan berganda
- Kehilangan plasma
  - Luka bakar luas
  - Pankreatitis
  - Deskuamasi kulit
  - Sindrom Dumping
- Kehilangan cairan ekstraselular
  - Muntah (vomitus)
  - Dehidrasi
  - Diare
  - Terapi diuretik yang sangat agresif
  - Diabetes insipidus
  - Insufisiensi adrenal

PATOFISIOLOGI SYOK

Perdarahan akan menurunkan tekanan pengisian pembuluh darah rata-rata dan menurunkan aliran darah balik ke jantung. Hal inlah yang menimbulkan penurunan curah jantung. Curah jantung yang rendah di bawah normal akan menimbulkan beberapa kejadian pada beberapa organ:

Mikrosirkulasi

Ketika curah jantung turun, tahanan vaskular sistemik akan berusaha untuk meningkatkan tekanan sistemik guna menyediakan perfusi yang cukup bagi jantung dan otak melebihi jaringan lain seperti otot, kulit dan khususnya traktus gastrointestinal. Kebutuhan energi untuk pelaksanaan metabolisme di jantung dan otak sangat tinggi tetapi kedua sel organ itu tidak mampu menyimpan cadangan energi. Sehingga keduanya sangat bergantung akan ketersediaan oksigen dan nutrisi tetapi sangat rentan bila terjadi iskemia yang berat untuk waktu yang melebihi kemampuan toleransi jantung dan otak. Ketika tekanan arterial rata-rata (*mean arterial pressure*/ MAP) jatuh hingga $\leq$ 60 mmHg, maka aliran ke organ akan turun drastis dan fungsi sel di semua organ akan terganggu.

Neuroendokrin

Hipovolemia, hipotensi dan hipoksia dapat dideteksi oleh baroreseptor dan kemoreseptor tubuh. Kedua reseptor tadi berperan dalam respons autonom tubuh yang mengatur perfusi serta substrak lain.

Kardiovaskular

Tiga variabel seperti; pengisian atrium, tahanan terhadap tekanan (ejeksi) ventrikel dan kontraktilitas miokard, bekerja keras dalam mengontrol volume sekuncup. Curah jantung, penentu utama dalam perfusi jaringan, adalah hasil kali volume sekuncup dan frekuensi jantung. Hipovolemia menyebabkan penurunan pengisian ventrikel, yang pada akhirnya menurunkan volume sekuncup. Suatu peningkatan frekuensi jantung sangat bermanfaat namun memiliki keterbatasan mekanisme kompensasi untuk mempertahankan curah jantung.

Gastrointestinal

Akibat aliran darah yang menurun ke jaringan intestinal, maka terjadi peningkatan absorpsi endotoksin yang dilepaskan oleh bakteri gram negatif yang mati di dalam usus. Hal ini memicu pelebaran pembuluh darah serta peningkatan metabolisme dan bukan memperbaiki nutrisi sel dan menyebabkan depresi jantung.

Ginjal

Gagal ginjal akut adalah satu komplikasi dari syok dan hipoperfusi, frekuensi terjadinya sangat jarang karena cepatnya pemberian cairan pengganti. Yang banyak terjadi kini adalah nekrosis tubular akut akibat interaksi antara syok, sepsis dan pemberian obat yang nefrotoksik seperti aminoglikosida dan media kontras angiografi. Secara fisiologi, ginjal mengatasi hipoperfusi dengan mempertahankan garam dan air. Pada saat aliran darah di ginjal berkurang, tahanan arteriol aferen meningkat untuk mengurangi laju filtrasi glomerulus, yang bersama-sama dengan aldosteron dan vasopresin bertanggung jawab terhadap menurunnya produksi urin.

GEJALA KLINIS

Gejala dan tanda yang disebabkan oleh syok hipovolemik akibat non-perdarahan serta perdarahan adalah sama meski ada sedikit perbedaan dalam kecepatan timbulnya syok. Respons fisiologi yang normal adalah mempertahankan perfusi terhadap otak dan jantung sambil memperbaiki volume darah dalam sirkulasi dengan efektif. Disini akan terjadi peningkatan kerja simpatis, hiperventilasi, pembuluh vena yang kolaps, pelepasan hormon stres serta ekspansi besar guna pengisian volume pembuluh darah dengan menggunakan cairan intersisial, intraselular dan menurunkan produksi urin.

Hipovolemia ringan (≤ 20% volume darah) menimbulkan takikardia ringan dengan sedikit gejala yang tampak, terutama pada penderita muda yang sedang berbaring (Tabel 2). Pada hipovolemia sedang (20-40% dari volume darah) pasien menjadi lebih cemas dan takikardia lebih jelas, meski tekanan darah bisa ditemukan normal pada posisi berbaring, namun dapat ditemukan dengan jelas hipotensi ortostatik dan takikardia. Pada hipovolemia berat maka gejala klasik syok akan muncul, tekanan darah menurun drastis dan tak stabil walau posisi berbaring, pasien menderita takikardia hebat, oliguria, agitasi atau bingung. Perfusi ke susunan saraf pusat dipertahankan dengan baik sampai syok bertambah berat. Penurunan kesadaran adalah gejala penting. Transisi dari syok hipovolemik ringan ke berat dapat terjadi bertahap atau malah sangat cepat, terutama pada pasien usia lanjut dan yang memiliki penyakit berat di mana kematian mengancam. Dalam waktu yang sangat pendek dari terjadinya kerusakan akibat syok maka dengan resusitasi agresif dan cepat.

DIAGNOSIS

Syok hipovolemik didiagnosis ketika ditemukan tanda berupa ketidakstabilan hemodinamik dan ditemukan adanya sumber perdarahan. Diagnosis akan sulit bila perdarahan tak ditemukan dengan jelas atau berada dalam traktus gastrointestinal atau hanya terjadi penurunan jumlah plasma dalam darah. Setelah perdarahan maka biasanya hemoglobin dan hematokrit tidak langsung turun sampai terjadi gangguan kompensasi atau terjadi penggantian cairan dari luar. Jadi kadar hematokrit di awal tidak menjadi pegangan sebagai adanya perdarahan. Kehilangan plasma ditandai dengan hemokonsentrasi, kehilangan cairan bebas ditandai dengan hipernatremia. Temuan terhadap hal ini semakin meningkatkan kecurigaan adanya hipovolemia.

Harus dibedakan syok akibat hipovolemik dan akibat kardiogenik karena penatalaksanaan yang berbeda. Keduanya memang memiliki penurunan curah jantung dan mekanisme kompensasi simpatis. Tetapi dengan menemukan adanya tanda syok kardiogenik seperti

Tabel 2. Gejala Klinis Syok Hipovolemik

Ringan (<20% volume darah)	Sedang (20-40% volume darah)	Berat (>40% volume darah)
Ekstremitas dingin	Sama, ditambah:	Sama, ditambah:
Waktu pengisian kapiler meningkat	Takikardia	Hemodinamik tak stabil
Diaporesis		Takikardia bergejala
Vena kolaps	Takipnea	Hipotensi
Cemas	Oliguria	Perubahan kesadaran
	Hipotensi ortostatik	

distensi vena jugularis, ronki dan gallop S3 maka semua dapat dibedakan.

TATALAKSANA

Ketika syok hipovolemik diketahui maka tindakan yang harus dilakukan adalah menempatkan pasien dalam posisi kaki lebih tinggi, menjaga jalur pernapasan dan diberikan resusitasi cairan dengan cepat lewat akses intra vena atau cara lain yang memungkinkan seperti pemasangan kateter CVP (*central venous pressure*) atau jalur intraarterial. Cairan yang diberikan adalah garam isotonus yang ditetes dengan cepat (hati-hati terhadap asidosis hiperkloremia) atau dengan cairan garam seimbang seperti Ringer's laktat (RL) dengan jarum infus yang terbesar. Tak ada bukti medis tentang kelebihan pemberian cairan koloid pada syok hipovolemik. Pemberian 2 – 4 L dalam 20 – 30 menit diharapkan dapat mengembalikan keadaan hemodinamik.

Guna mengetahui cairan sudah memenuhi kebutuhan untuk meningkatkan tekanan pengisian ventrikel dapat dilakukan pemeriksaan tekanan baji paru dengan menggunakan kateter *Swan-Ganz*. Bila hemodinamik tetap tak stabil, berarti perdarahan atau kehilangan cairan belum teratasi. Kehilangan darah yang berlanjut dengan kadar hemoglobin $\leq$10 g/dL perlu penggantian darah dengan transfusi. Jenis darah transfusi tergantung kebutuhan. Disarankan agar darah yang digunakan telah menjalani tes *cross-match* (uji silang), bila sangat darurat maka dapat digunakan *Packed red cels* tipe darah yang sesuai atau O-negatif.

Pada keadaaan yang berat atau hipovolemia yang berkepanjangan, dukungan inotropik dengan dopamin, vasopressin atau dobutamin dapat dipertimbangkan untuk mendapatkan kekuatan ventrikel yang cukup setelah volume darah dicukupi dahulu. Pemberian norepinefrin infus tidak banyak memberikan manfaat pada hipovolemik. Pemberian nalokson bolus 30 mcg/kg dalam 3 -5 menit dilanjutkan 60 mcg/kg dalam 1 jam dalam dekstros 5% dapat membantu meningkatkan MAP.

Selain resusitasi cairan, saluran pernapasan harus dijaga. Kebutuhan oksigen pasien harus terpenuhi dan bila dibutuhkan intubasi dapat dikerjakan. Kerusakan organ akhir jarang terjadi dibandingkan dengan syok septik atau traumatik. Kerusakan organ dapat terjadi pada susunan saraf pusat, hati dan ginjal dan ingat gagal ginjal merupakan komplikasi yang penting pada syok ini.

REFERENSI

Boeuf B, et al. Naloxone for shock (review): The Cochrane Library: issue 4, 2005.

Hofmeyr JG. Hypovolaemic shock: best practice & research. Clin Obst and Gynaecol. 2001;15:4.

Koelling TM, et al. Approach to the patient with hypotension and shock. *Kelley's textbook of internal medicine*. Edisi ke-4. Dalam: Humes HD, et al, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Kumar, Clark. Intensive care medicine. *Clinical medicine*. Edisi ke-5. In: Kumar, et al, ed. London: Elsevier Science; 2002.

Landry DW, et al. The pathogenesis of vasodilatory shock. New Engl J Med. 2001;345:588-95.

Maier RV. Approach to the patient with shock. *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi ke-16. Dalam: Kasper DL, et al, ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

556

PENATALAKSANAAN SYOK SEPTIK

Khie Chen, Herdiman T. Pohan

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan respons sistemik pejamu terhadap infeksi dimana patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi. Berbagai definisi sepsis telah diajukan, namun definisi yang saat ini digunakan di klinik adalah definisi yang ditetapkan dalam konsensus *American College of Chest Physician* dan *Society of Critical Care Medicine* pada tahun 1992 yang mendefinisikan sepsis, sindroma respons inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response syndrome*/SIRS), sepsis berat dan syok/renjatan septik. (Tabel 1)

Tabel 1. Terminologi dan Definisi Sepsis

Sindrom respons inflamasi sistemik
(SIRS: *systemic inflammatory response syndrome*) respons tubuh terhadap inflamasi sistemik mencakup 2 atau lebih keadaan berikut :
- suhu > 38°C atau <36°C
- frekuensi jantung >90 kali/menit
- frekuensi napas >20 kali/menit atau $PaCO_2$ <32 mmHg
- leukosit darah >12.000/mm^3, < 4.000/mm^3 atau batang >10%

Sepsis
Keadaan klinis berkaitan dengan infeksi dengan manifestasi SIRS

Sepsis berat
Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ, hipoperfusi atau hipotensi termasuk asidosis laktat, oliguria dan penurunan kesadaran.

Sepsis dengan hipotensi
Sepsis dengan tekanan darah sistolik <90 mmHg atau penurunan tekanan darah sistolik >40 mmHg dan tidak ditemukan penyebab hipotensi lainnya.

Renjatan septik
Sepsis dengan hipotensi meskipun telah diberikan resusitasi cairan secara adekuat atau memerlukan vasopresor untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi organ.

Syok merupakan keadaan dimana terjadi gangguan sirkulasi yang menyebabkan perfusi jaringan menjadi tidak adekuat sehingga mengganggu metabolisme sel/jaringan. Terdapat berbagai sebab terjadinya syok seperti perdarahaan, infark miokard, anafilaksis, emboli paru dan yang cukup sering ditemukan adalah syok septik.

Syok septik merupakan keadaan dimana terjadi penurunan tekanan darah (tekanan darah sistolik kurang dari 90 mmHg atau penurunan tekanan darah sistolik lebih dari 40 mmHg) disertai tanda kegagalan sirkulasi, meskipun telah dilakukan resusitasi cairan secara adekuat atau memerlukan vasopresor untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi organ.

Syok septik merupakan keadaan gawat darurat yang memerlukan penanganan segera oleh karena semakin cepat syok dapat teratasi, akan meningkatkan keberhasilan pengobatan dan menurunkan risiko kegagalan organ dan kematian. Oleh karena itu strategi penatalaksanaan syok septik yang tepat dan optimal perlu diketahui untuk mendapatkan hasil yang diharapkan.

SYOK DAN MEKANISME HEMODINAMIK

Pada keadaan syok terjadi gangguan hemodinamik yang menyebabkan perfusi jaringan menjadi tidak adekuat dan mengganggu metabolisme pada sel dan jaringan. Terdapat 8 faktor hemodinamik yang berperan dalam terjadinya syok, antara lain: 1). Faktor pertama yang berperan penting dalam terjadinya syok adalah volume intravaskular. Volume intravaskular berperan dalam mempertahankan tekanan dan aliran balik vena (*venous return*) ke jantung. Penurunan volume intravaskular akibat kehilangan darah, plasma atau cairan dapat mempengaruhi aliran balik dan curah jantung; 2). Jantung merupakan faktor kedua terpenting yang mempengaruhi sirkulasi hemodinamik. Curah jantung dipengaruhi oleh frekuensi dan irama jantung, kontraktilitas dan keseimbangan *preload* dan *afterload*; 3). Resistensi vaskular merupakan faktor ketiga yang berperan penting dalam mempertahankan sirkulasi. Perubahan tonus arteriol akan mempengaruhi pengisian ventrikel, tekanan arteri dan distribusi volume sistemik. Perbedaan tonus arteriol pada organ akan menyebabkan maldistribusi volume darah yang mengakibatkan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen; 4). Mikrosirkulasi dan kapiler berperan dalam transportasi cairan dan nutrisi. Gangguan sirkulasi mikrovaskular akan menyebabkan gangguan metabolisme sel, sedangkan peningkatan permeabilitas kapiler akan menyebabkan terjadinya edema interstisial; 5). Resistensi venula berperan dalam 10-15% resistensi vaskular. Peningkatan resistensi venula dan tekanan hidrostatik menyebabkan keluarnya cairan dari intravaskular ke interstisial; 6). Hubungan arteri-vena tanpa melalui kapiler akan menyebabkan hipoksia dan gangguan transpor nutrisi; 7). Kapasitas vena dapat menampung hingga 80% volume sirkulasi. Penurunan tonus vena dan peningkatan kapasitas vena akan mempengaruhi volume sirkulasi sistemik; 8). Faktor terakhir yang berperan adalah patensi pembuluh darah. Obstruksi pembuluh darah menyebabkan penurunan aliran balik vena.

PATOFISIOLOGI SYOK SEPTIK DAN KEGAGALAN ORGAN

Patofisiologi syok septik tidak terlepas dari patofisiologi sepsis itu sendiri dimana endotoksin (lipopolisakarida) yang dilepaskan oleh mikroba akan menyebabkan proses inflamasi yang melibatkan berbagai mediator inflamasi yaitu: sitokin, neutrofil, komplemen, NO dan berbagai mediator lain. Proses inflamasi pada sepsis merupakan proses homeostatis dimana terjadi keseimbangan antara proses inflamasi dan antiinflamasi. Kemampuan homeostasis pada proses inflamasi ini terkait dengan faktor suseptibilitas individu terhadap proses inflamasi tersebut. Bilamana terjadi proses inflamasi yang melebihi kemampuan homeostatis, maka akan terjadi proses inflamasi yang maladaptif, sehingga terjadi berbagai proses inflamasi yang bersifat destruktif. Keadaan tersebut akan menimbulkan gangguan pada tingkat selular pada berbagai organ.

Gangguan pada tingkat sel yang juga menyebabkan disfungsi endotel, vasodilatasi akibat pengaruh NO menyebabkan terjadinya maldistribusi volume darah sehingga terjadi hipoperfusi jaringan dan syok. Faktor lain yang juga berperan adalah disfungsi miokard akibat pengaruh berbagai mediator sehingga terjadi penurunan curah jantung. Proses ini mendasari terjadinya hipotensi dan syok pada sepsis.

Berlanjutnya proses inflamasi yang maladapatif akan menyebabkan gangguan fungsi berbagai organ yang dikenal sebagai disfungsi/gagal organ multipel (MODS/MOF). Proses MOF merupakan kerusakan (*injury*) pada tingkat selular (termasuk disfungsi endotel), gangguan perfusi ke organ/jaringan sebagai akibat hipoperfusi, iskemia reperfusi dan mikrotrombus. Berbagai faktor lain yang diperkirakan turut berperan adalah terdapatnya faktor humoral dalam sirkulasi (*myocardial depressant substance*), malnutrisi kalori-protein, translokasi toksin bakteri, gangguan pada eritrosit dan efek samping dari terapi yang diberikan.

PENATALAKSANAAN SYOK SEPTIK

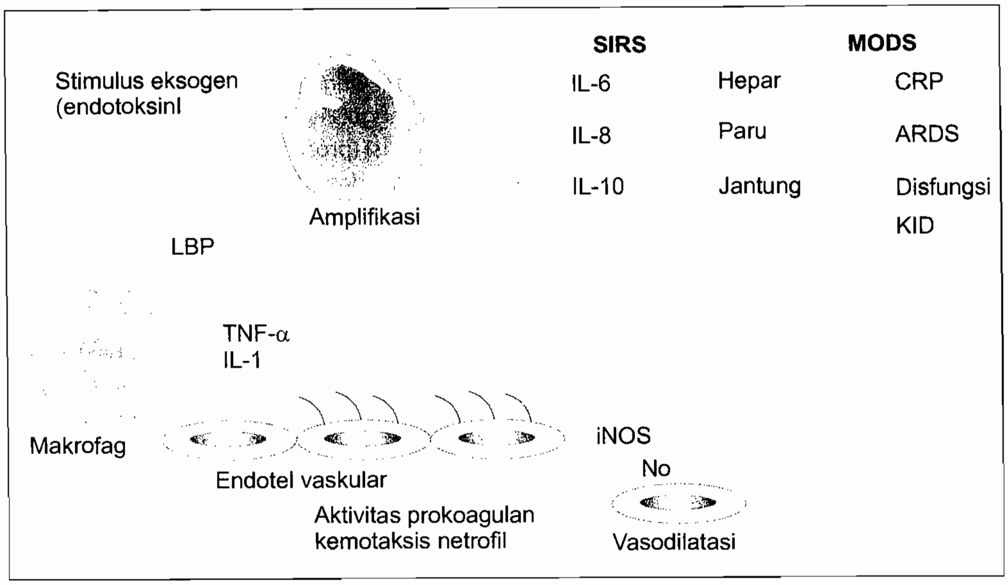
Penatalaksanaan syok septik merupakan bagian dari penatalaksanaan sepsis yang komprehensif, mencakup eliminasi patogen penyebab infeksi, eliminasi sumber infeksi dengan tindakan drainase atau bedah bila diperlukan, terapi antimikroba yang sesuai, resusitasi bila terjadi kegagalan organ atau renjatan, vasopresor dan inotropik, terapi suportif terhadap kegagalan organ, gangguan koagulasi dan terapi imunologi bila terjadi respons imun maladaptif pejamu terhadap infeksi.

Penatalaksaan hipotensi dan syok septik merupakan tindakan resusitasi yang perlu dilakukan segera mungkin. Resusitasi dilakukan secara intensif dalam 6 jam pertama, dimulai sejak pasien tiba unit gawat darurat. Tindakan mencakup *airway*: a). *breathing;* b). *circulation;* c). oksigenisasi, terapi cairan (kristaloid dan/atau koloid), vasopresor/inotropik dan transfusi bila diperlukan. Pemantauan dengan kateter vena sentral sebaiknya dilakukan untuk mencapai tekanan vena sentral (CVP) 8-12 mmHg, tekanan arteri rata-rata (MAP)>65 mmHg dan produksi urin >0,5 ml/kg/jam.

Oksigenisasi

Hipoksemia dan hipoksia pada sepsis dapat terjadi sebagai akibat disfungsi atau kegagalan sistem respirasi karena gangguan ventilasi maupun perfusi. Traspor (*delivery*) oksigen ke jaringan dapat pula terganggu akibat keadaan hipovolemik dan disfungsi miokard menyebabkan penurunan curah jantung. Kadar hemoglobin yang rendah akibat perdarahan menyebabkan daya angkut oksigen oleh eritrosit menurun. Traspor oksigen ke jaringan dipengaruhi juga oleh gangguan perfusi akibat disfungsi vaskular, mikrotrombus dan gangguan penggunaan oksigen oleh jaringan yang mengalami iskemia.

Dalam tatalaksana hipoksemia dan hipoksia semua faktor yang mempengaruhi baik ventilasi, perfusi, *delivery* dan penggunaan oksigen perlu mendapat perhatian dan dikoreksi. Pada keadaan hipoksemia berat dan gagal napas bila disertai dengan penurunan kesadaran atau



Gambar 1. Disfungsi organ multipel sebagai hasil akhir dari proses inflamasi yang berlanjut. (Modifikasi dari Dhainaut)

kerja ventilasi yang berat, ventilasi mekanik perlu segera dilakukan. Oksigenisasi bertujuan mengatasi hipoksia dengan upaya meningkatkan saturasi oksigen di darah, meningkatkan trasport oksigen dan memperbaiki utilisasi oksigen di jaringan.

Terapi Cairan

Hipovolemia dapat terjadi pada sepsis sebagai akibat peningkatan kapasitas vaskular (penurunan aliran balik vena), dehidrasi (karena asupan yang menurun, kehilangan cairan melalui pernapasan atau keringat), terjadinya perdarahan dan kebocoran kapiler. Pada keadaan hipovolemik akan terjadi gangguan transpor oksigen dan nutrisi ke jaringan dan menyebabkan terjadinya hipotensi dan renjatan.

Hipovolemia pada sepsis perlu segera diatasi dengan pemberian cairan baik kristaloid (NaCl 0,9% atau ringer laktat), maupun koloid. Kristaloid merupakan pilihan pada terapi awal karena lebih murah dan mudah didapat, tetapi perlu diberikan dengan volume yang lebih besar. Volume cairan yang diberikan perlu dimonitor kecukupannya agar tidak kurang ataupun berlebih. Secara klinis respons terhadap pemberian cairan terlihat dari peningkatan tekanan darah, penurunan frekuensi jantung, kecukupan isi nadi, perabaan kulit dan ekstremitas, produksi urin dan membaiknya penurunan kesadaran. Pada sarana yang lebih lengkap atau di unit rawat intensif dapat dipantau dengan mengukur tekanan vena sentral dan tekanan arteri pulmonalis. Perlu diperhatikan tanda kelebihan cairan berupa peningkatan tekanan vena jugular, ronki, galop S3 dan penurunan saturasi oksigen.

Albumin merupakan protein plasma yang juga berfungsi sebagai koloid. Albumin berfungsi mempertahankan tekanan onkotik plasma. Pada keadaan serum albumin yang rendah (<2 g/dl) disertai tekanan hidrostatik melebihi tekanan onkotik plasma, koreksi albumin perlu diberikan.

Transfusi eritrosit (*pack red cell*) diperlukan pada keadaan perdarahan aktif, atau bilamana kadar hemoglobin (Hb) yang rendah pada keadaan tertentu misalnya iskemia miokardial dan renjatan septik. Kadar Hb yang akan dicapai pada sepsis dipertahankan di atas 8 hingga 10 g/dl. Namun pertimbangan dalam memberikan transfusi bukan berdasarkan kadar Hb semata, tetapi juga keadaan klinis pasien, sarana yang tersedia, keuntungan dan kerugian pemberian transfusi.

Vasopresor dan Inotropik

Vasopresor sebaiknya diberikan setelah keadaan hipovolemik teratasi dengan pemberian cairan secara adekuat, akan tetapi pasien masih mengalami hipotensi. Hipotensi terjadi sebagai akibat vasodilatasi atau sebagai akibat disfungsi miokardial sehingga terjadi penurunan curah jantung. Terapi vasopresor diberikan mulai dosis terendah secara titrasi untuk mencapai tekanan arteri rata-rata (MAP) 60 mmHg, atau tekanan darah sistolik 90 mmHg. Pemantauan terhadap tingkat kesadaran dan produksi urin dapat menggambarkan adanya perbaikan perfusi dan fungsi organ. Untuk vasopresor dapat digunakan dopamin dengan dosis >8 mikrogram(mcg)/kg/menit, norepinefrin 0,03-1,5 mcg/kg/menit, fenileferin 0,5-8 mcg/kg/menit atau epinefrin 0,1-0,5 mcg/kg/menit.

Sebagai inotropik yang dapat digunakan dobutamin dosis 2-28 mcg/kg/menit, dopamin 3-8 mcg/kg/menit, epinefrin 0,1-0,5 mcg/kg/menit atau inhibitor fosfodiesterase (amrinon dan milrinon).

Bikarbonat

Bikarbonat telah lama digunakan dalam mengkoreksi asidemia pada sepsis. Namun terapi bikarbonat untuk koreksi asidemia pada sepsis saat ini diragukan manfaatnya, dengan alasan bahwa bikarbonat sebagai bufer bermanfaat pada tingkat selular; sedangkan pada sepsis dan renjatan terjadi hipoperfusi ke jaringan dengan konsekuensi terjadinya gangguan traspor karbondioksida dari jaringan, sehingga akan terjadi pH sel yang semakin rendah. Secara empirik bikarbonat dapat diberikan bila pH < 7,2 atau serum bikarbonat < 9 meq/l, dengan disertai upaya untuk memperbaiki keadaan hemodinamik.

Disfungsi Renal

Gangguan fungsi ginjal pada sepsis dan renjatan terjadi secara akut, disebabkan karena gangguan perfusi ke organ tersebut. Bilamana pasien dalam keadaan hipovolemik atau hipotensi, keadaan ini harus segera diperbaiki dengan pemberian cairan secara adekuat, terapi dengan vasopresor dan inotropik bila diperlukan. Pada keadaan oliguria, pemberian cairan perlu dipantau secara ketat oleh karena pemberian cairan secara agresif dapat menyebabkan edema paru. Dopamin dosis renal (1-3 mcg/kg/menit) seringkali diberikan untuk mengatasi gangguan fungsi ginjal pada sepsis, akan tetapi secara *evidence based* terapi ini tidak terbukti menurunkan mortalitas dan menurunkan kebutuhan akan dialisis.

Sebagai terapi pengganti gagal ginjal akut dapat dilakukan hemodialisis maupun hemofiltrasi kontinu (*continuous hemofiltration*). Pada hemodialisis digunakan gradien tekanan osmotik dalam filtrasi substansi plasma, sedangkan pada hemofiltrasi digunakan gradien tekanan hidrostatik. Teknik hemofiltrasi yang digunakan berupa *continuous arteiovenous hemofiltration* (CAVH) atau *circulation of dialysate on ultrafiltrate chamber* (CAVHDF). Baik hemodialisis ataupun hemofiltrasi merupakan terapi pengganti yang saling melengkapi. Hemofiltrasi dilakukan kontinu selama perawatan, sedangkan bila kondisi telah stabil dapat dilakukan hemodialisis. Hemofiltrasi memiliki kelebihan dalam memperbaiki kontraktilitas miokard, memperbaiki transpor oksigen dan memodulasi respons imunologis melalui bersihan mediator inflamasi.

Nutrisi

Nutrisi merupakan terapi suportif yang penting dan harus diperhatikan dalam perawatan pasien sepsis. Pada sepsis terjadi *stress* yang menyebabkan gangguan metabolisme berbagai zat nutrisi. Di satu pihak terjadi hiperkatabolisme akibat kebutuhan yang meningkat, sedangkan keadaan gangguan perfusi dan hipoksia menyebabkan proses utilisasi dan pengangkutan sisa metabolisme menjadi terganggu. Pada metabolisme glukosa terjadi peningkatan produksi (proses glikolisis dan glukoneogenesis), ambilan (*uptake)* dan oksidasinya pada sel; peningkatan produksi dan penumpukan laktat dan kecenderungan hiperglikemia akibat resistensi insulin. Pada metabolisme lemak terjadi lipolisis dan hipertrigliseridemia dan proses katabolisme pada metabolisme protein.

Pada sepsis kecukupan nutrisi berupa kalori, protein (asam amino), asam lemak, cairan, vitamin dan mineral perlu diberikan sedini mungkin, diutamakan pemberian secara enteral dan bila tidak memungkinkan baru diberikan secara parenteral. Pengendalian kadar glukosa darah perlu dilakukan oleh karena berbagai penelitian menunjukkan manfaatnya terhadap proses inflamasi dan penurunan mortalitas.

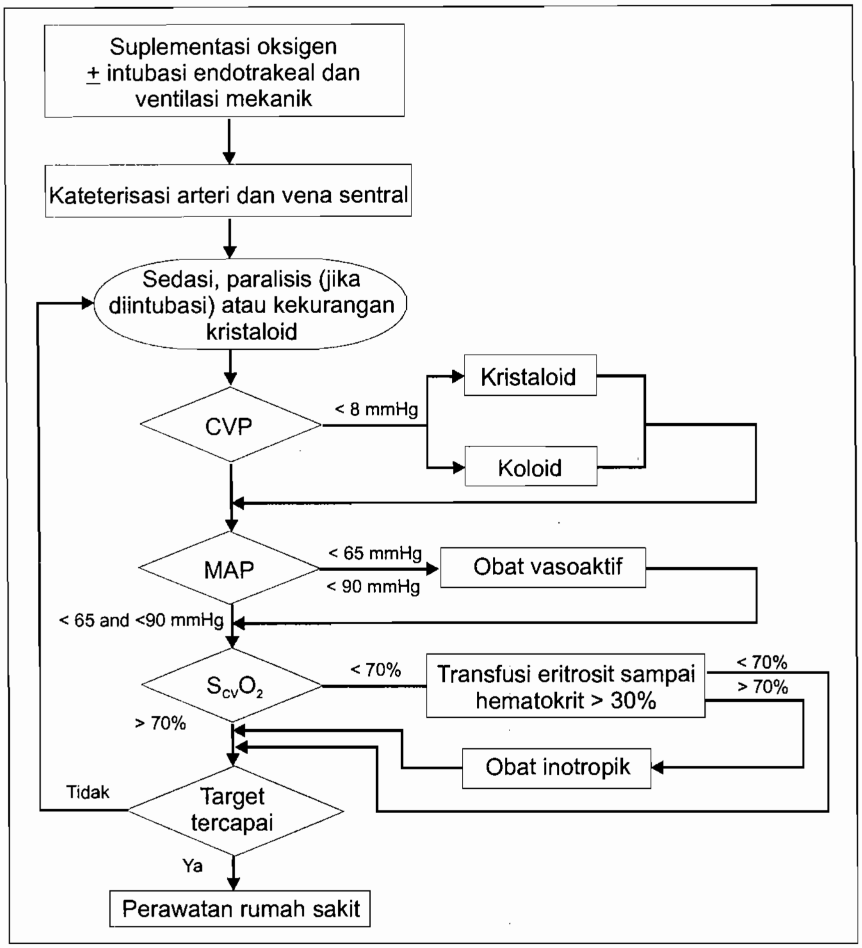
Kortikosteroid

Kortikosteroid dosis tinggi dicoba pemberiannya pada sepsis berat dan renjatan dengan hasil tidak terbukti menurunkan mortalitas. Saat ini terapi kortikosteroid hanya diberikan dengan indikasi insufisiensi adrenal, dan dapat diberikan secara emprik bila terdapat dugaan keadaan tersebut. Hidrokortison dengan dosis 50 mg bolus intravena 4 kali sehari selama 7 hari pada pasien renjatan septik menunjukkan penurunan mortalitas dibandingkan kontrol.

EARLY GOAL DIRECTED TREATMENT

Penelitian yang dilakukan Rivers dengan membandingkan tatalaksana yang disebut *early goal directed treatment* dengan terapi standar. Inti dari tatalaksana ini bahwa terapi mencakup penyesuaian beban jantung *preload, afterload* dan kontraktilitas dengan *oxygen delivery* dan *demand.* Protokol tersebut mencakup pemberian cairan kristaloid dan koloid bolus 500 ml tiap 30 menit untuk mencapai tekanan vena sentral (CVP) 8-12 mmHg. Bila tekanan arteri rata-rata (MAP) kurang dari 65 mmHg, diberikan vasopresor hingga >65 mmHg dan bila MAP > 90 mmHg diberikan vasodilator. Dilakukan evaluasi saturasi oksigen vena sentral (ScvO2); bila ScvO2<70% dilakukan koreksi hematokrit hingga diatas 30%. Setelah CVP, MAP dan hematokrit optimal namun ScvO2 < 70%, dimulai pemberian inotropik. Inotropik diturunkan bila MAP< 65 mmHg atau frekuensi jantung >120 kali/menit. (Gambar 2)

Hasil penelitian pada 130 pasien dengan 133 kontrol didapatkan penurunan mortalitas pada kelompok *early goal directed therapy* 30,5% dibandingkan kontrol 46.5%


Suplementasi oksigen
± intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanik
Kateterisasi arteri dan vena sentral
Sedasi, paralisis (jika diintubasi) atau kekurangan kristaloid
CVP
< 8 mmHg
Kristaloid
Koloid
MAP
< 65 mmHg
< 90 mmHg
Obat vasoaktif
< 65 and <90 mmHg
$S_{cv}O_2$
< 70%
Transfusi eritrosit sampai hematokrit > 30%
< 70%
> 70%
> 70%
Obat inotropik
Tidak
Target tercapai
Ya
Perawatan rumah sakit

Gambar 2. *Early goal directed therapy* (Sumber Rivers 2001)

dengan perbaikan pada parameter ScvO2, kadar laktat darah, defisit basa lebih rendah dan pH darah lebih tinggi.

REFERENSI

Annane D, Sebille V, Charpentier C. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. J Am Med Assoc. 2002;288(7):862-71.

Astiz ME, RackowEC. Septic shock. Lancet 1998;351:1501-5.

Balk RA. Severe sepsis and septic shock, definition, epidemiology and clinical manifestation. Crit Care Clin. 2000;16(2):179-92.

Chertow G, Sayegh M, Allgren RL. Is the administration of dopamine associated with adverse of favorable outcome in acute renal failure? Am J Med. 1996;101:49.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004:32(3);858-71.

Dhainaut JF, Marin N. Sepsis induce multiple organ dysfunction syndrome. In: Dhainaut JF, Thijs L, Park G (eds). Septic shock. London. WB Saunders Co. 2000. p.321-26.

Jindal N, Hollenberg SM, Dellinger RP, Pharmacologic issues in the management of septic shock. Crit Care Clin 2000;16(2):233-49.

Jurnois D. Prophylaxis and management of acute renal failure during sepsis. In: Dhainaut JF, Thijs LG, Park G, editors. Septic shock. London: WB Sauders co. 2000. p. 511-20.

Members of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. AmericanCollege of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20:864-74.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et.al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Eng J Med 2001,345:1368-77.

Singer M. Management of multiple organ failure: guidelines but no hard and fast rules. J Antimicrob Chemother. 1998;41 (SupplA):103-12.

557

RENJATAN ANAFILAKTIK

Iris Rengganis, Heru Sundaru, Nanang Sukmana, Dina Mahdi

PENDAHULUAN

Perkembangan yang pesat dalam penemuan, penelitian dan produksi obat untuk diagnosis, pengobatan dan pencegahan telah pula menimbulkan reaksi obat yang tidak dikehendaki yang disebut sebagai efek samping.

Reaksi tersebut tidak saja menimbulkan persoalan baru di samping penyakit dasarnya, tetapi kadang-kadang dapat membawa maut juga. Hipokalemia, intoksikasi digitalis, keracunan aminofilin dan reaksi anafilaktik merupakan contoh-contoh efek samping yang potensial berbahaya. Gatal-gatal karena alergi obat, mengantuk karena pemakaian antihistamin merupakan contoh lain reaksi efek samping yang ringan. Diperkirakan efek samping terjadi pada 6 sampai 15% pasien yang dirawat di rumah sakit, sedangkan alergi obat berkisar antara 6-10% dari efek samping.

Anafilaksis merupakan bentuk terberat dari reaksi alergi obat. Meskipun terdapat berbagai definisi mengenai anafilaksis, tetapi umumnya para pakar sepakat bahwa anafilaksis merupakan keadaan darurat yang potensial dapat mengancam nyawa. Gejala anafilaksis timbul segera setelah pasien terpajan oleh alergen atau faktor pencetus lainnya. Gejala yang timbul melalui reaksi alergen dan antibodi disebut sebagai **reaksi anafilaktik.** Sedangkan yang tidak melalui reaksi imunologik dinamakan **reaksi anafilaktoid** tetapi karena baik gejala yang timbul maupun pengobatannya tidak dapat dibedakan, maka kedua macam reaksi di atas disebut sebagai **anafilaksis**. Perbedaan tersebut diperlukan manakala mencari penyebab anafilaksis dan merencanakan penatalaksanaan lanjutan.

Anafilaksis memang jarang terjadi, tetapi bila terjadi umumnya tiba-tiba, tidak terduga, dan potensial berbahaya. Oleh karena itu kewaspadaan dan kesiapan menghadapi keadaan tersebut sangat diperlukan. Tulisan ini akan membahas beberapa pengertian yang berkaitan dengan anafilaksis, diagnosis, terapi dan pencegahan.

ANAFILAKSIS ATAU SYOK ANAFILAKTIK

Bila pada bagian pendahuluan dijelaskan perbedaan anafilaksis dengan reaksi anafilaktoid, maka berikut ini dikemukakan pengertian anafilaksis dan syok anafilaktik. Banyak anggapan bahwa reaksi alergi obat yang dapat mematikan adalah syok anafilaktik. Seperti terlihat pada tabel 1, syok anafilaktik merupakan salah satu manifestasi klinik dari anafilaksis yang ditandai dengan adanya hipotensi yang nyata dan kolaps sirkulasi darah. Istilah syok anafilaktik menunjukkan derajat kegawatan, tetapi terlalu sempit untuk menggambarkan anafilaksis secara keseluruhan, karena anafilaksis yang berat dapat terjadi tanpa adanya hipotensi, dimana obstruksi saluran napas merupakan gejala utamanya.

Justru gejala yang terakhir ini yang sering terjadi dan bahkan ada laporan yang menyatakan kematian karena anafilaksis dua pertiga disebabkan oleh obstruksi saluran napas (terutama pada usia muda), dan sisanya oleh kolaps kardiovaskular (terutama usia lanjut).

Ciri khas yang pertama dari anafilaksis adalah gejala yang timbul beberapa detik sampai beberapa menit setelah pasien terpajan oleh alergen atau faktor pencetus nonalergen seperti zat kimia, obat atau kegiatan jasmani. Ciri kedua yaitu anafilaksis merupakan reaksi sistemik, sehingga melibatkan banyak organ yang gejalanya timbul serentak atau hampir serentak.

Insidens

Anafilaksis memang jarang dijumpai, tetapi paling tidak dilaporkan lebih dari 500 kematian terjadi setiap tahunnya karena antibiotik golongan beta laktam, khususnya penisilin. Penisilin menyebabkan reaksi yang fatal pada 0,002% pemakaian.

Selanjutnya penyebab reaksi anafilaktoid yang tersering adalah pemakaian media kontras untuk pemeriksaan radiologik. Media kontras menyebabkan reaksi yang mengancam nyawa pada 0,1% dan reaksi yang fatal terjadi antara 1 : 10.000 dan 1: 50.000 prosedur intravena. Kasus kematian berkurang setelah dipakainya media kontras yang hipoosmolar.

Kematian karena uji kulit dan imunoterapi juga pernah dilaporkan. Enam kasus kematian karena uji kulit dan 24 kasus imunoterapi terjadi selama tahun 1959 sampai tahun 1984.

Penelitian lain melaporkan 17 kematian karena imunoterapi selama periode 1985 sampai 1989.

Tabel 1. Gejala dan Tanda Anafilaksis Berdasarkan Organ Sasaran

Sistem	Gejala dan tanda
Umum Prodromal	Lesu, lemah, rasa tak enak yang sukar dilukiskan, rasa tak enak di dada dan perut, rasa gatal di hidung dan palatum
Pernapasan	
Hidung	Hidung gatal, bersin dan tersumbat
Laring	Rasa tercekik, suara serak, sesak napas, stridor, edema,spasme
Lidah	Edema
Bronkus	Batuk, sesak, mengi, spasme
Kardiovaskular	Pingsan,sinkop, palpitasi, takikardia, hipotensi sampai syok, aritmia. Kelainan EKG : gelombang T datar,terbalik, atau tanda-tanda infark miokard.
Gastro intestinal	Disfagia, mual, muntah, kolik, diare yang kadang-kadang disertai darah, peristaltik usus meninggi
Kulit	Urtika, angioedema, di bibir, muka atau ekstremitas
Mata	Gatal, lakrimasi
Susunan saraf pusat	Gelisah, kejang

MEKANISME DAN PENYEBAB ANAFILAKSIS KARENA OBAT

Berbagai mekanisme terjadinya anafilaksis, baik melalui mekanisme IgE maupun melalui non-IgE seperti terlihat pada tabel 2. Tentu saja selain obat ada juga penyebab anafilaksis yang lain seperti makanan, kegiatan jasmani, sengatan tawon, faktor fisis seperti udara yang panas, air yang dingin pada kolam renang dan bahkan sebagian anafilaksis penyebabnya tidak diketahui.

Tabel 2. Mekanisme dan Obat Pencetus Anafilaksis

Anafilaksis (melalui IgE)
- Antibiotik (penisilin, sefalosporin)
- Ekstrak alergen (bisa tawon, polen)
- Obat (glukokortikoid, thiopental, suksinilkolin)
- Enzim (kemopapain, tripsin)
- Serum heterolog (antitoksin tetanus, globulin antilimfosit)
- Protein manusia (insulin, vasopresin, serum)

Anafilaktoid (tidak melalui IgE)
- Zat penglepas histamin secara langsung :
  - Obat (opiat,vankomisin, kurare)
  - Cairan hipertonik (media radiokontras, manitol)
  - Obat lain (dekstran, fluoresens)
- Aktivasi komplemen
  - Protein manusia (imunoglobulin, dan produk darah lainnya)
  - Bahan dialisis
- Modulasi metabolisme asam arakidonat
  - Asam asetilsalisilat
  - Antiinflamasi nonsteroid

DIAGNOSIS

Diagnosis anafilaksis ditegakkan berdasarkan adanya gejala klinik sistematik yang muncul beberapa detik atau menit setelah pasien terpajan oleh alergen atau faktor pencetusnya. Gejala yang timbul dapat ringan seperti pruritus atau urtikaria sampai kepada gagal napas atau syok anafilaktik yang mematikan. Karena itu mengenal tanda-tanda dini sangat diperlukan agar pengobatan dapat segera dilakukan. Tetapi kadang-kadang gejala anafilaksis yang berat seperti syok anafilaktik atau gagal napas dapat langsung muncul tanpa tanda-tanda awal. Kumpulan gejala tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Gejala-gejala di atas dapat timbul pada satu organ saja, tetapi pula muncul gejala pada beberapa organ secara serentak atau hampir serentak. Kombinasi gejala yang sering dijumpai adalah urtikaria atau angioedema yang disertai gangguan pernapasan baik karena edema larings atau spasme bronkus. Kadang-kadang didapatkan kombinasi urtikaria dengan gangguan kardiovaskular seperti syok yang berat sampai terjadi penurunan kesadaran. Setiap manifestasi sistem kardiovaskular, pernapasan atau kulit juga bisa disertai gejala mual, muntah, kolik, usus, diare yang berdarah, kejang uterus atau perdarahan vagina.

DIAGNOSIS BANDING

Beberapa keadaan yang dapat menyerupai reaksi anafilaksis yaitu reaksi vasovagal, infark miokard akut, reaksi hipoglikemik, reaksi histerik, atau angioedema herediter.

Reaksi vasovagal sering dijumpai setelah pasien mendapat suntikan. Pasien tampak mau pingsan, pucat dan berkeringat. Dibandingkan dengan reaksi anafilaksis, pada reaksi vasovagal nadinya lambat dan tidak terjadi sianosis. Meskipun tekanan darahnya turun, tetapi masih mudah diukur dan biasanya tidak terlalu rendah seperti pada anafilaksis.

Pada infark miokard akut gejala yang menonjol adalah nyeri dada, dengan atau tanpa penjalaran. Gejala tersebut sering diikuti rasa sesak, tetapi tidak tampak tanda-tanda obstruksi saluran napas, maupun kelainan kulit. Pemeriksaan elektrokardiografi dan enzimatik akan membantu diagnosis infark miokard.

Reaksi hipoglikemik dapat disebabkan oleh pemakaian obat antidiabetes atau oleh sebab lain. Pasien tampak lemah, pucat berkeringat sampai tak sadar. Tekanan darah kadang-kadang menurun, tetapi tidak dijumpai tanda-tanda obstruksi saluran napas atau kelainan kulit. Pemeriksaan kadar gula darah dan pemberian terapi glukosa menyokong diagnosis reaksi hipoglikemik.

Pada reaksi histerik tidak dijumpai adanya tanda-tanda gagal napas, hipotensi atau sianosis. Pasien kadang-kadang pingsan meskipun hanya sementara. Penilaian tanda-tanda vital dan status neurologik dengan cepat membedakan keadaan ini dengan reaksi anafilaktik. Sering pasien mengeluh parestesia.

Sindrom angioedema neurotik herediter merupakan salah satu keadaan yang menyerupai anafilaksis. Sindrom ini ditandai dengan angioedema saluran napas bagian atas dan sering disertai kolik abdomen. Tidak dijumpai kelainan kulit atau kolaps vaskular. Adanya riwayat keluarga yang mempunyai sindroma ini disertai penurunan kadar inhibitor C1 esterase mendukung adanya sindrom angioedema neurotikherediter.

Sindrom karsinoid menyerupai anafilaksis idiopatik. Sindrom ini ditandai dengan adanya gejala gastrointestinal, spasme bronkus, dan rasa panas sekitar kulit. Tetapi tidak dijumpai adanya urtikaria atau angioedema. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan serotinin darah meninggi serta kadar histamin dan 5 hidroksi indol asam asetat dalam urin meninggi.

Meskipun diagnosis anafilaksis tidak sulit, tetapi mencari alergen penyebab maupun pencetusnya tidak mudah dan bahkan kadang-kadang tidak ditemukan. Dalam hal ini anamnesis yang teliti merupakan cara yang paling penting. Dengan demikian diagnosis anafilaksis terutama berdasarkan reaksi anafilaksis yang timbul segera setelah terpajan oleh alergen atau faktor pencetus serangan dan menimbulkan gejala klinik pada organ-organ sasaran seperti yang telah disebutkan tadi. Akan halnya pemeriksaan penunjang seperti uji kulit hanya bermanfaat bila mekanisme anafilaksis tersebut melalui IgE (imunoglobulin E) dan obat-obat yang dapat diuji pun terbatas pada penisilin. Hormon dan enzim sangat jarang dilakukan karena prosedur tersebut juga bisa menimbulkan reaksi anafilaksis.

Meskipun anafilaksis biasanya muncul dalam waktu beberapa menit setelah terpajan oleh alergen, tetapi adakalanya muncul beberapa jam kemudian. Obsevasi yang dilakukan oleh Stark dkk menyatakan bahwa bentuk anafilaksis bisa unifasik seperti yang biasa kita temukan, bifasik yang gejalanya muncul 1-8 jam kemudian dan *protrated* yaitu suatu bentuk anafilaksis berat yang dapat berlangsung 5-32 jam meskipun dengan pengobatan yang intensif.

TERAPI

Tanpa memandang beratnya gejala anafilaksis, sekali diagnosis sudah ditegakkan pemberian epinefrin tidak boleh ditunda-tunda. Hal ini karena cepatnya mula penyakit dan lamanya gejala anafilaksis berhubungan erat dengan kematian. Dengan demikian sangat masuk akal bila epinefrin 1 : 1000 yang diberikan adalah 0,01 ml/kgBB sampai mencapai maksimal 0,3 ml subkutan (SK) dan dapat diberikan setiap 15-20 menit sampai 3-4 kali seandainya gejala penyakit bertambah buruk atau dari awalnya kondisi penyakitnya sudah berat, suntikan dapat diberikan secara intramuskuler (IM) dan bahkan kadang-kadang dosis epinefrin dapat dinaikkan sampai 0,5 ml sepanjang pasien tidak mengidap kelainan jantung.

Bila pencetusnya adalah alergen seperti pada suntikan imunoterapi, penisilin, atau sengatan serangga, segera diberikan suntikan infiltrasi epinefrin 1 : 1000 0,1-0,3 ml di bekas tempat suntikan untuk mengurangi absorpsi alergen tadi. Bila mungkin dipasang torniket proksimal dari tempat suntikan dan kendurkan setiap 10 menit. Torniket tersebut dapat dilepas bila keadaan sudah terkendali. Selanjutnya dua hal penting yang harus segera diperhatikan dalam memberikan terapi pada pasien anafilaksis yaitu mengusahakan: 1). Sistem pernapasan yang lancar, sehingga oksigenasi berjalan baik; 2). Sistem kardiovaskular yang juga harus berfungsi baik sehingga perfusi jaringan memadai.

Meskipun prioritas pengobatan ditujukan kepada sistem pernapasan dan kardiovaskular, tidak berarti pada organ lain tidak perlu diperhatikan atau diobati. Prioritas ini berdasarkan kenyataan bahwa kematian pada anafilaksis terutama disebabkan oleh tersumbatnya saluran napas atau syok anafilaksis.

Sistem Pernapasan

1. Memelihara saluran napas yang memadai. Penyebab tersering kematian pada anafilaksis adalah tersumbatnya saluran napas baik karena edema larings atau spasme bronkus. Pada kebanyakan kasus, suntikan epinefrin sudah memadai untuk mengatasi

keadaan tersebut. Tetapi pada edema larings kadang-kadang diperlukan tindakan trakeostomi. Tindakan intubasi trakea pada pasien dengan edema larings tidak saja sulit tetapi juga sering menambah beratnya obstruksi. Karena pipa endotrakeal akan mengiritasi dinding larings. Bila saluran napas tertutup sama sekali hanya tersedia waktu 3 menit untuk bertindak. Karena trakeostomi hanya dikerjakan oleh dokter ahli atau yang berpengalaman maka tindakan yang dapat dilakukan dengan segera adalah melakukan punksi membran krikotiroid dengan jarum besar. Kemudian pasien segera dirujuk ke rumah sakit.

2. Pemberian oksigen 4-6 l/menit sangat penting baik pada gangguan pernapasan maupun kardiovaskular.
3. Bronkodilator diperlukan bila terjadi obstruksi saluran napas bagian bawah seperti pada gejala asma atau status asmatikus. Dalam hal ini dapat diberikan larutan salbutamol atau agonis beta-2 lainnya 0,25 cc – 0,5 cc dalam 2-4 ml NaCl 0,9% diberikan melalui nebulisasi atau aminofilin 5-6 mg/kgBB yang diencerkan dalam 20 cc dekstrosa 5% atau NaCl 0,9% dan diberikan perlahan-lahan sekitar 15 menit.

Sistem Kardiovaskular

1. Gejala hipotensi atau syok yang tidak berhasil dengan pemberian epinefrin menandakan bahwa telah terjadi kekurangan cairan intravaskular.
   Pasien ini membutuhkan cairan intravena secara cepat baik dengan cairan kristaloid (NaCl 0,9%) atau koloid (plasma, dextran). Dianjurkan untuk memberi kan cairan koloid 0,5-1 L dan sisanya dalam bentuk cairan kristaloid. Cairan koloid ini tidak saja meng ganti cairan intravaskular yang merembes ke luar pembuluh darah atau yang terkumpul di jaringan sp langnikus, tetapi juga dapat menarik cairan ek stravaskular untuk kembali ke intravaskular.
2. Oksigen mutlak harus diberikan di samping pemantauan sistem kardiovaskular dan pemberian natrium bikarbonat bila terjadi asidosis metabolik.
3. Kadang-kadang diperlukan CVP (*central venous pressure*). Pemasangan CVP ini selain untuk memantau kebutuhan cairan dan menghindari kelebihan pemberian cairan, juga dapat dipakai untuk pemberian obat yang bila bocor dapat merangsang jaringan sekitarnya.
4. Bila tekanan darah masih belum teratasi dengan pemberian cairan, para ahli sependapat untuk memberikan vasopresor melalui cairan infus intravena. Dengan cara melarutkan 1 ml epineprin 1 : 1000 dalam 250 ml dektrosa (konsentrasi 4 mg/ml) diberikan dengan infus 1 - 4 mg/menit atau 15 - 60 mikrodrip/menit (dengan infus mikrodrip), bila diperlukan dosis dapat dinaikkan sampai maksimum 10 mg/ml

Bila sarana pembuluh darah tidak tersedia, pada keadaan anafilaksis yang berat, *American Heart Association*, menganjurkan pemberian epinefrin secara endotrakeal dengan dosis 10 ml epinefrin 1 : 10.000 diberikan melalui jarum panjang atau kateter melalui pipa endotrakeal (dosis anak 5 ml epinefrin 1 : 10.000). Tindakan di atas kemudian diikuti pernapasan hiperventilasi untuk menjamin absorpsi obat yang cepat.

Pernah dilaporkan selain usaha-usaha yang dilaporkan tadi ada beberapa hal yang perlu diperhatikan:

1. Pasien yang mendapatkan obat atau dalam pengobatan obat penyakit reseptor beta (*beta blocker*) gejalanya sering sukar diatasi dengan epinefrin atau bahkan menjadi lebih buruk karena stimulan reseptor adrenergik alfa tidak terhambat. Dalam keadaan demikian inhalasi agonis beta-2 atau sulfas atropin akan memberikan manfaat di samping pemberian aminofilin dan kortikosteroid secara intravena.
2. Antihistamin (AH) khususnya kombinasi AH_1 dengan AH_2 bekerja secara sinergistik terhadap reseptor yang ada di pembuluh darah. Tergantung beratnya penyakit, AH dapat diberikan oral atau parenteral. Pada keadaan anafilaksis berat antihistamin dapat diberikan IV. Untuk AH_2 seperti simetidin (300 mg) atau ranitidin (150 mg) harus diencerkan dengan 20 ml NaCl 0,9% dan diberikan dalam waktu 5 menit. Bila pasien mendapatkan terapi teofilin pemakaian simetidin harus dihindari sebagai gantinya dipakai ranitidin.
3. Kortikosteroid harus rutin diberikan baik pada pasien yang mengalami gangguan napas maupun gangguan kardiovaskular. Memang kortikosteroid tidak bermanfaat untuk reaksi anafilaksis akut, tetapi sangat bermanfaat untuk mencegah reaksi anafilaksis yang berat dan berlangsung lama. Jika pasien sadar bisa diberikan tablet prednison tetapi lebih disukai memberikan intravena dengan dosis 5 mg/kgBB hidrokortison atau ekuivalennya. Kortikosteroid ini dapat diberikan setiap 4-6 jam.

PENCEGAHAN

Pasien yang pernah mengalami reaksi anafilaksis mempunyai risiko untuk memperoleh reaksi yang sama bila terpajan oleh pencetus yang sama. Pasien ini harus dikenali, diberikan peringatan dan bila perlu diberi tanda peringatan pada ikat pinggang atau dompetnya. Kadang-kadang kepada pasien diberikan bekal suntikan adrenalin yang harus dibawa kemanapun ia pergi. Hal ini terutama bila pencetus tersebut sering timbul tidak terduga seperti pada sengatan tawon atau anafilaksis idiopatik.

Pasien asma dan penyakit jantung bila mendapat serangan anafilaksis bisa jauh lebih berat, oleh karena itu setiap pasien asma atau jantung harus memperoleh pengobatan yang optimal. Pasien yang mempunyai risiko anafilaksis dianjurkan untuk tidak memakai obat-obat penyekat beta karena bila terjadi reaksi anafilaksis pengobatannya sulit. Sebaiknya obat-obat substitusi pengganti obat penyekat beta tersebut.

Pada beberapa keadaan dilaporkan adanya tindakan pencegahan untuk menghindari reaksi anafilaksis. Greenberger dkk memberikan prednison dan antihistamin sebelum memberikan media kontras pemeriksaan radiologik kepada pasien yang mempunyai risiko. Tindakan desensitisasi jangka pendek dengan penisilin. Desensitisasi jangka panjang diberikan kepada pasien yang alergi terhadap sengatan tawon.

Oleh karena reaksi anafilaksis terutama disebabkan oleh obat-obatan barangkali petunjuk di bawah ini mungkin bermanfaat mencegah terjadinya anafilaksis baik di tempat praktek atau dimana saja.

Sebelum memberikan obat: 1. Adakah indikasi memberikan obat, 2.Adakah riwayat alergi obat sebelumnya, 3. Apakah pasien mempunyai risiko alergi obat, 4. Apakah obat tersebut perlu diuji kulit dulu, 5. Adakah pengobatan pencegahan untuk mengurangi reaksi alergi

Sewaktu minum obat. Enam cara memberikan obat: 1. Kalau mungkin obat diberikan secara oral, 2. Hindari pemakaian intermiten, 3.Sesudah memberikan suntikan pasien harus selalu diobservasi, 4. Beritahu pasien kemungkinan reaksi yang terjadi, 5. Sediakan obat/alat untuk mengatasi keadaan darurat, 6. Bila mungkin lakukan uji provokasi atau desensitisasi.

Sesudah minum obat. 1. Kenali tanda dini reaksi alergi obat, 2.Hentikan obat bila terjadi reaksi, 3. Tindakan imunisasi sangat dianjurkan, 4. Bila terjadi reaksi berikan penjelasan dasar kepada pasien agar kejadian tersebut tidak terulang kembali.

Sangat dianjurkan untuk lebih baik melakukan tindakan berhati-hati atau pencegahan, daripada menghadapi reaksi anafilaksis. Karena betapapun canggih penatalaksanaannya pasien yang meninggal karena anafilaksis sering dilaporkan.

Akan halnya dengan obat-obat sebagai penyebab anafilaksis, tidak semua obat dapat diuji kulit. Hanya penisilin, berbagai macam hormon, serum dan enzim yang dapat dipercaya hasil tes kulitnya. Pada beberapa keadaan uji kulit maupun provokasi dengan memberikan obat kadang-kadang membantu diagnosis tetapi kedua cara tersebut juga bisa mencetuskan anafilaksis.

REFERENSI

Barnard JH. Studies of Hymenoptera sting death in the United States. J Allergy Clin Immunol 1973;52:525-9.

Belleau J, Lieberman PL. Anaphylaxis. Dalam: Milgrom EC, Usatine RP, Tan RA, spector SL (Eds). Practical Allergy. Mosby, China. 2004:97-109

Bochner BS, Lichrenstein LM. Anaphylaxis. N. Engl J med. 1991;321:1785-90.

Busse WW. Anaphylaxis in patients receiving beta blocker drugs. J Allergy Clin Immunol 1986;78:76-83

De Swarte RD, Patterson R. Drug Allergy: In Roy Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, editors. Allergic Diseases. Diagnosis and Management 5th ed Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers. 1997: 317-412.

Doctor J. Anaphylaxis: focus an early diagnosis and treatment. Can J CME. 1996;March:41-56.

Ewan PW,. Anaphylaxis : Diagnosis and management In : Holgate S, Boushey HA, Fabbril LM, editor. Diffuclt asthma. London : Martin Dunitz Ltd. 1999: 521-534.

Gilmore NJ, Yang WH, Del Carplo J. Penicillin allergy. A simple, rapid intravenous methode of desensitization (abstrac) J Allergy Clin Immunol 1984;63:185.

Graft DF. Venom immunotherapy for stinging insect allergy. Clin Rev. Allergy 1987;5:149-59.

Greenberger PA, Patterson R, Raden RC. Two pretreatment regimens for high risk patients receiving radio contrast media. J Allergy Clin Immunol 1984;74:540-3.

Herrera AM, De Shazo RD. Current concepts in anaphylaxis. Pathophysiology, diagnosis and treatment. Immuno Allergy Clin N Amer 1972;12:517-34.

Horan RF, Fennoyar DS, Sheffer AL. Management of anaphylaxis. Immuno Allergy Clin N Amer 1991;11:117-41.

Kelly JF, Patterson R, Anaphylaxis. Course , mechanism and treatment. JAMA 1974;227:1413-6.

Kemp SF. Adverse effects of allergen immunotherapy: Assessment and treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2000;20:571-91

Lawlor GJ, Rosenblatt HM. Anaphylaxis. In : Lawlor GJ, Fischer FJ, Adelman DC, editors.. Manual of Allergy and Immunology, 3rd ed. Boston: Little Brown and Company; 1995:.224-252.

Lieberman PL. Specific and idiophatic anaphylaxis: Phatophysiology and treatment. In : Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW, editors. Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. 3rd eds. Philadelphia : WB. Saunder Company. 1996: 297-319.

Liebermen P, Kemp SF, Oppenheimen J, Lang DM, Bernstein IL dan Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005;115(suppl): S483-S523.

Lockey RF, Benedict IM, Turkeltauk, et al. Fatalities from imunotheraphy (II) and skin testing (3T). J Allergy Clin Immunol 1987;79:660-6.

Reid MJ. Lodey RF, Turkeltauk PC. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy, 1985-1989. J Allergy Clin Immunol, 1993;92:6-9.

Ring J. Anaphylaxis. Dalam allergy in practice. Springer. Munchen. 2005:97-104

Stark BJ, Sulliran TJ. Biphasic and protacted anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1986;78:78-83.

Toogod RH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta blocker drugs. J Allergy Clin Immunol 1988;81:1-3.

Weiszer I. Allergic emergencies. In : Patterson R, editor. Allergic disease : diagnosis and management. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincot,1980: 374-94.

558

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN SINDROM LISIS TUMOR

Zakifman Jack

PENDAHULUAN

Dengan berkembangnya ilmu pengobatan kanker, khususnya kemoterapi, mulai dari penggunaan obat tunggal sampai penggunaan obat kombinasi yang kemudian berkembang menjadi berkembang menjadi kemoterapi agresif, berbagai laporan hasil terapi yang menggembirakan diperoleh. Tetapi seiring dengan itu berbagai efek samping pun timbul dari yang ringan sampai yang berat bahkan fatal yang tidak jarang mengakibatkan kematian, salah satunya yaitu sindrom lisis tumor.

Pengelolaan efek samping yang tidak diinginkan ini adalah bagian dari terapi suportif kanker yang merupakan hal penting dalam pengobatan kanker. Oleh karena itu kita harus mengenal benar kelainan ini, mulai dari faktor risiko, tanda-tanda klinis, patofisiologi, komplikasi, cara penanggulangan, dan cara pencegahannya sehingga pasien tidak meninggal akibat tindakan kemoterapi tersebut.

SINDROM LISIS TUMOR

Sindrom lisis tumor adalah suatu kelainan metabolik yang mengancam jiwa akibat pelepasan sejumlah zat intraselular ke dalam aliran darah akibat tingkat penghancuran sel tumor yang tinggi karena pemberian kemoterapi.

Zat intraselular tersebut adalah hasil degradasi asam nukleat akibat destruksi sejumlah besar sel tumor yang mengakibatkan meningkatnya metabolisme purin, diikuti oleh meningkatnya pembentukan asam urat.

Sindrom lisis tumor terdiri dari: **hiperurisemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia dan hipokalsemia**.

Keadaan ini sering terjadi pada: leukemia akut, limfoma derajat keganasan tinggi dan pada tumor padat walaupun jarang.

PATOFISIOLOGI

Pemberian kemoterapi pada sel tumor yang sensitif akan berakibat terjadinya penghancuran "mendadak" sejumlah besar sel tumor sehingga terjadi degradasi asam nukleat, mengakibatkan katalisis hipoksantin dan *xantin* oleh *xantin oksidase* yang meningkatkan pembentukan asam urat yang relatif tidak larut dalam air. Ekskresi asam urat yang meningkat mengakibatkan konsentrasi intratubular yang meningkat pula sampai melebihi tingkat/batas kelarutan (*limits of solubility*), sehingga terjadi keadaan supersaturasi dan kristal asam urat pada tubulus renal dan *distal collecting system* yang mengakibatkan gangguan fungsi ginjal. Keadaan terakhir ini mengakibatkan terjadinya hiperfosfatemia yang makin memperburuk fungsi ginjal sehingga terjadi penurunan ekskresi kalium sampai terjadi hiperkalemia, di samping hiperfostatemia sendiri mengakibatkan terjadinya hipokalsemia.

Hiperkalemia dapat mengakibatkan aritmia jantung, sedangkan hipokalsemia dapat mengakibatkan kejang otot, penurunan kesadaran (*confusion*), tetani dan gangguan irama jantung berupa pemanjangan interval QT.

FAKTOR RISIKO

- Peningkatan LDH.
- Ukuran tumor yang besar (*bulky tumor*) dengan tingkat proliferasi yang tinggi.

- Tumor yang sangat sensitif terhadap kemoterapi.
- Hiperurisemia yang sudah ada sebelum pengobatan.
- Penurunan fungsi ginjal.

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan dengan ditemukannya tanda-tanda sindrom yang disebutkan di atas yaitu: hiperuriksemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia dan hipokalsemia serta tanda gangguan ginjal berupa peningkatan kadar ureum, kreatinin, penurunan volume urin, asidosis metabolik dengan pernapasan "Kussmaul", atau gejala sesak napas karena *over load* cairan tubuh, tetani, kejang otot, gangguan irama jantung sampai penurunan kesadaran.

PENATALAKSANAAN

Pencegahan adalah langkah terbaik yang dilakukan. Pengenalan jenis tumor dan pasien dengan risiko tinggi harus dilakukan sebelum kemoterapi dimulai, sehingga tindakan pencegahan dapat dilakukan untuk melindungi fungsi ginjal. Untuk pasien-pasien tersebut diberikan hidrasi cairan sebesar 2000-3000 ml/m^2/24 jam yang sudah dimulai 24 jam sebelum pemberian kemoterapi. Selain itu diberikan alopurinol 2 kali 300 mg/hari untuk menghambat produksi asam urat, dan dilakukan tindakan alkalinisasi urin dengan pemberian natrium bikarbonat 50-100 mEq untuk setiap liter cairan intravena yang diberikan untuk meningkatkan kelarutan asam urat sehingga dapat disekresikan melalui ginjal.

Walaupun fungsi ginjal normal sebelum kemoterapi dimulai, tidak tertutup kemungkinan terjadinya sindrom lisis tumor akibat pemecahan sejumlah besar sel tumor dalam waktu yang singkat, sehingga harus dilakukan pemantauan elektrolit, ureum, kreatinin, kalsium, fosfat, asam urat dan pH urin paling sedikit sekali sehari selama 4 hari setelah kemoterapi dimulai. Demikian pula pemantauan balans cairan harus dilakukan setiap hari terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan jantung yang sudah ada sebelumnya. Pemeriksaan elektrokardiogram dilakukan bila ada hiperkalemia dan hipokalsemia. Frekuensi monitor yang dilakukan tergantung kepada keadaan klinis.

Bila terjadi kenaikan serum kreatinin maka harus dilakukan diuresis paksa (*forced diuresis*) selama 24 jam pertama dengan penambahan alopurinol 600-800 mg/hari, sementara alkalinisasi urin tetap dilakukan. Bila terjadi keadaan oliguria maka harus diberikan diuretik atau manitol 12,5 gram dalam larutan 20%. Hiperkalemia adalah keadaan yang mengancam jiwa, sehingga harus segera dilakukan tindakan berupa pemberian 20-30 I.U insulin regular dalam 200-300 ml glukosa 20% intravena selama 30 menit, bisa ditambahkan 15 gram Kayexalate setiap 6 jam peroral. Keadaan hiperkalemia ini dapat dikenali dengan timbulnya gelombang T tinggi pada EKG.

Keadaan hipokalsemia dapat dikoreksi dengan pemberian kalsium glukonat intravena.

Bila timbul hiperfosfatemia maka tindakan alkalinisasi urin harus dihentikan karena dapat meningkatkan presipitasi kalsium fosfat. Bila volume urin tetap sedikit, gangguan asam basa dan gangguan elektrolit tetap terjadi disertai adanya perburukan fungsi ginjal, maka tindakan dialisis harus dilakukan untuk menyelamatkan jiwa.

Tabel 1. Indikasi Hemodialisi pada Sindrom Lisis Tumor

1. Kalium, serum > 6 mcg/l.
2. Asam urat serum > 10 mg/dl.
3. Kreatinin serum > 10 mg/dl.
4. Fosfat serum > 10 mg/dl.
5. "*Volume overloaded state*".
6. Hipokalsemia yang simtomatik.
7. Perburukan fungsi ginjal.
8. Oliguri.

(dikutip dari *Current Therapy in Hematology-Oncology, fifth edition*)

KESIMPULAN

Sindrom lisis tumor adalah suatu keadaan darurat medik dalam bidang onkologi yang sering timbul sesudah tindakan pemberian kemoterapi yang dapat mengakibatkan kematian apabila tidak disikapi dan diterapi secara baik dan benar. Tindakan pencegahan tetap merupakan pilihan terbaik yang harus diambil.

REFERENSI

Fojo AT. Metabolic emergencies in cancer principles and practice of oncology. In: Devita VTJr, et al, editors. 7th edition. 2003. p. 2292-9.

Krecker E, Muggia FM. Oncologic nalignancies in current therpy in Hematology-Oncology. In: Braint MC, Carbone PP, et al, editors. 1995. p. 600-9.

559

KEGAWATAN ONKOLOGI DAN SINDROM PARANEOPLASTIK

Aru W. Sudoyo, Sugiyono Somoastro

PENDAHULUAN

Kanker saat ini frekuensinya meningkat. Faktanya selama hidup seorang pria berisiko terkena kanker prostat 1 di antara 6, begitu pula seorang wanita selama hidupnya berisiko terkena kanker payudara 1 diantara 8. Secara statitistik juga terjadi peningkatan insidens kanker, sebagai contoh CRC (*colorectal cancer*) 42,3-60,8 per 100.000 penduduk, paru 70 per 100.000 penduduk di Amerika Serikat.

Dengan semakin banyak kanker yang dapat didiagnosis dan diterapi, semua dokter harus mampu mengenali dan menangani kegawatan onkologi.

Sindrom paraneoplastik adalah gangguan klinik dengan tanda dan gejala yang mengenai jauh dari tempat tumor primer dan metastasis. Insidens sindrom paraneoplastik adalah sekitar 50%. Sangat penting mengenali manifestasi klinik sindrom paraneoplastik karena sering kali merupakan petunjuk awal adanya kanker dan pengenalan segera akan mengarah diagnosis yang lebih awal dan pada stadium yang lebih bisa ditangani. Keberhasilan penanganan tumor yang mendasari akan menghilangkan sindrom paraneoplastik. Pada beberapa keadaan, tumor tidak bisa diobati tetapi gejala dan komplikasi sindrom paraneoplastik bisa ditangani. Kegawatan pada kanker dapat dikategori menjadi 3 kelompok:

1. Tekanan atau obstruksi oleh SOL (*space-occupying lesion*)
2. Masalah metabolik atau hormonal (sindrom paraneoplastik)
3. Komplikasi akibat pengobatan kanker

TEKANAN ATAU OBSTRUKSI OLEH TUMOR

Sindrom *Vena Cava Superior*

Sindrom *vena cava superior* disebabkan oleh adanya obstruksi atau tekanan pada *vena cava superior* yang mengalirkan darah ke atrium kanan. *Vena cava superior* dibentuk dari penyatuan vena brachiocephalica kanan dan kiri dan berakhir pada bagian superior-posterior atrium kanan. Lokasinya di mediastinum tengah dan berdekatan dengan sternum, trakea, bronchus kanan, aorta, arteri pulmonaris, kelenjar getah bening paratrakeal dan parahiler.

Dinding *vana cava superior* tipis sehingga dengan mudah ditekan. Bila dindingnya sebagian atau seluruhnya tertekan, akan terjadi sirkulasi kolateral. Yang paling penting adalah kolateral melalui vena azygos, yang lainnya adalah vena mamaria interna, vena torakalis lateral, vena-vena paraspinalis dan esofagus. Vena-vena yang letaknya subkutan juga penting dan pelebarannya pada leher dan dada adalah tanda pemeriksaan fisik yang khas.

Etiologi

Sindrom vena cava superior disebabkan oleh penekanan, invasi atau trombosis pada *vena cava superior*. Saat ini penyebab terbanyak adalah keganasan (80-98%). Penyebab terbanyak adalah kanker paru diikuti oleh limfoma, kanker yang bermetastasis di mediastinum dan tomor primer mediastinum lihat tabel 1.

Evaluasi

Manifestasi klinik sindrom ini bisa akut maupun subakut. Penekanan vena cava superior yang berlahan memungkinkan berkembangnya sirkulasi kolateral. Beratnya sindrom vena cava superior tergantung pada penyebab yang mendasari, kecepatan obstruksi, adanya trombus, lokasi obstruksi, dan kecukupan sirkulasi kolateral. Gejala dan tandanya lihat tabel 2.

Pada pemeriksaan foto dada umumnya dijumpai kelainan pada setengah sampai 2/3 pasien dijumpai pelebaran atau masa pada mediastinum superior. Bisa

Tabel 1. Penyebab Sindrom *Vena Cava Superior*

Penyebab sindrom *vena cava superior*
- Kanker paru 52-81%
  - Small cell
  - Non small cell
- Limfoma 2-20%
  - limfoblastik
- Metastasis di mediastinum 8-10%
  - kanker payudara
  - kanker germ cell
  - kanker gastrointestinal
- Tumor primer di mediastinum 10%
  - timoma
  - sarkoma
  - melanoma
- Penyebab bukan keganasan 5%
  - infeksi (tuberkulosis, sifilis, histoplasmosis)
  - *strume*
  - aneurisma aorta
  - trombosis pada kateter vena sentral

Tabel 2. Gambaran Klinik Sindrom *Vena Cava Superior*

Gambaran kinik sindrom vena cava superior
- **Gejala**
  - Sesak 63%
  - Muka terasa penuh 50%
  - Batuk 24%
  - Nyeri dada 15%
  - Disfagia 9%
  - Sakit kepala
  - Gangguan penglihatan
  - Mual
  - Hidung terasa mampat
- **Tanda**
  - Vena leher distensi 66%
  - Vena dinding dada distensi 54%
  - Muka edem 46%
  - Sianosis 20%
  - Plethora 19%
  - Lengan edem 14%
  - Ekstremitas atas edem
  - Kemosis
  - Papil edem
  - Kesadaran menurun
  - Sinkop

didapat massa pada hilus kanan (10-40%), efusi pleura kanan (25%), adenopati hilus dan masa pada paru (20%). Tapi bisa ditemukan foto dada yang normal (3-15%).

CT-*scan* dengan kontras atau imaging resonansi magnetik (MRI) adalah pemeriksaan yang penting untuk mendeteksi lokasi obstruksi, adanya trombus pada vena cava superior, sirkulasi kolateral, masa atau adenopati mediastinum. Pemeriksaan venografi diperlukan bila antisipasi bedah akan dilakukan. Sitologi sputum membantu diagnosis pada 2/3 pasien. Mediastinoskopi, torakotomi maupun sternotomi bila perlu dikerjakan untuk diagnosis. Pemeriksaan jaringan penting dilakukan dengan bronkoskopi, biopsi jarum halus, biopsi kelenjar getah bening supraklavikula atau dengan biopsi dipandu CT-*scan* pada masa atau kelenjar getah bening di mediastinum.

PENATALAKSANAAN

Dibedakan antara yang gawat dengan yang tidak gawat. Gawat bila ada gangguan saluran napas, kardiovaskular atau peningkatan tekanan intrakranial yang signifikan yang memerlukan penanganan segera.

Radioterapi

Radioterapi efektif pada sebagian besar kasus dan memberi perbaikan gejala 70-90% pasien dan hanya 10-15% yang tidak berespon. Pemberian fraksinasi dosis tinggi (>3 Gy/hari) memberikan hasil yang lebih baik daripada dosis konvensional 2 Gy/hari.

Kemoterapi

Kemoterapi diindikasikan pada tumor yang kemosensitif (kanker paru sel kecil, tumor sel germinatrium, limfoma). Dapat digunakan sebagai terapi tunggal, bersamaan atau setelah radioterapi.

Evaluasi setelah 3 siklus, bila berespons dilanjutkan kemoterapi 3 siklus lagi. Pada kasus dengan *stable disease* atau *disease progression* diberikan jenis kemoterapi lain dan atau radioterapi.

Terapi Antikoagulan atau Trombolitik

Pemakaian antikoagulan atau trombolitik dipertanyakan. Karena sebagian besar pasien respons dengan terapi spesifik. Jika pada pemeriksaan dengan venografi atau CT-scan ditemukan trombus, pemberian heparin akan bermanfaat. Terapi fibrinolitik efektif pada pasien yang penyebabnya adalah trombus pada kateter vena sentral, dan tidak efektif yang disebabkan oleh invasi tumor atau penekanan dari mediastinum.

Expandable Metal Stent

Keberhasilan cukup tinggi, 95%, tapi akan terjadi obstruksi lagi pada 11%. Secara keseluruhan keberhasilan jangka panjang 92%.

Pembedahan

Pembedahan hanya dikerjakan pada pasien yang tak berhasil dengan terapi konvensional. Tekniknya bisa dengan rekonstruksi vena kava superior atau pembuatan *bypass* vena.

Terapi Suportif

4. Posisi kepala agak ke atas
5. Pemberian oksigen
6. Diuresis (terapi diuresis memperbaiki keadaan klinis tapi dehidrasi dapat memperburuk sindrom *vena cava superior* dan trombosis)
7. Steroid, digunakan jangka pendek. Bisa jangka panjang bila respons terlihat atau terbukti adanya edem otak.
8. intubasi atau trakeostomi segera dilakukan bila adanya stridor (obstruksi saluran napas atas) tidak berespons dengan steroid dan bronkodilator.

EFUSI PERIKARDIAL DAN TAMPONADE JANTUNG

Efusi pericardial ditemukan pada pasien kanker secara otopsi 5-10%. Sering terjadi pada kanker paru lanjut, kanker payudara, leukemia, limfoma, melanoma malignum. Gejala timbul bisa cepat atau pelan tergantung kecepatan akumulasi cairan. Akumulasi cairan mengakibatkan peningkatan tekanan intraperikardial yang berefek pada pengisian diastolik jantung, akibatnya terjadi penurunan curah jantung. Kemoterapi bisa mengakibatkan efusi seperti busulfan, sitarabin, tretinoin.

Evaluasi

Gejalanya sesak napas, nyeri dada, batuk, palpitasi, ortopnea, lelah, lemah, gelisah. Tandanya takikardia, penurunan bunyi jantung, distensi vena leher, edema perifer dan *pericardial friction rubs*. Bila telah timbul tamponade jantung akan ditemukan hipotensi, disritmia, tekanan vena jugularis meningkat dan tanda kardinal adalah pulsus paradoksus. Foto dada terlihat pembesaran jantung. Pada EKG ditemukan *low-voltage* kompleks dan *electrical alternans*. Ekokardiografi adalah prosedur diagnostik pilihan, dimana cairan efusi dengan mudah dapat terlihat. Pada tamponade, dapat dilihat kolaps atrium kanan dan ventrikel pada diastol. CT-*scan* adalah alternatif bila ekokardiografi tidak bisa dikerjakan karena pasien gemuk atau COPD. Analisis cairan perikardium sitologi, mikrobiologi, biokimia untuk mengetahui etiologi dengan cara perikardiosentesis pada pasien dengan tamponade jantung.

Penatalaksanaan

Pada pasien dengan tanpa atau gejala ringan dan hemodinamik stabil dapat diberikan terapi sistemik. Kemoterapi dan radioterapi dapat diberikan pada kanker yang kemosensitif (limfoma, leukemia, kanker payudara, kanker paru sel kecil) atau radiosensitif (limfoma, kanker payudara, kanker paru). Pasien dengan hipotensi ringan dapat diberikan cairan cepat NaCl 0,9% atau ringer laktat. Pasien dengan tamponade jantung harus dikerjakan perikardiosentesis.

KOMPRESI PADA SIMPUL SARAF SPINAL

Terjadi pada tumor primer maupun metastasis yang menekan simpul saraf dengan akibat terjadi defisit neurologi. Metastasis spinal sering terjadi pada bagian posterior korpus vertebra dan akan menekan simpul saraf spinal bagian anterior. Kebanyakan pasien diketahui sebelumnya menderita kanker, tapi sebagian yang lain kompresi pada simpul saraf spinal merupakan manifestasi awal kanker. Diagnosis banding meliputi tuberkulosis vertebra, osteomielitis, hematoma epidural, hernia nukleus pulposus, spondilosis. Lokasi tersering adalah vertebra torakalis 70% diikuti vertebra lumbalis 20% dan vertebra sevikalis 10% walaupun metastasis multipel sering ditemukan. Kanker yang sering menyebabkan adalah kanker payudara, paru, prostat, ginjal, mieloma multipel dan sarkoma.

Evaluasi

Nyeri pinggang/punggung adalah awal gejala yang dapat lokal, radikular maupun keduanya tergantung lokasi tumor. Nyeri bertambah dengan mengedan, batuk, gerakan. Kadang memungkinkan mendeteksi lokasinya dengan perkusi spinal secara gentle. Bila lebih berat dapat dijumpai gangguan sensorik, motorik, inkontinensia urin dan alvi dan akhirnya paralisis. Pemeriksaan radiologi dengan foto polos dijumpai lesi litik maupun blastik atau keduanya pada vertebra. Pemeriksaan MRI merupakan pemeriksaan terpilih untuk deteksi dan lokalisasi kompresi tulang belakang. Mielografi dan CT-*Scan* dapat dilakukan bila MRI tak ada atau ada kontraindikasi.

Penatalaksanaan

Pasien dengan gejala neurologi

- Segera dirawat
- Kontrol nyeri dengan alat analgesik
- Deksametason suntikan 8-10 mg tiap 6 jam dengan tujuan megurangi edem
- Pembedahan dikerjakan bila:
    1. Kompresi spinal oleh fragmen tulang
    2. Kompresi spinal yang tidak diketahui penyebabnya dan biopsy jaringan diperlukan karena perburukan defisit neurologi
    3. Tumor tidak berespon dengan radioterapi
- Radioterapi setelah pembedahan

Pasien dengan nyeri punggung atau tanpa defisit neurologi tetapi radiologi abnormal

- Kontrol nyeri dengan analgetik
- Radioterapi diberikan fraksinasi 25-30 cGy sampai dosis total 3000-3500 cGy
- Kemoterapi diberikan pada tumor yang sensitif, umumnya setelah selesai radioterapi atau pembedahan

KOMPLIKASI METASTASIS OTAK

Metastasis otak terjadi pada 10-30% pasien kanker dan dua pertiganya akan menimbulkan gejala. Penyebab terbanyak adalah kanker paru diikuti oleh payudara dan melanoma. Kanker payudara metastasis ke otak 10-20% kasus. Kanker paru sel kecil metastasis ke otak 20-40% kasus. Melanoma metastasis ke otak 12-20% kasus.

Evaluasi

Metastasis otak menyebabkan gejala dan tanda oleh karena lokasi atau adanya peningkatan tekanan intrakranial. Adanya metastasis otak harus dicurigai bila pasien kanker ditemukan gejala neurologi. Defisit neurologi umumnya dihubungkan dengan adanya masa tumor yang membesar dan berhubungan dengan edema (Tabel 3).

Pasien bisa bergejala seperti pada tabel 3, tetapi ada 7% metastasis otak tanpa gejala. Pada pemeriksaan fisik ditemukan afasia, hemiparesis, gangguan penglihatan dan kejang, leher kaku, edema papil, hipertensi, bradikardia. Bila sudah lanjut terjadi penurunan kesadaran. Diagnosis bisa dibantu dengan *CT-scan* atau MRI. MRI lebih sensitif dibanding *CT-Scan.*

Tabel 3. Gejala Metastasis Otak

Gejala	Insidens %
Sakit kepala	35-50
Mual muntah	30-40
Astenia	35-49
Kejang	15-20
Pusing	10-20
Ataksia	15-20
Afasia	15-20

Penatalaksanaan

Radioterapi adalah terapi standar pasien dengan metastasis otak multipel dengan gejala. Kemoterapi sebagai awal terapi digunakan untuk metastasis otak yang multipel atau tunggal yang tidak bergejala. Obat kemoterapi yang melewati sawar darah otak adalah sisplatin, karboplatin, etoposid, ifosfamid, temozolomid, gemsitabin, irinotekan. Pembedahan dikerjakan setelah radioterapi, pada pasien dengan tumor primer terkontrol, status penampilan baik dan metastasis otak soliter. Terapi suportif adalah pemberian kortikosteroid dosis tinggi dan antikejang.

LEUKOSITOSTASIS PARU DAN INTRASEBRAL

Hiperleukositosis dan sindrom leukostasis berpotensi komplikasi fatal pada leukemia akut yang terjadi ketika jumlah sel blast perifer > 100.000/ml. Frekuensi hiperleukositosis adalah 5-13% pada AML dan 10-30% pada ALL. Peningkatan sel blast di perifer meningkatkan viskositas darah, aliran darah diperlambat oleh agregrat sel tumor dan sel leukemia mampu menembus endotel yang menyebabkan perdarahan. Otak dan paru adalah organ yang paling sering terkena. Leukostasis otak bisa mengakibatkan stupor, nyeri kepala, pusing, telinga mendenging, gangguan visual, ataksia, koma, mati mendadak. Komplikasi ini bisa dilindungi dengan radioterapi otak 600cGy dan diikuti kemoterapi antileukemia. Leukostasis paru bermanifestasi sesak, hipoksemia dan berkembang jadi gagal napas. Foto dada mungkin normal atau ditemukan infiltrat. Leukoferesis membantu menurunkan sel blast perifer. Pengobatan leukemia dapat menyebabkan perdarahan paru akibat lisis sel blast di paru yang disebut *leukemic cell lysis pneumopathy*. Penurunan volume darah dan transfusi yang tak perlu akan meningkatkan viskositas darah dan memperburuk sindrom leukostasis.

KEDARURATAN METABOLIK

A. Hiperkalsemia

Hiperkalsemia paling berisiko pada kanker payudara, mieloma multipel, kanker paru non sel kecil dan hipernefroma.

Patofisiologi

***Parathyroid hormone* (PTH) dan *Parathyroid hormone-related protein* (PTHrp).** Tumor jarang menghasilkan PTH kecuali kanker parathyroid. PTHrp adalah penyebab tersering hiperkalsemia yang terkait kanker. Kondisi fisiologis PTHrp adalah faktor parakrin. Bila produksi berlebihan akan berfungsi sebagai hormon yang bekerja sistemik meningkatkan absorbsi kalsium di usus, reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal dan metabolisme tulang.

Vitamin D3. Pada pasien limfoma Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, mieloma multipel terdapat peningkatan vitamin D3.

Sitokin. TGF disekresi sel kanker dalam jumlah besar. Karena sebagian homologi, TGF merangsang reseptor EGF, sehingga meningkatkan resorpsi tulang. IL-1, IL-6 dan TNF meningkatkan resorpsi tulang.

Diagnosis Banding

Penyebab hiperkalsemia adalah banyak (**Tabel 4**), penyebab tersering adalah hiperparatiroidisme dan keganasan. Jika hiperkalsemia terjadi pada pasien yang dirawat, 65% umumnya berhubungan dengan keganasan.

Evaluasi

Manifestasi klinik hiperkalsemia adalah *fatigue*, kelemahan otot, depresi, nyeri perut, konstipasi dan anoreksia. Hiperkalsemia dapat mengakibatkan pankreatitis dan predisposisi ulkus peptikum. Komplikasi ginjal akut, terjadi vasokonstriksi renal, natriuresis, penurunan laju filtrasi glomerulus. Komplikasi ginjal kronik terjadi gangguan konsentrasi ginjal, diabetes insipidus nefrogenik, tubular ginjal asidosis, nefrolitiasis dan penurunan fungsi ginjal, hiperkalsemia ringan, terjadi gangguan kognitif ringan, hiperkalsemia sedang terjadi anxietas dan hiperkalsemia berat terjadi halusinasi, psikosis, somnolen dan koma. Komplikasi kardiovaskular adalah kecenderungan terjadi hipertensi dan percepatan deposisi kalsium di endotel.

Penatalaksanaan

Terapi optimal hiperkalsemia akibat kanker adalah menyembuhkan kanker. Pada kenyataannya hal ini sulit dikerjakan karena pasien telah ada metastasis saat hiperkalsemia ditemukan.

Terapi umum:

- kurangi immobilisasi
- hentikan atau batasi obat yang menghambat ekskresi kalsium di ginjal misal tiazid
- hentikan atau batasi obat yang menurunkan perfusi ginjal misal OAINS, penghambat ACE, penghambat reseptor angiotensin II
- hentikan suplemen vitamin D, A seperti multivitamin

Terapi spesifik:

- Meningkatkan ekskresi kalsium urin dengan cara pemberian NaCl 0,9% intravena.
- Menghambat resorpsi tulang dengan pemberian:
  - Bisfosfonat misal klodronat, pamidronat, zolendronat.
  - Kalsitonin
  - Kortikosteroid
- Komplikasi akibat pengobatan kanker

Tabel 4. Diagnosis Banding Hiperkalsemia

Diagnosis banding hiperkalsemia

Kanker

- PTHrp
- Non-PTHrp

Endokrin dan Metabolik

- Hiperparatiroid primer
- Addison's disease
- Immobilisasi
- Terapi hormone tiroid

Infeksi dan Granulomatosis

- TBC
- HIV
- arcoidosis
- Berryliosis
- Coccidiodomycosis

Diet dan Obat

- Vitamin D eksogen
- Vitamin A eksogen
- Lithium
- Suplemen kalsium
- Thiazide

B. Sindrom Lisis Tumor

Pemecahan sel kanker yang cepat akan mengeluarkan metabolit selular terutama asam urat, ion intraselular yang melampui kapasitas ginjal mengekskresi. Sindrom lisis tumor tegantung: 1. Ukuran dan derajat tumor, 2. fungsi ginjal, 3. terapi.

Pemecahan sel akan mengeluarkan banyak asam nukleat,kalium dan fosfat. Asam nukleat mengandung basa purin yang diubah enzim xantin oxidase menjadi hipoksantin dan xantin dan akhirnya menjadi asam urat. Jika asam urat konsentrasinya meningkat. pH menurun, asam urat mengendap pada tubulus. Diikuti penurunan fungsi ginjal.

Kalium juga dikeluarkan dari sel. Terdeteksi 6 jam setelah dimulai kemoterapi. Jika terdapat penurunan fungsi ginjal, kalium tidak dapat diekskresi.

Fosfat dikeluarkan dari sel yang lisis. Terdeteksi 24 jam sesudah sel lisis. Fosfat akan mengikat kalsium akibatnya kadar kalsium turun.

Pasien dengan tumor yang proliferasinya cepat misalnya limfoma, ALL, AML, MM merupakan risiko tinggi terjadi sindrom lisis tumor. Risiko terjadinya sindrom lisis tumor: 1). peningkatan LDH >1000 U/l; 2). leukosit > 50.000/mL; 3). asam urat > 6,5 mg/dl; 4). tumor *bulky*; 5). gangguan fungsi ginjal; 6). dehidrasi.

Evaluasi

Gejala. Menunjukkan gejala hipokalsemia seperti penurunan kesadaran, tetani, otot kram, disritmia, akhirnya bisa terjadi bradikardi dan syok. Gejala hiperkalemia bisa berupa kelemahan otot atau letargi.

Tanda. 1). Kalium > 6 mmol/l, 2). Kalsium < 6 mg/dl, 3). Kreatinin > 2,4 mg/dl, 4). Disritmia, 5). Peningkatan 25% fosfat, 6). Peningkatan 25% asam urat.

EKG. Peningkatan gelombang T dan pelebaran kompleks QRS.

Pencegahan

- Profilaksis hidrasi. Pasien harus dapat 3-5 L/m^2 cairan intravena (glukosa 5%:NaCl 0,9% 1:1).
- Alkalinisasi urin dengan pemberian natrium bikarbonat. Target pH urin dipertahankan antara 7 sampai 7,5.
- Balans cairan minimal 2 kali sehari
- Bila pasien dengan risiko tinggi terjadi sindrom lisis tumor harus diperiksa setiap hari asam urat, Na, K, Ca, Mg, fosfat, kreatinin, LDH, INR, fibrinogen, DPL, glukosa.

Penatalaksanaan

- Jika secara klinik terbukti ada sindrom lisis tumor maka:
- Pasien segera dimasukkan ke ICU
- Monitor EKG dan tanda vital
- Tekanan vena sentral harus diukur tiap 8 jam
- Balans cairan ketat
- Hidrasi harus dilanjutkan dengan 5 l/m^2
- Diuresis sedikitnya 150-200 ml/jam. Jika diuresis kurang atau berat badan bertambah saat hidrasi, berikan diuretika terutama furosemid intravena, diuretika hemat kalium dihindari.
- Hindari pemakaian kontras medium, aminoglikosida, OAINS, probenesid, tiazid.

Terapi Hiperurisemia pada Sindrom Lisis Tumor

Alopurinol adah obat pilihan untuk mencegah peningkatan asam urat. Enzim xantin oksidase mengubah alopurinol menjadi oksipurinol, yang selanjutnya menghambat enzim tersebut. Akibatnya mencegah metabolisme hipoxantin menjadi asam urat. Kelarutan dan eliminasi xantin lebih baik dibanding asam urat di ginjal. Dosis alopurinol yang diperlukan 10 mg/kgBB. Jika terdapat penurunan pungsi ginjal, dosis alopurinol diturunkan. Bila kreatinin klirens >20 ml/menit diberi 300 mg/hari. Alopurinol tidak boleh dikombinasi dengan 6-merkaptopurin, ampisilin, siklosporin. Jika alergi alopurinol, bisa diberikan urat oksdase atau rasburikase.

Terapi Hiperkalemia pada Sindrom Lisis Tumor

- Hidrasi dan diuresis
- Pemberian nebulisasi beta-2 agonis seperti fenoterol dapat membantu.
- Pemberian 10-20 U insulin dan 25-50 g glukosa.
- Kalsium glukonat 10% 10 ml bolus perlahan-lahan selama 2-3 menit diberikan dalam keadaan yang mengancam disritmia.

Dialisis pada Sindrom Lisis Tumor

Jika kalium > 7 mmol/l tidak bisa ditangani dengan pengobatan konvensional harus segera dilakukan dialisis bila keadaannya mengancam nyawa. Indikasi lain adalah kalium > 6 mmol/ldalam terapi hidrasi, fosfat > 10 mg/dl, ureum > 150 mg/dl dan oliguria atau anuria.

Komplikasi

Sindrom lisis tumor adalah keadaan yang mengancam nyawa, dengan komplikasi gagal ginjal akut, disritmia maligna, DIC dan akhirnya meninggal.

REFERENSI

Friedman JD. Oncologic Emergencies. In : Pillot G et al eds.The Washington Manual Hematology and Oncology Subspeciality Consult. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Gucalp R, Dutcher J. Oncologic Emergencies. In: Kasper DL et al eds. Harisson's Principle of Internal Medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.

Jouriles NJ. Oncologic Emergencies. In : Markovchick VJ, Pons PT eds.Emergency Medicine Secrets 3rd ed. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2003.

Kosmidis PA, Schijvers D, Andre F, Rottey S, eds. European Society for Medical Oncology Handbook of Oncological Emergencies. London, Taylor & Francis, 2005.

Liu G, Robins HI. Oncological Emergencies. In: Pollock RE, ed. UICC Manual of Clinical Oncology, 8th ed.New Jersey, John Wiley & Sons, 2004.

Yahalom J. Oncologic Emergencies. In : de Vita VT et al eds. Cancer Principles & Practice in Oncology, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

560

HEMOPTISIS

Ceva W. Pitoyo

DEFINISI

Hemoptisis adalah mendahakkan darah yang berasal dari bronkus atau paru. Hemoptisis bisa banyak, atau bisa pula sedikit sehingga hanya berupa garis merah cerah di dahak. Hemoptisis masif adalah ekspektorasi 600 ml darah dalam 24 sampai 48 jam. Hemoptisis dinyatakan sebagai nyata atau jelas (*gross/frank*) bila lebih dari sekedar garis di sputum namun kurang dari kriteria masif. Hemoptisis juga bisa berupa bekuan darah hitam bila darah sudah terdapat dalam saluran napas berhari-hari sebelum dapat didahakkan.

Pseudohemoptysis adalah membatukkan darah yang bukan berasal dari saluran napas bagian bawah. Hemoptisis palsu seperti ini dapat berasal dari rongga mulut, hidung, farings, lidah atau bahkan hematemesis (perdarahan saluran cerna bagian atas) yang masuk ke tenggorokan dan memancing refleks batuk. *Pseudohemoptisis* juga bisa timbul pada pasien yang mengalami kolonisasi kuman *Serratia marcescens* yang berwarna merah. Kolonisasi ini sering timbul pada pasien yang dirawat serta menerima antibiotik berspektrum luas dan ventilator mekanik. Tidak pula boleh dilupakan, hemoptisis palsu juga dapat berasal dari kelebihan dosis rifampisin dan juga kejadian *malingering* atau pasien yang melukai diri sendiri sehingga tampak sebagai batuk darah.

ETIOLOGI

Upaya menduga etiologi hemoptisis dapat dilakukan dari pendekatan masif atau tidak masifnya hemoptisis. Pada dasarnya semua penyebab hemoptisis dapat menyebabkan hemoptisis masif, akan tetapi penyebab terseringnya adalah infeksi (terutama tuberkulosis), bronkiektasis dan keganasan. Pada aspergiloma, fibrosis kistik serta berbagai penyakit parenkimal paru difus umumnya terjadi hemoptisis masif bila terinfeksi. Kelainan imunologi juga dapat menyebabkan perdarahan intrapulmonar difus yang harus dipertimbangkan pada hemoptisis masif tanpa etiologi lain yang jelas. Fistula arteri trakeal sering terjadi sebagai komplikasi dari trekeostomi. Sementara itu ruptur arteri pulmonalis bisa terjadi pada kateterisasi dengan pengembangan balon.Harus diingat bahwa 2 hingga 32% kasus hemoptisis tidak diketahui penyebabnya atau idiopatik. Hemoptisis idiopatik disebut juga hemoptisis esensial. Hemoptisis esensial umumnya menyebabkan hemoptisis tidak masif, walaupun pada hemoptisis masif < 5% adalah idiopatik.

Rincian dari penyebab hemoptisis dapat dilihat pada Tabel 1, Untuk mencari etiologi hemoptisis, secara rutin perlu dilakukan evaluasi anamnesis, pemeriksaan fisik, hemogram darah perifer lengkap, urinalisis, tes koagulasi, elektrokardiografi, dan foto toraks. Kecuali pada kasus atau diduga kasus emboli paru, fistula aortopulmonar dan gagal jantung, bronkoskopi perlu dilakukan pada kasus-kasus hemoptisis, bila sarana memungkinkan.

PATOGENESIS

Arteri-arteri bronkialis adalah sumber darah utama bagi saluran napas (dari bronkus utama hingga bronkiolus terminalis), pleura, jaringan limfoid intra pulmonar, serta persarafan di daerah hilus. Arteri pulmonalis yang pada dasarnya adalah membawa darah dari vena sistemik, memperdarahi jaringan parenkim paru, termasuk bronkiolus respiratorius. Anatomosis arteri dan vena bronkopulmonar, yang merupakan hubungan antara ke-2 sumber perdarahan di atas, terjadi di dekat persambungan antara bronkiolus respiratorius dan terminalis. Anastomosis ini memungkinkan ke-2 sumber

Tabel 1. Penyebab Hemoptisis

Penyakit Parenkim Paru
Abses paru (*)
Aktinomikosis
Amebiasis
Askariasis
Aspergiloma (*)
Endometriosis paru
Histoplasmosis
Kista paru: kongenital atau didapat
Koksidiodomikosis
Kontusio paru (*)
Metastasis di paru (*)
Mola hidatidosa
Mukormikosis
Nokardiosis
Paragonimiasis
Pneumonia akut dan kronik
Sekuestrasi bronkopulmonar
Sporotrikosis (*)
Tuberkulosis paru (*)

Kelainan Trakeobronkial
Adenoma bronkus
Amiloidosis
Aspirasi benda asing
Aspirasi isi lambung
Bronkiektasis (*)
Bronkitis kronik
Bronkolitiasis
Endometriosis bronkus
Fibrosis kistik (*)
Fistula trakeoesofageal
Fistula arteritrakeal (*)
Hamartoma endobronkus
Karsinoma bronkogenik (*)
Metastasis endobronkus (*)
Impaksi mukoid di bronkus
Telangiektasia bronkus
Trakeobronkitis akut (*)
Tuberkulosis endobronkus (*)

Kelainan hematologi
DIC(*Disseminatedintravascular coagulation)*
Leukemia (*)
Terapi antikoagulan
Trombositopenia

Penyakit Parenkimal Paru Difus (*)
Angiosarkoma diseminata
Kapilaritis (dengan/tanpa vaskulitis sistemik)
Farmer's lung
Granulomatosis Wagener
Hemosiderosis paru idiopatik
Inhalasi Isosianat
Keracunan trimellitik anhidrida
Krioglobulinemia campuran
Lupus eritematosus sistemik
Mixed connective tissue disease
Nefropati IgA
Penyakit *Legionnaire*
Pneumonitis virus
Poliarteritis nodosa
Sindrom Goodpasture
Skleroderma
Vaskulitis sistemik

Kelainan Kardiovaskular
Aneurisma aorta
Aneurysma arteri pulmonalis
Aneurysma arteri subklavia
CABG (*coronary artery bypass graft*)
Emboli paru
Embolisasi lemak
Embolisasi tumor
Fistula arteriovena pulmonalis (*)
Gagal jantung kongestif (*)
Ruptur arteri bronkial (*)
Ruptur arteri pulmonalis (*)
Penyakit jantung kongenital
Perdarahan intrapulmonar difus (*)
Sindrom Hughes-Stovin
Sindrom pasca infark miokard
Sindrom vena kava superior
Skistosomiasis
Stenosis mitral
Varises vena pulmonalis

Lain-lain
Idiopatik
Iatrogenik : (*)
Biopsi Jarum Paru
Bronkoskopi
Kateterisasi Jantung
Malposisi pipa drainase toraks (WSD)

* Penyebab tersering

darah untuk saling mengimbangi. Apabila aliran dari salah satu sistem meningkat maka pada sistem yang lain akan menurun. Studi arteriografi menunjukkan bahwa 92% hemoptisis berasal dari arteri-arteri bronkialis.

Patogenesis hemoptisis bergantung dari tipe dan lokasi dari kelainan. Secara umum bila perdarahan berasal dari lesi endobronkial,maka perdarahan adalah dari sirkulasi bronkialis, sedang bila lesi di parenkim maka perdarahan adalah dari sirkulasi pulmoner. Pada keadaan kronik dimana terjadi perdarahan berulang maka perdarahan sering kali berhubungan dengan peningkatan vaskularitas di lokasi yang terlibat.

Pada karsinoma bronkogenik, perdarahan berasal dari nekrosis tumor serta terjadinya hipervaskularisasi pada tumor, atau juga bisa berhubungan dengan invasi tumor ke pembuluh darah besar. Pada adenoma bronkial, perdarahan sering terjadi dari ruptur pembuluh-pembuluh darah permukaan yang menonjol. Pada bronkiektasis perdarahan terjadi akibat iritasi oleh infeksi dari jaringan granulasi yang menggantikan dinding bronkus yang normal.

Walaupun masih diperdebatkan, tetapi mekanisme hemoptisis pada stenosis mitral dan gagal jantung diduga berasal dari pecahnya varises dari vena bronkialis di submukosa bronkus besar akibat dari hipertensi vena pulmonalis. Hal ini tampak dari pelebaran pembuluh-pembuluh darah yang beranastomosis antara arteri bonkialis dan pulmonalis.

Pada emboli paru, hemoptisis tampaknya timbul akibat infark jaringan paru. Bisa juga perdarahan akibat aliran darah berlebihan pada anastomosis bronkopulmonar pada sebelah distal dari tempat sumbatan.

Pada tuberkulosis, penyebab perdarahan bisa sangat beragam. Pada lesi parenkim akut, perdarahan bisa akibat nekrosis percabangan arteri/vena. Pada lesi kronik, lesi fibroulseratif parenkim paru dengan kavitas bisa memiliki tonjolan aneurisma arteri ke rongga kavitas yang mudah berdarah. Pada tuberkulosis endobronkial, hemoptisis disebabkan oleh ulserasi granulasi dari mukosa bronkus.

Pada trakeostomi, perdarahan bisa terjadi akibat fistula trakeoarteri terutama dari arteri inominata.

Perdarahan difus intra pulmonar yang berasal dari pecahnya kapiler bisa terjadi pada berbagai penyakit autoimun.

DIAGNOSIS

Evaluasi hemoptisis melibatkan evaluasi rutin dan evaluasi khusus. Evaluasi rutin pada kasus hemoptisis dimulai dari anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk mengkategorikan berbagai penyebab hemoptisis seperti yang tercantum di tabel 1. Sebagian besar hemoptisis di Indonesia disebabkan oleh tuberkulosis. Apabila foto dada tidak menunjukkan gambaran spesifik untuk tuberkulosis, frekuensi, lama dan waktu perdarahan dapat dipakai untuk memperkirakan kemungkinan lain penyakit dasar penyebab hemoptisis. Misalnya, perdarahan sedikit-sedikit setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan perlu dipikirkan kemungkinan karsinoma terutama bronkogenik. Sementara itu perdarahan berulang selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun perlu dipikirkan adanya bronkiektasis atau adenomabronkus.

Hemoptisis yang berhubungan dengan menstruasi mengarahkan pada kemungkinan endometriosis paru. Hemoptisis yang berhubungan dengan aktifitas fisik walaupun ringan, termasuk hubungan seksual, harus dipertimbangkan adanya bendungan paru. Pada usia muda adanya gejala tersebut harus dicari kemungkinan kelainan jantung atau paru kongenital. Selain kelainan kongenital, hemoptisis pada usia muda harus selalu dipertimbangkan sebagai akibat infeksi baik oleh tuberkulosis maupun trakeobronkitis non spesifik. Di samping itu, perlu pula dicari kemungkinan fibrosis kistik, kelainan darah atau tumor-tumor jarang yang lain.

Apabila hemoptisis telah diketahui penyebabnya dan telah diterapi dengan baik, tetapi tetap tidak berhenti dalam 24 jam, kemungkinan kelainan hemostasis (koagulopati) harus dicari. Riwayat terapi antikoagulan membangkitkan kemungkinan kelebihan dosis antikoagulan atau justru emboli paru karena dosis kurang. Kecurigaan emboli paru diperkuat bila ada tanda trombosis vena dalam.

Pada pasien dengan trakeostomi, selain akibat perlukaan arteri trakealis akibat lubang yang dibuat, perdarahan bisa terjadi akibat dari tindakan *suction* atau kelainan hemostasis.

Pada pasien dengan perdarahan intrapulmoner difus, gejala utamanya lebih sering berupa sesak napas dan bukan hemoptisis. Pasien dengan trias: kelainan saluran napas atas, penyakit saluran napas bawah, dan kelainan ginjal harus dipikirkan adanya granulomatosis sistemik Wegener.

PENATALAKSANAAN

Kecepatan perdarahan dan efek terhadap pertukaran gas menentukan penatalaksanaan hemoptisis. Bila perdarahan hanya sedikit atau hanya berupa bercak di dahak dan umumnya pertukaran gas tidak terganggu, maka penegakkan diagnosis menjadi prioritas. Namun apabila perdarahan masif, maka mempertahankan jalan napas dan pertukaran gas adalah harus didahulukan. Upaya mempertahankan jalan napas adalah termasuk mencegah asfiksia atau darah masuk dan menyumbat saluran napas yang sehat. Pemberian oksigen dilakukan bila ada tanda-tanda gangguan pertukaran gas. Bila perlu resusitasi cairan dan darah harus diberikan.

Mengistirahatkan pasien umumnya membantu mengurangi perdarahan. Memiringkan pasien ke arah sisi paru yang diduga sumber perdarahan akan membantu menjaga asfiksia sisi yang sehat. Pada perdarahan masif bisa jadi intubasi dan bahkan ventilator mekanik dibutuhkan untuk menjaga jalan napas dan pertukaran udara. Ada satu jenis pipa endotrakeal yang didisain khusus memiliki lumen dua sehingga masing-masing paru menjadi terpisah salurannya dan terjaga dari tumpahnya darah ke sisi lain. Ada juga upaya pemasangan kateter balon menyumbat bronkus yang berdarah. Pemasangan ini dipandu dengan bronkoskopi. Upaya ini bukan saja mencegah asfiksia lobus yang sehat tetapi membantu menghentikan perdarahan.

Obat antitusif (termasuk narkotika) tidak dianjurkan untuk digunakan dengan pertimbangan batuk yang adekuat mungkin dibutuhkan untuk mengeluarkan darah dari jalan napas dan mencegah asfiksia. Obat antitusif hanya dipertimbangkan pada kasus dengan bercak darah minimal tetapi batuk sangat kuat. Obat – obat anti trombosit hendaknya dihentikan. Fisioterapi dada dan drainase postural hendaknya ditunda. Lavase bronkus dengan larutan salin normal dingin dapat dipertimbangkan pada kasus yang tidak masif.

Selanjutnya terapi penyakit penyebabnya harus diberikan. Bila sebabnya infeksi (misalnya pada bronkiektasis, bronkitis kronik dan fibrosis kistik yang terinfeksi) antibiotik harus diberikan disertai teofilin atau agonis β-adrenergik (sebagai perangsang gerakan mukosiliar). Pada tuberkulosis paru yang terinfeksi selain obat anti tuberkulosis antibiotik non spesifik harus diberikan. Pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), antibiotik belum pernah diteliti betul namun tampaknya antibiotik spektrum luas membantu mempercepat penghentian hemoptisis. Bila penyebabnya gagal jantung maka terapi gagal jantung harus diberikan. Keganasan di bronkus harus diupayakan untuk direseksi.

Terapi lain yang digunakan di dunia sekarang mencakup terapi foto laser, terapi emboli, dan reseksi bedah dari paru atau lobus yang berdarah. Terapi foto laser sulit digunakan bila hemoptisis sangat masif. Reseksi bedah sudah tegak manfaatnya pada hemoptisis yang disebabkan oleh penyakit yang berindikasi bedah misalnya keganasan atau trauma dada. Demikian pula untuk fistula arteri trakealis, bedah adalah pilihan utama penatalaksanaan. Namun untuk tuberkulosis, bronkiektasis terinfeksi, bronkitis, maupun karena kelainan koagulasi, tindakan bedah tampaknya masih kontroversil. Tidak ada kematian karena hemoptisis pada kasus-kasus tersebut dengan perdarahan kurang dari 200 ml/hari. Di Indonesia di mana embolisasi dan laser umumnya tidak tersedia, terapi bedah harus dipertimbangkan pada perdarahan lebih dari 250 ml/hari. Namun pada sentra dengan kemampuan embolisasi atau foto laser, tindakan bedah hanya dibatasi pada kasus yang dapat dioperasi (*operable*) pada perdarahan 1 l/hari atau lebih

REFERENSI

Corey R, Hla KM. Major and massive hemptysis: reassestment of conservative management. Am J Med Sci. 1987;294-301.

Cahill BC, Ingbar DH. Massive hemoptysis: assestment and management. Clin Chest Med. 1994:15;147.

Corey R, Hla KM. Major and massive hemoptysis: reassestment of conservative management. Am J Med Sci. 1987;294-301.

Weinberger SE, Braunwald E. Cough and hemoptysis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ,et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Philadelphia: Mc Graw Hill; 2002. p. 194-8.

561

PENATALAKSANAAN PERDARAHAN VARISES ESOFAGUS

Hernomo Kusumobroto

PENDAHULUAN

Perdarahan varises gastroesofagus, merupakan salah satu komplikasi terbanyak dari hipertensi portal akibat sirosis, terjadi sekitar 10 – 30% seluruh kasus perdarahan saluran cerna bagian atas. Perdarahan varises sendiri terjadi pada 25 – 35% pasien sirosis. Perdarahan ini sering disertai dengan angka morbiditas dan mortalitas yang jauh lebih tinggi dibanding dengan penyebab perdarahan saluran cerna yang lain, demikian pula dengan biaya perawatan di rumah sakit yang lebih tinggi. Perdarahan pertama biasanya memberi angka mortalitas yang tinggi, bisa sampai 30%, sementara 70% dari pasien yang selamat (survivor) akan mengalami perdarahan ulang setelah perdarahan yang pertama tersebut. Selain itu, ketahanan hidup selama 1 tahun setelah perdarahan varises biasanya rendah (32 – 80%).

Selama 3 dekade terakhir ini, pengobatan pasien hipertensi portal telah mengalami kemajuan yang cukup pesat, dengan tersedianya makin banyak pilihan pengobatan, baik bagi pasien yang belum maupun yang sudah pernah mengalami perdarahan varises esofagus; demikian pula untuk pengobatan pada saat perdarahan akut, maupun untuk pengobatan jangka panjang guna mencegah perdarahan ulang (Tabel 1 dan 2). Seperti kita maklumi, selama bertahun-tahun sebelumnya, pengobatan pertama perdarahan aktif varises esofagus yang kita kenal hanya terdiri atas pemberian infus vasopressin dan pemasangan balon tamponade Sengstaken-Blakemore *tube* (SB *tube*). Ini menyebabkan angka kematian penderita dengan perdarahan varises esofagus pada saat itu sangat tinggi, rata-rata di atas 40% (Tabel 3).

Baru sekitar tahun 1970, setelah ditemukannya preparat vasopresor baru, somatostatin dan analognya

Tabel 1. Beberapa Sarana Terapi Medik pada Perdarahan Varises Esofagus Sesuai Urutan Tahun Pemakaian

	Dipakai 1 kali	Di Indonesia
SB Tube	<1950	1976
Vasopressin	1956	1976
Skleroterapi Endoskopik (STE)	1973	1983
Somatostatin	1978	1992
Ligasi varises endoskopik (LVE)	1986	1994
Transhepatik var. scler. (PTO)	1974	1987
Transjugular intrahepatik portosistemik shunt (TIPS)	1988	1995

Tabel 2. Sarana Pengobatan pada Hipertensi Portal

Pengobatan Medik
  Perdarahan varises akut
    Vasopressin
    Somatostatin
    Balon tamponade
  Pengobatan jangka panjang
    Penghambat beta
Vasodilator

Pengobatan Endoskopik
  Skleroterapi Endoskopik
  Ligasi Varises Endoskopik

Pengobatan Radiologik
  PTO (*percutaneous transhepatic obliteration*)
  TIPS (*transjugular intrahepatik portosystemik shunting*)

Pengobatan Bedah
  Transeksi esofagus dan devaskularisasi
  Pintasan portosistemik
  Transplantasi hati

Tabel 3. Angka Kematian Pasien Hipertensi Portal dengan Perdarahan SMBA di Beberapa RS di Indonesia

Penulis, tahun	Kota	Jumlah Kasus	Mortalitas
Hilmy, 1971	Jakarta	108	54.6 %
Djajapranata, 1973	Surabaya	351	43.3 %
Abdurachman, 1975	Bandung	132	57.6 %
Akil, 1975	U.Pandang	17	35.5 %
Simadibrata, 1978	Jakarta	237	45.9 %
Hernomo, 1978	Surabaya	66	32.4 %
Soemarto, 1981	Yogyakarta	138	62.4 %
Julius, 1981	Padang	182	48.3 %

pada tahun 1978, pengobatan perdarahan varises esofagus mengalami perubahan revolusioner. Temuan ini kemudian disusul dengan penggunaan endoskopi untuk pengobatan skleroterapi endoskopik (STE) sekitar tahun 1973, dan ligasi varises endoskopik (LVE) secara rutin mulai tahun 1986.

Di Indonesia, sirosis hati masih tetap merupakan penyebab perdarahan saluran cerna yang paling banyak ditemukan. Frekuensinya bervariasi antara 25–82%, tergantung di daerah mana pemeriksaan dikerjakan. Dari hasil pemeriksaan endoskopi, perdarahan varises esofagus ditemukan hampir merata di seluruh Indonesia, dengan frekuensi bervariasi antara 15–63%.

Pengobatan pasien dengan perdarahan varises gastroesofagus meliputi: prevensi terhadap serangan perdarahan pertama (*primary prophylaxis*), mengatasi perdarahan aktif, dan prevensi perdarahan ulang setelah perdarahan pertama terjadi (*secondary prophylaxis*). Selama beberapa dekade terakhir, banyak modalitas pengobatan baru dan yang menarik telah ditemukan untuk perdarahan varises ini.

Pengelolaan perdarahan varises akut merupakan proses yang sangat kompleks, termasuk di antaranya penanganan secara umum, seperti: resusitasi, monitoring kardiopulmoner, transfusi, pengobatan terhadap perdarahannya sendiri, dan pencegahan terhadap komplikasi.

DIAGNOSIS

Pasien dengan perdarahan varises biasanya menunjukkan gejala-gejala yang khas, berupa: hematemesis, hematokezia atau melena, penurunan tekanan darah, dan anemia. Namun harus dipahami bahwa adanya tanda-tanda yang khas sirosis hati, dengan demikian ada dugaan hipertensi portal, tidak otomatis menyingkirkan sumber perdarahan lain. Hampir 50% pasien dengan hipertensi portal mengalami perdarahan non-varises. Beberapa di antaranya disebabkan oleh gastropati hipertensi portal, yang berhubungan dengan peningkatan tekanan portal, namun sebagian besar tidak berhubungan dengan peningkatan tekanan portal. Karena itu pasien-pasien ini membutuhkan pemeriksaan endoskopi yang segera, untuk menetapkan diagnosis yang pasti, sehingga pengobatan yang adekuat dapat segera diberikan. Sebelum endoskopi, dilakukan pemasangan pipa nasogastrik, dianjurkan dengan ukuran >30F, untuk aspirasi dan pencucian lambung. Tidak terdapat bukti bahwa pemasangan pipa ini meningkatkan risiko pada pasien yang mengalami perdarahan varises. Cara ini selain memberi keuntungan untuk mengetahui apakah perdarahan masih aktif, juga dapat digunakan untuk membersihkan lambung, sehingga endoskopi dapat dilakukan lebih efektif.

Dalam Konsensus Baveno I (1990), disebutkan bahwa untuk diagnosis perdarahan varises mutlak dibutuhkan pemeriksaan endoskopi secepat mungkin. Untuk itu perlu dicatat waktu pemeriksaan endoskopi (tanggal dan jam pemeriksaan) dalam setiap laporan. Sebagai batasan perdarahan aktif disebutkan bila tampak ada perdarahan pada saat pemeriksaan endoskopi (*oozing* atau *spurting*). Sebagai tanda bekas perdarahan baru (*recent bleeding*), dipakai tanda papil putih (*white nipple*). Sedang bila terdapat bekuan darah, harus dibersihkan dengan penyemprotan (*wash*). Diagnosis perdarahan varises tanpa sumber perdarahan lain, dapat digunakan bila ditemukan darah dalam lambung dan/atau endoskopi dikerjakan dalam waktu 24 jam.

Secara endoskopi batasan perdarahan varises adalah: perdarahan dari varises esofagus atau lambung yang tampak pada saat pemeriksaan endoskopi, atau ditemukan adanya varises esofagus yang besar dengan darah di lambung tanpa adanya penyebab perdarahan yang lain. Perdarahan disebut bermakna secara klinik bila kebutuhan transfusi darah 2 unit atau lebih dalam waktu 24 jam sejak pasien masuk rumah sakit, disertai dengan tekanan darah sistolik kurang dari 100 mm Hg, atau penurunan tekanan darah lebih dari 20 mmHg dengan perubahan posisi, dan atau nadi lebih dari 100 kali/menit pada saat masuk rumah sakit.

Sesuai dengan konsensus Baveno (I sampai III) maupun Inggris (UK consensus), untuk menilai beratnya sirosis, dapat digunakan skor *Child-Pugh* (Tabel 4).

Tabel 4. Sistem Skor yang Dipakai Menurut Cara *Child-Pugh*

Kategori	1	2	3
Ensefalopati	0	I/II	III/IV
Asites	(-)	Ringan - sedang	Berat
Bilirubin (mMol/l)	< 34	34 - 51	> 51
Albumin (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
INR	< 1.3	1.3 – 1,5	> 1.5

Menurut sistem skor di atas, kelas A *Child-Pugh,* sesuai dengan skor 6 atau kurang, Kelas B = skor 7 -9, dan kelas C = 10 atau lebih.

Pasien dari kelas A, biasanya meninggal akibat efek perdarahannya sendiri, sementara pasien dengan kelas C kebanyakan akibat penyakit dasarnya. (Rekomendasi kuat tingkat AI).

Untuk menilai derajat besarnya varises, baik konsensus Inggris maupun Baveno I-1990 sampai dengan III-2000, semuanya menganjurkan pemakaian cara yang paling sederhana, yaitu membagi menjadi 3 tingkatan (Tabel 5).

Tabel 5. Pembagian Derajat Varises

Tingkat 1	varises yang kolaps pada saat inflasi esofagus dengan udara.
Tingkat 2	varises antara tingkat 1 dan 3.
Tingkat 3	varises yang cukup untuk menutup lumen esoFagus. (Rekomendasi kuat tingkat CII.)

Dari Konsensus Baveno II-1995, telah disepakati bahwa pada semua pasien sirosis hati seyogyanya secara rutin diperiksa ada tidaknya hipertensi portal, dengan pemeriksaan endoskopi dan USG (sebaiknya dengan doppler), terutama pada pasien yang belum pernah mengalami perdarahan SMBA. Sarana diagnosis yang lain seperti: pengukuran tekanan varises dengan cara langsung, angiografi, dan MRI, hanya dianjurkan untuk keperluan penelitian saja. Dalam Konsensus Baveno II ini ada beberapa kesepakatan baru yang dibuat, antara lain: perdarahan varises baru berarti secara klinik bila memenuhi persyaratan membutuhkan minimal 2 unit darah dalam waktu 24 jam. Sedang perdarahan ulang terjadi bila timbul hematemesis dan atau melena baru, setelah 24 jam keadaan umum pasien stabil (tensi, nadi, Hb, PCV) pasca perdarahan akut.

Konsensus Baveno III-2000 (41) menyebutkan bahwa diagnosis klinik hipertensi portal (CSPH = *clinical significant of portal hypertension*), dapat ditegakkan berdasarkan:

- Meningkatnya gradien tekanan portal di atas batas sekitar 10 mm Hg.
- Adanya varises, perdarahan varises, dan/atau asites, dapat dipakai sebagai dasar adanya hipertensi portal secara klinik (CSPH).

Selain itu, semua pasien sirosis seyogyanya dilakukan skrining secara rutin untuk mengetahui adanya varises pada saat diagnosis awal sirosis dibuat. Pemeriksaan ulang untuk setiap pasien yang dengan atau tanpa tanda-tanda klinik hipertensi portal (CSPH) dapat dilakukan seperti berikut:

- Pada pasien dengan sirosis kompensata tanpa varises, pemeriksaan endoskopi dapat diulangi setiap 2–3 tahun, untuk mengetahui kapan varises mulai timbul.
- Pada pasien dengan sirosis kompensata dengan varises kecil, endoskopi dapat diulangi setiap 1–2 tahun, untuk mengetahui progresivitas pembesaran varises.

Untuk diagnosis perdarahan akut akibat gastropati hipertensi portal (GHP), dibutuhkan pembuktian secara endoskopik adanya lesi yang berdarah aktif. Bila ditemukan varises esofagus atau lambung, endoskopi dapat diulangi dalam waktu 12 – 24 jam. Untuk klasifikasi GHP, Konsensus Baveno II sepakat untuk menggunakan sistem skoring seperti dalam tabel 6. Kriteria untuk menetapkan perdarahan kronik akibat GHP, adalah adanya *fecal blood loss,* penurunan Hb > 2 gram% dalam 3 bulan, dan saturasi transferin yang rendah, disertai adanya GHP pada pemeriksaan endoskopi, tanpa adanya kolopati, duodenopati, supresi sumsum tulang, penyakit ginjal kronik, maupun pamakaian obat-obat antiinflamasi (OAIN).

Tabel 6. Sistem Skoring pada Gastropati Hipertensi Portal Menurut Konsensus Baveno II - 1995 (4)

	Lesi	Skor
1.	**MLP (*Mosaic Like Pattern*)**	
	Ringan	1
	Berat	2
2.	**RM (*Red Marking*)**	
	Terisolasi	1
	Berkonfluen	2
3.	**GAVE (*Gastric Anhral Vascular Ectasis*)**	
	Negatif	0
	Positif	2
	GHP ringan	< 3
	GHP berat	> 4

FAKTOR RISIKO PADA PERDARAHAN PERTAMA

Faktor-faktor predisposisi dan yang memacu terjadinya perdarahan varises, sampai saat ini masih tetap belum jelas. Dugaan bahwa esofagitis dapat memacu terjadinya perdarahan varises telah diabaikan. Pada saat ini faktor-faktor paling penting yang dianggap bertanggung jawab adalah: 1). Tekanan dalam varises; 2). Ukuran varises; 3). Tekanan di dinding varises, dan; 4). Beratnya penyakit hati.

Pada sebagian besar kasus, tekanan portal yang merefleksikan (menunjukkan) tekanan intravarises, dan gradien tekanan vena hepatika (HVPG = *hepatic venous pressure gradient*) lebih besar dari 12 mm Hg, dibutuhkan untuk terjadinya perdarahan varises esofagus; namun tidak ditemukan hubungan lurus antara beratnya hipertensi portal dan risiko terjadinya perdarahan varises. Gradien tekanan vena hepatika (HPVG) menunjukkan tendensi lebih tinggi pada pasien yang mengalami perdarahan, demikian pula pasien yang mempunyai varises yang lebih besar. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa risiko perdarahan varises meningkat dengan makin besarnya ukuran varises.

Dengan menggunakan model *in vitro*, Polio dan Groszmann menunjukkan bahwa pecahnya varises berhubungan dengan tegangan (*tension*) pada dinding varises. Tegangan ini tergantung pada radius varises. Pada model ini, meningkatnya ukuran varises dan mengurangnya tebal dinding varises, menyebabkan varises pecah.

Gambaran endoskopi, seperti bintik kemerahan (*red spots*) dan tanda *wale*, pertama kali dikemukakan oleh Dagradi. Kedua tanda ini digambarkan sebagai sangat penting dalam meramalkan terjadinya perdarahan varises. Dalam penelitian retrospektif di Jepang (*The Japanese Research Society for Portal Hypertension*), Beppu dan kawan-kawan menunjukkan bahwa 80% pasien yang mempunya varises kebiruan (*blue varices*) atau bintik kemerahan (*cherry red spots*) ternyata mengalami perdarahan varises. Hal itu menimbulkan dugaan bahwa keduanya merupakan prediktor penting untuk terjadinya perdarahan varises esofagus pada sirosis.

Kedua penelitian ini - *The North Italian Endoscopic Club* (NIEC) dan data dari Jepang menunjukkan bahwa risiko perdarahan tergantung pada 3 faktor: 1). Beratnya penyakit hati (diukur dengan klasifikasi Child); 2). Ukuran varises, dan; 3). Tanda kemerahan (*red wale markings*).

Penelitian lebih jauh menunjukkan bahwa gradien tekanan vena hepatika (HVPG) dan tekanan intravarises juga merupakan prediktor independen untuk timbulnya perdarahan varises yang pertama.

Sebagai ringkasan, 2 faktor terpenting (utama) yang menentukan risiko perdarahan varises adalah: beratnya penyakit hati dan ukuran varises. Pengukuran gradien tekanan vena hepatika (HPVG) berguna sebagai petunjuk untuk seleksi pasien, guna menentukan cara pengobatan dan responsnya terhadap terapi.

PROGNOSIS PERDARAHAN VARISES AKUT

Angka kematian rata-rata pada serangan perdarahan pertama pada sebagian besar penelitian menunjukkan sekitar 50%. Angka kematian ini berhubungan erat dengan beratnya penyakit hati. Dalam pengamatan rata-rata selama 1 tahun, angka kematian rata-rata akibat perdarahan varises berikutnya adalah sebesar 5% pada pasien dengan *Child* kelas A, 25% pada *Child* kelas B, dan 50% pada *Child* kelas C. Walaupun kreatinin serum dapat dipakai sebagai prediktor ketahanan hidup secara menyeluruh pada beberapa penelitian, klasifikasi Child masih dianggap lebih superior dibanding prediktor-prediktor lain, dalam menentukan mortalitas dalam 6 minggu atau 30 hari setelah perdarahan pertama.

Vinel dan kawan-kawan menunjukkan bahwa HVPG dapat dipakai sebagai prediktor ketahanan hidup, bila diukur 2 minggu setelah perdarahan akut. Masih belum jelas, apakah perdarahan aktif pada saat pemeriksaan endoskopi dapat dipakai sebagai prediktor mortalitas. Namun perdarahan aktif pada saat endoskopi ini dapat dipakai sebagai prediktor terjadinya perdarahan ulang yang lebih awal. Risiko kematian menurun dengan cepat sesudah perawatan di rumah sakit, demikian pula risiko kematian ini menjadi konstan sekitar 6 minggu setelah perdarahan.

Indeks hati (Tabel 7) juga dapat dipakai sebagai petunjuk untuk menilai prognosis pasien hematemesismelena yang mendapat pengobatan secara medik. Dari hasil penelitian sebelumnya, pasien yang mengalami kegagalan hati ringan (indeks hati 0 – 2), angka kematian antara 0 – 16%, sementara yang mempunyai kegagalan hati sedang sampai berat (indeks hati 3 – 8) angka kematian antara 18 – 40%.

Tabel 7. Indeks Hati untuk Menilai Prognosis Pasien Hematemesis Melena yang Mendapat Terapi Medik (Hernomo K, Thesis, 1983)

Pemeriksaan	0	1	2
1. Albumin (g %)	> 3.6	3.0 – 3.5	< 3.0
2. Bilirubin (mg %)	< 2.0	2.0 – 3.0	> 3.0
3. Gangguan kesadaran	-	minimal	+
4. Asites	-	minimal	+

1. Kegagalan hati ringan = indeks hati 0 – 3
2. Kegagalan hati sedang = indeks hati 4 – 6
3. Kegagalan hati berat = indeks hati 7 – 10

PROFILAKSIS PRIMER (*PRIMARY PROPHYLAXIS*)

Karena 30-50% pasien dengan hipertensi portal akan mengalami perdarahan dari varises, dan sekitar 50% akan meninggal akibat efek perdarahan pertama, tampaknya sangat rasional untuk membuat panduan pengobatan profilaksis untuk mencegah terjadinya varises, juga perdarahan varises. Namun sebagian besar penelitian yang dipublikasi tidak mempunyai cukup data untuk menunjukkan cara pengobatan mana yang paling efektif.

Bedah pintasan profilaksis telah banyak dicoba dengan cara acak, penelitian dengan metaanalisis menunjukkan keuntungan yang bermakna dalam menekan perdarahan varises, tetapi ternyata juga menunjukkan peningkatan risiko terjadinya ensefalopati hepatik dan mortalitas pada pasien yang dilakukan operasi pintasan. Inokuchi dan kawan-kawan berhasil menunjukkan penurunan yang bermakna dalam perdarahan varises dan mortalitas pada pasien yang mendapat pengobatan dengan berbagai macam prosedur devaskularisasi. Namun ada sejumlah masalah yang berhubungan dengan interpretasi penelitian ini, karena tiap-tiap senter (ada 22 pusat penelitian) ternyata menggunakan teknik devaskularisasi yang berbeda-beda. Hasil penelitian ini masih membutuhkan konfirmasi lebih jauh.

Panduan utama penggunaan obat farmakologi sebagai profilaksis primer perdarahan varises masih tetap propanolol, yang terbukti dapat menurunkan gradien tekanan portal, menurunkan aliran darah vena azigos, dan juga tekanan varises. Efek ini disebabkan karena vasokonstriksi splanknik dan penurunan volume semenit. Hasil metaanalisis menunjukkan bahwa risiko perdarahan lebih rendah secara bermakan, namun untuk angka kematian hanya berbeda sedikit. Perhatian terhadap pemakaian vasodilator, seperti isosorbid mononitrat tumbuh karena dalam penelitian terbukti bahan ini dapat menekan tekanan portal sama efektifnya dengan propanolol. Kombinasi nadolol dan isosorbid mononitrat telah dibandingkan dengan nadolol sebagai obat tunggal, dalam penelitian acak terkontrol. Ternyata terapi kombinasi dapat menekan frekuensi perdarahan secara bermakna, tetapi tidak berbeda dalam angka kematian pasien.

Terdapat bukti-bukti yang kuat bahwa penurunan denyut nadi istirahat sebesar 25% dengan penghambat beta (propanolol, atenolol, atau nadolol) dapat mencegah perdarahan pertama, karena penurunan ini berhubungan langsung dengan penurunan tekanan portal. Isosorbide-5-mononitrate 2 x 40 mg, dalam penelitian yang belum terlalu banyak, efektif juga untuk mencegah perdarahan yang pertama. Masih dibutuhkan metodologi penelitian yang lebih baik untuk menetapkan siapa saja yang mempunyai risiko yang paling tinggi untuk berdarah, sehingga dengan demikian dapat diketahui siapa saja yang paling diuntungkan untuk pengobatan profilaksis. Metodologi yang lebih baik juga dibutuhkan untuk menetapkan obat mana yang efektif untuk menurunkan tekanan portal.

Endoskopi juga telah dipakai sebagai salah satu teknik untuk mencegah perdarahan varises. ***Sklero Terapi Endoskopi (STE)*** telah dipakai sejak beberapa tahun untuk pengobatan perdarahan varises, namun akhir-akhir ini tidak dianjurkan lagi sebagai pengobatan profilaksis karena kurang efektif. ***Ligasi varises endoskopi (LVE)*** mungkin bermanfaat untuk pengelolaan perdarahan varises akut, tetapi untuk pengobatan profilaktik masih belum banyak dipakai, sehingga efektivitasnya juga masih perlu dibuktikan.

Pada saat ini skleroterapi endoskopi (STE) belum dapat direkomendasi sebagai terapi profilaksis untuk perdarahan varises pada pasien sirosis. Sarin dan kawan-kawan membandingkan terapi ligasi varises (LVE) dengan tanpa terapi aktif dengan cara acak, dan hasilnya menunjukkan terjadi penurunan secara bermakna perdarahan varises pada pasien yang mendapat pengobatan LVE. Sementara angka kematian tidak berbeda. Penelitian selanjutnya yang menyangkut 120 pasien, menunjukkan hasil yang sama. LVE juga telah dibandingkan dengan propanolol dalam penelitain secara acak, hasilnya menunjukkan bahwa LVE dapat menekan frekuensi perdarahan pertama, namun tidak mempengaruhi angka kematian.

Sesuai dengan rekomendasi Inggris, juga rekomendasi Baveno III-2000, metode profilaksis primer yang paling baik dan efektif adalah:

- Terapi farmakologi dengan *propranolol* merupakan modalitas terapi terbaik yang ada pada saat ini. (Rekomendasi tingkat AI.)
- *Tujuan pengobatan dengan propranolol:* Menurunkan gradien tekanan vena hepatika (HVPG = *hepatic venous pressure gradient*) menjadi kurang dari 12 mm Hg. (Rekomendasi tingkat AI).
- *Dosis:* Mulai dengan dosis 2 x 40 mg, dinaikkan hingga 2 x 80 mg bila perlu. Pemakaian *long acting* propranolol dalam dosis 80 atau 160 mg dapat dipakai untuk memperbaiki ketaatan pasien. (Rekomendasi tingkat AI)
- Pada kasus di mana terdapat kontraindikasi atau terjadi intoleransi tehadap propanolol, pengobatan LVE merupakan pilihan utama (Rekomendasi tingkat AI.)
- Dalam situasi di mana baik propanolol maupun LVE tidak dapat digunakan, isosorbide mononitrate dapat dipakai sebagai obat pilihan utama (2 x 20 mg). (Rekomendasi tingkat BI.)

1. **Siapa yang harus dilakukan surveilans untuk perdarahan varises ?**
   - Semua pasien dengan sirosis sebaiknya dikerjakan endoskopi pada saat diagnosis dibuat. (Rekomendasi tingkat CI.)
2. **Berapa kali pasien sirosis harus di endoskopi ?**
   - Bila pada saat endoskopi pertama tidak ditemukan varises, pasien sirosis harus dilakukan endoskopi berkala dengan jarak 3 tahun sekali. (Rekomendasi tingkat AII.)
   - Bila ditemukan varises kecil pada saat diagnosis dibuat, pasien harus dilakukan endoskopi berkala setiap tahun sekali. (Rekomendasi grade aii.)
3. **Pasien sirosis mana yang harus diberi profilaksis primer ?**
   - Bila dibuat diagnosis varises tingkat 3, pasien harus mendapat profilaksis primer, tanpa melihat beratnya gangguan faal hati pasien (Rekomendasi tingkat AI.)

- Bila pasien mempunyai varises tingkat 2, dengan gangguan faal hati Child kelas B atau C, mereka harus mendapat profilaksis primer. (Rekomendasi tingkat BI).

PENATALAKSANAAN AWAL *(INITIAL MANAGEMENT)*

Langkah pertama yang paling penting dalam pengelolaan perdarahan varises akut adalah segera mulai resusitasi dan proteksi jalan napas untuk mencegah terjadinya aspirasi. Endoskopi dini dapat mengevaluasi saluran cerna bagian atas secara lebih akurat untuk membuat diagnosis sumber perdarahan, serta menentukan pengobatan secara tepat.

Di negara-negara maju, setiap pasien dengan perdarahan akut saluran makan bagian atas (SMBA), terutama perdarahan varises, dianjurkan diawasi di rumah sakit, bila perlu di ruangan perawatan intensif, walaupun perdarahan tampaknya ringan. Bila ada Tim Hipertensi Portal, sebaiknya Tim tersebut telah dilibatkan sejak awal perawatan pasien. Setelah keadaan umum pasien stabil, segera dilakukan pemeriksaan endoskopi darurat untuk menetapkan penyebab perdarahan dan menentukan pengobatan yang tepat.

Konsensus Baveno III-2000 (41) merekomendasikan bahwa pemberian darah harus dikerjakan secara hati-hati dan lebih konsernatif, dengan menggunakan sel darah yang dipadatkan (PRC = *packed red cell*), cukup untuk mempertahankan hematokrit antara 25 – 30%, dan pemberian cairan pengganti plasma (*plasma expander*) untuk mempertahankan hemodinamik yang stabil. Mengenai pemberian obat-obat koagulopati dan pengobatan terhadap trombositopeni, masih diperlukan data yang lebih banyak. Adanya infeksi harus dipertimbangkan pada semua pasien. Karena itu pemberian antibiotika profilaksis seyogyanya dilakukan sebagai bagian pengobatan rutin untuk semua pasien pada saat masuk rumah sakit.

Intervensi awal untuk setiap pasien dengan perdarahan akut adalah pemasangan akses intravena yang baik, selanjutnya mulai dengan penggantian volume darah yang hilang (*volume replacement*). Hampir pada semua pasien, tindakan ini dapat dimulai dengan cairan kristaloid, diikuti dengan transfusi darah. Bila pasien masih berdarah aktif, dan diketahui kemungkinan besar ada hipertensi portal, vasopressin atau *octreotide* dapat diberikan dalam dosis empirik sebagai usaha untuk menurunkan tekanan portal dengan cepat. Dengan demikian dapat menurunkan risiko atau menghentikan perdarahannya. **Vasopressin** diberikan dalam dosis 0.1-1.0 unit/menit, meskipun dosis di atas 0.6 unit/menit masih diragukan efektifitasnya. Obat ini dapat menimbulkan vasokonstriksi bermakna, yang dapat menyebabkan iskemi atau nekrosis organ. Pasien dengan penyakit pembuluh darah koroner atau penyakit pembuluh darah perifer, merupakan kontraindikasi pemberian obat ini. Pemberian nitrogliserin intravena dalam dosis 0.3 mg/menit, atau secara sublingual, maupun transdermal (*patch*) dapat ditambahkan pada vasopressin untuk menurunkan risiko terhadap komplikasi pada jantung dan pembuluh darah. **Octreotide** (analog sintetik dari somatostatin) dapat menurunkan tekanan portal tanpa menimbulkan efek samping seperti pada vasopressin. Penelitian menunjukkan bahwa dosis efektif octreotide adalah 25-200 mcg/jam secara intravena, dengan atau tanpa didahului bolus 50 - 100 mcg. Plasma segar beku (FFP = fresh frozen plasma) dapat diberikan pada pasien yang terus berdarah yang menunjukkan PPT yang memanjang. Demikian pula tombosit (TC = *thrombocyte concentrate*) dapat diberikan bila trombosit < 50,000/ml dan perdarahan masih berlangsung.

Pasien dengan ensefalopati, intoksikasi, atau gangguan mental/kesadaran yang lain, perlu dilakukan pemasangan intubasi endotrakheal sebelum pemeriksaan endoskopi, atau prosedur invasif lain, karena risiko aspirasi cukup tinggi. Setiap pasien dengan perdarahan varises mempunyai tambahan risiko tinggi untuk mengalami efek samping yang lebih berat, bila terjadi komplikasi seperti aspirasi pneumonia atau infeksi. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa pasien dengan sirosis yang mengalami perdarahan, menunjukkan perbaikan perjalanan klinik dengan pemberian antibiotika profilaksis (amoksisilin-asam klavulanik dan siprofloksasin).

PENGOBATAN DEFINITIF *(DEFINITIVE THERAPY)*

Pipa **Sengstaken-Blakemore (SB *tube*)** dengan modifikasi Minnesota (dengan penambahan lubang aspirator di atas balon esofagus) dapat dipakai untuk mengatasi perdarahan varises esofagus atau varises lambung di daerah proksimal, namun harus dipastikan dulu sumber perdarahannya. SB tube harus dipasang secara tepat dan dengan pengawasan (*monitoring*) yang ketat, karena risiko kemungkinan terjadinya komplikasi yang sedang sampai berat. Pada umumnya dianjurkan untuk melakukan inflasi balon esofagus maupun lambung pada awalnya, dan segera dilakukan deflasi dalam waktu 12 – 24 jam, untuk menghindari kerusakan mukosa. Sekali balon dikempeskan, dianjurkan untuk segera dilakukan pengobatan lanjutan untuk mencegah perdarahan ulang, karena perdarahan ulang setelah pengempesan SB tube terjadi sekitar 80% atau lebih. Beberapa pengobatan definitif termasuk antara lain: terapi endoskopi (STE atau LVE), embolisasi transhepatik atau transmesenterik (minilaparotomi), operasi (pintasan/

shunt, ligasi, devaskularisasi), ***Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts (TIPS),*** atau *orthotopic liver transplantation* (OLT).

Terapi definitif awal yang terpilih adalah **STE atau LVE**. Baik penyuntikan bahan sklerosan (1.5% *sodium tetradecyl sulfate* atau 5% *ethanolamine oleate*) dan pemasangan ligator pada varises esofagus, terbukti dapat mencegah perdarahan ulang varises dan memperpanjang ketahanan hidup pasien (survival). Untuk mencapai tujuan ini, pasien harus diterapi secara berkala dan teratur, dengan pengobatan awal selanjutnya dengan interval 1 – 2 minggu sampai varises dapat dieradikasi. Makin cepat eradikasi tercapai, makin baik hasil prevensi perdarahannya. Sayangnya, STE mempunyai banyak efek samping seperti: demam, nyeri dada, mediastinitis, efusi pleura, tukak esofagus yang dalam, perforasi esofagus, dan striktur). LVE lebih efektif dari pada STE, mempunyai efek samping jauh lebih sedikit, juga menunjukkan perdarahan ulang yang lebih sedikit serta mortalitas yang lebih baik dibanding STE. Dengan pemakaian ligator ganda (*multiple ligators*), pemakaian *overtube* dapat dikurangi bahkan dihindari, sehingga LVE menjadi lebih aman dan lebih cepat.

Embolisasi radiologik pada arteri koronaria gastrika dan kolateralnya, yang memberi pasokan pada varises yang berdarah, dapat menghentikan perdarahan secara efektif. Namun pendekatan transhepatik menjadi sulit pada hati yang sangat sirotik, keras, dan disertai asites, dan dapat menimbulkan risiko komplikasi yang sangat tinggi. Pendekatan lewat vena transmesenterik tampaknya dapat mengatasi masalah ini, namun membutuhkan insisi kecil, yang tetap masih dapat memberi tambahan komplikasi. Tindakan bedah mempunyai hasil yang sangat bervariasi. Devaskularisasi lambung bagian proksimal dan esofagus, dengan atau tanpa transeksi esofagus, mempunyai beberapa keuntungan, namun tindakan ini belum dapat diterima secara luas sebagai tindakan yang aman dan efektif. Pintasan portosistemik dengan bermacam cara, sangat efektif untuk menghentikan perdarahan, tetapi mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang bermakna, khususnya pada pasien dengan *Child C*. Pintasan mesokaval (H-graft) dan splenorenal distal (Warren) telah dikembangkan untuk menekan angka ensefalopati pasca pintasan. Meskipun hasilnya cukup lumayan, pada beberapa kasus pintasan ini dapat mengalami pembuntuan (*clotting*), sehingga ensefalopati tetap dapat timbul di kemudian hari.

Pengenalan prosedur TIPS menambah perbaikan dan makin banyaknya variasi pilihan pengobatan pada pasien yang mengalami kegagalan dengan pengobatan endoskopi. Di tangan seorang radiolog yang handal atau terlatih, kesuksesan prosedur TIPS dapat mencapai 95% kasus. Pintasan ini dapat menurunkan tekanan portal secara efektif sampai <12 mmHg, sehingga dapat menekan angka perdarahan ulang cukup tinggi. Pintasan ini juga tetap mempunyai risiko untuk buntu, karena itu perlu di monitor secara berkala dengan USG atau dengan venografi, pada banyak kasus. Dengan demikian, TIPS sering dianggap sebagai jembatan emas menuju ke transplantasi hati. Prosedur ini juga dapat digunakan pada pasien yang bukan kandidat transplantasi, yang menginginkan untuk kembali, untuk manajemen tindak lanjut. Sayangnya, ensefalopati cukup sering dijumpai pasca TIPS, yang membatasi penggunaan cara ini, khususnya pada pasien dengan fungsi hati yang jelek. Transplantasi hati masih tetap merupakan pilihan paling baik untuk pasien dengan perdarahan varises yang tidak terkontrol.

Adanya varises lambung merupakan situasi yang lebih sulit untuk diatasi, karena biasanya tidak mudah dieradikasi baik dengan STE maupun LVE. STE dengan jumlah sklerosan yang banyak dikatakan sedikit lebih baik daripada dengan dosis standard, namun hasilnya tetap lebih jelek dibandingkan dengan hasil pengobatan pada varises esofagus. Kombinasi STE + LVE dilaporkan efektif pada pasien dengan varises terisolasi di daerah kardia lambung. Pasien-pasien ini membutuhkan pengobatan supresi asam lebih banyak setelah pemasangan ligator, untuk menghindari dislokasi ligator lebih awal. Penyuntikan bahan lem atau *glue* (sianoakrilat) ke dalam varises lambung cukup efektif, tapi bahan ini belum tersedia di AS. Pasien-pasien seperti ini seyogyanya disiapkan untuk pemasangan pintasan lebih awal, dibanding pasien dengan perdarahan varises esofagus.

Tempat: Di mana Monitoring Hemodinamik Ada dan Bisa Dikerjakan. (Rekomendasi tingkat BIII.)

Cara :

- Kanula perifer No 16, paling sedikit 2.
- *Cross match* untuk 6 unit darah.
- Perbaikan waktu protrombin, jumlah trombosit.
- Akses CVC (*central venous catheter*).
- Proteksi jalan napas dengan intubasi elektif :
  - I Perdarahan varises yang berat tak terkontrol;
  - II Ensefalopati berat;
  - III Tak mampu mempertahankan saturasi oksigen di atas 90%;
  - IV Pneumonia aspirasi. (Rekomendasi tingkat BIII.)

Sesuai dengan rekomendasi Inggris: idealnya pasien dengan perdarahan varises seyogyanya dirawat di unit dimana tenaga yang ada sudah familiar dengan pengelolaan pasien dan penggunaan semua alat-alat untuk intervensi secara rutin. (Rekomendasi tingkat CII.)

1. Resusitasi

2. Saat Melakukan Endoskopi

- Secepat mungkin begitu hemodinamiknya stabil. (Rekomendasi tingkat BIII.)

3. Mengatasi Perdarahan

- LVE (ligasi varises endoskopik) merupakan pilihan pertama. (Rekomendasi tingkat AI.)
- Bila LVE sulit karena perdarahan yang masif dan terus berlangsung, atau teknik tidak memungkinkan, STE dapat dikerjakan (Rekomendasi tingkat AI.)
- Bila endoskopi tidak memungkinkan, pemberian vasokonstriktor seperti *octreotide* atau *glypressin*, atau pemasangan pipa Sengstaken (dengan pengawasan yang ketat), dapat dikerjakan sambil menunggu tindakan yang lebih definitif. (*Recommendation grade* AI.)

4. Kegagalan Mengatasi Perdarahan Aktif

- Dalam keadaan di mana perdarahan sulit dikontrol, pipa Sengstaken dapat dipasang, sampai pengobatan lanjutan seperti terapi endoskopi, TIPSS, atau tindakan bedah dapat dikerjakan. (Rekomendasi tingkat BI.)
- Pada saat ini konsultasi kepada spesialis harus segera dikerjakan, dan bila mungkin juga pemindahan pasien ke unit spesialis yang lebih pengalaman dalam menangani keadaan seperti ini. (Rekomendasi tingkat BII.)
- Modalitas pengobatan seperti antara lain, intervensi bedah seperti transeksi esofagus atau TIPSS harus ditetapkan dulu berdasarkan pengalaman serta tersedianya spesialis yang biasa mengerjakan tindakan tersebut di pusat rujukan yang dituju. (Rekomendasi tingkat BII.)

PENGOBATAN JANGKA PANJANG/PROFILAKSIS SEKUNDER (*SECONDARY PROPHYLAXIS)*

Sementara terapi endoskopi secara berkala dapat menimbulkan eradikasi varises, menekan perdarahan ulang, dan memperbaiki ketahanan hidup (*survival*) pasien sirosis, tindakan ini khususnya hanya terbatas pada pasien dengan *Child* A dan B. Sampai saat ini belum ada satu penelitian pun yang menunjukkan perbaikan ketahanan hidup pada pasien *Child* C, bahkan pada beberapa penelitian pengurangan perdarahan ulangpun tidak terbukti. Demikian pula pada perbandingan endoskopi versus prosedur pintasan pada pasien *Child* C. Karena itu sampai saat ini masih belum terbukti secara jelas, dari sekian banyak variasi pilihan pengobatan, tindakan apa yang paling terpilih, khususnya dalam hal *cost effectivity*. Tampaknya pilihan terapi terbaik saat ini masih tergantung pada: tersedianya sarana serta tenaga terlatih, serta kondisi pasien secara keseluruhan.

Penurunan tekanan portal secara medik (dengan bantuan obat), telah terbukti dapat menurunkan risiko perdarahan ulang. Tindakan ini dapat dikerjakan dengan pengobatan tunggal atau dengan kombinasi terapi endoskopi, untuk mendapatkan hasil maksimal dalam hal perbaikan ketahanan hidup dan mengurangi perdarahan ulang. Penghambat beta merupakan obat yang biasanya digunakan untuk menurunkan tekanan portal, namun efeknya hanya dapat diperkirakan saja, mengingat tidak ada tindakan non-invasif yang dapat dipakai untuk mengukur tekanan portal. Tujuan baku yang hendak dicapai adalah penurunan nadi pada saat istirahat sebesar 25%, dengan menggunakan propanolol, atenolol, atau nadolol. Hasil yang lumayan juga telah dibuktikan dengan penggunaan isosorbid-5-mononitrat (ISMN) 40 mg, 2 kali sehari. Hasilnya mungkin akan lebih baik bila dilakukan kombinasi antara penghambat beta + isosorbid. Bila varises telah mengalami eradikasi dengan STE atau LVE, pengobatan medis dapat dihentikan, kecuali terjadi masalah lain, seperti timbulnya *portal hypertensive gastropathy.*

Sesuai dengan rekomendasi Inggris, profilaksis sekunder untuk perdarahan varises pada sirosis dapat dilakukan dengan cara-cara berikut

Ligasi Varises Endoskopik (LVE)

- Setelah perdarahan aktif varises dapat diatasi, varises harus dieradikasi dengan cara endoskopik. Pilihan pertama adalah LVE. (Rekomendasi tingkat AI.)
- Dianjurkan setiap varises diligasi dengan 1 ligator setiap minggu sampai varises menghilang. (Rekomendasi tingkat BII.)
- Pemakaian *over tube* sebaiknya dihindari karena dapat menambah komplikasi. (Rekomendasi tingkat BII.)
- Setelah varises berhasil dieradikasi, pasien harus tetap diikuti dengan endoskopi berkala setiap 3 bulan dan 6 bulan. Bila terjadi varises baru, segera dilakukan eradikasi ulang. (Rekomendasi tingkat AII.)

Skleroteterapi Endoskopik (STE)

- Bila LVE tidak memungkinkan, STE dapat dikerjakan. (Rekomendasi tingkat BI.)
- Bahan sklerosan yang dipakai tergantung persediaan yang ada.
- Interval antara pengobatan sama seperti LVE di atas. (Rekomendasi tingkat AII.)

Penghambat Beta Non-selektif dengan atau Tanpa Terapi Endoskopik

- Kombinasi STE dengan penghambat beta non-selektif, maupun beta bloker tunggal, dapat digunakan. Bila yang dipilih yang terakhir, maka sebaiknya dlakukan pemeriksaan pengukuran HVPG, untuk memastikan bahwa pengobatan tersebut berhasil menurunkan tekanan HVPG di bawah 12 mm Hg. (Rekomendasi tingkat AII.)

TIPSS (*Tranjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunt*)

- TIPSS lebih efektif dibanding terapi endoskopik dalam menekan perdarahan ulang varises esofagus, tetapi tidap dapat memperbaiki ketahanan hidup pasien, dan sering diikuti ensefalopati hepatik. Tindakan ini hanya dikerjakan pada pusat tertentu yang mempunyai fasilitas untuk tindakan ini. (Rekomendasi tingkat AI.)

VARISES LAMBUNG

Khusus untuk varises lambung, rekomendasi Inggris menganjurkan cara-cara pengelolaan sebagai berikut:

Klasifikasi Varises Lambung

Primer. Varises lambung dapat dideteksi dengan pemeriksaan endoskopi. **Sekunder.** Varises lambung yang timbul dalam waktu 2 tahun setelah eradikasi varises esofagus.

Macam-macam (tipe) Varises Lambung. 1. *Gastro-oesophageal varice*s tipe 1 dan 2 (GOV): varises lambung yang merupakan lanjutan varises esofagus dan biasanya timbul di daerah kurvatura minor dan fundus. 2. *Isolated gastric varices* tipe 1 dan 2 (IGV): varises lambung yang bukan merupakan lanjutan varises esofagus, dan biasanya timbul di daerah fundus atau di tempat manapun di lambung, termasuk korpus, antrum, pilorus, dan duodenum. (Rekomendasi tingkat BII.)

Pengelolaan Perdarahan Aktif Varises Lambung

Varises Gastro-oesophageal. Pengobatan sama dengan varises esofagus. (Rekomendasi tingkat BII.)

Isolated gastric varices (IGC). 1. Pengobatan awal: STE dengan bahan sklerosan khusus: butyl-cyanoacrylate, atau thrombin. (Rekomendasi tingkat BII.), 2. Bila terjadi kegagalan, tamponade balon Sengstaken-Blakemore. (Rekomendasi tingkat BII.) 3. Untuk pengobatan jangka panjang perdarahan varises: TIPSS atau bedah pintasan. (Rekomendasi tingkat BII.)

KESIMPULAN

Diagnosis hipertensi portal secara klinik (CSPH - *clinical significant of portal hypertension*) dapat ditegakkan dengan adanya: varises, perdarahan varises, dan/atau asites. Secara endoskopi batasan perdarahan varises adalah: perdarahan dari varises esofagus atau lambung yang tampak pada saat pemeriksaan endoskopi, atau ditemukan adanya varises esofagus yang besar dengan darah di lambung tanpa adanya penyebab perdarahan yang lain. Pembagian gradasi varises yang paling sederhana yang dianjurkan saat ini adalah dalam 3 tingkatan: kecil, sedang dan besar. Semua pasien sirosis hati seyogyanya dilakukan skrining adanya varises pada saat diagnosis sirosis mulai ditegakkan.

Untuk tata laksana medik **perdarahan akut** varises esofagus, penggunaan obat-obat farmakologik seperti somatostatin dan analognya (octreotide), serta analog vasopressin (Terlipressin atau Glypressin) dan vasopressin + nitrogliserin, masih tetap merupakan obat optimal yang menjadi pilihan pertama, sambil menunggu tindakan yang lebih definitif. Terapi endoskopik, khususnya ligasi varises esofagus (LVE), telah diterima secara luas sebagai sarana pengobatan endoskopik yang definitif untuk menghentikan perdarahan varises akut. Skleroterapi endoskopik (STE) hanya dicadangkan bila LVE tidak mungkin dikerjakan karena sesuatu alasan. Untuk **pencegahan primer** sebelum terjadi perdarahan, dapat diberikan penghambat beta atau nitrat jangka lama, baik sebagai kombinasi atau obat tersendiri, khususnya pada pasien dengan varises esofagus yang besar, atau varises sedang dengan gangguan faal hati sedang sampai berat. Sedang untuk **pencegahan sekunder** perdarahan ulang, skleroterapi endoskopik (STE) dan ligasi varises esofagus (LVE), keduanya telah diterima secara luas sebagai sarana pengobatan endoskopik yang definitif, untuk pencegahan perdarahan ulang, karena dapat dipakai untuk menimbulkan oblitrasi varises esofagus. Untuk mendapatkan efek yang lebih maksimal, diharapkan kombinasi terapi endoskopik dan farmakologik, akan merupakan pilihan pengobatan yang ideal di masa depan.

REFERENSI

Alexandrino P, Alves MM, Fidalgo P, *et al.* Is sclerotherapy the first choice treatment for active variceal bleeding in cirrhotic patients? Final report of a randomised clinical trial. *J Hepatol.*1990;11(suppl):S1.

Andreani T, Poupon RE, Balkau BJ, *et al.* Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: Results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology* 1990;12:1413-19.

Angelico M, Carli L, Piat C, *et al.* Isosorbide-5-mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1460-65.

Bosch J, Groszman RJ, Garcia-Pagan JC, *et al.* Association of transdermal nitroglycerin to vasopressin infusion in the treatment of variceal hemorrhage: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 1989;10:962-8.

Conn HO, Grace ND, Bosch J, *et al.* Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophagogastric varices: A multicenter, randomized controlled clinical trial. *Hepatology* 1991;13:902-12.

D'Amico G, Traina M, Vizzini G, et al. Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis. A randomized clinical trial. J

Hepatol. 1994;20:206-12.

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology.* 1995;22:332-54.

De Franchis R, Primignani M, Arcidiacono PG, *et al.* Prophylactic sclerotherapy in high-risk cirrhotics selected by endoscopic criteria: A multicenter randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1991;101:1087-93.

De Franchis R. Developing concensus in portal hypertension. *J Hepatol* 1996;**25**:390-4.

Freeman JG, Cobden MD, Record CO. Placebo-controlled trial of terlipressin (glypressin) in the management of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 1989;11:58-60.

Groszmann RJ, Kravetz D, Bosch J, *et al.* Nitroclycerin improves the hemodynamic response to vasopressin in portal hypertension. *Hepatology.* 1982;2:757-62.

Hernomo K., Indrawan D, Nizam O, Pangestu A dan Iswan A.N. Pengalaman pengobatan somatostatin pada perdarahan saluran makan bagian atas di Surabaya. *Buletin PGI-PPHI-PEGI Cabang Surabaya* 1994; 1: 40.

Hernomo K. Pengalaman klinik dengan octreotide pada perdarahan akut saluran makan bagian atas. *Medika.* 1994; 20 : 22.

Hernomo, K. Perbandingan analog somatostatin dan vasopresin pada perdarahan akut varises esofagus. Penelitian prospektif secara acak. *Bul. PGI-PPHI-PEGI Cabang Surabaya* 1995; 2 : 41.

Fleig WE, Stance EF, Hunecke R, *et al.* Prevention of recurrent bleeding in cirrhotics with recent variceal hemorrhage: Prospective, randomized comparison of propranolol and sclerotherapy. *Hepatology* 1987;7:355-61.

Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IAD. Meta-analysis of the value of propranolol in the prevention of variceal haemorrhage. *Lancet.* 1990;336:153-6.

Hernomo K. Pengelolaan perdarahan masif varises esofagus pada sirosis hati. *Thesis.* Surabaya:Airlangga University Press;1983.

Hernomo, K. Penatalaksanaan perdarahan varises esofagus. In:Suyono HS.etal.eds. Buku ajar ilmu penyakit dalam.3rd ed.vol II.Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001.p.158.

Hernomo, K. Hipertensi Portal. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam,* Jilid 1, Edisi ke 3, Editor : Sjaifoellah Noer HM dkk., Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 1996, hal. 280.

Inokuchi K, Sugimachi K, Sato T, *et al.* Improved survival after prophylactic portal nondecompression surgery for esophageal varices: A randomized clinical trial. *Hepatology* 1990;12:1-6

Italian Multicenter Project for Propranolol in Prevention of Bleeding. Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. Final report of a multicenter randomized trial. *J Hepatol.* 1989;9:75-83.

Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2000;**46**(Suppl 3):iii1-iii15.

Lay CS, Tsai YT, Teg CY, *et al.* Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology.* 1997;25:1346-50.

Lebrec D, Poynard T, Capron JP, *et al.* Nadolol for prophylaxis of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A randomized trial. *J Hepatol.* 1988;7:118-25.

Merkel C, Marin R, Enzo E, *et al.* Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Gruppo-Triveneto per L'ipertensione portale. *N Engl J Med.* 1996;334:1624-29.

Navasa M, Chesta J, Bosch J, Rodes J. Reduction of portal pressure by iso-sorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis. Effects upon splanchnic and systemic haemodynamics and liver function. *Gastroenterology.* 1989;96:1110-8.

New Italian Endoscopic Club (NIEC) for the study and therapy of esophageal varices. Definitions, methodology, and therapeutic strategies in portal hypertension. BAVENO III - portal hypertension into the third millenium. 3rd Baveno International Consensus Workshop and 1st Postgraduate Course. Lake Maggiore, Italy, April 12 - 14, 2000.

North Italian Endoscopic Club (NIEC) for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of first variceal haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-9

Pascal JP, Cales P and Multicentre Study Group. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med.* 1987;317:856-61.

Piai G, Cipolletta L, Claar M, *et al.* Prophylactic sclerotherapy of high-risk esophageal varices: Results of a multicentric prospective controlled trial. *Hepatology.* 1988;8:1495-1500.

Prada A, Bortoli A, Minoli G, Carnovali M, Colombo E, Sangiovanni A. Prediction of oesophageal variceal bleeding: Evaluation of the beppu and North Italian Endoscopic Club scores by an independent group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:1009-13.

Sarin SK, Guptan RKC, Jain AK, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:337-42.

Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med.* 1999;340:988-93.

Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal Variceal Haemorrhage. *New Engl J Med.* 2001; 345:669-81.

Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. Hepatology. 1993;18:61-5.

Siringo S, McCormick PA, Mistry P, Kaye G, McIntyre N, Burroughs AK. Prognostic significance of the white nipple sign in variceal bleeding. *Gastrointest Endos* 1991;37:51-5.

Soderlund C, Magnusson I, Torngren S, Lundell L. Terlipressin (triglycyl-lysine vasopressin) controls acute bleeding oesophageal varices. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25:622-30.

The PROVA Study Group. Prophylaxis of first hemorrhage from oesophageal varices by sclerotherapy, propranolol or both in cirrhotic patients. A randomised multicenter trial. *Hepatology.* 1991;14:1016.

Triger DR, Smart HL, Hosking SW, Johnson AG. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices: Long-term results of a single-center trial. *Hepatology.* 1991;13:117-23.

Tsai YT, Lay CS, Lai KH, *et al.* Controlled trial of vasopressin plus nitroglycerin vs vasopressin alone in the treatment of bleeding esophageal varices. *Hepatology*1986;6:406-9.

VA Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled for esophageal varices: results of a randomized multicenter clinical trial. *Hepatology* 1994;20:618-25.

562

TROMBOSIS ARTERIAL TUNGKAI AKUT

Murnizal Dahlan

PENDAHULUAN

Trombosis adalah istilah yang umum dipakai untuk sumbatan pembuluh darah, baik arteri maupun vena. Istilah lain adalah emboli. Sebetulnya perbedaan keduanya adalah dalam proses terjadinya, sedangkan manifestasi klinik, gejala serta tindakannya praktis tidak berbeda. Trombosis adalah terbentuknya masa dari unsur darah di dalam pembuluh darah vena atau arteri pada makhluk hidup. Trombosis hemostasis yang bersifat *self-limited* dan terlokalisir untuk mencegah hilangnya darah yang berlebihan merupakan respons normal tubuh terhadap trauma akut vaskular. Sedangkan trombosis patologis seperti trombosis vena dalam (TVD), emboli paru, trombosis arteri koroner yang menimbulkan infark miokard, dan oklusi trombotik pada serebrovaskular merupakan respons tubuh yang tidak diharapkan terhadap gangguan akut dan kronik pada pembuluh darah dan darah. Pada topik ini, pembicaraan dibatasi pada trombosis arterial tungkai akut.

Ahli bedah vaskular berperanan untuk mengeluarkan trombus yang sudah terbentuk yaitu trombektomi

Penyebab/Kausa

Bisa lokal di tempat/tungkai bersangkutan atau proksimalnya. Sebagian besar adalah kelainan di jantung seperti kelainan katup, infark jantung, fibrilasi atrium dan lain-lain. Bisa pula karena aneurisma aorta, bila trombusnya lepas dan bergerak ke tungkai. Trombus yang bergerak ini disebut embolus. Sistem hemostasis terdiri dari 6 komponen utama yaitu trombosit, endotel vaskular, faktor protein plasma prokoagulan, protein antikoagulan, protein fibrinolitik dan protein antifibrinolitik. Semua komponen hemostasis ini harus ada dalam jumlah yang cukup pada lokasi yang tepat untuk mencegah hilangnya darah yang berlebihan setelah trauma vaskular, dan pada saat yang sama, mencegah terjadinya trombosis yang patologis.

Pada kepustakaan, bisa juga karena emboli udara atau DVT, dimana embolus bisa ke aorta melalui foramen ovale yang tidak menutup dan menimbulkan trombus akut ditungkai.

Ada 3 hal yang menjadi penyebab timbulnya trombus ini, yaitu; kondisi dinding pembuluh darah (endotel), aliran darah yang melambat/stasis atau komponen yang terdapat di dalam darah sendiri berupa peningkatan koagulabilitas (triad Virchow).

Gejala Klinik

Gejala klinik sangat bervariasi dari yang ringan sampai berat. Apakah yang terkena arteri yang besar/utama atau cabang-cabangnya. Apakah kolateral cukup banyak, karena prognosis tergantung pada arteri mana yang terlibat dan yang penting adalah ketepatan dan kecepatan dokter bertindak. Gejala pertama biasanya adalah rasa nyeri pada tungkai bersangkutan. Bisa nyeri hebat, bila daerah yang terkena cukup luas. Pada pasien muda, biasanya kejadiannya lebih akut, rasa nyeri lebih hebat, tetapi justru prognosisnya lebih baik, karena pembuluh darah relatif baik. Pada pasien yang lebih tua, dimana sudah terjadi kelainan kronis arteri, bila timbul trombosis akut biasanya tidak begitu jelas gejalanya dan nyerinya tidak begitu hebat. Pada pasien ini justru prognosisnya lebih buruk.

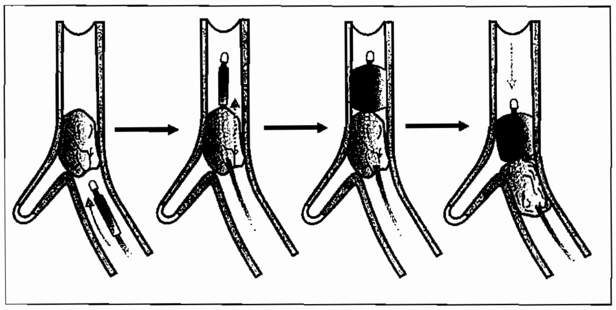
Mati rasa, kelemahan otot, rasa seperti ditusuk-tusuk juga bisa timbul. Bila gejala komplit, "5 P" adalah gambarannya, yaitu; ***P****ain*, ***P****aleness*, ***P****aresthesia*, ***P****aralysis*, dan ***P****ulsessness*.

Sebagai pegangan utama, bila ada pasien dengan keluhan nyeri hebat ditungkai dan tidak terabanya nadi, maka diagnosis trombosis akut arteri ini harus ditegakkan dan ditindak lanjuti. Bila fasilitas ada, pemeriksaan noninvasif bisa dikerjakan (Doppler). Ini terutama bisa membantu menegakkan diagnosa pasti dan menentukan luasnya daerah yang terkena. Pemeriksaan penunjang lain, yaitu laboratorium darah segera dilakukan untuk memastikan adanya proses trombosis yang tentunya diterangkan di bab yang lain. Arteriografi biasanya tidak dikerjakan, malahan pada keadaaan akut, akan memperlambat tindakan/pertolongan kita.

Tindakan/Pertolongan

Garis besar rencana perawatan dari sumbatan arteri tungkai akut adalah sebagai berikut:

1. Diagnosis dini dan tindakan segera. Dari anamnesis dan gejala klinik, kita harus bisa menegakkan diagnosis. Bila ada fasilitas pemeriksaan penunjang, dapat dikerjakan tapi jangan sampai terlalu lama sehingga terapi/tindakan kita jangan sampai terlambat.
2. Pasien harus istirahat baring/dirawat dan diberikan analgetika. Pemberian antikoagulan seperti heparin dan LMWH, penting untuk mencegah meluasnya proses trombosis, biasanya diberikan selama 10 hari, sesudah itu berangsur-angsur diganti per oral. Dosis dan lamanya pemberian tergantung masing-masing sentra. Bisa pula diberi trombolitik. Untuk memperbesar hasil terapi yang terbaik adalah bila pemberian langsung intraarterial. Tindakan dengan PTA, juga sangat menolong pada keadaan tertentu.
3. Tindakan bedah berperan penting, karena trombus yang terjadi dikeluarkan melalui arteriotomi yang bisa dilakukan dengan anestesi lokal. Biasanya kita cari arteri femoralis superfisialis dan setelah arteriotomi, trombus bisa dikeluarkan dari proksimal maupun distal. Alat yang dipakai adalah kateter *Fogarty* yang mempunyai balon diujungnya. Setelah kateter menembus trombus, balon dikembangkan dan ditarik untuk mengeluarkan trombus.
4. Tindakan ini terutama berhasil sangat baik bila kejadiannya benar-benar akut dan pada Pasien yang relatif muda.
5. Pada Pasien yang tua dimana kejadian akut timbul pada kondisi sudah adanya tanda-tanda kronis, maka diagnosis penunjang sangat penting. Bila pada Doppler terlihat kelainan obstruksi atau stenosis yang cukup luas kadang-kadang operasi *by pass* segera bisa dikerjakan.
6. Setelah dilakukan trombektomi maka tindakan lain yang terus dilakukan terutama heparinisasi.



Gambar 1. Teknik trombektomi dengan kateter Fogarty

REFERENSI

Bletry O. Et Kieffer E. - Embolies arterielles des membres. - Encycl. Med. Chir., Paris, Coeur-Vaisseaux, 11319 D 10, 3-1980.

Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombolitic therapy. In : Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, eds. Wintrobe's clinical hematology, 11 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p. 1713-58.

Jusi D: Dasar-dasar Ilmu Bedah Vaskular Balai Penerbit FKUI, 2004.

Paradoxial Arterial Emboli Causing Acute Limb Ischemia in Patient with Essential Thrombocytosis. Am J Med Sci 2003; 326 (3): 156 - 158.

Shahid Ahmed, Md; Adnan Sadiq, Md; Anita K. Siddiqui, Md; Elliot Borgen, Md; Joseph Mattana, Md.

563

PENATALAKSANAAN UMUM KOMA

Budiman

PENDAHULUAN

Kondisi tidak sadar dan koma merupakan masalah umum dalam kedokteran. Keadaan ini mendominasi unit gawat darurat pada berbagai pelayanan rumah sakit. Ketidaksadaran dan kehilangan kesadaran memiliki manifestasi klinik dan penjelasan fisiologi yang berbeda, kendati dapat disebabkan oleh berbagai penyakit.

KEADAAN TIDAK SADAR (*CONFUSIONAL STATE*)

Tidak sadar adalah kondisi mental dan perilaku dari menurunnya pemahaman (*comprehension*), rasionalitas (*coherence*), dan kapasitas motivasi. Ketidaksadaran, sebagaimana didefinisikan di atas, diawali dengan ketidakmampuan untuk mempertahankan fokus pikiran dan kerja, serta adanya disorientasi. Jika kondisi tidak sadar ini memburuk akan terjadi penurunan kesadaran mental secara menyeluruh, termasuk kerusakan dalam ingatan, persepsi, komprehensi, penyelesaian masalah, bahasa, praksis, fungsi visiospasial dan aspek perilaku emosional lainnya yang merupakan bagian dari otak.

KOMA DAN KELAINAN KESADARAN LAIN

Koma adalah keadaan penurunan kesadaran dan respons dalam bentuk yang berat, kondisinya seperti tidur yang dalam di mana pasien tidak dapat bangun dari tidurnya. Stupor adalah kadar yang lebih rendah dari ketidaksadaran yang mana pasien dapat bangun hanya dengan rangsangan kuat, disertai dengan perilaku motorik yang menghindarkan diri dari ketidaknyamanan atau rangsangan yang mengganggu. *Drowsiness*, yang biasa terjadi pada setiap orang, merangsang tidur ringan dan ditandai dengan mudahnya dibangunkan dan persistensi kesadaran pada periode yang singkat.

Vegetative state adalah kondisi tubuh yang sadar tetapi tidak responsif. Pasien ini sudah bangun dari koma setelah periode berhari-hari atau berminggu-minggu, kondisinya tidak responsif, yaitu kelopak mata yang terbuka, memperlihatkan bahwa dia dalam keadaan sadar. Dapat mengunyah, batuk, menelan, sebagaimana gerakan limbus dan kepala, akan tetapi dengan sedikit respons.

ANATOMI DAN FISIOLOGI KETIDAKSADARAN

Kesadaran secara kompleks berhubungan dengan korteks serebral. RAS adalah kelompok agregasi neuron yang terletak di atas batang otak dan talamus media, mempertahankan korteks sereberal dalam keadaan sadar.

Jadi, prinsip dasar terjadinya koma adalah: 1). Luka atau kerusakan pada RAS atau proyeksinya; 2). Rusaknya sebagian besar kedua serebral hemisfer; 3). Tertekannya fungsi retikulo serebral oleh obat-obatan, toksin, atau gangguan metabolik seperti hipoglikemia, anoksia, azotemia, atau kegagalan hati.

Bagian formasi retikular yang penting bagi pertahanan kesadaran menyebar dari otak tengah kaudal menuju talamus bagian bawah. Neuron RAS berdiri pada korteks terutama melalui nukleus penghantar talamik yang kemudian mengeluarkan dorongan rangsang pada aktivitas korteks serebral keseluruhan. Yang terpenting adalah pemahaman bahwa secara anatomi RAS mengontrol fungsi pupil dan gerakan mata. Jadi apabila terdapat pembesaran pupil dan hilangnya gerakan vertikal dan aduksi bola mata, maka dapat dipastikan penyebab koma adalah kerusakan pada batang otak bagian atas.

Koma Akibat Lesi Besar pada Serebral dan Herniasi

Lubang kranial dipisahkan menjadi kompartemen oleh lipatan (*infolding*) dura. Herniasi adalah pergeseran jaringan otak ke kompartemen yang secara normal tidak terjadi.

Herniasi transtentorial uncal. Merupakan impaksi girus temporal media anterior (uncus) ke bagian anterior bukaan tentorial. Jaringan yang bergeser menekan saraf ketiga ketika ia melalui ruang subarachnoid dan mengakibatkan pembesaran pupil ipsilateral (kemungkinan karena serat para simpatetik fungsi pupil terletak pada daerah periperal saraf). Koma yang terjadi merupakan akibat dari tekanan lateral dari otak tengah yang berbenturan dengan sudut tentorial yang berseberangan karena pergeseran gyrus parahipokampus.

Herniasi transtentorial sentral. Merupakan gerakan simetik ke bawah dari bagian thalamus atas melalui bukaan tentorial. Tanda utama adalah pupil miotik dan *drowsiness*.

Herniasi temporal dan sentral dianggap sebagai penyebab tekanan progresif batang otak dari atas: pertama otak tengah, kemudian pons dan terakhir medulla. Sehingga terjadi tanda neurologis yang berhubungan dengan tingkat yang terpapar.

Bentuk lain adalah herniasi transfalsial (pergeseran gyrus singulat di bawah falx dan disamping garis tengah) dan herniasi foraminal (dorongan ke bawah tonsil serebelar ke foramen magnum).

Hubungan langsung antara berbagai konfigurasi herniasi transtentorial dan koma, tidak selalu ditemukan. Pergeseran, struktur otak dalam ke arah manapun oleh massa, cukup adekuat untuk menekan bagian RAS, sehingga terjadi koma.

Drowsiness dan stupor dapat terjadi dengan pengangkatan sedang secara horizontal pada daerah diencefalon (thalami), sebelum transtentorial atau herniasi.

Pada kasus tempaknya massa akut, terdapat hubungan konsisten antara tingkat pergeseran horizontal struktur garis tengah dengan tingkat kesadaran.

- Pergeseran horizontal pineal 3 – 5 mm : *drowsiness*
- Pergeseran horizontal pineal 6 – 8 mm : stupor
- Pergeseran horizontal pineal > 9 mm : koma

Koma dan Kondisi Ketidaksadaran Karena Gangguan Metabolik

Gangguan metabolik mengakibatkan koma dan mengganggu pengiriman substrat energi (hipoksia, iskemia, hipoglikemia) atau dengan mengganti eksitabilitas neuron. Neuron cerebral sangat tergantung pada aliran darah cerebral (CBF=*cerebral blood flow*) dan berhubungan dengan pengiriman oksigen dan glukosa.

Otak menyimpan glukosa untuk energi selama 2 menit setelah aliran darah terganggu dan oksigen yang tersisa sekitar 8 – 10 detik setelah aliran darah berhenti. Ritme EEG menjadi lambat dan ketika kondisi pengiriman substrat memburuk, maka semua aktivitas elektrik otak berhenti. Pada sebagian besar ensefalopati metabolik , aktivitas metabolik global otak menurun sesuai tingkat ketidaksadaran. Kondisi seperti hipoglikemia, hiponatremia, hiperosmolar, hiperkapnia, hiperkalsemia, dan kegagalan hati dan ginjal, berhubungan dengan berbagai perubahan pada neuron dan astrosit. Efek reversibel kondisi tersebut tidak jelas, tetapi mungkin disebabkan oleh gangguan penyediaan energi, perubahan pada aliran ion di sepanjang membran neuron, dan abnormalitas neurotransmiter.

Koma dan kejang adalah penyerta yang biasa terjadi akibat ketidakseimbangan sodium dan air dalam skala yang besar. Perubahan osmolar ini meningkat karena adanya gangguan sistemik termasuk di antaranya diabetik ketoasidosis, kadar hiperosmolar nonketotik, dan hiponatremia. Sebagaimana ensephalopati metabolik lain, keparahan perubahan neurologik tergantung pada kecepatan perubahan serum yang terjadi.

Koma epileptik. Pengeluaran listrik menyeluruh dan berkelanjutan dari korteks (*seizures*/kejang) berhubungan dengan koma, walaupun tidak ada aktivitas motor epileptik (*convulsion*). Koma yang terjadi setelah kejang, merupakan tahap postictal, yang disebabkan oleh kekurangan persediaan energi atau efek molekul toksik lokal yang merupakan hasil dari kejang.

Koma farmakologis. Ensefalopati jenis ini sangat reversibel dan tidak menimbulkan kerusakan residual yang menyebabkan hipoksia. Overdosis beberapa obat dan toksin dapat menekan fungsi sistem saraf. Ada pula yang menyebabkan koma dengan mengganggu nukleus batang otak termasuk RAS dan korteks cerebral.

Penatalaksanaan. Evaluasi medik yang lengkap dapat ditunda kecuali tanda vital, funduskopi, pemeriksaan *nuchal rigidity* sampai evaluasi neurologi dapat menentukan keparahan dan sebab koma.

Riwayat. Pada berbagai kasus, sebab dari koma akan cepat dibuktikan (misalnya. trauma atau serangan jantung). kendati demikian, terdapat beberapa hal yang harus diketahui: 1). kondisi dan kecepatan terjadinya gejala neurologis; 2). gejala anteseden (*confusion*, lemah, sakit kepala, kejang, pusing, pandangan ganda, atau muntah); 3). penggunaan obat-obatan, narkoba, atau alkohol; 4). penyakit hati kronik, ginjal, paru-paru, jantung, dan lain-lain.

Pemeriksaan Umum Fisis

Harus segera diperiksa:

Suhu. 1). Hipertermia; kemungkinan adanya infeksi sistemik, meningitis bakterial, atau ensefalitis. Suhu 42° - 44° C: *heat stroke* atau intoksikasi obat antikolinergik; 2). Hipotermia; kemungkinan intoksikasi alkohol, barbiturat, sedatif, atau fenotiazin, hipoglikemia, kegagalan sirkulasi periferal, atau hipotiroid, dan suhu < 31°C.

Denyut nadi. Takipnea yang disebabkan oleh asidosis atau pneumonia

Pola pernapasan. Pola pernapasan tidak teratur berindikasi adanya gangguan batang otak

Tekanan darah. 1). Hipertensi: ensefalopati hipertensi atau peningkatan cepat tekanan intrakanial; 2). Hipotensi: koma karena intoksikasi alkohol, barbiturat, perdarahan internal, infark miokard, sepsis, krisis hipotiroid atau penyakit Addison.

Pemeriksaan funduskopi mendeteksi. Perdarahan subaraknoid, ensefalopati hipertensif, dan peningkatan tekanan intrakranial (edema papil).

Petekiae mendeteksi trombotik trombositopenik purpura, meningokoksemia, atau diatesis pendarahan.

KADAR TERJAGAAN (*AROUSAL*) DAN GERAKAN YANG DIHASILKAN

Jika pasien tidak terangsang oleh suara yang keras, stimulus yang intensif dan semakin kuat dapat digunakan untuk menentukan besarnya terjagaan dan respons motorik optimal pada setiap sisi tubuh. Hasilnya dapat bervariasi dari menit ke menit dan sangat diperlukan pemeriksaan beruntun. Misalnya dengan menggelitik lubang hidung, menggunakan tangan untuk mengeluarkan rangsangan yang salah.

Refleks Batang Otak

Penilaian fungsi batang otak sangat penting untuk mengetahui lokasi lesi pada koma. Refleks yang dinilai biasanya respons pupil pada cahaya, gerakan mata spontan dan keluar, respons kornea, dan pola pernapasan.

Jadi, ketika aktivitas batang otak terdeteksi, terutama reaksi pupil dan gerakan mata, maka koma dinyatakan sebagai penyakit hemisfer bilateral.

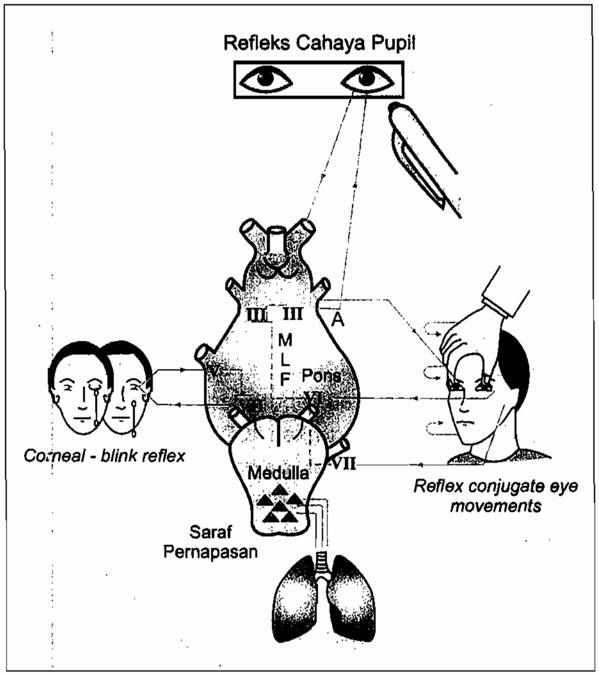
PENEGAKAN DIAGNOSIS KOMA

Penyebab koma secara umum dikategorikan menjadi 3 (tiga) konsep:1). Tanpa tanda-tanda neurologis yang penting, misalnya. ensefalopati metabolik; 2). Sindrom meningitis, dengan kategori demam atau leher kaku dan adanya keluaran sel pada cairan spinal, misalnya. meningitis bakterial, perdarahan subaraknoid; 3). Dengan tanda-tanda penting yang biasa terjadi, misalnya strok, perdarahan serebral.

Sebagian besar penyebab koma adalah karena masa ah medis yang jelas seperti intoksikasi obat, hipoksia, strok, trauma, atau gagal hati dan ginjal. Kondisi yang menyebabkan koma mendadak, misalnya minum obat, perdarahan serebral, trauma, serangan jantung, epilepsi, atau emboli arteri basilar. Koma subakut biasanya akibat riwayat masalah medis atau neurologis sebelumnya, seperti tumor atau infark serebral.

Penyakit serebrovaskular merupakan penyebab terbesar kejadian koma.

- Perdarahan ganglia basal dan talamik (onset akut tetapi tidak instan, muntah, sakit kepala, hemipegia, dan tanda tertentu pada mata)
- Perdarahan pontin (onset mendadak, pupil terlihat, gerakan refleks mata hilang, dan respon kornea, okular naik turun, *posturing*, hiperventilasi, dan keringat berlebih)
- perdarahan serebelar (sakit kepala oksipital, muntah, *gaze paresis*, dan tidak dapat berdiri)
- trombosis arteri basilar (*neurologic prodome* atau *warning spells*, diplopia, disartria, muntah, gangguan gerakan mata dan respon kornea, dan paresis asimetris tungkai dan lengan).
- perdarahan subaraknoid (koma presipitus sesudah sakit kepala dan muntah).



Gambar 1. Pemeriksaan refleks batang otak pada koma

Apabila riwayat dan pemeriksaan fisik tidak menunjukkan penyebab terjadinya koma, maka diperlukan pindaian CT atau MRI. Sebagian besar penyebab klinis dari koma dapat diketahui tanpa pindaian neurologis.

Kematian Otak

Kematian otak terjadi akibat terhentinya aliran darah serebral, hasil dari hilangnya fungsi otak secara global sementara itu pernapasan dipertahankan dengan alat dan jantung terus dipompa. Kerusakan otak ini merupakan jenis yang dapat dikatakan sama dengan kematian.

Diagnosis kematian otak, terdiri dari beberapa elemen penting: 1). kerusakan batang korteks yang luas, yang ditunjukkan dengan koma yang dalam (tidak responsif terhadap semua bentuk rangsangan); 2). kerusakan menyeluruh batang otak, yang ditunjukkan dengan pupil tidak bereaksi terhadap cahaya dan hilangnya refleks okulovestibular dan kornea; 3). kerusakan medulla yang disebabkan oleh apnea komplet.

Denyut nadi tidak bervariasi dan tidak respons pada atropin. Biasanya terjadi diabetes insipidus, tetapi terjadi beberapa jam atau hari setelah kematian otak. Pupil membesar berukuran sedang. Refleks tendon tidak diperlukan karena tulang belakang tetap berfungsi.

Tes apnea dapat dilakukan dengan aman, dengan menggunakan difusi oksigenisasi (ventilator dilepaskan). Kemudian dilengkapi dengan preoksigenisasi 100% oksigen. Tekanan CO_2 meningkat sekitar 0.3 sampai 0.4 kPa/menit (2 – 3 mmHg/menit) selama apnea. Beberapa menit pada akhir observasi, PCO_2 arterial minimal sebesar > 6.6 sampai 8.0 kPa (50 – 60 mmHg).

Penatalaksanaan

Tujuan utama adalah mencegah kerusakan sistem saraf yang lebih parah. Kondisi hipotensi, hipoglikemia, hiperkalsemia, hipoksia, hiperkapnia, dan hipertermia harus segera diperbaiki. Pada pasien *drowsy* yang bernapas secara normal, diperlukan pengawasan agar oropharyngeal *airway* tetap terbuka. Intubasi trakeal diperlukan. apabila terjadi apnea, obstruksi saluran napas atas, hipoventilasi, emesis, atau jika terjadi aspirasi karena koma. Diperlukan ventilasi mekanik jika terdapat hipoventilasi atau kebutuhan untuk merangsang hipokapnia untuk menurunkan ICP. Dilakukan suntikan intravena dan diberikan nalokson dan dekstrosa jika terjadi overdosis narkotika dan hipoglikemia; tiamin diberikan bersama dengan glukosa untuk menghindari terjadinya penyakit Wernicke pada pasien malnutrisi. Pada kasus trombosis basilar dengan iskemia batang otak, digunakan heparin intravena atau obat trombolitik, jika tidak terdapat perdarahan serebral. Penggunaan fisostigmin untuk membangunkan pasien overdosis obat antikolinergik, harus diberikan oleh dokter konsulen dan dengan pengawasan yang ketat. Banyak dokter yang berpendapat bahwa obat tersebut hanya boleh digunakan pada pasien overdosis antikolinergik yang berhubungan dengan aritmia jantung. Penggunaan antagonis benzodiazepin memiliki prospek untuk perbaikan setelah overdosis obat soporifik dan bermanfaat untuk ensefalopati hepatik. Pemberian cairan hipotonik intravena harus dilakukan dengan hati-hati pada semua gangguan serius otak karena berpotensi terjadi edema serebri. Luka pada tulang servikal harus diperhatikan, terutama jika akan dilakukan intubasi atau evaluasi respons okulosefalik. Sakit kepala dengan demam dan meningismus merupakan tanda dibutuhkannya pemeriksaan cairan serebrospinal untuk mendiagonsis meningitis. Jika penekanan lumbal terlambat dilakukan karena suatu hal, maka harus segera diberikan antibiotik seperti sefalosporin generasi ketiga, terutama setelah diambil kultur darah.

***Glasgow Coma Scale* (GCS).** Pertama kali diperkenalkan pada tahun 1974 oleh Teasdale dan Jennett, sebagai alat bantu dalam asesmen klinis kondisi ketidaksadaran. Kemudian GCS digunakan secara luas untuk mengukur pasien individual, membandingkan efektifitas perawatan, dan faktor menentukan prognosis. GCS telah digunakan pada berbagai sistem klasifikasi trauma dan penyakit kritis.

Glasgow Coma Scale terdiri dari nilai dengan kisaran 3 – 15, yang merupakan kisaran tingkat ketidaksadaran pasien trauma atau kritis (Tabel 1). Skala dihitung dengan cara penjumlahan semua nilai respon.

E + M + V = 3 sampai dengan 15

Penjumlahan nilai respons merupakan asesmen tingkat kategori ketidaksadaran pasien, yang terbagi menjadi:

- **Ringan** : 13 – 15 poin
- **Moderat** : 9 – 12 poin
- **Berat** : 3 – 8 poin
- **Koma: nilai < 8 poin**

Berbagai cara pengukuran lain telah dikembangkan untuk mengatasi kekurangan GCS. Salah satu kekurangannya adalah kegagalan dalam mengukur refleks batang otak Pengukuran ini juga memiliki bias numerik dalam menghitung respons motorik. Masalah yang bekembang sekarang ini adalah penggunaan GCS pada pasien intubasi. Beberapa pendekatan lain digunakan untuk pasien tersebut.

Kendati banyak kekurangannya, *Glasgow Coma Scale* masih digunakan secara luas untuk mengukur ketidaksadaran.

Tabel 1. *Glasgow Coma Scale* pada Orang Dewasa

***Eye Opening Response* (E)**	Spontan: terbuka dengan kedipan pada garis dasar	4 poin
	Terbuka pada perintah verbal, bicara, atau jeritan	3 poin
	Terbuka pada rasa sakit, tidak terlihat pada wajah	2 poin
	Tidak ada respons	1 poin
Respons Motorik (M)	Melakukan gerakan yang diperintahkan	6 poin
	Gerakan karena rangsang rasa sakit (rasa sakit lokal)	5 poin
	Tidak merasakan sakit	4 poin
	Fleksus tidak normal, *decorticate posture*	3 poin
	Respons ekstensor (*rigid*), *decerebrate posture*	2 poin
	Tidak ada respons	1 poin
Respons Verbal (V)	Terorientasi	5 poin
	Pembicaraan membingungkan, tetapi dapat menjawab pertanyaan.	4 poin
	Respons tidak jelas, kata-kata jelas	3 poin
	Kata-kata meracau	2 poin
	Tidak ada respons	1 poin

PROGNOSIS

Dampak koma adalah dibutuhkannya perawatan jangka panjang. *Vegetative state* persisten memiliki prognosis yang buruk. Prognosis lebih baik dapat terjadi pada kelompok anak-anak dan remaja.

Koma metabolik memiliki pronosis yang lebih baik dibandingkan dengan koma traumatik. Segala pendapat mengenai prognosis pada orang dewasa, sebaiknya hanya berupa perkiraan, dan keputusan medis seharusnya disesuaikan dengan faktor-faktor seperti usia, penyakit sistemik yang ada, dan kondisi medik secara keseluruhan. Informasi prognosis dari banyak pasien dengan luka di kepala, dapat dilakukan dengan *Glasgow Coma Scale*; secara empiris, pengukuran ini dapat memprediksi trauma otak. Hilangnya gelombang kortikal pada potensi terjaga somatosensori merupakan indikator prognosis koma yang buruk.

REFERENSI

Bartlett D. The coma cocktail: indications, contraindications, adverse effects, proper dose, and proper route. J Emerg Nurs. 2004;6:30.

Fukuda N, Tanizawa Y. Progress in diagnosis of and therapy for hypoglycemic coma in patients with well-controlled diabetes. Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2004;8:93.

Gerber CS. Understanding and managing coma stimulation: are we doing everything we can? Crit Care Nurs Q. 2005;2:28.

Kochanek PM, et al. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury. JAMA. 2003;22:289.

Michelson DJ, S. Ashwal. Evaluation of coma and brain death. Semin Pediatr Neurol. 2004;2:11.

Nayana PP, TV Serane, et al. Long-term outcome in coma. Indian J Pediatr. 2005;4:72.

Ropper AH. Acute confusional states and coma. In: Kasper DL, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York: McGraw-Hill; 2005.

Shaffer L, et al. Case report: can mild head injury cause ischaemic stroke? Arch Dis Child. 2003;88.

Sternbach GL. The Glasgow coma scale. J Emerg Med. 2000;1:19.

Wang JT, et al. Prognostic value of evoked responses and event-related brain potentials in coma. Can J Neurol Sci. 2004;4:31.

Waterhouse C. The Glasgow Coma Scale and other neurological observations. Nurs Stand. 2005;33:19.

564

ASIDOSIS LAKTAT

Pradana Soewondo, Hari Hendarto

PENDAHULUAN

Asam laktat merupakan zat perantara metabolik yang tidak toksik dan dapat diproduksi oleh semua sel. Banyaknya asam laktat yang terdapat di berbagai jaringan dan organ bervariasi tergantung pada keadaan hemodinamik maupun metabolik seseorang. Asam laktat darah juga telah lama dikenal sebagai indikator beratnya penyakit dan sebagai prediktor prognosis.

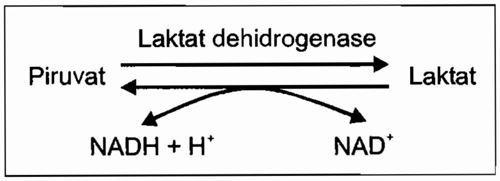
Peningkatan konsentrasi asam laktat dalam darah sering dihubungkan dengan defek pada metabolisme aerob, akibat hipoksia atau iskemia yang terjadi pada pasiensyok, atau sebagai petunjuk pasien berada dalam keadaan gawat.Untuk kebutuhan energi, eritrosit dan sel anaerob memproduksi *adenosinetriphosphate* (ATP) melalui jalur glikolisis non oksidatif dengan melepas asam laktat. Melalui proses daur ulang, hati mensintesis glukosa dari asam laktat, dengan menggunakan ATP hasil oksidasi beta asam lemak bebas.

Hipoksia yang terjadi pada keadaan sepsis menyebabkan gangguan pada sistem metabolisme, konsentrasi asam laktat darah akan meningkat dan ini dianggap sebagai akibat peningkatan produksi asam laktat perifer dan inhibisi metabolisme asam laktat di hati.

METABOLISME ASAM LAKTAT

Asam laktat merupakan produk sampingan dari proses akhir glikolisis, oleh karena itu asam laktat dapat diproduksi oleh semua sel. Produksi asam laktat kurang lebih 1400 mmol per harinya dan konsentrasinya dalam darah normal berkisar antara 0,4-1,2 mmol/L. Hati merupakan organ utama tempat metabolisme asam laktat, yaitu sekitar 40% dari asam laktat yang diproduksi dalam keadaan basal, sedangkan penggunaan lainnya oleh ginjal sebesar 10-30%. Stabilitas konsentrasi asam laktat dalam keadaan basal merupakan gambaran keseimbangan antara produksi dan penggunaan asam laktat.

Meskipun hampir semua jaringan dapat memproduksi asam laktat; eritrosit, otot skelet, otak, dan medulla ginjal merupakan sumber utama asam laktat. Asam laktat dibentuk dari piruvat dalam sitosol oleh enzim dehidrogenase (LDH) yang terdapat di semua sel dalam konsentrasi yang tinggi. Sintesis asam laktat meningkat jika laju pembentukkan piruvat dalam sitosol melebihi laju penggunaan oleh mitokondria. Asam laktat merupakan suatu bentuk *end product* sehingga sebelum dapat memasuki suatu jalur reaksi metabolisme tertentu harus diubah dahulu menjadi piruvat kembali.



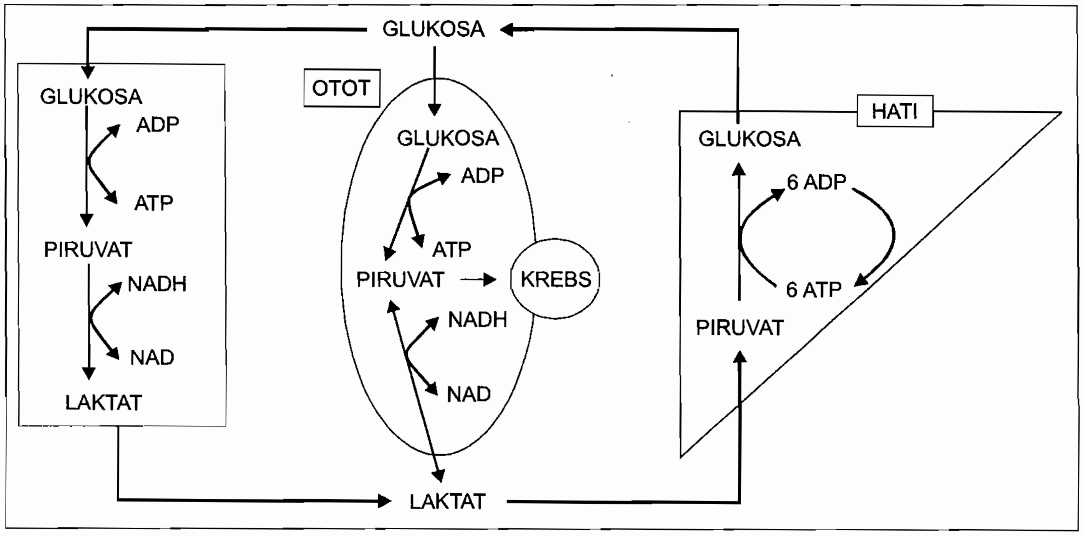
Gambar 1. Metabolisme laktat dan piruvat

Reaksi ini akan menyebabkan proses oksidasi NADH menjadi NAD$^+$ yang dibutuhkan untuk proses glikolisis.

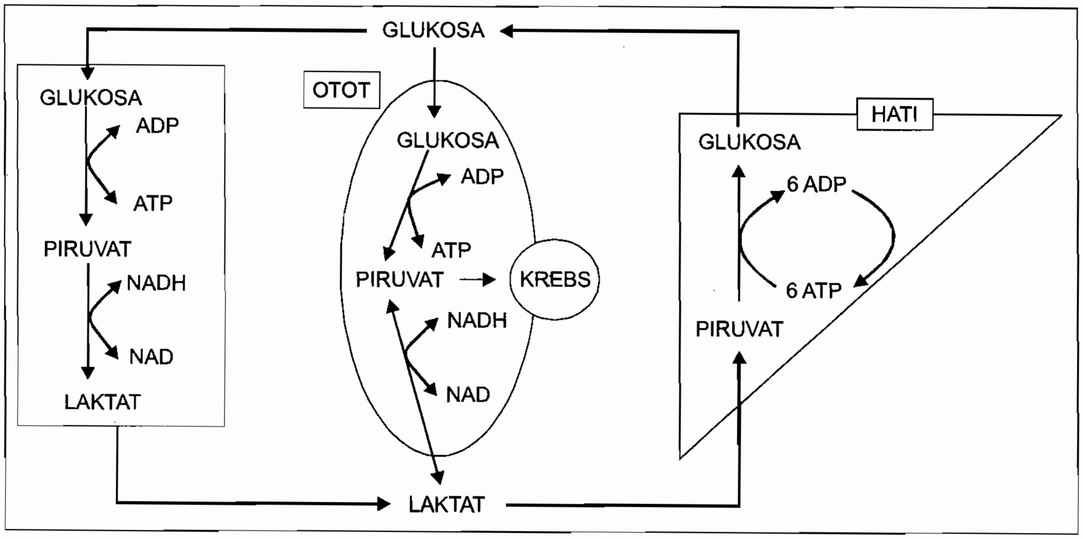
Pada keadaan anaerob misal pada aktivitas fisik berat, dimana oksigen tidak mencukupi untuk mengoksidasi piruvat untuk membentuk ATP, NADH yang dihasilkan dari proses glikolisis tidak dapat direoksidasi karena kurangnya oksigen untuk membentuk NAD$^+$ sehingga rangkaian proses glikolisis akan berhenti. Pada keadaan tersebut oksidasi glukosa oleh sel otot tidak dapat berlangsung sempurna, tapi bahkan dalam keadaan demikianpun sejumlah kecil energi tetap dapat dikeluarkan ke sel melalui proses awal glikolisis karena reaksi kimia pada pemecahan glukosa menjadi asam piruvat tidak memerlukan oksigen. Dalam keadaan darurat seperti ini, sel akan tergantung sepenuhnya pada reaksi pembentukkan asam laktat untuk memperoleh NAD^+ yang harus dibentuk melalui reaksi lain yaitu dengan meminjam elektron dari NADH melalui perubahan piruvat menjadi asam laktat sesuai reaksi di atas.

Jadi pada keadaan anaerob, proses pembentukkan energi melalui metabolisme piruvat terhambat, oksidasi aerobik pada siklus asam sitrat terblokade dan piruvat akhirnya terkonversi menjadi asam laktat. Perubahan NADH menjadi NAD^+ selama konversi piruvat menjadi asam laktat tadi menyebabkan proses glikolisis dapat berlangsung tanpa harus melalui oksidasi NADH oleh oksigen. Pada keadaan di atas jika kemudian oksigen perlahan kembali normal setelah otot diistirahatkan, NADH dan H^+ serta asam piruvat ekstra yang telah dibentuk dengan cepat dioksidasi sehingga konsentrasi zat tersebut berkurang. Sebagai akibatnya reaksi kimia untuk pembentukkan asam laktat berbalik, asam laktat kini diubah kembali menjadi glukosa melalui proses glukoneogenesis di hati.

Keseluruhan rangkaian proses mulai perubahan glukosa menjadi asam laktat di jaringan perifer dan asam laktat kembali diubah menjadi glukosa di hati dikenal sebagai siklus Cori. Pada keadaan normoksia (Gambar 2), konsentrasi laktat yang dilepas oleh eritrosit biasanya tidak tinggi dan laktat terutama didaur ulang di hati melalui proses glukoneogenesis. Pada organ lain seperi otot atau jantung, dalam keadaan normoksia substrat utama adalah glukosa yang akan dioksidasi menjadi CO_2 dan hanya sebagian kecil akan dilepas sebagai laktat.


GLUKOSA
GLUKOSA
ADP
ATP
PIRUVAT
NADH
NAD
LAKTAT
OTOT
GLUKOSA
ADP
ATP
PIRUVAT
KREBS
NADH
NAD
HATI
GLUKOSA
6 ADP
6 ATP
PIRUVAT
LAKTAT

Gambar 2. Jalur laktat saat normoksia. Hampir semua laktat yang diproduksi akan dioksidasi di hati menjadi glukosa kemudian dipakai oleh organ-organ


GLUKOSA
GLUKOSA
ADP
ATP
PIRUVAT
NADH
NAD
LAKTAT
OTOT
GLUKOSA
ADP
ATP
PIRUVAT
KREBS
NADH
NAD
HATI
GLUKOSA
6 ADP
6 ATP
PIRUVAT
LAKTAT

Gambar 3. Jalur laktat saat hipoksia. Akibat inhibisi phosphoenol pyruvate karboksikinase (PEPK), di hati laktat meningkat sehingga dapat digunakan oleh otot. Glukosa tetap digunakan oleh jantung dan organ vital lain.

Pada keadaan hipoksia (Gambar 3), akan menyebabkan konsentrasi laktat menjadi lebih tinggi akibat inhibisi laktat di hati. Di banyak tempat seperti di otot, kompetisi antara laktat dengan glukosa sebagai sumber karbohidrat untuk oksidasi akan didominasi oleh laktat. Keadaan ini memungkinkan glukosa dicadangkan untuk organ–organ yang penting seperti jantung.

Pada manusia telah dibuktikan bahwa hipoksia kronis akan menyebabkan peningkatan oksidasi glukosa di jantung, sehingga secara umum dapat dikatakan bahwa peningkatan asam laktat adalah suatu kejadian yang memungkinkan oksidasi asam laktat atau glukosa sebagai substrat aerob sesuai dengan prioritas metabolisme pada pasien - pasien yang kritis.

Dari pembahasan di atas dapat dilihat bahwa sulit untuk menentukan mekanisme peningkatan konsentrasi asam laktat darah hanya dari pemeriksaan biokimiawi rutin. Konsentrasi asam laktat yang tinggi dapat disebabkan peningkatan produksi asam laktat atau penurununan pemakaian asam laktat atau kedua–duanya sekaligus. Pemeriksaan asam laktat dan piruvat dapat memberikan estimasi defisit metabolisme oksidatif oleh karena rasio laktat piruvat menggambarkan akumulasi ekuivalen reduksi (NADH) dalam sel. Normal ratio L/P adalah 10 : 1. Meskipun merupakan estimasi yang kasar, peningkatan rasio L/P menunjukkan gangguan oksidasi meskipun mungkin hanya terjadi pada gangguan oksidasi yang berat (kapasitas metabolisme tubuh terutama hati sangat tinggi untuk mempertahankan keadaan aerob).

DIAGNOSIS

Asidosis laktat adalah suatu keadaan asidosis metabolik dengan peningkatan asam laktat dan nilai *anion gap*. Pada pasiensakit berat, nilai asam laktat masih dianggap normal sampai < 2 mmol/L. Batasan peningkatan konsentrasi asam laktat yang digunakan bervariasi diantara masing-masing peneliti antara 1,3-9,0 mmol/L sedangkan nilai pH bervariasi antara 7,37 – 7,20 namun kriteria manapun yang digunakan ternyata tetap didapatkan hubungan bermakna antara semakin tingginya konsentrasi asam laktat dalam darah dengan angka mortalitas pada pasien yang dirawat di rumah sakit.

Anion gap menggambarkan selisih antara nilai anion dan kation serum tak terukur dan bisa dihitung dengan rumus: *Anion gap* = Na – (Cl + HCO_3). Peningkatan nilai *anion gap* sering terjadi akibat peningkatan anion tak terukur, misal akibat peningkatan anion organik seperti pada kasus asidosis laktat atau ketoasidosis dan nilai normalnya adalah sekitar 8 mM. Nilai *anion gap* yang meningkat disertai dengan penurunan pH serum lazim digunakan sebagai dasar diagnosis asidosis laktat meskipun pada prakteknya sering dijumpai keadaan dimana konsentrasi asam laktat meningkat dalam serum namun tidak disertai dengan peningkatan nilai *anion gap*. *Iberti dkk* menunjukkan bahwa ternyata *anion gap* bukan merupakan parameter yang sensitif untuk menilai terjadinya asidosis laktat. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh *Mehta* dkk. Nilai pH serum juga kurang sensitif untuk menilai keadaan asidosis laktat karena dalam beberapa kasus bisa didapatkan pH serum normal pada pasiensakit berat, kemungkinan akibat kompensasi dari pernapasan atau pada saat bersamaan terjadi alkalosis metabolik.

Peningkatan asam laktat sering dihubungkan dengan defek pada metabolisme aerob akibat hipoperfusi dan hipoksia atau sebagai petunjuk terapi pasien dalam keadaan gawat. Walaupun demikian tidak semua asidosis laktat disertai hipoksia. *Cohen* dan *Wood* kemudian mengklasifikan asidosis laktat menjadi 2 kelas, yaitu tipe A yang umumnya disebabkan hipoksia dan tipe B yang bukan disebabkan hipoksia dan masih dibagi lagi menjadi tipe B1 yang disebabkan adanya penyakit dasar tertentu, B2 jika penyebabnya obat–obatan atau intoksikasi dan B3 jika penyebabnya gangguan metabolisme sejak lahir.

PENGUKURAN ASAM LAKTAT DARAH

Asam laktat darah telah lama diketahui sebagai indikator beratnya penyakit dan sebagai faktor prediktor prognosis. Asam laktat darah juga dapat digunakan sebagai monitor pengelolaan syok dan sebagai variabel prognosis pada berbagai keadaan akut dan kritis. Misalnya dengan memantau laktat darah pada pasien infark miokard akut dapat diprediksi pasien yang akan jatuh ke dalam syok kardiogenik. Pada sebagian besar pasien yang masuk ke ruang darurat, nilai laktat sangat sensitif dan prediktif untuk menilai angka mortalitas di rumah sakit.

Peretz dkk mendapatkan peningkatan angka kematian dari 18% hingga 73% pada pasiensakit berat dengan nilai asam laktat > 4,4 mmol/L. *Iberti dkk* melakukan penelitian terhadap 56 pasien dewasa yang dirawat di ICU dengan konsentrasi asam laktat $\geq$ 2,5 mmol/L. Dari penelitian itu didapatkan bahwa peningkatan konsentrasi asam laktat dalam darah tanpa memandang berat ringannya asidosis yang terjadi, berhubungan dengan prognosis pasien yang dirawat di ICU. *Broder & Weil* mendapatkan 89% dari pasiensyok dengan konsentrasi laktat > 4 mmol/L meninggal dunia. Pengukuran laktat untuk memprediksi kemungkinan timbulnya syok sepsis maupun gagal organ multipel juga dinilai lebih baik dibanding dengan pengukuran variabel – variabel transpor oksigen.

Beberapa penulis mengatakan bahwa pemeriksaan konsentrasi asam laktat secara serial selama pengobatan merupakan parameter yang lebih bermakna untuk menilai prognosis penyakit dibanding pemeriksaan konsentrasi laktat non serial. Dengan memantau nilai laktat serial dapat dibedakan antara pasien yang prognosisnya baik atau buruk. Dari sebuah penelitian didapatkan bahwa pasien yang menderita syok ternyata prognosisnya lebih baik jika didapatkan penurunan konsentrasi laktat (5-10%) dalam 1 jam setelah mulainya pengobatan.

ASIDOSIS LAKTAT PADA PASIEN SEPSIS

Hubungan antara perfusi jaringan dengan pH darah pertama kali dilaporkan oleh *Cannon* pada tahun 1918. Metabolisme oksidatif akan tertekan sebagai respon dari efek sitotoksik yang disebabkan oleh gangguan lintasan H^+ di mitokondria–sitoplasma. Hal ini akan menyebabkan kebutuhan ATP tidak dapat dipenuhi melalui proses glikolisis dan menyebabkan terjadinya asidosis laktat. Berdasarkan logika di atas, seharusnya peningkatan konsentrasi laktat akan berkurang sebanding dengan perbaikan oksigenasi selular. Namun dalam banyak kasus seringkali didapatkan konsentrasi laktat yang tetap meningkat meskipun oksigenasi selular membaik. Defek produksi energi oksidatif memang menyebabkan peningkatan laktat namun hal sebaliknya belum tentu benar, yaitu peningkatan laktat tidak harus merupakan akibat dari defek proses energi oksidatif.

Tabel 1. Penyebab Asidosis Laktat (Klasifikasi Menurut Cohen dan Wood)

Tipe A :
- Syok (kardiogenik, sepsis, hipovolemi)
- Hipoperfusi setempat (hipoksia mesentrika)
- Hipoksemia berat
- Peningkatan karbon monoksida
- Asma berat

Tipe B, terdiri dari :

Tipe B1:
- Diabetes melitus
- Gangguan fungsi hati
- Keganasan
- Sepsis
- Feokromasitoma
- Defisiensi tiamin

Tipe B2 :
- Biguanid
- Etanol
- Metanol
- Stilene glikol
- Fruktosa
- Sorbitol
- Xilitol
- Salisilat
- Asetaminofen
- Epinefrin
- Ritodrin
- Terbutalin
- Sianida
- Nitroprusid
- Isoniazid
- Propilen glikol

Tipe B3 :
- Defisiensi glukosa-6-fosfatase
- Defisiensi fruktosa-1,6-difosfatase
- Defisiensi piruvat karboksilase
- Defisiensi piruvat dehidrogenase
- Gangguan fosforilasi oksidatif

Saat ini asidosis laktat pada pasiensepsis diduga lebih banyak disebabkan oleh perubahan pada regulasi metabolisme dibanding akibat hipoksia jaringan. Gangguan pada enzim piruvat dehidrogenase dapat terjadi pada sepsis karena endotoksin menghambat enzim tersebut. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa peningkatan metabolisme aerob mungkin lebih penting daripada defek metabolisme atau metabolisme anaerob. Produksi serta oksidasi glukosa dan piruvat justru meningkat pada keadaan sepsis. Jika piruvat dehidrogenase distimulasi oleh dikloroasetat, konsumsi oksigen akan meningkat tetapi produksi glukosa dan piruvat akan menurun. Hal ini menunjukkan bahwa hiperlaktatemia pada sepsis terjadi akibat peningkatan metabolisme aerob.

ASIDOSIS LAKTAT KARENA OBAT

Biguanid

Metformin sudah digunakan lebih dari 40 tahun dalam pengobatan DM tipe II. Walaupun demikian, terdapat kekhawatiran akan efek samping dari metformin yang dapat menyebabkan timbulnya asidosis laktat, dimana angka mortalitasnya dapat mencapai 50%.

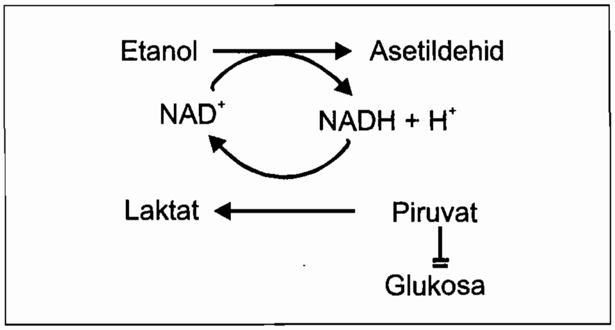
Penyakit hati dan ginjal, alkoholisme, dan kondisi yang berkaitan dengan hipoksia (misalnya penyakit jantung dan paru, pembedahan) merupakan kontraindikasi penggunaan metformin. Faktor risiko lain asidosis laktat yang diinduksi oleh metformin adalah sepsis, dehidrasi, dosis tinggi dan usia tua. Asidosis laktat itu mungkin disebabkan oleh pengaruh biguanid menyebabkan naiknya produksi dan penurunan klirens dari asam laktat yang mengakibatkan naiknya konsentrasi laktat selular. Potensial redoks intraselular akan beralih dari metabolisme aerobik ke anaerobik. Penurunan aktivitas piruvat karboksilase yang merupakan *rate limiting enzyme* pada pembentukan glukosa dari laktat dapat juga menurunkan metabolisme laktat di hati.

Pada tahun 1998 Brown dkk membandingkan angka insidens dari asidosis laktat sebelum dan sesudah beredarnya Metformin di Amerika Serikat, mereka menemukan tidak ada perbedaan insidens. Sebelum adanya metformin, insidensnya sebesar 9,7-16,9 per 100.000. Pada suatu meta analisis oleh Salpeter, insidens asidosis laktat pada pasien DM tipe II yang menggunakan metformin sebesar 9,9 per 100.000, sedangkan yang tidak menggunakan metformin sebesar 8,1 per 100.000. Sepertinya memang tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara insindens asidosis laktat pada pengguna Metformin dengan insidens pada pasien dengan DM tipe II. Hal ini menunjukkan bahwa DM merupakan fakor risiko untuk terjadinya asidosis laktat, bukan penggunaan metformin.

Sementara itu pada penelitian lain ditemukan bahwa konsentrasi plasma metformin tidak berhubungan dengan konsentrasi asam laktat dalam darah. Temuan ini tentunya semakin mempertanyakan hubungan kausal antara penggunaan metformin dan asidosis laktat.

Etanol

Penyebab penting dari asidosis laktat tipe B adalah intoksikasi etanol. Metabolisme etanol akan mengasilkan NADH dan akan mengakibatkan konversi dari piruvat menjadi laktat (Gambar 4). Keadaan ini biasanya ringan dan tidak membutuhkan pengobatan.



Gambar 4. Etanol menyebabkan asidosis laktat

KESIMPULAN

Asidosis laktat terjadi akibat peningkatan konsentrasi asam laktat darah, yang disebabkan gangguan perfusi dan hipoksemia. Dalam keadaan normoksemia, asidosis laktat dapat disebabkan oleh beberapa keadaan seperti biguanid dan etanol. Tingginya konsentrasi asam laktat dapat dipakai sebagai prediktor kegagalan metabolisme karbohidrat dan berat penyakit/kematian.

REFERENSI

Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent J-L. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. Chest 1991; 99(4): 956-62.

Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent J-L. Serial blood lactate levels can predict te development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 1996; 171(2): 221-6.

Broder G, Weil MH. Excess lactate : An index of reversibility of shock in human patients. Science, March 1964; 143: 1457-9.

Glycolysis and the catabolism of hexoses. In: Lehninger AL, Nelson DL, Cox M, eds. Principles of Biochrmistry, 2nd ed. Worth Publishers Inc 1993: 400-39.

Guyton AC. Human physiology and mechanisms of disease. 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1982.

Huckabee W. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism: Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. J Clin Invest 1958; 37:244-54.

Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, Fischer EP. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in criticaly ill patients. Crit Care Med 1990; 18: 275-6.

James JH, Luchette FA, Mc CarterFD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. Lancet 1999; 354:505-8.

Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic, hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR & Weir GC, eds. Joslin's Diabetes, 2nd ed. A Waverly Company 1994: 738-770.

Luft Friedrich. Lactic Acidosis Update for Critical Care Clinicians. J Am Soc Nephrol 12:S15-S19, 2001. Disitasi dari : http://jasn.asnjournals.org/cgi/content/full/12/suppl_1/S15 Disitasi tanggal 20 Januari 2006.

Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. J Am Soc Nephrol 2001; 12: S15-S19.

Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. Am J Clin Pathol 1983; 80: 484-9.

McCormack*James, Kevin Johns, Hugh Tildesley.* Metformin's contra indications should be contraindicated. Canadian Medical Association. Journal. Ottawa: Aug 30, 2005. Vol.173, Iss. 5; pg. 502, 3 pgs. Disitasi dari : http://proquest.umi.com/pqdweb?did= 893593471 &sid=1&Fmt= 3&clientId= 45625&RQT=309&VName=PQD Disitasi tanggal 15 September 2005.

Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. Crit care med 1992; 20: 80-93.

Mizock BA. Controversies in lactic acidosis: Implications in critically ill patients. Jama 1987; 258(4): 497-501.

Mustafa I. Pintas jantung paru pada bedah jantung menyebabkan gangguan metabolisme laktat di hati. Disertasi. Jakarta: Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI 2000.

Oh MS, Carroll HJ. Current concepts: The anion gap. N Engl J Med 1977; 297(15): 814-7.

Pillans. Metformin and fatal lactic acidosis. Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM), Dunedin. Disitasi dari http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/5.htm. Disitasi tanggal 20 Januari 2006.

The peripheral circulation during septic shock. In: Dhainaut JF, Thijs LG, Park G, eds. Septic shock, 1st ed. WB Saunders 2000: 149-94.